

【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22年8月12日(2010.8.12)

【公表番号】特表2009-541239(P2009-541239A)

【公表日】平成21年11月26日(2009.11.26)

【年通号数】公開・登録公報2009-047

【出願番号】特願2009-515768(P2009-515768)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/165 (2006.01)

A 6 1 K 31/549 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/165

A 6 1 K 31/549

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/32

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 25/04

【手続補正書】

【提出日】平成22年6月18日(2010.6.18)

【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】

a) 治療有効量のアリスキレンまたはその薬学的に許容される塩、
b) 治療有効量のヒドロクロロチアジド (HCTZ)、および、
c) 炭水化物またはそれらの組合せから選択される親水性増量剤
を含む固体経口投与形態。

【請求項 2】

成分 (a) が経口投与形態の総重量に基づいて 2.5 重量% から 4.7 重量% の範囲量で存在する、請求項 1 に記載の固体経口投与形態。

【請求項 3】

成分 (a) が 1 単位投与形態あたり 7.5 mg から 600 mg の遊離塩基の範囲量で存在する、請求項 1 または 2 に記載の固体経口投与形態。

【請求項 4】

成分 (a) が 1 単位投与形態あたり 8.3 mg、166 mg または 332 mg の量で存在する、請求項 3 に記載の固体経口投与形態。

【請求項 5】

成分 (b) が経口投与形態の総重量に基づいて 0.5 重量% から 1.0 重量% の範囲量で存在する、請求項 1 に記載の固体経口投与形態。

【請求項 6】

成分 (b) が経口投与形態の総重量に基づいて 1.4 重量% から 5.5 重量% の範囲量で存在する、請求項 1 に記載の固体経口投与形態。

【請求項 7】

成分 (b) が 1 単位投与形態あたり 12.5 mg から 25 mg の範囲量で存在する、請求項 1 に記載の固体経口投与形態。

【請求項 8】

成分 (c) が経口投与形態の総重量に基づいて 3 重量% から 30 重量% の範囲量で存在する、請求項 1 に記載の固体経口投与形態。

【請求項 9】

成分 (c) が 1 単位投与形態あたり 30 mg から 150 mg の範囲量で存在する、請求項 1 に記載の固体経口投与形態。

【請求項 10】

成分 (c) が 粉砂糖、圧縮糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、スクロース、デンブun、コーンデンブun、ポテトデンブun および 小麦デンブun からなる炭水化物またはそれらの組合せの群から選択される、請求項 1 または 請求項 2 に記載の固体経口投与形態。

【請求項 11】

成分 (c) が小麦デンブun およびラクトースの混合物として存在する、請求項 10 に記載の固体経口投与形態。

【請求項 12】

投与形態がさらに増量剤 である微結晶性セルロース を含む、請求項 10 に記載の固体経口投与形態。

【請求項 13】

投与形態がさらに崩壊剤 である架橋 PVP を含む、請求項 10 に記載の固体経口投与形態。

【請求項 14】

崩壊剤が単位投与形態あたり 9 重量% から 13 重量% の量で存在する、請求項 13 に記載の固体経口投与形態。

【請求項 15】

投与形態がさらに1種以上の滑剤、流動促進剤および結合剤を含む、請求項10に記載の固体経口投与形態。

【請求項16】

高血圧、鬱血性心不全、狭心症、心筋梗塞、関節硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋疾患、腎不全、末梢血管障害、左心室肥大、認知機能障害、卒中、頭痛および慢性心不全の処置のための、請求項1または請求項2に記載の固体経口投与形態。

【請求項17】

高血圧、鬱血性心不全、狭心症、心筋梗塞、関節硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋疾患、腎不全、末梢血管障害、左心室肥大、認知機能障害、卒中、頭痛および慢性心不全の処置のための薬剤の製造のための、請求項1または請求項2に記載の固体経口投与形態の使用。

【請求項18】

i) a) 治療有効量のアリスキレンまたはその薬学的に許容される塩、
b) 治療有効量のヒドロクロロチアジド(HCTZ)、および、
c) 炭水化物またはそれらの組合せから選択される親水性増量剤
ならびに添加剤を造粒液と共に粒状化し；
ii) 得られた粒状物を乾燥させ；
iii) 乾燥した粒状物を外部相賦形剤と混合し；
iv) 得られた混合物を圧縮し、核錠として固体経口投与形を形成し；そして、
v) 所望により、得られた核錠を被覆し、フィルム被覆錠を得る、
工程を含む、請求項1または請求項2に記載の固体経口投与形態の製造法。

【請求項19】

工程(i)および(ii)の粒状相の製造を成分(a)を含む相と成分(b)を含む相の2つの分離相として実施し、工程(iii)の前に2つの粒状相を混合させ、ここで、成分(c)が成分(b)を含む粒状相に存在する、請求項18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】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0057】

本発明のさらなる態様は、本発明の固体経口投与形態の製造法である。

したがって、本発明は、

i) a) 治療有効量のアリスキレンまたはその薬学的に許容される塩、
b) 治療有効量のヒドロクロロチアジド(HCTZ)、および、
c) 炭水化物またはそれらの組合せから選択される親水性増量剤
ならびに添加剤を造粒液と共に粒状化し；
ii) 得られた粒状物を乾燥させ；
iii) 乾燥した粒状物を外部相賦形剤と混合し；
iv) 得られた混合物を圧縮し、核錠として固体経口投与形を形成し；そして、
v) 所望により、得られた核錠を被覆し、フィルム被覆錠を得ることを含む、本発明の固体経口投与形態の製造法を提供する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

それぞれの相の粒状化は、好ましくは水性または有機性湿式粒状化により実施する。好ましくは成分(a)を含む粒状相は有機性湿式粒状化を行い、そして/または、成分(b)

）を含む粒状相は水性湿式粒状化を行う。水性湿式粒状化は造粒液が水であるか、または水を含んでいることを意味し、したがって、好ましくは粒状化は造粒液としてのデンプン糊の存在下で実施する。有機性湿式粒状化に対する造粒液はエタノール、エタノールおよび水の混合物、エタノール、水およびイソプロパノールの混合物、前記混合物中のPVPの溶液であってよい。エタノールおよび水の好ましい混合物は約50/50から約99/1（% w/w）の範囲であり、さらに好ましくは約94/6（% w/w）である。エタノール、水およびイソプロパノールの好ましい混合物は約45/45/5から約98/1/1（% w/w/w）、さらに好ましくは約88.5/5.5/6.0から約91.5/4.5/4.0（% w/w/w）の範囲である。好ましい態様において、粒状化は結合剤のエタノール性溶液およびさらなるエタノールにより達成する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0075

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0075】

実施例1：製剤

アリスキレン75mgまたは150mg（遊離塩基）およびHCTZ12.5mgまたは25mgのmg/単位での錠剤の組成

【表 1】

用量 [mg]	アリスキレン ／HCTZ 75／12.5	アリスキレン ／HCTZ 150／25	アリスキレン／H CTZ 150／12.5
アリスキレン粒状物			
ヘミフマル酸アリスキレン ¹	82.875	165.75	165.75
AVICEL PH102	45.125	90.25	90.25
PVP K30 PH	3.00	6.00	6.00
PVP-XL	7.10	14.20	14.20
造粒液中のPVP K30 PH	3.00	6.00	6.00
5%のイソプロパノール ² を 有するエタノール変性剤	—	—	—
全アリスキレン粒状物	141.10	282.20	282.20
HCTZ粒状物			
ヒドロクロロチアジド	12.50	25.0	12.50
ラクトース水和物	25.00	50.0	25.00
小麦デンプン	24.50	49.0	24.50
タルク	4.15	8.3	4.15
無水コロイド状シリカ	3.50	7.0	3.50
ステアリン酸マグネシウム	0.35	0.7	0.35
精製水 ²	—	—	—
全HCTZ粒状物	70.00	140.00	70.00
外部相			
PVP XL	18.00	36.00	35.50
AVICEL PH102	22.00	44.00	30.50
無水コロイド状シリカ	0.90	1.80	1.80
ステアリン酸Mg	3.00	6.00	5.00
全核	255.00	510.00	425.00
被覆			
Basic premix black	0.000	0.000	0.000
Basic premix red	0.000	0.027	0.000
Basic premix white	13.000	17.397	16.000
Basic premix yellow	0.000	0.576	0.000
全被覆	13.00	18.00	16.00
全FCT	268.00	528.00	441.00

¹ 塩成分 1 . 1 . 0 5² 処理中に除去

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0076

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0076】

アリスキレン300mg（遊離塩基）およびHCTZ12.5mgまたは25mgのmg

／単位での錠剤の組成

【表 2】

用量 [mg]	アリスキレン／ HCTZ 300／25	アリスキレン／H CTZ 300／12.5
アリスキレン粒状物		
ヘミフマル酸アリスキレン ¹	331.50	331.50
AVICEL PH102	180.50	180.50
PVP K30 PH	12.00	12.00
PVP-XL	28.40	28.40
造粒液中のPVP K30 PH	12.00	12.00
5%のイソプロパノール ² を 有するエタノール変性剤	—	—
全アリスキレン粒状物	564.40	564.40
HCTZ粒状物		
ヒドロクロチアジド	25.0	12.50
ラクトース一水和物	50.0	25.00
小麦デンプン	49.0	24.50
タルク	8.3	4.15
無水コロイド状シリカ	7.0	3.50
ステアリン酸マグネシウム	0.7	0.35
精製水 ²	—	—
全HCTZ粒状物	140.00	70.00
外部相		
PVP XL	71.00	72.00
AVICEL PH102	61.00	61.00
無水コロイド状シリカ	3.60	3.60
ステアリン酸Mg	10.00	9.00
全核	850.00	780.00
被覆		
Basic premix black	0.000	0.078
Basic premix red	0.052	0.062
Basic premix white	23.868	25.860
Basic premix yellow	2.080	0.000
全被覆	26.00	26.00
全FCT	876.00	806.00

¹ 塩成分 1 . 1 . 0 5² 処理中に除去