

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4310605号  
(P4310605)

(45) 発行日 平成21年8月12日 (2009. 8. 12)

(24) 登録日 平成21年5月22日 (2009. 5. 22)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 9/14	(2006. 01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 31/522	(2006. 01)	A 6 1 K 31/522
A 6 1 K 47/14	(2006. 01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/32	(2006. 01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/38	(2006. 01)	A 6 1 K 47/38

請求項の数 3 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-319075 (P2001-319075)  
 (22) 出願日 平成13年10月17日 (2001. 10. 17)  
 (65) 公開番号 特開2003-40764 (P2003-40764A)  
 (43) 公開日 平成15年2月13日 (2003. 2. 13)  
 審査請求日 平成16年7月23日 (2004. 7. 23)  
 (31) 優先権主張番号 特願2001-156815 (P2001-156815)  
 (32) 優先日 平成13年5月25日 (2001. 5. 25)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000206956  
 大塚製薬株式会社  
 東京都千代田区神田司町2丁目9番地  
 (74) 代理人 100065215  
 弁理士 三枝 英二  
 (74) 代理人 100076510  
 弁理士 掛樋 悠路  
 (74) 代理人 100086427  
 弁理士 小原 健志  
 (74) 代理人 100090066  
 弁理士 中川 博司  
 (74) 代理人 100094101  
 弁理士 舘 泰光  
 (74) 代理人 100099988  
 弁理士 斎藤 健治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

融解したグリセリン脂肪酸エステルに、薬理活性物質並びにエチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS及びアミノアルキルメタアクリレートコポリマーRLからなる群から選ばれる少なくとも1種のpH非依存型水不溶性高分子物質を溶解又は分散させてなる医薬用組成物。

【請求項2】

グリセリン脂肪酸エステルとエチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS及びアミノアルキルメタアクリレートコポリマーRLからなる群から選ばれる少なくとも1種のpH非依存型水不溶性高分子物質との溶融混合物に、薬理活性物質を溶解又は分散させてなる医薬用組成物。

【請求項3】

グリセリン脂肪酸エステルとエチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS及びアミノアルキルメタアクリレートコポリマーRLからなる群から選ばれる少なくとも1種のpH非依存型水不溶性高分子物質との溶融混合物に薬理活性物質を溶解又は分散させた液状物を噴霧し、冷却して得られる請求項2に記載の医薬用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬用組成物に関する。

## 【 0 0 0 2 】

## 【従来の技術】

低融点物質、例えばワックス状物質、グリセリン脂肪酸エステル等は、徐放性製剤、苦みをマスキングする製剤等の分野で利用されている。

## 【 0 0 0 3 】

例えば、特開平 7 - 7 6 5 1 7 号公報は、溶融したワックス状物質に不快な味を有する薬理活性物質を溶融又は分散させて製造した微小球形粒子の周囲を疎水性物質及び / 又は水不溶性高分子物質からなる被膜で被覆した医薬製剤を開示している。

## 【 0 0 0 4 】

上記公報は、水不溶性高分子物質として胃溶性又は腸溶性の pH 依存型水不溶性高分子物質を開示するに止まり、pH 非依存型水不溶性高分子物質を一切開示していない。また、該公報に記載の発明では、水不溶性高分子物質を溶解するために有機溶媒を使用しており、そのため該発明は、作業員への衛生上の悪影響、環境汚染、製剤中への残留等の問題を有している。

10

## 【 0 0 0 5 】

特開平 8 - 1 4 3 4 5 0 号公報は、易水溶性薬理活性物質、グリセリン脂肪酸エステル及び水不溶性物質を含有する徐放製剤を開示している。該徐放製剤は、易水溶性薬剤とグリセリン脂肪酸エステルとを混合し、溶融し、造粒した後、造粒物に水不溶性物質を混合し、再度造粒し、圧縮して製造されている。

## 【 0 0 0 6 】

しかしながら、ワックス状物質、グリセリン脂肪酸エステル等の低融点物質を使用した医薬製剤は長期安定性に乏しく、長期保存後の医薬製剤から薬理活性物質を放出する速度が低下するという欠点がある。

20

## 【 0 0 0 7 】

上記二つの公報は、医薬製剤を長期保存した後における薬理活性物質の放出速度につき全く開示していない。

## 【 0 0 0 8 】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、保存安定性に優れ、製剤を長期間保存した後においても薬理活性物質の放出速度が殆ど変化しない医薬製剤を提供することを課題とする。

30

## 【 0 0 0 9 】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、溶融した低融点物質に pH 非依存型水不溶性高分子物質を溶融し、得られる溶融混合物に薬理活性物質を溶融又は分散させた液状物を噴霧し、冷却して得られる製剤が、保存安定性に優れ、該製剤を長期間保存した後においても薬理活性物質の放出速度が殆ど変化しないことを見出した。本発明は、このような知見に基づき完成されたものである。

1 . 本発明は、融解した低融点物質に、薬理活性物質及び pH 非依存型水不溶性高分子物質を溶解又は分散させてなる医薬用組成物である。

2 . 本発明は、低融点物質と pH 非依存型水不溶性高分子物質との溶融混合物に、薬理活性物質を溶解又は分散させてなる医薬用組成物である。

40

3 . 本発明は、低融点物質と pH 非依存型水不溶性高分子物質との溶融混合物に薬理活性物質を溶融又は分散させた液状物を噴霧し、冷却して得られる上記 2 に記載の医薬用組成物である。

4 . 本発明は、融解した低融点物質に、薬理活性物質及び pH 非依存型水不溶性高分子物質を溶解又は分散させてなる徐放性製剤である。

5 . 本発明は、低融点物質と pH 非依存型水不溶性高分子物質との溶融混合物に、薬理活性物質を溶解又は分散させてなる徐放性製剤である。

6 . 本発明は、低融点物質と pH 非依存型水不溶性高分子物質との溶融混合物に薬理活性物質を溶融又は分散させた液状物を噴霧し、冷却して得られる上記 5 に記載の徐放性製剤

50

である。

7. 本発明は、融解した低融点物質に、薬理活性物質及びpH非依存型水不溶性高分子物質を溶解又は分散させてなる速放性製剤である。

8. 本発明は、低融点物質とpH非依存型水不溶性高分子物質との熔融混合物に、薬理活性物質を溶解又は分散させてなる速放性製剤である。

9. 本発明は、低融点物質とpH非依存型水不溶性高分子物質との熔融混合物に薬理活性物質を熔融又は分散させた液状物を噴霧し、冷却して得られる上記8に記載の速放性製剤である。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明の医薬用組成物には、徐放性製剤及び速放性製剤が包含される。

【0011】

本発明の医薬用組成物に配合される薬理活性物質としては、特に限定がなく、公知のものを広く使用できる。このような薬理活性物質としては、例えば、呼吸器官用製剤、消化器官用製剤、循環器官用製剤、中枢神経用製剤、末梢神経用製剤、抗生物質製剤、化学療法剤、抗腫瘍剤、血小板凝集抑制剤、抗アレルギー剤、ビタミン剤等の各種製剤に配合される通常の薬理活性物質を挙げることができる。その具体例としては、例えば、テオフィリン、シロスタゾール、グレパフロキサシン、カルテオロール、プロカテロール、レバミピド、アリピプラゾール等が挙げられる。

【0012】

低融点物質としては、薬理的に許容される融点が40～120の水不溶性又は水難溶性物質を広く使用でき、例えば、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス、セレシン、硬化油、木ロウ、カカオ脂、カルナバロウ、ミツロウ、セタノール、ステアリルアルコール、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ステアリン酸チタニウム、オレイン酸カルシウム等を挙げることができる。これら低融点物質は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。上記低融点物質の中でも、グリセリン脂肪酸エステルが好ましく、グリセリンベヘン酸エステル及びグリセリンステアリン酸エステルが特に好ましい。

【0013】

pH非依存型水不溶性高分子物質としては、pH非依存性を有している公知の水不溶性高分子物質を広く使用でき、例えば、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS(オイドラギットRS-100、オイドラギットRS-PO等)、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRL(オイドラギットRL-100、オイドラギットRL-PO等)、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース等を挙げることができる。これらpH非依存型水不溶性高分子物質は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。上記pH非依存型水不溶性高分子物質の中で、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS及びアミノアルキルメタアクリレートコポリマーRLが好ましい。

【0014】

本発明の医薬用組成物中に、低融点物質は、薬理活性物質に対して通常50～1×10<sup>5</sup>重量%、好ましくは75～3×10<sup>4</sup>重量%、より好ましくは100～1×10<sup>4</sup>重量%含有しているのがよい。

【0015】

本発明の医薬用組成物中に、pH非依存型水不溶性高分子物質は、低融点物質に対して通常0.5～60重量%、好ましくは1～50重量%、より好ましくは2～45重量%含有しているのがよい。

【0016】

本発明組成物は、低融点物質にpH非依存型水不溶性高分子物質を熔融し、これに薬理活性物質を溶解又は分散させてなるものである。本発明組成物の形態は特に限定されない。製剤形態としては、例えば、散剤、細粒剤、ドライシロップ剤、顆粒剤、錠剤、カプセル

10

20

30

40

50

剤等が挙げられる。

【0017】

本発明医薬用組成物（徐放性製剤及び速放性製剤）は、例えば、以下に示す各種の方法に従い製造される。

【0018】

方法A：

低融点物質を加熱溶解し、次いで溶解物に薬理活性物質及びpH非依存型水不溶性高分子物質を溶解又は分散させた後、溶解液又は分散液を噴霧し、冷却して得た粒子から、散剤、細粒剤、ドライシロップ剤等の形態を有する本発明組成物が得られる。

【0019】

低融点物質を溶解する際の温度は、低融点物質の融点以上、好ましくは融点より10以上高い温度であって、薬理活性物質の安定性に問題が生じない温度であればよい。

【0020】

薬理活性物質としては、通常0.1～100µm程度、好ましくは0.5～50µm程度の粉末のものが使用される。

【0021】

低融点物質からなる溶解物に薬理活性物質及びpH非依存型水不溶性高分子物質を添加する順序は特に限定されない。溶解物に薬理活性物質を溶解又は分散した後にpH非依存型水不溶性高分子物質を溶解（溶解）してもよいし、溶解物にpH非依存型水不溶性高分子物質を溶解（溶解）した後に薬理活性物質を溶解又は分散してもよい。或いは、溶解物への薬理活性物質の溶解又は分散及びpH非依存型水不溶性高分子物質の溶解を同時に行ってもよい。

【0022】

好ましい方法を示せば、散剤、細粒剤等の形態を有する本発明組成物は、低融点物質を加熱溶解し、次いで溶解物にpH非依存型水不溶性高分子物質を添加し、溶解（溶解）し、更に得られる液状物に薬理活性物質を溶解又は分散させた後、溶解液又は分散液を噴霧し、冷却することにより製造される。

【0023】

溶解液又は分散液の噴霧は、公知の手段を用いて行うことができる。噴霧条件を適宜選択することにより、粒子を所望の粒径に調節することができる。

【0024】

この方法で得られる製剤粒子の平均粒子径は、通常10～1400µm程度、好ましくは50～600µm程度である。製剤粒子の平均粒子径は、公知の方法、例えば篩分け法に従って求めることができる。

【0025】

方法B：

上記方法Aで得られる製剤粒子に賦形剤、場合によっては更に結合剤を混合し、公知の方法に従って混合し、造粒し、場合によっては圧縮することにより、散剤、顆粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤等の形態を有する本発明組成物が得られる。

【0026】

賦形剤としては、公知のものを広く使用でき、例えば、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、ブドウ糖、白糖、乳糖等の糖類、コーンスターチ、ポテトスターチ等の澱粉類、無水リン酸水素カルシウム、リン酸カルシウム等の無機塩類、結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、デキストリン、マクロゴール（例えば、ポリエチレングリコール6000、ポリエチレングリコール4000等）等が挙げられる。

【0027】

結合剤としては、公知のものを広く使用でき、例えば、メチルセルロース、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、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルアルコール、プルラン、マクロゴール（例えば、ポリエ

10

20

30

40

50

チレングリコール6000、ポリエチレングリコール4000等)等が挙げられる。

【0028】

上記方法Bにより本発明組成物を製造するに当たり、賦形剤等と共に崩壊剤、滑沢剤、流動化剤、甘味剤、着色剤等の各種製剤担体を使用することができる。

【0029】

崩壊剤としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース、クロスポピドン等が挙げられる。

【0030】

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、タルク、シヨ糖脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン等が挙げられる。

【0031】

流動化剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

【0032】

着色剤としては、例えば、タール系色素等が挙げられる。

【0033】

更に、上記各種の方法で得られる本発明組成物にメントール等の香料を担持させてもよい。

【0034】

【発明の効果】

本発明の医薬用組成物は、保存安定性に優れ、製剤を長期間保存した後においても薬理活性物質の放出速度が殆ど変化しない利点を備えている。

【0035】

更に、本発明では、本発明組成物製造時に有機溶媒を使用していないので、作業員への衛生上の悪影響、環境汚染、製剤中への残留等の問題が生じない。

【0036】

【実施例】

以下に実施例及び比較例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。尚、以下で使用される各種成分の詳細は、以下の通りである。

A成分(薬理活性物質)

テオフィリン：平均粒子径約5 $\mu$ m

B成分(低融点物質)

グリセリンベヘン酸エステル：商品名ポエムB-200、理研ビタミン社製

C成分(pH非依存型水不溶性高分子物質)

C-1：エチルセルロース、商品名エトセル7cps スタンダードプレミアム、ダウ社製

C-2：アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、商品名オイドラギットRS-PO、レーム社製

実施例1~4

グリセリンベヘン酸エステル(B成分)を約140に加熱溶融し、次いでこれにエチルセルロース(C-1成分)又はアミノアルキルメタクリレートコポリマーRS(C-2成分)を添加して溶融した。この溶融物に、平均粒子径約5 $\mu$ mのテオフィリン(A成分)を添加して分散した。これら各成分の配合割合(重量)を表1に示す。

【0037】

得られた分散液を、直径約15cmの回転ディスクを用いて回転数約2000rpmにて噴霧冷却した。得られた粒子を目開き500 $\mu$ mの篩を通して整粒し、本発明の徐放性製剤を得た。

【0038】

比較例1

10

20

30

40

50

C成分を使用しない以外は、上記実施例と同様にして、徐放性製剤を得た。

【0039】

【表1】

配合	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1
A成分	35	35	35	35	35
B成分	60	55	55	50	65
C-1	5	10			
C-2			10	15	
合計(重量%)	100	100	100	100	100

10

【0040】

試験例1

上記実施例1～4及び比較例1で製造した直後の各製剤(テオフィリン含有量100mg相当分)を精製水900mlに入れ、日本薬局方13 溶出試験法のパドル法(パドル回転数75rpm)に従い、テオフィリンの溶出率(%)を測定した。製剤を精製水に入れてからの経過時間と溶出率との関係を求め、その結果を図1に示す。

【0041】

上記実施例1～4及び比較例1で製造した各製剤を50で1週間保存した後、上記と同様にして、テオフィリンの溶出率(%)を測定した。製剤を精製水に入れてからの経過時間と溶出率との関係を求め、その結果を図2に示す。

20

【0042】

図1及び図2から次のことが明らかである。

【0043】

本発明の徐放性製剤は、保存安定性に優れ、製造直後の製剤と50で1週間保存した製剤との間に、テオフィリンの溶出速度に殆ど変化は認められなかった。

【0044】

これに対して、比較例1の製剤は、製造直後の製剤と50で1週間保存した製剤との間で、テオフィリンの溶出速度に大きな変化が認められた。即ち、50で1週間保存した比較例1の製剤のテオフィリン溶出速度は、製造直後における比較例1の製剤のそれに比し、大きく低下していた。

30

【0045】

実施例5

グリセリンベヘン酸エステル(B成分)を約140に加熱溶融し、次いでこれにエチルセルロース(C-1成分)を添加して溶融した。この溶融物に、平均粒子径約10μmのテオフィリン(A成分)を添加して分散又は溶融した。これら各成分の配合割合(重量)を表2に示す。

【0046】

得られた溶融混合物を、直径1.6mのスプレークーラー(OC-16、大川原化工機社製)を用い、ディスク回転数15000rpmにて噴霧し、造粒した。得られた粒子を目開き355μmの篩を通して整粒し、本発明の速放性製剤を得た。

40

【0047】

比較例2

C成分を使用しない以外は、上記実施例5と同様にして、製剤を得た。

【0048】

【表2】

配 合	実施例 5	比較例 2
A成分	30	35
B成分	59.2	65
C-1	10.8	0
合計(重量%)	100.0	100

【0049】

10

試験例 2

上記実施例 5 及び比較例 2 で製造した直後の各製剤（テオフィリン含有量 100 mg 相当分）を精製水 900 ml に入れ、日本薬局方 13 溶出試験法のパドル法（パドル回転数 75 rpm）に従い、テオフィリンの溶出率（%）を測定した。製剤を精製水に入れてからの経過時間と溶出率との関係を求め、その結果を図 3 に示す。

【0050】

上記実施例 5 及び比較例 2 で製造した各製剤を 50℃ で 2 ヶ月及び 3 ヶ月間保存した後、上記と同様にして、テオフィリンの溶出率（%）を測定した。製剤を精製水に入れてからの経過時間と溶出率との関係を求め、その結果を図 3 に併せて示す。

【0051】

20

更に、図 3 における 1 時間経過後のテオフィリンの溶出率（%）に着目し、製造直後に比べて、50℃、2 ヶ月後及び 50℃、3 ヶ月後にテオフィリンの溶出率（%）がどのように変化するかを調べた。即ち、製造直後のテオフィリンの溶出率（%）を 100（基準値）とし、これを基準にして 50℃、2 ヶ月後のテオフィリンの溶出率（%）及び 50℃、3 ヶ月後のテオフィリンの溶出率（%）を換算し、数値化した。この数値を 1 時間後のテオフィリン溶出量の変化率（%）とした。結果を表 3 に示す。

【0052】

【表 3】

	1 時間後のテオフィリン溶出量の変化率（%）		
	製造直後	50℃, 2 ヶ月後	50℃, 3 ヶ月後
実施例 5	100	95	83
比較例 2	100	51	40

30

【0053】

図 3 及び表 3 から次のことが明らかである。

【0054】

本発明の速放性製剤は、保存安定性に優れ、製造直後の製剤と 50℃ で 2 ヶ月又は 3 ヶ月間保存した製剤との間に、テオフィリンの溶出速度が僅かに低下するだけで、殆ど変化は認められなかった。

40

【0055】

これに対して、比較例 2 の製剤は、製造直後の製剤と 50℃ で 2 ヶ月又は 3 ヶ月保存した製剤との間で、テオフィリンの溶出速度に大きな変化が認められた。即ち、50℃ で 2 ヶ月及び 3 ヶ月間保存した比較例 1 の製剤のテオフィリン溶出速度は、製造直後における比較例 1 の製剤のそれに比し、大きく低下していた。

【図面の簡単な説明】

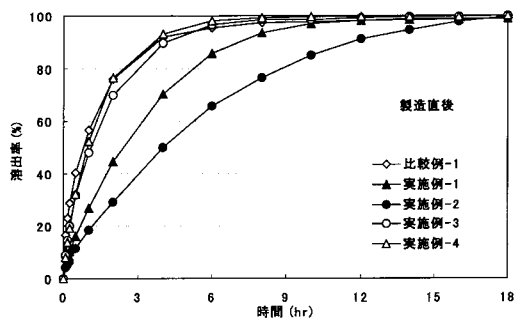
【図 1】図 1 は、実施例 1 ~ 4 及び比較例 1 で製造した直後の各製剤におけるテオフィリンの溶出率（%）と経過時間との関係を示すグラフである。

50

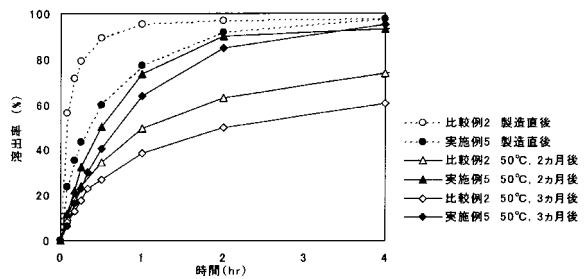
【図2】図2は、実施例1～4及び比較例1で製造した各製剤を50℃で1週間保存した後における各製剤のテオフィリンの溶出率(%)と経過時間との関係を示すグラフである。

【図3】図3は、実施例5及び比較例2で製造した各製剤の製造直後並びに50℃で2ヶ月及び3ヶ月間保存した後における各製剤のテオフィリンの溶出率(%)と経過時間との関係を示すグラフである。

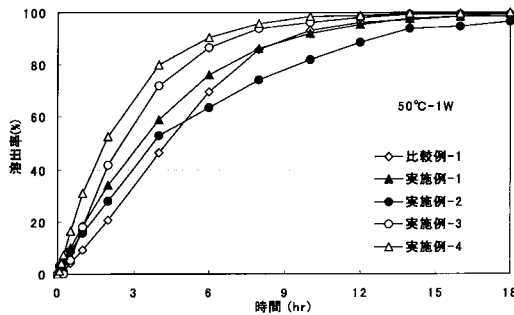
【図1】



【図3】



【図2】





---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 11/06 (2006.01) A 6 1 P 11/06

(74)代理人 100105821

弁理士 藤井 淳

(74)代理人 100099911

弁理士 関 仁士

(74)代理人 100108084

弁理士 中野 睦子

(72)発明者 友平 裕三

徳島県徳島市津田本町3丁目1-31

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 特開2000-169364(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/14

A61K 31/522

A61K 47/14

A61K 47/32

A61K 47/38

A61P 11/06