

【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2年12月17日(2020.12.17)

【公表番号】特表2019-534315(P2019-534315A)

【公表日】令和1年11月28日(2019.11.28)

【年通号数】公開・登録公報2019-048

【出願番号】特願2019-526565(P2019-526565)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/485	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/40	(2006.01)
A 6 1 K	47/18	(2006.01)
A 6 1 K	47/28	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/36	(2006.01)
A 6 1 P	11/16	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/485
A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/40
A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/28
A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/04
A 6 1 P	25/36
A 6 1 P	11/16
A 6 1 K	9/08

【手続補正書】

【提出日】令和2年11月9日(2020.11.9)

【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50  $\mu$ L～約250  $\mu$ Lの水溶液中に、

約1mg～10mgのナルメフェン、その塩、またはその水和物；

約0.2%(w/v)～約1.2%(w/v)の等張剤；および

吸収促進剤

を含む、鼻腔内投与用の薬学的製剤。

【請求項2】

約3mgの塩酸ナルメフェンまたはその水和物を含む、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項3】

前記吸収促進剤がIntravai!(登録商標)(ドデシルマルトシド)を含む、請求項1または2記載の薬学的製剤。

**【請求項4】**

約0.05% (w/v) ~ 約2.5% (w/v) の Intravai (登録商標)(ドデシルマルトシド)を含む、請求項3記載の薬学的製剤。

**【請求項5】**

約0.1% (w/v) ~ 約0.5% (w/v) の Intravai (登録商標)(ドデシルマルトシド)を含む、請求項3記載の薬学的製剤。

**【請求項6】**

約0.1mg ~ 約0.5mgの安定化剤をさらに含む、請求項1~5のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

**【請求項7】**

pH 3.5 ~ 5.5を実現するのに十分な量の酸または塩基をさらに含む、請求項1~6のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

**【請求項8】**

前記等張剤がNaClを含む、請求項1~7のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

**【請求項9】**

前記安定化剤がエデト酸二ナトリウムを含む、請求項6記載の薬学的製剤。

**【請求項10】**

前記製剤が、約100 μLの量で提供される、請求項1~9のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

**【請求項11】**

前記製剤が、約75 μLの量で提供される、請求項1~9のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

**【請求項12】**

前記製剤が、3mgのナルメフェンを含む、請求項10または11に記載の薬学的製剤。

**【請求項13】**

前記吸收促進剤が塩化ベンザルコニウムを含む、請求項1~12のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

**【請求項14】**

約75 μL ~ 約100 μLの水溶液中に、

約3mgの塩酸ナルメフェン；

約0.1% (w/v) ~ 約0.5% (w/v) の Intravai (登録商標)(ドデシルマルトシド)；

約0.2% (w/v) ~ 約1.2% (w/v) のNaCl；

約0.1mg ~ 約0.5mgのエデト酸二ナトリウム；および

pH 3.5 ~ 5.5を実現するのに十分な量の酸または塩基

を含む、鼻腔内投与用の薬学的製剤。

**【請求項15】**

塩化ベンザルコニウムをさらに含む、請求項14に記載の薬学的製剤。

**【請求項16】**

患者への薬学的製剤の経鼻送達に適したデバイスであって、該デバイスの操作によって該患者の1つの鼻孔内へと薬学的製剤が送達され、該デバイスが、請求項1~15のいずれか一項に記載の薬学的製剤を含む、前記デバイス。

**【請求項17】**

それを必要とする患者において少なくとも3時間にわたってオピオイド過剰摂取またはその症状を処置するのに使用するための、請求項1~15のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

**【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 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0022】

40分以内に少なくとも5ng/mLのC<sub>max</sub>に達する、ナルメフェンを含む鼻腔内薬学的製剤も本明細書において開示される。

## [本発明1001]

約50～約250μLの水溶液中に、

約1～10mgの塩酸ナルメフェンまたはその水和物；

約0.2～約2.0mgの等張剤；および

吸収促進剤

を含む、鼻腔内投与用の薬学的製剤。

## [本発明1002]

約3mgの塩酸ナルメフェンまたはその水和物を含む、本発明1001の薬学的製剤。

## [本発明1003]

前記吸収促進剤が塩化ベンザルコニウムである、本発明1001の薬学的製剤。

## [本発明1004]

約0.005%～約0.015%の塩化ベンザルコニウムを含む、本発明1003の薬学的製剤。

## [本発明1005]

前記吸収促進剤が、アルキルサッカライド、アルキルグリコシド、脂肪酸のスクロースエステル、シクロデキストリン、または胆汁酸塩である、本発明1001の薬学的製剤。

## [本発明1006]

前記吸収促進剤がアルキルサッカライドである、本発明1005の薬学的製剤。

## [本発明1007]

前記吸収促進剤が、ドデシルマルトシドまたはテトラデシルマルトシドである、本発明1005の薬学的製剤。

## [本発明1008]

前記吸収促進剤がIntravail(登録商標)(ドデシルマルトシド)である、本発明1005の薬学的製剤。

## [本発明1009]

約0.05%～約2.5%のIntravail(登録商標)(ドデシルマルトシド)を含む、本発明1008の薬学的製剤。

## [本発明1010]

約0.1%～約0.5%のIntravail(登録商標)(ドデシルマルトシド)を含む、本発明1008の薬学的製剤。

## [本発明1011]

約0.1～約0.5mgの安定化剤を含む、本発明1001の薬学的製剤。

## [本発明1012]

pH 3.5～5.5を実現するのに十分な量の酸または塩基を含む、本発明1001の薬学的製剤。

。

## [本発明1013]

pH 3.5～4.5を実現するのに十分な量の酸または塩基を含む、本発明1001の薬学的製剤。

。

## [本発明1014]

約0.1～約0.5mgの安定化剤を含む、本発明1012の薬学的製剤。

## [本発明1015]

前記等張剤がNaClである、本発明1001の薬学的製剤。

## [本発明1016]

前記安定化剤がエデト酸二ナトリウムである、本発明1008の薬学的製剤。

## [本発明1017]

前記酸が塩酸であるか、または前記塩基が水酸化ナトリウムである、本発明1011の薬学的製剤。

## [本発明1018]

前記等張剤がNaClであり、前記吸收促進剤が塩化ベンザルコニウムであり、前記安定化剤がエデト酸二ナトリウムであり、かつ前記酸が塩酸であるかまたは前記塩基が水酸化ナトリウムである、本発明1014の薬学的製剤。

[本発明1019]

約100 μLの水溶液中に、  
約3mgの塩酸ナルメフェン；  
約0.74mgのNaCl；  
約0.01mgの塩化ベンザルコニウム；  
約0.2mgのエデト酸二ナトリウム；および  
pH 3.5～5.5を実現するのに十分な量の塩酸または水酸化ナトリウム  
を含む、本発明1014の薬学的製剤。

[本発明1020]

前記等張剤がNaClであり、前記吸收促進剤がIntravail(登録商標)(ドデシルマルトシド)であり、前記安定化剤がエデト酸二ナトリウムであり、かつ前記酸が塩酸であるかまたは前記塩基が水酸化ナトリウムである、本発明1014の薬学的製剤。

[本発明1021]

約100 μLの水溶液中に、  
約3mgの塩酸ナルメフェン；  
約0.74mgのNaCl；  
約0.25mgのIntravail(登録商標)(ドデシルマルトシド)；  
約0.2mgのエデト酸二ナトリウム；および  
pH 3.5～5.5を実現するのに十分な量の塩酸または水酸化ナトリウム  
を含む、本発明1016の薬学的製剤。

[本発明1022]

前記薬学的製剤が2種類の吸收促進剤を含み、前記等張剤がNaClであり、該吸收促進剤が塩化ベンザルコニウムおよびIntravail(登録商標)(ドデシルマルトシド)であり、前記安定化剤がエデト酸二ナトリウムであり、かつ前記酸が塩酸であるかまたは前記塩基が水酸化ナトリウムである、本発明1014の薬学的製剤。

[本発明1023]

約100 μLの水溶液中に、  
約3mgの塩酸ナルメフェン；  
約0.74mgのNaCl；  
約0.01mgの塩化ベンザルコニウム；  
約0.25mgのIntravail(登録商標)(ドデシルマルトシド)；  
約0.2mgのエデト酸二ナトリウム；および  
pH 3.5～5.5を実現するのに十分な量の塩酸または水酸化ナトリウム  
を含む、本発明1018の薬学的製剤。

[本発明1024]

患者への薬学的組成物の経鼻送達に適した使い捨てのプライミング済デバイスであって、該デバイスの操作によって該患者の1つの鼻孔内へと薬学的組成物が送達され、該デバイスが、

約1～10mgの塩酸ナルメフェンまたはその水和物；  
約0.1mg～約5.0mgの等張剤；および  
吸收促進剤  
を含む約50～約250 μLの水溶液である薬学的組成物を含む、前記デバイス。

[本発明1025]

約3mgの塩酸ナルメフェンまたはその水和物を含む、本発明1024のデバイス。

[本発明1026]

前記吸收促進剤が塩化ベンザルコニウムである、本発明1024のデバイス。

[本発明1027]

約0.005%～約0.015%の塩化ベンザルコニウムを含む、本発明1024のデバイス。

[本発明1028]

前記吸収促進剤が、アルキルサッカライド、アルキルグリコシド、脂肪酸のスクロースエステル、シクロデキストリン、または胆汁酸塩である、本発明1024のデバイス。

[本発明1029]

前記吸収促進剤がアルキルサッカライドである、本発明1024のデバイス。

[本発明1030]

前記吸収促進剤がIntravail(登録商標)(ドデシルマルトシド)である、本発明1024のデバイス。

[本発明1031]

約0.05%～約2.5%のIntravail(登録商標)(ドデシルマルトシド)を含む、本発明1024のデバイス。

[本発明1032]

約0.1%～約0.5%のIntravail(登録商標)(ドデシルマルトシド)を含む、本発明1024のデバイス。

[本発明1033]

前記等張剤がNaClである、本発明1024のデバイス。

[本発明1034]

安定化剤；および

pH 3.5～5.5を実現するのに十分な量の酸または塩基を含む、本発明1024のデバイス。

[本発明1035]

前記等張剤がNaClであり、前記吸収促進剤が塩化ベンザルコニウムであり、前記安定化剤がエデト酸二ナトリウムであり、かつ前記酸が塩酸であるかまたは前記塩基が水酸化ナトリウムである、本発明1034のデバイス。

[本発明1036]

約100 μLの前記水溶液が、

約3mgの塩酸ナルメフェン；

約0.74mgのNaCl；

約0.01mgの塩化ベンザルコニウム；

約0.2mgのエデト酸二ナトリウム；および

pH 3.5～5.5を実現するのに十分な量の塩酸または水酸化ナトリウムを含む、本発明1024のデバイス。

[本発明1037]

前記等張剤がNaClであり、前記吸収促進剤がIntravail(登録商標)(ドデシルマルトシド)であり、前記安定化剤がエデト酸二ナトリウムであり、かつ前記酸が塩酸であるかまたは前記塩基が水酸化ナトリウムである、本発明1034のデバイス。

[本発明1038]

約100 μLの前記水溶液が、

約3mgの塩酸ナルメフェン；

約0.74mgのNaCl；

約0.25mgのIntravail(登録商標)(ドデシルマルトシド)；

約0.2mgのエデト酸二ナトリウム；および

pH 3.5～5.5を実現するのに十分な量の塩酸または水酸化ナトリウムを含む、本発明1024のデバイス。

[本発明1039]

前記薬学的組成物が2種類の吸収促進剤を含み、前記等張剤がNaClであり、該吸収促進剤が塩化ベンザルコニウムおよびIntravail(登録商標)(ドデシルマルトシド)であり、前記安定化剤がエデト酸二ナトリウムであり、かつ前記酸が塩酸であるかまたは前記塩基が水酸化ナトリウムである、本発明1034のデバイス。

[本発明1040]

約100  $\mu$ Lの前記水溶液が

約3mgの塩酸ナルメフェン；

約0.74mgのNaCl；

約0.01mgの塩化ベンザルコニウム；

約0.25mgのIntravail(登録商標)(ドデシルマルトシド)；

約0.2mgのエデト酸二ナトリウム；および

pH 3.5～5.5を実現するのに十分な量の塩酸または水酸化ナトリウムを含む、本発明1024のデバイス。

[本発明1041]

片手で操作可能である、本発明1024のデバイス。

[本発明1042]

リザーバーの容積が約140  $\mu$ L以下である、本発明1024のデバイス。

[本発明1043]

1回の操作で前記リザーバー内にある約100  $\mu$ Lの前記水溶液が前記患者に送達される、本発明1024のデバイス。

[本発明1044]

1回の操作につき送達される用量の90%信頼区間が±約2%である、本発明1035のデバイス。

[本発明1045]

1回の操作につき送達される用量の95%信頼区間が±約2.5%である、本発明1041のデバイス。

[本発明1046]

送達時間が約25秒未満である、本発明1041のデバイス。

[本発明1047]

送達時間が約20秒未満である、本発明1041のデバイス。

[本発明1048]

前記薬学的組成物が前記患者に経鼻送達されると、鼻咽頭内または外部に流れ出ることによって該薬学的組成物の約20%未満が鼻腔を離れる、本発明1041のデバイス。

[本発明1049]

前記薬学的組成物が前記患者に経鼻送達されると、鼻咽頭内または外部に流れ出ることによって該薬学的組成物の約10%未満が鼻腔を離れる、本発明1043のデバイス。

[本発明1050]

前記薬学的組成物が前記患者に経鼻送達されると、鼻咽頭内または外部に流れ出ることによって該薬学的組成物の約5%未満が鼻腔を離れる、本発明1049のデバイス。

[本発明1051]

前記患者における前記塩酸ナルメフェンの血漿中濃度対時間曲線のT<sub>max</sub>が約10～約30分である、本発明1024のデバイス。

[本発明1052]

前記患者が、オピオイド過剰摂取患者またはオピオイド過剰摂取の疑いのある患者である、本発明1036、1038、または1040のデバイス。

[本発明1053]

前記患者が、呼吸抑制、中枢神経系抑制、心血管抑制、意識レベルの変化、縮瞳、低酸素血症、急性肺傷害、誤嚥性肺炎、鎮静、低血圧、刺激に対する不反応性、無意識、呼吸停止；不規則な脈または脈の停止、窒息またはゴロゴロ音(gurgling sound)、青色または紫色の爪または唇、筋緊張の低下、瞳孔収縮、および嘔吐から選択される1つまたは複数の症状を示す、本発明1052のデバイス。

[本発明1054]

前記患者が呼吸抑制を示す、本発明1053のデバイス。

[本発明1055]

前記呼吸抑制が、オピオイドの違法使用によって引き起こされるか、または医療用オピオイド治療中のオピオイドの偶発的誤用によって引き起こされる、本発明1054のデバイス。

[本発明1056]

前記治療有効量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を本質的に含む処置の後、少なくとも約4時間にわたって前記患者に呼吸抑制が無い、本発明1054のデバイス。

[本発明1057]

前記治療有効量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を本質的に含む処置の後、少なくとも約8時間にわたって前記患者に呼吸抑制が無い、本発明1054のデバイス。

[本発明1058]

前記治療有効量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を本質的に含む処置の後、少なくとも約12時間にわたって前記患者に呼吸抑制が無い、本発明1054のデバイス。

[本発明1059]

前記治療有効量の前記オピオイドアンタゴニストの送達を本質的に含む処置の後、少なくとも約14時間にわたって前記患者に呼吸抑制が無い、本発明1054のデバイス。

[本発明1060]

前記患者が、臥位、仰臥位、または回復体位である、本発明1052のデバイス。

[本発明1061]

患者への薬学的製剤の経鼻送達に適した使い捨てのプライミング済デバイスであって、該デバイスの操作によって該患者の鼻孔内へと薬学的製剤が送達され、該デバイスが、本発明1001～1023のいずれかの薬学的組成物を含む、前記デバイス。

[本発明1062]

患者への薬学的製剤の経鼻送達に適したプライミング済の2回投与用デバイスであって、該デバイスの操作によって該患者の少なくとも1つの鼻孔内へと薬学的製剤が送達され、該デバイスが、第1のリザーバー内に存在する第1の体積の本発明1001～1023のいずれかの薬学的組成物と、第2のリザーバー内に存在する第2の体積の本発明1001～1023のいずれかの薬学的組成物とを含む、前記デバイス。

[本発明1063]

患者におけるオピオイド過剰摂取またはその症状を処置する方法であって、それを必要とする患者に、本発明1001～1023のいずれかの薬学的製剤を経鼻投与するか、またはある用量のナルメフェンを本発明1024～1062のいずれかのデバイスを用いて経鼻投与する工程であって、それによって該患者におけるオピオイド過剰摂取またはその症状が処置される、工程を含む、前記方法。

[本発明1064]

患者においてオピオイドによって誘発された麻薬性抑制または呼吸抑制からの完全回復または部分回復を誘導する方法であって、それを必要とする患者に、本発明1001～1023のいずれかの薬学的製剤を経鼻投与するか、またはある用量のナルメフェンを本発明1024～1062のいずれかのデバイスを用いて経鼻投与する工程であって、それによって患者においてオピオイドによって誘発された麻薬性抑制または呼吸抑制からの完全回復または部分回復が誘導される、工程を含む、前記方法。

[本発明1065]

患者において発症して15分以内にオピオイド過剰摂取またはその症状を処置する方法であって、それを必要とする患者に、本発明1001～1023のいずれかの薬学的製剤を経鼻投与するか、またはある用量のナルメフェンを本発明1024～1062のいずれかのデバイスを用いて経鼻投与する工程であって、それによって該患者におけるオピオイド過剰摂取またはその症状が処置される、工程を含む、前記方法。

[本発明1066]

患者において少なくとも3時間にわたってオピオイド過剰摂取またはその症状を処置する方法であって、それを必要とする患者に、本発明1001～1023のいずれかの薬学的製剤を経鼻投与するか、またはある用量のナルメフェンを本発明1024～1062のいずれかのデバイ

スを用いて経鼻投与する工程であって、それによって該患者におけるオピオイド過剰摂取またはその症状が処置される、工程を含む、前記方法。

[本発明1067]

患者において発症して15分以内に、かつ少なくとも3時間にわたってオピオイド過剰摂取またはその症状を処置する方法であって、それを必要とする患者に、本発明1001～1023のいずれかの薬学的製剤を経鼻投与するか、またはある用量のナルメフェンを本発明1024～1062のいずれかのデバイスを用いて経鼻投与する工程であって、それによって該患者におけるオピオイド過剰摂取またはその症状が処置される、工程を含む、前記方法。

[本発明1068]

患者におけるオピオイド過剰摂取またはその症状を処置する方法であって、それを必要とする患者に、本発明1001～1023のいずれかの薬学的製剤を経鼻投与するか、またはある用量のナルメフェンを本発明1024～1062のいずれかのデバイスを用いて経鼻投与する工程であって、それによって該患者におけるオピオイド過剰摂取またはその症状が処置され、ナルメフェン血漿中濃度の $T_{max}$ が20分未満である、工程を含む、前記方法。

[本発明1069]

患者におけるオピオイド過剰摂取またはその症状を処置する方法であって、それを必要とする患者に、本発明1001～1023のいずれかの薬学的製剤を経鼻投与するか、またはある用量のナルメフェンを本発明1024～1062のいずれかのデバイスを用いて経鼻投与する工程であって、それによって該患者におけるオピオイド過剰摂取またはその症状が処置され、ナルメフェン血漿中濃度の $T_{max}$ が15分以下である、工程を含む、前記方法。

[本発明1070]

患者におけるオピオイド過剰摂取またはその症状を処置する方法であって、それを必要とする患者に、本発明1001～1023のいずれかの薬学的製剤を経鼻投与するか、またはある用量のナルメフェンを本発明1024～1062のいずれかのデバイスを用いて経鼻投与する工程であって、それによって該患者におけるオピオイド過剰摂取またはその症状が処置され、血漿中薬物濃度の半減期が6時間超である、工程を含む、前記方法。

[本発明1071]

1.5mg IMナルメフェンの曲線下面積(AUC)の約60%であるAUCを有する血漿中濃度対時間曲線を生じる、鼻腔内投与用に製剤化された、約1～10mgの塩酸ナルメフェンまたはその水和物を含む、オピオイド過剰摂取またはその症状を処置するための薬学的組成物。