

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3970941号
(P3970941)

(45) 発行日 平成19年9月5日(2007.9.5)

(24) 登録日 平成19年6月15日(2007.6.15)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/663 (2006.01)
 A 6 1 K 9/20 (2006.01)
 A 6 1 K 9/28 (2006.01)
 A 6 1 K 9/48 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/663
 A 6 1 K 9/20
 A 6 1 K 9/28
 A 6 1 K 9/48
 A 6 1 P 3/00

請求項の数 18 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-88631
 (22) 出願日 平成5年4月15日(1993.4.15)
 (65) 公開番号 特開平6-9408
 (43) 公開日 平成6年1月18日(1994.1.18)
 審査請求日 平成12年4月17日(2000.4.17)
 審査番号 不服2004-15520(P2004-15520/J1)
 審査請求日 平成16年7月26日(2004.7.26)
 (31) 優先権主張番号 01247/92-5
 (32) 優先日 平成4年4月15日(1992.4.15)
 (33) 優先権主張国 スイス(CH)

(73) 特許権者 597011463
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
 ユトラーセ 35
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100092624
 弁理士 鶴田 準一
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100082898
 弁理士 西山 雅也
 (74) 代理人 100081330
 弁理士 樋口 外治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イオン交換体を含むメタンジホスホン酸製剤

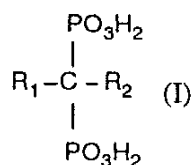
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

メタンジホスホン酸の経口投与用医薬組成物であって、

a) 式 I のメタンジホスホン酸誘導体：

【化1】



10

(上式中、R1とR2のうちの一方が水素またはヒドロキシであり、そして他方がアミノ-C1-4 アルキル、C2-6 アルキレンアミノ-C1-4 アルキル、N-モノ-もしくはN,N-ジ-C1-8 アルキルアミノ-C2-4 アルキル、C5-7 シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール-C1-4 アルキルまたはN-C1-4 アルキル-N-フェニルチオ-C1-4 アルキルアミノ-C1-4 アルキルである) またはその塩、および

b) 交換可能なアミノホスホン酸基を有するスチレン/ジビニルベンゼンコポリマーを基材としたカチオン性多孔質イオン交換樹脂、

20

を含んで成る医薬組成物。

【請求項 2】

a) R1 と R2 のうち的一方が水素またはヒドロキシであり、そして他方が2-アミノ-1-エチル、3-アミノ-1-プロピル、2-(1,4-ブチレンアミノ)-1-エチル、2-(N-メチル-N-n-ペンチルアミノ)-1-エチル、シクロヘプチルもしくはシクロヘキシルアミノ、2-、3-もしくは4-ピリジルメチルまたは〔N-メチル-N-(2-フェニルチオ-1-エチル)アミノ〕-1-エチルである式 I のメタンジホスホン酸誘導体を含んで成る、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

3-アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸、4-アミノ-1-ヒドロキシ-n-ブタン-1,1-ジホスホン酸、3-(1,4-ブチレンアミノ)-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸、1-ヒドロキシ-3-(N-メチル-N-n-ペンチルアミノ)プロパン-1,1-ジホスホン酸、1-シクロヘキシルアミノメタン-1,1-ジホスホン酸、1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)エタン-1,1-ジホスホン酸、1-ヒドロキシ-3-〔N-メチル-N-(2-フェニルチオ-1-エチル)アミノ〕プロパン-1,1-ジホスホン酸または前記化合物の塩を含んで成る、請求項 1 に記載の医薬組成物。 10

【請求項 4】

a) パミドロン酸二ナトリウムの結晶性五水和物を含んで成る、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

a) 単位用量形態あたり 50～100 mg の用量でパミドロン酸二ナトリウムの結晶性五水和物を含んで成る、請求項 4 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 6】

a) 単位用量形態あたり 50～80 mg の用量でパミドロン酸二ナトリウムの結晶性五水和物を含んで成る、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

式 I の化合物対イオン交換体の樹脂粒子の混合比が 1 : 1 ～ 1 : 100 である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

式 I の化合物対イオン交換体の樹脂粒子の混合比が 1 : 1 ～ 1 : 20 である、請求項 7 に記載の医薬組成物。 30

【請求項 9】

式 I の化合物対イオン交換体の樹脂粒子の混合比が 1 : 1 ～ 1 : 10 である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

スチレン／ジビニルベンゼンコポリマーを基材としたイオン交換体の樹脂粒子が交換可能なホスホン酸メチルアミノメチル基を塩の形で含んで成る、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記交換可能なホスホン酸メチルアミノメチル基が一または二ナトリウム塩の形である、請求項 10 に記載の医薬組成物。 40

【請求項 12】

錠剤、カプセル剤、糖剤またはペレットの形である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

人体または動物の体の治療法において使われる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

カルシウムおよび／またはリン酸代謝の障害の緩和のための治療法において使われる、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

追加の医薬上許容される賦形剤を更に含んでなる、請求項 1 に記載の医薬組成物。 50

【請求項 16】

メタンジホスホン酸誘導体の経口投与用医薬組成物の調製方法であって、

a) 式 I の化合物、および

b) 交換可能なアミノホスホン酸基を有するスチレン/ジビニルベンゼンコポリマーを基材としたカチオン性イオン交換体の樹脂粒子、

を一緒に混合し、そして該混合物を更に加工して経口剤形を製造することを含んで成る方法。

【請求項 17】

樹脂粒子 b) および賦形剤 c) と混合したパミドロン酸二ナトリウムの結晶性五水和物

a) を加工して、錠剤、カプセル剤、糖剤またはペレットを形成せしめることを含んで成る、請求項16に記載の方法。

10

【請求項 18】

追加の医薬上許容される賦形剤を更に添加する、請求項16に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、メタンジホスホン酸誘導体に特に有用な経口投与用剤形、前記剤形の調製方法、およびカルシウム代謝障害の緩和のための治療法における前記剤形の利用に関する。

【0002】

【従来の技術】

20

種々の構造をもつ多数のメタンジホスホン酸誘導体が知られている。例えば 3-アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1, 1-ジホスホン酸およびその塩、前記酸の調製方法、および洗剤成分のカルシウム錯体形成成分としての商業的用途はドイツ国公開特許明細書第2 130 794 号に記載されている。医薬活性成分としての前記酸およびその塩の適合性はドイツ国特許出願公開第2 450 254 号に記載されている。二ナトリウム塩〔以後、パミドロン酸二ナトリウム (disodium pamidronate; 一般名) と称する〕は、抗高カルシウム血症薬として既に臨床研究に入っている。多数の刊行物が、特に骨粗しょう症、骨溶解およびパジェット病のような深刻な状態に対するメタンジホスホン酸誘導体の顕著な活性を証明している。

【0003】

30

抗高カルシウム血症に活性な化合物は、更に数カ月または数年にまで及ぶことがある長期治療に適さなければならない。そのような長期の投与のためには、臨床領域の外で補助なしに患者自身が投与できるような適当な剤形を提供することが必要である。経口剤形、例えば錠剤、糖剤またはカプセル剤がそれらの要件を満たすことができる。

【0004】

ラットを使った生体内研究結果から、活性成分パミドロン酸二ナトリウムは約0.2 %の経口投与後では低い吸収容量を有することが知られている。P.H. Reitsmaら、Calcified Tissue Int. (1983) 35: 357-361 を参照のこと。従って、経口製剤では高用量の活性成分が必要となるだろうが、British Medical J., 295 巻, 1301-1305 (1987)の1304頁において、パミドロン酸二ナトリウムを含むカプセル剤または錠剤の投与後の患者において実施された臨床試験で「上腹部の病訴」が言及されているため、そのような高用量は欠点を有する。他のメタンジホスホン酸誘導体についても同様な問題が知られている。従って、活性成分の胃耐容性が改善された低用量の経口剤形への要望がある。

40

【0005】

欧州特許出願公開第421 921 号には、親水性弾性内側コーティングと腸液に可溶である弾性外側コーティングによりコーティングされた活性成分パミドロン酸二ナトリウムを含んで成る二重コーティング顆粒、特にペレット、が記載されている。カプセル中に充填されるそれらの顆粒またはペレットは、経口投与することができ、改善された胃耐容性により区別される。胃を通過後、腸液の作用によって腸溶性の外側コーティングがゆっくりと溶解される結果、放出が遅れて十二指腸中で起こり、そのため胃腸管領域に到達するまで活

50

性成分の吸収は起こらない。

【0006】

しかしながら、前記剤形の制御放出作用を考えると、十二指腸の粘膜の損傷の危険性にもかかわらず、活性成分をまだ高用量で（単位用量形態あたり活性成分約150 mgより高用量で）投与しなければならない。胃腸管を通過するのにかかる時間の全長に基づくと、制御放出作用は吸収過程に利用できる時間の長さを減らす結果となる。そのような時間の減少は、吸収過程に利用できる残りの時間内で治療上有効な血漿中カルシウムレベルの低下を達成するために用量の増加によって補われる。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、単位用量形態あたり好ましくは150 mg未満、特に100 mg未満の活性成分を有する低用量剤形の調製である。そのような低用量を使えば、胃腸管全体の粘膜に対する害および他の病訴、例えば悪心の発生の恐れが減少される。

【0008】

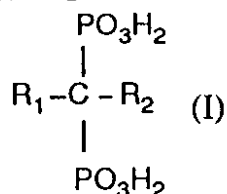
【課題を解決するための手段】

前記目的は、下記のものを含んで成る医薬組成物に関する本発明によって達成される。該医薬組成物は、

【0009】

a) 式 I のメタンジホスホン酸誘導体：

【化2】



（上式中、 R_1 と R_2 のうち的一方が水素またはヒドロキシであり、そして他方がアミノ- C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルキレンアミノ- C_{1-4} アルキル、N-モノ-もしくはN、N-ジ- C_{1-8} アルキルアミノ- C_{2-4} アルキル、 C_{5-7} シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルまたはN- C_{1-4} アルキル-N-フェニルチオ- C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキルである）またはその塩、

【0010】

b) 交換可能なアミノホスホン酸基を有するスチレン/ジビニルベンゼンコポリマーを基材としたカチオン性多孔質イオン交換樹脂、および、適当ならば

c) 追加の医薬上許容される賦形剤を含んで成る。

【0011】

特に好ましい態様では、本発明の医薬組成物は、カチオン性イオン交換樹脂 Duolite[®]（Rohm & Haas の商標）C 467 と共に、単位用量形態あたり50～100 mg、特に50～80 mg の用量でパミドロン酸二ナトリウムを含んで成る。

【0012】

本発明の医薬組成物は、好ましくは錠剤、糖剤またはカプセル剤の形態で投与することができ、特に血漿中のカルシウムレベルの顕著な減少により区別される。ラットを使った生体内研究結果は、新規剤形を使った場合、1：10の重量比で活性成分に対して過剰のイオン交換樹脂と混合して油性または水性懸濁液中でメタンジホスホン酸誘導体を経口投与すると、経口投与された活性成分の水性懸濁液に比べて活性成分の吸収量が6倍以上高い。生体内研究結果から確認された有効量は約8 mg/kg (p.o.)である。

【0013】

上記および下記において使用する用語および定義は、本発明の明細書の範囲内で次の意味を有する。

用語「医薬組成物」は、メタンジホスホン酸誘導体（I）と、上記に定義したカチオン性イオン交換体の樹脂粒子と適当ならば常用の医薬賦形剤との混合物を定義し、それは経口剤形、例えば錠剤、カプセル剤または糖剤に加工することができる。

【0014】

本発明は医薬組成物の調製方法にも関し、該方法は、

- a) 少なくとも1種のメタンジホスホン酸誘導体（I）、
- b) 交換可能なアミノホスホン酸基を有するスチレン／ジビニルベンゼンコポリマーを基材としたカチオン性多孔質イオン交換体樹脂粒子、および、適当ならば
- c) 追加の医薬上許容される賦形剤

を一緒に混合し、そして該混合物を更に加工して経口製剤を製造することを含んで成る。 10

【0015】

式Iの化合物において、アミノ-C₁₋₄ アルキルは好ましくは2-アミノ-1-エチルまたは3-アミノ-1-プロピルである。

C₂₋₆ アルキレンアミノ-C₁₋₄ アルキルは、好ましくは2-(α , ω -C₂₋₄ アルキレンアミノ)-1-エチル、例えば2-(1, 4-ブチレンアミノ)-1-エチルである。

【0016】

N-モノ-またはN, N-ジ-C₁₋₈ アルキルアミノ-C₂₋₄ アルキルは、好ましくは2-(N-C₁₋₄ アルキル-N-C₄₋₈ アルキルアミノ)-1-エチル、例えば2-(N-メチル-N-n-ペンチルアミノ)-1-エチルである。

C₅₋₇ シクロアルキルアミノは、好ましくはシクロヘプチル-またはシクロヘキシル-アミノである。 20

【0017】

ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは、好ましくは5または6個の環構成員を有するアザアリール-C₁₋₄ アルキル、例えば2-, 3-または4-ピリジルメチルである。

N-C₁₋₄ アルキル-N-フェニルチオ-C₁₋₄ アルキルアミノ-C₁₋₄ アルキルは、例えば2-[N-メチル-N-(2-フェニルチオ-1-エチル)アミノ]-1-エチルである。

【0018】

メタンジホスホン酸誘導体の塩は、特にアミンとで形成される医薬上許容される塩であるが、特にアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩またはカリウム塩である。 30

【0019】

次の化合物が特に好ましい：

3-アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1, 1-ジホスホン酸、4-アミノ-1-ヒドロキシ-n-ブタン-1, 1-ジホスホン酸、3-(1, 4-ブチレンアミノ)-1-ヒドロキシプロパン-1, 1-ジホスホン酸、1-ヒドロキシ-3-(N-メチル-N-n-ペンチルアミノ)プロパン-1, 1-ジホスホン酸、1-シクロヘキシルアミノメタン-1, 1-ジホスホン酸、1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)エタン-1, 1-ジホスホン酸、1-ヒドロキシ-3-[N-メチル-N-(2-フェニルチオ-1-エチル)アミノ]プロパン-1, 1-ジホスホン酸およびそれらの化合物の塩。

【0020】

医薬組成物中の特に好ましい成分a)である3-アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1, 1-ジホスホン酸二ナトリウム（パミドロン酸二ナトリウム）は、好ましくは結晶性水和物、好ましくは五水和物の形であり、その調製および特性データは欧州特許出願公開第177 443号に記載されている。 40

【0021】

有利な経口用量は、単位用量形態あたり約20~150 mg、特に約50~100 mg、より特別には約50~80 mgの活性成分である。

【0022】

成分b)は、交換可能なアミノホスホン酸基を有するスチレン／ジビニルベンゼンコポリマーを基材としたカチオン性、微孔質または好ましくは多孔質イオン交換体の樹脂粒子か 50

ら成る。母材は、架橋剤としてジビニルベンゼンを有しそして交換可能なカチオン、特にナトリウムイオンにより荷電した機能性アミノホスホン酸基を有する水相中で膨潤可能な重合スチレンから成る。

【0023】

商品 Duolite[®] C 467 では、アミノホスホン酸基はカチオン交換可能な一ナトリウム塩または二ナトリウム塩 ($-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{HNa}$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{Na}$) の形のホスホン酸メチルアミノメチル基 ($-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2$) から成る。商品 Duolite[®] C 467 の特性データは次の通りである：

【0024】

外観	ページュ色のビーズ	10
イオン型	Na^+	
交換容量	1 リットルあたり 1 当量 (Na^+ 型) 1 リットルあたり 1.4 当量 (H^+ 型)	
比重	1.12 (Na^+ 型)	
懸濁液	740 g/l	
粒度	0.3 ~ 1 mm	
膨潤容量	35% (H^+ 型 $\rightarrow$ Na^+ 型)	20

【0025】

上記特性データは、Rohm & Haas の Product Data Sheet DTS 0092 A (1991年 6 月発行) から取った。

樹脂粒子の平均粒度は約 1~200 μm 、特に 10~100 μm である。架橋度は約 2~8%、好ましくは 2~4% である。

【0026】

特定の態様では、メタンジホスホン酸誘導体 (I) 対イオン交換体の樹脂粒子の混合比は約 1 : 1 ~ 1 : 100、好ましくは約 1 : 1 ~ 1 : 20、特に 1 : 1 ~ 1 : 10 である。

【0027】

成分 c) は、経口剤形、例えば固形単位用量形態、例えば錠剤、糖剤、カプセル剤またはサッシェ、更には液状剤形、例えばシロップ、ドロップ、懸濁液、乳剤等の調製において使うことができる医薬上許容される賦形剤から成る。

【0028】

錠剤は、成分 a) および b) を常用の賦形剤、例えばラクトース、マンニトール、微結晶セルロースまたはタルクと共に直接圧縮することにより、または好ましくは顆粒を圧縮することにより得られる。

【0029】

顆粒は、メタンジホスホン酸誘導体 (I)、上記で定義したイオン交換樹脂、および打錠工程の製剤技術において常用されるような賦形剤を含んで成る固形医薬製剤である。本発明に係る顆粒は、例えばカプセルまたはサッシェ中に充填するとそれ自体で経口剤形として使用することができるが、それらを更に加工して錠剤を作るのが好ましい。

【0030】

顆粒の調製に適当な賦形剤は、例えば、流れ調節性を有する粉状充填剤、例えばタルク、二酸化珪素、例えば Syloid[®] (Grace) 型の合成非晶質脱水珪酸、例えば SYLOID 244FP、微結晶セルロース、例えば Avicel[®] (FMC Corp.) 型のもの、例えば AVICEL PH 101, 102, 105, RC 581 もしくは RC 591 型、Emcocel[®] (Mendell Corp.) または Elcema[®] (Degussa)、炭水化物、例えば糖、糖アルコール、デンプンまたはデンプン誘導体、例えば乳糖、ブドウ糖、ショ糖、グルコース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ポテトスターチ、

【0031】

コーンスターチ、ライスターチもしくはホイスターチまたはアミロペクチン、リン酸三カルシウム、リン酸水素カルシウムまたは三珪酸マグネシウム；結合剤、例えばゼラチン、トラガカント、寒天、アルギン酸、セルロースエーテル、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコールまたはエチレンオキシドホモポリマー、特に約 $2.0 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^5$ の重合度と約 $1.0 \times 10^5 \sim 5.0 \times 10^6$ のおよその分子量を有するもの、例えばPolyox^R (Union Carbide) の名称で知られる賦形剤、

【0032】

ポリビニルピロリドンまたはポビドン、特に約10,000~360,000の平均分子量を有するもの、約95~99%の加水分解度と約500~2500の重合度を有するポリビニルアルコール、更には寒天またはゼラチン；界面活性物質、例えばアルキル硫酸塩型のアニオン性界面活性剤、例えばn-ドデシル硫酸、n-テトラデシル硫酸、n-ヘキサデシル硫酸もしくはn-オクタデシル硫酸ナトリウム、カリウムもしくはマグネシウム、アルキルエーテル硫酸塩型のアニオン性界面活性剤、例えばn-ドデシルオキシエチル硫酸、

10

【0033】

n-テトラデシルオキシエチル硫酸、n-ヘキサデシルオキシエチル硫酸もしくはn-オクタデシルオキシエチル硫酸ナトリウム、カリウムもしくはマグネシウム、またはアルカンスルホン酸塩型のアニオン性界面活性剤、例えばn-ドデカンスルホン酸、n-テトラデカンスルホン酸、n-ヘキサデカンスルホン酸もしくはn-オクタデカンスルホン酸ナトリウム、カリウムもしくはマグネシウム、脂肪酸ポリヒドロキシアルコールエステル型の非イオン性界面活性剤、例えばソルビタンモノラウレート、モノオレエート、モノステアレートもしくはモノパルミテート、

20

【0034】

ソルビタントリスステアレートもしくはトリオレエート、脂肪酸ポリヒドロキシアルコールエステルのポリオキシエチレン付加物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、モノオレエート、モノステアレート、モノパルミテート、トリスステアレートもしくはトリオレエート、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、例えばポリオキシエチルスステアレート、ポリエチレングリコール400ステアレート、ポリエチレングリコール2000ステアレート、特にPluronic^R (BWC) またはSynperonic^R (ICI) 型のエチレンオキシド／プロピレンオキシドブロックポリマーである。

30

【0035】

特定の態様では、錠剤は発泡性錠剤の調製に常用される賦形剤、即ち、各場合にCO₂を発生することができる少なくとも1つの賦形剤とCO₂の発生を誘導することができる少なくとも1つの賦形剤とを含んで成ってもよい。

CO₂を発生することができる賦形剤は、例えば、炭酸の医薬上許容される一塩基塩または二塩基塩、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム、特に炭酸水素ナトリウムである。

【0036】

CO₂の発生を誘導する賦形剤は、例えば、固形であって気体の発生を伴わずに活性成分、イオン交換樹脂および他の賦形剤と錠剤中に配合することができる医薬上許容される酸である。適当な酸は、例えば、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸、コハク酸、アスコルビン酸またはマレイン酸である。クエン酸が最も好ましい。

40

【0037】

上記に定義したイオン交換樹脂を含む顆粒の調製は、それ自体既知の方法で特に湿式造粒法により行われる。

そのような工程は、例えばドラム造粒機中で、造粒容器中で、ディッシュ造粒機上で、流動層中で、噴霧乾燥によりまたは噴霧凝固により造粒すべき素材の造粒用溶液を同時噴霧・乾燥することにより連続的に行われるか、あるいは、例えば流動層中で、バッチ式混合機中でまたは噴霧乾燥ドラム中で不連続的に行われる。

【0038】

50

不連続的に実施することができる工程が好ましく、まず第一に造粒すべき素材を、造粒溶液層を用いて湿潤凝集物に成形し、次いで既知の押出し法および球状化法を使って該凝集物を微粉碎して所望の粒度の顆粒を造る。適当な押出し機および球状化機は、例えば、特に Wyss & Probst, Werner & Pfleiderer, HKD, Loser, Fuji, Nica, Caleva により製造された装置である。

【0039】

造粒しようとする素材は、好ましくは400 μm 未満の平均粒度（90%以上）を有する微粉碎された、好ましくは細砕された、上記に定義したイオン交換体、および上述の賦形剤、例えば粉状充填剤、例えばAVICEL型の微結晶セルロースから成る。AVICEL PH 102 が特に適当である。使用する方法に依存して、造粒すべき素材を予備混合することができ、あるいはまたAPD-Na₂ をイオン交換樹脂および1もしくは複数の賦形剤と混合することにより、または賦形剤を活性成分と混合することにより、該素材を得ることができる。

10

【0040】

錠剤コアを作るための顆粒の圧縮は、約10 kN またはそれ以上の作業圧力において、常用の錠剤機、好ましくは偏心プレスまたは回転式プレス、特にEK0-Korsch偏心錠剤機において実施することができる。

【0041】

糖剤は、例えば、既知の流動層法を使って、製菓容器中でまたはコアセルベーション法に従って、必要とされる特定の厚さのフィルムまたはコーティング層で錠剤コアをコーティングすることにより製造される。

20

【0042】

コーティング剤を、例えば、所望の比率で水中に溶解または懸濁する。適当ならば、ポリエチレングリコールのような賦形剤を添加する。生じた溶液または懸濁液を、例えば既知の方法を使って、例えば流動層噴霧コーティング法を使って、例えばAeromatic, Glatt, Wurster もしくはHuttlin により製造された装置（ボールコーター）中で、またはAccela Cota の名称で知られる方法に従った容器中で、他の賦形剤例えばタルクまたは二酸化珪素例えばSYL0ID 244 FP と共に糖剤または錠剤コア上に噴霧する。

【0043】

カプセルは、好ましくはゼラチン製、特に硬質ゼラチン製の乾式充填カプセルであり、適当ならばグリセロールまたはソルビトールの添加を伴って調製され、時間の遅れなく胃液の作用により溶解され、そして成分a)とb)を放出する。カプセルは、混合物の形または顆粒の形で成分a)とb)を含むことができる。

30

【0044】

その他の賦形剤および充填剤、例えばラクトース、デンプン、並びに滑剤、例えばデンプンまたはステアリン酸マグネシウムを混合してもよい。軟カプセルは更に、液体、例えばレシチン、脂肪油、パラフィン油または液体ポリエチレングリコールを含むことができる。用量に応じて、乾式充填カプセルのサイズ0～4、好ましくは0～2が適当である。Eli Lilly, Elanco, Capsugel またはScherer により製造された商品が適当である。

【0045】

特定の態様では、カプセルはペレットを収容することができ、該ペレットは、上述の造粒方法に従ってまだ湿ったままの素材を押出しまたは球状化工程にかけ、規則的に造形された、好ましくは球状の、ペレット形態の顆粒を得ることにより製造される。約0.5 ～1.25 mm の平均粒度が好ましい。

40

【0046】

サッシェは、成分a)とb)、例えばレシチンを入れる受け器、例えばポリエチレン、貼り合わせ紙またはアルミニウム製の袋である。サッシェを開封した後で中の混合物を直接取り出し、例えば水と混合して、経口投与することができる。成分a)とb)は前記カプセルまたはサッシェ中に顆粒またはペレットの形で含まれてもよい。

【0047】

上述の固形剤形は、種々の形状、例えば丸形、卵形、長方形または円筒形であることがで

50

き、そしてそれらに含まれる活性成分の量に応じて様々なサイズであることができる。更にそれらは透明、無色または着色であることができ、そして所望により、生成物に個別の外観を与え且つ即座に認識できるように彫刻することができる。外観を良くするためと製剤を特徴付けるための両方に色素の使用が役立つであろう。

【0048】

液状剤形は例えばシロップであり、Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer Verlag, 第VII 巻, パートA, 640-644 頁、またはRemington's Pharmaceutical Sciences, 1985 年5月, 1500-1503 頁に記載されたような常用の混合方法により調製される。まず粉状活性成分とイオン交換樹脂の水性懸濁液を作製し、そして賦形剤、例えば上述の湿潤剤、増粘性物質（増粘剤）、保存剤、酸化防止剤、色素、矯味剤（香料）、糖および甘味剤を前記懸濁液に添加する。所望であれば、細砕により、適当なサイズ、例えば $1\text{ }\mu\text{m}$ より大きく且つ $100\text{ }\mu\text{m}$ より小さいサイズのイオン交換樹脂の粒子を製造することができる。

10

【0049】

Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis またはRemington's Pharmaceutical Sciences のような標準刊行物に示された常法を使って、経口液状剤形、例えばドロップ、懸濁液または乳濁液等を製造することができる。

【0050】

本発明に係る医薬組成物は、有利な低用量のため、特に活性成分パミドロン酸二ナトリウムの良好な胃腸耐容性により区別される。上述の剤形は、カルシウム代謝障害に関係づけられ得る病気、例えば関節の炎症過程、関節軟骨の変性過程、骨粗しょう症、歯周炎、上皮小体機能亢進、および血管中または補てつ移植上へのカルシウム沈着の治療に適する。

20

【0051】

また、微溶性カルシウム塩の異常な沈着が観察されるであろう病気、例えば関節炎型のもの、例えばベヒテレフ病、神経炎、滑液包炎、歯周炎および腱炎、線維形成異常、変形性関節症または動脈硬化、並びに硬体組織の異常な分解が目立つ病気、例えば遺伝性低ホスファターゼ血症、関節軟骨の変性過程、様々な種類の骨粗しょう症、パジェット病および線維性骨ジストロフィー、並びに腫瘍により誘導される骨溶解過程および更に高カルシウム血症に有効に作用する。

30

【0052】

従って、本発明は人体または動物の体の治療法または予防法における製剤の固形剤形の利用にも関する。

次の実施例が本発明を例証する。パミドロン酸二ナトリウムはAPD- Na_2 と略記する。

【0053】

【実施例】

実施例 1

フィルムコーティング糖剤用の処方箋。指定した量は単位用量形態あたりのものである。

【0054】

フィルムコーティング糖剤コア

APD-Na ₂ (活性成分)	75.0 mg
DUOLITE C 467 カチオン性イオン交換樹脂	425.0 mg
微結晶セルロース AVICEL PH 102	75.0 mg
水素化綿実油 CUTINA	15.0 mg
	590.0 mg

保護フィルムコーティング

METHOCELセルロース HPMC 603	10.0 mg
タルク	9.5 mg
CREMOPHOR PH 40	0.5 mg

保護フィルムコーティングを有する

フィルムコーティング糖剤	610.0 mg
--------------	----------

10

【0055】

調製：カチオン性イオン交換樹脂をエアジェットミル中で10 μm の平均粒度に粉碎する。425 g のイオン交換樹脂を遊星形ミキサー (Knedwood) 中で75 g の活性成分および75 g の微結晶セルロースと10分間混合し、15 g の綿実油を添加し、該バッチを0.5 mm の篩を通して微粉碎し、そして再び5分間混合する。その混合物を偏心プレス EK0 (打抜サイズ 11.5 mm) 中で圧縮する。指定の組成の保護フィルムコーティングにより流動層 (Strea 1) 中でコアをコーティングする。

20

【0056】

実施例 2

カプセル充填物 (液状) 用の処方箋。指定した量は単位用量形態あたりのものである。

APD-Na ₂ (活性成分)	75.0 mg
DUOLITE C 467 カチオン性イオン交換樹脂	275.0 mg
アメリカホドイモ油	120.0 mg
蜜蝋	30.0 mg
カプセル充填物	500.0 mg
硬ゼラチンカプセルサイズ 0	

30

【0057】

調製：実施例 1 に記載の如く 275 g のカチオン性イオン交換樹脂を粉碎し、75 g の活性成分および120 g のアメリカホドイモ油と混合する。この混合物を液体充填場 (Hoflinger & Karg) においてサイズ 0 の硬ゼラチンカプセル中に充填する。

40

【0058】

実施例 3

ペレット用の処方箋。指定した量は単位用量形態あたりのものである。

ペレットコア

APD-Na ₂ (活性成分)	75.0 mg
DUOLITE C 467 カチオン性イオン交換樹脂	275.0 mg
微結晶セルロース AVICEL PH 102	48.0 mg
	398.0 mg

保護フィルムコーティング

セルロースエーテルMETHOCEL HPM 603	5.0 mg
タルク	4.75mg
CREMOPHOR PH 40	0.25mg

10

保護フィルムコーティングを有する

基剤ペレット	408.0 mg
--------	----------

【0059】

調製：実施例1に記載の如く275 g のカチオン性イオン交換樹脂を粉碎し、75 gの活性成分および48 gの微結晶セルロースと混合する。この混合物を脱イオン水で湿らせ、押し出し、ペレットにする。このペレットを指摘の組成の保護フィルムコーティングにより流動層(Strea 1) 中でコーティングする。

20

【0060】

実施例4

フィルムコーティング糖剤用の処方箋。指定した量は単位用量形態あたりのものである。

1-ヒドロキシー-3-(N-メチル-n-ペンチルアミノ)プロパン-1

, 1-ジホスホン酸	20.0 mg
------------	---------

DUOLITE C 467 カチオン性イオン交換樹脂	200.0 mg
----------------------------	----------

SOFTISAN	50.0 mg
----------	---------

30

MIGLYOL	200.0 mg
---------	----------

カプセル充填物	470.0 mg
---------	----------

硬ゼラチンカプセルサイズ0

【0061】

調製：20.0 mg の活性成分と200 g のDUOLITE をエアサスペンションミル中で粉碎し、そして指定の添加剤と混合する。生じたペーストをサイズ0の硬ゼラチンカプセル中に充填する。

【0062】

40

実施例5

フィルムコーティング糖剤用の処方箋。指定した量は単位用量形態あたりのものである。

1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)エタン-1, 1-ジホスホン酸

20.0 mg

DUOLITE C 467 カチオン性イオン交換樹脂 150.0 mg**大豆レシチン** 10.0 mg**ゴマ油** 250.0 mg**カプセル充填物** 430.0 mg**硬ゼラチンカプセルサイズ0**

10

【0063】

調製：10 gの大豆レシチンを250 gのゴマ油に溶解させる。150 gのDUOLITEをその中に分散させ、サンドミル中で湿式粉碎する。計算量の活性成分を添加し、そして混合物を液体充填場（Hoflinger & Karg）においてサイズ0の硬ゼラチンカプセル中に充填する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 3/14 (2006.01) A 6 1 P 3/14
A 6 1 P 19/10 (2006.01) A 6 1 P 19/10

(72)発明者 サティシュ シャンドラ カンナ
スイス国, 4 1 0 3 ボットミンゲン, シュピツァッカーシュトラッセ 6
(72)発明者 ジョナサン グリーン
スイス国, 4 1 4 4 アルレスハイム, バルドシュトラッセ 1 2

合議体

審判長 川上 美秀

審判官 福井 悟

審判官 森田 ひとみ

(56)参考文献 特開平 3-99016 (JP, A)
特開昭 61-43196 (JP, A)
特開昭 58-189193 (JP, A)
特開平 3-52824 (JP, A)
特開平 2-172912 (JP, A)
特開平 2-56417 (JP, A)
特開昭 61-18715 (JP, A)
特開昭 63-310827 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 9/00, A61K 31/00, A61P 3/00, C07F 9/00
CA(STN),MEDLINE(STN),BIOSIS(STN),EMBASE(STN)