

【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22年7月15日(2010.7.15)

【公表番号】特表2009-534425(P2009-534425A)

【公表日】平成21年9月24日(2009.9.24)

【年通号数】公開・登録公報2009-038

【出願番号】特願2009-506810(P2009-506810)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 9/107 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/46 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/137 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/14 (2006.01)

A 6 1 P 3/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 5/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/46

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 31/137

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 3/14

A 6 1 P 3/12

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 5/18

【手続補正書】

【提出日】平成22年5月27日(2010.5.27)

【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】

0.001から5重量%の疎水性または両親媒性カルシウム擬態化合物(calcimimetic compound)を含む1から30重量%の油相；

0.1から5重量%のリン脂質乳化剤；および

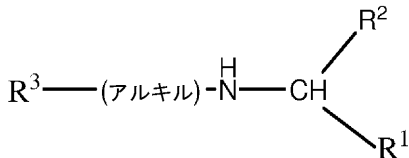
酸、塩基、または緩衝液であり、かつ、前記化合物が酸性である場合はその化合物のpKaよりも小さいpHを有し、または前記化合物が塩基性である場合はその化合物のpKaよりも大きいpHを有する電荷安定剤を含む、水相

を含む薬学的製剤であって、

安定で、かつカルシウム擬態化合物に起因する刺激に対する保護作用を有する薬学的製剤。

【請求項2】

カルシウム擬態化合物が下記式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項1記載の製剤：



I

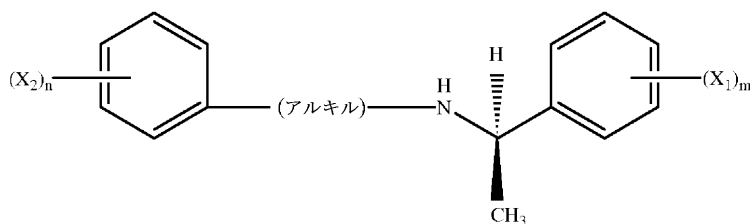
式中、アルキルは直鎖または分枝鎖C1～C8アルキレンであり；

R1は、炭素原子1から3個の低級アルキルまたは1から7個のハロゲン原子で置換されている炭素原子1から3個の低級ハロアルキルであり；かつ

R2およびR3は、炭素原子1から3個の低級アルキル、1から7個のハロゲン原子で置換されている炭素原子1から3個の低級ハロアルキル、炭素原子1から3個の低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、炭素原子1から3個の低級アルキルアミド、シアノ、ヒドロキシ、炭素原子2から4個のアシル、炭素原子1から3個の低級ヒドロキシルアルキル、および炭素原子1から3個の低級チオアルキルからなる群よりそれぞれ独立に選択される1から5つの置換基で置換されていてもよい5から7員環を有する、独立に選択される単環式または二環式炭素環アリールまたはシクロアルキル基である。

【請求項3】

カルシウム擬態化合物が、下記式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩であり、任意で、N-(3-[2-クロロフェニル]-プロピル)-R- -メチル-3-メトキシベンジルアミンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項1記載の製剤：



II

式中、

X1およびX2は、同じでも異なっていてもよく、それぞれCH3、CH3O、CH3CH2O、Br、Cl、F、CF3、CHF2、CH2F、CF3O、CH3S、OH、CH2OH、CONH2、CN、NO2、CH3CH2、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、アセトキシ、およびアセチルラジカルから選択されるラジカルであるか、またはX1の2つは一緒になって縮合脂環式(cycloaliphatic)環、縮合芳香環、およびメチレンジオキシラジカルから選択される単位(entity)を形成してもよく、またはX2の2つは一緒になって縮合脂環式環、縮合芳香環、およびメチレンジオキシラジカルから選択される単位を形成してもよく；ただしX2は3-t-ブチルラジカルではなく；

nは0から5の範囲であり；

mは1から5の範囲であり；かつ

アルキルラジカルはC1～C3アルキルラジカルから選択され、これらは飽和および不飽和

の、直鎖、分枝、および環式C1～C9アルキル基、ジヒドロインドリルおよびチオジヒドロインドリル基、ならびに2-、3-、および4-ピペリジニル基から選択される少なくとも一つの基で置換されている。

【請求項4】

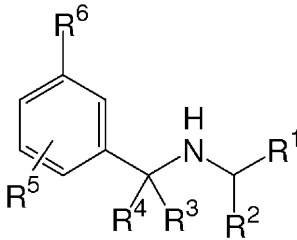
カルシウム擬態化合物が、下記式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩であり、任意で、

(1R)-N-((6-(メチルオキシ)-4'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル)-1-フェニルエタンアミンもしくはその薬学的に許容される塩、

N-((6-クロロ-3'-フルオロ-3-ビフェニリル)メチル)-1-(3-クロロフェニル)エタンアミンもしくはその薬学的に許容される塩、または

1-(6-(メチルオキシ)-4'-(トリフルオロメチル)-3-ビフェニリル)-N-(1-フェニルエチル)エタンアミンもしくはその薬学的に許容される塩

である、請求項1記載の製剤：



III

式中、

R1はアリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、シクロアルキル、または置換シクロアルキルであり；

R2はアルキルまたはハロアルキルであり；

R3はH、アルキル、またはハロアルキルであり；

R4はH、アルキル、またはハロアルキルであり；

存在するR5はそれぞれアルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、-C(=O)OH、-CN、-NRdS(=O)mRd、-NRdC(=O)NRdRd、-NRdS(=O)mNRdRd、または-NRdC(=O)Rdからなる群より独立に選択され；

R6はアリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、シクロアルキル、または置換シクロアルキルであり；

Raはそれぞれ独立にH、アルキルまたはハロアルキルであり；

Rbはそれぞれ独立にアリール、アラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであり、それらはそれぞれ無置換またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、シアノ、およびニトロからなる群より選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく；

Rcはそれぞれ独立にアルキル、ハロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、それらはそれぞれ置換または無置換でもよく；

Rdはそれぞれ独立にH、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであり、ここでアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、Rb、-C(=O)Rc、-ORb、-NRaRa、-NRaRb、-C(=O)ORc、-C(=O)NRaRa、-OC(=O)Rc、-NRaC(=O)Rc、-NRaS(=O)nRcおよび-S(=O)nNRaRaから選択される0、1、2、3または4つの置換基で置換されており；

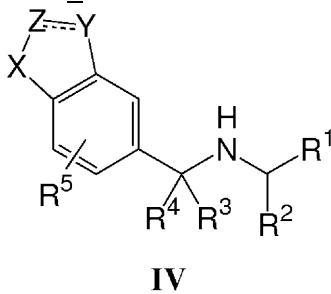
mは1または2であり；

nは0、1または2であり；かつ

pは0、1、2、3、または4である。

【請求項5】

カルシウム擬態化合物が下記式IVの化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項3記載の製剤：



式中、

は二重または一重結合を意味し；

R1はRbであり；

R2はC1-8アルキルまたはC1-4ハロアルキルであり；

R3はH、C1-4ハロアルキルまたはC1-8アルキルであり；

R4はH、C1-4ハロアルキルまたはC1-4アルキルであり；

R5はそれぞれの場合に独立にH、C1-8アルキル、C1-4ハロアルキル、ハロゲン、-OC1-6アルキル、-NRaRdまたはNRdC(=O)Rdであり；

Xは-CRd=N-、-N=CRd-、O、Sまたは-NRd-であり；

が二重結合であるとき、Yは=CR6-または=N-であり、Zは-CR7=または-N=であり；かつ

が一重結合であるとき、Yは-CRaR6-または-NRd-であり、Zは-CRaR7-または-NRd-であり；R6はRd、C1-4ハロアルキル、-C(=O)Rc、-OC1-6アルキル、-ORb、-NRaRa、-NRaRb、-C(=O)ORc、-C(=O)NRaRa、-OC(=O)Rc、-NRaC(=O)Rc、シアノ、ニトロ、-NRaS(=O)mRcまたは-S(=O)mNRaRaであり；

R7はRd、C1-4ハロアルキル、-C(=O)Rc、-OC1-6アルキル、-ORb、-NRaRa、-NRaRb、-C(=O)ORc、-C(=O)NRaRa、-OC(=O)Rc、-NRaC(=O)Rc、シアノ、ニトロ、-NRaS(=O)mRcまたは-S(=O)mNRaRaであり；

またはR6およびR7は一緒になって0、1、2もしくは3個のN原子ならびにSおよびOから選択される0、1もしくは2個の原子を含む3から6原子の飽和もしくは不飽和架橋を形成し、ここで架橋はR5から選択される0、1もしくは2つの置換基で置換されており；ここでR6およびR7がベンゾ架橋 (benzo bridge) を形成するとき、ベンゾ架橋はNおよびOから選択される1または2個の原子を含む3または4原子架橋でさらに置換されており；ここで架橋はC1-4アルキルから選択される0または1つの置換基で置換されており；

Raはそれぞれの場合に独立にH、C1-4ハロアルキルまたはC1-6アルキルであり；

Rbはそれぞれの場合に独立にフェニル、ベンジル、ナフチル、またはN、OおよびSから選択される1、2もしくは3個の原子を含み、その原子の2つ以下はOおよびSから選択される、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環であり、ここでフェニル、ベンジルまたは複素環はC1-6アルキル、ハロゲン、C1-4ハロアルキル、-OC1-6アルキル、シアノおよびニトロから選択される0、1、2または3つの置換基で置換されており；

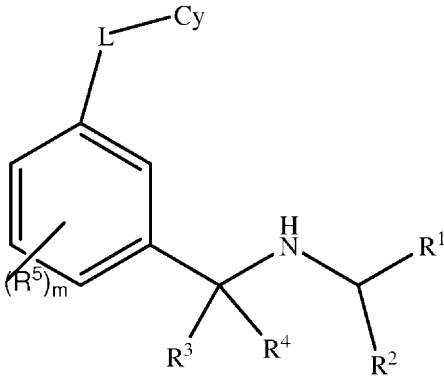
Rcはそれぞれの場合に独立にC1-6アルキル、C1-4ハロアルキル、フェニルまたはベンジルであり；

Rdはそれぞれの場合に独立にH、C1-6アルキル、フェニル、ベンジル、またはN、OおよびSから選択される1、2もしくは3個の原子を含み、その原子の2つ以下はOおよびSから選択される、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環であり、ここでC1-6アルキル、フェニル、ベンジル、ナフチルおよび複素環はC1-6アルキル、ハロゲン、C1-4ハロアルキル、-OC1-6アルキル、シアノおよびニトロ、Rb、-C(=O)Rc、-ORb、-NRaRa、-NRaRb、-C(=O)ORc、-C(=O)NRaRa、-OC(=O)Rc、-NRaC(=O)Rc、-NRaS(=O)mRcおよび-S(=O)mNRaRaから選択される

0、1、2、3または4つの置換基で置換されており；かつ
mは1または2である。

【請求項6】

カルシウム擬態化合物が、式VIの化合物またはその薬学的に許容される塩であり、任意で、N-(2-クロロ-5-(((1-フェニルエチル)アミノ)メチル)フェニル)-5-メチル-3-イソキサゾールカルボキサミド、またはN-(2-クロロ-5-(((1-フェニルエチル)アミノ)メチル)フェニル)-2-ピリジンカルボキサミドである、請求項3記載の製剤：



VI

式中、

R1はフェニル、ベンジル、ナフチル、またはN、OおよびSから選択される1、2もしくは3個の原子を含み、その原子の2つ以下はOおよびSから選択される、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環であり、ここでフェニル、ベンジル、ナフチルまたは複素環はC1-6アルキル、ハロゲン、C1-4ハロアルキル、-OC1-6アルキル、シアノおよびニトロから選択される0、1、2または3つの置換基で置換されており；

R2はC1-8アルキルまたはC1-4ハロアルキルであり；

R3はH、C1-4ハロアルキルまたはC1-8アルキルであり；

R4はH、C1-4ハロアルキルまたはC1-8アルキルであり；

R5はそれぞれの場合に独立にH、C1-8アルキル、C1-4ハロアルキル、ハロゲン、-OC1-6アルキル、-NRaRd、NRaC(=O)Rd、置換もしくは無置換ピロリジニル、置換もしくは無置換アゼチジニル、または置換もしくは無置換ピペリジニルであり、ここで置換基はハロゲン、-ORb、-NRaRd、-C(=O)ORc、-C(=O)NRaRd、-OC(=O)Rc、-NRaC(=O)Rc、シアノ、ニトロ、-NRaS(=O)nRcまたは-S(=O)nNRaRdから選択することができ；

Lは-O-、-OC1-6アルキル-、-C1-6アルキルO-、-N(Ra)(Rd)-、-NRaC(=O)-、-C(=O)-、-C(=O)NRdC1-6アルキル-、-C1-6アルキル-C(=O)NRd-、-NRdC(=O)NRd-、-NRdC(=O)NRdC1-6アルキル-、-NRaC(=O)Rc-、-NRaC(=O)ORc-、-OC1-6アルキル-C(=O)O-、-NRdC1-6アルキル-、-C1-6アルキルNRd-、-S-、-S(=O)n-、-NRaS(=O)n、または-S(=O)nN(Ra)-であり；

Cyは部分もしくは完全飽和または不飽和の5~8員単環式、6~12員二環式、または7~14員三環式環系であり、この環系は単環式の場合は1~3個のヘテロ原子、二環式の場合は1~6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1~9個のヘテロ原子を任意に含む炭素原子で形成され、ここで環系の各環はR6、C1-8アルキル、C1-4ハロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OC1-6アルキル、-NRaRd、NRdC(=O)Rd、-C(=O)ORc、-C(=O)NRaRd、-OC(=O)Rc、-NRaC(=O)Rc、-NRaS(=O)mRcまたは-S(=O)mNRaRdの一つまたは複数の置換基で独立に置換されていてもよく；

R6は部分もしくは完全飽和または不飽和の5~8員単環式、6~12員二環式、または7~14員三環式環系であり、この環系は単環式の場合は1~3個のヘテロ原子、二環式の場合は1~6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1~9個のヘテロ原子を任意に含む炭素原子で形成され、ここで環系の各環はC1-8アルキル、C1-4ハロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OC1-6アルキル、-NRaRd、NRdC(=O)Rd、-C(=O)ORc、-C(=O)NRaRd、-OC(=O)Rc、-NRaC(=O)Rc、-NRaS(=O)mRcまたは-S(=O)mNRaRdの一つまたは複数の置換基で独立に置換されてい

てもよく；

Raはそれぞれの場合に独立にH、C1-4ハロアルキル、C1-6アルキル、C1-6アルケニル、C1-6アルキルアリールまたはアリールC1-6アルキルであり；

Rbはそれぞれの場合に独立にC1-8アルキル、C1-4ハロアルキル、フェニル、ベンジル、ナフチル、またはN、OおよびSから選択される1、2もしくは3個の原子を含み、その原子の2つ以下はOおよびSから選択される、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環であり、ここでフェニル、ベンジル、ナフチルまたは複素環はC1-6アルキル、ハロゲン、C1-4ハロアルキル、-OC1-6アルキル、シアノおよびニトロから選択される0、1、2または3つの置換基で置換されており；

Rcはそれぞれの場合に独立にC1-6アルキル、C1-4ハロアルキル、フェニルまたはベンジルであり；

Rdはそれぞれの場合に独立にH、C1-6アルキル、C1-6アルケニル、フェニル、ベンジル、ナフチル、またはN、OおよびSから選択される1、2もしくは3個の原子を含み、その原子の2つ以下はOおよびSから選択される、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環であり、ここでC1-6アルキル、フェニル、ベンジル、ナフチルおよび複素環はC1-6アルキル、ハロゲン、C1-4ハロアルキル、-OC1-6アルキル、シアノおよびニトロ、Rb、-C(=O)Rc、-ORb、-NRaRb、-C(=O)ORc、-C(=O)NRaRb、-OC(=O)Rc、-NRaC(=O)Rc、-NRaS(=O)mRcおよび-S(=O)mNRaRaから選択される0、1、2、3または4つの置換基で置換されており；

mは1または2であり；

nは1または2であり；

ただしLが-O-または-OC1-6アルキル-であるとき、Cyはフェニルではない。

【請求項7】

カルシウム擬態化合物が下記からなる群より選択される化合物のR鏡像異性体、S鏡像異性体、または混合鏡像異性体である、請求項3記載の製剤；

N-(3-[2-クロロフェニル]-プロピル)-メチル-3-メトキシベンジルアミンHCl；

N-((6-(メチルオキシ)-4'-((トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル)-1-フェニルエタンアミン；

N-((6-(メチルオキシ)-4'-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル)-1-(1-ナフタレニル)エタンアミン；

N-((6-(メチルオキシ)-4'-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル)-1-フェニルエタンアミン；

1-(3-フルオロフェニル)-N-((6-(メチルオキシ)-4'-((トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル)エタンアミン；

1-(3-クロロフェニル)-N-((6-(メチルオキシ)-4'-((トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル)エタンアミン；

N-((1-エチル-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドル-5-イル)メチル)-1-フェニルエタンアミン；

1-(6-(メチルオキシ)-4'-((トリフルオロメチル)-3-ビフェニル)-N-(-1-フェニルエチル)エタノールアミン；および

N-((6-クロロ-4'-((トリフルオロメチル)オキシ)-3-ビフェニル)メチル)-1-(1-ナフタレニル)エタノールアミン。

【請求項8】

カルシウム擬態化合物がシナカルセットである、請求項2記載の製剤。

【請求項9】

(i) リン脂質乳化剤が卵レシチン、卵黄リン脂質、ダイズレシチンまたはダイズリン脂質である；または

(ii) 電荷安定剤が5から20mMの濃度のTRIS緩衝液である；または

(iii) 電荷安定剤が0.05から0.3重量%のジエタノールアミン緩衝液である；または

(iv) カルシウム擬態化合物が0.001~110mg/mLの量で存在する、

請求項1記載の製剤。

【請求項10】

pHが7から9.5である、または
約5 から約40 の温度で安定である、または
オートクレーブ中およびオートクレーブ後に安定である、
請求項2記載の製剤。

【請求項11】

pHが8.0から9.5である、請求項10記載の製剤。

【請求項12】

(i) グリセロール；または
(ii) 少なくとも一つの保存剤、抗酸化剤、緩衝化剤、酸性化剤、アルカリ化剤、抗菌剤、抗真菌剤、溶解性増強剤、複合体生成増強剤、有機溶媒、電解質、塩、安定剤、張性改変剤 (tonicity modifier)、消泡剤、またはその組み合わせ；または
(iii) 一つまたは複数の局所麻酔薬
をさらに含み、

任意で、前記安定剤がオレイン酸、リノール酸、ステアリン酸、パルミチン酸、デカン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、イコサン酸、ベヘン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、アルファリノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタン酸、およびこれらの塩であり、または

任意で、前記局所麻酔薬がベンゾカインまたはプロカインである、
請求項1記載の製剤。

【請求項13】

乳剤が、乳剤の1から30重量%の油相を含む水中油型乳剤であり、該乳剤が全体で負の表面電荷を有する液滴を含む、請求項1記載の製剤。

【請求項14】

製剤が任意で注入により、静脈内投与されるか、または、ボーラス注射により投与される、被験者の治療方法における使用のための、請求項1記載の製剤。

【請求項15】

下記の段階を含む、請求項1記載の製剤を調製する方法：

- (a) 水相および電荷安定剤を混合する段階；
- (b) カルシウム擬態化合物を油相に高温で溶解する段階；
- (c) 段階(b)からの油相と段階(a)からの水相と乳化剤とを混合する段階；
- (d) 製剤を均質化する段階；ならびに
- (e) 任意にpHを調節する段階。

【請求項16】

カルシウム擬態薬を必要としている被験者の治療用の医薬の調製のための、請求項1記載の製剤の使用。

【請求項17】

(i) 前記被験者が副甲状腺機能亢進症を患っている；または
(ii) 前記被験者が高いPTHレベルに関連する慢性腎疾患を患っており、任意で、前記被験者が、任意で原発性副甲状腺機能亢進症であるかもしくは続発性副甲状腺機能亢進症である副甲状腺機能亢進症を患っている；または
(iii) 前記被験者が高カルシウム血症を患っている；または
(iv) 前記被験者が副甲状腺癌を患っている；または
(v) 前記被験者が血管石灰化を患っており、任意で、前記被験者が冠状動脈、心臓弁膜、大動脈、または他の血管の石灰化を患っている；または
(vi) 前記被験者が多発性嚢胞腎または足細胞関連障害を患っており、任意で、前記足細胞関連障害が足細胞の減少 (podocytopenia)、足突起幅の増大、スリット膜の長さ (slit diaphragm length) の消失もしくは減少、足細胞密度の低下、または足細胞損傷である、
請求項16記載の使用。

【請求項18】

医薬が、ビタミンDもしくはビタミンD類縁体、別のカルシウム擬態薬、またはチトクロムP450 2D6の阻害剤をさらに含む、請求項16記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

本発明は、本発明の製剤を用いて疾患を治療する方法をさらに提供する。一般に、本発明の薬学的製剤は、刺激性の治療薬が適している任意の疾患または状態を治療するために用いることができる。例えば、本発明のカルシウム擬態薬含有乳剤を用いて、カルシウム擬態化合物を用いる任意の疾患を治療することができる。一つの局面において、本発明は、副甲状腺機能亢進症、骨粗しょう症または血管石灰化を治療する方法であって、本発明の製剤をそれを必要としている被験者に投与する段階を含む方法を提供する。

[請求項101]

疎水性または両親媒性刺激物質を含む油相；

リン脂質乳化剤；および

刺激物質が酸性である場合はその物質のpKaよりも小さいpHを有し、または刺激物質が塩基性である場合はその物質のpKaよりも大きいpHを有する電荷安定剤を含む、水相を含む薬学的製剤であって、

安定で、かつ刺激物質に起因する刺激に対する保護作用を有する、薬学的製剤。

[請求項102]

刺激物質が酸性である、請求項101記載の製剤。

[請求項103]

刺激物質が塩基性である、請求項101記載の製剤。

[請求項104]

電荷安定剤が緩衝液である、請求項101記載の製剤。

[請求項105]

緩衝液がジエタノールアミン、グリシン、クエン酸塩、酢酸塩、ヒスチジン、リン酸塩、炭酸塩、メグルミン、N-メチルグルカミンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(TRIS)緩衝液からなる群より選択される、請求項104記載の製剤。

[請求項106]

電荷安定剤が酸またはその塩である、請求項102記載の製剤。

[請求項107]

酸またはその塩が塩酸、酒石酸、安息香酸、クエン酸、およびこれらの塩からなる群より選択される、請求項106記載の製剤。

[請求項108]

電荷安定剤がNaOHまたはKOHである、請求項103記載の製剤。

[請求項109]

リン脂質乳化剤が卵レシチン、卵黄リン脂質、ダイズレシチンまたはダイズリン脂質である、請求項101記載の製剤。

[請求項110]

油相が植物油または硬化植物油を含む、請求項101記載の製剤。

[請求項111]

植物油または硬化植物油が落花生油、トウモロコシ油、ヒマシ油、綿実油、ダイズ油、オリーブ油、ペニバナ油、ハッカ油、ヤシ油、およびパーム核油からなる群より選択される、請求項109記載の製剤。

[請求項112]

油相が蜜蝋、ビタミンE、オレイン酸、中鎖モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセ

リド、構造(structured)トリグリセリド、およびその混合物からなる群より選択される、請求項101記載の製剤。

[請求項113]

疎水性または両親媒性刺激物質がペニシリン、アミノグリコシド、アミノシクリトロール、テトラサイクリン、マクロライド抗生物質、セファロスポリン抗生物質、抗マalaria薬、抗原虫薬、抗蠕虫薬、抗腫瘍薬、ベンゾジアゼピン、フェノチアジン、麻酔薬、骨格筋弛緩薬、抗リウマチ薬、アドレナリン作動薬、ペプチド薬物、タンパク質薬物、および非ステロイド性抗炎症薬からなる群より選択される、請求項101記載の製剤。

[請求項114]

0.001から5重量%の疎水性または両親媒性カルシウム擬態化合物(calcimimetic compound)を含む1から30重量%の油相；

0.1から5重量%のリン脂質乳化剤；および

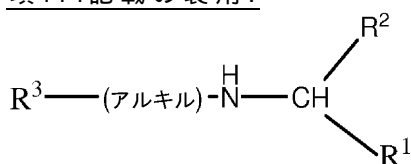
電荷安定剤を含む水相

を含む薬学的製剤であって、

安定で、かつカルシウム擬態化合物に起因する刺激に対する保護作用を有する薬学的製剤。

[請求項115]

カルシウム擬態化合物が下記式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項114記載の製剤：



I

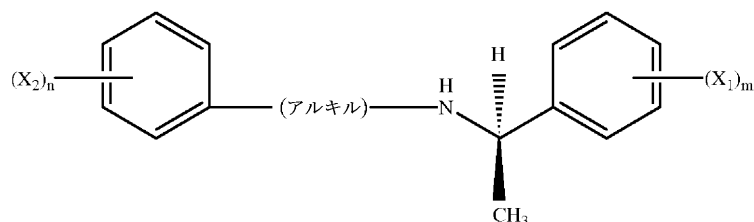
式中、アルキルは直鎖または分枝鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキレンであり；

R^1 は、炭素原子1から3個の低級アルキルまたは1から7個のハロゲン原子で置換されている炭素原子1から3個の低級ハロアルキルであり；かつ

R^2 および R^3 は、炭素原子1から3個の低級アルキル、1から7個のハロゲン原子で置換されている炭素原子1から3個の低級ハロアルキル、炭素原子1から3個の低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、炭素原子1から3個の低級アルキルアミド、シアノ、ヒドロキシ、炭素原子2から4個のアシル、炭素原子1から3個の低級ヒドロキシルアルキル、および炭素原子1から3個の低級チオアルキルからなる群よりそれぞれ独立に選択される1から5つの置換基で置換されていてもよい5から7員環を有する、独立に選択される単環式または二環式炭素環アリールまたはシクロアルキル基である。

[請求項116]

カルシウム擬態化合物が下記式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項114記載の製剤：



II

式中、

X_1 および X_2 は、同じでも異なってもよく、それぞれ CH_3 、 CH_3O 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 Br 、 Cl 、 F 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3O 、 CH_3S 、 OH 、 CH_2OH 、 CONH_2 、 CN 、 NO_2 、 CH_3CH_2 、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、アセトキシ、およびアセチルラジカルから選

扱されるラジカルであるか、または X_1 の2つは一緒になって縮合脂環式(cycloaliphatic)環、縮合芳香環、およびメチレンジオキシラジカルから選択される単位(entity)を形成してもよく、または X_2 の2つは一緒になって縮合脂環式環、縮合芳香環、およびメチレンジオキシラジカルから選択される単位を形成してもよく；ただし X_2 は3-t-ブチルラジカルではなく；

n は0から5の範囲であり；

m は1から5の範囲であり；かつ

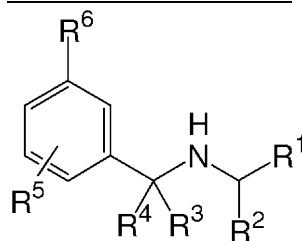
アルキルラジカルはC1~C3アルキルラジカルから選択され、これらは飽和および不飽和の、直鎖、分枝、および環式C1~C9アルキル基、ジヒドロインドリルおよびチオジヒドロインドリル基、ならびに2-、3-、および4-ピペリジニル基から選択される少なくとも一つの基で置換されている。

[請求項117]

カルシウム擬態化合物がN-(3-[2-クロロフェニル]-プロピル)-R- -メチル-3-メトキシベンジルアミンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項116記載の製剤。

[請求項118]

カルシウム擬態化合物が下記式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項114記載の製剤：



III

式中、

R^1 はアリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、シクロアルキル、または置換シクロアルキルであり；

R^2 はアルキルまたはハロアルキルであり；

R^3 はH、アルキル、またはハロアルキルであり；

R^4 はH、アルキル、またはハロアルキルであり；

存在する R^5 はそれぞれアルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR^dS(=O)_mR^d$ 、 $-NR^dC(=O)NR^dR^d$ 、 $-NR^dS(=O)_mNR^dR^d$ 、または $-NR^dC(=O)R^d$ からなる群より独立に選択され；

R^6 はアリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、シクロアルキル、または置換シクロアルキルであり；

R^a はそれぞれ独立にH、アルキルまたはハロアルキルであり；

R^b はそれぞれ独立にアリール、アラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであり、それらはそれぞれ無置換またはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、シアノ、およびニトロからなる群より選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく；

R^c はそれぞれ独立にアルキル、ハロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、それらはそれぞれ置換または無置換でもよく；

R^d はそれぞれ独立にH、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルであり、ここでアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルはアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、 R^b 、 $-C(=O)R^c$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^c$ 、 $-NR^aC(=O)R^c$ 、 $-NR^aS(=O)_nR^c$ および $-S(=O)_nNR^aR^a$ から選択される0、1、2、3または4つの置換基で置換されており；

mは1または2であり;

nは0、1または2であり;かつ

pは0、1、2、3、または4である。

[請求項119]

カルシウム擬態化合物が(1R)-N-((6-(メチルオキシ)-4'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル)-1-フェニルエタンアミン、またはその薬学的に許容される塩である、請求項118記載の製剤。

[請求項120]

カルシウム擬態化合物がシナカルセットである、請求項115記載の製剤。

[請求項121]

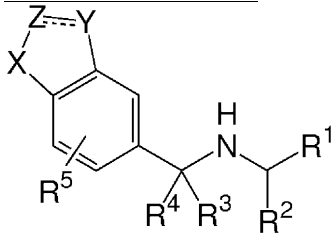
カルシウム擬態化合物がN-((6-クロロ-3'-フルオロ-3-ビフェニリル)メチル)-1-(3-クロロフェニル)エタンアミン、またはその薬学的に許容される塩である、請求項118記載の製剤。

[請求項122]

カルシウム擬態化合物が1-(6-(メチルオキシ)-4'-(トリフルオロメチル)-3-ビフェニリル)-N-(1-フェニルエチル)エタンアミン、またはその薬学的に許容される塩である、請求項118記載の製剤。

[請求項123]

カルシウム擬態化合物が下記式IVの化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項114記載の製剤:



IV

式中、

.....

は二重または一重結合を意味し;

R¹はR^bであり;

R²はC₁₋₈アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルであり;

R³はH、C₁₋₄ハロアルキルまたはC₁₋₈アルキルであり;

R⁴はH、C₁₋₄ハロアルキルまたはC₁₋₄アルキルであり;

R⁵はそれぞれの場合に独立にH、C₁₋₈アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、ハロゲン、-OC₁₋₆アルキル、-NR^aR^dまたはNR^dC(=O)R^dであり;

Xは-CR^d=N-、-N=CR^d-、O、Sまたは-NR^d-であり;

.....

が二重結合であるとき、Yは=CR⁶-または=N-であり、Zは-CR⁷=または-N=であり;かつ

.....

が一重結合であるとき、Yは-CR^aR⁶-または-NR^d-であり、Zは-CR^aR⁷-または-NR^d-であり;

かつ

R⁶はR^d、C₁₋₄ハロアルキル、-C(=O)R^c、-OC₁₋₆アルキル、-OR^b、-NR^aR^a、-NR^aR^b、-C(=O)OR^c、-C(=O)NR^aR^a、-OC(=O)R^c、-NR^aC(=O)R^c、シアノ、ニトロ、-NR^aS(=O)_mR^cまたは-S(=O)_mNR^aR^aであり;

R⁷はR^d、C₁₋₄ハロアルキル、-C(=O)R^c、-OC₁₋₆アルキル、-OR^b、-NR^aR^a、-NR^aR^b、-C(=O)OR^c、-C(=O)NR^aR^a、-OC(=O)R^c、-NR^aC(=O)R^c、シアノ、ニトロ、-NR^aS(=O)_mR^cまたは-S(=O)_mNR^aR^aであり;

またはR⁶およびR⁷は一緒になって0、1、2もしくは3個のN原子ならびにSおよびOから選択

される0、1もしくは2個の原子を含む3から6原子の飽和もしくは不飽和架橋を形成し、ここで架橋は R^5 から選択される0、1もしくは2つの置換基で置換されており；ここで R^6 および R^7 がベンゾ架橋(benzo bridge)を形成するとき、ベンゾ架橋はNおよびOから選択される1または2個の原子を含む3または4原子架橋でさらに置換されていてもよく、ここで架橋は C_{1-4} アルキルから選択される0または1つの置換基で置換されており；

R^a はそれぞれの場合に独立にH、 C_{1-4} ハロアルキルまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^b はそれぞれの場合に独立にフェニル、ベンジル、ナフチル、またはN、OおよびSから選択される1、2もしくは3個の原子を含み、その原子の2つ以下はOおよびSから選択される、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環であり、ここでフェニル、ベンジルまたは複素環は C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、シアノおよびニトロから選択される0、1、2または3つの置換基で置換されており；

R^c はそれぞれの場合に独立に C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニルまたはベンジルであり；

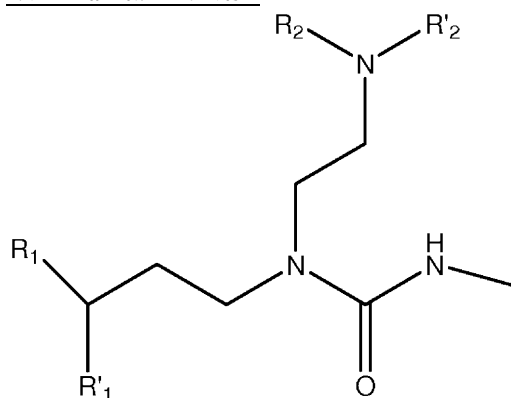
R^d はそれぞれの場合に独立にH、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、またはN、OおよびSから選択される1、2もしくは3個の原子を含み、その原子の2つ以下はOおよびSから選択される、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環であり、ここで C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、ナフチルおよび複素環は C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、シアノおよびニトロ、 R^b 、 $-C(=O)R^c$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^c$ 、 $-NR^aC(=O)R^c$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^c$ および $-S(=O)_mNR^aR^a$ から選択される0、1、2、3または4つの置換基で置換されており；かつ

m は1または2であり

またはその薬学的に許容される塩。

[請求項124]

カルシウム擬態化合物が下記式Vの化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項114記載の製剤：

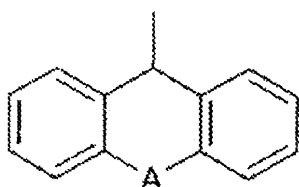


V

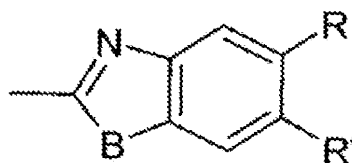
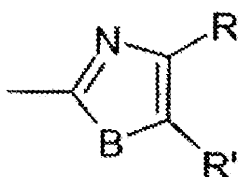
式中、

R_1 および R'_1 は同じでも異なってもよく、アリーールラジカル、ヘテロアリーールラジカル；一つまたは複数のハロゲン原子、一つまたは複数のヒドロキシ基、1から5個の炭素原子を含む一つまたは複数の直鎖または分枝アルキルまたはアルコキシラジカル、一つまたは複数のトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、アセチル、カルボキシル、カルボアルコキシまたはチオアルキル基およびその酸化スルホキシドまたはスルホン型、チオフルオロアルコキシ基で置換されているアリーールまたはヘテロアリーールラジカルであり、

または R_1 および R'_1 はそれらが連結している炭素原子と一緒に下記の式の環を形成し、



式中、Aは一重結合、 $-\text{CH}_2-$ 基、酸素原子、窒素原子または硫黄原子であり、 R_2 および R'_2 はそれらが連結している窒素原子と一緒に、1から5個の炭素原子を含む一つまたは複数の直鎖または分枝アルキルラジカルで置換されていてもよい、4または5個の炭素原子を含む飽和複素環を形成し、該複素環は任意にさらなるヘテロ原子を含み、それ自体はラジカルである R_5 で置換されていてもよく、ここで R_5 は水素原子；アルコキシまたはアシルオキシラジカルで置換されていてもよい、1から5個の炭素原子を含む直鎖または分枝アルキルラジカルであり、
 または R_2 および R'_2 は同じでも異なってもよく、水素原子；ヒドロキシまたは1から5個の炭素原子を含むアルコキシラジカルで置換されていてもよい、1から5個の炭素原子を含む直鎖または分枝アルキルラジカルであり、
 R_3 は下記の式のチアゾリル、オキサゾリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾキサゾリル基であり、



式中、Bは酸素原子または硫黄原子であり、Rおよび R' は同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシラジカル、トリフルオロメチルラジカル、トリフルオロメトキシラジカル；1から5個の炭素原子を含む直鎖または分枝アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニルまたはアルキルチオラジカルならびにその酸化スルホキシドおよびスルホン型；アリールまたはヘテロアリールラジカル；ハロゲン原子、1から5個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝アルキルラジカル、トリフルオロメチルラジカル、トリフルオロメトキシラジカル、 $-\text{CN}$ 基、アミノ、ジアルキルアミノおよび $-\text{NH}-\text{CO}-$ アルキル基、アルキルチオ基ならびにその酸化スルホキシドおよびスルホン型、アルキルスルホンアミド $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ アルキル基から選択される一つもしくは複数の基で置換されているまたはモルホリノ基で置換されているアリールまたはヘテロアリールラジカルであり、
 またはチアゾリルもしくはオキサゾリル基上のRおよび R' は一つもしくは複数の置換されていてもよいヘテロ原子を含む、もしくは含まない飽和もしくは不飽和環を形成することができる。

[請求項125]

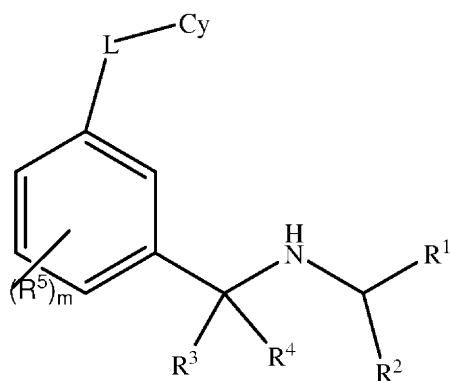
カルシウム擬態化合物が3-(1,3-ベンゾチアゾル-2-イル)-1-(3,3-ジフェニルプロピル)-1-(2-(4-モルホリニル)エチル)尿素またはその薬学的に許容される塩である、請求項124記載の製剤。

[請求項126]

カルシウム擬態化合物がN-(4-(2-(((3,3-ジフェニルプロピル)(2-(4-モルホリニル)エチル)アミノ)カルボニル)アミノ)-1,3-チアゾル-4-イル)フェニル)メタンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩である、請求項125記載の製剤。

[請求項127]

カルシウム擬態化合物が式VIの化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項114記載の製剤：



VI

式中、

R^1 はフェニル、ベンジル、ナフチル、またはN、OおよびSから選択される1、2もしくは3個の原子を含み、その原子の2つ以下はOおよびSから選択される、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環であり、ここでフェニル、ベンジル、ナフチルまたは複素環は C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、シアノおよびニトロから選択される0、1、2または3つの置換基で置換されており；

R^2 は C_{1-8} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルであり；

R^3 はH、 C_{1-4} ハロアルキルまたは C_{1-8} アルキルであり；

R^4 はH、 C_{1-4} ハロアルキルまたは C_{1-8} アルキルであり；

R^5 はそれぞれの場合に独立にH、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロゲン、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NR^aR^d$ 、 $NR^aC(=O)R^d$ 、置換もしくは無置換ピロリジニル、置換もしくは無置換アゼチジニル、または置換もしくは無置換ピペリジニルであり、ここで置換基はハロゲン、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^d$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C(=O)NR^aR^d$ 、 $-OC(=O)R^c$ 、 $-NR^aC(=O)R^c$ 、シアノ、ニトロ、 $-NR^aS(=O)_nR^c$ または $-S(=O)_nNR^aR^d$ から選択することができ；

Lは $-O-$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル-、 $-C_{1-6}$ アルキルO-、 $-N(R^a)(R^d)-$ 、 $-NR^aC(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^dC_{1-6}$ アルキル-、 $-C_{1-6}$ アルキル- $C(=O)NR^d-$ 、 $-NR^dC(=O)NR^d-$ 、 $-NR^dC(=O)NR^dC_{1-6}$ アルキル-、 $-NR^aC(=O)R^c-$ 、 $-NR^aC(=O)OR^c-$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル- $C(=O)O-$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ アルキル-、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^d- 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_n-$ 、 $-NR^aS(=O)_n$ 、または $-S(=O)_nN(R^a)-$ であり；

Cyは部分もしくは完全飽和または不飽和の5~8員単環式、6~12員二環式、または7~14員三環式環系であり、この環系は単環式の場合は1~3個のヘテロ原子、二環式の場合は1~6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1~9個のヘテロ原子を任意に含む炭素原子で形成され、ここで環系の各環は R^6 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NR^aR^d$ 、 $NR^dC(=O)R^d$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C(=O)NR^aR^d$ 、 $-OC(=O)R^c$ 、 $-NR^aC(=O)R^c$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^c$ または $-S(=O)_mNR^aR^d$ の一つまたは複数の置換基で独立に置換されていてもよく；

R^6 は部分もしくは完全飽和または不飽和の5~8員単環式、6~12員二環式、または7~14員三環式環系であり、この環系は単環式の場合は1~3個のヘテロ原子、二環式の場合は1~6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1~9個のヘテロ原子を任意に含む炭素原子で形成され、ここで環系の各環は C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NR^aR^d$ 、 $NR^dC(=O)R^d$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C(=O)NR^aR^d$ 、 $-OC(=O)R^c$ 、 $-NR^aC(=O)R^c$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^c$ または $-S(=O)_mNR^aR^d$ の一つまたは複数の置換基で独立に置換されていてもよく；

R^a はそれぞれの場合に独立にH、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアリールまたはアリール C_{1-6} アルキルであり；

R^b はそれぞれの場合に独立に C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、ナフチル、またはN、OおよびSから選択される1、2もしくは3個の原子を含み、その原子の2つ以下はOおよびSから選択される、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環であり、ここでフェニル、ベンジル、ナフチルまたは複素環は C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} ハロア

ルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、シアノおよびニトロから選択される0、1、2または3つの置換基で置換されており；

R^c はそれぞれの場合に独立に C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニルまたはベンジルであり；

R^d はそれぞれの場合に独立にH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、フェニル、ベンジル、ナフチル、またはN、OおよびSから選択される1、2もしくは3個の原子を含み、その原子の2つ以下はOおよびSから選択される、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環であり、ここで C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、ナフチルおよび複素環は C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、シアノおよびニトロ、 R^b 、 $-C(=O)R^c$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-OC(=O)R^c$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^c$ および $-S(=O)_mNR^aR^a$ から選択される0、1、2、3または4つの置換基で置換されており；

m は1または2であり；

n は1または2であり；

ただしLが $-O-$ または $-OC_{1-6}$ アルキル-であるとき、Cyはフェニルではない。

[請求項128]

前記化合物がN-(2-クロロ-5-(((1-フェニルエチル)アミノ)メチル)フェニル)-5-メチル-3-イソキサゾールカルボキサミドである、請求項127記載の製剤。

[請求項129]

前記化合物がN-(2-クロロ-5-(((1-フェニルエチル)アミノ)メチル)フェニル)-2-ピリジンカルボキサミドである、請求項127記載の製剤。

[請求項130]

化合物が下記からなる群より選択される化合物のR鏡像異性体、S鏡像異性体、または混合鏡像異性体である、請求項114記載の製剤：

N-(3-[2-クロロフェニル]-プロピル)- α -メチル-3-メトキシベンジルアミンHCl；

N-((6-(メチルオキシ)-4'-((トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル)-1-フェニルエタンアミン；

N-((6-(メチルオキシ)-4'-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル)-1-(1-ナフタレニル)エタンアミン；

N-((6-(メチルオキシ)-4'-((トリフルオロメチル)オキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル)-1-フェニルエタンアミン；

1-(3-フルオロフェニル)-N-((6-(メチルオキシ)-4'-((トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル)エタンアミン；

1-(3-クロロフェニル)-N-((6-(メチルオキシ)-4'-((トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル)エタンアミン；

N-((1-エチル-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドル-5-イル)メチル)-1-フェニルエタンアミン；

1-(6-(メチルオキシ)-4'-((トリフルオロメチル)-3-ビフェニル)-N-((1-フェニルエチル)エタノールアミン)；および

N-((6-クロロ-4'-((トリフルオロメチル)オキシ)-3-ビフェニル)メチル)-1-(1-ナフタレニル)エタノールアミン。

[請求項131]

リン脂質乳化剤が卵レシチン、卵黄リン脂質、ダイズレシチンまたはダイズリン脂質である、請求項114記載の製剤。

[請求項132]

電荷安定剤が5から20mMの濃度のTRIS緩衝液である、請求項114記載の製剤。

[請求項133]

電荷安定剤が0.05から0.3重量%のジエタノールアミン緩衝液である、請求項114記載の製剤。

[請求項134]

カルシウム擬態化合物が0.001~110mg/mLの量で存在する、請求項114記載の製剤。

[請求項135]

グリセロールをさらに含む、請求項114記載の製剤。

[請求項136]

pHが7から9.5である、請求項115記載の製剤。

[請求項137]

pHが8.0から9.5である、請求項120記載の製剤。

[請求項138]

少なくとも一つの保存剤、抗酸化剤、緩衝化剤、酸性化剤、アルカリ化剤、抗菌剤、抗真菌剤、溶解性増強剤、複合体生成増強剤、有機溶媒、電解質、塩、安定剤、張性改変剤 (tonicity modifier)、消泡剤、またはその組み合わせをさらに含む、請求項114記載の製剤。

[請求項139]

安定剤がオレイン酸、リノール酸、ステアリン酸、パルミチン酸、デカン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、イコサン酸、ベヘン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、アルファリノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタン酸、およびこれらの塩である、請求項138記載の製剤。

[請求項140]

約5 から約40 の温度で安定である、請求項115記載の製剤。

[請求項141]

オートクレーブ中およびオートクレーブ後に安定である、請求項115記載の製剤。

[請求項142]

一つまたは複数の局所麻酔薬をさらに含む、請求項114記載の製剤。

[請求項143]

局所麻酔薬がベンゾカインまたはプロカインである、請求項142記載の製剤。

[請求項144]

乳剤の1から30重量%の油相を含む水中油型乳剤を含む、薬学的製剤であって、化合物投与点で典型的に刺激を引き起こす0.001から5重量%の疎水性または両親媒性薬物; 0.1から5重量%のリン脂質乳化剤; および電荷安定剤を含む水相を含む薬学的製剤であり、該乳剤が全体で負の表面電荷を有する液滴を含む、薬学的製剤。

[請求項145]

前記疎水性または両親媒性刺激物質がペニシリン、アミノグリコシド、アミノシクリトール、テトラサイクリン、マクロライド抗生物質、セファロsporin抗生物質、抗マラリア薬、抗原虫薬、抗蠕虫薬、抗腫瘍薬、ベンゾジアゼピン、フェノチアジン、麻酔薬、骨格筋弛緩薬、抗リウマチ薬、アドレナリン作動薬、ペプチド薬物、タンパク質薬物、カルシウム擬態薬および非ステロイド性抗炎症薬からなる群より選択される、請求項144記載の薬学的製剤。

[請求項146]

前記リン脂質乳化剤が卵レシチン、卵黄リン脂質、ダイズレシチンまたはダイズリン脂質である、請求項144記載の薬学的製剤。

[請求項147]

前記リン脂質乳化剤が1,2-ジラウロイル-sn-グリセロール(DLG)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロール(DMG)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロール(DPG)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロール(DSG); 1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジン酸ナトリウム塩(DMPA,Na)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジン酸ナトリウム塩(DPPA,Na)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジン酸ナトリウム塩(DSPA,Na)などのホスファチジン酸; 1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DLPC)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DMPC)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DPPC)、1,2-ジステ

アロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)などのホスファチジルコリン;1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DLPE)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DMPE)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DPPE)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DSPE)などのホスファチジリエタノールアミン;1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロールナトリウム塩(DLPG)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロールナトリウム塩(DMPG)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-sn-1-グリセロールアンモニウム塩(DMP-sn-1-G,NH₄)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロールナトリウム塩(DPPG,Na)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロールナトリウム塩(DSPG,Na)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-sn-1-グリセロールナトリウム塩(DSP-sn-1G,Na)などのホスファチジルグリセロール;1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-L-セリンナトリウム塩(DPPS,Na)などのホスファチジルセリン;1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(POPC)、1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロールナトリウム塩(POPG,Na)、1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホグリセロールアンモニウム塩(POPG,NH₄)、1-パルミトイル-2-リゾ-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(P-リゾ-PC)および1-ステアロイル-2-リゾ-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(S-リゾ-PC)ならびにこれらの組み合わせからなる群より選択されるリン脂質物質を含む、請求項144記載の薬学的製剤。

[請求項148]

電荷安定剤が緩衝液、酸またはその塩である、請求項144記載の薬学的製剤。

[請求項149]

緩衝液がジエタノールアミン、グリシン、クエン酸塩、酢酸塩、ヒスチジン、リン酸塩、炭酸塩、メグルミン、N-メチルグルカミンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(TRIS)緩衝液からなる群より選択される、請求項148記載の薬学的製剤。

[請求項150]

酸またはその塩が塩酸、酒石酸、安息香酸、クエン酸、デカン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イコサン酸、ベヘン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノレン酸、アルファリノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタン酸、およびこれらの塩からなる群より選択される、請求項148記載の薬学的製剤。

[請求項151]

油相が植物油または硬化植物油を含む、請求項144記載の薬学的組成物。

[請求項152]

植物油または硬化植物油が落花生油、トウモロコシ油、ヒマシ油、綿実油、ダイズ油、オリーブ油、ベニバナ油、ハッカ油、ヤシ油、およびパーム核油からなる群より選択される、請求項151記載の薬学的組成物。

[請求項153]

油相が蜜蝋、ビタミンE、オレイン酸、中鎖モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、構造トリグリセリド、およびこれらの混合物からなる群より選択される、請求項144記載の薬学的製剤。

[請求項154]

約5 から約40 の温度で安定である、請求項144記載の薬学的製剤。

[請求項155]

オートクレーブ後に安定である、請求項144記載の薬学的製剤。

[請求項156]

請求項101または114のいずれか一項記載の製剤を、それを必要としている被験者に投与方法であって、投与が静脈内である方法。

[請求項157]

製剤を注入により投与する、請求項156記載の方法。

[請求項158]

製剤をボラス注射により投与する、請求項156記載の方法。

[請求項159]

下記の段階を含む、請求項114記載の製剤を調製する方法：

(a)水相および電荷安定剤を混合する段階；

(b)カルシウム擬態化合物を油相に高温で溶解する段階；

(c)段階(b)からの油相と段階(a)からの水相と乳化剤とを混合する段階；

(d)製剤を均質化する段階；ならびに

(e)任意にpHを調節する段階。

[請求項160]

カルシウム擬態薬を必要としている被験者の治療法であって、請求項114記載の製剤の治療上有効な量を投与する段階を含む方法。

[請求項161]

前記被験者が副甲状腺機能亢進症を患っている、請求項160記載の方法。

[請求項162]

前記治療上有効な量が前記被験者の副甲状腺ホルモン(PTH)のレベルを低下させる、請求項161記載の方法。

[請求項163]

前記被験者が高いPTHレベルに関連する慢性腎疾患を患っており、前記治療上有効な量が該被験者の腎疾患の症状を軽減する、請求項160記載の方法。

[請求項164]

前記被験者が副甲状腺機能亢進症を患っている、請求項163記載の方法。

[請求項165]

前記副甲状腺機能亢進症が原発性副甲状腺機能亢進症である、請求項164記載の方法。

[請求項166]

前記副甲状腺機能亢進症が続発性副甲状腺機能亢進症である、請求項164記載の方法。

[請求項167]

前記被験者が高カルシウム血症を患っている、請求項160記載の方法。

[請求項168]

前記治療上有効な量が、前記被験者の血清カルシウムレベルを、前記製剤を投与していない該被験者の血清カルシウムレベルに比べて低下させる、請求項160記載の方法。

[請求項169]

前記治療上有効な量が、前記被験者の血清リンレベルを、前記製剤を投与していない該被験者の血清リンレベルに比べて低下させる、請求項160記載の方法。

[請求項170]

前記被験者が副甲状腺癌を患っている、請求項160記載の方法。

[請求項171]

前記製剤を250pg/ml以下のiPTHを達成する量で投与する、請求項160記載の方法。

[請求項172]

前記製剤を1日に約20mgから約200mg/日の用量で投与する、請求項160記載の方法。

[請求項173]

被験者が200pg/ml以下のiPTHを有する場合に前記製剤中の前記カルシウム擬態化合物の用量を投与中の用量で維持する、請求項160記載の方法。

[請求項174]

被験者が7.8mg/dL未満の血清カルシウムレベルを有する場合に前記カルシウム擬態化合物の用量を投与中の用量で維持する、請求項160記載の方法。

[請求項175]

前記製剤をビタミンDまたはビタミンD類縁体を含む組成物との併用で投与する、請求項160記載の方法。

[請求項176]

前記製剤をもう一つのカルシウム擬態薬との併用で投与する、請求項160記載の方法。

[請求項177]

前記製剤をチトクロムP450 2D6の阻害剤を含む組成物との併用で投与する、請求項160記載の方法。

[請求項178]

前記被験者が血管石灰化を患っており、前記治療上有効な量が該被験者の血管における細胞外マトリクスヒドロキシアパタイト結晶沈着物の形成、成長または沈着を軽減する、請求項160記載の方法。

[請求項179]

前記被験者が冠状動脈、心臓弁膜、大動脈、または他の血管の石灰化を患っている、請求項178記載の方法。

[請求項180]

前記被験者が多発性嚢胞腎または足細胞関連障害を患っている、請求項160記載の方法。

[請求項181]

前記足細胞関連害が足細胞の減少 (podocytopenia)、足突起幅の増大、スリット膜の長さ (slit diaphragm length) の消失もしくは減少、足細胞密度の低下、または足細胞損傷である、請求項180記載の方法。