

【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27年11月26日(2015.11.26)

【公表番号】特表2012-530708(P2012-530708A)
 【公表日】平成24年12月6日(2012.12.6)
 【年通号数】公開・登録公報2012-051
 【出願番号】特願2012-516198(P2012-516198)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 38/11 (2006.01)
 A 6 1 K 9/12 (2006.01)
 A 6 1 K 9/107 (2006.01)
 A 6 1 P 5/10 (2006.01)
 A 6 1 P 7/12 (2006.01)
 A 6 1 K 47/22 (2006.01)
 A 6 1 K 47/34 (2006.01)
 A 6 1 K 47/44 (2006.01)
 A 6 1 K 47/12 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/34
 A 6 1 K 9/12
 A 6 1 K 9/107
 A 6 1 P 5/10
 A 6 1 P 7/12
 A 6 1 K 47/22
 A 6 1 K 47/34
 A 6 1 K 47/44
 A 6 1 K 47/12

【誤訳訂正書】

【提出日】平成27年10月2日(2015.10.2)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

鼻腔内デスマプレシン用量を含んでなる、一定の時間間隔にわたり定量噴霧デバイスのノズルから噴出される円錐状の羽毛状体(plume)の形態で噴霧するための組成物であって、

該羽毛状体は、中心軸および噴霧デバイスのノズルにおける先端を有する円錐体積を全体として画定する一定体積の移動液滴を含み、該円錐体積内の液滴密度(単位体積あたりの液滴の数)は、該軸に対して垂直の方向に増加し、該液滴は、全体として0.05 μg ~ 1.5 μgのデスマプレシンを含み、該羽毛状体は、該液滴と鼻腔内粘膜表面との接触を増加するように働く、組成物。

【請求項2】

噴霧あたりの該液滴の体積は50 μl ~ 150 μlである、請求項1記載の組成物。

【請求項3】

前記液滴が水中油エマルジョンを含む、請求項1 または2記載の組成物。

【請求項 4】

先端から3cm以下の表面での円錐体積の軸方向の断面が、液滴の輪状円板を示す、請求項 1 ~ 3 いずれか記載の組成物。

【請求項 5】

該羽毛状体が、体重70kgの患者の血流に、 $15+/-3\text{pg/ml}$ 以下のデスマプレシン血中濃度を生じるのに十分なデスマプレシンを経粘膜送達するのに効果的であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 いずれか記載の組成物。

【請求項 6】

該羽毛状体が、体重35kgの患者の血流に、 $15+/-3\text{pg/ml}$ 以下のデスマプレシン血中濃度を生じるのに十分なデスマプレシンを経粘膜送達するのに効果的であることを特徴とする、請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 7】

該液滴が、透過促進剤をさらに含む、請求項 1 ~ 6 いずれか記載の組成物。

【請求項 8】

患者に鼻腔内投与する工程を含む方法により患者において抗利尿効果が誘導される、請求項 1 ~ 7 いずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

該投与により、患者の血流において $15+/-3\text{pg/ml}$ 以下のデスマプレシン濃度が生じる、請求項 8 記載の組成物。

【請求項 10】

該投与により、6時間未満の間、2~4時間または4~7時間の間抗利尿が誘導される、請求項 8 または 9 記載の組成物。

【請求項 11】

患者集団の構成メンバーが低ナトリウム血症を発症し得るリスクを低減しつつ、該患者集団の構成メンバーにおいて抗利尿効果を誘導するための安全ディスペンサーであって、該ディスペンサーは、

複数の薬物用量を構成するのに十分な量のデスマプレシン製剤および鼻腔膜透過促進剤を含む組成物がその中に配置されたりザーバ、ここで前記組成物は、5%より高いデスマプレシン生物学的利用能を特徴とする；

前記リザーバと連絡した流出口；ならびに

前記リザーバから前記流出口を通して患者の鼻腔内表面に、スプレーの形態の前記組成物の計量された用量を連続的に分配するための、手動で作動できるポンプを含み、

それぞれのスプレーの用量は、 $0.05\ \mu\text{g} \sim 1.5\ \mu\text{g}$ のデスマプレシンを含み、それぞれのスプレーの用量は、液滴と近位の鼻腔粘膜との接触を促進するように、円錐状の羽毛状体 (plume) の外辺で、その内部体積での密度よりも高い液滴密度(単位体積当たりの液滴の数)を有する円錐状の羽毛状体の液体スプレー液滴を生じる、ディスペンサー。

【請求項 12】

噴霧あたりの該スプレー液滴の体積は、 $50\ \mu\text{l} \sim 150\ \mu\text{l}$ である、請求項 11 記載のディスペンサー。

【請求項 13】

該液滴の10%の直径が $20\ \mu\text{m}$ よりも小さく、該液滴の90%の直径が $300\ \mu\text{m}$ よりも小さい、請求項 11 または 12 記載のディスペンサー。

【請求項 14】

保存剤を含まない、請求項 11 ~ 13 いずれか記載のディスペンサー。

【請求項 15】

前記ポンプが、前記組成物の分配後に細菌汚染周囲空気の逆充填 (backfill) を防ぐ、請求項 11 ~ 14 いずれか記載のディスペンサー。

【請求項 16】

第1のそれぞれの用量の分配後の所定の時間間隔の間、前記リザーバからの第2のそれぞ

れの用量の分配を阻害するための手段をさらに含む、請求項 1 1 ~ 1 5 いずれか記載のディスペンサー。

【請求項 1 7】

患者における鼻腔内粘膜を通過する薬物輸送により、患者の1つまたは複数の鼻孔内に分配されたデスモプレシンの質量に実質的に正比例するデスモプレシンの血中濃度を確立する、請求項 1 1 ~ 1 6 いずれか記載のディスペンサー。

【請求項 1 8】

それぞれの用量が、小児、体重35kg未満の小児、体重35~50kgの小児、成人女性、成人男性、体重50~75kgの女性、体重70~85kgの男性および体重が85kgよりも重い男性からなる群より選択される患者集団の構成メンバーにおいて、血中での標的 C_{max} が18pg/ml未満を達成するように調製される、請求項 1 1 ~ 1 7 いずれか記載のディスペンサー。

【請求項 1 9】

それぞれの用量が、前記患者において以下の血中濃度範囲(1mlの血液あたりのpg) : 1~3、2~5、3~6、4~7、5~8、6~9、7~10の1つの範囲内のデスモプレシンの C_{max} を確立する、請求項 1 8 記載のディスペンサー。

【請求項 2 0】

前記患者において6時間未満の間、2~4時間または4~7時間の間抗利尿を誘導するように調製された、請求項 1 8 または 1 9 記載のディスペンサー。

【請求項 2 1】

患者における鼻腔内粘膜を通過する薬物輸送により、前記患者の1つまたは複数の鼻孔内に分配されたデスモプレシンの質量に実質的に正比例して15+/-3pg/ml未満の範囲のデスモプレシンの血中濃度を確立する、請求項 1 8 ~ 2 0 いずれか記載のディスペンサー。

【請求項 2 2】

それぞれの用量が、同じ標的 C_{max} を達成するように設計されたデスモプレシンの皮下用量により生じる C_{max} の変動係数の50%以内の変動係数を有するデスモプレシンの C_{max} を確立する、請求項 1 1 ~ 2 1 いずれか記載のディスペンサー。

【請求項 2 3】

それぞれの用量が、100%以下で変動する連続投与された用量中のデスモプレシンの C_{max} を確立する、請求項 1 1 ~ 2 2 いずれか記載のディスペンサー。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 1 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 1 3】

噴霧用量の液滴は、ディスペンサーのノズルから噴出される際に羽毛状体(plume)を形成する。液滴は直線の流れでは噴出されず、むしろ一般に円錐形の羽毛状体を形成する。さらに、液滴は、羽毛状体中で均一には分散されないが、進行(travel)は主に円錐の外辺に近づき、円錐中の単位体積あたりの液滴の数は、円錐の中心軸の通常方向に(in a direction normal to)増加する。このように、円錐状体積の頂点(噴霧デバイスのノズル)から3センチメートル程の距離にある円錐状体積の軸方向の断面は、好ましくは、中心に液滴がほとんどなく外辺に沿って実質的な濃度を有する液滴の円環板を示す。ほとんどの例において、羽毛状体の断面は、実質的に環状であるが、当然ながらある程度の楕円率は許容され得る。液滴の多くが円錐状体積の外辺のより近位に進行するデスモプレシン噴霧羽毛状体は、鼻腔管腔内粘膜表面との接触およびより予測可能な生物学的利用能を促進する。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0021】

デスモプレシン安全ディスペンサーを提供することに加えて、本発明はまた、デスモプレシンを鼻腔管腔内粘膜表面に送達するための噴霧羽毛状体を提供する。それぞれの羽毛状体は、羽毛状体の形態の、好ましくは定量噴霧デバイスのノズルから一定間隔の間射出される鼻腔内デスモプレシン用量を含む組成物である。該羽毛状体は、全体として中心軸および噴霧デバイスのノズルに頂点を有する円錐体積を規定する一定体積の移動液滴を含み、該円錐体積の頂点から約3センチメートル以下の表面での軸方向の断面は、好ましくは液滴の円環板を示す。円錐体積内の液滴密度は、軸の通常方向に(in a direction normal to)増加する。時間間隔にわたり羽毛状体を形成する液滴は、任意の特定の時点で全用量が羽毛状体中に存在する必要はないが、最終的に約0.05 µg~5.0 µgのデスモプレシンを含む。好ましくは、羽毛状体の液滴は、水中油エマルジョンを形成し、1つ以上の透過促進剤を含み得、任意に保存剤を含まない。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0023

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0023】

デスモプレシン羽毛状体は、所望のピークデスモプレシン血中濃度(15+/-3pg/ml、10+/-3pg/ml、または7+/-3pg/mlと同じぐらいのピーク血中濃度など)を生じるのに十分なデスモプレシンを患者の血流に経粘膜送達するように調製され得る。(ピークデスモプレシン血中濃度が達成される)標的 patient 集団としては、例えば体重35kgの小児、体重70kgの成人、体重35kg未満の小児、体重35~50kgの小児、成人女性、成人男性、体重50~75kgの女性、体重70~85kgの男性および体重が85kgより重い男性が挙げられる。標的集団に応じて、例示的な用量範囲(すなわち時間の間羽毛状体に放出されるデスモプレシンの総量)は、約0.05 µg~5.0 µgのデスモプレシン、約0.2 µg~1.0 µgのデスモプレシン、約0.5 µgのデスモプレシン、または約0.75 µgのデスモプレシンを含み得る。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0024

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0024】

本発明はさらに、患者に上述のデスモプレシン羽毛状体を鼻腔内投与することにより、該患者において抗利尿効果を誘導する方法を提供する。これらの方法により、安全で効果的なピークデスモプレシン濃度を患者の血流中で達成するためのデスモプレシンの確実な投与が可能になる。患者および抗利尿の所望の持続時間に応じて、標的ピークデスモプレシン濃度は、例えば血液中15+/-3pg/ml、10+/-3pg/mlまたは7+/-3pg/mlのデスモプレシンを含み得る。所望の場合、本発明の方法は、比較的短い期間、例えば6時間未満もしくは2~4時間の期間、または約4~7時間などのより長い期間の抗利尿を達成するために使用され得る。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0025

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0025】

【図1】図1は、鼻腔の模式図を示す。

【図2】図2は、本発明による使用のための鼻腔噴霧デバイスの模式図を示す。図2Aは、

作動前の鼻腔噴霧デバイスを示す。図2Bは、デバイスの作動後の鼻腔噴霧デバイスによる羽毛状体の形成を示す。

【図3】図3は、形成段階、安定段階および崩壊段階を含む、従来の噴霧羽毛状体の形成の段階の一連の写真である。

【図4】図4は、形成段階、安定段階および崩壊段階を含む、本発明の噴霧羽毛状体の形成の段階の一連の写真である。

【図5】図5は、噴霧パターンの模式図である。

【図6】図6は、食塩水溶液の4種類の噴霧パターンを示す。

【図7】図7は、デスモプレシンプラシーボの4種類の噴霧パターンを示す。

【図8】図8は、本発明の2000ngの鼻腔内投与デスモプレシン組成物で治療した男性および女性についての平均尿産出対時間(600分)のグラフである。

【図9】図9は、本発明の同一の組成物で治療した男性および女性についての平均尿浸透圧対時間のグラフである。

【図10】図10は、デスモプレシンを含む噴霧デバイスの6種類の作動のそれぞれにおいて生じた噴霧パターンを示す。図10A~10Cは、3cmの高さでの噴霧パターンを示し、図10D~10Fは、6cmの高さでの噴霧パターンを示す。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0050

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0050】

鼻腔スプレーを投与すると、鼻腔の粘膜上、例えば甲介上に堆積した液滴は、実質的かつ確実な生物学的利用能を有するデスモプレシンの経粘膜送達を可能にする。対照的に、咽頭に達した液滴は、粘膜の流れによりかなり迅速に除去され得、最終的に消化器系に到達し、そこで投与されたデスモプレシンは本質的に消失する。流れの中かそうでなければ中心軸に沿った液滴の鼻腔内送達は、最も良好に回避され、生物学的利用能の実質的な変動性は、投与の角度により液滴が甲介に誘導されるかまたは咽頭に誘導されるかに依存して、起こり得る。対照的に、本発明は、比較的少ない液滴が中心軸に沿って移動する(travel)噴霧羽毛状体を生じる。結果的に、分配されたデスモプレシンは主に鼻腔の粘膜上に堆積し、吸収変動性が最小限になる。咽頭を通るデスモプレシン製剤の通過を最小限にすることによるさらなる利点は、デスモプレシン製剤に伴う不快な味または後味が最小限になることである。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0051

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0051】

都合のよい噴霧パターンに加えて、スプレーのデバイスから発射する際の発散角度、スプレーの断面の楕円率および均一性、ならびにスプレーを発生させる時間進行が、分配デバイスにより生じる C_{max} の変動性の限定に寄与し得る。羽毛状体幾何学および噴霧パターンを測定するための装置は、Proveris Scientific Corporation of Marlborough, Massから入手可能である。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0052

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0052】

本発明による使用に適切な噴霧デバイスの模式図を図2に示す。図2Aおよび2Bは、連動前(図2A)および連動後(図2B)の安全ディスペンサー10を示す。安全ディスペンサー10は、中にデスモプレシンが入ったリザーバ12、この場合ボトル、およびリザーバ12に取り付けられてリザーバ12中のデスモプレシン製剤と流体連絡しているポンプ14を含む。ポンプ14を作動または連動させるとポンプは、デスモプレシンの噴霧羽毛状体16を、ポンプ14の流出口15を通して押し出す。噴霧羽毛状体16は、ポンプ14を出る際に発射角度20を有する。噴霧羽毛状体16は、デスモプレシン製剤の移動液滴で形成されており、全体として中心軸21および噴霧デバイスのノズルに隣接した先端23を有する円錐体積を規定する。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0053

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0053】

本発明の安全ディスペンサーにより、従来の鼻腔噴霧デバイスにより生じる羽毛状体と比較して、改善された特性を有する羽毛状体が可能になる。図3に示すように、従来の鼻腔噴霧デバイスの噴霧羽毛状体の形成の段階は、形成段階、安定段階および崩壊段階である。形成段階(図3A)中に、液体の大きな液滴が最初に生成され、直線状に上に向かって移動する。安定段階(図3B)中に、微細な霧の形成が起こる。崩壊段階において、ボトル内の真空圧が消え始め、羽毛状体が狭くなり崩壊する(図3C)。最終的に、羽毛状体の最終段階(図3D)に、形成および崩壊段階のスプレーは、再度液体の線状流を生じ、羽毛状体の中心に着地する。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0054

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0054】

対照的に、図4に、本発明の羽毛状体の形成を示す。水圧がバネの力よりも高くなると、チップシール(バルブ)が開き、鼻腔噴霧作動機により液体が分配される。ノズルの幾何学により、製品が微細な霧に分解され、従来の鼻腔噴霧デバイスを用いると最初に形成される線状流とは異なり、形成段階(図4A)から円錐状の羽毛状体が生成される。円錐羽毛状体は、従来の鼻腔噴霧デバイスを使用すると崩壊段階中に形成される線状流とは異なり、安定段階(図4B)および崩壊段階(図4C)を通じて維持される。分配工程の終わりに、水圧が消え、鼻腔作動機中の別のバルブのバネが開口部(orifice)のすぐ下のチップシールに近づき、羽毛状体を止める(図4D)。羽毛状体形成の段階を通じて、円錐羽毛状体の形成は、液滴と腔内粘膜表面との接触を増加させ、そのために生物学的利用能が増加し、一回の投与と次の投与の変動性が低減し得る。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0055

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0055】

噴霧羽毛状体の特性は、噴霧パターンを分析することによっても評価し得る。再度図2を参照すると、噴霧パターンは、羽毛状体の任意の高さで噴霧羽毛状体16の断面の写真を撮ることにより決定される。噴霧パターンの模式的な画像を図5に示す。図5の噴霧パターンは長軸24と短軸26を有する楕円である。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0056

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0056】

標準的な食塩水を噴霧して得られた例示的な噴霧パターンを図6に示す。食塩水噴霧の4つの作動を示す。食塩水噴霧の噴霧パターンは、食塩水が、噴霧羽毛状体の断面中に均一に分配されることを示す。

【誤訳訂正14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0057

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0057】

対照的に、同じディスペンサーを使用して実施例2に記載される製剤(ただしデスモプレシンは除いた)を分配した際に達成された噴霧パターンは、図7に示すように、大きく異なる。4つの例示的な作動を示す。羽毛状体の断面中に液滴が存在する図6の噴霧パターンとは異なり、デスモプレシンラシーボの液滴は、噴霧羽毛状体の外辺の外側で再現可能に濃縮される。デスモプレシンラシーボは典型的な鼻腔スプレーよりも低い表面張力を有するエマルジョンである。理論に拘束されることを望まないが、表面張力の低下により、噴霧羽毛状体の外辺に沿ってより確実に噴出される小さな液滴が提供されると考えられる。

【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0075

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0075】

10 µg/mlのアリコート溶液をろ過して、任意の細菌汚染を除去し、等容量のエマルジョン保存溶液で希釈して、5 µg/mlのデスモプレシンを含み、pH 5.5で、2%シクロペンタデカノリドを含む無菌の保存剤非含有用量形態を作製した。これらを、定量噴霧あたり100 µl、または噴霧あたり0.50 µgデスモプレシンもしくは500ngデスモプレシンを送達するPfeiffer APFポンプ噴霧器を備えた滅菌ポンプ噴霧ボトルに詰めた。該液体は検出可能な微生物を含まない。市販の使い捨てPfeiffer APFポンプは、ポンプを作動させた後、潜在的に汚染された空気の逆充填を防ぎ、それにより各分配用量の実質的な滅菌性を維持する機構を含む。これらをヒトについて試験して、送達された血中濃度、抗利尿の持続時間、薬物動態特性等を以下に記載のように測定した。

【誤訳訂正16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0093

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0093】

実施例4：噴霧パターン試験

デスモプレシン製剤の噴霧羽毛状体の特性を評価するために、Proveris's Viota(登録商標)ソフトウェアプラットフォームにより作動するSpray VIEW装置を使用した。羽毛状体の所定の高さより上の噴霧羽毛状体の断面の写真を撮って、噴霧パターンを測定した。噴霧パターン測定値は、長軸、短軸、楕円率、包含、傾斜、Dmin、Dmax、楕円性、周長、面積および%面積を含んだ。羽毛状体は、Pfeiffer of America (Princeton, NJ)から入手可能であり、「Advanced Preservative Free」または「APF」鼻ポンプとして販売されているポンプを使用して発生させた。

【誤訳訂正 17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0094

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0094】

図10は、デスマプレシンを含む鼻噴霧デバイスの6回の作動のそれぞれで生じた例示的な噴霧パターンを示す。図10A~10Cは、デバイスの先端から3cmの高さで測定した噴霧パターンを示し、図10D~10Fは、デバイスの先端から6cmの高さで測定した噴霧パターンを示す。高および中液滴密度を有する断面の面積を明るい灰色の影および白色で示す。最低液滴密度を有する断面の面積を暗い灰色の影および黒色で示す。それぞれの噴霧パターンにより、液滴の密度は羽毛状体の外辺に沿って高く、羽毛状体の中心で低いことが示される。表4は、図10A~Fの噴霧パターン測定値を示す。

【誤訳訂正 18】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0096

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0096】

表5は、本発明の例示的なデスマプレシン羽毛状体についての液滴サイズ分布を示す。液滴サイズ分布を測定するために、3回の鼻噴霧デバイス(「ボトル」)の作動(「発射」)により生じた液滴のサイズを、レーザー回折により測定した。示されるように、噴霧デバイスの先端から3cmまたは6cmの高さから測定値を得た。