

【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】令和 3 年 12 月 23 日 (2021.12.23)

【公開番号】特開 2021-17449 (P2021-17449A)

【公開日】令和 3 年 2 月 15 日 (2021.2.15)

【年通号数】公開・登録公報 2021-007

【出願番号】特願 2020-124238 (P2020-124238)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/56 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/04 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/56

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/04

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/10

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 11 月 11 日 (2021.11.11)

【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】

プロピオン酸フルチカゾン A 型ナノ結晶を含み、100 nm から 1000 nm の平均粒子径及び 0.001 重量% から 1 重量% のプロピオン酸フルチカゾン濃度を有する、無菌局所眼用水性ナノ懸濁液の調製方法であって：

a) 下記：

0.5 重量% のメチルセルロース 4000 c P、

1.0 重量% のホウ酸、

0.1 重量% のエデト酸二ナトリウム二水和物、

0.055 重量% の塩化ナトリウム、

0.01 重量% の塩化ベンザルコニウム、

0.2 重量% のポリソルベート 80、

pHを7.3～7.5に調整するための1N塩酸及び/又は1N水酸化ナトリウム、並びに

全体を100重量%とする量の水

を含む水性ビヒクル1を調製する工程；

b) 100nmから1000nmの平均粒子径を有するプロピオン酸フルチカゾンA型ナノ結晶のある量を、水性ビヒクル1のある量と混合して、2重量%の濃度のプロピオン酸フルチカゾンを含むスラリーを得る工程；

c) 工程b)のスラリーに、高剪断、高速の混合を少なくとも10分間適用する工程；

d) 下記：

- 1.8重量%のグリセリン、
- 0.5重量%のメチルセルロース4000c P、
- 1.0重量%のホウ酸、
- 0.1重量%のエデト酸二ナトリウム二水和物、
- 0.055重量%の塩化ナトリウム、
- 0.01重量%の塩化ベンザルコニウム、
- 0.2重量%のポリソルベート80、

pHを7.3～7.5に調整するための1N塩酸及び/又は1N水酸化ナトリウム、並びに

全体を100重量%とするのに十分な量の水

を含む水性ビヒクル2を調製する工程；

e) 工程c)のスラリーに、水性ビヒクル2のアリコートを加えて、約1重量%のプロピオン酸フルチカゾンの濃度を得る工程；

f) 工程e)のスラリーに、高剪断、高速の混合を、目標とする平均粒子径を得るまで適用する工程；

g) 工程f)のナノ懸濁液を、オートクレーブ処理により滅菌する工程；

h) 下記：

- 0.9重量%のグリセリン、
- 0.5重量%のメチルセルロース4000c P、
- 1.0重量%のホウ酸、
- 0.1重量%のエデト酸二ナトリウム二水和物、
- 0.055重量%の塩化ナトリウム、
- 0.01重量%の塩化ベンザルコニウム、
- 0.2重量%のポリソルベート80、

pHを7.3～7.5に調整するための1N塩酸及び/又は水酸化ナトリウム(1N)、並びに

全体を100重量%とする量の水

を含む水性ビヒクル3を調製し、該水性ビヒクル3を濾過により滅菌する工程；

i) 工程g)の滅菌したナノ懸濁液に、無菌の水性ビヒクル3のアリコートを無菌的に加えて、目標濃度のプロピオン酸フルチカゾンナノ結晶A型を含む無菌局所眼用水性ナノ懸濁液を調製する工程

を含み、

プロピオン酸フルチカゾンA型のナノ結晶は、約7.8、15.7、20.8、23.7、24.5、及び32.5°に2θのピークを含み、さらに約9.9、13.0、14.6、16.0、16.9、18.1、及び34.3°に2θのピークを含む、該ナノ結晶のX線粉末回折パターンを有し、該ナノ結晶は、ナノプレートであって、該ナノプレートの厚さを規定する表面に対して実質的に垂直な[001]結晶軸を有する、方法

【請求項2】

最終の無菌局所眼用水性ナノ懸濁液中のプロピオン酸フルチカゾンの濃度が0.001%から0.5重量%である、請求項1記載の方法。

【請求項3】

最終の無菌局所眼用水性ナノ懸濁液中のプロピオン酸フルチカゾンの濃度が、0.5重量%、0.25重量%、0.2重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.03重量%、0.01重量%又は0.005重量%である、請求項1記載の方法。

【請求項4】

工程c)及びf)の高剪断、高速の混合が6000RPMで実施される、請求項1～3のいずれか1項記載の方法。

【請求項5】

工程f)において、高剪断、高速の混合が少なくとも10分間適用される、請求項4記載の方法。

【請求項6】

該水性ビヒクル1及び2が、その使用前に0.2µmフィルターを通して濾過される、請求項1～5のいずれか1項記載の方法。

【請求項7】

工程g)の滅菌が、工程f)のナノ懸濁液を約122℃で約40分間オートクレープ処理することによって実施される、請求項1～6のいずれか1項記載の方法。

【請求項8】

プロピオン酸フルチカゾンA型ナノ結晶を含み、100nmから1000nmの平均粒子径及び0.001重量%から1重量%のプロピオン酸フルチカゾン濃度を有する、無菌局所眼用水性ナノ懸濁液の調製方法であって：

a - 1) 100nmから1000nmの平均粒子径を有するプロピオン酸フルチカゾンA型ナノ結晶を滅菌する工程；

b - 1) 下記：

0.5重量%のメチルセルロース4000c P、

1.0重量%のホウ酸、

0.1重量%のエデト酸二ナトリウム二水和物、

0.055重量%の塩化ナトリウム、

0.01重量%の塩化ベンザルコニウム、

0.2重量%のポリソルベート80、

pHを7.3～7.5に調整するための1N塩酸及び/又は1N水酸化ナトリウム、並びに

全体を100重量%とするのに十分な量の水

を含む水性ビヒクル1を調製し、該ビヒクル1を濾過により滅菌する工程；

c - 1) 滅菌したプロピオン酸フルチカゾンナノ結晶A型のある量を、滅菌した水性ビヒクル1のある量と無菌的に混合して、2重量%の濃度のプロピオン酸フルチカゾンを含むスラリーを得る工程；

d - 1) 工程c - 1)のスラリーに、高剪断、高速の混合を少なくとも10分間適用する工程；

e - 1) 下記：

1.8重量%のグリセリン、

0.5重量%のメチルセルロース4000c P、

1.0重量%のホウ酸、

0.1重量%のエデト酸二ナトリウム二水和物、

0.055重量%の塩化ナトリウム、

0.01重量%の塩化ベンザルコニウム、

0.2重量%のポリソルベート80、

pHを7.3～7.5に調整するための1N塩酸/1N水酸化ナトリウム、並びに

全体を100重量%とするのに十分な量の水

を含む水性ビヒクル2を調製し、該水性ビヒクル2を濾過により滅菌する工程；

f - 1) 工程d - 1)のスラリーに、滅菌した水性ビヒクル2のアリコートが無菌的に加えて、約1重量%のプロピオン酸フルチカゾンの濃度を得る工程；

g - 1) 工程 f - 1) のスラリーに、高剪断、高速の混合を、目標とする平均粒子径を得るまで適用する工程；

h - 1) 下記：

- 0.9 重量%のグリセリン、
- 0.5 重量%のメチルセルロース 4000 c P、
- 1.0 重量%のホウ酸、
- 0.1 重量%のエデト酸二ナトリウム二水和物、
- 0.055 重量%の塩化ナトリウム、
- 0.01 重量%の塩化ベンザルコニウム、
- 0.2 重量%のポリソルベート 80、

pHを7.3～7.5に調整するための1N塩酸及び/又は1N水酸化ナトリウム、並びに

全体を100重量%とする量の水

を含む水性ビヒクル3を調製し、前記水性ビヒクル3を濾過により滅菌する工程；

i - 1) 工程 g - 1) のナノ懸濁液に、滅菌した水性ビヒクル3のアリコートが無菌的に加えて、最終濃度のプロピオン酸フルチカゾンナノ結晶A型を含む無菌局所眼用水性ナノ懸濁液を調製する工程

を含み、

プロピオン酸フルチカゾンA型のナノ結晶は、約7.8、15.7、20.8、23.7、24.5、及び32.5°に2θのピークを含み、さらに約9.9、13.0、14.6、16.0、16.9、18.1、及び34.3°に2θのピークを含むX線粉末回折パターンを有し、該ナノ結晶は、ナノプレートであって、該ナノプレートの厚さを規定する表面に実質的に垂直な[001]結晶軸を有する、方法。

【請求項9】

最終の無菌局所眼用水性ナノ懸濁液中のプロピオン酸フルチカゾンの濃度が0.001重量%から0.5重量%である、請求項8記載の方法。

【請求項10】

最終の無菌局所眼用水性ナノ懸濁液中のプロピオン酸フルチカゾンの濃度が、0.5重量%、0.25重量%、0.2重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.03重量%、0.01重量%又は0.005重量%である、請求項8記載の方法。

【請求項11】

工程 a - 1) において、プロピオン酸フルチカゾンA型ナノ結晶が、2重量%から20重量%のプロピオン酸フルチカゾンの濃度を有する、注射用水中のプロピオン酸フルチカゾンA型ナノ結晶の懸濁液を、オートクレーブ処理することにより滅菌される、請求項8～10のいずれか1項記載の方法。

【請求項12】

水中のプロピオン酸フルチカゾンA型ナノ結晶の懸濁液を、約122℃で約30分間オートクレーブ処理する、請求項11記載の方法。

【請求項13】

工程 d - 1) 及び工程 g - 1) において、前記高剪断、高速の混合が、6000RPMで実施される、請求項8～12のいずれか1項記載の方法。

【請求項14】

工程 g - 1) において、前記高剪断、高速の混合が少なくとも10分間適用される、請求項13記載の方法。

【請求項15】

プロピオン酸フルチカゾンA型ナノ結晶を、以下の工程：

1) 下記：

- 0.45重量%のプロピオン酸フルチカゾン多形1、
- 23.2重量%のポリエチレングリコール400(PEG 400)、
- 68.8重量%のポリプロピレングリコール400(PPG 400)、

7. 6 重量%のポリソルベート 80 (Tween 80) を含む第 I 相溶液を調製し；該第 I 相溶液を、0.8 / 0.2 μ m ポリエーテルスルホン (PES) フィルターを通して濾過する工程；
- 2) 下記：
- 0.01 重量%の塩化ベンザルコニウム、
 - 0.40 重量%のメチルセルロース 15 c P、
 - 0.1 重量%のポリエチレングリコール 40 ステアラート (PEG - 40 ステアラート)、
- pH を 3.4 ~ 3.8 にするクエン酸塩緩衝液、及び全体を 100 重量%とするのに十分な量の水を含む第 II 相溶液を調製し、該第 II 相溶液を、0.8 / 0.2 μ m ポリエーテルスルホン (PES) フィルターを通して濾過する工程；
- 3) 該濾過された第 I 相及び第 II 相溶液を、0 ~ 4 の温度に冷却する工程；
- 4) 超音波トランスデューサー (QSonica Q2000 超音波トランスデューサー) を備えた反応器内で、該第 I 相溶液と第 II 相溶液を混合して、ナノ結晶の第 III 相懸濁液を得る工程であって：
- 該第 I 相溶液及び第 II 相溶液が、それぞれ 600 mL / 分 (第 I 相溶液) 及び 2400 mL / 分 (第 II 相溶液) の流速で、該反応器に連続的にポンプで送り込まれ；
 - 第 I 相と第 II 相の容積比は 1 : 4 であり；
 - 該超音波処理は、出力 60 % で混合中に適用され；
 - 第 III 相懸濁液の平均温度は約 11 である工程
- 5) 工程 4) の第 III 相懸濁液を、超音波処理を行わずに、渦流を発生させるのに十分な速度で、室温で最低 30 分間、低剪断で混合する工程；
- 6) 該第 III 相懸濁液を、40 で 16 時間以上かけてアニールする工程；
- 7) 下記：
- 0.2 重量%のポリエチレングリコール 40 ステアラート (PEG - 40 ステアラート)、
 - 0.2 重量%のポリソルベート 80 (Tween 80)、
 - 0.001 重量%の塩化ベンザルコニウム、
 - 0.05 重量%のリン酸二水素ナトリウム一水和物、
 - 0.02 重量%のリン酸一水素ナトリウム二水和物、及び
- 全体を 100 重量%とするのに十分な量の水を含み、6.3 \pm 0.2 の pH を有する緩衝溶液を調製し、該緩衝溶液を 0.8 / 0.2 μ m ポリエーテルスルホン (PES) フィルターを通して濾過する工程；
- 8) 工程 6) の該第 III 相懸濁液を、該濾過された緩衝溶液で希釈する工程であって、緩衝溶液と第 III 相の体積比が 1 : 1 である工程；
- 9) 該希釈した第 III 相懸濁液を遠心分離して、プロピオン酸フルチカゾンナノ結晶 A 型を回収し、回収したナノ結晶を洗浄する工程；
- 10) 採取したナノ結晶を注射用水で洗浄する工程
- に従って調製する、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 16】

- 眼瞼、睫毛又は眼瞼縁に局所投与可能な眼用水性ナノ懸濁液であって、
- (a) 0.001 重量%から 1 重量%のプロピオン酸フルチカゾン A 型ナノ結晶；
 - (b) 0.50 重量%のメチルセルロース 4000 c P；
 - (c) 0.2 重量%のポリソルベート 80；
 - (d) 0.10 重量%のエデト酸二ナトリウム二水和物；
 - (e) 1.0 重量%のホウ酸；
 - (f) 0.9 重量%のグリセリン；
 - (g) 0.01 重量%の塩化ベンザルコニウム；
 - (h) 0.055 重量%の塩化ナトリウム；

(i) pHを7.3～7.5とするのに十分な量の、調整剤としての1 N塩酸及び/又は1 N水酸化ナトリウム；及び

(j) 全体を100重量%とするのに十分な量の水、
からなり、

プロピオン酸フルチカゾンA型の該ナノ結晶は、100 nmから1000 nmの平均粒子径を有し、かつ、約7.8、15.7、20.8、23.7、24.5、及び32.5°に2のピークを含み、さらに約9.9、13.0、14.6、16.0、16.9、18.1、及び34.3°に2のピークを含む、X線粉末回折パターンを有し、該ナノ結晶は、ナノプレートであって、該ナノプレートの厚さを規定する表面に対して実質的に垂直な[001]結晶軸を有する、眼用水性ナノ懸濁液。

【請求項17】

プロピオン酸フルチカゾンの濃度が0.001%から0.5重量%である、請求項16記載の眼用水性ナノ懸濁液。

【請求項18】

プロピオン酸フルチカゾンの濃度が、0.5重量%、0.25重量%、0.2重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.03重量%、0.01重量%又は0.005重量%である、請求項16記載の眼用水性ナノ懸濁液。

【請求項19】

プロピオン酸フルチカゾンの濃度が0.2重量%又は0.1重量%又は0.05重量%である、請求項16に記載の眼用水性ナノ懸濁液。

【請求項20】

眼瞼炎、後部眼瞼炎、マイボーム腺機能不全又はドライアイ疾患を処置するための医薬組成物であって、請求項16～19のいずれか1項記載の眼用水性ナノ懸濁液を含み、眼瞼、睫毛又は眼瞼縁に、局所適用される医薬組成物。

【請求項21】

眼瞼炎、後部眼瞼炎、マイボーム腺機能不全又はドライアイ疾患に関連する症状及び/又は臨床徴候を軽減するための医薬組成物であって、請求項16～19のいずれか1項記載の眼用水性ナノ懸濁液を含み、眼瞼、睫毛又は眼瞼縁に局所適用される、医薬組成物。

【請求項22】

前記眼用水性ナノ懸濁液が、

(a) 0.1重量%のプロピオン酸フルチカゾンA型ナノ結晶；

(b) 0.50重量%のメチルセルロース4000 cP；

(c) 0.2重量%のポリソルベート80；

(d) 0.10重量%のエデト酸二ナトリウム二水和物；

(e) 1.0重量%のホウ酸；

(f) 0.9重量%のグリセリン；

(g) 0.01重量%の塩化ベンザルコニウム；

(h) 0.055重量%の塩化ナトリウム；

(i) pHを7.3～7.5とするのに十分な量の、調整剤としての1 N塩酸及び/又は1 N水酸化ナトリウム；及び

(j) 全体を100重量%とするのに十分な量の水
からなり、

プロピオン酸フルチカゾンA型のナノ結晶は、100 nmから1000 nmの平均粒子径及び約7.8、15.7、20.8、23.7、24.5、及び32.5°に2のピークを含み、さらに約9.9、13.0、14.6、16.0、16.9、18.1、及び34.3°に2のピークを含むX線粉末回折パターンを有し、該ナノ結晶は、ナノプレートであって、ナノプレートの厚さを規定する表面に対して実質的に垂直な[001]結晶軸を有する、

請求項20又は21に記載の医薬組成物。

【請求項23】

請求項 20 ~ 22 のいずれか 1 項記載の医薬組成物であって、少なくとも 2 週間の間、少なくとも 1 日 1 回、眼瞼、睫毛又は眼瞼縁に局所適用される医薬組成物。

【請求項 24】

眼瞼炎、後部眼瞼炎、マイボーム腺機能不全又はドライアイ疾患を処置するための医薬の製造における、請求項 16 ~ 19 のいずれか 1 項記載の眼用水性ナノ懸濁液の使用であって、前記医薬が、眼瞼、睫毛又は眼瞼縁に、局所適用される、使用。

【請求項 25】

眼瞼炎、後部眼瞼炎、マイボーム腺機能不全又はドライアイ疾患に関連する症状及び／又は臨床徴候を軽減するための医薬の製造における、請求項 16 ~ 19 のいずれか 1 項記載の眼用水性ナノ懸濁液の使用であって、前記医薬が、眼瞼、睫毛又は眼瞼縁に局所適用される、使用。

【請求項 26】

前記眼用水性ナノ懸濁液が、

(a) 0.1 重量%のプロピオン酸フルチカゾン A 型ナノ結晶；

(b) 0.50 重量%のメチルセルロース 4000 cP；

(c) 0.2 重量%のポリソルベート 80；

(d) 0.10 重量%のエドト酸二ナトリウム二水和物；

(e) 1.0 重量%のホウ酸；

(f) 0.9 重量%のグリセリン；

(g) 0.01 重量%の塩化ベンザルコニウム；

(h) 0.055 重量%の塩化ナトリウム；

(i) pH を 7.3 ~ 7.5 とするのに十分な量の、調整剤としての 1 N 塩酸及び／又は 1 N 水酸化ナトリウム；及び

(j) 全体を 100 重量%とするのに十分な量の水
からなり、

プロピオン酸フルチカゾン A 型のナノ結晶は、100 nm から 1000 nm の平均粒子径及び約 7.8、15.7、20.8、23.7、24.5、及び 32.5° に 2 のピークを含み、さらに約 9.9、13.0、14.6、16.0、16.9、18.1、及び 34.3° に 2 のピークを含む X 線粉末回折パターンを有し、該ナノ結晶は、ナノプレートであって、ナノプレートの厚さを規定する表面に対して実質的に垂直な [001] 結晶軸を有する、

請求項 24 又は 25 に記載の使用。

【請求項 27】

前記医薬が、少なくとも 2 週間の間、少なくとも 1 日 1 回、眼瞼、睫毛又は眼瞼縁に局所適用される、請求項 24 ~ 26 のいずれか 1 項記載の使用。