

【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】令和4年3月22日(2022.3.22)

【国際公開番号】WO2020/218518

【出願番号】特願2021-516266(P2021-516266)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 31/12(2006.01)

A 6 1 K 9/50(2006.01)

A 6 1 K 47/38(2006.01)

A 6 1 K 9/20(2006.01)

A 6 1 K 9/14(2006.01)

A 6 1 K 9/16(2006.01)

A 6 1 K 9/48(2006.01)

A 6 1 K 47/42(2017.01)

A 6 1 K 47/46(2006.01)

A 6 1 K 47/36(2006.01)

A 6 1 K 47/26(2006.01)

A 6 1 K 47/02(2006.01)

A 6 1 K 47/32(2006.01)

A 6 1 K 47/14(2006.01)

A 6 1 K 47/10(2006.01)

A 6 1 K 47/44(2017.01)

10

20

【 F I 】

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 31/12

A 6 1 K 9/50

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/46

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/44

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和3年4月22日(2021.4.22)

【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

50

【補正方法】変更

【補正の内容】

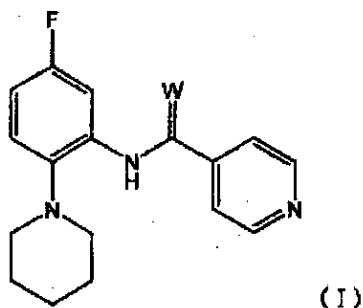
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

核粒子と該核粒子を被覆する被覆層とを備える顆粒の形態の医薬製剤であって、前記核粒子が、薬物、第 1 の核粒子成分、第 2 の核粒子成分および界面活性剤を含んでなり、

前記薬物は、下記一般式 ( I )

【化 1】



10

[ 式中、W は S または O を表す ]

20

で表されるアニリン誘導体もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの水和物であり、

前記第 1 の核粒子成分は、針状および略柱状から選択される形状を有する少なくとも 1 種の結晶セルロースであり、

前記第 2 の核粒子成分は、略球状の少なくとも 1 種の薬学的に許容可能な添加剤であり、前記核粒子が第 1 の核粒子成分と第 2 の核粒子成分との間に空隙を有する、前記医薬製剤

【請求項 2】

前記被覆層が、前記核粒子に隣接して位置する、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 3】

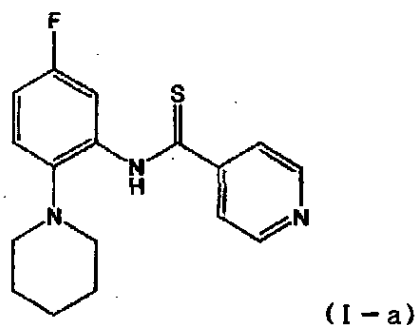
前記薬物が、前記第 1 の核粒子成分および第 2 の核粒子成分の少なくとも一方の表面に付着している、請求項 1 または 2 に記載の医薬製剤。

30

【請求項 4】

前記薬物が、下記式 ( I - a )

【化 2】



40

で表されるアニリン誘導体もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの水和物である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 5】

前記薬物および前記界面活性剤が前記核粒子の空隙に保持されている、請求項 1 ~ 4 の

50

いずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 6】

前記第 1 の核粒子成分の平均アスペクト比が 1.8 以上である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 7】

前記第 1 の核粒子成分の平均アスペクト比が 1.8 ~ 10.0 である、請求項 6 に記載の医薬製剤。

【請求項 8】

前記第 2 の核粒子成分の平均アスペクト比が 1.0 ~ 1.7 である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

10

【請求項 9】

前記第 2 の核粒子成分の平均アスペクト比が 1.0 ~ 1.5 である、請求項 8 に記載の医薬製剤。

【請求項 10】

前記第 1 の核粒子成分の体積分布基準の 50% 粒子径 (D50) に対する前記第 2 の核粒子成分の体積分布基準の 50% 粒子径 (D50) の比が 1 : 1.1 以下である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 11】

前記第 1 の核粒子成分と第 2 の核粒子成分との平均アスペクト比の差が 0.5 以上である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

20

【請求項 12】

前記第 2 の核粒子成分が、少なくとも 2 つの異なる成分からなる、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 13】

前記第 1 の核粒子成分と第 2 の核粒子成分との質量比が 1 : 1 ~ 1 : 10 である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 14】

前記第 1 の核粒子成分および第 2 の核粒子成分の総質量と、前記界面活性剤の質量との質量比が 1 : 0.01 ~ 1 : 0.6 である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

30

【請求項 15】

前記界面活性剤と前記薬物との質量比が 1 : 0.1 ~ 1 : 10 である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 16】

前記第 1 の核粒子成分および第 2 の核粒子成分の総質量と、前記被覆層の質量との質量比が 1 : 0.05 ~ 1 : 0.3 である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 17】

前記第 2 の核粒子成分が、糖類および無機化合物からなる群から選択される少なくとも 1 種の薬学的に許容可能な添加剤である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

40

【請求項 18】

前記第 2 の核粒子成分が、ブドウ糖、果糖、乳糖、乳糖水和物、ショ糖、白糖、圧縮糖、精製粉末砂糖、アルギン酸アンモニウム、デンプン、ジャガイモデンプン、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、コメデンプン、マンニトール、ソルビトール、リン酸塩、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、デキストレート類、デキストリン、デキストロース、ポリメタクリレート、パルミトステアリン酸グリセリン、イソマルト、ラクチトール、カオリン、ラクチトール、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、トレハロース、キシリトール、アルファー化デンプン、変性アルファー化デンプン、タピオカデンプン、塩化ナトリウムからなる群から選択される少な

50

くとも1つのものである、請求項1～17のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項19】

前記界面活性剤が非イオン性界面活性剤である、請求項1～18のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項20】

前記非イオン性界面活性剤がポリソルベートである、請求項19に記載の医薬製剤。

【請求項21】

前記被覆層が、水溶性コーティング剤を含む、請求項1～20のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項22】

前記水溶性コーティング剤が、ポリアルキレングリコール、多糖類、およびそれらの誘導体からなる群より選択される少なくとも一つの成分である、請求項21に記載の医薬製剤。

【請求項23】

前記水溶性コーティング剤が、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタアクリル酸コポリマー、ビニルピリジンコポリマー、アルキルビニルピリジンコポリマー、アミノセルロース誘導体、ジエチルアミノエチルメタクリレート、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ジメチルアミノエチルメタクリレート-メタクリレートコポリマー、セルロースアセテート-N,N-ジ-n-ブチルヒドロキシプロピルエーテル、ビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とのコポリマー、アルキルビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とのコポリマー、ビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とビニルモノマーとのコポリマー、アルキルビニルピリジンとアクリル酸系遊離酸とビニルモノマーとのコポリマー、2-メチル-5-ビニルピリジン-メタクリル酸コポリマー、ポリ-2-(ビニルフェニル)グリシン、モルホリノ-N-エチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー、シェラック、セルロースアセテートフタレート、メチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー、メチルメタクリレート-メタクリル酸コポリマー、ゼイン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびアミノアルキルメタクリレートコポリマーからなる群から選択される少なくとも1種である、請求項21または22に記載の医薬製剤。

【請求項24】

前記医薬製剤の凝集度が70%以下である、請求項1～23のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項25】

前記医薬製剤の凝集度が前記核粒子の凝集度よりも低い、請求項1～24のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項26】

前記医薬製剤の体積分布基準の50%粒子径(D50)が100～400μmである、請求項1～25のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項27】

請求項1～26のいずれか一項に記載の医薬製剤を含んでなり、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、散剤および丸剤からなる群から選択される剤形を有する製剤。

【請求項28】

核粒子と該核粒子を被覆する被覆層とを備える顆粒の形態の医薬製剤の製造方法であって、

- (a) 第1の核粒子成分と、第2の核粒子成分とを混合して核粒子混合物を得る工程、
- (b) 界面活性剤と溶媒との混合物に薬物を溶解または懸濁して混合液を得る工程、
- (c) 工程(a)で得られた核粒子混合物と、工程(b)で得られた混合液とを接触させて第1の核粒子成分、第2の核粒子成分、薬物および界面活性剤を含む核粒子を得る工程、および、

10

20

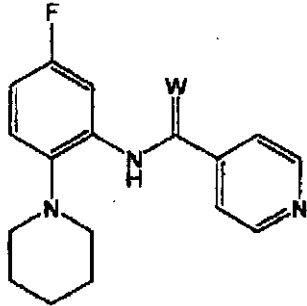
30

40

50

(d) 工程 (c) で得られた核粒子を被覆して医薬製剤を得る工程を含み、  
前記薬物は、下記一般式 (I)

【化 3】



10

[ 式中、W は、S または O を表す ]

で表されるアニリン誘導体もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの水和物であり、

前記第 1 の核粒子成分は、針状および略柱状から選択される形状を有する少なくとも 1 種の結晶セルロースであり、

前記第 2 の核粒子成分は、略球状の少なくとも 1 種の薬学的に許容可能な添加剤であり、

前記核粒子が第 1 の核粒子成分と第 2 の核粒子成分との間に空隙を有する、前記製造方法

20

【請求項 29】

前記被覆層が、前記核粒子に隣接して位置する、請求項 28 に記載の製造方法。

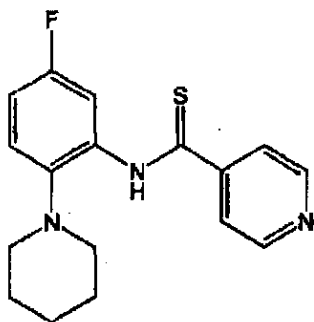
【請求項 30】

前記薬物が、前記第 1 の核粒子成分および第 2 の核粒子成分の少なくとも一方の表面に付着している、請求項 28 または 29 に記載の製造方法。

【請求項 31】

前記薬物が、下記式 (I - a)

【化 4】



30

40

で表されるアニリン誘導体もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの水和物である、請求項 28 ~ 30 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 32】

前記薬物および前記界面活性剤が前記核粒子の空隙に保持されている、請求項 28 ~ 31 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 33】

前記第 1 の核粒子成分の平均アスペクト比が 1.8 以上である、請求項 28 ~ 32 のいずれか一項に記載の製造方法。

50

**【請求項 34】**

前記第1の核粒子成分の平均アスペクト比が1.8～10.0である、請求項33に記載の製造方法。

**【請求項 35】**

前記第2の核粒子成分の平均アスペクト比が1.0～1.7である、請求項28～34のいずれか一項に記載の製造方法。

**【請求項 36】**

前記第2の核粒子成分の平均アスペクト比が1.0～1.5である、請求項35に記載の製造方法。

**【請求項 37】**

前記第1の核粒子成分の体積分布基準の50%粒子径(D50)に対する前記第2の核粒子成分の体積分布基準の50%粒子径(D50)の比が1:1.1以下である、請求項28～36のいずれか一項に記載の製造方法。

10

**【請求項 38】**

前記第2の核粒子成分が、少なくとも2つの異なる成分からなる、請求項28～37のいずれか一項に記載の製造方法。

**【請求項 39】**

(e)工程(d)で得られた医薬製剤に薬学的に許容可能な添加剤を加えて造粒して、顆粒状の製剤を得る工程をさらに含む、請求項28～38のいずれか一項に記載の製造方法。

20

**【請求項 40】**

(e')工程(d)で得られた医薬製剤を、ゼラチン、または植物由来の原料からなる皮膜に封入して、カプセル状の製剤を得る工程をさらに含む、請求項28～38のいずれか一項に記載の製造方法。

**【請求項 41】**

請求項1～26のいずれか一項に記載の医薬製剤を打錠成形して錠剤を得る工程を含む、錠剤の製造方法。

**【請求項 42】**

請求項1～26のいずれか一項に記載の医薬製剤をカプセルに封入する工程を含んでなる、カプセル剤の製造方法。

30

40

50