

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4813634号
(P4813634)

(45) 発行日 平成23年11月9日(2011.11.9)

(24) 登録日 平成23年9月2日(2011.9.2)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 9/20	(2006.01)	A61K 9/20
A61K 9/22	(2006.01)	A61K 9/22
A61K 47/32	(2006.01)	A61K 47/32
A61K 47/34	(2006.01)	A61K 47/34

請求項の数 11 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願平11-78680
(22) 出願日	平成11年3月23日(1999.3.23)
(65) 公開番号	特開平11-322585
(43) 公開日	平成11年11月24日(1999.11.24)
審査請求日	平成18年1月12日(2006.1.12)
(31) 優先権主張番号	19812688.3
(32) 優先日	平成10年3月23日(1998.3.23)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

前置審査

(73) 特許権者	508020155 ビーエーエスエフ ソシエタス・ヨーロピ ア B A S F S E ドイツ連邦共和国 ルートヴィヒスハーフ エン (番地なし) D - 6 7 0 5 6 L u d w i g s h a f e n, G e r m a n y
(74) 代理人	100061815 弁理士 矢野 敏雄
(74) 代理人	10009483 弁理士 久野 琢也
(74) 代理人	100128679 弁理士 星 公弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固形投与形の製造法、該投与形及び結合剤としてのグラフトコポリマーの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

可塑性混合物の形成下での少なくとも1種の高分子量結合剤と少なくとも1種の作用物質との混合及び成形を含む、固形投与形を製造するための方法において、高分子量結合剤としての、

、 - モノエチレン系不飽和 C₃ ~ C_{3,0} - モノカルボン酸もしくはジカルボン酸の C₁ ~ C_{3,0} - アルキルエステル、 , - モノエチレン系不飽和 C₃ ~ C_{3,0} - モノカルボン酸もしくはジカルボン酸の C₂ ~ C₄ - ヒドロキシアルキルエステル、 , - モノエチレン系不飽和 C₃ ~ C_{3,0} - モノカルボン酸もしくはジカルボン酸のアミド、 , - モノエチレン系不飽和 C₃ ~ C_{3,0} - モノカルボン酸もしくはジカルボン酸のモノ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミド、 , - モノエチレン系不飽和 C₃ ~ C_{3,0} - モノカルボン酸もしくはジカルボン酸のジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミド、 , - モノエチレン系不飽和 C₃ ~ C_{3,0} - モノカルボン酸もしくはジカルボン酸のニトリル、又はこれらの混合物 a) を、

グラフトベースとしての C₂ ~ C₄ - アルキレンオキシドのホモポリマーもしくはコポリマー b)

の存在下に、成分 a) および b) を 95 ~ 10 : 5 ~ 90 の範囲内の重量比で使用し、ラジカル重合させることによって得られる水膨潤可能なグラフトコポリマー又は該グラフトコポリマーの混合物を使用することを特徴とする、固形投与形の製造法。

【請求項 2】

固形投与形を製造するために、可塑性混合物の形成下で、通常の添加剤を、少なくとも 1 種の高分子及び少なくとも 1 種の作用物質と混合する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

， - モノエチレン系不飽和 C₃ ~ C_{3,0} - モノカルボン酸もしくはジカルボン酸の C₁ ~ C_{3,0} - アルキルエステル、 ， - モノエチレン系不飽和 C₃ ~ C_{3,0} - モノカルボン酸もしくはジカルボン酸の C₂ ~ C₄ - ヒドロキシ - C₂ ~ C₄ - アルキルエステル、 ， - モノエチレン系不飽和 C₃ ~ C_{3,0} - モノカルボン酸もしくはジカルボン酸のアミド、 ， - モノエチレン系不飽和 C₃ ~ C_{3,0} - モノカルボン酸もしくはジカルボン酸のモノ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミド、 ， - モノエチレン系不飽和 C₃ ~ C_{3,0} - モノカルボン酸もしくはジカルボン酸のジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミド、 ， - モノエチレン系不飽和 C₃ ~ C_{3,0} - モノカルボン酸もしくはジカルボン酸のニトリル、 又はこれらの混合物 a) を、

グラフトベースとしての C₂ ~ C₄ - アルキレンオキシドのホモポリマーもしくはコポリマー - b) 、及び

少なくとも 2 種のエチレン系不飽和非共役二重結合を有する 1 種以上のモノマー c) の存在下に、成分 a) および b) を 95 ~ 10 : 5 ~ 90 の範囲内の重量比で使用し、ラジカル重合させることによって得られるグラフトポリマーを使用する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記の ， - モノエチレン系不飽和 C₃ ~ C_{3,0} - モノカルボン酸もしくはジカルボン酸が、アクリル酸又はメタクリル酸である、 請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

C₁ ~ C₈ - アルカノールとアクリル酸もしくはメタクリル酸とのエステルまたはこれらの混合物を成分 a) として使用する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

エチレンオキシド、プロピレンオキシド、n - ブチレンオキシドまたはイソブチレンオキシドのホモポリマーもしくはコポリマーを成分 b) として使用する、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

成分 a) および b) を 85 ~ 55 : 15 ~ 45 の範囲内の重量比で使用する、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

グラフトコポリマーがフィッケンチャーによる K 値 7 ~ 100 を有する、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

可塑性混合物の形成を、押出機中の成分の混合及び / 又は溶融によって行う、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

医薬投与形の製造のための請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

高分子量結合剤として、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項の定義によるグラフトコポリマーを含有する、固形投与形。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、熱可塑性混合物の形成下での少なくとも 1 種の高分子量結合剤及び場合により少なくとも 1 種の作用物質及び場合により通常の添加剤の混合及び成形による固形投与形の製造法に関するものである。殊に、本発明は、固形医薬形の製造法に関するものである。

【0002】**【従来の技術】**

固体医薬形、殊に錠剤の製造のための従来の方法は、非連続的に実施されており、複数の工程を含むものである。この場合、医薬用粒状物は、重要な中間生成物である。従って、医薬形を、溶融液から乾燥造粒を経て取得することは、例えば書籍 "Pharmazeutische Technologie" Prof. Bauer, Froemmig及びFuehrer著、Thieme Verlag、第292頁以降により明らかである。溶融凝固粒状物は、溶融及び衝撃凝固、注型及び粉碎又は噴霧塔中の噴霧凝固によって製造できることが記載されている。これらの方の場合の問題は、医薬形の製造に必要とされる精密な成形である。しばしば不規則な粒子又は断片が製造されるので、意図された形態が決して通常の医薬形に相応することはなく、従って、粒状物は、独立した医薬形としてのみ僅かな意味を有するにすぎない。所望の固体医薬形の製造は、他の処理工程、例えば錠剤成形機を用いる圧縮の使用を必要とする。これには、時間及び費用がかかる。

10

【0003】

数年前から、作用物質を含有し溶剤不含の溶融物を作用物質を含有する高分子量結合剤から押し出し、押し出したストランドを、例えば成形ローラーを有するカレンダー中で成形して所望の医薬形にする、固体医薬形の製造のための実質的により簡単な連続的方法は公知であるが、これについては、欧州特許出願公開第240904号、同第240906号、同第337256号、米国特許第4880585号及び欧州特許出願公開第358105号を見よ。これにより、意図された成形を達成できる。高分子量結合剤としては、殊にN-ビニルピロリドンのポリマー又は例えば酢酸ビニルとの該ポリマーのコポリマーが使用される。

20

【0004】

前記ポリマーを基剤とする投与形には、該投与形が作用物質を相対的に迅速に放出するという欠点がある。従って、付加的な手段、例えば放出を制御する被覆の施与を用いずに徐放性の投与形を製造することは不可能である。

【0005】**【発明が解決しようとする課題】**

従って、本発明には、溶融押出しによって製造することができ、かつ作用物質を緩徐に放出する状態である投与形を提供するという課題が課されている。

30

【0006】**【課題を解決するための手段】**

驚異的なことに、高分子量結合剤として生理学的に認容性の水膨潤可能なグラフトコポリマーを使用する場合に、前記課題は解決されることが見いだされた。

【0007】

従って、本発明の対象は、熱可塑性の混合物の形成下で少なくとも1種の高分子量結合剤、少なくとも1種の作用物質及び場合により通常の助剤の混合及び成形による固体投与形の製造法であるが、この方法は、高分子量結合剤として、1種の殊に生理学的に認容性で水膨潤可能なグラフトコポリマー又はこれらのグラフトコポリマーの混合物を使用することによって特徴付けられる。

40

【0008】

本発明による方法は、簡単かつ安価な方法で、作用物質を極めて緩徐に放出（「持効性」、「除放性」）する固体投与形の製造を可能にする。本発明による方法のもう1つの驚異的な利点は、使用可能なグラフトコポリマーのガラス転移温度が低いので（<90）、温度感受性の作用物質の製剤も穏和に調合することができるということにある。その上更に、放出速度は、迅速に放出するポリマー、例えばポリビニルピロリドン；ポリビニルピロリドンと酢酸ビニルとのコポリマー；セルロースエーテル、例えばヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシエチルセルロース；ポリエチレングリコール又は酸化エチレン／酸化プロピレン-ブロックコポリマー（例えばBASF社のPluronic-Marken）；ポリビニルアルコール；部分的に鹼化したポリビニルアルコール又は適当な低分子量の物質、例え

50

ば糖アルコール、糖又は塩の混合によって広い範囲で使用できる。

【0009】

本発明において、投与形とは、医薬品、植物処理剤、飼料及び食料品としての使用並びに香料及び香油の放出に適する全ての形のことである。前記の形には、例えば殊に飼料又は食料品として使用できる立方体、種々の形態の錠剤、ペレット、粒状物あるいはまたより大きな形、例えばブロック（平行六面体）又は円筒状の形が含まれる。

【0010】

本発明により得られる投与形には、一般に、

I 作用物質（投与形の全重量に対して）0～90重量%、殊に0.1～60重量%

、

II 高分子量結合剤10～100重量%、殊に40～99.9重量%及び

III 場合による添加剤

が含まれる。

【0011】

本発明により結合剤として使用したポリマーは、自体公知の方法で、ラジカル重合によって入手される。この製造は、例えば溶液重合、沈殿重合、懸濁重合又は乳化重合により、重合条件下にラジカルを形成する化合物の使用下に行われる。本発明による方法では、グラフトコポリマーが使用されるが、これは、

a) a1) , - モノエチレン系不飽和C₃～C₃₀ - モノ - もしくはジカルボン酸のC₁～C₃₀ - アルキルエステル、有利に、前記の酸のC₁～C₁₈ - アルキルエステル、殊にC₁～C₈ - アルキルエステルであり、前記の酸の中では、C₃～C₈ - モノ - もしくはジカルボン酸、例えばアクリル酸、メタクリル酸、ジメチルアクリル酸、エタクリル酸、マレイイン酸、シトラコン酸、メチレンマロン酸、クロトン酸、フマル酸、メサコン酸及びイタコン酸が有利であるが、この場合、アクリル酸及びメタクリル酸が特に有利であり、

a2) a1) で記載した酸のC₂～C₄ - ヒドロキシアルキルエステル、

a3) a1) で記載したカルボン酸のアミド、モノ - もしくはジ - C₁～C₄ - アルキルアミド及びニトリル、

a4) C₁～C₁₈ - モノカルボン酸のビニルエステル及び

a5) ビニル芳香族化合物、殊にスチロール

から選択される成分、

b) グラフトベースとしての酸素を有し、有利にヒドロキシ基を有し、殊にアルキレンオキシド単位も有するポリマー

c) 少なくとも2個のエチレン系不飽和で非共役二重結合を有する、場合によるモノマーのラジカル開始した重合によって得られる。

【0012】

グラフトコポリマーの製造のために、モノマーa)としては、殊にアクリル酸メチルエステル、アクリル酸エチルエステル、メタクリル酸メチルエステル、メタクリル酸エチルエステル、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシブチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルメタクリレート、ヒドロキシイソブチルアクリレート、ヒドロキシイソブチルメタクリレート、マレイン酸モノメチルエステル、マレイン酸ジメチルエステル、マレイン酸モノエチルエステル、マレイン酸ジエチルエステル、2-エチルヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、ステアリルアクリレート、ステアリルメタクリレート、ベヘニルアクリレート、ベヘニルメタクリレート、オクチルアクリレート、オクチルメタクリレート、アクリルアミド、メタクリルアミド、N-ジメチルアクリルアミド、N-第三ブチルアクリルアミド、アクリルニトリル、メタクリルニトリル並びに酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル及びスチロール又はこれらの混合物が使用可能である。特に有利な成分a)は、アクリル酸メチルエステル、アクリル酸エチルエステル、メタクリル酸メチルエステル、メタクリル酸エチルエステル、アクリル酸-n-ブチルエステル、アクリル酸-第三ブチルエステル又はこれらの混合物である。

10

20

30

40

50

【0013】

グラフトベースは、有利に以下のものから選択される：

b 1) アルキレンオキシド単位を有するポリマー。これには、C₂～C₄-アルキレンオキシドのホモポリマー及びコポリマー、ポリテトラヒドロフラン、C₂～C₄-アルキレンオキシドとC₁～C₃₀-アルコールとの反応生成物、脂肪酸、C₁～C₁₂-アルキルフェノール、第一級もしくは第二級脂肪族C₂～C₃₀-アミンまたはこれらの混合物が含まれる；

b 2) ポリビニルアルコール又は有利に重量比PVA:VA=95:5～10:90でのポリビニルアルコール(PVA)と酢酸ビニル(VA)(部分的に酸化したポリビニルアセテート)とのコポリマー；

b 3) デンプン、セルロース及びこれらの誘導体、例えばメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース。

10

【0014】

C₂～C₄-アルキレンオキシドのコポリマーの場合、少なくとも2種のアルキレンオキシドからなる混合物を重合させる場合には、ランダムコポリマーのことであるか又はまずアルキレンオキシド、例えばエチレンオキシドを重合させ、次に別のアルキレンオキシド、例えばプロピレンオキシドを重合させる場合にはブロックコポリマーのことであってもよい。ブロックコポリマーには、例えばタイプABA、ABA又はBABが含まれることもあるが、この場合、Aは、例えばポリエチレンオキシドブロックであってもよく、Bは、ポリプロピレンオキシドからなるブロックであってもよい。前記コポリマーは、場合によつては更にn-ブチレンオキシド及び/又はイソブチレンオキシドを共重合して含有していることがある。このポリアルキレンオキシドは、少なくとも3個のアルキレンオキシド単位を分子中に有している。ポリアルキレンオキシドは、例えば分子中にアルキレンオキシド単位50000個までを有していてもよい。ポリテトラヒドロフランは、例えばテトラメチレンオキシド単位3～200個、有利に3～100個を有している。

20

【0015】

特に有利に使用される化合物b)は、既に挙げたエチレンオキシド及びプロピレンオキシドのホモポリマー又はブロックコポリマーとともに、ランダムに形成されたエチレンオキシドプロピレンオキシドコポリマー及びポリビニルアルコールである。

【0016】

30

アルキレンオキシドとアルコール(C₁～C₃₀-アルコール)との反応生成物のためのアルコールとしては、例えば脂肪族モノアルコール、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、n-オクタノール、2-エチルヘキサノール、デカノール、ドデカノール、パルミチルアルコール、セチルアルコール及びステアリルアルコールが該当する。あるいはまた、2価又は多価の脂肪族アルコール、例えばグリコール、グリセリン、エリトリット、ペンタエリトリット及びソルビットを使用することもできる。これらのアルコールは、1:3～1:200のモル比で少なくとも1種のC₂～C₄-アルキレンオキシドと反応させられる。

【0017】

他の適当なアルキレンオキシド単位を有するポリマーb1)は、脂肪酸とアルキレンオキシドとの反応生成物である。脂肪酸の中では、特に分子中にC原子8～10個を有するもの、例えばラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ココス脂肪酸、タルク脂肪酸及びオレイン酸が該当する。

40

【0018】

アルキレンオキシド単位を有するポリマーb1)は、更に、C₁～C₁₂-アルキルフェノールへのC₂～C₄-アルキレンオキシドの付加反応生成物、例えばn-セチルフェノール、n-オクチルフェノール、イソブチルフェノール及びメチルフェノールである。更に、グラフトポリマーの製造のための成分b)としては、第一級又は第二級C₂～C₃₀-アミンへのC₂～C₄-アルキレンオキシドの付加生成物、例えばジ-n-ブチルアミン、ジ-n-オクチルアミン、ジメチルアミン及びジステアリルアミンが適している。アミン対ア

50

ルキレンオキシドのモル比は、1:3~1:200であり、有利に1:3~1:100の範囲内である。

【0019】

アルコール、フェノール、酸又はアミンへのアルキレンオキシドの付加反応生成物の製造のために、アルキレンオキシドを公知の方法で、前記の化合物に同次又は順次付加反応させてもよい。アルキレンオキシドの順次行う付加反応の際には、ブロックコポリマーが生じる。多くの場合、更にアルコキシル化生成物の遊離OH基を末端基で閉鎖することはある有利なことがある。末端基閉鎖は、例えばエーテル基の形成下にアルキル基を用いて行うことができる。例えばアルコキシル化生成物をアルキル化剤、例えばジメチルスルフェートと反応させることができる。末端のOH基は、場合によりカルボン酸、例えば酢酸又はステアリン酸との反応によってエステル化させることができる。

10

【0020】

ブロックコポリマーの変性は、成分a)のモノマー又は成分a)と、1個又は複数、少なくとも2個のエチレン系不飽和非共役二重結合を分子中に有する、成分c)のモノマー5重量%まで、有利に0.05~2重量%とのモノマー混合物とを成分b)の存在下で共重合させることによって達成することができる。通常、成分c)は、共重合の際には架橋剤として使用される。適当な成分c)は、例えばメチレンビスアクリルアミド、ジビニルエチレン尿素、アクリル酸及びメタクリル酸と多価アルコールとのエステル、例えばグリコールジアクリレート、グリセリントリアクリレート、グリコールジメタクリレート、グリセリントリメタクリレート並びに少なくとも2回アクリル酸又はメタクリル酸でエステル化されたポリオール、例えばペンタエリトリット及びグルコースである。成分c)として使用可能な適当な架橋剤は、更に、ジビニルベンゾール、ジビニルジオキサン、ペンタエリトリットトリアリルエーテル及びペンタアリルスクロースである。

20

【0021】

有利に、成分a)及びb)を95~10:5~90、殊に85~55:15~45の範囲内の重量比で使用する。

【0022】

本発明により使用可能なグラフトコポリマーの製造の際の重合温度は、通常30~200、有利に40~110の範囲内である。適当な開始剤は、例えば通常のアゾ化合物及びペルオキシ化合物並びに通常の酸化還元開始剤系、例えば過酸化水素及び還元作用の化合物、例えば亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート及びヒドラジンからの組合せ物である。

30

【0023】

あるいはまた、グラフト重合は、紫外線の作用によって、場合によってはUV開始剤の存在下で実施することもできる。UV線の作用下での重合のためには、このために通常該当する光開始剤もしくは感応剤(Sensibilisator)、例えばベンゾイン及びベンゾインエーテル、-メチルベンゾイン又は-フェニルベンゾインが使用される。また、いわゆるトリプレット感応剤、例えばベンジルジケタールを使用することもできる。UV線源としては、例えば高エネルギーUV灯、例えば炭素アーキ灯、水銀蒸気灯又はキセノン灯とともに、低UV光源、例えば高い青色分を有する蛍光管も使用される。

40

【0024】

低い分子量の達成のためには、通常の調整剤、例えば結合した形で硫黄を含有する化合物、例えばアルキルメルカプタンを使用することができる。

【0025】

ホモポリマー及びコポリマーは、一般に、少なくとも7、有利に10~100、殊に20~100、特に有利に20~35のK値を有している。K値の測定は、H. Fikentscher、Cellulosechemie、第13巻、第58~64頁及び第71~74頁(1932年)により、水溶液又は有機溶剤中で、25及びそれぞれのK値範囲が0.1%~5%であるような濃度で行っている。

【0026】

50

上記の本発明により使用可能な高分子量結合剤とともに、殊に結合剤の全重量に対して30重量%まで、他の結合剤、例えばポリマー、コポリマー、セルロース誘導体、デンプン及びデンプン誘導体を使用することができる。例えば以下のものが適している：

ポリビニルピロリドン (PVP)、N-ビニルピロリドン (NVP) とビニルエステル、
殊に酢酸ビニルとのコポリマー、酢酸ビニルとクロトン酸とのコポリマー、部分的に鹼化したポリビニルアセテート、ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシアルキルアクリレート、ポリヒドロキシアルキルメタクリレート、ポリアクリレート及びポリメタクリレート (ユードラギットタイプ (Eudragit-Typen))、メチルメタクリレートとアクリル酸とのコポリマー、ポリアクリルアミド、ポリエチレングリコール、セルロースエステル、セルロースエーテル、殊にメチルセルロース及びエチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、
殊にヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシアルキル-アルキルセルロース、
殊にヒドロキシプロピルエチルセルロース、セルロースフタレート、殊にセルロースアセテートフタレート及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びマンナン、
殊にガラクトマンナン。これらの中では、ポリビニルピロリドン、N-ビニルピロリドンとビニルエステルとのコポリマー、ポリヒドロキシアルキルアクリレート、ポリヒドロキシアルキルメタクリレート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、アルキルセルロース及びヒドロキシアルキルセルロースが特に有利である。

【0027】

本発明により使用可能な高分子量の結合剤は、全ての成分の全混合物の場合に50~180、有利に60~130の範囲内で軟化又は溶融しなければならない。従って、前記混合物のガラス転移温度は、180未満、有利に130未満、殊に90未満でなければならない。必要な場合には、ガラス転移温度を、通常の薬理学的に認容性の可塑化助剤によって低下させられる。可塑化剤の量は、結合剤と可塑化剤との全重量に対して多くとも30重量%であり、これにより、低温流れを示さない貯蔵安定性の医薬形が形成される。しかし、この混合物は、有利に可塑化剤を含有していない。

【0028】

前記可塑化剤の例は、以下のものである：

長鎖状アルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、トリメチロールプロパン、トリエチレングリコール、ブタンジオール、ペンタノール、例えばペンタエリトリット、ヘキサノール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、
ポリエチレン-プロピレングリコール、シリコン、芳香族炭酸エステル (例えばジアルキルフタレート、トリメリト酸エステル、安息香酸エステル、テトラフタル酸エステル) 又は脂肪族ジカルボン酸エステル (例えばジアルキルアジパート、セバシン酸エステル、アゼラインエステル、クエン酸エステル及び酒石酸エステル)、脂肪酸エステル、例えばグリセリンモノ-、グリセリンジ-もしくはグリセリントリアセテート又はナトリウムジエチルスルホスクシネット。可塑化剤の濃度は、一般に、混合物の全重量に対して、0.5~15重量%、有利に0.5~5重量%である。

【0029】

ポリマーに対して全重量が100重量%であってもよい通常の製剤学的助剤は、例えば增量剤もしくは充填剤、例えば珪酸塩又は珪藻土類、酸化マグネシウム、酸化アルミニウム、酸化チタン、ステアリン酸又はこれらの塩、例えばマグネシウム塩又はカルシウム塩、メチルセルロース、ナトリウム-カルボキシメチルセルロース、タルク、サッカロース、ラクトース、穀類デンプン又はトウモロコシデンプン、ジャガイモ粉、殊に混合物の全重量に対して0.02~50重量%、有利に0.20~20重量%の濃度でのポリビニルアルコールである。

【0030】

滑剤、例えばステアリン酸アルミニウム及びステアリン酸カルシウム、タルク及びシリコンは、混合物の全重量に対して、0.1~5重量%、有利に0.1~3重量%の濃度である。

【0031】

10

20

30

40

50

流動剤は、例えば動物性もしくは植物性の脂肪、殊に水素化された形及び室温で固形であるもの。これらの脂肪は、有利に 50 又はそれ以上の融点を有している。有利に C_{12} - 脂肪酸、 C_{14} - 脂肪酸、 C_{16} - 脂肪酸及び C_{18} 脂肪酸のトリグリセリドである。ワックス、例えばカルナウバワックスも使用可能である。これらの脂肪及びワックスは、単独又はモノグリセリド及び / 又はジグリセリド又はホスファチド、殊にレシチンと一緒に混合することができる。モノグリセリド及びジグリセリドは、有利に、上記の脂肪酸のタイプから誘導される。脂肪、ワックス、モノグリセリド、ジグリセリド及び / 又はレシチンの全体量は、

それぞれの層の材料の全重量に対して 0.1 ~ 30 重量%、有利に 0.1 ~ 5 重量% であり；

10

染料、例えばアゾ染料、有機顔料又は無機顔料又は天然由来の染料、この場合、無機顔料は、混合物の全重量に対して、0.001 ~ 10 重量%、有利に 0.5 ~ 3 重量% の濃度であり；

安定剤、例えば酸化防止剤、光安定剤、過酸化水素破壊剤、ラジカルスカベンジャー、微生物の攻撃に対する安定剤。

【 0032 】

更に、湿潤剤、保存剤、崩壊剤、吸着剤、放出剤及び推進剤を添加することもできる（例えば、H.Sucker他、Pharmazeutische Technologie、Tieme-Verlag、Stuttgart、1978 を参照のこと）。

【 0033 】

本発明の範囲内での助剤とは、作用物質の固溶液の製造のための物質のことである。これらの助剤は、例えばペンタエリトリット及びペンタエリトリット - テトラアセテート、ポリマー、例えばポリエチレンオキシドもしくはポリプロピレンオキシド及びこれらのプロックコポリマー（ポロキサマー）、ホスファチド、例えばレシチン、ビニルピロリドンのホモポリマー及びコポリマー、界面活性剤、例えばポリオキシエチレン - 40 - ステアレート並びにクエン酸及び琥珀酸、胆汁酸、ステリン及び例えばJ. L. Ford、Pharm. Acta Helv. 61、第 69 ~ 88 頁（1986 年）に記載されているものである。

20

【 0034 】

作用物質の溶解度の制御のための塩基及び酸の添加剤も助剤と見なされる（例えば、K. Thoma他、Pharm. Ind. 51、第 98 ~ 101 頁（1989 年）を見よ）。

30

【 0035 】

助剤の適性の唯一の前提条件は、十分な温度安定性である。

【 0036 】

本発明の範囲内での作用物質とは、作業条件下で分解しない限り、生理学的作用を有するすべての物質のことである。殊に（ヒト及び動物のための）製薬学的作用物質、植物処理のための作用物質、殺虫剤、飼料作用物質及び食料品作用物質、香料及び香油のことである。1 単位投与量当たりの作用物質量及び濃度は、有効性及び放出速度に応じて広い範囲で変動することができる。所望の作用の達成のために十分であることが唯一の条件である。従って、作用物質濃度は、0.1 ~ 95 重量%、有利に 20 ~ 80 重量%、殊に 30 ~ 70 重量% の範囲内であってもよい。また、作用物質組み合わせ物を使用することもできる。また、本発明の範囲内での作用物質は、ビタミン及びミネラル分である。ビタミンには、A 群、B₁、B₂、B₆ 及び B₁₂ 並びにニコチン酸及びニコチニアミドとともに、ビタミン B 性質を有する化合物、例えばアデニン、コリン、パントテン酸、ビオチン、アデニル酸、葉酸、オロト酸、パンガム酸、カルニチン、p - アミノ安息香酸、ミオ - イノシトール及びリボン酸のことでもある B 群のビタミン並びにビタミン C、D 群、E 群、F 群、H 群、I 群及び J 群、K 群及び P 群のビタミンが含まれる。本発明の範囲内の作用物質には、ペプチド治療薬も含まれる。植物処理剤には、例えばビンクロゾリン、エポキシコナゾール及びキンメラクが含まれる。

40

【 0037 】

本発明による方法は、例えば以下の作用物質の処理に適している：

50

アセプトロール、アセチルシステイン、アセチルサリチル酸、アシクロビル、-カルチドール、アラントイン、アロプリノール、アルプラゾラム、アンブロキソール、アミカチン、アミロリド、アミノ酢酸、アミオダロン、アミトリプチリン、アムロジピン、アモキシリン、アムピシリン、アスコルビン酸、アスパルタム、アステミゾール、アテノロール、ベクロメエタソン、ベンセラジド、ベンザルコニウム-ヒドロクロリド、ベンゾカイン、安息香酸、メタソン、ベザフィプラート、ビオチン、ビペリデン、ビソプロロール、ブロムアゼパム、ブロムヘキシン、ブルモクリプチン、ブデソニド、ブフェキサマク、ブフロメジル、ブスピロン、コフェイン、カンフェル、カブトブリル、カルバムアゼピン、カルビドーパ、カルボプラチン、セファクロル、セファレキシン、セファドロキシル、セファゾリン、セフィキシム、セフォタキシム、セフタジム、セフトリアキソン、セフロキシム、クロロアンフェニコール、クロロヘキシジン、クロロ-フェニラミン、クロロタリドン、コリン、シクロスボリン、シラスタチン、シメチジン、シプロフロキサシン、シスアブリド、シスプラチン、クラリトロマイシン、クラブラン酸、クロミプラミン、クロンアゼパム、クロニジン、クロトリマゾール、コデイン、コレスチルアミン、クロモグリシン酸、シアノコバルアミン、シプロトロテロン、デソゲストレル、デキサメタソン、デキスパンテノール、デキストロメトルファン、デキストロプロポキシフェン、ジアゼパム、ジクロフェナック、ジゴキシン、ジヒドロコデイン、ジヒドロエルゴタミン、ジヒドロエルゴトキシン、ジルチアゼム、ジフェンヒドラミン、ジピリダモール、ジピロン、ジソピラミド、ドンペリドン、ドーパミン、ドキシシクリン、エナルアブリル、エフェドリン、エピネフリン、エルゴカルシフェロール、エルゴタミン、エリトロマイシン、エストラジオール、エチニルエストラジオール、エトポシド、ユーカリプトス、グロブルス、ファモチジン、フェロジピン、フェノフィプラート、フェノテロール、フェンタニル、フラビン-モノヌクレエオチド、フルコナゾール、フルナリジン、フルオロウラシル、フルオキセチン、フルルビプロフェン、フォリン酸、フロセミド、ガロパミル、ゲムフィプロジル、ゲンタミシン、ギングコ・ビローバ、グリベンクラミド、グリピジド、クロザピン、グリシルリザ・グラブラ、グリセオフルビン、グアイフェネシン、ハロペリドール、ヘパリン、ヒアルロン酸、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコドン、ヒドロコルチソン、ヒドロモルフォン、イプラトロピウム-ヒドロキシド、イブプロフェン、イミペネム、イミプラミン、インドメタシン、イオヘキソール、イオパミドール、イソソルビド-ジニトラート、イソソルビド-モノニトラート、イソトレチノイン、イトラコナゾール、ケトチフェン、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトロラック、ラベタロール、ラクツロース、レシチン、レボカルニチン、レボドーパ、レボグルタミド、レボノルゲストレル、レボチロキシン、リドカイン、リパーゼ、リシノブリル、ロペルアミド、ロラゼパム、ロバスタチン、メドロキシプログステロン、メントール、メトトレキサート、メチルドーパ、メチルブレドニソロン、メトクロプラミド、メトプロロール、ミコナゾール、ミダゾラム、ミノシクリン、ミノキシジル、ミソプロストール、モルフィン、マルチビタミン-混合物又はマルチビタミン組合せ物及びミネラル塩、N-メチルエフェドリン、ナフチドロフリル、ナブロキセン、ネオマイシン、ニカルヂピン、ニセルゴリン、ニコチンアミド、ニコチン、ニコチン酸、ニフェヂピン、ニモジピン、ニトラゼパム、ニトレンジピン、ニザチジン、ノルエチステロン、ノルフロキサシン、ノルゲストレル、ノルトリプチリン、ニスタチン、オフロキサシン、オメプラゾール、オンダンセトロン、パンクレアチン、パンテノール、パントテン酸、パラセタモール、ペニシリンG、ペニシリンV、フェノバルビタール、ペントキシフィリン、フェノキシメチルペニシリン、フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、フェニトイイン、ピロキシカム、ポリミキシンB、ポビドン-ヨード、プラバシタチン、プラゼパム、プラゾシン、ブレドニソロン、ブレドニソゾン、プロパフェノン、プロプラノロール、プロキシフィリン、シュードエフェドリン、ピリドキシン、キニジン、ラミブリル、ラニチジン、レセルピン、レチノール、リボフラビン、リファンピシン、ルトシド、サッカリン、サルブタモール、サルカトニン、サリチル酸、セレギリン、シムバスタチン、ソマトロピン、ソタロール、スピロノラクトン、スクラルフェート、スルバクタム、スルファメトキサゾール、スルファサラジン、スルピリド、タモキシフェン、

10

20

30

40

50

テガフル、テプレノン、テラゾシン、テルブタリン、テルフェナジン、テトラシクリン、テオフィリン、チアミン、チクロピジン、チモロール、トラネキサム酸、トレチノイン、トリアムシノロン・アセトニド、トリアムテレン、トリメトプリム、トロキセルチン、ウラシル、バルプロイン酸、バンコマイシン、ベラパミル、ビタミンE、ジドブジン。

【0038】

有利な作用物質は、イブプロフェン（ラセミ体、エナンチオマー又は濃縮エナンチオマー）、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、アセチルサリチル酸、ベラパミル、パラセタモール、ニフェジピン又はカプトプリルである。

【0039】

固体投与形の製造のためには、各成分（溶融液）の熱可塑性の混合物を準備し、これに引き続き成形工程を施す。各成分の混合及び溶融液の成形は、種々の方法で行うことができる。混合を、溶融液の形成の前、間及び/又は後に行うことができる。例えば各成分をまず混合し、次に溶融させるか又は同時に混合し、かつ溶融させることができる。しばしば、作用物質の高分散分布を得るために、更に熱可塑性の混合物の均一化が行われる。

10

【0040】

しかし殊に、感応性の作用物質の使用の際には、まず高分子量の結合剤を、場合により通常の製薬学的添加剤と一緒に溶融し、かつ予備混合し、次に感応性の作用物質を、強力混合機中で熱可塑性の段階で極めて短い滞留時間で混合する（均一化する）ことは有利であることが判明した。この場合、作用物質を固体又は溶液又は分散液として使用することができる。

20

【0041】

一般に、各成分をそれだけで製造工程で使用する。しかしながら、各成分は、液体形、即ち、溶液、懸濁液又は分散液として使用することもできる。

【0042】

各成分の液体形のための溶剤としては、第一に水又は水と混合可能な有機溶剤又は該有機溶剤と密との混合物が該当する。あるいはまた、使用可能な溶剤は、水と混合不可能であるか又は混合可能な有機溶剤である。適当な水と混合可能な溶剤は、殊にC₁~C₄-アルカノール、例えばエタノール、イソプロパノール又はn-プロパノール、ポリオール、例えばエチレングリコール、グリセリン及びポリエチレングリコールである。適当な水と混合不可能な溶剤は、アルカン、例えばペンタン又はヘキサン、エステル、例えばエチルアセテート又はブチルアセテート、塩素化した炭化水素、例えば塩化メチレン及び芳香族炭化水素、例えばトルオール及びキシロールである。もう1種の使用可能な溶剤は、液体CO₂である。

30

【0043】

個々のケースでどの溶剤を使用するかということは、収容すべき成分及びその性質に左右される。例えば、製薬学的作用物質は、しばしば、一般に水溶性の塩の形で使用される。従って、水溶性の作用物質は、水溶液として使用できるか又は有利に結合剤の水溶液又は分散液に収容することができる。相応して、使用すべき成分の液体形が有機溶剤をベースとする場合には、前記の溶剤中に溶解する作用物質が該当する。

40

【0044】

場合によっては、溶融の代わりに、適当な助剤、例えば乳化剤の添加下に望ましい及び/又は必要な場合に、上記の溶剤中に、溶解、懸濁又は分散させることもできる。一般にこの後、該溶剤を適当な装置、例えば押出し機中で溶融液の形成下に除去する。以下、これは混合の概念に含むことにする。

【0045】

溶融及び/又は混合は、前記の目的にとって通常の装置中で行われる。押出し機又は場合によっては加熱可能で攪拌機、例えば混練機（以下に更に記載された種類と同様のもの）を有する容器が特に有利である。

【0046】

混合装置としては、殊にプラスチック工業において混合のために使用されている装置が使

50

用可能である。適当な装置は、例えば“Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen”, H. Pahl, VDI-Verlag, 1986中に記載されている。特に適当な混合装置は、押出し機及び動的及び静的混合機並びに攪拌釜、剥離装置を有する一軸攪拌機、殊にいわゆるペースト攪拌機、多軸攪拌機、殊にPDSM-ミキサー、固体ミキサー並びに有利に混合混練反応器（例えばList社のORP、CRP、AP、DTB、Krauss-Maffei社のReactotherm又はFa. Buss社の同時混練機）、二重槽形混練機（トラフミキサー）及びスタンプ式混練機（密閉式ミキサー）又はローター／スターターシステム（例えばIKA社のDispax）である。

【0047】

感應性作用物質の場合、有利にまず押出し機中で高分子量結合剤の溶融を行い、引き続き混合混練反応器中でさよう物質の混合を行う。これとは異なり、作用物質の強力な分散のためにローター／スターターシステムを使用することができる。 10

【0048】

混合装置は、常法により、その設計に応じて連続的又は非連続的に装入される。粉末状の各成分を、自由な供給管中で、例えば差動計量供給機を介して供給することができる。熱可塑性の材料を、押出し機から直接供給することができるか、又は殊に高い粘度及び高い圧力で有利であるが歯車ポンプを介して供給することができる。液状媒体を適当なポンプユニットを介して供給することができる。

【0049】

結合剤、作用物質及び場合により1種添加剤又は複数の添加剤の混合及び／又は溶融によって得られた混合物は、ペースト状から粘性（熱可塑性）又は液状であり、従って押出し可能である。該混合物のガラス転移温度は、混合物中に含有されている全ての成分の分解温度を下回っている。結合剤は、有利に生理学的環境で可溶性であるか又は膨潤可能でなければならない。 20

【0050】

混合及び溶融の処理工程は、同じ装置中でか又は2つ以上の別個に作業する装置中で実施することができる。予備混合物の調製は、上記の常用の混合装置の1種の中で実施することができる。この後、この種の予備混合物を、直接、例えば押出し機中に供給し、引き続き、場合により他の成分の添加下に押し出すことができる。

【0051】

本発明による方法は、押出し機として一軸装置、櫛形多軸装置又は多軸押出し機、殊に同じ方向又は反対方向に回転し、かつ場合により混練ディスクを備えている二軸押出し機を使用することができる。押出しの際に、溶剤を蒸発させなければならない場合には、押出し機は、一般に蒸発部材を備えている。Werner & PfeidererのZSK-シリーズの押出し機は、特に有利である。 30

【0052】

本発明によれば、多層製剤形を同時押出しによって製造することもできるが、この場合、上記の成分からなる複数の混合物を、押出しの際に、多層製剤形の所望の層構造が生じる工作部材の中に一緒に供給する。有利に、異なる層のために異なる結合剤が使用される。

【0053】

多層医薬形には、有利に2つ又は3つの層が含まれる。これらは、開放形又は閉鎖形、殊に開放又は閉鎖した多層錠剤形として存在していてもよい。

【0054】

層の少なくとも1つは、少なくとも1種の製薬学的作用物質を含有している。また、少なくとも1種の作用物質を1つの別の層中に収容することもできる。これには、2種の互いに不認容性の作用物質を処理することができるか又は作用物質の放出特性を制御できるという利点がある。

【0055】

成形は、同時押出しによって行われるが、この場合、個々の押出し物又は別のユニットからなる混合物が、共通の同時押出し工作部材中に供給され、かつ搬出される。同時押出し 50

工作部材の形は、所望の製剤形に左右される。例えば、平坦な搬出間隙を有する工作部材、いわゆる幅広スリット工作部材及び円環間隙状の搬出断面を有する工作部材が適している。この場合、ノズルの設計は、使用すべき高分子量結合剤及び所望の製剤形に応じて行われる。

【0056】

得られた混合物は、有利に溶剤不含であり、即ち、水も溶剤も含有していない。

【0057】

この熱可塑性の混合物には、通常、最後の成形が施される。この場合、多数の成形品を、工作部材及び成形の種類に応じて製造できる。例えば、押し出し機の使用の際には、押し出されたストランドがベルト及びローラーの間、欧洲特許出願公開第358105号中に記載されているように2つのベルト又は2つのローラーの間又は2つの成形ローラーを有するカレンダー中のカレンダー処理（欧洲特許出願公開第240904号を見よ）によって成形される。ストランドの押し出し及び加熱又は冷間カットによって、他の成形品、例えば微粒状かつ均一に成形された粒状物を得ることができる。加熱造粒は、通常、1~10mmの直径を有するレンズ状の投与形（錠剤形）を生じるが、他方、冷間造粒は、通常、長さ対直径の比1~10及び0.5~10mmの直径を有する円筒状の生成物を生じる。従って、単層投与形、同時押し出しの使用の際に開放又は閉鎖した多層投与形、例えば楕円形錠剤形、糖衣錠、トローチ剤及びペレット剤を製造することができる。得られた粒状物を、引き続き粉碎して粉末にし、かつ常法により圧縮して錠剤形にすることもできる。微小トローチ剤は、ロトフォルム・サンドヴィク（Rotoform-Sandvik）法によって製造することができる。前記投与形には、後接続された処理工程で常法により、丸みをつけ及び/又はコーティングを施すことができる。薄膜被覆のための適当な材料は、例えばポリアクリレート、例えばユードラギットタイプ、セルロースエステル、例えばヒドロキシプロピルセルロースフタレート並びにセルロースエーテル、例えばエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はヒドロキシプロピルセルロースである。

【0058】

詳細には、固溶液を製造することができる。「固溶液」の概念は、例えば冒頭で引用した文献から当業者には周知である。ポリマー中の作用物質の固溶液中には、作用物質が分子分散してポリマー中に存在している。

【0059】

以下の実施例は、本発明による方法を詳細に説明するものであるが、本発明は、それによつて制限されることはない。

【0060】

【実施例】

例 1：酸素を有するブロックコポリマー（グラフトベース）40重量%とメタクリル酸メチルエステル（グラフトしたモノマー）60重量%とからなるグラフトコポリマーの合成

A B A - ブロックコポリマー（ポロキサマー-188；A = ポリエチレンオキシドブロック、B = ポリプロピレンオキシドブロック）240gとn-プロパノール440gとからなる混合物を、攪拌下に窒素雰囲気下で92℃にまで加熱した。92℃の内部温度に到達後に、メタクリル酸メチルエステル70g及び第三ブチルペルオクトエート3gとn-プロパノール120gとからなる混合物21gを添加した。引き続き、92℃および連続攪拌で、メタクリル酸メチルエステル290gを2時間で供給し、かつ第三ブチルペルオクトエート3gとn-プロパノール120gとからなる残りの混合物を2.5時間で供給した。開始剤供給の終了後に、還流下に2時間沸騰するまで加熱し、更に第三ブチルペルオクトエート0.6gの添加後に還流下に後重合させた。水600gを添加し、かつ反応混合物を一晩冷却した。翌朝、n-プロパノールを水と交換し（水蒸気蒸留）、沈殿した生成物を濾別し（吸引濾過）、かつ大量の水で洗浄した。白色の粉末が得られた。K値（アセトン中1%のもの）：22.9；DSC：ガラス転移温度58℃で1(2.の加熱サイクル)。

10

20

30

40

50

【0061】

例 2：酸素を有するブロックコポリマー（グラフトベース）30重量%とメタクリル酸メチルエステル（グラフトしたモノマー）70重量%とからなるグラフトコポリマーの合成

A B A - ブロックコポリマー（ポロキサマー188；A = ポリエチレンオキシドブロック、B = ポリプロピレンオキシドブロック）180gとn - プロパノール440gとからなる混合物を、攪拌下に、窒素雰囲気下で92℃にまで加熱した。92℃の内部温度に到達後に、メタクリル酸メチルエステル70g及び第三ブチルペルオクトエート3gとn - プロパノール120gとからなる混合物21gを添加した。引き続き、92℃及び連続的攪拌で、メタクリル酸メチルエステル350gを2時間で供給し、第三ブチルペルオクトエート3gとn - プロパノール120gとからなる残りの混合物を2.5時間で供給した。開始剤供給の終了後に、沸騰するまで還流下に2時間加熱し、かつ更に第三ブチルペルオクトエート0.6gの添加後に還流下に3時間、後重合させた。水600gを添加し、かつこの反応混合物を一晩にわたって冷却させた。翌朝、n - プロパノールを水と交換し（水蒸気蒸留）、沈殿した生成物を濾別し（吸引濾過）、かつ大量の水で洗浄した。白色の粉末が得られた。K値（アセトン中1%のもの）：29.1；DSC：67℃でのガラス転移段階で1（第2の加熱周期）。

【0062】

例 3：酸素を有するブロックコポリマー（グラフトベース）20重量%とメタクリル酸メチルエステル（グラフトしたモノマー）80重量%とからなるグラフトコポリマーの合成

例1からのA B A ブロックコポリマー（A = ポリエチレンオキシドブロック、B = ポリプロピレンオキシドブロック）120gとn - プロパノール440gとからなる混合物を、攪拌下に、窒素雰囲気下で92℃にまで加熱した。92℃の内部温度の到達後に、メタクリル酸メチルエステル70g及び第三ブチルペルオクトエート3gとn - プロパノール120gとからなる混合物21gを添加した。引き続き、92℃及び連続攪拌で、メタクリル酸メチルエステル410gを2時間で供給し、かつ第三ブチルペルオクトエート3gとn - プロパノール120gとからなる残りの混合物を2.5時間で供給した。開始剤供給の終了後に、沸騰するまで還流下に2時間加熱し、かつ更に第三ブチルペルオクトエート0.6gの添加後に還流下に3時間、後重合させた。水600gを添加し、かつこの反応混合物を一晩にわたって冷却した。翌朝、n - プロパノールを水と交換し（水蒸気蒸留）、沈殿した生成物を濾別し（吸引濾過）、かつ大量の水で洗浄した。白色の粉末が得られた。K値（アセトン中1%のもの）：30.2；DSC：78℃でのガラス転移段階で1（第2の加熱周期）。

【0063】

例 4：例1からのグラフトコポリマー520gを、ベラパミル - ヒドロクロリド480gと一緒に以下の条件下で押出し、かつカレンダー処理して1000mgの楕円形の錠剤形にした。

【0064】

第1部	67
第2部	98
第3部	131
第4部	111
第5部	97
ノズル	81

8時間後の放出率は、40%であった（USPによるパドル法（pH変化））。

【0065】

例 5：例2からのグラフトコポリマー520gを、ベラパミル - ヒドロクロリド480gと一緒に以下の条件下で押出し、かつカレンダー処理して1000mgの楕円形の錠剤形にした。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 6 】

第 1 部	6 3
第 2 部	9 6
第 3 部	1 3 1
第 4 部	1 1 0
第 5 部	9 7
ノズル	9 0

8 時間後の放出率は、45%であった（U S Pによるパドル法（pH変化））。

【 0 0 6 7 】

例 6：例3からのグラフトコポリマー520gを、ベラパミル・ヒドロクロリド480gと一緒に以下の条件下で押し出し、かつカレンダー処理して1000mgの楕円形の錠剤形にした。

【 0 0 6 8 】

第 1 部	5 6
第 2 部	9 2
第 3 部	1 3 0
第 4 部	1 1 2
第 5 部	1 0 0
ノズル	9 0

8 時間後の放出率は、47%であった（U S Pによるパドル法（pH変化））。

10

20

フロントページの続き

(74)代理人 100135633

弁理士 二宮 浩康

(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

(72)発明者 シュテファン コトラーデ

ドイツ連邦共和国 リムブルガーホーフ アルベルト - アインシュタイン - アレー 17アー

(72)発明者 グンター ベルントル

ドイツ連邦共和国 ヘルクスハイム アム デルリング 7

(72)発明者 ディルク ジーモン

ドイツ連邦共和国 ムターシュタット ビルケンシュトラーセ 13

(72)発明者 アクセル ザネル

ドイツ連邦共和国 フランケンタール ロルシャー リング 2ツェー

審査官 北畠 勝彦

(56)参考文献 特開昭49-107044(JP, A)

特開昭55-031882(JP, A)

特表平07-508291(JP, A)

特開平04-210928(JP, A)

特開昭58-191714(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00 - 9/72

A61K 47/00 - 47/48