

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4130252号
(P4130252)

(45) 発行日 平成20年8月6日(2008.8.6)

(24) 登録日 平成20年5月30日(2008.5.30)

(51) Int. Cl. F 1
A 6 1 J 3/10 (2006.01) A 6 1 J 3/10 C

請求項の数 5 (全 11 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平10-60957 (22) 出願日 平成10年3月12日(1998.3.12) (65) 公開番号 特開平10-314279 (43) 公開日 平成10年12月2日(1998.12.2) 審査請求日 平成17年1月28日(2005.1.28) (31) 優先権主張番号 19710213.1 (32) 優先日 平成9年3月12日(1997.3.12) (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)</p>	<p>(73) 特許権者 502159343 アボット ゲゼルシャフト ミット ベシ ュレンクテル ハフツング ウント コン パニー コマンディトゲゼルシャフト Abbott GmbH & Co. KG ドイツ連邦共和国 ヴィースバーデン マ ックス-プランク-リング 2 Max-Planck-Ring 2, D-65205 Wiesbaden, Germany (74) 代理人 100061815 弁理士 矢野 敏雄 (74) 代理人 100094798 弁理士 山崎 利臣</p>
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 少なくとも二相の固形の配合医薬形の製造法および該配合医薬形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも第一の相が、1つの薬理的に認容性の高分子量結合剤を包含し、かつ、少なくとも1つの相が、少なくとも1つの作用物質を包含する、少なくとも二相の固形の配合医薬形を製造するための方法において、

(i) 少なくとも1つの作用物質を含有するかまたは含有しない、高分子量結合剤(結合剤A)からなる熱可塑性溶融物を準備し、かつ、これは第一の相であり;

(ii) 工程(i)からの熱可塑性溶融物を、反対方向に回転する金型ローラーを有するカレンダー中での押し出しおよび成形によって成形させ、その際、前記ローラーの1つは、溶融物の収容および成形のための凹みをその表面に有しており、かつもう1つのローラーも同様に溶融物の収容および成形のための凹みをその表面に有しているか、あるいは、平滑ローラーであり; かつ、

(iii) 成形工程(ii)の際に、なお熱可塑性の材料中に、第二の相を形成し、かつ少なくとも1つの作用物質を含有するかまたは含有しない、少なくとも1つの固形の製剤を収容させ、その際、固体の製剤を、薬理的に認容性の高分子量結合剤(結合剤B)からなる凝固した作用物質含有溶融物、凝固した作用物質溶融物、錠剤、丸薬、ペレット剤または作用物質結晶体から選択することを特徴とする、少なくとも二相の固形の配合医薬形を製造するための方法。

【請求項2】

結合剤(B)として、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキ

シアルキルセルロース、ポリビニルピロリドン、N - ビニルピロリドンおよび酢酸ビニルからなるコポリマー、糖アルコールまたはポリエチレングリコールを使用する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

固形の製剤を 1 つの金型ローラーの凹みの中に送入する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

高分子量結合剤 (B) からなる作用物質含有溶融物または作用物質溶融物を、1 つの金型ローラーの凹みの中に送入し、かつ溶融物を凝固させる、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

凹みを有する金型ローラーを平滑ローラーと組み合わせる、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、少なくとも 1 つの薬理的に認容性の高分子量結合剤および少なくとも 1 つの製薬学的作用物質を基礎とする少なくとも二相の固形の配合医薬形の製造法並びに前記方法によって入手可能な配合医薬形に関する。

【0002】

【従来の技術】

固形の医薬形、殊に錠剤を製造するための旧来の方法は、非連続的に実施されかつ複数の工程を含むものである。一般にこのためには、製薬学的粒状物が出発材料として使用されている。粒状物並びに固形の医薬形の製造には、時間および費用がかかりすぎる。このことは、殊に、医薬形の形での種々の作用物質を収容するかまたは種々の遊離特性を達成させるために、配合製剤を製造しなければならない場合に当てはまる。

【0003】

数年前から、高分子量の作用物質含有結合剤から作用物質を含有し溶剤不含の溶融物を押し出し、押し出されたストランドを、例えば金型ローラーを有するカレンダー中で成形して所望の医薬形にするような固形の医薬形の製造のための本質的に簡単な連続的方法は公知であり、欧州特許出願公開第 2 4 0 9 0 4 号明細書、同第 2 4 0 9 0 6 号明細書、同第 3 3 7 2 5 6 号明細書および同第 3 5 8 1 0 5 号明細書を見よ。しかしながら、前記方法は、2 つの非相容性作用物質を 1 つの医薬形中で組み合わせるかまたは種々の遊離特性を実現することができるようにするものではない。

【0004】

ドイツ連邦共和国特許出願第 4 4 4 6 4 6 8 . 4 号明細書には、金型ローラーを有するカレンダーを用いる作用物質含有ポリマー溶融物からの被覆錠剤の製造法が記載されており、この場合、被覆材料からなる 2 つの箔の間の作用物質含有ポリマー溶融物を、金型ローラーの中に送入している。前記方法により、確かに、箔中の他の作用物質を予定し、かつ錠剤に、例えば胃液耐性にされた被覆を備えさせることが可能である。しかし、箔中の作用物質の種類および量に関連して、狭い限度が定められているので、こうして製造された錠剤は、普遍的には使用不可能である。

【0005】

(公開されていない) ドイツ連邦共和国特許第 1 9 5 3 9 3 6 1 . 9 号明細書には、少なくとも 2 つのポリマー溶融物の同時押し出しが記載されており、この場合、少なくとも 1 つは、作用物質を含有しており、この場合、同時押し出し工具に応じて、少なくとも 2 つの上下に重ねられた層または少なくとも 2 つの同軸に配置された層 (核 - 殻) からなる錠剤が得られる。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明には、簡単で一般的に使用可能である固形の配合医薬形およびこの種の固形の配合

10

20

30

40

50

医薬形の製造を大きな変動幅で実現する固形の配合医薬形の製造法を提供するという課題が課されている。

【0007】

【課題を解決するための手段】

ところで驚異的なことに、前記課題は、高分子量結合剤からなる溶融物からの医薬形の成形の際に、少なくとも1つの固形の製剤をなお可塑性の材料中に収容し、この場合、溶融物および/または製剤は、少なくとも1つの作用物質を含有している場合に解決されることが見出された。

【0008】

従って、本発明の対象は、少なくとも1つの薬理的に認容性の高分子量結合剤および少なくとも1つの製薬学的作用物質を基礎とする少なくとも二相の固形の配合医薬形を製造するための方法であり、この方法は、高分子量結合剤（結合剤A）および場合による少なくとも1つの作用物質からなる溶融物を成形し、この場合、成形の際に、少なくとも1つの作用物質を含有していてもよい少なくとも1つの固形の製剤をなお可塑性の材料中に収容させることによって特徴付けられる。

10

【0009】

溶融物の製造には、成分、即ち、少なくとも1つの製薬学的作用物質を含有していてもよい薬理的に認容性の高分子量結合剤（結合剤A）および場合による常用の添加剤を混合し、かつ有利に溶剤不在で溶融させて熱可塑性の混合物にすることが必要である。前記処理工程は、例えば欧州特許出願公開第240904号明細書、同第337256号明細書および同第358105号明細書中に記載されているように、公知の種類および方法で実施される。前記刊行物の内容が、これに関連している。

20

【0010】

まず、成分を混合し、次に、溶融させ、かつ均質にすることができる。しかし殊に、感応性の作用物質の使用の際に、まず、高分子量結合剤の場合によっては常用の製薬学的添加剤と一緒に溶融させ、かつ混合させ、この場合、装置、例えば攪拌釜、攪拌機、固体混合機等の場合によっては交互に運転し、次に、感応性の作用物質を「強力混合機」中で熱可塑性の相中で極めて少ない滞留時間で混入する（均質化する）ことが有利であることが判明した。作用物質を、固形でかまたは溶液または分散液として使用することができる。

【0011】

溶融および混合は、前記の目的に常用の装置中で行われる。押出機または攪拌機を有する加熱可能な容器、例えば混練機（例えば以下に更に記載されている種類）は、特に適している。

30

【0012】

また、混合装置としては、プラスチック技術において混合のために使用されているような装置を使用することができる。適当な装置は、例えば“Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen”、H.Pahl, VDI-Verlag、1986年に記載されている。特に適した混合装置は、押出機および動的混合機および静的混合機並びに攪拌釜、掻き取り装置を有する一軸攪拌機、殊にいわゆるペースト攪拌機、多軸攪拌機、殊にPDSM混合機、固体混合機並びに有利に混合混練反応器（例えば、リスト社（Firma List）のORP、CRP、AP、DTBまたはクラウス・マッファイ社（Firma Krauss-Maffei）のレアクトサーム（Reactotherm）またはブス社（Fa. Buss）の同時混練機）、二重槽混練機（槽混合機）および打ち抜き混練機（内部混合機）またはローター/スターターシステム（例えばFirma IKAのDispax）である。

40

【0013】

感応性の作用物質の場合、有利にまず、押出機中での高分子量結合剤の溶融が行われ、引き続き、混合混練反応器中での作用物質の混合が行われる。これとは異なり、若干の感応性の作用物質の場合、作用物質の強力な分散のためにローター/スターターシステムを使用することができる。

【0014】

50

混合装置の装入は、その意図に応じて、常法により連続的にかまたは非連続的に行われる。粉末状の成分は、自由な流入により、例えば示差計量計りを介して送入することができる。熱可塑性の材料は、押出機から直接供給することができるかまたは殊に高い粘度および高い圧力の場合に有利であるような歯車ポンプを介して供給することができる。液状媒体は、適当なポンプ装置を介して供給することができる。

【 0 0 1 5 】

結合剤、場合による作用物質および場合による添加剤または添加剤の混合および溶解によって得られた混合物は、泥状から粘稠性（熱可塑性）であり、従ってまた押し出し可能である。結合剤は、有利に生理学的環境で可溶性であるかまたは膨潤可能でなければならない。適当な結合剤の例は、以下のものである：

ポリビニルピロリドン（PVP）、N - ビニルピロリドン（NVP）とビニルエステル、殊に酢酸ビニルとのコポリマー、酢酸ビニルとクロトン酸とのコポリマー、部分的に鹸化したポリビニルアセテート、ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシアルキルアクリレート、ポリヒドロキシアルキルメタクリレート、ポリアクリレートおよびポリメタクリレート（オイドラギットタイプ（Eudragit-Typen））、メチルメタクリレートとアクリル酸とのコポリマー、セルロースエステル、セルロースエーテル、殊にメチルセルロースおよびエチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、殊にヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシアルキル - アルキルセルロース、殊にヒドロキシプロピル - エチルセルロース、フタル酸セルロース、殊に酢酸フタル酸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フタレートおよびマンナン、殊にガラクトマンナン。ポリマーのK値（H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932)、第58 ~ 64頁および71頁および74頁による）は、10 ~ 100、有利に12 ~ 70、殊に12 ~ 35、PVPについては > 17、殊に20 ~ 35の範囲内である。

【 0 0 1 6 】

生物分解可能なポリマー、例えばポリヒドロキシアルカン酸塩、例えばポリヒドロキシ酪酸、ポリ乳酸、ポリアミノ酸、例えばポリリシン、ポリアスパラギン、ポリジオキサンおよびポリペプチドも使用可能である。

【 0 0 1 7 】

有利な高分子量結合剤は、ポリビニルピロリドン、N - ビニルピロリドンとビニルエステルとのコポリマー、ポリヒドロキシアルキルアクリレート、ポリヒドロキシアルキルメタクリレート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、アルキルセルロースおよびヒドロキシアルキルセルロースである。

【 0 0 1 8 】

高分子量結合剤は、全成分の全体の混合物の場合に、50 ~ 180、有利に60 ~ 130の範囲内で可塑性化し、かつ溶解しなければならない。従って、混合物のガラス転移温度は、180未満、有利に130未満でなければならない。必要な場合には、前記ガラス転移温度は、常用の薬理的に認容性の可塑性助剤によって低下させられる。可塑性化剤の量は、結合剤および可塑性化剤の全重量に対して多くとも30重量%であり、これにより、低温流動を示さない貯蔵安定性の医薬形が形成される。しかし有利に、該混合物は可塑性化剤を含有していない。

【 0 0 1 9 】

前記の可塑性化剤の例は、以下のものである：

長鎖状アルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、トリメチロールプロパン、トリエチレングリコール、ブタンジオール、ペンタノール、例えばペンタエリトリット、ヘキサノール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレン - プロピレングリコール、シリコン、芳香族カルボン酸エステル（例えばジアルキルフタレート、トリメリット酸エステル、安息香酸エステル、テレフタル酸エステル）または脂肪族ジカルボン酸エステル（例えばジアルキルアジピン酸塩、セバシン酸エステル、アゼライン酸エステル、クエン酸エステルおよび酒石酸エステル）、脂肪酸エステル、例えばグリセリンモノアセテート、グリセリンジアセテートまたはグリセリントリ

10

20

30

40

50

アセテートまたはナトリウムジエチルスルホコハク酸塩。可塑化剤の濃度は、混合物の全重量に対して、一般に0.5～15重量%、有利に0.5～5重量%である。

【0020】

全重量がポリマーに対して100重量%までであってもよい常用の製剤学的助剤は、例えば希釈剤もしくは充填剤、例えば珪酸塩または珪藻土、

混合物の全重量に対して0.02～50重量%、有利に0.20～20重量%の濃度での酸化マグネシウム、酸化アルミニウム、酸化チタン、メチルセルロース、ナトリウム-カルボキシメチルセルロース、滑石、ショ糖、乳糖、穀物澱粉またはトウモロコシ澱粉、ジャガイモ粉、ポリビニルアルコール、

潤滑剤および離型剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウムおよびステアリン酸カルシウム、滑石およびシリコン並びに動物性脂肪または植物性脂肪、殊に水素化された形でおよび室温で固形であるもの。前記の脂肪は、有利に50以上の融点を有している。有利に、C₁₂-脂肪酸、C₁₄-脂肪酸、C₁₆-脂肪酸およびC₁₈-脂肪酸のトリグリセリドである。また、ワックス、例えばカルナウバワックスを使用することが可能である。前記に脂肪およびワックスは、有利に単独または一緒に、モノグリセリンおよび/またはジグリセリンまたはリン脂質、殊にレシチンと混合することができる。モノグリセリドおよびジグリセリドは有利に上記の脂肪酸タイプに由来する。潤滑剤および離型剤の全体量は、それぞれの層のための材料の全重量に対して、有利に0.1～5重量%であり；

混合物の全重量に対して、0.1～5重量%の量での流動剤、例えばアエロシル (Aerosil)；

染料、例えばアゾ染料、有機顔料または無機顔料または天然に由来する染料、この場合、混合物の全重量に対して、0.001～10重量%、有利に0.5～3重量%の濃度での無機顔料は有利であり；

安定剤、例えば抗酸化剤、光安定剤、過酸化水素駆除剤、遊離基捕捉剤、微生物の発生に対する安定剤。

【0021】

更に、湿潤剤、保存剤、崩壊剤、吸着剤、離型剤および推進剤を添加することができる（例えば H. Sucker 他、Pharmazeutische Technologie、Thieme-Verlag、シュトゥットガルト、1978を参照のこと）。

【0022】

また、本発明の範囲内の助剤とは、製薬学的作用物質を含有する固溶体の製造のための物質のことである。前記助剤は、例えばペンタエリトリットおよびペンタエリトリット-テトラアセテート、ポリマー、例えばポリエチレンオキシドもしくはポリプロピレンオキシドおよびそのブロックコポリマー（ポロキサマー（Ploxamere））、リン脂質、例えばレシチン、ピニルピロリドンのホモポリマーおよびコポリマー、界面活性剤、例えばポリオキシエチレン-40-ステアレート並びにクエン酸およびコハク酸、没食子酸、ステリン等、例えば J. L. Ford、Pharm. Acta Helv. 61、69～88（1986）に記載されている。

【0023】

作用物質の溶解度の制御のための塩基および酸の添加剤も、製薬学的助剤と見なされる（例えば、K. Thoma 他、Parm. Ind. 51、98～101（1989））。

【0024】

助剤の適合性についての唯一の前提条件は、十分な温度安定性である。

【0025】

熱可塑性の混合物の成形は、同様に常法により行われる。有利に、成形は、母線に沿って接しており、かつ反対方向に回転する2個の金型ローラーを有するカレンダーを用いて行われる。金型ローラーは、その表面上に、望ましい医薬形の半分の形に相応する凹みを有している。2つのローラーの接触領域では、1個のローラー上の凹みの錠剤材料と、もう1個のローラー上の反対の凹みの錠剤材料との組合せによって、医薬形の成形が行われる。

【 0 0 2 6 】

凹みひいては医薬形の形は、広く任意に選択することができる。細長くかつ楕円の弓形の凹みは特に好ましいので、細長い錠剤またはレンズ状の錠剤が得られる。この場合、1個の金型ローラー上の凹みは、もう1個の金型ローラー上の凹みとは異なってもよい。更に、凹みを有する金型ローラーを、平滑ローラーと組み合わせることができる。更に、多くの場合に、金型ローラーからの医薬形の剥離を容易にするために、凹みを離型剤で被覆することは好ましいことが判明した。適当な離型剤は、例えばシリコン樹脂、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸マグネシウム、パラフィン、セチルアルコールまたはレシチンである。

【 0 0 2 7 】

金型ローラーは、加熱可能であるかまたは冷却可能であってよく、有利には、凹みに結合剤(B)からなる作用物質含有溶融物が送入される金型ローラーは少なくとも冷却される(下記を見よ)。

【 0 0 2 8 】

成形の際に、なお熱可塑性の材料中に、少なくとも1つの作用物質を含有していてもよい少なくとも1つの固形の製剤が収容される。高分子量結合剤からなる溶融物が作用物質を含有している場合には、同じ作用物質または別の作用物質であってもよい。こうして(冷却後に)、少なくとも2つの相からなる固形の配合医薬形が得られ、この場合、第一の相は高分子量結合剤(A)、場合による少なくとも1つの製薬学的作用物質および場合による製薬学的添加剤を包含していてもよい。固形の製剤から形成された第二の相は、第一の相の中に貯蔵されていてもよいので、その表面の一部は眼に見えるままである(即ち、該医薬形は、核-殻構造を有していない)。しかしながら、この第二の相は、完全に第一の相中に収容されていてもよい。

【 0 0 2 9 】

固形の製剤としては、第一の相と均一には「混和」しないが、1つの固有の相を形成する状態にあることが前提とされる全ての固形の医薬形が適している。適当な固形の製剤は、例えば錠剤、薬理学的に認容性の高分子量結合剤(結合剤B)からなる凝固した作用物質含有溶融物、凝固した作用物質溶融物、丸薬、ペレット剤または常用の担持剤中、例えばアルキルセルロース、例えばメチルセルロースまたはエチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、例えばヒドロキシエチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース、澱粉、乳酸、糖類、例えば乳糖、ソルビット、イソマルト、燐酸水素カルシウム等中に作用物質を含有している作用物質結晶体である。固形の製剤は、被覆されていなくてもよいかまたは例えば以下にされた挙げられるフィルム被覆を用いて常法により被覆されていてもよい。

【 0 0 3 0 】

有利に、固形の製剤として従来の錠剤またはフィルム錠剤が使用される。

【 0 0 3 1 】

高分子量結合剤(B)からなる作用物質含有溶融物または作用物質溶融物を、金型ローラーの凹みの中で凝固させることは特に有利である。前記の目的のために、溶融物は、望ましい量および低粘稠の形で、少なくとも1個の金型ローラーの凹みの中に送入される。該凹みの中で、該溶融物を、例えば冷却された空気の送風によってかまたは金型ローラーの冷却によって凝固させる。次に、凝固した溶融物からなる部分は、成形の際に、作用物質含有高分子量結合剤(A)からなるなお熱可塑性の溶融物中に収容される。

【 0 0 3 2 】

本発明の範囲内での製薬学的作用物質とは、加工条件下で本質的に分解しない限り、製薬学的作用およびできるだけ少ない副作用を有する全ての物質のことである。1投与単位当たりの作用物質質量および濃度は、有効性および遊離速度に応じて広い範囲で変動することができる。唯一の条件は、望ましい作用の達成のために十分であるということである。従って、作用物質濃度は、0.001~95重量%、有利に20~80重量%、殊に30~70重量%の範囲内である。また、作用物質配合物を使用することもできる。本発明の範

10

20

30

40

50

圈内での作用物質は、ビタミンおよび無機質並びに植物処理剤および殺虫剤である。ビタミンには、A群、B群のビタミンが含まれ、該B群とは、B₁、B₂、B₆およびB₁₂並びにニコチン酸およびニコチンアミドとともに、ビタミンBの性質を有する化合物、例えばアデニン、コリン、パントテン酸、ビオチン、アデニル酸、葉酸、オロチン酸、パンガミン酸、カルニチン、p-アミノ安息香酸、ミオイノシットおよびリボン酸のことであり並びにビタミンC、D群、E群、F群、H群、I群およびJ群、K群およびP群のビタミンのこともある。また、本発明の範囲内での作用物質には、ペプチド治療薬および接種物質も含まれる。

【0033】

本発明による方法は、例えば以下の作用物質もしくはその薬理的活性塩の加工に適している：

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、 α -カルシドール、アラントイン、アロプリノール、アンプロキシソール、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、アモキシリン、アンピシリン、アスコルビン酸、アスパルテーム、アステミゾール、アテノロール、ベクロメタゾン、ベンセラジド、ベンザルコニウム-塩酸塩、ベンゾカイン、安息香酸、 β -メタゾン、ベザフィブラート、ビオチン、ビペリデン、ピソプロロール、プロマゼパム、プロムヘキシム、プロモクリプチン、ブデゾニド、ブフェキサマック、ブフロメジル、ブスピロン、コフェイン、カンファー、カプトプリル、カルバマゼピン、カルビドール、カルボプラチン、セファクロル、セファレキシン、セファトキシチル、セファゾリン、セフィキシム、セフォタキシム、セフトラジウム、セフトリアキソン、セフロキシム、セレジリン、クロルアンフェニコール、クロルヘキシジン、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、シメチジン、シプロフロキサシン、シスアブライド、シスプラチン、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クロミブラミン、クロナゼパム、クロニジン、クロトリマゾール、コデイン、コレステラミン、クロモグリク酸、シアノコバラミン、シプロテロン、デソゲストレル、デキサメタゾン、デキサパントロール、デキストロメトルファン、デキストロプロポキシフェン、ジアゼパム、ジクロフェナク、ジゴキシム、ジヒドロコデイン、ジヒドロエルゴタミン、ジヒドロエルゴトキシム、ジルチアゼム、ジフェンヒドラミン、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、ドキシサイクリン、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、エリスロマイシン、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、ユーカリプトゥス・グロブルス (Eucalyptus Globulus)、ファモチジン、フェロジピン、フェノフィブラート、フェノテロール、フェンタニール、フラビン-モノヌクレオチド、フルコナゾール、フルナリジン、フルオロウラシル、フルオキセチン、フルルピプロフェン、フロセמיד、ガロパミル、ジェムフィプロジル、ゲンタマイシン、ジグコ・ビローバ (Ginkgo Biloba)、グリベンクラミド、グリピシド、クロザピン、カンゾウ、グリセオフルピン、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、インドメタシン、イオヘキシソール、イオパミドール、二硝酸イソソルビト、一硝酸イソソルビト、イソトレチノイン、ケトチフェン、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトロラック、ラバタロン、ラクツロース、レシチン、レボカルニチン、レボドパ、レボグルタミド、レボノルゲストレル、レボチロキシム、リドカイン、リパーゼ、リブラミン、リシノプリル、ロペラミド、ロラゼパム、ロバスタチン、メドロキシプロゲステロン、メンソール、メソトレキセート、メチルドパ、メチルプレドニゾン、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、ミノサイクリン、ミノキシジル、ミソプロストル、モルヒネ、マルチビタミン混合物もしくはマルチビタミン配合物および無機塩、N-メチルエフェドリン、ナフチドロフリル、ナプロキセン、ネオマイシン、ニカルジピン、ニセルゴリン、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、ニトラゼパム、ニトレンジピン、ニザチジン、ノルエチステロン、ノルフロキサシン、ノルゲストレ

10

20

30

40

50

ル、ノルトリプチリン、ナイスタチン、オフロキサシン、オメプラゾール、オンダンセトロン、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、フェノバルビタール、フェノキシフィリン、フェノキシメチルペニシリン、フェニレフリン、フェニルプロパノラミン、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、ブラバスタチン、ブラゼパム、ブラゾシン、プロドニゾロン、プレドニゾン、プロモクリプチン、プロパフェノン、プロプラノロール、プロキシフィリン、プソイドエフェドリン、ピリドキシン、キニジン、ラミプリル、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、サリチル酸、シムバスタチン、ソマトロピン、ソタロール、スピロノラクトン、スクラルファート、スルバクタム、スルファメトキサゾール、スルファサラジン、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、テルブタリン、テルフェナジン、テトラサイクリン、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、ボリン酸、ジドブジン。

10

【0034】

有利な作用物質は、イブプロフェン（ラセミ体、エナンチオマーまたは濃縮されたエナンチオマーとして）、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、アセチルサリチル酸、ベラパミル、パラセタモール、ニフェジピン、カプトプリル、オメプラゾール、ラニチジン、トラマドール、サイクロスポリン、トランドラプリルおよびペプチド治療薬である。

20

【0035】

詳細には、固溶体を形成することになりうる。「固溶体」という概念は、例えば冒頭で引用した文献から当業者にはよく知られている。ポリマー中の製薬学的作用物質の固溶体の場合、作用物質がポリマー中に分子分散して存在している。

【0036】

本発明による方法を用いて製造可能な少なくとも二相の固形の配合医薬形は、殊に錠剤、有利に細長い錠剤、糖衣剤、香錠およびペレット剤である。得られた医薬形には、最終的に、常法により、作用物質遊離を制御するかまたは味を覆い隠すようなフィルム被覆を施すこともできる。この種の被覆に適する材料は、ポリアクリレート、例えばオイドラギットタイプ、セルロースエステル、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート並びにセルロースエーテル、例えばエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースである。

30

【0037】

本発明による方法は、1つ以上の作用物質を、詳細には結合剤(A)からなる凝固した溶融物中かまたは固形の製剤中またはこの両方の中に含有していることができる配合医薬形の製造を可能にする。この場合、1つ以上の作用物質の有利特性は、相応する結合剤の選択によって望ましい方法で変動することができる。更に、非相容性作用物質を互いに配合することもできる。例えば、IR分(IR=即時放出)を有する遅延錠剤(SR=持続放出性錠)を製造することが可能である。これは、有利に、固形の製剤がIR分を形成するように構成されている。このために特にて記する結合剤は、ポリビニルピロリドンおよびN-ビニルピロリドンと酢酸ビニルとのコポリマー並びに糖類、例えば乳糖、ソルビットまたはイソマルトである。持続放出性分は、結合剤として殊に上記のセルロース誘導体を含有している。更に、SR/SR-配合物またはIR/IR-配合物を製造することも可能である。相応する被覆は、2つ以上の異なる作用物質を含有する配合医薬形と見なされる。

40

【0038】

以下の実施例は、本発明を説明するものであるが、本発明は、それによって制限されるものではない。

【0039】

【発明の実施の形態】

50

本発明による配合医薬形の製造は、以下、図1および2に基づき詳細に説明される。

【0040】

図1中には、2個の金型ローラー1、2を用いる成形工程が略図により説明されている。金型ローラー1、2は、反対方向に回転し、回転方向は、矢印によって示されている。押出機から押出されるストランド3は、作用物質含有高分子量結合剤からなり、矢印の方向で2つの金型ローラー1、2の間に送入される。ストランド3は、熱可塑性の状態である。同時に、供給装置4から、作用物質含有高分子量結合剤(B)からなる溶融物の望ましい量が、金型ローラー1の凹みの中に送入される。金型ローラー1は冷却されるので、熱可塑性の溶融物は、直ちに凝固する。金型ローラー1、2の反対方向の回転によって、ストランド3から錠剤7が打ち抜かれ、この場合、それぞれの錠剤中に、それぞれの凹みの中に存在する凝固した溶融物5が入れている。必要な場合には、錠剤は、最終的に冷却され、かつ望ましい場合には、フィルム被覆を施される。

10

【0041】

【実施例】

例 1

即時放出分を有する持続放出性錠の製造：

Klucel EF (ヒドロキシプロピルセルロース)、Methocel K4M (メチルセルロースおよびエチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基またはカルボキシメチルエーテル基を同時に有しているメチルセルロース誘導體)、レシチンおよびベラパミル塩酸塩を、以下の組成：

20

ベラパミル塩酸塩	48	%
Klucel EF	31.5	%
Methocel K4M	17.5	%
レシチン	3	%

の溶融物が得られるような量で押出機中で混合し、かつ溶融させる。

【0042】

混合、溶融および押し出しを、押出機中で以下の条件下に行う：

	ショット1	ショット2	ショット3	ショット4	ヘッド
温度	80℃	100℃	110℃	110℃	115℃

30

IR分のために、ベラパミル塩酸塩を、イソマルトまたはコリドン (ポリビニルピロリドン) またはこれらの混合物中に溶解させるかまたは分散させる。

【0043】

前記の溶液もしくは分散液を、供給装置から50mgの量で金型ローラーの凹みの中に送入する (上記の図面の記載を参照のこと)。同時に、SR分のための押出機から押し出されてくるストランドを上記のような金型ローラーを用いて成形して、図2中に示されている種類の細長い錠剤にする。

【0044】

例 2

例1中に記載された方法を繰り返すが、この場合、IR分として以下の組成：ベラパミル - Ha 40 %

40

Ludipress ¹⁾	59	%
ステアリン酸マグネシウム	1	%
¹⁾ ラクトース一水和物	43	%
コリドンCC	3.5	%
コリドン30	3.5	%

の常用のIR錠剤を使用する。

【0045】

IR分として以下の組成：

パラセタモール	72	%
---------	----	---

50

イソマルト	17.25%
コリドン K30	4%
S D S (ラウリル硫酸ナトリウム)	0.75%
Prinojel (ナトリウムカルボキシメチル澱粉)	5%
水素化ヒマシ油	1%

のペレット剤を使用する場合に、対応する錠剤が得られる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、2個の金型ローラーを用いる製造過程を示す略図である。

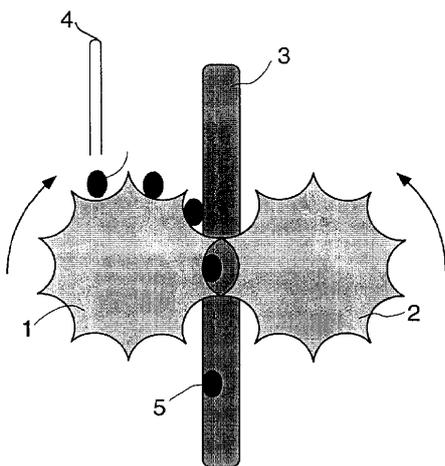
【図2】図2は、図1中に示された方法により得られた本発明による配合錠剤を通る断面図である。

10

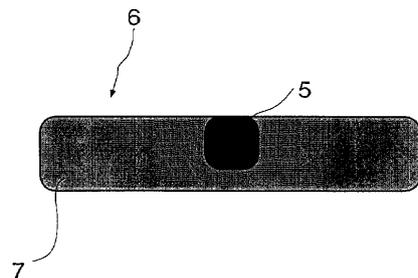
【符号の説明】

1、2 金型ローラー、 3 スtrand、 4 供給装置、 5 凝固した溶融物、
7 錠剤

【図1】



【図2】



フロントページの続き

- (74)代理人 100099483
弁理士 久野 琢也
- (74)代理人 100110593
弁理士 杉本 博司
- (74)代理人 100128679
弁理士 星 公弘
- (74)代理人 100135633
弁理士 二宮 浩康
- (74)代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト
- (72)発明者 コルゲン ツァイトラー
ドイツ連邦共和国 ムッターシュタット プファルツリング 9 0
- (72)発明者 イェルク ローゼンベルク
ドイツ連邦共和国 エラーシュタット ブルフシュトラーセ 2 9
- (72)発明者 イェルク ブライテンバッハ
ドイツ連邦共和国 マンハイム ハンス・ザックス・リング 1 1
- (72)発明者 アンドレアス クラインケ
ドイツ連邦共和国 ルートヴィヒスハーフェン ボイテナー シュトラーセ 6
- (72)発明者 ヴェルナー マイアー
ドイツ連邦共和国 シファーシュタット ケーニヒスベルガー シュトラーセ 9

審査官 佐藤 智弥

- (56)参考文献 特表平10-511288(JP,A)
国際公開第96/019963(WO,A1)
特開平02-243158(JP,A)
特開昭52-076419(JP,A)
特開昭61-226047(JP,A)
特開昭63-192346(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61J 3/10