

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3859698号
(P3859698)

(45) 発行日 平成18年12月20日(2006.12.20)

(24) 登録日 平成18年9月29日(2006.9.29)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/192	(2006.01)	A 6 1 K 31/192
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00

請求項の数 4 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平5-519904	(73) 特許権者	501336996
(86) (22) 出願日	平成5年5月19日(1993.5.19)		ペー アー ツェット アルツナイミッテ
(65) 公表番号	特表平7-506583		ルエントヴィックルングスゲゼルシャフト
(43) 公表日	平成7年7月20日(1995.7.20)		ミット ベシュレンクテル ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP1993/001243		ドイツ連邦共和国 フランクフルト アム
(87) 国際公開番号	W01993/023026		マイン イン デア シルトヴァハト
(87) 国際公開日	平成5年11月25日(1993.11.25)		1 3
審査請求日	平成12年3月10日(2000.3.10)	(74) 代理人	100061815
(31) 優先権主張番号	P4216756.6		弁理士 矢野 敏雄
(32) 優先日	平成4年5月21日(1992.5.21)	(74) 代理人	100094798
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		弁理士 山崎 利臣
		(74) 代理人	100099483
			弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-アリアルプロピオン酸製剤及び製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2-アリアルプロピオン酸誘導体から成り、補助剤及び/又はキャリアーを含有する改良された錠剤成形性を有する製剤の製造方法において、アリアルプロピオン酸を $C a H - (P O_4)$ 、 $C a C O_3$ または $C a (O H)_2$ から成るカルシウム化合物と乾式混合し、残りの補助剤及び/又はキャリアーの添加後に加圧成形して直接錠剤を形成することを特徴とする、前記製造方法。

【請求項 2】

補助剤としては、薬剤学的認容性湿潤剤を使用する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

アリアルプロピオン酸誘導体として、イブプロフェン (Ibuprofen) ラセミ体又は S-イブプロフェンを使用する、請求項 1 又は 2 記載の方法。

【請求項 4】

請求項 1 から請求項 3 までのいずれか 1 項記載の方法によって製造された医薬品組成物。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、特にイブプロフェン (Ibuprofen) ラセミ体、S-イブプロフェン又は R-及び S-イブプロフェンの混合物ならびに常用の補助剤及び/又はキャリアーを含有する、改良された錠剤成形性及び改良された強度を有する 2-アリアルプロピオン酸の新規製剤及びその製造方法に関する。

背景技術

2 - アリールプロピオン酸誘導体、すなわちイブプロフェン、フルルビプロフェン (Flurbiprofen)、ケトプロフェン (Ketoprofen)、チアプロフェン (Tiaprofen)、又はピルプロフェン (Pirprofen) 又はそれらの鏡像異性体は、治療上非ステロイド系消炎剤、抗リウマチ剤、鎮痛剤又は下熱剤として使用されている。

これらの薬剤は技術的観点からいうと諸欠点を有している。これらの薬剤は水中では難溶であり、比較的低い融点範囲 (Schmelzbereich) を有する。すなわち例えばイブプロフェンラセミ体は約 75 ~ 77 で溶融し、フルルビプロフェンラセミ体は約 110 ~ 111 で溶融し、ケトプロフェンラセミ体は約 94 で溶融する。イブプロフェンの鏡像異性体はすでに約 50 ですら溶融する。

低い融点範囲を有する物質は、周知のように錠剤成形時には焼結のために、また錠剤成形機のスタンプ及び母型に付着するために程度の差こそあれ著しく不利な製造問題を惹起する (H.Sucker, P.Fuchs及びP.Speiser: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978, 381頁)。

これらの低融点薬剤の付着は、多量の付着防止剤 (離型剤) を混入することによって克服することができる。しかしこの場合には混合物が疎水性になる。このために今度は薬剤の遊離が遅延され、吸収の遅延も伴う結果になるか又は生物有効性が不良になることさえある。また錠剤は付着防止剤の過剰使用により軟かくなり過ぎる可能性もある。

錠剤成形時の複雑な問題は、特定の錠剤補助剤、例えば付着防止剤又は滑剤を比較的多量に添加しかつプレス速度を著しく低下させることによってある程度まで除去することができる。さらに経験によれば低融点成分を含有する錠剤の場合には、特定の貯蔵時間後に焼結現象による後硬化も予想しなければならない (K.H.Bauer, K.H.Froemming及びC.Fuehrer: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1986)。

この後硬化は、その後に崩壊時間の悪化及び不十分な薬剤遊離又は不十分な生物有効性 (Bioverfuegbarkeit) をもたらす。

従来、2 - アリールプロピオン酸の錠剤成形の際、離型剤又は滑剤、乾燥剤 (例えば高分散性珪酸)、適当な充填剤及び強い崩壊促進剤 [例えばコリドン CL (Kollidon CL: 登録商標)、架橋 PVP] の添加によって、しかし特にこれらの補助剤の添加量の平均を越える増大によって前記の欠点を除去することが試みられたが、効果はいろいろであった。ヨーロッパ特許出願公開第 0267321 号明細書には、S (+) 形のみ イブプロフェン含有するイブプロフェン含有薬剤が記載されている。しかしこの公知薬剤は前記欠点を有している。つまり該薬剤は錠剤成形がうまくいかない。

また焼結又は溶融も、多量の充填剤、例えばセルロース粉末又はラクトースの添加によって又は砕剤 (Sprengmittel)、例えばデンブンによって低減することができる。しかし多すぎる砕剤の添加は、大抵脆砕性の高い錠剤をもたらす結果になる、それというのもデンブン又は他の類似の弾性物質 (elastische Stoffe) は単独で又は高い使用量では圧縮が良好にできなくなるか又は錠剤が、嚥下し難いように大きくなるからである。

ドイツ国特許出願第 P 3922441.4 号明細書には、イブプロフェン及び S (+) - イブプロフェンの錠剤成形性を改良する方法が記載されている。イブプロフェン又は S (+) - イブプロフェンを全部又は一部分それらのカルシウム塩に変え、このような塩を錠剤製造のために使用する場合は、錠剤成形性は明らかに改良されることが判明した。相応のイブプロフェンのすでに 25% カルシウム塩は錠剤成形性を著しく改良する。しかし 50 ~ 100% カルシウム塩が好ましい。さらにイブプロフェンの残余部分を同様に高融点のナトリウム塩又はアンモニウム塩に変えてもよい。イブプロフェンのカルシウム塩への変化は、カルシウム塩 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ の水溶液又は可溶性カルシウム塩とイブプロフェンを反応させることによって行う。好ましくはこの反応は、造粒工程の際一緒に行う。この方法は二つの欠点を有する:

1. 造粒の間にイブプロフェンをカルシウム塩に変えるのは費用がかかり、技術的には容易に実施することができない。著量の水溶液を蒸発させねばならない。
2. 他のイブプロフェン塩と比較すると、カルシウムイブプロフェネート (Calciumibuprofenat) (Calciumibupr

10

20

30

40

50

ofenat) は水に難溶である。従って、特に剤形中のカルシウムイブプロフェネートの割合が極めて高い場合は、崩壊、作用物質の遊離及び生物有効性に関して不利な特性を予想しなければならない。すなわち有利な錠剤成形性は薬物動態学に関する欠点であがなわれる。例えばモル量で添加されているCa-Naグリシネート(Glycinat)の基礎製剤中の高い使用量により極めて硬い錠剤が生じる。このような錠剤は部分的には3時間までの崩壊時間を示す。

本発明の基礎には、2-アリアルプロピオン酸又はその鏡像異性体、特にイブプロフェン、S-又はR-イブプロフェン又はこれら両種の鏡像異性体から成る混合物を含有し、改良された錠剤成形性、改良された強度及び改良された遊離性を有する製剤ならびに該製剤を製造する簡素な経済的な方法を提供するという課題がある。

10

発明の開示

前記課題は、請求の範囲に記載された特徴によって解決されるか又は促進される。

意外にも、イブプロフェン又は他の2-アリアルプロピオン酸100重量部とカルシウム化合物(例えばCaHPO₄、CaCO₃、Ca(OH)₂等)約50~500重量部、好ましくは50~150重量部、すなわち約等モル量を乾式混合すると、問題なく意外に良好に流動可能で、複雑化することなく錠剤成形可能な粉末混合物が得られることが判明した。カルシウム化合物としてCaH(PO₄)を使用すると極めて良好な錠剤成形性が得られた。例えばイブプロフェンと、錠剤成形において通常使用される他の補助剤(例えば微結晶性セルロースヨーロッパ特許出願公開第0267321号明細書第4頁、例1)との乾式混合の場合には、このような錠剤成形性は得られない(添付物参照)。このような混合物は錠剤成形時に前記の欠点を示す。流動特性の相違は、本発明の生成物の場合には、23~27°の粉末の傾斜角の相違により示されるが、これに対して例えば微結晶セルロースとの混合物の場合には傾斜角の相違は38~40°である。さらに意外にも、Mg-ステアレート又はCa-ステアレートの通常の添加によって試験バッチは容易に付着性になり、ひいては錠剤成形が困難になることが判明した。このような付着防止性、離型剤又は滑剤の割合は、従来の製剤[例えばイブプロフェン(ヨーロッパ特許出願公開第0267321号明細書)又はR-フルルビプロフェン(ドイツ国特許出願公開第4028906号明細書)の場合]に比べて低減することができるか又はこのような添加剤を全く省略することができた。

20

従って本発明は、アリアルプロピオン酸誘導体又はそれらの鏡像異性体又は混合物を含有する剤形を、製剤のガーレン式又は薬物動態学的特性に対して不利に作用する滑剤又は離型剤を十分に省略して製造することができる方法に関する。

30

本発明によるカルシウム化合物を用いる2-アリアルプロピオン酸の乾式混合及び錠剤成形の場合には、ドイツ国特許出願公開第3922441.4号明細書による湿式造粒方法に対して難溶性カルシウム塩は、少量、好ましくは0.1~5%しか生ぜず、その結果アリアルプロピオン酸の溶解度及びひいては遊離速度は減少されない。これは、遊離プロピオン酸はその中で可溶であるが、相応のカルシウム塩は不溶である有機溶剤を用いて錠剤に抽出を施すことによって容易に証明されうる。

好ましい製剤はさらに湿潤剤、例えばNa-ラウリルスルフェート、ツイーン(Tween)、Na-ジオクチルスルホスクシネート又は他の常用湿潤剤を低添加量で含有している。有利にはこの添加量は0.1~3%である。この結果遊離速度は改善される。さらにもちろん常用の補助剤及び/又はキャリアーも含有されていてもよい。

40

次の本発明の若干の処方例を記載するか、これらの例は本発明を限定するものではない。

例1:

S-イブプロフェン長方形錠剤

錠剤1個は次の成分を含有している:

S-イブプロフェン(光学的純度約99%) 300mg

エムコンプレス(Emcompress)[CaH(PO₄)] 240mg

エクスプロタープ(砕解剤) 14mg

アエロジル(Aerosil)R 972(シリカゲル) 6mg

50

上記物質を用意し、乾式的に混合し、次に例えば0.8mmの篩にかけ、常用の母型錠剤成形機で加圧成形する。供給管にも母型にも物質の集塊又はケーキングは認められない。錠剤は良好な硬さの場合には水中での迅速な崩壊及び作用物質の急速な遊離を示す。

第1図及び第2図では、本発明の錠剤の試験管内遊離を、イブプロフェンリシネート又はイブプロフェン酸及び公知の補助剤及びキャリアーを含有する市販の2種類の製剤の場合と比較してある。

第3図には、本発明の錠剤の経口投与後のS-イブプロフェンの血漿濃度の時間経過を図示してある。曲線は、これらの錠剤が薬物動態学的要求を満足させることを示す。

例2：

S-及びR-イブプロフェン錠剤

10

1個の錠剤は次の成分を含有する：

S-イブプロフェン(光学的純度約99%)	100mg
R-イブプロフェン(光学的純度約99%)	50mg
エムコンプレス	140mg
エキスポタープ	9mg
アエロジル R 972	3mg

製造及び特性は例1と同様である。

例3：

イブプロフェン-ラセミ体錠剤

20

1個の錠剤は次の成分を含有する：

イブプロフェンラセミ体	300mg
CaCO ₃	210mg
エキスポタープ	14mg
アエロジル R 972	3mg
Na-ラウリルスルフェート	3mg

製造は例1と同様。

例4：

ケトプロフェンカプセル

1個のカプセルは次の成分を含有する：

S-ケトプロフェン(光学的純度約95%)	50mg
CaHPO ₄	40mg
ツイーン(Tween)	1mg
アエロジル	1mg

30

乾燥混合粉末を硬質ゼラチンカプセルに充填する。

例5：

フルルビプロフェン糖衣丸：

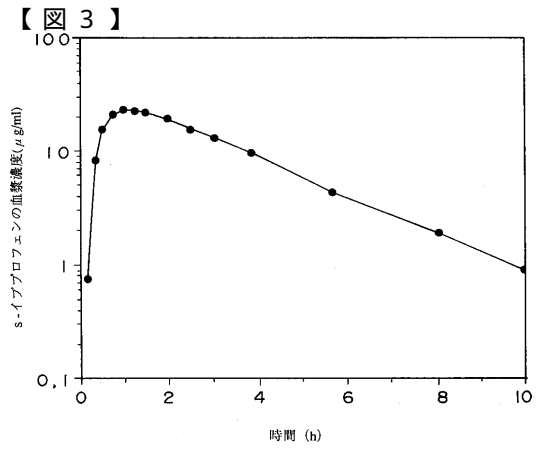
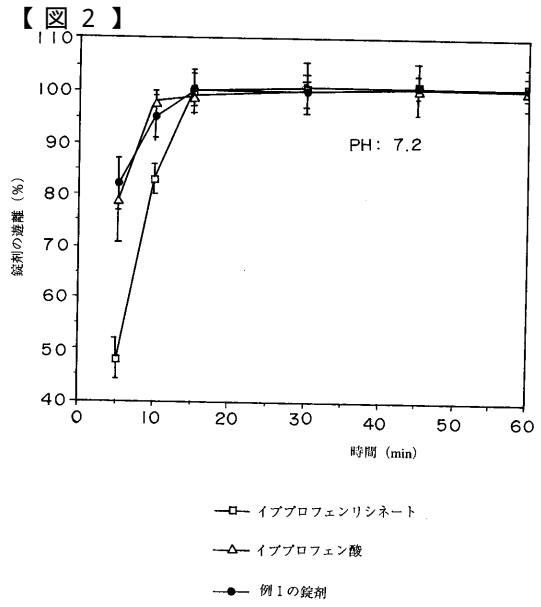
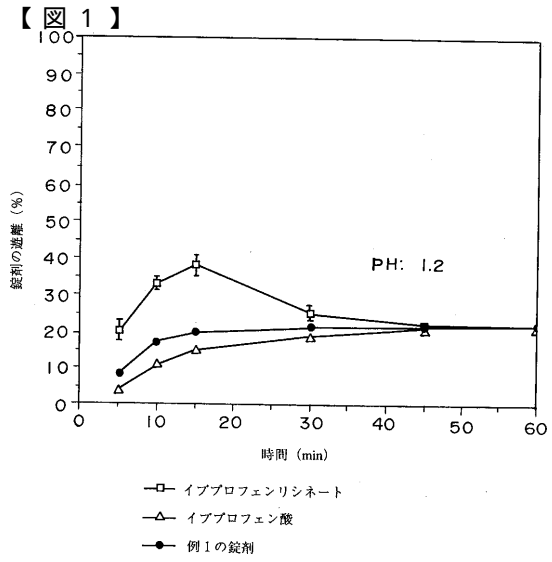
1個の糖衣丸は次の成分を含有する：

R-フルルビプロフェン(光学的純度約98%)	50mg
エムコンプレス	40mg
エキスポタープ	4mg
アエロジル R 975	2mg

40

製造は例1と同様。

次にコアを公知のガーレン式調剤法により糖溶液で被覆して糖衣丸にする。



フロントページの続き

- (74)代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト
- (74)代理人 230100044
弁護士 ラインハルト・アインゼル
- (72)発明者 ガイスリンガー, ゲルト
ドイツ連邦共和国 D 8 5 0 0 ニュルンベルク トゥッヒャーシュトラッセ 1 5
- (72)発明者 ブルーネ, カイ
ドイツ連邦共和国 D 8 5 2 5 マルロフシュタイン ラートスベルク ヴァイアーアッカーヴ
ェーク 1 7
- (72)発明者 バウアー, クルト
ドイツ連邦共和国 D 7 8 0 0 フライブルク イム フェンケラー 4
- (72)発明者 フーバー, アントン, エス.
スイス国 CH 4 0 1 1 バーゼル ビルジッヒシュトラッセ 2 6

審査官 井上 明子

- (56)参考文献 特開昭62-230723(JP, A)
欧州特許出願公開第00478838(EP, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/192
A61K 9/20
A61K 47/02
CAOLD(STN)
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)