

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-95442

(43) 公開日 平成9年(1997)4月8日

| (51) Int.Cl. ⁸ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|------|--------|---------------|--------|
| A 6 1 K 31/12 | ACL | | A 6 1 K 31/12 | ACL |
| 47/10 | | | 47/10 | J |
| 47/18 | | | 47/18 | J |
| 47/26 | | | 47/26 | J |
| 47/42 | | | 47/42 | J |

審査請求 未請求 請求項の数3 OL (全5頁)

(21) 出願番号 特願平7-253607

(22) 出願日 平成7年(1995)9月29日

(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

(72) 発明者 大園 博志

大阪府守口市藤田町5丁目2番10号

(72) 発明者 鈴木 俊之

奈良県大和郡山市馬司町5番地33号

(72) 発明者 佐藤 聖之

大阪府大阪市旭区赤川2丁目9番7-203号

(72) 発明者 樋崎 雅也

大阪府守口市外島町2番1-111号

(74) 代理人 弁理士 植木 久一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テプレノン製剤

(57) 【要約】

【構成】 テプレノンに、タンニン類を配合したものであることを特徴とする安定なテプレノン製剤である。

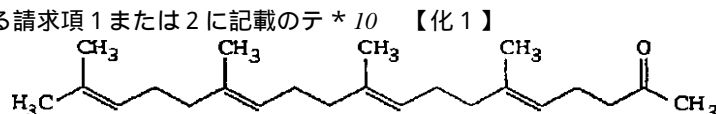
【効果】 テプレノンの分解を有効に防ぐことができるので、長期保存可能なテプレノン製剤を得ることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 テブレノンに、タンニン類を配合したものであることを特徴とするテブレノン製剤。

【請求項2】 テブレノンに対して、0.05～1重量%のタンニン類を含有するものである請求項1に記載のテブレノン製剤。

【請求項3】 前記タンニン類が、タンニン、タンニン酸、タンニン酸アルブミン、タンニン酸ジフェンヒドラミンおよびタンニン酸ベルベリンよりなる群から選択される少なくとも1種である請求項1または2に記載のテ



【0004】で表されるテブレノンは、約50年前に見出された公知の化合物である (Helv. Chim. Acta. 28, 590 (1945)) が、近年、イソプレ単位と極性基を有する化合物が消化性潰瘍に有効であることが報告されるに伴って、上記テブレノンの有用性も示唆される様になった。

【0005】しかしながら、このテブレノンを含めイソプレ単位を含有する化合物は、総じて空気中の酸素による酸化を受け、失活し易いという問題を抱えている。従って、上記化合物を製剤化させるに当たっては、如何にして該化合物を安定化させるかが重要な課題となっている。そこで、上記課題を解決することを目的として、安定化剤として種々の抗酸化剤を含有するテブレノン系製剤が開発されている。

【0006】例えば、特開平6-56658号公報には、抗酸化剤として、L-アスコルビン酸脂肪酸エステルを含有するテブレノン製剤が開示されている。具体的には、炭素数として12～20の脂肪酸エステルを用い、本来は水溶性であるL-アスコルビン酸の油溶性の向上を図ることによって、油状化合物であるテブレノンとの混和能を高めている。

【0007】また、特公昭62-9096号公報には、イソプレ系薬剤であるプレニルケトン系化合物について、トコフェロール類、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソールを含有する組成物の安定性が、現に検討の結果確認されている。

【0008】

【発明の目的】本発明は、消化性潰瘍治療剤として有用なテブレノン製剤を長期間に亘って安定に保存することのできる新規なテブレノン製剤を提供することを目的とするものである。

【0009】

【発明の構成】本発明のテブレノン製剤は、テブレノンに、安定化剤としてタンニン類を配合した点に要旨を有するものである。タンニン類をテブレノンと配合してテブレノンの安定性を高めるという知見は全く存在せず、勿論全く確認されていない。

* プレノン製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はテブレノン製剤に関し、詳細には長期間に亘って安定に保存することのできるテブレノン製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】下記式(1)

【0003】

【化1】

【0010】本発明製剤の安定性を有効に発揮させるには、テブレノンに対して0.05～1重量%のタンニン類を含有させることが好ましく、より好ましくは0.1～1重量%のタンニン類を含有させる。

【0011】尚、上記タンニン類として好ましいのは、タンニン、タンニン酸、タンニン酸アルブミン、タンニン酸ジフェンヒドラミンおよびタンニン酸ベルベリンよりなる群から選択される少なくとも1種である。

【0012】

【発明の実施の態様】上述した様に、本発明のテブレノン製剤は、安定化剤としてタンニン類を含有する点に最大の特徴を有する。本発明におけるタンニン類とは、植物界に広く分布する多価フェノール性化合物を意味し、1個以上の没食子酸と糖等がエステル結合したピロガロールタンニン等が含まれる。具体的には、上述した広義のタンニン類を含むタンニンの他、タンニン酸、或いはタンニン酸アルブミン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、タンニン酸ベルベリン等のタンニン酸剤(タンニン酸と他の薬剤を結合させたタンニン酸塩)が挙げられる。これらのタンニン類は、単独で使用しても良いし、或いは2種以上を併用しても構わない。

【0013】本発明では、上記タンニン類の添加によるテブレノン製剤の安定性を高めることを目的として、テブレノンに対し、0.05～1重量%のタンニン類を添加することが推奨される。0.05重量%未満では、タンニン類の添加によるテブレノンの安定化作用は不十分である。より好ましくは0.1重量%以上である。一方、タンニン類を1重量%以上添加しても、テブレノンに対する安定化効果が飽和するだけであり、逆にタンニン類の過剰添加により製剤の着色化が見られ、製剤上あまり好ましくない。より好ましくは0.5重量%以下である。また、本発明製剤中に配合されるテブレノンの量は、好ましくは1～90重量%であり、より好ましくは5～60重量%である。

【0014】本発明のテブレノン製剤は、上記テブレノンとタンニン類を含有するものであり、製剤化に当たっては、常法に従い、必要に応じて薬学的に許容される担

体を添加すれば良い。製剤例の一例を挙げると、まず、タンニン類を適当な溶剤（例えばエタノール等）に溶解し、これをテプレノンと混和した後、溶剤を除去する。

【0015】尚、本発明の安定化作用を一層向上させることを目的として、安定化剤として公知の化合物（例えばトコフェロール類、ブチル化ヒドロキシルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、L-アスコルビン酸脂肪酸エステル等）を併用することも可能である。次に、医薬として許容される無機担体または有機担体を加え、常法に従って、固体、半固体または液体等の種々の剤型に製剤化する。

【0016】本発明に用いられる剤型の種類は特に限定されず、投与経路や投与対象等に応じた最適の剤型を選ぶことができる。具体的には、例えば粉末剤、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、軟・硬カプセル剤、ベレット剤、舌下剤、ペースト剤、各種液剤等が挙げられる。

【0017】上記の医薬として許容される担体としては、界面活性剤、賦形剤、着色料、着香料、保存料、安定剤、緩衝剤、懸濁剤、等張化剤、その他常用の担体を適宜使用することができる。具体的には、軽質無水ケイ酸、乳糖、結晶セルロース、マンニトール、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、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、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等が挙げられる。

【0018】本発明製剤の投与量は、剤型の種類、投与方法、患者の年齢や体重、患者の症状、潰瘍の種類や部位、更には進行の程度等を考慮して、最終的には医師の指示により適宜決定されるものであるが、一般に大人では、テプレノンとして150mgを1日3回に分けて経口投与することが好ましい。

【0019】

【実施例】以下実施例に基づいて本発明を詳述する。ただし、下記実施例は本発明を制限するものではなく、前・後記の趣旨を逸脱しない範囲で変更実施することは全て本発明の技術範囲に包含される。

【0020】実施例1：細粒剤（1）

下記製法により、表1に示す配合組成のテプレノン細粒剤を調製した。次に、タンニン酸のテプレノンに対する安定化作用を調べる為に下記の安定性試験を行い、ガスクロマトグラフィーにてテプレノンの残存率を測定した。その結果を表2に示す。

【0021】製法

タンニン酸のエタノール溶液とテプレノンを混和し、軽質無水ケイ酸に吸着させた後、常法に従って製剤化して細粒剤を得た。

安定性試験

製剤の保存条件（小型ガラス容器、開放条件）

60℃、60%RH（相対湿度）にて1週間または2週間保存する。

【0022】

【表1】

| 成分 | 配合量（単位：g） | | | | | |
|----------------------|-----------|--------|-------|-------|-------|-------|
| テプレノン | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| タンニン酸 | - | 0.005 | 0.01 | 0.02 | 0.05 | 0.1 |
| 軽質無水ケイ酸 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 乳糖 | 残部 | 残部 | 残部 | 残部 | 残部 | 残部 |
| （タンニン酸/ テプレノン（%）） | (0) | (0.05) | (0.1) | (0.2) | (0.5) | (1.0) |
| 合計 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

【0023】

【表2】

5

| テプレノンに対するタンニン酸の添加量 (%) | 残存率 (%) | |
|------------------------|------------|-------|
| | 60℃, 60%RH | |
| | 1週間 | 2週間 |
| 0 | 0 | 0 |
| 0.05 | 96.6 | 85.0 |
| 0.1 | 100.8 | 96.4 |
| 0.2 | 100.7 | 98.8 |
| 0.5 | 99.5 | 100.1 |
| 1.0 | 99.6 | 100.4 |

【0024】表2の結果から、タンニン酸を0.05%以上添加するとテプレノン製剤の安定性が向上することが分かる。

【0025】実施例2

テプレノンに対するタンニン酸の含有量を0.2重量%とし、実施例1と同様にして細粒製剤(本発明例)を得た。比較の為に、安定化剤として0.2重量%の天然ト

10

*は実施例1と同様にして行った。その結果を表3に示す。

【0026】

【表3】

| | 残存率 (%) | |
|------------------------|------------|------|
| | 60℃, 60%RH | |
| | 1週間 | 2週間 |
| 比較例 (天然トコフェロール配合) * | 96.9 | 97.4 |
| 本発明例 (タンニン酸配合) * | 100.3 | 99.6 |

*:天然トコフェロール, タンニン酸の配合量はテプレノンに対して夫々0.2%

【0027】表3の結果から明らかな様に、本発明のテプレノン製剤は、表中の比較例に比べて優れた安定性を有することが分かる。

【0028】

実施例3:細粒剤(2)

- ①テプレノン 50mg
- ②タンニン酸 0.1mg
- ③軽質無水ケイ酸 35mg
- ④結晶セルロース 50mg
- ⑤ヒドロキシプロピルセルロース 20mg
- ⑥白糖 50mg
- ⑦乳糖 適量

全量 500mg

実施例1と同様にして、細粒剤を調製した。この様にして得られた細粒剤の安定性試験を、実施例1と同様にして行った。その結果を表4に示す。

【0029】

【表4】

| テプレノンに対するタンニン酸の添加量 (%) | 残存率 (%) | |
|------------------------|------------|------|
| | 60℃, 60%RH | |
| | 1週間 | 2週間 |
| 0 | 0 | 0 |
| 0.2 | 100.1 | 99.7 |

40

【0030】表4の結果から、本実施例の細粒剤は、良好な安定性を有することが分かった。

【0031】

実施例4:硬カプセル剤

- ①テプレノン 50mg
- ②タンニン酸 0.2mg
- ③軽質無水ケイ酸 35mg
- ④ヒドロキシプロピルセルロース 9mg

7

- ⑤カルメロースカルシウム
- ⑥ステアリン酸マグネシウム
- ⑦結晶セルロース

タンニン酸のエタノール溶液とテプレノンとを混和した後、上記③～⑦を加え、粉末を得た。得られた粉末の一定量を硬カプセルに充填してカプセル剤を調製した。次に、このカプセル剤に対する安定性試験を、実施例1と同様にして行った。その結果を表5に示す。

【0032】

【表5】

| テプレノンに対するタンニン酸の添加量 (%) | 残存率 (%) | |
|------------------------|------------|------|
| | 60℃, 60%RH | |
| | 1週間 | 2週間 |
| 0 | 0 | 0 |
| 0.4 | 99.9 | 99.8 |

10

* 20

実施例5：軟カプセル剤

- ①テプレノン
- ②タンニン酸
- ③中鎖脂肪酸トリグリセリド

タンニン酸のエタノール溶液と中鎖脂肪酸トリグリセリドを混和し、得られた油性溶液を用い、常法に従って軟カプセルを調製した。次に、この軟カプセル剤に対する安定性試験を、実施例1と同様にして行った。その結果を表6に示す。

【0035】

【表6】

| テプレノンに対するタンニン酸の添加量 (%) | 残存率 (%) | |
|------------------------|------------|------|
| | 60℃, 60%RH | |
| | 1週間 | 2週間 |
| 0 | 0 | 0 |
| 0.2 | 100.2 | 99.9 |

40

8

2mg

2mg

適量

全量 100mg

*【0033】表5の結果から明らかな様に、本実施例の硬カプセル剤は、安定性に優れていることが分かる。

【0034】

50mg

0.1mg

適量

全量 150mg

【0036】表6の結果から明らかな様に、本実施例の軟カプセル剤は、優れた安定性を示している。

【0037】

【発明の効果】本発明のテプレノン製剤は、上記の様に構成されており、長期間に亘ってテプレノンの分解を防ぐことができるので、テプレノン製剤を長期間保存することが可能である。

30

フロントページの続き

(72)発明者 多田 與志一

大阪府大阪市都島区友渕町1丁目3番地25

- 505