

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-500367

(P2017-500367A)

(43) 公表日 平成29年1月5日 (2017. 1. 5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/44 (2006. 01)	A 6 1 K 9/44	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/38 (2006. 01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/192 (2006. 01)	A 6 1 K 31/192	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/04 (2006. 01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/20 (2006. 01)	A 6 1 P 25/20	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-543032 (P2016-543032)	(71) 出願人	516186603
(86) (22) 出願日	平成26年12月19日 (2014. 12. 19)		ウェン、シャオガン
(85) 翻訳文提出日	平成28年8月2日 (2016. 8. 2)		WEN, Xiaoguang
(86) 国際出願番号	PCT/CN2014/094367		中華人民共和国ジャンス225300、タ
(87) 国際公開番号	W02015/096668		イジョウ、ヤオチェング アベニュー、ナ
(87) 国際公開日	平成27年7月2日 (2015. 7. 2)		ショナルニュードラッグイノベーション
(31) 優先権主張番号	201310717968.1		ベース ナンバー1、ビルディング ディ
(32) 優先日	平成25年12月23日 (2013. 12. 23)		ー、ルーム1210
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(74) 代理人	100093779
(31) 優先権主張番号	201310718529.2		弁理士 服部 雅紀
(32) 優先日	平成25年12月23日 (2013. 12. 23)		
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		
(31) 優先権主張番号	201310716482.6		
(32) 優先日	平成25年12月23日 (2013. 12. 23)		
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二層錠剤及びその調製法

(57) 【要約】

【課題】患者服薬の有効性と安全性を向上できる二層錠剤を提供する。

【解決手段】一種の二層錠剤であり、その中で一層の錠剤が穴を有し、穴にその他の一層の錠剤の成分が含まれる。穴の数量が1-3個であり、穴の直径が1~10mmである。二層の中で、各層は活性成分及び／又は補助材料を含み、各層は、それぞれ速放層又は徐放層として機能する。〔調製法〕1) それぞれ活性成分及び医薬品添加物を含有する成分Iと成分IIとを調製する。2) 成分Iを穴が付いている錠剤Iに調製し、3) これから成分IIと錠剤Iと一緒に押し出して二層錠剤を形成し、それに加えて成分IIは、圧制プロセスにおいて錠剤Iの穴に充填する。実験の結果、本発明の二層錠剤は、物理安定性が高く、運輸及び保管プロセスにおいて裂け難く、それに加えて薬物放出が定速に近いので、薬物の体内における安定な血薬濃度の実現に役立ち、患者の薬物服用の有効性及び安全性が向上する。

【選択図】 図1

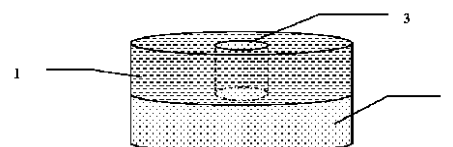


図1/Fig.1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

穴を有する一層の錠剤と、当該穴に含まれるもう一層の錠剤の成分との二層の錠剤からなることを特徴とする二層錠剤。

【請求項 2】

上記の穴の数量が 1 - 3 個であり、穴の直径が 1 ~ 10 mmであることを特徴とする請求項 1 に記載の二層錠剤。

【請求項 3】

上記の錠剤の一層又は二層は、活性成分を含有することを特徴とする請求項 1 に記載の二層錠剤。

【請求項 4】

上記の錠剤の二層に含有される活性成分は同じであるか又は違っており、各層の活性成分は一種又は二種以上であることを特徴とする請求項 3 に記載の二層錠剤。

【請求項 5】

上記の錠剤の各層は、速放性を有する速放層、又は徐放性を有する徐放層の少なくとも一方であることを特徴とする請求項 1 に記載の二層錠剤。

【請求項 6】

上記の穴の数量が 1 個であり、穴の直径が 2 ~ 6 mmであることを特徴とする請求項 1 に記載の二層錠剤。

【請求項 7】

上記の錠剤の各層は、速放性を有する速放層、及び徐放性を有する徐放層を有し、速放層と徐放層とも活性成分及び医薬品添加物を含有し、その一層が穴付きとされ、穴の中にもう一層の成分を含有することを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の二層錠剤。

【請求項 8】

上記の活性成分は、鎮痛薬又は睡眠薬であり、

上記の鎮痛薬は、アスピリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ビスサリチル酸マグネシウム、ジフルニサル、サザピリン、イブプロフェン、インドメタシン、フルルビプロフェン、フェノキシプロフェン、ナプロキセン、ナブメトン、フェルデイン、フェニルブタゾン、ジクロフェナクナトリウム、フェンロフェン、ケトプロフェン、ケトロラック、四塩化フェナム酸、スリンダク、トルメチンやアニソダミン又は上記の化合物の誘導体の一種又は何種かからなり、

上記の睡眠薬は、ゾルピデム、ザレプロン、ゾピクロン、トリアゾラム、ミダゾラム、フルラゼパム、ジアゼパム、クロルジアゼポキシド、ニトラゼパム、エスタゾラム、アルプラゾラムやロラゼパム又は上記の化合物の誘導体の一種から選ばれ、

徐放材料がヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロースやヒドロキシプロピルセルロースの中の一つ又は何種かからなり、

上記の医薬品添加物は、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、接着剤、流動化剤の中の一つ又は何種かからなることを特徴とする請求項 7 に記載の二層錠剤。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の二層錠剤の調製法であり、

活性成分と医薬品添加物とを含有する顆粒状又は粉末状の成分 I、成分 II をそれぞれ調製するステップ 1) と、

成分 I を穴付きの錠状物にする一回目の製錠ステップ 2) と、

上記の穴付きの錠状物と成分 II とを一緒に成形し、成分 I 層と成分 II 層からなる二層錠剤にし、成分 II が成形過程で穴の中に充填される二回目の製錠ステップ 3) と、

を含む二層錠剤の調製方法。

【請求項 10】

上記のステップ 2) の成型方法の中で穴付きの製錠金型を使用し、又は製錠後穿孔することを特徴とする請求項 9 に記載の二層錠剤の調製方法。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本発明は薬物製剤分野に係り、具体的には二層錠剤及びその調製法に係る。

【0002】

〔関連出願の相互参照〕

本出願は、以下の三つの中国特許出願（優先日：2013年12月23日）に基づくものである。

（1）中国特許出願番号201310717968.1 名称「二層錠剤の調製法」

（2）中国特許出願番号201310716482.6 名称「鎮痛類二層コントロール放出錠剤及びその調製法」 10

（3）中国特許出願番号201310718529.2 名称「安眠類二層コントロール放出錠剤及びその調製法」

【背景技術】

【0003】

二層錠剤とは二層構造を持つ二重薬物放出システムであり、二種又は同じ薬物を違う放出モードで組み合わせて理想的な薬動学行為ができるほか、併用薬物の安定性を向上させることや、錠剤に特殊な機能を添加することもできる。

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0004】

【特許文献1】特開2002-370968号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

二層錠剤の調製過程では、二層錠剤薬品がシェルフライフで安定な構造を持つのを保証することは製薬工業の一番必要かつ実用な技術である。

目前の技術でできた二層錠剤の構造は二層の錠剤がくっつけたことによってできる。その通常の調製法は二層の錠剤をそれぞれ製錠する。例えば、一層の薬物活性成分と添加物を混合させて、錠剤に成型して、当該錠剤をもう一層の錠剤の薬物活性成分と添加物を一緒に二層錠剤に成型する。 30

目前の技術でできた二層錠剤の欠点は物理安定性が悪くて、破裂や錠剤の分離が発生しやすい。これは通常二層の錠剤に使われる添加物が違い、違う添加物の膨張係数に差があって、輸送と貯蔵の過程で破裂等の状況をもたらす。

そのため、二層錠剤の物理安定性を向上させ、輸送と貯蔵過程で製剤に破損が生じないように保証することが必要である。

【0006】

本発明の目的は、物理安定性が高く、輸送と貯蔵過程で簡単に破裂せず、薬物放出のスピードが定速に近く、患者服薬の有効性と安全性を向上できる二層錠剤を提供することである。 40

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は一種の新構造を有する二層錠剤を設計したことによって上述発明目的を実現した。その技術方案は、以下の通りである。

この二層錠剤は、穴を有する一層の錠剤と、当該穴に含まれるもう一層の錠剤の成分との二層の錠剤からなる。

上記の二層錠剤の各層には活性成分と添加物があり、各層の活性成分が一種又は二種以上の活性成分の複合である。

二層の活性成分は、同じであるか、又は違う可能性がある。

二層錠剤の各層は、それぞれ速放層又は徐放層である可能性がある。 50

上記の穴の数量が 1 - 3 個であり、理想的な状況が 1 個である。

上記の穴の直径が 1 ~ 10 mm であり、理想的な状況が 2 ~ 6 mm である。

【0008】

上記の二層錠剤に対しては実際の需要によって本分野の通常方法でコーティング等の処理を行うことができる。

上記の二層錠剤の調製法は、

1) 活性成分と医薬品添加物を含有する成分 I、成分 I I をそれぞれ調製する。

上記の成分 I、成分 I I が顆粒状又は粉末状である。

2) 一回目の製錠：成分 I を穴付きの錠状物（以下は「錠剤 I」という）にする。

3) 二回目の製錠：上記の錠状物と成分 I I を一緒に成形し、成分 I 層と成分 I I 層からなる二層錠剤にする。成分 I I が成形過程で穴の中に充填される。 10

錠剤 I の穴の形成方法は穴付きの金型で成型又は製錠後穿孔すること。本発明のある実例では、成分 I が丸形のポンチより穴付きの錠剤 I に成型された。

【0009】

本発明のメリットは、二層錠剤の成分 I 層に穴があり、錠剤 I の穴に成分 I I が充填され、こうして得た二層錠剤が非常に丈夫であり、貯蔵と輸送の過程では簡単に分離しないことである。その構造は図 1 ~ 3 を参照。

【0010】

本発明の二層錠剤の調製法は、各種の二層錠剤の調製に適用される。本分野の技術者は実際の需要によって各種の医薬品添加物を選択することができる。 20

医薬品添加物は主に徐放材料、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、接着剤、流動化剤の中の一つや何種かからなる。

【0011】

その中、徐放材料が主にヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースの一種又は何種かからなる。

充填剤は、主に乳糖、アルファ化澱粉、微結晶性セルロースの一種又は何種かからなる。

崩壊剤は、主にカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチル化デンプンナトリウム、クロスポビドンの一種又は何種かからなる。

潤滑剤は、主にステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルカムパウダーの一種又は何種かからなる。 30

接着剤は、主にポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの一種又は何種かからなる。

流動化剤は、主に微粉末シリカゲルからなる。

【0012】

本発明の中成分 I の各成分の重量比は主に下記の通り。

薬物 1 ~ 60 %

徐放材料 0 ~ 25 %

崩壊剤 0 ~ 6 %

接着剤 0 ~ 5 %

充填剤 5 ~ 60 %

潤滑剤 0.1 ~ 0.5 %

流動化剤 0.1 ~ 0.5 %。

40

【0013】

本発明の I I 顆粒の各成分の重量比は主に下記の通り。

薬物 1 ~ 90 %

徐放材料 0 ~ 40 %

崩壊剤 0 ~ 6 %

接着剤 0 ~ 5 %

充填剤 5 ~ 90 %

50

潤滑剤 0.1～0.5%
流動化剤 0.1～0.5%。

【0014】

本発明の二層錠剤はコーティングもでき、コーティングの成分及び比率は主に下記の通り。

ヒドロキシプロピルメチルセルロース E5	40～60%
酢酸ポリソルベート 80	20～35%
タルカムパウダー	6～12%
二酸化チタン	2～6%

【0015】

10

以下は本発明の方案によって調製された鎮痛類速放・徐放結合二層錠剤の実例を示す。

一種の鎮痛類二層コントロール放出錠剤は、速放層と徐放層を含み、速放層と徐放層とも鎮痛作用のある活性成分及び医薬品添加物を含有する。上記の徐放層に穴があり、穴には速放層の薬物顆粒が充填され、穴の直径が2～6mmであることを特徴とする。

【0016】

上記の鎮痛作用のある活性成分は、アスピリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ビスサリチル酸マグネシウム、ジフルニサル、サザピリン、イブプロフェン、インドメタシン、フルルビプロフェン、フェノキシプロフェン、ナプロキセン、ナブメトン、フェルディン、フェニルブタゾン、ジクロフェナクナトリウム、フェンロフェン、ケトプロフェン、ケトロラック、四塩化フェナム酸、スリンダク、トルメチンやアニソダミン又は上記の化合物の誘導体の一種又は何種かからなる。

20

上記の速放層と徐放層の含有する活性成分は、同じであるか又は違う可能性がある。

上記の医薬品添加物が主に充填剤、崩壊剤、潤滑剤、接着剤、流動化剤の一種又は何種かからなる。

【0017】

以下に記載の各種添加物が選択できる。本発明の範囲を限定するものではない。実際の場合、本発明に使用される各種の医薬品添加物について、本分野の技術者は実際の需要によって常用の各種添加物を選択することができる。例えば、

上記の充填剤がラクトース一水和物、乳糖、アルファ化澱粉と微結晶性セルロースの一種又は何種かからなる。

30

上記の崩壊剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチル化デンプンナトリウムとクロスポビドンの一種又は何種かからなる。

上記の潤滑剤は、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウムとタルカムパウダーの一種又は何種かからなる。

上記の接着剤は、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースの一種又は何種かからなる。

上記の流動化剤は、シリカからなる。また、鎮痛類二層錠剤の徐放層には徐放材料がある。

上記の徐放材料は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースの一種又は何種かからなる。

40

【0018】

上記の徐放層の各成分の重量比は下記の通り。

鎮痛類薬物	40～60%
徐放材料	25～35%
充填剤	13～24%
潤滑剤	0.5或いは1%
流動化剤	0.5或いは1%

【0019】

上記の速放層と速放顆粒の各成分の重量比は下記の通り。

50

鎮痛類薬物	30～60%
崩壊剤	3～6%
充填剤	30～60.5%
接着剤	0～5%
潤滑剤	0.5或いは1%
流動化剤	0.5或いは1%

【0020】

上述の二層コントロール放出錠剤にはコーティング層もあり、そのコーティング層の各成分の重量比は下記の通り。

ヒドロキシプロピルメチルセルロース E5	30%
酢酸ポリソルベート80	14%
タルカムパウダー	5%
二酸化チタン	2%
水	適量

10

【0021】

鎮痛類二層コントロール放出錠剤の調製法は、下記手順を特徴とする。

1) 鎮痛類薬物と徐放材料と医薬品添加物を混合させて徐放顆粒にする。鎮痛類薬物と医薬品添加物を混合させて速放顆粒にする。

2) 徐放顆粒を穴付きの徐放層に成型して、徐放層を再び製錠機のダイスに入れて、速放顆粒を充填して、二回目の成型を行って、速放層と徐放層からなった二層錠剤を作る。その中、徐放層の穴には速放顆粒が充填される。

20

3) コーティングを行う。

【0022】

以下は本発明の方案によって調製された安眠類速放・徐放結合二層錠剤の実例を示す。

上記の安眠類薬物は、ゾルピデム、ザレプロン、ゾピクロン、トリアゾラム、ミダゾラム、フルラゼパム、ジアゼパム、クロルジアゼポキシド、ニトラゼパム、エスタゾラム、アルプラゾラムやロラゼパム、又は上記の化合物の誘導体の一種又は何種かからなる。上記の徐放材料がヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロースやヒドロキシプロピルセルロースの一種又は何種かからなる。上記の医薬品添加物が充填剤、崩壊剤、潤滑剤、接着剤、流動化剤の一種又は何種かからなる。

30

【0023】

上記の充填剤は、ラクトース一水和物、乳糖、アルファ化澱粉や微結晶性セルロースの一種又は何種かからなる。

上記の崩壊剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチル化デンプンナトリウムやクロスポビドンの一種又は何種かからなる。

上記の潤滑剤は、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウムやタルカムパウダーの一種又は何種かからなる。

上記の接着剤は、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースの一種又は何種かからなる。

40

上記の流動化剤は、シリカからなる。

【0024】

上記の二層コントロール放出錠剤の中、上記の徐放層の中、各成分の重量比は下記の通り。

安眠類薬物	8～12%
徐放材料	30～35%
充填剤	52～61%
潤滑剤	0.5或いは1%
流動化剤	0.5或いは1%

【0025】

50

上記の速放層と速放顆粒の中、各成分の重量比は下記の通り。

安眠類薬物	5 ～ 10 %
崩壊剤	2 ～ 6 %
充填剤	80.5 ～ 91 %
接着剤	0 ～ 5 %
潤滑剤	0.5 或いは 1 %
流動化剤	0.5 或いは 1 %

【0026】

上記の安眠類二層コントロール放出錠剤の調製法には下記手順を含む。

1) 安眠類薬物と徐放材料と医薬品添加物とを混合させて徐放顆粒にする。安眠類薬物
と医薬品と添加物とを混合させて速放顆粒にする。 10

2) 徐放顆粒を穴付きの徐放層に成型して、徐放層を再び製錠機のダイスに入れて、速放顆粒を充填して、二回目の成型を行って、速放層と徐放層からなる二層錠剤を作る。その中、徐放層の穴には速放顆粒が充填される。

3) コーティングを行う。コーティングの処方と調製法は、前述の鎮痛類二層コントロール放出錠剤と同じである。

【0027】

本発明には下記通りの技術効果がある。

1) 物理安定性が良い。

二層錠剤の一層に穴があって、製錠過程中、当該穴がもう一層の成分に充填されること
によって、二層錠剤が緊密に結合されて、貯蔵と輸送過程で簡単に分離しない。 20

2) 薬物の有効性と安全性が向上する。

本二層コントロール放出錠剤は溶出試験を通して、速放層の崩壊時限が10～30秒で、徐放層がゼロ次放出になり、即ち薬物の放出が定速に近い。これは薬物の体内における安定な血薬濃度の実現に役立ち、これで患者の薬物服用の有効性及び安全性が大きく向上する。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】図1は穴（一つ）付きの二層錠剤の構造見取図である。

【図2】図2は穴（二つ）付きの二層錠剤の構造見取図である。 30

【図3】図3は穴（三つ）付きの二層錠剤の構造見取図である。

【図4】図4は睡眠薬実施例1の二層錠剤の溶出曲線（その中、四本の曲線がそれぞれ錠剤I（穴なし）、錠剤I（直径3mm穴付き）、錠剤I（直径4mm穴付き）と錠剤I（直径6mm穴付き）を示した）である。

【図5】図5は睡眠薬実施例1の徐放層（直径4mm穴付き）、徐放層（直径6mm穴付き）と徐放層（穴なし）の二層錠剤の三本の溶出曲線の比較である。

【図6】図6は睡眠薬実施例2の徐放層（直径4mm穴付き）、徐放層（直径6mm穴付き）と徐放層（穴なし）の二層錠剤の三本の溶出曲線、及び単独速放層の溶出曲線の比較である。

【図7】図7は睡眠薬実施例3の徐放層（直径4mm穴付き）、徐放層（直径6mm穴付き）と徐放層（穴なし）の二層錠剤の三本の溶出曲線の比較である。 40

【図8】図8は睡眠薬実施例4の徐放層（直径4mm穴付き）と徐放層（直径6mm穴付き）の二層錠剤の二本の溶出曲線の比較である。

【図9】図9は鎮痛薬実施例1の二層コントロール放出錠剤の体外放出曲線である。

【図10】図10は鎮痛薬実施例2の二層コントロール放出錠剤の体外放出曲線である。

【図11】図11は鎮痛薬実施例3の二層コントロール放出錠剤の溶出曲線である。

【図12】図12は鎮痛薬実施例4の二層コントロール放出錠剤の溶出曲線である。

【発明を実施するための形態】

【0029】

<具体的な実施方式>

(鎮痛薬実施例)

鎮痛薬実施例 1－5 の二層コントロール放出錠剤は速放層と徐放層からなり、二層錠剤の製錠に使われる顆粒材料は下表 1 の通り。

【0030】

【表 1】

各実施例の二層コントロール放出錠剤の処方 (1000 錠, g)

成分	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
徐放顆粒					
イブプロフェン	250	250		300	200
ケトプロフェン					
ナプロキセン			300		
ヒドロキシプロピル メチルセルロース K100LV	50	100	0	25	150
ヒドロキシプロピル メチルセルロース K4M	100	50	125	100	25
ラクトース一水和物	95	95	65	70	120
シリカ	2.5	2.5	5	2.5	2.5
ステアリン酸 マグネシウム	2.5	2.5	5	2.5	2.5
徐放合計	500	500	500	500	500
徐放顆粒					
アセトアミノフェン					150
イブプロフェン				150	
ケトプロフェン	75				
ナプロキセン		100	150		
乳糖	87.5	62.5	50	25	75
微結晶性セルロース	63.75	60	40	50	0
ポビドン	8.75	0	0	0	10
ヒドロキシプロピル メチルセルロース-HF	0	12.5	0	7.5	0
クロスカルボキシ メチルセルロース ナトリウム	10	10	7.5	15	12.5
シリカ	2.5	2.5	1.25	1.25	1.25
ステアリン酸 マグネシウム	2.5	2.5	1.25	1.25	1.25
速放合計	250	250	250	250	250

上記の二層錠剤はコーティングできる。コーティングの成分は下記の通り

ヒドロキシプロピルメチルセルロース E5	30
酢酸ポリソルベート 80	14
タルカムパウダー	5
二酸化チタン	2
80%アルコール/水溶液	適量

【0031】

鎮痛薬実施例 1－5 の二層コントロール放出錠剤の調製法は下記の通り。

〔鎮痛薬実施例 1〕

1. 徐放顆粒を調製した。

(1) 60メッシュサイズで整えたイブプロフェンを処方量通りに量り、ヒドロキシプロピルメチルセルロースK100LV、K4M、乳糖としっかり混合させて、処方量の二分の一のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加した。混合した材料を湿式法造粒機に入れた。

(2) 濃度70%のアルコール溶液を調製して、ステップ1の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を24メッシュサイズで整えた。

(4) 乾燥して顆粒を篩分した。

(5) 徐放顆粒を取得して、徐放層の成型に使った。

【0032】

2. 速放顆粒を調製した。

(1) 処方量のケトプロフェン、乳糖、微結晶性セルロース、ポビドンを混合して60メッシュサイズで整えて、処方量の半分のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加して、ミキサーでしっかり混合させた。

(2) 濃度80%のアルコール溶液を調製して、ステップ1の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を24メッシュサイズで整えた。

(4) 乾燥して顆粒を篩分した。

(5) 添加法によってクロスカルボキシメチルセルロースナトリウムを添加して、乾燥した顆粒としっかり混合させた。

(6) 速放顆粒を取得して、徐放層の成型と徐放層の穴の充填に使った。

【0033】

3. 二層コントロール放出錠剤を調製した。

(1) 徐放層顆粒を余ったシリカとステアリン酸マグネシウムと一緒に穴付き（直径がそれぞれ3mm、4mm、6mm）の徐放錠剤に成型した。穴なしの徐放錠剤も作った。

(2) 徐放錠剤を再び製錠機のダイスに入れて、速放層顆粒を充填して、二回目の成型を行って、二層錠剤を取得した。

(3) 処方量のヒドロキシプロピルメチルセルロースE5を濃度80%のアルコールに分散して、膨潤した後酢酸ポリソルベート80を入れて、完全溶解までかき混ぜて、二酸化チタンとタルカムパウダーを添加して、均等にかき混ぜて、濾過した後コーティング液とした。

(4) 二層錠剤をコーティングした。1錠の重量が5%増加した。その後乾燥・固化した。

【0034】

徐放層の孔径の溶出に対する影響を考察するため、本実施例ではまず徐放層を穴なし、3mm穴付き、4mm穴付き、6mm穴付きの徐放錠剤に成型して、溶出実験を行った。その結果、孔径が大きければ大きいほど溶出速度が速い。

調製した二層錠剤に対して溶出実験を行い、錠剤の速放及び徐放する効果を考察した。0.5h後サンプルを採取して検測した。その結果は図9の通り、速放層が完全溶出した。徐放層の溶出がゼロ次放出効果になり、即ち薬物放出が定速に近い。体外定速放出が薬物の体内における安定な血薬濃度の実現に役立つ。特に、徐放層の孔径が大きければ大きいほど放出速度が速い。

【0035】

〔鎮痛薬実施例2〕

1. 徐放顆粒を調製した。

(1) 60メッシュサイズで整えたイブプロフェンを処方量通りに量り、ヒドロキシプロピルメチルセルロースK100LV、K4M、乳糖としっかり混合させて、処方量の二分の一のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加した。混合した材料を湿式法造粒機に入れた。

(2) 濃度75%のアルコール溶液を調製して、ステップ1の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を24メッシュサイズで整えた。

(4) 乾燥して顆粒を篩分した。

10

20

30

40

50

(5) 徐放顆粒を取得して、徐放層の成型に使った。

【0036】

2. 速放顆粒を調製した。

(1) 処方量のナプロキセン、乳糖、微結晶性セルロースとヒドロキシプロピルセルロース-HF、カルボキシメチルセルロースナトリウムを混合させて60メッシュサイズで整えて、処方量の半分のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加して、ミキサーでしっかり混合させた。

(2) 濃度90%のアルコール溶液を調製して、ステップ1の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を24メッシュサイズで整えた。

(4) 乾燥して顆粒を篩分した。

10

(5) 速放顆粒を取得して、徐放層の成型と徐放層の穴の充填に使った。

【0037】

3. 二層コントロール放出錠剤を調製した。

(1) 徐放層顆粒を余ったシリカとステアリン酸マグネシウムと一緒に穴付き（直径がそれぞれ4mm、6mm）の徐放錠剤に成型した。穴なしの徐放錠剤も作った。

(2) 徐放錠剤を再び製錠機のダイスに入れて、速放層顆粒を充填して、二回目の成型を行って、二層錠剤を取得した。

(3) 処方量のヒドロキシプロピルメチルセルロースE5を濃度80%のアルコールに分散して、膨潤した後酢酸ポリソルベート80を入れて、完全溶解までかき混ぜて、二酸化チタンとタルカムパウダーを添加して、均等にかき混ぜて、濾過した後コーティング液とした。

20

(4) 二層錠剤をコーティングした。1錠の重量が5%増加した。その後乾燥・固化した。

【0038】

二層錠剤の速放層の崩壊速度と二層錠剤の速放及び徐放する効果を考察した。0.25h後サンプルを採取して検測した。その結果は図10の通り、速放層が85%以上溶出した。徐放層の溶出がゼロ次放出効果になり、即ち薬物放出が定速に近い。体外定速放出が薬物の体内における安定な血薬濃度の実現に役立つ。特に、徐放層の孔径が大きければ大きいほど放出速度が速い。

【0039】

30

[鎮痛薬実施例3]

1. 徐放顆粒を調製した。

(1) 60メッシュサイズで整えたナプロキセンを処方量通りに量り、ヒドロキシプロピルメチルセルロースK100LV、K4M、乳糖としっかり混合させて、処方量の二分の一のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加した。混合した材料を湿式法造粒機に入れた。

(2) 濃度80%のアルコール溶液を調製して、ステップ1の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を24メッシュサイズで整えた。

(4) 乾燥して顆粒を篩分した。

(5) 徐放顆粒を取得して、徐放層の成型に使った。

40

【0040】

2. 速放顆粒を調製した。

(1) 処方量のナプロキセン、乳糖、微結晶性セルロースとヒドロキシプロピルセルロース-HF、カルボキシメチルセルロースナトリウムを混合させて60メッシュサイズで整えて、処方量の半分のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加して、ミキサーでしっかり混合させた。

(2) 濃度90%のアルコール溶液を調製して、ステップ1の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を24メッシュサイズで整えた。

(4) 乾燥して顆粒を篩分した。

(5) 速放顆粒を取得して、徐放層の成型と徐放層の穴の充填に使った。

50

【0041】

3. 二層コントロール放出錠剤を調製した。

(1) 徐放層顆粒を余ったシリカとステアリン酸マグネシウムと一緒に穴付き（直径がそれぞれ4mm、6mm）の徐放錠剤に成型した。穴なしの徐放錠剤も作った。

(2) 徐放錠剤を再び製錠機のダイスに入れて、速放層顆粒を充填して、二回目の成型を行って、二層錠剤を取得した。

(3) 処方量のヒドロキシプロピルメチルセルロースE5を濃度80%のアルコールに分散して、膨潤した後酢酸ポリソルベート80を入れて、完全溶解までかき混ぜて、二酸化チタンとタルカムパウダーを添加して、均等にかき混ぜて、濾過した後コーティング液とした。

(4) 二層錠剤をコーティングした。1錠の重量が5%増加した。その後乾燥・固化した。

【0042】

調製した二層錠剤に対して溶出実験を行い、錠剤の速放及び徐放する効果を考察した。溶出曲線から見ると、速放と徐放の効果が顕著である。結果は図11の通り。

【0043】

[鎮痛薬実施例4]

1. 徐放顆粒を調製した。

(1) 60メッシュサイズで整えたイブプロフェンを処方量通りに量り、ヒドロキシプロピルメチルセルロースK100LV、K4M、乳糖としっかり混合させて、処方量の二分の一のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加した。混合した材料を湿式法造粒機に入れた。

(2) 濃度80%のアルコール溶液を調製して、ステップ1の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を24メッシュサイズで整えた。

(4) 乾燥して顆粒を篩分した。

(5) 徐放顆粒を取得して、徐放層の成型に使った。

【0044】

2. 速放顆粒を調製した。

(1) 処方量のイブプロフェン、乳糖、微結晶性セルロースとヒドロキシプロピルセルロース-HF、カルボキシメチルセルロースナトリウムを混合させて、60メッシュサイズで整えて、処方量の半分のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加して、ミキサーでしっかり混合させた。

(2) 濃度90%のアルコール溶液を調製して、ステップ1の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を24メッシュサイズで整えた。

(4) 乾燥して顆粒を篩分した。

(5) 速放顆粒を取得して、徐放層の成型と徐放層の穴の充填に使った。

【0045】

3. 二層コントロール放出錠剤を調製した。

(1) 徐放層顆粒を余ったシリカとステアリン酸マグネシウムと一緒に穴付き（直径がそれぞれ4mm、6mm）の徐放錠剤に成型した。穴なしの徐放錠剤も作った。

(2) 徐放錠剤を再び製錠機のダイスに入れて、速放層顆粒を充填して、二回目の成型を行って、二層錠剤を取得した。

(3) 処方量のヒドロキシプロピルメチルセルロースE5を濃度80%のアルコールに分散して、膨潤した後酢酸ポリソルベート80を入れて、完全溶解までかき混ぜて、二酸化チタンとタルカムパウダーを添加して、均等にかき混ぜて、濾過した後コーティング液とした。

(4) 二層錠剤をコーティングした。1錠の重量が5%増加した。その後乾燥・固化した。

【0046】

単層速放錠剤と二層錠剤を調製して、溶出実験を行い、錠剤の速放層の崩壊速度、徐放

10

20

30

40

50

層孔径の徐放効果に対する影響を考察した。0.5 h 後サンプルを採取して検測した。速放層が 90 % 以上溶出した。この実施例では徐放層の体外溶出曲線の線形効果について、孔径 4 mm の場合が 6 mm より良い結果を得た。結果は図 12 の通り。

【0047】

〔鎮痛薬実施例 5〕

調製法は実施例 3 と同じ。ただし成分が違う。詳細は表 1 を参照。

【0048】

〔鎮痛二層錠剤の安定性実験〕

＜実験 1＞ 破損実験

発明者は徐放層（穴なし）、徐放層（孔径 3 mm 穴一つ）、徐放層（孔径 4 mm 穴一つ）及び徐放層（孔径 6 mm 穴一つ）の二層錠剤をそれぞれ 100 錠（成分及び重量比が実施例 1 に基づき、全ての実験錠剤が完全一致になった）使用して、破損検測器でそれぞれの破損実験を行い、比較研究をした。結果は表 2 の通り。

【0049】

【表 2】

二層錠剤の破損実験比較結果

実験の二層錠剤の種類		100 錠の中の破損数量	
穴の数量	孔径	破損錠剤	上下分離錠剤
0	—	20	11
1	6mm	9	0
1	4mm	1	0
1	3mm	1	0

【0050】

上記の破損実験の結果により、下記結論を出した。

1) 本発明の穴付き二層錠剤の破損率が極めて低下され、上下分離も発生しなかった。

2) 孔径の大きさが上下分離に対して積極的な効果があるが、孔径が大きい場合二層錠剤の破損度を影響する。

【0051】

＜実験 2＞ 高湿度の薬物の安定性に対する影響

実施例 4 から選んだ各 20 錠の二層錠剤を安定性実験箱に置いて、湿度を RH 95 % にし、温度を 25 °C にして、24 h 後観察した。結果は表 3 の通り。

【0052】

【表 3】

高湿度の薬物安定性に対する影響

二層錠剤処方	実験の二層錠剤の種類		100 錠の中の 上下分離錠剤の数量
	穴の数量	孔径	
実施例 4 通り	0	—	17
	1	6mm	0
	1	4mm	0
	1	3mm	0

【0053】

その結果、当該処方の速放層がスーパー崩壊剤を含有し、崩壊剤の吸湿性が強いが、環

境湿度が大きい時、速放層が徐放層より膨張し、二層錠剤が上下分離しやすい場合でも、本発明の二層錠剤の安定性がよくて、分離したことがない。

【0054】

＜実験3＞ 二層錠剤の穴の数量の安定性に対する影響

実施例3の処方（速放層が活性成分と賦形剤だけ含有し、接着剤を含有しない）によって徐放層（穴なし）、徐放層（穴一つ）、徐放層（穴二つ）、徐放層（穴三つ）の二層錠剤を作って、各20錠を使用して、破損検測器でそれぞれの破損実験を行い、比較研究をした。その結果は表4の通り。

【0055】

【表4】

10

穴の数量の安定性に対する影響の比較

実験の二層錠剤の種類		100錠の中の 上下分離錠剤の数量	
処方	徐放層の穴の数量	破損錠剤	上下分離錠剤
実施例3通り	0	15	9
	1	6	0
	2	2	0
	3	1	0

20

【0056】

上記の破損実験の結果により、下記結論を出した。

- 1) 穴付きの二層錠剤の破損率が極めて低下され、上下分離も発生しなかった。
- 2) 穴の数量が多ければ多いほど破損率が低下する。

【0057】

（睡眠薬実施例）

睡眠薬実施例1－5の二層コントロール放出錠剤の処方表は表5の通り。

30

【0058】

【表 5】

成分	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
徐放顆粒					
酒石酸ゾルピデム	24	24	/	/	/
ゾピクロン	/	/	30	/	36/
ザレプロン	/	/	/	30	
ヒドロキシプロピル メチルセルロース K100LV	30	60	105	0	90
ヒドロキシプロピル メチルセルロース K4M	60	30	0	105	15
ラクトース一水和物	183	183	159	159	156
シリカ	1.5	1.5	3	3	1.5
ステアリン酸 マグネシウム	1.5	1.5	3	3	1.5
徐放合計	300	300	300	300	300
速放顆粒					
酒石酸ゾルピデム	8	8	/	/	/
ゾピクロン	/	/	5	/	10
ザレプロン	/	/	/	5	/
乳糖	57	55.5	60	60	55
微結晶性セルロース	25.5	25.5	31	25	25.5
ポビドン	3.5	0	0	0	3.5
ヒドロキシプロピル メチルセルロース-HF	0	5	0	3	0
クロスカルボキシ メチルセルロース ナトリウム	4	4	2	6	5
シリカ	1	1	1	0.5	0.5
ステアリン酸 マグネシウム	1	1	1	0.5	0.5
速放合計	100	100	100	100	100

【0059】

睡眠薬実施例 1－5 の二層コントロール放出錠剤コーティングの処方が上述の睡眠薬実施例と同じ。

調製法は、それぞれ下記通り。

〔睡眠薬実施例 1〕

1. 徐放顆粒を調製した。

(1) 60 メッシュサイズで整えた酒石酸ゾルピデムを処方量通りに量り、ヒドロキシプロピルメチルセルロース K100LV、K4M、ラクトース一水和物としっかり混合させて、処方量の二分の一のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加した。混合した材料を湿式法造粒機に入れた。

(2) 濃度 70 % のアルコール溶液を調製して、ステップ 1 の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を 24 メッシュサイズで整えた。

(4) 乾燥して顆粒を篩分した。

(5) 徐放顆粒を取得して、徐放層の成型に使った。

【0060】

2. 速放顆粒を調製した。

(1) 処方量の酒石酸ゾルピデム、乳糖、微結晶性セルロース、ポビドンを混合させて

60メッシュサイズで整えて、処方量の半分のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加して、ミキサーでしっかり混合させた。

(2) 濃度80%のアルコール溶液を調製して、ステップ1の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を24メッシュサイズで整えた。

(4) 添加法によってクロスカルボキシメチルセルロースナトリウムを添加して、乾燥した顆粒としっかり混合させた。

(5) 速放顆粒を取得して、徐放層の成型と徐放層の穴の充填に使った。

【0061】

3. 二層コントロール放出錠剤を調製した。

(1) 徐放層顆粒を余ったシリカとステアリン酸マグネシウムと一緒に穴付き（直径がそれぞれ4mm、6mm）の徐放錠剤に成型した。穴なしの徐放錠剤も作った。

(2) 徐放錠剤を再び製錠機のダイスに入れて、速放層顆粒を充填して、二回目の成型を行って、二層錠剤を取得した。

(3) 処方量のヒドロキシプロピルメチルセルロースE5を濃度80%のアルコールに分散して、膨潤した後酢酸ポリソルベート80を入れて、完全溶解までかき混ぜて、二酸化チタンとタルカムパウダーを添加して、均等にかき混ぜて、濾過した後コーティング液とした。

(4) 二層錠剤をコーティングした。1錠の重量が5%増加した。その後乾燥・固化した。

【0062】

徐放層の孔径の溶出に対する影響を考察するため、本実施例ではまず徐放層を穴なし、3mm穴付き、4mm穴付き、6mm穴付きの徐放錠剤に成型して、溶出実験を行った。その結果、孔径が大きければ大きいほど溶出速度が速い。結果は図4の通り。

調製した二層錠剤に対して溶出実験を行い、錠剤の速放及び徐放する効果を考察した。0.5h後サンプルを採取して検測した。速放層が完全に溶出した。結果は図5の通り。図から見ると、徐放層穴付きの場合が定速放出効果を実現した。

【0063】

〔睡眠薬実施例2〕

1. 徐放顆粒を調製した。

(1) 60メッシュサイズで整えた酒石酸ゾルピデムを処方量通りに量り、ヒドロキシプロピルメチルセルロースK100LV、K4M、ラクトース一水和物としっかり混合させて、処方量の二分の一のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加した。混合した材料を湿式法造粒機に入れた。

(2) 濃度75%のアルコール溶液を調製して、ステップ1の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を24メッシュサイズで整えた。

(4) 乾燥して顆粒を篩分した。

(5) 徐放顆粒を取得して、徐放層の成型に使った。

【0064】

2. 速放顆粒を調製した。

(1) 処方量の酒石酸ゾルピデム、乳糖、微結晶性セルロースとヒドロキシプロピルセルロース-HF、カルボキシメチルセルロースナトリウムを混合させて60メッシュサイズで整えて、処方量の半分のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加して、ミキサーでしっかり混合させた。

(2) 濃度90%のアルコール溶液を調製して、ステップ1の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を24メッシュサイズで整えた。

(4) 添加法によってクロスカルボキシメチルセルロースナトリウムを添加して、乾燥した顆粒としっかり混合させた。

(5) 速放顆粒を取得して、徐放層の成型と徐放層の穴の充填に使った。

【0065】

3. 二層コントロール放出錠剤を調製した。

(1) 徐放層顆粒を余ったシリカとステアリン酸マグネシウムと一緒に穴付き（直径がそれぞれ4 mm、6 mm）の徐放錠剤に成型した。穴なしの徐放錠剤も作った。

(2) 徐放錠剤を再び製錠機のダイスに入れて、速放層顆粒を充填して、二回目の成型を行って、二層錠剤を取得した。

(3) 処方量のヒドロキシプロピルメチルセルロースE5を濃度80%のアルコールに分散して、膨潤した後酢酸ポリソルベート80を入れて、完全溶解までかき混ぜて、二酸化チタンとタルカムパウダーを添加して、均等にかき混ぜて、濾過した後コーティング液とした。

(4) 二層錠剤をコーティングした。1錠の重量が5%増加した。その後乾燥・固化した。

10

【0066】

単層速放錠剤と二層錠剤を調製して、溶出実験を行い、錠剤の速放層の崩壊速度、二層錠剤の速放及び徐放する効果を考察した。0.25 h後サンプルを採取して検測した。速放層が90%以上溶出した。結果は図6の通り。

【0067】

〔睡眠薬実施例3〕

1. 徐放顆粒を調製した。

(1) 60メッシュサイズで整えたゾピクロンを処方量通りに量り、ヒドロキシプロピルメチルセルロースK100LV、K4M、乳糖としっかり混合させて、処方量の二分の一のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加した。混合した材料を湿式法造粒機に入れた。

20

(2) 濃度80%のアルコール溶液を調製して、ステップ1の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を24メッシュサイズで整えた。

(4) 乾燥して顆粒を篩分した。

(5) 徐放顆粒を取得して、徐放層の成型に使った。

【0068】

2. 速放顆粒を調製した。

(1) 処方量のゾピクロン、乳糖、微結晶性セルロースとヒドロキシプロピルセルロース-HF、カルボキシメチルセルロースナトリウムを混合させて、60メッシュサイズで整えて、処方量の半分のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加して、ミキサーでしっかり混合させた。

30

(2) 濃度90%のアルコール溶液を調製して、ステップ1の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を24メッシュサイズで整えた。

(4) 添加法によってクロスカルボキシメチルセルロースナトリウムを添加して、乾燥した顆粒としっかり混合させた。

(5) 速放顆粒を取得して、徐放層の成型と徐放層の穴の充填に使った。

【0069】

3. 二層コントロール放出錠剤を調製した。

(1) 徐放層顆粒を余ったシリカとステアリン酸マグネシウムと一緒に穴付き（直径がそれぞれ4 mm、6 mm）の徐放錠剤に成型した。穴なしの徐放錠剤も作った。

40

(2) 徐放錠剤を再び製錠機のダイスに入れて、速放層顆粒を充填して、二回目の成型を行って、二層錠剤を取得した。

(3) 処方量のヒドロキシプロピルメチルセルロースE5を濃度80%のアルコールに分散して、膨潤した後酢酸ポリソルベート80を入れて、完全溶解までかき混ぜて、二酸化チタンとタルカムパウダーを添加して、均等にかき混ぜて、濾過した後コーティング液とした。

(4) 二層錠剤をコーティングした。1錠の重量が5%増加した。その後乾燥・固化した。

【0070】

調製した二層錠剤に対して溶出実験を行い、錠剤の速放及び徐放する効果を考察した。

50

0. 5 h 後サンプルを採取して検測した。速放層が完全に溶出した。結果は図 7 の通り。

【0071】

〔睡眠薬実施例 4〕

1. 徐放顆粒を調製した。

(1) 60 メッシュサイズで整えたザレプロンを処方量通りに量り、ヒドロキシプロピルメチルセルロース K100LV、K4M、乳糖としっかり混合させて、処方量の二分の一のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加した。混合した材料を湿式法造粒機に入れた。

(2) 濃度 80 % のアルコール溶液を調製して、ステップ 1 の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を 24 メッシュサイズで整えた。

(4) 乾燥して顆粒を篩分した。

(5) 徐放顆粒を取得して、徐放層の成型に使った。

【0072】

2. 速放顆粒を調製した。

(1) 処方量のザレプロン、乳糖、微結晶性セルロースとヒドロキシプロピルセルロース-HF、カルボキシメチルセルロースナトリウムを混合させて、60 メッシュサイズで整えて、処方量の半分のシリカとステアリン酸マグネシウムを添加して、ミキサーでしっかり混合させた。

(2) 濃度 90 % のアルコール溶液を調製して、ステップ 1 の混合物を軟材にした。

(3) できた軟材を 24 メッシュサイズで整えた。

(4) 添加法によってクロスカルボキシメチルセルロースナトリウムを添加して、乾燥した顆粒としっかり混合させた。

(5) 速放顆粒を取得して、徐放層の成型と徐放層の穴の充填に使った。

【0073】

3. 二層コントロール放出錠剤を調製した。

(1) 徐放層顆粒を余ったシリカとステアリン酸マグネシウムと一緒に穴付き（直径がそれぞれ 4 mm、6 mm）の徐放錠剤に成型した。穴なしの徐放錠剤も作った。

(2) 徐放錠剤を再び製錠機のダイスに入れて、速放層顆粒を充填して、二回目の成型を行って、二層錠剤を取得した。

(3) 処方量のヒドロキシプロピルメチルセルロース E5 を濃度 80 % のアルコールに分散して、膨潤した後酢酸ポリソルベート 80 を入れて、完全溶解までかき混ぜて、二酸化チタンとタルカムパウダーを添加して、均等にかき混ぜて、濾過した後コーティング液とした。

(4) 二層錠剤をコーティングした。1 錠の重量が 5 % 増加した。その後乾燥・固化した。

【0074】

単層速放錠剤と二層錠剤を調製して、溶出実験を行い、錠剤の速放層の崩壊速度、二層錠剤の速放及び徐放する効果を考察した。0. 25 h 後サンプルを採取して検測した。速放層が 90 % 以上溶出した。結果は図 8 の通り。

【0075】

〔睡眠薬実施例 5〕

調製法が実施例 3 と同じ。ただし成分が違う。詳細は表 1 を参照。

【0076】

〔睡眠薬の破損実験と安定性実験〕

実施例 1 の処方と方法によって、徐放層（穴なし）と徐放層（孔径が違う）の各種二層錠剤を各 100 錠調製して、破損検測器でそれぞれの破損実験を行い、比較研究をした。結果は表 6 の通り。

【0077】

10

20

30

40

【表 6】

実験対象		破損錠剤数量	上下分離錠剤数量
実施例 1 の二層錠剤	徐放層の穴の状況		
	穴なし	12	8
	6mm 孔径	4	0
	4mm 孔径	1	0
	3mm 孔径	1	0

10

【0078】

結果によると、

- 1) 徐放層（穴付き）の二層錠剤は上下分離しなかった。
- 2) 孔径の小さい方が破損し難い。

【0079】

実施例 4 の処方と方法によって徐放層（穴なし）と徐放層（孔径が違う）の各種二層錠剤を各 20 錠調製して、安定性実験箱に置いて、湿度を RH 95 % にし、温度を 25 °C にした。24 h 後観察した。結果は表 7 の通り。

【0080】

20

【表 7】

実験対象		上下分離錠剤数量
実施例 4 の二層錠剤	徐放層の穴の状況	
	穴なし	17
	6mm 孔径	0
	4mm 孔径	0
	3mm 孔径	0

30

【0081】

当該処方の速放層がスーパー崩壊剤を含有し、崩壊剤の吸湿性が強い。環境湿度が大きい時、速放層が徐放層より膨張し、穴なしの二層錠剤が上下分離しやすい。徐放層に穴がある場合、穴の中の速放顆粒が吸湿して膨張し、速放層と徐放層がより緊密に結合する。そのため、実験の中では、穴付きの二層錠剤は上下分離しなかった。

結果により、下記結論を出した。

本発明の二層錠剤が高温高湿の環境でも安定性を保持できる。

【0082】

実施例 3 の処方と方法によって、徐放層（穴なし）と徐放層（孔径が違う）の各種（速放層が活性成分と賦形剤だけ含有し、接着剤を含有しない）二層錠剤各 20 錠を調製して、破損検測器でそれぞれの破損実験を行い、比較研究をした。結果は表 8 の通り。

40

【0083】

【表 8】

実験対象		破損錠剤数量	上下分離錠剤数量
実施例 3 の二層錠剤	徐放層の穴の状況		
	0	15	9
	1	6	0
	2	2	0
	3	1	0

10

【0084】

結果によると、

- 1) 徐放層（穴付き）の二層錠剤は上下分離しなかった。
- 2) 穴の数量の多い二層錠剤がより破損し難い。

【0085】

上記の結果によると、本発明の二層錠剤は物理安定性が普通の二層錠剤より良くて、貯蔵と輸送に有利で、薬物の放出速度が定速に近い。

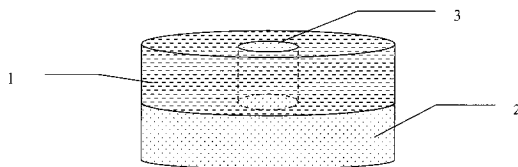
【符号の説明】

【0086】

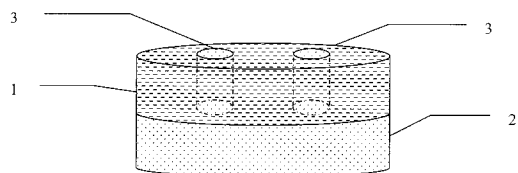
- 1・・・錠剤 I
- 2・・・錠剤 I I
- 3・・・穴

20

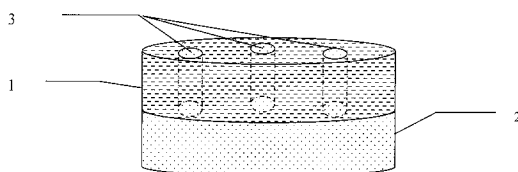
【図 1】



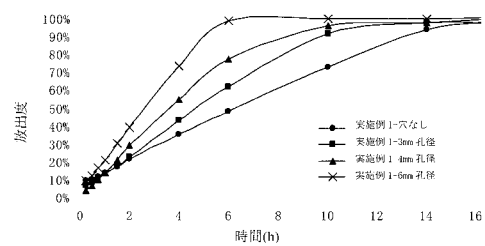
【図 2】



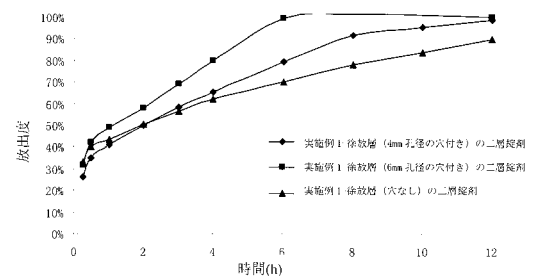
【図 3】



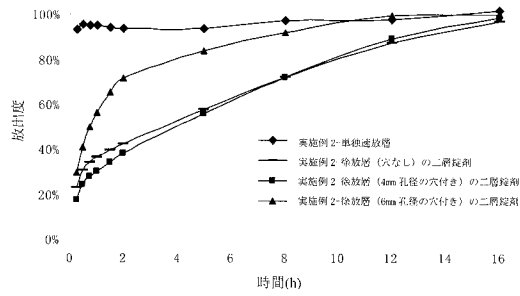
【図 4】



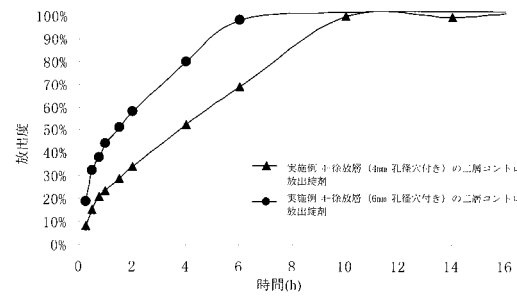
【図 5】



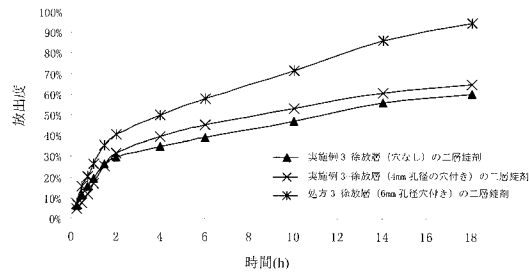
【図 6】



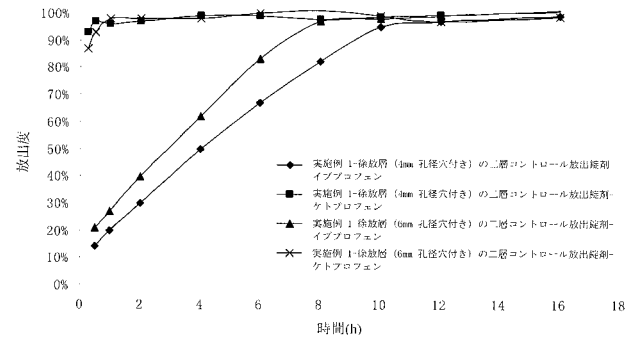
【図 8】



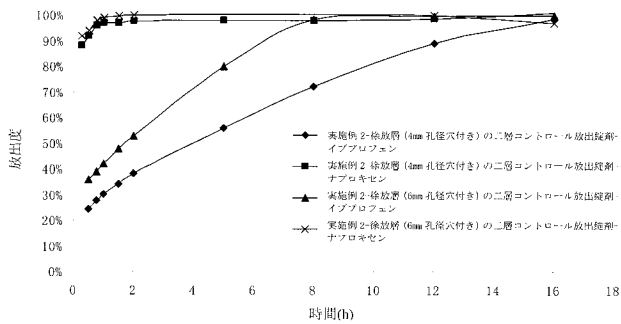
【図 7】



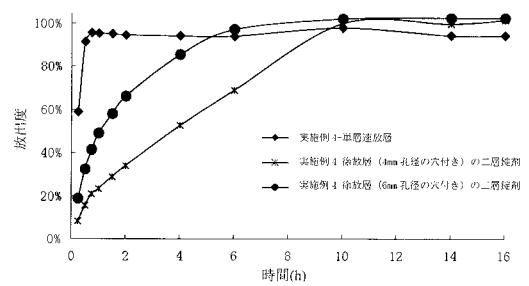
【図 9】



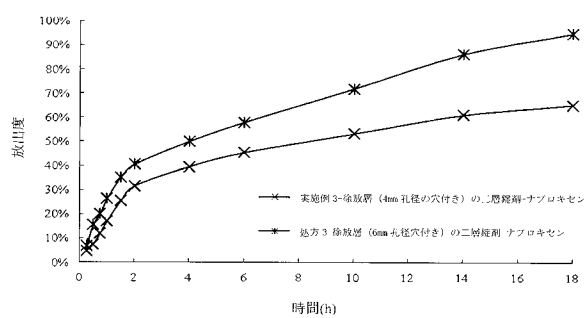
【図 10】



【図 12】



【図 11】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2014/094367		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
A61K 9/24 (2006.01) i; A61K 9/20 (2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Data bases: DWPI, SIPOABS, CPRSABS, CNABS, CNTXT, EPODOC, CNKI, CA, EMBASE Key words: double layer tablet+, multilayer tablet+, bilayer tablet+, multiple layer tablet+, double deck tablet, laminated tablet+, pore+, hole, nick, recessed section, depression, incising, scored, separat+, dissection, peeling, exfoliation, fall off, firm, fast, stab+				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	WO 2012118180 A1 (TAKEDA PHARM CO., LTD.), 07 July 2014 (07.07.2014), paragraphs 007-009, and figure 1	1-10		
PX	CN 103690505 A (WEN, Xiaoguang), 02 April 2014 (02.04.2014), claims 1-8	claims 1-10		
PX	CN 103690503 A (WEN, Xiaoguang), 02 April 2014 (02.04.2014), claims 1-6, and embodiment 1	claims 1-10		
PX	CN 103655505 A (WEN, Xiaoguang), 26 March 2014 (26.03.2014), claims 1-8	claims 1-10		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="vertical-align: top;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 18 March 2015 (18.03.2015)		Date of mailing of the international search report 25 March 2015 (25.03.2015)		
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451		Authorized officer LIANG, Jingchen Telephone No.: (86-10) 62412201		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2014/094367

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012118180 A1	07 July 2014	US 2014023708 A1	23 January 2014
		EP 2682110 A1	08 January 2014
		WO 2012118180 A1	07 September 2012
		EP 2682110 A4	05 November 2014
CN 103690505 A	02 April 2014	None	
CN 103690503 A	02 April 2014	None	
CN 103655505 A	26 March 2014	None	

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2014/094367
A. 主题的分类 A61K 9/24(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) 数据库: DWPI, SIPOABS, CPRABS, CNABS, CNXT, EPODOC, CNKI, CA, EMBASE; 关键词: 双层片, 多层片, 孔, 洞, 凹, 刻痕, 坑, 剥离, 起皮, 脱落, 稳定, 牢固, double layer tablet+, multilayer tablet+, bilayer tablet+, multiple layer tablet+, double deck tablet, laminated tablet+, pore+, hole, nick, recessed section, depression, incising, scored, separat+, dissection, peeling, exfoliation, fall off, firm, fast, stab+		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2012118180 A1 (TAKEDA PHARM CO LTD) 2014年 7月 7日 (2014 - 07 - 07) 第007-009段, 附图1	1-10
PX	CN 103690505 A (闻晓光) 2014年 4月 2日 (2014 - 04 - 02) 权利要求1-8	权利要求1-10
PX	CN 103690503 A (闻晓光) 2014年 4月 2日 (2014 - 04 - 02) 权利要求1-6, 实施例1	权利要求1-10
PX	CN 103665505 A (闻晓光) 2014年 3月 26日 (2014 - 03 - 26) 权利要求1-8	权利要求1-10
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2015年 3月 18日		国际检索报告邮寄日期 2015年 3月 25日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10) 62019451		受权官员 梁敬臣 电话号码 (86-10) 62412201

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/094367

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2012118180	A1	2014年 7月 7日	US	2014023708	A1	2014年 1月 23日
				EP	2682110	A1	2014年 1月 8日
				WO	2012118180	A1	2012年 9月 7日
				EP	2682110	A4	2014年 11月 5日
CN	103690505	A	2014年 4月 2日	无			
CN	103690503	A	2014年 4月 2日	无			
CN	103655505	A	2014年 3月 26日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 9/24 (2006.01)	A 6 1 K 9/24	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ウェン、シャオガン

中華人民共和国ジャンス 2 2 5 3 0 0、タイジョウ、ヤオチェング アベニュー、ナショナルニュー
ードラッグイノベーションベース ナンバー 1、ビルディング ディー、ルーム 1 2 1 0

F ターム (参考) 4C076 AA39 AA40 AA44 AA47 BB01 CC01 DD29 DD41C DD67 EE16
EE31 EE32B EE32M EE45B FF31 FF33 FF36 GG12 GG14
4C086 AA01 AA02 CB05 MA02 MA05 MA35 MA52 NA12 ZA05
4C206 AA01 AA02 DA22 DA24 DA25 MA02 MA05 MA55 MA72 NA12
ZA08