

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4521188号
(P4521188)

(45) 発行日 平成22年8月11日 (2010. 8. 11)

(24) 登録日 平成22年5月28日 (2010. 5. 28)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 33/15 (2006. 01)

GO 1 N 33/15 A

GO 1 N 21/01 (2006. 01)

GO 1 N 21/01 C

GO 1 N 30/04 (2006. 01)

GO 1 N 30/04 Z

請求項の数 51 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2003-536745 (P2003-536745)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月9日 (2002. 10. 9)
 (65) 公表番号 特表2005-514587 (P2005-514587A)
 (43) 公表日 平成17年5月19日 (2005. 5. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2002/004245
 (87) 国際公開番号 W02003/034060
 (87) 国際公開日 平成15年4月24日 (2003. 4. 24)
 審査請求日 平成17年9月13日 (2005. 9. 13)
 (31) 優先権主張番号 60/328, 535
 (32) 優先日 平成13年10月11日 (2001. 10. 11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504140163
 エラン・フアルマ・インターナショナル・
 リミテッド
 アイルランド・カウンティウエストミース
 ・アスローン・モンクスランド
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 カイン, オリバー
 アイルランド・カウンティウエストメス・
 アスローン・ザピジョンズ・フオーティエ
 ーカース

審査官 海野 佳子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固体投薬フォーム医薬の活性リリースと物理的外観を同時にモニターする装置及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも1つの活性成分を有する固体投薬フォームの溶解特性をモニターする装置に於いて、

溶解室と、ビデオモニター手段と、そして溶解液体分析手段とを具備しており、

前記溶解室は、投薬フォーム支持部が中に配置される内部を有する中空容器と、そして前記室の該内部と接続された入り口と出口とを備えており、前記投薬フォーム支持部は、前記室内の予め決められた可視化場内に該投薬フォームを支持するように配置されており、前記室の前記入り口は、該投薬フォームへの露出用に、溶解液体を前記室の該内部を通して流れさせるように適合されており、前記支持部と該溶解液体の流量とは、溶解液体の流れによって前記投薬フォームの前記可視化場からの移動を防止し、前記溶解液体の前記流れは該投薬フォームを該溶解液体内に溶解させ、前記室の前記出口は該溶解液体の該特性を分析するよう該溶解液体を前記分析手段へ運ぶために前記分析手段に接続されており、前記ビデオモニター手段は前記分析手段による該溶解液体の該分析と同時に該投薬フォームの1連の画像を提供するために前記可視化場を狙うよう適合されており、前記室内に流入する溶解液体の流れを逸らすために設けられたバッフルを具備し、流入する溶解液体が可視化場の投薬フォームと直接的に衝突することがなく、これによって前記流れを提供して、溶解液体の流動の間は、流入する溶解液体により投薬フォームの画像化が妨害されないことを特徴とする装置。

【請求項 2】

前記投薬フォーム支持部がメッシュを有することを特徴とする請求項 1 の装置。

【請求項 3】

前記メッシュが複数の該投薬フォームを支持するよう配置されており、前記ビデオモニター手段が前記分析手段による該溶解液体の分析と同時に該複数の投薬フォームの前記画像を提供するよう配置されていることを特徴とする請求項 2 の装置。

【請求項 4】

前記バッフルが、前記室の前記入り口から該溶解液体の流れが向けられる円弧状壁を備えることを特徴とする請求項 1 の装置。

【請求項 5】

前記投薬フォーム支持部がメッシュを有し、前記バッフルは該溶解液体の流れが前記メッシュにより支持される該投薬に直接衝撃を与えることを阻止することを特徴とする請求項 4 の装置。

10

【請求項 6】

前記溶解室が円形の側壁と概ね平面状の底壁とを有する概ねディスクの様な容器を備えており、前記メッシュが前記底壁の上に配置されることを特徴とする請求項 5 の装置。

【請求項 7】

前記入り口が前記側壁内に配置され、前記出口が前記側壁内に位置して、前記入り口の正反対に配置されることを特徴とする請求項 6 の装置。

【請求項 8】

前記円弧状壁は前記入り口と前記出口の間で、前記入り口に隣接して配置され、前記メッシュは前記入り口と前記出口の間の略中央で、前記側壁に隣接した位置に配置されていることを特徴とする請求項 7 の装置。

20

【請求項 9】

前記溶解室内の前記溶解液体は該投薬フォームの画像が通過して前記ビデオモニター手段により取得される上面を有しており、前記室は該溶解液体の該上面が平らなので前記ビデオモニター手段が該上面の下に該溶解液体内に沈められた該固体投薬フォームの画像を取得出来るように作られることを特徴とする請求項 1 の装置。

【請求項 10】

該溶解液体の温度を制御するために温度制御手段を追加して具備することを特徴とする請求項 1 の装置。

30

【請求項 11】

前記温度制御手段が、温度制御される液体が中へ導入される液体ジャケットを備えており、前記ジャケットが前記溶解室の少なくとも 1 部分と隣接して配置されることを特徴とする請求項 10 の装置。

【請求項 12】

該温度制御される液体を望まれる温度まで加熱するためにヒーターを追加して具備することを特徴とする請求項 11 の装置。

【請求項 13】

前記溶解室の前記入り口に接続された該溶解液体のリザーバーを追加して具備することを特徴とする請求項 1 の装置。

40

【請求項 14】

該溶解液体の該温度を制御するために温度制御手段を追加して具備することを特徴とする請求項 13 の装置。

【請求項 15】

前記温度制御手段は、温度制御される液体が中へ導入される第 1 及び第 2 液体ジャケットを備えており、前記第 1 ジャケットは前記溶解室の少なくとも 1 部分に隣接して配置され、前記第 2 ジャケットは前記リザーバーの少なくとも 1 部分に隣接して配置されることを特徴とする請求項 10 の装置。

【請求項 16】

該温度制御される液体を望ましい温度まで加熱するためにヒーターを追加して具備する

50

ことを特徴とする請求項 15 の装置。

【請求項 17】

前記溶解室の前記入り口に接続された該溶解液体のリザーバーと、該溶解液体の該温度を制御するための温度制御手段とを追加して具備しており、前記温度制御手段は、温度制御される液体が中へ導入される第 1 及び第 2 液体ジャケットを備えており、前記第 1 ジャケットは前記溶解室の少なくとも 1 部分と隣接して配置され、前記第 2 ジャケットは前記リザーバーの少なくとも 1 部分に隣接して配置されることを特徴とする請求項 9 の装置。

【請求項 18】

該温度制御される液体を望ましい温度まで加熱するためにヒーターを追加して具備することを特徴とする請求項 17 の装置。

10

【請求項 19】

前記溶解室が蒸発カバーを追加して備えることを特徴とする請求項 1 の装置。

【請求項 20】

前記溶解室が蒸発カバーを追加して備えることを特徴とする請求項 10 の装置。

【請求項 21】

前記蒸発カバーが温度制御されることを特徴とする請求項 20 の装置。

【請求項 22】

前記蒸発カバーが、前記ビデオモニター手段に、それを通して該固体投薬フォームの該画像を取得させるために少なくとも 1 つの透明部分を有する請求項 19 の装置。

20

【請求項 23】

前記リザーバーが蒸発カバーを追加して備えることを特徴とする請求項 13 の装置。

【請求項 24】

前記ビデオモニター手段は、該投薬フォームが溶解する時に該投薬フォームの拡大した立体画像を提供するために立体顕微鏡を追加して備えることを特徴とする請求項 1 の装置。

【請求項 25】

システムが該固体投薬フォームの該画像を記録するために前記ビデオモニター手段に接続された記録器を具備することを特徴とする請求項 1 の装置。

【請求項 26】

該固体投薬フォームの該画像を記録するために前記ビデオモニター手段に接続された記録器を具備することを特徴とする請求項 24 の装置。

30

【請求項 27】

前記画像のシリーズの選択された 1 つのハードコピーをプリントするためにプリンターを追加して具備することを特徴とする請求項 1 の装置。

【請求項 28】

前記画像のシリーズの選択された 1 つのハードコピーをプリントするために前記記録器に接続されたプリンターを追加して具備することを特徴とする請求項 26 の装置。

【請求項 29】

前記分析手段が、分光測光技術の及び高性能液体クロマトグラフ技術の機器から成るグループから選択されることを特徴とする請求項 1 の装置。

40

【請求項 30】

前記装置が該分析手段に接続されたコンピュータを追加して具備することを特徴とする請求項 1 の装置。

【請求項 31】

前記コンピュータが前記装置の動作の少なくとも一部分を制御するように配置されることを特徴とする請求項 30 の装置。

【請求項 32】

該溶解液体用リザーバー、と第 1 ポンプとを追加して具備しており、前記リザーバーは前記ポンプと流体的に連通しており、前記ポンプは該溶解液体を前記室へ提供するために前記リザーバー及び前記入り口に流体的に連通しており、そして前記リザーバーは前記室

50

から該溶解流体を受けるために前記出口と流体的に連通していることを特徴とする請求項 1 の装置。

【請求項 3 3】

該溶解流体のサンプルを前記分析手段に提供するために前記リザーバーと流体的に連通する第 2 ポンプを追加して具備することを特徴とする請求項 3 2 の装置。

【請求項 3 4】

前記リザーバー内の該溶解流体を攪拌するために攪拌手段を追加して具備することを特徴とする請求項 3 3 の装置。

【請求項 3 5】

少なくとも 1 つの活性成分を含む固体投薬フォームの溶解特性をモニターする方法に於いて、 10

(A) 室内で可視化場を形成する予め決められた位置に前記固体投薬フォームを配置する過程と、

(B) 溶解流体を、前記投薬フォームを前記溶解流体内に溶解させるために、前記室内に流入させて、前記室内に流入した後で、且つ前記可視化場を経て流れ出る前に、前記室内に流入する流体の流れが前記投薬フォームに直接衝突して投薬フォームを移動させないようにバッフルを設けて溶解流体を流す過程と、

(C) 前記投薬フォームの該溶解特性を決めるために前記投薬フォームが溶解する時前記溶解流体を分析する過程と、そして

(D) 前記投薬フォームが前記溶解流体内で溶解する時前記投薬フォームの 1 連の画像を同時に記録する過程と、を具備することを特徴とする方法。 20

【請求項 3 6】

前記溶解流体の温度を制御する過程を追加して具備することを特徴とする請求項 3 5 の方法。

【請求項 3 7】

前記温度が一定に保持されることを特徴とする請求項 3 5 の方法。

【請求項 3 8】

前記溶解流体の組成の少なくとも 1 つのパラメーターが前記投薬フォームの該溶解中に変えられることを特徴とする請求項 3 5 の方法。

【請求項 3 9】

該変えられる少なくとも 1 つのパラメーターが前記溶解流体の pH であることを特徴とする請求項 3 8 の方法。 30

【請求項 4 0】

前記溶解流体の温度を制御する過程を追加して具備することを特徴とする請求項 3 8 の方法。

【請求項 4 1】

前記温度が一定に保持されることを特徴とする請求項 4 0 の方法。

【請求項 4 2】

前記溶解流体が制御された流量で前記室に導入されることを特徴とする請求項 3 5 の方法。 40

【請求項 4 3】

前記溶解流体の前記分析が前記室から前記溶解流体の少なくとも 1 部分を引き出すことにより達成されることを特徴とする請求項 3 5 の方法。

【請求項 4 4】

複数の固体投薬フォームが同時にモニターされ、前記画像が前記複数の投薬フォームの少なくとも幾つかのものであることを特徴とする請求項 3 5 の方法。

【請求項 4 5】

前記分析により決定された様に該投薬フォームの溶解特性を記録する過程と、前記溶解特性と前記記録された画像とを相関させる過程とを追加して具備することを特徴とする請求項 3 5 の方法。 50

【請求項 4 6】

前記画像のシリーズの少なくとも選択されたもののハードコピープリントを提供する過程を追加して具備することを特徴とする請求項 3 5 の方法。

【請求項 4 7】

前記画像のシリーズの少なくとも選択されたもののハードコピープリントを提供する過程を追加して具備することを特徴とする請求項 4 5 の方法。

【請求項 4 8】

前記分析が分光測光技術と高性能液体クロマトグラフ技術から成るグループから選択されることを特徴とする請求項 3 5 の方法。

【請求項 4 9】

前記溶解室内の前記溶解液体は、投薬フォームの画像が前記ビデオモニター手段によって得られる表面を有し、前記室が、溶解液体の表面が乱されないように構成されているので、前記ビデオモニター手段が前記溶解液体の表面を経て前記投薬フォームの画像を得るようにできることを特徴とする請求項 1 の装置。

【請求項 5 0】

過程 (B) で前記室に流入する溶解液体の流れが、バッフルによって転換されることを特徴とする請求項 3 5 の方法。

【請求項 5 1】

固体投薬フォームの溶解特性をモニターする方法に於いて、
(A) 室内で可視化場を形成する予め決められた位置に前記固体投薬フォームを配置する過程と、

(B) 前記投薬フォームを前記溶解液体内に溶解させるために前記室内に溶解液体を流入させる過程と、

(C) バッフルに対して溶解液体の流れを衝突させることにより溶解液体が前記室内に流入した後で且つ溶解液体が投薬フォームに到達する前に溶解液体の流れを拡散することによって、前記投薬フォームが移動されないように前記投薬フォームに対して前記可視化場を経て流れる溶解液体の流速を遅くする過程と、

(D) 前記投薬フォームの溶解特性を決めるために前記投薬フォームが溶解する時に前記溶解液体を分析する過程と、そして

(E) 投薬フォームが前記溶解液体内で溶解する時に前記投薬フォームの 1 連の画像を同時に記録する過程とを具備することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般的に試験装置及び方法に関し、特に固体投薬量フォーム医薬 (solid dose form pharmaceuticals)、薬剤 (agents) 及び他の材料の溶解特性 (dissolution properties) を決定するための試験用の装置及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

固体投薬フォーム医薬 (solid dosage form pharmaceuticals) の溶解特性を試験することは医薬産業では良く確立された慣行である。ここで使われる用語、固体投薬フォーム (solid dosage form) は、液体とは異なる、そして人体に供給され得る、何等かの投薬フォームを意味する。この様な投薬フォームの例は、タブレット、カプセル、キャプレット (caplets)、ピルス、サポージトリー (suppositories)、経皮パッチ (transdermal patches)、他である。更に、該投薬フォームは直接リリース (immediate release) 又は持続性リリース (timed release) であってもよい。

【0003】

公知の様に、溶解 (dissolution) は固体物質が溶媒 (solvent) に溶ける過程であり、それと該溶媒の間の親和性 (affinity) により制御される。典型的溶解過程ではイベントのシーケンスは、幾つかの作用、例えば、該投薬フォームの濡れ (wetting)、溶解液体

10

20

30

40

50

の該投薬フォーム内への次の貫入 (penetration) 他、を必要とする。一旦これが起こると、浸食 (erosion)、拡散、分解 (disintegration) の様な、該投薬フォームからの活性成分 (複数を含む) {active ingredient(s)} のリリースの種々の様式 (modalities) とそれら様式の組み合わせが存在する。

【 0 0 0 4 】

恐らく、医薬産業で溶解試験を企てる主な理由は特定製品の特性を測定するためである。これは医薬品の経口固体投薬量フォーム (oral solid dose forms) 用に特に重要であるが、経口投薬フォームに限定されず、それは、経口投薬後該固体投薬量 (solid dose) からの活性成分 (複数を含む) {active ingredient(s)} のリリースは吸収及び生物学的利用能 (bioavailability) に必要条件だからである。溶解特性は、溶解がこの様な製品のキー特性なので、もし該固体投薬フォームが持続性処方 (sustained-release formulation) であるならば一層重要である。

10

【 0 0 0 5 】

溶解試験は又新薬の研究及び開発でキーツール (key tool) として使われるが、それはそれが提案された医薬用の適当な処方の選択で可成りの情報を提供出来るからである。それがその製造時からその使用期限日時 (its expiry date) までその溶解特性を保持するかどうかを決定することは製造者が医薬の安定性を精確に測ることを可能にする。

【 0 0 0 6 】

上記を見て、そして又他の理由からも、今では溶解試験はこの様に重要に考えられるので、それは必須の米国薬局方要件 (mandatory United States pharmacopeial requirement) である。例えば、米国薬局方会議 (United States Pharmacopeial Convention) は現在固体投薬フォームの溶解試験用に7つの米国薬局方承認型の溶解機器 (USP approved types of dissolution equipments) を認定 (identifies) している。それらの型は米国薬局方 I、米国薬局方 II、米国薬局方 III、米国薬局方 IV、米国薬局方 V、米国薬局方 VI、そして米国薬局方 VII と呼ばれる。

20

【 0 0 0 7 】

公知の様に、米国薬局方 I 機器は回転バスケット (rotating basket) の使用により特徴付けられるが、該バスケット内に試験されるべき医薬の該固体投薬フォームは保持され、フラスコ (flask) 又は他の凹型底室 (concave bottom chamber) 内の溶解液体内に浸される。該フラスコ又は室は典型的に 100 から 400 ml の容積を有する。該バスケットは、例えば、米国薬局方メッシュ (USP mesh) 10 から米国薬局方メッシュ 100 までの何等かのメッシュサイズのワイヤメッシュから構成される。該バスケットは、それを溶解させるように該溶解液体が該固体投薬フォームへアクセスすることを可能にするために、該溶解液体内で何等かの適当な速度、例えば 50 から 125 rpm で垂直な中心軸の周りで回転するよう配置される。米国薬局方 I 機器では該溶解液体は該室内であるが該バスケットの外のサンプリング点でサンプルされる。該サンプルは分析用に、分光測光技術の (spectrophotometric)、高性能液体クロマトグラフ技術の (high performance liquid chromatographic) 又は他の適当な分析器機器 (analyzer equipment) へ提供される。

30

【 0 0 0 8 】

米国薬局方 I 装置は一般にそれらの目的に好適であるが、それにも拘わらずそれらは種々の重要な欠点をこうむっている。最も重要な欠点の1つは乏しい渦流の発生 (production of poor eddy current) 又は不適当な攪拌 (inadequate stirring) のために該室内での溶解液体の不均一性である。かくして、該室内では、より高い濃度の溶解液体の範囲 {いわゆる "ホットスポット (hot spots)"} と低い濃度の液体の範囲 {いわゆる "ブラインドスポット (blind spots)"} とがある。加えて、米国薬局方 I 機器のバスケットは比較的こわれやすく、曲げ又は他の仕方で変形され得て、その時曲げられた又は変形された状態でのそれらの回転は該溶解液体の不均一な攪拌に帰着する。この米国薬局方 I 機器のもう1つの重要な欠点は該バスケットが詰まり、それにより該投薬フォームへの該溶解液体のアクセスを妨げることである。最後に、米国薬局方 I 装置は変化する pH 条件、例えば、該投薬フォームが患者により経口的に飲まれる時起こる様な、pH が増大する

40

50

条件で、固体投薬フォームの溶解を試験するのに特に適合してはいない (not particular suitable)。

【 0 0 0 9 】

米国薬局方 I I 機器は、固体投薬フォームが該室の底部に置かれ、該室内の溶解液体を攪拌するためにパドル (paddle) が使われることを除けば、米国薬局方 I と同様である。幾つかの応用品では、該固体投薬フォームを囲みそれを該室の凹型底面の僅か上に保持するために、ステンレス鋼又はガラスのヘリックス (helix) 又はもう 1 つのホルダー { 時には " ロブスターポット (lobster pot) " と呼ばれる } が使用される。典型的に該室は 1 0 0 から 4 0 0 0 m l の容積を有する。該パドルは該投薬フォームの上に配置され、それを溶解させるよう該溶解液体が該投薬フォームへアクセスすることを可能にするために、何等かの適当な速度、例えば、5 0 から 1 5 0 r p m で垂直な中心軸の周りに回転するよう配置される。該溶解液体は該室内であるが、該パドルの上でサンプルされ、そして分析用に上記の同じ型の分析機器に提供される。

10

【 0 0 1 0 】

米国薬局方 I I 装置も又これらの目的に概ね好適であるが、それらも種々の欠点をこうむっている。1 つの欠点は、該パドルの直下の低濃度溶解液体の円錐状 " ブラインドスポット " の創生による該室内の溶解液体の不均一性である。もう 1 つの欠点は、該投薬フォームは、もしヘリックス又はロブスターポットの側の位置に保持されないならば、浮遊しやすく (susceptible to floating)、それによりその均一な溶解を妨げやすい (interfering with its even dissolution)。更に、該投薬フォームは露出されるので、それは該パドルにより打たれ得て、ことによると該投薬フォームを破壊し、かくしてその正規の溶解特性を妨げる。更に該投薬フォームは該室の内面上に静止するか又はそれに付着し、それにより該投薬フォームの表面積を減じるのでその溶解特性の精確な読みは危うくされる。該室の表面から離してそれを揚げるよう該投薬フォームを囲むためにヘリックス、ロブスターポット又は他のデバイスを使うことはその問題を除去するが、膨らむ投薬処方品 (dosage formulations that swell)、例えば、ヒドロゲル (hydrogels) での使用には助けにならない。更に、米国薬局方 I 装置の様に、米国薬局方 I I 装置は変化する p H 条件下での固体投薬フォームの溶解を試験するためには特に好適ではない。

20

【 0 0 1 1 】

米国薬局方 I I I 機器は時には " 往復運動シリンダー (reciprocating cylinder) " と呼ばれ、延長リリース製品 (extended release products) 用に特に好適である。米国薬局方 I I I 機器は基本的に溶解液体を保持するために個別の平底ガラス容器又は室 (individual flat bottomed glass vessels or chambers) の複数行の配列を有する。該容器は典型的には 2 0 0 m l の容積である。医薬の固体投薬フォームのそれぞれの 1 つが中に配置されるメッシュの頂部と底部とを有する複数の往復運動シリンダーは、該容器の配列の選択された行内の往復運動及び浸し用に該容器の配列上に配置される。例えば、該往復運動シリンダーはそれらの容器内の溶解液体内に該投薬フォームを浸すために該容器配列の第 1 行内へ往復させられる。その後該シリンダーの行は容器の該第 1 行外へ往復運動し、容器の第 2 行内の溶解液体内へ該投薬フォームを浸すために容器の次に続く行へインデックスされる。この操作は該容器の行の全てが使用されるまで続く。この型の機器の利点は容器の各行が同じ p H 又は増大する p H の溶解液体を含んでもよいことである。更に、この型の装置が各投薬フォームが中に浸される複数容器を使う事実は該装置が乏しい可溶性の活性成分を試験するために使用されることを可能にしており、何故ならばこの様な処方品 (formulations) を溶解するために米国薬局方 I か米国薬局方 I I か何れかの機器内に存在するよりも多くの溶解液体が利用可能であるからである。これらの利点にも拘わらず、米国薬局方 I I I 装置はなお種々の欠点をこうむっている。例えば、分解する乏しい可溶性の処方品は、もし分解が 1 つのサンプル 2 5 0 m l チューブ内で起こるならば沈む条件の消失を経験する。更に、該液体の泡立ち (frothing of the liquid) はサンプルホルダーの往復運動レートを厳しく限定するので、該装置は界面活性剤ベースの溶解液体で使用するの難しい。更になお、該サンプルホルダーメッシュの詰まりが起こり得て、かく

30

40

50

してサンプル処方品を過ぎる溶解液体の自由な流れを阻害する。

【 0 0 1 2 】

米国薬局方 I V 機器は時には " フロースルーセル (flow through cell) " と呼ばれ、乏しい可溶性の薬 (drugs) の試験及び延長リリース製品 (extended release products) 用に特に好適である。更に、米国薬局方 I V 装置は同じ機器内での活性物質、粒状化物質 (granulated substances) そして処方された投薬品 (formulated dosages) を試験するのに好適である。その目的で、米国薬局方 I V 機器は基本的に、溶解液体用のリザーバー及びポンプ、フロースルーセルそして該溶解液体の温度を保持するための水浴 (water bath) を具備する。該セルは該セルへの入り口を形成する中央開口部を有する円錐形底壁を備える中空シリンダーである。試験されるべき投薬フォームは該セルの中央に配置される。該セルの頂部端部はフィルター又はシープ (sieve) の形である。溶解液体は該セルの底部内へ汲まれるのでそれは該投薬フォームを溶解させるために該投薬フォームを過ぎるよう流れる。該溶解液体は該セルの頂部で該フィルターを通して出る。この機器はそれを過ぎる溶解液体の流れに該投薬フォームを露出するので、該投薬フォームは常に新鮮な溶解液体に供され、それは該機器を低可溶性薬用として特に好適にする。更に、この機器は人 (one) が溶解液体の pH を精密に変更出来るようにして米国薬局方 I と米国薬局方 I I 機器で本来であるホットスポットとブラインドスポットを防止する。これらの利点にも拘わらず、米国薬局方 I V 機器はなおそれ自身の欠点をこうむっており、例えば、それは大容積の溶解液体を要し、校正試験が利用可能でなく、そして流量 (flow rate) の実証 (validation) が難しい。

10

20

【 0 0 1 3 】

米国薬局方 V 機器は時には " デイスク上パドル付き装置 (paddle over disk apparatus) " と呼ばれる。それは基本的には、室の底部に配置されたステンレス鋼ディスクを有する米国薬局方 I I 機器を備える。該ディスクは経皮投薬フォーム (transdermal dose form) を保持するために配置される。米国薬局方 V 機器は経皮投薬フォームに関して米国薬局方 I I を上回る利点を提供するが、それにも拘わらず、それは、該室内の溶解液体の不均一性に関する限りその機器の同じ欠点をこうむっている。

【 0 0 1 4 】

他の米国薬局方承認された機器は米国薬局方 V I 機器 { 時には " シリンダー (cylinder) " 装置と呼ばれる } と米国薬局方 V I I { 時には " 往復運動ホルダー (reciprocating holder) " 又は " 往復運動ディスク (reciprocating disk) " 装置と呼ばれる } である。公知の様に、米国薬局方 V I 装置は、該メッシュバスケットがステンレス鋼シリンダー攪拌要素 (stainless steel cylinder stirring element) で置き換えられたことを除くと、基本的に米国薬局方 I 機器を有する。米国薬局方 V I I 機器は時には " 往復運動ホルダー " 又は " 往復運動ディスク " 装置と呼ばれ、基本的に容積的に校正されたガラスシリンダーのセットを有する。

30

【 0 0 1 5 】

又特許文献は固体投薬フォームの溶解を試験するための種々のデバイスを開示している。例えば、特許文献 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 そして 1 4 参照。

40

【 0 0 1 6 】

特許文献 7 は、溶解容器の底部を通して内容物 (contents) を見るためにコンピュータ制御下のカメラを有する自動タブレット溶解装置を開示している。試験されるべきタブレットは該溶解液体内に配置されたバスケットと共に置かれ、該容器の加熱溶解媒体に露出される。該カメラは該タブレットが該溶解容器内に適切に落とされたかどうか、或いは適切に溶解したかどうかを決定するために、又は該容器の内容物を視覚的に検査可能にするため使われる。この特許では、或る時間に亘る該溶解媒体のサンプルのこの試験は種々の技術、例えば分光測光技術、高性能液体クロマトグラフ技術他、で達成される。

【 0 0 1 7 】

特許文献 1 は、固体投薬フォーム、例えば、タブレットを溶解試験するための装置を開

50

示しており、それは液体溶解媒体内の該タブレットの溶解を記録するために複数の別々のタブレット含有容器の監視用の1つ以上のビデオカメラを有している。複数のタブレットはワイヤメッシュ又はスクリーン上に保持される。

【0018】

特許文献11はタブレット、ピルス、又はカプセルの様なプレスされたフォームの薬物の溶解試験用装置を開示しており、その各々が該薬物を保持するよう適合された複数のガラスチューブを支持するバスケットの様なフレームを使用している。

【0019】

特許文献12は上記で論じた特許文献7と類似である。

【0020】

上記認定された装置と使用方法の全てはそれらの意図された目的には好適であるが、それらは、それらの使用により決定され得る固体投薬フォームの溶解特性についての情報が幾分限定されるという立場から望まれる多くのものをなお残している。この点で、従来の装置と技術は、人に特定の固体投薬フォームが溶解するレート(rate){すなわち、そのいわゆる”溶解プロファイル(dissolution profile)”}を決定可能にするが、如何に該投薬フォームが実際に溶解したかのメカニズム、例えば、浸食、分解、拡散及び/又はそれらの作用の組み合わせによる等、について精確な情報を提供しない。更に、幾つかの従来技術の溶解試験システムは、それらの溶解過程中該投薬フォームの選択された画像を記録するために可視化デバイス、例えば、カメラを利用することを含むが、この様な技術は、該投薬フォームが、特にそれらが溶解する時装置内で運動しやすくそして変位しやすい場合に、提供される画像の品質で非常に限定されていた。例えば、公知の様に、米国薬局方IIのデバイスの回転パドルは該投薬フォームを該溶解容器内で移りまわらせ、移動させる傾向があり、それにより持続した、精確な画像形成を難しくする。更に、溶解液体の攪拌は表面乱れ(surface turbulence)を引き起こし、該表面を通しての画像取得を難しくさせる。又米国薬局方I装置の回転バスケットは、投薬フォームが配置されるバスケットが比較的高い速度で移動するので、画像形成の問題を提起し、それにより該溶解過程中に該投薬フォームをぼやけさせたり(blur)或いは他の仕方で見えにくくする(otherwise obscure)傾向がある。なお更に、該投薬フォームが持続性の投薬(sustained or timed release medication)、例えば、圧倒的過半数のポリマーコートされた活性成分ビーズ(a large plurality of polymer coated active gradient beads)と、それらの活性成分(複数を含む)の持続性を可能にする{enable the timed release of their active ingredient(s)}ために他より厚いコーティングを有する幾つかのビーズと、を備えるカプセル、である場合、従来技術のシステムは、該活性成分(複数を含む)のリリースの仕方とレートについてその精確な情報が決定され得る溶解過程全体の高品質画像を提供することに欠けていた。

【特許文献1】米国特許第4、855、821号明細書

【特許文献2】米国特許第4、856、909号明細書

【特許文献3】米国特許第5、127、278号明細書

【特許文献4】米国特許第5、142、920号明細書

【特許文献5】米国特許第5、412、979号明細書

【特許文献6】米国特許第5、469、752号明細書

【特許文献7】米国特許第5、816、701号明細書

【特許文献8】米国特許第5、827、984号明細書

【特許文献9】米国特許第5、908、995号明細書

【特許文献10】米国特許第6、076、411号明細書

【特許文献11】米国特許第6、163、149号明細書

【特許文献12】米国特許第6、170、980号明細書

【特許文献13】米国特許第6、174、497号明細書

【特許文献14】特許出願公開第JP05184579号公報

【発明の開示】

10

20

30

40

50

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

本発明の目的は、少なくとも1つの活性成分を有する固体投薬フォーム医薬{例えば、カプセル、タブレット、ピル、サポージトリ（suppository）、経皮パッチ、他}又は他の薬剤又は材料の溶解特性をモニターする装置及び方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0022】

該方法は、室内に固体投薬フォームを配置する過程と、該投薬フォームを溶解液体内に溶解させるために該室内に溶解液体を導入する過程と、から成る。該投薬フォームの溶解特性を決定するために該溶解液体は該投薬フォームが該溶解液体内に溶解する時分析される。該投薬フォームの1連の画像が該溶解液体の分析と同時に提供される。

10

【0023】

本発明の1つの例示的側面に依れば、該溶解液体の温度が制御される。

【0024】

本発明の装置は溶解室(dissolution chamber)、ビデオモニター手段{例えば、ビデオカメラ及び立体顕微鏡(stereo-microscope)、他}、そして溶解液体分析手段(dissolution liquid analyzing means)(例えば、分光測光技術の、高性能液体クロマトグラフ技術の、又は他の機器)を具備する。該溶解室は中空容器(hollow vessel){例えば、平底壁(flat bottom wall)、円形側壁(circular sidewall)、バッフル(baffle)そして蒸発カバー又は蓋(evaporation cover or lid)を有する中空ボディ(hollow body)}を備える。投薬フォーム支持部(dosage form support)(例えば、ワイヤメッシュ)が該室の内部内に配置される。該室は該室の内部と接続された入り口と出口とを有する(例えば、該入り口と出口は該室の該側壁内に配置され、該バッフルは該入り口に隣接して配置される)。該支持部は該室内で該室内の予め決められた可視化場(visualization field)内に該投薬フォームを支持するよう配置される。

20

【0025】

該室の入り口は溶解液体を、該室内に入らせ、該投薬フォームへの露出用に該室内部を通して緩やかに流れさせるよう適合されている。該支持部と該溶解液体の該緩やかな流れとは前記可視化場からの該投薬フォームの変位(displacement)を防止する傾向がある。該溶解液体の流れは該投薬フォームを該溶解液体内に溶解させる。該室の出口は、該溶解液体のサンプルが該溶解液体の特性を決定するために該分析手段により分析され得るように、該分析手段と接続されている。該ビデオモニター手段(video monitoring means)は、該分析手段による該溶解液体の分析と同時に該投薬フォームの1連の高品質画像、例えば、連続ビデオ画像、を提供するために該可視化場を狙うよう適合されている。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

ここで、同じ様な参照文字が同じ様な部品を参照している図面の種々の図を参照すると、本発明により作られた、固体投薬フォーム医薬(solid dosage form pharmaceuticals)の活性リリースと物理的外観(active release and physical appearance)とを同時に(concurrently)モニターするための、システム20の1つの例示の実施例が図1で示される。

40

【0027】

該システム20は、後で図2と3を参照して詳細が説明される溶解室22を含み、その中に少なくとも1つ、好ましくは複数の固体投薬フォーム医薬10が溶解液体12への露出用に配置される。該投薬フォーム10は可視化場(visualization field)(後で説明される)を規定する範囲内の該室22の予め決められた位置に配置される。該溶解液体12は溶解液体リザーバー24から該室22内に提供される。該リザーバー24の詳細も後で説明される。今は、該リザーバー24は、或る量、例えば、1000ml、の望まれる溶解媒体12、例えば、清浄水(purified water)、6.8のpHを有する燐酸塩バッファ、0.01規定塩酸塩溶液(0.01 normal hydrochloride solution)、又は溶解試験

50

での使用に公知の何等かの他の液体、の保持用であり、透明であるのが好ましい（後で評価されるべき理由で）、中空の部材である、と述べれば充分である。該溶解室 22 は該リザーバー 24 から該溶解液体を受け、それを該リザーバーへ返すよう配置されている。特に、該溶解室はライン又は導管（conduit）28 を経由して接続される入り口 26 を含む。導管 28 は蠕動ポンプ（peristaltic pump）30 の出力に接続される。このシステム 20 の例示的实施例に依れば、該ポンプはピーシーピー 490（PCP490）の呼称で英国のイカリスデータシステム（Icalis Data Systems）から入手可能である。該ポンプ 30 への入力のリザーバー 24 の内部内へ延びるライン又は導管 32 を経由して提供される。該ポンプは何等かの望ましい速度、例えば、1 から 200 rpm で動作する。該溶解室は又出口 34 を含む。その出口は重力戻りライン又は導管 36 を経由して該リザーバー 24 へ戻るよう接続される。該ポンプ 30 は電気ライン 39 を経由してコンピュータ 38 の制御下で動作する。該ポンプ 30 が動作する時、該リザーバー 24 内の該溶解液体 12 はライン 26 と 28 及び入り口 26 を経由して汲まれるので、それは溶解室 22 の内部に流れ込む。従って、該室内に配置された試験されるべき複数固体投薬フォーム 10 は、それらが溶解し始め得るように該溶解液体に露出され、それによりそれらの活性成分（複数を含む）をその液体内にリリースする。後で詳細に説明する様に、該溶解室は、それを通る溶解液体の流れが充分緩やかなので該流れは該固体投薬フォーム 10 を該可視化場内のそれらの位置から妨害しない（does not disturb）、一方該室内の液体の充分な混合の提供が濃度の実質的均一性を保証する、様な仕方で作られる。溶解された活性成分を有する該溶解液体は該溶解室出口 34 と付随戻りライン 36 を経由して該リザーバー 24 へ返される。この動作は後で詳細に説明される様に、コンピュータ 38 の制御下で連続ベースでもたらされる。

【0028】

本発明の 1 つの好ましい側面に依れば、該溶解液体 12 の温度は制御され、例えば、ボディ温度 37 の様に、予め決められた温度に保持される。その目的で、図 1 に示された例示的实施例では、該システム 20 は 2 つの温度制御デバイス、例えば、水ジャケット 40 と 42 を有するが、それらの詳細は後で説明される。該ジャケット 40 が該溶解室 22 に隣接して、例えば、その下に、配置され、一方該ジャケット 42 は該液体リザーバー 24 に隣接して、例えば、それを囲んで配置される、と述べるだけで今は充分である。該水ジャケット 40 はライン又は導管 46 が接続される入り口 44 を有する中空の部材である。該ライン 46 は加熱水源（source of heated water）、例えば、加熱ユニット（heating unit）48 に接続される。このシステム 20 の 1 つの例示的实施例に依れば、該加熱ユニット 48 はアール - 134 エイ（R-134A）のモデル呼称で米国のネスラブインスツルメント社（Neslab Instruments, Ltd.）から入手可能である。該加熱ユニット 48 はそれ自身のポンプ（示されてない）を有し、その水を望ましい温度、例えば、38 に持つて行くために水源を加熱し、コンピュータ 38 の制御下でそれをその温度に保持するよう配備される。その目的で、該加熱ユニット 48 は 25 から 50 の範囲内の何等かの望ましい温度に、毎分 5 l までのレートで、その水を加熱するよう配備される。該加熱ユニットは電気ライン 50 を経由して該コンピュータに接続される。該水ジャケット 40 はライン又は導管 54 に接続された出口 52 を有する。該ライン 54 は、再加熱用にその水を該ジャケット 40 から該加熱ユニットへ戻るよう返すために、該加熱ユニット 48 に接続される。この際、水を該ジャケット 40 に運ぶ導管 46 の熱放散特性とジャケット 40 の熱放散特性は、該室 22 内の該溶解液体 12 をその温度に保持するために該加熱ユニット内で 38 に加熱された水が該溶解室のジャケット 40 内で 37 の温度に保たれるように、工夫されていることを指摘すべきである。

【0029】

該液体リザーバーの水ジャケット 42 は、該加熱ユニット 48 から該ジャケット 42 の内部まで該加熱された水を運ぶために、入り口ライン 46 のブランチである入り口ライン又は導管 56 を有する。又ジャケット 42 はライン 54 のブランチである出口ライン又は導管 58 を有するが、それは該水を加熱ユニット 48 へ戻す。従って、該加熱ユニット 4

8からの加熱された水は、コンピュータ38の制御下で、それぞれ該溶解室22と該リザーバー24を加熱するために、それぞれライン46と56を通して該水ジャケット40と42内へ汲まれる。該液体リザーバーはその中の液体の蒸発を防止するカバー59を有する。このカバーは、該溶解室へ及びそれから該溶解液体を運び、そして該システムの分析器(system's analyzer)(後で説明される)へ及びそれから該溶解液体サンプルを運ぶ種々のライン又は導管が通って延びる、種々の開口部を有する。かくして、該リザーバー(分析されるべき液体サンプル用の源として役立つ)からの該溶解液体の蒸発、それは誤った溶解データを与える該溶解液体の濃縮に帰着するが、は該蓋59の存在により阻止される。

【0030】

溶解室22からの溶解液体の蒸発は該溶解室上に配置された蒸発蓋又はカバー60の存在により同様に阻止される。該カバー又は蓋60の詳細は後で説明される。ここでは、該蓋60が加熱された部材、例えば、透明で、電氣的に作動する加熱素子(示されていない)を有する透明ガラス部材であるのが好ましいことを述べれば充分である。このシステム20の1つの例示的实施例に依れば、該加熱されるカバーはテックガラス(TECGLASS™)のモデル呼称で、米国のピルキントン(Pilkington)から入手可能である。該電氣的に加熱されるカバー60は電気ライン64経由で電気制御器(electrical controller)62に接続される。該制御器62は今度は、電気ライン66経由で、該コンピュータ48に電氣的に接続され、それにより制御される。

【0031】

該溶解室22の内部の温度をモニターするために、該システム20は温度プローブ(temperature probe)68、例えば、熱電対(thermocouple)を有する。該プローブ68は、該溶解液体12内へ浸すために、該溶解室カバー60を通り該溶解室の内部内へ延びる。該プローブ68は電気ライン72を経由して電気制御器70へ電氣的に接続される。このシステム20の1つの例示的实施例に依れば、該熱電対と付随制御器は、エイチアイ-93531(Hi-93531)のモデル呼称で、英国のハンナインスツルメント社(Hanna Instruments, Ltd.)から入手可能である。該制御器70は、今度は、電気ライン74を経由して、該コンピュータ48に電氣的に接続され、それにより制御される。

【0032】

該溶解試験手順中に該溶解液体のパラメーターをモニターするために、該システムは溶解液体分析器(dissolution liquid analyzer)76を有する。該例示的实施例では該分析器76はユーブイ分光測光器(UV spectrophotometer)である。このシステム20の1つの例示的实施例に依れば、該分光測光器はユーブイ3-200(UV3-200)のモデル呼称で、英国のユニカム社(Unicam, Ltd.)から入手可能である。高性能液体クロマトグラフ(high performance liquid chromatograph)の様な、他の従来型の分光測光の又は他の分析器も同様に使用出来る。図1に示す該システム20で、該分析器76は該溶解室22から該溶解液体12のサンプルを連続的に受けるよう配備され、その後該サンプルは該分析器76を通して流れる。該分析器は、従来と同じ様に、該サンプルがそのセンサー(示されていない)を過ぎて流れると該溶解液体内に溶解した活性成分のパーセンテージを表すデータを提供する。該コンピュータ38は電気ライン78を経由して該分析器76の動作を制御し、それらの電気ラインを経由して該分析器からデータ出力を受信する。

【0033】

該溶解液体サンプルは該リザーバー24内へ延びる導管又はライン80を経由して該分析器76内へ提供される。このサンプル出口ライン80はポンプ82の入力へ接続される。このシステム20の1つの例示的实施例に依れば、該ポンプ82はピーシーピー490(PCP490)のモデル呼称で、英国のイカリスデータシステム(Icalis Data Systems)から入手可能である。該ポンプの出口は導管84を経由して該分析器76の入力に接続される。該ポンプ82の動作は電気ライン86を経由して該コンピュータ38により制御される。該液体サンプルは該分析器から該リザーバー24へライン又は導管88を経由して戻るよう返される。

【 0 0 3 4 】

該分析器 7 6 は該液体リザーバー 2 4 の内部から該溶解液体 1 2 のサンプルを受けるので、該リザーバー内の液体が均一濃度であることが可成り重要である。その目的で、該システム 2 0 は該リザーバー 2 4 の内部内へ延びる回転シャフト 9 2 上に設置された攪拌用パドル又はプロペラー (stirring paddle or propeller) 9 0 を有する。該シャフト 9 2 は電気モーター又は回転駆動部 (rotary driver) 9 4 に結合されるが、該駆動部は電気ライン 9 6 を経由して該コンピュータ 3 8 に接続される。このシステム 2 0 の 1 つの例示的实施例に依れば、該電気モーター 9 4 はエスエス 3 (SS3) のモデル呼称で、英国のステュアートサイエンティフィック社 (Stuart Scientific, Ltd.) から入手可能である。例えば 1 から 2 5 0 0 r p m の、該パドル / プロペラー 9 0 の回転速度は、該リザーバー内の液体をそれが全部均一であるように攪拌するために該コンピュータの動作により制御される。

10

【 0 0 3 5 】

前に述べた様に、該固体投薬量フォーム 1 0 の溶解特性に関する追加的有用情報を提供するために、該システム 2 0 は画像形成手段を利用するが、該手段は該分析器と同時に動作するよう配備されており、それは該画像形成手段により取られた 1 連の画像が該分析器 7 6 の動作から生じたデータと協調出来るようにするためである。示された実施例では、該画像形成手段は基本的にビデオカメラ 9 8 と付随立体顕微鏡 (associated stereo-microscope) 1 0 0 とを具備する。このシステム 2 0 の 1 つの例示的实施例に依れば、該ビデオカメラ 9 8 はテーケー - シー 1 3 8 1 イージー (TK-C1381EG) のモデル呼称で、ジェイブイシー (JVC) { ピクチャーカンパニーオブジャパン社 (Victor Company of Japan, Ltd.) } から入手可能であり、該立体顕微鏡はエスエム 3 3 (S M33) のモデル呼称で、ドイツのヘルムートフット社 (Helmut Hudd, GmbH) から入手可能である。該立体顕微鏡 1 0 0 は、該溶解室 2 2 内の該複数の固体投薬フォーム 1 0 が該顕微鏡の視野又は可視化場 (microscope's field of view or visualization field) 内にあるよう該溶解室 2 2 に隣接して配置される。該立体顕微鏡はその接眼レンズに該可視化場内の該投薬フォームの拡大立体画像 (例えば、5 倍から 4 5 倍の) を提供する。該ビデオカメラ 9 8 は、該溶解試験中にそれらが溶解するにつれて該投薬フォームの拡大立体画像を記録出来るように該顕微鏡の接眼レンズに隣接して設置される。該カメラ 9 8 は、該コンピュータがその動作を制御出来るように、電気ライン 1 0 2 を経由して該コンピュータ 3 8 に接続される。写真プリンター (photo-printer) 1 0 4 は、該カメラにより取られた画像のシリーズの何れか 1 つのハードコピープリントを提供するために、電気ライン 1 0 6 を経由して、該ビデオカメラ 9 8 に接続される。該カメラ 9 8 の出力は、該画像をその中、例えば、該コンピュータに付随するハードディスクドライブ (hard disk drive) 上に記憶するために該コンピュータ 3 8 内へ直接供給され得る。

20

30

【 0 0 3 6 】

何れの場合も、それらの溶解サイクル内の何れかの点でのそれらの状態を示す該投薬フォームの画像は、該投薬フォームの溶解特性に関する価値ある情報を提供するために該分析器から受信されるデータと、該システムの操作者により相関が取られる。この動作は後で説明される。実際には、該コンピュータ 3 8 は、該分析器 7 6 により提供されるデータとの比較、相関付け (correlation) そして解析用にそれらの画像を表すデータを作るために、該ビデオカメラにより提供される画像を自動的に解析するためのソフトウェアを含んでおり、それにより自動溶解試験システムが成立する。

40

【 0 0 3 7 】

該ビデオカメラにより取り込まれた画像のシリーズは示されたものの他の幾つかの手段を通して該コンピュータに戻るよう提供され得て、例えば、もし該ビデオカメラがビデオテープか又は幾つかの他の媒体、例えば固体メモリーデバイス、シーデー (CD) 又は幾つかの他の記録可能な媒体、を利用すれば、該画像を保持する該媒体は何等かの従来の技術を通して該コンピュータ内に入力出来る、ことは指摘されるべきである。更に、該画像のシリーズは該コンピュータにより調整させられる必要は少しもない (need not be coordi

50

nated by the computer at all)。かくして、本発明のシステムはそれから結論を引き出すために該画像のシリーズとデータを手動で視認することを考慮している。

【 0 0 3 8 】

ビデオカメラが、該投薬フォームが溶解する時そのよい品質の画像を提供するのに十分な光を有することを保証するように、該システム 2 0 は該溶解室 2 2 の蓋 6 0 に隣接して配置されたランプ又は他の光源 1 0 8 を有するので、それらにより作られた光が該室内の該投薬フォーム 1 0 を照明することが出来る。該ランプ 1 0 8 は電気ライン 1 1 0 を経由して電力源 1 1 2 に接続され、該電力源は今度は電気ライン 1 1 4 を経由して該コンピュータ 3 8 に接続される。従って、該ランプ 1 0 8 からの光出力は該コンピュータにより制御され、そして該可視化場を均一で、かつ、明るく照明するように該蒸発蓋を通して導かれる。もし該システム 2 0 内で立体顕微鏡が利用され、そして上記で開示したヘルムートフット社の例示的顕微鏡がする様に、それがそれ自身の光源を有するならば、別のランプ 1 0 8 とその付随電源は使用される必要はない。

10

【 0 0 3 9 】

該システム 2 0 は電気ライン 1 1 8 を経由して該コンピュータ 3 8 に接続された第 2 の、データプリンターを有する。該プリンター 1 1 6 は、該分析器により作られたデータのハードコピーを提供するために、そしてもし望むなら該ビデオカメラにより取り込まれた画像のハードコピーを提供するために（例えば、該写真プリンター 1 0 4 により提供されると同じ機能を達成するために）、該コンピュータにより制御されるよう配備されている。このシステム 2 0 の 1 つの例示的实施例に依れば、該第 2 プリンター 1 1 6 はシーピー 7 0 0 イー（ピー）{CP700E(B)} のモデル呼称で、日本の三菱シエレクトリック社（Mitsubishi Electric Corporation）から入手可能である。

20

【 0 0 4 0 】

何等かの特定の溶解試験をスタートするために、該システム 2 0 は電気ラインを経由して該コンピュータ 3 8 に接続された、スタートスイッチ 1 2 0 を有する。代わりに、該コンピュータは、適当なキーボードのキーを押すことによるか、又はマウス賦活により、何等かの試験手順を始動するためのスタート信号を提供してもよい。

【 0 0 4 1 】

今、図 2 及び 3 を参照すると、溶解室 2 2 とその付随水ジャケット 4 0 の詳細がここで説明される。該溶解室 2 2 は基本的に、周辺部が円形の概ね平面の底壁 1 2 4 を有し、そしてそれから円形側壁 1 2 6 が上方に突出する、ペトリ皿の様な（petri-dish like）中空の部材を具備する。該側壁 1 2 6 の頂面は該底壁 1 2 4 と平行な共通面内にある。該室 2 2 への今まで確認した入り口 2 6 は該室 2 2 の内部 1 3 0 内に延び、開いた端部 1 3 2 で終了する水平に配置されたノズル 1 2 8 の形である。該ノズルは、該リザーバー 2 4 から溶解液体を運ぶ導管又はライン 2 8 と流体的連通関係にある中心通路（central passageway）（示されてない）を有する。該ノズルの出口 1 3 2 の前にバッフル 1 3 4 を形成する直立する円弧状壁が配置されており、それに対して該室の内部 1 3 0 に入る溶解液体 1 2 の流れが向けられている。該室の出口 3 4 は該入り口 2 6 の正反対の側壁 1 2 8 に配置される。このシステム 2 0 の 1 つの例示的实施例に依れば、該底壁 1 2 4 の直径は 9 0 mm、該側壁 1 2 6 の高さは約 2 0 mm であり、該底壁から上方に半分の距離、すなわち、該底壁から 1 0 mm の所に各々が配置された入り口と出口を有する。

30

40

【 0 0 4 2 】

図 3 及び 4 で最も良く見られる様に、複数の投薬フォーム 1 0 は、ワイヤメッシュ 1 3 6 の形の支持手段（support means）により該室 2 2 の内部 1 3 0 内に支持されるよう配置されている。該メッシュは、他の形状も同様に使用され得るが、概略正方形の形の概ね平坦な部材であり、交叉するステンレス鋼ワイヤで形成され僅かな直立する周辺壁（slight upstanding peripheral wall）1 3 8 を有する。試験されるべき種々の固体投薬フォームは該メッシュ上に置かれ、各投薬フォームは該メッシュを形成する交叉するワイヤ間に創られたそれ自身のそれぞれの格子間空間（interstitial space）内に配置される（図 4 参照）。該メッシュ自身は、該室の底壁に固定的に取り付けられた複数の球形の脚部（

50

spherical legs) 140を介して該底壁124の内面から僅かに離れるよう支持される。この配置は、該室内に流入する溶解液体が該投薬フォームの全ての周りに、それらの側部の下、上そして周りから、流れ得ることを保証する。該支持部メッシュ136は米国薬局方メッシュ10から米国薬局方メッシュ100までの範囲内でどんなメッシュサイズとすることも出来る。

【0043】

図2で最も良く見られる様に、該支持脚部(support legs)140は該入り口26と出口34の間の側壁126に直ぐ隣接し、室22の中央から隔てられて配置された正方形配列で配備される。従って、その上に該投薬フォーム10を有するメッシュ支持部136は該ノズル128を出る溶解液体12からの直接の衝突の道の外にある。特に、該ノズルの開いた端部132を出る液体はバッフル134の内面に衝突し、そこからそれは広がり、メッシュ136上の投薬フォームと契合し(engage)それを流れ過ぎるように、1つの側で該バッフルの周りを緩やかに流れる(flow gently)、一方もう1つの部分は該バッフルのもう1つの側の周りを流れる。該流れは合流し、混合しそして出口34を通して該室

10

【0044】

該システム20の好ましい動作に依れば、該室内への溶解液体12の流量は、該液体が該出口34の高さまで及び該出口内へとのみ該室を充たすが、図3の液体レベル線14で示す様に、該出口を完全には沈ませないことを保証するように、該コンピュータ38からの信号を介して該ポンプ30により制御される。該溶解液体12の表面張力(surface tension)は、それが該出口を通して戻りライン36内へ流れ込む、一方空気を該液体レベル上のそのラインから逃げさせることを保証する。従って、該溶解液体は重力の影響下で一様に(uniformly)該リザーバーへ戻るよう流れる。この例示的配置で、該溶解室内の溶解液体の容積は約28mlである。

20

【0045】

当業者により評価されるべき様に、丁度説明した様な該室内部中への該溶解液体の広がりはその室内の液体を有効に混合する。従って、入って来るそして濃度の低い溶解液体12は、全てが該投薬フォームの位置付け(position)をカメラの可視化場内から妨害(disturbing)することなく、該投薬フォームの調和した溶解(consistent dissolution)を保証するように該室内の液体と充分に混合される。更に、該室を通しての該液体の緩やかな流れは、該室22内の液体12の表面が比較的スムーズで乱れない(non-turbulent)のでそれが、該表面と、該投薬フォームが中に沈んでいる該液体と、を通してのカメラによる投薬フォームの画像形成を妨害しない、ことを保証する。

30

【0046】

この際指摘すべきことは、上に固体投薬フォームを有する支持部メッシュ136が、もし望むなら、図2に示すその正反対に配置される位置、すなわち、該側壁の反対部分上の入り口と出口の間に側壁に直ぐ隣接して、該室の内部に配置され得ることである。該室の中心か、又はその出口に隣接するかの何れかの該メッシュの配置は特に望ましくない。

【0047】

図1及び3で最も良く見られる様に、該蒸発蓋60は該室22と同じ外径のドーム形部材であり、該室の側壁126の頂部縁上に配置されるよう配備される。該蓋のドームの形状は、その内面上に(該蓋が加熱されている事実にも拘わらず)凝縮するどんな溶解液体も該蓋の円弧状内面を下方へ、そして該室の側壁の内面を下方へ下り、それにより該室の中央内へ滴下するのを防止することを保証するが、それはこの様な作用が該可視化場での該液体表面の攪拌に帰着し、それにより該投薬フォームが溶解する時その良好な画像の取得を妨げるからである。該蒸発蓋は、カメラがそれと、それらの投薬フォームが中に浸される該液体12と、を通して該固体投薬フォームを視認出来るようにするために、透明材料、例えば、ガラスで形成される。

40

【0048】

該水ジェット40は、円形の周辺部を有する概ね平面状の底壁142を備えるベトリ

50

皿の様な中空部材を具備し、該周辺部からは円形の側壁 1 4 4 が上方へ突出している。該側壁 1 4 4 の頂部表面は共通の面内にあり、該溶解室の底壁 1 2 4 の下面に取り付けられており、それにより閉じた中空の内部 1 4 6 を形成する。該水ジャケットへの今まで確認済みの入り口 4 4 は該ジャケットの上に配置された該室 2 2 内の該支持部メッシュ 1 3 6 の位置の直ぐ下で該側壁 1 4 4 を通って延びている。該水ジャケット 4 2 の出口 5 2 は図 2 で最も良く見られる様に入り口 4 4 の正反対の該側壁 1 4 4 内に配置される。従って、該入り口に導入された温水は該室を通して流れ、その時その熱は該溶解室の底壁 1 2 4 を通して取り上げられ、該溶解室内の溶解液体の温度が望ましい温度、例えば、37 に保持されることを保証する。

【0049】

この際指摘されるべきことは、該溶解液体温度の制御は同じものの加熱を必要とせず、或る応用品には冷却を必要とするかも知れないことである。この様な場合、水ジャケット又は或る冷却媒体を利用する他の温度制御デバイスが利用され得る。事実、該溶解室内及び/又は該液体リザーバー内の該溶解液体の温度を上げるか又は下げるか何れか用の何等かの他の手段が、本発明の開示に依り利用され得る。更に、もし幾らか必要なら、該温度制御は連続ベース又は繰り返しベースで、完全に行われる (accomplished) 必要はなく、必要な時使用されてもよい。又該溶解液体の組成 (composition) は該溶解試験動作中に変化してもよく、例えば、試験のサイクルの或る部分の間は 1 つの pH の溶解液体が使用され、次いで該サイクルの後半の部分ではより高い又はより低い pH の溶解液体が使用され得る。

【0050】

図 4 では、本発明のシステム 20 により作られた画像のシリーズから取られた、固体投薬フォーム医薬の複数の固体投薬フォームを支持するメッシュの写真が示されており、該写真はその写真の時刻に分析器 76 により提供されるデータと比較出来る。その情報を用いて、該写真とデータを研究する人は溶解のメカニズムと何等かの異常 (anomalies) があるかどうかとを決定出来る。

【0051】

下記に該システム 20 の 1 つの例示的動作を構成して見よう。ユーザーは最初、該リザーバー 24 とその中に配置された溶解媒体とを加熱するために該水加熱ユニット 48 をスイッチオン (switches on) する。例えば、該溶解液体が水であるなら、該ユーザーは水の小びん (vial) を取り上げ、溶解問題を提起し得る何等かの溶解空気を除くためにそれをヘリウムでデガス (degasses) する。該水が十分にデガスされるとそれは該リザーバー 22 内に注がれ、その液体を緩やかに攪拌し回すためにスターラー (stirrer) 90 がオンに切り替えられる。次いで該分析器 76 用の入り口及び出口導管それぞれ 80 と 88 が該リザーバーカバー 59 のそれぞれの開口部を通して延ばされる。該溶解室 22 の入り口及び出口、それぞれ 26 と 34 も又そのように該リザーバーカバー 59 内のそれぞれの開口部を通して延ばされる。一旦これが行われると、該室 22 を出口 34 の高さ 14 まで充たすよう水 12 を該室内に運ぶために該溶解室 22 用のポンプ 30 がオンに切り替えられ、その後該水は該出口と該戻りライン 36 とを通過してリザーバー 24 へ出る。一旦これが達成されると、分析器 76 の入力に接続されたポンプ 82 はオンに切り替えられ該水を該分析器へ循環させる。該溶解室 22 内の溶解水 12 の温度が次いで温度プローブ 68 により測定される。これは該システムを平衡 (equilibrium) に到達させる又は " 平衡 (equilibrate) " させる。該分析器は次いでゼロにセットされる。

【0052】

次いで試験されるべき投薬フォームを構成する医薬の標準サンプルが該分析器 76 を校正するため準備される。その目的で、試験されるであろう製品 (複数を含む) のサンプル溶液が、標準として使用されるべき吸収測定値 (a absorbance measurement) を得るために、該分析器、例えば、分光測光器 76 を通される。特に該標準溶液が或る時間間隔の間、例えば、5 分間、該入り口ライン 84 を通り、読み値が取られる分光測光器 76 へ、そして該分光測光器から該出口ライン 88 へ、汲まれる。該出口ライン 88 はこの時は、廃

10

20

30

40

50

棄用にサンプル溶液を集めるウエストコンテナ（waste container）（示されていない）内へと導かれる。該サンプル溶液を該分析器を通して流すことは人に該標準溶液内の活性成分（複数を含む）の量の真で、精確な測定値を得させる。該分光測光器への及びそれからのライン 80 と 88 は次いで、それら内及び該分光測光器 76 内に該標準溶液が全然残らないことを保証するために、洗浄される。一旦これが達成されると、該ライン 80 と 88 は該リザーバー 24 に再接続され、該ポンプ 82 は、該分光測光器を再び平衡させるために該溶解液体、例えば、水、を該分光測光器 76 を通して戻るよう運ぶために再スタートさせられる。

【0053】

今や該システムは投薬フォーム（複数を含む）の溶解試験用に用意済みである。その目的で、ユーザーは試験されるべき複数の投薬フォームの既知の重さ、例えば、100mg を量って分ける（weighs out）。これらの投薬フォームは次いで該支持部メッシュ 136 上へ転送される。好ましくは、量り分けられる投薬フォームの量は、全ての該投薬フォームがカメラにより画像形成され得るように該メッシュ上で単一層のみを形成するようであるのがよい（図 3 に示すように）。実際、試験される該複数の投薬フォームは、それらが相互の側部と接触しないように、該支持部メッシュ上で物理的に相互から分離されているのが望ましい。該投薬フォームの最も良い画像は、各投薬フォームがその表面の視認可能性を妨げるようもう 1 つの投薬フォームに直ぐは隣接しない時得られる。これは該支持部メッシュを投薬フォームで完全に充たすことによりより難しくなる。従って、該支持部メッシュ 136 の表面全体が投薬フォームによりカバーされず、例えば、該メッシュの半分のみが充たされるのが好ましい。もし試験されるべき投薬フォームの量が 1 つの支持部メッシュが実行可能に収容するには多過ぎるなら、そして該溶解分析を精確にするために最小量の薬（drug）が要求されているなら、該複数の投薬フォームを該溶解室内の 2 つのグループ上に分けるために第 2 メッシュ支持部が使用されることが可能である。この様な場合、該溶解室は、第 1 支持部メッシュの正反対に配置され、該第 1 支持部メッシュと同じ仕方で複数の球形脚部上に支持された第 2 メッシュ支持部を有する。次いで該複数の投薬フォームは該第 1 支持部メッシュ（可視化場内のその 1 つ）と第 2 支持部メッシュの間で分けられる。該画像形成手段による視認用に該第 1 支持部メッシュ上に十分な投薬フォームがあるので、該第 2 メッシュ上の該投薬フォームを視認して記録する必要はない。

【0054】

該投薬フォームが該メッシュ上に置かれた後、該溶解室 22 の蒸発カバー 60 は、該室の内部へのアクセスを提供するために除去され、次いでその上に投薬フォーム 10 を有するメッシュ 136 は該室内の位置へ注意深く導入される。その目的で、該メッシュが該溶解液体内へ緩やかに下げられる時、何等かの手段、例えば、へら（spatula）が該メッシュ上で該投薬フォームを保持するために使用されてもよい。これは、もし該投薬フォームの何れかが浸す間に浮く傾向を有するなら、それらの何れかが変位するのを防止する。

【0055】

該メッシュ上の該投薬フォームが該溶解液体内に沈められた瞬間に該システムはスタートされ、例えば、スタートボタン 120 が押される。次いで該蒸発蓋 60 が該溶解室 22 上に置き換えられる。次いで立体顕微鏡 100 とカメラ 98 は、可視化場内の該投薬フォーム 10 が該透明溶解液体、例えば水を通してシャープに焦点が合っていることを確認するため、チェックされる。一旦これが達成されると、該ビデオカメラ 98 に動作を始めさせ、写真プリンター 104 に該試験のスタートの際の該投薬フォームの状態のハードコピー写真を作らせるために、入力が該コンピュータ 38 に入れられる。該システムのスタートと該ビデオ記録のスタートの間の本来の遅延（inherent delay）、例えば、約 15 秒、は該試験の精度の立場から何等问题を提起するべきものではない。この遅延は、もし該システム 20 が完全に自動化されれば、殆どゼロに減じ得る。

【0056】

一旦該システムがスタートすると、該ビデオカメラ 98 は、該試験が終了したと思われるまで該分析器 76 がそのデータを該コンピュータ 38 に供給しつつあると同じ時刻に該

10

20

30

40

50

投薬フォームが溶解する該投薬フォーム 10 の 1 連のシーケンシャルな画像を提供する。特に、示された該例示の実施例では、該分光測光器 76 は該分光測光器のセンサーを過ぎて流れる該溶解液体サンプル 12、例えば、水、により吸収される光の量を電子的に測定し、その光の吸光度 (light absorbency) を示す出力信号をライン 78 を経由して該コンピュータ 38 へ提供する。該コンピュータはそのデータを取り、それを、該試験運転 (test run) に先行して標準溶液を読んだ該分光測光器からの、それに前に入力されたデータ、と比較する。該サンプル溶液の重さと吸光度 (absorbancies) の該標準溶液に対する比較に基づき、該コンピュータ 38 は該サンプルからの活性成分 (複数を含む) のパーセンテージリリースを計算する。このデータは、該溶解データと、該ユーザーが考えようと望む該試験中の何等かの時刻の画像と、の相関を取る該システムのユーザーによる次の分析用に、該コンピュータ内に記憶される。該分析結果のハードコピーは該プリンター 116 により提供される。特に、該システムは該溶解試験中の何等かの時刻の該投薬フォームの溶解の状態を示すハードコピー画像又は写真を、該試験のスタートからの経過時間と、溶解した活性成分 (複数を含む) のパーセンテージとを、例えば、"経過時間: 10 分 30 秒; 12 % 溶解"、の様に示すようその上にプリントされた指標 (indicia) を付けて提供出来る。

【0057】

本発明の重要な利点の 1 つは該画像形成手段が可視化場全体か又はその小さな部分のみか何れかの高品質画像を提供出来ることである。この特徴は人 { 又は自動画像形態解析システム (automated image morphology analysis system) } に可視化場全体内の選択されたもの、例えば、1 つ以上の投薬フォーム、の表面の詳細を調べることを可能にする。外側シェル (outer shell) が該溶解過程全体 (total of the dissolution run) の間完全の儘である (remain intact) よう設計されたポリマーコーティング (a polymer coating) であり、一方該活性成分 (複数を含む) がそのコーティングを通して該溶解液体内へ拡散すると推測される、活性成分 (複数を含む) を含むシェルを使用する投薬フォームの試験ではこの様な表面の詳細を調べることが可成り重要である。例えば、もし、1 時間内に活性成分 (複数を含む) の 40 % のリリースがあり、該画像は該コーティングが、何らの水ぶくれ (blisters) 及び破裂 (ruptures) 無しに、完全であることを示すならば、これは該処方 (formulation) が設計されたように作動しているように見えることを示す。もし該試験の終わりに、例えば、8 時間後の時に、100 % がリリースされ、その時の画像がなお水ぶくれ又は破裂を示さない、すなわち該処方コーティング (formulation coating) がなお完全であるならば、該処方は、実際、設計された通りに作動したと結論付け出来る。もし、例えば、他方、15 分後に、該コーティングが完全であることを示す画像を得て、非常に少しの薬のリリース、例えば、1 % の薬のリリースしかないが、45 分に取りられた投薬フォームの画像が、該シェル又は該処方品のコーティングが破裂し、該溶解液体内に溶解した活性成分が突然 60 % に達したならば、該システムのユーザーは、その処方品内の薬のリリースのメカニズムが破裂に依るものであり、拡散に依るものでないと精確に推論することが出来る。かくして、本発明のシステムは該処方がその設計された仕方

【0058】

この際指摘されるべきことは、対象発明は持続性リリース (time release) 又はコートされた処方 (coated formulations) への使用に限定されないことである。該システムは直接リリース (immediate release) 用に設計された非コート製品で使

は経皮性パッチ処方品 (transdermal patch formulations) の作用を決定するために使用出来る。この関係では、大抵の経皮品 (transdermals) は該パッチの中央でゲル処方品 (gel formulation) 上にゲル膜 (gel membrane) を有する。かくして、このシステムにより提供される、膜変化、例えば、小さな裂け又は破裂 (small tears and ruptures)、小片切れ離れ (pieces breaking off) 他を示す画像は、該処方の実現可能性 (viability) を決定するために非常に価値があることになり得る。

【 0 0 5 9 】

更に詳しく述べなくても、上記は本発明を十分に図解しているので、他のことは、現在及び将来の知識を適用することにより、種々の使用条件下での使用で、同じもの取り入れられる。

【図面の簡単な説明】

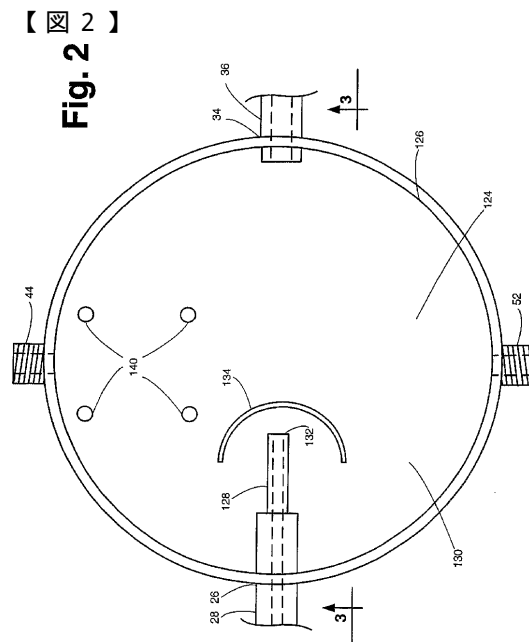
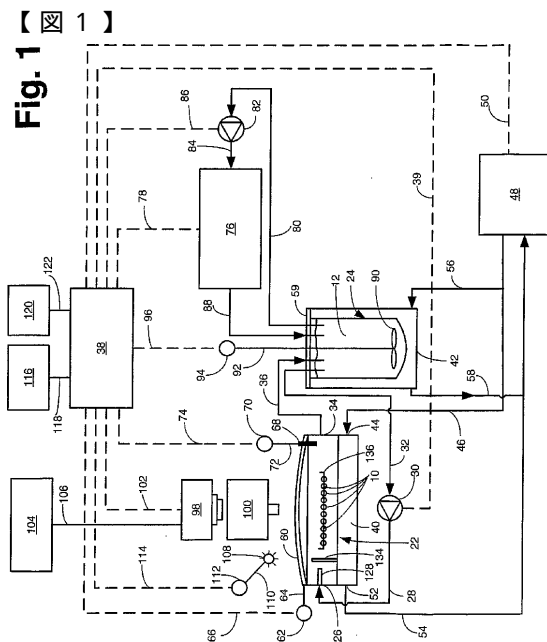
【 0 0 6 0 】

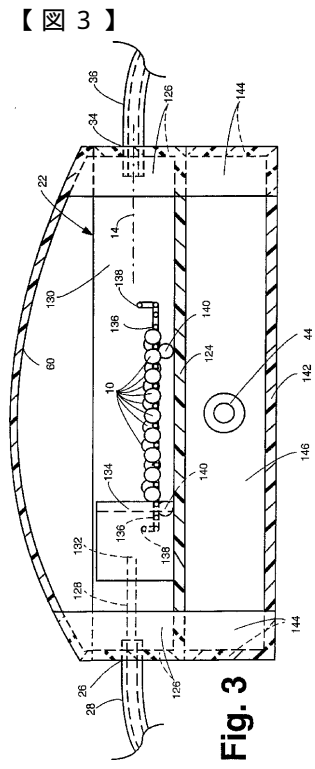
【図 1】本発明により作られるシステムの 1 つの例示的实施例の略図である。

【図 2】図 1 に示されているが、蒸発蓋が取り除かれた溶解室の平面図である。

【図 3】図 2 の線 3 - 3 に沿って取られ、又その中に配置された固体投薬フォーム支持部構造、例えば、メッシュスクリーン、を示す拡大断面図である。

【図 4】それらの投薬フォームが溶解し始めた後図 1 の溶解室のメッシュスクリーン上に配置された複数の固体投薬フォームを示す顕微鏡写真の 1 部であり、該画像は図 1 に示すビデオモニター手段により提供される画像のシリーズの 1 つのフレームを表す。





フロントページの続き

(56)参考文献 米国特許第04855821(US,A)
特表平11-514088(JP,A)
特開2001-108668(JP,A)
米国特許第05816701(US,A)
米国特許第03791222(US,A)
特表昭57-500484(JP,A)
特表平09-501238(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 33/15