

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-508705

(P2012-508705A)

(43) 公表日 平成24年4月12日 (2012.4.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088 Z N A	4 B 0 2 4
A 6 1 K 31/711 (2006.01)	A 6 1 K 31/711	4 C 0 7 6
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/7125 (2006.01)	A 6 1 K 31/7125	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-535922 (P2011-535922)	(71) 出願人	511134621
(86) (22) 出願日	平成21年11月13日 (2009.11.13)		ジュリアーニ インターナショナル リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成23年6月3日 (2011.6.3)		アイルランド国 2 ダブリン, サー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/008087		ジョン ロジャースンズ クエイ 33
(87) 国際公開番号	W02010/054826	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成22年5月20日 (2010.5.20)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	08425727.8	(74) 代理人	100062409
(32) 優先日	平成20年11月13日 (2008.11.13)		弁理士 安村 高明
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	61/152, 297		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成21年2月13日 (2009.2.13)	(72) 発明者	バローニ, セルジオ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		イタリア国 イー24030 ビラ ダッダ, ビア ピアッツォロ, 3
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 アンチセンス組成物およびその作製および使用

(57) 【要約】

本発明は、S M A D 7 に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド等のアンチセンスオリゴヌクレオチドの経口投与用の医薬製剤を提供する。医薬製剤を用いて、クローン病、潰瘍性大腸炎および慢性炎症性腸疾患を治療できる。一実施形態においては、顆粒内相を含む、アンチセンスオリゴヌクレオチドの経口投与用の製剤が提供され、当該顆粒内相は、配列番号 1 により表されるもの等のアンチセンスオリゴヌクレオチド、またはその薬剂的に許容可能な塩（例えばナトリウム塩）、および薬剂的に許容可能な充填材を含み、当該製剤は、崩壊剤等の薬剂的に許容可能な賦形剤を含みうる顆粒外相も含みうる。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

アンチセンスオリゴヌクレオチドの経口投与用の医薬錠剤製剤であって、

配列番号 1 により表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な充填剤とを含む顆粒内相と；

崩壊剤を含む顆粒外相と

を含む、医薬錠剤製剤。

【請求項 2】

配列番号 1 のヌクレオチド間結合が、O, O - 結合ホスホロチオエートである、請求項 1 に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 3】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 1 のナトリウム塩である、請求項 1 または 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 4】

前記顆粒内相が、崩壊剤をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 5】

前記顆粒外相が、滑沢剤をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 6】

前記充填剤が、マンニトールである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 7】

前記崩壊剤が、デンプングリコール酸ナトリウムである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 8】

前記滑沢剤が、デンプングリコール酸ナトリウムである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 9】

前記顆粒内相が、微結晶性セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびその混合物より選択される成分をさらに含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 10】

前記顆粒外相が、微結晶性セルロースおよびステアリン酸マグネシウム、ならびにその混合物より選択される成分をさらに含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 11】

腸溶コーティングをさらに含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 12】

前記腸溶コーティングが、前記錠剤の約 12 重量% ~ 約 16 重量%である、請求項 11 に記載の錠剤。

【請求項 13】

前記腸溶コーティングが、エチルアクリレート - メタクリル酸コポリマーを含む、請求項 11 または 12 に記載の錠剤。

【請求項 14】

患者に経口投与されると、前記患者における前記オリゴヌクレオチドの実質的に最小限の血漿中濃度を生じる、請求項 1 ~ 13 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 15】

患者に経口投与されると、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの終末回腸および／または右結腸への実質的送達を生じる、請求項 1 ～ 14 のいずれか一つに記載の錠剤。

【請求項 16】

経口使用用の薬学的に許容可能な錠剤であって、
約 0.5 重量％～約 10 重量％の配列番号 1 により表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩と；
約 30 重量％～約 50 重量％のマンニトールと；
約 10 重量％～約 30 重量％の微結晶性セルロースと
を含む、薬学的に許容可能な錠剤。

【請求項 17】

約 35 mg ～約 500 mg の配列番号 1 により表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、経口剤形。

【請求項 18】

経口使用用の薬学的に許容可能な錠剤であって、
約 5 重量％～約 10 重量％の配列番号 1 により表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩と；
約 40 重量％のマンニトールと、
約 8 重量％の微結晶性セルロースと、
約 5 重量％のヒドロプロピルメチルセルロースと、
約 2 重量％のデンプングリコール酸ナトリウムと
を含む顆粒内相と；
約 17 重量％の微結晶性セルロースと、
約 2 重量％のデンプングリコール酸ナトリウムと、
約 0.4 重量％のステアリン酸マグネシウムと
を含む顆粒外相と；
約 13 重量％の A c y r l E Z E（登録商標）を含む、該錠剤上の腸溶コーティングと
を含む、薬学的に許容可能な錠剤。

【請求項 19】

約 40 mg の前記アンチセンスオリゴヌクレオチドを有する、請求項 18 に記載の錠剤。

【請求項 20】

クローン病を治療する方法であって、請求項 1 ～ 19 のいずれか一つに記載の医薬製剤、錠剤または経口剤形を、クローン病の治療が必要な患者に経口投与する工程を含む、方法。

【請求項 21】

潰瘍性大腸炎を治療する方法であって、請求項 1 ～ 19 のいずれか一つに記載の医薬製剤、錠剤または経口剤形を、潰瘍性大腸炎の治療が必要な患者に経口投与する工程を含む、方法。

【請求項 22】

慢性炎症性腸疾患を治療する方法であって、請求項 1 ～ 19 のいずれか一つに記載の医薬製剤、錠剤または経口剤形を、慢性炎症性腸疾患の治療が必要な患者に経口投与する工程を含む、方法。

【請求項 23】

前記医薬製剤、錠剤または経口剤形を経口投与すると、前記医薬製剤、錠剤または経口剤形が、前記患者の前記終末回腸および／または右結腸に実質的に送達される、請求項 20 ～ 22 のいずれか一つに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

10

20

30

40

50

本願は、2008年11月12日に出願された欧州特許出願0845727.8、および2009年2月1日に出願された米国仮特許出願61/152,297への優先権を主張し、これらの出願の両方は、その全体が参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

潰瘍性大腸炎およびクローン病は、ヒトにおける慢性炎症性腸疾患（IBD）の主要形態である。腸疾患（intestinal bowel disease）は、環境因子、微生物因子および腸の免疫系の間の複雑な相互作用の結果として遺伝的に感受性のある個体において生じる不適切な免疫応答である。通常の逆調節機構により不適切に制御される粘膜抗原に対する過剰な免疫応答が、慢性腸炎につながることが実証されている。

10

【0003】

クローン病は、分節性の経壁性炎症および肉芽腫性の変化を特徴とする、消化管の慢性の再発性の炎症性疾患である。典型的所見には、消化管の様々な部分の不連続の関与および狭窄、膿瘍または瘻孔を含む合併症の発症が含まれる。原因が知られていないため、クローン病の医学的管理は主に経験的であり、炎症を減少させるように設計されている。医薬療法には、コルチコステロイド類、抗生物質、免疫抑制薬、および抗TNF α 剤が含まれる。現在の治療薬の治療的失敗および重大な副作用により、かわりの選択肢が必要である。

【0004】

IBDの発症機序における重要な役割を、免疫および非免疫細胞の成長、分化、および機能を調節できる多機能サイトカインである、TGF- β 1が果たしている。炎症性刺激に対する有効な逆調節TGF- β 1応答を備える能力の低下が、IBD等の疾患の病因に関連があると考えられている。TGF- β 1は、粘膜炎症の強力な負の調節因子として作用し、その活性の阻害は、クローン病または潰瘍性大腸炎との免疫形態学的類似性を示す結腸炎の発症をもたらす。

20

【0005】

IBD患者の炎症を起こした腸においては、Smad7（TGF- β 1受容体の基質として働くタンパク質）の著しい過剰発現と、TGF- β 1媒介性シグナル伝達における重要な工程であるSmad3リン酸化の減少が存在する。したがってIBDでは、Smad7の高いレベルが、TGF- β 1シグナル伝達障害につながり、その結果炎症性分子遺伝子の過剰発現が生じ得、TGF- β 1がその抗炎症の役割をはたさない。

30

【0006】

アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド薬は、病原性タンパク質の生産促進を担うメッセンジャーRNA（mRNA）の小さなセグメントに特異的に結合することによりタンパク質翻訳を阻害するDNAヌクレオチドの短鎖である。アンチセンス薬の配列は、ハイブリダイゼーションの際に生じた二本鎖セグメントが細胞により異常と認識されて破壊され、それによってタンパク質産物へのメッセージの翻訳が妨げられるように、そのmRNA標的と相補的であるように設計されている。

【0007】

しかし、アンチセンス治療薬は典型的には非経口的に投与され、全身的作用による有害反応が生じうる。このような投与は、治療に必要な部位に局所化できない可能性もある。従って、錠剤ベースの製剤を用いたIBDおよび関連疾患の治療のための局所適用のようなアンチセンス治療が必要とされている。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本開示は、少なくとも部分的には、SMAD7に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド等のアンチセンスオリゴヌクレオチドの経口投与用の医薬製剤を目的とする。

【0009】

一実施形態においては、顆粒内相（intra-granular phase）を含

50

む、アンチセンスオリゴヌクレオチドの経口投与用の医薬錠剤の製剤が提供され、当該顆粒内相は、配列番号 1 により表されるもの等のアンチセンスオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容可能な塩（例えばナトリウム塩）、および薬学的に許容可能な充填剤を含み、当該製剤は、崩壊剤等の薬学的に許容可能な賦形剤を含みうる顆粒外相も含みうる。企図されるオリゴヌクレオチドには、配列番号 1 により表されるものを含み、少なくとも一つの、またはある実施形態では全ての、ヌクレオチド間結合（internucleotide linkage）が、O, O - 結合ホスホロチオエートである。

【0010】

本開示は、開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含み、腸溶コーティングを含む、錠剤を提供する。このような錠剤は、例えば充填剤、崩壊剤、および/または滑沢剤を含みうる。例えば、約 35 mg ~ 約 500 mg のアンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば 40 mg の配列番号 1 により表されるオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、錠剤等の経口剤形が本明細書において提供される。

10

【0011】

一実施形態においては、約 0.5 重量% ~ 約 10 重量% の配列番号 1 により表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、約 30 重量% ~ 約 50 重量% のマンニトールと、約 10 重量% ~ 約 30 重量% の微結晶性セルロースとを含む、経口使用用の錠剤が、本明細書において提供される。

【0012】

例えば、本開示は、顆粒内相と顆粒外相とを含む経口使用用の薬学的に許容可能な錠剤を提供し、例えば顆粒内相は、約 5 重量% ~ 約 10 重量%（例えば約 8 重量%）の配列番号 1 により表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩と、約 40 重量% のマンニトールと、約 8 重量% の微結晶性セルロースと、約 5 重量% のヒドロプロピルメチルセルロースと、約 2 重量% のデンプングリコール酸ナトリウムを含み、例えば顆粒外相は、約 17 重量% の微結晶性セルロースと、約 2 重量% のデンプングリコール酸ナトリウムと、約 0.4 重量% のステアリン酸マグネシウムを含み、当該錠剤は、腸溶コーティングをさらに含む。

20

【0013】

本明細書に開示される錠剤、経口用量または医薬製剤を、クローン病、潰瘍性大腸炎、および慢性炎症性腸疾患の治療が必要な患者に投与する工程を含む、クローン病、潰瘍性大腸炎、および慢性炎症性腸疾患を治療する方法も、本明細書において提供される。例えば、患者に医薬製剤である、錠剤または経口剤形を経口投与すると、医薬製剤である、錠剤または経口剤形が、患者の終末回腸および/または右結腸に実質的に送達されうる。

30

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図 1】図 1 は、本明細書において AS 1 として開示されるアンチセンス化合物の分子構造を表す。

【図 2】図 2 は、AS 1 の製造プロセスの概略図である。

【図 3】図 3 は、3.5 mg 用量強度の AS 1 の粒径分布を表す棒グラフである。

【図 4】図 4 は、35 mg 用量強度の AS 1 の粒径分布を表す棒グラフである。

40

【図 5】図 5 は、250 mg 用量強度の AS 1 の粒径分布を表す棒グラフである。

【図 6】図 6 は、三つの異なる媒体（pH 1.0、pH 6.6 および pH 7.2）中の三つの異なる用量強度の AS 1 の錠剤についての（錠剤の溶解率としての）溶解プロフィルを示す線グラフである。

【図 7】図 7 は、本明細書に記載のバッチの溶解プロフィルを表す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本開示は一般に、図 1 に描かれるもの等のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物を目的とする。企図される組成物は、Smad7 に対して作用するオリゴヌクレオチドを含み、経口投与されうる。開示の組成物は、経口投与されると、患者の腸管系に有

50

効量のアンチセンスオリゴヌクレオチドを送達でき、例えば有効量のアンチセンスオリゴヌクレオチドを患者の終末回腸および／または右結腸に送達できる。

【0016】

企図されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号：1 G T C * G C C C C T T C T C C C C * G C A G Cを含むものを含み、C * は、5 - メチル - 2' - デオキシシチジンを表す。いくつかの実施形態においては、企図されるアンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも一つは、O, O - 結合ホスホロチオエートであり、例えば、配列番号：1の20のヌクレオチド間結合の各々が、O, O - 結合ホスホロチオエートでありうる。いくつかの実施形態においては、本明細書に開示の企図される組成物は、1 ~ 20のO, O - 結合ホスホロチオエートヌクレオチド間結合を場合により含みうる、配列番号：1のアンチセンスオリゴヌクレオチドの薬学的に許容可能な塩、例えばナトリウム塩を含みうる。企図されるオリゴヌクレオチドの塩類には、完全に中和されたものを含み、例えば各ホスホロチオエート結合がNa⁺等のイオンを伴う。オリゴヌクレオチドは、天然に存在する核酸塩基、糖類、およびインターヌクレオシド（バックボーン）共有結合ならびに天然に存在しない部分を含みうる。例示的なアンチセンスオリゴヌクレオチドは、本明細書においてAS1と称され、図1に示される。

10

【0017】

いくつかの実施形態では、組成物が例えば患者の終末回腸および右結腸にアンチセンス化合物を送達するように、腸溶コーティング、例えば胃抵抗性コーティングを含む、アンチセンスオリゴヌクレオチドの経口送達に適した組成物、例えば錠剤が、本明細書において企図される。例えば、このような投与により、局所的効果が生じ、アンチセンス化合物が直接患者の腸の侵された部分に実質的に局所的に適用されうる。このような投与は、いくつかの実施形態においては、アンチセンス化合物の不要な全身吸収を実質的に回避しうる。

20

【0018】

例えば、開示のアンチセンス化合物、例えばAS1と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む顆粒を含む（例えば顆粒から少なくとも部分的に形成される）、経口投与用の錠剤が提供される。このような錠剤は、腸溶コーティングで被覆されうる。企図される錠剤は、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、ウィンターグリーン、オレンジ、キシリトール、ソルビトール、フルクトース、およびマルトデキストリン等の香味剤、および香料、保存剤および／または抗酸化剤だけでなく、充填剤、結合剤、崩壊剤、および／または滑沢剤等の薬学的に許容可能な賦形剤を含みうる。

30

【0019】

いくつかの実施形態においては、企図される医薬製剤は、企図されるアンチセンス化合物、例えば配列番号1に描かれるもの、または薬学的に許容可能な塩、例えばAS1、および薬学的に許容可能な充填剤を含む顆粒内相を含む。例えば、AS1および充填剤が、場合により他の賦形剤とともにブレンドされ、顆粒に形成されうる。いくつかの実施形態においては、顆粒内相は、湿式造粒法を用いて形成されればよく、例えば液体（例えば水）が、ブレンドされたアンチセンス化合物と充填剤に加えられてから、組み合わせたものが乾燥され、粉碎および／または篩い分けされて顆粒が生産される。当業者は、顆粒内相を得るために他のプロセスが用いられてもよいことが理解される。

40

【0020】

いくつかの実施形態においては、企図される製剤は、顆粒外相を含み、これは一つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含み得、顆粒内相とブレンドされて開示の製剤が形成されうる。

【0021】

開示の製剤は、充填剤を含む顆粒内相を含みうる。例示的な充填剤には、セルロース、ゼラチン、リン酸カルシウム、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、微結晶性セルロース、ペクチン、ポリアクリレート、ブドウ糖、酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分的プレゼラチン化澱粉（partia

50

lly pregelatinized starch)、炭酸カルシウム、およびその組み合わせを含むその他が含まれるがこれに限られない。

【0022】

いくつかの実施形態においては、開示の製剤は、概して医薬製剤の成分をまとめるように機能しうる結合剤を含む、顆粒内相および/または顆粒外相を含みうる。例示的な結合剤には、澱粉、糖類、セルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース等の変性セルロース、ラクトース、プレゼラチン化トウモロコシ澱粉、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、糖アルコール類およびその組み合わせを含むその他が含まれるがこれに限られない。

10

【0023】

例えば顆粒内相および/または顆粒外相を含む、企図される製剤は、澱粉、セルロース、架橋ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸塩類、コーンスターチ、クロスメロース(crossmellose)ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、アカシア、およびその組み合わせを含むその他等であるがこれに限られない、崩壊剤を含みうる。例えば、顆粒内相および/または顆粒外相は、崩壊剤を含みうる。

【0024】

いくつかの実施形態においては、企図される製剤は、開示のアンチセンス化合物と、マンニトール、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびデンプングリコール酸ナトリウムまたはその組み合わせより選択される賦形剤とを含む顆粒内相と、微結晶性セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムまたはその混合物の一つ以上を含む顆粒外相とを含む。

20

【0025】

いくつかの実施形態においては、企図される製剤は滑沢剤を含み得、例えば顆粒外相が滑沢剤を含みうる。滑沢剤には、タルク、シリカ、脂肪類、ステアリン、ステアリン酸マグネシウム、リン酸カルシウム、二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、コロイド状二酸化ケイ素、金属ステアリン酸塩類、硬化植物油、コーンスターチ、安息香酸ナトリウム、ポリエチレングリコール類、酢酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、タルク、およびステアリン酸が含まれるがこれに限られない。

30

【0026】

いくつかの実施形態においては、医薬製剤は腸溶コーティングを含む。一般に、腸溶コーティングは、薬が消化路に沿って吸収される位置を制御する、経口薬のためのバリアを作る。腸溶コーティングは、pHに応じて異なる速度で崩壊するポリマーを含みうる。腸溶コーティングは、例えば、酢酸フタル酸セルロース、メチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー類、セルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルメタクリレート-メタクリル酸コポリマー類、エチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー類、メタクリル酸コポリマータイプC、ポリビニルアセテート-フタレートおよびセルロースアセテートフタレートを含みうる。

40

【0027】

例示的な腸溶コーティングには、Opadry(登録商標)、AMB、Acryl-EZE(登録商標)、Eudragit(登録商標)グレードが含まれる。いくつかの実施形態においては、腸溶コーティングは企図される錠剤の約5重量%~約10重量%、約5重量%~約20重量%、8重量%~約15重量%、約8重量%~約18重量%、約10重量%~約12重量%、または約12重量%~約16重量%を含みうる。例えば、腸溶コーティングは、エチルアクリレート-メタクリル酸コポリマーを含みうる。

【0028】

例えば、約0.5重量%~約70重量%、例えば約0.5重量%~約10重量%、また

50

は約 1 重量% ~ 約 20 重量% のアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩（例えば AS 1）を含みまたはこれより本質的に成る錠剤が提供される。このような錠剤は、例えば約 0.5 重量% ~ 約 60 重量% のマンニトール、例えば約 30 重量% ~ 約 50 重量% のマンニトール、例えば約 40 重量% のマンニトール；および / または約 20 重量% ~ 約 40 重量% の微結晶性セルロース、または約 10 重量% ~ 約 30 重量% の微結晶性セルロースを含みうる。例えば、開示の錠剤は、約 30 重量% ~ 約 60 重量%、例えば約 45 重量% ~ 約 65 重量%、あるいは代わりに約 5 重量% ~ 約 10 重量% の AS 1、約 30 重量% ~ 約 50 重量%、あるいは代わりに約 5 重量% ~ 約 15 重量% のマンニトール、約 5 重量% ~ 約 15 重量% の微結晶性セルロース、約 0 重量% ~ 約 4 重量%、または約 1 重量% ~ 約 7 重量% のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および約 0 重量% ~ 約 4 重量%、例えば約 2 重量% ~ 約 4 重量% のデンプングリコール酸ナトリウムを含む顆粒内相を含みうる。

10

【0029】

例示的な製剤は、約 35 mg ~ 約 500 mg の AS 1 を含みまたはこれより本質的に成る剤形を含み、例えば約 35 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、150 mg、200 mg、または 250 mg の AS 1 を含む錠剤が、本明細書において企図される。

【0030】

ある例示的实施形態では、約 50 重量% の AS 1（またはその塩）、約 11.5 重量% のマンニトール、約 10 重量% の微結晶性セルロース、約 3 重量% のヒドロプロピルメチルセルロース、および約 2.5 重量% のデンプングリコール酸ナトリウムを含みうる顆粒内相と；約 20 重量% の微結晶性セルロース、約 2.5 重量% のデンプングリコール酸ナトリウム、および約 0.5 重量% のステアリン酸マグネシウムを含みうる顆粒外相とを含む、経口投与用の薬学的に許容可能な錠剤が提供される。錠剤は、腸溶コーティングも含みうる。

20

【0031】

別の例示的实施形態においては、約 5 重量% ~ 約 10 重量%、例えば約 8 重量% の AS 1（例えば、ヌクレオチド間結合はそれぞれ O, O - 結合ホスホロチオエート（phosphorothioate）および / またはその塩、例えばナトリウム塩）、約 40 重量% のマンニトール、約 8 重量% の微結晶性セルロース、約 5 重量% のヒドロプロピルメチルセルロース、および約 2.5 重量% のデンプングリコール酸ナトリウムを含みまたはこれより本質的に成りうる顆粒内相と；約 17 重量% の微結晶性セルロース、約 2 重量% のデンプングリコール酸ナトリウム、および約 0.4 重量% のステアリン酸マグネシウムを含みうる顆粒外相とを含みまたはこれより本質的に成る、経口投与用の薬学的に許容可能な錠剤が提供される。

30

【0032】

開示の錠剤は、腸溶コーティングも含み得、例えば開示の錠剤は、約 13 重量%、約 15 重量%、16 重量%、17 重量% の腸溶コーティング、例えば AcrylEZ（登録商標）を含みうる。

【0033】

コーティングが溶解し活性成分が放出されるポイントの速度が、その溶解速度である。一実施形態においては、企図される錠剤は、例えば、USP / EP Type 2 装置（パドル）において 100 rpm および 37 °C で pH 7.2 のリン酸緩衝液中で試験したときに、オリゴヌクレオチドの約 50% ~ 約 100% が約 120 分 ~ 約 240 分後に、例えば 180 分後に放出される溶解プロファイルを有しうる。別の実施形態では、企図される錠剤は、例えば、USP / EP Type 2 装置（パドル）において 100 rpm および 37 °C で pH 1.0 の希釈 HCl 中で試験したときに、120 分後にオリゴヌクレオチドが実質的に全く放出されない溶解プロファイルを有しうる。企図される錠剤は、別の実施形態では、例えば、USP / EP Type 2 装置（パドル）において 100 rpm および 37 °C で、pH 6.6 リン酸緩衝液中で試験したときに、30 分後に約 10% ~ 約 30%、ま

40

50

たは約 50% 以下のオリゴヌクレオチドが放出される溶解プロファイルを有しうる。

【0034】

開示の製剤、例えば錠剤は、いくつかの実施形態では、患者に経口投与されたときに、患者に最小限のオリゴヌクレオチドの血漿中濃度をもたらす。別の実施形態では、開示の製剤は、患者に経口投与されたときに、患者の終末回腸および/または右結腸に、例えば患者の腸の侵された部位または病気の部位に、局所送達する。

【0035】

クローン病、潰瘍性大腸炎、および/または慢性炎症性腸疾患の治療が必要な患者において、開示の製剤を投与してクローン病、潰瘍性大腸炎、および/または慢性炎症性腸疾患を治療する方法も、本明細書に提供される。

10

【実施例】

【0036】

以下の実施例は、本発明の範囲を制限することを目的とするものではなく、本発明の方法を例示するために提供される。本発明の多くの他の実施形態が、当業者に明らかとなる。

【0037】

実施例 1 - 錠剤

各顆粒内成分を適当な容器に分配することにより、湿式顆粒を調製した。全ての顆粒内材料を、710 μm 篩を通してスクリーニングし、フードプロセッサボウルで約 5 分間ブレンドした。水顆粒化流体 (water granulating fluid) を、シリンジを使用してゆっくり加えた。湿式塊を、2.00 mm のハンドスクリーンに通し、オーブンで、40 °C で 90 分間まで乾燥させた。乾燥後、顆粒を 1.00 mm のハンドスクリーンを通してスクリーニングした。乳鉢および乳棒を用いて、粗い顆粒の大きさを減少させた。Turbulenta ブレンダを 10 分間 42 rpm で用いて、ステアリン酸マグネシウムを除く顆粒外 (extra-granular) 賦形剤と顆粒をブレンドした。ステアリン酸マグネシウムをブレンドに加え、42 rpm で 2 分間さらにブレンドした。Manesty F3 シングルパンチ圧縮機で製剤を圧縮した。AS1 錠剤の全体的製造プロセス工程系統図を、図 2 に見ることができる。

20

【0038】

50 g のバッチサイズで作られたマンニトールベースの 250 mg 用量強度の製剤は、乾燥混合物の含水量が 5.21%、乾燥顆粒の含水量が 6.42% であった。マンニトールベースの 250 mg 用量強度の製剤は、5.0 g の水が加えられ、顆粒化時間が 4 分、乾燥時間が 60 分であった。

30

【0039】

100 g のバッチサイズで作られたマンニトールベースの 35 mg 用量強度は、乾燥顆粒の含水量が 2.35% であり、28 g の水が加えられ、顆粒化時間が 6 分、乾燥時間が 65 分であった。

【0040】

マンニトールベースの 250 mg 用量強度の製剤の圧縮 IPC の結果は、以下の通りである：平均重量 453.0 mg、硬度 18.0 Kp、厚さ 3.82 mm、脆さ 0.23%、および崩壊 17 分。

40

【0041】

表 1A は、3.5 mg、35 mg および 250 mg の三つの用量強度の錠剤組成を含む。錠剤重量は、すべての製剤で 500 mg であった。

【0042】

【表 1 A】

表1A:

材料	3.5mg (%w/w)	35mg (%w/w)	250mg (%w/w)
顆粒内			
AS1 活性	0.7	7.0	50.0
マンニトール	57.8	51.5	11.5
微結晶性セルロース	10.0	10.0	10.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.0	6.0	3.0
デンプングリコール酸ナトリウム	2.5	2.5	2.5
顆粒外			
微結晶性セルロース	20.0	20.0	20.0
デンプングリコール酸ナトリウム	2.5	2.5	2.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5
合計	100.0	100.0	100.0

10

20

【 0 0 4 3 】

【表 1 B - 1】

材料 %w/w	パッチ 1	パッチ 2	パッチ 3
パッチサイズ(単位)	630	862	376
顆粒内			
AS1 活性	7.0	50.0	62.5 (効力補正、40%w/w純粋AS1と同等)
マンニトール	51.5	11.5	1.7
微結晶性セルロース	10.0	10.0	7.3
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.0	6.0	3.0

30

40

【 0 0 4 4 】

【表 1 B - 2】

デンプングリコール酸ナトリウム	2.5	2.5	2.5
顆粒外			
微結晶性セルロース	20.0	20.0	20.0
デンプングリコール酸ナトリウム	2.5	2.5	2.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5
合計	100.0	100.0	100.0

10

実施例 2 - 粉末の特性付け

粒径分布、密度、Carr 指数および安息角につき、製剤を評価した。粒径分析により、3.5 mg 用量強度の製剤は粒径がより大きい(335 μm)ことが示されたが、35 mg および 250 mg 用量強度の製剤には通常の粒径分布が見られた。図 3 は、組成が表 1 に示される 3.5 mg 用量強度の粒径分布を表す。図 4 は、組成が表 1 に示される 35 mg 用量強度の粒径分布を表す。最後に、図 5 は、組成が表 1 に示される 250 mg 用量強度での粒径分布を表す。表 2 は、三つの用量強度についての粉末の特性付けの結果を提示する。

20

【0045】

【表 2】

表2:

性質	3.5mg	35mg	250mg
安息角 (°)	39.5	36.5	35.0
注入バルク密度 (Poured bulk density) (g.cm ⁻³)	.069	0.62	0.63
タップバルク密度 (Tapped bulk density)(g.cm ⁻³)	0.75	0.72	0.72
Carr 圧縮指数 (%)	8.0	13.9	12.5
粒径中央値 (μm)	335	219	199

30

実施例 3 - 腸溶コーティング

Acryl - EZE (登録商標) コーティングのための 20% コーティング溶液を調製した。必要量の水および Acryl - EZE (登録商標) を適当な容器に分配した。混合しながら、Acryl - EZE (登録商標) をゆっくり渦中に加えた。分散物を 45 分間攪拌し、500 μm の篩に通した。10% または 16% の重量増加が得られるまで、吹付けを続けた。

40

【0046】

実施例 4 - 40 mg 錠剤

AS1 の 40 mg の錠剤 (table) のためのバッチ処方が、以下に表される：

【0047】

50

【表 3】

材料	%w/w	g
顆粒内		
AS1活性	8.02% (*)	188.66
マンニトール	40.47% (*)	952
微結晶性セルロース	8.29%	195
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4.97%	117
デンプングリコール酸ナトリウム	2.07%	48.75
顆粒外		
微結晶性セルロース	16.58%	390
デンプングリコール酸ナトリウム	2.07%	48.8
ステアリン酸マグネシウム	0.42%	9.8
Opadry® AMB	3.32%	78
AcrylEZE®	13.79%	324.5
合計	100.0	100.0

10

20

* A P I の水分および純度を考慮し効力補正が適用される；マンニトールは適宜調整される。

【0048】

実施例 5 - 200 mg 錠剤製剤

30

表 4 に示すように、200 mg 用量強度の A S 1 錠剤を、概して実施例 1 の手順に従って製造した。すべての製剤の錠剤重量は、500 mg であった。

【0049】

表 4：200 mg 用量強度での製剤の組成

【0050】

【表 4】

材料	200mg 用量強度 (%w/w)
顆粒内	
AS1活性	62.5
マンニトール	1.7
微結晶性セルロース	7.3
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.0
デンプングリコール酸ナトリウム	2.5
顆粒外	
微結晶性セルロース	20.0
デンプングリコール酸ナトリウム	2.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5

10

20

実施例 6 - HPLC 溶解法

この分析試験手順は、HPLCによるAS1腸溶コート錠の溶解分析を記載する。遅延放出固体剤形のためのPh.Eur.Procedureにしたがって方法Aを使用して溶解を行う。使用した装置は、Ph.Eur./USP装置2（パドル）であった。

【0051】

HPLCの溶解条件は、以下の通りである：媒体はpH1.0 HCl（120分）、pH6.6（30分）、pH7.2（60分）から成る；温度37℃；速度100rpm；リサイクルのためのサンプル7.5ml、サンプルサイズ0.8ml；サンプル時間120分pH1.0 HCl、15、30分pH6.6、15、30、45、60分pH7.2；および45μm Distekインラインフィルタ。

30

【0052】

媒体を、各容器において各状態での溶解の間に以下の通りに調整した：最初の容積750ml pH1.0 HCl。120分で200mlの0.2MのNa₃PO₄および30mlの1.0MのpH6.7のNa₂HPO₄を加えた後、2.0MのNaOHでpHをpH6.60±0.05に調整した。次に150分で、2.0MのNaOHでpHを7.20±0.05に調整した。

40

【0053】

クロマトグラフィの条件は、以下の通りである：Dionex HPLC分析カラム、DNAPac-100、4×250mm；流速2.0ml/分；カラム温度80℃；UV検出260nm；注入量100μl；水によるニードル洗浄；移動相A) 100mM Tris（pH8.0）中10% v/vアセトニトリルおよびB) 100mM Trisおよび2MのLiCl（pH8.0）中10% v/vアセトニトリル；HPLCランタイム15分；およびAS1の溶出期間およそ6分。勾配が、表6に示される。

【0054】

【表 6】

表6:

時間(分)	流速(ml/分)	%A	%B	曲線
最初	2.0	70	30	-
6.0	2.0	0	100	6
10.0	2.0	0	100	6
11.0	2.0	70	30	6

10

35mg錠剤の作業標準溶液の調製：12.5mgのAS1参照標準品を、50mlのメスフラスコに入れ、水で溶解して50mlの溶液を作った。その溶液7mlを水で希釈して50mlの溶液を作り、AS1の最終濃度を0.035mg/mlとした。

【0055】

250mg錠剤希釈標準溶液の調製：12.5mgのAS1を、50mlのメスフラスコに入れ、水で50mlの体積に溶解してAS1の最終濃度を0.25mg/mlとした。

【0056】

20

表5は、12%重量増加のAcryl-EZE（登録商標）コーティングを有する、35mg、250mg、および200mgバッチの溶解結果を提示する。図6は、三つの異なる媒体中の三つの用量サイズのAS1製剤を有する錠剤の溶解プロフィルのグラフである。

【0057】

【表 5】

表5:

	溶出したAS1の%			
時間(分)	120	150	180	210
媒体	pH 1.0	pH 6.6	pH 7.2	pH 7.2
35mg (バッチ1)	0.0	51.0	80.0	81.0
250mg (バッチ2)	0.0	62.0	78.0	78
200mg (バッチ3)	0.0	46.0	97.0	98.0

30

上のバッチ1に記載の錠剤を用いて、16%のAcryl-EZE（登録商標）コーティングを有する錠剤を作り、コーティングパンへの錠剤の重量増加が出発値の16%となるまで最終コーティングを行う。図7は、溶解プロフィルを表す。

【0058】

40

実施例7 - AS1のIn vivo経口投薬

本研究の目的は、経口投与または静脈内投与による単回用量を投与したときの、有意識非拘束のカニクイザルの心臓血管系、呼吸系、および中枢神経系に対するAS1の潜在的影響を確認することであった。この研究における静脈内投与は、全身曝露に伴う潜在的影響を調査することが含まれた。静脈内用量の製剤をバルク粉末として、経口投与ではゼラチンカプセルに含まれる腸溶錠として、投与した。3.6~3.8歳で体重3.4~3.9kgの四匹の実験で使用したことのある雄カニクイザルを、単一の群に割り当てた。

50

【 0 0 5 9 】

【 表 7 】

表7:

動物数(雄)	投薬日数	名目用量レベル (mg/kg)	用量の容積 (ml/kg)	用量濃度 (mg/ml)	投薬経路
4	1	0	N/A	N/A	経口
	4	~13.4-14.9	N/A	N/A	経口
	7	~87.1-97.1	N/A	N/A	経口
	12	0	1	0	IV
	14	3		3	IV
	19	10		10	IV

10

すべての用量レベルは、純度につき補正された A S 1 の量を表す。対照の経口用量は、プラセボ錠剤を含む二つのカプセルであった。各々錠剤あたり 2 6 . 1 m g の A S 1 を有する錠剤（純度につき補正）を含む二つのカプセルの投与により達成される、4 日目に 3 . 5 ~ 3 . 9 k g の範囲であった体重に基づく、およそその投薬レベル。各々錠剤あたり 1 6 9 . 9 m g の A S 1 を伴う錠剤（純度につき補正）を含む二つのカプセルの投与により達成される、4 日目に 3 . 5 ~ 3 . 9 k g の範囲であった体重に基づく、およそその投薬レベル。

20

【 0 0 6 0 】

トキシコキネティクス分析のための血液サンプルを、研究前および経口投薬では投薬の 1 時間後および 6 時間後、および静脈内投薬では投薬の 5 分後、1 時間後および 6 時間後に採取した。サンプルを、冷蔵条件下で血漿に処理し、血漿を分析まで - 7 0 で保存した。A S 1 特異的ハイブリダイゼーションアッセイを用いてサンプルを分析した。

30

【 0 0 6 1 】

1 日目に、すべての動物に経口対照の物品を投与した後、4 日目および 7 日目に経口強制栄養 (g a v a g e) により A S 1 を投薬した。経口投薬では、経口ルートによる投与を促進するために、プラセボおよび A S 1 を含む錠剤を、適当な大きさのゲル化カプセル内に含ませた。

1 2 日目に、すべての動物にゆっくり注射して静脈内に対照の投薬（リン酸塩緩衝食塩水）を行った後、1 4 日目および 1 9 日目に A S 1 の静脈内投薬を行った。

【 0 0 6 2 】

心血管データおよび体温データを、各用量の投与の前および投与後の 2 4 時間、遠隔測定法により頻繁な間隔で記録した。投薬の前および各投薬後 1 時間、6 時間および 2 4 時間で集めた動脈血サンプルの血液ガスパラメータの測定により、ならびにそれらの同じ時点での呼吸速度を（視覚的に）測定することにより、呼吸機能を評価した。研究前に試験物品の最後の経口投薬後の遠隔測定記録期間終了後のおよそ 2 4 時間後以内、および同じく最後の静脈内投薬後の遠隔測定記録期間終了後のおよそ 2 4 時間後以内に全ての動物の総合的神経学的検査を行うことにより、神経機能を評価した。動物の臨床徴候（死亡率 / 疾病率、ケージのそばでの観察、摂食量、および体重）も観察した。

40

【 0 0 6 3 】

分析の L L O Q が非常に低い (0 . 5 n g / m l) にもかかわらず、A S 1 は、1 0 0 m g / k g 近くまで経口投薬後いずれの血漿サンプルにおいても検出されなかった。対照的に、静脈内注射後の平均最大血漿中濃度は、3 m g / k g および 1 0 m g / k g の用量

50

でそれぞれについて $28,309 \text{ ng/ml}$ および $180,352 \text{ ng/ml}$ であった。IC 投薬後の血漿からの AS 1 のクリアランスは、構造的に関連するオリゴヌクレオチドについて報告されているのと類似のキネティクスを呈した（すなわち約 0.5 時間の半減期）。

【0064】

実施例 8 - 経口投与 AS 1 の 28 日 In - Vivo 研究

本研究の目的は、1 日 1 回 28 日間マウスに経口投与し 28 日の回復期間を続けたときの、AS 1 の潜在毒性およびトキシコキネティクスを評価することであった。小さな被覆ビーズの形態の胃保護コーティングを含む製剤として AS 1 製剤を調製した。AS 1 を不活性ビード上へ重ねてから、ヒト使用に適した経口製剤を模倣するためにこれを Eudragit（登録商標）S 100 で被覆した。異なる用量レベルを投与された三群を用いた（ 30 mg/kg/day （低）； 100 mg/kg/day ； 300 mg/kg/day ）。

10

【0065】

血漿または組織レベルには性関連の差異はなかった。分析の LLOQ が非常に低いにもかかわらず、1 日目に集めた非常に低い用量（ 30 mg/kg/day ）の動物からの二つの血漿サンプルのみに AS 1 が検出され、28 日目に集めたいずれのサンプルにも検出されなかった。 100 および 300 mg/kg/day のより高い用量レベルでは、ほとんどの血漿サンプルにおいて AS 1 が定量可能であり、そのレベルは概して用量に関係があった。しかし、最も高い用量レベルでも、血漿レベルは（投薬後 0.5 ~ 24 時間の様々な時点で集めたサンプルで）いずれの動物でも 21 ng/ml を超えなかった。AS 1 濃度は胃腸（GI）組織において非常に高く、最大用量レベルでの平均最大濃度（第一投薬後）が、大腸、小腸、前胃、腺胃、食道および直腸でそれぞれ組織 1 グラムあたり約 536、857、825、538、137 および $127 \mu\text{g/g}$ であった。

20

【0066】

第一投薬後 24 時間までに GI 管組織からの大量のクリアランスが明らかだった。毎日の投薬による AS 1 の明らかな蓄積はなかった。

【0067】

300 mg/kg の第一投薬後の全身取り込みの二つの主要器官である腎臓および肝臓の最大平均濃度は、わずか 4.0 および $2.3 \mu\text{g/g}$ であり、これは GI 組織において測定される濃度の範囲より 100 倍以上低い。

30

【0068】

30 mg/kg という最低用量の後、腎臓および肝臓の最大平均濃度は、わずか 0.4 および $0.3 \mu\text{g/g}$ であった。28 日の投薬期間にわたって内臓の AS 1 蓄積の所見はなかった。

【0069】

マウスにおける AS 1 に対する全身曝露は、胃保護製剤中で送達される高用量（最高 300 mg/kg/day ）の AS 1 の経口投与後に非常に低く、28 日間連続で毎日投与したときに GI 組織または内部組織における蓄積はなかった。

【0070】

実施例 9 - 結腸炎に対する AS 1 の治療効果

40

TNBS 誘発性結腸炎モデルにおける腸炎症の経過に対する AS 1 の治療効果を試験するために、マウスを TNBS の直腸内投与の一日後に、単回用量の AS 1 または Sma 7 センスオリゴヌクレオチドで治療した。 125 または $250 \mu\text{g}$ / マウスの単回用量により、体重減少が改善され、結腸炎の組織学的徴候の重症度が顕著に減少した。

【0071】

AS 1（TNBS 結腸炎誘発の一日後に単回 $125 \mu\text{g}$ 用量として与えられる）により、IL-12 および IL-23 サイトカインの成分である単量体 p40 サブユニットの結腸の産生が顕著に減少し、これらの炎症性サイトカインの結腸内産生の阻害が示された。

【0072】

本明細書に記載のすべての刊行物および特許は、以下にリストされる品目を含めて、個

50

々の刊行物または特許が特に個々に参照により組み込まれるのと同じように、その全体として本明細書に組み込まれるものとする。矛盾する場合には、本明細書の一切の定義を含む本出願が優先する。

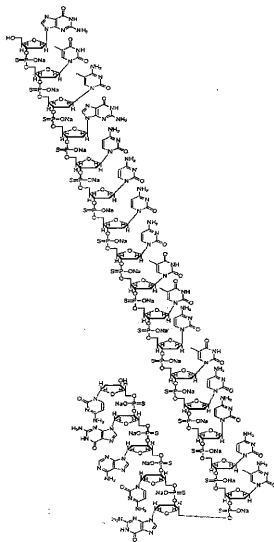
【 0 0 7 3 】

等価物

本発明の特定の実施形態が記載されているが、上記の明細書は例示的であり限定的でない。本発明の多くの変化形が、本明細書を参照した当業者に明らかとなる。本発明の完全な範囲は、本特許請求の範囲をその等価物の完全な範囲とともに、本明細書をそのような変化形とともに参照することにより、決定されなければならない。

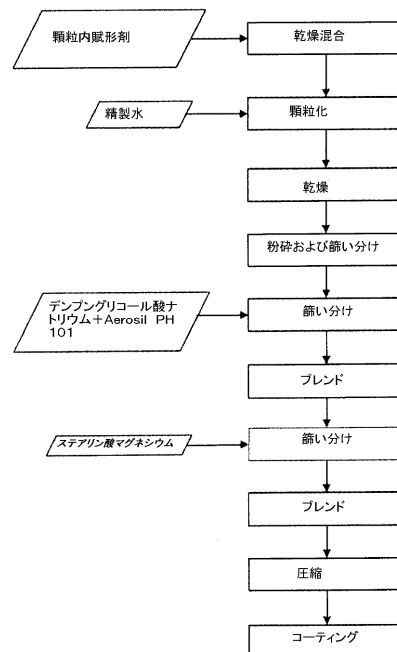
【 図 1 】

FIGURE 1



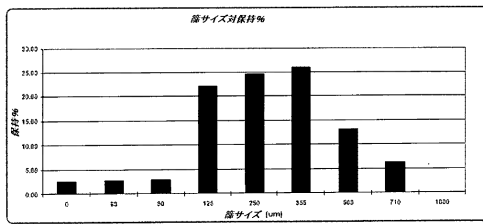
【 図 2 】

FIGURE 2



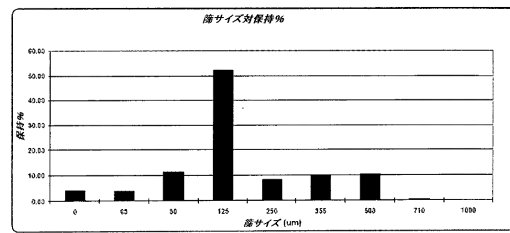
【図 3】

FIGURE 3



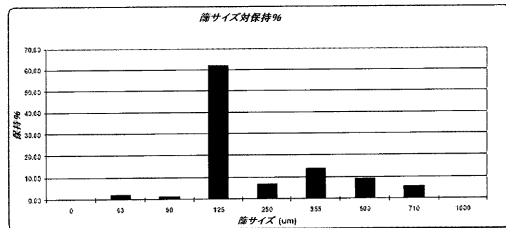
【図 5】

FIGURE 5:



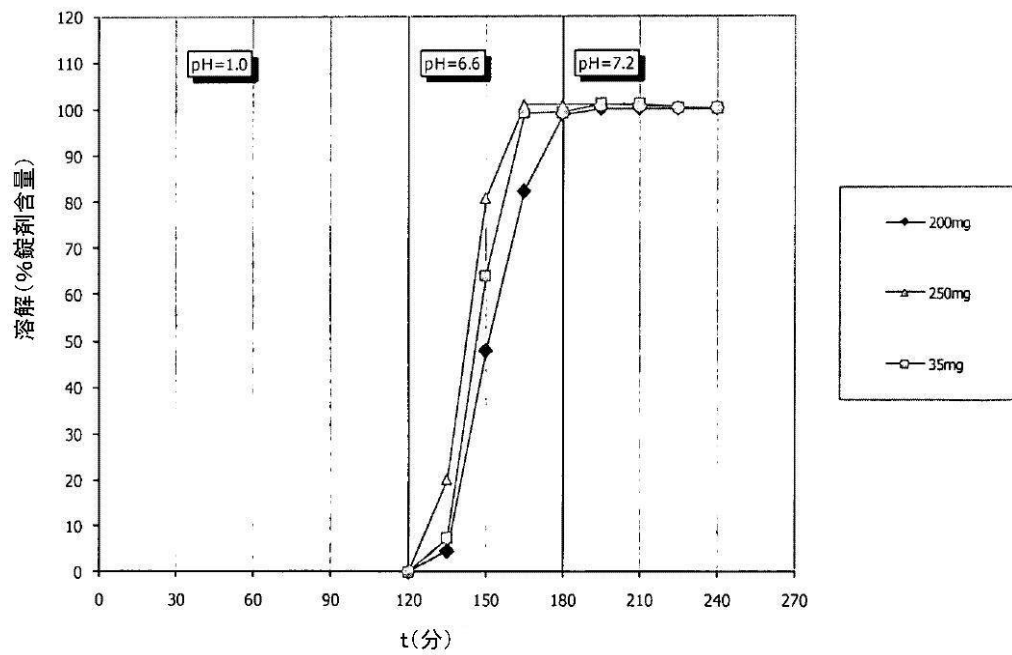
【図 4】

FIGURE 4



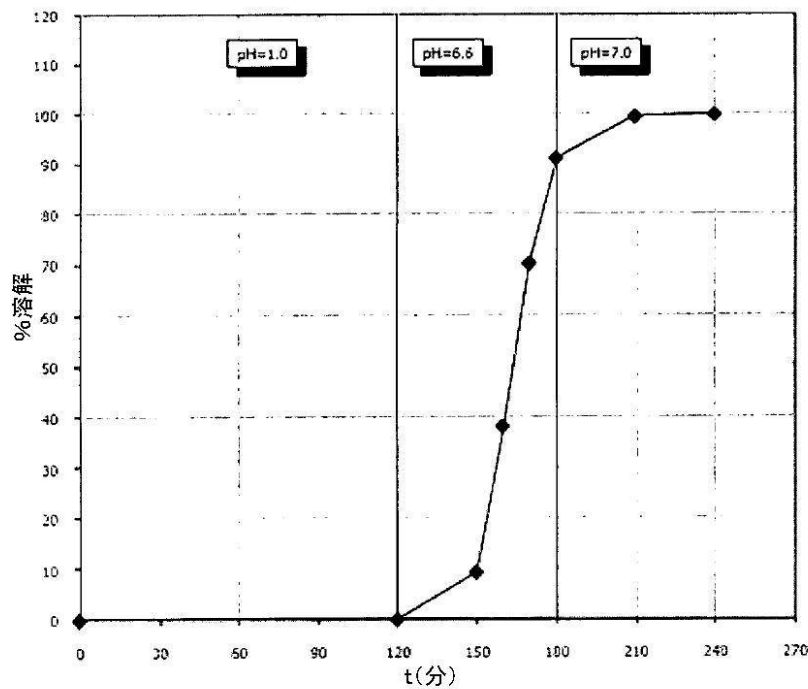
【図 6】

FIGURE 6:



【 図 7 】

FIGURE 7



【 配列表 】

2012508705000001.app

【 手続補正書 】

【 提出日 】平成23年7月12日 (2011.7.12)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】明細書

【 補正対象項目名 】0 0 0 7

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 0 0 0 7 】

本開示は、少なくとも部分的には、S M A D 7 に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド等のアンチセンスオリゴヌクレオチドの経口投与用の医薬製剤を目的とする。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

アンチセンスオリゴヌクレオチドの経口投与用の医薬錠剤製剤

であって、

配列番号 1 により表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な充填剤とを含む顆粒内相と；

崩壊剤を含む顆粒外相と

を含む、医薬錠剤製剤。

(項目 2)

配列番号 1 のヌクレオチド間結合が、O , O - 結合ホスホロチオエートである、項目 1 に記載の医薬錠剤製剤。

(項目 3)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 1 のナトリウム塩である、項目 1 または 2 に記載の医薬製剤。

(項目 4)

前記顆粒内相が、崩壊剤をさらに含む、項目 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

(項目 5)

前記顆粒外相が、滑沢剤をさらに含む、項目 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

(項目 6)

前記充填剤が、マンニトールである、項目 1 ~ 5 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

(項目 7)

前記崩壊剤が、デンプングリコール酸ナトリウムである、項目 1 ~ 6 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

(項目 8)

前記滑沢剤が、デンプングリコール酸ナトリウムである、項目 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

(項目 9)

前記顆粒内相が、微結晶性セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびその混合物より選択される成分をさらに含む、項目 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

(項目 10)

前記顆粒外相が、微結晶性セルロースおよびステアリン酸マグネシウム、ならびにその混合物より選択される成分をさらに含む、項目 1 ~ 9 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

(項目 11)

腸溶コーティングをさらに含む、項目 1 ~ 10 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

(項目 12)

前記腸溶コーティングが、前記錠剤の約 12 重量% ~ 約 16 重量%である、項目 11 に記載の錠剤。

(項目 13)

前記腸溶コーティングが、エチルアクリレート - メタクリル酸コポリマーを含む、項目 11 または 12 に記載の錠剤。

(項目 14)

患者に経口投与されると、前記患者における前記オリゴヌクレオチドの実質的に最小限の血漿中濃度を生じる、項目 1 ~ 13 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

(項目 15)

患者に経口投与されると、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの終末回腸および / または右結腸への実質的送達を生じる、項目 1 ~ 14 のいずれか一つに記載の錠剤。

(項目 16)

経口使用用の薬学的に許容可能な錠剤であって、

約 0.5 重量% ~ 約 10 重量%の配列番号 1 により表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩と；

約 30 重量% ~ 約 50 重量%のマンニトールと；

約 10 重量% ~ 約 30 重量%の微結晶性セルロースと

を含む、薬学的に許容可能な錠剤。

(項目 17)

約 35 mg ~ 約 500 mg の配列番号 1 により表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、経口剤形。

(項目 18)

経口使用用の薬学的に許容可能な錠剤であって、

約 5 重量% ~ 約 10 重量%の配列番号 1 により表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩と；

約 40 重量 % のマンニトールと、

約 8 重量 % の微結晶性セルロースと、

約 5 重量 % のヒドロプロピルメチルセルロースと、

約 2 重量 % のデンプングリコール酸ナトリウムと

を含む顆粒内相と；

約 17 重量 % の微結晶性セルロースと、

約 2 重量 % のデンプングリコール酸ナトリウムと、

約 0.4 重量 % のステアリン酸マグネシウムと

を含む顆粒外相と；

約 13 重量 % の A c y r l E Z E (登録商標) を含む、該錠剤上の腸溶コーティングと

を含む、薬学的に許容可能な錠剤。

(項目 19)

約 40 mg の前記アンチセンスオリゴヌクレオチドを有する、項目 18 に記載の錠剤。

(項目 20)

クローン病を治療する方法であって、項目 1 ~ 19 のいずれか一つに記載の医薬製剤、錠剤または経口剤形を、クローン病の治療が必要な患者に経口投与する工程を含む、方法。

(項目 21)

潰瘍性大腸炎を治療する方法であって、項目 1 ~ 19 のいずれか一つに記載の医薬製剤、錠剤または経口剤形を、潰瘍性大腸炎の治療が必要な患者に経口投与する工程を含む、方法。

(項目 22)

慢性炎症性腸疾患を治療する方法であって、項目 1 ~ 19 のいずれか一つに記載の医薬製剤、錠剤または経口剤形を、慢性炎症性腸疾患の治療が必要な患者に経口投与する工程を含む、方法。

(項目 23)

前記医薬製剤、錠剤または経口剤形を経口投与すると、前記医薬製剤、錠剤または経口剤形が、前記患者の前記終末回腸および / または右結腸に実質的に送達される、項目 20 ~ 22 のいずれか一つに記載の方法。

【手続補正 2】

【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】

アンチセンスオリゴヌクレオチドの経口投与用の医薬錠剤製剤であって、

配列番号 1 により表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な充填剤とを含む顆粒内相と；

崩壊剤を含む顆粒外相と

を含む、医薬錠剤製剤。

【請求項 2】

配列番号 1 のヌクレオチド間結合が、O, O - 結合ホスホロチオエートである、請求項 1 に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 3】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 1 のナトリウム塩である、請求項 1 または 2 に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 4】

前記顆粒内相が、崩壊剤をさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 5】

前記顆粒外相が、滑沢剤をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 6】

前記充填剤が、マンニトールである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 7】

前記崩壊剤が、デンプングリコール酸ナトリウムである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 8】

前記滑沢剤が、デンプングリコール酸ナトリウムである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 9】

前記顆粒内相が、微結晶性セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびその混合物より選択される成分をさらに含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 10】

前記顆粒外相が、微結晶性セルロースおよびステアリン酸マグネシウム、ならびにその混合物より選択される成分をさらに含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 11】

腸溶コーティングをさらに含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 12】

前記腸溶コーティングが、前記錠剤の約 12 重量% ~ 約 16 重量%である、請求項 11 に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 13】

前記腸溶コーティングが、エチルアクリレート - メタクリル酸コポリマーを含む、請求項 11 または 12 に記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 14】

患者に経口投与されると、前記患者における前記オリゴヌクレオチドの実質的に最小限の血漿中濃度を生じる、請求項 1 ~ 13 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 15】

患者に経口投与されると、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの終末回腸および / または右結腸への実質的送達を生じる、請求項 1 ~ 14 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤。

【請求項 16】

経口使用用の薬学的に許容可能な錠剤であって、
約 0.5 重量% ~ 約 10 重量%の配列番号 1 により表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩と；
約 30 重量% ~ 約 50 重量%のマンニトールと；
約 10 重量% ~ 約 30 重量%の微結晶性セルロースと
を含む、薬学的に許容可能な錠剤。

【請求項 17】

約 35 mg ~ 約 500 mg の配列番号 1 により表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、経口剤形。

【請求項 18】

経口使用用の薬学的に許容可能な錠剤であって、
約 5 重量%～約 10 重量%の配列番号 1 により表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容可能な塩と；
約 40 重量%のマンニトールと、
約 8 重量%の微結晶性セルロースと、
約 5 重量%のヒドロプロピルメチルセルロースと、
約 2 重量%のデンプングリコール酸ナトリウムと
を含む顆粒内相と；
約 17 重量%の微結晶性セルロースと、
約 2 重量%のデンプングリコール酸ナトリウムと、
約 0.4 重量%のステアリン酸マグネシウムと
を含む顆粒外相と；
約 13 重量%の A c y r l E Z E（登録商標）を含む、該錠剤上の腸溶コーティングと
を含む、薬学的に許容可能な錠剤。

【請求項 19】

約 40 mg の前記アンチセンスオリゴヌクレオチドを有する、請求項 18 に記載の薬学的に許容可能な錠剤。

【請求項 20】

クローン病を治療するための、請求項 1～19 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤、錠剤または経口剤形であって、該医薬錠剤製剤、錠剤または経口剤形は、経口投与されることを特徴とする、医薬錠剤製剤、錠剤または経口剤形。

【請求項 21】

潰瘍性大腸炎を治療するための、請求項 1～19 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤、錠剤または経口剤形であって、該医薬錠剤製剤、錠剤または経口剤形は、経口投与されることを特徴とする、医薬錠剤製剤、錠剤または経口剤形。

【請求項 22】

慢性炎症性腸疾患を治療するための、請求項 1～19 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤、錠剤または経口剤形であって、該医薬錠剤製剤、錠剤または経口剤形は、経口投与されることを特徴とする、医薬錠剤製剤、錠剤または経口剤形。

【請求項 23】

経口投与の際に、前記医薬錠剤製剤、錠剤または経口剤形が、患者の前記終末回腸および/または右結腸に実質的に送達される、請求項 20～22 のいずれか一つに記載の医薬錠剤製剤、錠剤または経口剤形。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2009/008087												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C12N15/113 A61K31/7088 ADD.														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12N A61K														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2004/087920 A1 (GIULIANI S.P.A. [IT]; MONTELEONE GIOVANNI [IT]) 14 October 2004 (2004-10-14) page 10 the whole document</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 03/017940 A2 (ISIS PHARMACEUTICALS, INC. [US]; WEINBACH; TILLMAN; GEARY; HARDEE) 6 March 2003 (2003-03-06) the whole document</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EP 1 080 733 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO [JP]) 7 March 2001 (2001-03-07) the whole document</td> <td>1-23</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 2004/087920 A1 (GIULIANI S.P.A. [IT]; MONTELEONE GIOVANNI [IT]) 14 October 2004 (2004-10-14) page 10 the whole document	1-23	Y	WO 03/017940 A2 (ISIS PHARMACEUTICALS, INC. [US]; WEINBACH; TILLMAN; GEARY; HARDEE) 6 March 2003 (2003-03-06) the whole document	1-23	A	EP 1 080 733 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO [JP]) 7 March 2001 (2001-03-07) the whole document	1-23
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	WO 2004/087920 A1 (GIULIANI S.P.A. [IT]; MONTELEONE GIOVANNI [IT]) 14 October 2004 (2004-10-14) page 10 the whole document	1-23												
Y	WO 03/017940 A2 (ISIS PHARMACEUTICALS, INC. [US]; WEINBACH; TILLMAN; GEARY; HARDEE) 6 March 2003 (2003-03-06) the whole document	1-23												
A	EP 1 080 733 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO [JP]) 7 March 2001 (2001-03-07) the whole document	1-23												
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.														
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 27 April 2010		Date of mailing of the international search report 06/05/2010												
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Macchia, Giovanni												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/008087

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004087920 A1	14-10-2004	AT 417102 T	15-12-2008
		AU 2004225666 A1	14-10-2004
		CA 2520541 A1	14-10-2004
		CN 1788086 A	14-06-2006
		DK 1608753 T3	14-04-2009
		EP 1608753 A1	28-12-2005
		ES 2316970 T3	16-04-2009
		JP 2006521815 T	28-09-2006
		KR 20050118705 A	19-12-2005
		MX PA05010549 A	25-05-2006
		NZ 542718 A	27-04-2007
		PT 1608753 E	16-02-2009
		RU 2339697 C2	27-11-2008
		SI 1608753 T1	30-04-2009
		US 2009156539 A1	18-06-2009
		US 2007042985 A1	22-02-2007
		US 2007167385 A1	19-07-2007
WO 03017940 A2	06-03-2003	AU 2002332647 B2	15-05-2008
		CA 2458442 A1	06-03-2003
		EP 1427289 A2	16-06-2004
		JP 2005505533 T	24-02-2005
		US 2005196443 A1	08-09-2005
		US 2003124196 A1	03-07-2003
EP 1080733 A1	07-03-2001	AU 748966 B2	13-06-2002
		AU 3731599 A	06-12-1999
		CA 2332649 A1	25-11-1999
		CN 1301182 A	27-06-2001
		WO 9959639 A1	25-11-1999
		JP 11335269 A	07-12-1999
		US 6794367 B1	21-09-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/10 (2006.01)		A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)		A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)		A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)		A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 9/28 (2006.01)		A 6 1 K 9/28	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)		A 6 1 K 47/32	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 1/04	
C 1 2 N 15/113 (2010.01)		C 1 2 N 15/00	G

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ベリンビア, サルバトーレ

イタリア国 イ - 3 3 1 7 0 パルデノン, ピア ブルサフィエラ 1 2

(72)発明者 ビティ, フランチェスカ

イタリア国 イ - 2 0 0 9 9 セスト サン ジョバンニ, ピア ベネデット クロス, 4 4

Fターム(参考) 4B024 AA01 CA11 DA03 GA11 HA17

4C076 AA36 AA44 BB01 CC16 DD38 DD41 EE10 EE11 EE31 EE32

EE38 FF04 FF06 FF09 FF25 FF27

4C084 AA13 MA35 MA52 NA14 ZA66

4C086 AA01 AA02 EA16 MA35 NA14 ZA66