

【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7月5日(2018.7.5)

【公表番号】特表2017-523142(P2017-523142A)

【公表日】平成29年8月17日(2017.8.17)

【年通号数】公開・登録公報2017-031

【出願番号】特願2016-572533(P2016-572533)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 1/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/107 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/5513 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/4178 (2006.01)

A 6 1 K 31/167 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 1/08

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/02

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/28

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 25/20

A 6 1 K 31/5513

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/167

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月23日(2018.5.23)

【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】

60～200 nmの範囲の平均粒子径を有する液滴であるモノ不飽和脂肪酸液滴に封入された医薬的に活性な物質；

ポリエーテル、マクロゴールグリセリドおよび多糖の混合物を含む非イオン性界面活性剤系；ならびに

医薬的に許容されるアジュバントを含む医薬水中油型ナノエマルジョン。

【請求項 2】

該医薬的に活性な物質が親油性または部分的に親油性であり、抗精神病剤、制吐剤、鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤および任意の親油性ベース薬物からなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

該抗精神病剤がジブラシドン、フルフェナジン、ハロペリドール、オランザピン、クロルプロマジン、リスペリドン、アリピプラゾール、モリンドン、ロキサピン、スルピリド、好ましくはオランザピンまたはリスペリドン、またはその医薬的に許容される塩である、請求項2に記載の組成物。

【請求項 4】

該制吐剤がジフェンヒドリネート(diphenhydramine)、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、メクリジン、オンダンセトロン、プロメタジン、プロクロルペラジン、好ましくはオンダンセトロンまたはその医薬的に許容される塩である、請求項2または3に記載の組成物。

【請求項 5】

該鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤がメサドン、ジアモルフィン、フェンタニル、ブプレノルフィン、テマゼパム、ピラセタム、スフェンタニル、メフェナム酸、ナプロキセン、ピロキシカム、インドメタシン、バルデコキシブ、セレコキシブ、プロベネシド、ナブメトン、イブプロフェン、フルルビプロフェン、イソキシカム、メクロフェナム酸、フェンクロズ酸、フェニルブタゾン、好ましくはパラセタモールより選択される、請求項2～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

該モノ不飽和脂肪酸が約5～25%w/wの範囲、好ましくは7.5～10%w/wの範囲のオレイン酸である、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

該ポリエーテル界面活性剤が2～20%w/wの範囲のポリエチレングリコールと2.5～10%w/wの範囲のtranscutolの組合せである、請求項1～6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

該ポリエーテル界面活性剤が2～20%w/wの範囲、好ましくは15%w/wのポリエチレングリコールである、請求項1～7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

該マクロゴールグリセリド界面活性剤が、12～25%w/wの範囲のカプリロカプロイルマ

クロゴール-8グリセリドもしくはacconon CC 6またはその組合せである、請求項1~8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 0】

該多糖界面活性剤がポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、好ましくはポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン(80)ソルビタンモノオレエートおよびソルビタンモノオレエートまたはその組合せより選択される、請求項1~9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 1】

該多糖界面活性剤が2~30%w/wの範囲、好ましくは5~25%w/wである、請求項1~10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 2】

ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールまたはクロロブタノールが交互に共溶媒として用いられる、請求項1~11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

該アジュバントが、安定化剤、抗酸化剤、防腐剤、粘膜付着剤、緩衝剤、吸収促進剤およびpH調節剤より選択される、請求項1~12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

該抗酸化剤が0.01~0.2%w/wの範囲でブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、アスコルビン酸およびトコフェロールより選択されるかまたはその組合せである、請求項13に記載の組成物。

【請求項 1 5】

該吸収促進剤がマクロゴール-15-ヒドロキシステアレート、グリココール酸ナトリウムおよびカプリル酸ナトリウムより選択されるかまたはその組合せである、請求項13または14に記載の組成物。

【請求項 1 6】

該組成物がオレイン酸、ポリエチレングリコール、カプリロカプロイルマクロゴール-8グリセリドおよびポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレートの存在下で；オランザピン、オンダンセトロンまたはリスペリドンより選択される医薬的に活性な物質を含み、経鼻投与に適する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 1 7】

片頭痛、群発性頭痛、悪心、嘔吐、精神病または睡眠障害の処置または予防のための、請求項16に記載の組成物。

【請求項 1 8】

該組成物がポリエチレングリコール；カプリロカプロイルマクロゴール-8グリセリドおよびポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレートの存在下で；医薬的に活性な物質パラセタモールを含み、眼溶液として適する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 1 9】

眼内圧の処置または低下のための、請求項18に記載の組成物。

【請求項 2 0】

i) モノ不飽和脂肪酸、ポリエーテル界面活性剤、マクロゴールグリセリド界面活性剤および多糖界面活性剤の存在下で周囲温度にて攪拌下油層を形成する工程；

ii) 周囲温度で一定攪拌下、治療量の医薬的に活性な物質を該油層へ加え、60~200 nmの範囲の粒子径を有する液滴である該モノ不飽和脂肪酸液滴に該活性物質を封入し、均質な油層を得る工程；ならびに

iii) 攪拌下水性媒体を該均質な油層へ加え、水中油型エマルジョンを得る工程を含む請求項1に記載の水中油型エマルジョン組成物の製造法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

【図7】図7A～図7Fは、様々な条件下での本発明の例示的な組成物No. 7のナノメーター（nm）における粒子径分布、多分散指数（PDI）およびゼータ電位（MV）を示す。図7Aは、開始時（室温）条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：143.5；PDI：0.266；ゼータ電位：0.0327を示す。図7Bは、2-8 条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：144.9；PDI：0.255；ゼータ電位：-0.0155を示す。図7Cは、25 /60%RH（相対湿度）条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：158.6；PDI：0.276；ゼータ電位：0.0863を示す。図7Dは、30 /65%RH条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：163.8；PDI：0.276；ゼータ電位：0.28を示す。図7Eは、30 /75%RH条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：170.4；PDI：0.306；ゼータ電位：0.495を示す。図7Fは、40 /75%RH条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：156.5；PDI：0.282；ゼータ電位：-0.0123を示す。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

【図9】図9A～図9Fは、様々な条件下での本発明の例示的な組成物No. 9のナノメーター（nm）における粒子径分布、多分散指数（PDI）およびゼータ電位（MV）を示す。図9Aは、開始時（室温）条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：96.11；PDI：0.245；ゼータ電位：-0.00741を示す。図9Bは、2～8 条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：87.26；PDI：0.306；ゼータ電位：-0.0881を示す。図9Cは、25 /60%RH（相対湿度）条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：74.91；PDI：0.284；ゼータ電位：-0.432を示す。図9Dは、40 /75%RH条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：91.65；PDI：0.388；ゼータ電位：-0.0307を示す。図9Eは、加熱冷却サイクル条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：93.43；PDI：0.368；ゼータ電位：-0.175を示す。図9Fは、凍結融解サイクル条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：82.68；PDI：0.239；ゼータ電位：-0.0868を示す。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

【図18】図18A～図18Dは、様々な条件下での本発明の例示的な組成物No. 18のナノメーター（nm）における粒子径分布、多分散指数（PDI）およびゼータ電位（MV）を示す。図18Aは、開始時（室温）条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：142.5；PDI：0.449；ゼータ電位：-0.248を示す。図18Bは、2～8 条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：146.7；PDI：0.405；ゼータ電位：-0.389を示す。図18Cは、25 /60%RH（相対湿度）条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：131.4；PDI：0.447；ゼータ電位：-0.361を示す。図18Dは、40 /75%RH条件下での粒子径分布；粒子径（nm）：144.9；PDI：0.331；ゼータ電位：-0.229を示す。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

本明細書で言及する用語「部分的に水に可溶性」は、欧州薬局方の定義で提供され、生物薬剤学分類システムでクラスIIおよびクラスIVに記載されるように、やや溶けにくい（

薬物1グラムが溶媒30～100 mlに溶解される)、溶けにくい(薬物1グラムが溶媒100～1000 mlに溶解される)、および/または極めて溶けにくい(薬物1グラムが溶媒1000～10000 mlに溶解される)を含む。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0168

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0168】

雄のSprague Dawleyラットにおける経口および筋肉内投与のコントロール群とのオンダンセトロンマイクロエマルジョンの鼻腔内投与後のオンダンセトロン薬物動態パラメーターの比較。

【表12】

表10

経路/組成物 (用量)	マトリックス	Tmax (h)	Cmax (ng/ml)	AUCinf (ng.h/ml)	T1/2 (h)	T/P比
IN/組成物 (0.82 mg/kg)	血漿	0.50	15.59	20.63	2.22	0.90
	脳	0.17	19.63	18.61	0.43	
PO 組成物 (0.82 mg/kg)	血漿	1.00	1.88	6.97	2.30	0.00
	脳	0.00	0.00	0.00	0.00	

IN-鼻腔内; IM-筋肉内; PO-経口、NA-適用せず。IMおよび経口組成物は、pKパラメーターの比較のために取られたコントロール群である。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0185

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0185】

本発明は、文献に記載の同様の組成物からの基準の少なくとも1つ、すなわちより高い薬物負荷、より良好なインビボ性能、作用の速い発現などにおいて優れている。このより高い薬物含有量でさえ、開発された系は、適切な物理化学特性を示す。本発明の利益は、約10～80 mg/mlの濃度において、親油性および中度に親油性な化合物についてより高い薬物濃度の組成物を製造することである。

本発明は、以下の態様および実施態様を含む。

[1]

60～200 nmの範囲の平均粒子径を有する液滴であるモノ不飽和脂肪酸液滴に封入された医薬的に活性な物質;

ポリエーテル、マクロゴールグリセリドおよび多糖の混合物を含む非イオン性界面活性剤系; ならびに

医薬的に許容されるアジュバントを含む医薬水中油型ナノエマルジョン。

[2]

該医薬的に活性な物質が親油性または部分的に親油性であり、抗精神病剤、制吐剤、鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤または任意の親油性ベース薬物からなる群より選択される、[1]に記載の組成物。

[3]

該抗精神病剤がジプラシドン、フルフェナジン、ハロペリドール、オランザピン、クロルプロマジン、リスベリドン、アリピプラゾール、モリンドン、ロキサピン、スルピリド

、好ましくはオランザピンまたはリスペリドンおよびその医薬的に許容される塩である、
[2]に記載の組成物。

[4]

該制吐剤がジフェンヒドリネート (diphenhydramine)、ジフェンヒドラミン、ドキシ
ラミン、メクリジン、オンダンセトロン、プロメタジン、プロクロルペラジン、好ましく
はオンダンセトロンまたはその医薬的に許容される塩である、[2]に記載の組成物。

[5]

該鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤がメサドン、ジアモルフィン、フェンタニル、ブプレノル
フィン、テマゼパム、ピラセタム、スフェンタニル、メフェナム酸、ナプロキセン、ピロ
キシカム、インドメタシン、バルデコキシブ、セレコキシブ、プロベネシド、ナブメトン
、イブプロフェン、フルルビプロフェン、イソキシカム、メクロフェナム酸、フェンクロ
ズ酸、フェニルブタゾン、好ましくはパラセタモールより選択される、[2]に記載の組成
物。

[6]

該モノ不飽和脂肪酸が約5～25%w/wの範囲、好ましくは7.5～10%w/wの範囲のオレイン
酸である、[1]に記載の組成物。

[7]

該ポリエーテル界面活性剤が2～20%w/wの範囲のポリエチレングリコールと2.5～10%w
/wのtranscutolの組合せである、[1]に記載の組成物。

[8]

該ポリエーテル界面活性剤が2～20%w/wの範囲、好ましくは15%w/wのポリエチレン
グリコールである、[1]に記載の組成物。

[9]

該マクロゴールグリセリド界面活性剤が、12～25%w/wの範囲のカプリロカプロイルマ
クロゴール-8グリセリドもしくはacconon CC 6またはその組合せである、[1]に記載の組
成物。

[10]

該多糖界面活性剤がポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、好ましくはポリオ
キシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン(80)ソルビタンモノオ
レエートおよびソルビタンモノオレエートまたはその組合せより選択される、[1]に記載
の組成物。

[11]

該多糖界面活性剤が2～30%w/wの範囲、好ましくは5～25%w/wである、[10]に記載の組
成物。

[12]

ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールまたはクロロブタノールが交互に共溶
媒として用いられる、[1]に記載の組成物。

[13]

該アジュバントが、安定化剤、抗酸化剤、防腐剤、粘膜付着剤、緩衝剤、吸収促進剤お
よびpH調節剤である、[1]に記載の組成物。

[14]

該抗酸化剤が0.01～0.2%w/wの範囲でブチル化ヒドロキシルエン、ブチル化ヒドロキ
シアニソール、アスコルビン酸およびトコフェロールより選択されるかまたはその組合せ
である、[13]に記載の組成物。

[15]

該吸収促進剤がマクロゴール-15-ヒドロキシステアレート、グリココール酸ナトリウム
およびカプリル酸ナトリウムより選択されるかまたはその組合せである、[13]に記載の組
成物。

[16]

該組成物がオレイン酸、ポリエチレングリコール、カプリロカプロイルマクロゴール-8

グリセリドおよびポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレートの存在下で；オランザピン、オンダンセトロンまたはリスペリドンより選択される医薬的に活性な物質を含み、経鼻投与に適する、[1]に記載の組成物。

[17]

該組成物が片頭痛、悪心、嘔吐、精神病、睡眠障害のそれぞれの処置または予防における使用のためである、[16]に記載の組成物。

[18]

該組成物がポリエチレングリコール；カプリロカプロイルマクロゴール-8グリセリドおよびポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレートの存在下で；医薬的に活性な物質パラセタモールを含み、眼溶液として適する、[1]に記載の組成物。

[19]

該眼溶液が眼内圧の処置または低下における使用のためである、[18]に記載の組成物。

[20]

悪心、嘔吐、精神病および睡眠障害の処置または予防のための医薬の製造における、[16]に記載の組成物の使用。

[21]

眼内圧の処置または低下のための医薬の製造における、[18]に記載の組成物の使用。

[22]

i) モノ不飽和脂肪酸、ポリエーテル界面活性剤、マクロゴールグリセリド界面活性剤および多糖界面活性剤の存在下で周囲温度にて攪拌下油層を形成する工程；

ii) 周囲温度で一定攪拌下、治療量の医薬的に活性な物質を該油層へ加え、60～200 nmの範囲の粒子径を有する液滴である該モノ不飽和脂肪酸液滴に該活性物質を封入し、均質な油層を得る工程；ならびに

iii) 攪拌下水性媒体を該均質な油層へ加え、水中油型エマルジョンを得る工程を含む[1]に記載の水中油型エマルジョン組成物の製造法。