

【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24年7月19日(2012.7.19)

【公表番号】特表2011-526918(P2011-526918A)

【公表日】平成23年10月20日(2011.10.20)

【年通号数】公開・登録公報2011-042

【出願番号】特願2011-516833(P2011-516833)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/513	(2006.01)
A 6 1 K	9/22	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2006.01)
A 6 1 K	31/7048	(2006.01)
A 6 1 K	31/4196	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	9/22	
A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/38	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	31/7048	
A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 P	43/00	1 2 3

【手続補正書】

【提出日】平成24年5月30日(2012.5.30)

【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】**

5-FCを含む経口医薬組成物であって、モノリシック (monolithic) 固形錠剤型であり、5-FCを被験体の上部胃腸管に長時間にわたって放出する、前記医薬組成物。

【請求項 2】

少なくとも1種の親水性マトリックス形成性ポリマーをさらに含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、カーボポール、ポリビニルアセテートとポビドンベースのポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシメチルセルロース(HPMC)、およびポリエチレンオキシド(PolyOx)の1種以上である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、組成物の約10重量パーセント～約40重量パーセントを構成する、請求項2または3に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

5-FCが約100mg～約2000mgの量で存在する、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

約275～285nmでのUV検出を伴う5-FC USP(米国薬局方)法を用い、USP II型溶解装置(パドル法)により、37において、900mL水中にて75rpmで測定して、約4～約12時間以内に約80%を超える5-FCのin vitro溶解速度を示す、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

摂食した被験体に対する単回用量の経口投与後、組成物が、(i) t_{median} ：約3時間以上；(ii) t_{max} ：約3時間以上；および(iii) $t_{1/2}$ ：約3～8時間；を示す、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

5-FCが医薬組成物中に約500mgの量で存在し、摂食した被験体に対する500mgの医薬組成物の単回経口投与後に、以下：(i) 5-FCの C_{max} ：約2.0 $\mu g/ml$ ～約10.0 $\mu g/ml$ ；(ii) t_{max} ：約3時間以上；(iii) AUC：約20～80 $\mu g^* 時間/mL$ ；および(iv) $t_{1/2}$ ：約3～8時間；の1つ以上を示す、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

2gの前記組成物の単回投与後に、摂食したヒト被験体のAUCが、15～40 $\mu g^* 時間/mL$ のAUCを24時間にわたって与える、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

2グラムの5-FCを投与された摂食したヒト被験体のAUCが、100～150 $\mu g^* 時間/mL$ のAUCを24時間にわたって与える、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

摂食したヒト被験体に2グラムの5-FCを投与すると、24時間の血清中の5-FC濃度が、5時間以上は10 $\mu g/ml$ を上回る、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

摂食したヒト被験体に対して2グラムの5-FCを投与すると、24時間の血清中の5-FC濃度が、10時間以上は10 $\mu g/ml$ を上回る、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

摂食したヒト被験体に対して1～250mg/Kg/日を分割投与で約7日間もしくは約5半減期またはそれ以上の間連日投与した後に、24時間の5-FCの平均血清濃度が約1～200 $\mu g/ml$ である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

摂食したヒト被験体に対して1~250 μg/Kg/日を分割投与で7日間もしくは約5半減期またはそれ以上の間連日投与した後に、24時間の5-FCの平均血清濃度が約40~70 μg/mlである、請求項1_3に記載の医薬組成物。

【請求項1_5】

前記組成物が1日当たり1~4回投与される、請求項1~1_4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項1_6】

摂食したヒトにおける総AUCが、現在の5-FCの即時放出製剤の約75~125%である、請求項1~1_4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項1_7】

請求項1~1_4のいずれか1項に記載の医薬組成物を含む、真菌感染症の治療用医薬組成物。

【請求項1_8】

シトシンデアミナーゼをコードするポリヌクレオチドと併用する、請求項1~1_4のいずれか1項に記載の医薬組成物を含む、哺乳動物の癌の治療用医薬組成物。

【請求項1_9】

シトシンデアミナーゼをコードするポリヌクレオチドがウイルスベクターまたは非ウイルスベクターによって送達される、請求項1_8に記載の医薬組成物。

【請求項2_0】

ウイルスベクターが複製能のないレトロウイルスベクター、複製能のあるレトロウイルスベクター、または組換え複製能のあるレトロウイルスベクターである、請求項1_9に記載の医薬組成物。

【請求項2_1】

複製能のあるレトロウイルスベクターが、腫瘍レトロウイルスベクターを含む、請求項2_0に記載の医薬組成物。

【請求項2_2】

複製能のあるレトロウイルスベクターが、シトシンデアミナーゼをコードするポリヌクレオチドの5'側に内部リボソーム侵入部位(IRES)を含む、請求項2_0または2_1に記載の医薬組成物。

【請求項2_3】

シトシンデアミナーゼをコードするポリヌクレオチドが、ENVポリヌクレオチドの3'側にある、請求項2_2に記載の医薬組成物。

【請求項2_4】

ウイルスベクターがアデノウイルスベクターである、請求項1_9に記載の医薬組成物。

【請求項2_5】

真菌感染症が、カンジダ属の種(Candida spp.)、クリプトコッカス属の種(Cryptococcus spp.)、スロロスリックス属の種(Sporothrix spp.)、アスペルギルス属の種(Aspergillus spp.)、クラドスボリウム属の種(Cladosporium spp.)、エクソフィアラ属の種(Exophiala spp.)およびフィアロフォラ属の種(Phialophora spp.)からなる群から選択される真菌による感染である、請求項1_7に記載の医薬組成物。

【請求項2_6】

アンホテリシンB、フルコナゾール、イトラコナゾールおよびロイコボリンから選択される1種以上の治療剤をさらに含む、請求項1_7または1_8に記載の医薬組成物。

【請求項2_7】

前記医薬組成物が、1日当たり1~4回投与される1~250mg/kgの用量で使用される、請求項1_7または1_8に記載の医薬組成物。

【請求項2_8】

前記用量が、1日当たり2~4回投与される約37.5mg/kgである、請求項2_7に記載の医薬組成物。

【請求項2_9】

前記医薬組成物が、5-FCプロドラッグを含む、請求項2 7に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記用量が、被験体の腎機能および/または被験体のクレアチニクリアランス速度を測定することによって調整される、請求項2 7に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

5-フルオロシトシン(5-FC)を含む経口徐放製剤であって、食物と共に投与するとバイオアベイラビリティが増強し、投与後、摂食状態におけるAUCの絶食状態におけるAUCに対する比が、(i)約1.5～約3.0；(ii)約1.8～約2.5；および(iii)約1.9～約2.3；からなる群から選択される値を有する、前記経口徐放製剤。

【請求項 3 2】

少なくとも1種の親水性マトリックス形成性ポリマーをさらに含む、請求項3 1に記載の経口徐放製剤。

【請求項 3 3】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、カーボポール、ポリビニルアセテートとポビドンベースのポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシメチルセルロース(HPMC)、およびポリエチレンオキシド(PolyOx)の1種以上である、請求項3 2に記載の経口徐放製剤。

【請求項 3 4】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、組成物の約10重量パーセント～約40重量パーセントを構成する、請求項3 2または3 3に記載の経口徐放製剤。

【請求項 3 5】

5-FCが、約100mg～約2000mgの量で存在する、請求項3 1～3 4のいずれか1項に記載の経口徐放製剤。

【請求項 3 6】

組成物が、約275～285nmでのUV検出を伴う5-FC USP法を用い、USP II型溶解装置(パドル法)により、37において、900ml水中にて75rpmで測定して、約4～約12時間以内に約80%を超える5-FCのin vitro溶解速度を示す、請求項3 1～3 5のいずれか1項に記載の経口徐放製剤。

【請求項 3 7】

5-フルオロシトシンを含む経口徐放製剤であって、投与後、 C_{max} (摂食時)/ C_{max} (絶食時)の比が、(i)約1.5～約3.0および(ii)約1.8～約2.4からなる群から選択される値を有する、前記経口徐放製剤。

【請求項 3 8】

少なくとも1種の親水性マトリックス形成性ポリマーをさらに含む、請求項3 7に記載の経口徐放製剤。

【請求項 3 9】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、カーボポール、ポリビニルアセテートとポビドンベースのポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシメチルセルロース(HPMC)、およびポリエチレンオキシド(PolyOx)の1種以上である、請求項3 8に記載の経口徐放製剤。

【請求項 4 0】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、組成物の約10重量パーセント～約40重量パーセントを構成する、請求項3 8または3 9に記載の経口徐放製剤。

【請求項 4 1】

5-FCが、約100mg～約2000mgの量で存在する、請求項3 7～4 0のいずれか1項に記載の経口徐放製剤。

【請求項 4 2】

組成物が、約275～285nmでのUV検出を伴う5-FC USP法を用い、USP II型溶解装置(パドル法)により、37において、900ml水中にて75rpmで測定して、約4～約12時間以内に約80%を超える5-FCのin vitro溶解速度を示す、請求項3 7～4 1のいずれか1項に記載の経

口徐放製剤。

【請求項 4 3】

5-フルオロシトシンを含む経口徐放製剤であって、食物と共に投与するとバイオアベイラビリティが増強し、投与後、摂食状態におけるAUC_{0 - inf}が、フルシトシン即時放出型の絶食状態におけるAUCの約70%を超える、前記経口徐放製剤。

【請求項 4 4】

前記摂食状態におけるAUCが、フルシトシン即時放出型の絶食状態におけるAUCの約125%未満である、請求項4_3に記載の製剤。

【請求項 4 5】

少なくとも1種の親水性マトリックス形成性ポリマーをさらに含む、請求項4_3に記載の経口徐放製剤。

【請求項 4 6】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、カーボポール、ポリビニルアセテートとポビドンベースのポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシメチルセルロース(HPMC)、およびポリエチレンオキシド(PolyOx)の1種以上である、請求項4_5に記載の経口徐放製剤。

【請求項 4 7】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、組成物の約10重量パーセント～約40重量パーセントを構成する、請求項4_5または4_6に記載の経口徐放製剤。

【請求項 4 8】

5-FCが、約100mg～約2000mgの量で存在する、請求項4_3～4_7のいずれか1項に記載の経口徐放製剤。

【請求項 4 9】

組成物が、約275～285nmでのUV検出を伴う5-FC USP法を用い、USP II型溶解装置(パドル法)により、37において、900ml水中にて75rpmで測定して、約4～約12時間以内に約80%を超える5-FCのin vitro溶解速度を示す、請求項4_3～4_8のいずれか1項に記載の経口徐放製剤。

【請求項 5 0】

5-フルオロシトシンを含む経口徐放製剤であって、投与後、摂食状態におけるC_{max}が、フルシトシン即時放出型の絶食状態におけるC_{max}の約90%未満である、前記経口徐放製剤。

【請求項 5 1】

少なくとも1種の親水性マトリックス形成性ポリマーをさらに含む、請求項5_0に記載の経口徐放製剤。

【請求項 5 2】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、カーボポール、ポリビニルアセテートとポビドンベースのポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシメチルセルロース(HPMC)、およびポリエチレンオキシド(PolyOx)の1種以上である、請求項5_1に記載の経口徐放製剤。

【請求項 5 3】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、組成物の約10重量パーセント～約40重量パーセントを構成する、請求項5_1または5_2に記載の経口徐放製剤。

【請求項 5 4】

5-FCが約100mg～約2000mgの量で存在する、請求項5_0～5_3のいずれか1項に記載の経口徐放製剤。

【請求項 5 5】

組成物が、約275～285nmでのUV検出を伴う5-FC USP法を用い、USP II型溶解装置(パドル法)により、37において、900ml水中にて75rpmで測定して、約4～約12時間以内に約80%を超える5-FCのin vitro溶解速度を示す、請求項5_0～5_4のいずれか1項に記載の経口徐放製剤。