【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2年4月30日(2020.4.30)

【公表番号】特表2019-512510(P2019-512510A)
【公表日】令和1年5月16日(2019.5.16)
【年通号数】公開・登録公報2019-018
【出願番号】特願2018-549197(P2018-549197)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/16　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/145　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/661　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7076　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　3/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/28　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/18　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　13/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　1/16　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　11/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　33/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　7/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/12　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/06　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/32　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/38　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/44　(2017.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/16
Ａ６１Ｋ　31/145
Ａ６１Ｋ　31/661
Ａ６１Ｋ　31/7076
Ａ６１Ｐ　3/00
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｐ　25/28
Ａ６１Ｐ　25/18
Ａ６１Ｐ　13/12
Ａ６１Ｐ　1/16
Ａ６１Ｐ　11/00
Ａ６１Ｐ　33/00
Ａ６１Ｐ　7/00
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　9/10
Ａ６１Ｐ　31/04
Ａ６１Ｐ　31/12
Ａ６１Ｋ　9/06

Ａ６１Ｋ　9/10
Ａ６１Ｋ　47/32
Ａ６１Ｋ　47/38
Ａ６１Ｋ　47/44

【手続補正書】
【提出日】令和2年3月17日(2020.3.17)
【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】
パンテテイン－Ｎ－アセチル－Ｌ－システイン ジスルフィド、パンテテイン－Ｎ－アセチルシステアミン ジスルフィド、システアミン－パンテテイン ジスルフィド、システアミン－４－ホスホパンテテイン ジスルフィド、システアミン－ガンマ－グルタミルシステイン ジスルフィドまたはシステアミン－Ｎ－アセチルシステイン ジスルフィド、モノ－システアミン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、ビス－システアミン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、モノ－パンテテイン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、ビス－パンテテイン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、システアミン－パンテテイン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、及びそれらの塩から選択される、化合物。
【請求項２】
前記化合物が、パンテテイン－Ｎ－アセチル－Ｌ－システイン ジスルフィド、パンテテイン－Ｎ－アセチルシステアミン ジスルフィド、システアミン－パンテテイン ジスルフィド、及びそれらの塩から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
請求項１に記載の混合ジスルフィドまたはその塩を含む、単位剤形の薬学的組成物。
【請求項４】
混合ジスルフィドを含む１種以上の活性成分を含む、単位剤形の薬学的組成物。
【請求項５】
前記混合ジスルフィドが、パンテテイン及びＮ－アセチル－Ｌ－システイン、パンテテイン及びＮ－アセチルシステアミン、システアミン及びＮ－アセチル－システイン、システアミン及びホモシステイン、システアミン及びグルタチオン、システアミン及びパンテテイン、システアミン及び４－ホスホパンテテイン、システアミン及びデホスホ補酵素Ａ、システアミン及び補酵素Ａ、４－ホスホパンテテイン及び補酵素Ａ、パンテテイン及びＮ－アセチル－システイン、パンテテイン及びホモシステイン、パンテテイン及びシステイン、パンテテイン及びグルタチオン、または２つのシステアミン及びジヒドロリポ酸から形成される、請求項４に記載の薬学的組成物。
【請求項６】
（ｉ）遅延放出のために配合されたシステアミン前駆体またはその薬学的に許容される塩を含む第１の活性成分と、（ｉｉ）持続放出のために配合されたシステアミン前駆体またはその薬学的に許容される塩を含む第２の活性成分であって、前記第１の活性成分が、最初に小腸で放出されるように配合され、前記第２の活性成分が、最初に胃または小腸で放出されるように配合される、第２の活性成分と、（ｉｉｉ）少なくとも１種の薬学的賦形剤との混合製剤を含む、薬学的組成物。
【請求項７】
前記第１の活性成分に対する前記第２の活性成分の比が、１：１よりも大きい、請求項６に記載の組成物。
【請求項８】

前記第１の活性成分及び／または第２の活性成分が、パンテテイン、パンテチン、４－ホスホパンテテイン、デホスホ補酵素Ａ、補酵素Ａ、システアミン混合ジスルフィド、パンテテイン混合ジスルフィド、４－ホスホパンテテイン混合ジスルフィド、補酵素Ａ混合ジスルフィド、またはＮ－アセチルシステアミン混合ジスルフィドを含む、システアミン前駆体である、請求項７に記載の組成物。

【請求項９】

システアミン前駆体が、パンテテイン－Ｎ－アセチル－Ｌ－システイン ジスルフィド、パンテテイン－Ｎ－アセチルシステアミン ジスルフィド、システアミン－パンテテイン ジスルフィド、システアミン－４－ホスホパンテテイン ジスルフィド、システアミン－ガンマ－グルタミルシステイン ジスルフィドまたはシステアミン－Ｎ－アセチルシステイン ジスルフィド、モノ－システアミン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、ビス－システアミン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、モノ－パンテテイン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、ビス－パンテテイン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、システアミン－パンテテイン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、及びそれらの塩から選択される、請求項５～８のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１０】

前記システアミン前駆体が、パンテテイン－Ｎ－アセチル－Ｌ－システイン ジスルフィド、パンテテイン－Ｎ－アセチルシステアミン ジスルフィド、システアミン－パンテテイン ジスルフィド、及びそれらの塩から選択される、請求項９に記載の組成物。

【請求項１１】

薬学的組成物であって、

（ｉ）即時放出のために配合されたシステアミン前駆体またはその薬学的に許容される塩を含む第１の活性成分であって、最初に胃で放出される、第１の活性成分と、

（ｉｉ）遅延放出のために配合されたシステアミン前駆体またはその薬学的に許容される塩を含む第２の活性成分と、

（ｉｉｉ）持続放出のために配合されたシステアミン前駆体またはその薬学的に許容される塩を含む第３の活性成分と、

（ｉｖ）任意に、遅延放出のために配合されたシステアミン前駆体またはその薬学的に許容される塩を含む第４の活性成分であって、最初に大腸で放出される、第４の活性成分と、

（ｖ）少なくとも１種の薬学的賦形剤と、の混合製剤を含む、薬学的組成物。

【請求項１２】

前記第１の活性成分、第２の活性成分、第３の活性成分、及び存在する場合、第４の活性成分が、パンテテイン、パンテチン、４－ホスホパンテテイン、デホスホ補酵素Ａ、補酵素Ａ、システアミン混合ジスルフィド、パンテテイン混合ジスルフィド、４－ホスホパンテテイン混合ジスルフィド、補酵素Ａ混合ジスルフィド、またはＮ－アセチルシステアミン混合ジスルフィドを含むシステアミン前駆体である、請求項１１に記載の組成物。

【請求項１３】

前記組成物が、ポリメタクリレート、ポリエチル アクリレート、アクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピル メチルセルロース、メチルセルロース、メチル ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、セルロース アセテート フタレート、セルロース アセテート トリメリテート、ヒドロキシプロピル メチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピル メチルセルロース アセテート スクシネート、ポリビニル アセテート フタレート、シェラック、及びエチルセルロースから選択されるポリマーを含む腸溶性コーティングを含む、請求項１１または１２に記載の組成物。

【請求項１４】

対象におけるシステアミン感受性障害を治療する方法における使用のための、請求項３～１３のいずれか１項に記載の薬学的組成物であって、前記方法は、治療有効量の前記薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、薬学的組成物。

【請求項１５】
前記システアミン感受性障害が、シスチン症、神経変性疾患、神経発達疾患、精神神経疾患、ミトコンドリア病、腎臓、肝臓、または肺の線維性疾患、寄生虫病、鎌状赤血球症、癌、脳卒中を含む虚血性疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症（ＣＦ）、細菌感染症、ウイルス感染症、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、アルコール性脂肪性肝炎、及び非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）から選択される、請求項１４に記載の薬学的組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６５７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６５７】
他の実施形態
本発明は、その特定の実施形態に関連して記載されているが、さらなる修正が可能であり、本特許出願は、一般に、本発明の原理に従う任意の変形、使用、または適用を網羅することが意図され、本発明が属する技術分野の通常の技術の範囲内にある本開示からのそのような逸脱を含み、本発明の趣旨の範囲内で上述した本質的な特徴に適用することができる。

<さらなる実施態様>

［実施態様１］（ｉ）胃内滞留のために配合されたシステアミン前駆体またはその薬学的に許容される塩を含む第１の活性成分であって、最初に胃で放出される、第１の活性成分と、（ｉｉ）少なくとも１種の薬学的賦形剤と、を含む、薬学的組成物。
［実施態様２］前記第１の活性成分が、パンテテイン、パンテチン、４－ホスホパンテテイン、デホスホ補酵素Ａ、補酵素Ａ、システアミン混合ジスルフィド、パンテテイン混合ジスルフィド、４－ホスホパンテテイン混合ジスルフィド、補酵素Ａ混合ジスルフィド、またはＮ－アセチルシステアミン混合ジスルフィドを含む、システアミン前駆体である、実施態様１に記載の組成物。
［実施態様３］前記胃内滞留性製剤が、浮遊性製剤、液体ゲル化製剤、粘膜付着性製剤、膨張性マトリックス製剤、展開もしくは形状変化製剤、磁化物質を含有する製剤、またはそれらの組み合わせを含む、実施態様１に記載の組成物。
［実施態様４］（ｉ）遅延放出のために配合されたシステアミン前駆体またはその薬学的に許容される塩を含む、第１の活性成分と、（ｉｉ）持続放出のために配合されたシステアミン前駆体またはその薬学的に許容される塩を含む第２の活性成分であって、前記第１の活性成分が、最初に小腸で放出されるように配合され、前記第２の活性成分が、最初に胃または小腸で放出されるように配合される、第２の活性成分と、（ｉｉｉ）少なくとも１種の薬学的賦形剤との混合製剤を含む、薬学的組成物。
［実施態様５］前記第２の活性成分と前記第１の活性成分との比が、１：１よりも大きい、実施態様４に記載の組成物。
［実施態様６］前記第１の活性成分及び／または第２の活性成分が、パンテテイン、パンテチン、４－ホスホパンテテイン、デホスホ補酵素Ａ、補酵素Ａ、システアミン混合ジスルフィド、パンテテイン混合ジスルフィド、４－ホスホパンテテイン混合ジスルフィド、補酵素Ａ混合ジスルフィド、またはＮ－アセチルシステアミン混合ジスルフィドを含む、システアミン前駆体である、実施態様５に記載の組成物。
［実施態様７］前記システアミン前駆体が、パンテテイン－Ｎ－アセチル－Ｌ－システインジスルフィド、パンテテイン－Ｎ－アセチルシステアミンジスルフィド、システアミン－パンテテインジスルフィド、システアミン－４－ホスホパンテテインジスルフィド、システアミン－γ－グルタミルシステインジスルフィドまたはシステアミン－Ｎ－アセチル

システインジスルフィド、モノ－システアミン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、ビス－システアミン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、モノ－パンテテイン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、ビス－パンテテイン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、システアミン－パンテテイン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、及びそれらの塩から選択される、実施態様１～６のいずれか１項に記載の組成物。

［実施態様８］前記システアミン前駆体が、パンテテイン－Ｎ－アセチル－Ｌ－システインジスルフィド、パンテテイン－Ｎ－アセチルシステアミンジスルフィド、システアミン－パンテテインジスルフィド、及びそれらの塩から選択される、実施態様７に記載の組成物。

［実施態様９］薬学的組成物であって、

（ｉ）即時放出のために配合されたシステアミン前駆体またはその薬学的に許容される塩を含む第１の活性成分であって、最初に胃で放出される、第１の活性成分と、

（ｉｉ）遅延放出のために配合されたシステアミン前駆体またはその薬学的に許容される塩を含む、第２の活性成分と、

（ｉｉｉ）持続放出のために配合されたシステアミン前駆体またはその薬学的に許容される塩を含む、第３の活性成分と、

（ｉｖ）任意に、遅延放出のために配合されたシステアミン前駆体またはその薬学的に許容される塩を含む第４の活性成分であって、最初に大腸で放出される、第４の活性成分と、

（ｖ）少なくとも１種の薬学的賦形剤と、の混合製剤を含む、薬学的組成物。

［実施態様１０］前記混合製剤が、遅延放出のために配合されたシステアミン前駆体またはその薬学的に許容される塩を含む第４の活性成分であって、最初に大腸で放出される、第４の活性成分を含む、実施態様９に記載の組成物。

［実施態様１１］前記第４の活性成分が、（ｉ）ｐＨ６．８、６．９、もしくは７．０より上で溶解するｐＨ感受性ポリマーとともに、（ｉｉ）腸内細菌によって生分解性であるが膵臓酵素によっては分解されないポリマーとともに、（ｉｉｉ）担体、ｐＨ感受性ポリマー、微生物分解性ポリマー、生分解性マトリックス、もしくはヒドロゲルとの共有結合として、（ｉｖ）酸化還元感受性ポリマーとともに、（ｖ）生体付着性ポリマーとともに、または（ｖｉ）浸透圧制御製剤として配合される、実施態様１０に記載の組成物。

［実施態様１２］前記第１の活性成分、第２の活性成分、第３の活性成分、及び存在する場合、第４の活性成分が、パンテテイン、パンテチン、４－ホスホパンテテイン、デホスホ補酵素Ａ、補酵素Ａ、システアミン混合ジスルフィド、パンテテイン混合ジスルフィド、４－ホスホパンテテイン混合ジスルフィド、補酵素Ａ混合ジスルフィド、またはＮ－アセチルシステアミン混合ジスルフィドを含むシステアミン前駆体である、実施態様９～１１のいずれか１項に記載の組成物。

［実施態様１３］前記組成物が、ポリメタクリレート、ポリエチルアクリレート、アクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、シェラック、及びエチルセルロースから選択されるポリマーを含む腸溶性コーティングを含む、実施態様９～１２のいずれか１項に記載の組成物。

［実施態様１４］対象への投与後、システアミンの循環血漿濃度が、少なくとも８時間の期間にわたって５μＭ～４５μＭの間で連続的に維持される、実施態様１～１３のいずれか１項に記載の組成物。

［実施態様１５］パンテテイン－Ｎ－アセチル－Ｌ－システインジスルフィド、パンテテイン－Ｎ－アセチルシステアミンジスルフィド、システアミン－パンテテインジスルフィド、システアミン－４－ホスホパンテテインジスルフィド、システアミン－γ－グルタミルシステインジスルフィドまたはシステアミン－Ｎ－アセチルシステインジスルフィド、

モノ－システアミン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、ビス－システアミン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、モノ－パンテテイン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、ビス－パンテテイン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、システアミン－パンテテイン－ジヒドロリポ酸ジスルフィド、及びそれらの塩から選択される、化合物。
［実施態様１６］前記化合物が、パンテテイン－Ｎ－アセチル－Ｌ－システインジスルフィド、パンテテイン－Ｎ－アセチルシステアミンジスルフィド、システアミン－パンテテインジスルフィド、及びそれらの塩から選択される、実施態様１５に記載の化合物。
［実施態様１７］実施態様１５に記載の混合ジスルフィドまたはその塩を含む、単位剤形の薬学的組成物。
［実施態様１８］混合ジスルフィドを含む１種以上の活性成分を含む、単位剤形の薬学的組成物。
［実施態様１９］前記混合ジスルフィドが、パンテテイン及びＮ－アセチル－Ｌ－システイン、パンテテイン及びＮ－アセチルシステアミン、システアミン及びＮ－アセチル－システイン、システアミン及びホモシステイン、システアミン及びグルタチオン、システアミン及びパンテテイン、システアミン及び４－ホスホパンテテイン、システアミン及びデホスホ補酵素Ａ、システアミン及び補酵素Ａ、４－ホスホパンテテイン及び補酵素Ａ、パンテテイン及びＮ－アセチル－システイン、パンテテイン及びホモシステイン、パンテテイン及びシステイン、パンテテイン及びグルタチオン、または２つのシステアミン及びジヒドロリポ酸から形成される、実施態様１８に記載の薬学的組成物。
［実施態様２０］前記活性成分が、胃内滞留、即時放出、遅延放出、持続放出、及び／または結腸標的放出のために配合される、実施態様１７～１９のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
［実施態様２１］前記薬学的組成物が、腸溶性コーティングを含むか、または前記薬学的組成物が、前記混合ジスルフィドの微粒子を含み、前記混合ジスルフィドが、システアミン前駆体である、実施態様２０に記載の薬学的組成物。
［実施態様２２］前記胃内滞留性製剤が、浮遊性製剤、液体ゲル化製剤、粘膜付着性製剤、展開もしくは形状変化製剤、磁化製剤、膨張性マトリックス製剤、またはそれらの組み合わせを含む、実施態様２０に記載の薬学的組成物。
［実施態様２３］対象におけるシステアミン感受性障害を治療するための方法であって、前記障害を治療するために、治療有効量の、実施態様１～２２のいずれか１項に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。
［実施態様２４］前記薬学的組成物が、少なくとも８時間の期間にわたって、５μＭ～４５μＭで連続的に維持された平均循環血漿濃度のシステアミンを生成する量または投与レジメンで投与される、実施態様２３に記載の方法。
［実施態様２５］前記システアミン感受性障害が、シスチン症、神経変性疾患、神経発達疾患、精神神経疾患、ミトコンドリア病、腎臓、肝臓、または肺の線維性疾患、寄生虫病、鎌状赤血球症、癌、脳卒中を含む虚血性疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症（ＣＦ）、細菌感染症、ウイルス感染症、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、アルコール性脂肪性肝炎、及び非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）から選択される、実施態様２３または２４に記載の方法。
［実施態様２６］対象の集団における特定の対象について、実施態様１～２２のいずれか１項に記載の組成物の投与レジメンを選択するための方法であって、
（ａ）前記組成物の投与前に前記対象から第１の生体試料を採取し、第１の生体試料からの１つ以上のバイオマーカーの発現を検出することと、
（ｂ）少なくとも１つのバイオマーカーの発現レベルを、前記少なくとも１つのバイオマーカーの基準発現レベルと比較することであって、前記基準レベルに対する前記少なくとも１つのバイオマーカーの前記発現レベルの変化が、指定された投与レジメンでの治療に応答する可能性が高い対象を特定する、比較することと、
（ｃ）対象の特定されたバイオマーカーレベルに対応する投与レジメンを選択することと、

（ｄ）前記組成物を、前記選択された投与レジメンで特定の対象に投与することと、を含む、方法。
［実施態様２７］対象の集団における特定の対象が、実施態様１～２２のいずれか１項に記載の組成物での治療に応答しているかどうかを判定するための方法であって、
（ａ）前記組成物の投与前に、前記対象から第１の生体試料を採取し、システアミン、システイン、またはグルタチオン代謝を示す第１の生体試料からの１つ以上のバイオマーカーを単離することと、
（ｂ）前記組成物の投与後に、前記対象から第２の生体試料を採取し、システアミン、システイン、またはグルタチオン代謝を示す第２の生体試料からの１つ以上のバイオマーカーを単離することと、
（ｃ）前記第１の生体試料からの少なくとも１つのバイオマーカーの発現レベルを、前記第２の生体試料からの少なくとも１つのバイオマーカーと比較することと、を含み、前記第２の生体試料からの少なくとも１つのバイオマーカーに対する前記第１の生体試料からの前記少なくとも１つのバイオマーカーの前記発現レベルの変化が、治療に対する前記対象の応答レベルを示す、方法。