

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年10月16日(2008.10.16)

【公開番号】特開2003-55199(P2003-55199A)

【公開日】平成15年2月26日(2003.2.26)

【出願番号】特願2001-248426(P2001-248426)

【国際特許分類】

A 61 K 9/52 (2006.01)

A 61 K 31/485 (2006.01)

A 61 K 47/38 (2006.01)

【F I】

A 61 K 9/52

A 61 K 31/485

A 61 K 47/38

【手続補正書】

【提出日】平成20年8月12日(2008.8.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

例えば、徐放性の経口製剤として、スパンスル、スパンタブ、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。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

鎮痛性薬物に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、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、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、それもできないとき注射とする、その患者にあ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こととしている。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。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

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、粉碎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碎いた場合に、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、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、酸可溶性高分子及び腸溶性高分子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。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

一般的に、平均粒子径300μm以下の核粒子や造粒物に、レイアー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の重量比を40~150%とした平均粒子径50~250μm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、WO98/10756には、水を溶媒として用いる水系徐放化高分子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に0次放出することができないとされている。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

水不溶性高分子としては、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、更にはエチルセルロースがより望ましく、可塑剤としては、例えば、クエン酸トリエチル、トリブチルシトロン、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、水不溶性高分子に対する可塑剤の割合は重量比で10～50%、より望ましくは15～35%である。また、水溶性高分子としては、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。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

【実施例1】

テフロン（登録商標）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4～8g/min、スプレーエアー圧力1.8～2.0kg/cm²、スプレーエアー量25～30L/min、サイドエアー量60～70L/min、乾燥時の排気温度45の条件下で、平均粒子径200μm以下の結晶セルロース（粒状）660gに、硫酸モルヒネ330g、ヒドロキシプロピルセルロース60g、クエン酸8.3g及び亜硫酸水素ナトリウム0.7g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て、次いで、該造粒物に、乳糖84g及びヒドロキシプロピルセルロース7g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。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

【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5～11g/min、スプレーエアー圧力1.8～2.0kg/cm²、スプレーエアー量25～30L/min、サイドエアー量60～70L/min、乾燥温度54～56の条件下で、エチルセルロース120g及びクエン酸トリエチル40g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、乾燥した後、更に、エチルセルロース115g、クエン酸トリエチル28g及びヒドロキシプロピルメチルセルロース7g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300μm以下の徐放性マイクロペレットを得た。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

【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、乾燥した後、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 μm 以下の徐放性マイクロペレットを得た。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

【実施例4】

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 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40~50 m^3/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、スプレー圧力 1.8~2.0 kg/cm²、スプレー量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。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

【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、キサンタンガム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、ポリビニルピロリドン(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)。