

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-513328

(P2010-513328A)

(43) 公表日 平成22年4月30日 (2010.4.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 31/593 (2006.01)	A 6 1 K 31/593	
A 6 1 K 31/663 (2006.01)	A 6 1 K 31/663	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-541713 (P2009-541713)	(71) 出願人	507324773
(86) (22) 出願日	平成19年12月19日 (2007.12.19)		ミラン ファーマシューティカルズ ユー
(85) 翻訳文提出日	平成21年6月15日 (2009.6.15)		エルシー
(86) 国際出願番号	PCT/CA2007/002313		カナダ国 エム8ゼット 2エス6 オン
(87) 国際公開番号	W02008/074144		タリオ エトビコーク アドヴァンス ロ
(87) 国際公開日	平成20年6月26日 (2008.6.26)		ード 8 5
(31) 優先権主張番号	2,571,538	(74) 代理人	100105050
(32) 優先日	平成18年12月20日 (2006.12.20)		弁理士 鷲田 公一
(33) 優先権主張国	カナダ (CA)	(72) 発明者	アクバリエ モスタファ
(31) 優先権主張番号	2,571,398		カナダ国 エル4イー Oシー8 オンタ
(32) 優先日	平成18年12月20日 (2006.12.20)		リオ州 リッチモンド ヒル シルバー
(33) 優先権主張国	カナダ (CA)		メイプル ロード 1 1 7

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビタミンDおよびビスホスホン酸を含有する組成物

(57) 【要約】

本発明は、ビタミンDの非活性化代謝産物とビスホスホン酸とを含有する経口投与用医薬組成物に関する。本組成物は、流動促進剤を含有しないかまたは低濃度でのみ含有するかのいずれかである。かかる組成物を調製する方法、および哺乳類における異常な骨再吸収を予防または治療するためにそれを使用する方法もまた提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 活性医薬品成分 (API)、薬学的に許容可能なその塩、API の誘導体または水和物、またはそれらの混合物、

(b) ビタミン D 化合物、および

(c) 増量剤、希釈剤、バインダー、潤滑剤または崩壊剤から選択される 1 つ以上の賦形剤

を含んでなり、流動促進剤を含有しない医薬組成物。

【請求項 2】

微結晶性セルロースおよび乳糖を含んでなる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3】

(a) 活性医薬品成分 (API)、薬学的に許容可能なその塩、API の誘導体または水和物、またはそれらの混合物、

(b) ビタミン D 化合物、

(c) 微結晶性セルロース、

(d) 乳糖、および

(e) 増量剤、希釈剤、バインダー、潤滑剤崩壊剤または流動促進剤から選択される 1 つ以上の賦形剤

を含んでなり、前記流動促進剤が 0 ~ 0.5 % w / w の濃度で存在する、医薬組成物。

20

【請求項 4】

乳糖が無水乳糖であって密度は 0.5 g / ml 以上であり、微結晶性セルロースの密度は 0.4 g / ml 以上である、請求項 2 または 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

API がビスホスホン酸または薬学的に許容可能なその塩である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

ビスホスホン酸が、エチドロロン酸、クロドロロン酸、チルドロン酸、パミドロロン酸、ネリドロロン酸、オルパドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸またはゾレドロロン酸である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 7】

API がアレンドロン酸ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム一水和物、またはアレンドロン酸ナトリウム三水和物である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

ビタミン D 化合物がコレカルシフェロールである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

ビタミン D 化合物の量が約 2,800 IU ~ 約 5,600 IU であり、API または薬学的に許容可能なその塩の量が約 70 mg である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

ビタミン D 化合物の量が約 2,800 IU または約 5,600 IU である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 11】

プラスドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウムまたはその組み合わせを含んでなる、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

乳糖が、無水乳糖、噴霧乾燥乳糖または噴霧乾燥無水乳糖である、請求項 2 または 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

微結晶性セルロースがアビスセル (Avicel) 302 である、請求項 2 または 3 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 14】

固形経口医薬品である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

固形経口医薬品が錠剤またはカプセルである、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

固形経口医薬品が、噴霧乾燥無水乳糖、アビセル (Avicel) 302、アレンドロン酸ナトリウム三水和物、プラスドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびコレカルシフェロールビタミンDからなる、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

噴霧乾燥無水乳糖の密度は 0.67 g/ml であり、アビセル (Avicel) 302 の密度は 0.45 g/ml である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

(a) 活性医薬品成分 (API)、薬学的に許容可能なその塩、API の誘導体または水和物、またはそれらの混合物とビタミンD化合物とを混合するステップと、

(b) 増量剤、希釈剤、バインダー、潤滑剤、崩壊剤、および流動促進剤を含んでなる群から選択される 1 つ以上の賦形剤を添加するステップと

を含んでなり、前記流動促進剤が、最終医薬組成物中で流動促進剤の最終濃度が $0 \sim 0.5 \text{ \% w/w}$ になるように添加される、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物を調製する方法。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物を患者に投与するステップを含んでなる、骨再吸収増大に関連する疾患を治療する方法。

【請求項 20】

疾患が、骨粗鬆症、高カルシウム血症、腫瘍骨溶解症またはパジェット病である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

患者はビタミンD欠乏症またはビタミンD不足である、請求項 19 または 20 に記載の方法。

【請求項 22】

骨再吸収増大に関連する疾患を治療するための請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

疾患が、場合によりビタミンD欠乏症またはビタミンD不足と組み合わせさせた、骨粗鬆症、高カルシウム血症、腫瘍骨溶解症またはパジェット病である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

骨再吸収増大に関連する疾患を治療するための請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 25】

疾患が、場合によりビタミンD欠乏症またはビタミンD不足と組み合わせさせた、骨粗鬆症、高カルシウム血症、腫瘍骨溶解症またはパジェット病である、請求項 24 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、同時係属中のカナダ特許出願第 2, 571, 538 号明細書 (2006 年 12 月 19 日出願) およびカナダ特許出願第 2, 571, 398 号明細書 (2006 年 12 月 20 日出願) の優先権を主張するものであり、その内容全体を本明細書に援用する。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 2 】

本発明は、医薬組成物およびその調製方法、より詳しくはビスホスホネートとビタミンD化合物とを含んでなる医薬組成物、およびその調製方法に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

ビスホスホン酸は、骨疾患ならびに骨粗鬆症、パジェット病、および高カルシウム血症などのカルシウム代謝関連疾患の治療において重要である。ビスホスホネート、すなわちビスホスホン酸または可溶性の薬学的に許容可能なその塩は、天然ピロリン酸の合成類似体である。固相リン酸カルシウムに対して際立った親和性を有するため、ビスホスホン酸は骨ミネラルに強力に結合する。薬理学的に活性なビスホスホン酸については当該技術分野でよく知られており、強力な骨再吸収阻害剤であるため異常な骨再吸収に関連する疾患の治療および予防において有用である。骨は支持構造としての役割を果たすが、様々な身体刺激シグナル伝達および応答機序にもまた関与する。したがって損傷骨を支持するための単純な補綴では、患者は、骨自体の修復による適切な活性効果が得られない。

10

【 0 0 0 4 】

医薬品としてのビスホスホン酸については、例えば特許文献1～5に記載されている。市販のビスホスホン酸の医薬品形態は、経口組成物（錠剤またはカプセル）または静脈内注射もしくは輸液用溶液である。アレンドロン酸、イバンドロン酸ナトリウム、リセドロロン酸、パミドロン酸、およびクロドロロン酸をはじめとする多くのビスホスホン酸が目下臨床開発中であり、または骨粗鬆症および転移性骨疾患治療用に市販されている（非特許文献1）。

20

【 0 0 0 5 】

ビタミンD3（コレカルシフェロール）はビタミンDの非活性化形態である。これは、ヒドロキシル化された生物学的に活性のあるビタミンD3代謝産物および類似体の前駆物質である。一般にコレカルシフェロールをヒドロキシル化によって活性化して25-ヒドロキシ-コレカルシフェロールにしてもよく、25-ヒドロキシ-コレカルシフェロールを1-位置でさらにヒドロキシル化して1,25-ジヒドロキシ-コレカルシフェロール（ビタミンD3の活性形態）にしてもよい。ビタミンDの活性形態は哺乳類に対する毒性のために高用量で投与できないのに対し、不活性なビタミンD3はより高い投薬量で投与してもよい。ビタミンD不足は、カルシウムおよびリン酸の吸収障害によって特徴づけられる成人における代謝性骨疾患の原因として認識されている。ビタミンD欠乏症はまた、損なわれた骨鉱化作用によっても特徴づけられる。持続性のビタミンD不足および欠乏症は、漸進的な骨損失の重要な原因であると考えられている。

30

【 0 0 0 6 】

ビタミンD不足は、加齢や地理的・季節的要因により起こりうる。児童および若年成人に必要なビタミンDのほとんどは太陽光への曝露により供給されるものの、食事による摂取不足と太陽光への曝露欠如が組み合わさると、人体は貯蔵されたビタミンDを使い尽くしてしまう可能性がある。しかし、食料品によるビタミンD補給では適切な摂取量を確保できないことがあり、特に、これらの食料品を摂取しないことが多い高齢者の場合や、カルシウムの腸管吸収効率が悪い場合、太陽光を普段浴びていない（よって迅速に枯渇が起きる）場合には、ビタミンDの適切な摂取量が確保できない。

40

【 0 0 0 7 】

1980年10月28日に付与された特許（特許文献6）は、動物組織におけるリン酸カルシウムの異常動員阻害のために、特定のポリホスホネート化合物、特にビスホスホン酸と、ビタミンD様抗くる病化合物とを共投与することを開示する。1982年5月18日に付与された特許（特許文献7）は、特許文献6に記載の方法で使用される組成物を特許請求している。ビスホスホン酸治療法を受けている対象、特に不十分な食餌性カルシウム摂取またはカルシウム吸収が不十分な対象では、骨形成および鉱化作用を促進するための補助ビタミンDを摂取する必要性がある。ビスホスホン酸が与えられる患者に十分なビタミンDも確実に与えられるようにしている、ビタミンDの代謝産物およびビスホスホン

50

酸を含んでなる単一製品または調製品はこの必要性に対応している。

【 0 0 0 8 】

医薬品の調製は、加工中の圧縮および流動性の問題を伴うことがあるため、問題となることがある。粘性増大して顆粒が硬くなることにより加工が阻害され、その結果、賦形剤により潤滑性または流動性を改善しようとした場合、遅い溶解プロフィールおよび脆碎性の問題が起こる。したがって医薬品の調製は、特許文献 8 のように、限定されるものではないが、コロイド二酸化ケイ素、滑石などの、加工中に粉末混合物の流動特性を改善する「流動促進剤」を必要とすることが知られている。通常流動促進剤の含有量は、組成物の 0.5 ~ 5.0 % である。

【 0 0 0 9 】

前記背景技術情報は、出願人が本発明との関連性があると考える情報を明らかにするためのものである。出願人が、前記情報のいずれかが本発明に対する従来技術を構成すると認めるとすることは必ずしも意図されず、またそのように解釈してはならない。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 0 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 4,687,767 号明細書

【 特許文献 2 】 米国特許第 4,666,895 号明細書

【 特許文献 3 】 米国特許第 4,927,814 号明細書

【 特許文献 4 】 米国特許第 4,942,157 号明細書

【 特許文献 5 】 米国特許第 4,777,163 号明細書

【 特許文献 6 】 米国特許第 4,230,700 号明細書

【 特許文献 7 】 米国特許第 4,330,537 号明細書

【 特許文献 8 】 国際公開第 2005/117906 A 1 号パンフレット

【 特許文献 9 】 米国特許第 3,042,531 号明細書

【 非特許文献 】

【 0 0 1 1 】

【 非特許文献 1 】 Muhlbauer R.C., Bauss R., Schenk R., Janner M., Bosies E., Strein K., and Fleisch H. BM21.0955 A Potent New Bisphosphonic acid to Inhibit Bone Resorption. J. Bone Miner. Res. 6:1003-1011 (1991)

【 非特許文献 2 】 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 2 】

本発明は、ビタミン D 化合物と共にビスホスホン酸を含有する組成物を提供する。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 3 】

特に、本発明の一態様は、(a) 活性医薬品成分 (API)、薬学的に許容可能なその塩、API の誘導体または水和物、またはそれらの混合物、(b) ビタミン D 化合物、および (c) 増量剤、希釈剤、バインダー、潤滑剤または崩壊剤から選択される 1 つ以上の賦形剤を含んでなり、流動促進剤を含まない医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 4 】

本発明の別の態様は、(a) 活性医薬品成分 (API)、薬学的に許容可能なその塩、API の誘導体または水和物、またはそれらの混合物、(b) ビタミン D 化合物、(c) 乳糖、(d) 微結晶性セルロース、および (e) 増量剤、希釈剤、バインダー、潤滑剤、崩壊剤または流動促進剤から選択される 1 つ以上の賦形剤を含んでなり、流動促進剤は 0 ~ 0.5 % w/w の濃度で存在する医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 5 】

本発明の特定の実施態様によれば、API はビスホスホン酸または薬学的に許容可能な

10

20

30

40

50

その塩である。特定の実施態様では、ビスホスホン酸はアレンドロン酸または例えばアレンドロン酸ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物またはアレンドロン酸ナトリウム三水和物などの薬学的に許容可能なその塩である。

【0016】

さらに、好ましい本発明の実施態様によれば、ビタミンD化合物はコレカルシフェロールである。組成物中のコレカルシフェロール量は好ましくは約2,800IU~約5600IUである一方、APIまたは薬学的に許容可能なその塩の量は約70mgが好ましい。特に好ましい実施態様では、組成物中のコレカルシフェロール量は約2,800IUまたは約5600IUである。

【0017】

特に好ましい本発明の実施態様は、ビスホスホン酸としてのアレンドロン酸、ビタミンD化合物としてのコレカルシフェロール、微結晶性セルロース(アビセル(Avicel)302等級)、および噴霧乾燥乳糖の無水形態を含んでなる上述のような組成物を提供する。流動促進剤、最も好ましくはコロイド二酸化ケイ素などの流動改善賦形剤は必要とされないか、または低濃度でのみ必要とされる(すなわち0.5重量%を超えない)かのいずれかである。

【0018】

このような組成物の利点は、微結晶性セルロース(例えば、アビセル(Avicel)302)および無水乳糖(例えば噴霧乾燥)を使用すると、流動性の改善と同時に、ビスホスホン酸に通常付随する粘性の問題が意外にも克服されるように見えることである。このような組成物は、調製品の硬度または溶解時間(DT)を十分低くまたは短くして、脆砕性の問題を解消し、組成物の加工中における破砕や排出不良を防止することができる。

【0019】

別の利点は、組成物の流動性の改善に必要な賦形剤が少なく済むこと、より具体的には流動促進剤の必要性が完全になくなるか、もしくは顕著に減少することである。

【0020】

全体的に見ると、本明細書における組成物は、流動促進剤を標準量(典型的には0.5%以上~5.0重量%)で含有する組成物と比較して、流動促進剤が完全に不存在であるかまたはその濃度が低下されても、このような劇的な組成変化で予期されるような遅延溶解プロフィールを示さないという利点がある。

【0021】

本発明の別の態様は、(a)活性医薬成分(API)、薬学的に許容可能なその塩、APIの誘導体または水和物、またはそれらの混合物と、ビタミンD化合物とを混合するステップと、(b)増量剤、希釈剤、バインダー、潤滑剤、崩壊剤、および流動促進剤を含んでなる群から選択される1つ以上の賦形剤を添加するステップとを含んでなり、前記流動促進剤は、最終医薬組成物中で流動促進剤の最終濃度が0~0.5%w/wになるように添加される、上述のような医薬組成物を調製する方法を提供する。

【0022】

本発明のさらなる実施態様によれば、医薬組成物は固形経口医薬品または錠剤もしくはカプセルなどの剤形に調合される。

【0023】

本発明の別の態様は、(a)ビスホスホン酸、薬学的に許容可能なその誘導体、またはそれらの混合物、(b)ビタミンD化合物、および(c)増量剤、希釈剤、バインダー、潤滑剤、崩壊剤または流動促進剤から選択される1つ以上の賦形剤を含んでなり、前記流動促進剤が0~0.5%w/wの濃度で存在する医薬組成物を使用して、患者に投与するステップを含んでなる、骨再吸収増大に関連する疾患を治療する方法を提供する。骨再吸収疾患としては、限定されるものではないが、骨粗鬆症、高カルシウム血症、腫瘍骨溶解症、およびまたはパジェット病が挙げられる。かかる方法で使用するための組成物は、場合により乳糖および微結晶性セルロースを含む。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【 0 0 2 4 】

【図 1】本発明の一実施態様に係る、流動促進剤未添加で調製された錠剤の溶解時間試験結果を示す。

【図 2】本発明の一実施態様に係る、低濃度の流動促進剤を用いて調製された錠剤の溶解時間試験結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 5 】

本発明は、活性医薬品成分（API）、またはその塩、エステル、および溶媒和化合物をはじめとする薬学的に許容可能なその誘導体を含む医薬組成物の調製に関し、該組成物は流動促進剤を含まないか、或いは低濃度（すなわち 0.5 重量% 以下）の流動促進剤のみを含むが、経口剤形等へのさらなる加工を可能にするのに十分なレベルの脆砕性、流動性、硬度および DT を維持する。かかる組成物は加工中に砕け散らず、適切に排出される。

【 0 0 2 6 】

意外にも本発明者らは、本発明の医薬組成物の調製で使用する混合物の流動特性を向上または増大させるのに、高濃度の賦形剤が必要でないことを発見した。改良組成物を使用することで、流動促進剤などの「流動性改善」特殊賦形剤に対する要求はもはや必要でなく、または低濃度で含めることができる。高密度等級の微結晶性セルロース（MCC）および噴霧乾燥無水乳糖などの代案の賦形剤の組み合わせは、意外にも混合物の流動性を改善して、加工中に圧縮の問題をもたらさなかった。

【 0 0 2 7 】

本明細書において、「活性医薬品成分」（API）という用語は、治療的化合物を意味する。API 顆粒を錠剤に調合した場合、このような錠剤は着色剤、潤滑剤などもまた含むことができる。本発明の顆粒は、錠剤、カプセル、懸濁液、水で戻せる粉末、および坐薬などの多様な形態で調合できる。

【 0 0 2 8 】

本発明の顆粒を含む組成物中に含有される治療的化合物は、その薬学的に許容可能なその塩として調合できる。本明細書中、「薬学的に許容可能なその塩」とは開示されている化合物の誘導体を指し、薬理的に活性な親化合物が、その酸性または塩基性塩を作製することにより改変されているものである。薬学的に許容可能な塩の例としては、限定されるものではないが、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられる。薬学的に許容可能な塩としては、例えば無毒の無機酸または有機酸から形成される、親化合物の従来の無毒の塩または四級アンモニウム塩が挙げられる。例えばこのような従来の無毒の塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルホン酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸に由来するもの、およびアミノ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から調製される塩が挙げられる。

【 0 0 2 9 】

本発明の組成物で使用する API の薬学的に許容可能な塩は、従来の化学的手法によって、塩基性または酸性部分を含有する親 API から合成できる。一般にこのような塩は、水中または有機溶剤中、または両者の混合物中で、これらの化合物の遊離酸または塩基形態と所定量の適切な塩基または酸とを反応させて調製できる。適切な塩の一覧は、その開示を参照によって本明細書に援用する非特許文献 2 に記載されている。

【 0 0 3 0 】

本明細書中、「薬学的に許容可能」という語句は、良識的な医学的判断の範囲内にあり、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題または合併症なしに、合理的な利点/リスク比と釣り合う、ヒトおよび動物組織と接して使用するのに適した化合物、

材料、組成物、および／または剤形のことをいう。

【0031】

本発明の調合物で使用されるAPIは、ビスホスホン酸、または限定されるものではないが、エチドロロン酸、クロドロロン酸、チルドロン酸、パミドロロン酸、ネリドロロン酸、オルパドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸、ゾレドロロン酸またはその薬学的に許容可能な塩、エステルまたは溶媒和化合物などのその誘導体であることができる。このような組成物は、骨再吸収の病的増大によって特徴づけられる疾患の治療に、特に骨粗鬆症の治療に有用である。

【0032】

本発明の特定の実施態様によれば、APIは[4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン]-ビスホスホン酸(アレンドロン酸)である。

10

【0033】

より具体的には、本発明はビスホスホン酸とビタミンD化合物との組み合わせを含有する組成物を含む。「ビタミンD」または「ビタミンD化合物」という用語は、その2つの主要形態がビタミンD₂(またはエルゴカルシフェロール)およびビタミンD₃(またはコレカルシフェロール)である一群の脂溶性プロホルモンを指す。「ビタミンD」または「ビタミンD化合物」という用語は、本明細書中、これらの物質の代謝産物およびその他の類似体もまた指す。

【0034】

本発明の組成物中に含有させることができる崩壊剤としては、コーンスターチ、ジャガイモデンプンなどのデンプン、その化および加工デンプンと、甘味料と、ベントナイトなどの粘土と、微結晶性セルロースと、アルギネートと、デンプングリコール酸ナトリウムと、寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチンおよびトラガカントなどのガムが挙げられる。崩壊剤は、組成物総重量の約20重量%まで、好ましくは約2~約10%を構成することができる。本発明の組成物で使用される微結晶性セルロースは、好ましくは高密度形態である。例えば、使用される微結晶性セルロースの密度は、0.45 g/mlなど、0.4 g/ml以上である。

20

【0035】

本発明の組成物に組み込むことができる増量剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮性砂糖、製菓糖、デキストラート、デキストリン、デキストロース、二塩基性リン酸カルシウム二水和物、二塩基性リン酸カルシウム、フルクトース、グリセリルパルミトステアレート、グリシン、水素化植物油-タイプ1、カオリン、乳糖、トウモロコシデンプン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、微結晶性セルロース、ポリメタクリレート、塩化カリウム、粉末セルロース、化デンプン、塩化ナトリウム、ソルビトール、デンプン、スクロース、糖球(sugar sphere)、滑石、三塩基性リン酸カルシウム、およびキシリトールが挙げられる。組成物に乳糖が含まれる場合、それは好ましくは噴霧乾燥乳糖、無水乳糖または噴霧乾燥無水乳糖である。好ましくは、乳糖の密度は0.5 g/ml以下である。具体的には、乳糖は、密度0.67 g/mlの噴霧乾燥無水乳糖でありうる。

30

40

【0036】

本発明の組成物は、潤滑剤もまた含むことができる。本明細書中、「潤滑剤」とは、圧縮およびそれらからの排出中に、錠剤と型壁との境界面から生じる摩擦を低下できる材料を意味する。潤滑剤はまた、パンチへの、より少ない程度には型壁への固着を防止する役割を果たしてもよい。「固着防止剤」という用語は、排出中に機能する物質に具体的に言及するために時折使用される。しかし本開示で使用されるように、「潤滑剤」という用語は総称的に使用されて「固着防止剤」を含む。形成および／または排出中の錠剤の固着は、効率低下、不規則に形成された錠剤、およびそれによって送達される意図される薬剤または成分の非均一な分布などの重篤な製造上の問題を引き起こす可能性がある。これらの問題は、高速錠剤化アプローチおよび方法に関して特に深刻である。

50

【 0 0 3 7 】

潤滑剤は、内在性または外在性であってもよい。金型キャビティへおよび／またはパンチ表面へのスプレーによってフィルムの形態で錠剤化工具表面に直接塗布される潤滑剤は、外在性潤滑剤として知られている。外在性潤滑剤は効果的な潤滑を提供できるが、それらの使用は複雑な塗布装置および方法を必要とし、コストを増大させて生産性を低下させる。

【 0 0 3 8 】

内在性潤滑剤は、打錠される材料中に組み込まれる。ステアリン酸のマグネシウム、カルシウム、および亜鉛塩が長きにわたり、慣用される最も効果的な内在性潤滑剤とされている。2%以下の濃度が通常効果的である。

10

【 0 0 3 9 】

その他の従来の内在性潤滑剤としては、水素化および部分的水素化植物油、動物性脂肪、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンモノステアリン酸、滑石、軽油、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化マグネシウムなどが挙げられる。特許文献9を参照されたい。

【 0 0 4 0 】

本発明に係る潤滑剤は、組成物の総重量の1.5重量%まで、好ましくは約0.25～約1.0重量%の量で使用する。

【 0 0 4 1 】

内在性潤滑剤は、従来の錠剤で使用する場合に特定の重大な困難さをもたらす。多くの潤滑剤は、錠剤の崩壊を実質的に遅らせる。

20

【 0 0 4 2 】

本発明の組成物に含めることができる着色剤としては、二酸化チタンと、F、D、&C染料として知られているものなどの食物に適した染料と、ブドウ果皮抽出物、ビーツ赤色粉末、カロテン、ベニノキ、カルミン、ターメリック、パプリカなどの天然着色剤などが挙げられる。使用される着色剤の量は、組成物の総重量の約0.1～約3.5重量%の範囲であることができる。

【 0 0 4 3 】

組成物に組み込まれる香料は、合成香味油および着香芳香族および／または天然油と、植物、葉、花、果実などからの抽出物およびそれらの組み合わせから選択されてもよい。これらは、シナモン油、ウインターグリーン油、ペパーミント油、丁子油、ベイ油、アニス油、ユーカリノキ、タイム油、ニオイヒバ油、ナツメグ油、セージ油、苦扁桃油、および桂皮油を含んでもよい。また香料として有用なのは、バニラと、レモン、オレンジ、グレープ、ライム、およびグレープフルーツをはじめとする柑橘油と、リンゴ、ナシ、モモ、イチゴ、ラズベリー、サクランボ、スモモ、パイナップル、アプリコットなどをはじめとする果実精である。特に有用なことが分かった香料としては、市販のオレンジ、ブドウ、サクランボ、および風船ガム香料およびそれらの混合物が挙げられる。香味料の量は、所望の官能的効果をはじめとするいくつかの要因に左右されてもよい。香料は組成物の重量に対して、重量基準で約0.5%～約3.0%の範囲の量で存在してもよい。特に好ましい香料はブドウおよびサクランボ香料と、オレンジなどの柑橘類香料である。

30

40

【 0 0 4 4 】

本発明の医薬組成物は、単位剤形（例えば錠剤、カプセルまたは小袋）に加工して、次に流通用に包装できる。加工ステップは特定の単位剤形次第で変動する。例えば錠剤は一般に圧力下で所望の形に圧縮され、カプセルまたは小袋では単純な充填操作が用いられる。当業者は、様々な単位剤形の製造のために使用される手順を十分承知している。

【 0 0 4 5 】

本発明の医薬組成物に組み込まれる材料を前処理して、錠剤化に容易に役立つ顆粒を形成できる。この工程は顆粒化として知られている。一般に定義されるように「顆粒化」とは、それによって小型粒子がより大きな恒久的凝集にひとまとめにされて、錠剤化に適した粘稠度を有する易流動性組成物を生じる、あらゆるサイズ拡大工程である。このような

50

粒状組成物は、乾燥砂と類似した粘稠度を有してもよい。顆粒化は、混合装置内での攪拌によって、または圧縮、押出しまたは球体化によって達成されてもよい。

【 0 0 4 6 】

本発明のこの態様に係る錠剤は、周知の錠剤化手法によって製造できる。通常の錠剤化工程では、錠剤にする材料をキャビティに入れ、次に1つ以上のパンチ部材をキャビティ内に進めて圧縮する材料と密着させ、すぐに圧縮力をかける。したがって材料は、パンチおよびキャビティの形と強制的に一致するようにされる。様々な錠剤化方法について当業者によく知られており、ここでは詳述しない。

【 0 0 4 7 】

本発明の医薬組成物を錠剤形態に加工する際、錠剤のサイズおよび形をヒト患者などの患者への直接経口投与用に合わせることができる。

10

【 0 0 4 8 】

各錠剤に組み込まれる治療化合物の量は、既知の薬学原理に従って選択されてもよい。治療的化合物の有効量は、具体的に考察される。「有効量」という用語は、例えば医薬品に関しては、薬学的有効量が考察されるものと理解される。薬学的有効量は、必要とされるまたは所望の治療的応答を誘発するのに十分な薬剤または薬学的活性物質の量または分量であり、つまり、患者に投与されると、感知可能な生物学的応答を誘発するのに十分な量である。

【 0 0 4 9 】

以下の実施例は本発明を説明するためのものであり、本発明の範囲と要旨を決して限定するものではない。

20

【実施例】

【 0 0 5 0 】

実施例 1：流動促進剤を含有しない組成物

下述の組成物は、噴霧乾燥無水乳糖と高密度微結晶性セルロース（アビスセル（A v i c e l）302）との組み合わせが、意外にも流動促進剤がもはや必要でない程度に十分な流動性をもたらしたことを特徴とする。

【 0 0 5 1 】

【表 1】

組成物(流動促進剤なし)	所要 グラム量	単位あたりの量	
		単位あたりの量	
		mg	%
アレンドロン酸ナトリウム三水和物	91.37	91.37	28.55
噴霧乾燥無水乳糖	99.98	99.98	31.24
プラスドン	12.80	12.80	4.00
クロスカルメロースナトリウム	13.20	13.20	4.13
微結晶性セルロース(NF PH302)	74.90	74.90	23.41
コレカルシフェロールビタミン D	26.00	26.00	8.13
ステアリン酸マグネシウム	1.75	1.75	0.55
錠剤総重量(コア)	320.00	320.00	100.00

30

40

【 0 0 5 2 】

上述の錠剤を調製するために使用した工程は、次のとおりである。

A：アレンドロン酸ナトリウム三水和物、無水乳糖 NF、プラスドン S 6 3 0、およびクロスカルメロースナトリウム NF を # 2 0 メッシュを通して予備篩がけして、10 分間混合する。

B：微結晶性のセルロース P H 3 0 2 を # 3 0 メッシュを通して予備篩がけして、10 分間混合する。

C：非ウシ起源ステアリン酸マグネシウムを # 6 0 メッシュを通して予備篩がけして、3

50

分間混合する。

D：15～18Kpで打錠する。

【0053】

得られた錠剤の溶解時間を測定して、市販のアレンドロネート/ビタミンD剤の錠剤（フォサマックス（Fosamax）D）の溶解時間と比較した。溶解は、USP23第3補遺に記載の手順を使用して水中で試験した。

【0054】

図1に示す結果は、本発明の錠剤と市販の錠剤の溶解プロフィール間に本質的に違いがないことを実証する。さらに、「工業ガイダンス：即効型固形経口剤形、スケールアップと認可後の変更：化学、製造、および管理、生体外溶解試験、および生体内生物学的同等性考証（Guidance for Industry：Immediate Release Solid Oral Dosage Forms，Scale-Up and Postapproval Changes：Chemistry，Manufacturing，and Controls，In Vitro Dissolution Testing，and In Vivo Bioequivalence Documentation）」、米国医薬品評価研究センター（CDER）によって「生体外溶解（In vitro Dissolution）」の表題の下に出版、で規定されるようにして溶解プロフィールを比較した。本研究では、類似係数 f_2 は54.9と計算された。 $50 < f_2 < 100$ であれば溶解プロフィールは、同様であると見なされる。

【0055】

実施例2：低濃度の流動促進剤を含んでなる組成物

下述の組成物は、高密度噴霧乾燥無水乳糖と高密度微結晶性セルロース（アビセル（Avicel）302）との組み合わせが予想外の流動性増大をもたらしたことを特徴とする。

【0056】

【表2】

説明	所要 グラム量	単位あたりの量	
		mg	%
アレンドロン酸ナトリウム三水和物	91.37	91.37	28.55
噴霧乾燥無水乳糖	98.38	98.38	30.74
プラスドン	12.80	12.80	4.00
クロスカルメロースナトリウム	13.20	13.20	4.13
微結晶性セルロース(NF PH302)	74.90	74.90	23.41
コレカルシフェロールビタミンD	26.00	26.00	8.13
コロイド二酸化ケイ素	1.60	1.60	0.50
ステアリン酸マグネシウム	1.75	1.75	0.55
錠剤総重量(コア)	320.00	320.00	100.00

【0057】

上述の錠剤を調製するために使用した工程は、次のとおりである。

A：アレンドロン酸ナトリウム三水和物、無水乳糖、プラスドンS630、およびクロスカルメロースナトリウムNFを#20メッシュを通して予備篩がけして、10分間混合する。

B：微結晶性セルロースPH302およびコロイド二酸化ケイ素を#20メッシュを通して予備篩がけする。コレカルシフェロールビタミンDを#30メッシュを通して予備篩がけして、10分間混合する。

C：非ウシ起源ステアリン酸マグネシウムを#60メッシュを通して予備篩がけして、3分間混合する。

D：15～18Kpで打錠する。

【 0 0 5 8 】

得られた錠剤の溶解時間を測定して、市販のアレンドロネート / ビタミン D 剤の錠剤 (フォサマックス (F o s a m a x) D) の溶解時間と比較した。溶解は、U S P 2 3 第 3 補遺に記載の手順を使用して水中で試験した。

【 0 0 5 9 】

図 2 に示す結果は、本発明の錠剤と市販の錠剤の溶解プロファイル間に本質的に違いがないことを実証する。本研究では、類似係数 f_2 は 62.3 と計算された。 $50 < f_2 < 100$ であれば溶解プロファイルは、同様であると見なされる。

【 0 0 6 0 】

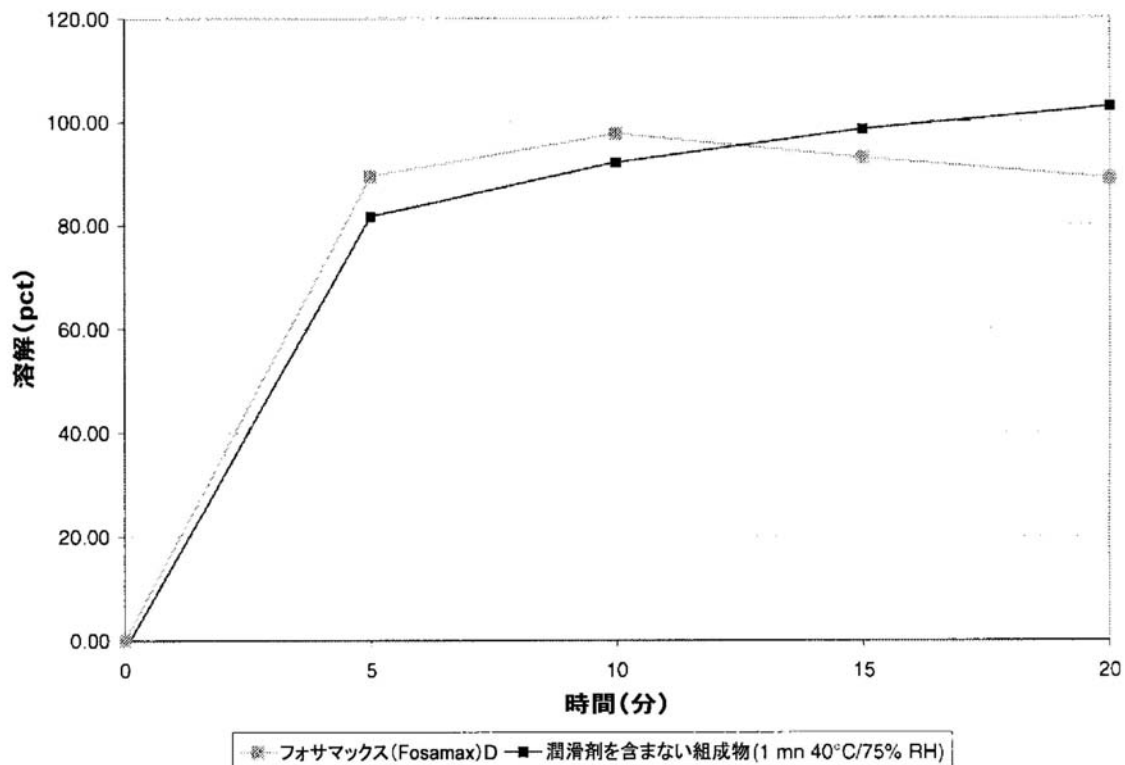
本明細書で言及される全ての公報、特許、および特許出願は、本発明に関係がある当業者の技術レベルの目安であり、それぞれの公報、特許、および特許出願が具体的に個々に援用されたかのように、その内容全体を参照によって本明細書に援用するものとする。

10

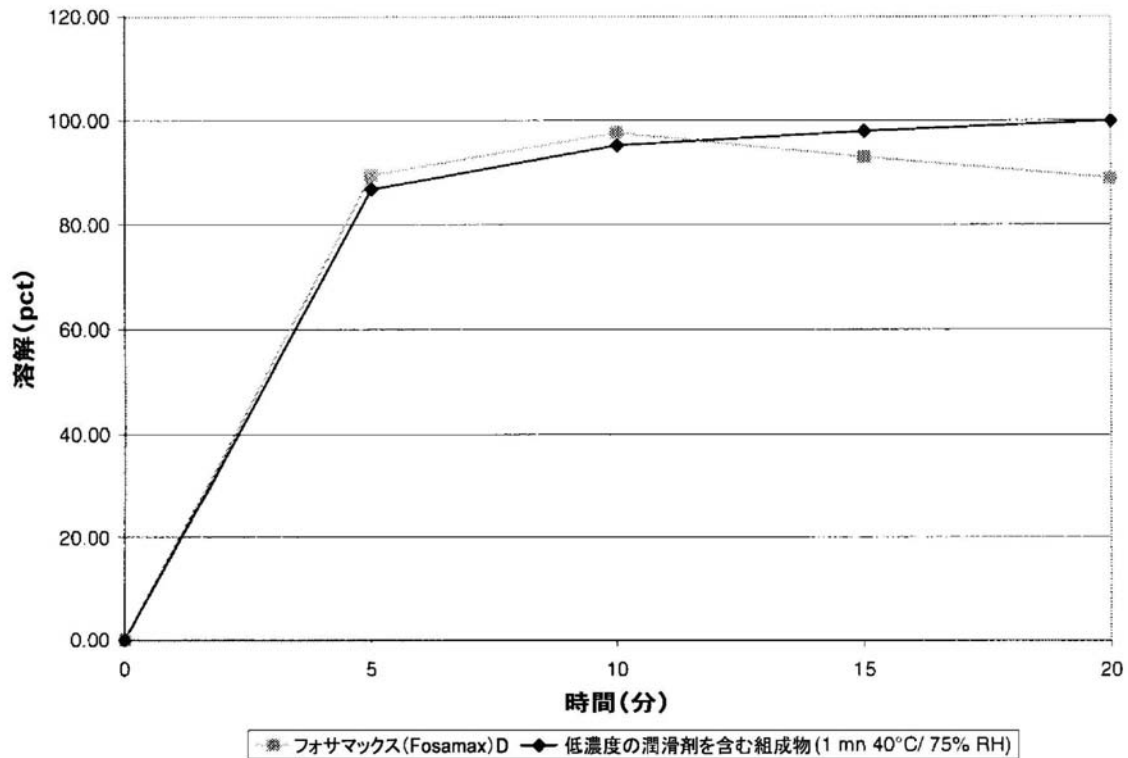
【 0 0 6 1 】

以上、本発明を説明したが、本発明が多様に変更されてもよいことは明らかである。このような変更は本発明の要旨と範囲からの逸脱とは見なされず、当業者には明らかであるように、このような全ての変更は以下の特許請求の範囲内に含まれることが意図される。

【 図 1 】



【図 2】



【手続補正書】

【提出日】平成21年12月10日(2009.12.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、同時係属中のカナダ特許出願第2,571,538号明細書(2006年12月19日出願)およびカナダ特許出願第2,571,398号明細書(2006年12月20日出願)の優先権を主張するものであり、その内容全体を本明細書に援用する。

【0002】

本発明は、医薬組成物およびその調製方法、より詳しくは・・・医薬組成物、およびその調製方法に関する。

【背景技術】

【0003】

ビスホスホン酸は、骨疾患ならびに骨粗鬆症、パジェット病、および高カルシウム血症などのカルシウム代謝関連疾患の治療において重要である。ビスホスホネート、すなわちビスホスホン酸または可溶性の薬学的に許容可能なその塩は、天然ピロリン酸の合成類似体である。固相リン酸カルシウムに対して際立った親和性を有するため、ビスホスホン酸は骨ミネラルに強力に結合する。薬理的に活性なビスホスホン酸については当該技術分野でよく知られており、強力な骨再吸収阻害剤であるため異常な骨再吸収に関連する疾患の治療および予防において有用である。骨は支持構造としての役割を果たすが、様々な身

体刺激シグナル伝達および応答機序にもまた関与する。したがって損傷骨を支持するための単純な補綴では、患者は、骨自体の修復による適切な活性効果が得られない。

【 0 0 0 4 】

医薬品としてのビスホスホン酸については、例えば特許文献 1 ～ 5 に記載されている。市販のビスホスホン酸の医薬品形態は、経口組成物（錠剤またはカプセル）または静脈内注射もしくは輸液用溶液である。アレンドロン酸、イバンドロン酸ナトリウム、リセドロロン酸、パミドロロン酸、およびクロドロロン酸をはじめとする多くのビスホスホン酸が目下臨床開発中であり、または骨粗鬆症および転移性骨疾患治療用に市販されている（非特許文献 1 ）。

【 0 0 0 5 】

ビタミン D 3（コレカルシフェロール）はビタミン D の非活性化形態である。これは、ヒドロキシル化された生物学的に活性のあるビタミン D 3 代謝産物および類似体の前駆物質である。一般にコレカルシフェロールをヒドロキシル化によって活性化して 25 - ヒドロキシ - コレカルシフェロールにしてもよく、25 - ヒドロキシ - コレカルシフェロールを 1 - 位置でさらにヒドロキシル化して 1, 25 - ジヒドロキシ - コレカルシフェロール（ビタミン D 3 の活性形態）にしてもよい。ビタミン D の活性形態は哺乳類に対する毒性のために高用量で投与できないのに対し、不活性なビタミン D 3 はより高い投薬量で投与してもよい。ビタミン D 不足は、カルシウムおよびリン酸の吸収障害によって特徴づけられる成人における代謝性骨疾患の原因として認識されている。ビタミン D 欠乏症はまた、損なわれた骨鉱化作用によっても特徴づけられる。持続性のビタミン D

【 0 0 0 6 】

ビタミン D 不足は、加齢や地理的・季節的要因により起こりうる。児童および若年成人に必要なビタミン D のほとんどは太陽光への曝露により供給されるものの、食事による摂取不足と太陽光への曝露欠如が組み合わさると、人体は貯蔵されたビタミン D を使い尽くしてしまう可能性がある。しかし、食料品によるビタミン D 補給では適切な摂取量を確保できないことがあり、特に、これらの食料品を摂取しないことが多い高齢者の場合や、カルシウムの腸管吸収効率が悪い場合、太陽光を普段浴びていない（よって迅速に枯渇が起きる）場合には、ビタミン D の適切な摂取量が確保できない。

【 0 0 0 7 】

1980 年 10 月 28 日に付与された特許（特許文献 6）は、動物組織におけるリン酸カルシウムの異常動員阻害のために、特定のポリホスホネート化合物、特にビスホスホン酸と、ビタミン D 様抗くる病化合物とを共投与することを開示する。1982 年 5 月 18 日に付与された特許（特許文献 7）は、特許文献 6 に記載の方法で使用される組成物を特許請求している。ビスホスホン酸治療法を受けている対象、特に不十分な食餌性カルシウム摂取またはカルシウム吸収が不十分な対象では、骨形成および鉱化作用を促進するための補助ビタミン D を摂取する必要性がある。ビスホスホン酸が与えられる患者に十分なビタミン D も確実に与えられるようにしている、ビタミン D の代謝産物およびビスホスホン酸を含んでなる単一製品または調製品はこの必要性に対応している。

【 0 0 0 8 】

医薬品の調製は、加工中の圧縮および流動性の問題を伴うことがあるため、問題となることがある。粘性増大して顆粒が硬くなることにより加工が阻害され、その結果、賦形剤により潤滑性または流動性を改善しようとした場合、遅い溶解プロファイルおよび脆碎性の問題が起こる。したがって医薬品の調製は、特許文献 8 のように、限定されるものではないが、コロイド二酸化ケイ素、滑石などの、加工中に粉末混合物の流動特性を改善する「流動促進剤」を必要とすることが知られている。通常流動促進剤の含有量は、組成物の 0.5 ～ 5.0 % である。

【 0 0 0 9 】

前記背景技術情報は、出願人が本発明との関連性があると考える情報を明らかにするためのものである。出願人が、前記情報のいずれかが本発明に対する従来技術を構成すると認めるということは必ずしも意図されず、またそのように解釈してはならない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】米国特許第4,687,767号明細書

【特許文献2】米国特許第4,666,895号明細書

【特許文献3】米国特許第4,927,814号明細書

【特許文献4】米国特許第4,942,157号明細書

【特許文献5】米国特許第4,777,163号明細書

【特許文献6】米国特許第4,230,700号明細書

【特許文献7】米国特許第4,330,537号明細書

【特許文献8】国際公開第2005/117906A1号パンフレット

【特許文献9】米国特許第3,042,531号明細書

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Muhlbauer R.C., Bauss R., Schenk R., Janner M., Bosies E., Strein K., and Fleisch H. BM21.0955 A Potent New Bisphosphonic acid to Inhibit Bone Resorption. J. Bone Miner. Res. 6:1003-1011 (1991)

【非特許文献2】Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

・・・ビタミンD化合物と共に・・・酸・・・。

【課題を解決するための手段】

【0013】

特に、本発明の一態様は、(a)活性医薬品成分(API)、薬学的に許容可能なその塩、APIの誘導体または水和物、またはそれらの混合物、(b)ビタミンD化合物、および(c)増量剤、希釈剤、バインダー、潤滑剤または崩壊剤から選択される1つ以上の賦形剤を含んでなり、流動促進剤を含まない医薬組成物を提供する。

【0014】

本発明の別の態様は、(a)活性医薬品成分(API)、薬学的に許容可能なその塩、APIの誘導体または水和物、またはそれらの混合物、(b)ビタミンD化合物、(c)乳糖、(d)微結晶性セルロース、および(e)増量剤、希釈剤、バインダー、潤滑剤、崩壊剤または流動促進剤から選択される1つ以上の賦形剤を含んでなり、流動促進剤は0~0.5%w/wの濃度で存在する医薬組成物を提供する。

【0015】

本発明の特定の実施態様によれば、APIはビスホスホン酸または薬学的に許容可能なその塩である。特定の実施態様では、ビスホスホン酸はアレンドロン酸または例えばアレンドロン酸ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物またはアレンドロン酸ナトリウム三水和物などの薬学的に許容可能なその塩である。

【0016】

さらに、好ましい本発明の実施態様によれば、ビタミンD化合物はコレカルシフェロールである。組成物中のコレカルシフェロール量は好ましくは約2,800IU~約5600IUである一方、APIまたは薬学的に許容可能なその塩の量は約70mgが好ましい。特に好ましい実施態様では、組成物中のコレカルシフェロール量は約2,800IUまたは約5600IUである。

【0017】

特に好ましい本発明の実施態様は、ビスホスホン酸としてのアレンドロン酸、ビタミンD化合物としてのコレカルシフェロール、微結晶性セルロース(アビスル(Avicel)302等級)、および噴霧乾燥乳糖の無水形態を含んでなる上述のような組成物を提供

する。流動促進剤、最も好ましくはコロイド二酸化ケイ素などの流動改善賦形剤は必要とされないか、または低濃度でのみ必要とされる（すなわち 0.5 重量%を超えない）かのいずれかである。

【0018】

このような組成物の利点は、微結晶性セルロース（例えば、・・・）・・・を使用すると、流動性の改善と同時に、ビスホスホン酸に通常付随する粘性の問題が意外にも克服されるように見えることである。このような組成物は、調製品の硬度または溶解時間（DT）を十分低くまたは短くして、脆砕性の問題を解消し、組成物の加工中における破砕や排出不良を防止することができる。

【0019】

別の利点は、組成物の流動性の改善に必要な賦形剤が少なく済むこと、より具体的には流動促進剤の必要性が完全になくなるか、もしくは顕著に減少することである。

【0020】

全体的に見ると、本明細書における組成物は、流動促進剤を標準量（典型的には 0.5 % 以上～ 5.0 重量%）で含有する組成物と比較して、流動促進剤が完全に不存在であるかまたはその濃度が低下されても、このような劇的な組成変化で予期されるような遅延溶解プロフィールを示さないという利点がある。

【0021】

本発明の別の態様は、（a）活性医薬品成分（API）、薬学的に許容可能なその塩、API の誘導体または水和物、またはそれらの混合物と、ビタミン D 化合物とを混合するステップと、（b）増量剤、希釈剤、バインダー、潤滑剤、崩壊剤、および流動促進剤を含んでなる群から選択される 1 つ以上の賦形剤を添加するステップとを含んでなり、前記流動促進剤は、最終医薬組成物中で流動促進剤の最終濃度が 0～0.5 % w/w になるように添加される、上述のような医薬組成物を調製する方法を提供する。

【0022】

本発明のさらなる実施態様によれば、医薬組成物は固形経口医薬品または錠剤もしくはカプセルなどの剤形に調合される。

【0023】

本発明の別の態様は、（a）ビスホスホン酸、薬学的に許容可能なその誘導体、またはそれらの混合物、（b）ビタミン D 化合物、および（c）増量剤、希釈剤、バインダー、潤滑剤、崩壊剤または流動促進剤から選択される 1 つ以上の賦形剤を含んでなり、前記流動促進剤が 0～0.5 % w/w の濃度で存在する医薬組成物を使用して、患者に投与するステップを含んでなる、骨再吸収増大に関連する疾患を治療する方法を提供する。骨再吸収疾患としては、限定されるものではないが、骨粗鬆症、高カルシウム血症、腫瘍骨溶解症、およびまたはパジェット病が挙げられる。かかる方法で使用するための組成物は、場合により乳糖および微結晶性セルロースを含む。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図 1】本発明の一実施態様に係る、流動促進剤未添加で調製された錠剤の溶解時間試験結果を示す。

【図 2】本発明の一実施態様に係る、低濃度の流動促進剤を用いて調製された錠剤の溶解時間試験結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0025】

本発明は、活性医薬品成分（API）、またはその塩、エステル、および溶媒和化合物をはじめとする薬学的に許容可能なその誘導体を含む組成物の調製に関し、該組成物は流動促進剤を含まないか、或いは低濃度（すなわち 0.5 重量%以下）の流動促進剤のみを含むが、経口剤形等へのさらなる加工を可能にするのに十分なレベルの脆砕性、流動性、硬度および DT を維持する。かかる組成物は加工中に砕け散らず、適切に排出される。

【 0 0 2 6 】

意外にも本発明者らは、本発明の医薬組成物の調製で使用する混合物の流動特性を向上または増大させるのに、高濃度の賦形剤が必要でないことを発見した。改良組成物を使用することで、流動促進剤などの「流動性改善」特殊賦形剤に対する要求はもはや必要でなく、または低濃度で含めることができる。高密度等級の微結晶性セルロース（MCC）および噴霧乾燥無水乳糖などの代案の賦形剤の組み合わせは、意外にも混合物の流動性を改善して、加工中に圧縮の問題をもたらさなかった。

【 0 0 2 7 】

本明細書において、「活性医薬品成分」（API）という用語は、治療的化合物を意味する。API顆粒を錠剤に調合した場合、このような錠剤は着色剤、潤滑剤などもまた含有できる。本発明の顆粒は、錠剤、カプセル、懸濁液、水で戻せる粉末、および坐薬などの多様な形態で調合できる。

【 0 0 2 8 】

本発明の顆粒を含有する組成物中に含有される治療的化合物は、その薬学的に許容可能なその塩として調合できる。本明細書中、「薬学的に許容可能なその塩」とは開示されている化合物の誘導体を指し、薬理的に活性な親化合物が、その酸性または塩基性塩を作製することにより改変されているものである。薬学的に許容可能な塩の例としては、限定されるものではないが、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられる。薬学的に許容可能な塩としては、例えば無毒の無機酸または有機酸から形成される、親化合物の従来の無毒の塩または四級アンモニウム塩が挙げられる。例えばこのような従来の無毒の塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルホン酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸に由来するもの、およびアミノ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から調製される塩が挙げられる。

【 0 0 2 9 】

本発明の組成物で使用されるAPIの薬学的に許容可能な塩は、従来の化学的手法によって、塩基性または酸性部分を含有する親APIから合成できる。一般にこのような塩は、水中または有機溶剤中、または両者の混合物中で、これらの化合物の遊離酸または塩基形態と所定量の適切な塩基または酸とを反応させて調製できる。適切な塩の一覧は、その開示を参照によって本明細書に援用する非特許文献2に記載されている。

【 0 0 3 0 】

本明細書中、「薬学的に許容可能」という語句は、良識的な医学的判断の範囲内にあり、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題または合併症なしに、合理的な利点/リスク比と釣り合う、ヒトおよび動物組織と接して使用するのに適した化合物、材料、組成物、および/または剤形のことをいう。

【 0 0 3 1 】

本発明の調合物で使用されるAPIは、ビスホスホン酸、または限定されるものではないが、エチドロロン酸、クロドロロン酸、チルドロン酸、パミドロロン酸、ネリドロロン酸、オルパドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸、ゾレドロロン酸またはその薬学的に許容可能な塩、エステルまたは溶媒和化合物などのその誘導体であることができる。このような組成物は、骨再吸収の病的増大によって特徴づけられる疾患の治療に、特に・・・の治療に有用である。

【 0 0 3 2 】

本発明の特定の実施態様によれば、APIは[4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン]-ビスホスホン酸（アレンドロン酸）である。

【 0 0 3 3 】

より具体的には、本発明はビスホスホン酸とビタミンD化合物との組み合わせを含有す

る組成物を含む。「ビタミンD」または「ビタミンD化合物」という用語は、その2つの主要形態がビタミンD₂（またはエルゴカルシフェロール）およびビタミンD₃（またはコレカルシフェロール）である一群の脂溶性プロホルモンを指す。「ビタミンD」または「ビタミンD化合物」という用語は、本明細書中、これらの物質の代謝産物およびその他の類似体もまた指す。

【0034】

本発明の組成物中に含有させることができる崩壊剤としては、コーンスターチ、ジャガイモデンプンなどのデンプン、その化および加工デンプンと、甘味料と、ベントナイトなどの粘土と、微結晶性セルロースと、アルギネートと、デンプングリコール酸ナトリウムと、寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチンおよびトラガカントなどのガムが挙げられる。崩壊剤は、組成物総重量の約20重量%まで、好ましくは約2～約10%を構成することができる。本発明の組成物で使用される微結晶性セルロースは、好ましくは高密度形態である。例えば、使用される微結晶性セルロースの密度は、0.45 g/mlなど、0.4 g/ml以上である。

【0035】

本発明の組成物に組み込むことができる増量剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮性砂糖、製菓糖、デキストラート、デキストリン、デキストロース、二塩基性リン酸カルシウム二水和物、二塩基性リン酸カルシウム、フルクトース、グリセリルパルミトステアレート、グリシン、水素化植物油 - タイプ1、カオリン、乳糖、トウモロコシデンプン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、微結晶性セルロース、ポリメタクリレート、塩化カリウム、粉末セルロース、化デンプン、塩化ナトリウム、ソルビトール、デンプン、スクロース、糖球(sugar sphere)、滑石、三塩基性リン酸カルシウム、およびキシリトールが挙げられる。組成物に乳糖が含まれる場合、それは好ましくは噴霧乾燥乳糖、無水乳糖または噴霧乾燥無水乳糖である。好ましくは、乳糖の密度は0.5 g/ml以下である。具体的には、乳糖は、密度0.67 g/mlの噴霧乾燥無水乳糖でありうる。

【0036】

本発明の組成物は、潤滑剤もまた含むことができる。本明細書中、「潤滑剤」とは、圧縮およびそれらからの排出中に、錠剤と型壁との境界面から生じる摩擦を低下できる材料を意味する。潤滑剤はまた、パンチへの、より少ない程度には型壁への固着を防止する役割を果たしてもよい。・・・・・・高速錠剤化アプローチおよび方法に関して特に深刻である。

【0037】

潤滑剤は、内在性または外在性であってもよい。金型キャビティへおよび/またはパンチ表面へのスプレーによってフィルムの形態で錠剤化工具表面に直接塗布される潤滑剤は、外在性潤滑剤として知られている。外在性潤滑剤は効果的な潤滑を提供できるが、それらの使用は複雑な塗布装置および方法を必要とし、コストを増大させて生産性を低下させる。

【0038】

内在性潤滑剤は、打錠される材料中に組み込まれる。ステアリン酸のマグネシウム、カルシウム、および亜鉛塩が長きにわたり、慣用される最も効果的な内在性潤滑剤とされている。2%以下の濃度が通常効果的である。

【0039】

その他の従来の内在性潤滑剤としては、水素化および部分的水素化植物油、動物性脂肪、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンモノステアリン酸、滑石、軽油、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化マグネシウムなどが挙げられる。特許文献9を参照されたい。

【0040】

本発明に係る潤滑剤は、組成物の総重量の1.5重量%まで、好ましくは約0.25～

約 1.0 重量 % の量で使用する。

【 0 0 4 1 】

内在性潤滑剤は、従来の錠剤で使用する場合に特定の重大な困難さをもたらす。多くの潤滑剤は、錠剤の崩壊を実質的に遅らせる。

【 0 0 4 2 】

本発明の組成物に含めることができる着色剤としては、二酸化チタンと、F. D. & C. 染料として知られているものなどの食物に適した染料と、ブドウ果皮抽出物、ビーツ赤色粉末、カロテン、ベニノキ、カルミン、ターメリック、パプリカなどの天然着色剤などが挙げられる。使用される着色剤の量は、組成物の総重量の約 0.1 ~ 約 3.5 重量 % の範囲であることができる。

【 0 0 4 3 】

組成物に組み込まれる香料は、合成香味油および着香芳香族および/または天然油と、植物、葉、花、果実などからの抽出物およびそれらの組み合わせから選択されてもよい。これらは、シナモン油、ウインターグリーン油、ペパーミント油、丁子油、ベイ油、アニス油、ユーカリノキ、タイム油、ニオイヒバ油、ナツメグ油、セージ油、苦扁桃油、および桂皮油を含んでもよい。また、・・・として有用なのは、・・・などである。特に有用なことが分かった香料としては、市販のオレンジ、ブドウ、サクランボ、および風船ガム香料およびそれらの混合物が挙げられる。香味料の量は、所望の官能的効果をはじめとするいくつかの要因に左右されてもよい。香料は組成物の重量に対して、重量基準で約 0.5 % ~ 約 3.0 % の範囲の量で存在してもよい。特に好ましい香料はブドウおよびサクランボ香料と、オレンジなどの柑橘類香料である。

【 0 0 4 4 】

本発明の医薬組成物は、単位剤形（例えば錠剤、カプセルまたは小袋）に加工して、次に流通用に包装できる。加工ステップは特定の単位剤形次第で変動する。例えば錠剤は一般に圧力下で所望の形に圧縮され、カプセルまたは小袋では単純な充填操作が用いられる。当業者は、様々な単位剤形の製造のために使用される手順を十分承知している。

【 0 0 4 5 】

本発明の医薬組成物に組み込まれる材料を前処理して、錠剤化に容易に役立つ顆粒を形成できる。この工程は顆粒化として知られている。一般に定義されるように「顆粒化」とは、それによって小型粒子がより大きな恒久的凝集にひとまとめにされて、錠剤化に適した粘稠度を有する易流動性組成物を生じる、あらゆるサイズ拡大工程である。このような粒状組成物は、乾燥砂と類似した粘稠度を有してもよい。顆粒化は、混合装置内での攪拌によって、または圧縮、押出しまたは球体化によって達成されてもよい。

【 0 0 4 6 】

本発明のこの態様に係る錠剤は、周知の錠剤化手法によって製造できる。通常の錠剤化工程では、錠剤にする材料をキャビティに入れ、次に 1 つ以上のパンチ部材をキャビティ内に進めて圧縮する材料と密着させ、すぐに圧縮力をかける。したがって材料は、パンチおよびキャビティの形と強制的に一致するようにされる。様々な錠剤化方法について当業者によく知られており、ここでは詳述しない。

【 0 0 4 7 】

本発明の医薬組成物を錠剤形態に加工する際、錠剤のサイズおよび形をヒト患者などの患者への直接経口投与用に合わせることができる。

【 0 0 4 8 】

各錠剤に組み込まれる治療化合物の量は、・・・されてもよい。治療的化合物の有効量は、具体的に考察される。「有効量」という用語は、例えば医薬品に関しては、薬学的有効量が考察されるものと理解される。薬学的有効量は、必要とされるまたは所望の治療的応答を誘発するのに十分な薬剤または薬学的活性物質の量または分量であり、つまり、患者に投与されると、感知可能な生物学的応答を誘発するのに十分な量である。

【 0 0 4 9 】

以下の実施例は本発明を説明するためのものであり、本発明の範囲と要旨を決して限定

するものではない。

【実施例】

【0050】

実施例1：流動促進剤を含有しない組成物

下述の組成物は、噴霧乾燥無水乳糖と高密度微結晶性セルロース（アビスル（Avicel）302）との組み合わせが、意外にも流動促進剤がもはや必要でない程度に十分な流動性をもたらしたことを特徴とする。

【0051】

【表1】

組成物(流動促進剤なし)			
説明	所要 グラム量	単位あたりの量	
		mg	%
アレンドロン酸ナトリウム三水和物	91.37	91.37	28.55
噴霧乾燥無水乳糖	99.98	99.98	31.24
	26.00	26.00	8.13
ステアリン酸マグネシウム	1.75	1.75	0.55
錠剤総重量(コア)	320.00	320.00	100.00

【0052】

上述の錠剤を調製するために使用した工程は、次のとおりである。

A：アレンドロン酸ナトリウム三水和物、無水乳糖NF、プラスドンS630、およびクロスカルメロースナトリウムNFを#20メッシュを通して予備篩がけして、10分間混合する。

B：微結晶性のセルロースPH302を#30メッシュを通して予備篩がけして、10分間混合する。

C：非ウシ起源ステアリン酸マグネシウムを#60メッシュを通して予備篩がけして、3分間混合する。

D：15～18Kpで打錠する。

【0053】

得られた錠剤の溶解時間を測定して、市販のアレンドロネート/ビタミンD剤の錠剤（フォサマックス（Fosamax）D）の溶解時間と比較した。溶解は、USP23第3補遺に記載の手順を使用して水中で試験した。

【0054】

図1に示す結果は、本発明の錠剤と市販の錠剤の溶解プロフィール間に本質的に違いがないことを実証する。さらに、「工業ガイダンス：即効型固形経口剤形、スケールアップと認可後の変更：化学、製造、および管理、生体外溶解試験、および生体内生物学的同等性考証（Guidance for Industry：Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes：Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation）」、米国医薬品評価研究センター（CDER）によって「生体外溶解（In vitro Dissolution）」の表題の下に出版、で規定されるようにして溶解プロフィールを比較した。本研究では、類似係数 f_2 は54.9と計算された。50< f_2 <100であれば溶解プロフィールは、同様であると見なされる。

【0055】

実施例 2：低濃度の流動促進剤を含んでなる組成物

下述の組成物は、高密度噴霧乾燥無水乳糖と高密度微結晶性セルロース（アビセル（Avicel）302）との組み合わせが予想外の流動性増大をもたらしたことを特徴とする。

【0056】

【表 2】

説明	所要 グラム量	単位あたりの量	
		mg	%
アレンドロン酸ナトリウム三水和物	91.37	91.37	28.55
噴霧乾燥無水乳糖	98.38	98.38	30.74
プラスドン	12.80	12.80	4.00
クロスカルメロースナトリウム	13.20	13.20	4.13
微結晶性セルロース(NF PH302)	74.90	74.90	23.41
コレカルシフェロールビタミン D	26.00	26.00	8.13
コロイド二酸化ケイ素	1.60	1.60	0.50
ステアリン酸マグネシウム	1.75	1.75	0.55
錠剤総重量(コア)	320.00	320.00	100.00

【0057】

上述の錠剤を調製するために使用した工程は、次のとおりである。

A：アレンドロン酸ナトリウム三水和物、無水乳糖、プラスドン S 630、およびクロスカルメロースナトリウム NF を # 20 メッシュを通して予備篩がけして、10 分間混合する。

B：微結晶性セルロース PH 302 およびコロイド二酸化ケイ素を # 20 メッシュを通して予備篩がけする。コレカルシフェロールビタミン D を # 30 メッシュを通して予備篩がけして、10 分間混合する。

C：非ウシ起源ステアリン酸マグネシウムを # 60 メッシュを通して予備篩がけして、3 分間混合する。

D：15～18 Kp で打錠する。

【0058】

得られた錠剤の溶解時間を測定して、市販のアレンドロネート / ビタミン D 剤の錠剤（フォサマックス（Fosamax）D）の溶解時間と比較した。溶解は、USP 23 第 3 補遺に記載の手順を使用して水中で試験した。

【0059】

図 2 に示す結果は、本発明の錠剤と市販の錠剤の溶解プロフィール間に本質的に違いがないことを実証する。本研究では、類似係数 f_2 は 62.3 と計算された。 $50 < f_2 < 100$ であれば溶解プロフィールは、同様であると見なされる。

【0060】

本明細書で言及される全ての公報、特許、および特許出願は、本発明に関係がある当業者の技術レベルの目安であり、それぞれの公報、特許、および特許出願が具体的に個々に援用されたかのように、その内容全体を参照によって本明細書に援用するものとする。

【0061】

・・・・・・は、本発明の要旨と範囲・・・・・・、当業者には明らかであるように、このような全ての変更は以下の特許請求の範囲内に含まれることが意図される。

【手続補正 2】

【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】**

(a) 活性医薬品成分 (API)、薬学的に許容可能なその塩、API の誘導体または水和物、またはそれらの混合物、

(b) ビタミン D 化合物、および

(c) 増量剤、希釈剤、バインダー、潤滑剤または崩壊剤から選択される 1 つ以上の賦形剤

を含んでなり、流動促進剤を含有しない医薬組成物。

【請求項 2】

微結晶性セルロースおよび乳糖を含んでなり、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

(a) 活性医薬品成分 (API)、薬学的に許容可能なその塩、API の誘導体または水和物、またはそれらの混合物、

(b) ビタミン D 化合物、

(c) 微結晶性セルロース、

(d) 乳糖、および

(e) 増量剤、希釈剤、バインダー、潤滑剤崩壊剤または流動促進剤から選択される 1 つ以上の賦形剤

を含んでなり、前記流動促進剤が 0 ~ 0.5 % w / w の濃度で存在する、医薬組成物。

【請求項 4】

乳糖が無水乳糖であって密度は 0.5 g / ml 以上であり、微結晶性セルロースの密度は 0.4 g / ml 以上である、請求項 2 または 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

API がビスホスホン酸または薬学的に許容可能なその塩である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

ビスホスホン酸が、エチドロロン酸、クロドロロン酸、チルドロン酸、パミドロロン酸、ネリドロロン酸、オルパドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸またはゾレドロロン酸である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

API がアレンドロン酸ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム一水和物、またはアレンドロン酸ナトリウム三水和物である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

ビタミン D 化合物がコレカルシフェロールである.....。

【請求項 9】

ビタミン D 化合物の量が約 2,800 IU ~ 約 5,600 IU であり、API または薬学的に許容可能なその塩の量が約 70 mg である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

ビタミン D 化合物の量が約 2,800 IU または約 5,600 IU である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

プラスドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウムまたはその組み合わせを含んでなり、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

乳糖が、無水乳糖、噴霧乾燥乳糖または噴霧乾燥無水乳糖である、請求項 2 または 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

微結晶性セルロースがアビスセル (Avicel) 302 である、請求項 2 または 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

固形経口医薬品である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

固形経口医薬品が錠剤またはカプセルである、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

固形経口医薬品が、噴霧乾燥無水乳糖、アビセル (A v i c e l) 3 0 2、アレンドロン酸ナトリウム三水和物、プラスドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびコレカルシフェロールビタミン D からなる、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

噴霧乾燥無水乳糖の密度は 0.67 g/ml であり、アビセル (A v i c e l) 3 0 2 の密度は 0.45 g/ml である、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

(a) 活性医薬品成分 (A P I)、薬学的に許容可能なその塩、A P I の誘導体または水和物、またはそれらの混合物とビタミン D 化合物とを混合するステップと、

(b) 増量剤、希釈剤、バインダー、潤滑剤、崩壊剤、および流動促進剤を含んでなる群から選択される 1 つ以上の賦形剤を添加するステップと

を含んでなり、前記流動促進剤が、最終医薬組成物中で流動促進剤の最終濃度が $0 \sim 0.5 \text{ \% w/w}$ になるように添加される、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物を調製する方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物を患者に投与するステップを含んでなる、骨再吸収増大に関連する疾患を治療する方法。

【請求項 2 0】

疾患が、骨粗鬆症、高カルシウム血症、腫瘍骨溶解症またはパジェット病である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

.....不足である、.....に記載の方法。

【請求項 2 2】

骨再吸収増大に関連する疾患を治療するための請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

疾患が、場合によりビタミン D 欠乏症またはビタミン D 不足と組み合わせさせた、骨粗鬆症、高カルシウム血症、腫瘍骨溶解症またはパジェット病である、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

骨再吸収増大に関連する疾患を治療するための請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 5】

疾患が、場合によりビタミン D 欠乏症またはビタミン D 不足と組み合わせさせた、骨粗鬆症、高カルシウム血症、腫瘍骨溶解症またはパジェット病である、請求項 2 4 に記載の使用。

【手続補正書】

【提出日】平成21年12月16日(2009.12.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 2】

本発明は、医薬組成物およびその調製方法、より詳しくはビスホスホネートとビタミンD化合物とを含んでなる医薬組成物、およびその調製方法に関する。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

ビタミンD3（コレカルシフェロール）はビタミンDの非活性化形態である。これは、ヒドロキシル化された生物学的に活性のあるビタミンD3代謝産物および類似体の前駆物質である。一般にコレカルシフェロールをヒドロキシル化によって活性化して25-ヒドロキシ-コレカルシフェロールにしてもよく、25-ヒドロキシ-コレカルシフェロールを1-位置でさらにヒドロキシル化して1,25-ジヒドロキシ-コレカルシフェロール（ビタミンD3の活性形態）にしてもよい。ビタミンDの活性形態は哺乳類に対する毒性のために高用量で投与できないのに対し、不活性なビタミンD3はより高い投薬量で投与してもよい。ビタミンD不足は、カルシウムおよびリン酸の吸収障害によって特徴づけられる成人における代謝性骨疾患の原因として認識されている。ビタミンD欠乏症はまた、損なわれた骨鉱化作用によっても特徴づけられる。持続性のビタミンD不足および欠乏症は、漸進的な骨損失の重要な原因であると考えられている。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

本発明は、ビタミンD化合物と共にビスホスホン酸を含有する組成物を提供する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

このような組成物の利点は、微結晶性セルロース（例えば、アビセル（Avicel）302）および無水乳糖（例えば噴霧乾燥）を使用すると、流動性の改善と同時に、ビスホスホン酸に通常付随する粘性の問題が意外にも克服されるように見えることである。このような組成物は、調製品の硬度または溶解時間（DT）を十分低くまたは短くして、脆碎性の問題を解消し、組成物の加工中における破碎や排出不良を防止することができる。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

本発明の調合物で使用されるAPIは、ビスホスホン酸、または限定されるものではないが、エチドロロン酸、クロドロロン酸、チルドロン酸、パミドロロン酸、ネリドロロン酸、オルパドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸、ゾレドロロン酸またはその薬学的に許容可能な塩、エステルまたは溶媒和化合物などのその誘導体であることができる。このような組成物は、骨再吸収の病的増大によって特徴づけられる疾患の治療に、特に骨粗鬆症の治療に有用である。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0043】

組成物に組み込まれる香料は、合成香味油および着香芳香族および／または天然油と、植物、葉、花、果実などからの抽出物およびそれらの組み合わせから選択されてもよい。これらは、シナモン油、ウインターグリーン油、ペパーミント油、丁子油、ベイ油、アニス油、ユーカリノキ、タイム油、ニオイヒバ油、ナツメグ油、セージ油、苦扁桃油、および桂皮油を含んでもよい。特に有用なことが分かった香料としては、市販のオレンジ、ブドウ、サクランボ、および風船ガム香料およびそれらの混合物が挙げられる。香味料の量は、所望の官能的効果をはじめとするいくつかの要因に左右されてもよい。香料は組成物の重量に対して、重量基準で約0.5%～約3.0%の範囲の量で存在してもよい。特に好ましい香料はブドウおよびサクランボ香料と、オレンジなどの柑橘類香料である。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0048

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0048】

各錠剤に組み込まれる治療化合物の量は、既知の薬学原理に従って選択されてもよい。治療的化合物の有効量は、具体的に考察される。「有効量」という用語は、例えば医薬品に関しては、薬学的有効量が考察されるものと理解される。薬学的有効量は、必要とされるまたは所望の治療的応答を誘発するのに十分な薬剤または薬学的活性物質の量または分量であり、つまり、患者に投与されると、感知可能な生物学的応答を誘発するのに十分な量である。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

当業者には明らかであるように、このような全ての変更は以下の特許請求の範囲内に含まれることが意図される。

【手続補正9】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項8】

ビタミンD化合物がコレカルシフェロールである、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【手続補正10】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項21

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項21】

患者はビタミンD欠乏症またはビタミンD不足である、請求項19または20に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2007/002313		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 31/663 (2006.01) , A61K 31/593 (2006.01) , A61K 9/20 (2006.01) , A61K 9/48 (2006.01) , A61P 19/08 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: A61K 31/663 (2006.01) , A61K 31/593 (2006.01) , A61K 9/20 (2006.01) , A61K 9/48 (2006.01) , A61P 19/08 (2006.01)				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched A61K				
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Delphion, Canadian Patent Database: ("vitamin D" AND bisphosphonate)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	WO 03086415, (MERCK & CO), 23 October 2003 (23-10-2003), see examples 4-15	1-25		
X	US 20050261250, (MERCK & CO), 24 November 2005, (24-11-2005), see examples 2, 3, 6, 7, claims	1-25		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> * Special categories of cited documents. "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="vertical-align: top;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents. "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents. "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 25 January 2008 (25-01-2008)		Date of mailing of the international search report 21 April 2008 (21-04-2008)		
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476		Authorized officer Karol Gajewski 819- 934-6734		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/CA2007/002313
--

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons :

1. ☒ Claim Nos. : 19-21
 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

 Claims 19-21 are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy which the International Search Authority is not required to search. However, this Authority has carried out a search based on the alleged effects or purposes/uses of the product defined in claims 19-21.
2. ☐ Claim Nos. :
 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically :
3. ☐ Claim Nos. :
 because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows :

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos. :
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claim Nos. :

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational application No.
PCT/CA2007/002313

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO 03086415A1	23-10-2003	AU 2003226148A1 CA 2480814A1 EP 1494683A1 JP 2005531532T US 2003195171A1 US 2005176685A1	27-10-2003 23-10-2003 12-01-2005 20-10-2005 16-10-2003 11-08-2005
US 2005261250A1	24-11-2005		None

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 19/08 (2006.01)		A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 19/10 (2006.01)		A 6 1 P 19/10	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)		A 6 1 K 47/34	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 モヒディーン ファザール エム .

カナダ国 エル１ブイ ７エー７ オンタリオ州 ピカリング ワイルドフラワー ドライブ 1
9 1 6

(72)発明者 シャー シェタル

カナダ国 エム５エー ４ティ４ オンタリオ州 トロント イースト アデレード ストリート
3 3 3 # 1 2 0 8

F ターム(参考) 4C076 AA37 BB01 CC21 DD29C DD41C DD67A EE16 EE31 EE32 FF04
FF06 FF07 FF09 GG14
4C086 DA16 DA34 MA02 MA05 MA35 NA05 NA14 ZA96 ZA97 ZC75