

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4637367号  
(P4637367)

(45) 発行日 平成23年2月23日 (2011. 2. 23)

(24) 登録日 平成22年12月3日 (2010. 12. 3)

(51) Int. Cl.	F I
<b>A 6 1 K 31/205 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/205
<b>A 6 1 K 9/16 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 9/16
<b>A 6 1 K 9/20 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 9/20
<b>A 6 1 K 47/04 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/04
<b>A 6 1 K 47/32 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/32

請求項の数 8 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-607624 (P2000-607624)	(73) 特許権者	501364689
(86) (22) 出願日	平成12年3月22日 (2000. 3. 22)		ビオシント・ソシエタ・ペル・アチオニ
(65) 公表番号	特表2002-540153 (P2002-540153A)		B I O S I N T S . p . A .
(43) 公表日	平成14年11月26日 (2002. 11. 26)		イタリア、イー〇〇〇四〇ポメツィア (ローマ)、ヴィア・トレヴィーゾ4番
(86) 国際出願番号	PCT/IT2000/000097	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開番号	W02000/057873		弁理士 青山 稜
(87) 国際公開日	平成12年10月5日 (2000. 10. 5)	(74) 代理人	100068526
審査請求日	平成19年2月15日 (2007. 2. 15)		弁理士 田村 恭生
(31) 優先権主張番号	RM99A000189	(74) 代理人	
(32) 優先日	平成11年3月26日 (1999. 3. 26)		大角 美佐子
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)	(72) 発明者	ケン・ハッセン
			アメリカ合衆国1935ペンシルベニア州 マルバー、サウス・ウォーレン・アベニュー ー636番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 L-カルニチンまたはアルカノイルL-カルニチン高含有顆粒剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療的 / 栄養学的活性を有する活性成分の顆粒および薬理的に許容され得る顆粒化 / 結合剤を含有する顆粒化生成物であって、該顆粒化生成物は、直接打錠法による固体投与形態への変換、およびカプセル内容物の構成に適しており、上記生成物は：

(a) 顆粒化生成物の重量に対して計算して 92 ~ 96 重量 % の、L-カルニチン分子内塩である活性成分；および

(b) 顆粒化生成物の重量に対して計算して 4 ~ 8 重量 % の、ポリビニルピロリドンである顆粒化 / 結合物質

を含有することを特徴とする顆粒化生成物。

【請求項 2】

さらに、

(c) 顆粒化生成物の重量に対して計算して 0.1 ~ 1 重量 % の無定形シリカを含有する、請求項 1 記載の顆粒化生成物。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の顆粒化生成物の直接打錠により得られる錠剤。

【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の顆粒化生成物を含むカプセル。

【請求項 5】

(a) 顆粒化生成物の重量に対して計算して、94 ~ 96 重量 % の L-カルニチン分子内

10

20

塩、および

(b) 顆粒化生成物の重量に対して計算して、4～6重量%のポリビニルピロリドン、を含有する、請求項1または2記載の顆粒化生成物。

【請求項6】

さらに、

(c) 顆粒化生成物の重量に対して計算して0.4～0.6重量%の無定形シリカ、を含有する、請求項5記載の顆粒化生成物。

【請求項7】

請求項5または6に記載の顆粒化生成物の直接打錠により得られる錠剤。

【請求項8】

請求項5または6に記載の顆粒化生成物を含むカプセル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本明細書に記載の発明は、薬理学上許容され得る顆粒化/結合剤でコーティングされている、治療上/栄養学上の活性を有する活性成分の顆粒を含む顆粒化生成物に関するものであり、この顆粒剤は、非常に高含量の活性成分を有する固体投与形態、特に直接打錠法による錠剤の形態への変換またはカプセル内容物の構成成分とするのに適している。また、本発明は上記の顆粒化生成物から得られる固体投与形態、特に錠剤および顆粒に関する。

【0002】

以下の記載において、特許請求の範囲と同様に、「顆粒剤」は、実際の顆粒自体だけでなく、散剤、結晶の塊、ペレットおよびマイクロカプセルをも意味する。特に、マイクロカプセルに関しては、製造に関して多数の手順が公知である。例えば、「Microcapsules and Microencapsulation Techniques」(1976)および「Microcapsules and other Capsules. Advances since 1975」(1979)(両方ともM. H. Guttchoによる) ; 「Microencapsulation」(J. R. Nixonによる)および「Microencapsulation and Related Process」(P. B. Deasyによる)(Drugs and Pharmaceutical Sciencesのシリーズの第3巻)などの刊行物ならびに米国特許第3,155,590号、同第3,196,827号、同第3,253,944号、同第3,341,416号および同第3,415,758号を参照のこと。

【0003】

治療上/栄養学上の活性を有し、それから直接打錠法による高活性成分を含有する錠剤またはカプセルを得ようとする活性成分は、L-カルニチン分子内塩またはアルカノイルL-カルニチン分子内塩(ここで、直鎖もしくは分枝鎖アルカノイルは2～6個の炭素原子を有する)、またはそれらの薬理上許容される塩である。

【0004】

本発明は上記のような全ての「カルニチン類」に適用されるが、以下では、簡略化するために、L-カルニチン分子内塩に関して記載し、同様にまた、簡略化するために顆粒の製造についてのみ記載するが、通常の知識を有する当業者にとって、また上記の文献および特許の記載に基づけば、製造に関する操作上の変更(例えば、マイクロカプセル化製品)は自明だからである。

【0005】

現在、カルニチンは種々の治療用途で役に立つことが知られている。例えば、L-カルニチンは、急性および慢性心筋虚血、狭心症、心不全および不整脈の処置における補助剤として、心血管分野において使用されている(米国特許第4,649,159号および同第4,656,191号、Sigma-Tau)。腎臓学の分野では、筋無力症および痙攣の発生を予防するため、定期的に血液透析処置を受けている慢性尿毒症の患者に投与されている(米国特許第4,272,549号、Sigma-Tau)。また、特に、重篤な身体障害性間欠性跛行を示す患者における、慢性閉塞性動脈症の処置に有効である(米国特許第4,968,719号、Sigma-Tau)。さらに、純粹に治療的(または「承認されている」)適用以外の適用に対するL-カルニチンの使用は、後者のものに似通ったものであるが、健

10

20

30

40

50

康食品サプリメントおよびいわゆる「栄養学(neutraceuticals)」の分野で急激に広まっている。

【0006】

この結果は、運動選手またはまさにアマチュアレベルで運動を常に行っている人において、L-カルニチンが、骨格筋にエネルギーを供給し、長期間の強い肉体的緊張に対する抵抗性を増加させることにより、このような人々の能力の向上に対して顕著に寄与するというだんだんに広まった科学的に裏付けられた認識に由来する。

【0007】

さらに、菜食主義者らの食事はカルニチン含量が低く、かつ2つの天然に存在するアミノ酸(腎臓および肝臓でのL-カルニチンの生合成の前駆物質であるリジンおよびメチオニン)の含量が低いので、L-カルニチンは、菜食主義者らにとって必要不可欠な栄養補助サプリメントを構成する。多かれ少なかれ長期間、低タンパク質の食事を続けることを余儀なくされている患者らに対し同様の認識が有効とされている。L-カルニチンの、既知の吸湿性および不安定性を考慮すると、L-カルニチン分子内塩が、直接打錠法により錠剤へと変換される、またはカプセル内容物を構成する、L-カルニチン高含有(>94重量%)の顆粒剤中に処方され得るということは、驚くべきことである。事実、L-カルニチン分子内塩の高い吸水性により、原材料および最終製品の両方の、処理、安定性および保存性の複雑な問題が生じることは周知である。例えば、L-カルニチン分子内塩の錠剤は、空気との接触を行わせないためにブリスターパック中にパックされねばならない。なぜならば、そうしなければ、通常の湿度条件下でさえ、短期間のうちに変化を受けて膨張したり、ペースト状になったり、粘着状になったりしたりするからである。しかしながら、錠剤は、好ましい投与形態である。なぜなら、使用者が活性成分の摂取および最適な投与計画に従うのに特に簡単であるからである。同様の見解はカプセル剤の場合にも当てはまる。

【0008】

L-カルニチン分子内塩の吸湿性の問題を解決するため、今日までに複数の試みが為されてきており、分子内塩と同じ治療上/栄養学上の活性を維持し、望ましくない毒性または副作用は生じないという仮定に基づいて、L-カルニチンを薬理的に許容される酸との塩への変換による、固体投与形態(最も注目すべきは錠剤)の製造において、L-カルニチン分子内塩の吸湿性が特に重要であると認識されている。

【0009】

この所望の目的は、常に充分達成されるわけではない。さらに、L-カルニチンの塩の場合、一般的に、塩になった酸の分子量によって変わるが、L-カルニチン含量は60~70%未満であり、塩中のカルニチン：酸の比は2：1または1：1である。

【0010】

今日までに、L-カルニチンにより示される吸湿性の問題を克服した2種類のL-カルニチン塩が開発され、市販されている：L-カルニチンL-酒石酸塩および酸性フマル酸塩である。

【0011】

L-カルニチン酒石酸塩は、酸性フマル酸塩よりも高い割合のカルニチン(68%対58%)を提供するけれども、塩の中の下剤としての使用が知られている酒石酸の存在により、酒石酸塩は厄介な胃腸障害を引き起こす可能性がある。

【0012】

それゆえ、最初にL-カルニチン分子内塩をの薬学的に許容可能な塩、またはいずれにしても望ましくない副作用を提供する塩(例えば、酒石酸の塩)に変換する必要が無い固体投与形態(最も注目すべきは錠剤)の製造から生じる利点は明らかである。出発物質の予備的処理(湿式および乾式造粒)を含む伝統的な方法と比較して、直接打錠法の工程が錠剤の製造において示す操作上および経済性の両方における利点もまた、等しく周知である(このことに関しては、例えば、Jarrar A. Khanら、The production of tablets by direct compression, Canadian J. Pharm. Sci., 第8巻, n. 1, 1-5, 1973を

10

20

30

40

50

参照のこと)。

【 0 0 1 3 】

今回、上記の問題は、本明細書に記載の発明による顆粒化生成物により解決されることが判明し、この顆粒化生成物は治療上 / 栄養学上の活性を付与する活性成分の顆粒およびこの顆粒のための薬理的に許容される顆粒化 / 結合物質を含み、この顆粒化生成物は、直接打錠法による投与形態(特に錠剤)への変換、およびカプセル内容物を構成するのに適しており、これは以下のものを含むことを特徴とする：

【 0 0 1 4 】

(a) 顆粒化生成物の重量に対して計算して 92 ~ 96 重量%の、L - カルニチン分子内塩、アルカノイル L - カルニチン分子内塩(ここで、直鎖または分枝鎖アルカノイル基は 2 ~ 6 個の炭素原子を有する)またはそれらの薬理的に許容可能な塩の 1 つからなる群から選択される活性成分、および

10

【 0 0 1 5 】

(b) 顆粒化生成物の重量に対して計算して 4 ~ 8 重量%の、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシブチルセルロース、ポリエチレングリコール、微結晶性セルロース、酢酸フタル酸セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコールおよびスチレン無水マレイン酸またはそれらの混合物からなる群から選択される顆粒化 / 結合物質。

【 0 0 1 6 】

別の処方に従い、本発明の生成物は、さらに、

(c) 顆粒化生成物の重量に対して計算して 0 . 1 ~ 1 重量%の無定形シリカ顆粒剤を含んでいてもよい。

20

【 0 0 1 7 】

また、本明細書に記載の発明の構成には、上記の顆粒化生成物の直接打錠により得られる錠剤、および顆粒化生成物を含むカプセル剤が含まれ、これらの製造方法は薬学技術の当業者に周知である。

【 0 0 1 8 】

L - カルニチン分子内塩の製造に特に好ましい形態によれば、顆粒化生成物は、以下のものを含む：

30

(a) 顆粒化生成物の重量に対して計算して、94 ~ 96 重量%の L - カルニチン分子内塩、

(b) おそらく添加され得る、顆粒化生成物の重量に対して計算して、4 ~ 6 重量%のポリビニルピロリドン、

(c) 顆粒化生成物の重量に対して計算して 0 . 4 ~ 0 . 6 重量%の無定形シリカ。

【 0 0 1 9 】

アルカノイル L - カルニチンの製造に特に好ましい形態によれば、アルカノイル L - カルニチン分子内塩は、アセチル L - カルニチン分子内塩、プロピオニル L - カルニチン分子内塩およびイソバレリル L - カルニチン分子内塩からなる群から選択されるが、L - カルニチンまたはアルカノイル L - カルニチンの薬理的に許容される塩は、好ましくは、フマル酸塩、酒石酸塩または塩化物からなる群から選択される。アセチル L - カルニチン塩化物が特に好ましい。

40

【 0 0 2 0 】

実施例 1

約 94 重量%の L - カルニチン分子内塩を含む顆粒化生成物の製造

スターラーを取付けたステンレス鋼容器中に脱塩水(37 . 5 Kg)を入れることにより顆粒化溶液を製造し、次いで、これに中くらいの速度で攪拌しながら、ポリビニルピロリドン(PVPK30、7 . 5 Kg)を注入した。

【 0 0 2 1 】

Alexanderwerk造粒機に取付けた 1 , 250 mmふるいの篩いにかけて得られた L - カルニ

50

チン分子内塩(141.75)を、Aeromatic流動層造粒機(Aeromatic Inc.、Towaco, N. J. 07082 - USA)のドラムに直接入れた。

【0022】

L-カルニチン分子内塩を60~65 で予め加熱した後、流動層造粒機中で、750g/分の噴霧速度で造粒を行った。総噴霧時間は60分であった。噴霧終了時点での水分含量(カールフィッシャー法を用いて測定)は約3重量%であった。

【0023】

得られた生成物を、1.5重量%未満の湿度(カールフィッシャー法を用いて測定)を有する生成物が得られるまで60~70 で乾燥させた。

【0024】

次いで、生成物をAlexanderwerk造粒機の1,250mmふるいを用いて乾式分級(篩い分け)(dry-sieved)して、所望のサイズの顆粒を選択した。

【0025】

#### 実施例2

約94重量%のL-カルニチン分子内塩を含む顆粒化生成物の製造

実施例1に概説した手順を繰り返した。しかし、最終的な篩い分けの前に1.5重量%未満の湿度の生成物を含む流動層造粒機ドラムに無定形シリカ(Syloid 244、750g、約0.5重量%に対応)を添加し、得られた混合物を流動層中で約5分間ブレンドした。

【0026】

次いで、実施例1の記載と同様に最終的な篩い分けを行った。

【0027】

#### 実施例3

直接打錠法による錠剤の製造

実施例1および2の顆粒剤を、慣用的な直接打錠法により錠剤へと変換した(上記のKhanらによる文献およびRemington's Pharmaceutical Sciences、第17版(1985)、1613~1614頁を参照のこと)。

【0028】

このようにして得られた錠剤は、優れた安定特性を示し、長期にわたり変化しなかった。

【0029】

#### 実施例4

カプセルの製造

硬ゼラチンカプセル(これらの内容物は、それぞれ、実施例1および2の顆粒剤からなる)を製造した。

【0030】

これらのカプセルは、35 の恒温機中での2ヶ月間の保存後、変化の兆候を示さなかった。

10

20

30

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38

審査官 清野 千秋

(56)参考文献 特開昭59-222412(JP,A)  
特開平04-128223(JP,A)  
国際公開第98/045250(WO,A1)  
国際公開第98/049134(WO,A1)  
国際公開第98/043945(WO,A1)  
特開平08-012569(JP,A)  
国際公開第98/001114(WO,A1)  
特開平06-056659(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A61K 31/205

A61K 9/00

A61K 47/00