



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 A61K 9/26</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 94/08568</p> <p>(43) 国際公開日 1994年4月28日 (28.04.1994)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01472 (22) 国際出願日 1993年10月14日(14. 10. 93)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平4/304986 1992年10月16日(16. 10. 92) JP</p> <p>(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)(JP/JP) 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 中道孝一(NAKAMICHI, Kouichi)(JP/JP) 〒520-32 滋賀県甲賀郡甲西町北山台一丁目13-16 Shiga, (JP) 泉 正悟(IZUMI, Shougo)(JP/JP) 〒621 京都府亀岡市西つじヶ丘美山台一丁目3-94 Kyoto, (JP) 案浦浩幸(YASUURA, Hiroyuki)(JP/JP) 〒525 滋賀県草津市平井五丁目10-20-312 Shiga, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, BR, CA, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, RU, US, 欧州特許(AU, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>		
<p>(54) Title : METHOD OF MANUFACTURING WAX MATRICES</p> <p>(54) 発明の名称 ワックスマトリックスの製法</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A method capable of manufacturing wax matrices efficiently in large quantities at once characterized in that a multiscrew extruder is used to achieve the object.</p>		

(57) 要約

本発明の目的は、ワックスマトリックスを効率よく一度に大量に製造することができる方法を提供することにある。

本発明は、ワックスマトリックスを製造するにあたって、多軸型エクストルーダーを使用することを特徴とするワックスマトリックスの製法である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	CS	チェッコスロヴァキア	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	DK	デンマーク	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	FR	フランス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GA	ガボン	MG	マダガスカル	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GB	イギリス	ML	マリ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MN	モンゴル	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	NE	ニジェール	US	米国
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュー・ジーランド		

明 細 書

ワックスマトリックスの製法

技 術 分 野

本発明は、ワックスマトリックスの製法に関する。

ここでワックスマトリックスとは、薬物がワックス格子に包みこまれた主に徐放性製剤やマスキングに係るデバイスの一つをいう。

エクストルーダーは、主に食品分野で食品（穀類、タンパク、畜肉、魚肉等）の加工等に広く使用されているスクリュウ式混練押出機である。

背 景 技 術

ワックスマトリックスを製造する従来の方法としては、熔融法、スプレー法、加熱熔融スプレー法等がある。

この中、加熱熔融スプレー法は最近盛んに研究されているワックスマトリックスの製法である。加熱熔融スプレー法は、流動層造粒機又は転動造粒機等を用いて、融点以上に加熱熔融したワックスを薬物結晶若しくは薬物を含んだ粉体混合末又はその造粒品に吹きつけることによって、又はワックスと粉体（薬物結晶及び粉体賦形剤）の熔融混合物を冷気中にスプレーすることによって、ワックスマトリックスを製造する方法である。従って、加熱熔融スプレー法には、熔融法が有する問題（例えば、薬物含量の均一性、媒体（ワックス）と粉体（薬物結晶及び粉末賦形剤）の混合比限界値の存在の問題など）やスプレー法が有する問題（残留有機溶媒、製造段階での排気・排水処理対策、作業者の健康管理上の対策の問題など）が

ない。

しかしながら、加熱溶融スプレー法には収率面等で問題がある。この問題は、加熱溶融スプレー法に用いられる造粒機の壁面が主にステンレス等の金属であるため、内容物が熱伝導度の高い壁面に着きやすいこと、また、この方法では粒子同士の付着による2次、3次粒子等が発生しやすく、薬物の放出速度を一定に保つためには、一般に造粒後、2次、3次粒子等を篩過して取り除く必要があることなどに原因がある。

また、加熱溶融スプレー法は、溶融したワックスをスプレーすることから、送液管及びスプレーノズルにおいて、これらが簡単に固化しないように融点以上の温度を常に維持することが必要であり、また必要以上の加温操作は、薬物の分解などを余分に引き起こす原因ともなっている。

更に、加熱溶融スプレー法は、他の従来法と同様、いわゆるバッチ式の方法であるため、大量生産を行う場合等に工業上の問題が生じうる。バッチによる方法で一度に大量にワックスマトリックスを生産するには、大掛かりな装置が必要となり、装置が大掛かりになればなるほど製造条件の設定が難しくなり、製造時間が長くなるからである。またバッチによる方法は、バッチによって品質が異なってくる等の問題も生じうる。

発明の開示

本発明の目的は、上記従来法の欠点がないワックスマトリックスの製法を提供することにある。

本発明者らは、連続して試料を処理することができるエクストル

ーダーを利用することにより、上記目的を達成しうることを見出し、本発明を完成した。

医薬品分野においてエクストルーダーを利用した技術はほとんどない。本出願人が先に固体分散体をエクストルーダーで製造する技術を出願している程度である（PCT/JP92/00470）。

ここで、エクストルーダーの主要部（試料を処理するところ）の機構について説明する。一般にエクストルーダーの主要部は、バレルと呼ばれる筒、出口に相当するダイ、及びスクリューから構成されている。バレルは通常複数あり、その中をスクリューが貫通している。スクリューには、台形スクリュー、台形カットスクリュー、台形リバースカット、ボールスクリュー、ニーディングパドル等のタイプがあり、その組合せは任意に行うことができる。エクストルーダーに送られた試料は、スクリューによりバレル内を移動し、バレル内でスクリューにより剪断、混合等の処理がなされ、ダイの細孔から押し出される。通常、各バレル及びダイは独立して温度調節できるようになっている。

エクストルーダーには、1本のスクリューからなる1軸型エクストルーダーと2本以上のスクリューからなる多軸型エクストルーダーがある。本発明では、多軸型エクストルーダーを用いるのが好ましい。多軸型は、複数のスクリューが互いに干渉しあうので、試料がスクリューと一緒に共回りせず、また、複数のスクリューの絡み合いによって物理的に高いエネルギーを発生させることができる。なお、本発明においては、多軸型の中、2軸型エクストルーダーを使用すれば十分に上記目的を達成することができる。

以下、本発明を詳述する。

本発明の要旨は、ワックスマトリックスを製造するにあたって、多軸型エクストルーダー（以下、単に「エクストルーダー」という）を使用したところにある。

本発明においては、主に食品分野で使用されているエクストルーダーをそのまま使用することができる。

本発明の一態様として、例えば、適当なワックスと試料薬物を粉末状態で物理的に混合し、当該ワックスの融点より低い温度にバレル及びダイの温度を設定したエクストルーダーにこれを投入し、処理させることによりワックスマトリックスを製造する方法を挙げるることができる。

ワックスと試料薬物とを粉末状態で物理的に混合する方法としては、ニーダーミキサー、V型混合機、二重円錐型混合機、立方体型混合機、リボン型混合機などにより行う方法を挙げるることができる。

混合したワックスと試料薬物とをエクストルーダーのバレル内に供給するには、使用するエクストルーダーに一般に装備されている原料供給機によることができるが、一定速度で粉粒体が供給できる装置であれば特に制限なく混合物をバレル内に供給することができる。かかる装置として例えば、スクリーフィーダー、テーブルフィーダー、ベルトコンベア式定量供給機、電磁フィーダーなどを挙げるることができる。

スクリーアの回転数（処理速度）は、使用するエクストルーダーの許容範囲内で設定することができる。一般に、バレルの全長が長いエクストルーダーほど回転数を上げることができる。

使用しうるスクリーンの形状及び組合せは、特に制限なく選択することができる。なお、混練作用及び剪断作用の強いニーディングパドルという形状のパドルを1つ以上使用することが好ましい。

排出ダイの細孔の形状は、円形、楕円形、四角形、六角形等、特に制限されることはない。細孔が円形の場合、その口径は、適宜設定することができる。例えば、0.5～5mm φのものを挙げることができる。

ワックスと試料薬物との混合比率は、使用するエクストルーダーの種類、使用するエクストルーダーの機種、スクリーンの形状、使用するワックス、試料薬物、使用する添加剤等によって異なるが、1：99～999：1（ワックス：試料薬物）の範囲内が適当であり、好ましくは、5：95～99：1（ワックス：試料薬物）の範囲内である。試料薬物99に対し、ワックスが1より少ないと十分なワックスマトリックスを形成することができず、加えてバレル内の剪断、混合処理に対し負荷が増大するおそれがある。また試料薬物1に対しワックスが999より多くてもワックスマトリックスの形成、及びバレル内の処理に何ら問題はないが、できあがった製品の総量が大きくなり、服用性等に問題が生ずる場合がある。

バレル及びダイの温度は、使用するエクストルーダーの種類、使用するエクストルーダーの機種、スクリーンの形状、使用するワックス、試料薬物、使用する添加剤等によって適宜設定する。通常、使用するワックスの融点より5～30℃程度低い温度、好ましくは10～20℃程度低い温度に設定することができる。これより高い温度では、熔融状態でワックスがダイから出てくるため、任意の形状の成

形体を得ることができない。また、その後の粉碎操作などが煩雑になる場合があり、更には含量均一性にも問題をきたすおそれがある。しかしながら、初期又は中間バレル（例えば、バレルを5つ有するエクストルーダーにおいては入口側から2つ目と3つ目のバレル）を融点以上に設定しワックスを熔融状態とし、その後のバレル（例えば、バレルを5つ有する上記エクストルーダーにおいては入口側から4つ目と5つ目のバレル）及びダイを融点より低い温度に設定することができる。かかる場合でも十分に本発明に係るワックスマトリックスを得ることができる。上記以上に更に低い温度でも、本発明に係るワックスマトリックスを得ることができる場合があり、この場合も本発明に含まれる。ただし、精製水や可塑剤等を処理の途中に加えるなどの工夫が必要となることが多い。

本発明方法に使用しうるワックスとしては、動植物由来のワックス、合成又は半合成のワックスいずれも挙げることができる。具体的には、常温で固体を呈するワックスで、例えば、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル誘導体、高級アルコール、高級アルコールエステル誘導体などを挙げることができる。更に詳しくは、これらの代表的な例として以下の化合物を挙げることができる。

1. 高級脂肪酸

ラウリン酸、トリデカ酸、ミリスチン酸、ペンタデカン酸、パルミチン酸、マーガリン酸、ステアリン酸、ノナデカン酸、アラキシン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、モンタン酸。

2. 高級脂肪酸エステル誘導体

上記1に掲げる脂肪酸のグリセリン、エチレングリコール、プロ

ピレングリコール、ソルビトール、ポリエチレングリコール等のエステル。動物、植物から得られる飽和脂肪酸のグリセライド、およびその混合物、及びこれら動植物由来のグリセライドの硬化油脂。オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、リシノール酸等の不飽和脂肪酸のグリセライド及びその混合物。

3. 高級アルコール

ペンタデカノール、ヘキサデカノール、ヘプタデカノール、オクタデカノール、ノナデカノール、エイコサノール、羊毛アルコール、コレステロール。

4. 高級アルコールエステル誘導體

コレステリールパルミテート、植物ステロールのパルミテート。

上記ワックスは、単品で使用することもできるが、二以上を使用することもできる。二以上を使用しても本発明に係るワックスマトリックスを得ることができる。

本発明で使用しうる薬物は、ワックス成分によって分解されない限り特に制限はない。具体的には以下の薬物を挙げるができる。

1. 解熱・鎮痛・消炎剤

インドメタシン、アスピリン、ジクロフェナックナトリウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、メフェナム酸、デキサメタゾン、デキサメタゾン硫酸ナトリウム、ヒドロコチゾン、プレドニゾン、アズレン、フェナセチン、イソプロピルアンチピリン、アセトアミノフェン、塩酸ペンジタミン、フェニルブタゾン、フルフェナム酸、メフェナム酸、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、サザピリン、クロフェゾン、エトドラック。

2. 抗潰瘍剤

スルピリド、塩酸セトラキサート、ゲファルナート、マレイン酸イルソグラジン、シメチジン、塩酸ウニチジン、ファモチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセテート。

3. 冠血管拡張剤

ニフェジピン、二硝酸イソソルビット、塩酸ジルチアゼム、トラピジル、ジピリダモール、塩酸ジラゼブ、メチル2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-5-(2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート、ベラパミル、ニカルジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸ベラパミル。

4. 末梢血管拡張剤

酒石酸イフェンプロジル、マレイン酸シネパシド、シクランデレート、シンナリジン、ペントキシフィリン。

5. 抗生物質

アンピシリン、アモキシリン、セファレキシン、エチルコハク酸エリスロマイシン、塩酸バカンピシン、塩酸ミノサイクリン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン。

6. 合成抗菌剤

ナリジクス酸、ピロミド酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、シノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オ

キソ-4H [1, 3]チアゼト [3, 2-a]キノリン-3-カルボン酸。

7. 鎮けい剤

臭化プロパンテリン、硫酸アトロピン、臭化オキシビウム、臭化チメビジウム、臭化ブチルスコポラミン、塩化トロスピウム、臭化ブトロピウム、N-メチルスコポラミンメチル硫酸、臭化メチルオクタトロピン、臭化ブトロピウム。

8. 鎮咳、抗喘息剤

テオフィリン、アミノフィリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸プロカテロール、塩酸トリメトキシノール、リン酸コデイン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジメモルファン、塩酸クロブチノール、塩酸ホミノベン、リン酸ペンプロペリン、ヒベンス酸チペピジン、塩酸エブラジノン、塩酸クロフェダノール、塩酸エフェドリン、ノスカピン、クエン酸カルベタペンテン、タンニン酸オキセラジン、クエン酸イソアミニル、塩酸エブラジノン。

9. 気管支拡張剤

ジプロフィリン、硫酸サルブタモール、塩酸クロルプレナリン、フマル酸フォルモテロール、硫酸オルシプレナリン、塩酸ピルブテロール、硫酸ヘキソプレナリン、メシル酸ピトルテロール、塩酸クレンブテロール、硫酸テルブタリン、塩酸マブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸メトキシフェナミン。

10. 利尿剤

フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド、チクロチ

アジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、エチアジド、シクロペンチアジド、スピノロラクトン、トリアムテレン、フロロチアジド、ピレタミド、メフルミド、エタクリン酸、アゾセミド、クロフェナミド。

1 1. 筋弛緩剤

カルバミン酸クロルフェネシン、塩酸トルペリゾン、塩酸エペリゾン、塩酸チザニジン、メフェネシン、クロルゾキサゾン、フェンプロバメート、メトカルバモール、クロルメザノン、メシル酸プリジノール、アフロクアロン、バクロフェン、メシル酸プリジノール、ダントロレンナトリウム。

1 2. 脳代謝改善剤

塩酸メクロフェノキセート。

1 3. マイナートランキライザー

オキサゾラム、ジアゼパム、クロチアゼパム、メタゼパム、テマゼパム、フルジアゼパム、メプロバメート、ニトラゼパム、クロルジアセボキシド。

1 4. メジャーートランキライザー

スルピリド、塩酸クロカプラミン、ソデピン、クロルプロマジノン、ハロペリドール。

1 5. β -ブロッカー

ピンドロール、塩酸プロプラノロール、塩酸カルテオロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ラベタロール、塩酸オクスオウレノロール、塩酸アセプトロール、塩酸ブフェレロール、塩酸アルプレノロール、塩酸アロチノロール、塩酸オクスプレノロール、ナドロール、

塩酸ブクモロール、塩酸インデノロール、マレイン酸チモロール、
塩酸ベフノロール、塩酸ブプラノロール。

16. 抗不整脈剤

塩酸プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、硫酸キニジン、
塩酸アプリンジン、塩酸プロパフェノン、塩酸メキシレチン。

17. 痛風治療剤

アロプリノール、プロベネシド、コルヒチン、スルフィンピラゾン、
ベンズブロマロン、ブコローム。

18. 血液凝固阻止剤

塩酸チクロピジン、ジクマロール、ワルファリンカリウム。

19. 抗てんかん剤

フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、メタルピタール、カルバマゼピン。

20. 抗ヒスタミン剤

マレイン酸クロルフェニラミン、フマール酸クレマスチン、メキ
タジン、酒石酸アリメマジン、塩酸サイクロヘプタジン。

21. 鎮吐剤

塩酸ジフェニドール、メトクロプラミド、ドンペリドン、メシル
酸ペタヒスチン、マレイン酸トリメブチン。

22. 降圧剤

塩酸レセルピン酸ジメチルアミノエチル、レシナミン、メチルド
パ、塩酸プラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸クロニジン、ブドララ
ジン、ウラピジン。

23. 交感神経興奮剤

メシル酸ジヒドロエルゴタミン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エチレフリン。

24. 去たん剤

塩酸ブロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸エチルシステイン、塩酸メチルシステイン。

25. 経口糖尿治療剤

グリベングラミド、トルブタミド、グリミジンナトリウム。

26. 循環器用剤

ユビデカレノン、ATP-2Na。

27. 鉄剤

硫酸第一鉄、乾燥硫酸鉄。

28. ビタミン剤

ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンC、葉酸。

29. 頻尿治療剤

塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸テロリジン、4-ジェチルアミノ-1, 1-ジメチル-2-ブチニル(±)- α -シクロヘキシル- α -フェニルグリコレートハイドロクロライドモノハイドレイト。

30. アンジオテンシン変換酵素阻害剤

マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル。

本発明方法においては、放出コントロール剤、可塑剤などの添加剤を配合することもできる。かかる添加剤は、ワックスに対して5~90% (w/w)、好ましくは5~70% (w/w) の範囲内で添加すること

ができる。かかる添加剤は、ワックスと試料薬物とを混合する際に一緒に混合することができる他、エクストルーダーに通常装備されている補助供給孔からバレル内に供給することもできる。

本発明方法で使用しうる添加剤としては、セルロース誘導体、澱粉、澱粉の誘導体、糖類、無機物質などを挙げるができる。具体的には、例えば以下のものを挙げるができる。

1. セルロース誘導体

結晶セルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度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 2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム。

2. 澱粉及びその誘導体

小麦デンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デキストリン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、プルラン。

3. 糖類及び糖アルコール

白糖、マンニトール、キシリトール、ソルビトール。

4. 無機物質

カオリン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、沈降炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム。

5. 可塑剤

クエン酸トリエチル、トリアセチン、中鎖脂肪酸トリグリセライド、プロピレングリコール。

本発明方法においては、バレル内で処理された試料は、ワックスマトリックスとなってダイの細孔から連続して押し出されてくるが、これをダイの先端に装備することができる回転式カッターにて所望する長さに切断することができる。これにより特別な整粒操作なしに直接顆粒剤を得ることができる。さらには切断され顆粒状となったワックスマトリックスにエッジ部分がある場合には、当該顆粒状となったワックスマトリックスが冷却固化されないうちに、球形処理装置（例えば、マルメライザー：Q-230型；不二パウダル製、遠心流動型コーティング造粒装置：CF-360S型；フロイント産業製など）に連続して投入することによりエッジ部分を取り除くことができる。これにより、溶出初期段階における過剰放出量を抑制することができる。

発明の効果

①本発明によれば、従来法に係る装置に比べ小さな装置（エクストルーダー）で薬物含量が均一なワックスマトリックスを大量に、短時間に、しかも高い収率で製造することができる。これは、エクストルーダーが連続式の装置であることに由来するものであると考えることができる。

②本発明によれば、任意の形状のワックスマトリックスを得ることができる。エクストルーダーでは、ダイの細孔の形状、大きさを目的に応じて選択することができるからである。従って、従来法では

困難であった小径円柱状やフレーク状のワックスマトリックスも製造することができる。

③本発明によれば、ワックスの融点より低い温度でワックスマトリックスを製造することができる。従って、本発明は、熱により分解しやすい薬物をワックスマトリックスとする場合に特に有効な方法である。

④エクストルーダーはセルフクリーニング機構を有しているため、エクストルーダーのバレル内部は汚れにくく、洗浄が従来法に係る装置に比べ簡単である。そのため、塩素系等の洗浄溶媒を必要とせず、或いは使用しても少量ですみ、排水処理等の問題を低減化させることができる。

⑤以上から本発明方法は、工業的に利用する場合に有利な方法であるといえることができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例、比較例、試験例を挙げて、本発明を更に詳しく説明する。なお、以下のバレルに付いている番号は、試料供給側（入口側）にあるバレルから昇順に付けている。

実施例 1

化合物 A（6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸、平均粒子径 135 μm、以下同じ。）100g に対し、水素添加ヒマシ油（商品名；カスターワックス A、日本油脂製、以下同じ。）50g を混合し、これを口径 1 mm

$\phi \times 5$ のダイを装着した 2 軸型エクストルーダー (K E X N - 3 0 S - 2 0 型 ; 栗本鉄工所社製、以下同じ) を用い、バレル 1 を 2 5 $^{\circ}$ C、バレル 2, 3, 4, 5 を 8 0 $^{\circ}$ C、ダイを 8 0 $^{\circ}$ C に設定し、混合末を 1 分間あたり 3 5 g の速度でホッパー部より投入し、8 0 r p m の押しだし速度で成形処理を行い成形体 (ワックスマトリックス) を得た。

実施例 2

化合物 A 1 0 0 g に対し、水素添加ヒマシ油 1 0 0 g を混合し、これを口径 1 m m $\phi \times 5$ のダイを装着した 2 軸型エクストルーダーを用い、バレル 1 を 2 5 $^{\circ}$ C、バレル 2, 3, 4, 5 を 8 0 $^{\circ}$ C、ダイを 8 0 $^{\circ}$ C に設定し、混合末を 1 分間あたり 3 5 g の速度でホッパー部より投入し、8 0 r p m の押しだし速度で成形処理を行い成形体 (ワックスマトリックス) を得た。

実施例 3

化合物 A 1 0 0 g に対し、水素添加ヒマシ油 2 0 0 g を混合し、これを口径 1 m m $\phi \times 5$ のダイを装着した 2 軸型エクストルーダーを用い、バレル 1 を 2 5 $^{\circ}$ C、バレル 2, 3, 4, 5 を 8 0 $^{\circ}$ C、ダイを 8 0 $^{\circ}$ C に設定し、混合末を 1 分間あたり 3 5 g の速度でホッパー部より投入し、8 0 r p m の押しだし速度で成形処理を行い成形体 (ワックスマトリックス) を得た。

実施例 4

化合物 A 3 0 0 g に対し、ステアリン酸 (商品名 ; 粉末ステアリン酸、日本油脂社製、以下同じ。) 6 0 0 g を混合し、これを口径 1 m m $\phi \times 5$ のダイを装着した 2 軸型エクストルーダーを用い、バ

レル1を25℃、バレル2, 3, 4, 5を45℃、ダイを45℃に設定し、混合末を1分間あたり50gの速度でホッパー部より投入し、80rpmの押しだし速度で成形処理を行い成形体（ワックスマトリックス）を得た。

実施例5

インドメタシンの粉末（平均粒子径74 μ m）50gに対し、ステアリン酸200g、マクロゴール6000（商品名；マクロゴール6000粉末、三洋化成社製、以下同じ。）100gを混合し、これを口径2mm ϕ ×3のダイを装着した2軸型エクストルuderを用い、バレル1を25℃、バレル2, 3, 4, 5を48℃、ダイを45℃に設定し、混合末を1分間あたり40gの速度でホッパー部より投入し、100rpmの押し出し速度で成形処理を行い成形体（ワックスマトリックス）を得た。

実施例6

インドメタシンの粉末（平均粒子径74 μ m）50gに対し、ステアリン酸150g、マクロゴール6000 150gを混合し、これを口径2mm ϕ ×3のダイを装着した2軸型エクストルuderを用い、バレル1を25℃、バレル2, 3, 4, 5を48℃、ダイを45℃に設定し、混合末を1分間あたり40gの速度でホッパー部より投入し、100rpmの押し出し速度で成形処理を行い成形体（ワックスマトリックス）を得た。

実施例7

インドメタシンの粉末（平均粒子径74 μ m）50gに対し、ステアリン酸100g、マクロゴール6000 200gを混合し、

これを口径 2 mm ϕ \times 3 のダイを装着した 2 軸型エクストルuderを用い、バレル 1 を 25 $^{\circ}$ C、バレル 2, 3, 4, 5 を 48 $^{\circ}$ C、ダイを 45 $^{\circ}$ C に設定し、混合末を 1 分間あたり 40 g の速度でホッパー部より投入し、100 rpm の押し出し速度で成形処理を行い成形体（ワックスマトリックス）を得た。

実施例 8

デヒドロコール酸粉末（平均粒子径 78 μ m）50 g に対し、小麦粉（商品名；小麦粉；バイオレット、日清製粉社製）300 g、ステアリン酸 150 g を混合し、これを口径 1 mm ϕ \times 5 のダイを装着した 2 軸型エクストルuderを用い、バレル 1 を 25 $^{\circ}$ C、バレル 2 を 80 $^{\circ}$ C、バレル 3, 4, 5 を 100 $^{\circ}$ C、ダイを 100 $^{\circ}$ C に設定し、混合末を 1 分間あたり 40 g の速度でホッパー部より投入し、精製水を 1 分間あたり 10 ml の速度でバレル 3 上部より注加しながら、100 rpm の押し出し速度で成形処理を行い成形体を得た。

実施例 9

アセトアミノフェンの粉末（平均粒子径 40 μ m）200 g に対し、水素添加ヒマシ油 100 g を混合し、これを口径 1 mm ϕ \times 5 のダイを装着した 2 軸型エクストルuderを用い、バレル 1 を 25 $^{\circ}$ C、バレル 2, 3, 4, 5 を 80 $^{\circ}$ C、ダイを 80 $^{\circ}$ C に設定し、混合末を 1 分間あたり 40 g の速度でホッパー部より投入し、50 rpm の押しだし速度で成形処理を行い成形体（ワックスマトリックス）を得た。

実施例 10

アセトアミノフェンの粉末（平均粒子径 40 μ m）150 g に対

し、水素添加ヒマシ油 150 g を混合し、これを口径 1 mm ϕ \times 5 のダイを装着した 2 軸型エクストルuderを用い、バレル 1 を 25 $^{\circ}$ C、バレル 2, 3, 4, 5 を 80 $^{\circ}$ C、ダイを 80 $^{\circ}$ C に設定し、混合末を 1 分間あたり 40 g の速度でホッパー部より投入し、50 rpm の押しだし速度で成形処理を行い成形体（ワックスマトリックス）を得た。

実施例 1 1

アセトアミノフェンの粉末（平均粒子径 40 μ m）100 g に対し、水素添加ヒマシ油 200 g を混合し、これを口径 1 mm ϕ \times 5 のダイを装着した 2 軸型エクストルuderを用い、バレル 1 を 25 $^{\circ}$ C、バレル 2, 3, 4, 5 を 80 $^{\circ}$ C、ダイを 80 $^{\circ}$ C に設定し、混合末を 1 分間あたり 40 g の速度でホッパー部より投入し、50 rpm の押しだし速度で成形処理を行い成形体（ワックスマトリックス）を得た。

実施例 1 2

アセトアミノフェンの粉末（平均粒子径 40 μ m）100 g に対し、水素添加ヒマシ油 300 g を混合し、これを口径 1 mm ϕ \times 5 のダイを装着した 2 軸型エクストルuderを用い、バレル 1 を 25 $^{\circ}$ C、バレル 2, 3, 4, 5 を 80 $^{\circ}$ C、ダイを 80 $^{\circ}$ C に設定し、混合末を 1 分間あたり 40 g の速度でホッパー部より投入し、50 rpm の押しだし速度で成形処理を行い成形体（ワックスマトリックス）を得た。

比較例 1

化合物 A 40 g に対し、ステアリン酸 80 g を混合し、ステンレ

ス製ビーカー（直径：9.5cm、高さ：15cm）に投入し、70℃の温浴にて加熱溶融させる。これを均一に分散させた後、温浴から取り出し25℃の環境下に放置し自然冷却させ硬化させて含量均一性比較試験用試料とした。

試験例 1

実施例 1、2、3 でそれぞれ得た成形体をロールグラニューレーター（GRN-1041型；日本グラニューレーター社製、以下同じ。）を用いて解砕し、16号（1000 μ m）～30号（500 μ m）範囲の粒子を溶出試験用の試料とした。これら各々の試料から化合物A 100mg相当量を秤取し、日本薬局方規定第一液（pH 1.2）900mlに投入し、パドル法（パドル回転数；100rpm）、測定波長（355nm）の条件で溶出試験を行った。

図1に示すように本発明方法で得た成形体は、水素添加ヒマシ油の添加量に比例して放出速度が遅延した。一方、エクストルーダー処理前の混合末では速やかな溶出性を示した。

この結果より、本発明方法で放出制御されたワックスマトリックスが形成されていることが確認できた。

試験例 2

実施例 5、6、7 でそれぞれ得た成形体をロールグラニューレーターを用いて解砕し、16号（1000 μ m）～30号（500 μ m）範囲の粒子を溶出試験用の試料とした。これら各々の試料からインドメタシン20mg相当量を秤取し、精製水900mlに投入し、パドル法（パドル回転数；100rpm）、測定波長（320nm）の条件で溶出試験を行った。

図 2 に示すように本発明方法で得た成形体は、マクロゴールの添加量に比例して放出速度が増大した。一方、エクストルーダー処理前の混合末では速やかな溶出性を示した。

この結果より、本発明方法で放出制御されたワックスマトリックスが形成されていることが確認できた。

試験例 3

実施例 8 で得た成形体を 50 ± 3 °C に設定した電気式通風乾燥機に投入し、約 5 時間乾燥した後、ロールグラニューレーターを用いて解砕し、16号 ($1000 \mu\text{m}$) ~ 30号 ($500 \mu\text{m}$) 範囲の粒子を溶出試験および官能検査試験用の試料とした。この試料 500 mg を精製水 900 ml に投入し、パドル法 (パドル回転数 ; 100 rpm)、測定波長 (289nm) の条件で溶出試験を行った。

図 3 に示すように本発明方法で得た成形体は、短時間においては殆どデヒドロコール酸の溶出がみられなかった。一方、エクストルーダー処理前の混合末では、投入後速やかにデヒドロコール酸が溶出した。

この結果より、本発明方法で放出制御されたワックスマトリックスが形成されていることが確認できた。

試験例 4

実施例 9、10、11、12 でそれぞれ得た成形体をロールグラニューレーターを用いて解砕し、16号 ($1000 \mu\text{m}$) ~ 30号 ($500 \mu\text{m}$) 範囲の粒子を溶出試験用の試料とした。これら各々の試料からアセトアミノフェン 25 mg 相当量を秤取し、精製水

900 ml に投入し、パドル法（パドル回転数；100 rpm）、測定波長（244 nm）の条件で溶出試験を行った。

図4に示すように本発明方法で得た成形体は、水素添加ヒマシ油の添加量に比例して放出速度が抑制した。

この結果より、本発明方法で放出制御されたワックスマトリックスが形成されていることが確認できた。

試験例5（薬物含量均一性試験）

実施例4で得た成形体を初期成形試料（混合末300gまでの成形処理品）、中期成形試料（混合末300～600gまでの成形処理品）、後期成形試料（混合末600～900gまでの成形処理品）に分け、それぞれをロールグラニューレーターを用いて解砕し、16号（1000 μ m）～30号（500 μ m）範囲の粒子を含量均一性試験用の試料とした。各々の試料約60mgを秤取し、N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し（100mlに定溶）、これを高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により化合物Aの含量を測定した。また、比較例1で得た冷却固化物試料の上面、及び下面の各々5ヶ所から約50mgつづサンプルングし、同様に化合物Aの含量を測定した。その結果を表1及び表2に示す。

HPLCの定量条件は、検出器；紫外吸光光度計（測定波長275nm）、カラム；Inertsil ODS-2（4.6×250mm）、カラム温度；40℃、移動相；オクタンスルホン酸ナトリウム含有リン酸・アセトニトリル混液、流量；化合物Aの保持時間が6分になるような流量（試験ごとに適宜調整した）である。

表 1 実施例 4 で得た成形体の薬物含量% (n=5)

初期	中期	後期
100±1.3	99.9±1.8	100.6±1.7

平均値±標準偏差 (σ_{n-1})

表 2 比較例 1 で得た成形体の薬物含量% (n=3)

	1	2	3
上面	76.3±12.3	71.9±23.7	70.9±18.4
下面	157.8±18.4	172.3±10.0	185.1±18.0

4	5
85.2±5.9	55.9±5.0
178.3±32.4	95.2±23.7

平均値±標準偏差 (σ_{n-1})

表 1 及び表 2 から明らかなように、比較例 1 で得たワックスマトリックスに比べ、本発明方法で製造したワックスマトリックスは薬物の含量均一性に優れていた。

試験例 6 (官能検査結果)

実施例 8 で得た成形体の苦みの有無を確認する目的で、成人男子 (10人) を用いて官能検査を行った。試験方法は、エクストルーダー処理前の混合末、及びエクストルーダー処理後、整粒操作で得られた顆粒の、それぞれ 300 mg を口に含み、以下に示した評価基準に従い苦みの有無を確認した。

[評価基準]	
非常に苦い	+ 3
苦い	+ 1
わずかに苦い	+ 1
苦みがわからない又は苦くない	+ 0

表3 試験結果

混合末	2.8 ± 0.4
本発明顆粒	0.3 ± 0.5

信頼限界99% で有意差あり

表3から明らかのように、本発明方法で得たワックスマトリックスは、殆ど苦みを感じず、いわゆるマスキングがなされていることが確認できた。

図面の簡単な説明

図1は、溶出試験結果を表す。横軸は時間（分）を、縦軸は溶出率（％）を、それぞれ表す。—□—は、実施例1で得た成形体（ワックスマトリックス）の溶出曲線を、—○—は、実施例2で得た成形体（ワックスマトリックス）の溶出曲線を、—△—は、実施例3で得た成形体（ワックスマトリックス）の溶出曲線を、—●—は、化合物A 100g及び水素添加ヒマシ油200g（実施例3の成形体の比率に相当）を単に混合した混合末の溶出曲線を、それぞれ表す。

図2は、溶出試験結果を表す。横軸は時間（時間）を、縦軸は溶出率（％）を、それぞれ表す。—□—は、実施例5で得た成形体（ワックスマトリックス）の溶出曲線を、—○—は、実施例6で得た成形体（ワックスマトリックス）の溶出曲線を、—△—は、実施例7で得た成形体（ワックスマトリックス）の溶出曲線を、—●—は、

インドメタシン 50 g、ステアリン酸 200 g 及びマクロゴール 6000 100 g (実施例 5 の成形体の比率に相当) を単に混合した混合末の溶出曲線を、それぞれ表す。

図 3 は、溶出試験結果を表す。横軸は時間 (分) を、縦軸は溶出率 (%) を、それぞれ表す。—□— は、実施例 8 で得た成形体 (ワックスマトリックス) の溶出曲線を、—●— は、デヒドロコール酸粉末 50 g、小麦粉 300 g 及びステアリン酸 150 g (実施例 5 の成形体の比率に相当) を単に混合した混合末の溶出曲線を、それぞれ表す。

図 4 は、溶出試験結果を表す。横軸は時間 (分) を、縦軸は溶出率 (%) を、それぞれ表す。—△— は、実施例 9 で得た成形体 (ワックスマトリックス) の溶出曲線を、—○— は、実施例 10 で得た成形体 (ワックスマトリックス) の溶出曲線を、—●— は、実施例 11 で得た成形体 (ワックスマトリックス) の溶出曲線を、—□— は、実施例 12 で得た成形体 (ワックスマトリックス) の溶出曲線を、それぞれ表す。

請求の範囲

1. ワックスマトリックスを製造するにあたって、多軸型エクストルーダーを使用することを特徴とするワックスマトリックスの製法。

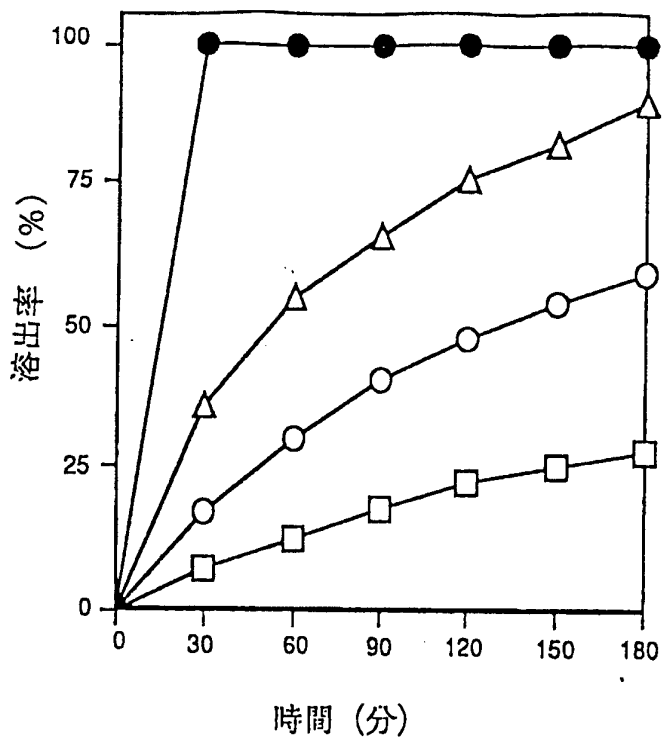


図 1

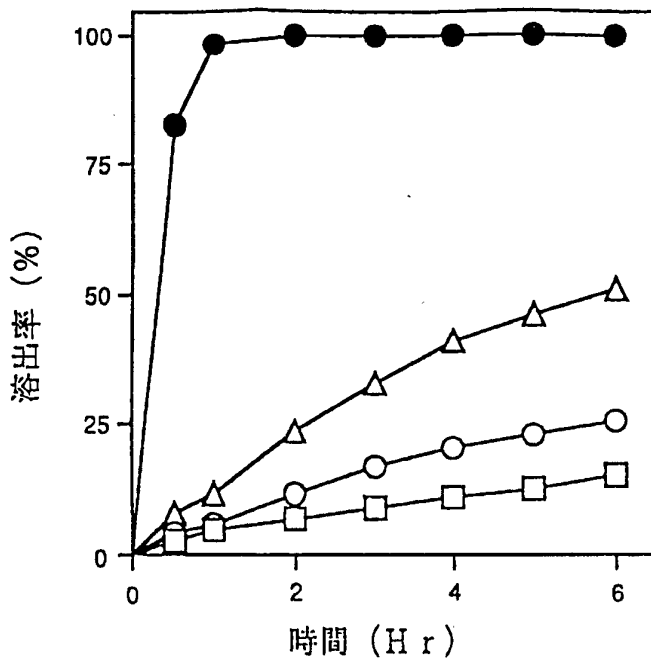
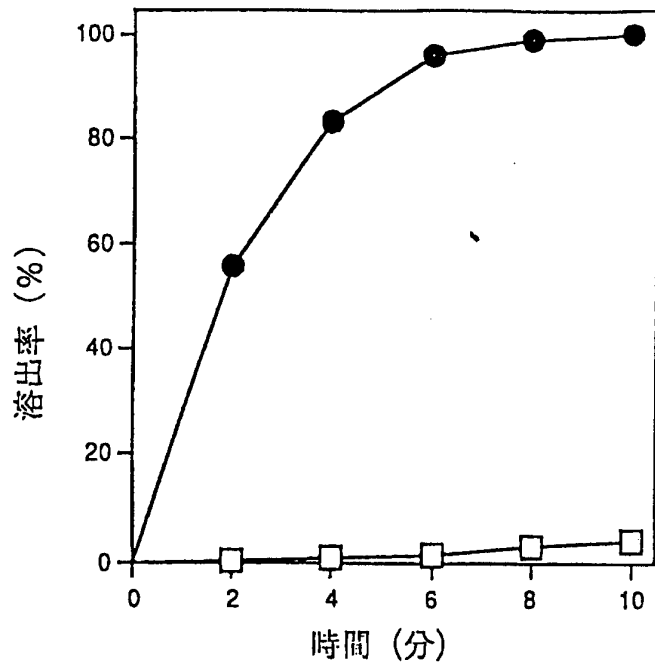
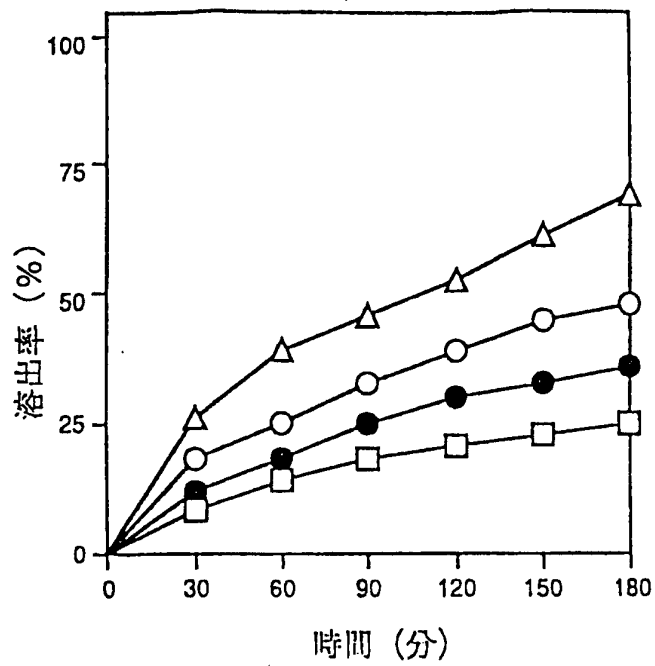


図 2



☒ 3



☒ 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP92/01472

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁵ A61K9/26 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl ⁵ A61K9/14-9/42 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE, "extruder?"		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 62, No. 1, (January 1973), F. W. Goodhart, et al "Design and Use of a Laboratory Extruder for Pharmaceutical Granulations", p. 133-136, Particularly, refer to lines 41 to 44, right column, page 133	1
A	JP, A, 2-223533 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), September 5, 1990 (05. 09. 90) & EP, A, 368247	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search January 17, 1994 (17. 01. 94)		Date of mailing of the international search report February 8, 1994 (08. 02. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁵ A61K9/26

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁵ A61K9/14-9/42

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE, "extruder?"

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Journal of Pharmaceutical Sciences, 第62巻, 第1号, (1月, 1973), F. W. Goodhart, et al [Design and Use of a Laboratory Extruder for Pharmaceutical Granulations], p.133-136, 特 p.133, 右欄 2.41-44 参照	1
A	JP, A, 2-223533 (武田薬品工業株式会社), 5. 9月, 1990 (05. 09. 90)	1

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 01. 94

国際調査報告の発送日

08. 02. 94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

後藤圭次

4 C 7 3 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	<p>& EP, A, 3 6 8 2 4 7</p>	