

【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29年2月9日 (2017.2.9)

【公表番号】特表2016-504384(P2016-504384A)

【公表日】平成28年2月12日 (2016.2.12)

【年通号数】公開・登録公報2016-010

【出願番号】特願2015-551792(P2015-551792)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/155 (2006.01)

A 6 1 K 9/28 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 1/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 K 9/50 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/155

A 6 1 K 9/28

A 6 1 K 9/48

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 1/12

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04

A 6 1 K 9/50

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/32

【手続補正書】

【提出日】平成28年12月20日 (2016.12.20)

【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】

治療的有効量のビグアナイド化合物を含むコアと、摂取後遠位小腸に到達するまで該ビグアナイド化合物の放出を遅延させかつさらに、少なくとも約 6 . 0 の pH と接触した後の少なくとも約 10 分間のラグフェーズ (lag phase) のあいだ経口剤形からの該ビグアナイド化合物の放出を最小化させる、該コアを囲む腸溶コーティングとを有する、経口剤形を含む、前記ビグアナイド化合物送達用の遅延放出医薬組成物。

【請求項 2】

前記ラグフェーズが、少なくとも約 6 . 5 の pH との接触後の少なくとも約 10 分間である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記腸溶コーティングが少なくとも約 4 . 5 m g / c m ²、より好ましくは少なくとも約 5 . 0 m g / c m ² のコーティング重量を有する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記腸溶コーティングが前記経口剤形に、少なくとも約 3 . 0 % から少なくとも約 6 . 0 % (w t / w t) の重量増加まで適用される、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

約 pH 2 未満の水性媒体と 2 時間接触し、その後約 pH 5 . 5 以下の水性媒体と 30 ~ 45 分接触した後に、前記経口剤形が、約 10 % または 5 % 未満の治療的有効量のビグアナイド化合物を放出する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記経口剤形が、前記ラグフェーズ中に、約 15 %、10 %、または 5 % 未満の治療的有効量のビグアナイド化合物を放出する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記経口剤形が、約 6 . 8 の pH と接触後、約 90 分以内に約 75 % から約 100 % の治療的有効量の前記ビグアナイド化合物を放出する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記腸溶コーティングが、酸性媒体中で不溶性であるが pH 7 . 0 超で溶解するポリマーを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記ポリマーが E u d r a g i t F S である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記腸溶コーティングが、pH 5 . 5 以下では不溶性であるが pH 5 . 5 超で溶解するポリマーをさらに含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記ポリマーが E u d r a g i t L である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記 E u d r a g i t F S および前記 E u d r a g i t L が約 7 : 5 から約 5 : 7 の比率で存在する、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記 E u d r a g i t F S および前記 E u d r a g i t L が約 6 : 4 から約 4 : 6 の比率で存在する、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記腸溶コーティングが約 60 % の E u d r a g i t F S および約 40 % の E u d r a g i t L を含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

少なくとも約 4 % から 7 % (w t / w t) 重量増加、より好ましくは約 4 . 5 % から 6

% (w t / w t) 重量増加した総コーティング厚を提供する、コアと腸溶コーティングの間の密封コーティングをさらに含む、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

少なくとも約 21 mg / cm^2 から 41 mg / cm^2 より好ましくは少なくとも約 23 mg / cm^2 から少なくとも 35 mg / cm^2 の総コーティング厚を提供する、コアと腸溶コーティングの間の密封コーティングをさらに含む、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記密封コーティングがヒプロメロース、二酸化チタン、ポリエチレングリコール 400、ポリソルベート 80、トリアセチン、タルク、およびそれらの組み合わせを含む、請求項 1 6 または 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記ビグアナイド化合物が、メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン、およびイメグリミンから成る群から選択される、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記ビグアナイド化合物がメトホルミンまたはその塩を含む、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記ビグアナイドがメトホルミン塩酸塩を含む、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記経口剤形が、腸溶性にコーティングされた錠剤、カプセル、またはミクロスフェアを含む、請求項 1 ~ 2 0 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

対象においてビグアナイド化合物の投与に起因する有害事象の危険性を減少させるための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記有害事象が乳酸アシドーシスである、請求項 2 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記有害事象が、悪心、下痢、消化不良、および嘔吐から成る群から選択される消化器合併症である、請求項 2 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 5】

患者において代謝障害を治療するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記患者がビグアナイド化合物に対する禁忌を有する、請求項 2 5 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記患者が、低酸素状態、乳酸クリアランス障害、および前記ビグアナイド化合物のクリアランス障害から成る群から選択される禁忌を有する、請求項 2 6 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記患者が、前記ビグアナイド化合物のクリアランス障害をもたらす中等度の腎機能障害、重度の腎機能障害、または末期の腎疾患を有する、請求項 2 7 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記患者が、高血糖症を有する、請求項 2 5 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記高血糖症が慢性である、請求項 2 9 に記載の 医薬組成物。

【請求項 3 1】

前記高血糖症が、I I 型糖尿病によって引き起こされる、請求項 2 9 または請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

糖尿病前症を有する対象において糖尿病の発症を低減するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

対象において体重減少を誘発するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 1】

本明細書で開示される方法はまた、1 つ以上の追加の治療剤、例えば、D P P - I V 阻害剤（例えば、シタグリブチン、サクサグリブチン、ベルベリン、ビルダグリブチン、リナグリブチン、アログリブチン等）、化学感覚受容体リガンド（例えば、甘味受容体リガンド、苦味受容体リガンド、旨味受容体リガンド、酸味受容体リガンド、脂肪受容体リガンド、もしくは胆汁酸受容体リガンドといったもの）、抗肥満薬もしくは抗糖尿病薬、または化学感覚受容体アンタゴニスト、例えば、ラクチゾールの即時放出、長時間放出、または遅延放出製剤の投与をさらに含み得る。非限定的な例には、1 0 0 m g シタグリブチン O D、または 5 0 m g シタグリブチン B I D の投与をさらに含む実施形態が挙げられる。遅延放出製剤は、被包性小型錠剤として 2 つの成分を有する二重層錠剤またはカプセルであり得る。遅延放出製剤はまた、追加治療剤の p H 5 . 0 の腸溶コーティングを有する即時放出成分をさらに含み得る。

[本発明1001]

治療的有効量のピグアナイド化合物を含むコアと、摂取後遠位小腸に到達するまで該ピグアナイド化合物の放出を遅延させかつさらに、少なくとも約 6 . 0 の p H と接触した後の少なくとも約 10 分間のラグフェーズ (l a g p h a s e) のあいだ経口剤形からの該ピグアナイド化合物の放出を最小化させる、該コアを囲む腸溶コーティングとを有する、経口剤形を含む、前記ピグアナイド化合物送達用の遅延放出医薬組成物。

[本発明1002]

前記ラグフェーズが、少なくとも約 6 . 5 の p H との接触後の少なくとも約 10 分間である、本発明1001の医薬組成物。

[本発明1003]

前記腸溶コーティングが少なくとも約 4 . 5 m g / c m ²、より好ましくは少なくとも約 5 . 0 m g / c m ² のコーティング重量を有する、本発明1001または1002の医薬組成物。

[本発明1004]

前記腸溶コーティングが前記経口剤形に、少なくとも約 3 . 0 % から少なくとも約 6 . 0 % (w t / w t) の重量増加まで適用される、本発明1001または1002の医薬組成物。

[本発明1005]

約 p H 2 未満の水性媒体と 2 時間接触し、その後約 p H 5 . 5 以下の水性媒体と 30 ~ 45 分接触した後に、前記経口剤形が、約 10 % または 5 % 未満の治療的有効量のピグアナイド化合物を放出する、前記本発明のいずれかの医薬組成物。

[本発明1006]

前記経口剤形が、前記ラグフェーズ中に、約 15 %、10 %、または 5 % 未満の治療的有効量のピグアナイド化合物を放出する、前記本発明のいずれかの医薬組成物。

[本発明1007]

前記経口剤形が、約 6 . 8 の p H と接触後、約 90 分以内に約 75 % から約 100 % の治療的有

効量の前記ビグアナイド化合物を放出する、前記本発明のいずれかの医薬組成物。

[本発明1008]

前記腸溶コーティングが、酸性媒体中で不溶性であるがpH7.0超で溶解するポリマーを含む、前記本発明のいずれかの医薬組成物。

[本発明1009]

前記ポリマーがEudragit FSである、本発明1008の医薬組成物。

[本発明1010]

前記腸溶コーティングが、pH5.5以下では不溶性であるがpH5.5超で溶解するポリマーをさらに含む、前記本発明のいずれかの医薬組成物。

[本発明1011]

前記ポリマーがEudragit Lである、本発明1010の医薬組成物。

[本発明1012]

前記Eudragit FSおよび前記Eudragit Lが約7:5から約5:7の比率で存在する、本発明1011の医薬組成物。

[本発明1013]

前記Eudragit FSおよび前記Eudragit Lが約6:4から約4:6の比率で存在する、本発明1012の医薬組成物。

[本発明1014]

前記腸溶コーティングが約60%のEudragit FSおよび約40%のEudragit Lを含む、本発明1012の医薬組成物。

[本発明1015]

少なくとも約4%から7% (wt/wt) 重量増加、より好ましくは約4.5%から6% (wt/wt) 重量増加した総コーティング厚を提供する、コアと腸溶コーティングの間の密封コーティングをさらに含む、前記本発明のいずれかの医薬組成物。

[本発明1016]

少なくとも約21mg/cm²から41mg/cm²、より好ましくは少なくとも約23mg/cm²から少なくとも35mg/cm²の総コーティング厚を提供する、コアと腸溶コーティングの間の密封コーティングをさらに含む、本発明1001~1014のいずれかの医薬組成物。

[本発明1017]

前記密封コーティングがヒプロメロース、二酸化チタン、ポリエチレングリコール400、ポリソルベート80、トリアセチン、タルク、およびそれらの組み合わせを含む、本発明1016または1017の医薬組成物。

[本発明1018]

前記ビグアナイド化合物が、メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン、およびイメグリミンから成る群から選択される、前記本発明のいずれかの医薬組成物。

[本発明1019]

前記ビグアナイド化合物がメトホルミンまたはその塩を含む、本発明1018の医薬組成物。

[本発明1020]

前記ビグアナイドがメトホルミン塩酸塩を含む、本発明1019の医薬組成物。

[本発明1021]

前記経口剤形が、腸溶性にコーティングされた錠剤、カプセル、またはマイクロスフェアを含む、前記本発明のいずれかの医薬組成物。

[本発明1022]

必要とする対象に、本発明1001~1021のいずれかの医薬組成物を投与することを含む、ビグアナイド化合物の投与に起因する有害事象の危険性を減少させる方法。

[本発明1023]

前記有害事象が乳酸アシドーシスである、本発明1022の方法。

[本発明1024]

前記有害事象が、悪心、下痢、消化不良、および嘔吐から成る群から選択される消化器

合併症である、本発明1022の方法。

[本発明1025]

本発明1001～1021のいずれかの医薬組成物を患者に投与することを含む、必要とする患者において代謝障害を治療する方法。

[本発明1026]

前記患者がビグアナイド化合物に対する禁忌を有する、本発明1025の方法。

[本発明1027]

前記患者が、低酸素状態、乳酸クリアランス障害、および前記ビグアナイド化合物のクリアランス障害から成る群から選択される禁忌を有する、本発明1026の方法。

[本発明1028]

前記患者が、前記ビグアナイド化合物のクリアランス障害をもたらす中等度の腎機能障害、重度の腎機能障害、または末期の腎疾患を有する、本発明1027の方法。

[本発明1029]

前記必要とする患者が、高血糖症を有する、本発明1025～1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

前記高血糖症が慢性である、本発明1029の方法。

[本発明1031]

前記高血糖症が、I I型糖尿病によって引き起こされる、本発明1029または本発明1030の方法。

[本発明1032]

本発明1001～1021のいずれかの医薬組成物を対象に投与することを含む、糖尿病前症を有する対象における糖尿病の発症を低減する方法。

[本発明1033]

本発明1001～1021のいずれかの医薬組成物を対象に投与することを含む、対象において体重減少を誘発する方法。