



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 ⁴ A61K 31/415, 47/00 C07D 233/60</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO 89/ 06959</p> <p>(43) 国際公開日 1989年8月10日 (10.08.89)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP89/00100 (22) 国際出願日 1989年1月31日 (31. 01. 89) (31) 優先権主張番号 特願昭 63-23250 (32) 優先日 1988年2月3日 (03. 02. 88) (33) 優先権主張国 JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市東区平野町3丁目35番地 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 小田 稔 (ODA, Minoru) [JP/JP] 〒871 大分県中津市大字湯屋304-24 Oita, (JP) 木野繁美 (KINO, Shigemi) [JP/JP] 〒871 福岡県築上郡吉富町大字広津380-1 Fukuoka, (JP) 小川建志 (OGAWA, Kenji) [JP/JP] 〒871-09 福岡県築上郡新吉富村大字成恒688 Fukuoka, (JP) 塩月宜子 (SHIOTSUKI, Takako) [JP/JP] 〒871 福岡県築上郡吉富町大字広津1336 Fukuoka, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市東区平野町4丁目56番地 湯木ビル Osaka, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), IT (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), U.S. 添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION HAVING IMPROVED RELEASABILITY (54) 発明の名称 溶出性の改良された製剤組成物</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A pharmaceutical composition comprising sodium 4-(α-hydroxy-5-(1-imidazolyl)-2-methylbenzyl)-3, 5-dimethylbenzoate or its optical isomer or hydrates thereof having improved releasability which further contains D-mannitol and/or sodium hydrogencarbonate and a water-soluble high-molecular compound. This composition can release the above-described compound irrespective of the pH value in digestive tracts including stomach.</p>		

(57) 要約

D-マンニトールおよび／または炭酸水素ナトリウム、ならびに水溶性高分子化合物を含有してなる溶出性の改良された4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル〕-3,5-ジメチル安息香酸ナトリウムまたはその光学異性体あるいはそれらの水和物の製剤組成物。

当該製剤組成物は、上記化合物の溶出が胃を含めて消化管内のpHに対し依存性を示さない製剤組成物である。

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	FR	フランス	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	MW	マラウイ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NL	オランダ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NO	ノルウェー
BG	ブルガリア	IT	イタリア	RO	ルーマニア
BJ	ベナン	JP	日本	SD	スーダン
BR	ブラジル	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CF	中央アフリカ共和国	KR	大韓民国	SN	セネガル
CG	コンゴ	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソビエト連邦
CH	スイス	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
DE	西ドイツ	MC	モナコ	US	米国
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		
FI	フィンランド	ML	マリ		

明 細 書

溶出性の改良された製剤組成物

「技術分野」

本発明はトロンボキサン合成酵素阻害薬として有用な4-[α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸ナトリウムまたはその光学異性体あるいはそれらの水和物についての溶出性の改良された製剤組成物に関する。

「背景技術」

米国特許第4661603号明細書には4-[α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸ナトリウムまたはその光学異性体あるいはそれらの水和物(以下、対応する水和物を含めて「当該化合物」と称することもある。)がトロンボキサン合成酵素阻害剤として血栓症や喘息などの疾患の治療薬として有用であり、錠剤などの経口剤や注射剤としうること、およびラクトース、澱粉、微結晶セルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウムを担体、賦形剤として含有する製剤処方例が開示されている。

当該化合物はカルボキシル基部分がナトリウム塩であるので第1図に示したように弱酸性～中性領域(pH3～7付近)で溶解性が低くなる。したがって、前記米国特許明細書に記載されたような通常繁用される手段、たとえば当該化合物に乳糖、トウモロコシデンプン等を加えて造粒し、タルク、ステアリン酸マグネシウム等を加えて圧縮成形して得た製剤組成物は、化合物自体の物性を反映して、第2図に示すように、弱酸性溶出試

験液、たとえば0.1 M酢酸緩衝液 (pH 4.0) の中への溶出性が極めて悪かった。

このように溶出特性が溶出試験液のpHに対し依存性を示す化合物またはその製剤組成物をヒトに投与すると、胃内pHが吸収率等に影響を与えることが広く知られている。

ところで、高齢者においては胃内pHが弱酸性～中性の領域にある例がかなりの頻度で出現することも良く知られており、当該化合物による治療の対象となる疾患が高齢者にしばしば見られることを考え合わせると、製剤学的な工夫の必要性が強く認識される。

したがって、投与の対象となる患者に対して均一な薬効を保証するためには、当該化合物の溶出が胃を含めて消化管内のpHに対し依存性を示さないような製剤組成物を開発することが望まれてきていた。すなわち、そのもの自体が特定の薬理作用を示さず、且つ無害な添加物を組み合わせて添加することにより、当該化合物の持つpH依存型の溶出性を改善した製剤組成物を得ることが必要である。

一般に難溶性医薬品の溶出改善法としては、①微粉化する方法、②分子化合物を形成させる方法、③固溶体の形成、④可溶性誘導体とする方法等が知られている。

しかしながら当該化合物はナトリウム塩であるため、①に属する公知の方法で処理しても、弱酸性液に投入すると化学反応により対応する遊離酸を生じるので、溶出改善効果はみられなかった。

また、少なくとも原体の3～4倍以上の量の添加剤を添加し

なければ効果が期待できない②および③に属する方法は、当該化合物の臨床投与量を考慮すると、実用上問題がある。さらに④の方法は当該化合物自体を利用したい場合は採用できない。

「発明の開示」

本発明の目的は当該化合物の溶出性が改善された製剤組成物を提供することである。

すなわち、本発明はD-マンニトールおよび／または炭酸水素ナトリウム、ならびに水溶性高分子化合物を含有することを特徴とする4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル〕-3,5-ジメチル安息香酸ナトリウムまたはその光学異性体あるいはそれらの水和物の製剤組成物に関する。

「図面の簡単な説明」

第1図は当該化合物の各pHにおける溶解性を示すグラフであり、第2図は当該化合物および参考例1の錠剤、第3図は実施例1の細粒、第4図は実施例2の錠剤それぞれの溶出試験結果を示すグラフである。

「発明の詳細な説明」

本発明に用いる水溶性高分子化合物とは、好適には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、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンから選ばれる1種または2種以上である。

本発明の好ましい態様は、D-マンニトールおよび／または炭酸水素ナトリウム、ならびにヒドロキシプロピルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースの両群に

属する添加剤を含有する 4 - [α - ヒドロキシ - 5 - (1 - イミダゾリル) - 2 - メチルベンジル] - 3 , 5 - ジメチル安息香酸ナトリウムまたはその光学異性体あるいはそれらの水和物の製剤組成物である。

有効成分である 4 - [α - ヒドロキシ - 5 - (1 - イミダゾリル) - 2 - メチルベンジル] - 3 , 5 - ジメチル安息香酸ナトリウムは 2 水和物として存在し、融点 271 ~ 285 °C を示す結晶である。この化合物には不斉炭素が存在するため、それに基づく光学異性体も本発明に包含され、ナトリウム塩化合物の (-) 体の施光度 { [α] _D²⁰ 値 (c = 1.0 , 水) } は - 1 4 9.5 ° 、 (+) 体の施光度は + 1 4 7.2 ° である。

本発明はより詳細に説明すると、当該化合物について、

- (a) 弱酸性液中でも過飽和溶解状態を長時間維持することができる添加剤と、
- (b) 製剤の速やかな崩壊、分散をもたらす添加剤とを選定し、
- (c) さらに (a) 、 (b) の特性と協調して溶出を促進する効果を有する賦形剤を配合することを特徴とする溶出性が改善された医薬組成物に関するものである。

以下にこれらにつき詳細に説明する。

- (1) 当該化合物にポリビニルピロリドン、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等の水溶性高分子化合物を添加すると、弱酸性溶液中での結晶 (当該化合物の遊離酸) の析出が抑制され、長時間にわたり過飽和溶液状態を維持するという事実を見出した。この事実は、すなわ

ち服薬後の体内での当該化合物または対応する遊離酸の溶解性が改善されることを意味し、ひいては生物学的利用率（以下、BAと略称する。）も改善される可能性も極めて大きいことを期待させるものである。

(2) 当該化合物の物性を考えると、BAの改善のためには製剤が体内で速やかに崩壊、分散し薬物が溶出することが必須である。このような目的のためには、炭酸水素ナトリウムが極めて有効であることを見出した。

(3) 通常製剤化に際しては原体に賦形剤を添加して一定の大きさとし、服用の便を計っているが、この目的のために薬理作用を示さず、且つ無害な乳糖、デンプン類、結晶セルロース等の組み合わせが繁用されている。そこで、種々の賦形剤について検討し、当該化合物の安定性を損なわず、且つ溶出性改善効果の優れたD-マンニトールを選択した。

(4) さらに検討を加えた結果、好適には(1)項記載の化合物のうちで、ヒドロキシプロピルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースを選び、これらに、(2)項記載の炭酸水素ナトリウムおよび／または(3)項記載のD-マンニトールを組み合わせたものを当該化合物に添加して製剤化すると、上掲の化合物を単品で添加した場合に比べ溶出性改善効果が発現することを見出した。この複合効果は相加効果ではなく、むしろ相乗的効果とも表現すべき著しいものであった。

本発明の製剤組成物は成形助剤、滑沢剤などの医薬製剤用添加剤を加えることもでき、錠剤（糖衣錠、フィルムコート錠も

含む)、細粒剤、カプセル剤等の形態で供することができる。
 本発明製剤組成物中の当該化合物の含量は1～50重量%が好ましく、またD-マンニトールおよび/または炭酸水素ナトリウムとヒドロキシプロピルセルロースおよび/またはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性高分子化合物との割合は1:1～200:1、好ましくは20:1～200:1の範囲がよい。

以下に本発明の参考例および実施例をあげて説明するが、これらは本発明を限定するものではない。なお、用いた当該化合物は2水和物の形態である。

参考例 1

当該化合物	50.0 mg
乳糖	40.0 mg
トウモロコシデンプン	25.5 mg
タルク	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

トウモロコシデンプンの一部で糊液を調製し、別に混合した当該化合物、乳糖およびトウモロコシデンプンを練合、造粒し50℃で乾燥した。造粒物を24メッシュの篩を通したのち、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを加え、ロータリー式打錠機(菊水製作所)で1錠当たり120mgの錠剤を製造した。この錠剤および当該化合物自体についてpH4.0の酢酸緩衝液を用いて日本薬局法溶出試験第2法(900ml、37℃、100回転)により溶出試験を行ない、その結果を第2図に示した。同図中、—●—●—は当該化合物の、—▲—▲—は参考例1の

錠剤の溶出試験結果を示す。

実施例 1

〔組成 1〕

当該化合物	10%
D-マンニトール	90%

当該化合物とD-マンニトールを混合し、水を加えて練合し、造粒し50℃で乾燥した。造粒物を32メッシュの篩を通し細粒とした。

〔組成 2〕

当該化合物	10.0%
D-マンニトール	88.5%
ヒドロキシプロピルセルロース	1.5%

当該化合物とD-マンニトールを混合し、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を加えて練合、造粒し、組成1と同様に操作して細粒とした。

〔組成 3〕

当該化合物	10.0%
トウモロコシデンプン	88.5%
ヒドロキシプロピルセルロース	1.5%

当該化合物とトウモロコシデンプンを混合し、組成2と同様に操作して細粒とした。

〔組成 4〕

当該化合物	10.0%
D-マンニトール	85.5%
炭酸水素ナトリウム	3.0%

ヒドロキシプロピルセルロース 1.5%

当該化合物、D-マンニトールおよび炭酸水素ナトリウムを混合し、組成2と同様に操作して細粒とした。

組成1～4についてpH4.0の酢酸緩衝液を用いて日本薬局方溶出試験第2法(900ml、37℃、100回転)により溶出試験を行ない、その結果を第3図に示した。同図中、—●—●—、—▲—▲—、—×—×—および—■—■—はそれぞれ組成1～4の溶出試験結果を示す。

以上の結果、D-マンニトール、炭酸水素ナトリウムおよび水溶性高分子化合物を組み合わせることにより、当該化合物の溶出は著しく改善され、且つその効果はD-マンニトール、炭酸水素ナトリウムまたはヒドロキシプロピルセルロース個々の相加的なものではなく、その組み合わせが総合的に相乗効果をもたらすものであることが判明した。

実施例2

当該化合物	50.0 mg
D-マンニトール	70.5 mg
トウモロコシデンプン	16.0 mg
炭酸水素ナトリウム	15.0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.0 mg
タルク	5.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

当該化合物、D-マンニトール、トウモロコシデンプンおよび炭酸水素ナトリウムを混合し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液を噴霧して流動造粒した。造粒物を24メッシュ

ユの篩を通したのち、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを加え、ロータリー式打錠機（菊水製作所）で1錠当たり160mgの錠剤を製造した。次にこの錠剤にヒドロキシプロピルメチルセルロースをフィルムコーティング基剤として1錠当たり6mgのコーティングを施した。

かくして得られた錠剤について、pH4.0の緩衝液を用いて実施例1と同様の溶出試験を行なった。その結果は第4図に示した通りであり、改善された溶出特性を示した。またpH1.2（日本薬局方崩壊試験法第1液）およびpH6.5のリン酸緩衝液への溶出も速やかであり、本発明による錠剤組成物がpHに依存しない溶出特性を有していることが示された。

実施例3

以下の組成を用いて実施例1と同様にして細粒を製造した。

当該化合物	10%
D-マンニトール	89.5%
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5%

実施例4

以下の組成を用いて実施例1と同様にして1錠当たり120mgの錠剤を製造した。

当該化合物	50.0 mg
D-マンニトール	30.0 mg
トウモロコシデンプン	19.0 mg
炭酸水素ナトリウム	15.0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.5 mg
タルク	4.0 mg

ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg

実施例 5

以下の組成を用いて実施例 2 と同様にして細粒を製造した。

当該化合物（-）体 5 %

D-マンニトール 92 %

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3 %

本明細書、特に実施例の項で説明したように、4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸ナトリウムまたはその光学異性体あるいはそれらの水和物にD-マンニトールおよび/または炭酸水素ナトリウムならびに水溶性高分子化合物（好ましくは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、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンから選ばれる1種または2種以上、より好ましくはヒドロキシプロピルセルロースおよび/またはヒドロキシプロピルメチルセルロース）を配合することにより溶出性の改善された製剤組成物を得ることができる。

本発明を上述の明細書およびそれに含まれる実施例により適切かつ十分に説明したが、それらは本発明の精神および範囲を逸脱することなく、変更または修飾することができる。

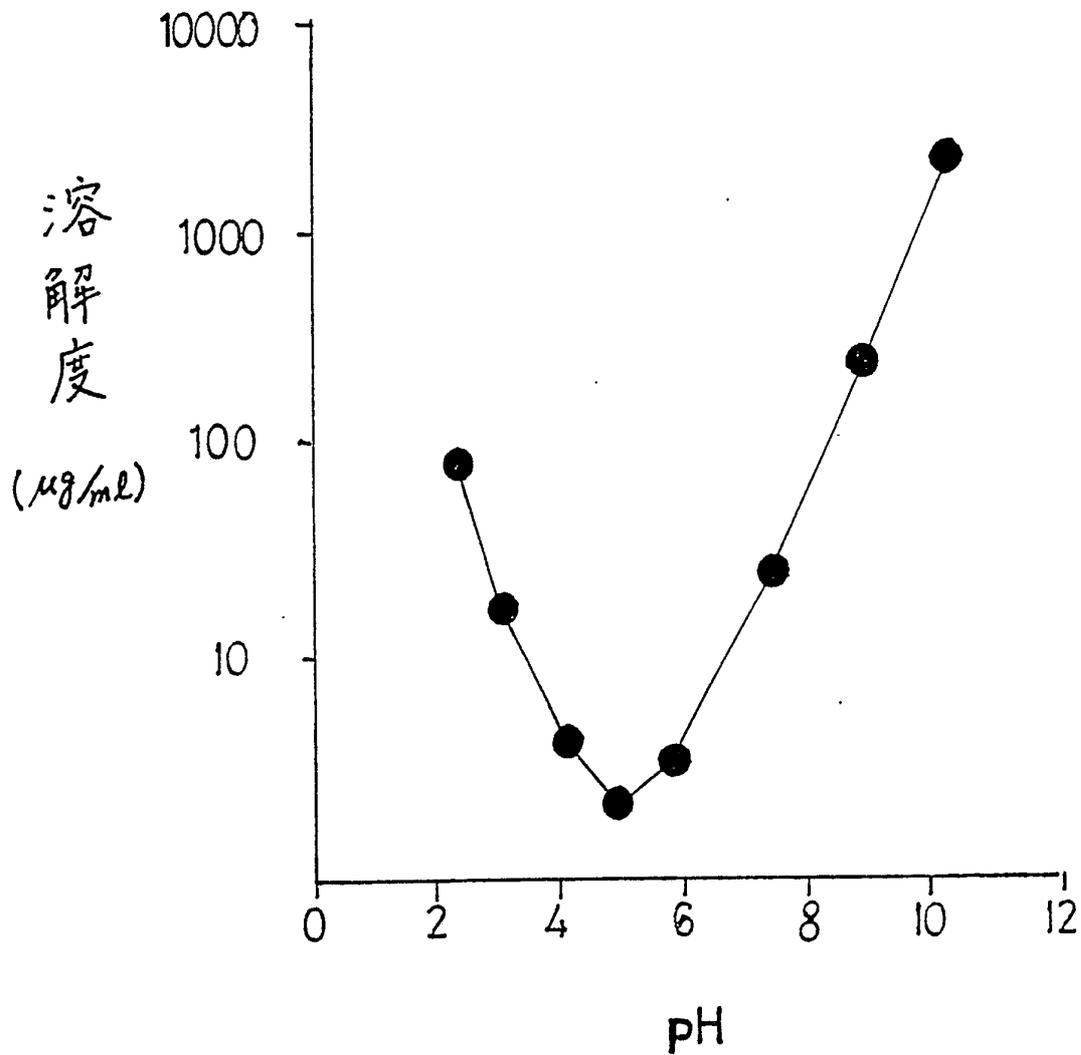
請求の範囲

1. D-マンニトールおよび／または炭酸水素ナトリウム、ならびに水溶性高分子化合物を含有することを特徴とする4-〔 α -ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンジル]-3,5-ジメチル安息香酸ナトリウムまたはその光学異性体あるいはそれらの水和物の製剤組成物。
2. 水溶性高分子化合物が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、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンから選ばれる1種または2種以上である請求の範囲第1項記載の製剤組成物。
3. D-マンニトールおよび／または炭酸水素ナトリウム、ならびにヒドロキシプロピルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースの両群に属する添加剤を含有することを特徴とする請求の範囲第1項記載の製剤組成物。

$\frac{1}{4}$

第 1 図

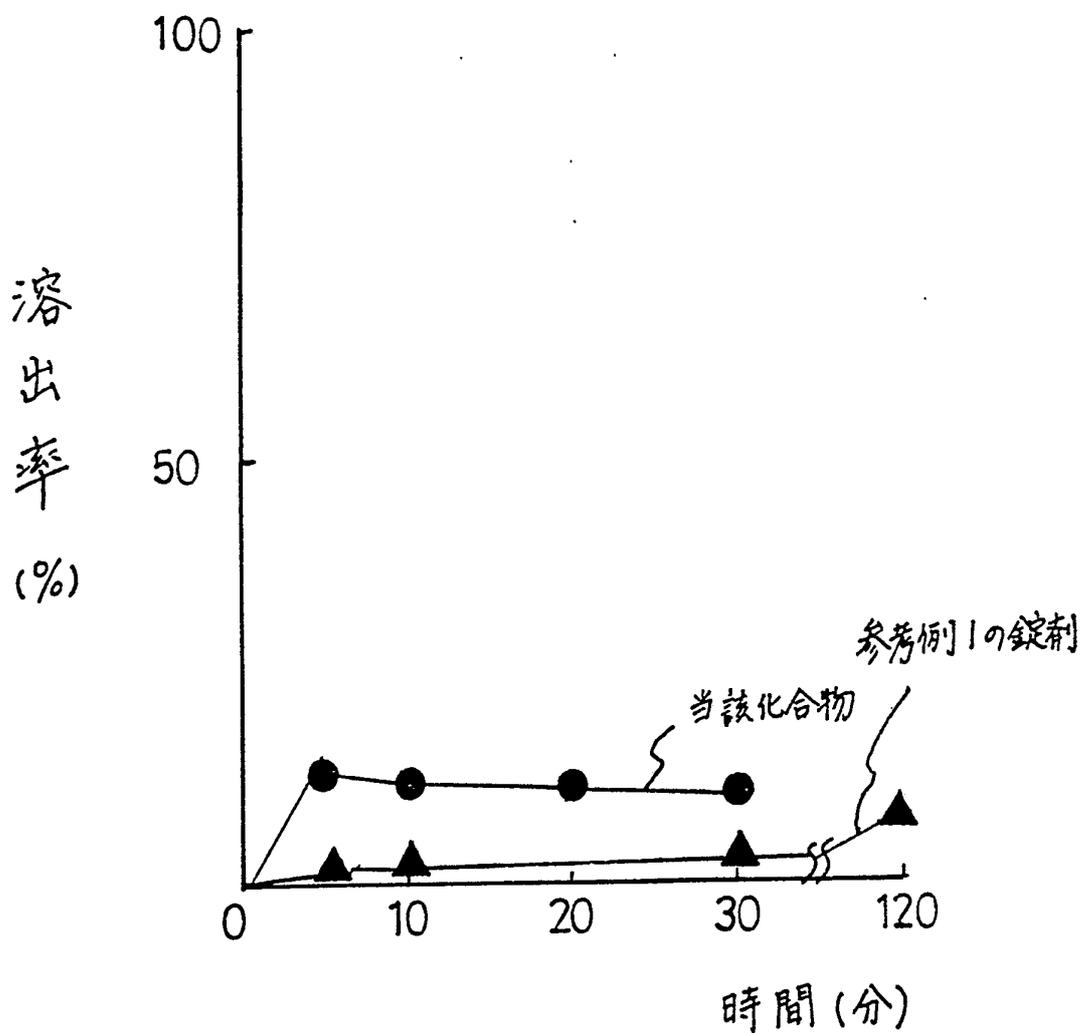
各PHにおける溶解性(23°C)



2/4

第2図

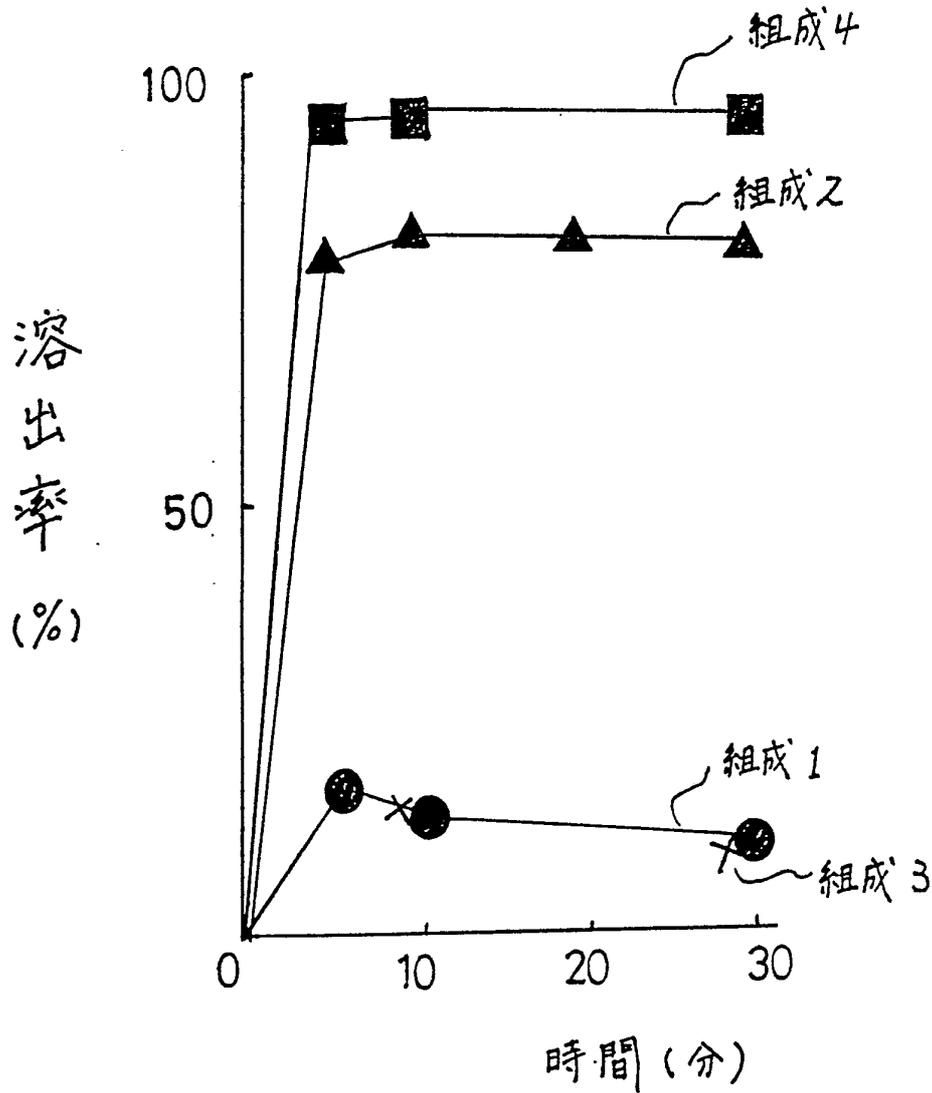
pH4.0 酢酸緩衝液への溶出性



3/4

第3図

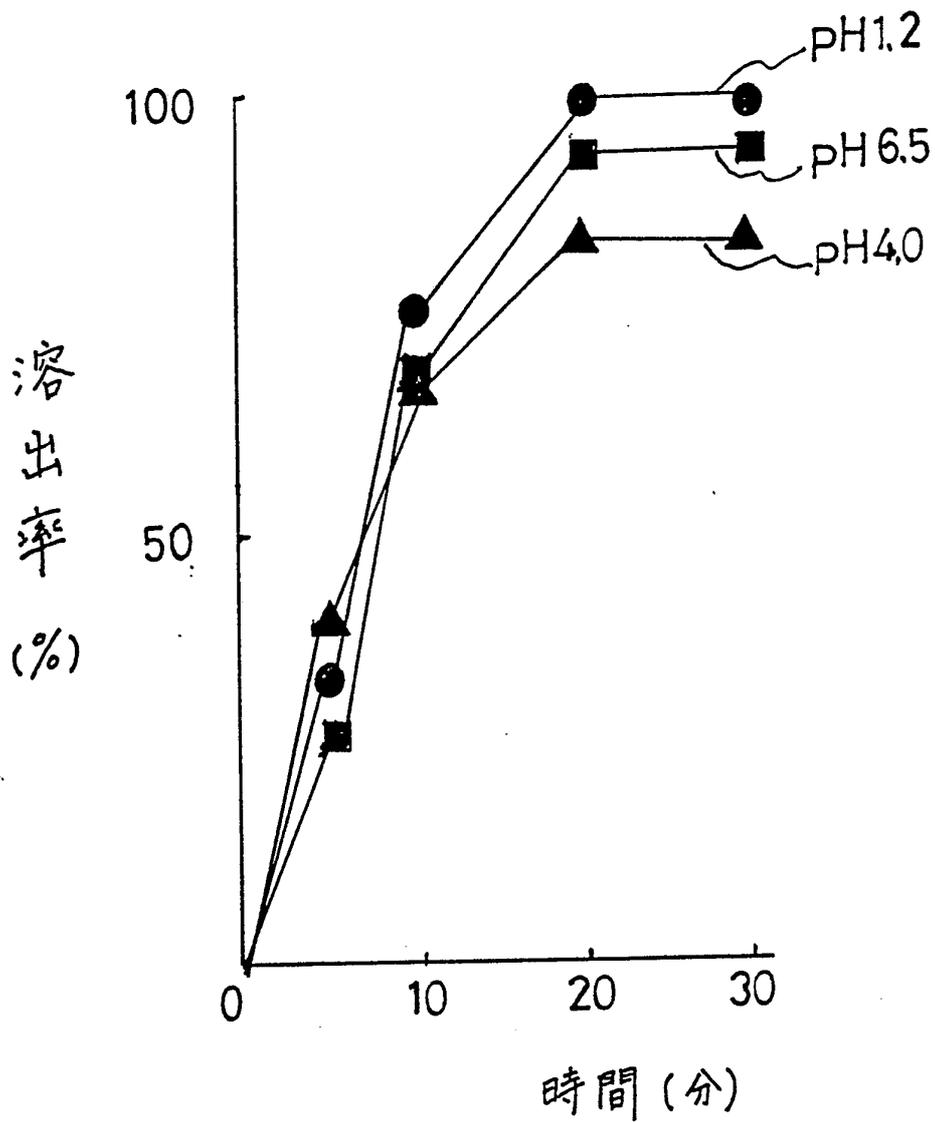
実施例1の細粒のPH4.0酢酸緩衝液への溶出性



4/4

第4図

実施例2の錠剤の各pH液への溶出性



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP89/00100

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl ⁴ A61K31/415, A61K47/00, C07D233/60		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	A61K31/415, A61K47/00, C07D233/60	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	JP, A, 61-277670 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.) 8 December 1986 (08. 12. 86) Claim, page 3, upper right column, lines 6 to 7, page 6, lower left column, lines 6 to 7 and page 7, upper left column, lines 3 to 16 & US, A, 4661603	1-3
P	JP, A, 63-119425 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.) 24 May 1988 (24. 05. 88) Claim, page 6, upper right column, lines 9 to 12, page 10, lower right column, lines 14 to 17 and page 11, lower left column, lines 7 to 19 (Family: none)	1-3
<p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</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</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>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
April 5, 1989 (05. 04. 89)	April 17, 1989 (17. 04. 89)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
Japanese Patent Office		

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 89/ 00100

I. 発明の属する分野の分類	
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. A 61K 31/415, A 61K 47/00, C 07D 233/60	
II. 国際調査を行った分野	
調査を行った最小限資料	
分類体系	分類記号
IPC	A 61K 31/415, A 61K 47/00, C 07D 233/60
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの	
III. 関連する技術に関する文献	
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 請求の範囲の番号
A	JP, A, 61-277670 (吉富製薬株式会社) 8. 12月, 1986 (08. 12. 86) 特許請求の範囲第3頁右上欄第6-7行, 第6頁左下欄 第6-7行及び第7頁左上欄第3-16行 & US, A, 4661603 1-3
P	JP, A, 63-119425 (吉富製薬株式会社) 24. 5月, 1988 (24. 05. 88) 特許請求の範囲第6頁右上欄第9-12行, 第10頁 右下欄第14-17行及び第11頁左下欄第7-19行 (ファミリーなし) 1-3
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の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の文献</p>	
IV. 認 証	
国際調査を完了した日 05. 04. 89	国際調査報告の発送日 17.04.89
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 真寿田 順 啓
	4 C 7 3 7 5