

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4854115号
(P4854115)

(45) 発行日 平成24年1月18日 (2012. 1. 18)

(24) 登録日 平成23年11月4日 (2011. 11. 4)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/4525 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4525

A 6 1 K 9/107 (2006. 01)

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 9/48 (2006. 01)

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 47/34 (2006. 01)

A 6 1 K 47/34

請求項の数 5 (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願2000-604851 (P2000-604851)
 (86) (22) 出願日 平成12年3月10日 (2000. 3. 10)
 (65) 公表番号 特表2004-527447 (P2004-527447A)
 (43) 公表日 平成16年9月9日 (2004. 9. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2000/002120
 (87) 国際公開番号 W02000/054775
 (87) 国際公開日 平成12年9月21日 (2000. 9. 21)
 審査請求日 平成19年1月25日 (2007. 1. 25)
 (31) 優先権主張番号 199 10 954.0
 (32) 優先日 平成11年3月12日 (1999. 3. 12)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 505243445
 エイシカ ファーマシューティカルス リ
 ミテッド
 イギリス ノーザンバーランド エヌイー
 23 3 ジェーエル クラムリントン ウ
 インドミル インダストリアル エステイ
 ト (番地なし)
 (74) 代理人 110000109
 特許業務法人特許事務所サイクス
 (72) 発明者 フィッシャー ゲルハルト
 ドイツ連邦共和国、デー69412 エー
 ベルバッハ、ホーヘンシュタウフェンシュ
 トラーセ 28-1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 無水パロキセチン用安定製剤形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

無水パロキセチン又は薬理学的に許容し得るそれらの塩を親油性担体と共に含む軟ゼラ
 チンカプセルの形態の薬剤であって、前記親油性担体がシリコーン油である薬剤。

【請求項 2】

前記薬理学的に許容し得る塩が、無水塩酸パロキセチンである請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 3】

前記担体が、室温で半固体状又は液体状である請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 4】

無水パロキセチン又は薬理学的に許容し得るそれらの塩をシリコーン油に懸濁し、前記
 懸濁液を軟ゼラチンカプセル中に充填することを特徴とする請求項 1 ～ 3 のいずれか一項
 に記載の薬剤の製造方法。

【請求項 5】

高度分散シリカを前記シリコーン油に混合することを特徴とする請求項 4 に記載の方法
 。

【発明の詳細な説明】

【0001】

パロキセチン、すなわち(一)ートランス-(4'フルオロフェニル)-3-(3', 4'-メチ
 レンジオキシフェノキシメチル)-ピペリジンは、米国特許US-A-3,912,743及びUS-A-4,00
 7,196に記述され、抗うつ薬として用いられている。このパロキセチンが投与される通常

10

20

の形態は、塩酸塩である。一般の医薬的な使用として及び医薬配合物として、半水和物（ $1/2\text{H}_2\text{O}$ ）が通常の形態である。

【0002】

EP-B-0 223 403は、無水物及び半水和物の両方を記述する。WO-A-96/96/24595で記述されているように、有機溶媒和物、特に2-プロパノールを含むものも知られている。

【0003】

上記EP-B-0 223 403は、半水和物を急激に乾燥することにより無水物を製造する方法を記述する。しかし、半水和物への再水和（rehydration）が非常に速く起こる。

【0004】

WO-A-98/31365は、半水和物又は溶媒和物としての易流動性かつ易溶解形態の製造方法を記述する。WO-A-95/15155による味を保護した（taste-protected）パロキセチンの製造方法は、メタクリル酸とメチルメタクリル酸との共重合体を有する遊離塩基の複合体の使用に基づいている。

10

【0005】

徐放形態の製造方法は、塩化パロキセチンの使用について言及するWO-A-96/31197に記述されている。パロキセチンの具体例は、明確には述べられていないが、無水塩酸パロキセチンが用いられる場合であっても、かなりの水分量を既に含む遅延物質として用いられている補助剤により及び用いられる溶解処理により、WO-A-96/31197に記述される方法に従って半水和物又は高水和物だけが形成され得る。

【0006】

20

特定の薬理的及び治療作用を得るための5-ヒドロキシトリプタミン（5HT）摂取阻害剤（とりわけパロキセチン）の他の活性成分との組み合わせは、WO-A-96/416323、GB-A-2 3 03 303、WO-A-97/31629、US-A-5,776,969、WO-A-98/44924、EP-A-0 714 663及びWO-A-98/11897に記述されている。記述された適用例とその非無水的（non-anhydrous）な製法は、パロキセチン半水和物の使用又はその後の組成物を示唆する。

【0007】

WO-A-97/03670は、パロキセチンの徐放形態を記述し、そこにおいて、遊離塩基又は半水和物の使用が明瞭に述べられている。

【0008】

US-A-5,872,132から、無水塩酸パロキセチンの4つの異なる形態が知られており、C形だけが権利として要求されている。さらに、第7段落、第9-39行目において、経口剤形がこの形態からどのように製造され得るのが一般的な形で記述されている。

30

【0009】

しかし、現在まで、パラオキセチン又はその無水物として薬理学的に許容し得る塩類を含む薬剤は見出されていない。これはおそらくこれらの無水物形が水に溶解し、処理し及び容器に入れる間に既に半水和物を再形成するという事実による。

【0010】

驚くことに、もし活性成分が親油性及び又は半親油性担体と共に用いられれば、無水パロキセチン又は安定した形で薬理学的に許容し得るそれらの塩を、半水和物に変換させることなしに薬剤に含められることが今や見出されている。許容し得る塩類として、例えば、硫酸塩、メチル硫酸塩、リン酸塩又は炭酸塩を使用することができる。好ましく用いられる薬理学的に許容し得る塩は、無水塩酸パロキセチンである。

40

【0011】

好ましくは、前記担体類は、室温で半固体状又は液体状である。適切な親油性担体類は、植物油類、動物油類、合成油類、シリコーン油類又はそれらの混合物である。パラフィン油も親油性担体として適切である。好ましい半親油性担体類は、共界面活性剤（co-surfactants）である。共界面活性剤は、レンプ・レクシコン・ケミエ（Rompp Lexikon Chemie）、第10版、ゲオルグ・シーメ・ベルラーク（Georg Thieme Verlag）、シュトガルト（Stuttgart）に、特にアルキルポリグルコシド類及び脂肪酸N-グルカミド類（glucamides）が記述されている。好ましくは、前記親油性及び半親油性担体と一緒に用いられる。適

50

切な担体類は、例えば、杏仁油、カルナウバろう、レシチン、ピーナッツ油、蜜ろう、コーン油、モノジグリセリド、ヒマワリ油及びラウロイルモノグリセリドを含有する。

【0012】

本発明による薬剤は、とりわけ、薬用瓶類、プラスチック製小容器類、及び硬又は軟ゼラチンカプセル類の形態、特に管状形態で、並びに澱粉カプセル類で存在する。

【0013】

特に無水パラキセチンを軟ゼラチンカプセルへ含ませることは、軟ゼラチンがカプセル化工程の間に非常に大量の水を含むので、驚くべきことであった。しかし、半水和物への変換が起こらないことが実験により確認された。しかしながら、カプセルコートの製造ではグリセロールの使用は避けるべきである。

10

【0014】

半水和物の欠如試験は、インターナショナル・ジャーナル・オブ・ファーマス-ティクス、42(1988)、135-143頁において、P.C.バクスターらによって記述されているように、赤外線分光器又は示差走査熱量測定(DSC)により非常に簡単に実施することができる。

【0015】

本発明は、無水パロキセチン又はその薬理学的に許容し得るそれらの塩を親油性及び／又は半親油性担体に懸濁し、その懸濁液を薬用瓶、プラスチック製小容器又は硬ゼラチン若しくは軟ゼラチンカプセルに充填する本発明による製剤の製造方法にも関する。

【0016】

以下の実施例によりさらに本発明が説明される。

20

【0017】

実施例1：プラスチック製小容器

混合物を下記の

杏仁油	96.5%
カルナウバろう	2.0%
シクラマートナトリウム	0.4%
レシチン	0.6%
レモンフレーバー	0.5%

から調製する。

上記混合物1,980mg当り、パロキセチン塩基20mgを添加する。その後、全配合物を公知の方法でプラスチック製小容器に2gずつ充填する。

30

この配合物を一定間隔で安定性を調べるために試験した。化学的又は物理的変化は検知されなかった。

【0018】

実施例2：澱粉カプセル

溶解物を下記の

ピーナッツ油	75.0%
蜜ろう	5.0%
コーン油モノジグリセリド	15.0%
ポロキサマー(poloxamer)188	5.0%

から調製する。

まだ温かいうちに溶解物中に、前記混合物277.2mg当りに無水塩酸パロキセチン22.8mgを添加する。最終的な混合物を適切な温度で加工成形された澱粉カプセル中に計量して供給する。単位用量当り、全混合物300mgを含む。

40

この配合物を一定間隔で安定性を調べるために試験した。化学的又は物理的変化は検知されなかった。

【0019】

実施例3：管状カプセル

混合物を、下記の

ヒマワリ油	84.3%
-------	-------

50

ラウロイルモノグリセリド	15.0%
アスパルテーム	0.4%
ペパーミントフレーバー	0.3%

から強く加熱しながら調製する。この全混合物377.2mg当り、無水塩酸パロキシセチン22.8mgを添加する。その後、さらに全混合物を公知の方法で管状カプセル中に入れる。

この配合物を一定間隔で安定性を調べるために試験した。化学的又は物理的変化は検知されなかった。

【0020】

実施例4：軟ゼラチンカプセル

冷却下で、混合物を下記の

低粘度シリコーン油	99.7%
高分散したケイ酸	0.3%

の全混合物207.2mg当り、無水塩酸パロキシセチン22.8mgを添加する。その後、この最終的な混合物をさらに公知の方法で軟ゼラチンカプセル中に入れる。都合よくするために、グリセロールをカプセルコートには添加しない。

フロントページの続き

(72)発明者 アイニッヒ ハイנטツ

ドイツ連邦共和国、デー６７４３３ ノイシュタット、アスペンヴェーク １２

(72)発明者 ライデルスヘッフエル アルフレート

ドイツ連邦共和国、デー６４７２０ ミッヒェルシュタット、キリアン シュピーゲル シュトラ
ーセ ５

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 特開平０８－２４５６２０（ＪＰ，Ａ）

特表平１０－５０２３７６（ＪＰ，Ａ）

特開平０６－０４０９１６（ＪＰ，Ａ）

特開昭６２－１２９２８０（ＪＰ，Ａ）

国際公開第９９／０５８１１６（ＷＯ，Ａ１）

国際公開第９９／０２６６２５（ＷＯ，Ａ１）

国際公開第９９／０００１３１（ＷＯ，Ａ１）

P. Christopher Buxton et al., Solid-state forms of paroxetine hydrochloride, Internati
onal Journal of Pharmaceutics, １９８８年, Vol.42, p.135-143

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)

A61K 31/4525

A61K 9/107

A61K 9/48

A61K 9/66

A61K 47/26

A61K 47/34

A61K 47/36

A61K 47/44A61K 47/34

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)

JSTPlus(JDreamII)

JMEDPlus(JDreamII)

JST7580(JDreamII)