

【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17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2005-500262(P2005-500262A)

【公表日】平成17年1月6日(2005.1.6)

【年通号数】公開・登録公報2005-001

【出願番号】特願2002-581444(P2002-581444)

【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 31/5386

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/38

A 6 1 P 9/06

// C 0 7 D 498/08

【F I】

A 6 1 K 31/5386

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/38

A 6 1 P 9/06

C 0 7 D 498/08

【手続補正書】

【提出日】平成17年4月8日(2005.4.8)

【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】

活性成分として4-({3-[7-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]プロピル}アミノ)ベンゾニトリル、2-{7-[3-(4-シアノアニリノ)プロピル]-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル、2-{7-[4-(4-シアノフェニル)ブチル]-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチルまたは2-{7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチルあるいはこれらのいずれかの化合物の薬剤学的に受容できる塩を含み、そして薬剤学的に受容できる希釈剤または担体を含む、即時放出医薬製剤。

【請求項2】

投与の4時間以内に活性成分の少なくとも70%を放出する、請求項1に記載の製剤。

【請求項3】

活性成分の少なくとも80%を放出する、請求項2に記載の製剤。

【請求項4】

放出が1時間以内である、請求項2または請求項3に記載の製剤。

【請求項5】

放出が30分以内である、請求項4に記載の製剤。

【請求項6】

経口投与に適合させた、前記請求項のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項7】

錠剤、カプセル剤または液剤の形である、請求項6に記載の製剤。

【請求項8】

活性成分、希釈剤または担体、および、随意には、1以上の追加の医薬品添加物を含む即時放出製剤の形である、請求項7に記載の製剤。

【請求項9】

希釈剤または担体がリン酸二水素カルシウム、リン酸水素カルシウム(二水和物または無水物)、リン酸カルシウム、ラクトース、微結晶セルロース、ケイ化微結晶セルロース、マンニトール、ソルビトール、トウモロコシ澱粉、ポテトスターチ、米澱粉、グルコース、乳酸カルシウムまたは炭酸カルシウムである、請求項8に記載の製剤。

【請求項10】

希釈剤または担体がリン酸水素カルシウム(二水和物または無水物)または微結晶セルロースである、請求項9に記載の製剤。

【請求項11】

随意の追加の添加剤が滑沢剤、流動促進剤、結合剤、および/または崩壊剤を含む、請求項8-10のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項12】

滑沢剤がステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリルアルコールまたはステアリルフマル酸ナトリウムである、請求項11に記載の製剤。

【請求項13】

滑沢剤がステアリン酸マグネシウムまたはステアリルフマル酸ナトリウムである、請求項12に記載の製剤。

【請求項14】

滑沢剤がタルクまたはコロイダルシリカである請求項11-13のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項15】

結合剤がポリビニルピロリドン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキッド、低分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量のメチルセルロース、低分子量のヒドロキシプロピルセルロース、低分子量のヒドロキシエチルセルロース、トウモロコシ澱粉、ポテトスターチ、米澱粉、または低分子量のカルボキシメチルセルロースナトリウムである、請求項11-14のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項16】

結合剤がポリビニルピロリドンまたは低分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項15に記載の製剤。

【請求項17】

崩壊剤がデンプングリコール酸ナトリウム、架橋性ポリビニルピロリドン、架橋性カルボキシメチルセルロースナトリウム、トウモロコシ澱粉、ポテトスターチ、米澱粉またはアルギン酸塩である、請求項11-16のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項18】

崩壊剤がデンプングリコール酸ナトリウム、架橋性ポリビニルピロリドンまたは架橋性カルボキシメチルセルロースナトリウムである、請求項17に記載の製剤。

【請求項19】

製剤における希釈剤/担体の量が最終製剤の最大で40% (w/w)までである、請求項8-18のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項20】

希釈剤/担体の量が最大で30% (w/w)までである、請求項19に記載の製剤。

【請求項21】

希釈剤/担体の量が最大で20% (w/w)までである、請求項20に記載の製剤。

【請求項22】

希釈剤/担体の量が最大で10% (w/w)までである、請求項21に記載の製剤。

【請求項23】

添加剤が滑沢剤および/または流動促進剤の場合、追加の添加剤の量が最終製剤の最大で5% (w/w)までである、請求項8-22のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項24】

添加剤が結合剤および/または崩壊剤である場合、追加の添加剤の量が最終製剤の最大で10% (w/w)までである、請求項8-22のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項25】

非経口投与に適合させた、請求項1-5のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項26】

投与が皮下、静脈内、動脈内、経皮、経鼻、口内、皮内、筋肉内、脂肪腫内、腹腔内、直腸内、舌下、局所内、または吸入によるものである、請求項25に記載の製剤。

【請求項27】

希釈剤または担体が水性担体である、請求項1-5、25または26のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項28】

製剤が1以上の追加の医薬品添加物を含む、請求項1-5あるいは25-27のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項29】

添加剤が抗菌性保存剤、張力調節剤、pH調整剤、pH調節剤、界面活性剤、補助溶剤および/または酸化防止剤の群から選択される、(請求項27に記載の)請求項28に記載の製剤。

【請求項30】

張力調節剤が塩化ナトリウム、マンニトールまたはグルコースから選択される、請求項29に記載の製剤。

【請求項31】

pH調整剤が塩酸または水酸化ナトリウムである、請求項29または30に記載の製剤。

【請求項32】

pH調節剤が酒石酸、酢酸またはクエン酸である、請求項29-31のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項33】

補助溶剤がエタノール、ポリエチレングリコールまたはヒドロキシプロピル-シクロデキストリンである、請求項29-32のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項34】

活性成分がメタンスルホン酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、馬尿酸、塩酸、または臭化水素酸の塩の形で提供される、前記請求項のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項35】

活性成分が4-({3-[7-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]プロピル}アミノ)ベンゾニトリルまたは2-{7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル、あるいはいずれかの化合物の薬剤学的に受容できる塩である、前記請求項のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項36】

活性成分が4-(3-[7-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]プロピル}アミノ)ベンゾニトリルまたは薬剤学的に受容できるその塩である、請求項35に記載の製剤。

【請求項37】

活性成分が4-({3-[7-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]アミノ)ベンゾニトリルの塩の場合、それが、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、安息香酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、メシチレンスルホン酸、メタンスルホン酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、馬尿酸、安息香酸、塩酸または臭化水素酸の塩である、請求項36に記載の製剤。

【請求項38】

活性成分が2-{7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチルまたは薬剤学的に受容できるその塩である、請求項35に記載の製剤。

【請求項39】

活性成分が2-{7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチルである、請求項38に記載の製剤。

【請求項40】

活性成分が2-{7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]-ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチルの塩である場合、それがL-リジン一塩酸塩、パモ酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、馬尿酸、安息香酸、塩酸、または臭化水素酸の塩である、請求項38に記載の製剤。

【請求項41】

塩がメタンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、または酢酸の塩である、請求項40に記載の製剤。

【請求項42】

塩がメタンスルホン酸塩である、請求項41に記載の製剤。

【請求項43】

本発明の製剤が、遊離塩基、p-トルエンスルホン酸塩、またはベンゼンスルホン酸塩のいずれかである、4-({3-[7-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]プロピル}アミノ)ベンゾニトリルおよび水性担体と共にエタノールを単一の追加の添加剤として含む場合、エタノール含有量が担体含有量の10% (w/w) あるいはそれ以下である、請求項1-5または25-37のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項44】

水溶液剤である、請求項1-5または25-43のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項45】

活性成分が水溶性である、前記請求項のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項46】

水溶液剤中の活性成分の溶解性が少なくとも1mg/mLである、請求項45に記載の製剤。

【請求項 47】

溶解性が少なくとも2mg/mLである、請求項46に記載の製剤。

【請求項 48】

方法が活性成分を薬剤学的に受容できる希釈剤または担体と混合することを含む、前記請求項のいずれか一つに定義の製剤の製造方法。

【請求項 49】

活性成分および希釈剤/担体の湿式または乾式造粒法、および/または直接圧縮法/圧密法をさらに含む、請求項6-24のいずれか一つに記載の製剤の、請求項48に記載の製造方法。

【請求項 50】

活性成分が酸付加塩の形である場合、方法が、4-({3-[7-(3, 3-ジメチル-2-オキソブチル)-9-オキサ-3, 7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]プロピル}アミノ)ベンゾニトリル、2-{7-[3-(4-シアノアニリノ)プロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル、2-{7-[4-(4-シアノフェニル)ブチル]-9-オキサ-3, 7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル、または2-{7-[2S]-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3, 7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチルへの酸の付加をさらに含む請求項25-47のいずれか一つに記載の製剤の、請求項48に記載の製造方法。

【請求項 51】

酸および塩基の片方または両方が希釈剤または担体と混合して提供される、請求項50に記載の方法。

【請求項 52】

希釈剤または担体が酸と塩基の混合物に添加される、請求項50に記載の方法。

【請求項 53】

患者への直接投与に適した、請求項1-5または25-47のいずれか一つに記載の製剤。

【請求項 54】

投与前にさらなる希釈剤または担体を加えることによる請求項53に記載の製剤の調整に適した、活性成分の濃縮物および希釈剤または担体の形で提供される、請求項1-5または25-47のいずれか一つに定義の製剤。

【請求項 55】

請求項48または50-52のいずれか一つに定義の方法を含み、ついで適切であれば、得られた製剤を希釈剤または担体を除去することにより濃縮することを含む、請求項54に定義の製剤の製造方法。

【請求項 56】

希釈剤または担体の除去法が蒸留(減圧下または常圧で)を含む、請求項55に記載の方法。

【請求項 57】

請求項54に定義の製剤に希釈剤または担体を加えることを含む、請求項53に定義の製剤の製造方法。

【請求項 58】

請求項1に定義の活性成分を含む、請求項1-5、25-47、53または54のいずれか一つに記載の、即座に使用できる(ex tempore)製剤の製造における使用に適した、固体医薬組成物。

【請求項 59】

活性成分、請求項28-33のいずれか一つに記載の1以上の随意のさらなる医薬品添加物、および/または、随意には、10% (w/w)までの薬剤学的に受容できる希釈剤または担体を含む、請求項58に記載の組成物。

【請求項 60】

活性成分が4-({3-[7-(3, 3-ジメチル-2-オキソブチル)-9オキサ-3, 7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]プロピル}アミノ)ベンゾニトリル、4-({3-[7-(3, 3-ジメチル-2-オ

キソブチル)-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル]プロピル}-アミノ)ベンゾニトリル・ベンゼンスルホン酸塩、2-{7-[3-(4-シアノアニリノ)プロピル]-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル、2-{7-[4-(4-シアノフェニル)ブチル]-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチル、2-{7-[(2S)-3-(4-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-9-オキサ-3,7-ジアザピシクロ[3.3.1]ノン-3-イル}エチルカルバミン酸tert-ブチルの形である場合、組成物が1以上のさらなる医薬品添加物あるいは最大で10% (w/w) までの希釈剤または担体を含む、請求項58または59に記載の組成物。

【請求項61】

薬剤学的に受容でき、即座に使用できる(ex tempore)液剤の製造に適切である、請求項58-60のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項62】

液剤が水溶液剤である、請求項61に記載の組成物。

【請求項63】

希釈剤または担体の除去工程の間に固体組成物の製造を助けるさらなる医薬品添加物が存在する、請求項58-62のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項64】

さらなる医薬品添加物がマンニトールである、請求項63に記載の組成物。

【請求項65】

請求項1-5、25-47、53または54のいずれか一つに定義の製剤から希釈剤または担体を除去することを含む、請求項58-64のいずれか一つに記載の組成物の製造法。

【請求項66】

希釈剤または担体が蒸留(減圧下あるいは常圧)、噴霧乾燥または凍結乾燥により除去される、請求項65に記載の方法。

【請求項67】

希釈剤または担体が凍結乾燥により除去される、請求項66に記載の方法。

【請求項68】

請求項65-67のいずれか一つに記載の方法により得られる組成物。

【請求項69】

請求項58-64のいずれか一つに定義の凍結乾燥組成物。

【請求項70】

医薬における使用のための、請求項1-47、53または54のいずれか一つに定義の製剤、あるいは請求項58-64、68または69のいずれか一つに定義の組成物。

【請求項71】

不整脈の予防または治療における使用のための、請求項1-47、53または54のいずれか一つに定義の製剤、あるいは請求項58-64、68または69のいずれか一つに定義の組成物。

【請求項72】

不整脈の予防または治療における使用のための医薬製造のための、請求項1-47、53または54のいずれか一つに定義の製剤の使用、または請求項58-64、68または69のいずれか一つに定義の組成物。

【請求項73】

不整脈が心房性または心室性不整脈である、請求項72に記載の使用。

【請求項74】

不整脈が心房細動である、請求項72に記載の使用。

【請求項75】

不整脈が心房粗動である、請求項72に記載の使用。

【請求項76】

不整脈に罹患している、あるいは罹患しやすい人への請求項1-47または53のいずれか一つに定義の製剤の投与を含む、不整脈の予防または治療法。