

【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18年6月22日(2006.6.22)

【公表番号】特表2006-500377(P2006-500377A)

【公表日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【年通号数】公開・登録公報2006-001

【出願番号】特願2004-530963(P2004-530963)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 9/08 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/365 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/415 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/42 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/444 (2006.01)**

**A 6 1 K 47/34 (2006.01)**

**A 6 1 K 47/38 (2006.01)**

**G 0 1 N 33/15 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 31/365

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/42

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/38

G 0 1 N 33/15 A

【手続補正書】

【提出日】平成18年4月26日(2006.4.26)

【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】

医薬組成物を製造する方法であって、

- (1)複数の容器を用意し、
- (2)複数の賦形剤溶液を用意し、
- (3)複数の化合物溶液を用意し、それぞれ、その中に医薬化合物が溶解しており、
- (4)少なくとも1つの賦形剤溶液を1つの化合物溶液とともに、完全な混合液を形成するように各容器に分配し、各混合物の性状は、異なる容器において異なっており、
- (5)該混合液をインキュベートし、
- (6)固体状の核形成の発現を確認し、
- (7)固形状の核形成の発現が抑制された医薬化合物/賦形剤の組み合わせを選択し、
- (8)医薬化合物/賦形剤の組み合わせからなる医薬組成物を製造することを含む方法。

【請求項2】

工程(4)における異なる性状は賦形剤又は医薬化合物の同一性又は量を含む請求項1の方法。

【請求項3】

各溶液が水溶液からなる請求項 1 の方法。

【請求項 4】

混合液が胃液又は腸液を擬似する請求項 3 の方法。

【請求項 5】

化合物溶液が過飽和である請求項 1 の方法。

【請求項 6】

複数の容器が複数のウェルプレート形式で存在する請求項 1 の方法。

【請求項 7】

少なくとも分配工程を自動液体ハンドリング装置で行う請求項 1 の方法。

【請求項 8】

完全な混合をミキサーを使用して形成する請求項 1 の方法。

【請求項 9】

混合液をインキュベートする工程を一定の温度で行う請求項 1 の方法。

【請求項 10】

温度をほぼ 37 とする請求項 9 の方法。

【請求項 11】

固体状の核形成の発現を、混合液の光散乱の測定により決定する請求項 1 の方法。

【請求項 12】

光散乱を比濁計を用いて測定する請求項 11 の方法。

【請求項 13】

医薬組成物 / 賦形剤の組み合わせを選択する前に、固形状の核形成の生成物の結晶度を測定する工程をさらに含む請求項 1 の方法。

【請求項 14】

結晶度を複屈折スクリーニングにより測定する請求項 13 の方法。

【請求項 15】

請求項 1 の方法で得られた医薬組成物。

【請求項 16】

医薬組成物を製造する方法であって、

- (1) 複数の容器を用意し、
- (2) 複数の賦形剤溶液を用意し、
- (3) 複数の化合物溶液を用意し、それぞれ、その中に医薬化合物が溶解しており、
- (4) 賦形剤溶液の一つを化合物溶液の一つとともに、完全な混合液を形成するように各容器に分配し、賦形剤は、異なる容器において異なり、
- (5) 該混合液をインキュベートし、
- (6) 固体状の核形成の発現を確認し、
- (7) 固形状の核形成の発現が抑制された賦形剤を選択し、
- (8) 医薬化合物と選択された賦形剤とを含む医薬組成物を製造することを含む方法。

【請求項 17】

請求項 16 の方法によって得られた医薬組成物。

【請求項 18】

医薬化合物の固体状の核形成の賦形剤が介在する抑制を分析する方法であって、

- (1) 複数の容器を用意し、
- (2) 複数の賦形剤溶液を用意し、
- (3) 複数の化合物溶液を用意し、それぞれ、その中に医薬化合物が溶解しており、
- (4) 各賦形剤溶液の一つを化合物溶液の一つとともに、完全な混合液を形成するように各容器に分配し、各賦形剤は、異なる容器において異なり、
- (5) 該混合液をインキュベートし、
- (6) 固体状の核形成の発現を確認し、
- (7) 固体状の核形成の発現時間によって混合液の性状をランク付けすることを含む方法。

【請求項 19】

- 医薬化合物の固体状の核形成を抑制する賦形剤をスクリーニングする方法であって、(1)複数の容器を用意し、  
(2)複数の賦形剤溶液を用意し、  
(3)複数の化合物溶液を用意し、それぞれ、その中に医薬化合物が溶解しており、  
(4)賦形剤溶液の一つを化合物溶液の一つとともに、完全な混合液を形成するように各容器に分配し、賦形剤は、異なる容器において異なり、  
(5)該混合液をインキュベートし、  
(6)固体状の核形成の発現を確認し、  
(7)固体状の核形成の発現時間によって賦形剤の性状をランク付けすることを含む方法。

【請求項 2 0】

- (a) 胃液条件で低い溶解度を有する薬物の塩形態  
(b) 再結晶化 / 沈殿抑制剤、及び  
(c) 任意に増強剤を含む医薬組成物であって、  
該組成物が、胃液条件で、少なくとも 5 分間、薬物の再結晶化 / 沈殿を抑制する医薬組成物。

【請求項 2 1】

再結晶化 / 沈殿抑制剤が界面活性剤である請求項 2 0 の医薬組成物。

【請求項 2 2】

界面活性剤が、10 dyne/cm未満の界面張力又は42 dyne/cm未満の表面張力を有する請求項 2 1 の医薬組成物。

【請求項 2 3】

界面活性剤がポロキサマーである請求項 2 2 の医薬組成物。

【請求項 2 4】

ポロキサマーが10 dyne/cm未満の界面張力又は42 dyne/cm未満の表面張力を有する請求項 2 3 の医薬組成物。

【請求項 2 5】

組成物が増強剤を含む請求項 2 1 の医薬組成物。

【請求項 2 6】

組成物が増強剤としてセルロースエステルを含む請求項 2 2 の医薬組成物。

【請求項 2 7】

組成物が増強剤としてHPC又はHPMCを含む請求項 2 3 の医薬組成物。

【請求項 2 8】

組成物が増強剤としてHPCを含む請求項 2 4 の医薬組成物。

【請求項 2 9】

再結晶化 / 沈殿が少なくとも 10 分間抑制される請求項 2 6 の医薬組成物。

【請求項 3 0】

再結晶化 / 沈殿が少なくとも 15 分間抑制される請求項 2 9 の医薬組成物。

【請求項 3 1】

再結晶化 / 沈殿が少なくとも 20 分間抑制される請求項 2 9 の医薬組成物。

【請求項 3 2】

再結晶化 / 沈殿が少なくとも 25 分間抑制される請求項 2 9 の医薬組成物。

【請求項 3 3】

再結晶化 / 沈殿が少なくとも 30 分間抑制される請求項 2 9 の医薬組成物。

【請求項 3 4】

再結晶化 / 沈殿が少なくとも 35 分間抑制される請求項 2 9 の医薬組成物。

【請求項 3 5】

再結晶化 / 沈殿が少なくとも 40 分間抑制される請求項 2 9 の医薬組成物。

【請求項 3 6】

再結晶化 / 沈殿が少なくとも 45 分間抑制される請求項 2 9 の医薬組成物。

【請求項 3 7】

再結晶化 / 沈殿が少なくとも 60 分間抑制される請求項 29 の医薬組成物。

【請求項 38】

薬物がスルホンアミド薬物を含む請求項 20 の医薬組成物。

【請求項 39】

スルホンアミド薬物がベンゼンスルホンアミドである請求項 38 の医薬組成物。

【請求項 40】

ベンゼンスルホンアミドが、セレコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ又はエツリコキシブを含む請求項 39 の医薬組成物。

【請求項 41】

ベンゼンスルホンアミドがアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩の形態である請求項 39 の医薬組成物。

【請求項 42】

37 で測定された場合、薬物の水溶液が 0.1mg/ml 以下である請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

37 で測定された場合、薬物の水溶液が 10mg/ml 以下である請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

低い水溶性を有する薬物の過飽和濃度を与える医薬組成物の製造方法であって、その方法が、請求項 20 の成分 (a)、(b) 及び (c) が一緒に完全に混合する工程を含む方法。

【請求項 45】

薬物がスルホンアミド薬物を含む請求項 44 の方法。

【請求項 46】

スルホンアミド薬物がベンゼンスルホンアミドを含む請求項 45 の方法。

【請求項 47】

ベンゼンスルホンアミドが、セレコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ又はエツリコキシブを含む請求項 46 の方法。

【請求項 48】

ベンゼンスルホンアミドがアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩の形態である請求項 47 の方法。

【請求項 49】

37 で測定された場合、薬物の水溶液が 0.1mg/ml 以下である請求項 44 に記載の方法

。

【請求項 50】

37 で測定された場合、薬物の水溶液が 10mg/ml 以下である請求項 44 に記載の方法。

【請求項 51】

塩がアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩である請求項 20 の医薬組成物。

【請求項 52】

金属がナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム又はマグネシウムである請求項 52 の医薬組成物。

【請求項 53】

塩が結晶である請求項 52 の医薬組成物。

【請求項 54】

請求項 20 に記載の医薬組成物であって、

(a) 経口投与された組成物のバイオアベイラビリティが少なくとも 70%、

(b) 経口投与された組成物のバイオアベイラビリティが少なくとも 80%、

(c) 経口投与された組成物のバイオアベイラビリティが少なくとも 85%、

(d) 経口投与された組成物のバイオアベイラビリティが少なくとも 90%、

(e) 経口投与された組成物のバイオアベイラビリティが少なくとも 95%、

- ( f ) インビボ又はインビトロでの溶解性分析において、 $C_{max}$  が中和形より少なくとも 2 倍大きい、
- ( g ) インビボ又はインビトロでの溶解性分析において、 $C_{max}$  が中和形より少なくとも 3 倍大きい、
- ( h ) インビボ又はインビトロでの溶解性分析において、 $C_{max}$  が中和形より少なくとも 4 倍大きい、
- ( i ) インビボ又はインビトロでの溶解性分析において、 $C_{max}$  が中和形より少なくとも 5 倍大きい、
- ( j ) インビボ又はインビトロでの溶解性分析において、 $C_{max}$  が中和形より少なくとも 10 倍大きい、
- ( k ) インビボ又はインビトロでの溶解性分析において、 $C_{max}$  が中和形より少なくとも 25 倍大きい、
- ( l ) インビボ又はインビトロでの溶解性分析において、 $C_{max}$  が中和形より少なくとも 50 倍大きい、
- ( m ) インビボ又はインビトロでの溶解性分析において、 $C_{max}$  が中和形より少なくとも 100 倍大きい、
- ( n ) インビボ又はインビトロでの溶解性分析において、 $C_{max}$  が中和形より少なくとも 250 倍大きい、
- ( o ) インビボ又はインビトロでの溶解性分析において、 $C_{max}$  が中和形より少なくとも 500 倍大きい、
- ( p ) インビボ又はインビトロでの溶解性分析において、 $C_{max}$  が中和形より少なくとも 750 倍大きい、
- ( q ) インビボ又はインビトロでの溶解性分析において、 $C_{max}$  が中和形より少なくとも 1000 倍大きい、
- ( r ) 組成物のバイオアベイラビリティが中和型よりも少なくとも 50 % 大きい、
- ( s ) 組成物のバイオアベイラビリティが中和型よりも少なくとも 75 % 大きい、
- ( t ) 組成物のバイオアベイラビリティが中和型のバイオアベイラビリティの少なくとも 2 倍、
- ( u ) 組成物のバイオアベイラビリティが中和型のバイオアベイラビリティの少なくとも 3 倍、
- ( v ) 組成物のバイオアベイラビリティが中和型のバイオアベイラビリティの少なくとも 4 倍、
- ( w ) 組成物のバイオアベイラビリティが中和型のバイオアベイラビリティの少なくとも 5 倍、又は
- ( x ) 組成物のバイオアベイラビリティが中和型のバイオアベイラビリティの少なくとも 10 倍である医薬組成物。

**【手続補正 2】****【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0009**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0009】**

本発明の一面は、溶解性、溶解度及び/又は医薬(用語「医薬」及び「薬物」は、ここでは交換可能に用いられる)が、溶解性に基づいて、溶液から沈殿する前に、過飽和溶液として維持され得る時間を増加させる方法に関する。溶解性の増加(又は時間の関数としての濃度)は、よって、バイオアベイラビリティ、つまりAUCの増加で表すことができ、結果として、Tmaxまでの時間の減少又はCmaxの増加をもたらす。その方法は、遊離酸活性医薬成分の塩又は共結晶を生成し、かつその塩又は共結晶を、再結晶化又は沈殿抑制剤と、任意に再結晶化/沈殿抑制増強剤(以下、増強剤と記す)と混合する工程を含む。塩は、非晶質又は結晶質であってもよいが、好ましくは結晶質である。通常、使用される塩

又は共結晶形は、溶解し、次いで溶液から再結晶化及び沈殿する結晶形であり、従って、用語「再」結晶抑制剤が使用される。しかし、塩は非晶質形から始まることがあるので、その用語は、結晶質又は非晶質形態のどちらから始まる場合にも使用されることに留意すべきである。また、用語「再結晶化」は、分離する又は溶液から「出現する」ことによる結晶質又は非晶質の固体の何れをも示す用語「沈殿」と置き換えることも可能である。結晶塩は、初期化合物としての非晶質塩より優れており、非晶質塩は、中性の非晶質又は結晶質形より優れている。遊離酸の形態は、可溶化剤へはじめに溶解されたものが、沈殿抑制剤及び任意に増強剤を含む液体製剤とならない限り、初期化合物として好ましくない。再結晶化/沈殿抑制剤は、多くの場合、界面活性剤であり、好ましくは、エテル官能基を有した界面活性剤であり、好ましくは、反復エテル基、例えば、酸素原子が2つの炭素原子により分離される、少なくとも2又は3回反復するエテル基である。さらに好ましい界面活性剤は、25 の鉱油を対照として水中で0.1% w/wの濃度で測定された場合、10 dyne/cm未満の界面張力及び/又は再結晶抑制剤(例えば、ポロキサマー)の表面張力が、25 で水中において0.1%w/wの濃度で測定された場合、42 dyne/cm未満である。塩又は共結晶、再結晶化/沈殿抑制剤及び任意に増強剤(又は再結晶化/沈殿抑制剤、任意に増強剤及びその他の形態)の組み合わせは、水溶液、好ましくは、水又は12時間絶食した平均的な人の胃の胃液又は擬似胃液(SGF)のような胃液条件中で、約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55もしくは60分又は1時間より長く、過飽和溶液の沈殿を好ましくは防止又は遅延させる。組成物を胃から移し、より高いpHの環境に移動させることを可能にするために、その溶液を15、20又は30分より長い時間過飽和のままとすることが好ましい。SGFは、水の摂取を再現するために2、3、4、5、6、7、8、9、10倍に希釈してもよい。例えば、患者が本発明の組成物を経口で摂取する際にグラス一杯の水を飲むことを想定して、SGFを5倍に希釈してもよい。溶解度、溶解性及び/又は過飽和における増加の程度は、10、20、30、40、50、60、70、80、90又は100%等、あるいは、同一の溶液中での中性セレキシブ(例えば、遊離酸)よりも3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、40倍、50倍、75倍、100倍、125倍、150倍、175倍、200倍、250倍、300倍、350倍、400倍、500倍、1000倍、10,000倍又は100,000倍大きく規定されていてもよい。溶解性の増加は、さらに、その組成物が過飽和として残存する時間によって規定されてもよい。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

その最も一般的な観点では、本発明は、例えば、胃液条件で低い水性溶解度を有する活性医薬成分を含む医薬組成物に関する。一般に、本出願に記載の低い水性溶解度は、37で測定された場合、10mg/ml以下、好ましくは5mg/ml又は1mg/ml以下の水への溶解度を有する化合物に関する。さらに、「低い水性溶解度」は、37で測定された場合、900、800、700、600、500、400、300、200、150、100、90、80、70、60、50、40、30、20µg/ml又はさらに10、5又は1µg/ml以下として、あるいは、さらに900、800、700、600、500、400、300、200、150、100、90、80、70、60、50、40、30、20もしくは10ng/ml又は10ng/ml未満として定義することができる。さらに、水性溶解度は、水の代わりに擬似胃液(SGF)中で測定することもできる。本発明のSGF(希釈されていないもの)は、水に1g/LトリトンX-100及び2g/L NaClを混合し、最終pHが1.7となる溶液を得るために20mMの塩酸でpHを調節することにより作られる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0051

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0051】

そのような置換基の例として、部分的に不飽和であるヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルケニル、アリール、アルキルカルボニル、ホルミル、ハロ、アルキル、ハロアルキル、オキソ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、フェニル、アルコキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、アルコキシアルキルオキシアルキル、ハロアルキルスルホニルオキシ、カルボキシアルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキニル、ヘテロシクリルオキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルケニル、アラキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールカルボニル、アルキルチオアルキル、アリールカルボニル、アラキルカルボニル、アラケニル、アルコキシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオキシアルキル、アラキルチオアルキル、アラコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N-アリールアミノカルボニル、N-アルキル-N-アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、アルキルアミノ、N-アリールアミノ、N-アラキルアミノ、N-アルキル-N-アラキルアミノ、N-アルキル-N-アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N-アリールアミノアルキル、N-アラキルアミノアルキル、N-アルキル-N-アラキルアミノアルキル、N-アリールアミノアルキル、アリールオキシ、アラコキシ、アリールチオ、アラキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル等を含む。