

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-504744
(P2009-504744A)

(43) 公表日 平成21年2月5日(2009.2.5)

(51) Int.Cl.

A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/41
A 61 K 31/4422
A 61 P 43/00 121
A 61 P 9/12
A 61 P 9/04

テーマコード(参考)

4 C 076
4 C 086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-527038 (P2008-527038)
(86) (22) 出願日 平成18年8月15日 (2006.8.15)
(85) 翻訳文提出日 平成20年4月11日 (2008.4.11)
(86) 國際出願番号 PCT/US2006/031699
(87) 國際公開番号 WO2007/022113
(87) 國際公開日 平成19年2月22日 (2007.2.22)
(31) 優先権主張番号 60/709,083
(32) 優先日 平成17年8月17日 (2005.8.17)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 597011463
ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
ュトラーセ 35
(74) 代理人 100081422
弁理士 田中 光雄
(74) 代理人 100101454
弁理士 山田 卓二
(74) 代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
(74) 代理人 100062144
弁理士 青山 葉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】バルサルタンとアムロジピンの固体投与形態およびその製造方法

(57) 【要約】

バルサルタンおよびアムロジピンの組み合わせの単層および二層固体投与形態を製造する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

バルサルタン；

アムロジピン；および

バルサルタンの固体投与形態の製剤に適する薬学的に許容される添加剤を含む、バルサルタンの固体投与形態。

【請求項 2】

アムロジピンがベシル酸アムロジピンの形で提供されている、請求項 1 記載の固体投与形態。

【請求項 3】

単層錠剤の形態を取っている、請求項 1 記載の固体投与形態。

【請求項 4】

バルサルタンを約 4.0 mg から約 6.40 mg の範囲の量で用いる、請求項 1 記載の固体投与形態。

【請求項 5】

バルサルタンを 8.0 mg および 16.0 mg から選択される量で用いる、請求項 4 記載の固体投与形態。

【請求項 6】

アムロジピンを約 1.25 mg から約 2.0 mg の範囲の量で用いる、請求項 3 記載の固体投与形態。

【請求項 7】

アムロジピンを 2.5 mg、5 mg および 10 mg から選択される量で用いる、請求項 6 記載の固体投与形態。

【請求項 8】

第一層にバルサルタンおよび第二層にアムロジピンを有する二層錠剤の形態を取っている、請求項 1 記載の固体投与形態。

【請求項 9】

バルサルタンを約 4.0 mg から約 6.40 mg の範囲の量で用いる、請求項 8 記載の固体投与形態。

【請求項 10】

バルサルタンを 3.20 mg の量で用いる、請求項 9 記載の固体投与形態。

【請求項 11】

アムロジピンを約 1.25 mg から約 2.0 mg の範囲の量で用いる、請求項 8 記載の固体投与形態。

【請求項 12】

アムロジピンを 5 mg および 10 mg から選択される量で用いる、請求項 11 記載の固体投与形態。

【請求項 13】

薬学的に許容される添加剤が希釈剤、崩壊剤、流動促進剤、滑剤、着色剤およびそれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項 1 記載の固体投与形態。

【請求項 14】

バルサルタンの固体投与形態の製造方法であって：

(a) バルサルタン、アムロジピンおよび薬学的に許容される添加剤を混合して、混合物質を形成し；

(b) 該混合物質を篩って、篩過物質を形成し；

(c) 該篩過物質を混合して、混合 / 篩過物質を形成し；

(d) 該混合 / 篩過物質を圧縮して、圧縮物質を得て；

(e) 該圧縮物質を粉碎して、粉碎物質を得て；

(f) 該粉碎物質を混合して、混合 / 粉碎物質を形成し；そして

(g) 混合 / 粉碎物質を圧縮して、単層固体投与形態を得る

10

20

30

40

50

工程を含む、方法。

【請求項 15】

(h) 該単層固体投与形態をフィルムコーティングする

工程をさらに含む、請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

バルサルタンの固体投与形態の製造方法であって：

(a) バルサルタンおよび薬学的に許容される添加剤を造粒して、バルサルタン顆粒を形成し；

(b) アムロジピンおよび薬学的に許容される添加剤を混合して、アムロジピン混合物を得て；そして

(c) 該バルサルタン顆粒と該アムロジピン混合物と一緒に圧縮して、二層固体投与形態を形成する

工程を含む、方法。

【請求項 17】

工程(a)が：

(a 1) バルサルタンおよび薬学的に許容される添加剤を混合して、混合物質を形成し；

(a 2) 該混合物質を篩って、篩過物質を形成し；

(a 3) 該篩過物質を混合して、混合／篩過物質を形成し；

(a 4) 該混合／篩過物質を圧縮して、圧縮物質を形成し；

(a 5) 該圧縮物質を粉碎して、粉碎物質を得て；そして

(a 6) 該粉碎物質を粉碎して、バルサルタン顆粒を形成する

工程を含む、請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

工程(b)が：

(b 1) アムロジピンおよび薬学的に許容される添加剤を混合して、混合物質を形成し；

(b 2) 該混合物質を篩って、篩過物質を形成し；

(b 3) 該篩過物質を混合して、混合／篩過物質を形成し；

(b 4) 該混合／篩過物質を圧縮して、圧縮物質を形成し；

(b 5) 該圧縮物質を粉碎して、粉碎物質を形成し；そして

(b 6) 該粉碎物質を混合して、アムロジピン顆粒を形成する

造粒工程を含む、請求項 16 記載の方法。

【請求項 19】

(d) 該二層固体投与形態をフィルムコーティングする

工程をさらに含む、請求項 16 記載の方法。

【請求項 20】

高血圧、鬱血性心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、腎臓不全、末梢血管疾患、卒中、左心室肥大、認知機能障害、頭痛、または慢性心不全の処置方法であって、そのような処置を必要とする対象に、請求項 1 記載のバルサルタンの固体投与形態を投与することを含む、方法。

【請求項 21】

固体投与形態を対象に経口投与する、請求項 20 記載の処置方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

発明の分野

本発明は、バルサルタンおよびアムロジピンの組み合わせを含む固体投与製剤、ならびにこのような固体投与形態およびこのような固体投与形態で対象を処置する方法に関する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0002】

関連背景技術

ある種の複数活性成分の固定配合固体投与製剤の開発は、挑戦的である。ここで使用する“固定配合”は、錠剤またはカプセルのような单一投与単位中に存在する2種の薬剤または活性成分の組み合わせを意味する；さらにここで使用する“自由配合”は、同時にではあるが、2個の投与単位として投与する2種の薬剤または活性成分の組み合わせを意味する。固定配合固体投与製剤を製剤するとき、その目的は、対応する同じ複数活性成分の自由配合に生物学的同等性の、患者に便利な複数活性成分の組み合わせ投与形態の提供である。自由配合に生物学的同等性である固定配合投与製剤の開発は、組み合わせたいと探求している複数薬剤の薬物動態学的および薬理学的特性に起因する多数の挑戦のために、挑戦的である。

10

【0003】

例えば、バルサルタンは、10 - 35 %の広い変動を伴い、わずか約25 %の絶対経口バイオアベイラビリティしか有さない。バルサルタンはまたpH依存性溶解度を有し、それによりそれは酸性環境中の非常にわずかしか溶けないから胃腸管の中性環境の溶解性まで変動する。さらに、バルサルタンの患者に便利な経口投与形態の開発は、その低いバルク密度のため挑戦的である。ベシル酸アムロジピンは水にわずかに溶け、64 - 90 %の絶対バイオアベイラビリティを有する。これらの複雑な生物薬剤学的特性の結果、バルサルタンおよびアムロジピンの、それらの自由配合と生物学的同等性の固定配合投与形態の開発は、挑戦的である。

20

【0004】

したがって、バルサルタンおよびアムロジピンの、対応する自由配合と生物学的同等性の固定配合固体投与製剤が望まれている。

【発明の開示】

【0005】

発明の要約

第一の局面において、本発明は、バルサルタンおよびアムロジピンの組み合わせ、およびバルサルタンの固体投与形態の製剤に適する薬学的に許容される添加剤を含む固体投与形態に関する。本発明の好ましい態様において、アムロジピン遊離塩基をベシル酸アムロジピンの形で提供し、そして薬学的に許容される添加剤を希釈剤、崩壊剤、流動促進剤、滑剤、着色剤およびそれらの組み合わせから選択する。

30

【0006】

本発明のある好ましい態様において、固体投与形態は単層錠剤である。このような単層錠剤に用いるバルサルタンの量は、好ましくは約40mgから約640mgの範囲、およびより好ましくは80mgまたは160mgである。このような単層錠剤に用いるアムロジピンの量は、好ましくは約1.25mgから約20mgの範囲、およびより好ましくは2.5mg、5mgまたは10mgである。

【0007】

本発明の他の好ましい態様において、固体投与形態は、一層にバルサルタンおよび他層にアムロジピンを有する二層錠剤である。このような二層錠剤に用いるバルサルタンの量は、好ましくは約40mgから約640mgの範囲、およびより好ましくは320mgである。このような二層錠剤に用いるアムロジピンの量は、好ましくは約1.25mgから約20mgの範囲、およびより好ましくは5mgまたは10mgである。

40

【0008】

第二の局面において、本発明は、(a)バルサルタン、アムロジピンおよび薬学的に許容される添加剤を混合して、混合物質を形成し；(b)該混合物質を篩って、篩過物質を形成し；(c)該篩過物質を混合して、混合/篩過物質を形成し；(d)該混合/篩過物質を圧縮して、圧縮物質を形成し；(e)該圧縮物質を粉碎して、粉碎物質を形成し；(f)該粉碎物質を混合して、混合/粉碎物質を形成し；そして(g)該混合/粉碎物質を圧縮して、単層固体投与形態を形成する工程を含む、バルサルタンの固体投与形態の製造方法に関する。

50

本発明の好ましい態様はまた、所望の工程である工程(h)該単層固体投与形態をフィルムコーティングする工程も含む。

【 0 0 0 9 】

第三の局面において、本発明は、第二の局面の方法に従い製造したバルサルタンの固体投与形態に関する。

【 0 0 1 0 】

第四の局面において、本発明は、(a)バルサルタンおよび薬学的に許容される添加剤を造粒して、バルサルタン顆粒を形成し；(b)アムロジピンおよび薬学的に許容される添加剤を混合して、アムロジピン混合物を形成し；そして(c)該バルサルタン顆粒および該アムロジピン混合物を一緒に圧縮して、二層固体投与形態を形成する工程を含む、バルサルタンの固体投与形態の製造方法に関する。本発明の好ましい態様において、工程(a)は(a 1)バルサルタンおよび薬学的に許容される添加剤を混合して、混合物質を形成し；(a 2)該混合物質を篩って、篩過物質を形成し；(a 3)該篩過物質を混合して、混合 / 篩過物質を形成し；(a 4)該混合 / 篩過物質を圧縮して、圧縮物質を形成し；(a 5)該圧縮物質を粉碎して、粉碎物質を形成し；そして(a 6)該粉碎物質を混合して、バルサルタン顆粒を得る工程を含む。他の好ましい態様において、工程(b)は、(b 1)アムロジピンおよび薬学的に許容される添加剤を混合して、混合物質を形成し；(b 2)該混合物質を篩って、篩過物質を形成し；(b 3)該篩過物質を混合して、混合 / 篩過物質を形成し；(b 4)該混合 / 篩過物質を圧縮して、圧縮物質を形成し；(b 5)該圧縮物質を粉碎して、粉碎物質を形成し；そして(b 6)該粉碎物質を混合して、アムロジピン顆粒を形成する、造粒工程を含む。本発明の他の好ましい態様はまた所望の工程である工程(d)該二層固体投与形態をフィルムコーティングする工程も含む。

10

20

30

40

【 0 0 1 1 】

第五の局面において、本発明は、第四の局面の方法に従い製造したバルサルタンの固体投与形態に関する。

【 0 0 1 2 】

本発明のさらに別の局面は、高血圧、鬱血性心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、腎臓不全、末梢血管疾患、卒中、左心室肥大、認知機能障害、頭痛、または慢性心不全の処置方法であって、バルサルタンおよびアムロジピンの固体投与形態をこのような処置を必要とする対象に投与することを含む。好ましい態様において、固体投与形態を対象に経口投与する。

【 0 0 1 3 】

詳細な記載

本発明は、バルサルタンおよびアムロジピンの組み合わせを含む、バルサルタンの固体投与形態に関する。

【 0 0 1 4 】

本発明の第一の態様は、バルサルタンおよびアムロジピンの組み合わせ、およびバルサルタンの固体投与形態の製剤に適する薬学的に許容される添加剤を含む、バルサルタンの固体投与形態に関する。本発明の固体投与形態は単層錠剤(バルサルタンおよびアムロジピンを一層に有する)または二層錠剤(一層にバルサルタンおよび他層にアムロジピンを有する)の形を取り得る。

【 0 0 1 5 】

本発明での使用に適するバルサルタン((S) - N - バレリル - N - { [2 ' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ピフェニル - 4 - イル] - メチル } - バリン)は商業的供給源から購入でき、または既知の方法で製造できる。例えば、バルサルタンの製造方法は、米国特許 5,399,578 に記載され、その全開示を引用により本明細書に包含する。バルサルタンは、本発明の目的のために、その遊離形で、ならびに任意の適当な塩形で使用できる。

【 0 0 1 6 】

バルサルタンは、典型的に約 40 mg から約 640 mg、好ましくは約 40 mg から約 320 mg、より好ましくは約 80 mg から約 320 mg の範囲の、および最も好ましくは単層錠剤中

50

約 8.0 mg または約 16.0 mg、および二層錠剤中約 32.0 mg の量で用いる。上記のバルサルタンの量は、記載の固体投与形態に存在する遊離バルサルタンの量に関する。

【0017】

単層および二層錠剤両用とも上記の範囲内の任意の量のバルサルタンで形成できるが、バルサルタンおよびアムロジピンの自由配合の生物学的同等性の全体的目標を考慮することは重要である。それに応じて、単層錠剤は、好ましくは 16.0 mg までの用量のバルサルタンを含む；より高用量は、対応する自由配合と比較したとき完全な生物学的同等性をもたらさない。故に、16.0 mg より高いバルサルタン投与量は、本発明の二層固体投与形態により適する。実際に、二層錠剤は、上記の全範囲のバルサルタンに適合できる。しかしながら、組成の変化、すなわち、崩壊剤のタイプの変化がバルサルタンの溶解特性を修飾し得て、単層錠剤において高用量でさえ生物学的同等性を達成し得ることは注意すべきである。

10

【0018】

本発明における使用に適するアムロジピン(3-エチル-5-メチル-2(2-アミノエトキシメチル)-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボキシレートベンゼンスルホネート)は商業的供給源から購入でき、または既知の方法で製造できる。アムロジピンは、本発明の目的のために、その遊離形で、ならびに任意の適当な塩形で使用できる；本発明の好ましい態様において、アムロジピン遊離塩基は、ベシル酸アムロジピンの使用を介して固体投与形態に提供される。

20

【0019】

アムロジピンは、1.25 mg から約 2.0 mg、好ましくは約 1.875 mg から約 1.5 mg、より好ましくは約 2.5 mg から約 1.0 mg の範囲の、および最も好ましくは単層錠剤中約 2.5 mg または約 5 mg、および二層錠剤約 5 mg または約 1.0 mg の量で用いる。上記のアムロジピンの量は、記載の固体投与形態に存在する遊離アムロジピンの量に関する。

20

【0020】

本発明において使用するのに適する薬学的に許容される添加剤は、希釈剤または增量剤、崩壊剤、流動促進剤、滑剤、結合剤、着色剤およびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。好ましい薬学的に許容される添加剤は希釈剤および崩壊剤を含む。固体投与製剤の各添加剤の量は、当分野で慣用の範囲内で変化し得る。

30

【0021】

適当な希釈剤は、微晶性セルロース(例えば、セルロース M K G R)、マンニトール、スクロースまたは他の糖または糖誘導体、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、およびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。存在するとき、希釈剤は固体投与形態(何らかの任意のフィルムコーティング前)の約 1.5 % から約 7.0 %、好ましくは約 3.2 % から約 5.5 重量 % の範囲の量で用い得る。単層錠剤について、希釈剤は、好ましくは固体投与形態の約 1.5 % から約 5.0 % の範囲の量、より好ましくは約 3.3 重量 % の量で用いる。二層錠剤について、希釈剤は、好ましくは固体投与形態の約 4.0 % から約 7.0 % の範囲の量、より好ましくは約 5.5 重量 % の量で用いる。

30

【0022】

適当な崩壊剤は、クロスボビドン、デンブングリコール酸ナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース、およびそれらの組み合わせを含むが、それらに限定されない。存在するとき、崩壊剤は、固体投与形態(何らかの任意のフィルムコーティング前)の約 2 % から約 4.0 %、好ましくは約 7 % から約 1.3 重量 % の範囲の量で用い得る。単層錠剤について、崩壊剤は好ましくは固体投与形態の約 2 % から約 4.0 % の範囲の量、より好ましくは約 1.3 重量 % の量で用いる。二層錠剤について、崩壊剤は好ましくは固体投与形態の約 2 % から約 4.0 % の範囲の量、より好ましくは約 7 重量 % の量で用いる。

40

【0023】

適当な流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素(例えば、Aerosil 200)、三ケイ酸マグネシウム、粉末化セルロース、デンブン、タルクおよびそれらの組み合わせを含むが、それらに限定されない。存在するとき、流動促進剤は固体投与形態(何らかの任意のフィル

50

ムコーティング前)の約 0.1 % から約 10 % 、好ましくは約 0.6 % から約 1 重量 % の範囲の量で用い得る。単層錠剤について、流動促進剤は好ましくは固体投与形態の約 0.1 % から約 10 % の範囲の量、より好ましくは約 1 重量 % の量で用いる。二層錠剤について、流動促進剤は固体投与形態の約 0.1 % から約 10 % の範囲の量、より好ましくは約 0.7 重量 % の量で用いる。

【 0024 】

適当な滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、アルミニウムまたはケイ酸カルシウム、ステアリン酸、クチナ、PEG 4000-8000、タルクおよびそれらの組み合わせを含むが、それらに限定されない。存在するとき、滑剤は固体投与形態(何らかの任意のフィルムコーティング前)の約 0.1 % から約 5 % 、好ましくは約 2 % から約 3 重量 % の範囲の量で用い得る。単層錠剤について、滑剤は、好ましくは固体投与形態の約 0.1 % から約 5 % 範囲の量、より好ましくは約 3 重量 % の量で用いる。二層錠剤について、滑剤は、好ましくは固体投与形態の約 0.1 % から約 5 % の範囲の量、より好ましくは約 2 重量 % の量で用いる。

【 0025 】

適当な結合剤は、ポリビニルピロリドン、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、前ゼラチン化デンプンおよびそれらの組み合わせを含むが、それらに限定されない。存在するとき、結合剤は、固体投与形態(何らかの任意のフィルムコーティング前)の約 2 % から約 40 % 、好ましくは約 7 % から約 13 重量 % の範囲の量で用い得る。単層錠剤について、結合剤は好ましくは固体投与形態の約 2 % から約 40 % の範囲の量、より好ましくは約 13 重量 % の量で用いる。二層錠剤について、結合剤は、好ましくは固体投与形態の約 2 % から約 40 % の範囲の量、より好ましくは約 7 重量 % の量で用いる。

【 0026 】

適当な着色剤は、黄色、白色、赤色、および黒色酸化鉄のような酸化鉄類、およびそれらの組み合わせを含むが、それらに限定されない。存在するとき、着色剤は固体投与形態(何らかの任意のフィルムコーティング前)の約 0.01 % から約 0.1 重量 % の範囲の量で用い得る。好ましい態様において、単層錠剤は着色剤を含まない。

【 0027 】

本発明の第一の態様の固体投与形態は、適当な硬度の単層または二層錠剤投与形態である(例えば、単層形態については約 30 N から約 180 N の範囲の平均硬度および二層形態については約 250 N から約 300 N の範囲の平均硬度)。このような平均硬度は、固体投与形態上に何らかのフィルムコーティングを適用する前に決定する。この点に関して、好ましい本発明の態様は、フィルムコートされた固体投与形態に関する。適当なフィルムコーティングは既知であり、商業的に入手可能であるか、または既知の方法に従い製造できる。典型的に、フィルムコーティング材は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、タルクおよび着色剤のような材料を含む。典型的に、フィルムコーティング材は、フィルムコーティング錠の約 1 % から約 6 重量 % の範囲のフィルムコーティングを提供するような量で適用する。

【 0028 】

本発明の第二の態様は、(a)バルサルタン、アムロジピンおよび薬学的に許容される添加剤を混合して、混合物質を形成し；(b)該混合物質を篩って、篩過物質を形成し；(c)該篩過物質を混合して、混合 / 篩過物質を形成し；(d)該混合 / 篩過物質を圧縮して、圧縮物質を形成し；(e)該圧縮物質を粉碎して、粉碎物質を形成し；(f)該粉碎物質を混合して、混合 / 粉碎物質を形成し；そして(g)該混合 / 粉碎物質を圧縮して、単層固体投与形態を形成する工程を含む、バルサルタンの固体投与形態の製造方法に関する。バルサルタン、アムロジピン、および薬学的に許容される添加剤に関する詳細、すなわち、供給源、量などは、本発明の第一の態様に関して上記の通りである。

【 0029 】

第二の態様の方法の第一工程において、バルサルタン、アムロジピンおよび薬学的に許

10

20

30

40

50

容される添加剤を混合して、混合物質を形成する。混合は、拡散ブレンダーまたは拡散ミキサーのような適当な手段を使用して、達成できる。第二工程において、該混合物質を篩って、篩過物質を形成する。篩い分けは、任意の適当な手段を使用して達成できる。第二の態様の第三の工程において、該篩過物質を混合して、混合 / 篩過物質を形成する。同様に、混合は、任意の適当な手段を使用して達成できる。

【0030】

第四の工程において、本混合 / 篩過物質を圧縮して、圧縮物質を形成する。圧縮は、任意の適当な手段を使用して達成できる。典型的に、圧縮は約 20 kN から約 60 kN、好ましくは約 30 kN から約 40 kN の範囲の圧縮力のローラーコンパクターを使用して達成する。圧縮はまた混合した粉末を大きな錠剤に粗打ち(slugging)し、次いでそれを破碎することにより行い得る。

10

【0031】

第二の態様の方法の第五工程において、該圧縮物質を粉碎して、粉碎物質を形成する。粉碎は、任意の適当な手段を使用して達成できる。第六工程において、該粉碎物質を混合して、混合 / 粉碎物質を形成する。ここで、再び、混合は、任意の適当な手段を使用して達成できる。第二の態様の方法の最終工程において、該混合 / 粉碎物質を圧縮して、単層固体投与形態を形成する。圧縮は、任意の適当な手段を使用して達成できる。典型的に圧縮は、回転打錠機(rotary tablet press)を使用して達成する。このような回転打錠機の圧縮力は、典型的に約 2 kN から約 30 kN の範囲である。

20

【0032】

所望により、第二態様の方法は、(h)該単層固体投与形態をフィルムコーティングする工程を含む。フィルムコーティング材に関する詳細、すなわち、成分、量などは、本発明の第一の態様について上記している。フィルムコーティングは、任意の適当な手段を使用して達成できる。

20

【0033】

本発明の第三の態様は、第二の態様の方法に従い製造した単層のバルサルタンの固体投与形態に関する。

30

【0034】

本発明の第四の態様は、(a)バルサルタンおよび薬学的に許容される添加剤を造粒して、バルサルタン顆粒を形成し；(b)アムロジピンおよび薬学的に許容される添加剤を混合して、アムロジピン混合物を形成し；そして(c)該バルサルタン顆粒および該アムロジピン混合物を一緒に圧縮して、二層固体投与形態を形成する工程を含む、バルサルタンの固体投与形態の製造方法に関する。バルサルタン、アムロジピン、および薬学的に許容される添加剤に関する詳細、すなわち、供給源、量などは、本発明の第一の態様について上記の通りである。

30

【0035】

第四の態様の第一工程において、バルサルタンを薬学的に許容される添加剤と造粒して、バルサルタン顆粒を形成する。バルサルタン造粒は、任意の適当な手段により達成できる。本発明の好ましい態様において、バルサルタン造粒は、(a1)バルサルタンおよび薬学的に許容される添加剤を混合して、混合物質を形成し；(a2)該混合物質を篩って、篩過物質を形成し；(a3)該篩過物質を混合して、混合 / 篩過物質を形成し；(a4)該混合 / 篩過物質を圧縮して、圧縮物質を形成し；(a5)該圧縮物質を粉碎して、粉碎物質を形成し；そして(a6)該粉碎物質を混合して、バルサルタン顆粒を得ることにより達成する。

40

【0036】

工程(a1)の混合は、任意の適当な手段を使用して達成できる。典型的に、バルサルタンおよび薬学的に許容される添加剤を拡散ブレンダーまたは拡散ミキサーのような適当な容器に急送する。工程(a2)の篩い分けは、任意の適当な手段を使用して達成できる。工程(a3)の混合は、任意の適当な手段を使用して達成できる。工程(a4)の圧縮は、任意の適当な手段を使用して達成できる。典型的に圧縮は、約 20 kN から約 60 kN の範囲、好

50

ましくは約35kNの圧縮力のローラーコンパクターを使用して達成する。圧縮はまた混合した粉末を大きな錠剤に粗打ち(sludging)し、次いでそれを破碎することにより行い得る。工程(a5)の粉碎は、任意の適当な手段を使用して達成できる。典型的に該圧縮物質をスクリーニング・ミルを通して粉碎する。工程(a6)の混合は、任意の適当な手段を使用して達成できる。好ましくは該粉碎物質を、拡散ブレンダー中、しばしば滑剤のような薬学的に許容される添加剤と共に混合する。

【0037】

第四の態様の方法の第二工程において、アムロジピンを薬学的に許容される添加剤と混合して、アムロジピン混合物を形成する。アムロジピン混合は、任意の適当な手段により達成できる。好ましい態様において、混合工程(b)はアムロジピンを造粒する工程を含む。アムロジピン顆粒は、湿式造粒または乾式造粒を含む任意の適当な手段により達成できる。より好ましい本発明の態様において、アムロジピン造粒は、(b1)アムロジピンおよび薬学的に許容される添加剤を混合して、混合物質を形成し；(b2)該混合物質を篩って、篩過物質を形成し；(b3)該篩過物質を混合して、混合/篩過物質を形成し；(b4)該混合/篩過物質を圧縮して、圧縮物質を形成し；(b5)該圧縮物質を粉碎して、粉碎物質を形成し；そして(b6)該粉碎物質を混合して、アムロジピン顆粒を形成することにより達成する。

【0038】

工程(b1)の混合は、任意の適当な手段を使用して達成できる。工程(b2)の篩い分けは、任意の適当な手段を使用して達成できる。工程(b3)の混合は、任意の適当な手段を使用して達成できる。工程(b4)の圧縮は、任意の適当な手段を使用して達成できる。典型的に圧縮は約20kNから約50kN、好ましくは約30kNから約40kNの範囲の圧縮力のローラーコンパクターを使用して達成する。工程(b5)の粉碎は、任意の適当な手段を使用して達成できる。典型的に該圧縮物質をスクリーニング・ミルを通して粉碎する。工程(b6)の混合は、任意の適当な手段を使用して達成できる。

【0039】

第四の態様の方法の最終工程において、該バルサルタン顆粒および該アムロジピン混合物と一緒に圧縮して、二層固体投与形態を形成する。圧縮は、任意の適当な手段を使用して達成できる。典型的に圧縮は二層回転打錠機を使用して達成できる。典型的な圧縮力は約5kNから約35kNの範囲である。

【0040】

所望により、第四の態様の方法は、(d)二層固体投与形態をフィルムコーティングする工程を含む。フィルムコーティング材に関する詳細、すなわち、成分、量などは、本発明の第一の態様に関して上記している。フィルムコーティングは、任意の適当な手段を使用して達成できる。

【0041】

本発明の第五の態様は、第四の態様の方法に従い製造した二層のバルサルタンの固体投与形態に関する。

【0042】

本発明のさらに別の態様は、高血圧、鬱血性心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、腎臓不全、末梢血管疾患、卒中、左心室肥大、認知機能障害、頭痛、または慢性心不全の処置方法に関する。本方法は、このような処置を必要とする対象に、本発明の第一、第三または第五の態様により定義されたバルサルタンの固体投与形態を投与することを含む。好ましい態様において、該固体投与形態を対象に経口投与する。

【0043】

本発明の具体的態様をここで以下の実施例を参照して証明する。これらの実施例は単に本発明を説明する方法で記載し、いかなる方法でも本発明の範囲を限定すると取ってはならないことは理解すべきである。

【実施例】

10

20

30

40

50

【0044】

実施例1

80/2.5mg錠

単層のバルサルタンの固体投与形態を、以下の表1に明示の成分を使用して製造した。

【表1】

表1。

	成分	(mg)	%
A	バルサルタン	80.00	48.78
B	ベシル酸アムロジピン	3.47*	2.11**
C	微晶性セルロース	54.53	33.25
D	クロスポビドン	20.00	12.20
E	コロイド状二酸化ケイ素	1.50	0.91
F	ステアリン酸マグネシウム(I)	3.00	1.83
G	ステアリン酸マグネシウム(II)	1.50	0.91
	合計	164.00	

10

20

30

30

40

50

* - 2.5mgアムロジピン遊離塩基に対応

** - 1.52%アムロジピン遊離塩基に対応

【0045】

成分A - Fを拡散ブレンダーに入れ、混合する。次いで、該混合物質を篩う。次に、該篩過物質を再び拡散ブレンダーで混合する。次いで、該混合 / 篩過物質をローラーコンパクターを使用して圧縮する。該圧縮物質をスクリーンを通して粉碎し、次いで成分Gと拡散ブレンダー中で混合する。(この第二の混合工程は、造粒のための所望の量の滑剤を達成し、そしてある場合、成分A - Fの細分されたバッチを合わせる。)次に、該混合 / 粉碎物質を回転打錠機を使用して単層固体投与形態に圧縮し、そして該単層固体投与形態を所望によりフィルムコートする。

【0046】

実施例2

80/5mg錠

30

単層のバルサルタンの固体投与形態を、以下の表2に明示の成分を使用して製造した。

【表2】

表2。

	成分	(mg)	%
A	バルサルタン	80.00	47.90
B	ベシル酸アムロジピン	6.94*	4.15**
C	微晶性セルロース	54.06	32.37
D	クロスポビドン	20.00	11.98
E	コロイド状二酸化ケイ素	1.50	0.90
F	ステアリン酸マグネシウム(I)	3.00	1.80
G	ステアリン酸マグネシウム(II)	1.50	0.90
	合計	167.00	

* - 5mgアムロジピン遊離塩基に対応

** - 2.99%アムロジピン遊離塩基に対応

【0047】

成分A - Fを拡散ブレンダーに入れ、混合する。次いで、該混合物質を篩う。次に、該篩過物質を再び拡散ブレンダーで混合する。次いで、該混合 / 篩過物質をローラーコンパクターを使用して圧縮する。該圧縮物質をスクリーンを通して粉碎し、次いで成分Gと拡

散ブレンダー中で混合する。(この第二の混合工程は、造粒のための所望の量の滑剤を達成し、そしてある場合、成分 A - F の細分されたバッチを合わせる。)次に、該混合 / 粉碎物質を回転打錠機を使用して単層固体投与形態に圧縮し、そして該単層固体投与形態を所望によりフィルムコートする。

【0048】

実施例 3

160 / 5 mg錠

単層のバルサルタンの固体投与形態を、以下の表 3 に明示の成分を使用して製造した。

【表 3】

表3。

	成分	(mg)	%
A	バルサルタン	160.00	48.78
B	ベシル酸アムロジピン	6.94*	2.11**
C	微晶性セルロース	109.06	33.25
D	クロススポビドン	40.00	12.20
E	コロイド状二酸化ケイ素	3.00	0.91
F	ステアリン酸マグネシウム(I)	6.00	1.83
G	ステアリン酸マグネシウム(II)	3.00	0.91
	合計	328.00	

10

20

* - 5 mgアムロジピン遊離塩基に対応

** - 1.52%アムロジピン遊離塩基に対応

【0049】

成分 A - F を拡散ブレンダーに入れ、混合する。次いで、該混合物質を篩う。次に、該篩過物質を再び拡散ブレンダーで混合する。次いで、該混合 / 篩過物質をローラーコンパクターを使用して圧縮する。該圧縮物質をスクリーンを通して粉碎し、次いで成分 G と拡散ブレンダー中で混合する。(この第二の混合工程は、造粒のための所望の量の滑剤を達成し、そしてある場合、成分 A - F の細分されたバッチを合わせる。)次に、該混合 / 粉碎物質を回転打錠機を使用して単層固体投与形態に圧縮し、そして該単層固体投与形態を所望によりフィルムコートする。

【0050】

実施例 4

160 / 10 mg錠

単層のバルサルタンの固体投与形態を、以下の表 4 に明示の成分を使用して製造した。

【表 4】

表4。

	成分	(mg)	%
A	バルサルタン	160.00	47.90
B	ベシル酸アムロジピン	13.87*	4.15**
C	微晶性セルロース	108.13	32.37
D	クロススポビドン	40.00	11.98
E	コロイド状二酸化ケイ素	3.00	0.90
F	ステアリン酸マグネシウム(I)	6.00	1.80
G	ステアリン酸マグネシウム(II)	3.00	0.90
	合計	334.00	

30

40

* - 10 mgアムロジピン遊離塩基に対応

** - 2.99%アムロジピン遊離塩基に対応

50

【0051】

成分 A - F を拡散ブレンダーに入れ、混合する。次いで、該混合物質をスクリーンを通して篩う。次に、該篩過物質を再び拡散ブレンダーで混合する。次いで、該混合 / 篩過物質をローラーコンパクターを使用して圧縮する。該圧縮物質をスクリーンを通して粉碎し、次いで成分 G と拡散ブレンダー中で混合する。(この第二の混合工程は、造粒のための所望の量の滑剤を達成し、そしてある場合、成分 A - F の細分されたバッチを合わせる。) 次に、該混合 / 粉碎物質を回転打錠機を使用して単層固体投与形態に圧縮し、そして該単層固体投与形態を所望によりフィルムコートする。

【0052】

実施例 5

10

320 / 5 mg錠

単層のバルサルタンの固体投与形態を、以下の表 5 に明示の成分を使用して製造した。

【表 5】

表 5。

	成分	(mg)	%
A	バルサルタン	320.00	49.46
B	ベシル酸アムロジピン	6.94*	1.07
C	微晶性セルロース	216.07	33.40
D	クロスポビドン	80.00	12.36
E	コロイド状二酸化ケイ素	6.00	0.93
F	ステアリン酸マグネシウム(I)	12.00	1.85
G	ステアリン酸マグネシウム(II)	6.00	0.93
	合計	647.00	

* - 5 mgアムロジピン遊離塩基に対応

【0053】

成分 A - F を拡散ブレンダーに入れ、混合する。次いで、該混合物質をスクリーンを通して篩う。次に、該篩過物質を再び拡散ブレンダーで混合する。次いで、該混合 / 篩過物質をローラーコンパクターを使用して圧縮する。該圧縮物質をスクリーンを通して粉碎し、次いで成分 G と拡散ブレンダー中で混合する。(この第二の混合工程は、造粒のための所望の量の滑剤を達成し、そしてある場合、成分 A - F の細分されたバッチを合わせる。) 次に、該混合 / 粉碎物質を回転打錠機を使用して単層固体投与形態に圧縮し、そして該単層固体投与形態を所望によりフィルムコートする。

20

【0054】

実施例 6

30

320 / 5 mg錠

二層のバルサルタンの固体投与形態を、以下の表 6 に明示の成分を使用して製造した。

【表6】

表6。

	成分	(mg)	%
バルサルタン層			
A	バルサルタン	320.00	34.78
B	微晶性セルロース	216.00	23.48
C	クロスポビドン	60.00	6.52
D	コロイド状二酸化ケイ素	6.00	0.65
E	ステアリン酸マグネシウム(I)	12.00	1.30
F	ステアリン酸マグネシウム(II)	6.00	0.65
	小計	620.00	
アムロジピン層			
G	ベシル酸アムロジピン	6.94*	0.75
H	微晶性セルロース	285.96	31.08
I	デンブングリコール酸ナトリウム	6.00	0.65
J	着色剤	0.20	0.02
K	ステアリン酸マグネシウム(III)	0.30	0.03
L	ステアリン酸マグネシウム(IV)	0.60	0.07
	小計	300.00	
	合計	920.00	

* - 5 mgアムロジピン遊離塩基に対応

【0055】

最初に、バルサルタンを成分A - Eを拡散ブレンダー中で混合することにより造粒する。次いで、該混合物質をスクリーンを通して篩う。次に、該篩過物質を再び拡散ブレンダーで混合する。次いで、該混合 / 篩過物質をローラーコンパクターを使用して圧縮する。該圧縮物質をスクリーンを通して粉碎し、次いで成分Fと拡散ブレンダー中で混合する。(この第二の混合工程は、造粒のための所望の量の滑剤を達成し、そしてある場合、成分A - Eの細分されたバッチを合わせる。)

【0056】

第二に、ベシル酸アムロジピンを成分G - Kを拡散ブレンダー中で混合することにより造粒する。次いで、該混合物質をスクリーンを通して篩う。次に、該篩過物質を再び拡散ブレンダーで混合する。次いで、該混合 / 篩過物質をローラーコンパクターを使用して圧縮する。該圧縮物質をスクリーンを通して粉碎し、次いで成分Lと拡散ブレンダー中で混合する。(この第二の混合工程は、造粒のための所望の量の滑剤を達成し、そしてある場合、成分G - Kの細分されたバッチを合わせる。)

【0057】

最後に、該バルサルタン顆粒および該アムロジピン顆粒を二層回転打錠機を使用して二層固体投与形態に圧縮し、そして該二層固体投与形態を所望によりフィルムコートする。

【0058】

実施例7

320 / 10 mg錠

二層のバルサルタンの固体投与形態を、以下の表7に明示の成分を使用して製造した。

10

20

30

40

【表7】

表7。

	成分	(mg)	%
バルサルタン層			
A	バルサルタン	3 2 0 . 0 0	3 4 . 7 8
B	微晶性セルロース	2 1 6 . 0 0	2 3 . 4 8
C	クロスポビドン	6 0 . 0 0	6 . 5 2
D	コロイド状二酸化ケイ素	6 . 0 0	0 . 6 5
E	ステアリン酸マグネシウム(I)	1 2 . 0 0	1 . 3 0
F	ステアリン酸マグネシウム(II)	6 . 0 0	0 . 6 5
	小計	6 2 0 . 0 0	
アムロジピン層			
G	ベシル酸アムロジピン	1 3 . 8 7 *	1 . 5 1
H	微晶性セルロース	2 7 9 . 0 3	3 0 . 3 3
I	デンブングリコール酸ナトリウム	6 . 0 0	0 . 6 5
J	着色剤	0 . 2 0	0 . 0 2
K	ステアリン酸マグネシウム(III)	0 . 3 0	0 . 0 3
L	ステアリン酸マグネシウム(IV)	0 . 6 0	0 . 0 7
	小計	3 0 0 . 0 0	
	合計	9 2 0 . 0 0	

* - 1 0 mgアムロジピン遊離塩基に対応

【0059】

最初に、バルサルタンを成分A - Eを拡散ブレンダー中で混合することにより造粒する。次いで、該混合物質をスクリーンを通して篩う。次に、該篩過物質を再び拡散ブレンダーで混合する。次いで、該混合 / 篩過物質をローラーコンパクターを使用して圧縮する。該圧縮物質をスクリーンを通して粉碎し、次いで成分Fと拡散ブレンダー中で混合する。(この第二の混合工程は、造粒のための所望の量の滑剤を達成し、そしてある場合、成分A - Eの細分されたバッチを合わせる。)

【0060】

第二に、ベシル酸アムロジピンを成分G - Kを拡散ブレンダー中で混合することにより造粒する。次いで、該混合物質をスクリーンを通して篩う。次に、該篩過物質を再び拡散ブレンダーで混合する。次いで、該混合 / 篩過物質をローラーコンパクターを使用して圧縮する。該圧縮物質をスクリーンを通して粉碎し、次いで成分Lと拡散ブレンダーで混合する。(この第二の混合工程は、造粒のための所望の量の滑剤を達成し、そしてある場合、成分G - Kの細分されたバッチを合わせる。)

【0061】

最後に、該バルサルタン顆粒および該アムロジピン顆粒を二層回転打錠機を使用して二層固体投与形態に圧縮し、そして該二層固体投与形態を所望によりフィルムコートする。

【0062】

生物学的同等性試験

本発明の固定配合投与形態のバイオアベイラビリティを対応する自由配合と比較した。ここで使用する用語“バイオアベイラビリティ”は、投与形態の投与後に未変化で全身循環に到達する薬剤の割合および量の指標として定義する。試験(固定配合)および対照(自由配合)投与形態を対象に経口投与し、および血漿サンプルを48時間にわたり採取した。本血漿サンプルをバルサルタンおよびアムロジピンの濃度について分析した。統計的比較を、試験品および対象品で達成される最大血漿濃度(Cmax)および血漿濃度下面積対時間曲線(AUC)で行った。生物学的同等性であるべき試験および対照製品について、

AUC および Cmax の 90 % 信頼区間は 0.8 - 1.25 に入るべきである。

【 0063 】

試験および対照製品の生物学的同等性を得ることは、特に複数薬剤の組み合わせについて挑戦的であり、そして結果は先駆的に予測できない。生物学的同等性の挑戦は、1種以上の薬剤が溶解度限定および変動する吸収を有するならば、より増強される(例えば、バルサルタン)。溶解(投与形態から水性緩衝液のような溶媒媒体への薬剤の放出)をしばしば生物学的同等性を得るための用量の指標として使用する。しかしながら、薬剤溶解(インビトロ溶解)はインビオ(動物またはヒト身体内)薬剤吸収とは完全には相関し得ない。本発明は、自由配合と生物学的同等性である、固定配合でバルサルタンおよびアムロジピンを含む固体投与製剤に関する。

10

【 0064 】

実施例 4 に従い製造したバルサルタンおよびベシル酸アムロジピン(160 / 10mg)の固定配合固体投与形態(単層錠剤)を、160mg バルサルタンおよび10mg ベシル酸アムロジピン錠剤の自由配合と、27名の健常ヒトボランティアにおいてオープンラベル、無作為、1用量、3期間、クロスオーバー試験により比較した。固定配合単層錠剤からのバルサルタンのインビトロ溶解は、U S P II 装置を使用して、pH 4.5 リン酸溶液または pH 6.8 リン酸溶液のような試験媒体中で試験したとき、自由配合でのバルサルタンのパーセントの差異は、10、20、または30分で10 % を越えず、その時間までに溶解はほとんど完了した。しかしながら、固定配合錠剤からのアムロジピンの溶解は、pH 4.5 および 6.8 媒体の両方で、自由配合でのアムロジピンの溶解と異なった。pH 6.8 リン酸溶液において、固定配合投与形態のアムロジピンは、例えば、30分で溶解した約 30 % 比だけ速く溶解した。pH 4.5 リン酸溶液において、例えば、固定配合からのアムロジピンの溶解は、自由配合として30分で溶解したアムロジピンより、約 35 % 比だけ遅かった。驚くべきことに、しかしながら、バルサルタンおよびベシル酸アムロジピンの固定配合錠剤のバイオアベイラビリティを自由配合と比較したとき、AUC および Cmax 比の 90 % 信頼区間は、アムロジピンに関して 0.80 - 1.25 の範囲内であった。この結果は、固定配合投与形態中のアムロジピンが自由配合と生物学的同等性であることを示す。バルサルタンについて、AUC の 90 % 信頼区間は 0.80 - 1.25 に入った。Cmax の 90 % 信頼区間は 0.77 - 1.21 であり、下限が 0.80 からわずかに逸脱した。Cmax の固定および自由配合の平均の比率は非常に近かった(0.97)。この結果は、固定配合からのバルサルタンが自由配合とほぼ生物学的同等性であり、対象数を増やすことにより、Cmax についてもまた 0.8 - 1.25 の 90 % 信頼区間が達成され得ることを示唆する。

20

【 0065 】

加えて、実施例 5 に従い製造したバルサルタンおよびベシル酸アムロジピン(320 / 5mg)の固定配合固体投与形態(単層錠剤)を、自由配合の 320mg バルサルタンおよび 5mg ベシル酸アムロジピン錠剤と、健常ヒトボランティアにおいてオープンラベル、無作為、1用量、3期間、クロスオーバー試験により比較した。固定配合単層錠剤からのバルサルタンのインビトロ溶解 U S P II 装置を使用して、pH 4.5 リン酸溶液または pH 6.8 リン酸溶液のような試験媒体中で試験したとき、自由配合でのバルサルタンの溶解と同等であった。固定および自由配合投与製剤から溶解したバルサルタンのパーセントの再は、10、20、または30分で10 % を越えず、その時間までに溶解はほとんど完了した。しかしながら、固定配合錠剤からのアムロジピンの溶解は、pH 4.5 および 6.8 媒体の両方で、自由配合でのアムロジピンの溶解と異なった。pH 6.8 リン酸溶液において、固定配合投与形態のアムロジピンは、例えば、30分で溶解した約 150 % 比だけ速く溶解した。pH 4.5 リン酸溶液において、例えば、固定配合からのアムロジピンの溶解は、自由配合として30分で溶解したアムロジピンより、約 45 % 比だけ遅かった。非常に驚くべきことに、バルサルタンおよびベシル酸アムロジピンの固定配合錠剤のバイオアベイラビリティを自由配合と比較したとき、AUC および Cmax 幾何学的平均比

30

40

50

率の 90 % 信頼区間は、アムロジピンに関して 0.80 - 1.25 の範囲内であった。この結果は、固定配合投与形態中のアムロジピンが自由配合と生物学的同等性であることを示す。バルサルタンについて、AUC の 90 % 信頼区間は 0.77 - 0.99 であった。C_m a x の 90 % 信頼区間は 0.63 - 0.98 であった。この結果は、固定配合からのバルサルタンが自由配合と生物学的同等性ではないことを示す。しかしながら、この結果は、他の局面の検討、すなわち、実施例 6 および 7 に示すバルサルタンの二層固定配合投与製剤に開発に至った。

【 0 0 6 6 】

本発明をその具体的態様を参照して上に記載しているが、多くの変化、修飾および変形物を、ここに開示の発明の概念から逸脱することなく成し得ることは明白である。従って、全てのこのような変化、修飾および変形物は添付の特許請求の範囲の精神および広い範囲内である。ここに引用した全ての特許出願、特許および他の刊行物は、その全体を引用により本明細書に包含する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			International application No PCT/US2006/031699																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K9/28 A61K31/41 A61K31/4422																					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																					
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K																					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																					
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS																					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 03/097045 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SHETTY SURAJ SHIVAPPA [US] 27 November 2003 (2003-11-27) page 12, line 6 – page 13, line 2 page 14, paragraph 2 page 17; claims 3-5,15,16; example 3</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1,3-7, 13,14, 20,21</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">—</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">2,8-12, 15-19</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2002/107236 A1 (SAHOTA PRITAM SINGH [US]) 8 August 2002 (2002-08-08) paragraphs [0046], [0051], [0059], [0060]; claim 7; examples 1-3</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1,3-7, 13,14, 20,21</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">—</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">2,8-12, 15-19</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;">—/—</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;"></td> </tr> </tbody> </table>				Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 03/097045 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SHETTY SURAJ SHIVAPPA [US] 27 November 2003 (2003-11-27) page 12, line 6 – page 13, line 2 page 14, paragraph 2 page 17; claims 3-5,15,16; example 3	1,3-7, 13,14, 20,21	Y	—	2,8-12, 15-19	X	US 2002/107236 A1 (SAHOTA PRITAM SINGH [US]) 8 August 2002 (2002-08-08) paragraphs [0046], [0051], [0059], [0060]; claim 7; examples 1-3	1,3-7, 13,14, 20,21	Y	—	2,8-12, 15-19		—/—	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																			
X	WO 03/097045 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SHETTY SURAJ SHIVAPPA [US] 27 November 2003 (2003-11-27) page 12, line 6 – page 13, line 2 page 14, paragraph 2 page 17; claims 3-5,15,16; example 3	1,3-7, 13,14, 20,21																			
Y	—	2,8-12, 15-19																			
X	US 2002/107236 A1 (SAHOTA PRITAM SINGH [US]) 8 August 2002 (2002-08-08) paragraphs [0046], [0051], [0059], [0060]; claim 7; examples 1-3	1,3-7, 13,14, 20,21																			
Y	—	2,8-12, 15-19																			
	—/—																				
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.																			
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family																					
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the International search report																			
8 March 2007		26/03/2007																			
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer TOULACIS, C																			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/031699

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/070463 A2 (SEPRACOR INC [US]; GROGAN DONNA R [US]; BUSH LARRY R [US]) 4 August 2005 (2005-08-04) page 14, line 28 – page 15, line 13 page 18, line 5 – page 27, line 29 page 35, lines 9-22 page 41, line 16 – page 42, line 15; claims 5,20,30	1,3-7, 13,14, 20,21
Y	-----	2,8-12, 15-19
X	WO 02/43807 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]; SAHOTA PRITAM SIN) 6 June 2002 (2002-06-06) page 7, paragraph 4 page 8, paragraph 5 – page 9, paragraph 1 page 9, paragraph 4 – page 10, paragraph 1 page 11, paragraphs 4,5 claim 16; examples 1-3	1-7,13, 14,20,21
Y	-----	8-12, 15-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2006/031699
--

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 20 and 21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/031699

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03097045	A	27-11-2003	AU	2003240261 A1		02-12-2003
			BR	0310092 A		15-02-2005
			CA	2486144 A1		27-11-2003
			CN	1652777 A		10-08-2005
			EP	1507529 A1		23-02-2005
			JP	2005533023 T		04-11-2005
			MX	PA04011385 A		14-02-2005
			NZ	536557 A		27-10-2006
			ZA	200408737 A		22-02-2006
US 2002107236	A1	08-08-2002		NONE		
WO 2005070463	A2	04-08-2005	WO	2005070462 A2		04-08-2005
WO 0243807	A2	06-06-2002	AU	2636502 A		11-06-2002
			CA	2430924 A1		06-06-2002
			EP	1353727 A2		22-10-2003
			JP	2004514703 T		20-05-2004
			US	2004087484 A1		06-05-2004

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 K 9/24 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 9/24	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
	A 6 1 K 47/12	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ヤティンドラ・ジョシ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、ウォーカー・ドライブ 3 8 番

(72) 発明者 ロバート・フランク・ワグナー

アメリカ合衆国 0 8 8 4 4 ニュージャージー州ヒルズバーロウ、シダービュー・コート 1 番

(72) 発明者 マドウスダン・ブディペディ

アメリカ合衆国 0 8 8 2 6 ニュージャージー州エディソン、カルバート・アベニュー・イースト 5 1 番

(72) 発明者 ガンガダール・スンカラ

アメリカ合衆国 0 7 0 5 4 ニュージャージー州パーシバニー、エミリー・プレイス 2 0 5 番

(72) 発明者 ピン・リ

アメリカ合衆国 0 7 9 2 0 ニュージャージー州バスキング・リッジ、ハニーマン・ロード 3 4 番

F ターム(参考) 4C076 AA40 BB01 CC11 DD27A DD41C EE16A EE31A FF32 FF34 FF63

4C086 AA01 BC26 BC62 GA14 MA03 MA05 MA35 MA52 NA05 NA11

ZA08 ZA15 ZA36 ZA42 ZA45 ZA81 ZB11 ZC75