

(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2008-500401

(P2008-500401A)

(43) 公表日 平成20年1月10日(2008.1.10)

(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 O 4 7
A 6 1 J	3/06	(2006.01)	A 6 1 J	3/06	P 4 C O 7 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2007-527575 (P2007-527575)	(71) 出願人	507086239
(86) (22) 出願日	平成17年5月23日 (2005. 5. 23)		アキューブレイク テクノロジーズ イン
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月11日 (2007. 1. 11)		コーポレーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/018632		アメリカ合衆国 フロリダ州 33324
(87) 国際公開番号	W02006/038916		プランテーション サウス パイン ア
(87) 国際公開日	平成18年4月13日 (2006. 4. 13)		일랜드 ロード 1000番 スイート
(31) 優先権主張番号	60/573, 042		230
(32) 優先日	平成16年5月21日 (2004. 5. 21)	(74) 代理人	100070747
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 坂本 徹
(31) 優先権主張番号	60/573, 134	(74) 代理人	100104329
(32) 優先日	平成16年5月21日 (2004. 5. 21)		弁理士 原田 卓治
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ソロモン、ローレンス
			アメリカ合衆国 フロリダ州 33433
			ボーカ ラートン オールトン ピラ
			サーキット 7810番
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複数のセグメントを含む、刻み目のある医薬錠剤

(57) 【要約】

深い刻み目を有する医薬錠剤、さらに、薬理学的有効用量の薬物を含まないセグメントと隣接しているセグメントに刻み目を有する医薬錠剤が開示されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

即時放出型圧縮医薬錠剤であって、1種または複数の薬物を含有し、さらに、刻み目を有する第1のセグメント、および第2のセグメントを有するが、その際、

a) 前記の第2のセグメントは、検出可能な量の薬物を含有しないか、薬理的に無効な量の薬物を含有し、前記の錠剤は、前記第1のセグメントと前記の第2のセグメントを含むか；

b) 前記の第1のセグメント中の前記の刻み目は、前記の第1のセグメントの表面から、前記の第1と第2のセグメントとの間の境界面との距離の少なくとも70%に達して、前記の表面は、前記の刻み目の上に広がる平面であり、前記の距離は、前記の平面から前記の第1のセグメントの表面までの最短距離に設けられた線に沿って測定される、即時放出型圧縮医薬錠剤。

10

【請求項 2】

前記の距離が70%から99.5%までであり、前記の第2のセグメントが、検出可能な量の薬物を含有しないか、薬理的に無効な量の薬物を含有する、請求項1に記載の即時放出型圧縮医薬錠剤。

【請求項 3】

前記の第2のセグメントと前記の第1のセグメントとの境界面の反対側である前記の第2のセグメントの面で、前記の第2のセグメントが第3のセグメントと隣接している、請求項2に記載の即時放出型圧縮医薬錠剤。

20

【請求項 4】

前記の第3のセグメントが、前記の第1のセグメント中の1種または複数の薬物を含有する、請求項3に記載の即時放出型圧縮医薬錠剤。

【請求項 5】

前記の第3のセグメントが、前記の第1のセグメントに含まれているものとは異なる1種または複数の薬物を含有する、請求項3に記載の即時放出型圧縮医薬錠剤。

【請求項 6】

前記の第2のセグメントが、前記の第1のセグメントに含まれているものとは異なる1種または複数の薬物を含有する、請求項2に記載の即時放出型圧縮医薬錠剤。

【請求項 7】

前記の第2のセグメントは、前記の第1のセグメントに含まれているものと同じ1種または複数の薬物を含有するが、セグメントの重量に対する前記の1種または複数の薬物の比は、重量対重量ベースで、前記の第2のセグメント中においてよりも前記の第1のセグメントにおいてのほうが高い、請求項2に記載の即時放出型圧縮医薬錠剤。

30

【請求項 8】

D/d比は、5~99.5%であり、前記の第2のセグメントは、薬理的に有効な1種または複数の薬物を含有しない、請求項1に記載の即時放出型圧縮医薬錠剤。

【請求項 9】

前記の距離が、50~99.5%である、請求項8に記載の即時放出型圧縮医薬錠剤。

【請求項 10】

前記の距離が70%以上である刻み目で、前記の錠剤を破断することを含む、請求項1に記載の医薬錠剤の破断法。

40

【請求項 11】

前記の刻み目を介して前記の第1のセグメントで破断し、さらに、前記の第2のセグメントで破断することによる、請求項9に記載の医薬錠剤の破断法。

【請求項 12】

請求項1に記載の即時放出型圧縮医薬錠剤中に含まれる薬物の部分用量を提供する方法であって、前記の錠剤を前記の第1のセグメント中の前記の刻み目で破断して、タブレットを作り、次いで、前記のタブレットをその治療の必要のある患者に投与する方法。

【請求項 13】

50

前記の1種または複数の薬物は、心臓血管状態、精神医学的状态、糖尿病、甲状腺障害、疼痛または血栓障害を治療する際に薬理的に有効である、請求項1に記載の医薬錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬理的に不活性なセグメントと隣接する、深い刻み目のあるセグメントを好ましくは含む層状の即時放出型医薬錠剤に関する。

【背景技術】

【0002】

医薬錠剤に刻み目を設けることは、よく知られている。層状に製造された医薬錠剤の刻み目も知られているが、あまり広範には利用されていない。錠剤中の刻み目は、深さ1mmに達していない。刻み目のある錠剤の不正確な破断は、よく知られている問題であるにもかかわらず、錠剤を破断する際にいくつかまたは多数の破断領域をもたらす、同時に、深い刻み目を有する錠剤の部分に物理的支持をもたらすセグメントを用いて、錠剤プレス機でセグメント化（例えば層状）錠剤を作ることにより、この問題を解決するための配慮は払われてこなかった。錠剤破断に関する問題の範囲は、一部では次のようにまとめることができる：

その刻み目のある錠剤が往々にして破断されるワルファリンなどの多くの薬物は、用量調節を必要とする。患者による錠剤破断を介してのこれらの用量調節は、不正確であると決定されている。次の検討で示されるように、多年にわたって専門家が錠剤破断の質を改善するように薬剤業界に呼びかけていたが、本発明に至るまで、いまだこのようなことは、最適化されていない。

【0003】

1984年に、Stimpel et al.（「Stimpel」）は、心臓血管の問題を治療するための様々な錠剤の破断の相対的正確度を記載している。M. Stimpel et al.、「Breaking Tablets in Half」、The Lancet（1984）：1299。熟練した器用なヒトにより、破断は行われたが、Stimpelは、破断が正確ではないことを発見し、さらに、患者による現実世界での使用は、さらにより不十分な結果をもたらしているであろうと述べている。Stimpelは、薬剤工業に対して、錠剤の分割精度を改善するように呼びかけている：「錠剤を半分に分割しても不正確な用量はもたらされないであろうという仮説は明らかに、根拠がない。この不正確さの考えられる原因は、臨床的状況ではさらに重大であり（我々の研究は理想的な条件下で行った）、薬剤工業は、分割性を改善するか（ロプレッサーおよびログロトン（logroton）に関して既に行われている）、さらに良好には、刻み目のない錠剤を幅広く市販することにより、臨床的に必要となりうるすべての用量を提供することに取り組むべきである」。

【0004】

このような所見および声明にもかかわらず、さらに、刻みパターンおよび/または錠剤形態を最適化することに関する様々な特許の発行にもかかわらず、Rodenhuis et al.（2004）は、「刻み線の機能の改善は、この用量形態を禁止するよりもより実用的な手法であり得る」と記載した。N. Rodenhuis et al.（強調が加えられている）、「The rationale of scored tablets as dosage form」、European J. of Pharmaceutical Sciences 21（2004）：305-308（後記では「Rodenhuis」）。Rodenhuisは、欧州規制当局が、1998年に錠剤の刻みに反対する政策を始めたと述べている。この政策の変化は、Rodenhuisによると、「刻み目を有する錠剤の多くは、破断が難しく」、「刻み目を有する錠剤の多くは、小分けされた半分に於いて不十分な質量均一性を示す」との「劣悪な刻み線の機能に関する多くの最近のレポート」に関するようであった。次いで著者は、錠剤に刻み目

10

20

30

40

50

をつける場合の有用な側面の記載を続けている。このトピックに関する包括的な概説論文に関しては、van Santen, E., Barends, D. M. and Frijlink, H. W. 「Breaking of scored tablets: a review」、European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 53 (2002): 139 - 145 参照。

【0005】

問題の深刻さを証明しているいくつかの最近の研究を下記に示す。

【0006】

Peek et al., (2002) は、50~79才の「年配患者」により分割される錠剤を研究した。Peek, B. T., Al-Achi, A., Coombs, S. J. 「Accuracy of Tablet Splitting by Elderly Patients」、The Journal of the American Medical Association 288 No. 4 (2002): 139 - 145。特別な指導なしに機械的な錠剤分割機を用いて、刻み目のある錠剤を破断すると、錠剤のかなり不満足な分離が生じる。例えば、ワルファリン5mgは平均で、1.9mgと3.1mgの錠剤に分割された。この有力な抗凝血剤は、2、2.5および3mg錠剤用量が製造されるような狭い治療範囲を有する。Biron et al. (1999) は、ワルファリン10mgも往々にして、4.25mg未満または5.75mg超に分割されることを証明している。Biron, C., Liczner, P., Hansel, S., Schved, J. F., 「Oral Anticoagulant Drug Haemost 1201 (1999)。加えて、彼らは、ワルファリン錠剤の細片化もしくはチップ化または破断による質量の損失は、統計的に重大であることを証明している。彼らはさらに、錠剤の四分化は、大いに不正確であることを証明している。

【0007】

McDevitt et al., (1998) は、刻み目のない25mgヒドロクロチアジド(HCTZ)錠剤は手では劣悪に分割されて、12.4%が、理想重量から20%超逸脱していることを発見した。McDevitt, J. T., Gurst, A. H., Chen, Y. 「Accuracy of Tablet Splitting」Pharmacotherapy 18 No. 1 (1998): 193 - 197。試験被験者の77%が、刻み目のない25mg錠剤を分割するよりも、個別に製造されている12.5mg HCTZ錠剤のための割増金を支払いたいと述べている。

【0008】

Rosenberg et al. (2002) は、薬剤師により分取される分割錠剤を研究した。Rosenberg, J. M., Nathan, J. P., Plakogiannis, F. 「Weight Variability of Pharmacist-Dispensed Split Tablets」Journal of American Pharmaceutical Association 42 No. 2 (2002): 200 - 205。彼らは、「錠剤分割は、許容できないほど高い重量変動の発生をもたらす」ことを発見した。彼らは、「分割錠剤の均一性を保証するために、標準を開発すべきである」と勧めている。

【0009】

Teng et al., (2002) は、錠剤を分割するための実験状況内で熟練した個人を使用して、「我々が試験した11個の薬物製品の大部分は、等用量の半分の錠剤に分割しうるかを評価すると、寛大に解釈されるUSP(アメリカ薬局方)均一性試験に失格である...コストを削減するか、用量レジームを改善するための錠剤分割の実施は、比較的高い重大な毒性および急勾配の用量応答効力曲線を有する薬物を使用する患者には推奨されない」と結論した。Teng, J., Song, C. K., Williams, R. L., Polli, J. E. 「Lack of Medication Dose Uniformity in Commonly Split Tablets」Jo

10

20

30

40

50

Journal of American Pharmaceutical Association 42 No. 2 (2002): 195 - 199。

【0010】

Rodenhuis は、あるオランダ研究での錠剤全部のうちの31%が、嚥下される前に細分されていると報告した。米国では、多くの「マネジドケア」保険団体が、往々にして刻み目がないか、不規則な形である錠剤を患者が錠剤分割することを推奨している。米国の多くの薬物製品は、刻み目がないか、錠剤として製造することができるにもかかわらず、カプセルとして提供されている。本発明は、刻み目がある錠剤、刻み目がない錠剤の両方に解決策を提供し、これは、前記の問題に改善された解決をもたらす。

【0011】

本発明は、錠剤全体中に存在するよりも少ない用量をより正確に投与することがそのために望ましい活性成分を含有する錠剤のセグメントに、特に新規な深い刻み目を設けることにより、さらに、2層即時放出型圧縮錠剤の一部として薬理的に不活性なセグメントを新規使用することにより、前記の問題を改善することを目的としている。

【0012】

本発明の実施形態は、薬理的に有効な量の何らかの活性医薬成分を備えていない外側セグメント（例えば層）を伴う即時放出型圧縮医薬錠剤を記載しており、この際、前記の錠剤は、薬理的に有効な量の活性医薬成分を有するセグメントと、錠剤分割を示し、それを補助する刻み目とを含む。従来技術は、2つの状況下でのみ、層状医薬錠剤の外側層を開示している：Uroxatral（登録商標）などの制御放出製品の一部として、または錠剤の成形部分が不活性である特殊な目的のため、しかし、前記の錠剤は、刻み目を備えていなく、より小さい複数の剤形に分割するために適しているとは開示されていない。

【0013】

米国特許出願公開第2005/0019407A1号明細書は、境界面で結合している第1および第2ポーションを有する複合剤形を記載している。これらの剤形は、第1の成形材料および第2の圧縮材料を有する。細分化された形態への剤形の破断を容易にするであろう、開示剤形の変更は開示されていない。

【非特許文献1】M. Stimpel et al., 「Breaking Tablets in Half」、The Lancet (1984): 1299

【非特許文献2】N. Rodenhuis et al., 「The rationale of scored tablets as dosage form」、European J. of Pharmaceutical Sciences 21 (2004): 305 - 308

【非特許文献3】van Santen, E., Barends, D. M. and Frijlink, H. W. 「Breaking of scored tablets: a review」、European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 53 (2002): 139 - 145

【非特許文献4】Peek, B. T., Al-Achi, A., and Coombs, S. J. 「Accuracy of Tablet Splitting by Elderly Patients」、The Journal of the American Medical Association 288 No. 4 (2002): 139 - 145。

【非特許文献5】Biron, C., Liczner, P., Hansel, S. and Schved, J. F., 「Oral Anticoagulant Drugs: Do Not Cut Tablets in Quarters」、Thromb Haemost 1201 (1999)

【非特許文献6】McDevitt, J. T., Gurst, A. H. and Chen, Y. 「Accuracy of Tablet Splitting」、Pharmacotherapy 18 No. 1 (1998): 193 - 197

10

20

30

40

50

【非特許文献7】Rosenberg, J. M., Nathan, J. P. and Plakogiannis, F. 「Weight Variability of Pharmacist-Dispensed Split Tablets」Journal of American Pharmaceutical Association 42 No. 2 (2002): 200-205

【非特許文献8】Teng, J., Song, C. K., Williams, R. L. and Polli, J. E. 「Lack of Medication Dose Uniformity in Commonly Split Tablets」Journal of American Pharmaceutical Association 42 No. 2 (2002): 195-199

10

【特許文献1】米国特許出願公開第2005/0019407A1号明細書

【非特許文献9】Remington's Pharmaceutical Sciences 20th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (2000), Chapter 45

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明は、1個を上回るセグメントでの破断に適したセグメント化医薬剤形に関する。今まで、錠剤の刻み目には実際的な限界があった。それというのも、錠剤高さの85%に達するような深い刻み目は、錠剤の構造的不安定性をもたらすはずで、これらは、製造および輸送プロセスを無傷で乗り切れないはずであるためである。本発明は、一次的な目的として、活性医薬錠剤を備えた顆粒に由来する錠剤セグメントに構造的支持をもたらす、錠剤の層状セグメントの利用を有する。

20

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明は、少なくとも2個のセグメントを有する圧縮即時放出型医薬錠剤核構造を提供するが、この際、

(a) 第1の刻み目のあるセグメントは、薬理的に有効な量の1種または複数の薬物を含み;

(b) 前記の第1のセグメントと隣接している第2のセグメントは、前記の第1のセグメント中と同じ1種または複数の薬物を検出可能な量から最大80%濃度まで含有する。前記の第1および第2のセグメントのみが、錠剤中のセグメントであり、前記の第2のセグメントが薬理的に無効な量の活性薬物を含み、前記の第1のセグメントの刻み目は新規であり、前記の第2のセグメントは、錠剤の構造的完全性を補助し、さらに、錠剤破断の際の質量損失を最小限にするために役立つ。

30

【0016】

セグメント中の1種または複数の薬物の濃度は、本願明細書では、前記のセグメント中の1種または複数の薬物と、前記の1種または複数の薬物と不活性な賦形剤とを含有する前記のセグメントの全重量との、重量対重量ベースでの比を意味する。

【0017】

本発明の好ましい態様は、2個またはそれ以上のセグメントを有する医薬錠剤であり、ここで、第1のセグメントは、薬理的に有効な量で1種または複数の薬物を含み、前記の第1のセグメントの表面から、第2のセグメントとの隣接を有する前記の第1のセグメントの反対面(表面)までの距離の70から99.5%まで前記の第1のセグメントに延びる刻み目を有する。好ましい実施形態では、前記の第2のセグメントは、検出可能な量の薬物から、前記の第1のセグメント中の薬物を最大80%濃度まで含有する。

40

【0018】

本発明の好ましい実施形態は、不活性な賦形剤を含む第1の顆粒および活性な薬物を好ましくは治療的に有効な量で含む顆粒からなる第2のセグメントからなる2セグメント錠剤に関する。この実施形態では、前記の第2のセグメントにほぼ完全に延びている刻み目

50

を有して、前記の刻み目の底部での前記の錠剤の破断が、ほぼ、または実質的に予測された量の活性薬物を伴う2個の新たな錠剤を、それぞれ、本願明細書ではタブレットと記載されるより小さい新規の錠剤の形態でもたらしような第2のセグメントを製造するために、特別な配慮がなされる。この刻み目は、第1のセグメントまで延びていてよいが、その中には延びていない。

【0019】

錠剤またはより大きなタブレットを破断すると、タブレットが生じる。通常、本発明の錠剤は、最終使用者により故意に破断されると、刻み目で半分に破断されるようになっている。錠剤破断が成功すると、それぞれがタブレットである2個の主な錠剤断片がもたらされる。破断プロセスに付随して生じるかけらおよび小さなチップは、タブレットとは見なされない。

10

【0020】

他の最も好ましい実施形態は、より大きな錠剤の核構造として前記の錠剤を利用することを含み、この実施形態では、最も好ましい錠剤は、それぞれ次の顆粒に由来する3個のセグメントを含む：第1のセグメントは、薬物を含有する顆粒に由来し、深い刻み目を有し、第2のセグメントは、中間セグメントであり、不活性な顆粒に由来し、第3のセグメントは、薬物を含有する顆粒に由来し、場合によって、さらに刻み目を有する。前記の錠剤では、層は垂直に上下に配列（「堆積」）していて、第1または第3のセグメント（または両方）は、最も好ましくは前記の中央セグメントにほぼ達する前記のセグメントの90%以上に延びている深い刻み目を含む。前記の第1および第3セグメントを構成する活性成分は、同一であっても異なってもよく、限定されない。

20

【0021】

あまり好ましくない実施形態を含めて、他の実施形態を次で検討する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

本発明を詳述する前に、本発明は、医薬錠剤、好ましくは、自動錠剤成形装置中で金型に加えられる圧縮などの圧縮により製造される医薬錠剤、好ましくは、未コーティングの医薬錠剤を対象とするものであることを理解されたい。本発明を記載および請求する際には、次の用語は、一般的な理解をもたらすための下記定義に従い使用され、限定を意図したものではないことを理解されたい。

30

【0023】

「セグメント」は、本発明の錠剤またはタブレット（下記参照）の実質的に均一な隣接領域全体を示している。セグメントは、顆粒から生じている層から生じている。2個の実質的に同一の顆粒を金型に連続して上下して入れて、2個の層を生じさせ、一緒に圧縮した場合、コンパウンドセグメント、即ち、1個よりも多い実質的に同一の層から生じたものが生じるであろう。しかしながら、異なる活性薬物を含有する2種の顆粒を重ねて圧縮する場合には、これら2種の顆粒は、2個のセグメントを形成する。同じ活性薬物を含むが、異なる賦形剤を有する顆粒も、一方の顆粒が他方の上で圧縮されると、2個のセグメントを有する。

【0024】

前記の第1に挙げられた層を形成する実質的に同一の顆粒から生じた層に隣接していない圧縮層は、「単一セグメント」と記載される。本発明の錠剤は、限定ではないが、2個またはそれ以上のセグメントを含み、各セグメントは、2個またはそれ以上の層から生じていてもよいが、通常は本発明では、セグメントは、1個の層から生じていて、複数の層からではない。

40

【0025】

「層」は、個々の顆粒量を錠剤金型に導入して、金型の少なくとも1部を充填することにより作られる錠剤構造である。タンピングされていないか、タンピングされているか、十分に圧縮された顆粒の形態であるかにかかわらず、層が存在すると見なされる。材料の多少の粉末移動が、錠剤装置中で顆粒および層の間で生じうるので、層を形成する多少の

50

量の顆粒が、他の層またはすべての他の層に移動しうる；本発明の最も好ましい実施形態では、このような作用は、薬理的に重要ではない。

【0026】

「活性薬」、「活性薬物」、「薬物」、「活性な医薬成分」および「薬理的に活性な薬剤」との用語は、本願明細書では互換的であり、生物（ヒトまたは動物）に投与されると、薬理学的作用をもたらす、処方および非処方医薬化合物、さらに、薬理的に有効な用量のビタミン、補因子などを含む化学物質または化合物を指している。「1日推奨許容量」での食料およびビタミンなどの物質は、本願明細書では、薬物とは見なされない。

【0027】

「境界面」との用語は、2個のセグメントが相互に接触する領域である錠剤の部分を指している。

10

【0028】

用語「検出不可能な量」は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、核磁気共鳴イメージング（NMR I）などの慣用の分析技術を使用しても、活性化化合物の存在が検出できないことを意味している。用語「薬理的に不活性化量」とは、検出可能な薬理効果を示さない薬物の任意の量を意味している。高速自動錠剤化装置が稼働している条件によって、別々の顆粒が故意でなく若干混合してしまい、このことにより、1種の顆粒の多少の量が、それを入れるつもりが無かったセグメント中に生じることがあることを理解されたい。

【0029】

錠剤に関して使用する場合、「水平」、「横位」および「垂直」との用語は、金型中で製造されている時、および、製造された後だが、金型から除去または排出される前の錠剤の空間的方向に基づいている。

20

【0030】

本発明の錠剤は、最も簡便には、市販または研究用途のために、複数の充填ステーションを有する高速錠剤プレス機で製造する。ちょうど2個の充填ステーションを備えた錠剤プレス機は通常、2層プレス機と称され、ちょうど3個の充填ステーションを備えた錠剤プレス機は通常、3層プレス機などと称される。「5層」プレス機は市販されている（Korsch AG、ドイツ）。本発明の錠剤のうちの数種は、2層プレス機で、製造することができ、他は、3層または5層プレス機を必要とする。

30

【0031】

1種の薬物または薬物混合物を含む1種の顆粒ならびに場合によって検出不可能な量の薬物または薬理的に無効な量の薬物を含有するか、同じ1種または複数の薬物または異なる1種または複数の薬物を含有する第2の顆粒を使用して、本発明の錠剤を製造することができる。本発明の基本的な最も好ましい錠剤は、様々な技術で製造することができる。

【0032】

例えば、図1は、2層錠剤を示している。製造は、初めに活性薬物を含有する顆粒を、エンボス下部パンチを有する金型に入れて、前記の顆粒が、前記のエンボシングにより下から窪んでいる非分割層を形成するようにすることを含むことができる。前記のエンボシングは、このパターンに限られない。場合によるが好ましいタンピングの後に、不活性化顆粒を金型に入れ、付加的な再圧縮の後に、錠剤を、最終的な全力圧縮により生じさせる。この圧縮は、第1の下部層を、エンボシングのほぼ最上部のレベルまで押すので、特に深い刻み目を生じさせることができる。各顆粒は、金型に入った後には、層を形成する。錠剤の最終的な圧縮の後には、各層を、錠剤のセグメントと称することができる。顆粒間の意図しない混合を除いて、上部セグメントは不活性化であり、錠剤破断は、不活性化セグメントで主に生じるので、用量細分化の正確度の見地から、錠剤に刻み目を持たせる既存の方法を上回るかなりの改善が生じる。好ましさは劣るが、第2の顆粒は、前記の第1の顆粒を構成する1種または複数の活性成分を希釈された量で含有することもできる。前記の第1の顆粒内に完全に十分な薬物物質を入れることが困難である場合には、このような

40

50

操作は有用であろう。

【0033】

付加的な好ましい実施形態は、直前の第1の例に由来する。深い刻み目を有するセグメントの上のセグメントに付加的な活性薬物を設けることが望ましい場合には、エンボシングの高さに関する一定の実際的な限界があるが、3層設計が有用である。この例では、薬物の高濃度顆粒が第1の顆粒を形成するが、これを、可能な限りエンボシング頂部の近くまで押し；同一の活性成分を含む第2の比較的低い濃度(w/w%)の顆粒を金型に入れ、最後に、第3の不活性顆粒を金型に入れる。最終圧縮の後に、初めのセグメントに関して好ましくは非常に深い刻み目を有する錠剤が作られ、外側セグメントよりもより正確に破断されうる中央セグメントが、単純な設計の錠剤に対して、前記の錠剤破断の正確度を改善する。 10

【0034】

第1の例に関する他の好ましい実施形態は、次の実施形態である。第1の活性顆粒を金型に、エンボス下部パンチ上で入れ、タンピングする。第2の不活性顆粒を金型に第2の充填ステーションで、さらに第3の充填ステーションで入れ、前記の顆粒をそれぞれ前記の金型に入れた後に、場合によって好ましくは、タンピングする。第4の充填ステーションで、第1とは異なる顆粒を金型に入れ、場合によって好ましくはタンピングし、次いで、最終圧縮を行って、前記の第1の顆粒の最上部が、前記のエンボシングの最上部よりも上に残るように、前記の第1の顆粒を金型の下方に押す。したがって、前記の第1の顆粒は、非分割層を形成している。この例では、組成的に実質的に同一な2つの層を生じさせるために2つの同じ顆粒を使用することが、1個の高いセグメントを生じさせるために有用である。2個またはそれ以上の実質的に同一な不活性な顆粒から生じているか、1種または複数の活性薬物を有するものであるかにかかわらず、このようなセグメントは、本願明細書ではコンパウンドセグメントと称される。剤形の実用性は、それが、異なる活性薬物を「幅よりも高さのある」錠剤のそれぞれ反対末端に主に設けることを可能にし、両方の薬物が、錠剤全体としては一緒にもたらされるが、前記の錠剤を、中央セグメントで破断して、実質的に異なる薬物を含む2個のタブレットを作り出すこともできることである(顆粒間の故意でない混合は無視する)。前記の中央セグメントでこのように付加的に錠剤破断した後に、さらにその後、複数の正確に配量されたタブレットを作ることが望ましい場合に、第1のセグメントをそれ自体細分化した後に、本発明は、最も有用に使用される。 20 30

【0035】

前記の例は容易には、第4の充填ステーションで(再び)入れるために、前記の第1の顆粒と組成的に実質的に同一の顆粒を利用することができる。

【0036】

さらなるセグメントを、第5以上のセグメントとして付加することができるはずであるが、錠剤製造に関する技術的能力が制限因子である。さらに、前記の第2のセグメントは、活性薬物もしくは前記の例での第1および第3セグメントの両方に存在する1種または複数の薬物の混合物を含んでもよく、医学的または獣医学的实施における関連性は、前記の中央セグメント中の1種または複数の薬物の性質に関連しているが、本発明の利便性は 40 存続する。

【0037】

あまり好ましくない実施形態は、次の実施形態である。薬物を含有する第1の顆粒を錠剤金型に入れる。高さ0.3mmであるエンボシングが底部パンチを2等分している。第2の不活性な顆粒を前記の金型に、前記の第1の顆粒の上で入れる。錠剤を圧縮する。第1のセグメントは、最終圧縮の後に、高さ1.0mmである。したがって、刻み目は、前記の第1のセグメントの距離の30%である。錠剤は、即時放出特性を有する。錠剤は、新規ではあるが、実質的に不活性なセグメントを含まない従来技術で知られている錠剤を超える実質的な利点は欠いており、第2のセグメントこそが、錠剤に構造的支持をもたらし、利点をもたらさう。 40

【0038】

したがって本発明は、錠剤の薬理的に活性な部分の範囲内に深い刻み目を製造する新規方法を教示している。本発明の主題である刻み目のあるセグメントを製造するためにエンボス底部パンチを利用する本発明の錠剤を製造する好ましい方法は、エンボシングを何ら有さない上部パンチを利用するか、あるいは、前記の下部パンチの底部に存在するか、そこから上に延びているエンボシングの上方に、小さい垂直寸法のエンボシングを有する。

【0039】

エンボス上部パンチおよび好ましくは平面下部パンチを使用する様々な製造方法を利用することができる。この技術では、本発明の最も好ましい錠剤を次のように製造することができる。10
初めに、不活性な顆粒を金型に入れ、場合によってタンピングする。次いで、薬物を含有する第2の顆粒を金型に入れ、場合によってタンピングし、最終的に圧縮する。多少の量の薬物が、前記のエンボシングの底部の間に存在するが、第2の顆粒の大部分は、破断領域にはなく、したがって刻み面の最下点に、慣用的に垂直方向に力が加えられても、活性薬物に関しては、かなり正確な錠剤破断が生じる。

【0040】

前記の設計の錠剤は、2個のセグメントに限られない。セグメントは、錠剤金型に一度に入れられた1種の顆粒から生じている本発明の錠剤の隣接部分を示しているが、ただし、次のような場合は除く：2種の連続する顆粒が、同じ活性薬物および同様の賦形剤を持ち、次いで、これらを圧縮すると、これらは、1個のセグメントを有するはずである。しかしながら、異なる活性薬物または同じ活性薬物の異なる塩などの2種の異なる活性薬物を上下に圧縮すると、これらは、2個のセグメントを有するはずである。同じ活性薬物を有するが、異なる賦形剤を有する顆粒は、1種の顆粒を他方の上で圧縮すると、2個のセグメントを有するはずである。20

【0041】

本願明細書で使用する場合、「水平」（「横位」）および「垂直」などの用語は、錠剤に関して使用される場合、金型中で製造されたが、金型から除去または排出される前の錠剤の空間的方向をベースとしている。本製造方法は、他種の頂部で1種の顆粒を金型に入れることで錠剤を製造して、本発明の錠剤が、1個または複数の頂部（外側）セグメント、1個または複数の底部（外側）セグメント、さらに場合によっては1個または複数の中間（内部）セグメントを有するように製造する。頂部または底部（即ち、外側）ではないセグメントは、内部セグメントと見なす。30

【0042】

別々の顆粒を連続して金型に、現在実施されているように垂直にではなく、水平に（横方向に）入れることができ、錠剤製造を可能にする錠剤成形装置が開発されたら、こうして製造された錠剤は、同じ製品が製造されるので、本発明の範囲内である。

【0043】

本発明の錠剤は、錠剤の寸法、活性成分の性質または数、賦形剤のタイプまたは刻み目の深さなどに限られる。刻み目の深さまたは高さは、前記のエンボシングの寸法を反映する。慣用のエンボシングは、エンボシングが配置されているパンチの隣接する底部から垂直方向で1mm未満である。本発明のエンボシングは、高さにおいて制限されない。実際には、エンボシングの高さに関して、3mmが実際的な上限である。40

【0044】

深い刻み目をもたらす技術は、ナイフまたは高速カッティング装置などを用いての錠剤の所望の位置での錠剤の切り込みである。本発明の錠剤は、その利点を実現するために最も良好には横位で破断される。これらは通常、本発明に従い、所望の破断領域に、または同じ効果を実現するために錠剤の他の領域に、直接刃先などの力を加えることにより破断することができる。

【0045】

図1～3は、本発明の錠剤およびタブレットの断面図を描いている。図面はすべて、正50

面図である。

【0046】

図面は、本発明の錠剤およびタブレットの垂直断面図を描いている。錠剤は、それらが金型中にあるかのように描かれているので、頁の方向で錠剤の頂部は、金型中での錠剤の頂部に対応している。言い換えると、示されている錠剤頂部セグメントは、金型に最後に入った顆粒を含む。無傷の錠剤から分離される前、金型内にあるかのように、タブレットは描かれている。

【0047】

「正面図」は、正面として任意に設計された面に関して錠剤を通る理論的幾何面を有する、錠剤の断面図を指している。対応する「正面図」も有する「側面図」と標識されている図面は、正面図右側からの錠剤全体の断面と見なされる。即ち、側面図は、断面正面図に対して90°の角度で錠剤全体の垂直軸で面を返した断面図である。各正面図は、図式的断面図を示しており、これらは、錠剤の正面から錠剤またはタブレットの後側までを測定された水平断面図の中心点を通る。正面図はさらに、錠剤の主軸に対して平行であり（例えば、長方形（正方形ではない）の錠剤に関しては横位断面）、周囲の長い方の辺は、断面正面図を描いている辺と平行である。この面は、前記の錠剤の正面と背面との中間に位置している。

10

【0048】

タブレットは、それらが形成される錠剤金型に存在しているかのように、描かれている。

20

【0049】

各図面の上部は、錠剤の頂部に対応しており、これらはすべて、最終圧縮の後、金型から排出される前で、金型内に位置しているかのように描かれている。一貫性のために、タブレットは、錠剤形成および金型からの排出の後に作られるが、タブレットをもたらす錠剤と同じ方向で描かれている。

【0050】

タブレットは、細かい鋸歯パターンにより示されている破断面を伴って描かれている。このような鋸歯描写は、図式的で、錠剤の破断の実際のパターンを示しているわけではない。

【0051】

図1は、底部セグメント312のほぼ90%まで延びる刻み目316を有する即時放出型錠剤を描いている。上部セグメント310は、深い刻み目316にもかかわらず、錠剤の構造安定を可能にする。この錠剤では、セグメント312中に存在する薬物の薬理学的有効用量は、セグメント310には存在しない。他の好ましい実施形態では、セグメント310は、セグメント312に存在するものとは異なる薬物を、好ましくは薬理学的に有効な量で含有してよい。あまり好ましくない実施形態では、セグメント310は、セグメント312中に存在する1種または複数の薬物を薬理学的に有効な量で、ただし、各セグメント中の賦形剤に対して低い濃度で含有する。境界面318が存在する。

30

【0052】

図1の錠剤を破断すると、図2に示されているような2個のタブレットが得られる。図1のほぼ不活性なセグメント310は、2個のセグメント、図2aに示されている小さい方のタブレットの700および図2bの大きい方のタブレット702に分割されている。示されている破断は、垂直とは言えないが、図1のセグメント312から作られた新規のセグメント314および315中の薬物の量は、同等であることは明白である。2個の新規のセグメント、図2bの706および図2aの704は、2個のタブレットの前記の作成により作られる。新規の境界面708および710は、セグメント702と706とが、さらに700と704とがそれぞれ隣接する領域にある。

40

【0053】

図3は、深くはない刻み面328を有する上部セグメント322を有する即時放出型医薬錠剤を示している。模様のない底部セグメント324は、薬理学的有効用量の薬物を含

50

有しないので、この錠剤も新規である。境界面 3 2 6 は、セグメントが隣接する領域を描いている。

【 0 0 5 4 】

薬物含有しない第 1 のセグメントに隣接している、実質的に分割された等量のアムロジピン含有するセグメントを有する錠剤は、次のように製造する：

Stokes 27ステーション 3 層回転錠剤プレス機を使用する。すべての処方物は、直接圧縮可能な粉末ブレンドである。アムロジピン処方物のブレンドを、Patterson-Kelly「V」ブレンダー中で行う。第 2 のセグメントは、Nu-Tab (登録商標) からなり、ブレンドを必要としない。錠剤パンチを使用して、硬度 35 キロポンドまで錠剤を圧縮する。Nu-Tab (登録商標) を初めに、平底金型に入れ、圧縮して、第 2 のセグメントを生じさせる。アムロジピン処方物を次に金型に導入して、各用量にアムロジピンベシレート全部で 5 mg を供給する。サイジングされたウェッジシェイプのエンボス頂部金型を有する頂部金型を使用して、錠剤形成成分を圧縮して、同時に、前記の第 1 のセグメントへと、前記の第 1 のセグメントの厚さまでほぼ延びる深い刻み目を生じさせる。

10

【 0 0 5 5 】

【表 1】

第1のセグメント	Mg.	
二塩基性リン酸カルシウム無水物	51.13	20
アムロジピンベシレート	7.15	
グリコール酸ナトリウムデンプン (Explotab(登録商標))	2.48	
ステアリン酸マグネシウム	0.93	
FD & Cブルー#1アルミニウムレーキ	0.31	
総量	62.00	

【 0 0 5 6 】

製造指示

30

1. 各成分を秤量する。
2. 各成分をふるいに掛ける。
3. 適切なミキサーを使用して、幾何学的割合で、主な希釈剤と共に着色剤を粉砕する。
4. 滑剤を除く残りの成分をステップ # 3 からの着色剤ミキサーに加え、所望の時間混合する。
5. ステップ # 4 からのブレンドに滑剤を加え、所望の時間混合する。
6. ブレンドを、所望のツーリングを備えた適切なプレス機に加え、錠剤に圧縮する。

【 0 0 5 7 】

第 2 のセグメント

Mg

40

Nu-Tab (登録商標) (圧縮可能な糖 30 / 35 N.F.) 194.00

【 0 0 5 8 】

製造指示

1. 各成分を秤量する。
2. 各成分をふるいに掛ける。
3. 適切なミキサーを使用して、幾何学的割合で、主な希釈剤と共に着色剤を粉砕する。
4. 滑剤を除く残りの成分をステップ # 3 からの着色剤ミキサーに加え、所望の時間混合する。
5. ステップ # 4 からのブレンドに滑剤を加え、所望の時間混合する。

50

6. ブレンドを、所望のツーリングを備えた適切なプレス機に加え、錠剤に圧縮する。

【0059】

錠剤化指示

1. アムロジピン単位セグメント(層#1)のための粉末をホッパー#1に装入する。

2. 第1のセグメントのための粉末をホッパー#2に装入する。

3. 活性層のための粉末をホッパー#3に装入する。

4. 単位セグメントを圧縮して所望の重量にする(層#1のための錠剤は、軟質コンパクトをもたらすべきである)。

5. 層#1錠剤および層#2錠剤を圧縮して、層#1および層#2重量の望ましい組合せ重量にする(錠剤は、軟質コンパクトをもたらすべきである)。

6. 二層錠剤を圧縮して、所望の全錠剤重量にする(層#1重量+層#2重量。)錠剤は所望の硬さであるべきである。

【0060】

さらに本発明は、疾患を予防または治療するために、良好な健康を維持するために、加齢を遅らせるために、または他の目的のために、1種または複数の薬物を本発明の錠剤およびタブレットなどの剤形を介して、薬剤を必要とする患者、哺乳動物または他の動物に投与方法を含む。様々な理由で下方用量調節を可能にする本発明の新規のタブレットを用いるなど、組合せ製品からの1種のみ薬物を用いて患者を治療する方法が含まれる。あるいは、同様にして、患者を、複数の活性薬物を含有する1個の錠剤全体で治療することができ、さらに同様の錠剤からの1種のみ薬物を投与し、したがって上方用量調節が可能となる。1種の薬物が外側セグメントに存在し、第2の異なる薬物が、他の外側セグメントにあり、前記のパラグラフ3および4に記載されたような実施形態でのように不活性内側セグメントが存在する、本発明による利点を有し得る組合せ製品には、次の薬物対を含有するものが含まれる：アムロジピンとベナゼプリル、クロルタリドンまたはアトルバスタチン；ベナゼプリルとヒドロクロロチアジド；オルメサルタンおよびヒドロクロロチアジド；などであり、現在製造されている組合せ製品の大部分が含まれる。全体用量の半分または1/4であってよいが、有用に様々なフラクションであってもよい、錠剤全体からの医薬品の正確な部分用量を用いて、患者を治療する方法も含まれる。半分、1/4などであってよいが、そうでなくてもよい錠剤の分離可能なセグメントを用いる本発明により、特にワルファリンは有用に製造し、投与することができる。ワルファリンと共に、L-チロキシンおよびジゴキシンは、利益を売ることができる他の例である。

【0061】

次に、本発明の錠剤が重大な利点をもたらしうる考えられる臨床的状況を示す。

【0062】

1. 米国で現在市販されている製品は、Caduet(登録商標)であり、これは、活性成分アトルバスタチンカルシウム(アトルバスタチン)およびアムロジピンベシレート(アムロジピン)を含有し、これらは、刻み目のない錠剤中に広く均一に内部分散している。この製品では、高脂血症(アトルバスタチン)および高血圧(アムロジピン)の両方を治療することが意図されている。この錠剤を毎日摂取する患者は、血液検査を受けると、血中酵素濃度の上昇により示される肝機能障害と診断されることがある。すると、医師は、製造者により肝機能障害を原因となりうると述べられているアトルバスタチンの、場合によっては一次的な中止を勧めることがある。しかしながら、Caduetを投与されている患者は、アムロジピンも中止しなければならないが、このことは、この例では、医師が望まない。アトルバスタチンおよびアムロジピンが異なる外側活性セグメント中に分離されていて、適切な寸法の間中セグメントにより分離されている本発明の錠剤は、現在のCaduet処方物を上回る明白な進歩であろう。それというのも、このような錠剤は、患者がアトルバスタチンの摂取を中止しながらも、アムロジピンの摂取を迅速に続けることができるためであり、この際、薬局に行く必要もないし、活性成分としてアムロジピンのみを含有する錠剤のために新規の処方箋に応じなくてもよく、単一の剤形中に組み合わせられた両方の薬物を有するという簡便さを保つことができる。本発明の前記の実施形態

10

20

30

40

50

は、現在のC a d u e t 剤形の改善を示している。

【0063】

本発明がC a d u e t よりも優れている他の臨床的状況は、1日1回アムロジピン5mgおよび1日1回アトルバスタチン20mgを投与されている患者が、医師に、アムロジピン1日用量を1日1回10mgまで増やすようにアドバイスされる状況である。3セグメント錠剤中で分離されている活性薬物を用いる本発明の適切な錠剤を持っている患者であれば、1日1回本発明の錠剤1個全部に加えて、本発明の錠剤全体を2個に破断することにより作られたアムロジピン5mgを含有するタブレットを摂取することにより、アムロジピン用量を即座に増やすことができるであろう。

【0064】

本発明がC a d u e t よりも優れている他の臨床的状況は、医師が、毎朝アトルバスタチン20mgおよび1日2回アムロジピン2.5mgを摂取することを患者に望むケースである。本発明は、アトルバスタチンから分離することができ、次いで、正確に半分に破断することができるアムロジピンを提供する。したがって本発明は、患者に、錠剤が1個であるという利点をもたらすが、これを現在米国で達成しようとする、20mg L i p i t o r (登録商標)(アトルバスタチン)錠剤1個およびN o r v a s c (登録商標)(アムロジピン)2.5mg錠剤2個を必要とするであろう。

【0065】

2. アムロジピンベシレートとベナゼプリル塩酸塩(ベナゼプリル)の組合せは、米国ではL o t r e l (登録商標)の商品名で販売されている。この製品は、通常はそのまま摂取されるカプセルである。本発明の実施形態は、唯一の活性薬物としてアムロジピンを含有する1個の外側セグメントおよび唯一の活性薬物としてベナゼプリルを含有する他の外側セグメントを含有する錠剤全体を提供する。望ましい場合には、外側層を、図1aにおいてのように1個を上回るセグメントに生じさせることができる。C a d u e t に関する前記の例1においてと同様に、中間セグメントは不活性であり、破断して、2個のタブレットをもたらすが、これらはそれぞれ、各外側活性セグメント全量と、ほぼ分量の中間不活性セグメントを含む。患者が、一方の活性薬物に関しては2倍用量を必要とするが、他方は必要としない場合に、本発明の錠剤は、そのような必要性を満たす。あるいは、血圧変化または一方の薬物に対してであって、他方の薬物に対してではない副作用などの状況によって、患者が、1種の活性薬物のみを摂取することが、場合によっては一時的に必要となった場合、本発明の錠剤は、新たな剤形を処方しなくても、このことを可能にする。

【0066】

3. 本発明の他の使用は、高血圧を治療するために有効に組み合わせることができるアムロジピンおよびクロルタリドンまたは他の利尿薬の組合せに関する。本発明の利点は、このパラグラフの直前のパラグラフにおいて記載された利点と同様である。

【0067】

4. 本発明の他の使用は、オルメサルタンメドキシミル(オルメサルタン、アンギオテンシン受容体ブロッカー)とヒドロクロロチアジド(H C T Z)の組合せに関する。この製品は、B e n i c a r / H C T (登録商標)の名称で米国で現在販売されており、用量はそれぞれ、mgで20/12.5、40/12.5および40/25である。患者のかなり一般的な出発用量は、1日1回20/12.5である。この製品は、両方の活性薬物を含有する均一な錠剤としてすべての濃度で現在は販売されている。本発明により処方されると、20/12.5用量で治療を開始した患者は、20/12.5錠剤1個全部と、オルメサルタン20mgを含有する錠剤半分またはH C T Z 25mgを含有する錠剤半分とを摂取することにより、同じ錠剤を用いて、他の各用量まで増やすことができる。このことにより、医師は、患者に新たな処方箋を与える前に、新規の用量を調査する機会が得られる。本発明の他の利点は、前記の利点と同様である。

【0068】

5. 本発明により処方されうる他の有用な組合せ製品は、アンギオテンシン変換酵素阻

10

20

30

40

50

害剤（ACE）およびHCTZなどの利尿剤に関する。いずれのタイプの薬物も希にも副作用をもたらさないので、本発明は、副作用に携わる医師に役立ち、さらに、薬物の抗高血圧および他の臨床的利点に対処するために、用量を変える必要性に役立つ。

【0069】

6. 不活性な中間セグメント（層）を用いて、活性薬物を別々の外側層に分離することに関して本発明から利点を受けうる他の製品は、2種の活性薬物、フルオキセチンおよびオランザピンを含む組合せ製品である。

【0070】

薬物の適切な組合せであれば使用することができる本発明の錠剤に関して、前記の治療分野またはその分野内での特別な例への制限はない。2剤組合せへの制限も存在しない。例えば、本発明による錠剤の一方の外側活性セグメントは、レボドーパおよびカルビドーパを含有してもよく、他方の外側活性セグメントは、エンタカポンを含有してもよく、この際、均一に3種の薬物全部を含有する錠剤製品は現在、米国においてStalevo（登録商標）として販売されている。さらに、本発明による錠剤は、5層セグメントであってもよく、例えば、1個の外側セグメントにアムロジピン、その隣に不活性セグメント、クロルタリドンまたはHCTZを含有する中間セグメントおよびそれら両方に隣接する第2の不活性セグメントおよびベナゼプリルを含有する他の外側セグメントを伴う（図8参照）。両方の不活性セグメントが、3種の活性セグメントのいずれかを損傷すること無く、簡便に破断される得るような適切な寸法を有するならば、異なる活性セグメントを柔軟に用量することができることにより、著しい臨床的利点を得られる。

【0071】

複数薬物の可能な組合せに関する次のリストは、例であり、限定ではない。言及される組合せは、列挙されている群のうち2種またはそれ以上のメンバーを含んでもよい。下記および本願明細書中に挙げられている薬物は、簡便に、薬物の任意の塩の言及を除外することができる；例えば、その市販形態はアトルバスタチンカルシウムであるが、「アトルバスタチン」が挙げられている。

【0072】

限定ではないが、有用な組合せには、次の6つの薬物群内からの複数の薬物が含まれ得る。

【0073】

加えて、次のリストの薬物からの1種のみを含有する本発明の錠剤を作ることにもできる。組合せ使用に関して、2つの使用法を本発明に適用することができる。これらの方法のうち一方は、顆粒の形態の個別の薬物および顆粒の形態の異なる個別の薬物（または薬物組合せ）を装入し、場合によってそれらの間に不活性な顆粒を挿入する方法であり；他方の方法は、複数の薬物を1個または複数のセグメントに装入する方法である。

【0074】

1. 抗狭心症薬、例えば：

A. カルシウムアンタゴニスト（後記リスト参照）；

B. ベータブロッカー（後記リスト参照）；

C. 有機硝酸塩製剤（例えば、イソソルビド硝酸塩または二硝酸塩）。

2. 抗狭心症薬 + 抗血小板薬、例えば、アスピリン、クロピドグレルまたはチクロピジン。

3. 2種の低血糖症薬（後記リスト参照）。

4. 塩化カリウムおよび任意のチアジド型またはループ利尿薬（後記リスト参照）。

5. 脂質低下剤 + 低血糖症薬、抗血小板薬、抗狭心症薬および/または抗高血圧薬（前記および下記リスト参照）。

【0075】

低血糖症薬には：チアゾリジンジオン：ピオグリタゾン、ロシグリタゾン；スルホニル尿素：グリブライド、グリピジド、グリメピリド、クロルプロパミド；ピグアニド；メトホルミン；メグリチニド：ナテグリニド、レパグリニド；グルコシダーゼ阻害剤：アカルボ

10

20

30

40

50

ース、ミグリトールが含まれる。

【0076】

6. 抗高血圧薬：

ベータブロッカー：アセプトロール、アテノロール、ピソプロロール、セリプロロール、メトプロロール、メビボロール、カルベジロール（混合アルファ - ベータブロッカー）、ナドロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロプラノロール、チモロール、ベタキソロール、カルテオロール；カルシウムアンタゴニスト（カルシウムチャンネルブロッカー）：ニフェジピン、アムロジピン、ベラパミル、ジルチアゼム、ニソルジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、マニジピン；

チアジド型利尿剤（トリアムテレン、アミロリドまたはスピロラクトンなどのカリウム保持性利尿剤を伴うか伴わない）：ヒドロクロチアジド、クロロチアジド、シクロペンチアジド、ポリチアジド、ベンドロフルアジド、ヒドロフルメチアジド、クロルタリドン、インダパミド、メチルクロチアジド、メトラゾン；

アンジオテンシン変換酵素阻害剤：カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、ラミプリル、トランドラプリル、キナプリル、ペリンドプリル、モエキシプリル、ベナゼプリル、フォシノプリル；

アンジオテンシン受容体ブロッカー：ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン；

ハイセイリング（high ceiling）（ループ）利尿剤（トリアムテレン、アミロリドまたはスピロラクトンなどのカリウム保持性利尿剤を伴うか伴わない）：フロセミド、トルセミド、エタクリン酸、ブメタミド；

アルドステロンアンタゴニスト利尿剤：スピロラクトン、エプレレノン；

アルファブロッカー：ドキサゾシン、テラゾシン、プラゾシン、インドラミン、ラベトロール（混合アルファ - ベータブロッカー）；

中心性（central）アルファアゴニスト：クロニジン、メチルドーパ；イミダゾリン：モキシジジン；

直接血管拡張薬：ヒドララジン、ミノキシジル；

アドレナリン作動性ニューロンブロッカー：グアネチジン。

【0077】

脂質低下剤には：

スタチン：ロバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン；

フィブラート：クロフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、シプロフィブラート；

他：エゼチミド、ナイアシン、アシピモックスが含まれる。

【0078】

本願明細書に開示されている薬物の組合せは、例示を目的としたものであり、本発明の範囲を制限するものではない。

【0079】

錠剤を同様の活性セグメントを含有するタブレットに分割することを伴う、本発明の錠剤およびタブレットの重要な利用に関して、それらが最適に正確に分割され得るのであれば、用量調節を受けうる大抵の薬物が、好ましい。このように、本発明による利点を特に受ける薬物の例には、ワルファリン、ジゴキシン、L - チロキシンなどの狭い治療指数薬物；アムロジピンなどの血管作用薬；ロシグリタゾンおよびグリピジドなどの血糖降下薬；およびアルプラゾラムなどの抗不安薬が含まれる。しかしながらこれらは、本発明の様々な実施形態および手順から利益を得るであろう薬物の大きな集団の内の小さいフラクションである。

【0080】

その錠剤およびタブレットを含み、本発明の剤形には、数多くの使用方法が存在する。

10

20

30

40

50

医学および薬学分野の専門家であれば、現在の製品を超える、本発明の様々な実施形態が可能にする多くの利点を認識するであろう。正確に1個の同じ活性セグメントを含む錠剤に関する本発明の利点のいくつかの例を、下記に記載する。

【0081】

1. ワルファリンは、Coumadin (登録商標) の商品名で米国で販売されている抗凝血薬であり、これは、刻み目のある錠剤である。研究により、患者は、ワルファリン 5 mg 錠剤を等量の 2.5 mg セグメントに破断することはないことが判明している。本発明は、別のタイプの錠剤を教示しており、これにより、一般的な任意のヒト用量のワルファリン錠剤を、正確に半分、場合によっては正確に 1/3、1/4 など (タブレット) に破断することができる。したがって、患者は、錠剤全体においてと同様の信頼度で、本発明により製造されたワルファリン半分錠剤 (タブレット) を利用することができる。ワルファリン投与物は往々にして破断されるので、本発明が患者に利益をもたらす多くの臨床的シナリオが存在する。

10

【0082】

2. Norvasc (本願明細書ではアムロジピンベシレートまたはアムロジピン) は、米国においては刻み目のない 2.5、5 および 10 mg 錠剤として販売されている。これらの錠剤は、変則的な形態を有し、破断することは難しい。FDA 承認用量範囲は、1日に経口で摂取される 2.5 から 10 mg である。本発明により、アムロジピンの改善された機能性が可能になる。例えば、本発明では、医師が 1日 7.5 mg まで増やすように望んでいる 1日 5 mg を摂取している患者は、5 mg 錠剤 1個全部と、5 mg 錠剤をそれぞれアムロジピン 2.5 mg を含有する 2個のタブレットに破断することにより作られた 1個の 2.5 mg タブレットを摂取することなどにより、2個の別々の 2.5 mg セグメントを含む本発明の錠剤を利用して、正確に 7.5 mg までの用量に増やすだけでよい。簡便さと経費節減は、明らかである。同様に、用量を 1日 5 mg まで減らすようにアドバイスされている Norvasc の 10 mg 用量を摂取している患者は現在、Norvasc 錠剤 5 mg のための新たな処方箋を購入しなければならない。本発明は、それぞれ正確にアムロジピン 5 mg を含有する 2個のタブレットに破断することができる 10 mg 錠剤を得る可能性を提供する。したがって本発明は、患者の治療に多大な柔軟性をもたらし、経費の節減をもたらすことができる。本発明のさらなる利点は、様々な実施形態が、錠剤全体中に存在する活性成分の用量のうち 1/4 を含有するタブレットに、錠剤を十分に正確に分離することを可能にすることである。これは例えば、アムロジピンでは、すべてアムロジピン 2.5 mg を含有し、すべて、同じ面で不活性外側セグメントと連続している 4個の活性セグメントを用意することにより行うことができる (実施形態 # 1 参照; および 2個ではなく 4個の活性セグメントを有するように変更された図 6 a 参照)。したがって、本発明の 10 mg アムロジピン錠剤を利用して、7.5 mg 用量を用意することもできるし、4個の 2.5 mg 用量を用意するために利用することもできる。

20

30

【0083】

本発明のさらなる利点は、小児または老人用量に関するものとすることができ、これは、適切な用量濃度では製造することができない。アムロジピンの場合、1日 1.25 mg 用量が、肝機能障害を有することもある、高血圧を伴う小児か、アンギナまたは高血圧を伴う病弱な高齢患者においては有用であり得る。米国食品医薬品局 (FDA) が 1.25 mg 用量を承認していないが、承認されている 2.5 mg 用量を正確に分割することにより、1.25 mg 1日用量が可能である。加えて、承認されている 2.5 mg 用量を正確に分割することにより、1日 3.75 mg を正確に投与することができる。

40

【0084】

本発明の別の使用は、保険業者および患者のために、コスト削減法を可能にすることである。本発明により、これが可能であるが、それというのも、Norvasc および Coumadin などの多くの薬物は、異なる用量間で少し (少しだが) 異なる価格形成を有するためである。錠剤分割は、大抵の刻み目のある錠剤では不正確であるので、強制的な分割の実施は、大抵の医師および薬剤師機関により認められていない。本発明の錠剤 (ま

50

たは図1bにおいてのようにいくつかのタブレット)を本願明細書に記載されているように破断すると、正確な用量がもたらされるので、本発明は、錠剤分割を可能にする。本質的な利点は、この改革から予知される。加えて、組合せ製品において、1個の活性薬物を他の活性薬物から分離することができることにより、コスト削減の利点も得られる。

【0085】

関連発明は、本願明細書の開示の意図の範囲内であることは認められるであろう。また、本出願における省略は、本請求項または開示に発明者らを限定するものではない。一定の好ましい別の本発明の実施形態は、本発明を開示する目的で記載されており、当技術分野の専門家であれば、開示の実施形態の変更を行うことができるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0086】

【図1】 2個のセグメントおよび1個の刻み目を有する錠剤を示す図である。

【図2】 それぞれ2個のセグメントを有する2個のタブレットを示す図である。

【図3】 2個のセグメントおよび1個の刻み目を有する錠剤を示す図である。

【図1】

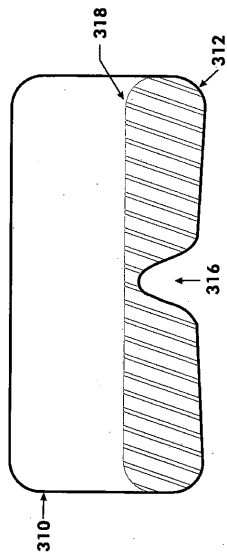


Fig. 1

【図2b】

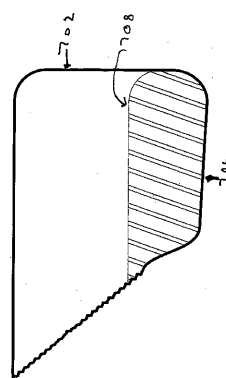


Fig. 2b

【図2a】

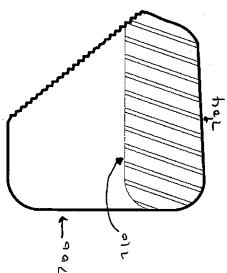


Fig. 2a

【 図 3 】

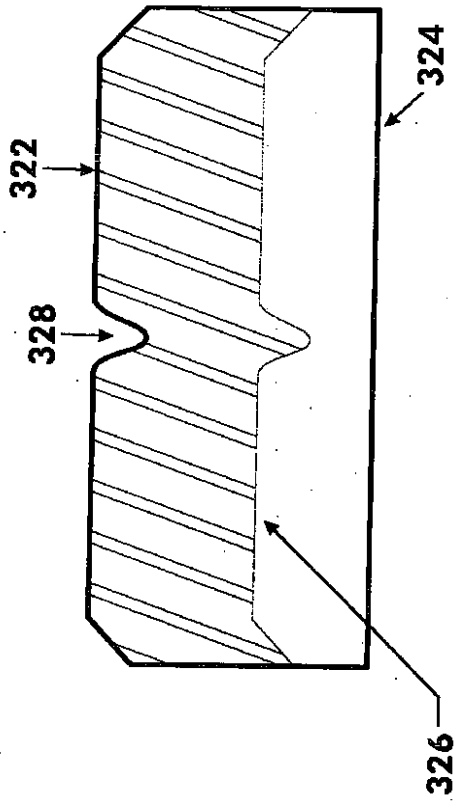
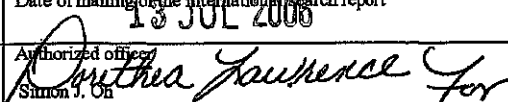


Fig. 3

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/18632
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 9/44(2006.01),9/20(2006.01),9/00(2006.01) USPC: 424/464,465,467 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) U.S. : 424/464, 465, 467 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) EAST/ERS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4,503,031 A (GLASSMAN) 05 March 1985 (05.03.1985), the entire document	1-13
A	US 5,061,494 A (NI et al) 29 October 1991 (29.10.1991), the entire document	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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 12 June 2006 (12.06.2006)		Date of mailing of the international search report 13 JUL 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer  Simon J. Oh Telephone No. (571) 272-1600

フロントページの続き

(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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 カプラン、アラン、エス

アメリカ合衆国 フロリダ州 33433 ポーカ ラートン マヨルカ クレセント 7011
番

Fターム(参考) 4C047 LL05 LL08

4C076 AA47 BB01 CC01 CC04 CC11 CC14 CC21 CC30 DD26Z DD41C
DD57U DD67A EE38A FF04 FF06 FF09 FF53 FF61 GG14