

【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22年12月2日(2010.12.2)

【公表番号】特表2002-529494(P2002-529494A)

【公表日】平成14年9月10日(2002.9.10)

【出願番号】特願2000-582018(P2000-582018)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/57	(2006.01)
A 6 1 K	9/02	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 P	5/34	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/57
A 6 1 K	9/02
A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/36
A 6 1 P	5/34

【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年10月1日(2010.10.1)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 0 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 0 6】

米国特許第5,084,277号および第5,116,619号(いずれもGreco等)にはプロゲステロン含有錠剤の調製法およびその調製された錠剤が記載されている。グレコ等(Greco et al.)の方法は、プロゲステロンの湿潤顆粒を錠剤にする方法である。当該技術分野でよく知られているように、湿潤顆粒法は錠剤にするまでに数工程を要する。それらの工程により湿潤顆粒法による錠剤の製造コストが著しく高くつく。特に、湿潤顆粒法よりも少ない工程からなり主要物質が乾燥状態で錠剤化できる「直接圧縮」法と比べると高い。グレコ等は、入手可能なプロゲステロンがバルク特性を有し、ARTに用いるのに必要な濃度(典型的には、1000mg錠当たりプロゲステロン約50-100mg)にするには直接圧縮法は不適切であるため、湿潤顆粒技術を用いている。グレコは、経済的により好ましい直接圧縮法によるプロゲステロンの錠剤化を如何にすれば可能であるかについて何らの示唆

も示してはいない。

プロゲステロン含有錠剤の調製に湿潤顆粒法を用いると錠剤に発泡剤を配合することができない。錠剤を経腔投与する場合に、発泡剤を配合すれば、発泡剤が錠剤の溶解ならびにプロゲステロンの血流中への吸収を助けるため有用である。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0008

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0008】

本発明の他の好ましい態様によれば、

微粒子化プロゲステロンと該微粒子化プロゲステロンを湿潤し得る最大量を超えない量の水とを除々に混合して湿潤した微粒子化プロゲステロンを調製し、

該湿潤した微粒子化プロゲステロンを湿分が実質的に0%となるまで乾燥して、実質的に乾燥した微粒子化プロゲステロンを得、

該実質的に乾燥した微粒子化プロゲステロンを、発泡剤を含む他の医薬上許容し得る担体または希釈剤と混合し、

ついで該発泡剤を含む他の医薬上許容し得る担体または希釈剤と混合した実質的に乾燥した微粒子化プロゲステロンを直接圧縮して錠剤を調製する

工程からなる、全身用プロゲステロンの経腔投与用錠剤の調製法を提供するものである。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0009

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0009】

本発明のさらに他の好ましい態様によれば、

微粒子化プロゲステロンと該微粒子化プロゲステロンを湿潤し得る最大量を超えない量の水とを除々に混合して湿潤した微粒子化プロゲステロンを調製し、

該湿潤した微粒子化プロゲステロンを湿分が実質的に0%となるまで乾燥して、実質的に乾燥した微粒子化プロゲステロンを得、

第1潤滑剤を篩にかけて篩分け第1潤滑剤を得、

該実質的に乾燥した微粒子化プロゲステロンを、該篩分け第1潤滑剤および第1充填剤または崩壊剤から選ばれる物質と混合して、第1混合物を調製し、

該第1混合物を、乾燥粉末を結合する結合剤と混合して、第2混合物を調製し、

発泡剤と第2充填剤の第1量とを均質に混合して第3混合物を調製し、

該第3混合物を篩にかけて篩分け第3混合物を得、ついで該篩分け第3混合物を該第2混合物と均質に混合して第4混合物を調製し、

該第4混合物を該第2充填剤の第2量と均質に混合して第5混合物を調製し、

第2潤滑剤および鹼化剤または第3潤滑剤から選ばれる物質を篩にかけて、それぞれ、篩分け第2潤滑剤および篩分け第3潤滑剤を得、

該篩分け第2潤滑剤および篩分け第3潤滑剤と該第5混合物とを均質に混合して第6混合物を調製し、

ついで該第6混合物を直接圧縮により打錠して錠剤を調製する

工程からなる、全身用プロゲステロンの経腔投与用錠剤の調製法を提供するものである。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0013

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0013】**

本発明の好ましい1つの態様では、該第1潤滑剤が二酸化ケイ素（コロイド無水シリカ）である。

本発明の他の好ましい態様では、第1充填剤または崩壊剤から選ばれる物質が、本技術分野においてよく知られているコーンスター<sup>チ</sup>1500またはがトウモロコシ（トウモロコシの実）、ジャガイモ、または小麦から得られるデンプンの如き良好な流動性を有するデンプンである。

本発明の好ましい態様では、乾燥粉末を結合する結合剤がポリビニルピロリドン（ポビドン）、例えばポビドン30である。

**【誤訳訂正5】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0015

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0015】**

本発明の好ましい態様では、該発泡剤が、医薬上許容されるカルボン酸またはジカルボン酸、例えばアジピン酸または酒石酸と、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の医薬上許容される塩、例えば重炭酸ナトリウムとの混合物である。好ましくは、該酸と重炭酸塩が-COOH基の過剰モル量を与える量で存在する。

**【誤訳訂正6】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0017

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0017】**

本発明の好ましい1態様では、発泡剤が、該第2充填剤の第1部分と該発泡剤との均質混合の前に調製される。本発明の他の好ましい態様では、該発泡剤が、該第2充填剤の第1部分と該発泡剤との均質混合の際にその混合処理の1部としてその場で調製される。

本発明の好ましい態様では、該第2充填剤の第1部分と該発泡剤との均質混合が、該第2充填剤の第1部分と該発泡剤とを非均質的に混合し、得られる非均質混合物を約400-450ミクロン、好ましくは約425ミクロンの平均孔径を有する篩を通して該第3混合物を得る。

本発明の好ましい態様では、該発泡剤が錠剤の約6-10重量%、好ましくは約8重量%含まれる。

**【誤訳訂正7】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0018

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0018】**

本発明の好ましい1態様では、該第2混合物と該第3混合物とを均質混合して該第4混合物を得る工程が、該第2混合物と該第3混合物とを非均質的に混合して非均質混合物を得、該非均質混合物を約400-450ミクロン、好ましくは約425ミクロンの平均孔径を有する篩を通して該第4混合物を得ることからなる。

**【誤訳訂正8】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0021

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0021】**

本発明の他の好ましい態様によれば、微粒子化プロゲステロンと該微粒子化プロゲステロンを湿潤し得る最大量を超えない量の水とを除々に混合して湿潤した微粒子化プロゲステロンを調製し；該湿潤した微粒子化プロゲステロンを湿分が実質的に0%となるまで乾燥して、実質的に乾燥した微粒子化プロゲステロンを得；該実質的に乾燥した微粒子化プロゲステロンを、発泡剤を含む他の医薬上許容し得る担体または希釈剤と混合し；ついで該発泡剤を含む他の医薬上許容し得る担体または希釈剤と混合した実質的に乾燥した微粒子化プロゲステロンを直接圧縮して錠剤を調製する工程によって調製される錠剤を提供するものである。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0022

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0022】

本発明の他の好ましい態様によれば、微粒子化プロゲステロンと該微粒子化プロゲステロンを湿潤し得る最大量を超えない量の水とを除々に混合して湿潤した微粒子化プロゲステロンを調製し；該湿潤した微粒子化プロゲステロンを湿分が実質的に0%となるまで乾燥して、実質的に乾燥した微粒子化プロゲステロンを得；第1潤滑剤を篩にかけて篩分け第1潤滑剤を得；該実質的に乾燥した微粒子化プロゲステロンを、該篩分け第1潤滑剤および第1充填剤または崩壊剤から選ばれる物質と混合して、第1混合物を調製し；該第1混合物を、乾燥粉末を結合する結合剤と混合して、第2混合物を調製し；発泡剤と第2充填剤の第1量とを均質に混合して第3混合物を調製し；該第3混合物を篩にかけて篩分け第3混合物を得；ついで該篩分け第3混合物を該第2混合物と均質に混合して第4混合物を調製し；該第4混合物を該第2充填剤の第2量と均質に混合して第5混合物を調製し；第2潤滑剤および鹼化剤または第3潤滑剤から選ばれる物質を篩にかけて、それぞれ、篩分け第2潤滑剤および篩分け第3潤滑剤を得；該篩分け第2潤滑剤および篩分け第3潤滑剤と該第5混合物とを均質に混合して第6混合物を調製し；ついで該第6混合物を直接圧縮により打錠して錠剤を調製する工程によって調製される錠剤を提供するものである。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0023

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0023】

本発明の好ましい態様によれば、プロゲステロン約6-20重量%および発泡剤約5-12重量%を含有する錠剤を提供するものである。本発明の好ましい態様では、プロゲステロン約8-12重量%を含有する錠剤を提供するものである。本発明の好ましい態様では、発泡剤約6-8重量%を含有する錠剤を提供するものである。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0025

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0025】

実施例1

錠剤の製法

工程1：微粒子化プロゲステロン1000gに蒸留水280gを加え、30分間かけて、プラネタリーミキサーを用いて混合した。混合後湿潤した微粒子化プロゲステロンを約4-5mmの厚さに、パンの上に広げ、ついでこのパンを58のオーブンに入れた。微粒子化プロゲステロンの水分が実質的に0%に減少したときに、乾燥した微粒子化プロゲ

ステロンを直ちに以下に述べる工程 2 に使用するか、或いは工程 2 の後半で使用するため、乾燥、封緘した容器に保存した。

工程 2：コロイド状無水シリカ（エアロジル 380；25 g）を 425 ミクロンの孔径を有するラッセル篩で篩いにかけ、アンゲルスマント（Angelsman）ミキサーを用いて、32 RPM で、工程 1 で得た微粒子化プロゲステロン 1000 g、およびトウモロコシ 1500 デンプン 2100 g を 10 分間混合し、“混合物 A”を調製した。10 分間の攪拌の終わりに、490 g のポビドン 30 を混合物 A に加え、さらに 10 分間攪拌し、“混合物 B”を調製した。

工程 3：乳糖（Ludipress, BASF, 3800 g）、アジピン酸（570 g）および重炭酸ナトリウム（430 g）をアンゲルスマント（Angelsman）ミキサーを用いて、32 RPM で、10 分間室温で混合した。ついで、混合物を 425 ミクロンの孔径を有するラッセル篩で篩いにかけ、“混合物 C”を調製した。

工程 4：混合物 B と混合物 C をアンゲルスマント（Angelsman）ミキサーを用いて、32 RPM で、10 分間室温で混合し、“混合物 D”を得た。

工程 5：混合物 D（8415 g）と乳糖（Ludipress, 3800 g）をアンゲルスマント（Angelsman）ミキサーを用いて、32 RPM で、10 分間室温で混合し、“混合物 E”を得た

工程 6：ステアリン酸マグネシウム（230 g）とラウリル硫酸ナトリウム（50 g）を 125 ミクロンの孔径を有するラッセル篩で篩いにかけ、このステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムを混合物 E とアンゲルスマント（Angelsman）ミキサーを用いて、20 分間室温で混合し、“混合物 F”を得た。

工程 7：混合物 F を Eko Korsch Press を用いて、直接圧縮し、錠剤を得た。この実施例に掲げた成分の量は 1 錠当たり約 100 mg のプロゲステロンを含有する 10,000 錠を作製するに適した量である。

#### 【誤訳訂正 12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0036

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0036】

パート B：本発明に従う膣錠の型の微粒子化プロゲステロンの単回投与の薬物動態

2 週間の休止（washout）後、パート A と同じ対象者に再び 4 mg のエチニルエストラジオール（Estrofem）を 14 日間投与した。14 日目に、パート A と同じ操作を繰り返した。但し、この時はプラスチック投与器を用い 100 mg のプロゲステロン含有本発明に従う発泡性錠剤を挿入するよう指示された。プロゲステロン濃度を測定のための採血はパート A と同じ間隔で行った。

試料は Immulite エンザイムイミュノアッセイ（Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA）を用い検定し、血漿プロゲステロン（S I 変換ファクター 3.18；感度 1.2 ng/ml (0.6 nmol/L、変数精度の内外検定係数 < 10% )）およびエストラジオール（E<sub>2</sub>）（S I 変換ファクター 3.67；感度 0.2 pg/ml (44 pmol/L、変数精度の内外検定係数 < 10% )）を測定した。濃度曲線から計算した薬物動態パラメーターについて 2 つの試験群間をウイルコキソン 2 - サンプル試験、クラスカル - ヴァリス試験および分散分析（ANOVA）によって比較した。ステュードントの T 検定は 2 つの処理パートのエストロゲン濃度を比較するために用いた。

表 I V は実施例 5 に試験に参加した 13 人の婦人の基礎状況（baseline）項目を要約した。

#### 【誤訳訂正 13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0041

【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0041】

上記実施例で説明した成分の量および割合は単に例示であり、そしてこれらの量および割合は本発明の範囲内で変えられる。例えば、実施例1において、発泡剤の量は実施例1で記載の方法の最終産物である錠剤の約8重量%である。しかし、発泡剤が発明の実施の際に省略されてもよいし、あるいは錠剤の約12重量%までの量に含めてよい。好ましくは発泡剤の割合は錠剤の約5 - 12重量%、より好ましくは6 - 8重量%である。同様に、プロゲステロンの割合は錠剤の約20重量%まで、好ましくは約6 - 20重量%、より好ましくは約8 - 12重量%である。

明快にするために、別々の具体化の文脈で記載している発明の種々の特徴は結合し1つの具体例にしてもよいと理解される。逆に、1つの具体例の文脈に略して記載している発明の種々の特徴は別々に、あるいは適当なサブコンビネイションの形しにしてもよい。

また、本発明は特に上に記し、示したことによって限定されないと当業者によって理解される。むしろ本発明の範囲は請求の範囲(claims)によってのみ限定される。