

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-546703

(P2022-546703A)

(43)公表日 令和4年11月7日(2022.11.7)

| (51)国際特許分類        |                                    | F I     |         | テーマコード (参考)            |                   |
|-------------------|------------------------------------|---------|---------|------------------------|-------------------|
| A 6 1 K           | 38/095 (2019.01)                   | A 6 1 K | 38/095  | 4 C 0 7 6              |                   |
| A 6 1 P           | 27/16 (2006.01)                    | A 6 1 P | 27/16   | 4 C 0 8 4              |                   |
| A 6 1 P           | 25/06 (2006.01)                    | A 6 1 P | 25/06   | 4 H 0 4 5              |                   |
| A 6 1 K           | 9/14 (2006.01)                     | A 6 1 K | 9/14    |                        |                   |
| A 6 1 K           | 9/12 (2006.01)                     | A 6 1 K | 9/12    |                        |                   |
|                   |                                    | 審査請求    | 未請求     | 予備審査請求                 | 未請求 (全13頁) 最終頁に続く |
| (21)出願番号          | 特願2022-513237(P2022-513237)        |         | (71)出願人 | 500350265              |                   |
| (86)(22)出願日       | 令和2年8月31日(2020.8.31)               |         |         | ニューヨーク ユニバーシティ         |                   |
| (85)翻訳文提出日        | 令和4年4月14日(2022.4.14)               |         |         | アメリカ合衆国、ニューヨーク 1 0 0   |                   |
| (86)国際出願番号        | PCT/US2020/048736                  |         |         | 1 2、ニューヨーク、ワシントン・ス     |                   |
| (87)国際公開番号        | WO2021/042029                      |         |         | クエア・サウス 7 0            |                   |
| (87)国際公開日         | 令和3年3月4日(2021.3.4)                 |         | (74)代理人 | 110000475              |                   |
| (31)優先権主張番号       | 62/893,363                         |         |         | 特許業務法人みのり特許事務所         |                   |
| (32)優先日           | 令和1年8月29日(2019.8.29)               |         | (72)発明者 | ニューマン、ローレンス、シー         |                   |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                             |         |         | アメリカ合衆国、ニューヨーク州 1 0    |                   |
| (81)指定国・地域        | AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA      |         |         | 5 3 6、カトナ、ショーション ドライブ  |                   |
|                   | ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(   |         | (72)発明者 | クレイマー、ジェイムス            |                   |
|                   | AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A   |         |         | アメリカ合衆国、ニュージャージー州      |                   |
|                   | T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR |         |         | 0 7 9 0 1、サミット、ウィットリッジ |                   |
|                   | ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, |         |         | ロード 4                  |                   |
|                   | 最終頁に続く                             |         |         | 最終頁に続く                 |                   |

(54)【発明の名称】 耳鳴りの治療のためのオキシトシン組成物

(57)【要約】

耳鳴りの治療のための方法および組成物が提供される。この方法は、治療上有効な量のオキシトシンを投与することを含み、オキシトシンは、増粘剤と共に存在してもよく、適切な形態で鼻腔の後部に送達され得る。鼻腔内送達のためのオキシトシンの組成物および、オキシトシンの噴霧可能な単位組成物もまた提供される。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

50～260IUのオキシトシンを24時間にわたって、治療する必要がある個体に鼻腔内投与することを含む、耳鳴りを治療する方法。

**【請求項 2】**

前記個体が24時間にわたって100～225IUのオキシトシンを投与されることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記個体が24時間にわたって160～200IUのオキシトシンを投与されることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記オキシトシンが24時間にわたって3～5回の用量で送達されることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

**【請求項 5】**

各用量が約12～65IUのオキシトシンを送達することを特徴とする、請求項4に記載の方法。

**【請求項 6】**

オキシトシンが組成物中にて送達され、当該組成物が、組成物の5重量%～12重量%の量で存在する増粘剤をさらに含み、前記増粘剤が4,000～12,000cpsの粘度を有することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記個体が片頭痛にも罹患していることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記オキシトシンが、粉末化またはエアロゾル化された形態であり、前記個体の上部鼻腔に送達されることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記オキシトシン粉末が、少なくとも95%の純粋なオキシトシンであることを特徴とする、請求項8に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記送達が、前記組成物を上部鼻腔内に押し出すことによって達成されることを特徴とする、請求項8に記載の方法。

**【請求項 11】**

粉末化またはエアロゾル化された形態にてオキシトシンを、個体の上部鼻腔へ送達することを含む、個体における耳鳴りを治療する方法であって、前記オキシトシンが24時間にわたって約20～225IUのオキシトシンの量で粉末形態にて送達されることを特徴とする、耳鳴りを治療する方法。

**【請求項 12】**

前記オキシトシンが粉末形態であり、前記粉末が少なくとも95%の純粋なオキシトシンであることを特徴とする、請求項11に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記送達が、前記組成物を上部鼻腔内に押し出すことによって達成されることを特徴とする、請求項11に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記オキシトシン組成物が、さらに粘膜付着性ポリマーを含むことを特徴とする、請求項11に記載の方法。

**【請求項 15】**

1ml当たり約100～600IUのオキシトシンと、組成物の5重量%～12重量%の量で存在する増粘剤とを含み、前記増粘剤が約4,000～12,000cpsの粘度を有することを特徴とする、鼻腔内投与用の医薬組成物。

**【請求項 16】**

前記組成物が噴霧可能であることを特徴とする、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記組成物が、1ml 当たり約 150～450 IU のオキシトシンを含むことを特徴とする、請求項 16 に記載の噴霧可能な医薬組成物。

【請求項 18】

鼻腔内投与のために処方されたオキシトシンの噴霧可能な単位投与物であって、15～65 IU のオキシトシンと、組成物の約 5 重量%～12 重量%の量で存在する増粘剤とを含み、前記増粘剤が約 4,000～12,000 cps の粘度を有することを特徴とする、オキシトシンの噴霧可能な単位投与物。

【請求項 19】

前記投与物の体積が 0.05～0.15 ml であることを特徴とする、請求項 17 に記載の噴霧可能な単位投与物。

【請求項 20】

前記投与物の体積が 0.1 ml であることを特徴とする、請求項 17 に記載の噴霧可能な単位投与物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願への相互参照】

【0001】

本願は、2019年8月29日に出願された米国仮特許出願no. 62/893,363に基づく優先権を主張するものであり、当該出願の開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【発明の背景】

【0002】

耳鳴りは、耳においての雑音(noise)または鳴り響く音(ringing)の知覚である。耳鳴りは、典型的には主観的に知覚され、これは、影響を受けた被験者のみが音を知覚することができることを意味する。知覚される感覚には、片方または両方の耳に、鳴り響く音、うなる音(roaring)、雑音、ブンブンする音(buzzing)、シュッと鳴る音(hissing)、口笛のような音(whistling)を含むことがある。このような雑音は、断続的であることも連続的であることもある。約15%～20%の人々がある程度の耳鳴りを経験していると推定される。過酷なまたは長引く耳鳴りは、患者の生活の質にも、彼らの家族にも影響を及ぼす可能性がある。耳鳴りは、うつ病および不安の問題をもたらす可能性がある。現在の治療には、マスキング、音響治療、電気刺激、および化学療法が含まれる。しかしながら、これらの治療は十分な軽減をもたらさないため、より効果的な治療法を開発する必要がある。

【本発明の要約】

【0003】

本発明は、耳鳴りの治療のための組成物および方法を提供する。この組成物は、鼻腔内投与に適した治療有効量のオキシトシン(oxytocin)を含む。オキシトシンは、鼻腔または鼻腔への投与に適した吸入可能な、噴霧可能な、または粉末状の形態であってもよい。この組成物は、当該組成物の4～12重量%の量で存在することができる増粘剤を含んでもよい。オキシトシンの量は、組成物1ml当たり100～600 IUであってもよい。ある実施形態では、1回当たりのオキシトシンの量は15～65 IUであってもよい。単位投与物は0.05～0.15 mlであってもよい。

【0004】

本発明はまた、耳鳴りの治療のための方法を提供する。ある態様では、この方法は、耳鳴りに罹患している個体に、耳鳴り症状が低減されるように、1回以上のオキシトシンの用量を投与することを含む。オキシトシンの用量は15～65 IUであってもよい。一実施形態では、複数の用量で24時間の期間にわたって約20～260 IUが投与されてもよい。

【本発明の説明】

【0005】

10

20

30

40

50

本発明は、耳鳴りを治療するための組成物および方法を提供する。この組成物は、鼻腔内投与のための治療上有効な用量のオキシトシンを含む。この方法は、治療する必要がある個体に、治療上有効な量のオキシトシンを含む組成物を鼻腔内投与することを含む。治療上有効な量は、1つまたは複数の用量で送達されてもよい。

#### 【0006】

オキシトシンは、位置1と6の間にジスルフィド架橋を形成する2つのシステイン残基を有する9個のアミノ酸環状ペプチドホルモンである。ヒトオキシトシンのアミノ酸配列は、Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly(配列番号1)である。本発明の方法に用いるオキシトシンペプチドは、天然又は合成であってもよいし、組換え技術により製造されていてもよい。又、オキシトシンは市販のものを利用することができる。オキシトシンのペプチド類似体および誘導体は、当該技術分野にて公知であり、本発明の方法で使用することができる。オキシトシン類似体のいくつかの例としては、4-スレオニン-1-ヒドロキシ-デアミノオキシトシン、4-セリン、8-イソロイシン-オキシトシン、9-デアミドオキシトシン、7-D-プロリン-オキシトシン、およびその脱アミノ類似体、(2,4-ジイソロイシン)-オキシトシン、デアミノオキシトシン類似体、l-デアミノ-l-モノカルバ-E12-Tyr(OMe)]-OT(dCOMOT)、カルベトシン、4-スレオニン、7-グリシン-オキシトシン(TG-OT)、オキシプレシン、脱アミノ-6-カルバ-オキシトキシン(dC60)、L-371,257、およびL-374,943などのオルト-トリグルオロ-エトキシフェニルアセチルコアを含む関連する一連の化合物が挙げられる。オキシトシン類似体の別の例は、Caiの米国特許出願公報2014/0066373(その記載は参照により本明細書に組み込まれる)に見出すことができる。オキシトシンまたは類似体は、例えば、アミド化、ペプチド中のDアミノ酸の使用、小さな非ペプチジル部の組み込み、ならびにアミノ酸自体の修飾(例えば、側鎖R-基のアルキル化またはエステル化)によって化学的に修飾されてもよい。そのような類似体、誘導体およびフラグメントは、配列番号1の天然オキシトシンペプチドの所望の生物学的活性を少なくとも実質的に保持すべきである。例えば、実施形態では、そのような類似体は、配列番号1のオキシトシンの活性の少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%を保持し得る。

10

20

#### 【0007】

本明細書で使用される用語「治療」は、治療される特定の状態の存在に関連する1つまたは複数の症状または特徴の減少を意味する。治療は、必ずしも完全な治癒または寛解を意味するものではなく、再発(recurrence)または再燃(relapses)を排除するものでもない。例えば、本発明における治療は、耳鳴りに関連する1つまたは複数の症状を低減することを意味する。治療は、例えば、症状を抑制するために、症状的に特定の方向に向けることができる。それは、短期間にわたって、中位の期間にわたって行われても良く、あるいは、例えば、維持療法の状況の中で、長期間の治療であってもよい。投与は、断続的であっても、周期的であっても、連続的であってもよい。

30

#### 【0008】

単一の薬剤に関して本明細書で使用される「治療上有効な量」という用語は、単一または複数の用量で、治療の意図された目的を達成するのに十分な量である。所望または必要とされる正確な量は、使用される特定の化合物または組成物、その投与形態、患者の詳細などに依存して変化するであろう。適切な有効量は、本発明によって通知される当業者によって決定することができる。

40

#### 【0009】

本明細書において数値範囲が規定される場合、下限の値の10分の1までの、それぞれの間にある数値及び、他に明確に示されない限り、その範囲の上限と下限との間のすべての間にある範囲は本発明の範囲内に包含されることが理解されるべきである。

#### 【0010】

単数形で示されたものはまた、その複数の形態を含み、その逆もまた同様である。

#### 【0011】

本発明の組成物は鼻腔内に送達することができる。本明細書中で使用されている「鼻腔

50

内送達(intranasal delivery)」という用語は、組成物または活性剤(オキシトシン)が鼻、鼻の通路または鼻腔に送達されることを意味する。オキシトシンまたは、オキシトシンを含む組成物は、噴霧、液滴、粉末、懸濁液、ゲル、吸入剤、エアロゾル化剤、または任意の他の適切な形態であってもよい。

【0012】

オキシトシンを含む組成物は、薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせて医薬用途のために調製することができる。この組成物は、鼻腔内送達のために処方することができる。製剤としては、賦形剤、ビヒクル、乳化剤、安定剤、保存剤、粘膜付着剤、抗菌剤、緩衝剤および/または他の添加剤が含まれる。調合物の一般的な医薬製剤成分および方法は、Remington's Pharmaceutical Sciences、2000年、20版に記載されている。

10

【0013】

一実施形態では、本発明の方法のためのオキシトシン製剤は、粉末(例えば、乾燥粉末)の形態であっても、液体ベース化されたものであっても、あるいはエアロゾル化されたものであってもよい。粉末形態で使用される場合、この粉末は、実質的に純粋なオキシトシン(例えば、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、または99%)であってもよく、あるいは塩などの他の成分を含有してもよい。一実施形態では、この粉末は、94~99%の純粋なオキシトシンであってもよい。液体ベースまたはエアロゾル化された形態で使用される場合、この組成物は、塩および緩衝剤を含有してもよく、任意に増粘剤を含むことができる。この組成物は、任意に、賦形剤、担体などを含有していてもよい。オキシトシンは、リポソームを含むナノ粒子に組み込まれたものとして存在してもよい。

20

【0014】

一実施形態では、上記のオキシトシン製剤は、液体ベース化またはエアロゾル化されてもよく、マグネシウム塩、例えば、塩化マグネシウムまたはクエン酸マグネシウムなどを含んでもよい。

【0015】

一実施形態では、オキシトシンは、噴霧可能な組成物として存在する。噴霧可能な組成物(液滴またはエアロゾルとして送達されてもよい)は、オキシトシンと塩を含むことができ、あるいは、これらから本質的に構成されていてもよい。一実施形態では、前記組成物は、オキシトシン、マグネシウム塩、クエン酸ナトリウム、およびクエン酸を含むか、または本質的にこれらから成る。一実施形態では、この組成物は、さらに粘膜付着性ポリマーを含む。噴霧可能な組成物は、噴霧器を用いて送達することができる。このような噴霧器としては、リザーバと流体連通している操作機構(スプレーヘッドまたはポンプ)が挙げられる。このスプレー装置は、手動で作動されてもよいし、加圧されていてもよい。

30

【0016】

オキシトシンの量は、組成物1ml当たり100~600IUであってもよい。一実施形態では、1ml当たりのオキシトシンの量は、150IU~450IUとすることができる。様々な実施形態において、オキシトシンは1ml当たり150、200、250、300、350、400、または450IUとすることができる。

【0017】

マグネシウム塩は、任意の薬学的に許容されるマグネシウム塩であってもよい。具体例としては、塩化マグネシウム、クエン酸マグネシウム、酢酸マグネシウムなどが挙げられる。

40

【0018】

「粘膜付着剤」(本明細書では「増粘剤(thickener)」とも呼ばれる)は、一般的に、粘膜表面に付着する化合物を意味する。粘膜付着剤は、アニオン性ポリマー(例えば、アルギン酸塩、キサンタンガム、カラギーナン)、カチオン性ポリマー(例えば、キトサン)、非イオン性ポリマー(例えばグアーガム)、両性ポリマー、合成ポリマー等のようなポリマーであってもよい。一実施形態では、粘膜付着性ポリマーは、Mucolox(商標)である。これらの薬剤は、一般に、組成物の粘度を増加させる。一実施形態では、粘膜付着剤は

50

、4,000～12,000cpsの粘度を有することができる。一実施形態では、粘膜付着剤は5,000～10,000cpsの粘度を有する。様々な実施形態において、粘膜付着剤の粘度は、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000、10,000、11,000cpsであってもよい。

#### 【0019】

一実施形態では、本発明の組成物は、単位用量当たり15～65IUのオキシトシンを含むか、あるいは本質的に15-65IUのオキシトシンから成る、鼻腔内投与のための噴霧可能な単位投与物中に存在する。一実施形態では、本発明の組成物は、単位用量当たり15～65IUのオキシトシンと、組成物の約5重量%～12重量%の量で存在する増粘剤を含む、あるいは、これらから本質的に成る、鼻腔内投与のための噴霧可能な単位投与物中に存在し、この際、増粘剤は約4,000～12,000cpsの粘度を有する。一実施形態では、この単位投与物は、20、25、30、35、40、45、50、55、または60IUのオキシトシンを含むことができる。この単位投与物は0.05～0.15mlであってもよい。実施形態では、この単位投与物は、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.11、0.12、0.13、0.14、または0.15mlであってもよい。一実施形態では、この単位投与物は約0.1mlである。

10

#### 【0020】

一実施形態では、本発明は、a)1mlあたり100～600IUのオキシトシンと、任意に、b) 約4,000～12,000cpsの粘度を有し、組成物の5重量%～12重量%の量で存在する増粘剤と、任意に、c)塩化マグネシウム、クエン酸およびクエン酸ナトリウムを含む、または、これらから本質的に成る、鼻腔内投与用の医薬組成物を提供する。

20

#### 【0021】

一実施形態では、本発明は、オキシトシンと、組成物の約1重量%～約15重量%の量で存在する増粘剤(粘度調整剤)を含有する、鼻腔内投与に適した医薬組成物を提供する。Mucolox(商標)等の増粘剤は、5%～12%(4,000～12,000cpsの粘度を有する)の量で存在していてもよい。オキシトシンは0.05～0.1重量%の量で存在していてもよい。オキシトシンは、100～600IU/mlであってもよい。この組成物は、マグネシウム塩、亜鉛塩、ナトリウム塩などの塩と、緩衝剤とを含有してもよい。一実施形態では、上記の組成物は、0.05重量%～0.1重量%の量で存在するオキシトシンと、約4,000～12,000cpsの粘度を有し、約5重量%～12重量%の量の増粘剤と、1種以上の塩または緩衝剤を含むことができる。

30

#### 【0022】

一実施形態では、オキシトシンは粉末形態で存在する。粉末製剤では、オキシトシンは、唯一の成分として送達してもよく、または他の成分を、マグネシウムまたは亜鉛塩などの粉末と混合してもよい。オキシトシンの乾燥粉末形態は、当該技術分野で知られている(例えば、Fabio等、AAPS PharmSciTech, vol 16, no. 6, 1299-1306, 2015を参照。参照により本明細書に組み込まれる)。例えば、吸入のためのオキシトシン粉末製剤は、賦形剤および安定化剤、例えば、トレハロース、イソロイシン、ポリビニルピロリドン、クエン酸(クエン酸ナトリウムおよびクエン酸)、および亜鉛塩(例えば、塩化亜鉛およびクエン酸亜鉛)を含むことができる。

#### 【0023】

一実施形態では、鼻スプレー製剤は、以下のようにして製造することができる：合計量38.0mlについて、オキシトシン粉末が0.3080gmであり、塩化マグネシウムが2.3gmであり、クエン酸無水物顆粒が0.1080gmであり、クエン酸ナトリウム粉末が2.15gmであり、PCCA Mucolox液が3.8mlであり、残りは水であった(製剤1)。これは、鼻スプレー0.1ml当たり45IU単位のオキシトシンを提供する。別の実施形態では、この製剤は、以下のようにして製造することができる。30.0mlの合計量について、オキシトシン10単位/mg粉碎物が0.45gmであり、塩化マグネシウム結晶が1.83gmであり、クエン酸無水物顆粒が0.0860mgであり、クエン酸ナトリウム粉末が1.7gmであり、PCCA Mucolox液が3.0mlであり、残りは水であった(製剤2)。これは、鼻スプレー0.1ml当たり15単位IU単位のオキシトシンを提供する。

40

50

## 【0024】

一態様では、本発明は、耳鳴りを治療するための方法を提供する。この方法は、本質的にオキシトシンを含む、または本質的にオキシトシンを含む組成物に鼻腔内投与することを含み、このような投与は、耳鳴りの治療をもたらす。耳鳴りの治療の有効性は、臨床的に受け入れられた技術を用いて自己評価などの耳鳴りを定量化することによって監視することができる。具体例は、実証され、公開された測定技術である、耳鳴り苦痛度質問票(Tinnitus Handicap Inventory("THI"))である。(Newman等ら、Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1996年2月、122(2)、143-8)。一実施形態では、THIを用いる個体の改善は、少なくとも10%の改善を含み得る。様々な実施形態において、改善は10~100%、例えば、少なくとも20、30、40、50、60、70、80、90、95、または99%を含むことができる。

10

## 【0025】

一実施形態では、この方法は、約50~260IUのオキシトシンを24時間かけて投与することを含む。一実施形態では、この方法は、24時間にわたって約100~250IU、160~240IU、または50~200IUを送達することを含む。様々な実施形態において、送達されるオキシトシンは、24時間にわたって50、75、100、125、150、175、200、225、および250IUであってもよい。24時間にわたるオキシトシン量は、2~5回の用量で送達されてもよい。一実施形態では、用量は、1~6回または2~6回またはそれ以上であってもよい。一実施形態では、各用量は3、4または5回の用量で送達される。各用量は、他の用量と同じまたは異なる量のオキシトシンを送達してもよい。一実施形態では、各用量は、用量当たり12~65IUを送達してもよい。

20

## 【0026】

本発明の結果は、より低い量のオキシトシン(例えば、1日当たり20IU未満)を使用すると、いかなる有意な軽減も生じなかったもので、予想外であった。粘膜付着性ポリマーの添加は、1日当たりより少ない用量を使用することをもたらし、噴霧される組成物の流出量を減少させる。

## 【0027】

本発明の組成物は、鼻腔の任意の部分に送達することができる。一実施形態では、前記の組成物は、血管の多い上部鼻腔に送達されてもよい。例えば、上部鼻腔に組成物を特異的に送達する装置を使用することができる。これは、活性剤が循環、特に中枢神経系に迅速に入ることを可能にする。上部鼻腔への送達のために開発された装置としては、Impel Neuropharma Inc.の米国特許第9,550,036号および9,919,117号(参照により本明細書に組み込まれる)に記載されているものが挙げられる。これらの装置を使用して送達される組成物は、液体ベースであってもよく、または乾燥粉末の形態であってもよい。組成物が上部鼻腔に送達される実施形態においては、粘膜付着性ポリマーは必要ではないことがある。一実施形態では、オキシトシンおよび任意に塩および/または緩衝剤を含むか、あるいは、これらから本質的に成り、増粘剤を含まない組成物は、上部鼻腔に送達されてもよい。24時間にわたって上部鼻腔に送達されるオキシトシンの量は、外側鼻腔に送達される場合に必要とされる量よりも少なくてもよい。例えば、上部鼻腔に送達されるオキシトシンは、24時間の期間にわたって50~260IUまたは50~200IUのオキシトシンであってもよく、あるいは24時間にわたって、例えば20~200または20~50IUのような50IU未満であってもよい。ある実施形態では、送達されるオキシトシンは、20~260IU、50~250IU、50~225IU、100~225、20~225IUであってもよく、24時間にわたって20~260IUの間の全ての値および範囲であってもよい。

30

40

## 【0028】

本発明の組成物を用いて治療することができる個体としては、耳鳴りを患っている個体が挙げられる。本発明の方法は、耳鳴りに罹患しているが片頭痛には罹患していない個体に有用であるが、この方法はまた、耳鳴りが片頭痛を伴う個体にも使用することができる。本発明の組成物は、男性被験体および妊娠していない女性被験体における耳鳴りの治療に有用である。

50

【0029】

以下は、本発明の実施形態のいくつかの非限定的な例である。

【実施例】

【0030】

実施例1．治療を必要とする個体に、24時間にわたって50～260IUのオキシトシンを鼻腔内投与することを含む、耳鳴りを治療する方法。

【0031】

実施例1a．前記個体が24時間にわたって、50～250、50～225、50～200、100～225、100～250、または100～200IUのオキシトシンを投与される、実施例1の方法。

10

【0032】

実施例1b．前記個体が24時間にわたって100～200IUまたは100～225IUのオキシトシンを投与される、実施例1aの方法。

【0033】

実施例1c．前記個体が24時間にわたって160～200IUのオキシトシンを投与される、実施例1bの方法。

【0034】

実施例1c．1 前記個体が24時間にわたって約180IUのオキシトシンを投与される、実施例1cの方法。

【0035】

実施例1d．前記オキシトシンが24時間にわたって3、4または5回の用量で送達される、前記実施例のいずれかの方法。

20

【0036】

実施例1e．各用量が約12～65IUのオキシトシンを送達する、実施例1dの方法。

【0037】

実施例1f．組成物の5重量%～12重量%の量で存在する増粘剤をさらに含む組成物にてオキシトシンが送達され、前記増粘剤が4,000～12,000cpsの粘度を有する、実施例1の方法。

【0038】

実施例1g．前記投与が、数日間、数週間、または数カ月、継続される、実施例1の方法。

30

【0039】

実施例1h．前記個体が、男性または閉経後の女性である、実施例1の方法。

【0040】

実施例1i．前記個体が偏頭痛にも罹患している、実施例1の方法。

【0041】

実施例1j．前記個体が片頭痛に罹患していない、実施例1の方法。

【0042】

実施例2．鼻腔内投与のための噴霧可能な組成物であって、1mlあたり約100～600IUのオキシトシンと、当該組成物の5重量%～12重量%の量で存在する増粘剤とを含み、前記増粘剤が約4,000～12,000cpsの粘度を有する、鼻腔内投与用の噴霧可能な組成物。

40

【0043】

実施例2a．前記組成物が1mlあたり約150～450IUのオキシトシンを含む、実施例2の噴霧可能な組成物。

【0044】

実施例2b．前記増粘剤がMucolox(商標)である、実施例2の噴霧可能な組成物。

【0045】

実施例2c．塩および/または緩衝剤をさらに含む、実施例2の噴霧可能な組成物。

【0046】

50

実施例 3 . 鼻腔内投与のために処方されたオキシトシンの噴霧可能な単位投与物であって、15～65 IU のオキシトシンと、組成物の約 5 重量%～12 重量%の量で存在する増粘剤とを含み、前記増粘剤が約 4,000～12,000 cps の粘度を有する、オキシトシンの噴霧可能な単位投与物。

【0047】

実施例 3 a . 前記投与物の体積が 0.1 ml のような約 0.05～0.15 ml である、実施例 3 の噴霧可能な単位投与物。

【0048】

実施例 3 b . 前記増粘剤が Mucolox (商標) である、実施例 3 の噴霧可能な単位投与物。

【0049】

実施例 4 . オキシトシンと、組成物の約 1 重量%～約 15 重量%の量で存在する粘度調節剤とを含む、鼻腔内投与に適した医薬組成物。

【0050】

実施例 4 a . 前記粘度調整剤が 5%～12% の量で存在する Mucolox (商標) である、実施例 4 の医薬組成物。

【0051】

実施例 4 b . オキシトシンが 0.05～0.1 重量%の量で存在する、実施例 4 または 4 a の医薬組成物。

【0052】

実施例 4 c . 塩および/または緩衝剤をさらに含む、実施例 4～4 b のいずれかの医薬組成物。

【0053】

実施例 4 d . 塩化マグネシウム、クエン酸、およびクエン酸ナトリウムをさらに含む、実施例 4～4 b のいずれかの医薬組成物。

【0054】

実施例 5 .

a) 0.05～0.1 重量%の量で存在するオキシトシン、

b) 約 4,000～12,000 cps の粘度を有し、約 5 重量%～12 重量%の量である増粘剤、及び

c) 1 種以上の塩または緩衝剤

を含む、または、これらから本質的に成る、鼻腔内投与用の医薬組成物。

【0055】

実施例 5 a . 前記塩または緩衝剤が、塩化マグネシウム、クエン酸ナトリウム、およびクエン酸である、実施例 5 の医薬組成物。

【0056】

実施例 6 .

a) 1 ml あたり 100～600 IU のオキシトシン、

b) 約 4,000～12,000 cps の粘度を有し、組成物の 5 重量%～12 重量%の量で存在する増粘剤、及び

c) 塩化マグネシウム、クエン酸、およびクエン酸ナトリウム

を含む、または、これらから本質的に成る、鼻腔内投与用の医薬組成物。

【0057】

実施例 7 . 粉末化またはエアロゾル化された形態のオキシトシンを、個体の上部鼻腔へ送達することを含む、個体における耳鳴りを治療する方法。

【0058】

実施例 7 a . 前記オキシトシンが 24 時間にわたって約 20～200 IU のオキシトシンの量で粉末状にて送達される、実施例 7 の方法。

【0059】

実施例 7 b . 前記オキシトシン粉末が、少なくとも 95% の純粋なオキシトシンである、実施例 7 a の方法。

10

20

30

40

50

## 【0060】

実施例8．噴霧可能な組成物中に存在するオキシトシンを、個体の上部鼻腔に1回または、それ以上に分けて24時間にわたって20～260、20～225、または20～200IUのオキシトシンにて送達することを含む、個体における耳鳴りを治療する方法。

## 【0061】

実施例8a．送達が、前記組成物を上部鼻腔内に押し出すことによって行われる、実施例8の方法。

## 【0062】

実施例8b．前記オキシトシン組成物が粘膜付着性ポリマーを含有する、実施例8の方法。

## 【0063】

実施例9．前述の実施例のいずれかからの方法で使用するための組成物。

## 【0064】

以下の実施例は、本発明をさらに説明するために提供されており、決して制限することを意図するものではない。

## 〔実施例〕

## 【0065】

この実施例には、耳鳴りを治療するための本発明の製剤の臨床的使用が記載されている。耳鳴りを患っている患者において、毎日20IU未満の初期用量が試みられたが、これは軽減をもたらさなかった。その後、1日に60IU(1日に30IUを2回)の用量を提供するオキシトシンの配合製剤を用いた。この製剤には、滅菌水中にオキシトシン、塩化マグネシウム、クエン酸、およびクエン酸ナトリウムを含有させた。患者は、部分的な利益を報告した。次いで、用量を1日に4回、45IU(15IUを3回スプレー)に増加させた。これは有意な軽減をもたらした。次いで、増粘剤を、オキシトシン量を同じにしたまま製剤に添加した。その後、患者は、数日、耳鳴りのない期間を報告した。耳鳴り苦痛度質問票の彼のスコアは、前治療のスコア96(最悪のレベルを意味する)から、現在のスコア14(すなわち、軽いか、あるいは耳鳴りがいないことを意味する)に減少した。この患者は、治療の開始から1年以上、改善された状態を維持した。彼の現在の用量は、1日に4回、各鼻孔に22.5IUである。耳鳴りは明確なサイクルで起こるので、耳鳴りの重症度が最も大きい場合には、2日間、1日に5回まで用量を増加させる。過去3ヶ月にわたって、このような投薬計画により、耳鳴りの重篤度が低減され、10日間もの間、耳鳴りのない期間が続いた。彼の現在の苦痛度質問票スコアは8である。

## 【0066】

耳鳴りを伴う別の患者では、1日に45IUのオキシトシン用量が有意な利益であることが見出された。この患者は、彼の耳鳴りの音量は、数年の最初の時間に対して45～60%減少し、また、彼は数日間、耳鳴りがなかったことを報告した。彼は1年以上の間、このような投薬スケジュールにより改善された状態を維持している。

## 【0067】

耳鳴りが薬物によって引き起こされた別の患者においては、一日に2回、30IUの用量が利益をもたらすことなく用いられた。用量を1日に4回、45IUに増加させた結果、約30%にまで耳鳴り音量の減少がもたらされた。

## 【0068】

1年前、頸部傷害の後に一定の耳鳴りを発症した別の患者では、1日に4回、45IU(各鼻孔の22.5IU)の用量が30日間用いられ、今でも継続中である。これにより、約15%の改善がもたらされた。時々、この患者は1日に5回まで用量を上昇させた結果、耳鳴りの音量の減少がもたらされた。

## 【0069】

一定の耳鳴りを有する別の患者では、1日に4回、30IUの用量が開始され、治療が継続している。2週間後、彼は3年間で初めて耳鳴りに気付くことなく、1日に数時間経過できることに気づいた。そして、耳鳴りの強さは低下した。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 0 】

本発明を例示的な実施形態を介して説明したが、慣例の変更は当業者には明らかであり、そのような変更は、本発明の範囲内にあることを意図している。

## 【 配 列 表 】

2022546703000001.app

10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2020/048736

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 9/00; A61K 9/08; A61K 38/095; A61P 25/00; A61P 25/18; A61P 43/00 (2020.01)  
CPC - A61K 9/0043; A61K 38/095; A61K 45/06; A61M 15/08; A61P 25/00; A61P 25/18; A61P 25/22;  
A61P 25/24 (2020.08)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

see Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

see Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

see Search History document

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                           | Relevant to claim No. |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X<br>—<br>Y | US 2010/0311655 A1 (LEONARD et al) 09 December 2010 (09.12.2010) entire document                                                                                             | 15-20<br>6            |
| Y           | US 2013/0085106 A1 (PEDERSEN et al) 04 April 2013 (04.04.2013) entire document                                                                                               | 1-14                  |
| Y           | AZEVEDO et al. "Tinnitus Treatment with Oxytocin: A Pilot Study," <i>Frontiers in Neurology</i> , 21 September 2017 (21.09.2107), Vol. 8, No. 494, Pgs. 1-7, entire document | 1-14                  |
| Y           | US 2009/0181880 A1 (YEOMANS et al) 16 July 2009 (16.07.2009) entire document                                                                                                 | 7                     |
| Y           | US 2016/0193282 A1 (TRIGEMINA, INC) 07 July 2016 (07.07.2016) entire document                                                                                                | 14                    |
| A           | US 2016/0310883 A1 (DJUPESLAND et al) 27 October 2016 (27.10.2016) entire document                                                                                           | 1-20                  |
| A           | WO 2011/140608 A1 (KEATING) 17 November 2011 (17.11.2011) entire document                                                                                                    | 1-20                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 November 2020

Date of mailing of the international search report

24 NOV 2020

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450  
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Blaine R. Copenheaver

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

## フロントページの続き

(51)国際特許分類

**C 0 7 K 14/575 (2006.01)**

F I

**C 0 7 K 14/575**

テーマコード (参考)

**Z N A**

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K  
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N  
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,  
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

F ターム (参考)

**4C076 AA24 AA29 BB25 CC10 FF68****4C084 AA01 AA02 DB28 MA13 MA43 MA59 NA05 NA10 NA14 ZA34****ZC04****4H045 AA10 AA30 BA15 BA32 BA56 CA40 DA34 EA20**