

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4263776号
(P4263776)

(45) 発行日 平成21年5月13日(2009.5.13)

(24) 登録日 平成21年2月20日(2009.2.20)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/437
A 6 1 K	9/22	(2006.01)	A 6 1 K	9/22
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
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

請求項の数 3 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-211279

(22) 出願日 平成8年8月9日(1996.8.9)

(65) 公開番号 特開平10-53524

(43) 公開日 平成10年2月24日(1998.2.24)

審査請求日 平成15年7月16日(2003.7.16)

(73) 特許権者 000001395

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

(74) 代理人 100087398

弁理士 水野 勝文

(74) 代理人 100067541

弁理士 岸田 正行

(72) 発明者 星野 良市

栃木県下都賀郡野木町丸林386-2-1
004

審査官 大宅 郁治

(56) 参考文献 特開平09-315969(JP, A)

特開昭60-193913(JP, A)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イブジラストの徐放化経口錠剤およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

イブジラスト、徐放化成分および錠剤用添加剤からなる徐放化粒子と、イブジラスト、徐放化成分および腸溶性高分子からなる腸溶性徐放化粒子が、合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロースの造粒物を含む錠剤マトリックス中に混在し圧縮成形されたことを特徴とする徐放化経口錠剤。

【請求項2】

請求項1に記載の徐放化経口錠剤を被覆剤でコーティングすることを特徴とするイブジラストの徐放化経口錠剤の製造方法。

【請求項3】

被覆剤がヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートおよびアミノアルキルメタアクリレートコポリマーから選ばれる少なくとも1種である請求項2記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、イブジラストを徐放化経口錠剤とした医薬品製剤およびその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

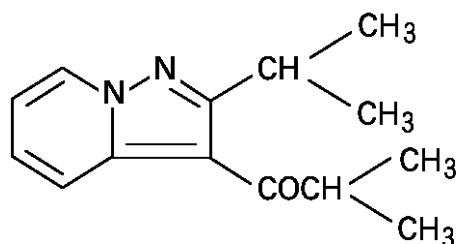
10

20

イブジラスト（国際一般名 *ibudilast*、化学名 3-イソブチリル-2-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン）は、下記構造式を有し、分子量230.0、融点51～54℃の白色結晶性粉末であって、クロロホルム、エタノールには溶けやすいが水にはほとんど溶けない。

【0003】

【化1】



10

【0004】

イブジラストは脳血管拡張作用あるいは気管支拡張作用を有し、医薬として極めて有用な化合物である。しかしながら、イブジラストには経口投与後、悪心、嘔吐作用を発現するという副作用がある。

【0005】

このようなイブジラストの副作用を軽減した製剤として、イブジラストを含有する徐放性顆粒（特開昭60-193913号）を内包するカプセル剤が開発され、商品名「ケタスカプセル」の名称で医療の場に供されている。

20

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、より服用しやすいイブジラストの錠剤を提供すること、また、治療効果および副作用を考慮して、イブジラストの溶出性を精密にコントロールした徐放性錠剤を提供し、患者に対するコンプライアンスを高め、クオリティ・オブ・ライフに貢献することを課題とするものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

30

【0008】

すなわち、本発明は下記（5）～（7）項に記載のイブジラストの徐放化経口錠剤およびその製造方法に関するものである。

【0009】

（1）有効成分としてイブジラストを含有することを特徴とする徐放化経口錠剤。

【0010】

（2）イブジラスト、腸溶性高分子、徐放化剤および錠剤用添加剤の均一混合物を圧縮成型したことを特徴とする前記（1）項記載の徐放化経口錠剤。

【0011】

（3）イブジラスト、腸溶性高分子、徐放化剤および錠剤用添加剤の混合物を圧縮成型した2層以上に重ねられた徐放化経口錠剤であって、隣り合う層同士が異なる成分を含有するか、または同一成分の場合は成分組成比が異なり、かつイブジラストを含む層の溶出特性が、速放性、徐放性、腸溶徐放性、腸溶性のいずれかであることを特徴とする前記（1）項記載の徐放化経口錠剤。

40

【0012】

（4）徐放化剤および／または錠剤用添加剤、イブジラストおよび腸溶性高分子からなる腸溶性徐放化錠剤を、イブジラスト、徐放化剤および錠剤用添加剤のうち1種または2種以上からなる成分で被覆し、圧縮成型したことを特徴とする前記（1）記載の徐放化経口錠剤。

50

【0013】

(5) イブジラスト、徐放化成分および錠剤用添加剤からなる徐放化粒子と、イブジラスト、徐放化成分および腸溶性高分子からなる腸溶性徐放化粒子が、合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロースの造粒物を含む錠剤マトリックス中に混在し圧縮成形されたことを特徴とする徐放化経口錠剤。

【0014】

(6) 前記(2)項～前記(5)項に記載の徐放化経口錠剤を被覆剤でコーティングすることを特徴とするイブジラストの徐放化経口錠剤の製造方法。

【0015】

(7) 被覆剤がヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートおよびアミノアルキルメタアクリレートコポリマーから選ばれる少なくとも1種である前記(6)項記載の製造方法。

【0016】

【発明の実施の形態】

本発明で用いられる腸溶性高分子とは、胃内では薬物の放出を起こさず、腸内に到達して溶解することにより薬物を徐々に放出する機能を有する高分子化合物であり、セルロース系高分子とアクリル系高分子がある。セルロース系高分子としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（商品名「HPMCP HP-55、HP-55S、HP-50」、信越化学工業（株）製）、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（商品名「AQOAT LG、MG、LF、MF」、信越化学工業（株）製）、カルボキシメチルエチルセルロース（商品名「CMEC」、フロイント産業（株）製）等を挙げることができる。また、アクリル系高分子としては、例えば、メタアクリル酸コポリマーL（商品名「オイドラギットL」、Roehm-Pharma社製）、メタアクリル酸コポリマーS（商品名「オイドラギットS」、Roehm-Pharma社製）等を挙げることができる。

【0017】

本発明で用いられる徐放化剤とは、消化液のpHに関係なく、薬物を徐々に放出する働きを有する化合物であり、水溶性高分子、ワックス類、水不溶性高分子が挙げられる。

【0018】

徐放化剤として用いられる水溶性高分子としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（商品名「メトローズ」、信越化学工業（株）製）、ヒドロキシプロピルセルロース（商品名「HPC-M、H」日本曹達（株）製）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名「L-HPC」、信越化学工業（株）製）等を挙げることができる。

【0019】

徐放化剤として用いるワックス類としては、例えば、硬化油（商品名「ラブリワックス101」、フロイント産業（株）製）、パラフィン、ステアリン酸、ポリエチレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル（商品名「リョートーシュガーエステル」、三菱化成（株）製）等を挙げることができる。

【0020】

徐放化剤として用いられる水不溶性高分子としては、例えば、エチルセルロース（商品名「エトセル」、ダウケミカル社製）、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（商品名「AQOAT HG、HF」、信越化学工業（株）製）、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS（商品名「オイドラギットRS」、Roehm-Pharma社製）等を挙げることができる。

【0021】

本発明で用いられる錠剤用添加剤としては、賦形剤、結合剤、滑沢剤等がある。賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、マンニトール、結晶セルロース、デンプン類、リン酸水素カルシウム（商品名「フジカリン」、富士化学工業（株）製）、合成ヒドロタルサイト（商品名「アルカマック」、協和化学（株）製）、合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロースの造粒物（商品名「パーフィラー101」、フロイント

10

20

30

40

50

産業（株）製）等を挙げることができる。

【0022】

結合剤としては、例えば、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、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等を挙げることができる。

【0023】

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、ショ糖脂肪酸エステル等を挙げることができる。

【0024】

以下、前記（２）～（５）項に記載したイブジラストの徐放化経口錠剤の実施の形態について記載する。

10

【0025】

（ａ）前記（２）項に記載のイブジラストの徐放化経口錠剤

前記（２）項に記載のイブジラストの徐放化経口錠剤は、イブジラスト、錠剤用添加剤、腸溶性高分子および徐放化剤が均一に分散混合された圧縮成型錠剤である。

【0026】

前記（２）項に記載のイブジラストの徐放化経口錠剤の製造方法の一例を示すと、まずイブジラストと、錠剤用添加剤として賦形剤と、腸溶性高分子、徐放化剤を十分に混合し、得られた混合粉末をそのまま圧縮成型し錠剤とするか、または得られた混合粉末に、結合剤成分を予め水あるいはメタノール、エタノール、アセトン、クロロホルム、メチレンクロライド、エチレンクロライド等の有機溶媒の１種または２種以上に溶解した液を添加して十分混練し、４０～５０℃に乾燥し、乾燥物を適当な大きさの篩を用いて整粒した後、必要に応じて滑沢剤の１種または２種以上を混合し、この混合粒子を圧縮成形すればよい。

20

【0027】

（ｂ）前記（３）項に記載のイブジラストの徐放化経口錠剤

前記（３）項に記載のイブジラストの徐放化経口錠剤は、２層以上の多層構造の圧縮成型錠剤であり、隣り合う層同士は異なる成分であるか、同一の成分の場合は成分組成比が異なり、なおかつ各層のイブジラストの放出特性が、速放性、徐放性、腸溶徐放性、腸溶性のいずれかであることを特徴とするものである。

【0028】

前記（３）項に記載のイブジラストの徐放化経口錠の製造方法の一例を示すと、まずイブジラストの一部と、錠剤用添加剤と、腸溶性高分子、徐放化剤を十分に混合し、錠剤第１層成分の混合粉末Ａを得るか、またはこの混合粉末に、結合剤を予め水あるいはメタノール、エタノール、アセトン、クロロホルム、メチレンクロライド、エチレンクロライド等の有機溶媒の１種または２種以上に溶解した液を添加して十分混練し、４０～５０℃に乾燥し、乾燥物を適当な大きさの篩を用いて整粒した後、必要に応じて滑沢剤を混合し錠剤第１層成分の混合粒子Ａを得る。

30

【0029】

別にイブジラストの残りとして、錠剤用添加剤を混合し錠剤第２層成分の混合粉末Ｂを得るか、または混合粉末に、結合剤を予め水あるいはメタノール、エタノール、アセトン、クロロホルム、メチレンクロライド、エチレンクロライド等の有機溶媒の１種または２種以上に溶解した液を添加して十分混練し、４０～５０℃に乾燥し、乾燥物を適当な大きさの篩を用いて整粒した後、必要に応じて滑沢剤を混合し錠剤第２層成分の混合粒子Ｂを得る。

40

【0030】

混合粉末ＡおよびＢまたは混合粒子ＡおよびＢをそれぞれ２層に分けて圧縮成型することにより、徐放化された２層を有するイブジラストの徐放化経口錠剤を得ることができる。

【0031】

（ｃ）前記（４）項記載のイブジラストの徐放化経口錠剤

前記（４）項記載のイブジラストの徐放化経口錠剤は、イブジラストを含有する腸溶性徐放化錠剤をイブジラスト、徐放化剤および錠剤用添加剤から選ばれる少なくとも１種で被

50

覆して圧縮成型した錠剤である。

【0032】

前記(4)項記載のイブジラストの徐放化経口錠の製造方法の一例を示すと、まず、イブジラストと、錠剤用添加剤と、徐放化剤とを十分に混合し、得られた混合粉末をそのまま圧縮成型しベースとなる徐放化錠剤を得るか、または混合粉末に、結合剤を予め水あるいはメタノール、エタノール、アセトン、クロロホルム、メチレンクロライド、エチレンクロライド等の有機溶媒の1種または2種以上に溶解した液を添加して十分混練し、40～50℃に乾燥し、乾燥物を適当な大きさの篩を用いて整粒した後、必要に応じて滑沢剤を混合し、得られた混合粒子を圧縮成型しベースとなる徐放化錠剤を得る。このようにして得られたベースとなる徐放化錠剤に、腸溶性高分子を有機溶媒に溶解した液または水に分散した液をコーティングし、腸溶性徐放化剤を得る。

10

【0033】

一方、別にイブジラストと、錠剤用添加剤および徐放化剤を十分に混合し、錠剤被覆成分の混合粉末を得るか、または混合粉末に、結合剤を予め水あるいはメタノール、エタノール、アセトン、クロロホルム、メチレンクロライド、エチレンクロライド等の有機溶媒の1種または2種以上に溶解した液を添加して十分混練し、40～50℃に乾燥し、乾燥物を適当な大きさの篩を用いて整粒した後、必要に応じて滑沢剤を混合し錠剤被覆成分の混合粒子を得る。錠剤被覆成分の混合粉末または混合粒子で、先に調製した腸溶性徐放錠の周囲を覆い、圧縮成型することにより、イブジラストを含有する速放性錠剤内部にイブジラストを含む腸溶性徐放化錠剤を包含する徐放化経口錠剤を得ることができる。

20

【0034】

(d) 前記(5)項記載のイブジラストの徐放化経口錠剤

前記(5)項記載のイブジラストの徐放化経口錠剤は、錠剤マトリックス中に、イブジラストを含有する徐放化粒子とイブジラストを含有する腸溶性徐放化粒子が混在する圧縮成型錠剤である。

【0035】

前記(5)項記載のイブジラストの徐放化経口錠剤の製造方法の一例を示すと、まず錠剤用添加剤の中で賦形剤の1種または2種以上を、結合剤の1種または2種以上を水または有機溶媒に溶解した液で十分混練し、適当なサイズのメッシュを装着した押出造粒装置で造粒した後、転動造粒装置で調粒し、60～80℃で乾燥し、粒子を調製する。この粒子に、イブジラストをメタノール、エタノール、クロロホルム、エーテル、酢酸エチル等の有機溶媒に溶解した液をコーティングし、イブジラストが被覆された速放性の粒子を得る。このイブジラスト被覆粒子に、徐放化剤を有機溶媒に溶解した液をコーティングし、徐放化粒子を得る。

30

【0036】

さらに、得られた徐放化粒子の一部に腸溶性高分子を有機溶媒に溶解した溶液をコーティングし、腸溶性徐放化粒子を得る。

【0037】

イブジラスト、徐放化剤、錠剤用添加剤の1種または2種以上からなる成分に、上記の徐放化粒子と腸溶性徐放化粒子の1種または2種以上と滑沢剤を添加して混合し、圧縮成型することによりイブジラストの徐放化経口錠剤を得ることができる。

40

【0038】

上記した前記(2)項～前記(5)項のイブジラストの徐放化経口錠剤を、適当な被覆剤、例えばヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー等でコーティングしてもよい。

【0039】

【実施例】

以下、実施例により本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

50

【0040】

実施例 1

【0041】

【表 1】

成分	重量 (mg)
イブジラスト	10
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20
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	30
乳糖	59
ステアリン酸マグネシウム	1
合計	120

10

【0042】

表 1 に示した組成のイブジラストと、乳糖、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アセテートサクシネートの各成分を十分に混合し、得られた混合粉末に、1錠あたりエタノールを 18.2 mg 添加し十分混練し、40～50℃で乾燥した。乾燥物を 850 μm の篩を用いて整粒し、ステアリン酸マグネシウムを添加した後、直径 7 mm の錠剤成型用杵で圧縮成型し錠剤を得た。

20

【0043】

得られた錠剤のイブジラストの溶出率を測定し、図 1 に示した。イブジラストの溶出率の測定は以下のように行なった。

【0044】

(溶出試験法)

装置：日局 13、溶出試験法、第 1 法（回転バスケット法）

回転数：100 min⁻¹、温度：37±0.5℃

30

試験液：日局 13 崩壊試験用第 1 液 500 ml、日局 13 崩壊試験用第 2 液 500 ml

試験時間：第 1 液で 2 時間、その後続いて第 2 液で 5 時間

試料：1錠

図 1 の結果から明らかなように、得られた錠剤の溶出特性は、市販のイブジラストのカプセル剤（商品名「ケタスカプセル」）とほぼ同一であった。

【0045】

実施例 2

【0046】

【表 2】

成 分		重量 (mg)
第1層成分	イブジラスト	9
	硬化油	22.5
	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	27
	乳 糖	49.5
小 計		108
第2層成分	イブジラスト	1
	乳 糖	19
	ステアリン酸マグネシウム	0.14
合 計		128.14

10

【0047】

表2に示した錠剤第1層のイブジラスト以下乳糖までの各成分をとり十分混合し、これに1錠あたりエタノールを11.4mgを加えて練合し、40～50℃で乾燥した後、850μmの篩で整粒して顆粒状とした。別に錠剤第2層目成分のイブジラストおよび乳糖をとり混合し、これに1錠あたりエタノールを1.3mgを加えて練合し、40～50℃で乾燥した後、850μmの篩で整粒して顆粒状とした。この顆粒に1錠当たり0.14mgのステアリン酸マグネシウムを混合した。製錠機の直径7mmの臼に、第1層成分の顆粒を108mg充填し、圧縮成型して、第1層錠を得た。さらに第2層成分の顆粒20mgを第1層の錠剤の上に重ねて充填し、再度圧縮成型することにより、2層に重ねられたイブジラスト10mgを含有する直径7mmのイブジラスト徐放化経口錠剤を得た。

20

【0048】

得られた錠剤のイブジラストの溶出速度を測定し、図1に示した。図1の結果から明らかなように、得られた錠剤の溶出特性は、市販のイブジラストのカプセル剤とほぼ同一であった。

30

【0049】

実施例3

【0050】

【表3】

成 分		重量 (mg)
腸溶性徐放化錠	イブジラスト	8. 5
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	11. 9
	乳糖	52. 7
	ポリビニルピロリドン K-30	2. 55
	ステアリン酸マグネシウム	0. 85
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	0. 6
	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	0. 9
	グリセリン脂肪酸エステル	0. 1
小 計		78. 1
錠剤被覆成分	イブジラスト	1. 5
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	2. 1
	乳糖	9. 3
	ポリビニルピロリドン K-30	0. 45
	パーフィラー 101	308
	ステアリン酸マグネシウム	2. 15
合 計		401. 6

10

20

【0051】

30

表3に示した腸溶性徐放化錠成分の、イブジラスト以下乳糖までをとり十分混合し、これに12%のポリビニルピロリドンK-30のエタノール溶液を21.25mg加えて練合し、乾燥した後、850 μ mの篩で整粒し顆粒状とした。この顆粒に1錠当たり0.85mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、直径6mmの製錠用杵で圧縮成型し、1錠76.5mgの徐放化された裸錠を得た。この徐放化裸錠に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910の水溶液をコーティングし、さらに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とグリセリン脂肪酸エステルのエタノール溶液をコーティングすることにより、1錠78.1mgの腸溶性徐放化錠を得た。

【0052】

40

別に、表3に示した錠剤被覆成分のイブジラスト以下乳糖までをとり、これに12%のポリビニルピロリドンK-30のエタノール溶液を加えて練合し、乾燥した後、850 μ mの篩で整粒し顆粒状とした。この顆粒にパーフィラー101（商品名）およびステアリン酸マグネシウムを混合し、速放性を有する錠剤被覆用顆粒を得た。この顆粒160mgを、直径9.5mmの白に充填し、その中央部に、直径6mmの腸溶性徐放化錠剤を配置し、さらに白内に第2錠用成分163.5mgで腸溶性徐放性錠剤を被覆した後、直径9.5mmの製錠用杵で圧縮成型し、腸溶性徐放性錠剤を、速放性錠剤中に包含したイブジラスト10mgを含有する徐放化経口錠剤を得た。

【0053】

得られた錠剤のイブジラストの溶出速度を測定し、図1に示した。図1の結果から明らかなように、得られた錠剤の溶出特性は、市販のイブジラストのカプセル剤とほぼ同一であ

50

った。

【0054】

実施例4

乳糖22.5kg、結晶セルロース7.5kgを混合し、2%ポリビニルピロリドンK-90の水溶液11.0kgを加えて練合、造粒、乾燥し、直径0.5~0.7mmの粒子を得た。この粒子12kgに、8.3%イブジラストエタノール溶液9kgを流動層コーティング装置で噴霧し、イブジラストで被覆した速放性の粒子を得た。この粒子4000gに3.3%オイドラギットRS（商品名）のエタノール溶液3.2kgを流動層コーティング装置で噴霧コーティングし、イブジラストの徐放性粒子を得た。この徐放性粒子3kgに3.3%オイドラギットL（商品名）のエタノール溶液4.2kgを流動層コーティング装置で噴霧コーティングし、腸溶性徐放性粒子を得た。

10

【0055】

徐放性粒子1重量部および腸溶性徐放性粒子3重量部を混和し、得られた粒子190mgと、パーフィラー101（商品名）258.4mgおよびステアリン酸マグネシウム1.6mgをとって混合し、圧縮成型し、錠剤マトリックス中にイブジラストの徐放性粒子と腸溶性徐放性粒子を包含した直径9.5mgの徐放化経口錠剤を得た。

【0056】

得られた錠剤のイブジラストの溶出速度を測定し、図1に示した。図1の結果から明らかなように、得られた錠剤の溶出特性は、市販のイブジラストのカプセル剤とほぼ同一であった。

20

【0057】

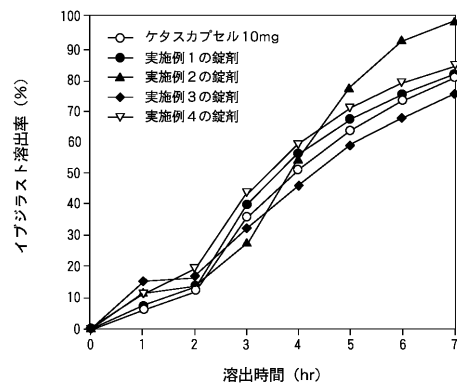
【発明の効果】

本発明は、カプセル剤より服用しやすいイブジラストの錠剤を提供すること、また治療効果および副作用を考慮して、イブジラストの溶出性をコントロールした徐放化製剤およびその製造方法を提供することにより、疾病患者に対するコンプライアンスを高めクオリティ・オブ・ライフに貢献する効果を有する。

【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例1~4で調製した錠剤および市販のイブジラストカプセル剤（10mg）のイブジラスト溶出率と溶出時間の関係を示すグラフ。

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 11/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/08

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61K 31/437

A61K 9/22-42