

【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21年4月16日(2009.4.16)

【公表番号】特表2008-531721(P2008-531721A)

【公表日】平成20年8月14日(2008.8.14)

【年通号数】公開・登録公報2008-032

【出願番号】特願2007-558231(P2007-558231)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/404	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/404
A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	9/10
A 6 1 P	11/06

【手続補正書】

【提出日】平成21年2月27日(2009.2.27)

【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) 約2,000nm未満の有効平均粒度を有するザフィルルカスト粒子；及び
(b) 少なくとも1種類の表面安定化剤

を含む、安定なナノ粒子状複素環式アミド誘導体組成物。

【請求項2】

ザフィルルカストが、結晶質相、非晶質相、半結晶質相、半非晶質相及びこれらの混合物から成る群から選択される、請求項1記載の組成物。

【請求項3】

ナノ粒子状ザフィルルカスト粒子の有効平均粒度が、約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm未満、約1,000nm未満、約900nm未満、約800nm未満、約700nm未満、約600nm未満、約500nm未満、約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約2

0 0 n m 未満、約 1 0 0 n m 未満、約 7 5 n m 未満、及び約 5 0 n m 未満から成る群から選択される、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 4】

組成物が、経口投与、経肺投与、直腸投与、眼内投与、眼投与、結腸投与、非経口投与、槽内投与、腔内投与、腹腔内投与、局部投与、頸側投与、鼻腔内投与、及び局所投与から成る群から選択される投与のために処方される、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 5】

組成物が 1 種類以上の製薬的に受容される賦形剤、キャリヤー又はこれらの組み合わせをさらに含む、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 6】

ザフィルルカストと、少なくとも 1 種類の表面安定化剤との、他の賦形剤を含めない総複合重量に基づいて、約 9 9 . 5 重量 % ~ 約 0 . 0 0 1 重量 % 、約 9 5 重量 % ~ 約 0 . 1 重量 % 、及び約 9 0 重量 % ~ 約 0 . 5 重量 % から成る群から選択される量で、ザフィルルカストが存在する、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 7】

ザフィルルカストと、少なくとも 1 種類の表面安定化剤との、他の賦形剤を含めない総複合乾燥重量に基づいて、約 0 . 5 重量 % ~ 約 9 9 . 9 9 9 重量 % 、約 5 . 0 重量 % ~ 約 9 9 . 9 重量 % 、及び約 1 0 重量 % ~ 約 9 9 . 5 重量 % から成る群から選択される量で、少なくとも 1 種類の表面安定化剤が存在する、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 8】

少なくとも 1 種類の一次表面安定化剤と少なくとも 1 種類の二次表面安定化剤を含む、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 9】

表面安定化剤が、アニオン表面安定化剤、カチオン表面安定化剤、両性イオン表面安定化剤、及びイオン性表面安定化剤から成る群から選択される、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 10】

少なくとも 1 種類の表面安定化剤が、セチルピリジニウムクロリド、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセロール、アラビアゴム、コレステロール、トライガメント、ステアリン酸、ベンザルコニウムクロリド、ステアリン酸カルシウム、グリセロール・モノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレン・アルキルエーテル、ポリオキシエチレンひまし油誘導体、ポリオキシエチレン・ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ドデシルトリメチルアンモニウムプロミド、ポリオキシエチレン・ステアレート、コロイド状二酸化ケイ素、ホスフェート、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース・カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒプロメロースフタレート、非結晶質セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチレンオキシドとホルムアルデヒドによる 4 - (1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルブチル) - フェノールポリマー、ポロキサマー；ポロキサミン、帶電リン脂質、ジオクチルスルホスクシネート、スルホコハク酸ナトリウム・ジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリールポリエーテルスルホネート、スクロースステアレートとスクロースジステアレートとの混合物、p - イソノニルフェノキシポリ - (グリシドール) 、デカノイル - N - メチルグルカミド；n - デシル - D - グルコピラノシド；n - デシル - D - マルトピラノシド；n - ドデシル - D - グルコピラノシド；n - ドデシル - D - マルトシド；ヘプタノイル - N - メチルグルカミド；n - ヘプチル - D - グルコピラノシド；n - ヘプチル - D - チオグルコシド；n - ヘキシル - D - グルコピラノシド；ノナノイル - N - メチルグルカミド；n - ノイル - D - グルコピラノシド；オクタノイル - N - メチルグルカミド；n - オクチル - D - グルコピラノシド；オクチル - D - チオグルコピラノシド；リソザイム、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体

、PEG - ビタミンA、PEG - ビタミンE、及び酢酸ビニルとビニルピロリドンとのランダムコポリマーから成る群から選択される、請求項9記載の組成物。

【請求項11】

少なくとも1種類のカチオン表面安定化剤が、ポリマー、バイオポリマー、多糖、セルロース、アルギメント、非ポリマー化合物、及びリン脂質から成る群から選択される、請求項9記載の組成物。

【請求項12】

表面安定化剤が、カチオン脂質、ポリメチルメタクリレート・トリメチルアンモニウムプロミド、スルホニウム化合物、ポリビニルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリレート・ジメチルスルフェート、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムプロミド、ホスホニウム化合物、第4級アンモニウム化合物、ベンジル-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウムプロミド、ココナツツ・トリメチルアンモニウムクロリド、ココナツツ・トリメチルアンモニウムプロミド、ココナツツ・メチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツツ・メチルジヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、デシルトリエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドプロミド、C₁₂-C₁₅ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、C₁₂-C₁₅ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドプロミド、ココナツツ・ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツツ・ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチルスルフェート、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムプロミド、ラウリルジメチル(エテノキシ)₄アンモニウムクロリド、ラウリルジメチル(エテノキシ)₄アンモニウムプロミド、N-アルキル(C₁₂-C₁₈)ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-アルキル(C₁₄-C₁₈)ジメチル-ベンジルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド-水和物、ジメチルジデシルアンモニウムクロリド、N-アルキル及び(C₁₂-C₁₄)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルアンモニウムハライド、アルキル-トリメチルアンモニウム塩、ジアルキル-ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、エトキシ化トリアルキルアンモニウム塩、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、N-ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド-水和物、N-アルキル(C₁₂-C₁₄)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルジメチルアンモニウムプロミド、C₁₂トリメチルアンモニウムプロミド、C₁₅トリメチルアンモニウムプロミド、C₁₇トリメチルアンモニウムプロミド、ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ポリ-ジアリジメチルアンモニウムクロリド、ジメチルアンモニウムクロリド、アルキルジメチルアンモニウムハロゲニド、トリセチルメチルアンモニウムクロリド、デシルトリメチルアンモニウムプロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムプロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムプロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムプロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムプロミド、コリンエステル、ベンザルコニウムクロリド、ステアラルコニウムクロリド化合物、セチルピリジニウムプロミド、セチルピリジニウムクロリド、第4級化ポリオキシエチルアルキルアミンのハライド塩、アルキルピリジニウム塩；アミン、アミン塩、アミンオキシド、イミドアゾリニウム塩、プロトン化第4級アクリルアミド、メチル化第4級ポリマー、及びカチオングラーから成る群から選択される、請求項9記載の組成物。

【請求項13】

ザフィルルカストが生体接着性である、請求項9、11又は12のいずれかに記載の組成物。

【請求項 14】

表面安定化剤として、ヒプロメロース、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、及びラウリル硫酸ナトリウムを含む、請求項1記載の組成物。

【請求項 15】

下記成分：

- (a) ザフィルルカスト 約50～約500g/kg；
- (b) ヒプロメロース 約10～約70g/kg；
- (c) ドキュセート・ナトリウム 約1～約10g/kg；
- (d) スクロース 約100～約500g/kg；
- (e) ラウリル硫酸ナトリウム 約1～約40g/kg；
- (f) ラクトースー水和物 約50～約400g/kg；
- (g) ケイ化微結晶セルロース 約50～約300g/kg；
- (h) クロスポビドン 約20～約300g/kg；及び
- (i) ステアリン酸マグネシウム 約0.5～約5g/kg

を含む喘息治療薬。

【請求項 16】

コーティング剤をさらに含む、請求項15記載の組成物。

【請求項 17】

下記成分：

- (a) ザフィルルカスト 約100～約300g/kg；
- (b) ヒプロメロース 約30～約50g/kg；
- (c) ドキュセート・ナトリウム 約0.5～約10g/kg；
- (d) スクロース 約100～約300g/kg；
- (e) ラウリル硫酸ナトリウム 約1～約30g/kg；
- (f) ラクトースー水和物 約100～約300g/kg；
- (g) ケイ化微結晶セルロース 約50～約200g/kg；
- (h) クロスポビドン 約50～約200g/kg；及び
- (i) ステアリン酸マグネシウム 約0.5～約5g/kg

を含む喘息治療薬。

【請求項 18】

コーティング剤をさらに含む、請求項17記載の組成物。

【請求項 19】

下記成分：

- (a) ザフィルルカスト 約200～約225g/kg；
- (b) ヒプロメロース 約42～約46g/kg；
- (c) ドキュセート・ナトリウム 約2～約6g/kg；
- (d) スクロース 約200～約225g/kg；
- (e) ラウリル硫酸ナトリウム 約12～約18g/kg；
- (f) ラクトースー水和物 約200～約205g/kg；
- (g) ケイ化微結晶セルロース 約130～約135g/kg；
- (h) クロスポビドン 約112～約118g/kg；及び
- (i) ステアリン酸マグネシウム 約0.5～約3g/kg

を含む喘息治療薬。

【請求項 20】

コーティング剤をさらに含む、請求項19記載の組成物。

【請求項 21】

下記成分：

- (a) ザフィルルカスト 約119～約224g/kg；
- (b) ヒプロメロース 約42～約46g/kg；
- (c) ドキュセート・ナトリウム 約2～約6g/kg；

(d) スクロース 約119～約224g/kg；
(e) ラウリル硫酸ナトリウム 約12～約18g/kg；
(f) ラクトース一水和物 約119～約224g/kg；
(g) ケイ化微結晶セルロース 約129～約134g/kg；
(h) クロスポビドン 約112～約118g/kg；及び
(i) ステアリン酸マグネシウム 約0.5～約3g/kg

を含む喘息治療薬。

【請求項22】

コーティング剤をさらに含む、請求項21記載の組成物。

【請求項23】

(a) ザフィルルカスト有効成分又はその塩の粒子と；
(b) その表面に結合した、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム及びヒプロメロースを含む、安定なナノ粒子状ザフィルルカスト組成物であって、該ザフィルルカスト粒子が約2,000nm未満の有効平均粒度を有する組成物。

【請求項24】

ラウリル硫酸ナトリウムをさらに含む、請求項23記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0194

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0194】

本発明の方法及び組成物において、本発明の要旨又は範囲から逸脱せずに、種々な変更及び変化がなされることは、当業者に明らかであろう。したがって、本発明の変更及び変更が特許請求項及びそれらの同等物の範囲内に入る限り、本発明はこれらを網羅するよう意図される。

[請求項25]

約2,000nm未満の有効平均粒度を有するナノ粒子状ザフィルルカスト組成物を生成するために充分な時間及び条件下で、ザフィルルカスト粒子を少なくとも1種類の表面安定化剤と接触させることを含む、ナノ粒子状ザフィルルカスト組成物の製造方法。

[請求項26]

前記接触がグラインディングを含む、請求項25記載の方法。

[請求項27]

前記グラインディングが湿式グラインディングを含む、請求項26記載の方法。

[請求項28]

前記接触が均質化を含む、請求項25記載の方法。

[請求項29]

前記接触が超臨界流体プロセッシングを含む、請求項25記載の方法。

[請求項30]

前記接触が、

(a) ザフィルルカスト粒子を溶媒中に溶解すること；
(b) 得られたザフィルルカスト溶液を、少なくとも1種類の表面安定化剤を含む溶液に加えること；及び
(c) その表面上に吸着した、少なくとも1種類の表面安定化剤を有する可溶化ザフィルルカストを、それに非溶媒を加えることによって沈殿させることを含む、請求項25記載の方法。

[請求項31]

ザフィルルカストが、結晶質相、非晶質相、半結晶質相、半非晶質相、及びこれらの混合物から成る群から選択される、請求項25記載の方法。

[請求項32]

ナノ粒子状ザフィルルカスト粒子の有効平均粒度が、約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm未満、約1,000nm未満、約900nm未満、約800nm未満、約700nm未満、約600nm未満、約500nm未満、約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約200nm未満、約100nm未満、約75nm未満、及び約50nm未満から成る群から選択される、請求項25記載の方法。

[請求項33]

組成物が、経口投与、経肺投与、直腸投与、眼内投与、結腸投与、非経口投与、槽内投与、腔内投与、腹腔内投与、局部投与、頸側投与、鼻腔内投与、及び局所投与から成る群から選択される投与のために処方される、請求項25記載の方法。

[請求項34]

組成物が1種類以上の製薬的に受容される賦形剤、キャリヤー又はこれらの組み合わせをさらに含む、請求項25記載の方法。

[請求項35]

ザフィルルカストと、少なくとも1種類の表面安定化剤との、他の賦形剤を含めない総複合重量に基づいて、約99.5重量%～約0.001重量%、約95重量%～約0.1重量%、及び約90重量%～約0.5重量%から成る群から選択される量で、ザフィルルカストが存在する、請求項25記載の方法。

[請求項36]

ザフィルルカストと、少なくとも1種類の表面安定化剤との、他の賦形剤を含めない総複合乾燥重量に基づいて、約0.5重量%～約99.999重量%、約5.0重量%～約99.9重量%、及び約10重量%～約99.5重量%から成る群から選択される量で、少なくとも1種類の表面安定化剤が存在する、請求項25記載の方法。

[請求項37]

少なくとも1種類の一次表面安定化剤と少なくとも1種類の二次表面安定化剤を含む、請求項25記載の方法。

[請求項38]

表面安定化剤が、アニオン表面安定化剤、カチオン表面安定化剤、両性イオン表面安定化剤、及びイオン性表面安定化剤から成る群から選択される、請求項25記載の方法。

[請求項39]

少なくとも1種類の表面安定化剤が、セチルピリジニウムクロリド、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセロール、アラビアゴム、コレステロール、トライガント、ステアリン酸、ベンザルコニウムクロリド、ステアリン酸カルシウム、グリセロール・モノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレン・アルキルエーテル、ポリオキシエチレンひまし油誘導体、ポリオキシエチレン・ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ドデシルトリメチルアンモニウムプロミド、ポリオキシエチレン・ステアレート、コロイド状二酸化ケイ素、ホスフェート、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース・カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒプロメロースフタレート、非結晶質セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチレンオキシドとホルムアルデヒドによる4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー、ポロキサマー；ポロキサミン、帯電リン脂質、ジオクチルスルホスクシネート、スルホハク酸ナトリウム・ジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリールポリエーテルスルホネート、スクロースステアレートとスクロースジステアレートとの混合物、p-イソノニルフェノキシポリ-(グリシドール)、デカノイル-N-メチルグルカミド；n-デシル-D-グルコピラノシド；n-デシル-D-マルトピラノシド；n-デシル-D-グルコピラノシド；n-ドデシル-D-マルトシド；ヘプタノイル

- N - メチルグルカミド； n - ヘプチル - D - グルコピラノシド； n - ヘプチル - D - チオグルコシド； n - ヘキシリ - D - グルコピラノシド； ノナノイル - N - メチルグルカミド； n - ノイル - D - グルコピラノシド； オクタノイル - N - メチルグルカミド； n - オクチル - D - グルコピラノシド； オクチル - D - チオグルコピラノシド； リソザイム、 PEG - リン脂質、 PEG - コレステロール、 PEG - コレステロール誘導体、 PEG - ビタミンA、 PEG - ビタミンE、 及び酢酸ビニルとビニルピロリドンとのランダムコポリマーから成る群から選択される、 請求項 25 記載の方法。

[請求項 40]

少なくとも 1 種類のカチオン表面安定化剤が、 ポリマー、 バイオポリマー、 多糖、 セルロース、 アルギネット、 非ポリマー化合物、 及びリン脂質から成る群から選択される、 請求項 38 記載の方法。

[請求項 41]

表面安定化剤が、 カチオン脂質、 ポリメチルメタクリレート・トリメチルアンモニウムプロミド、 スルホニウム化合物、 ポリビニルピロリドン - 2 - ジメチルアミノエチルメタクリレート・ジメチルスルフェート、 ヘキサデシルトリメチルアンモニウムプロミド、 ホスホニウム化合物、 第4級アンモニウム化合物、 ベンジル - ジ(2 - クロロエチル)エチルアンモニウムプロミド、 ココナッツ・トリメチルアンモニウムクロリド、 ココナッツ・トリメチルアンモニウムプロミド、 ココナッツ・メチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、 ココナッツ・メチルジヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、 デシルトリエチルアンモニウムクロリド、 デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、 デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドプロミド、 C₁₂ - C₁₅ ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、 C₁₂ - C₁₅ ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドプロミド、 ココナッツ・ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、 ココナッツ・ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、 ミリスチルトリメチルアンモニウムメチルスルフェート、 ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、 ラウリルジメチルベンジルアンモニウムプロミド、 ラウリルジメチル(エテノキシ)₄ アンモニウムクロリド、 ラウリルジメチル(エテノキシ)₄ アンモニウムプロミド、 N - アルキル(C₁₂ - C₁₈)ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、 N - アルキル(C₁₄ - C₁₈)ジメチル - ベンジルアンモニウムクロリド、 N - テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド - 水和物、 ジメチルジデシルアンモニウムクロリド、 N - アルキル及び(C₁₂ - C₁₄)ジメチル1 - ナフチルメチルアンモニウムクロリド、 トリメチルアンモニウムハライド、 アルキル - トリメチルアンモニウム塩、 ジアルキル - ジメチルアンモニウム塩、 ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、 エトキシリ化アルキルアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩、 エトキシリ化トリアルキルアンモニウム塩、 ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウム塩、 N - ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、 N - テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド - 水和物、 N - アルキル(C₁₂ - C₁₄)ジメチル1 - ナフチルメチルアンモニウムクロリド、 ドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、 ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、 ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、 アルキルベンジルメチルアンモニウムクロリド、 アルキルベンジルジメチルアンモニウムプロミド、 C₁₂ トリメチルアンモニウムプロミド、 C₁₅ トリメチルアンモニウムプロミド、 C₁₇ トリメチルアンモニウムプロミド、 ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、 ポリ - ジアリルジメチルアンモニウムクロリド、 ジメチルアンモニウムクロリド、 アルキルジメチルアンモニウムハロゲニド、 トリセチルメチルアンモニウムクロリド、 デシルトリメチルアンモニウムプロミド、 ドデシルトリエチルアンモニウムプロミド、 テトラデシルトリメチルアンモニウムプロミド、 メチルトリオクチルアンモニウムクロリド、 テトラブチルアンモニウムプロミド、 ベンジルトリメチルアンモニウムプロミド、 コリンエステル、 ベンザルコニウムクロリド、 ステアラルコニウムクロリド化合物、 セチルピリジニウムプロミド、 セチルピリジニウムクロリド、 第4級化ポリオキシエチルアルキルアミンのハライド塩、 アルキルピリジニウム塩； アミン、 アミン塩、 アミンオキシド、 イミドアゾリニウム塩、 プロトン化第

4級アクリルアミド、メチル化第4級ポリマー、及びカチオングラーから成る群から選択される、請求項25記載の方法。

[請求項42]

ザフィルルカスト組成物が生体接着剤である、請求項38、40又は41のいずれかに記載の方法。

[請求項43]

組成物が、表面安定化剤として、ヒプロメロース、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、及びラウリル硫酸ナトリウムを含む、請求項25記載の方法。

[請求項44]

その表面に結合した少なくとも1種類の表面安定化剤を有するザフィルルカスト粒子を含むナノ粒子状組成物の有効量を対象に投与することを含む、ナノ粒子状ザフィルルカストによる喘息の治療方法であって、該ザフィルルカスト粒子が約2,000nm未満の有効平均粒度を有する方法。

[請求項45]

ザフィルルカストが結晶質相、非晶質相、半結晶質相、半非晶質相、及びこれらの混合物から成る群から選択される、請求項44記載の方法。

[請求項46]

ナノ粒子状ザフィルルカスト粒子の有効平均粒度が、約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm未満、約1,000nm未満、約900nm未満、約800nm未満、約700nm未満、約600nm未満、約500nm未満、約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約200nm未満、約100nm未満、約75nm未満、及び約50nm未満から成る群から選択される、請求項44記載の方法。

[請求項47]

組成物が、経口投与、経肺投与、直腸投与、眼内投与、眼投与、結腸投与、非経口投与、槽内投与、腔内投与、腹腔内投与、局部投与、頸側投与、鼻腔内投与、及び局所投与から成る群から選択される投与のために処方される、請求項44記載の方法。

[請求項48]

組成物が1種類以上の製薬的に受容される賦形剤、キャリヤー又はこれらの組み合わせをさらに含む、請求項44記載の方法。

[請求項49]

ザフィルルカストと、少なくとも1種類の表面安定化剤との、他の賦形剤を含めない総複合重量に基づいて、約99.5重量%～約0.001重量%、約95重量%～約0.1重量%、及び約90重量%～約0.5重量%から成る群から選択される量で、ザフィルルカストが存在する、請求項44記載の方法。

[請求項50]

ザフィルルカストと、少なくとも1種類の表面安定化剤との、他の賦形剤を含めない総複合乾燥重量に基づいて、約0.5重量%～約99.999重量%、約5.0重量%～約99.9重量%、及び約10重量%～約99.5重量%から成る群から選択される量で、少なくとも1種類の表面安定化剤が存在する、請求項44記載の方法。

[請求項51]

少なくとも1種類の一次表面安定化剤と少なくとも1種類の二次表面安定化剤を含む、請求項44記載の方法。

[請求項52]

表面安定化剤が、アニオン表面安定化剤、カチオン表面安定化剤、両性イオン表面安定化剤、及びイオン性表面安定化剤から成る群から選択される、請求項44記載の方法。

[請求項53]

少なくとも1種類の表面安定化剤が、セチルピリジニウムクロリド、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセロール、アラビアゴム、コレステロール、トラ

ガカント、ステアリン酸、ベンザルコニウムクロリド、ステアリン酸カルシウム、グリセロール・モノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレン・アルキルエーテル、ポリオキシエチレンひまし油誘導体、ポリオキシエチレン・ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ドデシルトリメチルアンモニウムプロミド、ポリオキシエチレン・ステアレート、コロイド状二酸化ケイ素、ホスフェート、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース・カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒプロメロースフタレート、非結晶質セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチレンオキシドとホルムアルデヒドによる4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー、ポロキサマー；ポロキサミン、帯電リン脂質、ジオクチルスルホスクシネート、スルホコハク酸ナトリウム・ジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリールポリエーテルスルホネート、スクロースステアレートとスクロースジステアレートとの混合物、p-イソノニルフェノキシポリ-(グリシドール)、デカノイル-N-メチルグルカミド；n-デシル-D-グルコピラノシド；n-デシル-D-マルトピラノシド；n-ドデシル-D-グルコピラノシド；n-ドデシル-D-マルトシド；ヘプタノイル-N-メチルグルカミド；n-ヘプチル-D-グルコピラノシド；n-ヘプチル-D-チオグルコシド；n-ヘキシル-D-グルコピラノシド；ノナノイル-N-メチルグルカミド；n-ノイル-D-グルコピラノシド；オクタノイル-N-メチルグルカミド；n-オクチル-D-グルコピラノシド；オクチル-D-チオグルコピラノシド；リソザイム、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、及び酢酸ビニルとビニルピロリドンとのランダムコポリマーから成る群から選択される、請求項50記載の方法。

[請求項54]

カチオン表面安定化剤が、ポリマー、バイオポリマー、多糖、セルロース、アルギメント、非ポリマー化合物、及びリン脂質から成る群から選択される、請求項52記載の方法。

[請求項55]

表面安定化剤が、ベンザルコニウムクロリド、ポリメチルメタクリート・トリメチルアンモニウムプロミド、ポリビニルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリート・ジメチルスルフェート、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムプロミド、カチオン脂質、スルホニウム化合物、ホスホニウム化合物、第4級アンモニウム化合物、ベンジル-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウムプロミド、ココナツ・トリメチルアンモニウムクロリド、ココナツ・トリメチルアンモニウムプロミド、ココナツ・メチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツ・メチルジヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、デシルトリエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドプロミド、C₁₂-C₁₅ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、C₁₂-C₁₅ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドプロミド、ココナツ・ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、ミリストリメチルアンモニウムメチルスルフェート、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムプロミド、ラウリルジメチル(エテノキシ)₄アンモニウムクロリド、ラウリルジメチル(エテノキシ)₄アンモニウムプロミド、N-アルキル(C₁₂-C₁₈)ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-アルキル(C₁₄-C₁₈)ジメチル-ベンジルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド-水和物、ジメチルジデシルアンモニウムクロリド、N-アルキル及び(C₁₂-C₁₄)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルアンモニウムハライド、アルキル-トリメチルアンモニウム塩、ジアルキル-ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリ

ド、エトキシル化アルキルアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩、エトキシル化トリアルキルアンモニウム塩、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、N-ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリドー水和物、N-アルキル(C₁₋₂-C₁₋₄)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジアルキルベンゼンアルキルアンモニウムクロリド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルジメチルアンモニウムプロミド、C₁₋₂トリメチルアンモニウムプロミド、C₁₋₅トリメチルアンモニウムプロミド、C₁₋₇トリメチルアンモニウムプロミド、ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ポリ-ジアリルジメチルアンモニウムクロリド、ジメチルアンモニウムクロリド、アルキルジメチルアンモニウムハロゲニド、トリセチルメチルアンモニウムクロリド、デシルトリメチルアンモニウムプロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムプロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムプロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムプロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムプロミド、コリンエステル、ベンザルコニウムクロリド、ステアラルコニウムクロリド化合物、セチルピリジニウムプロミド、セチルピリジニウムクロリド、第4級化ポリオキシエチルアルキルアミンのハライド塩、アルキルピリジニウム塩；アミン、アミン塩、アミンオキシド、イミドアゾリニウム塩、プロトン化第4級アクリルアミド、メチル化第4級ポリマー、及びカチオングリーから成る群から選択される、請求項44記載の方法。

[請求項56]

ザフィルルカスト組成物が生体接着性である、請求項52、54又は55のいずれかに記載の方法。

[請求項57]

組成物が、表面安定化剤として、ヒプロメロース、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、及びラウリル硫酸ナトリウムを含む、請求項44記載の方法。

[請求項58]

該方法が、哺乳動物である対象における喘息の治療のために用いられる、請求項44記載の方法。

[請求項59]

前記対象がヒトである、請求項58記載の方法。

[請求項60]

前記組成物が経口懸濁液である、請求項44記載の方法。

[請求項61]

前記組成物が、液体分散系、ゲル、エアロゾル、軟膏、クリーム、制御放出製剤、迅速溶融製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセル剤、遅延放出製剤、延長放出製剤、パルス放出製剤、及び即時放出と制御放出との混合製剤から成る群から選択される投与形である、請求項44記載の方法。

[請求項62]

該有効量が10~20mg/日である、請求項44記載の方法。

[請求項63]

本質的に(A)複素環式アミド誘導体ナノ粒子の第1集団を含む第1構成要素；及び(B)複素環式アミド誘導体ナノ粒子の第2集団と、調節放出被膜、調節放出マトリックス物質又はこれらの混合物を含む調節放出成分とを含む、少なくとも1つの第2構成要素又は製剤、から成る制御放出組成物であって、対象への経口デリバリー後に、第1集団及び第2集団中の複素環式アミド誘導体ナノ粒子をパルス形式でデリバリーする組成物。

[請求項64]

第1集団及び第2集団中の複素環式アミド誘導体がザフィルルカストであり、前記調節放出成分が、対象に、ザフィルルカストの第2集団を投与後24時間までの期間にわたってデリバリーする、請求項63記載の組成物。

[請求項65]

調節放出被膜を含む、請求項 6 4 記載の方法。

[請求項 6 6]

第 1 集団が即時放出粒子を含み、第 2 集団を含む製剤が侵食性製剤である、請求項 6 3 記載の組成物。

[請求項 6 7]

第 2 集団を含む製剤が、拡散制御製剤である、請求項 6 3 記載の組成物。

[請求項 6 8]

第 2 集団を含む製剤が、浸透制御製剤である、請求項 6 3 記載の組成物。

[請求項 6 9]

該製剤が、調節放出マトリックス物質を含む、請求項 6 3 記載の組成物。

[請求項 7 0]

エンハンサーをさらに含む、請求項 6 9 記載の組成物。

[請求項 7 1]

第 1 集団及び第 2 集団の各々に含有されるザフィルルカストの量が約 10 mg ~ 約 20 mg である、請求項 7 0 記載の組成物。

[請求項 7 2]

第 1 集団と第 2 集団とが、異なる *in vitro* 溶解プロファイルを有する、請求項 6 4 記載の組成物。

[請求項 7 3]

作用中に、第 1 集団からザフィルルカストの実質的に全てを放出してから、第 2 集団からザフィルルカスト・ナノ粒子を放出する、請求項 7 2 記載の組成物。

[請求項 7 4]

硬質ゼラチン又は軟質ゼラチンカプセル中に含有される、第 1 集団及び第 2 集団の各々の粒子のブレンドを含む、請求項 6 4 記載の組成物。

[請求項 7 5]

該集団の各々の粒子がミニ錠剤の形態であり、該カプセル剤が該ミニ錠剤の混合物を含有する、請求項 6 4 記載の組成物。

[請求項 7 6]

第 1 集団の圧縮成形ザフィルルカスト・ナノ粒子の第 1 層と、第 2 集団のザフィルルカスト含有粒子の他の層とを含む多層状錠剤の形態である、請求項 6 4 記載の組成物。

[請求項 7 7]

ザフィルルカスト含有ナノ粒子の第 1 集団と第 2 集団とが、迅速溶解性投与形として提供される、請求項 7 6 記載の組成物。

[請求項 7 8]

該集団の各々の粒子が迅速溶融錠剤に圧縮成形される、請求項 7 7 記載の組成物。

[請求項 7 9]

請求項 6 4 記載の組成物の治療有効量を投与することを含む、喘息の治療方法。

[請求項 8 0]

第 2 製剤が、時間遅延後に有効成分のパルスを放出するのに効果的である pH 依存性ポリマー被膜を含む、請求項 6 4 記載の組成物。

[請求項 8 1]

該ポリマー被膜がメタクリレートコポリマーを含む、請求項 8 0 記載の組成物。

[請求項 8 2]

該ポリマー被膜が、時間遅延後に有効成分のパルスを実現するために充分な比率でのメタクリレートとアンモニオメタクリレート・コポリマーとの混合物を含む、請求項 8 1 記載の組成物。

[請求項 8 3]

メタクリレートのアンモニオメタクリレート・コポリマーに対する比率が 1 : 1 である、請求項 8 2 記載の組成物。