

(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2009-508834

(P2009-508834A)

(43) 公表日 平成21年3月5日(2009.3.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/663 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/663	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/20 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 9/48 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/48	
<b>A 6 1 P 19/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/10	
<b>A 6 1 K 47/34 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/34	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-530623 (P2008-530623)	(71) 出願人	508079980
(86) (22) 出願日	平成18年9月15日 (2006. 9. 15)		セラミン リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成20年5月13日 (2008. 5. 13)		アイルランド ダブリン 17, クロンス
(86) 国際出願番号	PCT/GB2006/003457		ホー インダストリアル エステート, ウ
(87) 国際公開番号	W02007/031785		イルスポロー クラスター 4
(87) 国際公開日	平成19年3月22日 (2007. 3. 22)	(74) 代理人	100104673
(31) 優先権主張番号	0518952.7		弁理士 南條 博道
(32) 優先日	平成17年9月16日 (2005. 9. 16)	(72) 発明者	ハリソン, ポール
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		アイルランド ダブリン 17, クロンス
(31) 優先権主張番号	0610311.3		ホー インダストリアル エステート, ウ
(32) 優先日	平成18年5月24日 (2006. 5. 24)		イルスポロー クラスター 4
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(72) 発明者	パワー, アンナ マリー エリザベス
			アイルランド ダブリン 17, クロンス
			ホー インダストリアル エステート, ウ
			イルスポロー クラスター 4
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビスホスホネート製剤

## (57) 【要約】

骨粗鬆症の治療のためのビスホスホネートは、胃内の起泡性を減少させるために効果的である量の消泡剤とともに製剤化され、使用の際の逆流および食道刺激を減少させ、そして患者の服薬遵守を増大させる。

- 【特許請求の範囲】
- 【請求項 1】  
消泡剤と組み合わせてビスホスホネートを含む製剤。
- 【請求項 2】  
前記消泡剤の量が、20 mg ~ 150 mg の範囲にある、請求項 1 に記載の製剤。
- 【請求項 3】  
前記消泡剤の量が、35 mg ~ 125 mg の範囲にある、請求項 1 に記載の製剤。
- 【請求項 4】  
前記消泡剤の量が、3 質量% ~ 40 質量% の範囲にある、請求項 1 に記載の製剤。
- 【請求項 5】  
前記消泡剤の量が、5 質量% ~ 30 質量% の範囲にある、請求項 1 に記載の製剤。 10
- 【請求項 6】  
前記消泡剤が、1 以上のポリジメチルシロキサンである、請求項 1 から 5 のいずれかの項に記載の製剤。
- 【請求項 7】  
前記消泡剤が、ジメチコン B P である、請求項 6 に記載の製剤。
- 【請求項 8】  
前記消泡剤が、シメチコン B P である、請求項 6 に記載の製剤。
- 【請求項 9】  
前記消泡剤が、ジメチコン B P およびシメチコン B P を含む、請求項 6 に記載の製剤。 20
- 【請求項 10】  
前記製剤が、制酸剤をさらに含む、前記いずれかの請求項に記載の製剤。
- 【請求項 11】  
前記制酸剤が、炭酸塩、三珪酸塩および酸化物塩からなる群から選択される、請求項 10 に記載の製剤。
- 【請求項 12】  
前記ビスホスホネートが、アレンドロン酸、エチドロロン酸二ナトリウム、パミドロロン酸二ナトリウム、イバンドロン酸、リセドロロン酸ナトリウム、クロドロロン酸ナトリウム、ラネリック酸ストロンチウム、チルドロン酸およびゾレドロロン酸からなる群から選択される、前記いずれかの請求項に記載の製剤。 30
- 【請求項 13】  
前記ビスホスホネートが、アレンドロン酸、アレンドロネート、リセドロネートおよびエチドロネートからなる群から選択される、前記いずれかの請求項に記載の製剤。
- 【請求項 14】  
前記ビスホスホネートが、アレンドロン酸およびアレンドロネートからなる群から選択される、前記いずれかの請求項に記載の製剤。
- 【請求項 15】  
( i ) ビタミン D 誘導体、( i i ) カルシウム補助剤、または ( i i i ) ( i ) と ( i i ) との両方をさらに含む、前記いずれかの請求項に記載の製剤。 40
- 【請求項 16】  
前記ビタミン D 誘導体が、エルゴカルシフェロール ( カルシフェロール、ビタミン D 2 )、コレカルシフェロール ( ビタミン D 3 )、ジヒドロタキステロール、アルファカルシドール ( 1 - ヒドロキシコレカルシフェロール )、およびカルシトリオール ( 1 , 2 5 - ジヒドロキシコレカルシフェロール ) からなる群から選択される、請求項 1 5 に記載の製剤。
- 【請求項 17】  
前記カルシウム補助剤が、カルシウム塩、グルコン酸カルシウム、塩化カルシウム、乳酸カルシウム、A D C A L ( 登録商標 )、C A C I T ( 登録商標 )、C A L C I C H E W ( 登録商標 )、C A L C I U M - 5 0 0 ( 登録商標 )、C A L C I U M - S A N D O Z ( 登録商標 ) および S A N D O C A L ( 登録商標 ) からなる群から選択される、請求項 1 5 50

に記載の製剤。

【請求項 18】

前記製剤が、活性剤を、一緒（同じ製剤中で）もしくは別々（同時に一緒に服用）のいずれかで同時に投与、または別々（時間差投与）に投与するように製剤化される、前記いずれかの請求項に記載の製剤。

【請求項 19】

薬学的に許容可能な担体を含む、前記いずれかの請求項に記載の製剤。

【請求項 20】

ビスホスホネートおよび消泡剤を含むキット。

【請求項 21】

前記消泡剤の量が、20 mg ~ 150 mg の範囲にある、請求項 20 に記載のキット。

【請求項 22】

前記消泡剤の量が、3 質量% ~ 20 質量% の範囲にある、請求項 20 に記載のキット。

【請求項 23】

1 以上のビタミン D 誘導体をさらに含む、請求項 20 から 22 のいずれかの項に記載のキット。

【請求項 24】

1 以上のカルシウム補助剤を含む、請求項 20 から 23 のいずれかの項に記載のキット。

【請求項 25】

ビスホスホネートと組み合わせた、骨粗鬆症の治療または予防のための医薬品の製造における消泡剤の使用。

【請求項 26】

消泡剤と組み合わせた、骨粗鬆症の治療または予防のための医薬品の製造におけるビスホスホネートの使用。

【請求項 27】

前記消泡剤の量が、20 mg ~ 150 mg の範囲にある、請求項 25 または 26 に記載の使用。

【請求項 28】

前記消泡剤の量が、3 質量% ~ 20 質量% の範囲にある、請求項 25 または 26 に記載の使用。

【請求項 29】

前記医薬品が、1 以上のビタミン D 誘導体およびカルシウム補助剤をさらに含む、請求項 25 から 28 のいずれかの項に記載の使用。

【請求項 30】

患者へのビスホスホネートおよび消泡剤の投与を含む骨粗鬆症の治療方法。

【請求項 31】

前記消泡剤の量が、20 mg ~ 150 mg の範囲にある、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記消泡剤の量が、3 質量% ~ 20 質量% の範囲にある、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 33】

前記方法がまた、1 以上のビタミン D 誘導体およびカルシウム補助剤の投与を含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 34】

アレンドロネート、胃内の泡の形成を減少させるために効果的である量のシメチコン、および薬学的に許容可能な担体を含む製剤。

【請求項 35】

アレンドロネート、胃内の泡の形成を減少させるために効果的である量のジメチコン、および薬学的に許容可能な担体を含む製剤。

【請求項 36】

10

20

30

40

50

本明細書および特許請求の範囲に実質的に記載された製剤。

【請求項 37】

本明細書および特許請求の範囲に実質的に記載されたキット。

【請求項 38】

本明細書および特許請求の範囲に実質的に記載された使用。

【請求項 39】

本明細書および特許請求の範囲に実質的に記載された方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本発明は、ビスホスホネートを含む製剤およびその種々の症状の治療における使用、特に骨粗鬆症の治療のための製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

骨粗鬆症は、骨量が減少しそして柱骨の強度が減少する骨疾患であり、皮質骨が薄くなり、そして骨が骨折しやすくなる。

【0003】

1000万人のアメリカ人が骨粗鬆症を発症しており、そして別の3400万人が、骨粗鬆症をもたらすオステオペニア（または低骨量）であると推測される。この疾患は、毎年150万人の骨折の原因を占め、大部分が、腰椎、股関節、および手首に関連している。

20

【0004】

骨粗鬆症のリスクを有する患者は、ビタミンDおよびカルシウム補助剤で治療され得る。ビスホスホネートもまた、骨粗鬆症および副腎皮質ホルモン誘発性骨粗鬆症の予防および治療で一般に使用される。ビスホスホネートは、天然ピロホスフェートの合成アナログであり、破骨細胞の活動を抑制し、そして骨の代謝回転および再吸収を減少させる。

【0005】

ビスホスホネートであるアレンドロン酸およびリセドロロン酸ナトリウムは、骨粗鬆症の治療に最適な薬物と考えられているが、エチドロロン酸二ナトリウムもまた用いられ得る。治療は、男性と女性との両方の患者で、より低い骨折率およびより高い骨密度をもたらす。一般には、罹患者にはライフスタイルの変更もまた指示される。

30

【0006】

骨粗鬆症をビスホスホネートで治療することは公知である一方、この種類の薬物に付随する多くの胃腸症状（例えば、腹痛、消化不良、下痢または便秘）がある。重度の胃腸反応および食道反応（例えば、食道炎、侵食症、および潰瘍）が生じている。その結果、ビスホスホネートは、食道の異常または食道の排出能を遅らせ得る別の因子を有する患者、または少なくとも30分立つことができない、もしくはまっすぐに座ることができない患者へは投与してはならない（Martindale）。これらの薬物の服用には厳格な指示が記載され、アレンドロネートを服用する患者は、それを食前の空腹時に服用し、そして薬物を服用した後少なくとも30分間食べないでまっすぐに座ったままであるように指示される。同様の指示が、他のビスホスホネートについて適用され、いくつかの場合にはより厳格である。

40

【0007】

これらの指示の理由は、アレンドロネートおよび他のビスホスホネートが、重度の食道刺激を引き起こし得ることである。これは、食道への逆流ならびにその結果による潰瘍、食道炎、胸やけおよび胸骨後面痛、嚥下痛および嚥下障害をもたらし得る。これらの副作用に加えて、ビスホスホネートによる治療に伴う患者の服薬遵守が減少し、骨粗鬆症の進行をもたらす。

【0008】

ビスホスホネートによる治療は、非常に効果的であるため、非常に広く用いられる。患

50

者は、これまでビスホスホネートの使用に付随する有害な症状を我慢しなければならなかった。なぜなら、このような良好な結果を示す代替治療がないからである。

【0009】

W093/09785およびUS2003/0158154は、錠剤の製造を容易にし、そして錠剤に光沢のある外観を与えるため、非常に少量の界面活性剤（いくつかの例では、シメチコンを含む）を含有するビスホスホネート製剤を開示する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は、上記問題および不都合を改善することである。本発明の特定の実施態様の目的は、胃刺激の減少および/または胃酸の逆流の減少を生じさせ、好ましくは患者の服薬遵守を増大させる、ビスホスホネートの製剤を提供することである。

10

【課題を解決するための手段】

【0011】

したがって、本発明は、ビスホスホネートおよび消泡剤を含む薬学的製剤を提供し、そしてまた消泡剤と組み合わせたビスホスホネートの投与を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

使用に際して（例えば骨粗鬆症の治療における）、組み合わせが、胃内の泡の形成を制限すると期待されるのに十分な消泡剤が存在する。いかなる特定の理論によっても束縛されることを望まないが、関連して付随する胃内容物体積の減少、およびいくつかの好ましい消泡剤のさらなるバリア特性が、胃酸の逆流、したがって食道刺激の可能性を減少させると考えられる。したがって、本発明の代表的な製剤は、胃内の泡の形成を減少させるために効果的である量の消泡剤を含む。

20

【0013】

消泡剤は、表面張力を低下させる、および/または胃内容物の起泡性傾向を減少させるための薬剤を含み得、そして1より多くの薬剤が、起泡性を減少させるために協調して都合よく用いられ得、そして、好ましい実施形態では、バリア保護もまた提供し得る。

【0014】

本発明の製剤は、20mg～150mg、好ましくは35mg～125mgの範囲の量の消泡剤を含み得、下記の実施例で記載された特定の実施態様は、50mg～100mgの範囲で存在する消泡剤を有する（米国薬局方によれば、胃内の泡の形成を減少させるために効果的であるシメチコンの最少量は20mgである）。本発明はまた、少なくとも1%、好ましくは少なくとも2%の消泡剤、そしてより一般には3質量%～40質量%の範囲、および好ましくは5質量%～30質量%の範囲の量の消泡剤を含む製剤を提供する。実施例で記載された特定の実施態様は、約7質量%～約18質量%の消泡剤を含む。

30

【0015】

消泡剤は、当業者に公知である。本発明の製剤においては多くの種々の薬剤が用いられ得るが、現在、薬学的製剤のために利用可能な認可された消泡剤は限られた数のみであり、そしてこれらは、特に適切である。シロキサが用いられ得る。いくつかの実施態様は、1以上のポリジメチルシロキサを消泡剤として用いる。本発明の製剤の好ましい実施態様は、ジメチコンBP（英国薬局方）、シメチコンBP（ジメチコンの活性化形態）、または両方を含む。

40

【0016】

胃刺激を助長する副作用を有する任意のビスホスホネートが、本発明の製剤中で適切に用いられ得る。本発明は、一般に、ビスホスホネートの製剤に適用があり、ビスホスホネートとしては、例えばアレンドロン酸、エチドロロン酸二ナトリウム、パミドロロン酸二ナトリウム、イバンドロン酸、リセドロロン酸ナトリウム、クロドロロン酸ナトリウム、ラネリック酸ストロンチウム、チルドロン酸およびゾレドロロン酸が挙げられる。好ましい実施態様では、ビスホスホネートは、アレンドロン酸またはアレンドロネート、リセドロネートお

50

よびエチドロネートの群から選択され得る。特に好ましい製剤は、アレンドロン酸またはアレンドロネートを含む。代表的には、ビスホスホネートの量は、5 mg ~ 150 mg、好ましくは約10 mg ~ 約70 mgのアレンドロン酸（または治療上等価量の他のビスホスホネート、または等価量のビスホスホネート化合物）である。本発明の製剤はまた、薬学的に許容可能な担体を含む。

【0017】

ビスホスホネートは、直接的に、あるいは、例えば治療の副作用に対処して、骨粗鬆症の治療で有用な他の薬剤と共投与され得る。したがって、本発明の製剤はまた、1以上のビタミンD誘導体およびカルシウム補助剤を含み得る。

【0018】

「ビタミンD誘導体」の用語は、クル病を予防または治療する能力を有する範囲の化合物について用いられる。本発明の製剤中に含有させるのに適したビタミンD補助剤としては、エルゴカルシフェロール（カルシフェロール、ビタミンD2）、コレカルシフェロール（ビタミンD3）、ジヒドロタキステロール、アルファカルシドール（1-ヒドロキシコレカルシフェロール）、およびカルシトリオール（1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール）が挙げられる。

【0019】

本発明の製剤中で用いられ得るいくつかのカルシウム補助剤は、カルシウム塩であり、必要に応じてグルコン酸カルシウム、塩化カルシウム、乳酸カルシウム、ADCAL（登録商標）、CACIT（登録商標）、CALCICHEW（登録商標）、CALCIUM-500（登録商標）、CALCIUM-SANDOZ（登録商標）およびSANDOCAL（登録商標）から選択される。本発明の治療はまた、非経口カルシウム補助剤と組み合わせられて行われ得る。

【0020】

特に好ましい本発明の製剤は、ビスホスホネート、消泡剤、ビタミンD誘導体およびカルシウム補助剤を含む。

【0021】

本発明の製剤は、胃内容物が起泡する傾向を減少させるために効果的であり、そしてまたバリア保護を引き出し得る量の1以上の薬剤を含む。本発明の治療は、1以上のこのような薬剤をビスホスホネートと、一緒（同じ製剤中で）もしくは別々（同時に一緒に服用）のいずれかで同時に、または別々（時間差投与）に投与することを含む。

【0022】

したがって、ビスホスホネートおよび消泡剤は、別々に服用され得る。これらの実施態様では、消泡剤は、一般に、ビスホスホネートの1時間前までおよび10分後以内に服用される。好ましくは、消泡剤は、ビスホスホネートの10分前以内そしてより好ましくは5分前以内に服用される。

【0023】

さらなる局面では、本発明は、ビスホスホネートおよび胃内の泡の形成を減少させるために効果的である量の消泡剤を含むキットを提供する。好ましいキットは、ビタミンD誘導体および/またはカルシウム補助剤などの他の活性剤を含む。

【0024】

別の局面では、本発明は、ビスホスホネートと組み合わせた、骨粗鬆症の治療または予防のために効果的である医薬品の製造における消泡剤の使用を提供する。本発明はまた、消泡剤と組み合わせた、骨粗鬆症の治療または予防のための医薬品の製造におけるビスホスホネートの使用を提供する。好ましくは、ビスホスホネートはアレンドロネートであり、そして消泡剤はシロキササンである。医薬品は、本明細書で概要を述べたような他の活性剤を都合よく含み得る。

【0025】

本明細書の目的のために、「骨粗鬆症の治療または予防」という語句は、パジェット病、オステオペニア、骨粗鬆症および副腎皮質ホルモン誘発性骨粗鬆症のためのいずれかの

10

20

30

40

50

およびすべての治療または予防を意味する。

【0026】

本発明はまた、患者へのビスホスホネートおよび消泡剤の投与を含む骨粗鬆症の治療方法を提供する。

【0027】

説明した製剤、方法、キットおよび使用は、当業者に公知のビスホスホネート製剤と比較した場合、粘膜刺激、胃刺激および/または食道刺激を減少させる可能性を提示する。したがって、本発明の期待される利点は、この刺激が減少することである。さらなる期待される利点は、医薬品をどのように服用するかに関してこれまで厳格な助言を与えていた患者への指示が緩和され得、そして刺激がより低いことにより、当然に、投薬計画に伴う患者の服薬遵守がより大きくなり、そして全体の治療効果がより大きくなることである。

10

【実施例】

【0028】

本発明の種々の局面を、本明細書の実施例を参照して記載する。実施例は、本特許請求の範囲に記載された本発明の範囲を制限するものとして解釈されるべきではない。医薬品技術分野の当業者は、実施例に示すいくつかの製剤成分が公知の等価成分と置き換え得ることを理解する。これらの製剤は、胃内の泡の形成を減少させるために効果的である量の消泡剤と組み合わせて、骨粗鬆症の治療のためのビスホスホネートを含み、そして本発明の範囲内にある。

20

【0029】

実施例 1

【0030】

【表 1】

アレンドロン酸70mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	91.4 mg
ジメチコン(B. P.:英国薬局方)	50.0 mg
微結晶性セルロース(B. P.)	140.0 mg
ラクトース(B. P.)	110.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P.)	6.0 mg
脱水アルコール(USP:米国薬局方)	十分量
コロイド性無水珪酸(B. P.)	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
合計	400.4 mg

30

【0031】

実施例 2

【0032】

【表 2】

アレンドロン酸70mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	91.4 mg
シメチコン(B. P.)	50.0 mg
微結晶性セルロース(B. P.)	140.0 mg
炭酸カルシウム(B. P.)	105.0 mg
ポビドン(B. P.)	6.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P.)	5.0 mg
脱水アルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(B. P.)	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
合計	400.4 mg

40

【0033】

実施例 3

50

【 0 0 3 4 】

【 表 3 】

アレンドロン酸70mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	91.4 mg
シメチコン(B. P. )	25.0 mg
ジメチコン(B. P. )	25.0 mg
微結晶性セルロース(B. P. )	140.0 mg
炭酸マグネシウム(B. P. )	110.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P. )	6.0 mg
脱水アルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(B. P. )	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
合計	400.4 mg

10

【 0 0 3 5 】

実施例 4

【 0 0 3 6 】

【 表 4 】

アレンドロン酸70mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	91.4 mg
ジメチコン(B. P. )	50.0 mg
微結晶性セルロース(B. P. )	140.0 mg
スクロース(B. P. )	110.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P. )	6.0 mg
脱水アルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(B. P. )	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
合計	400.4 mg

20

【 0 0 3 7 】

実施例 5

【 0 0 3 8 】

【 表 5 】

アレンドロン酸70mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	91.4 mg
ジメチコン(B. P. )	50.0 mg
微結晶性セルロース(B. P. )	140.0 mg
ラクトース(B. P. )	110.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P. )	6.0 mg
イソプロピルアルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(B. P. )	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
合計	400.4 mg

40

【 0 0 3 9 】

実施例 6

【 0 0 4 0 】

【表 6】

アレンドロン酸70mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	91.4 mg
ジメチコン(B. P.)	50.0 mg
微結晶性セルロース(B. P.)	140.0 mg
ラクトース(B. P.)	110.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P.)	6.0 mg
精製水	十分量
コロイド性無水珪酸(B. P.)	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
合計	400.4 mg

10

【 0 0 4 1 】

実施例 7

【 0 0 4 2 】

【表 7】

アレンドロン酸70mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	91.4 mg
ジメチコン(B. P.)	50.0 mg
微結晶性セルロース(B. P.)	140.0 mg
ラクトース(B. P.)	110.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P.)	6.0 mg
脱水アルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(B. P.)	1.0 mg
ステアリン酸	2.0 mg
合計	400.4 mg

20

【 0 0 4 3 】

実施例 8

【 0 0 4 4 】

【表 8】

アレンドロン酸70mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	91.4 mg
ジメチコン(B. P.)	100.0 mg
微結晶性セルロース(B. P.)	280.0 mg
ラクトース(B. P.)	113.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P.)	12.0 mg
脱水アルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(BP)	2.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg
合計	601.4 mg

30

【 0 0 4 5 】

実施例 9

【 0 0 4 6 】

40

【表 9】

アレンドロン酸70mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	91.4 mg
シメチコン(B. P.)	100.0 mg
微結晶性セルロース(B. P.)	280.0 mg
ラクトース(B. P.)	113.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P.)	12.0 mg
脱水アルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(BP)	2.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg
合計	601.4 mg

10

【 0 0 4 7 】

実施例 1 0

【 0 0 4 8 】

【表 1 0】

アレンドロン酸70mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	91.4 mg
ジメチコン(B. P.)	50.0 mg
シメチコン(B. P.)	50.0 mg
微結晶性セルロース(B. P.)	280.0 mg
ラクトース(B. P.)	113.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P.)	12.0 mg
脱水アルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(BP)	2.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg
合計	601.4 mg

20

【 0 0 4 9 】

実施例 1 1

【 0 0 5 0 】

【表 1 1】

アレンドロン酸70mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	91.4 mg
ジメチコン(B. P.)	100.0 mg
微結晶性セルロース(B. P.)	280.0 mg
スクロース(B. P.)	113.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P.)	12.0 mg
脱水アルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(BP)	2.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg
合計	601.4 mg

40

【 0 0 5 1 】

実施例 1 2

【 0 0 5 2 】

【表 1 2】

アレンドロン酸70mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	91.4 mg
ジメチコン(B. P. )	100.0 mg
微結晶性セルロース(B. P. )	280.0 mg
ラクトース(B. P. )	113.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P. )	12.0 mg
イソプロピルアルコール(B. P. )	十分量
コロイド性無水珪酸(BP)	2.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg
合計	601.4 mg

10

【 0 0 5 3 】

実施例 1 3

【 0 0 5 4 】

【表 1 3】

アレンドロン酸70mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	91.4 mg
ジメチコン(B. P. )	100.0 mg
微結晶性セルロース(B. P. )	280.0 mg
ラクトース(B. P. )	113.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P. )	12.0 mg
精製水(B. P. )	十分量
コロイド性無水珪酸(BP)	2.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg
合計	601.4 mg

20

【 0 0 5 5 】

実施例 1 4

【 0 0 5 6 】

【表 1 4】

アレンドロン酸70mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	91.4 mg
ジメチコン(B. P. )	100.0 mg
微結晶性セルロース(B. P. )	280.0 mg
ラクトース(B. P. )	113.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P. )	12.0 mg
脱水アルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(BP)	2.0 mg
ステアリン酸	3.0 mg
合計	601.4 mg

30

【 0 0 5 7 】

実施例 1 5

【 0 0 5 8 】

40

【表 15】

アレンドロン酸10mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	13.1 mg
ジメチコン(B. P.)	50.0 mg
微結晶性セルロース(B. P.)	140.0 mg
ラクトース(B. P.)	80.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P.)	6.0 mg
脱水アルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(BP)	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
合計	292.1 mg

10

【0059】

実施例 16

【0060】

【表 16】

アレンドロン酸10mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	13.1 mg
シメチコン(B. P.)	50.0 mg
微結晶性セルロース(B. P.)	140.0 mg
ラクトース(B. P.)	80.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P.)	6.0 mg
脱水アルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(BP)	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
合計	292.1 mg

20

【0061】

実施例 17

【0062】

【表 17】

アレンドロン酸10mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	13.1 mg
シメチコン(B. P.)	25.0 mg
ジメチコン(B. P.)	250.0 mg
微結晶性セルロース(B. P.)	140.0 mg
ラクトース(B. P.)	80.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P.)	6.0 mg
脱水アルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(BP)	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
合計	292.1 mg

30

【0063】

実施例 18

【0064】

40

【表 18】

アレンドロン酸10mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	13.1 mg
ジメチコン(B. P. )	50.0 mg
微結晶性セルロース(B. P. )	140.0 mg
スクロース(B. P. )	80.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P. )	6.0 mg
脱水アルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(BP)	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
合計	292.1 mg

10

【 0 0 6 5 】

実施例 19

【 0 0 6 6 】

【表 19】

アレンドロン酸10mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	13.1 mg
ジメチコン(B. P. )	50.0 mg
微結晶性セルロース(B. P. )	140.0 mg
ラクトース(B. P. )	80.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P. )	6.0 mg
イソプロピルアルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(BP)	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
合計	292.1 mg

20

【 0 0 6 7 】

実施例 20

【 0 0 6 8 】

【表 20】

アレンドロン酸10mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	13.1 mg
ジメチコン(B. P. )	50.0 mg
微結晶性セルロース(B. P. )	140.0 mg
ラクトース(B. P. )	80.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P. )	6.0 mg
精製水	十分量
コロイド性無水珪酸(BP)	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
合計	292.1 mg

30

【 0 0 6 9 】

実施例 21

【 0 0 7 0 】

40

【表 2 1】

アレンドロン酸10mg(アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)	13.1 mg
ジメチコン(B. P.)	50.0 mg
微結晶性セルロース(B. P.)	140.0 mg
ラクトース(B. P.)	80.0 mg
クロスカルメロースナトリウム(B. P.)	6.0 mg
脱水アルコール(USP)	十分量
コロイド性無水珪酸(BP)	1.0 mg
ステアリン酸	2.0 mg
合計	292.1 mg

10

## 【0071】

実施例 1 ~ 2 1 の製剤は、以下の製造例に従って製造する。

## 【0072】

## 実施例 2 2

上記実施例の錠形製剤を製造するために、乾燥成分 1 ~ 5 (シメチコンとジメチコンとの両方が含まれる実施例 3、10 および 17 では乾燥成分 1 ~ 6) を一緒に混合する。次いで、品目 6 (実施例 3、10 および 17 については品目 7) を添加して、圧縮に適した湿潤粒状物を形成する。次いで、湿潤粒状物を乾燥し、そして粉碎して均一な顆粒を得る。次いで、乾燥粉碎した顆粒を賦形剤 7 および 8 と混合し、そして適切な硬さまで圧縮する。

20

## 【0073】

## 実施例 2 3

錠剤を上記(実施例 2 2)と同様に調製するが、品目 2 を乾燥混合物から除外し、次いで溶媒、すなわち品目 6 (または 7) に添加し、次いで乾燥混合成分に添加する。残りの工程は、実施例 2 2 についてのものと同じである。

## 【0074】

## 実施例 2 4

錠剤を実施例 2 2 についての上記と同様に調製するが、顆粒化の溶媒である品目 6 (または 7) を除外し、そして製品を直接圧縮によって製造する。

30

## 【0075】

## 実施例 2 5

成分 1 ~ 5 (または 1 ~ 6) を乾燥混合し、次いで乾燥粉碎する。次いで、残りの賦形剤を乾燥成分の中へ混合し、そして得られる塊を適切な硬さまで圧縮して錠剤を得るか、または適切なサイズのカプセルの中へカプセル化する。

## 【0076】

## 実施例 2 6

シメチコン顆粒を別に製造し、次いで他の成分と混合して、錠剤を作製する。

## 【0077】

1. シメチコン(B. P.)	100.0 mg	40
2. マンニトール(B. P.)	400.0 mg	
3. ポビドン(B. P.)	6.0 mg	
4. デンプングリコール酸ナトリウム(B. P.)	12.0 mg	
5. 精製水(B. P.)	十分量	
小計	518.0 mg	

## 【0078】

シメチコン顆粒を作製するために、品目 1 ~ 4 を乾燥混合し、水を添加し、次いで混合物を湿潤混合する。次いで、混合物を乾燥し、そして粉碎して均一な顆粒を得る。

## 【0079】

A. アレンドロン酸 70 mg (アレンドロン酸ナトリウム三水和物として)

50

	9 1 . 4 m g
B . シメチコン顆粒	2 5 9 . 0 m g
C . 精製タルク ( B . P . )	1 8 . 0 m g
D . ステアリン酸 ( B . P . )	6 . 0 m g
合計	3 7 4 . 4 m g

## 【 0 0 8 0 】

次いで、必要量のシメチコン顆粒（この特定の場合では 2 5 9 . 0 m g ）を成分 A、C および D と、均一な混合物を得るまで混合する。次いで、混合物を適切な硬さまで圧縮して錠剤を得る。

## 【 0 0 8 1 】

## 実施例 2 7

品目 B ~ D の量を 2 倍にすることを除いて、実施例 2 6 の方法と同様に錠剤を調製し、1 0 0 m g のシメチコンを含み、6 3 3 . 3 6 m g の錠剤圧縮質量を有する錠剤を得る。

## 【 0 0 8 2 】

## 実施例 2 8

乾燥顆粒化の前にまず半分の量の成分 C および D を用いることを除いて、実施例 2 6 の方法と同様に錠剤を調製する。次いで、固く締まった顆粒を粉碎し、そして品目 C および D の残りを添加する。次いで、最終混合物を混合し、そして適切な硬さまで圧縮して錠剤を得る。

## 【 0 0 8 3 】

## 実施例 2 9

1 . エチドロロン酸ナトリウム	2 0 0 . 0 m g
2 . シメチコン ( B . P . )	5 0 . 0 m g
3 . トウモロコシデンブ ( B . P . )	2 0 . 0 m g
4 . 微結晶性セルロース	1 0 0 . 0 m g
5 . 精製水	十分量
6 . トウモロコシデンブ	3 0 . 0 m g
7 . コロイド性無水珪酸	1 . 5 m g
8 . ステアリン酸マグネシウム	7 . 0 m g
合計	4 0 8 . 5 m g

## 【 0 0 8 4 】

品目 1 および 4 を乾燥混合し、次いで品目 2 を分散するまでゆっくり添加する。次いで、少量の水、次いでエチドロロン酸二ナトリウムを添加する。成分をよく分散するまで混合し、そして追加の水を添加して、圧縮に適した湿潤顆粒を形成する。次いで、湿潤顆粒を乾燥および粉碎し、そして残りの品目を添加する。次いで、混合物を適切な硬さで圧縮するか、またはサイズ 1 のカプセルの中へカプセル化する。

## 【 0 0 8 5 】

## 実施例 3 0

錠剤を実施例 2 6 と同様に調製するが、アレンドロネートを別に ( a ) 3 5 m g のリセドロロン酸、( b ) 4 0 0 m g のクロドロロン酸ナトリウム、および ( c ) 2 0 0 m g のチルドロロン酸と置き換える。

## 【 0 0 8 6 】

## 実施例 3 1 ~ 4 1

## 【 0 0 8 7 】

10

20

30

40

【表 2 2】

成分(mg)	31	32	33	34
ビホスホネート <sup>+</sup>	十分量	十分量	十分量	十分量
シメチコン(USP)		55.0	110.0	55.0
ジメチコン(米国国民医薬品集)	50.0	-		-
マンニトール	300.0	270.0	320.0	300.0
ポリビドン	3.5	3.5	14.0	-
トウモロコシデンプン	8.0		-	
部分アルファー化デンプン	-	25.0	70.0	40.0
微結晶性セルロース	130.0	115.0	120.0	80.0
L-HPC	20.0	32.0	30.0	30.0
クロスカルメロースナトリウム	5.0	8.0	18.0	-
二酸化珪素	5.0	-	-	
フマル酸ステアリルナトリウム	-	-		5.0
合計	521.5 mg	508.5 mg	682.0 mg	510.0 mg

10

【 0 0 8 8 】

【表 2 3】

成分(mg)	35	36	37	38
ビホスホネート <sup>+</sup>	十分量	十分量	十分量	十分量
シメチコン(USP)			55.0	55.0
ジメチコン(米国国民医薬品集)	50.0	100.0		-
含水ラクトース	300.0	360.0	300.0	-
無水ラクトース		-		-
マンニトール		-		250.0
ポリビドン	3.5	-	20.0	-
ゼラチン	-	18.0		
トウモロコシデンプン	8.0	60.0	-	7.0
部分アルファー化デンプン	-	-	-	-
微結晶性セルロース	120.0	100.0	100.0	125.0
L-HPC	20.0	20.0	30.0	30.0
クロスカルメロースナトリウム(欧州薬局方)	-	10.0	18.0	15.0
クロスポビドン	10.0		-	-
二酸化珪素	5.0	10.0	-	
フマル酸ステアリルナトリウム	-	5.0		5.0
合計	516.5 mg	683.0 mg	523.0 mg	487.0 mg

20

30

<sup>+</sup>ビホスホネートの治療用量

【 0 0 8 9 】

【表 2 4】

## カプセル剤

成分(mg)	39	40	41
ビホスホネート <sup>+</sup>	十分量	十分量	十分量
シメチコン <sup>*</sup> (USP)	110.0	55.0	110.0
含水ラクトース			180.0
無水ラクトース			
マンニトール	200.0	150.0	
ゼラチン	-	-	15.0
トウモロコシデンプン	20.0		
部分アルファー化デンプン	-	20.0	
微結晶性セルロース	30.0	65.0	30.0
L-HPC	10.0	10.0	
クロスカルメロースナトリウム(欧州薬局方)	5.0	5.0	15.0
クロスポビドン		-	10.0
合計	375.0 mg	305 mg	360.0 mg

【0090】

したがって、本発明は、胃および他の刺激を減少させる骨粗鬆症の治療のための製剤およびその使用を提供する。

【0091】

本発明は、具体的な実施例を参照して記載されたが、当業者は、添付の請求項の範囲から外れることなくこれらの製剤に変更をなし得ることを理解する。

【手続補正書】

【提出日】平成19年6月15日(2007.6.15)

【手続補正1】

【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】

患者の胃内の泡の形成を減少させるために効果的である量の消泡剤と組み合わせてビスホスホネートを含む、骨粗鬆症の治療のための製剤。

【請求項2】

前記消泡剤の量が、20mg～150mgの範囲にある、請求項1に記載の製剤。

【請求項3】

前記消泡剤の量が、35mg～125mgの範囲にある、請求項1に記載の製剤。

【請求項4】

前記消泡剤の量が、3質量%～40質量%の範囲にある、請求項1に記載の製剤。

【請求項5】

前記消泡剤の量が、5質量%～30質量%の範囲にある、請求項1に記載の製剤。

【請求項6】

前記消泡剤が、1以上のポリジメチルシロキサンである、請求項1から5のいずれかの項に記載の製剤。

【請求項7】

前記消泡剤が、ジメチコンBPである、請求項6に記載の製剤。

【請求項8】

前記消泡剤が、シメチコンBPである、請求項6に記載の製剤。

【請求項9】

前記消泡剤が、ジメチコンBPおよびシメチコンBPを含む、請求項6に記載の製剤。

10

20

## 【請求項 10】

前記製剤が、制酸剤をさらに含む、前記いずれかの請求項に記載の製剤。

## 【請求項 11】

前記制酸剤が、炭酸塩、三珪酸塩および酸化物塩からなる群から選択される、請求項 10 に記載の製剤。

## 【請求項 12】

前記ビスホスホネートが、アレンドロン酸、エチドロロン酸二ナトリウム、パミドロロン酸二ナトリウム、イバンドロン酸、リセドロロン酸ナトリウム、クロドロロン酸ナトリウム、ラネリック酸ストロンチウム、チルドロン酸およびゾレドロロン酸からなる群から選択される、前記いずれかの請求項に記載の製剤。

## 【請求項 13】

前記ビスホスホネートが、アレンドロン酸、アレンドロネート、リセドロネートおよびエチドロネートからなる群から選択される、前記いずれかの請求項に記載の製剤。

## 【請求項 14】

前記ビスホスホネートが、アレンドロン酸およびアレンドロネートからなる群から選択される、前記いずれかの請求項に記載の製剤。

## 【請求項 15】

(i) ビタミン D 誘導体、(ii) カルシウム補助剤、または (iii) (i) と (ii) との両方をさらに含む、前記いずれかの請求項に記載の製剤。

## 【請求項 16】

前記ビタミン D 誘導体が、エルゴカルシフェロール (カルシフェロール、ビタミン D 2)、コレカルシフェロール (ビタミン D 3)、ジヒドロタキステロール、アルファカルシドール (1 - ヒドロキシコレカルシフェロール)、およびカルシトリオール (1, 25 - ジヒドロキシコレカルシフェロール) からなる群から選択される、請求項 15 に記載の製剤。

## 【請求項 17】

前記カルシウム補助剤が、カルシウム塩、グルコン酸カルシウム、塩化カルシウム、乳酸カルシウム、ADCAL (登録商標)、CACIT (登録商標)、CALCICHEW (登録商標)、CALCIUM - 500 (登録商標)、CALCIUM - SANDOZ (登録商標) および SANDOCAL (登録商標) からなる群から選択される、請求項 15 に記載の製剤。

## 【請求項 18】

前記製剤が、活性剤を、一緒 (同じ製剤中で) もしくは別々 (同時に一緒に服用) のいずれかで同時に投与、または別々 (時間差投与) に投与するように製剤化される、前記いずれかの請求項に記載の製剤。

## 【請求項 19】

薬学的に許容可能な担体を含む、前記いずれかの請求項に記載の製剤。

## 【請求項 20】

骨粗鬆症の治療のためのビスホスホネートおよび患者の胃内の泡の形成を減少させるために効果的である量の消泡剤を含むキット。

## 【請求項 21】

前記消泡剤の量が、20 mg ~ 150 mg の範囲にある、請求項 20 に記載のキット。

## 【請求項 22】

前記消泡剤の量が、3 質量% ~ 20 質量% の範囲にある、請求項 20 に記載のキット。

## 【請求項 23】

1 以上のビタミン D 誘導体をさらに含む、請求項 20 から 22 のいずれかの項に記載のキット。

## 【請求項 24】

1 以上のカルシウム補助剤を含む、請求項 20 から 23 のいずれかの項に記載のキット。

。

## 【請求項 25】

ビスホスホネートと組み合わせた、骨粗鬆症の治療または予防のための医薬品の製造における消泡剤の使用であって、該消泡剤が、患者の胃内の泡の形成を減少させるために効果的である量で存在する、使用。

## 【請求項 26】

患者の胃内の泡の形成を減少させるために効果的である量の消泡剤と組み合わせた、骨粗鬆症の治療または予防のための医薬品の製造におけるビスホスホネートの使用。

## 【請求項 27】

前記消泡剤の量が、20 mg ~ 150 mg の範囲にある、請求項 25 または 26 に記載の使用。

## 【請求項 28】

前記消泡剤の量が、3 質量% ~ 20 質量% の範囲にある、請求項 25 または 26 に記載の使用。

## 【請求項 29】

前記医薬品が、1 以上のビタミン D 誘導体およびカルシウム補助剤をさらに含む、請求項 25 から 28 のいずれかの項に記載の使用。

## 【請求項 30】

患者へのビスホスホネートおよび患者の胃内の泡の形成を減少させるために効果的である量の消泡剤の投与を含む骨粗鬆症の治療方法。

## 【請求項 31】

前記消泡剤の量が、20 mg ~ 150 mg の範囲にある、請求項 30 に記載の方法。

## 【請求項 32】

前記消泡剤の量が、3 質量% ~ 20 質量% の範囲にある、請求項 30 に記載の方法。

## 【請求項 33】

前記方法がまた、1 以上のビタミン D 誘導体およびカルシウム補助剤の投与を含む、請求項 25 に記載の方法。

## 【請求項 34】

アレンドロネート、胃内の泡の形成を減少させるために効果的である量のシメチコン、および薬学的に許容可能な担体を含む製剤。

## 【請求項 35】

アレンドロネート、胃内の泡の形成を減少させるために効果的である量のジメチコン、および薬学的に許容可能な担体を含む製剤。

## 【請求項 36】

本明細書および特許請求の範囲に実質的に記載された製剤。

## 【請求項 37】

本明細書および特許請求の範囲に実質的に記載されたキット。

## 【請求項 38】

本明細書および特許請求の範囲に実質的に記載された使用。

## 【請求項 39】

本明細書および特許請求の範囲に実質的に記載された方法。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2006/003457
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61P1/04      A61P19/10      A61K31/66      A61K31/80		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/115331 A (PROCTER & GAMBLE [US]; DANSEAU RICHARD JOHN [US]; BURGIO DAVID ERNES) 8 December 2005 (2005-12-08) examples	1-39
X	US 2002/022603 A1 (LICHTENBERGER LENARD M [US]) 21 February 2002 (2002-02-21) paragraph [0119]	1-39
Y	examples	1-39
X	US 2004/063670 A1 (FOX ALYSON [GB] ET AL) 1 April 2004 (2004-04-01) example 1 paragraphs [0010], [0011], [0078]	1-39
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document 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		Date of mailing of the international search report
2 April 2007		23/04/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Skjöldebrand, Carl

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2006/003457

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/206877 A1 (LENZI-BRANGI ANNE MARIE [US] ET AL) 6 November 2003 (2003-11-06) paragraph [0020]; examples 1-4	1-24, 36, 37
Y	US 5 914 135 A (DUBEK JOHN J [US] ET AL) 22 June 1999 (1999-06-22) column 4, paragraph 3 example 3	1-39
Y	SMART H L ET AL: "Comparison of a dimethicone/antacid (Asilone gel) with an alginate/antacid (Gaviscon liquid) in the management of reflux oesophagitis." JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE SEP 1990, vol. 83, no. 9, September 1990 (1990-09), pages 554-556, XP009081421 ISSN: 0141-0768 abstract	1-39
A	US 2004/062802 A1 (HERMELIN VICTOR M [US]) 1 April 2004 (2004-04-01) the whole document	1-39
A	WO 98/14196 A (MERCK & CO INC [US]; NERURKAR MANEESH J [US]; HUNKE WILLIAM H [US]; OS) 9 April 1998 (1998-04-09)	1-39
A	US 6 015 801 A (DAIFOTIS ANASTASIA G [US] ET AL) 18 January 2000 (2000-01-18) the whole document	1-39

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB2006/003457

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of 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.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 30-33 and 39 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims 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.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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 claims 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 claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/003457

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005115331	A	08-12-2005	AR 049022 A1	21-06-2006
			AU 2005247299 A1	08-12-2005
			CA 2566798 A1	08-12-2005
			EP 1753395 A2	21-02-2007
US 2002022603	A1	21-02-2002	US 2003176397 A1	18-09-2003
US 2004063670	A1	01-04-2004	AU 1706102 A	11-06-2002
			BR 0115696 A	10-02-2004
			CA 2427161 A1	06-06-2002
			CN 1535152 A	06-10-2004
			CZ 20031467 A3	17-09-2003
			WO 0243738 A2	06-06-2002
			EP 1339411 A2	03-09-2003
			HU 0302556 A2	28-11-2003
			JP 2004514696 T	20-05-2004
			MX PA03004815 A	25-09-2003
			NO 20032405 A	27-05-2003
			NZ 525871 A	29-04-2005
			PL 361774 A1	04-10-2004
			SK 6542003 A3	02-12-2003
ZA 200303247 A	10-05-2004			
US 2003206877	A1	06-11-2003	US 2006251594 A1	09-11-2006
US 5914135	A	22-06-1999	AT 232105 T	15-02-2003
			AU 727008 B2	30-11-2000
			AU 6190298 A	22-10-1998
			BR 9801044 A	11-01-2000
			CN 1203079 A	30-12-1998
			CZ 9801134 A3	11-11-1998
			DE 69811137 D1	13-03-2003
			DE 69811137 T2	27-11-2003
			DK 872241 T3	28-04-2003
			EP 0872241 A2	21-10-1998
			ES 2191254 T3	01-09-2003
			HU 9800876 A2	28-05-1999
			JP 10316577 A	02-12-1998
			NZ 330173 A	25-11-1998
			PL 325821 A1	26-10-1998
			RU 2193889 C2	10-12-2002
ZA 9803167 A	15-10-1999			
US 2004062802	A1	01-04-2004	NONE	
WO 9814196	A	09-04-1998	AU 723357 B2	24-08-2000
			AU 4644897 A	24-04-1998
			BG 103306 A	31-01-2000
			BR 9712197 A	31-08-1999
			CA 2267370 A1	09-04-1998
			CN 1238691 A	15-12-1999
			CZ 9901169 A3	15-09-1999
			EA 1213 B1	25-12-2000
			EE 9900113 A	15-10-1999
			EP 1007054 A1	14-06-2000
			HU 0000125 A2	28-06-2000
			IS 5012 A	26-03-1999
			JP 2001501222 T	30-01-2001

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/GB2006/003457

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9814196	A	NO 991569 A NZ 334836 A PL 332496 A1 SK 42999 A3 TR 9900730 T2	04-06-1999 24-11-2000 13-09-1999 18-01-2000 21-07-1999
US 6015801	A	18-01-2000 NONE	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/593 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/593	
<b>A 6 1 K 31/592 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/592	
<b>A 6 1 K 33/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 33/06	

(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, 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, 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

Fターム(参考) 4C076 AA37 AA54 BB01 CC09 DD37 DD41 DD64 DD67 EE27 EE31  
 EE32 FF01 FF55 FF67 GG14  
 4C086 AA01 DA34 MA01 MA02 MA03 MA05 MA52 NA06 ZA97