

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3574210号  
(P3574210)

(45) 発行日 平成16年10月6日(2004.10.6)

(24) 登録日 平成16年7月9日(2004.7.9)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

A 6 1 K 31/381  
 A 6 1 K 47/10  
 A 6 1 K 47/12  
 A 6 1 K 47/26  
 A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 31/381  
 A 6 1 K 47/10  
 A 6 1 K 47/12  
 A 6 1 K 47/26  
 A 6 1 K 47/32

請求項の数 12 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-41773  
 (22) 出願日 平成7年3月1日(1995.3.1)  
 (65) 公開番号 特開平7-277973  
 (43) 公開日 平成7年10月24日(1995.10.24)  
 審査請求日 平成12年2月2日(2000.2.2)  
 (31) 優先権主張番号 204915  
 (32) 優先日 平成6年3月2日(1994.3.2)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 590005922  
 イーライ・リリー・アンド・カンパニー  
 ELI LILLY AND COMPANY  
 アメリカ合衆国46285インディアナ州  
 インディアナポリス市、リリー・コーポ  
 レイト・センター  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (74) 代理人 100087114  
 弁理士 齋藤 みの里

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口投与可能な医薬製剤

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

ラロキシフェン塩酸塩を、界面活性剤、ポリビニルピロリドン及び水溶性希釈剤と一緒に含有する製剤であって、界面活性剤がソルビタン脂肪酸エステル又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、水溶性希釈剤が多価アルコール又は糖類である経口投与可能な医薬製剤。

## 【請求項2】

界面活性剤が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1記載の製剤。

## 【請求項3】

界面活性剤がポリソルベート80である請求項1又は2に記載の製剤。

## 【請求項4】

水溶性希釈剤が糖類である請求項1～3のいずれか1項に記載の製剤。

## 【請求項5】

水溶性希釈剤が乳糖である請求項1～4のいずれか1項に記載の製剤。

## 【請求項6】

さらに、潤滑剤及び崩壊剤をも含有する請求項1～5のいずれか1項に記載の製剤。

## 【請求項7】

潤滑剤がステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸であり崩壊剤が架橋結合したポリビニルピロリドンである請求項6記載の製剤。

## 【請求項8】

10

20

さらにフィルムコーティングをも含む請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 9】

ラロキシフェン塩酸塩を、ポリソルベート 80、乳糖、ポリビニルピロリドン、及びステアリン酸マグネシウムと一緒に含有する経口投与可能な医薬製剤。

【請求項 10】

さらに、崩壊剤をも含有する請求項 9 記載の製剤。

【請求項 11】

崩壊剤が架橋結合したポリビニルピロリドンである請求項 10 記載の製剤。

【請求項 12】

さらにフィルムコーティングをも含む請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の製剤。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

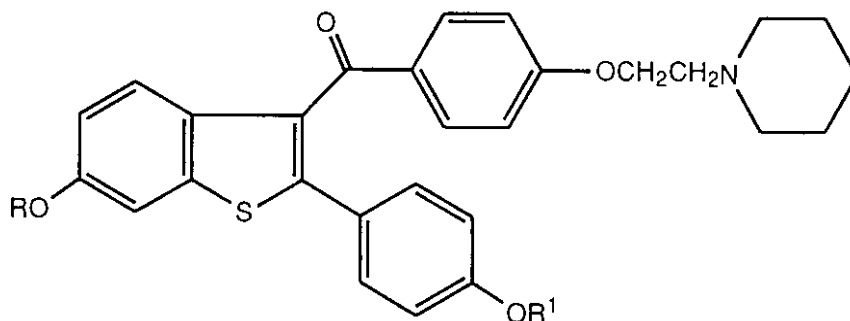
本発明は、経口投与可能な製剤に関する。

【0002】

【従来技術及び発明が解決しようとする課題】

以下の式：

【化 1】



20

I

30

(式中、R 及び R<sup>1</sup> は独立して水素、COR<sup>2</sup>、又は R<sup>3</sup>；R<sup>2</sup> は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> クロロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> フルオロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシ、フェニル、又は C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、クロロ、フルオロ、トリクロロメチルまたはトリフルオロメチルから選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されたフェニル；R<sup>3</sup> は C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> シクロアルキル、又はベンジルを表す)

で示されるベンゾチオフェン又はその製剤的に許容される塩の内、幾つかの化合物は、非ステロイド系抗エストロゲン剤及び抗アンドロゲン剤である。これらの化合物は乳癌及び前立腺癌の治療、及び乳腺及び前立腺の線維嚢胞疾患の治療に有用である。式 I の化合物は、米国特許第 4,418,068 号(1983 年 11 月 29 日発効)に記載されている。この特許には、これら化合物の製造方法、並びに、抗エストロゲン及び抗アンドロゲン治療における有用性が記載されている。また、抗エストロゲン及び抗アンドロゲン治療に有用な医薬組成物も記載されている。

40

【0003】

ラロキシフェン (raloxifen)、即ち 6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾチオフェン、はこのベンゾチオフェン系列の化合物の中で、特に有用な化合物である。ラロキシフェ

50

ンは、多くのインビトロ及びインビボのモデル系で、エストロゲン作用を競合的に阻害する [Blacks, Jones 及び Falcone, Life Sci., 32: 1031-1036, (1983); Knecht, Tsai-Morris 及び Catt, Endocrinology, 116: 1771-1777 (1985); Simard 及び Labrie, Mol. Cell. Endocrinology, 39: 141-144 (1985)]. この化合物はまた、そのエストロゲン拮抗剤作用に加えて、ある種のエストロゲン様作用をも示す [Ortmann, Emons, Knuppen 及び Catt, Endocrinology, 123: 962-968 (1988)]. 最近のレポートでは、ラロキシフェンは、閉経後の女性の骨粗鬆症の治療に有用である [Turner, Sato 及び Bryant, Journal of Clinical Investigation (印刷中)]。

10

## 【0004】

式 I の化合物は製剤的に許容される塩として投与できる。特に有用な製剤的に許容されるラロキシフェンの塩は塩酸塩である。この形の塩は、ラロキシフェンの、テトラヒドロフラン又はメタノール等の有機溶媒中の溶液に塩酸を加えることで容易に製造できる。しかしながら、ラロキシフェン塩酸塩の水溶解性は2つのフェノール性水酸基を含有する有機塩酸塩に関して予測されるよりもはるかに低い。この溶解性の低さは、この好ましい塩の生物学的利用率(バイオアベイラビリティ)を幾分制限している。ラロキシフェン塩酸塩の最適で一貫した吸収を妨げている他の重要な障害はその疎水性である。

20

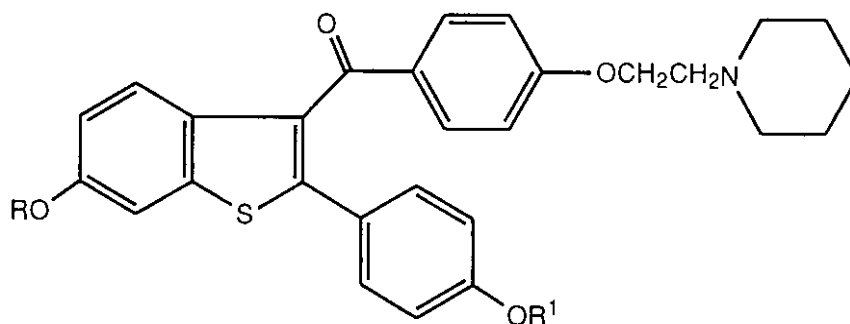
制限されたバイオアベイラビリティを克服するために、本発明は、経口投与可能なラロキシフェン、そのエステル又はエーテル、又は製剤的に許容される塩と、親水性担体組成物とを含有する、水性媒質への溶解性が增大された医薬製剤を提供する。さらに詳しくは、本発明は、ラロキシフェン、そのエステル又はエーテル、又はその製剤的に許容される塩と、界面活性剤、水溶性希釈剤及び所望により、親水性結合剤とを含有する経口投与が可能な医薬製剤を提供するものである。本発明はまた、潤滑剤及び崩壊剤をも含有する医薬製剤を提供する。

## 【0005】

本発明は、ラロキシフェン、そのエステル又はエーテル、又はその製剤的に許容される塩と、界面活性剤、水溶性希釈剤、及び所望により親水性結合剤とを含有する経口的に投与可能な医薬製剤を提供するものである。ラロキシフェン、そのエステル又はエーテルは式

30

## 【化2】



I

40

(式中、R 及び R<sup>1</sup> は独立して水素、COR<sup>2</sup>、又は R<sup>3</sup> ; R<sup>2</sup> は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> クロロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> フルオロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシ、フェニル、又は C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコ

50

キシ、ヒドロキシ、ニトロ、クロロ、フルオロ及びトリクロロメチルまたはトリフルオロメチルから選択される1又は2個の置換基で置換されたフェニル； $R^3$ は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_5 - C_7$ シクロアルキル、又はベンジルを表す)

で示される。ラロキシフェンは、 $R$ 及び $R^1$ が水素である化合物である。この化合物の製造は、米国特許第4,418,068号に記載されており、それを、本明細書に引用して組み込む。薬化学者ならば、この化合物を、そのフェノール性水酸基の1方又は両方において形成されるエーテル又はエステルとして有効に投与され得ることを容易に認めるであろう。これらエステルの製造も米国特許第4,418,068号に記載されている。

【0006】

上記の式で用いた一般的な化学用語はそれらの通常の意味を有する。

10

「 $C_1 - C_{14}$ アルキル」という語句は、炭素原子数1~14個の直鎖または分岐鎖状のアルキル鎖を表す。代表的な $C_1 - C_{14}$ アルキルの例には、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、 $n$ -ヘキシル、2-メチルペンチル、 $n$ -オクチル、デシル、2-メチルデシル、2,2-ジメチルデシル、ウンデシル、ドデシル等がある。

「 $C_1 - C_{14}$ アルキル」という語句は、「 $C_1 - C_4$ アルキル」なる語句を包含する。代表的な $C_1 - C_4$ アルキルの例には、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル及び $t$ -ブチルがある。

【0007】

「 $C_1 - C_3$ クロロアルキル」及び「 $C_1 - C_3$ フルオロアルキル」なる語句は、1置換から、完全な置換まで、任意の程度に、塩素又はフッ素原子で置換されたメチル、エチル、プロピル及びイソプロピルを意味する。代表的な $C_1 - C_3$ クロロアルキル基には、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、2-クロロエチル、2,3-ジクロロプロピル、2,2-ジクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、1,2-ジクロロエチル、1,1,2,2-テトラクロロエチル、1,2,2,2-テトラクロロエチル、ペンタクロロエチル、3-クロロプロピル、2-クロロプロピル、3,3-ジクロロプロピル、2,3-ジクロロプロピル、2,2-ジクロロプロピル、3,3,3-トリクロロプロピル及び2,2,3,3,3-ペンタクロロプロピルがある。代表的な $C_1 - C_3$ フルオロアルキル基には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、1,1,2,2-テトラフルオロエチル、1,2,2,2-テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3-フルオロプロピル、2-フルオロプロピル、3,3-ジフルオロプロピル、2,3-ジフルオロプロピル、2,2-ジフルオロプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル及び2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピルがある。

20

30

【0008】

「 $C_5 - C_7$ シクロアルキル」という語句は、炭素原子5~7個を含有する炭化水素基を意味する。 $C_5 - C_7$ シクロアルキルとして、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを挙げることができる。

「 $C_1 - C_4$ アルコキシ」という語句は、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、 $t$ -ブトキシ等の基を表す。

40

「製剤的に許容される塩」という語句は、製剤的な使用に適したラロキシフェン、そのエステル又はエーテルの塩を表す。製剤的に許容される塩はラロキシフェン、そのエステル、又はエーテルの酸付加塩、第一級、第二級、第三級又は第四級アンモニウム塩、アルカリ金属塩、又はアルカリ土類金属塩として存在し得る。一般に、酸付加塩は、酸と、式Iにおいて $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が上記の定義に従う化合物とを反応させることにより、調製される。アルカリ金属及びアルカリ土類金属塩は、一般に、所望の金属塩のための金属の水酸化物と式Iにおいて少なくとも $R$ 及び $R^1$ の1つが水素である化合物とを反応させることにより、調製される。

【0009】

50

そのような酸付加塩の形成に一般的に用いられる酸には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、及びリン酸のような無機酸、及びトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラブロモフェニルスルホン酸、カルボン酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、及び酢酸などの有機酸及び近縁の無機酸及び有機酸が含まれる。そのような製剤的に許容される塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、アンモニウム塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプロラート、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオン酸塩、蔞酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、馬尿酸塩、マレイン酸塩、プチン - 1, 4 - 二酸塩、ヘキシン - 1, 6 - 二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、マンデル酸塩、アンモニウム塩、マグネシウム塩、テトラメチルアンモニウム塩、カリウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ナトリウム塩、メチルアンモニウム塩、カルシウム塩等の塩がある。

#### 【0010】

「親水性結合剤」という語句は、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、スクロース、デキストロース、コーンシロップ、多糖類（アカシア、トラガカント、グアー、アルギナートを含む）、ゼラチン、及びセルロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロセルロース、及びカルボキシメチルセルロース ナトリウムを含む）等の、製剤の製造に一般的に用いられる結合剤を表す。

「界面活性剤」という語句は、本明細書において、エトキシ化ひまし油、多解糖グリセリド（polyglycolized glyceride）、アセチル化モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、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誘導体、モノグリセリド又はそのエトキシ化誘導体、ジグリセリド又はそのポリオキシエチレン誘導体、ナトリウムドクサート（sodium docosate）、ラルリル硫酸ナトリウム、コール酸又はその誘導体、レシチン類、及びリン脂質等の、製剤の製造に一般的に用いられるイオン性又は非イオン性の界面活性剤又は湿潤剤を表す。

#### 【0011】

「水溶性希釈剤」という語句は、糖類（乳糖、スクロース、及びデキストロース等を含む）、多糖類（デキストラート及びマルトデキストリンを含む）、多価アルコール（マンニトール、キシリトール、ソルビトール等を含む）等の、製剤の製造に一般的に用いられている化合物を表す。

「崩壊剤」という語句は、澱粉、クレイ、セルロース、アルギナート、ゴム、架橋結合重合体（架橋結合したポリビニルピロリドン、架橋結合したカルボキシメチルセルロースナトリウム等）、ソディウム・スターチ・グリコラート、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、及び大豆多糖類等の化合物を表す。架橋結合重合体が好ましい崩壊剤であり、架橋結合したポリビニルピロリドンがより好ましい。

「潤滑剤」という語句は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、コロイド状二酸化ケイ素、カルボン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、澱粉、鉱油、ロウ類、グリセリルベヘナート、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、及び水素添加植物油等の製剤の製造にしばしば用いられる潤滑剤又は滑沢剤（グライダント）を表す。

#### 【0012】

本発明の全製剤は水性媒質への溶解性が増大しているので、より高いバイオアベイラビリティが予測されるが、幾つかの製剤が好ましい。好ましくは、界面活性剤は、陰イオン

10

20

30

40

50

性又は非イオン性界面活性剤である。この好ましい群に属する代表的な界面活性剤には、ラルリル硫酸ナトリウム、ナトリウムドクサート (sodium docosate)、エトキシ化ひまし油、多解糖グリセリド (polyglycolyzed glyceride)、アセチル化モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、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誘導体、モノグリセリド又はそのエトキシ化誘導体、ジグリセリド又はそのポリオキシエチレン誘導体が含まれる。好ましくは、水溶性希釈剤は糖類又は多価アルコールである。親水性結合剤が存在するとき、好ましい結合剤は、スクロース、デキストロース、コーンシロップ、ゼラチン、セルロース誘導体又はポリビニルピロリドンである。

#### 【0013】

本発明の製剤のあるものがより好ましい。より好ましくは、界面活性剤はエトキシ化ひまし油、多解糖グリセリド (polyglycolyzed glyceride)、アセチル化モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、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誘導体、モノグリセリド又はそのエトキシ化誘導体、ジグリセリド又はそのポリオキシエチレン誘導体である。さらに好ましくは、水溶性希釈剤は乳糖、スクロース、及びデキストロース等の糖類である。さらに好ましくは、親水性結合剤はセルロース誘導体又はポリビニルピロリドンである。

本発明の幾つかの製剤が最も好ましい。最も好ましくは、界面活性剤はポリソルベート80の様なポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである。最も好ましくは、水溶性希釈剤は乳糖である。親水性結合剤が存在するとき、最も好ましくはポリビニルピロリドンである。

経口投与可能な本発明の組成物は製剤化学の分野で周知の方法で好適に投与される [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., A. Osol ed., (1985) 参照]。例えば、本発明の組成物は錠剤やカプセル剤等の固形剤形で投与され得る。好ましくは、組成物は、錠剤の形で製剤化される。これらの錠剤は湿造粒法、乾造粒法又は直接の圧縮法によって製造される。

#### 【0014】

本発明の錠剤は通常の打錠法によって調製される。製造の一般的な手法には、ラロキシフェン、そのエステル、エーテル又はその塩と水溶性希釈剤、及び所望により崩壊剤の一部とを混合することを含む。この混合物を、次いで、親水性結合剤及び界面活性剤の水及び/又はメタノール、エタノール、イソプロパノール、塩化メチレン、及びアセトンのような有機溶媒中の溶液を用いて造粒し、必要に応じて粉碎する。顆粒を乾燥し、所望のサイズに細かくする。任意の他の添加物、例えば潤滑剤 (例、ステアリン酸マグネシウム等) や付加的な崩壊剤を顆粒に加えて混合する。次いで、ロータリー打錠機のような通常の打錠機を用いて、この混合物を適当な多きさ及び形に打錠する。錠剤を当業界既知の方法で、フィルムコーティングしてもよい。

#### 【0015】

本発明のカプセル剤は、通常のカプセル封入法で製造される。製造の一般的な手法には、ラロキシフェン、そのエステル、エーテル又はその塩と水溶性希釈剤、及び所望により崩壊剤の一部とを混合することを含む。この混合物を、次いで、親水性結合剤及び界面活性剤の水及び/又は有機溶媒中の溶液を用いて造粒し、必要に応じて粉碎する。顆粒を乾燥し、所望のサイズに細かくする。任意の他の添加物、例えば潤滑剤 (例、コロイド状二酸化ケイ素等) を顆粒に加え、混合する。次いで、得られた混合物を通常のカプセル充填機を用いて適当な大きさのゼラチン硬カプセルに充填する。

#### 【0016】

##### 【実施例】

以下に実施例を挙げ、本発明の製剤例を説明するが、これらはいかなる意味からも、本発明を制限する意図ではない。錠剤は下記の成分及び方法で調製され得る。

10

20

30

40

**製剤例 1**

<u>成 分</u>	<u>重 量 (mg/錠)</u>
ラロキシフェン塩酸塩	200.0
ポリビニルピロリドン	15.75
ポリソルベート80	5.25
乳糖無水物	264.62
架橋結合したポリビニルピロリドン	31.50
ステアリン酸	5.25
ステアリン酸マグネシウム	2.63

10

ラロキシフェン塩酸塩、乳糖、及び架橋結合ポリビニルピロリドンの一部をポリビニルピロリドン及びポリソルベート80の水溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、適当な大きさに減じ、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、及び残りの架橋結合ポリビニルピロリドンと混合する。混合物をそれぞれ525mgの錠剤に打錠する。

【0017】

**製剤例 2**

20

<u>成 分</u>	<u>重 量 (mg/錠)</u>
ラロキシフェン塩酸塩	200.0
ポリビニルピロリドン	15.75
ポリソルベート80	5.75
乳糖無水物	132.06
デキストロース	132.06
架橋結合したポリビニルピロリドン	31.50
ステアリン酸	5.25
ステアリン酸マグネシウム	2.63

30

ラロキシフェン塩酸塩、乳糖無水物、デキストロース、及び架橋結合ポリビニルピロリドンの一部をポリビニルピロリドン及びポリソルベート80のアルコール溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、適当な大きさに減じ、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、及び残りの架橋結合ポリビニルピロリドンと混合する。混合物をそれぞれ525mgの錠剤に打錠する。

【0018】

40

**製剤例 3**

<u>成 分</u>	<u>重 量 (mg/錠)</u>
ラロキシフェン塩酸塩	200.00
ヒドロキシプロピルセルロース	16.00
ラウリル硫酸ナトリウム	10.00
デキストロース	154.00
架橋結合したカルボキシメチルセルロース	16.00
ステアリン酸マグネシウム	4.00

10

ラロキシフェン塩酸塩、乳糖無水物、デキストロース、及び架橋結合カルボキシメチルセルロースナトリウムの一部をヒドロキシプロピルセルロース及びラウリル硫酸ナトリウムの水溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、適当な大きさに減じ、ステアリン酸マグネシウムと混合する。混合物をそれぞれ400mgの錠剤に打錠する。

【0019】

**製剤例 4**

20

<u>成 分</u>	<u>重 量 (mg/錠)</u>
ラロキシフェン塩酸塩	30.00
乳糖無水物	144.00
乳糖、含水スプレー乾燥	36.00
ポリビニルピロリドン	12.00
ポリソルベート80	2.40
架橋結合したポリビニルピロリドン	14.40
ステアリン酸マグネシウム	1.20

30

ラロキシフェン塩酸塩、乳糖無水物、スプレー乾燥した含水乳糖、及び架橋結合ポリビニルピロリドンの一部をポリビニルピロリドン及びポリソルベート80の水溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、適当な大きさに減じ、ステアリン酸マグネシウム、及び残りの架橋結合ポリビニルピロリドンと混合する。混合物をそれぞれ240mgの錠剤に打錠する。

【0020】

**製剤例 5**

<u>成 分</u>	<u>重 量 (mg/錠)</u>	
ラロキシフェン塩酸塩	30.00	
乳糖無水物	160.00	
ヒドロキシプロピルセルロース	11.00	
ポロキサマー	7.00	
架橋結合したカルボキシメチルセルロース	23.00	10
ステアリン酸	7.00	
ステアリン酸マグネシウム	2.00	

ラロキシフェン塩酸塩、乳糖無水物、及び架橋結合カルボキシメチルセルロースナトリウムをポロキサマー及びヒドロキシプロピルセルロースの水溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、適当な大きさに減じ、ステアリン酸及びステアリン酸マグネシウムと混合する。混合物をそれぞれ240mgの錠剤に打錠する。

【0021】

**製剤例 6**

<u>成 分</u>	<u>重 量 (mg/錠)</u>	
ラロキシフェン塩酸塩	30.00	
乳糖	89.00	
デキストロース	89.00	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.00	
ラウリル硫酸ナトリウム	5.00	
架橋結合したポリビニルピロリドン	12.00	30
ステアリン酸	5.00	

ラロキシフェン塩酸塩、乳糖、デキストロース及び架橋結合ポリビニルピロリドンをヒドロキシプロピルメチルセルロース及びラウリル硫酸ナトリウムの水溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、適当な大きさに減じ、ステアリン酸と混合する。混合物をそれぞれ240mgの錠剤に打錠する。

【0022】

**製剤例 7**

<u>成 分</u>	<u>重 量 (mg/錠)</u>	
ラロキシフェン塩酸塩	60.00	
乳糖無水物	156.00	
ポリビニルピロリドン	7.20	
ポリソルベート80	7.20	
架橋結合したポリビニルピロリドン	7.20	
ステアリン酸マグネシウム	2.40	50

ラロキシフェン塩酸塩、乳糖無水物及び架橋結合ポリビニルピロリドンをポリビニルピロリドン及びポリソルベート 80 の水溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、適当な大きさに減じ、ステアリン酸マグネシウムと混合する。混合物をそれぞれ 240 mg の錠剤に打錠する。

【0023】

### 製剤例 8

成分	重量 (mg/錠)
ラロキシフェン塩酸塩	60.00
乳糖無水物	120.00
乳糖、含水スプレー乾燥	30.00
ポリビニルピロリドン	12.00
ポリソルベート 80	2.40
架橋結合したポリビニルピロリドン	14.40
ステアリン酸マグネシウム	1.20

10

ラロキシフェン塩酸塩、乳糖無水物、スプレー乾燥した含水乳糖、及び架橋結合ポリビニルピロリドンの一部をポリビニルピロリドン及びポリソルベート 80 の水溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、適当な大きさに減じ、ステアリン酸マグネシウム及び残りの架橋結合ポリビニルピロリドンと混合する。混合物をそれぞれ 240 mg の錠剤に打錠する。

20

【0024】

### 製剤例 9

成分	重量 (mg/錠)
ラロキシフェン塩酸塩	60.00
マンニトール	77.00
デキストロース	73.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7.00
ポリソルベート 80	4.00
ソディウム・スターチ・グリコラート	14.00
ステアリン酸	4.00
ステアリン酸ナトリウム	1.00

30

ラロキシフェン塩酸塩、マンニトール、デキストロース、及びソディウム・スターチ・グリコラートをポリソルベート 80 及びヒドロキシプロピルメチルセルロースの水溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、適当な大きさに減じ、ステアリン酸及びステアリン酸マグネシウムと混合する。混合物をそれぞれ 240 mg の錠剤に打錠する。

40

【0025】

**製剤例 10**

<u>成 分</u>	<u>重 量 (mg/錠)</u>
ラロキシフェン塩酸塩	150.00
乳糖無水物	41.00
乳糖、含水スプレー乾燥	10.25
ポリビニルピロリドン	11.50
ポリソルベート80	2.30
架橋結合したポリビニルピロリドン	13.80
ステアリン酸マグネシウム	1.15

10

ラロキシフェン塩酸塩、乳糖無水物、スプレー乾燥した含水乳糖及び架橋結合ポリビニルピロリドンの一部をポリビニルピロリドン及びポリソルベート80の水溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、適当な大きさに減じ、ステアリン酸マグネシウム及び残りの架橋結合ポリビニルピロリドンと混合する。混合物をそれぞれ230mgの錠剤に打錠する。

**製剤例 11**

<u>成 分</u>	<u>重 量 (mg/錠)</u>
ラロキシフェン塩酸塩	150.00
乳糖、含水スプレー乾燥	56.00
ポリビニルピロリドン	7.00
ポリソルベート80	1.20
架橋結合したポリビニルピロリドン	13.80
ステアリン酸マグネシウム	2.00

20

ラロキシフェン塩酸塩、スプレー乾燥した含水乳糖及び架橋結合ポリビニルピロリドンの一部をポリビニルピロリドン及びポリソルベート80の水溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、適当な大きさに減じ、ステアリン酸マグネシウム及び残りの架橋結合ポリビニルピロリドンと混合する。混合物をそれぞれ230mgの錠剤に打錠する。

【0026】

**製剤例 12**

<u>成 分</u>	<u>重 量 (mg/錠)</u>
ラロキシフェン塩酸塩	150.00
乳糖無水物	52.40
ポリソルベート80	4.60
ポリビニルピロリドン	11.50
ポリエチレングリコール8000	11.50

30

ラロキシフェン塩酸塩及び乳糖無水物をポリソルベート80及びポリビニルピロリドンの水溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、適当な大きさに減じ、ポリエチレングリコール8000と混合する。混合物をそれぞれ230mgの錠剤に打錠する。

以下のようにしてカプセル剤を調製する。

50

【0027】

製剤例13

<u>成分</u>	<u>重量 (mg/カプセル)</u>
ラロキシフェン塩酸塩	30.00
乳糖、含水スプレー乾燥	178.30
ラウリル硫酸ナトリウム	4.60
架橋結合したポリビニルピロリドン	9.20
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.90
コロイド状二酸化ケイ素	1.00

10

ラロキシフェン塩酸塩、スプレー乾燥した含水乳糖及び架橋結合ポリビニルピロリドンの混合物をラウリル硫酸ナトリウム及びヒドロキシプロピルメチルセルロースの水溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、適当な大きさに減じ、コロイド状二酸化ケイ素と混合する。次いで、この混合物を通常の封入機を用いて、サイズ3のゼラチン硬カプセル充填し、それぞれ、最終混合物230mgを含有するゼラチン硬カプセル剤を得る。

【0028】

製剤例14

<u>成分</u>	<u>重量 (mg/カプセル)</u>
ラロキシフェン塩酸塩	60.00
乳糖、含水スプレー乾燥	148.30
ラウリル硫酸ナトリウム	4.60
架橋結合したポリビニルピロリドン	9.20
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.90
コロイド状二酸化ケイ素	1.00

20

ラロキシフェン塩酸塩、スプレー乾燥した含水乳糖及び架橋結合ポリビニルピロリドンの混合物をラウリル硫酸ナトリウム及びヒドロキシプロピルメチルセルロースの水溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、適当な大きさに減じ、コロイド状二酸化ケイ素と混合する。次いで、この混合物を通常の封入機を用いて、サイズ3のゼラチン硬カプセル充填し、それぞれ、最終混合物230mgを含有するゼラチン硬カプセル剤を得る。

【0029】

製剤例15

<u>成分</u>	<u>重量 (mg/カプセル)</u>
ラロキシフェン塩酸塩	150.00
乳糖、含水スプレー乾燥	58.30
ラウリル硫酸ナトリウム	4.60
架橋結合したポリビニルピロリドン	9.20
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.90
コロイド状二酸化ケイ素	1.00

40

ラロキシフェン塩酸塩、スプレー乾燥した含水乳糖及び架橋結合ポリビニルピロリドンの

50

混合物をラウリル硫酸ナトリウム及びヒドロキシプロピルメチルセルロースの水溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、適当な大きさに減じ、コロイド状二酸化ケイ素と混合する。次いで、この混合物を通常封入機を用いて、サイズ3のゼラチン硬カプセル充填し、それぞれ、最終混合物230mgを含有するゼラチン硬カプセル剤を得る。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup> F I  
 A 6 1 K 47/34 A 6 1 K 47/34  
 // C 0 7 D 333/56 C 0 7 D 333/56

- (72)発明者 ローウェル・リー・ギブソン  
 アメリカ合衆国46142インディアナ州グリーンウッド、メッサーズミス・ドライブ4184番
- (72)発明者 ケリー・ジョン・ハータウアー  
 アメリカ合衆国46278インディアナ州インディアナポリス、エコー・コート6306番
- (72)発明者 ジュリアン・ラリー・ストワーズ  
 アメリカ合衆国46256インディアナ州インディアナポリス、ランターン・ロード7325番
- (72)発明者 ステファニー・アン・スウィータナ  
 アメリカ合衆国47401インディアナ州ブルーミントン、サラトガ・ドライブ4112番
- (72)発明者 アルビンド・ラブジ・タッカー  
 アメリカ合衆国46260インディアナ州インディアナポリス、イエローウッド・コート9020番

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 米国特許第04418068(US,A)  
 米国特許第04418068(US,A)  
 新製剤開発システム総合技術-基剤・添加物篇-,山本正和 R&Dプランニング,1985年  
 7月12日,160-167  
 新製剤開発システム総合技術-基剤・添加物篇-,山本正和 R&Dプランニング,1985年  
 7月12日,160-167

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>,DB名)

A61K 31/381  
 A61K 47/10  
 A61K 47/12  
 A61K 47/26  
 A61K 47/32  
 A61K 47/34  
 C07D333/56  
 BIOSIS(STN)  
 CAPLUS(STN)  
 MEDLINE(STN)  
 EMBASE(STN)  
 REGISTRY(STN)