

【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27年1月22日(2015.1.22)

【公表番号】特表2014-501224(P2014-501224A)
 【公表日】平成26年1月20日(2014.1.20)
 【年通号数】公開・登録公報2014-003
 【出願番号】特願2013-529237(P2013-529237)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 47/32 (2006.01)
 A 6 1 K 47/38 (2006.01)
 A 6 1 K 9/20 (2006.01)
 A 6 1 K 47/10 (2006.01)
 A 6 1 K 47/34 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 47/32
 A 6 1 K 47/38
 A 6 1 K 9/20
 A 6 1 K 47/10
 A 6 1 K 47/34

【手続補正書】
 【提出日】平成26年11月26日(2014.11.26)
 【手続補正1】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0033
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【0033】

製造例3

中間層被覆細粒の製造

製造例1で得られた医薬活性成分含有細粒に中間層コーティング液を転動流動層コーティング装置(MP-10特2型、パウレック株式会社製)を用いてコーティングし、そのまま乾燥し下記組成の細粒を得た。中間層コーティング液は、精製水(5400g)にヒプロメロース(TC-5E、504g)およびマンニトール(504g)を溶解し、得られる溶液に酸化チタン(216g)、タルク(216g)および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-32、360g)を分散させて製造した。この中間層コーティング液(7200g)のうち規定量(6000g)を、製造例1で得られた医薬活性成分含有細粒(2550g)に、転動流動層コーティング装置(MP-10特2型、パウレック株式会社)を用いてコーティングした。コーティング条件は、給気温度を約85、スプレー圧を約0.35MPa、スプレーエア量を約100Nl/min、給気風量を約1.5m³/min、ローター回転数を約550rpm、スプレー注入速度を約18g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、そのまま転動流動層コーティング装置内で85で約40分間乾燥し、得られた細粒を丸篩で篩過して、粒径150μm~350μmの中間層被覆細粒を得た。

[中間層被覆細粒135mg中の組成]
 医薬活性成分含有細粒(製造例1)

85mg

ヒプロメロース	1 4 m g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 m g
タルク	6 m g
酸化チタン	6 m g
マンニトール	1 4 m g
計	1 3 5 m g

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 8 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 8 3】

参考例 1 8

中間層被覆細粒の製造

参考例 1 7 で得られた医薬活性成分含有細粒に中間層コーティング液を転動流動層コーティング装置 (MP - 1 0 特 2 型、パウレック株式会社製) を用いてコーティングし、そのまま乾燥し下記組成の細粒を得た。中間層コーティング液は、精製水 (5 4 0 0 g) にヒプロメロース (TC - 5 E、5 0 4 g) およびマンニトール (5 0 4 g) を溶解し、得られる溶液に酸化チタン (2 1 6 g)、タルク (2 1 6 g) および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L - HPC - 3 2、3 6 0 g) を分散させ製造した。この中間層コーティング液 (7 2 0 0 g) のうち規定量 (6 0 0 0 g) を、参考例 1 7 で得られた医薬活性成分含有細粒 (2 5 5 0 g) に、転動流動層コーティング装置 (MP - 1 0 特 2 型、パウレック株式会社) を用いてコーティングした。コーティング条件は、給気温度を約 8 5、スプレー圧を約 0 . 3 5 MP a、スプレーエア量を約 1 0 0 N l / m i n、給気風量を約 1 . 5 m³ / m i n、ローター回転数を約 5 5 0 r p m、スプレー注入速度を約 1 8 g / 分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、そのまま転動流動層コーティング装置内で 8 5 で約 4 0 分間乾燥し、得られた細粒を丸篩で篩過して、粒径 1 5 0 μ m ~ 3 5 0 μ m の中間層被覆細粒を得た。

[中間層被覆細粒 1 3 5 m g 中の組成]

医薬活性成分含有細粒 (参考例 1 7)	8 5 m g
ヒプロメロース	1 4 m g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 m g
タルク	6 m g
酸化チタン	6 m g
マンニトール	1 4 m g
計	1 3 5 m g

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 1 2】

参考例 2 5

医薬活性成分含有顆粒の製造

化合物 X (3 6 4 5 g)、炭酸マグネシウム (9 7 2 g)、グラニウ糖 (2 4 0 1 g)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L - HPC - 3 2、7 2 9 g) をよく混合し、散布剤とした。遠心転動造粒機 (CF - 6 0 0 S、フロイント産業株式会社製) に白糖 / デンプン球状顆粒 (ノンパレル 1 0 1、2 2 5 0 g) を投入し、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC - L、2 7 g) 溶液 (2 w / w %) を噴霧しながら上記の散布剤 (7 7

47 g)のうち規定量(7173 g)をコーティングし、医薬活性成分含有顆粒を得た。得られた医薬活性成分含有顆粒を40で16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、710 μm ~ 1400 μm の顆粒を得た。

コーティング条件は、スプレーエア量を約40 L/min、給気風量を約1.0 m³/min、スプレー注入速度を約60 g/分、ローター回転数を約125 rpmとした。

[医薬活性成分含有顆粒 63.0 mg 中の組成]

白糖/デンプン球状顆粒(ノンパレル101)	15.0 mg
化合物X	22.5 mg
炭酸マグネシウム	6.0 mg
グラニウ糖	14.82 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.5 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.18 mg
計	63.0 mg

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0113

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0113】

参考例26

中間層被覆顆粒の製造

参考例25で得られた医薬活性成分含有顆粒に中間層コーティング液を流動層コーティング装置(FD-S2、パウレック株式会社製)を用いてコーティングし、そのまま乾燥し下記組成の細粒を得た。中間層コーティング液は、精製水(20420 g)にヒプロメロース(TC-5EW、1135 g)を溶解し、得られる溶液に酸化チタン(679.7 g)、タルク(455.0 g)を分散させ製造した。この中間層コーティング液(22689.7 g)のうち規定量(19860 g)を、参考例25で得られた医薬活性成分含有顆粒(15120 g)に、流動層コーティング装置(FD-S2、パウレック株式会社)を用いてコーティングした。コーティング条件は、給気温度を約60、スプレー圧を約0.5 MPa、スプレーエア量を約250 Nl/min、給気風量を約7 m³/min、スプレー注入速度を約70 g/分とした。コーティング操作終了後、得られた顆粒を丸篩で篩過して、粒径710 μm ~ 1400 μm の中間層被覆顆粒を得た。得られた顆粒を40で16時間真空乾燥した。

[中間層被覆細粒 70.88 mg 中の組成]

医薬活性成分含有顆粒(参考例25)	63.00 mg
ヒプロメロース	3.94 mg
タルク	1.58 mg
酸化チタン	2.36 mg
計	70.88 mg

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0114

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0114】

参考例27

放出制御顆粒の製造

精製水(12600 g)にポリエチレングリコール6000(273.0 g)、ポリソ

ルベート 80 (124.8 g) を溶解し、得られた溶液に酸化チタン (273.0 g)、タルク (759.2 g) 及びメタクリル酸アクリル酸エチル共重合体分散液 (オイドラギット L30D-55) (9126 g) を分散させ、均一に混合してコーティング溶液を製造した。参考例 26 で得られた中間層被覆顆粒 (15310 g) に、前記コーティング溶液 (23156.0 g) のうち規定量 (20200 g) を流動層コーティング装置 (FD-S2、パウレック株式会社) を用いてコーティングした。コーティング条件は、給気温度を 60、スプレー圧を約 0.5 MPa、スプレーエア量を約 250 Nl / min、給気風量を約 7 m³ / min、スプレー注入速度を約 70 g / 分とした。得られた顆粒を丸篩で篩過して、粒径 850 μm ~ 1400 μm の放出制御顆粒を得た。得られた顆粒を 40 で 16 時間真空乾燥した。

[放出制御細粒 86.91 mg 中の組成]

中間層被覆細粒 (参考例 26)	70.88 mg
メタクリル酸アクリル酸エチル共重合体	10.53 mg
ポリエチレングリコール 6000	1.05 mg
ポリソルベート 80	0.48 mg
酸化チタン	1.05 mg
タルク	2.92 mg
計	86.91 mg

【 手続補正 6 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0117

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0117 】

製造例 38

中間層被覆細粒の製造

製造例 37 で得られた医薬活性成分含有細粒に中間層コーティング液を転動流動層コーティング装置 (MP-400、パウレック株式会社製) を用いてコーティングし、そのまま乾燥し下記組成の細粒を得た。中間層コーティング液は、精製水 (198 kg) にヒプロメロース (TC-5E、18.48 kg) およびマンニトール (18.48 kg) を溶解し、得られる溶液に酸化チタン (7.92 kg)、タルク (7.92 kg) および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC-32、13.2 kg) を分散させて製造した。この中間層コーティング液 (264 kg) を、製造例 37 で得られた医薬活性成分含有細粒 (112.2 kg) に、転動流動層コーティング装置 (MP-400、パウレック株式会社) を用いてコーティングした。コーティング条件は、給気温度を約 75、スプレーエア量を約 1100 Nl / min / gun、給気風量を約 55 Nm³ / min、ローター回転数を約 120 rpm、スプレー注入速度を約 270 mL / min / gun、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、そのまま転動流動層コーティング装置内で 85 で約 20 分間乾燥し、得られた細粒を丸篩で篩過して、粒径 150 μm ~ 350 μm の中間層被覆細粒を得た。

[中間層被覆細粒 135 mg 中の組成]

医薬活性成分含有細粒 (製造例 37)	85 mg
ヒプロメロース	14 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10 mg
タルク	6 mg
酸化チタン	6 mg
マンニトール	14 mg
計	135 mg