

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3470096号
(P3470096)

(45) 発行日 平成15年11月25日 (2003. 11. 25)

(24) 登録日 平成15年 9 月 5 日 (2003. 9. 5)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

A 6 1 K 31/4422
9/16
9/20
47/14
47/20

A 6 1 K 31/4422
9/16
9/20
47/14
47/20

請求項の数 5 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-283852(P2000-283852)

(22) 出願日 平成12年 9 月 19 日 (2000. 9. 19)

(65) 公開番号 特開2002-97140(P2002-97140A)

(43) 公開日 平成14年 4 月 2 日 (2002. 4. 2)

審査請求日 平成14年 8 月 13 日 (2002. 8. 13)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 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

(72) 発明者 佐藤 美香

大阪府守口市大日町 2 - 15 - 7 - 702

(72) 発明者 樋崎 雅也

大阪府守口市外島町 2 - 1 - 111

(74) 代理人 100090686

弁理士 飯田 充生

審査官 内田 俊生

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニルバジピン含有易溶性固形製剤およびその製造法

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 流動層法により造粒し、ニルバジピンとヒドロキシプロピルセルロースとポリビニルピロリドンとポリエチレングリコールとを含有する固形製剤であって、この製剤は、ニルバジピンの放出を制御するためのバリア層を備えていない非層状製剤であり、ニルバジピン 1 重量部に対してヒドロキシプロピルセルロース 1 ~ 5 重量部とポリビニルピロリドン 1 ~ 5 重量部の割合で含むことを特徴とするニルバジピンの易溶性固形製剤。

【請求項 2】 ニルバジピン 1 重量部に対してポリエチレングリコールを 0 . 1 ~ 1 . 0 重量部の割合で含む請求項 1 記載の製剤。

【請求項 3】 コーティング剤でコーティングされている請求項 1 又は請求項 2 記載の製剤。

【請求項 4】 流動層法により造粒し、ニルバジピンと

2

ヒドロキシプロピルセルロースとポリビニルピロリドンとポリエチレングリコールとを含有する固形製剤を製造する方法であって、ニルバジピン 1 重量部に対してヒドロキシプロピルセルロース 1 ~ 5 重量部、ポリビニルピロリドン 1 ~ 5 重量部及びポリエチレングリコールを有機溶媒に溶解した溶液を結合剤溶液として用いて造粒するニルバジピンの易溶性固形製剤の製造方法。

【請求項 5】 ニルバジピンとヒドロキシプロピルセルロースとポリビニルピロリドンとを有機溶媒に溶解し、さらにポリエチレングリコールを添加した溶液を不活性な添加剤に噴霧して乾燥させる流動層法により造粒する請求項 4 記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はニルバジピンを有効

成分として含有する易溶性固形製剤及びその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】ニルバジピンは1, 4 - ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤であり、冠動脈、椎骨動脈をはじめ、その他末梢血管において血管拡張作用を示し、狭心症、不整脈、高血圧症などの治療薬として用いられている。

【0003】しかし、ニルバジピンは水に対する溶解度が極めて低いため、例えばそのまま経口投与した場合、血中に十分に吸収されずバイオアベイラビリティが低いという欠点を有する。

【0004】そこで、ニルバジピンを水溶性の高分子化合物であるヒドロキシプロピルメチルセルロースの有機溶媒溶液に溶解後、有機溶媒を除去して固溶体とし、溶解性や血中への移行性を改善された製剤が報告されている(特公平4 - 12245号公報)。通常であれば高分子と共に溶解させた溶液を結合剤として用いる練合が考えられる。しかし、固溶体形成添加剤として用いているヒドロキシプロピルメチルセルロースは、ニルバジピンとともに有機溶媒に溶解した時、この溶液は粘調となり、流動層法及び混練法の結合剤溶液として利用するにはハンドリング性が悪く、また溶液を希釈すれば溶媒コスト及び製造コストが増大するといった欠点を有している。

【0005】また、ニルバジピンを融解状態にして水溶性高分子に分散、次いで冷却し固体分散体を製造する方法(特開平5 - 139974号公報)により、溶解性、バイオアベイラビリティが改善された固体分散体の製造方法が報告されている。他に、難溶性薬物と水溶性高分子基剤とを両者が溶融しない温度で加熱しながら混練することにより、バイオアベイラビリティが向上した難溶性薬物の固体分散体を製する方法(特開平5 - 262642号公報)が報告されている。しかし、これらの発明は150以上の高温に加熱することを特徴とするため、特殊な設備を必要とする上に、製造に危険をとまなう等の欠点を有する。

【0006】このように水に極めて溶けにくいニルバジピンの溶解性を向上し、バイオアベイラビリティの優れた易溶性固形製剤を製することは困難であり、上述の如くまだ少なく、より簡単に製造できる処方の開発が望まれていた。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、斯かる実情に鑑み、ニルバジピンを有効成分として含有し、溶解性やバイオアベイラビリティを向上させたニルバジピン易溶性固形製剤及びその製造方法を提供しようとするものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らはニルバジピ

ンの易溶性固形製剤につき鋭意検討したところ、ニルバジピンにヒドロキシプロピルセルロース及びポリビニルピロリドン配合することによって、溶解性が向上し、バイオアベイラビリティの良好なニルバジピン易溶性固形製剤を製造することができる事を見いだした。

【0009】ニルバジピンにヒドロキシプロピルセルロースのみを配合した場合、製剤製造初期には溶解性を向上させているものの、経時的にその溶解性は低下する傾向が見られた。またニルバジピンにポリビニルピロリドンのみを配合した場合には、経時変化はないものの溶解性を十分に向上させることはできなかった。

【0010】しかし、ニルバジピンにヒドロキシプロピルセルロース及びポリビニルピロリドンの両者を配合すると、互いにその欠点を補い合って満足する結果が得られることを見いだした。また、ポリエチレングリコールを添加することによって、固形製剤の親水性が増し、さらに溶解性を向上させる事も見いだした。すなわち、本発明のニルバジピンの易溶性固形製剤は、流動層法により造粒し、ニルバジピンとヒドロキシプロピルセルロースとポリビニルピロリドンとポリエチレングリコールとを含有する固形製剤であって、この製剤は、ニルバジピンの放出を制御するためのバリア層を備えていない非層状製剤であり、ニルバジピン1重量部に対してヒドロキシプロピルセルロース1～5重量部とポリビニルピロリドン1～5重量部の割合で含む製剤である。ポリエチレングリコールの使用量は、ニルバジピン1重量部に対してポリエチレングリコールを0.1～1.0重量部の割合であってもよい。さらに、製剤は、コーティング剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールを含むコーティング剤など)でコーティングされていてもよい。本発明には、流動層法により造粒し、ニルバジピンとヒドロキシプロピルセルロースとポリビニルピロリドンとポリエチレングリコールとを含有する固形製剤(ニルバジピンの易溶性固形製剤)を製造する方法も開示する。この方法では、流動層法での結合剤溶液として、ニルバジピン1重量部に対してヒドロキシプロピルセルロース1～5重量部、ポリビニルピロリドン1～5重量部及びポリエチレングリコールを有機溶媒に溶解した溶液を結合剤溶液として用いて造粒してもよい。例えば、ニルバジピンとヒドロキシプロピルセルロースとポリビニルピロリドンとポリエチレングリコールとを有機溶媒に溶解した溶液を不活性な添加剤に噴霧して乾燥させる流動層法により前記製剤を製造してもよく、ニルバジピンとヒドロキシプロピルセルロースとポリビニルピロリドンとを有機溶媒に溶解し、さらにポリエチレングリコールを添加した溶液を不活性な添加剤に噴霧して乾燥させる流動層法により造粒してもよい。

【0011】本発明の製剤を製造する工程においては、ニルバジピンとヒドロキシプロピルセルロースおよびポ

リビニルピロリドンを有機溶媒に溶解した溶液、もしくはさらにこれにポリエチレングリコールまたはポリソルベート80またはラウリル硫酸ナトリウムを添加した溶液を、流動層法または混練法の結合剤溶液として直接利用しているため、高温に加熱する装置などを必要とせず、通常の製造設備を使用できる上に、上記のような従来法よりもより簡便に、しかも最終製剤まで一気に製造することができる。

【0012】本発明のニルバジピン易溶性固形製剤は、流動層法、混練法いずれの方法によっても製することができる。

【0013】流動層法は、例えば、ニルバジピンとヒドロキシプロピルセルロースおよびポリビニルピロリドンを有機溶媒に溶解し、もしくはさらにポリエチレングリコールまたはポリソルベート80またはラウリル硫酸ナトリウムを添加した溶液を通常医薬品に用いられる不活性な添加剤等に噴霧して乾燥させることによって製することができる。

【0014】混練法は、例えば、ニルバジピンとヒドロキシプロピルセルロースおよびポリビニルピロリドンを有機溶媒に溶解し、もしくはさらにポリエチレングリコールまたはポリソルベート80またはラウリル硫酸ナトリウムを添加した溶液を通常医薬品に用いられる不活性な添加剤と練合し、造粒、乾燥することによって製することができる。

【0015】流動層法、混練法にて用いる、ニルバジピンとヒドロキシプロピルセルロースおよびポリビニルピロリドンを溶解した溶液、もしくはさらにポリエチレングリコールまたはポリソルベート80またはラウリル硫酸ナトリウムを添加した溶液は粘度が低いため、流動層法、混練法で結合剤溶液として直接利用でき、製造方法を簡便にできるという特徴を有する。

【0016】本発明に用いられる有機溶媒としては特に限定されないが、通常ニルバジピンを溶解し、更にヒドロキシプロピルセルロースおよびポリビニルピロリドンを溶解するもの、たとえば、メタノール、エタノールなどが挙げられる。

【0017】本発明の製剤に用いられるヒドロキシプロピルセルロースはニルバジピン1重量部に対し、0.5~10.0重量部が使用され、とくに1.0~5.0重量部が好ましい。

【0018】本発明に用いられるヒドロキシプロピルセルロースは、 $1 \sim 10 \text{ mm}^2 / \text{S}$ (2%、20)が使用され、特に $1 \sim 5 \text{ mm}^2 / \text{S}$ (2%、20)のグレードのものが好ましい。

【0019】本発明の製剤に用いられるポリビニルピロリドンはニルバジピン1重量部に対し、0.5~10重量部が使用され、とくに1.0~5.0重量部が好ましい。

【0020】本発明に用いられるポリビニルピロリドン

は、 $1 \sim 10 \text{ mm}^2 / \text{S}$ (2%、20)が使用され、特に $1 \sim 5 \text{ mm}^2 / \text{S}$ (2%、20)のグレードのものが好ましい。

【0021】本発明の製剤に用いられるポリエチレングリコールまたはポリソルベート80またはラウリル硫酸ナトリウムはニルバジピンとヒドロキシプロピルセルロースおよびポリビニルピロリドンを有機溶媒に溶解した結合剤溶液に添加してもよい。

【0022】本発明に用いられるポリエチレングリコールはニルバジピン1重量部に対し、0.1~1.0重量部が使用され、とくに0.1~0.5重量部が好ましい。

【0023】本発明に用いられる界面活性剤、ポリソルベート80やラウリル硫酸ナトリウムはニルバジピン1重量部に対し、0.01~0.1重量部が使用され、とくに0.01~0.05重量部が好ましい。

【0024】以上のようにして得られたニルバジピン易溶性固形製剤は、更に必要に応じて、錠剤、顆粒剤、細粒等種々の剤形にすることができる。また、各種製剤化のために、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等の添加剤を必要に応じて配合してもよい。

【0025】賦形剤では、例えば、結晶セルロース、乳糖、D-マンニトール、精製白糖、リン酸水素カルシウム、クエン酸カルシウム等が挙げられる。

【0026】崩壊剤では、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルセルロースカルシウム等が挙げられる。

【0027】滑沢剤では、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、タルク、硬化油等が挙げられる。

【0028】さらに本発明の製剤は、主薬の安定化、美観、矯味矯臭、服用のしやすさを向上させるために、例えば、フィルムコーティング錠のように、コーティング剤でコーティングしてもよい。また、この時のコーティング剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールを含有してもよい。

【0029】

【実施例】本発明の内容を以下の参考例および実施例により更に詳細に説明する。なお、本発明の易溶性固形製剤は各実施例の記載に限定されるものではない。

【0030】溶出試験

試験方法

日本薬局方に記載の溶出試験法(パドル法、50rpm、水900ml、37)に基づき溶質試験を行った。試料はニルバジピン2mg相当量、溶出量としては溶出試験開始後30分間の値をHPLC法にて測定した。その結果を、表1に示す。

【0031】

【表1】

表1

試験製剤				溶出率 (%)	
				イニシャル	60℃密栓 4W
参考例	1	HPC,	混練法	98.9%	64.5%
	2	PVP,	混練法	74.6%	77.3%
	3	HPC,	流動層造粒	87.2%	56.5%
	4	PVP,	流動層造粒	72.8%	72.3%
実施例	1	HPC+PVP,	混練法	91.3%	95.7%
	2	HPC+PVP,	流動層造粒	85.5%	84.5%
	3	HPC+PVP+PEG,	流動層造粒	99.4%	100.0%
	4	HPC+PVP+ホ°リソルベ°ト 80,	流動層造粒	99.3%	99.8%

HPC：ヒドロキシプロピルセルロース

PVP：ポリビニルピロリドン

PEG：ポリエチレングリコール

【0032】以上の結果より、本発明のニルバジピン易溶性固形製剤は、溶出性が優れているため、ニルバジピ*

参考例1（混練法；HPCのみ）

一錠あたりの組成

ニルバジピン	2.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10.0 mg
乳糖	27.7 mg
結晶セルロース	40.0 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3 mg
エタノール	(70.0 ml)

【0034】乳糖、結晶セルロース及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを品川ミキサーもしくはハイスピードミキサーで10分間混合する。別にヒドロキシプロピルセルロースをプロペラ攪拌機にてエタノールに溶解させた後、さらにニルバジピンを加えて完全に溶解した溶液を調製する。この溶液を前記の混合物に加えて練合し、棚式乾燥機にて50

参考例2（混練法；PVPのみ）

一錠あたりの組成

ニルバジピン	2.0 mg
ポリビニルピロリドン	10.0 mg
乳糖	27.7 mg
結晶セルロース	40.0 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3 mg
エタノール	(70.0 ml)

【0036】乳糖、結晶セルロース及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを品川ミキサーもしくはハイスピードミキサーで10分間混合する。別にポリビニルピ

*ンの吸収率は高くなり、バイオアベイラビリティが高くなることが明らかである。

「参考例及び実施例」

【0033】

90.0 mg

ルにて整粒する。V型混合機にてステアリン酸マグネシウムを加えて7分間混合し、ロータリー打錠機により、1錠あたりニルバジピンを2mg含有するように打錠する。得られた錠剤は常法によりフィルムコーティングを施し、フィルムコーティング錠とした。

【0035】

90.0 mg

ロリドンプロペラ攪拌機にてエタノールに溶解させた後、さらにニルバジピンを加えて完全に溶解した溶液を調製する。この溶液を前記の混合物に加えて練合し、棚

式乾燥機にて50℃で乾燥させた後、パワーミルにて整粒する。V型混合機にてステアリン酸マグネシウムを加えて7分間混合し、ロータリー打錠機により、1錠あたりニルバジピンを2mg含有するように打錠する。得ら*

参考例3(流動層法;HPC)

一錠あたりの組成

ニルバジピン	2.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10.0mg
乳糖	72.7mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
エタノール	(70.0ml)

【0038】ヒドロキシプロピルセルロースをプロペラ攪拌機にてエタノールに溶解させた後、さらにニルバジピンを加えて完全に溶解した溶液を調製する。この溶液を結合液として、流動層造粒機もしくは転動流動層造粒機(吸気温度60℃)で乳糖に造粒し、その後60℃で乾燥させパワーミルにて整粒する。V型混合機にてステ

参考例4(流動層法;PVP)

一錠あたりの組成

ニルバジピン	2.0mg
ポリビニルピロリドン	10.0mg
乳糖	72.7mg
結晶セルロース	40.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
エタノール	(70.0ml)

【0040】ポリビニルピロリドンをプロペラ攪拌機にてエタノールに溶解させた後、さらにニルバジピンを加えて完全に溶解した溶液を調製する。この溶液を結合液として、流動層造粒機もしくは転動流動層造粒機(吸気温度60℃)で乳糖に造粒し、その後60℃で乾燥させパワーミルにて整粒する。V型混合機にてステアリン酸

実施例1(混練法;HPC,PVP)

一錠あたりの組成

ニルバジピン	2.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6.0mg
ポリビニルピロリドン	4.0mg
乳糖	27.7mg
結晶セルロース	40.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
エタノール	(70.0ml)

【0042】乳糖、結晶セルロース及び低置換度ヒドロ

*れた錠剤は常法によりフィルムコーティングを施し、フィルムコーティング錠とした。

【0037】

90.0mg

アリン酸マグネシウムを加えて7分間混合し、ロータリー打錠機により、1錠あたりニルバジピンを2mg含有するように打錠する。得られた錠剤は常法によりフィルムコーティングを施し、フィルムコーティング錠とした。

【0039】

90.0mg

マグネシウムを加えて7分間混合し、ロータリー打錠機により、1錠あたりニルバジピンを2mg含有するように打錠する。得られた錠剤は常法によりフィルムコーティングを施し、フィルムコーティング錠とした。

【0041】

90.0mg

キシプロピルセルロースを品川ミキサーもしくはハイス

11

ピードミキサーで10分間混合する。別にヒドロキシプロピルセルロース及びポリビニルピロリドンプロペラ攪拌機にてエタノールに溶解させた後、さらにニルバジピンを加えて完全に溶解した溶液を調製する。この溶液を前記の混合物に加えて練合し、棚式乾燥機にて50で乾燥させた後、パワーミルにて整粒する。V型混合機*

実施例2(流動層法; PVP+HPC)

一錠あたりの組成

ニルバジピン	2.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0mg
ポリビニルピロリドン	5.0mg
乳糖	67.7mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
エタノール	(70.0ml)

【0044】ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンプロペラ攪拌機にてエタノールに溶解させた後、さらにニルバジピンを加えて完全に溶解した溶液を調製する。この溶液を結合液として、流動層造粒機もしくは転動流動層造粒機(吸気温度60)で乳糖に造粒し、その後60で乾燥させパワーミルにて整粒す

実施例3(流動層法; PVP+HPC+PEG)

一錠あたりの組成

ニルバジピン	2.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
ポリビニルピロリドン	6.0mg
ポリエチレングリコール	0.5mg
乳糖	67.2mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
エタノール	(70.0ml)

【0046】ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンおよびポリエチレングリコールプロペラ攪拌機にてエタノールに溶解させた後、さらにニルバジピンを加えて完全に溶解した溶液を調製する。この溶液を結合液として、流動層造粒機もしくは転動流動層造粒機(吸気温度60)で乳糖に造粒し、その後60で乾燥させパワーミルにて整粒する。V型混合機にてステ

実施例4(流動層法; PVP+HPC+ポリソルベート80)

一錠あたりの組成

ニルバジピン	2.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0mg
ポリビニルピロリドン	5.0mg
ポリソルベート80	0.05mg
乳糖	67.65mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10.0mg

12

*にてステアリン酸マグネシウムを加えて7分間混合し、ロータリー打錠機により、1錠あたりニルバジピンを2mg含有するように打錠する。得られた錠剤は常法によりフィルムコーティングを施し、フィルムコーティング錠とした。

【0043】

90.0mg

る。V型混合機にてステアリン酸マグネシウムを加えて7分間混合し、ロータリー打錠機により、1錠あたりニルバジピンを2mg含有するように打錠する。得られた錠剤は常法によりフィルムコーティングを施し、フィルムコーティング錠とした。

【0045】

90.0mg

アリン酸マグネシウムを加えて7分間混合し、ロータリー打錠機により、1錠あたりニルバジピンを2mg含有するように打錠する。得られた錠剤は常法によりフィルムコーティングを施し、フィルムコーティング錠とした。

【0047】

ステアリン酸マグネシウム
エタノール

【0048】ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンおよびポリソルベート80をプロペラ攪拌機にてエタノールに溶解させた後、さらにニルバジピンを加えて完全に溶解した溶液を調製する。この溶液を結合液として、流動層造粒機もしくは転動流動層造粒機（吸気温度60℃）で乳糖に造粒し、その後60℃で乾燥させパワーミルにて整粒する。V型混合機にてステアリン酸マグネシウムを加えて7分間混合し、ロータリー打錠機により、1錠あたりニルバジピンを2mg含有するように打錠する。得られた錠剤は常法によりフィルムコーティングを施し、フィルムコーティング錠とした。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 K 47/32
47/34
47/38
A 6 1 P 9/06
9/10
9/12

識別記号

F I

A 6 1 K 47/32
47/34
47/38
A 6 1 P 9/06
9/10
9/12

(56) 参考文献

特開 平11 - 116469 (J P , A)
特開 昭60 - 38322 (J P , A)
特開 平 5 - 139973 (J P , A)
特開2002 - 87959 (J P , A)
特公 平 4 - 12245 (J P , B 2)
欧州特許出願公開237506 (E P , A

1)

米国特許6221395 (U S , A)

(58) 調査した分野 (Int.Cl.⁷ , D B 名)

A61K 31/4422
A61K 9/16 - 9/20
A61K 47/20 - 47/38
C A (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)

0 . 3 m g
(7 0 . 0 m l)

9 0 . 0 m g

【0049】尚、本発明のニルバジピンまたはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する安定な水溶液製剤は、上述の実施例にのみ限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲内において種々変更を加え得ることは勿論である。

10 【0050】

【発明の効果】以上説明したように、本発明のニルバジピンを有効成分として含有する易溶性固形製剤によれば、溶解性やバイオアベイラビリティを向上させた、かつより簡便な処方によりニルバジピン易溶性固形製剤を得られるという優れた効果を奏し得る。