

【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26年8月28日 (2014.8.28)

【公表番号】特表2007-510656(P2007-510656A)

【公表日】平成19年4月26日 (2007.4.26)

【年通号数】公開・登録公報2007-016

【出願番号】特願2006-538425(P2006-538425)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/46 (2006.01)

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 9/26 (2006.01)

A 6 1 K 9/54 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/10 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/46

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 9/26

A 6 1 K 9/54

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 13/10

【誤訳訂正書】

【提出日】平成26年7月15日 (2014.7.15)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

トロスピウム 1 日 1 回投与用経口薬学的組成物であって、
 該組成物が徐放放出型塩化トロスピウムコンポーネントと遅延放出型塩化トロスピウムコンポーネントの組み合わせであり、
 該徐放放出型コンポーネントが 10 mg から 40 mg の間の塩化トロスピウムを含有し、
 該遅延放出型コンポーネントが 10 mg から 40 mg の間の塩化トロスピウムを含有し、
 該遅延放出型トロスピウムコンポーネントが腸溶性ポリマーを含有し、少なくとも一部が消化管下部でトロスピウムを放出し、及び
 該組成物が、25 mg ～ 80 mg の塩化トロスピウムを含有し、1日1回用量が最小 0.5 ng/ml 及び最大 6.0 ng/ml のトロスピウム定常状態血中レベルを与える、
 経口薬学的組成物。

【請求項 2】

1日1回用量で、定常状態において 0.5 と 1.5 ng/ml の間のトロスピウムの最小血中レベル (C_{min}) と 2.0 と 6.0 ng/ml の間の最大血中レベル (C_{max}) を与える、請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

定常状態血中レベルが、1.0 ng/ml と 5.0 ng/ml の間である、請求項 2 の組成物。

【請求項 4】

徐放放出型コンポーネントが 30 mg の塩化トロスピウムを含有し、及び、遅延放出型コンポーネントが 30 mg の塩化トロスピウムを含有する、請求項 1 の組成物。

【請求項 5】

即時放出型塩化トロスピウムコンポーネント、徐放放出型塩化トロスピウムコンポーネント、及び、遅延放出型トロスピウムコンポーネントの組み合わせである、請求項 1 の組成物。

【請求項 6】

即時放出型コンポーネントが 20 mg 以下の塩化トロスピウムを含有し、ならびに、組み合わせた徐放放出型及び遅延放出型コンポーネントが 10 mg と 60 mg の間の塩化トロスピウムを含有し、及び、1 : 10 から 10 : 1 の徐放放出型：遅延放出型の比率である、請求項 5 の組成物。

【請求項 7】

顆粒剤、錠剤、ペレット、散剤、サシェ、又はカプセル剤の形態である、請求項 1 の組成物。

【請求項 8】

カプセルに含有されたペレットの形態である、請求項 1 の組成物。

【請求項 9】

錠剤に圧縮されたペレットの形態である、請求項 1 の組成物。

【請求項 10】

層状錠剤であり、ここで各層が該コンポーネントの一つを含有する、請求項 1 - 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

層状ペレットであり、ここで遅延放出型及び／または徐放放出型部分がペレットのコアを構成し、ならびに、即時放出型部分が該コアを取り囲む、請求項 1 - 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

該遅延放出型コンポーネントが pH 5.5 - 6.0 で溶解する高分子物質で被覆される、請求項 1 の組成物。

【請求項 13】

放出制御被覆が 3.5 時間の *in vivo* 放出プロファイルを与える、請求項 1 の組成物。

【請求項 14】

該徐放放出型コンポーネントが、50 mg の塩化トロスピウムを含有し、及び、放出制御被覆が 4.5 時間の *in vivo* 放出プロファイルを与える、請求項 1 の組成物。

【請求項 15】

前記薬学的組成物の 1 日 1 回投与が 20 mg の即時放出型塩化トロスピウム錠剤の 1 日 2 回投与により達成されるトロスピウムの定常状態血中レベルと実質的に等価のトロスピウムの定常状態血中レベルを提供する、請求項 1 又は 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 16】

前記制御放出薬学的組成物の 1 日 1 回投与が、1.0 ng/ml から 5.0 ng/ml の範囲になるトロスピウムの定常状態血中レベルを提供する、請求項 15 の組成物。

【請求項 17】

前記制御放出薬学的組成物の 1 日 1 回投与が、2.5 ng/ml から 4.5 ng/ml の範囲になるトロスピウムの定常状態血中 C_{max} レベル、及び、0.5 ng/ml から 1.5 ng/ml の範囲になるトロスピウムの C_{min} レベルを提供する、請求項 15 の組成物。

【請求項 18】

前記制御放出薬学的組成物の 1 日 1 回投与が、30 から 60 ng/ml * hr の範囲になる定常状態曲面下面積 (AUCs) を提供する、請求項 15 の組成物。

【請求項 19】

前記制御放出薬学的組成物の1日1回投与が、35から45 ng/ml * hrの範囲になる定常状態曲面下面積を提供する、請求項18の組成物。

【請求項20】

前記制御放出薬学的組成物の1日1回投与が、80から120の範囲になる単回用量%F値を提供する、請求項15の組成物。

【請求項21】

前記制御放出薬学的組成物の1日1回投与が、90から110の範囲になる単回用量%F値を提供する、請求項20の組成物。

【請求項22】

前記塩化トロスピウムの少なくとも一部分が腸管下部、大腸または両者で塩化トロスピウムを放出する遅延放出型製剤に含有される、請求項1に記載の組成物。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0015

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0015】

また、本発明の他の側面は、その半減期 ($t_{1/2}$) 程度で短い半減期を備えた薬剤のさらなる放出、またはパルス (pulse) を可能にする単回剤形を提供する。薬剤が、消化管上部の決められた吸収領域を有する、トロスピウムのようなものであり、及び、消化管下部 (例えば回腸領域及び大腸) においてさらに乏しく吸収される場合、このような剤形は、開発する意味のある課題である。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0016

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0016】

本発明はまた、有効量のトロスピウム塩 (例えば、塩化トロスピウム) を含む薬学的組成物の腸内投与方法に向けられ、ここで、改善は、前記トロスピウム塩の遅延放出型製剤を含むことを包含し、これは、pH 7.0程度でトロスピウムを放出する。本発明の他の実施形態において、方法は、有効量のトロスピウム塩 (例えば、塩化トロスピウム) を含む薬学的組成物の腸内投与を提供し、ここで、改善は、前記トロスピウム塩の遅延放出型製剤を含有することを包含し、これは、腸管下部において、好ましくは大腸においてトロスピウムを放出する。従って、本発明はさらに、前記トロスピウム塩の少なくとも一部分が遅延放出型製剤に含まれる少なくとも一つの活性薬学的成分としてトロスピウム塩 (好ましくは、塩化トロスピウム) を含有する薬学的組成物に向けられ、これは、pH 7.0程度でトロスピウムを放出する。他の実施形態において、本発明はさらに、前記トロスピウム塩の少なくとも一部分が遅延放出型製剤に含まれる少なくとも一つの活性薬学的成分としてトロスピウム塩 (好ましくは塩化トロスピウム) を含有する薬学的組成物に向けられ、これは腸管下部、大腸または両者でトロスピウムを放出する。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0043

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0043】

さらに詳細には、好ましいDRペレットは、Eudragit (登録商標) L30D-55で被覆されたもの (これは、pH 5.5-6.0程度で、すなわち腸管上部において、溶解する)、及び、Eudragit FS30Dで被覆された他のもの (これは、p

H 7. 0 程度、すなわち腸管下部及び大腸において溶解する）である。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0092

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0092】

図9は、2つの即時放出型産物に対する4つの1日1回制御放出型組成物の薬物動力学的プロファイルを示す。図10は、比較を容易にするために離した製剤D, (40mg IR) Shire, と同じデータを示す。これらのデータは、DR1、XR1及びIR/D R2の組合せが、市販のIRの1日2回製品と類似の薬物動力学的プロファイル及びパラメータを生み出すことを実証する（図9及び10）。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0095

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0095】

実施例 7－ 定常状態ヒト薬物動力学的研究

第2のヒト試験は、表1bに記載した4つの制御放出型製剤と20mgのIR錠剤（Spasmo-Lyt（登録商標）、Madaus）（これは、12時間間隔で1日2回与えられる）との比較を行った。表6は、図11で示すように、前段落で議論した様々な塩化トロスピウム製剤の投与から得たAUC（72時間にわたる）、C_{max}、C_{min}及び%Fの定常状態データを示す。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0096

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0096】

【表 7】

表 6 様々な塩化トロスピウム製剤の定常状態データ

時間	35mg DR1	40mg XR1-1	50mg XR1-2	30mg XR1: 30mg DR2	20mg IR ビッド
Tmax (Hr)	5.39	5.38	5.38	5.95	5.3
Cmax (pg/mL)	3164.9	2819.8	1908.7	2398.2	2978.9
AUClast (Hr*pg/mL)	55025.5	44972.1	42419.8	52060	67068.7
AUCINF_obs (Hr*pg/mL)	64076.8	53637.4	62784.5	63931.2	74294.4
相対BA (標準化された)	94%	67%	51%	52%	100%

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0097

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0097】

実施例 8－塩化トロスピウム薬学的組成物の腸溶性投与

本発明の方法に従う遅延放出型製剤は、遅延放出型コーティングを使用して、フッ化物

、塩化物、臭化物またはヨウ化物のような、トロスピウム塩を使用して調製し、これは約 pH 7.0 でトロスピウムを放出する。例えば、活性成分を中性 pH 付近（これは消化管下部（例えば腸管下部、大腸または両者）の pH に実質的に一致する）で放出させるために、適切な E U D R A G I T 放出制御層を選択する。他の放出制御層もまた、少なくとも一つの活性成分としてトロスピウムを含む薬学的化合物を提供することを目的として選択され、これは、かなりの量のトロスピウムを送達／吸収する役割を担わないと以前に想定されていた消化管の部位でトロスピウムを放出する。例えば、Schroder, S et al., in International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 42-No. 10 / 2004 (543-549) 参照。

【誤訳訂正 9】

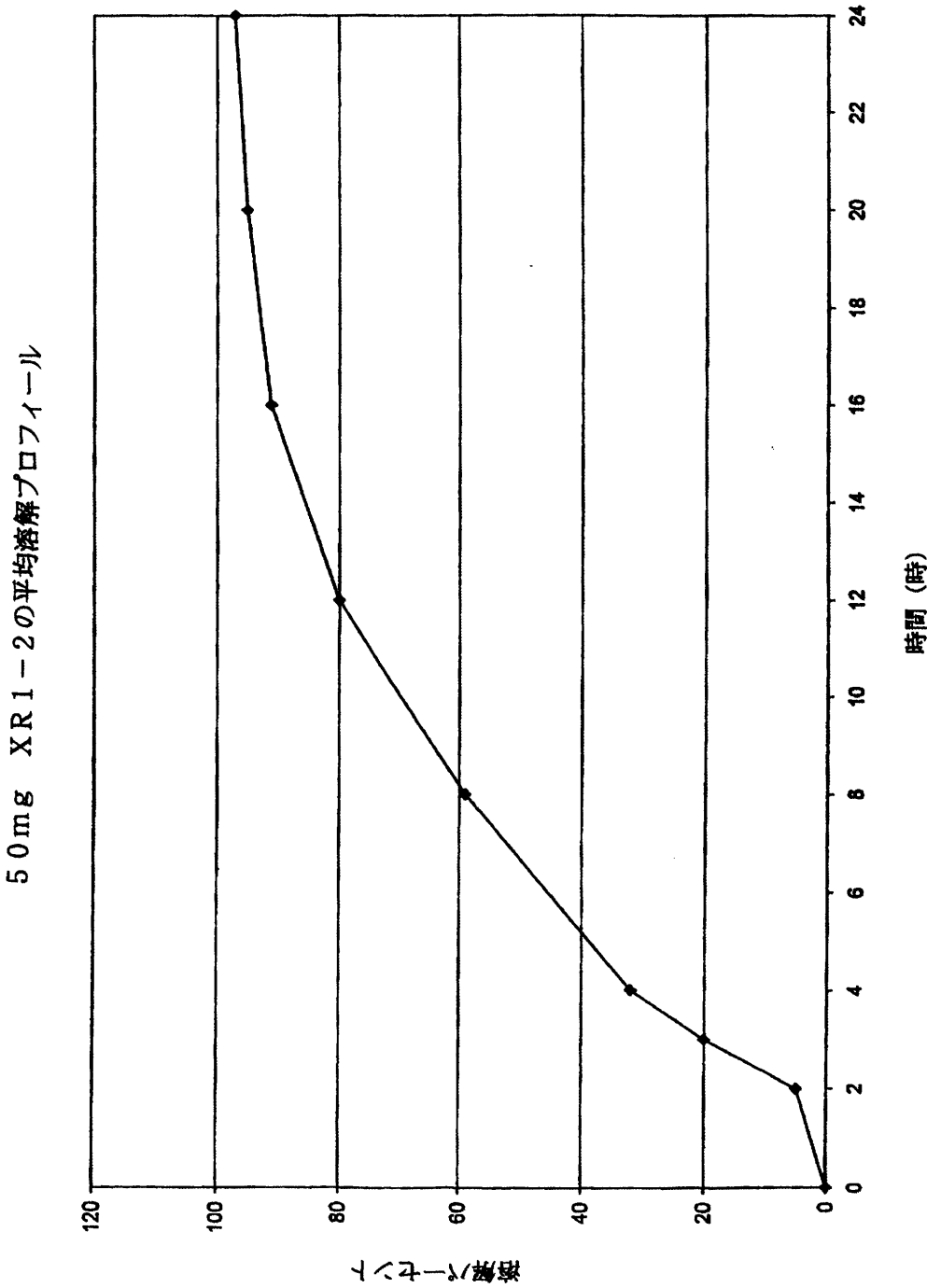
【訂正対象書類名】図面

【訂正対象項目名】図 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図 4】



【誤訳訂正10】
【訂正対象書類名】図面
【訂正対象項目名】図5
【訂正方法】変更
【訂正の内容】

【図 5】

40mg XR1-1の平均溶解プロフィール

