

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5608681号
(P5608681)

(45) 発行日 平成26年10月15日(2014.10.15)

(24) 登録日 平成26年9月5日(2014.9.5)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 9/16	(2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36

請求項の数 6 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-543800 (P2011-543800)	(73) 特許権者	511118838
(86) (22) 出願日	平成21年11月13日 (2009.11.13)		デブルジャ・ゼ・タソシエ・ファルマ
(65) 公表番号	特表2012-508786 (P2012-508786A)		DEBREGEAS ET ASSOCI
(43) 公表日	平成24年4月12日 (2012.4.12)		ES PHARMA
(86) 国際出願番号	PCT/FR2009/052180		フランス国、75008 パリ、リュ・ド
(87) 国際公開番号	W02010/055268		ゥ・ミロメスニル 79
(87) 国際公開日	平成22年5月20日 (2010.5.20)		79 rue de Miromesni
審査請求日	平成24年11月8日 (2012.11.8)		l, 75008 Paris, Fra
(31) 優先権主張番号	0857764		nce
(32) 優先日	平成20年11月14日 (2008.11.14)	(74) 代理人	100110423
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		弁理士 曾我 道治
		(74) 代理人	100084010
			弁理士 古川 秀利
		(74) 代理人	100094695
			弁理士 鈴木 憲七

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性成分の粒状物質を製造する新規の方法、及びそれにより得られた粒状物質

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも2つの活性成分の粒状物質を製造する方法であって、
 固体の粒子支持体に、固体形態である、少なくとも2つの活性成分の混合物の粉末を付けることにより、該活性成分を塗布する工程であって、該活性成分が植物エキスではないこと、及び

結合剤の水溶液、アルコール溶液又は含水アルコール溶液を固体の粒子支持体へ噴霧する工程であって、固体の粒子支持体への該結合剤の溶液の噴霧が少なくとも2つの活性成分の混合物の粉末を固体の粒子支持体に付けることと同時に又は交互に行うこと、を含む、方法。

【請求項 2】

前記粉末を付ける工程の後に、粒状物質のコーティング工程、特にラミネーションにより前記粒状物質上にフィルムの形態でコーティング剤を堆積させることによる該粒状物質のコーティング工程、その後、適切であれば、滑沢剤及び/又は香味料及び/又は甘味料及び/又は着色料と混合する工程を含むことを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記支持体がマンニトール、ソルビトール、マルチトール又はキシリトール等のポリオール、ラクトース、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム又は炭酸ナトリウム等の炭酸塩、グルコン酸塩、ケイ酸塩、糖結晶、サッカロース、及びシリカ誘導体からなる群の中から選択されることを特徴とする、請求項1又は2に記

載の方法。

【請求項 4】

前記結合剤がデンプン、サッカロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、ポリオール、アルギン酸塩、多糖分解グリセリド、又はマクロゴールグリセリド、特にステアロイルマクロゴールグリセリドからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記固体の粒子支持体が窪みを有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法に従って得ることができる粒状物質。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、活性成分の粒状物質を製造する新規の方法、及びそれにより得られた粒状物質に関する。

【背景技術】

【0002】

多くの活性成分が、例えば短い半減期及び/又は高い血漿濃度ピーク及び/又は迅速な排除及び/又は低いバイオアベイラビリティの場合にそれらの有効性の低減を伴う薬物動態プロファイルを有する。

20

【0003】

かかる薬物動態プロファイルは、大量の1日用量の投与及び/又は1日を通して繰り返される同時投与を伴い、また血漿濃度の変動が大きいため有効性が限定され、これらの同じ変動により過敏症の危険性もある。さらに、これは治療の遵守にとって不利である。

【0004】

したがって現在、幾つかの活性成分の同じユニット内での組合せを可能にすることにより、このプロファイルを改善させ、薬剤の投与回数を減らす、ガレヌス(galenic)形態を開発する必要性がある。

【発明の概要】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、上述の欠点を回避することを可能にする、新規のガレヌス形態を製造する方法を提供することである。

【0006】

したがって本発明の目的は、活性成分の見掛けの半減期及びバイオアベイラビリティを増大させることにより、1日用量及び1日の投与回数を減らすことを可能にする、新規のガレヌス形態を提供することである。

【0007】

したがって本発明の目的は、血漿濃度を低減させることにより、二次的影響を低減又は抑制することを可能にする、新規のガレヌス形態を提供することである。

40

【0008】

したがって本発明の目的は、1日の投与回数を減らすことにより、患者の快適性及び治療のモニタリングの改善を可能にする、新規のガレヌス形態を提供することである。

【0009】

したがって本発明の目的は、安定なガレヌス形態により製品の安全性を改善させることを可能にする、新規のガレヌス形態を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、少なくとも2つの活性成分の粒状物質を製造する方法であって、固体の粒子

50

支持体に粉末を付ける（パウダリング）ことにより、該活性成分を塗布する工程を含み、該活性成分が植物エキスではないことを特徴とする、方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0011】

「粒状物質」という表現は、それぞれが様々な操作を可能にするのに十分な固体性を有する粉末粒子の凝集体を形成する、乾燥固体粒からなる調製物を示す。

【0012】

粒状物質は一般的に、実質的に均一なサイズで不規則な角張った形状の小粒形態で存在する。本発明による粒状物質は完全に規則的で、ほぼ球形でかなり滑らかな形状を有するという特徴を有する。

10

【0013】

物理的観点から粒状物質は様々な結晶性又は非晶質の粉末粒子の凝集体である。

【0014】

本発明による粒状物質は経口投与を目的としており、より詳細にはそのまま嚥下することを目的とする。

【0015】

したがって本発明の方法は、支持体としての固体粒子の存在下において粉末形態で活性成分を混合することにある。このため用いられる支持体の固体粒子は活性成分の粒子が堆積されたコアを形成する。

【0016】

このため本発明の方法の実施により、コア - スキン構造を有する粒状物質を得ることが可能になる。

20

【0017】

通例、造粒に使用される様々な賦形剤による直接的な造粒方法による粒状物質の調製に関する比較試験を行うことにより、粒状物質自体に関して得られた結果は外観、脆弱性及び溶解に関して満足のいくものであることが見出されている。しかしながらかかる方法で得られる粒状物質は非常に大きい比表面積を有し、従来的に使用される技法では大量のコアティング用のポリマーが必要となる。

【0018】

このため本発明の粒状物質は、小さい比表面積を有することを特徴とする。さらに外観は比較的平滑であり、極めて規則的な形状を有する。

30

【0019】

活性成分の中でも、特に抗マラリア薬、抗生物質、降圧剤、抗ウイルス薬（及び抗レトロウイルス薬）、抗てんかん薬、消化器病学に使用される活性成分、皮膚科学に使用される活性成分、特にシスプラチン型又は5 - フルオロウラシルの抗がん剤、及び脂質低下薬が言及され得る。

【0020】

特に有利な実施形態によれば、本発明の粒状物質のコアは糖球体を有する粒子からなることはない。好ましくは、本発明の粒状物質の固体コアは糖球体ではない。

【0021】

「糖球体」という表現は均一な表面状態を有する球状の固体支持体を示す。本発明に関して、一方でこれらの支持体は溶解性の問題（低速すぎる溶解）を引き起こすため、及び他方では過度の規則性により、これらの支持体は均一な（粒状の）最終産物を得ることができないため、有利ではない。

40

【0022】

大量の粒状物質のために、並びに治療の受け入れ、及び、それゆえの遵守の理由から、吸収が迅速かつ容易であり、したがって液体形態 / アンプルと同様なものでなければいけない。このため様々なタイプの支持体が試験されている。

【0023】

試験された球状支持体では、例えばサッカロース及びデンプンの糖球体では、その形態

50

の最終溶解に関して満足いく結果が得られなかった。さらに、それらの球状表面は非常に規則的であり、このことはコーティングに関しては利点を示すが、本発明の場合、アジュバント（香料、甘味料）の小さい粒子を密着させることができず、そのため最終的に良好な均一性に関しては不利益となる。

【0024】

粉末はそれぞれ特有の物理化学的特徴を有するため、粉末の均一混合物を得るのは非常に困難であることは当業者にとって既知である。さらに、最終形態では、様々なアジュバント（それら自体が異なる粒径を有する）の使用が想定されている。

【0025】

この課題を克服するために、様々な粉末を全て混合することにより、及び粉碎操作を行うことにより、規定の粒径ではるかに均一な混合物が得られる。

【0026】

混合物にはその後、連続層における粉末を付ける（パウダリング）操作中に支持体粒の窪みにおいて「密着」が起こる可能性があり、このことが粒の球形化に寄与し得る。

【0027】

様々な連続的な粉碎操作及びパウダリング操作が、目的とする粒径分布を得るのに不可欠であり、これにより上記で挙げられた様々な制約に同時に対応することが可能になる。

【0028】

糖球体ではない本発明に関して使用される支持体には、あまり均一ではないが、様々な活性成分が粉末形態で固定される窪みを有する表面状態を有するという利点がある。この選択は、異なる粒径を有する少なくとも2つの粉末の混合物においても均一な最終産物を得ることを可能にするために重要である。

【0029】

好ましくは、本発明の粒状物質の固体コアは300 μm ~ 650 μm 、好ましくは400 μm ~ 600 μm の平均直径を有する粒子からなる。

【0030】

粒状マンニトール支持体、より具体的にはグレード400 ~ 500は、かかる支持体が小さい粒子（100ミクロン未満）の固定を可能にするのに十分な大きさを有するため好ましい。

【0031】

このため様々な活性成分とマンニトールとを混合することにより、及びその全体を粉碎することにより、均一な混合物が得られることが実証されている。

【0032】

このため最終的におよそ500ミクロンの粒径を有する均一な粒状物質が得られる。

【0033】

さらに具体的には、この粒状物質は以下の粒径分布を有する：粒子の20%が710 μm 未満の直径を有し、粒子の70%が500 μm 未満の直径を有し、粒子の25%が315 μm 未満の直径を有する。

【0034】

本発明の粒状物質を調製する方法の上述の粉末を付ける工程は、結合剤の水溶液、アルコール溶液又は含水アルコール溶液を噴霧する工程を含むこともできる。

【0035】

これらの噴霧工程及び粉末を付ける（パウダリング）工程は同時に又は交互に行うのが好ましい。

【0036】

好ましくは上述の粉末を付ける（パウダリング）工程は、溶液の形態で結合剤を噴霧する工程と同時に進行する。

【0037】

これらの工程の組合せにより、粒状物質のコア上での活性成分の良好な凝集が得られる。

。

10

20

30

40

50

【0038】

このため本発明の方法の有利な実施は、溶液形態で結合剤を噴霧する順序を交互に行うことにより上述の粒状物質支持体（又は粒状物質のコア）に粉末形態で活性成分を塗布することにある。

【0039】

結合剤としては、粘性溶液を与える親水性賦形剤の大部分が言及され得る：アラビアガム及びトラガカントガム、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース、ゼラチン、デンプン、マルトデキストリン、アルコール溶液中のPEG 4000及びPEG 6000、水溶液若しくはアルコール溶液中のポリビドン、並びにまたサッカロース、グルコース、又はソルビトール溶液。

10

【0040】

特定の実施形態によれば、上述の方法は、粉末を付ける工程の後、粒状物質をコーティングする工程、特にラミネーションにより粒状物質上にフィルム形態でコーティング剤を堆積させることにより、粒状物質をコーティングする工程も含む。

【0041】

このようにしてこのコーティング工程は得られる粒状物質を強固なものにできると共に、活性成分の風味のマスキングを確実なものにする可能性がある。

【0042】

このため本発明の粒状物質の小さい比表面積は、コーティングの場合、用いられるコーティング剤の量を減らし、それにより、コーティングされた粒状物質での活性成分の希釈を低減することができる。

20

【0043】

本発明の方法の好ましい実施形態は、コーティング工程の後に、滑沢剤及び/又は香味料及び/又は甘味料及び/又は着色料と混合する工程を含む方法にある。

【0044】

必要に応じて、上述の方法は、粉末を付ける工程の前に希釈剤の存在下で活性成分を粉砕する工程を含むこともできる。

【0045】

このため好ましい実施形態によれば、本発明の粒状物質を調製する方法は以下の工程を含む：

30

上述の活性成分の粒子が堆積した固体の粒子支持体に対応するコアからなる粒状物質を得るために、結合剤の水溶液、アルコール溶液又は含水アルコール溶液を噴霧する工程と組み合わせて、前述の支持体上に粉末を付けることにより、活性成分を塗布する工程；

コーティングされた粒状物質を得るために、ラミネーションによるコーティングフィルムの堆積により、前工程で得られた粒状物質をコーティングする1つ又は複数の工程；及び

滑沢剤及び/又は香味料及び/又は甘味料及び/又は着色料と混合する任意の工程。

【0046】

本発明による特に有利な方法は、固体の粒子支持体が、マンニトール、ソルビトール、マルチトール又はキシリトール等のポリオール、ラクトース、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム又は炭酸ナトリウム等の炭酸塩、グルコン酸塩、ケイ酸塩、糖結晶、サッカロース、及びシリカ誘導体からなる群から選択される方法である。

40

【0047】

好ましくは、固体の粒子支持体はセルロース化合物を含まない。好ましくは、固体の粒子支持体は糖球体ではない。

【0048】

本発明の方法の特に好ましい実施形態によれば、固体の粒子支持体はマンニトールからなる。このようにして得られた粒状物質は、活性成分の粒子が堆積されたマンニトール粒子からなるコアからなる。

50

【 0 0 4 9 】

好ましくは、本発明の方法の実施に関して、結合剤は、ポリビニルピロリドン（PVP又はポリビドン）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、セルロース、ポリオール、アルギン酸塩、多糖分解（polyglycolysed）グリセリド（Gelucire（登録商標））又はマクロゴールグリセリド、特にステアロイルマクロゴールグリセリド、及びそれらの混合物からなる群から選択されるのが好ましい。

【 0 0 5 0 】

ポリオールの中でも、特にマンニトール、ソルビトール、マルチトール又はキシリトールが言及され得る。

10

【 0 0 5 1 】

特定の実施形態によれば、本発明による方法に使用される結合剤はセルロース化合物ではない。したがって該結合剤はポリビニルピロリドン、シェラック、ポリオール若しくはアルギン酸塩、多糖分解グリセリド若しくはマクロゴールグリセリド、特にステアロイルマクロゴールグリセリド、及びそれらの混合物からなる群から選択されるのが好ましい。

【 0 0 5 2 】

本発明の方法に関して用いられるコーティング剤の中でも、シェラック、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、HPMC又はHPC等のセルロース誘導体、サッカロース、アルギン酸塩、メタクリル酸ポリマー及び脂肪酸のグリセリド、又は任意の他の薬学的に許容可能なコーティングポリマーからなる群から選択されるコーティング剤を使用することが好ましい。

20

【 0 0 5 3 】

本発明は、腸溶コーティングを含む粒状物質を調製する方法であって、HPMCP（フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、すなわちフタル酸ヒプロメロース）若しくはメタクリル酸ポリマー、特にEudragit（登録商標）L30D、又はシェラックからなるコーティング剤を塗布する工程を含む、方法にも関する。

【 0 0 5 4 】

この腸溶コーティングの存在は、酸性環境下での分解を回避する活性成分のバイオアベイラビリティを増大させることができる。

【 0 0 5 5 】

本発明は、持続放出のためのコーティングを含む粒状物質を調製する方法であって、メタクリレートとアクリレートとのコポリマー、Eudragit（登録商標）RL、Eudragit（登録商標）L100、シェラック、セルロース誘導体、特にエチルセルロース及びアクリル酸誘導体からなるコーティング剤を塗布する工程を1つ又は複数含む、方法にも関する。

30

【 0 0 5 6 】

このようにして得られた粒状物質は活性成分の調節放出又は遅延放出を可能にする（放出調節粒状物質）。

【 0 0 5 7 】

放出調節のためのこのコーティングの存在は、特に活性成分の見掛けの半減期を増大させることを可能にする。

40

【 0 0 5 8 】

本発明は、上記で規定するような方法に従って得ることができる粒状物質にも関する。

【 0 0 5 9 】

本発明は、少なくとも2つの活性成分の粒状物質であって、活性成分が支持された固体コアを含むこと、及び活性成分が植物エキスではないことを特徴とする、粒状物質にも関する。

【 0 0 6 0 】

本発明の粒状物質は、コア-スキン型の特徴的な構造を有し、コアはスキンを形成する活性成分と同じ性質を有しない。

50

【0061】

このためこれらの粒状物質は多層構造を有する。活性成分をコア上に堆積し、それによりこのコア（又は支持体）の周りに堆積した層（又はスキン）を形成する。

【0062】

粒状物質のコアは活性成分の粒子が固定される支持体ともみなすことができる。

【0063】

前記コアは固体粒子からなり、該コアにより支持される活性成分も固体形態である。

【0064】

したがって本発明は新規の経口用の多粒子形態の開発に基づく。

【0065】

このため本明細書で提示される形態のオリジナルな性質は、1日に1回又は2回の投与しか必要としない十分に高い用量での植物エキスではない少なくとも2つの活性成分の投与を可能にする、経口投与用の粒状物質にあり、本発明の粒状物質が活性成分中で強く濃縮されている。

10

【0066】

本発明の粒状物質は、1日の投与回数を減らすという利点を有する。このため本発明の粒状物質は高用量を含有するので、単位用量当たり（すなわち粒状物質を含有する個別の容器、特にプラスチック製のアンプル当たり）の活性成分の量は、500mg以上、有利には1g以上、好ましくは1.5g以上であるのが好ましい。

【0067】

本発明の粒状物質は患者に対して1日の投与回数を減らすことが可能になるという利点を有する。

20

【0068】

好ましい実施形態によれば、本発明の粒状物質のコアは、マンニトール、ソルビトール、マルチトール又はキシリトール等のポリオール、ラクトース、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム又は炭酸ナトリウム等の炭酸塩、グルコン酸塩、ケイ酸塩、特にアミノケイ酸マグネシウム（Neusilin（登録商標））、糖結晶、又はサッカロースからなる群から選択される化合物の粒子からなる。

【0069】

特に好ましい実施形態によれば、本発明の粒状物質のコアはマンニトールからなる。

30

【0070】

したがって好ましくは、本発明は、マンニトール粒子からなるコア上に堆積した活性成分の粒子を含む粒状物質に関する。

【0071】

本発明による粒状物質は結合剤を含むこともできる。

【0072】

結合剤の役割は互いに粒子を結合させること、すなわち粒状物質の凝集を完全なものとする事である。このため結合剤は粒状物質における活性成分とコアとの良好な凝集、及び粒状物質が丸くなることを与える。

【0073】

このようにして活性成分と同様に結合剤を粒状物質のコアの周りに堆積させる。

40

【0074】

本発明の粒状物質の結合剤は、デンプン、サッカロース、アラビアガム、ポリビニルピロリドン（PVP又はポリピドン）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、シラック、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、セルロース、ポリオール若しくはアルギン酸塩、多糖分解グリセリド（Gelucire（登録商標））若しくはマクロゴールグリセリド、特にステアロイルマクロゴールグリセリド、及びそれらの混合物からなる群から選択されるのが好ましい。

【0075】

特定の実施形態によれば、本発明の粒状物質に使用される結合剤はセルロース化合物で

50

はない。

【 0 0 7 6 】

好ましい実施形態によれば、本発明による粒状物質はコーティングされる。

【 0 0 7 7 】

コーティングされた粒状物質は、様々な賦形剤の混合物の1つ又は複数の層でコーティングされた粒で構成される。

【 0 0 7 8 】

このため、本発明による好ましいコーティングされた粒状物質は、マンニトールの粒子からなるコア上に堆積した活性成分と、コーティング剤（複数可）で構成される付加的な層とを含む。

10

【 0 0 7 9 】

好ましい実施形態によれば、本発明の粒状物質は多層構造を有し、活性成分及び結合剤が堆積したコア、好ましくはマンニトールに基づくコアからなり、それら自体がコーティング剤（複数可）の1つ又は複数の層でコーティングされる。

【 0 0 8 0 】

本発明の粒状物質は、シェラック、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール（PEG）、HPMC又はHPC等のセルロース誘導体、サッカロース、アルギン酸塩、及び脂肪酸のグリセリドからなる群から選択される1つ又は複数のコーティング剤でコーティングされるのが好ましい。

【 0 0 8 1 】

特に好ましい実施形態によれば、本発明の粒状物質はシェラックでコーティングされる。

20

【 0 0 8 2 】

本発明の粒状物質は1つ又は複数の賦形剤、例えば滑沢剤、着色料又は甘味料が添加された1つ又は複数のコーティングフィルムでコーティングすることもできる。

【 0 0 8 3 】

本発明による粒状物質は、当業者により従来的に使用されるような可塑剤を1つ又は複数含有することもできる。

【 0 0 8 4 】

本発明の粒状物質は、胃の保護のために腸溶コーティングを含むこともできる。したがって、かかる粒状物質は胃耐性である。

30

【 0 0 8 5 】

かかるコーティングは、特にHPMCP（フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、すなわちフタル酸ヒプロメロース）若しくはメタクリル酸ポリマー、特にEudragit（登録商標）L30D、又はシェラックからなるコーティング剤を使用して得られる。

【 0 0 8 6 】

本発明の粒状物質は持続放出コーティングも含むこともできる。

【 0 0 8 7 】

かかる粒状物質は活性成分の調節放出又は遅延放出を可能にする（放出調節粒状物質）

40

【 0 0 8 8 】

かかるコーティングは、特にメタクリレートとアクリレートとのコポリマー、Eudragit（登録商標）RL、Eudragit（登録商標）L100、シェラック、セルロース誘導体、特にエチルセルロース及びアクリル酸誘導体からなるコーティング剤を使用して得られる。

【 0 0 8 9 】

本発明による粒状物質は滑沢剤及び/又は香味料及び/又は甘味料及び/又は着色料を含むこともできる。

【 0 0 9 0 】

50

本発明の粒状物質に存在し得る滑沢剤、香味料、甘味料及び着色料は特に上記で規定されるようなものである。

【0091】

特に好ましくは、本発明による粒状物質が、コアが粒状物質の総重量に対して10重量%～70重量%、及び好ましくは25重量%～55重量%を示すことを特徴とする。

【0092】

好ましくは、本発明による粒状物質は、少なくとも20重量%、特におよそ30重量%～およそ60重量%の活性成分を含む。

【0093】

本発明の粒状物質は、2重量%未満の香味料を含むのが好ましい。

10

【0094】

本発明の粒状物質は、1.5重量%未満の着色料を含むのが好ましい。

【0095】

本発明の粒状物質は、2重量%未満の甘味料を含むのが好ましい。

【0096】

本発明の粒状物質は、4重量%未満の滑沢剤を含むのが好ましい。

【実施例】

【0097】

実施例1

粒状物質の調製の好ましい実施形態の詳細な説明

20

構成成分を1つずつ秤量した後、活性成分を(CMS型の)キュービックミキサーに導入する。希釈剤の量を順に秤量し(マンニトール160)、ミキサーに導入する。それからミキサーを動作状態にする。得られる混合物(A)は10分後に満足のいくものになる。

【0098】

それから混合物をForplex製のFLOミルに導入し、全ての混合物を(活性成分+希釈剤)全体の粒径を低減するように粉碎する。これにより、マンニトール(支持体)(およそ300 μ)と、粉碎した混合物(100 μ 未満、好ましくは25 μ)との粒径の差異を増大することが可能になる。

【0099】

上記方法の以下の工程は、用いられる機器が従来型のタービンである粉末を付ける(パウダリング)工程である。

30

【0100】

このため支持体として働くマンニトールをベッセルに導入し、それから該ベッセルを回転状態にし(1分あたりおよそ20回転)、混合物Aを、結合剤溶液(PVP/HPMC/OH/H₂O)を噴霧する段階と交互にマンニトール支持体上に連続的に粉末を付けることにより堆積する。

【0101】

この工程は粒状物質の蒸発及び乾燥を可能にするために連続的に行う。

【0102】

粉末を付ける工程の終了時に、およそ14時間、およそ40の温風を粒状物質塊全体に循環させるために乾燥段階を行う。

40

【0103】

乾燥工程の終了時に、得られる粒子を選択するように生成物を篩にかける。それから混合物をベッセルに戻す。

【0104】

以下の工程はコーティング工程である。コーティング剤を含有する溶液(又は懸濁液)を低圧ベッセルに連続的に入れ、攪拌にかける。それから得られた粒状物質塊を空気流動層床のベッセルに入れた後、コーティング溶液を粒状物質上に連続的に噴霧する。乾燥工程/コーティング工程を行うこともできる。

50

【 0 1 0 5 】

空気流動床型の装置（又は同様の技術）を、蒸発に関するその大きな有効性のためにコーティング工程に使用することが好ましく、これによりコーティング回数を大幅に減らすことが可能になる。

【 0 1 0 6 】

様々な種類のコーティングを作製することもでき、それぞれが特定の役割を果たす：すなわち強化、疎水性層の作製、着色、苦味付け（ビタリゼーション）、活性成分の放出の調節・・・。

【 0 1 0 7 】

その後、甘味料、滑沢剤、香料及び着色料等の添加剤をミキサー中の粒状物質に添加することができる。

10

【 0 1 0 8 】

最後の工程は、粒状物質をプラスチック製のアンプル又はサシェ等の個別のパッケージに分配することにある。

【 0 1 0 9 】

以下の表は本発明に関して得られた粒状物質の例を説明する。

【 0 1 1 0 】

グリクラジド/メトホルミンの組合せ
（糖尿病の治療に関して使用される活性成分）

20

【 0 1 1 1 】

【表 1】

処方番号 1		
	mg	%
グリクラジド	60.00	2.61
メトホルミン	850.00	36.96
マンニトール（支持体）	714.75	31.08
炭酸カルシウム（支持体）	225.00	9.78
PVP/GLDB	170.25	7.40
GLDB（シェラック）	140.00	6.09
タルク	140.00	6.09
理論質量	2300.00	100.00
理論量	395.65	

30

【 0 1 1 2 】

【表 2】

処方番号 2		
	mg	%
グリクラジド	60.00	2.61
メトホルミン	850.00	36.96
マンニトール（支持体）	973.50	42.33
PVP/GLDB	136.50	5.93
GLDB	140.00	6.09
タルク	140.00	6.09
理論質量	2300.00	100.00
理論量	395.65	

40

【 0 1 1 3 】

50

【表 3】

処方番号 3		
	mg	%
グリクラジド	60.00	2.61
メトホルミン	850.00	36.96
ニュートラル425~500 (支持体)	714.75	31.08
炭酸カルシウム (支持体)	225.00	9.78
PVP/GLDB	170.25	7.40
GLDB	140.00	6.09
タルク	140.00	6.09
理論質量	2300.00	100.00
理論量	395.65	

10

【0114】

【表 4】

処方番号 4		
	mg	%
グリクラジド	60.00	2.61
メトホルミン	850.00	36.96
ニュートラル425~500 (支持体)	973.50	42.33
PVP/GLDB	136.50	5.93
GLDB	140.00	6.09
タルク	140.00	6.09
理論質量	2300.00	100.00
理論量	395.65	

20

【0115】

カルバマゼピン/バルプロ酸ナトリウムの組合せ
(抗てんかん薬として使用される活性成分)

【0116】

30

【表 5】

処方番号 5		
	mg	%
カルバマゼピン	400.00	26.67
バルプロ酸ナトリウム	200.00	13.33
マンニトール (支持体)	336.51	22.43
炭酸カルシウム (支持体)	168.25	11.22
PVP/GLDB	115.24	7.68
GLDB	140.00	9.33
タルク	140.00	9.33
理論質量	1500.00	100.00
理論量	400.00	

10

【0117】

【表 6】

処方番号 6		
	mg	%
カルバマゼピン	400.00	26.67
バルプロ酸ナトリウム	200.00	13.33
マンニトール (支持体)	530.00	35.33
PVP/GLDB	90.00	6.00
GLDB	140.00	9.33
タルク	140.00	9.33
理論質量	1500.00	100.00
理論量	400.00	

20

30

【0118】

【表 7】

処方番号 7		
	mg	%
カルバマゼピン	400.00	26.67
バルプロ酸ナトリウム	200.00	13.33
ニュートラル425~500 (支持体)	336.51	22.43
炭酸カルシウム (支持体)	168.25	11.22
PVP/GLDB	115.24	7.68
GLDB	140.00	9.33
タルク	140.00	9.33
理論質量	1500.00	100.00
理論量	400.00	

40

【0119】

【表 8】

処方番号 8		
	mg	%
カルバマゼピン	400.00	26.67
バルプロ酸ナトリウム	200.00	13.33
ニュートラル425~500 (支持体)	530.00	35.33
PVP/GLDB	90.00	6.00
GLDB	140.00	9.33
タルク	140.00	9.33
理論質量	1500.00	100.00
理論量	400.00	

10

【0120】

シンバスタチン/アスピリンの組合せ
(高コレステロール血症用)

【0121】

20

【表 9】

処方番号 9		
	mg	%
シンバスタチン	40.00	4.44
アスピリン	160.00	17.78
マンニトール (支持体)	403.11	44.79
炭酸カルシウム/クエン酸 及び/又はアスコルビン酸 (支持体)	201.56	22.39
PVP/GLDB	60.23	6.69
HPMC	17.55	1.95
タルク	17.55	1.95
理論質量	900.00	100.00
理論量	222.22	

30

【0122】

【表 1 0】

処方番号 1 0		
	mg	%
シンバスタチン	40.00	4.44
アスピリン	160.00	17.78
マンニトール (支持体)	634.89	70.54
炭酸カルシウム/クエン酸 及び/又はアスコルビン酸 (支持体)		0.00
PVP/GLDB	30.00	3.33
HPMC	17.55	1.95
タルク	17.55	1.95
理論質量	900.00	100.00
理論量	222.22	

10

【 0 1 2 3】

【表 1 1】

処方番号 1 1		
	mg	%
シンバスタチン	40.00	4.44
アスピリン	160.00	17.78
ニュートラル 425~500 (支持体)	403.11	44.79
炭酸カルシウム/クエン酸 及び/又はアスコルビン酸 (支持体)	201.56	22.39
PVP/GLDB	60.23	6.69
HPMC	17.55	1.95
タルク	17.55	1.95
理論質量	900.00	100.00
理論量	222.22	

20

30

【 0 1 2 4】

【表 1 2】

処方番号 1 2		
	mg	%
シンバスタチン	40.00	4.44
アスピリン	160.00	17.78
ニュートラル 425~500 (支持体)	634.89	70.54
炭酸カルシウム/クエン酸 及び/又はアスコルビン酸 (支持体)		0.00
PVP/GLDB	30.00	3.33
HPMC	17.55	1.95
タルク	17.55	1.95
理論質量	900.00	100.00
理論量	222.22	

10

【 0 1 2 5】

クロピドグレル/アスピリンの組合せ

【 0 1 2 6】

20

【表 1 3】

処方番号 1 3		
	mg	%
硫酸水素クロピドグレル	75.00	7.50
アスピリン	160.00	16.00
マンニトール (支持体)	441.05	44.10
炭酸カルシウム (支持体)	220.52	22.05
PVP/GLDB	68.33	6.83
HPMC	17.55	1.76
タルク	17.55	1.76
理論質量	1000.00	100.00
理論量	235.00	

30

【 0 1 2 7】

【表 1 4】

処方番号 1 4		
	mg	%
硫酸水素クロピドグレル	75.00	7.50
アスピリン	160.00	16.00
マンニトール (支持体)	694.64	69.46
炭酸カルシウム (支持体)		0.00
PVP/GLDB	35.25	3.53
HPMC	17.55	1.76
タルク	17.55	1.76
理論質量	1000.00	100.00
理論量	235.00	

40

50

【 0 1 2 8 】

【 表 1 5 】

処方番号 1 5		
	mg	%
硫酸水素クロピドグレル	7 5 . 0 0	7 . 5 0
アスピリン	1 6 0 . 0 0	1 6 . 0 0
ニュートラル 4 2 5 ~ 5 0 0 (支持体)	4 4 1 . 0 5	4 4 . 1 0
炭酸カルシウム (支持体)	2 2 0 . 5 2	2 2 . 0 5
PVP/GLDB	6 8 . 3 3	6 . 8 3
HPMC	1 7 . 5 5	1 . 7 6
タルク	1 7 . 5 5	1 . 7 6
理論質量	1 0 0 0 . 0 0	1 0 0 . 0 0
理論量	2 3 5 . 0 0	

10

【 0 1 2 9 】

【 表 1 6 】

処方番号 1 6		
	mg	%
硫酸水素クロピドグレル	7 5 . 0 0	7 . 5 0
アスピリン	1 6 0 . 0 0	1 6 . 0 0
ニュートラル 4 2 5 ~ 5 0 0 (支持体)	6 9 4 . 6 4	6 9 . 4 6
炭酸カルシウム (支持体)		0 . 0 0
PVP/GLDB	3 5 . 2 5	3 . 5 3
HPMC	1 7 . 5 5	1 . 7 6
タルク	1 7 . 5 5	1 . 7 6
理論質量	1 0 0 0 . 0 0	1 0 0 . 0 0
理論量	2 3 5 . 0 0	

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/46	(2006.01)	A 6 1 K 47/46
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34

(74)代理人 100111648

弁理士 梶並 順

(74)代理人 100122437

弁理士 大宅 一宏

(72)発明者 ルボン、クリストフ

フランス国、2 8 2 6 0 ルーヴル、シュマン・ドゥ・ラ・ベネトリ 2

(72)発明者 スュプリ、パスカル

フランス国、2 7 4 0 0 モントール、リュ・デュ・8・メ・1 9 4 5 1 1

審査官 平井 裕彰

(56)参考文献 特開平05 - 092918 (JP, A)

特開平08 - 310969 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 ~ 9 / 4 7

4 7 / 0 0 ~ 4 7 / 4 8