

【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10月7日(2010.10.7)

【公表番号】特表2010-501607(P2010-501607A)

【公表日】平成22年1月21日(2010.1.21)

【年通号数】公開・登録公報2010-003

【出願番号】特願2009-525973(P2009-525973)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/4422 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/40 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (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)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 47/20 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 31/4422

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/40

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/20

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成22年8月17日(2010.8.17)

【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】**

下記のコア層又は中心層 ( a )、バリアー層 ( b ) 及び ( c ) 腸溶性物質を含む徐放性の固体状経口投与用多層配合剤：

( a ) カルシウムチャンネル遮断薬を含有するコア層又は中心層、

( b ) 1 種又は複数種の膨潤性、侵食性又はゲル化性のポリマーを含有する 1 又は複数のバリアー層であって、胃腸管内へのカルシウムチャンネル遮断薬の放出を遅延させることによって、コート - コア型配合剤に比べて、カルシウムチャンネル遮断薬の摂取量を増加させる該バリアー層、及び

( c ) 少なくとも 1 つの層中の腸溶性物質。

**【請求項 2】**

カルシウムチャンネル遮断薬が、下記の群から選択されるジヒドロピリジンカルシウムチャンネル遮断薬である請求項 1 記載の配合剤：

ニソルジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、ニモジピン、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、及びこれらの薬学的に許容される塩。

**【請求項 3】**

コア層又は中心層が、下記の群から選択される 1 種又は複数種の腸溶性物質をさらに含有すると共に、1 種又は複数種の該腸溶性物質の濃度がコア層又は中心層の重量に基づいて約 0 . 1 ~ 約 2 0 重量%又は約 1 ~ 約 1 5 重量%である請求項 1 記載の配合剤：

セルロースアセテートフタレート、アルギネート、アルカリに溶解性のアクリル樹脂、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリレート - メタクリル酸コポリマー、ポリビニルアセテートフタレート、スチロール - マレイン酸コポリマー、及びこれらの混合物。

**【請求項 4】**

コア層又は中心層が、カルシウムチャンネル遮断薬の放出を調整する物質であって、下記の群から選択される 1 種又は複数種の該物質をさらに含有すると共に、1 種又は複数種の該物質の濃度がコア層又は中心層の重量に基づいて約 1 ~ 約 9 0 重量%又は約 1 0 ~ 約 4 5 重量%である請求項 1 記載の配合剤：

架橋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、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、 $\gamma$ カルボキシメチルデンプン、アクリル酸とメタクリル酸のポリマー及びコポリマー、ポリエステル、酸無水物ポリマー、ポリメチルビニルエーテル / 酸無水物コポリマー、メタクリル酸カリウム / ジビニルベンゼンコポリマー、ポリビニルアルコール、グルカン、スクレログルカン、マンナン、デンプン及びその誘導体、 $\alpha$ -シクロデキストリン、その他のシクロデキストリン誘導体、グリセリルモノステアレート、トリグリセリド誘導体、半合成グリセリド、水素化ヒマシ油、グリセリルパルミトステアレート、セチルアルコール、ポリビニルピロリドン、グリセロール、エチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、安息香酸ナトリウム、ホウ酸、ポリオキシエチレングリコール、コロイドシリカ及びこれらの混合物。

**【請求項 5】**

膨潤性、侵食性又はゲル化性のポリマーであって、下記の群から選択される 1 種又は複数種の該ポリマーを、バリアー層の重量に基づいて約 5 ~ 約 9 0 重量%又は約 2 5 ~ 約 7 5 重量%の濃度で含有する請求項 1 記載の配合剤：

ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、グルカン、スクレログルカン、マンナン、キサンタン、アルギネート及びその誘導体、酸無水物ポリマー、ポリアミノ酸、メチルビニルエーテル / 無水マレイン酸コポリマー、カルボキシメチルセルロース及びその誘導体、エチルセルロース、メチルセルロース、その他のセルロース、及びこれらの混合物。

**【請求項 6】**

ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 5 記載の配合剤。

## 【請求項 7】

カルシウムチャンネル遮断薬の放出を調整する被覆剤であって、下記の群から選択される 1 種又は複数種の該被覆剤をさらに含有する請求項 1 記載の配合剤：

即時放出性被覆剤、味覚隠蔽性被覆剤、持続放出性被覆剤、放出を調整する他の被覆剤と併用する腸溶性被覆剤、遅延放出性被覆剤、及びこれらの混合物。

## 【請求項 8】

カルシウムチャンネル遮断薬がニソルジピン又はその誘導体、類似体若しくは多形体である請求項 1 記載の配合剤。

## 【請求項 9】

ニソルジピンを約 8 mg ~ 約 34 mg 含有する請求項 8 記載の配合剤。

## 【請求項 10】

コート - コア型ニソルジピン 40 mg 錠剤と比較して、ニソルジピン 34 mg の生体内利用率等価性摂取量をもたらす請求項 8 記載の配合剤。

## 【請求項 11】

コア層が約 15 重量% ~ 約 45 重量%のヒドロキシメチルプロピルセルロース及び約 10 重量% ~ 約 20 重量%の金属アルキルスルフェートを含有し、少なくとも 1 つのバリアー層が約 10 重量% ~ 約 50 重量%のヒドロキシメチルプロピルセルロースを含有する請求項 9 記載の配合剤。

## 【請求項 12】

ヒドロキシメチルプロピルセルロースがヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 型を含有する請求項 9 記載の配合剤。

## 【請求項 13】

40 mg の投与量に基づいて、空腹条件下において、約 1.5 ng/ml ~ 約 6.5 ng/ml のカルシウムチャンネル遮断薬の  $C_{max}$  をもたらす剤型を有する請求項 1 から 12 いずれかに記載の配合剤。

## 【請求項 14】

カルシウムチャンネル遮断薬の  $T_{max}$  が約 3.85 時間 ~ 約 15 時間、約 4 時間 ~ 約 14.5 時間又は約 8 時間 ~ 約 10 時間である請求項 1 から 13 いずれかに記載の配合剤。

## 【請求項 15】

カルシウムチャンネル遮断薬の  $AUC_{inf}$  が約 41.8 hr \* ng/ml ~ 約 103.8 hr \* ng/ml、又は約 38 hr \* ng/ml ~ 約 87 hr \* ng/ml である請求項 1 から 14 いずれかに記載の配合剤。

## 【請求項 16】

34 mg の投与量に基づいて、空腹条件下において、約 0.23 ng/ml ~ 約 7.35 ng/ml のカルシウムチャンネル遮断薬の  $C_{max}$  をもたらす剤型を有する請求項 1 から 15 いずれかに記載の配合剤。

## 【請求項 17】

カルシウムチャンネル遮断薬の  $T_{max}$  が約 4 時間 ~ 約 14.5 時間又は約 8 時間 ~ 約 10 時間である請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の配合剤。

## 【請求項 18】

カルシウムチャンネル遮断薬の  $AUC_{inf}$  が約 28 hr \* ng/ml ~ 約 102 hr \* ng/ml、又は約 27 hr \* ng/ml ~ 約 97.5 hr \* ng/ml である請求項 1 ~ 17、16 及び 17 のいずれかに記載の配合剤。

## 【請求項 19】

25.5 mg の投与量に基づいて、空腹条件下において、約 0.17 ng/ml ~ 約 5.5 ng/ml のカルシウムチャンネル遮断薬の  $C_{max}$  をもたらす剤型を有する請求項 1 から 18 いずれかに記載の配合剤。

## 【請求項 20】

カルシウムチャンネル遮断薬の  $AUC_{inf}$  が約 21 hr \* ng/ml ~ 約 76.5 hr \* ng/ml、又は約 20 hr \* ng/ml ~ 約 73 hr \* ng/ml である請求項 1 ~ 19

2 及び 19 のいずれかに記載の配合剤。

【請求項 21】

17 mg の投与量に基づいて、空腹条件下において、約 0.11 ng/ml ~ 約 3.66 ng/ml のカルシウムチャンネル遮断薬の  $C_{max}$  をもたらす剤型を有する請求項 1 から 12 いずれかに記載の配合剤。

【請求項 22】

カルシウムチャンネル遮断薬の  $AUC_{inf}$  が約 14 hr \* ng/ml ~ 約 51 hr \* ng/ml、又は約 13 hr \* ng/ml ~ 約 48 hr \* ng/ml である請求項 1 ~ 12 及び 21 のいずれかに記載の配合剤。

【請求項 23】

8.5 mg の投与量に基づいて、空腹条件下において、約 0.014 ng/ml ~ 約 1.7 ng/ml のカルシウムチャンネル遮断薬の  $C_{max}$  をもたらす剤型を有する請求項 1 から 12 いずれかに記載の配合剤。

【請求項 24】

カルシウムチャンネル遮断薬の  $T_{max}$  が約 4.5 時間 ~ 約 12.7 時間又は約 8 時間 ~ 約 10 時間である請求項 1 ~ 12 及び 23 のいずれかに記載の配合剤。

【請求項 25】

カルシウムチャンネル遮断薬の  $AUC_{inf}$  が約 4.3 hr \* ng/ml ~ 約 23.25 hr \* ng/ml、又は約 4.1 hr \* ng/ml ~ 約 22.4 hr \* ng/ml である請求項 1 ~ 12、23 及び 24 のいずれかに記載の配合剤。

【請求項 26】

40 mg 未満のカルシウムチャンネル遮断薬の投与量に基づいて、給食条件下において、約 5 ng/ml ~ 約 13 ng/ml の  $C_{max}$  をもたらす剤型を有する請求項 1 から 12 いずれかに記載の配合剤。

【請求項 27】

剤型が約 3.7 時間 ~ 約 8.6 時間の  $T_{max}$  をもたらす請求項 1 ~ 12 及び 26 のいずれかに記載の配合剤。

【請求項 28】

剤型が約 31 hr \* ng/ml ~ 約 66 hr \* ng/ml、又は約 31 hr \* ng/ml ~ 約 62.5 hr \* ng/ml の  $AUC_{inf}$  をもたらす請求項 1 ~ 12、26 及び 27 のいずれかに記載の配合剤。

【請求項 29】

心臓血管障害の処置方法であって、請求項 1 から 28 いずれかに記載の有効量の経口投与用配合剤を、心臓血管障害の処置を必要とする哺乳類へ投与することを含む該処置方法。

【請求項 30】

下記の工程 (i) ~ (ix) を含む固体状の徐放性経口投与用配合剤の製造方法：

(i) カルシウムチャンネル遮断薬及び金属アルキルスルフェートを混合し、

(ii) 得られた混合物へ、膨潤性の親水性ポリマーを含有する賦形剤を添加して混合し、

(iii) 得られたポリマー混合物を結合溶液と混合し、

(iv) 得られた混合物を乾燥剤（好ましくは、コロイド状二酸化ケイ素）と潤滑剤を用いて乾燥させて混練し、

(v) コア組成物を調製し、

(vi) 水膨潤性の親水性ポリマーを含有する賦形剤を含むバリアー層を混合し、

(vii) 得られたバリアー層混合物へ水を添加した後、混練し、

(viii) 得られた混合物を乾燥剤（好ましくは、コロイド状二酸化ケイ素）と潤滑剤を用いて乾燥させて混練し、次いで

(ix) バリアー層をコア層へ塗布する。

【請求項 31】

カルシウムチャンネル遮断薬が、ニソルジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、ニモジピ

ン、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、及びこれらの薬学的に許容される塩を含有する請求項 30 記載の方法。

【請求項 32】

金属アルキルスルフェートがナトリウムラウリルスルフェートを含有する請求項 30 記載の方法。

【請求項 33】

薬学的に許容される潤滑剤がステアリン酸マグネシウムを含有する請求項 30 記載の方法。

【請求項 34】

水膨潤性親水性ポリマーがヒドロキシメチルプロピルセルロースである請求項 30 記載の方法。

【請求項 35】

コア層及び少なくとも 1 種のバリアヤー層組成物を錠剤に加圧成形する工程をさらに含む請求項 30 記載の方法。