

【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30年11月8日 (2018.11.8)

【公表番号】特表2017-530132(P2017-530132A)

【公表日】平成29年10月12日 (2017.10.12)

【年通号数】公開・登録公報2017-039

【出願番号】特願2017-516764(P2017-516764)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/17 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/30 (2006.01)

A 6 1 P 5/38 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

C 0 7 C 275/28 (2006.01)

C 0 7 C 273/16 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/17

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/30

A 6 1 P 5/38

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 13/08

C 0 7 C 275/28

C 0 7 C 273/16

【手続補正書】

【提出日】平成30年9月25日 (2018.9.25)

【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】

約 2 μm の $d(0.1)$ 、約 12 μm の $d(0.5)$ 、および約 49 μm の $d(0.9)$ の通りの粒径分布を有する、N - (2, 6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - N' - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル)シクロペンチル)メチル)尿素塩酸塩の固体薬物形態。

【請求項 2】

5 ~ 20 μm の範囲の $d(0.5)$ 粒径分布を有する、N - (2, 6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - N' - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル)シクロペンチル)メチル)尿素塩酸塩の固体薬物形態。

【請求項 3】

示差走査熱量測定 (DSC) の開始が約 228.28 であり、吸熱が約 230.93

である、請求項 1 または 2 に記載の固体薬物形態。

【請求項 4】

98% (w/w) を超える純度レベルを有する、請求項 1 または 2 に記載の固体薬物形態。

【請求項 5】

98.5% (w/w) を超える純度レベルを有する、請求項 1 または 2 に記載の固体薬物形態。

【請求項 6】

99% (w/w) を超える純度レベルを有する、請求項 1 または 2 に記載の固体薬物形態。

【請求項 7】

請求項 1 または 2 に記載の固体薬物形態を含む経口投与製品。

【請求項 8】

1 種または複数種の薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて請求項 1 または 2 に記載の固体薬物形態を含む、経口投与に適する単位投薬形態の固体医薬組成物であって、固体薬物形態は、遊離塩基形態として測定したとき、前記単位投薬形態中に約 250 ~ 750 mg の範囲のレベルで存在する、固体医薬組成物。

【請求項 9】

98% (w/w) を超える純度レベルを有する、N - (2, 6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - N' - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル)シクロペンチル)メチル)尿素塩酸塩の固体薬物形態。

【請求項 10】

98.5% (w/w) を超える純度レベルを有する、請求項 9 に記載の固体薬物形態。

【請求項 11】

99% (w/w) を超える純度レベルを有する、請求項 9 に記載の固体薬物形態。

【請求項 12】

1 種または複数種の薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の固体薬物形態を含む、経口投与に適する単位投薬形態の固体医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

これらおよび他の本発明の態様は、以下の詳細な説明を参照することで明白となる。この目的のために、本明細書では、ある特定の背景情報、手順、化合物、および/または組成物についてより詳細に述べる種々の参考文献を示しており、それぞれの全体を参照により本明細書に援用する。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

約 2 μm の d (0.1)、約 12 μm の d (0.5)、および約 49 μm の d (0.9) の通りの粒径分布を有する、N - (2, 6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - N' - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル)シクロペンチル)メチル)尿素塩酸塩の固体薬物形態。

(項目 2)

5 ~ 20 μm の範囲の d (0.5) 粒径分布を有する、N - (2, 6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - N' - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル)シクロペンチル)メチル)尿素塩酸塩の固体薬物形態。

(項目 3)

前記 d (0 . 5) 粒径分布が 6 ~ 1 8 μ m の範囲である、項目 2 に記載の固体薬物形態

。

(項目 4)

前記 d (0 . 5) 粒径分布が 8 ~ 1 6 μ m の範囲である、項目 2 に記載の固体薬物形態

。

(項目 5)

前記 d (0 . 5) 粒径分布が 1 0 ~ 1 4 μ m の範囲である、項目 2 に記載の固体薬物形態。

(項目 6)

前記 d (0 . 1) 粒径分布が 1 μ m より大きい、項目 2 から 5 のいずれか一項に記載の固体薬物形態。

(項目 7)

前記 d (0 . 9) 粒径分布が 6 0 μ m 未満である、項目 2 から 6 のいずれか一項に記載の固体薬物形態。

(項目 8)

示差走査熱量測定 (D S C) の開始が約 2 2 8 . 2 8 であり、吸熱が約 2 3 0 . 9 3 である、N - (2 , 6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) - N ' - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) シクロペンチル) メチル) 尿素塩酸塩の固体薬物形態。

(項目 9)

9 8 % (w / w) を超える純度を有する、N - (2 , 6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) - N ' - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) シクロペンチル) メチル) 尿素塩酸塩の固体薬物形態。

(項目 1 0)

項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の固体薬物形態を含む経口投与製品。

(項目 1 1)

2 5 ~ 7 5 0 m g の前記固体薬物形態を含有するカプセル剤である、項目 1 0 に記載の経口投与製品。

(項目 1 2)

2 5 ~ 7 5 0 m g の前記固体薬物形態を含有する錠剤または丸剤である、項目 1 0 に記載の経口投与製品。

(項目 1 3)

1 種または複数種の薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて N - (2 , 6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) - N ' - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) シクロペンチル) メチル) 尿素塩酸塩 (A T R - 1 0 1) を含む、経口投与に適する単位投薬形態の固体医薬組成物であって、A T R - 1 0 1 は、A T R - 1 0 1 の遊離塩基形態として測定したとき、前記単位投薬形態中に約 2 5 0 ~ 7 5 0 m g の範囲のレベルで存在する、固体医薬組成物。

(項目 1 4)

A T R - 1 0 1 が、A T R - 1 0 1 の遊離塩基形態として測定したとき、前記単位投薬形態中に約 5 0 0 m g のレベルで存在する、項目 1 3 に記載の固体医薬組成物。

(項目 1 5)

A T R - 1 0 1 が、A T R - 1 0 1 の遊離塩基形態として測定したとき、前記単位投薬形態中に約 7 0 0 m g のレベルで存在する、項目 1 3 に記載の固体医薬組成物。

(項目 1 6)

A T R - 1 0 1 が、A T R - 1 0 1 の遊離塩基形態として測定したとき、前記単位投薬形態の合計重量の 5 0 重量 % またはそれを超えるレベルで前記単位投薬形態中に存在する、項目 1 3 に記載の固体医薬組成物。

(項目 1 7)

A T R - 1 0 1 が、A T R - 1 0 1 の遊離塩基形態として測定したとき、前記単位投薬

形態の合計重量の60重量%またはそれを超えるレベルで前記単位投薬形態中に存在する、項目13に記載の固体医薬組成物。

(項目18)

ATR-101が、ATR-101の遊離塩基形態として測定したとき、前記単位投薬形態の合計重量の65重量%またはそれを超えるレベルで前記単位投薬形態中に存在する、項目13に記載の固体医薬組成物。

(項目19)

ATR-101が、ATR-101の遊離塩基形態として測定したとき、前記単位投薬形態の合計重量の70重量%またはそれを超えるレベルで前記単位投薬形態中に存在する、項目13に記載の固体医薬組成物。

(項目20)

ATR-101が、約2 μ mのd(0.1)、約12 μ mのd(0.5)、および約49 μ mのd(0.9)の通りの粒径分布を有する、項目13に記載の固体医薬組成物。

(項目21)

前記単位投薬形態が1日1回の投薬用に製剤化されている、項目13に記載の固体医薬組成物。

(項目22)

前記単位投薬形態が1日2回の投薬用に製剤化されている、項目13に記載の固体医薬組成物。

(項目23)

前記単位投薬形態が1日3回または4回の投薬用に製剤化されている、項目13に記載の固体医薬組成物。

(項目24)

前記1種または複数種の薬学的に許容される担体または賦形剤が、1種または複数種の希釈剤、結合剤、粘着剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、粘着防止剤、流動促進剤、および界面活性剤から選択される、項目13に記載の固体医薬組成物。

(項目25)

錠剤形態である、項目13に記載の固体医薬組成物。

(項目26)

前記錠剤が30分未満の崩壊時間を有する、項目25に記載の固体医薬組成物。

(項目27)

前記錠剤が0.5%未満の摩損度を有する、項目25に記載の固体医薬組成物。

(項目28)

前記錠剤がコーティング錠剤である、項目25に記載の固体医薬組成物。

(項目29)

単位投薬形態のATR-101をそれを必要とする対象に経口投与するステップを含む、項目13から28のいずれか一項に記載の固体医薬組成物を投与する方法。

(項目30)

単位投薬形態のATR-101の経口投与時またはそれに近い時点における酸性薬剤の経口投与をさらに含む、項目29に記載の固体医薬組成物を投与する方法。

(項目31)

前記酸性薬剤が酸性水溶液である、項目30に記載の方法。

(項目32)

前記酸性水溶液が、両端の数字を含めて2.0~3.5の範囲のpHを有する、項目31に記載の方法。

(項目33)

前記酸性水溶液が、両端の数字を含めて2.2~3.0の範囲のpHを有する、項目31に記載の方法。

(項目34)

前記酸性水溶液が、両端の数字を含めて2.3~2.7の範囲のpHを有する、項目3

1 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記酸性水溶液が、ダイエットタイプでないコーラ飲料である、項目 3 1 に記載の方法

。

(項目 3 6)

前記酸性薬剤が固体投薬形態である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記固体投薬形態が、クエン酸の固体投薬形態である、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記対象が、非がん性障害を有する、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記対象が、非がん性内分泌障害を有する、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記対象が、クッシング症候群、先天性副腎皮質過形成、および / または 2 1 - ヒドロキシラーゼ欠損症を有する、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記対象が、がん性障害を有する、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記対象が A C C を有する、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記対象が前立腺がんを有する、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 4)

副腎皮質癌の処置を必要とする患者においてそれを行う方法であって、前記患者に、治療有効量の項目 1 から 9 に記載の固体薬物形態、項目 1 0 から 1 2 に記載の経口投与製品、または項目 1 3 から 2 8 に記載の固体医薬組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 4 5)

クッシング症候群の処置を必要とする患者においてそれを行う方法であって、前記患者に、治療有効量の項目 1 から 9 に記載の固体薬物形態、項目 1 0 から 1 2 に記載の経口投与製品、または項目 1 3 から 2 8 に記載の固体医薬組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 4 6)

良性腺腫、ホルモン産生の増加、副腎皮質癌、先天性副腎皮質過形成、過剰なコルチゾール産生、過剰なコルチゾール産生と関連する症状、高アルドステロン症、または 2 1 - ヒドロキシラーゼ欠損症の処置を必要とする患者においてそれを行う方法であって、前記患者に、治療有効量の項目 1 から 9 に記載の固体薬物形態、項目 1 0 から 1 2 に記載の経口投与製品、または項目 1 3 から 2 8 に記載の固体医薬組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 4 7)

副腎皮質腫瘍サイズの縮小を必要とする患者においてそれを行う方法であって、前記患者に、治療有効量の項目 1 から 9 に記載の固体薬物形態、項目 1 0 から 1 2 に記載の経口投与製品、または項目 1 3 から 2 8 に記載の固体医薬組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 4 8)

共投与用の酸性薬剤、または単位投薬形態の A T R - 1 0 1 の経口投与時もしくはそれに近い時点における酸性薬剤との共投与に関する指示書と組み合わせられた、項目 1 3 から 2 8 のいずれか一項に記載の固体医薬組成物の複数の経口単位投薬形態を含むキット。

(項目 4 9)

結晶化させた 2 , 6 - ジイソプロピルアニリン塩酸塩を合成の中間体として用いるステップを含む、98% (w / w) を超える純度レベルの N - (2 , 6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) - N ' - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) シクロペンチル) メチル) 尿素塩酸塩の作製方法。

(項目 5 0)

イソシアネートカップリングステップにおいて 2 , 6 - ジイソプロピルアニリン塩酸塩を用いて、遊離塩基としての N - (2 , 6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) - N ' - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) シクロペンチル) メチル) 尿素を生成する、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記イソシアネートカップリングステップのイソシアネートを *i n s i t u* で生成する、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

項目 4 9 から 5 1 のいずれか一項に記載の方法に従って作製された、98 % (w / w) を超える純度レベルの N - (2 , 6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) - N ' - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) シクロペンチル) メチル) 尿素塩酸塩。

(項目 5 3)

98 % (w / w) を超える純度レベルの N - (2 , 6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) - N ' - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) シクロペンチル) メチル) 尿素塩酸塩。

(項目 5 4)

98 . 5 % (w / w) を超える純度レベルである、項目 5 3 に記載の N - (2 , 6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) - N ' - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) シクロペンチル) メチル) 尿素塩酸塩。

(項目 5 5)

99 % (w / w) を超える純度レベルである、項目 5 3 に記載の N - (2 , 6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル) - N ' - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) シクロペンチル) メチル) 尿素塩酸塩。