

【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30年1月25日(2018.1.25)

【公表番号】特表2017-502941(P2017-502941A)

【公表日】平成29年1月26日(2017.1.26)

【年通号数】公開・登録公報2017-004

【出願番号】特願2016-538536(P2016-538536)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	9/16	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2017.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/04	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	9/16	
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/04	

【手続補正書】

【提出日】平成29年12月5日(2017.12.5)

【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】

経口投与のためのカプセルであって、

(a) 薬剤物質3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-{6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1-メチル-尿素または任意の医薬として許容されるその塩、

(b) 1種または複数の結合剤、および

(c) 1種または複数の崩壊剤

を含み、

前記カプセルを製造する方法が湿式造粒工程のステップを含む、カプセル。

【請求項 2】

前記薬剤物質が、リン酸塩として、一リン酸塩として、無水一リン酸塩として、または $15.0^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ におけるX R P D ピーク(2シータ)によって特徴付けられる多形体の無水一リン酸塩として存在する、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 3】

1種の前記結合剤が、セルロース誘導体、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(H P M C)、またはC e l l u l o s e H P - M 6 0 3である、請求項1または2に記載のカプセル。

【請求項 4】

1種の前記崩壊剤が、架橋ポリビニルピロリドン(P V P X L)である、請求項1から3のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 5】

前記カプセルの内容物の総重量に基づいて、少なくとも1重量%、少なくとも2重量%、または3~40重量%の遊離塩基の形態の前記薬剤物質を含み、

前記カプセルの内容物の総重量に基づいて、0.1~50重量%、0.5~20重量%、または0.5~5重量%の前記結合剤を含み、かつ

前記カプセルの内容物の総重量に基づいて、0.1~30重量%、1~12重量%、または1~4重量%の前記崩壊剤を含む、請求項1から4のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 6】

(a) 薬剤物質3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-{6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1-メチル-尿素または任意の医薬として許容されるその塩、

(b) 1種または複数の結合剤、および

(c) 1種または複数の崩壊剤

を含む医薬調合物であって、少なくとも0.4g/mLの嵩密度を有し、湿式造粒のステップを含む方法で製造される、医薬調合物。

【請求項 7】

前記薬剤物質が、リン酸塩として、一リン酸塩として、無水一リン酸塩として、または $15.0^{\circ}\pm0.2^{\circ}$ におけるX R P D ピーク(2シータ)によって特徴付けられる多形体の無水一リン酸塩として存在する、請求項6に記載の医薬調合物。

【請求項 8】

1種の前記結合剤が、セルロース誘導体、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(H P M C)、またはC e l l u l o s e H P - M 6 0 3である、請求項6から7のいずれか一項に記載の医薬調合物。

【請求項 9】

1種の前記崩壊剤が、架橋ポリビニルピロリドン(P V P X L)である、請求項6から8のいずれか一項に記載の医薬調合物。

【請求項 10】

前記調合物の総重量に基づいて、少なくとも1重量%、少なくとも2重量%、または3~40重量%の遊離塩基の形態の前記薬剤物質を含み、

前記調合物の総重量に基づいて、0.1~50重量%、0.5~20重量%、または0.5~5重量%の前記結合剤を含み、かつ

前記調合物の総重量に基づいて、0.1~30重量%、1~12重量%、または1~4重量%の前記崩壊剤を含む、請求項6から9のいずれか一項に記載の医薬調合物。

【請求項 11】

請求項6から10のいずれか一項に記載の医薬調合物を製造する方法であって、

前記湿式造粒のステップが、水性造粒流体を使用することによって実施される、方法。

【請求項 1 2】

(1) 薬剤物質 3 - (2, 6 - ジクロロ - 3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - 1 - { 6 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 1 - メチル - 尿素または任意の医薬として許容されるその塩を、1種または複数の結合剤、および1種または複数の崩壊剤、および1種または複数の追加の医薬賦形剤と共に造粒して顆粒を得る工程のステップと、

(2) ステップ1の前記顆粒を、追加の医薬賦形剤と混合して前記医薬調合物を得る工程のステップと

をさらに含む、請求項11に記載の方法。

【請求項 1 3】

カプセルを製造する方法であって、請求項12に記載のステップ1および2を含み、かつ

(3) 請求項12に記載のステップ2の前記医薬調合物を、カプセル中へ、またはハードゼラチンカプセル中へ機械カプセル化するステップ
をさらに含む、方法。

【請求項 1 4】

請求項12に記載の方法によって得られる医薬調合物または請求項13に記載の方法によって得られるカプセル。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0115

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0115】

したがって、この実施例3で記載している100mg調合物、および実施例1の100mg調合物、および実施例2のすべての調合物が、本発明の好ましい実施形態であるとみなされる。

本発明は、以下の態様を含む。

[1]

経口投与のためのカプセルであって、

(a) 薬剤物質 3 - (2, 6 - ジクロロ - 3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - 1 - { 6 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 1 - メチル - 尿素または任意の医薬として許容されるその塩、

(b) 1種または複数の結合剤、および

(c) 1種または複数の崩壊剤

を含む、カプセル。

[2]

前記薬剤物質が、リン酸塩として、好ましくは一リン酸塩として、より好ましくは無水一リン酸塩として、さらにより好ましくは15.0°±0.2°におけるXRPDピーク(2シーグラム)によって特徴付けられる多形体の無水一リン酸塩として存在する、[1]に記載のカプセル。

[3]

1種の前記結合剤が、セルロース誘導体、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、より好ましくはCellulose HP-M603である、[1]または[2]に記載のカプセル。

[4]

1種の前記崩壊剤が、架橋ポリビニルピロリドン(PVP-XL)である、[1]から[3]のいずれかに記載のカプセル。

[5]

前記カプセルの内容物の総重量に基づいて、少なくとも1重量%、好ましくは少なくとも2重量%、より好ましくは3~40重量%の遊離塩基の形態の前記薬剤物質を含む、[1]から[4]のいずれかに記載のカプセル。

[6]

前記カプセルの内容物の総重量に基づいて、0.1~50重量%、好ましくは0.5~20重量%、より好ましくは0.5~5重量%の前記結合剤を含む、[1]から[5]のいずれかに記載のカプセル。

[7]

前記カプセルの内容物の総重量に基づいて、0.1~30重量%、好ましくは1~12重量%、より好ましくは1~4重量%の前記崩壊剤を含む、[1]から[6]のいずれかに記載のカプセル。

[8]

(a) 薬剤物質3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-{6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1-メチル-尿素または任意の医薬として許容されるその塩、

(b) 1種または複数の結合剤、および

(c) 1種または複数の崩壊剤

を含む医薬調合物であって、少なくとも0.4g/mLの嵩密度を有する、医薬調合物。

[9]

加圧と圧縮とを含まない方法によって製造される、[8]に記載の医薬調合物。

[10]

前記薬剤物質が、リン酸塩として、好ましくは一リン酸塩として、より好ましくは無水一リン酸塩として、さらにより好ましくは15.0°±0.2°におけるXRPDピーク(2シータ)によって特徴付けられる多形体の無水一リン酸塩として存在する、[8]または[9]に記載の医薬調合物。

[11]

1種の前記結合剤が、セルロース誘導体、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、より好ましくはCellulose HP-M603である、[8]から[10]のいずれかに記載の医薬調合物。

[12]

1種の前記崩壊剤が、架橋ポリビニルピロリドン(PVP XL)である、[8]から[11]のいずれかに記載の医薬調合物。

[13]

前記調合物の総重量に基づいて、少なくとも1重量%、好ましくは少なくとも2重量%、より好ましくは3~40重量%の遊離塩基の形態の前記薬剤物質を含む、[8]から[12]のいずれかに記載の医薬調合物。

[14]

前記調合物の総重量に基づいて、0.1~50重量%、好ましくは0.5~20重量%、より好ましくは0.5~5重量%の前記結合剤を含む、[8]から[13]のいずれかに記載の医薬調合物。

[15]

前記調合物の総重量に基づいて、0.1~30重量%、好ましくは1~12重量%、より好ましくは1~4重量%の前記崩壊剤を含む、[8]から[14]のいずれかに記載の医薬調合物。

[16]

湿式造粒工程のステップを含む、[1]から[7]のいずれかに記載のカプセルを製造するための加圧と圧縮とを含まない方法。

[17]

前記湿式造粒のステップが、水性造粒流体、好ましくは水を使用することによって実施される、[16]に記載の加圧と圧縮とを含まない方法。

[18]

(1) 薬剤物質 3 - (2, 6 - ジクロロ - 3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - 1 - { 6 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 1 - メチル - 尿素または任意の医薬として許容されるその塩を、1種または複数の結合剤、および1種または複数の崩壊剤、および任意選択で1種または複数の追加の医薬賦形剤と共に造粒して顆粒を得る工程のステップと、

(2) ステップ1の前記顆粒を、追加の医薬賦形剤と混合して医薬調合物を得る工程のステップと、

(3) ステップ2の前記医薬調合物を、カプセル中へ、好ましくはハードゼラチンカプセル中へ機械カプセル化する工程のステップと

をさらに特徴とする、[16]または[17]に記載の加圧と圧縮とを含まない方法。

[19]

[16]から[18]のいずれかに記載の加圧と圧縮とを含まない方法によって得られるカプセル。

[20]

湿式造粒工程のステップを含む、[8]から[15]のいずれかに記載の医薬調合物を製造するための加圧と圧縮とを含まない方法。

[21]

前記湿式造粒のステップが、水性造粒流体、好ましくは水を使用することによって実施される、[20]に記載の加圧と圧縮とを含まない方法。

[22]

(1) 薬剤物質 3 - (2, 6 - ジクロロ - 3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - 1 - { 6 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 1 - メチル - 尿素または任意の医薬として許容されるその塩を、1種または複数の結合剤、および1種または複数の崩壊剤、および任意選択で1種または複数の追加の医薬賦形剤と共に造粒して顆粒を得る工程のステップと、

(2) ステップ1の前記顆粒を、追加の医薬賦形剤と混合して前記医薬調合物を得る工程のステップと

をさらに特徴とする、[20]または[21]に記載の加圧と圧縮とを含まない方法。

[23]

ステップ1および2を含む、[22]に記載のカプセルを製造するための加圧と圧縮とを含まない方法であって、

(3) [22]に記載のステップ2の前記医薬調合物を、カプセル中へ、好ましくはハードゼラチンカプセル中へ機械カプセル化するステップ
をさらに含む、方法。

[24]

[20]から[22]のいずれかに記載の加圧と圧縮とを含まない方法によって得られる医薬調合物。

[25]

[23]に記載の加圧と圧縮とを含まない方法によって得られるカプセル。

[26]

経口投与のための[1]から[7]、[19]または[25]のいずれかに記載のカプセルであって、前記カプセルの内容物の総重量に基づいて、

(a) 3 ~ 40重量%の、一リン酸塩として存在する、遊離塩基の形態の前記薬剤物質 3 - (2, 6 - ジクロロ - 3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - 1 - { 6 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 1 - メチル - 尿素、

(b) 0.5 ~ 5重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および

(c) 1 ~ 4重量%の架橋ポリビニルピロリドン
を含む、カプセル。

[27]

経口投与のための [1] から [7] 、 [19] または [25] のいずれかに記載のカプセルであって、前記カプセルの内容物の総重量に基づいて、

(a) 3 ~ 40 重量 % の、一リン酸塩として存在する、遊離塩基の形態の前記薬剤物質 3 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - 1 - { 6 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル } - 1 - メチル - 尿素、

(b) 0 . 5 ~ 5 重量 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c) 1 ~ 4 重量 % の架橋ポリビニルピロリドン

を含み、任意選択で、

(d) 10 ~ 95 重量 % の、セルロース、ラクトースおよび / またはマンニトールをさらに含む、カプセル。

[28]

経口投与のための [1] から [7] 、 [19] または [25] のいずれかに記載のカプセルであって、前記カプセルの内容物の総重量に基づいて、

(a) 3 ~ 40 重量 % の、一リン酸塩として存在する、遊離塩基の形態の前記薬剤物質 3 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - 1 - { 6 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル } - 1 - メチル - 尿素、

(b) 0 . 5 ~ 5 重量 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c) 1 ~ 4 重量 % の架橋ポリビニルピロリドン

を含み、任意選択で、

(d) 10 ~ 95 重量 % の、セルロース、ラクトースおよび / またはマンニトール、

(e) 0 . 2 ~ 2 重量 % のステアリン酸マグネシウム、ならびに

(f) 0 . 1 ~ 0 . 5 重量 % のコロイダルシリカ

をさらに含む、カプセル。

[29]

経口投与のための [1] から [7] 、 [19] または [25] のいずれかに記載のカプセルであって、前記カプセルの内容物の総重量に基づいて、

(a) 3 ~ 15 重量 % の、一リン酸塩として存在する、遊離塩基の形態の前記薬剤物質 3 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - 1 - { 6 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル } - 1 - メチル - 尿素、

(b) 0 . 5 ~ 5 重量 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c) 1 ~ 4 重量 % の架橋ポリビニルピロリドン、

(d) 75 ~ 95 重量 % の、セルロース、ラクトースおよび / またはマンニトール、

(e) 0 . 2 ~ 2 重量 % のステアリン酸マグネシウム、ならびに

(f) 0 . 1 ~ 0 . 5 重量 % のコロイダルシリカ

を含む、これらから本質的になる、またはこれらからなる、カプセル。

[30]

経口投与のための [1] から [7] 、 [19] または [25] のいずれかに記載のカプセルであって、前記カプセルの内容物の総重量に基づいて、

(a) 30 ~ 45 重量 % の、一リン酸塩として存在する、遊離塩基の形態の前記薬剤物質 3 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - 1 - { 6 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル } - 1 - メチル - 尿素、

(b) 0 . 5 ~ 5 重量 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(c) 1 ~ 4 重量 % の架橋ポリビニルピロリドン、

(d) 35 ~ 65 重量 % の、セルロース、ラクトースおよび / またはマンニトール、

(e) 0 . 2 ~ 2 重量 % のステアリン酸マグネシウム、ならびに

(f) 0 . 1 ~ 0 . 5 重量 % の コロイダルシリカ
を含む、これらから本質的になる、またはこれらからなる、カプセル。