

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6787928号  
(P6787928)

(45) 発行日 令和2年11月18日(2020.11.18)

(24) 登録日 令和2年11月2日(2020.11.2)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/27	(2006.01)	A 6 1 K 31/27
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
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 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28

請求項の数 4 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-555575 (P2017-555575)  
 (86) (22) 出願日 平成28年4月27日(2016.4.27)  
 (65) 公表番号 特表2018-514530 (P2018-514530A)  
 (43) 公表日 平成30年6月7日(2018.6.7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2016/004380  
 (87) 国際公開番号 W02016/175546  
 (87) 国際公開日 平成28年11月3日(2016.11.3)  
 審査請求日 平成31年3月12日(2019.3.12)  
 (31) 優先権主張番号 10-2015-0058759  
 (32) 優先日 平成27年4月27日(2015.4.27)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 韓国(KR)

(73) 特許権者 517364765  
 ネビファーム カンパニー リミテッド  
 NAVIPHARM CO., LTD.  
 大韓民国、16209 キョンギード、ス  
 ウォンシ、チャンアング、チャンアン  
 -ロ 448ボンギル、5  
 5, Jangan-ro 448beon  
 -gil, Jangan-gu, Suwo  
 n-si, Gyeonggi-do 16  
 209, Republic of Kor  
 ea  
 (74) 代理人 100130111  
 弁理士 新保 斉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リバステグミン含有徐放出医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

顆粒またはペレットの形態の pH - 依存性遅延放出相、及びマトリックスの形態を有する pH - 非依存性徐放出相を含む錠剤の形態の医薬組成物であって、

前記 pH - 依存性遅延放出相は、前記 pH - 非依存性徐放出相のマトリックスの内部に含有され、

前記 pH - 依存性遅延放出相は全体リバステグミン含有量のうち、25 ~ 90 重量% 範囲のリバステグミンと pH 5 . 0 以上で溶解される性質を有する高分子を含み、前記 pH - 非依存性徐放出相は全体リバステグミン含有量のうち、10 ~ 75 重量% 範囲のリバステグミンを含み、1日1回用法である

ことを特徴とするリバステグミン含有徐放出性医薬組成物。

【請求項2】

前記 pH 5 . 0 以上で溶解される性質を有する高分子は、アクリル酸系共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、及びこれらの混合物で構成されたグループから選択された1種以上である

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記 pH - 依存性遅延放出相に追加で pH - 非依存性徐放化基剤を含む

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記医薬組成物は、リバスタグミンが溶出初期120分内、全体含有量の10重量%以上40重量%未満、6時間内40重量%以上70重量%未満、そして12時間内70重量%以上に溶出される

請求項1に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はリバスタグミン含有徐放出医薬組成物に関し、より詳しくは、本発明はpH-依存性遅延放出相を含む徐放出性製剤に関するものであって、服用後、胃腸管を通過しながら主成分の持続的な放出を通じて有効血中濃度を維持することによって、1日1回服用

10

【背景技術】

【0002】

一般的に、リバスタグミン(Rivastigmine)は軽症ないし中等度のアルツハイマ-型及びパーキンソン型痴呆治療剤であって、1.5mg~6mgの容量で1日2回投与されてきた薬物である。この薬物は、主にエステラーゼ(例:アセチル及びブチリルコリンエステラーゼ)を通じて代謝され、1時間の血中半減期を有することが知られているが、このような短い血中半減期によって1日1回用法の徐放剤開発に困難性があった。また、現在市販中のこの薬物の場合、速放出に従う初期の高い最高血中濃度( $C_{max}$ )によって

20

【0003】

したがって、従来には薬物のこのような問題点を改善するために高分子マトリックスシステムを用いた徐放化研究が一般的であった。しかしながら、高分子マトリックスシステムはリバスタグミンのように高い水溶解度を有する薬物の初期放出量を制御することに困難性があり、また相対的に後半部で薬物放出量が低く表れる現象によって持続的に一定の量を放出させるには適切でない。また、大韓民国特許出願第2012-7003314号(特許文献1)のように、速効性と持続性を同時に有する形態の徐放剤を開示しているが、初期の高い血中濃度による副作用は相変わらず憂慮され、1日1回用法のための長時間の持続放出は不可能な実状であった。

30

【0004】

大韓民国特許第603900号(特許文献2)や大韓民国特許第661441号(特許文献3)では、リバスタグミンを含有した時間-制御方式の徐放剤形態を提示しているが、半透過性膜を用いた時間-制御方式の徐放剤は、時間に制御された薬物が一定時間後に一時に放出されることによって、該時点での副作用が相変わらず憂慮されている。したがって、現在まで1日1回用法のリバスタグミン製剤は開発されておらず、これに対する追加開発の必要性が切実な実状であった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】大韓民国特許出願第2012-7003314号

【特許文献2】大韓民国特許第603900号

【特許文献3】大韓民国特許第661441号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

ここに、本発明が解決しようとする課題は、リバスタグミンのような高い水溶解度を有する親水性薬物の徐放化に関するものであって、pH-依存性遅延放出相を製造した後、これを徐放出相と共に、または分離された形態に一つの製剤に含めて、薬物服用後、初期胃腸での薬物放出を最小化し、小腸及び大腸を通過しながら長時間の間有効成分の放出と

50

吸収が一定に維持されるようにするものである。これで、初期胃腸で制御された放出を通じて最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) を低めることによって、薬物の副作用を最小化し、以後、持続的な放出を通じて有効血中濃度を維持するようにすることによって、1日1回用法のリバステグミン徐放出医薬組成物を提供することをその目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、pH - 依存性遅延放出相を含む1日1回用法のリバステグミン含有徐放出性医薬組成物に関するものである。

【0008】

前記pH - 依存性遅延放出相はpH 5.0以上で溶解される性質を有する高分子を含有し、顆粒、ペレット、核錠形態に製造できる。

10

【0009】

前記pH 5.0以上のみで溶解される性質を有する高分子は、アクリル酸系共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート及びこれらの混合物で構成されたグループから選択された1種以上でありうる。

【0010】

前記pH - 依存性遅延放出相は、全体リバステグミン含有量のうち、25 ~ 90重量%範囲のリバステグミンを含むことができる。

【0011】

前記医薬組成物は、pH - 依存性遅延放出相に追加でpH - 非依存性徐放化基剤を含むことができる。

20

【0012】

前記医薬組成物は、pH - 依存性遅延放出相と共に、または分離された形態のpH - 非依存性徐放出相を含むことができる。

【0013】

前記pH - 非依存性徐放出相は、マトリックス、顆粒、ペレットの形態でありうる。

【0014】

前記pH - 非依存性徐放出相は、全体リバステグミン含有量のうち、10 ~ 75重量%範囲のリバステグミンを含むことができる。

【0015】

30

前記医薬組成物は、リバステグミンが溶出初期120分内、全体含有量の10重量%以上40重量%未満、6時間内40重量%以上70重量%未満、そして12時間内70重量%以上に溶出できる。

【0016】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0017】

本発明はpH - 依存性遅延放出相を含むリバステグミン徐放出医薬組成物に関するものであって、pH - 依存性ポリマー、具体的にpH 5.0以上で溶解される特徴を有する高分子を使用してコーティングされた顆粒、またはペレットから構成された遅延放出相を製造し、製造された遅延放出相を徐放出相マトリックスの内部に含むか、または徐放出相顆粒またはペレットと共に一つの錠剤または硬質カプセル剤形に製造することによって具現することができる。

40

【0018】

本発明に係る医薬組成物は、初期薬効発現は徐放出相に含まれたリバステグミンが徐々に放出されて最小限の有効血中濃度に到達できるようにし、以後、pH 5.0以上を表す小腸及び大腸で徐放出相のリバステグミンと共にpH - 依存性遅延放出相のリバステグミンが追加で徐々に放出されることによって、胃腸管の全体を通じての一定の放出が維持できるようにするものである。

【0019】

ここで、本発明に係るpH - 依存性遅延放出相は、pH - 依存性ポリマー、具体的にp

50

H 5 . 0 以上で溶解される特徴を有する高分子を使用してコーティングされた顆粒またはペレットに製造できる。具体的には、不活性コアにリバスチグミンコーティング液を噴霧して主成分コーティング層を形成した後、pH - 依存性ポリマーを含有したコーティング液を噴霧して遅延放出コーティング層を形成して薬物の放出を遅延させることができる。

【 0 0 2 0 】

不活性コアは、微結晶セルロース、乳糖、白糖、デキストリン、及びこれらの混合物からなる直径 1 0 0 ~ 3 0 0 μ m の均質なサイズを有する球形の粒子が好ましい。これは、全体顆粒またはペレット重量対比 1 0 ~ 6 0 % 重量比で含まれることができる。主成分コーティング層は、リバスチグミンを結合剤と共に適切な溶媒に溶かした後、不活性コアに噴霧することによって製造できる。適切な結合剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ユドラジット、及びこれらの混合物形態に使われることができ、コーティング層に使われたリバスチグミン対比 0 . 1 - 2 0 . 0 % の重量比にて使われることができる。適切な溶媒としては、水、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、メチレンクロライド、及びこれらの混合溶媒を使用することができる。工程の円滑性のために、適切な可塑剤と滑沢剤を追加で使用することができ、適切な可塑剤としてはポリエチレングリコール、トリエチルシトレート、トリアセチン、ジアルキルセバケート、ジエチルフタレートなどを使用することができ、滑沢剤としては、タルク、グリセロールモノステアレート、コロイド性二酸化珪素などを使用することができるが、これに限定されるものではない。

【 0 0 2 1 】

主成分を含有した顆粒を形成するための更に他の方法としては、主成分及び適切な薬学的賦形剤を含んだ混合物に結合液を加えて練合物を製造し、これを押出器 (extruder) の篩を通過させて円筒形の顆粒物を製造した後、球形化器 (spheronizer) を使用して最終的に球形の顆粒を製造することができる。

【 0 0 2 2 】

噴霧または押出方式により製造された球形の主成分顆粒に pH - 依存性遅延コーティング層を追加して、本発明の pH - 依存性遅延放出相を完成することができるが、pH - 依存性遅延コーティング層は pH 5 . 0 以上のみで溶解される特性を有するコーティング物質、即ちアクリル酸系共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、及びこれらの混合物にて使われることができ、特にアクリル酸系共重合体としてはユドラジット L 1 0 0 - 5 5、ユドラジット L 1 0 0、ユドラジット S 1 0 0、及びこれらの混合物または水性分散液を使用することができるが、これに限定されるものではない。これら高分子は、適切な可塑剤及び滑沢剤と共に溶媒に溶かすか、または分散された形態に使われることができ、アクリル - E z e (Acryl-Eze) のように可塑剤及び滑沢剤が共に含まれて製品として発売されたものを使用することもできる。pH - 依存性遅延コーティング層は、主成分または主成分コーティング層が含まれた顆粒物重量対比して 1 0 ~ 1 0 0 % の重量比にて使われることができ、好ましくは 3 0 ~ 6 0 % の重量比にて使われることが好ましい。1 0 % 未満に使用する場合、主成分の初期放出を制御することができず、1 0 0 % 以上に使用する場合、pH - 依存性コーティング層の溶解にかかる時間が長くて過度な遅延効果が表れる問題が発生することがある。

【 0 0 2 3 】

pH - 依存性遅延放出相は、顆粒物から薬物の放出を調節するために徐放出性の特性が追加できる。主成分コーティング層及び押出方式の主成分顆粒物を製造する場合に、高い粘性の高分子を含んで製造することによって調節することもでき、製造された球形の顆粒物に pH - 非依存性徐放性基剤を使用してコーティングすることによって調節することができる。エチルセルロース、メチルセルロース、アクリル酸系共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどを使用することができ、好ましくはエチルセルロースのような水不溶性高分子を使用することが適切であり、製品として販売されるエチルセルロース水分散液 (Surelease) を使用することもできる。徐放性基剤は、主成分顆粒物対比 3 ~ 6

10

20

30

40

50

0%重量比で使われることができる。これは、pH-依存性遅延放出相の使用量を減らすことによって、工程所要時間を短縮する効果もあり、pH-依存性コーティング層が溶解された後、薬物が一時に放出されることを制御することによって、薬物放出が一定であるように補助する役割をすることができる。

【0024】

このようなpH-依存性遅延放出相は、胃腸での放出を抑制して初期リバスチグミンの高い量が放出されて発生する副作用を最小化できるようにし、以後、小腸及び大腸のようなアルカリ環境の長い滞留時間の間徐々に放出されるようにしたものであって、薬物の放出時間をより延長させることができる機能をする。但し、胃腸での薬物放出量が過度に調節された場合、有効血中濃度に到達する時間が遅くなる問題があり、特に胃腸滞留時間が相対的に長い患者の場合では適切でないという限界を有している。これを補完するための

10

【0025】

本発明でpH-依存性遅延放出相と徐放出相を同時に含むように具現する方法は、pH-依存性遅延放出相に製造された顆粒またはペレットを一定量のリバスチグミンが含まれた徐放出性マトリックスに混合して含有することによって、錠剤(tablet)の形態に製造するか、または別途の顆粒またはペレット形態の徐放出相を製造して共に圧縮して錠剤(tablet)として製造するか、または硬質カプセル(capsule)に入れてカプセル剤形に製造することもできる。

20

【0026】

徐放出性マトリックスは、親水性及び水不溶性徐放化基剤を用いたネットワークに一定量のリバスチグミン及びpH-依存性遅延放出相を均等に含有するようにすることにより製造できるが、徐放化基剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カーボマー、ポリビニルピロリドン-ビニルアセテート共重合体、及びこれらの混合物にて使われ、通常の薬剤学的賦形剤を追加して直打のための混合物や、湿式顆粒または乾式顆粒などの工程を通じての顆粒物を製造した後、圧縮して錠剤として製造できる。これら徐放化基剤を通じての徐放出相は、胃腸管のpHに従う薬物放出量の差無しで一定に製造され、使用する量によって薬物の放出速度のみを調節することができるので、低いpHの胃腸でも薬物放出が始まるようにすることができる。

30

【0027】

また、徐放出相はpH-依存性遅延放出相と独立した形態の顆粒及びペレットに製造されることができ、通常の徐放化基剤及び薬剤学的賦形剤を用いて湿式顆粒、乾式顆粒、流動層顆粒、及び流動層コーティング方法により製造できる。独立した形態の徐放出相はpH-依存性遅延放出相と共に硬質カプセルに入れてカプセル剤形に製造するか、または追加的に賦形剤、希釈剤、滑沢剤、安定化剤、または結合剤などの通常の添加剤を混合して、一般錠剤、多層錠、及び有核錠の形態に製造できる。

【0028】

本発明に係る徐放出相のリバスチグミン含有量は、全体主成分含有量のうち、10~75重量%範囲の主成分を含むことが好ましく、より具体的には10~50重量%がより好ましく、15~35重量%が最も好ましい。これら主成分は即時放出でない徐放出相で徐々に放出されるので、初期放出量が一定量に制御され、従来的一般錠剤と比較して見ると、最高血中濃度( $C_{max}$ )を減らすことができるので、胃腸管副作用を減少させることができる。

40

【0029】

最後に、本発明に係る医薬組成物は、主成分が溶出初期120分内全体含有量の10重量%以上40重量%未満、6時間内40重量%以上70重量%未満、そして12時間内70重量%以上に溶出されることを含む。なぜならば、溶出初期120分内の全体含有量の40重量%を超過して胃で主成分放出がなされれば、従来の問題点であった主成分の過剰

50

放出に従う胃腸管副作用発生可能性が相変らず表れることができ、10重量%未満に放出される場合、初期有効血中濃度到達が難しく、薬効発現が遅く表れる問題がある。以後、一定量のリバスチグミンが持続的に放出されて有効血中濃度を続けて維持できるようにするが、12時間では全体含有量の70%以上が放出されるようにしなければならない。そうでない場合、投与された薬物の生体内の利用率が低くなることがあるので、このような基準設定は必ず必要である。

【発明の効果】

【0030】

本発明はリバスチグミン含有徐放出性医薬組成物に関するものであって、本発明に係る医薬組成物は初期の低いpHの胃腸でpH-依存性遅延放出相からの薬物放出を最小化し、徐放出相の薬物放出のみ徐々になされるようにすることによって、高い水溶解性を表すリバスチグミンのような親水性薬物の初期放出を制御することができるので、従来的一般製剤の高い最高血中濃度(C<sub>max</sub>)に従う胃腸管副作用を減らすことができ、かつ有効血中濃度に到達することを可能にする。以後、小腸及び大腸では徐放出相で放出されるリバスチグミンの量は続けて減少するが、ここに追加して、pH-依存性遅延放出相から12時間以上持続的にリバスチグミンが放出されて主成分の有効血中濃度が持続的に維持できるようにする。本発明を通じて高い水溶解度を有し、血中半減期が非常に短い薬物の1日1回用法を可能にすることができ、患者の服用利便性は勿論、服薬順応度改善を通じて治療効果も同時に改善できる効果がある。

【発明を実施するための形態】

【0031】

以下、本発明の理解を助けるために好ましい実施例及び実験例を提示する。しかしながら、下記の実施例及び実験例は本発明をより容易に理解するために提供されるものであり、これら実施例及び実験例により本発明の権利範囲が制限されるものではない。

【0032】

実施例1

【0033】

セレット100(180~250 $\mu$ m)400gを流動層コーティング機で流動化させた後、酒石酸リバスチグミン192gとヒドロキシプロピルメチルセルロース(Methocel E5)20g、及びタルク138gをエタノールと精製水の混合溶媒に入れて製造したコーティング液を下部噴射方式により噴射して薬物層をコーティングした。ここに、Surelease(エチルセルロース水分散液)1,080gをタルク100gと共に精製水に分散させたコーティング液を噴射して徐放層を追加した。形成された球形の顆粒物にpH-依存性ポリマーであるコドラジットL100-55で構成されたアクリル-Eze(Acryl-Eze)560gを精製水に分散させて製造したコーティング液を下部噴射方式により噴射してpH-依存性コーティング層を追加した。上記のように製造された顆粒物は基準重量84mgに9.6mgの酒石酸リバスチグミンが含まれる。

【0034】

これと別途に、酒石酸リバスチグミン14.4g、微結晶セルロース(Vivapur 12)484.2g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208(Methocel K100M)157.5g、アルミニウムマグネシウムシリケート(Cab-O-Sil)5.4g、及びステアル酸マグネシウム10.5gを混合した後、ローラーコンパクターで圧縮し、整粒して徐放出相の乾式顆粒物を製造した。

【0035】

製造されたpH-依存性遅延放出相顆粒物のうち、378.0g(酒石酸リバスチグミンとして43.2g含有)と徐放出相の乾式顆粒物672.0g(酒石酸リバスチグミンとして14.4g含有)を混合した後、ロータリー打錠機で1錠当たり350mg重量になるように圧縮して錠剤を製造した。1錠当たり総酒石酸リバスチグミンとして19.2mgが含まれ、この中、pH-依存性遅延放出相に14.4mg、徐放出相に4.8mgの酒石酸リバスチグミンが含まれるようにした。

## 【 0 0 3 6 】

実施例 2 ~ 3

## 【 0 0 3 7 】

実施例 2 と実施例 3 は、下記の < 表 1 > の原料薬品分量によって実施例 1 の製造方法と同一に 3, 0 0 0 錠の分量で製造した。実施例 2 と実施例 3 は全て 1 錠当たり総酒石酸リバスチグミンとして 1 9 . 2 m g が含まれ、この中、実施例 2 は p H - 依存性遅延放出相に 9 . 6 m g、徐放出相に 9 . 6 m g の酒石酸リバスチグミンが含まれ、実施例 3 は p H - 依存性遅延放出相に 4 . 8 m g、徐放出相に 1 4 . 4 m g の酒石酸リバスチグミンが含まれるようにした。

## 【 0 0 3 8 】

## 【 表 1 】

実施例 1 ~ 3 の原料薬品分量 ( 3, 0 0 0 錠 該当量、 g )			
原料薬品	実施例 1	実施例 2	実施例 3
実施例 1 の p H - 依存性遅延放出相顆粒物	378.0	252.0	126.0
Rivastigmine tartarate	14.4	28.8	43.2
Vivapur 12	484.2	595.8	707.4
Methocel K 100M	157.5	157.5	157.5
Cab-o-sil	5.4	5.4	5.4
Magnesium stearate	10.5	10.5	10.5
合計	1,050.0	1,050.0	1,050.0

## 【 0 0 3 9 】

実施例 4

## 【 0 0 4 0 】

セレット 1 0 0 ( 1 8 0 ~ 2 5 0 u m ) 4 0 0 g を流動層コーティング機で流動化させた後、酒石酸リバスチグミン 1 9 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( Methocel E5 ) 2 0 g、及びタルク 1 0 8 g をエタノールと精製水の混合溶媒に入れて製造したコーティング液を下部噴射方式により噴射して薬物層をコーティングした。形成された球形の顆粒物を流動化させた後、4 0 g の Opadry 03K19229 をエタノールと精製水の混合溶媒に溶かしたコーティング液を噴射してサブコーティング層を追加した後、p H - 依存性ポリマーであるユドラジット L 1 0 0 - 5 5 で構成されたアクリル - E z e ( Acryl-Eze ) 7 8 0 g を精製水に分散させて製造したコーティング液を下部噴射方式により噴射して p H - 依存性コーティング層を追加した。上記のように製造された顆粒物は基準重量 7 7 m g に酒石酸リバスチグミンが 9 . 6 m g 含まれる。

## 【 0 0 4 1 】

これと別途に、酒石酸リバスチグミン 5 . 7 6 g、微結晶セルロース ( Vivapur 12 ) 4 0 2 . 5 4 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 2 0 8 ( Methocel K 100M ) 2 1 0 . 0 g、アルミニウムマグネシウムシリケート ( Cab-0-Sil ) 5 . 4 g、及びステアール酸マグネシウム 1 0 . 5 g を混合した後、ローラーコンパクターで圧縮し、整粒して徐放出相の乾式顆粒物を製造した。

## 【 0 0 4 2 】

製造された p H - 依存性遅延放出相顆粒物のうち、4 1 5 . 8 g ( 酒石酸リバスチグミンとして 5 1 . 8 4 g 含有 ) と徐放出相の乾式顆粒物 6 3 4 . 2 g ( 酒石酸リバスチグミンとして 5 . 7 6 g 含有 ) を混合した後、ロータリー打錠機で 1 錠当たり 3 5 0 m g 重量になるように圧縮して錠剤を製造した。1 錠当たり総酒石酸リバスチグミンとして 1 9 . 2 m g が含まれ、この中、p H - 依存性遅延放出相に 1 7 . 2 8 m g、徐放出相に 1 . 9 2 m g の酒石酸リバスチグミンが含まれるようにした。

## 【 0 0 4 3 】

実施例 5

## 【 0 0 4 4 】

10

20

30

40

50

酒石酸リバスチグミン 192 g と微結晶セルロース (Heweten 101) 300 g、乳糖水和物 (Pharmatose 200) 268 g を混合した後、ポリビニルピロリドン (PVP K-30) 40 g を精製水に溶かした結合液を加えて練合物を製造した。練合物は押出器 (extruder) を通過させて円筒形の顆粒を製造した後、球形化器 (spheronizer) を用いて球形の主成分顆粒物を製造した。主成分顆粒物を流動層コーティング機で流動化した後、Surelease (エチルセルロース水分散液) 1,280 g をタルク 80 g と共に精製水に分散させたコーティング液を下部噴射方式により噴霧して徐放層コーティングを追加した。形成された球形の徐放出性顆粒物に pH - 依存性ポリマーであるユドラジット L100-55 で構成されたアクリル - Eze (Acryl-Eze) 500 g を精製水に分散させて製造したコーティング液を流動層コーティング機で下部噴射方式により噴射して pH - 依存性コーティング層を追加した。上記のように製造された顆粒物は、基準重量 85 mg に酒石酸リバスチグミンが 9.6 mg を含有する。

【0045】

これと別途に、酒石酸リバスチグミン 14.4 g、微結晶セルロース (Vivapur 12) 479.7 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 (Methocel K100M) 157.5 g、アルミニウムマグネシウムシリケート (Cab-O-Sil) 5.4 g、及びステアル酸マグネシウム 10.5 g を混合した後、ローラーコンパクターで圧縮し、整粒して徐放出相の乾式顆粒物を製造した。

【0046】

製造された pH - 依存性遅延放出相顆粒物のうち、382.5 g (酒石酸リバスチグミンとして 43.2 g 含有) と徐放出相の乾式顆粒物 667.5 g (酒石酸リバスチグミンとして 14.4 g 含有) を混合した後、ロータリー打錠機で 1錠当たり 350 mg 重量になるように圧縮して錠剤を製造した。1錠当たり総酒石酸リバスチグミンとして 19.2 mg が含まれ、この中、pH - 依存性遅延放出相に 14.4 mg、徐放出相に 4.8 mg の酒石酸リバスチグミンが含まれるようにした。

【0047】

実施例 6

【0048】

ノンパレル (Non-Pareil (300 ~ 425 μm)) 500 g を流動層コーティング機で流動化させた後、酒石酸リバスチグミン 96 g とヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E5) 10 g 及びタルク 34 g をエタノールと精製水の混合溶媒に入れて製造したコーティング液を下部噴射方式により噴射して薬物層をコーティングした。形成された球形のペレットを流動化した後、20 g の Opadry 03K19229 をエタノールと精製水の混合溶媒に溶かしたコーティング液を噴射してサブコーティング層を追加した後、Surelease (エチルセルロース水分散液) 800 g を精製水に分散させたコーティング液を噴射して徐放層を追加して徐放出相ペレットを製造した。上記のように製造された徐放出相ペレットは、基準重量 102 mg に酒石酸リバスチグミンが 9.6 mg 含まれる。前記徐放出相ペレットに追加して pH - 依存性ポリマーであるユドラジット L100-55 で構成されたアクリル - Eze (Acryl-Eze) 400 g を精製水に分散させて製造したコーティング液を流動層コーティング機で下部噴射方式により噴射して pH - 依存性コーティング層を追加した。上記のように製造された pH - 依存性遅延放出相ペレットは、基準重量 142 mg に酒石酸リバスチグミンが 9.6 mg 含まれる。

【0049】

徐放出相ペレット 153 g と pH - 依存性遅延放出相ペレット 639 g を混合した後、硬質カプセルに入れて 1カプセル当たり 264 mg が含まれるようにした。1カプセル当たり総酒石酸リバスチグミンとして 19.2 mg が含まれ、この中、pH - 依存性遅延放出相に 14.4 mg、徐放出相に 4.8 mg の酒石酸リバスチグミンが含まれるようにした。

【0050】

比較例 1

10

20

30

40

50

## 【0051】

酒石酸リバスチグミン 19.2 g と微結晶セルロース (Vivapur 12) 271.3 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 (Methocel K100M) 56.0 g、ステアル酸マグネシウム 3.5 g を混合した後、1錠当たり 350 mg 重量になるように圧縮して錠剤を製造した。1錠当たり総酒石酸リバスチグミンとして 19.2 mg が含まれる。

## 【0052】

比較例 2

## 【0053】

セレット 100 (180 ~ 250  $\mu$ m) 400 g を流動層コーティング機で流動化させた後、酒石酸リバスチグミン 192 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel E5) 20 g、及びタルク 148 g をエタノールと精製水の混合溶媒に入れて製造したコーティング液を下部噴射方式により噴射して薬物層をコーティングした。形成された球形の顆粒物を流動化させた後、40 g の Opadry 03K19229 をエタノールと精製水の混合溶媒に溶かしたコーティング液を噴射してサブコーティング層を追加した後、ここに Surelease (エチルセルロース水分散液) 1,600 g をタルク 200 g と共に精製水に分散させたコーティング液を噴射して pH-依存性高分子が含まれない徐放出相を製造した。上記のように製造された顆粒物は基準重量 70 mg に酒石酸リバスチグミンが 9.6 mg 含まれる。

## 【0054】

これと別途に、酒石酸リバスチグミン 4.8 g、微結晶セルロース (Vivapur 12) 182.4 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 (Methocel K100M) 52.5 g、アルミニウムマグネシウムシリケート (Cab-O-Sil) 1.8 g、及びステアル酸マグネシウム 3.5 g を混合した後、ローラーコンパクターで圧縮し、整粒して徐放出相の乾式顆粒物を製造した。

## 【0055】

製造された徐放出相流動層顆粒物のうち、105.0 g (酒石酸リバスチグミンとして 14.4 g 含有) と徐放出相の乾式顆粒物 245.0 g (酒石酸リバスチグミンとして 4.8 g 含有) を混合した後、ロータリー打錠機で 1錠当たり 350 mg 重量になるように圧縮して錠剤を製造した。1錠当たり総酒石酸リバスチグミンとして 19.2 mg が含まれる。

## 【0056】

実験例 1

## 【0057】

前記実施例及び比較例の錠剤の各 1錠を 37、0.1 N HCl 750 mL 溶出液でパドル法により 50 rpm の回転条件で溶出試験を進行した。溶出試験の開始後、2 時間後、0.25 M の三塩基リン酸塩緩衝液 250 mL を追加して pH を変更した。各採取時点で 5 mL を取ってメンブレンフィルターで濾過した後、液体クロマトグラフ法により分析した。

## 【0058】

【表 2】

各時間別リバスチグミンの累積溶出率 (%)											
時間 (分)	0	15	30	60	120	240	360	480	600	720	840
実施例 1	0	4.9	8.3	13.6	23.6	37.9	47.3	56.4	64.9	74.0	82.6
実施例 2	0	5.2	9.6	16.0	28.9	42.5	54.0	63.1	73.0	81.5	92.3
実施例 3	0	9.0	14.0	22.6	35.7	50.7	62.9	71.6	81.6	91.8	99.8
比較例 1	0	14.0	23.8	39.1	56.8	72.3	81.8	89.0	94.9	99.7	99.9
比較例 2	0	13.9	21.0	31.0	44.9	61.2	72.8	82.2	90.2	96.2	99.8

## 【0059】

## 実験例 2

## 【0060】

前記実施例 1、実施例 3、比較例 1 の錠剤、及び市販の薬品であるエクセロンカプセルをビーグル犬に投薬して血中濃度分析実験を進行した。試験に使用したビーグル犬は投薬の前日から絶食して空腹した後、朝に平素の食餌の 1 / 3 を与えた後、実施例 1、実施例 3、及び比較例 1 の錠剤 1 / 2 (酒石酸リバスチグミンとして 9 . 6 m g ) とエクセロンカプセル (酒石酸リバスチグミンとして 4 . 8 m g ) を各 6 頭のビーグル犬に 3 0 m l の水と共に経口投与した。ビーグル犬の上腕静脈で血液を採取し、heparinized culture tube に入れた後、遠心分離 ( 3 0 0 0 r p m、1 0 分 ) して血漿を分離して L C / M S / M S を用いて血中リバスチグミン濃度を分析した。

10

## 【0061】

## 【表 3】

ビーグル犬 PK parameter				
区分	実施例 1	実施例 3	比較例 1	エクセロンカプセル
A U C	20423.7	18566.4	16712.8	8137.1
C <sub>m a x</sub>	3254.8	4566.5	8850.6	4552.1
T <sub>m a x</sub>	1.4	1.5	1.4	2.1
t <sub>1 / 2</sub>	2.7	1.6	1.2	0.8

20

## 【0062】

実験結果、総酒石酸リバスチグミンとして 9 . 6 m g を服用した実施例 1 と実施例 3 の場合、エクセロンカプセル (酒石酸リバスチグミン 4 . 8 m g ) と比較して A U C は各々約 2 . 5 倍、2 . 3 倍として充分の生体利用率を確保したにもかかわらず、最高血中濃度 ( C<sub>m a x</sub> ) はエクセロンカプセルに比べて同等またはより低い値を表した。これに反して、p H - 依存性顆粒を含有しない比較例 1 の場合、A U C はエクセロンカプセルの 2 倍位表れたが、最高血中濃度 ( C<sub>m a x</sub> ) が 1 . 9 倍位に表れて、初期放出量を制御できなかったことを確認することができた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 25/16 (2006.01) A 6 1 P 25/16

(72)発明者 パク、サン グン  
大韓民国、1 6 3 3 0 キョンギ - ド、スウォン - シ、チャンアン - グ、マンソク - ロ 2 0 ボン  
- ギル、2 5、# 6 2 6 - 1 7 0 1

(72)発明者 シン、ヘ ギョン  
大韓民国、2 8 1 6 5 キョンギ - ド、スウォン - シ、チャンアン - グ、チャンアン - ロ、3 9 5  
、# 1 0 3 - 3 0 3

(72)発明者 ペ、ジョン ウ  
大韓民国、1 6 4 2 5 キョンギ - ド、スウォン - シ、パルダル - グ ファサン - ロ 6 ボン - ギ  
ル、1 5 - 1 0

(72)発明者 チェ、ヒョン ジュ  
大韓民国、1 3 5 9 9 キョンギ - ド、ソンナム - シ、プンダン - グ、スネ - ロ、1 4 8、# 1 1  
2 - 1 8 0 1

審査官 古閑 一実

(56)参考文献 米国特許出願公開第2 0 0 9 / 0 3 1 7 4 7 3 ( U S , A 1 )  
特表2 0 0 3 - 5 0 7 4 1 6 ( J P , A )  
特表2 0 1 3 - 5 2 3 7 5 7 ( J P , A )  
特表2 0 1 2 - 5 1 2 8 9 6 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)  
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4  
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2  
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9  
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )