

【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23年2月17日(2011.2.17)

【公表番号】特表2006-528176(P2006-528176A)

【公表日】平成18年12月14日(2006.12.14)

【年通号数】公開・登録公報2006-049

【出願番号】特願2006-521069(P2006-521069)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 P 15/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/70 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/12

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/20

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 15/10

A 6 1 K 9/70

【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年12月21日(2010.12.21)

【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】

(a) 有効平均粒径が2000nm未満であるシルデナフィル遊離塩基粒子;および

(b) 前記シルデナフィル遊離塩基粒子の表面に吸着または結合された少なくとも1つの表面安定化剤

を含み、

摂食条件下で投与しても、絶食条件下と比べて、有意の異なる吸収レベルを示さない、
ナノ粒子シルデナフィル遊離塩基組成物。

【請求項2】

摂食状態対絶食状態で投与した場合、本発明のナノ粒子シルデナフィル遊離塩基組成物のAUCの差が、35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、3%未満、および1%未満からなる群より選択される、請求項1記載の組成物。

【請求項 3】

組成物の T_{max} が、摂食条件下で投与した後、絶食条件下と比べて有意の差がない、請求項1または2記載の組成物。

【請求項 4】

摂食状態対絶食状態で投与した場合、本発明のナノ粒子シルデナフィル遊離塩基組成物の T_{max} の差が、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、および3%未満である、請求項1~3のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 5】

組成物の C_{max} が、摂食条件下で投与した後、絶食条件下と比べて有意の差がない、請求項1~4のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 6】

摂食状態対絶食状態で投与した場合、本発明のナノ粒子シルデナフィル遊離塩基組成物の C_{max} の差が、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、および3%未満である、請求項1~5のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 7】

シルデナフィル遊離塩基が、結晶相、アモルファス相、半結晶相、半アモルファス相、またはそれらの混合物からなる群より選択される、請求項1~6のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 8】

シルデナフィル遊離塩基の有効平均粒径が、1900nm未満、1800nm未満、1700nm未満、1600nm未満、1500nm未満、1400nm未満、1300nm未満、1200nm未満、1100nm未満、1000nm未満、900nm未満、800nm未満、700nm未満、600nm未満、500nm未満、400nm未満、300nm未満、250nm未満、200nm未満、100nm未満、75nm未満、および50nm未満からなる群より選択される、請求項1~7のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 9】

経口、肺、直腸、眼内、結腸、非経口、嚢内、腔内、腹腔内、局部、頬側、鼻内、および局所の投与からなる群より選択される投与のために製剤化される、請求項1~8のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 10】

分散液、ゲル、エアロゾル、軟膏、クリーム、徐放性製剤、迅速溶解性製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセル、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、ならびに即時放出および徐放を組み合わせた製剤からなる群より選択される剤形に製剤化される、請求項1~9のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 11】

T_{max} が、非ナノ粒子シルデナフィルの組成物で観察されるものよりも小さく、かつエアロゾルまたは鼻噴霧に製剤化された、請求項1~10のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 12】

1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、担体、またはそれらの組み合わせをさらに含む、請求項1~11のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 13】

シルデナフィル遊離塩基が、シルデナフィル遊離塩基および少なくとも1つの表面安定化剤を合わせた総乾燥重量(他の賦形剤を含まない)を基に、99.5重量%~0.001重量%、95重量%~0.1重量%、および90重量%~0.5重量%からなる群より選択される量で存在する、請求項1~12のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 14】

少なくとも1つの表面安定化剤が、シルデナフィル遊離塩基および少なくとも1つの表面安定化剤を合わせた他の賦形剤を含まない総乾燥重量を基に、0.5重量%~99.999重量%、5.0重量%~99.9重量%、または10重量%~99.5重量%からなる群より選択される量で存在する、請求項1~13のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 15】

少なくとも2つの表面安定化剤を含む、請求項1～14のいずれか一項記載の組成物。

【請求項16】

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、イオン表面安定化剤、および両性イオン表面安定化剤からなる群より選択される、請求項1～15のいずれか一項記載の組成物。

【請求項17】

少なくとも1つの表面安定化剤が、セチルピリジニウムクロリド、ゼラチン、カゼイン、リン脂質、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、トラガカントゴム、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセロール、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ヒマシ油誘導体、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、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド二酸化珪素、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、非晶質セルロース、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、エチレンオキシドおよびホルムアルデヒドとの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、ナトリウムスルホコハク酸のジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアールポリエーテルスルホネート、ステアリン酸スクロースおよびニステアリン酸スクロースの混合物、 $C_{18}H_{37}CH_2C(O)N(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ 、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；リゾチーム、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、酢酸ビニルおよびビニルピロリドンのランダムコポリマー；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、四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_{12-15} ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、 C_{12-15} 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_{12-18})ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-アルキル(C_{14-18})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-アルキルおよび(C_{12-14})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ロゲン化物、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 - 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(DADMAC)、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、POLYQUAT 10(商標)、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、塩化ベンザルコニウム、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、四級化ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン化物塩、MIRAPOL(商標)、ALKAQUAT(商標)、アルキルピリジニウム塩、アミン、アミン塩、アミン酸化物、イミドアゾリニウム塩、プロトン化四級アクリルアミド、メチル化四級ポリマー、およびカチオングアーからなる群より選択される、請求項1~16のいずれか一項記載の組成物。

【請求項18】

生体接着性である、請求項17記載の組成物。

【請求項19】

表面安定化剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ドクセートナトリウム、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項1~18のいずれか一項記載の組成物。

【請求項20】

有効平均粒径が $\geq 2\mu\text{m}$ 未満である少なくとも1つのナノ粒子シルデナフィル遊離塩基組成物をさらに含み、追加の該ナノ粒子シルデナフィル遊離塩基組成物が、請求項1記載のナノ粒子シルデナフィル遊離塩基の粒径とは異なる有効平均粒径を有する、請求項1~19のいずれか一項記載の組成物。

【請求項21】

少なくとも1つの非シルデナフィル遊離塩基活性剤をさらに含む、請求項1~20のいずれか一項記載の組成物。

【請求項22】

非シルデナフィル遊離塩基活性剤が、 α -アドレナリン受容体遮断薬、デラクアミン、フェノールアミン、ドキサゾシン、プロスタグランジン、プロスタグランジン類似体、アルプロスタジルミソプロストール、テストステロン、抗うつ剤、トラゾドン、アボモルフィン、NOドナー、中枢神経刺激薬、PDE5阻害剤、アミノ酸、蛋白質、ペプチド、ヌクレオチド、抗肥満薬、栄養補助食品、健康補助食品、中枢神経症状刺激薬、カロテノイド、コルチコステロイド、エラスターゼ阻害剤、抗真菌剤、アルキルキサンチン、オンコロジー治療薬、制吐剤、鎮痛薬、オピオイド、解熱剤、心血管薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生剤、抗凝血薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン剤、抗高血圧剤、抗ムスカリン薬、抗マイコバクテリア薬、抗腫瘍薬、免疫抑制剤、抗甲状腺薬、抗ウイルス薬、抗不安薬、鎮静剤、収れん薬、 β -アドレナリン受容体遮断薬、血液製剤、代用血液、心臓変力剤(cardiac inotropic agent)、造影剤、コルチコステロイド、鎮咳剤、診断薬、診断用造影剤、利尿薬、ドーパミン作動薬、止血薬、免疫薬、脂質調節薬、筋肉弛緩剤、副交感神経興奮薬、副甲状腺カルシトニンおよびビスホスホン酸、プロスタグランジン、放射性医薬品、性ホルモン、抗アレルギー薬、刺激薬、食欲抑制薬、交感神経興奮剤、甲状腺製剤、血管拡張薬、血管調節薬、キサンチン、 μ 受容体拮抗薬、 κ 受容体拮抗薬

、非麻酔性鎮痛薬、モノアミン取り込み阻害剤、アデノシン調節薬、カンナビノイド誘導体、サブスタンスP拮抗薬、ニューロキニン-1受容体拮抗薬、およびナトリウムチャンネル遮断薬からなる群より選択される、請求項21記載の組成物。

【請求項23】

栄養補助食品が、ヨヒンビン、コルナス・オフィシナリス(*Cornus officinalis*)、シナモム・アロマチクム(*Cinnamomum aromaticum*)、朝鮮人参(*Panax ginseng*)、およびプルサチラ・プラテンシス(*Pulsatilla pratensis*)からなる群より選択される、請求項22記載の組成物。

【請求項24】

アミノ酸が、L-アルギニンである、請求項23記載の組成物。

【請求項25】

非シルデナフィル遊離塩基PDE5阻害剤が、バルデナフィル、タダラフィル、TA-1790、U K-114542、EMD221829、EMR 62 203、M-54033、M-54018、およびE-4010からなる群より選択される、請求項22記載の組成物。

【請求項26】

少なくとも1つの非シルデナフィル遊離塩基活性剤が、2 μ m未満の有効平均粒径または2 μ mを超える有効平均粒径を有する、請求項22~25のいずれか一項記載の組成物。

【請求項27】

投与すると、組成物が再分散し、シルデナフィル遊離塩基粒子の粒径が、2 μ m未満、1900nm未満、1800nm未満、1700nm未満、1600nm未満、1500nm未満、1400nm未満、1300nm未満、1200nm未満、1100nm未満、1000nm未満、900nm未満、800nm未満、700nm未満、600nm未満、500nm未満、400nm未満、300nm未満、250nm未満、200nm未満、150nm未満、100nm未満、75nm未満、および50nm未満からなる群より選択されるものとなるような、請求項22~26のいずれか一項記載の組成物。

【請求項28】

投与すると、 T_{max} が、同じ用量で投与した、非ナノ粒子シルデナフィル組成物またはナノ粒子クエン酸シルデナフィル組成物の T_{max} より小さい、請求項1~27のいずれか一項記載の組成物。

【請求項29】

非ナノ粒子シルデナフィル組成物またはナノ粒子クエン酸シルデナフィル組成物との比較薬物動態試験では、同じ用量で投与したナノ粒子シルデナフィル遊離塩基組成物が、非ナノ粒子シルデナフィル組成物またはナノ粒子シルデナフィルクエン酸組成物により示される T_{max} の、200%未満、175%未満、150%未満、125%未満、100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、および10%未満からなる群より選択される T_{max} を示す、請求項1~28のいずれか一項記載の組成物。

【請求項30】

ヒトにおける投与後の T_{max} が、1.5時間未満、1.25時間未満、1.0時間未満、50分未満、40分未満、45分未満、35分未満、30分未満、25分未満、20分未満、15分未満、および10分未満からなる群より選択される、請求項1~29のいずれか一項記載の組成物。

【請求項31】

投与すると、組成物の C_{max} が、同じ用量で投与した、非ナノ粒子シルデナフィル組成物またはナノ粒子クエン酸シルデナフィル組成物の C_{max} より大きい、請求項1~30のいずれか一項記載の組成物。

【請求項32】

非ナノ粒子シルデナフィル組成物またはナノ粒子クエン酸シルデナフィル組成物との比較薬物動態試験では、同じ用量で投与したナノ粒子シルデナフィル遊離塩基組成物が、非ナノ粒子シルデナフィル組成物またはナノ粒子シルデナフィルクエン酸組成物により示される C_{max} の、5%を超える、10%を超える、15%を超える、20%を超える、30%を超える、40%を超える、50%を超える、60%を超える、70%を超える、80%を超える、90%を超える、100%を超える、110%を超える、120%を超える、130%を超える、140%を超える、および150%を超

えるものからなる群より選択される C_{max} を示す、請求項1~31のいずれか一項記載の組成物。

【請求項33】

健康な成人男性では、100mgの経口用量のナノ粒子シルデナフィル遊離塩基組成物を投与すると、平均 C_{max} が440ng/mlを超え、 T_{max} が60分未満であり、またはそれらの組み合わせとなる、請求項1~32のいずれか一項記載の組成物。

【請求項34】

100mgの経口用量のナノ粒子シルデナフィル遊離塩基組成物を投与すると、440ng/mLを超える、450ng/mLを超える、500ng/mLを超える、550ng/mLを超える、600ng/mLを超える、650ng/mLを超える、700ng/mLを超える、750ng/mLを超える、800ng/mLを超える、850ng/mLを超える、900ng/mLを超える、950ng/mLを超える、1000ng/mLを超える、または1050ng/mLを超える、1100ng/mLを超える、1150ng/mLを超える、1200ng/mLを超える、1250ng/mLを超える、1300ng/mLを超える、1350ng/mLを超える、および1400ng/mLを超えるものからなる群より選択される C_{max} が得られる、請求項1~33のいずれか一項記載の組成物。

【請求項35】

投与すると、組成物のAUCが、同じ用量で投与した、非ナノ粒子シルデナフィル組成物またはナノ粒子クエン酸シルデナフィル組成物のAUCより大きい、請求項1~34のいずれか一項記載の組成物。

【請求項36】

非ナノ粒子シルデナフィル組成物またはナノ粒子クエン酸シルデナフィル組成物との比較薬物動態試験では、同じ用量で投与したナノ粒子シルデナフィル遊離塩基組成物が、非ナノ粒子シルデナフィル組成物またはナノ粒子シルデナフィルクエン酸組成物により示されるAUXの、5%を超える、10%を超える、15%を超える、20%を超える、30%を超える、40%を超える、50%を超える、60%を超える、70%を超える、80%を超える、90%を超える、100%を超える、110%を超える、120%を超える、130%を超える、140%を超える、および150%を超えるものからなる群より選択されるAUXを示す、請求項1~35のいずれか一項記載の組成物。

【請求項37】

請求項1~36のいずれか一項記載の組成物を少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤と共に含む、薬学的組成物。

【請求項38】

薬剤の調製のための、請求項37記載の薬学的組成物の使用。

【請求項39】

薬剤が、選択的PDE5阻害剤が必要とされる状態、男性の勃起障害、インポテンス、女性の性的不全、陰核不全、女性の性的欲求低下障害、女性の性的刺激障害、女性の性的疼痛障害、女性の性的オーガズム障害、脊髄損傷による性的不全、早産、月経困難症、良性前立腺過形成、膀胱排尿障害、失禁、安定狭心症、不安定狭心症、異型(プリンツメタル型)狭心症、高血圧、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化、血管開通の低下状態、経皮的経管冠動脈形成、末梢血管障害、脳卒中、硝酸塩誘導耐性、気管支炎、アレルギー性喘息、慢性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、糖尿病性胃不全麻痺、前子癇、川崎症候群、硝酸塩耐性、多発性硬化症、糖尿病性ネフロパシー、末梢性糖尿病性ネフロパシー、アルツハイマー病、急性呼吸不全、乾癬、皮膚の壊死、癌、転移、はげ、クルミ割り器のような食道、裂肛、痔核、低酸素血管狭窄、腸運動性障害により特徴づけられる疾患および過敏性腸症候群からなる群より選択される状態を治療するのに有用である、請求項38記載の使用。

【請求項40】

シルデナフィル遊離塩基粒子を少なくとも1つの表面安定化剤と、有効平均粒径が $2\mu\text{m}$ 未満であるシルデナフィル遊離塩基粒子を含む組成物を提供するのに十分な時間および条件下で、接触させる段階を含み、

得られたナノ粒子シルデナフィル遊離塩基組成物が、摂食条件下で投与すると、絶食条件下と比較して、有意の異なる吸収レベルを示さない、ナノ粒子シルデナフィル遊離塩基

組成物の製造方法。

【請求項 4 1】

接触段階が、粉碎段階を含む、請求項40記載の方法。

【請求項 4 2】

粉碎段階が、湿式粉碎段階を含む、請求項41記載の方法。

【請求項 4 3】

接触段階が、均質化段階を含む、請求項40記載の方法。

【請求項 4 4】

接触段階が、

(a)シルデナフィル遊離塩基粒子を溶媒に溶解する段階；

(b)得られたシルデナフィル遊離塩基溶液を、少なくとも1つの表面安定化剤を含む溶液に添加する段階；および

(c)表面と結合する少なくとも1つの表面安定化剤を有する可溶化シルデナフィル遊離塩基を、これに非溶媒を添加することにより沈殿させる段階

を含む、請求項40記載の方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 4 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 4 6】

ナノ粒子シルデナフィル遊離塩基組成物は、固体または液体剤形、例えば、分散液、ゲル、エアロゾル、軟膏、クリーム、徐放性製剤、迅速溶解性製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセル、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、即時放出および徐放を組み合わせた製剤などで使用することができる。鼻噴霧および肺エアロゾルを含むエアロゾルは、迅速に作用が始まるナノ粒子シルデナフィル遊離塩基組成物を送達するのに特に有用であると期待される。