

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5395355号  
(P5395355)

(45) 発行日 平成26年1月22日(2014.1.22)

(24) 登録日 平成25年10月25日(2013.10.25)

(51) Int. Cl.	F I
<b>A 6 1 K 9/44 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/44
<b>A 6 1 K 31/352 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/352
<b>A 6 1 K 31/704 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/704
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00

請求項の数 16 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-527574 (P2007-527574)
(86) (22) 出願日	平成17年5月23日(2005.5.23)
(65) 公表番号	特表2008-500400 (P2008-500400A)
(43) 公表日	平成20年1月10日(2008.1.10)
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/018631
(87) 国際公開番号	W02005/112900
(87) 国際公開日	平成17年12月1日(2005.12.1)
審査請求日	平成20年5月20日(2008.5.20)
(31) 優先権主張番号	60/573,042
(32) 優先日	平成16年5月21日(2004.5.21)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/573,134
(32) 優先日	平成16年5月21日(2004.5.21)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	507086239 アキューブレイク テクノロジーズ イン コーポレーテッド アメリカ合衆国 フロリダ州 33324 プランテーション サウス パイン ア 일랜드 ロード 1000番 스위트 230
(74) 代理人	100104329 弁理士 原田 卓治
(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 オンタリオ エム5 アール 3ビー7 トロント オールトン ビル サーキット 7810番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2個またはそれ以上の単位セグメントを含む医薬錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

層状の圧縮医薬錠剤であって、1または複数の薬剤の有効量を含む底部セグメントと、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む頂部セグメントとを有し、前記頂部セグメントは頂面および底面を有し、かつ前記頂面側からは刻み目が付けられておらず、前記底部セグメントはエンボシングを有する底部パンチによって刻み目が付けられて相互に同一の第1の単位セグメントと第2の単位セグメントが形成されており、これらの単位セグメントはそれぞれ頂面と底面を有し、各単位セグメントの頂面が前記頂部セグメントに接触しており、前記底部セグメントおよび前記頂部セグメントにおける「底部」および「頂部」の用語は、圧縮工程中の錠剤金型内における錠剤の配置に基づくものである医薬錠剤において、

10

前記圧縮工程は、まず前記底部セグメントとなる顆粒を金型に入れ、前記エンボシングの最も高い点の上に層を生じさせ、上部パンチによりタンピングした後に前記頂部セグメントとなる顆粒を前記底部セグメントとなる顆粒の頂部で金型に入れ、前記上部パンチによりタンピングし、次いで錠剤を前記上部パンチにより圧縮して、該圧縮が、前記底部セグメントとなる顆粒を前記エンボシングの最高点の下へと押すようにする圧縮工程であることを特徴とする医薬錠剤。

【請求項2】

前記の第1および第2の単位セグメントに加えて、1個または複数の付加的な単位セグメントが場合によって存在し、それは、前記の第1の単位セグメントと同じ1つまたは複

20

数の層に由来する、請求項 1 に記載の医薬錠剤。

【請求項 3】

前記の頂部セグメントは、前記の第 1 の単位セグメントおよび前記の第 2 の単位セグメント中に存在する 1 種または複数の薬物を 10 ppm 以下の濃度で含有する、請求項 1 に記載の医薬錠剤。

【請求項 4】

前記の頂部セグメントは、前記の第 1 の単位セグメントおよび前記の第 2 の単位セグメント中に存在する 1 種または複数の薬物を 10 % 以下の濃度で含有する、請求項 1 に記載の医薬錠剤。

【請求項 5】

前記の頂部セグメントは、前記の第 1 の単位セグメントおよび前記の第 2 の単位セグメント中に存在する薬物を 2 % 以下の濃度で含有する、請求項 1 に記載の医薬錠剤。

【請求項 6】

前記の頂部セグメントは、薬物を含有しない顆粒に由来する、請求項 1 に記載の医薬錠剤。

【請求項 7】

前記の第 1 の単位セグメントおよび前記の第 2 の単位セグメントの組成とは組成的に異なり、薬物を含有する顆粒に由来する付加的な単位セグメントが、前記の錠剤中に含まれている、請求項 1 に記載の医薬錠剤。

【請求項 8】

前記の第 1 の単位セグメントおよび前記の第 2 の単位セグメントは、外側セグメントである、請求項 1 に記載の医薬錠剤。

【請求項 9】

前記の頂部セグメント中に垂直な刻み目が存在し、前記の刻み目は、前記の第 1 の単位セグメントと前記の第 2 の単位セグメントとの間の空間の中央と垂直に並んでいる、請求項 1 に記載の医薬錠剤。

【請求項 10】

前記の第 1 の単位セグメントおよび前記の第 2 の単位セグメントに加えて、組成的に同一な 2 個の付加的な単位セグメントが存在する、請求項 1 に記載の医薬錠剤。

【請求項 11】

前記の 1 種または複数の薬物は、心臓血管障害、精神医学的障害、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学的に有効である、請求項 1 に記載の医薬錠剤。

【請求項 12】

前記の薬物は、ワルファリンである、請求項 11 に記載の医薬錠剤。

【請求項 13】

前記の薬物は、ジゴキシンである、請求項 11 に記載の医薬錠剤。

【請求項 14】

前記の薬物は、レボスロキシンである、請求項 11 に記載の医薬錠剤。

【請求項 15】

前記の頂部セグメントは、前記の第 1 および第 2 の単位セグメントと隣接している表面とは逆側である前記の頂部セグメントの面で、複数の単位セグメントと隣接している、請求項 1 に記載の医薬錠剤。

【請求項 16】

単位セグメントではなく、前記の頂部セグメントで錠剤が破断されるように、前記の第 1 および前記の第 2 の単位セグメントに力を加えることにより、前記の錠剤を破断する、請求項 1 に記載の医薬錠剤を破断する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

本発明は、少なくとも3個のセグメントを含み、そのうちの2個は、組成的に同一であり、同じ1つまたは複数の層から生じている医薬錠剤に関する。本発明は、医薬錠剤の不正確な破断に対処する。

【背景技術】

【0002】

医薬錠剤は従来より、刻み目として知られている窪みを伴って製造されており、これは、本願明細書ではタブレットと称される、剤形として役立つことを意図されているより小さい単位への前記の錠剤の破断を示し、その際に物理的に補助する。残念ながら、刻み目のある錠剤の破断には、記載されているように、数多くの問題が伴う：

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(ロブ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」(強調が加えられている)と記載した。N. Rodenhuis et al.、「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関し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リポート」に関していうようであった。次いで著者は、錠剤に刻み目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

10

20

30

40

50

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.、Licznier, P.、Hansel, S.、Schved, J. F.、「Oral Anticoagulant Drugs: Do Not Cut Tablets in Quarters」、Thromb Haemost 1201 (1999)。加えて、彼らは、ワルファリン錠剤の破断による細片化またはチップ化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」、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。米国においては、多くの「マネジドケア」保険団体が、刻み目がないか、不規則な形であっても錠剤を分割することを患者に推奨している。米国における多くの薬物製品は、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。

【非特許文献1】M. Stimpel et al.、「Breaking Table

10

20

30

40

50

ts 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., Coombs, S. J.、「Accuracy of Tablet Splitting by Elderly Patients」、The Journal of the American Medical Association 288 No. 4 (2002) : 139 - 145。

10

【非特許文献5】Biron, C., Liczner, P., Hansel, S., 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., Chen, Y.、「Accuracy of Tablet Splitting」、PharmacoTherapy 18 No. 1 (1998) : 193 - 197

20

【非特許文献7】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

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

30

【非特許文献9】Sica, D., Drugs, 2002; 62 (3) : 「Rationale for Fixed-Dose Combinations in the Treatment of Hypertension」

【非特許文献10】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】

【0011】

40

前記の問題を改善するために、本発明者らは、下記に示されるような錠剤設計および構造での改善を考案した。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、組成的に異なる第1の非単位セグメントの同じ面(表面)にそれぞれ隣接している組成的に実質的に同一な第1および第2の「単位セグメント」を有する新規の医薬錠剤を提供する。前記の医薬錠剤は好ましくは、2個またはそれ以上の組成的に同一な、第1の単位セグメントおよび第2の単位セグメントを含む単位セグメントを含み、この際、前記の第1の単位セグメントおよび前記の第2の単位セグメントは、1種または複数の薬物を含み、前記の第1および第2の単位セグメントは、分割された1種または複数の同

50

じ層から生じていて；前記の第1のセグメントは場合によって、前記の第1および第2の単位セグメントとの間に位置するその表面に刻み目を有し；前記の錠剤は場合によって、付加的な単位セグメントを有し；前記の錠剤は、単位セグメントではない少なくとも1つのセグメントを有する。

【0013】

本願明細書で定義されている医薬錠剤は、前記の第1および第2の単位セグメントに加えて、1個または複数の付加的な単位セグメントを有してもよく、これは、場合によって存在し、前記の第1および第2の単位セグメントと同じ1つまたは複数の層に由来する。

【0014】

本発明は、圧縮錠剤として慣用的に製造される医薬錠剤に関する。前記の錠剤を製造するための好ましい機械は、2層、3層または5層錠剤プレス機（または錠剤成形装置）である。

【0015】

本願明細書に記載されているように、本発明の錠剤を製造する好ましい方法は、錠剤成形装置内の錠剤金型の下部パンチから立ち上がっている、エンボシングとして知られている突起部を利用する。製造の好ましい方法では、治療量の活性医薬成分を好ましくは含む顆粒を金型に入れ、好ましくは、前記のエンボシングの最も高い点の上に層を生じさせ、上部パンチによりタンピングする。次いで、前記の第1の顆粒とは異なる第2の顆粒を前記の第1の顆粒の頂部で前記の金型に入れ、好ましくは、上部パンチによりタンピングし、次いで、錠剤を上部パンチにより圧縮して、前記の圧縮が、前記の第1の顆粒を前記のエンボシングの最高点の下へと押すようにする。本発明では、前記のエンボシングは、前記の下部パンチを2等分または4等分しうる下部パンチ上の位置を占めているので、前記の圧縮により、前記の第1の層は、2個またはそれ以上の独立したセグメントに分割される。前記の第1の顆粒から生じた前記の第1の層を本願明細書では、分割された層と称する；分割層から生じている前記のセグメントを本願明細書では、単位セグメントと称する。したがって本発明により、望ましい場合には、前記の第2の顆粒により生じた第2の層でのみ破断を生じさせることができることにより、前記の錠剤の正確な分割が可能であり、意図的な錠剤破断から生じた錠剤断片を用いて、用量の最大確度をもたらすことができる。前記の例では、前記の第2の顆粒は好ましくは、活性薬物を含まない（即ち、これは、不活性顆粒である）。

【0016】

本発明の錠剤を製造する前記の方法よりも好ましさの劣る方法を次に開示する。

【0017】

本発明の錠剤を破断する場合、「タブレット」との用語を本願明細書では、前記の破断から生じる主な断片を記載するために利用する。2等分する刻み目で図1においてのような錠剤を破断すると、2個のタブレットが生じ、これらはそれぞれ、錠剤がかなり不活性なセグメントで破断されれば、活性な成分を非常に類似した量で含有する。錠剤を破断すると通常は生じる小さいチップおよびかけらは、タブレットと見なされない。

【0018】

本発明は好ましくは、錠剤の構造を記載する際に「セグメント」との用語を利用する。分割層の個々の連続していない部分を、セグメントと見なす。2個の実質的に同一の第1および第2の層を金型に入れ、続いて、第3の異なる層を入れ、次いで、初めの2つの顆粒（初めの2つの層である）を両方とも、下部パンチから立ち上がっているエンボシングの最高点の下まで圧縮して、単位セグメントを生じさせる状況は、好ましさは劣るが、可能である。この場合、各単位セグメントの構造部分は、1つではなく2つの層である。

【0019】

さらに本発明は、前記の構造を、非分割層から生じるセグメントおよび/または付加的な単位セグメントを備えた錠剤の一部である核構造として利用する。

【0020】

したがって、本発明の一次的な目的は、錠剤全体に存在するよりも少ない単位セグメン

10

20

30

40

50

トをそれぞれ含有するタブレットを作ることにより、1種または複数の薬物の2個またはそれ以上の実質的に予測可能な用量に破断することができる新規の錠剤を提供することである。

【0021】

前記の錠剤破断により、かけらまたはチップが生じても、失われる活性薬物の量が最少である新規の錠剤を提供することも、本発明の目的である。

【0022】

狭い治療指数を有するか、さもなければ、比較的僅かな用量変化でも著しく異なる治療または毒性作用を有するワルファリンナトリウムおよびL-チロキシンなどの薬物を含有するために適した新規の錠剤を提供することも、目的である。

10

【0023】

本発明の錠剤を製造する方法に関する許容範囲が1mm未満と微細であるので、錠剤のすべてが、単位セグメントを含むことができるとは限らない。しかしながら、単位セグメントは含まないが、刻み目が前記の刻み目の起点と第1および第2のセグメントの境界面との間の距離の95~99%またはそれ以上を貫通している、1種または複数の薬物を含有する第1のセグメントを伴う医薬錠剤が、十分に深く、第2のセグメントに向かって、薬物を含有する第1のセグメント内に貫通している刻み目を有する錠剤を製造することも、本発明の範囲内である。言い換えると、第1のセグメントの量の5%未満が、前記の第1のセグメントを横切る刻み目の深さと、前記の第1および第2のセグメントの境界面との間に位置する場合、前記の錠剤も、本発明の範囲内である。

20

【0024】

本発明のこれらの目的または他の目的は、本願明細書から明らかになるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0025】

本発明を詳細に記載する前に、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による圧縮により製造される医薬錠剤、好ましくは、コーティングされていない医薬錠剤を対象としていることを理解されたい。本発明の錠剤は、セメント、膠、接着剤などを使用して形成されていない。望ましい場合には、錠剤の体裁を増強し、錠剤の取り扱いを容易にするために、慣用のフィルムコーティングを付与することもできる。本発明の記載および請求においては、次の定義を利用することも理解されたい：

30

セグメントは、本発明の錠剤またはタブレット（下記参照）の隣接する実質的に均一な部の全体を示している。

【0026】

前記の第1に挙げた層を形成する実質的に同一な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」である。本発明の錠剤は、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つまたはそれ以上の層から生じていてもよい。

【0027】

「単位セグメント」との用語は、錠剤の1つまたは複数の分割層の物理的に分離されている連続していない部分を意味し、これは、錠剤金型に入れた時、または金型中で上部パンチにより圧縮された後に、顆粒の分割をもたらす底部エンボス金型を使用して；または、下に位置するセグメントが露出する深さまでセグメントの一部を除去する錠剤成形後の刻みにより、作ることができる。

40

【0028】

個々の顆粒量を錠剤金型に導入して、金型の少なくとも一部に充填することにより、層が生じる。層は、タンピングされていないか、タンピングされているか、または十分に圧縮されている顆粒形態で、存在すると考えられる。顆粒の多少の移動が、錠剤成形装置中で生じうるので、1層を形成する顆粒が、多少の（好ましくは、治療的重要性の無い）量で、他の層に移動しうる。

【0029】

50

用語「活性剤」、「薬物」、「活性薬」、「活性医薬剤」、「薬学的活性剤」は、互換的で、限定ではないが、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。「1日推奨許容」量での食料または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。

【0030】

「境界面」との用語は、2つの層が相互に隣接している領域である錠剤部分に関する。

【0031】

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（NMR）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、薬理効果を示さない量を意味している。高速自動錠剤化装置が稼働している条件によって、様々な顆粒のある意図しない混合が錠剤形成の間に生じることがあり、これによって、ある量、好ましくは微量のある顆粒が、配置を意図されていないセグメント中に生じることがあると理解されている。

【0032】

「水平」、「横位」および「垂直」との用語は、錠剤に関して使用される場合、金型内で錠剤が製造されている時、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位置を元にしてしている。錠剤金型への第1の顆粒は、底部層をもたらす。本発明の錠剤では、前記の第1の層の多くが、タンピングまたは最終圧縮の後に分割層になり、この分割層から、複数の単位セグメントが生じる。前記の第1の顆粒、分割層および単位セグメントは、前記の錠剤の底部を占めている。前記の錠剤が、前記の単位セグメントおよび第2の、単位セグメントではない他のセグメントを形成する非分割層からなる場合には、前記の非単位セグメントは、前記の錠剤の頂部を示している。前記の錠剤金型の通常は垂直に配置されている内部面と接触している錠剤の部分は、前記の錠剤の側面である。

【0033】

底部分割層および頂部非分割層を含み、他の層は含まない本発明の錠剤は、通常、高さよりも幅がある。幅は、横位断面錠剤の周囲、例えば、長方形（非正方形）周囲の長い方の辺である最長横位寸法である。本発明が、底部層を分離して、分割層にする底部エンボシングを用いて製造される場合、好ましくは前記のエンボシングは、すぐ上のセグメントまで貫通して、前記のすぐ上のセグメントも刻み目を有するようにする。

【0034】

次では、本発明の好ましい実施形態を製造する方法を記載する：

顆粒を、標準的な2層高速プレスなどの錠剤プレス機の金型に入れる。顆粒を場合によってタンピングし、底部パンチに存在するエンボシングにより下から窪みをつけられている層を生じさせる。前記のエンボシングは、2等分エンボシングの形態であってもよいし、さらに複雑であってもよいし、1つを上回る刻み目に関してもよい。第2の充填ステーションで、好ましくは不活性化賦形剤からなる第2の同一でない顆粒を金型に入れ、場合によってタンピングする。同じ充填ステーションで、両方の層を下方に押すために十分な圧縮力を加えて、第1の底部層を実質的に完全に、底部パンチのエンボシングの上部のレベルまで押す。前記のエンボシングの前記の最高点が、前記の第2の層の上に、または好ましくはその内部に達している場合に、新規の錠剤が生じる。この錠剤は、その第1の層として、本願明細書で称される分割層を有する。分割層の個々の部は、隣接して無く、本願明細書では、単位セグメントと称される。

【0035】

顆粒が完全に錠剤金型に入ると、層が生じる。層は、前記の顆粒が完全に前記の金型に入った後、タンピングを行った後、さらに、圧縮錠剤を生じさせるために最終圧縮した後に、存在すると考える。本発明の錠剤は、2種の組成的に同一でない（「異なる」）顆粒を必要とし、したがって、複数の層から生じている。

【0036】

次の考えにより、本発明の圧縮錠剤の機能単位を通常、層ではなく、セグメントと称している。2種の同一の顆粒を連続して、2個の連続する充填ステーションで金型に注ぐと

10

20

30

40

50

、前記の顆粒から生じる2つの層を含む圧縮錠剤は、実際には、相互に区別することができないはずである；これらは、1つのセグメントとして機能するはずである（本願明細書では「コンパウンドセグメント」複数の連続する層から生じたこのようなセグメントなど）。1つの層から生じたセグメントは、単一セグメントである。本発明の新規のセグメントは通常、1つの層に由来する。分割層は、2個またはそれ以上の「単位セグメント」をもたらす。2個の連続する実質的に同一の顆粒を金型に連続して入れ、両方が分割されて、圧縮錠剤を形成するあまり好ましくないケースでは、コンパウンドセグメントである単位セグメントが生じる。

【0037】

加えて、本発明は、層を分割することを必要とする。層の一部から生じている錠剤の連続していない各部分は、セグメントと見なされうる。通常、本発明の錠剤は、2個またはそれ以上のセグメントをもたらす1個の分割層から生じている。分割層から生じているセグメントを、本願明細書では「単位セグメント」と称する。しかしながら、特定のケースでは、2つの組成的に実質的に同一な顆粒を金型に入れ、両方が分割層をもたらすこともできる。分割層の連続部分は、複数の単位セグメントを含み、これは、「コンパウンド」であると前記した形態を有する。

10

【0038】

大抵のケースでは、本発明は基本的に、セグメントとも称される1個の「支持」または「裏打ち」層を有することが多い。組成的に実質的に同一な層と隣接していない1つの層から生じたセグメントは、単一セグメントである。多くのケースでは、単位セグメントは、1つの層から生じており、したがって単一セグメントである。

20

【0039】

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。錠剤が、分割層から生じていない第1のセグメントと隣接する単位セグメントを含み、前記の第1のセグメントが、前記の単位セグメントと隣接している面とは逆の面で、他のセグメントと隣接している場合、内部セグメントは、外側であり、刻まれ、破断されるなどの重要な役割を果たす面を有する。内部セグメントの数も、内部セグメントに隣接する単位セグメントの数も、1つに限られない。

30

【0040】

本発明の特定の重要な実施形態は、底部分割層（即ち、複数の単位セグメント）に隣接しているセグメントの頂部に垂直に付加されている1個または複数の付加的なセグメントを伴う。1つのケースでは、前記の底部分割層を形成する顆粒と組成的に実質的に同一な顆粒が、錠剤の上部セグメントを構成することができる。したがって、錠剤は、3層および4セグメントを含む：2個の底部単位セグメントは1層からなり；内部セグメントは、不活性な顆粒からなり、これは、前記のセグメントのみで実質的に破断するために十分な高さを有し；頂部セグメントは、底部分割層を形成している顆粒と実質的に同じ顆粒を同じ量で含む。したがって、錠剤は、内部セグメントで破断して2個の部分（「タブレット」）にすることができるはずであり、これらはそれぞれ、同じ量の薬物を含有する（即ち、錠剤全体に存在する用量の半分）。次いで、単位セグメントを含有する錠剤をさらに分割して、2個の1/4用量を得ることもできる。

40

【0041】

前記のバリエーションである他の好ましい実施形態では、上部セグメントは、底部単位セグメントとは異なる薬物を有してよい。単位セグメントに関して、現在の実施を上回る利点が残る。

【0042】

本発明の錠剤は、寸法またはセグメントの数において制限を受けない。2個またはそれ以上の単位セグメントが、分割層から生じていてよい。ヒト経口摂取用の錠剤全体として

50

適した錠剤中の1層から生じる単位セグメントの数に対する実際的な限界は、8個である。加えて、あまり好ましくはないが、錠剤は、それぞれ異なる顆粒から生じている2個の分割層の形成によりもたらされる2個の異なるタイプの単位セグメントを有してもよい。

【0043】

加えて、単位セグメントに隣接している非分割セグメントを、単位セグメントを形成する顆粒中に存在する薬物とは異なる薬物を含有するか、前記の顆粒と同じ薬物を含有するが、ただし、異なる、好ましくは低い濃度で含有する顆粒から生じさせることもできる。

【0044】

図面には示されていないが、錠剤を、反対面に単位セグメントを有する内部非分割層から生じさせることもできる。

【0045】

加えて、例えば、ヤスリ、研磨材または切断器具を用い、複数の非隣接セグメントになるように十分な材料を1個のセグメントから除去することにより、非分割層として金型から出された層から単位セグメントを製造することは、技術的には実行可能である。このような技術により、直前のパラグラフに記載されている錠剤の上部セグメントを作り出すことができる。加えて、このような技術により、各層が単位セグメントをもたらす2層錠剤を生じさせることもできる。これは例えば、図1に記載の錠剤を用いて、前記の上部セグメントの底面の刻み目の真上以外の位置に、ヤスリを介する方法などにより、単位セグメントの方に伸びるノッチを作り出すことにより行うことができる。このような実施形態は、あまり好ましくない実施形態である。

【0046】

新規の剤形は1つ（または複数）の分割層および前記の1つ（または複数）の分割層から生じている複数の単位セグメントを含んでよい。図1、図3および図4に示されているような構造を有する本発明の錠剤は、錠剤全体に存在する活性薬物からより小さい正確な用量を作り出すことが望ましい場合には、2個またはそれ以上の単位セグメントの間の空間を示し、好ましくは最少量の薬物を含有し、場合によっては、正確な破断の重要性が低い薬物を含有する非分割セグメントに、実質的にすべての錠剤破断が前記の非分割セグメントで生じるように力を加えることにより、非分割上部セグメントで破断することを予定されている。このような薬物の例には、薬理学的に有効な用量での葉酸または「B複合体」ビタミンもしくは場合によっては、薬理学的作用がほとんど変化しない幅広い用量範囲を有する高血圧を治療する薬物が含まれる。あるいは、図1、3および4a~bなどの錠剤は、その末端で錠剤を握り、前記の単位セグメント間の空間により、潜在的に最も弱い領域として、破断が非単位セグメントの領域の真ん中で生じて、所定の破断をもたらすように力を加えることにより破断することができる。

【0047】

本発明の錠剤を通常、本発明では、前記の所望の破断領域に直接、刃先などの力を加えることにより、または錠剤の末端を握り、錠剤が非分割セグメントで実質的に完全に破断するように力を加えることにより、破断することができる。

【0048】

図1~7は、本発明の錠剤およびタブレットの断面図を示しているが、ただし図4aは、外面図である。図面は、本発明の錠剤およびタブレットの垂直断面図を示している。錠剤は、それらが金型中にあるかのように示されているので、頁の上に配置されている錠剤の頂部は、金型内での錠剤の頂部に一致している。言い換えると、示されている錠剤の頂部セグメントは、金型に入れられた最後の顆粒を含む。タブレットは、それらが無傷の錠剤から分離される前、まだ金型内にあるかのように示されている。

【0049】

図面は、本発明の錠剤およびタブレットの垂直断面を描いている。それらが金型中にあるように錠剤は描かれているので、頁の方向での錠剤の頂部は、金型中での錠剤の頂部に対応している。言い換えると、図面にみられる錠剤の頂部セグメントは、金型に最後に入れられた顆粒を含んでいる。無傷の錠剤から分離される前に、金型に存在していたように

10

20

30

40

50

、タブレットは描かれている。

【0050】

「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切断面）、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。

10

【0051】

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。

【0052】

セグメントの断面は、それらが薬物を含有する場合には、斜線を伴って示されており、薬理的に有効な量の薬物を含まない場合には、そのまま（模様なし、斜線または点描なし）示されている。各図面の上部は、錠剤の上部に対応しており、これらはすべて、最終圧縮の後、金型からの排出前で、金型内に位置しているかのように示されている。矛盾のないように、タブレットは、金型から錠剤を排出した後には作られるが、それらが作り出される錠剤と同じ方向で記載されている。

【0053】

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、錠剤またはタブレットの破断の実際のパターンを示しているわけではない。

20

【0054】

本発明の錠剤は、核構造A' A'' / Xを有し、ここで、A' A''は、最も好ましくは薬物を含有する（完全な）分割層から生じる実質的に同一な単位セグメントを示し；Xは、非分割層を通常は示すセグメントを示し、Xの一面（表面）は、A'およびA''の両方に隣接しており；Xは好ましくは、A'およびA''と隣接している表面で刻み目を有して、錠剤破断を補助する。（Xは場合によって、さらに他の表面に刻み目を有してよい）。層から生じる単位セグメント数は2つに限られず；3個の平行な刻み目または2個のクロスする刻み目を有する底部エンボシングパターンにより、4個の組成的に実質的に同一な単位セグメントを製造することもできる。

30

【0055】

本発明の錠剤は、前記の技術および関連技術により製造することができる。例えば、最少量の顆粒を金型に入れ、エンボス下部パンチに置く。エンボシングが十分に高く、顆粒の量が十分に少ない場合には、顆粒から生じる層は、さらなる圧縮を行う前に既に分割層になっている；しかしながら、前記の単位セグメント間の量に一般に望ましい等分性が存在しないので、この状況は、あまり好ましくない。他の例では、実質的に同一の顆粒の第1および第2の供給量を、1個の2等分刻み目を有するエンボス底部パンチ上で金型に入れ、続いて、第3の同一でない供給量を入れる。最終的な圧縮が前記の第1および前記の第2の顆粒を前記のエンボシングの最上部以下まで押すと、初めの2種の顆粒が、3層錠剤の2つの分割層を形成するが、まとめて、2つの分割層は、4個ではなく2個の単位セグメントを形成する；各セグメントは、各分割層のほぼ半分からなる。

40

【0056】

他の例では、錠剤が形成され、金型から排出されるまで、層は、分割層を含まない。このようなケースでは、ナイフまたは切断器具などにより力を加えて、薬物を含有する十分な材料を除去して、刻み目を、非分割セグメントに入れる。上部パンチがエンボシングを含み、深い刻み目が上部セグメントに生じるが、前記のセグメントの少量が残り、金型からの錠剤排出の後に、除去する場合に、この技術は有効である。

【0057】

50

図1は、垂直断面正面図で、単位セグメント272および274を含有する錠剤を示している。前記の単位セグメントは両方とも、セグメント270の同じ面（表面）に隣接しており、セグメント270は、単一の顆粒から生じていて、顆粒の混合により、セグメントの272および274中に存在する薬物を最少量で含有する。境界面276および278は、セグメント270がセグメント272および274にそれぞれ隣接する領域を示している。刻み目280はセグメント270を窪ませていて、さらに、セグメント272と274との間の空間を示している。

【0058】

図2aおよび2bは、セグメント270で図1の錠剤を破断することにより作り出された2個のタブレットを示している。図2aでは、セグメント302は、無傷のセグメント274に隣接しているセグメント270の一部を示している。境界面278は、セグメント302および274が接触する領域を示している。図2bでは、境界面276は、セグメント304および272が接触する領域を示している。図1の刻み目280およびセグメント270は、タブレットが生じたら、存在するとは見なされない。図1の刻み目280がセグメント272および274を作る際に分割される層に対して2等分刻み目であると仮定すると、図2aおよび2bの各タブレットは、実質的に等量を含有する。

10

【0059】

図1の種類の錠剤は、単位セグメント中に、薬物の混合物を含有してもよいし、図1のように1種の薬物を含有してもよい。加えて、図1のセグメント270を形成する顆粒は、分割層の顆粒と同じか、それとは異なる薬物を備えていてもよい。この場合、上部層が備えている前記の薬物は、治療効果と、用量の分割の正確度に対して高い感度を有さない副作用プロファイルを有する。

20

【0060】

加えて、270の上部に作られる1個または複数の付加的なセグメントに、またはそのようなものの組成に制限はない。さらに、あまり適当ではないが、セグメント272および274の下に他の異なる単位セグメントセットが存在してもよい。

【0061】

図3は、図1に示されている錠剤と同様の錠剤を示しているが、図3の錠剤は、図1の刻み目280よりも深く非単位セグメント290に達している刻み目300を有する。刻み目300を製造する1つの方法は、図1の錠剤のために使用されるエンボシングおよび製造技術を使用し、次いで、ヤスリなどを用いて、セグメント290から材料を除去することである。あるいは、適切なサイズおよび形態のエンボシングを利用して、刻み目300を直接作ることでもできる。図3の錠剤は、単位セグメント292および294を含む。境界面296および298が、セグメント292および290、さらに294および290の間にそれぞれ存在する。

30

【0062】

図4aは、錠剤の底部に位置している単位セグメント604および606を含有する錠剤の外部図を示している。この錠剤では、刻み目610は、模様のない上部の非単位セグメント608内に貫通している。境界面602は、セグメント608がセグメント604に接触する領域を示している。境界面612は、セグメント606がセグメント608に接触する領域を示している。

40

【0063】

図4bは、図4aに示されているものと同じ錠剤を示している。これは、錠剤の円形横位断面の直径を占める刻み目610に垂直な垂直断面である。

【0064】

図5は、4個のセグメントを含む錠剤を示している。単位セグメント6および8は、すべての単位セグメントと同様に、相互に隣接していない。刻み目10は、セグメント4へと貫通している。セグメント4は、連続的に加えられた実質的に組成的に同一な不活性顆粒から生じているコンパウンドセグメントである。頂部セグメント2は、セグメント6および8中に治療的量が存在する薬物とは異なる薬物を治療的量が含有する。点線12は、

50

セグメント4を横切る表面刻み目を反映している。図5の錠剤での好ましい水平寸法は、12～18mmであるが、前記の寸法は限定ではない。境界面14は、セグメント2および4が連続する位置を示している。境界面15および16は、セグメント6および8がそれぞれ、セグメント4と隣接する位置を示している。セグメント4は、セグメント6および2に存在する薬物を治療的に無意味な量で含有する。図5の錠剤は、2つの方法で有効に破断することができる。一方の方法は、セグメント2の方向に刻み目10に対して垂直にである；このような破断は、点線12により示されている刻み目を利用せずに、セグメント6および8に存在する薬物の半分の用量をもたすが、本発明の背景で前記したように、刻み目のある錠剤の破断に伴う困難さの故に、セグメント2に存在する薬物を正確に半分にすることはできない。前記の錠剤を破断する別の方法の結果を、図6aおよび6bに示す。

10

#### 【0065】

図6aは、点線12により示されている水平刻み目で図5の錠剤を破断することにより生じたタブレットを示している。本願明細書に示されている他のタブレットと同様に、破断は等しくないと考えられるが、このタブレットは、破断が図5の錠剤中の上部セグメント2と下部セグメント6および8との間に挿入されているセグメントであるセグメント12内に実質的に含まれるように示されている。図6aのタブレットは、境界面14においてのように、セグメント2が無傷であることを示している。セグメント2と隣接したままである図5の錠剤の治療的に不活性なセグメント4の部分により、セグメント3は生じている。図6bのタブレットは、図5の錠剤と変わらず、セグメント6および8、さらに境界面15および16を示している。セグメント7は、図6bのタブレット部分となる図5のセグメント4の一部である。

20

#### 【0066】

図7aおよび7bは、図6bのタブレットの第2の破断の結果を示している。図7aは、図6bのタブレットのセグメント7から生じている、ここでは新たなセグメント11と隣接しているセグメント8を示している。境界面16およびセグメント8は、図5の錠剤全体のもので変わらない。図7bは、図6bのセグメント7から生じたセグメント9、さらに図5の錠剤全体と変わらないセグメント6および境界面15を示している。

#### 【0067】

したがって、図7aおよび7bは、図5、6aおよび6bと関連して、組合せ錠剤を分割して、治療量の1種の活性薬を他の薬物から分離するだけでなく、前記の活性薬物の1種の部分用量を正確に得ることもできる手段を示している。

30

#### 【0068】

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種の薬物が外側活性セグメントに存在し、第2の異なる薬物が、他の外側活性セグメントにあり、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のように不活性中間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

40

50

ンと共に、L - チロキシシンおよびジゴキシシンは、利益を売ることができる他の例である。

【0069】

次に、本発明の錠剤が重大な利点をもたらさうと考えられる臨床的状况を示す。

【0070】

1 . 米国で現在市販されている製品は、C a d u e t (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、C a d u e t 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C a d u e t 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む錠剤のために新規の処方箋に依拠しなくてもよく、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は、現在のC a d u e t 剤形の改善を示している。

【0071】

本発明がC a d u e t よりも優れている他の臨床的状况は、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。

【0072】

本発明がC a d u e t よりも優れている他の臨床的状况は、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。

【0073】

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む1個の外側セグメントおよび唯一の外側薬物としてベナゼプリルを含む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さうが、これらはそれぞれ、各外側活性セグメント全量と、ほぼ半分量の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

10

20

30

40

50

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。

【0074】

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。

【0075】

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）とヒドロクロチアジド（HCTZ）の組合せに関する。この製品は、Benicar/HCT（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む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を含む錠剤半分またはHCTZ 25mgを含む錠剤半分の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。

【0076】

5. 本発明により処方され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ため、本発明は、副作用に携わる医師に役立つ、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。

【0077】

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。

【0078】

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むてもよく、他方の外側活性セグメントは、エンタカポンを含むてもよく、この際、均一に3種の薬物全部を含む錠剤製品は現在、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を含む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む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、著しい臨床的利点が得られる。

【0079】

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の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。

【0080】

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る。

【0081】

10

20

30

40

50

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的一方は、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。

【0082】

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、イソソルビド一硝酸塩または二硝酸塩）。 10
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）。

【0083】

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：グリブリド、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：アカルボース、ミグリトールが含まれる。 20

【0084】

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、ビソプロロール、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； 30
  - 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； 40
  - アルドステロンアンタゴニスト利尿剤：スピロラクトン、エブレレノン；
  - 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；イミダジン：モキシジン；
  - 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。

【0085】 50

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。

【0086】

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。

【0087】

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。

【0088】

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。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。

【0089】

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5mg錠剤を等量の2.5mg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。

【0090】

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10mg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10mgである。本発明により、アムロジピンの改善された機能が可能になる。例えば、本発明では、医師が1日7.5mgまで増やすように望んでいる1日5mgを摂取している患者は、5mg錠剤1個全部と、5mg錠剤をそれぞれアムロジピン2.5mg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2.5mgタブレットを摂取することなどにより、2個の別々の2.5mgセグメントを含む本発明の錠剤を利用して、正確に7.5mg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5mgまで減らすようにアドバイスされているNorvascの10mg用量を摂取している患者は現在、Norvasc錠剤5mg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5mgを含有する2個のタブレットに破断することができる10mg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す、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の1/4を含有するタブレットに、錠剤を十分に

10

20

30

40

50

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。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。

**【0091】**

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して行うことができ、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、3.75 mg を正確に投与することができる。

10

**【0092】**

本発明の別の使用は、保険業者および患者に対して、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 (または図 1b においてのようにつ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。

20

**【0093】**

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。

**【0094】**

薬物を含有しない第 1 の上部セグメントと隣接している等量のアムロジピンを含有する 2 個の単位セグメントを有する錠剤を次のように製造する：

30

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 1 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、35 キロポンドの硬さまで、錠剤を圧縮する。アムロジピン処方物を、各用量で全部でアムロジピンベシレート 5 mg を提供するようにサイジングされたウェッジ形態のエンボス底部セクションを有する金型に初めに入れる。平らなプロファイルを有する頂部金型を使用して、錠剤形成成分を圧縮する。

**【0095】**

40

【表 1】

底部セグメント	Mg.	
二塩基性リン酸カルシウム無水物	51.13	
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	10
<b>総量</b>	<b>62.00</b>	

## 【0096】

## 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。 20
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。

## 【0097】

## 頂部セグメント

M g

N u - T a b (登録商標) (圧縮可能な糖 30 / 35 N . F . ) 194 . 00

## 【0098】

## 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 30
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。

## 【0099】

## 錠剤化指示

1. アムロジピン単位セグメント(層)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。 40
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. 三層錠剤を圧縮して、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。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0100】

【図1】1つの刻み目を有する3セグメント錠剤の断面図を示す図である。

【図2 a - b】図1の錠剤を破断することにより製造されたタブレットの断面図を示す図 50

である。

【図3】刻み目が三角形のプロファイルで作られている3セグメント錠剤の断面図を示す図である。

【図4】3セグメント錠剤の底部透視図を示す図である。

【図4b】線4-4での図4の断面図を示す図である。

【図5】刻み目を有する4セグメント錠剤の断面図を示す図である。

【図6a-b】図5の錠剤を破断することにより作られた2個のタブレットを示す図である。

【図7a-b】図6bのタブレットの一方を破断することにより作られた2個のタブレットを示す図である。

【図1】

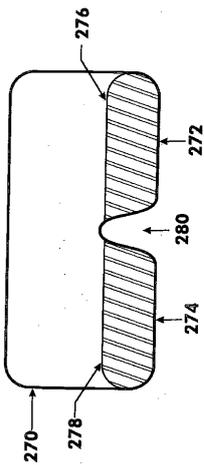


Fig. 1

【図2a】

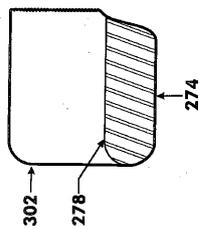


Fig. 2a

【図2b】

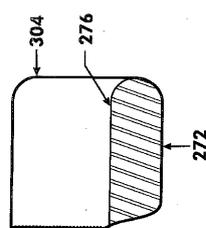


Fig. 2b

【図3】

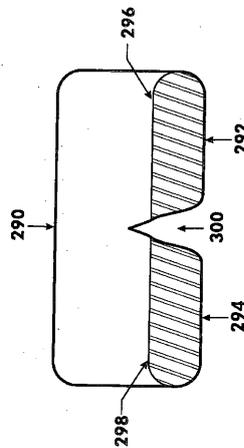


Fig. 3

【 4 a 】

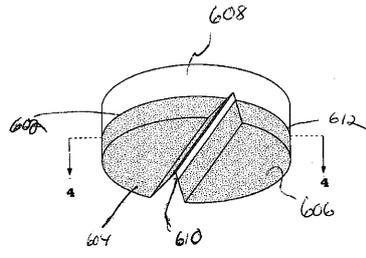


Fig. 4a

【 4 b 】

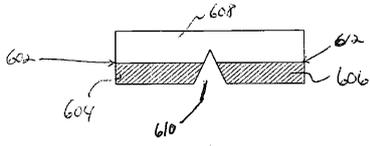
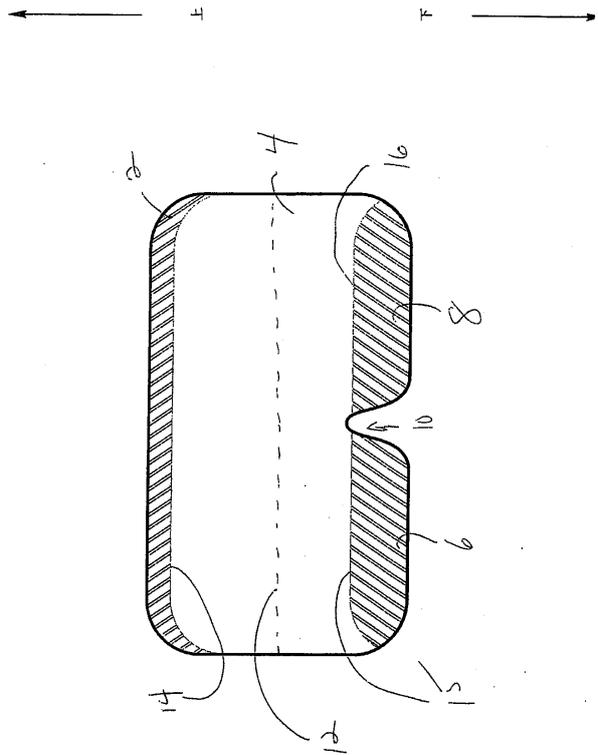


Fig. 4b

【 5 】



【 6 a 】

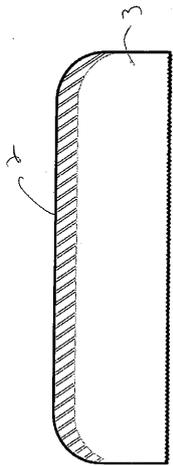


Fig. 6a

【 6 b 】

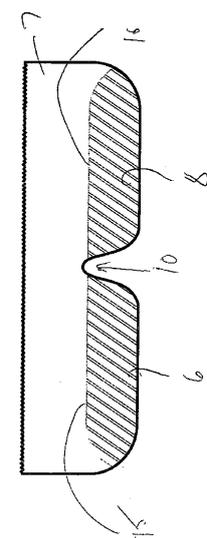
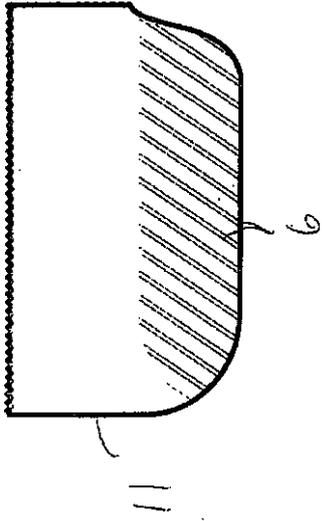


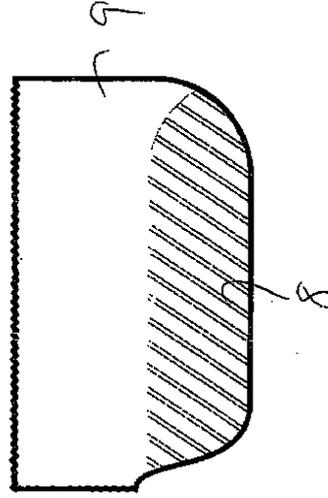
Fig. 6b

【 7 a】



**Fig. 7a**

【 7 b】



**Fig. 7b**

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 7/02 (2006.01) A 6 1 P 7/02  
A 6 1 P 31/04 (2006.01) A 6 1 P 31/04

(72)発明者 カブラン、アラン、エス  
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 4 3 3 ポーカ ラートン マヨルカ クレセント 7 0 1 1  
番

審査官 光本 美奈子

(56)参考文献 特開昭56-059708(JP,A)  
スイス国特許出願公開第00648754(CH,A3)  
特開昭60-193916(JP,A)  
特表平03-501727(JP,A)  
特開昭55-162714(JP,A)  
米国特許第05756124(US,A)  
添付文書 日本薬局方 ワルファリンカリウム錠, 2003年 7月

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A 6 1 K 9 / 0 0 ~ 9 / 7 2  
A 6 1 K 4 7 / 0 0 ~ 4 7 / 4 8