

【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 6 月 22 日 (2006.6.22)

【公表番号】特表 2003-530314 (P2003-530314A)

【公表日】平成 15 年 10 月 14 日 (2003.10.14)

【出願番号】特願 2001-542905 (P2001-542905)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/04

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 4 月 27 日 (2006.4.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】液体を含む固体担体より成る固体経口投薬形態であって、前記固体担体はアルミノメタケイ酸マグネシウム、リン酸水素二カルシウム、またはそれらの組合せより成るグループから選択される部材を含み、前記液体は液体活性剤、液体エンハンサー、またはそれらの組合せより成るグループから選択される部材を含み、また前記経口投薬形態が更に固体活性剤を含み、ここで前記液体が液体活性剤を含まないことを特徴とする固体経口投薬形態。

【請求項 2】前記担体がアルミノメタケイ酸マグネシウムであることを特徴とする請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】前記担体がリン酸水素二カルシウムであることを特徴とする請求項 1 記載の組成物。

【請求項 4】前記担体がアルミノメタケイ酸マグネシウムとリン酸水素二カルシウムとの組合せであることを特徴とする請求項 1 記載の組成物。

【請求項 5】前記液体が少なくとも 5 重量 % の量で存在することを特徴とする請求項 1 記載の固体経口投薬形態。

【請求項 6】前記液体が少なくとも 15 重量 % の量で存在することを特徴とする請求項 5 記載の固体経口投薬形態。

【請求項 7】前記液体が 60 重量 % を越えない量で存在することを特徴とする請求項 6 記載の固体経口投薬形態。

【請求項 8】前記液体が 50 重量 % を越えない量で存在することを特徴とする請求項 7 記載の固体経口投薬形態。

【請求項 9】前記液体が 35 重量 % を越えない量で存在することを特徴とする請求項 8 記載の固体経口投薬形態。

【手続補正 2】

【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】

従って本発明の目的は、ハードゼラチンカプセルに被包でき、錠剤または他の送達投薬形態に取り込むことのできる自由流動粉体の形態で液体薬を含む薬用組成物を得ることにある。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

【発明の概要】

本発明は自由流動粉体の形態にある液体薬剤、薬用液、経口吸収エンハンサー液または液体経口吸収エンハンサーを含む即時放出薬剤組成物に関する。自由流動粉体は粉体塗装の助けなしで有利にハードゼラチンカプセルに被包し、錠剤に圧縮し、または他の投薬形態に取り込むことができる。出願人は、液体担体として作用する賦形剤が液体薬を成功裡に吸収または運搬し、また錠剤処方に圧縮できることを発見した。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

も一つの見地において本発明の担体は活性剤の相乗効果を有利に提供できる。例えばエストロゲン、とりわけβエストラジオールは過剰な第1パス代謝(f i r s t p a s s m e t a b o l i s m)を受け、予備全身代謝を最小化するために酵素を飽和するように即効薬の投入を必要とする。本発明の望ましい実施例において、カルシウムを含む担体はエストロゲンに対して相乗効果を持ち、また腰部および前腕部の骨塊を増加する際にエストロゲン単独よりもより効果的である。かくして担体としてまたカルシウム源として粒状リン酸水素二カルシウムを使用する液固体化技術の適用はホルモン置換治療の利点を増すであろう。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

錯体化、表面被覆、およびまたは物理的ブロッキングにより活性薬用成分または吸収エンハンサーの結晶形成を阻害する作用薬は結晶増殖を予防、またはその速度を弱める処方に組み込むことができる。活性薬用成分または吸収エンハンサーの結晶成長を阻害する作用薬の例は、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、シクロデキストリン、ゼラチン、マルトデキストリン、ソルビトール、およびポリグリセリル混合植物脂肪酸エステルを含む。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

液体薬剤を乾燥、非付着性、自由流動圧縮可能粉体に形成する担体を利用する本発明の

粉体化溶液技術は、液体処方での活性剤の投与が不利になる場合に一般に使用できる。粉体は、もしそれが加工特性に合致し、錠剤を作るプロセスで生成される錠剤重量が均一となり、またはカプセルに充填するプロセスで生成されるカプセルが均一である場合には、その粉体は自由流動であると見做すことができる。このような適用は必ずしもそれに限定されないが、以下のもの、すなわち

- 1) 液体薬剤；
- 2) 液体経口吸収エンハンサーを伴う液体薬剤，液体経口吸収エンハンサーは必ずしもそれに限定されないが、ポリソルベートすなわちトゥイーン型界面活性剤、ポリグリセロール化グリセリド、例えばラブラソルなどを含む；
- 3) 固体吸収エンハンサーを伴う液体薬剤，固体吸収エンハンサーはゲルシア 44 / 14 (Gelucire 44 / 14) を含み、それは融解されまた担体表面に吸収され、次いで圧縮の間に充填剤 / 粉体として使用できた (ゲルシアは揺変性であるためそれが圧力のかかる状態では液体であり他の場合には固体であるので圧縮することはできない)；
- 4) 適切な不揮発性溶媒システムに溶解された低水溶性固体薬剤；
- 5) 適切な不揮発性溶媒システムに溶解された低生物学的利用能固体薬剤；
- 6) 経口吸収エンハンサーを含む適切な不揮発性溶媒システムに溶解された低生物学的利用能固体薬剤，例えばエンハンサーとしてクエン酸トリエチルとラブラソルに溶解されたニフェジピン；
- 7) 適切な不揮発性溶媒システムに分散された低水溶性固体薬剤；
- 8) 適切な不揮発性溶媒システムに分散された吸収問題 (生物学的利用能 30 % 以下) を持つ固体薬剤；
- 9) 経口吸収エンハンサーを含む適切な不揮発性溶媒システムに分散された低生物学的利用能を持つ固体薬剤；
- 10) 水中油型または油中水型いずれかのマイクロエマルジョンを含有する薬剤；マイクロエマルジョンという用語は、エマルジョン、マイクロエマルジョン、他の有機媒体を意味するために使用され、そのすべては一般に疎水相または親水相の界面活性剤より成る。それらは更に緩衝剤、追加界面活性剤、その他などの他の任意の成分を含むことができる；
- 11) 液体吸収エンハンサー
- 12) 液体可溶性エンハンサー

などを含む。

【手続補正 7】

【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】

薬剤含有溶液は自由流動乾燥粉体を形成するために V 型ブレンダーで粒状リン酸水素二カルシウムまたはアルミノメタケイ酸マグネシウム、あるいはその組合せたものと共に混合することができる。混合プロセスは更にプラネタリーミキサー、高せん断造粒機、流動床造粒機で、あるいは通常の知識を有する人に既知のスパッタまたは他の混合方法を用いる単純な混合で実施することができる。更に生成粉体溶液は増嵩剤、崩壊剤、滑剤および潤滑剤などの他の薬剤処理用助剤と混合し、次いで適切な用具を使ってロータリープレスで錠剤に圧縮することができる。

【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】

増嵩剤は微晶質セルロース、マンニトール、キシリトール、でんぷんなどである。崩壊

剤はでんぷん、クロスボビドン、グリコール酸でんぷんナトリウム、クロスカルメロースナトリウムなどである。不着材と滑材はタルク、コーンスターチ、二酸化シリコン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸金属塩などである。潤滑剤はステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、ステロテックス、タルク、ワックス等である。結合剤はポリビニルピロリドン、でんぷん、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等である。経口吸収エンハンサーは必ずしもそれに限定されないが、以下のもの、すなわちポリソルベート、ソルビタンエステル、ポロキサマーブロックコポリマー、PEG-35 ひまし油、PEG-40 水素添加ひまし油、カプリルカプロイルマクロゴル-8 グリセリド、PEG-8 カプリル酸/カプリン酸グリセリド、ラウリル硫酸ナトリウム、硫酸琥珀酸ジオクチル、ポリエチレンラウリルエーテル、エトキシジグリコール、モノ-ジカプリル酸プロピレングリコール、モノカプリル酸グリセロール；エトキシ化脂肪酸（C₈-C₁₈）グリセリル、オレイン酸グリセリル、リノール酸グリセリル、カプリル酸/カプリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、モノラウリン酸グリセリル、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、エトキシ化ノニルフェノール、ステアリン酸PEG-（8-50）、オリーブ油PEG-6 エステル、トリオレインPEG-6 エステル、レシチン、dアルファトコフェリルポリエチレングリコール1,000 琥珀酸塩、クエン酸、およびクエン酸ナトリウムを含む。加えて、経口吸収エンハンサーを組合せたものは吸収を更に改善するために使用することができる。不揮発溶媒は必ずしもそれに限定されないが、以下のもの、すなわちポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、植物油、綿実油、ピーナッツ油、ごま油、ミネラル油、グリコフロール、ジカプリル酸/ジカプリン酸プロピレングリコール、カプリル酸/カプリン酸グリセリル、オレイン酸、ポリソルベート、ソルビタンエステル、カプリルカプロイルマクロゴル-8 グリセリド、エトキシジグリコール、およびポロキサマーブロックコポリマーを含む。更に混合溶媒システムでの薬剤の溶解性を高めるために共容媒を使用することができる。

【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】

アルミノメタケイ酸マグネシウム（ノイシリン、富士化学工業株式会社）、粒状リン酸水素二カルシウム（フジカリン、富士化学工業株式会社）、ステアリン酸マグネシウム（マリンクロット）、クロスカルメロースナトリウム（Ac-disol、エフエムシー・コーポレーション）、二酸化シリコン（キャボシル、キャボット・コーポレーション）、カプリルカプロイルマクロゴル-8 グリセリド（ラブラソル、ガットフォッセ）、オレオイルマクロゴル-6 グリセリド（ラブラフィル、ガットフォッセ）。