

【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21年2月12日 (2009.2.12)

【公表番号】特表2005-504715(P2005-504715A)

【公表日】平成17年2月17日 (2005.2.17)

【年通号数】公開・登録公報2005-007

【出願番号】特願2002-554139(P2002-554139)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/28 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/18

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 37/26

【誤訳訂正書】

【提出日】平成20年12月18日 (2008.12.18)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】請求項 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【請求項 1】

荷電した脂質と会合した生物活性剤である薬剤を含有してなる粒子であって、ここで該荷電した脂質は全体で正味の正の電荷を有し、該薬剤は会合の際に全体で正味の負の電荷を有し、該薬剤が、治療、予防または診断活性を有する合成の無機および有機化合物、タンパク質およびペプチド、多糖、ならびに脂質からなる群より選択され、該薬剤の放出が持続される、粒子の有効量を治療、予防または診断を必要とする患者の気道に投与することを含む、肺系を介する送達方法に使用され得る粒子。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】請求項 1 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【請求項 1 3】

粒子が $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 未満のタップ密度を有する請求項 1 記載の粒子。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 1 8

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 1 8 】

粒子（本明細書中では粉体とも呼ばれる）は、吸入に適切な乾燥粉体の形態でありうる。粒子は、約 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ よりも小さい、好ましくは約 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ よりも小さいタップ密度を有しうる。さらに、本発明における使用に適切な粒子は、約5マイクロメートル～約30マイクロメートルのメジアン幾何学的直径（median geometric diameter）を有しうる。さらに別の態様では、本発明における使用に適切な粒子は、約1～約5マイクロメートルの空気力学的直径を有する。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 8 6

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 8 6 】

粒子は、本明細書において粉体とも称され、吸入に適切な乾燥粉体の形態でありうる。特定の態様では、粒子は、約 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 未満のタップ密度を有しうる。約 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 未満のタップ密度を有する粒子は、本明細書において、「空気力学的に軽い粒子」と称される。約 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 未満のタップ密度を有する粒子が、より好ましい。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 9 0

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 9 0 】

タップ密度は、デュアルプラットフォームマイクロプロセッサ制御タップ密度テスター（Dual Platform Microprocessor Controlled Tap Density Tester）（Vankel, NC）またはGeoPycTM装置（Micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA 30093）等の当業者に公知の装置を用いて測定され得る。タップ密度は、エンベロープ質量密度の標準測定値である。タップ密度は、「USPかさ密度およびタップ密度」、米国薬局方協約、Rockville, MD, 第10版補遺、4950～4951、1999の方法を用いて測定できる。低タップ密度に寄与することができる特徴としては、不規則な表面テクスチャーと多孔性構造が挙げられる。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 9 4

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 9 4 】

約 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 未満のタップ密度、少なくとも約 $5\text{ }\mu\text{m}$ のメジアン直径、および約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $5\text{ }\mu\text{m}$ 、好ましくは約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $3\text{ }\mu\text{m}$ の空気力学的直径を有する粒子は、口腔咽頭領域における慣性沈着および重力沈着をより多く免れることができ、気道または深肺（deep lung）に標的される。より大きな、より多孔性の粒子は、吸入治療のために現在使用されているようなより小さく密なエアロゾル粒子よりも効率的にエアロゾル化することができるので、それらの使用は好都合である。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 9 6

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 9 6 】

当該粒子は、深肺または上気道または中央気道のような気道の選択された領域への局所送達のために、適切な材料、表面粗度、直径およびタップ密度で作製され得る。例えば、上気道送達のためにはより高密度またはより大きな粒子が使用され得るか、あるいは同じまたは異なる治療薬で提供される、サンプル中における異なるサイズの粒子の混合物が1回の投与で肺の異なる領域を標的とするように投与され得る。約3～約5 μmの範囲の空気力学的直径を有する粒子が中央気道および上気道への送達にとって好ましい。深肺への送達のためには約1～約3 μmの範囲の空気力学的直径を有する粒子が好ましい。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 9 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 9 7 】

エーロゾルの慣性嵌入と重力沈降が通常の呼吸条件での気道および肺細葉における主要な沈着機序である。Edwards, D.A., J. Aerosol Sci., 26:293～317(1995)。両方の沈着機序の重要性は、粒子（またはエンベロープ）体積ではなくエーロゾルの質量に比例して上昇する。肺におけるエーロゾル沈着部位はエーロゾルの質量によって決定されるので（少なくとも平均空気力学的直径が約1 μmをこえる粒子については）、粒子表面の不規則性と粒子の多孔性を高めることによってタップ密度を低下させることは、他の物理的パラメータがすべて等しければ、より大きな粒子エンベロープ体積を肺に送達することができる。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 9 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 9 8 】

タップ密度が低い粒子は、実際のエンベロープ球体直径に比べて小さな空気力学的直径を有する。空気力学的直径、 d_{ae} は、式：

【数2】

$$d_{ae} = d\sqrt{\rho}$$

（式中、エンベロープ質量 ρ は、 g/cm^3 の単位である）
 によってエンベロープ球体直径、 d に関係づけられる (Gonda, I. 「エーロゾル送達における物理 - 化学的原理 (Physico-chemical principles in aerosol delivery)」Topics in Pharmaceutical Sciences 1991より (D.J.A.Crommelin と K.K.Midha 編集)、p.95～117, Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1992)。ヒト肺の肺胞領域における単分散エーロゾル粒子の最大沈着（約60%）は、約 $d_{ae} = 3 \mu m$ の空気力学的直径について起こる。Heyder, J. ら、J. Aerosol Sci., 17:811～825(1986)。その小さなエンベロープ質量密度により、最大深肺沈着を示す単分散吸入粉末を含む空気力学的に軽い粒子の実際の直径 d は：

【数3】

$$d = 3/\sqrt{\rho} \mu m \text{ (式中 } \rho < 1 g/cm^3 \text{);}$$

（式中、 d は常に $3 \mu m$ より大きい）
 である。例えば、エンベロープ質量密度、 $\rho = 0.1 g/cm^3$ を示す空気力学的に軽い粒子は、 $9.5 \mu m$ の大きさのエンベロープ直径を有する粒子について最大沈着を示す。粒子サイズが大きくなると粒子間接着力が低下する。Visser, J., Powder Technology, 58:1～10。従っ

て、大きな粒子サイズは、より低い食作用損失に寄与することに加えて、エンベロープ質量密度の低い粒子に関して深肺へのエアロゾル適用の効率を高める。

【誤訳訂正 1 0】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 1 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 1 7】

薬物放出速度は、放出定数に関して記載され得る。一次放出定数は、以下の等式を用いて示され得る：

【数 4】

$$M_{(t)} = M_{(\infty)} * (1 - e^{-k \cdot t}) \quad (1)$$

式中、k は一次放出定数である。M (__) は、薬物送達システム、例えば乾燥粉体中の薬物の総質量であり、M (t) は、時間 t において乾燥粉体から放出された薬物の質量である。

【誤訳訂正 1 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 1 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 1 8】

等式 (1) は、放出媒体のある特定の体積において放出された薬物の量 (すなわち質量) または放出された薬物の濃度のいずれかで示され得る。例えば、等式 (1) は、

【数 5】

$$C_{(t)} = C_{(\infty)} * (1 - e^{-k \cdot t}) \text{ または } \text{放出}_{(t)} = \text{放出}_{(\infty)} * (1 - e^{-k \cdot t}) \quad (2)$$

のように表してもよい。式中、k は一次放出定数である。C (__) は、放出媒体における薬物の最大理論濃度であり、C (t) は、時間 t において乾燥粉体から放出媒体に放出される薬物の濃度である。