

【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 19 年 10 月 18 日 (2007.10.18)

【公表番号】特表 2007-505108 (P2007-505108A)

【公表日】平成 19 年 3 月 8 日 (2007.3.8)

【年通号数】公開・登録公報 2007-009

【出願番号】特願 2006-526096 (P2006-526096)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/13 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 5/20 (2006.01)

A 6 1 P 3/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/36 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/13

A 6 1 K 9/14

A 6 1 P 5/20

A 6 1 P 3/14

A 6 1 K 9/36

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 8 月 31 日 (2007.8.31)

【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】

カルシウム受容体 - 活性化合物の有効投薬量および少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤を含んでいる医薬組成物であって、

組成物の少なくとも 1 つの投薬量単位が、USP 2 装置において、約 37 の温度もしくは 37 ± 0.5 の温度、および約 75 r.p.m. の回転速度で実施される溶解テストにしたがって測定され、テストの開始から約 30 分までに組成物から放出されるカルシウム受容体 - 活性化合物の標的量の約 50 % から約 125 % を含んでいる、0.05 N HCl 中の溶解プロフィールを有する、前記組成物。

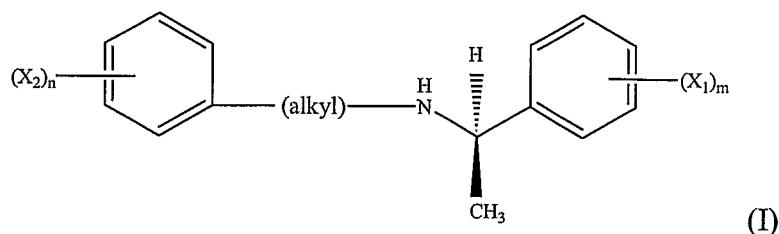
【請求項 2】

カルシウム受容体 - 活性化合物が、カルシウム擬態化合物およびカルシウム分解性化合物から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

カルシウム擬態化合物およびカルシウム分解化合物は、式 (I) の化合物および医薬的に許容されるこれらの塩および形態：

【化 1】



(式中、

同一または異なってもよい X_1 および X_2 は、各々、 CH_3 、 CH_3O 、 CH_3CH_2O 、 Br 、 Cl 、 F 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3O 、 CH_3S 、 OH 、 CH_2OH 、 $CONH_2$ 、 CN 、 NO_2 、 CH_3CH_2 、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、アセトキシ、およびアセチル基から選択された基であるか、または X_1 の 2 つが一緒に、縮合脂環式環、縮合芳香族環、およびメチレンジオキシ基から選択された統一体 (entity) を形成してもよく、または X_2 の 2 つが一緒に、縮合脂環式環、縮合芳香族環、およびメチレンジオキシ基から選択された統一体を形成してもよいが；ただし X_2 は、3-*t*-ブチル基ではないという条件があり；

n は、0 から 5 であり；

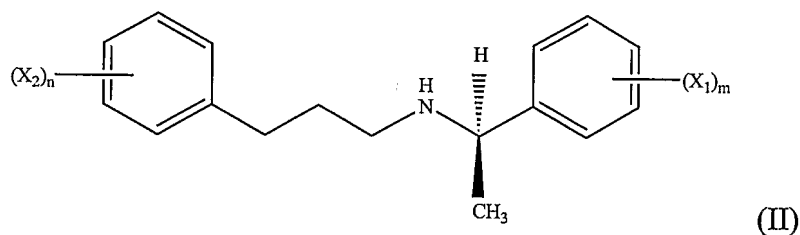
m は、1 から 5 であり；および

アルキル基は、場合により、飽和および不飽和、線状、枝分かれ、および環式 $C_1 - C_9$ アルキル基、ジヒドロインドリルおよびチオジヒドロインドリル基、および 2-、3-、および 4-ピペリジ(ニ)ル基から選択された少なくとも 1 つの基で置換された $C_1 - C_3$ アルキル基から選択される)、およびこれらの立体異性体から選択される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

カルシウム擬態化合物およびカルシウム分解化合物は、式 (II) の化合物および医薬的に許容されるこれらの塩および形態；

【化 2】



(式中、

同一または異なってもよい X_1 および X_2 は、各々、 CH_3 、 CH_3O 、 CH_3CH_2O 、 Br 、 Cl 、 F 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3O 、 CH_3S 、 OH 、 CH_2OH 、 $CONH_2$ 、 CN 、 NO_2 、 CH_3CH_2 、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、アセトキシ、およびアセチル基から選択された基であるか、または X_1 の 2 つが一緒に、縮合脂環式環、縮合芳香族環、およびメチレンジオキシ基から選択された統一体を形成してもよく、または X_2 の 2 つが一緒に、縮合脂環式環、縮合芳香族環、およびメチレンジオキシ基から選択された統一体を形成してもよいが；ただし X_2 は、3-*t*-ブチル基ではないという条件があり；

n は、0 から 5 であり；

m は、1 から 5 である)、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

医薬的に許容される塩および形態は、塩酸の塩およびメタンスルホン酸の塩から選択される、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

カルシウム擬態化合物は、シナカルセット、シナカルセット H C 1、およびシナカルセットメタンスルホネートから選択される、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

シナカルセット H C 1 およびシナカルセットメタンスルホネートが、非晶質粉末、結晶質粒子、およびこれらの混合物から選択された形態にある、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

カルシウム受容体 - 活性化合物が、シナカルセット H C 1 である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

溶解プロフィールが、テストの開始から約 30 分までに組成物から放出されるカルシウム受容体 - 活性化合物の標的量の約 70 % から約 110 %、好ましくは少なくとも約 75 % から約 110 % を含んでいる、請求項 1 または 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

シナカルセット H C 1 粒子は、0.05 N H C 1 中のテストの開始から約 30 分までに組成物からシナカルセット H C 1 の標的量の約 70 % から約 110 %、好ましくは少なくとも 75 % から 110 % を放出するのに効果的な粒子 D_{50} を有する、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

組成物が顆粒形態にある、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

顆粒が、0.05 N H C 1 中のテストの開始から約 30 分までに組成物からカルシウム受容体 - 活性化合物の標的量の約 70 % から約 110 %、好ましくは約 75 % から約 110 % を放出するのに効果的な顆粒 D_{50} を有する、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤が、非セルロースおよびセルロースの希釈剤、バインダーおよび崩壊剤から、好ましくは微晶質セルロース、デンプン、タルク、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素およびナトリウムドデシルスルフェート、並びにこれらのあらゆる組み合わせから選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

微晶質セルロースは、組成物の総重量に対して、約 25 から約 85 重量 % の範囲の量で存在する、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

デンプンが、組成物の総重量に対して、約 5 から約 35 重量 % の範囲の量で存在する、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 16】

ポビドンが、組成物の総重量に対して、約 1 から約 5 重量 % の範囲の量で存在する、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 17】

クロスポビドンが、組成物の総重量に対して、約 1 から約 10 重量 % の範囲の量で存在する、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 18】

(a) シナカルセット H C 1 またはシナカルセットメタンスルホネートを約 10 から約 40 重量 % ;

(b) 少なくとも 1 つの希釈剤を約 45 から約 85 重量 % ;

(c) 少なくとも 1 つのバインダーを約 1 から約 5 重量 % ;

(d) 少なくとも 1 つの崩壊剤を約 1 から約 10 重量 % ; および

(e) 滑り剤、潤滑剤、および粘着剤から選択された少なくとも 1 つの添加剤を約 0.05 から約 5 %

を含み、重量 % が、組成物の総重量に対してのものである、

請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 19】

(a) シナカルセット HCl を約 10 から約 40 重量% ;

(b) 少なくとも 1 つの希釈剤を約 45 から約 85 重量% ; および

(c) 少なくとも 1 つのバインダーを約 1 から約 5 重量%

を含み、重量%が、組成物の総重量に対するものである医薬組成物。

【請求項 20】

さらに少なくとも 1 つの崩壊剤を約 1 から約 10 重量%含んでおり、重量%が、組成物の総重量に対するものである、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

さらに滑り剤、潤滑剤、および粘着剤から選択された少なくとも 1 つの添加剤を約 0.05% から約 5%含んでおり、重量%が、組成物の総重量に対するものである、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 22】

少なくとも 1 つの滑り剤を約 0.05 から約 1.5 重量%含んでいる、請求項 18 または 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

粘着剤を約 0.05 から約 1.5 重量%含んでいる、請求項 18 または 21 に記載の組成物。

【請求項 24】

さらに潤滑剤および透明およびカラーコーティング材料から選択された少なくとも 1 つの成分を含んでいる、請求項 18 または 19 に記載の組成物。

【請求項 25】

シナカルセット HCl が、非晶質粉末、結晶質粒子、マトリックス粒子、および前記のもののいずれかの混合物から選択された形態にある、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 26】

シナカルセット HCl が、針形状粒子、ロッド形状粒子、プレート形状粒子、および前記のもののいずれかの混合物から選択された形態にある、請求項 8 または 19 に記載の組成物。

【請求項 27】

シナカルセット HCl 粒子の粒子 D_{50} が、約 50 μm 以下である、請求項 8 または 19 に記載の組成物。

【請求項 28】

組成物が顆粒形態にある、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 29】

組成物が、タブレット、カプセル、および粉末から選択された形態にある、請求項 1 または 19 に記載の組成物。

【請求項 30】

顆粒が、約 50 μm から約 150 μm 、好ましくは約 80 μm から約 130 μm の範囲の、篩分析を用いて測定された顆粒 D_{50} を有する、請求項 11 または 28 に記載の組成物。

【請求項 31】

シナカルセット HCl は、組成物の総重量に対して、約 1 から約 70 重量%、好ましくは約 5 から約 40 重量%、より好ましくは約 10 から約 30 重量%、更により好ましくは約 15 から約 20 重量%の範囲の量で存在する、請求項 8 または 19 に記載の組成物。

【請求項 32】

少なくとも 1 つの希釈剤が、微晶質セルロース、デンプン、およびこれらの混合物から選択される、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 33】

組成物の総重量に対して、微晶質セルロースが、約 40 から約 75 重量%の範囲の量で

存在し、デンプンが、約 5 から約 10 重量%の範囲の量で存在する、請求項 32 に記載の組成物。

【請求項 34】

少なくとも 1 つのバインダーがポビドンである、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 35】

ポビドンが、組成物の総重量に対して、約 1 から約 5 重量%の範囲の量で存在する、請求項 34 に記載の組成物。

【請求項 36】

少なくとも 1 つの崩壊剤が、クロスポビドンである、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 37】

クロスポビドンが、顆粒間に、顆粒内に、またはこれらの組合わせで存在する、請求項 13 または 36 に記載の組成物。

【請求項 38】

組成物は、微晶質セルロースおよびデンプンを、約 1 : 1 から約 15 : 1 の範囲の重量比、好ましくは約 10 : 1 の重量比で含んでいる、請求項 1 または 32 に記載の組成物。

【請求項 39】

組成物中の顆粒は、微晶質セルロースおよびデンプンを、約 1 : 1 から約 10 : 1 の範囲の重量比、好ましくは約 5 : 1 の重量比で含んでいる、請求項 11 または 28 に記載の組成物。

【請求項 40】

(a) シナカルセット HCl を約 10 から約 40 重量% ;

(b) デンプンを約 5 から約 10 重量% ;

(c) 微晶質セルロースを約 40 から約 75 重量% ;

(d) ポビドンを約 1 から約 5 重量% ; および

(e) クロスポビドンを約 1 から約 10 重量%

を含み、重量%が、組成物の総重量に対してのものである、請求項 18 または 19 に記載の組成物。

【請求項 41】

さらに、組成物の総重量に対して、コロイド状二酸化ケイ素を約 0.05 から約 1.5 重量%含んでいる、請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 42】

さらに、組成物の総重量に対して、ステアリン酸マグネシウムを約 0.05 から約 1.5 重量%含んでいる、請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 43】

さらに、組成物の総重量に対して、透明およびカラーコーティング材料から選択された少なくとも 1 つのコーティング材料を約 1 から約 6 重量%含んでいる、請求項 18、19 または 40 に記載の組成物。

【請求項 44】

シナカルセット HCl が、副甲状腺機能亢進症、高リン症、カルシウム過剰血症、および高カルシウム・リン積の少なくとも 1 つの治療のための治療的有効量または有効投薬量として存在する、請求項 8 または 19 に記載の組成物。

【請求項 45】

副甲状腺機能亢進症は、原発性副甲状腺機能亢進症および二次性副甲状腺機能亢進症から選択される、請求項 44 に記載の組成物。

【請求項 46】

シナカルセット HCl の有効投薬量または治療的有効量が、約 1 mg から約 360 mg、好ましくは約 5 mg から約 240 mg、より好ましくは約 20 mg から約 100 mg の範囲であるか、あるいは約 5 mg、約 15 mg、約 30 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 75 mg、約 90 mg、約 120 mg、約 150 mg、約 180 mg、約 210 mg、約 240 mg、約 300 mg、および約 360 mg から選択される、請求項 8 に記載の組

成物。

【請求項 47】

医薬組成物の製造方法であって、

(a) カルシウム受容体 - 活性化合物の有効投薬量および少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤を含んでいる顆粒を形成し；および

(b) カルシウム受容体 - 活性化合物の標的量の約 50 % から約 125 % が、USP 2 装置において、約 37 °C の温度もしくは 37 ± 0.5 °C の温度、および約 75 r.p.m. の回転速度で実施される溶解テストにおいて、0.05N HCl 中のテストの開始から約 30 分までに組成物から放出されるように、前記顆粒の粒子サイズを制御することを含む、前記方法。

【請求項 48】

医薬組成物の製造方法であって、

(a) カルシウム受容体 - 活性化合物の粒子の有効投薬量および少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤を含んでいる組成物を形成し；および

(b) カルシウム受容体 - 活性化合物の標的量の約 50 % から約 125 % が、USP 2 装置において、約 37 °C の温度もしくは 37 ± 0.5 °C の温度、および 75 r.p.m. の回転速度で実施される溶解テストにおいて、0.05N HCl 中のテストの開始から約 30 分までに組成物から放出されるように、前記カルシウム受容体 - 活性化合物の粒子サイズを制御することを含む、前記方法。

【請求項 49】

医薬組成物の製造方法であって、グラニュレーターにおいて、カルシウム受容体 - 活性化合物の有効投薬量および少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤を含んでいる顆粒を形成することを含み、

前記グラニュレーターが、約 1 L から約 2,000 L、好ましくは約 65 L から約 1,200 L、より好ましくは約 300 L から約 800 L の範囲の容積を有し、

前記グラニュレーターが、顆粒化レベルにおいてグラニュレーター内の乾燥粉末の重量に対して、約 10 % から約 50 % の範囲の水を含有する、前記方法。

【請求項 50】

グラニュレーターが、羽根車を有し、この先端速度が約 5 m/s から約 10 m/s、好ましくは約 7 m/s から約 9 m/s の範囲である、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

カルシウム受容体 - 活性化合物の有効投薬量および少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤を含んでいる配合物の溶解速度を制御する方法であって、約 1 L から約 2,000 L、好ましくは約 65 L から約 1,200 L、より好ましくは約 300 L から約 800 L の範囲の容積を有し、顆粒化レベルにおいてグラニュレーター中の乾燥粉末の重量に対して、約 10 % から 50 % の範囲の水を含有するグラニュレーターにおいて前記配合物を生産することを含む、前記方法。

【請求項 52】

カルシウム受容体 - 活性化合物が、シナカルセット HCl である、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

水が、顆粒化レベルにおいて、グラニュレーター中の乾燥粉末の重量に対して、約 20 % から約 40 %、好ましくは約 30 % から約 36 % の範囲にある、請求項 49 または 51 に記載の方法。

【請求項 54】

副甲状腺機能亢進症、高リン症、カルシウム過剰血症、および高カルシウム・リン積から選択された少なくとも 1 つの疾病を治療するための医薬組成物の製造におけるカルシウム受容体 - 活性化合物の有効投薬量の使用であって、

前記組成物が、USP 2 装置において、約 37 °C の温度もしくは 37 ± 0.5 °C の温

度、および75 r . p . m . の回転速度で実施される溶解テストにしたがって測定され、テストの開始から約30分までに組成物から放出されるカルシウム受容体 - 活性化合物の標的量の約50%から約125%を含んでいる0.05N HCl中の溶解プロフィールを有する、前記使用。

【請求項55】

患者がヒトである、請求項54に記載の使用。

【請求項56】

医薬組成物の有効投薬量が、約5mg、約15mg、約30mg、約50mg、約60mg、約75mg、約90mg、約120mg、約150mg、約180mg、約210mg、約240mg、約300mg、および約360mgから選択される、請求項54に記載の使用。