

【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11月8日(2022.11.8)

【国際公開番号】WO2021/182469

【出願番号】特願2022-507220(P2022-507220)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/16(2006.01)

A 6 1 K 47/10(2006.01)

A 6 1 K 47/12(2006.01)

A 6 1 K 47/14(2006.01)

A 6 1 K 47/32(2006.01)

A 6 1 K 47/38(2006.01)

10

【F I】

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/38

20

【手続補正書】

【提出日】令和4年9月9日(2022.9.9)

【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】

30

核物質と、前記核物質の表面に配置された溶融成分層と、前記溶融成分層の表面に配置された原薬含有層と、を含み、

前記溶融成分層は、第1の溶融成分を含み、

前記原薬含有層は、原薬と、第2の溶融成分、又は、前記第1の溶融成分に対して相溶性を有するポリマーと、を含む、顆粒。

【請求項2】

前記第2の溶融成分は、前記第1の溶融成分の融点よりも低く、且つ100以下の融点を有する、請求項1に記載の顆粒。

【請求項3】

前記第2の溶融成分は、前記第1の溶融成分の融点よりも高く、且つ100以下の融点を有する、請求項1に記載の顆粒。

40

【請求項4】

前記第1の溶融成分がステアリン酸又はラウロマクロゴールである場合に、前記相溶性を有するポリマーは、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸コポリマー、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル及びポリビニルピロリドンからなる群から選択される、請求項1に記載の顆粒。

【請求項5】

前記核物質は、球形であり、

前記核物質の粒径は、前記原薬の粒径、及び前記第2の溶融成分の粒径よりも大きい、

50

請求項 1 に記載の顆粒。

【請求項 6】

前記核物質は、表面に細孔を有し、

前記溶融成分層は、前記第 1 の溶融成分が前記細孔にも配置された構造を有する、請求項 1 に記載の顆粒。

【請求項 7】

請求項 1 乃至 6 の何れか一に記載の顆粒と、

医薬的に許容された 1 つ以上の添加剤と、を含む、製剤。

【請求項 8】

前記添加剤は、崩壊剤である、請求項 7 に記載の製剤。

10

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

本発明の一実施形態によると、核物質と、核物質の表面に配置された溶融成分層と、溶融成分層の表面に配置された原薬含有層と、を含み、溶融成分層が、第 1 の溶融成分を含み、原薬含有層が、原薬と、第 2 の溶融成分、又は、前記第 1 の溶融成分に対して相溶性を有するポリマーと、を含む、顆粒が提供される。

20

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

核物質は、球形であり、核物質の粒径は、原薬の粒径、及び第 2 の溶融成分の粒径よりも大きくてもよい。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

【図 1】本発明の一実施形態に係る核粒子を含む顆粒を示す模式図である。

【図 2】本発明の一実施形態に係る核粒子を含む顆粒を示す模式図である。

【図 3】本発明の一実施形態に係る核粒子を含む顆粒の製造方法を説明するフロー図である。

【図 4】本発明の一実施形態に係る核粒子を含む顆粒の製造方法を説明するフロー図である。

40

【図 5】(a) は実施例 1 の顆粒の走査型電子顕微鏡 (SEM) 像であり、(b) は実施例 2 の顆粒の SEM 像であり、(c) は実施例 3 の顆粒の SEM 像であり、(d) は実施例 4 の顆粒の SEM 像であり、(e) は比較例 1 の顆粒の SEM 像であり、(f) は比較例 2 の顆粒の SEM 像である。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

50

溶融成分層 1 3 は、原薬含有層 1 5 を配置可能な量で核物質 1 1 の表面に配置されていればよく、核物質 1 1 の表面の少なくとも一部に配置されていればよい。溶融成分層 1 3 が核物質 1 1 の表面の 9 0 % 以上を覆っていることが好ましく、核物質 1 1 の表面の全面を覆っていることがより好ましい。溶融成分層 1 3 の厚さは特に限定されないが、1 つの顆粒 1 0 当たりの原薬含有量を高める観点から、溶融成分層 1 3 の厚さは可能な限り薄い方が好ましい。一実施形態において、溶融成分層 1 3 を構成する第 1 の溶融成分は、核物質 1 1 がその表面に有する細孔にも配置されることが好ましい。一実施形態において、核物質 1 1 と溶融成分層 1 3 との界面においては、溶融成分層 1 3 を構成する溶融成分が核物質 1 1 の表面から入り込んだ構造を有してもよい。この場合、核物質 1 1 と溶融成分層 1 3 とは明確な界面を有さなくてもよい。溶融成分が核物質 1 1 の表面のみならず、核物質 1 1 の表面に接続する細孔にも配置されることにより、溶融成分層 1 3 に核物質 1 1 へのアンカー効果が付与され、核物質 1 1 への溶融成分層 1 3 の密着性が向上する。

10

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 9】

原薬含有層 1 5 及び原薬含有層 2 5 は、主成分として、原薬を含む。原薬含有層 1 5 及び原薬含有層 2 5 には、原薬と、第 2 の溶融成分又はポリマーとの質量の合計に対して、5 0 質量 % 以上の原薬が含まれることが好ましい。換言すれば、原薬含有層 1 5 及び原薬含有層 2 5 においては、溶融成分層 1 3 の表面に原薬含有層 1 5 又は原薬含有層 2 5 を形成可能な範囲で第 2 の溶融成分若しくはポリマーを少なく含有させることが好ましい。これにより、顆粒 1 0 及び顆粒 2 0 における原薬の含有量を効果的に高めることができる。

20

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 7】

[ 実施例 1 ]

核物質として含水二酸化ケイ素（富士シリシア化学株式会社、S y l o p u r e（登録商標）P 1 0 0）と、第 1 の溶融成分としてモノステアリン酸グリセリン（理研ビタミン株式会社、リケマール（登録商標）S - 1 0 0 P）を用いた。含水二酸化ケイ素 3 0 0 g とモノステアリン酸グリセリン 4 8 0 g を高速攪拌造粒機（深江工業株式会社、ハイスピードミキサ、F S G S 5 J）に投入し、アジテータ回転数 3 0 0 r p m、チョップ回転数 1, 5 0 0 r p m、水温 7 5 . 0 ~ 7 9 . 0 で 1 1 分間造粒した。このとき、添加剤の温度は 6 9 . 5 ~ 7 3 . 0 であった。

30

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 0】

[ 第 2 の溶融成分に代えて使用するポリマーの検討 ]

第 1 の溶融成分 1 g、ポリマー 1 g を混合後、8 0 で 2 時間加熱した。また第 1 の溶融成分 2 g も同様に 8 0、2 時間加熱し、溶融成分のみとポリマーを混合した溶融成分の粘度の比較を手触りで評価した。溶融成分としてラウロマクロゴール（日本サーファクタント工業株式会社）、ステアリン酸（日油株式会社）又は硬化油（フロイント産業株式会社、ラブリワックス）を用いた。また、ポリマーとして、アミノアルキルメタクリレー

40

50

トコポリマー E (エポニック社、オイドラギット (登録商標) E P O)、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー R L (エポニック社、オイドラギット (登録商標) R L P O)、メタクリル酸コポリマー L (エポニック社、オイドラギット (登録商標) L 1 0 0 - 5 5)、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル (信越化学工業株式会社、S h i n - E t s u A Q O A T (登録商標) H P M C A S L F)、又はポリビニルピロリドン (B A S F 社、K 3 0) を用いた。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 1】

評価した結果を表 5 に示す。

【表 5】

		第 1 の溶融成分		
		ラウロマクロコール	ステアリン酸	硬化油
ポ リ マ ー	Eudragit EPO	○	◎	×
	Eudragit RLPO	○	○	×
	Eudragit L100-55	◎	—	×
	HPMC AS LF	○	—	×
	PVP (K30)	—	◎	×

◎顕著に粘度が増した、○粘度が増した、×変化なし、—未評価。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 3】

[ 実施例 3 ]

第 2 の溶融成分に代えて、第 1 の溶融成分と相溶性を有するポリマーを使用することで顆粒が製造可能であるか検討した。核物質として含水二酸化ケイ素 (富士シリシア化学株式会社、S y l o p u r e (登録商標) P 1 0 0 ) 5 0 0 . 0 g と、第 1 の溶融成分としてステアリン酸 (日油株式会社、植物) 7 5 0 . 0 g を用いた。含水二酸化ケイ素とステアリン酸を高速攪拌造粒機 (深江工業株式会社、ハイスピードミキサ、F S G S 5 J ) に投入し、アジテータ回転数 3 0 0 r p m、チョッパ回転数 5 0 0 r p m、水温 7 8 . 4 ~ 8 2 . 6 で 1 7 分間造粒した。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 4】

得られた溶融成分層が表面に配置された核物質 1 6 0 . 0 g と、原薬としてシタグリブチンリン酸塩 4 9 6 . 4 g、及び第 1 の溶融成分と相溶性の良いポリマーとしてアミノアルキルメタクリレートコポリマー E ( E v o n i k 社、オイドラギット E P O ) 4 8 . 0 g を、転動流動層造粒機 (株式会社社パウレック、M P - 0 1 ) に投入し、ロータ回転数 4 0 0 r p m、給気温度 8 5 で 2 5 分間造粒した。このとき、添加剤の温度は 6 2 であった。

10

20

30

40

50

## 【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 7】

[ 実施例 4 ]

原薬としてシタグリブチンリン酸塩に代えて、フェキソフェナジン塩酸塩を使用することで顆粒が製造可能であるか検討した。実施例 3 の溶融成分層が表面に配置された核物質 1 2 0 . 0 g と、原薬としてフェキソフェナジン塩酸塩 2 4 0 . 0 g、及び第 1 の溶融成分と相溶性の良いポリマーとしてアミノアルキルメタクリレートコポリマー E ( E v o n i k 社、オイドラギット E P O ) 4 0 . 0 g を、転動流動層造粒機 ( 株式会社パウレック、M P - 0 1 ) に投入し、ロータ回転数 4 0 0 r p m、給気温度 8 0 で 4 5 分間造粒した。このとき、添加剤の温度は約 6 0 であった。

10

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 2】

[ 比較例 2 ]

薬物高含量顆粒の製造に第 1 の溶融成分が必須であるか検討するため、第 1 の溶融成分を用いずに溶融造粒を行った。核物質として含水二酸化ケイ素 ( 富士シリシア化学株式会社、S y l o p u r e ( 登録商標 ) P 1 0 0 ) と、第 2 の溶融成分としてアミノアルキルメタクリレートコポリマー E ( E v o n i k 社、オイドラギット E P O ) を用いた。含水二酸化ケイ素 1 6 g とアミノアルキルメタクリレートコポリマー E 1 2 g とシタグリブチンリン酸塩 1 2 4 . 1 g を転動流動層造粒機 ( 株式会社パウレック、M P - 0 1 ) に投入し、給気温度 8 5 . 0 で 2 5 分間造粒した。このとき、添加剤の温度は 6 2 であった。

20

30

40

50