

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-144560

(P2012-144560A)

(43) 公開日 平成24年8月2日(2012.8.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/517 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/517	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/20 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 9/14 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/14	
<b>A 6 1 K 9/48 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/48	
<b>A 6 1 K 47/26 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/26	

審査請求 有 請求項の数 7 O L 外国語出願 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-87678 (P2012-87678)	(71) 出願人	506138074
(22) 出願日	平成24年4月6日 (2012.4.6)		ドクター レディース ラボラトリーズ
(62) 分割の表示	特願2000-584886 (P2000-584886)		リミテッド
	の分割		インド国, アンドラ プラデシュ, ハイデ
原出願日	平成11年11月29日 (1999.11.29)		ラバッド, 500 016, アメールベッ
(31) 優先権主張番号	PA 1998 01580		ト, 7-1-27
(32) 優先日	平成10年12月1日 (1998.12.1)	(71) 出願人	506017137
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		ドクター レディース ラボラトリーズ,
			インコーポレイテッド
			アメリカ合衆国 ニュージャージー 08
			807, ブリッジウォーター, サマセ
			ット コーポレート ブールバード 20
			0, 7ティーエイチ フロア
		(74) 代理人	100099759
			弁理士 青木 篤
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規医薬組成物及びその調製のための方法

(57) 【要約】

【課題】 新規な安定の医薬組成物を供する。

【解決手段】 本発明は、活性成分として5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを含む新規の安定な医薬組成物を供する。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン 2 , 4 - ジオン又はその医薬として許容される塩と、任意に医薬として許容される担体と、  
を含む医薬組成物。

## 【請求項 2】

錠剤、粉末又はカプセルの形態である請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の組成物を調製するための方法であって、

10

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン 2 , 4 - ジオン又はその医薬として許容される塩と、

1 又は複数の医薬として許容される担体と、  
の混合物を形成するステップを含む方法。

## 【請求項 4】

請求項 1 又は 2 に記載の組成物を調製するための方法であって、請求項 3 に記載の混合物を形成し、

そして該混合物を低水含有量の賦形剤と共に、直接、圧縮するステップ  
を含む方法。

20

## 【請求項 5】

前記ステップが、低い水蒸気圧及び低い酸素圧下で行われることを特徴とする請求項 3 又は 4 に記載の方法。

## 【請求項 6】

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン 2 , 4 - ジオン又はその医薬として許容される塩と、低水含有量の医薬として許容される賦形剤及び酸化防止剤と、  
を含む医薬組成物。

## 【請求項 7】

錠剤、粉末又はカプセルの形態である請求項 6 に記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 8】

重量部で表現して、100重量部の 5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン 2 , 4 - ジオン又はその医薬として許容される塩の 1 つ、並びに 1 ~ 100 重量部の酸化防止剤、及び次のもの：

- 100 ~ 400 , 000 重量部の無水ラクトース、
- 1 ~ 100 重量部の酸化防止剤、
- 50 ~ 500 重量部のアルファ化デンプン、
- 1000 ~ 10 , 000 重量部の微結晶性セルロース、
- 10 ~ 500 重量部のクロスボドン、
- 10 ~ 500 重量部の二酸化ケイ素、
- 10 ~ 500 重量部の硬化植物油、
- 10 ~ 500 重量部のステアリン酸マグネシウム、
- 10 ~ 500 重量部のヒドロキシプロピルメチルセルロース、
- 10 ~ 500 重量部のヒドロキシプロピルセルロース、
- 1000 ~ 10 , 000 重量部のマンニトール、
- 10 ~ 500 重量部のステアリン酸、
- 10 ~ 500 重量部の二酸化チタン

40

からなる群から選択される医薬として許容される賦形剤を含む請求項 6 又は 7 に記載の医薬組成物。

50

## 【請求項 9】

前記医薬として許容される賦形剤が、5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン 2 , 4 - ジオン又はその医薬として許容される塩の一つの 100 部当りの重量部で表して、

- 100 ~ 400 , 000 重量部の無水ラクトース、
- 50 ~ 500 重量部のアルファ化デンプン、
- 1000 ~ 10 , 000 重量部の微結晶性セルロース、
- 10 ~ 500 重量部のクロスポビドン、
- 10 ~ 500 重量部の二酸化ケイ素、
- 10 ~ 500 重量部の硬化植物油、
- 10 ~ 500 重量部のステアリン酸マグネシウム、
- 10 ~ 500 重量部のヒドロキシプロピルメチルセルロース、
- 10 ~ 500 重量部のヒドロキシプロピルセルロース、
- 1000 ~ 10 , 000 重量部のマンニトール、
- 10 ~ 500 重量部のステアリン酸、
- 10 ~ 500 重量部の二酸化チタン

からなる群から選択される請求項 6 又は 7 に記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 10】

前記医薬として許容される賦形剤が、ラクトース及び / 又はセルロース微結晶、ステアリン酸マグネシウム又はタルクから選択される請求項 6 又は 7 に記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 11】

前記医薬として許容される賦形剤が、低い水含有量を有する請求項 6 又は 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

前記医薬として許容される賦形剤が、極めて低い水含有量を有する請求項 6 又は 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 13】

前記医薬として許容される賦形剤が、乾燥形態である請求項 6 又は 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 14】

前記酸化防止剤が、 - トコフェロール、 - トコフェロール、 - トコフェロール、トコフェロールの豊富な天然源の抽出物、L - アスコルビン酸及びそのナトリウム又はカルシウム塩、アスコルビルパルミテート、没食子酸プロピル ( P G )、没食子酸オクチル、没食子酸ドデシル、ブチル化ヒドロキシアニソール ( B H A ) 又はブチル化ヒドロキシルエン ( B H T ) から選択される請求項 6 又は 7 に記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 15】

前記酸化防止剤が - トコフェロールである請求項 6 又は 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 16】

甘味料、香味料、着色料及び滑剤からなる群から選択される少くとも 1 の慣用的な添加物と組み合わせた請求項 1 , 2 , 6 又は 7 に記載の医薬組成物。

40

## 【請求項 17】

請求項 6 又は 7 に記載の組成物を調製するための方法であって、

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン 2 , 4 - ジオン又はその医薬として許容される塩と、

- 1 又は複数の医薬として許容される賦形剤及び酸化防止剤と、
- の混合物を形成するステップを含む方法。

## 【請求項 18】

請求項 6 又は 7 に記載の組成物を調製するための方法であって、請求項 17 に記載の混合物を形成し、

50

そして該混合物を直接、圧縮するステップを含む方法。

【請求項 19】

前記ステップが、低い水蒸気圧及び低い酸素圧下で行われることを特徴とする請求項 17 又は 18 に記載の方法。

【請求項 20】

次の成分：

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン 2 , 4 - ジオン、カリウム塩 9 %

微結晶性セルロース 20 %

ラクトース 66 %

ステアリン酸マグネシウム 0.5 %

タルク 4.5 %

を含む先の請求項のいずれかーに記載の医薬組成物。

10

【請求項 21】

次の成分：

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン 2 , 4 - ジオン、カリウム塩 18 %

微結晶性セルロース 20 %

マンニトール 57 %

ステアリン酸マグネシウム 0.5 %

タルク 4.5 %

を含む先の請求項のいずれかーに記載の医薬組成物。

20

【請求項 22】

次の成分：

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン 2 , 4 - ジオン、カリウム塩 18 %

ラクトース 81.5 %

ステアリン酸マグネシウム 0.5 %

を含む先の請求項のいずれかーに記載の医薬組成物。

30

【請求項 23】

次の成分：

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン 2 , 4 - ジオン、カリウム塩 0.09 %

マンニトール 98 %

ステアリン酸マグネシウム 2 %

を含む先の請求項のいずれかーに記載の医薬組成物。

【請求項 24】

次の成分：

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン 2 , 4 - ジオン、カリウム塩 0.09 %

硬化植物油 6.25 %

タルク 5 %

- トコフェロール 5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン 2 , 4 - ジオン、カリウム塩の 50 %

ラクトース DCL 21 / マンニトール 200 g まで

を含む先の請求項のいずれかーに記載の医薬組成物。

40

【請求項 25】

次の成分：

50

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン 2 , 4 - ジオン、カリウム塩 0 . 0 9 %  
 ポビドン 7 . 5 %  
 ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1 . 5 %  
 クロスカルメロース ( c r o s c a r m e l o s e ) ナトリウム 1 . 5 6 %  
 タルク 1 . 1 %  
 ステアリン酸マグネシウム 0 . 5 %  
 ラクトース 3 0 0 メッシュ 2 0 0 g まで  
 を含む先の請求項のいずれかーに記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

使用前に 9 2 mL の水で希釈する次の成分：

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン 2 , 4 - ジオン、カリウム塩 0 . 1 0 9 6 g  
 マンニトール 2 . 5 g  
 ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン 1 0 g  
 を含む先の請求項のいずれかーに記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

使用前に 9 2 mL の水で希釈する次の成分：

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン 2 , 4 - ジオン、カリウム塩 1 . 0 9 6 g  
 マンニトール 2 . 5 g  
 ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン 1 0 g  
 炭酸ナトリウム、無水物、 $N a_2 C O_3$  1 5 mg  
 を含む先の請求項のいずれかーに記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、活性成分として 5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを含む新規医薬組成物及びその調製のための方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン及びその医薬として許容される塩は、PCT 公報 W O 9 7 / 4 1 0 9 7 に開示されるようにインスリンセンシタイザーとして機能する 2 型糖尿病の治療に役立つことが見い出されている。

【0 0 0 3】

その活性成分は、塩基として、又は医薬として許容される塩として、好ましくはカリウム塩として存在する。

【0 0 0 4】

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンに基づく薬剤の調製のために種々の溶液が提案されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 5】

本発明の目的は、改良された安定性の、特にその固体投与形態の 5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの調製を意図した新規組成物を供することである。

【課題を解決するための手段】

10

20

30

40

50

## 【0006】

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン及びその医薬として許容される塩が、水の存在下で又はそれと接触すると分解することが見い出されている。更に、酸素の存在下で分解がおり得ることが観察されている。

## 【0007】

これにより、第1の態様が、本発明は、活性成分として有効量の5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン又はその医薬として許容される塩を含む投与形態、特に固体投与形態の調製を意図した医薬組成物に関する。

10

## 【0008】

本発明は、5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、又はその医薬として許容される塩の一つの安定性が、その製品が水を含まない賦形剤から構成されるなら、5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン又はその医薬として許容される塩及び酸化防止剤を含む調製物においてかなり改善させることができるという驚くべき発見に基づく。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0009】

本発明の一部を形成する医薬として許容される塩には、アルカリ金属塩、例えばLi、Na、及びK塩、アルカリ土類金属塩、例えばCa及びMg塩、有機塩基の塩、例えばリシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン等、アンモニウム又は置換化アンモニウム塩、アルミニウム塩のような塩がある。塩は、酸付加塩、好適には、スルフェート、ニトレート、ホスフェート、ペルクロレート、ボレート、ヒドロハライド、アセテート、タートレート、マレエート、シトレート、スクシネート、パルモエート、メタンスルフィオネート、ベンゾエート、サリチレート、ヒドロキシナフトエート、ベンゼンスルホネート、アスコルベート、グリセロホスクエート、ケトグルタレート等を含み得る。

20

## 【0010】

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンは、慣用的なアジェバント、酸化防止担体、又は希釈剤、及び必要に応じてその医薬として許容される酸付加塩と一緒に、医薬組成物及びその単位投与の形態におかれ、このような形態は、固体として、例えば経口的使用のための、錠剤又は充填カプセル、又はそれで充填した使用直前に希釈されるべき経口粉末として、直腸投与のための坐剤の形態で；又は膺への使用のためのペッサリ-として；又は非経口的、経皮的、経鼻、肺及び眼への使用のための滅菌注入用粉末の形態で用いることができる。

30

## 【0011】

本記載及び請求の範囲の範囲内で、粉末は溶液に及び/又は水中の懸濁液に入れ、又は直接的に、又は例えば食品との混合物中のものとしていずれかの他の手段により摂取されることを意図した、粒状化され又はされていないいずれかの成分の混合物を意味する。

40

## 【0012】

本発明の特定の特徴によれば、錠剤の製造は、直接圧縮として行われる。

## 【0013】

別の特定の特徴によれば、この組成物は医薬として許容される賦形剤も含む。

## 【0014】

本発明の特定の特徴によれば、上述の酸化防止剤は、 - トコフェロール、 - トコフェロール、 - トコフェロール、トコフェロールの豊富な天然原の抽出物、L - アスコルビン酸及びそのナトリウム又はカルシウム塩、アスコルビルパルミテート、プロピルガレ

50

ート ( P G )、オクチルガレート、ドデシルガレート、ブチル化ヒドロキシアニソール ( B H A ) 及びブチル化ヒドロキシトルエン ( B H T ) の中から選択される。

【 0 0 1 5 】

好ましい実施形態によれば、酸化防止剤は、 - トコフェロールであろう。

【 0 0 1 6 】

本発明の別の特定の特徴によれば、希釈剤は、ラクトース及び / 又はセルロースマイクロクリスタリン、ステアリン酸マグネシウム、タルクである。

【 0 0 1 7 】

しかしながら、希釈剤が低い水含有量を有するなら、いずれかの他の医薬として許容される希釈剤を用いることができよう。

【 0 0 1 8 】

希釈剤の量は、当業者が容易に決定することができ、それは、もちろん、要求される最終的な医薬形態に依存し得る。

【 0 0 1 9 】

一般的に言うと、本発明に従う、及び錠剤の調製を意図した組成物は、重量部で表現して、100重量部の5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン又はその医薬として許容される塩の1つ、

100 ~ 400 , 000重量部の無水ラクトース、

1 ~ 100重量部の酸化防止剤、

50 ~ 500重量部のアルファ化デンプン、

1000 ~ 10 , 000重量部の微結晶性セルロース、

10 ~ 500重量部のクロスポidon、

10 ~ 500重量部の二酸化ケイ素、

10 ~ 500重量部の硬化植物油、

10 ~ 500重量部のステアリン酸マグネシウム、

10 ~ 500重量部のヒドロキシプロピルメチルセルロース、

10 ~ 500重量部のヒドロキシプロピルセルロース、

1000 ~ 10 , 000重量部のマンニトール、

10 ~ 500重量部のステアリン酸、

10 ~ 500重量部の二酸化チタン

を含み得る。

【 0 0 2 0 】

本発明の好ましい実施形態によれば、本賦形剤の水含有量は極めて低い。より詳しくは、希釈剤中の水含有量は医薬組成物の水含有量を最小にするために極めて低い。ラクトースはその無水物型で用いられる。

【 0 0 2 1 】

更に、全ての賦形剤は乾燥形態で適用することができる。

【 0 0 2 2 】

第2の態様によれば、本発明は、必要に応じて甘味料、芳香剤、着色料及び滑剤の中から選択される少なくとも1つの慣用的な添加物と一緒に、先に定義された組成物を含むことを特徴とする錠剤又は粉末の形態の医薬調製物に関する。

【 0 0 2 3 】

これらの添加物の選択及びそれらの量は、当業者により容易に決定され得る。

【 0 0 2 4 】

本発明による医薬組成物のための別の製造方法は、5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、1又は複数の酸化防止剤及び他の医薬賦形剤の混合、次の高せん断ミキサ-内でのメルト・グラニュレーションである。水素化植物油、ワックス又は他の低温融解バインダーを用いることができる。その粒子はカプセルに充填させ、錠剤に圧縮し

10

20

30

40

50

、又は他の医薬投与形態に用いることができる。

【0025】

より好ましくは、適用される製造方法は、5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、1又は複数の酸化防止剤及び直接圧縮に適した他の賦形剤を混合した後、錠剤化する錠剤の直接圧縮である。

【0026】

製造方法の更に別の好ましい実施形態は、5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの、1又は複数の酸化防止剤及び他の賦形剤と一緒にウェットマシニング ( w e t m a s s i n g ) により粒子を得るウェットグラニュレーションである。水との接触時間は極めて短くしなければならないと考えられる。

【0027】

最も好ましい方法は、直接圧縮を含み、これにより5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンは低い水蒸気圧の条件に維持される。

【0028】

甘味料は、天然の糖、例えばソルビトール又は合成製品、例えばサッカリンもしくはアスパルテームであり得る。

【0029】

選択された酸化防止剤が、粉末である、アスコルビン酸パルミテート、プロピルカレートである場合、それを、好適な賦形剤、例えば - トコフェロールスクンネート、ラクトース又は微結晶性カルロス中で混合するのが有利であり得る。

【実施例】

【0030】

本発明は、以下の非排他的例で更に説明されよう。

実施例1~4において、錠剤は、以下の手順に従って調製した。

活性成分を、10分間、ドラムミキサー中で微結晶性セルロースと混合する。ラクトースを加え、その混合を更に2分、続ける。滑剤を加え、その混合を更に2分続ける。

【0031】

実施例1

25mgの5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、カリウム塩錠剤807227

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、カリウム塩、003/979%

微結晶性セルロース 20%

ラクトース 66%

ステアリン酸マグネシウム 0.5%

タルク 4.5%

【0032】

実施例2

50mgの5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、カリウム塩錠剤807237

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、カリウム塩、003/9718%

微結晶性セルロース 20%

10

20

30

40

50



マンニトール	57%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%
タルク	4.5%

## 【0033】

## 実施例3

50mgの5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、カリウム塩錠剤731725

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、カリウム塩 18%

10

ラクトース	81.5%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%

## 【0034】

## 実施例4

0.25mgの5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、カリウム塩錠剤728625

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、カリウム塩 0.09%

20

マンニトール	98%
ステアリン酸マグネシウム	2%

## 【0035】

## 実施例5

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、カリウム塩 0.09%

水素化植物油	6.25%
タルク	5%

30

- トコフェロール 5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、カリウム塩の50%

ラクトースDCL21 / マンニトール 200gまで

## 【0036】

粒子を、70 の水溶を用いて、Baker Perkin 1L high-shearミキサーで製造する。混合を3000RPMで、チョッパー6000RPMで行い、その粒状化を約70 で行う。その熱い粒子をふるい1.25μmのふるいにかける、その冷たい粒子を1000μmのふるいにかける。そのグライダント (glidant) に2分、カードを加える。錠剤を、9mmパンチでDiaf錠剤機を用いて製造する。

40

## 【0037】

光に対して保護し、錠剤の外観を改良するため、錠剤をフィルムでコーティングする。

錠剤は以下のフィルムコーティング組成物でコーティングした。ここで、錠剤の安定性に関して満足するものとして、5mg/cm<sup>2</sup>の量のコーティング材料を選択した：

メチルヒドロキシプロピルセルロース、Ph, Eur... ~ 4.34mg / 錠剤

二酸化チタン、Ph, Eur... ~ 1.73 -

精製水、Ph, Eur... q.s. -

タルク、Ph, Eur. (フィルムコーティング過程の終りに艶出剤として加えた (0.5% w/w の錠剤コア)。吸収された量は定量していない。

50

## 【 0 0 3 8 】

## 実施例 6

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、カリウム塩	0 . 0 9 %	
ポビドン	7 . 5 %	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1 . 5 %	
クロスカルメロースナトリウム	1 . 5 6 %	
タルク	1 . 1 %	
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 %	10
ラクトース 3 0 0 メッシュ	2 0 0 g まで	

## 【 0 0 3 9 】

粒子は、Baker Perkins 1 L intensive ミキサーにより製造する。乾燥混合を 5 0 0 R P M で、チョッパー 1 5 0 0 R P M 並びに粒化 1 0 0 0 R P M 及び 2 0 0 0 R P M で行った。湿潤粒化物をふるい 1 . 2 5 μ m にふるいがけし、乾燥粒化物を 1 0 0 0 μ m のふるいにかける。そのグライダントを 2 分、カードと混合する。錠剤を 9 mm パンチの Dia f 錠剤機により製造した。

## 【 0 0 4 0 】

## 実施例 7

組成物：経口用粉末、1 mg / ml , 1 0 0 ml

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンカリウム塩	0 . 1 0 9 6 g	20
マンニトール	2 . 5 g	
ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン	1 0 g	

使用前に 9 2 mL の水で希釈。

## 【 0 0 4 1 】

## 実施例 8

組成物：経口用粉末、1 0 mg / ml , 1 0 0 ml

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンカリウム塩	1 . 0 9 6 g	30
マンニトール	2 . 5 g	
ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン	1 0 g	
炭酸ナトリウム、無水物、N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub>	1 5 mg	

使用前に 9 2 mL の水で希釈。

## 【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成 24 年 5 月 7 日 ( 2012 . 5 . 7 )

## 【 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 】

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン又はその医薬として許容される塩と、ラクトースと、微結晶性セルロースと、ステアリン酸マグネシウム及び / 又はタル

クと、を含む医薬組成物。

【請求項 2】

錠剤、粉末又はカプセルの形態である請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の組成物を調製するための方法であって、

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン又はその医薬として許容される塩と、

ラクトースと、微結晶性セルロースと、ステアリン酸マグネシウム及び / 又はタルクと

、

の混合物を形成するステップを含む方法。

【請求項 4】

錠剤、粉末又はカプセルの形態である請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

甘味料、香味料、着色料及び滑剤からなる群から選択される少なくとも 1 の慣用的な添加物と組み合わせた請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の組成物を調製するための方法であって、請求項 1 に記載の混合物を形成し、

そして該混合物を直接、圧縮するステップを含む方法。

【請求項 7】

次の成分：

5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、カリウム塩 9 %

微結晶性セルロース 20 %

ラクトース 66 %

ステアリン酸マグネシウム 0.5 %

タルク 4.5 %

を含む請求項 1 , 2 , 4 又は 5 に記載の医薬組成物。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
(74)代理人 100077517 弁理士 石田 敬		
(74)代理人 100087871 弁理士 福本 積		
(74)代理人 100087413 弁理士 古賀 哲次		
(74)代理人 100117019 弁理士 渡辺 陽一		
(74)代理人 100141977 弁理士 中島 勝		
(74)代理人 100172557 弁理士 鈴木 啓靖		
(72)発明者 ベイベル, ヘレ デンマーク国, デーコー - 3 4 0 0 ヒレレズ, ティートゲンスパイ 1 9		
(72)発明者 ヒョルス, ティゲ ボルブ デンマーク国, デーコー - 3 5 2 0 ファルム, ソルバッケン 5		
F ターム(参考) 4C076 AA29 AA36 AA53 BB01 CC21 DD28 DD41 DD67 EE31 FF63 GG14 4C086 AA01 AA02 BC82 GA07 GA10 MA03 MA05 MA35 MA37 MA43 MA52 NA03 ZC35		

【外国語明細書】

2012144560000001.pdf