

【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30年6月14日 (2018.6.14)

【公表番号】特表2017-515821(P2017-515821A)

【公表日】平成29年6月15日 (2017.6.15)

【年通号数】公開・登録公報2017-022

【出願番号】特願2016-566935(P2016-566935)

【国際特許分類】

C 0 7 D 498/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/439 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/107 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 15/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 498/22 3 0 1

C 0 7 D 498/22 C S P

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 9/10

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/12

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 15/02

【手続補正書】

【提出日】平成30年4月20日 (2018.4.20)

【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】

リファキシミンとジエチレングリコールモノエチルエーテルとの溶媒和物形であることを特徴とするリファキシミン結晶形。

【請求項 2】

正方晶結晶系を特徴とし、空間群が $P4_12_12$ であり、かつ単位格子定数が、 $a = b = 16.51(1)$; $c = 36.80(1)$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$; $V = 1002.7(1)$ ³ である請求項 1 記載のリファキシミン結晶形。

【請求項 3】

角度 $2\theta \pm 0.1^\circ$ の値が、 5.9° ; 9.0° 及び 12.9° ; 又は 5.9° ; 12.9° 及び 18.8° ; 又は 5.9° ; 15.4° 及び 23.4° ; 又は 9.0° ; 15.4° 及び 23.4° 又は 12.9° ; 22.8° 及び 23.4° にピークを有する X 線回折スペクトルを特徴とする請求項 1 又は 2 記載のリファキシミン結晶形。

【請求項 4】

角度 $2\theta \pm 0.1^\circ$ の値が、 5.9° ; 9.0° ; 12.9° ; 15.4° ; 18.8° ; 22.8° 及び 23.4° にピークを有する X 線回折スペクトルを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のリファキシミン結晶形。

【請求項 5】

溶媒が、リファキシミンとの化学量論比 1 : 1 のジエチレングリコールモノエチルエーテルである溶媒和物形であることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のリファキシミン結晶形。

【請求項 6】

・ジエチレングリコールモノエチルエーテルをリファキシミンに $10 : 1 \sim 100 : 1$ のモル比で、室温 ~ 100°C の温度で 5 分 ~ 5 時間の間添加してリファキシミン溶液を得る工程 ;

・この溶液を室温 ~ 20°C の温度に冷却する工程 ;

・得られた沈殿物を濾過する工程 ;

・得られた沈殿物を室温 ~ 40°C の温度、周囲圧力 ~ 真空圧力下で 5 分 ~ 1 日間の間乾燥する工程

を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のリファキシミン結晶形を製造する方法であって、

乾燥工程前の沈殿物を、必要に応じて、無極性溶媒である $\text{C}_3 - \text{C}_7$ 直鎖状又は環状又は芳香族アルキルで洗浄する、方法。

【請求項 7】

生成物を凍結乾燥によって乾燥する請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

有効量の請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のリファキシミン結晶形と薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 9】

感染症又は炎症の治療又は予防に有効な $20 \sim 1200 \text{ mg}$ の量でリファキシミン結晶形を含む請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

錠剤、カプセル剤、クリーム剤、又は懸濁剤用顆粒剤の形態である請求項 8 又は 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

4.5 よりも高い pH 値で放出制御性、時限放出性又は速放性を有する請求項 8 ~ 10 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 12】

細菌エシェリキア コリ又はクロストリジウム ディフィシルによって生じる腸感染症、旅行者下痢症、感染性下痢症、クローン病、過敏性腸症候群 (IBS)、腸炎、全腸炎、憩室炎、小腸における細菌の過剰増殖の症候群 (SIBO)、大腸炎、痔不全、慢性痔炎、肝性脳症、機能性胃腸障害、下痢症を伴う機能性消化不良及び膣感染症のような腸障害の治療又は予防のための請求項 8 ~ 11 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 13】

X 線分析における解析基準としての請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のリファキシミン結

晶形 の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0195

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0195】

(実施例 15)

(リファキシミンを含む錠剤の溶出の決定)

リファキシミン錠剤の溶出の決定を、欧州薬局方第 8.0 版 (European Pharmacopeia ED. 8.0) ; 2.9.3、第 288 頁、2014 に準じて行った。200 mg のリファキシミン多形を含む Normix (登録商標) の錠剤を、実施例 10 に従って調製したリファキシミンを含む錠剤及び無定形リファキシミンを含む錠剤と比較した。無定形リファキシミン錠剤は、リファキシミン代わりに無定形リファキシミンを用いたこと以外は実施例 10 の記載と同じ条件下で調製した。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0198

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0198】

【表 9】

表 9

時間	組成物実施例 10 (錠剤 リファキシミン τ)	Normix (登録商標) (錠剤 リファキシミン多形 α)	錠剤 無定形 リファキシミン
(分)	%リファキシミン (w/w)	%リファキシミン (w/w)	%リファキシミン (w/w)
0		0.0	0.0
15	6.0	2.5	4.1
30	11.5	2.8	9.3
45	17.1	2.8	12.5
60	16.6	3.1	17.0
90	18.3	3.2	19.4
120	27.1	3.1	23.0
180	22.4	2.7	27.2