

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号
特許第5946641号
(P5946641)

(45) 発行日 平成28年7月6日(2016.7.6)

(24) 登録日 平成28年6月10日(2016.6.10)

(51) Int.Cl. F I

A 6 1 K 9/32 (2006.01) A 6 1 K 9/32

A 6 1 K 47/14 (2006.01) A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/32 (2006.01) A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/34 (2006.01) A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/36 (2006.01) A 6 1 K 47/36

請求項の数 6 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-529216 (P2011-529216)	(73) 特許権者	596121138
(86) (22) 出願日	平成21年9月24日 (2009.9.24)		アイエスビー インヴェストメンツ イン
(65) 公表番号	特表2012-503667 (P2012-503667A)		コーポレイテッド
(43) 公表日	平成24年2月9日 (2012.2.9)		I S P I N V E S T M E N T S I N C
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/058177		.
(87) 国際公開番号	W02010/036777		アメリカ合衆国 デラウェア州 1980
(87) 国際公開日	平成22年4月1日 (2010.4.1)		5 ウィルミントン スイート 315
審査請求日	平成24年9月20日 (2012.9.20)	(74) 代理人	100147485
審判番号	不服2014-22765 (P2014-22765/J1)		弁理士 杉村 憲司
審判請求日	平成26年11月7日 (2014.11.7)	(74) 代理人	100167623
(31) 優先権主張番号	61/100,036		弁理士 塚中 哲雄
(32) 優先日	平成20年9月25日 (2008.9.25)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 滑らかな、高固体鋭剤コーティング組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水溶性セルロースエーテルとして、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、N - ビニル - 2 - ピロリドン-ビニル酢酸共重合体 (PVP/VA) 共重合体として、コポビドン、D - グルコースに基づく塗膜形成物質として、ポリデキストロース、および可塑剤としてポリエチレングリコールおよび中鎖脂肪酸トリグリセリドの有効量を含有するコーティング組成物 (ただし、ニフェジピン放出制御組成物を除く)。

【請求項 2】

全固形分は 20 % (w/w) 以上である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

全固形分は 25 % (w/w) 以上である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記コーティングは、水溶性セルロースエーテルとして、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) : 25 % ~ 66 %、PVP/VA 共重合体として、コポビドン : 0.5 ~ 60 %、D - グルコースに基づく塗膜形成物質として、ポリデキストロース : 0.1 % ~ 45 %、および可塑剤としてポリエチレングリコールおよび中鎖脂肪酸トリグリセリド : 6 % ~ 22 % を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

固体物質を被覆する方法であって、

(a) 請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物を含有するコーティング懸濁液を生成

する工程と、

(b) 前記コーティング懸濁液を適応することによって前記固体物質に層を形成する工程と、

(c) 前記固体物質上の前記層を乾燥させる工程と、
を含有する方法。

【請求項6】

前記固体物質は農業、栄養または製薬の固体である、請求項5に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、コーティング組成物、および固体物質、例えば錠剤、顆粒剤、トローチ剤、キャンディ、シード等とこれらのコーティング組成物をコーティングする方法、およびこのようにして生成された生成物に関する。

【背景技術】

【0002】

コーティングは、農業、自動車、生化学、化学、コンピュータ、消費財、食品、電子機器、健康、材料、栄養品、医薬品および獣医薬品を含む（アルファベット順）、多くの業界において重要な役割を果たす。多くの適用技術にわたるコーティングの普遍性は、それらと与える多様な機能性、例えば保護（例えば、吸水率、紫外線損傷）、分離（例えば、化学的配合作用）、活性成分の放出変化（例えば即時、延長、遅延、徐放の放出性）および感覚認知（例えば、滑らかさ/粗さ、味覚および色彩）によるものである。

【0003】

コーティングとは、表面、特に固体表面を覆う層として規定することができる。この層は、組成物において均一または不均一であることができ、均一性および連続性で変更することができる。実際、更なるコーティングまたは材料を、コーティング頂面に配置することができる。多くの種類のコーティングの適応により、多くの方法が受容面（*recipient surface*）にコーティングを適応するために開発された。これら方法の例が、当業者に知られていて、ブレード測定、ブラシコーティング、ディップコーティング、電着、フィルムコーティング、ローラーコーティングおよびスプレーコーティングを含有する（アルファベット順）。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、コーティング組成物；それらの極めて低い毒性により、特に農業、栄養、医薬および獣医の産業に適切であるコートされた生成物；およびそれらを生成するために使用する方法を記載する。好ましい実施形態において、これらのコーティングは経口（例えば、バカル、舌下、摂取）、直腸および膣の投与形態における使用を見出すことができる。前記コーティングは、コートされた生成物の外観（例えば、色彩、光沢および滑らかさ）を改善および/または活性成分に即時放出を提供する意味であり、コーティングが等価物のコートされていない生成物と比較して活性の放出を、実質的に徐放、遅延、延長または修飾することのない意味で、審美性の目的をもたらす。

【0005】

本発明の新規性は、理想的なコーティングから要求される性能的特徴を記載することによって十分に理解される。前記コーティングは、コーティング適応工程によるコーティング調整から優れた性能および最終生成物の特徴を提供する。これらそれぞれの分野が、製剤科学者に課題を提示する。

【0006】

第一に、既製のコーティングシステムは産業界で非常に好ましく、購入の複雑化および製品品質の多様性を導くことができる最終消費者によるコーティング処方のカスタム化を回避する。既製のコーティングシステムを、周囲温度および相対湿度下において保存する

10

20

30

40

50

ことができる乾燥粉末として提供すべきである。前記コーティングは、好ましくは水性、さらにより好ましくは単一溶媒として水を使用する単純な溶媒システムで調製することが、容易である必要がある。非水性の溶媒または特別な前混合処理工程を必要とするコーティングシステムを避けるべきである。乾燥粉末は、塊、斑点または泡を生じることなく容易に分散および溶解すべきであり、フィルターに付着またはスプレーノズルをつまらせる可能性がある粗粒子を残存させるべきではない。

【 0 0 0 7 】

コーティング工程は、スプレーコーティングによって通常実行され、コーティング品質の次の試験で説明する。コーティング液体は、コーティングノズル（またガンと称す）による排出および噴霧を問題なく可能とするために、十分に低い粘度を有さなければならない。非常に粘性があるコーティング液体は、成分の不適切な選択または非常に高い固形含有量を生じる可能性があり、ノズルのベアディング（bearding）および目づまりを導く可能性があり、解決に時間がかかり、コーティングする液体の効果的な噴霧で問題を生じる可能性がある。理想的なコーティング液体は、完全に霧化し、かつ分散、均一な分布を提供、および統合したフィルムに合体するために、基質（即ち、錠剤）に接触後、十分に流体を残存させる。その結果は、コーティング層の範囲、厚みおよび組成物の均一性における一様性である。コーティング液体が、十分にない低い濃度の固体を有する場合、遅延性の乾燥相を生じる。結果的に、処理時間が、コートされた基質凝集で増加した可能性を有して、不利に長くなることがありえる。さらに、理想的なコーティングは、上昇した乾燥温度の使用を促進して、処理時間を減少する。

【 0 0 0 8 】

何よりも、理想的なコーティングは、優れた製品性能を与える。複数の特性が、良好なコーティングの付着性および光沢、低い表面粗度、良好な視覚的な一様性、良好な色彩の強度および色彩の一様性、良好なコーティングの安定性、および優れたロゴ（即ち、掘り込み）の鮮明度を含有する、最終コーティングを特徴づける。コーティングが適応される基体が、これらの特徴に影響することができる一方、理想的なコーティングは、十分な頑丈性を提供して、その広範囲な使用を様々な基体で可能とする。さらに、コートされた生成物は、コアおよびコーティング層の間で水分遊走を示さず、生成物の安定性および放出特性を変化することができる。

【 0 0 0 9 】

製薬学的に許容されるコーティングの開示は、従来技術で行われ、米国特許第 4 , 5 7 6 , 6 0 4 号明細書；米国特許第 4 , 7 1 7 , 5 6 9 号明細書；米国特許第 5 , 2 7 3 , 7 6 0 号明細書；米国特許第 5 , 2 8 6 , 4 9 3 号明細書；米国特許第 5 , 4 0 7 , 6 8 6 号明細書；米国特許第 5 , 4 7 0 , 5 8 1 号明細書；米国特許第 5 , 6 3 0 , 8 7 1 号明細書；米国特許第 5 , 7 4 3 , 9 4 7 号明細書；米国特許第 5 , 9 9 8 , 4 7 8 号明細書；米国特許第 6 , 4 6 8 , 5 6 1 号明細書；および米国特許第 6 , 7 2 3 , 3 4 8 号明細書を含有する。それにもかかわらず、これらコーティングの組成物および特性は、本発明の特徴を達成していない。

【 0 0 1 0 】

例えば、International Specialty Products による取引パンフレットでは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）およびビニルピロリドン-ビニル酢酸共重合体（PVP/VA）のコーティングを、HPMCのようなセルロースエーテルのみを有するコーティングに関する改善として導入する。HPMC-PVP/VA コーティングは、低い粘度を示し、従って高いコーティング生成処理量を促進する。全固体レベル 25 % で、PVP/VA 90 % および HPMC 10 % (w/w) を有するコーティングの粘性は、HPMC コーティング 100 % より約 9 , 5 0 0 cP 低い。このパンフレットにおいて、HPMC-PVP/VA コーティングの例は、可塑剤が欠如し、且つコーティングの柔軟性（「頑健性」（robustness））のために必要とされる。コーティングに添加したとき、PVP/VA および可塑剤が、添加した着色剤の色彩安定性に悪影響を与え、市販製品の深刻な不利益となる。本発明は、この色彩安定

性の制限を解決し、それ以外で達成されるものよりさらに滑らかな錠剤を達成することができる。

【 0 0 1 1 】

また従来技術において知られているのは、米国特許第 6 , 4 6 8 , 5 6 1 号明細書に教示されるコーティングを含有するポリデキストロースに基づくコーティングである。ポリデキストロースの添加は、H P M C および P V P / V A のみを含有するコーティングで、上記で言及した色彩安定性の課題を解決する。しかしながら、H P M C - ポリデキストロースコーティングは、本発明に示される固体容量レベルでスプレーしたとき、それらの粘性により処理可能な制限を受ける。' 5 6 1 特許の組成物は、高粘性を、特に 6 0 0 c P 以上の粘度が報告された 2 0 % 以上固形を有するコーティングで有する。高粘性は、不適切な排出およびコーティングの噴霧化のための主な関心である。したがって、高い処理量の市販適応を、' 5 6 1 特許に教示されるコーティングで制限する。また ' 5 6 1 特許は、組み合わせた工程および本発明によって達成した良質な利点、例えば錠剤の滑らかさ、ロゴの鮮明度およびコーティングの一樣性を開示していない。

10

【 0 0 1 2 】

P V P / V A バリアサブコートを、G i l e t a l . (E u r . J . P h a r m . B i o p h a r m . , 6 9 , 1 , 3 0 3 - 3 3 1 , 2 0 0 8) によって報告され、塩酸プロプラノロールの徐放性製剤において「水浸透に対するバリア」をもたらした。この論文は、P V P / V A ベースコートでコートされた原型錠剤が、活性の持続放出を提供し、本発明の即時放出コーティングから本質的に異なることを報告する。また表面品質は、滑らかさおよび光沢等をもたらし、本発明の組成物によって向上させ、G i l e t a l . に記載されたバリアサブコート層に重要性がないか、または重要性が少ない。

20

【 0 0 1 3 】

米国特許第 6 , 7 2 3 , 3 4 8 号明細書は、味覚マスキングコーティングを、P V P / V A を含有することができ、特に口腔内分解錠の形態状における塩酸フェキソフェナジンの調整で教示する。この開示は、光沢、滑らかさ、色彩安定性または処理特性の情報を有さず、フィルムコーティングを、完全な投薬形態の表面全体に完全に適用する連続体として開示しない。

【 0 0 1 4 】

従来技術の他の例は、P V P / V A に基づくコーティングを、比較的狭い範囲で教示する。例えば、H P M C - P V P / V A コーティングを、高い (8 5 % ~ 9 7 % w / w) 薬物負荷を有する米国特許出願第 2 0 0 5 / 0 1 1 2 1 9 5 号明細書にて教示する。前記コーティングのポリマーは、高薬物濃度を可溶化するのを助けることを、特許出願において認識される。この出願は、滑らかさ、光沢および粘着性等の他の生成特性に関して示していない。さらに高い薬物負荷への応用において開示されたコーティングのポリマー含有量は、非常に低く、ポリマーの本当の目的が、結合剤 / 懸濁剤として作用し、完成した錠剤形状の表面上に配置される簡潔なフィルムコーティングを可能とする一次性フィルム形成剤としてではない。

30

【 0 0 1 5 】

さらに、コーティング組成物を他の研究で記載するが、米国特許第 5 , 4 7 0 , 5 8 1 号明細書の水溶性マルトデキストリンに基づくコーティング；および米国特許第 5 , 6 3 0 , 8 7 1 号明細書および米国特許第 5 , 7 4 3 , 9 4 7 号明細書において教示されるセルロースポリマー - ラクトースコーティングを含有する、P V P / V A の参考に欠けている。それらは P V P / V A 共重合の使用または利点を開示していない。

40

【 0 0 1 6 】

要約すると、従来技術は水性コーティングに関連する記載を提供するが、本明細書に記載されたものの組み合わせた機能性を全く有さない。コーティング材料および方法の利点に関わらず、(コーティング粘性および高い固形容量によって記載したような) 優れた処理可能性、良好なコーティング粘着性、改善した色彩安定性を与え、滑らかで、一樣性の

50

コーティングされた表面を、投薬形態による薬剤放出への悪影響を与えることなく提供するコーティングの必要性が依然として存在する。本発明の目的は、これらの必要性のそれぞれに対処する新規コーティング組成物を開示する。

【課題を解決するための手段】

【0017】

水性コーティングは、従来技術において言及される不足を解決するものを見出した。これらのコーティングは、N - ビニル - 2 - ピロリドン - 酢酸ビニル共重合体、水溶性セルロースエーテル、D - グルコース化学に基づくフィルム形成剤および可塑剤を含む。前記組成物は、従来知られていなく、コーティングの付着性、滑らかさおよび色彩安定性ならびに処理可能性において全般的な改善を提供する。前記組成物は、固体または固体様基質で、特に農業、栄養、製薬および獣医学の技術におけるそれら基質をコーティングする使用を目的とする。

10

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】比較例2に従って生成したコーティングに関して、固形コーティングの関数として粘度のグラフである。

【図2A】比較例2に従って生成したコーティングに関して、液滴直径の関数として累積的な体積及び重量の分率のグラフである。

【図2B】比較例2に従って生成したコーティングに関して、液滴直径の関数として累積的な体積及び重量の分率のグラフである。

20

【図2C】比較例2に従って生成したコーティングに関して、液滴直径の関数として累積的な体積及び重量の分率のグラフである。

【図2D】比較例2に従って生成したコーティングに関して、液滴直径の関数として累積的な体積及び重量の分率のグラフである。

【図3A】比較例2に従って生成したコーティングに関して、液滴直径の関数とする累積的な体積及び重量の分率を図である。

【図3B】比較例2に従って生成したコーティングに関して、液滴直径の関数とする累積的な体積及び重量の分率を図である。

【図3C】比較例2に従って生成したコーティングに関して、液滴直径の関数とする累積的な体積及び重量の分率を図である。

30

【図3D】比較例2に従って生成したコーティングに関して、液滴直径の関数とする累積的な体積及び重量の分率を図である。

【図4A】比較例3に従って生成した被覆した錠剤の写真である。

【図4B】比較例3に従って生成した被覆した錠剤の写真である。

【図5A】比較例3に従って生成した被覆した錠剤の写真である。

【図5B】比較例3に従って生成した被覆した錠剤の写真である。

【図6】スプレー速度と、比較例3に従って生成したコーティング固体との関数としての表面粗度のグラフである。

【図7】スプレー速度と、比較例3に従って生成したコーティング固体との関数としての表面粗度のグラフである。

40

【図8】実施例2に従って生成した被覆した錠剤の写真である。

【図9A】実施例4に従って生成した被覆した錠剤の横断面の顕微鏡写真である。

【図9B】実施例4に従って生成した被覆した錠剤の横断面の顕微鏡写真である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

「含有する」という用語は、より制限的な「基本的にからなる」および「からなる」という用語を包含する。

【0020】

本明細書において使用される全てのパーセンテージ、比率、および割合は、その他特定しない限り、重量基準に基づく。

50

【 0 0 2 1 】

本発明は、従来技術においては見出されない特徴の特別な組み合わせを提供する水性コーティングおよびそれらコーティングされた生成物を記載する。コーティングは、N - ビニル - 2 - ピロリドン - ビニル酢酸共重合体、水溶性セルロースエーテル、D - グルコースに基づくフィルム形成剤、および可塑剤を含有する混合物に基づく；コーティングは、任意に着色剤、例えば染料、顔料およびレーキの役割を果たすことができる成分を有することができる。これらのコーティングは、既知のコーティング組成物より改善したコーティング粘着性、滑らかな錠剤、向上した色彩安定性および良好な処理可能性を包含する特性を提供する。

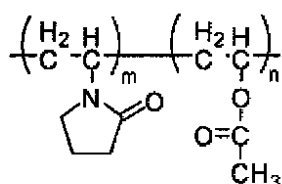
【 0 0 2 2 】

N - ビニル - 2 - ピロリドン - ビニル酢酸共重合体

N - ビニル - 2 - ピロリドン - ビニル酢酸共重合体は、以下に示す式の一般構造を含有する：

【 0 0 2 3 】

【 化 1 】



【 0 0 2 4 】

mおよびnは、1以上の任意の整数であり、PVP/VAc共重合は、2つのモノマーであるN - ビニル - 2 - ピロリドンおよび酢酸ビニルのランダムで、直鎖状の共重合体である。60%のN - ビニル - 2 - ピロリドンおよび40%の酢酸ビニルの特定の比率を含有する共重合体が、またコポリドンとして知られている。商業的に製造されたPVP/VAc共重合体は、International Specialty ProductsによるPlasdone（登録商標）S - 630およびBASFによるKollidon（登録商標）VA64であり、共に60%のN - ビニル - 2 - ピロリドン：40%の酢酸ビニルの比率を含有する。PVP/VAc共重合体の分子量分布を測定するための好ましい方法は、多角度光散乱検出器を使用するゲル浸透性クロマトグラフである。この方法で測定されるようなPVP/VAc共重合体の重量平均分子量（Mw）は、約35,000～65,000原子質量単位（amu）である。

【 0 0 2 5 】

酢酸ビニルモノマーの増加した含有量（nの上昇した値）は、ガラス転移温度およびPVP/VAc共重合体の水溶性を減少させる結果を有する。水溶性をもたらすために、約50%を超えるN - ビニル - 2 - ピロリドンを含むPVP/VAc共重合体が、本発明で使うことが好ましい。限定することなく、典型的なモノマー比率は、約55%N - ビニル - 2 - ピロリドン：45%酢酸ビニルから、約99%N - ビニル - 2 - ピロリドン：1%酢酸ビニルの範囲までであり、より好ましくは、約55%N - ビニル - 2 - ピロリドン：45%酢酸ビニルから、約75%N - ビニル - 2 - ピロリドン：25%酢酸ビニルの範囲までである。特に好ましい実施形態において、共重合体は約60%N - ビニル - ピロリドン：40%酢酸ビニルの比率を含有する。

【 0 0 2 6 】

セルロースエーテル

N - ビニル - 2 - ピロリドン - 酢酸ビニル共重合体に加えて、本発明のコーティングはまた少なくとも1つのセルロースエーテルを有する。セルロースエーテルは、D - グルコース環の2 - 、3 - および/または5 - ヒドロキシル基の置換反応によって生成されるセ

10

20

30

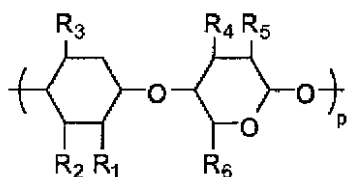
40

50

ルロースの半合成誘導体である。それ自体は、本明細書に記載のコーティング組成物における適応が見出される水溶性セルロースエーテルの一般構造は、以下の一般式である：

【 0 0 2 7 】

【 化 2 】



10

【 0 0 2 8 】

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 のそれぞれは、独立して選択される。フィルム形成機能性を提供するセルロースエーテルの例は、カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC Na)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) およびメチルセルロース (MC) を含有する。これらのセルロースエーテルは、様々な R 官能基、ヒドロキシル基置換の数および分子量に関して異なる。

【 0 0 2 9 】

カルボキシメチルセルロースナトリウムは、セルロースのポリカルボキシメチルエーテルのナトリウム塩であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 および R_5 は OH であり； R_3 および R_6 は $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COONa}$ である。CMC Na は、以下の製造業者から商品名で提供される：Hercules Inc. (Aqualong (登録商標) および Blanose (登録商標))。

20

【 0 0 3 0 】

ヒドロキシエチルセルロースは、セルロースの部分的に置換されたポリ (ヒドロキシエチル) エーテルであり、 R_1 、 R_2 、 R_4 および R_5 は、OH および / または $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{H}$ であり； R_3 および R_6 は、 CH_2OH または $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{H}$ であり、下付き文字 x は、ヒドロキシエチルモノマー単位の数である。HEC は、Hercules Inc. (Natrosol (登録商標) G、HX、HHX、G および M) によって製造される。

30

【 0 0 3 1 】

ヒドロキシプロピルセルロースは、セルロースの部分的に置換されたポリ (ヒドロキシプロピル) エーテルであり、 R_1 、 R_2 、 R_4 および R_5 は、OH および / または $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y\text{H}$ であり； R_3 および R_6 は、 CH_2OH および / または $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y\text{H}$ であり、下付き文字 y は、ヒドロキシエチルモノマー単位の数である。Hercules Inc. から生成される HPC グレードは、Klucel (登録商標) EF、GF、HF、JF、LF および MF を含有する。

【 0 0 3 2 】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、その頭文字 HPMC として知られ、また医薬品グレードは一般的化学品名ヒプロメロースとして知られている。HPMC は、部分的に O - メチル化および O - (2 - ヒドロキシプロピル化) セルロースであり、 R_1 、 R_2 、 R_4 および R_5 は、OH、 OCH_3 および / または $\text{O}[\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2]_y$ であり； R_3 および R_6 は、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 および / または $\text{CH}_2\text{O}[\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2]_y$ であり、下付き文字 y は、ヒドロキシプロピルモノマー単位の数を示す。以下の会社が、HPMC を製造する：HPMC : Dow Chemical (Methocel (登録商標) グレード E3、E5、E6、E15、E50、E4M、E10M、F50、K3、K100、K4M、K15M、K100M)、Shin-Etsu Chemical Company (Pharmacoat grades 603

40

50

、606、615、904)、およびHercules Inc.(Benecel(登録商標)MP843、814、および844)。

【0033】

メチルセルロースは、最も単純な置換されたセルロースエーテルであり、 R_1 、 R_2 、 R_4 および R_5 は、OHおよび/または OCH_3 であり； R_3 および R_6 は、OHおよび/または CH_2OCH_3 である。メチルセルロースは、商業的に以下の会社から製造されている：Dow Chemical Company (Methocel(登録商標)A4C, A4M, A15, and A15C)；およびShin Etsu Chemical Company (Metolose SM)

【0034】

可塑剤

記載した発明において特定される可塑剤は、組成物のガラス転移温度(T_g)を低下させることによって、ポリマー組成物のプラスチック特性を向上、例えば柔軟性および/または耐久性を増加させるあらゆる既知の組成物である。可塑剤は、ヒトの使用に承認されていることが好ましい。上記の可塑剤の例は、クエン酸塩(例えば、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸アセチルトリブチルアセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチルトリブチルおよびクエン酸トリエチル)、グリコール(例えば、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコール、グリセリン)、中鎖脂肪酸トリグリセリド(例えば、カプリル酸およびカプリン酸の混合物)、フタル酸塩(例えば、フタル酸ジブチル、フタル酸ジエチル、およびフタル酸ジメチル)、ステアリン酸塩(例えば、グリセリルモノステアリン酸)、およびトリアセチンを含む(アルファベット順)。必要な可塑剤の添加レベルは、HPMCおよびコポビドンのグレード、従って必要とされる可塑剤の度合いに依存する。

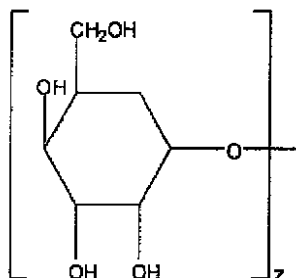
【0035】

D-グルコースフィルム形成剤

発明したコーティングはまた、ラクトース、マルトデキストリン、マルトース、ポリデキストロース、澱粉およびトレハロースからなる群から選択される、D-グルコース化学に基づくフィルム形成物質である。これら原料は全て、一般式によって提案するように共通の化学的性質を共有する：

【0036】

【化3】



【0037】

z はD-グルコース単位の数を示す。D-グルコースフィルム形成剤が、マルトデキストリンおよびポリデキストロースを含むことが特に好ましい。

【0038】

マルトデキストリンは、 $(C_6H_{10}O_5)_z \cdot H_2O$ の実験式を有する水溶性多糖類である。それはD-グルコース単位の1~4および1~6グリコシド結合から構成される。マルトデキストリンの市販の例は、Grain Processing Corpor

10

20

30

40

50

ationによるMaltarin(登録商標)M040、M100、M150、M180、M510、M520およびM700製品を含有する。

【0039】

ポリデキストロースは、ポリD-グルコースとして知られ、少量のソルビトールおよびクエン酸を有する合成、水溶性、高度に架橋したグルコースのポリマーである。ポリデキストロースは、 $(C_6H_{12}O_6)_z$ の実験式を有する。1,4-グリコシド結合が、ポリデキストロースにおいて優位であるが、他の結合は自然に発生する。他のポリマーと関連して、ポリデキストロースは、分子量の範囲が約500amu~20,000amuであるため、低分子量のポリマーを考慮することができる。ポリデキストロースの説明を、US Pharmacopeia 31/National Formulary 26 (US Pharmacopeia, Rockville, MD, 2007)およびFood Chemical Codex, Sixth Edition (US Pharmacopeia, Rockville, MD, 2008)のモノグラフで提供し、双方とも完全に参考文献として組み込み提供する。市販のポリデキストロースは、多くの製造業者および商品名で入手可能であり、Danisco Sweeteners Ltd. (Litesse(登録商標)、Litesse(登録商標)Two、およびLitesse(登録商標)Ultra)を含有する。

10

【0040】

コポリドン、HPMC、D-グルコースに基づいて例示したフィルム形成剤および例示した可塑剤は、R.C.Rowe、P.J.SheskeyおよびS.C.OwenによるThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 2003)に記載され、参考文献として完全に組み込むものとする。

20

【0041】

組成物のレベル

これら4つの成分の添加のレベルは、十分なコーティング調製、工程の適用および最終的な特徴を確実にするために制限するのみである。例えば、PVP/VA共重合体の添加のレベルは、N-ビニル-2-ピロリドン：酢酸ビニルの比率に依存する。60%N-ビニル-2-ピロリドン：40%酢酸ビニルを含むPVP/VA共重合体を使用する場合、コーティングは、取り扱うには非常に粘性があるコーティングを防止するために、45%を超えるPVP/VA共重合体の量を含むべきではない。同様に、セルロースエーテルの最小のレベルが、頑健性のフィルムを生成するために必要である一方、上位の添加レベルは高い固体コーティング(即ち、20%を超える)が、処理可能(即ち、噴出または噴霧化の異常なし)になままである範囲のみに抑制されている。最終的に、コーティングの可塑剤の含有量は、乾燥フィルムを可塑化するために十分でなければならないが(それがコーティング、乾燥および取り扱い工程時に、欠けおよび割れを防止する野に十分な柔軟性があることを意味する)、依然として合体しない乾燥した、自由流動の粉末を生成する。

30

【0042】

本発明のコーティングは、それらが以下を含有する場合、所望の特徴を示す：

40

水溶性セルロースエーテル 約25%~66%、

PVP/VA共重合体 約0.5%~60%、

D-グルコースに基づくフィルム形成剤 約0.1%~45%および

可塑剤 約6%~22%。

【0043】

非着色のコーティング組成物が以下を含有することがより好ましい：

水溶性セルロースエーテル 約30%~50%、

PVP/VA共重合体 約25%~45%、

D-グルコースに基づくフィルム形成剤 約6%~37%および

可塑剤 約8%~22%。

50

【 0 0 4 4 】

非着色の実施形態におけるコーティング組成物は、以下を含有することが特に好ましい：
：

水溶性セルロースエーテル 約 3 0 % ~ 3 5 %、
P V P / V A 共重合体 約 3 0 % ~ 3 5 %、
D - グルコースに基づくフィルム形成剤 約 2 0 % ~ 2 5 % および
可塑剤 約 1 5 % ~ 2 0 %。

【 0 0 4 5 】

着色剤の役割を果たすことができる成分（顔料、レーキおよび染料を含有するが、これらに限定されない）をコーティング内に組み込み、上記で規定した濃度を変更した。従って、本発明の着色剤含有のコーティングは、それらが以下を含有する場合、所望の特徴を示す：

10

水溶性セルロースエーテル 約 2 0 % ~ 4 5 %、
P V P / V A 共重合体 約 0 . 5 % ~ 4 0 %、
D - グルコースに基づくフィルム形成剤 約 0 . 1 % ~ 3 0 %、
可塑剤 約 5 % ~ 1 5 % および
着色剤 最大約 3 0 %。

【 0 0 4 6 】

着色剤を含有するコーティング組成物が以下を含有することがより好ましい：

水溶性セルロースエーテル 約 2 5 % ~ 3 5 %、
P V P / V A 共重合体 約 2 0 % ~ 3 0 %、
D - グルコースに基づくフィルム形成剤 約 5 % ~ 2 5 %、
可塑剤 約 7 % ~ 1 5 % および
着色剤 最大約 3 0 %。

20

【 0 0 4 7 】

特に好ましい実施形態において、着色剤を含有するコーティング組成物は、以下を含有する：

水溶性セルロースエーテル 約 2 5 % ~ 3 0 %、
P V P / V A 共重合体 約 2 0 % ~ 2 5 %、
D - グルコースに基づくフィルム形成剤 約 1 0 % ~ 2 0 %、
可塑剤 約 7 % ~ 1 3 % および
着色剤 最大約 3 0 %。

30

【 0 0 4 8 】

乾燥粉末としてのこれらコーティングシステムの製造法は、当業者に知られていて、L i t t l e f o r d D a y , I n c . により製造した設計の高いせん断混合物を含む、市販グレードのミキサーを使用する乾燥混合成分を含む。液体成分、例えば可塑剤としてクエン酸トリエチルを使用することが有利である場合、それらを粉末状の原料の乾燥混合中またはその時に、スプレーすることができる。

【 0 0 4 9 】

水性フィルムコーティングの適応法が、一般的に当業者に知られていて、液体コーティングの適用、スプレー噴霧技術を、流動塗工機（上からのスプレー、下からのスプレーまたは接線方向からのスプレー）またはパン塗工機（固体壁および部分的穿孔または完全に穿孔した側面に穴を開けられたコーティングパン）のいずれかにおける使用で含有する。適切なコーティング装置およびそれらモデルの市販製業者の例は、以下を含有する：O ' H a r a T e c h n o l o g i e s (L a b c o a t M / M X T a b l e t C o a t i n g S y s t e m ; L a b c o a t I , H - X , a n d I I I ; a n d F a s t c o a t)、M a n e s t y (P r e m i e r 2 0 0)、G E A P r o c e s s E n g i n e e r i n g I n c . (P r e c i s i o n C o a t e r ^{T M} , T o p S p r a y C o a t e r ^{T M}、N i r o P h a r m a S p r a y D r y e r ^{T M}) および C r o n i m o G r o u p (M u l t i C o t a)。

40

50

【 0 0 5 0 】

上述のコーティング組成物は、当業者が通常予想するものより、特にコーティングの他の種と比較したとき、非常に積極的に処理することができる、意外にも頑健性を有するコーティングを生成することを発見した。これらコーティング組成物の利点を、実施例に提供する（図 1、2 および 3 において示す）。

【実施例】

【 0 0 5 1 】

実施例 1

本発明のコーティングの処方を開発し、表 1 に示す原料を含有する。このコーティングは、全固形物 25 % までで構成され、HPMC、コポリドン、ポリデキストロース、ポリエチレングリコール、および Miglyol（登録商標）の商品名において販売されている中鎖脂肪酸トリグリセリドを含有する。この場合、Miglyol（登録商標）およびポリエチレングリコールは、フィルム柔軟性を増加させる主な目的を有する可塑剤として機能する。

【 0 0 5 2 】

このコーティングを、実験室規模の塗工機である 15 インチパンを取り付けられた O'Hara Labcoat II-X を使用して、コーティングされていない錠剤 2 kg に適応した。参照となる被覆した錠剤を生成するために使用した操作条件を表 2 に要約する。

【 0 0 5 3 】

このコーティングの頑健性は、実験室からパイロット規模の装置まで、最終的には生産規模の装置までに工程の拡大を可能とした。

【 0 0 5 4 】

【表 1】

表1:実施例1のコーティング処方

成分		無水ベースの添加濃度 (w/w)
HPMC	type 2910, 6 cP	25.0%
コポリドン	Plasdone® S-630	22.5%
ポリエチレングリコール	type 3350	9.5%
ポリデキストロース	Litesse® Two	15.0%
中鎖脂肪酸トリグリセリド	Miglyol® 810	3.0%
顔料		25.0%
総量		100.0%

【 0 0 5 5 】

【表 2】

表2:実施例に従って被覆した錠剤を生成する処理条件

処理パラメーター	パラメーター設定		
	実験室規模	パイロット規模	生産規模
<u>装置の特性</u>			
パンの種類	15インチパンを取り付けられた O'Hara LabCoat II-X	30インチパンを取り付けられた O'Hara LabCoat II-X	Manesty Premier 200
スプレーガンの種類	ABCノズルを取り付け られたSchlick	ABCノズルを取り付け られたSchlick	Manesty Opticoat
使用したスプレーガンの数	1	2	3
<u>使用した特定の工程条件</u>			
パン荷重(kg)	2	40	170
ガン・ツア・ベッド距離(cm)	16	19	25 - 28
パン速度(rpm)	15 - 20	7 - 10	6 - 8
処理した空気の体積(m ³ /h)	250	600 - 700	2300 - 2500
入口空気露点(℃)	10 - 13	10 - 13	10 - 13
入口空気温度(℃)	55 - 60	55 - 60	60 - 65
錠剤ベッド温度(℃)	42 - 48	38 - 44	38 - 42
排気空気温度(℃)	45 - 48	35 - 40	45 - 50
噴霧空気圧(bar)	1.0 - 1.5	1.0 - 2.0	1.5 - 3.0
パターン空気圧(bar)	2.0 - 3.0	2.0 - 3.0	2.0 - 3.5
固体コーティング (% w/w 水中)	20 - 25	20 - 25	20 - 25
スプレー速度(g/分)	15 - 15.5	95 - 100	380 - 420

【 0 0 5 6 】

40

比較例 1

比較コーティングを、強いフィルム形成物の H P M C と、フィルム強度を相当弱めるコ
ポビドン溶解することによって、全固形物の 1 9 % まで生成する (表 3)。この比較コ
ーティングはポリデキストロースを全く有さず、H P M C の比較的高い全体のレベルを有
するので、実施例 1 の処方 (表 1 に示す) より頑健性があることを当業者によって考えら
れる。

【 0 0 5 7 】

このコーティングを、実施例 1 のコーティングされていない錠剤の同じ組 2 k g に適応
した。実施例 1 の同じ処理装置を用いて、条件を表 4 に要約した。

【 0 0 5 8 】

50

許容できる被覆した錠剤を得るために、非常に軽いコーティング処理条件を、このコーティングで必要とした。コーティングパン回転速度は、使用した特定のパンで一般的な 18 rpm ~ 20 rpm の代わりに、1 分につき 12 回転 (rpm) であった。パンの回転速度を上昇する試みは、摩損した錠剤のエッジを生じた。さらに、コーティング固体レベルの増加は、被覆した錠剤の品質に悪影響を与えることなく製造することができなかった。その結果、この比較例のコーティングを不適切なものと考え、より大きいサイズの装置への拡大では選択されなかった。

【 0 0 5 9 】

【表 3】

10

表3:比較例1のコーティング処方

成分	無水ベースの添加レベル (w/w)
HPMC (グレード 2910, 6 cP)	47.0%
コポビドン (60% VP / 40% VA比率)	15.5%
ポリエチレングリコール	12.5%
顔料	25.0%
総量	100.0%
水中における固体コーティング含有量	19.0%

20

【 0 0 6 0 】

【表 4】

表4: 比較例1の被覆した錠剤を生成する処理条件

処理パラメーター	設定	
パンの種類	15インチのパンを取り付けられた O'Hara LabCoat II-X	
スプレーガンの種類	ABCノズルを取り付けられたSchlick	
使用したスプレーガンの数	1	10
パン荷重(kg)	2	
ガン・ツア・ベッドの距離(cm)	8	
パンの速度(rpm)	12	
処理した空気の体積(m ³ /h)	250	
入口空気露点(°C)	10 - 13	
入口空気温度(°C)	55 - 60	
錠剤ベッド温度(°C)	42 - 48	20
排気空気温度(°C)	45 - 48	
噴霧空気圧(bar)	1.0 - 1.5	
パターン空気圧(bar)	2.0 - 3.0	
固体コーティング(% w/w)	20 - 25	
スプレー速度(g/分)	15 - 15.5	

30

【0061】

比較例 2

実施例 1 のコーティングを、市販されているポリ(ビニルアルコール)(PVA)に基づくコーティングと比較した(Opadry(登録商標)II, BPSI Holdings)。それぞれのコーティングの懸濁液を水中において以下の全固形物で調整した: 15%、17.5%、20%、22.5%、25%、27.5%および30%。

【0062】

これら懸濁液の粘性を、60mmのステンレススチールの平行プレートが取り付けられたTA Instruments ARG2 Rheometerを使用して測定した。粘度を、室温(22)にて測定した。

40

【0063】

実施例 1 によるコーティングは、比較例 2 のコーティングより高い粘性を一貫して生じた(図 1)。

【0064】

実施例 1 のコーティングの噴霧化特徴および比較例 2 のコーティングを、Schlick ABCスプレーノズルを使用して試験し、液滴サイズおよびサイズ分布を、Malvern Laser Droplet Size Analyzerの使用によって測定した。実施例 1 のコーティングおよび比較例 2 のコーティングで、水中において20%~25%固体で調製した懸濁液を分析した。液滴サイズを、ノズルチップから2cm、ノ

50

ズルチップから12cmで観測し、後者の距離を実験室規模コーティングパンの典型的なガン・ツー・ベッド(gun-to-bed)距離を表す。使用したスプレー速度は24g/min、霧化空気圧力は1.0bar、およびパターン空気圧は1.5barであった。

【0065】

表5はコーティングシステムを要約し、図2A～Dおよび図3A～Dにおいて示した懸濁噴霧データを測定した。驚くことに、比較的高い懸濁液の粘度を示すにもかかわらず、実施例1のコーティングは、液体コーティングを20%または25%固体のいずれかでスプレーしたかに関係なく、噴霧化で著しく微細な液滴を生じた。双方のコーティングシステムは、二モードの液滴サイズ分布を生じる。しかしながら、実施例1のコーティングの場合、微小の液滴分布の比較的大きな寄与が存在する一方、比較例2のコーティングの場合、粗い液滴分布からの寄与がより明白である。

【0066】

【表5】

表5: 図2A～Dおよび図3A～Dのコーティングシステムの要約および測定した懸濁噴霧のデータ

図	コーティング			粒径分布(μm)		
	ID	全固形物	ガン・ツー・ベッドの距離(cm)	D _v 10	D _v 50	D _v 90
2A	比較例2	20%	2	9.98	34.89	107.60
2B	比較例2	20%	12	10.19	32.68	75.98
2C	比較例2	25%	2	11.36	37.81	110.16
2D	比較例2	25%	12	14.02	43.62	126.28
3A	実施例1	20%	2	9.27	23.75	74.02
3B	実施例1	20%	12	9.18	23.60	53.94
3C	実施例1	25%	2	8.39	23.72	88.97
3D	実施例1	25%	12	8.86	21.70	55.58

【0067】

比較例3

実施例1のコーティングおよび比較例2のコーティングのそれぞれを、2.5Lの完全

に穿孔されたパンを取り付けられた V e c t o r L D C S 塗工機において、表 6 に概説された処理条件を使用して、コートされていない、凸状の円形のプラセボ錠剤の 2 k g バッチに適応した。

【 0 0 6 8 】

【表 6】

表6:比較例2に従ってコーティング錠を生成するために
使用されるコーティング処理条件

パラメーター	値
固定設定	
スプレーノズル径(mm)	1.0
パン荷重(kg)	2.0
処理した空気の流入(m ³ /h)	102
入口温度(°C)	60
パターン空気圧(bar)	1.0
パン速度(rpm)	22
可変設定	
固体コーティング(% w/w)	15 - 25
スプレー速度(g/分)	9 - 16
噴霧空気圧(bar)	0.7 - 1.4

10

20

【 0 0 6 9 】

図 4 A および 4 B は、それぞれ実施例 1 のコーティングおよび比較例 2 のコーティングで被覆した錠剤を示し、それぞれスプレー速度 9 g / m i n および 1 . 4 b a r の噴霧化空気圧により 1 5 % 固体で適応した。図 5 A ~ B は、それぞれ実施例 1 のコーティングおよび比較例 2 のコーティングで被覆した錠剤を示し、それぞれスプレー速度 1 2 . 5 g / m i n および 1 . 0 b a r の噴霧化空気圧により 2 0 % 固体で適応した。その高い粘性にも関わらず、本発明の高固体コーティング（実施例 1）は、H i r o x デジタル顕微鏡検査による図 4 A ~ B および図 5 A ~ B に示すように、比較例 2 のコーティングより滑らか且つ一様な被覆した錠剤を生成した。

30

【 0 0 7 0 】

同時に、実施例 1 の処方で被覆した錠剤は、比較例 2 によるコーティングのものよりシャープかつ十分に明確な刻印を示す。

40

【 0 0 7 1 】

またこの実施例の被覆した錠剤を、光走査粗面計 (N a n o v e a C H R 1 5 0 , M i c r o p h o t o n i c s I n c .) で測定したされるような、被覆した面の粗さに対して評価した。図 6 は実施例 1 の被覆した錠剤で表面の粗さに対する応答表面グラフである。図 7 は比較例 2 の被覆した錠剤で表面の粗さに対する応答表面グラフである。実施例 1 のコーティングで被覆した錠剤の二乗とする表面の粗さの値は、比較例 2 で測定した値より一貫して低かった。これらのデータは、用いたコーティングシステムの性質が、スプレー速度に従って得た粗さの値に最も大きな影響があったことを示した。

【 0 0 7 2 】

この実施例の結果は、直観で分かるものではない。M E . A u l t o n a n d A

50

. M . Twitchell によるモノグラフは、表題「Film Coat Quality」というタイトルの第13章のPharmaceutical Coating Technology (G. Cole, et al., Informa Healthcare, 2007)であり、参照によって本明細書に組み込むものとし、表面の粗さが固形コーティングの含有量および溶液粘度の増加により上昇したことを示した。20%の全固体で、実施例1のコーティングは、比較的高い粘性を有するけれども、15%および20%の全体で製造した比較例2からのコーティングより、滑らかで、視覚的に一様な錠剤を与え、それらの双方は比較的低い粘性を有する。

【0073】

【表7】

10

表7: 固体コーティングの含有量および溶液粘度の関数による表面粗度 (Aulton and Twitchell, ibidのデータ)

固体コーティング の含有量	溶液粘度 (cP)	表面粗度 (μm)
6% w/w	45	1.83
9% w/w	166	2.53
12% w/w	520	3.51

20

【0074】

実施例2

本発明のコーティング処方を開発して、表8に示した組成物を含有した。このコーティングの懸濁液は、水中において22.5%全固体で生成した。

【0075】

30

【表 8】

表8:実施例2のコーティング処方

成分		無水ベースの添加レベル (w/w)
HPMC	type 2910, 6 cP	25.00%
コポビドン	Plasdone® S-630	22.50%
ポリエチレングリコール	type 3350	9.50%
ポリデキシトローズ	Litesse® Two	15.00%
中鎖脂肪酸トリグリセリド	Miglyol® 810	3.00%
二酸化チタン		24.41%
FD&C Blue No. 2 Lake (13%)		0.25%
FD&C Red No. 40 Lake (15%)		0.12%
FD&C Yellow No. 6 Lake (18%)		0.22%
総量		100.00%

【0076】

実施例2のコーティングを、2.5 Lの完全に穿孔されたパンを取り付けられたVector LDCS 塗工機を用いてイブプロフェン錠2 kgに適用した。使用したコーティング処理条件を、表9に示す。

【0077】

【表 9】

表9:実施例2のコーティングへの適用のために用いた処理条件

パラメーター	値
入口温度(°C)	60
排気温度(°C)	38
スプレー速度(g/分)	15
噴霧空気圧(bar)	2
パターン空気圧(bar)	2.3
スプレーノズル径(mm)	1.0
処理した空気流量(m ³ /h)	102
パン速度(rpm)	20
固体コーティング(% w/w)	22.5

【0078】

被覆した錠剤は、一様に着色され、滑らかであり、優れたロゴの明確性を有する。図 8 はこの実施例の被覆した錠剤の 1 つの顕微鏡写真である。

【 0 0 7 9 】

実施例 3

本発明のコーティング処方を展開させて、表 1 0 に示すような組成物を含有した。このコーティングの懸濁液は、水中において 2 0 % 全固体で生成した。

【 0 0 8 0 】

【表 1 0 】

表10: 実施例3のコーティング処方

10

成分		無水ベースの添加レベル (w/w)
HPMC	type 2910, 6 cP	25.0%
コポビドン	Plasdone [®] S-630	22.5%
ポリエチレングリコール	type 3350	9.5%
ポリデキシトロース	Litesse [®] Two	15.0%
中鎖脂肪酸トリグリセリド	Miglyol [®] 810	3.0%
二酸化チタン		25.0%
総量		100.0%

20

【 0 0 8 1 】

実施例 3 のコーティングを、0 . 5 L の完全に穿孔されたパンを取り付けられた V e c t o r L D C S 塗工機を用いて、マルチビタミン錠 0 . 4 5 k g に適応した。使用したコーティング処理条件を表 1 1 に示す。

30

【 0 0 8 2 】

【表 1 1】

表11:実施例3のコーティングへの適用のために
使用した処理条件

パラメーター	値
入口温度(°C)	60
排気温度(°C)	45
スプレー速度(g/分)	4
噴霧空気圧(bar)	2
スプレーノズル径(mm)	0.7
処理した空気流量(m ³ /h)	76
パン速度(rpm)	35
塗料固形物(% w/w)	20

10

20

【0083】

この実施例のマルチビタミン錠は、それらの組成物中に高いレベルの植物ステロール、ろう状成分を有し、それらを、被覆してフィルム粘着性を達成するのに試みる基体を作成した。結果として生じた被覆した錠剤は一樣に着色され、優れたロゴの明確性を有した。

【0084】

実施例 4

実施例 2 のコーティングを、水中にて 22.5% 固体で調整した。このコーティングの懸濁液を使用して、表 12 に示した処理条件に従って、2.5 L の完全に穿孔されたパンを取り付けられた Vector LDCS 塗工機において、マルチビタミン錠を被覆した。

30

【0085】

【表 1 2】

表12:実施例4のコーティングへの適用に
使用した処理条件

パラメーター	値	
入口温度(°C)	60	10
排気温度(°C)	42	
スプレー速度(g/分)	11	
噴霧空気圧(bar)	1.8	
パターン空気圧(bar)	2.0	
スプレーノズル径(mm)	1.0	20
処理した空気流量(m ³ /h)	102	
パン速度(rpm)	23	
固体コーティング(% w/w)	22.5	

【0086】

被覆されていないマルチビタミン錠は、斑点状の外観であった(表9A)。この実施例のコーティングは、マルチビタミン錠の基本的な色を完全に被覆し、一様に着色の被覆した錠剤を生成した(図9B)。

【0087】

実施例5

本発明のコーティング処方を展開させて、表13に示すような組成物を含有した。このコーティングの懸濁液を、水中にて18%全固体で生成した。

【0088】

【表 13】

表13:実施例5のコーティング処方

成分		無水ベースの添加レベル (w/w)	
HPMC	type 2910, 6 cP	27.5%	
コポビドン	Plasdone [®] S-630	21.0%	10
ポリエチレングリコール	type 3350	9.5%	
ポリデキシトロース	Litesse [®] Two	14.0%	
中鎖脂肪酸トリグリセリド	Miglyol [®] 810	3.00%	
二酸化チタン		21.0%	
FD&C Blue No. 2 Lake (13%)		0.8%	
FD&C Blue No. 1 Lake (12%)		3.2%	
総量		100.0%	20

【0089】

実施例5のコーティングを、500mgのパラセタモールと25mgのジフェンヒドラルミンHClを有する14.7kgのカプレット型錠剤に適応した。コーティングを、24インチの完全に穿孔されたパンおよび21/4JAUスプレーノズル(Spraying Systems)を取り付けられたCompuLab Coater(Thomas Engineering)の使用を適用した。使用したコーティング処理条件を、表14に示す。

30

【0090】

【表 14】

表14:実施例5のコーティングへの適用のために使用した処理条件

パラメーター	値
入口温度(°C)	77
排気温度(°C)	52
スプレー速度(g/分)	58
噴霧空気圧(bar)	3.4
処理した空気流量(m ³ /h)	680
パン速度(rpm)	10-12
固体コーティング(% w/w)	18

40

50

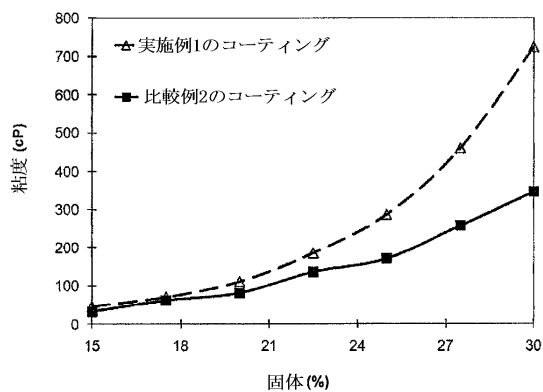
【 0 0 9 1 】

結果として生じる被覆した錠剤は、滑らか且つ一様に着色され、欠損していないものであった。

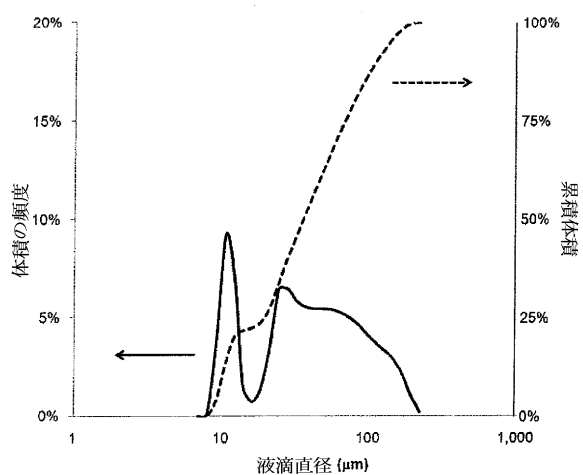
【 0 0 9 2 】

変更を、組成物および／または本明細書に記載の製造方法の工程または連続した工程で、添付の請求項に規定したような本発明の精神および範囲から逸脱することなく、当業者によって実行することができる。

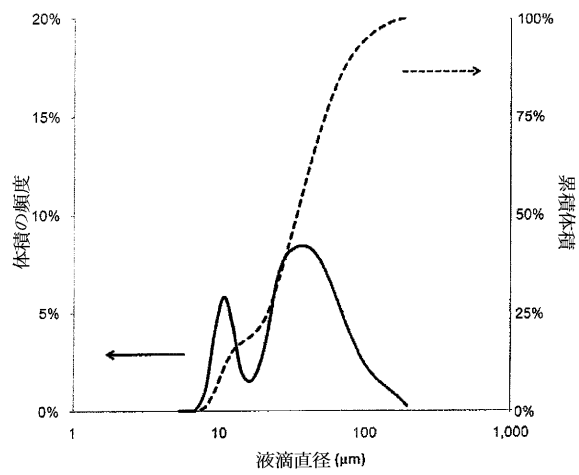
【 図 1 】



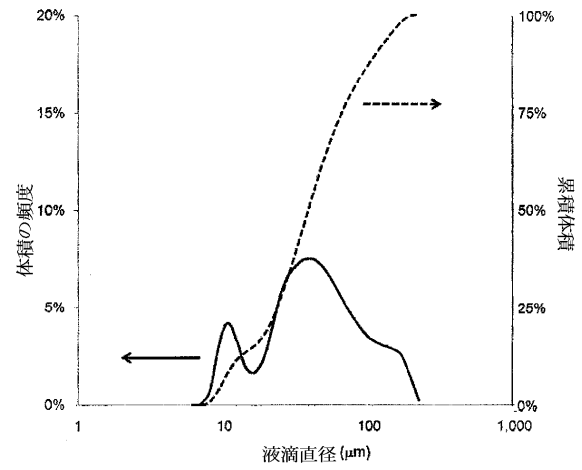
【 図 2 A 】



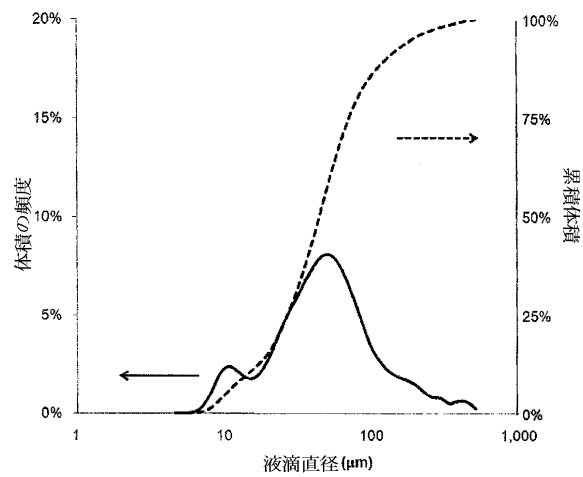
【図 2 B】



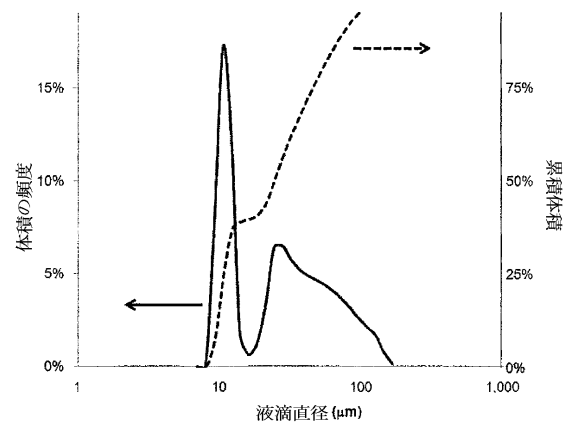
【図 2 C】



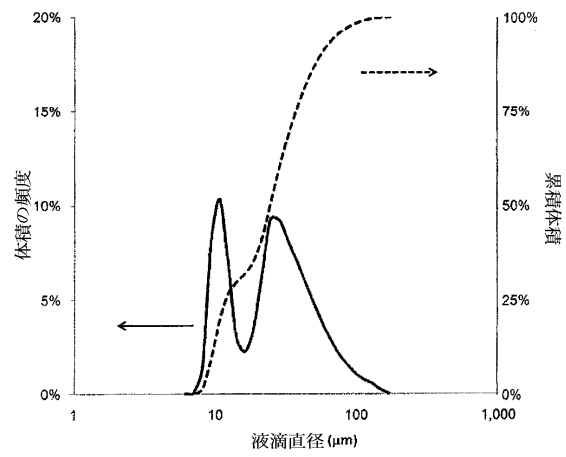
【図 2 D】



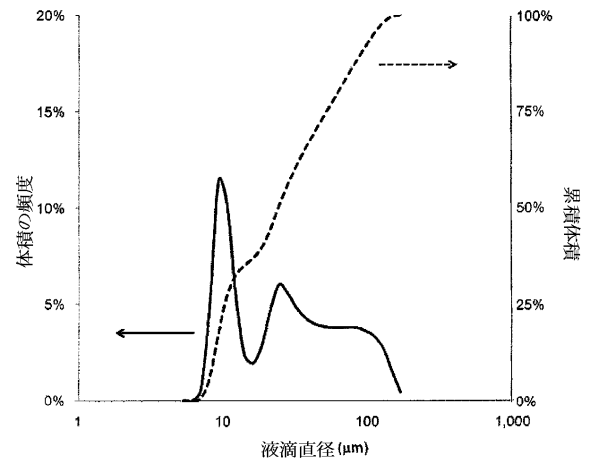
【図 3 A】



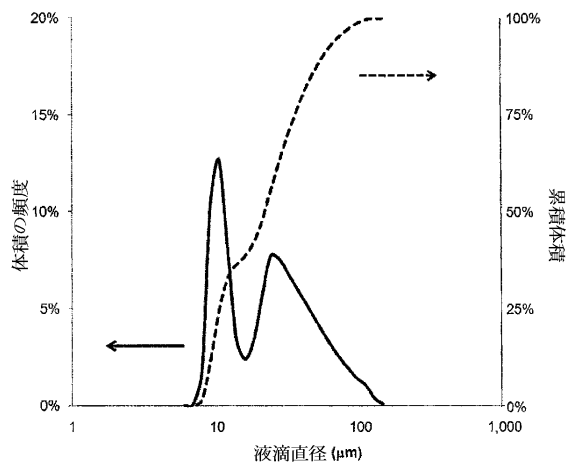
【図 3 B】



【図 3 C】



【図 3 D】



【図 4 A】



Fig. 4A

【図 4 B】

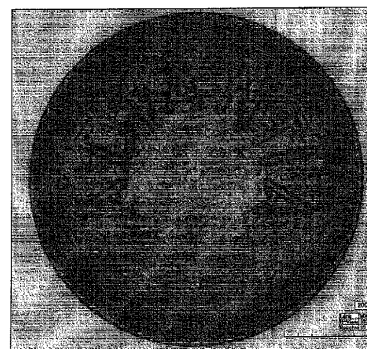


Fig. 4B

【図 5 A】

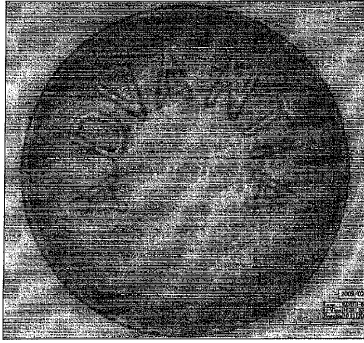


Fig. 5A

【図 5 B】

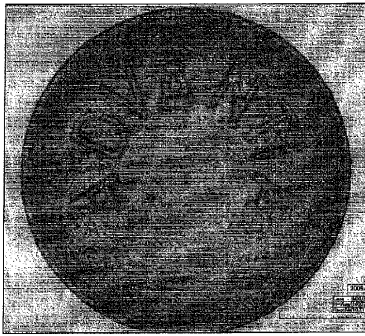
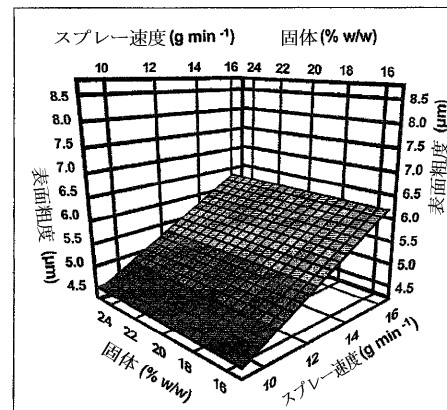
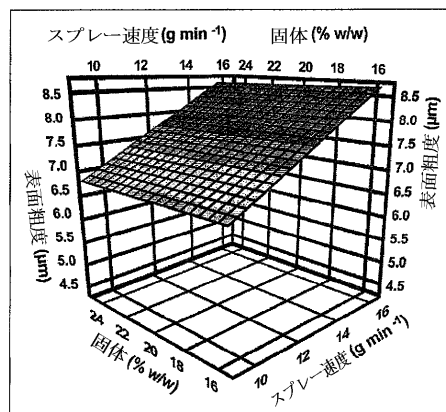


Fig. 5B

【図 6】



【図 7】



【図 9 A】

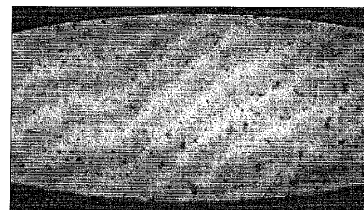


Fig. 9A

【図 9 B】

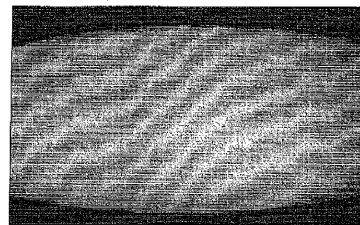


Fig. 9B

【図 8】

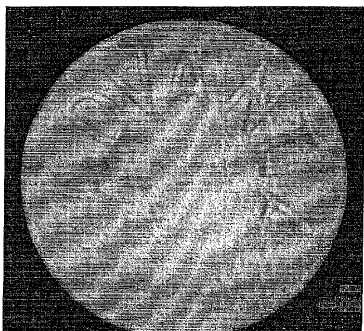


Fig. 8

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
C 0 9 D 7/12	(2006.01)	C 0 9 D 7/12
C 0 9 D 101/26	(2006.01)	C 0 9 D 101/26
C 0 9 D 103/00	(2006.01)	C 0 9 D 103/00
C 0 9 D 139/06	(2006.01)	C 0 9 D 139/06
C 0 9 D 171/02	(2006.01)	C 0 9 D 171/02

- (72)発明者 ラナ テルジアン エル
 アメリカ合衆国 1 0 9 4 1 ニューヨーク州 ミドルタウン グリーングレスト ドライブ 2
 4
- (72)発明者 スチュアート ポーター シー
 アメリカ合衆国 1 9 4 4 0 ペンシルバニア州 ハットフィールド ブライトンドライブ 6 7
 5

合議体

審判長 大熊 幸治
 審判官 齊藤 光子
 審判官 小川 慶子

- (56)参考文献 特表昭 6 3 - 5 0 3 5 1 5 (J P , A)
 特表 2 0 0 7 - 5 0 6 7 8 6 (J P , A)
 米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 0 0 1 8 8 4 (U S , A 1)
 特開平 1 0 - 2 1 8 7 9 4 (J P , A)
 特開平 1 0 - 2 1 8 7 9 5 (J P , A)
 特表 2 0 0 7 - 5 3 0 6 8 3 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 1 6 3 7 (W O , A 1)
 特開昭 6 2 - 1 2 0 3 1 6 (J P , A)
 米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 0 9 5 8 4 0 (U S , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 A61K9/00-9/72
 A61K47/00-47/48