

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-106684

(P2007-106684A)

(43) 公開日 平成19年4月26日(2007.4.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/545 (2006.01)	A 6 1 K 31/545	4 C 0 7 5
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
C O 7 D 501/22 (2006.01)	C O 7 D 501/22 1 1 4	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2005-297002 (P2005-297002)  
 (22) 出願日 平成17年10月11日 (2005.10.11)

(71) 出願人 000209049  
 沢井製薬株式会社  
 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号  
 (74) 代理人 100080791  
 弁理士 高島 一  
 (72) 発明者 野沢 健児  
 大阪府大阪市旭区赤川1-3-8 沢井製  
 薬株式会社製剤研究センター内  
 (72) 発明者 菊岡 広晃  
 大阪府大阪市旭区赤川1-3-8 沢井製  
 薬株式会社製剤研究センター内  
 Fターム(参考) 4C075 AA08 CC02 CC17 CC40 CC45  
 CD10 DD02 DD30 DD45 EE02  
 EE05 FF01 GG01 HH01 LL02

最終頁に続く

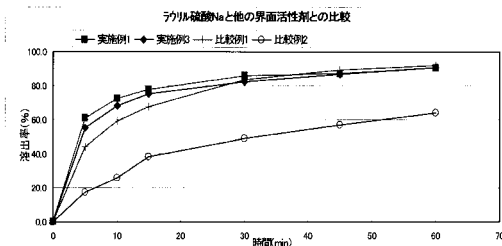
(54) 【発明の名称】 抗菌性医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】セフジトレン ピボキシルを含む製剤の水の濡れ性を向上させ、溶出性を向上させた製剤でしかも初期溶出速度の速い製剤を提供することである。

【解決手段】セフジトレン ピボキシル100mg力価相当量に対しラウリル硫酸ナトリウム0.1~10mgの割合で含有する医薬組成物。

【選択図】 図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

セフジトレン ピボキシル 100 mg 力価相当量に対しラウリル硫酸ナトリウム 0.1 ~ 10 mg の割合で含有する医薬組成物。

## 【請求項 2】

水溶性高分子基剤を更に含む請求項 1 記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

水溶性高分子基剤をセフジトレン ピボキシル 100 mg 力価相当量に対し 1 ~ 50 mg の割合で含有する、請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

水溶性高分子基剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 2 または 3 記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

ラウリル硫酸ナトリウムと水溶性高分子基剤の配合比が、重量比で、1 : 0.1 ~ 1 : 500 である請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、セフェム系抗生物質であるセフジトレン ピボキシルを含む製剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

セフジトレン ピボキシルは、( - ) - ( 6 R , 7 R ) - 7 - [ ( Z ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシイミノアセトアミド ] - 3 - [ ( Z ) - 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 5 - イル ) エテニル ] - 8 - オキソ - 5 - チア - 1 - アザピシクロ [ 4 . 2 . 0 ] オクト - 2 - エン - 2 - カルボン酸 2 , 2 - ジメチルプロピオニルオキシメチルエステルであり、優れた抗菌性と高い有効性・安全性をもつセフェム系抗菌性化合物製剤である。しかしエステルの形態であるため、脂溶性が高く、水に対する濡れ、分散性及び製剤からの薬物の溶出性が良好とは言えないので、製剤の体内への吸収性の向上が待望されている。

## 【0003】

近年、吸収性改善の目的のために、シクロデキストリンや、水溶性セルロース系高分子誘導体をセフジトレン ピボキシルに配合した製剤が開示されている（特許文献 1 ~ 3）。しかし、シクロデキストリンはセフジトレン ピボキシルと水溶性複合体を形成するためセフジトレン ピボキシルの溶解度が上昇し、苦味を増強させてしまう問題があり、水溶性セルロース系高分子誘導体のみでは、セフジトレン ピボキシルの様な難水溶性の化合物の場合、溶出性の改善が不十分となり、水に対する濡れ性に関しても満足できるものではなかった。

## 【0004】

また経口吸収性を改善するためにショ糖脂肪酸エステルを配合することにより、濡れ性を改善し、消化管からの吸収性がより改善された組成物が開示されている（特許文献 4 ~ 6）が、当該組成物は初期溶出速度において満足のいくものではない。

## 【0005】

【特許文献 1】特開平 1 - 268637 号公報

【特許文献 2】特開平 7 - 17866 号公報

【特許文献 3】特開 2005 - 162696 号公報

【特許文献 4】特許第 3546208 号

【特許文献 5】WO 2004 / 30673

【特許文献 6】特開 2003 - 300885 号公報

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

## 【0006】

本願発明の課題は、セフジトレン ピボキシルを含む製剤の水の濡れ性を向上させ、溶出性を向上させた製剤でしかも初期溶出速度の速い製剤を提供することである。

本願発明の他の課題は、服用感に優れたセフジトレン ピボキシル製剤を提供することである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

本発明者等は、上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、セフジトレン ピボキシルとラウリル硫酸ナトリウムとを含み、さらに好ましくは水溶性高分子基剤を含む組成物とすることにより、水の濡れ性が向上して良好な溶出率が得られ、服用感の優れたセフジトレン ピボキシル製剤が得られることを見出し、本発明を完成するに到った。 10

すなわち、本発明は以下の通りである。

(1) セフジトレン ピボキシル 100 mg 力価相当量に対しラウリル硫酸ナトリウム 0.1 ~ 10 mg の割合で含有する医薬組成物。

(2) 水溶性高分子基剤を更に含む(1)記載の医薬組成物。

(3) 水溶性高分子基剤をセフジトレン ピボキシル 100 mg 力価相当量に対し 1 ~ 50 mg の割合で含有する、(2)記載の医薬組成物。

(4) 水溶性高分子基剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースである(2)又は(3)記載の医薬組成物。

(5) ラウリル硫酸ナトリウムと水溶性高分子基剤の配合比が、重量比で、1 : 0.1 ~ 1 : 500 である(2) ~ (4)にいずれか一つに記載の医薬組成物。 20

## 【発明の効果】

## 【0008】

本発明によれば、セフジトレン ピボキシルを含む医薬組成物において、良好な溶出性が得られ、また水に対する濡れ性が向上し、良好な分散性が得られるため、優れた服用感を有する製剤を提供することが出来る。更に従来既知のショ糖脂肪酸エステルを含むセフジトレン ピボキシル製剤に比べて初期の溶出速度が早い製剤を提供することが出来る。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0009】

以下、本発明の実施形態について説明する。 30

## 【0010】

本発明において使用するセフジトレン ピボキシルは、公知の方法に従って製造したものを使用してもよい。また非晶質セフジトレン ピボキシルを使用してもよい。

## 【0011】

本発明において使用するラウリル硫酸ナトリウムは、セフジトレン ピボキシルに添加することにより、セフジトレン ピボキシルの水に対する濡れ性を向上させ良好な溶出率が得られる。

## 【0012】

本発明において使用するラウリル硫酸ナトリウムは、セフジトレン ピボキシル 100 mg 力価相当量に対して、通常 0.1 ~ 10 mg の割合で、好ましくは 0.3 ~ 5 mg の割合で、さらに好ましくは 0.3 ~ 1 mg の割合で添加される。 40

## 【0013】

ラウリル硫酸ナトリウムの添加量が、セフジトレン ピボキシル 100 mg 力価相当量に対して、0.1 mg 未満の場合は、セフジトレン ピボキシルの水に対する濡れ性が十分ではない傾向があり、ひいては溶出性の向上が必ずしも顕著ではない傾向があり、また 10 mg を越える場合には、製造が困難になる傾向がある。

## 【0014】

本発明の医薬組成物に使用される水溶性高分子基剤は、たとえば、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、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、カルメロースナトリウム 50

、ポリエチレングリコール、プルラン、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ゼラチン、カンテン等が挙げられ、好ましくは、ポリビニルピロリドン、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、ヒドロキシプロピルセルロース、さらに好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。

【0015】

本発明において使用する水溶性高分子基剤、特にヒドロキシプロピルメチルセルロースは、セフジトレン ピボキシル 100 mg 力価相当量に対して、通常 1 ~ 50 mg の割合、好ましくは 5 ~ 50 mg の割合、さらに好ましくは、5 ~ 40 mg の割合で添加される。

【0016】

水溶性高分子基剤の添加量が 50 mg 以上の場合は、結合力が増加するため溶出性が低下する可能性があり、また 1 mg 以下の場合は、造粒物を作ることが困難となる傾向がある。

【0017】

本発明において、ラウリル硫酸ナトリウムと水溶性高分子基剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）との組成比は、重量比として、ラウリル硫酸ナトリウム：水溶性高分子基剤は、通常 1 : 0.1 ~ 1 : 500 である。好ましくは 1 : 1 ~ 1 : 170 であり、さらに好ましくは、1 : 5 ~ 1 : 135 である。上記の比率の範囲内であれば、水への濡れ性を向上させ、良好な溶出性、服用感を得ることができる。

【0018】

本発明の医薬組成物は、通常経口投与に適した固形製剤の態様として製剤化される。かかる製剤としては、例えば顆粒剤、散剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤等が挙げられる。

【0019】

かかる製剤は慣用の方法によって製造される。好ましくは、セフジトレン ピボキシル、ラウリル硫酸ナトリウム及び水溶性高分子基剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）と一緒に混合して、セフジトレン ピボキシルの表面を改質してから、残りの添加剤等を加えて製造することが挙げられる。上記 3 成分と一緒に混合することにより、濡れ性を向上し、溶出性、服用感が良好となる。

【0020】

製剤化に際して、当該医薬組成物は、必要に応じて、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、被覆剤などを含有することができる。

【0021】

例えば、賦形剤としては、結晶セルロース、コーンスターチなどのデンプン類、乳糖、粉糖、グラニュー糖、ブドウ糖、マンニトール、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等；結合剤としては、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、トラガント、アルギン酸ナトリウム等；崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、架橋化ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン類等；滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸等；甘味剤としては、ショ糖、乳糖、マンニトール、キシリトール、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテム、ステビオシド等；被覆剤としては、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等が挙げられる。

【0022】

本発明の医薬組成物において、セフジトレン ピボキシルの含有量は、剤形によって異なるが、全組成物中 1 ~ 50 重量%とするように調製することができる。好ましい含有量は 10 ~ 40 重量%である。例えば、成人に対しては、セフジトレン ピボキシルの 1 日量 600 mg（力価）を超えないよう 1 回又は数回に分けて投与することができる。

【0023】

次に、実施例により本発明をさらに詳細に述べる。なお、以下の実施例は、本発明を説

10

20

30

40

50

明するものであって、本発明をこれに限定するものではない。

【実施例】

【0024】

(実施例1~10)

表1及び2に示す処方に基づき、以下の方法で顆粒剤を製造した。セフジトレン ピボキシルは、非晶質セフジトレン ピボキシルを使用した。

【0025】

(1)表1又は2に示す処方で、セフジトレン ピボキシルにクロスカルメロースナトリウム(アクジゾル:旭化成)、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(以下HPMCという)(TC-5MW;信越化学工業株式会社)、白糖、アスパル

10

ルテム又は軽質無水ケイ酸を乳鉢で加え混合する。

(2)黄色5号を10%(5%)HPMC水溶液に溶解し、上記(1)と練合する。

(3)上記(2)で練合したものを常法により造粒し、70℃で乾燥する。

(4)乾燥後、篩にかけて分級(30号~140号)、整粒し、白糖、軽質無水ケイ酸及び香料を加え最終混合をおこない、顆粒剤を得る。

【0026】

(比較例1、2)

表1に示す処方、ラウリル硫酸ナトリウムの代わりにショ糖脂肪酸エステル(HLB値=約19)又はPEG400を用いて、実施例1と同じ方法で製造した。

【0027】

20

【表1】

ラウリル硫酸Na及びその他の界面活性剤との検討

		実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	比較例 1	比較例 2
1	セフジトレン ピボキシル (力価)	125 (100)	125 (100)	125 (100)	125 (100)	125 (100)	125 (100)	125 (100)	125 (100)	125 (100)
2	白糖	729	734	654	737	738	608.5	608.7	654	732
3	アクジゾル	60	60	30	60	60	100	100	30	60
4	アスパルテム	20	20	130	20	20	120	120	130	20
5	HPMC	40	40	40	40	40	30	30	40	40
6	ラウリル硫酸Na	10	5	5	2	1	0.5	0.3	—	—
6'	ショ糖脂肪酸エステル	—	—	—	—	—	—	—	5	—
6''	PEG400	—	—	—	—	—	—	—	—	10
7	黄色5号	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	10%HPMC水溶液 (HPMC)	100 (10)	100 (10)	100 (10)	100 (10)	100 (10)	— (10)	— (10)	100 (10)	100 (10)
8'	5%HPMC水溶液 (HPMC)	— (10)	— (10)	— (10)	— (10)	— (10)	200 (10)	200 (10)	— (10)	— (10)
9	白糖	2	2	2	2	2	2	2	2	—
10	軽質無水ケイ酸	2	2	2	2	2	2	2	2	2
11	香料	1	1	1	1	1	1	1	1	—
	合計	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

30

(単位;mg)

40

【0028】

【表 2】

## HPMCの量の検討

		実施例8	実施例9	実施例10
1	セフジトレン ピボキシル (力価)	125 (100)	125 (100)	125 (100)
2	白糖	608	628	638
3	アクジゾル	100	100	100
4	アスパルテーム	120	120	120
5	HPMC	30	—	—
6	ラウリル硫酸Na	1	1	1
7	黄色5号	1	1	1
8	10%HPMC水溶液 (HPMC)	— —	200 (20)	— —
8'	5%HPMC水溶液 (HPMC)	200 (10)	— —	200 (10)
9	白糖	2	2	2
10	軽質無水ケイ酸	2	2	2
11	香料	1	1	1
	合計	1000	1000	1000

(単位:mg)

10

【0029】

20

(試験例1)

溶出試験法は、日本薬局方第2法に準拠した方法により、セフジトレン ピボキシルの溶出率を測定した。溶出液には、精製水を使用した。温度  $37.0 \pm 0.5$ 、パドル回転数 50 rpm の条件で行った。薬物の溶出量は、溶出液を吸光度法により分析した(測定波長 267 nm)。

【0030】

表1の配合比率で得られた製剤の溶出率の結果を表3、図1及び図2に示した。

【0031】

【表3】

溶出試験結果(試験液=水、50 rpm)

30

	界面活性剤	mg/g	0	5	10	15	30	45	60	(min)
実施例1	ラウリル硫酸Na	10.0	0.0	60.7	72.3	77.7	85.7	87.3	90.8	
実施例2	ラウリル硫酸Na	5.0	0.0	60.6	71.6	78.9	86.9	89.7	91.3	
実施例3	ラウリル硫酸Na	5.0	0.0	54.9	68.2	75.3	82.2	86.8	90.6	
実施例4	ラウリル硫酸Na	2.0	0.0	56.6	67.0	72.5	82.7	87.0	89.7	
実施例5	ラウリル硫酸Na	1.0	0.0	55.6	67.0	73.6	83.3	87.6	90.3	
実施例6	ラウリル硫酸Na	0.5	0.0	57.2	69.7	76.2	84.8	92.6	92.2	
実施例7	ラウリル硫酸Na	0.3	0.0	56.4	70.2	78.2	88.6	93.0	94.0	
比較例1	シヨ糖脂肪酸エステル	5.0	0.0	44.0	58.9	67.6	83.6	89.4	91.8	
比較例2	PEG400	10.0	0.0	17.3	25.8	38.2	48.9	57.0	63.9	

40

値=溶出率(%)

【0032】

ラウリル硫酸ナトリウム添加製剤は、シヨ糖脂肪酸エステル添加製剤に比べ、初期の溶出率(5分値)が高く、PEG400添加製剤に比べると、大幅に溶出率が改善されていることが確認された。

図2において、ラウリル硫酸ナトリウムの添加量を 0.3 ~ 10 mg と変化させた製剤の溶出率の結果を示した。いずれの製剤も高い溶出率を維持することが確認された。

【0033】

表2の配合比率で得られた製剤及び実施例5の溶出率の結果を表4及び図3に示した。

50

【 0 0 3 4 】

【 表 4 】

溶出試験結果（試験液＝水、50rpm）

	HPMCの量 (mg/g)	0	5	10	15	30	45	60	(min)
実施例5	50.0	0.0	55.6	67.0	73.6	83.3	87.6	90.3	
実施例8	40.0	0.0	60.4	69.4	76.5	84.3	86.1	88.7	
実施例9	20.0	0.0	59.2	70.3	78.0	85.4	84.9	89.0	
実施例10	10.0	0.0	57.0	66.8	73.0	84.7	84.8	88.6	

値＝溶出率(%)

10

【 0 0 3 5 】

HPMCの添加量を変化させ、溶出率を測定したが、いずれの製剤も高い溶出率を維持することが確認された。

【 0 0 3 6 】

(実施例11～12)

表5に示す処方に基づき、実施例11及び12の製剤は、表中NO.1（セフジトレンピボキシル）からNO.8（黄色5号）を混合、練合、乾燥、粉碎してセフジトレンピボキシル処理物を製造した。その後、この混合物とNO.9～NO.16を常法により湿式造粒し、乾燥、整粒を行った。その後、NO.17～NO.20を加え、混合し、顆粒剤を得た。セフジトレンピボキシルは、非晶質セフジトレンピボキシルを使用した。

20

(比較例3)

表5に示す処方に基づき、比較例3の製剤は、ラウリル硫酸ナトリウムを添加しないで、定法に従って製造した。

【 0 0 3 7 】

【表 5】

No		実施例 11	実施例 12	比較例 3
1	セフジトレン ピボキシル	128	125	125
2	白糖			50
3	アクジゾル	30	30	5
4	HPMC			15
5	ラウリル硫酸Na	1	0.5	
6	10%HPMC 水溶液			50(5)
7	2%HPMC 水溶液	250(5.0)	250(5.0)	
8	黄色5号	0.2	0.2	
9	白糖	477	390.5	348
10	アクジゾル			25
11	アスパルテーム	120	120	20
12	軽質無水ケイ酸	1	1	
13	HPMC		35	
14	55%白糖水	400(220)	500(275)	727(400)
15	5%HPC(L)水溶液	200(10)	200(10)	
16	黄色5号	0.8	0.8	1
17	白糖	2	2	
18	軽質無水ケイ酸	4	4	4
19	香料	1	1	-
20	塩化ナトリウム			2
	合計	1000	1000	1000

(単位;mg)

HPC (L) : ヒドロキシプロピルセルロース (信越化学株式会社製)

## 【0038】

## (試験例 2)

製剤の水の濡れ性を評価する。静置状態の水の入ったビーカーに各製剤約 0.5 g を落下させる。落下直後の製剤の状態及び落下後、約 30 秒後の製剤の状態を評価する。

落下直後の状態が、凝集物を形成せずに、水面に瞬時に広がり、又は落下 30 秒後の状態が、堆積物を生じず、水中にほどよく分散した場合、水の濡れ性が高いと評価した。

## 【0039】

水の濡れ性の結果を図 4 ~ 9 に示した。比較例 3 の製剤では、水に落下直後に水面上に油膜をはり、落下後 30 秒後でも水面にまだ浮いた状態であった。

実施例 11 及び 12 では、落下直後に水面に一瞬広がった後、水中に落下して、落下 30 秒後には水中に適度に分散した。この結果より、ラウリル硫酸ナトリウム 0.5 及び 1 mg を添加した製剤は、水の濡れ性は高く、分散性にすぐれていることが判明した。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0040】

【図 1】実施例及び比較例の製剤における溶出試験結果を示すグラフである。

【図 2】実施例 1 ~ 7 の溶出試験結果を示すグラフである。

【図 3】実施例 5、8 ~ 10 の溶出試験結果を示すグラフである。

【図 4】比較例 3 の製剤において、水に添加直後の写真。

【図 5】比較例 3 の製剤において、水に添加 30 秒後の写真。

【図 6】実施例 11 の製剤において、水に添加直後の写真。

【図 7】実施例 11 の製剤において、水に添加 30 秒後の写真。

【図 8】実施例 12 の製剤において、水に添加直後の写真。

【図 9】実施例 12 の製剤において、水に添加 30 秒後の写真。

10

20

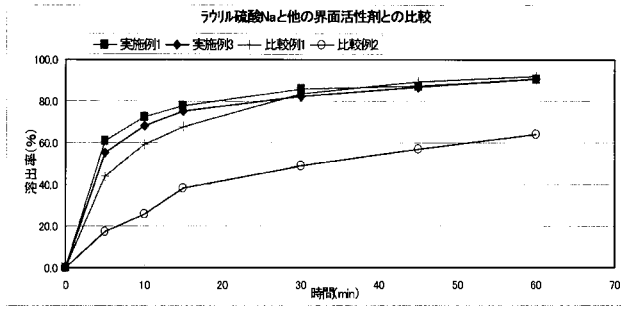
30

40

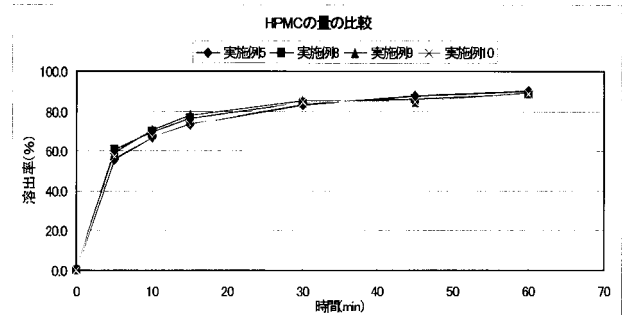
50



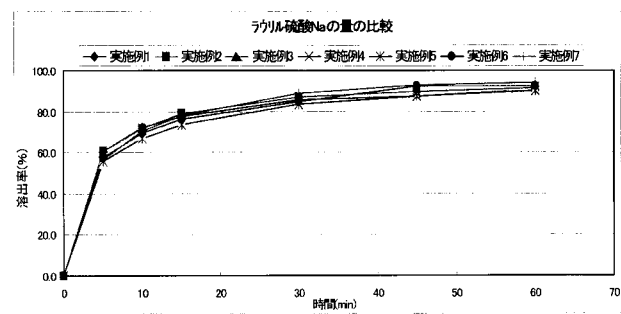
【 図 1 】



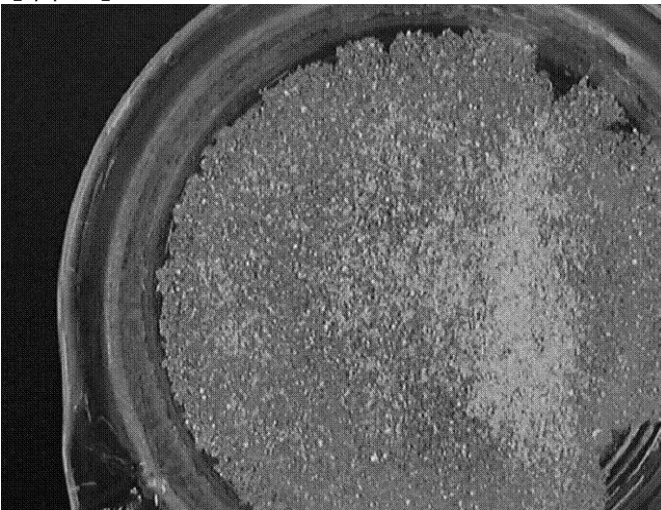
【 図 3 】



【 図 2 】



【 図 4 】



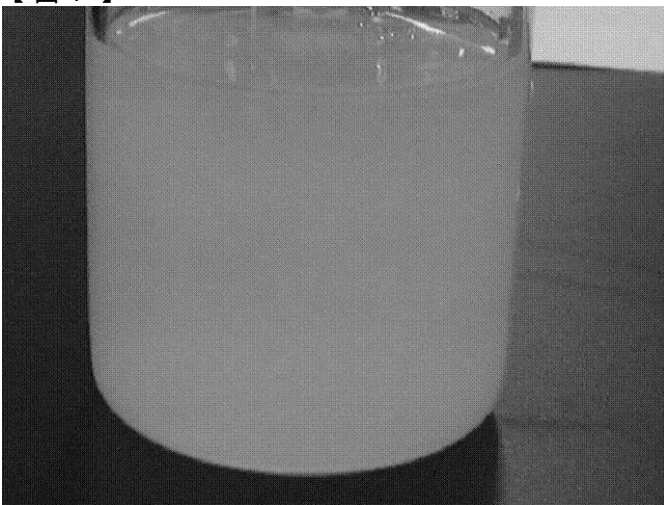
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



【 図 9 】



---

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C076 AA31 BB01 CC33 DD05 EE32 FF32 FF33 FF34  
4C086 AA10 CC12 CC17 MA05 NA11 ZB35