

【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18年2月9日(2006.2.9)

【公表番号】特表2005-538934(P2005-538934A)  
 【公表日】平成17年12月22日(2005.12.22)  
 【年通号数】公開・登録公報2005-050  
 【出願番号】特願2003-569660(P2003-569660)  
 【国際特許分類】

**C 0 7 K 5/065 (2006.01)**  
**A 6 1 K 9/14 (2006.01)**  
**A 6 1 K 9/72 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/06 (2006.01)**  
**C 0 7 K 1/113 (2006.01)**  
**A 6 1 K 38/00 (2006.01)**

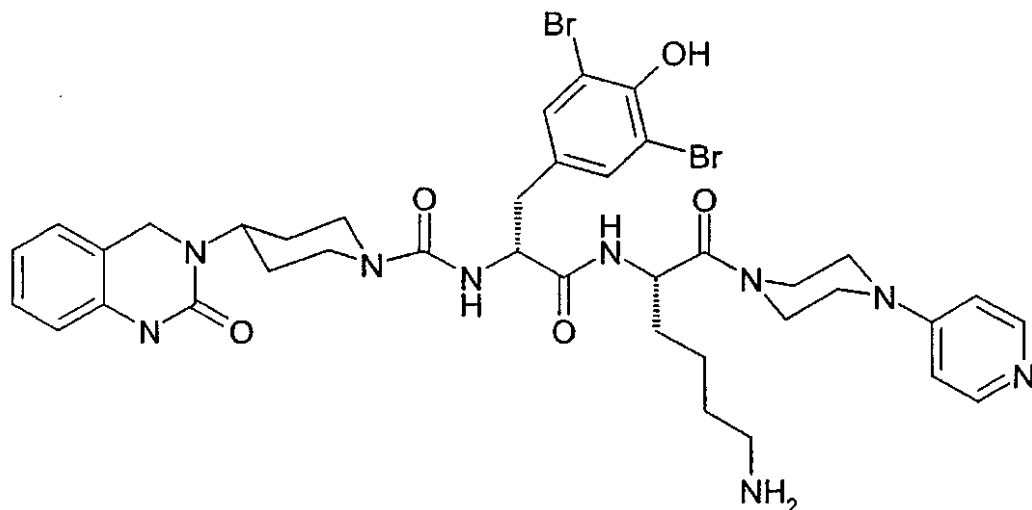
【F I】

C 0 7 K 5/065  
 A 6 1 K 9/14  
 A 6 1 K 9/72  
 A 6 1 P 25/06  
 C 0 7 K 1/113  
 A 6 1 K 37/02

【手続補正書】  
 【提出日】平成16年10月19日(2004.10.19)  
 【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】

下記式を有する活性物質塩基1-[N<sup>2</sup>-[3,5-ジブロモ-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[BIBN4096]の酸付加塩。

## 【化1】



(I).

## 【請求項2】

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-リシル]-4-(4-ピリジニル)ピペラジンの塩酸塩、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、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、ヒドロキシコハク酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩からなる群より選ばれる、請求項1記載の酸付加塩。

## 【請求項3】

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-リシル]-4-(4-ピリジニル)ピペラジンの塩酸塩、硫酸塩及び臭化水素酸塩からなる群より選ばれる、請求項1記載の酸付加塩。

## 【請求項4】

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-リシル]-4-(4-ピリジニル)ピペラジン塩酸塩。

## 【請求項5】

請求項1~4のいずれか1項に記載の酸付加塩の調製方法であって、

- 活性物質塩基を、水及びpHが4~8の水性緩衝液系からなる群より選ばれた溶媒に溶解し、
  - このように調製した溶液と過剰量の酸とを混合し、
  - 該溶媒を除去すること
- ことを特徴とする、前記方法。

## 【請求項6】

溶媒が減圧下又は噴霧乾燥により除去されることを特徴とする、請求項5記載の方法。

## 【請求項7】

溶媒が噴霧乾燥により除去されることを特徴とする、請求項5記載の方法。

## 【請求項8】

片頭痛の治療用吸入粉末を調製するための請求項1~4のいずれか1項に記載のBIBN4096の酸付加塩の使用。

## 【請求項9】

吸入粉末の調製方法であって、

- 請求項5~7のいずれか1項に記載の方法によって調製された塩を溶解するか又は活性物質BIBN4096を溶解される活性物質の量によって過剰量の鉱酸又は有機酸を含有する水性系に溶解し、よって活性物質を対応する塩に変換する工程、

(b)得られた活性物質溶液を通常の方法で噴霧して液滴径の固有値 $X_{5.0}$ が $1.5 \sim 30 \mu\text{m}$ の範囲にあり、 $Q_{(5.8)}$ が $10\% \sim 100\%$ であるスプレームストを得る工程、

(c)このようにして得られた該スプレームストを下記パラメータ：

乾燥ガスの入口温度  $100 \sim 350$ 、

乾燥ガスの出口温度  $40 \sim 120$ 、

スプレーガスの流量  $1 \text{ Nm}^3/\text{h} \sim 15 \text{ Nm}^3/\text{h}$ 、

乾燥ガスの流量  $15 \text{ Nm}^3/\text{h} \sim 1500 \text{ Nm}^3/\text{h}$ 、

を与えつつ乾燥ガスによって乾燥する工程、及び

(d)乾燥した固形分を乾燥ガス流から通常の方法で分離する工程

を含む、前記方法。

【請求項 10】

噴霧乾燥に用いられる活性物質溶液の濃度が $0.5 \sim 25$ 質量%であることを特徴とする、請求項9記載の方法。

【請求項 11】

噴霧乾燥に用いられる活性物質溶液の濃度が $1 \sim 20$ 質量%であることを特徴とする、請求項9記載の方法。

【請求項 12】

噴霧乾燥に用いられる活性物質溶液の濃度が $2 \sim 10$ 質量%であることを特徴とする、請求項9記載の方法。

【請求項 13】

請求項1～4のいずれか1項に記載の塩を球状のナノ構造粒子の形で含有する吸入粉末であって、

(a)粒子の比表面積が $1 \text{ m}^2/\text{g} \sim 20 \text{ m}^2/\text{g}$ であり、

(b)固有値 $Q_{(5.8)}$ が $50\% \sim 100\%$ であり、

(c)パラメータ $X_{5.0}$ が $1 \mu\text{m} \sim 6 \mu\text{m}$ である

ことを特徴とする、前記吸入粉末。

【請求項 14】

粒子の表面積が $1 \text{ m}^2/\text{g} \sim 10 \text{ m}^2/\text{g}$ であることを特徴とする、請求項13記載の吸入粉末。

【請求項 15】

請求項9～12記載のいずれか1項に記載の方法によって得ることができる、請求項13～14のいずれか1項に記載の吸入粉末。

【請求項 16】

工程(a)において、活性物質塩基を、水及びpHが $6 \sim 8$ の水溶性緩衝液系からなる群より選ばれた溶媒に溶解する、請求項5に記載の方法。

【請求項 17】

工程(b)において、このように調製した溶液と $0.9 \sim 1.1$ 当量の酸とを混合する、請求項5に記載の方法。

【請求項 18】

工程(a)において、活性物質BIBN4096を、 $0.9 \sim 1.1$ 当量の鉍酸又は有機酸を含有する水性系に溶解する、請求項9に記載の方法。

【請求項 19】

工程(b)において、固有値 $X_{5.0}$ が $1.5 \sim 20 \mu\text{m}$ の範囲にある、請求項9に記載の方法。

【請求項 20】

工程(b)において、固有値 $X_{5.0}$ が $1.5 \sim 8 \mu\text{m}$ の範囲にある、請求項9に記載の方法。

【請求項 21】

工程(b)において、固有値 $Q_{(5.8)}$ が $20\% \sim 100\%$ である、請求項9に記載の方法。

【請求項 22】

工程(b)において、固有値 $Q_{(5.8)}$ が $50\% \sim 100\%$ である、請求項9に記載の方法。

【請求項 23】

工程(c)において、乾燥ガスの入口温度が $120 \sim 250$ である、請求項9に記載の方法

。

## 【請求項 2 4】

工程(c)において、乾燥ガスの入口温度が130 ~ 200 である、請求項 9 に記載の方法

。

## 【請求項 2 5】

工程(c)において、乾燥ガスの流量が15 Nm<sup>3</sup>/h ~ 150 Nm<sup>3</sup>/hである、請求項 9 に記載の方法。