

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4644397号
(P4644397)

(45) 発行日 平成23年3月2日 (2011.3.2)

(24) 登録日 平成22年12月10日 (2010.12.10)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/14

A 6 1 J 3/06 (2006.01)

A 6 1 J 3/06

B

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/32

請求項の数 3 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-268341 (P2001-268341)
 (22) 出願日 平成13年9月5日 (2001.9.5)
 (65) 公開番号 特開2003-73261 (P2003-73261A)
 (43) 公開日 平成15年3月12日 (2003.3.12)
 審査請求日 平成19年7月24日 (2007.7.24)

(73) 特許権者 000002060
 信越化学工業株式会社
 東京都千代田区大手町二丁目6番1号
 (74) 代理人 100099623
 弁理士 奥山 尚一
 (74) 代理人 100096769
 弁理士 有原 幸一
 (74) 代理人 100107319
 弁理士 松島 鉄男
 (74) 代理人 100114591
 弁理士 河村 英文
 (72) 発明者 丹野 史枝
 新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地
 の1 信越化学工業株式会社 合成技術研
 究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 難溶性薬物を含む医薬用固形製剤の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

難溶性薬物を可塑剤に溶解した溶液と水溶性高分子の水溶液及び／又は水分散液とをノズル口から同時に別々に搬送し吐出噴霧させて製剤化することを特徴とする医薬用固形製剤の製造方法であって、上記可塑剤が、クエン酸エステル類と、グリセリンエステル類と、フタル酸エステル類と、多価アルコールとからなる一群から選ばれる医薬用固形製剤の製造方法。

【請求項 2】

上記水溶性高分子が、セルロース誘導体とポリビニルピロリドンとからなる一群から選ばれる請求項 1 に記載の医薬用固形製剤の製造方法。

【請求項 3】

請求項 1 又は請求項 2 に記載の製造方法により製造された医薬用固形製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、溶出性の改善を目的とした難溶性薬物を含む医薬用固形製剤及びその製法に関し、更に詳しくは水溶性高分子の水溶液及び／又は水分散液と、難溶性薬物を溶解した可塑剤溶液とを、ノズル口から同時に別々に搬送し吐出噴霧処理することにより得られる医薬用固形製剤又はその製法に関する。

【0002】

【従来の技術】

医薬用固形製剤の設計において、生物学的利用能 (Bioavailability) を十分に高く設計することが、有効性、安全性の面から重要視されている。医薬品の生物学的利用能に影響を与える重要な因子の一つとして、薬物の溶解性が挙げられ、これまでも溶解性と消化管吸収の関係に関する多くの研究が行われている。特に難溶性薬物では、その溶解速度が吸収の律速段階となることが知られている。難溶性薬物における溶解改善の製剤技術手法としては、種々の方法が検討されているが、中でも有望視されているものに固体分散体法がある。この方法は、薬物を単分子状で薬物に不活性な担体中に固体状態で分散させる方法として定義されている。その製造方法にも幾種類かの方法が提案されているが、特に実的な方法として溶媒法や混合粉碎法が挙げられる。

10

【0003】

溶媒法は、薬物と担体である水溶性高分子を有機溶剤等の溶媒中に溶解した後に、溶媒を留去するか又は薬物を溶媒に溶解し、担体中に分散させた後に溶媒を留去して固体分散体を製造する方法である。難溶性薬物を溶媒中で溶解することにより、薬物が非晶化し、この状態で担体中へ分散するので溶解性及び生物学的利用能を改善できると考えられる。

【0004】

溶媒法の実例としては、特公平3-1288号公報、特公平3-28404号公報に、乳糖等をヒドロキシプロピルセルロースのような水溶性高分子で造粒した細粒上に、難溶性薬物であるニフェジピンと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、メチルセルロース等の高分子基剤とを有機溶剤で溶解した液を噴霧、乾燥して固体分散体を得ることが報告されている。また、特開2000-281561号公報には、シクロヘプタジン類等の難溶性薬物と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、ヒドロキシプロピルセルロース等の水溶性高分子等を水/アルコールの系に溶解した後、乳糖に噴霧造粒することにより固体分散体を調製している。

20

【0005】**【発明が解決しようとする課題】**

従来の固体分散体を製造する方法のうち、溶媒法で得られる固体分散体は難溶性薬物の溶解性及び生物学的利用能の点では優れたものであるが、この溶媒法ではジクロロメタン、アセトンやアルコール等の有機溶剤を使用することが多いために、生成物への有機溶剤の残留性や環境汚染の問題、作業上の安全性の問題又はこれらの事柄を回避するために必要とされる設備投資等産業上の問題が生じていた。

30

【0006】**【課題を解決するための手段】**

本発明の発明者らは、上記の課題を解決する目的で鋭意検討した結果、従来の溶媒法において多く用いられる有機溶剤を使用することなしに医薬用固形製剤を調製する方法を見出した。すなわち、医薬用固形製剤において水溶性高分子の水溶液及び/又は水分散液と、難溶性薬物を溶解した可塑剤溶液とをノズル口から同時に別々に搬送し吐出噴霧し製剤化すると、薬物の溶出改善性の優れた医薬用固形製剤となることを見出した。製剤化には、噴霧造粒や製剤のコーティング処理を含み、例えば、造粒又はコーティング処理により得られた造粒物又は被膜粒子が薬物の溶出改善性の優れた医薬用固形製剤となる。本発明によれば、従来のように有機溶剤を使用することなく、且つ既存の設備や技術を用いて医薬用固形製剤を調製することができ、また、得られた医薬用固形製剤は、従来の溶媒法と同様に優れた溶出性の改善効果が得られることが確認された。

40

【0007】**【実施の形態】**

本発明に用いる難溶性薬物は、水に対する溶解度が非常に低く、通常経口投与では吸収性の悪い薬物であって、例えば、日本薬局方に定められている「ほとんど溶けない」又は「極めて溶けにくい」とされる薬物をいう。日本薬局方における薬物の溶解性とは、薬物が固形の場合は粉末とした後、溶媒中に入れ、 20 ± 5 で5分毎に30秒間振り混ぜるとき、30分以内に溶ける度合いをいい、「ほとんど溶けない」とは、薬物1g又は1ml

50

を溶かすのに要する溶媒量（ここでは水）が10,000ml以上、「極めて溶けにくい」とは、薬物1g又は1mlを溶かすのに要する溶媒量が1,000ml以上10,000ml未満の性状をいう。具体的には、例えば、ニフェジピン、フェナセチン、フェニトイン、ジキトキシン、ニルパジピン、ジアゼパム、グリセオフルビン、クロラムフェニコール等が挙げられる。

【0008】

本発明に用いる可塑剤としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、アセチルモノグリセリド、グリセリン、クエン酸トリブチル、トリアセチン、ジアセチン、モノアセチン、ジエチルフタレート等が挙げられ、単独又は2種類以上混合して使用しても良い。

10

【0009】

これらの可塑剤は、高分子被膜の可塑性の向上を目的として加えられ、造粒物もしくはコーティング被膜の均一性を向上する目的で添加させる。この目的の達成のために必要な添加量であれば特に制限はされないが、使用する薬物1重量部に対して1重量部～20重量部、好ましくは7重量部～15重量部の範囲で、薬物が可塑剤中で十分に溶解する最小重量部添加することが望ましい。

【0010】

本発明に用いる薬物を可塑剤に溶解した溶液は、好ましくは薬物と可塑剤を上記の重量割合で溶解した溶液であるが、薬物の溶解をより改善させる目的で界面活性剤、油脂等を含むことができる。

20

【0011】

また、本発明に用いられる水溶性高分子としては、例えばメチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、エチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース誘導体やポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等が挙げられる。中でも、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートやヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンは薬物の溶出に対して効果的な高分子である。また、これらの水溶性高分子を適宜混合して用いることもできる。

30

【0012】

これらの水溶性高分子の粉末度としては分散液として使用する場合は、スプレーガンを閉塞しない程度であれば特に限定しないが、平均粒径100μm以下、好ましくは50μm以下である。

【0013】

水溶性高分子の水溶液には、アンモニア水など弱アルカリ性水中に溶解して得られる水溶液等も含まれるが、5～30重量%の濃度で調製するのが望ましい。

水溶性高分子の分散液は、所定量の水に攪拌しながら前記の水溶性高分子を分散させればよく、その濃度としては特に限定しないが、5～30重量%が好ましい。

【0014】

本発明の医薬用固形製剤における難溶性薬物と水溶性高分子の配合比率は、使用される難溶性薬物及び水溶性高分子の種類により適宜決められるが、重量比で(1:0.1)～(1:10)であり、好ましくは(1:0.5)～(1:5)である。水溶性高分子の配合比率がこれより低いと、医薬用固形製剤中で薬物の再結晶が析出し溶出性を低下させる場合があり、これよりも多いと溶出改善性はそれ程向上せずに医薬用固形製剤が嵩高くなってしまうおそれがあり、服用量が増大するだけなので好ましくない。

40

【0015】

本発明の製剤化は、製剤のコーティング処理や噴霧造粒を含む。

コーティングの対象となる製剤の種類としては、特に限定されないが、錠剤、顆粒剤、あるいはカプセル剤等の固形製剤が均一なコーティングを行う上で好ましい。また、噴霧造

50

粒において噴霧の対象となるものには、乳糖、ショ糖、グルコース、トレハロース、フルクトース、デキストリン、デンプン、プルラン、カルボキシメチルセルロース及びその塩、カルボキシメチルスターチ及びその塩、セルロース、ポリビニルアルコール、ヘミセルロース等の粉体や核等が挙げられる。

【 0 0 1 6 】

コーティングの量として固形製剤の種類によって異なるが、固形分で固形製剤の重量に対して、3～50重量％が好ましい。固形製剤をコーティングする場合には、それに先だって、該固形製剤を別のコーティング剤、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのコーティング剤を用いてコーティングを行ってもよい。

【 0 0 1 7 】

本発明の固体分散体制剤の製造方法は、例えば、図1に示されるスプレーガンを用いると、有利に医薬用固形製剤を調製することができる。

液体A入り口1と液体B入り口2からは、水溶性高分子分散液及び/又は水溶性高分子溶液と可塑剤液を適宜選択してポンプにて挿入できる構造になっている。液体A入り口1と液体B入り口2は、それぞれAノズル4のノズル口とBノズル5のノズル口に連結しており、液体AとBは吐出噴霧される。空気入り口3からの空気は、空気ノズル(キャップ)6のノズル口から吐出される。図1では、Aノズル4のノズル口とBノズル5のノズル口と空気のノズル口は、略同心円であり、それぞれ内から外に配されている。図1は、リング7とパッキン8も示す。液体Aとして水溶性高分子分散液及び/又は水溶性高分子溶液、液体Bとして可塑剤液を使用する態様がある。また、逆に、液体Aとして可塑剤液、液体Bとして水溶性高分子分散液及び/又は水溶性高分子溶液を使用する態様もある。

【 0 0 1 8 】

水溶性高分子分散液及び/又は水溶性高分子溶液と可塑剤液を挿入するポンプは、特に限定されず通常のもので用いられるが、例えば、ギヤーポンプ又はチューブポンプを用いるのが好ましい。

【 0 0 1 9 】

本発明で用いるスプレーガンの材質としては、耐水性があり、室温～100℃前後において、可塑剤に溶解したり、熔融しない材質であれば特に限定しないが、錆にくいステンレスやシリコンなどの耐熱材料であることが好ましい。

また、ノズルの形状及び径も噴霧可能であれば特に限定しないが、噴霧が容易に行える径ないしは管壁間の距離として0.1～5mm程度が好ましい。

【 0 0 2 0 】

スプレーガンの送液の速度についても特に限定しないが、一般に製剤化しやすい目安として数g/分～数100g/分が好ましい。また、噴霧のために空気又はガスがノズルに供給できる構造であっても問題はなく、この空気又はガスの供給量についても噴霧できる範囲であれば特に限定しないが、数10リッター/分から数100リッター/分が好ましい。空気以外のガスの種類についても特に限定しないが薬剤と相互作用しにくいチッソやヘリウム等の不活性ガス類が好ましい。

【 0 0 2 1 】

このスプレーガンを使用することで、液体を噴霧・乾燥するシステムを持ち合わせている通常の製剤機械をそのまま用いることができる。

【 0 0 2 2 】

製剤化の装置としては、流動層造粒装置、パンコーティング装置、通気乾燥機構を取り入れたコーティング装置、流動コーティング装置を用いることができる。

【 0 0 2 3 】

本発明の医薬用固形製剤には、調製した固形製剤を更に錠剤化等するために、後に難溶性薬物及び水溶性高分子以外に製剤の分野で通常用いられる例えば乳糖、トウモロコシデンプン、結晶性セルロース、D-マンニトール、エリスリトール等の賦形剤や、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスボビドン等の崩壊剤、色素、香料、甘味料等を必要に応じて適宜添加しても良い

10

20

30

40

50

。

【 0 0 2 4 】

【実施例】

以下、実施例及び比較例を示し、本発明を詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

実施例 1

難溶性薬物のニフェジピン（ダイト社製）10 g に対して可塑剤のポリエチレングリコール 400 を 96 g 及びクエン酸トリエチル 4 g の混合液に溶解してスプレー A 液とした。水溶性高分子溶液としてヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）（信越化学工業社製：AS-MF）20 g に対して、タルク 6 g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.2 g と精製水 107.1 g からなる分散液を調製し、スプレー B 液とした。乳糖（DMV 社製：乳糖 200M）200 g を流動層造粒機（装置名：マルチプレックス（フロイント産業社製：マルチプレックス MP-01）中で流動させ、両スプレー A、B 液を図 1 に示す 3 流体ノズル（スプレーガン）を用いて、サイドスプレー方式で噴霧造粒を行った。3 流体ノズルには、チューブポンプにより外部からスプレー液 A、スプレー液 B 及び圧縮空気がそれぞれ供給された。それぞれ、溶液導入路 A ノズル及び B ノズルから溶液 A、B が、空気導入路（キャップ）から圧縮空気が通され、同芯円上に広がるスプレー液として噴霧された。

造粒後、14 メッシュの篩で整粒しニフェジピン含有製剤を得た。

【 0 0 2 5 】

なお、操作条件は以下の通りであった。

スプレーガン： 図 1 に示すスプレーガンと同様のものであり、A ノズルとして内径 2.5 mm を有するもの、B ノズルとして外径 2.0 mm で内径 1.0 mm を有するものを用いた。

スプレー A 液及び B 液の温度： 27

乾燥空気温度： 70 ~ 80

スプレーガンへの空気供給速度： 25 リッター / 分

スプレー A 液供給速度： 5 g / 分

スプレー B 液供給速度： 4.1 g / 分

操作： 40 分

HPMCAS 使用量：主薬（ニフェジピン）に対して 2 重量倍量

【 0 0 2 6 】

実施例 2

水溶性高分子の水溶液をヒドロキシプロピルメチルセルロース（信越化学工業社製：TC-5R）20 g を精製水 180 g に溶解してスプレー B 液とした以外は、実施例 1 と同様の方法で造粒を行い、ニフェジピン含有製剤を得た。

【 0 0 2 7 】

実施例 3

実施例 1 の乳糖 200 g を乳糖 170 g と含水二酸化ケイ素（塩野義製薬社製：カープレックス #80）30 g の混合末に代えた以外は、実施例 1 と同様の方法で造粒を行い、ニフェジピン含有製剤を得た。

【 0 0 2 8 】

比較例 1

ニフェジピン 10 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート 20 g をジクロルメタンとエタノール（1：1（重量比））の混合溶媒 300 g に溶解し、スプレー液とした。乳糖 200 g を流動層造粒機中で流動させ、スプレー液をサイドスプレー方式で噴霧造粒し、14 メッシュの篩で整粒しニフェジピン含有製剤を得た。

【 0 0 2 9 】

比較例 2

ニフェジピン 10 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート 20

10

20

30

40

50

g 及び乳糖 200 g を乳鉢混合し、物理的混合末のニフェジピン含有製剤を得た。

【0030】

試験例

実施例 1～3 及び比較例 1、2 の製剤について、以下の試験を行なった。

(1) 試料 実施例 1～3 及び比較例 1～2 の製剤

(2) 試験方法 試験液として日本薬局方記載の第 2 液 (pH 6.8) 500 ml を用い、これにニフェジピン 10 mg 相当の各試料を加え日本薬局方記載の溶出試験法第 2 法 (パドル法) に従い試験した。パドルの回転数は 100 rpm とした。一定時間 (0、10、20、40、80 分) 経過毎に溶液 2 ml を採取し第 2 液で全量 10 ml にして 5 倍希釈した後、自動溶出試験器 (島津製作所製: Shimadzu UV-160) を用いて

10

波長 325 nm 及び波長 500 nm の吸光度を測定することによりニフェジピンの溶出量を測定した。

なお、溶出率の改善の評価は、ニフェジピンの飽和溶解度 (10 mg/ml) を上回る過飽和溶解度を与え、かつ上記の溶出試験における結果が、製剤中の薬物の 75% 以上の溶出率を得られたものを「良好」と見なした。

(3) 試験結果 ニフェジピン溶出率の経時的な推移 (3 例の平均値) を図 2 に示す。

【0031】

図 2 から明らかなように、本発明による製剤はニフェジピンの飽和溶解度 (比較例 2) を上回る過飽和溶液を与え、且つそれが経時的に減少することなく過飽和濃度を維持することができる。また、本発明の製剤は、効果の確認されている有機溶剤溶媒法による製剤 (比較例 1) に匹敵する優れた薬物溶解性改善効果を有することが示された。

20

【0032】

【発明の効果】

本発明によれば、既存の設備を用いて簡便に、且つ有機溶剤を用いることなく難溶性薬物の固溶体製剤を製造することができる。又、本発明の製剤は、従来の物理的混合方で得られる固体分散体に比べて難溶性薬物の溶出性が改善されており、従来の溶媒方で得られる固体分散体等と同等の溶解性を有している。

【0033】

【図面の簡単な説明】

【図 1】流動層造粒工程で用いた 3 流体ノズルの断面図を示す。

30

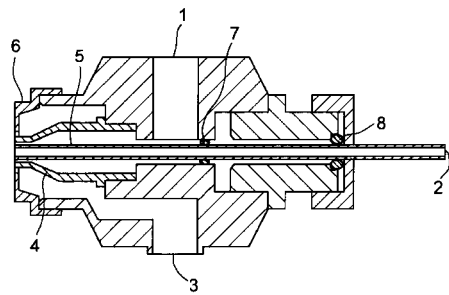
【図 2】実施例 1～3 及び比較例 1、2 の製剤からのニフェジピン溶出率の経時的な推移 (平均値) を示す。

【符号の説明】

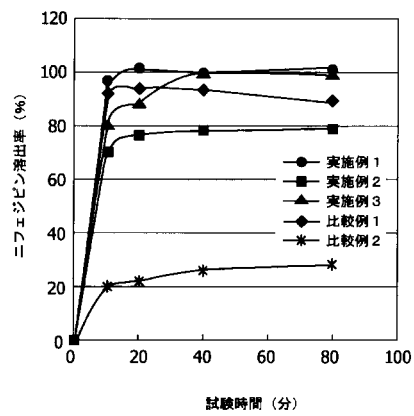
- 1 スプレー液 A 入り口
- 2 スプレー液 B 入り口
- 3 空気入り口
- 4 A ノズル
- 5 B ノズル
- 6 空気ノズル (キャップ)
- 7 O リング
- 8 パッキン

40

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 31/4422 (2006.01) A 6 1 K 31/4422

(72)発明者 西山 裕一
新潟県中頸城郡頸城村大字西福島 2 8 番地の 1 信越化学工業株式会社 合成技術研究所内

審査官 辰己 雅夫

(56)参考文献 特表 2 0 0 1 - 5 0 7 7 0 0 (J P , A)
特開平 1 0 - 0 5 8 4 1 9 (J P , A)
特開平 1 0 - 1 1 4 6 2 6 (J P , A)
特開 2 0 0 0 - 3 0 0 5 8 3 (J P , A)
特開平 0 7 - 1 1 2 9 2 8 (J P , A)
特開平 0 6 - 1 2 8 1 4 7 (J P , A)
特開平 0 7 - 2 9 1 8 5 4 (J P , A)
特表昭 6 2 - 5 0 0 0 3 1 (J P , A)
特開 2 0 0 0 - 2 5 6 1 9 5 (J P , A)

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