

【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9月12日(2019.9.12)

【公表番号】特表2018-522905(P2018-522905A)

【公表日】平成30年8月16日(2018.8.16)

【年通号数】公開・登録公報2018-031

【出願番号】特願2018-506186(P2018-506186)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 47/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/06 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 31/451 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 P 27/16 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/20

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/06

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 31/451

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/573

A 6 1 P 27/16

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 9/12

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月1日(2019.8.1)

【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】

以下：

(a) 治療剤または治療剤の組み合わせ；

(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせ、ここで、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、障壁を越えての治療剤または治療剤の組み合わせの流動を増大させる；および

(c) マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ、ここで、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、ポリマーを含む；

を含む組成物であって、

ここで：

組成物は、相転移温度より高い温度でゲルを形成し；ならびに

相転移温度は、約 37 未満である；

ならびに、条件 (i)、(i i) および (i i i)：

(i) 組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約 5 より低い；

(i i) 組成物の貯蔵弾性率は、約 37 の温度で、参照組成物の貯蔵弾性率の約 15 % より高いかまたは約 500 Pa より高い (いずれか低い方)；ならびに

(i i i) 組成物の損失弾性率は、約 37 の温度において、参照組成物の損失弾性率の約 15 % ~ 約 150 % である；

ここで、参照組成物は、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせの不在下における組成物である、

のうちの少なくとも 1 つが満たされる、前記組成物。

【請求項 2】

条件 (i)、(i i) および (i i i)：

(i) 組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約 5 より低い；

(i i) 組成物の貯蔵弾性率は、約 37 の温度で、参照組成物の貯蔵弾性率の約 15 % より高い；ならびに

(i i i) 組成物の損失弾性率は、約 37 の温度において、参照組成物の損失弾性率の約 80 % ~ 約 120 % である；

のうちの少なくとも 1 つが満たされる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

貯蔵弾性率が、約 37 の温度で、参照組成物の貯蔵弾性率の約 50 %、約 70 %、約 80 %、約 90 % または約 100 % より高い；または

組成物の相転移温度が、参照組成物の相転移温度より低い、および / または

組成物の相転移温度が、約 10 より高い、

請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

組成物の相転移温度が、約 20 より高い、約 20 より高い、または約 30 より高い、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

少なくとも約 0.5 % w t / v o l、少なくとも約 1 % w t / v o l、少なくとも約 2 % w t / v o l、少なくとも約 3 % w t / v o l、少なくとも約 4 % w t / v o l、少なくとも約 5 % w t / v o l の浸透促進剤、少なくとも約 6 % w t / v o l の浸透促進剤、少なくとも約 7 % w t / v o l の浸透促進剤、または少なくとも約 8 % w t / v o l の浸透促進剤を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

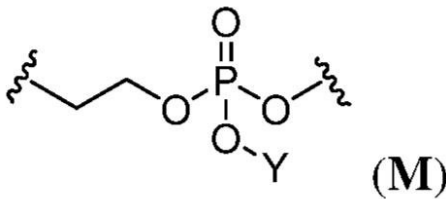
マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせが、以下から選択されるポリマーを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物：

- A) 少なくとも1つの疎水性ブロックを含むブロックコポリマー；
 B) 温度感受性ポリマー；
 C) 少なくとも1つのポリエーテルを含むブロックコポリマー、ここで任意に、ポリエーテルはポリエチレンオキサイドまたはポリプロピレンオキサイドである；
 D) ポロキサマーを含むブロックコポリマー、ここで任意に当該ポロキサマーはP407である；
 E) ポロキサマーおよびホスホエステルモノマーを含むブロックコポリマー；および
 F) ホスホエステルモノマーを含むポリマー。

【請求項7】

ポリマーが、式(M)：

【化1】



式中、各々のモノマーYについては、独立して、 $-R^1$ または $-L^2R^2$ であり、ここで

R^1 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、または酸素保護基であり；

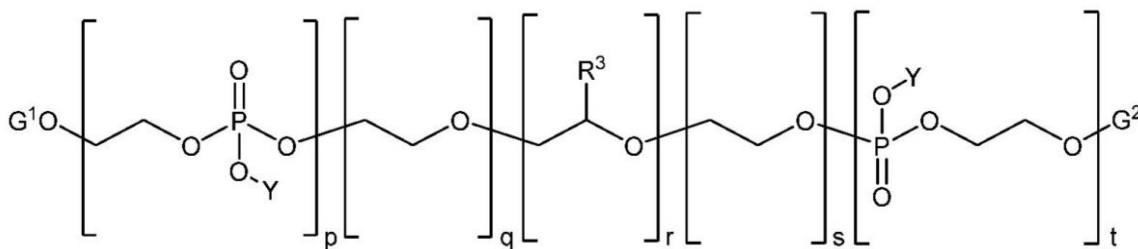
L^2 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキレン、任意に置換されたアルケニレン、任意に置換されたアルキニレン、任意に置換されたヘテロアルキレン、任意に置換されたヘテロアルケニレン、または任意に置換されたヘテロアルキニレンであり；

R^2 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアシル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、 $-OR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ であり；ならびに

R^b の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、酸素保護基もしくは窒素保護基であるか、または2個の R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、任意に置換されたヘテロ環式環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成する、

で表されるホスホエステルモノマーを含み、ここで任意に、ポリマーが、式：

【化2】



式中：

Yの各々の場合は、独立して、 $-R^1$ または $-L^2R^2$ であり；

R^1 の各々の場合は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニルであり；

L²の各々の場合は、独立して、結合、任意に置換されたアルキレン、任意に置換されたアルケレン、任意に置換されたアルキニレン、任意に置換されたヘテロアルキレン、任意に置換されたヘテロアルケニレン、または任意に置換されたヘテロアルキニレンであり；

R²の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアシル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、-OR^b、-N(R^b)₂、または酸素保護基であり；

R³の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、-OR^b、または-N(R^b)₂であり；

R^bの各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、酸素保護基もしくは窒素保護基であるか、または2個のR^bは、それらが結合している窒素と一緒にあって、任意に置換されたヘテロ環式環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成し；

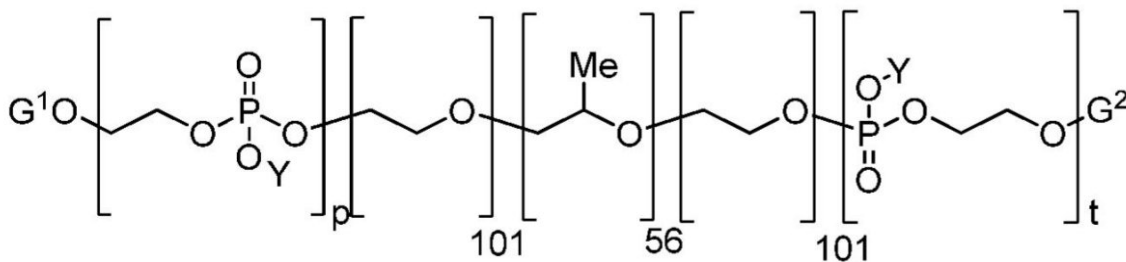
G¹およびG²の各々は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアシル、任意に置換されたリン酸、または酸素保護基であり；ならびに

p、q、r、sおよびtの各々は、独立して、0~200の整数であり、ここで、pとtとの合計は、少なくとも1であり、q、rおよびsの合計は、少なくとも1である、で表される、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

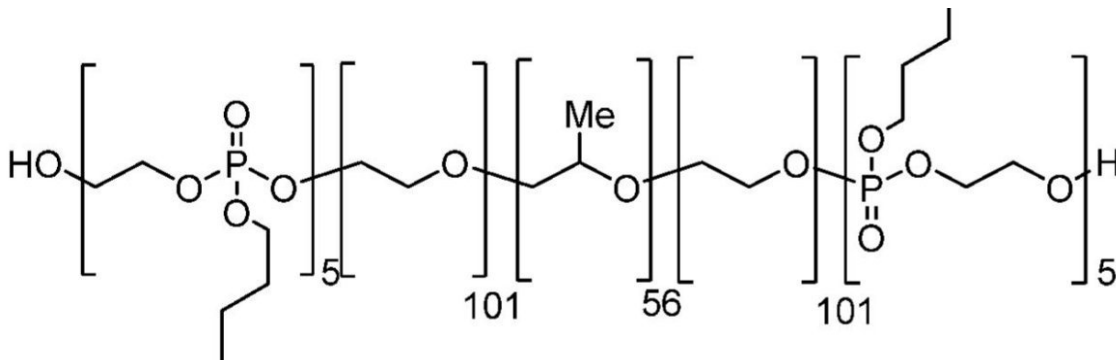
ポリマーが、式：

【化3】



または式：

【化4】



で表される、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

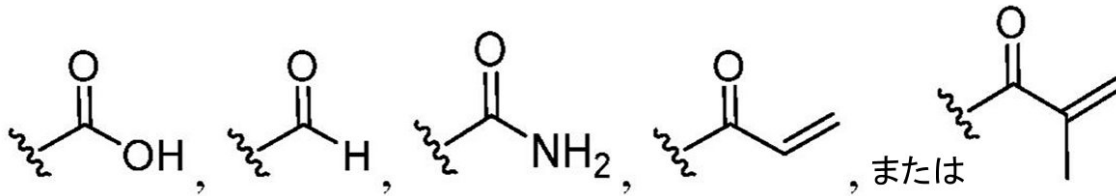
ポリマーが、

A) 各R¹が、非置換のC₁~₂₀アルキルである；

B) 各L²が、結合または非置換のC₁~₆アルキレンである；

C) 各R²が、任意に置換されたカルボニルであり、ここで任意に各R²が、式：

【化5】



で表される、

から選択される少なくとも1の特長を有する、請求項7または8に記載の組成物。

【請求項10】

浸透促進剤が、界面活性剤、テルペン、アミノアミド、アミノエステル、アジド含有化合物、アルコール、ピロリドン、スルホキシド、脂肪酸、麻醉剤；ドデシル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、ココミドプロピルベタイン、セチルアルコール、オレイルアルコール、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘプタデシル硫酸ナトリウム、エイコシル硫酸ナトリウム、硫酸ニコチン、タウロコール酸硫酸ナトリウム、ジメチルスルホキシド、トリデシルリン酸ナトリウム；デシルジメチルアンモニオプロパンスルホナート、オレイルケムベタイン、ミリスチルジメチルアンモニオプロパンスルホナート；塩化ベンジルピリジニウム、塩化ドデシルピリジニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルミリスチルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルステアリルアンモニウム、臭化オクチルトリメチルアンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、またはポリソルベート80；リモネン、シメン、ピネン、カンファー、メントール、コムホン、フェランドリン、サビネン、テルピネン、ボルネオール、シネオール、ゲラニオール、リナロール、ピペリトン、テルピネオール、オイゲノール、酢酸オイゲノール、サフロール、安息香酸ベンジル、フムレン、ベータ-カリオフィレン、ユーカリトール、ヘキサノ酸、オクタノ酸、デカン酸、ウンデカン酸、ドデカン酸、トリデカン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノレイン酸、リノレン酸、コール酸；ウンデカン酸エチル、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸パルミチル、セバシン酸ジエチル、モノラウリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、またはピペラジニカルボン酸エチル；ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、ソルビタンモノオレート、オクトキシノール-9、セバシン酸ジエチル、ポリアクリル酸ナトリウム（2500000MW）、またはオクチルドデカノール；ピロリドン；ジメチルスルホキシドまたは長鎖ジアルキルスルホキシド；脂肪酸；アゾン様化合物、ここで任意に、アゾン様化合物が、1-ベンジル-4-(2-(1,1-ピフェニル)-4-イルオキシ)エチル)ピペラジンである；アミノアミド麻醉剤；アミノエステル麻醉剤；またはブピバカイン、テトラカイン、プロカイン、プロパラカイン、プロボキシカイン、ジメトカイン、シクロメチカイン、クロロプロカイン、ベンゾカイン、リドカイン、プリロカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン、アルチカイン、カルチカイン、エチドカイン、メピバカイン、ピペロカインおよびトリメカインから選択される、請求項1~9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】

浸透促進剤が、リモネンであり、組成物が1.5~3重量%のリモネンを含み；ここで任意に、浸透促進剤が、ドデシル硫酸ナトリウム、リモネン、およびブピバカインの組み合わせである、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

治療剤が、抗生剤、麻醉剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗線維化剤、抗硬化剤、抗凝固剤、診断剤、抗菌剤またはステロイドであり、ここで任意に、治療剤が、シプロフロキサシン、

セフロキシム、セファドロキシル、セファゾリン、セファロチン、セファレキシム、セフ
 アクロール、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフィ
 キシム、セフジニール、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフボドキシ
 ム、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、セ
 フェピム、セフトビプロール、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロ
 メフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロ
 キサシン、パシトラシン、コリスチン、ポリミキシンB、アジスロマイシン、クラリスロ
 マイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシトロマイシン、トロレアンドマ
 イシン、テリスロマイシン、スペクチノマイシン、アモキシシリン、アンピシリン、アズ
 ロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、
 メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリン、ピペラシリン、チ
 カルシリン、マフェニド、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファサラジン、
 スルフィソキサゾール、トリメトプリムおよびトリメトプリム - スルファメトキサゾール
 からなる群から選択される抗生剤である；または治療剤が、プビバカイン、テトラカイン
、プロカイン、プロパラカイン、プロボキシカイン、ジメトカイン、シクロメチカイン、
クロプロカイン、ベンゾカイン、リドカイン、プリロカイン、レボプビバカイン、ロピ
バカイン、ジブカイン、アルチカイン、カルチカイン、エチドカイン、メビバカイン、ピ
ペロカインおよびトリメカインからなる群から選択される麻酔剤である；および治療剤が
、アセチルサリチル酸、アモキシブリン、ベノリレート(benorylate/benorilate)、サリ
チル酸コリンマグネシウム、ジフルニサル、エテンザミド、フェイスラミン、サリチル
酸メチル、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸サリチル、サリチルアミド、ジクロフェ
ナク、アセクロフェナク、アセメタシン、アルクロフェナク、プロムフェナク、エトドラ
ク、インドメタシン、ナブメトン、オキサメタシン、プロゲルメタシン、スリンダク、トル
メチン、イブプロフェン、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、カルプロフェン
、デクスイブプロフェン、デクスケトプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、
フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロキサム、インドプロフェン、ケト
プロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピプロフ
エン、スプロフェン、チアプロフェン酸、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナ
ム酸、トルフェナム酸、フェニルブタゾン、アンピロン、アザプロバゾン、クロフェゾン
、ケブゾン、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェナゾン、フェ
ニルブタゾン、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、メ
ロキシカム、テノキシカム、ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾン、プレド
ニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリラムシノロン、
ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロンおよびアルド
ステロンからなる群から選択される抗炎症剤である、請求項1～11のいずれか一項に記
 載の組成物。

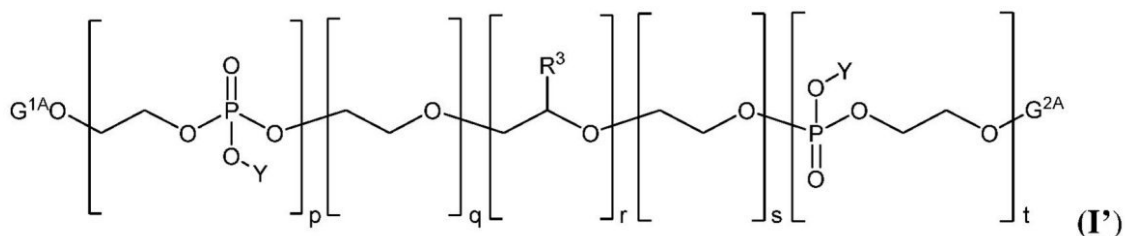
【請求項13】

(i) 麻酔剤、任意にプビバカイン；(ii) 抗炎症剤、任意にデキサメタゾン；(iii) -ラクタマーゼ阻害剤；および(iv) ステロイドから選択される付加治療剤をさらに含む、請求項1～12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】

式(I')：

【化6】



式中：

Yの各々の場合は、独立して、 $-R^1$ または $-L^2R^2$ であり；

R^1 の各々の場合は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

L^2 の各々の場合は、独立して、結合、任意に置換されたアルキレン、任意に置換されたアルケニレン、任意に置換されたアルキニレン、任意に置換されたヘテロアルキレン、任意に置換されたヘテロアルケニレン、または任意に置換されたヘテロアルキニレンであり；

R^2 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアシル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、 $-OR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、または酸素保護基であり；

R^{3A} の各々の場合は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、 $-OR^b$ 、または $-N(R^b)_2$ であり；

R^b の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、酸素保護基もしくは窒素保護基であるか、または2個の R^b は、それらが結合している窒素と一緒にあって、任意に置換されたヘテロ環式環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成し；

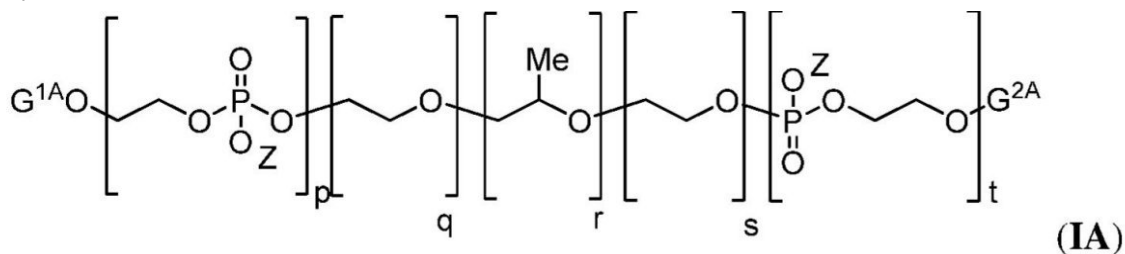
G^{1A} および G^{2A} の各々の場合は、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアミン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、任意に置換されたリン酸、または酸素保護基であり；ならびに

p、q、r、sおよびtの各々は、独立して、0～200の整数（境界を含む）であり、ここで、pとtとの合計は、少なくとも1であり、q、rおよびsの合計は、少なくとも1である、

で表されるポリマーを含む、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ；

ここで任意に、ポリマーは式：

【化7】



式中：

Zの各々の場合は、独立して、 $-R^4$ であり；

R^4 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキルであり；

G^{1A} および G^{2A} の各々の場合は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、任意に置換されたリン酸、または酸素保護基であり；ならびに

p、q、r、sおよびtの各々は、独立して、0～200の整数であり、ここで、pとtとの合計は、少なくとも1であり、q、rおよびsの合計は、少なくとも1であり；

で表されるポリマーであり、

マトリクス形成剤は、相転移温度より高い温度でゲルを形成し；ならびに

相転移温度は、約37 未満である；

ならびに、条件 (i)、(ii) および (iii) :

(i) マトリックス形成剤を含む組成物、またはマトリックス形成剤の組み合わせの相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約 5 より低い；

(ii) 組成物の貯蔵弾性率は、約 37 の温度で、参照組成物の貯蔵弾性率の約 15 % より高い；ならびに

(iii) 組成物の損失弾性率は、約 37 の温度において、参照組成物の損失弾性率の約 80 % ~ 約 120 % である；

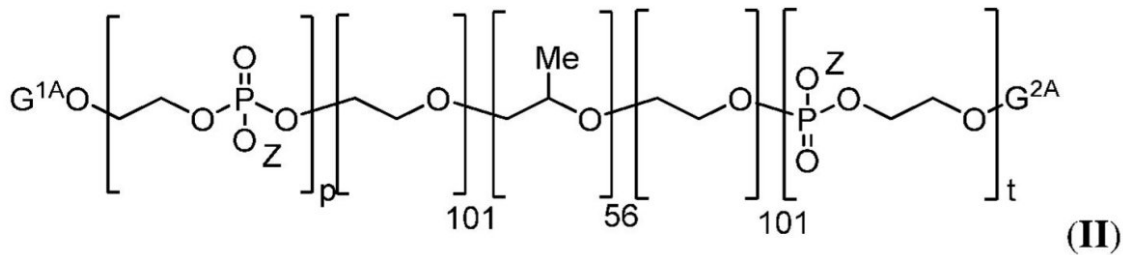
ここで、参照組成物は、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせの不在下における組成物である、

のうちの少なくとも 1 つが満たされる。

【請求項 15】

ポリマーが、式：

【化 8】



式中：

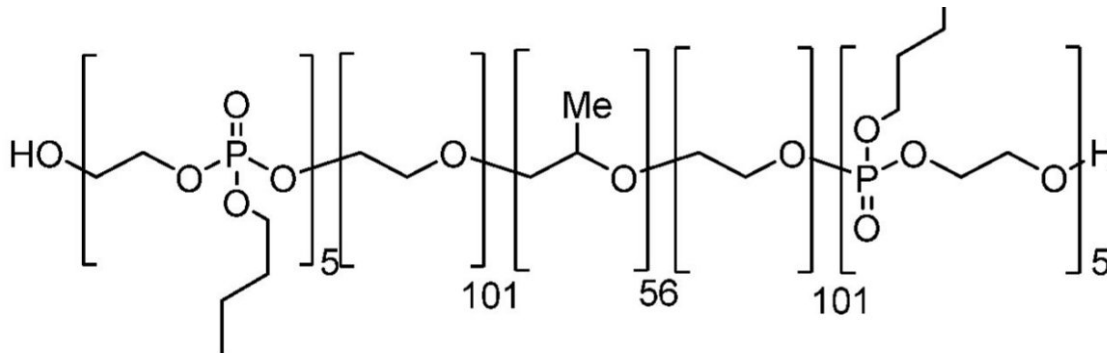
p および t の各々は、独立して、0 ~ 200 の整数（境界を含む）であり、

ここで、p と t との合計が、少なくとも 1 である、

で表され；

さらに任意にポリマーが、式：

【化 9】



で表される、請求項 14 に記載のマトリックス形成剤またはマトリックス形成剤の組み合わせ。

【請求項 16】

治療剤をさらに含む、請求項 14 または 15 に記載のマトリックス形成剤またはマトリックス形成剤の組み合わせ。

【請求項 17】

A) 感染性疾患；

B) 耳疾患、ここで、浸透促進剤は、鼓膜を越えての治療剤の流動を増大させる；ならびにここで、マトリックス形成剤は、ホスホエステルモノマーを含むコポリマーを含む；

C) 耳疾患、ここで、浸透促進剤は、障壁を越えての治療剤の流動を増大させる；ならびにここでマトリックス形成剤は、架橋可能な官能基を含む多糖誘導体を含む；

から選択される疾患の処置における使用のための、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 14 ~ 16 のいずれか一項に記載のマトリックス形成剤またはマトリックス形成剤の組み合わせ。

【請求項 18】

マトリクス形成剤が、ホスホエステルモノマーを含むコポリマーを含み、当該コポリマーが、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポロキサマー、ポロキサマー407、ポロキサマー188、ポロキサミン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチル（ヒドロキシエチル）セルロース、キシログルカン、アセテート、フタレート、ラテックス、ポリ（アクリル酸）、N - イソプロピルアクリルアミド、セルロース、キトサン、デキストラン、およびヒアルロン酸、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるブロックをさらに含む、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

マトリクス形成剤が、ヒアルロン酸誘導体、セルロース誘導体またはデキストラン誘導体から選択される多糖体を含み；ここで任意に架橋可能な官能基が、アミン、アミド、アルデヒド、エステル、ケトン、ヒドロキシル、ヒドラジン、ヒドラジド、マレイミドおよびスルフヒドリルからなる群から選択される、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 20】

約 0 ~ 約 37 の相転移温度でゲルを形成する、請求項 1 ~ 13、17 ~ 19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

容器、請求項 1 ~ 13、17 ~ 20 のいずれか一項に記載の組成物、および組成物をそれを必要としている対象に投与するための指示を含み；ここで任意に、キットは点滴器、シリンジ、カテーテルまたはダブルパレルシリンジをさらに含む、耳疾患を処置するためのキット。