

【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29年1月26日 (2017.1.26)

【公表番号】特表2015-500241 (P2015-500241A)

【公表日】平成27年1月5日 (2015.1.5)

【年通号数】公開・登録公報2015-001

【出願番号】特願2014-544937 (P2014-544937)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/40 (2006.01)

A 6 1 K 47/06 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 33/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/137 (2006.01)

A 6 1 K 31/09 (2006.01)

A 6 1 K 31/439 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/16

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/40

A 6 1 K 47/06

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/28

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 33/00

A 6 1 K 31/137
A 6 1 K 31/09
A 6 1 K 31/439
A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 37/08

【誤訳訂正書】

【提出日】平成28年11月30日(2016.11.30)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

チュアブル（噛み碎ける）な徐放性組成物で：

（a）0.5 から 90 重量パーセントの 1 つ以上の有効成分；

（b）0.5 から 80 重量パーセントの間の 1 つ以上の両親媒性脂質；および

（c）5 から 90 重量パーセントの間の少なくとも 1 つの充填または球形化剤、を含み

、

ここに、少なくとも 1 つの有効成分が前記の 1 つ以上の両親媒性脂質および前記の少なくとも 1 つの充填または球形化剤を含むマトリックス内に包み込まれ、

前記組成物は、前記 1 つ以上の両親媒性脂質類の融点を超える温度にさらされてきていない、

ここに前記組成物は前記有効成分の USP 溶出装置 II で測定したピトロ溶出速度が 2 時間後で 10 % から 50 %、4 時間後で 25 % から 90 %、12 時間後で 60 % を超え、16 時間後で 75 % を超えることを示す、

チュアブルな徐放性組成物。

【請求項 2】

前記組成物が少なくとも 1 および / または 60 重量パーセントを超えない前記の 1 つ以上の有効成分、少なくとも 1 および 50 重量パーセントを超えない前記両親媒性脂質類、並びに少なくとも 10 および 70 重量パーセントを超えない少なくとも 1 つの充填または球形化剤を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記の 1 つ以上の両親媒性脂質がリン脂質類、レシチン類、セラミド類、スフィンゴ脂質類、ステロイド類、および糖脂質類から成る群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記組成物は、120 を超える温度にさらされてきていない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記の組成物がさらに、脂肪アルコールのエステルならびに飽和および不飽和脂肪酸のエステル類、飽和および不飽和脂肪酸グリセリド類、硬化脂肪類、硬化植物油、炭化水素類、脂溶性ポリマー類、ワックス類、およびこれらの組み合わせから成る群から選択される補助的な徐放性物質を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記の組成物がさらに、風味剤を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記の補助的徐放性物質が前記の 1 つ以上の両親媒性脂質とは異なる、請求項 5 又は 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物が錠剤または多粒状物である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記錠剤または前記多粒状物がコーティングされていない、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記錠剤または前記多粒状物が、複数のより小さな片に砕かれた場合、USP 溶出装置 II で測定した前記有効成分のビトロ溶出速度が 4 時間後には放出された前記有効成分の 90 % を超えては維持しない、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記組成物が (a) 1.0 から 20 重量パーセントの前記有効成分、ここに前記有効成分は塩酸フェニルプロパノールアミンを含む；(b) 1.0 から 40 重量パーセントの前記の 1 つ以上の両親媒性脂質；および (c) 10 から 60 重量パーセントの前記の充填または球形化剤、ここに前記充填または球形化剤は微晶質セルロースを含む；を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記組成物の USP 溶出装置 II で測定した前記有効成分のビトロ溶出速度が最初の 1 から 5 分の間の有効成分の 20 % を超えることがない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

チュアブルな徐放性組成物で：

(a) 0.5 から 80 重量 % の 1 つ以上の有効成分；

(b) 0.5 から 80 重量 % のリン脂質類およびレシチン類から成る群から選択された 1 つ以上の両親媒性脂質；

(c) 5 % から 80 重量 % の少なくとも 1 つの充填または球形化剤を含み、

ここに前記の少なくとも 1 つの有効成分が前記の 1 つ以上の両親媒性脂質および前記の少なくとも 1 つの充填または球形化剤を含むマトリックス内に包み込まれていて、前記組成物は、前記 1 つ以上の両親媒性脂質類の融点を超える温度にさらされてきていない、

ここに前記組成物は前記有効成分の USP 溶出装置 II で測定したビトロ溶出速度が 2 時間後で 10 % から 50 %、4 時間後で 25 % から 90 %、12 時間後で 60 % を超え、16 時間後で 75 % を超えることを示している、チュアブルな徐放性組成物。

【請求項 14】

前記両親媒性脂質が前記組成物内に 1.0 から 30 重量パーセントのレベルで存在する、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記リン脂質がホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノール、ホスファチジルセリン、またはこれらの混合物を含む、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記の組成物がさらに、脂肪アルコールエステルならびに飽和および不飽和脂肪酸のエステル、飽和および不飽和脂肪酸グリセリド類、硬化脂肪類、硬化植物油、コレステロール、炭化水素類、脂溶性ポリマー類、ワックス類、およびこれらの組み合わせから成る群から選択される補助的な徐放性物質を含む、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記の組成物がさらに、風味剤を含む、請求項 13 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

チュアブルな徐放性組成物の錠剤を製造する方法で：

(a) 1つ以上の有効成分および1つ以上の脂質を溶媒内で混ぜ合わせ有効物を含む溶液または懸濁液をつくりだす；

(b) 前記の有効物を含む溶液または懸濁液を少なくとも1つの球形化または充填剤と混合して混合物をつくりだす；および

(c) 前記混合物を錠剤に成形する；
ことが含まれ、

ここに前記組成物は前記有効成分のUSP溶出装置IIで測定したピトロ溶出速度が2時間後で10%から50%、4時間後で25%から90%、12時間後で60%を超え、16時間後で75%を超えることを示し、

ここに前記のステップ(a)～(c)は前記の1つ以上の脂質の融点を超えない温度で実施される、

チュアブルな徐放性組成物の錠剤を製造する方法。

【請求項19】

さらに、前記のステップ(c)の前に、ステップ(b)の混合物を顆粒化することを含み、前記徐放性組成物の湿った顆粒をつくりだす、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

さらに前記のステップ(c)の前に、前記徐放性組成物の前記の湿った顆粒を乾燥し前記徐放性組成物の乾燥した顆粒をつくりだすことを含む、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記のステップ(c)が前記徐放性組成物の前記乾燥顆粒を前記錠剤に圧縮することを含む、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記溶媒がメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、t-ブタノール、エチルアセテート、アセトン、およびこれらの混合物から成る群から選択されている、請求項18に記載の方法。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0004

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0004】

最近では、チュアブルな徐放性組成物に望ましい徐放性および味覚遮蔽特性をもたらすためにワックスをベースとした物質が組み込まれてきている。例えば、米国特許出願第2010/0062988号では植物性タンパク質ゼインの分散系を用いてつくり出したチュアブルな徐放性組成物で、ワックス様の物質および球状化剤を加えて薬剤および他の有効成分を包み込んだものを開示している。ゼイン/ワックスのマトリックスはチュアブルな徐放性組成物で苦い味のする薬剤にある程度の味覚遮蔽性を加えたものをつくりだすことが可能である。同様に、米国特許出願公開第2008/0220079号はチュアブルな徐放性組成物でワックス様物質を球状化剤と併用して薬剤および他の有効成分を包み込めるものを作り出している。しかしながら、これら両方の公開文献のチュアブルな徐放性組成物は薬剤および他の有効成分を効果的に包み込むためには組成物をワックス様物質の融点を超える温度まで加熱する必要がある。残念ながら、この追加的な加熱はこれらのチュアブルな徐放性組成物の生産コストを増加させるとともに潜在的には包み込んだ薬剤および他の有効成分を損なう可能性がある。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0006

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0006】

本発明による一実施態様では、徐放性組成物が提供されている。徐放性組成物は (a) 重量で約 0 . 5 % から約 8 0 % の間の 1 つ以上の有効成分 ; (b) 重量で約 0 . 5 % から約 8 0 % の間の 1 つ以上の両親媒性脂質 ; および (c) 重量で約 5 % から約 9 0 % の間の少なくとも 1 つの充填または球形化剤 ; を含む。有効成分は両親媒性脂質および充填または球形化剤を含むマトリックス内に包み込まれている。組成物の U S P 溶出装置 II で測定した有効成分のビトロ (vitro) 溶出速度は、約 2 時間後で約 1 0 % から 5 0 % 、約 4 時間後で約 2 5 % から 9 0 % 、約 1 2 時間後で約 6 0 % を超え、約 1 6 時間後で約 7 5 % を超えることを示している。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 0 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 0 7】

本発明による別の実施態様では、徐放性組成物が提供されている。徐放性組成物は (a) 重量で約 0 . 5 % から約 8 0 % の間の 1 つ以上の有効成分 ; (b) 重量で約 0 . 5 % から約 8 0 % の間の 1 つ以上の両親媒性脂質でリン脂質類およびレシチン類から成る群から選択されたもの ; および (c) 重量で約 5 % から約 8 0 % の間の少なくとも 1 つの充填または球形化剤 ; を含む。有効成分は両親媒性脂質および充填または球形化剤を含むマトリックス内に包み込まれている。組成物は U S P 溶出装置 II で測定したビトロにおける有効成分の溶出速度が約 2 時間後で約 1 0 % から 9 0 % 、約 4 時間後で約 2 0 % から 9 0 % 、約 1 2 時間後で約 6 0 % を超え、約 1 6 時間後で約 7 0 % を超えることを示している。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 2 9】

ある実施態様では、両親媒性脂質は徐放性組成物の生産中にその融点を超えるどのような温度にもさらされない。例えば徐放性組成物の生産中に、両親媒性脂質は 1 2 0 、 1 1 0 、 1 0 0 、 9 0 、 8 0 、 7 0 、 6 0 、 5 0 、 4 0 、 3 5 、または 3 0 を超える温度にはさらされない。在来ワックスをベースとした脂質とは異なり、両親媒性脂質は有効成分を効果的に包み込むためにどの程度にも溶融する必要がない。加熱ステップが無いことは生産コストを削減すると共に生産中に有効成分が劣化する可能性を最小にできる。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 6 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 6 2】

一実施態様では、充填または球形化剤は微晶質セルロース、でん粉、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルファでん粉、リン酸ジカルシウム (dicalcium phosphat e)、粉砂糖、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、乳糖、マンニトール、カオリン、塩化ナトリウム、ソルビトール、およびこれらの組み合わせから成る群から選択される。他の実施例では、充填または球形化剤は微晶質セルロースおよびリン酸ジカルシウムの組み合わせである。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 9 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0096】

ある実施態様では、本開示による錠剤または多粒状物の形をした組成物は：(a)重量で約3%から約25%の有効成分；(b)重量で1%から15%のアルコール分散系のリン脂質；(c)重量で約1%から約25%の硬化植物油、ステアリン酸、または植物蠟、および(d)重量で約15%から約45%の微晶質セルロース、エチルセルロース、リン酸ジカルシウムまたはこれらの混合物を、含む、原則的にこれらから成る、またはこれらから成る。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0097

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0097】

ある実施態様では、本開示による錠剤または多粒状物の形をした組成物は：(a)重量で約0.5%から約20%の塩酸フェニルプロパノールアミン；(b)重量で0.5%から約10%のアルコール分散系のリン脂質；(c)重量で約10%から約40%の微晶質のセルロース、および(d)重量で約5%から約25%のリン酸ジカルシウムを、含む、原則的にこれらから成る、またはこれらから成る。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0098

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0098】

ある実施態様では、本開示による錠剤または多粒状物の形をした組成物は：(a)重量で約1%から約10%の塩酸フェニルプロパノールアミン；(b)重量で5%から約25%のアルコール分散系のリン脂質；(c)重量で約40%から約65%の硬化植物油または植物油、および(d)重量で約15%から約35%の微晶質セルロース、および(e)重量で約10%から約20%のリン酸ジカルシウムを、含む、原則的にこれらから成る、またはこれらから成る。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0101

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0101】

ある実施態様では、本開示による錠剤または多粒状物の形をした組成物は：(a)重量で約8%または約9%のフェニルプロパノールアミン塩酸塩；(b)重量で約8.5%のアルコール分散系のリン脂質；(c)重量で約10%の硬化植物油、ステアリン酸、または植物蠟（例えば、硬化綿実油およびカルナバワックス）、(d)重量で約24%の微晶質セルロース、および(e)重量で約14%のリン酸ジカルシウムを、含む、原則的にこれらから成る、またはこれらから成る。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0102

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0102】

ある実施態様では、本開示による錠剤または多粒状物の形をした組成物は：(a)重量で約8.25%のフェニルプロパノールアミン塩酸塩；(b)重量で約16.5%のアルコール分散系のリン脂質；(c)重量で約48%の硬化植物油、ステアリン酸、または植物蠟（例えば、硬化綿実油およびカルナバワックス）、(d)重量で約24%の微晶質セルロース、および(e)重量で約14%のリン酸ジカルシウムを、含む、原則的にこれらから成る、またはこれらから成る。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0103

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0103】

ある実施態様では、本開示による錠剤または多粒状物の形をした組成物は：(a)重量で約10%のフェニルプロパノールアミン塩酸塩；(b)重量で約8.5%のアルコール分散系のリン脂質；(c)重量で約1から約10%の硬化植物油、ステアリン酸、または植物蠟（例えば、硬化綿実油およびカルナバワックス）、(d)重量で約27%の微晶質セルロース、および(e)重量で約24%のリン酸ジカルシウムを、含む、原則的にこれらから成る、またはこれらから成る。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0104

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0104】

ある実施態様では、本開示による錠剤または多粒状物の形をした組成物は：(a)重量で約8.25%のグアイフェネシン；(b)重量で約8.25%のアルコール分散系のリン脂質；(c)重量で約1%の硬化植物油、ステアリン酸、または植物蠟（例えば、硬化綿実油およびカルナバワックス）、(d)重量で約25%の微晶質セルロース、および(e)重量で約33%のリン酸ジカルシウムを、含む、原則的にこれらから成る、またはこれらから成る。

【誤訳訂正14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0105

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0105】

ある実施態様では、本開示による錠剤または多粒状物の形をした組成物は：(a)重量で約0.9%の臭化水素酸デキストロメトルフアン；(b)重量で約8.25%のアルコール分散系のリン脂質；(c)重量で約1%の硬化植物油、ステアリン酸、または植物蠟（例えば、硬化綿実油およびカルナバワックス）、(d)重量で約25%の微晶質セルロース、および(e)重量で約40%のリン酸ジカルシウムを、含む、原則的にこれらから成る、またはこれらから成る。

【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0136

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0136】

P P Aを含むチュアブルな徐放性錠剤を先ずリン脂質(P H O S P H O L I P O N 9 0、「P L 9 0 H」)を約30 から約40 でエタノールに溶解したP P Aと混合して分

散系を作って準備した。低せん断ミキサーを用い、微晶質セルロース、レバーブレンド、およびリン酸ジカルシウムを分散系と混合して湿塊材料をつくり出した。湿塊材料を16メッシュの網に通して押し出し物（すなわち、湿った顆粒）をつくり出した。顆粒を水分が重量で5%を超えなくなるまで室温で一晩乾かした。次いで乾燥した顆粒を10メッシュの篩い網にむりやり通してさらに砕いた。大きさをそろえた顆粒を次いで潤滑用ステアリン酸と混合した。最後に顆粒を圧縮して目標重量および20kP未満の硬度を示す錠剤にした。この徐放性錠剤は表1に示すようにPPAおよび異なる量のリン脂質を含む。それぞれの錠剤サンプルのPPA有効性をRP-HPLC法を用いて計算した。

【誤訳訂正16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0137

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0137】

【表1】

表 1			
成 分	1:2 PPA:PL90H	1:1 PPA:PL90H	HPMC
P P A	8.25%	8.25%	8.25%
PHOSPHOLIPON 90H	16.5%	8.25%	—
H P M C	—	—	40%
リン酸ジカルシウム	33%	33%	44.75%
微晶質セルロース	24.75%	24.75%	6%
レバーブレンド	16.5%	24.75%	—
ステアリン酸	1%	1%	1%
錠剤合計重量%	100%	100%	100%

【誤訳訂正17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0140

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0140】

【表2】

表 2			
成 分	1:1 PPA: Phospholipon 20	1:2 PPA: Phospholipon 20	1:3 PPA: Phospholipon 20
P P A	8.25%	8.25%	8.25%
PHOSPHOLIPON 20	8.25%	16.5%	24.75%
リン酸ジカルシウム	30%	30%	30%
微晶質セルロース	21.75%	21.75%	13.75%
レバーブレンド	22%	22%	22%
ステアリン酸	1%	1%	1%
錠剤合計重量%	100%	100%	100%

【誤訳訂正18】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0143

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0143】

【表 3】

表 3		
成 分	1:2 PPA:LEC	1:2 PPA:ULTRALEC
P P A	8.25%	8.25%
BULKFOODS. COM レシチン	16.5%	—
ULTRATEC レシチン	-	16.5%
リン酸ジカルシウム	33%	33%
微晶質セルロース	16.5%	16.5%
レバーブレンド	24.75%	24.75%
ステアリン酸	1%	1%
錠剤合計重量%	100%	100%

【誤訳訂正 1 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 4 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 4 5】

実施例 4

この実施例は味覚遮蔽特性を伴う P P A を含むチュアブルな徐放性錠剤の生産に焦点をあてている。徐放性錠剤は約 3 0 でイソプロパノール内に P P A を加えさらに溶解して生産した。次いでコレステロールを加え混合物内で溶解した。コレステロールを溶解した後、リン脂質 (P H O S P H O L I P O N 2 0) を混合物に加えこれにより均質な分散系をつくり出した。別に、乾燥成分 (すなわち、リン酸ジカルシウム、微晶質セルロース、およびレバーブレンド) を低せん断ミキサーに加え一緒に混合した。次いでイソプロパノール混合物を乾燥成分に加え均質な混合物ができるまで混合した。均質な混合物を 1 6 メッシュの網に通しできた顆粒を室温で一晩乾燥した。乾燥した顆粒を 1 0 メッシュの篩い網に力づくで通してさらに砕いた。大きさをそろえた顆粒を次いで潤滑用ステアリン酸と混合した。最後に、顆粒を圧縮して目標重量 1 2 0 0 m g および 2 0 k P 未満の硬度を示す錠剤にした。できた錠剤は重量が 1 . 2 g で形は丸く、動物用に失禁の疾患に投与するために好適であった。表 4 に示したように、できた錠剤はコレステロールを含み、幾つかの場合にはリン脂質の混合物を含んだ。錠剤の P P A の有効性は実施例 1 で概要を述べた方法を用いて確認した。

【誤訳訂正 2 0】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 4 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 4 6】

【表 4】

表 4			
成 分	1:1 PPA:Cholesterol	1:1/2:1/2 PPA:Cholesterol/PL20	1:3/2:3/2 PPA:Cholesterol/PL20
P P A	8.25%	8.25%	8.25%
コレステロール	8.25%	4.13%	5.5%
PHOSPHOLIPON 20	0%	4.13%	5.5%
リン酸ジカルシウム	33%	33%	33%
微晶質セルロース	24.75%	24.75%	23.4%
レバーブレンド	25.75%	25.75%	24.75%
錠剤合計重量%	100%	100%	100%

【誤訳訂正 2 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 4 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 4 8】

実施例 5

この実施例はリン脂質およびエチルセルロースを含むチュアブルな徐放性錠剤の生産に焦点をあてている。徐放性錠剤は30 でエタノールにP P Aを加えてから溶解してつくり出した。次いでエチルセルロースおよびリン脂質（P H O S P H O L I P O N 9 0 H）をP P A / エタノール溶液に加え目視できる固体粒子がない均質な液体が得られるまで混ぜ込んだ。別に、乾燥成分（すなわち、リン酸ジカルシウム、微晶質セルロース、およびローストビーフ風味）を低せん断ミキサーに加え一緒に混合した。それからエタノールをベースとした均質な溶液を乾燥成分に加え均質な混合物が作られるまで混合した。均質な混合物を16メッシュの網に通しできた顆粒を室温で一晩乾燥した。乾燥した顆粒をさらに10メッシュの篩い網に力づくで通してさらに砕いた。大きさをそろえた顆粒をさらに潤滑用ステアリン酸と混合した。最後に、顆粒を1.6cmの円形の両凸の打ち抜き型で圧縮して錠剤にした。表5に示すように、できた錠剤は徐放剤としてエチルセルロースおよびリン脂質を含んでいた。錠剤のP P Aの有効性は実施例1で概要を述べた方法を用いて確認した。

【誤訳訂正 2 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 4 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 4 9】

【表 5】

表 5		
成 分	1 % Ethylcellulose	3 % Ethylcellulose
P P A	8.25%	8.25%
PHOSPHOLIPON 90H	5.5%	5.5%
エチルセルロース	1%	3%
リン酸ジカルシウム	50%	50%
微晶質セルロース	30.2%	28.2%
ローストビーフ風味	5%	5%
錠剤合計重量%	100%	100%

【誤訳訂正 2 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 1 5 0

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 1 5 0 】

徐放性錠剤のビトロ溶出の分析結果は実施例 1 で概要を述べた方法で試験した。図 5 に描いたように、エチルセルロースおよびリン脂質の組み合わせは約 1 6 時間にわたって P P A の徐放をもたらした。さらに、これらの結果はリン脂質類が P P A を包み込むために用いられるエチルセルロースフィルムが優れた可塑剤であることを示唆している。その結果、エチルセルロースは溶出中に連続的かつ柔軟な放出制御を形成することができる。さらに、リン脂質により可塑化されたエチルセルロースはクエン酸トリエチルおよびジブチルフタレートのような在来の可塑剤とともに成型したエチルセルロースフィルムと同等の柔軟性を示した。

【誤訳訂正 2 4】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 1 5 1

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 1 5 1 】

実施例 6

この実施例はベヘン酸グリセリルを含むチュアブルな P P A 徐放性錠剤の生産に焦点をあてている。徐放性錠剤は 3 0 のエタノール中に P P A を加えてから溶解して作り出した。ベヘン酸グリセリル (C O M P R I T O L 8 8 8 A T O) を P P A / エタノール溶液に加え混ぜ込んだ。ベヘン酸グリセリル内で混合してから、リン脂質 (P H O S P H O L I P O N 9 0) を加え大ざっぱなエマルジョンができるまで混ぜ込んだ。別に、乾燥成分 (すなわち、リン酸ジカルシウム、微晶質セルロース、およびローストビーフ風味) を低せん断ミキサーに加え一緒に混合した。次いで大ざっぱなエマルジョンを乾燥成分に加え均質な混合物ができるまで混合した。均質な混合物を 1 6 メッシュの網に通してきた顆粒を室温で一晩乾燥した。乾燥した顆粒を 1 0 メッシュの篩い網に力づくで通してさらに砕いた。大きさをそろえた顆粒をさらに潤滑用ステアリン酸と混合した。最後に、顆粒を圧縮して目標重量が 1 2 0 0 m g で 2 0 k P 未満の硬度を示す錠剤にした。表 6 に示したように、できた錠剤は異なる量のベヘン酸グリセリル含んでいた。錠剤の P P A の有効性は実施例 1 で概要を述べた方法を用いて確認した。

【誤訳訂正 2 5】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 1 5 2

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 1 5 2 】

【表 6】

表 6		
成 分	5% Glyceryl Behenate	10% Glyceryl Behenate
P P A	8.25%	8.25%
PHOSPHOLIPON 90H	5.5%	5.5%
<u>リン酸ジカルシウム</u>	50%	50%
微晶質セルロース	25.2%	20.2%
ローストビーフタイプ風味	5%	5%
ステアリン酸	1%	1%
Compritol 888 ATO	5%	10%
錠剤合計重量%	100%	100%

【誤訳訂正 2 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0154

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0154】

実施例 7

この実施例は硬化綿実油を含むチュアブルな徐放性錠剤の生産に焦点をあてている。徐放性錠剤は30 でエタノールにPPAを加えてから溶解してつくり出した。硬化綿実油(STEROTEX NF)をPPA/エタノール溶液中に加え混ぜ込んだ。硬化綿実油内で混合した後、次いでリン脂質(PHOSPHOLIPON 90H)を加え大ざっぱなエマルジョンができるまで混合した。別に、乾燥成分(すなわち、リン酸ジカルシウム、微晶質セルロース、およびローストビーフ風味)を低せん断ミキサーに加え一緒に混合した。それから大ざっぱなエマルジョンを乾燥成分に加え均質な混合物が作られるまで混合した。均質な混合物を16メッシュの網に通してきた顆粒を室温で一晩乾燥した。乾燥した顆粒をさらに10メッシュの篩い網に力づくで通してさらに砕いた。大きさをそろえた顆粒をさらに潤滑用ステアリン酸と混合した。最後に、顆粒を圧縮して目標重量が1200mgで20kP未満の硬度を示す錠剤にした。表7に示したように、できた錠剤は異なる量の硬化綿実油含んでいた。錠剤のPPAの有効性は実施例1で概要を述べた方法を用いて確認した。

【誤訳訂正27】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0155

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0155】

【表7】

表 7		
成 分	10% Sterotex Granulation	20% Sterotex Granulation
PPA	8.25%	8.25%
PHOSPHOLIPON 20	16.5%	16.5%
<u>リン酸ジカルシウム</u>	40%	35%
微晶質セルロース	19.2%	14.2%
ローストビーフタイプ風味	5%	5%
STEROTEX NF	10%	20%
ステアリン酸	1%	1%
錠剤合計重量%	100%	100%

【誤訳訂正28】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0158

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0158】

この実施例はグアイフェネシンを含むチュアブルな徐放性錠剤の生産に焦点をあてている。徐放性錠剤は30 でエタノールにグアイフェネシンを加えてから溶解してつくり出した。リン脂質(PHOSPHOLIPON 90)を加え大ざっぱなエマルジョンができるまで混ぜ込んだ。別に、乾燥成分(すなわち、リン酸ジカルシウム、微晶質セルロース、およびローストビーフ風味)を低せん断ミキサーに加え一緒に混合した。次いで大ざっぱなエマルジョンを乾燥成分に加え均質な混合物ができるまで混合した。均質な混合

物を 16 メッシュの網に通しできた顆粒を室温で一晩乾燥した。乾燥した顆粒を 10 メッシュの篩い網に力づくで通してさらに砕いた。大きさをそろえた顆粒をさらに潤滑用ステアリン酸と混合した。最後に、顆粒を圧縮して目標重量が 1200 mg で 20 k P 未満の硬度を示す錠剤にした。

【誤訳訂正 29】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0159

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0159】

【表 8】

表 8	
成 分	グアイフェネシン錠剤
Guaifenesin	8.25%
PHOSPHOLIPON 90H	8.25%
<u>リン酸ジカルシウム</u>	33%
微晶質セルロース	24.75%
レバーブレンド	24.75%
ステアリン酸	1%
錠剤合計重量%	100%

【誤訳訂正 30】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0161

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0161】

実施例 9

この実施例はデキストロメトルファンを含む徐放性錠剤の生産に焦点をあてている。徐放性錠剤は 30 でエタノールにデキストロメトルファンを加えてから溶解して作り出した。リン脂質 (PHOSPHOLIPON 90) を加え大ざっぱなエマルジョンができるまで混ぜ込んだ。別に、乾燥成分 (すなわち、リン酸ジカルシウム、微晶質セルロース、およびローストビーフ風味) を低せん断ミキサーに加え一緒に混合した。次いで大ざっぱなエマルジョンを乾燥成分に加え均質な混合物ができるまで混合した。均質な混合物を 16 メッシュの網に通しできた顆粒を室温で一晩乾燥した。乾燥した顆粒を 10 メッシュの篩い網に力づくで通してさらに砕いた。大きさをそろえた顆粒をさらに潤滑用ステアリン酸と混合した。最後に、顆粒を圧縮して目標重量が 1200 mg で 20 k P 未満の硬度を示す錠剤にした。

【誤訳訂正 31】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0162

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0162】

【表 9】

表 9	
成 分	デキストロメトルファン錠剤
臭化水素酸デキストロメトルファン	0.83%
PHOSPHOLIPON 90H	8.25%
リン酸ジカルシウム	40%
微晶質セルロース	24.75%
レバーブレンド	24.75%
ステアリン酸	1%
錠剤合計重量%	100%