

(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 I

A 6 1 K 9/22 (2006.01)

A 6 1 K 9/22

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 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) 国際出願番号 PCT/EP1996/000417
 (87) 国際公開番号 W01996/025151
 (87) 国際公開日 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
 ビーエーエスエフ 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 1 0 ~ 9 0 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 1 0 ~ 9 0 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 ~ 5 0 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。

【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240906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。

これに依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、アルブラゾラム、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、アンブロキシソール、アミカシン、アミロリド、アミノ酢酸、アミオダロン、アミトリプチリン、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、アスパルテム、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)、ピオチン、ピペリデン、ピソプロロール(bisoprolol)、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、カプトプリル、カルバマゼピン、カルビドopa、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、セフトジジム、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、シクロスポリン、シラスタチン(cilastatin)、シメチジン、シプロフロキサシン(ciprofloxacin)、シサプリド(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、コレスチラミン、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спанテノール、デキストロメトर्फアン、デキストロプロボキシフェン(dextropropoxiphen)、ジアゼパム、ジクロフェナック、ジゴキシシン、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
 ラプリル、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 (fluoxetine)、フルルビピロフェン、フロセミド、ゲンフィブロジル (gemf
 ibrozil)、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
 、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 mononitra
 te)、イソトレチノイン (isotretinoin)、ケトチフェン、ケトコナゾール (ketoconazo
 le)、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 (levoglutami
 de)、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
 、リシノプリル (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、メトクロプラミド、メトプロロール、ミコナゾール、ミダゾラム (midazo
 lam)、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、ニトレンジピン、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、ノルトリブチリン、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
 、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、ブレドニゾロン、プロパフェノン (propaf
 enone)、プロブラノロール、ブ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 (salcatonin)、サリチル酸
 、セレジリン (selegilin)、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、テブレノン、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)。

その他の作用物質はビタミン、例えばビタミン C、 - 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 ~ 90 重量 %、有利に
 は 0 . 5 ~ 60 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 10 ~ 90 重量 %、有利には 20 ~ 80 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 1 0 ~ 9 0 重量%、有利には 2 0 ~ 8 0 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 5 0 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 5 0 ~ 1 8 0 、有利には 6 0 ~ 1 5 0 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 1 8 0 以下であるべきである。

「水溶性」とは、2 0 の水 1 0 0 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 ~ 3 0 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) 3 0 ~ 9 0 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、例えば増量剤、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 5 0 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 (= 1 0 0 %) に対してである。

増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、この場合増量剤の量は約 0 . 0 2 ~ 5 0、有利には 0 . 2 ~ 2 0 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 ~ 3 0、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ート、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 0.01 ~ 0.05 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解するか、あるいは既に存在するポリマー溶解物と共に混合することができる。

その他の点では成分 A) と溶解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ーまたは二軸スクリー押出機で、温度範囲 50 ~ 200 で実施する。作用物質を含有するポリマー溶解物の、本発明による製剤への成形は例えば、欧州特許出願公開第 240906 号明細書に記載の方法による押出物のカレンダーリングにより、ならびにドイツ国特許出願公開第 3830355 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 からなる溶解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解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解することもできる。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解することは通例である。

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。

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、二軸スクリー押出機 (Z S K 30、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解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。

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。該インピット口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 900 ml 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 l の容器中で 37 に調温し、かつ粒径 1.25 ~ 1.60 mm のペレット剤 300 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 100 rpm 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 I I 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ピルセルロース
(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ピルセルロース
(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 5 3
- (72)発明者 イェルク 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 1 1
- (72)発明者 イェルク 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 2 9
- (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 ツェー

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 特開平 0 5 - 1 3 9 9 7 4 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 9/00 - 72

A61K 47/00 - 48