

【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25年6月6日 (2013.6.6)

【公表番号】特表2012-522791 (P2012-522791A)

【公表日】平成24年9月27日 (2012.9.27)

【年通号数】公開・登録公報2012-039

【出願番号】特願2012-503676 (P2012-503676)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04 (2006.01)

A 61 K 47/38 (2006.01)

A 61 K 47/32 (2006.01)

A 61 K 9/10 (2006.01)

A 61 K 47/04 (2006.01)

A 61 K 31/437 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 25/16 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 25/04 (2006.01)

A 61 P 21/00 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04 1 0 2

C 07 D 471/04 C S P

A 61 K 47/38

A 61 K 47/32

A 61 K 9/10

A 61 K 47/04

A 61 K 31/437

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 25/00

A 61 P 25/28

A 61 P 25/16

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 P 25/04

A 61 P 21/00

A 61 P 29/00

【手続補正書】

【提出日】平成25年4月16日 (2013.4.16)

【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

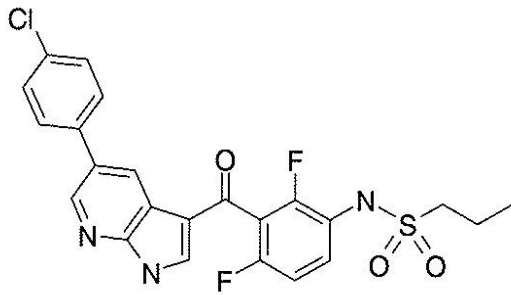
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記の構造式を有する化合物 I を含む固体分散体であって、

## 【化 1】



ここで、化合物 1 は、固体状態のイオン性ポリマーによって形成されたポリマーマトリックス内に分子状に分散され、及び化合物 1 はアモルファス形態で存在する、固体分散体。

## 【請求項 2】

前記イオン性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びメタクリル酸コポリマーからなる群から選択される、請求項 1 に記載の固体分散体。

## 【請求項 3】

前記イオン性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びメタクリル酸コポリマーからなる群から選択される、請求項 2 に記載の固体分散体。

## 【請求項 4】

前記ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネート（HPMCAS）である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の固体分散体。

## 【請求項 5】

前記ポリマーがメタクリル酸コポリマーを含む、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の固体分散体。

## 【請求項 6】

前記ポリマーが EUDRAGIT（登録商標）L100-55 を含む、請求項 1 に記載の固体分散体。

## 【請求項 7】

前記固体分散体中の化合物 I の重量対前記イオン性ポリマーの重量比が約 1 : 9 ～ 約 1 : 1 である、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の固体分散体。

## 【請求項 8】

前記固体分散体中の化合物 I の重量対前記イオン性ポリマーの重量比が約 2 : 8 ～ 約 4 : 6 である、請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の固体分散体。

## 【請求項 9】

前記固体分散体中の化合物 I の重量対前記イオン性ポリマーの重量比が約 3 : 7 である、請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の固体分散体。

## 【請求項 10】

化合物 I が主としてアモルファス形態である請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の固体分散体。

## 【請求項 11】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネート（HPMCAS）が固体分散体の約 20 重量%以上の量で存在する、請求項 4 に記載の固体分散体。

## 【請求項 12】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネートが、前記固体分散体の約 20 重量%～約 95 重量%の量で存在する、請求項 11 に記載の固体分散体。

**【請求項 13】**

ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネートが前記固体分散体の約 20 重量%～約 70 重量%の量で存在する、請求項 11 に記載の固体分散体。

**【請求項 14】**

請求項 1～13 のいずれかに記載の固体分散体と、薬学的に許容可能なキャリアとを含む組成物。

**【請求項 15】**

水性ビヒクル中に懸濁させた請求項 1～13 のいずれかに記載の固体分散体または請求項 14 に記載の組成物を含む製剤。

**【請求項 16】**

コロイド状二酸化ケイ素をさらに含む、請求項 15 に記載の製剤。

**【請求項 17】**

前記コロイド状二酸化ケイ素が前記組成物の少なくとも 0.5 重量%の量で存在する、請求項 16 に記載の製剤。

**【請求項 18】**

前記水性ビヒクルがヒドロキシプロピルセルロースを 2 重量%含む、請求項 15～17 のいずれかに記載の製剤。

**【請求項 19】**

請求項 1～13 のいずれかに記載の固体分散体の製造法であって、化合物 I 及びイオン性ポリマーを微小析出 (microprecipitate) させることを含む、前記方法。

**【請求項 20】**

化合物 I 及び前記イオン性ポリマーが同時に沈殿して、前記イオン性ポリマー中に化合物 I の分子分散体を形成する、請求項 19 に記載の方法。

**【請求項 21】**

前記固体分散体が噴霧乾燥により製造される、請求項 19 に記載の方法。

**【請求項 22】**

前記固体分散体がホットメルト押出し (hot melt extrusion) により製造される、請求項 19 に記載の方法。

**【請求項 23】**

前記方法が溶媒制御沈殿 (solvent controlled precipitation) の段階法を含む、請求項 19 に記載の方法。

**【請求項 24】**

前記ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネートである、請求項 19～23 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 25】**

化合物 I 及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネートを有機溶媒中に溶かす、請求項 24 に記載の方法。

**【請求項 26】**

前記溶媒がジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド及び N-メチルピロリドンからなる群から選択される、請求項 25 に記載の方法。

**【請求項 27】**

得られた溶液を水に加え、これによって化合物 I 及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネートが同時に析出して、前記ポリマーにより形成したマトリックス中に埋め込まれた化合物 I を含む固体分子複合体を形成する、請求項 25 及び 26 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 28】**

得られた溶液を塩酸 (HCl) 水溶液に加え、これによって化合物 I 及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネートが同時に析出して、前記ポリマーにより形成したマトリックス中に埋め込まれた化合物 I を含む固体分子複合体を形成する、請求項

25及び26のいずれかに記載の方法。

【請求項29】

得られた固体分子複合体を水洗して前記有機溶媒を除去する、請求項19～28のいずれかに記載の方法。

【請求項30】

以下の：

- (a) 同一有機溶媒中に化合物I及びHPMCASとを溶解させて、単一有機相とする；
  - (b) (a)で得られた前記有機相を、混合チャンバ内にある水性相に連続して加える、前記混合チャンバには高剪断混合装置と二つの追加の開口部が備えられており、この開口部は前記混合チャンバを閉鎖ループに接続し、ここで前記水性相が循環されて、前記混合チャンバを通過する；
  - (c) (b)で得られた水性相から、アモルファス形態の化合物I及びHPMCASからなる混合物を沈殿させる、同時に高剪断ミキサーを操作し、前記水性相を閉鎖ループ内の混合チャンバを通過させて、前記沈殿物の水性懸濁液を形成させる；
  - (d) (a)で製造した前記有機溶液を前記水性相に完全に添加した後、所定の粒径及び/または粒径分布が得られるまで、前記高剪断混合装置を操作しながら前記混合チャンバ内に前記水性懸濁液を連続循環させる；
  - (e) 前記懸濁液から固相を単離する；
  - (f) 単離した固相を水洗する；及び
  - (g) 前記固相を砕塊(d e l u m p)及び乾燥させる；
- 各段階を含む、請求項19に記載の方法。

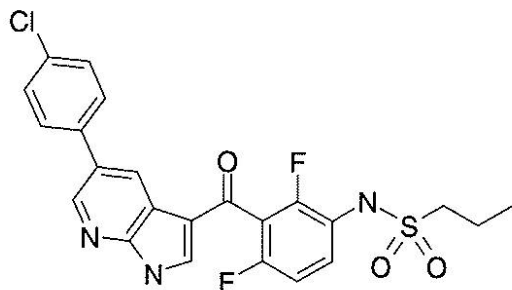
【請求項31】

- (a) における有機相はDMA中の化合物I及びHPMCASの35%溶液であり、化合物I対HPMCASの比は30%(w/w)～70%(w/w)である；及び
- 段階(b)における連続添加は、前記高剪断ミキサーの縦軸に対して40～50°の角度に向けられ、かつ約15～約25m/秒の先端速度で操作している前記高選断ミキサーの回転子から約1～約10mmの距離があるインジェクタ・ノズルを介して操作される、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

下記の構造式を有しかつアモルファス形態である化合物I、及び薬学的に許容可能なキャリヤまたは賦形剤を含む組成物。

【化2】



【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0184

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0184】

また反対のことを記載しない限り、様々な数値が態様に提供される場合、任意の二つの異なる値を範囲の端点として利用することによって追加の態様が記載される。そのような範囲も記載された本発明の範囲内である。

さらなる態様は本発明の範囲内であり、付記特許請求の範囲の範囲内である。

たとえば、本発明の範囲内には下記の各態様が含まれる。

( 態 様 １ )

固体状態にイオン性ポリマーによって形成されたポリマーマトリックス内に分子状に分散された化合物 I を含む固体分散体。

( 態 様 ２ )

前記イオン性ポリマーが、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ート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びメタクリル酸コポリマーからなる群から選択される、態様 1 に記載の固体分散体。

( 態 様 ３ )

前記イオン性ポリマーが、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ート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びメタクリル酸コポリマーからなる群から選択される、態様 2 に記載の固体分散体。

( 態 様 ４ )

前記ポリマーが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ート ( H P M C A S ) である、態様 1 ～ 3 のいずれかに記載の固体分散体。

( 態 様 ５ )

前記ポリマーがメタクリル酸コポリマーを含む、態様 1 ～ 3 のいずれかに記載の固体分散体。

( 態 様 ６ )

前記ポリマーが E U D R A G I T ( 登録商標 ) L 1 0 0 - 5 5 を含む、態様 1 に記載の固体分散体。

( 態 様 ７ )

前記固体分散体中の化合物 I の重量対前記イオン性ポリマーの重量比が約 1 : 9 ～ 約 1 : 1 である、態様 1 ～ 6 のいずれかに記載の固体分散体。

( 態 様 ８ )

前記固体分散体中の化合物 I の重量対前記イオン性ポリマーの重量比が約 2 : 8 ～ 約 4 : 6 である、態様 1 ～ 7 のいずれかに記載の固体分散体。

( 態 様 ９ )

前記固体分散体中の化合物 I の重量対前記イオン性ポリマーの重量比が約 3 : 7 である、態様 1 ～ 8 のいずれかに記載の固体分散体。

( 態 様 １ ０ )

化合物 I が主としてアモルファス形態である態様 1 ～ 9 のいずれかに記載の固体分散体。

( 態 様 １ １ )

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ート ( H P M C A S ) が固体分散体の約 2 0 重量 % 以上の量で存在する、態様 4 に記載の固体分散体。

( 態 様 １ ２ )

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ートが、前記固体分散体の約 2 0 重量 % ～ 約 9 5 重量 % の量で存在する、態様 1 1 に記載の固体分散体。

( 態 様 １ ３ )

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ートが前記固体分散体の約 2 0 重量 % ～ 約 7 0 重量 % の量で存在する、態様 1 1 に記載の固体分散体。

( 態 様 １ ４ )

態様 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の固体分散体と、薬学的に許容可能なキャリアとを含む組成物。

( 態 様 １ ５ )

水性ビヒクル中に懸濁させた態様 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の固体分散体または態様 1 4 に記載の組成物を含む製剤。

( 態 様 １ ６ )

コロイド状二酸化ケイ素をさらに含む、態様 1 5 に記載の製剤。

( 態 様 1 7 )

前記コロイド状二酸化ケイ素が前記組成物の少なくとも0.5重量%の量で存在する、態様16に記載の製剤。

( 態 様 1 8 )

前記水性ビヒクルがヒドロキシプロピルセルロースを2重量%含む、態様15～17のいずれかに記載の製剤。

( 態 様 1 9 )

態様1～13のいずれかに記載の固体分散体の製造法であって、化合物I及びイオン性ポリマーを微小析出(microprecipitate)させることを含む、前記方法。

( 態 様 2 0 )

化合物I及び前記イオン性ポリマーが同時に沈殿して、前記イオン性ポリマー中に化合物Iの分子分散体を形成する、態様19に記載の方法。

( 態 様 2 1 )

前記固体分散体が噴霧乾燥により製造される、態様19に記載の方法。

( 態 様 2 2 )

前記固体分散体がホットメルト押出し(hot melt extrusion)により製造される、態様19に記載の方法。

( 態 様 2 3 )

前記方法が溶媒制御沈殿(solvent controlled precipitation)の段階法を含む、態様19に記載の方法。

( 態 様 2 4 )

前記ポリマーが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ートである、態様19～23のいずれかに記載の方法。

( 態 様 2 5 )

化合物I及び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ートを有機溶媒中に溶かす、態様24に記載の方法。

( 態 様 2 6 )

前記溶媒がジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド及びN-メチルピロリドンからなる群から選択される、態様25に記載の方法。

( 態 様 2 7 )

得られた溶液を水に加え、これによって化合物I及び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ートが同時に析出して、前記ポリマーにより形成したマトリックス中に埋め込まれた化合物Iを含む固体分子複合体を形成する、態様25及び26のいずれかに記載の方法。

( 態 様 2 8 )

得られた溶液を塩酸(HCl)水溶液に加え、これによって化合物I及び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ートが同時に析出して、前記ポリマーにより形成したマトリックス中に埋め込まれた化合物Iを含む固体分子複合体を形成する、態様25及び26のいずれかに記載の方法。

( 態 様 2 9 )

得られた固体分子複合体を水洗して前記有機溶媒を除去する、態様19～28のいずれかに記載の方法。

( 態 様 3 0 )

以下の：

(a) 前記同一有機溶媒中に化合物I及びHPMCASとを溶解させて、単一有機相とする；

(b) (a)で得られた前記有機相を、混合チャンバ内にある水性相に連続して加える、前記混合チャンバには高剪断混合装置と二つの追加の開口部が備えられており、この開口部は前記混合チャンバを閉鎖ループに接続し、ここで前記水性相が循環されて、前記混合チャンバを通過する；

(c) (b) で得られた水性相から、化合物 I 及び H P M C A S のアモルファス形態からなる混合物を沈殿させる、同時に高剪断ミキサーを操作し、前記水性相を閉鎖ループ内の混合チャンバを通過させて、前記沈殿物の水性懸濁液を形成させる；

(d) (a) で製造した前記有機溶液を前記水性相に完全に添加した後、所定の粒径及び/または粒径分布が得られるまで、前記高剪断混合装置を操作しながら前記混合チャンバ内に前記水性懸濁液を連続循環させる；

(e) 前記懸濁液から前記固相を単離する；

(f) 単離した固相を水洗する；及び

(g) 前記固相を砕塊 (d e l u m p) 及び乾燥させる；

各段階を含む、態様 19 に記載の方法。

(態様 31)

(a) における有機相は D M A 中の化合物 I 及び H P M C A S の 35% 溶液であり、化合物 I 対 H P M C A S の比は 30% (w / w) ~ 70% (w / w) である；及び

段階 (b) における連続添加は、前記高剪断ミキサーの縦軸に対して 40 ~ 50° の角度に向けられ且つ、約 15 ~ 約 25 m / 秒の先端速度で操作している前記高剪断ミキサーの回転子から約 1 ~ 約 10 mm の距離があるインジェクタ・ノズルを介して操作される、態様 30 に記載の方法。

(態様 32)

約 4.7、9.4、11.0、12.5 及び 15.4 度<sup>2</sup> の特徴的なピーク位置をもつ粉末 x - 線回折パターンを示す化合物 I の結晶多形 1。

(態様 33)

前記多形が約 4.7、9.4、10.0、11.0、12.5、14.2、15.4、18.6 及び 22.2 度<sup>2</sup> の特徴的なピーク位置をもつ粉末 x - 線回折パターンを示す、態様 32 に記載の結晶多形。

(態様 34)

前記多形が約 4.7、9.4、10.0、11.0、12.5、14.2、15.4、16.1、18.6、19.0、22.2 及び 26.8 度<sup>2</sup> の特徴的なピーク位置をもつ粉末 x - 線回折パターンを示す、態様 32 に記載の結晶多形。

(態様 35)

前記多形が図 1 の粉末 x - 線回折パターンと実質的に同じ粉末 x - 線回折パターンを示す、態様 32 に記載の結晶多形。

(態様 36)

化合物 I が態様 32 ~ 35 のいずれかに記載の結晶多形である、態様 19 ~ 29 のいずれかに記載の方法。

(態様 37)

態様 32 の結晶多形の精製形。

(態様 38)

約 8.8、9.2、13.5、19.1 及び 24.4 度<sup>2</sup> の特徴的なピーク位置をもつ粉末 x - 線回折パターンを示す、化合物 I の結晶多形 2。

(態様 39)

前記多形が約 6.7、8.8、9.2、13.5、15.0、17.7、19.1、19.7、21.4 及び 24.4 度<sup>2</sup> の特徴的なピーク位置をもつ粉末 x - 線回折パターンを示す、態様 38 に記載の結晶多形。

(態様 40)

前記多形が約 6.7、8.8、9.2、13.5、14.1、14.5、15.0、16.2、17.0、17.7、19.1、19.7、21.4、22.2、24.1、24.4 及び 28.1 度<sup>2</sup> の特徴的なピーク位置をもつ粉末 x - 線回折パターンを示す、態様 38 に記載の結晶多形。

(態様 41)

前記多形が図 2 の粉末 x - 線回折パターンと実質的に同じ粉末 x - 線回折パターンを示す

、態様 38 に記載の結晶多形。

( 態様 42 )

化合物 I が態様 38 ~ 41 のいずれかに記載の結晶多形である、態様 19 ~ 29 のいずれかに記載の方法。

( 態様 43 )

態様 38 の結晶多形の精製形。

( 態様 44 )

化合物 I のアモルファス形態を含む組成物。

( 態様 45 )

化合物 I のメシル酸塩。

( 態様 46 )

化合物 I のトシル酸塩。

( 態様 47 )

化合物 I のマレイン酸塩。

( 態様 48 )

化合物 I のシュウ酸塩。

( 態様 49 )

化合物 I のジクロロ酢酸塩。

( 態様 50 )

化合物 I の新規多形、塩及び組成物、並びに実質的に上記に記載のこれらを製造する方法  
。