【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23年8月4日(2011.8.4)

【公表番号】特表2003-511351(P2003-511351A)
【公表日】平成15年3月25日(2003.3.25)
【出願番号】特願2001-519881(P2001-519881)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　9/22　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/20　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/28　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/48　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/68　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/135　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/12　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/14　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/32　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/34　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/38　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/44　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　9/22
Ａ６１Ｋ　9/20
Ａ６１Ｋ　9/28
Ａ６１Ｋ　9/48
Ａ６１Ｋ　9/68
Ａ６１Ｋ　31/135
Ａ６１Ｋ　47/12
Ａ６１Ｋ　47/14
Ａ６１Ｋ　47/32
Ａ６１Ｋ　47/34
Ａ６１Ｋ　47/38
Ａ６１Ｋ　47/44
Ａ６１Ｐ　29/00

【誤訳訂正書】
【提出日】平成23年6月17日(2011.6.17)
【誤訳訂正１】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】特許請求の範囲
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
有効物質の放出が調節された経口投薬形であって、同一の有効物質が、異なる水溶解度を有する少なくとも２種の異なる塩の形で存在し、異なる有効物質塩のすべての水溶解度がそれぞれ少なくとも２倍相互に異なり、この塩が固形の凝集状態で投薬形中に存在し、そしてこの有効物質の異なるインビトロ放出を示すことを特徴とする上記経口投薬形［ただし、スルホン酸塩とカルボン酸塩の組み合わせを除く］。

【請求項２】
有効物質が、塩を形成する医薬有効物質、ビタミン、鉱物、栄養素または診断用薬の群から、好ましくは塩形成医薬有効物質の群から選択される、請求項１記載の経口投薬形。
【請求項３】
塩を形成する医薬有効物質が、それぞれ塩形成の鎮痛薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗ぜん息薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、解毒薬、抗アレルギー薬、鎮咳薬、抗生薬、抗嘔吐薬、抗感染薬、抗ヒスタミン薬、抗筋緊張亢進薬、抗高血圧薬、抗筋緊張低下薬、抗凝固薬、抗リウマチ薬、解熱薬、抗不安薬、痩せ薬、アシドーシス治療薬、抗めまい薬、抗出血薬、線溶阻害薬、止血薬、抗低血糖症薬、抗筋緊張低下薬、抗真菌薬、消炎薬、去痰薬、抗動脈硬化薬、ベータレセプター遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、レニン－アンギオテンシンシステムの阻害薬、気管支薬、利胆薬、胆管治療薬、コリン作用薬、コルチコイド（内服）、血行促進薬、禁断薬、抗老人化薬、痛風薬、抗インフルエンザ薬、冷えによる疾患に対する薬、婦人科用薬、肝臓薬、催眠薬、下垂体ホルモン、視床下部ホルモン、調節性ペプチドまたはその阻害剤、免疫調節薬、強心薬、蘇生薬、低酸素血症薬、抗貧血薬、抗痴呆薬（ヌートロピカ）、食欲牽引薬、心臓の冠状動静脈の血行向上薬、軟・緩下剤、化学治療薬、利尿薬、酵素、静真菌薬、ホルモン、脂質低下薬、神経治療薬、胃腸薬、片頭痛薬、鉱物性物質調合剤、筋弛緩薬、抗神経障害調合薬、向神経薬、神経弛緩薬、骨粗しょう症薬、カルシウム代謝調節薬、抗振せん麻痺薬、錐体外路障害に対する薬、精神薬、強壮薬、トニック、甲状腺治療薬、性ホルモンまたはその阻害薬、鎮痙薬、血小板凝集阻害剤、抗結核薬、泌尿器薬、静脈治療薬、抗腫瘍薬または保護薬、筋弛緩薬、精神薬、鎮静薬、鎮痙薬、血管拡張薬、静ウィルス薬または細胞増殖抑制薬の群から、好ましくは鎮痛薬、抗感染薬または神経弛緩薬の群から選ばれる、請求項２に記載の経口投薬形。
【請求項４】
塩を形成する鎮痛薬が、それぞれ塩を形成するオピオイド、オピオイド性効果を有する化合物またはステロイド不含鎮痛薬から選ばれる、請求項３に記載の経口投薬形。
【請求項５】
塩を形成する鎮痛薬が、ブリフェンタニル、カルフェンタニル、フェンタチエニル、ロフェンタニル、オクフェンタニル、テレフェンタニル、コデイン、デキストロプロポキシフェン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシラート、メプタジノール、ナルブフィン、ペチジン［メペリジン］、チリジン、トラマドール、ビミノール、ブトルファノール、デキストロモルアミド、デゾシン、ジアセチルモルフィン［ヘロイン］、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ケトベミドン、レボメタドン、レボメタジル、レボファノール、モルフィン、ナロルフィン、オキシコドン、ペンタゾシン、ピリトラミド、アルフェンタニル、ブプレノルフィン、エトルフィン、フェンタニール、レミフェンタニルまたはサフェンタニルの群から、好ましくはトラマドールまたはモルヒネから選択される、請求項４に記載の経口投薬形。
【請求項６】
塩を形成する神経弛緩薬がプロメタジンである、請求項５に記載の経口投薬形。
【請求項７】
有効物質の塩が、塩化物、臭化物、硫酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、テオクラート（Ｔｅｏｃｌａｔ）、エンボナート（Ｅｍｂｏｎａｔ）、蟻酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、ジクロフェナケート（Ｄｉｃｌｏｆｅｎａｃａｔ）、ナプロキセナート（Ｎａｐｒｏｘｅｎａｔ）、サリチル酸塩、アセチルサリチル酸塩、グルタミン酸塩、フマル酸塩、アスパラギン酸塩、グルタール酸塩、ステアリン酸塩、酪酸塩、マロン酸塩、乳酸塩、メシラート（Ｍｅｓｙｌａｔ）、サッカリナート、シクラマートまたはアセスルファマートの群から、好ましくは塩化物、硫酸塩、サッカリナート、テオクラート、エンボナート、ジクロフェナケート、ナプロキセナートまたはサリチル酸塩の群から選択される、請求項１～６のいずれか１つに記載の経口投薬形。
【請求項８】

有効物質の塩として、有効物質のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、鉄塩またはアルミニウム塩、好ましくはアルカリ金属塩が、特に好ましくは有効物質のナトリウム塩またはカリウム塩が使用される、請求項１～４のいずれか１つに記載の経口投薬形。
【請求項９】
錠剤、咀嚼錠剤、チューインガム、糖衣錠、粉末の形で、場合によりカプセル中に充填されて、好ましくは錠剤の形で存在する、請求項１～８のいずれかに１つに記載の経口投薬形。
【請求項１０】
多様の形態で、好ましくはマイクロ錠剤、マイクロカプセル、マイクロペレット、顆粒、有効物質結晶又はペレットの形で、場合によりカプセル中に詰められて又は錠剤に圧縮されて存在する、請求項１～８のいずれか１つに記載の経口投薬形。
【請求項１１】
顆粒又はペレットが０．１～３ｍｍの範囲、好ましくは０．５～２ｍｍの範囲の大きさを有する、請求項１０記載の経口投薬形。
【請求項１２】
マイクロ錠剤が０．５～５ｍｍの範囲、好ましくは１～３ｍｍ、特に好ましくは１～２ｍｍの直径を有する、請求項１０記載の経口投薬形。
【請求項１３】
有効物質結晶、微細粒子、マイクロペレット又はマイクロカプセルが１０μｍ～１ｍｍ、好ましくは１５μｍ～０．５ｍｍ、特に好ましくは３０μｍ～２００μｍの直径を有する、請求項１０記載の経口投薬形。
【請求項１４】
有効物質塩の少なくとも一種が、徐放される形で存在する、請求項１～１３のいずれか１つに記載の経口投薬形。
【請求項１５】
有効物質塩のすべてが、徐放される形で存在する、請求項１４に記載の経口投薬形。
【請求項１６】
それぞれの投薬形が徐放性化されている、請求項１～１５のいずれか１つに記載の経口投薬形。
【請求項１７】
徐放性化が、除放性コーティングの塗布及び／または除放性マトリックス中への埋包によって行われる、請求項１４～１６のいずれか１つに記載の経口投薬形。
【請求項１８】
除放性コーティングが、水不溶性で場合により変性された天然もしくは合成ポリマー（これは場合により通常の可塑剤と組み合わせて）を、あるいは天然、半合成もしくは合成のワックスまたは脂肪もしくは脂肪アルコールを、あるいはこれらの成分の少なくとも２種からなる混合物を主体とする、請求項１７に記載の経口投薬形。
【請求項１９】
水不溶性ポリマーとして、ポリ（メタ）アクリレート、好ましくはポリ（Ｃ１－４）－アルキル（メタ）アクリレート、ポリ（Ｃ１－４）－ジアルキルアミノ－（Ｃ１－４）－アルキル（メタ）アクリレート及びまたはそれらのコポリマー、特に２：１のモノマーモル比を有するエチルアクリレート／メチルメタクリレート－コポリマー［Ｅｕｄｒａｇｉｔ（ユードラギット）ＮＥ３０Ｄ（Ｒ）］、１：２：０．１のモノマーモル比を有するエチルアクリレート／メチルメタクリレート／トリメチルアンモニウムエチルメタクリレートクロライド－コポリマー（Ｅｕｄｒａｇｉｔ　ＲＳ（Ｒ））、１：２：０．２のモノマーモル比を有するエチルアクリレート／メチルメタクリレート／トリメチルアンモニウムエチルメタクリレートクロライド－コポリマー（Ｅｕｄｒａｇｉｔ　ＲＬ（Ｒ））、あるいは上記のポリマーの少なくとも２種を含有する混合物がコーティング材料として存在することを特徴とする、請求項１８に記載の経口投薬形。

【請求項２０】
水不溶性ポリマーとして、セルロース誘導体、好ましくはアルキルセルロース、特に好ましくはエチルセルロース、あるいはセルロースエステル、好ましくはセルロースアセテートがコーティング材料として存在する、請求項１８に記載の経口投薬形。
【請求項２１】
ポリマーが、水性媒体、好ましくは水性ラテックス分散液または水性疑似ラテックス分散液から塗布される、請求項１９または２０に記載の経口投薬形。
【請求項２２】
コーティング用ポリマーとして、ポリ酢酸ビニル及びポリビニルピロリドンからなる混合物を、好ましくは水性疑似ラテックス分散液の形で使用する、請求項１７に記載の経口投薬形。
【請求項２３】
ワックスとして、カルナウバワックス、蜜蝋、グリセリンモノステアレート、グリセリンモノベヘネート［Ｃｏｍｐｒｉｔｏｌ（コンプリトール）ＡＴＯ　８８８（Ｒ）］、グリセリンジトリパリミトステアレート［Ｐｒｅｃｉｒｏｌ（プレシロール）ＡＴＯ５（Ｒ）］、微結晶性ワックス、またはこれらの成分の少なくとも２種を含有する混合物がコーティング材料として存在する、請求項１８に記載の経口投薬形。
【請求項２４】
ポリマーを通常の可塑剤と組み合わせて使用することを特徴とする、請求項１９～２１のいずれかに１つに記載の経口投薬形。
【請求項２５】
可塑剤として、炭素原子数６～４０の脂肪族もしくは芳香族ジカルボン酸と炭素原子数１～８の脂肪族アルコールとの親油性ジエステル、好ましくはフタル酸ジブチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジブチルまたはセバシン酸ジエチル、クエン酸の親水性または親油性エステル、好ましくはクエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリブチルまたはアセチルクエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリンのエステル、好ましくはトリアセチン、アセチル化されたモノ－及びジグリセリド、中鎖トリグリセリド、オレイン酸、あるいはこれらの可塑剤の少なくとも２種を含有する混合物を使用する、請求項２４に記載の経口投薬形。
【請求項２６】
ポリマー性コーティング材料に対して５～５０重量％、好ましくは１０～４０重量％、特に好ましくは１０～３０重量％の量で可塑剤が存在する、請求項２４または２５に記載の経口投薬形。
【請求項２７】
マトリックスが、親水性のマトリックス材料、好ましくは親水性ポリマー、特にセルロースエーテル、セルロースエステル及び／またはアクリル樹脂、特に好ましくはエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリ（メタ）アクリル酸及び／またはその塩、アミド及び／またはエステルを主体とする、請求項１７～２６のいずれか１つに記載の経口投薬形。
【請求項２８】
マトリックスが、疎水性のマトリックス材料、好ましくは疎水性のポリマー、ワックス、脂肪、長鎖脂肪酸、脂肪アルコールまたは対応するエステルもしくはエーテルあるいはこれらの混合物、特に好ましくは、Ｃ１２－Ｃ３０－脂肪酸のモノ－もしくはジグリセリド及び／またはＣ１２－Ｃ３０－脂肪アルコール及び／またはワックス、あるいはこれらの混合物を主体とする、請求項１７～２７のいずれか１つに記載の経口投薬形。
【請求項２９】
保護コーティング、好ましくは耐胃液性の保護コーティングを有する、請求項１～２８のいずれか１つに記載の経口投薬形。
【請求項３０】
耐胃液性のコーティングが、１：１のモノマーモル比を有するメタクリル酸／メチルメタ

クリレート－コポリマー［Ｅｕｄｒａｇｉｔ（ユードラギット）Ｌ（Ｒ）］、１：２のモノマーモル比を有するメタクリル酸／メチルメタクリレート－コポリマー（Ｅｕｄｒａｇｉｔ　Ｓ（Ｒ））、１：１のモノマーモル比を有するメタクリル酸／エチルアクリレート－コポリマー（Ｅｕｄｒａｇｉｔ　Ｌ３０－Ｄ５５（Ｒ））、７：３：１のモノマーモル比を有するメタクリル酸／メチルアクリレート／メチルメタクリレート（Ｅｕｄｒａｇｉｔ　ＦＳ（Ｒ））、セラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートフタレート、またはこれらの成分のうちの少なくとも二種を有する混合物を、場合によりポリ（メタ）アクリレート、好ましくはユードラギットＮＥ　３０Ｄ（Ｒ）及び／またはユードラギットＲＬ（Ｒ）及び／またはユードラギットＲＳ（Ｒ）と組み合わせて含有する、請求項２９に記載の経口投薬形。

【請求項３１】

同一の有効物質の少なくとも２種の異なる塩（場合によりその塩のうち少なくとも１種の塩は除放される形で存在し、これらの塩はこの有効物質の異なるインビトロ放出を有する。）を混合し、次いで得られた混合物を成形し、そして除放性及び／または耐胃液性の保護コーティングを塗布することによって得ることができる、請求項１～３０のいずれか１つに記載の経口投薬形。

【誤訳訂正２】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】０００１

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【０００１】

【発明の詳細な説明】

本発明は、有効物質の放出全体が調節された経口投薬形であって、同一の有効物質が少なくとも２種の異なる塩の形で存在し、この塩が固形の凝集状態で投薬形中に存在し、そしてこの有効物質の異なるインビトロ放出を示すことを特徴とする、上記経口投薬形に関する。

【誤訳訂正３】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】０００３

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【０００３】

経口投薬形からの有効物質の調節された放出は、比較的経費のかかる製剤化法、たとえば徐放性フィルムコーティングで有効物質含有経口投薬形を被覆することによって又は徐放性マトリックス中に埋包することによってしか一般に達成できない。全放出プロフィールの調節のために有効物質の一部の量の異なる放出が望まれる場合、同一の有効物質又は同一の有効物質塩を異なる製剤に別々に加工処理し、ついでこれをたとえば徐放性形及び非徐放性形として一緒にして共通の投薬形とする。

【誤訳訂正４】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】０００５

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【０００５】

本発明によれば、この課題は有効物質の放出全体が調節された経口投薬形を調製することによって解決される。この際、同一の有効物質は少なくとも２種の異なる塩の形で存在し、その塩が固形の凝集状態で投薬形中に存在し、この有効物質の異なるインビトロ放出を示す。

【誤訳訂正５】

【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】
本発明の好ましい実施態様において、投薬形の有効物質の種々の塩すべてがそれぞれ相互に異なる水溶解度を示し、通例この溶解度が有効物質の異なる溶解速度を生じる。
【誤訳訂正６】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０００７
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０００７】
本発明の投薬形で使用される異なる有効物質塩すべての水溶解度はそれぞれ少なくともファクター２だけ相互に異なるのが好ましい。
【誤訳訂正７】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０００８
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０００８】
それぞれの有効物質に対する全放出プロフィールは本発明の経口投薬形の場合共通の投薬形中での有効物質塩の選択及びその量割合によって所望の形で調整することができる。これは有効物質に対する血漿中濃度の治療に適した調整、たとえば比較的長い時間にわたる可能かぎり一定の血漿中濃度の調整、有効物質の遅延された血漿中濃度ピークでの脈動放出又は生体中での２４時間周期リズムに関係して有効物質の血漿中濃度の調整を可能にする。
【誤訳訂正８】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００１７
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００１７】
これらの塩は、塩化物、臭化物、硫酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、テオクラート（Ｔｅｏｃｌａｔ）、エンボナート（Ｅｍｂｏｎａｔ）、蟻酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、ジクロフェナカート（Ｄｉｃｌｏｆｅｎａｃａｔ）、ナプロキセナート（Ｎａｐｒｏｘｅｎａｔ）、サリチル酸塩、アセチルサリチル酸塩、グルタミン酸塩、フマル酸塩、アスパラギン酸塩、グルタール酸塩、ステアリン酸塩、酪酸塩、マロン酸塩、乳酸塩、メシラート（Ｍｅｓｙｌａｔ）、サッカリナート、シクラマートまたはアセスルファマートの群から、特に好ましくは塩化物、硫酸塩、サッカリナート、テオクラート、エンボナート、ジクロフェナケート、ナプロキセナートまたはサリチル酸塩の群から選ばれるのが好ましい。
【誤訳訂正９】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００２０
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００２０】
本発明の経口投薬形からの調節された有効物質の全放出を、有効物質塩の少なくとも１種、好ましくは数種ないしすべての有効物質塩が徐放形で投薬形中に存在することによっ

ても更に変化させることができる。同様に、好ましくは経口投薬形を、すべての有効物質塩の一緒の製剤化で本発明の投薬形とする場合も、徐放させることができる。

【誤訳訂正１０】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００６２
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００６２】
例１：
ペレットの製造：
トラマドール塩酸塩５０ｇ、［１ｅ－（ｍ－メトキシフェニル）－２ｅ－ジメチルアミノメチル－シクロヘキサン－１（ａ）－オール］－［２－（２’，６’－ジクロロアニリノ）－フェニルアセテート］（トラマドールジクロフェナケート）２８０ｇ及び微晶質セルロース（Ａｖｉｃｅｌ　ＰＨ１０１（Ｒ）、ＦＭＣ）３３０ｇをケンウッドシェフ（Ｋｅｎｗｏｏｄ　Ｃｈｅｆ）ミキサー中で１０分間均質に混合し、ついで脱塩水の十分な量の水を用いて顆粒化し、押出及び球形化に適当な顆粒が得られる。湿った顆粒を１．０×２．０ｍｍ押出マトリックスを有するＮＩＣＡＥ１４０押出機で押出し、湿った押出物をＮＩＣＡ球形機（タイプＳ４５０）中で球形化する。ついでペレットを２４時間乾燥棚中で約５０℃の温度で乾燥する。この際８００～１２５０μｍの範囲の粒子の大きさでの篩分けによるペレットの収率は≧９０％である。