

【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4月2日 (2015.4.2)

【公表番号】特表2014-518228(P2014-518228A)

【公表日】平成26年7月28日 (2014.7.28)

【年通号数】公開・登録公報2014-040

【出願番号】特願2014-517574(P2014-517574)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/40

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00

【手続補正書】

【提出日】平成27年2月10日 (2015.2.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 1】

本発明の方法によれば、トモキシプロールと 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HPBCD) を 1 : 1 から 1 : 1.5 の範囲のモル比でエタノールに添加し、混合物を 30 から 40 °C で加熱して透明な溶液を得、次いでこれを大気圧で温風流下 (40 から 50 °C)、非晶質の固形物が形成されるまで急速にエバポレートする。種々の調製物である生成物を収集し、真空乾燥させる。試料中のトモキシプロールの含有量は、UV 光 (328 nm で励起) によって測定したとき、17 % から 17.5 重量% の範囲である。1 : 1 のモル比を有するトモキシプロール/HYPBCD 複合体では、トモキシプロールの含有量の計算値は 18.6 重量% である。従って、試料は、90 から 93 % (重量基準) の範囲の純度を有する前記複合体で構成されているようである。得られた生成物を、未反応シクロデキストリンを除去することができる溶媒でさらに洗浄すると、比がほぼ 1 : 1 である実施例 1 に示すような複合体が得られる。複合体は、トモキシプロール結晶形態 1 と比較すると顕著に速い溶解速度を示す。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

〔実施例1〕

トモキシプロール-2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン複合体

4 gのトモキシプロール(12 mmol)(分子量316.4)と21 gの2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(15 mmol)(Aldrich Chemical Company, 平均分子量1380)を150 mlのエタノールに溶解させる。この溶液を30から40℃で30分間加熱して透明な溶液を得、次いで大気圧で温風流下、40から50℃にて固形残渣が形成されるまで急速にエバポレートする。生成物(60℃で真空乾燥)は非晶質粉末の外観である。XRPDパターン(図3)により、試料は本質的に非晶質形態であり、いくらかの微量のトモキシプロール結晶を有することが確認される。生成物の赤外線スペクトル(図4B)は、生成物が、本質的に等分子のトモキシプロールと2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを含む複合体であり、いくらかの未反応シクロデキストリンが混在しているという仮説と整合している。試料中のトモキシプロールの含有量は約17重量%である。等分子複体の含有量の計算値は18.8%である。これは、生成物の90%(重量基準)が等分子複体および約10%が未反応シクロデキストリンで構成されていることを示す。実際、シクロデキストリンを冷エタノールで洗浄することによって除去すると、トモキシプロール/シクロデキストリンがほぼ1:1のモル比に相当するトモキシプロール滴定濃度約18.5%のほぼ純粋な複合体が得られる。

【手続補正3】

【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】

トモキシプロールと2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとの複合体であって、トモキシプロールが非晶質形態で安定化されており、非晶質トモキシプロールと2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとのモル比が0.9:1から1:1の範囲である複合体。

【請求項2】

トモキシプロールが非晶質形態で安定化されており、トモキシプロールの含有量が17から18.5重量%の範囲である、トモキシプロールと2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとの複合体である、請求項1に記載の複合体。

【請求項3】

以下のI. R. 吸収ピーク(cm^{-1}) 3343、2927、1609、1526、1457、1370、1250、1150、1081、1020、947、838、801、752、700、575、521を示す、請求項1および2のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項4】

請求項1、2および3のいずれか一項に記載の非晶質トモキシプロールと2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとの複体の調製方法であって、トモキシプロールと2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを1:1から1:1.5のモル比率でエタノールに溶解させること、混合物を30から40℃で加熱し、透明な溶液を得ること、反応混合物を大気圧で温風流下、40から50℃にて、固形残渣が形成されるまで急速にエバポレートすること、残渣を真空乾燥させること、および場合により、得られた非晶質粉末を冷エタノールで洗浄することを含む、方法。

【請求項5】

医薬としての使用のための請求項 1、2 および 3 のいずれか一項に記載の非晶質トモキシプロールと 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとの複合体。

【請求項 6】

医薬が鎮痛剤、抗炎症剤および抗関節炎剤である、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

請求項 1、2 および 3 のいずれか一項に記載の非晶質トモキシプロールと 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとの複合体を活性成分として含む医薬組成物。

【請求項 8】

経口医薬剤形である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

錠剤またはカプセル剤である、請求項 8 に記載の経口医薬剤形。

【請求項 10】

50 から 150 ミリグラムのトモキシプロールに相当する、請求項 1、2 および 3 のいずれか一項に記載の非晶質トモキシプロールと 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとの複合体の含有量を有する、請求項 9 に記載の錠剤またはカプセル剤。

【請求項 11】

疼痛を処置するための医薬としての使用のための請求項 1、2 および 3 のいずれか一項に記載の非晶質トモキシプロールと 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとの複合体。

【請求項 12】

即時的なトモキシプロールの吸収および治療作用の発現を必要とされている、請求項 11 に記載の非晶質トモキシプロールと 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンとの複合体。