

【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28年12月22日(2016.12.22)

【公表番号】特表2015-536995(P2015-536995A)

【公表日】平成27年12月24日(2015.12.24)

【年通号数】公開・登録公報2015-081

【出願番号】特願2015-541981(P2015-541981)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/58	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
A 6 1 K	47/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/18	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/58
A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/38
A 6 1 P	1/04

【手続補正書】

【提出日】平成28年10月31日(2016.10.31)

【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】

- a) 0.1mg～10mgのブデソニド又はその薬学的に許容される塩と、
- b) 5mg～150mgのクロモリン又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、
- c) 0.2mg～20mg又は5mg～25mgの酸化防止剤と、
- d) 0.2mg～50mgの有機酸と、
- e) i) 20%(v/v)～90%(v/v)のプロピレングリコール及び  
ii) 水

を含む薬学的に許容される流体と

を含む、長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項2】

ブデソニドの量が2.5mg～7.5mgである、請求項1に記載の長期間安定なブデソニド含

有液剤。

【請求項3】

ブデソニドの量が5mgである、請求項2に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項4】

クロモリンが、30mg～125mgの量のクロモリンナトリウムである、請求項1に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項5】

クロモリンナトリウムの量が100mgである、請求項4に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項6】

酸化防止剤が、メタ重亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸、アスコルビン酸/イソアスコルビン酸及びそれらの塩、チオール並びにそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項7】

酸化防止剤がメタ重亜硫酸カリウムである、請求項6に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項8】

酸化防止剤の量が、0.2mg～20mgである、請求項1に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項9】

酸化防止剤の量が10mgである、請求項8に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項10】

有機酸が、安息香酸、クエン酸、乳酸、ソルビン酸及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項11】

有機酸が安息香酸であり、安息香酸の量が、0.2mg～50mgである、請求項1に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項12】

安息香酸の量が10mgである、請求項11に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項13】

薬学的に許容される流体が、30%(v/v)～75%(v/v)のプロピレングリコールを含む、請求項1に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項14】

薬学的に許容される流体が、50%(v/v)のプロピレングリコールを含む、請求項13に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項15】

フリーラジカル捕捉剤又は金属捕捉剤をさらに含む、請求項1に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項16】

金属捕捉剤が、EDTA及びラクトビオン酸からなる群から選択される、請求項15に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項17】

液剤の全体積が、5ml～15mlである、請求項1に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項18】

液剤の全体積が10mlである、請求項17に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

【請求項19】

a)5mgのブデソニド又はその薬学的に許容される塩と、

b)100mgのクロモリンナトリウムと、

c)10mgのメタ重亜硫酸カリウムと、

d) 10mgの安息香酸と、  
 e) i) 50%(v/v)のプロピレングリコール及び  
 ii) 水

を含む薬学的に許容される流体と  
 を含む、長期間安定なブデソニド含有液剤。

**【請求項 20】**

40 で3か月後の液剤中の全分解物の量が、5%未満である、請求項1に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

**【請求項 21】**

潰瘍性大腸炎の治療用キットであって、

a) 請求項1~20のいずれか1項に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤の治療有効量を含む第1の容器と、

b) i) 50mg~5,000mgのメサラミン又はその薬学的に許容される塩、  
 ii) 5ミリモル~50ミリモルの酪酸ナトリウム、  
 iii) 75mg~150mgのクエン酸、  
 iv) 40mg~80mgのメタ重亜硫酸カリウム、  
 v) 150mg~250mgの安息香酸ナトリウム、  
 vi) 40mg~70mgのEDTA、  
 vii) 500mg~1.5gの微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースとの混合物及び

viii) 水

を含む第2の容器と

を含むか、

a) 請求項1~20のいずれか1項に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤の治療有効量を含む第1の容器と、

b) i) 50mg~5,000mgのメサラミン又はその薬学的に許容される塩、  
 ii) 5ミリモル~50ミリモルの酪酸ナトリウム、  
 iii) 75mg~150mgのクエン酸、  
 iv) 40mg~80mgのメタ重亜硫酸カリウム、  
 v) 150mg~250mgの安息香酸ナトリウム、  
 vi) 40mg~70mgのEDTA、  
 vii) 500mg~1.5gの微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースとの混合物及び

viii) 水

を含む第2の容器と、

c) 100mg~1,000mgのリポ酸を含む第3の容器と

を含むか、

a) 請求項1~20のいずれか1項に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤の治療有効量を含む第1の容器と、

b) i) 50mg~5,000mgのメサラミン又はその薬学的に許容される塩、  
 ii) 75mg~150mgのクエン酸、  
 iii) 40mg~80mgのメタ重亜硫酸カリウム、  
 iv) 150mg~250mgの安息香酸ナトリウム、  
 vi) 40mg~70mgのEDTA、  
 vii) 500mg~1.5gの微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースとの混合物及び  
 viii) 水

を含む第2の容器と、

c) i) 5ミリモル~50ミリモルの酪酸ナトリウム及び  
 ii) 水

を含む第3の容器と

を含むか、又は、

a) 請求項1～20のいずれか1項に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤の治療有効量を含む第1の容器と、

- b) i) 50mg～5,000mgのメサラミン又はその薬学的に許容される塩、
  - ii) 75mg～150mgのクエン酸、
  - iii) 40mg～80mgのメタ重亜硫酸カリウム、
  - iv) 150mg～250mgの安息香酸ナトリウム、
  - v) 40mg～70mgのEDTA、
  - vi) 500mg～1.5gの微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースとの混合物及び
  - vii) 水

を含む第2の容器と、

- c) i) 5ミリモル～50ミリモルの酪酸ナトリウム及び
  - ii) 水

を含む第3の容器と、

- d) 100mg～1,000mgのリポ酸を含む第4の容器と

を含む、前記キット。

【請求項22】

リポ酸が、-リポ酸又はR-ジヒドロリポ酸である、請求項21に記載のキット。

【請求項23】

潰瘍性大腸炎の治療を必要とする患者において潰瘍性大腸炎を治療するための請求項21に記載のキットであつて、

該キットが、

a) 請求項1～20のいずれか1項に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤の治療有効量を含む第1の容器と、

- b) i) 50mg～5,000mgのメサラミン又はその薬学的に許容される塩、
  - ii) 5ミリモル～50ミリモルの酪酸ナトリウム、
  - iii) 75mg～150mgのクエン酸、
  - iv) 40mg～80mgのメタ重亜硫酸カリウム、
  - v) 150mg～250mgの安息香酸ナトリウム、
  - vi) 40mg～70mgのEDTA、
  - vii) 500mg～1.5gの微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースとの混合物及び
  - viii) 水

を含む第2の容器と

を含む場合、第1の容器及び第2の容器の内容物が組み合わされ、得られた第1の容器及び第2の容器の内容物の組み合わせが直腸投与され、

該キットが、

a) 請求項1～20のいずれか1項に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤の治療有効量を含む第1の容器と、

- b) i) 50mg～5,000mgのメサラミン又はその薬学的に許容される塩、
  - ii) 5ミリモル～50ミリモルの酪酸ナトリウム、
  - iii) 75mg～150mgのクエン酸、
  - iv) 40mg～80mgのメタ重亜硫酸カリウム、
  - v) 150mg～250mgの安息香酸ナトリウム、
  - vi) 40mg～70mgのEDTA、
  - vii) 500mg～1.5gの微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースとの混合物及び
  - viii) 水

を含む第2の容器と、

- c) 100mg～1,000mgのリポ酸を含む第3の容器と

を含む場合、第1の容器及び第2の容器の内容物が組み合わされ、得られた第1の容器及び第2の容器の内容物の組み合わせが直腸投与され、第3の容器のリポ酸が経口投与され、該キットが、

a)請求項1～20のいずれか1項に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤の治療有効量を含む第1の容器と、

- b) i) 50mg～5,000mgのメサラミン又はその薬学的に許容される塩、
- ii) 75mg～150mgのクエン酸、
- iii) 40mg～80mgのメタ重亜硫酸カリウム、
- iv) 150mg～250mgの安息香酸ナトリウム、
- v) 40mg～70mgのEDTA、
- vi) 500mg～1.5gの微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースとの混合物及び

vii)水

を含む第2の容器と、

- c) i) 5ミリモル～50ミリモルの酪酸ナトリウム及び
- ii)水

を含む第3の容器と

を含む場合、第1の容器、第2の容器及び第3の容器の内容物が組み合わされ、得られた第1の容器、第2の容器及び第3の容器の内容物の組み合わせが直腸投与され、該キットが、

a)請求項1～20のいずれか1項に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤の治療有効量を含む第1の容器と、

- b) i) 50mg～5,000mgのメサラミン又はその薬学的に許容される塩、
- ii) 75mg～150mgのクエン酸、
- iii) 40mg～80mgのメタ重亜硫酸カリウム、
- iv) 150mg～250mgの安息香酸ナトリウム、
- v) 40mg～70mgのEDTA、
- vi) 500mg～1.5gの微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースとの混合物及び

vii)水

を含む第2の容器と、

- c) i) 5ミリモル～50ミリモルの酪酸ナトリウム及び
- ii)水

を含む第3の容器と、

- d) 100mg～1,000mgのリポ酸を含む第4の容器と

を含む場合、第1の容器、第2の容器及び第3の容器の内容物が組み合わされ、得られた第1の容器、第2の容器及び第3の容器の内容物の組み合わせが直腸投与され、第4の容器のリポ酸が経口投与される、

前記キット。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0058

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0058】

表4に示されているように、メサラミン及び酪酸ナトリウムを含有する組成物は、非常に安定である。表4は、メサラミン及び酪酸ナトリウムを含有する組成物が、40℃で3か月保存後に、メサラミンの分解による全分解物を約1%未満有していたことを示している。表4に示したデータは、クロモリンナトリウムが、40℃で3か月保存後に安定であることも示

している。表4に示したデータは、換算すると、メサラミン及び酪酸ナトリウムを含有する組成物が、周囲保存条件で、少なくとも約18か月の貯蔵寿命を有することに相当する。

以下は、本発明の実施形態の一つである。

- (1) a) 約0.1mg～約10mgのブデソニド又はその薬学的に許容される塩と、  
b) 約5mg～約150mgのクロモリン又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、  
c) 約5mg～約25mgの酸化防止剤と、  
d) 約5mg～約50mgの安息香酸と、  
e) i) 約20%(v/v)～約90%(v/v)のプロピレングリコール及び  
ii) 水

を含む薬学的に許容される流体と  
を含む、長期間安定なブデソニド含有液剤。

(2) ブデソニドの量が、約2.5mg～約7.5mgである、(1)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(3) ブデソニドの量が約5mgである、(2)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(4) クロモリンが、約30mg～約125mgの量のクロモリンナトリウムである、(1)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(5) クロモリンナトリウムの量が約100mgである、(4)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(6) 酸化防止剤が、メタ重亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸、アスコルビン酸/イソアスコルビン酸及びそれらの塩、チオール並びにそれらの混合物からなる群から選択される、(1)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(7) 酸化防止剤がメタ重亜硫酸カリウムである、(6)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(8) 酸化防止剤の量が、約0.2mg～約20mgである、(1)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(9) 酸化防止剤の量が約10mgである、(8)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。  
(10) 安息香酸の量が、約0.2mg～約50mgである、(1)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(11) 安息香酸の量が約10mgである、(10)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(12) 薬学的に許容される流体が、約30%(v/v)～約75%(v/v)のプロピレングリコールを含む、(1)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(13) 薬学的に許容される流体が、約50%(v/v)のプロピレングリコールを含む、(12)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(14) フリーラジカル捕捉剤又は金属捕捉剤をさらに含む、(1)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(15) 金属捕捉剤が、EDTA及びラクトビオン酸からなる群から選択される、(14)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(16) 液剤の全体積が、約5ml～約15mlである、(1)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(17) 液剤の全体積が約10mlである、(16)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(18) a) 約5mgのブデソニド又はその薬学的に許容される塩と、

b) 約100mgのクロモリンナトリウムと、

c) 約10mgのメタ重亜硫酸カリウムと、

d) 約10mgの安息香酸と、

e) i) 約50%(v/v)のプロピレングリコール及び

ii) 水

を含む薬学的に許容される流体と

を含む、長期間安定なブデソニド含有液剤。

(19) 40度3か月後の液剤中の全分解物の量が、5%未満である、(1)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤。

(20)a)(1)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤の治療有効量を含む第1の容器と

- b) i) 約50mg～約5,000mgのメサラミン又はその薬学的に許容される塩、  
ii) 約5ミリモル～約50ミリモルの酪酸ナトリウム、  
iii) 約75mg～約150mgのクエン酸、  
iv) 約40mg～約80mgのメタ重亜硫酸カリウム、  
v) 約150mg～約250mgの安息香酸ナトリウム、  
vi) 約40mg～約70mgのEDTA、  
vii) 約500mg～約1.5gの微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースとの混合物及び

viii) 水  
を含む第2の容器と

を含む、潰瘍性大腸炎の治療用キット。

(21)a)(1)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤の治療有効量を含む第1の容器と

- b) i) 約50mg～約5,000mgのメサラミン又はその薬学的に許容される塩、  
ii) 約5ミリモル～約50ミリモルの酪酸ナトリウム、  
iii) 約75mg～約150mgのクエン酸、  
iv) 約40mg～約80mgのメタ重亜硫酸カリウム、  
v) 約150mg～約250mgの安息香酸ナトリウム、  
vi) 約40mg～約70mgのEDTA、  
vii) 約500mg～約1.5gの微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースとの混合物及び

viii) 水  
を含む第2の容器と、

c) 約100mg～約1,000mgのリポ酸を含む第3の容器と  
を含む、潰瘍性大腸炎の治療用キット。

(22)a)(1)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤の治療有効量を含む第1の容器と

- b) i) 約50mg～約5,000mgのメサラミン又はその薬学的に許容される塩、  
ii) 約75mg～約150mgのクエン酸、  
iii) 約40mg～約80mgのメタ重亜硫酸カリウム、  
iv) 約150mg～約250mgの安息香酸ナトリウム、  
v) 約40mg～約70mgのEDTA、  
vi) 約500mg～約1.5gの微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースとの混合物及び

viii) 水  
を含む第2の容器と、

c) i) 約5ミリモル～約50ミリモルの酪酸ナトリウム及び  
ii) 水  
を含む第3の容器と

を含む、潰瘍性大腸炎の治療用キット。

(23)a)(1)に記載の長期間安定なブデソニド含有液剤の治療有効量を含む第1の容器と

- b) i) 約50mg～約5,000mgのメサラミン又はその薬学的に許容される塩、  
ii) 約75mg～約150mgのクエン酸、  
iii) 約40mg～約80mgのメタ重亜硫酸カリウム、  
iv) 約150mg～約250mgの安息香酸ナトリウム、  
v) 約40mg～約70mgのEDTA、  
vi) 約500mg～約1.5gの微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースとの混合物

及び

viii) 水

を含む第2の容器と、

c) i) 約5ミリモル～約50ミリモルの酪酸ナトリウム及び

ii) 水

を含む第3の容器と、

d) 約100mg～約1,000mgのリポ酸を含む第4の容器と

を含む、潰瘍性大腸炎の治療用キット。

(24) リポ酸が、-リポ酸又はR-ジヒドロリポ酸である、(21)又は(23)に記載のキット。

(25) 潰瘍性大腸炎の治療を必要とする患者において潰瘍性大腸炎を治療する方法であつて、

a) (20)に記載のキットを提供するステップと、

b) 第1の容器及び第2の容器の内容物を組み合わせるステップと、

c) ステップb)の得られた組み合わせを直腸投与するステップと

を含む、前記方法。

(26) 潰瘍性大腸炎の治療を必要とする患者において潰瘍性大腸炎を治療する方法であつて、

a) (21)に記載のキットを提供するステップと、

b) 第1の容器及び第2の容器の内容物を組み合わせるステップと、

c) ステップb)の得られた組み合わせを直腸投与するステップと、

d) 第3の容器のリポ酸を経口投与するステップと

を含む、前記方法。

(27) 潰瘍性大腸炎の治療を必要とする患者において潰瘍性大腸炎を治療する方法であつて、

a) (22)に記載のキットを提供するステップと、

b) 第1の容器、第2の容器及び第3の容器の内容物を組み合わせるステップと、

c) ステップb)の得られた組み合わせを直腸投与するステップと、

を含む、前記方法。

(28) 潰瘍性大腸炎の治療を必要とする患者において潰瘍性大腸炎を治療する方法であつて、

a) (23)に記載のキットを提供するステップと、

b) 第1の容器、第2の容器及び第3の容器の内容物を組み合わせるステップと、

c) ステップb)の得られた組み合わせを直腸投与するステップと、

d) 第4の容器のリポ酸を経口投与するステップと

を含む、前記方法。