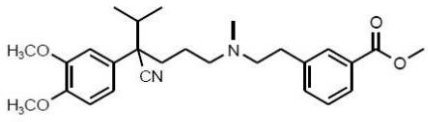
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和1年5月23日(2019.5.23)

【公表番号】特表2018-514527(P2018-514527A)
【公表日】平成30年6月7日(2018.6.7)
【年通号数】公開・登録公報2018-021
【出願番号】特願2017-554520(P2017-554520)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/277　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/12　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/08　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/20　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/18　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/04　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/26　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 9/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/277
Ａ６１Ｋ　 9/12
Ａ６１Ｋ　 9/08
Ａ６１Ｋ　47/20
Ａ６１Ｋ　47/18
Ａ６１Ｋ　47/04
Ａ６１Ｋ　47/26
Ａ６１Ｋ　47/10
Ａ６１Ｋ　47/12
Ａ６１Ｐ　 9/06
Ａ６１Ｐ　 9/10　１０３
Ａ６１Ｐ　25/06
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１

【手続補正書】
【提出日】平成31年4月11日(2019.4.11)
【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】
化合物I

【化１】



(I)

の薬学的に許容される塩又は遊離塩基、又はそのラセミ体又はエナンチオマーを含む、経鼻投与のために製剤化された水性組成物であって、化合物I又はそのラセミ体又はエナンチオマーが150mg/mLから600mg/mLの間の濃度で水性組成物中に溶解されている水性組成物。

【請求項２】

水性組成物が化合物IのS-エナンチオマーを含む、請求項1に記載の水性組成物。

【請求項３】

濃度が350mg/mL±25mg/mlである、請求項1又は2に記載の水性組成物。

【請求項４】

濃度が450mg/mL±25mg/mlである、請求項1又は2に記載の水性組成物。

【請求項５】

水性組成物が40%から85%(w/v)の水を含む、請求項1又は2に記載の水性組成物。

【請求項６】

水性組成物が4.5±1.5のpHを有する、請求項1又は2に記載の水性組成物。

【請求項７】

水性組成物が、化合物I又はそのラセミ体又はエナンチオマー並びに化合物に対して0.5モル当量から1.5モル当量の間の酢酸を含む、請求項1から6のいずれか１項に記載の水性組成物。

【請求項８】

水性組成物が、化合物I又はそのラセミ体又はエナンチオマー並びに化合物に対して0.5モル当量から1.5モル当量の間のメタンスルホン酸を含む、請求項1から6のいずれか１項に記載の水性組成物。

【請求項９】

水性組成物がキレート剤をさらに含む、請求項1から8のいずれか１項に記載の水性組成物。

【請求項１０】

キレート剤がアミノポリカルボン酸である、請求項9に記載の水性組成物。

【請求項１１】

水性組成物がEDTAをさらに含む、請求項1から10のいずれか１項に記載の水性組成物。

【請求項１２】

水性組成物が、硫酸及びメタンスルホン酸からなる群から選択されるpH調整剤をさらに含む、請求項1から11のいずれか１項に記載の水性組成物。

【請求項１３】

pH調整剤が硫酸である、請求項12に記載の水性組成物。

【請求項１４】

水性組成物が10mPa*sから70mPa*sの間の粘度を呈する、請求項1から13のいずれか１項に記載の水性組成物。

【請求項１５】

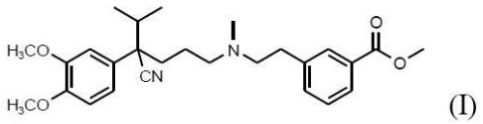
水性組成物が薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項1から14のいずれか１項に記載の水性組成物。

【請求項１６】

賦形剤がポリソルベート又はプロピレングリコールである、請求項15に記載の水性組成物。

【請求項１７】

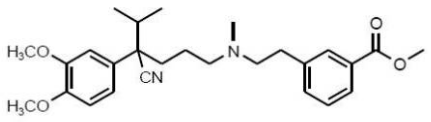
水性組成物が、室温で均質のままである、請求項1から16のいずれか１項に記載の水性組成物。
【請求項１８】
水性組成物が、10℃で4日間均質のままである、請求項1から16のいずれか１項に記載の水性組成物。
【請求項１９】
水性組成物が、2～5℃で7日間均質のままである、請求項1から16のいずれか１項に記載の水性組成物。
【請求項２０】
4回以下の単回ポンプスプレー投与量を含む単位剤形で請求項1から19のいずれか１項の水性組成物を含む経鼻送達システム。
【請求項２１】
2回以下の単回ポンプスプレー投与量を含む単位剤形で請求項1から19のいずれか１項の水性組成物を含む経鼻送達システム。
【請求項２２】
単位剤形が患者の各鼻孔への200マイクロリットル以下の水性組成物の投与のために構成されている、請求項20又は21に記載の経鼻送達システム。
【請求項２３】
単位剤形が患者の各鼻孔への150マイクロリットル以下の水性組成物の投与のために構成されている、請求項20又は21に記載の経鼻送達システム。
【請求項２４】
心不整脈、安定狭心症及び片頭痛からなる群から選択される疾患を処置する方法であって、化合物I
【化２】



(I)

の薬学的に許容される塩、又はそのラセミ体又はエナンチオマーを含む水性組成物を、それを必要とする患者に経鼻投与することを含み、化合物I又はそのラセミ体又はエナンチオマーが150mg/mLから600mg/mLの間の濃度で水性組成物中に溶解されている方法。
【請求項２５】
前記疾患が心不整脈である、請求項24に記載の方法。
【請求項２６】
前記疾患が安定狭心症である、請求項24に記載の方法。
【請求項２７】
前記疾患が片頭痛である、請求項24に記載の方法。
【請求項２８】
前記心不整脈がPSVT、心房細動又は心室頻拍である、請求項25に記載の方法。
【請求項２９】
化合物Iが、患者への投与の3分から5分以内に患者の血漿中で治療的に有効な濃度に達する、請求項24から28のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３０】
150マイクロリットルから200マイクロリットルの間の水性組成物を患者へ投与することを含む、請求項24から29のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３１】
患者がヒトである、請求項24から30のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３２】
心不整脈、安定狭心症及び片頭痛からなる群から選択される疾患の処置のための医薬の

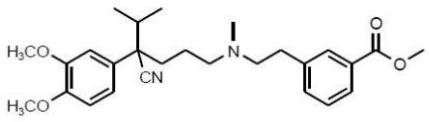
製造における、請求項1から19のいずれか１項に記載の水性組成物の使用。
【請求項３３】
前記疾患が心不整脈である、請求項32に記載の使用。
【請求項３４】
前記疾患が安定狭心症である、請求項32に記載の使用。
【請求項３５】
前記疾患が片頭痛である、請求項32に記載の使用。
【請求項３６】
前記心不整脈がPSVT、心房細動又は心室頻拍である、請求項33に記載の使用。
【請求項３７】
a.第1の溶解酸を含む溶液を、請求項1に記載の化合物の遊離塩基に添加し、混合物を形成するステップ;
b.混合物に、エチレンジアミン四酢酸を含む溶液を添加するステップ;
c.得られた混合物を、化合物が混合物内で十分に分散されるまで加熱及び機械的に撹拌するステップ;
d.第2の溶解酸を含む溶液を混合物に添加することによって混合物のpHを3.5から5.5の間になるように調整するステップ;及び
e.溶液中の化合物の最終濃度が1ミリリットル当たり少なくとも300mgであるように混合物を希釈するステップ
を含む、患者への経鼻投与のために製剤化された溶液を作製する方法。
【請求項３８】
第1の溶解酸が、酢酸及びメタンスルホン酸からなる群から選択される、請求項37に記載の方法。
【請求項３９】
第2の溶解酸が、酢酸、硫酸及びメタンスルホン酸からなる群から選択される、請求項37に記載の方法。
【請求項４０】
溶液の最終pHが約4.0から約5.0の間である、請求項37に記載の方法。
【請求項４１】
溶液の最終pHが約4.5である、請求項40に記載の方法。
【請求項４２】
化合物の塩を含む溶液が、10℃で4日間均質のままである、請求項37に記載の方法。
【請求項４３】
化合物の塩を含む溶液が、2～5℃で7日間均質のままである、請求項37に記載の方法。
【請求項４４】
薬学的に許容される塩が、化合物IのS-エナンチオマーの酢酸塩である、請求項1に記載の水性組成物。
【請求項４５】
350mg/mL±25mg/mlの濃度で水性組成物中に溶解された化合物I
【化３】



(I)

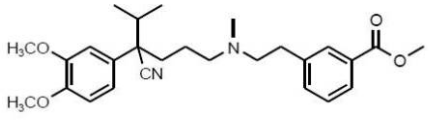
のS-エナンチオマーの酢酸塩を含む、経鼻投与のために製剤化された水性組成物。
【請求項４６】
化合物IのS-エナンチオマーが、350mg/mLの濃度で水性組成物中に溶解されている、請求項45に記載の水性組成物。
【請求項４７】

水性組成物が4.5±0.1のpHを有する、請求項45に記載の水性組成物。
【請求項４８】
水性組成物が、化合物に対して0.5モル当量から1.5モル当量の間の酢酸をさらに含む、請求項45に記載の水性組成物。
【請求項４９】
水性組成物が、硫酸をさらに含む、請求項45に記載の水性組成物。
【請求項５０】
水性組成物がEDTAをさらに含む、請求項45に記載の水性組成物。
【請求項５１】
水性組成物が化合物IのS-エナンチオマーを含む、請求項20又は21に記載の経鼻送達システム。
【請求項５２】
2回以下の単回ポンプスプレー投与量のそれぞれが、35mgの化合物IのS-エナンチオマーを含む、請求項21に記載の経鼻送達システム。
【請求項５３】
2回以下の単回ポンプスプレー投与量のそれぞれが、100マイクロリットルの水性組成物を含む、請求項21に記載の経鼻送達システム。
【請求項５４】
前記心不整脈がPSVTである、請求項28に記載の方法。
【請求項５５】
PSVTを処置する方法であって、化合物I
【化４】



(I)

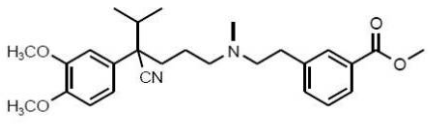
のS-エナンチオマーの酢酸塩を含む水性組成物を、それを必要とする患者に経鼻投与することを含み、化合物が350mg/mL±25mg/mLの濃度で水性組成物中に溶解されている方法。
【請求項５６】
70mgの化合物IのS-エナンチオマーの酢酸塩が患者に投与される、請求項55に記載の方法。
【請求項５７】
化合物IのS-エナンチオマーが、350mg/mLの濃度で水性組成物中に溶解されている、請求項55に記載の方法。
【請求項５８】
溶液中の化合物の最終濃度が、350mg/mL±25mg/mLである、請求項37に記載の方法。
【請求項５９】
第1の溶解酸が酢酸であり、第2の溶解酸が硫酸である、請求項37に記載の方法。
【請求項６０】
ステップd)において、pHを4.5±0.1に調整する、請求項37に記載の方法。
【請求項６１】
a.酢酸を含む溶液を、化合物I
【化５】



(I)

のS-エナンチオマーの遊離塩基に添加し、混合物を形成するステップ;

b.混合物に、エチレンジアミン四酢酸を含む溶液を添加するステップ;
c.得られた混合物を、化合物IのS-エナンチオマーが混合物内で十分に分散されるまで加熱及び機械的に撹拌するステップ;
d.硫酸を含む溶液を混合物に添加することによって混合物のpHを4.5±0.1になるように調整するステップ;及び
e.溶液中の化合物IのS-エナンチオマーの最終濃度が350mg/ml±25mg/mlであるように混合物を希釈するステップ
を含む、患者への経鼻投与のために製剤化された溶液を作製する方法。
【請求項６２】
溶液中の化合物IのS-エナンチオマーの最終濃度が350mg/mLである、請求項61に記載の方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００９６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００９６】
本明細書において引用されている全ての文献、特許、特許出願公報及び特許出願は、これらの文献、特許、特許出願公報及び特許出願の各々が参照により本明細書に別々に組み込まれているかのように、同じ程度に本明細書によって参照により組み込まれる。
（付記）
（付記１）
【化１０】



(I)

、ベラパミル、ガロパミル及びデバパミルからなる群から選択される化合物の薬学的に許容される塩又は遊離塩基、又はそのラセミ体又はエナンチオマーを含む、経鼻投与のために製剤化された水性組成物であって、化合物が150mg/mLから600mg/mLの間の濃度で水性組成物中に溶解されている水性組成物。
（付記２）
化合物が化合物Iである、付記1に記載の水性組成物。
（付記３）
化合物が化合物IのS-エナンチオマーである、付記2に記載の水性組成物。
（付記４）
濃度がおよそ350mg/mLである、付記1から3のいずれか１つに記載の水性組成物。
（付記５）
濃度がおよそ450mg/mLである、付記1から3のいずれか１つに記載の水性組成物。
（付記６）
水性組成物が40%から85%(w/v)の水を含む、付記1から3のいずれか１つに記載の水性組成物。
（付記７）
水性組成物が4.5±1.5のpHを有する、付記1から3のいずれか１つに記載の水性組成物。
（付記８）
水性組成物が、化合物I、ベラパミル、ガロパミル及びデバパミルからなる群から選択される化合物並びに化合物に対して0.5モル当量から1.5モル当量の間の酢酸を含む、付記1から7のいずれか１つに記載の組成物。
（付記９）

水性組成物が、化合物I、ベラパミル、ガロパミル及びデバパミルからなる群から選択される化合物並びに化合物に対して0.5モル当量から1.5モル当量の間のメタンスルホン酸を含む、付記1から7のいずれか１つに記載の組成物。
（付記１０）
組成物がキレート剤をさらに含む、付記1から9のいずれか１つに記載の水性組成物。
（付記１１）
キレート剤がアミノポリカルボン酸である、付記10に記載の組成物。
（付記１２）
水性組成物がEDTAをさらに含む、付記1から11のいずれか１つに記載の組成物。
（付記１３）
組成物が、硫酸及びメタンスルホン酸からなる群から選択されるpH調整剤をさらに含む、付記1から12のいずれか１つに記載の組成物。
（付記１４）
pH調整剤が硫酸である、付記13に記載の組成物。
（付記１５）
組成物が10mPa*sから70mPa*sの間の粘度を呈する、付記1から14のいずれか１つに記載の組成物。
（付記１６）
組成物が薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、付記1から15のいずれか１つに記載の組成物。
（付記１７）
賦形剤がポリソルベート又はプロピレングリコールである、付記16に記載の組成物。
（付記１８）
化合物I、ベラパミル、ガロパミル及びデバパミルからなる群から選択される化合物の塩を含む水溶液が、室温で均質のままである、付記1から17のいずれか１つに記載の組成物。
（付記１９）
化合物I、ベラパミル、ガロパミル及びデバパミルからなる群から選択される化合物の塩を含む水溶液が、10℃で4日間均質のままである、付記1から17のいずれか１つに記載の組成物。
（付記２０）
化合物I、ベラパミル、ガロパミル及びデバパミルからなる群から選択される化合物の塩を含む水溶液が、2～5℃で7日間均質のままである、付記1から17のいずれか１つに記載の組成物。
（付記２１）
4回以下の単回ポンプスプレー投与量を含む単位剤形で付記1から20のいずれか１つの組成物を含む経鼻送達システム。
（付記２２）
2回以下の単回ポンプスプレー投与量を含む単位剤形で付記1から20のいずれか１つの組成物を含む経鼻送達システム。
（付記２３）
単位剤形が患者の各鼻孔への200マイクロリットル以下の組成物の投与のために構成されている、付記21又は22に記載の経鼻送達システム。
（付記２４）
単位剤形が患者の各鼻孔への150マイクロリットル以下の組成物の投与のために構成されている、付記21又は22に記載の経鼻送達システム。
（付記２５）
化合物I、ベラパミル、ガロパミル及びデバパミルからなる群から選択される化合物のアセテート塩を含む組成物。
（付記２６）

化合物I、ベラパミル、ガロパミル及びデバパミルからなる群から選択される化合物のメタンスルホネート塩を含む組成物。
（付記２７）
心不整脈、安定狭心症及び片頭痛からなる群から選択される疾患を処置する方法であって、化合物I、ベラパミル、ガロパミル及びデバパミルからなる群から選択される化合物の薬学的に許容される塩を含む水性組成物を、それを必要とする患者に経鼻投与することを含み、化合物が150mg/mLから600mg/mLの間の濃度で水性組成物中に溶解されている方法。
（付記２８）
前記疾患が心不整脈である、付記27に記載の方法。
（付記２９）
前記疾患が安定狭心症である、付記27に記載の方法。
（付記３０）
前記疾患が片頭痛である、付記27に記載の方法。
（付記３１）
前記心不整脈がPSVT、心房細動又は心室頻拍である、付記28に記載の方法。
（付記３２）
化合物が、患者への投与の3分から5分以内に患者の血漿中で治療的に有効な濃度に達する、付記27から31のいずれか１つに記載の方法。
（付記３３）
150マイクロリットルから200マイクロリットルの間の水性組成物を患者へ投与することを含む、付記27から32のいずれか１つに記載の方法。
（付記３４）
患者がヒトである、付記27から33のいずれか１つに記載の方法。
（付記３５）
心不整脈、安定狭心症及び片頭痛からなる群から選択される疾患の処置のための医薬の製造における、付記1から20のいずれか１つに記載の組成物の使用。
（付記３６）
前記疾患が心不整脈である、付記35に記載の使用。
（付記３７）
前記疾患が安定狭心症である、付記35に記載の使用。
（付記３８）
前記疾患が片頭痛である、付記35に記載の使用。
（付記３９）
前記心不整脈がPSVT、心房細動又は心室頻拍である、付記36に記載の使用。
（付記４０）
a.第1の溶解酸を含む溶液を、付記1に記載の化合物の遊離塩基に添加し、混合物を形成するステップ;
b.混合物に、エチレンジアミン四酢酸を含む溶液を添加するステップ;
c.得られた混合物を、化合物が混合物内で十分に分散されるまで加熱及び機械的に撹拌するステップ;
d.第2の溶解酸を含む溶液を混合物に添加することによって混合物のpHを調整するステップ;及び
e.溶液中の化合物の最終濃度が1ミリリットル当たり少なくとも300mgであるように混合物を希釈するステップ
を含む、患者への経鼻投与のために製剤化された溶液を作製する方法。
（付記４１）
第1の溶解酸が、酢酸及びメタンスルホン酸からなる群から選択される、付記40に記載の方法。
（付記４２）

第2の溶解酸が、酢酸、硫酸及びメタンスルホン酸からなる群から選択される、付記40に記載の方法。
（付記４３）
溶液の最終pHが約4.0から約5.0の間である、付記40に記載の方法。
（付記４４）
溶液の最終pHが約4.5である、付記43に記載の方法。
（付記４５）
化合物の塩を含む溶液が、10℃で4日間均質のままである、付記40に記載の方法。
（付記４６）
化合物の塩を含む溶液が、2～5℃で7日間均質のままである、付記40に記載の方法。