

【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21年8月6日(2009.8.6)

【公表番号】特表2008-546781(P2008-546781A)

【公表日】平成20年12月25日(2008.12.25)

【年通号数】公開・登録公報2008-051

【出願番号】特願2008-518266(P2008-518266)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	9/51	(2006.01)
A 6 1 K	9/50	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/06	(2006.01)
A 6 1 K	9/12	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 K	9/30	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	9/51
A 6 1 K	9/50
A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	25/18
A 6 1 K	9/30
A 6 1 K	47/32

【手続補正書】

【提出日】平成21年6月19日(2009.6.19)

【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】

(A) ジブラシドンを含んでなり、直径約2000nm未満の有効平均粒径を有する粒子；及び(B)少なくとも1つの表面安定化剤を含んでなる安定なナノ粒状組成物。

【請求項2】

前記粒子が、結晶相、非結晶相、半結晶相、半非結晶相、又はこれらの混合の状態にある、請求項1の組成物。

【請求項3】

前記粒子の有効平均粒径が、直径約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm未満、約1000nm未満、約900nm未満、約800nm未満、約700nm未満、約600nm未満、約500nm未満、約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約200nm未満、約100nm未満、約75nm未満、及び約50nm未満からなる群より選択される、請求項1または2に記載の組成物。

#### 【請求項4】

請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物であって：

(A) 非経口、経口、経膣、経鼻、直腸、経耳、眼、局部、頬内、槽内、腹腔内、又は局所からなる群より選択される投与用に；

(B) 錠剤、カプセル剤、サシェ剤、溶液剤、分散剤、ゲル剤、エアゾール剤、軟膏剤、クリーム剤、及びこれらの混合物からなる群より選択される剤形へ；

(C) 制御放出製剤、速融解製剤、凍結乾燥製剤、遅延放出製剤、延長放出製剤、パルス放出製剤、及び即時放出及び制御放出の混合型製剤からなる群より選択される製剤へ；又は

(D) (A)、(B)、又は(C)のあらゆる組合せへ製剤化される、前記組成物。

#### 【請求項5】

1以上の医薬的に許容される賦形剤、担体、又はこれらの組合せをさらに含んでなる、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項6】

請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物であって：

(A) 前記ジプラシドンは、他の賦形剤を含めない、組成物中のジプラシドンと表面安定化剤を合わせた全乾燥重量の約99.5%～約0.001%、約95%～約0.1%、又は約90%～約0.5%の重量からなる群より選択される量で前記組成物に存在し；

(B) 前記表面安定化剤又は表面安定化剤(複数)は、他の賦形剤を含めない、組成物中のジプラシドンと表面安定化剤を合わせた全乾燥重量に基づいて、約0.5%～約99.999%、約5.0%～約99.9%、又は約10%～約99.5%の重量の全体量で存在する；又は

(C) (A)及び(B)の組合せである、前記組成物。

#### 【請求項7】

表面安定化剤が、非イオン性表面安定化剤、アニオン性表面安定化剤、カチオン性表面安定化剤、両性イオン性表面安定化剤、及びイオン性表面安定化剤からなる群より選択される、請求項1～6のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項8】

表面安定化剤が、塩化ピリジニウムセチル、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセロール、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、グルセロールモノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ドデシルトリメチルアンモニウムブロミド、ポリオキシエチレンステアレート、コロイド状二酸化シリコン、リン酸エステル、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒプロメロースフタラート、非結晶性セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドン、酸化エチレン及びホルムアルデヒドを伴う4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー、ポロキサマー；ポロキサミン、帶電性リン脂質、ジオクチルスルホスクシナート、スルホコハク酸ナトリウムのジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリールポリエーテルスルホネート、スクロース

ステアレート及びスクロースジステアレートの混合物、p - イソノニルフェノキシポリ - (グリシドール)、デカノニル - N - メチルグルカミド；n - デシル - D - グルコピラノシド；n - デシル - D - マルトピラノシド；n - ドデシル - D - グルコピラノシド；n - ドデシル - D - マルトシド；ヘプタノイル - N - メチルグルカミド；n - ヘプチル - D - D - グルコピラノシド；n - ヘプチル - D - チオグルコシド；n - ヘキシル - D - グルコピラノシド；ノナノニル - N - メチルグルカミド；n - ノイル - D - グルコピラノシド；オクタノイル - N - メチルグルカミド；n - オクチル - D - グルコピラノシド；オクチル - D - チオグルコピラノシド；リゾチーム、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミンA、PEG - ビタミンE、リゾチーム、酢酸ビニル及びビニルピロリドンのランダム共重合体、カチオン性ポリマー、カチオン性バイオポリマー、カチオン性多糖、カチオン性セルロース、カチオン性アルギン酸エステル、カチオン性非ポリマー化合物、カチオン性リン脂質、カチオン性脂質、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムプロミド、スルホニウム化合物、ポリビニルピロリドン - 2 - ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチルスルフェート、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムプロミド、ホスホニウム化合物、四級アンモニウム化合物、ベンジル - ジ(2 - クロロエチル)エチルアンモニウムプロミド、ココヤシのトリメチルアンモニウムクロリド、ココヤシのトリメチルアンモニウムプロミド、ココヤシのメチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココヤシのメチルジヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、デシルトリエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドプロミド、C<sub>12-15</sub>ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココヤシのジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココヤシのジメチルヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチルスルフェート、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムプロミド、ラウリルジメチル(エテノキシ)<sub>4</sub>アンモニウムクロリド、ラウリルジメチル(エテノキシ)<sub>4</sub>アンモニウムプロミド、N - アルキル(C<sub>12-18</sub>)ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N - アルキル(C<sub>14-18</sub>)ジメチル - ベンジルアンモニウムクロリド、N - テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド - 水和物、ジメチルジシルアンモニウムクロリド、N - アルキル及び(C<sub>12-14</sub>)ジメチル1 - ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化トリメチルアンモニウム、アルキル - トリメチルアンモニウム塩、ジアルキル - ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、エトキシリ化アルキルアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩、エトキシリ化トリアルキルアンモニウム塩、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、N - ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、N - テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム、クロリド - 水和物、N - アルキル(C<sub>12-14</sub>)ジメチル1 - ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジアルキルベンゼンアルキルアンモニウムクロリド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルジメチルアンモニウムプロミド、C<sub>12</sub>トリメチルアンモニウムプロミド、C<sub>15</sub>トリメチルアンモニウムプロミド、C<sub>17</sub>トリメチルアンモニウムプロミド、ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ポリ - ジアリルジメチルアンモニウムクロリド(DADMAC)、ジメチルアンモニウムクロリド、アルキルジメチルアンモニウムハロゲニド(halogenides)、トリセチルメチルアンモニウムクロリド、デシルトリメチルアンモニウムプロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムプロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムプロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド、POLYQUAT 10™、臭化テトラブチルアンモニウム、ベンジルトリメチルアンモニウムプロミド、コリンエステル、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアラルコニウム化合物、セチルピリジニウムプロミド、セチルピリジニウムクロリド、四級化ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン塩、MIRAPOL™、ALKAKQUAT™、アルキルピリジニウム塩；アミン、アミン塩、酸化アミン

、イミドアゾリニウム塩、プロトン化四級アクリルアミド、メチル化四級ポリマー、及びカチオン性グアーゴムからなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項9】

哺乳動物へのその投与時に、ジプラシドンの非ナノ粒状剤形の投与量より少ない投与量で治療結果をもたらす、請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項10】

(a) 投与後に哺乳動物被検者の血漿においてアッセイするときに、非ナノ粒状製剤を使用して同じ用量で投与するときの同じジプラシドンの $C_{max}$ より高い、ジプラシドンの $C_{max}$ ；

(b) 投与後に哺乳動物被検者の血漿においてアッセイするときに、非ナノ粒状製剤を使用して同じ用量で投与するときの同じジプラシドンのAUCより大きい、ジプラシドンのAUC；

(c) 投与後に哺乳動物被検者の血漿においてアッセイするときに、非ナノ粒状製剤を使用して同じ用量で投与するときの同じジプラシドンの $T_{max}$ より少ない、ジプラシドンの $T_{max}$ ；又は

(d) (a)、(b)、及び(c)のあらゆる組合せを有する、請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項11】

精神分裂病と類似の精神医学系障害の予防又は治療に有用な1以上の活性化合物を追加的に含んでなる、請求項1～10のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項12】

1以上の活性化合物が、頭痛、有痛(soreness)、発熱、及びこれらの組合せからなる群より選択される状態の治療に有用な化合物からなる群より選択される、請求項11の組成物。

#### 【請求項13】

前記粒子がジプラシドンを含有するリザバーを含有し、前記リザバーは、水が前記粒子へ吸収されることを可能にして、それにより前記ジプラシドンを前記粒子の外へ押し出す圧力を生じる半透膜により囲まれている、請求項1～12のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項14】

前記リザバーが浸透剤も含む、請求項13の組成物。

#### 【請求項15】

前記ジプラシドンを含んでなる粒子を、直径約2000nm未満の有効平均粒径を有するジプラシドンを含んでなるナノ粒状組成物をもたらすのに十分な時間の間と条件の下で、少なくとも1つの表面安定化剤と接触させることを含んでなる、請求項1～14のいずれか一項に記載の組成物を製造する方法。

#### 【請求項16】

接触させることが、粉碎、湿式粉碎、均質化、沈殿、鋳型エマルジョン、又は超臨界流体粒子産生の技術を含む、請求項15の方法。

#### 【請求項17】

有効成分含有粒子の第一成分と、有効成分含有粒子の少なくとも1つの後続成分を含んでなる医薬組成物であって、ここで前記成分の少なくとも1つはジプラシドンを含み、そして前記成分の少なくとも1つは、修飾放出コーティング剤、修飾放出マトリックス材料、又はその両方をさらに含むことで、被検者への経口送達に統いて、有効成分を二峰性(bimodal)又は多峰性(multimodal)の方式で送達する、前記組成物。

#### 【請求項18】

有効成分含有粒子の第一成分と、有効成分含有粒子の少なくとも1つの後続成分を含んでなる医薬組成物であって、ここで前記成分の少なくとも1つはジプラシドンを含み、そして前記成分の少なくとも1つは、修飾放出コーティング剤、修飾放出マトリックス材料

、又はその両方をさらに含むことで、被検者への経口送達に続いて、有効成分を連続方式で送達する、前記組成物。

【請求項 19】

各成分がジプラシドン含有粒子を含む、請求項17または18に記載の組成物。

【請求項 20】

ジプラシドン含有粒子の第一成分とジプラシドン含有粒子の1つの後続成分を含む、請求項17または18に記載の組成物。

【請求項 21】

第一成分が即時放出成分を含み、第二成分が修飾放出成分を含む、請求項 20 の組成物。

【請求項 22】

有効成分含有粒子が侵食可能である、請求項17または18に記載の組成物。

【請求項 23】

前記成分の少なくとも1つが修飾放出コーティング剤をさらに含む、請求項17または18に記載の組成物。

【請求項 24】

前記成分の少なくとも1つが修飾放出マトリックス材料をさらに含む、請求項17または18に記載の組成物。

【請求項 25】

前記修飾放出マトリックス材料が、親水性ポリマー、疎水性ポリマー、天然ポリマー、合成ポリマー、及びこれらの混合物からなる群より選択される、請求項 24 の組成物。

【請求項 26】

ジプラシドンが侵食により周囲環境へ放出される、請求項 25 の組成物。

【請求項 27】

請求項 23 の組成物であって、ここで修飾放出コーティング剤は、前記患者において有効成分のパルスを前記組成物の前記患者への投与後約6～約12時間の時間遅延の後で放出するためのpH依存性ポリマーコーティング剤を含む、前記組成物。

【請求項 28】

ポリマーコーティング剤が、メタクリレート及びアンモニオメタクリレート共重合体の混合物を、有効成分のパルスを少なくとも約6時間の時間遅延の後で達成するのに十分な比で含む、請求項 27 の組成物。

【請求項 29】

(A)ジプラシドン；及び(B)修飾放出コーティング剤、又は代替的又は追加的に、修飾放出マトリックス材料を含むナノ粒状粒子の集団を含んでなる制御放出組成物であって、被検者への経口送達に続いて、ジプラシドンをパルス方式又は連続方式で送達する、前記組成物。

【請求項 30】

摂食条件下に投与するときに、絶食条件に比べて有意に異なる吸収レベルをもたらさない、請求項1～29のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 31】

その薬物動態プロフィールが、それを摂取する被検者の摂食又は絶食状態により有意には影響されない、請求項1～29のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 32】

絶食状態の被検者へのその投与が、摂食状態の被検者へのその投与と生物学的に同等である、請求項1～29のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 33】

集団が修飾放出粒子を含む、請求項 29 の組成物。

【請求項 34】

集団が侵食可能な組成物である、請求項 29 の組成物。

【請求項 35】

前記粒子がそれぞれ浸透デバイスの形態である、請求項 2 9 の組成物。

【請求項 3 6】

修飾放出粒子が修飾放出コーティング剤を含む、請求項 3 3 の組成物。

【請求項 3 7】

修飾放出粒子が修飾放出マトリックス材料を含む、請求項 3 3 の組成物。

【請求項 3 8】

前記修飾放出粒子が、前記ジラシドンを侵食により周囲環境へ放出する製剤において組み合わされる、請求項 3 3 の組成物。

【請求項 3 9】

エンハンサーをさらに含んでなる、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 0】

その中に含まれるジラシドンの量が約 0 . 1 mg ~ 約 1 g である、請求項 2 5 または 3 3 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

請求項 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の組成物を含んでなる剤形。

【請求項 4 2】

硬ゼラチン又は軟ゼラチンカプセル内に含まれる、有効成分含有粒子の混和物を含んでなる、請求項 4 1 の剤形。

【請求項 4 3】

有効成分含有粒子がミニ錠剤の形態であり、カプセルが前記ミニ錠剤の混合物を含有する、請求項 4 2 の剤形。

【請求項 4 4】

錠剤の形態である、請求項 4 3 の剤形。

【請求項 4 5】

ジラシドン含有粒子を迅速溶解剤形で提供する、請求項 4 4 の剤形。

【請求項 4 6】

錠剤が速融解錠剤である、請求項 4 4 の剤形。

【請求項 4 7】

修飾放出粒子が、有効成分のパルス放出を 6 ~ 12 時間の時間遅延の後で放出するのに有効である pH 依存性ポリマーコーティング剤を含む、請求項 3 3 の組成物。

【請求項 4 8】

ポリマーコーティング剤がメタクリレート共重合体を含む、請求項 2 7 または 4 7 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

ポリマーコーティング剤が、メタクリレート及びアンモニオメタクリレート共重合体の混合物を、有効成分のパルスを時間遅延の後で達成するのに十分な比で含む、請求項 4 7 の組成物。

【請求項 5 0】

メタクリレートのアンモニオメタクリレート共重合体に対する比がほぼ 1 : 1 である、請求項 2 8 または 4 9 に記載の組成物。

【請求項 5 1】

デポー剤形として製剤化される、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 2】

請求項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の組成物の治療有効量を含んでなる、精神分裂病又は類似の精神医学系障害の予防及び / 又は治療のための組成物。