

【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2月5日 (2015.2.5)

【公表番号】特表2013-545819(P2013-545819A)

【公表日】平成25年12月26日 (2013.12.26)

【年通号数】公開・登録公報2013-069

【出願番号】特願2013-544816(P2013-544816)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 31/10

【手続補正書】

【提出日】平成26年12月10日 (2014.12.10)

【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】

アゾール薬学的薬剤および第 1 の溶媒を含む非経口投与に適した薬学的組成物であって、該第 1 の溶媒は、a) ベンジルアルコールおよび / もしくは酸性化エタノールから選択されるアルコール成分、ならびに b) ポリエチレングリコール ( P E G ) を含み、ここで該アゾール薬学的薬剤は、該第 1 の溶媒中に溶解され、該組成物は、非イオン性界面活性剤を本質的に含まず、5 % 未満の水を含む、組成物。

【請求項 2】

前記第 1 の溶媒は、エタノールおよびベンジルアルコールの両方を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記第 1 の溶媒は、酸性化エタノールを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記酸性化エタノールは、エタノールと酸との組み合わせとしてさらに規定され、そして前記第 1 の溶媒は、約 1 ~ 約 5 の p H を有する、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記第 1 の溶媒は、約 3 ~ 約 4 の pH を有する、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記酸は、HCl、クエン酸、酢酸もしくはグルタミン酸である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

PEG のアルコールに対する比は、27 ~ 2 である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

PEG のアルコールに対する比は、12 ~ 8 である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記 PEG は、PEG - 100、PEG - 200、PEG - 300、PEG - 400 および PEG - 800 からなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記ポリエチレングリコールは、PEG - 400 である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記第 1 の溶媒は、10% ~ 90% (v/v) PEG を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記第 1 の溶媒は、30% ~ 90% (v/v) PEG を含む、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記第 1 の溶媒は、40% ~ 80% (v/v) PEG を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記アルコール成分は、前記第 1 の溶媒のうちの 1% ~ 99% である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記アルコール成分は、前記第 1 の溶媒のうちの 5% ~ 60% である、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記アルコール成分は、前記第 1 の溶媒のうちの 10% ~ 40% である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記アゾール薬学的薬剤は、イミダゾール、トリアゾールもしくはチアゾールである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記アゾール薬学的薬剤は、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オモコナゾール、ピフォナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ボサコナゾール、ポリコナゾール、テルコナゾールもしくはアバフンジンである、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記アゾール薬学的薬剤は、イトラコナゾールである、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記アゾール薬学的薬剤は、ボサコナゾールである、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記組成物は、3 mg/ml ~ 25 mg/ml の間の前記アゾール薬学的薬剤を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記第 1 の溶媒は、生理食塩水、デキストロース水溶液、および脂質ベースの注入エマルジョン液からなる群より選択される注入液で希釈される、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 23】

前記注入液は、デキストロース水溶液である、請求項 22 に記載の組成物。

## 【請求項 24】

前記組成物は、前記注入液において希釈した後に、 $1\text{ mg/ml} \sim 5\text{ mg/ml}$  の間の前記アゾール薬学的薬剤を含む、請求項 22 に記載の組成物。

## 【請求項 25】

前記組成物は、室温において少なくとも 12 時間にわたって安定である、請求項 22 に記載の組成物。

## 【請求項 26】

3 %未満の水を含むとさらに規定される、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 27】

1 %未満の水を含むとさらに規定される、請求項 26 に記載の組成物。

## 【請求項 28】

水を本質的に含まないとさらに規定される、請求項 27 に記載の組成物。

## 【請求項 29】

請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組成物を調製するための方法であって、該方法は、a) ベンジルアルコールおよび/もしくは酸性化エタノールから選択されるアルコール成分と、b) ポリエチレングリコール (PEG) とを混合して、第 1 の溶媒を形成する工程、ならびに前記アゾール薬学的薬剤を該第 1 の溶媒中に溶解する工程を包含する、方法。

## 【請求項 30】

前記第 1 の溶媒を、生理食塩水、デキストロース水溶液、および脂質ベースの注入エマルジョン液からなる群より選択される注入液で希釈する工程をさらに包含する、請求項 29 に記載の方法。

## 【請求項 31】

アゾール薬学的薬剤に対して感受性の疾患を有する患者を処置するための、請求項 22 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、治療上有効な量の該組成物が、該患者に非経口投与とされることを特徴とする、組成物。

## 【請求項 32】

前記患者はヒトである、請求項 31 に記載の組成物。

## 【請求項 33】

前記疾患は、真菌性、酵母性もしくは糸状菌性の疾患である、請求項 31 に記載の組成物。

## 【請求項 34】

前記疾患は、カンジダ属 (Candida) 感染、アスペルギルス属 (Aspergillus) 感染もしくはケカビ目 (Mucorales) 感染である、請求項 33 に記載の組成物。

## 【請求項 35】

前記組成物は、脈管内に、鞘内に、皮下に、筋肉内に、もしくは表面に投与されることを特徴とする、請求項 31 に記載の組成物。

## 【請求項 36】

真菌性、酵母性もしくは糸状菌性の疾患の処置において使用するための、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組成物もしくは請求項 29 ~ 30 のいずれか 1 項に従って調製された組成物。

## 【請求項 37】

真菌性、酵母性もしくは糸状菌性の疾患の処置のための医薬の調製における、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組成物もしくは請求項 29 ~ 30 のいずれか 1 項に従って調製された組成物の使用。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 2 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 2 2 】

本発明のなお別の実施形態は、アゾールを哺乳動物に非経口投与するための方法に関し、上記方法は、水性製剤を提供する工程であって、ここで薬学的に活性な薬剤それ自体が非常に制限された水への溶解性を有する工程（共溶解力アプローチの利用を介して、上記薬学的に活性な薬剤は、一次複合溶媒を生成するために臨床に適切な濃度で安定な様式において溶解される）；上記アゾールを上記一次希釈剤に溶解して、ストック製剤を提供する工程；上記ストック製剤と第2の希釈剤とを混合して、臨床的に受容可能な注入液を形成する工程；および上記注入液を上記哺乳動物に投与する工程を包含する。好ましくは、上記アルコールは、EtOHもしくはベンジルアルコールであり、上記酸は、HClおよびクエン酸、酢酸、もしくはグルタミン酸である一方で、上記親油性環境は、PEG（例えば、PEG-100、PEG-200、PEG-300、PEG-400、PEG-800など）によって寄与される。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

（項目1）

アゾール薬学的薬剤および第1の溶媒を含む非経口投与に適した薬学的組成物であって、該第1の溶媒は、a)ベンジルアルコールおよび/もしくは酸性化エタノールから選択されるアルコール成分、ならびにb)ポリエチレングリコール（PEG）を含み、ここで該アゾール薬剤は、該第1の溶媒中に溶解され、該組成物は、非イオン性界面活性剤を本質的に含まず、5%未満の水を含む、組成物。

（項目2）

前記第1の溶媒は、エタノールおよびベンジルアルコールの両方を含む、項目1に記載の組成物。

（項目3）

前記第1の溶媒は、酸性化エタノールを含む、項目1に記載の組成物。

（項目4）

前記酸性化エタノールは、エタノールと酸との組み合わせとしてさらに規定され、そして前記第1の溶媒は、約1～約5のpHを有する、項目3に記載の組成物。

（項目5）

前記第1の溶媒は、約3～約4のpHを有する、項目4に記載の組成物。

（項目6）

前記酸は、HCl、クエン酸、酢酸もしくはグルタミン酸である、項目4に記載の組成物。

（項目7）

PEGのアルコールに対する比は、27～2である、項目1に記載の組成物。

（項目8）

PEGのアルコールに対する比は、12～8である、項目7に記載の組成物。

（項目9）

前記PEGは、PEG-100、PEG-200、PEG-300、PEG-400およびPEG-800からなる群より選択される、項目1に記載の組成物。

（項目10）

前記ポリエチレングリコールは、PEG-400である、項目9に記載の組成物。

（項目11）

前記第1の溶媒は、10%～90%（v/v）PEGを含む、項目1に記載の組成物。

（項目12）

前記第1の溶媒は、30%～90%（v/v）PEGを含む、項目11に記載の組成物。

（項目13）

前記第1の溶媒は、40%～80%（v/v）PEGを含む、項目1に記載の組成物。

( 項目 1 4 )

前記アルコール成分は、前記第 1 の溶媒のうちの 1 % ~ 9 9 % である、項目 1 に記載の組成物。

( 項目 1 5 )

前記アルコール成分は、前記第 1 の溶媒のうちの 5 % ~ 6 0 % である、項目 1 4 に記載の組成物。

( 項目 1 6 )

前記アルコール成分は、前記第 1 の溶媒のうちの 1 0 % ~ 4 0 % である、項目 1 5 に記載の組成物。

( 項目 1 7 )

前記アゾール薬学的薬剤は、イミダゾール、トリアゾールもしくはチアゾールである、項目 1 に記載の組成物。

( 項目 1 8 )

前記アゾール薬学的薬剤は、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オモコナゾール、ピフォナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ボサコナゾール、ポリコナゾール、テルコナゾールもしくはアバフンジンである、項目 1 7 に記載の組成物。

( 項目 1 9 )

前記アゾール薬剤は、イトラコナゾールである、項目 1 8 に記載の組成物。

( 項目 2 0 )

前記アゾール薬剤は、ボサコナゾールである、項目 1 8 に記載の組成物。

( 項目 2 1 )

前記組成物は、3 m g / m l ~ 2 5 m g / m l の間の前記アゾール薬学的薬剤を含む、項目 1 に記載の組成物。

( 項目 2 2 )

前記第 1 の溶媒は、生理食塩水、デキストロース水溶液、および脂質ベースの注入エマルジョン液からなる群より選択される注入液で希釈される、項目 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の組成物。

( 項目 2 3 )

前記注入液は、デキストロース水溶液である、項目 2 2 に記載の組成物。

( 項目 2 4 )

前記組成物は、前記注入液において希釈した後に、1 m g / m l ~ 5 m g / m l の間の前記アゾール薬剤を含む、項目 2 2 に記載の組成物。

( 項目 2 5 )

前記組成物は、室温において少なくとも 1 2 時間にわたって安定である、項目 2 2 に記載の組成物。

( 項目 2 6 )

3 % 未満の水を含むとさらに規定される、項目 1 に記載の組成物。

( 項目 2 7 )

1 % 未満の水を含むとさらに規定される、項目 2 6 に記載の組成物。

( 項目 2 8 )

水を本質的に含まないとさらに規定される、項目 2 7 に記載の組成物。

( 項目 2 9 )

項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の組成物を調製するための方法であって、該方法は、  
a ) ベンジルアルコールおよび / もしくは酸性化エタノールから選択されるアルコール成分と、  
b ) ポリエチレングリコール ( P E G ) とを混合して、第 1 の溶媒を形成する工程、  
ならびに前記アゾール薬剤を該第 1 の溶媒中に溶解する工程を包含する、方法。

( 項目 3 0 )

前記第 1 の溶媒を、生理食塩水、デキストロース水溶液、および脂質ベースの注入エマルジョン液からなる群より選択される注入液で希釈する工程をさらに包含する、項目 2 9 に記載の方法。

( 項目 3 1 )

アゾール薬学的薬剤に対して感受性の疾患を有する患者を処置するための方法であって、該方法は、治療上有効な量の、項目 2 2 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の組成物を該患者に非経口投与する工程を包含する、方法。

( 項目 3 2 )

前記患者はヒトである、項目 3 1 に記載の方法。

( 項目 3 3 )

前記疾患は、真菌性、酵母性もしくは糸状菌性の疾患である、項目 3 1 に記載の方法。

( 項目 3 4 )

前記疾患は、カンジダ属 ( C a n d i d a ) 感染、アスペルギルス属 ( A s p e r g i l l u s ) 感染もしくはケカビ目 ( M u c o r a l e s ) 感染である、項目 3 3 に記載の方法。

( 項目 3 5 )

前記組成物は、脈管内に、鞘内に、皮下に、筋肉内に、もしくは表面に投与される、項目 3 1 に記載の方法。

( 項目 3 6 )

真菌性、酵母性もしくは糸状菌性の疾患の処置において使用するための、項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の組成物または項目 2 9 ~ 3 0 のいずれか 1 項に従って調製された組成物。

( 項目 3 7 )

真菌性、酵母性もしくは糸状菌性の疾患の処置のための医薬の調製における、項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の組成物または項目 2 9 ~ 3 0 のいずれか 1 項に従って調製された組成物の使用。