

【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 2,000 nm 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 1900 nm 未満、約 1800 nm 未満、約 1700 nm 未満、約 1600 nm 未満、約 1500 nm 未満、約 1400 nm 未満、約 1300 nm 未満、約 1200 nm 未満、約 1100 nm 未満、約 1,000 nm 未満、約 900 nm 未満、約 800 nm 未満、約 700 nm 未満、約 600 nm 未満、約 500 nm 未満、約 400 nm 未満、約 300 nm 未満、約 250 nm 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、頬側投与、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、キャリア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ブロミド、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、アルキルアリア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、アルギネート、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ブロミド、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ブロミド、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ブロミド、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ブロミド、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ブロミド、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ブロミド、 $C_{12} - C_{15}$ ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、 $C_{12} - C_{15}$ ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドブロミド、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ブロミド、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ブロミド、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アンモニウムブロミド、N - アルキル($C_{12} - C_{18}$)ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N - アルキル($C_{14} - C_{18}$)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($C_{12} - C_{14}$)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($C_{12} - C_{14}$)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ブロミド、 C_{12} トリメチルアンモニウムブロミド、 C_{15} トリメチルアンモニウムブロミド、 C_{17} トリメチルアンモニウムブロミド、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 - ジアル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ブロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムブロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムブロミド、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ブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド、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ブロミド、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、及びカチオングア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 500 g / kg ；
 - (b) ヒプロメロース 約 10 ～ 約 70 g / kg ；
 - (c) ドキュセート・ナトリウム 約 1 ～ 約 10 g / kg ；
 - (d) スクロース 約 100 ～ 約 500 g / kg ；
 - (e) ラウリル硫酸ナトリウム 約 1 ～ 約 40 g / kg ；
 - (f) ラクトースー水和物 約 50 ～ 約 400 g / kg ；
 - (g) ケイ化微結晶セルロース 約 50 ～ 約 300 g / kg ；
 - (h) クロスポビドン 約 20 ～ 約 300 g / kg ；及び
 - (i) ステアリン酸マグネシウム 約 0.5 ～ 約 5 g / 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 300 g / kg ；
 - (b) ヒプロメロース 約 30 ～ 約 50 g / kg ；
 - (c) ドキュセート・ナトリウム 約 0.5 ～ 約 10 g / kg ；
 - (d) スクロース 約 100 ～ 約 300 g / kg ；
 - (e) ラウリル硫酸ナトリウム 約 1 ～ 約 30 g / kg ；
 - (f) ラクトースー水和物 約 100 ～ 約 300 g / kg ；
 - (g) ケイ化微結晶セルロース 約 50 ～ 約 200 g / kg ；
 - (h) クロスポビドン 約 50 ～ 約 200 g / kg ；及び
 - (i) ステアリン酸マグネシウム 約 0.5 ～ 約 5 g / 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 225 g / kg ；
 - (b) ヒプロメロース 約 42 ～ 約 46 g / kg ；
 - (c) ドキュセート・ナトリウム 約 2 ～ 約 6 g / kg ；
 - (d) スクロース 約 200 ～ 約 225 g / kg ；
 - (e) ラウリル硫酸ナトリウム 約 12 ～ 約 18 g / kg ；
 - (f) ラクトースー水和物 約 200 ～ 約 205 g / kg ；
 - (g) ケイ化微結晶セルロース 約 130 ～ 約 135 g / kg ；
 - (h) クロスポビドン 約 112 ～ 約 118 g / kg ；及び
 - (i) ステアリン酸マグネシウム 約 0.5 ～ 約 3 g / 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 224 g / kg ；
- (b) ヒプロメロース 約 42 ～ 約 46 g / kg ；
- (c) ドキュセート・ナトリウム 約 2 ～ 約 6 g / kg ；

- (d) スクロース 約 119 ~ 約 224 g / kg ;
- (e) ラウリル硫酸ナトリウム 約 12 ~ 約 18 g / kg ;
- (f) ラクトース一水和物 約 119 ~ 約 224 g / kg ;
- (g) ケイ化微結晶セルロース 約 129 ~ 約 134 g / kg ;
- (h) クロスポビドン 約 112 ~ 約 118 g / kg ; 及び
- (i) ステアリン酸マグネシウム 約 0.5 ~ 約 3 g / 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 2,000 nm 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うことは、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に意図される。

[請求項 25]

約 2,000 nm 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十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 1 9 0 0 n m 未満、約 1 8 0 0 n m 未満、約 1 7 0 0 n m 未満、約 1 6 0 0 n m 未満、約 1 5 0 0 n m 未満、約 1 4 0 0 n m 未満、約 1 3 0 0 n m 未満、約 1 2 0 0 n m 未満、約 1 1 0 0 n m 未満、約 1 , 0 0 0 n m 未満、約 9 0 0 n m 未満、約 8 0 0 n m 未満、約 7 0 0 n m 未満、約 6 0 0 n m 未満、約 5 0 0 n m 未満、約 4 0 0 n m 未満、約 3 0 0 n m 未満、約 2 5 0 n m 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 2 5 記載の方法。

[請求項 3 3]

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、頬側投与、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 2 5 記載の方法。

[請求項 3 4]

組成物が 1 種類以上の製薬的に受容される賦形剤、キャリアー又はこれらの組み合わせをさらに含む、請求項 2 5 記載の方法。

[請求項 3 5]

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 2 5 記載の方法。

[請求項 3 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 2 5 記載の方法。

[請求項 3 7]

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 2 5 記載の方法。

[請求項 3 8]

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 2 5 記載の方法。

[請求項 3 9]

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ブロミド、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、アルキルアリア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 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、アルギネート、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ブロミド、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ブロミド、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ブロミド、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ブロミド、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ブロミド、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ブロミド、 $C_{12} - C_{15}$ ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、 $C_{12} - C_{15}$ ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドブロミド、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ブロミド、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ブロミド、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 アンモニウムブロミド、N - アルキル ($C_{12} - C_{18}$) ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N - アルキル ($C_{14} - C_{18}$) 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一水和物、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 ($C_{12} - C_{14}$) 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一水和物、N - アルキル ($C_{12} - C_{14}$) 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ブロミド、 C_{12} トリメチルアンモニウムブロミド、 C_{15} トリメチルアンモニウムブロミド、 C_{17} トリメチルアンモニウムブロミド、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ン化物、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ブロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムブロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムブロミド、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ブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド、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ブロミド、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、アミノキシド、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、及びカチオングアーから成る群から選択される、請求項 2 5 記載の方法。

[請求項 4 2]

ザフィルルカスト組成物が生体接着剤である、請求項 3 8、4 0 又は 4 1 のいずれかに記載の方法。

[請求項 4 3]

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 2 5 記載の方法。

[請求項 4 4]

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, 0 0 0 nm 未満の有効平均粒度を有する方法。

[請求項 4 5]

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 4 4 記載の方法。

[請求項 4 6]

ナノ粒子状ザフィルルカスト粒子の有効平均粒度が、約 1 9 0 0 nm 未満、約 1 8 0 0 nm 未満、約 1 7 0 0 nm 未満、約 1 6 0 0 nm 未満、約 1 5 0 0 nm 未満、約 1 4 0 0 nm 未満、約 1 3 0 0 nm 未満、約 1 2 0 0 nm 未満、約 1 1 0 0 nm 未満、約 1, 0 0 0 nm 未満、約 9 0 0 nm 未満、約 8 0 0 nm 未満、約 7 0 0 nm 未満、約 6 0 0 nm 未満、約 5 0 0 nm 未満、約 4 0 0 nm 未満、約 3 0 0 nm 未満、約 2 5 0 nm 未満、約 2 0 0 nm 未満、約 1 0 0 nm 未満、約 7 5 nm 未満、及び約 5 0 nm 未満から成る群から選択される、請求項 4 4 記載の方法。

[請求項 4 7]

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、頬側投与、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 4 4 記載の方法。

[請求項 4 8]

組成物が 1 種類以上の製薬的に受容される賦形剤、キャリアー又はこれらの組み合わせをさらに含む、請求項 4 4 記載の方法。

[請求項 4 9]

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 4 4 記載の方法。

[請求項 5 0]

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 4 4 記載の方法。

[請求項 5 1]

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 4 4 記載の方法。

[請求項 5 2]

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 4 4 記載の方法。

[請求項 5 3]

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ブロミド、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、アルキルアリア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、アルギネート、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レート・トリメチルアンモニウムブロミド、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ブロミド、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ブロミド、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ブロミド、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ブロミド、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ブロミド、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ブロミド、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ブロミド、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ブロミド、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 アンモニウムブロミド、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ブロミド、C₁₂ トリメチルアンモニウムブロミド、C₁₅ トリメチルアンモニウムブロミド、C₁₇ トリメチルアンモニウムブロミド、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ン、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ブロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムブロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムブロミド、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ブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド、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ブロミド、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、アミノキシド、イミダゾリニウム塩、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 4 記載の方法。

[請求項 5 6]

ザフィルルカスト組成物が生体接着性である、請求項 5 2、5 4 又は 5 5 のいずれかに記載の方法。

[請求項 5 7]

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 4 記載の方法。

[請求項 5 8]

该方法が、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 4 記載の方法。

[請求項 5 9]

前記対象がヒトである、請求項 5 8 記載の方法。

[請求項 6 0]

前記組成物が経口懸濁液である、請求項 4 記載の方法。

[請求項 6 1]

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、迅速溶解製剤、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 4 記載の方法。

[請求項 6 2]

該有効量が 10 ~ 20 mg / 日である、請求項 4 記載の方法。

[請求項 6 3]

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 6 4]

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 6 3 記載の組成物。

[請求項 6 5]

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 1 0 m g ~ 約 2 0 m g 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む、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 p H 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十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。