

【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28年6月30日 (2016.6.30)

【公表番号】特表2016-514728(P2016-514728A)

【公表日】平成28年5月23日 (2016.5.23)

【年通号数】公開・登録公報2016-031

【出願番号】特願2016-504389(P2016-504389)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/569 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/569

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 19/02

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 47/32

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 7/10

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 17/02

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 9/10

【手続補正書】

【提出日】平成28年4月12日 (2016.4.12)

【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】

複数の微粒子を含む医薬組成物であって、該微粒子が、

(1) 該微粒子の 70 重量 % を超える結晶性薬物コアであって、フルチカゾンまたはその薬剤的に許容される塩もしくはエステル の 1 以上の結晶を含む結晶性薬物コアと、

(2) 該結晶性薬物コアを被包する重合体シェルであって、該結晶性薬物コアと接触しているが混合はしていない重合体シェルとを含み、

ここで前記微粒子が、米国薬局方 I I 型器具を用いて溶解試験を行った際に 12 ~ 20 時間の溶解半減期を示し、このときの溶解条件では、70 % v / v メタノールおよび 30 % v / v 水の溶解用溶媒 200 ミリリットル中に、25 にて 3 ミリグラムの微粒子が溶解される医薬組成物。

【請求項 2】

複数の微粒子の平均直径が 80 μ m ないし 150 μ m の範囲であり、標準偏差が該平均直径の 50 % 未満である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

複数の微粒子の平均直径が 75 μ m であり、標準偏差が該平均直径の 50 % 未満である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

複数の微粒子の平均直径が 150 μ m であり、標準偏差が該平均直径の 50 % 未満である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

90 % を超える微粒子の直径が 100 ~ 300 μ m の範囲である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

90 % を超える微粒子の直径が 50 ~ 100 μ m の範囲である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

結晶性薬物コアが、フルチカゾン、フロ酸フルチカゾン、もしくはプロピオン酸フルチカゾン、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

結晶性薬物コアが 100 % プロピオン酸フルチカゾンを含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

重合体シェルが、ポリビニルアルコール (PVA)、エチレン酢酸ビニル (EVA)、ポリ (p - キシリレン) ポリマー、ポリ (乳酸) (PLA)、ポリ (グリコール酸) (PGA)、ポリ (乳酸 - co - グリコール酸) (PLGA)、ポリ (- カプロラクトン) (PCL)、ポリ (バレロラクトン) (PVL)、ポリ (- デカラクトン) (PDL)、ポリ (1, 4 - ジオキサン - 2, 3 - ジオン)、ポリ (1, 3 - ジオキサン - 2 - オン)、ポリ (パラ - ジオキサノン) (PDS)、ポリ (ヒドロキシ酪酸) (PHB)、ポリ (ヒドロキシ吉草酸) (PHV) およびポリ (- リンゴ酸) (PMLA) からなる群より選択される生分解性のポリマーを 1 以上含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

微粒子が、90 ~ 98 % w / w の結晶性薬物コアと、2 ~ 10 % w / w の重合体シェルとを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

重合体シェルが、210 ~ 230 の範囲の温度にて少なくとも 1 時間熱処理される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

複数の微粒子が懸濁されている、薬剂的に許容されるビヒクルをさらに含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

複数の微粒子を含む医薬組成物であって、該微粒子が、

(1) 該微粒子の 70 重量 % を超える結晶性薬物コアであって、フルチカゾンまたはその薬剂的に許容される塩もしくはエステル of 1 以上の結晶を含む結晶性薬物コアと、

(2) 該結晶性薬物コアを被包する重合体シェルであって、該結晶性薬物コアと接触し

ているが混合はしていない重合体シェルとを含み、

ここで該微粒子が、210～230 の範囲内の温度にて少なくとも1時間熱処理される医薬組成物。

【請求項14】

90%を超える微粒子の直径が100～300 μm の範囲である、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

90%を超える微粒子の直径が50～100 μm の範囲である、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項16】

結晶性薬物コアが、フルチカゾン、フロ酸フルチカゾン、またはプロピオン酸フルチカゾンである、請求項13～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

結晶性薬物コアが100%プロピオン酸フルチカゾンを含む、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

重合体シェルが、ポリビニルアルコール(PVA)、エチレン酢酸ビニル(EVA)、ポリ(p-キシリレン)ポリマー、ポリ(乳酸)(PLA)、ポリ(グリコール酸)(PGA)、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)(PLGA)、ポリ(-カプロラクトン)(PCL)、ポリ(バレロラクトン)(PVL)、ポリ(-デカラクトン)(PDL)、ポリ(1,4-ジオキサン-2,3-ジオン)、ポリ(1,3-ジオキサン-2-オン)、ポリ(パラ-ジオキサノン)(PDS)、ポリ(ヒドロキシ酪酸)(PHB)、ポリ(ヒドロキシ吉草酸)(PHV)およびポリ(-リンゴ酸)(PMLA)からなる群より選択される生分解性のポリマーを1以上含む、請求項14～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

微粒子が、90～98% w/wの結晶性薬物コアと、2～10% w/wの重合体シェルとを含む、請求項14～18のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項20】

身体区画に注射するための、複数の微粒子を含む副腎皮質ステロイドの単位剤形であって、該微粒子が、

(1) 該微粒子の70重量%を超える結晶性薬物コアと、

(2) 該結晶性薬物コアを被包する重合体シェルとを含み、

ここで該結晶性薬物コアは、フルチカゾン、フロ酸フルチカゾンおよびプロピオン酸フルチカゾンから選択される副腎皮質ステロイドの1以上の結晶を含み、該重合体シェルは該結晶性薬物コアと接触しているが混合はしておらず、

該単位剤形は、2～12か月の期間にわたって該副腎皮質ステロイドを持続放出する間に、該身体区画内に治療上有効な最小濃度の副腎皮質ステロイドを維持することができる単位剤形。

【請求項21】

身体区画が、関節、硬膜外腔、硝子体内の空間、外科的に作られた空間、またはインプラントに隣接する空間である、請求項20に記載の単位剤形。

【請求項22】

2～12か月の持続放出期間に、副腎皮質ステロイドが身体区画内に局所的に放出され、注射後7日目の血漿副腎皮質ステロイドが定量限界未満である、請求項20または21に記載の単位剤形。

【請求項23】

複数の微粒子の平均直径が50 μm ないし150 μm の範囲であり、標準偏差が該平均直径の50%未満である、請求項20～22のいずれか一項に記載の単位剤形。

【請求項24】

微粒子が、90～98% w/wの結晶性薬物コアと、2～10% w/wの重合体シェルとを含む、請求項20～23のいずれか一項に記載の単位剤形。

【請求項25】

重合体シェルが、ポリビニルアルコール(PVA)、エチレン酢酸ビニル(EVA)、ポリ(p-キシリレン)ポリマー、ポリ(乳酸)(PLA)、ポリ(グリコール酸)(PGA)、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)(PLGA)、ポリ(-カプロラクトン)(PCL)、ポリ(バレロラクトン)(PVL)、ポリ(-デカラクトン)(PDL)、ポリ(1,4-ジオキサン-2,3-ジオン)、ポリ(1,3-ジオキサン-2-オン)、ポリ(パラ-ジオキサノン)(PDS)、ポリ(ヒドロキシ酪酸)(PHB)、ポリ(ヒドロキシ吉草酸)(PHV)およびポリ(-リンゴ酸)(PMLA)からなる群より選択される生分解性のポリマーを1以上含む、請求項20～24のいずれか一項に記載の単位剤形。

【請求項26】

重合体シェルが、210～230の範囲の温度にて少なくとも1時間熱処理される、請求項20～25のいずれか一項に記載の単位剤形。

【請求項27】

患者の必要に応じて、炎症を減少させるかまたは疼痛を管理するための医薬組成物であって、ここで該医薬組成物は、複数の微粒子と、薬剂的に許容されるビヒクルとを含み、該微粒子は、

(1) 該微粒子の70重量%を超える結晶性薬物コアと、

(2) 該結晶性薬物コアを被包する重合体シェルとを含み、

該結晶性薬物コアは、フルチカゾンまたはその薬剂的に許容される塩もしくはエステル
の1以上の結晶を含み、該重合体シェルは、該結晶性薬物コアと接触しているが混合はしていない医薬組成物。

【請求項28】

前記微粒子の平均直径が50μmないし400μm、または50μmないし250μm、または80μmないし150μmである、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項29】

90%を超える微粒子の直径が100～300μmの範囲であるか、または90%を超える微粒子の直径が50～100μmの範囲である、請求項27または28に記載の医薬組成物。

【請求項30】

結晶性薬物コアがプロピオン酸フルチカゾンを含む、請求項27～29のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項31】

医薬組成物を投与することが、前記患者の侵された関節へ関節内注射することを含む、請求項27～30のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項32】

患者の炎症または疼痛が、変形性関節症、関節リウマチ、または傷害によって誘導された関節炎のうちの少なくとも1つによるものである、請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項33】

医薬組成物を投与することが、前記患者の硬膜外腔内に医薬組成物を注射することを含む、請求項27～30のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項34】

患者の炎症または疼痛が、椎間板突出、頸部、胸部、または腰部の脊髄神経の炎症、神経根圧迫による慢性腰痛のうちの少なくとも1つによるものである、請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項35】

医薬組成物を投与することが、患者の硝子体液内に医薬組成物を注射することを含む、請求項27～30のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

患者の炎症または疼痛が、糖尿病性黄斑浮腫またはぶどう膜炎によるものである、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

医薬組成物を投与することが、瘢痕組織を有するインプラントに隣接する空間内に医薬組成物を注射することを含む、請求項 27 ~ 30 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

患者の炎症または疼痛が、反復性の被膜拘縮またはケロイド瘢痕によるものである、請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

持続放出用医薬組成物の前記結晶性薬物コアが、実質的に純粋な副腎皮質ステロイドを、微粒子の少なくとも 90 重量%含む、請求項 27 ~ 38 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

重合体シェルが、ポリ乳酸、ポリビニルアルコール、エチレン酢酸ビニルおよび P a r y l e n e のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 27 ~ 39 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

米国薬局方 I I 型器具を用いて溶解試験を行った際に、前記微粒子が 12 ~ 20 時間の溶解半減期を示し、このときの溶解条件では、70 % v / v メタノールおよび 30 % v / v 水の溶解用溶媒 200 ミリリットル中に、25 にて 3 ミリグラムの微粒子が溶解される、請求項 27 ~ 40 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 42】

微粒子が、医薬組成物に処方される前に 210 ~ 230 にて熱処理される、請求項 27 ~ 40 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

副腎皮質ステロイドの持続放出が 2 ~ 12 か月持続する、請求項 27 ~ 42 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

医薬組成物の微粒子が注射の直前にビヒクルと混合される、請求項 27 ~ 43 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 45】

コートされた微粒子を形成するための方法であって、副腎皮質ステロイドの 1 以上の結晶を含む結晶性薬物コアを提供すること、生分解性のポリマーと溶媒とを含む重合体溶液の 1 以上の被膜をコートすることによって重合体シェルを形成すること、コートされた微粒子が提供されるように該溶媒を乾燥させることおよび、該コートされた微粒子を 210 ~ 230 にて少なくとも 1 時間加熱することを含む方法。

【請求項 46】

コートされた微粒子を加熱することが 2 時間を超えて延長されない、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

結晶性薬物コアが実質的に純粋なフルチカゾンまたはその薬剂的に許容されるエステルである、請求項 45 または 46 に記載の方法。

【請求項 48】

1 以上の生分解性のポリマーが、ポリビニルアルコール (P V A)、エチレン酢酸ビニル (E V A)、ポリ (p - キシリレン) ポリマー、ポリ (乳酸) (P L A)、ポリ (グリコール酸) (P G A)、ポリ (乳酸 - c o - グリコール酸) (P L G A)、ポリ (- カプロラクトン) (P C L)、ポリ (バレロラクトン) (P V L)、ポリ (- デカラクトン) (P D L)、ポリ (1, 4 - ジオキサン - 2, 3 - ジオン)、ポリ (1, 3 - ジオキサン - 2 - オン)、ポリ (パラ - ジオキサノン) (P D S)、ポリ (ヒドロキシ酪酸) (

P H B)、ポリ(ヒドロキシ吉草酸)(P H V)、またはポリ(- リンゴ酸)(P M L A)である、請求項 4 5 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 9】

患者の必要に応じて、炎症を減少させるかまたは疼痛を管理するための、請求項 2 0 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の単位剤形