

【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29年10月19日(2017.10.19)

【公表番号】特表2016-531151(P2016-531151A)

【公表日】平成28年10月6日(2016.10.6)

【年通号数】公開・登録公報2016-058

【出願番号】特願2016-542319(P2016-542319)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/18	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/46	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2017.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
A 6 1 K	47/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/06	(2006.01)
A 6 1 K	47/18	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/30	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/18
A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/46
A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/06
A 6 1 K	47/18
A 6 1 P	35/00
A 6 1 K	9/30

【手続補正書】

【提出日】平成29年9月6日(2017.9.6)

【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】

・以下を含む核：

レファメチニブ、その水和物、溶媒和物、多形、代謝物または薬学的に許容されるその塩；および

1または複数の薬学的に許容される核賦形剤；ならびに

・以下を含むポリエチレングリコールを含まない安定性維持コーティング：

ヒドロキシプロピルメチルセルロースである安定性維持フィルム形成剤；

さらに含んでも良い安定性維持フィルム形成剤；

および、

1または複数の薬学的に許容されるコーティング賦形剤を含んでも良い  
を含む、コーティング錠。

【請求項2】

前記レファメチニブが微粒子化された形態であることを特徴とする、請求項1に記載の  
コーティング錠。

【請求項3】

前記レファメチニブが多形Aの形態であることを特徴とする、請求項1または2に記載  
のコーティング錠。

【請求項4】

前記さらなる安定性維持フィルム形成剤が：ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシ  
プロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニル  
ピロリドン、ビニルピロリドンおよびビニルアセテートのコポリマー(例えばKo11i  
don(登録商標)VA64BASFなど)、ビニルピロリドンおよびビニルアセテ  
ートスクロースのコポリマー、ポリアクリレートおよびポリメタクリレート(例えばアクリ  
ル酸および/またはメタクリル酸エステルとトリメチルアンモニウムメチルアクリレ  
トとのコポリマー、ジメチルアミノメタクリル酸および中性メタクリル酸エステルのコポ  
リマー、メタクリル酸またはメタクリル酸エステルのポリマー、アクリル酸エチルエсте  
ルおよびメタクリル酸メチルエステルのコポリマー、メタクリル酸およびアクリル酸メチ  
ルエステルのコポリマー、アクリル酸およびアクリル酸メチルエステルのコポリマー、液  
状グルコース、エチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピ  
ルメチルセルロースアセテートスクシネット、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタ  
レートならびにシェラック、またはそれらの混合物よりなる群から選択されることを特徴  
とする、請求項1、2または3のいずれか一項に記載のコーティング錠。

【請求項5】

前記さらなる安定性維持フィルム形成剤がポリビニルアルコール(PVA)であることを  
特徴とする、請求項1から4のいずれか一項に記載のコーティング錠。

【請求項6】

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、前記ポリエチレングリコールを含まない  
安定性維持コーティングの30から100重量%の量で存在することを特徴とする、請求  
項1から5のいずれか一項に記載のコーティング錠。

【請求項7】

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、前記ポリエチレングリコールを含まない  
安定性維持コーティングの40から55重量%の量で存在することを特徴とする、請求  
項1から6のいずれか一項に記載のコーティング錠。

**【請求項 8】**

・以下を含む核：

レファメチニブ、その水和物、溶媒和物、多形、代謝物または薬学的に許容されるその塩；および

1または複数の薬学的に許容される核賦形剤；ならびに

・以下を含む安定性維持コーティング：

ポリビニルアルコール、とりわけ部分的に加水分解されたポリビニルアルコールである安定性維持フィルム形成剤；

さらに含んでも良い安定性維持フィルム形成剤；

ポリエチレングリコールである可塑剤；

および、

1または複数の薬学的に許容されるコーティング賦形剤を含んでも良いを含む、コーティング錠。

**【請求項 9】**

前記レファメチニブが微粒子化された形態であることを特徴とする、請求項8に記載のコーティング錠。

**【請求項 10】**

前記レファメチニブが多形Aの形態であることを特徴とする、請求項8または9に記載のコーティング錠。

**【請求項 11】**

前記安定性維持フィルム形成剤が、ポリビニルアルコール（部分的加水分解物）（PVA）であり、好ましくは前記安定性維持コーティングの40から55重量%の量で存在することを特徴とする、請求項8から10のいずれか一項に記載のコーティング錠。

**【請求項 12】**

前記さらなる安定性維持フィルム形成剤が：ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドンおよびビニルアセテートのコポリマー（例えばKo11idon（登録商標）VA64-BASFなど）、ビニルピロリドンおよびビニルアセテートスクロースのコポリマー、ポリアクリレートおよびポリメタクリレート（例えばアクリル酸および/またはメタクリル酸エステルとトリメチルアンモニウムメチルアクリレートとのコポリマー、ジメチルアミノメタクリル酸および中性メタクリル酸エステルのコポリマー、メタクリル酸またはメタクリル酸エステルのポリマー、アクリル酸エチルエステルおよびメタクリル酸メチルエステルのコポリマー、メタクリル酸およびアクリル酸メチルエステルのコポリマー、アクリル酸およびアクリル酸メチルエステルのコポリマー、液状グルコース、エチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネット、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートならびにシェラック、またはそれらの混合物よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項8から11のいずれか一項に記載のコーティング錠。

**【請求項 13】**

前記安定性維持コーティング中に存在する前記1または複数の薬学的に許容されるコーティング賦形剤が：

\*ポリエチレングリコールでない1または複数の可塑剤；

\*1または複数の着色料；

\*1または複数の防着剤；および

\*1または複数の乳化剤

よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項1から12のいずれか一項に記載のコーティング錠。

**【請求項 14】**

前記1または複数の可塑剤が：プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビトール、グリセロール、マルチトール、キシリトール、マンニトール、エリスリトール

ル、グリセロールトリオレート、クエン酸トリプチル、クエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリエチル、グリセリルトリアセテート、ステアリン酸、中鎖トリグリセリドまたはそれらの混合物よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項13に記載のコーティング錠。

【請求項15】

前記1または複数の可塑剤が前記安定性維持コーティングの0から35重量%の総量で存在することを特徴とする、請求項14に記載のコーティング錠。

【請求項16】

前記1または複数の着色料が：天然または合成の染料または顔料、例えば赤色酸化鉄、黄色酸化鉄、黒色酸化鉄、二酸化チタン、インジゴチン、サンセットイエローF C F、タルトラジン、エリスロシン、キノリンイエロー、カーボンブラック、アントシアニン、リボフラビン、カルミン、クルクミン、クロロフィル、カロテンなど、またはそれらの混合物、好ましくは二酸化チタンおよび酸化鉄、例えば黄色酸化鉄、赤色酸化鉄および／または黒色酸化鉄など、より好ましくは酸化鉄および二酸化チタンよりなる群から選択されることを特徴とする、請求項13から15のいずれか一項に記載のコーティング錠。

【請求項17】

前記1または複数の着色料が、前記安定性維持コーティングの10から50重量%、好ましくは15から45重量%の総量で存在することを特徴とする、請求項16に記載のコーティング錠。

【請求項18】

前記1または複数の防着剤が：タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、レシチン、ダイズレシチン、ミネラルオイル、カルナウバ蠟、アセチル化モノグリセリドおよび／もしくはポリソルベートまたはそれらの混合物、好ましくはタルク、レシチン、ダイズレシチンおよび／もしくはポリソルベートまたはそれらの混合物、より好ましくはタルク、レシチンおよびダイズレシチンよりなる群から選択されることを特徴とする、請求項13から17のいずれか一項に記載のコーティング錠。

【請求項19】

前記1または複数の防着剤が、前記安定性維持コーティングの1から40重量%、好ましくは3から25重量%の総量で存在することを特徴とする、請求項18に記載のコーティング錠。

【請求項20】

前記1または複数の乳白剤が：タルクおよび二酸化チタンよりなる群から選択されることを特徴とする、請求項13から19のいずれか一項に記載のコーティング錠。

【請求項21】

前記1または複数の乳白剤が、前記安定性維持コーティングの10から60重量%の総量で存在することを特徴とする、請求項20に記載のコーティング錠。

【請求項22】

前記核中に存在する前記1または複数の薬学的に許容される核賦形剤が：

- \* 1または複数の增量剤またはドライバインダー；
- \* 1または複数の崩壊剤；
- \* 1または複数の界面活性剤、とりわけ湿潤剤；
- \* 1または複数のバインダー（湿式造粒用）；
- \* 1または複数の潤滑剤

よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項1から21のいずれか一項に記載のコーティング錠。

【請求項23】

前記增量剤またはドライバインダーが：粉末セルロース、微結晶性セルロース、シリサイド化微結晶性セルロース、エチルセルロース、リン酸二カルシウム、リン酸三カルシウム、カオリン、三ケイ酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトール、マルチトール、キシリトール、乳糖（例えば無水形または水和物、例えば一水和物形などとして）、ブドウ

糖、マルトース、ショ糖、グルコース、フルクトースまたはマルトデキストリン 沈降炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウムおよびデンプン、好ましくは微結晶性セルロース、マンニトール、および／または乳糖、より好ましくはマンニトール、微結晶性セルロースおよび／または乳糖よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項22に記載のコーティング錠。

【請求項24】

前記増量剤またはドライバインダーが、前記核の総重量の0から95重量%、好ましくは30から80重量%の量で存在することを特徴とする、請求項23に記載のコーティング錠。

【請求項25】

前記崩壊剤が：クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン（架橋ポリビニルピロリドン）、グリコール酸デンプンナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポラクリリンカリウム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、部分的に加水分解されたデンプン、カルボキシメチルデンプンナトリウムおよびデンプン、好ましくはクロスカルメロースナトリウムおよび／またはクロスポビドン、より好ましくはクロスカルメロースナトリウムよりなる群から選択されることを特徴とする、請求項22から24のいずれか一項に記載のコーティング錠。

【請求項26】

前記崩壊剤が、前記核の総重量の0から15重量%、好ましくは3から10重量%の量で存在することを特徴とする、請求項25に記載のコーティング錠。

【請求項27】

前記湿潤剤（または「界面活性剤」）が：ヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ノノキシノール9、ノノキシノール10、オクストキシノール（o x t o x y n o 1）9、ソルビタン脂肪酸エステル、例えばSpan 20、40、60、80または85、ポリソルベート、例えばポリソルベート20、21、40、60、61、65または80、脂肪アルコール硫酸のナトリウム塩、例えばラウリル硫酸ナトリウムなど、スルホコハク酸のナトリウム塩、例えばジオクチルスルホコハク酸ナトリウムなど、脂肪酸とアルコールとの部分エステル、例えばモノステアリン酸グリセリンなど、脂肪アルコールとポリオキシエチレンとのエーテル、脂肪酸とポリオキシエチレンとのエステル、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのコポリマー（P1uronic（登録商標））、塩化ベンザルコニウムおよびエトキシリ化トリグリセリド、好ましくはラウリル硫酸ナトリウムよりなる群から選択されることを特徴とする、請求項22から26のいずれか一項に記載のコーティング錠。

【請求項28】

前記湿潤剤が、前記核の総重量の0から5重量%、好ましくは0.1から2重量%の量で存在することを特徴とする、請求項27に記載のコーティング錠。

【請求項29】

前記バインダー（湿式造粒用）が：ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、HPMC）、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロース、ポビドン（ポリビニルピロリドン、PVP）、ポリビニルアルコール、ポリアクリレート、ゼラチン、液状グルコース、アラビアゴム、アルギン酸および化デンプン、好ましくは水性造粒液中に可溶である親水性バインダー、より好ましくはヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、HPMC）および／またはポリビニルピロリドン、なにより好ましくはヒプロメロースよりなる群から選択されることを特徴とする、請求項22から28のいずれか一項に記載のコーティング錠。

【請求項30】

前記水性造粒液中に可溶であるバインダーが、前記核の総重量の0から15重量%、好

ましくは 0 . 5 から 8 重量 % の量で存在することを特徴とする、請求項 2 9 に記載のコーティング錠。

【請求項 3 1】

前記潤滑剤が：ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、フマル酸、ステアリルフマル酸ナトリウム、ジベヘン酸グリセロール、ジステアリン酸グリセロール、ジパルミトステアリン酸グリセリル、ベヘノイルポリオキシル - 8 グリセリド ミネラルオイルおよびポリエチレングリコール、好ましくはステアリン酸マグネシウムよりなる群から選択されることを特徴とする、請求項 2 2 から 3 0 のいずれか一項に記載のコーティング錠。

【請求項 3 2】

前記潤滑剤が、前記核の総重量の 0 から 5 重量 % 、好ましくは 0 . 2 から 3 重量 % の量で存在することを特徴とする、請求項 3 1 に記載のコーティング錠。

【請求項 3 3】

・以下を含む核：

微粒子化された多形 A であるレファメチニブ；ならびに

以下である薬学的に許容される核賦形剤：

マンニトールである增量剤およびドライバインダー；

クロスカルメロースナトリウムである崩壊剤；

ラウリル硫酸ナトリウムである界面活性剤；

ヒプロメロースであるバインダー；

ステアリン酸マグネシウムである潤滑剤；

ならびに

・以下を含むポリエチレングリコールを含まない安定性維持コーティング：

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース（H P M C ））である安定性維持フィルム形成剤；

さらに安定性維持フィルム形成剤を含んでもよく；

ならびに、

以下である薬学的に許容されるコーティング賦形剤を含んでも良い：

酸化鉄および / または二酸化チタンである着色料；

タルク、レシチンおよび / またはダイズレシチンである防着剤；ならびに

タルクおよび / または二酸化チタンである乳白剤

を含む、請求項 1 から 7 または 1 3 から 3 2 のいずれか一項に記載のコーティング錠。

【請求項 3 4】

・以下を含む核：

微粒子化された多形 A であるレファメチニブ；ならびに

以下である薬学的に許容される核賦形剤：

マンニトールである增量剤およびドライバインダー；

クロスカルメロースナトリウムである崩壊剤；

ラウリル硫酸ナトリウムである界面活性剤；

ヒプロメロースであるバインダー；

ステアリン酸マグネシウムである潤滑剤；

ならびに

・以下を含む安定性維持コーティング：

ポリビニルアルコール（P V A ）である安定性維持フィルム形成剤；

前記安定性維持コーティングの 0 から 1 9 重量 % の量であるポリエチレングリコール（P E G ）；

ならびに、

以下である薬学的に許容されるコーティング賦形剤を含んでも良い：

酸化鉄および / または二酸化チタンである着色料；

タルク、レシチンおよび / またはダイズレシチンである防着剤；ならびに

タルクおよび／または二酸化チタンである乳白剤を含む、請求項 8 から 32 のいずれか一項に記載のコーティング錠。

【請求項 35】

・以下を含む核：

微粒子化された多形 A であるレファメチニブ；ならびに

以下である薬学的に許容される核賦形剤：

マンニトールであって、前記核の総重量の 0 から 95 重量%、好ましくは 30 から 80 重量% の量で存在する增量剤およびドライバインダー；

クロカルメロースナトリウム (croscarmellose sodium) であって、前記核の総重量の 0 から 15 重量%、好ましくは 3 から 10 重量% の量で含有される崩壊剤；

ラウリル硫酸ナトリウムであって、前記核の総重量の 0.5 から 1 重量%、好ましくは 0.1 から 2 重量% の量で存在する界面活性剤；

ヒプロメロースであって、前記核の総重量の 0 から 15 重量%、好ましくは 0.5 から 8 重量% の量で存在するバインダー；

ステアリン酸マグネシウムであって、前記核の総重量の 0 から 5 重量%、好ましくは 0.2 から 3 重量% の量で含有される潤滑剤；

ならびに

・以下を含むポリエチレングリコールを含まない安定性維持コーティング：

以下である安定性維持フィルム形成剤：

前記ポリエチレングリコールを含まない安定性維持コーティングの 30 から 100 重量%、好ましくは 40 から 55 重量% の量で存在するヒドロキシプロピルメチルセルロース (ヒプロメロース (HPMC))；

ならびに、

以下である薬学的に許容されるコーティング賦形剤を含んでも良い：

酸化鉄または二酸化チタンであって、前記ポリエチレングリコールを含まない安定性維持コーティングの 10 から 50 重量% の量で存在する着色料；

タルクであって、前記ポリエチレングリコールを含まない安定性維持コーティングの 1 から 40 重量%、好ましくは 3 から 25 重量% の量で存在する防着剤；ならびに

タルクおよび／または二酸化チタンであって、前記ポリエチレングリコールを含まない安定性維持コーティングの 10 から 60 重量% の量で存在する乳白剤を含む、請求項 1 から 7 または 13 から 33 のいずれか一項に記載のコーティング錠。

【請求項 36】

・以下を含む核：

微粒子化された多形 A であるレファメチニブ；ならびに

以下である薬学的に許容される核賦形剤：

マンニトールであって、前記核の総重量の 0 から 95 重量%、好ましくは 30 から 80 重量% の量で存在する增量剤およびドライバインダー；

クロカルメロースナトリウム (croscarmellose sodium) であって、前記核の総重量の 0 から 15 重量%、好ましくは 3 から 10 重量% の量で含有される崩壊剤；

ラウリル硫酸ナトリウムであって、前記核の総重量の 0.5 から 1 重量%、好ましくは 0.1 から 2 重量% の量で存在する界面活性剤；

ヒプロメロースであって、前記核の総重量の 0 から 15 重量%、好ましくは 0.5 から 8 重量% の量で存在するバインダー；

ステアリン酸マグネシウムであって、前記核の総重量の 0 から 5 重量%、好ましくは 0.2 から 3 重量% の量で含有される潤滑剤；

ならびに

・以下を含む安定性維持コーティング：

以下である安定性維持フィルム形成剤；

前記安定性維持コーティングの30から100重量%、好ましくは40から55重量%の量で存在するポリビニルアルコール(部分的加水分解物)(PVA)；

前記安定性維持コーティングの0から19重量%の量で存在するポリエチレングリコール(PEG)；

ならびに、

以下である薬学的に許容されるコーティング賦形剤を含んでも良い：

酸化鉄または二酸化チタンであって、前記安定性維持コーティングの10から50重量%の量で存在する着色料；

タルクであって、前記安定性維持コーティングの1から40重量%、好ましくは3から25重量%の量で存在する防着剤；ならびに

タルクおよび/または二酸化チタンであって、前記安定性維持コーティングの10から60重量%の量で存在する乳白剤

を含む、請求項8から32または34のいずれか一項に記載のコーティング錠。

#### 【請求項37】

10、20、30または50mgのレファメチニブを含有する、請求項1から36のいずれか一項に記載のコーティング錠。

#### 【請求項38】

以下のステップを含む、請求項1から37のいずれか一項に記載のコーティング錠を調製する方法：

a) 造粒ステップであって：

i) 前記バインダーおよび前記湿潤剤を水中に入れて溶かし、このようにして造粒液を供給し；

ii) 前記造粒液を、例えば粉体層としての微粒子化された多形Aレファメチニブ、前記增量剤/ドライバインダーおよび前記崩壊剤の混合物に、例えば流動層造粒機内で、例えば20から35などの温度で、好ましくは28から34の温度で、例えば噴霧することなどにより適用し；

このようにしてレファメチニブ含有造粒物を供給する、造粒ステップ；

b) 打錠ステップであって：

i) 前記造粒物を、好適なサイズ、例えば0.5から1.0mmなど、好ましくは0.8mmにふるい分けし、このようにしてふるい分けされたレファメチニブ含有造粒物を供給し；

ii) 前記ふるい分けされたレファメチニブ含有造粒物を前記崩壊剤および前記潤滑剤と混ぜ、このようにして打錠用調製済(ready-to-press)レファメチニブ含有ブレンドを供給し；

iii) 前記レファメチニブ含有ブレンドを、例えば回転打錠機上などで錠剤に圧縮し、このようにして例えば10、20、30または50mgのレファメチニブを含有するレファメチニブ含有の被覆されていない錠剤を供給する、打錠ステップ；

c) フィルムコーティングステップであって：

i) 前記安定性維持フィルム形成剤、前記防着剤および前記着色料、ならびに前記可塑剤を用いてもよい、を水中に分散させ、このようにしてコーティング分散物を供給し；

ii) 前記コーティング分散物を、前記レファメチニブ含有の被覆されていない錠剤に、例えば有孔ドラムコーラー内などで、例えば35から60の温度で、好ましくは40から55の温度で、例えば噴霧することなどにより適用し；

このようにして請求項1から37のいずれか一項に記載のコーティング錠を供給する、フィルムコーティングステップ。

#### 【請求項39】

疾患、とりわけがんの処置または予防における使用のための、請求項1から37のいずれか一項に記載のコーティング錠。

#### 【請求項40】

前記疾患が、肝細胞癌、膵臓がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、非ホジキンリンパ腫

および乳がんである、請求項 3 9 に記載のコーティング錠。

【請求項 4 1】

1 または複数の活性剤、例えば抗過剰増殖剤もしくは細胞毒性剤、シグナル伝達阻害剤などと、または他の抗がん剤もしくは治療、または他の適応剤 (indication agent) と、同様にそれらの混和物および組み合わせと組み合わせて投与される、請求項 4 0 に記載のコーティング錠。