

【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24年2月16日 (2012.2.16)

【公表番号】特表2011-506400(P2011-506400A)

【公表日】平成23年3月3日 (2011.3.3)

【年通号数】公開・登録公報2011-009

【出願番号】特願2010-537456(P2010-537456)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

C 0 7 D 207/12 (2006.01)

C 0 7 D 215/26 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 9/14

C 0 7 D 207/12

C 0 7 D 215/26

【手続補正書】

【提出日】平成23年12月9日 (2011.12.9)

【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 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 5】

驚くべきことに、貧溶媒(anti-solvent)に懸濁した実質的に結晶性の医薬原体を高圧で均質にして、得られた医薬粒子を乾燥させることにより、実質的に純粋かつ結晶形の粒子状医薬原体が得られることが見出された。該懸濁液および乾燥させた医薬原体は、長期間に亘って実質的に安定な粒子サイズを保持しており、従って、さらなる製剤に適当である。驚くべきことに、同じ医薬原体の乾燥微細化(ジェット・ミル粉碎)されたものとは対照的に、粒子の凝集または塊形成は観察されない。特に驚くべきことに、安定化剤が存在しなくとも、均質化された懸濁液および粒子状医薬原体が製造され得る。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 7】

好ましくは、該工程は、安定剤の非存在下で行われ、懸濁液が得られ、それを乾燥後に、実質的に純粋な医薬原体の粉末が提供される。

好ましくは、懸濁液を高圧で均質にして、約 7 μ m 未満、特に約 5 μ m 未満の平均粒子サイズを有する医薬粒子を提供する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 3】

溶解度は、欧州薬局方で提供される尺度を参照することによって決定される。すなわち、1 部の医薬原体を可溶化するために、10 から 30 部の溶媒が必要であるならば、該医

薬原体は、その溶媒に可溶であると言える。従って、1部の医薬原体を可溶化するために10から30部以上の溶媒が必要とされるならば、その溶媒は、当該医薬原体の貧溶媒である。好ましくは、医薬原体は、用いられる液体媒体にあまり溶けない。より好ましくは、医薬原体は、用いられる媒体にやや溶けにくい、極めて溶けにくい、あるいは、ほとんど溶けない。溶解度は、常に、工程が行われる温度および最終懸濁液が保存される温度に依存する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

高圧均質化は、ミル粉碎法の別法として知られている。それは、例えばジェット・ミル粉碎より均質な製品を生産する。しかし、高圧均質化は、これまでは、医薬原体に対して、部分的にまたは実質的に完全に非晶質である医薬粒子を生じるであろう高いエネルギーを提供すると考えられていた (Mueller et al, Nanosuspensionen- Formulierungen fuer schwerloesliche Arzneistoffe mit geringer Bioverfuegbarkeit: 1.Herstellung und Eigenschaften. Pharm. Ind. 1999,61, 74-78を参照のこと。)。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0062

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0062】

(b) アセトン中のグリコピロレートの懸濁液の均質化

約20gの粗いグリコピロレートを、320mlのアセトンに懸濁し、60分間攪拌し、満足のいく分散液を得る。次いで、該懸濁液を、1150barの圧力で、約13～16の還流温度で、そして2の混合/還流容器ジャケットの温度で均質にする。ピストンポンプのストローク頻度は約90であり、該工程は全体で60分かかり、これは、全80回または80均質化サイクルに相当する。