

(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

特開平6-199667

(43)公開日 平成6年(1994)7月19日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/455	A B R	7431-4C		
	A B S	7431-4C		
	A B U	7431-4C		
9/16	S	7329-4C		
9/56	J	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数3 (全 5 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-746	(71)出願人	000209049 沢井製薬株式会社 大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号
(22)出願日	平成5年(1993)1月6日	(72)発明者	出口 重利佐 大阪市旭区赤川一丁目4番25号 沢井製薬株式会社内
		(72)発明者	井戸垣 治男 大阪市旭区赤川一丁目4番25号 沢井製薬株式会社内
		(72)発明者	多田 與志一 大阪市旭区赤川一丁目4番25号 沢井製薬株式会社内
		(74)代理人	弁理士 高島 一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 持続性ニカルジピン組成物

(57)【要約】

【構成】 非無定形塩酸ニカルジピンと界面活性剤を含む顆粒(a)と、当該顆粒(a)上に腸溶性高分子でコーティングを施した顆粒(b)よりなる塩酸ニカルジピン持続性組成物。

【効果】 本組成物は高pH領域で優れた溶出率を示す。従って、本発明の組成物によって塩酸ニカルジピンの初期溶出速度が高く、且つ活性の持続性に優れた塩酸ニカルジピン製剤を提供することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 非無定形塩酸ニカルジピンと界面活性剤を含む顆粒(a)と、当該顆粒(a)上に腸溶性高分子でコーティングを施した顆粒(b)よりなる塩酸ニカルジピン持続性組成物。

【請求項2】 界面活性剤がポリオキシエチレンソルビタンモノオレートである請求項1記載の塩酸ニカルジピン持続性組成物。

【請求項3】 界面活性剤の添加量が当該顆粒(a)に対して7~30重量%である請求項2記載の塩酸ニカルジピン持続性組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、非無定形の2,6-ジメチル-4-(3'-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸-3-メチルエステル-5-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル塩酸塩(一般名:塩酸ニカルジピン)を含有する持続性組成物に関する。

【0002】

【従来の技術・発明が解決しようとする課題】塩酸ニカルジピンは、ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬であり、脳血管拡張作用、冠血管拡張作用を有し、脳血管障害、狭心症、高血圧の治療に有用である。ところで、塩酸ニカルジピンは、低pH領域(胃内雰囲気)での溶解性は良好であるが、高pH領域(腸内雰囲気)での溶解性が極めて悪い。従って、塩酸ニカルジピンの持続性製剤の開発のためには、この高pH領域での塩酸ニカルジピンの溶解性、即ち当該製剤よりの溶出性の改善が必要であった。この問題を解決する方法として特公平2-9007号公報、特公昭59-48810号公報に記載されているように塩酸ニカルジピンを無定形にすることにより腸液への溶出を改善するものがある。

【0003】ところが、無定形塩酸ニカルジピンの製造は、煩雑でありしかもかなりの時間を要するため、不経済であり、工業上不利なものである。また、特開平2-292229号公報等には、結晶性の塩酸ニカルジピン、腸溶性高分子および高級脂肪酸を使用したマトリックス型の徐放性製剤の開示がある。ところが、このような製剤においては初期の塩酸ニカルジピンの溶出量が低く、服用後の迅速な薬効発現が期待できないという問題点がある。さらに、無定形塩酸ニカルジピンには長期的な安定性に欠けるという問題点がある。さらにまた、塩酸ニカルジピンには迅速な薬効発現とともに薬効の持続性が期待される。従って、本発明の目的は、高pH領域における塩酸ニカルジピンの溶出性、特に初期の溶出性が改善され、しかも薬効の持続性に優れた非無定形塩酸ニカルジピン組成物を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するため

に本発明者らは種々研究を重ねてきたところ、非無定形塩酸ニカルジピンと界面活性剤を含む顆粒(a)と、当該顆粒(a)上に腸溶性高分子でコーティングを施した顆粒(b)よりなる塩酸ニカルジピン組成物においては、顆粒(a)における塩酸ニカルジピンの溶出が速やかであること、特に初期の溶出性が改善されること、また顆粒(b)においても当該顆粒が腸に達して腸溶性高分子が溶解した後における塩酸ニカルジピンの溶出が速やかであること、また当該顆粒(a)と顆粒(b)よりなる組成物は、薬効の持続性に優れていること、さらに顆粒(a)と顆粒(b)との配合量、顆粒(b)にコーティングする腸溶性高分子の組み合わせおよび配合量を調整することによってその持続性の態様を調整することができるを見出し、さらに研究を重ねて本発明を完成するに至った。即ち、本発明の塩酸ニカルジピン持続性組成物は、顆粒(a)と顆粒(b)よりなるものである。

【0005】本発明で使用される非無定形塩酸ニカルジピンとは、無定形でないもの、つまり結晶質のものをさし、通常粒径50μm以下、より好適には粒径1~30μmのものである。なお、非無定形塩酸ニカルジピンは、通常結晶性の塩酸ニカルジピンをアトマイザーまたはピンミルにて粉碎することによって調製することができるが、結晶性の塩酸ニカルジピンの粉碎は、大きな結晶が入らないようにする目的で行うのであり、特に微粉碎する必要はなく、通常の粒径が得られればよい。

【0006】本発明で用いられる界面活性剤としては、アニオン性、非イオン性、カチオン性界面活性剤が挙げられる。具体的には、アニオン性界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム(商品名:NIKKOLSL SLS、日光ケミカルズ社製)等が挙げられる。非イオン性界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(一般名:ポリソルベート80、商品名:TO-10、日光ケミカルズ社製)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60(商品名:HCO-60、日光ケミカルズ社製)、ステアリン酸ポリオキシシル40(商品名:MY S-40、日光ケミカルズ社製)等が挙げられる。カチオン性界面活性剤としては、例えば塩化ステアリルトリメチルアンモニウム(商品名:NIKKOLCA-2465、日光ケミカルズ社製)等が挙げられる。これらの界面活性剤のうち、非イオン性界面活性剤、中でもポリソルベート80が好ましい。界面活性剤は、顆粒(a)全体に対して、通常7~30重量%、好ましくは10~20重量%配合される。

【0007】腸溶性高分子としては、所謂腸溶性コーティング剤として使用されるものが用いられる。具体的には、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(商品名:HP-55、信越化学社製)、メタアクリル酸コポリマーL(商品名:オイドラギットL100、レームファルマ社製)、メタアクリル酸コポリマーS(商

品名：オイドラギットS100、レームファルマ社製）、メタアクリル酸コポリマーLD（商品名：オイドラギットL30D-55、レームファルマ社製）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（商品名：AQOAT、信越化学社製）、カルボキシメチルエチルセルロース（商品名：CMEC、フロイント産業社製）の1または2以上を用いることが好ましい。

【0008】本発明においては、腸溶性高分子としてメタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーSまたはこれらの混合物等を使用することが好ましい。これらを併用する場合、両者の配合比を変えることにより溶出速度の調整を行うことが出来る。両者の配合比は、通常メタアクリル酸コポリマーL：メタアクリル酸コポリマーS = 9：1～1：1であり、好ましくは9：1～7：3である。

【0009】顆粒(a)および顆粒(b)には、さらに*

処方

塩酸ニカルジピン	40部
乳糖	60部
結晶セルロース	18部
ポリソルベート80	20部
ヒドロキシプロピルセルロース	2部
	140部

製造方法

塩酸ニカルジピン、乳糖、結晶セルロース、ポリソルベート80を均一に混合しヒドロキシプロピルセルロース水溶液により通常の湿式造粒を行った。乾燥後、造粒物を16～30meshで整粒し、素顆粒とした。

【0013】実施例2

実施例1の乳糖を65部、ポリソルベート80を15部に変えて素顆粒を製した。

【0014】実施例3

実施例1の乳糖を52部、ポリソルベート80を28部に変えて素顆粒を製した。

【0015】実施例4

実施例1で得られた素顆粒1kgに対して、メタアクリル酸コポリマーL：メタアクリル酸コポリマーS = 8：2の混合物300gを完全に溶解したエタノール水溶液を常法により噴霧し腸溶性顆粒とした。得られた腸溶性顆粒と実施例1で得られた素顆粒との7：3の混合物に適量のタルクを常法により均一に混合し顆粒剤とした。

【0016】実施例5

実施例4のメタアクリル酸コポリマーL：メタアクリル酸コポリマーSの比を9：1に変えて、実施例4と同様にして顆粒剤を製した。

【0017】実施例6

実施例2で得られた素顆粒1kgに対して、メタアクリル

処方

塩酸ニカルジピン	40部
----------	-----

*通常の製剤を製造する際に使用される添加剤、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤等を配合することができる。本発明の組成物において、顆粒(a)〔腸溶性高分子でコーティングの除去された顆粒(b)も含む概念である。〕における塩酸ニカルジピンの配合量は、通常10～40%、好ましくは20～35%である。

【0010】本発明の組成物は、顆粒(a)と顆粒(b)よりなるが、両者の配合割合は、顆粒(a)10重量部に対して、通常顆粒(b)15～40重量部、好ましくは20～30重量部である。

【0011】本発明における顆粒(a)と顆粒(b)は、自体既知の手段にて製造することができる。本発明の組成物は、常套の手段によって錠剤、丸剤、カプセル剤等とすることができる。

【0012】

【実施例】

実施例1

酸コポリマーL：メタアクリル酸コポリマーS = 8：2の混合物300gを完全に溶解したエタノール水溶液を常法により噴霧し、腸溶性顆粒とした。得られた腸溶性顆粒と実施例1で得られた素顆粒との7：3の混合物に適量のタルクを常法により均一に混合し顆粒剤とした。

30 【0018】実施例7

実施例3で得られた素顆粒1kgに対して、メタアクリル酸コポリマーL：メタアクリル酸コポリマーS = 8：2の混合物300gを完全に溶解したエタノール水溶液を常法により噴霧し、腸溶性顆粒とした。得られた腸溶性顆粒と実施例1で得られた素顆粒との7：3の混合物に適量のタルクを常法により均一に混合し顆粒剤とした。

【0019】実施例8

実施例4の腸溶性顆粒と素顆粒の比を8：2に変えて、実施例4と同様にして顆粒剤を製した。

40 【0020】実施例9

実施例4で得られたものを常法によりカプセルに充填しカプセル剤とした。

【0021】実施例10

実施例4で調製した腸溶性顆粒と素顆粒7：3の混合物に適量の結晶セルロースおよびステアリン酸マグネシウムを常法により均一に混合し打錠して錠剤とした。

【0022】比較例1

5	6
乳糖	80部
結晶セルロース	18部
ヒドロキシプロピルセルロース	2部
	140部

製造方法

塩酸ニカルジピン、乳糖、結晶セルロースを均一に混合し、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液により通常の湿式造粒を行った。乾燥後、造粒物を16~30meshで整粒し、素顆粒とした。得られた素顆粒1kgに対して、メタアクリル酸コポリマーL：メタアクリル酸コポリマーS = 8：2の混合物300gを完全に溶解したエタノール水溶液を常法により噴霧し、腸溶性顆粒とした。得られた腸溶性顆粒と素顆粒との7：3の混合物に適量のタルクを常法により均一に混合し、常法によりカ

溶出液：1. 日局第1液 (pH 1.2)	1時間	900ml
2. pH 6.5リン酸塩緩衝液	1時間	900ml
3. pH 7.2リン酸塩緩衝液	4時間	900ml

検出法：吸光度法

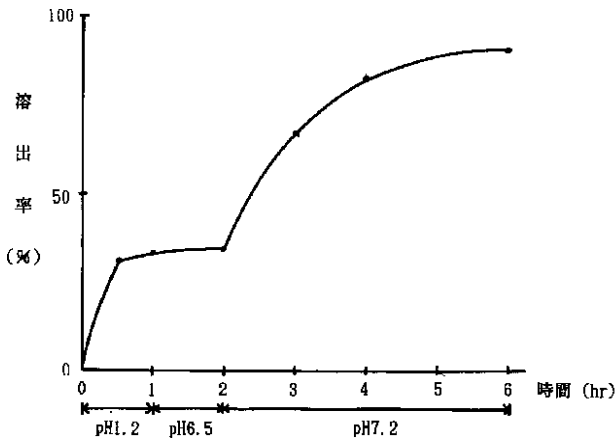
結果を図1~4に示した。

【0025】

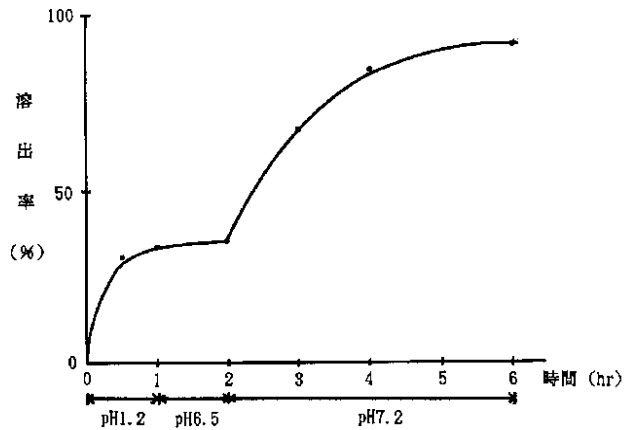
【発明の効果】本発明の組成物は、図1~4に示したように高pH領域 (pH 7.2) で優れた溶出率を示す。従って、本発明の組成物によって塩酸ニカルジピン活性の持続性に優れた製剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】



【図2】



* プセルに充填しカプセル剤とした。

【0023】比較例2

実施例1で調製した素顆粒に適量のタルクを均一に混合し、常法によりカプセルに充填し、カプセル剤とした。

【0024】試験例1

10 実施例4, 9および10ならびに比較例1および2で得られた顆粒剤、カプセル剤および錠剤について第12改正日本薬局方の一般試験法、溶出試験の項に準じて下記に示した条件で溶出試験を行った。

方法：パドル法 (回転数 150 r.p.m)

計 6時間 (360分)

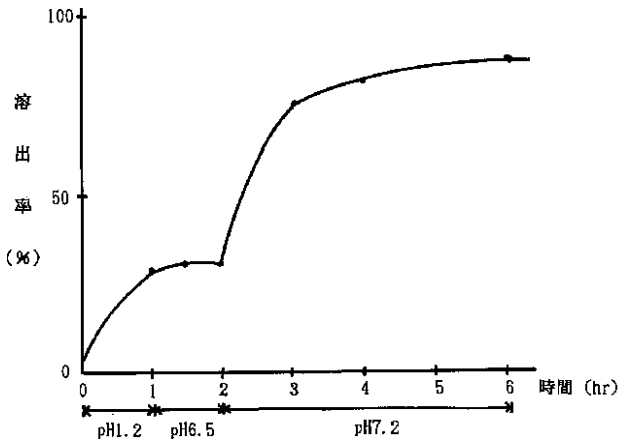
20 【図1】実施例4の製剤における溶出試験結果を示すグラフである。

【図2】実施例9の製剤における溶出試験結果を示すグラフである。

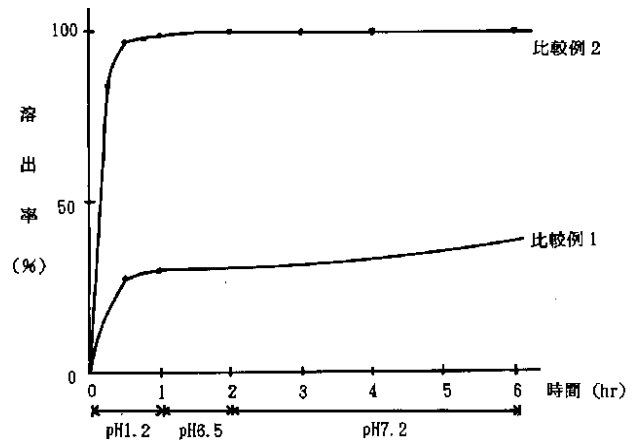
【図3】実施例10の製剤における溶出試験結果を示すグラフである。

【図4】比較例1~2の製剤における溶出試験結果を示すグラフである。

【図3】



【図4】



【手続補正書】

【提出日】平成5年1月20日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正内容】

【0008】本発明においては、腸溶性高分子としてメ

タアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーSまたはこれらの混合物等を使用することが好ましい。これらを併用する場合、両者の配合比を変えることにより溶出速度の調整を行うことが出来る。両者の配合比は、通常メタアクリル酸コポリマーL：メタアクリル酸コポリマーS = 9：1～1：1であり、好ましくは9：1～7：3である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁵

A61K 47/32
47/38

識別記号

庁内整理番号

D 7433-4C
D 7433-4C

F I

技術表示箇所

(72)発明者 陸 寿一

大阪市旭区赤川一丁目4番25号 沢井製薬株式会社内

(72)発明者 井上 祥

大阪市旭区赤川一丁目4番25号 沢井製薬株式会社内