

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3625825号  
(P3625825)

(45) 発行日 平成17年3月2日(2005.3.2)

(24) 登録日 平成16年12月10日(2004.12.10)

|                            |                |
|----------------------------|----------------|
| (51) Int. Cl. <sup>7</sup> | F I            |
| A 6 1 K 31/135             | A 6 1 K 31/135 |
| A 6 1 K 9/16               | A 6 1 K 9/16   |
| A 6 1 K 9/22               | A 6 1 K 9/22   |
| A 6 1 K 9/48               | A 6 1 K 9/48   |

請求項の数 6 (全 11 頁)

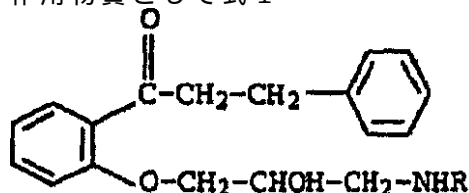
|   |   |
|---|---|
| <p>(21) 出願番号 特願平6-518438</p> <p>(86) (22) 出願日 平成6年3月24日(1994.3.24)</p> <p>(65) 公表番号 特表平8-508010</p> <p>(43) 公表日 平成8年8月27日(1996.8.27)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/EP1994/000949</p> <p>(87) 国際公開番号 W01994/022434</p> <p>(87) 国際公開日 平成6年10月13日(1994.10.13)</p> <p>審査請求日 平成12年12月6日(2000.12.6)</p> <p>(31) 優先権主張番号 P4310963.2</p> <p>(32) 優先日 平成5年4月3日(1993.4.3)</p> <p>(33) 優先権主張国 ドイツ(DE)</p> | <p>(73) 特許権者<br/>アボット ゲゼルシャフト ミット ベシ<br/>ュレンクテル ハフツング ウント コン<br/>パニー コマンディトゲゼルシャフト<br/>ドイツ連邦共和国 ヴィースバーデン マ<br/>ックス-プランク-リング 2</p> <p>(74) 代理人<br/>弁理士 矢野 敏雄</p> <p>(74) 代理人<br/>弁理士 山崎 利臣</p> <p>(74) 代理人<br/>弁理士 久野 琢也</p> <p>(74) 代理人<br/>弁理士 アインゼル・フェリックス=ライ<br/>ンハルト</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p> |
|---|---|

(54) 【発明の名称】 β-フェニルプロピオフェノン誘導体の遅延マイクロ錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

作用物質として式 I



[式中 R = n - プロピルまたは1,1 - ジメチルプロピルである]で示される β-フェニルプロピオフェノン誘導体およびその薬理的に懸念のない塩の、凸面または平面の上面および下面を有する円筒形遅延マイクロ錠剤において、

a) 高さおよび直径が互いに独立に 1 ~ 3mmであり、

b) 作用物質含量がマイクロ錠剤の 81 ~ 99.9重量%の範囲内にあり(しかし場合により存在する被覆の重量は考慮せず)、

c) USPパドル法における 50rpmで 3 時間後に多くとも作用物質の 80%が放出され、24時間後に少なくとも作用物質の 80%が放出されており、

d) 放出速度は実際に錠剤を圧縮する際の圧力に依存せず、かつ

e) 錠剤は遅延補助剤を含有しないが、滑剤 0.1 ~ 5 重量%および他の通常の補助剤 0 ~ 18.9重量%を含有することを特徴とする β-フェニルプロピオフェノン誘導体の遅延マイクロ錠剤。

## 【請求項2】

生体内でPTF値<75%を有する顕著な血漿濃度を生じ、生体利用性は摂取した食物に依存しないことを特徴とする請求項1記載の錠剤。

## 【請求項3】

作用物質がプロパフェノン塩酸塩であることを特徴とする請求項1または2記載の錠剤。

## 【請求項4】

高さおよび直径が等しいことを特徴とする請求項1から3までのいずれか1項記載の錠剤。

## 【請求項5】

同じかまたは異なる放出速度を有する、請求項1から4までのいずれか1項記載の錠剤3~200個を含有するゼラチンカプセル。 10

## 【請求項6】

1mm以下の粒度を有する顆粒状作用物質81~99.9重量%、滑剤0.1~5重量%および他の普通の、遅延作用のない補助剤0~18.9重量%の均質な混合物を、高さおよび直径1~3mmずつを有する円筒形の型中へ圧縮し、型から取り出すことを特徴とする請求項1記載の円筒形遅延錠剤の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

本発明は、高い作用物質含量、高い作用物質密度および遅延補助剤なしにプレス圧に依存しない遅延放出を有する - フェニルプロピオフェノン誘導体の円筒形マイクロ錠剤に関する。 20

上記および下記に - フェニルプロピオフェノン誘導体ガ論じられている場合には、常に殊に生理的に懸念のないその塩、とくに塩酸塩も考慮されている。

技術水準によれば、錠剤からの作用物質の放出は、作用物質が埋包されている遅延基質によるか、または消化液がそれを通して拡散し、作用物質を拡散させる遅延被覆によって遅延させる。

双方の原理は著しい欠点を有し、たとえば基質錠剤は比較的大量の補助剤を含有するので、錠剤の体積が所定の作用物質適用量において比較的大きく、これは患者にとり不快である。他方において、皮膜錠剤は製造に費用がかかり、なかんずく機械的に敏感である。ラッカー皮膜が僅かに損傷した場合、全作用物質含量が突然放出する("dose dumping")危険があり、これは極めて望ましくない(有害な副作用を伴う局所のおよび時間的過量投与; 短い全作用時間)。 30

基質 - ならびに皮膜 - 遅延錠剤は通常約6~12mmおよびそれ以上の直径を有し、従って閉じた幽門を通過することができない。胃腸管の一カ所における集中的なその全作用物質含量の放出および吸収はこの箇所の支配条件に依存し、これは個体間および個体内で血漿濃度の強いばらつきを生じる。

このばらつきは、"多数単位量(Multiple-Unit)"遅延形においては小さい。それというの"単位量"は、胃 - および腸管に均一に分配し、閉じた幽門をも通過することができるからである。多数単位量形としては、通例ゼラチン挿入カプセル中に充填され、拡散ラッカーを有する小丸薬が使用される。基質小丸薬の製造は、大きい表面積に基づき大丸薬遅延錠剤(Bolus-Retardtablette)の場合よりもなお多量の基質物質が必要とされるので、非常に低用量の薬物の場合にのみ可能であるにすぎない。 40

たとえば英国特許第2176999号およびPCT特許(WO)92/04013号から、同様に大量の遅延補助剤を含有する小さい基質遅延錠剤が公知である。ヨーロッパ特許(EP)第221732号には、少なくとも4つの補助剤のほかに作用物質60~80%を含有する、難溶性作用物質の遅延錠剤が請求されている。これらの大丸薬形は、特許に記載されているように、その放出が顆粒化方法および製造の際に使用される装置に強く依存する。

さらに、錠剤製造の場合圧縮力の増大につれて作用物質放出の緩慢化が起きることは一般に公知である。これは、迅速放出錠剤にも遅延放出錠剤にも当てはまる(特許WO92/00064)。最新の機械技術にも拘わらず圧縮力は変動するので、これから異なる放出速度が生じる。さらにこれになお、圧縮すべき顆粒の変動性に因るバッチごとに異なる圧縮性が加わ 50

る。粒度、多孔性、表面構造、湿潤性等における相違は、圧縮性および遅延に大きい影響を有しうる。

本発明の課題は、技術水準の欠点を克服する、つまり小さい大きさ、高い作用物質含量、高い作用物質密度およびプレス圧非依存性でかつ長期間にわたって均一な作用物質放出のプロパフェノン (Propafenon) - およびジプラフェノン (Diprafenon) - 錠剤を開発することであった。

この課題の解決は、請求項 1 ~ 4 によるマイクロ錠剤にある。即ち意外にも、この場合遅延錠剤の製造は遅延補助剤なしに可能であることが判明した。これは、プロパフェノン塩酸塩 (0,7%) 類似の水溶性を有する他の薬物、たとえばシメチジン (Cimetidin) 塩酸塩またはパラセタモール (Paracetamol) が同じ調製において既に 1 時間に 90% が放出されるだけにますます驚異的である。

10

プロパフェノン HCl は、他のものに比べて圧縮性の極めて悪い物質である。150 ~ 300mg の商習慣の投与量および 80% 以上の作用物質含量を有する大丸薬は、生産条件下では製造できない。これに反して、本発明によるマイクロ錠剤は驚くべきことに比較的高い機械速度で摩耗および破壊強度に関して問題なく、しかも 81 ~ 99,1 重量%、とくに 85 ~ 99,5 重量% の範囲内の作用物質含量および 1 以上の作用物質密度で製造することができる。錠剤中のこのような作用物質のこのように高い含量はこれまで達成できなかった。

本発明によるマイクロ錠剤は円筒形で平面または凸面の上面および下面を有しかつ互いに独立に 1 ~ 3mm、とくに 1,5 ~ 2,5mm の直径および高さを有し、その際双方はとくにほぼ同じ大きさである。

20

さらに、作用物質の放出が、通常の経験に反して、錠剤を圧縮する際の圧力および大きい範囲にわたり環境の pH に実際に依存しないことは予見できなかった。"実際に依存しない"とは、影響が実際の目的に対して無視することができることを言う。それとともに、一定速度での放出が保証されている。これは、錠剤の大きさによりならびに場合により放出を促進する添加剤により、3 時間、とくに 5 時間後に作用物質の多くとも 80%、24 時間、とくに 25 時間後に作用物質の少なくとも 80% が放出されているように調節される。驚くべきことに、本発明によるマイクロ錠剤は慣例の遅延形、たとえば類似の試験管内放出を有する大丸薬遅延形に対し生体内でも明らかな遅延を有する。短い半価時間にも拘らず、顕著な血中濃度プラトーを形成する (図 11)。血中濃度の変動は、マイクロ錠剤においては著しく僅かである。これは、 $t_{75\%}$  値 (血漿濃度が最大値の少なくとも 75% に達する投与

30

$$P T F (\%) = \frac{C_{max} - C_{min}}{AUC} \times 100$$

$$\frac{\Delta t}{AUC}$$

AUC 値については J.K. Aronson 等、"Euro.p.J.of Cllical Pharmacology" 35 巻 (1988 年) 1 ~ 7 頁参照

40

この値はマイクロ錠剤の場合には大丸薬形の場合のほぼ半分の大きさにすぎず、しかも 75% 以下、とくに 60% 以下である。それに従って、マイクロ錠剤は増加した治療確実性をもたらす。それというのも突出した血漿濃度ピークおよびそれにより生じる副作用が起きず、最小の有効血漿濃度を下回らずかつこの形はその生体利用性が大丸薬形とは異なり食物摂取により影響されないからである。

大丸薬遅延形の場合、空腹時に AUC 値が 50% 増加することが見出される。

一般に、マイクロ錠剤は大丸薬遅延形に比べて僅かな個体間および個体内差異を示す。

さらに本発明によるマイクロ錠剤は、胃液または腸液中に入った場合、粘着または付着傾向を有しないという長所を有する。これにより、個々の成形品として胃および腸管を通過

50

し、胃壁または腸壁に沈着せず、刺激を生じないことが保証される。かかる粘着または付着性は、たとえば親水性の遅延重合体を有する小さい成形品が有する（W092/04013号参照）。

親水性の遅延重合体を有する遅延形の製造は、しばしば顆粒化の際、既にこの工程で膨潤が起きないようにするため、有機溶剤の使用が必要である。本発明によるマイクロ錠剤の製造においては、これは完全に断念することができる。

さらに、親水性の遅延重合体を有する投与形は、収着および膨潤傾向に基づき貯蔵の際空気湿度の変化に対して敏感であるという欠点を有する。殊に高い空気湿度は、これらの調剤に損害を与える。本発明によるマイクロ錠剤は、使用物質の不感性に基づき高い空気湿度においても安定である。空気の相対湿度93%で21日の貯蔵後でさえ水分吸収は1%以下であり、視覚的に何の変化も確かめられない。

本発明によるマイクロ錠剤の製造は、製薬に通例の装置中で行われ、次ぎの工程を包含する：顆粒化、乾燥、混合、錠剤化。

作用物質の粒度は本発明によるマイクロ錠剤の製造において、製薬に普通の範囲内で、すべての期待に反して全くまたは殆ど重要でない。これにより異なる粒度のプロパフェノン塩酸塩およびジプラフェノン塩酸塩を同じ品質の製品に処理することが可能である。

顆粒化および乾燥は、とくに流動層で実施される。集塊は横型または縦型のミキサ中で実施することもできる。

適当な目幅の篩に通した後、湿潤顆粒は空気循環乾燥機または流動層中で乾燥される。顆粒の粒度は1mm以下、望ましくは0,8mm以下であるべきである。

集塊には、すべての慣用の結合剤または接着剤、たとえばポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体、ゼラチン、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、メタクリル酸およびそのエステルからの重合体を使用することができる。作用物質溶液を顆粒化液として使用することにより、結合剤の使用をなくすることができる。顆粒化液としては、添加物なしの水が望まれる。

顆粒を所定の含水量に乾燥した後、錠剤化用の滑剤0,1~5重量%、とくに0,3~2重量%を均一に混入する。このためには、同様にすべての慣用の物質、たとえばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ベヘン酸カルシウム、グリセリンパルミトステアレート、酢酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ステアラトフマル酸ナトリウムを使用することができる。さらに、他の通常の補助剤の18,9重量%まで、たとえば染料、安定剤、充填剤、親水性化剤、流動性制御剤が混入されるが、遅延剤ではない。

錠剤化は、複式マイクロ錠剤プランジャを備えた適当な錠剤プレスで行われる。得られるマイクロ錠剤は平面または凸面の表面を有する円筒形を有する。高さおよび直径は、互いに独立に変えることができる。高いかさ密度および良好な流動性の理由から、マイクロ錠剤の高さを直径に適合させるのがしばしば有利である。

マイクロ錠剤の大きさの外に、放出のもうひとつの制御要素は溶解速度を高める親水性化剤の添加にある。親水性化剤としては、一方で界面活性剤、たとえばポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、脂肪酸塩、胆汁酸塩、アルキルスルフェートまたはエチレンオキシド-プロピレンオキシドブロック重合体、または他方で真水溶性物質、たとえばポリエチレングリコール、尿素、塩化ナトリウム、ソルビット、マンニット、グリシン、ニコチンアミド、クエン酸塩、酒石酸塩またはリン酸塩を使用することができる。この場合放出速度は親水性化剤濃度の増加に対して平行に増加する。

親水性化剤は、既に顆粒中に混入するかまたは滑剤と一緒に混合することができる。これはもちろん、固体の親水性化剤の場合にのみ可能である。親水性化剤濃度は、全質量の0,1~15%、通常1~10%である。

錠剤表面からの作用物質の侵食、ひいては作用物質放出を促進するために、崩壊剤を0,001~0,5%、とくに0,01~0,1%の濃度で使用することができ、これは普通の濃度よりもはるかに低い。

10

20

30

40

50

通例、マイクロ錠剤は、直接に普通の充填機でゼラチンカプセル中へ充填することができる。時折、マイクロ錠剤に易溶性で、放出に影響しないラッカー皮膜を設けるのが有利である。

さらに、多くの場合、遅延マイクロ錠剤を迅速に放出するかまたはあまり強く遅延しないマイクロ錠剤と組み合わせるのが有利である。これにより、差し当たり初期投与量を放出させ、これに維持量の緩慢な放出が続く。最近のカプセル充填機は、2つの製品を1つのカプセル中へ問題なく配量することができる。

迅速に放出する (Instant - Release) マイクロ錠剤は、遅延マイクロ錠とは、小碎片へのマイクロ錠剤の迅速な崩壊および作用物質の迅速な溶解を惹起する通常量の崩壊剤、膨潤剤、細孔形成剤を含有することにより相違する。

実施例のマイクロ錠剤は常に2mmずつの直径および高さを有し、作用物質密度は常に1以上であった。

実施例

例1 (図1)

プロパフェノン - 遅延マイクロ錠剤

組成

プロパフェノン - HCl 6,25mg (96%)

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0,20mg

ステアリン酸マグネシウム 0,05mg

全重量 6,50mg

流動層造粒機中で、プロパフェノン - HCl 30kgをヒドロキシプロピルメチルセルロースの10%溶液 (Pharmacoat登録商標603) 10kgで造粒し、乾燥した。適当な目幅の篩に通した後、顆粒をすき刃ミキサ中で所定量のステアリン酸マグネシウムと混合した。

マイクロ錠剤に圧縮するのは、複式マイクロ錠剤プランジャを備える回転錠剤プレスで行なった。

投与すべき分量に相当する数のマイクロ錠剤を、適当なカプセル充填機で硬質ゼラチンカプセル中へ充填した。

表1

比較実験による大丸薬遅延形および例1のプロパフェノン - HClマイクロ錠剤を用いる被験者での研究の結果 (n = 18, 用量: プロパフェノン - HCl 400mg, 反復投与)

|                             | <u>マイクロ錠剤</u> |           | <u>大丸薬形</u> |           |
|-----------------------------|---------------|-----------|-------------|-----------|
|                             | <u>空腹</u>     | <u>食物</u> | <u>空腹</u>   | <u>食物</u> |
| <u>AUC<sub>ng. h.</sub></u> | 5500          | 5500      | 6900        | 4700      |
| ml                          |               |           |             |           |
| <u>t<sub>75%</sub> (h)</u>  | 8~9           | 8~9       | 5~6         | 5~6       |
| <u>PFT (%)</u>              | 52            | 56        | 88          | 106       |

n = 被験者数

ng = ナノグラム

h = 時間

例2 (図2)

プロパフェノン - 遅延マイクロ錠剤

組成

プロパフェノン - HCl 5,92mg (91%)

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0,20mg

ポロキサマー188 (USP) 0,33mg

( Poloxamer )

ステアリン酸マグネシウム 0,05mg

全重量 6,5 mg

製造は、例 1 類似に行った。必要なポロキサマー188量をステアリン酸マグネシウムと一緒にすき刃ミキサー中で顆粒の下へ混入した。

例 3 ( 図 3 )

プロパフェノン - 遅延マイクロ錠剤

組成

プロパフェノン - HCl 5,61mg ( 86% )

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0,19mg

ポロキサマー188 0,65mg

ステアリン酸マグネシウム 0,05mg

全重量 6,5 mg

製造は例 2 類似に行った。

例 4 ( 図 4 )

プロパフェノン - 遅延マイクロ錠剤

組成

プロパフェノン - HCl 6,0 mg ( 86% )

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0,2 mg

リン酸水素カルシウム 0,613mg

モノグリセリド ( Myvatox登録商標 ) 0,15 mg

架橋ポリビニルピロリドン 0,007mg

ステアリン酸マグネシウム 0,03 mg

全重量 7,0 mg

製造は例 2 類似に行った。

例 5 ( 図 5 )

プロパフェノン遅延マイクロ錠剤

組成

プロパフェノン - HCl 5,83mg ( 83% )

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0,17mg

- シクロデキストリン 0,9 mg

ステリアン酸マグネシウム 0,1 mg

全重量 7,0 mg

製造は例 2 類似に行った。

例 7 ( 図 7 )

プロパフェノン遅延マイクロ錠剤およびプロパフェノン瞬間放出マイクロ錠剤を有するゼラチンカプセルより高度な瞬間放出を達成するために、適当なカプセル充填機で瞬間放出マイクロ錠剤14個と遅延マイクロ錠剤55個を硬質ゼラチンカプセル中に充填した。

瞬間放出マイクロ錠剤の組成

プロパフェノン - HCl 6,05mg ( 93% )

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0,20mg

ナトリウムカルボキシメチル澱粉 0,20mg

ステアリン酸マグネシウム 0,05mg

全重量 6,5 mg

瞬間放出マイクロ錠剤の製造は、例 2 類似に行った。使用した遅延マイクロ錠剤の製造は例 1 にしたがって行った。

例 8 ( 図 8 )

プロパフェノン遅延マイクロ錠剤

組成

プロパフェノン - HCl 6,48mg ( 99,7% )

10

20

30

40

50

ステアリン酸マグネシウム 0,02mg  
全重量 6,50mg

プロパフェノン - HClおよびステアリン酸マグネシウムを、すき刃ミキサー中で混合し、引き続きマイクロ錠剤に圧縮した。

生体内放出曲線（図1～10）の決定はUSPによるパドル装置を用いて行い、その際最初の2時間に0,08モルのHClを使用し、引き続きリン酸塩緩衝剤pH6,8を使用した。回転速度は50rpmであった。

#### 比較実験

プロパフェノン - 遅延大丸薬皮膜錠剤

#### 組成

|  |               |    |
|--|---------------|----|
| プロパフェノン - HCl  | 450,0mg       |    |
| アルギン酸ナトリウム   | 112,0mg       |    |
| 微結晶性セルロースph101型  | 37,0mg        |    |
| 第4級アンモニウム基の小含量を有する、アクリル酸エステルとメタクリル酸エステルからの共重合体（Eudragit登録商標RS） | 15,0mg        |    |
| ゼラチン   | 55,0mg        |    |
| ステアリン酸マグネシウム   | 3,5mg         |    |
| 微結晶性セルロースph102型  | 12,5mg        |    |
| 易溶性皮膜  | <u>15,0mg</u> |    |
| 全重量  | 700,0mg       | 20 |

プロパフェノン塩酸塩、アルギン酸ナトリウム、微結晶性セルロース（ph101型）およびユウドラギット（Eudragit）RSW0、縦型ミキサー中で混合し、20%のゼラチン溶液を用いて造粒した。湿潤顆粒の乾燥は、流動層乾燥機中で60の温空気送入で行った。適当な目幅の篩に通した後、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロース（ph102型）を横型ミキサー中で混合し、引き続き混合物を回転錠剤機で長楕円形錠剤（サイズ18×8,7mm）に圧縮した。

易溶性被覆は、横型塗布機中で設けた。パドル装置中50rpmにおける試験管内放出測定は、次の値（%）を生じた：

1. 3,8時間
2. 5,5時間
3. 23,7時間
4. 43,0時間
6. 75,4時間
7. 89,5時間

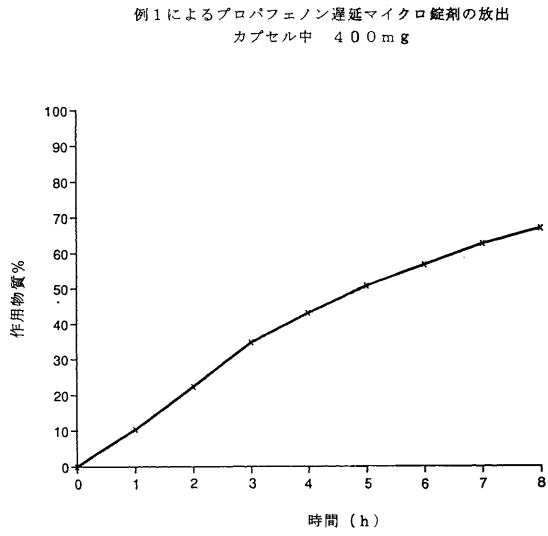
遅延大丸薬皮膜錠剤の試験管内放出は、本発明にとる遅延マイクロ錠剤に類似である。それにも拘わらず、生体内放出は完全に異なり、しかも本発明によればより良好である（図11による薬物濃度参照）。

10

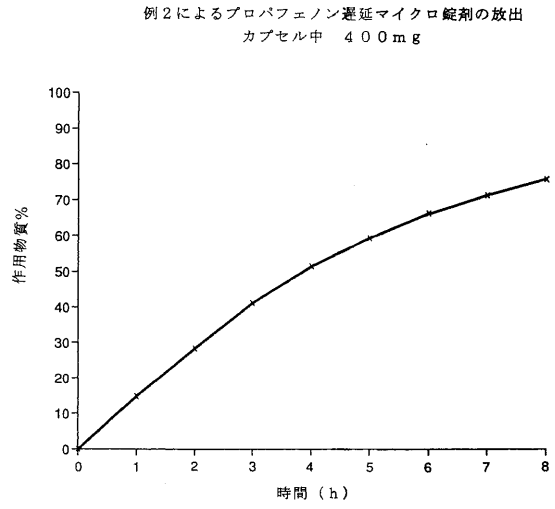
20

30

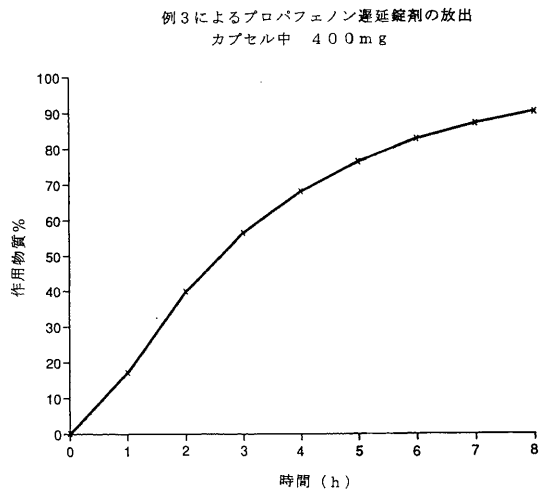
【図1】  
FIG.1



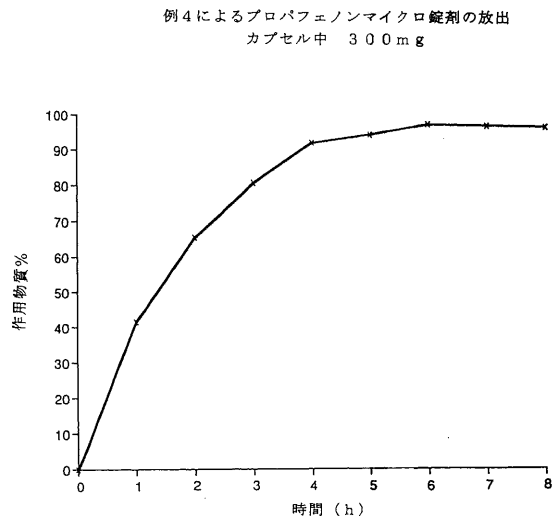
【図2】  
FIG.2



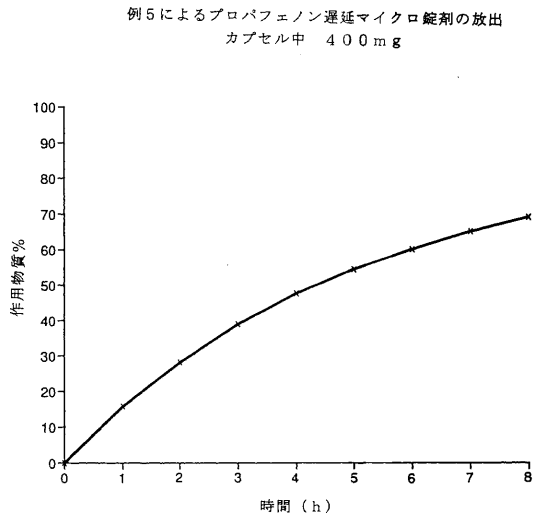
【図3】  
FIG.3



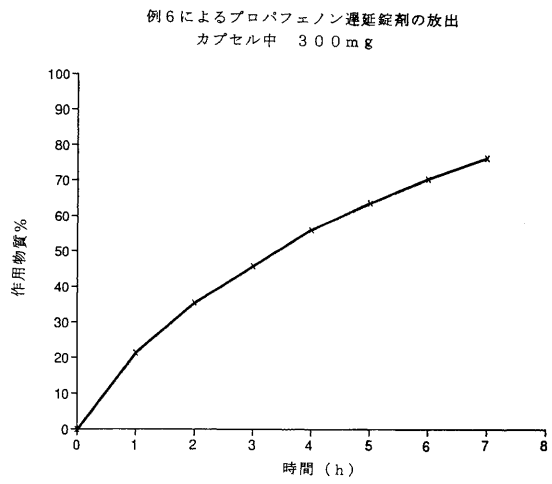
【図4】  
FIG.4



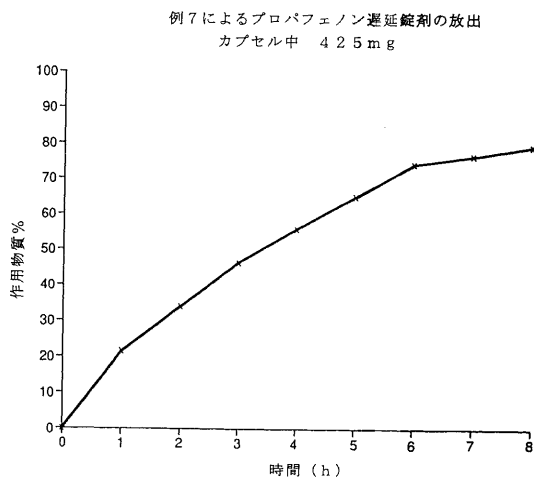
【図5】  
FIG.5



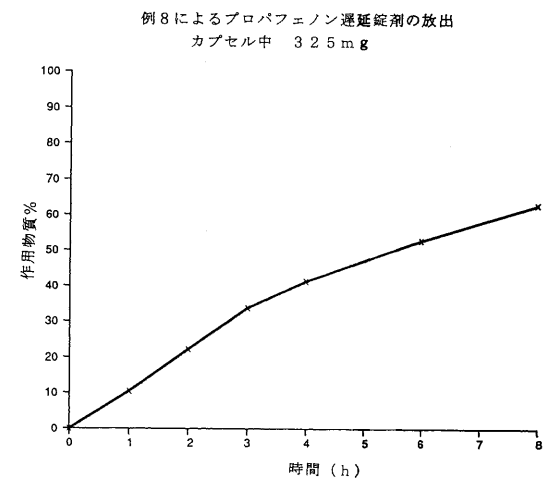
【図6】  
FIG.6



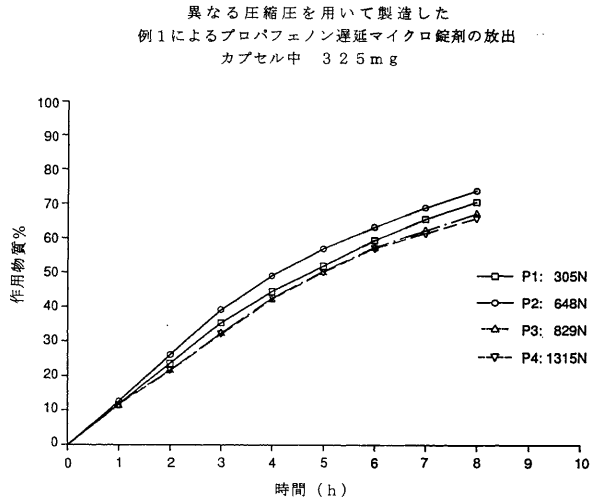
【図7】  
FIG.7



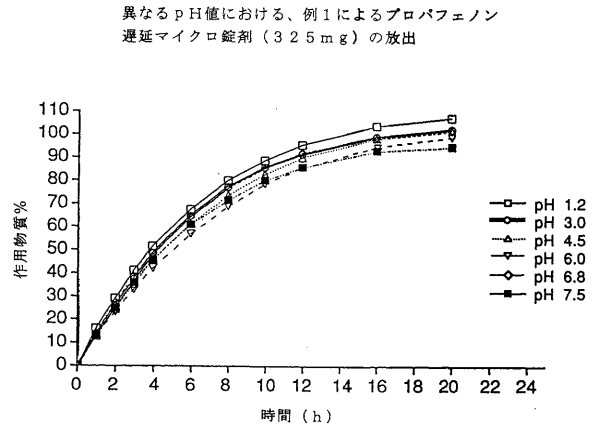
【図8】  
FIG.8



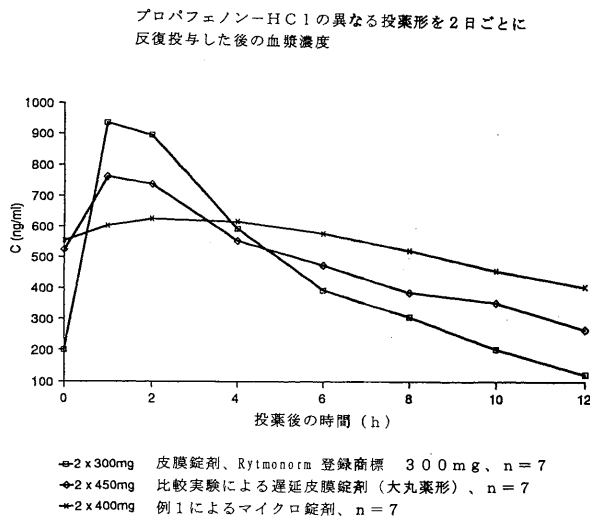
【 図 9 】  
FIG.9



【 図 10 】  
FIG.10



【 図 11 】  
FIG.11



---

フロントページの続き

- (72)発明者 コルター, カール  
ドイツ連邦共和国 D 6 7 1 1 7 リンブルガーホーフ ザックセンヴェーク 1 2
- (72)発明者 フリッケ, ヘルムート  
ドイツ連邦共和国 D 6 7 1 1 2 ムッターシュタット プファルツリング 1 5 9
- (72)発明者 ビューラー, フォルカー  
ドイツ連邦共和国 D 7 6 1 3 5 カールスルーエ リービヒシュトラッセ 2
- (72)発明者 ミュラー - ペルツァー, ヘルベルト  
ドイツ連邦共和国 D 6 9 1 2 0 ハイデルベルク ウーファーシュトラッセ 3 6

審査官 山口 昭則

(56)参考文献 米国特許第04828843 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

A61K 31/135

A61K 9/20