

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4266404号
(P4266404)

(45) 発行日 平成21年5月20日 (2009.5.20)

(24) 登録日 平成21年2月27日 (2009.2.27)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10

請求項の数 15 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-49319
 (22) 出願日 平成10年3月2日 (1998.3.2)
 (65) 公開番号 特開平11-246393
 (43) 公開日 平成11年9月14日 (1999.9.14)
 審査請求日 平成16年8月20日 (2004.8.20)

前置審査

(73) 特許権者 000003001
 帝人株式会社
 大阪府大阪市中央区南本町 1 丁目 6 番 7 号
 (74) 代理人 100099678
 弁理士 三原 秀子
 (72) 発明者 檀崎 雅彦
 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人
 株式会社 東京研究センター内
 (72) 発明者 岡村 憲明
 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人
 株式会社 東京研究センター内
 (72) 発明者 藤井 隆雄
 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人
 株式会社 東京研究センター内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 難溶性薬物の速溶性用時調製用粉剤およびその製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

難溶性薬物と、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボ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、ゼラチン、およびショ糖脂肪酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも一種の薬剤（薬剤 1）とからなる粒子の表面を、キシリトール、ソルビトール、および D - マンニトールからなる群から選ばれる少なくとも一種の薬剤（薬剤 2）で被覆したことを特徴とする速溶性用時調製用粉剤。

【請求項 2】

該粒子が、薬剤 1 の表面に該難溶性薬物が付着している粒子である請求項 1 に記載の速溶性用時調製用粉剤。

【請求項 3】

該粒子の表面を、薬剤 2 と、ポリビニルピロリドンおよびマクロゴールからなる群から選ばれる少なくとも一種の薬剤（薬剤 3）とで被覆したことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の速溶性用時調製用粉剤。

【請求項 4】

該粒子の表面を薬剤 2 と薬剤 3 とを含む層でフィルム状にコーティングしたことを特徴とする請求項 3 に記載の速溶性用時調製用粉剤。

【請求項 5】

該粒子の表面に薬剤 2 と薬剤 3 とを粒子状に付着させたことを特徴とする請求項 3 に記載の速溶性用時調製用粉剤。

【請求項 6】

難溶性薬物として、アロプリノール、2 - (3 - シアノ - 4 - イソブトキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸、サリチル酸 (o - ヒドロキシ安息香酸) 、およびアスピリンからなる群から選ばれる少なくとも1種を含有することを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の速溶性用時調製用粉剤。

【請求項 7】

難溶性薬物と、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボ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、ゼラチン、およびショ糖脂肪酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも一種の薬剤 (薬剤 1) とを含む粒子を形成した後、得られた粒子の表面の少なくとも一部を、キシリトール、ソルビトール、および D - マンニトールからなる群から選ばれる少なくとも1種の薬剤 (薬剤 2) 及び / 又はポリビニルピロリドンおよびマクロゴールからなる群から選ばれる少なくとも1種の薬剤 (薬剤 3) で被覆することを特徴とする速溶性用時調製用粉剤の製造法。

10

【請求項 8】

難溶性薬物と薬剤 1 との混合物を空气中で流動させながら攪拌翼で攪拌しつつスプレーで結合液を噴霧することにより粒子状とすることを特徴とする請求項 7 に記載の速溶性用時調製用粉剤の製造法。

【請求項 9】

難溶性薬物と薬剤 1 との混合物を遠心力で難溶性薬物と薬剤 1 を密着させて造粒することにより粒子状とすることを特徴とする請求項 7 に記載の速溶性用時調製用粉剤の製造法。

20

【請求項 10】

難溶性薬物と薬剤 1 との混合物を空気で流動させながらスプレーで結合液を噴霧して粒子状とすることを特徴とする請求項 7 に記載の速溶性用時調製用粉剤の製造法。

【請求項 11】

難溶性薬物と薬剤 1 とを溶媒に溶解させた溶液を、スプレードライすることにより粒子状とすることを特徴とする請求項 7 に記載の速溶性用時調製用粉剤の製造法。

【請求項 12】

難溶性薬物と薬剤 1 の混合物を、空気または不活性気体の気流と回転版によって衝突させることにより粒子状とすることを特徴とする請求項 7 に記載の速溶性用時調製用粉剤の製造法。

30

【請求項 13】

難溶性薬物と薬剤 1 とからなる粒子に、薬剤 2 を含む溶液をスプレーして粒子表面を被覆することを特徴とする請求項 7 に記載の速溶性用時調製用粉剤の製造法。

【請求項 14】

難溶性薬物と薬剤 1 とからなる粒子を流動させ、それに薬剤 2 を含む粉体を付着させることを特徴とする請求項 7 に記載の速溶性用時調製用粉剤の製造法。

【請求項 15】

含嗽剤であることを特徴とする請求項 1 に記載の速溶性用時調製用粉剤。

【発明の詳細な説明】

40

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は水に溶解して含嗽剤等として用いられる難溶性薬物の速溶性用時調製用粉剤およびこの粉剤を製造する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

これまで、増粘剤等を含む難溶性薬物の含嗽剤等の調製は増粘剤自身の分散性、溶解性の低さからその調製には多大な手間と時間がかかるものであった。

たとえば、増粘剤を含むアロプリノール含嗽剤の調製では、増粘剤とアロプリノールを乳鉢で粉碎、混和しこれに少量の水を加えゲル状にした後、水を加え 60 に加熱しながら

50

3時間攪拌することが行われている。(例えば、Vol. 13, No. 6, 1997, PHARMTECH JAPAN 参照)

このようにして製造された含嗽剤は、通常細菌の繁殖などを防ぐために一回に使い切れる用量に小分けして保存したり、防腐剤の添加を行わなければならなかった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

このようにたとえば、増粘剤を含むアロプリノール含嗽剤の調製には、まず増粘剤と主薬(アロプリノール)を乳鉢で粉碎、混和する必要があるが、また、これを溶解して液状の含嗽剤とするためにも、増粘剤と主薬との混和物に水を加え60℃で加熱しながら3時間も攪拌する必要があるために、調製に多くの時間と手間がかかるという問題があった。また、調製の煩雑さから予め数日にわたって利用できる量を調製しておくのが通常であるが、このような場合には2~3日で主薬が析出してくるため製剤として安定性が維持できないという問題があった。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明は、難溶性薬物と、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボ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、ゼラチン、およびショ糖脂肪酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも一種の薬剤(本明細書では「薬剤1」とも表記する。)からなる粒子の表面を、キシリトール、ソルビトール、およびD-マンニトールからなる群から選ばれる少なくとも一種の薬剤(本明細書では「薬剤2」とも表記する。)で被覆することによって、良好な溶解性を示し、使用時に容易に調製できる速溶性用時調製用粉剤を提供し、上記の問題を解決したものである。

また、本発明では、上記の問題を解決するための手段として以下の態様も好適に採用される。

【0005】

(1) 該粒子の表面を薬剤2と、ポリビニルピロリドンおよびマクロゴールからなる群から選ばれる少なくとも一種の薬剤(本明細書では「薬剤3」とも表記する。)とで被覆する。

(2) 該粒子の表面を薬剤2と薬剤3との混合物でフィルム状にコーティングすることで被覆する。

(3) 該粒子の表面に薬剤2と薬剤3を粒子状に付着させることで被覆する。

(4) 該粒子に薬剤1を含有させる。

(5) 該粒子表面の被覆部に薬剤2を含有させる。

(6) 該粒子表面の被覆部に薬剤2と共に薬剤3を含有させる。

(7) 薬剤1と難溶性薬物との混合物をスプレーで造粒した後、得られた粒子(造粒物)の表面を薬剤2で(または薬剤2と薬剤3とで)被覆することにより、速溶性用時調製用粉剤を製造する。

(8) 薬剤1と難溶性薬物とを遠心力で密着させる方法で造粒をした後、得られた粒子(造粒物)の表面を薬剤2で(または薬剤2と薬剤3とで)被覆することにより、速溶性用時調製用粉剤を製造する。

(9) 薬剤1と難溶性薬物とを溶媒に溶解させた溶液を濃縮、乾固した後、粉碎することで粒子化し、得られた粒子(粉末)の表面を薬剤2で(または薬剤2と薬剤3とで)被覆することにより、速溶性用時調製用粉剤を製造する。

(10) 薬剤1と難溶性薬物とを溶媒に溶解させた溶液をスプレードライし粒子化した後、得られた粒子(粉末)の表面を薬剤2で(または薬剤2と薬剤3とで)被覆することにより、速溶性用時調製用粉剤を製造する。

【0006】

【発明の実施の形態】

本発明の粉剤は、使用の都度水またはその他の適当な液状媒体に速やかに容易に溶解して良好な製剤となり、したがって予め溶解しておく必要のない用時調製用粉剤であって、

難溶性薬物と、例えばポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースなどを粒子状にし、該粒子の表面をキシリトール、ソルビトールのうち少なくとも一種で、好ましくはこれらとポリビニルピロリドン、マクロゴールなどとで、被覆したものである。

【0007】

本発明の難溶性薬物とは、薬剤1を含む溶媒中で分散性が悪いため水面に浮いたりダマ状になるなど短時間で溶解もしくは均一に懸濁しないものであれば特に限定されないが、例えばアロプリノール、2-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸、サリチル酸(o-ヒドロキシ安息香酸)、アスピリン、アズレン、アズレンスルホン酸ナトリウム炭酸水素ナトリウム、臭化ドミフェン、ポピドンヨード、アムホテリシンB等があげられ、なかでもアロプリノールが好ましい。

10

【0008】

難溶性薬物と薬剤1とを粒子状にする方法としては、例えば(a)攪拌転動流動層造粒法(粉体を空気で流動させながら攪拌翼で攪拌しつつスプレーで結合液を噴霧して粒子化する方法)、(b)高速攪拌造粒法(粉体を攪拌翼で高速で攪拌しながらスプレーで結合液を噴霧して粒子化する方法、また、結合液を噴霧しなくても攪拌するだけで造粒されることもある)、(c)流動層造粒法(粉体を空気で流動させながらスプレーで結合液を噴霧して粒子化する方法)、(d)スプレードライ法(難溶性薬物と薬剤1を溶解した溶液を乾燥雰囲気中に噴射し乾燥させて粒子状とする方法)、(e)乾式造粒法(粉体をローラーで圧縮しペレット状にした後粉碎して粒子化する方法)、(f)難溶性薬物を水、エタノール、あるいはエタノール水溶液などの溶媒に溶解した溶液を濃縮、乾固、粉碎する方法、あるいは(g)高速気流中衝撃法(気流中で粉体同士を衝突させることにより粒子化する方法)などが採用される。

20

【0009】

粒子の形状や大きさは、上記の方法のいずれを採用するかによって異なるが、例えば上記(a)、(c)の方法では薬剤1の表面に難溶性薬物が付着している粒子となる。一方、上記(b)の方法では薬剤1と難溶性薬物が非常に密に結合している粒子となり、上記(d)、(f)の方法では、薬剤1と難溶性薬物が均一な固まりとなった粒子となる。また、(e)の方法では、薬剤1と難溶性薬物が混在する細かいフレーク状となっている。

【0010】

本発明では、上記のいずれの粒子でもよく、粒子の大きさも用時溶解性を損なわない限り任意に選択できるが、一般に、平均粒径100~1500 μ m、特に500~1000 μ m、が好適である。この範囲で平均粒径の小さいものは粉末状またはこれに近い形状となるが、そのような粒子も本発明の目的を達成することができる。

30

【0011】

本発明において、難溶性薬物と薬剤1との割合は、一般に難溶性薬物/薬剤1の重量比にして、1/20~1/2の範囲が粒子形成が容易であるため適当である。

【0012】

該粒子には必要に応じ、難溶性薬物と薬剤1の他に着色剤、薬剤2などの適当な補助成分を含んでも差し支えない。

【0013】

40

本発明では、該粒子が薬剤2で(好ましくは薬剤2と薬剤3とで)被覆されていることを必須とするが、被覆するには、例えば(1)該粒子を空気または不活性気体流動させておき、これに薬剤2を(好ましくは薬剤2と薬剤3とを)水、エタノールなどの溶媒に溶解させた溶液をスプレーして流動粒子の表面に薬剤2(好ましくは薬剤2と薬剤3)からなるフィルム状被膜を形成させる方法、(2)空気または不活性気体で流動させた粒子の表面に、水、エタノールなどをスプレーすることにより粉体の付着性を高めておき、これに薬剤2(あるいは薬剤2と薬剤3)を粉体状で直接付着させる方法が採用される。

【0014】

本発明では、粒子の全表面を薬剤2(あるいは薬剤2と薬剤3)で完全に被覆する必要は無く、粒子の表面に薬剤2が粉末状あるいはフィルム状で部分的に被覆した状態であっ

50

ても差し支えない。

【 0 0 1 5 】

難溶性薬物と薬剤 1 からなる粒子に対する薬剤 2 の量は、重量比で 1 / 2 ~ 4 倍が好ましい。また、薬剤 3 の量は粒子重量の 1 / 2 0 ~ 1 / 2 倍が好ましい。

【 0 0 1 6 】

すなわち、薬剤 2 などによって被覆した粒子からなる本発明の粉剤は、難溶性薬物 1 0 0 重量部に対して 1 0 0 ~ 2 0 0 0 重量部、好ましくは 5 0 0 ~ 1 0 0 0 重量部の薬剤 1 と、0 ~ 1 3 0 0 重量部、好ましくは 5 0 0 ~ 1 0 0 0 重量部の薬剤 3 を含むものが適当である。

【 0 0 1 7 】

以上のような本発明に係る粉剤は、使用時に水に速やかに溶解するので、その都度水に溶解して調製し使用される。溶解する際に用いられる水の量は粉剤の重量の 1 5 0 ~ 3 0 0 倍が好ましい。

【 0 0 1 8 】

【実施例】

以下に本発明の実施例を説明するが本発明をこれらの実施例に限定するものではないことはいうまでもない。なお、実施例中の「 % 」は特に断らない限り、重量 % を意味する。

【 0 0 1 9 】

[実施例 1]

アロプリノールに対して 1 0 0 0 重量 % のポリアクリル酸ナトリウムと、アロプリノールに対して 3 0 0 0 重量 % のキシリトールを攪拌転動流動層造粒機で水を結合液として室温の空气中にスプレーし、平均粒子径が 1 0 0 0 μ m になるまで造粒した。この粒子を顕微鏡で観察すると、アロプリノールとポリアクリル酸ナトリウムからなる粒子の表面をキシリトールが被覆していることが確認された。

この粒子を室温の水に溶解させて含嗽剤を調製したところ、約 8 分で安定な含嗽剤が得られた。

【 0 0 2 0 】

[実施例 2]

アロプリノールに対して 1 0 0 0 重量 % のポリアクリル酸ナトリウムを高速攪拌造粒機でアロプリノールとともに攪拌することにより、アロプリノールをポリアクリル酸ナトリウムに密着させた粒子とし、さらにアロプリノールに対して 3 0 0 0 重量 % のソルビトールと、アロプリノールに対して 5 0 0 重量 % の D - マンニトールを、アロプリノールとポリアクリル酸ナトリウムとからなる粒子と高速攪拌造粒機で水を結合液として室温の空气中にスプレーし、平均粒子径が 1 0 0 0 μ m になるまで造粒した。この粒子を顕微鏡で観察すると、アロプリノールとポリアクリル酸ナトリウムからなる粒子の表面をソルビトールと D - マンニトールが被覆していることが確認された。

この粒子を室温の水に溶解させて含嗽剤を調製したところ、約 8 分で安定な含嗽剤が得られた。

【 0 0 2 1 】

[実施例 3]

アスピリンに対して 5 0 0 重量 % のポリアクリル酸ナトリウムと、アスピリンに対して 1 5 0 0 重量 % のキシリトールを攪拌転動流動層造粒機で水を結合液として室温の空气中にスプレーし、平均粒子径が 1 0 0 0 μ m になるまで造粒した。この粒子を顕微鏡で観察すると、アスピリンとポリアクリル酸ナトリウムからなる粒子の表面をキシリトールが被覆していることが確認された。

この粒子を室温の水に溶解させて含嗽剤を調製したところ、約 7 分で安定な含嗽剤が得られた。

【 0 0 2 2 】

[比較例]

アロプリノールと、アロプリノールに対して 1 0 0 0 重量 % のポリアクリル酸ナトリウ

10

20

30

40

50

ムとを乳鉢で混和し、少量の滅菌精製水を加えてゲル状にした後、60 で3時間強制攪拌を行って溶解し、次にオートクレーブで滅菌した。

このすべての工程を行うのにほぼ8時間かった。

【0023】

【発明の効果】

本発明によれば、従来、増粘剤の溶解性の悪さと凝集性から調製に時間と手間のかかった、たとえばアロプリノール含嗽剤等の難溶性薬物の用時調製製剤が、短時間で手間をかけずに調製することが可能となる。したがって、必要なときに本発明の粉剤を用いてすぐに製剤を調製して使用できるため、従来のアロプリノール含嗽剤のような菌の増殖、主薬の析出などの心配がない。また、調製方法が簡便なため患者自身による調製、携帯も可能である。

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 9/14	(2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 31/425	(2006.01)	A 6 1 K 31/425
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505
A 6 1 K 31/60	(2006.01)	A 6 1 K 31/60
A 6 1 K 31/616	(2006.01)	A 6 1 K 31/616
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00

審査官 伊藤 清子

- (56)参考文献 特開平 0 7 - 0 2 5 7 6 9 (J P , A)
 特開平 0 2 - 2 6 8 1 1 7 (J P , A)
 特開平 0 5 - 3 1 0 5 7 0 (J P , A)
 特開平 0 2 - 0 0 0 7 0 4 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 9/00-9/72
 A61K 47/00-47/48
 A61K 31/425
 A61K 31/505
 A61K 31/60
 A61K 31/616