

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4478512号
(P4478512)

(45) 発行日 平成22年6月9日(2010.6.9)

(24) 登録日 平成22年3月19日(2010.3.19)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/4468	(2006.01)
A 61 K 47/36	(2006.01)
A 61 K 47/48	(2006.01)
A 61 K 9/20	(2006.01)
A 61 P 25/04	(2006.01)
A 61 K	31/4468
A 61 K	47/36
A 61 K	47/48
A 61 K	9/20
A 61 P	25/04

請求項の数 12 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2004-167572 (P2004-167572)
(22) 出願日	平成16年6月4日(2004.6.4)
(62) 分割の表示	特願2000-573712 (P2000-573712) の分割 原出願日 平成11年9月24日(1999.9.24)
(65) 公開番号	特開2004-269545 (P2004-269545A)
(43) 公開日	平成16年9月30日(2004.9.30)
審査請求日	平成16年8月12日(2004.8.12)
(31) 優先権主張番号	9803239-4
(32) 優先日	平成10年9月24日(1998.9.24)
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)

前置審査

(73) 特許権者	501119012 オレゾ・エイ・ビー O r e x o A B スウェーデン・エス-751 05アップ サラ・ボツクス303
(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(72) 発明者	アンデルス・ペターソン スウェーデン・エス-442 97コデ・ クナベルスタット13060
(72) 発明者	クリスティル・ニストレム スウェーデン・エス-756 61アップ サラ・ホルムベゲン22ビー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】急性疼痛の処置のためのフェンタニル組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フェンタニル(fentanyl)またはその製剤学的に許容可能な塩の微粒子と、セルロースゴムおよびアルギン酸ナトリウムよりなる群から選択される生物付着(bioadhesion)および/または粘膜付着(mucoadhesion)促進剤とを含んでなる舌下投与による急性疼痛の処置のための錠剤。

【請求項 2】

担体粒子と、フェンタニル(fentanyl)またはその製剤学的に許容可能な塩の微粒子と、セルロースゴムおよびアルギン酸ナトリウムよりなる群から選択される生物付着(bioadhesion)および/または粘膜付着(mucoadhesion)促進剤と、潤滑剤とを含んでなる舌下投与による急性疼痛の処置のための錠剤。

10

【請求項 3】

潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである請求項2に記載の錠剤。

【請求項 4】

担体粒子の平均ふるい直径が100~600 μmである請求項2または3に記載の錠剤。

【請求項 5】

担体粒子が、全錠剤を基準として、0.1~2.5重量%の生物付着(bioadhesion)および/または粘膜付着(mucoadhesion)促進剤を含有する請求項2~4のいずれか1項に記載の錠剤。

20

【請求項 6】

担体粒子が、全錠剤を基準として、1～15重量%の生物付着(bioadhesion)および/または粘膜付着(mucoadhesion)促進剤を含有する請求項2～4のいずれか1項に記載の錠剤。

【請求項 7】

担体粒子が水溶性の製薬学的に許容可能な炭水化物および/または無機塩を含んでなる請求項2～6のいずれか1項に記載の錠剤。

【請求項 8】

担体粒子がマンニトール、ラクトース、磷酸カルシウムおよび糖から選ばれる1種もししくはそれ以上の材料を含んでなる請求項2～6のいずれか1項に記載の錠剤。 10

【請求項 9】

0.05～20重量%のフェンタニルを含んでなる請求項1～8のいずれか1項に記載の錠剤。

【請求項 10】

0.05～5重量%のフェンタニルを含んでなる請求項1～8のいずれか1項に記載の錠剤。

【請求項 11】

0.1～1重量%のフェンタニルを含んでなる請求項1～8のいずれか1項に記載の錠剤。 20

フェンタニルの粒子が10μmより小さい重量基準平均直径を有する請求項1～11のいずれか1項に記載の錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はフェンタニル(fentanyl)の舌下投与のための迅速崩壊性製剤組成物、急性疼痛の処置方法および対応する薬品の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

急性および/または重篤疼痛は救急処置または入院の一般的な原因である。癌患者では、疼痛は普通は非-ステロイド抗炎症薬(NSAID類)および阿片類を単独でまたは組み合わせて用いて処置される。オピオイドを必要とする癌による疼痛患者には普通は遅延放出性阿片類(遅延放出性モルヒネまたはケトベミドン(ketobemidone)または経皮フェンタニル)が与えられる。癌による疼痛の顕著な特徴は不適切な鎮痛期間である(突破性疼痛)。最も頻繁に、それらは患者の身体的活動の増加による。しかしながら、長期作用性鎮痛薬の増加する時間偶発性投与量の投与による突破性疼痛の処置は例えば過剰な鎮静、恶心、および便秘の如き副作用を引き起こす。現在入手可能な経口的、直腸的、または舌下鎮痛調合物は急性もしくは突破性疼痛を調節するのにあまり適していない比較的長い開始時間または不規則的な吸収特性を有する。 30

【0003】

急性の手術による/手術後のまたは外傷による/外傷後の疼痛並びに重篤疾病(例えば心筋梗塞、腎石症、など)による疼痛の症状は普通は、鎮痛の急速な開始を得るために(静脈内または筋肉内投与により)非経口的に投与されるオピオイド鎮痛薬で処置される。そのような場合には、迅速な開始の経口的方法も治療的にかなり関心がもたれている。

【0004】

フェンタニル、すなわちN-(1-フェネチル-4-ピペリジル)-プロピオニアリドはオピオイド作用物質でありそして例えばモルヒネおよびメペリジン(meperidine)の如き阿片類の薬力学的効果の多くを共有する。しかしながら、これらの阿片類と比べると、フェンタニルは催眠活性をほとんど示さず、ヒスタミン放出をほとんど誘発せず、しかも呼吸低下はより短期間である。フェンタニルは静脈内、口腔(ロゼンジ-経粘膜)および経

40

50

皮投与用に商業的に入手可能である。

【0005】

フェンタニルの非経口的投与後に、その鎮痛作用はモルヒネおよびメペリジンのものより急速で且つ長くない。静脈投与後の鎮痛の開始は迅速である。数分以内にピーク鎮痛が得られる。例えば 非特許文献1に記載されているように、ロゼンジによる経口腔投与後に、ロゼンジの消費は普通は30分間以内に完了しそして20分後にピーク血漿濃度が現れる。鎮痛は5～15分以内に現れそして約20～50分でピークに達する。これは胃腸吸収用の経口投与より改良を与えるが、より迅速な鎮痛の開始が患者に実質的な利点を与えるであろう。さらに、実質的な量のロゼンジで投与されるフェンタニルが患者により飲み込まれる。これは望ましくなくそして過剰量の薬品の投与をもたらし、それは副作用を引き起こすかもしれない。

【0006】

フェンタニルは阿片作用物質の毒性も共有し、そしてこの分野における普通の用心を行わなければならない。口腔内、非経口的並びに経皮投与後に起きる呼吸機能低下が最も重い不利な事象である。経粘膜的にフェンタニルを受容する患者では、顔面紅潮およびそう痒が比較的共通する。恶心および嘔吐も口腔治療後に頻発する。

【非特許文献1】Farrar et al., J. Natl, Cancer Inst., 1998, 90(8), p. 611-616

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0007】

本発明の1つの目的は、フェンタニルの薬理学的に有効な血漿水準を投与後の短い時間内に与えるような方法でフェンタニルを経口投与することによる急性または突破性疼痛の処置を提供することである。

【0008】

本発明の他の目的はこの目的に適する製薬学的組成物を提供することである。

【0009】

本発明の別の目的はそのような組成物の製造方法を提供することである。

【0010】

本発明の他の目的は急性疼痛の処置において有用な生理的有効投与量のフェンタニルを含有する舌下投用の薬品の製造方法を提供することである。

30

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明によると、急性または突破性疼痛の経口処置は薬理学的に有効な量のフェンタニルまたは1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容可能な塩を含んでなる処方された混合物の舌下投与を含んでなる。好ましい態様では、フェンタニルまたは1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容可能な塩は生物付着(bioadhesion)および/または粘膜付着(mu coadhesion)促進化合物と組み合わせて舌下投与される。

【0012】

本発明によると、薬理学的に有効な量のフェンタニルまたは1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容可能な塩を含んでなる舌下投用の単一投与量製薬学的組成物も提供される。好ましい態様では、該組成物も生物付着または粘膜付着促進化合物を含有する。この組成物は飲み込まれる唾液による過誤の薬品吸収を減少させそして少量のフェンタニルの投与を可能にする。従って、それは副作用の危険性並びに治療応答のイントラペーシェント(intrapatient)およびインターペーシェント(interpatient)バリエーション(variation)を減少させる。それにより、薬品蓄積の危険性が減じられ、製薬学的調合物を急性疼痛に罹っている癌患者における繰り返し投与に良く適するようになる。

40

【0013】

本発明の組成物は0.05～20重量%までのフェンタニルを含有すべきである。より好ましくは、組成物は0.05～5重量%、そして特に0.1～1重量%のフェンタニルを

50

含有する。含有量は投与量単位の組成物、例えば錠剤中のフェンタニルの量として表示することができる。この場合に、投与量単位は0.05～20mg、そして好ましくは0.1～5mgのフェンタニルを含有すべきである。フェンタニルが塩の形態で使用される場合には、これらの百分率および量もそれに応じて再計算すべきである。

【0014】

本発明の一つの好ましい面によると、舌下組成物はフェンタニルまたはその製剤学的に許容可能な塩の1種でコーティングされた1種もしくはそれ以上の生物付着および/または粘膜付着担体物質の処方された混合物を含んでなる。

【0015】

本発明に従う組成物をヨーロッパ特許E P 0 324 725に開示された迅速溶解性の処方された混合組成物を調合するための技術の使用により調合することが好ましい。これらの組成物では、微細に分散された状態の薬品が実質的により大きい担体粒子の表面を被覆する。そのような組成物は水中で迅速に崩壊し、それによりそれらの微小な薬品粒子の内容物を分散させる。

10

【0016】

しかしながら、迅速薬品溶解のための処方された混合物を使用するこの先行技術は、従来の経口薬品療法のために、すなわち飲み込まれる固体投与量形態に適していることだけがこれまで報告されていた。そのような調合物に関しては、薬品粒子の溶解は胃の中で、すなわち比較的大量の薬品粒子を溶解させうる液体が存在する環境の中で起こる。先行技術文献の全てにおいて、処方された混合物の溶解試験は大量、典型的には1リットルの水を用いて行われていた。溶媒として利用可能な液体の量が数ミリリットルに制限されるような舌下投与のための処方された混合物を使用する可能性は実施可能なアプローチとして考えられなかった。従って、固体投与形態調合物および投与経路の本発明の形態が陽性で且つ有用な結果を与えることは予期されなかった。

20

【0017】

そのような処方された混合物では、フェンタニルまたはその塩は好ましくは10μmより小さい平均粒子寸法を有する。当業者に既知であるように、この寸法は例えば乾燥ふるいわけ分析により直接的に得られるように重量基準で決められる。

【0018】

好ましくは、生物付着および/または粘膜付着促進剤が本発明に従う担体粒子にさらに加えられる。生物付着および/または粘膜付着促進剤はフェンタニルを口粘膜に付着させる際に有効でありそして、さらに、水との接触で膨潤し且つ膨張する性質を有することができ、そしてその結果として唾液により湿らされた時に錠剤または担体粒子を崩壊させる。生物/粘膜付着(bio/mucoadhesion)促進剤は担体粒子の表面上に存在していなければならないが、場合によっては以下に記載されているようにこれらの粒子内に存在していてもよい。

30

【0019】

「粘膜付着」という表現は、例えば口腔中のように粘液により覆われている粘膜に対する付着を示すことを意味するが、「生物付着」という表現は、より一般的に粘液により覆われていない粘膜を包含する生物学的表面に対する付着を示すことを意味する。これらの表現は一般的には定義として重複し、そして普通は相互変換可能に使用することができるが、「生物付着性」という表現は幾分広い範囲を有する。本明細書および請求の範囲では、これらの二つの表現は本発明の目的に関しては同じ目的で機能し、そしてこれは共通用語「生物/粘膜付着」の使用により表現される。

40

【0020】

適切には、担体粒子は全組成物を基準として0.1～25重量%の生物/粘膜付着促進化合物を含有する。実際には、1重量%より少ない含有量は不十分な生物/粘膜付着効果を与えることが見いだされた。生物/粘膜付着促進剤含有量の好ましい範囲は1～15重量%である。

【0021】

50

生物 / 粘膜付着促進剤が重合体状物質、好ましくは 5,000 より大きい平均分子量 (重量平均) を有する物質であることが好ましい。粘膜付着促進剤界面の水分付与水準が生物 / 粘液付着力の発生において重要である。従って、重合体の膨潤が速ければ速いほど、生物 / 粘膜付着の開始は速くなる。生物付着化合物の水分付与はそれらを本発明に従う吸収促進剤として有用にする。

【 0 0 2 2 】

好ましくは、担体粒子寸法は 50 ~ 750 μm 、そしてより好ましくは 100 ~ 600 μm である。上記の範囲外にある粒子寸法を使用することもできるが、そのような寸法を有する粒子から製薬学的調合物を調合する時には実用的な困難に遭遇する。使用される担体は、製薬学的に許容可能であり、水中に高度に可溶性であり、且つ生物 / 粘膜付着促進剤を加えるために適する粒子中に調合することができるいずれかの物質を含んでなることができる。多くのそのような物質が当業者に既知である。適する例として、炭水化物、例えば糖、マンニトールおよびラクトース、または製薬学的に許容可能な無機塩類、例えば塩化ナトリウムもしくは磷酸カルシウムが挙げられる。

10

【 0 0 2 3 】

本発明の一つの特に好ましい面によると、担体は崩壊促進剤も含んでなる。崩壊促進剤は、それが一部を形成する製薬学的組成物が錠剤に圧縮される時に容易に破碎または破壊される脆い物質を意味する。生物 / 粘膜付着促進剤も担体中に導入され並びに担体表面に加えられ、生物 / 粘膜付着促進剤の別の表面が水分付与用に露呈される。この効果は生物 / 粘膜付着促進剤が崩壊剤としても機能する時に特に顕著である。マンニトールおよびラクトースが崩壊促進剤として特に適することが見いだされた。

20

【 0 0 2 4 】

組成物に対する製薬学的に許容可能な界面活性剤の添加も本発明の好ましい特徴である。界面活性剤の増加した湿潤効果が担体粒子の水分付与を促進させ、それが生物 / 粘膜付着の開始をより速める。界面活性剤は微細に分散された形態であり且つフェンタニルと密に混合されなければならない。界面活性剤の量は組成物の 0.5 ~ 5 重量 %、そしてより好ましくは 0.5 ~ 3 重量 % であるべきである。

【 0 0 2 5 】

適する界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート類、肝汁酸塩類およびこれらの混合物が挙げられる。

30

【 0 0 2 6 】

当該技術で既知の種々の重合体を生物 / 粘膜付着促進剤として使用することができる。これらの重合体性質の他に、それらの膨潤能力が重要である。他方で、それらが水中に実質的に不溶性であることも重要である。水または唾液との接触時のそれらの容量による膨潤係数は好ましくは少なくとも 10 であるべきであるが、少なくとも 20 の係数がより好ましい。そのような生物 / 粘膜付着促進剤の例はセルロース誘導体、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C)、ヒドロキシエチルセルロース (H E C)、ヒドロキシプロピルセルロース (H P C)、メチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロース (N a C M C)、澱粉誘導体、例えば中程度に架橋結合された澱粉、アクリル重合体、例えばカルボマーおよびその誘導体 (ポリカルボフィル (Polycarbophil)、カルボポル (Carobopol) TM、など)、ポリエチレンオキシド (P E O)、キトサン (ポリ - D - グルコサミン))、天然重合体、例えばゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、スクレログルカン、キサンタンゴム、グアーゴム、ポリコ - (メチルビニルエーテル / 無水マレイン酸)、微結晶性セルロース (アビセル (Avicel) TM)、およびクロスカラメロースを包含する。2 種もしくはそれ以上の生物 / 粘膜付着性重合体の組み合わせを使用することもできる。より一般的には、生物 / 粘膜付着特性を示す生理的に許容可能な剤を担体中に加えるために成功裡に使用することができる。生物 / 粘膜付着性はインビトロ (in vitro) で例えば G. Sala et al., Proceed. Int. Symp. Contr. Release. Bioact. Mat. 16:420, 1989 に従い測定することができる。

40

50

【0027】

代表的な生物 / 粘膜付着性重合体用の幾つかの適する商業的な原料は以下のものを包含する :

カルボポル(Carbopol)TMアクリル共重合体 - B F グッドリッヂ・ケミカル・カンパンニー(BF Goodrich Chemical Co)、クリープランド、08、米国、

H P M C - ダウ・ケミカル・カンパニー(Dow Chemical Co.)、ミドランド、ミシガン州、米国

N E C (ナトロゾル(Natrosol)) - ハーキュレス・インコーポレーテッド(Hercules Inc.)、ウィルミントン、デラウェア州、米国

H P C (クルセル(Klucel)TM) - ダウ・ケミカル・カンパニー、ミドランド、ミシガン州 10、米国

N a C M C - ハーキュレス・インコーポレーテッド、ウィルミントン、デラウェア州、米国

P E O - アルドリッヒ・ケミカルズ(Aldrich Chemicals)、米国

アルギン酸ナトリウム - エドワード・マンデル・カンパニー・インコーポレーテッド(Edward Mandell Co., Inc.)、カルメル、ニューヨーク州、米国

ペクチン - B F グッドリッヂ・ケミカル・カンパンニー、クリープランド、オハイオ州、米国、

A c - D i - S o lTM (高い膨潤性を有する改質されたセルロースゴム) - F M C コーポレーション、米国 20

アクチゴム(Actigum) - メロ - ロウセロット - サチア(Mero-Rousselot-Satia)、パウプテ、フランス、

サチアキサン(Satiaxane) - サノフィ・バイオインダストリーズ(Sanofi Bioulndustries)、パリ、フランス

ガントレツ(Gantrez)TM - I S P、ミラノ、イタリー、

キトサン(Chitosan) - シグマ(Sigma)、セントルイス、ミズーリ州、米国。

【0028】

使用される生物 / 粘膜付着促進剤のタイプおよび割合により、生物 / 粘膜付着の速度および強度を変えることができる。本発明の好ましい面の一つによると、膨潤に関して高く且つ急速な能力を有する物質が好ましい。

【0029】

本発明の製薬学的組成物がそれに生物 / 粘膜付着促進剤が加えられた時に適切に機能するためには、この剤は担体粒子の表面に置かれなければならない。生物 / 粘膜付着促進剤は次に担体粒子と数種の方法で混合することができる。本発明の好ましい態様では、微細な粒子性質の生物 / 粘膜付着促進剤を粗い担体と一緒に処方された混合物を製造するのに十分な時間にわたり混合し、そこではより微細な粒子は担体粒子の表面に付着した分離している主要粒子として存在する。それ故、生物 / 粘膜付着促進剤はヨーロッパ特許第0324725号に記載された活性化合物と同じ方法で混合される。

【0030】

本発明のさらに別の態様では、生物 / 粘膜付着促進剤はそれが担体粒子の表面上の周辺部配向の他に種々の方法で担体粒子中に組み入れることができる。例えば、微細に分散された担体を微細に分散された生物 / 粘膜付着剤と生物 / 粘膜付着剤を溶解させたりまたはそれを膨潤させたりしない液体の中で一緒に粒状化することができる。この場合には、乾燥成分を最初に混合し、そして生ずる混合物を次に非 - 溶解性 / 非 - 膨潤性の液体、例えば無水エタノールを用いて湿らせる。生ずる物質を、例えばそれをフィルター中に強制的に通すことにより粒状化する。それを次に乾燥しそして微細に粉碎する。或いは、湿った物質を乾燥しそして次に粒状化することができる。本発明に従う担体粒子を製造する別の方法は担体剤を生物 / 粘膜付着剤を溶解させたりまたはそれを膨潤させたりしない溶媒の中に溶解させ、その後に生物 / 粘膜付着促進剤を溶液に添加し、溶媒を蒸発させ、そして残渣を粒状化することによる。当業者は他の方法も考えられる。適用される方法に關係 40

なく、生物／粘膜付着促進剤を含有する担体剤の適する粒子寸法部分は最終段階において、例えば粒状混合物を適当なメッシュ寸法のスクリーンまたはふるい、例えば35～170の米国メッシュ寸法を通すことにより製造される。

【0031】

生物／粘膜付着促進剤は好ましくは1～100μmの粒子寸法を有する。この剤の粒子を担体粒子と混合して処方された混合物を製造しようとする場合には、それらの寸法は寸法範囲の下部内に入り、そして適切にはそれらの寸法は10μmより小さい。生物／粘膜付着促進剤を担体粒子中に組み入れようとする場合には、その粒子寸法は寸法範囲の上部内であることができる。

【0032】

本発明はフェンタニルおよび水中に易溶性でないその製薬学的に許容可能な塩類、例えばクエン酸塩またはマレイン酸塩の投与に特に適する。フェンタニルまたはその塩の粒子は適当には約24μmの最大粒子寸法を有するが、好ましくは約10μmより大きくないであろう。十分な長さの期間にわたる成分の乾燥混合によりフェンタニルは担体粒子に付着される。この期間は使用される混合装置に応じて変動しうる。当業者は実験により活性物質、生物／粘膜付着促進剤、および担体のある組み合わせに関して、特定の混合装置を使用することにより、適切な混合時間を決めるのは難しくないであろう。

【0033】

本発明の他の好ましい面は本発明の組成物中への崩壊剤の導入を含んでなる。そのような剤は担体粒子の分散を促進させるであろう。本発明に従う崩壊剤の例は架橋結合されたポリビニルピロリドン、カルボキシメチル澱粉、天然澱粉、微結晶性セルロース、セルロースゴムおよびこれらの混合物を包含する。崩壊剤の好ましい含有量は組成物の1%～10%である。理解できるように、崩壊剤および生物／粘膜付着促進剤の定義は幾分重複しており、そして両方の機能が同一物質により果されることが好ましい。しかしながら、これらの二つの範疇の賦形剤は同等ではないことに注目することが重要であり、そして生物／粘膜付着性を有していない崩壊剤が有効に機能することがあり、そして逆もまた同じである。

【0034】

本発明に従い製造される処方される混合物は舌下投与を意図する色々な種類の製剤調合物中に導入することができる。調合物に特定される形態とは関係なく、その生物／粘膜付着促進特性は水または唾液との接触時のその実際的に瞬間的な水分付与から生ずるため、調合物が本質的に水を含まないことが重要である。過早水分付与は粘膜付着促進性を激しく減少させそして活性物質の時期尚早溶解をもたらすであろう。

【0035】

好ましい舌下経路投与のための製剤組成物は上記の処方された混合物を舌下調合物用の技術で使用される従来の製剤用添加剤および賦形剤と組み合わせることにより得ることができる。適当な調合方法は当業者に既知であり、例えば、*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volume 1, 2nd Edition, Lieberman H A et al.,; Eds.; Marcel Dekker, New York and Basel 1989, p. 354-356*、およびそこに引用された文献を参照のこと。適する添加剤は他の担体剤、防腐剤、潤滑剤、滑り剤、崩壊剤、矯味矯臭剤、および染料を含んでなる。

【0036】

それ故、本発明は製造が容易で且つ安価であり、迅速な活性物質の放出を可能にし、フェンタニルの口粘膜を通る迅速な吸収を促進させる投与量形態を提供する。フェンタニルの低投与量の使用は、再発性の急性または突破性疼痛の処置が必要な患者に対する繰り返し投与スケジュールを可能にしながら短期間の作用を維持するために提供される。

【0037】

本発明を次に好ましいが非限定的な態様を示す実施例を参照することによりさらに詳細に説明する。

実施例1.生物／粘膜付着促進性を有する迅速崩壊性錠剤の製造

10

20

30

40

50

1000個の錠剤のバッチを下記の組成物から製造した：81.5 g のマンニトールおよび2.0 g のA c - D i - S oTM（崩壊剤および生物／粘膜付着促進剤）を約170 m l の無水エタノールと混合した。乾燥した混合物を1 mm メッシュ幅の金属ふるいの中に強制的に通し、そして約250～450ミクロンの粒子寸法を有する生じた部分を500 m g の微粉状にされたフェンタニルおよび1.0 g の微細に粉碎されたラウリル硫酸ナトリウム（界面活性剤）と50時間の期間にわたり混合した。生じた混合物を5.0 g のアビセル(Avicel)TM P h 1 0 1 および10.0 g のアルギン酸ナトリウム（生物／粘膜付着促進剤および崩壊剤）と60分間の期間にわたり混合した。生じた混合物を200 MPa の圧縮圧力で圧縮して錠剤にすると、各錠剤は100 m g の重量を有しそして0.5 m g のフェンタニルを含有していた。

10

【0038】

このようにして製造された錠剤の崩壊速度をU S P XXIII（パドル・メソッド(Paddle Method)）に従い2種の攪拌速度、25および100 rpm、で試験した。

実施例2. 生物／粘膜付着促進性を有する迅速崩壊性錠剤の製造

1000個の錠剤のバッチを下記の組成物から製造した：91.0 g のマンニトール（250～450 μm の粒子寸法の顆粒品質）および1.0 g のラウリル硫酸ナトリウムおよび500 m g の微粉状にされたフェンタニルをV-ミキサー中で24時間の期間にわたり混合した。その後、5.0 g のアビセルP H 1 0 1 および2.0 g のA c - D i - S oTM（ここでは両者とも崩壊剤および生物／粘膜付着促進剤として使用された）をさらに2時間にわたり混合した。最後に、0.5 g のステアリン酸マグネシウムを2分間にわたり混合した。生じた錠剤物体を130 MPa の圧縮圧力で圧縮して錠剤にすると、各錠剤は0.5 m g のフェンタニルを含有していた。

20

【0039】

崩壊時間をPh. Eur. (latest edition)に記載された装置を使用して試験した。

【0040】

崩壊時間が15秒間より短かったことが見いだされた。

【0041】

比較のために、従来の迅速溶解性錠剤も製造した。250～450ミクロンの粒子寸法を有する乾燥マンニトールを微細粉状にされたフェンタニルと、賦形剤のさらなる添加なしに、乾燥混合した。混合時間は50時間であった。生じた混合物を200 MPa の圧縮圧力で圧縮して錠剤にすると、各錠剤は0.5 m g のフェンタニルを含有していた。

30

【0042】

この試験からの結果は、本発明に従う生物／粘膜付着性を有する処方された混合物（実施例1）は従来の迅速溶解性錠剤調合物のものと等しい溶解速度を有することを示した。錠剤全体が2分間以内に溶解した。さらに、実施例2の錠剤に関して見られた迅速溶解は従来の錠剤と等しいかまたはそれより良かった。

実施例3. 舌下投与における吸収の評価

癌による突破性疼痛に罹っている一人の患者に400 μg のフェンタニルを実施例1に記載された通りにして調合された舌下錠剤として投与した。フェンタニルの血漿濃度を投与後240分間に時間にわたり監視し、そして結果が添付図面に示されている。フェンタニルの吸収は迅速であり、最大値が5分後にすでに得られたことがわかるであろう。これは、本発明に従う舌下調合物がこの投与経路における溶解のために非常に少量の液体だけが利用できるにもかかわらず活性剤の迅速な吸収を与えることを示す。

40

実施例4. 生物／粘膜付着性の評価

本発明に従う調合物の生物／粘膜付着性のインビトロ(in vitro)評価のために、完成した投与量形態に対する生物／粘膜付着性の評価を直接的に行う方法 (Sara, G.E. et al., Proc. Int. Symp. Contr. Release Bioact. Mat. 16:420, 1989) を使用した。評価はウサギの腸膜から活性物質を除去するために必要な水流の測定に基づく。ウサギの粘膜片を37℃に設定された適当な温度調節室の中に水平に置いた。組織を最初に予め決められた量の水で蠕動ポンプにより洗浄した。実施例1に従う予備圧縮された組成物 (5～15 m

50

g) を次に組織の上に置きそしてそこに2分間とどめて確実に適切に溶解させた。この後、10分間にわたり蠕動ポンプにより供給される水による溶離が行われた。洗い流されたフェンタニルを集め、そして除去されたフェンタニルの割合を決定するためにその量を放射免疫検定法(RIA)により測定した。溶離流速を高めてその後の試験を行った。結果は表1に示されており、高い流速における除去割合は、

- A 本発明に従う生物／粘膜付着性混合物(実施例1)、
- B 本発明に従う生物／粘膜付着性混合物(実施例2)、
- C 生物／粘膜付着促進剤を含有しない迅速溶解のための従来の混合物に関して挙げられている。

10

表1:

流速 (ml/分)	除去されたフェンタニルの%		
	A	B	C
> 15	< 50	< 50	> 95

以上の記述において、本発明を種々の実施例および好ましい態様を参照しながら記載してきた。しかしながら、当業者には、本発明の範囲はこれらの実施例および態様に限定されないこと並びに本発明の概念から逸脱しないさらなる改変および変更が可能であることは明らかである。発明の範囲はそれ故添付された請求の範囲によってのみ限定される。

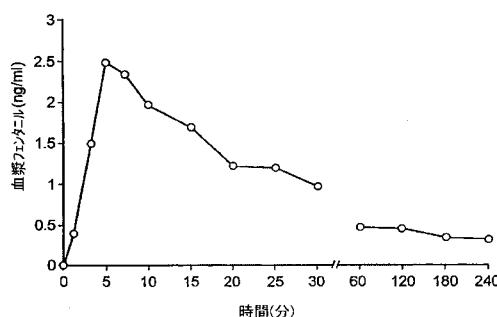
【図面の簡単な説明】

20

【0043】

【図1】図1は、本発明に従う組成物中の活性剤のバイオアベイラビリティの試験結果を示す。それは投与後の時間に対する剤の血漿濃度を示すダイアグラムである。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 ハンス・レネルネス
スウェーデン・エス-756 52アツプサラ・ラングベゲン35
(72)発明者 ボ・レネルネス
スウェーデン・エス-451 44ウデバラ・トウンビンダルガタン12
(72)発明者 トマス・ヘドナー
スウェーデン・エス-520 10ゲルスタ・イントルプセテリ

審査官 渕野 留香

(56)参考文献 特表平09-502622(JP, A)
特開平06-065103(JP, A)
国際公開第98/026763(WO, A1)
国際公開第97/015297(WO, A1)
欧州特許出願公開第00324725(EP, A1)
特表2002-526439(JP, A)
WEINBERG, D.S. et al, Sublingual absorption of selected opioid analgesics, Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1988年, Vol.44, No.3, pp.335-342

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31/33 - 33/44
A 61 K 9/00 - 9/72
A 61 K 47/00 - 47/48
A 61 P 1/00 - 43/00
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)
M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I)