

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年3月23日(23.03.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/042533 A1

(51) 国際特許分類:

C08G 65/06 (2006.01) *A61K 9/22* (2006.01)
C08G 65/30 (2006.01) *A61K 47/34* (2017.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/027315

(22) 国際出願日: 2022年7月11日(11.07.2022)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2021-150536 2021年9月15日(15.09.2021) JP

(71) 出願人: 住友精化株式会社(SUMITOMO SEIKA
CHEMICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6750145 兵
庫 県 加 古 郡 播 磨 町 宮 西 3 4 6 番 地
の 1 Hyogo (JP).

(72) 発明者: 今 村 結 花 (IMAMURA, Yuika);
〒6728076 兵庫県姫路市飾磨区入船町 1
番 地 住 友 精 化 株 式 会 社 内 Hyogo (JP).
木 村 彰 (KIMURA, Akira); 〒6728076 兵庫県
姫路市飾磨区入船町 1 番 地 住 友 精 化
株 式 会 社 内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 弁 理 士 法 人 三 枝 国 際 特 許 事 務 所
(SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府
大 阪 市 中 央 区 道 修 町 1 - 7 - 1 北 浜
コ ニ シ ビ ル Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP,

KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE,
PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: POLYALKYLENE OXIDE, SOLID PREPARATION-USE COMPOSITION AND METHOD FOR MANU-
FACTURING SAME, AND CONTROLLED RELEASE PREPARATION-USE COMPOSITION

(54) 発明の名称: ポリアルキレンオキシド、固形製剤用組成物及びその製造方法並びに徐放性製剤用組成物

(57) Abstract: Provided are: a polyalkylene oxide that can be appropriately used for easily adjusting the dissolution speed
of a drug; a solid preparation-use composition containing said polyalkylene and a method for manufacturing said compo-
sition; and a controlled release preparation-use composition. With regard to this polyalkylene oxide, the polydispersity is
3-5, the gel strength is at least 22500Pa, and the erosion is 40-48%. This solid preparation-use composition contains the
polyalkylene oxide, an active ingredient, and an excipient.

(57) 要約: 薬剤の溶出速度を容易に調節するために好適に使用することができるポリアルキレンオ
キシド、及び該ポリアルキレンオキシドを含む固形製剤用組成物とその製造方法、並びに、徐放性
製剤用組成物を提供する。本発明のポリアルキレンオキシドは、多分散度が3~5であり、ゲル強
度が22500Pa以上であり、エロージョンが40~48%である。本発明の固形製剤用組成物
は、前記ポリアルキレンオキシドと、活性成分と、賦形剤とを少なくとも含む。

WO 2023/042533 A1

明 細 書

発明の名称：

ポリアルキレンオキシド、固形製剤用組成物及びその製造方法並びに徐放性製剤用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ポリアルキレンオキシド、及び該ポリアルキレンオキシドを含む固形製剤用組成物とその製造方法、並びに、徐放性製剤用組成物に関する。

背景技術

[0002] 固形製剤は医薬用途で広く利用されており、中でも徐放性固形製剤は、製剤からの有効成分の溶出速度のコントロールをすることで、血中の有効成分濃度を長時間一定の範囲に保持させることができるので、医薬用途において欠かすことができないものである。

[0003] 特許文献1等には、特定の加工澱粉と、溶出制御剤とを使用することで、徐放性が制御された固形製剤を得る技術を開示している。斯かる技術に代表されるように、近年、固形製剤の溶出速度を調節すべく、種々の観点からの開発が進められている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2014-9208号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 一般的に製剤において、有効成分の溶出速度を調節しようとする場合、固形製剤に含まれる薬物の種類及び含有量は当該製剤において固定されたものであるので、薬物の種類及び含有量を変えることで溶出速度を調節することはできない。

[0006] 製剤の形状及び寸法を変更して有効成分の溶出速度を調節することも考えられるが、この場合は、製剤化するために使用する機器の設計等を変更する必要があるため、コスト等の観点から現実的でない。また、製剤に含まれる賦形剤の種類及び含有量を変更して溶出速度を微調整することも可能であるが、この場合には、物質及び配合量の変更に伴う製造装置の洗浄処理を行う必要があり、そればかりか溶出速度確認試験を複数回行う必要もあり、最適な製造プロセスを確立するには膨大な時間及びコストが掛かる。上記の観点から、製剤のプロセスを大きく変更することなく、有効成分の溶出速度を容易に調節することができる技術の確立が望まれていた。

[0007] 本発明は、上記に鑑みてなされたものであり、薬剤の溶出速度を容易に調節するために好適に使用することができるポリアルキレンオキシド、及び該ポリアルキレンオキシドを含む固形製剤用組成物とその製造方法、並びに、徐放性製剤用組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、ポリアルキレンオキシドの多分散度、ゲル強度及びエロージョンを所定の範囲にすることにより上記目的を達成できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明は、例えば、以下の項に記載の主題を包含する。

項 1

多分散度が 3 ～ 5 であり、

ゲル強度が 22500 Pa 以上であり、

エロージョンが 40 ～ 48 % である、ポリアルキレンオキシド。

項 2

項 1 に記載のポリアルキレンオキシドと、活性成分と、賦形剤とを少なくとも含む、固形製剤用組成物。

項 3

項 1 に記載のポリアルキレンオキシドと、活性成分と、賦形剤とを少なくとも含む、徐放性製剤用組成物。

項 4

項 1 に記載のポリアルキレンオキシドと、活性成分とを乾式混合して混合物を得る工程、及び、
前記混合物を打錠して錠剤を得る工程を含む、固形製剤用組成物の製造方法。

項 5

項 1 に記載のポリアルキレンオキシド及び活性成分を含む造粒物を得る工程、及び、
前記造粒物を打錠して錠剤を得る工程を含む、固形製剤用組成物の製造方法。

項 6

項 1 に記載のポリアルキレンオキシドの徐放性製剤への使用。

発明の効果

[0010] 本発明に係るポリアルキレンオキシドは、薬剤の溶出速度を容易に調節するための製剤用原料として好適に使用することができる。

[0011] 本発明に係る固形製剤用組成物は、上記ポリアルキレンオキシドを含むので、薬剤の溶出速度を容易に調節することができる製剤を形成することができる。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。なお、本明細書中において、「含有」及び「含む」なる表現については、「含有」、「含む」、「実質的にからなる」及び「のみからなる」という概念を含む。

[0013] 本明細書に段階的に記載されている数値範囲において、ある段階の数値範囲の上限値又は下限値は、他の段階の数値範囲の上限値又は下限値と任意に組み合わせることができる。本明細書に記載されている数値範囲において、その数値範囲の上限値又は下限値は、実施例に示されている値又は実施例から一義的に導き出せる値に置き換えてもよい。また、本明細書において、「～」で結ばれた数値は、「～」の前後の数値を下限値及び上限値として含む

数値範囲を意味する。

[0014] 1. ポリアルキレンオキシド

本発明のポリアルキレンオキシドは、多分散度が3～5であり、ゲル強度が22500Pa以上であり、エロージョンが40～48%である。斯かるポリアルキレンオキシドは、薬剤の溶出速度を容易に調節するための製剤用原料（とりわけ徐放性製剤用原料）として好適に使用することができ、特に、溶出速度をより低く調節することが可能となる。

[0015] ポリアルキレンオキシドにおいて、アルキレン部位の炭素数は特に限定されず、例えば、2以上が好ましく、また、4以下であることが好ましい。本発明の効果が発揮されやすいという点で、アルキレン部位の炭素数は2であること、即ち、ポリアルキレンオキシドは、ポリエチレンオキシドであることが特に好ましい。

[0016] ポリアルキレンオキシドの質量平均分子量は特に限定されず、例えば、20万以上であり、好ましくは50万以上、より好ましくは100万以上、さらに好ましくは120万以上、特に好ましくは150万以上である。ここでいうポリアルキレンオキシドの質量平均分子量はゲル浸透クロマトグラフィーによる測定値を意味し、特に、既知のポリエチレンオキシド標準試料を用いて作製した検量線から算出した値を意味する。

[0017] ポリアルキレンオキシドの多分散度、すなわち、質量平均分子量（ M_w ）／数平均分子量（ M_n ）の値は、前述のように3～5（3以上、5以下）である。多分散度が3を下回ると、あるいは5を上回ると、所望の溶出速度の範囲に制御できない。つまり、ポリアルキレンオキシドの多分散度が3～5であることで、ポリアルキレンオキシドはエロージョン（溶出率）を所望の範囲に調節しやすくなり、溶出速度をより小さくすることができる。ポリアルキレンオキシドの多分散度は、好ましくは3.1以上であり、また、好ましくは4.5以下である。

[0018] ポリアルキレンオキシドの質量平均分子量及び多分散度を調節する方法は特に限定されず、公知の方法を広く採用することができる。例えば、ポリア

ルキレンオキシドの製造において重合反応の条件により調節することができ、具体的に、重合反応で使用する原料の種類及び使用量の調整でポリアルキレンオキシドの質量平均分子量及び多分散度を調節することができる。また、重合反応時に後記連鎖移動剤を使用することでポリアルキレンオキシドの質量平均分子量及び多分散度を調節することができる。特に好ましい方法は、あらかじめ目的の分子量よりも高分子量に調節したポリアルキレンオキシドに、後記するようにガンマ線等の活性エネルギー線を照射することによって、ポリアルキレンオキシドの質量平均分子量及び多分散度を調節する方法である。

[0019] ポリアルキレンオキシドのゲル強度は、前述のように、 22500 Pa 以上である。ゲル強度が 22500 Pa 未満になると、ゲル強度が小さくなって溶出速度が高くなり、所望の溶出速度の範囲に制御できない。つまり、ポリアルキレンオキシドのゲル強度が 22500 Pa 以上であることで、ポリアルキレンオキシドはエロージョン（溶出率）が所望の範囲に調節しやすくなり、溶出速度をより小さくすることができる。ポリアルキレンオキシドのゲル強度は、好ましくは 23000 Pa 以上、より好ましくは 24000 Pa 以上である。また、ポリアルキレンオキシドのゲル強度の上限は特に限定的ではなく、例えば、 29000 Pa である。

[0020] 本明細書において、ポリアルキレンオキシドのゲル強度は、下記の方法で測定された値を意味する。まず、直径 10 mm の円筒状臼にポリアルキレンオキシド 200 mg を充填し、 5 kN の圧縮力で圧縮することで錠剤を得る。この錠剤を用いて、日本薬局方（パドル法）に従い溶出試験を実施する。この溶出試験では、試験液としてイオン交換水、試験温度は 37°C 、攪拌回転数は 200 rpm とする。この条件で2.5時間攪拌することで溶出試験を実施し、錠剤をゲル化させる。このようにゲル化した錠剤を測定サンプルとして、小型圧縮・引張試験機（株式会社島津製作所製「EZ-Test」）による圧縮試験を行う。この圧縮試験では、直径 10 mm の圧子を用い、変位速度を 5 mm/min とする。圧縮試験で得られる応力-ひずみ曲線に

に基づき、ゲル化した錠剤が5%から10%まで変位した際の傾きS (Pa)を導き出す。以上の一連の操作を異なる錠剤で計3回行い、それぞれの傾きS (Pa)を導き出し、これらの平均値をポリアルキレンオキシドのゲル強度とする。

[0021] ポリアルキレンオキシドのゲル強度を調節する方法は特に限定されず、公知の方法を広く採用することができる。例えば、ポリアルキレンオキシドの質量平均分子量及び多分散度を調節することで、所望のゲル強度に調節することが可能である。

[0022] ポリアルキレンオキシドのエロージョン（溶出率）は、前述のように、40～48%（40%以上、48%以下）である。ポリアルキレンオキシドのエロージョンを40～48%とすることで、ポリアルキレンオキシドの溶出速度を低く制御することが可能となる。ポリアルキレンオキシドのエロージョンが40%を下回ると、溶出速度が低すぎるので、製剤に適さない。また、ポリアルキレンオキシドのエロージョンが48%を上回ると、低い溶出速度が求められている製剤に適さない。ポリアルキレンオキシドのエロージョンは、好ましくは43%以上、また、好ましくは48%以下である。

[0023] 本明細書において、ポリアルキレンオキシドのエロージョン（溶出率）は、下記の方法で測定された値を意味する。まず、直径10mmの円筒状臼にポリアルキレンオキシド200mgを充填し、5kNの圧縮力で圧縮することで錠剤を得る。この錠剤を用いて、日本薬局方（パドル法）に従い溶出試験を実施する。この溶出試験では、試験液としてイオン交換水、試験温度は37℃、攪拌回転数は200rpmとする。この条件で4.5時間攪拌することで溶出試験を実施し、錠剤をゲル化させる。ゲル化した錠剤を取り出し、この錠剤を80℃で5時間乾燥処理を行い、下記式（1）からエロージョン（溶出率）を算出する。

$$\text{エロージョン (\%)} = \{1 - (A/B)\} \times 100 \quad (1)$$

式（1）中、Aは溶出試験後に行った乾燥処理後の錠剤質量、Bは溶出試験前の錠剤質量を意味する。

- [0024] ポリアルキレンオキシドのエロージョンは、例えば、ポリアルキレンオキシドの質量平均分子量及び多分散度を調節することで、所望の範囲に調節することが可能である。
- [0025] ポリエチレンオキシドの粘度（2%水溶液粘度）は特に限定されず、例えば、下限は50 mPa/s以上、好ましくは1000 mPa/s以上、より好ましくは1500 mPa/s以上、特に好ましくは2000 mPa/s以上であり、また、上限は6000 mPa/s以下、好ましくは5000 mPa/s以下、より好ましくは4500 mPa/s以下、特に好ましくは4000 mPa/s以下である。2%水溶液粘度は、回転粘度計（BROOKFIELD製「RV DVII+」）を用いて測定することができる。
- [0026] ポリアルキレンオキシドは、通常、ホモポリマーであるが、これに限定されず、コポリマーであってもよい。ポリアルキレンオキシドがコポリマーである場合、ポリアルキレンオキシドは、例えば、アルキレン部位の炭素数が異なる二以上の構造単位を有する。
- [0027] 本発明のポリアルキレンオキシドは、1種のためのポリアルキレンオキシドであってもよいし、2種以上のポリアルキレンオキシドの混合物であってもよく、例えば、異なる製造方法で製造したポリアルキレンオキシドの混合物であってもよい。
- [0028] ポリアルキレンオキシドを製造する方法は特に限定されず、例えば、公知のポリアルキレンオキシドの製造方法を広く採用することができる。具体的には、触媒の存在下、アルキレンオキシドの重合反応により、ポリアルキレンオキシドを製造することができる。
- [0029] ポリアルキレンオキシドの製造で使用するアルキレンオキシドとしては、例えば、脂肪族アルキレンオキシドが挙げられ、具体的には、エチレンオキシド、プロピレンオキシドおよびブチレンオキシドが挙げられ、エチレンオキシドまたはプロピレンオキシドが好ましく、エチレンオキシドが特に好ましい。
- [0030] ポリアルキレンオキシドの製造で使用する触媒の種類も特に制限されず、

例えば、公知のポリアルキレンオキシドの製造方法で使用されている触媒を広く使用することができる。具体的には、亜鉛等の金属触媒を挙げることができる。触媒の使用量も特に限定されず、たとえば、公知のポリアルキレンオキシドの製造方法と同様の範囲とすることができる。

[0031] アルキレンオキシドの重合反応を行うにあたって、連鎖移動剤を使用することもできる。これにより、ポリアルキレンオキシドの分子量が調節されやすい。連鎖移動剤の種類は特に限定されず、アルキレンオキシドの重合反応で使用され得る公知の連鎖移動剤を広く使用することができる。例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール等の炭素数1～5のアルコール化合物を連鎖移動剤として挙げることができる。

[0032] 連鎖移動剤を使用する場合、その使用量は特に限定されず、例えば、アルキレンオキシドに対して0.002～0.3モル%とすることができる。

[0033] アルキレンオキシドの重合反応を行うにあたって、必要に応じて溶媒を使用することができ、例えば、公知のポリアルキレンオキシドの製造方法で使用されている溶媒を広く使用することができる。

[0034] アルキレンオキシドの重合反応の温度等の条件も特に限定されず、公知の条件と同様とすることができる。

[0035] 上記重合反応によって得られたポリアルキレンオキシドには、必要に応じて、活性エネルギー線を照射することができる。これにより、ポリアルキレンオキシドが分解し、分子量を所望の範囲に調節することができる。活性エネルギー線は、例えば、ガンマ線等の放射線、紫外線、X線、イオン線等が挙げられ、分子量を調節しやすい点で、ガンマ線であることが好ましい。

[0036] 活性エネルギー線を照射する条件も特に限定されず、例えば、所望の分子量及び多分散度となるように適宜設定することができる。例えば、ポリアルキレンオキシドの種類に応じて0.1～20kGyの範囲でガンマ線を照射することができ、比較的小さい放射線量のガンマ線の照射で十分である場合は、例えば、0.3～1kGy、好ましくは0.5～0.8kGyとするこ

とができる。

[0037] 本発明のポリアルキレンオキシドは、二以上のポリアルキレンオキシドの混合物であってもよく、例えば、異なる放射線量のガンマ線を照射して得たポリアルキレンオキシドをそれぞれ混合した混合物であってもよい。すなわち、放射線量×1のガンマ線を照射して得たポリアルキレンオキシドと、放射線量×1と異なる放射線量×2のガンマ線を照射して得たポリアルキレンオキシドとを混合して得ることもできる。なお、混合物であるポリアルキレンオキシドの多分散度、ゲル強度及びエロージョン等の物性は、当該混合物を測定して得られた値を採用するものとする。

[0038] 2. 固形製剤用組成物

本発明の固形製剤用組成物は、前記ポリアルキレンオキシドと、活性成分と、賦形剤とを少なくとも含む。本発明の固形製剤用組成物は、固形製剤を得るための原料として適している。特に本発明の固形製剤用組成物は、前記ポリアルキレンオキシドを含有するので、活性成分の溶出速度が制御された製剤を調製することができ、特に、溶出速度を低く制御した製剤を得るのに適している。

[0039] 固形製剤用組成物において、活性成分の種類は特に限定されず、公知の活性成分を広く適用することができる。

[0040] 固形製剤用組成物において、賦形剤は、薬学的に許容である賦形剤を広く適用することができ、例えば、公知の賦形剤を広く適用することができる。

[0041] 固形製剤用組成物において、前記活性成分の含有量は特に限定されず、製剤の用量及び用法等に応じて適宜の範囲で設定することができる。

[0042] 固形製剤用組成物において、前記賦形剤の含有量は特に限定されず、製剤の用量及び用法等に応じて適宜の範囲で設定することができる。

[0043] 固形製剤用組成物において、ポリアルキレンオキシド、活性成分及び賦形剤の含有割合は特に限定されず、例えば、公知の固形製剤用組成物と同様とすることができる。

[0044] 固形製剤用組成物は、ポリアルキレンオキシド、活性成分及び賦形剤のみ

からなるものであってもよいし、あるいは、固形製剤用組成物は、ポリアルキレンオキシド、活性成分及び賦形剤以外に各種成分を含有することができ、例えば、製剤に用いられる種々の添加剤を挙げることができる。このような添加剤として、例えば、崩壊剤、流動化剤、滑沢剤、香料、着色剤等を挙げることができる。

[0045] 固形製剤用組成物は、各種固形製剤を製造するための原料として広く使用することができ、例えば、後記する徐放性製剤を製造するための原料に適している。従って、本発明の固形製剤用組成物における、固形製剤は徐放性製剤であることが好ましい一態様となる。

[0046] 固形製剤用組成物から製剤を調製する方法は特に限定されず、例えば、公知の製剤の調製方法と同様の方法を採用することができる。

[0047] 製剤の剤型は特に限定されず、例えば、カプセル剤、錠剤、顆粒剤等、公知の剤型を広く適用することができる。

[0048] (固形製剤用組成物の製造方法)

固形製剤用組成物の製造方法は特に限定されず、例えば、公知の固形製剤用組成物を調整する方法を広く採用することができる。例えば、固形製剤用組成物が錠剤である場合、後記する製造方法A又は後記する製造方法Bによって、固形製剤用組成物を製造することができる。

[0049] 製造方法Aは、下記の工程A1及び工程A2を備える。

工程A1：前記ポリアルキレンオキシドと、活性成分とを乾式混合して混合物を得る工程。

工程A2：前記混合物を打錠して錠剤を得る工程。

[0050] 工程A1では、ポリアルキレンオキシドと、活性成分とを乾式混合する。

工程A1で使用するポリアルキレンオキシドは、前述の本発明のポリアルキレンオキシドである。この乾式混合では、ポリアルキレンオキシド及び活性成分と共に、賦形剤及び必要に応じて使用される各種添加剤も加えて混合処理することができる。

[0051] 工程A1において、乾式混合する方法は特に限定されず、例えば、公知の

乾式の混合手段を適用することができる。混合条件も特に限定されず、使用する原料の種類及び使用量に応じて、適宜設定することができる。

[0052] 工程 A 2 では、工程 A 1 で得た混合物を打錠して錠剤を得る。打錠する方法は特に限定されず、例えば、公知の打錠方法を適用することができる。

[0053] 製造方法 B は、下記の工程 B 1 及び工程 B 2 を備える。

工程 B 1 : 前記ポリアルキレンオキシド及び活性成分を含む造粒物を得る工程。

工程 B 2 : 前記造粒物を打錠して錠剤を得る工程。

[0054] 工程 B 1 では、ポリアルキレンオキシドと、活性成分とを含む造粒物を得る。工程 B 1 で使用するポリアルキレンオキシドは、前述の本発明のポリアルキレンオキシドである。この造粒物を得る工程では、ポリアルキレンオキシド及び活性成分と共に、賦形剤及び必要に応じて使用される添加剤も使用することができる。

[0055] 工程 B 1 において、造粒物を得る方法は特に限定されず、例えば、公知の造粒方法を広く適用することができる。

[0056] 工程 B 2 では、工程 B 1 で得た造粒物を打錠して錠剤を得る。打錠する方法は特に限定されず、例えば、公知の打錠方法を適用することができる。

[0057] 3. 徐放性製剤用組成物

本発明の徐放性製剤用組成物は、前記固形製剤用組成物を含む。即ち、本発明の徐放性製剤用組成物は、前記ポリアルキレンオキシドと、前記活性成分と、前記賦形剤とを少なくとも含む。本発明の徐放性製剤用組成物は、徐放性製剤を得るための原料として適しており、特に前記ポリアルキレンオキシドを含有するので、活性成分の溶出速度が制御された徐放性製剤を調製することができ、溶出速度を低くした徐放性製剤を得るのに適している。

[0058] 徐放性製剤用組成物は、前記固形製剤用組成物のみからなるものであってもよいし、あるいは、必要に応じて前記固形製剤用組成物以外に他の添加剤が含まれていてもよい。

[0059] 徐放性製剤用組成物から徐放性製剤を調製する方法は特に限定されず、例

えば、公知の製剤の調製方法と同様の方法を採用することができる。

[0060] 徐放性製剤の剤型は特に限定されず、例えば、カプセル剤、錠剤、顆粒剤等、公知の剤型を広く適用することができる。

[0061] 上述した固形製剤用組成物及び徐放性製剤用組成物は、前記ポリアルキレンオキシドを含むので、これらの組成物から調製した製剤は、有効成分の溶出速度が制御されやすく、特に、溶出速度を小さくコントロールできる。このため、固形製剤用組成物及び徐放性製剤用組成物を用いて得られる製剤は、服用回数を低減させることができ、また、血中の有効成分濃度を一定に長時間保つことができ、副作用を抑制しやすい。

実施例

[0062] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例の態様に限定されるものではない。

[0063] (製造例 1 ; 亜鉛触媒の製造)

冷却器、滴下ロート、窒素ガス導入管及び攪拌機として翼径 53 mm の 4 枚の (45 度傾斜) パドル翼を有する攪拌翼を備えた、内径 80 mm、500 mL 容の丸底フラスコ内を窒素置換した後、このフラスコ内に、*n*-ヘキサン 87.1 g 及びジエチル亜鉛 (Et₂Zn) 9.90 g を加えた。フラスコの内温を 20℃ に維持しつつ、先端周速 0.97 m/秒 (攪拌回転数 350 rpm) でフラスコ内を攪拌しながら第一段階として、エチルアルコール (EtOH) 11.03 g (0.240 モル) を 0.2 g/分で滴下し、反応を行うことで反応液を得た。次いで、第二段階として、10℃ まで冷却した前記反応液に、1,4-ブタンジオール (1,4-BDO) 6.49 g (0.072 モル) 及びエチルアルコール 13.27 g (0.288 モル) からなる混合液を 0.2 g/分で滴下した。滴下終了後、フラスコ内を 30℃ まで昇温してからさらに 1 時間反応させ、次いで、50℃ まで昇温して 1 時間反応させた。その後、フラスコを 80℃ に加熱する蒸留により、未反応成分を除去した。蒸留後、フラスコ内部を室温まで放冷してから、*n*-ヘキサン 52.4 g を添加し、80℃ に加熱することで 2 度目の蒸留を行った。

この操作を更にもう1度行い、合計3度の蒸留を行った。その後冷却し、*n*-ヘキサン264 gで希釈することで、亜鉛の含有割合が1.8質量%である亜鉛触媒297 gを得た。

[0064] (製造例2-1：高分子量ポリアルキレンオキシドの製造)

滴下ロート、窒素ガス導入管及び攪拌機として翼径47 mmのいかり型パドル翼を有する攪拌翼を備えた、内径94 mm、1 L容の耐圧反応容器内を十分に窒素置換した後、この耐圧反応容器内に、*n*-ヘキサン340 gを入れ、この*n*-ヘキサン中に製造例1で得られた亜鉛触媒0.975 g（亜鉛換算：0.0004 mol）を均一に分散させて分散液を得た。この分散液にエチレンオキシド81 g（1.84 mol）を加えてから、容器を密栓し、40℃に維持して攪拌しながら重合反応を行った。重合反応により得られた白色生成物を濾過して分離し、40℃で減圧乾燥して高分子量ポリエチレンオキシド81.0 gを得た。

[0065] (製造例2-2：高分子量ポリアルキレンオキシドの製造)

滴下ロート、窒素ガス導入管及び攪拌機として翼径47 mmのいかり型パドル翼を有する攪拌翼を備えた、内径94 mm、1 L容の耐圧反応容器内を十分に窒素置換した後、この耐圧反応容器内に、*n*-ヘキサン340 gを入れ、この*n*-ヘキサン中に製造例1で得られた亜鉛触媒0.975 g（亜鉛換算：0.0004 mol）を均一に分散させて分散液を得た。この分散液に、*t*-ブタノール0.088 g（0.0012 mol）とエチレンオキシド81 g（1.84 mol）を加えてから、容器を密栓し、40℃に維持して攪拌しながら重合反応を行った。重合反応により得られた白色生成物を濾過して分離し、40℃で減圧乾燥して高分子量ポリエチレンオキシド81.0 gを得た。

[0066] (実施例1-1)

製造例2-1で得た高分子量ポリエチレンオキシド40.0 gに0.8 kGyのガンマ線を照射することで、目的のポリエチレンオキシド40.0 gを得た。

[0067] (実施例 1-2)

製造例 2-1 で得た高分子量ポリエチレンオキシド 20.0 g に 0.6 kGy のガンマ線を照射したポリエチレンオキシド 20.0 g と、製造例 2-1 で得た高分子量ポリエチレンオキシド 20.0 g に 0.8 kGy のガンマ線を照射したポリエチレンオキシド 20 g を混合することで目的のポリエチレンオキシド 40.0 g を得た。

[0068] (実施例 1-3)

0.6 kGy のガンマ線を照射することに変更したこと以外は実施例 1-1 と同様の方法で目的のポリエチレンオキシド 40.0 g を得た。

[0069] (実施例 2-1)

実施例 1-3 と同様の方法で目的のポリエチレンオキシド 40.0 g を得た。

[0070] (実施例 2-2)

製造例 2-1 で得た高分子量ポリエチレンオキシド 20.0 g に 0.75 kGy のガンマ線を照射したポリエチレンオキシド 20.0 g と製造例 2-1 で得た高分子量ポリエチレンオキシド 20.0 g に 0.8 kGy のガンマ線を照射したポリエチレンオキシド 20.0 g を混合することで目的のポリエチレンオキシド 40.0 g を得た。

[0071] (実施例 2-3)

0.5 kGy のガンマ線を照射することに変更したこと以外は実施例 1-1 と同様の方法で目的のポリエチレンオキシド 40.0 g を得た。

[0072] (実施例 2-4)

実施例 2-3 と同様の方法で目的のポリエチレンオキシド 40.0 g を得た。

[0073] (比較例 1-1)

製造例 2-2 で得た高分子量ポリエチレンオキシド 40.0 g に 0.3 kGy のガンマ線を照射することで、目的のポリエチレンオキシド 40.0 g を得た。

[0074] (比較例 1 - 2)

比較例 1 - 1 と同様の方法で目的のポリエチレンオキシド 40.0 g を得た。

[0075] (比較例 2 - 1)

0.2 kGy のガンマ線を照射することに変更したこと以外は比較例 1 - 1 と同様の方法で目的のポリエチレンオキシド 40.0 g を得た。

[0076] (比較例 2 - 2)

比較例 2 - 1 と同様の方法で目的のポリエチレンオキシド 40.0 g を得た。

[0077]

[表1]

実施例 ／比較例	PEO物性				PEO錠剤	
	Mw	Mn	Mw/Mn (多分散度)	2%水溶液粘度 [mPa・s]	ゲル強度 [Pa]	エロージョン [%]
実施例1-1	2083087	608544	3.4	2270	24414	47.8
実施例1-2	1878407	519064	3.6	2630	25483	45.4
実施例1-3	2025654	446981	4.5	2600	24423	46.3
比較例1-1	1402989	195230	7.2	2500	18864	51.6
比較例1-2	1590109	209543	7.6	2710	18714	51.9
実施例2-1	2074076	540329	3.8	3620	28515	43.0
実施例2-2	1936620	624014	3.1	3950	26903	43.1
実施例2-3	2210683	516138	4.3	3610	24236	44.2
実施例2-4	1789904	431338	4.1	3980	26443	43.1
比較例2-1	1802905	257664	7.0	3700	18973	51.8
比較例2-2	1586912	192272	8.3	3940	18449	48.2

[0078] 表1には、各実施例及び比較例で得られたポリエチレンオキシドの質量平

均分子量 (M_w)、数平均分子量 (M_n)、多分散度、2%水溶液粘度、ゲル強度、エロージョン（溶出率）を示している。

[0079] 表1の結果から、多分散度が3～5であり、ゲル強度が22500Pa以上であるポリアルキレンオキシドが得られ、また、エロージョンが40～48%であった。従って、実施例で得られたポリアルキレンオキシドは、製剤用途に使用した場合に、薬剤（活性成分）の溶出速度を低くコントロールできるものであることがわかった。

[0080] 各種評価方法は以下の方法を採用した。

（質量平均分子量及び多分散度）

ポリエチレンオキシドの質量平均分子量及び多分散度はゲル浸透クロマトグラフィーによって測定した。具体的に、ポリエチレンオキシド0.02gを0.19M硝酸ナトリウム水溶液40mLに加えて3時間かけて溶解させた溶液を、0.8 μ mのメンブレンフィルターを用いてろ過し、得られたろ液をゲル浸透クロマトグラフィー（東ソー株式会社製「HLC-8220GPC」、ガードカラム：TSK gel guard column PWXL）により測定した。この測定では、サイズ排除カラムをTSK gel G6000PWXL、TSK gel GMPWXL及びTSK gel G3000PWXLとし、移動相を0.20M硝酸ナトリウム水溶液、流速を0.5mL/min、カラム温度を40℃、示差屈折率計温度を40℃、インジェクション量を500 μ L、測定時間を90分間とした。これとは別に、質量平均分子量、数平均分子量および多分散度が既知のポリエチレンオキシド標準試料を用いて同様に測定して検量線を作成し、この検量線に基づいて、 $\log M$ が3.5～7.2の範囲のポリエチレンオキシドの質量平均分子量、数平均分子量および多分散度を算出した。

[0081] （2%水溶液粘度）

1Lビーカーにポリエチレンオキシド12gと、イソプロパノール125mLを添加し、攪拌翼を用いて300～400rpmで攪拌しつつ、イオン交換水588gを添加し、1分間攪拌を行った。その後、攪拌回転数を60

r p mに変更して、さらに3時間攪拌を続けることで、ポリエチレンオキシドの2%水溶液を得た。この水溶液を25℃に保持し、回転粘度計（BROOKFIELD製「RV DVI I+」）を用いて粘度を測定し、この値を2%水溶液粘度とした。

[0082] （ゲル強度）

直径10mmの円筒状臼にポリエチレンオキシド200mgを充填し、5kNの圧縮力で圧縮することで錠剤を得た。この錠剤を用いて、日本薬局方（パドル法）に従い溶出試験を実施した。この溶出試験では、試験液としてイオン交換水、試験温度は37℃、攪拌回転数は200rpmとした。この条件で2.5時間攪拌することで溶出試験を実施し、錠剤をゲル化させた。このようにゲル化した錠剤を測定サンプルとして、小型圧縮・引張試験機（株式会社島津製作所製「E-Z-Test」）による圧縮試験を行った。この圧縮試験では、直径10mmの圧子を用い、変位速度を5mm/minとした。圧縮試験で得られる応力-ひずみ曲線に基づき、ゲル化した錠剤が5%から10%まで変位した際の傾きS（Pa）を導き出し、以上の一連の操作を異なる錠剤で計3回行い、それぞれの傾きS（Pa）を導き出し、これらの平均値をポリアルキレンオキシドのゲル強度とした。

[0083] （エロージョン；溶出率）

直径10mmの円筒状臼にポリアルキレンオキシド200mgを充填し、5kNの圧縮力で圧縮することで錠剤を得た。この錠剤を用いて、日本薬局方（パドル法）に従い溶出試験を実施した。この溶出試験では、試験液としてイオン交換水、試験温度は37℃、攪拌回転数は200rpmとした。この条件で4.5時間攪拌することで溶出試験を実施し、錠剤をゲル化させた。ゲル化した錠剤を取り出し、この錠剤を80℃で5時間乾燥処理を行い、下記式（1）からエロージョン（溶出率）を算出した。

$$\text{エロージョン（\%）} = \{1 - (A/B)\} \times 100 \quad (1)$$

（式（1）中、Aは溶出試験後に行った乾燥処理後の錠剤質量、Bは溶出試験前の錠剤質量を意味する。）

請求の範囲

- [請求項1] 多分散度が3～5であり、
ゲル強度が22500Pa以上であり、
エロージョンが40～48％である、ポリアルキレンオキシド。
- [請求項2] 請求項1に記載のポリアルキレンオキシドと、活性成分と、賦形剤とを少なくとも含む、固形製剤用組成物。
- [請求項3] 請求項1に記載のポリアルキレンオキシドと、活性成分と、賦形剤とを少なくとも含む、徐放性製剤用組成物。
- [請求項4] 請求項1に記載のポリアルキレンオキシドと、活性成分とを乾式混合して混合物を得る工程、及び、
前記混合物を打錠して錠剤を得る工程を含む、固形製剤用組成物の製造方法。
- [請求項5] 請求項1に記載のポリアルキレンオキシド及び活性成分を含む造粒物を得る工程、及び、前記造粒物を打錠して錠剤を得る工程を含む、固形製剤用組成物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/027315

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**C08G 65/06**(2006.01)i; **C08G 65/30**(2006.01)i; **A61K 9/22**(2006.01)i; **A61K 47/34**(2017.01)i

FI: C08G65/06; A61K9/22; C08G65/30; A61K47/34

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)

C08G65/06; C08G65/30; A61K9/22; A61K47/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022

Registered utility model specifications of Japan 1996-2022

Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 5-178981 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 20 July 1993 (1993-07-20)	1-5
Y	claims 1, 2, paragraphs [0016], [0024], examples 4-6	2-5
X	JP 11-12351 A (MITSUI CHEMICALS INC.) 19 January 1999 (1999-01-19)	1
Y	example 2	2-5
X	JP 2001-514280 A (ARCO CHEMICAL TECHNOLOGY LP) 11 September 2001	1
Y	(2001-09-11) claim 10, examples 8, 9	2-5
Y	WO 2013/080888 A1 (SUMITOMO SEIKA CHEMICALS CO., LTD.) 06 June 2013	2-5
A	(2013-06-06) claim 1, paragraph [0001]	1



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“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)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“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

“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

“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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 September 2022

Date of mailing of the international search report

20 September 2022

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)

3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915

Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/027315**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/191397 A1 (GRUENENTHAL GMBH) 04 December 2014 (2014-12-04) claims 1, 7, 9, 11, 22, p. 61, paragraph 7	2-5
A		1
A	JP 2005-281665 A (ASAHI KASEI CORP.) 13 October 2005 (2005-10-13)	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/027315

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	5-178981	A	20 July 1993	EP 515949 A2 claims 1, 9, paragraph [0024], examples 4-6	
JP	11-12351	A	19 January 1999	(Family: none)	
JP	2001-514280	A	11 September 2001	WO 1999/010407 A1 claim 10, examples 8, 9	
				EP 1012203 A1	
				CN 1310735 A	
WO	2013/080888	A1	06 June 2013	US 2015/0141705 A1 claim 1, paragraph [0080]	
				EP 2787023 A1	
				CN 103946269 A	
WO	2014/191397	A1	04 December 2014	US 2014/0356426 A1	
				EP 3003279 A1	
JP	2005-281665	A	13 October 2005	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C08G 65/06(2006.01)i; C08G 65/30(2006.01)i; A61K 9/22(2006.01)i; A61K 47/34(2017.01)i FI: C08G65/06; A61K9/22; C08G65/30; A61K47/34										
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）） C08G65/06; C08G65/30; A61K9/22; A61K47/34										
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										
<table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2022年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2022年	日本国実用新案登録公報	1996-2022年	日本国登録実用新案公報	1994-2022年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2022年									
日本国実用新案登録公報	1996-2022年									
日本国登録実用新案公報	1994-2022年									
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）										
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 請求項の番号								
X	JP 5-178981 A（バイエル・アクチエンゲゼルシャフト）20.07.1993（1993-07-20） 請求項1、2、[0016]、[0024]、実施例4-6	1-5								
Y		2-5								
X	JP 11-12351 A（三井化学株式会社）19.01.1999（1999-01-19） 実施例2	1								
Y		2-5								
X	JP 2001-514280 A（アルコ・ケミカル・テクノロジー・エル・ピー）11.09.2001 （2001-09-11） 請求項10、実施例8、9	1								
Y		2-5								
Y	WO 2013/080888 A1（住友精化株式会社）06.06.2013（2013-06-06） 請求項1、[0001]	2-5								
A		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” 国際出願日前の出願または特許であるが、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抵触するものではなく、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 02.09.2022		国際調査報告の発送日 20.09.2022								
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 三宅 澄也 4J 1201 電話番号 03-3581-1101 内線 3457								

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 請求項の番号
Y	WO 2014/191397 A1 (GRUENENTHAL GMBH) 04.12.2014 (2014 - 12 - 04)	2 - 5
A	請求項 1、7、9、11、22、61 頁 7 段落	1
A	JP 2005-281665 A (旭化成株式会社) 13.10.2005 (2005 - 10 - 13)	1 - 5

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/027315

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	5-178981	A	20.07.1993	EP 515949 A2 請求項 1、9、[0024]、 実施例 4-6	
JP	11-12351	A	19.01.1999	(ファミリーなし)	
JP	2001-514280	A	11.09.2001	WO 1999/010407 A1 請求項 10、実施例 8、9	
				EP 1012203 A1	
				CN 1310735 A	
WO	2013/080888	A1	06.06.2013	US 2015/0141705 A1 請求項 1、[0080]	
				EP 2787023 A1	
				CN 103946269 A	
WO	2014/191397	A1	04.12.2014	US 2014/0356426 A1	
				EP 3003279 A1	
JP	2005-281665	A	13.10.2005	(ファミリーなし)	