

【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9月24日 (2015.9.24)

【公表番号】特表2014-525402(P2014-525402A)

【公表日】平成26年9月29日 (2014.9.29)

【年通号数】公開・登録公報2014-053

【出願番号】特願2014-525143(P2014-525143)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/27 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/08

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/27

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/10

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 9/14

【手続補正書】

【提出日】平成27年8月3日 (2015.8.3)

【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】

非経口投与に適する薬学的に許容される担体中の神経保護剤の過飽和溶液または該神経保護剤の微小粒子の濃縮懸濁液を含み、
該神経保護剤が抗痙攣剤および／または抗てんかん剤である、医薬組成物。

【請求項 2】

前記神経保護剤が、カルバマゼピン、フェルバメート、またはフルオロフェルバメートから選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記神経保護剤がフェルバメートである、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記神経保護剤がフルオロフェルバメートである、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記神経保護剤がカルバマゼピンである、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

非経口投与に適する薬学的に許容される担体中の神経保護剤の過飽和溶液である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記神経保護剤の濃度が少なくとも約 1 重量／体積％、少なくとも 5 重量／体積％、より好ましくは少なくとも 10 重量／体積％、最も好ましくは少なくとも約 12.5 重量／体積％である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記神経保護剤がフェルバメートまたはフルオロフェルバメートであり、前記神経保護剤の濃度が 35 重量／体積％未満、20 重量／体積％未満、または 15 重量／体積％未満である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記過飽和溶液の室温安定性が 1 か月より長く、好ましくは 6 か月より長く、より好ましくは 1 年より長い、請求項 6 から 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記溶液の溶媒がポリエチレングリコールである、請求項 6 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記ポリエチレングリコールが、PEG 300、400、または 600 である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記溶液の溶媒がエチレングリコールまたはプロピレングリコールである、請求項 6 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記溶液の前記溶媒がプロピレングリコールである、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記溶液の溶媒が、ポリエチレングリコール 300、ポリエチレングリコール 400、ポリエチレングリコール 600、およびグリセリンから選択される少なくとも 2 種の溶媒のいずれかの組合せの混合物である、請求項 6 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

非経口投与に適する薬学的に許容される担体中の前記神経保護剤の微小粒子の濃縮懸濁液であり、

該微小粒子が、その表面に吸着した表面改質剤を有し、

該表面改質剤が、該表面改質剤と該神経保護剤との合計重量の 0.0001～90 重量％の量で存在し、

該微小粒子は、有効粒径が約 100 ミクロン未満である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記懸濁液中の前記粒子の濃度が、少なくとも 5 重量／体積％、好ましくは少なくとも 10 重量／体積％、より好ましくは少なくとも 15 重量／体積％、より好ましくは少なくとも 20 重量／体積％である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記懸濁液の前記担体が水を含む、請求項 15 または 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記懸濁液の前記担体が、第二の表面改質剤の水溶液である、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

第一および／または前記第二の表面改質剤が界面活性剤である、請求項 15 から 18 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記担体が、1種または複数の抗菌剤をさらに含有する、請求項1から19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

薬学的に許容される1種または複数の賦形剤をさらに含有する、請求項1から20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記神経保護剤の用量が、100～2000mg、好ましくは100～1000mg、より好ましくは400～600mgである、請求項1から21のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

神経保護剤の微小粒子であって、該微小粒子が、その表面に吸着した表面改質剤を有し、該表面改質剤が、該表面改質剤と該神経保護剤との合計重量の0.0001～90重量%の量で存在し、前記微小粒子は、有効粒径が約100ミクロン未満であり、該神経保護剤が、抗癌剤および／または抗てんかん剤である、微小粒子。

【請求項 24】

前記神経保護剤が、カルバマゼピン、フェルバメート、またはフルオロフェルバメートから選択される抗癌剤および／または抗てんかん剤である、請求項23に記載の微小粒子。

【請求項 25】

前記神経保護剤がカルバマゼピンである、請求項23に記載の微小粒子。

【請求項 26】

前記神経保護剤がフェルバメートである、請求項23に記載の微小粒子。

【請求項 27】

前記神経保護剤がフルオロフェルバメートである、請求項23に記載の微小粒子。

【請求項 28】

前記有効粒径が100ナノメートル～約5ミクロン、好ましくは約50ナノメートル～約3ミクロン、より好ましくは約10ナノメートル～約2ミクロンである、請求項23から27のいずれか一項に記載の微小粒子。

【請求項 29】

丸形、楕円形、または球形である、請求項23から28のいずれか一項に記載の微小粒子。

【請求項 30】

ストックの微粉化されていない抗癌剤および／または抗てんかん剤に比べて結晶化度が低減されている、請求項23から29のいずれか一項に記載の微小粒子。

【請求項 31】

前記表面改質剤が界面活性剤である、請求項23から30のいずれか一項に記載の微小粒子。

【請求項 32】

前記界面活性剤が周囲温度で固体であり、前記粒子が乾燥粉末の形態である、請求項31に記載の微小粒子。

【請求項 33】

前記界面活性剤が周囲温度で液体であり、前記粒子がスラリーの形態である、請求項31に記載の微小粒子。

【請求項 34】

前記界面活性剤が、少なくとも約15のHLB値を有する、請求項31から33のいずれか一項に記載の微小粒子。

【請求項 35】

前記界面活性剤が非イオン性である、請求項34に記載の微小粒子。

【請求項 36】

前記界面活性剤がポリソルベート 20 である、請求項 31 に記載の微小粒子。

【請求項 37】

請求項 23 から 36 のいずれか一項に記載の微小粒子の製造方法であって、溶媒中の前記抗痙攣および／または抗てんかん剤の溶液を、カルバメート神経保護剤用の非溶媒である前記表面改質剤の溶液に混ぜて、有効粒径が 100 ミクロン未満である微小粒子の懸濁液を形成することを含む方法。

【請求項 38】

前記非溶媒対前記溶媒の比が少なくとも 20 : 1、好ましくは少なくとも 50 : 1、より好ましくは少なくとも 100 : 1 である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記表面改質剤が界面活性剤であり、該界面活性剤の濃度が少なくとも 0.1 重量／体積、好ましくは少なくとも 0.4 重量／体積、より好ましくは少なくとも 1.0 重量／体積である、請求項 37 または 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記界面活性剤が、平均粒径を、前記微小粒子形成時の初期平均粒径の 30 % 以内、好ましくは 20 % 以内、より好ましくは 10 % 以内に保つことにより、前記微小粒子の懸濁液を安定化するものである、請求項 37 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記溶媒が有機溶媒である、請求項 37 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記有機溶媒がジメチルスルホキシドである、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記有機溶媒が、少なくとも約 90 °C、好ましくは少なくとも 120 °C、より好ましくは少なくとも 150 °C の温度に加熱したグリセリンである、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 44】

前記溶媒が、少なくとも約 50 °C、好ましくは少なくとも 60 °C、より好ましくは少なくとも 70 °C の温度に加熱した水である、請求項 37 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記非溶媒が水である、請求項 37 から 43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

前記非溶媒が、前記表面改質剤の水溶液である、請求項 37 から 43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

前記水溶液が、界面活性剤の水溶液である、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

前記抗痙攣および／または抗てんかん剤の溶液と前記表面改質剤の水溶液の加熱した混合物を冷却して、前記微小粒子を形成させる、請求項 37 から 47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記非溶媒が、溶解または分散した神経保護剤を含有する、請求項 37 から 48 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

神経性の疾患、傷害、または外傷を処置するための、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 51】

前記疾患がてんかんである、請求項 50 に記載の組成物。

【請求項 52】

前記傷害または外傷が、発作の結果として生じたものである、請求項 50 に記載の組成物。

【請求項 5 3】

前記傷害または外傷が、外傷性脳傷害の結果として生じたものである、請求項 5 0 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記傷害または外傷が、低酸素症または虚血の結果として生じたものである、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記傷害または外傷が、卒中の結果として生じたものである、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

神経性の疾患、障害、または外傷の結果として生じるさらなる二次的神経損傷を予防するための、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 7】

前記傷害または外傷が、外傷性脳傷害の結果として生じたものである、請求項 5 6 に記載の組成物。

【請求項 5 8】

前記傷害または外傷が、低酸素症または虚血の結果として生じたものである、請求項 5 6 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記傷害または外傷が、卒中の結果として生じたものである、請求項 5 6 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 9】

製剤は、有効量の活性薬剤が提供されるように投与する。たとえば、1 0 0 ~ 2 0 0 0 m g、好ましくは 2 0 0 ~ 1 0 0 0 m g、より好ましくは 4 0 0 ~ 6 0 0 m g の範囲の用量の活性薬剤を提供するのに適する量の懸濁液および／または溶液を投与する。しかし、適正な投与量は、患者の年齢および体重ならびに処置する疾患または障害を含めた様々な要素に基づき、担当医が決定できる。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

非経口投与に適する薬学的に許容される担体中の神経保護剤の過飽和溶液または該神経保護剤の微小粒子の濃縮懸濁液を含み、
該神経保護剤が抗痙攣剤および／または抗てんかん剤である、医薬組成物。

(項目 2)

前記神経保護剤が、カルバマゼピン、フェルバメート、またはフルオロフェルバメートから選択される、項目 1 に記載の組成物。

(項目 3)

前記神経保護剤がフェルバメートである、項目 2 に記載の組成物。

(項目 4)

前記神経保護剤がフルオロフェルバメートである、項目 2 に記載の組成物。

(項目 5)

前記神経保護剤がカルバマゼピンである、項目 2 に記載の組成物。

(項目 6)

非経口投与に適する薬学的に許容される担体中の神経保護剤の過飽和溶液である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 7)

前記神経保護剤の濃度が少なくとも約1重量／体積％、少なくとも5重量／体積％、より好ましくは少なくとも10重量／体積％、最も好ましくは少なくとも約12.5重量／体積％である、項目6に記載の組成物。

(項目8)

前記神経保護剤がフェルバメートまたはフルオロフェルバメートであり、前記神経保護剤の濃度が35重量／体積％未満、20重量／体積％未満、または15重量／体積％未満である、項目7に記載の組成物。

(項目9)

前記過飽和溶液の室温安定性が1か月より長く、好ましくは6か月より長く、より好ましくは1年より長い、項目6から8のいずれか一項に記載の組成物。

(項目10)

前記溶液の溶媒がポリエチレングリコールである、項目6から9のいずれか一項に記載の組成物。

(項目11)

前記ポリエチレングリコールが、PEG300、400、または600である、項目10に記載の組成物。

(項目12)

前記溶液の溶媒がエチレングリコールまたはプロピレングリコールである、項目6から9のいずれか一項に記載の組成物。

(項目13)

前記溶液の前記溶媒がプロピレングリコールである、項目12に記載の組成物。

(項目14)

前記溶液の溶媒が、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、ポリエチレングリコール600、およびグリセリンから選択される少なくとも2種の溶媒のいずれかの組合せの混合物である、項目6から9のいずれか一項に記載の組成物。

(項目15)

非経口投与に適する薬学的に許容される担体中の前記神経保護剤の微小粒子の濃縮懸濁液であり、

該微小粒子が、その表面に吸着した表面改質剤を有し、

該表面改質剤が、該表面改質剤と該神経保護剤との合計重量の0.0001～90重量％の量で存在し、

該微小粒子は、有効粒径が約100ミクロン未満である、項目1に記載の組成物。

(項目16)

前記懸濁液中の前記粒子の濃度が、少なくとも5重量／体積％、好ましくは少なくとも10重量／体積％、より好ましくは少なくとも15重量／体積％、より好ましくは少なくとも20重量／体積％である、項目15に記載の組成物。

(項目17)

前記懸濁液の前記担体が水を含む、項目15または16に記載の組成物。

(項目18)

前記懸濁液の前記担体が、第二の表面改質剤の水溶液である、項目17に記載の組成物。

(項目19)

第一および／または前記第二の表面改質剤が界面活性剤である、項目15から18のいずれか一項に記載の組成物。

(項目20)

前記担体が、1種または複数の抗菌剤をさらに含有する、項目1から19のいずれか一項に記載の組成物。

(項目21)

薬学的に許容される1種または複数の賦形剤をさらに含有する、項目1から20のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 2)

前記神経保護剤の用量が、100～2000mg、好ましくは100～1000mg、より好ましくは400～600mgである、項目1から21のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 3)

神経保護剤の微小粒子であって、該微小粒子が、その表面に吸着した表面改質剤を有し、該表面改質剤が、該表面改質剤と該神経保護剤との合計重量の0.0001～90重量%の量で存在し、前記微小粒子は、有効粒径が約100ミクロン未満であり、該神経保護剤が、抗痙攣剤および／または抗てんかん剤である、微小粒子。

(項目 2 4)

前記神経保護剤が、カルバマゼピン、フェルバメート、またはフルオロフェルバメートから選択される抗痙攣および／または抗てんかん剤である、項目23に記載の微小粒子。

(項目 2 5)

前記神経保護剤がカルバマゼピンである、項目23に記載の微小粒子。

(項目 2 6)

前記神経保護剤がフェルバメートである、項目23に記載の微小粒子。

(項目 2 7)

前記神経保護剤がフルオロフェルバメートである、項目23に記載の微小粒子。

(項目 2 8)

前記有効粒径が100ナノメートル～約5ミクロン、好ましくは約50ナノメートル～約3ミクロン、より好ましくは約10ナノメートル～約2ミクロンである、項目23から27のいずれか一項に記載の微小粒子。

(項目 2 9)

丸形、楕円形、または球形である、項目23から28のいずれか一項に記載の微小粒子。

(項目 3 0)

ストックの微粉化されていない抗痙攣および／または抗てんかん剤に比べて結晶化度が低減されている、項目23から29のいずれか一項に記載の微小粒子。

(項目 3 1)

前記表面改質剤が界面活性剤である、項目23から30のいずれか一項に記載の微小粒子。

(項目 3 2)

前記界面活性剤が周囲温度で固体であり、前記粒子が乾燥粉末の形態である、項目31に記載の微小粒子。

(項目 3 3)

前記界面活性剤が周囲温度で液体であり、前記粒子がスラリーの形態である、項目31に記載の微小粒子。

(項目 3 4)

前記界面活性剤が、少なくとも約15のHLB値を有する、項目31から33のいずれか一項に記載の微小粒子。

(項目 3 5)

前記界面活性剤が非イオン性である、項目34に記載の微小粒子。

(項目 3 6)

前記界面活性剤がポリソルベート20である、項目31に記載の微小粒子。

(項目 3 7)

項目23から36のいずれか一項に記載の微小粒子の製造方法であって、溶媒中の前記抗痙攣および／または抗てんかん剤の溶液を、カルバメート神経保護剤用の非溶媒である前記表面改質剤の溶液に混ぜて、有効粒径が100ミクロン未満である微小粒子の懸濁液を形成することを含む方法。

(項目 3 8)

前記非溶媒対前記溶媒の比が少なくとも20：1、好ましくは少なくとも50：1、より好ましくは少なくとも100：1である、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記表面改質剤が界面活性剤であり、該界面活性剤の濃度が少なくとも0.1重量／体積、好ましくは少なくとも0.4重量／体積、より好ましくは少なくとも1.0重量／体積である、項目37または38に記載の方法。

(項目40)

前記界面活性剤が、平均粒径を、前記微小粒子形成時の初期平均粒径の30%以内、好ましくは20%以内、より好ましくは10%以内に保つことにより、前記微小粒子の懸濁液を安定化するものである、項目37から39のいずれか一項に記載の方法。

(項目41)

前記溶媒が有機溶媒である、項目37から40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

前記有機溶媒がジメチルスルホキシドである、項目41に記載の方法。

(項目43)

前記有機溶媒が、少なくとも約90℃、好ましくは少なくとも120℃、より好ましくは少なくとも150℃の温度に加熱したグリセリンである、項目41に記載の方法。

(項目44)

前記溶媒が、少なくとも約50℃、好ましくは少なくとも60℃、より好ましくは少なくとも70℃の温度に加熱した水である、項目37から40のいずれか一項に記載の方法。

(項目45)

前記非溶媒が水である、項目37から43のいずれか一項に記載の方法。

(項目46)

前記非溶媒が、前記表面改質剤の水溶液である、項目37から43のいずれか一項に記載の方法。

(項目47)

前記水溶液が、界面活性剤の水溶液である、項目46に記載の方法。

(項目48)

前記抗痙攣および／または抗てんかん剤の溶液と前記表面改質剤の水溶液の加熱した混合物を冷却して、前記微小粒子を形成させる、項目37から47のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

前記非溶媒が、溶解または分散した神経保護剤を含有する、項目37から48のいずれか一項に記載の方法。

(項目50)

項目1から20のいずれか一項に記載の組成物を有効量投与することを含む、神経性の疾患、傷害、または外傷の処置方法。

(項目51)

前記疾患がてんかんである、項目50に記載の方法。

(項目52)

前記傷害または外傷が、発作の結果として生じたものである、項目50に記載の方法。

(項目53)

前記傷害または外傷が、外傷性脳傷害の結果として生じたものである、項目50に記載の方法。

(項目54)

前記傷害または外傷が、低酸素症または虚血の結果として生じたものである、項目53に記載の方法。

(項目55)

前記傷害または外傷が、卒中の結果として生じたものである、項目53に記載の方法。

(項目 5 6)

項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の組成物を有効量投与することを含む、神経性の疾患、障害、または外傷の結果として生じるさらなる二次的神経損傷の予防方法。

(項目 5 7)

前記傷害または外傷が、外傷性脳傷害の結果として生じたものである、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記傷害または外傷が、低酸素症または虚血の結果として生じたものである、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記傷害または外傷が、卒中の結果として生じたものである、項目 5 6 に記載の方法。