

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成31年2月7日 (2019.2.7)

【公表番号】特表2018-500365(P2018-500365A)

【公表日】平成30年1月11日 (2018.1.11)

【年通号数】公開・登録公報2018-001

【出願番号】特願2017-534610(P2017-534610)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/22 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/32

A 6 1 P 9/04

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/22

【手続補正書】

【提出日】平成30年12月19日 (2018.12.19)

【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

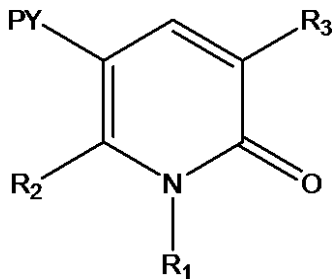
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

駆出率が保持された心不全（H F p E F）の治療薬であって、式（I）

【化 1】



（ I ）

式中、R₁ が水素、- C₁ ~ C₆ アルキル、または - C₁ ~ C₆ アルキル - OH であり、
 R₂ が - C₁ ~ C₆ アルキルであり、
 R₃ が水素、- NH₂、- CN、- C (O) NH₂、ハロ、- NH (C₁ ~ C₆ ア

ルキル)、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH(COC_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、または $-CO_2C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ であり、且つ

P Y が 1 個または 2 個の $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 基で置換されていてもよい 4 - 、 3 - または 2 - ピリジニルである；
 の 5 - (ピリジニル) - 2 (1 H) - ピリジノン化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含み、

前記治療薬が、H F p E F の症状を緩和するために有効な定常状態における血漿中レベルを達成する量で式 (I) の前記化合物を送達可能な持続性送達製剤であり、

毎分 $0.1 \mu g / \text{体重 } kg$ から毎分 $20 \mu g / \text{体重 } kg$ の間の範囲で式 (I) の前記化合物が送達される 治療薬。

【請求項 2】

前記持続性送達製剤が静脈内輸液である、請求項 1 に記載の 治療薬。

【請求項 3】

前記持続性送達製剤が経口制御放出製剤である、請求項 1 に記載の 治療薬。

【請求項 4】

前記投与により $100 \sim 400 ng / mL$ の範囲の式 (I) の前記化合物の血漿中濃度が達成される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の 治療薬。

【請求項 5】

前記経口制御放出製剤が

(i) 式 (I) の前記化合物と 1 種類以上の重合体と 1 種類以上の賦形剤を含むコア、および

(i i) 徐放性被覆材

を含む、請求項 3 に記載の 治療薬。

【請求項 6】

前記製剤が、式 (I) の化合物、

$80000 \sim 120000 cps$ の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース

約 $50 cps$ の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース

および少なくとも 1 種類の薬学的に許容可能な賦形剤を含み、

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース ($80000 \sim 120000$) と前記ヒドロキシプロピルメチルセルロース (約 $50 cps$) の比率が $2:1 \sim 1:2$ であり、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの総計またはヒドロキシプロピルメチルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースに対する式 (I) の化合物の比率が $1:2 \sim 1:6$ である、請求項 5 に記載の 治療薬。

【請求項 7】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース ($80000 \sim 120000$) のヒドロキシプロピルメチルセルロース ($50 cps$) に対する比率が約 $1:1$ である、請求項 6 に記載の 治療薬。

【請求項 8】

式 (I) の前記化合物が前記コアの $10 \sim 30$ (重量 / 重量) % の量で存在する、請求項 6 又は 7 に記載の治療薬。

【請求項 9】

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース ($80000 \sim 120000$) が前記コアの $20 \sim 40$ (重量 / 重量) % の量で存在する、請求項 6 から 8 のいずれか一項に記載の 治療薬。

【請求項 10】

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロース (約 $50 cps$) が前記コアの $20 \sim 40$ (重量 / 重量) % の量で存在する、請求項 6 から 9 のいずれか一項に記載の 治療薬。

【請求項 11】

前記コアが、式 (I) の化合物、

少なくとも２種類の天然ガム類および少なくとも１種類の薬学的に許容可能な賦形剤を含む親水性マトリックスを含み、

前記２種類の天然ガム類の比率が２：１～１：２であり、且つ

式（Ⅰ）の前記化合物の前記親水性マトリックスに対する比率が１：１～１：２．５である、請求項５に記載の治療薬。

【請求項１２】

前記親水性マトリックスがキサンタンガム、ローカストビーンガムまたはそれらの混合物を含む、請求項１１に記載の治療薬。

【請求項１３】

前記コアが

（ｉ）式（Ⅰ）の化合物、１種類以上の重合体、および１種類以上の賦形剤を含む被覆組成物、および

（ｉｉ）不活性球形粒子

を含み、

前記球形粒子の表面上に前記被覆組成物が被覆されており、

式（Ⅰ）の化合物の前記球形粒子に対する比率が約１：５～１：２５であり、且つ、前記被覆粒子がシール性被覆材をさらに含む、請求項５に記載の治療薬。

【請求項１４】

式（Ⅰ）の前記化合物が１，２－ジヒドロ－３－シアノ－６－メチル－５－（４－ピリジニル）－２（１Ｈ）－ピリジノンである、請求項１から１３のいずれか一項に記載の治療薬。

【請求項１５】

前記徐放性被覆材がセルロース誘導体、またはアクリル酸、メタクリル酸および／もしくはそれらのエステル共重合体を含む、請求項５から１４のいずれか一項に記載の治療薬。

【請求項１６】

前記セルロース誘導体がエチルセルロースである、請求項１５に記載の治療薬。

【請求項１７】

前記徐放性被覆材が低粘度ＨＰＭＣをさらに含む、請求項１５に記載の治療薬。

【請求項１８】

前記徐放性被覆材が、アクリル酸、アクリル酸エステル、メタクリル酸、メタクリル酸エステルまたはそれらの混合物の共重合体であって、所望によりメタクリル酸エステルが第四級アンモニウム基を有していてもよい前記共重合体を含む、請求項５から１７のいずれか一項に記載の治療薬。

【請求項１９】

前記製剤が１よりも多くの徐放性被覆材を含む、請求項５から１８のいずれか一項に記載の治療薬。

【請求項２０】

前記製剤がシール性被覆材、緩衝性被覆材および腸溶放出性被覆材のうちの１つ以上をさらに含む、請求項５から１８のいずれか一項に記載の治療薬。

【請求項２１】

前記製剤により約０．３７５μｇ／ｋｇ体重／分から約０．７５μｇ／ｋｇ体重／分までの速度で前記薬品が血流に送達される、請求項１から２０のいずれか一項に記載の治療薬。

【請求項２２】

式（Ⅰ）の前記化合物の血漿中濃度をモニターし、必要であれば１００～４００ｎｇ／ｍＬの範囲の血漿中濃度を達成するように投与量を調節するステップをさらに含む請求項１から２１のいずれか一項に記載の治療薬。