

【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25年5月30日(2013.5.30)

【公表番号】特表2012-523462(P2012-523462A)

【公表日】平成24年10月4日(2012.10.4)

【年通号数】公開・登録公報2012-040

【出願番号】特願2012-506131(P2012-506131)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/46 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/44 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/46 (2006.01)

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 9/70 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 9/00 (2006.01)

【FI】

A 6 1 K 37/54

A 6 1 K 9/48

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/16

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/44

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/02

A 6 1 K 9/46

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 9/70

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 9/00

【手続補正書】

【提出日】平成25年4月11日(2013.4.11)

【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】

以下を含む、カプセル化された消化酵素調製物：

(a) プロテアーゼ、アミラーゼ、およびリパーゼを含む消化酵素を含有するコア;および
(b) 乳化可能な脂質を含み、コアを連続的にコーティングするコーティングであって、
該乳化可能な脂質は溶媒に曝露されると乳化し、酵素は調製物中に前記酵素調製物の約5
~95重量%の量で存在する、コーティング。

【請求項2】

前記消化酵素が、前記酵素調製物の約70~90重量%の量で存在する、請求項1記載の酵
素調製物。

【請求項3】

前記コーティングにより小腸における前記消化酵素の制御放出が可能となる、請求項1
記載の酵素調製物。

【請求項4】

前記コーティングにより十二指腸、空腸、または回腸における前記消化酵素の制御放出
が可能となる、請求項3記載の酵素調製物。

【請求項5】

前記乳化可能な脂質が、前記酵素調製物の約5~約30重量%で存在する、請求項1~4の
いずれか一項記載の酵素調製物。

【請求項6】

前記乳化可能な脂質が、少なくとも1つの親水基および少なくとも1つの疎水基を含む、
請求項1~5のいずれか一項記載の酵素調製物。

【請求項7】

前記乳化可能な脂質が、親水性および疎水性の界面を形成することができる、請求項1
~6のいずれか一項記載の酵素調製物。

【請求項8】

前記乳化可能な脂質が、モノグリセリド、ジグリセリド、脂肪酸、脂肪酸のエステル、
リン脂質、その塩、およびその組み合わせからなる群より選択される、請求項1~7のい
ずれか一項記載の酵素調製物。

【請求項9】

前記乳化可能な脂質が、水素添加されているか、飽和しているか、または部分的に飽和
している、請求項1~8のいずれか一項記載の酵素調製物。

【請求項10】

前記乳化可能な脂質が、食品用の乳化可能な脂質である、請求項1~9のいずれか一項記
載の酵素調製物。

【請求項11】

前記食品用の乳化可能な脂質が、ソルビタンモノステアレート、ソルビタントリステア
レート、ステアロイル乳酸カルシウム、およびステアロイル乳酸カルシウムからなる群よ
り選択される、請求項10記載の酵素調製物。

【請求項12】

粒子を含む薬学的組成物であって、各粒子が請求項1~11のいずれか一項記載のカプセ
ル化された消化酵素調製物を含む、薬学的組成物。

【請求項13】

粒子を含む薬学的組成物であって、各粒子が請求項1~11のいずれか一項記載のカプセ
ル化された消化酵素調製物を含み；

前記コーティングは前記コアを連続的にコーティングし、かつ前記乳化可能な脂質は溶
媒に曝露されると乳化し、かつ前記消化酵素は、前記酵素調製物の約70~90重量%の量で
存在し、かつ前記粒子の少なくとも約75%のサイズは約#40~#80メッシュすなわち約18
0~425µmである、

薬学的組成物。

【請求項14】

粒子を含む薬学的組成物であって、各粒子が請求項1~11のいずれか一項記載のカプセ

ル化された消化酵素調製物を含み；

前記コーティングは前記コアを連続的にコーティングし、かつ前記乳化可能な脂質は溶媒に曝露されると乳化し、かつ前記消化酵素は、前記酵素調製物の約70～90重量%の量で存在し、かつ前記粒子の少なくとも約90%のサイズは約#40～#140メッシュすなわち約105～425 μmである、

薬学的組成物。

【請求項15】

酵素欠損症を有する対象を治療するのに使用するための、請求項1～11のいずれか一項記載の酵素調製物または請求項12～14のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項16】

前記対象が、自閉症スペクトラム障害(ASD)、注意欠陥障害(ADD)、または注意欠陥多動障害(ADHD)を有する、請求項15記載の酵素調製物または薬学的組成物。

【請求項17】

前記自閉症スペクトラム障害が自閉症である、請求項16記載の酵素調製物または薬学的組成物。

【請求項18】

前記対象の便キモトリプシン(FCT)レベルの存在または非存在のレベルを決定することにより、前記対象が酵素欠損症を有するかどうか決定される、請求項15記載の酵素調製物または薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

発明の概要は、本明細書に記載された本発明の全ての局面の完全または網羅的な説明であることを意図しない。本発明の他の局面は、本明細書において示されたさらなる説明から明らかであろう。

[本発明1001]

以下を含む、カプセル化された消化酵素調製物：

(a)消化酵素粒子を含有するコア；および

(b)乳化可能な脂質を含み、コアを連続的にコーティングするコーティングであって、該乳化可能な脂質は溶媒に曝露されると乳化し、酵素は調製物中に前記粒子の約5～95重量%の量で存在する、コーティング。

[本発明1002]

コアが、膵臓酵素または消化酵素による治療に感受性の、自閉症、ADD、ADHD、パーキンソン病、嚢胞性線維症、または他の神経学的状態もしくは行動障害に罹患している被験体を治療するのに有効な量の膵臓酵素または消化酵素をさらに含む、本発明1001の調製物。

[本発明1003]

コアが少なくとも約105 μm～最大で約425 μmのコアである、本発明1001の調製物。

[本発明1004]

コアが最大で40メッシュおよび少なくとも140メッシュになるようにふるいにかけられている、本発明1001の調製物。

[本発明1005]

調製物がエアロゾル化されない、本発明1001の調製物。

[本発明1006]

脂質が、硬化ダイズ油、硬化ひましろ油、およびカルナウバ油より選択される、本発明1001の調製物。

[本発明1007]

pH6.0で行われる溶出試験において酵素の少なくとも約80%が30分までに放出される、本発明1001の調製物。

[本発明1008]

コーティングが1種類または複数の種類のモノグリセリドから本質的になる、本発明1001の調製物。

[本発明1009]

コーティングがモノグリセリドを含む、本発明1001の調製物。

[本発明1010]

膵臓酵素または消化酵素による治療に感受性の、自閉症、ADD、ADHD、パーキンソン病、嚢胞性線維症、または他の神経学的状態もしくは行動障害に罹患している被験体を治療するのに有効な量の膵臓酵素または消化酵素を含むコア;および

乳化可能な脂質を含むコーティング

を含む、カプセル化された酵素調製物の治療的有効量を含む、薬学的組成物。

[本発明1011]

カプセル、錠剤、腔坐剤、坐剤、カシェ剤、咀嚼錠、バッカル錠、舌下錠、速溶解性錠剤、発泡錠、顆粒剤、ペレット、ビーズ、丸剤、サシェ、スプリングル、フィルム、ドライシロップ、再構成可能な固体、懸濁液、ロゼンジ、トローチ、インプラント、散剤、倍散剤、小板、または細片の形態である、本発明1010の薬学的組成物。

[本発明1012]

粒子の約5~95重量%の量で存在する膵臓酵素または消化酵素を含むコア;および

乳化可能な脂質を含み、酵素の徐放を提供する概して均一なコーティング

を含む、カプセル化された酵素調製物であって、

前記粒子がエアロゾル化されない、酵素調製物を含む、酵素送達システム、。

[本発明1013]

コアが、自閉症、ADD、ADHD、パーキンソン病、嚢胞性線維症、および/または他の神経学的状態に罹患している被験体を治療するのに有効な量の膵臓酵素または消化酵素をさらに含み、該酵素は粒子の約5~95重量%の量で存在する、本発明1012の酵素送達システム

。

[本発明1014]

カプセル化された酵素調製物の中に、約5、30、または50重量%で乳化可能な脂質が存在する、本発明1001、1010、または1012の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1015]

カプセル化された酵素調製物に存在する膵臓酵素または消化酵素の量が、カプセル化された酵素調製物の約5~95重量%である、本発明1001、1010、または1012の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1016]

カプセル化された酵素調製物に存在する酵素の量が、カプセル化された酵素調製物の約80重量%である、本発明1001、1010、または1012の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1017]

カプセル化された複合物に存在する酵素の量が、カプセル化された酵素調製物の約70重量%である、本発明1001、1010、または1012の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1018]

カプセル化された複合物に存在する酵素の量が、カプセル化された酵素調製物の約70~90重量%であり、かつ乳化可能な脂質が硬化ダイズ油、硬化ひましろう、またはカルナウバろうである、本発明1001、1010、または1012の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1019]

カプセル化された酵素調製物が粒子を含み、かつさらに、カプセル化された酵素調製物の中にあるカプセル化された酵素調製物粒子の少なくとも約90%のサイズが約#40~#140メッシュすなわち約105~425 μ mであるか、または粒子の少なくとも約75%が約#40~#80メッシュすなわち約180~425 μ mである、本発明1001、1010、または1012の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1020]

カプセル化された酵素調製物が粒子を含み、かつさらに、カプセル化された酵素調製物粒子の約20%未満または約15%未満が、#100メッシュすなわち約150 μ mによってふるい分けることができる、本発明1001、1010、または1012の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1021]

サシェまたはパウチをさらに含む、本発明1012の酵素送達システム。

[本発明1022]

乳化可能な脂質が少なくとも1つの親水基および少なくとも1つの疎水基を含む、本発明1001、1010、または1012の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1023]

脂質が親水性および疎水性の界面を形成することができる、本発明1022の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1024]

界面がミセル界面である、本発明1023の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1025]

界面が二重層界面である、本発明1024の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1026]

乳化可能な脂質が動物または植物起源に由来する、本発明1022の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1027]

脂質が、パーム核油、ダイズ油、綿実油、キャノーラ油、および家禽脂、硬化ダイズ油、硬化ひましろ油、ならびにカルナウパろうからなる群より選択される、本発明1026の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1028]

乳化可能な脂質が、水素添加されているか、飽和しているか、または部分的に飽和している、本発明1001、1010、または1012の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1029]

乳化可能な脂質が硬化ダイズ油から本質的になる、本発明1001、1010、または1012の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1030]

乳化可能な脂質が、モノグリセリド、ジグリセリド、脂肪酸、脂肪酸のエステル、リン脂質、その塩、およびその組み合わせからなる群より選択される、本発明1001、1010、または1012の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1031]

乳化可能な脂質が食品用の乳化可能な脂質である、本発明1001、1010、または1012の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1032]

食品用の乳化可能な脂質が、ソルビタンモノステアレート、ソルビタントリステアレート、ステアロイル乳酸カルシウム、またはステアロイル乳酸カルシウムを含む、本発明1031の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1033]

脂肪酸エステルが、モノグリセリドおよびジグリセリドの酢酸エステル、モノグリセリドおよびジグリセリドのクエン酸エステル、モノグリセリドおよびジグリセリドの乳酸エステル、脂肪酸のポリグリセロールエステル、脂肪酸のプロピレングリコールエステル、ならびにモノグリセリドおよびジグリセリドのジアセチル酒石酸エステルからなる群より選択される、本発明1022の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1034]

pH6.0で行われる溶出試験において酵素の少なくとも約80%が30分までに放出される、本発明1010または1012の薬学的組成物または酵素送達システム。

[本発明1035]

コアが、カプセル化、圧縮、押し出し、または成形からなる群より選択される技法によって処理される、本発明1001、1010、または1012の酵素調製物、薬学的組成物、または酵素送達システム。

[本発明1036]

溶媒に曝露された時の、カプセル化された消化酵素調製物からの消化酵素の放出速度を制御するための方法であって、以下の工程を含む方法：

(a)消化酵素粒子を提供する工程、

(b)消化酵素粒子を乳化可能な脂質でコーティングして、カプセル化された消化酵素調製物を形成する工程であって、pH6.0で行われる溶出試験において酵素の約80%が30分までに放出される、工程。

[本発明1037]

溶媒に曝露された時の、カプセル化された複合物からの消化酵素の放出速度を制御するための方法であって、以下の工程を含む方法：

(a)消化酵素粒子を提供する工程、

(b)乳化可能な脂質を、ある量の1種類または複数の種類の添加物とブレンドして、脂質ブレンドを得る工程；および

(c)消化酵素粒子を脂質ブレンドによってコーティングして、カプセル化された消化酵素調製物を形成する工程であって、乳化可能な脂質および添加物は同じではなく、かつ添加物の量が多くなるにつれて、カプセル化された複合物からの消化酵素の放出速度は遅くなる、工程。

[本発明1038]

溶媒に曝露された時の、カプセル化された複合物からの消化酵素の放出速度を制御するための方法であって、以下の工程を含む方法：

(a)消化酵素粒子を提供する工程；

(b)乳化可能な脂質を、ある量の1種類または複数の種類の添加物とブレンドして、脂質ブレンドを得る工程；ならびに

(c)消化酵素粒子を脂質ブレンドでコーティングして、カプセル化された消化酵素調製物を形成する工程であって、乳化可能な脂質および添加物は同じではなく、かつ添加物の量が少なくなるにつれて、カプセル化された複合物からの消化酵素の放出速度は速くなる、工程。

[本発明1039]

乳化可能な脂質が硬化ダイズ油である、本発明1036～1038のいずれかの方法。

[本発明1040]

粒子が少なくとも約105 μm～最大で約425 μmの粒子である、本発明1036～1038のいずれかの方法。

[本発明1041]

溶媒に曝露された時の、カプセル化された消化酵素調製物からの消化酵素の放出速度を制御するための方法であって、以下の工程を含む方法：

(a)消化酵素粒子を提供する工程、

(b)消化酵素粒子を乳化可能な脂質によってコーティングして、カプセル化された消化酵素調製物を形成する工程であって、カプセル化された消化酵素調製物は本質的に約150

μm未満の粒子からなる、工程。

[本発明1042]

消化酵素による治療に感受性の、自閉症、ADD、ADHD、パーキンソン病、嚢胞性線維症、または他の行動状態もしくは神経学的状態を有する被験体に、

(a)消化酵素を含むコア;および

(b)乳化可能な脂質を含むコーティング

を含む、カプセル化された消化酵素調製物の治療的有効量を含む、少なくとも2用量の組成物を投与する工程を含む、治療方法。

[本発明1043]

消化酵素による治療に感受性の、自閉症、ADD、ADHD、パーキンソン病、嚢胞性線維症、または他の行動状態もしくは神経学的状態を有する被験体に、消化酵素を、少なくとも2用量のカプセル化された酵素調製物を投与する方法であって、pH6.0で行われる溶出試験において酵素の約80%が30分までに放出される、方法。

[本発明1044]

カプセル化された消化酵素調製物を含むサシェまたはパウチを、それを必要とする患者に投与する方法であって、以下の工程を含む方法:

サシェまたはパウチに入れた強化調製物を提供する工程であって、調製物は、食物または飲料に添加することによって、口腔への直接投与を介して、あるいは経鼻胃(NG)管、胃(G)管、または他の胃腸(GI)への入口もしくは送達を介して胃腸(GI)系に直接投与することによって投与される、工程。

[本発明1045]

カプセル化された消化酵素調製物が1種類の賦形剤しか含有せず、それによって、投与の安全性が上昇する、本発明1042~1044のいずれかの方法。

[本発明1046]

賦形剤が硬化ダイズ油である、本発明1045の方法。

[本発明1047]

カプセル化された消化酵素調製物が低アレルギー性である、本発明1045の方法。

[本発明1048]

消化酵素による治療に感受性の個体が酵素欠損症を有する、本発明1044の方法。

[本発明1049]

生化学マーカーを用いて、個体が酵素欠損症を有するかどうかが決まる、本発明1048の方法。

[本発明1050]

生化学マーカーがFCTレベルである、本発明1049の方法。

[本発明1051]

生化学マーカーがMET遺伝子変異である、本発明1049の方法。

[本発明1052]

個体が胃腸機能不全の病原性マーカーを有する、本発明1048の方法。

[本発明1053]

自閉症、ADD、ADHD、パーキンソン病、嚢胞性線維症、および他の神経学的状態を有する個体の治療において有用な、流動性の高いカプセル化された徐放性消化酵素調製物を調製する方法であって、以下の工程を含む方法:

(a)コーティングされていない消化酵素粒子を選別して、カプセル化に適したサイズの粒子を得る工程;および

(b)選別された消化酵素粒子を乳化可能な脂質によってコーティングして、消化酵素を含有するコアおよび乳化可能な脂質を含有するコーティングを含有するカプセル化された消化酵素を形成する工程。

[本発明1054]

自閉症、ADD、ADHD、パーキンソン病、嚢胞性線維症、および他の神経学的状態を有する個体の治療において有用な、カプセル化された徐放性消化酵素調製物を調製する方法で

あって、以下の工程を含む方法：

(a) 約105～450ミクロンの消化酵素粒子を得る工程；および

(b) 膵臓酵素/消化酵素を乳化可能な脂質によってコーティングして、膵臓酵素/消化酵素を含有するコアおよび乳化可能な脂質のブレンドを含有するコーティングを含有する、カプセル化された膵臓酵素/消化酵素を形成する工程。

[本発明1055]

40メッシュおよび140メッシュを用いて消化酵素粒子をふるい分けることによって、選別された酵素粒子が得られる、本発明1053の方法。

[本発明1056]

40メッシュおよび140メッシュを用いて消化酵素粒子をふるい分けることによって、酵素粒子が得られる、本発明1054の方法。

[本発明1057]

乳化可能な脂質が硬化ダイズ油である、本発明1053または1054の方法。

[本発明1058]

自閉症、ADD、ADHD、パーキンソン病、嚢胞性線維症、および他の神経学的状態を有する個体の治療において有用な、カプセル化された徐放性消化酵素調製物を調製する方法であって、以下の工程を含む方法：

(a) 乳化可能な脂質を1種類または複数の種類の添加物とブレンドして、ブレンドを得る工程；

(b) 選別された消化酵素粒子を得る工程；

(c) 膵臓酵素/消化酵素を脂質ブレンドによってコーティングして、膵臓酵素/消化酵素を含有するコアおよび乳化可能な脂質のブレンドを含有するコーティングを含有する、カプセル化された膵臓酵素/消化酵素を形成する工程；ならびに

(d) 噴霧プロセスの間に周期的な時間間隔でバッチおよび油の温度を調整し、それによって、該プロセスの間に最適な噴霧条件が維持される工程。

[本発明1059]

選別された酵素粒子が約105～450ミクロンである、本発明1058の方法。