

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4021507号
(P4021507)

(45) 発行日 平成19年12月12日(2007.12.12)

(24) 登録日 平成19年10月5日(2007.10.5)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/401 (2006.01)	A 6 1 K 31/401
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 O 1
C O 7 D 207/16 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 O 7
	C O 7 D 207/16
請求項の数 11 (全 12 頁)	

(21) 出願番号	特願平8-135836	(73) 特許権者	503241283
(22) 出願日	平成8年5月2日(1996.5.2)		バイオイコール アーゲー
(65) 公開番号	特開平8-337526		スイス連邦共和国 バーゼル ムッテンツ
(43) 公開日	平成8年12月24日(1996.12.24)		CH-4132 ホーファカーストラッ
審査請求日	平成15年4月24日(2003.4.24)		セ 12
(31) 優先権主張番号	01301/95-6	(74) 代理人	100076141
(32) 優先日	平成7年5月5日(1995.5.5)		弁理士 市之瀬 宮夫
(33) 優先権主張国	スイス(CH)	(72) 発明者	ハンス メイヤー
			スイス国 リーエン 4125 ヴァーム
			リーベック18
		(72) 発明者	バーンハート セゲッサー
			スイス国 バーゼル 4053 ギルゲン
			ベルクストラーセ 9
		審査官	早乙女 智美
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロリン含有医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

単一のアミノ酸としてL - プロリン単独またはその薬理学的に許容される塩を治療上有効量含んでなる、リウマチ性若しくは非リウマチ性の疼痛または術後若しくは外傷後の疼痛の治療のための医薬組成物。

【請求項2】

経口投与のための服用形態が、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、顆粒剤、溶液、および懸濁液の群から選ばれる固形または液体製剤である請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

局所投与のための剤型が、ゲル剤、クリーム剤、および軟膏剤の群から選ばれる半固形製剤である請求項1に記載の医薬組成物。 10

【請求項4】

皮膚の浸透を持続させるキャリアを含有する請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

L - プロリンまたはその薬理学的に許容される塩の服用量が、1回分当たり50mg ~ 5000mgの範囲にある請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項6】

L - プロリンまたはその薬理学的に許容される塩の含有量が、1% ~ 50%の範囲にある請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項7】

リウマチ性若しくは非リウマチ性の疼痛または術後若しくは外傷後の疼痛の治療を要する哺乳動物(ヒトを除く)に、L-プロリンまたはその薬理学的に許容される塩を治療上有効量投与することからなる上記疼痛の治療方法。

【請求項 8】

固形または液体製剤の薬理学的服用形態で投与することからなる請求項 7 に記載の治療方法。

【請求項 9】

半固形製剤の薬理学的剤型で投与することからなる請求項 7 に記載の治療方法。

【請求項 10】

治療上有効量としての L-プロリンまたはその薬理学的に許容される塩が、1 回分当たり 50 mg ~ 5000 mg の範囲にある請求項 8 に記載の治療方法。 10

【請求項 11】

L-プロリンまたはその薬理学的に許容される塩の含有量が、1% ~ 50% の範囲にある請求項 9 に記載の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、疼痛の治療のためのプロリン含有医薬組成物、およびヒトを除く哺乳動物に施される疼痛の治療方法に関する。

【0002】

20

【従来の技術】

L-型のプロリン(2-ピロリジン-カルボン酸)および4-ヒドロキシプロリン(4-ヒドロキシ-2-ピロリジン-カルボン酸)は天然由来のアミノ酸であり、例えばコラーゲン中に多く見いだされる。エラスチンも同じように、プロリンをおよそ9個のアミノ酸残基ごとに含有するものの、これに対して4-ヒドロキシプロリンをほとんど含有していない。プロリンおよび4-ヒドロキシプロリンは必須アミノ酸とは考えられていない。

プロリンのN-置換誘導体、またはプロリンを含有する置換ペプチドの多くは、ACE阻害剤として知られており、その高血圧調整作用能は確立されたものとなっている(例えばカプトプリル(Captopril)、モベルチプリル(Moveltipril)、ゾフェノプリル(Zofenopril)、リシノプリル(Lisinopril)、エナラプリル(Enalapril)およびエナラプリレート(Enalaprilat))。オキサセプロール(Oxaceprol)もまたN-アシル誘導体であるが、消炎作用、抗リウマチ作用および創傷治癒作用を有するものである。さらに、EP特許出願公開第535923号明細書およびEP特許出願公開第535924号明細書において、1つのN-アシルアミノ酸残基、例えばプロリン残基を含有するインドール誘導体が開示されており、このものはロイコトリエン合成を抑制し、抗喘息作用、抗アレルギー作用、消炎作用および細胞保護作用を有することが開示されている。 30

市販されている非経口用の栄養点滴液には、しばしばプロリンが補助剤として(例えば他のアミノ酸、炭水化物および電解質と組み合わせられて)含有されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

40

誘導体に変化をしていないプロリンそのものの明確な薬理活性については、明らかにされておらず、また、プロリンは天然に豊富に存在することから、医学的にも期待はされていなかった。しかしながら驚くべきことに、本発明において、L-プロリン自体が有意なリウマチ性若しくは非リウマチ性の疼痛に対してまたは術後若しくは外傷後の疼痛に対して鎮痛作用を有することが確認されたのである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

そのため、本発明は、疼痛の治療のための医薬組成物、特にリウマチ性若しくは非リウマチ性疼痛、または術後若しくは外傷後疼痛を治療するための医薬組成物に関する。本発明の医薬組成物は、単一のアミノ酸としてL-プロリン単独またはその薬理学的に許容され 50

る塩を治療上有効量含んでなるものである。

【0005】

本発明はさらに、医薬組成物の製剤、ならびにプロリンまたはその薬理的に許容される塩を哺乳動物（ヒトを除く）に治療上有効量投与することによる疼痛の治療方法、特に、リウマチ性若しくは非リウマチ性疼痛、または術後若しくは外傷後疼痛の治療方法に関する。

本発明において、プロリンとはL - プロリンを意味する。

【0006】

本発明に従えば、例えばリウマチおよび非リウマチ状態（例えば上顎炎）や、術後または外傷後の疼痛が対象となる。作用機序は現時点においては不明であるが、疼痛の抑制・緩和作用は、リウマチ性疾患やスポーツ外傷に関して、安静時の疼痛、運動に伴う疼痛、疼痛負荷あるいは運動性の硬直に係る負荷疼痛、くるぶしの腫脹の明らかな改善ならびに機能性の改善といった形で臨床的に表れている。

本発明によれば、外傷後および術後の疼痛に関して、本発明の組成物は自発性疼痛および運動性疼痛に対して速やかな軽減をもたらし、炎症性の腫脹および/又は浮腫の形成を抑制する。本発明によれば、選択される適応および治療対象の例としては、以下のものが考えられる。

【0007】

・リウマチの炎症型および変性型、慢性多発性関節炎、若年性慢性多発性関節炎、関節強直、脊椎炎、関節症その他これらに類するもの

・脊柱疼痛

・リウマチ

・例えば整形外科領域における、外傷後または手術後の痛みを伴う炎症および腫脹

・軟組織における局在性リウマチ様疾患、例えば腱鞘炎、肩手症候群、滑液囊炎その他これらに類するもの

・局在性のリウマチ性疾患のようなもの、例えば末梢関節や脊柱の関節症、関節周囲炎その他これらに類するもの

・腱、切断靱帯、筋肉、関節等の外傷性炎症および/又は運動の負荷による炎症、例えば痙攣、挫傷、筋緊張その他これらに類するもの

・創傷治癒その他これに類するもの

【0008】

L - プロリンは、天然由来の物質であり、自然界に大量に存在するため、入手の可能性やその供給については何ら問題とならない。また、副次的作用といった毒性や配合禁忌については、今のところ知られておらず、懸念もされていない。従来の鎮痛剤の化学的性質と比較した場合に、本発明を構成する当該物質は、副作用もなく、速やかに効果の高い優れた治療を提供するものであり、したがってまた、患者のコンプライアンスの向上をもたらすものである。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明によれば、本発明の医薬組成物は単一のアミノ酸としてプロリン単独またはその塩を含有することができ、また所望によりあるいは適宜、1若しくはそれ以上の活性成分を追加して含有することもできる。さらに、本発明においては、本発明の医薬組成物中に、プロリンをそのままの形、あるいは薬理的に許容される塩、例えば相当する塩酸塩、ナトリウム塩、カルシウム塩又はマグネシウム塩といった形態で含有しうる。特に有用な塩としては、酸の構成成分としてビタミン酸類、例えばアスコルビン酸、ビタミンA酸およびそれに類するものが挙げられる。活性成分の含有量は広い範囲で増減することができ、その例として組成物の約1ないし99重量%の範囲とすることができる。

【0010】

プロリンおよびその薬理的に許容される塩は、前述の適応症や適用症群に対して、全ての汎用されている一般的な製剤形態で使用するのに適している。そのような製剤の投与

10

20

30

40

50

形態としては、例えば胃内での分解のためには、錠剤、糖衣剤、カプセル剤あるいはそれに類するもの、いわゆる浸透性ポンプシステム、薬物の遅延放出または徐放化の選択が可能で一層または二層以上の固形製剤、カプセルに封入したペレットまたは薬物を即時に若しくは遅延放出する材料にてプレスしたペレット、活性成分をソフトゼラチンカプセルにてカプセル化した、または特殊な方法でハードゼラチンカプセル若しくは他の包装材料をシーリングした胃酸に不溶な製剤、水または他の飲料に溶解させた形態、例えば発泡性錠剤、発泡性顆粒剤、溶解性錠剤、溶解性顆粒剤、濃縮薬としてまたは水若しくは他の飲料に希釈して服用する滴剤またはシロップ等の液剤、プラスター、ゲル、クリーム等の局所投与用の経皮吸収製剤、ならびに注射剤若しくは点滴剤のような液状剤型、坐剤その他の経直腸投与製剤等が挙げられる。好ましくは、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、坐剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤等の固形または半固形製剤、および溶液または懸濁液等の液状投与形態である。

10

【0011】

本発明に係る医薬組成物は、単一のアミノ酸としてプロリン単独またはその薬理学的に許容される塩、またはこれらの混合物の有効量を、1または2以上の治療上不活性な賦形剤と共にガレヌス製剤とする方法より製造される。医薬組成物の製造には、例えば混合、顆粒化、コーティング、溶解、凍結乾燥等といった汎用手段を用いることができる。

経口投与用の医薬組成物については、例えば活性成分を固形キャリアと混合し、必要に応じて該混合物を顆粒化し、所望により、または必要に応じてこれら混合物あるいは顆粒物に適当な補助剤を添加した後、錠剤ないしは糖衣剤に加工しても良い。

20

【0012】

好適なキャリアとしては、特に、乳糖、ショ糖、マンニトールまたはソルビトール、セルロースおよび/又はリン酸カルシウム、例えば第一リン酸カルシウムすなわちリン酸水素カルシウム等の充填剤；さらに、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプンまたはジャガイモデンプンを使ったデンプンペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび/又はポリビニルピロリドン等の結合剤；および/又は必要に応じて前述したデンプンに加えてカルボキシメチルデンプン、架橋結合したポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸またはその塩、例えばアルギン酸ナトリウム等の崩壊剤が挙げられる。補助剤としては、好適には第一に、ケイ酸、シリコンジオキサイド、タルク、ステアリン酸若しくはその塩、例えばステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウム、および/又はポリエチレングリコール等の流動性調整剤や滑沢剤が挙げられる。

30

【0013】

更に、好ましい経口用製剤としては、ゼラチンよりなるワンピースカプセル剤、例えば、ゼラチンとグリセリンやソルビトール等の可塑剤よりなるソフトワンピースカプセル剤である。当該ワンピースカプセルには、活性成分が顆粒状として、例えば乳糖である充填剤、デンプンである結合剤、および/又はタルクやステアリン酸マグネシウムである滑沢剤、さらに必要に応じて安定剤と混合され含有することができる。ソフトカプセルにおいては、活性成分は好ましくは適当な溶媒、例えばトリグリセライド、パラフィンまたは液状ポリエチレングリコール等に溶解または懸濁されているのが好ましく、さらに安定剤を加えることもできる。

40

【0014】

非経口投与用製剤としては、第一の例として、水に溶解型の活性成分の水溶性溶液、活性成分の懸濁液、例えばゴマ油等のトリグリセライド、または例えばオレイン酸エチルやオレイン酸トリグリセライド等の脂肪酸エステルのような親油性の溶媒またはベヒクルを使用した油性の注射用懸濁剤や、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールおよび/又はデキストランといった増粘剤ならびに必要に応じて安定剤を含有した水性の注射用懸濁剤が考えられる。

【0015】

局所投与用医薬組成物としては、例えばゲル、水性ゲル、クリームおよび軟膏剤 (salv

50

e) が挙げられる。活性成分は、基剤中に溶解あるいは懸濁することができる。薬剤学的用語として、“軟膏剤”とは、皮膚粘膜に適用するための半固製剤からなる剤型のすべてを表す慣習的用语である。以下の説明においても、“軟膏剤”なる語はこのような意味に用いることとする。軟膏剤は、例えばワセリンといった単純な基剤若しくは例えば乳化剤をベースとしたより複雑な基剤に単一または複数の活性成分を組み合わせることで製造することができる。

【0016】

好適な軟膏基剤の例としては、ワセリン、パラフィン、ポリエチレン、天然の水素添加トリグリセライド若しくは合成トリグリセライド、ポリエチレングリコール、マクロゴール、カーボワックス、セルロースおよびその誘導体、高分散性のシリコンオキサイド、ベントナイト、デンプン、アミロペクチンおよびその誘導体、アルギン酸塩、トラガント、ポリアクリル酸、ポリビニルアルコールおよび/又はポリオリルビニルピロリドンが挙げられる。好適な乳化剤の例としては、セチルステアリルアルコール、セチルエステルアルコール、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、ソルビタンエステル、ポリソルベートおよびポリオキシエチレングリセリドアルコールエーテルが挙げられる。好適な安定剤の例として、エタノール、イソプロパノール、ソルビン酸、パラベン（4-ヒドロキシ安息香酸）、パラベンエステル（4-ヒドロキシ安息香酸エステル）、メチルパラベン、プロピルパラベン、ヘキサクロロフェン、臭化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウムおよびアスコルビン酸が挙げられる。好適な促進剤（浸透性増強剤、吸収促進剤といったものをまた含む）の例として、イソプロピルミリス

【0017】

本発明において用いられる活性成分の投与量は、処置すべき疾患および病状により、また患者の体重、年齢、更には患者の個々の病状に加え、適用可能な技術、最善の技術状況によって決定される。経口投与および直腸投与にあたっては、最も好適には、プロリンまたはその薬理的に許容される塩を1回分として50ないし500mg含有した製剤を1日1回から4回投与するのが好ましい。局所投与にあたっては、プロリンまたはその薬

【0018】

薬理試験の結果

2種の予備的臨床試験において、慢性炎症または外傷に関連した疼痛を有する患者の2群に、プロリン含有製剤をそれぞれ経口投与または局所投与する5日間の治療を行った。第1群には、プロリンを500mg含有する錠剤（実施例1の製剤）1錠を1日3回投与した。第2群には、プロリンを5重量%含有するゲル（実施例2の製剤）を1日2ないし3回疼痛部位に塗布した。患者の痛みの強さを0（無痛）から9（激痛）の等級に従い毎日評価を行った。記録された絶対値（開始日における当初の値は、100%に相当する）を一緒に表1ないし4に示す。

【0019】

表1

プロリン500mg含有錠剤1日3回投与における疼痛度合の0から9の段階評価

【表1】

10

20

30

40

日	0	1	2	3	4	5
患者1: アキレス腱痛	7	7	7	6	4	3
患者2: 筋硬化 + 筋肉痛、右脚骨痛	7	7	8	7	5	5
患者3: 足根トンネル症候群	9	9	9	5	4	5
患者4: 右外転筋炎症	3	3	2	1	1	1
患者4: 左アキレス腱 ヒラメ筋炎症	2	2	1	0	0	0
患者5: 筋裂孔症候群	4	4	4	4	3	2
平均	5.3	5.3	5.2	3.8	2.8	2.7

10

20

【 0 0 2 0 】

表 2

プロリン 5 0 0 m g 含有錠剤 1 日 3 回投与における疼痛度合の正常化 %

【 表 2 】

30

日	0	1	2	3	4	5
患者1: アキレス腱痛	100.0	100.0	100.0	85.7	57.1	42.9
患者2: 筋硬化 + 筋肉痛 右脚骨痛	100.0	100.0	114.3	100.0	71.4	71.4
患者3: 足根トンネル 症候群	100.0	100.0	100.0	55.6	44.4	55.6
患者4: 外転筋炎症	100.0	100.0	66.7	33.3	33.3	33.3
患者4: 左アキレス腱 ヒラメ筋炎症	100.0	100.0	50.0	0	0	0
患者5: 筋裂孔症候群	100.0	100.0	100.0	100.0	75.0	50.0
平均	100.0	100.0	88.5	62.4	46.9	42.2

10

20

【 0 0 2 1 】

表 3

プロリン 5 重量 % 含有ゲル剤 1 日 2 - 3 回塗布与における疼痛度合の 0 から 9 の段階評価

30

【 表 3 】

日	0	1	2	3	4	5
患者1: 膝痛	5	5	3	3	4	2
患者2: 右アキレス腱痛	5	5	4	4	3	2
患者2: 左アキレス腱痛	5	5	4	4	3	2
患者3: 朝方のアキレス腱痛	7	7	6	3	1	3
患者3: 夕方のアキレス腱痛	5	5	3	1	2	2
患者4: 肘脱臼	4	4	3	2	1	2
患者4: 事故後の頸部脊柱痛	6	4	3	2	1	1
患者4: 左肩痛	7	7	8	7	4	3
患者5: 右アキレス腱下滑液のう炎	4	3	3	3	2	2
患者6: 左肘脱臼	3	3	3	2	1	1
患者7: アキレス腱痛	4	4	5	3	3	2
平均	5.0	4.7	4.1	3.1	2.3	2.0

10

20

【 0 0 2 2 】

プロリン 5 重量 % 含有ゲル剤 1 日 2 - 3 回塗布与における疼痛度合の正常化 %

【 表 4 】

日	0	1	2	3	4	5
患者1: 膝痛	100.0	100.0	60.0	60.0	80.0	40.0
患者2: 右アキレス腱痛	100.0	100.0	80.0	80.0	60.0	40.0
患者2: 左アキレス腱痛	100.0	100.0	80.0	80.0	60.0	40.0
患者3: 朝方のアキレス腱痛	100.0	100.0	85.7	42.9	14.3	42.9
患者3: 夕方のアキレス腱痛	100.0	100.0	60.0	20.0	40.0	40.0
患者4: 右肘脱臼	100.0	100.0	75.0	50.0	25.0	50.0
患者4: 事故後の頸部脊柱痛	100.0	66.7	50.0	33.3	16.7	16.7
患者4: 左肩痛	100.0	100.0	114.3	100.0	57.1	42.9
患者5: 右アキレス腱下滑液のう炎	100.0	75.0	75.0	75.0	50.0	50.0
患者6: 左肘脱臼	100.0	100.0	100.0	66.7	33.3	33.3
患者7: アキレス腱痛	100.0	100.0	125.0	75.0	75.0	50.0
平均	100.0	94.7	82.3	62.1	46.5	40.5

10

20

【 0 0 2 3 】

試験結果に示されるように、いずれの製剤も慢性疼痛に対し驚くべき迅速な疼痛軽減効果を示した。

【 0 0 2 4 】

30

【実施例】

以下に本発明を更に実施例により説明する。

ここで使用したアピセル P H 1 0 2 (微結晶セルロース; FMC Corp.)、エキスプロタブ (Explotab) (デンプングリコール酸ナトリウム; Mendell, Patterson, New York)、サイロイド 2 4 4 (シリカゲル; W. R. Grace/Davison Div., Baltimore)、Cutina H R (ワックス混合物、エチルオキシ化エステル; Henkel)、ポリソルベート 8 0 (ポリオキシエチレンソルピタンエステル; I C I)、カーボポール 9 8 0 (ポリアクリル酸; BF Goodrich)、P V P K 3 0 (ポリビニルピロリドン、またポリピドンとしても知られる、GAF, England)、オイドラギット (アクリル樹脂; Rohm, Germany)、およびナトロソール (Natrosol) 2 5 0 H X (ヒドロキシエチルセルロース; Aqualon, Germany)は市販品である。温度は摂氏で示してある。

40

【 0 0 2 5 】

実施例 1

錠剤の製法

プロリンを 5 0 0 m g 含有する錠剤は以下の方法で製造することができる (1 錠または 1 0 0 0 錠の処方)。

	m g / 1 錠	g / 1 0 0 0 錠
プロリン	5 0 0 . 0	5 0 0 . 0
アピセル P H 1 0 2	8 6 . 0	8 6 . 0
エキスプロタブ	5 0 . 6	5 0 . 6

50

サイロイド 2 4 4	3 . 2	3 . 2
Cutina H R	5 . 2	5 . 2

プロリン、アピセルおよびエキスプロタブを 1 0 分間均一に混合する。その後、サイロイドとCutinaを 1 分間混合する。最終混合物を圧縮し錠剤とする（各 1 錠の重量 6 4 5 m g ）。

【 0 0 2 6 】

実施例 2

ゲルの製法

プロリンを 5 % 含有するゲルは以下の方法で製造することができる（ゲル 1 k g の処方）。

	g / k g	ゲル
プロリン	5 0 . 0	
イソプロピルミリスレート	2 0 . 0	
ポリソルベート 8 0	6 0 . 0	
カーボポール 9 8 0	8 . 0	
イソプロパノール	3 8 0 . 0	
水	4 4 2 . 0	
1 規定水酸化ナトリウム	4 0 . 0	

中間品 1 :

イソプロピルミリスレートとポリソルベート 8 0 を均一に混合する。

次いでその中にイソプロパノールを混合する。混合物が均一になったらカーボポールを攪拌しつつゆっくりと添加し、1 0 分間加熱する。

中間品 2 :

水にプロリンを加えて加熱し完全に溶解させる。

最終品 :

中間品 1 および 2 を攪拌しつつ混合し、さらに 1 0 分間加熱する。該混合物を入れた容器に覆いをし、一夜放置する。翌日該混合物を 1 0 分間加熱した後、攪拌しつつ 1 規定の水酸化ナトリウムの希薄液にて処理し（ゲルの pH は 6 ないし 7 ）、さらに 1 5 分間加熱する。得られたゲルを収集しアルミニウム若しくはプラスチックチューブ等の局所投与用に適した材料に充填する。

【 0 0 2 7 】

実施例 3

徐放性錠剤の製法

プロリンを 2 0 0 m g 含有する錠剤は以下の方法で製造することができる（1 錠又は 1 0 0 0 錠の処方）。

	m g / 1 錠	g / 1 0 0 0 錠
プロリン	2 0 0	2 0 0
P B P K 3 0	1 2 5	1 2 5
C a H P O ₄	2 5	2 5
オイドラギット R S	1 3 1	1 3 1
ナトロソール 2 5 0 H X	1 0 0	1 0 0

徐放性錠剤 1 0 0 0 錠のために、顆粒用溶液を製造すべく、イソプロパノール 9 2 g とアセトン 6 2 g を攪拌しつつ混合する。次いで、オイドラギット R S 6 g を攪拌しつつ散布し、全て溶解するまで加熱する。

徐放性錠剤 1 0 0 0 錠のプロリンの顆粒化のために、プロリン 2 0 0 g、P V P K 3 0 2 5 g、リン酸水素カルシウム 2 5 g、オイドラギット R S 1 2 5 g およびナトロソール 2 5 0 H X 1 0 0 g を 5 分間均一に混合する。粉碎した混合物を 0 . 7 m m の篩いにかけて、再度 5 分間ミキサーにて均一化する。次いで、該粉碎混合物を顆粒溶液にて湿潤させ均一に混合する。得られた混合物を再度 0 . 7 m m の篩いにかけて、4 5 で乾燥させる。乾燥後、再度 0 . 7 m m の篩いにかける。得られた混合物を打錠し徐放性錠剤（重

10

20

30

40

50

量 5 8 1 m g) とする。

フロントページの続き

(56)参考文献 西独国特許出願公開第02438703(DE,A)
西独国特許出願公開第02547243(DE,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/401

A61P 29/00

A61P 43/00

C07D 207/16

REGISTRY(STN)

CAPLUS(STN)

CAOLD(STN)