

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4049810号
(P4049810)

(45) 発行日 平成20年2月20日(2008.2.20)

(24) 登録日 平成19年12月7日(2007.12.7)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 9/22 (2006.01)
A 61 K 47/38 (2006.01)A 61 K 9/22
A 61 K 47/38

請求項の数 3 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平8-524615
(86) (22) 出願日	平成8年2月1日(1996.2.1)
(65) 公表番号	特表平10-513477
(43) 公表日	平成10年12月22日(1998.12.22)
(86) 國際出願番号	PCT/EP1996/000417
(87) 國際公開番号	W01996/025151
(87) 國際公開日	平成8年8月22日(1996.8.22)
審査請求日	平成15年1月31日(2003.1.31)
(31) 優先権主張番号	195 04 832.6
(32) 優先日	平成7年2月14日(1995.2.14)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	ビーエースエフ アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国 D-67056 ルートヴィッヒスハーフェン(番地なし)
(74) 代理人	弁理士 矢野 敏雄
(74) 代理人	弁理士 山崎 利臣
(74) 代理人	弁理士 久野 琢也
(74) 代理人	弁護士 ラインハルト・アインゼル

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固体の作用物質製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

固体の製剤において、

A) 1種または数種の作用物質、

B) 次のものからなる混合物：

B 1) 少なくとも1種の熱可塑的に加工できる、モル置換度3.0~4.4を有する水溶性ヒドロキシプロピルセルロース10~90重量%、

B 2) モル置換度1.5~1.8を有する水不溶性ヒドロキシプロピルセルロース10~90重量%、および

C) 製剤の全量に対して、1種または数種の製剤学的補助物質0~50重量%、の複合溶融押出により得られることを特徴とする、固体の製剤。 10

【請求項 2】

請求項1記載の製剤の製造方法において、作用物質成分A)をポリマー成分B)および場合により補助物質C)と共に溶融物に加工し、該溶融物を押し出し、かつさらに成形して加工することを特徴とする、製剤の製造方法。

【請求項 3】

請求項1の製剤からなる固体の薬剤。

【発明の詳細な説明】

本発明は、

A) 1種または数種の作用物質、

10

20

B) 次のものからなる混合物 :

B 1) 少なくとも 1 種の、熱可塑的に加工できる水溶性ポリマー 10 ~ 90 重量 %、

B 2) 低置換の水不溶性ヒドロキシプロピルセルロース 10 ~ 90 重量 %、および

C) 製剤の全量に対して、1 種または数種の製剤学的補助物質 0 ~ 50 重量 %、
の複合溶融押出により得られる、固体製剤に関する。

さらに本発明は該製剤の製造方法ならびに薬剤としてのその使用に関する。

溶融押出により製造され、作用物質を含有する製剤は周知である。

作用物質を含有する、水溶性ポリマーの溶融物、有利にはビニルピロリドンのコポリマー
の押出は、欧州特許出願公開第 240904 号明細書、および欧州特許出願公開第 240
906 号明細書に記載されている。 10

特開昭 58 - 192817 号公報および特開昭 58 - 79915 号公報から、結合剤として
熱可塑性ポリマー、例えばヒドロキシプロピルセルロースをベースとした、作用物質を
含有する製剤の溶融押出が公知である。

セルロースをプロピレンオキシドで部分的にエーテル化することにより製造される、低置
換ヒドロキシプロピルセルロース (L - HPC) は水不溶性であるが、しかし水と接触す
ると膨潤する。このような膨潤挙動のため L - HPC は崩壊剤として錠剤の崩壊促進のた
めに使用される。L - HPC はまた、錠剤の硬度を向上するために錠剤の結合剤として使
用することもできる。

カワシマ等 (Chem. Pharm. Bull. 41 (1933), 1827-31) は、錠剤化のために顆粒中で L
- HPC を使用する際に、一方では L - HPC の粒子の大きさにより大きく影響を受け、
他方では作用物質の放出プロフィールが決定的に圧縮の際のプレス力により影響されるこ
とを記載している。 20

しかし置換度の高いヒドロキシプロピルセルロースに対して、L - HPC は熱可塑的な加
工性を有していない。

本発明の課題は、ポリマー - 作用物質 - 溶融押出により製造でき、かつ作用物質の放出を
調整できるような作用物質製剤を見出すことである。

これに応じて冒頭で規定した製剤、該製剤の製造方法、ならびに薬剤としての該製剤の使
用が判明した。

成分 A) としては溶融押出の際の加工条件下で分解しない作用物質が該当する。

適切な作用物質は例えば以下の通りである : 30

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、アシクロビア、アルプラゾ
ラム、アルブミン、アルファカルシドール (alfacalcidol) 、アラントイン、アロプリノ
ール、アンブロキソール、アミカシン、アミロリド、アミノ酢酸、アミオダロン、アミト
リブチリン、アムロジピン (amlodipine) 、アモキシシリン、アンピシリン、アスコルビ
ン酸、アスパルチーム、アステミゾール (astemizole) 、アテノロール、ベクロメタゾン
、ベンゼラジド、水酸化ベンザルコニウム、ベンゾカイン、安息香酸、ベータメタゾン、
ベザフィブレート (bezafibrate) 、ビオチン、ビペリデン、ビソプロロール (bisoprolol
1) 、プロマゼパム、プロムヘキシン、プロモクリプチン、ブデソニド (budesonide) 、
ブフェキサマック、ブフロメジル (buflomedil) 、ブスピロン (buspirone) 、カフェイ
ン、カンフル、カブトブリル、カルバマゼピン、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、セフタジジム、セフトリアキソン、セフロキシム、アキセチル (axetil) 、クロラ
ムフェニコール、クロロヘキシジン、クロルフェニラミン、クロルタリドン、コリン、シ
クロスボリン、シラスタチン (cilastatin) 、シメチジン、シプロフロキサシン (ciprof
loxacin) 、シサpriド (cisapride) 、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、クロナゼパム、クロニジン、クロトリマゾール、クロザピン、コデ
イン、コレステラミン、クロモグリシン酸、シアノコバラミン、シプロテロン、デソゲス
トレル (desogestrel) 、デキサメタゾン、デクスパンテノール、デキストロメトルファ
ン、デキストロプロポキシフェン (dextropropoxiphen) 、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、ジルチアゼム、ジフェンヒ 40

50

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、エナラブリル、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 (etoposide) ）、ユーカリ (*Eucalyptus globulus*) 、ファモチジン、フェロジピン (felodipine) 、フェノフィブレート (fenofibrate) 、フェノテロール、フェンタニル、フラビンモノヌクレオチド、フルコナゾール (fluconazole) 、フルナリジン、フルオロウラシル、フルオキセチン (fluoxetin) 、フルルビピロフェン、フロセミド、ゲンフィブロジル (gemfibrozil) 、ゲンタマイシン、イチョウ (*Ginkgo biloba*) 、グリベンクラミド、グリビジド (glipizide) 、カンゾウ (*Glycyrrhiza glabra*) 、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、ヒドロコルチゾン 10 、ヒドロモルホン、水酸化イプラトロピウム、イブプロフェン、イミペネム (imipenem) 、インドメタシン、イオヘキソール (iohexol) 、イオパミドール、イソソルビドジニトレート (isosorbide dinitrate) 、イソソルビドモノニトレート (isosorbide mononitrate) 、イソトレチノイン (isotretinoin) 、ケトチフェン、ケトコナゾール (ketoconazole) 、ケトプロフェン、ケトロラック (ketorolac) 、ラベタロール、ラクツロース、レシチン、レボカルニチン (levocarnitine) 、レボドーパ、レボグルタミド (levoglutamide) 、レボノルゲストレル (levonorgestrel) 、レボチロキシン、リドカイン、リパーゼ、リシノブリル (lisinopril) 、ロペラミド、ロラゼパム、ロバスタチン (lovastatin) 、メドロキシプロゲステロン、メントール、メトトレキセート、メチルドーパ、メチルブレドニゾロン、メトクロラミド、メトプロロール、ミコナゾール、ミダゾラム (midazolam) 、ミノサイクリン、ミノキシジル、ミソプロストール (misoprostol) 、モルヒネ、総合ビタミンおよびおよび無機塩類、ナイスタチン、N - メチルエフェドリン、ナフチドロフリル (naftidrofuryl) 、ナプロキセン、ネオマイシン、ニカルジピン、ニセルゴリン (nicergoline) 、ニコチンアミド、ニコチン、ニコチン酸、ニフェジピン、ニモジピン、ニトレングピン、ニザチジン (nizatidine) 、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、オフロキサシン、オメプラゾール、オンダンセトロン (ondansetron) 、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 20 、ペニシリンG、ペニシリンV、フェノバルビタル、ペントキシフィリン、フェニレフリン、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、プラバスタチン、プラゾシン、プレドニゾロン、プロパフェノン (propafenone) 、プロプラノロール、プロソイドエフェドリン、ピリドキシン、キニジン、ラミブリル (ramipril) 、ラニチジン、レセルピン、レチノール、リボフラビン、リファンビシン、ルトシド、サッカリン、サルブタモール、サルカトニン (salbutamol) 、サリチル酸、セレジリン (selegiline) 、シンバスタチン (simvastatin) 、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、スルピリド、タモキシフェン、テガフル、テプレノン、テラゾシン (terazosin) 、テルブタリン、テルフェナジン (terfenadine) 、テオフィリン、チアミン、チクロビジン、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、トリメトブリム、トロキセルチン、ウラシル、バルプロ酸、バンコマイシン、ベラパミル、ビタミンE、葉酸、ジドブジン (zidovudine) 。 30

その他の作用物質はビタミン、例えばビタミンC、β - カロチン、およびその他のカロチノイド、または植物保護剤である。

有利には作用物質はいわゆる「固溶体」の形、つまりマトリックス中に分子分散で、または固体の分散形で存在する。

全製剤中の作用物質成分A) の量は、そのつどの効力および放出速度により広い範囲で変化してもよい。例えば作用物質の含有量は、全製剤に対して0 . 1 ~ 9 0重量%、有利には0 . 5 ~ 6 0重量%の範囲である。唯一の条件は該製剤が熱可塑的に加工できることである。

ポリマー成分B) として本発明による製剤は、

B 1) 水溶性熱可塑性ポリマー 1 0 ~ 9 0重量%、有利には2 0 ~ 8 0重量%、

10

20

30

40

50

B 2) 水不溶性低置換ヒドロキシプロピルセルロース 10 ~ 90 重量%、有利には 20 ~ 80 重量%

からなる混合物を含有しており、この場合量の表示は B 1) および B 2) の総量に対してである。

水溶性ポリマー B 1) は以下のものが挙げられる：

- アルキルセルロース、例えばメチルセルロース、
- ヒドロキシアルキルセルロース、例えばヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシブチルセルロース、
- ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、例えばヒドロキシエチルメチルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース、
- ポリビニルピロリドン、
- N - ビニルピロリドンおよびビニルアセテートからなる、ビニルアセテート 50 重量% までのコポリマー、
- カルボキシアルキルセルロース、例えばカルボキシメチルセルロース、
- ポリサッカリド、例えばアルギン酸およびそのアルカリ塩およびアンモニウム塩、ならびにこれらの水溶性ポリマーの混合物。

成分 B 1) は全成分の最終混合物中で 50 ~ 180 、有利には 60 ~ 150 で軟化または溶融するべきであるため、該物質は押出可能である。従ってポリマーのガラス転移温度は 180 以下であるべきである。

「水溶性」とは、 20 の水 100 g 中で少なくとも 0.5 g 、有利には少なくとも 2 g のポリマーが溶解するか、場合によりコロイド状であることを言う。

有利にはポリマー成分 B 1 としてモル置換度 3.0 ~ 4.4 を有するヒドロキシプロピルセルロースを使用する。

成分 B 2) は本発明により、モル置換度 0.5 ~ 2 、有利には 1.5 ~ 1.8 を有する低置換ヒドロキシプロピルセルロースであり、該セルロースは例えば米国薬局方 / N F X V I I および日本薬局方 J P X I に記載されているような、いわゆる低置換ヒドロキシプロピルセルロース (L - H P C) である。このような L - H P C は水不溶性であるが、しかし水で膨潤でき、かつ熱可塑的な挙動をしない。

使用する成分 B 2) の量は前記の範囲内で有利には、いずれの作用物質放出速度を希望するかにより調整する。迅速な放出の場合、少量、例えば 5 ~ 30 重量% の使用が推奨される。作用物質の放出の抑制を希望する場合は B 2) 30 ~ 90 重量% の使用が推奨される。

使用する L - H P C の粒径は本発明では重要でない。

本発明による製剤は成分 C) として通例の製薬学的補助物質、例えば增量剤、滑剤、離型剤、流動性調整剤、軟化剤、着色剤、および安定剤を約 50 重量% までの量で含有することができる。上記量および以下に指示する量はそれぞれ製剤の総重量 (= 100 %) に対してである。

增量剤として例えばマグネシウム、アルミニウム、ケイ素、およびチタンの酸化物、ならびにラクトース、マンニット、ソルビット、キシリット、ペンタエリトリット、およびその誘導体が挙げられ、この場合增量剤の量は約 0.02 ~ 50 、有利には 0.2 ~ 20 重量% である。

流動性調整剤として例えば長鎖脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド、例えば C₁₂ 、 C₁₄ 、 C₁₆ および C₁₈ の脂肪酸、ワックス、例えばカルナウバロウ、ならびにレシチンが挙げられ、この場合その量は約 0.1 ~ 30 、有利には 0.1 ~ 5 重量% である。

軟化剤として例えば低分子ポリアルキレンオキシド、例えばポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、およびポリエチレンプロピレングリコールと並んで、多価アルコール、例えばプロピレングリコール、グリセリン、ペンタエリトリット、およびソルビット、ならびにナトリウムジエチルスルホスクシネット、グリセリンのモノアセテート、ジアセテート、およびトリアセテート、およびポリエチレングリコールステアリン酸エス

10

20

30

40

50

テルが挙げられる。この場合軟化剤の量は約 0 . 5 ~ 1 5 、有利には 0 . 5 ~ 5 重量 % である。

滑剤として例えばアルミニウムまたはカルシウムのステアリン酸塩、ならびにタルク、およびシリコーンが挙げられ、この場合その量は約 0 . 1 ~ 5 、有利には 0 . 1 ~ 3 重量 % である。

安定剤として例えば光安定剤、酸化防止剤、ラジカルスカベンジャー、および微生物による被害に対する安定剤が挙げられ、この場合その量は有利には約 0 . 0 1 ~ 0 . 0 5 重量 % である。

本発明による製剤を製造するために、作用物質成分を直接ポリマー B との物理的混合物の形で溶融するか、あるいは既に存在するポリマー溶融物と共に混合することができる。 10

その他の点では成分 A) と溶融物との混合は自体公知の方法で押出機、有利には一軸スクリューまたは二軸スクリュー押出機で、温度範囲 5 0 ~ 2 0 0 で実施する。作用物質を含有するポリマー溶融物の、本発明による製剤への成形は例えば、欧洲特許出願公開第 2 4 0 9 0 6 号明細書に記載の方法による押出物のカレンダリングにより、ならびにドイツ国特許出願公開第 3 8 3 0 3 5 5 号明細書から公知の加工法により回転ナイフで押出物を、表面が凝固している、体積の等しい、しかしここでまだ変形可能な粒に粉碎し、かつ引き続き通例のタブレット成形機でプレスして錠剤に加工することにより行う。

補助物質を作用物質およびポリマー B からなる溶融物または溶液に混合することも可能である。さらに補助物質を作用物質と一緒にポリマー溶融物に配合することも可能である。さらに補助物質、作用物質、およびポリマー B からなる混合物を直接溶融することもできる。一般に補助物質、作用物質、およびポリマー B からなる物理的混合物と一緒に溶融することは通例である。 20

本発明による製剤は薬剤として使用し、かつ錠剤、ペレット剤、顆粒またはカプセルの形で使用する。有利には本発明による製剤で作用物質の放出が抑制された薬剤形を製造する。

所望の場合、固体の製薬学的成形体に、外見および / または味の改善（糖衣錠）のために、または付加的に作用物質の放出を抑制する目的で、通例のコーティングを施すこともできる。作用物質の放出が抑制された経口摂取錠剤にとっては、錠剤が胃の中で浮上し、かつこのことによりその場に滞留する時間が長くなるよう、公知の技術により膜で閉鎖した多孔質の成形体に製造する場合には有利であり得る。 30

本発明により、特に作用物質の放出が抑制された固体薬剤形を製造する際に、容易な方法で本発明による固体の薬剤形の作用物質の放出プロフィールの調整を達成することが可能となる。意外にもこれは L - H P C の粒径および成形の際の方法パラメータと関わりなく達成される。

例 1 ~ 3

表に記載の量の作用物質およびポリマー B 1) および B 2) を混合し、二軸スクリュー押出機 (Z S K 3 0 、ウェルナー & プフライデラー (Werner & Pfleiderer) 社) に入れ、5 つの温度帯域を介して押出した。それぞれの温度帯域 (バッチ 1 ~ 5) をそのつど表 I に示す。押出ダイのリップを介して出る溶融物は空冷式の熱間粉碎によりナイフロール造粒機でペレット化した。 40

作用物質の放出は攪拌翼法 (U S 薬局方、 U S P X X I によるパドル法 (paddle method)) で測定した。該インビトロ法は作用物質を含有する成形体 (例えば錠剤、ペレット剤など) の溶解速度の測定のために使用される。

このために pH 値 6 . 8 のリン酸塩緩衝液 9 0 0 m l をラウリル硫酸ナトリウム 0 . 1 重量 % と共に円形底を有する 1 1 の容器中で 3 7 に調温し、かつ粒径 1 . 2 5 ~ 1 . 6 0 mm のペレット剤 3 0 0 g を添加した。ペレット剤の作用物質の放出を、パドルの回転数 1 0 0 r p m の際にそれぞれ 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 および 8 時間後に U V 分光分析により測定した。

このテストの結果を表 II に示す。

表 I

例	ニフェジピン 重量 %	ポリマー B1) ¹⁾ 重量 %	ポリマー B2) ²⁾ 重量 %	温度 パッチ 1-5
1	20	50	30	70, 120, 110, 100, 100
2	20	40	40	60, 120, 120, 110, 120
3	20	30	50	60, 120, 120, 120, 130

10

1) モル置換度3.0～4.4を有するヒドロキシプロビルセルロース

(Klucel EF, Firma Hercules, USA)

2) モル置換度1.5～1.8を有するヒドロキシプロビルセルロース

(LH 31, Firma Shin-Etsu Chemical Comp. Ltd., Japan)

表 II

例	時間後の放出(%)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	32	70	91	99	100	100	100	100
2	31	60	77	89	96	100	100	100
3	24	43	57	69	75	81	87	91

20

フロントページの続き

(72)発明者 スヴェン グラボウスキイ
ドイツ連邦共和国 D - 6 7 0 6 1 ルートヴィッヒスハーフェン プファルツグラーフェンシュ
トラーセ 53

(72)発明者 イエルク ブライテンバッハ
ドイツ連邦共和国 D - 6 8 1 9 9 マンハイム ハンス - ザックス - リング 11

(72)発明者 イエルク ローゼンベルク
ドイツ連邦共和国 D - 6 7 1 5 8 エラーシュタット ブルーフシュトラーセ 29

(72)発明者 アクセル ザンナー
ドイツ連邦共和国 D - 6 7 2 2 7 フランケンタール ロルシャーリング 2ツエー

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 特開平05-139974 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00 - 72

A61K 47/00 - 48