

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-77147

(P2010-77147A)

(43) 公開日 平成22年4月8日(2010.4.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
審査請求 有 請求項の数 4 O L (全 10 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-266876 (P2009-266876)	(71) 出願人	000006677
(22) 出願日	平成21年11月24日 (2009.11.24)		アステラス製薬株式会社
(62) 分割の表示	特願2004-154569 (P2004-154569) の分割		東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
原出願日	平成14年10月30日 (2002.10.30)	(74) 代理人	100137464
(31) 優先権主張番号	特願2001-341435 (P2001-341435)		弁理士 濱井 康丞
(32) 優先日	平成13年11月7日 (2001.11.7)	(72) 発明者	山口 久己
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢 薬品工業株式会社内
		(72) 発明者	坂 修治
			大阪市東淀川区西淡路2-15-1-50 5
		(72) 発明者	植田 隆夫
			大東市太子田1丁目3番7号
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 分散不良薬物の溶出性を改善する方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 分散不良薬物の溶出性を改善する方法を提供する。

【解決手段】 浮遊化剤を分散不良薬物に加えた造粒物を製造することにより達成される。浮遊化剤としては、非水溶性セルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、トラガント末またはキサンタンガムがあり、結晶セルロースが好適である。造粒物は細粒の形態であり、造粒物を含有するカプセル剤および錠剤を製造することができる。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

分散不良薬物に浮遊化剤を混合し造粒することからなる、分散不良薬物の溶出性を改善する方法。

【請求項 2】

分散不良薬物に浮遊化剤および界面活性剤を混合し造粒することからなる、分散不良薬物の溶出性を改善する方法。

【請求項 3】

浮遊化剤が非水溶性セルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、トラガント末またはキサンタンガムである、請求項 1 または 2 に記載の方法

10

【請求項 4】

界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールまたはポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

分散不良薬物が 1,1- [4- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] -1-ピペラジニル] ジベンゾ [b, f] [1, 4] チアゼピンまたはその塩である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

20

【請求項 6】

浮遊化剤が結晶セルロースであり、界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

分散不良薬物および浮遊化剤を含有し、該浮遊化剤により分散不良薬物の溶出性が改善される、分散不良薬物の溶出性が改善された造粒物。

【請求項 8】

分散不良薬物、浮遊化剤および界面活性剤を含有し、該浮遊化剤および該界面活性剤により分散不良薬物の溶出性が改善される、分散不良薬物の溶出性が改善された造粒物。

【請求項 9】

造粒物が押し出し造粒法により製造された、請求項 7 または 8 に記載の造粒物。

30

【請求項 10】

造粒物が細粒の形態である、請求項 7 または 8 に記載の造粒物。

【請求項 11】

請求項 7 または 8 に記載の造粒物を含有するカプセル剤。

【請求項 12】

請求項 7 または 8 に記載の造粒物を含有する錠剤。

【請求項 13】

浮遊化剤が非水溶性セルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、トラガント末またはキサンタンガムである、請求項 7 または 8 に記載の造粒物。

40

【請求項 14】

界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールまたはポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである、請求項 8 に記載の造粒物。

【請求項 15】

分散不良薬物が 1,1- [4- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] -1-ピペラジニル] ジベンゾ [b, f] [1, 4] チアゼピンまたはその塩である、請求項 7 または 8 に記載の造粒物。

50

【請求項 16】

浮遊化剤が結晶セルロースであり、界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムである請求項 15 に記載の造粒物。

【請求項 17】

造粒物が押し出し造粒法により製造された、請求項 16 に記載の造粒物。

【請求項 18】

造粒物が細粒の形態である、請求項 16 に記載の造粒物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本発明は、分散不良薬物の溶出性を改善する方法およびその溶出性が改善された医薬製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

分散不良性薬物を含有する経口固形製剤を溶出試験液中に投入すると、薬物自体の性状変化や結晶変異によって製剤の崩壊が阻害され、溶出試験用ビーカーの底に凝集滞留するなどして、溶出不良となることがある。このような分散不良薬物を含有する製剤の分散性を改善する方法としては、従来は製剤に希釈剤を多量に配合することにより製剤中の薬物含有量を減少させ、性状変化や結晶変異による崩壊阻害を緩和する方法が主に採られてきた。また、分散不良薬物を含有する顆粒をまず製造し、その後これに十分な希釈剤を加えて製剤を構成することによって、分散不良薬物を含有する顆粒を製剤中で局在化させ、製剤全体の崩壊が遅延しないようにする方法も採られてきた。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

しかしながら、以上のような分散不良を改善する方法では多量の希釈剤を配合する必要がある、錠剤ではその形状が大きくなり服用しにくくなるという問題点がある。また、細粒あるいは顆粒剤についても、患者の服用する製剤量は多くなり服用性や調剤性が問題となる場合がある。

【課題を解決するための手段】

30

【0004】

本発明者らは、分散不良薬物に浮遊化剤を加えた造粒物とすることで分散不良薬物を浮遊させ、分散性を向上させ、それによって分散不良薬物の溶出性を改善できることを見出した。また、この場合、該浮遊化剤の混合量を調整すれば、分散不良薬物の溶出性が調整できることも見出した。

【発明の効果】

【0005】

かくして、本発明によれば、分散不良薬物および浮遊化剤を含有し、該浮遊化剤により分散不良薬物の溶出性が改善された、分散不良薬物の溶出性を改善する方法および分散不良薬物の溶出性が改善された造粒物が提供される。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

本発明で用いた用語「分散不良薬物」とは、これを溶出試験液中に投入した場合に、性状変化や結晶変異によって、固体状態の薬物がオイル状あるいはゲル状に変化したり、アモルファスの薬物が結晶化するなどして、溶出試験用ビーカーの底や壁面に付着するなどして十分に分散しなくなる薬物を表す。

その分散不良薬物としては、11-[4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-1-ピペラジニル]ジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピンまたはその塩、7β-[2-(アミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-3-[[[1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオ]メチル]セフ-3-エム-4-カ

50

ルボン酸の 1- (シクロヘキシロキシカルボニロキシ) エチルエステルまたはその塩などを挙げることができる。その塩としてはフマル酸塩あるいは塩酸塩などが挙げられる。

この 1- [4- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] -1-ピペラジニル] ジベンゾ [b, f] [1, 4] チアゼピンまたはその塩、また 7β- [2- (アミノチアゾール-4-イル) アセトアミド] -3- [[[1- (2-ジメチルアミノエチル) -1H-テトラゾール-5-イル] チオ] メチル] セフ-3-エム-4-カルボン酸の 1- (シクロヘキシロキシカルボニロキシ) エチルエステルまたはその塩は、特開昭 63-8378 号公報または特開昭 60-218394 号公報に記載の方法でそれぞれ製造することができる。

【0007】

本発明で用いた用語「造粒物」とは、単なる粉体の混合ではなく、押し出し造粒法、転動造粒法、流動層造粒法、乾式圧縮造粒法、噴霧乾燥造粒法等の製造法により人為的操作により製造された、ほぼ均一な形状と大きさを持った細粒、顆粒剤などを表す。

【0008】

本発明で用いた用語「細粒」とは、その粒度が 850 マイクロメートル以下で、かつ 500 マイクロメートル以上の粒子は 5% 以下、75 マイクロメートル以下の粒子は 10% 以下の造粒物を表し、「顆粒剤」とは、その粒度が 1700 マイクロメートル以下で、かつ 1400 マイクロメートル以上の粒子は 5% 以下、355 マイクロメートル以下の粒子は 15% 以下の造粒物を表す。

【0009】

本発明における溶出性の改善とは溶出性を向上させることを意味する。溶出性の調整とは分散不良薬物の本来の溶出性を向上させた範囲内で向上した溶出性を任意に変化させることを意味し、該調整も溶出性の改善の範囲に包含される。

【0010】

本発明で用いた用語「浮遊化剤」とは、分散不良薬物と共に混合し造粒した後に溶出試験液中で攪拌する際において、該分散不良薬物を浮遊化させることで、分散不良薬物を良好に分散させることができる物質であり、具体的には結晶セルロース、粉末セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等の非水溶性セルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、トラガント末、キサンタンガム等が例示できる。これら例示した浮遊化剤の中で特に好ましくは、結晶セルロースが挙げられる。

【0011】

分散不良薬物に浮遊化剤を含有させた造粒物は溶出性を改善できる。さらに界面活性剤を含む造粒物とすることで、該界面活性剤によりこの造粒物は表面から崩壊しやすくなり、該浮遊化剤と該界面活性剤の含有量を調整することで、溶出性の微調整も容易に行うことができる。

【0012】

本発明で用いた用語「界面活性剤」とは、それを含む造粒物を溶出試験液中で攪拌した際に表面から崩壊しやすくする物質であり、一般的な界面活性剤を用いることができる。具体的にはポリオキシエチレンステアリルアルコール、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリルモノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンプロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の天然油脂およびロウ類のポリオキシエチレン誘導体、ステアリン酸ポリオキシシル 40 等のポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール等のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーおよびブロックコポリマー型界面活性剤、ラウリル硫酸ナトリウム等のアルキル硫酸エステル塩、リン脂質、胆汁酸塩、脂肪酸、一価アルコール脂肪酸エステル、エチレングリコール脂肪酸エステル、多価アルコール脂肪酸エステル等が例示できる。これらのうち好ましくは、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポ

10

20

30

40

50

リオキシプロピレングリコールまたはポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルであり、更に好ましくは、ラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

【0013】

これらの浮遊化剤あるいは界面活性剤はそれぞれ単独で用いても良く、2種類以上のものを組み合わせても良い。

【0014】

本発明の造粒物における分散不良薬物の配合割合は、その分散不良薬物の種類にもよるが、通常、造粒物1重量部に対して分散不良薬物0.01~0.99重量部、好ましくは0.05~0.8重量部、さらに好ましくは0.1~0.7重量部である。

【0015】

本発明の造粒物における分散不良薬物と浮遊化剤との配合割合は、分散不良薬物や浮遊化剤の種類にもよるが、通常、分散不良薬物1重量部に対して浮遊化剤0.001~10重量部、好ましくは0.01~1重量部、さらに好ましくは0.02~0.3重量部である。

【0016】

本発明の造粒物における分散不良薬物と界面活性剤との配合割合は、分散不良薬物、浮遊化剤および界面活性剤の種類にもよるが、通常、分散不良薬物1重量部に対して界面活性剤0.000001~0.1重量部、好ましくは0.000005~0.01重量部、さらに好ましくは0.00002~0.001重量部である。

【0017】

本発明の造粒物は、原薬を粉砕し、適当な溶媒の存在下あるいは非存在下、各種配合剤と混合後、押し出し造粒法、転動造粒法、流動層造粒法、乾式圧縮造粒法、噴霧乾燥造粒法等の慣用の造粒法により造粒し、必要に応じて乾燥後、整粒することで得ることができる。そして、好ましい造粒法としては押し出し造粒法を挙げることができる。また、浮遊化剤あるいは界面活性剤以外に、この造粒物は通常の医薬として許容される賦形剤、結合剤、崩壊剤、甘味剤、帯電防止剤等の添加剤を更に含んでも良く、これらの添加剤は適宜選択される。

【0018】

賦形剤としては、乳糖、デンプン、白糖、ブドウ糖、マンニトール、結晶セルロース、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム等が挙げられる。

【0019】

結合剤としては、エチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、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、ゼラチン、白糖、ブドウ糖、トラガント末、アルギン酸ナトリウム等が挙げられる。

【0020】

崩壊剤としては、デンプン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

【0021】

甘味剤としては、粉末還元麦芽糖水飴、D-マンニトール、アスパルテム、果糖、乳糖、ブドウ糖、キシリトール、サッカリン等が挙げられる。

【0022】

本発明の造粒物は、細粒、顆粒剤として使用される他、該造粒物を含有するカプセル剤、錠剤等の剤型でも使用される。これらのカプセル剤、錠剤等においては、該造粒物以外に通常に許容される上記の賦形剤、結合剤、崩壊剤、甘味剤、帯電防止剤等の添加剤を更に含んでも良く、これらの添加剤は適宜選択される。

【0023】

本発明の造粒物における望ましい配合割合の一例としては、11-[4-[2-(2-

10

20

30

40

50

ヒドロキシエトキシ) エチル] - 1 - ピペラジニル] ジベンゾ [b, f] [1, 4] チアゼピン・フマル酸塩 (以下フマル酸クエチアピン) 1 重量部に対して、結晶セルロース 0.01 ~ 1 重量部、ラウリル硫酸ナトリウム 0.000005 ~ 0.01 重量部を挙げることができ、さらに望ましくはフマル酸クエチアピン 1 重量部に対して、結晶セルロース 0.02 ~ 0.3 重量部、ラウリル硫酸ナトリウム 0.00002 ~ 0.001 重量部の割合で配合するのが望ましい。

【実施例】

【0024】

以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0025】

比較例 1

フマル酸クエチアピン 230.26 g、乳糖細末 161.74 g、ヒドロキシプロピルセルロース 8 g を秤取して混合後、万能混合攪拌機 (三英製作所、5 DMV 型) 内で 50 vol % エタノール 100 mL を添加して 10 分間攪拌造粒 (自転速度 122 rpm、公転速度 58 rpm) した。この造粒物を円筒造粒機 (畑鉄工所、HU-G 型) に移し、押し出し羽根回転速度 17 rpm の稼動条件で 0.5 mm φ の孔より押し出した。これを通風乾燥機中において 40 °C で 17 時間乾燥後、500 μm 篩を通過させて整粒し、日局細粒の粒度規格を満足する造粒物を得た。

【0026】

実施例 1

フマル酸クエチアピン 230.26 g、乳糖細末 141.74 g、ヒドロキシプロピルセルロース 8 g、結晶セルロース 20 g を秤取して混合後、50 vol % エタノール 100 mL を添加し、比較例 1 と同様にして日局細粒の粒度規格を満足する造粒物を製造した。

【0027】

実施例 2

フマル酸クエチアピン 230.26 g、乳糖細末 121.74 g、ヒドロキシプロピルセルロース 8 g、結晶セルロース 40 g を秤取して混合後、50 vol % エタノール 110 mL を添加し、比較例 1 と同様にして日局細粒の粒度規格を満足する造粒物を製造した。

【0028】

実施例 3

フマル酸クエチアピン 230.26 g、乳糖細末 81.74 g、ヒドロキシプロピルセルロース 8 g、結晶セルロース 80 g を秤取して混合後、50 vol % エタノール 130 mL を添加し、比較例 1 と同様にして日局細粒の粒度規格を満足する造粒物を製造した。

【0029】

試験例 1

比較例 1 で得られた造粒物 (以下、「造粒物 A」という) および実施例 1 から 3 で得られた造粒物 (以下、それぞれ「造粒物 1」、「造粒物 2」および「造粒物 3」という) を用い、それぞれの製剤におけるフマル酸クエチアピン (以下主薬という) の溶出率を比較した。試験は主薬の 25 mg 相当量を含む造粒物を、それぞれ 37 °C に加温した日本薬局方第二液 900 mL 中に添加し、パドル回転数 50 rpm で攪拌して経時的に主薬の濃度を測定することにより行った。その結果を図 1 に示す。図 1 から明らかなように、結晶セルロースにより主薬の溶出性は改善され、結晶セルロースの含有量により主薬の溶出性を調整することができた。

【0030】

実施例 4

フマル酸クエチアピン 230.26 g、乳糖細末 54.35 g、ヒドロキシプロピルセルロース 8 g、結晶セルロース 20 g、部分 α 化デンプン 60 g、キシリトール 48 g、

10

20

30

40

50

アスパルテーム 12 g を秤取して混合後、50 vol % エタノール 130 mL を添加し、比較例 1 と同様にして日局細粒の粒度規格を満足する造粒物を製造した。

【0031】

実施例 5

フマル酸クエチアピン 230.26 g、乳糖細末 54.338 g、ヒドロキシプロピルセルロース 8 g、結晶セルロース 20 g、部分 α 化デンプン 60 g、キシリトール 48 g、アスパルテーム 12 g を秤取して混合後、ラウリル硫酸ナトリウム 0.012 g を溶解した 50 vol % エタノール 130 mL を添加し、比較例 1 と同様にして日局細粒の粒度規格を満足する造粒物を製造した。

【0032】

実施例 6

フマル酸クエチアピン 230.26 g、乳糖細末 54.23 g、ヒドロキシプロピルセルロース 8 g、結晶セルロース 20 g、部分 α 化デンプン 60 g、キシリトール 48 g、アスパルテーム 12 g を秤取して混合後、ラウリル硫酸ナトリウム 0.12 g を溶解した 50 vol % エタノール 130 mL を添加し、比較例 1 と同様にして日局細粒の粒度規格を満足する造粒物を製造した。

【0033】

試験例 2

実施例 4 から 6 で得られた造粒物（以下、それぞれ「造粒物 4」、「造粒物 5」および「造粒物 6」という）を用い、それぞれの製剤におけるフマル酸クエチアピン（以下主薬という）の溶出率を比較した。試験は主薬の 25 mg 相当量を含む造粒物を、それぞれ 37 °C に加温した日本薬局方第二液 900 mL 中に添加し、パドル回転数 50 rpm で攪拌して経時的に主薬の濃度を測定することにより行った。その結果を図 2 に示す。図 2 から明らかなように、ラウリル硫酸ナトリウムの配合量により主薬の溶出性を調整することができた。

【0034】

実施例 7

フマル酸クエチアピン 345.39 g、乳糖細末 498.81 g、ヒドロキシプロピルセルロース 20 g、結晶セルロース 50 g、部分 α 化デンプン 50 g、アスパルテーム 35 g を秤取して混合後、ラウリル硫酸ナトリウム 0.3 g を溶解した 50 vol % エタノール 290 mL を添加し、比較例 1 と同様にして製粒した。さらにこの粒 900 g に含水二酸化珪素 0.45 g を混合し、日局細粒の粒度規格を満足する造粒物を得た。

【0035】

実施例 8

フマル酸クエチアピン 345.39 g、乳糖細末 383.81 g、ヒドロキシプロピルセルロース 20 g、結晶セルロース 50 g、粉末還元麦芽糖水飴 200 g、を秤取して混合後、ラウリル硫酸ナトリウム 0.3 g を溶解した 50 vol % エタノール 290 mL を添加し、比較例 1 と同様にして製粒した。さらにこの粒 900 g に含水二酸化珪素 0.45 g を混合し、日局細粒の粒度規格を満足する造粒物を得た。

【0036】

実施例 9

フマル酸クエチアピン 345.39 g、D-マンニトール 534.11 g、ヒドロキシプロピルセルロース 20 g、結晶セルロース 100 g を秤取して混合後、50 vol % エタノール 290 mL を添加し、比較例 1 と同様にして製粒した。さらにこの粒 900 g に含水二酸化珪素 0.45 g を混合し、日局細粒の粒度規格を満足する造粒物を得た。

【0037】

実施例 10

7 β -[2-(アミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-3-[[[1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオ]メチル]セフ-3-エム-4-カルボン酸の 1-(シクロヘキシロキシカルボニロキシ)エチルエステル塩酸塩

10

20

30

40

50

(以下セフォチアムヘキセチル塩酸塩という) 230.26 g、乳糖細末121.74 g、ヒドロキシプロピルセルロース8 g、結晶セルロース40 gを秤取して混合後、50 vol %エタノール110 mLを添加し、比較例1と同様にして日局細粒の粒度規格を満足する造粒物を製造した。

【0038】

実施例11

セフォチアムヘキセチル塩酸塩230.26 g、乳糖細末54.23 g、ヒドロキシプロピルセルロース8 g、結晶セルロース20 g、部分α化デンプン60 g、キシリトール48 g、アスパルテーム12 gを秤取して混合後、ラウリル硫酸ナトリウム0.12 gを溶解した50 vol %エタノール130 mLを添加し、比較例1と同様にして日局細粒の

10

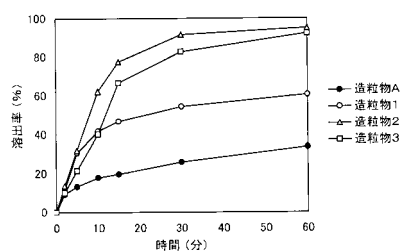
【図面の簡単な説明】

【0039】

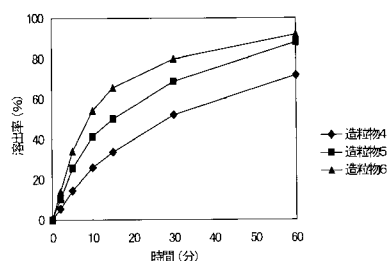
【図1】試験例1における各造粒物の日本薬局方第二液に対する溶出の経時的变化を示すグラフである。

【図2】試験例2における各造粒物の日本薬局方第二液に対する溶出の経時的变化を示すグラフである。

【図1】



【図2】



【手続補正書】

【提出日】平成21年12月4日(2009.12.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

分散不良薬物および浮遊化剤を含有し、該浮遊化剤により分散不良薬物の溶出性が改善される、分散不良薬物の溶出性が改善された造粒物であって、分散不良薬物が1,1-〔4-〔2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル〕-1-ピペラジニル〕ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピンまたはその塩であり、浮遊化剤が結晶セルロースであり、当該造粒物が押し出し造粒法によって製造された造粒物。

【請求項2】

分散不良薬物、浮遊化剤および界面活性剤を含有し、該浮遊化剤および該界面活性剤により分散不良薬物の溶出性が改善される、分散不良薬物の溶出性が改善された造粒物であって、分散不良薬物が1,1-〔4-〔2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル〕-1-ピペラジニル〕ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピンまたはその塩であり、浮遊化剤が結晶セルロースであり、当該造粒物が押し出し造粒法によって製造された造粒物。

【請求項3】

分散不良薬物に浮遊化剤を混合し造粒することからなる、分散不良薬物の溶出性を改善する方法であって、分散不良薬物が1,1-〔4-〔2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル〕-1-ピペラジニル〕ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピンまたはその塩であり、浮遊化剤が結晶セルロースであり、押し出し造粒法によって造粒されることを特徴とする方法。

【請求項4】

分散不良薬物に浮遊化剤および界面活性剤を混合し造粒することからなる、分散不良薬物の溶出性を改善する方法であって、分散不良薬物が1,1-〔4-〔2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル〕-1-ピペラジニル〕ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピンまたはその塩であり、浮遊化剤が結晶セルロースであり、押し出し造粒法によって造粒されることを特徴とする方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/554 (2006.01) A 6 1 K 31/554

F ターム (参考) 4C076 AA30 BB01 CC01 DD67A EE31 EE31B EE31F EE32 EE32B EE32F
FF06 FF70 GG12
4C086 BC92 MA01 MA05 MA34 MA35 MA37 MA41 MA52 NA20