

【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25年12月26日(2013.12.26)

【公表番号】特表2013-515019(P2013-515019A)

【公表日】平成25年5月2日(2013.5.2)

【年通号数】公開・登録公報2013-021

【出願番号】特願2012-545091(P2012-545091)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/592 (2006.01)

A 6 1 K 9/06 (2006.01)

A 6 1 K 9/107 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/06 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/44 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/592

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 47/06

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/44

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 17/06

【手続補正書】

【提出日】平成25年11月11日(2013.11.11)

【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】

動的光散乱で測定して 200 ~ 600 nm の範囲の粒径分布のナノクリスタル形態のカルシボトリオール-水和物の懸濁液であって、さらに、カルシボトリオール-水和物ナノクリスタルの凝集体の形成および/または結晶成長を阻止するのに十分な量で非イオン性重合体界面活性剤を含む水相を含む、懸濁液。

【請求項 2】

界面活性剤がポロキサマーまたはポリソルベート界面活性剤およびポリオキシエチレン C₆₋₂₄ アルキルエーテルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の懸濁液。

【請求項 3】

ポロキサマーがポロキサマー 124、ポロキサマー 188、ポロキサマー 237、ポロキサマー 338 およびポロキサマー 407 からなる群から選択される、請求項 2 に記載の懸濁液。

【請求項 4】

界面活性剤がポロキサマー 188 である、請求項 3 に記載の懸濁液。

【請求項 5】

ポリソルベートがポリソルベート 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 61、ポリソルベート 80 およびポリソルベート 81 からなる群から選択される、請求項 2 に記載の懸濁液。

【請求項 6】

ポリオキシエチレン C₆₋₂₄ アルキルエーテルがセトマクロゴール 1000 である、請求項 2 に記載の懸濁液。

【請求項 7】

水相の界面活性剤の量が懸濁液の約 0.6 % ~ 約 1.2 重量 % の範囲である、請求項 2 ~ 6 の何れか 1 項に記載の懸濁液。

【請求項 8】

カルシボトリオール-水和物ナノクリスタルが動的光散乱で測定して 200 ~ 350 nm、350 ~ 400 nm または 400 ~ 500 nm の平均粒径を有する、請求項 1 に記載の懸濁液。

【請求項 9】

動的光散乱で測定して 200 ~ 600 nm の範囲の粒径分布のカルシボトリオール-水和物ナノクリスタルの製造方法であって、

(a) 結晶性カルシボトリオール-水和物を非イオン性重合体界面活性剤を水相の約 1 % ~ 約 5 重量 % の範囲の量で含む水相中で微細化し (diminuting)、約 5 ~ 20 μm の範囲の粒径分布を有し、約 10 μm の平均粒径を有する微小粒子を形成させ；

(b) カルシボトリオール-水和物の結晶の約 15 ~ 40 % が 200 ~ 600 nm の範囲の粒径分布となるのに十分な時間、約 300 ~ 800 bar の圧力で工程 (a) の懸濁液を高圧均質化の第 1 のサイクルに付し；

(c) カルシボトリオール-水和物の結晶の約 40 ~ 80 % が 200 ~ 600 nm の範囲の粒径分布とするのに十分な期間、約 800 ~ 1200 bar の圧力で工程 (b) の懸濁液を高圧均質化の第 2 サイクルに付し；

(d) カルシボトリオール-水和物の結晶の約 90 % 以上が 200 ~ 600 nm の範囲の粒径分布となるのに十分な期間、約 1200 ~ 1700 bar の圧力で工程 (c) の懸濁液を高圧均質化の第 3 のサイクルに付し；そして

(e) 場合により得られたカルシボトリオール-水和物ナノクリスタルを水相から分離する工程を含む方法。

【請求項 10】

工程 (a) の微細化が 1 ~ 4 mm、例えば 1.5 ~ 2.5 mm または 2 ~ 3 mm の範囲の直径のボ

ールまたはビーズを使用する湿式ボールミル粉碎により行われる、請求項9に記載の方法。

【請求項 1 1】

工程(a)で使用する界面活性剤がポロキサマーまたはポリソルベート界面活性剤およびポリオキシエチレンC₆-2₄アルキルエーテルからなる群から選択される、請求項9に記載の方法。

【請求項 1 2】

ポロキサマーがポロキサマー 1 2 4、ポロキサマー 1 8 8、ポロキサマー 2 3 7、ポロキサマー 3 3 8 およびポロキサマー 4 0 7 からなる群から選択される請求項1 1に記載の方法。

【請求項 1 3】

界面活性剤がポロキサマー 1 8 8 である、請求項1 2に記載の方法。

【請求項 1 4】

ポリソルベートがポリソルベート 2 0、ポリソルベート 4 0、ポリソルベート 6 0、ポリソルベート 6 1、ポリソルベート 8 0 およびポリソルベート 8 1 からなる群から選択される、請求項1 1に記載の方法。

【請求項 1 5】

ポリオキシエチレンC₆-2₄アルキルエーテルがセトマクロゴール 1 0 0 0 である、請求項1 1に記載の方法。

【請求項 1 6】

工程(a)で界面活性剤が懸濁液の約 1.5 ~ 約 3 重量%の範囲、特に懸濁液の 2 重量%の量で添加される、請求項9 ~ 1 5のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 7】

工程(b)の高圧均質化の第 1 のサイクルが約 5 0 0 ~ 6 5 0 barの圧力で実施される、請求項9に記載の方法。

【請求項 1 8】

工程(c)の高圧均質化の第 2 サイクルが約 1 0 0 0 ~ 1 1 0 0 barの圧力で実施される、請求項9に記載の方法。

【請求項 1 9】

工程(d)の高圧均質化の第 3 のサイクルが約 1 4 0 0 ~ 1 5 0 0 barの圧力で実施される、請求項9に記載の方法。

【請求項 2 0】

高圧均質化工程(b)-(d)がピストン・ギャップホモジナイザを使用して実施される、請求項9 ~ 1 9のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 1】

さらにカルシボトリオール水和物ナノクリスタルの凍結乾燥またはスプレー乾燥を含む、請求項9 ~ 2 0のいずれか 1 項に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 5】

さらにまた、三活性成分中の二活性成分のために、温度が 2 0 未満、理想的に 0 ~ 5 に維持されなければならないWO 2 0 0 8 / 0 5 8 7 5 5 に開示される方法と異なり、本方法で温度調節は不必要であることが判明した。温度調節を適用する必要がないことは、方法簡略化の利点を提供する。しかしながら、カルシボトリオールが温度増加に感受性であり、微細化工程中の温度調節なしでは化学分解すると考えられていたため、本発明の方法で温度調節が必要とされないことは驚くべきことである。