

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5214142号
(P5214142)

(45) 発行日 平成25年6月19日(2013.6.19)

(24) 登録日 平成25年3月8日(2013.3.8)

(51) Int. Cl.		F 1
A 6 1 K 9/68	(2006.01)	A 6 1 K 9/68
A 6 1 K 9/28	(2006.01)	A 6 1 K 9/28
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34

請求項の数 9 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-501559 (P2006-501559)
(86) (22) 出願日	平成16年1月20日(2004.1.20)
(65) 公表番号	特表2006-520751 (P2006-520751A)
(43) 公表日	平成18年9月14日(2006.9.14)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/000371
(87) 国際公開番号	W02004/073691
(87) 国際公開日	平成16年9月2日(2004.9.2)
審査請求日	平成18年12月21日(2006.12.21)
(31) 優先権主張番号	03003813.7
(32) 優先日	平成15年2月20日(2003.2.20)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	500322826
	ヤゴテック アーゲー
	スイス国 ミュッテンツ ツエーハー 4
	132, エプティンガーストラッセ 61
(74) 代理人	100094145
	弁理士 小野 由己男
(74) 代理人	100117422
	弁理士 堀川 かおり
(72) 発明者	サリーニ, アルベルト
	スイス国, シーエイチ-6900 ルガノ
	, ヴィア カルロ フラスカ, 3

審査官 佐々木 秀次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多層タブレット型チューインガム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ガムベースを含む少なくとも1つの内層と、

イソマルト、マルトール、マルトデキストリン、マルチトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、ラクトース、スキムミルク、エリトリトール、オリゴフルクトース、レトログレード・スターチ、ポリソルベート、ポリエチレンオキサイド、デキストラン、シクロデキストリン、オリゴサッカロース、フルクトース、硬化スターチ・ヒドロシレートから選択される抗付着賦形剤/圧縮補助剤を含む外層とを備え、

1以上の活性医薬、栄養分又は栄養性の成分を含有するタブレットであって、

該タブレットは、前記外層が内層の上部及び下部に配置し、前記内層の側面は前記外層で被覆されていないサンドイッチ様構造を有し、

各層の異なる成分の混合物又は顆粒の直接圧縮によって得られてなることを特徴とするタブレット。

【請求項 2】

2、3又はそれ以上のガムベースの内層を含み、それぞれは、他の層に存在するものと同様又は異なる活性成分を含有している請求項1のタブレット。

【請求項 3】

同じ又は異なる活性成分が、抗付着賦形剤/圧縮補助剤を含む1以上の外層に存在する請求項1又は2に記載されたタブレット。

【請求項 4】

10

20

活性成分が、鎮痛、解熱、麻酔、抗アレルギー、抗炎症、抗真菌及び気管支拡張剤、抗生物質、心血管系に活性な薬物、充血除去薬、消毒剤、去痰剤、粘液溶解薬、咳止め、食欲抑制、鎮痙薬、プロバイオティクス、プレバイオチクス、酵素及び栄養補助食品から選択される請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載されたタブレット。

【請求項 5】

活性成分含量が、活性成分を含む層に対して 0.5 重量% ~ 90 重量%である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載されたタブレット。

【請求項 6】

ガムベースを含む内層が、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、イソマルト、マルトール、マンニトール、マルトデキストリン及びシクロデキストリンからなる群から選択される流動化剤を含有する請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載されたタブレット。

10

【請求項 7】

流動化剤は、0.5 から 70.0 重量%の割合で存在する請求項 6 のタブレット。

【請求項 8】

マルチホッパー装置において、ガムベース組成物を、室温で直接タブレット化に付すタブレットの製造方法であって、

まず、第 1 のホッパーから、イソマルト、マルトール、マルトデキストリン、マルチトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、ラクトース、スキムミルク、エリトリトール、オリゴフルクトース、レトログレード・スターチ、ポリソルベート、ポリエチレンオキサイド、デキストラン、シクロデキストリン、オリゴサッカロース、フルクトース及び硬化スターチ・ヒドロシレートから選択される抗付着賦形剤が圧縮ダイに供給され

20

、続いて、別のホッパーからガムベースが、次いで、第 3 ホッパーから抗付着賦形剤が供給され、

得られた層を圧縮することを含むタブレットの製造方法。

【請求項 9】

請求項 8 の方法によって得られるタブレット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、直接圧縮によって得られる多層タブレット型チューインガムに関する。

【背景技術】

【0002】

チューインガムは、活性な医薬又は栄養補助食品の成分を供給する方法として用いられることがしだいに多くなってきている。典型的な製造方法では、適当な混合物、つまり流動化剤、甘味料、香味剤のような成分の混合物において、ベースガムを軟化温度に又は約 80 の温度に加熱することを必要とし、場合により剤形のための他の活性成分が溶解した塊に添加される。混合した後、得られた塊は、ストライプ状に引き伸ばされ、冷却され、適当なサイズにカットされる。

40

【0003】

しかし、この製造方法は、熱安定な製品に対して使用することができるが、ほとんどの薬物のような熱不安定な物質及びプロバイオティクスのような特別な活性物質を扱うシステムを製造するためには容易に用いることができない。

【0004】

これらの制約を解消するために、米国特許第6,423,336号(2002年7月23日)及び国際特許出願W002/051258号(2002年7月4日)に記載されているように、多くのチューインガム製造方法が提案されている。歯科衛生製品(米国特許出願第2002/0071858号、2002年6月13日)、呼気フレッシュ物質(米国特許出願第2002/0122843号、2002年9月5日)及び栄養補助物質(欧州特許第1254664号、2002年11月6日)を

50

含むチューインガムが（圧縮プロセスによって得られるが）、近年提案されている。しかし、これらの全ての特許では、製造方法の説明が非常に漠然としており、ガム混合物を圧縮する工程の間に発生する問題についてなんら言及されていない。ガム材料を圧縮する工程で遭遇する主要な、かつ時に克服できない問題の一つは、ガムベースを圧縮する際、圧縮材料が、特に錠圧縮機の上下ポンチに強固に付着し、大量生産工程のスピード及び質に明白な問題を引き起こすことである。この現象は、ガムベースが、性質及び製剤に最も大量に含まれることによって付着し、さらに、圧縮工程が材料のこの挙動を増幅するという事実から見て特に明らかである。これらの問題は、製造工程を非常に困難にし、通常、非常に遅い速度及び複雑な錠圧縮機の冷却システムの使用を要する。そのようなプロセスの一つは米国特許第4139589号に例示されており、顆粒の柔軟なガムベースのコアと、柔軟でないタブレット塊の外層とを含む多層タブレットの製造を開示している。柔軟な材料のポンチへの付着を防止するために、柔軟な塊を約 - 10 に冷却するか、及び/又は分離し、かつ連続したタブレット化工程（それはプロセス工程を極端に制限する）を用いることが提案されている。さらに、タブレットの表面は規則正しくも、均質でもない。被覆及び/又は被膜のさらなる工程が、これらの欠陥を包み隠すために必要であり、製造コストの増大を招く。

10

【0005】

国際特許出願第02/102357号は咀嚼製品を開示しており、ここでは、活性成分であるニコチンを含有するガムベースのコアが、緩衝被覆層に完全に包まれている。この咀嚼製品は、いずれのタブレット化工程をも含まず、単に、従来法によって得られた予め形成されたガムコアの被覆工程を必要とするのみである。国際特許出願第96/3111は、任意に、膜形成セルロース及びポリエチレングリコールによって被覆されるガムベースのコアを含む微粒子形状の医薬品を含む医薬組成物を開示する。また、この文書は、加工できる顆粒を得るためにガムを凍結する工程を含む組成物の製造方法を開示する。

20

【発明の開示】**【0006】**

ガムベースの少なくとも1つの内層と、抗付着賦形剤/圧縮補助剤を含む少なくとも1つの外層とを含む、1以上の活性医薬、栄養分又は栄養性の成分を含有するタブレットを、直接圧縮により製造することによって、公知の技術の欠点を克服することができることを今見出した。

30

用語「抗付着賦形剤/圧縮補助剤」は、システムの圧縮工程を促進し、錠圧縮機への付着からポンチを防ぐ、1以上の層でガムベースの内層を被覆することができるいずれかの物質又は物質の混合物を意味する。

【0007】

圧縮工程中、外層がポンチと接触するのみであり、付着工程を解決することができる。

そのような抗付着賦形剤/圧縮補助剤は、イソマルト、マルトール、マルトデキストリン、マルチトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、ラクトース、スキムミルク、エリトリトール、オリゴフルクトース、レトログレード・スターチ、ポリソルベート、ポリエチレンオキサイド、デキストラン、シクロデキストリン、オリゴサッカロース、フルクトース、硬化スターチ・ヒドロシレートを含む。

40

【0008】

特に好ましいのは、イソマルト、マルトデキストリン、マルチトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、スキムミルク、エリトリトール、フルクトース、オリゴフルクトース、デキストラン、オリゴサッカロースである。

さらに好ましいのは、イソマルト、マルトデキストリン、マルチトール、マンニトール、キシリトール、スキムミルク、オリゴフルクトースである。

【0009】

本発明のタブレットは、ガムベース及び活性物質を含む中間層ならびに抗付着賦形剤/圧縮補助剤からなる2つの外層によって形成されていることが好ましい。

製造方法の結果として、本発明のタブレットは、サンドイッチ様構造を有しており、外

50

層は他とは接触せず、それぞれはガムコアの上部及び底部のみを被覆し、その外周側面は非被覆のままである。

【 0 0 1 0 】

図 1 及び 2 は、本発明の 3 層タブレットの、それぞれ側面図及び透視図を示し、ここで、番号 1 及び 3 は、抗付着賦形剤を含む上及び底被膜を示し、番号 2 はガムコアを示す。

あるいは、タブレットは、ガムベースの 2 又は 3 以上の内層を含んでいてもよく、それぞれは、他層に存在するものと同じ又は異なる活性成分を含んでいてもよく、又は不相溶な活性成分を含む分離層の単一の機能を有する剤形によって形成されていてもよい。

【 0 0 1 1 】

外層は、圧縮工程の間、ポンチに接触する剤形のほんの一部にすぎず、よって、付着問題の全てが完全に解決され、ガムベースを圧縮する工程で遭遇する困難性をまさに克服し、特に、その顆粒及び他の成分と賦形剤との混合物のその後の圧縮を可能にするための凍結に、ガムを付すことはもはや必要でない。また、本発明は、従来の錠圧縮機を用いて連続的に、高速製造を可能にする。本発明のさらなる利点は、それによって扱われるガムベース及び活性成分を、製造工程中に加熱せず、圧縮段階において外層によって保護される。

10

【 0 0 1 2 】

薬物、生物活性物質、プロバイオティクス、プレバイオティクス、栄養分、食品のような熱に不安定な物質及び菓子類物質を、単独で又は他の物質と併せて、本発明によって製造することによって扱うことができる。

20

また、外層は、中間層に含有されているものと同じ又は異なる活性成分を含有することができる。

【 0 0 1 3 】

本発明のタブレットの 1 以上の層に含有される薬物の例は、プロバイオティクス、プレバイオチクス、酵素等とともに、鎮痛、解熱、麻酔、抗アレルギー、抗炎症、抗真菌及び気管支拡張剤薬、抗生物質、心血管系に活性な薬物、充血除去薬、消毒剤、去痰剤、粘液溶解薬、咳止め、食欲抑制及び鎮痙薬を含む。

【 0 0 1 4 】

薬物の特定の例は、アセチルサリチル酸、オーラノフィン、ベンダザク、ベンジダミン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルルピプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラック・トロメタモール、メフェナム酸、ナプロキセン、ニネスリド、パラセタモール、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スリダク及びスプロフェン；アセチルシステイン、塩酸アンプロキシソール、プロメキシム、カルボシステイン、デキストロメトルファン、グアイフェネシン、イペカクアンハ (ipecacuanha)、ナプシル酸レボプロキシフェン、メチルシステイン、モルクロフォン、ホルコジン、グアイコールスルホン酸カリウム、ソブレロール及び塩酸ジペプロール；ジメシル酸アルミトリン、アンフェタミン、カルニチン、アセチルカルニチン、塩酸シクラジンドール、硫酸デキサンフェタミン、塩酸デキスフェンフルラミン、塩酸アンフェプラモン、塩酸ドキサプラム、塩酸フェンフルラミン、塩酸ベンズフェタミン、カチノン、デキスフェンフルラミン、塩酸ジエチルプロピオン、オルリスタット、シブトラミン、シルデナフィル、塩酸アポモルヒネ、タダラフィル、バーデナフィル、塩酸メチルフェニデート、メチルアンフェタミン、ペモリン、ペンテトラゾール、フェンターミン、プロピルヘキセドリン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジンおよびその塩類、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クロロフェン、クレゾール、塩化デクアリニウム、臭化ドミフェン、ヘキセチジン、ヘキシルレゾルシノール、フマル酸ケトチフェン、ネドクロミルナトリウム、クロモグリケートナトリウム、チアクリラスト、アルブラゾラム、アミロバルピトン、ブロムペリドール、塩酸プスピロン、カマゼパン、クロルジアゼポキシド、クロルメチアゾール、クロルプロマジン、クロバザム、クロザピン、ジアゼパム、ドロペリドール、フルニトラゼパム、デカン酸フルフェナジン、ハ

30

40

50

ロペリドール、フルラゼパム、ロラゼパム、ロキサピン、メタカロン、塩酸ミダゾラム、ニトラゼパム、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、プロマジン、スルピリド、テマゼパム、ゾピクロン、塩酸トリフルオペラジン、テトラゼパム、チアプリド、塩酸ドーパミン、塩酸エフェドリン、塩酸エチルエフェリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸イボパミン、臭化水素酸ヒドロキシアンフェタミン、イソプレナリン、酒石酸メタラミノール、塩酸メトキサミン、塩酸ナファゾリン、塩酸ノルアドレナリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、サルブタモール、ターブタリン、塩酸オキシブチニン、臭化プロパンテリン、塩酸ナロキソン、塩酸ナルトレキソン、アモキシシリン、アンピシリン、アジスロマイシン、アンホテリシン、塩酸パカンピシリン、セファクロール、セフロキシムアキセチル、シプロフロキサシン、クラリストマイシン、塩酸クリンダマイシン、塩酸ドキシサイクリン、フシジン酸、ミノサイクリン、ノルフロキサシン、リファンピシン、フルコナゾール、イトラコナゾール、ナイスタチン、アシクロビル、イノシンプラノベックス、リバピリン、ジドブジン、コルチコイド、ベタメタゾン、デキサメタゾン、ヒドロコチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、塩酸アミトリプチリン、塩酸クロミブラミン、塩酸デシブラミン、塩酸ドキシセピン、塩酸フルオキシセチン、塩酸イミプラミン、塩酸ミアンセリン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸トラゾドン、塩酸トリプトファン；ビタミン又は一般的なビタミン性物質、必須アミノ酸、酵素、補酵素、酵母、プロバイオティクス、プレバイオティクス、栄養性及び栄養補助ハーブ抽出物、プロポリス、フッ化ナトリウム、ピサコジル、カルベノキソロンナトリウム、カスカラ抽出物、シメチジン、シサプリド、ダントロン、塩酸ジフェノキシレート、ドクセートカルシウム、ドンペリドン、ファモチジン、ゲファルナート、ラクツロース、ロペラミド、ランソプラゾール、メサラジン、塩酸メトクロプラミド、ニザチン、オメプラゾール、フェノールフタレイン、ラニチジン、センナ、スクラルファート、スルファサラジン、トロキシピド、アクリバスチン、アステミゾール、マレイン酸ブロムフェニラミン、マレイン酸カルビノキサミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸シプロヘプタジン、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、琥珀酸ドキシラミン、塩酸フルナリジン、メピラミン、プロメタジン、ターフェナジン、トリペネルラミン、トリプロリジン、アシピモクス、ベザフィブラート、クロファイブラート、フェノフィルラート、ゲムフィプロジル、ロバスタチン、プロブコール、シンバスタチン及び一般的なスタチン、塩酸アルフェンタニル、塩酸ブプレノルフィン、コデイン、デキストロプロボキシフェン、塩酸メサドン、ペンタゾシン、アミノフィリン、カフェイン等のキサンチン類、ジプロフィリン、テオフィリン、ジスルフィラム、イチョウ、パイン、ペプシン、ユビデカレノン及びカノコソウ抽出物を含む。

【0015】

これらの成分は、単独又は組み合わせのいずれかで、チューインガムの単層中に含有されていてもよいし、あるいは、多くの層に含まれていてもよい。活性成分含量は、活性成分を含む層の重量に対して0.5%から90%の間であり、好ましくは2から60%である。

【0016】

異なった特性及び複雑な組成を有するガムベースは、一般に、20重量%から98重量%、好ましくは30重量%から90重量%のガム含量であり、チューインガムを形成するために用いることができる。最適な官能受容性及び咀嚼能特性を有するチューインガムを得るために、ソルピトール、キシリトール、マルチトール、イソマルト、マルトール、マンニトール、マルトデキストリン及びシクロデキストリンからなる群から選択される流動化剤を添加することができる。流動化は、0.5から70.0重量%、好ましくは1.0から50.0重量%の割合で存在する。

【0017】

多層チューインガムは、粉末及び/又は顆粒の混合物を圧縮することによって形成し、いくつかの成分又は成分の混合物は、予め、湿式又は乾式造粒のような従来の処理に付すことができる。マルチホッパー回転タブレット化装置を用いることが好ましく、例えば、3-ホッパー装置は3層タブレット用に用いられ、一つのホッパーには、ガムベース組成

10

20

30

40

50

物が充填され、一方、他のホッパーには、抗付着賦形剤が充填される。装置は、第1のホッパーから抗付着賦形剤が、圧縮ダイにまず供給され、続いて、第2ホッパーからガムベースが、次いで第3ホッパーから抗付着賦形剤が供給されるように適切にプログラミングされるであろう。第1及び第3ホッパーにおける賦形剤は、同じでも異なってもよい。

【0018】

プロセスは、室温で行うことができる。

各層の剤形は、上述した抗付着賦形剤に加えて、ラクトース、でんぷん、加工でんぷん、微晶質セルロース、ソルビトール、シクロデキストリン、サッカロース、フルクトース、デキストロース、タルク、コロイダルシリカ、ステアリン酸マグネシウム、デンブンペースト、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ペクチン及び他の公知の補助剤のような、医薬産業で普通に使用されている他の圧縮補助剤を含んでもよい。

10

【0019】

サッカロース、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、アセスルファム酸及びそのカリウム塩、シクラミン酸、シクラミン酸カルシウム、シクラミン酸ナトリウム、グリチルリチン酸アンモニウム等の甘味料、ならびに、オリゴサッカライド、フルクトース、デキストロース、ラクトース、グルコース、マルチトール、マルトール、マルトデキストリン、マンニトール、ソルビトールおよびキシリトールのような食品及び医薬産業で普通に使用されている他の甘味料を添加してもよい。甘味料は、0.5から50.0重量%、好ましくは1.0から25.0重量%、より好ましくは2から15重量%の割合で存在する。また、剤形は、香味剤を、0.5から20重量%、好ましくは2から10.0重量%の割合で存在してもよい。

20

【0020】

以下の実施例においてより詳細に本発明を説明する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

実施例1

中間層にアセチルシステイン100mgを含有する3層タブレットの製造

1-a 外層に使用された混合物の製造

各外層は以下の単位組成物を含む。

30

【0022】

キシリトール(キシリソルブ)	100.00 mg
マルトデキストリン	100.00 mg
タルク(シー、エルバ)	5.00 mg
ステアリン酸マグネシウム(シロイド244-グレース)	2.00 mg
ミント香味料(ペパーミント)	5.00 mg
総重量	217.00 mg

キシリトール+マルトデキストリンを10分間混合する。次いで、残りの成分を添加し、混合を20分間さらに続け、均一な混合物を生成する。

40

【0023】

1-b 中間層を構成する混合物の製造

各内層は以下の単位組成物を含む。

アセチルステイン(モエホス)	100.00 mg
ガムベース(フララ-PGモンドTA)	500.00 mg
タルク(シー、エルバ)	10.00 mg
ステアリン酸マグネシウム(シー、エルバ)	10.00 mg
コロイダルシリカ(シロイド244-グレース)	5.00 mg
ミント香味料(ペパーミント)	5.00 mg
アスパルテーム	4.00 mg

50

総重量 634.00 mg

活性成分及びガムベースを、香味料、アスパルテム及びタルクとともに混合し、混合を10分間続けた。次いで、他の賦形剤及び活性成分を添加し、混合をさらに20分間続け、均一な、流動体を有する混合物を生成する。

【0024】

1 - c 圧縮による3層チューインガムの製造

1 - a 及び 1 - b の段落で説明したように、ならびに公知の製造方法によって得られた粉末混合物を、3層タブレットを形成するのに適する回転タブレット圧縮機の3つの装填ホッパーに装填する(例えば、マネスティー層 - 圧縮機、リバプール、英国)。特に、段落1 - a で記載された混合物を第1及び第3ホッパに装填し、段落1 - b に記載された混合物を第2ホッパーに装填する。タブレット圧縮機は、13.0 mmの直径の平坦な円形のポンチを装備する。装置を、段落1 - a に記載された混合物217 mgの第1層、634 mg (100 mgのアセチルシステインを含む)第2層及び段落1 - a に記載された混合物217 mgの第3層、つまり最終層からなる3層システムを生成するために調整する。第1及び第3層に含まれる量は、約1.5 mm厚の層を生成するために十分かつ必要である。完成したシステムの全重量は、アセチルシステイン100 mgの含量に相当し、よって、1068.00 mgである。外層(それらはガム層と、タブレット圧縮機の機械的な部品との間の接触面積を最小限にする)の存在により、圧縮プロセスは、容易に、高生産量で、ポンチに付着することなく進行する。機械的な部品との直接接触におけるガムベース混合物の圧縮段階の未解決の問題のうちの一つは、強固な付着である。それは、ポンチ - ダイ・システムのこう着を引き起こすことがあり、それらを生成するタブレットを除去することを不可能にし、よって、工業規模を非現実的とする工程をもたらす。実施例で説明された新規な工程によって得られたタブレットは、滑らかで、光沢のある表面を有する。咀嚼におけるそれらの感覚受容特性は、以下のものである。快い風味及び急速なガム形成時間。咀嚼すると、長時間咀嚼したときでさえ、ガムは優れた稠度を有し、咀嚼できる体積は快適であり、後味がない。

【0025】

参照例1b

活性成分のみを含有する層の圧縮特性を試験するために、アセチルシステイン100 mgを含有する単層のタブレットを製造した。

【0026】

1のa 実施例1の段落1 - bで記載した組成物を用いる。

1のb 圧縮による単層チューインガムの製造

上述したように得られた粉末混合物を、公知の製造方法に従って、回転タブレット圧縮機(例えば、コルシェ、コロゲン、ドイツ)の装填ホッパーに装填する。タブレット圧縮機は、13.0 mmの直径の平坦な円形のポンチを装備する。装置を、634 mgタブレット(アセチルシステイン100 mg含有)を製造するために調整する。

【0027】

タブレットは、圧縮工程において遭遇する困難性のために得ることができない。材料を圧縮したが、生成されたタブレットは上下ポンチの一方に付着したままである。タブレットが、タブレット圧縮機の自動装置によって除去することができないため、製造工程をすぐに中断しなければならず、それらは、相当な労力を伴って、円刃刀又は他の適当なツールによって手動でのみ除去することができる。タブレットは、この操作の間に壊れ、製造を続けることができない。発生する他の問題は、タブレットのキャッピングである。というのは、圧縮された材料の一部が上ポンチ及び下ポンチの一部に付着するためである。この比較試験の結果は、ガムベースでタブレットを製造することの困難性を示す。

【0028】

実施例2

中間層にアルニチン100 mgを含有する3層タブレットの製造

2 - a 外層のために用いられる混合物の製造

各外層は以下の単位組成を有する。

マルトデキストリン	200.00 mg	
タルク(シー、エルバ)	5.00 mg	
ステアリン酸マグネシウム(シー、エルバ)	3.00 mg	
コロイダルシリカ(シロイド244 - グレース)	1.00 mg	
アセスルファーム	3.00 mg	
オレンジ香料(ギバウダン)	5.00 mg	
総重量	217.00 mg	

以下の物質を、10分間、攪拌機中で混合する；マルトデキストリン + 二酸化珪素。次いで、残りの成分を加え、さらに20分間混合を続ける。均一で、流動性を有する混合物を得る。

10

【0029】

2 - b 中間層を構成する混合物の製造

内層は以下の単位組成を有する。

カルニチン	100.00 mg	
ガムベース(フララーPGモンドTA)	500.00 mg	
タルク(シー、エルバ)	10.00 mg	
ステアリン酸マグネシウム(シー、エルバ)	10.00 mg	
コロイダルシリカ(シロイド244 - グレース)	5.00 mg	
オレンジ香料(ギバウダン)	5.00 mg	
アスパルテーム	4.00 mg	
総重量	634.00 mg	

20

香料、アスパルテーム及びタルクをガムに加え、10分間混合を続ける。次いで、他の賦形剤及び活性成分を添加し、混合をさらに20分間続け、均一な、流動体を有する混合物を生成する。

【0030】

2 - c 圧縮による3層チューインガムの製造

2 - a 及び 2 - b の段落で説明したように、ならびに公知の製造方法によって得られた粉末混合物を、3層タブレットを形成するのに適する回転タブレット圧縮機の3つの装填ホッパーに装填する(例えば、マネスティー層 - 圧縮機、リバプール、英国)。特に、段落2 - a で記載された混合物を第1及び第3ホッパに装填し、段落2 - b に記載された混合物を第2ホッパーに装填する。タブレット圧縮機は、13.0 mm の直径の平坦な円形のポンチを装備する。装置を、段落2 - a に記載された混合物 217 mg の第1層、634 mg (100 mg のカルニチンを含む) 第2層及び段落2 - a に記載された混合物 217 mg の第3層、つまり最終層からなる3層システムを生成するために調整する。第1及び第3層に含まれる量は、約1.5 mm 厚の層を生成するために十分かつ必要である。

30

【0031】

完成したシステムの全重量は、カルニチン 100 mg の含量に相当し、よって、1068.00 mg である。外層の存在により、圧縮プロセスは、容易に、高生産量で、ポンチに付着することなく進行する。この試験は、革新的な容量形態を確実にし、プロセスは効率的な工業生産を可能にする。

40

【0032】

得られたタブレット(チューインガム)は、滑らかで、光沢のある表面を有する。咀嚼におけるそれらの感覚受容特性は、以下のものである。まあまあの風味及び急速なガム形成時間、優れた稠度、後味なし。

【0033】

実施例3

中間層にカフェイン 10 mg を含有する3層タブレットの製造

3 - a 外層に使用された混合物の製造

各外層は実施例1 a で示された単位組成物を含む。

50

【 0 0 3 4 】

3 - b 中間層を構成する混合物の製造

各内層は以下の単位組成物を含む。

カフェイン (シー、エルバ)	10.00 mg	
ガムベース (フララー P G モンド T A)	500.00 mg	
タルク (シー、エルバ)	10.00 mg	
ステアリン酸マグネシウム (シー、エルバ)	10.00 mg	
コロイダルシリカ (シロイド 2 4 4 - グレース)	5.00 mg	
ミント香料 (ペパーミント)	10.00 mg	
アスパルテーム	5.00 mg	10
総重量	550.00 mg	

香料、アスパルテーム及びタルクを、カフェインと混合したガムベースに加え、混合を 10 分間続けた。次いで、他の賦形剤を添加し、混合をさらに 20 分間続け、均一な、流動体を有する混合物を生成する。

【 0 0 3 5 】

3 - c 圧縮による 3 層チューインガムの製造

3 - a 及び 3 - b の段落で説明したように、ならびに公知の製造方法によって得られた粉末混合物を、3 層タブレットを形成するのに適する回転タブレット圧縮機の 3 つの装填ホッパーに装填する (例えば、マネスティー層 - 圧縮機、リバプール、英国)。完成したシステムの全重量は、カフェイン 10 mg の含量に相当し、よって、984.00 mg である。

【 0 0 3 6 】

圧縮プロセスは、容易に、高生産量で、ポンチに付着することなく進行する。得られたタブレットは、滑らかで、光沢のある表面を有する。咀嚼におけるそれらの感覚受容特性は、以下のものである。まあまあの風味及び非常に急速なガム形成時間、咀嚼可能体積は快適であり、優れた稠度を有し、わずかに苦い後味である。

【 0 0 3 7 】

3 - d インピボにおける活性成分放出の評価

チューインガムからの活性成分の放出を確認するために、タブレットを 3 人の志願者のパネルによって試験した。各試験のために、志願者に所定時間ガムの 1 片を咀嚼することを依頼した。その後、ガムを粉にし、活性成分含量を分析した。インピボ試験を、以下の咀嚼時間で行った。5、10、15、20、30 及び 40 分間。ガムの残渣を秤量し、凍結し、最後に粉にした。次いで、この粉末の正確な重量を、米国薬局方に従って、溶解液として、37 °C の 1000 ml の水と、100 rpm のパドルとを用いて、溶解試験に付した。試験を、273 nm で操作する、分光測定法によって行った。インピボで放出した活性成分の量を、医薬剤形中に存在する量から、残渣中のカフェインの量を差し引くことにより測定した。

【 0 0 3 8 】

表 I は、種々の咀嚼時間の後に放出されたカフェインの割合を示す。

【 0 0 3 9 】

10

20

30

40

【表 1】

咀嚼時間	志願者1	志願者2	志願者3	インビボで放出された カフェイン(平均)	SD
5分	71.52	77.02	75.07	74.54	2.79
10分	86.03	83.66	84.94	84.88	1.19
15分	90.18	90.97	91.07	90.74	0.49
20分	89.45	91.58	89.61	90.21	1.19
30分	93.92	92.25	92.49	92.89	0.90
40分	92.79	93.34	92.34	92.82	0.50

このように、薬物用量の約75%が咀嚼5分後に放出し、活性成分の90%以上が15分後に十分に放出した。さらに25分間の咀嚼では、ガムによって放出された活性成分の量において、特筆すべき変化は見られなかった。インビボの結果は、医薬剤形に含有される活性成分は、吸収にとって直ちに有効であることを確認する。種々の試験の結果は、標準偏差が低いことによって示されるように、薬用のチューインガムからの薬物の放出が、

【0040】

実施例 4

中間層に塩酸ベンジダミン3mgを含有する3層タブレット(チューインガム)のセットの製造

4 - a 外層に使用された混合物の製造

各外層は以下の割合の組成物を含む。

イソマルト	85.10 %
フルクトース(シー、エルバ)	7.66 %
タルク(シー、エルバ)	2.13 %
コロイダルシリカ(シロイド244 - グレース)	0.85 %
ステアリン酸マグネシウム(シー、エルバ)	2.13 %
ミント香料(ペパーミント)	2.13 %
総重量	100.00 %

他の成分の全てを、イソマルト及びコロイダルシリカの混合物に添加し、20分間混合を続け、均一で、流動性を有する混合物を生成し、その後、以下に示す圧縮段階に付した。

【0041】

4 - b 中間層を構成する混合物の製造

各内層は以下の単位組成物を含む。

塩酸ベンジダミン	3.00 mg
ガムベース(フララーPGモンドTA)	450.00 mg
タルク(シー、エルバ)	5.00 mg
コロイダルシリカ(シロイド244 - グレース)	2.00 mg
ステアリン酸マグネシウム(シー、エルバ)	5.00 mg
ミント香料(ギバウダン ローラ)	5.00 mg
レモン香料(ギバウダン ローラ)	10.00 mg
アスパルテーム	10.00 mg
総重量	490.00 mg

全ての成分を、予め25メッシュのグリッド(710ミクロンに相当)によって篩過し、適当なミキサーに入れ、20分間攪拌した後、均一で、流動性のある混合物を得、それを、段落4-cに記載した圧縮段階に付した。

【0042】

4-c 圧縮による3層タブレットの製造

4-a及び4-bの段落で説明したように、ならびに公知の製造方法によって得られた粉末混合物を、3層タブレットを形成するのに適する回転タブレット圧縮機の3つの装填ホッパーに装填する(例えば、マネスティー層-圧縮機、リバプール、英国)。完成したシステムの全重量は、塩酸ベンジダミン3mgの含量に相当し、よって、990mgである。圧縮プロセスは、容易に、高生産量で、ポンチに付着することなく進行する。得られたタブレットは、滑らかで、光沢のある表面を有する。咀嚼におけるそれらの感覚受容特性は、以下のものである。急速なガム形成時間、ガムは優れた稠度を有し、咀嚼可能体積は快適であり、わずかに収斂味があるが、後味がない。

10

【0043】

実施例5

層2中にレボドパ50mgと、層3にカルビドパ12.5mgとを含む4層タブレットの製造

5-a 第1及び第4層用の混合物の製造

各外層は以下の単位組成物を含む。

フルクト-オリゴサッカライド	150.00 mg	20
フルクトース(シー、エルバ)	10.00 mg	
タルク(シー、エルバ)	5.00 mg	
コロイダルシリカ(シロイド244-グレース)	1.00 mg	
ステアリン酸マグネシウム(シロイド244-グレース)	2.00 mg	
チョコレート香味料(ギバウダン ローラ)	10.00 mg	
ヘーゼルナッツ香味料(ギバウダン ローラ)	5.00 mg	
総重量	183.00 mg	

全ての予め篩過した成分を、適当な容器に入れ、20分間混合する。次いで、均一で、流動性のある混合物を、以下に示す圧縮段階に付す。

【0044】

5-b 中間層を構成する混合物の製造

中間層は以下の単位組成物を含む。

レボドパ	50.00 mg	
ガムベース(フララーユニーク90%)	250.00 mg	
タルク(シー、エルバ)	2.00 mg	
コロイダルシリカ(ギバウダン ローラ)	0.50 mg	
ステアリン酸マグネシウム(シー、エルバ)	1.00 mg	
チョコレート香味料(ギバウダン ローラ)	5.00 mg	
総重量	308.50 mg	

全ての成分を、予め25メッシュのグリッド(710ミクロンに相当)によって篩過し、適当なミキサーに入れ、20分間攪拌した後、均一で、流動性のある混合物を得、それを、段落5-dに記載した圧縮段階に付した。

40

【0045】

5-c 中間層を構成する混合物の製造

中間層は以下の単位組成物を含む。

カルビドパ	12.50 mg	
ガムベース(フララーユニーク90%)	250.00 mg	
タルク(シー、エルバ)	2.00 mg	
コロイダルシリカ(シロイド244-グレース)	0.50 mg	
ステアリン酸マグネシウム(シー、エルバ)	1.00 mg	50

チョコレート香味料（ギバウダン ローラ） 5.00 mg
 総重量 271.00 mg

全ての成分を、予め25メッシュのグリッド（710ミクロンに相当）によって篩過し、適当なミキサーに入れ、20分間攪拌した後、均一で、流動性のある混合物を得、それを、段落5-dに記載した圧縮段階に付した。

【0046】

5-d 圧縮による4層タブレットの製造

5-a、5-b及び5-cの段落で説明したように、ならびに公知の製造方法によって得られた粉末混合物を、多層タブレットを形成するのに適する回転タブレット圧縮機の装填ホッパーに装填する（例えば、コーシェ）。特に、段落5-aに記載された混合物を第1及び第4ホッパに装填し、段落5-bに記載された混合物を第2ホッパーに装填し、段落5-cに記載された混合物を第3ホッパに装填する。タブレット圧縮機は、12.0mmの直径の凸状の円形のポンチを装備し、段落5-aに記載された混合物183mgの第1層、308.5mg（50mgのレボドパに相当）の第2層、271mg（12.5mgのカルビドパに相当）の第3層及び段落5-aに記載された混合物183mgの第4層からなる4層システムを生成するために調整する。第1及び第4層に含まれる量は、約1.5mm厚の層を生成するために十分かつ必要である。完成したシステムの全重量は、レボドパ50mg及びカルビドパ12.5mgの含量に相当し、よって945mgである。圧縮プロセスは、容易に、高生産量で、ポンチに付着することなく進行する。得られたタブレットは、滑らかで、光沢のある表面を有する。咀嚼におけるそれらの感覚受容特性は、以下のものである。早い風味及び急速なガム形成時間、ガムは優れた稠度を有し、咀嚼可能体積は快適であり、わずかに収斂味があるが、後味がない。

【0047】

次いで、タブレットを、米国薬局方に従って、溶解液として、37°の1000mlの水と、100rpmのパドルとを用いて、溶解試験に付した。試験を、280nmで操作する、分光測定法によって行った。

【0048】

表IIは、タブレットによって放出したレボドパとカルビドパとの割合を示す。

【表II】

時間(分)	レボドパ	レボドパのSD	カルビドパ	カルビドパのSD
0	0.00	0.00	0.00	0.00
5	63.52	8.08	78.23	2.54
15	90.00	4.74	92.63	0.96
20	92.47	4.46	94.97	0.74
25	94.04	4.08	96.55	0.82
30	94.90	4.01	98.18	0.71
35	95.66	3.92	98.77	0.77
40	96.28	3.84	100.00	0.00

【図面の簡単な説明】

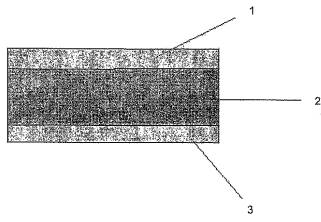
【0049】

【図1】本発明の3層タブレットの側面図である。

【図2】本発明の3層タブレットの透視図である。

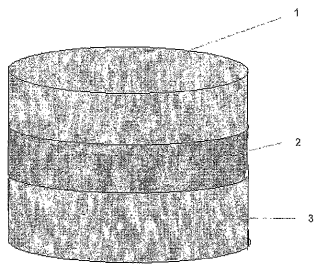
【 図 1 】

FIGURE 1



【 図 2 】

FIGURE 2



フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/40 (2006.01) A 6 1 K 47/40
A 6 1 K 47/42 (2006.01) A 6 1 K 47/42

(56) 参考文献 特開昭 6 0 - 1 6 4 4 3 8 (J P , A)
特開昭 5 1 - 1 1 0 0 1 6 (J P , A)
特開平 0 2 - 2 2 7 0 3 4 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 0 2 1 8 3 0 (U S , A 1)
特開平 0 4 - 2 5 2 1 4 3 (J P , A)

(58) 調査した分野(Int.Cl. , DB名)
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 6 8
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I)