

(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2007-516977**(P2007-516977A)**(43) 公表日 **平成19年6月28日(2007.6.28)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/28	4 B O 3 5
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C O 7 6
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 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-544445 (P2006-544445)	(71) 出願人	506207783
(86) (22) 出願日	平成16年12月16日 (2004.12.16)		パンテック・アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成18年8月16日 (2006.8.16)		P A N T E C A G
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/053525		スイス国、ツェーハー 4 3 1 3 メーリ
(87) 国際公開番号	W02005/058284		ン、プレーメンシュタルシュトラーセ 1
(87) 国際公開日	平成17年6月30日 (2005.6.30)	(74) 代理人	100078662
(31) 優先権主張番号	03405901.4		弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成15年12月17日 (2003.12.17)	(74) 代理人	100075225
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 篠田 文雄
		(72) 発明者	パウアー, クルト・ハインツ
			ドイツ国、7 9 1 1 2 フライブルク、イ
			ム・フィンケラー 4
		(72) 発明者	ローラー, ハンス・ペーター
			スイス国、ツェーハー 4 3 1 3 メーリ
			ン、プレーメンシュタルシュトラーセ 1
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 速崩壊性錠剤

(57) 【要約】

本発明は、速崩壊性錠剤の製造方法、及び化学品、食品、経口医薬成分等を含み、得られる錠剤に関する。この方法は、粉末形態の成分が、加圧液化ガスまたはガス混合物と接触され、均一化され、加圧下で成形型に導入され、減圧されことを特徴とする。この加圧液化ガスまたはガス混合物は、さらに、低沸点溶媒を含んでもよい。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

粉末形態の成分が、加圧液化ガスまたはガス混合物と接触され、均一化され、 $1.01325 \times 10^5 \text{ Pa}$ （常圧または 1.01325 バール）～ 10^7 Pa （ 100 バール）の圧力下で成形型に導入され、減圧されることを特徴とする、速崩壊性錠剤の製造方法。

【請求項 2】

前記加圧液化ガスが、 $1.01325 \times 10^5 \text{ Pa}$ （常圧）において、 0°C 以下の沸点を有する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記加圧液化ガスが、フルオロアルカン、フルオロクロロアルカン、低級アルカンおよび低沸点エーテルならびにその混合物から選択される、請求項 1 または 2 記載の方法。 10

【請求項 4】

前記ガス混合物が、共沸混合物である、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

前記加圧液化ガスが、TG227（1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン）、TG134a（1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン）、プロパン、n - ブタン、イソブタンおよびジメチルエーテルならびにその混合物から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6】

前記加圧液化ガスまたはガス混合物が、さらに、 $1.01325 \times 10^5 \text{ Pa}$ （常圧）において、 20°C ~ 100°C の沸点を有する低沸点溶媒を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の方法。 20

【請求項 7】

前記液化ガスまたはガス混合物およびさらなる溶媒が、共沸混合物を形成する、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

前記加圧液化ガスが、さらに、二酸化炭素を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9】

前記加圧ガスまたはガス混合物および場合による低沸点溶媒が、結合剤を溶解するために最初に使用され、得られる溶液を、加圧下、粉末形態の、他の固体成分へ加えられる、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の方法。 30

【請求項 10】

前記成分が、ヒドロキシプロピルセルロースフタレートおよびスクシネート、エチルセルロース、セルロースフタレート、ポリビニルフタレート、およびメタクリル酸アクリレートコポリマーから選択される結合剤を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 11】

経口用医薬錠剤を製造するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 12】

前記成分が、糖、糖アルコール、セルロース、およびリン酸カルシウムおよび硫酸カルシウムから選択される賦形剤を含む、請求項 11 記載の方法。 40

【請求項 13】

水または水性溶媒中での崩壊のための、食品または化学品を含む錠剤を製造するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項記載の方法により製造される、1 種類以上の有効成分及び他の医薬的に許容される成分を含む、経口用の医薬錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、速崩壊性錠剤の製造方法、ならびに、化学品、食品、経口医薬成分等を含んで、得られる錠剤に関する。

【0002】

背景技術

錠剤製造技術は、梱包および取り扱いの際に丈夫であり、予測可能な様式で崩壊可能な有効成分を含む組成物の製造を含む。

【0003】

速溶解性および速崩壊性錠剤は、経口で摂取される医薬の分野において、特に重要である。多くの人々は、錠剤、カプセル剤または他の伝統的な固体投与剤形を飲み込みたくないし、および/または飲み込むことができない。これは、小児用または老人用の医薬品については特に当てはまる。

10

【0004】

こうした人々に適する、1つのアプローチは、発泡錠または顆粒剤の使用である。しかし、発泡錠の使用は、薬物投与前に、準備段階、および水および適切な混合容器を必要とする。さらに、発泡錠の製造および安定性がしばしば問題となる。別の可能性は、頬側口腔を通じて吸収可能な医薬を含む、チューインガムまたはそしゃく（咀嚼）錠の使用である（米国特許第5,225,197号）。このようなデリバリーシステムに存する実質的な欠点は、多くの活性医薬成分が頬側吸収に適していないことおよび、多くの人々が、歯列矯正器、歯の治療などのために、ガムまたは錠剤を咀嚼することができないことである。さらに、ガムは、製造するのがしばしば難しい。

20

【0005】

頬側口腔中の唾液と接触して、急速に崩壊する医薬投与形態を得るために、現在、主に2つの技術が使用されている。

【0006】

(1) 有効成分を水溶性希釈剤と混合し、低度から中程度の圧縮力で、打錠機上で、圧縮する。これはより慣用的なアプローチであり、要求される張力と妥当な崩壊時間を有する錠剤を極めてしばしば与えない。より最近のアプローチは、オラソルブ（OraSolv）（登録商標）技術であり、マイクロカプセル化される医薬成分を圧縮により得られる錠剤に取り込むことを含む（米国特許第5,178,878号）。錠剤は、普通のブリスターパックでは錠剤の機械的抵抗性が不十分であるために、特殊な剥ぎ取り式のブリスターパックに包装しなければならない。適合される硬化条件下で、適切な結晶糖構造を使用して、急速に溶解する錠剤が製造される（米国特許第5,866,163号）。有効成分および非直接圧縮賦形剤（filler）および滑沢剤からなる基剤（matrix）を含む、さらに圧縮され、急速に溶解可能な剤形が、米国特許第6,221,392号に開示されている。

30

【0007】

(2) 有効成分および適切な賦形剤（excipient）を用いて、懸濁液が製造される。この懸濁液がブリスターパックに分配され、凍結乾燥される（米国特許第4,371,516号）。このアプローチは、通常、多孔性構造、妥当な張力および妥当な崩壊時間を有する錠剤を与えるが、時間がかかり、費用がかかる凍結乾燥工程を必要とする。さらに、凍結乾燥工程の効力は、常に、使用される活性物質の物理化学的パラメータに依存し、水への溶解性に限りのある物質には適さない。凍結乾燥段階を、室温または高温での従来の乾燥に置き換え、またマイクロ波照射による乾燥が、国際特許出願第WO97/38679号に開示されているが、それらは、同様に時間がかかり、また、このような条件に耐える活性物質に限定される。

40

【0008】

速崩壊性錠剤は、また、乾燥食品の簡便な分割に、例えば、コーヒー、ミルク、ココア、紅茶、肉汁、スープおよび他の飲料に応用され、冷水または熱水と共に用いられ、元の液状食品を復元する。経口で摂取される医薬品またはビタミン等として使用される錠剤とは対照的に、水に溶かされて、元の水性製造物を復元する錠剤は、元の食品の外見または

50

感覚器官を刺激する特性に影響を及ぼす添加剤を含むものとは考えられない。特に、成型型から、ならびに金型からおよび粉末を成型型に詰め込むパンチから、錠剤の分離を容易にするために使用される滑沢剤は望ましくない。なぜなら、一般に、このような滑沢剤は、水に溶けず、錠剤崩壊後に、残渣を残し、コーヒー、紅茶および澄んだスープのような透明な製品において、消費者の要請を犠牲にする。

【0009】

水に溶解される、速崩壊性錠剤は、また、織物（ランドリー）洗浄または食器洗浄などの他の分野で、漂白錠剤、衛生化錠剤、水処理錠剤、入れ歯清浄錠剤として、また衣服のクリーニングおよび石灰沈着の除去にも使用される。これらの環境下での「有効成分」は、洗浄剤、酸、または他の化学物質である。錠剤はこれらの化合物の分割を容易にし、粉末、顆粒または粘性もしくは非粘性溶液および懸濁液よりも取扱いがはるかにより容易である。

10

【0010】

錠剤形態の洗浄組成物は、取扱いや洗濯物(wash load)への投入がより容易であり、よりぎっしりと詰まっているため、より経済的な保存を容易にする。このような錠剤は、一般に、微粒子形態の、多量の洗浄組成物を圧縮することまたはぎっしり詰めることにより製造される。乾燥時に適切な機械的強度を有するべきであり、その上、洗浄水に加えられる時に、迅速に崩壊し、分散し、溶解することが望ましい。米国特許第3,081,267号は、組成物をぎっしりと詰めて錠剤にする場合に、かけられる力、すなわち圧力が制限されるべきであり、さもなければ、錠剤は溶解に、余りにも長い時間を要することを教義した。ある文書は、錠剤強度を増強するために、表面処理またはコーティングを提唱している。米国特許第3,451,928号は、強度と溶解速度の問題は、未解決のままであると記載し、水上での噴霧処理、その後の瞬間的な加熱を提唱した。洗浄水（に入れると、錠剤の崩壊を増強する機能を有する物質、例えば、尿素またはクエン酸ナトリウムを含ませるがさらに知られている。

20

【0011】

発明の概要

本発明は、粉末形態の成分が、加圧液化ガスまたはガス混合物と接触され、均一化され、加圧下で成型型に導入され、減圧されることを特徴とする、速崩壊性錠剤の製造方法に関する。加圧液化ガスまたはガス混合物は、さらに、低沸点溶媒を含んでいてもよい。このようにして、凍結乾燥工程からの通常の結果のように、同様な多孔構造を有して、錠剤または錠剤に類似の固体投与形態が得られる。本発明はさらに、このような方法で得られる錠剤に関する。特に、本発明は、経口用の速崩壊性医薬錠剤に関する。

30

【0012】

発明の詳細な説明

速崩壊性錠剤は、多くの様々な適用分野において重要である。例えば、それらは、織物洗浄または食器洗浄器に使用でき、洗浄剤および適切な添加剤を含む。他の適用は、例えば、漂白錠剤、衛生化錠剤、水処理錠剤、入れ歯清浄錠剤等としてである。熱水を用いて作動させる装置、例えば、コーヒーメーカー、湯沸しポット、およびシャワーのノズルなどの石灰を除去するために、このような錠剤は、通常、石灰を溶かすことができる酸性化学物質を含む。より一般的には、化学物質の錠剤は、簡便な化学物質の分割が望まれる、多くの様々な適用に使用でき、得られる分割部分は、好ましくは、妥当な時間内に、水または水性溶媒に崩壊すべきである。

40

【0013】

速崩壊性錠剤の具体的な適用は、例えば、コーヒー、紅茶、ココアもしくは粉ミルク、肉汁、スープもしくは他の飲料の食品分野においてであり（ここで、錠剤は、冷水または熱水に溶けて、元の食品を復元する）、または、水を用いずに、口で直接飲まれる食用エネルギー源の錠剤、例えば、ランニングもしくは自転車こぎおよび類似のスポーツのような、連続的に活動している時間中に、食べられ、消化される迅速なエネルギー供給物質においてである。

50

【0014】

別の具体的な適用は、口腔で摂取される医薬品に対してであり、例えば、一度に飲み込まれる必要はないが、頬側口腔中の唾液と接触して、急速に崩壊すると考えられる、経口的に摂取される医薬品に対してである。このような速崩壊性錠剤は、小児および老人用の医薬製剤としては特に重要である。なぜなら、小児および老人は、時に、錠剤またはカプセル剤の飲み込みが困難であるからである。崩壊性錠剤は、柔らかくペースト状の塊として、飲み込むのに、はるかに容易である。速崩壊性錠剤の別の具体的な適用は、飲み込みを補助する水または他の液体の入手性に依存せずに、服用される医薬品に対してである。速崩壊性錠剤は、また獣医学的用途にも有用である。

【0015】

10

本明細書で使用される「錠剤」なる表現は、ぎっしり詰まった物質の、特定のサイズまたは形態に限定されない。錠剤は、古典的な皿のような形状のような、また、他の球状もしくは楕円形状、棒状、顆粒状、角状、端の丸い立方体状、または適切な成型型から得られる、特殊な形態のような、多くの異なる外見を有していてもよい。サイズは、直径約1.5 mmまたは最長方向で1.5 mmの延長の、いわゆるマイクロ錠剤またはペレットから、およそゴルフボール等のサイズまで変動していてもよい。直接口腔で摂取する錠剤は、勿論、サイズでより限定されており、例えば、約1.5 mm～約30 mm、好ましくは、2～10 mmの範囲のサイズである。

【0016】

本発明の製造方法は、古典的湿式造粒法に関連しているが、その準備段階でのみ、関連している。出発点は、適切な結合剤を含む、粉末化混合物である。凝集化のため、このような粉末化混合物は適切な溶媒（例えば、水または水性溶媒）または時には有機溶媒（例えばアルコール）によって、湿らせて、用いられる。焼結錠剤の製造のため、水または対応する溶媒と接触する、結合剤を含む粉末化混合物は顆粒またはより大きな凝集物へと凝集し始める。

20

【0017】

これらの方法と比べて、本発明は、高圧下で、液化または圧縮ガスまたはガス混合物を、場合により、乾燥粉末化混合物を湿らせるための低沸点溶媒の存在下、使用する。ガス混合物を使用される場合、これらは好ましくは共沸混合物であるべきである。加圧液化ガスは、常圧（101325 Pa、1.01325 バール）において、摂氏20 以下、好ましくは、摂氏0 以下である。考えられるガスは、化学的に不活性なガス、主に加圧エアゾールに使用されるガスである。このようなガスの例は、フルオロアルカンまたはフルオロクロロアルカン（例えば、TG11（トリクロロフルオロメタン）、TG12（ジクロロジフルオロメタン）、TG114（1, 2 - ジクロロ - 1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエタン）、TG227（1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン）、TG125（ペンタフルオロエタン）、TG134a（1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン）およびTG152a（1, 1 - ジフルオロエタン））、低級アルカン（例えば、プロパン、n - ブタンまたはイソブタン）のような炭化水素、またはガス性エーテル（例えば、ジメチルエーテル）である。好ましいものは、フルオロアルカンTG227および134a、低級アルカンプロパン、n - ブタンまたはイソブタン、およびジメチルエーテルである。

30

40

【0018】

低沸点溶媒は、101325 Pa（常圧）において、20 ～100 、好ましくは、40 ～85 である。このような溶媒の例は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチルおよび塩化メチレンである。

【0019】

これらのガスを取扱いに必要とされる圧力及び対応する、加湿され、可塑化される塊が成型型に移されるのに必要とされる圧力は、常圧（101325 Pa）～100 バール（ 10^7 Pa）、好ましくは、常圧～20 バール（ 2×10^6 Pa）である。好ましいガスは、室温または室温付近で、例えば、20 で、10 バール（ 10^6 Pa）までの圧力で

50

、液化され得るものである。

【0020】

適切な容器および装置は、これらの圧力に耐えなければならず、溶解し、均一化しおよび/または成形可能な可塑化塊を生成するための、対応するスターラーを、場合により備えるオートクレーブであり、適切なロックおよびバルブ、圧力制御手段および1つの容器から別の容器へと移動させる手段を通じて接続されている。最終容器は、所定のサイズおよび形態の錠剤を形成するための適切な成形型と、好ましくは、加圧下で錠剤を連続的に形成し、次いで減圧後、それらを射出するような圧力制御手段を有していなければならない。

【0021】

通常、結合剤は、低級アルカン、フルオロアルカンもしくはフルオロクロロアルカンに不溶性であるかまたはやや溶ける傾向があるため、このようなガスと低沸点溶媒（特に、アセトン、酢酸エチル、エタノールまたはイソプロパノール、好ましくは、エタノール、イソプロパノールおよびアセトン）との混合物を使用することが時に薦められる。共沸混合物が特に好ましい。代替的にまたは追加的に、二酸化炭素をガスまたはガス混合物を加えて、対応する加圧液化ガス、ガス混合物、またはガスと低沸点溶媒の混合物中の、結合剤または他の成分の溶解性の制御を助けることができる。二酸化炭素は、50～80バール（ $5 \sim 8 \times 10^6 \text{ Pa}$ ）の圧力まで加えることができ、これは、低沸点溶媒の存在する場合、例えば、アセトン、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはn-プロパノールの存在下で特に有用である。

【0022】

粉末化混合物は、有効成分および賦形剤および他の成分の物理化学的特性、目的の用途、および使用する液化または圧縮ガスおよび場合による低沸点溶媒に応じて、均一サイズまたは異なる粒度階級を有し得る。有効成分の溶解性（および、医薬品の場合には医薬物質のバイオアベイラビリティ）に応じて、粒度は、例えば、約0.1 μm ～1mm、特に、1 μm ～0.2mmであり得る。賦形剤の粒度は、20 μm ～1mm、特に、50 μm ～300 μm で、変動してもよい。この混合物は、また、液化または圧縮ガスおよび場合による低沸点溶媒中に容易に溶解可能な、より大きな凝集物を含んでいてもよい。

【0023】

液化または圧縮ガスの量は、粉末化混合物を加湿して、均一な可塑化塊、高度に粘性な懸濁液または容易に成形可能な粘着性の塊が得られるように選択される。低沸点溶媒を使用する場合、部分的に粘着性とするために、外表面の粉末化混合物を加湿することで十分であり得る。

【0024】

有効成分、多孔性構造を構築できる賦形剤および他の成分を含む、均一な粉末化混合物を、高圧の取扱いに適する容器または装置に導入するか、または、このような混合物の成分を導入し、その後、対応する容器または装置中で十分に混合する。その後、適切な量の液化もしくは圧縮ガスまたはガス混合物および場合による低沸点溶媒を、加圧下に加え、得られる可塑化塊が、対応する特別に作製される成形型中で、ガス加圧下、予備形成される。このような成形型は、同時に、加圧可能なロックおよびバルブとして機能するように作成されていてもよい。その後、成形された塊は、常圧または僅かな減圧の領域に移される。この領域では、液化ガスが減圧され、低沸点溶媒が非常に短時間で蒸発する。減圧および蒸発により引き起こされる温度下降を補うように注意を払わなければならない。室温よりも高い沸点を有する溶媒を加えた場合、これらの溶媒を排除するために、赤外線ランプによる短時間の加熱またはマイクロ波での短時間の処理が必要とされる場合がある。

【0025】

本発明の方法の記載から容易に理解できるように、この手順は、水または水性溶媒または有機溶媒を使用する（ここで、過剰な溶媒は、加熱または凍結乾燥または他のエネルギーにより蒸発しなければならない）、比較され得る方法よりも、より時間がかからず、よりエネルギーが消費されない。一方、凍結乾燥工程からの通常の結果に類似する多孔性

10

20

30

40

50

構造を有する錠剤が得られる。

【0026】

本発明の方法に使用する装置または容器は、錠剤の形成に使用される、ガスおよび低沸点溶媒のリサイクルを可能にするように、作製され得る。常圧または低圧区画に入った場合、錠剤は、容易に収集され、適切な滑沢剤を必要とすることなく、成形型から射出される。このように製造される錠剤は、錠剤成分の特性、その張力、および目的の用途に応じて、輸送および使用のために適切な容器、例えば、通常のまたは剥ぎ取り式のブリスターパックに、直ちに包装され得る。

【0027】

本発明の特定の実施形態において、粉末形態の、有効成分のみまたはいくつかの追加の成分を含む有効成分を、装置または容器に導入し、最終錠剤の他の成分を、液化もしくはは圧縮ガスまたはガス混合物および場合による低沸点溶媒に予め溶かし、均一化し、その後、有効成分に加えることができる。このような他の成分は、結合剤、可溶化添加剤、柔軟剤等であり得る。

【0028】

得ることのできる錠剤は、詰め込みステップに使用される、ガスまたは溶媒の、効率的で短時間の減圧および蒸発により、高度に多孔性の構造を有している。

【0029】

慣用的な方法で粉末化混合物を錠剤化する装置は、通常、詰め込みに関与する圧力に耐えるための高品位な鋼を必要とするが、本発明の方法は、成形型の作製のための他の物質、例えば、より柔らかく、変形可能な種類の物質、例えば、ポリマー（例えばテフロン、ポリアミド等）の使用を可能にし、錠剤に所望の形状を与え、製造工程の装置またはロックおよびバルブの封を支え、減圧後の錠剤の分離を簡単にするように、特に適合させられている。

【0030】

本発明に従って製造される経口投与用の医薬投与形態は、1種類以上の有効成分(active ingredient)、賦形剤、結合剤、およびさらなる補助剤を含んでもよい。

【0031】

有効成分は、特に、医薬品であるが、例えば、ビタミン、ミネラルまたは栄養補助食品であってもよい。医薬品は、制酸剤、鎮痛剤、抗炎症剤、抗生物質、緩下剤、食欲抑制剤、抗喘息剤、利尿剤、抗膨満剤、抗不整脈剤、抗リウマチ剤、抗痙攣剤、鎮静剤、抗多動剤(anti-hyperactive agents)、精神安定剤、抗ヒスタミン剤、鬱血除去剤、 β -遮断剤、冠動脈血管拡張剤、気管支拡張剤、筋肉弛緩剤、抗凝固剤、抗癲癇剤(anti-leptic agent)、制吐剤、降圧剤、交感神経作動剤、去痰剤、経口抗糖尿病剤、ホルモン剤およびその組合せを非限定的に含む。

【0032】

賦形剤は、糖、糖アルコール、セルロース、並びにリン酸カルシウムおよび硫酸カルシウムを含む当該技術分野において既知であるものから選択できるが、例えば、マンニトール、ラクトース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、スクロース、サッカロース、グルコース、フルクトース、ソルビトールおよびキシリトール、特にマンニトールである。賦形剤は、多孔性構造を構築でき、迅速な崩壊を支えることができ、好ましくは、非吸湿性特徴を有する。賦形剤は、通常、投与形態全量の50~99(重量)%の量で存在する。

【0033】

結合剤は、主に、ブリスターから取出す時および取扱い中に、物品の破壊を回避するために、製剤に十分な硬度を付与するために使用される。通常の結合剤は、古典的な錠剤化に適用されるものであり、例えば、ポリエチレングリコール、アカシア、トラガカント、スターチ、セルロース物質（例えばエチルセルロース、メチルセルロース、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(HPMC)、セルロースアセテートプロピオネート、HPMCアセテートフタレート、HPMCアセテートスクシネー

10

20

30

40

50

ト等) ; メタクリレートポリマーおよびメタクリル酸アクリレートコポリマー (例えば商標名オイドラジット (Eudragit) (登録商標) およびコリコート (Kollicoat) (登録商標) で知られるもの) 等 ; シェラック、ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン - ポリビニルアセテートコポリマー、アルギン酸もしくはその塩もしくはエステル、カラゲナンガム、キサンタンガム、ゲランガム、およびゼラチンである。

【 0 0 3 4 】

使用される結合剤は、液化ガスまたは場合による低沸点溶媒中に可溶性または一部可溶性でなければならず、それに従って選択されなければならない。本発明の好ましい疎水性ガスに対しては、以下の結合剤が特に好ましい : ヒドロキシプロピルセルロースフタレートまたはスクシネート、エチルセルロース、セルロースフタレート、ポリビニルフタレート、およびメタクリル酸アクリレートコポリマー、特に、商標名オイドラジット (EUDRAGIT) (登録商標) E、L または S で入手可能なもの。

10

【 0 0 3 5 】

さらなる補助剤は、例えば、滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウム、水素化植物油、ロイシンもしくはイソロイシン、またはベヘン酸誘導体等である。これらは主に錠剤化製品が成型型の表面へ粘着するのを回避するために使用されているので、本発明においてその使用を回避できる。当該技術分野で知られている他の補助剤 (助剤) は、崩壊剤、例えばスターチ、スーパー崩壊剤 (例えばカルボキシメチルスターチナトリウム、不溶性カルボキシメチルセルロースナトリウム、および架橋ポリビニルピロリドン) および発泡剤、柔軟剤 (および親水化剤) (例えばグリセロール、プロピレングリコール、ポロキサマーまたはプルロニックス (Pluronic) (登録商標) 、すなわちポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのコポリマー、矯味矯臭剤 (flavour) 、芳香剤、甘味剤、着色剤、緩衝剤、酸性化剤、希釈剤、保存剤等を含む。

20

【 0 0 3 6 】

有効成分は、通常、様々な結晶形態の純粋な物質として使用されるが、コーティングまたはマイクロカプセル化もしくはナノカプセル化されていてもよい。

【 0 0 3 7 】

使用される具体的な製造工程の結果として、本発明の投与形態 (dosage form) は、通常、200 ~ 1000 mg/ml、好ましくは、300 ~ 900 mg/ml、より好ましくは、600 ~ 900 mg/ml、または400 ~ 800 mg/mlの密度を有する。これは、通常の錠剤のような圧縮される投与形態の密度 (1000 mg/mlを超える密度を有する) よりもはるかに低い密度である。その密度が異常に低い結果として、本発明の投与形態は、その成分の混合物が圧縮力に付される場合には、通常よりも速く崩壊する。

30

【 0 0 3 8 】

完成される錠剤単位は、例えば、プリスターパック、張力の低い錠剤のための特殊な剥ぎ取り式のプリスターパック、または他の保存用容器に入れて封をしてもよい。

【 0 0 3 9 】

投与形態は、例えば、直接患者に経口投与するのに適合するサイズおよび形状の錠剤として提示される。錠剤は、服用し易く、一旦口に入れると、患者が自発的に行動を起こさなくても、例えば、嚥まなくても、実質的に即座に崩壊する。錠剤が崩壊すると、有効成分は放出され、懸濁液として飲み込まれるか、または、頬側口腔から吸収される。食品または技術的適用における錠剤のサイズは、医薬製品のサイズよりもはるかに大きい場合がある。

40

【 0 0 4 0 】

本発明に記載の投与形態は、水または追加の装置を必要とすることなく、消費者の使用に簡便である。さらに、即座の崩壊および / または溶解は、医薬投与形態の迅速かつ強力な作用の感覚を与え、独特にさせ、患者が服用しようとする気にさせる。

【 0 0 4 1 】

50

本発明のこの方法は、錠剤化工程の混合段階、捏和段階および成形段階を直接合わせ、複雑で費用のかかる追加的な乾燥段階を免じているから、より慣用的な工程で入手できる錠剤と類似する、多孔性で速崩壊性で速溶解性で、所望の特性を有する錠剤が得られるにも関わらず、錠剤化工程において他の水性または非水性溶媒を使用する従来技術の方法よりも、より経済的である。追加的な経済的態様は、また、工程に使用されるガスおよび低沸点溶媒をリサイクルし易い可能性があることである。

【 0 0 4 2 】

以下の実施例は、本発明を説明するものであるが、いずれにしても、その範囲を限定するものではない。

【 0 0 4 3 】

10

実施例 1：通常の速崩壊性錠剤、ジクロフェナク

スターラーを備えるオートクレーブ中で、ジクロフェナクナトリウム (2 . 5 kg)、マンニトール (2 0 . 0 kg)、カルボキシメチルセルロースナトリウム (中程度の粘度、 1 . 0 kg)、アスパルテム (1 . 0 kg)、およびオレンジ風味料 (0 . 3 kg) を混合して均一とする。別々のオートクレーブ中で、オイドラジット (Eudragit) (登録商標) E 1 0 0 (ジメチルアミノエチル メチル メタクリレートコポリマー、 1 . 5 kg) を、最少量のジメチルエーテル (D M E、約 1 0 kg) に溶かし溶液を得る。この溶液を圧力バルブを通して、最初のオートクレーブ中の攪拌混合物に移す。湿った成形可能な塊が得られるまで、攪拌し続ける。成分の粒度に応じて、追加のジメチルエーテルを加えなければならない。二酸化炭素 (3 . 0 kg) を、加圧バルブを通して加え、湿った可塑化塊を、正確に測定される錠剤用の成形装置に加圧下で移す。成形型を減圧し、得られる固形錠剤を射出する。乾燥錠剤の最終重量は、 2 3 0 mg である。それらを、標準的な包装機で、プリスターパックに入れて封をする。

20

【 0 0 4 4 】

実施例 2：コーティングされ、安定化される有効成分、アセチルサリチル酸

アセチルサリチル酸 (3 . 0 kg) を、エタノール中の無水クエン酸 (0 . 3 kg) 濃縮溶液と混合することにより安定化させ、蒸発乾固する。その後、安定化されるアセチルサリチル酸結晶を、流動床反応器中で標準的な手順に従って、水性エタノール性エチルセルロース (0 . 1 kg) でコーティングし、乾燥させる。攪拌オートクレーブ中で、コーティングされるアセチルサリチル酸、無水クエン酸ナトリウム (3 . 5 kg)、炭酸水素ナトリウム (1 . 6 kg)、炭酸ナトリウム (0 . 2 kg)、マンニトール (2 . 5 kg)、カルボキシメチルスターチナトリウム (N a - C M S、 0 . 5 kg)、サッカリンナトリウム (甘味剤、 0 . 0 5 kg)、およびラズベリー風味料 (0 . 2 5 kg) をよく混合し均一にする。別々のオートクレーブ中で、オイドラジット (Eudragit) (登録商標) L 1 0 0 (メタクリル酸 メチル メタクリレート 1 : 1 コポリマー、 0 . 5 kg) を T G 2 2 7 (1 , 1 , 1 , 2 , 3 , 3 , 3 - ヘプタフルオロプロパン、 2 . 0 kg) およびジメチルエーテル (D M E、 2 . 5 kg) に溶かし、溶液を得る。この溶液を、加圧バルブを通して最初のオートクレーブ中の攪拌混合物に移す。湿った成形可能な塊が得られるまで、攪拌し続ける。成分の粒度に応じて、追加の T G 2 2 7 および D M E を加えなければならない。湿った可塑化塊を、正確に測定される錠剤用の成形装置に、加圧下で移す。成形型を減圧し、得られる固形錠剤を射出する。乾燥錠剤の最終重量は、 1 2 5 0 mg である。それらを、標準的な包装機で、プリスターパックに入れて封をする。

30

40

【 0 0 4 5 】

実施例 3：織物洗浄剤

炭酸ナトリウム (1 0 . 0 kg)、ミルジ (Myrj) (登録商標) 5 3 (ポリエチレングリコール 5 0 ステアレート、非イオン性界面活性剤、 1 0 . 0 kg)、硫酸ラウリルナトリウム (陰イオン性界面活性剤、 5 . 0 kg)、ブリテシル (Britesil) (登録商標) (ゼオリス A (zeolith A)、無定形二ケイ酸ナトリウム、 3 0 . 0 kg)、およびハイスルブ (Hys orb) (登録商標) (スーパー吸収剤、 3 . 0 kg) を、スターラーを備えるオートクレーブ中で混合し、均一とする。別々のオートクレーブ中で、ステアリン酸 (1 . 0 kg) を、

50

イソブタン（１．０kg）、プロパン（１．０kg）およびジメチルエーテル（２．０kg）の混合物中に、加圧下で溶かす。この溶液を、加圧バルブを通して最初のオートクレーブ中の攪拌混合物に移す。湿った成形可能な塊が得られるまで、攪拌し続ける。成分の粒度に応じて、追加のジメチルエーテルを加えなければならない。加圧バルブを通して、飽和するまで、二酸化炭素を加え、湿った塊を、加圧下で、分割のために成形装置に移す。成形型を減圧し、得られる約５０gの固形分割部分を射出する。それらを適切な容器に包装する。

【００４６】

実施例４：石灰除去剤

ヘキサメタリン酸ナトリウム（９９０g）、ピロリン酸四ナトリウム（６．０kg）、メ
タリン酸ナトリウム（３．５kg）およびポリアクリル酸（０．５g）を、スターラーを備
えるオートクレーブ中で混合し、均一とする。別々のオートクレーブ中で、アセトン（３
０～４０g）、イソプロパノール（３０～４０g）およびジメチルエーテル（７０g）を
混合し、二酸化炭素（３０g）を加圧下で加える。この溶媒混合物を、加圧バルブを通し
て、最初のオートクレーブ中の攪拌混合物に移す。湿った成形可能な塊が得られるまで攪
拌し続ける。成分の粒度に応じて、追加のジメチルエーテルを加えなければならない。ア
セトンとイソプロパノールの比は、固体成分および固体の沈殿および固体の焼結の部分的
溶解度に影響を及ぼすように変更してもよい。さらなる二酸化炭素を加えて、固体成分の
溶解を制限する。湿った可塑化塊を、加圧下で分割のために、成形装置に移す。成形型を
減圧し、得られる固形分割部分を約１０秒間、ＩＲランプ下で乾燥させ、射出する。約３
０gの重量の錠剤を、適切な容器に包装する。

【００４７】

実施例５：ペパーミントエキス

標準的なペパーミント抽出物（０．５kg）、サッカロース（２．０kg）およびマンニト
ール（０．５kg）を、スターラーを備えるオートクレーブ中で混合し、均一とする。別々
のオートクレーブ中で、エタノール（３０g）、ジメチルエーテル（１５０g）およびＴ
Ｇ２２７（７０g）を加圧下で混合し、二酸化炭素（５０g）を加える。この溶液を、加
圧バルブを通して、最初のオートクレーブ中の攪拌混合物に移す。湿った成形可能な塊が
得られるまで、攪拌し続ける。成分の粒度に応じて、追加のジメチルエーテルを加えな
ければならない。湿った可塑化塊を、加圧下で成形装置に移す。成形型を減圧し、得られ
る固形分割部分を約１０秒間、ＩＲランプ下で乾燥させ、射出する。乾燥錠剤の最終重量は
、３gである。これらを、適切な容器に包装する。

【００４８】

実施例６：高山植物の薬草エキス

高山植物の薬草乾燥抽出物（１．０kg）、パラチニット（Palatinit）（登録商標）（
還元パラチノース、イソマルト、０．９５kg）およびデキストリン（０．０５kg）を、ス
ターラーを備えるオートクレーブ中で混合し、均一とする。別々のオートクレーブ中で、
ジメチルエーテル（１００g）、ＴＧ１３４a（７０g）およびＴＧ２２７（４０g）を
、加圧下で混合し、二酸化炭素（５０g）を加える。この液化ガスの混合物を、加圧バル
ブを通して、最初のオートクレーブ中の攪拌混合物に移す。湿った成形可能な塊が得られ
るまで、攪拌し続ける。薬草抽出物の粒度および溶解度に応じて、追加のジメチルエー
テル（溶解度を上昇させる）または二酸化炭素（溶解度を低下させる）を加えなければなら
ない。湿った可塑化塊を、加圧下で成形装置に移す。成形型を減圧し、得られる重量約２
gの固形分割部分を金型を用いて射出し、適切な容器に包装する。

【００４９】

実施例７：ナノまたはマイクロ粒子錠剤

医薬のナノまたはマイクロエマルションから既知の方法によりまたは薬物を脂質に埋め
込むことにより製造される、医薬ナノまたはマイクロ粒子（１．５kg）およびマンニト
ール（０．９５kg）を、スターラーを備えたオートクレーブ中で混合し、均一とする。別々
のオートクレーブ中で、エチルセルロース（５０g）をジメチルエーテル（１００g）に

溶かし、その後、加圧下で、適切なバルブを通して医薬ノマンニール混合物に加える。TG134a(50g)およびTG227(50g)を同じバルブを通して加え、湿った成形可能な塊が得られるまで、混合物を攪拌する。ナノまたはマイクロ粒子の特性に応じて、より多くのガスの添加が必要とされる。二酸化炭素(50g)を加えて飽和させ、湿った可塑化塊を、正確に測定される錠剤用の成形装置に、加圧下で移す。成形型を減圧し、得られる固形錠剤を金型を用いて射出し、適切な容器に包装する。

【0050】

実施例8：COX-2阻害剤

バルデコキシブ(COX-2阻害剤、1.0kg)およびパラチニット(登録商標)(還元パラチノース、イソマルト、2.95kg)を、スターラーを備えるオートクレーブ中で混合し、均一とする。別々のオートクレーブ中で、オイドラジット(登録商標)L100(メタクリル酸メチルメタクリレート1:1コポリマー、50g)をジメチルエーテル(100g)に溶かし、TG134a(100g)およびTG227(100g)を加える。この混合物を、加圧バルブを通して、最初のオートクレーブ中の攪拌混合物に移す。湿った成形可能な塊が得られるまで、攪拌し続ける。最後に、二酸化炭素(100g)を加え、湿った可塑化塊を、正確に測定される錠剤用の成形装置に、加圧下で移す。成形型を減圧し、得られる重量40mgの固形錠剤(10mgの有効成分を含む)を、金型を用いて射出し、適切な容器に包装する。

10

【0051】

実施例9：ノイラミダーゼ阻害剤

オセルタムビル(oseltamvir)(ノイラミダーゼ阻害剤、A型インフルエンザに対する予防治療剤、7.5kg)およびマンニール(12.5kg)を、スターラーを備えるオートクレーブ中で混合し、均一とする。別々のオートクレーブ中で、オイドラジット(登録商標)L100(100g)を、ジメチルエーテル(800g)およびTG134a(700g)に溶かす。この混合物を、加圧バルブを通して、最初のオートクレーブ中の攪拌混合物に移す。湿った成形可能な塊が得られるまで、攪拌し続ける。最後に、二酸化炭素(500g)を加え、湿った可塑化塊を、正確に測定される錠剤用の成形装置に、加圧下で移す。成形型を減圧し、得られる重量200mgの固形錠剤(75mgの有効成分を含む)を、金型を用いて射出し、適切な容器に包装する。

20

【0052】

実施例10：コレステロール吸収阻害剤

エゼチミブ(コレステロール吸収阻害剤、10.0kg)、サッカロース(1.25kg)およびラクトース(37.75kg)を、スターラーを備えたオートクレーブ中で混合して、均一とする。別々のオートクレーブ中で、コリドン(Kollidon)(登録商標)VA64(ポリビニルピロリドン/ポリビニルアセテート60:40、1.0kg)を、エタノール(1.0kg)およびジメチルエーテル(1.5kg)に溶かし、TG134a(1.2kg)を加える。この混合物を、加圧バルブを通して、最初のオートクレーブ中の攪拌混合物に移す。湿った成形可能な塊が得られるまで、攪拌し続ける。最後に、二酸化炭素(1.5kg)を加え、湿った可塑化塊を、正確に測定される錠剤用の成形装置に、加圧下で移す。成形型を減圧し、固形化錠剤を、IRランプ下での短時間の処理により乾燥させ、得られる重量50mgの錠剤(10mgの有効成分を含む)を、金型を用いて射出し、適切な容器に包装する。

30

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/053525

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 A61K9/20		
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)		
IPC 7 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 practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 371 516 A (PEACH JAMES M ET AL) 1 February 1983 (1983-02-01) cited in the application column 4; example 1	14
X	US 5 976 577 A (GREEN RICHARD ET AL) 2 November 1999 (1999-11-02) column 8 - column 9; example 1	14
A	WO 02/062152 A (SCHOONMAN ANNEMARIE ; CHMIEL OLIVER (CH); NESTLE SA (CH); DARBYSHIRE J) 15 August 2002 (2002-08-15) page 3, line 26 - page 4, line 11 page 6, line 5 - line 32 page 9 - page 10; examples 1-3 claims 1-47	1-14
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* 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 document 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		Date of mailing of the international search report
31 May 2005		15/06/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/053525

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4371516	A	01-02-1983	GB 1548022 A	04-07-1979
			AU 513845 B2	08-01-1981
			AU 2882577 A	22-03-1979
			BE 859291 A1	30-03-1978
			CA 1083042 A1	05-08-1980
			CH 633717 A5	31-12-1982
			CY 1129 A	19-02-1982
			DE 2744493 A1	13-04-1978
			FR 2366835 A1	05-05-1978
			HK 58081 A	04-12-1981
			IE 45770 B1	17-11-1982
			JP 1446344 C	30-06-1988
			JP 53044619 A	21-04-1978
			JP 62050445 B	24-10-1987
			JP 1509556 C	26-07-1989
			JP 61118314 A	05-06-1986
			JP 63052008 B	17-10-1988
			KE 3171 A	18-12-1981
			LU 78259 A1	09-06-1978
			MY 18782 A	31-12-1982
			NL 7710876 A ,B,	10-04-1978
			ZA 7705465 A	25-04-1979
US 5976577	A	02-11-1999	AU 8399298 A	08-02-1999
			JP 2001509478 T	24-07-2001
			WO 9902140 A1	21-01-1999
			US 2001055611 A1	27-12-2001
WO 02062152	A	15-08-2002	BR 0206916 A	03-02-2004
			CA 2436010 A1	15-08-2002
			CN 1489438 A	14-04-2004
			WO 02062152 A1	15-08-2002
			EP 1359810 A1	12-11-2003
			HU 0302536 A2	28-11-2003
			MX PA03006788 A	13-11-2003
			US 2003026836 A1	06-02-2003

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 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 2 3 L 1/00 (2006.01)	A 2 3 L 1/00	A
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	C 1 2 N 9/99	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

F ターム(参考) 4B035 LC04 LE01 LG01 LG06 LG17 LG26 LG57 LK09 LP36
 4C076 AA36 BB01 CC21 DD24G DD26G DD67G EE25 EE31G EE32P EE33P
 EE41 FF33 GG11