

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6697539号  
(P6697539)

(45) 発行日 令和2年5月20日(2020.5.20)

(24) 登録日 令和2年4月28日(2020.4.28)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/165	(2006.01)
A 61 K 31/40	(2006.01)
A 61 K 31/505	(2006.01)
A 61 K 31/366	(2006.01)
A 61 K 31/403	(2006.01)

A 61 K 31/165  
A 61 K 31/40  
A 61 K 31/505  
A 61 K 31/366  
A 61 K 31/403

請求項の数 25 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-239862 (P2018-239862)
(22) 出願日	平成30年12月21日 (2018.12.21)
(62) 分割の表示	特願2016-508251 (P2016-508251) の分割 原出願日 平成26年4月16日 (2014.4.16)
(65) 公開番号	特開2019-65032 (P2019-65032A)
(43) 公開日	平成31年4月25日 (2019.4.25)
審査請求日	平成31年1月21日 (2019.1.21)
(31) 優先権主張番号	13194505.7
(32) 優先日	平成25年11月26日 (2013.11.26)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	歐州特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	61/812,514
(32) 優先日	平成25年4月16日 (2013.4.16)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)

(73) 特許権者	515120110 マレイ・アンド・プール・エンタープライ ゼズ・リミテッド 英國領ジブラルタル, メイン・ストリート 26, ヴィクトリア・ハウス, スウェー ツ 41/42
(74) 代理人	100099623 弁理士 奥山 尚一
(74) 代理人	100096769 弁理士 有原 幸一
(74) 代理人	100107319 弁理士 松島 鉄男
(74) 代理人	100125380 弁理士 中村 紗子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】コルヒチンの徐放性製剤およびその使用方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

コルヒチン徐放性製剤であって、

(a) 0.6 mg 以下のコルヒチンまたはその薬学的に許容可能な塩と、前記製剤の 1 重量 % から 30 重量 % の量のヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) を含む結合剤とを含む顆粒と

(b) 前記顆粒に混合されている放出遅延剤であって、前記放出遅延剤が、前記製剤の 5 重量 % から 40 重量 % の量であり、且つ前記放出遅延剤が、H P M C とラクトースー水和物とを同重量部で含み、前記放出遅延剤の前記 H P M C の粘度が、前記顆粒に含まれる前記 H P M C の粘度よりも高い、放出遅延剤と

(c) 前記顆粒に混合されている少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含み、

前記製剤が均一である、コルヒチン徐放性製剤。

## 【請求項 2】

前記薬学的に許容可能な賦形剤が、デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン (P V P)、ポリビニルアルコール、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース (H P C)、又はそれらの混合物である、請求項 1 に記載の製剤。

## 【請求項 3】

前記徐放性製剤の剤形が錠剤である、請求項 1 または 2 に記載の製剤。

## 【請求項 4】

10

20

前記顆粒の前記H P M Cの粘度が6 m P a \* sであり、前記放出遅延剤の前記H P M Cの粘度が4 0 0 0 m P a \* sである、請求項1～3のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項5】

前記コルヒチンの少なくとも約70%以下をインピトロにおいて、37で、2時間以内で放出する、請求項1～4のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項6】

前記薬学的に許容可能な賦形剤が、結合剤、充填剤、滑剤および滑沢剤のうちの1つ又は複数である、請求項1～5のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項7】

前記薬学的に許容可能な賦形剤が、結合剤を含み、この結合剤が、デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース(H P C)、およびポリビニルアルコールのうちの1つ又は複数である、請求項1～6のいずれか1項に記載の製剤。 10

【請求項8】

前記薬学的に許容可能な賦形剤が、充填剤を含み、この充填剤が、スクロース、ラクトース、特にラクトースー水和物、トレハロース、マルトース、マンニトールおよびソルビトール、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、メタクリル酸ジビニルベンゼン(D V B)、架橋ポリビニルピロリドン(P V P)、微結晶セルロース、ポラクリリンカリウム、デンブングリコール酸ナトリウム、デンプン、およびアルファ化デンプンのうちの1つ又は複数である、請求項1～7のいずれか1項に記載の製剤。 20

【請求項9】

前記薬学的に許容可能な賦形剤が、滑剤を含み、この滑剤が、コロイド二酸化ケイ素、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、タルク、およびリン酸三カルシウムのうちの1つ又は複数である、請求項1～8のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項10】

前記製剤中の滑剤の総量が、前記製剤の0.5重量%から5重量%の間である、請求項9に記載の製剤。

【請求項11】

前記薬学的に許容可能な賦形剤が、滑沢剤を含み、この滑沢剤が、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸、水素化植物油、ステアリルアルコール、ロイシン、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、モノステアリン酸グリセリン、ポリエチレングリコール、エチレンオキシドポリマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、オレイン酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、D L-ロイシン、およびコロイド状シリカのうちの1つ又は複数である、請求項1～10のいずれか1項に記載の製剤。 30

【請求項12】

前記製剤中の滑沢剤の総量が、前記製剤の0.5重量%から5重量%の間である、請求項11に記載の製剤。

【請求項13】

前記製剤が、錠剤、丸剤、カプセル剤、カプレット、坐剤、経皮パッチ、クリーム剤、舌下製剤、点眼剤、ゲル剤、軟膏剤、トローチ剤、ポーチ、散剤からなる群から選択される剤形、または外科的に挿入可能な医療機器への組合せである、請求項1～12のいずれか1項に記載の製剤。 40

【請求項14】

前記製剤の剤形が液剤またはゲル剤である、請求項1～12のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項15】

前記錠剤の圧縮強度が、30 Nから130 Nの間である、請求項3に記載の製剤。

【請求項16】

前記製剤中のコルヒチンまたはその薬学的に許容可能な塩の総量が、投与量当たり0.5から0.6 mgである、請求項1～15のいずれか1項に記載の製剤。 50

## 【請求項 17】

アテローム硬化性血管疾患（A V D）またはアテローム動脈硬化症の予防および／または治療における使用のための請求項 1～15のいずれか 1 項に記載の製剤。

## 【請求項 18】

前記 A V D またはアテローム動脈硬化症が、心血管性アテローム動脈硬化症、末梢血管系のアテローム動脈硬化症、および／または腸骨大腿骨／腎アテロームである、請求項1～7に記載の製剤。

## 【請求項 19】

確定診断された安定冠動脈疾患の患者における心血管事象を予防するための第 2 薬剤との併用での使用のための請求項 1～18のいずれか 1 項に記載の製剤。

10

## 【請求項 20】

前記心血管事象が、急性冠症候群、院外心停止または非心原性虚血性脳卒中である、請求項1～9に記載の製剤。

## 【請求項 21】

スタチンを更に含む、請求項 1～2～0のいずれか 1 項に記載の製剤。

## 【請求項 22】

前記スタチンが、前記製剤に混合されている、請求項2～1に記載の製剤。

## 【請求項 23】

前記スタチンが、アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、及びそれらの塩のうちの 1 つ又は複数である、請求項2～1または2～2に記載の製剤。

20

## 【請求項 24】

コルヒチン徐放性錠剤を調製するプロセスであって、

（A）0.5 mg から 0.6 mg のコルヒチンまたはその薬学的に許容可能な塩を、許容可能な溶媒である水に溶解することによって、顆粒を形成するステップと、

（B）ステップ A に、前記錠剤の 1 重量% から 30 重量% までの量のヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）を含む結合剤および前記錠剤の 10 重量% から 80 重量% までの量のラクトースー水和物と、アルファ化デンプンとを含む充填剤を添加して、湿顆粒を形成するステップと、

（C）ステップ B の湿顆粒を乾燥するステップと、

（D）ステップ C で乾燥させた顆粒を、放出遅延剤とブレンドするステップであって、前記放出遅延剤が、前記錠剤の 5 重量% から 40 重量% の量であり、且つ前記放出遅延剤が、H P M C とラクトースー水和物とを同重量部で含み、前記放出遅延剤の前記 H P M C の粘度が、前記顆粒に含まれる前記 H P M C の粘度よりも高い、ステップと、

30

（E）ステップ D で最終的に得られた顆粒を錠剤に圧縮するステップとを含み、

前記錠剤が均一である、コルヒチン徐放性錠剤を調製するプロセス。

## 【請求項 25】

ステップ D において、滑剤としてタルクを添加し、滑沢剤としてステアリン酸を添加する、請求項2～4に記載のプロセス。

## 【発明の詳細な説明】

40

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

## [関連出願]

本出願は、2013年4月16日に出願された米国仮出願第 61 / 812,514 号および 2013 年 11 月 26 日に出願された欧州特許出願第 13194505.7 号の利益を主張するものであり、ここに引用することによりそれらの全体を本明細書の一部となすものとする。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

コルヒチン（colchicine）、化学名（-）-N-[（7S,12aS）-1

50

, 2, 3, 10 - テトラメトキシ - 9 - オキソ - 5, 6, 7, 9 - テトラヒドロベンゾ [a] ヘプタレン - 7 - イル] - アセトアミドは、イヌサフラン (*Colchicum autumnale*)、キツネユリ (*Gloriosa superba*) などの植物の抽出物中で見られるアルカロイド (*alkaloid*) である。コルヒチンは、抗炎症処置における治療、緩和または予防され得る状態の治療に使用される微小管形成阻害剤 (*microtubule-disrupting agent*) である。

#### 【0003】

コルヒチンは、痛風性関節炎の急性発赤、家族性地中海熱 (FMF)、ベーチェット病における有効な治療薬として十分に認識されている。コルヒチンは、線維症にかかりやすい多くの炎症性障害の治療にも使用されてきた。近年では、コルヒチンが心血管疾患の療法に有効であることが提案されている。

10

#### 【0004】

特に、コルヒチンは、心膜疾患の管理に関する 2004 年欧州ガイドラインにおいて、再発性心膜炎 (*recurrent pericarditis*) の第一選択薬 (クラス I 適応症) および急性心膜炎 (*acute pericarditis*) の選択薬 (クラス I I a 適応症) として提案されてきた (Maisch et al., Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases, Eur Heart J., 2004, 25, 916 - 928)。

#### 【0005】

Imazioら (Circulation, 2005, 112 (13), 2012 - 2016) は、急性心膜炎 (特発性、ウイルス性、心膜切開後症候群、および結合組織病) の初発患者 120 例をアスピリンによる既存治療、または既存治療 + コルヒチン (初日に 1.0 ~ 2.0 mg、その後 3 カ月間 0.5 ~ 1.0 mg / 日) 群に無作為に割り付けた前向き無作為化オーブンラベルデザイン試験 (prospective, randomized, open-label designed study) において、コルヒチンが再発性心膜炎の治療および予防に有効であったことを示した。主要評価項目は、再発率 (*recurrence rate*) であり、コルヒチン群において 18 カ月経過時で 32.3% から 10.7% に有意に低下した ( $p = 0.004$ )。

20

#### 【0006】

さらに、同群は、既存治療により急性心膜炎を管理できなかった後であっても、コルヒチンが有効である可能性があることを示した (Imazio et al., Arch Intern Med, 2005, 165 (17), 1987 - 91)。前向き無作為化オーブンラベルデザインにおいて、再発性心膜炎の初発 (*first episode*) の治療継続患者 84 例を、アスピリン単剤による既存治療または既存治療 + コルヒチン (初日に 1.0 ~ 2.0 mg、その後 6 カ月間 0.5 ~ 1.0 mg / 日) のいずれかの治療に無作為に割り付けた。主要評価項目は、再発率であり、コルヒチン群において有意に低下した (18 カ月経過時で保険統計上の率 (*actuarial rate*) は、既存治療で 50.6% であったのに対し、24.0% であった)。

30

#### 【0007】

コルヒチンが、再発性心膜炎の二次予防に有効であることも示されている (Imazio et al., Ann. Intern. Med., 2011, 155 (7), 409 - 14)。コルヒチンはまた、心膜炎として明らかになる、心膜切開後症候群反応を抑制することも提案されている (Imazio et al., Am. Heart J., 2011, 162 (3), 527 - 532; Meurin and Tabet, Arch. Cardiovasc. Dis., 2011, 104 (8 - 9), 425 - 427)。

40

#### 【0008】

心膜切開後症候群 (*post-pericardiotomy syndrome: PPS*) の治療のためのコルヒチンを、心臓手術を受けた患者 163 例を対象に、術後 3 日目を開始日とする、プラセボ (*placebo*) と比較したコルヒチン (1.5 mg / 日

50

)の予備的な、前向きオープンラベル無作為化試験で初めて試験した (Finkeles et al., Herz, 2002, 27, 791-194)。

#### 【0009】

PPSの予防のためのコルヒチンの有効性はまた、多施設二重盲検無作為化試験 (multicentre, double-blind, randomized trial) においても示されている。術後3日目に、患者360例（平均年齢65.7±12.3歳、66%男性）について、各治療群に180例ずつ、プラセボ群およびコルヒチン群（体重70kg以上の患者の場合、初日1.0mgを1日2回、その後0.5mgを1日2回1カ月維持投与、体重70kg未満または最大用量に忍容性のない患者の場合、半量投与）のいずれかに無作為に割り付けた (Imazio et al., European Heart Journal, 2010, 31, 2749-2754)。 10

#### 【0010】

別の試験では、コルヒチンの有効性が、心血管疾患について示されている。前向き無作為化観察者盲検評価項目デザイン (prospective, randomized, observer-blinded endpoint design) による本臨床試験において、アスピリンおよび/またはクロピドグレル (93%) ならびにスタチン (95%) の投与を受けた安定冠動脈疾患の患者532例を、コルヒチン0.5mg/日投与またはコルヒチン非投与に無作為に割り付け、中央値で3年間の経過観察調査を行った (Nidorf et al., JACC, 2013, 61(4), 404-410)。本試験は、スタチンおよび他の標準的な二次予防療法に追加して投与されたコルヒチン0.5mg/日が、安定冠動脈疾患の患者の心血管事象の予防において有効であると思われることを示した。 20

#### 【0011】

痛風の治療のための、コルヒチン (COLCrys (登録商標)) の推奨用量は、1.8mg/日を単回投与または1時間以内に複数回の分割投与である。成人の痛風患者の場合、治療は、症状の最初の徴候時に1.2mgの用量で開始し、次いで1時間後に0.6mgを投与する。 (Physician's Desk Reference, 68th ed., (2014))。

#### 【0012】

COLCrys (登録商標) は、即時放出製剤である。COLCrys (登録商標) の投与に伴う有害作用としては、以下に限定されないが、恶心、嘔吐、腹痛、下痢、脱毛、脱力感、神経過敏、重症貧血、白血球減少、および血小板減少を含む (Physician's Desk Reference, 68th ed., (2014))。 30

#### 【0013】

本発明は、有効成分の徐放により特徴付けられるコルヒチンの改良型製剤を提供することにより、それらおよび他の必要性に対処する。本発明は、追加的に、コルヒチンまたはその塩の有効な1日1回の剤形を提供し、それは患者の適合性 (compliance: 服薬遵守) を改善し得、現行のまたは高用量な一日量の即時放出性コルヒチン製剤に比べて、コルヒチンの副作用の一部を抑制し得る。

#### 【発明の概要】

#### 【0014】

本明細書に例示の本発明の態様によると、コルヒチンまたはその薬学的に許容可能な塩と遅延剤と少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、コルヒチンを有効成分とする徐放性製剤が提供される。

#### 【0015】

本明細書に例示の本発明の態様によると、対象における心血管疾患を治療および/または予防するための方法であって、対象にコルヒチンの徐放性製剤の治療有効量を投与することを含む方法が提供される。

#### 【0016】

本明細書に例示の本発明の態様によると、対象における炎症性疾患を治療および/また 50

は予防するための方法であって、対象にコルヒチンの徐放性製剤の治療有効量を投与することを含む方法が提供される。

【0017】

本明細書に例示の本発明の態様によると、(A)全組成物の0.25~0.75重量%のコルヒチンを溶解することによって造粒剤(*granulation agent*)を形成するステップと、(B)ステップAに充填剤および結合剤を添加して湿顆粒(*wet granulation*)を形成するステップと、(C)ステップBの湿顆粒を乾燥するステップと、(D)ステップCで乾燥した顆粒を、遅延剤、充填剤、滑剤、および滑沢剤とブレンドするステップと、(E)ステップDで得られた最終顆粒を錠剤に圧縮するステップとを含む、コルヒチン徐放性錠剤を調製するプロセスが提供される。

10

【0018】

本明細書に例示の本発明の態様によると、投与時に、コルヒチンの持続的な緩徐かつ比較的一定の漸増的な放出により特徴付けられる、マトリックス中に組み合わせられたコルヒチンおよび賦形剤を含む成形および圧縮された徐放性治療組成物であって、賦形剤がヒプロメロースを含み、賦形剤の総量が、徐放性固形マトリックス中のコルヒチンを結合するのに有効であり、前記成形および圧縮された組成物の重量の99%以上である、徐放性治療組成物が提供される。

【0019】

本明細書に例示の本発明の態様によると、全組成物の約0.25から約0.75%を含むのに十分な量のコルヒチンを賦形剤を用いて湿式造粒(*wet granulation*)することにより作製された、成形および圧縮されたコルヒチン徐放性錠剤であって、賦形剤が、全組成物の約10から約80%のラクトース一水和物(*lactose monohydrate*)、全組成物の約5から約50%のアルファ化デンプン(*pregelatinized starch*)、全組成物の約1から約30%のヒプロメロース(*Hypromellose*)6mPa\*s、精製水(*purified water*、(q.s.))、全組成物の約5から約40%のRetalac、全組成物の約0.5から約5%のタルク、全組成物の約0.5から約5%のステアリン酸を含む、コルヒチン徐放性錠剤が提供される。

20

【0020】

特許または出願のファイルは、カラーで作成された少なくとも1つの図面を含んでいる。カラー図面による本特許または特許出願公開の写しは、請求に応じて、必要な手数料が支払われた場合に、米国特許商標庁により提供される。

30

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】例示的な遅延剤をそれぞれ10%、15%および20%含有するコルヒチン徐放性製剤の溶解プロファイルを示す。

【図2】例示的な遅延剤30%を含有し、錠剤の硬度(*hardness*)がそれぞれ50Nおよび130Nである、コルヒチン徐放性製剤の溶解プロファイルを示す。

【図3】図1および2による、コルヒチン徐放性製剤の溶解プロファイルを示す。

【図4】例示的な遅延剤0%を含有するコルヒチン徐放性製剤の溶解プロファイルを示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0022】

I. 定義

本発明の目的上、「コルヒチン」という用語は、コルヒチンまたはその任意の薬学的に許容可能な塩を含む。

【0023】

「薬学的に許容可能な」は、一般的に安全で、非毒性で、生物学的にも他の点においても不適切ではないことを意味し、獣医学的およびヒト医薬的用途において許容可能であることを含む。

50

## 【0024】

「薬学的に許容可能な塩」とは、コルヒチンの誘導体を含み、ここで、コルヒチンは、その酸付加塩または塩基付加塩を作製することにより変更され、さらに、水和物、ならびにそのような化合物およびそのような塩の共結晶を含む、薬学的に許容可能な溶媒和物を指す。薬学的に許容可能な塩の例は、以下に限定されないが、ミネラルまたはアミンなどの塩基性残基の有機酸付加塩；アルカリまたは酸性残基の有機付加塩；など、ならびに、上記塩のうちの1つまたは複数を含む組合せを含む。薬学的に許容可能な塩は、コルヒチンの非毒性塩 (non-toxic acid) および第四級アンモニウム塩を含む。例えば、非毒性塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、窒素などの無機酸に由来するものを含み；他の許容可能な無機塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などの金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、上記の塩のうちの1つまたは複数を含む組合せを含む。薬学的に許容可能な有機塩は、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、メシル酸、エシル酸、ベシル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオニ酸、 $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$  (nが0~4)などの有機酸；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 $\text{N},\text{N}'$ -ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩；アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩；ならびに上記の塩のうち1つまたは複数を含む組合せ；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 $\text{N},\text{N}'$ -ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩；アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩；ならびに；上記の塩のうち1つまたは複数を含む組合せから調製される塩を含む。すべての結晶性、アモルファスおよび多形の形態を含む、コルヒチンのそのような誘導体のすべての形態が、本明細書において企図されている。具体的なコルヒチン塩は、コルヒチン塩酸塩、コルヒチンニ塩酸塩、およびそれらの共結晶、水和物または溶媒和物を含む。

## 【0025】

「薬物動態パラメータ」は、血漿中濃度 (plasma concentration) (C)、 $C_{\text{max}}$ 、 $C_n$ 、 $C_{24}$ 、 $T_{\text{max}}$ 、およびAUCなどの、活性剤 (active agent) (または活性剤の代謝産物もしくは代替マーカー) の経時的なインピボ (in vivo) 特性を表す。「 $C_{\text{max}}$ 」は、最高またはピーク濃度で測定された活性剤の血漿中濃度である。「 $C_{\text{min}}$ 」は、最小濃度で測定された活性剤の血漿中濃度である。「 $C_n$ 」は、投与後約n時間で測定された活性剤の血漿中濃度である。「 $C_{24}$ 」は、投与後約24時間で測定された活性剤の血漿中濃度である。「 $T_{\text{max}}$ 」という用語は、測定された活性剤の血漿中濃度が、活性剤の投与後、最も高くなる時間を指す。「AUC」は、ある時点から別の時点までの測定された時間に対する測定された活性剤の血漿中濃度のグラフの曲線下の面積 (area under the curve) である。例えば、 $AUC_0-t$  は、時間0から時間tまでの時間に対する血漿中濃度の曲線下の面積であり、ここで、tは、個々の製剤の測定可能な血漿中濃度に対応する最終時点とすることができる。 $AUC_0-$  または $AUC_0-\text{INF}$  は、時間0から時間無限までの時間に対する血漿中濃度の算出される曲線下の面積である。定常状態試験において、 $AUC_0-$  は、投与間隔 (すなわち、時間0から時間 (タウ) であって、ここでタウは投与間隔の長さである) にわたる血漿中濃度の曲線下の面積である。他の薬物動態パラメータは、パラメータ $K_e$ または $K_{el}$ 、血漿中濃度対時間曲線の片対数プロットから算出された終末相の消失速度定数； $t_{1/2}$ 終末相の消失半減期、 $0.693/K_{el}$ として算出；であり、 $C_{\text{L/F}}$ は、投与後の見かけの全身クリアランス (apparent total body clearance) を表し、全用量 / 全AUC として算出；ならびに、 $V_{\text{area/F}}$ は、投与後の見かけの総分布体積を表し、全用量 / (全AUC × K) 10 20 30 40 50

e 1 ) として算出される。

【 0 0 2 6 】

「有効性」とは、患者に投与された活性剤がその患者において治療効果を発揮する能力を意味する。

【 0 0 2 7 】

「生物学的利用率 ( b i o a v a i l a b i l i t y ) 」とは、活性剤が生体系に吸收される程度または速度を意味し、あるいは、生理学的活性の部位において入手可能となる。血流中に吸収されることが意図されている活性剤については、所与の製剤の生物学的利用率のデータは、投与用量の体循環中に吸収される相対的割合の概算を提供し得る。「生物学的利用率」は、1つまたは複数の薬物動態パラメータによって特徴付けられ得る。 10

【 0 0 2 8 】

「剤形」とは、活性剤の投与のユニットを意味する。剤形の例は、錠剤、カプセル剤、注射剤、懸濁剤、液剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、坐剤、吸入用剤形、経皮的剤形などを含む。

【 0 0 2 9 】

「即時放出製剤」とは、約30分以内に薬剤の約80%以上を放出する製剤を指す。

【 0 0 3 0 】

本出願の目的上、賦活剤（「エンハンサー」）とは、製剤の治療可能性を改善する任意の非医薬品有効成分として定義される。

【 0 0 3 1 】

「徐放性 ( s u s t a i n e d r e l e a s e ) 」とは、本明細書において、延長された時間 ( p r o l o n g e d p e r i o d o f t i m e ) にわたる持続的な薬剤の放出として定義される。 20

【 0 0 3 2 】

「延長された時間」は、約1時間超の、約4時間超の、約8時間超の、約12時間超の、約16時間超の、または約24時間超までの、持続的な時間を意味する。

【 0 0 3 3 】

本明細書において使用される場合、別段の記載がないかぎり、「放出の速度」もしくは「放出速度」または「溶解速度」は、単位時間毎に剤形から放出される薬物の量、例えば、毎時放出される薬物のミリグラム ( m g / h r ) または毎時放出される薬物の総用量のパーセンテージを指す。剤形の薬物放出速度は典型的には、薬物放出のインビボにおける速度、すなわち、適切な条件の下で、好適な体液中で測定された単位時間毎の剤形から放出された薬物の量として測定される。本明細書において、放出速度は、適切な溶解槽内の培養液中に、試験対象の剤形を置くことにより求められる。あらかじめ設定した間隔で採取した培養液の一定分量を、その後、適切な検出器を取り付けられたクロマトグラフィーシステムに注入し、試験間隔の間の放出される薬物の量を定量化する。 30

【 0 0 3 4 】

本明細書において、副作用は、薬物の二次的および通常は有害作用として定義される。

【 0 0 3 5 】

「治療する ( t r e a t i n g ) 」もしくは「治療 ( t r e a t m e n t ) 」もしくは「治療すること ( t o t r e a t ) 」または「緩和する ( a l l e v i a t i n g ) 」もしくは「緩和すること ( t o a l l e v i a t e ) 」等の用語は、1) 診断された病態もしくは障害を治癒する、遅延させる、症状を軽減する、反転させる、および / または進行を停止する治療的処置、ならびに、2) 標的の病態もしくは障害の発生を予防するおよび / または遅延する予防的 ( p r o p h y l a c t i c ) もしくは予防的 ( p r e v e n t a t i v e ) 処置の両方を指す。したがって、治療を必要とする者は、すでに障害のある者；障害を有する傾向にある者；その障害が予防されるべき者を含む。有益なまたは所望の臨床結果は、以下に限定されないが、検出可能または検出不可能のいずれを問わず、症状の緩和、疾患の程度の減少、疾患の安定した（すなわち、悪化しない）状態、病勢進行 ( d i s e a s e p r o g r e s s i o n ) の遅延もしくは緩徐化 ( s l o w i n 40

g)、病態の回復もしくは緩和、ならびに寛解(remission)(一部寛解もしくは全寛解を問わず)を含む。「治療」はまた、治療を受けない場合に想定される生存と比べた、生存の延長も意味する。治療を必要とする者は、すでに状態または障害のある者に加えて、状態または障害を有する傾向にある者;当該状態または障害が予防されるべき者を含む。

【0036】

「対象」もしくは「個人」もしくは「動物」もしくは「患者」もしくは「哺乳動物」は、診断、予後、または療法が所望の任意の対象、特に哺乳類の対象を意味する。哺乳類の対象は、ヒト、イヌ、ネコ、モルモット、ウサギ、ラット、マウス、ウマ、ウシ、乳牛、クマなどの飼育動物、家畜、動物園の動物、スポーツ用の動物もしくは愛玩動物を含む。  
「真核生物(eukaryote)」、「動物」、「哺乳動物」などの用語の意味は、当技術分野においてよく知られており、例えば、Wehner und Gehring (1995; Thieme Verlag) から推定することができる。本発明において、動物が、経済的、農学的または科学的に重要であるものとして取り扱われるべきことも想定されている。科学的に重要な生物は、以下に限定されないが、マウス、ラット、およびウサギを含む。農学的に重要な動物の非限定例は、ヒツジ、ウシおよびブタであり、一方、例えば、ネコおよびイヌは、経済的に重要な動物として考えられ得る。一実施形態では、対象/患者は哺乳動物であり;別の実施形態では、対象/患者はヒトまたはヒト以外の哺乳動物(例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、ネコ、ウマ、サル、類人猿、マーモーセット(marmoset)、ヒヒ、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル、ヒツジ、ウシ、またはブタなど)であり;最も好ましくは、対象/患者はヒトである。

10

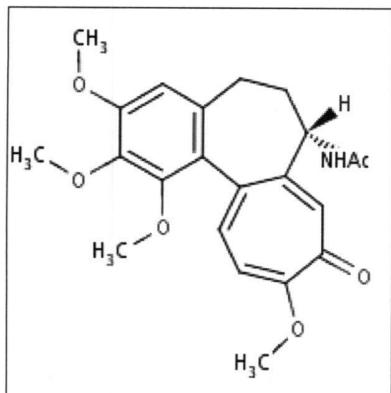
20

【0037】

I I . コルヒチン

以下、本発明に従って使用されるコルヒチンが詳細に説明される。コルヒチン(CheminID 2010)の化学構造は、以下の通りである:

【化1】



30

【0038】

40

コルヒチンの化学名は、N[5,6,7,9-tetrahydro-1,2,3,10-tetraacetoxy-9-oxobenzoz[a]heptalen-7-yl], (s)-acetamide(N[5,6,7,9-tetrahydro-1,2,3,10-tetraacetoxy-9-oxobenzoz[a]heptalen-7-yl], (s)-acetamide)であり、分子式: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>; CAS番号: 64-86-8である。

【0039】

コルヒチンは、炎症性疾患、最も顕著には痛風の対症治療薬として使用される、ヒト医薬における長い歴史のある抗炎症薬である。それは、ユリ科の2つの植物である、イヌサフランおよびキツネユリから抽出され得る天然物である。コルヒチンは、三環系アルカロイドであり、399.437の分子量を有する。有効成分コルヒチンならびにその錠剤製

50

剤は、米国薬局方( U S P )などの国内外の様々な薬局方に列記されている。

【0040】

リウマチおよび腫脹の治療における、その植物源のポジティブな作用は、およそ紀元前 1500 年にエジプトにおいて初めて記述されていた。痛風におけるその使用は、およそ 1500 年前に初めて記述されていた (Graham and Roberts, 1953, Ann Rheum Dis 12(1) : 16 - 9)。今日では、コルヒチンの治療的価値は、いくつかの炎症性疾患において十分に確立され、急性痛風発赤および家族性地中海熱( FMF )の予防および治療について、 F D A により承認されている。確立された他の重要なものは、適応外使用であるが、とりわけ、ペーチェット病および再発性心膜炎である。知られているすべての適応症について、一般にコルヒチンを 0.5 ~ 0.6 m 10 g / 錠剤( 例えは、それぞれ、欧州および米国 ) の強度で、 固形錠剤として経口投与する。多様な障害におけるコルヒチンの薬物療法的な作用機序は完全には理解されていないが、薬物が白血球、特に好中球に優先的に蓄積し、このことが、その治療効果にとって重要であることが知られている。特異的なタンパク質を含有するコルヒチンの 3 つの主要な相互作用は、その薬物動態 : チューブリン( tubulin )、チトクロム P 450 3A4 ( CYP3A4 )、 P - 糖タンパク質 ( P - glycoprotein ) を調節する。薬物の最大の治療効果は、 - チューブリンに結合する能力に関係し、したがって、微小管の自己組織化および重合を抑制することが想定される。チューブリンを利用できることは、有糸分裂などのいくつかの細胞機能にとってきわめて重要である。したがって、コルヒチンは、「有糸分裂毒性」または「紡錘体毒性」として有効に機能する。微小管自己組織化を抑制することによって、コルヒチンは、ケモカイン( chemokine ) およびプロスタノイド( prostanoïd ) の產生の調節ならびに好中球および内皮細胞接着分子の抑制などの免疫反応に関わる多くの細胞機能に干渉する。最終的に、それは( it ) 20 は、好中球脱顆粒( neutrophil degranulation )、走化性( chemotaxis ) および食作用( phagocytosis ) を低下させ、したがって、炎症の開始および増幅を減少させる。コルヒチンはまた、尿酸結晶沈着( uric acid crystal deposition )( 痛風の起因にとって重要なプロセス ) を抑制し、それは、おそらくはグルコースの酸化およびそれに続く白血球中の乳酸減少を抑制することによって、組織中の低 pH によって高められる (Imazio, Brucato et al. 2009, Eur Heart J, 30(5) : 532 - 9; Cocco, Chu et al. 2010, Eur J Intern Med, 21(6) : 503 - 8; Stanton, Gernert et al. 2011, Med Res Rev, 31(3) : 443 - 81 )。心膜炎の管理において、コルヒチンは急性心膜炎症を抑制することにより、その治療効果を発揮する。しかしながら、コルヒチンがどのようにして急性心膜炎における疼痛および炎症を緩和し、再発を予防するのかに関する正確な細胞および分子作用機序は十分に理解されていない。

【0041】

本発明におけるコルヒチンは、心血管疾患および / または炎症性疾患の予防および / または治療に使用され得る。

【0042】

I I I . 徐放性製剤

本発明は、追加的に、対象における心血管疾患および / または炎症性障害の治療または予防のための徐放性コルヒチン製剤を提供し、ここで、コルヒチンが、所定のもしくは所望の放出プロファイルに沿って持続的な速度で製剤から放出される。そのような放出は、持続放出成分( extended release component ) および任意選択の即時放出成分( immediate release component ) を製剤中に組み入れることによって達成される。本発明のコルヒチン製剤は、錠剤、丸剤( pill )、カプセル剤、カプレット( caplet )、トローチ剤、サシェ、カシェ剤( cachet )、ポーチ( pouch )、散剤( sprinkle )、または経口投与に好適な任意の他の形態から選択される剤形で製剤化され得る。

10

20

30

40

50

## 【0043】

本発明によると、本明細書に記載のコルヒチン（すなわち、とりわけ、（医薬）組成物の形態で）は、徐放性調製物の形態で投与される。「持続放出」「制御放出」「調整放出」もしくは「遅延放出」「調製物」または「製剤」などの他の表現は、本明細書において「徐放性調製物」と同じ意味を有すると理解される。そのような調製物は、原則として、徐放が確保されるかぎり、当業者に想起可能な任意の形態とすることができる、経口（固形、半固体、液体）、経皮的な（経皮パッチ）、舌下の、非経口的な（注射）、点眼用の（点眼剤、ゲルもしくは軟膏剤）または直腸内（坐剤）投与のための医薬形態を含む。

## 【0044】

本発明によると、徐放性調製物（sustained release preparation）は、患者への適用後、持続的な時間にわたって原薬（drug substance、原体）が利用可能である、定常の薬物放出プロファイルを実現するすべての医薬形態を包含する。そのような持続的な時間とは、10、20、30、40、50もしくは60分から、約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23もしくは24時間の間であってもよい。持続放出はまた、約10、20、30、40、50もしくは60分後、および約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23もしくは24時間後、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95もしくは99%超のコルヒチンの放出として機能的（functional）に定義され得る。本明細書において使用される場合、持続放出はまた、取り込みにもかかわらず、一部のコルヒチンが患者に全く吸収され得ない場合、コルヒチンが患者に対して利用可能である状態にするとして定義され得る。様々な持続放出剤形は、肝臓および／もしくは小腸と大腸の両方に、小腸のみ、または大腸のみに対して、コルヒチンの送達および／または持続放出を達成するように、本明細書中に開示されるように当業者によって容易にデザインされ得る。

## 【0045】

一部の実施形態では、徐放性調製物は、pHに非依存的であってもよい。これにより、そのような調製物が、ほぼ任意の環境中で溶解することが可能になる。他の実施形態では、徐放性調製物は、pHに依存的であってもよい。これにより、遅延放出性に変更がなければ達成されていたと思われる部位よりも遠位（distal）にある下部の腸管内の概ねある程度予測可能な部位における放出の実現が可能になる。放出の遅延のための方法は、例えば、コーティングである。任意のコーティングは、全体のコーティングが約5未満のpHの胃腸液中で溶解しないが、約5以上のpHで溶解するように十分な厚さで塗布される必要がある。pHに依存的な溶解プロファイルを示す任意のアニオン性ポリマーが、本発明の実践において下部の腸管への送達を達成するために腸溶性コーティングとして使用され得ることが予想される。ポリマーと適合するその混合物は、有効成分の遅延または持続放出のためのコーティングを提供するために使用されてもよく、それらの特性の一部は、以下に限定されないが：精製ラック（purified lac）とも呼ばれるシェラック（shellac）、昆虫の樹脂分泌物から得られる精製物（refined product）を含む。本コーティングは、pHが7超の媒質中で溶解する。

## 【0046】

一部の実施形態では、徐放性製調製物は、体内のアルコールの存在により影響を受け得る。患者の体内にアルコールが存在することで、組成物の溶解が増強され、全用量の即時放出を引き起こし得る。この作用は、「過量放出（dose dumping）」として知られており、物質のアルコール溶解度に依存する。例えば、24時間にわたる緩徐な放出を想定した高用量を含有する徐放性調製物の場合、この作用は、安全への懸念を有し得、生命を危うくする可能性すらある。

## 【0047】

一定のまたは持続的な放出速度を達成するために、時間放出の親水性マトリックス（time release hydrophilic matrices）を使用して、徐

10

20

30

40

50

放性調製物を調製してもよい。それらの時間放出の親水性マトリックスは、製剤の分野において知られている。例えば、1つのそのような親水性マトリックスは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)またはヒプロメロースである。親水性マトリックスは、マトリックス錠剤の表面の急速な膨潤によって主に引き起こされる最初の段階での製剤の最初(initial)の放出を与え、侵食(erosion)プロセスと組み合わせられて、錠剤の表面付近に分布される原薬の即時放出をもたらす。ある実施形態では、原薬の約50%、約45%、約40%、約35%、約30%、約25%、約20%、約15%、または約10%が、所望の放出プロファイルに応じて、即時に放出され得る。ある実施形態では、原薬の少なくとも約20%が即時に放出され得る。別の実施形態では、原薬の少なくとも約20%が、最初の約30分以内に放出され得る。本明細書において使用される場合、「約」または「およそ」という用語は、表示された値(例えば、50%、45%、40%など)から10%の差分を指し、値の範囲の場合、その範囲の下限および上限の両方から10%の差分を意味する。例えば、「約50%」は、45%から55%の間の範囲を指す。錠剤表面の最初の膨潤において、親水性マトリックスのゲル形成が開始する。このゲル化は、錠剤のコアが即時に溶解および崩壊することを防ぎ、これにより、原薬の主要部分が、本ゲル構造において時間をかけて緩徐に溶解し、Fickの法則のルールに従って溶液中に拡散することを可能にする。この拡散自体は、ヒプロメロースの分子量から明確に定められた、ヒプロメロースの濃度と形成されたゲルの粘度により、本製剤アプローチ(formulation approach)において引き起こされ得る。したがって、薬物放出プロファイルは、ヒプロメロースまたはその混合物の様々に異なる粘度のグレードにより変更され得る。予想される放出プロファイルを達成するすべての対応する製剤およびプロセスパラメータは、公知であり、実際の開発技法、例えば、製剤スクリーニング、統計的臨床試験デザインを使用して調整することができる。

#### 【0048】

ある実施形態において、制御放出製剤の徐放に関わる物質はさらに、結合剤と混ざり合うことができる。結合剤は、製剤化の際に顆粒および錠剤の機械的強度を増加させるために添加される。結合剤は、異なる方法:(1)湿式造粒(wet agglomeration)の前に他の成分と混ぜ合わせられた乾燥粉末として、(2)湿式造粒中に、溶液結合剤(solution binder)と呼ばれる凝集液(agglomeration liquid)として使用される溶液として、および(3)圧縮前に他の成分と混ぜ合わせられた乾燥粉末として、製剤に添加され得る。この形態において、結合剤は乾燥結合剤(dry binder)と呼ばれる。溶液結合剤は、結合剤を顆粒に組み入れる一般的な方法である。特定の実施形態では、製剤に使用される結合剤は、乾燥粉末の結合剤の形態である。コアに有用な結合剤の非限定例は、水素化植物油、ヒマシ油、パラフィン、高級脂肪族アルコール、高級脂肪酸、長鎖脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、脂肪酸グリセリド、水素化脂肪、炭化水素、ノルマルワックス、ステアリン酸、ステアリルアルコール、炭化水素主鎖を持つ疎水性および親水性ポリマーなどのワックス様材料、ならびにこれらの混合物を含む。水溶性ポリマーの結合剤の具体的な例は、加工デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、セルロース誘導体(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)およびヒドロキシプロピルセルロース(HPC)など)、ポリビニルアルコールならびにこれらの混合物を含む。ある実施形態では、結合剤はHPMCである。別の実施形態では、結合剤は、ヒプロメロース6mPa\*sである。ある実施形態では、結合剤は、製剤の約1重量%から約30重量%までの量で存在し得る。

#### 【0049】

本発明の別の実施形態では、徐放性製剤は、崩壊剤を含んでもよい。崩壊剤は、錠剤の医薬調製物において使用され、水分との接触により、それらの薬用物質を崩壊および放出させる薬剤を指す。ある実施形態では、崩壊剤は、胃での錠剤の崩壊を支持するために水溶性であってもよい。製剤で使用される崩壊剤の非限定例は、スクロース、ラクトース、特にラクトースー水和物、トレハロース、マルトース、マンニトールおよびソルビトール

10

20

30

40

50

、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、メタクリル酸DVB、架橋PVP、微結晶セルロース、ポラクリリンカリウム、デンブングリコール酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプンおよびそれらの混合物を含む。少なくとも一実施形態では、崩壊剤は、微結晶セルロース（例えば、Avicel PH 101）、架橋ポリビニルピロリドン（例えば、KOLLIDON（登録商標）CL）、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（例えば、AC-DI-SOL（商標））、デンブングリコール酸ナトリウムなどのデンプンもしくはデンプン誘導体（例えば、EXPLOTAB（登録商標））、またはデンプンとの組合せ（例えば、PRIMOJEL（商標））、AMB ERL I T E（商標）IRP 88などの膨潤性イオン交換樹脂、ホルムアルデヒドカゼイン（例えば、ESMA SPRENG（商標））、およびそれらの混合物から選択される。10

#### 【0050】

本発明の別の実施形態では、徐放性製剤は、充填剤またはフィラーを含んでもよい。充填剤は、錠剤の調製における所望のバルク、流動特性、および圧縮特性を生じさせるためのフィラーとして使用される不活性な物質を指す。製剤における使用のための充填剤の非限定例は、スクロース、ラクトース、特にラクトース水和物、トレハロース、マルトース、マンニトールおよびソルビトール、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、メタクリル酸DVB、架橋PVP、微結晶セルロース、ポラクリリンカリウム、デンブングリコール酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプンおよびそれらの混合物を含む。ある実施形態では、ラクトース水和物が、錠剤の重量の約10%～約80%、好ましくは約59%の量で、充填剤として含まれる。ある実施形態では、アルファ化デンプンが、錠剤の約5重量%～約50重量%、好ましくは約7.5重量%の量で、充填剤として含まれる。20

#### 【0051】

別の実施形態では、本発明の徐放性製剤は、薬物の一定の放出速度を維持するための放出遅延剤を含んでもよい。放出遅延剤の例は、以下に限定されないが、セルロースエーテル、セルロースエステル、アクリル酸コポリマー、ワックス、ガム、グリセリン脂肪酸エステルおよびショ糖脂肪酸エステルを含む。一実施形態では、遅延剤は、RE TALAC（登録商標）（Meggle）、50部のラクトース水和物と50部のヒプロメロースとの噴霧凝集ブレンド（spray agglomerated blend）である。本明細書中で使用されるヒプロメロースの粘度は、 $6 \text{ MPa}^* \text{ s} \sim 100,000 \text{ MPa}^* \text{ s}$  の範囲であってもよい。ある実施形態では、使用されるヒプロメロースの粘度は、 $4000 \text{ MPa}^* \text{ s}$  である。組成物中の遅延剤の量を調整することで、薬物の放出速度を変更してもよい。一実施形態では、本発明の製剤の遅延剤が、持続的かつ一定にコルヒチンを放出し、有効成分の約80%が所定の時間にインピトロ（in vitro）において放出されるような方法で調整される。例示の目的で、本発明の範囲を制限する目的ではなく、時間は、最終産物の所望の性質に応じて、24時間を超えない、16時間を超えない、12時間を超えない、8時間を超えない、6時間を超えない、4時間を超えない、3.5時間を超えない、または1.5時間を超えない時間であってもよい。実験がインピトロまたはインピボのいずれで行われるのかに基づいて、放出速度が変化し得ることが理解されている。したがって、所望の放出速度がインピトロにおいて約1.5～約3.5時間の間である場合、またはインピトロにおいて約1.5～約6時間の間である場合、インピボ条件下での放出速度は、実験条件に応じて、実際に異なり得る。ある実施形態では、本発明の徐放性製剤は、有効成分の約80%が約1.5時間と約3.5時間の間でインピトロにおいて放出されるように、持続的かつ一定にコルヒチンを放出する。3040

#### 【0052】

別の実施形態では、本発明の徐放性製剤は、滑剤（glidant）を含んでもよい。滑剤は、錠剤化前または錠剤化中に、粉末流動特性を改善し、固化を抑制するために使用することができる。好適な滑剤は、コロイドニ酸化ケイ素、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、タルク、リン酸三カルシウムなどを含む。一実施形態では、錠剤の約0.050

5重量%～約5重量%、好ましくは約1重量%の量で、タルクを滑剤として含んでもよい。

【0053】

別の実施形態では、本発明の徐放性製剤は、滑沢剤(lubricant)を含んでもよい。滑沢剤は、錠剤製造中の固体物とダイの壁面(die wall)との間に生じる摩擦を軽減するために、医薬製剤中に添加され得る。錠剤化中の高度の摩擦は、不適切な錠剤品質(駆出(ejection)中の錠剤のキャップ形成(capping)または均等な断片化(even fragmentation)、および錠剤の縁の鉛直のひつかき傷)を含む一連の問題を引き起こす可能性があり、製造を中止する場合すらある。したがって、滑沢剤が、本明細書に記載の製剤の特定の実施形態を含む、本発明の特定の錠剤製剤に添加される。コアに有用な滑沢剤の非限定例は、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸、水素化植物油、(水素化綿実油(STEROTEX(登録商標))、水素化大豆油(STEROTEX(登録商標)HM)ならびに水素化大豆油およびヒマシワックス(STEROTEX(登録商標)K)、ステアリルアルコール、ロイシン、ポリエチレングリコール(MW 1450、好適には1450、好適には4000以上)、ステアリン酸マグネシウム、モノステアリン酸グリセリン、ポリエチレングリコール、エチレンオキシドポリマー(例えば、Union Carbide, Inc., Danbury, Conn.から、登録商標CARBOWAX(登録商標)で入手可能)、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、オレイン酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、DL-ロイシン、コロイド状シリカ、それらの混合物および当技術分野で知られている他のものを含む。一実施形態では、ステアリン酸が、錠剤の約0.05重量%～約5重量%、好ましくは約1重量%の量で、滑沢剤として含まれる。

【0054】

マトリックス剤形の特定の実施形態の味覚マスキングコーティングにおいても使用され得る甘味料は、グルコース(コーンシロップ)、ブドウ糖、転化糖、フルクトース、およびそれらの混合物(担体として使用されない場合)；サッカリン、およびナトリウム塩などのサッカリンの様々な塩；アスパルテームなどのジペプチド甘味料；ジヒドロカルコン化合物、グリチルリジン；ステビアレバウジアナ(ステビオシド)；クロロ誘導体またはスクラロースなどのスクロース；ならびにソルビトール、マンニトール、キシリトールなどの糖アルコールを含む。さらに、予測される(contemplated)ものとしては、水素化されたデンプン加水分解産物(hydrogenated starch hydrolysate)および3,6-ジヒドロ-6-メチル-1-1-1,2,3-オキサチアジン-4-1-2,2-ジオキシドなどの人工甘味料、特にカリウム塩(アセスルファム-K)、ならびにそれらのナトリウムおよびカルシウム塩を含む。甘味料は、単独またはそれらの任意の組合せで使用することができる。

【0055】

本発明の制御放出製剤は、1つまたは複数の薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含むことができる。造粒助剤もしくは造粒剤、着色剤、香料、pH調整剤、抗粘着剤、滑剤ならびに医薬組成物中で慣例的に使用される同様の賦形剤を含有し得る。ある実施形態では、着色賦形剤は、誤用を避ける視覚的变化を生じるので、添加するのが有利であり得る。着色賦形剤は、液体もしくは粒子を同時に、または他方とは独立して一方を着色することができる。好適な着色賦形剤の中で、以下のもの：インジゴチン、コチニールカルミン酸、イエローオレンジS、アルラレッドAC、酸化鉄、クルクミン、リボフラミン、タートラジン、キノリンイエロー、アゾルビン、アマランス、カルミン、エリスロシン、レッド2G、パテンテッドブルーV、グリッタリングブルーFCF、クロロフィル、クロロフィルの銅錯体、グリーンS、キャラメル、グリッタリングブラックBN、カーボメディシナルベジタビリス、ブラウンFKおよびHT、カロチノイド、アナト-抽出物、パプリカ抽出物、リコピン、ルチン、カンタキサンチン、ビートルートレッド、アントシアニン、炭酸カルシウム、二酸化チタン、アルミニウム、銀、金もしくはリソールルビンBKまたは経口投与に好適な任意の他の着色賦形剤が挙げられ得る。

10

20

30

40

50

## 【0056】

ある実施形態では、徐放性製剤はコーティングされてもよい。コーティングは、様々な機能を提供し得る。一部の実施形態では、例えば、遅延放出、酸耐性、下部G I管中の標的放出を達成し、口に広がる悪い味覚を避けるためにコーティングが使用され得る。一部の実施形態では、A P I / 錠剤を光から保護し、良好な機械的耐性をもたらすためにコーティングが使用され得る。当然のことながら、コーティングが他の機能も果たし得、当業者が錠剤コーティングの目的を知っていることが理解されるべきである。

## 【0057】

医薬組成物および/または固体担体粒子は、1つまたは複数の腸溶性コーティング、密封コーティング、フィルムコーティング、バリアコーティング、圧縮コーティング、速崩壊性コーティングまたは酵素分解性コーティングを用いてコーティングすることができる。所望の性能を得るために、複数のコーティングを塗布してもよい。さらに、活性物質のうちの1つまたは複数が、即時放出、拍動性放出、制御放出、持続放出、遅延放出、標的放出 (targeted release)、同期化放出 (synchronized release)、または標的遅延放出 (targeted delayed release)のために提供され得る。実際には、製剤は、典型的な医薬的活性物質 (例えば、プソイドエフェドリン (pseudoephedrin)) およびビタミン (例えば、ビタミンC)、ミネラル (Ca、Mg、Zn、K) または他のサプリメント (例えば、セントジョンズワート (St. John's Wort)、エキナセア (echinacea)、アミノ酸) の組合せを含み得る。放出/吸収制御のために、固体担体が、有効成分を用いてまたは用いることなく、様々な成分タイプおよびレベルもしくは厚さのコートから作製され得る。そのような多種多様な固体担体は、所望の性能を達成する剤形でブレンドすることができる。液剤は、経口の、経鼻の、頬側の、眼内の、尿道の、経粘膜的な、膣の、局所的なまたは直腸内送達用に送達および適合され得るが、主として経口送達が使用される。

## 【0058】

微小粒子またはナノ粒子を用いて製剤化する場合、薬物放出プロファイルは、コーティング、例えば、硬質もしくは軟質ゼラチンコーティング、デンプンコーティング、樹脂もしくはポリマーコーティングおよび/またはセルロースコーティングを加えることにより、容易に適合され得る。微小粒子またはナノ粒子 (例えば、マイクロカプセルまたはナノカプセル中のような) に限定されないが、そのような剤形は、例えば、密封コーティング、腸溶性コーティング、持続放出コーティング、または標的遅延放出コーティングを用いてさらにコーティングされてもよい。本明細書において使用される場合、「腸溶性コーティング」という用語は、担体または組成物に適用される、組み合わせられる、混ぜ合わせられる、あるいは添加される薬学的に許容可能な賦形剤の混合物に関する。コーティングは、圧縮された、成形された、押出された活性物質に適用され得、また、担体または組成物のゼラチン、および/またはペレット、ビーズ、顆粒または粒子を含んでもよい。コーティングは、水性分散 (aqueous dispersion) を通じてまたは適切な溶媒中での溶解後に適用され得る。担体は、全部または一部、生分解性であってもよいし、生分解性でなくてもよい。

## 【0059】

ある実施形態では、ポリメタクリル酸アクリルポリマーをコーティングポリマーとして用いることができる。少なくとも1つの実施形態では、コーティングは、R o h m P h a r m a から商品名E U D R A G I T (登録商標) として、または、B A S F から商品名K O L L I C O A T (登録商標) として市販されているような、水性分散の形態で使用されるアクリル樹脂塗料である。より好ましい実施形態では、メタアクリル酸ジメチルアミノエチルと中性メタアクリル酸エステルに基づくカオチン性コポリマーであり、平均分子量が約150,000であるE U D R A G I T (登録商標) E 100が、コーティングポリマーとして使用される。特定の実施形態の異なるコーティングポリマーは、最終的に望ましい薬物溶解プロファイルを有するコーティングを得るために、任意の所望の比率で一

10

20

30

40

50

緒に混ぜ合わせることができる。コーティング方法は、パン型コーティング装置 (pan coater) または流動床コーティング装置 (fluid bed coating apparatus) のいずれかで、錠剤にポリマーの溶液を噴霧することでなり得る。溶媒は、使用されるポリマーの性質に応じて、有機または水性であり得る。好ましい実施形態では、溶媒はアルコールである。コーティング方法は当技術分野においてよく知られている。

#### 【0060】

本発明の組成物はまた、腸溶性コーティングした遅延放出性の経口剤形、すなわち、下部胃腸管での放出をもたらす腸溶性コーティングを使用する本明細書に記載の医薬組成物の経口剤形として製剤化され得る。腸溶性コーティング剤形は、一般に、それら自体がコーティングされたもしくはコーティングされていない有効成分および／または他の組成成分の、微小粒子、微粒剤、マイクロペレットまたはマイクロビーズを含む。腸溶性コーティングした経口剤形はまた、それら自体がコーティングされたもしくはコーティングされていない固形担体または組成物の、ペレット、ビーズまたは顆粒を含有するカプセル（コーティングされているもしくはコーティングされていない）であってもよい。

#### 【0061】

本発明とともに使用される担体は、製剤の放出特性を制御する透過性および半透過性マトリックスまたはポリマーを含む。そのようなポリマーは、例えば、セルロースアシレート (cellulose acylate acetate)、酢酸、および米国特許第4,285,987号（引用することにより本明細書の一部となすものとする）に記載されているものなどの他の半透過性ポリマー、ならびに、米国特許第3,173,876号；第3,276,586号；第3,541,005号；第3,541,006号および第3,546,142号（関連部分が引用することにより本明細書の一部となすものとする）に開示されるようなポリカチオンおよびポリアニオンの共沈殿（co-precipitation）により形成される選択的透過性ポリマーを含む。

#### 【0062】

本発明とともに使用される他の担体は、例えば、デンプン、加工デンプン、およびデンプン誘導体、ガム、例えばこれに限定されないが、キサンタンガム、アルギン酸、他のアルギネート、ベニトニイト、ヴィーガム、寒天、グーガム、ローカストビーンガム、アラビアガム、クインスブシリウム、フラックスシード、オクラガム、アラビノグラクチン、ペクチン、トラガカント、スクレログルカン、デキストラン、アミロース、アミロペクチン、デキストリンなど、架橋ポリビニルピロリドン、イオン交換樹脂、ポリメタクリル酸カリウム、カラギーナン（および誘導体）、カラヤガムおよび生合成ガムなどを含む。他の有用なポリマーは、ポリカーボネート（炭酸の直鎖ポリエステル）；微孔性材料（ビスフェノール、微孔性ポリ（塩化ビニル）、微孔性ポリアミド、微孔性モダクリルコポリマー、微孔性スチレン-アクリル類およびそのコポリマー）；多孔性ポリスルホン、ハロゲン化ポリ（ビニリデン）、ポリクロロエーテル、アセタールポリマー、ジカルボン酸もしくは無水物とアルキレンポリオールとのエステル化によって調製されたポリエステル、ポリ（アルキレンスルフィド）、フェノール類、ポリエステル、不斉多孔性ポリマー（asymmetric porous polymer）、架橋オレフィンポリマー、親水性微孔性ホモポリマー、かさ密度の低いコポリマーまたはインターポリマー（interpolymer）、および他の類似材料、ポリ（ウレタン）、架橋鎖延長（cross-linked chain-extended）ポリ（ウレタン）、ポリ（イミド）、ポリ（ベンズイミダゾール）、コロジオン、再生タンパク質、半固体架橋ポリ（ビニルピロリドン）を含む。

#### 【0063】

追加の添加剤およびそれらのレベル、ならびに一次コーティング材料（1つまたは複数）の選択は、下記の性質：すなわち、標的部位でのpHレベル、錠剤をpH依存もしくはpH非依存にする望ましさ、アルコール中の溶解性、胃での溶解および崩壊に対する耐性；胃にある間、胃液および薬物／担体／酵素に対する不透過性；標的腸部位で速やかに

10

20

30

40

50

溶解または崩壊する能力；保管 (storage) 中の物理的および化学的安定性；非毒性；コーティングとしての適用容易性 (基質親和性 (substrate friendl y))；ならびに経済的実用性に依存する。

【0064】

上記にさらに加えて、本発明の範囲を制限することなく、本発明を例示する様々な製剤が以下に記載される。制御放出錠剤またはカプセルなどは、即時放出層でコーティングされたコアとしてコルヒチンを含む。制御放出性の二重層の錠剤またはカプセルなどは、徐放性の層および即時放出の層を含む。3つ以上の層の制御放出錠剤は、(i) 徐放性を管理する1または2を超える物質の層、および(ii) 1つまたは2つ以上の即時放出の層を含む。

10

【0065】

本発明の一実施形態によると、コルヒチンを含む組成物は、コルヒチンの放出を制御するため、難溶性の中間層のうち少なくとも1つの放出緩徐化の中間層 (release-slowing intermediate layer) でさらにコーティングされる。

【0066】

従来より、コルヒチン即時放出剤形 (主として錠剤、さらに注射剤または経口溶液) が、痛風またはFMFの治療において使用されてきた。全世界で承認されたコルヒチン含有の全医薬品は、痛風および/またはFMFのためにのみ承認され、即時放出錠剤である。コルヒチンは、心膜炎、PPSなどの特定の他の炎症性疾患の予防、ごく最近では安定冠動脈心疾患者に使用することができる。コルヒチンに関する治療と予防の間の違いは、治療においては、顕性 (overt) の疾患および/または進行中の炎症が治療されることである。したがって、高レベルのコルヒチンが必要であり、通常、好ましくない副作用と密接な関係があり、最も顕著には消化管侵襲 (gastrointestinal insult) である。予防においては、コルヒチンは、進行中の炎症を抑制する必要はなく、むしろ炎症の急な発症を抑制する必要がある。したがって、おそらくは、より少量で安定したレベルのコルヒチンが必要であり、有益である。本発明において記載の通り、これは、上述のように、徐放性調製物として製剤化されるコルヒチンを投与することによって達成される。

20

【0067】

FMFまたは痛風などの急性炎症性疾患の治療においては、炎症を抑制するために、高用量および高血清中レベルが必要であり望ましい。したがって、速放性 (fast release) およびかなり短期の血漿中レベル半減期 (rather low plasma half-life) である従来の錠剤が好適である。しかしながら、心血管疾患の予防の場合、低レベルが、好中球の活性を阻害するのに十分であり得る。徐放性系 (sustained release system) は、より安定したレベルのコルヒチンを促進し、有害事象の頻度を抑える。

30

【0068】

徐放として投与されるコルヒチンの利点は、例えば、血漿中レベル曲線の平準化 (flatlining) (相対的に低いが、より広範なピークレベル) が、潜在的な薬物相互作用がある場合においても、コルヒチン毒性に関連する重篤な有害事象の発生を抑制することである。コルヒチンに関する毒性のほとんどが、排泄経路 (肝臓および腎臓) の1つまたは両方が、他の薬物によりまたは疾患 (例えば、腎不全) により、その活性を低下させるという事実に起因する。緩徐で持続された薬物吸収 (持続放出) の場合、身体は、系からコルヒチンを排泄するのにより多くの時間をかける。この場合、排泄障害 (薬物相互作用または疾患に起因する) がある場合、コルヒチンレベルが毒性レベルに到達する可能性は低い。加えて、徐放としてのコルヒチンの投与は、過量放出に対して耐性があり、したがって、組成物の溶解はアルコールによる著しい影響を受けない。

40

【0069】

さらに、放出を持続させることは、コルヒチンが血液中に治療レベルで存在する時間を

50

延長する。これにより、疾患の進行に対するより有効な抑制がもたらされ、したがって、臨床成績を改善する。

#### 【0070】

さらに、本明細書に記載の予防的使用のために、コルヒチンは（痛風などの）組織中に深く浸透せず、直接（血管中の）血液系に対して活性を有する可能性があり、この場合、コルヒチンは、ブラークおよび特に炎症性血液細胞（好中球）に対して作用する。これは、例えば、急性痛風発赤を治療するためのような、より少量の全コルヒチンおよびより低い血清中レベルで治療し得ることを意味する。例えば、急性痛風発赤を治療するためのような、速放およびコルヒチンの高レベル化は回避され得る。したがって、より低レベルのコルヒチン、例えば、上述のような、約0.1～約0.75mgの徐放性製剤（またはより低頻度の投与であってもよい）が、所望の臨床成績を達成するのに十分であり得る。10

#### 【0071】

正常な状態においては、ほとんどのコルヒチンが小腸から吸収され、ほとんどが肝臓を通過する（一部はまた、腎臓を介して尿中に排泄される）。そこで、コルヒチンは代謝されるが、かなり大部分のコルヒチンが代謝されないまま肝臓を通過する。これは、コルヒチンが肝臓を通過して胆汁中に移動し、そこから大腸（結腸）に排泄されることを意味する。そこで、コルヒチンが再び体内に再吸収され得、これにより、特有の第2のピークがもたらされる（吸収された全コルヒチンの約50%を占め、下痢などの消化器系の問題の原因と考えられている）。コルヒチンが上述のような徐放性調製物として製剤化される場合、コルヒチンの緩徐な放出が緩徐な再吸収をもたらす。これにより、肝臓中でのコルヒチンのより完全な代謝がもたらされ（なぜならば、ある時点におけるコルヒチンはそれほど多くないため）、したがって、未代謝のコルヒチンの再循環が少なくなる。結果的に、これは消化器系の問題の発生を抑制する。本発明に従って徐放性として投与されるコルヒチンはまた、コルヒチン治療／投与と関連がある他の知られている副作用（当業者は、コルヒチン投与またはコルヒチン治療の際に生じ得る副作用について十分に認識している）にとって有益であり得る。したがって、上述のような徐放性としてのコルヒチンの投与は、安全性の向上および安全性の利点をもたらす。20

#### 【0072】

##### I V . 徐放性製剤の調製方法

本発明は追加的に、徐放性成分および任意選択の即時放出成分を含むコルヒチンの製剤を調製する方法であって、コルヒチンが、所定のおよび所望の放出プロファイルに沿って持続的な速度で製剤から放出される、方法を包含する。30

#### 【0073】

一実施形態では、本発明に記載のコルヒチン組成物は、錠剤の形態である。本明細書において使用される場合、「錠剤」という用語は、任意の形状またはサイズの圧縮された医薬剤形を意味する。本明細書に記載の錠剤は、コルヒチンおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物から得られてもよい。コルヒチン組成物のうちの任意のものが、当技術分野において知られている任意の他の剤形、具体的には、任意の経口剤形、例えばカプセルの形態であり得る。

#### 【0074】

本発明の第1の態様では、経口剤形での使用のための制御放出製剤が提供される。製剤は、医薬品有効成分の制御放出を提供するのに有効であるヒプロメロースを親水性マトリックスとして含有する混合物を含む。40

#### 【0075】

マトリックス系は当技術分野においてよく知られている。典型的なマトリックス系において、薬物は、従来の賦形剤とともにポリマー中に均一に分散される。この混合物が典型的には加圧下で圧縮され、錠剤が製造される。APIは錠剤から、拡散および侵食により放出される。マトリックス系は、それらの両方の内容が引用することにより本明細書の一部となすものとする、(i) *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Ed. D. L. Wiss50

e, Marcel Dekker, Inc. New York, N.Y. (2000) および (ii) *Treatise on Controlled Drug Delivery, Fundamentals, Optimization, Applications*, Ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc. New York, N.Y. (1992) に詳細に記載されている。

【0076】

錠剤が、胃腸管中などの水性媒体にさらされる場合、錠剤表面が湿り、ポリマーが一部水和し始め、外側にゲル層を形成する。この外側のゲル層は、完全に水和され、水性液体に浸入し始める。水はひき続き錠剤のコアに向かって浸透し、溶解する外側のゲル層の真下に別のゲル層が形成されることを可能にする。それらの連続的な同心円状のゲル層は、ゲル層からの拡散によるAPIの均一な放出を維持し、錠剤侵食を通じた曝露を維持する。本発明の混合物の場合、圧縮された錠剤マトリックス中に含まれる場合、ヒプロメロースが、ゲル層として機能することができる親水性の膨潤構造をもたらす。このようにして、薬物放出が制御される。

【0077】

一実施形態によると、本発明のコルヒチン製剤は、コルヒチン組成物の湿式造粒または乾式造粒のいずれかによりもたらされる顆粒を賦形剤とブレンドし、その後、その組成物を錠剤に圧縮することにより製造され得る。

【0078】

一実施形態では、コルヒチンを含む湿顆粒を調製するために湿式造粒が使用される。湿式顆粒プロセスにおいて顆粒化液が使用される。顆粒化液として、水性および非水性の両方の液体を使用してもよい。一実施形態では、顆粒化液は水溶液であり、より具体的には、精製または脱イオン水である。使用される顆粒化液の量は、例えば、顆粒化液の種類、使用される顆粒化液の量、使用される賦形剤の種類、活性剤の性質、および活性剤の充填量などの多くの因子により決定され得る。

【0079】

一実施形態では、コルヒチン粒子および好適な賦形剤が、十分な時間にわたり顆粒化液と混合され、すべての出発物質の良好な分布および良好な内容物の均一性を促進する。湿式顆粒は一般に、約20～約35の間の温度で、または、より具体的には室温(約25)で実施される。湿式顆粒の後、顆粒の温度を上昇させて乾燥し、乾顆粒を得る。ある実施形態では、乾燥のステップは、所望の残留含水量が達成されるまで、十分に長い期間にわたり実施され得る。ある実施形態では、乾燥のステップは、約45で約12～48時間であり得る。顆粒化プロセスを実施する全時間は、以下に限定されないが、使用される溶媒、パッチサイズ、使用される器具などを含む様々な因子により決定され得る。

【0080】

顆粒化液の均一な分布が達成されるかぎりにおいて、顆粒化液をコルヒチンおよび賦形剤に接触されるための任意の機器を使用してもよい。例えば、少量の製造は、コルヒチンと賦形剤とを乳鉢またはステンレス鋼ボウル中で混ぜ合わせて、湿らせることにより達成することができ、一方、大量であれば、増強装置バーを備えたV-ブレンダー、プラネットアーミキサー、回転式造粒機、高せん断造粒機、および流動層造粒装置を使用してもよい。一実施形態では、造粒機が高せん断造粒機である。

【0081】

一実施形態では、コルヒチン組成物を作製する方法は、コルヒチンを薬学的に許容可能な賦形剤および顆粒化液を用いて湿式造粒して湿顆粒を得ること、および顆粒を次のステップで第2の賦形剤と混合してコルヒチン組成物を得ることを含む。一実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、結合剤およびフィラーを含む。ある実施形態では、結合剤はヒプロメロースであってもよい。ある実施形態では、フィラーは、ラクトース水和物およびアルファ化デンプンであってもよい。別の実施形態では、精製水が顆粒化液として使用される。ある実施形態では、顆粒と混合された第2の賦形剤はフィラーであってもよい。ある実施形態では、フィラーはラクトース水和物であってもよい。コルヒチン組成物

10

20

30

40

50

は、コルヒチン組成物の総重量の約0.1重量%～約10重量%、または、より具体的には、約0.25重量%～約0.75重量%のコルヒチンを含有することができる。

【0082】

ある実施形態では、組成物を作製する方法は、コルヒチンを薬学的に許容可能な賦形剤を用いて湿式造粒して湿顆粒を得ること、および顆粒をフィラーと混合してコルヒチン組成物を得ることを含む。一部の実施形態では、方法は、混合物を乾燥させることをさらに含む。別の実施形態では、湿顆粒を乾燥して乾燥顆粒を得て、その後、その乾燥顆粒を結合剤、フィラー、または両方と混合して組成物を得る。別の実施形態では、乾燥顆粒を粉碎して粉碎顆粒を得、その後、その粉碎乾燥顆粒を結合剤、フィラー、または両方と混合することができる。方法は、コルヒチン組成物を滑剤、滑沢剤、または両方と混合してブレンドを得ること、またはブレンドを圧縮して錠剤を得ることをさらに含み得る。一実施形態では、滑剤は、タルクであってもよい。別の実施形態では、滑沢剤はステアリン酸であってもよい。方法は、錠剤をコーティングすることをさらに含むことができる。

【0083】

別の実施形態では、コルヒチン錠剤を作製する方法は、コルヒチンを薬学的に許容可能な賦形剤で湿式造粒して湿顆粒を得ること；その湿顆粒を乾燥させて乾燥顆粒を得ること；その乾燥顆粒を粉碎して粉碎顆粒を得ること；その粉碎顆粒をフィラーと混合して組成物を得ること；その組成物を滑剤、滑沢剤、または両方と混合してブレンドを得ること；およびブレンドを圧縮して本発明のコルヒチン錠剤を得ることを含む。

【0084】

一部の実施形態では、湿顆粒を乾燥して乾燥顆粒を得て、その後、第2の賦形剤、例えば、フィラーと混合する。湿顆粒は、顆粒化液を除去し、コルヒチンおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含有する乾燥顆粒を形成するために、任意の好適な手段により乾燥することができる。乾燥の条件および持続時間は、使用される液体および顆粒状粒子の重量などの因子に依存する。好適な乾燥方法の例は、以下に限定されないが、トレイ式乾燥、通風乾燥、マイクロ波乾燥、真空乾燥、および流動床乾燥を含む。

【0085】

乾燥後、さらなる加工処理のために、乾燥顆粒を直接、賦形剤、例えば、フィラー、結合剤、または滑沢剤と混合してもよい。代替として、乾燥顆粒を、賦形剤と混合する前に、任意選択で追加の加工処理ステップにかけてもよい。例えば、乾燥顆粒を賦形剤と混合する前に、サイズ加工を施して粒子径を縮小させてもよい。サイズ加工を施す例示的な操作は、粉碎することおよびふるいにかけることを含む。粒子径を縮小させるための任意の好適な機器が、本発明において使用されてもよい。

【0086】

コルヒチン組成物を形成するために、好適な賦形剤が顆粒外から (extragranularly) 添加され、顆粒と混合されてもよい。本明細書において使用される場合、「顆粒外の」または「顆粒外から」という用語は、参照試料、例えば、好適な賦形剤が、湿式造粒後、乾燥成分として添加される、または添加されたことを意味する。一実施形態では、フィラー、結合剤、滑剤および滑沢剤を顆粒に顆粒外から添加し、混合してブレンドを形成する。ブレンドをカプセルシェル、例えば、硬質ゼラチンシェルの中に直接被包してカプセル製剤を形成してもよい。あるいは、ブレンドを錠剤に圧縮してもよい。一部の実施形態では、顆粒は、乾燥顆粒または粉碎した乾燥顆粒である。

【0087】

混合は、均一な混合物またはブレンドを作製するのに十分な時間をかけて行われ得る。混合は、ブレンド、スティフティング (stiffing)、振盪 (shaking)、転回 (tumbling)、回転 (rolling)、または均一なブレンドを得るための任意の他の方法により達成され得る。一部の実施形態では、混合される成分は、低せん断条件下で、V型ブレンダー、ダブルコーンブレンダーまたは低せん断条件下で機能することができる任意の他の装置など、好適な装置で合わせられる。

【0088】

10

20

30

40

50

その後、均一な混合物またはブレンドを、当該産業において好適な任意の方法を使用して圧縮する。機械力 (mechanical force) は、錠剤の物性、特に、結果として生じる錠剤の粉碎強度を定める。機械的強度は、錠剤の最初の膨潤および錠剤コアの希釈速度に相互に作用する。この作用は、当技術分野においてよく知られており、製品のライフサイクル中に調整および制御され得る。本発明のコルヒチン徐放性製剤については、使用される圧縮強度は、約 30 N から約 130 N の範囲であってもよい。一実施形態では、圧縮強度は約 100 N であってもよい。別の実施形態では、圧縮強度は約 100 N ± 15 N であってもよい。

【0089】

上述の方法から調製されるコルヒチン錠剤は、良好な破碎性 (friability) および硬度を含む、許容可能な物理的特性を示す。EP および USP ガイドラインに従つて、本明細書において開示されるコルヒチン錠剤は、約 0 % ~ 約 1 % 未満の範囲の破碎性を有する。

【0090】

コルヒチン錠剤は、コーティングすることができる。錠剤をコーティングすることは、任意の知られているプロセスにより行ってもよい。本明細書において開示されるコルヒチン錠剤のためのコーティングは、例えば、機能性もしくは非機能性コーティング、または多数の機能性もしくは非機能性コーティングなど、任意の好適なコーティングとすることができます。「機能性コーティング」により、全製剤の放出特性を変更するコーティング、例えば、徐放性コーティングを含むことを意味する。「非機能性コーティング」により、機能性コーティングではないコーティング、例えば、美容コーティング (cosmetic coating) を含むことを意味する。非機能性コーティングは、コーティングの最初の溶解、水和反応、穿孔 (perforation) などによる活性剤の放出に、ある程度影響を及ぼし得るが、コーティングされていない組成物からの著しい逸脱であるとはみなされない可能性がある。

【0091】

一実施形態では、コルヒチン組成物は、コルヒチン、結合剤、フィラー、遅延剤、滑剤および滑沢剤を含む。ある実施形態では、コルヒチン組成物は、約 0.25 ~ 約 0.75 mg のコルヒチン；約 10 ~ 約 80 mg のラクトースー水和物；約 5 ~ 約 50 mg のアルファ化デンプン；約 1 ~ 約 30 mg のヒプロメロース 6 MPa \* s；約 5 ~ 約 40 mg の Retalac (ラクトースー水和物とヒプロメロース 40000 MPa \* s 50 / 50 重量 % の化合物)；約 0.5 ~ 約 5 mg のタルク；および約 0.5 ~ 約 5 mg のステアリン酸 50 を含む。一実施形態では、コルヒチン組成物は、約 0.5 mg のコルヒチン；約 5.9 mg のラクトースー水和物；約 7.5 mg のアルファ化デンプン；約 1 mg のヒプロメロース 6 MPa \* s；約 30 mg の Retalac (ラクトースー水和物とヒプロメロース 40000 MPa \* s 50 / 50 重量 % の化合物)；約 1 mg のタルク；および約 1 mg のステアリン酸 50 を含む。コルヒチン剤形は、約 100 mg の総重量を有する。コルヒチン組成物は、錠剤の形態とすることができます。

【0092】

V. 徐放性コルヒチンを使用した治療方法

本発明はさらに、対象における心血管疾患および / または炎症性障害の治療または予防の方法であって、本発明のコルヒチン製剤の治療有効量を対象に投与することを含み、コルヒチンが、所定のもしくは所望の放出プロファイルに沿って持続的な速度で製剤から放出される、方法を提示する。本発明の方法は、持続放出成分および任意選択の即時放出成分を含むコルヒチン製剤の新規のデザインにより、患者の状態の性質および必要に応じて、投与される製剤の薬物動態を選択的に調整する柔軟性を有し、両方の成分が所定の放出プロファイルに適合するように、上述したような調製プロセス中に選択的に変更され得る。

【0093】

一実施形態では、治療は、本明細書中に記載されているようなコルヒチン製剤の患者へ

10

20

30

40

50

の適用または投与を含み、患者が心血管疾患および／または炎症性障害を発症しているかまたは発症するリスクがある。別の実施形態では、治療はまた、コルヒチン製剤を含む医薬組成物の患者への適用または投与を含むことを意図しており、ここで、患者は心血管疾患および／または炎症性障害を発症しているかまたは発症するリスクがある。

#### 【0094】

本明細書において使用される場合、「心血管疾患」という用語は、心臓および／または血管系（すべての血管を含む、動脈、毛細血管および静脈）に関係する任意の疾患を指す。これは、世界保健機関が作成する International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010 (疾病および関連保険問題の国際統計分類第10回改訂版 (ICD-10) 2010年) の第9章「循環器系の疾患 (I00 - I99)」に挙げられているすべての疾患を含む。10

#### 【0095】

より具体的には、本ICD-10のすべての疾患は、a) 心臓または血管の任意の部位の炎症ならびにb) 循環器系の任意の血管の虚血／アテローム性動脈硬化／肥厚を含むものとして分類する。

#### 【0096】

本明細書中に記載されているようなコルヒチンは、ICD-10セクションI00 - I99から選択される心組織に関する任意の炎症性障害の治療および／または予防における使用向けである。より具体的には、それらは、急性および再発性心膜炎、ならびに心膜の炎症に関する術後合併症（開心術後症候群、心膜切開術後症候群、心膜液貯留）を含む。扱われる他の炎症性心疾患は、心筋炎、心内膜炎および心房細動の任意の形態である。20

#### 【0097】

本適応症において提示される作用機序は、好中球阻害によるplaques不安定性の阻害である。安定冠動脈疾患において、脂肪性物質が血管に蓄積し、安定plaquesを形成する。このplaquesは、好中球による攻撃を受けやすくなり得る。これがplaques不安定性を引き起こし得、その結果として、plaques破裂および臨床事象をもたらす。したがって、本明細書中に記載されているようなコルヒチンは、plaques不安定性による臨床事象のリスクを伴うplaques形成を原因とする血管（動脈、毛細血管および静脈）の虚血／アテローム性動脈硬化および／または肥厚に関わる心血管系の任意の疾患の治療および／または予防での使用のためのものである。特許請求されるのは、それらの要件の任意のものを満たす、ICD-10セクションI00 - I99に分類されるすべての疾患である。例は、安定冠動脈疾患、心血管性アテローム動脈硬化症および末梢血管系のアテローム動脈硬化症、腹部大動脈瘤 (AAA) ならびに頸動脈および腸骨大腿骨／腎アテローム（例えば、I25、I70）である。30

#### 【0098】

本発明においては、安定冠動脈疾患の患者における急性心血管事象は、好ましくは安定冠動脈疾患の患者における心血管事象である。本発明においては、「安定冠動脈疾患」および安定冠動脈心疾患という用語は、同じ意味をもち、互換可能に使用される。両方の用語は、病態である安定冠動脈疾患 (SCAD) を含む。用語「安定心血管疾患」、「安定冠動脈疾患」または「安定冠動脈疾患」の「安定」とは、急性心血管事象が無い状態で、診断された心血管疾患の任意の状態として定義される。したがって、例えば、安定冠動脈疾患は、冠動脈血栓症が臨床症状で支配的である状況（急性冠症候群）を除く、冠動脈疾患の種々の段階的局面を定義する。40

#### 【0099】

本発明におけるコルヒチンは、心血管疾患の予防および／または治療のために使用することができる。心血管疾患は、以下に限定されないが、例えば、Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Disease, Eighth

50

th Edition, Saunders Elsevier に記載のある心疾患を含む。心血管疾患は、心臓、血管およびリンパ管を含む循環器系の疾患の群を指す。特に、心血管疾患は、アテローム動脈硬化症、プラーク形成または性質に関する血管疾患を含み得る。最も一般的な心血管疾患は、冠動脈心疾患および卒中である。本発明の方法により予防または治療され得る心血管疾患の非限定例は、冠動脈心疾患（心筋に血液を供給する血管の疾患）、脳血管疾患（脳に血液を供給する血管の疾患）、末梢動脈疾患（腕および足に血液を供給する血管の疾患）、リウマチ性心疾患（連鎖球菌によって引き起こされるリウマチ熱による心筋および心臓弁への損傷）、先天性心疾患（出生時に存在している心構造の形成異常）、深部静脈血栓症および肺塞栓症（下肢静脈中の血栓であり、心臓および肺へと移動し得る）、高脂血症（LDLなどの血液脂肪の過剰なレベル）、高血圧、冠動脈疾患、アテローム動脈硬化症、虚血性疾患、腹部大動脈瘤、頸動脈および腸骨大腿骨/腎アテローム、心不全、心律動異常、動脈硬化症、心臓発作および卒中を含む。心臓発作および卒中は通常、急性事象であり、主として血液が心臓または脳に流れるのを妨げる閉塞によって引き起こされる。この最も一般的な理由は、心臓または脳へ血液を供給する血管の内壁への脂肪性沈着物の蓄積である。卒中はまた、脳内の血管からの出血または血餅（blood clot）によって引き起こされ得る。

#### 【0100】

特に、本発明においては、コルヒチンは、急性心膜炎、再発性心膜炎、心膜炎の既往歴のある患者における再発性心膜炎、心膜切開後症候群（PPS）、心臓手術を受けた患者におけるPPS、および安定冠動脈（心）疾患の患者における心血管事象（心血管事象は急性心血管事象であり得る）について使用され得る。

#### 【0101】

心膜炎は、心臓を包囲している薄い二重壁の繊維性の囊（sac）である、心膜に関する炎症性疾患である。炎症により、それは、心膜の刺激および腫脹（swelling）をきたす。これにより、囊が心臓に擦るようになり、心膜炎の最も一般的な症状である胸痛を引き起こす。母集団ベースでは非常にまれであるが、心臓の炎症性障害である場合、心膜炎は最も一般的な形態である。心膜炎は、その原因、臨床所見および症状の持続期間において、一様ではない。それは、単独の臨床問題として、または全身性疾患の症状として生じ得る。ほとんどの場合（90%）、心膜炎は、特発性の（自発性の、原因不明の）原因によるものであるが、全身感染症、急性心筋梗塞または自己免疫疾患に続発する場合もある。心膜切開後症候群（PPS）は、外科手術後数日から数週間経過して生じる、心臓手術後の厄介な合併症であり得る。当該症候群の推定発生率は、心臓手術を受けた患者の10から40%に及び、相対的に広範囲である（Prince and Cunha, 1997, Heart Lung, 26: 165）。

#### 【0102】

（急性）心血管事象の非限定例は、アテローム硬化性壁の損傷、急性冠症候群、院外心停止、または非心原性虚血性脳卒中である。さらなるそのような事象は、例えば、Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Disease, Eighth Edition, Saunders Elsevier に記載されている。

#### 【0103】

ある実施形態では、本発明のコルヒチン製剤は、上述したもの以外の炎症性疾患を治療するために使用され得る。ある実施形態では、炎症性疾患は、以下に限定されないが、痛風、家族性地中海熱、ベーチェット病、加齢性黄斑変性症およびアルツハイマー病を含む。

#### 【0104】

上記の疾患を患っているおよび/または本発明によるコルヒチンを用いた治療に好適な患者/対象は、従来のおよび/または通常の手順により診断され得る。当業者は、それらを十分に認識している。診断はまた、例えば、Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Disease, Eighth Edition, 50

on, Saunders Elsevier に記載されている。

【0105】

ある実施形態では、本明細書中に記載されるコルヒチン製剤は、様々な心血管疾患および／または炎症性障害の治療に有用である。一部の実施形態では、心血管疾患および／または炎症性障害の治療は、疾患、障害もしくは状態、またはそれらのパラメータもしくは症状の治癒、改善、寛解、重症度の緩和、または期間の短縮を含むことが意図されている。本発明のある実施形態では、「障害」、「疾患」または「状態」という用語は、上述の心血管疾患および／または炎症性障害として理解されるべきである。本発明においては、「寛解」とは、限定することなく、任意の観察可能な有益な効果を指す。

【0106】

本発明によると、本明細書中のコルヒチン製剤は、心血管疾患および／または炎症性障害についての正の治療反応を促進するために使用され得る。心血管疾患および／または炎症性障害についての「正の治療反応」は、例えば、疾患もしくは状態の臨床症状の発現遅延、疾患もしくは状態の一部もしくはすべての臨床症状の重症度の軽減、疾患もしくは状態の緩徐な進行、対象の全体の健康もしくは福祉 (well-being) の改善、または、当技術分野においてよく知られている個々の疾患に特有の他のパラメータによって証明され得る疾患における改善を含むことが意図されている。

【0107】

別の実施形態では、本明細書中に記載のコルヒチン製剤は、様々な心血管疾患および／または炎症性障害の予防に有用である。本発明においては、「予防」という用語は、当技術分野においてよく知られている。例えば、特に、本明細書中に明示される障害または疾患の易発性が疑われる患者／対象について、当該障害または疾患の予防による利益を得る場合がある。対象／患者は、障害もしくは疾患の易罹患性 (susceptibility) または素因、例えば、限定されないが遺伝性の素因を有し得る。そのような素因は、例えば、遺伝子マーカーまたは表現型指標 (phenotypic indicator) を使用する、標準的なアッセイ (assay) によって特定され得る。本発明により予防されることになる障害もしくは疾患は、患者／対象において診断されていないか、または診断することができない（例えば、患者／対象が何ら臨床または病理学的症状を示さない）と理解されるべきである。したがって、「予防」という用語は、任意の臨床および／もしくは病理学的症状が主治医により診断または特定されるかあるいは診断または特定され得る前の本発明の化合物の使用を含む。予防は、以下に限定されることなく、疾患にかかりやすい可能性があるが、いまだ当該疾患を経験していないかまたは症状を呈していない患者および／または対象において、疾患または状態が生じることを回避することを含む（予防的治療）。

【0108】

本発明によるコルヒチンはまた、本明細書において開示される疾患の任意についての通常療法と組み合わせて使用してもよい。そのような通常療法は、当技術分野においてよく知られており、当業者は任意のそのような療法を知っている。本明細書に記載のコルヒチンはまた、コルヒチン適合性スタチンを組み合わせて使用してもよい。一般に、スタチンの非限定例は、アトルバスタチン (Lipitor (登録商標)、Torvast (登録商標) )、フルバスタチン (Lescol (登録商標) )、ロバスタチン (Mevacor (登録商標)、Altocor (登録商標)、Altorev (登録商標) )、ピタバスタチン (Livalo (登録商標)、Pitava (登録商標) )、プラバスタチン (Pravachol (登録商標)、Selektine (登録商標)、Lipostat (登録商標) )、ロスバスタチン (Crestor (登録商標) )、およびシンバスタチン (Zocor (登録商標)、Lipex (登録商標) )である。本発明に関連して、コルヒチン適合性スタチンが使用される。好ましくは、本発明においては、本発明の組成物とコルヒチン適合性スタチンとの併用が、安定冠動脈心疾患に関連して達成される。そのようなスタチンは、好ましくは、それらの作用機序の性質による代謝および／またはクリアランスが、コルヒチンの作用機序、代謝および／またはクリアランスに干渉しないま

10

20

30

40

50

たは低い程度にかぎり干渉し、したがって、コルヒチンと併用される場合、薬物関連の薬物有害事象のリスク、重症度および／または発生の低下を示すスタチンである。

#### 【0109】

ある実施形態では、コルヒチンの使用は、既定の（同一医薬調製物中に）または既定されていない（異なる医薬調製物）組合せにおいて存在する。「既定の組合せ」とは、有効成分を一緒に適用部位まで送達する同一ビヒクル（単回の処方）中に有効成分を既定の用量で組み合わせられている組合せを意味するとして理解されるべきである。既定の組合せは、例えば、単回の錠剤、溶液、クリーム剤、カプセル剤、ゲル剤、軟膏剤、膏薬、パッチ、坐剤または経皮的送達系を意味し得る。本明細書において使用される場合、「既定されていない組合せ」とは、有効成分／構成成分が2以上のビヒクル（例えば、錠剤、溶液、クリーム剤、カプセル剤、ゲル剤、軟膏剤、膏薬、パッチ、坐剤または経皮的送達系にあることを意味するとして理解されるべきである。ビヒクルのそれぞれは、所望の医薬組成物または有効構成成分を含有し得る。例えば、本明細書に記載の好ましい既定されていない組合せは、本明細書に記載されるように、1つのビヒクルがコルヒチンを含有し、本明細書に記載されるように、別のビヒクルがコルヒチン適合性スタチンを含有することを意味する。既定のまたは既定されていない組合せ（複数可）における本明細書に記載のコルヒチンの例は、アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチンからなる群から選択される1つまたは複数のコルヒチン適合性スタチンと組み合わせられたコルヒチンを包含する。具体的には、既定のまたは既定されていない組合せにおける本明細書に記載のコルヒチンは、アトルバスタチンと組み合わせられたコルヒチンを意味するとして理解されるべきである。具体的には、既定のまたは既定されていない組合せにおける本明細書に記載のコルヒチンは、ロスバスタチンと組み合わせられたコルヒチンを意味するとして理解されるべきである。具体的には、既定のまたは既定されていない組合せにおける本明細書に記載のコルヒチンは、シンバスタチンと組み合わせられたコルヒチンを意味するとして理解されるべきである。具体的には、既定のまたは既定されていない組合せにおける本明細書に記載のコルヒチンは、プラバスタチンと組み合わせられたコルヒチンを意味するとして理解されるべきである。

#### 【0110】

一部の実施形態では、本明細書に記載のコルヒチンは、スタチンおよびエゼチミブ／シンバスタチンなどの別の薬剤と併用して使用され得る。本明細書に記載のコルヒチンは、例えば、医療において使用され、当業者に知られている他の薬物（例えば、抗生物質、NSAID（非ステロイド性抗炎症薬）、副腎皮質ステロイド薬）と併用してもよい。

#### 【0111】

##### VI. 投与方法

本発明のコルヒチン製剤を調製し、それを必要としている対象に投与する方法は、当業者によく知られており、または当業者により容易に特定される。コルヒチン製剤の投与経路は、例えば、経口的な、非経口的な、吸入によるまたは外用であり得る。本明細書において使用される場合、非経口的という用語は、例えば、静脈内の、動脈内の、腹腔内の、筋肉内、皮下の、直腸の、または膣内投与を含む。

#### 【0112】

本発明における組成物として使用される場合、コルヒチンは、1つまたは複数の薬学的に許容可能な担体を含んでもよく、したがって、コルヒチンが投与されるために、局所製剤の形態で調製されてもよい。薬学的に許容可能な担体は、生理食塩水、滅菌水（sterile water）、リンガー液、緩衝食塩水、ブドウ糖溶液、マルトデキストリン溶液、グリセロール、エタノールおよびそれらの1つまたは複数の混合物を含み得、また、必要に応じて、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤（bacteriostatic agent）などの添加剤も含み得る。さらに、本発明による組成物を、例えば、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、スキンエマルション、スキン懸濁剤、パッチまたはスプレーの局所製剤の形態で調製する場合、希釈剤、分散剤、界面活性剤、結合剤および滑沢剤を加えてもよい。

10

20

30

40

50

## 【0113】

本発明による化合物および／または組成物の投与のための非限定例は、コーティングされた、およびコーティングされていない錠剤、軟ゼラチンカプセル剤、硬ゼラチンカプセル剤、ロゼンジ剤（lozenge）、トローチ剤、溶液剤、エマルジョン剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤（elixier）、再構成（reconstitution）用の散剤および顆粒、分散性散剤および顆粒、薬用ガム、咀嚼錠（chewing tablet）および発泡錠（effervescent tablet）を含む。本発明による組成物は、経口（例えば、固体、半固体、液体）、経皮（例えば、経皮パッチ）、舌下、非経口（例えば、注射）、点眼（例えば、点眼剤、ゲルもしくは軟膏剤）または直腸内（例えば、坐剤）投与のための任意の医薬品の形態で投与され得る。ある実施形態では、組成物は、錠剤、カプセル剤、坐剤、経皮パッチまたは舌下製剤として製剤化される。

## 【0114】

本発明において使用される医薬組成物は、例えば、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなど血清タンパク質、リン酸塩など緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸、水、プロタミン硫酸塩などの塩もしくは電解質の部分的グリセリド混合物、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン・ポリオキシブロピレン・ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂を含む、薬学的に許容可能な担体を含む。

## 【0115】

本発明において使用される特定の医薬組成物は、許容可能な剤形、例えば、カプセル、錠剤、水性懸濁液または水溶液で経口投与することができる。特定の医薬組成物は、経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与することもできる。そのような組成物は、ベンジルアルコールもしくは他の好適な保存剤、生物学的利用率を高めるための吸収促進物質、および／または他の通常の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製することができる。

## 【0116】

単回の剤形を作製するために担体材料と組み合わせられるコルヒチン製剤の量は、治療を受けるホストおよび投与の特定の様式に応じて異なる。組成物は、単回投与、複数回投与として、または確立された時間にわたり注入で投与され得る。用法は、最適な所望の反応（例えば、治療的または予防的反応）をもたらすように調整することもできる。

## 【0117】

一部の状況では、本発明の組成物は、非経口的に投与することができる。非経口投与用の調製物は、滅菌水溶液もしくは非水溶液、懸濁液およびエマルションを含む。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、およびオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルである。水性担体は、例えば、生理食塩水および緩衝媒質を含む、水、アルコール性の／水性の溶液、エマルションまたは懸濁液を含む。対象の発明では、薬学的に許容可能な担体は、以下に限定されないが、0.01～0.1M、好ましくは0.05Mのリン酸緩衝液または0.8%の生理食塩水を含む。他の一般的な非経口ビヒクルは、リン酸ナトリウム溶液、リンゲルブドウ糖、ブドウ糖および塩化ナトリウム、乳酸リングルまたは不揮発性油を含む。静注ビヒクル（intravenous vehicle）は、液体および栄養補充剤、リングルブドウ糖をベースにしたものなどの電解質補充剤などを含む。例えば、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、および不活性ガスなどの保存剤および他の添加剤も存在し得る。

## 【0118】

非経口製剤は、単回急速投与量、注入または初回負荷急速投与量の後、維持量とすることができます。それらの組成物は、特定の既定のまたは不定の間隔で、例えば、1日1回ま

10

20

30

40

50

たは「必要に応じて」投与することができる。

【0119】

本発明による組成物は、患者の体重、年齢、性別、健康状態、食事、投与時間、投与方法、排泄率および疾患重症度に応じて異なる用量範囲で投与され得る。ファルマコフォア(pharmacophore)としてまたは医薬組成物としてそれらの使用において本質的に化合物としての本発明の化合物は、好適な用量で患者および/または対象に投与することができる。用法は、主治医および臨床的要因によって決定される。医療分野においてよく知られているように、任意の一患者への投与量は、患者のサイズ、体表面積、年齢、投与される個々の化合物、性別、投与時間および経路、全般的な健康状態、および同時に投与される他の薬物を含む多くの因子に依存する。一般に、本明細書に規定のものを含む医薬組成物の通常の投与としてのレジメン(progress)は、例えば、下記の範囲とすべきである。進展(progress)は、周期的な評価によりモニタすることができる。

【0120】

本発明による組成物は、単回用量で、または所望の場合、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10回用量で投与することができる。組成物は、1日につき1、2、3、4、5、6、7、8、9または10回投与することができる。好ましくは、本発明によるコルヒチンは、1日1回投与される。より好ましくは、本発明によるコルヒチンは、1日1回単回用量で投与される。

【0121】

本発明による組成物は、長期にわたり定期的に投与することができる。ある実施形態では、組成物は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年以上にわたり定期的に投与することができる。別の実施形態では、組成物は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12カ月以上にわたり定期的に投与することができる。他の実施形態では、組成物は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週以上にわたり定期的に投与することができる。本明細書において使用される場合、「定期的に」という用語は、ある期間での規則的な回数または間隔による投与を指す。例えば、組成物が3年間にわたり1日1回患者に投与され得る。他の実施形態では、組成物が5年間にわたり1日おきに1回患者に投与され得る。投与の頻度は、以下に限定されないが、疾患の重症度、患者の全般的な健康状態、患者が服用中の任意の追加的な薬物、および治療が予防的なものか否かを含む、多くの要因に基づき異なり得ることが理解されるべきである。投与の頻度はまた、任意の時点において調整され得ることも理解されるべきである。

【0122】

本発明による組成物の量/濃度/用量は、0.1mgおよび5.0mgの間、0.1mgおよび2.0mgの間、0.1mg~1.5mg、0.1mg~1.0mg、0.1mg~0.75mg、0.1mg~0.5mg、0.25mg~5.0mg、0.25mg~2.0mg、0.25mg~1.5mg、0.25mg~1.0mg、0.25mg~0.75mgまたは0.25mg~0.5mgとすることができる。ある実施形態では、本発明による組成物は、約0.1mgおよび約0.75mgの間または約0.1mgおよび約0.5mgの間のコルヒチンの1日量で投与される。別の実施形態では、本発明による組成物は、約0.25mg~約0.75mgの間または約0.25mg~約0.5mgの間のコルヒチンの1日量で投与される。ある実施形態では、本発明による組成物は、約0.5mgのコルヒチンの1日量で投与される。

【0123】

好ましい実施形態では、本明細書中で使用されるコルヒチンの量/濃度は、初日以降(維持投与/維持量の投与)でのコルヒチンの投与に比べて、投与初日に高用量(濃度/量)で投与され得る。代替として、そのような用量の減少(維持量)は、高用量による初回投与の2、3、4、5、6、7、8、9または10日後に開始され得る。治療経過が上述のようなものである場合、高用量/量/濃度のコルヒチン(例えば投与初日の)は、維持量(高用量/量/濃度以降のコルヒチンの用量/量/濃度)がコルヒチンの初回用量/量

/濃度(例えば投与初日の)よりも低い場合、上述の任意のものとすることができます。好ましくは、本発明の組成物は、投与初日に約1.0mg～約2.0mgの間のコルヒチンの用量(好ましくは単回用量として)が投与され、およびコルヒチンの初日以降の維持量が約0.5mg～約1.0mgの間である。

#### 【0124】

本開示の範囲を逸脱することなく、本発明のコルヒチン製剤は、治療効果をもたらすのに十分な量で、上述の治療方法に従ってヒトまたは他の動物に投与することができる。コルヒチン製剤は、知られている技法に従って、本発明のコルヒチン製剤と通常の薬学的に許容可能な担体もしくは希釈剤とを組み合わせることにより調製された通常の剤形でそのようなヒトまたは他の動物に投与することができる。薬学的に許容可能な担体または希釈剤の形態および特徴は、一緒に組み合わせられる有効成分の量、投与経路および他のよく知られている変数に左右されることは当業者によって認識されよう。

10

#### 【0125】

「治療有効用量もしくは量」または「有効量」により、投与した場合、治療対象の疾患のある患者の治療に関して正の治療的反応をもたらす、例えば、疾患もしくは状態の臨床症状の発現遅延、疾患もしくは状態の臨床症状の一部または全部の重症度の低減、疾患もしくは状態の緩徐な進行、対象の全般的な健康もしくは福祉の改善、または特定の疾患に特有の当技術分野においてよく知られている他のパラメータによって、疾患の改善が認められ得るコルヒチン製剤の量が意図されている。

#### 【0126】

20

本発明はまた、心血管疾患および/または炎症性障害を治療するための、対象を治療するための医薬の製造におけるコルヒチン製剤の使用を提供し、ここで、医薬は、少なくとも1つの他の療法で前治療されたかまたは同時に治療中である対象において使用される。「前治療された( *pre treated* )」または「前治療( *pre treatment* )」によって、対象が、コルヒチン製剤を含む医薬を投与される前に、1つまたは複数の療法を受けたことが意図されている。「前治療された」または「前治療」は、コルヒチン製剤を含む医薬による治療の開始前、2年以内、18カ月以内、1年以内、6カ月以内、2カ月以内、6週以内、1カ月以内、4週以内、3週以内、2週以内、1週以内、6日以内、5日以内、4日以内、3日以内、2日以内、または前日に少なくとも1つの他の療法による治療を受けた対象を含む。「同時の」または「併用の」によって、対象が、同時にコルヒチン製剤を含む医薬の投与を受けている間に、1つまたは複数の他の療法を受けていることが意図されている。対象が前療法(複数可)による前治療の反応者または同時療法(複数可)の反応者であったことは必ずしも必要ではない。したがって、コルヒチン製剤を含む薬物の投与を受ける対象は、前療法による前治療に対して、または前治療が複数の療法により構成される場合には、前療法のうちの1つまたは複数に対して、反応したかもしれないし、あるいは反応しなかったかもしれない。

30

#### 【0127】

先に引用された参考文献のすべて、ならびに本明細書中に引用されるすべての参考文献は、引用することによりそれらの内容全体を本明細書の一部となすものとする。

#### 【0128】

40

本発明を、上記に詳細に説明および記述してきたが、そのような説明および記述は、説明的および例示的であって、非限定的であるとみなされるべきである。以降の特許請求の範囲の範囲および趣旨から逸脱することなく当業者により変更および修正が行われ得ることが理解されるであろう。特に、本発明は、上記および下記の種々の実施形態からの特質( *features* )の任意の組合せを伴うさらなる実施形態を範囲に含む。

#### 【0129】

本発明は、本発明の、および本発明の多くの利点の、より良い理解をもたらす以下の説明的な非限定例によって追加的に記載される。以下の例は、本発明の好ましい実施形態を明示するために含まれる。以下に続く例において開示される技法は、本発明の実践において十分に機能する本発明において使用される技法を表し、したがって、本発明の実践のた

50

めの好ましい形態を構成するとしてみなすことができる事が、当業者によって認識されるべきである。しかしながら、当業者は、本開示に照らして、開示される具体的な実施形態において多くの変更を行うことができる事、ならびに、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく依然として同様のもしくは類似の結果を得ることを理解するはずである。

【実施例】

【0130】

[実施例1：コルヒチン徐放性錠剤]

本実施例は、コルヒチン徐放性錠剤を例示する。錠剤は、以下の表1に示す成分および濃度を使用する。

【0131】

【表1】

成分	mg/錠剤	錠剤%	機能
コルヒチン	0.500	0.5	医薬品有効成分(API)
ラクトース一水和物	59.00	59.0	充填剤
アルファ化デンプン	7.50	7.5	充填剤
ヒプロメロース 6mPa*s	1.000	1.0	結合剤
精製水 <sup>1</sup>	q.s.	q.s.	API および結合剤の希釈液
ラクトース一水和物	10.00	10.00	充填剤
Retalac (ラクトース一水和物とヒプロメロース 4000mPa*s 50/50 重量%の化合物)	20.00	20.00	遅延剤
タルク	1.00	1.0	滑剤
ステアリン酸 50	1.00	1.0	滑沢剤
錠剤の総質量 [mg]:	100.00		<sup>1</sup> プロセス中に除去

【0132】

製剤の特定の特性、例えば溶解プロファイルを変更するために、濃度を変えてよい。表2は、各成分の範囲を示す。

【0133】

10

20

30

【表2】

成分	範囲	機能
コルヒチン	0.5-0.75	医薬品有効成分(API)
ラクトース一水和物	10-80	充填剤
アルファ化デンプン	5-50	充填剤
ヒプロメロース 6mPa*s	1-30	結合剤
精製水 <sup>1</sup>	q.s.	API および結合剤の希釈液
ラクトース一水和物	10-30	充填剤
Retalac(ラクトース一水和物とヒプロメロース 4000mPa*s 50/50 重量% の化合物)	5-40	遅延剤
タルク	0.5-5	滑剤
ステアリン酸 50	0.5-5	滑沢剤
錠剤の総質量 [mg]:		<sup>1</sup> プロセス中に除去

10

20

## 【0134】

[実施例2：コルヒチン徐放性錠剤を作製する方法]

上記の成分を利用して、以下の作業指示に従って錠剤を作製する。

## 【0135】

造粒：造粒は、Kenwoodミキサー中で行った。最初にコルヒチンおよびヒプロメロース 6 M P a \* s を秤量し、個別に精製水に溶解した。ヒプロメロース 6 M P a \* s の溶液を、ラクトースを含むミキサー内に充填して1.5分間、次いで3分間混合した。その後、溶解コルヒチンに充填剤（例えば、ラクトース一水和物）を15分間にわたる連続的な混合下で噴霧した。それらのステップは室温で行った。その後、湿顆粒を1.0 mmハンドシーブ(hand sieve)に通した。その後、オーブン(Haeraeus)中で45、26時間乾燥させて残存含水量を0.53%とし、0.8 mmのシーブシェイカー(sieve shaker)(Erweka AR 400)に通した。密度パラメータを分析した(Engelmann)。かさ密度0.53 g / ml、固めかさ密度0.67 g / ml、ハウスナー比1.26、レオロジー：流下時間4秒；傾斜角度23.8°であった。

30

## 【0136】

ブレンド：造粒プロセスの後、顆粒を充填剤（例えば、ラクトース一水和物）、遅延剤（例えば、Retalac）および他の賦形剤（例えば、流動増強剤、滑剤および/または滑沢剤）と配合して、錠剤圧縮プロセスを促す。この目的のために、それらの成分を手作業で0.8 mmのシーブ(sieve)に通し、キューブミキサー(Erweka)中で10分間、顆粒と混ぜ合わせた。一実施形態では、使用される滑剤はタルクであってもよい。別の実施形態では、使用される滑沢剤はステアリン酸であってもよい。その後、顆粒を好適なミキサーを使用してブレンドする。

40

## 【0137】

錠剤の圧縮：錠剤を形成するために、圧縮力が必要である。機械力は、錠剤の物性、特に、結果として生じる錠剤の粉碎強度を明確にする。機械的強度は、錠剤の最初の膨潤および錠剤コアの希釈速度と相互作用する。この作用は当技術分野においてよく知られてお

50

り、製品のライフサイクル中に調整および制御され得る。

【0138】

錠剤化は、直径 6 mm の両凸の円形打錠( round tabletting )ツールを用いて Korsch ( EKO ) 錠剤プレスで行った。平均の錠剤硬度は約 100 N  $\pm$  15 N であった。錠剤は約 100 mg の質量であると測定されたが、破碎性は測定可能ではなかった。破壊強度および硬度は Erweka Multicheck を用いて測定した。破碎性は、Erweka Friabilator および Mettler 分析天秤を用いて測定した。寸法は、Mitutoyo キャリバーを使用して測定した。

【0139】

[実施例 3 : 徐放性コルヒチン製剤の溶解プロファイルの測定]

10

コルヒチンの徐放性製剤の溶解を様々な時点で測定した。その組成物を 37 で 500 ml の水に溶解し、6 時間にわたり連続的に攪拌した。試料をいくつかの時点で抽出し、親水性マトリックス系内の原薬の溶解プロセスの動態を調べた。試料中のコルヒチン含量を、HPLC 分析法を使用して分析した。

【0140】

徐放性製剤の最適な溶解プロファイルを決定するために、いくつかのバッチを試験した。放出は、ヒプロメロースの濃度によって、またはヒプロメロースの異なる粘性グレード ( 例えは、1000 mPa もしくは 10000 mPa ) を使用することによって、変更することができる。以下、試験を行ったバッチにおいて、粘性グレードは一定のままであったが、錠剤中のヒプロメロース 4000 mPa の濃度は変更された。

20

【0141】

以下の表 3 は、試験を行った様々な組成物の概要を示す。

【0142】

【表 3 A】

材料名	質量 [%]	錠剤 1 個当たり質量 [mg]	バッチ当たり [g]	-0.5 %	+0.5%
<b>主顆粒(Stem granulate):(3 つの錠剤混合物に共通)</b>					
PE コルヒチン	0.500	0.500	7.50	7.46	7.54
ラクトース一水和物 EP	59.000	59.000	885.00	880.6	889.4
アルファ化デンプン USP	7.500	7.500	112.50	111.94	113.06
FB ヒプロメロース 6mPa*s EP/JP/USP	1.000	1.000	15.00	14.93	15.08
コルヒチン向けに精製された*水	0.000	4.000	60.00	59.70	60.30
ヒプロメロース向けに精製された*水	0.000	8.300	124.50	123.88	125.1
<b>バッチ 1: 打錠混合物 10%Retalac(圧縮強度=100N):</b>					
ラクトース一水和物 EP (錠剤 1 個当たり充填剤 100mg を添加)	20.000	20.000	80.0	79.6	80.4
PE Retalac (50%ラクトース/50%ヒプロメロース 4000mPas)	10.000	10.000	40.00	39.8	40.2
タルク EP/JP	1.000	1.000	4.00	3.98	4.02
ステアリン酸 50 EP	1.000	1.000	4.00	3.98	4.02
錠剤の総質量:	100.000	100.000			
<b>バッチ 2: 打錠混合物 15%Retalac(圧縮強度=100N):</b>					
ラクトース一水和物 EP (錠剤 1 個当たり充填剤 100mg を添加)	15.000	15.000	60.00	59.7	60.3
PE Retalac (50%ラクトース/50%ヒプロメロース 4000mPas)	15.000	15.000	60.00	59.7	60.3
タルク EP/JP	1.000	1.000	4.00	3.98	4.02
ステアリン酸 50 EP	1.000	1.000	4.00	3.98	4.02
錠剤の総質量:	100.000	100.000			

10

20

30

40

【表 3 B】

バッチ3:打錠混合物 20%Retalac(圧縮強度=100N):					
ラクトース一水和物 EP (錠剤 1 個当たり充填剤 100mg を添加)	10.000	10.000	40.00	79.6	80.4
PE Retalac (50%ラクトース/50%ヒプロメロース 4000mPas)	20.000	20.000	80.00	79.6	80.4
タルク EP/JP	1.000	1.000	4.00	3.98	4.02
ステアリン酸 50 EP	1.000	1.000	4.00	3.98	4.02
錠剤の総質量:	100.000	100.000			
バッチ4:打錠混合物 30%Retalac(圧縮強度=50N および 130N):					
ラクトース一水和物 EP (錠剤 1 個当たり充填剤 100mg を添加)	0.000	0.000	00.00	0.0	0.0
PE Retalac (50%ラクトース/50%ヒプロメロース 4000mPas)	30.000	30.000	120.00	119.40	120.60
タルク EP/JP	1.000	1.000	4.00	3.98	4.02
ステアリン酸 50 EP	1.000	1.000	4.00	3.98	4.02
錠剤の総質量:	100.000	100.000			
バッチ5:打錠混合物 0%Retalac(圧縮強度=100N):					
ラクトース一水和物 EP (錠剤 1 個当たり充填剤 100mg を添加)	30.000	30.000	120.00	119.40	120.60
PE Retalac (50%ラクトース/50%ヒプロメロース 4000mPas)	0.000	00.000	00.00	0.0	0.0
タルク EP/JP	1.000	1.000	4.00	3.98	4.02
ステアリン酸 50 EP	1.000	1.000	4.00	3.98	4.02
錠剤の総質量:	100.000	100.000			

【0143】

様々なバッチの溶解プロファイルを、表4～6および図1～4に示す。特に、バッチ1～3の溶解プロファイルの概要を表4および図1に示す。バッチ1のプロファイルは、約30分以内に約92%の放出を示し、以降は一定の放出を示す。2時間後に完全溶解が得られた。バッチ2は、約30分以内に約83%の放出を示し、以降は一定の放出を示す。2時間後に完全溶解が得られた。バッチ3は、約30分以内に約74%の放出を示し、以降は一定の放出を示す。2時間後に完全溶解が得られた。

10

20

30

40

50

【0144】

【表4】

表4			時間	時間	時間	時間	時間
遅延剤濃度	試料	0	0.5	1	2	4	
10 % Retalac	1.		90.6	98.1	99.1	98.9	
	2.		93.7	97.6	97.5	97.6	
	3.		98.6	99.3	99.5	99.8	
	4.		93.7	97.5	98.1	98.2	
	5.		89.9	93.7	93.7	93.8	
	6.		89.6	97.2	97.5	97.6	
	平均	0	92.7	97.2	97.6	97.7	
15 % Retalac	1.		75.1	89.2	95.9	96.0	10
	2.		74.5	91.3	95.0	94.9	
	3.		85.7	99.1	100.3	100.2	
	4.		86.9	98.2	100.1	99.3	
	5.		84.7	93.9	94.6	94.3	
	6.		90.7	96.0	95.7	96.1	
	平均	0	82.9	94.6	96.9	96.8	
20 % Retalac	1.		68.1	87.7	97.8	97.8	20
	2.		62.0	83.2	95.2	96.3	
	3.		85.4	95.2	98.2	98.3	
	4.		76.6	94.7	97.2	96.9	
	5.		71.8	94.5	103.5	103.1	
	6.		80.6	95.4	99.0	98.9	
	平均	0	74.1	91.8	98.5	98.6	

【0145】

バッチ4の溶解プロファイルの概要を表5および図2に示す。バッチ4 Aは、約30分以内に約30%の放出を示し、以降は一定の放出を示す。6時間後に完全溶解に達した。バッチ4 Bは、約30分以内に約23%の放出を示し、以降は一定の放出を示す。6時間後に完全溶解に達した。この例において、錠剤硬度の差異は、放出速度の差異をもたらす。図3は、バッチ1~4の溶解プロファイルを示す。

【0146】

【表5】

表5			時間	時間	時間	時間	時間
遅延剤濃度	試料	0.5	1	2	4	6	
(A) 30% Retalac 50N 硬度	No.1	30.5	47.1	70.7	96.5	96.9	
	No.2	34.5	49.3	70.6	95	98	
	No.3	27.8	42.6	64.6	90.9	95.8	
		30.9	46.3	68.6	94.1	96.9	
(B) 30% Retalac 130N 硬度	No.4	22.5	37.1	54.9	81.2	92.5	
	No.5	25.9	42	67.1	94.5	108.7	
	No.6	23.3	36.5	57.8	87.9	101.8	
		23.9	38.5	59.9	87.9	101.0	

【0147】

バッチ5の溶解プロファイルの概要を表6および図4に示す。バッチ6は、組成物の即時放出型に相当する。バッチ5のプロファイルは、5分以内に90%の放出を示す。

2時 30 40 50

間以内に完全溶解に達した。

【0148】

【表6】

表6		分	分	分	分	分	分	分
遅延剤濃度	試料	0	5	15	30	45	60	120
0 % Retalac	1.		92.2	96.8	96.8	96.9	97.2	
	2.		96.7	100.6	99.9	100.3	100.7	
	3.		94.7	100.8	100.5	100.9	101.1	
	4.		86.5	92.7	92.9	93.1	93.3	
	5.		85.6	91	91.7	91.4	91.8	
	6.		84.5	88.1	87.1	87.1	87.5	
	平均	0	90.0	95.0	94.8	95.0	95.0	100

【0149】

前述したように、徐放性製剤の放出プロファイルは、遅延剤（すなわち、Retalac）の量ならびに錠剤硬度を調整することにより、特定のまたは所望の標的とする放出に変更することができる。放出は、コルヒチンの外層（すなわち、即時放出部分）の侵食ならびにコルヒチンの内層（すなわち、徐放性部分）の拡散を含む、様々な因子に左右される。コルヒチンの百分率は徐放性製剤においては低く、錠剤は小さいので、侵食と拡散の間のバランスは非常に敏感であり、きわめて具体的な溶解プロファイルを実現するために微調整される必要がある。

【0150】

[実施例4：エタノール中の徐放性コルヒチン製剤の溶解プロファイルの測定]

アルコール中での組成物の過量放出または溶解の可能性を評価するために、エタノール中のコルヒチン徐放性製剤の溶解を様々な時点で測定した。組成物を500mlの3種類の溶液、すなわち5%、20%および40%のエタノール中に37で溶解させ、6時間にわたり継続的に攪拌した。試料をいくつかの時点で抽出し、親水性マトリックス系内の原薬の溶解プロセスの動態を調べた。試料中のコルヒチン含量を、HPLC分析法を使用して分析した。

【0151】

[実施例5：徐放性コルヒチン製剤の治療効果]

コルヒチンを含有する徐放性製剤の治療効果を、健常被験者に投与される0.5mg即時放出製剤（対照製品）に対する、コルヒチンの約3種類の異なる0.5mg徐放性製剤（例えば、被験製品1、2、3）の生物学的利用率を評価する、複数回投与の無作為化クロスオーバー研究である臨床試験において評価した。研究の主なねらいは、血中ならびに好中球もしくは白血球中の被験および対照薬物の薬物動態（PK）を評価することである。

【0152】

研究目的：本研究の主要目的は、健常なヒト被験者におけるコルヒチンの被験製品と対照製品との薬物動態を比較することである。特に、血中のコルヒチンのレベル（本明細書において血中PKという）、好中球もしくは白血球中のコルヒチンのレベル（本明細書において好中球PKという）は、対照および被験製品による治療において評価する。

【0153】

試験の仮説は、徐放性錠剤の形態の等量のコルヒチンの投与が、等しい絶対生物学的利用率（曲線下面積、AUC）を維持しながら、より低いピークレベル（Cmax）をもたらすことである。白血球の60~70%を再構成する好中球が一般に炎症反応において中心的な役割を果たすと一般に理解されていることから、好中球中のコルヒチン濃度が測定され、さらに好中球中のコルヒチン濃度が、コルヒチンが治療として使用されるいくつかの疾患における主要なプレイヤーであると考えられている。したがって、この実験の目的

10

20

30

40

50

のために、白血球または好中球のいずれかが分析され得る。ゆえに、本明細書において使用される場合、好中球という用語はまた、使用される場合、白血球も指す。コルヒチンが好中球中に優先的に蓄積し、好中球の炎症促進性の機能の多くを抑制することが知られていることから、好中球がコルヒチン療法の主な標的であると考えられている。したがって、同様の濃度のコルヒチンが単離された好中球または白血球において達したかどうかを知ることは、潜在的な生物学的同等性 (b i o e q u i v a l e n c e) に関する情報を与える可能性があり、特別な関心事である。したがって、血中および好中球中のコルヒチン濃度を調べるために、試験全体を通じて様々な時点において血液を採取する。

#### 【0154】

概説的な研究デザイン：本研究は、無作為化クロスオーバー試験としてデザインされている。患者による3つの群 ( $n = 3 \times$  少なくとも8例) を設ける。群1は、約8～14日間、対照または被験薬物による治療を受ける。休薬期間後、患者は、約8～14日間、被験薬物1による治療を受ける。群2は、同期間に対照薬物による治療を受ける。休薬期間後、患者は同期間に被験薬物2による治療を受ける。群3は、同期間に対照薬物による治療を受ける。休薬期間後、患者は同期間に被験薬物3による治療を受ける。試験参加者は、最初の24時間は入院患者として、残りの期間は外来患者として治療を受ける。2つの試験の間には、十分に長期の休薬期間を設ける。

10

#### 【0155】

対象参加：患者からなる3つの群 ( $n = 3 \times$  少なくとも8例) を設ける。それぞれの被験薬物について、健常被験者を最初のラウンドとして1つの薬物に無作為に割り付ける。十分な休薬期間後、同じ対象に対照薬物を与える。

20

#### 【0156】

研究期間：被験薬物を約8～14日間連日で単一用量/日を投与する。研究は、24時間血中PK(高頻度データ収集)からなる。好中球PKを、実験期間の後半でのコルヒチンレベルの確証的な判定を可能にする間隔で分析する。

#### 【0157】

治療レジメン：以下は、治療レジメンがどのようなものであり得るかの例である。

#### 【0158】

#### 【表7】

	サイクル1	休薬	サイクル2
群1	14日間 対照または被験薬物1	14日間	14日間 被験薬物1または対照薬物
群2	14日間 対照または被験薬物2	14日間	14日間 被験薬物2または対照薬物
群3	14日間 対照または被験薬物3	14日間	14日間 被験薬物3または対照薬物

30

#### 【0159】

調査手法およびデータ解析：コルヒチンおよび任意選択でその代謝産物の評価のために分析化学手法 (H P I C) または免疫学的手法 (放射性免疫測定法) を利用してもよい。取集データは、適切なデータ管理および統計ソフトウェアにより解析する。

40

#### 【0160】

対象母集団：研究の母集団は、男性健常被験者からなる。本研究への包含のため、患者は、25～40歳；体重が60kg以上かつ120kg以下；健常；コルヒチン療法に対して競合する主な併存症もしくは禁忌症が無いこと；自発的に本研究に同意を示し、無作為に割り付けられることを要する。以下の基準：他の抗炎症/免疫抑制薬による進行中の療法；コルヒチンとの薬物相互作用が知られている薬物を用いた治療；腎/肝障害；コル

50

ヒチンに対する知られている過感受性に該当する患者は除外される。

【0161】

治療計画：薬物は1日1回朝に与えられる。

【0162】

データ収集計画：血中PKについて、研究開始から24時間にわたり短い間隔で（薬物動態データを確立するのに十分な時点、例えば、（次回の適用前）-1、+0.5時間、1時間、1.5時間、2時間、3時間、4時間、5時間、7時間、10時間、12時間、15時間および24時間）血液を採取する。追加の時点は、薬物の休薬期を調べるために、試験の終了時の投薬中止から24時間後および72時間後としてもよい。PK解析はコルヒチン血中濃度を含む。血液の単離およびコルヒチンの定量化のための適切な手法を適用する。

【0163】

好中球PKについて、いくつかの時点での未加工の血液から好中球を単離し、精製する。好中球を研究の初め、ならびに研究の終わりに少なくとも1回採取する。PK解析は、単離した好中球中のコルヒチン濃度を含む。

【0164】

[実施例6：心血管疾患の患者における即時放出製剤の治療効果]

心血管疾患の患者における即時放出製剤の治療効果を評価するために、アスピリンおよび高用量のスタチンを含む標準的な二次予防療法に対して0.5mg/日のコルヒチンを併用することで、客観的に診断され、および臨床的に安定した冠動脈疾患有する患者における心血管事象リスクを減少させられるかどうかを明らかにするために、前向き無作為化観察者盲検評価項目試験を行った。本研究はPCT/AU2013/001261に記載されており、参照によりその内容全体が本明細書に組み込まれる。

【0165】

研究の実施およびデザイン：Heart Research Institute of Western Australiaが中心となってLoDoDo試験を行った。試験は、オーストラリア臨床試験登録(Australian Clinical Trial Registry)(12610000293066)に登録されている、主席試験責任医師によりデザインされ、2008年7月、西オーストラリア州パースのサー・チャーチルズ・ゲアードナー病院(Sir Charles Gairdner Hospital Perth Western Australia)の、ヒトを対象とした研究の倫理委員会(Human Research Ethics Committee)による倫理上の承認を得た。外部の資金源は無かった。

【0166】

研究は、前向き無作為化非盲検評価項目デザインであった。日常的に臨床レビューを呈する、確定診断された冠疾患有する、適格性を有し同意の得られた患者を、当該患者の医療に他の変更を加えることなく、コルヒチン0.5mg/日またはコルヒチン非投与に無作為に割り付けた。熟練した評価者(adjuster)盲検による治療割り付けにより、すべてのアウトカム(outcome)を評価した。

【0167】

研究サイズおよび適格性：対照群に無作為に割り付けた患者28例および治療に無作為に割り付けた患者250例で、無作為化を行った日以降少なくとも4週間コルヒチンに対する忍容性を示した患者250例を含む可能性がある研究母集団を形成することが計画された。以下の基準：1)血管造影的(angiographically)に冠動脈疾患有の診断が確定していること；2)年齢35～85歳；3)少なくとも6ヶ月間は臨床的に安定、4)コルヒチン療法に対して競合する主な併存症または禁忌症が無いこと、5)療法を遵守し、定期的な心臓病学経過観察のために通院するとみなされること、および、6)同意が得られ、研究へ無作為に割り付けられる意思があることのそれぞれを満たす場合、患者は、組み入れに適格であるとした。バイパス手術歴のある患者は、バイパス手術を受けて以降10年超が経過している場合、またはバイパス手術後、移植不全の血管造影

エビデンスがあったかもしくはステント術 (stenting) を受けた場合にかぎり、適格とした。無作為化の前に、すべての患者はインフォームドコンセント (informed consent) に署名した。

【0168】

無作為化：割付けの順序は、コンピュータでの作成とし、常時、試験責任医師に知られないようにし、被験患者の評価または管理に全く関与しないリサーチアシスタントによって管理された。アシスタントが同意書を受け取ると、患者の人口統計学的データをデータベースに入力し、試験責任医師および患者には文書により割り付けられた治療群が通知される。有効な最小用量のコルヒチンを使用することを選択するにもかかわらず、何人かの患者が胃腸副作用により無作為化後、早期に療法を中止する可能性が予想された。治療群において必要な数の患者が実際に治療に対する忍容性を示すことを保証するために、プロトコールにより、患者が最初の1ヶ月で副作用によってコルヒチンを中断した場合、リサーチアシスタントが新たに補充した患者を治療に割り当てる可能にした。療法に対する不耐容性を示した患者は、ひき続き本研究の対象とし、通常の方法に従って、主要 Intention-to-treat 解析に包含された。

10

【0169】

介入 (intervention)：有効な治療に無作為に割り付けられた患者は、紹介の心臓病専門医により1日0.5mgのコルヒチンの処方を受けた。薬物は通常の薬剤師によって調剤され、請求する場合、患者はそれらの処方せんにかかる費用の払戻しを受けた。他のすべて治療は通常通り継続された。

20

【0170】

経過観察および臨床成績の定義：治療に対する患者の遵守および成績データを定期的な経過観察訪問時における任意の予定外の来院時に収集した。急性冠症候群 (ACS) を (a) 血清トロポニンの正常の上限を上回る上昇を伴う急性虚血性胸痛によって明らかにされるような、急性心筋梗塞 (AMI) または (b) 血清トロポニンの上昇を伴わないが、患者の冠動脈解剖学的形態に変化がみられる血管造影的エビデンスを伴う患者の狭心症の最近の加速的な進行によって明らかにされるような、不安定狭心症 (UA) のいずれかとして定義した。(不安定狭心症 Braunwald 分類 I B および II B 型)。ACS は、著しいステント内狭窄または急性ステント血栓症のエビデンスが認められる場合、ステント関連性があるとして特徴付けた。院外心肺停止を、患者の死亡診断書によって証明されるような、突然死、または実証された心停止、心室頻拍もしくは心室細動を伴う突然の虚脱からの回復として定義されるような、非致死性の院外心肺停止のいずれかとして定義した。非心原性虚血性脳卒中は、心房細動もしくは頭蓋内出血によるものでは無いとして神経内科医によって判断された、CT または MRI で証明された虚血性脳卒中として定義した。

30

【0171】

主要有効性のアウトカムは、複数の項目、すなわち ACS、致死性もしくは非致死性院外心肺停止、または非心原性虚血性脳卒中であった。副次的アウトカムは、(a) 主要アウトカムの個々の項目および (b) ステント疾患に無関係の ACS の項目であった。

40

【0172】

タイムライン：あらかじめ指定された研究期間は、すべての患者について2年間の最低限の経過観察とした。したがって、研究は2012年5月31日に終了した。5月中、すべての生存患者に電話で連絡を取り、遵守状況および経過観察の最終日時点のアウトカムデータを収集した。最終のアウトカムデータをすべての患者から入手し、経過観察不能例の患者はいなかった。

【0173】

統計的検出力 (statistical power)：対照群が、8%の混合性の事象発症率 (ACS、院外心肺停止または非心原性虚血性脳卒中)、2年間の参加者受け入れ期間および2年間の参加者受け入れ期間後の経過観察を想定したところ、計画されたサンプルサイズは、5%の両側有意水準に基づいて0.50未満のハザード比を検出するた

50

めに 80 % 超の検出力を与えた。

#### 【 0174 】

データ解析：平均および標準偏差を含む概略の統計は、治療群によるすべてのベースラインの特徴について算定された。事象アウトカムまでのすべての時間は、(1) 事象もしくは死亡の日；または(2) 明確に定めた事象を経験しなかった患者についての試験終了日のいずれかから、無作為化当日を引くことにより、日数で算定した。あらかじめ指定したように、主要有効性分析は、Intention-to-treat 原則に基づいた。Intention-to-treat 解析は、無作為化されたすべての対象および無作為化から試験終了までの期間のすべての事象を対象とした。試験終了日は 2012 年 5 月 31 日と定めた。副次的な、あらかじめ指定した On-treat 解析もまた、無作為化を行った最初の 1 カ月を超えて、療法に対する忍容性を示し、療法を滞りなく受けた患者を対象に実施した。無作為化からコルヒチン治療レジメンの不遵守までの期間のすべての事象を本解析の対象とした。  
10

#### 【 0175 】

すべてのアウトカムについての事象初発時期は、Kaplan-Meier ロットを使用して表される。主要有効性アウトカムは、対照もしくはコルヒチンとして符号化された (coded) 治療群を含む、コックス比例ハザードモデルを使用して解析した。同様に副次的アウトカムを解析した。加えて、主要解析は、性別、年齢、糖尿病の診断、心筋梗塞既往歴、不安定狭心症、冠動脈バイパス手術、冠動脈血管形成、アスピリン、クロピドグレルもしくは両方、高用量スタチン療法 (40 mg 以上のアトルバスタチンに等価のスタチンの用量として定義)、遮断薬、カルシウム遮断薬およびACE 阻害剤を用いた療法によって層別した。  
20

#### 【 0176 】

結果：2008 年 8 月から 2010 年 5 月までの間、定期的な外来心臓病学レビューのために来院した、安定冠動脈疾患有する患者 901 例について、本研究の適格性を評価した。それらの患者のうち、297 例 (33 %) は患者組み入れの選択基準を満たさず、72 例 (8 %) は参加を辞退し、532 例 (59 %) が本研究に登録された。532 例のうち 250 例を対照群、282 例を治療群に無作為に割り付けた。治療群に無作為に割り付けた患者のうち、32 例 (11 %) が胃腸への副作用による早期の不耐容性を訴え、その後、患者 7 例が療法を再開しないことを選択すると報告した。無作為化された全患者 532 例について、最短で 24 カ月から最長で 44 カ月までの研究期間にわたって追跡した。追跡中央値は 36 カ月であった。  
30

#### 【 0177 】

アウトカム：コルヒチン治療に割り付けられた患者 15 / 282 例 (5.3 %) および対照群に割り付けられた患者 40 / 250 例 (16 %) を含む、患者 55 / 532 例に主要アウトカムが生じた (ハザード比 0.33, 95 % CI ; 0.18 ~ 0.59, p < 0.001、治療必要数 11)。カルシウムチャネル遮断薬および遮断薬療法の利用による調整をし、主要アウトカムについて感受性解析を行った。それらの結果は、主要解析と一致していた。  
40

#### 【 0178 】

主要アウトカムにおけるコルヒチンの効果は、早期において明らかであり、コルヒチンによるベネフィットは追跡期間全体を通じて継続してみられた。いずれの臨床的もしくは治療的変数を基にしても、他と異なる治療効果を示すエビデンスはみられなかった。

#### 【 0179 】

主要アウトカムの抑制が概ね、ACS を呈する患者の数の減少によってもたらされた (13 / 282 (4.6 %) 対 34 / 250 (13.4 %) ハザード比 0.33 ; 95 % CI ; 0.18 ~ 0.63 ; p < 0.001)。院外心停止および非心原性虚血性脳卒中はまれであったが、治療群において抑制された。

#### 【 0180 】

ACS を呈する患者 47 例のうち、その事象は、8 例 (17 %) においてステント関連

50

であった（各群において2例が急性ステント血栓症のエビデンスを有し、各群において2例がステント内狭窄のエビデンスを有していた）。さらなる解析によって、治療に無作為に割り付けられた患者がステント疾患とは無関係であるACS（9/282（3.2%）対30/250（12%）ハザード比0.26、95%CI；0.12~0.55；p<0.001）、AMIに関連するACS（4/282（1.4%）対14/250（5.6%）ハザード比0.25、95%CI；0.08~0.76；p=0.014）、またはUAに関連するACS（5/282（1.8%）対16/250（6.4%）ハザード比0.27、95%CI；0.10~0.75；p=0.011）を呈する可能性が低かったことが確認された。

## 【0181】

10

治療に無作為に割り付けられ、早期の不溶性または非遵守により、最初の1カ月を超えて療法を受けなかった患者39例のうち、4例（10%）が急性ステント血栓症（n=1）およびUA（n=3）によるACSを呈した。無作為化の最初の1カ月を超えて療法を遵守し、溶容性もあった患者は、対照群よりも事象が有意に少なかった（11/243（4.5%）対40/250（16%）ハザード比0.29、95%CI；0.15~0.56；p<0.001）。On-treat解析の結果は、Intention-to-treat解析に基づく結果と一致していた。

## 【0182】

コルヒチン群において患者4例が死亡したのに対し、対照群においては患者10例が死亡した。対照群の10例のうち、5例は心臓性の推定原因；2例は院外心停止の後に、2例は心筋梗塞後の心原性ショックにより、および1例はバイパス手術の後に死亡した。コルヒチン群における患者4例は全員、非心臓性の原因により死亡した。

20

## 【0183】

本試験は、安定冠動脈疾患患者において標準的療法にコルヒチン0.5mg/日を追加することで、ACS、院外心停止および非心原性虚血性脳卒中を含む、心血管事象のリスクが有意に減少することを明示する。コルヒチンの有益性は、対照群における低い事象発症率によって明らかにされたように、高用量スタチンを含む、有効な二次予防戦略の広範囲に及ぶ使用という事情をもとに達成された。コルヒチンを追加することの効果は、早期に明らかになり、経時的にひき続き認められ、ステント疾患に無関係なACSの減少により概ね導かれた。

30

## 【0184】

## [実施例7：徐放性コルヒチン製剤の用量調整]

適切な用量を決定するために、徐放性製剤を、異なる体重の患者母集団に投与し得る。0.5mg錠剤が平均体重の患者におけるある一定のコルヒチンの血漿中レベルをもたらし、この特定のレベルが、有効性を達成するうえですべての患者において到達されることを要すると仮定し、異なる体重群において0.5mg錠剤のPK分析を行うことができる。体重の重い患者において血中のレベル（CmaxおよびAUC）がより低く、高用量への用量調整が必要であることを示唆することが予想される。

## 【0185】

研究目的：本研究の主要目的は、少なくとも2つの異なる体重群の健常なヒト被験者における0.5mgコルヒチン錠剤の薬物動態を比較することである。特に、血中のコルヒチンレベルは、治療時に評価する。試験される仮定は、等量のコルヒチンの投与が、体重に応じて異なるコルヒチンレベルをもたらすことである。体重およびコルヒチンレベルは逆相関である。

40

## 【0186】

概括的な研究デザイン：本研究は、無作為化クロスオーバー試験としてデザインされている。n=少なくとも対象8例を体重に応じて選択する。2群を設ける場合、50%を体重の軽い群（例えば、65kg未満）、50%を体重の重い群（例えば、90kg超）とする。

## 【0187】

50

研究期間：被験薬物を1回投与する。研究は、24時間血中PK（高頻度データ収集）からなる。

【0188】

調査手法およびデータ解析：コルヒチンの評価のために、分析化学手法（HPLC）または免疫学的手法（放射性免疫測定法）を利用してよい。取集データは、適切なデータ管理および統計ソフトウェアにより解析する。

【0189】

対象母集団：研究の母集団は、男性健常被験者からなる。本研究への包含のため、患者は、年齢25～40歳；体重が50kg以上かつ120kg以下；健常；コルヒチン療法に対して競合する主な併存症もしくは禁忌症が無いこと；同意が得られ、研究へ無作為に割り付けられる意思があることを要する。以下の基準：他の抗炎症／免疫抑制薬による進行中の療法；コルヒチンとの薬物相互作用が知られている薬物を用いた治療；腎／肝障害；コルヒチンに対する知られている過感受性に該当する患者は除外される。

【0190】

治療計画：薬物は、本試験の朝に1回与えられる。

【0191】

データ収集計画：血中PKについて、研究開始から24時間にわたり短い間隔で（薬物動態データを確立するのに十分な時点、例えば、（次回の適用前）-1、+0.5時間、1時間、1.5時間、2時間、3時間、4時間、5時間、7時間、10時間、12時間、15時間および24時間）血液を採取する。追加の時点は、薬物の休薬期を調べるために、試験の終了時の投薬中止から24時間後および72時間後であり得る。

【0192】

[実施例8：コルヒチンの徐放性（SR）対即時放出（IR）の非臨床薬物動態試験]

本実験において、十分に多くの数の適切な実験動物（例えば、マウスもしくはラットなどのげっ歯類、各群につき少なくとも5匹）を使用する。対照薬物はコルヒチンのIR錠剤である。被験薬物はコルヒチンのSR錠剤である。

【0193】

マウスの対照群に、治療域にある強度のIRコルヒチンの单一初回用量を投与する（治療効果が観察可能であるコルヒチンの血漿中レベル範囲。使用する実験動物種において、LD50を十分に下回るなかでも最大のレベル、なおかつ最大のレベルの約6分の1である最小のレベルとして、任意に決定および設定される。）。被験群に、同じ強度のSRコルヒチンの单一初回用量を投与する。15分、30分、45分、1時間経過後、次いで12時間経過時点までは1時間ごとに、さらには24時間経過時点までは3時間ごとに両群から血液を採取する。同時に、3時間、6時間、12時間および24時間後に被験および対照動物のケージから排泄物を採取する（被験および対照動物は同じケージ内に収容しなければならない）。

【0194】

主要測定値：コルヒチン血漿中レベル。副次的測定値：対照動物に比べて被験動物においてより低い程度の腸肝再循環が生じているかどうかをみるための、排泄物中のコルヒチンおよびその代謝産物の定量。血液試料を処理し、HPLC解析または同等の定量法を用いて血漿中のコルヒチンレベルを測定する。

【0195】

結果：実験によって被験および対照動物においてコルヒチンの全吸収（曲線下面積）が類似していることが示されると予想される。しかしながら、対照動物において、コルヒチン吸収は投与約1時間後にピークを迎え、その後急速に低下する。2～3時間後、コルヒチンレベルは治療域未満となる。さらに、未代謝のコルヒチンの腸肝再循環により、3～6時間後、特徴的な第2のピークで表される、再吸収が生じる。

【0196】

しかしながら、被験動物（SR）において、コルヒチンレベルは、より緩徐に上昇し、対照動物において観察されたようにコルヒチンのピークレベルに到達しない。ピークレベ

10

20

30

40

50

ルは、3～8時間後に観察され、その後ゆっくりと減少する。治療的なコルヒチンレベルは、少なくとも12時間持続する。肝臓でのコルヒチンのより完全な代謝により、腸肝再循環は、それほど生じず、第2のピークは観察することはできない。副次的測定値として、対照動物に比べて被験動物においてより低い程度の腸肝再循環が生じているかどうかを見るために、被験および対照動物の排泄物を調べる。代謝コルヒチンに対する未変化コルヒチンの比は、被験動物に比べて対照動物においてより高いことが示され得る。したがって、S Rコルヒチンは、肝臓でのコルヒチンのより完全な代謝をもたらす。

#### 【0197】

##### [実施例9：コルヒチンのS R対I Rの非臨床安全性試験]

本実験において、十分に多くの数の適切な実験動物（例えば、マウスもしくはラットなどのげっ歯類、各群につき少なくとも5匹）を使用する。対照薬物はコルヒチンのI R錠剤である。被験薬物はコルヒチンのS R錠剤である。

10

#### 【0198】

マウスの対照群に、治療域にある強度で1回用量I Rコルヒチン/日を投与する（治療効果が観察可能であるコルヒチンの血漿中レベル範囲。使用する実験動物種において、LD50を十分に下回るなかでも最大のレベル、なおかつ最大のレベルの約6分の1である最小のレベルとして、任意に決定および設定される。）。被験群に、同じ強度で1回用量S Rコルヒチン/日を投与する。代替として、被験および対照動物に、朝に1回および晩に1回、計1日2回用量投与する。実験の期間は2週間である。

#### 【0199】

主要測定値は、胃腸有害事象（例えば、急激な腹痛、下痢など）の発症である。これは3通りの方法で評価する。疾病の徴候を調べる所定の標準化された方法を用いて、毎日、被験動物の行動を観察する。第2に、形態ならびにアポトーシス性好中球の有無について、毎日排泄物を調べる。第3に、個々の動物を所定の時点で屠殺し、コルヒチン毒性の病理組織学的な兆候について小腸および大腸を調べる。

20

#### 【0200】

結果：実験を通じて、対照動物が被験動物よりも胃腸有害事象をより患うことが予想され得る。したがって、S RコルヒチンはI Rコルヒチンよりもより良好な安全性プロファイルを示す。

#### 【0201】

##### [実施例10：コルヒチンのS R対I Rの臨床安全性試験]

30

実験動物がコルヒチン投与に関する有害事象の調査に適していないことが判明した場合、同等の実験をヒトで行う。実験は、成人健常被験者または追加としてコルヒチンを必要とする患者で実施する。統計学有意性に達するように、十分に多くの人数を対象とする。被験および対照の薬物治療は、0.25～1mgの強度のコルヒチンのS RまたはI R経口固形剤形からなる。コルヒチンの治療レベルに達するように、十分に高用量を投与する。1日1回投与に対する代替として、被験薬物を上記実施例3に示すように1日2回与える。対照プラセボ効果に対する代替として、プラセボ群を両方の実験設定に含める。実験の期間は、2週間から1ヶ月の間とする。

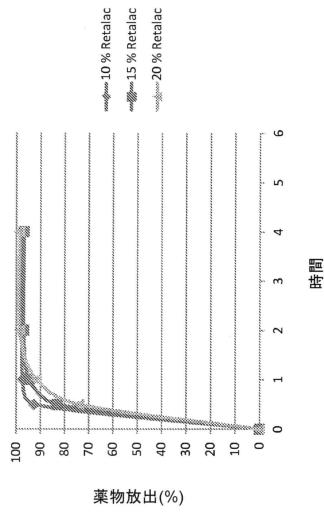
#### 【0202】

本明細書に記載の本発明の多くの修正および他の実施形態が、上述の説明および関連する図面において提示された教示の利益を享受する、それらの発明が関わる当業者に想起される。したがって、本発明が開示された特定の実施形態に限定されることなく、修正および他の実施形態が添付の特許請求の範囲の範囲内および本明細書に開示の実施形態の一覧に含まれるように意図されていることが理解されるべきである。特定の用語が本明細書中に用いられているが、それらは一般的かつ説明的な意味でのみ使用されており、限定の目的で使用されていない。

40

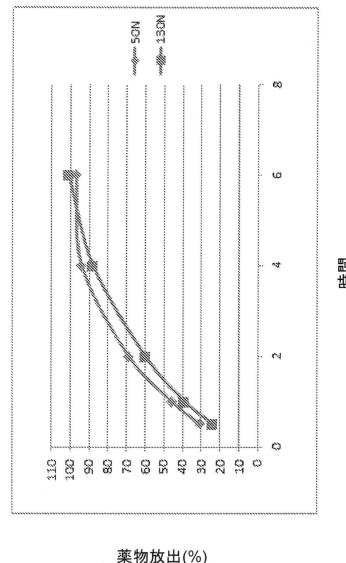
【図1】

図1



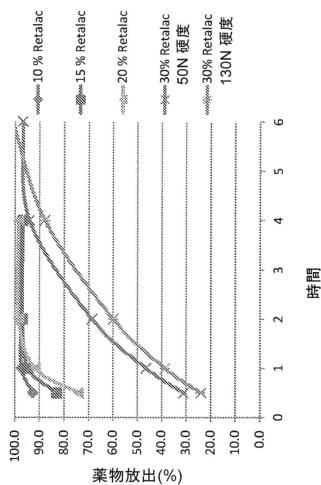
【図2】

図2



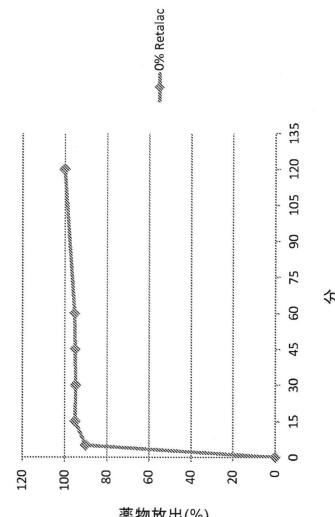
【図3】

図3



【図4】

図4



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	9/22	(2006.01)
A 6 1 K	9/52	(2006.01)
A 6 1 K	9/70	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2017.01)
A 6 1 K	47/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/06	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
		A 6 1 K 9/22
		A 6 1 K 9/52
		A 6 1 K 9/70
		A 6 1 K 9/14
		A 6 1 K 9/08
		A 6 1 K 47/38
		A 6 1 K 47/26
		A 6 1 K 47/36
		A 6 1 K 47/42
		A 6 1 K 47/04
		A 6 1 K 47/02
		A 6 1 K 47/14
		A 6 1 K 47/20
		A 6 1 K 47/12
		A 6 1 P 9/00
		A 6 1 P 29/00
		A 6 1 P 19/06
		A 6 1 P 27/02
		A 6 1 P 25/28

(74)代理人 100142996

弁理士 森本 聰二

(74)代理人 100166268

弁理士 田中 祐

(74)代理人 100170379

弁理士 徳本 浩一

(74)代理人 100180231

弁理士 水島 亜希子

(72)発明者 リエル,スザンヌ

アラブ首長国連邦,ドバイ,パーム・ジュメイラ,ティアラ・レジデンス,タンザナイト,アパートメント 1102

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 中国特許出願公開第101732274(CN, A)

特表2012-519725(JP, A)

特開2011-140498(JP, A)

特開2012-236846(JP, A)

特表2013-510873(JP, A)

国際公開第2012/100949(WO, A1)

特表2005-523885(JP, A)

特開2000-034224(JP, A)

特許第64804200(JP, B2)

医薬品添加物事典2007,薬事日報社,2007年 7月25日,第1刷,pp.150-151

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31 / 00 - 31 / 8 0

A 61K 9 / 00 - 9 / 72  
A 61K 47 / 00 - 47 / 69  
A 61P 9 / 00  
A 61P 19 / 06  
A 61P 25 / 28  
A 61P 27 / 02  
A 61P 29 / 00

WPI

JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)

Caplus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)