

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6058000号
(P6058000)

(45) 発行日 平成29年1月11日(2017.1.11)

(24) 登録日 平成28年12月16日(2016.12.16)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 9/22 (2006.01)	A 6 1 K 9/22
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36

請求項の数 17 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-523174 (P2014-523174)
(86) (22) 出願日	平成24年6月18日 (2012.6.18)
(65) 公表番号	特表2014-521663 (P2014-521663A)
(43) 公表日	平成26年8月28日 (2014.8.28)
(86) 国際出願番号	PCT/CN2012/077079
(87) 国際公開番号	W02013/020416
(87) 国際公開日	平成25年2月14日 (2013.2.14)
審査請求日	平成27年5月22日 (2015.5.22)
(31) 優先権主張番号	201110228902.7
(32) 優先日	平成23年8月5日 (2011.8.5)
(33) 優先権主張国	中国 (CN)

前置審査

(73) 特許権者	510166892 ジェンス ヘンルイ メディシンカンパニ ー リミテッド JIANGSU HENGRUI MED ICINE CO., LTD. 中華人民共和国 ジェンス 222002 リエンユンガン エコノミック・アンド ・テクノロジカル・ディベロップメント・ ゾーン クンルンジャン ロード ナンバ ー7
(74) 代理人	100153394 弁理士 謝 卓峰

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イブラジン又はその製薬学的に許容される塩の徐放性製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

徐放性骨格材料の1種以上がポリオキシエチレンおよびポリ酢酸ビニルとポリビニルピロリドンとの混合物から成る群より選ばれる、イブラジン又はその製薬学的に許容される塩及び徐放性骨格材料を含むイブラジン又はその製薬学的に許容される塩の徐放性製剤であって、該ポリオキシエチレンがポリオックス (Polyox) 水溶性樹脂であり、該ポリオックス水溶性樹脂の分子量が900,000 Da ~ 7,000,000 Daであり、該徐放性製剤が、錠剤であり、かつ錠剤の製造方法が直接圧縮法である、徐放性製剤。

【請求項 2】

ポリオックス水溶性樹脂の分子量が1,000,000 Da ~ 7,000,000 Da である、請求項 1 に記載の徐放性製剤。

【請求項 3】

ポリオックス水溶性樹脂の分子量が4,000,000 Da ~ 7,000,000 Da である、請求項 2 に記載の徐放性製剤。

【請求項 4】

ポリオックス水溶性樹脂の分子量が5,000,000 Da ~ 7,000,000 Da である、請求項 3 に記載の徐放性製剤。

【請求項 5】

製剤中の徐放性骨格材料の重量比が30% ~ 95%である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の徐放性製剤。

10

20

【請求項 6】

製剤中の徐放性骨格材料の重量比が50%～95%である、請求項 5 に記載の徐放性製剤。

【請求項 7】

製剤中の徐放性骨格材料の重量比が50%～90%である、請求項 6 に記載の徐放性製剤。

【請求項 8】

イバブラジンとして計算されるイバブラジン又はその製薬学的に許容される塩が5 mg～50 mgである、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の徐放性製剤。

【請求項 9】

製剤が製薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の徐放性製剤。

10

【請求項 10】

賦形剤が、希釈剤、接着剤、潤滑剤又はこれらの組み合わせの 1 つである、請求項 9 に記載の徐放性製剤。

【請求項 11】

1 種以上の希釈剤が、化デンプン、微結晶セルロース及びリン酸水素カルシウムから成る群より選ばれる、請求項 10 に記載の徐放性製剤。

【請求項 12】

1 種以上の接着剤が、ポリビニルピロリドン、デンプン、カルボキシメチルセルロース及びヒドロプロピルメチルセルロースから成る群より選ばれる、請求項 10 に記載の徐放性製剤。

20

【請求項 13】

1 種以上の潤滑剤が、ステアリン酸マグネシウム、ベヘン酸グリセリル及び硬化植物油から成る群より選ばれる、請求項 10 に記載の徐放性製剤。

【請求項 14】

1 種以上の潤滑剤が、ステアリン酸マグネシウム及びベヘン酸グリセリルから選ばれる、請求項 13 に記載の徐放性製剤。

【請求項 15】

徐放性製剤が、イバブラジン又はその製薬学的に許容される塩、ポリオックス水溶性樹脂、ステアリン酸マグネシウム及びベヘン酸グリセリルから成る、請求項 9 に記載の徐放性製剤。

30

【請求項 16】

徐放性製剤が、イバブラジン又はその製薬学的に許容される塩、ポリオックス水溶性樹脂、ポリ酢酸ビニルとポリビニルピロリドンとの混合物、ステアリン酸マグネシウム及びベヘン酸グリセリルから成る、請求項 9 に記載の徐放性製剤。

【請求項 17】

1 種以上のイバブラジンの製薬学的に許容される塩が、塩酸塩、硫酸水素塩、硫酸塩、リン酸塩及びクエン酸塩から成る群より選ばれる、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の徐放性製剤。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、イバブラジン又はその製薬学的に許容される塩の徐放性製剤に関する

【背景技術】

【0002】

イバブラジンは、遮断薬に対して禁忌又は不耐性があり、洞調律が正常である患者の慢性安定型狭心症の対症療法に必要である。

【0003】

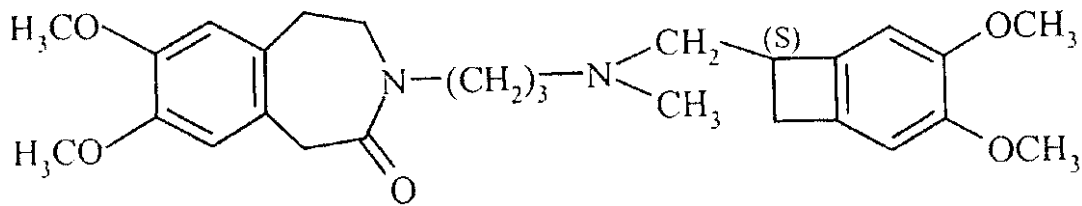
式 $C_{27}H_{36}N_2O_5$ のイバブラジン、7,8-ジメトキシ-3-(3-[[(1S) (4,5-ジメトキシベンゾシクロブタン-1-イル)メチル]-メチルアミノ]プロピル)-1,3,4,5-テトラ

50

ヒドロ - 2H - ベンズアゼピン - 2 - オンは、下記の一般式により表すことができる。

【 0 0 0 4 】

【 化 1 】



【 0 0 0 5 】

イブプラジンは最初の純正な心拍数低下剤であり、洞結節の自発拡張期脱分極を制御し、心拍数を調節する心臓ペースメーカーであるIF電流の選択的阻害剤として作用する。イブプラジンの効果は洞結節に選択的であり、心臓内伝導、心筋収縮又は心室再分極には影響がない。狭心症に対する最も一般的な現在の治療法である 遮断薬とは異なり、イブプラジンには、性的障害、気道の収縮又は攣縮に起因する呼吸器副作用、徐脈若しくはリバウンド現象がない。現在では一般に、心拍数低下は狭心症の予防と治療の重要な方法であると信じられており、この製品は狭心症治療の有望な新たな方法を開拓した。イブプラジンは、循環器疾患の治療において、過去20年間における最も重要な進歩のひとつである。

10

【 0 0 0 6 】

本発明は、心拍数において、効果的で著しい用量依存的な低下をもたらし、これはまた、心筋の酸素消費に至る心筋仕事量の減少に反映される。イブプラジンの有効性と忍容性は、5000人に近い患者を含む大規模臨床プログラムにより実証された。イブプラジンの抗狭心症I及び抗虚血効力は、慢性安定型狭心症を伴う3222人の患者を含む4つの二重盲検無作為化臨床試験（プラセボと比較したものが2試験、また 遮断薬アテノロールと比較したものと及びカルシウムチャンネル遮断薬と比較したものが各1試験）において、標準化された運動負荷試験を用いて評価された。イブプラジン（5 mg及び7.5 mg、1日2回）は狭心症発作の有意な現象と関連しており、1日2回の投与計画は、24時間以上変わらない有効性をもたらした。心拍数の持続した減少は、患者（n = 713）において少なくとも1年間示され、治療中止後にリバウンド現象は発生しなかった。さらに、グルコース又は脂質代謝への影響も観察されなかった。

20

【 0 0 0 7 】

現在のところ、イブプラジン塩酸塩の速放性製剤が市販されている。イブプラジンは、経口投与後迅速かつほぼ完全に吸収され、絶食条件下で約1時間にピーク血漿濃度に達する。イブプラジンはおよそ70%が血漿タンパク質に結合し、患者において定常状態分布容積は100 Lに近い。5 mg、1日2回の推奨用量で長期投与した後の最大血漿濃度は22 ng/mL (CV = 29%) 定常状態での平均血漿濃度は10 ng/mL (CV = 38%) である。イブプラジンは、チトクロームP450 3A4 (CYP3A4) のみによる酸化により肝及び腸で広く代謝される。主要な活性代謝物はN - 脱メチル化誘導体である。イブプラジンは、2時間の血漿中主要半減期 (AUCの70 ~ 75%) と11時間の有効半減期で排出される。総クリアランスは約400 mL/分であり、腎クリアランスは約70 mL/分である。代謝物の排出は糞尿を通して同程度に生じる。経口投与量の約4%は尿中に未変化で排出される。

30

40

【 0 0 0 8 】

イブプラジンの動力学は、0.5 mg ~ 24 mgの範囲の経口投与量の範囲で直線的である。心拍数は、15 ~ 20 mg、1日2回までの投与量で、イブプラジン及びその主要代謝産物の血漿濃度の上昇に伴いほぼ直線的に低下する。高用量では、心拍数の低下はもはやイブプラジンの血漿濃度按比例しない。イブプラジンを強力なCYP3A4阻害剤と組み合わせて与えた場合、心拍数の過剰な低下をもたらすが、このリスクは中程度のCYP3A4阻害剤により減少する。

50

【0009】

イバブラジン塩酸塩の速放性製剤が臨床的に使用される場合、下記の現象が生じる；すなわち、血中薬物濃度が急速に増加し、心拍数があまりに速く低下する（心拍数は持続的に1分間あたり50拍動以下に低下する）、又は、患者は、眩暈、疲労若しくは低血圧等の徐脈に関連した症状を経験する。血漿濃度が高過ぎると副作用が生じ、一方低過ぎて、治療濃度以下になると、治療効果が生じない。

【0010】

イバブラジンの血中薬物濃度の短期間での上昇とその急速な排出を引き起こす血中薬物濃度のピーク - 谷現象を低減するため、イバブラジン又はその製薬学的に許容される塩の徐放性製剤が臨床的に必要とされる。

10

【0011】

現在のところ、イバブラジン徐放性製剤に関連した特許文献1が、イバブラジンを制御放出する固形医薬組成物を開示する。この特許文献は、熱成型により得られる固形医薬組成物に関するが、具体的な医薬製剤を与えていない。さらに、この特許文献では、複雑すぎて工業化に応用することのできない熱間押出成型技術及び熱射出成型技術が使用されている。加えてこれら2種の技術を使用する間、薬物と賦形剤は130 に熱せられ、薬物の安定性に影響する。

【0012】

本発明者らは、ポリメタクリル酸オイドラギットRL及びRSを使用し、従来の造粒圧縮法により徐放性骨格錠剤の調製を試みたが、優れた徐放効果に近づくことはできなかった。このことは、特許文献1で使用された徐放性材料並びに熱間押出成型及び熱射出成型技術は同時に使用する必要があり、さもなければ、骨格材料としてオイドラギットRL及びRSを使用したとしても、従来法を用いては優れた徐放効果に近づくことはできないことを示す。

20

【0013】

大量の徐放性材料を研究した後、ヒドロプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール等の従来の徐放性材料及び造粒打錠又は直接圧縮等の従来の製造法を使用しても、優れた徐放効果を有するイバブラジンの徐放性製剤を製造することができないことが示された。しかしながら本発明者らは、予想外にも、ポリオキシエチレンとポリ酢酸ビニルのポリマーがイバブラジン又はその製薬学的に許容される塩の徐放性骨格材料に適していること、また、イバブラジン又はその製薬学的に許容される塩の徐放性製剤は、造粒圧縮又は直接圧縮等の従来法により製造することができることを発見した。この製造物は、特許文献1の固形医薬組成物より優れた安定性を有する。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】中国特許出願公開第1482901号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明の目的は、血中薬物濃度のピーク - 谷現象を抑え、薬物の治療効果及び安全性を改善することができ、また投与頻度を減らし、患者コンプライアンスを改善することができるイバブラジン又はその製薬学的に許容される塩の徐放性製剤を提供することである。

40

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明は、イバブラジン又はその製薬学的に許容される塩及び徐放性骨格材料を含むイバブラジン又はその製薬学的に許容される塩の徐放性製剤を提供する。ここで、徐放性骨格材料の1種以上は、ポリオキシエチレン及びポリ酢酸ビニル - ポリビニルピロリドンポリマーから選ばれる。

【0017】

50

好ましい実施態様において、本発明において使用される徐放性骨格材料は、ポリオキシエチレンである。ポリオキシエチレンはポリオックス (Polyox) 水溶性樹脂の一種であり、

100,000 Da ~ 7,000,000

Daの大きな分子量分布を持つ。ポリオックス水溶性樹脂の分子量は、好ましくは900,000 Da ~ 7,000,000 Daであり、より好ましくは1,000,000 Da ~ 7,000,000 Daであり、さらに好ましくは4,000,000 Da ~ 7,000,000 Daであり、最も好ましくは5,000,000 Da ~ 7,000,000 Daである。

【0018】

他の好ましい実施態様において、本発明の徐放性製剤は、徐放性骨格材料としてポリ酢酸ビニル - ポリビニルピロリドンポリマー (コリドン (Kollidon) SR) を使用する。

10

【0019】

他の好ましい実施態様において、本発明の徐放性製剤は、徐放性骨格材料として上記の2つのポリマーの混合物を使用する。すなわち、ポリオキシエチレンとポリ酢酸ビニル - ポリビニルピロリドンポリマーとを同時に使用する。この2つのポリマーの比率が限定されることはない。ポリオキシエチレンはポリオックス (Polyox) 水溶性樹脂の一種であり、その分子量は、好ましくは900,000 Da ~ 7,000,000

Daであり、より好ましくは1,000,000 Da ~ 7,000,000 Daであり、さらに好ましくは4,000,000 Da ~ 7,000,000 Daであり、最も好ましくは5,000,000 Da ~ 7,000,000 Daである。

【0020】

本発明の徐放性製剤は、各単位において5 mg ~ 20 mgのイブプラジンを含有する (イブプラジンの製薬学的に許容される塩に対するイブプラジンの重量に基づく。)。徐放性製剤中の骨格材料の重量比の範囲は非常に広い。重量比が30%を超える限り、優れた徐放性製剤を処方することができる。理論上は、徐放性製剤中の骨格材料の重量比が高くなるほど徐放効果が優れるが、製造中の他の製薬因子を考慮すべきである。好ましい重量比は30% ~ 95%であり、より好ましくは50% ~ 95%であり、最も好ましくは50% ~ 90%である。

20

【0021】

本発明の好ましい実施態様として、本発明の徐放性製剤は、希釈剤、接着剤及び潤滑剤等の賦形剤を含んでもよい。ここで、希釈剤は、化デンブ、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム又はその他の製薬学的に許容される助剤でよく；接着剤は、ポリビニルピロリドン、デンブ、カルボキシメチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース又はその他の製薬学的に許容される助剤でよく；潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ベヘン酸グリセリル、硬化植物油又はその他の製薬学的に許容される助剤でよい。

30

【0022】

特定の好ましい実施態様において、本発明の徐放性製剤は、イブプラジン又はその製薬学的に許容される塩、ポリオックス (Polyox) 水溶性樹脂、ステアリン酸マグネシウム及びベヘン酸グリセリルから成る。さらに好ましい実施態様において、ポリオックス水溶性樹脂の分子量は、好ましくは900,000

Da ~ 7,000,000

Daであり、より好ましくは1,000,000

Da ~ 7,000,000

Daであり、さらに好ましくは4,000,000 Da ~ 7,000,000 Daであり、最も好ましくは5,000,000 Da ~ 7,000,000 Daである。

40

【0023】

他の特定の好ましい実施態様において、本発明の徐放性製剤は、イブプラジン又はその製薬学的に許容される塩、ポリ酢酸ビニル - ポリビニルピロリドンポリマー、ステアリン酸マグネシウム及びベヘン酸グリセリルから成り、その他、微結晶セルロースを含んでもよい。

【0024】

他の特定の好ましい実施態様において、本発明の徐放性製剤は、イブプラジン又はその製薬学的に許容される塩、ポリオックス (Polyox) 水溶性樹脂、ポリ酢酸ビニル - ポリビニ

50

ルピロリドンポリマー、ステアリン酸マグネシウム及びベヘン酸グリセリルから成り、その他、リン酸水素カルシウムを含んでもよい。さらに好ましい実施態様において、ポリオックス水溶性樹脂の分子量は、好ましくは900,000

Da ~ 7,000,000

Daであり、より好ましくは1,000,000

Da ~ 7,000,000

Daであり、さらに好ましくは4,000,000 Da ~ 7,000,000 Daであり、最も好ましくは5,000,000 Da ~ 7,000,000 Daである。

【0025】

イブプラジンの製薬学的に許容される塩は、塩酸塩、硫酸水素塩、硫酸塩、リン酸塩、クエン酸塩等の形である。

10

【0026】

本発明の徐放性製剤の好ましい剤形は、錠剤である。

【0027】

本発明の徐放性製剤は、造粒圧縮法又は直接圧縮法等の従来法で製造することができ、好ましくは直接圧縮法である。優れた徐放効果を有する徐放性製剤は、化デンプン、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸マグネシウム等の賦形剤を使用しながら、簡便な直接圧縮法により製造することができる。

【0028】

特定の製造方法は下記の工程を含む：

20

工程1) イブプラジン又はその製薬学的に許容される塩を、粉碎後、徐放性骨格材料と予備混合する；

工程2) 工程1)で得られたイブプラジン又はその製薬学的に許容される塩と徐放性骨格材料との混合物を、賦形剤と混合する；

工程3) 工程1)で得られた混合物を、圧縮し、コーティングしてマトリックス錠剤を得る。

【0029】

イブプラジンの製薬学的に許容される塩は、塩酸塩、硫酸水素塩、硫酸塩、リン酸塩、クエン酸塩等の形であり、好ましくは塩酸塩及び硫酸水素塩の形である。

【発明の効果】

30

【0030】

本発明の徐放性製剤のインビトロ放出速度及び薬物動態を研究することにより、また通常の速放性製剤の薬物動態と比較することにより、本発明は下記の利点を有する：

1) 有効血中薬物濃度が長時間維持され、通常製剤の頻回投与により引き起こされるピーク-谷現象が回避されるので、薬物の安全性、有効性及び適応性が改善される；

2) 異なる放出機構により薬物の有効時間が延長され、頻回投与を減らすことができるので、患者コンプライアンスが改善される；

3) 製造物は良好な安定性を有し、製造法は簡便であり、再現性も良好であり、また工業化の度合いが高いため、従来の製造装置により大量生産が可能である。

【0031】

40

中国特許出願公開第1482901号明細書(特許文献1)に開示されるイブプラジン又はその製薬学的に許容される塩及びポリメタクリル酸の熱成型混合物と、本発明のイブプラジン又はその製薬学的に許容される塩の徐放性製剤の間で安定性比較試験を行うことにより、本発明の製剤はより優れた安定性を有することが示される。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】実施例1における異なる処方放出特性を示す図である。

【図2】実施例2における異なる処方放出特性を示す図である。

【図3】実施例3における異なる処方放出特性を示す図である。

【図4】実施例4における異なる処方放出特性を示す図である。

50

【図5】処方13、処方19及びイバブラジン塩酸塩速放性錠剤（15 mg）のビーグル犬における薬物動態特性を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0033】

本発明は、下記の実施例によりさらに記述されるが、本発明をなんら限定するものではない。

【0034】

本発明の実施例において、イバブラジンの製薬学的に許容される塩の添加量は、すべてイバブラジン遊離塩基として計算される。

【0035】

溶出速度測定のためのクロマトグラフ条件：C18カラム、移動相は（0.01 mol/L KH_2PO_4 （0.5%トリエチルアミンを添加し、リン酸によりpH 6.0に調整）：メタノール = 80：20）：メタノール = 60：40、検出波長は230 nm；カラム温度は30、流速は0.65 mL/分。

【0036】

関連物質測定のためのクロマトグラフ条件：C18カラム、移動相 A は0.01 mol/L KH_2PO_4 （0.5%トリエチルアミンを添加し、リン酸によりpH 6.0に調整）：メタノール = 80：20、移動相 B はメタノール、グラジエント溶出は下表に示される、検出波長は230 nm；カラム温度は30、流速は0.75 mL/分。

【0037】

【表1】

グラジエント溶出条件

t (分)	A (%)	B (%)
0	90	10
10	70	30
15	55	45
35	55	45

【実施例1】

【0038】

[比較例]

イバブラジン塩酸塩の押出成形物を、中国特許出願公開第1482901号明細書（特許文献1）に記載された熱溶解押出法に従って、120 で製造した。

【0039】

【表2】

処方：

構成成分	処方1	処方2
イバブラジン塩酸塩	15 mg	15 mg
オイドラギット RLPO	150 mg	75 mg
オイドラギット RSPO	—	75 mg

【0040】

900 mLの水中の徐放性錠剤の溶出速度をHPLCにより測定した。結果を表3に示す。放出特性は図1に示す。

【0041】

10

20

30

40

【表 3】

実施例 1 における異なる処方での溶出速度の結果

t (時間)	溶出速度 (%)	
	処方 1	処方 2
1	20	10
2	35	20
4	55	37
8	80	60
12	97	80
18	98	92

10

【 0 0 4 2 】

表 3 及び図 1 より、中国特許出願公開第1482901号明細書（特許文献 1）に記載された方法により製造されたイブuprofen 塩酸塩は、16～18時間持続する優れた徐放効果を有することが示される。

【実施例 2】

【 0 0 4 3 】

徐放性錠剤を、骨格材料としてそれぞれヒドロプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリメタクリル酸（オイドラギットRLPO、オイドラギットRSPO）及びポリビニルアルコールを用いて製造した。

20

【 0 0 4 4 】

【表 4】

処方：

構成成分	処方 3	処方 4	処方 5	処方 6	処方 7	処方 8
イブuprofen 塩酸塩	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
ヒドロプロピルメチルセルロース (K100M)	150 mg	—	120 mg	—	—	—
エチルセルロース (100cp)	—	150 mg	50 mg	—	—	—
オイドラギット RLPO	—	—	—	150 mg	—	—
オイドラギット RSPO	—	—	—	—	150 mg	—
ポリビニルアルコール	—	—	—	—	—	150 mg
微結晶セルロース	50 mg	50 mg	30 mg	50 mg	50 mg	50 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg
ヒドロプロピルメチルセルロース (E15)	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

30

【 0 0 4 5 】

【製造方法】

原料は80メッシュ篩で篩過した（必要であれば予め粉碎した）。各骨格材料を処方に従って秤量し、よく混合した。その後、混合物にイブuprofen 硫酸水素塩を加え、よく混合した。ヒドロプロピルメチルセルロース（E5）水溶液を加えて軟質材料を調製し、20メッシュ篩を通して造粒した。顆粒は50 で2時間乾燥させ、18メッシュ篩により造粒した。ステアリン酸マグネシウムを乾燥顆粒と同じ重量で加え、よく混合した。混合物は錠剤に圧縮し、コーティングした。

40

【 0 0 4 6 】

900 mLの水中の徐放性錠剤の溶出速度をHPLCにより測定した。結果を表 5 に示す。放出特性は図 2 に示す。

【 0 0 4 7 】

【表 5】

実施例 2 における異なる処方 of 溶出速度の結果

t (時間)	溶出速度 (%)					
	処方 3	処方 4	処方 5	処方 6	処方 7	処方 8
1	38	55	48	68	61	67
2	51	75	65	80	77	79
4	72	95	82	96	97	98
8	96	96	97	97	98	98
12	98	97	98	97	98	98
18	98	98	98	97	98	98

10

【 0 0 4 8 】

実施例 2 における異なる処方 of 研究より、通常材料又は中国特許出願公開第1482901号明細書（特許文献 1）に開示された徐放材料を用い、従来法により製造された徐放性錠剤は、徐放効果が優れていないことが示される。骨格材料としてヒドロプロピルメチルセルロース（K100M）を使用した場合、最も明らかな徐放効果を示したが、8時間持続するのみであることが示される。

【実施例 3】

【 0 0 4 9 】

徐放性錠剤を、骨格材料としてポリオキシエチレン（ポリオックス（Polyox））を用いて製造した。

20

【 0 0 5 0 】

【表 6】

処方：

構成成分	処方 9	処方 10	処方 11	処方 12	処方 13	処方 14	処方 15	処方 16
イバブラジン塩酸塩	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	—	—	—	—
イバブラジン硫酸水素塩	—	—	—	—	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
ポリオックス N-750 (分子量 300000 Da)	150 mg	—	—	—	—	—	—	—
ポリオックス 205 (分子量 600000 Da)	—	150 mg	—	—	—	—	—	—
ポリオックス N-12K (分子量 1000000 Da)	—	—	150 mg	—	—	—	—	—
ポリオックス 303 (分子量 7000000 Da)	—	—	—	150 mg	180 mg	150 mg	60 mg	160 mg
微結晶セルロース	30 mg	30 mg	30 mg	—	—	30 mg	80 mg	20 mg
リン酸水素カルシウム	—	—	—	30 mg	—	—	20 mg	—
ペヘン酸グリセリル	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	10 mg	20 mg	—
ステアリン酸マグネシウム	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg

30

【 0 0 5 1 】

[製造方法]

原材料及び賦形剤をよく混合し、徐放性錠剤に直接圧縮した。900 mL の水中の徐放性錠剤の溶出速度はHPLCにより測定した。結果を表 7 に示す。放出特性は図 3 に示す。

40

【 0 0 5 2 】

【表 7】

実施例 3 における異なる処方の溶出速度の結果

t (時間)	溶出速度 (%)							
	処方 9	処方 10	処方 11	処方 12	処方 13	処方 14	処方 15	処方 16
1	58	37	23	16	14	15	25	14
2	75	53	36	28	25	30	37	24
4	92	74	58	45	41	46	59	39
8	97	94	84	70	65	71	85	59
12	98	98	96	87	83	88	98	76
18	98	98	98	97	98	98	98	92

10

【0053】

表 7 及び図 3 より、徐放性錠剤を、高分子量のポリオキシエチレン（ポリオックス、分子量は1,000,000 Daより大きい）を用いて直接圧縮により製造した場合、優れた徐放効果が得られることが示される。低分子量のポリオキシエチレンを用いて製造した徐放性錠剤（処方 9 及び 10）は溶出が速く、必要な徐放効果を満たさない。さらに、骨格材料と有効成分との比率が高くなるほど、徐放効果がより優れる（処方 13 及び 16）ということが示される。

【実施例 4】

【0054】

徐放性錠剤を、ポリオキシエチレン、ポリ酢酸ビニル及びポリビニルピロリドン（PVP）から成る骨格材料混合物を用いて製造した。

20

【0055】

【表 8】

処方：

構成成分	処方 17	処方 18	処方 19	処方 20
イブプラジン塩酸塩	15 mg	15 mg	—	—
イブプラジン硫酸水素塩	—	—	15 mg	15 mg
ポリオックス 303 (分子量 7000000 Da)	—	50 mg	—	—
ポリ酢酸ビニルと PVP との混合物 (Kollidon SR)	150 mg	100 mg	180 mg	—
ポリ酢酸ビニルの水分散液 (Kollicoat SR 30D)	—	—	—	500 mg
微結晶セルロース	30 mg	—	—	50 mg
リン酸水素カルシウム	—	30 mg	—	—
ペヘン酸グリセリル	10 mg	10 mg	20 mg	10 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg

30

【0056】

【製造方法】

処方 17、18 及び 19 の徐放性錠剤は、直接圧縮により製造した。処方 20 の徐放性錠剤は、流動層造粒圧縮により製造した。900 mL の水中の徐放性錠剤の溶出速度は HPLC により測定した。結果を表 9 に示す。放出特性は図 4 に示す。

【0057】

【表 9】

実施例 4 における異なる処方 17 の溶出速度の結果

t (時間)	溶出速度 (%)			
	処方 17	処方 18	処方 19	処方 20
1	22	18	19	15
2	37	29	34	29
4	58	48	53	50
8	80	70	75	72
12	92	85	89	88
18	98	97	98	98

10

【0058】

表 9 及び図 4 より、骨格材料としてポリオキシエチレン、ポリ酢酸ビニル及びポリビニルピロリドン (PVP) の組み合わせを用いる場合 (処方 18)、優れた徐放効果に至ることが示される。

【実施例 5】

【0059】

[安定性試験]

処方 1、2、3 及び 19 の製造物をアルミ箔袋に包装し、40 °C / RH 75% 及び 30 °C / RH 65% の条件下で安定性試験を行った。結果を表 10 に示す。

20

【0060】

【表 10】

安定性比較試験

試験条件	t	関連物質 (%)			
		処方 1	処方 2	処方 13	処方 19
	初期	0.67	0.87	0.14	0.15
30°C / RH 65%	1 ヶ月	0.95	1.12	0.15	0.15
	3 ヶ月	1.06	1.35	0.17	0.18
	6 ヶ月	1.23	1.56	0.17	0.18
40°C / RH 75%	1 ヶ月	1.08	1.23	0.17	0.18
	3 ヶ月	2.08	2.37	0.19	0.20
	6 ヶ月	4.05	4.53	0.77	0.73

30

【0061】

従来技術により製造した組成物の安定性試験においては関連物質が明らかに増加し、本発明の徐放性製剤は、従来技術により製造した組成物より優れた安定性を有することが示された。

【実施例 6】

40

【0062】

[薬物動態試験]

ビーグル犬による薬物動態比較試験を、処方 13 及び 19 の製造物並びにイバブラジン塩酸塩速放性錠剤 (15 mg) (7.5 mg、2 個、セルヴィエ、フランス) について行った。結果を図 5 に示す。

【0063】

本発明の徐放性製剤と速放性製剤について、ビーグル犬における薬物動態の結果を比較すると、本発明の製剤の C_{max} は速放性製剤のそれより明らかに低く、本発明の製剤は、投与後の C_{max} の急激な上昇により引き起こされる心拍数の急速な低下という副作用を克服する。さらに本発明の徐放性製剤は、体内の薬物滞留時間を 12 時間まで延長し、優れた徐放効

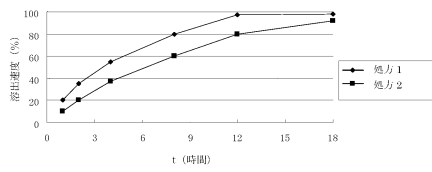
50

果を示す。

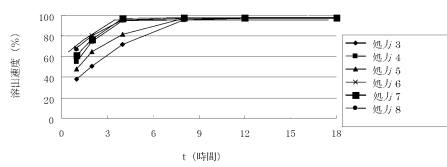
【 0 0 6 4 】

本発明の特定の実施態様の詳細な記載により、改変及び変形は当業者にとって明らかであり、これらは本発明の範囲に含まれる。

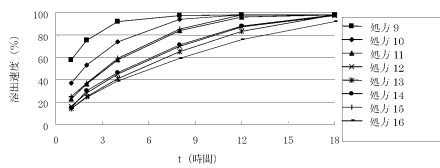
【 図 1 】



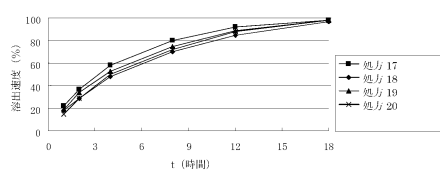
【 図 2 】



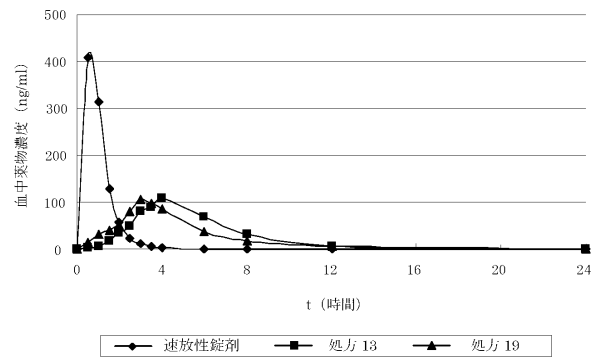
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10

(72)発明者 リュウ、カイ
中華人民共和国 222047ジエンス リエンユンガン エコノミック・アンド・テクノロジーカル・ディベロップメント・ゾーン、 クンルンシャン ロード ナンバー7

(72)発明者 ウ、ユシア
中華人民共和国 222047ジエンス リエンユンガン エコノミック・アンド・テクノロジーカル・ディベロップメント・ゾーン、 クンルンシャン ロード ナンバー7

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 国際公開第2010/128525(WO, A1)
特表2009-514847(JP, A)
特表2008-501014(JP, A)
米国特許出願公開第2005/0112198(US, A1)
特表2002-501022(JP, A)
特開2001-278813(JP, A)
特開2000-63288(JP, A)
特開2005-162736(JP, A)
Drug Dev Ind Pharm. 2004;30(10):1009-17

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 5 5

A 6 1 K 9 / 2 2

A 6 1 K 4 7 / 1 2

A 6 1 K 4 7 / 1 4

A 6 1 K 4 7 / 2 4

A 6 1 K 4 7 / 3 2

A 6 1 K 4 7 / 3 4

A 6 1 K 4 7 / 3 6

A 6 1 K 4 7 / 3 8

A 6 1 P 9 / 1 0

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)