

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3844517号

(P3844517)

(45) 発行日 平成18年11月15日(2006.11.15)

(24) 登録日 平成18年8月25日(2006.8.25)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/44	(2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 9/56	(2006.01)	A 6 1 K 9/56

請求項の数 5 (全 13 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平6-47111</p> <p>(22) 出願日 平成6年3月17日(1994.3.17)</p> <p>(65) 公開番号 特開平6-298647</p> <p>(43) 公開日 平成6年10月25日(1994.10.25)</p> <p>審査請求日 平成13年1月23日(2001.1.23)</p> <p>(31) 優先権主張番号 P4308572.5</p> <p>(32) 優先日 平成5年3月18日(1993.3.18)</p> <p>(33) 優先権主張国 ドイツ(DE)</p> <p>(31) 優先権主張番号 P4319649.7</p> <p>(32) 優先日 平成5年6月14日(1993.6.14)</p> <p>(33) 優先権主張国 ドイツ(DE)</p> <p>前置審査</p>	<p>(73) 特許権者 302028960</p> <p>ヴィアトリス ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング ウント コンパニー コマンディートゲゼルシャフ ト V I A T R I S GmbH & Co. K G ドイツ連邦共和国 パート ホンブルク ベンツシュトラッセ 1 Benzstrasse 1, D-6135 2 Bad Homburg, Germa ny</p> <p>(74) 代理人 100061815 弁理士 矢野 敏雄</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
---	--

(54) 【発明の名称】作用物質の放出が調節された、フルピルチン又はその生理学的に認容性の塩を含有する医薬製剤及びその製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フルピルチン作用物質が、賦形剤、可塑剤、セルロース、希釈剤、結合剤、離型剤、破
解剤及び/又は保存剤、安定剤、沈殿抑制剤及び/又は酸化防止剤の添加下で、1種また
は数種の徐放成分で被覆されている、作用物質の放出が調節された、フルピルチンマレエ
ートを含む医薬製剤において、徐放成分が、ポリアクリル酸であるか、あるいは、メ
タクリル酸及びメタクリル酸メチルを基礎とするコポリマー(Eudragit^(R)L
)とシェラックとの混合物から成り、その際、フルピルチン1重量部(塩基に対して)に
対して、徐放成分0.001~20重量部であり、かつ、pH1.0及び/又はpH6.
8の試験水溶液中で装置2を用いるUSPXXIIの方法により測定された、フルピルチ
ンの放出速度は、1時間当り5及び300mgの間である、フルピルチン作用物質の放
出が調節された、フルピルチンマレエートを含む医薬製剤。

【請求項 2】

経口使用のための投与形は、フルピルチン作用物質50~600mg、腸管外使用のため
には、50~500mg、及び皮膚使用のためには、5~5000mgを含有する、請
求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 3】

フルピルチン作用物質1重量部に対して、徐放成分0.001~5重量部である、請求
項1に記載の医薬製剤。

【請求項 4】

10

20

請求項1に記載の、作用物質の放出が調節された、フルピルチンマレエートを含有する医薬製剤を製造するために、フルピルチン1重量部(塩基に対して)を、請求項1に記載の徐放成分0.001~20重量部および賦形剤、可塑剤、セルロース、希釈剤、結合剤、離型剤、破砕剤及び/又は保存剤、安定剤、沈殿抑制剤及び/又は酸化防止剤の添加下で共に加工し、かつpH1.0及び/又はpH6.8の試験水溶液中で装置2を用いるUSPXXIIの方法により測定して、フルピルチンの放出速度を5~300mg/時に調節することを特徴とする、請求項1に記載の医薬製剤の製法。

【請求項5】

請求項4に記載の方法により製造された、作用物質の放出が調節された一部分のほかに、作用物質の放出が即時である一部分が存在し、この際作用物質の放出が調節された部分と、作用物質の放出が即時である部分との間の作用物質-フルピルチンの含量における割合は、1対2と9対1の間にある、フルピルチンマレエートを含有する医薬製剤。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、徐放成分の使用下で、作用物質の放出が調節された、フルピルチンを含有する医薬製剤に関し、この際、フルピルチン1重量部(塩基に対して)に対して、徐放成分0.001~20部であり、かつフルピルチンは、その生理学的に認容性の塩の形で存在していてもよく、かつ、場合により、速かに放出されるフルピルチン又はその塩の成分の添加下で、フルピルチンの放出速度は、1時間当り5及び300mgの間である。

20

【0002】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、作用物質フルピルチンを有する固体医薬製剤及びその製法を得ることであり、この際、フルピルチンの鎮静性(Sedierende)副作用は、ほとんど、もしくは、全く抑制されている。更に、鎮痛剤による治療を必要とする患者に、もはやそんなに屢々服用されるべきではない処方剤を使用することが有用である。まさに、強い痛みを有する患者、例えば腫瘍患者こそ、比較的まれな薬剤投与並びに特に夜間の痛みにおける比較的長い作用時間が有利である。更に、1日に使用する作用物質の量を減らすことによって、身体、特に肝臓の負担が減らされる。

【0003】

【課題を解決するための手段】

この課題は、慣用の助剤及び添加剤及び徐放成分を含有する、作用物質の放出が調節された、医薬製剤によって解決され、これは、作用物質フルピルチンもしくはその生理学的に認容性の塩が調節放出され、かつ塩基に対して、フルピルチン1重量部の量において、徐放成分0.001~20重量部が存在していて、かつ放出はフルピルチン5~300mg、例えば10~100mg、又は同様に20~60mg/時であることを特徴とする。

30

【0004】

作用物質の放出が調節された、この医薬製剤を、付加的な量のフルピルチン又はその生理学的に認容性の塩と、組合せることもでき、この際、この付加的な量は、徐放出成分の添加なしで処方され、かつ速かに、すなわち10~20分間以内に、放出される。この付加的な量は、初期相と見られ、これは、全投与形の速かな作用発現を保証する。従って、この種の投与形で、鎮痛剤(Schmerzmittel)にとって望ましい、速かに効きはじめ、かつ長く持続する作用が達成されうる。初期相フルピルチン分と調節放出されるフルピルチン分との割合は、この場合には、例えば2:1~1:9(各々重量割合)である。

40

【0005】

フルピルチンが塩の形で存在する場合には、塩基に対する前記のフルピルチン量は、より高い塩の分子量によって、相応して高まる。本明細書中において、「フルピルチン」なる記載の際の、量の記載は、常に、塩基に対してであり、かつ塩が存在する際には、高められた分子量に相応して換算すべきである。

50

【0006】

この課題は、慣用の助剤及び添加剤への作用物質の加入による、作用物質の放出が調節された医薬製剤を製造する方法をも包含し、この方法は、調節して放出すべき作用物質として、フルピルチンもしくはその生理学的に認容性の塩を、徐放成分0.001~20重量部に対して、フルピルチン1重量部(塩基に対して)の割合で、使用し、かつ放出速度をフルピルチン5~300mg/時に調整することを特徴とする。

【0007】

本発明の有利な実施態様を、従属請求項に記載してある。作用物質フルピルチンを、作用物質を比較的長い時間に渡って放出する投与形にする(及びそれで作用物質の‘徐放’を実施する)場合には、この投与形で治療された患者に、副作用である疲労を、もはや認めない。

10

【0008】

従って、本発明の目的物は、作用物質フルピルチンもしくはフルピルチンの生理学的に認容性の塩を調節して放出する固体の投与形である。好適な塩は、例えば塩化物、マレイン酸塩、D-グルコン酸塩である。

【0009】

本発明のもう一つの目的は、作用物質フルピルチンもしくはフルピルチンの生理学的に認容された塩を調節して放出する投与形の製法である。

【0010】

前記の範囲におけるフルピルチンの放出速度の測定は、pH-値1又は6.8の水溶液中で実施される。pH-値の調整は、酸の添加により、又は慣用の緩衝液、例えば燐酸塩緩衝液の添加によって、行なわれる。この方法は、USP XXII、1、January 1990、1578-1579頁に記載されている。

20

【0011】

投与形として、例えば次のものが使用される：錠剤、被膜錠剤、硬質ゼラチンカプセル剤、軟質ゼラチンカプセル剤、ペレット、顆粒、糖衣錠坐剤、マイクロカプセル剤、水性又は油性の懸濁液、油性溶液。

【0012】

本発明による製剤は、次のようにして得ることができる：

1. 生理学的に認容性の陽イオン交換体へのフルピルチンの結合。そのような陽イオン交換体として、例えば、次のものを使用することができる：交換可能なプロトン、酸残基：COO⁻、を有するアクリル-及びメタクリル樹脂、例えばAmberlite IRP-64(登録商標)交換可能なNa⁺、酸残基：SO₃⁻、を有するポリスチロール樹脂、例えばAmberlite IRP-69。

30

【0013】

イオン交換体とは、酸性イオン交換体のことである。最大比フルピルチン：イオン交換体は、約1：1であり、最小比は、イオン交換体樹脂800部に対して、作用物質約1重量部である。殊に、作用物質1重量部に対して、イオン交換体1~400重量部、極めて特にイオン交換体1~100重量部を使用する。

【0014】

フルピルチンのこの結合は、フルピルチン溶液を、イオン交換体の層を通してカラム中に流すか、又はイオン交換体をフルピルチンの溶液中に懸濁させ、攪拌後に濾過し、かつ洗浄することによって、行なわれる。負荷したイオン交換体を、約50℃までの温度で乾燥させる。殊に、負荷したイオン交換粒子に、更に、例えば米国特許(US-A)第4221776号明細書に記載されているように、包衣を施す。付加的な包衣の利点は、作用物質の放出が包衣材料の選択によって変化し、かつ影響されることにある。包衣を施された負荷イオン交換体粒子の乾燥を、70~90℃の熱気で行なうことができる。負荷イオン交換体粒子を硬質ゼラチンカプセル中に充填するか、又は水及び粘稠剤、矯味-及び安定化-、及び保存剤により、懸濁液として、投与形として、製造することができる。

40

【0015】

50

2. 次の物質よりなる被覆での、作用物質粒子、顆粒 - 又はペレット粒子又はフルピルチン含有する錠剤の包衣（この際これらの包衣物質を混合して使用することもできる：ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート又は - アセテートスクシネート；セルロース - 、澱粉 - 、並びにポリビニルアセテートフタレート；カルボキシメチルセルロース；ポリビニルアセテート；メチルセルロース - フタレート、メチルセルロース - スクシネート、メチルセルロース - フタレートスクシネート並びにメチルセルロース - フタル酸半エステル；ゼイン；エチルセルロース並びにエチルセルロース - スクシネート；シエラック；グルテン；エチルカルボキシエチルセルロース；エタクリレート - 無水マレイン酸 - コポリマー；無水マレイン酸 - ビニルメチルエーテル - コポリマー；スチロール - マレイン酸 - コポリマー；2 - エチル - ヘキシル - アクリレート - 無水マレイン酸；クロトン酸 - ビニルアセテート - コポリマー；グルタミン酸 / グルタミン酸エステル - コポリマー；カルボキシメチルエチルセルロースグリセリンモノオクタノエート；セルロースアセテートスクシネート；ポリアルギニン；脂肪、油、臘、脂肪アルコール；メタクリル酸及びメタクリル酸エステルよりなる陰イオン性ポリマー（Eudragit（登録商標）L、Eudragit S）；トリメチルアンモニウムメタクリレート少量含有するアクリル - 及びメタクリル酸エステルよりなるコポリマー（Eudragit RL、Eudragit RS）、アクリル酸、メタクリル酸並びにそのエステルよりなるコポリマー（遊離カルボキシル基対エステル基の比、例えば1：1）（Eudragit L30D）、アクリル酸エチル - 及びメタクリル酸メチルエステルよりなるコポリマー（Eudragit NE30D）。

10

20

【0016】

前記の物質は、付加的に慣用の軟化剤（例えば、ジブチルセバケート、クエン酸 - 及び酒石酸エステル、グリセリン及びグリセリンエステル、フタル酸エステル及び同様の物質）、更に、水溶性物質の添加物、例えばポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン及びポリビニルアセテートよりなるコポリマー、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を含有して良い。固形物質、例えば滑石及び / 又はステアリン酸マグネシウムを包衣中に添加することも可能である。

【0017】

丸粒剤、顆粒剤又は錠剤は、有機酸（例えば、クエン酸、酒石酸、マレイン、フマル - 、アスコルビン酸）の添加物を加入含有することもできる。

30

【0018】

包衣は、有機溶剤又は水中の前記物質の溶液又は懸濁液の噴霧により行なわれ、この際、その加工可能性を最適にするために、更に他の助剤、例えば界面活性物質、顔料が添加されている。

【0019】

噴霧は、例えば糖衣釜中で、又は穿孔釜中で、又は空気懸濁法（Luft suspensionverfahren）（例えば平面渦動層装置（Glatt Wirbelschichtanlage）WLS D5）中に行なわれる。包衣は、前記の物質の水性分散液の凝固により、作用物質を分散液と混合させ、かつ水を乾燥によって除去することによって、同様に行なわれ得る。

40

【0020】

被覆された作用物質粒子及び被覆された顆粒を圧搾して錠剤にすることができ、被覆されたペレットを硬質ゼラチンカプセル中に充填するか、又は他の物質の添加後に、圧搾して、錠剤にすることができる。

【0021】

作用物質粒子又は作用物質粒子を含有する顆粒の被覆の際に、通例、ペレットにおけるより多量の被覆物質を使用し、それというのも被覆されなければならない表面は、ペレットにおけるよりも実際に大きいからである。

【0022】

作用物質1重量部に対して、被覆物質0.001~20重量部を使用してよい。作用物質

50

1部及び被覆物質0.005~10重量部の重量比が有利であり、作用物質1重量部当り、被覆物質0.001~5重量部が極めて特に有利である。被覆物質の塗布は、高められた温度で、殊に気流中で、給気温度、例えば70~90、排気温度、例えば40まで行なわれる。

【0023】

3. フルピルチン及び1種又は数種の浸透活性物質(例えばマンニット、ソルビット)を含有する圧搾縮物、錠剤、顆粒を、例えば酢酸セルロース70~90重量%及びヒドロキシプロピルメチルセルロース(30~10重量%)よりなる半透膜で包衣すること。

【0024】

浸透活性物質としては、更に次のものがこれに該当する: 外側液体に対する浸透圧勾配を半透膜壁を経て生じさせる有機及び無機化合物又は可溶性物質。浸透作用を有する試剤又は浸透作用を有する化合物は、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、燐酸水素カリウム、尿素、サッカロース及び同様のものを包含する。他の浸透作用を有する試剤は、米国特許(US-PS)第3854770号明細書、同第4077407号明細書及び同第4235236号明細書から公知である。

【0025】

浸透及び逆浸透のためのポリマーとして公知である半透性物質として、例えば次のものが重要である: セルロース-アシレート、セルロース-ジアシレート、セルロース-トリアシレート、セルロース-アセテート、セルロース-ジアセテート、セルロース-トリアセテート、-グルカン-アセテート、アセトアルデヒド-ジメチル-アセテート、セルロース-アセテート-エチル-カルバメート、ポリアミド、ポリウレタン、スルホン化ポリスチロール、セルロース-アセテート-フタレート、セルロース-アセテートメチル-カルバメート、セルロース-アセテート-スクシネート、セルロース-アセテート-ジメチルアミノアセテート、セルロース-アセテート-クロルアセテート、セルロース-ジパルミテート、セルロース-ジオクタノエート、セルロース-ジカプリレート、セルロース-ジペンタネート、セルロース-アセテート-バレレート、セルロース-アセテート-p-トルオールスルネート、セルロース-アセテート-ブチレート、エチルセルロース、米国特許(US-)第3173876号明細書、同第3276586号明細書、同第3541005号明細書、同第3541006号明細書及び同第3546142号明細書中に示されているような、ポリカチオン及びポリアニオンの共沈によって生成された選択的透性ポリマー。半透膜でのこの種の包衣は、例えば西ドイツ国特許(DE-A)第3310081号明細書又は西ドイツ国特許(DE-A)第3310096号明細書によっても行なわれ得る。

【0026】

浸透活性物質の割合は、フルピルチン1重量部に対して、1~20重量部、殊に2~6、極めて特別に有利に4~5重量部であってよい。包衣物質は、半透膜が50~500µm、殊に100~300µmの厚さであるような量で、塗布される。

【0027】

作用物質及び浸透活性物質の加工処理は、室温及び80の間で行なわれてよい。放出率の調整のために、例えば70~90の給気温度で乾燥させる。

【0028】

半透膜は、場合により、もう1つの微孔性層を含有してよく、もしくは微孔性物質が加えられていてよい(これについては、西ドイツ国特許公開公報第3310081号明細書、例えば7~17頁参照)。

【0029】

微孔性層の製造に適している物質は、例えば炭酸の直鎖ポリエステルよりなるポリカルボネート(その中でカルボネート基はポリマー鎖中で繰り返される)、ジヒドロキシ芳香族化合物、例えばビスフェノールのホスゲン化によって製造されている微孔性物質、微孔性ポリ塩化ビニル、微孔性ポリアミド、例えばポリヘキサメチル-アジピン酸アミド、ポリ塩化ビニル及びアクリルニトリルから生成されているものを含む微孔性モダクリル-ポリ

10

20

30

40

50

マー、微孔性スチロール - アクリルモノマー及びそのコポリマー、直鎖中のジフェニルレンスルホンの特徴とする多孔性ポリスルホン、ハロゲン化無水物又はアルキレンポリオール、ポリアルキルスルフィド、フェノール性ポリマー、ポリエステルとの無水物、水に対する透過性が増して、かつ生物学的液性を有する置換された無水グルコース単位を有する微孔性多糖類、非対称の多孔性ポリマー、網状化オレフィンポリマー、低減された密度を有する疎水性又は親水性の微孔性ホモポリマー、コポリマー又はインターポリマー (Interpolymer) 並びに米国特許 (US - PS) 第 3 5 9 5 7 5 2 号明細書、同第 3 6 4 3 1 7 8 号明細書、同第 3 6 5 4 0 6 6 号明細書、同第 3 7 0 9 7 7 4 号明細書、同第 3 7 1 8 5 3 2 号明細書、同第 3 8 0 3 6 0 1 号明細書、同第 3 8 5 2 2 2 4 号明細書、同第 3 8 5 2 3 8 8 号明細及び同第 3 8 5 3 6 0 1 号明細書中；英国特許 (GB - PS) 第 1 1 2 6 8 4 9 号明細書中及び Chemical Abstracts Band 71、4 2 7 F、2 2 5 7 3 F、1 9 6 9 中に記載されている物質を包含する。

10

【 0 0 3 0 】

微孔性層の製造のための他の微孔性物質は、ポリウレタン、網状化の連鎖延長化のポリウレタン、ポリイミド、ポリベンズイミダゾール、コロジオン、再生蛋白質、半固体の網状化ポリビニル - ピロリドン、高分子電解質ゾル中への多価陽イオンの拡散によって製造されている微孔性物質、ポリスチロールの微孔性誘導体、例えばナトリウムポリスチロール - スルホネート、ポリビニルベンジル - トリメチル - アンモニウム - クロリドン、微孔性のセルロース - アシレートを含む、かつ同様の微孔性ポリマーは、米国特許 (US - PS) 第 3 5 2 4 7 5 3 号明細書、同第 3 5 6 5 2 5 9 号明細書、同第 3 2 7 6 5 8 9 号明細書、同第 3 5 4 1 0 5 5 号明細書、同第 3 5 4 1 0 0 6 号明細書、同第 3 5 4 6 1 4 2 号明細書、同第 3 6 1 5 0 2 4 号明細書、同第 3 6 4 6 1 7 8 号明細書及び同第 3 8 5 2 2 2 4 号明細書から公知である。

20

【 0 0 3 1 】

微孔性層の製造に適した孔形成体は、固体及び孔形成性の液体を包含する。この際使用されるような孔形成体という表現は、微細通路を形成する物質も包含し、かつ孔形成体の除去により兩種になりうる。孔形成性液体という表現は、本明細書の範囲では、半固体の、及び粘性の液体を包含する。孔形成体は、無機又は有機であってよく、かつ層形成ポリマーは、一般に、孔形成体 5 ~ 7 0 重量%、特に 2 0 ~ 5 0 重量% を含有する。固体並びに液体のための孔形成体という表現は、適用環境中に存在する液体を通して、微孔性膜の突出部から溶出され、抽出され又は浸出され得る (有効な開口小胞状の微孔性層の形成下に) 物質を包含する。孔形成性固体は、粒度約 0 . 1 ~ 2 0 0 μm を有し、かつアルカリ金属塩、例えば炭酸リチウム、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム及び同様のものを包含する。有機化合物、例えば、糖を含むサッカリド、サッカロース、グルコース、フルクトース、マンニト、マンノース、ガラクトース、ソルビット及び同様のもの。可溶性ポリマー、例えばカーボワックス、カーボポール及び同様のものも使用することができる。孔形成体は、更に、ジオール、ポリオール、多価アルコール、ポリアルキレングリコール、ポリグリコール、ポリ (- w) - アルキレングリコール及び同様のものを包含する。

30

【 0 0 3 2 】

4 . フルピルチンもしくはフルピルチン塩の包埋又は次の物質又はこれらの物質の混合物への結合：

40

- 消化性脂肪、例えば飽和脂肪酸 $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2 \sim \text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$ のトリグリセリド及びその混合物、落花生油及び硬化落花生油、ヒマシ油及び硬化ヒマシ油、オリーブ油、ゴマ油、綿実油及び硬化綿実油、トウモロコシ油、小麦胚芽油、ヒマワリ種子油、タラ肝油、パルミチン - 及びステアリン酸とグリセリンとのモノー、ジマー、トリエステルの混合物、グリセリントリオレート、ジグリコールステアレート、ステアリン酸、脂肪酸の金属塩、特に脂肪酸のアルカリ土類金属塩、例えばステアリン酸マグネシウム。

【 0 0 3 3 】

- 非消化性脂肪もしくは脂肪様物質、例えば脂肪族飽和又は不飽和脂肪酸 (2 ~ 2 2 個の

50

C - 原子、特に10 ~ 18個のC - 原子)と1価の脂肪族アルコール(1 ~ 20個のC - 原子)とのエステル、カルナウバろう、蜜ろう、鎖長 $C_8H_{17}OH \sim C_{30}H_{61}OH$ 、特に $C_{12}H_{25}OH \sim C_{24}H_{49}OH$ の脂肪アルコール(直鎖又は分枝鎖)。

【0034】

- ポリマー、例えばポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニール、ポリアクリル酸(Carbo-pol:登録商標);メタクリル酸及びメタクリル酸エステルよりなる陰イオンポリマー(Eudragit L、Eudragit S)、トリメチルアンモニウムメタクリレートとのアクリル - 及びメタクリル酸エステル - コポリマー(Eudragit LR、Eudragit RS)、アクリル酸エチル - 及びメタクリル酸メチルエステルのコポリマー(Eudragit NE 30 D)、並びにアクリル酸、メタクリル酸並びにそのエステルよりなる(遊離カルボキシル基対エステル基の比1:1)コポリマー(Eudragit - L 30 D)、ポリエチレン、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシ酪酸、ポリ乳酸、乳酸及びグリコール酸よりなるコポリマー(製造者:Boehringer Ingelheim)、乳酸及び酸化エチレンよりなるコポリマー、グリコール酸及び酸化エチレンよりなるコポリマー、乳酸及びヒドロキシ酪酸よりなるコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース - フタレート又はアセテートスクシネート;アセルロースアセテートフタレート、澱粉アセテートフタレート、並びにポリビニルアセテート;カルボキシメチルセルロース;メチルセルロース - フタレート、 - スクシネート、 - フタレートスクシネート、メチルセルロース - フタル酸半エステル;ゼイン;エチルセルロース;シエラック、グルテン;エチルカルボキシエチルセルロース;エタクリレート - 無水マレイン酸 - コポリマー;無水マレイン酸 - ビニルメチルエステル - コポリマー;スチロール - マレイン酸 - コポリマー;2 - エチルヘキシル - アクリレート - 無水マレイン酸;クロトン酸 - 酢酸ビニル - コポリマー;グリタミン酸/グルタミン酸エステル - コポリマー;カルボキシメチルセルロース - グリセリンモノオクタノエート;セルロースアセテートスクシネート;ポリアルギニン;網状化アルギネート;網状化ゼラチン;

- 膨潤物質、例えばメチルセルロース、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(Pharmacoat、Methocel E =メチルセルロースのプロピレングリコールエーテル)、アルギン酸及びその塩(Na -、Ca - 塩、同様にアルギン酸ナトリウム及びカルシウム塩、例えば $CaHPO_4$ よりなる混合物)、澱粉、カルボキシメチル澱粉、カルボキシメチルセルロース及びその塩(例えば、Na - 塩)、ガラクトマンナン、アラビアゴム、カラヤゴム、ガッチゴム、寒天、カラジーン、キサンタンゴム、グアーゴム及びその誘導体イナゴマメ種子粉(Johannisbrot kernmehl)、プロピレングリコールアルギネート、ペクチン、トラガント。

【0035】

この徐放成分の場合には、フルピルチン1重量部に対して、徐放成分0.001 ~ 20重量部、殊に0.5 ~ 10重量部、極めて特に有利に1.0 ~ 5重量部を使用する。この製剤の製造は、18 ~ 80の温度で行なわれる。

【0036】

この投与形の製造は次のようにして行なわれ得る:

a) フルピルチン又はその塩を、前記の脂肪又は脂肪様物質又はその混合物中に、同様に前記物質の溶融下で、溶解又は分散させ、かつ引続いて、再冷却し、粉碎し、場合により他の物質、例えば前記の水溶性又は水に膨潤可能な物質を添加し、かつ打錠することによる。溶融物の冷却及び粉碎は、溶融物を冷水中に分散させるか、又は噴霧硬化させることによって、1工程にまとめることもできる。徐放化剤として前記の油を使用する場合には、フルピルチン、もしくはその塩を、油中にとかすか、又は懸濁させ、かつ、場合により、アルミニウムモノステアレート2%までの添加後に、アンプル中に充填し、かつ次に殺菌するか、又は、場合により、矯味剤及び/又は沈殿抑制剤、例えば高分散性二酸化珪素(例えばAerosil登録商標)の添加後に、均一化し、かつビンに充填する。

【0037】

b) フルピルチン又はその塩を、前記の脂肪、ポリマー又は膨潤物質又はこれらの物質

10

20

30

40

50

の混合物と、同様に熱の適用下で、混合させ、かつ場合により他の助剤の添加後に、混合物を打錠するか、又は丸剤に成形することによる。

【0038】

c) フルピルチン又はその塩を、水又は有機溶剤、例えばエタノール、酢酸エチル、アセトン又はイソプロパノール中の前記の脂肪又はポリマーの溶液と混合し、場合により賦形物質、例えばセルロースと混合し、かつ続いて溶剤を蒸発させ、かつ得られる作用物質包入物を他の助剤と混合し、かつ成形体、例えば錠剤又は丸剤に加工することによる。

【0039】

d) フルピルチン又はその塩及び前記の膨潤物質からなる混合物を、有機溶剤、例えばエタノール、酢酸エチル、アセトン又はイソプロパノールで、場合により結合剤、例えばポリビニルピロリドン、又はポリビニルピロリドン及びポリビニルアセテートからなるコポリマーの添加下で、湿潤させ、得られる混合物を顆粒化させ、次いで乾燥させ、場合により他の助剤を添加し、かつ混合物を打錠することによる。

【0040】

e) フルピルチン又はその塩を、分子量200~1500のポリエチレングリコール中の天然-又は合成樹脂、例えばシエラック又はポリ酢酸ビニルの溶液と混合し、場合により他の助剤、例えばステアレート又は膨潤物質を添加し、かつ得られる塊状物質を軟-又は硬ゼラチンカプセル中に埋めることによる。

【0041】

医薬製剤の製造は、自体公知の方法で、極めて一般的に行なわれ、その際、徐放成分のほかに、公知で常用の製薬学的助剤並びに他の常用の賦形-及び希釈剤を使用することができ、この際徐放成分として挙げられた助剤は、更に他の機能も発揮することができ、例えば離型剤として、又は砕剤として作用する。この種の賦形-及び助剤として、例えば、次の文献個所で、薬剤用、化粧品用及び隣接分野のための助剤として推奨されている、もしくは示されている物質が重要である：Ullmanns Encyklopaedie der technischen Chemie、4巻(1953年)、1~39頁；Journal of Pharmaceutical Sciences、52巻(1963年)、918頁u.f.f.、H.v.Czetsch-Lindenwand、Hilfsstoffe fuer Pharmazie und angrenzende Gebiete；Pharm. Ind.、2号、1961年、72頁u.f.f.；Dr. H.P.Fiedler、Lexikon der Hilfsstoffe fuer Pharmazie、Kosmetik und angrenzende Gebiete、3版、Editio Cantor、Aulendorf inn Wuerttemberg。

【0042】

常用の助剤、賦形剤及び希釈剤の例は、ゼラチン、天然糖、例えばショ糖、又は乳糖、レシチン、ペクチン、澱粉(例えばトウモロコシ澱粉)並びに澱粉誘導体、シクロデキストリン及びシクロデキストリン誘導体、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビヤゴム、アルギン酸、チロース、滑石、石松子、珪酸(例えばコロイド状)、レブロース、トラガント、塩化ナトリウム、ステアレート、12~22個のC-原子を有する、特に飽和された脂肪酸のマグネシウム-及びカルシウム塩(例えばステアレート)、平均分子量200~20000、殊に200~5000、特に200~1000を有するポリエチレングリコール、又はその混合物及び/又は、ビニルピロリドンからなるポリマー及び/又はビニルピロリドン及び酢酸ビニルからなるコポリマーである、脂肪族飽和又は不飽和脂肪酸(2~22個のC-原子、特に10~18個のC-原子)と、1価の脂肪族アルコール(1~20個のC-原子)又は多価アルコール、例えばグリコール、グリセリン、ジエチレングリコール、ペンタエリスリット、ソルビット、マンニット等(これらは場合によりエーテル化されてよい)とのエステル、安息香酸ベンジル、ジオキソラン、グリセリンホルマール、テトラヒドロフルフリルアルコール、C₁~C₁₂-アルコールとのポリグリコールエーテル、ジメチルアセトアミド、ラクタミド、ラクテート、炭酸エチル、シリコン(特

10

20

30

40

50

に平均粘度のポリジメチルシロキサン)、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、燐酸カルシウム、燐酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、アラビヤゴム、アルギン酸、ステアレート、脂肪及び同様に作用する物質。

【0043】

投与形は、更に界面活性物質を含有することができる。例として、次のものが挙げられる：アルカリ石鹼、例えば高級脂肪酸のアルカリ金属塩（例えば、パルミチン酸 - Na、ステアリン酸 - Na）又はその誘導體（例えば Na - リシノレート硫酸エステル）；高級脂肪アルコールと硫酸又はクロルスルホン酸との反応により生成し、かつ例えばナトリウム塩として使用される硫酸化（sulfuriete）化合物又はスルホン化（sulfonierete）化合物（例えばラウリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ナトリウム、ステアリル硫酸ナトリウム、セチルスルホン酸ナトリウム）；胆汁酸の塩；サポニン；4級アンモニウム化合物；ソルビタンの部分脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビタンの部分脂肪酸エステル及び脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンのソルビトールエーテル；ポリオキシエチレンの脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンの脂肪アルコールエーテル；サッカロースの脂肪酸エステル；ポリグリセロールの脂肪酸エステル；蛋白質；レシチン。

10

【0044】

特に圧縮錠剤（Komprimat）を製造すべき場合には、投与形は、セルロースを含有してよい。そのようなものとして、次のものが重要である：精製セルロース（例えば Elcema：登録商標として市販）又は、例えば Avicel：登録商標という名まえで市販されているような微晶質セルロース。しかし、結合剤機能を有する他の充填剤、例えば燐酸水素カルシウム、乳糖、澱粉（例えば馬鈴薯澱粉、トウモロコシ澱粉、変性澱粉、例えば Starch ST 1500 / Colorcon）、グルコース、マンニット、サッカロースを使用することもできる。更に投与形は、沈殿抑制剤、例えば表面積 $50 \sim 500 \text{ m}^2 / \text{g}$ 、特に $100 \sim 400 \text{ m}^2 / \text{g}$ （BET - 法により測定）を有する高分散珪酸を含有することができる。これは例えば Aerosil（登録商標）の名まえで市販で得られる。

20

【0045】

更に投与形中の離型剤の使用が重要でありうる。そのようなものとして、次のものが挙げられる：滑石又はシリコン化（silikonisierter）滑石、ステアリン酸カルシウム及び - マグネシウム、ステアリン酸、パラフィン、硬化脂肪及び油、シリコン油エマルジョン。

30

【0046】

他の助剤として、分解作用をするもの（いわゆる砕解剤）、例えば網状化ポリビニルピロリドン、ナトリウムカルボキシメチル澱粉及びウルトラアミロペクチン（Ultramylopektin）も重要である。

【0047】

溶液及び懸濁液の製造のために例えば水又は生理学的に認容性の有機溶剤、例えばエタノール、1, 2 - プロピレングリコール、ポリグリコール及びその誘導體が重要である。注射可能な溶液又は懸濁液のために、例えば非毒性の腸管外で認容性の希釈剤又は溶剤、例えば水、1, 3 - ブタンジオール、エタノール、1, 2 - プロピレングリコール、ポリグリコール（水、リンゲル液、等張食塩溶液と混合して）が重要である。

40

【0048】

更に、安定剤、色料、酸化防止剤及び錯化剤（例えばエチレンジアミノテトラ酢酸）及び同様のものの添加並びに酸、例えばクエン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸の添加が可能である。

【0049】

酸化防止剤として、例えばメタ重亜硫酸ナトリウム（Natriummethabisulfid）、システイン、アスコルビン酸及びそのエステル（例えば、- パルミテート）、フラボノイド、没食子酸、没食子酸 - アルキルエステル、ブチルヒドロキシアニソール

50

、ノルジヒドログアヤレット酸 (Nordihydroguajaretsaeure)、
 トコフェロール並びにトコフェロール+協力剤(重金属を錯化によって結合する物質、
 例えばレシチン、アスコルビン酸、クエン酸、燐酸)を使用する。

【0050】

保存剤として、例えばソルビン酸、p-ヒドロキシ安息香酸エステル(例えば低級アルキルエステル)、安息香酸、安息香酸ナトリウム、トリクロルイソブチルアルコール、フェノール、クレゾール、塩化ベンゼントニウム及びホルマリン誘導体が重要である。

【0051】

助剤のための可塑剤として、次のものが重要でありうる：クエン-及び酒石酸エステル(アセチルトリエチル-、アセチル-トリブチル-、トリブチル-、トリエチル-シトレート)；グリセリン及びグリセリンエステル(グリセリンジアセテート、-トリアセテート、アセチル化モノグリセリド、ヒマシ油)；フタル酸エステル(ジブチル-、ジアミル-、ジエチル-、ジメチル-、ジプロピル-、D-(2-メトキシ-又はエトキシエチル)-フタレート、エチルフタリル-及びブチルフタリルエチル-及びブチルグリコレート)；アルコール(プロピレングリコール、異なる鎖長のポリエチレングリコール)、アジペート(ジエチル-、ジ(1-メトキシ-又はエトキシエチル)アジペート)；ベンゾフェノン；ジエチル-及びジブチルセバセート、-スクシネート、-タルトレート；ジエチレングリコールジプロピオネート；エチレングリコールジアセテート、-ジブチレート、-ジプロピオネート；トリブチルホスフェート、トリブチリン；ポリエチレングリコールソルピタンモノオレエート；ソリピタンモノオレエート。

【0052】

徐放成分もしくは被覆物質の塗布のために、水性溶剤、アルコール、ケトン、エステル、エーテル、脂肪族炭化水素、ハロゲン化溶剤の群からなる溶剤を使用することができ、殊に、アセトン、ジアセトンアルコール、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-ブチル、メチルイソブチルケトン、メチルプロピルケトン、n-ヘキサン、エチル-グリコール-モノエチル-エーテル、エチレン-グリコール-モノエチルアセテート、メチレンジクロリド、エチル-ジクロリド、プロピレンジクロリド、四塩化炭素、ニトロエタン、ニトロプロパン、テトラクロルエタン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、シクロヘキサン、シクロオクタン、ベンゾール、トルオール、ナフタ、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、水及びその混合物、例えば、アセトン及び水、アセトン及びメタノール、アセトン及びエチルアルコール、メチレンジクロリド及びメタノール及びエチレンジクロリド及びメタノール並びにその混合物である。これらの溶剤は、被覆工過の経過中に再び除去される。本発明による投与形は、製法に関係なく、それが作用物質フルピルチン又はその生理学的に認容性の塩を、1時間当り5~300mgの放出速度で、体液に放出させる、もしくはそれに移行させることを特徴とする。

【0053】

配量表示は、常に、塩基としてのフルピルチンに関する；フルピルチンの塩が使用される場合は、すなわちモル重量に相応して換算しなければならない。

【0054】

本発明による製剤中のフルピルチンの含量は、

10mg - 3000mg、殊に

20mg - 2000mg

50mg - 1500mgである。

【0055】

前記の一回量を、1日に1~5回、殊に1~3回、特に1~2回使用することができる。

【0056】

一般に、1時間当り、錠剤又はカプセルからのフルピルチン20~30mgの放出速度を目的とする。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

【 実施例 】

例 1

フルピルチンマレエート 200 mg を有する錠剤

フルピルチンマレエート 40.0 kg を、ポリアクリル酸（市販名：Carbopol 登録商標 934、Goodrich）30.0 kg、微晶質セルロース 18 kg、乳糖 - 水和物 5 kg 及びクエン酸 5 kg と混合する。混合物を精製水 30.0 kg で十分に湿潤させる。塊状物を相対湿度 20 ~ 30 % に乾燥させた後に、混合物を粉砕し、かつメッシュ巾 0.8 mm の篩を通して篩分した。引続いて、微晶質セルロース 7.0 kg、乳糖 - 水和物 3.4 kg、高分散性二酸化珪素 0.6 kg 及びステアリン酸マグネシウム 1.0 kg を添加混合する。混合物を、重量 550 mg、直径 10 mm 及び湾曲半径 8 mm の錠剤に打錠する。

10

【 0 0 5 8 】

錠剤は、場合により、胃液に可溶性の、又は胃液に浸透性の薄被膜を施こされてよい。

【 0 0 5 9 】

1 個の錠剤は、フルピルチンマレエート 200 mg を含有する。放出を、USP XXI の装置 2 を用いて測定する（放出媒体 0.1 N HCl 又はリン酸塩 - 緩衝液（pH 6.8）500 ml、パドルの回転速度：90 rpm）。それは次の通りである：

放出媒体：

1 時間後：19%

20

2 時間後：51% 0.1 N HCl

3 時間後：75%

4 時間後：88% リン酸塩 - 緩衝液

5 時間後：92% pH 6.8

例 2

ラッカー塗布されたペレット形のフルピルチンマレエート 200 mg を有するカプセル剤フルピルチンマレエート 1000 g を、高分散性の二酸化珪素 20 g と混合する。粉末混合物を、直径 0.6 ~ 0.85 mm の中性ペレット（Neutral pellets）1000 g 上に塗布する。このために、中性ペレットを、エタノール（96%）900 g 中の、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルを基礎とする陰イオン特性を有するコポリマー（市販名：Eudragit L100 / Roehm Pharma、Weiterstadt）50 g 並びにシエラック 50 g の溶液の一部で、96% 湿潤させ、かつ引続いて粉末混合物を塗布する。乾燥後に、この作業工程を、粉末混合物が完全に塗布されてしまうまで、なんども繰り返す。

30

【 0 0 6 0 】

更に加工するために、ペレット直径 0.8 ~ 1.25 mm の画分を使用する。

【 0 0 6 1 】

そうして製造されたペレット 400 g に、エタノール（96%）14.4 g 中の、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルを基礎とする陰イオン特性を有するコポリマー（市販名：Eudragit L100 / Roehm Pharma、Weiterstadt）0.8 g 及びシエラック 0.8 g からなる溶液及び滑石 16 g を、前記の方法により、塗布する。

40

【 0 0 6 2 】

得られるペレットを硬質ゼラチンカプセル中に 442.7 mg まで充填する。1 個のカプセルは、フルピルチンマレエート 200 mg を含有する。

【 0 0 6 3 】

放出を、例 1 におけるように測定する。それは次のようである：

50

放出媒体：

1時間後：43%	
2時間後：56%	0.1N HCl
4時間後：69%	リン酸塩—
6時間後：85%	緩衝液
8時間後：95%	pH6.8

例 3

フルピルチンマレエート200mgを含有し、そのうち70mgが速かに放出され、かつ130mgが徐放される硬質ゼラチンカプセル剤

フルピルチンマレエート470gを、精製水110g中のコポリビドン(Copolyvidon)(市販名：Kollidon VA64/BASF)9gからなる溶液で湿潤させる。顆粒化可能な塊状物が生成するまでの量の水で後湿潤させる。この塊状物をメッシュ巾3mmの篩を通して圧搾し、引続いて乾燥させる。メッシュ巾1mmの篩を通す篩分後に、顆粒を、ステアリン酸マグネシウム5g及び高分散性の二酸化珪素2.5gと混合し、硬質ゼラチンカプセル中72.5mgまで充填する。付加的に、この硬質ゼラチンカプセル中に、例2からのペレット287.8mgを充填する。

【0064】

例 4

フルピルチンマレエート100mgを含有し、そのうち50mgが速かに放出され、かつ50mgが徐放される2層錠剤

フルピルチンマレエート10kgを、リン酸水素カルシウム10kgと混合し、かつ精製水8kg中のポリビニルピロリドン(Kollidon 25/BASF)1kgの水溶液で湿潤させる。顆粒化可能な塊状物が生じるまでの量の水で、後湿潤させる。塊状物をメッシュ巾3mmの篩に通し、かつ乾燥させる。メッシュ巾1mmの篩を通した後に、トウモロコシ澱粉6.95kg、微晶質セルロース5kg、高分散性の二酸化珪素0.25kg及びステアリン酸マグネシウム0.6kgを添加混合する。

【0065】

得られる混合物を、例1で得られる圧縮混合物と一緒に、総重量306.5mgの2層錠剤に打錠する。この2層錠剤では、1層は、前記で得られる混合物169mgからなり、地層は、例1で得られる圧縮混合物137.5mgから成る。従って、2層錠剤は、フルピルチンマレエート100mg(そのうち50mgは速かに放出され、かつ50mgは徐放される)を含有する。

【0066】

2層錠剤は、常法により、胃液に可溶性又は胃液に浸透性の薄被膜を施こされ得る。

10

20

30

フロントページの続き

- (74)代理人 100094798
弁理士 山崎 利臣
- (74)代理人 100099483
弁理士 久野 琢也
- (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 ヨアヒム ゲーデ
ドイツ連邦共和国 ハーナウ グライヴィッツァー シュトラーセ 2 3
- (72)発明者 ヘルムート ヘトヒエ
ドイツ連邦共和国 ディーツェンバッハ マーティンシュトラーセ 2 3
- (72)発明者 ヘルムート モンベルガー
ドイツ連邦共和国 マーブルク イン デア ヴァン 5 6
- (72)発明者 ユルゲン エンゲル
ドイツ連邦共和国 アルツェナウ エアレンヴェーク 3
- (72)発明者 ミハエル ロビシュ
ドイツ連邦共和国 オーバー - ラムシュタット フライヘア フォン シュタイン シュトラーセ
2 9 アー

審査官 大宅 郁治

- (56)参考文献 欧州特許出願公開第00214735 (EP, A1)
特開平05 - 032627 (JP, A)
特開昭58 - 083613 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/44-455、9/56-64、47/32-46