

【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1年5月30日(2019.5.30)

【公表番号】特表2018-517734(P2018-517734A)

【公表日】平成30年7月5日(2018.7.5)

【年通号数】公開・登録公報2018-025

【出願番号】特願2017-565048(P2017-565048)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/4196	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	38/22	(2006.01)
A 6 1 K	31/16	(2006.01)
A 6 1 K	31/4412	(2006.01)
A 6 1 K	31/7048	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2017.01)
A 6 1 K	47/20	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/4196
A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	38/22
A 6 1 K	31/16
A 6 1 K	31/4412
A 6 1 K	31/7048
A 6 1 K	47/38
A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	3/00
A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/20

【手続補正書】

【提出日】平成31年4月17日(2019.4.17)

【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】

(a) 結晶性デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を提供する段階；

(b) 段階(a)の材料を熱動力学的ミキサー中で、200℃以下で約300秒未満の間配合する段階

を含む、薬学的組成物の作製方法であって、

DFXおよび1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の熱動力学的配合が、溶融ブレンドされた薬学的複合物を形成する、該方法。

【請求項2】

前記薬剤がDFXに加えて第二の医薬品有効成分を含む、請求項1記載の方法。

【請求項3】

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が薬学的ポリマーを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項4】

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が界面活性剤を含む、請求項1~3のいずれか一項記載の方法。

【請求項5】

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が1種類または複数種類の界面活性剤および1種類または複数種類のポリマー担体を含む、請求項1~4のいずれか一項記載の方法。

【請求項6】

前記複合物が非晶質分散物である、請求項1~5のいずれか一項記載の方法。

【請求項7】

薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロースアセテートブチレート、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチル-セルロースナトリウム、ジメチルアミノエチルメタクリレート-メタクリル酸エステルコポリマー、エチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、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レート、ポリ(ビニルアセテート)フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:2)コポリマー、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およびポリビニルカプロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーからなる群より選択される作用物質を含む、請求項3記載の方法。

【請求項8】

1種類または複数種類の界面活性剤が、ドデシル硫酸ナトリウム、ジオクチルソジウムスルホスクシネート、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン、グリセロールポリエチレングリコールエステル-ポリエチレングリコール-グリセロールエトキシレート、ポリエチレングリコール-ポリエチレングリコール-エトキシ化グリセロールのグリセロール-ポリエチレングリコールリシノレート-脂肪酸エステル、ビタミンE TPGSおよびソルビタンラウレートからなる群より選択される作用物質を含む、請求項4記載の方法。

【請求項9】

界面活性剤が、ドデシル硫酸ナトリウム、ジオクチルソジウムスルホスクシネート、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン、グリセロールポリエチレングリコールオキシステアレート-脂肪酸グリセロールポリグリコールエステル-ポリエチレングリコール-グリセロールエトキシレート、ポリエチレングリコール-ポリエチレングリコール-エトキシ化グリセロールのグリセロール-ポリエチレングリコールリシノレート-脂肪酸エステル、ビタミンE TPGSおよびソルビタンラウレートからなる群より選択される作用物質を含み、かつ薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロースアセテートブ

チレート、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチル-セルロースナトリウム、ジメチルアミノエチルメタクリレート-メタクリル酸エステルコポリマー、エチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、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レート、ポリ(ビニルアセテート)フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:2)コポリマー、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およびポリビニルカプロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーからなる群より選択される作用物質を含む、請求項5記載の方法。

【請求項10】

前記組成物が、開放容器中、約40%、相対湿度約75%での保存後、5週間の時点で、X線回折分析によると非晶質のままである、請求項1~9のいずれか一項記載の方法。

【請求項11】

前記組成物が、約30%~60%DFX、約40%~60%DFX、約30%DFX、35%DFX、40%DFX、45%DFX、50%DFX、55%DFX、または60%DFXを含む、請求項1~10のいずれか一項記載の方法。

【請求項12】

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、可塑剤などの処理剤を含む、請求項1~11のいずれか一項記載の方法。

【請求項13】

段階(b)が、約100%、約125%、約150%、約180%、または約100%~200%の温度で実施される、請求項1~12のいずれか一項記載の方法。

【請求項14】

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が水溶性薬学的ポリマーを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項15】

水溶性薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマー、ポリ(ビニルピロリドン)、セルロースアセテートフタレート、ポリ(ビニルアセテート)フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:2)コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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(ビニルアルコール)、およびポリビニルカプロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーからなる群より選択されるポリマーを含む、請求項14記載の方法。

【請求項16】

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が架橋薬学的ポリマーを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項17】

前記架橋薬学的ポリマーが、カルボマー、クロスポビドン、またはクロスカルメロースナトリウムである、請求項16記載の方法。

【請求項18】

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、高い溶融粘度の薬学的ポリマーを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項19】

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、熱不安定性薬学的ポリマーを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項20】

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマーまたはポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマーを含む、請求項15記載の方法。

【請求項21】

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマーおよびポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマーを含む、請求項15記載の方法。

【請求項22】

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマーおよび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を含む、請求項15記載の方法。

【請求項23】

前記組成物が单一のガラス転移温度を有する、請求項1~22のいずれか一項記載の方法。

【請求項24】

前記組成物中のDFXの純度が、約95%であるか、約99%であるか、約99.5%であるか、または約95%~約100%である、請求項1~23のいずれか一項記載の方法。

【請求項25】

DFXと薬学的ポリマーとの比が、約1:1を含む、約2:8~約7:3である、請求項1~24のいずれか一項記載の方法。

【請求項26】

デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む、薬学的組成物。

【請求項27】

单一のガラス転移温度を有する、請求項26記載の薬学的組成物。

【請求項28】

開放容器中、約40%、相対湿度約75%での保存後、5週間の時点で、X線回折分析によると非晶質のままである、請求項26または27記載の薬学的組成物。

【請求項29】

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、1種類または複数種類のポリマー、処理剤および/または界面活性剤を含む、請求項26~28のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項30】

約30%~60%DFX、約40%~60%DFX、約30%DFX、35%DFX、40%DFX、45%DFX、50%DFX、55%DFX、または60%DFXの薬物負荷を示す、請求項26~29のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項31】

複合物が約1.0%未満のデフェラシロクス(DFX)分解産物を有する、請求項26~29のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項32】

第二の医薬品有効成分を含む、請求項26~29のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項33】

1種類または複数種類の薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロースアセテートブチレート、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチル-セルロースナトリウム、ジメチルアミノエチルメタクリレート-メタクリル酸エステルコポリマー、エチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、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レート、ポリ(ビニルアセテート)フタレート、ヒドロキシプロ

ピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:2)コポリマー、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およびポリビニルカプロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーからなる群より選択される作用物質を含む、請求項29記載の薬学的組成物。

【請求項34】

界面活性剤が、デシル硫酸ナトリウム、ジオクチルソジウムスルホスクシネート、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン、グリセロールポリエチレングリコールオキシステアレート-脂肪酸グリセロールポリグリコールエステル-ポリエチレングリコール-グリセロールエトキシレート、ポリエチレングリコール-ポリエチレングリコール-エトキシル化グリセロールのグリセロール-ポリエチレングリコールリシノレート-脂肪酸エステル、ビタミンE TPGSおよびソルビタンラウレートからなる群より選択される作用物質を含み、かつ薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルピロリドン)、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ(ビニルアルコール)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチセルロース、およびカルボキシメチル-セルロースナトリウム、およびポリビニルカプロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーからなる群より選択される作用物質を含む、請求項29記載の薬学的組成物。

【請求項35】

前記組成物中で用いるDFXの純度が、約95%であるか、約99%であるか、約99.5%であるか、または約95%～約100%である、請求項26～34のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項36】

処理剤を含まず、かつ/または可塑剤を含まない、請求項26～28のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項37】

約90mgのDFX、約125mgのDFX、約250mgのDFX、約360mgのDFX、または約500mgのDFXを含む、請求項26～36のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項38】

複合物であり、かつ均質であるか、不均質であるか、または異成分からなる均質な組成物である、請求項26～37のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項39】

1種類または複数種類の薬学的ポリマーが水溶性ポリマーである、請求項29～38のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項40】

1種類または複数種類の薬学的水溶性ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマー、ポリ(ビニルピロリドン)、セルロースアセテートフタレート、ポリ(ビニルアセテート)フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:2)コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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(ビニルアルコール)、およびポリビニルカプロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーからなる群より選択される、請求項39記載の薬学的組成物。

【請求項41】

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約2:3である、請求項39または40記載の薬学的組成物。

【請求項42】

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約1:1である、請求項39または40記載の薬学的組成物。

【請求項 4 3】

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約3:2である、請求項39または40記載の薬学的組成物。

【請求項 4 4】

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、高い溶融粘度の薬学的ポリマーを含む、請求項26～28のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 4 5】

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、熱不安定性薬学的ポリマーを含む、請求項26～28のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 4 6】

前記組成物の純度が、約95%であるか、約99%であるか、約99.5%であるか、または約95%～約100%である、請求項26～45のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 4 7】

前記組成物中のDFXの最高溶解度が、pH範囲4～8の水性緩衝液中で、400 μg/mLよりも大きい、請求項26～46のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 4 8】

pH範囲4～8の水性緩衝液中での8時間の溶解試験後の、DFXおよび標準品DFXの最高溶解度が、4:1よりも大きい比を有する、請求項26～46のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 4 9】

前記組成物中のDFXのAUCおよび標準品DFXのAUCが、4:3よりも大きい比を有する、請求項26～46のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 5 0】

経口剤形として製剤される、請求項26～49のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 5 1】

経口剤形が錠剤、カプセル剤、またはサシェ剤である、請求項50記載の薬学的組成物。

【請求項 5 2】

錠剤が丸い平面の錠剤、丸い凹面の錠剤、細長い錠剤、またはミニタブである、請求項51記載の薬学的組成物。

【請求項 5 3】

前記経口剤形が持続放出剤形または即時放出剤形である、請求項50～52のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 5 4】

前記経口剤形が崩壊錠または浸食錠である、請求項51記載の薬学的組成物。

【請求項 5 5】

前記第二の医薬品有効成分が第二の鉄キレート剤、骨粗鬆症の処置もしくは予防において用いる薬剤、抗真菌剤、またはアンホテリシンB、デフェリプロン、デフェロキサミン、エリスロボエチン、もしくはリセドロネートなどの、赤血球の産生速度を増大させる薬剤である、請求項32～54のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 5 6】

(a) 結晶性デフェラシロクス (DFX) および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を提供する段階；

(b) 段階 (a) の材料を熱動力学的ミキサー中で、200 以下で約300秒未満の間配合する段階

を含むプロセスによって生成される薬学的組成物であって、

DFXおよび1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の熱動力学的配合が、溶融ブレンドされた薬学的組成物を形成する、該薬学的組成物。

【請求項 5 7】

前記1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、1種類または複数種類の水溶性薬学的ポリマーを含む、請求項56記載の薬学的組成物。

【請求項 5 8】

水溶性薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマー、ポリ(ビニルピロリドン)、セルロースアセテートフタレート、ポリ(ビニルアセテート)フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:2)コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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(ビニルアルコール)、およびポリビニルカプロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーである、請求項57記載の薬学的組成物。

【請求項 5 9】

界面活性剤を含む、請求項56~59のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 6 0】

第二の医薬品有効成分と共に処理される、請求項56~59のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 6 1】

開放容器中、約40%、相対湿度約75%での保存後、5週間の時点でのX線回折分析によると非晶質のままである、請求項56~60のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 6 2】

約30%~60%DFX、約40%~60%DFX、約30%DFX、35%DFX、40%DFX、45%DFX、50%DFX、55%DFX、または60%DFXを含む、請求項56~61のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 6 3】

前記組成物の純度が、約95%であるか、約99%であるか、約99.5%であるか、または約95%~約100%である、請求項56~62のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 6 4】

段階(b)が、約100%、約125%、約150%、約180%、または約100%~200%の温度で実施される、請求項56~63のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 6 5】

単一のガラス転移温度を有する、請求項56~64のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 6 6】

複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む薬学的組成物であって、該複合物が、約1.0%未満のデフェラシロクス(DFX)分解産物を有する、該組成物。

【請求項 6 7】

前記複合物が、約0.5%未満のDFX分解産物、約0.25%未満のDFX分解産物、または約0.1%未満のDFX分解産物を有する、請求項66記載の薬学的組成物。

【請求項 6 8】

処理剤を含まない、請求項66または67記載の薬学的組成物。

【請求項 6 9】

経口剤形として製剤される、請求項66~68のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 7 0】

経口剤形が錠剤、カプセル剤、サシェ剤またはペレットである、請求項69記載の薬学的組成物。

【請求項 7 1】

錠剤が丸い平面の錠剤、丸い凹面の錠剤、細長い錠剤、またはミニタブである、請求項70記載の薬学的組成物。

【請求項 7 2】

前記経口剤形が持続放出剤形または即時放出剤形である、請求項69~71のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 7 3】

前記経口剤形が崩壊錠または浸食錠である、請求項69記載の薬学的組成物。

【請求項 7 4】

開放容器中、約40%、相対湿度約75%での保存後、5週間の時点で、X線回折分析によると非晶質のままである、請求項66～73のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 7 5】

約30%～60%DFX、約40%～60%DFX、約30%DFX、35%DFX、40%DFX、45%DFX、50%DFX、55%DFX、または60%DFXを含む、請求項66～74のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 7 6】

組成物中のDFXの最高溶解度が、pH範囲4～8の水性緩衝液中で、400 μg/mLよりも大きい、請求項66～75のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 7 7】

pH範囲4～8の水性緩衝液中での8時間の溶解試験後の、DFXおよび標準品DFXの最高溶解度が、4:1よりも大きい比を有する、請求項66～75のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 7 8】

前記組成物中のDFXのAUCおよび標準品DFXのAUCが、4:3よりも大きい比を有する、請求項66～75のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 7 9】

前記1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、1種類または複数種類の水溶性薬学的ポリマーを含む、請求項66～78のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 8 0】

水溶性薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマー、ポリ(ビニルピロリドン)、セルロースアセテートフタレート、ポリ(ビニルアセテート)フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:2)コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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(ビニルアルコール)、およびポリビニルカプロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーである、請求項79記載の薬学的組成物。

【請求項 8 1】

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約2:3である、請求項79または80記載の薬学的組成物。

【請求項 8 2】

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約1:1である、請求項79または80記載の薬学的組成物。

【請求項 8 3】

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約3:2である、請求項79または80記載の薬学的組成物。

【請求項 8 4】

約90mgのDFX、約125mgのDFX、約250mgのDFX、約360mgのDFX、または約500mgのDFXを含む、請求項66～83のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 8 5】

単一のガラス転移温度を有する、請求項66～84のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 8 6】

複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む薬学的組成物であって、デフェラシロクス(DFX)および各賦形剤の実質的分解を有しない、該組成物。

【請求項 8 7】

複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む薬学的組成物であって、約1.0%未満のデフェラシロクス(DFX)分解産物を有し、各賦形剤の実質的分解を有さず、かつ処理剤を含

まない、該組成物。

【請求項 8 8】

複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む薬学的組成物であって、約1.0%未満のデフェラシロクス(DFX)分解産物を有し、かつ処理剤を含まない、該組成物。

【請求項 8 9】

複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む薬学的組成物であって、熱動力学的配合以外のプロセスで熱処理されたデフェラシロクス(DFX)および同じ薬学的に許容される賦形剤の製剤が2つ以上のガラス転移温度を示すのに対して、該組成物において該複合物は単一のガラス転移温度を示し、かつ該組成物はデフェラシロクス(DFX)の実質的分解を有しない、該組成物。

【請求項 9 0】

複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む薬学的組成物であって、該組成物においてガラス転移温度が熱動力学的配合以外のプロセスで熱処理されたデフェラシロクス(DFX)および同じ薬学的に許容される賦形剤の製剤のガラス転移温度よりも有意に高く、かつ該組成物がデフェラシロクス(DFX)の実質的分解を有せず、かつ処理剤を含まない、該組成物。

【請求項 9 1】

未処理のデフェラシロクス(DFX)と比べて、少なくとも約97%のデフェラシロクス(DFX)の薬物効力を有する、請求項86、89または90のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 9 2】

経口剤形として製剤される、請求項86～90のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 9 3】

経口剤形が錠剤、カプセル剤、サシェ剤またはペレットである、請求項92記載の薬学的組成物。

【請求項 9 4】

錠剤が丸い平面の錠剤、丸い凹面の錠剤、細長い錠剤、またはミニタブである、請求項93記載の薬学的組成物。

【請求項 9 5】

前記経口剤形が持続放出剤形または即時放出剤形である、請求項92～94のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 9 6】

前記経口剤形が崩壊錠または浸食錠である、請求項92記載の薬学的組成物。

【請求項 9 7】

開放容器中、約40%、相対湿度約75%での保存後、5週間の時点で、X線回折分析によると非晶質のままである、請求項86～96のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 9 8】

約30%～60%DFX、約40%～60%DFX、約30%DFX、35%DFX、40%DFX、45%DFX、50%DFX、55%DFX、または60%DFXを含む、請求項86～97のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 9 9】

前記組成物中のDFXの最高溶解度が、pH範囲4～8の水性緩衝液中で、400 μg/mLよりも大きい、請求項86～98のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 1 0 0】

pH範囲4～8の水性緩衝液中での8時間の溶解試験後の、DFXおよび標準品DFXの最高溶解度が、4:1よりも大きい比を有する、請求項86～98のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 1 0 1】

前記組成物中のDFXのAUCおよび標準品DFXのAUCが、4:3よりも大きい比を有する、請求項86～98のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 102】

前記1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、1種類または複数種類の水溶性薬学的ポリマーを含む、請求項86～101のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 103】

水溶性薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマー、ポリ(ビニルピロリドン)、セルロースアセテートフタレート、ポリ(ビニルアセテート)フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:2)コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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(ビニルアルコール)、およびポリビニルカプロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーである、請求項102記載の薬学的組成物。

【請求項 104】

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約2:3である、請求項102または103記載の薬学的組成物。

【請求項 105】

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約1:1である、請求項102または103記載の薬学的組成物。

【請求項 106】

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約3:2である、請求項102または103記載の薬学的組成物。

【請求項 107】

約90mgのDFX、約125mgのDFX、約250mgのDFX、約360mgのDFX、または約500mgのDFXを含む、請求項86～106のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 108】

段階(b)が、段階(a)の材料を熱動力学的ミキサー中で、約240秒未満、約180秒未満、約120秒未満、約90秒未満、約60秒未満、または約30秒未満の間配合することを含む、請求項1記載の方法。

【請求項 109】

段階(b)が、段階(a)の材料を熱動力学的ミキサー中で、約240秒未満、約180秒未満、約120秒未満、約90秒未満、約60秒未満、または約30秒未満の間配合することを含む、請求項56記載の薬学的組成物。

【請求項 110】

前記複合物がナノコンポジットである、請求項56記載の薬学的組成物。

【請求項 111】

請求項1～25または108のいずれか一項記載の方法によって作製した薬学的組成物を含む、対象における慢性鉄過剰症を処置するための薬学的組成物。

【請求項 112】

対象が血液障害を有する、請求項111記載の薬学的組成物。

【請求項 113】

前記血液障害が サラセミアまたは非輸血依存性サラセミア(NTDT)症候群である、請求項112記載の薬学的組成物。

【請求項 114】

前記血液障害が慢性貧血である、請求項112記載の薬学的組成物。

【請求項 115】

対象がデフェラシロクス(DFX)の非晶質分散物または結晶形に対して次善的または不十分な反応を有する、請求項111記載の薬学的組成物。

【請求項 116】

前記組成物のバイオアベイラビリティが食物のいかなる影響とも無関係である、請求項

111～115のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 117】

食物の影響が高脂肪食を摂取することである、請求項116記載の薬学的組成物。

【請求項 118】

薬学的組成物の対象への投与が、対象が絶食していたか、または該組成物の投与の直前に高脂肪食を摂取したかにかかわらず、統計学的に等価であるAUC値をもたらすことを特徴とする、請求項116または117記載の薬学的組成物。

【請求項 119】

熱動力学的配合によって複合物へと熱処理された、デフェラシロクス (DFX) および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む薬学的組成物であって、該組成物において該複合物は単相非晶質複合物であり、薬学的に許容される賦形剤の少なくとも1つは、熱動力学的配合以外のプロセスで熱処理された場合、DFXと非混和性である、該組成物。

【請求項 120】

対象における慢性鉄過剰症を処置するための、対象に請求項26～108、110または119のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 121】

対象が血液障害を有する、請求項120記載の薬学的組成物。

【請求項 122】

前記血液障害がサラセミアである、請求項121記載の薬学的組成物。

【請求項 123】

前記血液障害が慢性貧血である、請求項121記載の薬学的組成物。

【請求項 124】

対象がデフェラシロクス (DFX) の非晶質分散物または結晶形に対して次善的または不十分な反応を有する、請求項120記載の薬学的組成物。

【請求項 125】

前記組成物のバイオアベイラビリティが食物のいかなる影響とも無関係である、請求項120～124のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 126】

食物の影響が高脂肪食を摂取することである、請求項125記載の薬学的組成物。

【請求項 127】

薬学的組成物の対象への投与が、対象が絶食していたか、または組成物の投与の直前に高脂肪食を摂取したかにかかわらず、統計学的に等価であるAUC値をもたらすことを特徴とする、請求項120～126のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 128】

デフェラシロクス (DFX) の非晶質分散物または結晶形に対して次善的または不十分な反応を経験する対象における慢性鉄過剰症を処置するための、DFXの非晶質分散物および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物。

【請求項 129】

DFXの非晶質分散物が、熱動力学的配合によって複合物へと熱処理され、かつDFXの非晶質分散物または結晶形が、熱動力学的配合以外のプロセスで熱処理されている、請求項128記載の薬学的組成物。

【請求項 130】

対象が血液障害を有する、請求項128または129記載の薬学的組成物。

【請求項 131】

前記血液障害がサラセミアである、請求項130記載の薬学的組成物。

【請求項 132】

前記血液障害が慢性貧血である、請求項130記載の薬学的組成物。

【請求項 133】

DFXの非晶質分散物のバイオアベイラビリティが食物のいかなる影響とも無関係である

、請求項128～132のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項134】

食物の影響が高脂肪食を摂取することである、請求項133記載の薬学的組成物。

【請求項135】

熱力学的配合によって複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物であって、該組成物の絶食ヒト対象への投与が、熱力学的配合以外のプロセスによって熱処理された、DFXおよび1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物の投与と比べると、少なくとも15%大きいAUC_{0-T}値を提供する、該組成物。

【請求項136】

AUC_{0-T}値が少なくとも25%大きい、請求項135記載の薬学的組成物。

【請求項137】

熱力学的配合によって複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物であって、該組成物のヒト対象への投与が、熱力学的配合以外のプロセスによって熱処理された、DFXおよび1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物の投与と比べると、少なくとも50%のAUC増大を提供する、該組成物。

【請求項138】

熱力学的配合によって複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物であって、該組成物の絶食ヒト対象への投与が、30%未満のC_{max}標準偏差および35%未満のAUC_{0-T}標準偏差を提供する、該組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0047】

同様に提供されるのは、熱力学的配合によって複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物であって、該組成物の絶食ヒト対象への投与が、30%未満のC_{max}標準偏差および35%未満のAUC_{0-T}標準偏差を提供する、該組成物である。

[本発明1001]

(a)結晶性デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を提供する段階；

(b)段階(a)の材料を熱力学的ミキサー中で、200以下で約300秒未満の間配合する段階

を含む、薬学的組成物の作製方法であって、

DFXおよび1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の熱力学的配合が、溶融ブレンドされた薬学的複合物を形成する、該方法。

[本発明1002]

前記薬剤がDFXに加えて第二の医薬品有効成分を含む、本発明1001の方法。

[本発明1003]

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が薬学的ポリマーを含む、本発明1001の方法。

[本発明1004]

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が界面活性剤を含む、本発明1001の方法。

[本発明1005]

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が1種類または複数種類の界面活性剤

および1種類または複数種類のポリマー担体を含む、本発明1001の方法。

[本発明1006]

前記複合物が非晶質分散物である、本発明1001の方法。

[本発明1007]

薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロースアセテートブチレート、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチル-セルロースナトリウム、ジメチルアミノエチルメタクリレート-メタクリル酸エステルコポリマー、エチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、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レート、ポリ(ビニルアセテート)フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:2)コポリマー、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ットおよびポリビニルカプロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーからなる群より選択される作用物質を含む、本発明1003の方法。

[本発明1008]

1種類または複数種類の界面活性剤が、ドデシル硫酸ナトリウム、ジオクチルソジウムスルホスクシネット、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン、グリセロールポリエチレングリコールオキシステアレート-脂肪酸グリセロールポリグリコールエステル-ポリエチレングリコール-グリセロールエトキシレート、ポリエチレングリコール-ポリエチレングリコール-エトキシ化グリセロールのグリセロール-ポリエチレングリコールリシノレート-脂肪酸エステル、ビタミンE TPGSおよびソルビタンラウレートからなる群より選択される作用物質を含む、本発明1004の方法。

[本発明1009]

界面活性剤が、ドデシル硫酸ナトリウム、ジオクチルソジウムスルホスクシネット、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン、グリセロールポリエチレングリコールオキシステアレート-脂肪酸グリセロールポリグリコールエステル-ポリエチレングリコール-グリセロールエトキシレート、ポリエチレングリコール-ポリエチレングリコール-エトキシ化グリセロールのグリセロール-ポリエチレングリコールリシノレート-脂肪酸エステル、ビタミンE TPGSおよびソルビタンラウレートからなる群より選択される作用物質を含み、かつ薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロースアセテートブチレート、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチル-セルロースナトリウム、ジメチルアミノエチルメタクリレート-メタクリル酸エステルコポリマー、エチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、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レート、ポリ(ビニルアセテート)フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:2)コポリマー、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ットおよびポリビニルカプロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーからなる群より選択される作用物質を含む、本発明1005の方法。

[本発明1010]

前記組成物が、開放容器中、約40%、相対湿度約75%での保存後、5週間の時点で、X線回折分析によると非晶質のままである、本発明1001の方法。

[本発明1011]

前記組成物が、約30%～60%DFX、約40%～60%DFX、約30%DFX、35%DFX、40%DFX、4

5 % DFX、50 % DFX、55 % DFX、または60 % DFXを含む、本発明1001の方法。

[本発明1012]

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、可塑剤などの処理剤を含む、本発明1001の方法。

[本発明1013]

段階(b)が、約100、約125、約150、約180、または約100～200の温度で実施される、本発明1001の方法。

[本発明1014]

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が水溶性薬学的ポリマーを含む、本発明1001の方法。

[本発明1015]

水溶性薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマー、ポリ(ビニルピロリドン)、セルロースアセテートフタレート、ポリ(ビニルアセテート)フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:2)コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテスクシネート、ポリ(ビニルアルコール)、およびポリビニルカプロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーからなる群より選択されるポリマーを含む、本発明1014の方法。

[本発明1016]

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が架橋薬学的ポリマーを含む、本発明1001の方法。

[本発明1017]

前記架橋薬学的ポリマーが、カルボマー、クロスポビドン、またはクロスカルメロースナトリウムである、本発明1016の方法。

[本発明1018]

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、高い溶融粘度の薬学的ポリマーを含む、本発明1001の方法。

[本発明1019]

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、熱不安定性薬学的ポリマーを含む、本発明1001の方法。

[本発明1020]

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマーまたはポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)を含む、本発明1001の方法。

[本発明1021]

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマーおよびポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)を含む、本発明1001の方法。

[本発明1022]

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)および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を含む、本発明1001の方法。

[本発明1023]

前記組成物が単一のガラス転移温度を有する、本発明1001の方法。

[本発明1024]

前記組成物中のDFXの純度が、約95%であるか、約99%であるか、約99.5%であるか、または約95%～約100%である、本発明1001の方法。

[本発明1025]

DFXと薬学的ポリマーとの比が、約1:1を含む、約2:8～約7:3である、本発明1001の方法。

[本発明1026]

デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む、薬学的組成物。

[本発明1027]

単一のガラス転移温度を有する、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1028]

開放容器中、約40%、相対湿度約75%での保存後、5週間の時点で、X線回折分析によると非晶質のままである、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1029]

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、1種類または複数種類のポリマー、処理剤および/または界面活性剤を含む、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1030]

約30%～60%DFX、約40%～60%DFX、約30%DFX、35%DFX、40%DFX、45%DFX、50%DFX、55%DFX、または60%DFXの薬物負荷を示す、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1031]

複合物が約1.0%未満のデフェラシロクス(DFX)分解産物を有する、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1032]

第二の医薬品有効成分を含む、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1033]

1種類または複数種類の薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルロリドン)コポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロースアセテートブチレート、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチル-セルロースナトリウム、ジメチルアミノエチルメタクリレート-メタクリル酸エステルコポリマー、エチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、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レート、ポリ(ビニルアセテート)フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:2)コポリマー、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ットおよびポリビニルカブロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーからなる群より選択される作用物質を含む、本発明1029の薬学的組成物。

[本発明1034]

界面活性剤が、ドデシル硫酸ナトリウム、ジオクチルソジウムスルホスクシネット、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン、グリセロールポリエチレングリコールオキシステアレート-脂肪酸グリセロールポリグリコールエステル-ポリエチレングリコール-グリセロールエトキシレート、ポリエチレングリコール-ポリエチレングリコール-エトキシ化グリセロールのグリセロール-ポリエチレングリコールリシノレート-脂肪酸エステル、ビタミンE TPGSおよびソルビタンラウレートからなる群より選択される作用物質を含み、かつ薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルピロリドン)、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ(ビニルアルコール)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびカルボキシメチル-セルロースナトリウム、およびポリビニルカブロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーからなる群より選択される作用物質を含む、本発明1029の薬学的組成物。

[本発明1035]

前記組成物中で用いるDFXの純度が、約95%であるか、約99%であるか、約99.5%であ

るか、または約95%～約100%である、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1036]

処理剤を含まず、かつ/または可塑剤を含まない、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1037]

約90mgのDFX、約125mgのDFX、約250mgのDFX、約360mgのDFX、または約500mgのDFXを含む、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1038]

複合物であり、かつ均質であるか、不均質であるか、または異成分からなる均質な組成物である、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1039]

1種類または複数種類の薬学的ポリマーが水溶性ポリマーである、本発明1029の薬学的組成物。

[本発明1040]

1種類または複数種類の薬学的水溶性ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマー、ポリ(ビニルピロリドン)、セルロースアセテートフタレート、ポリ(ビニルアセテート)フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:2)コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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ット、ポリ(ビニルアルコール)、およびポリビニルカプロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーからなる群より選択される、本発明1039の薬学的組成物。

[本発明1041]

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約2:3である、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1042]

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約1:1である、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1043]

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約3:2である、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1044]

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、高い溶融粘度の薬学的ポリマーを含む、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1045]

1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、熱不安定性薬学的ポリマーを含む、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1046]

前記組成物の純度が、約95%であるか、約99%であるか、約99.5%であるか、または約95%～約100%である、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1047]

前記組成物中のDFXの最高溶解度が、pH範囲4～8の水性緩衝液中で、400 μg/mLよりも大きい、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1048]

pH範囲4～8の水性緩衝液中での8時間の溶解試験後の、DFXおよび標準品DFXの最高溶解度が、4:1よりも大きい比を有する、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1049]

前記組成物中のDFXのAUCおよび標準品DFXのAUCが、4:3よりも大きい比を有する、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1050]

経口剤形として製剤される、本発明1026の薬学的組成物。

[本発明1051]

経口剤形が錠剤、カプセル剤、またはサシェ剤である、本発明1051の薬学的組成物。

[本発明1052]

錠剤が丸い平面の錠剤、丸い凹面の錠剤、細長い錠剤、またはミニタブである、本発明1051の薬学的組成物。

[本発明1053]

前記経口剤形が持続放出剤形または即時放出剤形である、本発明1051の薬学的組成物。

[本発明1054]

前記経口剤形が崩壊錠または浸食錠である、本発明1051の薬学的組成物。

[本発明1055]

前記第二の医薬品有効成分が第二の鉄キレート剤、骨粗鬆症の処置もしくは予防において用いる薬剤、抗真菌剤、またはアンホテリシンB、デフェリプロン、デフェロキサミン、エリスロボエチン、もしくはリセドロネートなどの、赤血球の産生速度を増大させる薬剤である、本発明1032の薬学的組成物。

[本発明1056]

(a) 結晶性デフェラシロクス (DFX) および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を提供する段階；

(b) 段階 (a) の材料を熱動力学的ミキサー中で、200 以下で約300秒未満の間配合する段階

を含むプロセスによって生成される薬学的組成物であって、

DFXおよび1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の熱動力学的配合が、溶融ブレンドされた薬学的組成物を形成する、該薬学的組成物。

[本発明1057]

前記1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、1種類または複数種類の水溶性薬学的ポリマーを含む、本発明1056の薬学的組成物。

[本発明1058]

水溶性薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマー、ポリ(ビニルピロリドン)、セルロースアセテートフタレート、ポリ(ビニルアセート)フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート) (1:1) コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート) (1:1) コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート) (1:2) コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテトスクシネート、ポリ(ビニルアルコール)、およびポリビニルカブロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーである、本発明1057の薬学的組成物。

[本発明1059]

界面活性剤を含む、本発明1056の薬学的組成物。

[本発明1060]

第二の医薬品有効成分と共に処理される、本発明1056の薬学的組成物。

[本発明1061]

開放容器中、約40 、相対湿度約75 % での保存後、5週間の時点で、X線回折分析によると非晶質のままである、本発明1056の薬学的組成物。

[本発明1062]

約30 % ~ 60 % DFX、約40 % ~ 60 % DFX、約30 % DFX、35 % DFX、40 % DFX、45 % DFX、50 % DF X、55 % DFX、または60 % DFXを含む、本発明1056の薬学的組成物。

[本発明1063]

前記組成物の純度が、約95 % であるか、約99 % であるか、約99.5 % であるか、または約95 % ~ 約100 % である、本発明1056の薬学的組成物。

[本発明1064]

段階 (b) が、約100 、約125 、約150 、約180 、または約100 ~ 200 の温度で実施される、本発明1056の薬学的組成物。

[本発明1065]

单一のガラス転移温度を有する、本発明1056の薬学的組成物。

[本発明1066]

複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む薬学的組成物であって、該複合物が、約1.0%未満のデフェラシロクス(DFX)分解産物を有する、該組成物。

[本発明1067]

前記複合物が、約0.5%未満のDFX分解産物、約0.25%未満のDFX分解産物、または約0.1%未満のDFX分解産物を有する、本発明1066の薬学的組成物。

[本発明1068]

処理剤を含まない、本発明1066の薬学的組成物。

[本発明1069]

経口剤形として製剤される、本発明1066の薬学的組成物。

[本発明1070]

経口剤形が錠剤、カプセル剤、サシェ剤またはペレットである、本発明1069の薬学的組成物。

[本発明1071]

錠剤が丸い平面の錠剤、丸い凹面の錠剤、細長い錠剤、またはミニタブである、本発明1070の薬学的組成物。

[本発明1072]

前記経口剤形が持続放出剤形または即時放出剤形である、本発明1069の薬学的組成物。

[本発明1073]

前記経口剤形が崩壊錠または浸食錠である、本発明1069の薬学的組成物。

[本発明1074]

開放容器中、約40%、相対湿度約75%での保存後、5週間の時点で、X線回折分析によると非晶質のままである、本発明1066の薬学的組成物。

[本発明1075]

約30%～60%DFX、約40%～60%DFX、約30%DFX、35%DFX、40%DFX、45%DFX、50%DFX、55%DFX、または60%DFXを含む、本発明1066の薬学的組成物。

[本発明1076]

組成物中のDFXの最高溶解度が、pH範囲4～8の水性緩衝液中で、400μg/mLよりも大きい、本発明1066の薬学的組成物。

[本発明1077]

pH範囲4～8の水性緩衝液中での8時間の溶解試験後の、DFXおよび標準品DFXの最高溶解度が、4:1よりも大きい比を有する、本発明1066の薬学的組成物。

[本発明1078]

前記組成物中のDFXのAUCおよび標準品DFXのAUCが、4:3よりも大きい比を有する、本発明1066の薬学的組成物。

[本発明1079]

前記1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、1種類または複数種類の水溶性薬学的ポリマーを含む、本発明1066の薬学的組成物。

[本発明1080]

水溶性薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリマー、ポリ(ビニルピロリドン)、セルロースアセテートフタレート、ポリ(ビニルアセテート)フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレートエチルアクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:2)コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテスクシネート、ポリ(ビニルアルコール)、およびポリビニルカプロラクタム-ポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーである、本発明1079の薬学的組成物。

[本発明1081]

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約2:3である、本発明1079の薬学的組成物。

[本発明1082]

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約1:1である、本発明1079の薬学的組成物。

[本発明1083]

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約3:2である、本発明1079の薬学的組成物。

[本発明1084]

約90mgのDFX、約125mgのDFX、約250mgのDFX、約360mgのDFX、または約500mgのDFXを含む、本発明1066の薬学的組成物。

[本発明1085]

単一のガラス転移温度を有する、本発明1066の薬学的組成物。

[本発明1086]

複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む薬学的組成物であって、デフェラシロクス(DFX)および各賦形剤の実質的分解を有しない、該組成物。

[本発明1087]

複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む薬学的組成物であって、約1.0%未満のデフェラシロクス(DFX)分解産物を有し、各賦形剤の実質的分解を有さず、かつ処理剤を含まない、該組成物。

[本発明1088]

複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む薬学的組成物であって、約1.0%未満のデフェラシロクス(DFX)分解産物を有し、かつ処理剤を含まない、該組成物。

[本発明1089]

複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む薬学的組成物であって、熱動力学的配合以外のプロセスで熱処理されたデフェラシロクス(DFX)および同じ薬学的に許容される賦形剤の製剤が2つ以上のガラス転移温度を示すのに対して、該組成物において該複合物は単一のガラス転移温度を示し、かつ該組成物はデフェラシロクス(DFX)の実質的分解を有しない、該組成物。

[本発明1090]

複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む薬学的組成物であって、該組成物においてガラス転移温度が熱動力学的配合以外のプロセスで熱処理されたデフェラシロクス(DFX)および同じ薬学的に許容される賦形剤の製剤のガラス転移温度よりも有意に高く、かつ該組成物がデフェラシロクス(DFX)の実質的分解を有せず、かつ処理剤を含まない、該組成物。

[本発明1091]

未処理のデフェラシロクス(DFX)と比べて、少なくとも約97%のデフェラシロクス(DFX)の薬物効力を有する、本発明1086、1089または1090のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1092]

経口剤形として製剤される、本発明1086～1090のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1093]

経口剤形が錠剤、カプセル剤、サシェ剤またはペレットである、本発明1086～1090のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1094]

錠剤が丸い平面の錠剤、丸い凹面の錠剤、細長い錠剤、またはミニタブである、本発明1093の薬学的組成物。

[本発明1095]

前記経口剤形が持続放出剤形または即時放出剤形である、本発明1092の薬学的組成物。

[本発明1096]

前記経口剤形が崩壊錠または浸食錠である、本発明1092の薬学的組成物。

[本発明1097]

開放容器中、約40%、相対湿度約75%での保存後、5週間の時点で、X線回折分析による
と非晶質のままである、本発明1086～1090のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1098]

約30%～60%DFX、約40%～60%DFX、約30%DFX、35%DFX、40%DFX、45%DFX、50%DF
X、55%DFX、または60%DFXを含む、本発明1086～1090のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1099]

前記組成物中のDFXの最高溶解度が、pH範囲4～8の水性緩衝液中で、400μg/mLよりも大
きい、本発明1086～1090のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1100]

pH範囲4～8の水性緩衝液中での8時間の溶解試験後の、DFXおよび標準品DFXの最高溶解
度が、4:1よりも大きい比を有する、本発明1086～1090のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1101]

前記組成物中のDFXのAUCおよび標準品DFXのAUCが、4:3よりも大きい比を有する、本発
明1086～1090のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1102]

前記1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤が、1種類または複数種類の水溶
性薬学的ポリマーを含む、本発明1086～1090のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1103]

水溶性薬学的ポリマーが、ポリ(ビニルアセテート)-コ-ポリ(ビニルピロリドン)コポリ
マー、ポリ(ビニルピロリドン)、セルロースアセテートフタレート、ポリ(ビニルアセテ
ート)フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリレー
トエチルアクリレート)(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート
(1:1)コポリマー、ポリ(メタクリレートメチルメタクリレート)(1:2)コポリマー
、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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(ビニルアルコール)、およびポリビニルカプロラクタム-ポリビニ
ルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーである、本発明1102の薬学的
組成物。

[本発明1104]

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約2:3である、本発明1102の薬学的組成物。

[本発明1105]

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約1:1である、本発明1102の薬学的組成物。

[本発明1106]

DFXと水溶性薬学的ポリマーとの比が約3:2である、本発明1102の薬学的組成物。

[本発明1107]

約90mgのDFX、約125mgのDFX、約250mgのDFX、約360mgのDFX、または約500mgのDFXを含
む、本発明1086～1090のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1108]

段階(b)が、段階(a)の材料を熱力学的ミキサー中で、約240秒未満、約180秒未満
、約120秒未満、約90秒未満、約60秒未満、または約30秒未満の間配合することを含む、
本発明1001の方法。

[本発明1109]

段階(b)が、段階(a)の材料を熱力学的ミキサー中で、約240秒未満、約180秒未満
、約120秒未満、約90秒未満、約60秒未満、または約30秒未満の間配合することを含む、
本発明1056の薬学的組成物。

[本発明1110]

前記複合物がナノコンポジットである、本発明1056の薬学的組成物。

[本発明1111]

慢性鉄過剰症について対象を処置する方法であって、対象に本発明1001～1025または1108のいずれかによって作製した薬学的組成物を投与する段階を含む、該方法。

[本発明1112]

対象が血液障害を有する、本発明1111の方法。

[本発明1113]

前記血液障害が サラセミアまたは非輸血依存性サラセミア(NTDT)症候群である、本発明1112の方法。

[本発明1114]

前記血液障害が慢性貧血である、本発明1112の方法。

[本発明1115]

対象がデフェラシロクス(DFX)の非晶質分散物または結晶形に対して次善的または不十分な反応を有する、本発明1111の方法。

[本発明1116]

前記組成物のバイオアベイラビリティが食物のいかなる影響とも無関係である、本発明1111の方法。

[本発明1117]

食物の影響が高脂肪食を摂取することである、本発明1116の方法。

[本発明1118]

薬学的組成物の対象への投与が、対象が絶食していたか、または該組成物の投与の直前に高脂肪食を摂取したかにかかわらず、統計学的に等価であるAUC値をもたらす、本発明1116の方法。

[本発明1119]

熱動力学的配合によって複合物へと熱処理された、デフェラシロクス(DFX)および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤の非晶質分散物を含む薬学的組成物であって、該組成物において該複合物は単相非晶質複合物であり、薬学的に許容される賦形剤の少なくとも1つは、熱動力学的配合以外のプロセスで熱処理された場合、DFXと非混和性である、該組成物。

[本発明1120]

慢性鉄過剰症について対象を処置する方法であって、対象に本発明1026～1108、1110または1119のいずれかの薬学的組成物を投与する段階を含む、該方法。

[本発明1121]

対象が血液障害を有する、本発明1120の方法。

[本発明1122]

前記血液障害が サラセミアである、本発明1121の方法。

[本発明1123]

前記血液障害が慢性貧血である、本発明1121の方法。

[本発明1124]

対象がデフェラシロクス(DFX)の非晶質分散物または結晶形に対して次善的または不十分な反応を有する、本発明1120の方法。

[本発明1125]

前記組成物のバイオアベイラビリティが食物のいかなる影響とも無関係である、本発明1120の方法。

[本発明1126]

食物の影響が高脂肪食を摂取することである、本発明1125の方法。

[本発明1127]

薬学的組成物の対象への投与が、対象が絶食していたか、または組成物の投与の直前に高脂肪食を摂取したかにかかわらず、統計学的に等価であるAUC値をもたらす、本発明1120の方法。

[本発明1128]

デフェラシロクス (DFX) の非晶質分散物または結晶形に対して次善的または不十分な反応を経験する対象の慢性鉄過剰症について、対象を処置する方法であって、対象にDFXの非晶質分散物および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物を投与する段階を含む、該方法。

[本発明1129]

DFXの非晶質分散物が、熱力学的配合によって複合物へと熱処理され、かつDFXの非晶質分散物または結晶形が、熱力学的配合以外のプロセスで熱処理されている、本発明1128の方法。

[本発明1130]

対象が血液障害を有する、本発明1128または1129の方法。

[本発明1131]

前記血液障害が サラセミアである、本発明1130の方法。

[本発明1132]

前記血液障害が慢性貧血である、本発明1130の方法。

[本発明1133]

DFXの非晶質分散物のバイオアベイラビリティが食物のいかなる影響とも無関係である、本発明1128または1129の方法。

[本発明1134]

食物の影響が高脂肪食を摂取することである、本発明1133の方法。

[本発明1135]

熱力学的配合によって複合物へと熱処理された、デフェラシロクス (DFX) および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物であって、該組成物の絶食ヒト対象への投与が、熱力学的配合以外のプロセスによって熱処理された、DFXおよび1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物の投与と比べると、少なくとも15%大きいAUC_{0-∞}値を提供する、該組成物。

[本発明1136]

AUC_{0-∞}値が少なくとも25%大きい、本発明1135の方法。

[本発明1137]

熱力学的配合によって複合物へと熱処理された、デフェラシロクス (DFX) および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物であって、該組成物のヒト対象への投与が、熱力学的配合以外のプロセスによって熱処理された、DFXおよび1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物の投与と比べると、少なくとも50%のAUC増大を提供する、該組成物。

[本発明1138]

熱力学的配合によって複合物へと熱処理された、デフェラシロクス (DFX) および1種類または複数種類の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物であって、該組成物の絶食ヒト対象への投与が、30%未満のC_{max}標準偏差および35%未満のAUC_{0-∞}標準偏差を提供する、該組成物。