

【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19年9月27日(2007.9.27)

【公表番号】特表2007-502789(P2007-502789A)

【公表日】平成19年2月15日(2007.2.15)

【年通号数】公開・登録公報2007-006

【出願番号】特願2006-523576(P2006-523576)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 31/517 (2006.01)**

**C 0 7 D 401/14 (2006.01)**

**A 6 1 K 9/72 (2006.01)**

**A 6 1 K 9/14 (2006.01)**

**A 6 1 K 47/26 (2006.01)**

**A 6 1 K 47/34 (2006.01)**

**A 6 1 K 47/36 (2006.01)**

**A 6 1 K 47/38 (2006.01)**

**A 6 1 K 47/04 (2006.01)**

**A 6 1 K 47/12 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 31/517

C 0 7 D 401/14

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/12

【手続補正書】

【提出日】平成19年8月10日(2007.8.10)

【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

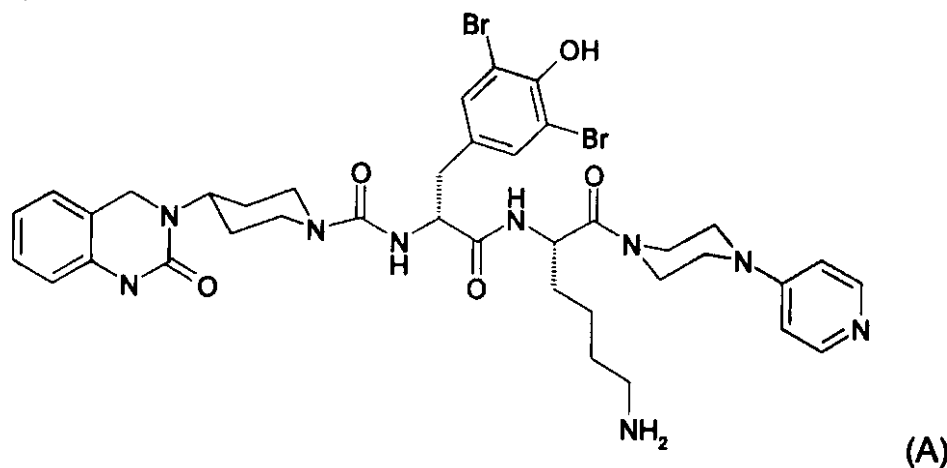
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

しわ付き微粒子の形態の、活性物質塩基1-[N<sup>2</sup>-[3,5-ジプロモ-N-[ [4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-D-チロシル]-L-リシル]-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン

## 【化1】



又はその生理学上許される塩の一種を含む、粉末吸入剤であって、

- (a) それらが  $3\text{m}^2/\text{g} \sim 35\text{m}^2/\text{g}$  の比表面積を有し、
- (b) 特性  $Q_{(5.8)}$  が 50% ~ 100% であり、かつ
- (c) パラメーター  $X_{5.0}$  が  $0.5\ \mu\text{m}$  から  $10\ \mu\text{m}$  までの範囲であることを特徴とする粉末吸入剤。

## 【請求項2】

前記比表面積が、 $5\text{m}^2/\text{g} \sim 30\text{m}^2/\text{g}$  である、請求項1に記載の粉末吸入剤。

## 【請求項3】

前記比表面積が、 $10\text{m}^2/\text{g} \sim 30\text{m}^2/\text{g}$  である、請求項1に記載の粉末吸入剤。

## 【請求項4】

活性物質が遊離塩基 1-〔N<sup>2</sup>-〔3,5-ジブromo-N-〔〔4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル〕カルボニル〕-D-チロシル〕-L-リスル〕-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン(A)であることを特徴とする、請求項1に記載の粉末吸入剤。

## 【請求項5】

活性物質が 1-〔N<sup>2</sup>-〔3,5-ジブromo-N-〔〔4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル〕カルボニル〕-D-チロシル〕-L-リスル〕-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、炭酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、グルコン酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、カブロン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩及びヒドロキシコハク酸塩からなる群から選ばれることを特徴とする、請求項1に記載の粉末吸入剤。

## 【請求項6】

活性物質が 1-〔N<sup>2</sup>-〔3,5-ジブromo-N-〔〔4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル〕カルボニル〕-D-チロシル〕-L-リスル〕-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン塩酸塩、硫酸塩及び臭化水素酸塩からなる群から選ばれることを特徴とする、請求項1に記載の粉末吸入剤。

## 【請求項7】

活性物質が 1-〔N<sup>2</sup>-〔3,5-ジブromo-N-〔〔4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル〕カルボニル〕-D-チロシル〕-L-リスル〕-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン塩酸塩であることを特徴とする、請求項1に記載の粉末吸入剤。

## 【請求項8】

一種以上の生理学上許される担体物質及び/又は流動性アジュバントと一緒に投与されることを特徴とする、請求項1から7のいずれか1項記載の粉末吸入剤。

## 【請求項9】

使用される担体物質が単糖類、二糖類、オリゴ糖及び多糖類、ポリアルコール、塩、ポリラクチド、ポリグリコリド又はこれらの担体物質の混合物であることを特徴とする、請求項8に記載の粉末吸入剤。

## 【請求項 10】

使用される担体物質がグルコース、アラビノース、ラクトース又はサッカロース、マルトース、トレハロース、デキストラン、澱粉、セルロース誘導体、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリラクチド、ポリグリコリド又はこれらの担体物質の混合物であることを特徴とする、請求項 8 記載の粉末吸入剤。

## 【請求項 11】

使用される流動性アジュバントがステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ステアリルアルコール、ベヘン酸カルシウム、アラキドン酸カルシウム、水素化植物油、脂肪酸エステル、ナトリウムステアリルフマレート、ドデシル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸マグネシウム又はこれらの流動性アジュバントの混合物であることを特徴とする、請求項 8 記載の吸入粉末。

## 【請求項 12】

(a) 活性物質(A)を有機溶媒又は有機溶媒-水性溶媒混合物に溶解して0.2質量% ~ 4 質量%の活性物質の濃度を有する噴霧可能な溶液を調製する工程、  
(b) こうして得られた活性物質溶液を通常の方法で噴霧して、1  $\mu\text{m}$  から50  $\mu\text{m}$  までの特性 $X_{50}$ を有する液滴サイズを有する噴霧ミストを得る工程、  
(c) 下記のパラメーター

(i) 100 から350 までの乾燥ガスの入口温度、及び

(ii) 40 から120 までの乾燥ガスの出口温度

を適用しながら乾燥ガスを使用して、こうして得られた噴霧ミストを乾燥する工程、及び

(d) 乾燥された固体フラクションを通常の方法で乾燥ガスの流れから分離する工程

を含むことを特徴とする、請求項 1 記載の活性物質塩基(A)のしわ付き微粒子の調製方法

。

## 【請求項 13】

前記活性物質の濃度が、0.2質量% ~ 3 質量%である、請求項 12 に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記活性物質の濃度が、0.3質量% ~ 2 質量%である、請求項 12 に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記特性 $X_{50}$ を有する液滴サイズが、1  $\mu\text{m}$  から30  $\mu\text{m}$  までである、請求項 12 に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記特性 $X_{50}$ を有する液滴サイズが、1  $\mu\text{m}$  から20  $\mu\text{m}$  までである、請求項 12 に記載の方法。

## 【請求項 17】

前記乾燥ガスの入口温度が、120 から250 までである、請求項 12 に記載の方法。

## 【請求項 18】

前記乾燥ガスの入口温度が、130 から200 までである、請求項 12 に記載の方法。

## 【請求項 19】

(a) 活性物質(A)を有機溶媒又は有機溶媒-水性溶媒混合物に溶解して0.2質量% ~ 4 質量%の活性物質の濃度を有する噴霧可能な溶液を調製する工程、

(b) こうして得られた活性物質溶液を通常の方法で $1\text{Nm}^3/\text{時間}$ から $15\text{Nm}^3/\text{時間}$ までの流れ体積の噴霧ガスで噴霧して、1  $\mu\text{m}$  から50  $\mu\text{m}$  までの特性 $X_{50}$ を有する液滴サイズを有する噴霧ミストを得る工程、

(c) 下記のパラメーター

(i) 100 から350 までの乾燥ガスの入口温度、

(ii) 40 から120 までの乾燥ガスの出口温度、及び

(iii)  $15\text{Nm}^3/\text{時間}$ から $150\text{Nm}^3/\text{時間}$ までの乾燥ガスの流れ体積

を適用しながら乾燥ガスを使用して、こうして得られた噴霧ミストを乾燥する工程、及び

(d) 乾燥された固体フラクションを通常の方法で乾燥ガスの流れから分離する工程

を含むことを特徴とする、請求項 1 記載の活性物質塩基(A)のしわ付き微粒子の調製方法

。

【請求項 2 0】

前記活性物質の濃度が、0.2質量%～3質量%である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記活性物質の濃度が、0.3質量%～2質量%である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記特性 $X_{5.0}$ を有する液滴サイズが、1  $\mu\text{m}$ から30  $\mu\text{m}$ までである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記特性 $X_{5.0}$ を有する液滴サイズが、1  $\mu\text{m}$ から20  $\mu\text{m}$ までである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記乾燥ガスの入口温度が、120 から250 までである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記乾燥ガスの入口温度が、130 から200 までである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 6】

(a) 活性物質塩基(A)を水又は水性緩衝剤系に溶解し、相当する酸を添加して0.2質量%～4質量%の活性物質の濃度を有する活性物質の噴霧可能な塩溶液を調製する工程、  
(b) こうして得られた活性物質溶液を通常の方法で噴霧して、1  $\mu\text{m}$ から50  $\mu\text{m}$ までの特性 $X_{5.0}$ を有する液滴サイズを有する噴霧ミストを得る工程、  
(c) 下記のパラメーター

(i) 100 から350 までの乾燥ガスの入口温度、及び

(ii) 40 から120 までの乾燥ガスの出口温度

を適用しながら乾燥ガスを使用して、こうして得られた噴霧ミストを乾燥する工程、及び  
(d) 乾燥された固体フラクションを通常の方法で乾燥ガスの流れから分離する工程を含むことを特徴とする、請求項 1 記載の活性物質塩基(A)の塩のしわ付き微粒子の調製方法。

【請求項 2 7】

前記活性物質の濃度が、0.2質量%～3質量%である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記活性物質の濃度が、0.3質量%～2質量%である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記特性 $X_{5.0}$ を有する液滴サイズが、1  $\mu\text{m}$ から30  $\mu\text{m}$ までである、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記特性 $X_{5.0}$ を有する液滴サイズが、1  $\mu\text{m}$ から20  $\mu\text{m}$ までである、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記乾燥ガスの入口温度が、120 から250 までである、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記乾燥ガスの入口温度が、130 から200 までである、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 3】

(a) 活性物質塩基(A)を水又は水性緩衝剤系に溶解し、相当する酸を添加して0.2質量%～4質量%の活性物質の濃度を有する活性物質の噴霧可能な塩溶液を調製する工程、  
(b) こうして得られた活性物質溶液を通常の方法で1Nm<sup>3</sup>/時間から15Nm<sup>3</sup>/時間までの流れ体積の噴霧ガスで噴霧して、1  $\mu\text{m}$ から50  $\mu\text{m}$ までの特性 $X_{5.0}$ を有する液滴サイズを有する噴霧ミストを得る工程、  
(c) 下記のパラメーター

(i) 100 から350 までの乾燥ガスの入口温度、

(ii) 40 から120 までの乾燥ガスの出口温度、及び

(iii)  $15\text{Nm}^3/\text{時間}$ から $150\text{Nm}^3/\text{時間}$ までの乾燥ガスの流れ体積を適用しながら乾燥ガスを使用して、こうして得られた噴霧ミストを乾燥する工程、及び(d) 乾燥された固体フラクションを通常の方法で乾燥ガスの流れから分離する工程を含むことを特徴とする、請求項1記載の活性物質塩基(A)の塩のしわ付き微粒子の調製方法。

【請求項34】

前記活性物質の濃度が、 $0.2\text{質量}\%$ ～ $3\text{質量}\%$ である、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記活性物質の濃度が、 $0.3\text{質量}\%$ ～ $2\text{質量}\%$ である、請求項33に記載の方法。

【請求項36】

前記特性 $X_{5.0}$ を有する液滴サイズが、 $1\mu\text{m}$ から $30\mu\text{m}$ までである、請求項33に記載の方法。

【請求項37】

前記特性 $X_{5.0}$ を有する液滴サイズが、 $1\mu\text{m}$ から $20\mu\text{m}$ までである、請求項33に記載の方法。

【請求項38】

前記乾燥ガスの入口温度が、 $120$  から  $250$  までである、請求項33に記載の方法。

【請求項39】

前記乾燥ガスの入口温度が、 $130$  から  $200$  までである、請求項33に記載の方法。

【請求項40】

請求項1記載の粉末吸入剤を調製するための請求項13から39のいずれか1項に従って調製されたしわ付き微粒子の使用。

【請求項41】

請求項13から39のいずれか1項に記載の方法により得られる、微粒子。