

【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】令和 1 年 5 月 23 日 (2019.5.23)

【公表番号】特表 2018-516274 (P2018-516274A)

【公表日】平成 30 年 6 月 21 日 (2018.6.21)

【年通号数】公開・登録公報 2018-023

【出願番号】特願 2018-505545 (P2018-505545)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/165	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/02	(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	31/40	(2006.01)
A 6 1 K	31/404	(2006.01)
A 6 1 K	31/366	(2006.01)
A 6 1 K	31/47	(2006.01)
A 6 1 K	31/505	(2006.01)
A 6 1 K	31/22	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/04	(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	47/12	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/165	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	29/02	
A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	43/00	1 1 1

A 6 1 K 31/40  
A 6 1 K 31/404  
A 6 1 K 31/366  
A 6 1 K 31/47  
A 6 1 K 31/505  
A 6 1 K 31/22  
A 6 1 K 47/38  
A 6 1 K 9/20  
A 6 1 K 9/14  
A 6 1 K 9/48  
A 6 1 K 9/08  
A 6 1 K 47/02  
A 6 1 K 47/04  
A 6 1 K 47/26  
A 6 1 K 47/36  
A 6 1 K 47/42  
A 6 1 K 47/12

【手続補正書】

【提出日】平成31年4月9日(2019.4.9)

【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】

心臓血管疾患を治療および／または予防、または炎症性疾患を治療および／または予防に使用するための、1.0mgまたは0.81mg以下の全量の治療上効果的な量のコルヒチンサリチル酸塩を含む組成物であって、

前記心臓血管疾患は、急性心膜炎、再発性心膜炎、心膜切除後症候群（PPS）、または安定冠状動脈疾患を有する患者における心臓血管イベントであり、

前記心臓血管イベントは、急性冠状動脈症候群、病院外心停止、または非心臓塞栓性虚血性脳卒中であり、

前記炎症性疾患は、痛風、家族性地中海熱、ベーチェット病、加齢黄斑変性、またはアルツハイマー病であり、

前記組成物は、さらに医薬品として許容可能な担体、希釈剤、または添加剤の少なくとも1種類を含む、組成物。

【請求項 2】

コルヒチンサリチル酸塩を全量で0.675mg以下および医薬品として許容可能な担体、希釈剤、または添加剤の少なくとも1種類を含む、組成物。

【請求項 3】

心臓血管疾患を治療および／または予防、または炎症性疾患を治療および／または予防に使用するため組成物であり、

前記心臓血管疾患は、急性心膜炎、再発性心膜炎、心膜切除後症候群（PPS）、または安定冠状動脈疾患を有する患者における心臓血管イベントであり、

前記心臓血管イベントは、急性冠状動脈症候群、病院外心停止、または非心臓塞栓性虚血性脳卒中であり、

前記炎症性疾患は、痛風、家族性地中海熱、ベーチェット病、加齢黄斑変性、またはアルツハイマー病である、請求項2に記載の組成物。

**【請求項 4】**

前記組成物が 1 日に 1 回、または 1 日に少なくとも 1 回投与される、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 5】**

前記組成物が経口、局所、非経口、眼窩内、眼内、脳室内、頭蓋内、嚢内、脊髄内、大槽内、腹腔内、口腔内、経直腸、経膈、鼻腔内、またはエアゾール投与および / または吸入スプレーによって、または埋め込みリサーバーを介して投与される、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 6】**

前記組成物が錠剤、カプセル、液体用量、ゲル、または粉末の剤形で投与される、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 7】**

前記組成物が迅速放出組成物または持続放出組成物である、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 8】**

前記組成物が患者における前記心臓血管イベントの前記治療および / または予防のために第二薬剤をさらに含み、

前記第二薬剤が、

アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、およびプラバスタチン、これらの組み合わせからなる群から選択されるスタチン、および / または

不可逆的シクロオキシゲナーゼ阻害剤、アデノシン二リン酸 (ADP) 受容体阻害剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、糖タンパク質 IIB / IIIA 阻害剤、アデノシン再取り込み阻害剤、トロンボキサン阻害剤、およびトロンボキサン受容体拮抗剤、これらの組み合わせからなる群から選択される抗血小板剤、である

請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 9】**

前記組成物がインビトロでコルヒチンサリチル酸塩の少なくとも 80 % を 0.5 時間、1.0 時間、1.5 時間、2.0 時間、2.5 時間、または 3.0 時間以内に放出し、

前記組成物がインビトロでコルヒチンの少なくとも 80 % を 24 時間以内、16 時間以内、12 時間以内、8 時間以内、6 時間以内、4 時間以内、3.5 時間以内、1.5 時間以内、または 1 時間以内に放出し、および / または

前記組成物がインビトロでコルヒチンの少なくとも 20 % を最初の 30 分以内に放出する、

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 10】**

前記組成物が医薬品として許容可能な担体、希釈剤、または添加剤を含む、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 11】**

前記医薬品として許容可能な添加剤が、崩壊剤、造粒剤、増量化剤、滑剤、結合剤、および潤滑剤のうちの 1 つまたは複数であり、

前記崩壊剤は、スクロース、ラクトース、ラクトース一水和物、トレハロース、マルトース、マンニトール、ソルビトール、クロスカルメロースナトリウム、クロスボドン、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 (DVB)、架橋結合ポリビニルピロリドン (PVP)、微細結晶セルロース、ボラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウムなどのデンプンまたはデンプン誘導体、アルファ化デンプン、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、コメデンプン、コムギデンプン、微細結晶セルロース、架橋結合ポリビニルピロリドン、および架橋結合カルボキシメチルセルロースナトリウムのうちの 1 つまたは複数であり、

前記造粒剤は、ゼラチン、ポビドン、デンプン、デンプンペースト、セルロース誘導体

、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース、アカシア、アルギン酸ナトリウム、グアー、ケイ質材、水溶性ポリマー材、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコール（PEG）400、ポリビニルピロリドン、エタノール、イソプロパノール、および Pluronic L44 のうちの 1 つまたは複数であり、

前記増量化剤は、スクロース、ラクトース、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、ソルビトール、クロスカルメロースナトリウム、クロスボドン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、メタクリル酸 DVB、架橋結合 PVP、微細結晶セルロース、ポラクリリンカリウム、デンプ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 つまたは複数であり、

前記滑剤は、コロイド状二酸化ケイ素、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、タルク、および第三リン酸カルシウムのうちの 1 つまたは複数であり、

前記結合剤は、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、およびポリビニルアルコールのうちの 1 つまたは複数であり、

前記潤滑剤は、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸、水素化植物オイル、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ル、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、DL-ロイシン、およびコロイド状シリカのうちの 1 つまたは複数である、請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記結合剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、セルロース誘導体であり、

前記結合剤が親水性マトリックスを形成する、  
請求項 10 または 11 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 13】

前記組成物が前記コルヒチンサリチル酸塩の生物利用能における増加を示し、  
前記組成物が、

（A）前記組成物中の前記コルヒチンサリチル酸塩の全量は前記組成物の 0.5 wt % から 1.0 wt % であり、前記組成物中の前記増量化剤の全量は前記組成物の 10 wt % から 95 wt % であり、前記組成物中の前記崩壊剤の全量は前記組成物の 5 wt % から 50 wt % であり、前記組成物中の前記造粒剤の全量は前記組成物の 0.5 wt % から 5 wt % であり、前記組成物中の前記潤滑剤の全量は前記組成物の 0.5 wt % から 5 wt % であり、前記組成物中の前記滑剤の全量は前記組成物の 0.5 wt % から 5 wt % である、または

（B）前記組成物中の前記コルヒチンサリチル酸塩の全量は前記組成物の 0.6 wt % から 0.9 wt % であり、前記組成物中の前記増量化剤の全量は前記組成物の 85 wt % から 95 wt % であり、前記組成物中の前記崩壊剤の全量は前記組成物の 5 wt % から 10 wt % であり、前記組成物中の前記造粒剤の全量は前記組成物の 0.5 wt % から 5 wt % であり、前記組成物中の前記潤滑剤の全量は前記組成物の 0.5 wt % から 1.5 wt % であり、前記組成物中の前記滑剤の全量は前記組成物の 0.5 wt % から 1.5 wt % である

請求項 11 から 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記コルヒチンサリチル酸塩の生物学的利用能における前記増加が Cmax、および / または AUC における増加であり、

（A）前記コルヒチンサリチル酸塩は、前記組成物の 0.675 wt % から 0.81 wt % で存在し、前記増量化剤は、ラクトースー水和物であり、前記組成物の 89 wt % で存在し、前記崩壊剤は、ジャガイモデンプンであり、前記組成物の 6.9 wt % から 7.

5 w t %で存在し、前記造粒剤は、ゼラチンであり、前記組成物の1.0 w t %で存在し、前記潤滑剤は、ステアリン酸であり、前記組成物の1.0 w t %で存在し、前記滑剤は、タルクであり、前記組成物の1.0 w t %で存在する、または

(B) 前記コルヒチンサリチル酸塩は、前記組成物の0.6 w t %から0.9 w t %で存在し、前記増量化剤は、前記組成物の85 w t %から95 w t %で存在し、前記崩壊剤は、前記組成物の5 w t %から10 w t %で存在し、前記造粒剤は、前記組成物の0.5 w t %から5 w t %で存在し、前記潤滑剤は、前記組成物の0.5 w t %から1.5 w t %で存在し、前記滑剤は、前記組成物の0.5 w t %から1.5 w t %で存在する、または

(C) 前記コルヒチンサリチル酸塩は、前記組成物の0.675 w t %から0.81 w t %で存在し、前記増量化剤は、前記組成物の89 w t %で存在し、前記崩壊剤は、前記組成物の6.9 w t %から7.5 w t %で存在し、前記造粒剤は、前記組成物の1.0 w t %で存在し、前記潤滑剤は、前記組成物の1.0 w t %で存在し、前記滑剤は、前記組成物の1.0 w t %で存在する、

請求項11から13のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項15】

前記組成物が、さらに遅延剤を含有し、

前記遅延剤が、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、ゴム、グリセリル脂肪酸エステル、およびスクロース脂肪酸エステルの中の1つまたは複数であり、

前記組成物中の前記遅延剤の全量は、前記組成物の5 w t %から40 w t %である、

請求項11から14のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項16】

前記遅延剤が、4000 m P a · s の粘度を有するHPMCとラクトース-水和物とをほぼ同量分混合したものであり、前記遅延剤は、前記組成物の5 w t %から40 w t %、または25 w t %で前記組成物中に存在する、

請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

コルヒチンサリチル酸塩組成物を調製する工程であって、

(A) 許容可能な溶媒にコルヒチンサリチル酸塩を全組成物の0.25 ~ 0.75 %重量で溶解することによって顆粒を形成させ、

(B) ステップAの前記顆粒に結合剤および第一増量化剤を加えて湿式顆粒を形成させ、

(C) ステップBの前記湿式顆粒を乾燥させ、

(D) ステップCから得る乾燥顆粒を遅延剤、第二増量化剤、滑剤、および潤滑剤と混合し、

(E) ステップDから得る最終顆粒を錠剤に圧縮することを含み、

前記ステップBにおいて、使用される結合剤がヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)であり、

前記ステップBにおいて、使用される第一増量化剤がラクトース-水和物およびアルファ化デンプンであり、

前記ステップDにおいて、使用される遅延剤が4000 m P a · s の粘度を有するHPMCとラクトース-水和物とをほぼ同量分混合したものであり、使用される第二増量化剤がラクトース-水和物であり、使用される滑剤がタルクであり、使用される潤滑剤がステアリン酸である、

工程。