

【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11月1日 (2018.11.1)

【公表番号】特表2017-532374(P2017-532374A)

【公表日】平成29年11月2日 (2017.11.2)

【年通号数】公開・登録公報2017-042

【出願番号】特願2017-535609(P2017-535609)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/135 (2006.01)

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/135

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/26

A 6 1 P 21/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

A 6 1 K 47/12

【手続補正書】

【提出日】平成30年9月18日 (2018.9.18)

【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】

3.5重量% ± 2重量% - マンニトールおよび 6.5重量% ± 2重量% シクロベンザブリン H C 1 の共融物を含む薬学的組成物。

【請求項 2】

6.5重量% ± 2重量% シクロベンザブリン H C 1 および 3.5重量% ± 2重量% - マンニトールの共融物、ならびに 7.5重量% ± 2重量% シクロベンザブリン H C 1 および 2.5重量% ± 2重量% - マンニトールの共融物を含む薬学的組成物。

【請求項 3】

前記共融物が - マンニトールを含み、前記共融物が 1 3 4 ± 3 で融解する、請求項 1 または 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

前記共融組成物が - マンニトールを含み、前記共融物が 1 4 3 . 6 ± 3 で融解する、請求項 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

前記シクロベンザブリン H C 1 が、微細化されたシクロベンザブリン H C 1 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

さらに塩基性化剤を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

前記塩基性化剤が K₂ H P O₄、N a₂ H P O₄、またはクエン酸三ナトリウム無水物である、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記組成物が顆粒を含む、請求項 1、請求項 1 に従属する限りでの請求項 3 または 5 ~ 7のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記顆粒がシクロベンザブリン H C 1 およびマンニトールを含む、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

前記マンニトールが - マンニトールおよび - マンニトールである、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記顆粒が、- マンニトールを含む内層ならびに - マンニトールおよびシクロベンザブリン H C 1 の共融物を含む外層を含む、請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

シクロベンザブリン H C 1 およびマンニトールを混合することを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物の前記共融物を製造する方法。

【請求項 13】

前記混合が湿式造粒混合である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 14】

アルコールを前記シクロベンザブリン H C 1 および前記マンニトールと混合することをさらに含む、請求項 1 2 または 1 3 に記載の方法。

【請求項 15】

前記アルコールがメタノールである、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 16】

前記アルコールがエタノールである、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 17】

前記湿式造粒後に乾燥させることをさらに含む、請求項 1 3 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記の湿式造粒および乾燥が 1 回または複数回繰り返される、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 19】

前記湿式造粒後に結晶化をさらに含む、請求項 1 3 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記の湿式造粒および結晶化が 1 回または複数回繰り返される、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 21】

シクロベンザブリンH C 1 および マンニトールを流動床乾燥することを含む、請求項 1、請求項 1 に従属する限りでの請求項 3 または 5 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物の前記共融物を製造する方法。

【請求項 2 2】

前記共融組成物が マンニトールを含み、前記共融物が 1 4 3 . 6 ± 3 で融解する、請求項 1 2 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記共融組成物が マンニトールを含み、前記共融物が 1 3 4 ± 3 で融解する、請求項 1 2 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【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 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 8 6】

シクロベンザブリンを含む錠剤を流動床乾燥を使用して作製するために、次のプロトコールを使用した。

粒子サイズが 2 0 ミクロン未満である マンニトールを、流動床乾燥機の底部にあるたらい (basin) に沈積させた。次いで、温かい空気流を起こして、チャンバー内部に激しい乱流を引き起こした。チャンバーにおけるすべての物体が、制御された一定の乱流に巻き込まれた後、シクロベンザブリンを含む水溶液を、設備の中心に存在するノズルにつないだ。この液体は、蠕動ポンプによって、底部からフィルターに向かう乱流中のマンニトール粒子に拡散され、小さい、ほぼ霧状になった液滴が、マンニトール粒子の表面を湿らせた。マンニトールの表面に存在するこの液相によって、マンニトール粒子表面の部分的な可溶化が引き起こされた。水分を除去する熱空気のプロセスによって、準安定期に始まり、その後結晶する共融物が、粒子の表面に形成した。顆粒に対する熱分析 (示差走査熱量測定) および X 線粉末回折 (X R P D) によって実施した予備的な分析によって、混合物内部の共融物成分の存在、およびシクロベンザブリンH C 1 のマトリックス全体における均一な分布が確認された。理論に拘束されることを望むものではないが、噴霧によって誘発されて共融物を形成する、シクロベンザブリンのマンニトールとのこの相互作用によって、単純な機械的混合物より高い、原薬の化学的安定性が促進されうる。興味深いことに、このプロセスでは、マンニトールコアおよび マンニトール - シクロベンザブリン共融物外表面を有する顆粒が生成された。これらの顆粒は、他の方法によって形成された共融物にまさる改善された打錠特性を有していた。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

マンニトールおよびシクロベンザブリンH C 1 の共融物を含む薬学的組成物。

(項目 2)

6 0 重量% ~ 9 0 重量%のシクロベンザブリンH C 1 および 4 0 重量% ~ 1 0 重量%のマンニトールを含む、項目 1 に記載の薬学的組成物。

(項目 3)

6 0 重量% ± 2 重量%シクロベンザブリンH C 1 および 4 0 重量% ± 2 重量%マンニトール、6 5 重量% ± 2 重量%シクロベンザブリンH C 1 および 3 5 重量% ± 2 重量%マンニトール、7 0 重量% ± 2 重量%シクロベンザブリンH C 1 および 3 0 重量% ± 2 重量%マンニトール、7 5 重量% ± 2 重量%シクロベンザブリンH C 1 および 2 5 重量% ± 2 重量%マンニトール、8 0 重量% ± 2 重量%シクロベンザブリンH C 1 および 2 0 重量% ± 2 重量%マンニトール、8 5 重量% ± 2 重量%シクロベンザブリンH C 1 および 1 5 重量% ± 2 重量%マンニトール、および 9 0 重量% ± 2 重量%シクロベンザブリンH C 1 および 1 0 重量% ± 2 重量%マンニトールから選択された量のシクロベンザブリンH C 1 およびマンニトールを含む、項目 2 に記載の薬学的組成物。

(項目 4)

7 5 重量 % ± 2 重量 % のシクロベンザブリン H C 1 および 2 5 重量 % ± 2 重量 % のマンニトールを含む、項目 3 に記載の薬学的組成物。

(項目 5)

前記シクロベンザブリン H C 1 : マンニトールのモル比が 1 . 7 6 ± 0 . 1 である、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

(項目 6)

前記シクロベンザブリン H C 1 が、微細化されたシクロベンザブリン H C 1 である、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

(項目 7)

さらに塩基性化剤を含む、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

(項目 8)

前記塩基性化剤が K_2HPO_4 である、項目 7 に記載の薬学的組成物。

(項目 9)

前記塩基性化剤が Na_2HPO_4 である、項目 7 に記載の薬学的組成物。

(項目 1 0)

前記塩基性化剤がクエン酸三ナトリウムの無水物である、項目 7 に記載の薬学的組成物。

(項目 1 1)

前記組成物が顆粒を含む、項目 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

(項目 1 2)

前記顆粒がシクロベンザブリンおよびマンニトールを含む、項目 1 1 に記載の薬学的組成物。

(項目 1 3)

前記マンニトールが マンニトールおよび マンニトールである、項目 1 2 に記載の薬学的組成物。

(項目 1 4)

前記顆粒が、 マンニトールを含む内層ならびにマンニトールおよびシクロベンザブリン H C 1 の共融物を含む外層を含む、項目 1 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

(項目 1 5)

シクロベンザブリン H C 1 およびマンニトールを混合することを含む、項目 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の共融組成物を製造する方法。

(項目 1 6)

前記混合が湿式造粒混合である、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

アルコールを前記シクロベンザブリン H C 1 および前記マンニトールと混合することをさらに含む、項目 1 5 または 1 6 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記アルコールがメタノールである、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記アルコールがエタノールである、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記湿式造粒後に乾燥させることをさらに含む、項目 1 6 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 1)

前記の湿式造粒および乾燥が 1 回または複数回繰り返される、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記湿式造粒後に結晶化をさらに含む、項目 1 6 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記の湿式造粒および結晶化が 1 回または複数回繰り返される、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

シクロベンザブリン H C 1 およびマンニトールを流動床乾燥することを含む、項目 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の共融組成物を製造する方法。

(項目 2 5)

前記共融組成物が マンニトールを含む、項目 1 5 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記組成物がシクロベンザブリン H C 1 を含み、前記共融物が 1 4 3 . 6 ± 3 で融解する、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記共融組成物が マンニトールを含む、項目 1 5 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記組成物がシクロベンザブリン H C 1 を含み、前記共融物が 1 3 4 ± 3 で融解する、項目 2 7 に記載の方法。