

【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 07 C	275/28	(2006.01)
C 07 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 07 C	275/28
C 07 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2μmのd(0.1)、約12μmのd(0.5)、および約49μm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】

5~20μm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】

9 8 % ( 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】

9 8 . 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】

9 9 % ( 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】

9 8 % ( 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】

9 8 . 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】

9 9 % ( 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6~18μm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8~16μm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10~14μm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1μm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60μm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(DSC)の開始が約228.28であり、吸熱が約230.93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)

98%(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10)

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11)

25~750mgの前記固体薬物形態を含有するカプセル剤である、項目10に記載の経口投与製品。

(項目12)

25~750mg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10に記載の経口投与製品。

(項目13)

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(ATR-101)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、ATR-101は、ATR-101の遊離塩基形態として測定したとき、前記単位投薬形態中に約250~750mgの範囲のレベルで存在する、固体医薬組成物。

(項目14)

ATR-101が、ATR-101の遊離塩基形態として測定したとき、前記単位投薬形態中に約500mgのレベルで存在する、項目13に記載の固体医薬組成物。

(項目15)

ATR-101が、ATR-101の遊離塩基形態として測定したとき、前記単位投薬形態中に約700mgのレベルで存在する、項目13に記載の固体医薬組成物。

(項目16)

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50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17)

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 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 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、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 31 に記載の方法。

1に記載の方法。(項目35)

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31に記載の方法。

。(項目36)

前記酸性薬剤が固体投薬形態である、項目30に記載の方法。

(項目37)

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36に記載の方法。

(項目38)

前記対象が、非がん性障害を有する、項目29に記載の方法。

(項目39)

前記対象が、非がん性内分泌障害を有する、項目38に記載の方法。

(項目40)

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21-ヒドロキシラーゼ欠損症を有する、項目38に記載の方法。

(項目41)

前記対象が、がん性障害を有する、項目29に記載の方法。

(項目42)

前記対象がACCを有する、項目41に記載の方法。

(項目43)

前記対象が前立腺がんを有する、項目41に記載の方法。

(項目44)

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10から12に記載の経口投与製品、または項目13から28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45)

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10から12に記載の経口投与製品、または項目13から28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46)

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21-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10から12に記載の経口投与製品、または項目13から28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47)

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10から12に記載の経口投与製品、または項目13から28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48)

共投与用の酸性薬剤、または単位投薬形態のATR-101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された、項目13から28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49)

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'-(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50)

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49に記載の方法。

(項目51)

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in situで生成する、項目50に記載の方法。

(項目52)

項目49から51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53)

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54)

98.5%(w/w)を超える純度レベルである、項目53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55)

99%(w/w)を超える純度レベルである、項目53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。