(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第3828247号

(P3828247)

(45)発行日　平成18年10月4日(2006.10.4)　(24)登録日　平成18年7月14日(2006.7.14)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/335	(2006.01)	A61K	31/335
A61P 11/02	(2006.01)	A61P	11/02
A61P 11/06	(2006.01)	A61P	11/06
A61P 17/04	(2006.01)	A61P	17/04
A61P 37/08	(2006.01)	A61P	37/08

請求項の数 3　(全 10 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平9-198427
(22)出願日　平成9年7月24日(1997.7.24)
(65)公開番号　特開平11-35460
(43)公開日　平成11年2月9日(1999.2.9)
審査請求日　平成13年4月3日(2001.4.3)

前置審査

(73)特許権者　000001029
協和醗酵工業株式会社
東京都千代田区大手町１丁目６番１号
(72)発明者　後藤　知彦
静岡県駿東郡長泉町中土狩５５７－５２
(72)発明者　山本　浩
静岡県駿東郡長泉町中土狩５６－１８
(72)発明者　早川　栄治
静岡県裾野市茶畑４９５－１５
(72)発明者　伊藤　邦雄
静岡県駿東郡長泉町納米里１７４－１３

審査官　當麻　博文

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ジベンゾ〔b，e〕オキセピン誘導体を含有する医薬品製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

(Z)-11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ〔b,e〕オキセピン-2-酢酸塩酸塩、乳糖、結晶セルロース、ならびにクロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースカルシウムから選ばれる1以上のセルロース誘導体を含有することを特徴とする錠剤、顆粒剤、カプセル剤、ドライシロップ剤および細粒剤から選ばれる医薬品製剤。

【請求項２】

クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースカルシウムから選ばれる1以上のセルロース誘導体が、クロスカルメロースナトリウムである請求項1記載の医薬品製剤。

【請求項３】

クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースカルシウムから選ばれる1以上のセルロース誘導体の含有率が、1製剤あたり、0.1～50%である請求項1または2記載の医薬品製剤。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ジベンゾ〔b,e〕オキセピン誘導体を含有し、長期間安定で、アレルギー疾患

または皮膚疾患に対する経口剤として有用な医薬品製剤に関する。

【０００２】

【従来の技術】

本発明のジベンゾ〔b,e〕オキセピン誘導体は、抗アレルギー作用および抗炎症作用を示し、鼻アレルギーや喘息等のアレルギー疾患、蕁麻疹等の皮膚疾患に有用であることが報告されている（特開昭６３－１０７８４号公報）。

しかしながら、本発明のジベンゾ〔b,e〕オキセピン誘導体は、経口投与用の医薬品製剤の製造に多用される賦形剤、崩壊剤、結合剤および滑沢剤等の添加物の添加により保存時に経時的に分解されるため、安定な経口投与用の医薬品製剤の開発が嘱望されていた。

【０００３】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、ジベンゾ〔b,e〕オキセピン誘導体を含有する安定で有効な経口投与用の医薬品製剤を提供することにある。

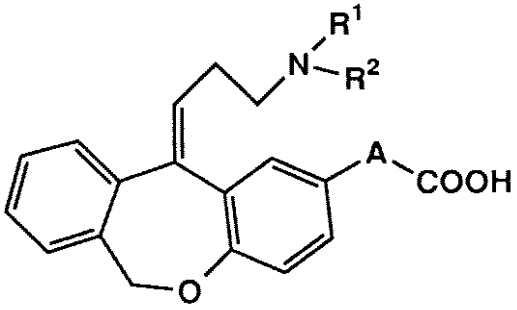
【０００４】

【課題を解決するための手段】

本発明によれば、式（Ｉ）

【０００５】

【化２】



【０００６】

［式中、Ａは、単結合、-CH=CH-または-$(CH_2)_n$-（ｎは１～３の整数を表す）を表し、R^1およびR^2は同一または異なって水素、低級アルキル、または一緒になってＮをはさんで形成される複素環基を表す］で表されるジベンゾ〔b,e〕オキセピン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、糖、セルロースおよびセルロース誘導体を含有することを特徴とする医薬品製剤が提供される。

【０００７】

【発明の実施の形態】

以下、式（Ｉ）で表されるジベンゾ〔b,e〕オキセピン誘導体を化合物（Ｉ）とする。

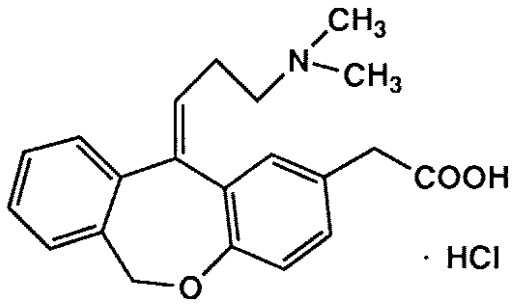
式（Ｉ）の各基の定義において、低級アルキルは炭素数１～６の直鎖状もしくは分枝状のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等を包含する。Ｎをはさんで形成される複素環基は、ピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、Ｎ－メチルピペラジニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、インドリル、イソインドリル等を包含する。

【０００８】

化合物（Ｉ）の薬理学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩のほか、アルミニウム塩、亜鉛塩もあげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

【０００９】

本医薬品製剤としては、化合物（Ｉ）のうち、ＡがCH$_2$であり、R^{1}およびR^{2}がともにCH$_3$である化合物を含有することがより好ましい。
本発明で使用される化合物（Ｉ）は、特開昭６３－１０７８４号公報に開示された方法あるいはそれに準じて製造することができる。それら化合物の具体例として
【００１０】
【化３】



【００１１】
で表される(Ｚ)-11-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ〔b,e〕オキセピン-2-酢酸塩酸塩（化合物１）があげられる。
その理化学的性質は、以下に示すとおりである。
^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d$_6$) δ(ppm);約11(2H, br), 7.5-7.2(4H, m), 7.09(1H, dd, J=8.1, 2.2), 7.07(1H, d, J=2.2), 6.79(1H, d, J=8.1), 5.65(1H, t, J=7.1), 5.18(2H, br), 3.54(2H, s), 3.24(2H, br dd, J=8.4, 7.0), 2.77(2H, br dt, J=約8, 約7), 2.72(6H, s)
MS(FAB)(m/z): 338.17(M+H-HCl)$^+$
以下に、本発明について詳細に説明する。
【００１２】
化合物（Ｉ）またはその薬理学的に許容される塩を含有する経口投与用の医薬品製剤は、以下の方法に従って製造することができる。すなわち、化合物（Ｉ）またはその薬理学的に許容される塩、医薬品添加物として許容される糖、セルロース、セルロース誘導体、必要に応じ通常使用される、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤およびその他所望に応じ医薬品添加物として許容される添加物を混合した後、常法に従い製剤化することにより製造することができる。
【００１３】
本発明の医薬品製剤の製造において使用する糖としては、例えば、蔗糖または乳糖等、好ましくは乳糖を使用し、セルロースとしては例えば、結晶セルロースを使用し、セルロース誘導体としては例えばクロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等、好ましくはクロスカルメロースナトリウムを使用する。
【００１４】
本発明の医薬品製剤の製造においては、上記糖、セルロース、セルロース誘導体を賦形剤、崩壊剤および結合剤として使用することができるが、さらに所望に応じ、これらに医薬品の添加物として許容される添加物を添加することができる。
賦形剤としては例えば澱粉もしくは澱粉誘導体である小麦澱粉、米澱粉、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、α化澱粉、部分α化澱粉、カルボキシメチルデンプン、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルスターチ等、その他ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウム、アラビアゴム、寒天、マクロゴール、トラガント等を使用することができるが、これらは賦形剤としてばかりでなく崩壊剤または結合剤として用いることもできる。
【００１５】
さらに、滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネ

シウム、ステアリン酸ポリオキシル４０、タルク、セタノール、ラブリワックス、無水ケイ酸、パラフィン、ホウ酸、ロイシン、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、安息香酸ナトリウム等を使用することができる。
ジベンゾ〔b,e〕オキセピン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の含有率は、１製剤あたり０．０１～５０％、好ましくは０．１～１０％、さらに好ましくは０．５～５％である。糖の含有率は、１製剤あたり１～９９％、好ましくは１０～９０％、さらに好ましくは３０～７０％である。セルロースの含有率は、１～９９％、好ましくは１０～５０％、さらに好ましくは２０～４０％である。セルロース誘導体の含有率は、１製剤あたり、０．１～５０％、好ましくは０．５～１０％、さらに好ましくは１～５％である。

【００１６】

本発明の医薬品製剤の製造においては、上記糖、セルロース、セルロース誘導体として、各々乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウムを使用することが好ましい。
本発明の医薬品製剤には、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、ドライシロップ剤および細粒剤等が含まれる。これらの製剤は適量の化合物（Ｉ）、医薬品添加物として許容される糖、セルロース、セルロース誘導体および必要に応じて使用される、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤および所望に応じその他医薬品添加物として許容される添加物を混合した後、常法に従い、製剤化することにより製造することができる。本製剤の製造法は、一般的に良く使用されている方法ならば特に限定されない。すなわち、混合された添加物およびジベンゾ〔b,e〕オキセピン誘導体を乾式や湿式の方法で粒状とする方法、具体的には、スプレードライヤー、乾式造粒機、押し出し型造粒機、流動層造粒乾燥機、攪拌造粒機、または攪拌流動乾燥造粒機などがあげられる。また、一旦乾式や湿式の方法で粒状としたものを打錠機あるいは成形物を得る方法によって打錠成形する方法、混合された添加物およびジベンゾ〔b,e〕オキセピン誘導体を直接打錠する方法、一旦乾式や湿式の方法で粒状としたものをカプセルに充填する方法および混合された添加物およびジベンゾ〔b,e〕オキセピン誘導体を直接カプセル充填する方法などがあげられる。また、上記方法によって得られた錠剤等医薬品製剤に各種の皮膜などをコーティングすることも可能である。

【００１７】

本発明を以下の実施例および比較例でさらに詳しく説明する。

【００１８】

【実施例】

実施例１
化合物１、乳糖（ＤＭＶ製、２００Ｍ）、結晶セルロース（旭化成製、アビセル）、クロスカルメロースナトリウム（ＦＭＣ製、Ac-di-sol）を流動層造粒機（フロイント製）内に仕込み、ポリビニルアルコール（日本合成化学製、ゴーセノールEG-05）水溶液を添加しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

【００１９】

造粒物にステアリン酸マグネシウム（堺化学製）を加えて混合後、ロータリー型打錠機（菊水製作所製）を用い圧縮成形した。成形条件は錠剤重量１９０ｍｇ［化合物１含量０．９５ｍｇ（０．５重量％）］、金型は８ｍｍφ二段Ｒ型とし、錠剤を得た。この時のクロスカルメロースナトリウムの量を１．０重量％にし、上記方法により１９０ｍｇの錠剤を得た。

【００２０】

実施例２
実施例１のクロスカルメロースナトリウムの量を５．０重量％にし、実施例１と同様の方法により１９０ｍｇの錠剤を得た。
実施例１および実施例２の処方を第１表に示す。

【００２１】

【表１】

第１表

＜処方＞	実施例１	実施例２
化合物１	０．５	０．５
クロスカルメロースナトリウム	１．０	５．０
乳糖	６６．５	６３．７
結晶セルロース	２９．０	２７．８
ポリビニルアルコール	２．０	２．０
ステアリン酸マグネシウム	１．０	２．０
全量	１００．０	１００．０

＊数値は重量％

【００２２】
実施例３
実施例１における化合物１の量を１．０重量％とし、クロスカルメロースナトリウムの量を１．０重量％にし、実施例１と同様の方法により１９０ｍｇの錠剤を得た。
【００２３】
実施例４
実施例１における化合物１の量を１．０重量％とし、クロスカルメロースナトリウムの量を５．０重量％にし、実施例１と同様の方法により１９０ｍｇの錠剤を得た。
実施例３および実施例４の処方を第２表に示す。
【００２４】
【表２】

第２表

＜処方＞	実施例３	実施例４
化合物１	１．０	１．０
クロスカルメロースナトリウム	１．０	５．０
乳糖	６６．２	６３．４
結晶セルロース	２８．８	２７．６
ポリビニルアルコール	２．０	２．０
ステアリン酸マグネシウム	１．０	１．０
全量	１００．０	１００．０

＊数値は重量％

【００２５】
実施例５
実施例１における化合物１の量を２．０重量％とし、クロスカルメロースナトリウムの量

を１．０重量％にし、実施例１と同様の方法により１９０ｍｇの錠剤を得た。

【００２６】

実施例６

実施例１における化合物１の量を２．０重量％とし、クロスカルメロースナトリウムの量を５．０重量％にし、実施例１と同様の方法により１９０ｍｇの錠剤を得た。

実施例５および実施例６の処方を第３表に示す。

【００２７】

【表３】

第３表

＜処方＞	実施例５	実施例６
化合物１	２．０	２．０
クロスカルメロースナトリウム	５．０	５．０
乳糖	６２．７	６２．７
結晶セルロース	２７．３	２７．３
ポリビニルアルコール	２．０	２．０
ステアリン酸マグネシウム	１．０	１．０
全量	１００．０	１００．０

＊数値は重量％

【００２８】

実施例７

実施例１における化合物１の量を５．０重量％とし、クロスカルメロースナトリウムの量を１．０重量％にし、実施例１と同様の方法により１９０ｍｇの錠剤を得た。

【００２９】

実施例８

実施例１の化合物１の量を５．０重量％とし、クロスカルメロースナトリウムの量を５．０重量％にし、実施例１と同様の方法により１９０ｍｇの錠剤を得た。

実施例７および実施例８の処方を第４表に示す。

【００３０】

【表４】

第４表

＜処方＞	実施例７	実施例８
化合物１	５．０	５．０
クロスカルメロースナトリウム	１．０	５．０
乳糖	６３．４	６０．６
結晶セルロース	２７．６	２６．４
ポリビニルアルコール	２．０	２．０
ステアリン酸マグネシウム	１．０	１．０
全量	１００．０	１００．０

＊数値は重量％

【００３１】
比較例１
実施例１のクロスカルメロースナトリウムを乳糖と結晶セルロースに置き換え、実施例１と同様の方法により１９０ｍｇの錠剤を得た。
比較例１の処方を第５表に示す。
【００３２】
【表５】

第５表

＜処方＞	
化合物１	０．５
乳糖	６７．２
結晶セルロース	２９．３
ポリビニルアルコール	２．０
ステアリン酸マグネシウム	１．０
全量	１００．０

＊数値は重量％

【００３３】
比較例２
実施例３のクロスカルメロースナトリウムを乳糖と結晶セルロースに置き換え、実施例１と同様の方法により１９０ｍｇの錠剤を得た。
比較例２の処方を第６表に示す。
【００３４】
【表６】

第６表

＜処方＞

化合物１	１．０
乳糖	６６．９
結晶セルロース	２９．１
ポリビニルアルコール	２．０
ステアリン酸マグネシウム	１．０
全量	１００．０

＊数値は重量％

【００３５】

試験例１　安定性試験－加速試験

実施例１～８および参考例１、２で得られた錠剤について安定性試験－加速試験［４０℃－７５％ＲＨ、６ヶ月；安定性ガイドライン（厚生省薬務局通知、薬新薬第３０号、平成６年４月２１日）］を実施し、その化合物１の残存率を評価した。その結果を第７表に示す。

【００３６】

【表７】

第７表

サンプル	残存率
実施例１	９４．４％
実施例２	９６．４％
実施例３	９５．１％
実施例４	９６．１％
実施例５	９６．３％
実施例６	９９．３％
実施例７	９５．４％
実施例８	９６．０％
比較例１	９０．３％
比較例２	８８．１％

【００３７】

実施例に示した乳糖および結晶セルロースをベースとした処方にクロスカルメロースナトリウムを添加した処方では、保存安定性試験後の化合物１の残存率が高かった。これに対し、比較例に示すクロスカルメロースナトリウムを添加していない錠剤では、添加した錠

剤に比して、化合物１の残存率が低かった。
以上の結果より、乳糖および結晶セルロースをベースとした処方にクロスカルメロースナトリウム等のセルロース誘導体を添加した処方は、安定なジベンゾ〔b,e〕オキセピン誘導体を含有する製剤を提供することを見出した。
【００３８】
【発明の効果】
本発明によれば、有効成分としてジベンゾ〔b,e〕オキセピン誘導体を含有する長期間安定に存在する医薬品製剤を提供することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI
A61K 47/26	***(2006.01)***	A61K 47/26
A61K 47/38	***(2006.01)***	A61K 47/38
C07D 313/12	*(2006.01)*	C07D 313/12

(56)参考文献 特開昭63－010784（JP，A）
特開平02－091040（JP，A）
特開平01－308274（JP，A）
特開平02－006406（JP，A）
特開平03－258722（JP，A）
国際公開第97／023200（WO，A1）

(58)調査した分野(Int.Cl.，DB名)
A61K 31/00～31/80
A61K 47/26
A61K 47/38
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)
WPIDS(STN)