

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3799093号

(P3799093)

(45) 発行日 平成18年7月19日(2006.7.19)

(24) 登録日 平成18年4月28日(2006.4.28)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/47
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 9/16	(2006.01)	A 6 1 K 9/16

請求項の数 3 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平8-1025	(73) 特許権者	000206956
(22) 出願日	平成8年1月8日(1996.1.8)		大塚製薬株式会社
(65) 公開番号	特開平8-245389		東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(43) 公開日	平成8年9月24日(1996.9.24)	(73) 特許権者	000149435
審査請求日	平成14年2月15日(2002.2.15)		株式会社大塚製薬工場
(31) 優先権主張番号	特願平7-2287		徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(32) 優先日	平成7年1月10日(1995.1.10)	(74) 代理人	100087701
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		弁理士 稲岡 耕作
		(72) 発明者	井口 誠一郎
			徳島県鳴門市撫養町斎田字浜端西87-5
		(72) 発明者	東野 里香
			徳島県板野郡北島町新喜来字二分1-3
		(72) 発明者	山戸 稔
			徳島県板野郡藍住町乙瀬字青木104-9

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 樹脂粒状物およびこれを含有する医療製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

エチレン - ビニルアルコール共重合体とシロスタゾールとを140 ~ 210 において溶解状態で混合し、前記エチレン - ビニルアルコール共重合体にシロスタゾールを5 ~ 90重量%の割合で含有せしめてなり、かつ粒子径が2000 μm以下である樹脂粒状物。

【請求項2】

前記溶解温度が165 ~ 180 である請求項1記載の樹脂粒状物。

【請求項3】

請求項1または2記載の樹脂粒状物単独あるいは慣用の製剤担体と混合した医療製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、有効成分としてシロスタゾールを含有した樹脂粒状物、医療用材料及び前記樹脂粒状物を含有し特に経口製剤として用いられる医薬製剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

シロスタゾールは、高い血小板凝集抑制作用を示すほか、ホスホジエステラーゼ阻害作用、抗潰瘍作用、降圧作用、消炎作用などを有することから、抗血栓剤、脳循環改善剤、消炎剤、抗潰瘍剤、降圧剤、抗喘息剤、さらにホスホジエステラーゼ阻害剤として広く用いられている。

10

20

【0003】

シロスタゾールは、通常、これに賦形剤その他の成分を加えて打錠した錠剤の形態で使用され、経口投与される。

しかしながら、錠剤は生体内で速やかに崩壊するため、短時間に大量のシロスタゾールが生体内に放出され、頭痛、頭重感、疼痛などの副作用をひき起こすおそれがあった。

【0004】

本発明の主たる目的は、上述の問題点を解決し、シロスタゾールの必要量だけを長時間にわたって生体内に持続的に放出することができる樹脂粒状物を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決すべく、シロスタゾールを高分子材料と複合化することを検討した結果、エチレン - ビニルアルコール共重合体にシロスタゾールを5 ~ 90重量%の割合で含有させ、粒子径を2000 μm以下に調製することにより、シロスタゾールの生体内への放出速度を任意に制御でき、その結果シロスタゾールの長時間にわたる生体内への持続的な放出が可能になるという新たな事実を見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

すなわち、本発明の樹脂粒状物は、エチレン - ビニルアルコール共重合体にシロスタゾールを5 ~ 90重量%の割合で含有させた、粒子径が2000 μm以下の粒状物であることを特徴とする。

上記エチレン - ビニルアルコール共重合体は、生体に対して高い安全性と安定性を有しており、種々の医療材料などにも使用されているものである。一方、シロスタゾールはエチレン - ビニルアルコール共重合体への分散性にすぐれているので、高温で相溶することができ、これを冷却することにより任意の割合で固形物を得ることができる。

【0007】

本発明の前記樹脂粒状物は単独で、あるいは慣用の製剤担体と混合することにより、医療製剤として使用することができる。

【0008】

【発明の実施の形態】

エチレン - ビニルアルコール共重合体におけるエチレンの含有率は、樹脂粒状物の加工法などに応じて適宜決定することができるが、通常は27 ~ 70モル%、好ましくは38 ~ 47モル%、特に好ましくは44 ~ 47モル%である。エチレンの含有率が27モル%を下回ると、後述する熔融法における加工性が低下する。一方、エチレン含有率が70モル%を超えると、シロスタゾールのエチレン - ビニルアルコール共重合体への相溶性が悪くなる。

【0009】

また、エチレン - ビニルアルコール共重合体の重合度は、数平均重合度で5000 ~ 10000、好ましくは10000 ~ 50000、特に好ましくは12000 ~ 40000が適当である。また、必要に応じて、生体に安全な各種の可塑剤や安定剤、二次可塑剤、滑剤などを添加してもよい。

また、エチレン - ビニルアルコール共重合体の融点は、通常120 ~ 200、好ましくは140 ~ 191、特に好ましくは160 ~ 175である。融点が120を下回ると、シロスタゾールの溶解性および分散性が悪くなり、200を超えると、後述する熔融法による製造時にシロスタゾールが分解するおそれがあり、かつ加工性に劣り、さらに熔融法による製造時にエチレン - ビニルアルコール共重合体に変色するおそれもある。

【0010】

シロスタゾールの含有量は、通常、約5 ~ 90重量%、好ましくは20 ~ 85重量%、なかんづく30 ~ 85%、特に好ましくは40 ~ 85重量%、さらに好ましくは約60 ~ 85重量%である。シロスタゾールの含有量が5重量%よりも低いと、過度の徐放化により期待される経口吸収が得られない。一方、シロスタゾールの含有量が90重量%を超えると、徐放効果が認められず、頭痛等の副作用の抑制が期待できない。

10

20

30

40

50

【0011】

また、シロスタゾールを含有した樹脂粒状物の粒径は2000 μm 以下、好ましくは1000 μm 以下、特に好ましくは600 μm 以下である。具体的には、粒子径が75~250 μm 、好ましくは75~150 μm 、特に好ましくは75~105 μm である。粒径が2000 μm を超えると、粒子内部からのシロスタゾールの放出が過度に抑制され、目的とするシロスタゾールの経口吸収が期待できず、好ましくない。

【0012】

次に、本発明の樹脂粒状物を製造するためには、エチレン-ビニルアルコール共重合体とシロスタゾールとを熔融状態で混合して成形する、いわゆる熔融法が採用される。熔融は、シロスタゾールが分解せずにエチレン-ビニルアルコール共重合体に均一に分散するようにしなければならない。そのため、シロスタゾールの分解温度(約240)以下の温度にてエチレン-ビニルアルコール共重合体が熔融するように、140~210、好ましくは160~185、特に好ましくは165~180で上記樹脂を熔融させる。なお、必要に応じて、熔融、成形などの作業を無酸素雰囲気中で行えば、シロスタゾールや樹脂の酸化を防止できる。また、エチレン-ビニルアルコール共重合体中の水分は可能な限り除去しておくことがシロスタゾールや樹脂の安定性や成型品の性状の点から好ましい。

10

【0013】

熔融成形には各種の成形法が採用可能であり、例えば押出成形により棒状、液滴状またはシート状の成形物を得ることができる。また、射出成形法も使用することができる。成形後、成形物を粉碎機で粉碎し、ついで必要に応じて分級して所定の粒子径に調整する。使用する粉碎機、粉碎条件等は目的とする粒子径等に応じて適宜決定することができる。

20

【0014】

熔融成形における成形品からのシロスタゾールの放出制御は、エチレン-ビニルアルコール共重合体中のシロスタゾールの含有量、使用するエチレン-ビニルアルコール共重合体のエチレン含量やケン化度などを変化させることによって行うことができる。また、エチレン-ビニルアルコール共重合体に可塑剤、安定剤、二次可塑剤、滑剤等の添加剤を必要に応じて適宜配合することによっても、シロスタゾールの放出制御が可能である。

【0018】

シロスタゾールを含有した本発明の樹脂粒状物は、主に経口製剤として、粒状物のまま直接、あるいは慣用の製剤担体と混合してカプセル、錠剤、顆粒剤、懸濁液などの種々の投与形態で動物および人に投与することができる。また、経口製剤のほか、坐薬の形態でも使用可能である。

30

錠剤、カプセルなどの経口製剤は常法に従って調製される。すなわち、錠剤は本発明の樹脂粒状物をゼラチン、澱粉、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、滑石、アラビアゴムなどの賦形剤と混合し、賦形される。カプセル剤は、本発明の樹脂粒状物を不活性な製剤充填剤、希釈剤などと混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセルなどに充填される。

【0019】

投与されるべき樹脂粒状物の量は特に限定がなく、広い範囲から適宜選択されるが、シロスタゾールの初期の効果を発揮させるためには、シロスタゾール換算で1日に体重1kgあたり0.06~10mgとするのがよい。また、投与形態中にはシロスタゾールを1~500mg含有するように樹脂粒状物を混合し、投与は1日1回程度とするのがよい。

40

【0021】

以上詳述したことから明らかなように、本発明は以下の実施態様を包含する。

(1) エチレン-ビニルアルコール共重合体にシロスタゾールを5~90重量%の割合で含有させた、粒子径が2000 μm 以下の樹脂粒状物。

(2) シロスタゾールの含有量が20~85重量%である上記(1)記載の樹脂粒状物。

【0022】

(3) シロスタゾールの含有量が30~85重量%である上記(2)記載の樹脂粒状物。

50

(4) シロスタゾールの含有量が40～85重量%である上記(3)記載の樹脂粒状物。

(5) シロスタゾールの含有量が60～85重量%である上記(4)記載の樹脂粒状物。

【0023】

(6) 粒子径が600μm以下である上記(5)記載の樹脂粒状物。

(7) 粒子径が75～250μmである上記(6)記載の樹脂粒状物。

(8) 粒子径が75～150μmである上記(7)記載の樹脂粒状物。

(9) 粒子径が75～105μmである上記(8)記載の樹脂粒状物。

(10) 粒子径が600μm以下である上記(1)～(4)のいずれかに記載の樹脂粒状物。

【0024】

(11) 粒子径が75～250μmである上記(10)記載の樹脂粒状物。

10

(12) 粒子径が75～105μmである上記(11)記載の樹脂粒状物。

(13) エチレン-ビニルアルコール共重合体とシロスタゾールとが熔融状態で混合された上記(1)～(12)のいずれかに記載の樹脂粒状物。

(14) 熔融温度が165～180である上記(13)記載の樹脂粒状物。

【0025】

(15) シロスタゾールの含有量が60～85重量%である上記(14)記載の樹脂粒状物。

(16) エチレン-ビニルアルコール共重合体におけるエチレンの含有量が44～47モル%である上記(15)記載の樹脂粒状物。

(17) エチレン-ビニルアルコール共重合体の数平均重合度が12000～40000である上記(16)記載の樹脂粒状物。

20

【0027】

(18) 上記(1)項記載の樹脂粒状物単独あるいは慣用の製剤担体と混合した医療製剤

【0028】

【実施例】

実施例1

シロスタゾール60gおよびエチレン-ビニルアルコール共重合体(クラレ社製の「エパールES-G 110A」、エチレン含量:47モル%)の粉碎品(28メッシュ通過分)60gを混合し、混合物を混練押出機(Custom Scientific Instruments Inc.製のCS-194A型)にて押出温度165で押出成形した。成形物を小型粉碎機(井内盛栄堂製のSM-1型)にて粉碎して、シロスタゾールを50重量%含有した粒状物を得た。

30

実施例2

実施例1で得られた粒状物(シロスタゾール50重量%含有物)を、JIS規格の各種篩を用いて粒度範囲が355～500μm、250～355μm、150～250μm、105～150μm、75～105μm、75μm以下およびそれ以外の粒度のものに分級した。

実施例3

シロスタゾール48gおよびエチレン-ビニルアルコール共重合体(クラレ社製の「エパールES-G 110A」、エチレン含量:47モル%)の粉碎品(28メッシュ通過分)72gを混合し、押出温度165で押出成形したほかは、実施例1と同様にして、シロスタゾールを40重量%含有した粒状物を得た。

40

実施例4

実施例3で得られた粒状物(シロスタゾール40重量%含有物)を、粒度範囲が105～150μm、75～105μm、75μm以下およびそれ以外の粒度のものに分級した。

実施例5

シロスタゾール36gおよびエチレン-ビニルアルコール共重合体(クラレ社製の「エパールES-G 110A」、エチレン含量:47モル%)の粉碎品(28メッシュ通過分)84gを混合し、押出温度165で押出成形したほかは、実施例1と同様にして、シロスタゾールを30重量%含有した粒状物を得た。

実施例6

50

実施例 5 で得られた粒状物（シロスタゾール 30 重量%含有物）を、粒度範囲が 105 ~ 150 μm 、75 ~ 105 μm 、75 μm 以下およびそれ以外の粒度のものに分級した。

実施例 7

シロスタゾール 24 g およびエチレン - ビニルアルコール共重合体（クラレ社製の「エパール ES - G 110A」、エチレン含量：47モル%）の粉碎品（28メッシュ通過分）96 g を混合し、押出温度 165 で押出成形したほかは、実施例 1 と同様にして、シロスタゾールを 20 重量%含有した粒状物を得た。

実施例 8

シロスタゾール 12 g およびエチレン - ビニルアルコール共重合体（クラレ社製の「エパール ES - G 110A」、エチレン含量：47モル%）の粉碎品（28メッシュ通過分）108 g を混合し、押出温度 165 で押出成形したほかは、実施例 1 と同様にして、シロスタゾールを 10 重量%含有した粒状物を得た。

10

実施例 9

シロスタゾール 6 g およびエチレン - ビニルアルコール共重合体（クラレ社製の「エパール ES - G 110A」、エチレン含量：47モル%）の粉碎品（28メッシュ通過分）114 g を混合し、押出温度 165 で押出成形したほかは、実施例 1 と同様にして、シロスタゾールを 5 重量%含有した粒状物を得た。

実施例 10

シロスタゾール 72 g およびエチレン - ビニルアルコール共重合体（クラレ社製の「エパール ES - G 110A」、エチレン含量：47モル%）の粉碎品（28メッシュ通過分）48 g を混合し、押出温度 165 で押出成形したほかは、実施例 1 と同様にして、シロスタゾールを 60 重量%含有した粒状物を得た。

20

実施例 11

実施例 10 で得られた粒状物（シロスタゾール 60 重量%含有物）を、粒度範囲が 75 ~ 105 μm 、75 μm 以下およびそれ以外の粒度のものに分級した。

実施例 12

シロスタゾール 84 g およびエチレン - ビニルアルコール共重合体（クラレ社製の「エパール ES - G 110A」、エチレン含量：47モル%）の粉碎品（28メッシュ通過分）36 g を混合し、押出温度 170 で押出成形したほかは、実施例 1 と同様にして、シロスタゾールを 70 重量%含有した粒状物を得た。

30

実施例 13

実施例 12 で得られた粒状物（シロスタゾール 70 重量%含有物）を、粒度範囲が 75 ~ 105 μm 、75 μm 以下およびそれ以外の粒度のものに分級した。

実施例 14

シロスタゾール 96 g およびエチレン - ビニルアルコール共重合体（クラレ社製の「エパール ES - G 110A」、エチレン含量：47モル%）の粉碎品（28メッシュ通過分）24 g を混合し、押出温度 170 で押出成形したほかは、実施例 1 と同様にして、シロスタゾールを 80 重量%含有した粒状物を得た。

実施例 15

実施例 14 で得られた粒状物（シロスタゾール 80 重量%含有物）を、粒度範囲が 75 ~ 105 μm 、75 μm 以下およびそれ以外の粒度のものに分級した。

40

実施例 16

シロスタゾール 108 g およびエチレン - ビニルアルコール共重合体（クラレ社製の「エパール ES - G 110A」、エチレン含量：47モル%）の粉碎品（28メッシュ通過分）12 g を混合し、押出温度 170 で押出成形したほかは、実施例 1 と同様にして、シロスタゾールを 90 重量%含有した粒状物を得た。

実施例 17

実施例 16 で得られた粒状物（シロスタゾール 90 重量%含有物）を、粒度範囲が 75 μm 以下およびそれ以外の粒度のものに分級した。

実施例 18

50

シロスタゾール 48 g およびエチレン - ビニルアルコール共重合体 (クラレ社製の「エパール EP - E 105 A」、エチレン含量: 44 モル%) の粉碎品 (28 メッシュ通過分) 72 g を混合し、押出温度 170 で押出成形したほかは、実施例 1 と同様にして、シロスタゾールを 40 重量% 含有した粒状物を得た。

実施例 19

実施例 18 で得られた粒状物 (シロスタゾール 40 重量% 含有物) を、粒度範囲が 75 ~ 105 μm およびそれ以外の粒度のものに分級した。

実施例 20

シロスタゾール 60 g およびエチレン - ビニルアルコール共重合体 (クラレ社製の「エパール EP - E 105 A」、エチレン含量: 44 モル%) の粉碎品 (28 メッシュ通過分) 60 g を混合し、押出温度 170 で押出成形したほかは、実施例 1 と同様にして、シロスタゾールを 50 重量% 含有した粒状物を得た。

10

実施例 21

実施例 20 で得られた粒状物 (シロスタゾール 50 重量% 含有物) を、粒度範囲が 75 ~ 105 μm およびそれ以外の粒度のものに分級した。

実施例 22

シロスタゾール 72 g およびエチレン - ビニルアルコール共重合体 (クラレ社製の「エパール EP - E 105 A」、エチレン含量: 44 モル%) の粉碎品 (28 メッシュ通過分) 48 g を混合し、押出温度 170 で押出成形したほかは、実施例 1 と同様にして、シロスタゾールを 60 重量% 含有した粒状物を得た。

20

実施例 23

実施例 22 で得られた粒状物 (シロスタゾール 60 重量% 含有物) を、粒度範囲が 75 ~ 105 μm およびそれ以外の粒度のものに分級した。

実施例 24

シロスタゾール 84 g およびエチレン - ビニルアルコール共重合体 (クラレ社製の「エパール EP - E 105 A」、エチレン含量: 44 モル%) の粉碎品 (28 メッシュ通過分) 36 g を混合し、押出温度 175 で押出成形したほかは、実施例 1 と同様にして、シロスタゾールを 70 重量% 含有した粒状物を得た。

実施例 25

実施例 24 で得られた粒状物 (シロスタゾール 70 重量% 含有物) を、粒度範囲が 75 ~ 105 μm およびそれ以外の粒度のものに分級した。

30

実施例 26

シロスタゾール 96 g およびエチレン - ビニルアルコール共重合体 (クラレ社製の「エパール EP - E 105 A」、エチレン含量: 44 モル%) の粉碎品 (28 メッシュ通過分) 24 g を混合し、押出温度 175 で押出成形したほかは、実施例 1 と同様にして、シロスタゾールを 80 重量% 含有した粒状物を得た。

実施例 27

実施例 26 で得られた粒状物 (シロスタゾール 80 重量% 含有物) を、粒度範囲が 75 ~ 105 μm およびそれ以外の粒度のものに分級した。

実施例 28

シロスタゾール 108 g およびエチレン - ビニルアルコール共重合体 (クラレ社製の「エパール EP - E 105 A」、エチレン含量: 44 モル%) の粉碎品 (28 メッシュ通過分) 12 g を混合し、押出温度 175 で押出成形したほかは、実施例 1 と同様にして、シロスタゾールを 90 重量% 含有した粒状物を得た。

40

実施例 29

実施例 28 で得られた粒状物 (シロスタゾール 90 重量% 含有物) を、粒度範囲が 75 ~ 105 μm およびそれ以外の粒度のものに分級した。

(溶出試験)

各実施例で得られた粒状物をシロスタゾール含有量が 50 mg となる量で試験液 (0.3 % ラウリル硫酸ナトリウム水溶液) 500 ml に浸漬し、所定時間ごとにシロスタゾール

50

の試験液中への溶出量を測定した。溶出したシロスタゾール量は吸光度測定法により定量した。その結果を表1に示す。

【0029】

【表1】

シロスタゾール溶出量推移 (重量%)

時間 (hr)		1	2	3	4	6	8	10	12
実施例1		28	35	40	44	49	53	57	60
実施例2	粒度 355-500 μm	9	14	16	18	22	26	29	31
	粒度 250-355 μm	13	18	23	25	29	32	36	39
	粒度 150-250 μm	19	27	33	37	42	49	53	57
	粒度 105-150 μm	31	42	48	53	61	67	71	75
	粒度 75-105 μm	42	54	60	66	74	78	84	84
粒度 75 μm 以下		67	79	85	89	94	97	99	100
実施例3		10	14	17	19	24	27	29	33
実施例4	粒度 105-150 μm	17	22	27	31	36	40	45	49
	粒度 75-105 μm	21	29	34	40	46	51	56	61
	粒度 75 μm 以下	35	44	52	58	66	70	75	80
実施例5		9	12	15	19	21	23	27	29
実施例6	粒度 105-150 μm	16	22	28	31	38	43	47	52
	粒度 75-105 μm	21	31	37	42	49	57	60	66
	粒度 75 μm 以下	36	49	56	66	72	79	84	86
実施例7		7	8	10	11	14	15	18	19
実施例8		8	13	16	20	22	24	28	30
実施例9		7	12	15	16	20	22	26	27
実施例11	粒度 75-105 μm	26	36	42	47	55	59	63	67
	粒度 75 μm 以下	48	60	66	71	78	83	86	89
実施例13	粒度 75-105 μm	39	53	61	67	76	83	86	89
	粒度 75 μm 以下	73	83	88	91	95	97	98	100
実施例15	粒度 75-105 μm	52	70	79	86	93	98	100	102
	粒度 75 μm 以下	81	92	97	97	101	102	103	104
実施例17		81	89	91	92	93	94	95	95
実施例19		25	33	39	43	50	55	58	61
実施例21		31	41	47	52	59	64	69	72
実施例23		27	37	45	50	59	65	69	72
実施例25		38	51	62	66	75	82	86	88
実施例27		50	70	79	87	93	97	99	99
実施例29		64	83	93	100	99	102	102	100

【0030】

表1から、シロスタゾールの含有量、粒度を調節することにより、シロスタゾールの溶出量を任意に制御できることがわかる。

10

20

30

40

50

(吸収性試験)

以下の試験製剤およびコントロールを使用して吸収性試験を行った。

試験製剤 1 : 実施例 2 で得た粒度が 75 ~ 105 μm の粒状物

試験製剤 2 : 実施例 4 で得た粒度が 75 ~ 105 μm の粒状物

試験製剤 3 : 実施例 19 で得た粒度が 75 ~ 105 μm の粒状物

試験製剤 4 : 実施例 21 で得た粒度が 75 ~ 105 μm の粒状物

コントロール : シロスタゾール 10 mg 含有ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) 懸濁液

各試験製剤は、シロスタゾールとして 10 mg の用量でラット用ミニカプセルに充填して用いた。各試験製剤およびコントロールをそれぞれオスラット (各群 3 2 匹) に経口投与し、投与から 0 . 5、1、2、3、4、6、8、10 時間後の各時点で下大静脈より採血し (n = 4)、血清中のシロスタゾールを高速液体クロマトグラフ法により定量して、吸収性を比較した。その結果を表 2 に示す。

【 0 0 3 1 】

【 表 2 】

血清中シロスタゾール濃度推移 (ng / ml)

時間 (hr)	0. 5	1	2	3	4	6	8	10
試験製剤 1	14	25	53	48	49	40	15	18
試験製剤 2	16	23	46	75	32	60	32	30
試験製剤 3	7	6	11	80	38	48	40	19
試験製剤 4	12	11	35	21	51	55	41	30
コントロール	73	96	148	107	83	30	6	11

【 0 0 3 2 】

表 2 から、いずれの試験製剤もコントロールと比較して、投与初期の血清中シロスタゾール濃度の急激な増大が抑えられ、6 時間経過後も高い値を示していることから、最高血清濃度 (C m a x) の抑制と血清中濃度の持続化が達成されていることが確認された。

【 0 0 3 3 】

製剤例 1

実施例 2 で得た粒状物 (シロスタゾール 50 重量 % 含有、粒度範囲 75 ~ 105 μm) 200 mg をカプセルに充填し、シロスタゾール 100 mg 含有カプセルを製造した。

製剤例 2

実施例 27 で得た粒状物 (シロスタゾール 80 重量 % 含有、粒度範囲 75 ~ 105 μm) 125 mg に結晶セルロース 40 g、コーンスターチ 34 g およびステアリン酸マグネシウム 1 g を加えて混合した。得られた混合粉末を用いて、直径が 9 mm の杵で錠剤重量が 200 mg になるように打錠し、シロスタゾール 100 mg 含有錠剤を製造した。

【 0 0 3 4 】

【 発明の効果 】

本発明の樹脂粒状物は、エチレン - ビニルアルコール共重合体に所定量のシロスタゾールを含有させた所定粒子径の粒状物であるので、シロスタゾールの生体内への放出量が抑制され、その結果シロスタゾールの血中濃度が一定化し、かつ長時間持続するため、生体内でのシロスタゾールの急激な放出によって引き起こされる疼痛や頭痛などの副作用を顕著に低減させることができるという効果がある。

フロントページの続き

- (72)発明者 山本 啓昭
徳島県鳴門市瀬戸町明神字鳴谷104-4
- (72)発明者 木村 勇三
徳島県徳島市南庄町4-33-10
- (72)発明者 中川 信介
徳島県板野郡松茂町住吉487番地 コーポラス・コクフ4-C号
- (72)発明者 山田 圭吾
徳島県徳島市北沖洲4丁目9-15
- (72)発明者 中村 利夫
徳島県板野郡北島町新喜来字二分1-115

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 特許第3246745(JP, B2)
特開昭59-157084(JP, A)
特開平04-041432(JP, A)
特開昭58-038211(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/47
A61K 47/32
CA(STN)
REGISTRY(STN)