

【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27年10月29日 (2015.10.29)

【公表番号】特表2014-526465(P2014-526465A)

【公表日】平成26年10月6日 (2014.10.6)

【年通号数】公開・登録公報2014-055

【出願番号】特願2014-529833(P2014-529833)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 5/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/46 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 K 47/38

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 5/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 3/04

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/46

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/04

【手続補正書】

【提出日】平成27年9月4日 (2015.9.4)

【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】

(a) 治療有効量の 4, 4' - [フルオロ - (1 - H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)メチレン]ビスベンゾニトリルと、
(b) 充填剤、または 1 種もしくは複数の、例えば 1、2 もしくは 3 種の充填剤の混合物と、
(c) 崩壊剤、または 1 種もしくは複数の、例えば 1、2 もしくは 3 種の崩壊剤の混合物と、
(d) 滑沢剤、または 1 種もしくは複数の、例えば 1、2 もしくは 3 種の滑沢剤の混合物と、
(e) 流動促進剤、または 1 種もしくは複数の、例えば 1、2 もしくは 3 種の流動促進剤の混合物と
を含むブレンド混合物を含む、好ましくはカプセル形態の、低用量医薬組成物。

【請求項 2】

4, 4' - [フルオロ - (1 - H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)メチレン]ビスベンゾニトリルの前記治療有効量が、1 カプセルあたり約 0.01 mg ~ 20 mg、好ましくは約 0.01 mg ~ 約 10 mg、最も好ましくは約 0.01 mg ~ 約 5 mg、例えば、1 カプセルあたり約 0.01 mg、約 0.05 mg、約 0.1 mg、約 0.3 mg、約 0.5 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 5 mg、約 10 mg、または約 20 mg である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記充填剤が、微結晶セルロース；低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；ヒドロキシエチルセルロース；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；炭水化物、例えば、糖、糖アルコール、デンプンまたはデンプン誘導体、例えば、ショ糖、乳糖、デキストロース、サッカロース、ブドウ糖、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン、米デンプン、小麦デンプンまたはアミロペクチンなど；リン酸三カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、酸化マグネシウム、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記充填剤が、微結晶セルロース、乳糖、トウモロコシデンプンおよびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記崩壊剤が、カルボキシメチルセルロースカルシウム (CMC - Ca)、カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC - Na)、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム (SSG)、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、およびグアーガム、ならびにこれらの混合物からなる群から選択され、好ましくはデンプングリコール酸ナトリウム (SSG) である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムもしくはカルシウム、ステアリン酸、クチナ (cutina)、PEG 4000 - 8000、タルクおよびこれらの混合物からなる群から選択され、好ましくはステアリン酸マグネシウムである、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記流動促進剤が、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、デンプン、タルク、およびこれらの混合物からなる群から選択され、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 8】

(a) 2 回分の充填剤または充填剤の混合物と、1 回分の治療化合物 4, 4' - [フルオロ - (1 - H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)メチレン]ビスベンゾニトリル (CGP 47645) とを、1 回目の充填剤、治療化合物、2 回目の充填剤の順序で、適

切な混合容器に順次に加え、成分の層を適切な混合機を使用して混合して、プレミックスを製造する工程と、

(b) プレミックスを、1.0 mm以下のメッシュサイズ、好ましくは0.5 mmのメッシュサイズの篩にかける工程と、

(c) 場合により、篩にかけたプレミックスを適切な混合機を使用して混合する工程と、

(d) 滑沢剤を除く残りの賦形剤の混合物を、1.0 mm以下のメッシュサイズ、好ましくは0.5 mmのメッシュサイズの篩にかける工程と、

(e) プレミックスを、滑沢剤を除く残りの賦形剤の混合物と、適切な混合機を使用して混合する工程と、

(f) 得られた混合物を、1.0 mm以下のメッシュサイズ、好ましくは0.5 mmのメッシュサイズの篩にかける工程と、

(g) 場合により、篩にかけた混合物を適切な混合機を使用して混合する工程と、

(h) 滑沢剤を、1.0 mm以下のメッシュサイズ、好ましくは0.5 mmのメッシュサイズの篩にかけ、続いて滑沢剤を、工程(f)または工程(g)で得られた混合物に添加する工程と、

(i) 得られた混合物を、適切な混合機を使用して混合して、最終的なブレンドを得る工程と、

(j) 工程(i)の最終的なブレンドを、場合により適切なカプセル充填機を使用して、カプセルに充填する工程と

を含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物の調製方法。

【請求項9】

(i) 胸部腫瘍、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮平滑筋腫、子宮腺筋症、機能不全性子宮出血および異常な子宮内膜肥厚などのエストロゲン依存性疾患；早産；女性の子宮内膜腫瘍；男性の女性化乳房からなる群から選択されるアロマターゼ活性に関連する状態または障害の処置または予防、

(ii) テストステロンレベルの上昇を必要とする男性患者、好ましくはテストステロンレベルの上昇を必要とする体重過多または肥満の男性患者の処置、または

(iii) 男性患者、好ましくは体重過多または肥満の男性患者の、性腺機能低下症または低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の処置

に使用するための、請求項1～7のいずれか一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】0099

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0099】

試験により、0.1 mgおよび0.3 mgの用量ですでに少なくともレトロゾールと等しいエストロン抑制を有するという、PDパラメータにおける効能の証拠が示された。化学発光または放射免疫分析を使用して、閉経後の女性において一時的なエストロゲン抑制が見られた最低単回用量は0.01 mgであり、また閉経後の女性において、最大のエストロゲン抑制が観察された最低単回用量は、0.1 mgであった。ステロイドホルモン合成または代謝に関与する他の酵素の障害は観察されなかった。特に、24時間の間に採取された尿において、アンドロゲン濃度、プロゲステロン、アルドステロン、コルチゾル、ACTH、または17-ケトもしくは17-OHステロイドに変化はなかった。6ヶ月後のDEXAによる骨密度に変化はなかった。

本願発明は以下の態様を含み得る。

[1]

(a) 治療有効量の 4, 4' - [フルオロ - (1 - H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)メチレン]ビスベンゾニトリルと、

(b) 充填剤、または 1 種もしくは複数の、例えば 1、2 もしくは 3 種の充填剤の混合物と、

(c) 崩壊剤、または 1 種もしくは複数の、例えば 1、2 もしくは 3 種の崩壊剤の混合物と、

(d) 滑沢剤、または 1 種もしくは複数の、例えば 1、2 もしくは 3 種の滑沢剤の混合物と、

(e) 流動促進剤、または 1 種もしくは複数の、例えば 1、2 もしくは 3 種の流動促進剤の混合物と

を含むブレンド混合物を含む、好ましくはカプセル形態の、低用量医薬組成物。

[2]

4, 4' - [フルオロ - (1 - H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)メチレン]ビスベンゾニトリルの前記治療有効量が、1 カプセルあたり約 0.01 mg ~ 20 mg、好ましくは約 0.01 mg ~ 約 10 mg、最も好ましくは約 0.01 mg ~ 約 5 mg、例えば、1 カプセルあたり約 0.01 mg、約 0.05 mg、約 0.1 mg、約 0.3 mg、約 0.5 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 5 mg、約 10 mg、または約 20 mg である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

[3]

前記充填剤が、微結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、炭水化物、例えば、糖、糖アルコール、デンプンまたはデンプン誘導体、例えば、ショ糖、乳糖、デキストロース、サッカロース、ブドウ糖、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン、米デンプン、小麦デンプンまたはアミロペクチンなど、リン酸三カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、酸化マグネシウム、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

[4]

前記充填剤が、微結晶セルロース、乳糖、トウモロコシデンプンおよびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

[5]

前記崩壊剤が、カルボキシメチルセルロースカルシウム (CMC - Ca)、カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC - Na)、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム (SSG)、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、およびグアーガム、ならびにこれらの混合物からなる群から選択され、好ましくはデンプングリコール酸ナトリウム (SSG) である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

[6]

前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムもしくはカルシウム、ステアリン酸、クチナ (cutina)、PEG 4000 - 8000、タルクおよびこれらの混合物からなる群から選択され、好ましくはステアリン酸マグネシウムである、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

[7]

前記流動促進剤が、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、デンプン、タルク、およびこれらの混合物からなる群から選択され、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

[8]

(a) 2 回分の充填剤または充填剤の混合物と、1 回分の治療化合物 4, 4' - [フルオロ - (1 - H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)メチレン]ビスベンゾニトリル (CGP 47645) とを、1 回目の充填剤、治療化合物、2 回目の充填剤の順序で、適切な混合容器に順次に加え、成分の層を適切な混合機を使用して混合して、プレミックス

を製造する工程と、

(b) プレミックスを、1.0 mm以下のメッシュサイズ、好ましくは0.5 mmのメッシュサイズの篩にかける工程と、

(c) 場合により、篩にかけたプレミックスを適切な混合機を使用して混合する工程と、

(d) 滑沢剤を除く残りの賦形剤の混合物を、1.0 mm以下のメッシュサイズ、好ましくは0.5 mmのメッシュサイズの篩にかける工程と、

(e) プレミックスを、滑沢剤を除く残りの賦形剤の混合物と、適切な混合機を使用して混合する工程と、

(f) 得られた混合物を、1.0 mm以下のメッシュサイズ、好ましくは0.5 mmのメッシュサイズの篩にかける工程と、

(g) 場合により、篩にかけた混合物を適切な混合機を使用して混合する工程と、

(h) 滑沢剤を、1.0 mm以下のメッシュサイズ、好ましくは0.5 mmのメッシュサイズの篩にかけ、続いて滑沢剤を、工程(f)または工程(g)で得られた混合物に添加する工程と、

(i) 得られた混合物を、適切な混合機を使用して混合して、最終的なブレンドを得る工程と、

(j) 工程(i)の最終的なブレンドを、場合により適切なカプセル充填機を使用して、カプセルに充填する工程と

を含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物の調製方法。

[9]

アロマターゼ活性に関連する状態または障害の処置または予防に使用するための、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[10]

アロマターゼ活性に関連する前記状態または障害が、胸部腫瘍、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮平滑筋腫、子宮腺筋症、機能不全性子宮出血および異常な子宮内膜肥厚などのエストロゲン依存性疾患、早産、女性の子宮内膜腫瘍、男性の女性化乳房からなる群から選択される、請求項9に記載の使用のための医薬組成物。

[11]

テストステロンレベルの上昇を必要とする男性患者、好ましくはテストステロンレベルの上昇を必要とする体重過多または肥満の男性患者の処置に使用するための、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[12]

男性患者、好ましくは体重過多または肥満の男性患者の、性腺機能低下症または低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の処置に使用するための、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[13]

アロマターゼ活性に関連する状態または障害の処置または予防方法であって、そのような処置を必要とする、ヒト患者を含む動物に、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

[14]

アロマターゼ活性に関連する前記状態または障害が、胸部腫瘍、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮平滑筋腫、子宮腺筋症、機能不全性子宮出血および異常な子宮内膜肥厚などのエストロゲン依存性疾患、早産、女性の子宮内膜腫瘍、ならびに男性の女性化乳房からなる群から選択される、請求項12に記載の処置または予防方法。

[15]

テストステロンレベルの上昇を必要とする男性患者、好ましくはテストステロンレベルの上昇を必要とする体重過多または肥満の男性患者の処置方法であって、前記患者に、治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

[16]

男性患者、好ましくは体重過多または肥満の男性患者の、性腺機能低下症または低ゴナ

ドトロピン性性腺機能低下症の処置方法であって、前記患者に、治療有効量の請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。