

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6007322号
(P6007322)

(45) 発行日 平成28年10月12日(2016.10.12)

(24) 登録日 平成28年9月16日(2016.9.16)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 47/38	(2006.01)	A 61 K 47/38
A61K 9/16	(2006.01)	A 61 K 9/16
A61K 9/20	(2006.01)	A 61 K 9/20

請求項の数 5 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2015-521450 (P2015-521450)
 (86) (22) 出願日 平成26年6月3日(2014.6.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2014/064711
 (87) 国際公開番号 WO2014/196519
 (87) 国際公開日 平成26年12月11日(2014.12.11)
 審査請求日 平成27年11月16日(2015.11.16)
 (31) 優先権主張番号 特願2013-116836 (P2013-116836)
 (32) 優先日 平成25年6月3日(2013.6.3)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2013-246178 (P2013-246178)
 (32) 優先日 平成25年11月28日(2013.11.28)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000002060
 信越化学工業株式会社
 東京都千代田区大手町二丁目6番1号
 (74) 代理人 100099623
 弁理士 奥山 尚一
 (74) 代理人 100096769
 弁理士 有原 幸一
 (74) 代理人 100107319
 弁理士 松島 鉄男
 (74) 代理人 100114591
 弁理士 河村 英文
 (72) 発明者 薫品 彰吾
 新潟県上越市頸城区西福島28番地1 信
 越化学工業株式会社 合成技術研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】加熱溶融押出用組成物及びこれを用いた加熱溶融押出成型物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒドロキシプロポキシ基のモル置換度が0.40以上かつスクシニル基に対するアセチル基の比率(モル比)が1.6未満であるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルと薬物を少なくとも含む加熱溶融押出用組成物。

【請求項2】

前記ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルのガラス転移温度(T_g)が、115以下である請求項1に記載の加熱溶融押出用組成物。

【請求項3】

前記薬物が、水難溶性薬物である請求項1又は請求項2に記載の加熱溶融押出用組成物。

【請求項4】

ヒドロキシプロポキシ基のモル置換度が0.40以上かつスクシニル基に対するアセチル基の比率(モル比)が1.6未満であるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルと薬物を少なくとも含む加熱溶融押出用組成物を、前記ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルの溶融温度以上、又は前記ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル及び前記薬物の共に溶融することになる温度以上の加熱溶融温度で加熱溶融し、押出する工程を少なくとも含む加熱溶融押出成型物の製造方法。

【請求項5】

前記加熱溶融温度が、50~250である請求項4に記載の加熱溶融押出成型物の製

造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、加熱溶融押出用組成物及びこれを用いた加熱溶融押出成型物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

薬物と高分子の混合物を加熱下で溶融押出する製剤手法が、最近注目されている。

10

例えば、水難溶性薬物と高分子を加熱溶融押出法（ホットメルトエクストルージョン）により固化させた固体分散体は、薬物が非晶質（アモルファス）の状態で高分子担体中に分子分散し、薬物の溶解性が見かけ上顕著に上昇して生物学的利用能が改善される。また、加熱溶融押出法は溶媒の使用を回避することができるため、水に不安定な薬物に対して適用でき、溶剤回収不要なことによる安全性及び環境への配慮や溶剤回収工程にかかるエネルギーの節約、作業員への安全面での改善といった利点が挙げられる。更に、従来のバッチ生産システムとは異なり、連続的な製造が可能で、時間あたりの生産性、消費エネルギーの面からも着目されている。

【0003】

これら加熱溶融押出法に使用される高分子の一例として、セルロース骨格にメトキシ基（-OCH₃）とヒドロキシプロポキシ基（-OCH₃H₆OH）の2つの置換基を導入してエーテル構造とするほか、アセチル基（-COCH₃）とスクシニル基（-COC₂H₄COOH）の2つの置換基を導入してエステル構造として、計4種類の置換基を導入した高分子であるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル（以下、「HPMCA S」ともいう。）がある。

20

ここで、第16改正日本薬局方に収載されているHPMCA Sの各置換基含有量は、以下の通りに規定されている（非特許文献1）。

【0004】

【表1】

30

	含有量（質量%）	モル置換度(MS)*1
メトキシ基	12.0～28.0	0.73～2.83
ヒドロキシプロポキシ基	4.0～23.0	0.10～1.90
アセチル基	2.0～16.0	0.09～2.30
スクシニル基	4.0～28.0	0.08～1.78

*1 モル置換度(molar substitution)は、セルロースのグルコース環単位当たりに付加した各置換基の平均モル数である。

40

【0005】

HPMCA Sを含む固体分散体としては、例えば、HPMCA S（市販品のAS-LF；モル置換度0.16～0.35）を含む加熱溶融押出法による固体分散体組成物水を添加することにより、HPMCA S又は水難溶性薬物のガラス転移温度や軟化温度を下げる方法が提案されている（特許文献1）。

また、水難溶性薬物のポサコナゾールとHPMCA S（市販品のAS-MF及びAS-MG；モル置換度0.15～0.34）を加熱溶融押出法により製剤化する方法や（特許文献2）、水難溶性薬物の脂質阻害剤CETP（コレステロールエステル転送タンパク）阻害剤とHPMCA S（市販品のAS-MF；モル置換度0.15～0.34）を加熱溶融押出法により製剤化する方法が提案されている（特許文献3）。

50

更に、水難溶性薬物とヒドロキシプロポキシ基のモル置換度が0.25、スクシニル基のモル置換度が0.02以上で、かつアセチル基のモル置換度が0.65以上及びアセチル基とスクシニル基のモル置換度の合計が0.85以上である0%RHのガラス転移温度が131～146のH P M C A Sを用いた固体分散体組成物をスプレードライする方法が提案されている（特許文献4）。この他、水難溶性薬物とヒドロキシプロポキシ基のモル置換度が0.21以下、メトキシル基のモル置換度が1.45以下で、かつアセチル基とスクシニル基のモル置換度の合計が1.25以上であるH P M C A Sを用いた固体分散体組成物をスプレードライする方法も提案されている（特許文献5）。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0006】

【特許文献1】国際公開2003/077827号公報

【特許文献2】特表2011-516612号公報

【特許文献3】特表2005-523895号公報

【特許文献4】特表2008-501009号公報

【特許文献5】国際公開2011/159626号公報

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】第16改正日本薬局方第一追補医薬品各条「ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル」

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

近年、より簡便な方法で固体分散体を製造することが求められるようになり、加熱溶融押出法において、加熱溶融温度を低くする必要が生じてきた。

しかし、特許文献1に記載の方法では、水は水難溶性薬物にとって貧溶媒であるため、場合によっては薬物の結晶性を高めて非晶化を妨げたり、熱や湿度によって高温処理時には水難溶性薬物が失活し、高湿度条件下では、薬物やキャリヤが熱と水の影響で加水分解を生じやすくなつて失活するという不都合が生じる。

一方、特許文献2～5に記載の方法では、高温の加熱溶融押し出しのために、H P M C A Sの熱分解による遊離酸が生じて酸による水難溶性薬物の失活や加熱による水難溶性薬物の熱分解の不都合が生じる。

30

特に特許文献4に記載の方法では、スクシニル基に対するアセチル基の比率（モル比）が高く、H P M C A Sの小腸内での溶解性が低下するため、速やかな薬物の放出が困難である。その結果、薬物が溶解した状態で小腸内に長時間滞留させることができず、薬物の生体吸収性が低下する。

本発明は、上記事情に鑑みなされたもので、従来よりも低い温度で加熱溶融押出することにより、熱等による薬物の失活がなく、小腸上部での溶解性の低下を防ぎ、スプレードライ法よりも簡便な方法により加熱溶融押出成型物が得られる加熱溶融押出成型物の製造方法を提供する。

40

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、H P M C A Sの4種類の置換基のうち、ヒドロキシプロポキシ基、及びスクシニル基に対するアセチル基の比率（モル比）を特定範囲にすることにより、従来よりも低いガラス転移温度（Tg）を有するH P M C A Sが得られること、より低い加熱溶融押出温度で加熱溶融押出成型物を製造すること、小腸上部での溶解性の低下を防いで小腸内での速やかな薬物の放出ができることを見出し、本発明を完成させた。

従つて、本発明は、ヒドロキシプロポキシ基のモル置換度が0.40以上かつスクシニル基に対するアセチル基の比率（モル比）が1.6未満のヒプロメロース酢酸エステルコ

50

ハク酸エステル（H P M C A S）と薬物を少なくとも含む加熱溶融押出用組成物を提供する。また、本発明は、ヒドロキシプロポキシ基のモル置換度が0.40以上かつスクシニル基に対するアセチル基の比率（モル比）が1.6未満であるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルと薬物を少なくとも含む加熱溶融押出用組成物をヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルの溶融温度以上又はヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル及び薬物を共に溶融することになる温度以上の加熱溶融温度で加熱溶融し、押出する加熱溶融押出成型物の製造方法を提供する。前記ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルは、加熱溶融押出用組成物又は加熱溶融押出成型物の製造に使用できる。

【発明の効果】

【0010】

10

本発明によれば、薬物が溶解した状態で小腸内に長時間滞留させて薬物を効率的に吸収させたり、小腸上部において高い吸収性を示す薬物の生体吸収性を高めるべく小腸上部での溶出性の低下を改善し、小腸内での速やかな薬物の放出による初期の溶出性能が高い加熱溶融押出成型物が得られる。また、従来よりも低い温度で加熱溶融押出しが可能となり、熱等による薬物の失活もなく、スプレードライ法等よりも簡便な方法により加熱溶融押出成型物が得られる。

【発明を実施するための形態】

【0011】

20

以下、本発明につき更に詳しく説明する。

H P M C A S のヒドロキシプロポキシ基のモル置換度は、0.40以上、好ましくは0.40～1.50、より好ましくは0.40～1.0、更に好ましくは0.40～0.90である。ヒドロキシプロポキシ基のモル置換度が0.40未満の場合、加熱溶融押出温度が高温となり、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルの熱分解により加水分解が生じて一部のエステル基がセルロース骨格から遊離し、酢酸及びコハク酸を生じて薬物との相互作用により薬物を失活させる。

ヒドロキシプロポキシ基をはじめとするH P M C A S の置換基含有量は、第16改正日本薬局方第一追補の医薬品各条「ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル」に記載されている方法により測定できる。

【0012】

30

H P M C A S のガラス転移温度（Tg）は、好ましくは115以下であり、より好ましくは60～115、更に好ましくは70～100である。ガラス転移温度が115より高い場合、加熱溶融押出温度も高くなり、上述の熱分解が起こる可能性がある。

ガラス転移温度（Tg）は、通常、示差走査熱量分析装置（D S C）により、以下のように測定される。即ち、H P M C A S 10mgを窒素雰囲気下、室温から10/分の昇温速度で150まで上げ、更に10/分の降温速度で25まで一旦冷却し、再度10/分の速度で230まで昇温したときに見られた変曲点をガラス転移温度とする。このように絶乾状態でガラス転移温度を測定するのは、試料中の水分がTgの測定値に影響するためである。

【0013】

40

H P M C A S におけるヒドロキシプロポキシ基以外の他の置換基であるメトキシ基のモル置換度は特に限定されないが、好ましくは0.70～2.90、より好ましくは1.00～2.40、更に好ましくは1.4～1.9である。

H P M C A S におけるアセチル基のモル置換度も特に限定されないが、好ましくは0.10～2.50、より好ましくは0.10～1.00、更に好ましくは0.16～0.96である。

H P M C A S におけるスクシニル基のモル置換度も特に限定されないが、好ましくは0.10～2.50、より好ましくは0.10～1.00、更に好ましくは0.10～0.60である。

【0014】

50

本発明者らは、ヒドロキシプロポキシ基の置換度が上記のように高くなると、H P M C

A S の溶解 pH が上がるため、小腸下部に比べて低い pH である小腸上部における H P M C A S の溶解性が低下しまうことを見出した。そのため、小腸上部での溶解性の低下を防ぐ観点から、スクシニル基に対するアセチル基の比率（モル比）は、1.6 未満、好ましくは 0.6 ~ 1.5、より好ましくは 0.8 ~ 1.5、特に好ましくは 0.8 ~ 1.3 である。

【0015】

20 における、H P M C A S を 2 質量 % 含む希（0.1 mol / L）水酸化ナトリウム水溶液の粘度は、好ましくは 1.1 ~ 2.0 mPa · s、より好ましくは 1.5 ~ 3.6 mPa · s である。粘度が 1.1 mPa · s 未満の場合、加熱溶融押出時に溶融粘度が低すぎてせん断力がかからず、ピストン又はスクリューの空転や吐出口からの押出しが困難になる場合がある。一方、粘度が 2.0 mPa · s を超える場合は、加熱溶融押出用組成物の粘度が高くなり過ぎ、ピストン又はスクリューにかかるトルクが過大となり、ピストン又はスクリューが回らない又は機械が安全上停止する場合がある。粘度の測定方法は、第 16 改正日本薬局方の H P M C A S の一般試験法に記載の方法により測定することができる。

【0016】

H P M C A S は、例えば、特開昭 54-61282 号公報に記載の方法を用いて製造できる。原料となるヒプロメロース（別名ヒドロキシプロピルメチルセルロース、以下、「H P M C」ともいう。）を氷酢酸に溶解し、エステル化剤として無水酢酸と無水コハク酸、反応触媒として酢酸ナトリウムを添加して加熱反応させる。反応終了後、反応液に多量の水を添加して H P M C A S を析出させ、その析出物を水洗後、乾燥する。このとき、ヒドロキシプロポキシ基のモル置換度が 0.40 以上の H P M C を使用すれば、生成する H P M C A S のヒドロキシプロポキシ基のモル置換度も 0.40 以上となる。

【0017】

薬物は、経口投与可能な薬物であれば特に限定されるものではない。かかる薬物としては、例えば、中枢神経系薬物、循環器系薬物、呼吸器系薬物、消化器系薬物、抗生物質、鎮咳去痰剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛消炎剤、利尿剤、自律神経作用薬、抗マラリア剤、止瀉剤、向精神剤、ビタミン類及びその誘導体等が挙げられる。

【0018】

中枢神経系薬物としては、例えば、ジアゼパム、イデベノン、アスピリン、イブプロフェン、パラセタモール、ナプロキセン、ピロキシカム、ジクロフェナック、インドメタシン、スリンダック、ロラゼパム、ニトラゼパム、フェニトイン、アセトアミノフェン、エテンザミド、ケトプロフェン及びクロルジアゼパキシド等が挙げられる。

循環器系薬物としては、例えば、モルシドミン、ビンポセチン、プロプラノロール、メチルドパ、ジピリダモール、フロセミド、トリアムテレン、ニフェジピン、アテノロール、スピロノラクトン、メトプロロール、ビンドロール、カプトプリル、硝酸イソソルビト、塩酸デラブリル、塩酸メクロフェノキサート、塩酸ジルチアゼム、塩酸エチレフリン、ジギトキシン、塩酸プロプラノロール及び塩酸アルプレノロール等が挙げられる。

【0019】

呼吸器系薬物としては、例えば、アムレキサノクス、デキストロメトルファン、テオフィリン、プロソイドエフェドリン、サルブタモール及びグアイフェネシン等が挙げられる。

消化器系薬物としては、例えば、2-[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチルスルフィニル]ベンゾイミダゾール及び 5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンゾイミダゾール等の抗潰瘍作用を有するベンゾイミダゾール系薬物、シメチジン、ラニチジン、塩酸ピレンゼピン、パンクレアチン、ビサコジル並びに 5-アミノサリチル酸等が挙げられる。

【0020】

抗生物質としては、例えば、塩酸タランピシリン、塩酸バカンピシリン、セファクロル及びエリスロマイシン等が挙げられる。

10

20

30

40

50

鎮咳・去痰剤としては、例えば、塩酸ノスカピン、クエン酸カルベタベンタン、臭化水素酸デキストロメトルファン、クエン酸イソアミル及びリン酸ジメモルファン等が挙げられる。

抗ヒスタミン剤としては、例えば、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン及び塩酸プロメタジン等が挙げられる。

解熱鎮痛消炎剤としては、例えば、イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、スルピリン、アスピリン及びケトプロフェン等が挙げられる。

利尿剤としては、例えば、カフェイン等が挙げられる。

【0021】

自律神経作用薬としては、例えば、リン酸ジヒドロコデイン、d 1 - 塩酸メチルエフェドリン、塩酸プロプラノロール、硫酸アトロピン、塩化アセチルコリン、ネオスチグミン等が挙げられる。10

抗マラリア剤としては、例えば、塩酸キニーネ等が挙げられる。

止渴剤としては、例えば、塩酸ロペラミド等が挙げられる。

向精神剤としては、例えば、クロルプロマジン等が挙げられる。

ビタミン類及びその誘導体としては、例えば、ビタミンA、ビタミンB1、フルスルチアミン、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、パントテン酸カルシウム及びトラネキサム酸等が挙げられる。

【0022】

特に、本発明のHPMCA Sを水難溶性の薬物の固体分散体の担体として用いることにより、水難溶性薬物の溶解性を改善することができる。ここで、水難溶性薬物とは、第16改正日本薬局方に記載された水に「溶けにくい」、「極めて溶けにくい」、「ほとんど溶けない」とされる薬物をいう。「溶けにくい」とは、固形の医薬品1g又は1mLをビーカーにとり、水を投入し 20 ± 5 で5分ごとに強く30秒間振り混ぜるとき、100mL以上1000mL未満で30分以内に溶ける度合いをいう。「極めて溶けにくい」とは、同様に1000mL以上10000mL未満で30分以内に溶ける度合いをいう。「ほとんど溶けない」とは、同様に30分以内に溶けるために10000mL以上要するものをいう。20

また、上記の医薬品試験において、水難溶性薬物が解けるということは、薬物が溶媒に溶ける又は混和することを示し、纖維等を認めないか又は認めても極めてわずかであることをいう。30

【0023】

水難溶性薬物の具体例としては、例えば、イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、ミトコナゾール等のアゾール系化合物、ニフェジピン、ニトレンジピン、アムロジピン、ニカルジピン、ニルバジピン、フェロジピン、エフォニジピン等のジヒドロピリジン系化合物、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン等のプロピオニ酸系化合物、インドメタシン、アセメタシン等のインドール酢酸系化合物のほかに、グリセオフルビン、フェニトイイン、カルバマゼピン、ジピリダモール等が挙げられる。

HPMCA Sと薬物の質量比率は特に限定されないが、非晶化状態の保存安定性の観点から、好ましくは1:0.01から1:100、より好ましくは1:0.1から1:10、更に好ましくは1:0.2から1:5である。40

【0024】

更に、本発明の組成物は、加熱溶融押出の際の成形性の改善等のために、可塑剤、界面活性剤等の添加剤を添加してもよい。

可塑剤としては、例えば、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、セチルアルコール、ステアリルアルコール等の高級アルコール、マンニトール、ソルビトール、グリセリン等の多価アルコール、ビーズワックス、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール又はプロピレングリコール等のアルキレングリコール、トリアセチン、ジブチルセバセート、グリセリンモノステアレート、モノグリセリンアセテート等の可塑剤が挙げられる。50

界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン性界面活性剤、ジグリセリド、ポロクサマー、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ツイン20、60、80）、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル等の非イオン性界面活性剤、レシチン、タウロコール酸ナトリウム等の天然界面活性剤、等が挙げられる。配合量は、保存安定性の観点から、可塑剤はH P M C A S に対して30質量%以下、界面活性剤は10質量%以下が好ましい。

【0025】

加熱溶融押出成型物は、必要に応じて賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑択剤、凝集防止剤等、通常この分野で常用され得る種々の添加剤を配合して、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤等の経口固体製剤や経口フィルム剤として用いることができる。

10

【0026】

賦形剤としては、例えば、白糖、乳糖、マンニトール、グルコース等の糖類、でんぶん、結晶セルロース等が挙げられ。

結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、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、マクロゴール類、アラビアゴム、ゼラチン、でんぶん等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース又はその塩、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターーチナトリウム、クロスポビドン、結晶セルロース及び結晶セルロース・カルメロースナトリウム等が挙げられる。

20

滑択剤、凝集防止剤としては、例えば、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、コロイダルシリカ、ステアリン酸、ワックス類、硬化油、ポリエチレングリコール類、安息香酸ナトリウム等が挙げられる。

【0027】

得られた経口固体製剤は、メチルセルロース、ヒプロメロース等の水溶性コーティング剤によりフィルムコーティングや、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルやヒプロメロースフタル酸エステル、メタクリル酸アクリル酸エステルコポリマー等の腸溶性コーティング剤によりコーティングされてもよい。

【0028】

30

次に、加熱溶融押出成型物の製造方法について説明する。

まず、ヒドロキシプロポキシ基のモル置換度が0.40以上のH P M C A S と薬物に、必要に応じてその他の成分を加えて混合して、加熱溶融押出用組成物を調製する。調製された加熱溶融押出用組成物を加熱溶融押出機により、円形や四角形等の形状の他、柱状やフィルム状の形状等、所望の形状に押出して、成型体を得ることができる。

【0029】

加熱溶融押出機は、H P M C A S と薬物等系内で加熱をしながら、ピストン又はスクリューで剪断力を加えて溶融して練合後、ダイから押し出す構造の押出機であれば特に制限はないが、より均一な押出成型物を得るためにには、二軸型の押出機の方が好ましい。具体的には、東洋精機社製のキャピログラフ（一軸ピストン型押出装置）やライストリット（Leistritz）社製のNano-16（二軸スクリュー型押出装置）、サーモフィッシュ-サイエンティフィック（Thermofisher Scientific）社製のMinilab（二軸スクリュー型押出装置）及びPharmalab（二軸スクリュー型押出装置）が挙げられる。

40

【0030】

加熱溶融温度は特に限定されないが、好ましくは加熱溶融押出用組成物が溶融して押出が無理なくでき、熱により薬物や高分子の分解ができるだけ避けることができる温度範囲で行うのが好ましい。即ち、固体分散体を製造しない場合にはH P M C A S の溶融温度以上の温度が、固体分散体を製造する場合にはH P M C A S 及び薬物の両者が溶融することになる温度以上の温度が好ましい。なお、薬物の添加によりH P M C A S の融点が低下す

50

る場合にも、同様に共に溶融することになる温度以上の温度が好ましい。具体的な加熱溶融温度は、好ましくは 50 ~ 250 、より好ましくは 60 ~ 200 、更に好ましくは 90 ~ 190 である。50 よりも低いと溶融が不完全となり押出が困難となる場合があり、250 を超えると HPMCAS や薬物の分解により分子量の低下及び置換基の加水分解による失活の可能性がある。

【0031】

加熱溶融押出条件は、加熱溶融押出時における粘度が好ましくは 1 ~ 100000 Pa · s である加熱溶融押出用組成物を押し出すことができれば特に制限されないが、一軸ピストン型押出装置の場合は、押出速度が好ましくは 1 ~ 1000 mm / 分、より好ましくは 10 ~ 500 mm / 分であり、二軸スクリュー型押出装置の場合は、スクリュー回転数が好ましくは 1 ~ 1000 rpm 、より好ましくは、 1 ~ 500 rpm である。押出速度が 1 mm / 分未満又はクリュー回転数が 1 rpm 未満の場合、系内での滞留時間が長くなり、熱分解する場合がある一方、押出速度が 10000 mm / 分を超える場合又はクリュー回転数が 1000 rpm を超える場合、混練り部分での加熱溶融過程が不十分となり、加熱溶融押出成型物中の薬物とポリマーの溶融状態が不均一となる場合がある。

【0032】

押出後の加熱溶融押出成型物は、ダイ吐出口以降から室温 (1 ~ 30) による自然冷却又は冷送風により冷却されるが、薬物の熱分解を最少にするため及び非晶化薬物の場合は再結晶化を抑制するために、好ましくは 50 以下、より好ましくは室温以下 (30 以下) に急速に冷却することが望ましい。

【0033】

冷却後の加熱溶融押出成型物は、必要に応じて切断機によって 0.1 ~ 5 mm 以下のペレット化するか、更に粉碎して粒状及び粉状になるまで粒度調整を行ってもよい。粉碎には機器の構造上、品温が高くなりにくいジェットミル、ナイフミル、ピンミル等の衝撃粉碎機が好ましい。なお、切断機及び粉碎機内が高温化してしまう場合は、 HPMCAS が熱により軟化し粒同士が固着してしまうため、冷送風下で粉碎することが好ましい。

【実施例】

【0034】

以下に、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

< HPMCAS - 1 の合成 >

50 L ニーダーに冰酢酸 12 kg 秤込み、ヒドロキシプロポキシ基のモル置換度 0.97 、メトキシ基のモル置換度 1.67 のヒプロメロース (HPMC) 6 kg を加えて溶解した。更に、無水酢酸 3.7 kg 及び無水コハク酸 2.0 kg 、酢酸ナトリウム 4.8 kg を加えて、 85 度で 5 時間反応を行った。これに精製水 6.7 kg を加えて攪拌した後、この溶液に精製水を添加して HPMCAS を粒状に沈殿させ、濾過により粗 HPMCAS を採取した。この粗 HPMCAS を精製水にて洗浄し、乾燥後、 10 メッシュ (目開き : 1700 μm) の篩にて篩過し、最終水分 1.2 質量 % の HPMCAS - 1 を得た。

得られた HPMCAS - 1 の各置換基含有量を第 16 改正日本薬局方第一追補記載の方法により測定したところ、ヒドロキシプロポキシ基 24.1 質量 % (モル置換度 : 1.00) 、メトキシ基 16.7 質量 % (モル置換度 : 1.67) 、アセチル基 5.6 質量 % (モル置換度 : 0.40) 、スクシニル基 16.4 質量 % (モル置換度 : 0.50) であった。

また、スクシニル基に対するアセチル基の比率 (モル比) は、薬物の過飽和状態をより長く維持する観点から、好ましくは 1.6 ~ 4.0 、より好ましくは 1.8 ~ 3.8 である。

【0035】

< HPMCAS - 2 ~ 7 の合成 >

同様な方法で置換基の含有量が異なる原料 HPMC を用いて、無水酢酸と無水コハク酸の添加量を適宜変更して、表 2 に示す各種 HPMCAS - 2 ~ 7 を得た。

10

20

30

40

50

【0036】

【表2】

	モル置換度				モル比 スクシニル基に対する アセチル基の比率
	ヒドロキシ プロポキシ基	メトキシ基	アセチル基	スクシニル基	
HPMCAS-1	1.00	1.67	0.40	0.50	0.80
HPMCAS-2	0.86	1.59	0.49	0.58	0.84
HPMCAS-3	0.65	1.85	0.47	0.41	1.15
HPMCAS-4	0.58	1.55	0.60	0.43	1.40
HPMCAS-5	0.40	1.59	0.58	0.40	1.45
HPMCAS-6	0.84	1.57	0.66	0.37	1.77
HPMCAS-7	0.25	1.89	0.67	0.19	3.53

10

【0037】

<HPMCASのガラス転移温度の測定>

HPMCAS-1～7のガラス転移温度(T_g)を示差走査熱量分析装置(Bruker社製DSC3200SA)で測定した。即ち、各HPMCAS10mgを窒素雰囲気下、室温から10 /分の昇温速度で150まで上げ、更に10 /分の降温速度で25まで一旦冷却し、再度10 /分の速度で230まで昇温したときに見られる吸・発熱曲線における変曲点の温度、即ち2度目の昇温時に測定される変曲点の温度をガラス転移温度とした。

20

【0038】

<実施例1～5及び比較例1～2>

予め測定試料中の水分を1質量%未満になるように、乾燥したHPMCAS-1～7をダイの直径1mm、高さ10mm、押出速度50mm /分の条件で、真空押出機(一軸ピストン型溶融押出装置：東洋精機社製キャピログラフ)より吐出口のダイから押し出した時のHPMCAS-1～7の最低押出温度を測定した。その結果を表3に示す。

30

【0039】

【表3】

	使用HPMCAS	ガラス転移温度 ($^{\circ}\text{C}$)	最低押出温度 ($^{\circ}\text{C}$)
実施例1	HPMCAS-1	70	110
実施例2	HPMCAS-2	81	140
実施例3	HPMCAS-3	94	140
実施例4	HPMCAS-4	101	140
実施例5	HPMCAS-5	112	150
比較例1	HPMCAS-6	85	140
比較例2	HPMCAS-7	126	180

40

【0040】

ヒドロキシプロポキシ基のモル置換度が0.40以上のHPMCASを用いた実施例1

50

～5及び比較例1は、0.4未満の比較例2に比べてガラス転移温度が低く、最低押出温度も低かった。

以上の結果から、加熱溶融押出用組成物をより低い温度で押し出すことができるため、薬物が熱分解によって失活せずに押出成型体を得ることができる。

【0041】

<実施例6～10及び比較例3～4>

水溶性薬物のアスコルビン酸を用い、加熱溶融押出用組成物を調製した。アスコルビン酸の熱分解温度は176であり、加熱溶融押出中の熱分解による失活が懸念されるモデル薬物である。

各HPMCASとアスコルビン酸粉末を乳鉢により混合(HPMCAS:アスコルビン酸=1:0.5質量比)して、加熱溶融押出用組成物を調製した。

次に、上記の混合末を用いて、同方向二軸型スクリュー(直径:5/14mm、長さ:109.5mm、スクリュー回転数100rpm、滞留時間5分間)の加熱溶融押出機(サーモフィッシュヤー社製HAAKE MiniLab)により、130以上での加熱溶融押出しを行い、得られた加熱溶融押出成型物の最低押出温度を実施例1と同様にして測定した。また、得られた加熱溶融押出成型物を粉碎機(大阪ケミカル社製ワンダーブレンダーWB-1型)を用いて20000rpmで粉碎し、30メッシュ(目開き500μm)の篩で篩過して得られた粉末及び成型前の加熱溶融押出組成物について黄色度指数(YI)をSMカラーコンピューター(スカ試験機社製SM-T)にて測定した。その結果を表4に示す。

【0042】

【表4】

	使用HPMCAS	黄色度指数(YI)		最低押出温度 (°C)
		成型前	成型後	
実施例6	HPMCAS-1	16.8	17.2	130
実施例7	HPMCAS-2	16.8	18.5	145
実施例8	HPMCAS-3	16.8	18.8	150
実施例9	HPMCAS-4	16.8	19.0	150
実施例10	HPMCAS-5	16.8	19.1	150
比較例3	HPMCAS-6	16.8	18.7	145
比較例4	HPMCAS-7	16.8	27.9	160

【0043】

ヒドロキシプロポキシ基のモル置換度が0.40以上であるHPMCASを用いた実施例6～10及び比較例3の最低押出温度は、アスコルビン酸の熱分解温度(176)よりも26以上低くすることができ、得られた加熱溶融押出成型物の外観は白色のまま変化せず、黄色度指数(YI)も20以下であり、成型前の混合末(YI=16.8)とほとんど変わらず、加熱溶融押出によりアスコルビン酸が熱分解せず失活しなかった。一方、比較例4のHPMCASは、最低押出温度が160で実施例6～10及び比較例3よりも高く、得られた加熱溶融押出成型物の外観は原末の白色紺体から褐色に変化しており、黄色度指数(YI)も20を大きく上回っており、加熱溶融押出によりアスコルビン酸が熱分解し失活していることが確認された。

【0044】

<実施例11～15及び比較例5～6>

HPMCAS1～7を用いて、フィルム試験片を作成し、リン酸緩衝液への溶解時間を

10

20

30

40

50

測定した。H P M C A S 1 6 g を塩化メチレン / エタノール溶液（塩化メチレン : エタノール = 1 : 1 質量比）6 4 g に溶解した溶液をガラス板にキャストし、室温にて乾燥した。得られたフィルムは 8 0 °C にて 2 時間乾燥した後、厚さ 1 0 0 μm の部分を縦 1 cm、横 1 cm に切り出し試験片を作成した。

試験片は第 16 改正日本薬局方に記載の崩壊試験法（補助筒）に準じて、試験片の溶解時間を測定した。すなわち、日本薬局方崩壊試験機（富山産業社製 NT-400 型）を用いて、試験片の 1 つを小腸上部から中部の消化液の pH に相当する米国薬局方（U.S. Pharmacopeia 36）に記載のリン酸緩衝液（pH 6.0）1 L に入れて、試験片が溶解して未溶解物が観察されなくなるまでの時間を測定した。その結果を表 5 に示す。

【0045】

【表 5】

	使用HPMCAS	フィルム溶解時間 (分)
実施例11	HPMCAS-1	63.2
実施例12	HPMCAS-2	44.4
実施例13	HPMCAS-3	38.9
実施例14	HPMCAS-4	36.7
実施例15	HPMCAS-5	25.3
比較例5	HPMCAS-6	120以上
比較例6	HPMCAS-7	120以上

【0046】

より薬物を効率的に吸収させるためには、小腸上部での薬物の速やかな溶出が好ましく、特に 120 分未満で溶解することが好ましい。スクシニル基に対するアセチル基の比率（モル比）が 1.77 で、かつヒドロキシプロポキシ基のモル置換度が 0.84 の比較例 5 は、溶解に長い時間が必要であり、120 分後も未溶解の試験片が存在していた。これは、スクシニル基に対するアセチル基の比率（モル比）が高い上に、更にヒドロキシプロポキシ基のモル置換度の増大により、H P M C A S の溶解 pH が上がったことから、比較的低い pH である小腸上部から中部の消化液に相当する pH 6.0 のリン酸緩衝液への溶解性が低下したためと考えられる。また、スクシニル基に対するアセチル基の比率（モル比）が 3.5 を超える比較例 6 では、親水性のスクシニル基のモル置換度が少なく、疎水性のアセチル基のモル置換度が多いため、リン酸緩衝液への溶解性が低下し、120 分後も未溶解の試験片が存在した。

一方、スクシニル基に対するアセチル基の比率（モル比）が 1.6 未満である実施例 1 ～ 15 はヒドロキシプロポキシ基が 0.4 以上であるにも関わらず、比較例に比べて pH 6.0 のリン酸緩衝液に速やかに溶解し、試験片の溶解までにかかる時間は 53 分未満であった。

以上の結果から、スクシニル基に対するアセチル基の比率（モル比）を特定の範囲にすることにより、小腸上部での速やかな溶出が可能となる。しかも、ヒドロキシプロポキシ基のモル置換度が 0.4 以上の H P M C A S の場合には、H P M C A S の溶解 pH が上がるにも拘わらず、小腸上部での速やかな溶出が可能となる。

【0047】

< 実施例 16 ～ 20 及び比較例 7 ～ 8 >

各 H P M C A S と、水難溶性薬物であるケトコナゾール（融点 148 °C）を乳鉢により

10

20

30

40

50

混合 (H P M C A S : ケトコナゾール = 1 : 1 質量比) して、加熱溶融押出用組成物を調製した。

次に、上記の混合末を用いて同方向型二軸スクリュー (直径 : 5 / 1 4 mm 、長さ : 1 0 9 . 5 mm 、スクリュー回転数 1 0 0 r p m 、滞留時間 5 分間) の加熱溶融押出機 (サーモフィッシャー社製 H A A K E M i n i L a b) により、 1 5 0 での加熱溶融押しを行い、得られた加熱溶融押出成型物を粉碎機 (大阪ケミカル社製ワンダーブレンダー W B - 1 型) を用いて 2 0 0 0 0 r p m で粉碎し、 3 0 メッシュ (目開き 5 0 0 μ m) の篩で篩過して得られた粉末について第 1 6 改正日本薬局方に記載の溶出試験を行った。

本粉末 1 8 0 m g (ケトコナゾール 9 0 m g 相当量) から溶出されるケトコナゾールの溶出率 (質量 %) を、米国薬局方 (U . S . P h a r m a c o p e i a 3 6) に記載のリン酸緩衝液 (p H 6 . 0) 9 0 0 m L 及び日本薬局方溶出試験機 (富山産業社製 N T R - 6 1 0 0 A 型) を用いてパドル回転数 1 0 0 r p m にて測定した。ケトコナゾールの定量は、 U V (波長 2 2 5 n m 、光路長 1 0 m m) の吸光度を求め、予め既知の濃度で作成した吸光度換算直線から求めた。その結果を表 6 に示す。

【 0 0 4 8 】

【表 6 】

	使用HPMCAS	ケトコナゾール溶出率(質量%) *1				
		0分	10分	30分	60分	90分
実施例16	HPMCAS-1	0	15.3	32.4	44.6	51.6
実施例17	HPMCAS-2	0	29.0	54.9	68.1	75.7
実施例18	HPMCAS-3	0	12.2	30.0	41.7	51.3
実施例19	HPMCAS-4	0	18.3	39.6	54.3	62.4
実施例20	HPMCAS-5	0	30.0	51.3	66.0	72.1
比較例7	HPMCAS-6	0	6.6	13.7	21.3	26.4
比較例8	HPMCAS-7	0	6.1	12.2	17.8	21.8

*1 各溶出試験時間(分)におけるケトコナゾール溶出率を示す。

10

20

【 0 0 4 9 】

スクシニル基に対するアセチル基の比率 (モル比) が 1 . 6 未満の H P M A S を用いた実施例 1 6 ~ 2 0 は、 9 0 分後においても 5 0 質量 % 以上の高い溶出率が得られた。

一方、ヒドロキシプロポキシ基のモル置換度が 0 . 4 以上かつスクシニル基に対するアセチル基の比率 (モル比) が 1 . 6 以上である比較例 7 及びスクシニル基に対するアセチル基の比率 (モル比) が 3 . 5 を超える比較例 8 は、試験開始後 9 0 分後においても 2 7 質量 % 以下の低い溶出率に留まった。

以上の結果から、スクシニル基に対するアセチル基の比率 (モル比) を 1 . 6 未満にすることで、小腸上部のような比較的低 p H の水溶液中での H P M C A S の溶解性を改善し、溶出が増大したと考えられる。

また、得られた加熱溶融押出成型物を卓上小型粉碎機 (大阪化学社製ワンダーブレンダー W B - 1 型) を用いて 2 0 0 0 0 r p m で粉碎し、 3 0 メッシュ (目開き 5 0 0 μ m) の篩で篩過して得られた粉末の X 線回折像を測定したところ、 X 線回折像でケトコナゾールの結晶ピークが認められず、ケトコナゾール溶出率が著しく高かった。このことから、加熱溶融押出による組成物はケトコナゾールが非晶質状態で H P M C A S 中に分散している固体分散体を形成していることがわかる。

30

40

フロントページの続き

(72)発明者 草木 史枝

東京都千代田区大手町二丁目6番1号 信越化学工業株式会社内

(72)発明者 菊池 一輝

新潟県上越市頸城区西福島28番地1 信越化学工業株式会社 合成技術研究所内

(72)発明者 尾原 栄

東京都千代田区大手町二丁目6番1号 信越化学工業株式会社内

(72)発明者 丸山 直亮

新潟県上越市頸城区西福島28番地1 信越化学工業株式会社 合成技術研究所内

審査官 常見 優

(56)参考文献 特開昭54-061282(JP,A)

特開2004-262999(JP,A)

国際公開第2011/159626(WO,A1)

特表2008-501009(JP,A)

国際公開第2007/029660(WO,A1)

特開2013-047258(JP,A)

特開2012-214461(JP,A)

特開2007-332101(JP,A)

特開2007-332102(JP,A)

丹野 史枝 他, HPMCASを用いた固体分散体からの薬物溶出性に与えるHPMCASの置換基の影響 ,

第29回 製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集 , 2012年, pp.46-47

丹野 史枝, 加熱溶融押出法によるHPMCAS固体分散体の検討 , 製剤機械技術研究会誌 , 2010
年 , Vol.19, No.3 , pp.41-46

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 9/00 - 9/72

A 61 K 47/00 - 47/48

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s (S T N)