

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類5 A61K 9/36	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/06821
		(43) 国際公開日 1993年4月15日(15.04.1993)
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 (30) 優先権データ (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) (72) 発明者; および (73) 発明者/出願人(米国についてのみ) (74) 代理人		(81) 指定国 AT(欧洲特許), BE(欧洲特許), CA, CH(欧洲特許), DE(欧洲特許), DK(欧洲特許), ES(欧洲特許), FR(欧洲特許), GB(欧洲特許), GR(欧洲特許), HU, IE(欧洲特許), IT(欧洲特許), JP, KR, LU(欧洲特許), MC(欧洲特許), NL(欧洲特許), SE(欧洲特許), US. 添付公開書類 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。 国際調査報告書
(54) Title : SUSTAINED-RELEASE TABLET		
(54) 発明の名称 徐放性錠剤		
(57) Abstract		

A sustained-release tablet comprising a base tablet containing a water-swellable gelling agent and a pharmaceutically active ingredient dispersed homogeneously in said gelling agent, said base tablet being coated with a coating agent prepared by dissolving ethylcellulose and/or acetylcellulose in an organic solvent. This preparation is a sustained-release tablet which is capable of zero-order dissolution and applicable to any of water-soluble and difficultly soluble medicines, and can be prepared readily at a low cost.

(57) 要約

吸水膨潤性ゲル化剤と該ゲル化剤に均一に分散した医薬活性成分を含む基錠にエチルセルロースおよびアセチルセルロースから選ばれる1種または2種を有機溶剤に溶解したフィルムコーティング基剤を被覆してなることを特徴とする徐放性錠剤である。当該製剤は、水溶性、水難溶性の何れの薬物にも適用可能な0次溶出する徐放性製剤であって、しかも容易かつ経済的に製造することができる。

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

明細書

徐放性錠剤

〔技術分野〕

本発明は0次型の溶出特性を有し、そのために医薬の血中濃度が長時間一定に保たれるような経口投与用の徐放性錠剤に関する。

〔背景技術〕

現在、有用とされている医薬活性成分の中には、生物学的半減期が短く、1日に数回服用しなければならないものが多い。このような薬剤については、服用回数を減らすことができれば、患者の負担を軽くすることができるばかりでなく、患者のコンプライアンスを向上させ、治療効果を高めることができる。したがって、医薬活性成分を徐放化し、有効な血中濃度を長時間維持させることが必要となる。

そのためには図1のaに示したような投薬形状中の薬物濃度に無関係に均一な速度で薬物を放出させる薬剤放出方式（0次型溶出様式）が最も理想的である。

このような理想的な0次型の薬物放出方式は、組織内薬物濃度を一定に保つことを可能にし、その結果、安全領域での血中薬物濃度の維持が可能になる。特に投薬で達しうる程度の濃度で副作用が出現する薬物において効果は最大限に発揮される。また、効果が持続するため、投薬回数の減少にもつながる。一方、これに対し図1のbに示したように、現在の多くの製剤に見られるような、時間の経過とともに溶出速度が低下する溶出様式は、1次型の溶出と呼ばれている。

特開昭63-23814号公報により、ほぼ0次の放出特性を有する経口投与用の徐放性医薬組成物が知られている。当該公報によると、その組成物の主な構成は、少なくとも20%の誘導体化セルロースゲル化剤と該ゲル化剤に均一に分散した薬物と任意に医薬的に受容しうる賦形剤とを含む核基質に、徐々に溶解する透水性誘導体化セルロース性重合体で被覆することを特徴とし、そのゲル化剤としては、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロースが用いられ、被覆層の重合体としては、たとえばエチルセルロースの分散物（分散液）が用いられて

いる。しかしながら、その実施例によると最初の10時間、溶出率にしてせいぜい85%程度まで0次の放出を示すのみで、100%溶出まで0次であることは証明されていない。その原因としては被覆層に用いられているエチルセルロースが水分散物として使用されているために結合性が弱く、ゲル化が進むにつれて核が膨張し、遂には被覆膜が破壊するためである。

上記以外にも次のような多くの持続性（徐放性）製剤が研究されている。

鼻炎用薬などに利用されているように、速溶粒と徐放粒を組み合わせて、たとえばカプセルに充填させた持効性製剤は、速溶部が服用直後に溶出した後、徐放部から一定量ずつ徐々に薬剤が溶出する設計で徐放化を達成している。この場合、特開昭62-103012号公報、特開平1-197433号公報、特開平1-230513号公報などに見られるように、薬物が異なる毎に徐放粒の製法に工夫を凝らす必要が生じることが欠点となる。このような小球状徐放性粒子からの薬物の放出は、粒子が壊れることなく外層から薬物が溶出するため、時間の経過とともに粒子内の薬物濃度勾配が低下するため、溶出速度が減少し、0次溶出にならない。また、この種の製剤においては、球状粒子を製し、消化液などに溶解しないフィルムを被覆して、フィルムを通して徐々に薬物を溶出させるタイプが多いが、本タイプは水に難溶性の薬物への適用は不可能である。さらに、これに類似する溶出のタイプとして、ワックス類や水に不溶性のコーティング剤などに薬物を封じ込め、薬物をその外層から徐々に溶出させたり、外層から徐々に溶解させて薬物を溶出させる単純マトリックスタイプがあるが、この製剤も薬物が溶出するにつれて薬物が溶出する面積が小さくなるため、0次溶出にはなり難く、1次に近い溶出になる。

最近注目されている親水性高分子マトリックス製剤は、親水性高分子中に薬物を分散させ、高分子が消化管内の水分を吸ってゲルを形成し、含有薬物がゲル層を拡散して放出する製剤設計で、たとえばヨーロッパ特許282,111号、特開平1-128917号公報、スウェーデン公開特許出願第8008646-5号には、医薬活性成分のゲル化高分子物質の使用による放出制御について開示し

ている。しかしながら、親水性高分子を用いた膨潤型徐放錠は、錠剤が単に吸水膨潤して膨らみ（この場合球状に膨潤する）、その外層から徐々に溶解して崩壊する方式と、球状に膨潤した外層から形状がほとんど変化することなく、外層から内層へと順次薬物が溶出するものがあるが、この場合、薬物が溶出するに伴って薬物の溶出表面積が減少すること、マトリックス内の薬物濃度に勾配が生じることなどから、1次的な溶出を有する製剤にしか製しないのが大きな欠点である。

フィルム基剤として、通常の徐放性製剤に利用される半透膜、ポリアクリル酸エステルのような水膨潤性の膜および胃溶性の膜を用いる場合、膜を通して徐々に錠剤の全面から吸水して球状に膨潤する、あるいはフィルムが胃液中で溶解し、錠剤の全面から吸水して球状に膨潤するなどにより、図3に示す従来の形式の膨潤にしかなりえず、0次溶出型の錠剤は得られない。なお、腸溶性コーティング基剤を主体とする場合、無酸症の人には不向きな面がある。

また、従来技術は医薬活性成分の特性によって処方、製法を大きく変える必要があり、たとえば特開昭61-1614号公報では、それぞれタイプの異なるpH依存性のフィルムコーティングを3重に施して徐放化を行っている。また、前出の特開昭63-23814号公報においては、医薬活性成分に応じた緩衝剤を含ませている。

これら以外にも多くの持効性製剤が開発されているが、それらは、基本的には単純マトリックスタイプ（被膜に穴を開けたタイプもある）、半透膜を通して薬物を溶出させる膜透過タイプ、吸水膨潤型マトリックスタイプ、崩壊または溶解タイプなどに大別され、現時点では、水溶性・水難溶性のいずれの薬物にも応用でき、かつ、0次溶出する徐放錠の製剤化は達成されていない。

〔発明の開示〕

本発明者らは、製造が容易かつ経済的で、水溶性、水難溶性の何れの薬物にも適用可能な0次溶出する徐放性製剤を開発することを目的に鋭意研究を行ったところ、吸水膨潤するゲル化剤を主基剤とした基錠に、エチルセルロースおよび／

またはアセチルセルロースを主体とする基剤を有機溶剤に溶解してえられるフィルムコーティング基剤で被覆することによって、その錠剤に特異的な膨潤および崩壊ないし溶出特性を付与することができ、水溶性・水難溶性の何れの薬物に拘らず、医薬活性成分が0次放出する錠剤を製しうることを見いだし、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は吸水膨潤性ゲル化剤と該ゲル化剤に均一に分散した医薬活性成分を含む基錠にエチルセルロースおよびアセチルセルロースから選ばれる1種または2種を有機溶剤に溶解したフィルムコーティング基剤を被覆してなることと特徴とする徐放性錠剤に関する。

〔図面の簡単な説明〕

図1は0次型と1次型の典型的な溶出パターンを示した図である。

a : 0次型溶出様式

b : 1次型溶出様式

図2は本発明による錠剤が膨潤および溶解する様子を示した図である。

(1) : 貝殻状に膨潤した錠剤

(2) : 提灯状に膨潤した錠剤

図3は従来の膨潤型徐放性錠剤が膨潤および溶解する様子を示した図である。

図4は提灯型に膨潤した本発明錠剤の模式的(近似的)崩壊を示す図である。

図5は提灯型に膨潤した錠剤と球状に膨潤した錠剤の体積と表面積の変化を示す図である。

a : 本発明の提灯型に膨潤した錠剤

b : 従来の球状に膨潤した錠剤

図6は実施例1、比較例A、比較例Bによる錠剤の溶出を示すグラフである。

図7は実施例2による錠剤の溶出を示すグラフである。

図8は実施例3による錠剤の溶出を示すグラフである。

図9は実施例4による錠剤の溶出を示すグラフである。

図10は実施例5による錠剤の溶出を示すグラフである。

図11は実施例6による錠剤の溶出を示すグラフである。

図12は実施例7による錠剤の溶出を示すグラフである。

図13は実施例8による錠剤の溶出を示すグラフである。

図14は実施例9による錠剤の溶出を示すグラフである。

図15は実施例10による錠剤の溶出を示すグラフである。

[発明の詳細な説明]

本発明は、吸水膨潤するゲル化剤からなる基錠がエチルセルロース、アセチルセルロースを有機溶剤に溶解してえられるコーティング基剤で被覆されていることに特徴があり、かくして水および消化液に不溶性でかつ膨潤などの変形を起こさない強靭なフィルムが形成される。

このようなフィルムで被覆するのは錠剤のR面（錠剤の上面と下面）をフィルムできっちりと固定し、被覆されたフィルムの最も弱い側面エッジ部から吸収される水により錠剤の膨潤を起こさせるためである。さらに詳しくは、錠剤の上下R面からの初期の吸水ならびに薬物の放出を抑え、フィルムの薄い側面から吸水させ、錠剤内部をゲル化膨潤させて、その薄いエッジ部でフィルムが2つに切れるようにし、錠剤に図2に示す特異的な膨潤を生ぜしめることによって、医薬活性成分の溶出をほとんどこの露出した側面部のみからなさせることができになり、薬物の0次放出が達成されるのである。

基錠に用いられる吸水膨潤性ゲル化剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L；信越化学など）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトローズ60SH50, 65SH1500；信越化学など）、アミノアクリルメタアクリレートコポリマー-RS（オイドラギットRS-PM；樋口商会など）、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体乳濁液（オイドラギットNE30D；樋口商会など）、プルラン、コラーゲン、カゼイン、寒天、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロースナトリウム（セロゲンF；第一工業製薬など）、メチルセルロースなどがあげられ、これらの1種または2種以上を混合して用いることができる。ゲル化剤の配合量は、適用する医薬活性成分の性質、使用するゲ

ル化剤の種類ならびに他に配合する添加剤などにもよるが、一般的には基錠当り、少なくとも10重量%、好ましくは少なくとも20重量%用いるのがよい。フィルムコーティング基剤としてはエチルセルロース（エトセル10、エトセル45；ダウケミカルなど）またはアセチルセルロースの1種または2種を有機溶剤に0.5～10重量%溶解して用いる。有機溶剤としてはアセトン、ベンゼン、トルエン、メチレンクロライド、クロロホルム、酢酸エチル、アルコール類（エタノール、イソプロピルアルコールなど）があげられ、これらを混合して用いてもよく、また30%程度まで水を加えてよい。フィルムコーティング基剤としてはエチルセルロースが好ましく、有機溶剤としては安全性の面からエタノール、メチレンクロライド、酢酸エチルなどがよい。このように、フィルムコーティング基剤を有機溶剤に溶解して用いることによって、水および消化液に不溶性で、かつ水および消化液で膨潤などの変形を起こさない（水で容易に壊れない）強靭なフィルムをコーティングすることが可能となる。

なお、エチルセルロースには様々なグレードがあり、その粘度およびセルロース分子内のエトキシ基（-OC₂H₅）の含有量によって分けられ、一般にエトセル10、エトセル45等が繁用されている。このようなエチルセルロースを有機溶媒に溶かして被覆した被膜は強靭かつ柔軟である。一般的にエトセル10の場合、1～10重量%前後の濃度でフィルムコーティングが行われるが、エトセル45においては、さらに薄い濃度（0.5～8%前後）で用いられる。

また、このフィルムコーティング基剤にポリエチレングリコール（ポリエチレングリコール6000）、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などの水溶性フィルム基剤、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（AEA；三共など）、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-Eなどの胃溶性コーティング剤、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-RSなどの膨潤透水性の高分子物質、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、沈降炭酸カルシウム、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムなどの通常コーティングに使用される粉末なら

びにその他のコーティング用添加物を錠剤の特性や錠剤に含有される医薬活性成分の特性などに合わせて、混合して用いるなどは自由である。ただし、主構成成分となるエチルセルロース、アセチルセルロースの配合割合は、被覆されたフィルムが膨潤、伸張、透水性などの極端な増加を起こさない量、すなわち、主構成成分となるフィルムの特性が損なわれない量を配合するのが絶対条件で、少なくとも50重量%量で配合するのが好ましい。

本発明の徐放性錠剤の製造には、まず、吸水膨潤性ゲル化剤と医薬活性成分、必要であれば製剤用添加剤を混合し、湿式法あるいは乾式法により基錠を製し、次いでエチルセルロースおよび／またはアセチルセルロースを主体とする基剤を有機溶剤に溶解して得られるフィルムコーティング基剤で、フィルムコーティングすることによって製造できる。

本発明の錠剤のフィルムコーティングは、通常、常套のコーティングパン方式でなされ、コーティング方式はスプレー法が好ましく、自動または手動のいずれの方式であっても差し支えない。

フィルムの厚みは、本発明錠剤における重要な要件である。薄すぎるとフィルムが弱く剥がれやすく、初期の溶出コントロールが困難である、目的とする膨潤が得にくい等の問題がある。また、厚すぎるとフィルムの半透膜性が減少する、初期の溶出ラグタイムが長くなり目的とする徐放化に劣る、フィルムがエッジ部で切れにくく目的とする膨潤が得られ難くなる等の問題がある。フィルムの厚みは、フィルムコーティングする前の錠剤とフィルムコーティング後の錠剤の厚みを比較して容易に測定することができ、厚み測定装置としては、手動厚み測定機、自動厚み測定機のいずれを使用しても差し支えない。

本発明によって得られる徐放性錠剤はフィルムコーティング基剤が基錠に対して0.5～15重量%、フィルムの厚さは、側面では0.002～0.05mm、上下面で0.003～0.06mmの範囲にあることが好ましい。また、上下面のフィルム厚に対する側面のフィルムの厚さは0.55～0.85の範囲であり、0.6～0.75の範囲がより好ましい。

本発明の徐放性製剤の基錠には、従来から汎用されている、たとえばポリエチレングリコール、ステアリン酸、水素添加植物油などの溶出速度調節剤を配合できることは勿論、たとえば乳糖、コーンスターク、結晶セルロースなどの賦形剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、デンプン類、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、その他着色剤、矯味剤、吸着剤、防腐剤、潤滑剤、帯電防止剤などを自由に配合することができる。

また、薬物放出パターンは適当なゲル化剤を選択することにより、通常、pHによる依存性はなく一定であるが、薬物自身にpH依存性がある場合、フマル酸やクエン酸などの有機酸を添加するなどによってその問題を解決することができる。

本発明による技術は、ゲル化剤を選択配合し、かつ溶解性に寄与する適切な製剤用添加剤を選択配合することによって、主薬となる医薬活性成分の水溶性、水難溶性などに制限されることなく、任意の溶出速度を有する錠剤を製しうるため、様々な薬効分野の医薬活性成分に利用することができる。また、本発明の錠剤は、半透膜を介する徐放化ではなく、ゲル化した外層側面部からの崩壊溶出速度を調節することによって薬物の放出がなされるため、医薬活性成分は1種類に限らず多種類の成分を含有させることも可能である。

本発明の製剤が適用できる医薬活性成分としては、放出制御されることにより患者に利するものであればどのような医薬活性成分でもよく、たとえば塩酸フェニルプロパノールアミン、エテンザミド、塩酸クロペラスチン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸プロカインアミド、塩酸エフェドリン、メクロフェナム酸ナトリウム、塩酸メクロフェノキサート、テオフィリン、カフェイン、マレイン酸クロルフェニラミン、スルファニルアミド、スルフィソキサゾール、スルファジアジン、モルシドミン、バルプロ酸ナトリウム、アスピリン、トレピトン、イデベ

ノン、ケトプロフェン、シクランデレート、エナラブリル、塩酸アミトリプチリン、シプロペプタジン、シクロベンゾプリン、チモロール、塩酸プロプラノロール、ベタキソロール、ジフルニサル、イブプロフェン、ノルフロキサシン、三ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、シメチジン、フェニルブタゾン、インドメタシン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ジクロフェナック、デキサメタゾン、ブレドニゾロン、三硝酸グリセリル、二硝酸イソソルビド、四硝酸ベンタエリスリトール、シュウ酸ナフチドロフリル、シクランデレート、ニコチン酸、ステアリン酸エリスロマイシン、セファレキシン、ナリジクス酸、塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、フルクロキサリンナトリウム、ヘキサミン・マンデル塩酸、ヘキサミン・ヒップラート、フルアゼパム、ジアゼパム、ドキセピン、チオリダジン、トリフロペラジン、フルフェナジン、ビペロチアジン、ハロペリドール、塩酸マプロチリン、イミプラミン、デシプラミン、炭酸リチウム、硫酸リチウム、メチルフェニデート、イソプロテレノール、硫酸アンフェタミン、塩酸アンフェタミン、クロルフェニラミン、プロフェナミン、ジフェニドール、ビサコジル、水酸化マグネシウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、 α -トコフェロール、チアミン、ピリドキシン、アスコルビン酸、臭化プロパンテリン、メトクロプラミド、ジフェノキシラート、ソロクチジルム、シュウ酸ナフチドロフリル、コデルゴクリン・メシラート、ジルチアゼム、ベラパミル、ジソピラアミド、ブレチリウム・トシラート、硫酸キニジン、グルコン酸キニジン、プロカインアミド、硫酸カネチジン、メチルドバ、塩酸オクスプレノロール、カブトブリル、ヒドララジン、エルゴタミン、硫酸プロタミン、イブシロン・アミノカプロン酸、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、オキシコデイン、モルヒネ、ヘロイン、ナルブフィン、酒石酸ブトルファノール、ペンタゾシン、シクラザシン、塩酸ペチジン、ピプレノルフィン、スコボラミン、メフェナム酸、ジクロラール・フェナゾン、ニトラゼパム、テマゼパム、クロルプロマジン、テオクル酸プロメタジン、バルプロ酸ナトリウム、フェニトイイン、ダントロレンナトリウム、ジアペナース、グルカゴン、

トルブタミド、インシュリン、チロキシン、トリヨードチロニン、プロピルチオウラシル、フロセミド、クロルタリドン、ヒドロクロルチアジド、スピロノラクトン、トリアムテレン、フェンテルミン、塩酸ジエチルプロブリオン、塩酸ヘンフルルアミン、グルコン酸カルシウム、硫酸第一鉄、アミノフィリン、硫酸オキシプレナリン、硫酸テルブタリン、サルブタモール、カルボシステイン、グアイフェネシン、ノスカピン、リン酸コデイン、硫酸コデイン、ジヒドロコデイン酒石酸塩、デキストロメトルファン、アロブリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン、塩酸セチルピリジニウム、チロスリシン、クロルヘキシジン、クエン酸カルベタペニタン、ニフェジピン、ピンドロール、塩酸ニカルジピン、ペントキシフィリン、セファクロル、硫酸モルヒネ、プラノプロフェン、パパベリンなどが含まれるが、これらに限定されるもではない。

本発明のように、エチルセルロースおよび／またはアセチルセルロースを有機溶剤に溶解して得られるフィルムコーティング剤を用いて水および消化液に不溶性で、かつ変形を起こさない強靭なフィルムを基錠に被覆させることによって、フィルムが最初の壁となり薬物の急激な放出が抑えられる。また、フィルムは僅かに透水性を有しているため、水あるいは消化液がフィルム層を通して内部へ侵透し、基錠のゲル化膨潤ならびに薬物の溶解などを引き起こす。吸水ゲル化が進行するにつれて、錠剤は徐々に膨潤度合いを高め、遂にはフィルム層で最も弱いエッジ部分を境に上下に割れる。この際、貝が口を開けたような状態になるが、本発明による錠剤は、さらに吸水ゲル化が進み、提灯の形状を呈することも多い。薬物は、主としてこのように伸張膨潤した錠剤がゲル化し、露出した側面部から徐々に拡散または溶解崩壊するか、あるいは膨潤した側面の壁を通して、一定速度で放出される。この様子を図2の(1)と(2)に示した。このように特異的な形状に膨潤した錠剤からの医薬活性成分の放出は、当該成分が水溶性、水難溶性であること、および膨潤形式が提灯状あるいは貝殻状であることに関わらず、ほぼ100%近くまで0次溶出される。これは、製剤的に重要な新知見である。

また、フィルムの厚さを調節することによって、溶出開始時間(Lag time)の

調整や薬物の初期の急激な放出を抑えることも可能である。

なお、持効性製剤の場合、まず速放部が溶出し、次いで徐放部が徐々に溶出するように製剤設計されることが多いが、本発明の場合も、本発明による錠剤を内核錠とし、これに速放部に相当する医薬活性成分を被覆して、フィルムコート錠、糖衣錠もしくは圧縮コーティング錠（有核錠）などに容易に製剤化することができ、徐放部からの医薬活性成分の溶出が0次で達成される理想的な持効錠を製することが可能である。

本発明の錠剤による医薬活性成分の0次放出は、次のように説明される。

従来の膨潤型徐放性製剤は、図3に示すように球形に膨潤し、次いでその形状を保ちつつ徐々に小さくなる。本発明による錠剤が近似的に図4に示す溶解崩壊をすると仮定し、かつ本発明錠剤と従来の膨潤型徐放性錠剤が同じ体積に膨潤すると仮定すると、それぞれの錠剤の表面積は体積の減少にともない図5（aは本発明の提灯型に膨潤した錠剤、bは球状型に膨潤する従来型の錠剤）に示すように変化する。図5から明らかなように、錠剤が膨潤し、医薬活性成分が溶出されることによる表面積の変化は本発明によるもの（図5のa）がはるかに小さい。そのために本発明の膨潤方式による錠剤からの医薬活性成分は0次型に溶出される。勿論、時間の経過とともに、フィルム面からの溶出もないとはいえないが、全体的な溶出パターンに大きな影響はおよぼさない。なお、貝殻型膨潤による錠剤の場合も提灯型と同じことがいえる。

従来より多くのゲル化製剤が開発されているが、本発明のごとく、エチルセルロース、アセチルセルロースを有機溶剤に溶解して得られるフィルムコーティング基剤で、錠剤に半透膜性を有さないフィルムコーティングを施し、特異的な膨潤（提灯型あるいは貝殻型）および特異的な崩壊乃至溶解形式をさせたものはなかった。しかし、本発明により薬物溶出表面積の経時的減少の少ない、錠剤内の薬物濃度勾配の変化を生ぜしめない理想的な徐放性錠剤が見いだされ、その結果、内部の医薬活性成分を100%まで0次溶出させる効果が得られた。

また、本発明による徐放錠は、医薬活性成分が水溶性、水難溶性であることに

拘らず、0次溶出するのが大きな特徴であり、かつそれらの混合物にも適用可能である。

さらには、エッジ部分で割れた後、提灯型乃至貝殻状の特異的な形状に膨潤すること、および錠剤自体が吸水ゲル化し浮遊性がついていることなどの理由で、胃内滞留時間が長いという持効性製剤には非常に有利な可能性を有している。つまり、0次薬物溶出および胃排出時間の延長など、徐放性製剤として有意な点を多く持ち合わせた非常に特徴のある製剤である。

加えるに、本発明の徐放性錠剤は、製造工程が簡便で特別な装置を必要としないことも大きなメリットで、持効性製剤としては理想的なものである。

以下、実施例により本発明をより詳細に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

錠剤（1錠中）

〔基錠〕

塩酸フェニルプロパノールアミン	37.5 mg
メトローズ60SH4000	181.6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.9 mg
小計	220.0 mg

〔フィルム層〕

エトセル10	5.0 mg
ポリエチレングリコール6000	0.5 mg
小計	5.5 mg
合計	225.5 mg

塩酸フェニルプロパノールアミンを80メッシュ篩過後187.5 g取り、これにメトローズ60SH4000 907.5 g、ステアリン酸マグネシウム4.5 gを添加してよく混合した後、直径8mm、6.5Rの杵をセットした連続打錠機により1錠重量が220mgになるように本圧1トンで直接圧縮成形し

た。次いで、得られた基錠 1 kg をパンコーティング装置（フロイント産業）の中に入れ、エトセル 10 90 g、ポリエチレングリコール 6000 を 10 g とり、水-エタノール (1 : 9) の混液 2000 ml に溶解した溶液を噴霧コーティングし、乾燥することによりフィルムコーティング錠を得た。

本発明品との比較例として、(A) 本発明品と同様の基錠に吸水により膨潤変形を起こす被膜（オイドラギット RS-PM）を施した錠剤（球状に膨潤）と、(B) 従来から用いられている半透膜による非膨潤型の放出制御型徐放錠を製した。

比較例 A

錠剤 (1錠中)

〔基錠〕

塩酸フェニルプロパノールアミン	37.5 mg
メトローズ 60SH4000	181.6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.9 mg
小計	220.0 mg

〔フィルム層〕

オイドラギット RS-PM	7.0 mg
小計	7.0 mg
合計	227.0 mg

比較例 B

錠剤 (1錠中)

〔基錠〕

塩酸フェニルプロパノールアミン	37.5 mg
クエン酸カルシウム	137.6 mg
乳糖	44.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.9 mg
小計	220.0 mg

〔フィルム層〕

エトセル10	13.0 mg
ポリエチレングリコール6000	9.0 mg
小計	22.0 mg
合計	242.0 mg

これらのフィルムコーティング錠に関して、第11改正日本薬局方、溶出試験(パドル法)に準じた試験器を使用し、パドルの回転数100 rpmにて、37°Cの精製水900 ml中での溶出試験を行った結果を図6に示したが、本発明品からの水溶性の塩酸フェニルプロパノールアミンの溶出は比較例A、Bに比べ明らかに0次溶出を示した。

【0010】

実施例2

錠剤(1錠中)

〔基錠〕

塩酸フェニルプロパノールアミン	37.5 mg
メトローズ60SH50	45.3 mg
セロゲンF	45.3 mg
乳糖	88.0 mg
タルク	3.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.9 mg
小計	220.0 mg

〔フィルム層〕

エトセル10	15.0 mg
ポリエチレングリコール6000	7.0 mg
小計	22.0 mg
合計	242.0 mg

塩酸フェニルプロパノールアミンを80メッシュ篩過後187.5 g取り、こ

れにメトローズ60SH50 226.5 g、セロゲンF 226.5 g、乳糖40 g、タルク15 g、ステアリン酸マグネシウム4.5 gを添加してよく混合した後、直径8 mm、6.5 Rの杵をセットした連続打錠機により1錠重量が220 mgになるように本圧1トンで直接圧縮成形した。次いで、得られた基錠1 kgをパンコーティング装置（フロイント産業）の中に入れ、エトセル10を90 g、ポリエチレングリコール6000 42 gとり、水-エタノール（1:9）の混液2600 mlに溶解した溶液を噴霧コーティングし、乾燥することによりフィルムコーティング錠を得た。

本フィルムコーティング錠に関して、第11改正日本薬局方、溶出試験（パドル法）に準じた試験器を使用し、パドルの回転数100 rpmにて、37°Cの水、第1液（pH 1.2）および第2液（pH 6.8）の3種の溶出試験液各900 ml中での溶出試験を行った結果を図7に示した。どの溶出液においても塩酸フェニルプロパノールアミン溶出は明らかに0次溶出で、各試験液間の溶出特性にほとんど差はなかった。

実施例3

錠剤（1錠中）

〔基錠〕

アセトアミノフェン	37.5 mg
メトローズ60SH50	45.3 mg
セロゲンF	45.3 mg
乳糖	88.0 mg
タルク	3.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.9 mg
小計	220.0 mg

〔フィルム層〕

エトセル10	15.0 mg
ポリエチレングリコール6000	7.0 mg

小 計	22.0 mg
合 計	242.0 mg

製造法および溶出試験法は実施例1と同様で、37°Cの水を用いて溶出試験を実施した。本実施例は、水に難溶性の医薬活性成分への適用例であるが、図8に示す通り、アセトアミノフェンは0次溶出特性を示した。

実施例4

錠剤（1錠中）

〔基錠〕

エтенザミド	18.75 mg
塩酸クロペラスチン	18.75 mg
メトローズ60SH50	45.3 mg
セロゲンF	45.3 mg
乳糖	88.0 mg
タルク	3.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.9 mg

小 計 220.0 mg

〔フィルム層〕

エトセル10	15.0 mg
ポリエチレングリコール6000	7.0 mg

小 計 22.0 mg

合 計 242.0 mg

製造法および溶出試験法は実施例1と同様で、37°Cの水を用いて溶出試験を実施した。本実施例は水溶性および水難溶性薬物を混合した場合の適用例であるが、水溶性の塩酸クロペラスチン、水難溶性のエテンザミド共にほとんど同じ溶出特性で、0次溶出を示した（図9）。

実施例5

塩酸フェニルプロパノールアミン187.5g、セロゲンF454g、乳糖4

5.4 g、ステアリン酸マグネシウム 4.5 gを取りよく混合した後、直径 8 mm、6.5 R の杵をセットした連続打錠機により 1 錠重量が 220 mg になるように本圧 1 トンで直接圧縮成形した。次いで、得られた基錠 1 kg をパンコーティング装置（フロイント産業）の中に入れ、エトセル 1090 g、ポリエチレンゴリコール 6000 を 42 g とり、水-エタノール (1 : 9) の混液 2600 ml に溶解した溶液を用いて、1 錠重量が 225 mg になるまで噴霧コーティングし、乾燥することによりフィルムコーティング錠を得た。この錠剤からの塩酸フェニルプロパノールアミンの溶出を、実施例 1 に示す方法で 37 °C の水を用いて測定したところ、ほぼ完全に 0 次溶出を示した（図 10）。

実施例 6

塩酸フェニルプロパノールアミン 187.5 g をとり、80 メッシュ篩過後、メトローズ 65 SH 1500 757.5 g とともに流動層造粒機に入れ、送風を 60 °C にコントロールしオイドラギット NE 30D - 精製水 (1 : 1) 混液をバインダーとして、10 ml / 分でオイドラギット NE 30D が固形分として 150 g 添加される量を噴霧して造粒を行った。得られた造粒末にステアリン酸マグネシウム 5 g を混合して、直径 8 mm、6.5 R の杵をセットした連続打錠機により 1 錠重量が 220 mg になるように本圧 1 トンで製錠した。次いで、得られた基錠 1 kg をパンコーティング装置（フロイント産業）の中に入れ、アセチルセルロース 40 g、AEA 40 g をとり、メチレンクロライド-エタノール (9 : 1) 混液 1500 ml に溶解した溶液を用いて、1 錠重量が 225 mg になるまで噴霧コーティングし、乾燥することによりフィルムコーティング錠を得た。この錠剤からの塩酸フェニルプロパノールアミンの溶出を、実施例 1 に示す方法で 37 °C の日局第 1 液 (pH 1.2) および第 2 液 (pH 6.8) を用いて測定したところ、両液において溶出パターンに差はなく、ほぼ完全に 0 次溶出を示した（図 11）。

実施例 7

塩酸フェニルプロパノールアミン 187.5 g、オイドラギット RS-PM 1

87.5 g、メトローズ60SH50を195.5 g、セロゲンF199.5 g、乳糖330 g、ステアリン酸マグネシウム4 gをとり混合して、直径8 mm、6.5 Rの杵をセットした連続打錠機により1錠重量が220 mgになるように本圧1トンで直接圧縮成形した。次いで、得られた基錠1 kgをパンコーティング装置（フロイント産業）の中に入れ、エトセル10 60 gを水-エタノール（1:9）の混液1200 mlに溶解した溶液を用いて、1錠重量が225 mgになるまで噴霧コーティングし、乾燥することによりフィルムコーティング錠を得た。この錠剤からの塩酸フェニルプロパノールアミンの溶出を、実施例1に示す方法で37°Cの日局第1液（pH 1.2）および第2液（pH 6.8）を用いて測定したところ、両液において溶出パターンに差はなく、ほぼ完全に0次溶出を示した（図12）。

実施例8

塩酸フェニルプロパノールアミン300 g、メトローズ60SH50を569.6 g、ポリエチレングリコール6000を224 gとり混合した後、5 W/V%のHPC-Lエタノール溶液448 mlを添加して練合し製粒、乾燥したものに、ステアリン酸マグネシウム4 gを混合し、直径6 mm、4.5 Rの杵を用いて、1錠重量70 mgに製錠した。次いで、この錠剤800 gをコーティングパンに入れ、エトセル10 105 gとポリエチレングリコール45 gをエタノール3000 mlに溶解した溶液を用いて、1錠重量が80 mgになるまで噴霧コーティングし、乾燥して内核錠に製した。

別に、塩酸フェニルプロパノールアミン100 g、乳糖2272 g、トウモロコシデンプン800 g、アビセルPH-101 960 gをとり混合した後、5 W/V% HPC-L水溶液の1200 mlを添加して練合、製粒、乾燥したものに、アビセルPH-101 960 g、ステアリン酸マグネシウムを25.6 g混合して、外層用末を得た。

上記内核錠と外層用末を用いて、1錠重量403.6 mgの有核錠を製し、この錠剤からの塩酸フェニルプロパノールアミンの溶出を、実施例1に示す方法で

37°Cの水を用いて測定したところ、速放部が10分以内に完全に溶出した後、徐放部が7時間に亘って、ほぼ完全に0次溶出する錠剤であることがわかった（図13）。

実施例9

プラノプロフェン150.0g、メトローズ60SH50 124.0g、トウモロコシデンプン62.0g、乳糖62.0g、ステアリン酸マグネシウム1gをとり混合して、直径8mm、6.5Rの杵をセットした連続打錠機により1錠重量が200mgになるように本圧1トンで直接圧縮成形した。次いで、得られた基錠1kgをパンコーティング装置（フロイント産業）の中に入れ、エトセル10 60gとポリエチレングリコール6000の40gを水-エタノール（1:9）の混液2000mlに溶解した溶液を用いて、1錠重量が210mgになるまで噴霧コーティングし、乾燥することによりフィルムコーティング錠を得た。この錠剤からのプラノプロフェンの溶出を、実施例1に示す方法で37°Cの日局第1液（pH1.2）を用いて測定したところ、20時間にわたりほぼ完全に0次溶出を示した（図14）。

実施例10

プラノプロフェンを787.5g、メトローズ65SH50を775.5g、メトローズ65SH4000を100g混合し、HPC-L25gをエタノール1200mlに溶解した溶液で造粒して60°Cで2時間静置乾燥した。乾燥後24メッシュで篩過、ステアリン酸マグネシウム12gを混合して、直径7.5mm、8.5Rの杵をセットした連続打錠機により1錠重量が170mgになるように本圧1.5トンで直接圧縮成形した。次いで、得られた基錠1kgをパンコーティング装置（フロイント産業）の中に入れ、エトセル10 5.3g ポリエチレングリコール4000 1.3g、エロジール 1.3g、アビセルPH-F20 2.7gを水:エタノール（1:24）の混液200mlに溶解した溶液を用いてコーティングし乾燥することによりフィルムコーティング錠を得た。フィルムの厚さは側面部で約0.004mmであった。この錠剤からのプラノプ

ロフェンの溶出を、実施例1に示す方法で37°Cの日局第1液(pH1.2)を用いて測定したところ、12時間にわたりほぼ完全に0次溶出を示した(図15)。

実施例1~9で得た各錠剤のフィルムの厚さは次の通りである。

	上下面	側面部
実施例1	約0.011mm	約0.008mm
実施例2	約0.036mm	約0.025mm
実施例3	約0.032mm	約0.022mm
実施例4	約0.035mm	約0.024mm
実施例5	約0.010mm	約0.007mm
実施例6	約0.009mm	約0.006mm
実施例7	約0.010mm	約0.007mm
実施例8	約0.038mm	約0.030mm
実施例9	約0.019mm	約0.015mm

請求の範囲

1. 吸水膨潤性ゲル化剤と該ゲル化剤に均一に分散した医薬活性成分を含む基錠にエチルセルロースおよびアセチルセルロースから選ばれる1種または2種を有機溶剤に溶解したフィルムコーティング基剤を被覆してなることを特徴とする徐放性錠剤。
2. フィルムコーティング基剤が基錠に対して0.5～1.5重量%である請求の範囲1記載の徐放性錠剤。
3. フィルムの厚さが、側面では0.002～0.05mmである請求の範囲1記載の徐放性錠剤。
4. フィルムの厚さが、上下面で0.003～0.06mmの範囲にある請求の範囲1記載の徐放性錠剤。
5. 上下面のフィルム厚に対する側面のフィルムの厚さが0.55～0.85の範囲である請求の範囲1記載の徐放性錠剤。

図 1

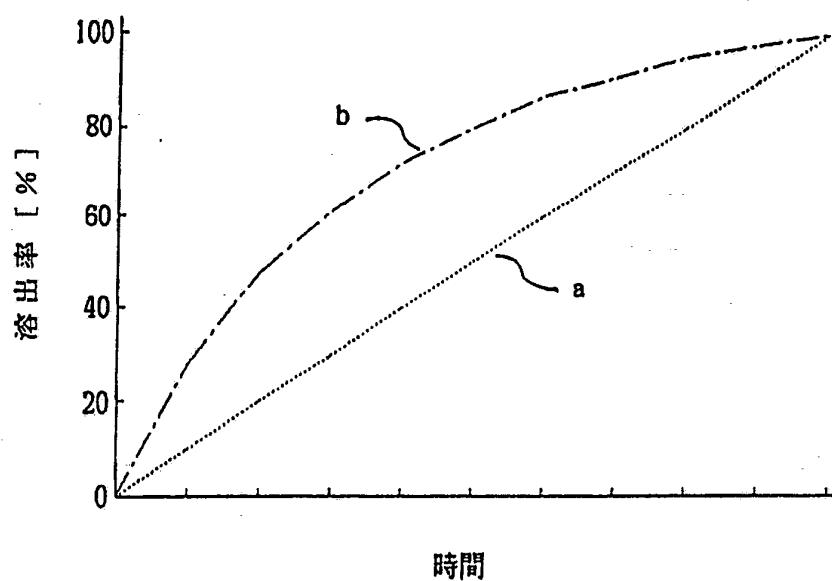


図 2

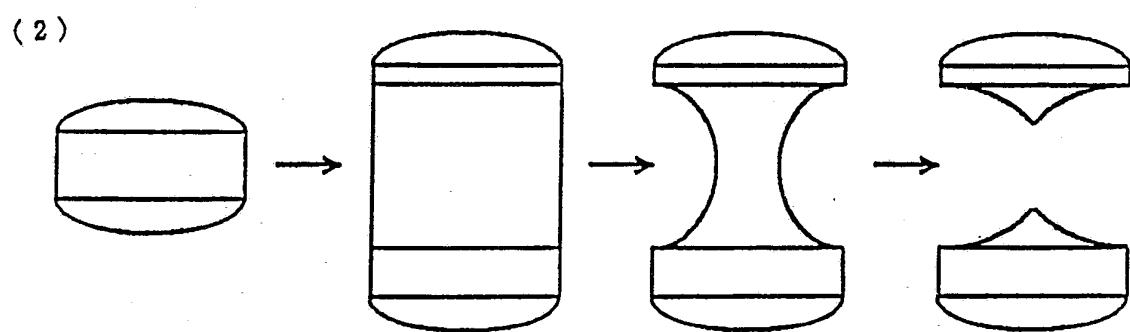
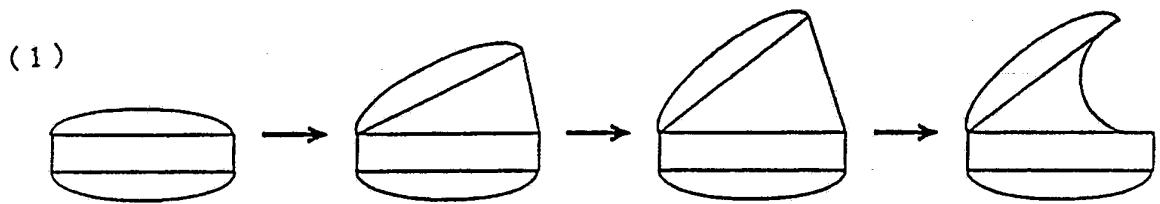


図 3

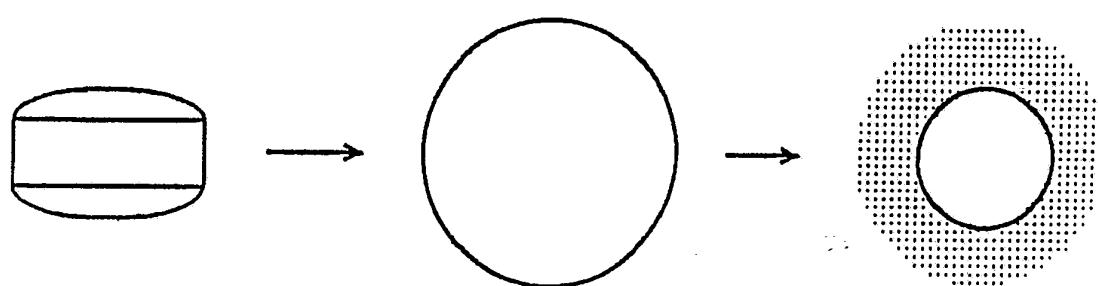


図 4

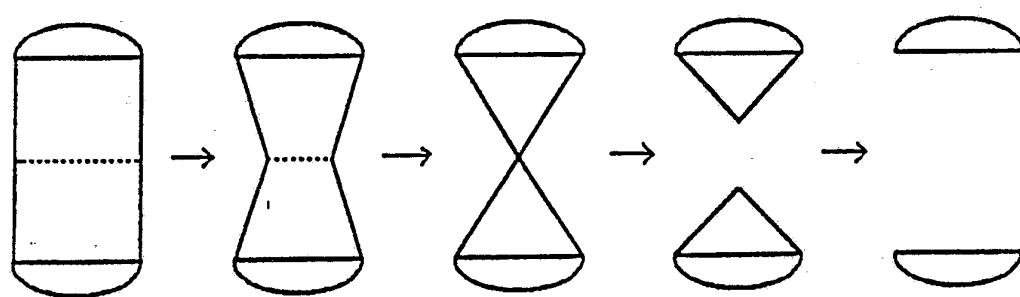


図 5

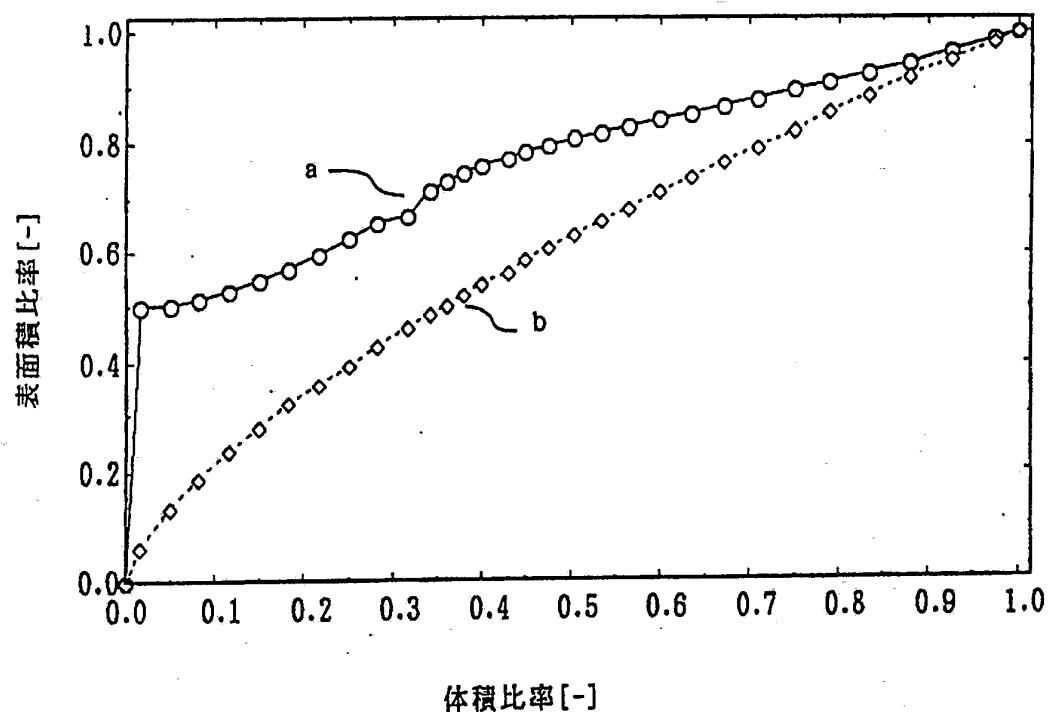


図 6

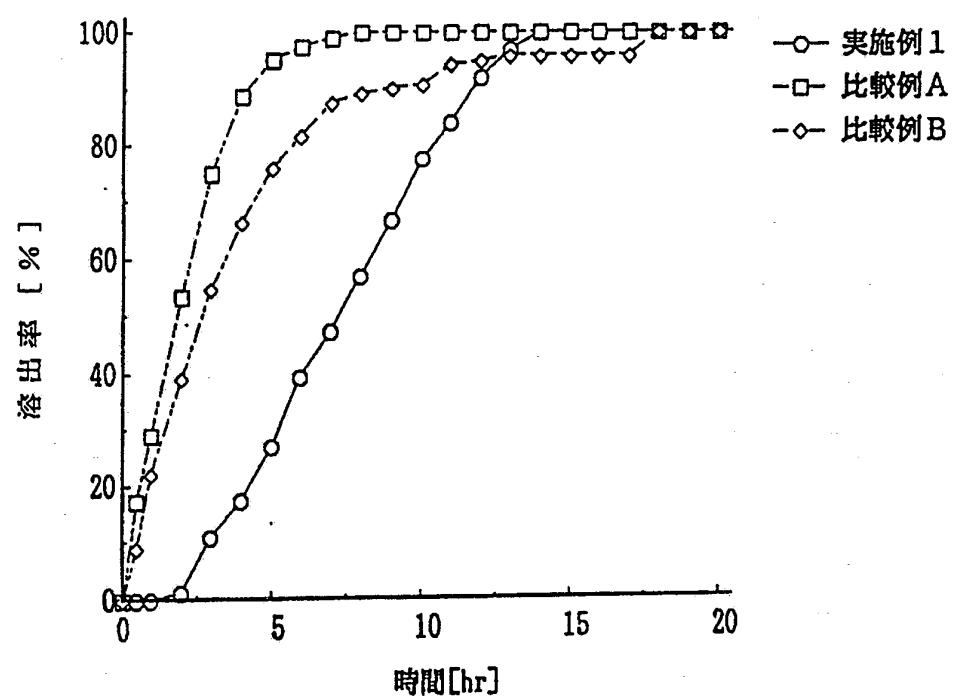


図 7

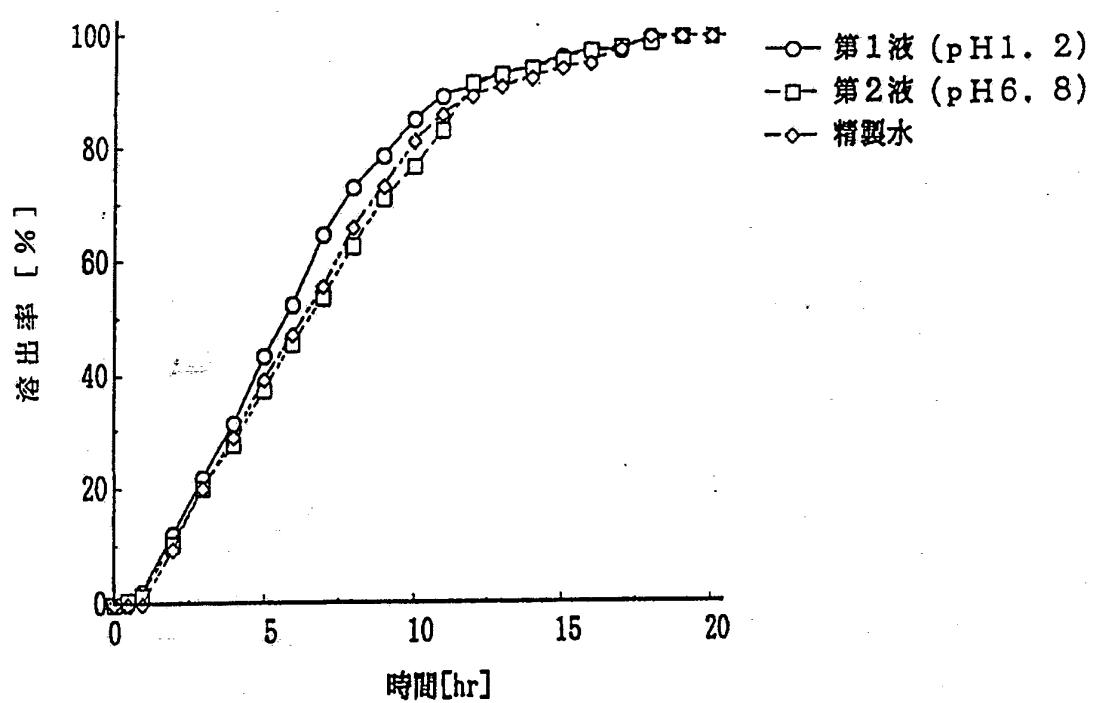


図 8

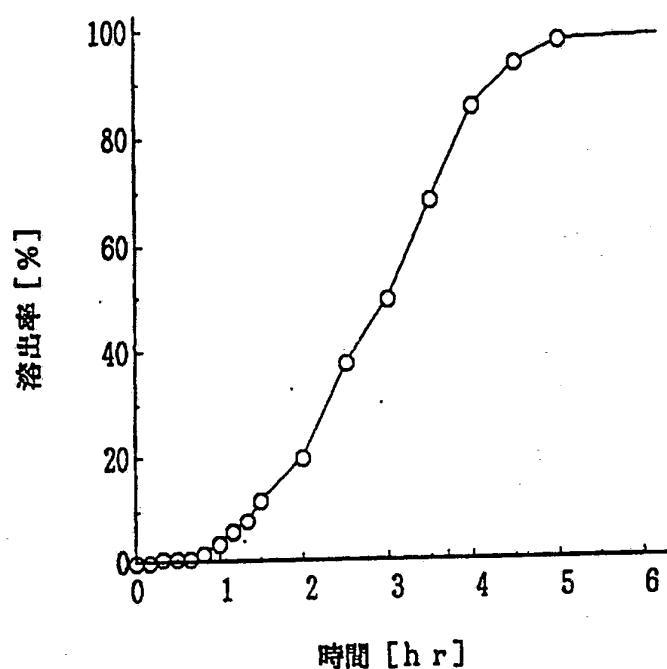


図 9

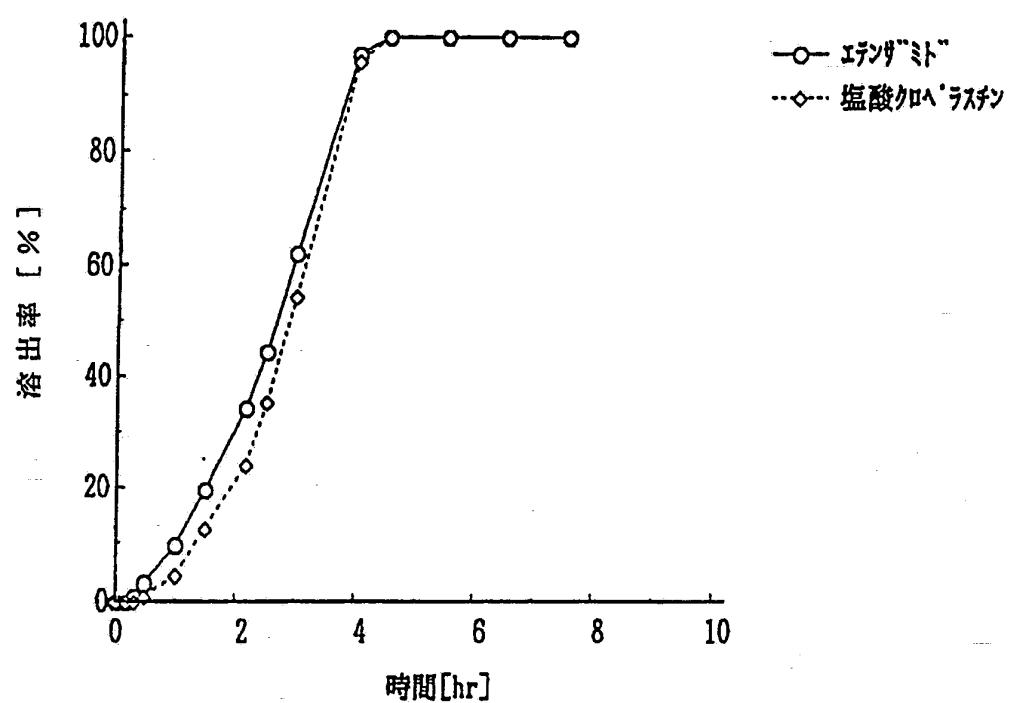


図 1 0

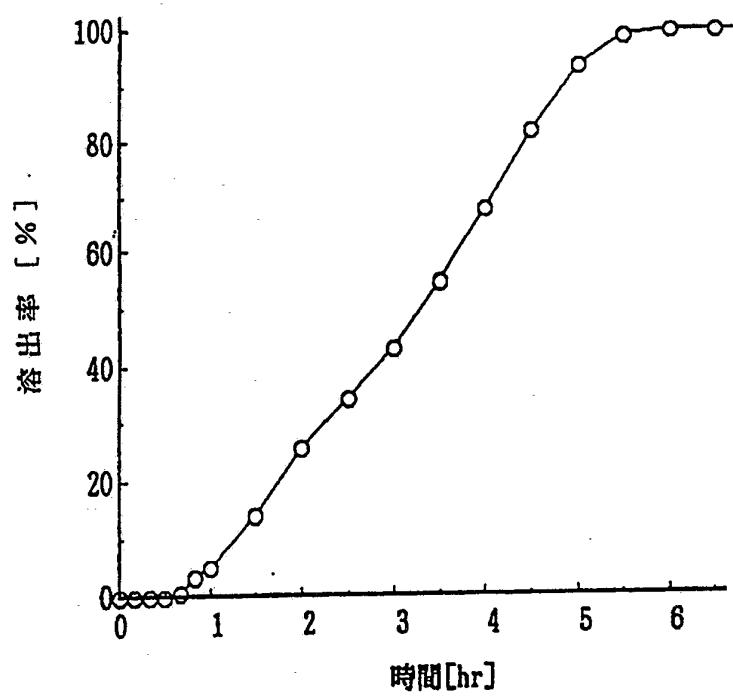


図 1 1

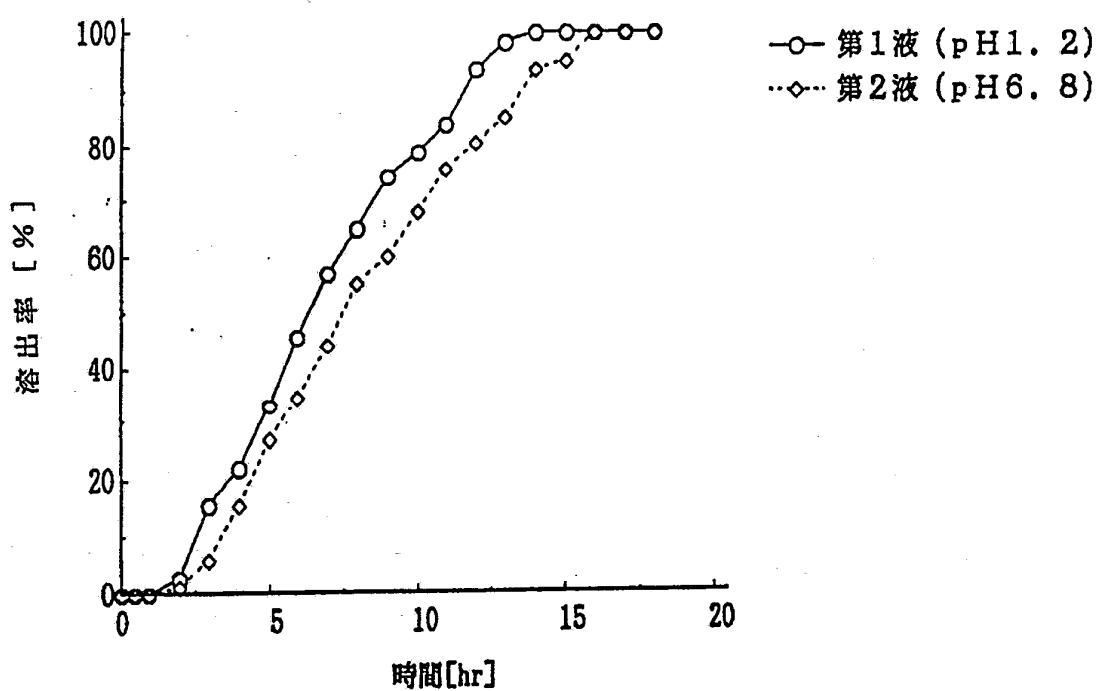


図 1 2

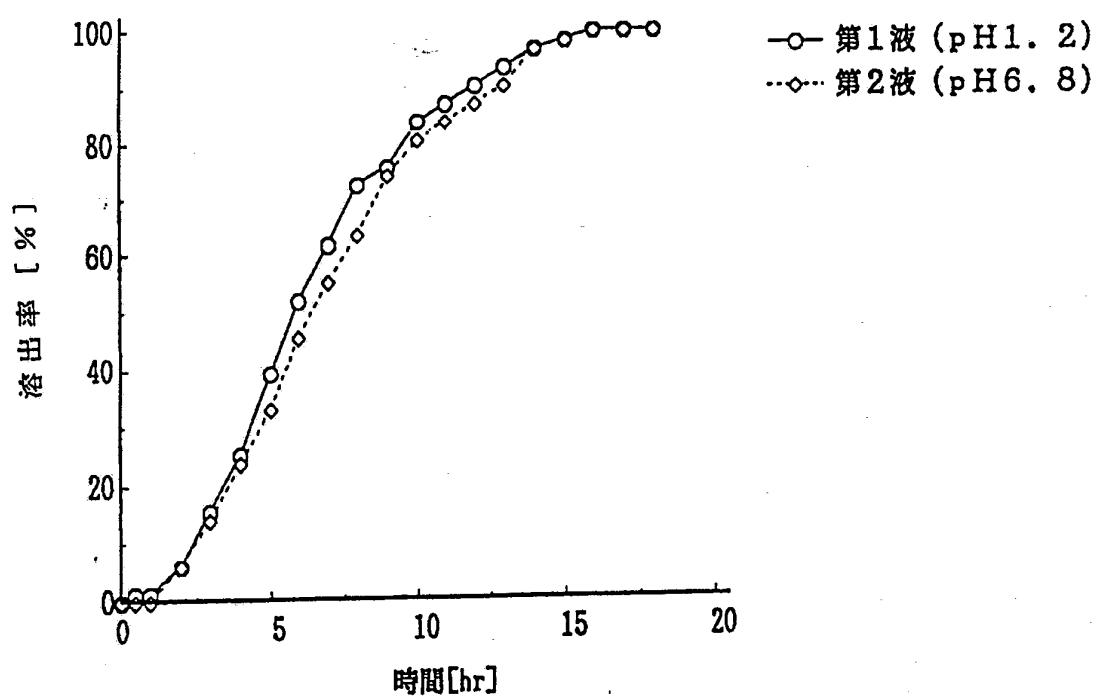


図 1 3

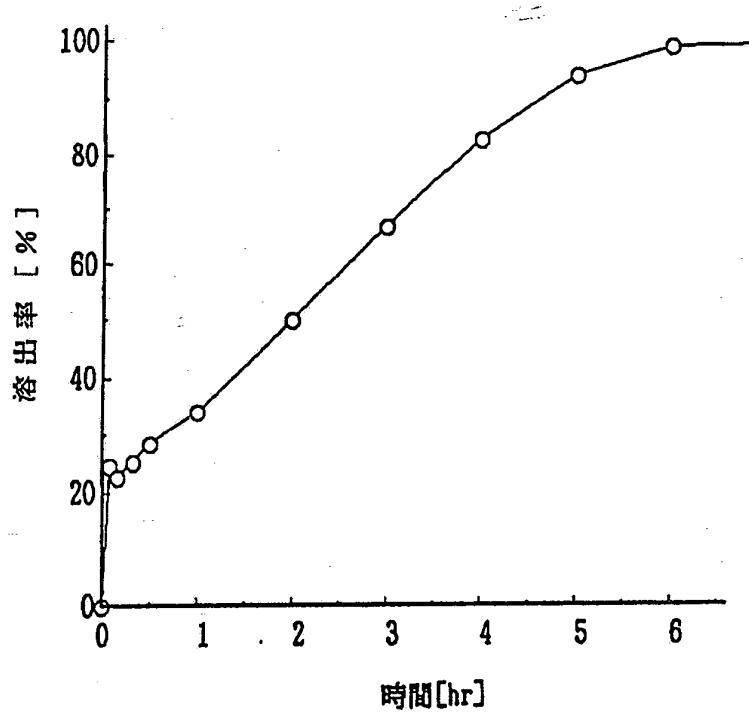


図 1 4

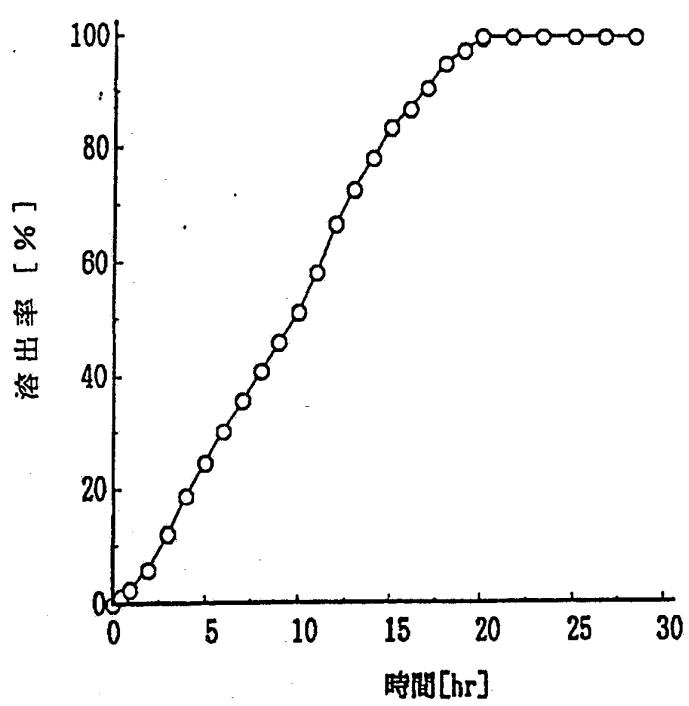
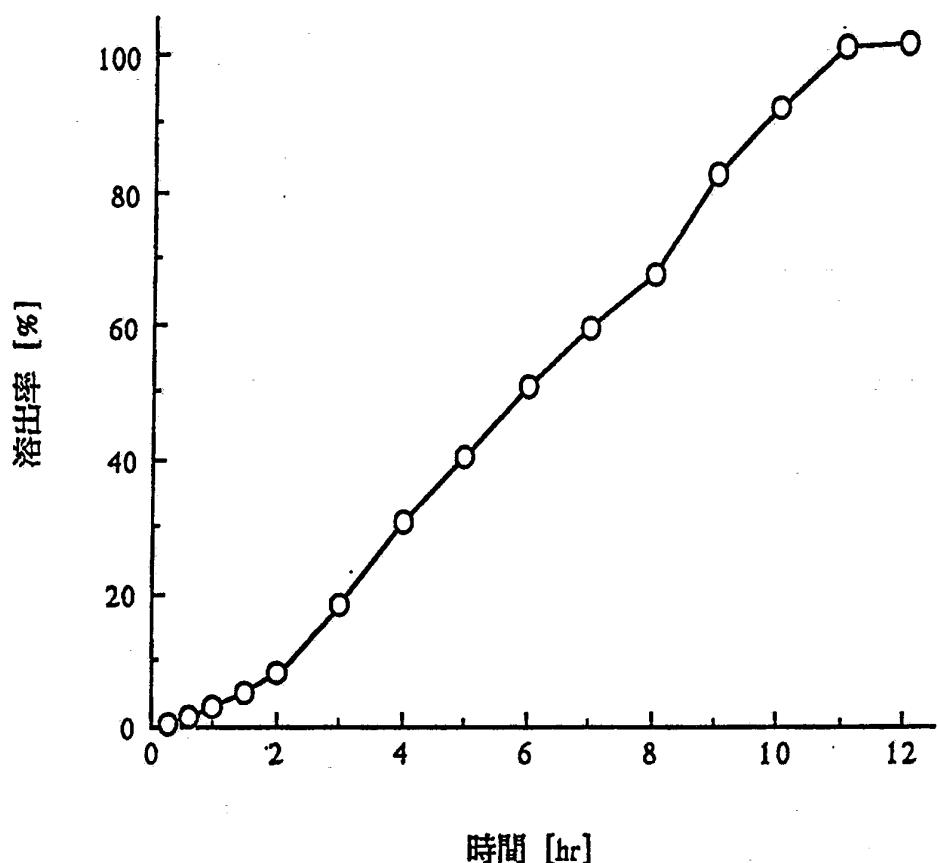


図 1 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP92/01287

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ A61K9/36

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. Cl⁵ A61K9/20-9/22, A61K9/28-9/42

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, A, 4610870 (E. R. Squibb & Sons, Inc.), September 9, 1986 (09. 09. 86), Lines 6 to 8, column 7, line 65, column 7 to line 54, column 8 (Family: none)	1-4
A	JP, A, 63-23814 (Merck Sharp & Dohme Ltd.), February 1, 1988 (01. 02. 88), & EP, A2, 253541 & US, A, 4919938	1-5

 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 document 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

February 2, 1993 (02. 02. 93)

Date of mailing of the international search report

February 23, 1993 (23. 02. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 92/01287

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL⁸ A61K9/36

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. CL⁸ A61K9/20-9/22, A61K9/28-9/42

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 請求の範囲の番号
X	U.S. A. 4610870 (E.R. Squibb & Sons, Inc.), 9. 9月. 1986 (09. 09. 86), 第7欄第6-8行, 第7欄第65行-第8欄第54行 (ファミリーなし)	1-4
A	J.P. A. 63-23814 (メルク シャープ エンド ドーム リミテッド), 1. 2月. 1988 (01. 02. 88) & EP, A2, 253541 & US, A, 4919938	1-5

 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 02.02.93	国際調査報告の発送日 23.02.93
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 電話番号 03-3581-1101 内線 3454 4 C 7 3 2 9