

【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27年11月26日(2015.11.26)

【公表番号】特表2014-531470(P2014-531470A)

【公表日】平成26年11月27日(2014.11.27)

【年通号数】公開・登録公報2014-065

【出願番号】特願2014-534667(P2014-534667)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/4409 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/4409

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 25/00

【手続補正書】

【提出日】平成27年10月2日(2015.10.2)

【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】

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩を含む、脳卒中を患っているヒト患者における脳卒中関連性障害を治療するための組成物。

【請求項2】

脳卒中関連性障害が脳卒中関連性の感覚運動障害である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

脳卒中関連性の感覚運動障害が、歩行障害、四肢機能の障害、下肢機能の障害、下肢筋力の障害、筋緊張の障害、上肢機能の障害、手の機能の障害、細かな手の協調の障害、握力の障害、バランス又は協調の障害、全身制御の障害、構音障害、顎機能の障害、咀嚼の障害、又は顎関節の障害である、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

脳卒中関連性の感覚運動障害が、歩行障害である、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

歩行障害が、歩行速度の低下である、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

歩行速度の低下が、Timed 25 Foot Walk(T25FW)試験の使用によって示される、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

治療が、脳卒中後の安定慢性期の間に組成物を投与することを含む、請求項1～6のいずれかに記載の組成物。

【請求項8】

治療が、患者が脳卒中を患った時から6ヶ月以後に組成物を投与することを含む、請求項1～6のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 9】**

治療が、患者が脳卒中を患った時から少なくとも 8 ヶ月で組成物の投与を開始することを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 10】**

治療が、患者が脳卒中を患った時から少なくとも 6 ヶ月で組成物の投与を開始することを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 11】**

治療が、患者が脳卒中を患った時から少なくとも 4 ヶ月で組成物の投与を開始することを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 12】**

治療が、患者が脳卒中を患った時から少なくとも 8 週で組成物の投与を開始することを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 13】**

治療が、患者が脳卒中を患った時から少なくとも 4 週で組成物の投与を開始することを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 14】**

治療が、患者が脳卒中を患った時から少なくとも 1 週で組成物の投与を開始することを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 15】**

治療が、患者が脳卒中を患った時から 2 ~ 7 日目の間に組成物の投与を開始することを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 16】**

治療が、患者が脳卒中を患った時から 6 時間以内又は 2 日以内に組成物の投与を開始することを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 17】**

アミノピリジンが、モノアミノピリジンである、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 18】**

アミノピリジンが、ジアミノピリジンである、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 19】**

アミノピリジンが、4 - アミノピリジンである、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 20】**

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩の徐放性組成物である、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 21】**

徐放性組成物が、ヒトにおいて約 2 時間 ~ 約 6 時間の  $T_{max}$  を実現する、請求項 20 に記載の組成物。

**【請求項 22】**

経口投与用の、請求項 1 ~ 21 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 23】**

患者に 1 日 2 回投与するための、請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 24】**

患者に 1 日 2 回経口投与するためのものであり、且つアミノピリジンを 4 ~ 17 . 5 mg 、 5 ~ 15 mg 、 5 ~ 10 mg 、又は 7 . 5 ~ 10 mg の範囲の量で含む、請求項 20 又は 21 に記載の組成物。

**【請求項 25】**

アミノピリジンの量が 5 mg である、請求項 24 に記載の組成物。

**【請求項 26】**

アミノピリジンの量が 7 . 5 m g である、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

アミノピリジンの量が 1 0 m g である、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

アミノピリジンの量が 1 2 . 5 m g である、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

患者に 1 日 1 回投与するための、請求項 1 ~ 2 2 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 3 0】

患者に 1 日 1 回経口投与するためのものであり、且つアミノピリジンを 8 ~ 3 0 m g 、 1 0 ~ 3 0 m g 、 1 0 ~ 2 0 m g 、又は 1 5 ~ 2 0 m g の範囲の量で含む、請求項 2 0 又は 2 1 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

アミノピリジンの量が 1 0 m g である、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

アミノピリジンの量が 1 5 m g である、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

錠剤の形態で製剤化されている、請求項 2 2 ~ 3 2 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 3 4】

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩の量が、ヒトに投与された時に少なくとも約 1 1 、 1 2 、 1 3 、 1 4 、 1 5 、 1 6 、 1 7 、 1 8 、 1 9 又は 2 0 n g / m l の  $C_{minss}$  又は平均  $C_{minss}$  が得られる量である、請求項 1 ~ 3 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 3 5】

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩の量が、ヒトに投与された時に約 1 2 n g / m l ~ 2 0 n g / m l の範囲の  $C_{minss}$  又は平均  $C_{minss}$  が得られる量である、請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 3 6】

コリン又はコリン源を更に含まない、請求項 1 ~ 3 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 3 7】

脳卒中が、虚血性脳卒中である、請求項 1 ~ 3 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 3 8】

アミノピリジンを含む、請求項 1 ~ 3 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 3 9】

脳卒中を患っており、且つ歩行障害を有するヒト患者における歩行の改善に使用するための、経口投与用の徐放性 4 - アミノピリジン組成物。

【請求項 4 0】

1 日 2 回投与するために 4 - アミノピリジンの量が 1 0 m g である、請求項 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

歩行の改善が、歩行速度の増加である、請求項 3 9 又は 4 0 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

使用が、( i ) 脳卒中後の安定慢性期の間、又は( ii ) 患者が脳卒中を患った時から 6 ヶ月以後、に組成物を投与することを含む、請求項 3 9 ~ 4 1 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 4 3】

脳卒中が、虚血性脳卒中である、請求項 3 9 ~ 4 2 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 4 4】

脳卒中を患っているヒト患者における脳卒中関連性障害を治療するための医薬の製造のための、アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 4 5】

脳卒中関連性障害が脳卒中関連性の感覚運動障害である、請求項 4 4 に記載の使用。

**【請求項 4 6】**

医薬が、アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩を経口徐放性組成物中に含む、請求項 4 4 又は 4 5 に記載の使用。

**【請求項 4 7】**

脳卒中を患っており、且つ歩行障害を有するヒト患者における歩行を改善するための医薬の製造のための、4 - アミノピリジンの経口徐放性組成物中の使用。

**【請求項 4 8】**

1 日 2 回投与するために医薬中の 4 - アミノピリジンの量が 10 mg である、請求項 4 7 に記載の使用。

**【請求項 4 9】**

医薬が、(i) 脳卒中後の安定慢性期の間、又は(ii) 患者が脳卒中を患った時から 6 ヶ月以後、に投与される、請求項 4 4 ~ 4 8 のいずれかに記載の使用。

**【請求項 5 0】**

医薬の投与が、患者が脳卒中を患った時から少なくとも 6 ヶ月で開始される、請求項 4 4 ~ 4 9 のいずれかに記載の使用。

**【請求項 5 1】**

脳卒中が、虚血性脳卒中である、請求項 4 4 ~ 5 0 のいずれかに記載の使用。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 5 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 5 1】

特許、特許出願、及び刊行物等の様々な参考文献を本明細書に引用し、その全体の開示を参考により本明細書に組み入れる。本発明の実施形態として例えば以下を挙げることができる。

[実施形態 1]

治療有効量のアミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップを含む、脳卒中を患っている患者の処置方法。

[実施形態 2]

治療有効量のアミノピリジンを患者に投与するステップを含む、実施形態 1 に記載の方法。

[実施形態 3]

治療有効量のアミノピリジンの薬学的に許容される塩を患者に投与するステップを含む、実施形態 1 に記載の方法。

[実施形態 4]

患者における脳卒中関連性の感覚運動障害を処置する方法である、実施形態 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

[実施形態 5]

患者がヒトである、実施形態 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

[実施形態 6]

アミノピリジンが、モノアミノピリジン又はジアミノピリジンである、実施形態 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

[実施形態 7]

アミノピリジンが 4 - アミノピリジンである、実施形態 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

[実施形態 8]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩が、徐放性組成物中にある、実施形態 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

[実施形態 9]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩が、即時放出性組成物中にある、実施形態1から7のいずれか一項に記載の方法。

[実施形態10]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩が、患者に1日1回投与される、実施形態1から9のいずれか一項に記載の方法。

[実施形態11]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩が、患者に1日2回投与される、実施形態1から9のいずれか一項に記載の方法。

[実施形態12]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩が、患者に1日3回以上投与される、実施形態1から9のいずれか一項に記載の方法。

[実施形態13]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、1日2回、4～17.5mg、5～15mg、5～10mg、又は7.5～10mgの範囲である、実施形態11に記載の方法。

[実施形態14]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、1日2回、5mgである、実施形態11に記載の方法。

[実施形態15]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、1日2回、10mgである、実施形態11に記載の方法。

[実施形態16]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩が経口投与される、実施形態1から15のいずれか一項に記載の方法。

[実施形態17]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩が、錠剤の形態で製剤化される、実施形態16に記載の方法。

[実施形態18]

投与ステップが、患者が脳卒中を患った時から少なくとも4週で開始される、実施形態1から17のいずれか一項に記載の方法。

[実施形態19]

投与ステップが、患者が脳卒中を患った時から少なくとも1週で開始される、実施形態1から17のいずれか一項に記載の方法。

[実施形態20]

投与ステップが、患者が脳卒中を患った時から2～7日目の間に開始される、実施形態1から17のいずれか一項に記載の方法。

[実施形態21]

投与ステップが、患者が脳卒中を患った時から少なくとも1週、少なくとも2週、少なくとも3週、少なくとも4週、少なくとも5週、少なくとも6週、少なくとも7週、又は少なくとも8週で開始される、実施形態1から17のいずれか一項に記載の方法。

[実施形態22]

投与ステップが、患者が脳卒中を患った時から少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月、又は少なくとも12ヶ月で開始される、実施形態1から17のいずれか一項に記載の方法。

[実施形態23]

投与ステップが、患者が脳卒中を患った時から少なくとも4ヶ月で開始される、実施形態22に記載の方法。

[実施形態24]

投与ステップが、患者が脳卒中を患った時から少なくとも6ヶ月で開始される、実施形態22に記載の方法。

## [ 実施形態 2 5 ]

投与ステップが、患者が脳卒中を患った時から6時間以内又は2日以内に開始される、実施形態1から17のいずれか一項に記載の方法。

## [ 実施形態 2 6 ]

脳卒中が虚血性脳卒中である、実施形態1から25のいずれか一項に記載の方法。

## [ 実施形態 2 7 ]

脳卒中関連性の感覚運動障害が、歩行障害、四肢機能の障害、下肢機能の障害、下肢筋力の障害、筋緊張の障害、上肢機能の障害、手の機能の障害、細かな手の協調の障害、握力の障害、バランス又は協調の障害、全身制御の障害、構音障害、顎機能の障害、咀嚼の障害、又は顎関節の障害である、実施形態4から26のいずれか一項に記載の方法。

## [ 実施形態 2 8 ]

障害が、歩行障害である、実施形態27に記載の方法。

## [ 実施形態 2 9 ]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、ヒトにおいて、少なくとも約11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20ng/mlのC<sub>minss</sub>又は平均C<sub>minss</sub>が得られる量である、実施形態1から28のいずれか一項に記載の方法。

## [ 実施形態 3 0 ]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、ヒトにおいて、約12ng～20ng/mlの範囲のC<sub>minss</sub>又は平均C<sub>minss</sub>が得られる量である、実施形態1から28のいずれか一項に記載の方法。

## [ 実施形態 3 1 ]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩を繰り返し投与するステップの後に、前記障害レベルを評価するステップをさらに含む、実施形態1から30のいずれか一項に記載の方法。

## [ 実施形態 3 2 ]

前記徐放性組成物が、ヒトにおいて約2時間～約6時間のT<sub>max</sub>を実現する、実施形態8に記載の方法。

## [ 実施形態 3 3 ]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、1日1回、8～30mg、10～30mg、10～20mg、又は15～20mgの範囲である、実施形態10に記載の方法。

## [ 実施形態 3 4 ]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、1日1回、10mgである、実施形態10に記載の方法。

## [ 実施形態 3 5 ]

アミノピリジン又は薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、1日1回、15mgである、実施形態10に記載の方法。