

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4660192号
(P4660192)

(45) 発行日 平成23年3月30日 (2011. 3. 30)

(24) 登録日 平成23年1月7日 (2011. 1. 7)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 47/14 (2006. 01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 9/16 (2006. 01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 9/20 (2006. 01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/26 (2006. 01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/32 (2006. 01)	A 6 1 K 47/32

請求項の数 24 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-540887 (P2004-540887)
 (86) (22) 出願日 平成15年10月3日 (2003. 10. 3)
 (65) 公表番号 特表2006-505540 (P2006-505540A)
 (43) 公表日 平成18年2月16日 (2006. 2. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2003/002909
 (87) 国際公開番号 W02004/030657
 (87) 国際公開日 平成16年4月15日 (2004. 4. 15)
 審査請求日 平成18年8月11日 (2006. 8. 11)
 (31) 優先権主張番号 02/12333
 (32) 優先日 平成14年10月4日 (2002. 10. 4)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 502423510
 エティファルム
 ETHYPHARM
 フランス国 エフー78550 ウーダン
 リュ サン マチュール 21
 (74) 代理人 100075812
 弁理士 吉武 賢次
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100094640
 弁理士 紺野 昭男
 (74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝
 (74) 代理人 100111730
 弁理士 伊藤 武泰

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スフェロイド、その製造方法および医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

腸溶ポリマーと、脂肪酸が少なくとも8個の炭素原子を含む飽和および/または不飽和ポリグリコシル化グリセリドの混合物とを含んでなる、柔軟かつ変形可能なフィルムと、このフィルムで直接コーティングされた1種類以上の有効成分を含んでなる、コアと、少なくとも1種類の崩壊剤を含んでなる、水分散性の外層とを含んでなる、直接錠剤化するための胃耐性スフェロイドであって、腸溶ポリマーがメタクリル酸コポリマーであり、崩壊剤が、当該技術分野でクロスカーメロスと呼ばれる架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスポビドン、カルボキシメチルナトリウムデンプン、およびそれらの混合物からなる群から選択される、胃耐性スフェロイド。

【請求項 2】

コアが胃腸鎮静薬、制酸薬、鎮痛薬、抗炎症薬、冠動脈拡張薬、末梢血管および脳血管拡張薬、抗感染薬、抗生物質、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬、抗癌薬、抗不安薬、神経弛緩薬、中枢神経系刺激薬、抗鬱薬、抗ヒスタミン薬、下痢止め、緩下薬、栄養補助剤、免疫抑制薬、コレステロール低下薬、ホルモン、酵素、鎮痙薬、抗狭心症薬、動脈性高血圧症治療用医薬品、抗片頭痛薬、抗癲癇薬、筋弛緩薬、糖尿病治療用医薬品、甲状腺機能不全治療用医薬品、利尿薬、食欲不振誘発薬、抗喘息薬、去痰薬、鎮咳薬、粘膜調節薬、鬱血除去薬、催眠薬、制吐薬、造血薬、尿酸排泄薬、植物抽出物、および造影剤からなる群か

ら選択される1種類以上の有効成分を含んでなる、請求項1に記載のスフェロイド。

【請求項3】

有効成分が、ラセミ型の、もしくは純粋な鏡像異性体の型の、それ自体塩基の形態の、もしくはアルカリ金属塩の形態のプロトンポンプ阻害剤；塩基または塩の形態の、非ステロイド系抗炎症薬、または；塩基または塩の形態の、抗生物質から選択される、請求項1または2に記載のスフェロイド。

【請求項4】

プロトンポンプ阻害剤が、オメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、パリプラゾール、レミノプラゾール、およびラベプラゾールから選択され、非ステロイド系抗炎症薬が、ジクロフェナクであり、抗生物質が、エリスロマイシンおよびその誘導体から選択される、請求項3に記載のスフェロイド。

10

【請求項5】

コアが、セルロース系ポリマー、アクリル系ポリマー、ポビドン、コポビドン、ポリビニルアルコール類、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン、スクロースおよびその誘導体、グアーガム、ポリエチレングリコール、およびそれらの混合物からなる群から選択される結合剤をさらに含んでなる、請求項1～4のいずれか一項に記載のスフェロイド。

【請求項6】

コアが、必要に応じて、希釈剤、静電気防止剤および/または滑沢剤を含んでなる、請求項1～5のいずれか一項に記載のスフェロイド。

20

【請求項7】

腸溶ポリマーが、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コハク酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸トリメリト酸セルロース、カルボキシメチルセルロース、およびセラックからなる群から選択されるものであって、単独または混合物として用いられるものである、請求項1～6のいずれか一項に記載のスフェロイド。

【請求項8】

飽和および/または不飽和ポリグリコシル化グリセリドの混合物の脂肪酸が8～18個の炭素原子(C8～C18)を含む、請求項1～7のいずれか一項に記載のスフェロイド。

30

【請求項9】

該混合物が、モノ、ジおよびトリグリセリドと、分子量が200～1500の間のポリエチレングリコールモノエステルおよびジエステルと、必要に応じてグリセロールと、遊離PEGとの混合物であり、主としてパルミトステアリン酸を含んでなり、

該混合物の融点が46.0～51.0で、かつ親水性/親油性バランス(HLB)が13である、請求項8に記載のスフェロイド。

【請求項10】

該混合物が、Gelucire 50/13 (商標)である、請求項8に記載のスフェロイド。

【請求項11】

柔軟かつ変形可能なフィルムが、必要に応じて、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、トリアセチン、クエン酸トリブチル、フタル酸ジエチル、ポリエチレングリコール、ポリソルベート、およびモノアセチル化およびジアセチル化グリセリド、からなる群から選択される可塑剤を含んでなる、請求項1～10に記載のスフェロイド。

40

【請求項12】

柔軟かつ変形可能なフィルムが、クエン酸トリエチルである、請求項11に記載のスフェロイド。

【請求項13】

コーティング組成物が、必要に応じて、界面活性剤、静電気防止剤および/または滑沢剤を含んでなる、請求項1～11に記載のスフェロイド。

50

【請求項 14】

分散性の外層が、必要に応じて、結合剤、および補助物質を含んでなる、請求項 1 ~ 13 に記載のスフェロイド。

【請求項 15】

補助物質がマンニトールである、請求項 14 に記載のスフェロイド。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 に記載のスフェロイドの製造方法であって、

1 種類以上の有効成分と少なくとも 1 種類の結合剤を含んでなるコアを製造し；

このようにして得られたコアを、腸溶ポリマーと、脂肪酸が少なくとも 8 個の炭素原子を含む飽和および/または不飽和ポリグリコシル化グリセリドの混合物とを含んでなるコーティング組成物を噴霧することによりコーティングし；

このようにして得られた胃耐性スフェロイドを、少なくとも 1 種類の崩壊剤を含む水分散性の外層でコーティングし；かつ

そのスフェロイドを乾燥させる

工程を含んでなる、方法。

【請求項 17】

飽和および/または不飽和ポリグリコシル化グリセリドの混合物の脂肪酸が 8 ~ 18 個の炭素原子 (C8 ~ C18) を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

有効成分を含むコアが、造粒、中性物質の塗布、または、スフェロイド化を伴う押出により製造される、請求項 16 または 17 に記載の製造方法。

【請求項 19】

スフェロイドが流動空気床で製造される、請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載のスフェロイドを含んでなる、多粒子系錠剤。

【請求項 21】

1 種類以上の補助物質を、総重量の 5 % 以下含有する、請求項 20 に記載の多粒子系錠剤。

【請求項 22】

補助物質が、滑沢剤、静電気防止剤および/または透過剤である、請求項 20 または 21 に記載の多粒子系錠剤。

【請求項 23】

1 種類以上の有効成分を含んでなるスフェロイドと、プラシーボスフェロイドとの混合物を含んでなる、請求項 20 ~ 22 のいずれか一項に記載の多粒子系錠剤。

【請求項 24】

請求項 20 または 21 に記載の多粒子系錠剤の製造方法であって、

胃耐性スフェロイドを、総重量の 5 % 以下の 1 種類以上の補助物質と混合し；

その混合物を錠剤化して単位形態とする

工程を含んでなる、方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

【0001】

本発明は、柔軟かつ変形可能なフィルムでコーティングされた胃耐性スフェロイド、および該スフェロイドを含んでなる多粒子系錠剤 (multiparticulate) に関する。

本発明はさらに、このような腸溶スフェロイドを製造する方法、およびこれらのスフェロイドを含んでなる多粒子系錠剤に及ぶ。

最後に、本発明は、モノ、ジおよびトリグリセリドとポリエチレングリコールモノエステルおよびジエステルとの混合物の新規な用途に関する。

【0002】

10

20

30

40

50

スフェロイドとは球形の単位成分であり、その大きさは0.1mm~2mm、好ましくは0.1mm~2mmと様々であり得る。

【0003】

腸溶コーティングは、有効成分を含むコアを、pHが約1~3の媒体中で約2時間の胃耐性時間の間、完全な形に留めるようにする。ひと度、十二指腸、空腸および回腸からなる小腸に入れば、腸溶コーティングはpHが4.5より大きく、その端部ではpH約7.2まで確実に上昇する媒体中で速やかに溶解する。

【0004】

先行技術には、コーティングされた顆粒を含む多粒子系錠剤の多数の例が含まれる。

しかし、顆粒をコーティングするために一般に用いられるフィルムフォーマーは通常、錠剤化の過程でかかる機械的応力を吸収できないことが示されている(International Journal of Pharmaceutics, No. 143, 13-23, 1996)。

【0005】

コーティングされた顆粒の錠剤化は繊細な作業であり、裂溝や断裂が現れることでコーティングフィルムの構造が変わる。これはフィルムの特性の完全または部分的欠如を引き起こすことがある。

【0006】

顆粒の裂溝はそれらが含む有効成分の放出特性を不可逆的に変えてしまう。

Eudragit(商標)L30Dなどの腸溶ポリマーまたはコポリマー単独からなるフィルムは非常に平凡な機械特性しか持たず、錠剤化に耐えられない。

【0007】

一つの代案は、錠剤化に適したものにする機械特性に恵まれた他のポリマーの腸溶フィルムの添加からなり得る。

【0008】

Germany 37, No. 2 (1994), p. 53に記載されている薬物は、Eudragit(商標)L30DとEudragit(商標)NE30Dを組み合わせ、該コーティング粒子を含む多粒子系錠剤を得ることができることを教示している。しかし、例3は、このアプローチが総ての有効成分について機能するわけではないことを示している。

【0009】

錠剤化後もその顆粒のコーティングフィルムの特徴を維持するためのもう一つの対策は、顆粒を補助物質で希釈することである。補助物質の役割は錠剤化の物理的応力を吸収すること(結合剤)であり、また、液体媒体中、すなわち水溶液または消化液中で、錠剤を崩壊させること(崩壊剤)である。

【0010】

国際出願WO96/01624(Astra Zeneca)は、胃耐性微顆粒を含む多粒子系錠剤に関するものである。ここでは、錠剤内の該顆粒の割合は、錠剤の総重量に対して75重量%未満、好ましくは60重量%未満であり、残部は該顆粒を保護する希釈剤である。この出願の例では腸溶顆粒の割合は錠剤総重量の33%を超えない。

【0011】

これらの補助物質の添加は、用量が高い場合にはこれらの形態を好適なものとはせず、混合工程を加えればプロセスは煩雑になり、しかも、調剤の単位コストが高つくようになる。

【0012】

国際出願WO02/19991(Rohm)は、多粒子系錠剤および胃耐性微顆粒に関するものである。ここで、該微顆粒はメタクリル酸とプロピレングリコールのコポリマーの腸溶コーティングを含む。これら錠剤内の該顆粒の割合は、錠剤の総重量に対して35重量%~90重量%、好ましくは40重量%~70重量%であり、残部は結合剤である。

【0013】

本発明者らの国際出願WO99/26608は、1種類以上の有効成分を含んでなるスフェロイドであって、実質部に補助成分を添加せずに直接錠剤化可能なスフェロイドに関

10

20

30

40

50

するものである。

【0014】

これらのスフェロイドは有効成分を含むコアからなり、該コアは、そのコンシステンシーが20のオーダーの温度で糊状～半固体であり、その融点が約25～約100である、少なくとも1種類の熱可塑性賦形剤を含む第1の層でコーティングされ、得られたスフェロイド自体を、ポリマー物質に基づく柔軟かつ変形可能なフィルムでコーティングする。

【0015】

これらのスフェロイドは、胃耐性形態の製造には特に適しているものの、異なる成分の複数の連続層からなり、必然的に長くなり、製造工程に支障があるという欠点、および20で糊状～半固体のコンシステンシーによって取り扱いがあまり容易でなくなる熱可塑性賦形剤を使用するという欠点がある。

10

【0016】

従って、熱可塑性賦形剤からなる保護層がないながらも、錠剤化応力に耐える胃耐性スフェロイドを得ることが特に着目され、それにより、胃耐性の特性を維持すること、および実質量の補助剤を加える必要なくそうすることが可能となる。

【発明の概要】

【0017】

本発明者らは先行技術で教示されているものとは対照的に、約5重量%を超えるような補助物質を添加することなく直接錠剤化をするに十分な柔軟性と変形性を有する腸溶フィルムでコーティングされたスフェロイドの製造が十分に可能となるように、腸溶フィルムの機械特性を改良することが完全に可能であることを明らかにした。

20

【0018】

腸溶ポリマーに基づくコーティングにおいてGelucire(商標)を使用することで、驚くべきことに、このコーティング組成物でコーティングされたスフェロイドが、約5重量%を超えるような補助物質を添加することなく十分直接錠剤化され得るように、それらの機械特性を改良することができる。

【0019】

本発明は、直接錠剤化可能な胃耐性スフェロイドであって、
腸溶ポリマーと、脂肪酸が少なくとも8個の炭素原子を含む飽和および/または不飽和ポリグリコシル化グリセリドの混合物とを含んでなる、柔軟かつ変形可能なフィルムと、
そのフィルムで直接コーティングされた1種類以上の有効成分および少なくとも1種類の結合剤を含んでなる、コアと、
少なくとも1種類の崩壊剤を含む水分散性の外層と
を含んでなることを特徴とする、直接錠剤化可能な胃耐性スフェロイドを提供する。

30

【発明の具体的説明】

【0020】

「直接錠剤化可能な」(directly tabletable)とは、スフェロイドを錠剤化する時に約5重量%を超えるような補助物質を添加する必要なく、多粒子系錠剤の形でスフェロイドを錠剤化できることを意味する。

40

【0021】

コアは胃腸鎮静薬、制酸薬、鎮痛薬、抗炎症薬、冠動脈拡張薬、末梢血管および脳血管拡張薬、抗感染薬、抗生物質、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬、抗癌薬、抗不安薬、神経弛緩薬、中枢神経系刺激薬、抗鬱薬、抗ヒスタミン薬、下痢止め、緩下薬、栄養補助剤、免疫抑制薬、コレステロール低下薬、ホルモン類、酵素類、鎮痙薬、抗狭心症薬、心拍数に影響を与える医薬品、動脈性高血圧症治療用医薬品、抗片頭痛薬、血液凝固性に影響を与える医薬品、抗癲癇薬、筋弛緩薬、糖尿病治療用医薬品、甲状腺機能不全治療用医薬品、利尿薬、食欲不振誘発薬、抗喘息薬、去痰薬、鎮咳薬、粘膜調節薬(mucoregulator)、鬱血除去薬、催眠薬、制吐薬、造血薬、尿酸排泄薬、植物抽出物、および造影剤からなる群に由来するものから選択される1種類以上の有効成分を含んでなる。

50

【 0 0 2 2 】

本願で特に好ましい有効成分は、酸性媒体中で不安定で、経口投与では胃酸からの保護を必要とする有効成分であり、例えばラセミ型の、もしくは純粋な鏡像異性体型の、それ自体塩基の形態の、もしくはアルカリ金属塩の形態のプロトンポンプ阻害剤、例えばオメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、パリプラゾール、レミノプラゾールおよびラベプラゾールである。

【 0 0 2 3 】

その他の好ましい有効成分は、胃の粘膜に刺激があり、かつ、その潰瘍誘発性が遅延投与を必要とする有効成分、例えば非ステロイド系抗炎症薬（例えばジクロフェナク）、抗生物質（例えばエリスロマイシンおよびその誘導体、ならびにドキシシクリン）などがある。

10

【 0 0 2 4 】

有効成分は、別法に従い、スクロースとデンプンの混合物、または微晶質セルロースまたはその他の混合物の中性コアの表面に塗布することにより塗布され、乾式、湿式もしくは熱造粒により、またはスフェロイド化を伴う押出によりコア塊に分散させる。

【 0 0 2 5 】

最初、粉末または微結晶の形態の有効成分は、中性物への塗布には水性溶媒または有機溶媒中の溶液または懸濁液の形態で使用し、他の場合には通常乾燥状態で用いる。

【 0 0 2 6 】

本発明によれば、コアはまた結合剤も含む。

結合剤は特にセルロース系ポリマー、アクリル系ポリマー、ポビドン類、コポビドン類、ポリビニルアルコール類、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン（pregelatinized starch）、スクロースおよびその誘導体、グアガム、ポリエチレングリコール類、およびそれらの混合物からなる群から選択される。

20

【 0 0 2 7 】

セルロース系ポリマーの中でも、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースの単独または混合物が有利に選択される。

【 0 0 2 8 】

アクリル系ポリマーの中でも、アンモニオ - メタクリレートコポリマー、アクリル酸とメタクリル酸、ポリアクリレートとポリメタクリレートのポリマーおよびコポリマーが有利に選択され、これらは、単独または混合物で用いられる。

30

【 0 0 2 9 】

結合剤は、未コーティングのコアの重量に対して約 5 0 重量%まで、好ましくは約 2 0 重量%までの範囲であり得る割合で存在する。

その役割は、有効成分を中性物質に、物質の損失なく固定すること、またはその大きさがコーティング作業を容易にする均一な有効成分粒子を得るために、有効生物と他の賦形剤の粉末または微結晶を「接着する」（glue）ことである。

【 0 0 3 0 】

このコアは、必要に応じて希釈剤および静電気防止剤を含んでもよい。

希釈剤は、特にセルロース系誘導体、好ましくは微晶質セルロース、専用のデンプン類、ラクトース、ポリオール、好ましくはマンニトール、および無機質、好ましくはリン酸二カルシウムからなる群から選択される。

40

【 0 0 3 1 】

希釈剤は、未コーティングの粒子の重量に対して約 9 5 重量%まで、好ましくは約 5 0 重量%までの範囲であり得る割合で存在する。

その役割はコーティングされる粒子の総質量を引き上げること、および大きさの均一な粒子集団を得ることである。

【 0 0 3 2 】

静電気防止剤は、特にコロイドシリカ、例えば商品名 A e r o s i l（商標）として販

50

売されているもの、好ましくは沈殿シリカ、例えば S y l o i d (商標) F R 2 4 4 とし
て販売されているもの、微粉または非微粉タルク、およびそれらの混合物からなる群から
選択される。

【 0 0 3 3 】

静電気防止剤は、未コーティングの粒子の重量に対して約 1 0 重量%まで、好ましくは
約 3 重量%までの範囲であり得る割合で存在し、流動 - 空気床を使用する場合、特に粉末
造粒の場合に物質の流動化を促進する。

【 0 0 3 4 】

活性なコアをポリマー層から隔離するために、コアと柔軟かつ変形可能なポリマーフィ
ルムとの間に任意のポリマー層を塗布してもよく、これにより有効成分の胃酸からの保護
を強化することができる。

10

【 0 0 3 5 】

この場合、このポリマーは結合剤と用いられるポリマーと同じものから選択される。こ
れは活性なコア中で結合剤として用いられているものと同じであっても異なってもよい。

【 0 0 3 6 】

塗布されるポリマーの量は、用いる活性なコアの質量に対して 1 重量% ~ 1 0 重量%の
間、好ましくは 2 重量% ~ 5 重量%の間である。

有効成分を含むコアは、柔軟かつ変形可能なフィルムで実質的にコーティングされ、こ
れにより、有効成分が胃酸から確実に保護できるようになり、これは腸溶ポリマーと少な
くとも 1 種類の可塑剤からなる。

20

【 0 0 3 7 】

腸溶ポリマーは、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロ
ース、コハク酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸ポリビニル
、酢酸トリメリト酸セルロース、カルボキシメチルセルロース、セラックまたは他のい
ずれかの腸溶ポリマーからなる群から選択され、これらは単独または混合物として、または
個々に組み合わせて用いられる。好ましいポリマーは商品名 E u d r a g i t (商標) L
1 0 0 または E u d r a g i t (商標) L 3 0 D として販売されているメタクリル酸コポリ
マーである。

【 0 0 3 8 】

コーティング組成物は、その表面状態にかかわらず、有効成分が胃酸から確実に保護さ
れるに十分な量で各粒子の全表面を覆う連続フィルムとなるように噴霧することにより塗
布する。

30

【 0 0 3 9 】

胃酸からの保護は、コーティング形態の溶解特性を測定し、これを pH 1 . 2 の溶解媒
体中に置いた場合、1 2 0 分後に放出された有効成分のパーセンテージが 1 0 重量%より
小さく、そして、媒体の pH を 1 . 2 から 6 . 8 に変えた後にこの pH で 6 0 分後に放
出された有効成分のパーセンテージが、重量で表して少なくとも 8 0 % であることからなる
2 段階試験によって判定される。

【 0 0 4 0 】

腸溶ポリマーは、コーティングするコアの質量に対して重量の増分として計算して約 5
0 % まで、好ましくは約 2 0 % までの範囲であり得る割合で存在する。

腸溶ポリマーを噴霧するために選択される溶媒は水、有機溶媒、例えばエタノール、イ
ソプロパノールまたはアセトン、または溶媒混合物であってよい。

40

【 0 0 4 1 】

この場合、このポリマーは溶媒または溶媒混合物中の溶液、懸濁液またはコロイド分散
物の形態である。水中のコロイド分散物の形態が好ましい。

【 0 0 4 2 】

必要に応じてこのポリマーは第 2 のポリマーまたはコポリマーと混合してもよく、それ
自体可溶でも不溶性でもよく、特に商品名 E u d r a g i t (商標) N E 3 0 D として販

50

売されているアクリル酸エステルとメタクリル酸エステルの中性コポリマーである。

【0043】

コーティング組成物に第2のポリマーを加えると、この混合物から得られる腸溶フィルムの機械特性を高めることができる。この場合、第2のポリマーは、腸溶ポリマーの乾燥重に対するポリマーの乾燥重によって計算した場合に100%以下の量、好ましくは10%~30%の比率で加える。

【0044】

脂肪酸が少なくとも8個の炭素原子を含む飽和および/または不飽和ポリグリコシル化グリセリドの混合物は特に、モノ、ジおよびトリグリセリドと、分子量が200~1500の間のポリエチレングリコール(PEG)モノエステルおよびジエステルと、必要に応じてグリセロールと、遊離PEGとの混合物である。

10

【0045】

該混合物は例えば商品名Gelucire(商標)として販売されている。

飽和および/または不飽和ポリグリコシル化グリセリドの混合物の脂肪酸は混合物の8~18個の炭素原子(C8~C18)を含む。

【0046】

C8~C18は、これらの酸が飽和している場合はカプリル酸(C8)、カプリン酸(C10)、ラウリル酸(C12)、ミリスチン酸(C14)、パルミチン酸(C16)、およびステアリン酸(C18)、ならびに対応する不飽和酸(C8~C18)の有意かつ様々な割合の混合物を表す。これらの脂肪酸の割合は出発製品オイルによって異なっている。

20

【0047】

Gelucire(商標)の中でも、主としてパルミトステアリン酸(C16~C18)を含んでなり、融点46.0~51.0、および親水性/親油性バランス(HLB)13を特徴とするGelucire(商標)50/13が好ましい。

【0048】

飽和および/または不飽和ポリグリコシル化グリセリドの混合物の総割合は、ポリマーの乾燥重に対しての重量で表して40%以下、好ましくは10%~30%の間である。

【0049】

飽和および/または不飽和ポリグリコシル化グリセリドの混合物の働きは、フィルムのガラス遷移温度よりも低くすること、およびコーティングフィルムの機械特性を向上させること、特にそれはそれを柔軟かつ変形可能なものとすることである。

30

【0050】

コーティングフィルムは必要に応じて、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、トリアセチン、クエン酸トリブチル、フタル酸ジエチル、ポリエチレングリコール類、ポリソルベート類、およびモノアセチル化およびジアセチル化グリセリドからなる群から選択される可塑剤をさらに含んでもよい。

【0051】

可塑剤は総割合がポリマーの乾燥重に対しての重量で表して40%以下、好ましくは10%~30%の間で用いる。

40

可塑剤の働きは、フィルムのガラス遷移温度よりも低くすることである。

【0052】

コーティング組成物は、必要に応じて界面活性剤、静電気防止剤および/または滑沢剤をさらに含んでもよい。

界面活性剤は、陰イオン、陽イオン、非イオンまたは両性界面活性剤から選択される。

【0053】

静電気防止剤は、静電気に関連する問題を回避するために用いる。これは微粉または非微粉タルク、コロイドシリカ(Aerosil(商標)200)、処理シリカ(Aerosil(商標)R927)、または沈殿シリカ(Syloid(商標)FR244)、およびそれらの混合物からなる群である。

50

【 0 0 5 4 】

静電気防止剤は、約 1 0 重量 % 以下、好ましくは 0 ~ 3 重量 %、好ましくは約 1 重量 % 未満の割合で用いる。

【 0 0 5 5 】

滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム、微粉ポリオキシエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、およびそれらの混合物からなる群から選択される。

【 0 0 5 6 】

これらのスフェロイドの粒径はそれらを多粒子系錠剤の製造に用いることを可能とする。

10

有利には、スフェロイドは 0 . 1 mm ~ 2 mm の間、好ましくは 0 . 3 mm ~ 1 mm の間の直径を有する。

【 0 0 5 7 】

この大きさは例えば較正メッシュスクリーンセットの使用またはレーザー光回折によるなど、従来技術により決定される。

【 0 0 5 8 】

本発明のスフェロイドは水分散性の外層でコーティングするのが有利である。

この層は錠剤化時にスフェロイドの相互接着を保証し、従って、錠剤の硬度を保証し、得られた錠剤の水性媒体中での崩壊を可能とする。

20

【 0 0 5 9 】

この水分散性の外層は少なくとも 1 種類の崩壊剤からなる。

崩壊剤は特に、当該技術分野でクロスカーメロース (crosscarmellose) と呼ばれる架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスポビドン、カルボキシメチルナトリウムデンプン、およびそれらの混合物からなる群から選択される。

【 0 0 6 0 】

これは必要に応じて構成工程に用いられるもの、およびポリオール、特にマンニトールなどの水溶性補助物質から選択される結合剤を含む。

【 0 0 6 1 】

本発明は同様に、直接錠剤化可能な胃耐性スフェロイドの製造方法に関する。

【 0 0 6 2 】

本発明による方法は、

1 種類以上の有効成分と少なくとも 1 種類の結合剤とを含んでなるコアを製造し；

このようにして得られたコアを、腸溶ポリマーと、脂肪酸が少なくとも 8 個の炭素原子、好ましくは 8 ~ 1 8 の炭素原子 (C 8 ~ C 1 8) を含む飽和および / または不飽和ポリグリコシル化グリセリドの混合物とを含んでなるコーティング組成物を噴霧することによりコーティングし；

この胃耐性スフェロイドを、少なくとも 1 種類の崩壊剤を含んでなる水分散性の外層でコーティングし；かつ

そのスフェロイドを乾燥させる

工程を含んでなる。

40

【 0 0 6 3 】

この態様によれば、これらの工程は異なる器具で行っても同じ器具で行ってもよい。

有効成分を含むコアは造粒、中性物質の塗布、またはスフェロイド化を伴う押出によって得ることができる。

【 0 0 6 4 】

第 1 の態様では、有効成分を含むコアは、

粉末または微結晶形態の有効成分を、必要に応じて希釈剤および静電気防止剤と乾式混合し；

得られた混合物を、結合剤の溶液を噴霧することにより造粒し；

乾燥させる

50

工程に従って造粒することにより製造される。

【0065】

造粒には高エネルギー造粒装置、プラネタリーミキサーまたは流動 - 空気床が有利に用いられる。

【0066】

有効成分を含むコアの第2の態様では、該コアは、
中性物質に、溶解した結合剤および必要に応じて滑沢剤、静電気防止剤を含む有効成分の溶液または懸濁液を噴霧し；
乾燥させる

工程に従って中性物質に塗布することにより製造される。

【0067】

塗布用調製物は、利用できるかどうかにもよるが、水性媒体または有機媒体中の懸濁液の形態、溶液の形態、エマルションの形態、または融解状態であってよい。

【0068】

塗布法の第1の変形では、有効成分を塗布調製物に配合する。
塗布法のもう1つの変形によれば、有効成分を、あらかじめ塗布調製物で湿らせた中性コアにダスティングすることによって塗布する。

【0069】

本発明の方法の全工程はパンコーティングタービン、有孔タービン、または流動 - 空気床で行える。

【0070】

第3の態様によれば、有効成分を含むコアはスフェロイド化を伴う押出により製造される。

【0071】

この場合、有効成分は賦形剤塊に混合する。この混合物を満足な押出を保證できるように湿らせ、このようにして得られた押出物を較正およびスフェロイド化する。

【0072】

このようにして得られたコアを次に、フィルム形成腸溶ポリマー、可塑剤および必要に応じて界面活性剤、静電気防止剤および/または滑沢剤を含む組成物によりコーティングする。

【0073】

このコーティング組成物を水性溶媒または有機溶媒中、このポリマーの溶液、懸濁液またはコロイド分散物の形態で噴霧する。

水分散性の外層も上記技術の1つで塗布するが、イソプロピルアルコール好ましく用いられる溶媒である。

【0074】

胃耐性スフェロイドの製造方法の1つの好ましい態様では、活性なコアの製造およびコーティングの全工程を流動 - 空気床で行う。

【0075】

流動 - 空気床は位置および噴霧方向が選択できる噴霧ノズルを備えている。噴霧様式は熟練者の慣用語によれば「トップスプレー」、「ボトムスプレー」または「タンジェンシャル(tabential)スプレー」と呼ばれる。

【0076】

噴霧様式の選択により、粒子の成長動態を支配し、有効成分の性質に、結合剤または噴霧したコーティング組成物に、また、この方法の種々のパラメータ(温度、気圧、例えば溶液の流速)に関連する粘着現象を防ぐことが可能となる。

【0077】

本発明は同様に、上述の直接錠剤化可能なスフェロイドを含んでなり、かつ、全部で約5重量%以下の補助物質、例えば滑沢剤、静電気防止剤および/または透過剤を含んでなる、多粒子系錠剤を提供する。

10

20

30

40

50

【0078】

滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム、微粉ポリオキシエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、およびそれらの混合物からなる群から選択される。

【0079】

静電気防止剤は静電気に関連する問題を回避するために用いる。これは微粉または非微粉タルク、コロイドシリカ（Aerosil（商標）200）、処理シリカ（Aerosil（商標）R927）、または沈殿シリカ（Sylloid（商標）FR244）、およびそれらの混合物からなる群である。

【0080】

透過剤は特に、Sylloid（商標）の商品名でよく知られている沈殿シリカ、マルトデキストリン、 α -シクロデキストリン、およびそれらの混合物など、水性溶媒に対して高い親和性を有するシリカからなる群から選択される。

【0081】

透過剤は親水性ネットワークを作り出し、それにより錠剤のより有効な崩壊に寄与することを可能とする。

【0082】

本発明の多粒子系錠剤は60分以内に溶液中で崩壊して独立したスフェロイドに戻し、その結果、錠剤およびそれを構成するスフェロイドの放出特性が実際に同じとなる。

【0083】

これは本発明の錠剤が、それらが含む有効成分の放出特性が錠剤化の作用下で有害な影響を受けることなくスフェロイドの送達を可能とするためである。

【0084】

本発明の錠剤は本発明のスフェロイド単独からなっても、1種類以上の有効成分を含むスフェロイドとプラセボスフェロイド（すなわち、有効成分を含まない本発明に従うスフェロイド）の混合物からなってもよい。

【0085】

本発明の錠剤は保護または着色のために最終のコーティングを施してもよい。

本発明は同様に、これらのスフェロイドを含む多粒子系錠剤の製造方法に関する。

【0086】

本発明による方法は、

胃耐性スフェロイドを、総重量の5重量%以下の1種類以上の補助物質、例えば滑沢剤、静電気防止剤および/または透過剤とを混合し；

この混合物を錠剤化して単位形態とする工程を含んでなる。

【0087】

スフェロイドは交互または回転打錠機で錠剤化することができる。

錠剤化工程中にスフェロイドにかかる応力は5kN~50kN、好ましくは5kN~15kNの間で可変である。

【0088】

これらの錠剤の硬度は、欧州薬局方（2.9.8）の方法に従って測定した場合、好ましくは1~10kp、より好ましくは1~5kpの間である（なお1kpは9.8Nに等しい）。

【0089】

多粒子系錠剤の硬度は欧州薬局方の方法に従って測定して2%未満の破碎性となるように適合させるのが好ましい。

【0090】

37の水性媒体中での錠剤の崩壊時間は60分以内である。これらの錠剤は6mm~17mmの間の直径であってよい。それらの形状は平坦または凹面を有する円形、卵形、楕円であってよく、可分性のためにグローブ型または棒状であってよい。

10

20

30

40

50

【0091】

本発明の錠剤は好ましくは質量0.1g～2gである。

【0092】

本発明は本発明の胃耐性スフェロイドおよび多粒子系錠剤の製造例によってよりよく理解できる。これらの例は単に例示および本発明の有利な態様を示すものであり、何ら限定されるものではない。

【実施例】

【0093】

分析技術 [USP - 724]胃耐性試験

胃耐性スフェロイドの溶解特性は次の条件下で判定する：

- ・装置：USP II型
- ・ブレードスピード：100rpm
- ・容量：750ml pH1.2および1000ml pH6.8
- ・温度：37.0 ± 0.5
- ・検出：直接UV分光光度計 272nm
- ・溶解媒体：0.1N HCl (pH = 1.2) で120分 (t0 ~ 120分)、その後、pH6.8で60分 (t = 121分 ~ t = 180分)

【0094】

例1流動 - 空気床での有効成分の塗布

Wurster (「ボトムスプレー」) ノズルを備えたGPCG - 3型流動 - 空気床で、318.5gの中性コアに、636.9gのテオフィリンおよび結合剤として、テオフィリンに対して30重量%のPEG400を噴霧した。

【0095】

コーティング

上記塗布工程の後、得られた顆粒100gをWursterインサートを備えたGlatt GPCG - 3型流動 - 空気床で、ポリマーの乾燥重に対して計算して30重量%のクエン酸トリエチル (TEC) を含有するEudragit (商標) L30Dの水性分散物を噴霧することによりコーティングした。

【0096】

未コーティングの顆粒の最初の質量に対する重量増として計算して30%に相当するEudragit (商標) L30D全量をテオフィリン顆粒に塗布した。

コーティング工程から得られたコーティング顆粒G1は次のような溶解特性を有していた。

【0097】

10

20

30

【表 1】

表 1

放出されたテオフィリン重量% (w/w)	
時間	G 1
pH 1.2	
120分	7
→pH 6.8	
135分	8.1
150分	8.1
180分	8.1

10

【0098】

結果

これらのスフェロイドは胃耐性試験の仕様を満たす溶解特性を有していた。

20

【0099】

例 2オーバーコーティング

例 1 から得られた顆粒 G 1 を、崩壊剤を除いた結合剤からなる外層でコーティングした。

顆粒 G 1 に、PEG 400 か PEG 400 と HPMC 603 の 20 / 80 比混合物のいずれかを含有し、さらにポリマーの全乾燥重に対して計算して 20 重量%の微粉タルクを含む水溶液を噴霧した。

【0100】

顆粒の各サブバッチを 10 mm 径の円形凸面パンチを備えた Manesty F3 プレスで、破碎値が 2 重量%未満となるように個々に錠剤化した。

30

60 分後、このようにして得られた錠剤は崩壊していなかった。

【0101】

結果

崩壊剤を除いた分散性の外層は、本明細書に従って錠剤を崩壊させなかった。

【0102】

例 3オーバーコーティング

例 1 から得られた顆粒 G 1 を、崩壊剤 Ac-Di-Sol (商標) を含む水分散性の層でコーティングした。

40

マンニトール 25 と 50 / 50 比で混合した Ac-Di-Sol (商標) を、イソプロピルアルコール中 10 % 溶液としてポリビニルピロリドン (PVP) K29 を含む結合溶液を用い、通常のタービンでダスティングすることにより、顆粒 G 1 に塗布した。

顆粒 G 1 の最初の質量に対して計算して 20 重量%に相当する Ac-Di-Sol (商標) 量を顆粒に塗布した。

このようにして製造した顆粒 G 1 / 1 は次のような溶解特性を有していた。

【0103】

【表 2】

表 2

放出されたテオフィリン重量% (w/w)	
時間	G 1 / 1
pH 1.2	
120分	7
→pH 6.8	
135分	7.9
150分	7.9
180分	8.0

10

【0104】

錠剤化

前記工程で得られた顆粒 G 1 / 1 を 10 mm 径の円形凸面パンチを備えた Manesty F 3 プレスで、約 50 mg のテオフィリン単位用量となるように錠剤化した。

20

このようにして得られた錠剤 (C 1 / 1) は次のような特性を有していた。

【0105】

【表 3】

表 3

時間	C 1 / 1
重量 (mg)	42.6
硬度 (kP)	2.7
破碎性 (%)	0.21
崩壊時間 (分)	5.0
放出されたテオフィリン重量% (w/w)	
pH 1.2	
120分	5.1
→pH 6.8	
135分	8.7
150分	8.8
180分	8.8

30

40

【0106】

結果

Ac-Di-Sol (商標) を含む水分散性の層は 60 分以内で錠剤を崩壊させたが、顆粒の錠剤化によってポリマーフィルムは断裂を起こし、胃酸からの保護が失われた。

この錠剤は胃耐性試験の仕様を満たさない。

50

【 0 1 0 7 】

例 4

オーバーコーティング

例 1 から得られた顆粒 G 1 を崩壊剤 K o l l i d o n (商 標) C L M を含む水分散性の層でコーティングした。

マンニトール 25 と 50 / 50 比で混合した K o l l i d o n (商 標) C L M を、イソプロピルアルコール中 10 % 溶液として P V P K 2 9 を含む結合溶液を用い、通常のタービンでダスティングすることにより、顆粒 G 1 に塗布した。

【 0 1 0 8 】

顆粒 G 1 の最初の質量に対して計算して 20 重量 % に相当する K o l l i d o n (商 標) C L M 量を顆粒に塗布した。

このようにして製造した顆粒 (G 1 / 2) は次のような溶解特性を有していた。

【 0 1 0 9 】

【表 4】

表 4

放出されたテオフィリン重量% (w/w)	
時間	<u>G 1 / 2</u>
p H 1 . 2	
1 2 0 分	5
→ p H 6 . 8	
1 3 5 分	8 2
1 5 0 分	8 2
1 8 0 分	8 2

【 0 1 1 0 】

錠剤化

前記工程で得られた顆粒を 10 mm 径の円形凸面パンチを備えた M a n e s t y F 3 プレスで、約 70 mg のテオフィリン単位用量となるように錠剤化した。

このようにして得られた錠剤 (C 1 / 2) は次のような特性を有していた。

【 0 1 1 1 】

10

20

30

【表5】

表5

時間	C 1 / 2
重量 (mg)	409
硬度 (kP)	2.5
破碎性 (%)	0.51
崩壊時間 (分)	32
放出されたテオフィリン重量% (w/w)	
pH 1.2	
120分	41
→pH 6.8	
135分	80
150分	81
180分	82

10

20

【0112】

結果

崩壊剤を含む水分散性の層は60分以内で錠剤を崩壊させたが、顆粒の錠剤化によってポリマーフィルムは断裂を起こし、胃酸からの保護は失われた。

この錠剤は胃耐性試験の仕様を満たさない。

【0113】

例5

流動 - 空気床 (RD239) での有効成分の塗布

Wursterノズルを備えたGlat GPCG-3型流動 - 空気床で、318.5gの中性コアに、636.9gのテオフィリンと、結合剤として、テオフィリンに対して全50重量%に相当するPVPK29/Eudragit (商標) RS100混合物を含有する懸濁液を噴霧した。

【0114】

コーティング

塗布工程の後、得られた顆粒1000gを、Wursterインサートを備えたGlat GPCG-3型流動 - 空気床で、Eudragit (商標) L30D/Gelucire (商標) 50/13の75/25比混合物水性分散物に、さらにEudragit (商標) L30Dの乾燥重に対して計算して10重量%のクエン酸トリエチル (TEC) を含むものを噴霧することによりコーティングした。

30

40

【0115】

未コーティングの顆粒の最初の質量に対する重量増として計算して50%に相当するEudragit (商標) L30D/Gelucire (商標) 50/13混合物全量を顆粒に塗布した。

このようにしてコーティングしたコーティング顆粒G2は次のような溶解特性を有していた。

【0116】

【表 6】

表 6

放出されたテオフィリン重量% (w/w)	
時間	G 2
pH 1.2	
120分	3
→pH 6.8	
135分	92
150分	109
180分	110

10

【0117】

オーバーコーティング

前記工程で得られた顆粒 G 2 を K o l l i d o n (商 標) C L M を 含 む 水 分 散 性 の 層 で コーティングした。

20

【0118】

マンニトール 25 と 50 / 50 比で混合した K o l l i d o n (商 標) C L M を、イソプロピルアルコール中 10 % 溶液として P V P K 29 を含む結合溶液を用い、通常のタービンでダスティングすることにより、顆粒に塗布した。

顆粒 G 2 の最初の質量に対して計算して 20 重量%に相当する K o l l i d o n (商 標) C L M 量 を 顆 粒 に 塗 布 し た。

【0119】

錠剤化

前記工程で得られたコーティング顆粒 (G 2 / 1) を 12 mm 径の円形凸面パンチを備えた M a n e s t y F 3 プレスで、約 150 mg のテオフィリン単位用量となるように錠剤化した。

30

このようにして得られた錠剤 (C 2 / 1) は次のような特性を有していた。

【0120】

【表 7】

表 7

時間	C 2 / 1
重量 (m g)	4 0 0
硬度 (k P)	6 . 0
破碎性 (%)	N d
崩壊時間 (分)	2 6
放出されたテオフィリン重量% (w / w)	
p H 1 . 2	
1 2 0 分	3
→ p H 6 . 8	
1 3 5 分	6 4
1 5 0 分	8 9
1 8 0 分	9 2

10

20

【 0 1 2 1 】

結果

このスフェロイドは胃耐性試験の仕様を満たしていた。
この錠剤は崩壊および胃耐性試験の仕様を満たしていた。

フロントページの続き

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

(72)発明者 フィリップ、シュヌビエール
カナダ国ケベック州、モントリオール、リュ、ウッドバリー、5 6 5 6

(72)発明者 ドミニク、マルシャル
フランス国ドリュール、ブルバール、ド、ルロブ、2 6 ア 1 2

審査官 遠藤 広介

(56)参考文献 特表2003-500358(JP,A)
特表2002-501895(JP,A)
特表平09-502740(JP,A)
特表2004-508396(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 9/00- 9/72
A61K 47/00-47/48
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)
BIOSIS(STN)
CAplus(STN)
EMBASE(STN)
MEDLINE(STN)