

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4497496号
(P4497496)

(45) 発行日 平成22年7月7日(2010.7.7)

(24) 登録日 平成22年4月23日(2010.4.23)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/592	(2006.01)	A 6 1 K 31/592
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 31/593	(2006.01)	A 6 1 K 31/593
A 6 1 K 33/06	(2006.01)	A 6 1 K 33/06
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10

請求項の数 14 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-504864 (P2000-504864)	(73) 特許権者	500047228 メナリニ インターナショナル オペレー ションズ ルクセンブルグ ソシエテ ア ノニマ ルクセンブルグ国、エルー 1 6 1 1 ルク センブルグ、アヴェニュー デ ラ ガレ 、 1
(86) (22) 出願日	平成10年7月21日 (1998.7.21)	(74) 代理人	100065385 弁理士 山下 穰平
(65) 公表番号	特表2001-511453 (P2001-511453A)	(72) 発明者	ヴァッレリ・マウリツィオ イタリア国、50144 フィレンツェ、 ヴィア ガリッアノ 147
(43) 公表日	平成13年8月14日 (2001.8.14)	(72) 発明者	トセッティ・アレッサンドロ イタリア国、50132 バグノ アリ ポリ、ヴィア エフ. パオレッティ 13 最終頁に続く
(86) 国際出願番号	PCT/EP1998/004567		
(87) 国際公開番号	W01999/006051		
(87) 国際公開日	平成11年2月11日 (1999.2.11)		
審査請求日	平成17年7月1日 (2005.7.1)		
(31) 優先権主張番号	F197A000184		
(32) 優先日	平成9年7月30日 (1997.7.30)		
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		

(54) 【発明の名称】 ビタミンDとカルシウムを含有する医薬組成物、それらの製法及び治療のための用法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リン酸カルシウムに結合したビタミンDを有効成分として含有する医薬組成物において、前記医薬組成物は、プロピレングリコール、分子量が300～1500であるポリエチレングリコール、液体パラフィン又はシリコン油から成る群から選ばれる結合剤を含有し、さらに、前記ビタミンDは500～1000 I . U . のビタミンDに対してカルシウムが1～2 g の割合である条件下に存在するものである上記医薬組成物。

【請求項 2】

前記リン酸カルシウムの含量は、全組成物に対する計算値で30～80重量%である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記ビタミンDは、ビタミンD₂ (エルゴカルシフェロール)、ビタミンD₃ (コレカルシフェロール) 又はそれらの混合物の一種である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記ビタミンはビタミンD₃ である請求項3記載の医薬組成物。

【請求項 5】

全組成物に対する計算値で5～15重量%のプロピレングリコール又はポリエチレングリコールを含有する請求項1記載の1袋の医薬組成物。

【請求項 6】

液体パラフィン又はシリコン油を含有する請求項1記載の1錠剤の医薬組成物。

10

20

【請求項 7】

三塩基リン酸カルシウム	3.100 g (Ca ⁺⁺ 1200 mg に相当)	
コレカルシフェロール (ビタミンD ₃)	100000 IU/g	
	0.008 g (800 IU に相当)、	
プロピレングリコール	0.800 g	
E110	0.002 g	
コロイドシリカ	0.120 g	
レモン薬味	0.100 g	
微晶質セルロース - MCC	0.200 g	
サッカリンナトリウム	0.015 g	10
無水クエン酸	0.165 g	
ショ糖モノパルミテート	0.120 g	
マンニトール	7.000 g に十分な量	

を含有する請求項 5 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

三塩基リン酸カルシウム	3.100 g (Ca ⁺⁺ 1200 mg に相当)	
コレカルシフェロール (ビタミンD ₃)	100000 IU/g	
	0.008 g (800 IU に相当)、	
ポリエチレングリコール 400	0.800 g	
E110	0.002 g	20
コロイドシリカ	0.120 g	
レモン薬味	0.100 g	
微晶質セルロース - MCC	0.200 g	
サッカリンナトリウム	0.015 g	
無水クエン酸	0.165 g	
ショ糖モノパルミテート	0.120 g	
マンニトール	7.000 g に十分な量	

を含有する請求項 5 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

三塩基リン酸カルシウム	3.100 g (Ca ⁺⁺ 1200 mg に相当)	30
コレカルシフェロール (ビタミンD ₃)	100000 IU/g	
	0.008 g (800 IU に相当)、	
液体パラフィン	0.500 g	
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0.050 g	
サッカリンナトリウム	0.015 g	
オレンジ薬味	0.100 g	
ソルビトール	4.400 g に十分な量	

を含有する請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

三塩基リン酸カルシウム	3.100 g (Ca ⁺⁺ 1200 mg に相当)	40
コレカルシフェロール (ビタミンD ₃)	100000 IU/g	
	0.008 g (800 IU に相当)、	
シリコーン油	0.500 g	
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0.050 g	
サッカリンナトリウム	0.015 g	
オレンジ薬味	0.100 g	
ソルビトール	4.400 g に十分な量	

を含有する請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の調合方法であって、 50

(a) 高速回転する造粒機中で、プロピレングリコール又は低分子量ポリエチレングリコールから成る結合剤を前記カルシウム塩に散布せしめ、

(b) コロイドシリカと、25 %のマンニットと、クエン酸と及び、サッカリンナトリウムとを添加し、必要な時間だけ適切な速度で混合せしめ、

(c) ショ糖パルミテート、懸濁防止剤、薬味、着色剤、マンニットの残りの部分、及びビタミンD₃から成る混合物を別途調製し、添加し、次いで、前記調合薬の残部と共に混合せしめ、

(d) かくして得られた細粒を複数の袋の中に分配する、ことを特徴とする前記方法。

【請求項12】

請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物の調合方法であって、

(a) 高速回転する造粒機中で、液体パラフィン又はシリコン油から成る結合剤を前記カルシウム塩に散布せしめ、

(b) 新たな成分を添加する前に都度完全に混合せしめ、事前に篩にかけてあるコロイドシリカ、カルボキシメチルセルロース及びサッカリンナトリウムの混合物に、ビタミンD₃及びソルビトールを順次添加し、回転している前記造粒機の中に前記混合物を注ぎ、必要な時間だけ適切な速度で混合せしめ、

(c) 得られた細粒を希望する重量まで詰め込んで所望の錠剤を得る、ことを特徴とする前記方法。

【請求項13】

高齢者のカルシウムとビタミンDの欠乏症の治療用であって、年齢に相当する骨組織の損失を低減せしめ、大腿骨骨折及びその他の非脊椎骨折を防止せしめる請求項1記載の医薬組成物。

【請求項14】

コルチコステロイドを用いる治療によって引き起こされる骨粗鬆症の防止に使用する請求項1記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

ビタミンD及びカルシウム塩を含有する医薬組成物と、それらの調合方法と、骨粗鬆症等の、高齢者の骨組織の損失を含む病的形態の治療における使用方法と、大腿骨頸部骨折又は及びその他の非脊椎骨折に至る病気等、高齢者のカルシウム代謝に関連する病気の防止における使用方法とに関する。

【0002】

(背景技術)

種々の病気、とりわけ高齢者のカルシウム代謝に関連する病気に備えて、ビタミンD及びカルシウム塩を個別に又は統合して使用することは、当該技術分野において既に十分詳細に報告されている。例えば、仏国特許第2724844号公報によれば、骨粗鬆症の予防に当たり、ビタミンDとカルシウム塩の摂取の間に治療上の関連がある。

【0003】

しかし、今日入手可能なビタミンDとカルシウムとをベースとする医薬処方は、依然として完全には許容し得ないほど多くの問題を提起している。

【0004】

特に本発明の主題である医薬組成物のために取り組まねばならなかった問題は以下のとおりである。

(a) 最終混合物中におけるビタミンD₃の均一分布

(b) 使用するカルシウム塩粉末の流動性

(c) 必要に応じて調合する懸濁液の再結合速度

【0005】

実際、これらの製剤を調合するために、通常、ビタミンDは、いわゆる被覆形態で使用さ

10

20

30

40

50

れる。その理由は、この被覆形態の場合には純結晶形態の場合と比べてより安定になるからである。

【 0 0 0 6 】

しかし、この被覆形態では、非常に稠密で滑らかな細粒から構成されることに由来する欠点が露呈している。それゆえに、この被覆形態の場合は、最終混合物の内部におけるそれら細粒の分布がいっそう大きな問題になることすらある。本特許出願の主題である医薬組成物のその他の構成要素と比較して、少量のビタミンDが含まれているので、この分布それ自体は既に複雑になっている。

【 0 0 0 7 】

また、通常、この種の製剤に使用されるカルシウム塩を（湿式又は乾式）粒状化处理することにより、最も広く使用されている形態、即ち微粉末形態にあるカルシウム塩が示す低い流動性に基づく問題が解決される。そのカルシウム塩は、微粉末形態を有するために、高出力の汎用機械を使用する工程処理には適合しない。しかしながら、特殊な薬味分散用添加剤と共に得られる細粒を含めて、その細粒は低い分散速度を示す。その分散速度は、むしろ、複数の袋入りの医薬製剤にとって、良好なレベルの生体利用性を保証し、しかも、必要に応じて懸濁液を調合するために非常に望ましい。その際に、複数袋のカルシウム塩を細かく分割して、懸濁液の沈降速度を減少させ、且つ、この種の細粒懸濁液を利用するときに注目される砂効果を排除することができる。

10

【 0 0 0 8 】

従って、入手可能でビタミンD - カルシウムの連合を含む新医薬製剤を持つことが必要であるのは明らかである。そして、その医薬製剤により、投与量の多いカルシウムと非常に少ない投与量のビタミンD（例えば、ビタミンD 500 ~ 1000 I.U. に対してカルシウム 1 ~ 2 g）とを均一に混合できるようになり、安定性が良好になり、高レベルの生体利用性が生まれ、また、高速生産機を使用した加工処理に適するようになり、また、患者が快く摂取できるようになる。

20

【 0 0 0 9 】

(発明の開示)

本発明の医薬組成物では、プロピレングリコールもしくは(次ぎの水分散を伴う処方に備えて)分子量が300 ~ 1500であるポリエチレングリコールの存在下、又は(次ぎの分散に関わらない医薬処方の場合)液体パラフィンもしくはシリコン油の存在下、ビタミンD 500 ~ 1000 I.U. に対してカルシウム 1 ~ 2 g の割合の条件下で、カルシウム塩を粒状化することにより、前記した問題が解決される。

30

【 0 0 1 0 】

意外にも、上記したグリコール類にカルシウム塩を添加することで、三重の効果が得られる。

(a) カルシウム細粒上にもその製剤のその他の成分上にもそのグリコールを均一に拡散させて分布させれば、それは被覆されたビタミンD₃の細粒に対して「結合」効果をもたらす。そのビタミン粒子はこのようにしてこの系に固着され、その結果、そのビタミン粒子の均一分布が実現される。

(b) そのカルシウム塩の変則的粒状化はそのカルシウム塩に固有のものであるが、その粒状化により、流動性が変わり、高出力の機械を用いて混合物の加工処理ができるほどの平滑特性を有する混合物が十分に得られる。

40

(c) しかしながら、いったん水性懸濁液が再形成されてしまって、カルシウム塩の完全な再分散が必要とされる場合、そのカルシウム塩の流動性に関する前記変化は、カルシウム塩の完全な再分散の障害にはならない。

【 0 0 1 1 】

更に、プロピレングリコールがリン酸カルシウムに及ぼす湿潤化効果を考慮しなければならない。再分散操作は、プロピレングリコールを使用しないで得られるものの場合よりも、この効果による場合のほうが一層迅速になる。

【 0 0 1 2 】

50

本発明によれば、プロピレングリコールが特に好ましい。この点に関して注目すべき重要事項は、プロピレングリコールの周知の酸味、又は低分子量ポリエチレングリコールの幾分かにかみかかった味が、最終的に得られる医薬組成物の快さに悪影響を与えず、汎用賦形剤及び人工甘味料で容易に覆い隠すことができるものである、ということである。

【0013】

水に分散させる必要のない医薬形態用結合剤として、非常に有用であり、それ故に本発明の主題を構成する物質は、液体パラフィン及びシリコン油である。実際、これらの成分のおかげで、汎用賦形剤と同様の凝集効果と活性成分の均一分布が実現される。

【0014】

本発明の製剤用に使われるビタミンDの形態の中で、ビタミンD₃、ビタミンD₂及びそれらの混合物が好ましい。

10

【0015】

本発明のために使用されるカルシウム塩は、例えば、リン酸塩、グリセロリン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、及び塩化物から成る群から選ばれる。

【0016】

特に好ましいのはリン酸カルシウムであり、更に一層好ましいのは三塩基性リン酸塩である。

【0017】

リン酸カルシウムの量は、通常、全組成物に対する計算値で30～80重量%である。

20

【0018】

さらに、本発明の主題を構成する医薬組成物は、(例えば、ショ糖パルミテート等の)汎用湿潤化剤、(コロイドシリカ等の)流動化剤、(セルロース、カルボキシメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース等の)沈澱防止剤、(薬味物質、クエン酸等の)感覚刺激矯正剤、(マンニトール、ソルビトール、サッカリン塩、アスパルテーム等の)人工甘味料、および(E110等の)着色剤からなる。注目すべきことは、本発明の医薬組成物は、例えば、乳剤の形態では、皮膚科での利用には適さないことである。

【0019】

好ましい(袋入り)処方によれば、本発明の医薬組成物には、製剤の全重量に対する計算値で5～15重量%のプロピレングリコール又はポリエチレングリコールが含まれる。

30

【0020】

本発明の範囲を制限しない実施例は次の通りである。

【0021】

例 1

6000袋用ロット

ショ糖パルミテート、クエン酸及びサッカリンナトリウムを、0.5mmメッシュの篩を用いて、ふるい分ける。

【0022】

次のプロセス・パラメータを設定して、高速造粒機中で、リン酸カルシウム上にプロピレングリコールを分配する。

40

80r.p.m.のインペラで2分間、次ぎにチョッパを停止し、次いで、160r.p.m.のインペラで2分間、さらに1500r.p.m.のチョッパ。

【0023】

コロイドシリカ、所要量のマンニットの25%、クエン酸及びサッカリンナトリウムをその混合物に添加する。

【0024】

上記の混合物は、均一な組成が得られるまで、80r.p.m.のインペラで混合するか、または1500r.p.m.のチョッパで6分間混合する。

【0025】

ショ糖パルミテート、微晶質セルロース、カルボキシメチルセルロース、レモン薬味、E

50

110、マンニットの残りの部分、及びビタミンD₃から成る予備混合物を、25 r.p.m.の速度で15分間の間キューブミキサで別々に調製する。

【0026】

このようにして得られた混合物は、造粒機に移動し、次のパラメータに従って、製剤の残部と共に混合する。

140 r.p.m.のインペラで1分間、次ぎに1500 r.p.m.のチョッパ、次いで140 r.p.m.のインペラで30秒間、最後にチョッパを停止する。

【0027】

このようにして得た細粒を袋に分配する。従って、これらの袋には以下の製剤が入っている。

三塩基リン酸カルシウム 3.100 g (Ca⁺⁺ 1200 mg に相当)

コレカルシフェロール(ビタミンD₃) 100 000 IU/g

0.008 g (800 IUに相当)、

プロピレングリコール 0.800 g

E110 0.002 g

コロイドシリカ 0.120 g

レモン薬味 0.100 g

微晶質セルロース-MCC 0.200 g

サッカリンナトリウム 0.015 g

無水クエン酸 0.165 g

ショ糖モノパルミテート 0.120 g

マンニトール 7.000 g に十分な量

【0028】

同様の方法であるが、プロピレングリコールの代わりにポリエチレングリコールを使用して、以下の組成を有する製剤の袋が調製される。

三塩基リン酸カルシウム 3.100 g (Ca⁺⁺ 1200 mg に相当)

コレカルシフェロール(ビタミンD₃) 100 000 IU/g

0.008 g (800 IUに相当)、

ポリエチレングリコール400 0.800 g

E110 0.002 g

コロイドシリカ 0.120 g

レモン薬味 0.100 g

微晶質セルロース-MCC 0.200 g

サッカリンナトリウム 0.015 g

無水クエン酸 0.165 g

ショ糖モノパルミテート 0.120 g

マンニトール 7.000 g に十分な量

【0029】

例 2 (錠剤)

錠剤 20,000 枚の調製

以下のプロセス・パラメータを設定して、高速造粒機中で、リン酸カルシウム上に液体パラフィンを分配する。

80 r.p.m.のインペラで2分間、次ぎにチョッパを停止し、次いで160 r.p.m.のインペラで2分間、さらに1500 r.p.m.のチョッパ。

【0030】

コロイドシリカ、カルボキシメチルセルロース、サッカリンナトリウム及びオレンジ薬味を、0.5 mmメッシュの篩でふるい分けする。

【0031】

上記の成分にビタミンD₃を添加し、その生成物をキューブミキサで25 r.p.m.の速度で5分間混合する。

10

20

30

40

50

【0032】

次いで、ソルビトールを添加し、全てのものを25 r.p.m.でキューブミキサ中で5分間混合する。

【0033】

この予備混合物を造粒機の中に移動させ、次のプロセス・パラメータを設定して、その製剤の残部と共に混合する。

140 r.p.m.のインペラで1分間、次ぎに1500 r.p.m.のチョッパで、次いで140 r.p.m.のインペラで30秒間、最後にチョッパを停止する。

【0034】

その粒状物を所要の重量まで詰め込み、以下の組成を有する錠剤を得る。

10

三塩基リン酸カルシウム 3.100 g (Ca⁺⁺ 1200 mg に相当)

コレカルシフェロール(ビタミンD₃) 100 000 IU / g

0.008 g (800 IU に相当)、

液体パラフィン 0.500 g

ナトリウムカルボキシメチルセルロース 0.050 g

サッカリンナトリウム 0.015 g

オレンジ薬味 0.100 g

ソルビトール 4.400 g に十分な量

【0035】

同様の方法で、液体パラフィンの代わりにシリコン油を使用して、次ぎの組成を有する錠剤を得ることができる。

20

三塩基リン酸カルシウム 3.100 g (Ca⁺⁺ 1200 mg に相当)

コレカルシフェロール(ビタミンD₃) 100 000 IU / g

0.008 g (800 IU に相当)、

シリコン油 0.500 g

ナトリウムカルボキシメチルセルロース 0.050 g

サッカリンナトリウム 0.015 g

オレンジ薬味 0.100 g

ソルビトール 4.400 g に十分な量

【0036】

30

本発明の主題を構成する医薬組成物は、高齢者のカルシウムとビタミンDの欠乏症の治療用に製造され、そのものは、年齢に関連する骨組織の損失を低減せしめ、且つ、大腿骨頸部骨折又は及びその他の非脊椎骨折を予防する。

【0037】

これら医薬組成物は、また、コルチコステロイドを用いる慢性治療によって引き起こされる骨粗鬆症を防止するために使用できる。

【0038】

本特許出願で使用されるI.U.は、国際単位を意味し、ビタミンD₃の活性度0.0025を有する量に相当する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 47/06	(2006.01)	A 6 1 K 47/06	
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 P 3/02	(2006.01)	A 6 1 P 3/02	1 0 2
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	

審査官 淵野 留香

- (56)参考文献 特開平08-208490(JP,A)
 国際公開第96/009036(WO,A1)
 特表平06-504259(JP,A)
 特表平05-505935(JP,A)
 特開昭62-089619(JP,A)
 特開平04-243828(JP,A)
 仏国特許出願公開第02073271(FR,A1)
 国際公開第98/041217(WO,A1)
 医薬品添加物事典,株式会社薬事日報社,1994年,p.114

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A61K 31/33-33/44
 A61P 1/00-43/00
 A61K 9/00- 9/72
 A61K 47/00-47/48
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)
 BIOSIS/MEDLINE/EMBASE(STN)
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)