

【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】令和 2 年 8 月 27 日 (2020.8.27)

【公表番号】特表 2019-522024 (P2019-522024A)

【公表日】令和 1 年 8 月 8 日 (2019.8.8)

【年通号数】公開・登録公報 2019-032

【出願番号】特願 2019-503999 (P2019-503999)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 31/13 (2006.01)

A 6 1 K 31/133 (2006.01)

A 6 1 K 9/70 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/30 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/13

A 6 1 K 31/133

A 6 1 K 9/70 4 0 1

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/30

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 7 月 20 日 (2020.7.20)

【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】

治療剤および前記治療剤を含むリザーバから構成される経皮送達システムであって、前記治療剤が、( i ) 経口的に送達された場合、約 48 時間を超える血中半減期を有し、( i i ) 慢性状態を処置するためのものであり、前記システムは、対象に対して前記治療剤を送達する方法において使用するためのシステムであり、

ここで、前記方法は、

前記経皮送達システムを準備すること、ならびに

対象の皮膚に対して前記経皮送達システムを投与することまたはそれを投与するように指示すること

を含み、

それによって、前記投与することが、前記治療剤の経口投与と生物学的に同等である、前記治療剤の定常状態での経皮送達を達成し、ここで、生物学的同等性は、(a)前記経皮送達システムから、および経口送達を介して投与される前記治療剤の、相対的な平均C<sub>max</sub>およびAUCの90%信頼区間が、0.70から1.43の間にあること、または(b)前記経皮送達システムから、および経口送達を介して投与される前記治療剤の、AUCおよびC<sub>max</sub>の幾何平均比の90%信頼区間が、0.70から1.43の間にあることによって確立される、

システム。

【請求項2】

前記治療剤が、難水溶性の薬剤である、請求項1に記載のシステム。

【請求項3】

生物学的同等性が、健常対象において確立される、請求項1または2に記載のシステム

。

【請求項4】

生物学的同等性が、絶食状態において確立される、いずれかの先行する請求項に記載のシステム。

【請求項5】

生物学的同等性が確立され、生物学的同等性が、(a)前記経皮送達システムから、および経口送達を介して投与される前記治療剤の、相対的な平均C<sub>max</sub>およびAUCの90%信頼区間が、0.80から1.25の間にあること、または(b)前記経皮送達システムから、および経口送達を介して投与される前記治療剤の、AUCおよびC<sub>max</sub>の幾何平均比の90%信頼区間が、0.80から1.25の間にあることによって確立される、いずれかの先行する請求項に記載のシステム。

【請求項6】

前記治療剤が、ドネペジル塩基、ドネペジル塩、メマンチン塩基、メマンチン塩、フィンゴリモド塩基、およびフィンゴリモド塩である、いずれかの先行する請求項に記載のシステム。

【請求項7】

前記慢性状態が、アルツハイマー病であるか、または前記慢性状態が、多発性硬化症である、いずれかの先行する請求項に記載のシステム。

【請求項8】

前記投与することまたは投与するように指示することが、週1回投与することまたは投与するように指示することを含む、いずれかの先行する請求項に記載のシステム。

【請求項9】

前記治療剤が、ドネペジル塩基またはドネペジル塩であり、前記経皮送達システムが、1~25mg/24時間を提供する用量のドネペジル塩基またはドネペジル塩を含む、いずれかの先行する請求項に記載のシステム。

【請求項10】

前記経皮送達システムが、薬物リザーバおよび接触用粘着剤を含み、前記薬物リザーバおよび/または前記接触用粘着剤が、(i)グリセロール、(ii)クエン酸トリエチル、(iii)ポリビニルピロリドンのうちの1つを含む、いずれかの先行する請求項に記載のシステム。

【請求項11】

前記経皮送達システムが、薬物リザーバおよび接触用粘着剤を含み、前記薬物リザーバおよび/または前記接触用粘着剤が、(i)乳酸ラウリル、(ii)クエン酸トリエチル

、および ( i i i ) グリセロールのうちの 1 つを含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 1 2】

前記経皮送達システムが、( i ) 乳酸ラウリル、( i i ) クエン酸トリエチル、および ( i i i ) グリセロールのうちの 2 つを含む薬物リザーバを含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 1 3】

前記薬物リザーバが、ドネペジル塩酸塩および炭酸水素ナトリウムを含む、いずれかの先行する請求項に記載のシステム。

【請求項 1 4】

前記薬物リザーバが、ソルビタンモノラウレートおよび乳酸ラウリルのうち的一方または両方を追加的に含む、請求項 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 5】

前記治療剤が、メマンチン塩基またはメマンチン塩であり、前記経皮送達システムが、7 ~ 28 mg / 24 時間を提供する用量のメマンチン塩基またはメマンチン塩を含む、請求項 1 から 5、7 から 8、または 10 から 12 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 1 6】

前記経皮送達システムが、薬物リザーバおよび接触用粘着剤を含み、前記薬物リザーバが、メマンチン塩およびアルカリ塩を含む、請求項 1 から 5、7 から 8、または 10 から 12 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 1 7】

前記経皮送達システムが、オクチルドデカノールおよびグリセロールのうちの 1 つを含む薬物リザーバを含む、請求項 1 5 または請求項 1 6 に記載のシステム。

【請求項 1 8】

前記メマンチン塩が、メマンチン塩酸塩であり、前記アルカリ塩が、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウムである、請求項 1 6 に記載のシステム。

【請求項 1 9】

前記接触用粘着剤が、高級アルコールおよび生体適合性ポリマーを含む、請求項 1 8 に記載のシステム。

【請求項 2 0】

前記高級アルコールが、ラウリルアルコール、イソステアリルアルコール、オクチルドデカノール、およびオレイルアルコールからなる群から選択される、請求項 1 9 に記載のシステム。

【請求項 2 1】

前記生体適合性ポリマーが、ポリイソブチレン ( P I B )、シリコーンポリマー、アクリレートコポリマー、ブチルゴム、ポリブチレン、スチレン - イソブレン - スチレンブロックコポリマー、スチレン - ブタジエン - スチレンブロックコポリマー、エチレン - 酢酸ビニル ( E V A )、それらの混合物、またはそれらのコポリマーからなる群から選択される、請求項 1 9 または請求項 2 0 に記載のシステム。

【請求項 2 2】

前記薬物リザーバが、( a ) 約 10 ~ 30 重量 % のメマンチン H C l と約 5 ~ 15 重量 % の炭酸水素ナトリウムとの反応によって i n s i t u で生成されるメマンチン塩基、( b ) 約 5 ~ 15 重量 % のオクチルドデカノール、( c ) 約 5 ~ 15 重量 % のグリセロール、( d ) 約 10 ~ 30 重量 % の架橋ポリビニルピロリドン、ならびに ( e ) 約 20 ~ 50 重量 % のアクリレートポリマーから本質的になる、請求項 1 5 から 2 1 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 2 3】

前記治療剤が、フィンゴリモド塩基またはフィンゴリモド塩であり、前記経皮送達システムが、0 . 05 ~ 2 mg / 24 時間を提供する用量のフィンゴリモド塩基またはフィンゴリモド塩を含む、請求項 1 から 5、7 から 8、または 10 から 12 のいずれか一項に記

載のシステム。

【請求項 24】

アルツハイマー病の処置において使用するための経皮送達システムであって、前記経皮送達システムはドネペジル塩およびアルカリ塩を含む薬物リザーバから構成され、前記経皮送達システムが対象の皮膚に対して適用された後に、前記ドネペジル塩およびアルカリ塩が前記薬物リザーバ中で反応して、ドネペジル塩基を経皮的に前記対象に送達する、経皮送達システム。

【請求項 25】

前記ドネペジル塩が、ドネペジル塩酸塩である、請求項 24 に記載のシステム。

【請求項 26】

前記アルカリ塩が、炭酸水素ナトリウムである、請求項 24 また 25 に記載のシステム

。

【請求項 27】

前記薬物リザーバが、皮膚接触用粘着剤をさらに含む、請求項 24 から 26 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 28】

前記薬物リザーバ、前記接触用粘着剤、または両方が、(i) ソルビタンモノラウレート、(ii) クエン酸トリエチル、および (iii) 乳酸ラウリルのうちの 1 つを含む、請求項 27 に記載のシステム。

【請求項 29】

前記薬物リザーバが、約 25 ~ 65 重量% のアクリレートコポリマーを含む、請求項 28 に記載のシステム。

【請求項 30】

前記薬物リザーバが、約 10 ~ 30 重量% のドネペジル塩酸塩および約 0.5 ~ 10 重量% の炭酸水素ナトリウムを含む、請求項 29 に記載のシステム。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0206

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0206】

多くの例示的態様および実施形態について上で考察してきたが、当業者であれば、ある特定の修正、並べ替え、追加、およびそれらの部分的組合せを認識するであろう。したがって、以下に添付される特許請求の範囲および下文にて導入される請求項は、すべてのそのような修正、並べ替え、追加、および部分的組合せを、それらの本来の趣旨および範囲内にあるものとして包含するように解釈されることが意図される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

対象に対して治療剤を送達するための方法であって、

治療剤および前記治療剤を含むリザーバから構成される経皮送達システムを準備することであって、前記治療剤が、(i) 経口的に送達された場合、約 48 時間を超える血中半減期を有し、(ii) 慢性状態を処置するためのものである、準備すること、ならびに

対象の皮膚に対して前記経皮送達システムを投与することまたはそれを投与するように指示すること

を含み、

それによって、前記投与することが、前記治療剤の経口投与と生物学的に同等である、前記治療剤の定常状態での経皮送達を達成し、ここで、生物学的同等性は、(a) 前記経皮送達システムから、および経口送達を介して投与される前記治療剤の、相対的な平均 Cmax および AUC の 90% 信頼区間が、0.70 から 1.43 の間にあること、または

( b ) 前記経皮送達システムから、および経口送達を介して投与される前記治療剤の、AUCおよびCmaxの幾何平均比の90%信頼区間が、0.70から1.43の間にあることによって確立される、

方法。

(項目2)

前記治療剤が、難水溶性の薬剤である、項目1に記載の方法。

(項目3)

生物学的同等性が、健常対象において確立される、項目1または2に記載の方法。

(項目4)

生物学的同等性が、絶食状態において確立される、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目5)

生物学的同等性が確立され、生物学的同等性が、( a ) 前記経皮送達システムから、および経口送達を介して投与される前記治療剤の、相対的な平均CmaxおよびAUCの90%信頼区間が、0.80から1.25の間にあること、または( b ) 前記経皮送達システムから、および経口送達を介して投与される前記治療剤の、AUCおよびCmaxの幾何平均比の90%信頼区間が、0.80から1.25の間にあることによって確立される、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目6)

前記治療剤が、ドネペジル塩基、ドネペジル塩、メマンチン塩基、メマンチン塩、フィンゴリモド塩基、およびフィンゴリモド塩である、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目7)

前記慢性状態が、アルツハイマー病であるか、または前記慢性状態が、多発性硬化症である、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目8)

前記投与することまたは投与するように指示することが、週1回投与することまたは投与するように指示することを含む、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目9)

前記治療剤が、ドネペジル塩基またはドネペジル塩であり、前記経皮送達システムが、1~25mg/24時間を提供する用量のドネペジル塩基またはドネペジル塩を含む、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目10)

前記経皮送達システムが、薬物リザーバおよび接触用粘着剤を含み、前記薬物リザーバおよび/または前記接触用粘着剤が、( i ) グリセロール、( i i ) クエン酸トリエチル、( i i i ) ポリビニルピロリドンのうちの1つを含む、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目11)

前記経皮送達システムが、薬物リザーバおよび接触用粘着剤を含み、前記薬物リザーバおよび/または前記接触用粘着剤が、( i ) 乳酸ラウリル、( i i ) クエン酸トリエチル、および( i i i ) グリセロールのうちの1つを含む、項目1から9のいずれか一項に記載の方法。

(項目12)

前記経皮送達システムが、( i ) 乳酸ラウリル、( i i ) クエン酸トリエチル、および( i i i ) グリセロールのうちの2つを含む薬物リザーバを含む、項目1から9のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

前記薬物リザーバが、ドネペジル塩酸塩および炭酸水素ナトリウムを含む、いずれかの先行する項目に記載の方法。

(項目14)

前記薬物リザーバが、ソルビタンモノラウレートおよび乳酸ラウリルのうち的一方または両方を追加的に含む、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記治療剤が、メマンチン塩基またはメマンチン塩であり、前記経皮送達システムが、7 ~ 28 mg / 24 時間を提供する用量のメマンチン塩基またはメマンチン塩を含む、項目 1 から 5、7 から 8、または 10 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

前記経皮送達システムが、薬物リザーバおよび接触用粘着剤を含み、前記薬物リザーバが、メマンチン塩およびアルカリ塩を含む、項目 1 から 5、7 から 8、または 10 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 17)

前記経皮送達システムが、オクチルドデカノールおよびグリセロールのうちの 1 つを含む薬物リザーバを含む、項目 15 または項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記メマンチン塩が、メマンチン塩酸塩であり、前記アルカリ塩が、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウムである、項目 16 に記載の方法。

(項目 19)

前記接触用粘着剤が、高級アルコールおよび生体適合性ポリマーを含む、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

前記高級アルコールが、ラウリルアルコール、イソステアリルアルコール、オクチルドデカノール、およびオレイルアルコールからなる群から選択される、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記生体適合性ポリマーが、ポリイソブチレン (PIB)、シリコンポリマー、アクリレートコポリマー、ブチルゴム、ポリブチレン、スチレン - イソブレン - スチレンブロックコポリマー、スチレン - ブタジエン - スチレンブロックコポリマー、エチレン - 酢酸ビニル (EVA)、それらの混合物、またはそれらのコポリマーからなる群から選択される、項目 19 または項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

前記薬物リザーバが、(a) 約 10 ~ 30 重量%のメマンチン HCl と約 5 ~ 15 重量%の炭酸水素ナトリウムとの反応によって *in situ* で生成されるメマンチン塩基、(b) 約 5 ~ 15 重量%のオクチルドデカノール、(c) 約 5 ~ 15 重量%のグリセロール、(d) 約 10 ~ 30 重量%の架橋ポリビニルピロリドン、ならびに (e) 約 20 ~ 50 重量%のアクリレートポリマーから本質的になる、項目 15 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 23)

前記治療剤が、フィンゴリモド塩基またはフィンゴリモド塩であり、前記経皮送達システムが、0.05 ~ 2 mg / 24 時間を提供する用量のフィンゴリモド塩基またはフィンゴリモド塩を含む、項目 1 から 5、7 から 8、または 10 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 24)

経皮システムを評価するための方法であって、

対象に対して、治療剤および前記治療剤から構成されるリザーバを含む経皮送達システムを投与することまたはそれを投与するように指示することであって、前記治療剤が、(i) 経口的に送達された場合、約 48 時間を超える血中半減期を有し、(ii) 慢性状態を処置するためのものである、投与することまたは投与するように指示すること、ならびに

対象に対して、経口投与を介して前記治療剤を投与することまたはそれを投与するように指示すること

を含み、

それによって、前記投与することが、前記治療剤の経口投与と生物学的に同等である、前記治療剤の定常状態での経皮送達を達成し、ここで、生物学的同等性は、(a)前記経皮送達システムから、および経口送達を介して投与される前記治療剤の、相対的な平均  $C_{max}$  および  $AUC$  の 90% 信頼区間が、0.70 から 1.43 の間にあること、または (b) 前記経皮送達システムから、および経口送達を介して投与される前記治療剤の、 $AUC$  および  $C_{max}$  の幾何平均比の 90% 信頼区間が、0.70 から 1.43 の間にあることによって確立される、

方法。

(項目 25)

前記経皮送達システムが、前記対象に対して、 $x$  mg / 日の用量を投与し、経口投与を介して前記治療剤を投与される前記対象が、 $x$  mg / 日の 20% 以内の用量を受容し、ここで、 $x$  は 0.05 ~ 25 である、項目 24 に記載の方法。

(項目 26)

前記経皮送達システムが、前記対象に対して、 $x$  mg / 日の用量を投与し、経口投与を介して前記治療剤を投与される前記対象が、 $x$  mg / 日を受容し、ここで、 $x$  は 0.05 ~ 25 である、項目 24 に記載の方法。

(項目 27)

前記経皮送達システムを投与される前記対象および経口投与を介して前記治療剤を投与される前記対象が、同じ対象である、項目 24 に記載の方法。

(項目 28)

前記経皮送達システムを投与される前記対象および経口投与を介して前記治療剤を投与される前記対象が、異なる対象である、項目 24 に記載の方法。

(項目 29)

生物学的同等性が、前記経皮送達システムを投与される前記対象から、および経口投与を介して前記治療剤を投与される前記対象から採取された血液試料から確立される、項目 24 から 28 のいずれか一項に記載の方法。