

【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18年7月13日(2006.7.13)

【公表番号】特表2005-530835(P2005-530835A)

【公表日】平成17年10月13日(2005.10.13)

【年通号数】公開・登録公報2005-040

【出願番号】特願2004-514802(P2004-514802)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 9/107 (2006.01)**  
**A 6 1 K 9/14 (2006.01)**  
**A 6 1 K 9/20 (2006.01)**  
**A 6 1 K 9/48 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/16 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/19 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/21 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/216 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/223 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/403 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4164 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/426 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4402 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/465 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/496 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/5415 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/02 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/04 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/10 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/12 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/14 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/16 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/18 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/20 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/22 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/26 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/34 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/36 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/38 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/40 (2006.01)**  
**A 6 1 K 47/44 (2006.01)**

【F I】

**A 6 1 K 9/107**  
**A 6 1 K 9/14**  
**A 6 1 K 9/20**  
**A 6 1 K 9/48**  
**A 6 1 K 31/16**  
**A 6 1 K 31/19**  
**A 6 1 K 31/21**  
**A 6 1 K 31/216**  
**A 6 1 K 31/223**

A 6 1 K 31/403  
A 6 1 K 31/4164  
A 6 1 K 31/426  
A 6 1 K 31/4402  
A 6 1 K 31/465  
A 6 1 K 31/496  
A 6 1 K 31/5415  
A 6 1 K 47/02  
A 6 1 K 47/04  
A 6 1 K 47/10  
A 6 1 K 47/12  
A 6 1 K 47/14  
A 6 1 K 47/16  
A 6 1 K 47/18  
A 6 1 K 47/20  
A 6 1 K 47/22  
A 6 1 K 47/26  
A 6 1 K 47/34  
A 6 1 K 47/36  
A 6 1 K 47/38  
A 6 1 K 47/40  
A 6 1 K 47/44

【手続補正書】

【提出日】平成18年5月24日(2006.5.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

混合物が：

- i) 1種以上の液体有効成分と、
- ii) 1種以上の界面活性剤と、
- iii) 任意に補助界面活性剤および/または
- iv) 任意に吸着増強剤

とを含み、組成物が、生物学的流体のような水性媒体と接触すると水中油型エマルジョンを形成する、固体不活性担体に吸着された混合物からなる経口投与のための医薬組成物。

【請求項2】

不活性担体に吸着された混合物が：

- i) 1種以上の液体有効成分；
- ii) 1種以上の界面活性剤；
- iii) 吸着増強剤

を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

組成物が、生物学的流体のような水性媒体と接触すると0.05ミクロン～50ミクロンの平均液滴サイズを有する水中油型エマルジョンを形成する、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

組成物が、生物学的流体のような水性媒体と接触すると5ミクロン未満の平均液滴サイズを有する水中油型エマルションを形成する、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項5】

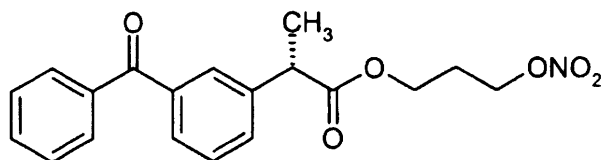
液体有効成分が、NO-放出非ステロイド系抗炎症薬である、請求項1~4のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【請求項6】

NO-放出非ステロイド系抗炎症薬が、

(S)-3-ベンゾイル-1-メチルベンゼン酢酸 3-(ニトロオキシ)プロピル エステル

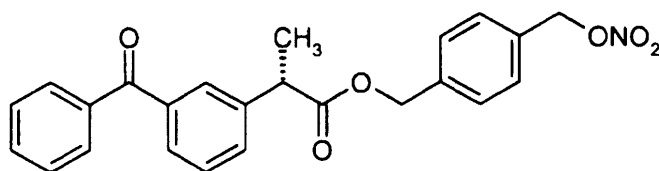
【化1】



(I)

(S)-3-ベンゾイル-1-メチルベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシメチル)-フェニルメチル エステル

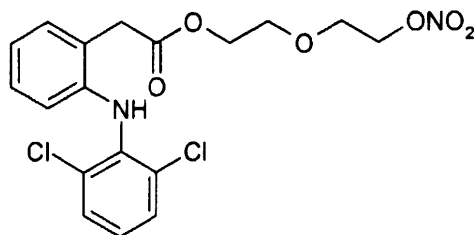
【化2】



(II)

2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]ベンゼン酢酸 5-(ニトロオキシ)エチル-オキシエチル エステル

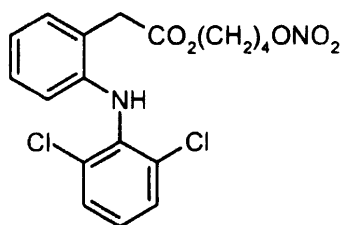
【化3】



(III)

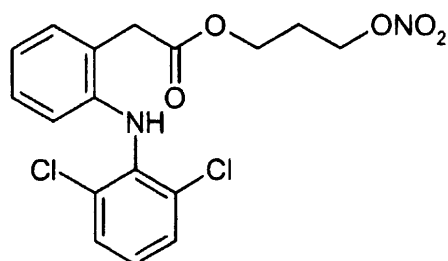
2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]ベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル (NO-ジクロロフェナク)

【化 4】



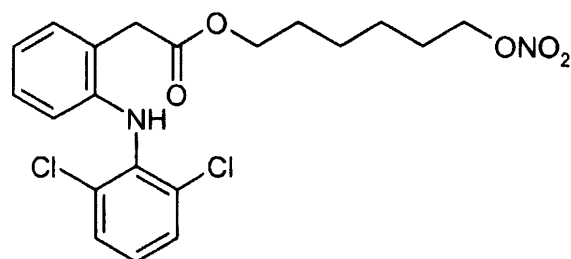
(IV)

2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-ベンゼン酢酸 3-(ニトロオキシ)プロピル エステル  
【化 5】



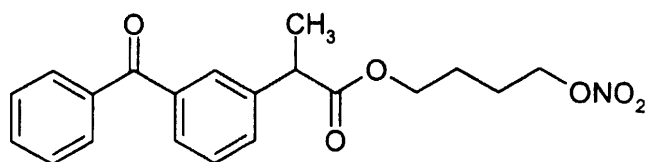
(V)

2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]ベンゼン酢酸 6-(ニトロオキシ)ヘキシル エステル  
【化 6】



(VI)

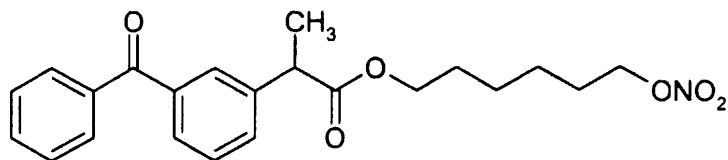
3-ベンゾイル-4-メチルベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル  
【化 7】



(VII)

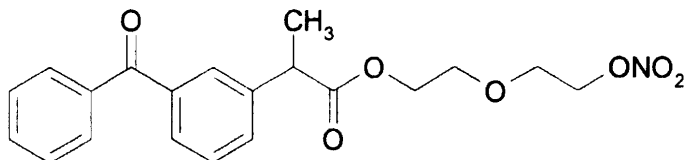
3-ベンゾイル-4-メチルベンゼン酢酸 6-(ニトロオキシ)ヘキシル エステル

【化 8】



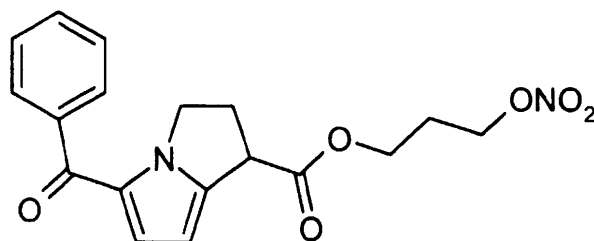
(VIII)

3-ベンゾイル-4-(2-メチルフェニル)ブタン酸 5-(ニトロオキシ)エチルオキシエチル エステル  
【化 9】



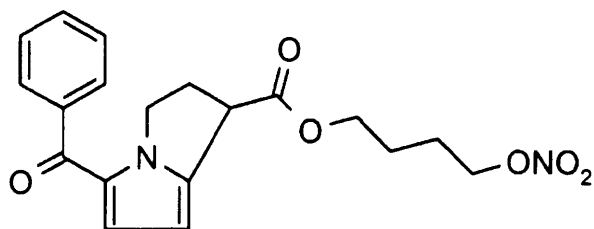
(IX)

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 3-(ニトロオキシ)プロピル エステル  
【化 10】



(X)

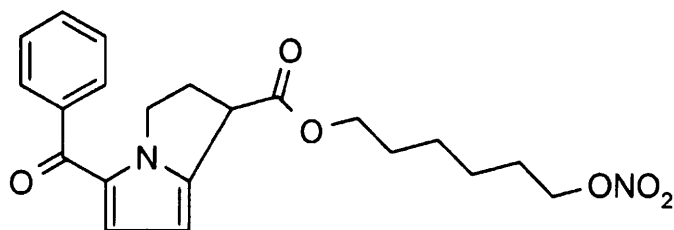
5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル  
【化 11】



(XI)

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 6-(ニトロオキシ)ヘキシル エステル

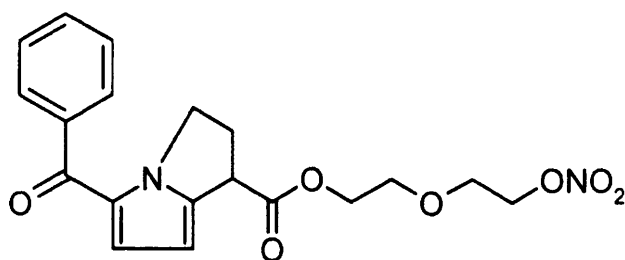
## 【化 1 2】



(XII)

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 5-(ニトロオキシ)-エチルオキシエチル エステル

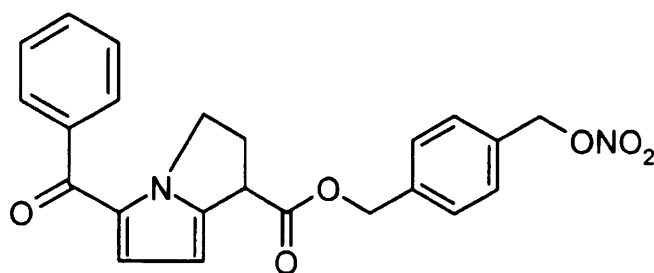
## 【化 1 3】



(XIII)

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 4-(ニトロオキシメチル)-フェニルメチル エステル

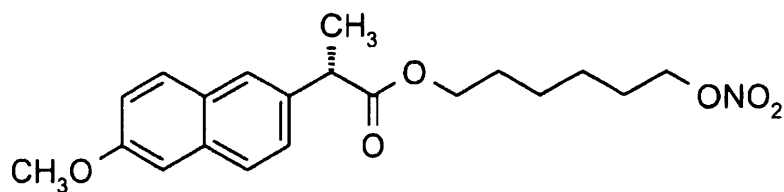
## 【化 1 4】



(XIV)

(S)-6-メトキシ-1-メチル-2-ナフタレン酢酸 6-(ニトロオキシ)ヘキシル エステル

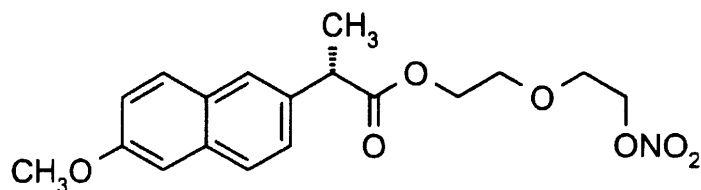
## 【化 1 5】



(XV)

(S)-6-メトキシ-1-メチル-2-ナフタレン酢酸 5-(ニトロオキシ)エチル-オキシエチル エステル

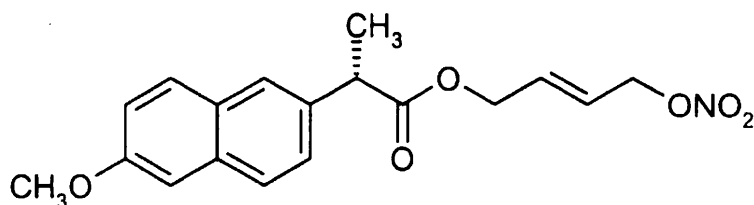
【化 1 6】



(XVI)

(S)-6-メトキシ-1-(2-メチル-2-ナフタレン)酢酸 4-ニトロオキシ-2-ブテニル エステル

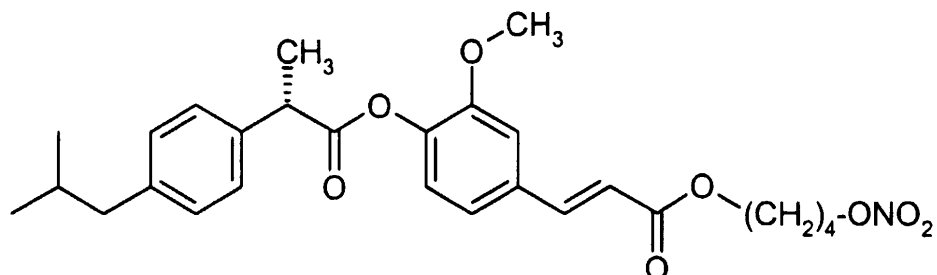
【化 1 7】



(XVII)

トランス-3-[4-(2-メチル-4-(2-メチルプロピル)ベンゼン] アセチルオキシ]-3-メトキシ-フェニル]-2-プロペン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

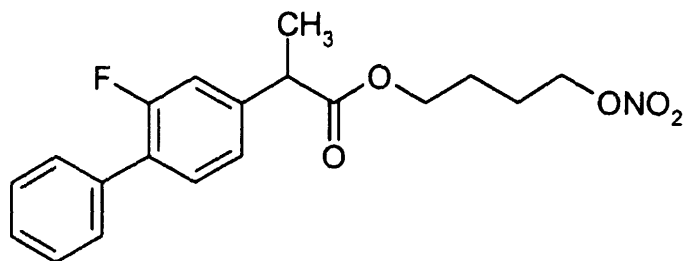
【化 1 8】



(XVIII)

2-フルオロ-1-(2-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル (NO-フルルビプロフェン)

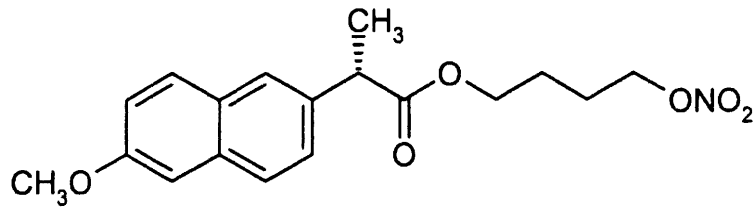
【化 1 9】



(XIX)

(S)-6-メトキシ-1-(2-メチル-2-ナフタレン)酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル (NO-ナプロキセン)

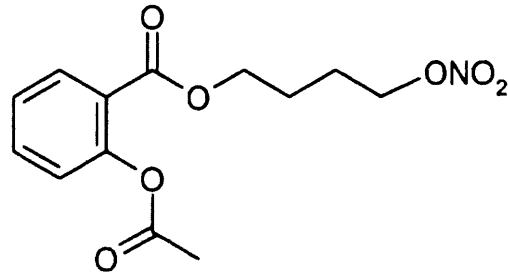
【化20】



(XX)

2-(アセチルオキシ)安息香酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

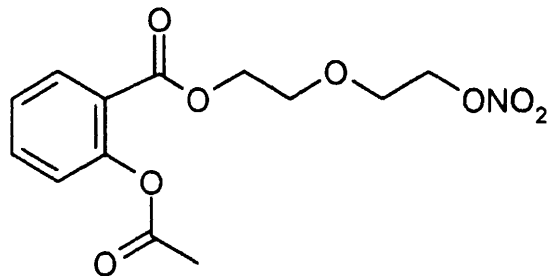
【化21】



(XXI)

2-(アセチルオキシ)安息香酸 5-(ニトロオキシ)エチルオキシエチル エステル

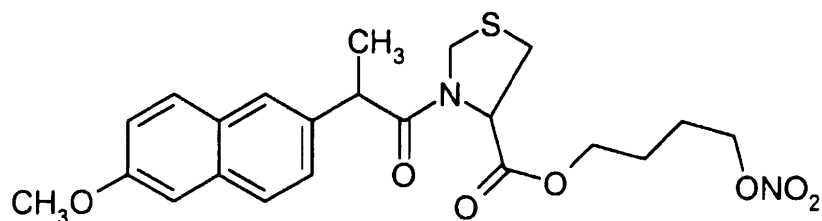
【化22】



(XXII)

3-(6-メトキシ-2-メチル-2-ナフタレンアセチル)-チアゾリジン-4-カルボン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

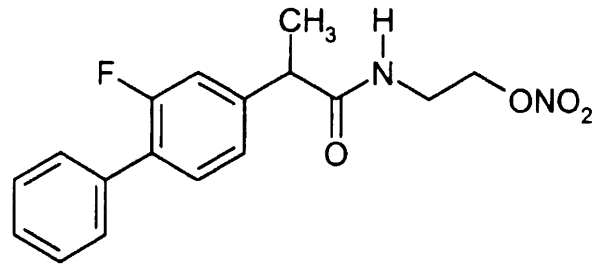
【化23】



(XXIII)

N-(2-ニトロオキシエチル)-2-フルオロ-2-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-アセトアミド

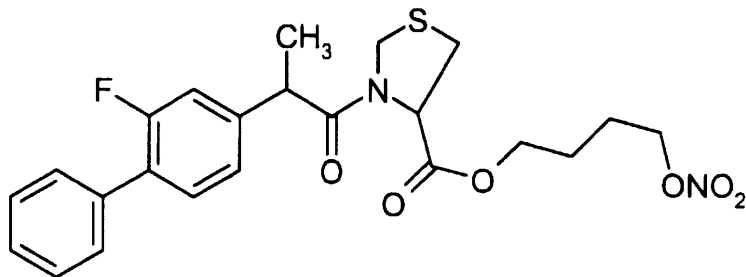
【化 2 4】



(XXIV)

3-[2-フルオロ-4-フェニル-[1,1'-ビフェニル]-4-アセチル]-チアゾリジン-4-カルボン酸  
4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

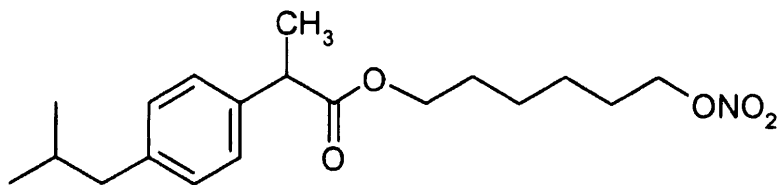
【化 2 5】



(XXV)

3-(2-フルオロ-4-フェニル-[1,1'-ビフェニル]-4-アセチル)-チアゾリジン-4-カルボン酸  
6-(ニトロオキシ)ヘキシル エステル

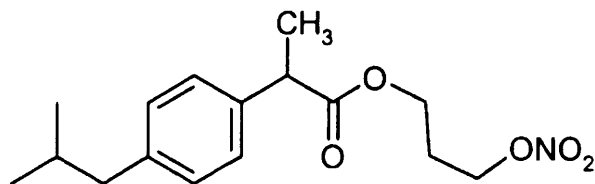
【化 2 6】



(XXVI)

3-(2-フルオロ-4-フェニル-[1,1'-ビフェニル]-4-アセチル)-チアゾリジン-4-カルボン酸  
3-(ニトロオキシ)プロピル エステル

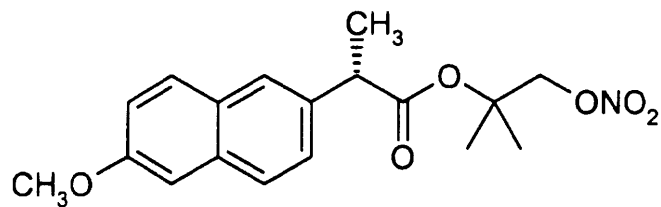
【化 2 7】



(XXVII)

(S)-6-メトキシ-3-(2-フルオロ-4-フェニル-[1,1'-ビフェニル]-4-アセチル)-チアゾリジン-4-カルボン酸  
1-ニトロオキシ-2-メチル-2-プロピル エステル

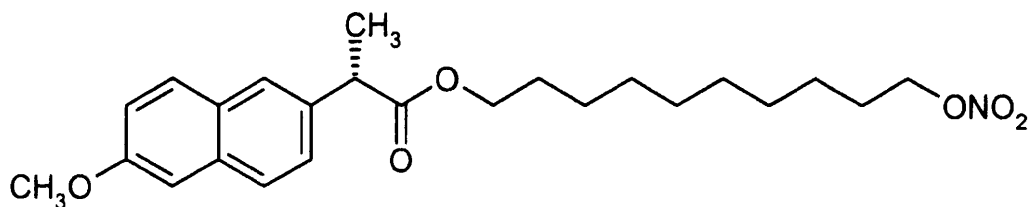
【化 2 8】



(XXVIII)

(S)-6-メトキシ-2-メチル-2-ナフタレン酢酸 10-(ニトロオキシ)デシル エステル

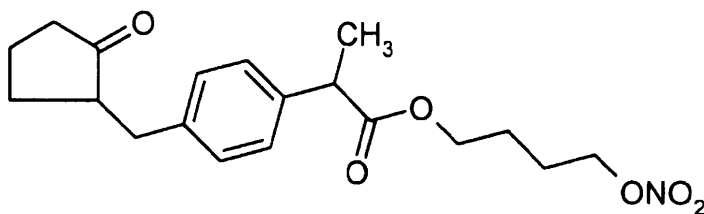
【化 2 9】



(XXIX)

-メチル-4-[(2-オキソシクロペンチル)メチル]ベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル  
エステル

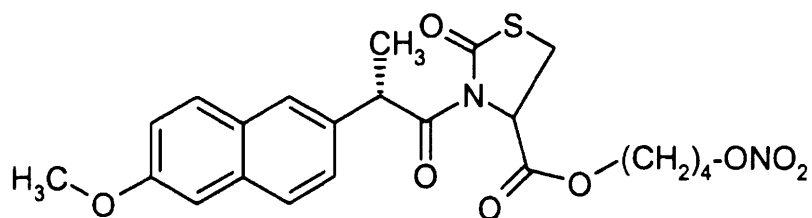
【化 3 0】



(XXX)

3-(6-メトキシ-2-メチル-2-ナフタレンアセチル)-R(-)-2-オキソチアゾリジン-4-カルボ  
ン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

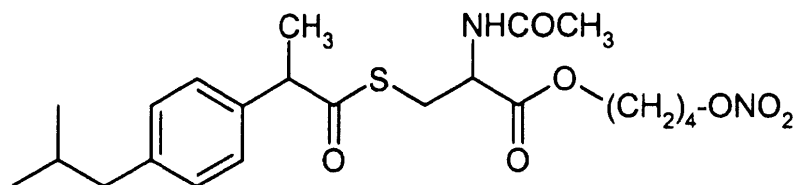
【化 3 1】



(XXXI)

(S)-N-アセチル-[2-メチル-4-(2-メチルプロピル)ベンゼンアセチル]-システイン 4-(ニ  
トロオキシ)ブチル エステル

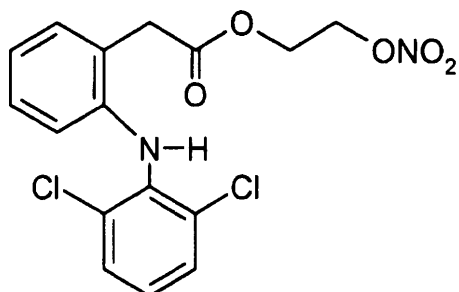
【化 3 2】



(XXXII)

2-[2,6-ジクロロフェニル)アミノ]ベンゼン酢酸 2-(ニトロオキシ)エチル エステル

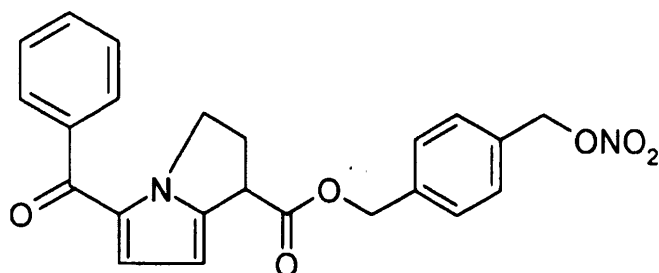
【化 3 3】



(XXXIII)

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 4-(ニトロオキシメチル)-フェニルメチル エステル

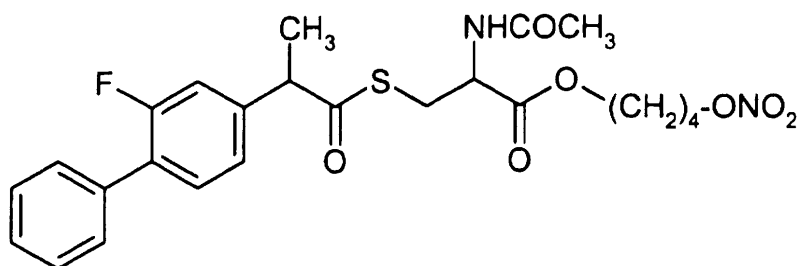
【化 3 4】



(XXXIV)

(S)-N-アセチル-[2-フルオロ-4-フェニル-1-メチル(1,1'-ビフェニル)-4-アセチル]システイン 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

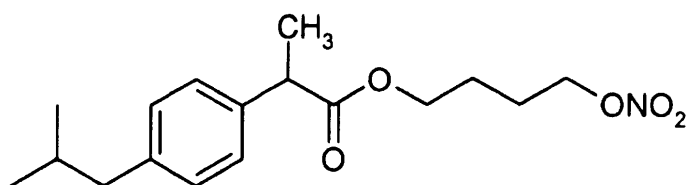
【化 3 5】



(XXXV)

-メチル-4-(2-メチルプロピル)ベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

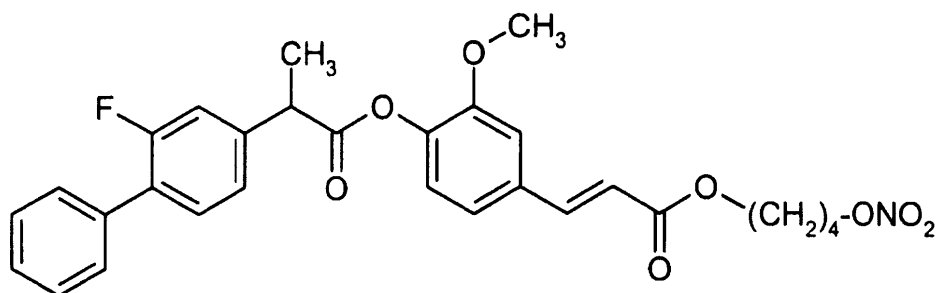
【化36】



(XXXVI)

トランス-3-[4-[2-フルオロ- -メチル(1,1'-ビフェニル)-4-アセチルオキシ]-3-メトキシ-フェニル]-2-プロペン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

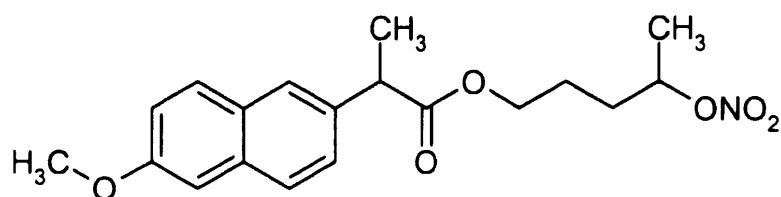
【化37】



(XXXVII)

(S)-6-メトキシ- -メチル-2-ナフタレン酢酸 4-(ニトロオキシ)-4-メチルブチル エステル

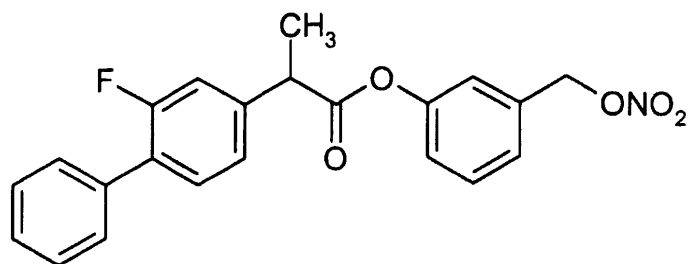
【化38】



(XXXVIII)

2-フルオロ- -メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸 3-(ニトロオキシメチル)フェニル エステル

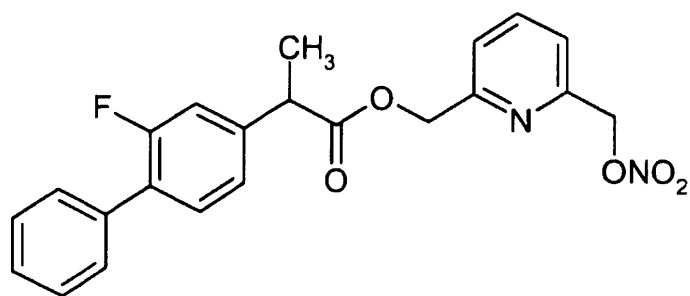
【化39】



(XXXIX)

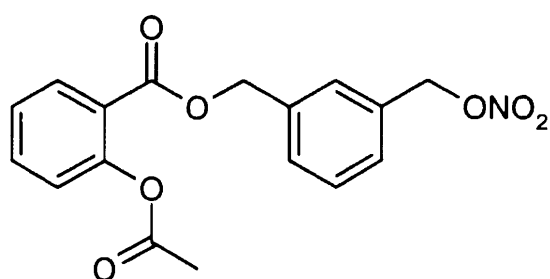
2-フルオロ- -メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸 6-(ニトロオキシメチル)-2-メチルピリジル エステル

【化 4 0】



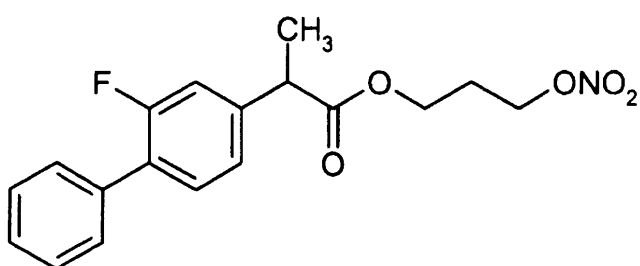
(XL)

2-(アセチルオキシ)安息香酸 3-(ニトロオキシメチル)-メチルフェニル エステル  
【化 4 1】



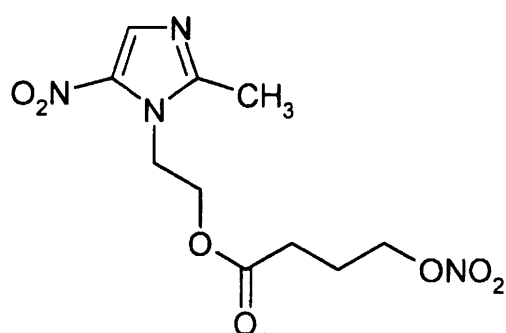
(XLI)

2-フルオロ-4-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸 3-(ニトロオキシ)プロピル エステル  
【化 4 2】



(XLII)

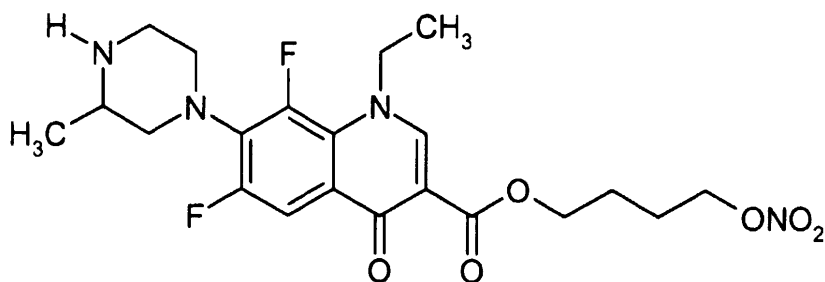
4-(ニトロオキシ)酪酸 2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-エチル エステル  
【化 4 3】



(XLIII)

1-エチル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキシ-3-キノリンカルボン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

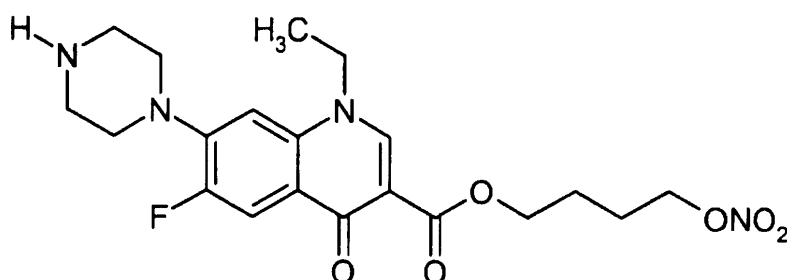
【化 4 4】



(XLIV)

ノルフロキサシン 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

【化 4 5】



(XLV)

からなる群より選択される、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

液体有効成分が、ニコチン、ニトログリセリン、バルプロ酸、ベンゾナタート、クロフィブラート、クロルフェニラミン、クロルフェノキサミン、クロルフェンテルミンおよびクロルプロマジン、液体ビタミンならびにそれらの混合物からなる群より選択される、請求項1~4のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【請求項 8】

界面活性剤が、アルカリ石鹼、有機アミン石鹼、硫酸エステル、アルキルアリアルスルホネート、ポリエチレングリコールエステルおよびエーテル、ポリソルベートのようなカチオン、アニオンおよびノニオン界面活性剤から選択される、請求項1~7のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【請求項 9】

界面活性剤が、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、モノラウリルグリセロ硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、セトリミド、アーラセル、ツィーン、キャプマル、クレモフォル、ラブラファク、ラブラフィルおよびラブラソル、またはそれらの混合物からなる群より選択される、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

補助界面活性剤が、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、イソブチルアルコールのような直鎖状または分岐鎖状のアルコール、好ましくはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコール、ならびにグリセロール、エチレングリコール、プロピレングリコール、イソプロピレングリコール、ブチレングリコール、イソブチレングリコールのようなポリオールから選択される、請求項1~9のいずれか1つに記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 1】

吸着増強剤が、ポリソルベート、ソルビタンエステル、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、エトキシジグリコール、エトキシ化ノニルフェノール、ポリエチレンラウリルエーテル、ホスホリピド誘導体、脂肪酸エステル、胆汁酸誘導体、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドおよび2-ピロリドンのような非プロトン性溶媒から選択される、請求項1~10のいずれか1つに記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 2】

固体不活性担体が、ベントナイト、カオリンのようなクレイ、エアロシル、カボシルのようなシリカ誘導体、アビセルのようなセルロース誘導体、マグネシウムトリシリケート、タルクのようなシリケート、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのようなアルカリ土類金属の水酸化物、デンプン、糖ならびにシクロデキストリンからなる群より選択される、請求項1~11のいずれか1つに記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

固体不活性担体がシリカである、請求項12に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

有効成分：界面活性剤の比が1：0.1~1：10である、請求項1~13のいずれか1つに記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 5】

補助界面活性剤：界面活性剤の比が1：0.1~1：5である、請求項1~14のいずれか1つに記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 6】

吸着増強剤：界面活性剤の比が、1：0.1~1：10である、請求項1~15のいずれか1つに記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 7】

混合物：固体担体の比が、1：20~10：1、好ましくは1：2~2：1である、請求項1~16のいずれか1つに記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 8】

錠剤、被覆錠剤、サッシェおよびカプセルの形態にある、請求項1~17のいずれか1つに記載の医薬組成物。