

【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 1 部門第 1 区分

【発行日】平成29年8月24日(2017.8.24)

【公開番号】特開2016-29915(P2016-29915A)

【公開日】平成28年3月7日(2016.3.7)

【年通号数】公開・登録公報2016-014

【出願番号】特願2014-153605(P2014-153605)

【国際特許分類】

A 2 3 L 33/10 (2016.01)

A 2 3 L 5/00 (2016.01)

B 0 1 J 3/00 (2006.01)

B 0 1 J 2/00 (2006.01)

B 0 1 J 2/10 (2006.01)

【F I】

A 2 3 L 1/30 Z

A 2 3 L 1/00 C

B 0 1 J 3/00 A

B 0 1 J 2/00 B

B 0 1 J 2/10 A

【手続補正書】

【提出日】平成29年6月28日(2017.6.28)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 4】

【図 1】エタノールを溶媒とし、オイドラギット L100 にてフェニルアラニンを被覆した微粒子を示す図である。

【図 2】2,2,3,3,4,4,5,5,-オクタフルオロ-1-ペンタノールを溶媒とし、オイドラギット E 100 にてフェニルアラニンを被覆した微粒子を示す図である。

【図 3】超臨界二酸化炭素を用いて製造したフェニルアラニンを芯物質とするマイクロカプセルからのフェニルアラニンの徐放率の pH 依存性を示すグラフである。

【図 4】二酸化炭素 60 g に対して添加したフッ素系界面活性剤の量が粒子径に及ぼす影響を示すグラフである。

【図 5】2,2,3,3,4,4,5,5,-オクタフルオロ-1-ペンタノール溶媒濃度が微粒子径に及ぼす影響を示すグラフである。

【図 6】マイクロカプセル製造過程の温度が微粒子径に及ぼす影響を示すグラフである。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 0】

また有効成分含有材料を被覆するために用いられる高分子としては、特に限定されず、例えば、メタクリル酸コポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリアミド（ナイロン 6、ナイロン 6-6 など）、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブテン、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリアク

リルアミド、アクリル樹脂（ポリアクリル酸；ポリメチルメタクリレートなどのポリアクリル酸エステル）、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、シリコン樹脂、ポリウレタン、ポリエステル、ポリブタジエン、ポリスチレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ乳酸、ポリカーボネート、ポリアセタール、ポリシロキサン、デキストラン、ゼラチン、でん粉、セルロース類（酪酸セルロース、ニトロセルロースなど）、糖類、キチン類、ポリペプチド、およびそれらを構成成分とする高分子共重合体、ならびにそれらを含む混合物等が挙げられる。さらに、例えば、薬剤コーティング用に厚生労働省から認可されているRohm GmbH & Co. KG, Darmstadt社製のオイドラギット L100 や E100 などが挙げられる。これらの高分子には、pH 応答性を示す高分子も含まれる。高分子の分子量は、10000～800000、より好ましくは100000～500000、さらに好ましくは、200000～2000000、特に好ましくは、1000000～1800000である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0042

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0042】

（実施例1）

被覆材としてオイドラギット L100（pH 6 以上で溶解）100mg、親二酸化炭素性界面活性剤としてエタノール400mgならびに薬剤（カプセルの芯物質）としてフェニルアラニン300mgの組み合わせによる粒子複合化実験を行った。また、温度・圧力操作条件として、308Kで約80kg/cm²付近まで昇圧し、500rpmで攪拌しながら、徐々に温度を上げていき、最終的に313K、100kg/cm²付近で安定させた後、大気圧下に徐々に減圧し、オイドラギット L100 にて被覆した微粒子を得た。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0043】

上記で調製したオイドラギット L100 にて被覆した微粒子の走査型電子顕微鏡（SEM）写真を図1に示す。これらの写真より、各々の微粒子は平均して数十μmの粒子であった。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

（実施例2）

被覆材としてオイドラギット E100（pH 5 以下で溶解）100mg、親二酸化炭素性界面活性剤として2,2,3,3,4,4,5,5,-オクタフルオロ-1-ペンタノール400mgおよび薬剤（カプセルの芯物質）としてフェニルアラニン300mgの組み合わせによる粒子複合化実験を行った。また、温度・圧力は、313K、100kg/cm²付近で安定させた。一時間後、大気圧下に徐々に減圧し、オイドラギット E100 にて被覆した微粒子を得た。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

上記で調製したオイドラギット E100にて被覆した微粒子の走査型電子顕微鏡 (SEM) 写真を図 2 に示す。このとき、各々の微粒子は癒着が少なく、細かな粒子径のものが観察された。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

(実施例 3)

被覆材としてオイドラギット E100 (pH 5 以下で溶解) 100mg、親二酸化炭素性界面活性剤として 2,2,3,3,4,4,5,5,-オクタフルオロ-1-ペンタノール 400mg ならびに薬剤 (カプセルの芯物質) としてフェニルアラニン 300mg の組み合わせによる粒子複合化を行った。また、温度・圧力は、313K、100 kg/cm² 付近で安定させた。一時間後、大気圧下に徐々に減圧し、オイドラギット E100 にて被覆した微粒子を得た。作製したオイドラギット E100 にて被覆した微粒子を pH4~10 の緩衝液中に浸漬した。その後、紫外可視分光光度計 (V-550, 日本分光) を用いて、緩衝液中のフェニルアラニンを測定した。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0048

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0048】

(実施例 4)

粒径制御の観点から、溶媒として 2,2,3,3,4,4,5,5,-オクタフルオロ-1-ペンタノールの仕込み量を 200~800mg に変化させた時の粒径に及ぼす影響を検討した。被覆材としてオイドラギット L100 (pH 6 以上で溶解) 100mg、親二酸化炭素性界面活性剤として 2,2,3,3,4,4,5,5,-オクタフルオロ-1-ペンタノール 200~800mg ならびに薬剤 (カプセルの芯物質) としてフェニルアラニン 300mg の組み合わせによる粒子複合化実験を行った。また、温度・圧力は 313K、100 kg/cm² 付近で安定させた。一時間後、大気圧下に徐々に減圧し、オイドラギット L100 にて被覆した微粒子を得た。製造したマイクロカプセルの平均粒径および標準偏差を、島津レーザー回析式粒度分布測定装置 (SALD-2000) を用いて測定した。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0049】

上記で調製したオイドラギット L100 にて被覆した微粒子の粒子径分布を図 4 に示す。また、添加界面活性剤量と平均粒径の関係を図 5 に示す。測定結果より、200~800mg の 2,2,3,3,4,4,5,5,-オクタフルオロ-1-ペンタノールの溶媒量では、製造した微粒子の粒径は溶媒の量に依存して、小さくなることが実証された。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0050】

(実施例 5)

粒径制御の観点から、系内温度依存性について検討した。被覆材としてオイドラギット

L100 (pH 6 以上で溶解) 100mg、親二酸化炭素性界面活性剤として2,2,3,3,4,4,5,5,-オクタフルオロ-1-ペンタノール400mgならびに薬剤 (カプセルの芯物質) としてフェニルアラニン300mgの組み合わせで、異なる温度にて粒子複合化実験を行った。また、圧力は、100 kg/cm² 付近で安定させ、攪拌した。一時間後、大気圧下に徐々に減圧し、オイドラギットL100にて被覆した微粒子を得た。製造したマイクロカプセルの平均粒径および標準偏差を、島津レーザー回析式粒度分布測定装置 (SALD-2000) を用いて測定した。

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0051

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0051】

上記で調製したオイドラギットL100にて被覆した微粒子の平均粒径と生成温度の関係を図6に示す。測定結果より、313~333Kの温度条件下では、製造した微粒子の粒径は温度に依存して、小さくなることが実証された。