

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 2 月 27 日 (27.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/015758 A1

(51) 国際特許分類⁷: **A61K 9/52**, 31/485, 47/38

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/08245

(22) 国際出願日: 2002 年 8 月 12 日 (12.08.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-248426 2001 年 8 月 17 日 (17.08.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社フジモト・コーポレーション (FUJIMOTO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒580-0011 大阪府 松原市西大塚 1 丁目 3 番 4 0 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 米田 文郎 (YONEDA, Fumio) [JP/JP]; 〒580-0011 大阪府 松原市西大塚 1 丁目 4 番 1 0 号 株式会社藤本創薬研究所内 Osaka (JP). 浜野 文也 (HAMANO, Fumiya) [JP/JP]; 〒580-0011 大阪府 松原市西大塚 1 丁目 4 番 1 0 号 株式会社藤本創薬研究所内 Osaka (JP). 北野 栄作 (KITANO, Eisaku) [JP/JP]; 〒580-0011 大阪府 松原

市西大塚 1 丁目 3 番 4 0 号 藤本製薬株式会社内 Osaka (JP). 細野 哲矢 (HOSONO, Tetsuya) [JP/JP]; 〒580-0011 大阪府 松原市西大塚 1 丁目 3 番 4 0 号 藤本製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 谷 良隆 (TANI, Yoshitaka); 〒540-0047 大阪府 大阪市中央区 淡路町 2 丁目 1-13 弘栄ビル 3 階 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: SUSTAINED RELEASE MICROPELLETS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 徐放性マイクロペレット及びその製造方法

(57) Abstract: Sustained release micropellets showing a stable sustained-release of a drug without affected by changes in pH value, etc., characterized by being produced by coating core grains with a layer containing a water-soluble drug and further forming a film layer containing a water-insoluble polymer compound and a plasticizer on the thus obtained grains, having a water-soluble filler layer located between the water soluble drug-containing layer and the film layer, and having an average grain size of 300 μ m or less; medicinal compositions containing these micropellets; and a process for producing the same.

(57) 要約:

本発明は、核粒子に、水溶性薬物を含有する層を被覆して造粒物となし、該造粒物に水不溶性高分子化合物及び可塑剤を含有する皮膜層を形成してなる徐放性マイクロペレットにおいて、水溶性の薬物を含有する層と皮膜層との間に水溶性賦形剤層を設けた平均粒子径が300 μ m以下であることを特徴とする pH等の変動などに影響を受けず安定した薬物放出制御機能を有する徐放性マイクロペレット、該マイクロペレットを含有する医薬組成物及びその製造方法を提供する。



WO 03/015758 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

徐放性マイクロペレット及びその製造方法

技術分野

本発明は、水溶性薬物の放出が制御された徐放性マイクロペレット、該マイクロペレットを含有してなる医薬組成物およびそれらの製造方法に関する。

背景技術

薬物の放出が制御された徐放性製剤は、相当の期間を通じて治療有効範囲内に薬物の血中濃度を維持することができる。即ち、徐放性製剤は通常の製剤に比べて、薬物の有効血中濃度の維持による治療効果の向上や、不必要な血中濃度上昇又は急激な変動によって生じる副作用を抑制し、更には、患者のコンプライアンスを守り、QOL（クオリティ・オブ・ライフ）を改善するものとして適しており、従来から種々の検討がなされている。

例えば、徐放性の経口製剤として、スパンスル、スパンタロンタブ、レペタブ等のタイプの製剤が既に知られている。しかし、錠剤やカプセル剤などの大きな径を有する製剤では、老人、小児或いは嚥下機能が低下した患者にとっては経口投与に困難を伴う場合がある。このような患者にも、徐放性製剤の経口投与を可能にするためには、できるだけ小さい基本単位で徐放性を維持し、必要に応じて懸濁、ペースト状或いはシロップ状とすることもできる製剤が望ましい。また、このような小さい基本単位からなる徐放性製剤は、感受性の差や耐性または疾病の進行などにより必要量が変動する場合にも投与量の調節を容易とする目的にも適する。

平均粒子径200 μ m以下の徐放性製剤については、マイクロカプセル製剤が知られている。例えば、特開昭61-109711号等には、液中乾燥法によるマイクロカプセルが開示されている。しかし、マイクロカプセルの製造は、レイアリングやコーティングを用いた粒子の製造に比して、装置や設備、制御すべき要因が多いなど工業的に不利な面が多く、また、水溶性薬物を含有するマイクロカプセルでは、

カプセル充填物に水又は水性溶媒が使われるが、カプセル化時の皮膜との相溶やカプセル化後の水分移行によるカプセルの軟化、経時的な内容物に対する水分の影響を防止しにくいなどの問題が生じ易く、更には、製造時に使用する有機溶媒の残留性、引火性、排ガス等の安全性や環境への問題を考慮する必要がある。

レイアリングとは、核粒子に薬物を単独若しくは賦形剤、結合剤などと併用して、核粒子の表層などを被覆することにより、薬物などを含有する造粒物を形成させる技術であり、また、コーティングは、核粒子や造粒物の固体粒子の表層などに油脂や高分子化合物などの層を形成させることにより、薬物の放出制御や、安定性への寄与、或いは不快な臭い、味などを隠蔽する技術である。レイアリングの方法としては、被覆成分の溶液、懸濁液或いは分散液をスプレーした後乾燥させて造粒する方法や、結合剤含有溶液をスプレーしながら被覆成分を添加して、付着、結合させた後乾燥させて造粒する方法などが挙げられ、コーティングの方法としては、皮膜成分の溶液、懸濁液或いは分散液をスプレー乾燥する方法などが挙げられる。

一方、持続的な激しい疼痛は、患者の日常行動に支障を生じさせ、不眠、食欲不振などから、身体面では、体力の低下、全身衰弱、ひいては原因疾患の増悪につながり、精神面では、恐怖や不安、うつ病などの神経症状を誘発する虞など、種々の悪影響を及ぼすことが知られており、原因疾患の治療とともに、疼痛の解消乃至軽減は、その重要性が強く認識されている。

鎮痛性薬物としては数多くの薬物が存在するが、その代表的なものとしてオピオイド鎮痛性薬物の1種であるモルヒネが挙げられる。モルヒネの鎮痛効果は顕著で、世界保健機関（WHO）は、モルヒネを持続性の激しい痛みが生じる癌患者に対する基本薬物リストに挙げ、その投与にあたってはなるべく経口投与とし、経口投与が不可能なときには直腸内投与、それも不可能なときは注射とし、その患者に合った投与量を用いる、時刻を決めて規則正しく投与する、薬剤の副作用を出来る限り防止する、患者の心理面にも配慮するなどとしている。しかし、モルヒネは半減期が短く頻繁な投与が要求され、効果を持続するためには就寝中の夜間も含めて、4時間毎に投与しなければならず、患者のコンプライアンスやQOL上の問題があった。

それら問題を解決するために、モルヒネの徐放性製剤として、水不溶性高分子化合物によるマトリックス形成やフィルムコーティングを施したMSコンチン錠（塩野義製薬の商品名）並びにカディアン（フォールディング社の商品名）のカプセル及びスティックが開発された。MSコンチン錠は、直径約 7.1mm、厚さ約 4.4mmの粒子径の錠剤で、硫酸モルヒネをヒドロキシエチルセルロースなどのゲル形成高分子化合物でマトリックスを形成した顆粒を、高級アルコール膜で被覆し、フィルムコーティング錠としたものである。MSコンチン錠の徐放性は、錠剤が基本単位であり、高級アルコール膜を透過して侵入してきた水分により徐々に内部のモルヒネを放出させ、1日2回の投与で除痛が維持できるように設計されている。しかし、錠剤を基本単位としているため、経口投与が困難な場合があり、投与量の微調節ができない。また、粉砕すると徐放性が崩れるため患者等が誤って口のなかで噛み砕いた場合に、一度に多くのモルヒネが放出され、急激に血中濃度が上昇し呼吸困難や意識障害などの重篤な副作用を引き起こす虞れがある。カディアンは、平均粒子径1.0～1.7mmの徐放性ペレット（粒）を基本単位とした製剤で、該徐放性ペレットを硬カプセルに充填したものがカディアンカプセル（2号又は4号カプセル）であり、分包品がカディアンスティックである。カディアンの徐放性機序は、水不溶性高分子化合物、酸可溶性高分子化合物及び腸溶性高分子化合物からなるハイブリッドタイプのコーティングによって、モルヒネの放出をpH依存的に制御する。しかし、消化機能が低下した患者においては、消化管内のpHに依存するタイプでは十分に徐放性が機能しない場合があり、更に、モルヒネ高含量のものは嵩張ることや、服用時に適量の水や溶液等を加えて、懸濁、ペースト状或いはシロップ状として処方できないなど、服用し易さの面でまだ十分なものではない。

一般的に、平均粒子径300 μ m以下の核粒子や造粒物に、レイアリングやコーティングを行う場合、凝集や飛散が生じやすく、また、比表面積が大きくなるためコーティング剤の量が核粒子若しくは固体粒子に対して重量比で50%以下では、安定的な徐放性製剤を得ることが難しい。特開2001-106627には、マイクロカプセルより簡便、かつ、有機溶媒を使用せずとも製造可能で、細粒剤若しくはドライシロップ製剤とすることができる徐放性粒子として、薬物であるテオフィリン

に対して水不溶性高分子化合物の重量比を40～150%とした平均粒子径50～250 μ mの徐放性粒子が開示されている。しかし、テオフィリンは水に溶けにくい性質を有する薬物であり、水溶性の高い薬物に対しては所望の徐放性がほとんど得られないか又は大幅に低下するといった問題がある。また、W098/10756には、水を溶媒として用いる水系徐放化高分子化合物をコーティングする方法や、加熱溶解したワックス類のみで被覆する方法が試みられ、水系の徐放化高分子化合物としては、エチルセルロースのラテックス、アクリル酸エチルとメタアクリル酸共重合体、アミノアルキルメタアクリレートなどが開発されたが、これらを用いても水溶性の高い薬物を長時間にわたって放出制御することは困難であり、非常に厚い制御膜を被覆しても薬物を定常的に0次放出することができないとされている。

発明の開示

本発明の第1の目的は、水溶性薬物においても安定した放出制御が得られ、患者のコンプライアンスやQOLを改善し、かつ、小児、老人若しくは嚥下機能が低下した患者に対しても経口投与が容易又は可能な徐放性マイクロペレット及び該マイクロペレットを含有してなる医薬組成物を提供することにある。

第2の目的は、レイアリングやコーティングによって、有機溶媒を使用せずとも製造することができ、必要に応じて服用時に適量の水や溶液等を加えて、懸濁、ペースト状或いはシロップ状とすることもできる徐放性マイクロペレット及び該マイクロペレットを含有してなる医薬組成物を提供することにある。

本発明者らは、前記の目的を達成するため鋭意研究を重ねた結果、核粒子に、水溶性薬物を含有する層を被覆して造粒物を形成し、該造粒物に水不溶性高分子化合物及び可塑剤を含有する皮膜層を形成してなる徐放性マイクロペレットにおいて、一般的には水溶性薬物の徐放性を得るためには否定的に考えられていた水溶性賦形剤層を、前記造粒物と皮膜層との間に形成させることによって、pHの変動などに影響を受けず、安定した放出制御を示す徐放性マイクロペレットが得られることを見だし、本発明を完成した。

本発明の徐放性マイクロペレットは、平均粒子径が通常300 μ m以下、望ましく

は150～300 μm のものである。このマイクロペレットは従来用いられている転動造粒装置又は流動層・コーティング装置などを用いて、レイアリングやコーティングによって製造可能である。マイクロペレットの形状は特に限定されないが粒状乃至球状が望ましい。

水不溶性高分子化合物及び可塑剤を含有する皮膜層の重量は、核粒子に水溶性薬物層を被覆した造粒物と水溶性賦形剤層を合わせた重量に対して、望ましくは20～50%、より望ましくは25～40%である。また水不溶性高分子化合物及び可塑剤を含有する皮膜層においては、水溶性高分子化合物を含まない皮膜層と水溶性高分子化合物を含む皮膜層の2層以上からなることが望ましく、更には水溶性高分子化合物を含まない皮膜層の外側に水溶性高分子化合物を含有する皮膜層を有することがより望ましい。本発明の徐放性マイクロペレットにおいては、前記所定の範囲内で任意に皮膜層の割合を変動させたり、異なる皮膜層の割合のものを混合することによって、容易に各種水溶性薬物や患者に合わせた放出制御パターンを適宜選択することが可能であり、おおよそ0次放出の制御パターンを得ることもできる。この場合、水不溶性高分子化合物及び可塑剤を含有する皮膜層の割合、特に、水不溶性高分子化合物及び可塑剤を含有して水溶性高分子化合物を含まない皮膜層の割合を増加させることにより、薬物の放出はより制御される。

本発明の対象とする水溶性薬物は、特に限定されず、例えば、鎮痛剤、抗炎症剤、交感神経作用剤、中枢神経作用剤、強心剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗高血圧剤、抗生物質剤、抗腫瘍剤、抗不整脈剤、ビタミン剤又は気管支拡張剤などにおける水溶性薬物が挙げられる。ここに水溶性薬物とは、1回分の投与量との関連において一概には言えないが、例えば、日本薬局方通則の性状の項における溶解性の試験（ $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 、5分毎に強く30秒間振り混ぜ、30分以内に溶解する度合い）を行い、薬物1gを溶かすに要する水の量が1000ml未満、好ましくは、500ml未満のものを言う。前記水溶性鎮痛剤のうち、特に好ましいものとしてはオピオイド系の鎮痛剤であるモルヒネ、コデイン、ヒドロモルホン、メタドン、メペリジン、レボルファノール、ベチジン、チリジン、トラマドール、フェンタニル、ブプレノルフィン、ピリトラミド、またはそれらの誘導体、それらの薬学的に許容し得る塩又はそれらの混合物が挙げられる。ま

た、水溶性鎮痛剤や通常製剤として適用量を投与した場合に1日3回以上投与しなければならない場合があるものや就寝中の夜間においても投与しなければならない場合が生じるもの、或いは血中半減期が短いものに対して特に有用であり、その代表例として、モルヒネ及びその誘導体又は薬学的に許容される塩が挙げられる。

本発明に用いられる核粒子は、粉末若しくは結晶セルロース、デンプン及び糖など、通常のレイアリングの際に核粒子として使用されるもので、所定のレイアリング乃至コーティングを行った後に、平均粒子径 $300\mu\text{m}$ 以下の本発明の徐放性マイクロペレットが得られるものであれば特に限定はされず、平均粒子径 $100\sim 250\mu\text{m}$ のものが望ましく、平均粒子径 $150\sim 200\mu\text{m}$ のものが更に望ましい。またその形状は特に限定されないが、粒状乃至球状のものがより望ましい。

水不溶性高分子化合物としては、例えば、エチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエステル類、アクリル酸／メタアクリル酸メチルなどの共重合体、エチルメタアクリレート／アミノアルキルメタアクリレートなどの共重合体、それらの類似体、またはそれらの混合物などが挙げられ、望ましくはセルロースエステル類で、更に望ましくはエチルセルロースである。ここに水不溶性高分子化合物とは、前述の溶解性試験において、その 1g を溶かすのに 10000ml 以上の水を要するものを言う。

可塑剤としては、例えば、クエン酸トリエチル、トリブチルシトレート、トリアセチン、ジエチルアセテート、フタレートエステル又はヒマシ油などが挙げられる。水不溶性高分子化合物に対する可塑剤の割合は重量比で $10\sim 50\%$ 、より望ましくは $15\sim 35\%$ である。

水溶性高分子化合物としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール、水溶性多糖類などが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースがより望ましい。ここに水溶性高分子化合物とは、前述の溶解性試験において、その 1g が 10000ml 未満の水により溶解するものを言う。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、ソルビット、グルコ

ース等の少糖類、デキストリン、デキストラン、プルラン等の多等類、トウモロコシデンプン、 α -デンプン、カルボキシメチルデンプン等のデンプン類、結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース類、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等のケイ酸類、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム等の無機塩類、キサンタンガム、アラビアゴム等が挙げられる。水溶性賦形剤層に用いられる賦形剤としては、乳糖、白糖、マンニトール、ソルビット、グルコース等の少糖類、デキストリン等の水溶性多糖類、アラビアゴム又はこれらの混合物等の水溶性賦形剤であり、特に少糖類、更には乳糖がより望ましい。ここに水溶性賦形剤とは、前述の溶解性試験において、その1 gが100 ml未満の水により溶解するものを言う。

また、レイアリング若しくはコーティングで水溶性賦形剤層を形成する場合に際しては、用いられる水又は水溶液などの溶媒に対してほぼ飽和溶液若しくはそれ以上の濃度の溶液乃至分散・懸濁液として用いることが望ましく、適宜、次に述べる結合剤などの添加剤を常法の範囲内で含有することができる。

結合剤としては、例えば、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、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及びそれらの混合物などが挙げられ、安定剤の例としては、クエン酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなどが挙げられ、滑沢剤の例としては、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、酸化チタンなどが挙げられ、これらを常法により適宜、添加、使用することができる。

本発明の徐放性マイクロペレットは、有機溶媒を用いず、水又は水溶液を溶媒として用いたレイアリング及びコーティングによって製造することができ、必要により製剤分野で許容される賦形剤、甘味剤、矯味剤、結合剤、崩壊剤、分散剤、香料、着色料、安定化剤、滑沢剤などを加えて、常用される手法に従って、細粒剤、散剤又はドライシップ剤などの医薬組成物とすることが可能である。また、本発明の徐放性マイクロペレット又はその医薬組成物は、それらを充填した硬カプセル剤や分包剤等とすることもできる。

図面の簡単な説明

図1は、実施例6におけるモルヒネの溶出パターンを表す図である。○が実施例2の徐放性マイクロペレットの溶出パターンであり、●が実施例3の徐放性マイクロペレットの溶出パターンである。

図2は、実施例7におけるモルヒネの溶出パターンを表す図である。
△：パドル速度毎分50回転、●：パドル速度毎分100回転及び□：パドル速度毎分200回転を示す。

図3は、実施例8におけるモルヒネの溶出パターンをあらわす図である。
◆：pH1.2、△：pH4.0、□：pH6.8及び●：水を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明をより詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例1

テフロン加工した転動流動層造粒・コーティング装置を用いて、必要に応じて静電気防止処置を施しながら、給気風量20～40m³/hr、給気温度77～83℃、排気温度34～37℃、ローター毎分240～280回転、スプレー速度4～8 g/min、スプレーエア圧力1.8～2.0kg/cm²、スプレーエア量25～30L/min、サイドエア量60～70L/min、乾燥時の排気温度45℃の条件下で、平均粒子径200 μm以下の結晶セルロース(粒状)660 gに、硫酸モルヒネ330 g、ヒドロキシプロピルセルロース60 g、クエン酸8.3 g及び亜硫酸水素ナトリウム0.7 gを水に溶かした液をスプレー乾燥して、硫酸モルヒネを含有する層で被覆した造粒物を得た。次いで、該造粒物に、乳糖84 g及びヒドロキシプロピルセルロース7 gを水に分散、懸濁した溶液をスプレー乾燥して、乳糖層で該造粒物を被覆した。

実施例2

実施例1で得られた乳糖層で被覆された造粒物を分取し、転動流動層造粒・コーティング装置を用いて、給気風量35～55m³/hr、給気温度77～83℃、排気温度36～38℃、ローター毎分250～300回転、スプレー速度5～11 g/min、スプレーエア圧力1.8～2.0kg/cm²、スプレーエア量25～30L/min、サイドエア量60～70L

/min、乾燥温度54～56℃の条件下で、エチルセルロース120 g 及びクエン酸トリエチル40 g を水に分散、懸濁した液を、乳糖層で被覆された造粒物重量に対して固形物重量で10%となるようにスプレーコーティングし、乾燥した。更に、エチルセルロース115 g、クエン酸トリエチル28 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース7 g を水に分散、懸濁した液を、乳糖層で被覆された造粒物重量に対して固形物重量で15%となるようにスプレーコーティングし、乾燥して、平均粒子径300 μ m以下の徐放性マイクロペレットを得た。

実施例 3

実施例 1 で得られた乳糖層で被覆された造粒物を別に分取し、転動流動層造粒・コーティング装置を実施例 2 と同様の条件下に用いて、エチルセルロース120 g 及びクエン酸トリエチル30 g を水に分散、懸濁した液を、乳糖層で被覆された造粒物重量に対して固形物重量で25%となるようにスプレーコーティングし、乾燥した。更に、エチルセルロース115 g、クエン酸トリエチル28 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース7 g を水に分散、懸濁した液を、乳糖層で被覆された造粒物重量に対して固形物重量で10%となるようにスプレーコーティングし、乾燥して、平均粒子径300 μ m以下の徐放性マイクロペレットを得た。

実施例 4

実施例 2 及び実施例 3 で得られた徐放性マイクロペレットを等量ずつ混合し、得られた混合物135 g（硫酸モルヒネとして約30 g 含有）と、乳糖832 g、D-マンニトール240 g、白糖120 g、結晶セルロース・カルメロースナトリウム 120 g、キサンタンガム8 g 及びラウリル硫酸ナトリウム8 g を転動流動層造粒・コーティング装置に入れ、給気風量40～50m³/hr、給気温度80℃、排気温度34～37℃、ローター毎分240～280回転、スプレー速度4～8 g/min、スプレーエア圧力1.8～2.0kg/cm²、スプレーエア量20～30L/min、乾燥時の排気温度45℃の条件下で、アスパルテーム5 g、塩化ナトリウム2 g 及びクエン酸3 g を含有する水溶液と、ポリビニルピロリドン(K30)24 g を含有する水溶液を用いて、スプレー造粒し、乾燥した後、軽質無水ケイ酸 3 g を加えて篩を通して整粒し、硫酸モルヒネの2%細粒(ドライシロップ)を得た。

実施例 5

実施例 2 及び実施例 3 で得た徐放性マイクロペレットを等量ずつ混合し、得られた混合物405 g（硫酸モルヒネとして約90 g 含有）と、乳糖640 g、D-マンニトール200 g、白糖100 g、結晶セルロース・カルメロースナトリウム100 g、キシランタンガム10 g 及びラウリル硫酸ナトリウム6 g を、転動流動層造粒・コーティング装置に入れ、実施例 4 と同様の条件下で、塩化ナトリウム2 g 及びクエン酸4 g を含有する水溶液と、ポリビニルピドリドン(K30) 30 g を含有する水溶液を用いて、スプレー造粒し、乾燥した後、軽質無水ケイ酸 3 g を加えて篩を通して整粒し、硫酸モルヒネの6%細粒(ドライシロップ)を得て、分包充填機を用いて1包0.5gの分包品とした（1包0.5g中、硫酸モルヒネ30mg含有）。

実施例 6

実施例 2 及び実施例 3 で得られた徐放性マイクロペレットの各々について、日本薬局方、一般試験法、溶出試験法第2法を準用して、水を試験液とし、パドル毎分100回転とした場合のモルヒネの溶出率を求めた。溶出パターンを図1に示す。

実施例 7

実施例 4 で得られた細粒(ドライシロップ)を用い、日本薬局方、一般試験法、溶出試験法第2法を準用し、水を試験液として、パドル毎分50、100及び200回転とした場合の各々のモルヒネの溶出率を求めた。溶出パターンを図2に示す。

実施例 8

実施例 5 で得られた細粒(ドライシロップ)を用い、日本薬局方、一般試験法、溶出試験法第2法を準用して、パドル毎分50回転として、pH1.2、pH4.0、pH6.8及び水を試験液とした場合の各々のモルヒネの溶出率を求めた。溶出パターンを図3に示す。

産業上の利用可能性

本発明の平均粒子径300 μm 以下の徐放性マイクロペレット及びその徐放性マイクロペレットを含有する医薬組成物は、pHなどの影響を受けず、安定した放出制御作用を有し、そのまま或いは必要に応じて服用時に適量の水や水溶液等を加えて、懸濁、ペースト状或いはシロップ状とすることによって、小児、老人若

しくは嚥下機能が低下した患者に対しても経口投与や経管投与を容易又は可能とするものである。また徐放性を有する基本単位が小さい粒子であり、所定の範囲内で任意に皮膜層の割合を変動させる又は異なる皮膜層の割合のものを混合可能であることから、感受性の差や耐性または疾病の進行などにより必要量が変動する場合にも薬物の投与量並びに制御パターン調節することができるものであって、患者のコンプライアンスやQOLを改善するものとして適している。さらに、水又は水溶液を溶媒として使用するレイアリングやコーティングによって製造することができる徐放性マイクロペレットであるため、有機溶媒を使用する場合の残留性、引火性や排ガス等による環境への問題も生じさせないので、製造法上も多くの利点を有する。

請求の範囲

1. 核粒子に、水溶性薬物を含有する層を被覆して造粒物となし、該造粒物に水不溶性高分子化合物及び可塑剤を含有する皮膜層を形成してなる徐放性マイクロペレットにおいて、水溶性の薬物を含有する層と皮膜層との間に水溶性賦形剤層を設けた平均粒子径が $300\mu\text{m}$ 以下である徐放性マイクロペレット。
2. 皮膜層の重量が、造粒物と水溶性賦形剤層の合計重量の20～50%である請求項1記載の徐放性マイクロペレット。
3. 皮膜層が、水溶性高分子化合物を含まない皮膜層と水溶性高分子化合物を含む皮膜層を含有する2層以上の皮膜層からなる請求項1記載の徐放性マイクロペレット。
4. 水溶性薬物が水溶性鎮痛剤で、水不溶性高分子化合物がエチルセルロースである請求項1記載の徐放性マイクロペレット。
5. 水溶性鎮痛剤がオピオイド鎮痛剤である請求項4記載の徐放性マイクロペレット。
6. オピオイド鎮痛剤が、モルヒネ又はその薬学的に許容される塩である請求項5記載の徐放性マイクロペレット。
7. 水溶性薬物を含有する層、水溶性賦形剤層及び水不溶性高分子化合物及び可塑剤を含有する皮膜層が水又は水溶液を溶媒としたレイアリング若しくはコーティングにより形成することができるものである請求項1～6のいずれかに記載の徐放性マイクロペレット。
8. 請求項7に記載された徐放性マイクロペレットを含有する医薬組成物。
9. 異なる溶出パターンを有する2種類以上の徐放性マイクロペレットを含有する請求項8記載の医薬組成物。
10. 医薬組成物が、細粒剤、散剤又はドライシロップ剤のいずれかである請求項8又は請求項9記載の医薬組成物。
11. 核粒子に、水溶性薬物を含有する層を被覆して造粒物となし、該造粒物に水不溶性高分子化合物及び可塑剤を含有する皮膜層を形成してなる徐放性マイクロペレットの製造方法において、水溶性の薬物を含有する層と皮膜層との間に水溶性賦形剤層を設け、マイクロペレットの平均粒子径が $300\mu\text{m}$ 以下とする徐放性

マイクロペレットの製造方法。

1 2. 皮膜層の重量が、造粒物と水溶性賦形剤層の合計重量の20～50%である請求項 1 1 記載の徐放性マイクロペレットの製造方法。

1 3. 皮膜層が、水溶性高分子化合物を含まない皮膜層と水溶性高分子化合物を含む皮膜層を含有する 2 層以上の皮膜層からなる請求項 1 1 記載の徐放性マイクロペレットの製造方法。

1 4. 水溶性薬物が水溶性鎮痛剤で、水不溶性高分子化合物がエチルセルロースである請求項 1 1 記載の徐放性マイクロペレットの製造方法。

1 5. 水溶性鎮痛剤がオピオイド鎮痛剤である請求項 1 4 記載の徐放性マイクロペレットの製造方法。

1 6. オピオイド鎮痛剤が、モルヒネ又はその薬学的に許容される塩である請求項 1 5 記載の徐放性マイクロペレットの製造方法。

1 7. 水溶性薬物を含有する層、水溶性賦形剤層及び水不溶性高分子化合物及び可塑剤を含有する皮膜層が水又は水溶液を溶媒としたレイアリング若しくはコーティングにより形成することができるものである請求項 1 1～1 6 のいずれかに記載の徐放性マイクロペレットの製造方法。

1 8. 請求項 1 7 に記載された徐放性マイクロペレットを含有する医薬組成物の製造方法。

1 9. 異なる溶出パターンを有する 2 種類以上の徐放性マイクロペレットを含有する請求項 1 8 記載の医薬組成物の製造方法。

2 0. 医薬組成物が、細粒剤、散剤又はドライシロップ剤のいずれかである請求項 1 8 又は請求項 1 9 記載の医薬組成物の製造方法。

図 1

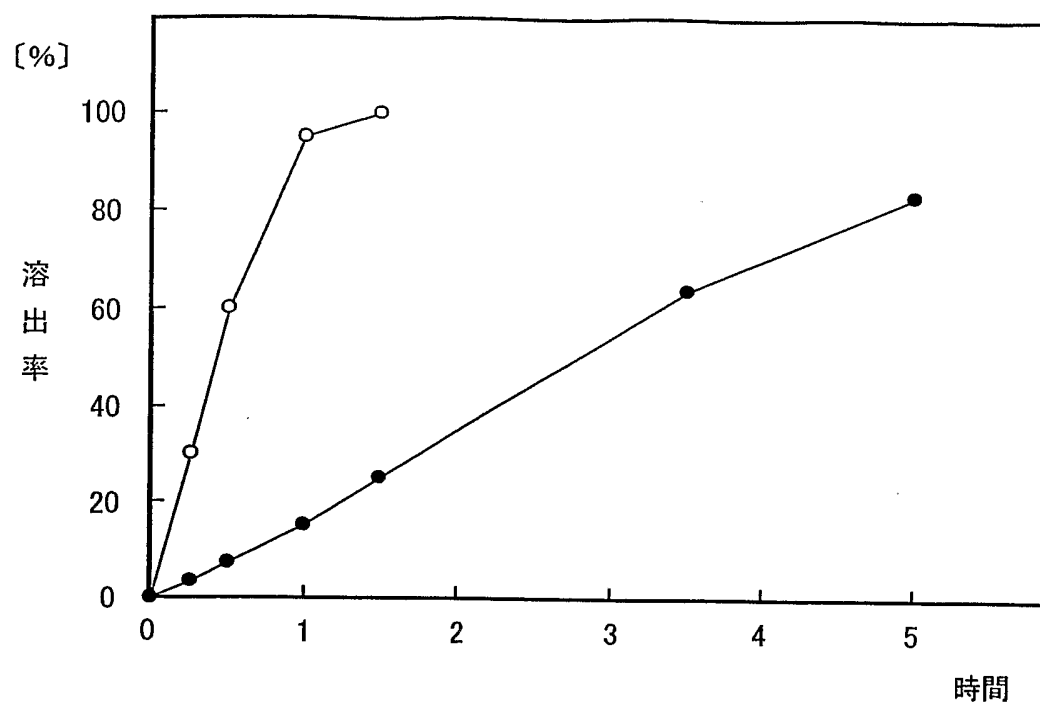


図 2

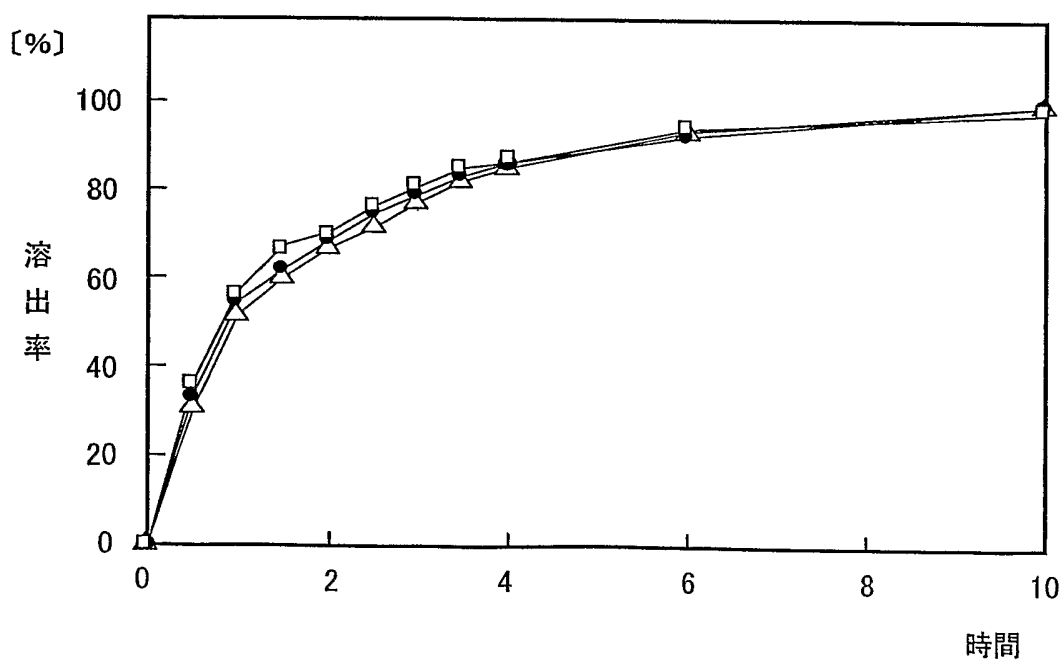
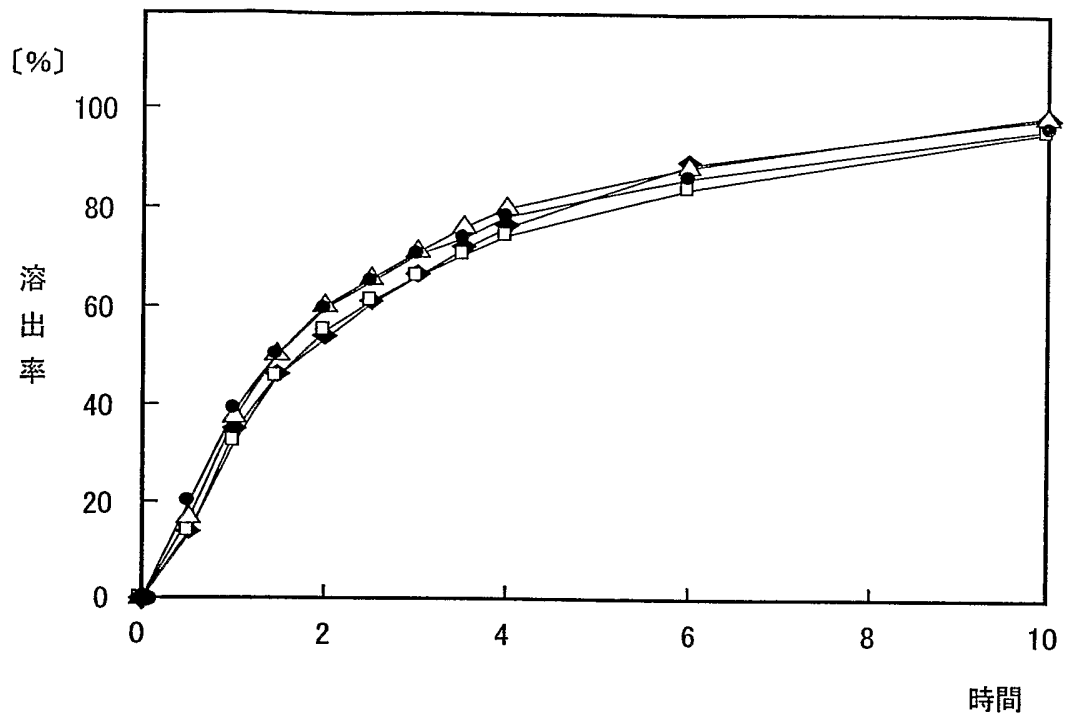


図 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08245

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K9/52, 31/485, 47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K9/52, 31/485, 47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 277741 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 August, 1988 (10.08.88), Full text & JP 63-301816 A & US 5026560 A	1-20
Y	JP 59-44311 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 March, 1984 (12.03.84), Full text (Family: none)	1-20
Y	EP 381181 A2 (International Pharma Agentur GmbH. (IPA)), 08 August, 1990 (08.08.90), Full text & JP 2-282324 A & US 5840335 A	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
06 November, 2002 (06.11.02)

Date of mailing of the international search report
19 November, 2002 (19.11.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08245

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 238189 A1 (Alza Corp.), 23 September, 1987 (23.09.87), Full text & JP 62-226924 A & US 4753802 A	1-20
Y	US 4777049 A (Alza Corp.), 11 October, 1988 (11.10.88), Full text & JP 60-185711 A & US 4851229 A	1-20
Y	EP 711152 A1 (Euro-Celtique, S.A.), 15 May, 1996 (15.05.96), Full text & JP 9-500914 A & US 6077533 A	5, 6, 15, 16
Y	JP 58-35110 A (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 01 March, 1983 (01.03.83), Full text (Family: none)	3, 13
Y	EP 339811 A2 (Alza Corp.), 02 November, 1989 (02.11.89), Full text & JP 2-11526 A & US 5006346 A	3, 13
Y	JP 7-89849 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 April, 1995 (04.04.95), Claim 8 (Family: none)	9, 19

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K9/52, 31/485, 47/38

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K9/52, 31/485, 47/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2002

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 277741 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 1988.08.10 全文 & JP 63-301816 A & US 5026560 A	1-20
Y	JP 59-44311 A (参天製薬株式会社) 1984.03.12 全文 (ファミリーなし)	1-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.11.02

国際調査報告の発送日

19.11.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岩下 直人

4C

9841



電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 381181 A2 (Internationale Pharma Agentur G.m. b.H. (IPA)) 1990. 08. 08 全文 & JP 2-282324 A & US 5840335 A	1-20
Y	EP 238189 A1 (Alza Corp.) 1987. 09. 23 全文 & JP 62-226924 A & US 4753802 A	1-20
Y	US 4777049 A (Alza Corp.) 1988. 10. 11 全文 & JP 60-185711 A & US 4851229 A	1-20
Y	EP 711152 A1 (Euro-Celtique, S.A.) 1996. 05. 15 全文 & JP 9-500914 A & US 6077533 A	5, 6, 15, 16
Y	JP 58-35110 A (日本化薬株式会社) 1983. 03. 01 全文 (ファミリーなし)	3, 13
Y	EP 339811 A2 (Alza Corp.) 1989. 11. 02 全文 & JP 2-11526 A & US 5006346 A	3, 13
Y	JP 7-89849 A (藤沢薬品工業株式会社) 1995. 04. 04 請求項8 (ファミリーなし)	9, 19