

【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20年1月31日(2008.1.31)

【公表番号】特表2007-517067(P2007-517067A)

【公表日】平成19年6月28日(2007.6.28)

【年通号数】公開・登録公報2007-024

【出願番号】特願2006-547613(P2006-547613)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/40 (2006.01)

A 6 1 K 9/72 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/58 (2006.01)

A 6 1 K 31/46 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/137 (2006.01)

A 6 1 K 31/167 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/40

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 31/58

A 6 1 K 31/46

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 31/167

【手続補正書】

【提出日】平成19年12月6日(2007.12.6)

【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】

有効量のコルチコステロイド、S A E - C D、および水性液体媒体を含み、S A E - C D が貯蔵時にコルチコステロイドを溶解し安定化するのに十分な量で存在し、コルチコステロイドの S A E - C D に対するモル比が 0.072 : 1 ~ 0.0001 : 1 の範囲である吸入可能な液体製剤。

【請求項 2】

β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミン (D_2) 受容体アゴニスト、局所麻酔剤、抗コリン剤、I L - 5 阻害剤、I L - 5 のアンチセンス調節剤、ミルリノン (1, 6 - ジヒドロ - 2 - メチル - 6 - オキソ - [3, 4' - ビピリジン] - 5 - カルボニトリル)、乳酸ミルリノン、トリプターゼ阻害剤、タキキニン受容体アンタゴニスト、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、5 - リポキシゲナーゼ阻害剤、および抗 - I g E 抗体から

なる群から各場合において独立に選択される 1 種またはそれ以上の治療薬をさらに含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

β_2 -アドレナリン受容体アゴニストが、アルブテロール (α^1 -((1,1-ジメチルエチル)アミノ)メチル)-4-ヒドロキシ-1,3-ベンゼンジメタノール)；バンブテロール(ジメチルカルバミン酸 5-(2-((1,1-ジメチルエチル)アミノ)-1-ヒドロキシエチル)-1,3-フェニレンエステル)；ビトルテロール(4-メチル安息香酸 4-(2-((1,1-ジメチルエチル)アミノ)-1-ヒドロキシエチル)-1,2-フェニレンエステル)；プロキサテロール(3-ブromo- α -(1,1-ジメチルエチル)アミノ)メチル)-5-イソオキサゾールメタノール)；イソプロテレノール(4-(1-ヒドロキシ-2-((1-メチルエチル)アミノ)エチル)-1,2-ベンゼンジオール)；トリメトキノール(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-((3,4,5-トリメトキシフェニル)-メチル)-6,7-イソキノリンジオール)；クレンブテロール(4-アミノ-3,5-ジクロロ- α -(1,1-ジメチルエチル)アミノ)メチル)ベンゼンメタノール)；フェノテロール(5-(1-ヒドロキシ-2-((2-((4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチル)-1,3-ベンゼンジオール)；ホルモテロール(2-ヒドロキシ-5-((1RS)-1-ヒドロキシ-2-((1RS)-2-(p-メトキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチル)ホルムアニリド)；(R,R)-ホルモテロール；デスホルモテロール((R,R)または(S,S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ- α -(2-((4-メトキシフェニル)-1-メチル-エチル)アミノ)メチル)ベンゼンメタノール)；ヘキサプレナリン(4,4'-((1,6-ヘキサレンジイル)-ビス(イミノ(1-ヒドロキシ-2,1-エタンジイル)))ビス-1,2-ベンゼンジオール)；イソエタリン(4-(1-ヒドロキシ-2-((1-メチルエチル)アミノ)ブチル)-1,2-ベンゼンジオール)；イソプレナリン(4-(1-ヒドロキシ-2-((1-メチルエチル)アミノ)エチル)-1,2-ベンゼンジオール)；メタ-プロテレノール(5-(1-ヒドロキシ-2-((1-メチルエチル)アミノ)エチル)-1,3-ベンゼンジオール)；ピクメテロール(4-アミノ-3,5-ジクロロ- α -(6-(2-(2-ピリジニル)エトキシ)ヘキシル)-アミノ)メチル)ベンゼンメタノール)；ピルブテロール(α^6 -(1,1-ジメチルエチル)-アミノ)メチル)-3-ヒドロキシ-2,6-ピリジンメタノール)；プロカタロール((R*,S*)-(±)-8-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-((1-メチルエチル)アミノ)ブチル)-2(1H)-キノリン-オン)；レプロテロール((7-(3-((2-(3,5-ジヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)-プロピル)-3,7-ジヒドロ-1,3-ジメチル-1H-プリン-2,6-ジオン)；リミテロール(4-(ヒドロキシ-2-ピペリジニルメチル)-1,2-ベンゼンジオール)；サルブタモール((±)- α^1 -(1,1-ジメチルエチル)アミノ)メチル)-4-ヒドロキシ-1,3-ベンゼンジメタノール)；(R)-サルブタモール；サルメテロール((±)-4-ヒドロキシ- α^1 -(6-(4-フェニルブトキシ)ヘキシル)-アミノ)メチル)-1,3-ベンゼンジメタノール)；(R)-サルメテロール；テルブタリン(5-(2-((1,1-ジメチルエチル)アミノ)-1-ヒドロキシエチル)-1,3-ベンゼンジオール)；ツロブテロール(2-クロロ- α -(1,1-ジメチルエチル)アミノ)メチル)ベンゼンメタノール)；および TA-2005(8-ヒドロキシ-5-((1R)-1-ヒドロキシ-2-(N-((1R)-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチル)カルボスチリル塩酸塩)からなる群から選択される請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

ドーパミン (D_2) 受容体アゴニストが、アポモルヒネ((r)-5,6,6a,7-テトラヒドロ-6-メチル-4H-ジベンゾ[de,g]キノリン-10,11-ジオール)；プロモクリプチン((5'- α)-2-ブromo-12'-ヒドロキシ-2'-(1-メチルエチル)-5'-(2-メチルプロピル)エルゴタマン-3',6',18-トリオン)；

カベルゴリン（（ 8β ）-N-（3-（ジメチルアミノ）プロピル）-N-（（エチルアミノ）カルボニル）-6-（2-プロペニル）エルゴリン-8-カルボキサミド）；リスリド（N'-（（ $8-\alpha$ ）-9,10-ジデヒドロ-6-メチルエルゴリン-8-イル）-N,N-ジエチル尿素）；ペルゴリド（（ $8-\beta$ ）-8-（（メチルチオ）メチル）-6-プロピルエルゴリン）；レボドーパ（3-ヒドロキシ-L-チロシン）；プラミペキソール（（s）-4,5,6,7-テトラヒドロ-N⁶-プロピル-2,6-ベンゾチアゾールジアミン）；塩酸キンピロール（trans-（-）-4aR-4,4a,5,6,7,8,8a,9-オクタヒドロ-5-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-g]キノリン塩酸塩）；ロピニロール（4-（2-（ジプロピルアミノ）エチル）-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン）；およびタリペキソール（5,6,7,8-テトラヒドロ-6-（2-プロペニル）-4H-チアゾロ[4,5-d]アゼピン-2-アミン）からなる群から選択される請求項2に記載の製剤。

【請求項5】

抗コリン剤が、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、硝酸メチルアトロピン、硫酸アトロピン、イプラトロピウム、ベラドンナエキス、スコボラミン、臭化メチルスコボラミン、臭化メチルホマトロピン、ヒヨスチアミン、イソプリオプラミド、オルフェナドリン、塩化ベンザルコニウム、臭化チオトロピウム、および臭化グリコピロニウムからなる群から選択される請求項2に記載の製剤。

【請求項6】

局所麻酔剤が、リドカイン、N-アリールアミド、アミノアルキルベンゾエート、プリロカイン、およびエチドカインからなる群から選択される請求項1に記載の製剤。

【請求項7】

コルチコステロイドが、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロプレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、デオキシコルトン、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフルオロコルトロン、フルクロロロン、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロン、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオロコルチゾン、フルオロコルトロン、フルオロメトロン、フルランドレノロン、フルチカゾン、ハルシノニド、ヒドロコルチゾン、イコメタゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ロフレボニド、RPR 106541、チクソコルトール、トリウムシノロン、およびそれぞれの医薬として許容される誘導体からなる群から選択される請求項1に記載の製剤。

【請求項8】

コルチコステロイド誘導体が、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、モノプロピオン酸ベクロメタゾン、21-イソニコチン酸デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、エンブト酸イコメタゾン、21-ピバル酸チクソコルトール、およびトリウムシノロンアセトニドからなる群から選択される請求項7に記載の製剤。

【請求項9】

コルチコステロイドが、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、プロピオン酸フルチカゾン、フランカルボン酸モメタゾン、およびトリウムシノロンアセトニドからなる群から選択される請求項1に記載の製剤。

【請求項10】

SAE-CDが、コルチコステロイドの少なくとも90%を可溶化するのに十分な量で存在する請求項1に記載の製剤。

【請求項11】

SAE-CDが、コルチコステロイドの少なくとも95%を可溶化するのに十分な量で存在する請求項1に記載の製剤。

【請求項12】

SAE-CDがコルチコステロイドを十分に可溶化するのに十分な量で存在することにより、溶液製剤が5質量%未満の固体コルチコステロイドを含む実質的に澄清な溶液になる請求項11に記載の製剤。

【請求項 13】

コルチコステロイド対 SAE-CD のモル比が、0.063 : 1 ~ 0.003 : 1 までの範囲である請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 14】

溶液製剤が、従来の保存剤、酸化防止剤、緩衝剤、酸性化剤、可溶化剤、着色剤、錯化促進剤、生理食塩水、電解質、他の治療薬、アルカリ化剤、等張化剤、表面張力調整剤、粘度調整剤、密度調整剤、揮発度調整剤、消泡剤、矯味矯臭剤、甘味料、親水性ポリマー、またはそれらの組み合わせをさらに含む請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 15】

溶液製剤の貯蔵寿命が少なくとも 6 ヶ月間である請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 16】

水以外の液体担体をさらに含む請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 17】

SAE-CD を 21.5 ± 5 質量/質量%未満又は 21.5 ± 5 質量/質量%含む請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 18】

SAE-CD が、コルチコステロイドの少なくとも 50 質量%を溶解するのに十分な量で存在する請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 19】

SAE-CD が、液体製剤 1 ml 当たり約 10 ~ 約 500 mg の濃度で液体製剤中に存在する請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 20】

その他の点では類似の条件下で操作するコルチコステロイド/HP-β-CD 含有溶液を充填した同じネブライザーよりも、全体として小さな液滴を発生するようにネブライザーの性能を変更するための製剤であって、HP-β-CD を SAE-CD で置き換えて製造され、そしてネブライザーを、それにより吸入可能な液滴の割合を増やし、そして HP-β-CD で得られる場合に比べて肺浸透を深くするために操作する、請求項 1 に記載の製剤。

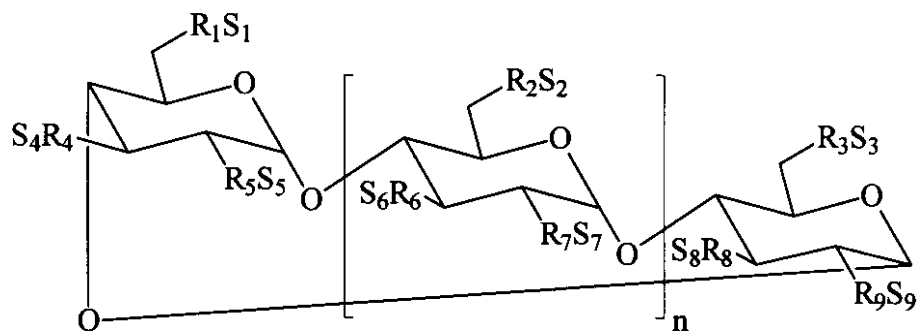
【請求項 21】

ネブライザーを使用するコルチコステロイド含有組成物の吸入により治療有効量のコルチコステロイドを患者に供給するのに要する時間を短縮するための製剤であって、コルチコステロイドを可溶化するのに十分な量で SAE-CD を組成物中に含めて吸入可能なコルチコステロイド含有水溶液を形成し、そしてネブライザーを使用して患者に該溶液を吸入により投与することにより、該溶液と共に患者に治療有効量のコルチコステロイドを供給するのに要する時間が、懸濁液および溶液がその他の点では類似の噴霧条件下で投与されるときに、同じ量または濃度のコルチコステロイドを含むコルチコステロイド含有懸濁液と共に治療有効量のコルチコステロイドを患者に供給するのに要する時間に比べて短縮される、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 22】

SAE-CD が、式 1 :

【化 1】



式 1

〔式中、

n は、4、5、または6であり、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、およびR₉は、それぞれ独立に—O—または—O—(C₂—C₆アルキレン)—SO₃⁻基であり、R₁～R₉の少なくとも1つは独立に—O—(C₂—C₆アルキレン)—SO₃⁻基、—O—(CH₂)_mSO₃⁻基であり、mは2～6(—OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻または—OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻)であり、そして

S₁、S₂、S₃、S₄、S₅、S₆、S₇、S₈、およびS₉は、それぞれ独立に薬剤として許容されるカチオンである〕の化合物である請求項1～21のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項23】

SAE—CDが、「x」が1～18までの範囲である式II(SAE_x—α—CD)、「y」が1～21までの範囲である式III(SAE_y—β—CD)、または「z」が1～24までの範囲である式IV(SAE_z—γ—CD)の化合物であり、「SAE」は、スルホアルキルエーテル置換基を表し、値「x」、「y」、および「z」は、CD分子1個当たりのスルホアルキルエーテル基の個数に関する平均置換度を表す請求項1～22のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項24】

SAE—CDは、

【表1】

<u>SAEx-α-CD</u>	<u>SAEy-β-CD</u>	<u>SAEz-γ-CD</u>
SEEx-α-CD	SEEy-β-CD	SE Ez-γ-CD
SPEx-α-CD	SPEy-β-CD	SPEz-γ-CD
SBEx-α-CD	SBEy-β-CD	SBEz-γ-CD
SPTEx-α-CD	SPTEy-β-CD	SPTEz-γ-CD
SHEx-α-CD	SHEy-β-CD	SHEz-γ-CD.

からなる群から選択される請求項22に記載の製剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0104

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0104】

本発明者は、 $SAE-\gamma-CD$ は、さらに、 $SAE-\beta-CD$ または $SAE-\alpha-CD$ よりも、エステル化コルチコステロイドの特定の位置異性体との結合においてかなり有効であることも発見した。実施例18で説明されている手順では、 $SAE-\gamma-CD$ および $SAE-\beta-CD$ と一連の構造的に関係のあるコルチコステロイド誘導体との結合の比較評価を詳しく述べている。以下の表は、 $SBE-x-\gamma-CD$ (x は平均置換度を表す)、誘導体、および $SBE-\beta-CD$ 誘導体と異なる形態のベクロメタゾン (b e c l o m e t h a s o n e) との結合を比較する研究結果をまとめたものである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0167

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0167】

ドーパミン D_2 受容体アゴニストは、限定はされないが、アポモルヒネ ((r) - 5, 6, 6a, 7-テトラヒドロ-6-メチル-4H-ジベンゾ [d e, g] キノリン-10, 11-ジオール) ; プロモクリプチン ((5' α) - 2-プロモ-12'-ヒドロキシ-2'-(1-メチルエチル)-5'-(2-メチルプロピル) エルゴタマン-3', 6', 18-トリオン) ; カベルゴリン ((8 β) - N-(3-(ジメチルアミノ) プロピル) - N-(エチルアミノ) カルボニル) - 6-(2-プロベニル) エルゴリン-8-カルボキサミド) ; リスリド (N'-(8- α -)-9, 10-ジデヒドロ-6-メチルエルゴリン-8-イル) - N, N-ジエチル尿素) ; ペルゴリド ((8- β -)-8-(メチルチオ) メチル) - 6-プロピルエルゴリン) ; レボドーパ (3-ヒドロキシ-L-チロシン) ; プラミペキソール ((s) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-N⁶-プロピル-2, 6-ベンゾチアゾールジアミン) ; 塩酸キンピロール (t r a n s - (-) - 4 a R - 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a, 9-オクタヒドロ-5-プロピル-1H-ピラゾロ [3, 4-g] キノリン塩酸塩) ; ロピニロール (4-(2-(ジプロピルアミノ) エチル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン) ; およびタリペキソール (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-(2-プロベニル) - 4H-チアゾロ [4, 5-d] アゼピン-2-アミン) を含む。本発明で使用する他のドーパミン D_2 受容体アゴニストは、国際特許出願公開WO99/36095で開示されており、その関連する開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0171

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0171】

本発明の実施形態では、組み合わせを以下のさまざまな方法で調製できる。

1) レバルブテロールなどの β_2 -アゴニストまたは臭化イプラトロピウム (i p r a t r o p i u m) などの抗コリン剤のすぐに使用できる溶液を、 $SAE-CD$ 中のコルチコステロイドのすぐに使用できる溶液と混合する。

2) β_2 -アゴニストまたは抗コリン剤のすぐに使用できる溶液を、 $SAE-CD$ を使用して溶解したコルチコステロイドの濃縮溶液と混合する。

3) β_2 -アゴニストまたは抗コリン剤のすぐに使用できる溶液を、実質的に乾燥している $SAE-CD$ および実質的に乾燥しているコルチコステロイドと混合する。

4) β_2 -アゴニストまたは抗コリン剤のすぐに使用できる溶液を、 $SAE-CD$ およびコルチコステロイドの実質的に乾燥している混合物と、またはより便利に、カプセルなどのユニットコンテナ内の予め測定された量の混合物と混合する (カプセルをすぐに使用できる溶液内に空ける)。

5) ブデソニドなどのコルチコステロイドのすぐに使用できる溶液を、実質的に乾燥し

ている長時間作用型もしくは短時間作用型 β_2 -アゴニストと、および／または臭化イパトロピウムもしくは臭化チオトロピウムなどの実質的に乾燥している抗コリン剤と混合する。

6) 実質的に乾燥している β_2 -アゴニスト、ならびに／または実質的に乾燥している抗コリン剤および実質的に乾燥している S A E - C D、それに加えて、実質的に乾燥しているコルチコステロイドを溶解する。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0184

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0184】

必須というわけではないが、本発明の製剤は、従来の保存剤、酸化防止剤、緩衝剤、酸性化剤、アルカリ化剤、着色剤、溶解度向上剤、錯化促進剤、電解質、ブドウ糖、安定剤、等張化剤、増量剤、消泡剤、油、乳化剤、抗凍結剤、可塑剤、矯味矯臭剤、甘味料、表面張力調整剤、粘度調整剤、密度調整剤、揮発度調整剤、保存される製剤中で使用する当業者に公知の他の賦形剤、またはこれらの組み合わせを含むことができる。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0185

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0185】

本明細書で使用されているように、「アルカリ化剤」という用語は、製品安定性のためなどに、アルカリ媒体を供給するために使用される化合物を意味することが意図されている。このような化合物は、例えば、限定はされないが、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、有機アミン塩基、アルカリ性アミノ酸およびトロラミン、ならびに当業者に公知の他の物質を含む。