

【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25年2月7日 (2013.2.7)

【公表番号】特表2012-512147(P2012-512147A)

【公表日】平成24年5月31日 (2012.5.31)

【年通号数】公開・登録公報2012-021

【出願番号】特願2011-540134(P2011-540134)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/50 (2006.01)

A 6 1 K 9/06 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 P 1/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 5/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/50

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 47/34

A 6 1 P 1/12

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 5/06

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成24年12月13日 (2012.12.13)

【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】

有効成分としてオクトレオチドまたは医薬的に許容されるその塩と、L : G モル比が 7 : 5 : 25 であり、異なる粘度を有する 2 つの直鎖状ポリラクチド - c o - グリコリドポリマー (P L G A) とを含む、デポー製剤。

【請求項 2】

前記ポリマーは、C H C l₃ 中で 0 . 8 d l / g と 0 . 1 d l / g の間の異なる固有粘度を有する、請求項 1 に記載のデポー製剤。

【請求項 3】

1 つのポリマーが、異なる末端基を有する、請求項 1 または 2 に記載のデポー製剤。

【請求項 4】

一方のポリマーがエステルを有し、もう一方のポリマーが酸性末端基を有する、請求項 3 に記載のデポー製剤。

【請求項 5】

有効成分がパモ酸オクトレオチドである、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のデポ－製剤

。

【請求項 6】

粘度が、0.6 dl / g、0.4 dl / g または 0.2 dl / g から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のデポ－製剤。

【請求項 7】

微粒子、半固体、またはインプラントの形態である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のデポ－製剤。

【請求項 8】

微粒子の形態である、請求項 7 に記載のデポ－製剤。

【請求項 9】

微粒子が 10 μm と 90 μm の間の直径を有する、請求項 8 に記載のデポ－製剤組成物

。

【請求項 10】

微粒子が抗凝集剤でさらに覆われているまたは被覆されている、請求項 8 または 9 に記載のデポ－製剤。

【請求項 11】

ガンマ線照射によって滅菌された、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載のデポ－製剤。

【請求項 12】

先端巨大症患者における長期維持療法、ならびに悪性カルチノイド腫瘍および血管作用性腸ペプチド腫瘍（ピボ－マ腫瘍）に伴う重度の下痢および潮紅から選択される疾患の治療のための医薬を製造するために使用するための請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載のデポ－製剤の使用。

【請求項 13】

アンプル、バイアル、もしくはプレフィルドシリンジ内の水性ビヒクルと共に、またはダブルチャンバーシリンジ内で分けられている微粒子およびビヒクルとして、バイアルに請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載のデポ－製剤を含む投与キット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0054】

【表 3】

表 4 : 血漿レベル 例 1-1

時間[日] / 被験体 No.	473	474	476	480	平均または 範囲 ±	SD
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
0.021	56.026	41.316	52.099	48.148	49.397	6.274
0.042	40.769	50.921	37.531	30.494	39.929	8.491
0.083	16.154	25.658	15.185	11.889	17.222	5.913
0.167	4.590	5.408	4.654	2.617	4.317	1.193
0.25	2.103	1.987	1.383	1.006	1.620	0.517
1	0.763	0.597	0.503	0.517	0.595	0.119
2	0.579	0.694	0.513	0.476	0.566	0.096
6	1.769	2.105	1.556	1.802	1.808	0.226
9	2.218	2.895	2.099	1.864	2.269	0.442
16	2.744	2.750	2.198	2.136	2.457	0.336
23	2.436	3.118	2.185	2.049	2.447	0.475
30	2.192	2.579	1.741	2.173	2.171	0.342
37	2.564	3.526	2.049	2.605	2.686	0.614
44	1.731	3.053	1.667	2.420	2.218	0.653
51	2.589	2.355	1.259	2.914	2.279	0.718
58	2.128	1.842	1.104	2.975	2.012	0.773
65	1.206	1.684	0.712	2.333	1.484	0.691
72	0.631	1.056	0.613	1.358	0.915	0.360
79	0.218	0.600	0.389	0.837	0.511	0.268
86	0.111	0.219	0.143	0.425	0.225	0.141
93	0.000	0.105	0.000	0.231	0.084	0.110
100	0.000	0.000	0.000	0.111	0.028	0.056

本発明は、以下の態様を包含する。

[1]

2つの異なる直鎖状ポリラクチド - c o - グリコリドポリマー (P L G A) および有効成分としてオクトレオチドまたは医薬的に許容されるその塩を含む徐放性医薬組成物であって、ウサギにおける投薬量 $12 \text{ mg} / \text{kg}$ による有効成分の血漿濃度が少なくとも 50 日間、一定して $1.5 \text{ ng} / \text{ml}$ より高い、徐放性医薬組成物。

[2]

有効成分の血漿濃度が $1.8 \text{ ng} / \text{ml}$ より高い、上記 [1] に記載の徐放性医薬組成物。

[3]

治療的目標血漿濃度が 6 ~ 12 日後に到達される、上記 [1] または [2] に記載の徐放性医薬組成物。

[4]

2つの異なるポリラクチド - c o - グリコリドポリマー (P L G A) はともにラクチド : グリコリド比が 75 : 25 である、上記 [1]、[2]、または [3] に記載の徐放性医薬組成物。

[5]

2つのポリマーが異なる固有粘度を有する、上記[4]に記載の徐放性医薬組成物。

[6]

PLGAがポリマーブレンドとして存在する、上記[1]～[5]のいずれかに記載の医薬組成物。

[7]

PLGAが異なる末端基を有する、上記[1]～[6]のいずれかに記載の医薬組成物。

[8]

1つのPLGAがエステル末端基を有し、1つのPLGAが酸性末端基を有する、上記[7]に記載の医薬組成物。

[9]

PLGAの固有粘度が、CHCl₃中で25℃において0.1および0.5 dL / g未満である、上記[1]～[8]のいずれかに記載の医薬組成物。

[10]

オクトレオチドのパモ酸塩を含む、上記[1]～[9]のいずれかに記載の医薬組成物。

[11]

患者における有効成分の放出が60と120日の間である、上記[10]に記載の医薬組成物。

[12]

微粒子、半固体、またはインプラントの形態である、上記[1]～[11]のいずれかに記載の医薬組成物。

[13]

微粒子の形態である、上記[12]に記載の医薬組成物。

[14]

微粒子が10 μmと90 μmの間の直径を有する、上記[13]に記載の医薬組成物。

[15]

微粒子が抗凝集剤でさらに覆われているまたは被覆されている、上記[13]または[14]に記載の医薬組成物。

[16]

ガンマ線照射によって滅菌された、上記[1]～[15]のいずれかに記載の医薬組成物。

[17]

先端巨大症患者における長期維持療法、ならびに悪性カルチノイド腫瘍および血管作用性腸ペプチド腫瘍（ピポーマ腫瘍）に伴う重度の下痢および潮紅の治療のための上記[1]～[16]のいずれかに記載の医薬組成物の使用。

[18]

医薬組成物が2か月毎に約1回から2～3か月毎に約1回投与される、上記[1]～[16]のいずれかに記載の医薬組成物の使用。

[19]

先端巨大症患者における長期維持療法、ならびに悪性カルチノイド腫瘍および血管作用性腸ペプチド腫瘍（ピポーマ腫瘍）に伴う重度の下痢および潮紅の治療のためにオクトレオチドまたは医薬的に許容されるその塩を投与する方法であって、オクトレオチドまたは医薬的に許容されるその塩を必要とする患者に上記[1]～[16]のいずれかに記載の医薬組成物を投与する工程を含む、前記方法。

[20]

医薬組成物が2か月毎に約1回から2～3か月毎に約1回で投与される、上記[19]に記載の方法。

[21]

(i) (i a) ポリマーを適切な有機溶媒または溶媒混合物に溶解する工程、
(i b) 工程 (i a) で得られたポリマー溶液に原薬を溶解 / 懸濁 / 乳化する工程
を含む内側有機相を調製する工程、
(i i) 安定剤を含有する外側水相を調製する工程、
(i i i) 内側有機相を外側水相と混合してエマルジョンを形成する工程、および
(i v) 溶媒蒸発または溶媒抽出によって微粒子を硬化させ、微粒子を洗浄し、微粒子
を乾燥させ、微粒子を 1 4 0 μ m のふるいにかける工程
を含む上記 [1 3] または [1 4] に記載の微粒子を製造するプロセス。
[2 2]
アンプル、バイアル、もしくはプレフィルドシリンジ内の水性ビヒクルと共に、または
ダブルチャンバーシリンジ内で分けられている微粒子およびビヒクルとして、バイアルに
上記 [1] ~ [1 7] のいずれかに記載の医薬組成物を含む投与キット。