

【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21年12月3日 (2009.12.3)

【公表番号】特表2009-510138(P2009-510138A)

【公表日】平成21年3月12日 (2009.3.12)

【年通号数】公開・登録公報2009-010

【出願番号】特願2008-533890(P2008-533890)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 9/00

A 6 1 K 9/48

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 0 3

A 6 1 P 9/00

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 9/16

【手続補正書】

【提出日】平成21年9月16日 (2009.9.16)

【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】

経口投与でき、5 - クロロ - N - ( { ( 5 S ) - 2 - オキソ - 3 - [ 4 - ( 3 - オキソ - 4 - モルホリニル ) フェニル ] - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル } メチル ) - 2 - チオフェンカルボキサミド ( I ) を含み、かつ迅速な放出を有する固形医薬投与形態であって、

( a ) それが非晶形または熱力学的に準安定な結晶変態の活性成分 ( I ) を含み、そして

(b) 80%の活性成分(I)を2時間以内に装置2(パドル)のUSP放出方法で放出する

ことを特徴とする固形医薬投与形態。

【請求項2】

80%の活性成分(I)を1時間以内に装置2(パドル)のUSP放出方法で放出することを特徴とする、請求項1に記載の医薬投与形態。

【請求項3】

この投与形態が、非沈降条件下のインビトロ放出試験で熱力学的に安定な結晶変態Iの微粒子化活性成分(I)と比較して過飽和性質を示すことを特徴とする、請求項1または2に記載の医薬投与形態。

【請求項4】

この投与形態が、インビトロ放出試験で、装置2(パドル)のUSP放出方法で、非沈降条件下、900mlのpH4.5の酢酸バッファー中、界面活性剤の添加なしで、75rpmの攪拌器の回転速度で、1時間以内に、活性成分(I)の試験される全量の活性成分20mgを用いて、熱力学的に安定な結晶変態Iの微粒子化活性成分(I)20mgより少なくとも1.5倍高い活性成分(I)の量を放出することを特徴とする、請求項3に記載の医薬投与形態。

【請求項5】

活性成分(I)が溶解法により非晶形化されるか、または熱力学的に準安定な結晶変態に変換されることを特徴とする、請求項1から4のいずれかに記載の医薬投与形態。

【請求項6】

酢酸を溶媒として使用し、1種またはそれ以上の適当な補助剤、好ましくはポリビニルピロリドンを加え、そして活性成分(I)が溶解法から得られる混合物中で0.1から30%の濃度で存在することを特徴とする、請求項5に記載の医薬投与形態。

【請求項7】

請求項5に記載の活性成分(I)を含む顆粒を含む医薬投与形態。

【請求項8】

カプセル、サシェまたは錠剤の形態の請求項7に記載の医薬投与形態。

【請求項9】

活性成分(I)を含む混合物を溶解法を用いて製造し、挽き、さらなる薬学的に適当な補助剤と混合し、次にサシェまたはカプセルとしてパッケージングするか、または、錠剤補助剤と混合後、好ましくは直接錠剤化により錠剤に圧縮し、それを最後にコーティングし得ることを特徴とする、請求項5から8のいずれかに記載の医薬形態を製造するための方法。

【請求項10】

活性成分(I)を融解法により非晶形化するか、または熱力学的に準安定な結晶変態に変換することを特徴とする、請求項1から4のいずれかに記載の医薬投与形態。

【請求項11】

1種またはそれ以上の適当な補助剤、好ましくはポリエチレングリコールを融解法で使用し、活性成分(I)が溶解法後に得られる混合物中で0.1から30%の濃度で存在することを特徴とする、請求項10に記載の医薬投与形態。

【請求項12】

活性成分(I)を含む請求項10に記載の活性成分融解物を含む医薬投与形態。

【請求項13】

カプセル、サシェまたは錠剤の形態の請求項12に記載の医薬投与形態。

【請求項14】

活性成分(I)を含む混合物を融解法を用いて製造し、挽き、さらなる薬学的に適当な補助剤と混合し、次にサシェまたはカプセルとしてパッケージングするか、または、錠剤補助剤と混合後、好ましくは直接錠剤化により錠剤に圧縮し、それを最後にコーティングし得ることを特徴とする、請求項10から13のいずれかに記載の医薬投与形態を製造す

るための方法。

【請求項 15】

活性成分（Ⅰ）を溶融押出により非晶形化するか、または熱力学的に準安定な結晶変態に変換することを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の医薬投与形態。

【請求項 16】

ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）またはポリビニルピロリドン（PVP）を溶融押出でポリマーとして使用し、溶解押出物中のポリマーの割合が少なくとも 40%であり、そして活性成分（Ⅰ）が溶解押出物中で 0.1 から 20% の濃度で存在することを特徴とする、請求項 15 に記載の医薬投与形態。

【請求項 17】

少なくとも 1 種の薬学的に適当な物質を、ポリマーのための可塑剤として、および/または、活性成分（Ⅰ）の融点を低下させるために、0.2 から 40% の濃度で加えることを特徴とする、請求項 15 または 16 に記載の医薬投与形態。

【請求項 18】

薬学的に適当な付加物が糖アルコールであることを特徴とする、請求項 17 に記載の医薬投与形態。

【請求項 19】

活性成分（Ⅰ）を含む請求項 15 に記載の溶解押出物を含む医薬投与形態。

【請求項 20】

カプセル、サシェまたは錠剤の形態の請求項 19 に記載の医薬投与形態。

【請求項 21】

活性成分（Ⅰ）を含む押出物を溶融押出により製造し、挽き、さらなる薬学的に適当な補助剤と混合し、次にサシェまたはカプセルとしてパッケージングするか、または、錠剤補助剤と混合後、好ましくは直接錠剤化により錠剤に圧縮し、それを最後にコーティングし得ることを特徴とする、請求項 15 から 20 のいずれかに記載の医薬投与形態を製造するための方法。

【請求項 22】

請求項 1 から 6、10 から 12 および 15 から 19 のいずれかに記載のマルチ粒状物医薬投与形態。

【請求項 23】

粒子の直径が 0.5 から 3.0 mm であることを特徴とする、請求項 22 に記載のマルチ粒状物医薬投与形態。

【請求項 24】

請求項 22 または 23 に記載のマルチ粒状物医薬投与形態を含む医薬投与形態。

【請求項 25】

カプセル、サシェまたは錠剤の形態の請求項 24 に記載の医薬投与形態。

【請求項 26】

活性成分（Ⅰ）を含む押出物束を溶融押出により製造し、カッティングすることを特徴とする、請求項 22 から 25 のいずれかに定義のとりのマルチ粒状物医薬投与形態を製造するための方法。

【請求項 27】

押出物束をカッティングした後に得られた造形物を丸めることを特徴とする、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

得られた造形物をコーティングすることを特徴とする、請求項 26 または 27 に記載の方法。

【請求項 29】

経口投与でき、かつ請求項 1 に定義のとりの活性成分（Ⅰ）の迅速な放出を有する固形医薬投与形態を含む、薬剤。

【請求項 30】

請求項 1 に定義のとおり、活性成分 ( I ) を含み、かつ活性成分の迅速な放出を有する、固形医薬投与形態の、疾患の予防、二次予防および / または処置のための使用。

【請求項 3 1】

請求項 1 に定義のとおり、活性成分 ( I ) を含み、かつ迅速な放出を有する、固形医薬投与形態の、疾患の予防、二次予防および / または処置のための薬剤を製造するための使用。

【請求項 3 2】

血栓塞栓性疾患の予防、二次予防および / または処置のための薬剤を製造するための、請求項 3 0 または 3 1 に記載の使用。

【請求項 3 3】

心筋梗塞、狭心症、血管形成術または大動脈冠動脈バイパス手術後の再閉塞および再狭窄、卒中、一過性脳虚血発作、末梢動脈閉塞性疾患、肺塞栓または深部静脈血栓症の予防、二次予防および / または処置のための、請求項 3 2 に記載の使用。

【請求項 3 4】

請求項 1 に定義のとおり、医薬投与形態を製造するための、5 - クロロ - N - ( { ( 5 S ) - 2 - オキソ - 3 - [ 4 - ( 3 - オキソ - 4 - モルホリニル ) フェニル ] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル } メチル ) - 2 - チオフェンカルボキサミド ( I ) の使用。

【請求項 3 5】

請求項 1 に定義のとおり、経口投与でき、活性成分 ( I ) を含み、かつ活性成分の迅速な放出を有する固形医薬投与形態を投与することによる、血栓塞栓性疾患の予防、二次予防および / または処置のための方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 2】

5 - クロロ - N - ( { ( 5 S ) - 2 - オキソ - 3 - [ 4 - ( 3 - オキソ - 4 - モルホリニル ) フェニル ] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル } メチル ) - 2 - チオフェンカルボキサミド ( I ) は、経口投与でき、様々な血栓塞栓性疾患の予防、二次予防および / または処置のために使用できる低分子量阻害物質の凝固因子 X a である ( 関連として、W O 0 1 / 4 7 9 1 9 参照、該文献は出典明示により本明細書に包含させる ) 。以後、活性成分 ( I ) に言及するとき、これはすべての結晶変態および非晶形の 5 - クロロ - N - ( { ( 5 S ) - 2 - オキソ - 3 - [ 4 - ( 3 - オキソ - 4 - モルホリニル ) フェニル ] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル } メチル ) - 2 - チオフェンカルボキサミド ( I ) ならびにそれぞれの水和物、溶媒和物および共結晶を包含する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 3】

製剤の開発において、活性成分 ( I ) の物理化学および生物学特性、例えば、活性成分 ( I ) が W O 0 1 / 4 7 9 1 9 の実施例 4 4 ( Chem. Abstr. 2001, 135, 92625 ) に記載の経路による製造により得られる結晶変態 ( これを以下、結晶変態 I と称する ) の活性成分 ( I ) の、水への比較的低い溶解性 ( 約 7 m g / l ; 2 5 ) および約 2 3 0 の比較的高い融点を考慮することが必要である。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

本発明は、さらに、経口投与でき、非晶形および／または熱力学的に準安定な結晶変態の活性成分（Ⅰ）を含み、かつ活性成分の迅速な放出を有する、本発明の固形医薬形態を投与することによる、動脈および／または静脈血栓塞栓性疾患を予防、二次予防および／または処置するための方法に関する。活性成分（Ⅰ）は特に好ましくは非晶形で存在する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

本発明の好ましい典型的な態様を下記にさらに詳細に説明するが、しかしながら、限定はしない。他に記載のない限り、明細書の下記すべての量は重量％で示す。