

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-504024

(P2019-504024A)

(43) 公表日 平成31年2月14日 (2019.2.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 33/10 (2006.01)	A 6 1 K 33/10	4 C 0 7 6
A 6 1 P 13/04 (2006.01)	A 6 1 P 13/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	4 C 2 0 6
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-532419 (P2018-532419)	(71) 出願人	516022079
(86) (22) 出願日	平成28年12月19日 (2016.12.19)		インプリミス・ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成30年8月18日 (2018.8.18)		・インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/067466		I M P R I M I S P H A R M A C E U T
(87) 国際公開番号	W02017/112574		I C A L S, I N C.
(87) 国際公開日	平成29年6月29日 (2017.6.29)		アメリカ合衆国92130カリフォルニア
(31) 優先権主張番号	62/271,020		州サンディエゴ、エル・カミーノ・リアル
(32) 優先日	平成27年12月22日 (2015.12.22)		12264番、スウィート350
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100109634
(31) 優先権主張番号	62/272,894		弁理士 舩谷 威志
(32) 優先日	平成27年12月30日 (2015.12.30)	(74) 代理人	100129263
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 中尾 洋之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腎結石を治療する医薬製剤ならびにその製造方法および用法

(57) 【要約】

腎結石疾患、膀胱結石疾患または尿管結石疾患を治療、疼痛緩和または予防する医薬組成物について記載する。組成物は、シスチンをチオール - ジスルフィド交換して混合ジスルフィドを形成可能な還元剤、およびアルカリ金属またはアルカリ土類金属のクエン酸塩を含む。また、製造方法およびその用法についても記載する。

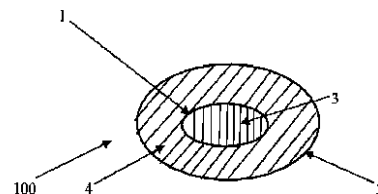


Figure 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

腎結石疾患、膀胱結石疾患または尿管結石疾患を治療、疼痛緩和または予防する医薬組成物において、該医薬組成物は、

(a) シスチンをチオール - ジスルフィド交換して混合ジスルフィドを形成可能であり少なくとも 1 種類の薬学的に許容し得る還元剤を含有する、治療効果のある量の第 1 の成分と、

(b) クエン酸のアルカリ金属塩、クエン酸のアルカリ土類金属塩および重炭酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも 1 種類の治療効果のある量の尿アルカリ化剤を含有する、治療効果のある量の第 2 の成分とを含み、

第 1 の成分および第 2 の成分は均一混合物を生成する医薬組成物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の組成物において、前記還元剤はチオール部分およびアミノ酸部分を含む組成物。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の組成物において、前記アミノ酸はグリシンである組成物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の組成物において、前記還元剤はチオプロニン、ペニシラミンおよびカプトプリルからなる群から選択される組成物。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の組成物において、前記還元剤はチオプロニンである組成物。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の組成物において、前記クエン酸のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩は、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウムおよびクエン酸マグネシウムからなる群から選択される組成物。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の組成物において、前記尿アルカリ化剤はクエン酸カリウムである組成物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の組成物において、該組成物は丸剤、錠剤、粉末剤、カプセル剤およびトローチ剤からなる群から選択された形状である組成物。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の組成物において、該組成物はさらに第 3 の成分を含み、第 3 の成分は該組成物に遅延放出特性を付与する組成物。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の組成物において、第 3 の成分はヒドロキシプロピルメチルセルロースである組成物。

【請求項 11】

腎結石疾患、膀胱結石疾患または尿管結石疾患を治療、疼痛緩和または予防する方法であって、それらを必要とする患者に請求項 1 に記載の医薬組成物を投与し、これによって腎結石疾患、膀胱結石疾患または尿管結石疾患を治療、疼痛緩和または予防する方法。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の方法において、前記還元剤はチオール部分およびアミノ酸部分を含む方法。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の方法において、前記アミノ酸はグリシンである方法。

【請求項 14】

請求項 11 に記載の方法において、前記還元剤はチオプロニン、ペニシラミンおよびカプトプリルからなる群から選択される方法。

【請求項 15】

請求項 1 4 に記載の方法において、前記還元剤はチオプロニンである方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 1 に記載の方法において、前記クエン酸のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩は、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウムおよびクエン酸マグネシウムからなる群から選択される方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の方法において、前記尿アルカリ化剤はクエン酸カリウムである方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 1 に記載の方法において、前記組成物は、丸剤、錠剤、粉末剤、カプセル剤およびトローチ剤からなる群から選択される形状である方法。

10

【請求項 1 9】

請求項 1 1 に記載の方法において、前記疾患はシスチン尿症であることを特徴とする方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 に記載の組成物を含む医薬品において、該医薬品はさらに、

(a) 第 1 の成分を含有する第 1 の要素と、

(b) 第 2 の成分を含有する第 2 の要素とを含み、

(1) 第 1 の要素は任意で薬学的に適するコーティング剤で被覆された固形構造であり、または第 1 の要素は任意で内部に第 1 の空間を画成する耐酸性の第 1 の固形剤皮を有し、

20

(2) 第 2 の要素は任意で薬学的に適するコーティング剤で被覆された固形構造であり、または第 2 の要素は任意で耐酸性の第 2 の固形剤皮を有し、ならびに、第 1 の要素および第 2 の要素はこれらの要素の間に第 2 の空間を画成し、第 2 の空間は第 2 の成分を包含する、
というさらなる条件で第 1 の要素は第 2 の要素内に完全に封入されることを特徴とする医薬品。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

30

【0 0 0 1】

本発明は、広く腎臓学または泌尿器科学の分野に関するものであり、より具体的には、腎結石疾患、膀胱結石疾患および尿管結石疾患の治療、疼痛緩和または予防を目的とした組成物および方法、ならびにこのような組成物を調製する方法に関する。

【背景】

【0 0 0 2】

世界的にみて相当な数の人々が腎結石疾患または腎石症（ならびに関連する膀胱および尿管の結石疾患）を患っている。これらの疾患は、患者の腎臓、膀胱または尿管に形成および堆積される石状物質（すなわち腎臓結石、または腎結石としても知られる）が現れるという特性を有する病状である。

40

【0 0 0 3】

一般的な腎臓結石には、主にシュウ酸カルシウムまたはリン酸カルシウム、シスチン（特定の種類の腎石症、シスチン尿症によって形成される結石）、キサンチン、尿酸およびストルバイトからなる物質を含む。症状として、強度の間欠的または恒常的な痛み（すなわち腎臓痛）、血尿、悪心、嘔吐および尿意逼迫が挙げられる。重症の場合、腎石症によって永続的な腎障害となり、死に至ることすらある。

【0 0 0 4】

現在の非侵襲治療には、遮断薬、鎮痛剤および水和剤の使用が含まれる。碎石術（音波を用いて石を砕く）も、広く用いられている。しかしながら、このような治療はいずれも、特に結石が大きい場合、多くの患者においてその効果が限られてしまう。多くの場合

50

、外科的除去または尿管鏡による除去だけが実行可能な選択肢である。

【 0 0 0 5 】

そのため、腎石症およびその症状に対する治療、疼痛緩和および／または予防により適した方法ならびに組成物が求められている。本願特許明細書では、既存の製剤が有する不利益および欠陥がなく患者予後を良好にし得る医薬組成物、ならびに当該組成物を製造および投与する方法を開示する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 0 6 】

【 図 1 】 本発明の一実施態様による製品の側断面図を概略的に示す。

【 0 0 0 7 】

【 図 2 】 本発明の別の実施態様による製品の側断面図を概略的に示す。

【 概要 】

【 0 0 0 8 】

本発明の一実施態様によると、腎石症を治療、疼痛緩和および予防する医薬組成物を提供するものであり、本組成物は、シスチンをチオール - ジスルフィド交換して混合ジスルフィドを形成可能であり治療効果のある量の少なくとも 1 種類の薬学的に許容し得る還元剤と、クエン酸のアルカリ金属塩およびクエン酸のアルカリ土類金属塩からなる群から選択される治療効果のある量の少なくとも 1 種類の尿アルカリ化剤とを含む。

【 0 0 0 9 】

本発明の別の実施態様によると、腎結石疾患、膀胱結石疾患または尿管結石疾患を治療、疼痛緩和または予防する方法を提供するものであり、本方法は、それらを必要とする患者に、上述の医薬組成物を丸剤、粉末剤、錠剤またはトローチ剤の形状で投与することを含む。

【 0 0 1 0 】

本発明の一実施態様によると、医薬品を提供するものであり、本品は、シスチンをチオール - ジスルフィド交換して混合ジスルフィドを形成可能であり少なくとも 1 種類の薬学的に許容し得る還元剤を含む第 1 の成分を含有する第 1 の要素と、クエン酸のアルカリ金属塩、クエン酸のアルカリ土類金属塩および重炭酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも 1 種類の尿アルカリ化剤を含む第 2 の成分を含有する第 2 の要素とを含み、第 1 の要素は第 2 の要素内に完全に封入される。

【 0 0 1 1 】

本発明の別の実施態様によると、第 1 の要素は、任意で薬学的に適するコーティング剤で被覆された固形構造でよく、あるいは任意で内部に第 1 の空間を画成する第 1 の耐酸性の固形剤皮を有していてもよく、第 1 の空間は第 1 の成分を包含している。第 2 の要素は、任意で薬学的に適するコーティング剤で被覆された固形構造でよく、あるいは任意で第 2 の耐酸性の固形剤皮を有していてもよく、第 1 の要素および第 2 の要素はこれらの要素の間に第 2 の空間を画成し、第 2 の空間は第 2 の成分を包含する。

【 0 0 1 2 】

本発明のさらに別の実施態様によると、腎結石疾患、膀胱結石疾患または尿管結石疾患を治療、疼痛緩和または予防する方法は、それらを必要とする患者に、上述の医薬品を丸剤、粉末剤、錠剤またはトローチ剤の形態で投与することを含む。

【 詳細な説明 】

【 0 0 1 3 】

A . 用語および定義

特に明記しない限り、本明細書に関連して用いられる学術用語、ならびに本明細書中に記載される分析化学、合成有機化学および無機化学の実験法および実験技術は、当該技術分野において公知のものである。標準的な元素記号を、これらの記号によって表される正式名称と同義に用いる。したがって、例えば、用語「水素」および「H」は同じ意味を有するものと理解される。標準的な技術を用いて、化学合成、化学分析、組成物の製剤および組成物の試験を行ってもよい。上述の技術および手法は一般に、当該技術分野において

10

20

30

40

50

周知の従来方法に従って実行可能である。

【 0 0 1 4 】

上述した概括的な説明および以下の詳細な説明は、例示的および解説的なものにすぎず、請求の範囲に記載の本発明を制限するものではないことを理解されたい。本明細書中で用いるように、単数形を用いた表現は、特に他の明示がない限り複数の対象を含む。本明細書で用いる各節の見出しは体系化を目的とするものにすぎず、発明の対象を限定するものと解釈すべきではない。

【 0 0 1 5 】

本明細書で用いるように、「または」とは他の記載がない限り「および/または」を意味する。また、用語「含んでいる」およびその他の表現形式、例えば「含む」および「含まれる」の使用も制限されていない。

10

【 0 0 1 6 】

本明細書で用いる用語「約」とは、「約」が付いた数値は挙げられた数値から $\pm 1 \sim 10\%$ の数値を含むことを意味する。例えば、「約」 100 度とは、文脈に応じて $95 \sim 105$ 度、またはわずかに $99 \sim 101$ 度を意味するものでもよい。本明細書のいかなる記載においても、例えば「 $1 \sim 20$ 」という数値範囲はその範囲内の各整数を指すものであり、すなわち、1つだけ、2つだけ、3つだけなど、 20 のみという意味を含む 20 までの数値を意味する。

【 0 0 1 7 】

用語「医薬組成物」とは、化学的もしくは生物学的な合成物もしくは物質、または2種類以上のこのような合成物もしくは物質の混合物もしくは化合物として定義されるものであり、疾患または病状の医療診断、治療、処置または予防に用いるものを対象とする。

20

【 0 0 1 8 】

用語「腎結石疾患」および「腎石病」とは、腎臓結石（腎石）が患者の腎臓に形成および蓄積されることによって発症する、泌尿器もしくは腎臓の疾患または病状を指す。

【 0 0 1 9 】

用語「膀胱結石疾患」および「尿管結石疾患」とは、石状物質（膀胱結石）が患者の膀胱または尿管にそれぞれ形成されて蓄積されることによって発症する泌尿器の疾患または病状を指す。

【 0 0 2 0 】

用語「シスチン尿症」とは、腎臓、尿管および膀胱にシスチン結石が形成される（すなわち、シスチンが尿から析出されることで結石が形成される）という特性を有する、腎臓、膀胱および/または尿管結石の疾患を指す。

30

【 0 0 2 1 】

用語「アルカリ化剤」とは、体液の pH 値が低いことに伴う疾患または医的障害を有する患者に投与して pH 値を上げる化学化合物または薬剤を指す。

【 0 0 2 2 】

用語「還元剤」とは電子供与体化合物、すなわち、酸化還元化学反応において電子を別の化学種に提供する化合物を指す。

【 0 0 2 3 】

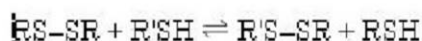
用語「チオール」および「チオール部分」とは有機化合物であり、アルコールの含硫類似体、すなわち、SH 基を含有する化合物を指す。

40

【 0 0 2 4 】

用語「チオール - ジスルフィド交換」とは、一般に以下のように表される化学反応

【化 1】



を指す。ただし、R および R' はそれぞれ有機基である。

【 0 0 2 5 】

用語「アミノ酸」および「アミノ酸部分」とは、カルボキシル基（ $-COOH$ ）および

50

アミノ基 (- NH₂) の双方を有する有機化合物を指す。

【 0 0 2 6 】

用語「グリシン」とは、NH₂ - CH₂ - COOH構造を有するアミノ酢酸を指す。

【 0 0 2 7 】

用語「シスチン」とは、2 - アミノ - 3 - (2 - アミノ - 2 - カルボキシエチル) ジスルファニルプロパン酸 (すなわち、HOOC - CH (NH₂) - CH₂ - S - S - CH₂ - CH (NH₂) - COOH構造を有するアミノ酸) を指す。

【 0 0 2 8 】

用語「クエン酸塩」とは、クエン酸 (2 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 - プロパントリカルボン酸) の塩を指す。

10

【 0 0 2 9 】

用語「アルカリ金属」とは、周期表の第 1 族のうち次の元素、カリウム、ナトリウムおよびリチウムを指す。

【 0 0 3 0 】

用語「アルカリ土類金属」とは、周期表の第 2 族のうち次の元素、マグネシウム、カルシウムおよびバリウムを指す。

【 0 0 3 1 】

用語「均一混合物」とは、混合物を生成する複数の別個の物質の組合せを指し、それ自体が単一の相として視覚的に明白であり、混合物の個々の成分は一貫した混合物を生成する所定の体積全体にわたって同一の比率を有している。

20

【 0 0 3 2 】

用語「錠剤」および「丸剤」とは、経口投与される薬剤を含有する、一般的には球状 (丸剤の場合) または円盤状 (錠剤の場合) に圧縮された固形物を指す。

【 0 0 3 3 】

用語「カプセル剤」とは、1 回分の薬を含有して丸ごと飲み込めるようにした小さな可溶性容器を指す。

【 0 0 3 4 】

用語「トローチ剤」とは小さな錠剤または糖錠 (すなわち、口内で溶解することを意図する薬用飴) を指す。一般的には、断面が円盤状、球状またはひし形状の形状であり、薬剤を含有し、ペースト状に加工して乾燥させたものである。

30

【 0 0 3 5 】

用語「粉末剤」とは、大量の微粉化した薬剤の粒子または薬剤の混合物で構成される、固体製剤の形態をした医薬品を指し、粒子の大きさは一般的には約 0 . 1 μ m ないし約 1 μ m の範囲である。

【 0 0 3 6 】

用語「治療効果のある量」は、研究者、医師または他の臨床医が探究する組織、器官、動物または人間の生物学的または医学的反応を引き起こす化合物または医薬組成物の量として定義される。

【 0 0 3 7 】

用語「薬学的に許容し得る」は担体として定義されるものであり、製剤の他の材料と共存可能であり、かつその受容者にとって害の無い希釈剤または賦形剤である。

40

【 0 0 3 8 】

用語「組成物の投与」または「組成物を投与する」は、本発明の化合物または医薬組成物の化合物を、治療を要する対象に提供する行為を含むものと定義される。

【 0 0 3 9 】

B . 発明の実施態様

本発明の実施態様によると、医薬組成物を提供して腎結石疾患、膀胱結石疾患または尿管結石疾患を治療、疼痛緩和または予防する。本発明の組成物は、シスチンをチオール - ジスルフィド交換して混合ジスルフィドの形成が可能な治療効果のある量の少なくとも 1 種類の薬学的に許容し得る還元剤と、クエン酸のアルカリ金属塩、クエン酸のアルカリ土

50

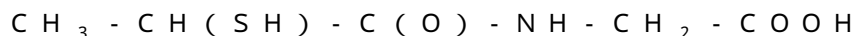
類金属塩および重炭酸ナトリウムからなる群から選択される治療効果のある量の少なくとも１種類の尿アルカリ化剤とを含む。

【００４０】

より具体的には、本発明の組成物は、上述した少なくとも１種類の還元剤および上述した少なくとも１種類の尿アルカリ化剤を、本明細書において定義されているような均一混合物を形成するように調剤するものとする。

【００４１】

いくつかの実施態様において、還元剤は、チオール部分およびアミノ酸部分を含有し、例えば、以下の化学式



を有するN - (2 - メルカプトプロピオニル) グリシンであってもよく、チオプロニンまたは商品名THIO LA (登録商標) (ミッション・ファーマカル社、テキサス州サンアントニオ) としても知られている。チオプロニンは、チオール - ジスルフィド交換によってシスチンを化学結合させて、チオプロニン - システインの混合ジスルフィドを生成することができる。

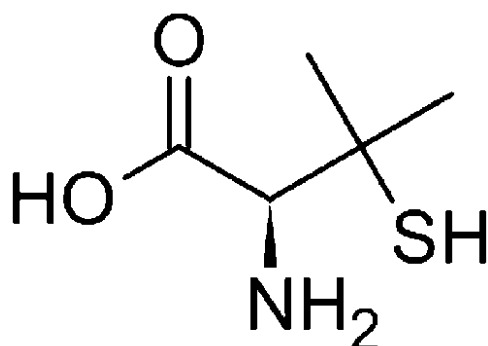
10

【００４２】

あるいは、D - ペニシラミンまたは商品名CUPRIMINE (登録商標) (バリアント・ファーマシューティカルズ・インターナショナル社、カナダ国ケベック州ラヴァル) としても知られ、式

20

【化２】



30

を有する(2S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 3 - スルファニルブタン酸を、シスチンのチオール - ジスルフィド交換により混合システイン含有ジスルフィドを形成できる、薬学的に許容し得る還元剤として使用してもよい。ペニシラミンは、組成物中における単一の還元剤として用いてもよく、または必要に応じてチオプロニンと配合して用いてもよい。チオプロニンおよび/またはペニシラミンに加えて、またはこれらに代えて使用可能な還元剤の別の例としては、商品名CAPO TEN (登録商標) (プリストル・マイヤーズスクイブ社) としても知られている、カプトプリル(1 - (3 - メルカプト - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル) - L - プロリン) がある。

【００４３】

より具体的には、本発明の組成物は、経口投与用の丸剤、錠剤、カプセル剤またはトローチ剤として調剤されるものとする。

40

【００４４】

組成物中の上述した還元剤の濃度は、丸剤、錠剤、カプセル剤、トローチ剤または粉末剤の総質量の約25.0質量%から約50.0質量%までの間でよい。すなわち、総質量が400mgから約2.0gまでの間である一般的な丸剤、錠剤、カプセル剤、トローチ剤または粉末剤の場合、還元剤の質量は、約150mgから約500mgまでの間などのように約100mgから約1000mgまでの間、例えば約200mgでよい。

【００４５】

本発明の医薬組成物の第2の活性成分に関し、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸マグネシウム、重炭酸ナトリウムまたはこれらの組合せなど、尿アルカリ化剤

50

を使用してもよい。

【0046】

組成物中の上述した尿アルカリ化剤の濃度は、丸剤、錠剤、カプセル剤、トローチ剤または粉末剤の総質量の約25.0質量%から約70.0質量%までの間でよく、例えば、約60.0質量%でよい。すなわち、総質量が約400mgから約2.0gまでの間である一般的な丸剤、錠剤、カプセル剤、トローチ剤または粉末剤の場合、尿アルカリ化剤の質量は、約200mgから約800mgまでの間などのように約100mgから約800mgまでの間、例えば約500mgでよい。

【0047】

上述したように、医薬組成物はさらに任意で、1または複数の薬学的に許容し得る賦形剤を含んでいてもよい。いくつかの実施態様では、使用可能な賦形剤は、通常の当業者が選択し得る1または複数の充填剤、例えば、微結晶性セルロースおよび/またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（例を挙げると、ミシガン州ミッドランドのダウ・ケミカル・カンパニー社から入手できるMethocel（登録商標）E4MまたはMethocel（登録商標）K100）であってもよい。例えば、当該技術分野で公知のように、遅延放出性成分であるMethocel（登録商標）E4MをAR（すなわち耐酸性の）カプセル剤の形態で調剤加工に使用することにより、組成物を胃酸から保護して溶出を遅らせることができる。そのため、いくつかの実施態様において、調剤を任意で遅延放出組成物として調合してもよい。

10

【0048】

このような賦形剤を使用している場合、組成物における賦形剤の濃度は、丸剤、錠剤、カプセル剤、トローチ剤または粉末剤の総質量の約20.0質量%から約25.0質量%まででよい。すなわち、総質量が約400mgから約2.0gまでの間の一般的な丸剤、錠剤、カプセル剤、トローチ剤または粉末剤の場合、尿アルカリ化剤の質量は約100mgから約400mgまでの間でよい。

20

【0049】

別のいくつかの実施態様では、還元剤および尿アルカリ化剤のうち一方または両方は、封入用剤皮を使用せずに用いてもよい。また代わりに、コーティングされていない、もしくはコーティングされた錠剤、丸剤またはトローチ剤を適用してもよい。コーティングされた錠剤、丸剤またはトローチ剤を用いる場合、通常の当業者は当該技術分野において公知の最適なコーティングを選択することになる。必要に応じて、耐酸性および/または遅延放出性コーティングをそのように用いてもよい。

30

【0050】

別の実施態様では、上述の医薬組成物を製造する方法を提供する。医薬製剤の組成物を1つの容器で混ぜ合わせる1パッチ式製剤法を用いてもよく、各組成物を一斉にまたは順々に容器に加えてもよい。非制限的な手順の一例として、多量の還元剤および多量の尿アルカリ化剤を混合容器（例えば乳鉢）に入れ、続けて乳棒を使用して乾燥混合させてもよい。

【0051】

次に、得られた生成物を、当業者に公知の方法に従って、例えば丸剤、錠剤、カプセル剤、トローチ剤または粉末剤に調剤して成形し、経口投与に適応させてもよい。その後、上述の通りに調製された薬剤は、腎結石疾患、膀胱結石疾患または尿管結石疾患の治療、疼痛緩和または予防を目的として、患者に処方されそして投与される。治療を施し得る腎臓、膀胱または尿管結石疾患のうち、本発明の実施態様に基づいて具体的に考えられる治療の1つが、シスチン尿症の治療、疼痛緩和または予防である。

40

【0052】

本発明のさらに別の実施態様では、いくつかの医薬品を提供する。各医薬品は第1の要素を含み、第1の要素は、シスチンをチオール-ジスルフィド交換して混合ジスルフィドを形成できる、少なくとも1種類の薬学的に許容し得る還元剤を含有する第1の成分を含む。医薬品はさらに第2の要素を備え、第2の要素は、クエン酸のアルカリ金属塩、クエ

50

ン酸のアルカリ土類金属塩および重炭酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも 1 種類の尿アルカリ化剤を含有する第 2 の成分を含む。第 1 の要素は第 2 の要素内に包み込まれるため、前者は後者の中に完全に封入される。

【0053】

このような医薬品の一部を、図 1 および図 2 に示す。例えば、図 1 は、大きい外側カプセル 2 に包み込まれた内側カプセル 1 を有する製品 100 (「カプセルインカプセル」) の側面の断面を示す。カプセル 1 内の空間 3 に、上述したシスチンのチオール - ジスルフィド交換によって混合ジスルフィドを形成できる 1 種類以上の多量の還元剤が充填されている。カプセル 1 とカプセル 2 の間の空間 4 には、これも上述した 1 種類以上の尿アルカリ化剤 (例えば、クエン酸のアルカリ金属塩、クエン酸のアルカリ土類金属塩、重炭酸ナトリウム) が充填されている。

10

【0054】

当業者であれば、最適な大きさのカプセル 1 および 2 を選択できるであろう。単なる大まかな指針ではあるが、大きなカプセル 2 の長径は、約 15 mm から約 20 mm までの間など、例えば約 20 mm のように、約 20 mm から約 22 mm までの間でよい。大きなカプセル 2 の短径は約 8 mm から約 12 mm まで、例えば約 10 mm でよい。小さなカプセル 1 の各径は通常、大きいカプセル 2 の対応する径の約 50 % でよい。

【0055】

その他の様々な実施態様は、例えば、図 2 に示すような製剤の断面の側面図に示されるように、同様の複合医薬品を有することを想定する。図 2 に示すように、製品 200 は、上述した 1 種類以上の還元剤から生成された小さな錠剤 6 を包含する大きなカプセル 5 を含む。カプセル 5 の残りの部分には、これも上述した 1 種類以上の尿アルカリ化剤が充填されている。別の非制限的な実例 (図示せず) として、1 種類以上の還元剤から生成された小さな錠剤を包含する、1 種類以上の尿アルカリ化剤から生成された大きな錠剤を有する製品が挙げられる。

20

【0056】

どの特定の患者に対しても具体的な服用水準および投与頻度は一様でなくてもよく、適用する特定の化合物の活性、その化合物の代謝的安定性および作用の持続時間、年齢、体重、総体的な健康状態、性別、食生活、ならびに治療すべき特定の腎臓、膀胱および / または尿管の結石疾患の重症度を含む、様々な因子によって決まることは当業者であれば理解の及ぶことであろう。

30

【0057】

さらなる実施態様では、調剤キットを提供する。キットには、医薬組成物の保存用に認可された密閉容器および上述の医薬組成物が含まれる。組成物の用法および組成物に関する情報についての説明書をキットに含めてもよい。

【0058】

以下の実施例は本発明の利点および特徴をさらに明確にするものであるが、発明の範囲を制限するものではない。これらの実施例は、例証目的で示されるにすぎない。以下に述べる製剤の調製には、米国薬局方医薬品グレードの製品を用いた。

【0059】

40

実施例 1 : 医薬組成物第 1 号の調製

医薬組成物は、以下に述べるように調製することができる。以下の成分を、特定の量および濃度で用いた。

(1) チオプロニン粉末剤 約 200 . 0 mg

(2) クエン酸カリウム粉末剤 約 500 . 0 mg

(3) Methocel (登録商標) E4M 粉末剤 約 100 mg

【0060】

チオプロニン、クエン酸カリウムおよび Methocel (登録商標) E4M の各粉末剤は、医薬組成物の調製技術を有する者に公知の研和および幾何学的希釈の原理を用いて、乳鉢および乳棒を使用する方法により混ぜ合わせることができる。すなわち、完全に

50

均一な混合物になるまで、クエン酸カリウムおよびM e t h o c e l l (登録商標) E 4 Mの粉末剤を少量ずつチオプロニン粉末剤に混ぜ合わせることができる。

【 0 0 6 1 】

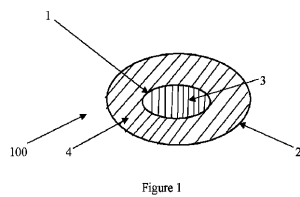
得られた生成物を、透明色で0型または1型のA R C a p s (登録商標)で被包し、カプセルを気密容器に入れて、容器に適宜ラベルを貼る。

【 0 0 6 2 】

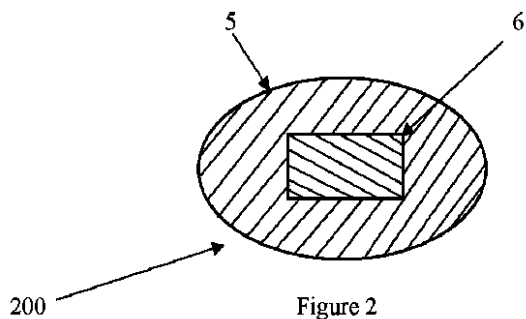
本発明について上記実施例を参照しながら述べたが、修正例および変形例は発明の主旨および範囲に含まれると理解すべきである。したがって、本発明は下記の特許請求の範囲によってのみ限定されるものである。

10

【 図 1 】



【 図 2 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US18/67466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/40, 31/195, 31/197, 31/198, 31/401; C07C323/58, 323/60 (2017.01)
CPC - A61K 31/40, 31/195, 31/197, 31/198, 31/401; C07C323/58, 323/60

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2015/0099808 A1 (WARD, MD et al.) 09 April 2015; paragraphs [0004], [0030]-[0033], [0037]-[0040], [0295], [0304]-[0307]	1-20
Y	(MOE, OW et al.) Pharmacotherapy of Urolithiasis: Evidence from Clinical Trials. Kidney International. 2011, vol. 79, no. 4; pages 385-392 (pages 1-15); page 5, first-second paragraphs; page 6, second-third paragraphs	1-20
Y	US 2008/0003281 A1 (CLEMMENSEN, N et al.) 03 January 2008; paragraphs [0031], [0034]	10
Y	US 2015/0017240 A1 (CEROVENE, INC.) 15 January 2015; paragraphs [0011]-[0012], [0022], [0024], [0028]-[0029]	20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 January 2017 (30.01.2017)

Date of mailing of the international search report

21 FEB 2017

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 K 31/194 (2006.01)		A 6 1 K 31/194		
A 6 1 K 31/198 (2006.01)		A 6 1 K 31/198		
A 6 1 K 31/401 (2006.01)		A 6 1 K 31/401		
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/20		
A 6 1 K 9/14 (2006.01)		A 6 1 K 9/14		
A 6 1 K 9/48 (2006.01)		A 6 1 K 9/48		
A 6 1 K 47/38 (2006.01)		A 6 1 K 47/38		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(72)発明者 サアデ, デニス イリアス

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 6 1 8、アーバイン、リサーチ ドライブ 9 2 5 7

(72)発明者 ビッターマン, ジョゼフ

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サン ディエゴ、エル カミノ リアル 1 2 2 6 4、スイート 3 5 0、インプリミス・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C076 AA30 AA36 AA54 AA94 BB01 CC01 CC17 CC45 DD25 DD25Z
DD43 DD43Z EE32 EE32M FF01 FF31 FF61
4C086 AA01 AA02 BC07 GA16 HA02 HA16 MA02 MA03 MA04 MA05
MA35 MA36 MA37 MA43 MA52
4C206 AA01 AA02 DA34 JA52 JA57 KA12 KA17 MA02 MA03 MA04
MA05 MA55 MA56 MA57 MA63 MA72 NA05 NA12 ZA08 ZA81
ZC75