

【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20年7月17日(2008.7.17)

【公表番号】特表2004-509854(P2004-509854A)
 【公表日】平成16年4月2日(2004.4.2)
 【年通号数】公開・登録公報2004-013
 【出願番号】特願2002-513407(P2002-513407)
 【国際特許分類】

C 0 7 F 9/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/683 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)

【F I】

C 0 7 F 9/10 B
 A 6 1 K 31/683
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 25/08

【手続補正書】

【提出日】平成20年5月29日(2008.5.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 第一のリン脂質残基に共有結合によって結合した治療的有効量のバルプロ酸又はその医薬的に許容される誘導体、

第二のリン脂質残基に共有結合によって結合した治療的有効量のバルプロ酸又はその医薬的に許容される誘導体、及び

医薬的に許容される担体

を含む、医薬組成物であって、

該第一及び第二のリン脂質残基は、プラズマローゲン、ホスファチジン酸及びそれらのホスホ-エステル誘導体からなる群より選択される二種の異なる分子である、上記医薬組成物。

【請求項2】 前記第一のリン脂質残基及び前記第二のリン脂質残基は、リゾホスファチジル-エタノールアミン、N-モノ-(C₁₋₄)-アルキル、N,N-ジ-(C₁₋₄)-アルキル及びそれらのアミンの四級誘導体からなる群より独立に選択される、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 前記第一のリン脂質残基及び前記第二のリン脂質残基は、それぞれリゾホスファチジルコリンである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】 前記第一のリン脂質残基に共有結合によって結合した前記バルプロ酸又はその医薬的に許容される誘導体、及び前記第二のリン脂質残基に共有結合によって結合した前記バルプロ酸又はその医薬的に許容される誘導体は、1:20~1:2の重量比である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項5】 前記第一のリン脂質残基に共有結合によって結合したバルプロ酸又はその医薬的に許容される誘導体、及び前記第二のリン脂質残基に共有結合によって結合し

た前記バルプロ酸又はその医薬的に許容される誘導体は、1：5～1：7の重量比である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項6】 前記第一のリン脂質残基に共有結合によって結合した前記バルプロ酸は、1-パルミトイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項7】 前記第二のリン脂質残基に共有結合によって結合した前記バルプロ酸は、1-ステアロイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項8】 前記第一のリン脂質残基に共有結合によって結合した前記バルプロ酸は、1-パルミトイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンであり、前記第二のリン脂質残基に共有結合によって結合した前記バルプロ酸は、1-ステアロイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項9】 1-パルミトイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン及び1-ステアロイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンは、1：20～1：2の重量比である、請求項8記載の医薬組成物。

【請求項10】 1-パルミトイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン及び1-ステアロイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンは、1：5～1：7の重量比である、請求項8記載の医薬組成物。

【請求項11】 経口投与、静脈内投与または直腸内投与に適した、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】 請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、該組成物は溶液、懸濁液、乳化液、シロップ、カプセル、錠剤及び坐剤からなる群より選択される形態である、上記医薬組成物。

【請求項13】 前記第一のリン脂質残基に共有結合によって結合した前記バルプロ酸及び前記第二のリン脂質残基に共有結合によって結合した前記バルプロ酸の総量は、35mg～2500mgである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項14】 前記第一のリン脂質残基に共有結合によって結合した前記バルプロ酸及び前記第二のリン脂質残基に共有結合によって結合した前記バルプロ酸の総量は、70mg～560mgである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項15】 哺乳動物における中枢神経系障害の処置のための、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】 中枢神経系障害はてんかん、偏頭痛、双極性障害および疼痛から選択される、請求項15記載の方法。

【請求項17】 中枢神経系障害はてんかんである、請求項15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】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

現時点で最も好ましいDP-VPA化合物は1-パルミトイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(1-ヘキサデカノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンとも呼ばれる。以下C₁₆-DP-VPAと呼ぶことにする)および1-ステアロイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(1-オクタデカノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンとも呼ばれる。以下C₁₈-DP-VPAと呼ぶことにする)である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

上述の出願には、「TVA 16」と呼ばれるバルプロ酸と1-ヘキサデカノイル-sn-グリセロ-3-ホスホリルコリンとの1:1のエステルがとくに開示されている。TVA 16は有意な抗けいれん活性を有し、バルプロ酸ナトリウムよりも強力であることが示されていた。本出願においては、バルプロ酸と1-ヘキサデカノイル-sn-グリセロ-3-ホスホリルコリンの1:1エステル、もしくはその化学名、1-パルミトイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンを以下C₁₆-DP-VPAと呼ぶこととする。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

本出願に開示された他の実施態様は、バルプロ酸と1-オクタデカノイル-sn-グリセロ-3-ホスホリルコリンの1:1エステル、もしくはその化学名、1-ステアロイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンである。この分子は以下C₁₈-DP-VPAと呼ぶことにする。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0051

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0051】

1-パルミトイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(C₁₆-DP-VPA)および1-ステアロイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(C₁₈-DP-VPA)化合物はそれぞれリゾ-ステアリック-およびリゾ-パルミチック-ホスファチジルコリンを用いて製造された。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0055】

実施例3: DP-VPA化合物の解析

実施例2に上述したようにして合成したC₁₆/C₁₈-DP-VPA混合物を、特性の解析および構造の証明のために分析アッセイに付した。1-パルミトイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(C₁₆-DP-VPA)および1-ステアロイル-2-バルプロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(C₁₈-DP-VPA)を13%:87%(重量比)で含有する生成物の解析結果を以下に示す。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0057】

元素分析

計算値はM・H₂O:C 60.93%, H 10.25%, N 2.11%, P 4

． 66 % (M は 1 - パルミトイル - 2 - バルプロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン の含量による補正值である) 、平均分析値は、 C 60 . 72 % , H 10 . 58 % , N 2 . 09 % , P 4 . 56 % であった。これらの値は計算値とよく一致した。