

【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29年1月12日(2017.1.12)

【公表番号】特表2014-515744(P2014-515744A)

【公表日】平成26年7月3日(2014.7.3)

【年通号数】公開・登録公報2014-035

【出願番号】特願2014-503978(P2014-503978)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 31/4422 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 M 25/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 0 7

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 31/4422

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/496

A 6 1 M 25/00 3 0 2

【誤訳訂正書】

【提出日】平成28年10月20日(2016.10.20)

【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】

脳のくも膜下腔に血液を沈着させる大脳動脈の妨害の遅発性合併症を治療するための薬剤の製造における微小粒子組成物の使用であって、前記大脳動脈の妨害が、脳灌流低下を含み、

(a) カルシウムチャネルアンタゴニスト、エンドセリン(ET)受容体アンタゴニスト及び一過性受容体電位(TRP)チャネルアンタゴニストからなる群から選択される、治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む微小粒子懸濁液であって、前記微小粒子配合物が、一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、各微粒子が、マトリックスを含む微小粒子懸濁液と

(b) 前記懸濁液の粘度を増加させる物質を含む医薬担体とを含み、

前記微粒子が、以下、

(1) 各微粒子全体に分散されている前記治療薬、

(2) 望まない副作用を引き起こすことなく、血管造影血管攣縮、複数の微小血栓塞栓、皮質拡張性虚血、又はこれらの組み合わせから生じる遅発性脳虚血(DCI)の遅発性合併症を治療するのに効果的な量、

(3) 長期にわたる、前記組成物からの前記治療剤の漸進的な放出、及び

(4) 前記くも膜下腔における大脳動脈周辺で流動性である微粒子、

を含み、

前記組成物が、局所的に脳室に投与されると、前記微小粒子懸濁液が、望まない副作用を引き起こす量で体循環に入らずに、前記脳室内の脳脊髄液(CSF)からくも膜下腔内の脳脊髄液(CSF)に流れた後に治療薬がくも膜下腔内に放出される、前記使用。

【請求項2】

前記少なくとも1つの治療薬が、L型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、R型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、P/Q型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、T型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるカルシウムアンタゴニストである、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

前記L型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤が、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである、請求項2に記載の使用。

【請求項4】

前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、請求項3に記載の使用。

【請求項5】

(a) 前記微小粒子懸濁液が、更に遅延放出化合物を含むか、

(b) 前記遅延放出化合物が、生分解性ポリマーであるか、

(c) 投与が、注入装置を介して行われるか、

(d) 前記治療的な量の前記治療薬の徐放が、組成物の脳室への送達から1日~30日の範囲の半減期内に生じるか、

(e) 脳室が、前記くも膜下腔内の前記大脳動脈から少なくとも0.001mmにあるか、

(f) 前記流動可能な徐放性微小粒子組成物が、くも膜下腔内の大脳動脈周辺で局所的な薬理学的作用を生じるか、又は

(g) 前記治療的な量の前記治療薬が、前記くも膜下腔内の大脳動脈の内径を増大させるのに効果的である、

請求項1に記載の使用。

【請求項6】

前記生分解性ポリマーが、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる、請求項4に記載の使用。

【請求項7】

前記注入装置が、ニードル、カニューレ、カテーテル、又はこれらの組み合わせである、請求項4に記載の使用。

【請求項8】

前記脳室が、側脳室、第三脳室、第四脳室、又はこれらの組み合わせである、請求項1に記載の使用。

【請求項9】

脳室へ送達される流動可能な徐放性微小粒子組成物であって、以下、

( i ) カルシウムチャンネルアンタゴニスト、エンドセリン ( ET ) 受容体アンタゴニスト及び一過性受容体電位 ( TRP ) チャンネルアンタゴニストからなる群から選択される、治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む微小粒子懸濁液であって、

( a ) 前記微小粒子懸濁液が、一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、そして

( b ) 各微粒子が、マトリックスを含む、

微小粒子懸濁液と、

( i i ) 前記微小粒子懸濁液の粘度を増加させる物質を含む医薬的に許容され得る担体と、

を含み、

前記組成物が、以下、

( 1 ) 各微粒子全体に分散されている前記治療薬、

( 2 ) 40質量% ~ 80質量%の少なくとも1つの治療薬が装填された各微粒子、

( 3 ) 前記組成物からの前記治療剤の長期にわたる薬剤の漸進的な放出、及び

( 4 ) 1日 ~ 30日の範囲にある半減期内に生じる前記治療的な量の前記治療薬の放出、を含み、

前記治療的な量が、脳室に送達された後に、望まない副作用を引き起こすことなく、前記脳の下も膜下腔内に血液を沈着させる大脳動脈の妨害の遅発性合併症を治療するのに有効な量であり、

前記遅発性合併症が、血管造影血管攣縮、複数の微小血栓塞栓の形成、皮質拡張性虚血、又はこれらの組み合わせから生じる遅発性脳虚血 ( DCI ) を含む、ことを特徴とする微小粒子組成物。

#### 【請求項 10】

( a ) 流動可能な徐放性微小粒子組成物が、脳室へ送達されると、脳室内の脳脊髄液 ( CSF ) からくも膜下腔内の脳脊髄液 ( CSF ) へ流れ、その後、前記くも膜下腔内で前記治療薬を徐放するのに有効であり、又は

( b ) 前記治療薬が、L型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、R型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、P/Q型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、T型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるカルシウムチャンネルアンタゴニストであり、又は

( c ) 前記微小粒子懸濁液が、微粒子の粉末懸濁液であるか、又は

( d ) 前記脳室が、前記くも膜下腔内の大脳動脈から少なくとも0.001mmにあるか、

( e ) 前記流動性徐放性微小粒子組成物が、前記くも膜下腔内の前記大脳動脈周辺で主に局所的な作用を生じるのに有効である、又は

( f ) 前記治療的な量の治療薬が、前記くも膜下腔内の前記大脳動脈の内径を増大させるのに効果的である、

請求項9に記載の組成物。

#### 【請求項 11】

前記L型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤が、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである、請求項10に記載の組成物。

#### 【請求項 12】

前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、請求項11に記載の組成物。

#### 【請求項 13】

前記微小粒子懸濁液が、更に、遅延放出化合物を含んでいる、請求項10に記載の組成物。

#### 【請求項 14】

前記遅延放出化合物が、生分解性ポリマーである、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記生分解性ポリマーが、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記脳室が、側脳室、第三脳室、第四脳室、又はこれらの組み合わせである、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

滅菌キットであって：

(i) 滅菌注入装置；

(ii) パレル及びプランジャーを備える第 1 の滅菌シリンジ；

(iii) パレル及びプランジャーを備える第 2 の滅菌シリンジ；

(iv) メス型滅菌ルーアーキャップ；

(v) オス型滅菌ルーアーキャップ；

(vi) メス型滅菌シリンジコネクタ；

(vii) カルシウムチャンネルアンタゴニスト、エンドセリン (ET) 受容体アンタゴニスト及び一過性受容体電位 (TRP) チャンネルアンタゴニストからなる群から選択される、治療的な量の少なくとも 1 つの治療薬を含む、脳室への投与のための滅菌微小粒子懸濁液であって、以下、

(a) 前記微小粒子懸濁液が、一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、

(b) 各微粒子が、マトリックスを含み、

(viii) 前記懸濁液の粘度を増加させる物質を含む滅菌された医薬的に許容され得る担体、

を含み、

前記組成物が、以下、

(1) 各微粒子全体に分散されている前記治療薬、

(2) 40質量%~80質量%の少なくとも 1 つの治療薬が装填された各微粒子、

(3) 前記組成物からの前記治療剤の長期にわたる薬剤の漸進的な放出、及び

(4) 1日~30日の範囲にある半減期に生じる前記治療的な量の前記治療薬の放出、

を含み、

前記治療的な量が、脳室に送達された後に、望まない副作用を引き起こすことなく、前記脳のくも膜下腔内に血液を沈着させる大脳動脈の妨害の遅発性合併症を治療するのに有効な量であり、

前記遅発性合併症が、血管造影血管攣縮、複数の微小血栓塞栓の形成、皮質拡張性虚血、又はこれらの組み合わせによって生じる遅発性脳虚血 (DCI) を含む、ことを特徴とする滅菌キット。

【請求項 1 8】

(a) 前記注入装置が、ニードル、カニューレ、カテーテル、又はこれらの組み合わせであるか、

(b) 前記微小粒子配合物が、微粒子の粉末懸濁液を含むか、

(c) 前記微粒子が、約 25  $\mu\text{m}$  ~ 約 100  $\mu\text{m}$  の範囲にある直径であるか、

(d) 前記微小粒子配合物が、更に、生分解性ポリマーを含む遅延放出化合物を含むか、

(e) 前記カルシウムチャンネルアンタゴニストが、L型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、R型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、P/Q型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、T型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるか、

(f) 前記キットが、更に、少なくとも 2 つの滅菌容器を備え、第 1 の滅菌容器が、前記滅菌微小粒子配合物を保持するのに適し、第 2 の滅菌容器が、前記滅菌医薬担体を保持するのに適しているか、

(g) 前記微小粒子配合物が、前記第1のシリンジに予め充填されているか、又は

(h) 前記滅菌医薬担体が、前記第2のシリンジに予め充填されている、

請求項17に記載のキット。

【請求項19】

前記生分解性ポリマーが、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる、請求項18に記載のキット。

【請求項20】

前記L型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤が、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである、請求項18に記載のキット。

【請求項21】

前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、請求項20に記載のキット。

【請求項22】

前記容器が、バイアル、ボトル、チューブ、バッグ、バケツ、ピロー、アンプル、又はこれらの組み合わせである、請求項18に記載のキット。

【請求項23】

滅菌流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法であって、以下の工程、

(a) カルシウムチャンネルアンタゴニスト、エンドセリン(ET)受容体アンタゴニスト及び一過性受容体電位(TRP)チャンネルアンタゴニストからなる群から選択される、治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む微粒子の滅菌粉末懸濁液を準備する工程であって、前記粉末懸濁液が、一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、各微粒子が、マトリックスを含む工程、

(b) 工程(a)の前記滅菌粉末懸濁液を、第1のシリンジバレル、第1のシリンジプランジャ及びメス型ルアーキャップを備える第1の滅菌シリンジに引き入れ、前記第1のシリンジ内に閉じ込められた空気を除去する工程、

(c) 前記粉末懸濁液の粘度を増加する物質を含有する医薬的に許容され得る滅菌担体を準備する工程、

(d) 工程(c)の前記医薬的に許容され得る滅菌担体を、第2のシリンジバレル及び第2のシリンジプランジャを備えるオス型ルアーキャップを取り付けた第2の滅菌シリンジに引き入れる工程、

(e) 工程(d)の前記オス型ルアーキャップを前記メス型滅菌シリンジコネクタと交換する工程、

(f) 工程(e)の前記メス型シリンジコネクタを介して、工程(b)の滅菌粉末懸濁液を含有する前記第1の滅菌シリンジと、工程(c)の前記医薬的に許容され得る滅菌担体を含有する前記第2の滅菌シリンジとを連結する工程、

(g) 前記第1の滅菌シリンジプランジャを押して、前記滅菌粉末懸濁液と、前記滅菌医薬担体とを前記第2の滅菌シリンジバレル内で混合させる工程、

(h) 前記第2の滅菌シリンジプランジャを押して、前記粉末懸濁液と、前記滅菌医薬担体とを前記第1の滅菌シリンジバレル内で混合させる工程、及び

(i) 工程(g)及び工程(h)を少なくとも5-50回繰り返して、脳室への送達のための流動可能な滅菌徐放性微小粒子組成物を得る工程、

を含み、

前記組成物が、以下、

(1) 各微粒子全体に分散されている前記治療薬、

(2) 40質量%~80質量%の少なくとも1つの治療薬が装填された各微粒子、

(3) 前記組成物からの前記治療剤の長期にわたる薬剤の漸進的な放出、及び

(4) 1日~30日の範囲にある半減期内に生じる前記治療的な量の前記治療薬の放出、

を含み、

前記治療的な量が、脳室に送達された後に、望まない副作用を引き起こすことなく、前記脳のくも膜下腔内に血液を沈着させる大脳動脈の妨害の遅発性合併症を治療するのに有効な量であり、そして

前記遅発性合併症が、血管造影血管攣縮、複数の微小血栓塞栓の形成、皮質拡張性虚血、又はこれらの組み合わせによって生じる遅発性脳虚血(DCI)を含む、ことを特徴とする方法。

【請求項 2 4】

(a) 前記微小粒子配合物が、微粒子の粉末懸濁液を含むか、

(b) 前記微小粒子配合物が、更に、生分解性ポリマーからなる遅延放出化合物を含むか、

(c) 前記治療薬が、L型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、R型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、P/Q型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、T型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるか、

(d) 前記医薬担体が、緩衝液からなるか、又は

(e) 前記注入装置が、ニードル、カニューレ、カテーテル、又はこれらの組み合わせである、

請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記生分解性ポリマーが、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記L型電圧依存性カルシウムチャンネル阻害剤が、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、請求項 2 6 に記載の方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 3 3】

#### 4. 血管攣縮

血管造影脳血管攣縮は、SAH後の局所虚血の最も一般的な原因である。SAH関連の障害及び死亡の23%までを占めるように、血管攣縮はSAH患者の予後に悪影響を与える。全てのタイプの虚血性脳卒中の中で、血管攣縮はある程度予測可能、予防可能、且つ治療可能であるという点で独特である(Macdonald, R.L. and Weir, B. In Cerebral Vasospasm. Academic Press, Burlington, MA, USA (2001)を参照のこと)。

血管攣縮によって、脳血流の減少及び脳血管抵抗の増大が生じる。理論によって制限されないが、一般的には、血管攣縮がアテローム硬化及び血管への局所的な外傷、例えば外傷性頭部外傷、動脈瘤クモ膜下出血及びクモ膜下出血の他の原因が含まれる他の構造損傷から生じるものによると考えられる。脳血管攣縮は自然に生じる血管収縮であり、CSFにおける血液の存在、動脈瘤の破裂後又は外傷性頭部外傷後に共通して生じることによって引き金となり得る。脳血管攣縮は、最終的には、血液供給が中断したことにより、脳虚血及び梗塞形成の形で脳細胞損傷につながり得る。

DCIは、少なくともこれらの3つのプロセスだけでなく、早期の脳損傷による多因子プロセスである。血管造影血管攣縮は、DCIに關与する1つのプロセスである。DCIに關与し得る他のプロセスは、皮質拡延性虚血及び微小血栓塞栓の形成である。皮質拡延性虚血は、SAHの動物モデルにおいてDCIを起こし得る新規な機序として記載された。DCIは、SAH及び血管造影血管攣縮をもったヒトにおいて検出されている。