

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4174426号
(P4174426)

(45) 発行日 平成20年10月29日 (2008.10.29)

(24) 登録日 平成20年8月22日 (2008.8.22)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 9/34 (2006.01)

A 6 1 K 9/34

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00

請求項の数 30 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-565454 (P2003-565454)
 (86) (22) 出願日 平成15年2月6日 (2003.2.6)
 (65) 公表番号 特表2005-517693 (P2005-517693A)
 (43) 公表日 平成17年6月16日 (2005.6.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/003837
 (87) 国際公開番号 W02003/066030
 (87) 国際公開日 平成15年8月14日 (2003.8.14)
 審査請求日 平成16年8月20日 (2004.8.20)
 (31) 優先権主張番号 60/355,705
 (32) 優先日 平成14年2月7日 (2002.2.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 304048436
 ファルマシア コーポレーション
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O 7
 977, ビーバック, ルート・206・ノ
 ース 100
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100076691
 弁理士 増井 忠武
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) コアが、マトリックス中に分散された水溶性色素の固体粒子を含み、かつ (b)
) コーティングがジェランガムを含む、コアおよびそれに付着しているコーティングを
 含んでなる医薬錠剤。

【請求項 2】

小斑点のある (speckled) 外観を示す、請求項 1 の錠剤。

【請求項 3】

コアが治療的および/または予防的有効量の薬剤を含む、請求項 1 の錠剤。

【請求項 4】

A C E 阻害剤； α -アドレナリンアゴニスト； β -アドレナリンアゴニスト； α -アド
 レナリン遮断薬； β -アドレナリン遮断薬；抗酒薬；アルドースレダクターゼ阻害剤；ア
 ルドステロンアンタゴニスト；アミノ酸；タンパク同化剤；鎮痛剤（麻薬性および非麻薬
 性の両方）；麻酔剤；摂食障害；制酸剤；駆虫薬；抗アクネ剤；抗アレルギー剤；抗男性
 ホルモン；抗狭心症薬；抗不安薬；抗不斉脈剤；抗喘息剤；抗菌剤および抗生物質；脱毛
 防止剤およびはげ防止剤；抗アメーバ剤；抗体；抗コリン剤；抗凝血物質および血液希釈
 剤；抗大腸炎剤；抗てんかん薬；膀胱炎治療剤；抗うつ薬；抗糖尿病薬；下痢止め；抗利
 尿薬；解毒剤；制吐剤；抗エストロゲン剤；抗膨満薬；抗真菌剤；抗原；緑内障治療薬；
 抗ヒスタミン剤；過剰行動治療薬；抗高リポプロテイン血症剤；降圧剤；甲状腺機能亢進
 症治療薬；低血圧治療剤；甲状腺機能低下症治療薬；抗感染薬；抗炎症剤（ステロイド性

10

20

および非ステロイド性の両方)；抗マラリア薬；偏頭痛治療薬；抗腫瘍剤；抗肥満薬；抗パーキンソン薬およびジスキネジア治療剤；肺炎治療剤；抗原虫剤；かゆみ止め；抗乾癬剤；抗精神病薬；解熱剤；リウマチ治療剤；分泌抑制薬；抗ショック剤；鎮痙薬；抗血栓剤；抗癌剤；鎮咳剤；抗潰瘍剤；抗ウイルス剤；抗不安薬；殺菌素；骨密度増加剤；気管支拡張剤；カルシウムチャンネル遮断薬；炭酸脱水酵素阻害剤；強心剤および強心薬；化学療法剤；胆汁分泌促進物質；コリン作用薬；慢性疲労症候群治療薬；中枢興奮薬；凝固剤；避妊薬；嚢胞性線維症治療薬；充血除去剤；利尿薬；ドーパミン受容体アゴニスト；ドーパミン受容体アンタゴニスト；酵素；エストロゲン；去痰薬；胃過敏治療剤；グルココルチコイド；止血薬；HMG-COAレダクターゼ阻害剤；ホルモン；睡眠剤；免疫調節剤；免疫抑制剤；下剤；口腔および歯周疾患用医薬；縮瞳薬；モノアミン酸化酵素阻害剤；粘液溶解剤；多発性硬化症治療剤；筋弛緩剤；散瞳薬；麻薬拮抗薬；NMDA受容体アンタゴニスト；オリゴヌクレオチド；眼科用薬；子宮収縮薬；ペプチド、ポリペプチドおよびタンパク質；多糖類；プロゲステゲン；プロスタグランジン；プロテアーゼインヒビター；呼吸促進剤；鎮静剤；セロトニン再吸収阻害剤；アンドロゲンを含む性ホルモン；禁煙薬；平滑筋弛緩薬；平滑筋刺激薬；血栓溶解剤；鎮静剤；尿酸性化剤；尿失禁治療剤；血管拡張剤；血管保護剤；およびそれらの組み合わせからなるグループから薬剤が選択される、請求項3の錠剤。

10

【請求項5】

薬剤が禁煙薬である、請求項3の錠剤。

【請求項6】

20

禁煙薬がブプロピオン、イボガイン、ニコチンおよびそれらの代謝物から選択される、請求項5の錠剤。

【請求項7】

薬剤が抗菌剤である、請求項3の錠剤。

【請求項8】

抗菌剤がオキサゾリジノンである、請求項7の錠剤。

【請求項9】

エベレゾリド、リネゾリド、N-[(5S) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - [4 - (2 - フルオロエチル) - 3 - オキソ - 1 - ピペラジニル] フェニル - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド、(S) - N - [[3 - [5 - (3 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド、および(S) - N - [[3 - [5 - (4 - ピリジル) ピリド - 2 - イル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド・塩酸塩からオキサゾリジノンが選択される、請求項8の錠剤。

30

【請求項10】

薬剤が偏頭痛治療薬である、請求項3の錠剤。

【請求項11】

偏頭痛治療薬が5-HT受容体アゴニストである、請求項10の錠剤。

【請求項12】

アルモトリプタン、エレトリプタン、フロパトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタンまたはゾルミトリプタンからなるグループから5-HT受容体アゴニストが選択される、請求項11の錠剤。

40

【請求項13】

薬剤が眼疾患の治療または予防に有用な、請求項3の錠剤。

【請求項14】

薬剤が緑内障治療薬または眼圧降下剤である、請求項13の錠剤。

【請求項15】

アドレノロン、アブラクロニジン、ブリモニジン、ジピペフリン、アセプトロール、アダプロロール、アルプレノロール、アテノロール、ベタキソロール、ブフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブノロール、ブブラノロール、カルテオロール、カルベジ

50

ロール、セタモロール、デクスプロパノロール、ラベタロール、レボブノロール、メチブ
ラノロール、メトプロロール、ナドロール、ニフェナロール、オキシプレノロール、ペン
ブトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール、プロプラノロール、ソタ
ロール、チモロール、トラモロール、トリプロロール、バニノロール、アセタゾラミド、
ドルゾラミド、ビマトプロスト、ラタノプロスト、トラボプロスト、イソプロピルウノブ
ロストンおよびそれらの組み合わせからなるグループから緑内障治療薬または眼圧降下剤
が選択される、請求項14の錠剤。

【請求項 16】

薬剤が鎮痛剤、解熱剤または抗炎症剤である、請求項 3 の錠剤。

【請求項 17】

アセクロフェナク、アセメタシン、ε - アセトアミドカプロン酸、アセトアミノフェン、アセトアミノサロール、アセトアニリド、アセチルサリチル酸、S - アデノシルメチオニン、アルクロフェナック、アルクロメタゾン、アルフェンタニル、アルゲストン、アリルプロジン、アルミノプロフェン、アロキシブリン、アルファプロジン、ビス（アセチルサリチル酸）アルミニウム、アムシノニド、アムフェナック、アミノクロロテノキサジン、3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ酪酸、2 - アミノ - 4 - ピコリン、アミノプロピロン、アミノピリン、アミキセトリン、サリチル酸アンモニウム、アンピロキシカム、アントルメチングアシル、アニレリジン、アンチピリン、アントラフェニン、アパゾン、ベクロメタゾン、ベンダザック、ベノリラート、ベノキサプロフェン、ベンゾピペリロン、ベンジダミン、ベンジルモルヒネ、ベルモプロフェン、ベタメタゾン、ベジトラミド、α - ビサボロール、プロモフェナック、p - プロモアセトアニリド、5 - プロモサリチル酸アセタート、プロモサリゲニン、ブセチン、ブクロキシ酸、ブコローム、ブデソニド、ブフェキサマック、ブマディゾン、ブプレノルフィン、ブタセチン、ブチブフェン、ブトファノール、カルバマゼピン、カルピフェン、カルプロフェン、カルサラム、セレコキシブ、クロロブタノール、クロロブレドニゾン、クロロテノキサジン、サリチル酸コリン、シンコフェン、シンメタシン、シラマドール、クリダナク、クロベタゾール、クロコルトロン、クロメタシン、クロニタゼン、クロニキシン、クロピラック、クロブレドノール、クローブ、コデイン、プロモメチルコデイン、リン酸コデイン、硫酸コデイン、コルチゾン、コルチバゾール、クロプロバミド、クロテタミド、デフラザコート、デソモルヒネ、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、デキソキサドロール、デキストロモラミド、デゾシン、ジラムプロミド、ジクロフェナク、ジフェナミゾール、ジフェンピラミド、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルニサル、ジフルブレドナート、ジヒドロコデイン、ジヒドロコデイノンエノールアセテート、ジヒドロモルヒネ、アセチルサリチル酸ジヒドロキシアルミニウム、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、酪酸ジオキサフェチル、ジピパノン、ジプロセチル、ジピロン、ジタゾール、ドロキシカム、エモルファゾン、エンフェナミン酸、エノキソロン、エビリゾール、エブタゾシン、エテルサレート、エテンザミド、エトヘブタジン、エトキサゼン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトドラク、エトフェナメート、エトニタゼン、エトリコキシブ、オイゲノール、フェルピナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドサル、フェノプロフェン、フェンタニル、フェンチアザク、フェブラジノール、フェブラゾン、フロクタフェニン、フルアザコート、フルクロロニド、フルフェナミン酸、フルメタゾン、フルニソリド、フルニキシン、フルノキサプロフェン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオレゾン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルピルチン、フルブレドニデン、フルブレドニゾロン、フルブロクアゾン、フルランドレノリド、フルルビプロフェン、フォルモコータル、フォスフォサル、ゲンチジン酸、グラフェニン、グルカメタシン、サリチル酸グリコール、グアイアズレン、ハルシノニド、ハロメタゾン、ハロブレドノン、ヒドロコドン、ヒドロコルタマート、ヒドロコルチゾン、ヒドロモルホン、ヒドロキシベチジン、イブフェナク、イブプロフェン、イブプロキサム、サリチル酸イミダゾール、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソラドール、イソメタドン、イソニキシン、イソキセパク、イソキシカ

10

20

30

40

50

ム、ケトベミドン、ケトプロフェン、ケトロラック、p - ラクトフェネチド、レフェタミン、レボルファノール、ロフェンタニル、ロナゾラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、アセチルサリチル酸リジン、マジプレドン、メクロフェナミン酸、メドリゾン、メフェナミン酸、メペリジン、メプレドニゾン、メブタジノール、メサラミン、メタゾシン、メタドン、メトトリメブラジン、メチルプレドニゾロン、メチアジニン酸、メトフォルイン、メトボン、モフェブタゾン、モフェゾラク、モラゾン、モルヒネ、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、サリチル酸モルホリン、ミロフィン、ナブメトン、ナルブフィン、サリチル酸 1 - ナフチル、ナプロキセン、ナルセイン、ネフォパム、ニコモルヒネ、ニフェナゾン、ニフルミン酸、ニメスリド、5' - ニトロ - 2' - プロポキシアセトアニリド、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、オルサラジン、アヘン、オキサセプロール、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシコドン、オキシモルホン、オキシフェンブタゾン、パパベレツム、パラメタゾン、パラニリン、パレコキシブ、パルサルミド、ペンタゾシン、ペリソキサル、フェナセチン、フェナドキシソ、フェナゾシン、塩酸フェナゾピリジン、フェノコール、フェノペリジン、フェノピラゾン、アセチルサリチル酸フェニル、フェニルブタゾン、サリチル酸フェニル、フェニラミドール、ピケトプロフェン、ピミノジン、ピペブゾン、ピペリロン、ピプロフェン、ピラゾラク、ピリトラミド、ピロキシカム、プラノプロフェン、プレドニカルバート、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、プログルメタシン、プロヘブタジン、プロメドール、プロパセタモール、プロピラム、プロボキシフェン、プロピフェナゾン、プロクアゾン、プロチジン酸、プロキサゾール、ラミフェナゾン、レミフェンタニル、メチル硫酸リマゾリウム、ロフェコキシブ、サラセタミド、サリシン、サリチルアミド、サリチルアミド o - 酢酸、サリチル酸、サリチル硫酸、サルサレート、サルベリン、シメトリド、スフェンタニル、スルファサラジン、スリンダック、スーパーオキシドジスムターゼ、スプロフェン、スクシブゾン、タルニフルメート、テニダブ、テノキシカム、テロフェナメート、テトランドリン、チアゾリノブタゾン、チアプロフェン酸、チアラミド、チリジン、チノリジン、チクソコルトール、トルフェナミン酸、トルメチン、トラマドール、トリアムシノロン、トロペシン、バルデコキシブ、ビミノール、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェンおよびゾメピラックからなるグループから鎮痛剤、解熱剤または抗炎症剤が選択される、請求項 16 の錠剤。

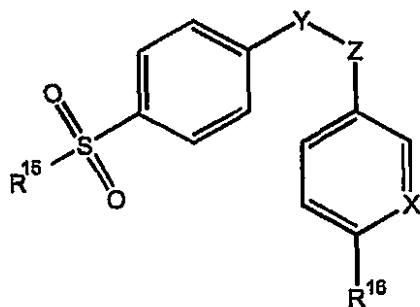
【請求項 18】

鎮痛剤、解熱剤または抗炎症剤が、COX - 2 選択的阻害薬である、請求項 16 の錠剤。

【請求項 19】

COX - 2 選択的阻害剤が、式

【化 1】



[式中、 R^{15} は、メチル、アミノまたはイミド基であり、 R^{16} は、水素または C_{1-4} アルキルあるいはアルコキシ基であり、X は N または CR^{17} (ここで、 R^{17} は水素またはハロゲンである) であり、そして Y および Z は、独立して炭素または窒素原子 (置換されていない、あるいはオキシ、ハロ、メチルまたはハロメチル基により 1 以上の位置で置換されている 5 - 6 員環の隣接原子を定義している) である]

を有する化合物である、請求項 18 の錠剤。

【請求項 20】

セレコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 - シクロペンテン - 1 - オン、(S) - 6, 8 - ジクロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 2H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸、2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - ブトキシ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 - (2H) - ピリダジノンおよびその塩からなるグループからCOX - 2 選択的阻害剤が選択される、請求項 18 の錠剤。

【請求項 21】

薬剤が、性的不全の治療および / または予防に有用な物質である、請求項 3 の錠剤。

10

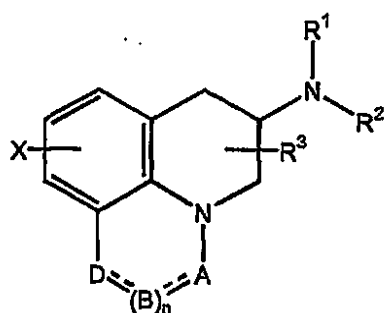
【請求項 22】

PDE5 阻害剤、サイクリックAMPアクチベーター、 α -アドレナリンアンタゴニストおよびドーパミンアゴニストからなるグループから薬剤が選択される、請求項 21 の錠剤。

【請求項 23】

薬剤が式

【化 2】



20

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は同一であっても異なっても良く、かつH、 C_{1-6} アルキル(所望によりフェニル置換であっても良い)、 C_{3-5} アルケニルまたはアルキニル、または C_{3-10} シクロアルキルであり、あるいは、 R^3 が前記のものであり、かつ R^1 および R^2 が結合しているNと共に環化して、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4 - メチルピペラジニルまたはイミダゾリル基を形成し；

30

Xは、H、F、Cl、Br、I、OH、 C_{1-6} アルキルまたはアルコキシ、CN、カルボキサミド、カルボキシルまたは(C_{1-6} アルキル)カルボニルであり；

Aは、CH、 CH_2 、CHF、CHCl、CHBr、CHI、 $CHCH_3$ 、C=O、C=S、 $CSCH_3$ 、C=NH、 CNH_2 、 $CNHCH_3$ 、 $CNHCOOCH_3$ 、 $CNHCN$ 、 SO_2 またはNであり；

BはCH、 CH_2 、CHF、CHCl、CHBr、CHI、C=O、N、NHまたは NCH_3 であり、かつnは0または1であり；そして

DはCH、 CH_2 、CHF、CHCl、CHBr、CHI、C=O、O、N、NHまたは NCH_3 である]

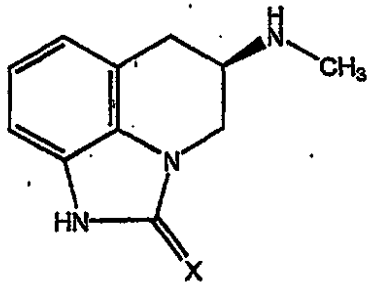
40

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 21 の錠剤。

【請求項 24】

薬剤が式

【化 3】



10

(式中、XはOまたはSである)
 の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 1 の錠剤。

【請求項 2 5】

経口投与される請求項 1 の錠剤。

【請求項 2 6】

口腔内投与される請求項 1 の錠剤。

【請求項 2 7】

0.1%から5%の重量増を示す量でコーティングが存在する、請求項 1 の錠剤。

【請求項 2 8】

ジェランガムが、コーティングの重量の25%から100%を構成する、請求項 1 の錠剤。 20

【請求項 2 9】

ジェランガムが、コーティングの重量の50%から100%を構成する、請求項 1 の錠剤。

【請求項 3 0】

緩衝化剤、可塑剤および分散剤ならびに乳化剤からなるグループから選択される少なくとも1つの追加の賦形剤をコーティングがさらに含む、請求項 1 の錠剤。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

30

発明の属する技術分野

本発明は経口投与医薬製剤に関し、特に錠剤に関する。

発明の背景

錠剤は、医薬の経口投与のための、最も良く知られた通常の医薬製剤である。大きさ、形、表面性状、表示および色を含む外観により容易に特定できることは、錠剤の重要な機能的属性である。かかる、易判別可能性は、調剤ミスを最小化することにおいて、そして、複数投薬に関して、患者が異なる回数または頻度で摂取する薬物を区別する事を可能にすることにおいて重要である。現在、ありとあらゆる薬剤が、錠剤として製剤化されており、これらの多くは、複数の錠剤として製剤化されている。そこで、どんな新規錠剤も、特徴のある外観を有することを保証することがより重要に（そしてさらにより困難に）なりつつある。 40

【0002】

特に、錠剤の製造者にとって使用可能な、容易に区別できる色の範囲は、比較的限られている。この問題は、まだら、二色あるいは多色の錠剤を使用することにより、ある程度緩和されてきた。しかしながら、当該技術分野において、特徴のある表面の色のパターンを有する錠剤の必要性は依然として存在する。

【0003】

コーティング錠の場合、色は、表面コーティングの特質であることができる。例えば、エチルセルロースを基材とするような錠剤コーティング組成物に混合するために、様々な不透明な色素が使用可能であるが、これらの色素はコーティング錠に白色または有色の固 50

い外観を与える傾向がある。あるいはまた、表面コーティングは、澄んで透明であることができるが、コーティング錠剤の色はコーティング内部の錠剤コアの色により影響を受ける。

【 0 0 0 4 】

Nivaggioli らへの米国特許第 6 , 3 2 6 , 0 2 8 号 (本願に引用して援用する) は、ジェランガムを含んでなる錠剤コーティングを開示している。かかるコーティングは、経口投与用錠剤に有用であり、外観、判別、口当たり、ゴミの減少、安定性、色および / または嚥下適正に利点を提供すると述べられている。

【 0 0 0 5 】

国際特許公開第 W O 0 1 / 1 0 4 0 6 号 (本願に引用して援用する) は、口腔内および舌下の経路を含むクエン酸シルデナフィルの広い範囲の投与経路に適しているといわれている組成物を開示している。開示されている好ましい組成物は、液剤、ゲル剤、半固体剤、サスペンション、定量噴霧器、経皮パッチまたはフィルムを含むと述べられている。かかる組成物は、ジェランガム 0 . 5 % - 1 0 % などの、ゲル化システムを含むことができる事が指摘されている。

【 0 0 0 6 】

国際特許公開第 W O 0 2 / 0 5 8 2 0 号 (本願に引用して援用する) は、クエン酸シルデナフィルを含むフィルム製剤を開示している。これらの製剤は、クエン酸シルデナフィルの固体分散体および水溶性糖質とハイドロコロイドおよび所望による他の成分とを混合することにより製造され、そしてこれらは、粘膜表面上に置くことにより、後に崩壊してシルデナフィルを放出するコーティングを形成するといわれている。ジェランナトリウム塩は、かかるフィルム製剤に有用であるといわれているハイドロコロイドの中に記載されている。

【 0 0 0 7 】

Levin への米国特許第 6 , 2 9 1 , 5 0 6 号 (本願に引用して援用する) は、薬物の角膜接触時間を増加させるジェランガムなどの薬剤中に懸濁化させることにより、眼内投与用に眼科用薬カルベジロールを製剤化できることを開示している。該明細書中には、該薬剤の他の可能な送達法が検討されている。舌下を含む選択された投与経路により薬剤が送達される方法に関する請求項が含まれている。

発明の概要

(a) コアが、マトリックス中に分散された水溶性色素の固体粒子を含み、かつ (b) コーティングがジェランガムを含む、コアおよびそれに付着しているコーティングを含んでなる医薬錠剤が今回提供される。

【 0 0 0 8 】

該錠剤は、経口投与または口腔内投与 (例えば、錠剤のコア中に含まれる薬剤のヒト被験者などの被験者への投与) に特に適切である。本明細書において、" 経口投与 " という用語は、口腔内で錠剤が実質的に事前の崩壊を示すことなく、そのため薬剤の吸収が一般的に消化管において行われる、錠剤を飲み込むことを含む口腔を経由する投与のことを言う。本明細書において、" 口腔内投与 " という用語は、口腔内で錠剤が崩壊および / または溶解し、そのため薬剤の吸収が一般的に少なくとも一部口腔粘膜を経由して行われる、被験者の口腔内に錠剤を置くことによる投与を意味する。口腔内投与のために、口腔のいずれの部位上あるいは中に錠剤を置くこともできるが、舌下部または頬部に錠剤を置くことが好ましい。

【 0 0 0 9 】

あるいはまた、錠剤を液体ビヒクル中 (好ましくは水) に溶解または分散して、ドラフトビールのように飲み込むこともできる。

本発明の錠剤は、独特な、小斑点のある (speckled) 外観を有する。理論に捕らわれるわけではないが、ジェランガムを含んでなる水性コーティング組成物を用いてコアをコーティングするプロセス中に、コーティング組成物と接触している色素粒子が部分的に溶解し、かかるそれぞれの粒子の部位で色が " 流れ出る " 原因となることが考えられる。ついで

この色は、錠剤が乾燥するときに固定される。ジェランガムが寄与するつやのある表面性状により、小斑点パターンは際立ち、さらに見栄えがするかあるいは上品になる。以下にさらに十分に述べる様に、本発明の錠剤の特徴である小斑点パターンは多くの変異形が考えられ、かつ実施可能であり、このことは、容易に区別できる錠剤の製造方法を求める製剤業者に、新規な選択肢を提供することになる。

【0010】

さらなる利点として、本発明の錠剤の小斑点パターンは、製造条件の変動によって時々生じうる、いずれの小さな変色領域も目立たなくすることができる。

本発明の他の特徴、優位性および有益性は、以下の記載により明らかにされる。

発明の詳細な説明

10

本発明の錠剤は、プラセボ錠（即ち、そのコア中に他の活性成分を含まない錠剤）であることができる。好ましくは、本発明の錠剤は、コア中に治療的および/または予防的に有用な量の薬剤を含み、さらに好ましくは、経口投与または口腔内投与により好便に送達される薬剤を含む。

【0011】

例えば、本発明の錠剤のコア中に存在する薬剤を、以下の具体的なクラスおよびその組み合わせから選択することができる：ACE阻害剤； α -アドレナリンアゴニスト； β -アドレナリンアゴニスト； α -アドレナリン遮断薬； β -アドレナリン遮断薬（ β 遮断薬）；抗酒薬；アルドースレダクターゼ阻害剤；アルドステロンアンタゴニスト；アミノ酸；タンパク同化剤；鎮痛剤（麻薬性および非麻薬性の両方）；麻酔剤；摂食障害；制酸剤；駆虫薬；抗アクネ剤；抗アレルギー剤；抗男性ホルモン；抗狭心症薬；抗不安薬；抗不斉脈剤；抗喘息剤；抗菌剤および抗生物質；脱毛防止剤およびはげ防止剤；抗アメーバ剤；抗体；抗コリン剤；抗凝血物質および血液希釈剤；抗大腸炎剤；抗てんかん薬；膀胱炎治療剤；抗うつ薬；抗糖尿病薬；下痢止め；抗利尿薬；解毒剤；制吐剤；抗エストロゲン剤；抗膨満薬；抗真菌剤；抗原；緑内障治療薬；抗ヒスタミン剤；過剰行動治療薬；抗高リポ蛋白血症剤；降圧剤；甲状腺機能亢進症治療薬；低血圧治療剤；甲状腺機能低下症治療薬；抗感染薬；抗炎症剤（ステロイド性および非ステロイド性の両方）；抗マラリア薬；偏頭痛治療薬；抗腫瘍剤；抗肥満薬；抗パーキンソン薬およびジスキネジア治療剤；肺炎治療剤；抗原虫剤；かゆみ止め；抗乾癬剤；抗精神病薬；解熱剤；リウマチ治療剤；分泌抑制薬；抗ショック剤；鎮痙薬；抗血栓剤；抗癌剤；鎮咳剤；抗潰瘍剤；抗ウイルス剤；抗不安薬；殺菌素；骨密度増加剤；気管支拡張剤；カルシウムチャンネル遮断薬；炭酸脱水酵素阻害剤；強心剤および強心薬；化学療法剤；胆汁分泌促進物質；コリン作用薬；慢性疲労症候群治療薬；中枢興奮薬；凝固剤；避妊薬；嚢胞性線維症治療薬；充血除去剤；利尿薬；ドーパミン受容体アゴニスト；ドーパミン受容体アンタゴニスト；酵素；エストロゲン；去痰薬；胃過敏治療剤；グルココルチコイド；止血薬；HMG-CoAレダクターゼ阻害剤；ホルモン；睡眠剤；免疫調節剤；免疫抑制剤；下剤；口腔および歯周疾患用医薬；縮瞳薬；モノアミン酸化酵素阻害剤；粘液溶解剤；多発性硬化症治療剤；筋弛緩剤；散瞳薬；麻薬拮抗薬；NMDA受容体アンタゴニスト；オリゴヌクレオチド；眼科用薬；子宮収縮薬；ペプチド、ポリペプチドおよびタンパク質；多糖類；プロゲステゲン；プロスタグランジン；プロテアーゼインヒビター；呼吸促進剤；鎮静剤；セロトニン再吸収阻害剤；アンドロゲンを含む性ホルモン；禁煙薬；平滑筋弛緩薬；平滑筋刺激薬；血栓溶解剤；鎮静剤；尿酸性化剤；尿失禁治療剤；血管拡張剤；血管保護剤。

20

30

40

【0012】

本明細書中のいずれの特定薬剤化合物も、その化合物の互変異性体、立体異性体、塩およびプロドラッグを含み、かつその薬剤のいずれか1つの固体状に限定されないことが理解されるであろう。

【0013】

1つ実施態様において、錠剤のコア中に含まれる薬剤は、例えば、ニコチン、ニコチン代謝物あるいは非ニコチン性禁煙補助剤（ブプロピオンまたはイボガインなど）などの禁煙薬である。

50

【 0 0 1 4 】

例えば、ニコチンおよびその代謝物（例えば、コチニン、ノルコチニン、ノルニコチン、ニコチンN - オキシド、コチニンN - オキシド、3 - ヒドロキシコチニンおよび5 - ヒドロキシコチニン）、イボガイン、ブプロピオンおよびその代謝物（例えば、ブプロピオンのエリトロ - およびトレオ - アミノアルコール、ブプロピオンのエリトロ - アミノジオールおよびヒドロキシブプロピオン）、ロベリン、セレギリン、リスペリドンおよびその9 - ヒドロキシ代謝物、デスメチルセレギリン、置換ピリジン誘導体（例えば、1 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 2 - イミダゾリジン、1 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 2 - イミダゾチアゾールおよびその類似体）、メトカミルアミン、デシプラミン、フルオキサセチン、ロピニロール、トリメタファン、カルシン酸トリメタファン、ドキシピン、2 - (3 - クロロフェニル) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - 2 - モルホリノール、抗不安薬（例えば、イソバレルアミド）、 γ - ビニルGABA（GVG）、エピバチジンおよびその誘導体、7 - アザビシクロ - [2 . 2 . 1] - ヘプタンおよびヘプテン化合物、ナルトレキソン、ナルメフェン、ケタミン、ヘキサメトニウム、ペントリニウム、ジヒドロ - β - エリスロイジン、エリスロジン、d - ツボクラリン、ベンジジン、クロリソングダミン、アマンタジン、ヘテロ - オキシアルカンアミン、ベンジリデン - シンナミリデン - アナバシン、アザインドール - エチルアミン誘導体、N - (ピリジニルメチル) - ヘテロシクリリデンアミンおよびNK - 1 受容体アンタゴニスト（例えば、9 - ブロム - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 - メタノ - ピリド [1 , 2 - a] [1 , 5] ジアゾシン - 8 - オン）から禁煙薬を選択することができる。

10

20

【 0 0 1 5 】

もう1つの実施態様において、錠剤のコア中に含まれる薬剤は抗菌剤である。具体的には、かかる薬剤は、アミノグリコシド、アムフェニコール、アンサマイシン、カルバペネム、セファロスポリン、セファマイシン、モノバクタム、オキサセフェム、ペニシリン、リンコサミド、マクロライド、ポリペプチドまたはテトラサイクリンなどの抗生物質であることができ、あるいは、2 , 4 - ジアミノピリミジン、ニトロフラン、オキサゾリジノン、キノロンまたはその類似体、スルホンアミドまたはスルホンなどの合成抗菌剤であることができる。現在好ましい抗菌剤は、以下の具体例：アミカシン、アジスロマイシン、セフィキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフトジジム、セフトゾキシム、セフトリアキソン、クロラムフェニコール、シプロフロキサシン、クリンダマイシン、コリスチン、ドメクロサイクリン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン、ゲンタマイシン、リンコマイシン、リネゾリド、マフェニド、メタサイクリン、ミノサイクリン、ネオマイシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキシテトラサイクリン、ピルリマイシン、ポリミキシムB、ピリメタミン、スルファジアジン銀、スルファセタミド、スルフイソキサゾール、テトラサイクリン、トブラマイシン、トリメトプリムおよびそれらの組み合わせを含む。1つの実施態様において、本錠剤のコアに存在する抗菌剤は、例えば、(S) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - [4 - (ヒドロキシアセチル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド（エベレゾリド）、(S) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - [4 - (モルホリニル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド（リネゾリド）、N - [(5 S) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - [4 - (2 - フルオロエチル) - 3 - オキソ - 1 - ピペラジニル] フェニル - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド、(S) - N - [[3 - [5 - (3 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド、および(S) - N - [[3 - [5 - (4 - ピリジル) ピリド - 2 - イル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド塩酸塩から選択されるオキサゾリジノンである。

30

40

【 0 0 1 6 】

もう1つの実施態様において、本錠剤のコアに含まれる薬剤は、偏頭痛治療薬である。具体的には、かかる薬剤は、カフェインなどのアルキルキサンチン；アルピロプリドまたはリスリドなどのドーパミンD₂ 受容体アゴニスト；ガナクソロンなどのGABA_A 受容

50

体モジュレーター；アルモトリブタン、エレトリブタン、フロバトリブタン、ナラトリブタン、リザトリブタン、スマトリブタンまたはゾルミトリブタンなどの5 - ヒドロキシトリプタミン (5 - HT) 受容体アゴニスト；エルゴタミンまたはジヒドロエルゴタミンなどのエルゴットまたはその誘導体；あるいは、ドタリジン、フォナジンまたはロメリジンなどの血管モジュレーターである。

【0017】

もう1つの実施態様において、本錠剤のコアに含まれる薬剤は、眼疾患の治療または予防に有用である。

具体的には、かかる眼科用薬は、例えば上記のクラスから選択される抗菌剤であることができる。

10

【0018】

その代わりに、あるいはそれに加えて、かかる眼科用薬は、具体的には、(a) アドレノロン、アブラクロニジン、プリモニジンまたはジピペフリンなどの α - アドレナリンアゴニストまたは交感神経興奮薬；(b) アセプトロール、アダプロロール、アルブレノロール、アテノロール、ベタキソロール、ブフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブノロール、ブプラノロール、カルテオロール、カルベジロール、セタモロール、デクスプロパノロール、ラベタロール、レボブノロール、メチプラノロール、メトプロロール、ナドロール、ニフェナロール、オキシプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール、プロプラノロール、ソタロール、チモロール、トラモロール、トリプロロールまたはバニノロールなどの β アドレナリン遮断薬；(c) アセタゾラミドまたはドルゾラミドなどの炭酸脱水酵素阻害剤；あるいは(d) 例えばビマトプロスト、ラタノプロスト、トラボプロストおよびイソプロビルウノプロストンといったPGF₂ α 類似体などのプロスタグランジンまたはその類似体、などの緑内障治療薬または眼圧降下剤であることができる。

20

【0019】

その代わりに、あるいはそれに加えて、かかる眼科用薬は、具体的には、カルバコール、フィゾスチグミンまたはピロカルピンなどの縮瞳薬であることができる。

その代わりに、あるいはそれに加えて、かかる眼科用薬は、具体的には、たとえばNSAID、さらに好ましくは、以下に記載のものから選択されるCOX - 2 選択的阻害薬などの抗炎症剤であることができる。

30

【0020】

もう1つの実施態様において、本錠剤のコアに含まれる薬剤は、アセクロフェナク、アセメタシン、 ϵ - アセトアミドカブロン酸、アセトアミノフェン、アセトアミノサロール、アセトアニリド、アセチルサリチル酸 (アスピリン)、S - アデノシルメチオニン、アルクロフェナック、アルクロメタゾン、アルフェンタニル、アルゲストン、アシルプロジン、アルミノプロフェン、アロキシプリン、アルファプロジン、ビス (アセチルサリチル酸) アルミニウム、アムシノニド、アムフェナック、アミノクロロテノキサジン、3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ酪酸、2 - アミノ - 4 - ピコリン、アミノプロピロン、アミノピリン、アミキセトリン、サリチル酸アンモニウム、アンピロキシカム、アントルメチングアシル、アニレリジン、アンチピリン、アントラフェニン、アパゾン、ベクロメタゾン、ベンダザック、ベノリラート、ベノキサプロフェン、ベンゾピペリロン、ベンジダミン、ベンジルモルヒネ、ベルモプロフェン、ベタメタゾン、ベジトラミド、 α - ビサボロール、プロモフェナック、p - プロモアセトアニリド、5 - プロモサリチル酸アセタート、プロモサリゲニン、ブセチン、ブクロキシ酸、ブコローム、ブデソニド、ブフェキサマック、ブマディゾン、ブプレノルフィン、ブタセチン、ブチブフェン、ブトファノール、カルバマゼピン、カルピフェン、カルプロフェン、カルサラム、セレコキシブ、クロロブタノール、クロロブレドニゾン、クロロテノキサジン、サリチル酸コリン、シンコフェン、シンメタシン、シラマドール、クリダナク、クロベタゾール、クロコルトロン、クロメタシン、クロニタゼン、クロニキシン、クロピラック、クロブレドノール、クローブ、コデイン、プロモメチルコデイン、リン酸コデイン、硫酸コデイン、コルチゾン、コルチバゾール

40

50

、クロプロパミド、クロテタミド、デフラザコート、デソモルヒネ、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、デキソキサドロール、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジクロフェナク、ジフェナミゾール、ジフェンピラミド、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルニサル、ジフルブレドナート、ジヒドロコデイン、ジヒドロコデイノンエノールアセテート、ジヒドロモルヒネ、アセチルサリチル酸ジヒドロキシアルミニウム、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、酪酸ジオキサフェチル、ジピパノン、ジプロセチル、ジピロン、ジタゾール、ドロキシカム、エモルファゾン、エンフェナミン酸、エノキソロン、エピリゾール、エプタゾシン、エテルサレート、エテンザミド、エトヘブタジン、エトキサゼン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトドラク、エトフェナメート、エトニタゼン、エトリコキシブ、オイゲノール、フェルピナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドサル、フェノプロフェン、フェンタニル、フェンチアザク、フェブラジノール、フェブラゾン、フロクタフェニン、フルアザコート、フルクロロニド、フルフェナミン酸、フルメタゾン、フルニソリド、フルニキシム、フルノキサプロフェン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオレゾン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルピルチン、フルブレドニデン、フルブレドニゾロン、フルプロクアゾン、フルランドレノリド、フルルビプロフェン、フォルモコータル、フォスフォサル、ゲンチジン酸、グラフェニン、グルカメタシン、サリチル酸グリコール、グアイアズレン、ハルシノニド、ハロメタゾン、ハロブレドノン、ヒドロコドン、ヒドロコルタマート、ヒドロコルチゾン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イブフェナク、イブプロフェン、イブプロキサム、サリチル酸イミダゾール、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソラドール、イソメタドン、イソニキシム、イソキセパク、イソキシカム、ケトベミドン、ケトプロフェン、ケトロラック、p - ラクトフェネチド、レフェタミン、レボルファノール、ロフェンタニル、ロナゾラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、アセチルサリチル酸リジン、マジブレドン、メクロフェナミン酸、メドリゾン、メフェナミン酸、メベリジン、メブレドニゾン、メブタジノール、メサラミン、メタゾシン、メタドン、メトトリメブラジン、メチルブレドニゾロン、メチアジニン酸、メトフォリン、メトボン、モフェブタゾン、モフェゾラク、モラゾン、モルヒネ、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、サリチル酸モルホリン、ミロフィン、ナブメトン、ナルブフィン、サリチル酸 1 - ナフチル、ナプロキセン、ナルセイン、ネフォパム、ニコモルヒネ、ニフェナゾン、ニフルミン酸、ニメスリド、5' - ニトロ - 2' - プロボキシアセトアニリド、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、オルサラジン、アヘン、オキサセブロール、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシコドン、オキシモルホン、オキシフェンブタゾン、パパベレツム、パラメタゾン、パラニリン、パレコキシブ、パルサルミド、ペンタゾシン、ペリソキシサル、フェナセチン、フェナドキソン、フェナゾシン、塩酸フェナゾピリジン、フェノコール、フェノペリジン、フェノピラゾン、アセチルサリチル酸フェニル、フェニルブタゾン、サリチル酸フェニル、フェニラミドール、ピケトプロフェン、ピミノジン、ピペブゾン、ピペリロン、ピプロフェン、ピラゾラク、ピリトラミド、ピロキシカム、プラノプロフェン、ブレドニカルバート、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、ブレドニバル、ブレドニリデン、プログルメタシン、プロヘブタジン、プロメドール、プロパセタモール、プロピラム、プロボキシフェン、プロピフェナゾン、プロクアゾン、プロチジン酸、プロキサゾール、ラミフェナゾン、レミフェンタニル、メチル硫酸リマゾリウム、ロフェコキシブ、サラセタミド、サリシン、サリチルアミド、サリチルアミド o - 酢酸、サリチル酸、サリチル硫酸、サルサレート、サルベリン、シメトリド、スフェンタニル、スルファサラジン、スリンダック、スーパーオキシドジスムターゼ、スプロフェン、スクシブゾン、タルニフルメート、テニダブ、テノキシカム、テロフェナメート、テトランドリン、チアゾリノブタゾン、チアプロフェン酸、チアラミド、チリジン、チノリジン、チクソコルトール、トルフェナミン酸、トルメチン、トラマドール、トリアムシノロン、トロペシン、バルデコキシブ、ピミノール、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェンまたはゾメピラック、などの鎮痛剤、解熱剤または抗炎症剤である。

10

20

30

40

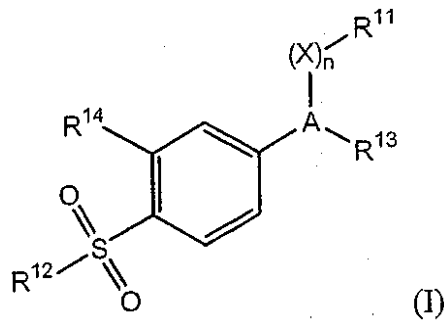
50

【 0 0 2 1 】

特別な実施態様において、かかる薬剤は、例えば式 (I) の化合物あるいはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩のような C O X - 2 選択的阻害剤である：

【 0 0 2 2 】

【 化 1 】



10

【 0 0 2 3 】

[式中： A は、部分不飽和または不飽和のヘテロシクリルおよび部分不飽和または不飽和の炭素環式環、好ましくはピラゾリル、フラノニル、イソオキサゾリル、ピリジニル、シクロペンテノニルおよびピリダジノニル基から選択されるヘテロシクリル基から選択される置換基であり；

X は O、S または C H ₂ であり；

20

n は 0 または 1 であり；

R ^{1 1} はヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールから選択される少なくとも 1 つの置換基であり、かつアルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシおよびアルキルチオから選択される 1 以上の基により置換可能位置で置換されていても良く；

R ^{1 2} はメチル、アミノまたはアミノカルボニルアルキルであり；

R ^{1 3} はヒドリド、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、シアノ、カルボキシル、シアノアルキル、ヘテロシクリルオキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アラルケニル、アルコキシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオキシアルキル、アラルキルチオアルキル、アラルコキシアルキル、アルコキシアラルキルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N - アリールアミノカルボニル、N - アルキル - N - アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、N - アリールアミノ、N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N - アリールアミノアルキル、N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アリールアミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、N - アリールアミノスルホニル、アリールスルホニルおよび N - アルキル - N - アリールアミノスルホニルから選択される 1 以上の基であり（ここで、R ^{1 3} はアルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシおよびアルキルチオから選択される 1 以上の基により置換可能な位置で置換されていても良い）；そして

30

40

50

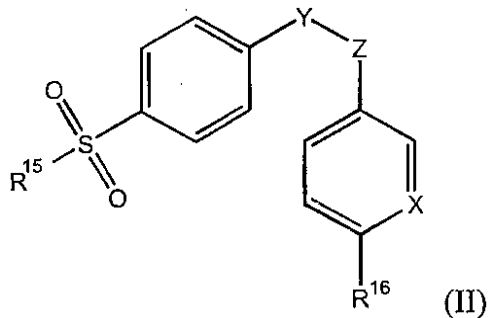
R¹⁴ はヒドリドおよびハロから選択される]。

【 0 0 2 4 】

本実施態様の好ましい組成物において、COX - 2 選択的阻害薬は、式 (I I) を有する化合物である：

【 0 0 2 5 】

【 化 2 】



10

【 0 0 2 6 】

[式中、R¹⁵ はメチル、アミノまたはイミド基であり、R¹⁶ は水素あるいはC₁ - 4 アルキルあるいはアルコキシ基であり、X はNまたはCR¹⁷ (ここで、R¹⁷ は水素またはハロゲンである) であり、そしてYおよびZは、独立して炭素または窒素原子 (置換されていない、あるいはオキソ、ハロ、メチルまたはハロメチル基により1以上の位置で置換されている5 - 6 員環の隣接原子を定義している) である]。好ましい、かかる5 - 6 員環は、せいぜい1箇所の位置で置換されたシクロペンテノン、フラノン、メチルピラゾール、イソオキサゾールおよびピリジン環である。

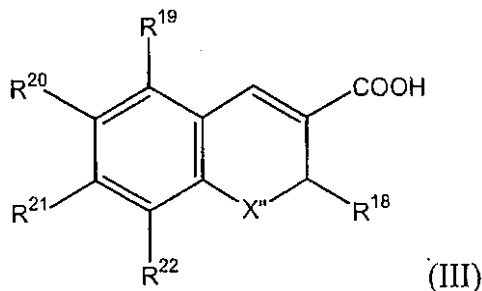
20

【 0 0 2 7 】

本実施態様のもう1つの好ましい組成物において、COX - 2 選択的阻害薬は、式 (I I I) の化合物あるいはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩である：

【 0 0 2 8 】

【 化 3 】



30

【 0 0 2 9 】

[式中、X'' はO、SまたはN - 低級アルキルであり；

R¹⁸ は低級ハロアルキルであり；

R¹⁹ は水素またはハロゲンであり；

40

R²⁰ は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロアルコキシ、低級アルキルカルボニル、低級ジアルキルアミノスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、低級アラキルアミノスルホニル、低級ヘテロアラキルアミノスルホニルまたは5 - または6 - 員の窒素含有ヘテロシクロスルホニルであり；そしてR²¹ およびR²² は、独立して、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはアリールである]。

【 0 0 3 0 】

特に有用な式 (I I I) の化合物は、(S) - 6, 8 - ジクロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 2H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸である。

本実施態様のさらにもう1つの好ましい組成物において、COX - 2 選択的阻害剤は5 - アルキル - 2 - アリールアミノフェニル酢酸またはその誘導体である。このクラスの特

50

に有用な化合物は、5 - メチル - 2 - (2' - クロロ - 6' - フルオロアニリノ) フェニル酢酸またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 3 1 】

具体的には、セレコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - シクロペンテン - 1 - オン、(S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸、2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - ブトキシ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 H) - ピリダジノンおよびその塩は、本発明の組成物に有用である。

10

【 0 0 3 2 】

例えば、COX - 2 選択的阻害剤またはそのプロドラッグを、セレコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、(S) - 6 , 8 - ジクロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸およびその塩から選択することができる。

【 0 0 3 3 】

もう1つの実施態様において、本錠剤のコアに含まれる薬剤は、雄および/または雌における性的不全の治療および/または予防に有用である。具体的には、かかる薬剤は、(a)

シルデナフィル、タダラフィルまたはバルデナフィルなどの5型ホスホジエステラーゼ (P D E 5) 阻害剤、(b) サイクリック G M P ホスホジエステラーゼ阻害剤、(c) サイクリック A M P アクチベーター、(d) フェントラミンまたはヨヒンビンなどの α - アドレナリンアンタゴニスト、あるいは(e) アポモルヒネなどのドーパミンアゴニストであることができる。かかる薬剤は下記の式 (V) の化合物であることができる。あるいはまた、錠剤のコアに含まれる薬剤は、性的不全の治療および/または予防に有用な薬剤以外のものであることができる。

20

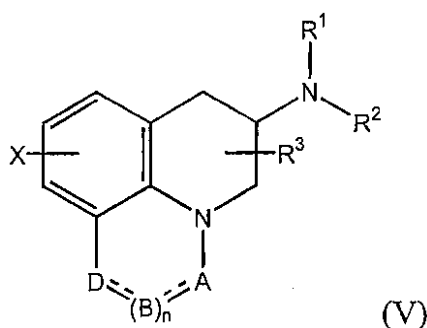
【 0 0 3 4 】

具体的な組成物において、パーキンソン病または性的不全の治療などに有用な薬剤は、錠剤のコアに存在し、かつ式 (V) の化合物またはその薬学的に許容される塩である

【 0 0 3 5 】

30

【 化 4 】



40

【 0 0 3 6 】

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は同一であっても異なっても良く、かつH、 C_{1-6} アルキル(所望によりフェニル置換であっても良い)、 C_{3-5} アルケニルまたはアルキニル、または C_{3-10} シクロアルキルであり、あるいは、 R^3 が前記のものであり、かつ R^1 および R^2 が結合しているNと共に環化して、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4 - メチルピペラジニルまたはイミダゾリル基を形成し；

Xは、H、F、 C_1 、Br、I、OH、 C_{1-6} アルキルまたはアルコキシ、CN、カルボキサミド、カルボキシルまたは(C_{1-6} アルキル)カルボニルであり；

Aは、CH、 CH_2 、CHF、 CHC_1 、 $CHBr$ 、 CHI 、 $CHCH_3$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $CSCH_3$ 、 $C=NH$ 、 CNH_2 、 $CNHCH_3$ 、 $CNHCOOCH_3$ 、 $CNHCN$

50

、 SO_2 または N であり；

B は CH 、 CH_2 、 CHF 、 CHCl 、 CHBr 、 CHI 、 C=O 、 N 、 NH または NCH_3 であり、かつ n は 0 または 1 であり；そして

D は CH 、 CH_2 、 CHF 、 CHCl 、 CHBr 、 CHI 、 C=O 、 O 、 N 、 NH または NCH_3 である」。

式 (V) の化合物またはその塩は水溶性であることが好ましい。

【0037】

式 (V) の化合物の薬学的に許容される塩は、以下の酸の塩を非限定的に含む：塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、硝酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸およびマレイン酸、ならびに n が 0 - 4 である式 $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ および $\text{HOOC} - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ のモノおよびジカルボン酸（例えばマロン酸）。

10

【0038】

特に好ましい塩は、塩酸塩およびマレイン酸（即ち、(Z) - 2 - ブテン二酸）塩である。

式 (V) の化合物およびその塩は、本明細書に引用した特許文献に記載の方法を含む、本質的に公知の方法により製造できる。しかしながら、本発明は、該治療剤の製造に使用された方法に限定されない。

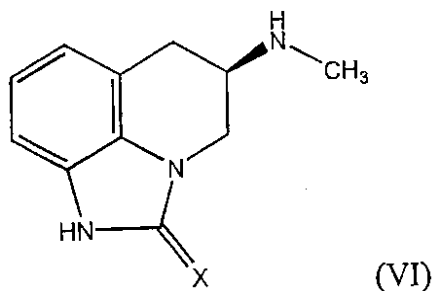
【0039】

好ましい式 (V) の化合物は、Moon らへの米国特許第 5, 273, 975 号において、一般的に、あるいは具体的に開示されているものである。特に好ましい化合物は、式 (VI) の化合物

20

【0040】

【化5】



30

【0041】

（式中、 X は O または S である）、およびその薬学的に許容される塩である。

本発明に記載の有用な錠剤コアは、当該技術分野に公知のいずれの適切な方法を用いても製造できる。本発明に記載のコアは、水溶性色素の固体粒子が分散されているマトリックスを含む。任意の適切な単数または複数の賦形剤により、マトリックスを作成することができる。経口錠剤用には、マトリックスは、一般的に、ラクトースおよび/またはデンプンなどの希釈剤または担体を含み、そしてさらに結合剤、崩壊剤、湿潤剤などの追加の賦形剤を含むことができる。口腔内錠剤用には、マトリックスは、一般的に、マンニトールおよび/またはマルトースなどの水溶性糖類を含む。薬剤がコア中に存在する場合、該薬剤はまた、マトリックス中にも分散している。

40

【0042】

錠剤の最終的な外観は、水溶性色素の選択および色素の固体粒子の数と大きさに、ある程度依存している。例えば、比較的大きな粒子は、比較的小さな粒子を用いる場合よりも、大きな色のブロックを有する小斑点パターンを形成する傾向があり、そして、比較的大きな数の粒子は、比較的小さな数の粒子を用いる場合よりも、錠剤のより多い部分が色が覆う小斑点パターンを形成する傾向がある。水溶性の高い色素は、水溶性の低い色素によるよりも、大きめの、および/または不連続性の少ないブロックを形成する傾向がある。

【0043】

50

所望により、1 以上の水溶性色素の固体粒子がコア中に存在することができ、これは錠剤に 2 色性または多色性の小斑点のある外観を導く。

以下にさらに十分に記載するように、コアは、ジェランガムを含んでなるコーティング組成物でコーティングされている。一般的に、コーティングは、約 0.1 % から約 5 % の重量増を示す量で存在するが、所望により量を増減させて用いることができる。好ましくは、ジェランガムは、コーティングの重量の、約 25 - 100 %、さらに好ましくは約 50 % - 100 % を構成する。

【0044】

好ましくは、コーティングは賦形剤コーティングである。本明細書において " 賦形剤コーティング " は、少なくともコアにコーティングを適用する時には、賦形剤原料のみからなる（即ち、何の薬剤も実質的に存在しない）コーティングのことを言う。製造および保存中に、コアから錠剤のコーティングへ一部の薬剤物質の移動が実質的に生じるが、これは一般的にごく少量であることが理解されるであろう。したがって、薬剤物質は、錠剤中に存在する場合、ジェランガムと混ざり合わないコアに大部分限定されている。

【0045】

いずれのジェランガムであってもコーティング組成物に使用できるが、ケルコゲル(Kelcogel、登録商標)の商品名で販売されているもののような脱アシル型ジェランガムの使用が好ましい。所望により、1 以上の追加の増粘剤および/または生体高分子(例えば、アルギン酸塩)をコーティング組成物中に存在させることができる。

【0046】

コーティング組成物は、ジェランガムおよび所望による 1 以上の追加の賦形剤を溶解または分散させたスプレービヒクル(好ましくは水)を含む。好ましくは、コーティング組成物は、約 1 重量% から約 10 重量% の総固体濃度を有し、かつ約 1 % から約 5 重量% のジェランガム濃度を有する。

【0047】

コーティング組成物中に存在する追加の賦形剤は、1 以上の緩衝化剤（一般的に、約 0.03 重量% から約 3 重量% の濃度）；1 以上の可塑剤（一般的に、約 0.03 重量% から約 3 重量% の濃度）；および/または 1 以上の懸濁化剤および/または乳化剤（一般的に、約 0.03 重量% から約 3 重量% の濃度）を含むことができる。適切な緩衝化剤の例は、クエン酸ナトリウムである。適切な可塑剤の例は、プロピレングリコールである。適切な懸濁化剤または乳化剤の例は、レシチンである。所望により、風味剤もまたコーティング組成物に含むことができる。

【0048】

コーティング組成物は、ジェランガムおよび他の適切な賦形剤をビヒクル（好ましくは水）中に溶解することを含むいずれの適切なプロセスを用いても製造できる。添加の順序は、あまり重要ではない。好ましくは、水を加熱する（例えば、約 55 から約 85 の温度まで）。ジェランガムおよび他の賦形剤は、存在する場合、攪拌しながら加え、全ての成分を均一に分散させる。好ましくは、攪拌およびそれに続くスプレー工程中、得られるコーティング液を高温に維持する。

【0049】

コーティングする錠剤コアを、例えばコーティングパンなどの適切なコーティング装置に置き、そして好ましくは、ベッド温度を約 50 から約 70 の温度に前もって加熱しておく。当該技術分野の人間により容易に最適化できる条件で、コーティング液を錠剤にスプレーする。コーティング液の量が約 0.1 % から約 5 % の増量と等価になるまでスプレーを続ける。コーティングパンから取り除く前に、好ましくは、得られるコーティング錠剤を周囲温度あるいは、約 20 から約 35 に冷却する。

【0050】

コーティングおよび冷却条件は、最終錠剤の正確な色のパターンに影響することもある。例えば、コーティングが低温でなされた場合、および/または冷却がゆっくりなされた場合、それによりコア中の固体の色素粒子が比較的長時間水にさらされる事により、比

10

20

30

40

50

較的大きな色のブロックの小斑点パターンが形成される。

【 0 0 5 1 】

スマニロール、即ち (R) - 5 , 6 - ジヒドロ - 5 - (メチルアミノ) - 4 H - イミダゾ [4 , 5 - i j] - キノリン - 2 (1 H) - チオン、の塩、例えばマレイン酸塩を活性成分として含む本発明の具体的な舌下錠は、以下の組成を有するコアを有する：

活性成分	0 . 1 - 3 % (遊離塩基換算量)
マンニトール	5 0 - 9 0 %
粉末化ソルビトール	1 0 - 4 0 %
ヒドロキシプロピルセルロース	0 - 1 0 %
キサンタンガム	0 - 5 %
風味剤	0 - 0 . 5 %
水溶性色素	0 - 0 . 5 %
コロイド状二酸化珪素	0 - 1 %
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 - 5 %

(全てのパーセントは重量換算である)。

【 0 0 5 2 】

スマニロール、即ち (R) - 5 , 6 - ジヒドロ - 5 - (メチルアミノ) - 4 H - イミダゾ [4 , 5 - i j] - キノリン - 2 (1 H) - チオンの塩、例えばマレイン酸塩を活性成分として含む本発明のもう 1 つの具体的な舌下錠は、以下の組成を有するコアを有する：

活性成分	0 . 1 - 3 % (遊離塩基換算量)
ラクトース・一水和物	5 0 - 8 5 %
アルファ化デンプン	1 0 - 4 5 %
キサンタンガム	0 - 5 %
風味剤	0 - 0 . 5 %
水溶性色素	0 - 0 . 5 %
コロイド状二酸化珪素	0 - 1 %
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 - 5 %

(全てのパーセントは重量換算である)。

【 0 0 5 3 】

スマニロール、即ち (R) - 5 , 6 - ジヒドロ - 5 - (メチルアミノ) - 4 H - イミダゾ [4 , 5 - i j] - キノリン - 2 (1 H) - チオン、の塩、例えばマレイン酸塩を活性成分として含む本発明のさらにもう 1 つの具体的な舌下錠は、以下の組成を有するコアを有する：

活性成分	0 . 1 - 3 % (遊離塩基換算量)
微結晶セルロース	3 0 - 7 0 %
アルファ化デンプン	2 5 - 6 5 %
クロスカルメロースナトリウム	0 - 1 0 %
キサンタンガム	0 - 5 %
風味剤	0 - 0 . 5 %
水溶性色素	0 - 0 . 5 %
コロイド状二酸化珪素	0 - 1 %
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 - 5 %

(全てのパーセントは重量換算である)。

(実施例)

以下の実施例により本発明を説明するが、これを制限と解釈してはならない。これらの実施例において、" 化合物 Z " は、(R) - 5 , 6 - ジヒドロ - 5 - (メチルアミノ) - 4 H - イミダゾ [4 , 5 - i j] - キノリン - 2 (1 H) - チオン・マレイン酸塩を意味する。特記しない限り、全ての比率は重量換算である。

実施例 1

以下の組成を有する舌下錠製剤を製造した。

10

20

30

40

50

化合物 Z	1 . 1 1 %	
アビセル（登録商標）PH - 1 0 1（微結晶セルロース）	4 6 . 7 1 %	
デンプン 1 5 0 0（Colorcon製、アルファ化デンプン）	4 4 . 0 0 %	
クロスカルメロースナトリウム NF	5 . 0 0 %	
コロイド状二酸化珪素 NF	0 . 5 0 %	
シナモンフレーバー	0 . 1 4 %	
ミントフレーバー	0 . 0 4 %	
色素（チェリーシェード（cherry shade）# 1 6 3 2、Crompton & Knowles）	0 . 5 0 %	
ステアリン酸マグネシウム	2 . 0 0 %	10

アルファ化デンプンおよび色素を、高せん断ミキサー中で2分間混合するかあるいは均一になるまで混合した。ついで以下の成分を、高せん断ミキサー中の得られた混合物にそれぞれ層状に加えた：化合物 Z；微結晶セルロース；コロイド状二酸化珪素；クロスカルメロースナトリウム。高せん断ミキサー中での混合をさらに2分間行った。得られた混合物中に色素が適切に分散していない場合、色素の良好な分散がみられるまで1分間余計に混合を続けた。ついで、混合物の少量部分を取り、ステアリン酸マグネシウムと手動混合してステアリン酸マグネシウムプレミックスを作成した。フレーバーと共にこのプレミックスを高せん断ミキサーに加え、1分間混合して滑らかな錠剤ストックを作成した。

【 0 0 5 4 】

滑らかな錠剤ストックを高せん断ミキサーから取り出し、錠剤化に用いるまで、乾燥した密封容器に保存した。少し湾曲した 1 2 / 3 2 インチ（約 9 mm）のプレーン / プレーン金型を用いて以下の仕様の錠剤を製造した。

錠剤重量	1 8 0 m g
硬度	3 - 4 S C U
破砕性	< 0 . 5 %

実施例 2

実施例 1 と同様に製造した舌下錠を、以下の方法にしたがってジェランガムコーティングによりコーティングした。

【 0 0 5 5 】

以下の組成を有するコーティング液を製造した。

ジェランガム（ケルコゲル（登録商標））	2 . 0 0 %
クエン酸ナトリウム	0 . 1 3 %
プロピレングリコール	0 . 4 0 %
レシチン	0 . 2 0 %
脱イオン水	9 7 . 2 7 %

脱イオン水を 7 0 に加熱した。攪拌しながら他の成分を加え、全ての成分を均一に分散させた。その結果得られた、2 . 7 3 % の固体含量を有するコーティング液を、攪拌およびそれに続くスプレー工程中、7 0 の温度に維持した。

【 0 0 5 6 】

実施例 1 の錠剤を、7 0 0 g の量、1 2 インチ（約 3 0 0 mm）のコーティングパン中に置き、6 0 のベッド温度まで予備加熱した。以下の条件で、コーティング液を錠剤にスプレーした。

排出空気温度	5 0 - 6 0
パン速度	1 6 r p m
空気流量	3 0 - 3 5 c f m (0 . 8 4 - 0 . 9 8 m ³ / 分)
霧化空気圧	1 0 p s i (6 9 キロパスカル)
ペリスタルティックポンプ設定	1 5 - 2 0 g / 分

コーティング液の重量が 1 . 2 % の増量に等しくなるまでスプレーを続けた。コーティングパンから取り除く前に、得られたコーティング錠剤を 3 0 まで冷却した。

【 0 0 5 7 】

10

20

30

40

50

錠剤は、チェリーレッドの小斑点を伴う、見栄えのする光沢を有していた。

実施例 3

以下の組成を有する舌下錠製剤を製造した。

化合物 Z	1 . 0 5 %
マンニトール (顆 粒)	7 0 . 0 0 %
ソルビトール	1 6 . 5 7 %
ヒドロキシプロピルセルロース (L H - 1 1 タイプ)	7 . 0 0 %
キサンタンガム	2 . 5 0 %
コロイド状二酸化珪素 N F	0 . 5 0 %
シナモンフレーバー	0 . 1 4 %
ミントフレーバー	0 . 0 4 %
色素 (チェリーシェード #1632、Crompton & Knowles)	0 . 2 0 %
ステアリン酸マグネシウム	2 . 0 0 %

マンニトールおよび色素を、高せん断ミキサー中で 2 分間混合するかあるいは均一になるまで混合した。ついで以下の成分を、高せん断ミキサー中の得られた混合物にそれぞれ層状に加えた：化合物 Z；ソルビトール；ヒドロキシメチルセルロース；キサンタンガム；コロイド状二酸化珪素。高せん断ミキサー中での混合をさらに 2 分間行った。得られた混合物中に色素が適切に分散していない場合は、色素の良好な分散がみられるまで 1 分間余計に混合を続けた。ついで、混合物の少量部分を取り、ステアリン酸マグネシウムと手動混合してステアリン酸マグネシウムプレミックスを作成した。フレーバーと共にこのプレミックスを高せん断ミキサーに加え、1 分間混合して滑らかな錠剤ストックを作成した。

【 0 0 5 8 】

滑らかな錠剤ストックを高せん断ミキサーから取り出し、錠剤化に用いるまで、乾燥した密封容器に保存した。少し湾曲した 1 2 / 3 2 インチ (約 9 m m) のプレーン / プレーン金型を用いて以下の仕様の錠剤を製造した。

錠剤重量	1 8 0 m g
硬度	3 - 4 S C U
破砕性	< 0 . 5 %

実施例 4

実施例 3 と同様に製造した舌下錠を、以下の方法にしたがってジェランガムコーティングによりコーティングした。

【 0 0 5 9 】

以下の組成を有するコーティング液を製造した。

ジェランガム (ケルコゲル (登録商標))	2 . 0 0 %
クエン酸ナトリウム	0 . 1 3 %
プロピレングリコール	0 . 4 0 %
レシチン (L i p o i d (登録商標) L S 1 0 0)	0 . 2 0 %
フレーバー	0 . 3 0 %
脱イオン水	9 6 . 9 7 %

脱イオン水を 7 0 に加熱した。攪拌しながら他の成分を加え、全ての成分を均一に分散させた。その結果得られた、3 . 0 3 % の固体含量を有するコーティング液を、攪拌およびそれに続くスプレー工程中、7 0 の温度に維持した。

【 0 0 6 0 】

実施例 1 の錠剤を、7 0 0 g の量、1 2 インチ (約 3 0 0 m m) のコーティングパン中に置き、6 0 のベッド温度まで予備加熱した。以下の条件で、コーティング液を錠剤にスプレーした。

排出空気温度	5 0 - 6 0
パン速度	1 6 r p m
空気流量	3 0 - 3 5 c f m (0 . 8 4 - 0 . 9 8 m ³ / 分)

霧化空気圧 1 0 p s i (6 9 キロパスカル)

ペリスタルティックポンプ設定 1 5 - 2 0 g / 分

コーティング液の重量が 1 . 3 6 % の増量に等しくなるまでスプレーを続けた。コーティングパンから取り除く前に、得られたコーティング錠剤を 3 0 まで冷却した。

【 0 0 6 1 】

錠剤は、チェリーレッドの小斑点を伴う、見栄えのする光沢を有していた。

実施例 5

以下の組成を有する舌下錠剤を製造した。

化合物 Z	0 . 4 3 %	
アビセル (登録商標) P H - 1 0 1 (微結晶セルロース)	4 7 . 3 9 %	10
デンプン 1 5 0 0 (Colorcon製、アルファ化デンプン)	4 4 . 0 0 %	
クロスカルメロースナトリウム N F	5 . 0 0 %	
コロイド状二酸化珪素 N F	0 . 5 0 %	
シナモンフレーバー	0 . 1 4 %	
ミントフレーバー	0 . 0 4 %	
色素 (チェリーシェード (cherry shade) # 1 6 3 2、Crompton & Knowles)	0 . 5 0 %	

ステアリン酸マグネシウム 2 . 0 0 %

アルファ化デンプンおよび色素を、高せん断ミキサー中で 2 分間混合するかあるいは均一になるまで混合した。ついで以下の成分を、高せん断ミキサー中の得られた混合物にそれぞれ層状に加えた：化合物 Z；微結晶セルロース；コロイド状二酸化珪素；クロスカルメロースナトリウム。高せん断ミキサー中での混合をさらに 2 分間行った。得られた混合物中に色素が適切に分散していない場合、色素の良好な分散がみられるまで 1 分間余計に混合を続けた。ついで、混合物の少量部分を取り、ステアリン酸マグネシウムと手動混合してステアリン酸マグネシウムプレミックスを作成した。フレーバーと共にこのプレミックスを # 2 0 メッシュの医薬用ふるいを通して手動でふるい、ついで高せん断ミキサーに加え、1 分間混合して滑らかな錠剤ストックを作成した。

【 0 0 6 2 】

滑らかな錠剤ストックを高せん断ミキサーから取り出し、錠剤化に用いるまで、乾燥した密封容器に保存した。少し湾曲した 1 2 / 3 2 インチ (約 9 mm) のプレーン / プレーン金型を用いて以下の仕様の錠剤を製造した。

錠剤重量	1 8 0 m g
硬度	3 - 4 S C U
破砕性	< 0 . 8 %

実施例 6

実施例 5 と同様に製造した舌下錠を、以下の方法にしたがってジェランガムコーティングによりコーティングした。

【 0 0 6 3 】

以下の組成を有するコーティング液を製造した。

ジェランガム (ケルコゲル (登録商標))	2 . 0 0 %	40
クエン酸ナトリウム	0 . 1 3 %	
プロピレングリコール	0 . 4 0 %	
レシチン (Lipoid (登録商標) L S 1 0 0)	0 . 2 0 %	
ホットシナモンフレーバー	0 . 3 0 %	
脱イオン水	9 6 . 9 7 %	

脱イオン水を 7 0 に加熱した。攪拌しながら他の成分を加え、全ての成分を均一に分散させた。その結果得られた、3 . 0 3 % の固体含量を有するコーティング液を、攪拌およびそれに続くスプレー工程中、7 0 の温度に維持した。

【 0 0 6 4 】

実施例 5 の錠剤を、7 0 0 0 g の量、2 4 インチ (約 6 0 0 mm) のコーティングパン 50

中に置き、60 のベッド温度まで予備加熱した。以下の条件で、コーティング液を錠剤にスプレーした。

排出空気温度	48 - 55
パン速度	10 - 14 rpm、好ましくは14 rpm
空気流量	300 - 400 cfm (8.5 - 11.3 m ³ /分)
霧化空気圧	20 - 35 psi (138 - 242 キロパスカル), 好ましくは約20 psi
ペリスタルティックポンプ設定	15 - 40 g/分/ガン (2 ガンスプレーシステム) 好ましくは、30 - 40 g/分/ガン
錠剤ベッド温度	37 - 50、好ましくは約40

10

コーティング液の重量が2.04%の増量に等しくなるまでスプレーを続けた。コーティングパンから取り除く前に、得られたコーティング錠剤を30 まで冷却した。

【0065】

錠剤は、チェリーレッドの小斑点を伴う、見栄えのする光沢を有していた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 マーティノ, アリス・シー

アメリカ合衆国ミシガン州 4 9 0 0 9 , カラマズー, ファー・ヒルズ・ウェイ 6 2 3 2

(72)発明者 ノアック, ロバート・エム

アメリカ合衆国ミシガン州 4 9 5 0 6 , グランド・ラピッズ, イロクォイ・ドライブ・サウス・イ
ースト 1 1 3 4

(72)発明者 ピアーマン, スティーヴン・エイ

アメリカ合衆国ミシガン州 4 9 0 0 2 , ポーティジ, ハーヴェスト・レイン 7 6 0 8

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 特表 2 0 0 1 - 5 2 1 9 1 0 (J P , A)

特開昭 6 2 - 1 3 2 8 3 1 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 47/36
A61K 9/34
A61K 31/4745
A61K 45/00
A61P 15/00
A61P 25/00
A61P 25/04
A61P 25/34
A61P 27/02
A61P 27/06
A61P 29/00
A61P 31/04
A61P 43/00