

【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】

35重量%±2重量% - マンニトールおよび65重量%±2重量%シクロベンザプリンH C 1の共融物を含む薬学的組成物。

【請求項2】

65重量%±2重量%シクロベンザプリンH C 1および35重量%±2重量% - マンニトールの共融物、ならびに75重量%±2重量%シクロベンザプリンH C 1および25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】

前記シクロベンザプリン H C 1 が、微細化されたシクロベンザプリン 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 K₂HPO₄、Na₂HPO₄、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プリン 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プリン 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】

シクロベンザプリン 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プリン 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】

シクロベンザプリン 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 143.6 ± 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 134 ± 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】

シクロベンザプ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 20 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、シクロベンザプ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プリン 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、シクロベンザプ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 - シクロベンザプ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プリン H C 1 の共融物を含む薬学的組成物。

(項目 2)

60 重量 % ~ 90 重量 % のシクロベンザプリン H C 1 および 40 重量 % ~ 10 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)

60 重量 % ± 2 重量 % シクロベンザプリン H C 1 および 40 重量 % ± 2 重量 % マンニトール、 65 重量 % ± 2 重量 % シクロベンザプリン H C 1 および 35 重量 % ± 2 重量 % マンニトール、 70 重量 % ± 2 重量 % シクロベンザプリン H C 1 および 30 重量 % ± 2 重量 % マンニトール、 75 重量 % ± 2 重量 % シクロベンザプリン H C 1 および 25 重量 % ± 2 重量 % マンニトール、 80 重量 % ± 2 重量 % シクロベンザプリン H C 1 および 20 重量 % ± 2 重量 % マンニトール、 85 重量 % ± 2 重量 % シクロベンザプリン H C 1 および 15 重量 % ± 2 重量 % マンニトール、および 90 重量 % ± 2 重量 % シクロベンザプリン H C 1 および 10 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プリン 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%のシクロベンザプリンHC1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)

前記シクロベンザプリンHC1：マンニトールのモル比が1.76±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)

前記シクロベンザプリンHC1が、微細化されたシクロベンザプリンHC1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K₂HPO₄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Na₂HPO₄である、項目7に記載の薬学的組成物。

(項目10)

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11)

前記組成物が顆粒を含む、項目1～10のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

(項目12)

前記顆粒がシクロベンザプリンおよびマンニトールを含む、項目11に記載の薬学的組成物。

(項目13)

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12に記載の薬学的組成物。

(項目14)

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プリンHC1の共融物を含む外層を含む、項目11～13のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

(項目15)

シクロベンザプリンHC1およびマンニトールを混合することを含む、項目1～14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16)

前記混合が湿式造粒混合である、項目15に記載の方法。

(項目17)

アルコールを前記シクロベンザプリンHC1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15または16に記載の方法。

(項目18)

前記アルコールがメタノールである、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記アルコールがエタノールである、項目17に記載の方法。

(項目20)

前記湿式造粒後に乾燥させることをさらに含む、項目16～19のいずれか1項に記載の方法。

(項目21)

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20に記載の方法。

(項目22)

前記湿式造粒後に結晶化をさらに含む、項目16～19のいずれか1項に記載の方法。

(項目23)

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22に記載の方法。

(項目24)

シクロベンザプリン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1～14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25)

前記共融組成物が マンニトールを含む、項目15～24のいずれか1項に記載の方法。

(項目26)

前記組成物がシクロベンザプリンH C 1 を含み、前記共融物が143.6±3で融解する、項目25に記載の方法。

(項目27)

前記共融組成物が マンニトールを含む、項目15～24のいずれか1項に記載の方法。

(項目28)

前記組成物がシクロベンザプリンH C 1 を含み、前記共融物が134±3で融解する、項目27に記載の方法。