

【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 2 部門第 1 区分

【発行日】平成20年10月9日(2008.10.9)

【公表番号】特表2004-507343(P2004-507343A)

【公表日】平成16年3月11日(2004.3.11)

【年通号数】公開・登録公報2004-010

【出願番号】特願2002-522857(P2002-522857)

【国際特許分類】

B 0 2 C 17/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/30 (2006.01)

A 6 1 K 47/46 (2006.01)

B 0 2 C 17/10 (2006.01)

B 0 2 C 17/18 (2006.01)

B 0 2 C 17/20 (2006.01)

【F I】

B 0 2 C 17/00 C

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/30

A 6 1 K 47/46

B 0 2 C 17/10

B 0 2 C 17/18 D

B 0 2 C 17/18 E

B 0 2 C 17/20

【手続補正書】

【提出日】平成20年8月19日(2008.8.19)

【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】

所望粒度を持つ固体基材の小粒子および第一材料の小粒状物を含む相乗作用性混合物を製造する方法であって、

a) 固体基材、流体キャリアー、第一材料の複数の微粉碎物体および第二材料の複数の微粉碎物体のプレミックスを含む含有物を媒体ミルの微粉碎室に与え；

b) 該媒体ミルを作動させて該固体基材を粉碎し、かつ第一材料の該微粉碎物体の少なくとも一部分を砕いて、粒度 S_p に等しいかまたはそれ以下の所望粒度を有する該第一材料の小粒状物と該固体基材の小粒子との相乗作用性混合物を含む該流体キャリアー中分散物を生成させ；

c) 該分散物を S_p より大きい粒度を有する全ての残留微粉碎物体、微粉碎物体の破片および固体基材から分離し；そして

d) 場合によって、該分散物から該流体キャリアーを除去して該粒子および該小粒状物を

含む乾燥相乗作用性混合物を形成する工程を含み；

この場合、該第一材料の微粉碎物体は破壊され、かつ該第二材料の微粉碎物体により浸蝕され、該第二材料の微粉碎物体は上記微粉碎方法における破壊および浸蝕に対して本質的に抵抗性であり、そして S_p は第二材料の微粉碎物体の粒度よりも小さい

上記の方法。

【請求項 2】

製剤用薬剤が、麻酔薬、エース阻害薬、抗血栓薬、抗アレルギー薬、抗菌薬、抗生物質、抗凝血薬、抗癌剤、抗糖尿病薬、抗高血圧薬、抗かび薬、抗低血圧薬、抗炎症薬、抗有糸分裂薬、抗片頭痛薬、抗パーキンソン病薬、抗リウマチ薬、抗トロンビン薬、抗ウイルス薬、 β -遮断薬、気管支鎮痙剤、カルシウム拮抗薬、心臓血管薬、強心性配糖体薬、カロチノイド、セファロスポリン、避妊薬、細胞増殖抑制薬、画像診断薬、利尿薬、エンケファリン、フィブリン溶解素、成長ホルモン、免疫抑制剤、インスリン、インターフェロン、乳汁分泌抑制剤、脂質低下剤、リンフォカイン、神経薬、プロスタサイクリン、プロスタグランジン、向精神薬、プロテアーゼインヒビター、核磁気共鳴画像診断剤、生殖制御ホルモン、鎮静薬、性ホルモン、ソマトスタチン、ステロイドホルモン薬、ワクチン、血管拡張剤およびビタミンより成る群から選ばれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

流体キャリアーが、水、滅菌水、注射用蒸留水、1 種または 2 種以上の塩の水溶液、1 種または 2 種以上の水性緩衝剤の溶液、リン酸塩緩衝食塩水、糖含有水、1 種または 2 種以上の製剤用添加剤の水溶液、1 種または 2 種以上の炭水化物の水溶液、1 種または 2 種以上の重合体の水溶液、1 種または 2 種以上の表面活性物質の水溶液、液体表面活性物質、エタノール、PEG-含有水、およびこれらキャリアーの混合物より成る群から選ばれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

表面活性物質がリン脂質、天然界面活性剤、ノニオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤およびコロイドクレーより成る群から選ばれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

流体キャリアーがガス、液化圧縮ガス、超臨界流体、1 種または 2 種以上の溶解医薬品添加剤を含んでいる超臨界流体、および 1 種または 2 種以上の表面活性物質を含んでいる超臨界流体より成る群から選ばれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

第一材料が、シリカ、炭酸カルシウム、大理石、炭酸マグネシウム、炭酸亜鉛、ドロマイト、石灰、マグネシア、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、水酸化アルミニウム、シリカ、コロイドシリカ、酸化亜鉛、酸化鉄、酸化チタン、生分解性重合体、生体適合性重合体、生体適合性重合体の複合材、生分解性重合体の複合材、重合体樹脂、イオン交換樹脂、二酸化ケイ素およびガラスビーズより成る群から選ばれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

所望粒度 S_p が 10 マイクロメートル未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

第一材料の複数の微粉碎物体が第二材料の複数の微粉碎物体の 1 : 1000 ~ 1000 : 1 倍である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

小粒子および小粒状物の粒度が 2 マイクロメートル未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

第一材料が破壊靱性 K_{C1} を有し、また第二材料が破壊靱性 K_{C2} を有し、ここで K_{C1} は K_{C2} より小さく；第一材料が脆性指数 B_{1L} を有し、また第二材料が脆性指数 B_{2L} を有し、ここで B_{1L} は B_{2L} より小さく、そして B_{1L} および B_{2L} は約 5.5 未満であり；第一材料が脆性指数 B_{1H} を有し、また第二材料が脆性指数 B_{2H} を有し、ここで

B_{1H} は B_{2H} より大きく、そして B_{1H} および B_{2H} は共に約5.5より大きく；第一材料が硬度 H_1 を有し、また第二材料が硬度 H_2 を有し、ここで H_1 は H_2 より小さい、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

K_{C1} が1未満である、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

K_{C2} が K_{C1} より少なくとも1.1倍大きい、請求項10に記載の方法。

【請求項13】

第一材料の微粉碎物体がイオン交換樹脂を含む、請求項1に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0241

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0241】

実施例3

実施例2の方法を、二酸化ケイ素（Nyacol Products Inc. からのNyacol 9950）に代えて100グラムの100ミクロン架橋ポリグルタル酸-ポリラクテート共重合体ビーズを小粒度微粉碎媒体物体として用いて繰り返す。微粉碎プロセスの終わりに、スラリーを0.3mmスクリーンを通して濾過し、そして架橋ポリグルタル酸-ポリラクテート共重合体粒子に加えて生成物の微細な懸濁液を採取する。流体キャリアー中に懸濁された生成物分散液中にはスチレン系微粉碎媒体は含まれていない。

〔本発明の態様〕

〔1〕

所望粒度を持つ固体基材の小粒子および第一材料の小粒状物を含む相乗作用性混合物を製造する方法であって、

a) 固体基材、流体キャリアー、第一材料の複数の微粉碎物体および第二材料の複数の微粉碎物体のプレミックスを含む含有物を媒体ミルの微粉碎室に与え；

b) 該媒体ミルを作動させて該固体基材を粉碎し、かつ第一材料の該微粉碎物体の少なくとも一部分を砕いて、粒度 S_p に等しいかまたはそれ以下の所望粒度を有する該第一材料の小粒状物と該固体基材の小粒子との相乗作用性混合物を含む該流体キャリアー中分散物を生成させ；

c) 該分散物を S_p より大きい粒度を有する全ての残留微粉碎物体、微粉碎物体の破片および固体基材から分離し；そして

d) 場合によって、該分散物から該流体キャリアーを除去して該粒子および該小粒状物を含む乾燥相乗作用性混合物を形成する

工程を含む；

この場合、該第一材料の微粉碎物体は破壊され、かつ該第二材料の微粉碎物体により浸蝕され、該第二材料の微粉碎物体は上記微粉碎方法における破壊および浸蝕に対して本質的に抵抗性であり、そして S_p は第二材料の微粉碎物体の粒度よりも小さい

上記の方法。

〔2〕

プレミックスが1種または2種以上の表面活性物質を含む、1に記載の方法。

〔3〕

1種または2種以上の表面活性物質を添加する工程をさらに含む、1に記載の方法。

〔4〕

固体基材が固体顔料、固体写真材料、固体化粧品成分、固体支持体材料、固体トナー材料、固体粉碎材料および固体製剤用薬剤より成る群から選ばれる、1に記載の方法。

〔5〕

固体基材が製剤用薬剤である、1に記載の方法。

[6]

製剤用薬剤が貧水溶性または水不溶性薬物である、5に記載の方法。

[7]

製剤用薬剤が、麻酔薬、エース阻害薬、抗血栓薬、抗アレルギー薬、抗菌薬、抗生物質、抗凝血薬、抗癌剤、抗糖尿病薬、抗高血圧薬、抗かび薬、抗低血圧薬、抗炎症薬、抗有糸分裂薬、抗片頭痛薬、抗パーキンソン病薬、抗リウマチ薬、抗トロンビン薬、抗ウイルス薬、 β -遮断薬、気管支鎮痙剤、カルシウム拮抗薬、心臓血管薬、強心性配糖体薬、カロチノイド、セファロスポリン、避妊薬、細胞増殖抑制薬、画像診断薬、利尿薬、エンケファリン、フィブリン溶解素、成長ホルモン、免疫抑制剤、インスリン、インターフェロン、乳汁分泌抑制剤、脂質低下剤、リンフォカイン、神経薬、プロスタサイクリン、プロスタグランジン、向精神薬、プロテアーゼインヒビター、核磁気共鳴画像診断剤、生殖制御ホルモン、鎮静薬、性ホルモン、ソマトスタチン、ステロイドホルモン薬、ワクチン、血管拡張剤およびビタミンより成る群から選ばれる、5に記載の方法。

[8]

製剤用薬剤がフェノフィブラート、ニトロカンプトテシンおよびシクロスポリンより成る群から選ばれる、5に記載の方法。

[9]

流体キャリアが、水、滅菌水、注射用蒸留水、1種または2種以上の塩の水溶液、1種または2種以上の水性緩衝剤の溶液、リン酸塩緩衝食塩水、糖含有水、1種または2種以上の製剤用添加剤の水溶液、1種または2種以上の炭水化物の水溶液、1種または2種以上の重合体の水溶液、1種または2種以上の表面活性物質の水溶液、液体表面活性物質、エタノール、PEG-含有水、およびこれらキャリアの混合物より成る群から選ばれる、1に記載の方法。

[10]

流体キャリアが無菌である、1に記載の方法。

[11]

表面活性物質がリン脂質、天然界面活性剤、ノニオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤およびコロイドクレーより成る群から選ばれる、2または3に記載の方法。

[12]

表面活性物質がリン脂質である、2または3に記載の方法。

[13]

リン脂質がLipoid E80、Lipoid EPC、Lipoid SPC、DMPG、Phospholipon 100H、水素化大豆ホスファチジルコリン、Phospholipon 90H、Lipoid SPC-3およびそれらの混合物より成る群から選ばれる、12に記載の方法。

[14]

流体キャリアがガス、液化圧縮ガス、超臨界流体、1種または2種以上の溶解医薬品添加剤を含んでいる超臨界流体、および1種または2種以上の表面活性物質を含んでいる超臨界流体より成る群から選ばれる、1に記載の方法。

[15]

微粉碎方法がバッチ式である、1に記載の方法。

[16]

微粉碎方法が連続式である、1に記載の方法。

[17]

第一材料が、シリカ、炭酸カルシウム、大理石、炭酸マグネシウム、炭酸亜鉛、ドロマイト、石灰、マグネシア、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、水酸化アルミニウム、シリカ、コロイドシリカ、酸化亜鉛、酸化鉄、酸化チタン、生分解性重合体、生体適合性重合体、生体適合性重合体の複合材、生分解性重合体の複合材、重合体樹脂、イオン交換樹脂、二酸化ケイ素およびガラスビーズより成る群から選ばれる、1に記載の方法。

[1 8]

碎かれる第一材料の微粉碎物体の部分が 0. 0 1 ~ 1 0 0 % である、1 に記載の方法。

[1 9]

所望粒度 S_p が 1 0 マイクロメートル未満である、1 に記載の方法。

[2 0]

所望粒度 S_p が 5 マイクロメートル未満である、1 に記載の方法。

[2 1]

所望粒度 S_p が 2 マイクロメートル未満である、1 に記載の方法。

[2 2]

所望粒度 S_p が 1 マイクロメートル未満である、1 に記載の方法。

[2 3]

所望粒度 S_p が 5 0 0 ナノメートル未満である、1 に記載の方法。

[2 4]

第一材料の複数の微粉碎物体が第二材料の複数の微粉碎物体の 1 : 1 0 0 0 ~ 1 0 0 0 : 1 倍である、1 に記載の方法。

[2 5]

第一材料の複数の微粉碎物体が第二材料の複数の微粉碎物体の 1 : 1 0 0 ~ 1 0 0 : 1 倍である、1 に記載の方法。

[2 6]

第一材料の複数の微粉碎物体が第二材料の複数の微粉碎物体の 1 : 1 0 ~ 1 0 : 1 倍である、1 に記載の方法。

[2 7]

媒体ミルが固体の融点より低い温度に保持される、1 に記載の方法。

[2 8]

小粒子および小粒状物の粒度が 2 マイクロメートル未満である、1 に記載の方法。

[2 9]

小粒子および小粒状物の粒度が 1 マイクロメートル未満である、1 に記載の方法。

[3 0]

小粒子および小粒状物の粒度が 0. 5 マイクロメートル未満である、1 に記載の方法。

[3 1]

小粒子および小粒状物の粒度が 0. 4 マイクロメートル未満である、1 に記載の方法。

[3 2]

分離が、フィルター、媒体ミル中のセパレーター、媒体ミルの出口部にあるセパレーター、ディプスフィルター、メッシュ、スクリーン、篩、牛乳用フィルターおよび粒子床より成る群から選ばれる分離装置を用いる、1 に記載の方法。

[3 3]

第一材料が破壊靱性 K_{C1} を有し、また第二材料が破壊靱性 K_{C2} を有し、ここで K_{C1} は K_{C2} より小さい、1 に記載の方法。

[3 4]

K_{C1} が 1 未満である、3 3 に記載の方法。

[3 5]

K_{C1} が 1. 5 未満である、3 3 に記載の方法。

[3 6]

K_{C1} が 2 未満である、3 3 に記載の方法。

[3 7]

K_{C2} が K_{C1} より少なくとも 1. 1 倍大きい、3 3 に記載の方法。

[3 8]

K_{C2} が K_{C1} より少なくとも 1. 3 倍大きい、3 3 に記載の方法。

[3 9]

K_{C2} が K_{C1} より少なくとも 1. 5 倍大きい、3 3 に記載の方法。

[4 0]

第一材料が脆性指数 B_{1L} を有し、また第二材料が脆性指数 B_{2L} を有し、ここで B_{1L} は B_{2L} より小さく、そして B_{1L} および B_{2L} は約 5.5 未満である、1 に記載の方法。

[4 1]

第一材料が脆性指数 B_{1H} を有し、また第二材料が脆性指数 B_{2H} を有し、ここで B_{1H} は B_{2H} より大きく、そして B_{1H} および B_{2H} は共に約 5.5 より大きい、1 に記載の方法。

[4 2]

第一材料が硬度 H_1 を有し、また第二材料が硬度 H_2 を有し、ここで H_1 は H_2 より小さい、1 に記載の方法。

[4 3]

第一材料の微粉碎物体がイオン交換樹脂を含む、1 に記載の方法。

[4 4]

第二材料の微粉碎物体がイオン交換樹脂を含む、1 に記載の方法。

[4 5]

5 に記載の方法で製造された混合物を含む製剤組成物。

[4 6]

製剤上許容できるキャリアーをさらに含む、45 に記載の製剤組成物。

[4 7]

哺乳動物に有効量の 45 または 46 に記載の製剤組成物を投与する工程を含む哺乳動物の治療方法。