

【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3月15日(2007.3.15)

【公表番号】特表2002-536408(P2002-536408A)

【公表日】平成14年10月29日(2002.10.29)

【出願番号】特願2000-598152(P2000-598152)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/46	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/12	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	9/72	(2006.01)
A 6 1 K	31/167	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/04	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 0 7 D	451/06	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/46	
A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/12	
A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	9/72	
A 6 1 K	31/167	
A 6 1 K	47/26	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/04	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 D	451/06	

【手続補正書】

【提出日】平成19年1月22日(2007.1.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0001】

本発明は、フォルモテロールとチオトロピウム塩の組合せおよび炎症性または閉塞性気道疾患の処置におけるそれらの使用に関する。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

**【補正の内容】****【0002】**

フォルモテロールであるN-[2-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-((2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)-エチル)フェニル]ホルムアミド、特に、そのフマール酸塩の形は、炎症性または閉塞性気道疾患の処置において使用される気管支拡張薬である。チオトロピウムプロミドである(1,2,5,7)-7-((ヒドロキシジ-2-チエニルアセチル)オキシ)-9,9-ジメチル-3-オキサ-9-アゾニア-トリシクロ(3.3.1.0<sup>2,4</sup>)ノナンプロミドの、慢性閉塞性気管支炎の処置への使用は、U.S.5.610.163に記載されている。驚くべきことに、炎症性または閉塞性気道疾患の処置における、驚くべき予期されない治療的利点、特に相乗的治療的利点を、フォルモテロール、またはその塩または溶媒和物とチオトロピウム塩を使用した組合せ治療により得ることができることが判明した。例えば、フォルモテロールまたはチオトロピウム塩単独での処置で使用するのに必要なものとかなり対応する、一定の治療的效果のために必要な投与量を減少させるためのこの組合せ治療の使用が可能であり、それにより望ましくない副作用の可能性を減少させる。

**【手続補正3】****【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0007****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0007】**

本発明はまた、炎症性または閉塞性気道疾患の処置において、同時に、連続的にまたは別々に投与することにより組合せ治療に使用するための、前記で定義の(A)および(B)を提供する。

**【手続補正4】****【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0010****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0010】**

フォルモテロールの薬学的に許容される塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸のような無機酸の、およびフマル酸、マレイン酸、酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、コハク酸、グルタル酸、グルコン酸、トリカルバリル酸、オレイン酸、安息香酸、p-メトキシ安息香酸、サリチル酸、o-およびp-ヒドロキシ安息香酸、p-クロロ安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸および3-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボン酸のような有機酸の塩を含む。

**【手続補正5】****【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0014****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0014】**

医薬の吸入形としての使用に適したエアロゾール組成物は、当分野で既知の推進剤から選択し得る推進剤中に溶解または分散した活性成分を含み得る。適當なこのような推進剤は、n-プロパン、n-ブタンまたはイソブタンのような炭化水素、またはこのような炭化水素の2個以上の混合物、およびハロゲン置換炭化水素、例えば、フッ素置換メタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパンまたはシクロブタン、特に、1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFA134a)および1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパン(HFA227)、またはこのようなハロゲン置換炭化水素の2個以上の混合物を含む。活性成分が推進剤中に懸濁して存在するとき、即ち、推進剤中に分散した粒子形で存在するとき、

エアロゾール組成物は滑剤および界面活性剤を含み得、それらは当分野で既知の滑剤および界面活性剤から選択し得る。他の適当なエアロゾール組成物は、無界面活性剤、または実質的無界面活性剤エアロゾール組成物を含む。エアロゾール組成物は、推進剤の重量を基本にして、約5重量%まで、例えば、0.002から5重量%、0.01から3重量%、0.015から2重量%、0.1から2重量%、0.5から2重量%または0.5から1重量%の活性成分を含む。存在する場合、滑剤および界面活性剤は、エアロゾール組成物の重量を基本にして各々5%および0.5%までの量であり得る。エアロゾール組成物は、特に、加圧定量吸入器から投与するために、組成物の30重量%までの量のエタノールのような共溶媒も含み得る。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

医薬の粉碎粒子形、および活性成分が粒子形で存在するエアロゾール組成物において、活性成分は約10μmまで、例えば、0.1から5μm、好ましくは1から5μmの平均粒子直径を有し得る。粉碎担体は、存在する場合、一般に、300μmまで、好ましくは212μmまでの最大粒子直径を有し、簡便には40から100μm、好ましくは50から75μmの平均粒子直径を有する。活性成分の粒子サイズおよび、乾燥粉末組成物に存在する場合、担体の粒子サイズは、慣用法、例えば、エアージェットミル、ボールミルまたはバイブレーターミル、微小沈殿(microprecipitation)、噴霧乾燥、凍結乾燥または臨界超過媒体からの再結晶により所望のサイズに減少できる。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

本発明の医薬は、好ましくは、前記で定義の(A)および前記で定義の(B)の混合物を、好ましくは、前記で定義の薬学的に許容される担体と主に含む、医薬組成物である。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

吸入のための、フォルモテロールまたはその塩または溶媒和物、特に、フォルモテロールフマレート二水和物としての適当な一日量は、1から72μg、例えば、1から60μg、一般に3から50μg、好ましくは6から48μg、例えば、6から24μgであり得る。吸入のための、チオトロピウム塩、特に、チオトロピウムプロミドとしての適当な一日量は、1から160μg、例えば1から120μg、1から80μg、1から70μg、1から60μg、1から50μg、1から40μg、1から25μg、好ましくは、3から36μg、例えば、9から36μgである。正確な使用する投与量は、もちろん、処置する状態、患者および吸入デバイスの効率に依存する。(A)および(B)の単位投与量およびその投与頻度はそれに応じて選択し得る。フォルモテロール成分(A)、特に、フォルモテロールフマレート二水和物としての適当な単位用量は、1から72μg、例えば1から60μg、一般に3から48μg、好ましくは6から36μg、特に12から24μgであり得る。チオトロピウム塩(B)、特にチオトロピウムプロミドとしての適当な単位用量は、1μgから80μg、例えば1μgから50μg、好ましくは3μgから36μg、特に9から36μgで

あり得る。これらの単位投与量は、前記の適當な一日量にしたがって一日1回または2回投与し得る。要求に応じた使用のために、6 µgから12 µgの(A)および3 µgから36 µgの(B)が好ましい。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

本発明を適用できる他の炎症性または閉塞性気道疾患および状態は、急性肺損傷(ALL)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、慢性気管支炎および気腫を含む慢性閉塞性肺、気道または肺囊疾患(COPD、COADまたはCOLD)、他の薬物治療、特に、他の吸入薬治療に続く気管支拡張症および気道過敏症の悪化を含む。本発明を適用できる更なる炎症性または閉塞性気道疾患は、例えば、アルミニウム肺症、炭粉症、石綿沈着症、石肺症、ダチョウ塵肺症、鉄沈着症、珪肺症、タバコ肺症(tabacosis)および綿肺症を含む、いかなるタイプはまたは起源であれ、塵肺(慢性であれ、急性であれ、しばしば、気道閉塞が付随する、そして粉塵の反復吸入により誘引される、炎症性、一般的職業性の肺の疾患)を含む。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

実施例217-256

実施例93を、その実施例で使用した量の代わりに下記の表に示す成分の量を使用して繰り返す：

【表10】

実施例	フォルモテロールフマレート 二水和物(部)	チオトロピウムブロミド (部)	ラクトースー水和物 (部)
217	6	3	14991
218	6	9	14985
219	6	18	14976
220	6	25	14969
221	6	36	14958
222	6	45	14949
223	6	60	14934
224	6	72	14922
225	6	80	14914
226	12	3	14985
227	12	9	14979
228	12	18	14970
229	12	25	14963
230	12	36	14952
231	12	45	14943
232	12	60	14928
233	12	72	14916
234	12	80	14908
235	12	160	14828

【表11】

236	24	3	14973
237	24	9	14967
238	24	18	14958
239	24	25	14951
240	24	36	14940
241	24	45	14931
242	24	80	14896
243	6	3	9991
244	6	9	9985
245	6	18	9976
246	6	25	9969
247	6	36	9958
248	6	45	9949
249	6	80	9914
250	12	3	9985
251	12	9	9979
252	12	18	9970
253	12	25	9963
254	12	36	9952
255	12	45	9943
256	12	80	9908