

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4222802号  
(P4222802)

(45) 発行日 平成21年2月12日(2009.2.12)

(24) 登録日 平成20年11月28日(2008.11.28)

(51) Int. Cl.		F 1
<b>A 6 1 K 31/437</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/437
<b>A 6 1 K 47/32</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/32
<b>A 6 1 P 25/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/16
<b>C O 7 D 471/06</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 471/06

請求項の数 3 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2002-262375 (P2002-262375)	(73) 特許権者	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
(22) 出願日	平成14年9月9日(2002.9.9)	(74) 代理人	100095832 弁理士 細田 芳徳
(65) 公開番号	特開2004-99497 (P2004-99497A)	(72) 発明者	奥村 友則 大阪府豊中市熊野町1-11-28-301
(43) 公開日	平成16年4月2日(2004.4.2)	審査官	澤田 浩平
審査請求日	平成17年3月22日(2005.3.22)	(56) 参考文献	特開平1-146821 (JP, A) 特開平9-3348 (JP, A) 米国特許第6623752 (US, B1)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ペルゴリド含有医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ペルゴリドまたはその医薬的に許容される塩、およびポリビニルアルコールを含有してなる、ペルゴリド含有医薬組成物。

【請求項2】

ポリビニルアルコールの含有量が0.1～5重量%である請求項1記載のペルゴリド含有医薬組成物。

【請求項3】

ペルゴリドまたはその医薬的に許容される塩にポリビニルアルコールを配合することを特徴とする、ペルゴリドの光に対する安定化方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ペルゴリド含有医薬組成物、およびペルゴリドの光に対する安定化方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

ペルゴリドは、ドパミン作動活性を有する化合物であり、パーキンソン病の治療剤として有用な化合物である。しかし、ペルゴリド含有医薬組成物は、光に対して不安定であるために、透明塩ビ/アルミのPTP包装にアルミピローするだけでは、患者に渡って使われ

る時に光にさらされて安定性に劣るという欠点がある。

【0003】

光に対する不安定性を改良するために、ポリビニルピロリドン、コハク酸 - トコフェロールおよび没食子酸プロピルから選択される安定化剤により光による分解に対して安定化されたペルゴリド含有医薬組成物が提案されている（例えば、特許文献1参照）。しかし、これだけでは充分ではなく、両面アルミのPTP包装が使われているのが現状である。

【0004】

【特許文献1】

特開平1-146821号公報（第1頁）

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、光による分解が少なく安定性に優れたペルゴリド含有医薬組成物を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】

即ち、本発明の要旨は、

〔1〕 ペルゴリドまたはその医薬的に許容される塩、およびポリビニルアルコールを含有してなる、ペルゴリド含有医薬組成物、ならびに

〔2〕 ペルゴリドまたはその医薬的に許容される塩にポリビニルアルコールを配合することを特徴とする、ペルゴリドの光に対する安定化方法、  
に関する。

【0007】

【発明の実施の形態】

本発明のペルゴリド含有医薬組成物（以下、単に組成物ともいう）は、結合剤としてポリビニルアルコールを用いることにより、別に改めて安定化剤を加えることなく、光による分解に対して安定化された組成物を得ることができるという利点を有する。

【0008】

ペルゴリドの医薬的に許容される塩としては、特に限定されないが、例えば、メシル酸ペルゴリドの他に、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などが挙げられ、それらを単独で、または2種以上混合して用いても良い。

【0009】

ポリビニルアルコールは、特に限定されないが、常温での水への溶解性および水溶液の粘度の観点から、重合度1000以下であるものが好ましい。また、ポリビニルアルコールは、完全けん化物だけでなく、部分けん化物でもよい。なお、部分けん化物とは、例えば、ポリ酢酸ビニルをけん化して得た重合物で、けん化度が78～96mol%であるものをいう。

【0010】

ペルゴリド含有医薬組成物におけるペルゴリドまたはその医薬的に許容される塩の含有量は任意であり、例えば、治療上有効量として1日当たりペルゴリド0.01～6mgを単回または分割投与するのが容易である量が好ましい。

【0011】

ペルゴリド含有医薬組成物におけるポリビニルアルコールの含有量は、ペルゴリド含有医薬組成物の光に対する安定化が良好に得られ、医薬組成物の好ましい特性を得るために、0.1～5重量%が好ましく、0.3～2重量%がより好ましく、0.5～1重量%がさらに好ましい。

【0012】

本発明の組成物には、医薬組成物に一般使用される各種の賦形剤、崩壊剤、着色剤および滑沢剤などを任意に用いることができる。

10

20

30

40

50

## 【0013】

賦形剤としては、一般に賦形剤として用いられるものを使用することができる。なかでも、乳糖、ショ糖、白糖等の糖類、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン等のデンプン類が好ましい。

## 【0014】

崩壊剤としては、一般に崩壊剤として用いられるものを使用することができる。例えば、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、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、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、部分アルファー化デンプンなどが挙げられる。

## 【0015】

着色剤としては、例えば、黄色三二酸化鉄、食用黄色4号アルミニウムレーキ、青色2号アルミニウムレーキなどが挙げられ、必要に応じて添加してもよい。

## 【0016】

滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸カルシウム、硬化油、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられ、必要に応じて添加してもよい。

## 【0017】

本発明の組成物は、前記のペルゴリドまたはその医薬的に許容される塩、ポリビニルアルコールおよび各種任意成分を公知の方法で添加・混合することにより得ることができる。例えば、ペルゴリドまたはその医薬的に許容される塩、各種任意成分を添加して混合した後、ポリビニルアルコールの水溶液を加えて混練する。次いで、得られた混練物を乾燥させ、整粒することにより、本発明の組成物を得ることができる。得られた組成物は、そのまま散剤として使用してもよく、またはカプセルに充填してカプセル剤としたり、圧縮成形して錠剤とすることもできる。

## 【0018】

本発明の組成物の形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤等が挙げられる。

## 【0019】

前記のようにして得られる本発明の組成物は、光に対して安定化されたものである。従って、本発明により、ペルゴリドまたはその医薬的に許容される塩にポリビニルアルコールを配合することを特徴とする、ペルゴリドの光に対する安定化方法が提供される。

## 【0020】

## 【実施例】

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

## 【0021】

## 実施例1および比較例1

メシル酸ペルゴリド0.0653gを30gの精製水に分散させた。乳糖15gと黄色三二酸化鉄0.15gとを60号篩で倍散させた後、ハイスピードミキサーに添加した。さらに残りの乳糖274.5gとクロスカルメロースナトリウム6gとDL-メチオニン1gを加えてハイスピードミキサーを用いて混合した。得られた混合物に、前記メシル酸ペルゴリドの分散液を加えて混練し、さらにポリビニルアルコール(部分けん化物)〔日本合成化学社製、商品名:PVA(EG-05T)、粘度4.8~5.8cps、けん化度86.5~89.0mol%〕の10重量%水溶液20gを加えて混練した。得られた混練物を粉碎して8号篩にかけ、棚式乾燥機で乾燥し、22号篩を用いて整粒した。得られた粒子にステアリン酸マグネシウム1.5gを加え、V型混合機で混合し、次いでロータリー打錠機で300.0mg/T(変形:長径11.6mm、短径6.3mm、割線入り)の錠剤とし、実施例1のペルゴリド含有医薬組成物を得た。

## 【0022】

得られたペルゴリド含有医薬組成物の1錠中の各成分の量およびその含有量を表1に示す。

## 【0023】

【表 1】

組成物の成分の種類	実施例 1		比較例 1	
	1錠中の量 (mg)	含有量 (重量%)	1錠中の量 (mg)	含有量 (重量%)
メシル酸ペルゴリド (ペルゴリドとして)	0.0653 (0.0500)	0.0218 (0.017)	0.0653 (0.0500)	0.0218 (0.017)
ポリビニルアルコール	2.0	0.67	—	—
ポリビニルピロリドン	—	—	4.0	1.33
乳糖	289.5	96.44	287.5	95.77
クロスカルメロースナトリウム	6.0	2.00	6.0	2.00
DL-メチオニン	1.0	0.33	1.0	0.33
黄色三二酸化鉄	0.15	0.050	0.15	0.050
ステアリン酸マグネシウム	1.5	0.50	1.5	0.50
合計	300.2	100	300.2	100

10

20

## 【0024】

また、表 1 に示す成分を用いた他は実施例 1 と同様にして、比較例 1 のペルゴリド含有医薬組成物を得た。

## 【0025】

実施例 1 および比較例 1 で得られたペルゴリド含有医薬組成物を、無包装の状態、表 2 に示す条件下で 2 週間または 4 週間放置した後、組成物中のペルゴリド量を測定した。なお、ペルゴリド量は、高速液体クロマトグラフ法により測定し、対イニシャル比を求めた。結果を表 2 に示す。

## 【0026】

## 【表 2】

	実施例 1		比較例 1	
	2 週間	4 週間	2 週間	4 週間
蛍光下 (2000Lux)	98.4	98.4	92.7	86.4

30

## 【0027】

表 2 に示されるように、実施例 1 の組成物は、比較例 1 の組成物に比べて光による分解が少なく、安定なものであることがわかる。

40

## 【0028】

実施例 2 および比較例 2 ~ 7

ビーカーを用いてメシル酸ペルゴリド 0.013 g を 3 g の精製水に分散させた。上記分散液を乳糖 59.2 g に添加して吸着させた。上記分散液の入っていたビーカーを精製水 2 g で洗浄し、それも乳糖に添加した。乳糖に吸着させたメシル酸ペルゴリドに、結合剤の 15 重量%水溶液 5.3 g を加えて混練し、60 で 1 時間乾燥させ、22 号篩で整粒し、実施例 2 および比較例 2 ~ 7 のペルゴリド含有医薬組成物を作製した。

## 【0029】

実施例 2 および比較例 2 ~ 7 で用いた各結合剤を、表 3 に示す。なお、実施例 2 のポリビ

50

ニルアルコールは、ポリビニルアルコール（部分けん化物）〔日本合成化学社製、商品名：PVA（EG-05T）、粘度4.8～5.8cps、けん化度86.5～89.0mol%〕を使用した。

【0030】

【表3】

	結合剤の種類	
実施例2	ポリビニルアルコール	(PVA)
比較例2	ポリビニルピロリドン	(PVP)
比較例3	ヒドロキシプロピルセルロース	(HPC)
比較例4	ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 (TC-5)	
比較例5	コポリビドン	
比較例6	マクロゴール6000	(PEG6000)
比較例7	無添加	

10

20

【0031】

得られた各ペルゴリド含有医薬組成物について、下記のようにして、光に対する安定性の試験を行なった。

【0032】

円柱状の透明なフタ付きのサンプル容器（直径：4.5cm）に、実施例2または比較例2～7のペルゴリド含有医薬組成物の粉体をそれぞれ3gずつ水平になるように入れた後、フタをした。サンプル中の粉体層は、3～4mmであった。

【0033】

各サンプルを蛍光下（2,000Lux）で1週間もしくは2週間、またはUV下で3日間放置した。

30

【0034】

光に当てたサンプル中のペルゴリド含有組成物3gを均一に混ぜ合わせ、その1.5gを使用し、高速液体クロマトグラフ法により、ペルゴリド量を測定した。ペルゴリド量を初期値に対する比として求め、その結果を表4に示す。

【0035】

【表4】

	結合剤	蛍光下		UV下
		1週間	2週間	3日間
		対ニシャル比 (%)	対ニシャル比 (%)	対ニシャル比 (%)
実施例2	PVA	91.5	86.7	89.0
比較例2	PVP	87.6	81.4	88.3
比較例3	HPC	49.1	33.5	54.3
比較例4	TC-5	64.0	40.9	58.9
比較例5	コポリビドン	81.1	66.0	75.9
比較例6	PEG6000	24.3	20.6	31.9
比較例7	無添加	46.0	30.2	61.7

10

20

## 【0036】

表4に示されるように、いずれもイニシャルに比べてペルゴリド量は低下するものの、実施例2のポリビニルアルコールを用いたペルゴリド含有医薬組成物は、光による分解が少なく安定なものであることがわかる。なかでも、実施例2の組成物は、結合剤として〔特許文献1〕に使用されているポリビニルピロリドンを用いた比較例2の組成物に比べても、光による分解がより少ないものであることがわかる。

## 【0037】

## 【発明の効果】

本発明のペルゴリド含有医薬組成物は、光による分解が少なく安定なものであるという効果を奏する。

30

---

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

A61K31/33-31/80,47/00-47/48,

A61P25/16

CAPLus(STN),MEDLINE(STN),

EMBASE(STN),JSTPlus(JDream2),

JMEDPlus(JDream2),JST7580(JDream2),

PubMed