

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第4908200号
(P4908200)

(45) 発行日 平成24年4月4日 (2012. 4. 4)

(24) 登録日 平成24年1月20日 (2012. 1. 20)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 K 9/28 (2006. 01)	A 6 1 K 9/28	
A 6 1 K 47/02 (2006. 01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 31/573 (2006. 01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 J 3/06 (2006. 01)	A 6 1 J 3/06	M

請求項の数 12 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2006-506624 (P2006-506624)	(73) 特許権者	505220996
(86) (22) 出願日	平成16年4月23日 (2004. 4. 23)		ヤゴテック アーゲー
(65) 公表番号	特表2006-524230 (P2006-524230A)		スイス国 ムッテン エプティンゲルシュ
(43) 公表日	平成18年10月26日 (2006. 10. 26)		トラッセ 5 1
(86) 国際出願番号	PCT/IB2004/001702	(74) 代理人	100102978
(87) 国際公開番号	W02004/093850		弁理士 清水 初志
(87) 国際公開日	平成16年11月4日 (2004. 11. 4)	(74) 代理人	100128048
審査請求日	平成19年4月17日 (2007. 4. 17)		弁理士 新見 浩一
(31) 優先権主張番号	0309343. 2	(72) 発明者	ベルグノールト ガイ
(32) 優先日	平成15年4月24日 (2003. 4. 24)		フランス国 ロエクル ケムズ ルー デ
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		メルルス 9
		(72) 発明者	グレニエール パスカル
			フランス国 カッペレン ルー デ ビニ
			ユ 5 レジデンス ラ クレフ デ シ
			ャンプス
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 着色されたコアを有する錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

作用物質を含むコアおよびコアを完全に囲む加圧コーティングを含む錠剤であって、錠剤に透過性放射線を照射した時にコアがコーティングと対照をなし、かつコーティングを通して見えるように、コアが二酸化チタン、硫酸カルシウム、酸化マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、および酸化鉄からなる群より選択される着色剤または X 線を透過しない添加剤を含む、錠剤。

【請求項 2】

コアが赤色酸化鉄である着色剤を含む、請求項 1 記載の錠剤。

【請求項 3】

添加剤が硫酸バリウムである、請求項 1 記載の錠剤。

【請求項 4】

着色剤が、錠剤の総量に対して重量比で 0. 1 % ~ 1. 7 5 % の量として存在する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の錠剤。

【請求項 5】

添加剤が、錠剤の重量に基づいて 0. 1 % ~ 2 % の量として存在する、請求項 3 記載の錠剤。

【請求項 6】

作用物質が、プレドニゾン、プレドニゾロンまたはメチルプレドニゾロンより選択される糖質コルチコステロイドである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の錠剤。

【請求項 7】

1 mg または 5 mg のプレドニゾンを含む単位剤形にある、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項記載の錠剤。

【請求項 8】

作用物質が交感神経作用薬である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項記載の錠剤。

【請求項 9】

作用物質が硫酸テルブタリンである、請求項 8 記載の錠剤。

【請求項 10】

作用物質が、コアの重量に対して 0.1 % ～ 50 % の量として存在する、請求項 7 または請求項 8 に記載の錠剤。

10

【請求項 11】

請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に定義された錠剤を形成する方法であって、粒状粉末形態にあるコーティング材料をコアの周囲に圧縮する段階を含む、方法。

【請求項 12】

作用物質を含むコアおよび該コアの周囲のコーティングを含む加圧コーティング錠のコアにおける、コアがコーティングの内部に正しく位置していることを判定するための手段としての、二酸化チタン、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、酸化マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、タルクおよび酸化鉄からなる群から選択される着色剤または X 線を透過しない添加剤の使用。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、作用物質を含むコアおよびコアの周囲の加圧コーティングを含む錠剤の形態にある薬剤に関する。

【背景技術】

【0002】

錠剤の形態にあって、作用物質を含むコアおよびコアの周囲のコーティングを含む薬剤は、当技術分野で周知である。コーティングは、作用物質を含むコアの周りにさまざまな理由で用いられる。例えば、それらは薬剤が好ましい吸収部位に送達される前に作用物質を侵襲性のある生理的媒質から保護することもでき、またはそれらをコアからの作用物質の放出を調節する手段として用いることもできる。また、コーティングを、苦味のある作用物質もしくは添加剤を隠すための香味剤を含めるといった美的な目的で用いることもでき、またはそれらを、服用される薬剤の性質に関する視覚的手かりとして、もしくは烙印の手段として、色もしくは色の組み合わせを付与するために用いることもできる。

30

【0003】

加圧コーティングは、機能的および／または美的なコーティングを有する薬剤を提供する一つ的手段である。このようなコーティングは、当技術分野で周知のあらゆる種類の産業用加圧コーティング装置を用いて施すことができる。薬剤は、コーティング材料の一部を粒状体としてダイに添加し、粉末を突き固めて基材を形成することによって形成することができる。その後、作用物質を含むコアをダイに添加し、突き固められた粉末の上に乗せる。最後に、残りのコーティング材料をダイに投入し、続いてこの材料を圧縮し、コアを取り囲む硬いコーティングを形成する。このような工程は、Killian または Manesty などの製造元から入手可能な市販の加圧コーティング装置を用いて自動的に行うことができる。

40

【0004】

正しく校正された装置を用いると、適切に配置された無傷のコアを有する、加圧コーティング法によって形成される本質的にすべての加圧コーティング型単位剤形を確実に形成することが可能である。しかしながら、バッチ中の一部のコアがダイ内部に正しく配置されない可能性、または加圧時にコアが破壊される可能性はある。さらになお、特にコアがコーティング前に形成される工程では、コア材料がダイに混入し、コア材料の一部がコー

50

ティング材料に紛れ込んでしまう可能性もある。

【0005】

これらのいずれの場合にも、作用物質はコア内に位置するという意図した場所からずれてしまう可能性がある。これが起こると、一部の作用物質の放出は、コーティングによる正しい調節または制御を受けず、そのために効果的な治療のためには作用物質の放出動態が不適切となる可能性がある。また、作用物質が不快な味の材料である場合には、薬剤の表面もしくは表面付近に存在するか、またはコアの移動のために十分に被覆されていない作用物質は、患者にとって感覚的に不快であると考えられる。

【0006】

加圧コーティング装置の注意深い較正および製剤バッチの適切な工程管理により、ダイ内部へのコアの配置の不正確さは一般に解消され、破損したコアまたはコーティングに混入したコア材料の多くは確実に回避されるか、または少なくとも検出されることが考えられる。しかしながら、このような工程管理では一般に、作業者が製剤の無作為標本を切開してコアの位置を計測すること、または切開した製剤をコアの完全性を調べるための目視検査に供することが必要である。このような工程管理は手間がかかる上、コーティングに紛れ込んだ少量の混入コア材料の存在を拾い出せない可能性もある。したがって、工程管理に対する改良された補助手段を開発する必要性は依然としてある。

【発明の開示】

【0007】

本出願者は今回、着色剤またはその他の添加剤をコアに添加するという手法を採用することにより、目視的または高エネルギー放射線的手段といった非侵襲的な手段を用いて、コーティング内のコアの位置を特定し、コアの完全性を検査することができる。さらに、コーティング材料に比して検出可能な対照を付与する着色剤または添加剤が提供されれば、肉眼または放射線源を用いた検査により、コーティングの表面または表面付近に混入したコア材料を検出しようと考えられる。

【0008】

薬剤の中に1つまたは複数の着色剤を用いることは当技術分野で公知である。事実、薬剤を含む複数の着色または別々の着色がなされたビーズを含む、透明または実質的に透明なカプセルからなる市販のカプセル剤、特に一般用薬剤に用いるためのものが存在する。しかしながら、このような着色は、利用者が特定の種類または商標の薬剤を容易に特定できるようにするために用いられる。また、薬剤の効能も認知されるほか、当然ながら、このような剤形は眼も美的に楽しませる。また、このような薬剤は軟ゼラチンコーティングなどの透明コーティングを用いている。

【0009】

GB 874,586号は、錠剤のコアおよびコーティング中に色素を含みうる加圧コーティング錠を記載している。しかしながら、この文書は今回の問題は取り扱っておらず、それ故、コアとコーティングとの間に検出可能な対照を持たせることの意義を認識していない。

【0010】

したがって、本発明は、第1の面において、作用物質を含むコアおよびコアの周囲の加圧コーティングを含む錠剤であって、錠剤に透過性放射線を照射した時にコアがコーティングと対照をなし、かつコーティングを通して見えるように、コアが着色剤またはその他の添加剤を含んでいる錠剤を提供する。

【0011】

本発明の錠剤は、工程管理の際に、適切な放射線検出手段を用いて容易に検査することができる。放射線源はX線照射などの高エネルギー放射線源であってもよく、または可視光源であってもよい。例えば、錠剤が加圧コーティング装置から排出される時に、それらを可視光源の内部に通過させ、対照をなすコアをカメラなどの適した検出器を用いて検出することができる。または、X線照射などの高エネルギー照射を錠剤に集中させ、コアに含まれるX線照射に対して非透過性の添加剤（硫酸バリウムなど）によってコアが対照をなすようにすることもできる。破損したか誤って配置されたコアが検出されたならば錠剤

10

20

30

40

50

の製造工程を停止させて問題に対処できるように、検出器にコアの画像を表示させ、それを作業者に伝えることもでき、またはそれをコンピュータで自動処理することもできる。本発明はしたがって、より安価でより効率的な工程管理を可能にするとともに、患者に対して薬物のより制御された投与も可能とする。

【0012】

本発明は、嫌な味のする薬剤に用いることが特に有用である。本発明はまた、作用物質を時間制御された様式で投与するためにも特に有用である。このような剤形では、作用物質の放出速度がコアの厚みに依存するならば、コーティング内部の作用物質含有コアの正確な位置は重要な検討事項になると考えられる。破損したコアまたは不正確に配置されたコアは、作用物質が制御されない様式で放出される原因となる可能性があり、患者が正しくない用量の作用物質を投与される可能性もある。

10

【0013】

しかしながら、本発明によってコアをコーティングの内部に確実に正確に配置することができれば、厳密に規定された放出プロフィールを有する錠剤を得ることができる。これは、投与後のある規定された遅延時間後になってようやく薬物を放出するように錠剤を適合理化する場合に特に有利である。このような剤形は、消化管内の特に狭い吸収適量を標的とする目的に、または消化管もしくは腸の小さな局所的罹患区域を標的とするのに有用である。また、このような剤形は、患者の症状を引き起こす原因である夜間概日リズムと一致するように、作用物質を遅延時間を経て放出させるためにも有用である。この一例は関節リウマチである。この疾患は、患者が起床後の早朝に関節痛を起こす原因となる。しかしながら、これらの症状の原因は、早朝、例えば2am~4amにおけるIL-6の分泌であると考えられている。錠剤を就寝前の好都合な時間に服用して、IL-6分泌と一致するように遅延時間後に薬剤を放出させることができれば、症状がすでに出現した時点で目覚めた後になって服用しなければならない剤形と比較して非常に大きな利点があると考えられる。

20

【0014】

本発明に用いるための着色剤は、医薬製剤中の添加剤として一般に用いられている色素、顔料または天然の着色剤材料のいずれでもよい。適した着色剤の例には、D&CおよびFD&C Blue、RedおよびYellowレーキおよび色素が含まれる。用いる着色剤の量は所望の外観に依存し、それに応じて調節することができる。二酸化チタン、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、酸化マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、タルクおよび酸化鉄を含む顔料を用いることができる。

30

【0015】

本発明に用いるための好ましい着色剤の一つは赤色酸化第二鉄である。

【0016】

着色剤は、錠剤の総重量に対して0.1%~約1.75%、好ましくは0.2%~約1.5%の範囲で、ある種の好ましい態様においては0.25%~1.0%の範囲で存在しうる。

【0017】

コアをX線照射などの高エネルギー照射に対して非透過性にする、その他の添加剤をコアに用いることもできる。この目的に有用であり、薬学的に許容される任意の物質を用いてよい。硫酸バリウムはこのような添加剤の一例である。このような添加剤はコアの重量に対して重量比にして0.1~2%で用いてよい。

40

【0018】

当業者は、任意の作用物質または作用物質の組み合わせを本発明の錠剤に用いることを理解していると考えられる。

【0019】

上述したように、多岐にわたる薬物を本発明に用いることができる。夜間概日リズムに起因する疾患の症状を治療するための薬剤が特に適している。したがって、失禁、睡眠障害、無呼吸、喘息、てんかん、気管支炎、パーキンソン症、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎および虚血性心疾患、群発頭痛および片頭痛、うっ血性心不全およびうつ病を治療するための薬剤は、本発明による錠剤に用いるのに特に適している。さらに、シトクロムP4

50

50によって代謝されるも特に適しており、これらには以下のものが含まれる：

アミトリプチリン、カフェイン、クロミプラミン、クロザピン、フルボキサミン、ハロペリドール、イミプラミン、メキシレチン、エストラジオール、オランザピン、パラセタモール、プロプラノロール、タクリン、テオフィリン、ワルファリン、ビュープロピオン、シクロホスファミド、セレコキシブ、ジクロフェナク、フルビプロフェン、イブプロフェン、グリメピリドインドーム (glimepirideindome)、ターシン (thacin)、ナプロキセン、フェニトイン、ピロキシカム、テノキシカム、シタロプラム、ジアゼパム、ランソプラゾール、オメプラゾール、ペントプラゾール、プロパノロール、トピラメート、アルプラノロール、クロルプロマジン、クロミプラミン、コデイン、デシプラミン、デキストロメトルフアン、ジフェンヒドラミン、ドネペジル、フレカイニド、フルオキシセチン、ラベタロール、メサドン、メトプロロール、ミアンセリン、ノルトリプチリン、オンダンセトロン、オックスプレノロール、オキシコドン、パロキシセチン、ペルヘヘキシレン (perhexylene)、ペチジン、プロメタジン、リスペリドン (risperdone)、チオリダジン、チクロピジン、チモロール、トリミプラミン、ベンラファキシン、パラセタモール、アルプラゾラム、アミオダロン、ブデソナイド、ブプレノルフィン、ブスピロン、カルシウムチャンネル拮抗薬、カルバマゼピン、シサプリド、クラリスロマイシン、クロナゼパム、コカイン、コルチゾール、シクロスポリン、デキサメタゾン、エリスロマイシン、フェンタニル、ケトコナゾール、ロサルタン、ミコナゾール、ミダゾラム、キニジン、セルトラリン、スタチン系薬剤、タクロリムス、タモキシフェン、TCA、トリアムゾラム (triamzolam)、ゾルピデムまたはそれらの混合物。

10

20

【0020】

本発明の錠剤中に用いる薬剤クラスおよび薬剤のさらなる例には以下のものが含まれる：

抗ヒスタミン薬（例えば、マレイン酸アザタジン、マレイン酸ブロムフェニルアミン、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、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、コハク酸ドキシラミン、塩酸メトジラジン、プロメタジン、酒石酸トリメプラジン、クエン酸トリペレナミン、塩酸トリペレナミンおよび塩酸トリプロリジン）；

抗生物質（例えば、カリウムペニシリンV、ナトリウムクロキサシリン、ジクロキサシリンナトリウム、ナフシリンナトリウム、オキサシリンナトリウム、カルベニシリンインダニルナトリウム、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン、リン酸クリンダマイシン、塩酸クリンダマイシン、パルミチン酸クリンダマイシンHCL、リンコマイシンHCL、ノボビオシンナトリウム、ニトロフラントインナトリウム、塩酸メトロニダゾール）；抗結核薬（例えば、イソニアジド）；

30

コリン作動薬（例えば、塩化アンベノニウム、塩化ベサネコール、臭化ネオスチグミン、臭化ピリドスチグミン）；

抗ムスカリン薬（例えば、臭化メチルアニソトロピン、臭化クリジニウム、塩酸ジサイクロミン、グリコピロレート、メチル硫酸ヘキソシクリウム、臭化メチルホマトロピン、硫酸ヒヨスチアミン、臭化メタンテリン、臭化水素酸ヒオスチン、臭化オキシフェノニウム、臭化プロパンセリン、塩酸トリジヘキスエチル）；

40

交感神経作用薬（例えば、メタンスルホン酸ビトルテロール、エフェドリン、塩酸エフェドリン、硫酸エフェドリン、硫酸オルシプレナリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸プソイドエフェドリン、塩酸リトドリン、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン）；

交感神経抑制薬（例えば、塩酸フェノキシベンザミン）；その他の自律神経薬（例えば、ニコチン）；

鉄製剤（例えば、グルコン酸第一鉄、硫酸鉄）；

止血剤（例えば、アミノカプロン酸）；

心疾患用薬（例えば、塩酸アセプトロール、リン酸ジソピラミド、酢酸フレカイニド、塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロール、グルコン酸キニジン、マレイン酸チモロ

50

ール、塩酸トカイニド、塩酸ベラパミル)；

降圧薬（例えば、カプトプリル、塩酸クロニジン、塩酸ヒドララジン、塩酸メカミラミン、酒石酸メトプロロール）；血管拡張薬（例えば、塩酸パパベリン）；

非ステロイド性抗炎症薬（例えば、サリチル酸コリン、イブプロフェン、ケトプロフェン、サリチル酸マグネシウム、メクロフェナム酸ナトリウム、ナプロキセンナトリウム、トルメチンナトリウム）；

オピエート作用薬（例えば、塩酸コデイン、リン酸コデイン、硫酸コデイン、酒石酸デキストロモルアミド、二酒石酸ヒドロコドン、塩酸ヒドロモルフォン、塩酸ペチジン、塩酸メサドン、硫酸モルヒネ、酢酸モルヒネ、乳酸モルヒネ、メコン酸モルヒネ、硝酸モルヒネ、リン酸一塩基モルヒネ、酒石酸モルヒネ、吉草酸モルヒネ、臭化水素酸モルヒネ、塩酸モルヒネ、塩酸プロボキシフェン）；

10

抗けいれん薬（例えば、フェノバルビタールナトリウム、フェニトインナトリウム、トロキシドン、エトスクシミド、バルプロ酸ナトリウム）；

精神安定薬（例えば、マレイン酸アセトフェナジン、塩酸クロルプロマジン、塩酸フルフェナジン、プロクロルペラジンエディシレート、塩酸プロメタジン、塩酸チオリダジン、塩酸トリフルオロペラジン、クエン酸リチウム、塩酸モリンドン、塩酸チオチキセン）；

化学療法薬（例えば、ドキソルビシン、シスプラチン、フロクスウリジン、メトトレキサート、それらの組み合わせ）；

脂質低下薬（例えば、ジェムフィブロジル、クロフィブラート、HMG-CoA還元酵素阻害薬、例えば、アトルバスタチン、セリバスタチン、フラバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン）；

20

H₂-拮抗薬（例えば、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、ラニチジンHCl）；

抗凝固薬および抗血小板薬（例えば、ワルファリン、シピリダモール、チクロピジン）；

気管支拡張薬（例えば、アルブテロール、イゾプロテレノール、メタプロテレノール、テルブタリン）；

刺激薬（例えば、塩酸ベンズアンフェタミン、硫酸デキストロアンフェタミン、リン酸デキストロアンフェタミン、塩酸ジエチルプロピオン、塩酸フェンフルラミン、塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート、酒石酸フェンジメトラジン、塩酸フェンメトラジン、クエン酸カフェイン）；

30

バルビツール酸塩（例えば、アミロバルビタールナトリウム、ブタバルビタールナトリウム、セコバルビタールナトリウム）；

鎮静薬（例えば、塩酸ヒドロキシジン、メスプリロン）；去痰薬（例えば、ヨウ化カリウム）；

制吐薬（例えば、塩酸ベンズアクイナミド、塩酸メトクロプロパミド、塩酸トリメトベンザミド）；

胃腸薬（例えば、塩酸ラニチジン）；重金属拮抗薬（例えば、ペニシラミン、塩酸ペニシラミン）；

抗甲状腺薬（例えば、メチマゾール）；

40

泌尿生殖器平滑筋弛緩薬（例えば、塩酸フラボキセート、塩酸オキシブチニン）；

ビタミン（例えば、塩酸チアミン、アスコルビン酸）；

未分類薬剤（例えば、塩酸アマンタジン、コルヒチン、エチドロロン酸二ナトリウム、ロイコボリンカルシウム、メチレンブルー、塩化カリウム、塩化プラリドキシム）；

ステロイド、特に糖質コルチコイド（例えば、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン）。

【0021】

本錠剤には広範囲にわたる薬物に対して一般的な適用可能性があるものの、本発明は、前述の糖質コルチコステロイド、特にプレドニゾン、プレドニゾロンおよびメチルプレド

50

ニゾロンの送達用に特に適している。これらのステロイドは特に関節リウマチおよび関節炎疼痛の治療に有用である。

【0022】

以上に用いたように、プレドニゾン、当の化合物およびその塩またはそれらの誘導体のことを指し、これにはプレドニゾン21酢酸塩が含まれる。

【0023】

以上に用いたように、プレドニゾロンは、当の化合物およびその塩または誘導体のことを指し、これには21-酢酸塩、その21-tert-ブチル酢酸塩、21-コハク酸ナトリウム塩、21-ステアロイルグリコール酸塩、21-m-スルホ安息香酸ナトリウム塩およびそのトリメチル酢酸塩が含まれる。

10

【0024】

メチルプレドニゾロンは、以上に用いたように、当の化合物およびその塩およびそれらの誘導体のことを指し、これにはその21酢酸塩、21-リン酸二ナトリウム塩、21-コハク酸ナトリウム塩およびそのアセトネート (acetate) が含まれる。

【0025】

典型的には、コアは、コアの総重量に対して重量比にして約0.1~50%、より詳細には1~20%、さらにより詳細には1~10%の作用物質を含みうる。

【0026】

本発明の錠剤中に用いられる糖質コルチコステロイドの量は、用いる具体的な化合物、ならびに治療しようとする疾患の性質および重症度に依存すると考えられる。典型的には、コアは、重量比にして約1~10%のステロイドを含みうる。プレドニゾンの場合には、それを、投薬の利便性および柔軟性を与えるために単位剤形当たり総重量1mgまたは5mgが得られる量で用いてもよいが、より多いまたは少ない量の薬物を含む剤形を必要に応じて用いることも可能と考えられる。

20

【0027】

これらの糖質コルチコステロイドは、関節リウマチ、アレルギー、喘息、またはクローン病もしくは潰瘍性大腸炎などの腸疾患といったさまざまな疾患の治療に有用である。

【0028】

同様に、任意の従来の錠剤製造用添加剤をコアおよびコーティングのいずれにも用いることができる。用いられる具体的なコア用およびコーティング用の添加剤は、達成しようと所望する作用物質の具体的な放出速度に依存すると考えられる。

30

【0029】

コア材料は、湿分と接触すると即時放出効果が得られるように選択することもでき、そのため、この目的を達成するために既知の崩壊剤性または起泡剤性の添加剤の任意のものを含んでもよい。または、当業者が作用物質の緩徐放出を希望し、そのため、生理的媒質と接触するとゲルマトリックスを形成し、それによって作用物質の持続放出様式での緩徐拡散を可能にする添加剤または添加剤の混合物を用いることもできる。

【0030】

コアからの作用物質の迅速放出を得るために有用な1つの態様においては、コアは崩壊剤または崩壊剤の混合物を含みうる。本発明の遂行において有用な崩壊剤は、水性媒質の存在下で起泡し、それによってコーティング材料を機械的に破壊するのに必要な力を得るような材料であってよい。崩壊剤は全くまたは実質的に全く膨潤化またはゲル化せず、作用物質の放出を防止する。好ましくは、コアは、作用物質に加えて、架橋ポリビニルピロリドンおよびクロスカルメロースナトリウムを含む。架橋ポリビニルピロリドンについては上述しており、コアに対比して開示した量でコア中に用いることができる。クロスカルメロースナトリウムは、内部架橋性カルボキシメチルセルロースナトリウムである (Ac-Di-Solとしても知られる)。これはコアに対して重量比にして5~30%、好ましくは10~25%、例えば15~20%の量で用いることができる。

40

【0031】

コアがさらに、コーティング材料に関連して述べたような一般的な錠剤添加剤を含んで

50

もよい。

【0032】

コーティング材料は、生理的媒質のコアへの進入を遅らせる非水溶性または軟水溶性のコーティングが単に得られるように選択してもよい；コーティングは、「進入速度」を上昇または低下させるために親水性または疎水性の添加剤を含みうる。特定pH値の生理的環境と接触すると分解する、または酵素などの生理的反応媒質の作用に応じて分解する、その他のコーティング材料を用いてもよい。味の良い材料の添加剤などのように、美的様相を単に提供するその他のコーティング材料を用いてもよい。コーティングがさらに、美的な目的のために、または患者が適切な薬剤を選択する視覚的手がかりが得られるように着色剤を含んでもよい。しかしながら、着色剤の性質および量は、コアを可視光線またはX線などの高エネルギー照射の手段によって検出しうるように、コーティングの着色剤とコアの着色剤または添加剤との間に十分な対照があるように選択されるべきである。

10

【0033】

1つの態様において、コーティングは非水溶性または実質的に非水溶性であって、かつ疎水性である。この態様において、コーティングは、以下のものより選択される添加剤の1つまたは複数を含みうる：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、カルボキシメチルセルロースおよびそれらの誘導体などのセルロース誘導体；脂肪酸またはそれらのエステルもしくは塩；長鎖脂肪アルコール；ポリオキシエチレンアルキルエーテル；ステアリン酸ポリオキシエチレン；糖エステル；ラウロイルマクロゴール-32グリセリル、ステアロイルマクロゴール-32グリセリルなど。コーティングは、1つまたは複数の疎水性物質を含む。疎水性物質としては、錠剤添加剤としての用法が知られており、HLB値が5未満、好ましくは約2である任意の油性物質を挙げることができる。適した疎水性物質には、カルナウバ蠟、パラフィン、微結晶ワックス、セチルエステルワックスなどの油性物質；またはリン酸カルシウム塩、例えば第二リン酸カルシウムなどの非脂肪性疎水性物質が含まれる。好ましくは、コーティングは、リン酸カルシウム塩、ベヘン酸グリセリルおよびポリビニルピロリドンまたはそれらの混合物を含む。

20

【0034】

ポリビニルピロリドンは、好ましくは、コーティングの重量比にして約1~25%、より詳細には4~12%、例えば6~8%で存在する。

【0035】

ベヘン酸グリセリルはそのモノエステル、ジエステル、好ましくはトリエステル、またはそれらの混合物として存在してよく、好ましくは、コーティングの重量比にして約5~85%、より詳細には重量比にして10~70%、例えば5~10%の量で存在してよい。

30

リン酸カルシウム塩は第二リン酸カルシウム二水和物であってよく、これはコーティングの重量比にして約10~90%、好ましくは20~80%、例えば40~75%の量で存在してよい。

【0036】

コーティングが、潤滑剤、着色剤、結合剤、希釈剤、流動促進剤および矯味剤または香味剤などのその他の一般的な錠剤添加剤を含んでもよい。

【0037】

添加剤の例には、酸化第二鉄、例えば黄色酸化第二鉄などの着色剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；および二酸化ケイ素、例えばコロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤が含まれる。黄色酸化第二鉄はコーティングの重量比にして約0.01~0.5%で用いてよい；ステアリン酸マグネシウムはコーティングの重量比にして1~20%の量で存在してよい；コロイド状ケイ素はコーティングの重量比にして0.1~20%の量で用いてよい。

40

【0038】

本発明は、もう1つの局面において、以上に記載したような錠剤を形成する方法を提供する。本錠剤は、従来の加圧コーティング装置を用いて形成しうる。一連のダイは回転式の台の上に配置される。ダイは、異なるサイズのダイを適宜用いいうるよう、台に取り外し可能なように装着される。各々のダイは、下きね(lower punch)を収容するための空

50

洞である。きねは、きねの上面とダイの内面によって正確な量のコーティング材料を収容するための容積が規定されるように、ダイの内部に配置される。ひとたび装填されると、ダイが上きねの下に位置するまでダイが台上で回転する。続いて上きねはコーティング材料を下向きに押さえ、コーティング材料は上きねと下きねとの間で予備的に圧迫または突き固めを受ける。あらかじめ形成しておいたコアを続いてダイに入れ、突き固められたコーティング上に乗せる。従来の加圧コーティング装置に、コアの位置を垂直方向および半径方向の両方に関して設定することを可能にするセンタリング装置を装着する。これを、初期量のコーティング材料をダイの中に入れて、コアを収容するための凹みをコーティング材料に残す、成形きねによって突き固める、突き固め工程によって行うこともできる。その後、第2の充填操作で、正確な量のコーティング材料をコアを被覆するためにダイ

10

【0039】

突き固め工程の際に加えられる圧迫力は弱く、コアのための層を提供し、遠心力の結果としてのコーティング材料の移動を防ぐのに丁度十分な程度である。錠剤を形成するためのその後の圧迫は、必要な硬度の錠剤が得られるように調節することができる。好ましくは、この圧迫力は400kgであるが、必要な硬度の錠剤を得るために $\pm 30\%$ は調節することができる。

【0040】

ダイに投入するコーティング材料の量は、圧迫後に、必要なコーティング厚を有する錠剤が確実に形成されるように、コーティング材料の密度を考慮して正確に規定することができる。コーティングの厚みを変えることが必要である場合には、適切な内径のダイを回転台に乗せ、ダイに投入するコーティング材料の量はそれに応じて変化してよい。

20

【0041】

高い処理速度を有する適した回転式錠剤機は当技術分野で公知であり、ここではそれ以上の考察は必要でない。

【0042】

錠剤の硬度は、好ましくは少なくとも60ニュートン、例えば60～80ニュートンであり、より詳細には60～75ニュートンである。硬度は、「European Pharmacopoeia 4」、2.9.8、201ページに記載された手順に従って測定しうる。この試験には、一方がもう一方に向かって移動する、2つの向かい合った顎部(jaw)からなる装置を用いる。顎部の平坦面は運動方向に対して直交している。顎部の破砕面は平坦であり、錠剤との接触領域よりも大きい。この装置はあるシステムを用いて精度1ニュートンで校正される。錠剤は顎部の間に配置される。各測定に際しては、錠剤を加えられる力の方向と同じ向きにする。測定は10錠剤に対して行われる。結果は、錠剤を破砕するための必要な力の平均値、最小値、最大値(ニュートン単位)として表される。

30

【0043】

この範囲内の硬度を有する錠剤は、胃内で、特に食物の存在下で生じる力に耐えるだけの機械的な頑健性がある。さらに、本錠剤は、生理的媒質のコアへの進入が可能となるように十分な多孔性がある。

【0044】

コアも同様に従来の回転式錠剤機を用いて形成しうる。コアは、好ましくは、硬度が約60ニュートンまたはそれ以上、例えば50～70ニュートンであるコアを得るために十分な圧迫力で圧迫される。硬度がこの範囲にあるコアは所望の放出特性をもたらす。必要に応じて、錠剤を製造するのと同時にコアを形成させることができる。このような場合には、Manesty Dry Cotaを用いることが考えられる。このようなプレス機は、並置されて互いに接続された2つのプレスからなり、コアは一方のプレス上で製造され、その後、圧迫コーティングのために機械的にもう一方のプレスへと移される。このような装置およびこのような装置を用いて錠剤を製造するための技法は当技術分野で公知であり、ここではこれに関してこれ以上の言及は必要でない。

40

【0045】

50

コアは、当技術分野で公知の顆粒形成法に従って形成されることが好ましい。典型的な手順では、コア材料を篩にかけて配合する。続いて、顆粒形成用の液体、典型的には水を混合物に添加し、配合物を均質化して顆粒を形成させ、これを次に噴霧乾燥させ、または流動層乾燥機で乾燥させて、必要な残留湿度を有する顆粒を得る。好ましくは、残留湿度量は重量比で約0.4～2.0%である。続いて所望の孔径を有するスクリーンに通すことによって顆粒のサイジングを行う。この段階で、補助剤のサイジングを行った上で顆粒に添加し、圧迫のために適したコア組成物を形成する。当業者は、コーティング組成物を類似の様式で形成しうることを理解していると考えられる。当業者は、ある範囲の粒径を有する顆粒を入手しうることを理解していると考えられる。コーティング顆粒の微細分画は30%未満であることが好ましい。「微細分画」とは最大で約63ミクロンの粒径を有する顆粒のことを意味する。

10

【0046】

本発明の第2および以後の局面に関する好ましい特徴は、第1の局面に必要な変更を加えたものであると考えられる。

【0047】

以下は、本発明を例示する役割を果たす実施例である。

実施例1

(錠剤の調製)

コア：

プレドニゾン 8.33%
ラクトース一水和物 64.47%
ポビドン 6.67%
クロスカルメロースナトリウム 18.33%
赤色酸化第二鉄 0.5%
ステアリン酸マグネシウム 1.0%
コロイド状二酸化ケイ素 0.5%

20

コーティング：

第二リン酸カルシウム二水和物 50%
ベヘン酸グルセリル 40%
ポビドン 8.40%
黄色酸化第二鉄 0.1%
ステアリン酸マグネシウム 1.0%
コロイド状二酸化ケイ素 0.5%

30

コアは以下の通りに加圧コーティングシステム用に調製した。

【0048】

プレドニゾン、および他の成分（例えば、二酸化ケイ素およびステアリン酸マグネシウム）の必要量を秤量し、孔径0.710mmのスクリーンを用いて手作業で篩いかけをした。これらの成分を、Niro-Fielder PMA 25リットル混合造粒機により、インペラー速度250rpmでチョッパーを用いずに6minにわたり均一に混合した。プレドニゾンアッセイはこのプレミックスに対して行った。その後、造粒液（精製水、乾燥配合物の重量の25.47%）を、ノズルH1/4VV-95015（噴霧速度250g/min）を用いて、インペラー速度250rpmおよびチョッパー速度1500rpmで4min以内に添加した。湿潤体の均質化および粒形成のためにインペラー速度500rpmおよびチョッパー速度3000rpmで混合を3min続けた。

40

【0049】

混合した湿潤顆粒を、続いてGlatt WSG5流動空気層乾燥機で乾燥させた。注入口の温度は乾燥中45℃に保った。残留湿度が2.5%未満の顆粒を得るために乾燥を20min続けた。生じた乾燥顆粒を、Frewitt MGI 205造粒機で、孔径0.8mmのスクリーンを用いて3minにわたり速度244osc/min（目盛7）で校正した。適切な量のAerosil（登録商標）200およびステアリン酸マグネシウムを、孔径1.0mmのスクリーンを用いて手作業で篩いかけした。乾燥顆粒の半分をNiro-Fielder PMA 25リットル混合造粒機に入れ、その後にAerosil（登録商

50

標) 200を入れた上で、乾燥顆粒の残りの半分を入れた。成分をインペラー速度250rpmで2min混合した。最後にステアリン酸マグネシウムを添加し、混合をインペラー速度250rpmで2min続けた。

【0050】

コーティングは、以下に述べる工程に従って調製した。

【0051】

秤量した量の成分（例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび二酸化ケイ素）を、孔径0.710mmのスクリーンを用いて手作業で篩いかけした。それらをNiro-Fielder PMA 65リットル混合造粒機に入れた。続いて、インペラー速度200rpmでチョッパーを用いずに6minにわたり成分を均質に混合した。その後に、造粒液（精製水、乾燥配合物の重量の8.12%）を、ノズル4.9（噴霧速度520g/min）を用いて、インペラー速度200rpmおよびチョッパー速度1500rpmで2mm以内に添加した。湿潤体の均質化および粒形成のためにインペラー速度400rpmおよびチョッパー速度3000rpmで混合を1min続けた。

10

【0052】

混合した湿潤顆粒を、続いてNiro-Fielder TSG 2流動空気層乾燥機で乾燥させた。注入口の温度は乾燥中45℃に保った。残留湿度が2.5%未満の顆粒を得るために乾燥を33min続けた。生じた乾燥顆粒を、Frewitt MGI 205造粒機で、孔径0.8mmのスクリーンを用いて4minにわたり速度244osc/min（目盛7）で校正した。適切な量の二酸化ケイ素（Aerosil（登録商標））200およびステアリン酸マグネシウムを、孔径1.0mmのスクリーンを用いて手作業で篩いかけした。乾燥顆粒の半分をNiro-Fielder PMA 65リットルに入れ、その後にAerosil（登録商標）200を入れた上で、乾燥顆粒の残りの半分を入れた。成分を、チョッパーを用いずにインペラー速度200rpmで2min混合した。最後にステアリン酸マグネシウムを添加し、混合を、チョッパーを用いずにインペラー速度200rpmでさらに2min続けた。

20

【0053】

コーティングを活性含有コアに対して加圧コーティングし、加圧コーティング錠を提供する。加圧コーティングはKilian RUD錠剤機を用いて行った。第1および第2の投入ホッパーにコーティング顆粒を充填した。この機械には、2つの投入ホッパーの間に、コアを送り入れるために適合化された移行システムが備わっている。各々の錠剤に関して、第1の投入ホッパーは、コアに適用される量の約半分を供給する。続いて、供給システムがコアを提供し、ダイの中心に配置させる。その後に、第2の投入ホッパーが、コアに適用される量の残りの半分を供給する。続いて圧縮工程が行われる。

30

【0054】

製造工程のために実装した装置

装置	商標名/型	製造者/供給元
混合造粒機	Niro-Fielder PMA 25/65 litres	Aéromatic-Fielder AG, Bubendorf, スイス
流動空気層乾燥機	Glatt WSG5	Maschinen und apparatebau AG, Pratteln, スイス
流動空気層乾燥機	Niro-Fielder TSG 2	Aéromatic-Fielder AG, Bubendorf, スイス
造粒機	Frewitt MGI 205	Frewitt SA, Granges-Pacot, スイス
赤外式湿度分析装置	Mettler PE 360 Moisture Analyzer	Mettler Toledo AG, Greifensee, スイス
多層錠剤成形機	Hata HT-AP55LS- U/3L	Elisabeth-Carbide, Antwerp, ベルギー
乾燥コーティング錠剤 成形機	Kilian RUD	Kilian & Co GmbH, Cologne, ドイツ

10

20

フロントページの続き

(72)発明者 ドラガン クリストフ
フランス国 ゲイスピッツェン ルー ドゥ レグリス 6

審査官 辰己 雅夫

(56)参考文献 米国特許第03048526 (US, A)
国際公開第2002/085332 (WO, A1)
特開平09-183728 (JP, A)
米国特許第03125491 (US, A)
特表2004-529902 (JP, A)
英国特許第00874586 (GB, B)
特開平06-072861 (JP, A)
特開平06-256171 (JP, A)
英国特許出願公開第00860708 (GB, A)
特開平04-346929 (JP, A)
英国特許出願公開第00874586 (GB, A)
特開平06-092857 (JP, A)
特開2002-212104 (JP, A)
特開2001-017121 (JP, A)
特表2006-524229 (JP, A)
特開2003-155226 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 9/00- 9/72
A61K47/00-47/48