

【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26年2月6日(2014.2.6)

【公表番号】特表2013-515004(P2013-515004A)

【公表日】平成25年5月2日(2013.5.2)

【年通号数】公開・登録公報2013-021

【出願番号】特願2012-544920(P2012-544920)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/40 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/40 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4468 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 9/40

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/40

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 9/00

A 6 1 K 31/4468

A 6 1 P 25/04

【手続補正書】

【提出日】平成25年12月13日(2013.12.13)

【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】**

患者に医薬活性化合物を投与する方法であって、

(a) 医薬活性化合物と、500 Da～10,000,000 Daであるタンパク質または加水分解されたタンパク質とを含む粉末化組成物を用意する工程；

(b) 前記粉末化組成物と、液体または半固体とを混合して、前記タンパク質または加水分解されたタンパク質が前記医薬活性化合物に結合した安定な溶液または分散物を形成させる工程；および

(c) 前記溶液または分散物を前記患者に経口投与する工程、を含む、前記方法。

【請求項 2】

前記医薬活性化合物と前記タンパク質または加水分解されたタンパク質とが、1:1～1:1,000の比率で存在し；または前記組成物が、1%～30% (w/w)の前記医薬活性化合物と、90%～99% (w/w)の前記タンパク質または加水分解されたタンパク質とを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記タンパク質または加水分解されたタンパク質が、500 Da～1,000,000 Daである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記組成物が変性しているか、または部分的に変性している、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記粉末のサイズが、1～100メッシュである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記液体が水または水溶液である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

分散物の粘度が1 cP～450 cP、または50,000 cP～200,000 cPである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記医薬活性化合物が500 Da未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記医薬活性化合物が、5-HT_{1A}受容体アゴニスト、5-HT₂受容体アンタゴニスト、 α -アドレナリン受容体アゴニスト、 α -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 β -アドレナリン受容体アゴニスト、 β -アドレナリン受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、麻酔剤、アンジオテンシン受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、抗生物質、抗コリン剤、抗凝固剤、抗痙攣剤、抗鬱剤、抗糖尿病剤、抗真菌剤、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、抗精神病剤、抗血小板剤、抗ウイルス剤、抗不安剤、コレステロール低下剤、ドーパミンアゴニスト、ドーパミンアンタゴニスト、エイコサノイド阻害剤、糖質コルチコイド、イオンチャンネル遮断剤、モノアミンオキシダーゼB阻害剤、N-メチルD-アスパラギン酸受容体アンタゴニスト、ノルエピネフリン再取込み阻害剤、プロスタグランジン、プロトンポンプ阻害剤、レニンアンタゴニスト、セロトニン作動薬、ステロイド性抗炎症剤、三環系抗鬱剤、トロンボキサンA₂アゴニスト、トリプタン、血管拡張剤、または栄養補給食品のうちの1種以上である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記タンパク質または加水分解されたタンパク質が、ゼラチン、カゼイン、乳清タンパク質、アルブミン、または大豆タンパク質のうちの1種以上である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記ゼラチンが、A型ゼラチンおよびB型ゼラチンからなる群より選択され；前記乳清タンパク質が、 α -ラクトアルブミン、 β -ラクトグロブリン、ウシ血清アルブミン、グリコマクロペプチド、免疫グロブリン、ラクトフェリン、およびラクトペルオキシダーゼから

なる群より選択され；前記アルブミンが、ウシ血清アルブミンおよびヒト血清アルブミンからなる群より選択され；または前記大豆タンパク質が、 β -コングリシニンおよびグリシニンからなる群より選択される、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記タンパク質または加水分解されたタンパク質が、70%～95% (w/w)の乳清タンパク質または80%～95% (w/w)のカゼインを含む、請求項10に記載の方法。

【請求項13】

前記組成物が、吸収促進剤、抗菌剤、酸化防止剤、緩衝剤、着色料、分散剤、香料、保存剤、可溶化剤、安定化剤、界面活性剤、甘味料、矯味剤、粘度制御剤、およびビタミンからなる群より選択される1種以上の薬剤をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項14】

前記吸収促進剤が、キトサン、A型ゼラチン、およびB型ゼラチンからなる群より選択され；前記抗菌剤が、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、安息香酸プロピル、ソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、およびソルビン酸カルシウムからなる群より選択され；前記緩衝剤の量が、6～8、または6.8～7.2のpHを有する分散物をもたらす；前記緩衝剤が、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、リン酸、およびその製薬上許容し得る塩からなる群より選択され；前記分散剤が、ポリビニルピロリジン、アルキルヒドロキシセルロース、デキストリン、シクロデキストリン、およびポリヒドロキシアルコールからなる群より選択され；前記保存剤が、エチレンジアミン四酢酸および4-ヒドロキシ安息香酸エステルからなる群より選択され；前記可溶化剤が、200 Da～1000 Daのポリエチレングリコール、ソルビトール、グリコールポリオール、およびジプロピレングリコールポリエチレンからなる群より選択され；前記安定化剤が、グリセリン、ペンタエリスリトール、およびアルギン酸ナトリウムからなる群より選択され；前記界面活性剤が、ポリオキシグリセリド、カプリレート、ラウレート、オレエート、モノエチルエーテル、ソルビタンに基づく非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンソルビタンに基づく界面活性剤、乳化剤ブレンド、およびコハク酸トコフェロールポリエチレングリコール1000からなる群より選択され；前記甘味料が、L-アスパルチルフェニルアラニンメチルエステル、ステビアサッカリン塩、シクラミン酸塩、アセフルファム-K、アスパルテム、スクラロース、グリチルリチン酸塩、グルコース、キシロース、リボース、マンノース、フルクトース、デキストロース、ソルビトール、マンニトール、チミジン、およびモネリンからなる群より選択され；前記矯味剤が、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、カラゲナン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロース、またはカルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群より選択され；または前記粘度制御剤が、ゼラチン、アルギン酸、アガロース、寒天、カラゲナン、キサンタンガム、ローカストビーンガム、グアーガム、トラガカント、カラヤゴム、天然ゴム、メチルセルロース、グルコマンナン、ガラクトマンナン、およびグラマンからなる群より選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

医薬活性化合物、および500 kDaより大きいタンパク質または加水分解されたタンパク質を含む粉末化組成物であって、液体または半固体と混合した場合、該タンパク質または加水分解されたタンパク質が前記医薬活性化合物に結合した、経口投与にとって好適な安定な溶液または分散物を形成し、経口投与用に製剤化されている、前記組成物。

【請求項16】

前記医薬活性化合物と前記タンパク質または加水分解されたタンパク質とが、1:1～1:1000の比率で存在し；または前記組成物が、1%～30% (w/w)の医薬活性化合物と、90%～99% (w/w)のタンパク質または加水分解されたタンパク質とを含む、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

前記組成物が変性しているか、または部分的に変性している、請求項15に記載の組成物。

【請求項 18】

前記粉末のサイズが1～100メッシュである、請求項15に記載の組成物。

【請求項 19】

前記液体が水または水溶液である、請求項15に記載の組成物。

【請求項 20】

前記分散物の粘度が1～450 cP、または50,000 cP～200,000 cPである、請求項15に記載の組成物。

【請求項 21】

前記医薬活性化合物が500 Daより大きい、請求項15に記載の組成物。

【請求項 22】

前記医薬活性化合物が、5-HT_{1A}受容体アゴニスト、5-HT₂受容体アンタゴニスト、 α -アドレナリン受容体アゴニスト、 α -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 β -アドレナリン受容体アゴニスト、 β -アドレナリン受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、麻酔剤、アンジオテンシン受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、抗生物質、抗コリン剤、抗凝固剤、抗痙攣剤、抗鬱剤、抗糖尿病剤、抗真菌剤、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、抗精神病剤、抗血小板剤、抗ウイルス剤、抗不安剤、コレステロール低下剤、ドーパミンアゴニスト、ドーパミンアンタゴニスト、エイコサノイド阻害剤、糖質コルチコイド、イオンチャンネル遮断剤、モノアミンオキシダーゼB阻害剤、N-メチルD-アスパラギン酸受容体アンタゴニスト、ノルエピネフリン再取込み阻害剤、プロスタグランジン、プロトンポンプ阻害剤、レニンアンタゴニスト、セロトニン作動薬、ステロイド性抗炎症剤、三環系抗鬱剤、トロンボキサンA2アゴニスト、トリプタン、血管拡張剤、または栄養補給食品のうちの1種以上である、請求項15に記載の組成物。

【請求項 23】

前記タンパク質または加水分解されたタンパク質が、ゼラチン、カゼイン、乳清タンパク質、アルブミン、または大豆タンパク質のうちの1種以上である、請求項15に記載の組成物。

【請求項 24】

前記ゼラチンが、A型ゼラチンおよびB型ゼラチンからなる群より選択され；前記乳清タンパク質が、 α -ラクトアルブミン、 β -ラクトグロブリン、ウシ血清アルブミン、グリコマクロペプチド、免疫グロブリン、ラクトフェリン、およびラクトペルオキシダーゼからなる群より選択され；前記アルブミンが、ウシ血清アルブミンおよびヒト血清アルブミンからなる群より選択され；または前記大豆タンパク質が、 β -コングリシニンおよびグリシニンからなる群より選択される、請求項23に記載の組成物。

【請求項 25】

前記タンパク質または加水分解されたタンパク質が、70%～95% (w/w)の乳清タンパク質または80%～95% (w/w)のカゼインを含む、請求項23に記載の組成物。

【請求項 26】

吸収促進剤、抗菌剤、酸化防止剤、緩衝剤、着色料、分散剤、香料、保存剤、可溶化剤、安定化剤、界面活性剤、甘味料、矯味剤、粘度制御剤、およびビタミンからなる群より選択される1種以上の薬剤をさらに含む、請求項15に記載の組成物。

【請求項 27】

前記吸収促進剤が、キトサン、A型ゼラチン、およびB型ゼラチンからなる群より選択され；前記抗菌剤が、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、安息香酸プロピル、ソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、およびソルビン酸カルシウムからなる群より選択され；前記緩衝剤の量が、6～8、または6.8～7.2のpHを有する分散物をもたらす；前記緩衝剤が、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、リン酸、およびその製薬上許容し得る塩からなる群より選択され；前記分散剤が、ポリビニルピロリジン、アルキルヒドロキシセルロース、デキストリン、シクロデキストリン、およびポリヒドロキシアルコールからなる群より選択され；前記保存剤が、エチレンジアミン四酢酸および4-ヒドロキシ安息香酸エステルからなる群より選択され；前記可溶化剤が、200 Da～1000 Daのポリエ

チレングリコール、ソルビトール、グリコールポリオール、およびジプロピレングリコールポリエチレンからなる群より選択され；前記安定化剤が、グリセリン、ペンタエリスリトール、およびアルギン酸ナトリウムからなる群より選択され；前記界面活性剤が、ポリオキシグリセリド、カプリレート、ラウレート、オレエート、モノエチルエーテル、ソルビタンに基づく非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンソルビタンに基づく界面活性剤、乳化剤ブレンド、およびコハク酸トコフェロールポリエチレングリコール1000からなる群より選択され；前記甘味料が、L-アスパルチルフェニルアラニンメチルエステル、ステビアサッカリン塩、シクラミン酸塩、アセフルファム-K、アスパルテム、スクラロース、グリチルリチン酸塩、グルコース、キシロース、リボース、マンノース、フルクトース、デキストロース、ソルビトール、マンニトール、チミジン、およびモネリンからなる群より選択され；前記矯味剤が、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、カラゲナン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロース、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群より選択され；または前記粘度制御剤が、ゼラチン、アルギン酸、アガロース、寒天、カラゲナン、キサンタンガム、ローカストビーンガム、グアーガム、トラガカント、カラヤゴム、天然ゴム、メチルセルロース、グルコマンナン、ガラクトマンナン、およびグラマンからなる群より選択される、請求項26に記載の組成物。

【請求項28】

請求項15～27のいずれか1項に記載の粉末化組成物と、液体または半固体とを混合することにより調製された、経口投与用の液体または半固体制剤。

【請求項29】

前記液体が水溶液であり；且つ/またはpHが6～8、もしくは6.8～7.2である、請求項28に記載の液体製剤。

【請求項30】

粘度が1 cP～450 cP、または50,000 cP～200,000 cPである、請求項28に記載の液体製剤。

【請求項31】

経口投与用に製剤化された粉末化組成物を調製するための方法であって、
10℃～50℃の範囲の第1の温度で水溶液中にタンパク質または加水分解されたタンパク質を分散させて、タンパク質混合物を形成させること；
前記タンパク質混合物に有効量の医薬活性化合物を添加すること；
前記化合物を前記タンパク質混合物に添加する前または後に、該タンパク質混合物を23℃～60℃の範囲の第2の温度に加熱すること、ここで前記タンパク質または加水分解されたタンパク質の量が前記化合物の有効量を超えている；
前記混合物を5℃～23℃の範囲の第3の温度に冷却すること；および
前記水溶液から前記混合物を分離して、前記粉末化組成物を取得すること、
を含む、前記方法。

【請求項32】

前記タンパク質または加水分解されたタンパク質が、ゼラチン、カゼイン、乳清タンパク質、アルブミン、または大豆タンパク質のうちの1種以上である、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記水溶液が水またはバッファーであり；且つ/または該バッファーが6～8のpHを有する、請求項31に記載の方法。

【請求項34】

前記水溶液が、吸収促進剤、抗菌剤、酸化防止剤、緩衝剤、着色料、分散剤、香料、保存剤、可溶化剤、安定化剤、界面活性剤、甘味料、矯味剤、粘度制御剤、およびビタミンからなる群より選択される1種以上の薬剤をさらに含む、請求項31に記載の方法。

【請求項35】

前記第1の温度範囲が20℃～25℃であり；前記第2の温度範囲が25℃～37℃であり；且つ

/または前記第3の温度範囲が23℃～37℃である、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 6】

溶液または分散物を形成するための、

(a) 液体と混合させて、患者への経口投与にとって好適な安定な溶液または分散物を形成することができる粉末化組成物であって、

i. 1%～30% (w/w) の医薬活性化合物および

ii. 70%～99% (w/w) の500 kDaより大きいタンパク質または加水分解されたタンパク質、

を含み、前記化合物が前記タンパク質に結合した、前記組成物；

(b) 液体；ならびに

(c) 前記粉末化組成物と前記液体との混合に関する説明書と、

(d) 前記溶液または分散物を患者に経口投与するための説明書
とを含むキット。

【請求項 3 7】

前記粉末化組成物が、5-HT_{1A}受容体アゴニスト、5-HT₂受容体アンタゴニスト、α-アドレナリン受容体アゴニスト、α-アドレナリン受容体アンタゴニスト、β-アドレナリン受容体アゴニスト、β-アドレナリン受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、麻酔剤、アンジオテンシン受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、抗生物質、抗コリン剤、抗凝固剤、抗痙攣剤、抗鬱剤、抗糖尿病剤、抗真菌剤、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、抗精神病剤、抗血小板剤、抗ウイルス剤、抗不安剤、コレステロール低下剤、ドーパミンアゴニスト、ドーパミンアンタゴニスト、エイコサノイド阻害剤、糖質コルチコイド、イオンチャネル遮断剤、モノアミンオキシダーゼB阻害剤、N-メチルD-アスパラギン酸受容体アンタゴニスト、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、プロスタグランジン、プロトンポンプ阻害剤、レニンアンタゴニスト、セロトニン作動薬、ステロイド性抗炎症剤、三環系抗鬱剤、トロピキサンA2アゴニスト、トリプタン、血管拡張剤、または栄養補給食品からなる群より選択される医薬活性化合物を含み；または前記粉末化組成物が、ゼラチン、カゼイン、乳清タンパク質、アルブミン、および大豆タンパク質からなる群より選択されるタンパク質または加水分解されたタンパク質を含む、請求項 3 6 に記載のキット。

【請求項 3 8】

前記液体が、吸収促進剤、抗菌剤、酸化防止剤、緩衝剤、着色料、分散剤、香料、保存剤、可溶化剤、安定化剤、界面活性剤、甘味料、矯味剤、粘度制御剤、およびビタミンからなる群より選択される1種以上の薬剤を含む、請求項 3 6 に記載のキット。

【請求項 3 9】

前記分散物の粘度が1 cP～200,000 cPである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記分散物の粘度が1 cP～200,000 cPである、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記分散物の粘度が1 cP～200,000 cPである、請求項 2 8 に記載の製剤。