

【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10月22日(2009.10.22)

【公表番号】特表2009-507009(P2009-507009A)

【公表日】平成21年2月19日(2009.2.19)

【年通号数】公開・登録公報2009-007

【出願番号】特願2008-528575(P2008-528575)

【国際特許分類】

A 6 1 K	9/127	(2006.01)
A 6 1 K	31/495	(2006.01)
A 6 1 K	31/58	(2006.01)
A 6 1 K	31/56	(2006.01)
A 6 1 K	31/573	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/18	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	9/127
A 6 1 K	31/495
A 6 1 K	31/58
A 6 1 K	31/56
A 6 1 K	31/573
A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/38
A 6 1 P	27/16
A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/00

【手続補正書】

【提出日】平成21年8月27日(2009.8.27)

【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】

抗ヒスタミン剤、コルチコステロイド、極性脂質リポソーム及び薬学的に許容可能な水性担体を含有する、鼻炎、喘息及び/又は慢性閉塞性肺疾患を治療するための均一な医薬組成物。

【請求項 2】

約 pH 4 ~ 約 pH 8 の pH を付与可能な薬学的に許容可能なバッファーをさらに含有する請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

pH の範囲が約 pH 5 ~ 約 pH 7 である請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

バッファーが、ホスフェート、シトレート又はアセテートバッファーである請求項 2 又は 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

バッファーが、リン酸二ナトリウム、リン酸二カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸プラス塩基、クエン酸ナトリウム、クエン酸プラス塩基、酢酸ナトリウム、又は酢酸プラス塩基である請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

バッファーの量が約 1 mg / mL ~ 約 30 mg / mL の範囲である請求項 2 から 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

抗ヒスタミン剤が、アクリバスチン、アリメマジン、アナタゾリン、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、バミピン、ベポタスチン、プロマジン、プロモフェニラミン、ブクリジン、カルビノキサミン、セチリジン、クロロシクリジン、クロロピラミン、クロロフェナミン、シンナリジン、クレマスチン、クレミゾール、クロシニジン、シクリジン、シプロヘプタジン、デブトロピン、デスロラタジン、デクスクロルフェニラミン、ジメンヒドリネート、ジメチンドン、ジメトチアジン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、ドキシラミン、エバスチン、エフレチリジン、エンプラミン、エメダスチン、エピナスチン、フェキソフェナジン、フルナリジン、ホモクロロシクリジン、ヒドロキシジン、イソチベンジル、レボカルバスチン、レボセチリジン、ロラタジン、メブヒドロリン、メクロジン、メピラミン、メキタジン、メトジラジン、ミゾラスチン、ニアプラジン、オロパタジン、オキサトミド、オキソメマジン、ペミロラスト、フェニンダミン、フェニラミン、フェニルトロキサミン、ピメチキセン、ピビンヒドリネート、プロメタジン、プロピオマジン、キフェナジン、ルパタジン、セタスチン、テルフェナジン、テニルジアミン、チエチルペラジン、トンジルアミン、トルプロパミン、トリメトベンザミン、トリペレンアミン、トリプロリジン、トリトクアリン及びこれら化合物のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

抗ヒスタミン剤が、ロラタジン、アゼラスチン、フェキソフェナジン、レボセチリジン、セチリジン及びその薬学的に許容可能な塩から選択される請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

抗ヒスタミン剤がセチリジンで、塩が塩化物塩、塩酸塩又は硝酸塩である請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

塩がセチリジン二硝酸塩又はセチリジン二塩酸塩である請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

組成物の調製に使用されるセチリジン又は塩の量が、双性イオン形態で算出して約 1 mg / mL ~ 約 30 mg / mL である請求項 9 又は 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記量が約 5 . 5 mg / mL ~ 約 22 mg / mL である請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

コルチコステロイドが、アルクロメタゾン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニ

ド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、デフラザコート、デプロドン、デキサメタゾン、ジフロコルトロン、フルオシノロン、エチプレドノール、フルニソリド、フルオシノニド、フルオコルトロン、フルプレドニデン、フルオロメトロン、フルチカゾン、ハルシノニド、ヒドロコルチゾン、K S R 5 9 2、ロテプレドノール、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、プレドニゾロン、リメキ<sub>上</sub>ロン、トリアムシノロン及びこれら化合物のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される請求項1から12のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項14】**

コルチコステロイドが、ブデソニド、シクレソニド、フルチカゾン、トリアムシノロン、モメタゾン及びこれら化合物のいずれかの薬学的に許容可能な塩から選択される請求項13に記載の組成物。

**【請求項15】**

極性脂質が天然由来、合成／半合成由来、又はこれら2つの混合物を含む請求項1から14のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項16】**

極性脂質が、リン脂質又はリン脂質混合物を含むか又はそれらからなる請求項1から15のいずれか一項に記載の組成物。

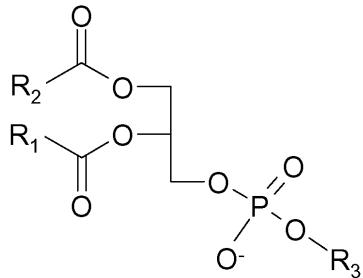
**【請求項17】**

リン脂質が、ホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン又はその混合物に基づくものを含む請求項16に記載の組成物。

**【請求項18】**

リン脂質は、一般式I：

**【化1】**



(上式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は独立して、7～23の炭素原子を有する飽和又は不飽和の分枝状又は直鎖状アルキル基を表し、R<sub>3</sub>はアミド又はエステル結合基を表す)

によって表されるものを含む請求項16又は17に記載の組成物。

**【請求項19】**

アミド又はエステル結合基が、-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-H又は-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-COOHである請求項18に記載の組成物。

**【請求項20】**

リン脂質が大豆由来の膜脂質を含んでなる請求項16から19のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項21】**

リン脂質が、リポイドS75、リポイドS100及び／又はリポイドS75-3Nを含んでなる請求項20に記載の組成物。

**【請求項22】**

リン脂質が、ジラウリルホスファチジルコリン、ジパルミトイールホスファチジルコリン、ジラウリルホスファチジルグリセロール、ジミリストールホスファチジルグリセロール

、ジオレオイルホスファチジルグリセロール、ジオレオイルホスファチジルコリン、又はジミリストールホスファチジルコリンを含んでなる請求項16から21のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項23】**

リン脂質が、ジオレオイルホスファチジルコリン又はジミリストールホスファチジルコリンを含んでなる請求項22に記載の組成物。

**【請求項24】**

極性脂質が、糖脂質又は糖脂質混合物を含むか又はそれらからなる請求項1から15のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項25】**

糖脂質がグリセロ糖脂質を含んでなる請求項24に記載の組成物。

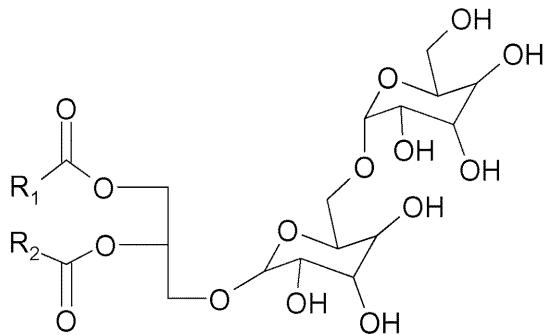
**【請求項26】**

グリセロ糖脂質がガラクトグリセロ脂質を含んでなる請求項25に記載の組成物。

**【請求項27】**

グリセロ糖脂質が、一般式II：

**【化2】**



(上式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は請求項18に定義した通りである)

のジガラクトシルジアシルグリセロールを含んでなる請求項25に記載の組成物。

**【請求項28】**

糖脂質がジガラクトシルジアシルグリセロールを含んでなる請求項24から27のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項29】**

糖脂質がスフィンゴ糖脂質を含んでなる請求項24に記載の組成物。

**【請求項30】**

スフィンゴ糖脂質が、モノグリコシルスフィンゴイド、オリゴグリコシルスフィンゴイド、オリゴグリコシルセラミド、モノグリコシルセラミド、シアロスフィンゴ糖脂質、ウロノスフィンゴ糖脂質、スルホスフィンゴ糖脂質、ホスホスフィンゴ糖脂質、ホスホノスフィンゴ糖脂質、セラミド、モノヘキソシルセラミド、ジヘキソシルセラミド、スフィンゴミエリン、リソスフィンゴミエリン、スフィンゴシン又はそれらの混合物を含んでなる請求項29に記載の組成物。

**【請求項31】**

スフィンゴ糖脂質が、スフィンゴミエリン又はそれから誘導された生成物を含んでなる請求項30に記載の組成物。

**【請求項32】**

糖脂質がグリコホスファチジルイノシトールを含んでなる請求項24に記載の組成物。

**【請求項33】**

使用される極性脂質物質の量が、約10mg/mL～約120mg/mLの範囲である請求項1から32のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 3 4】**

組成物中のリン脂質の量が、約 17 m g / m L ~ 約 70 m g / m L である請求項 1 から 2 2 又は 3 3 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 3 5】**

前記量が約 20 m g / m L ~ 約 40 m g / m L である請求項 3 4 に記載の組成物。

**【請求項 3 6】**

酸化防止剤をさらに含有する請求項 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 3 7】**

酸化防止剤が、-トコフェロール、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、モノチオグリセロール、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、亜硫酸ナトリウム、酒石酸及び / 又はビタミン E である請求項 3 6 に記載の組成物。

**【請求項 3 8】**

キレート剤をさらに含有する請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 3 9】**

キレート剤が、エチレンジアミン四酢酸（及び / 又はその塩）、エチレンジアミン三酢酸及び / 又はジエチレントリアミン五酢酸である請求項 3 8 に記載の組成物。

**【請求項 4 0】**

保存料をさらに含有する請求項 1 から 3 9 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 4 1】**

保存料が、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチルパラベン、クロルブタノール、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェノキシエタノール及び / 又はフェニルエチルアルコールである請求項 4 0 に記載の組成物。

**【請求項 4 2】**

増粘剤をさらに含有する請求項 1 から 4 1 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 4 3】**

増粘剤が、ポリエチレングリコール、架橋ポリビニルピロイドン及び / 又はヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 4 2 に記載の組成物。

**【請求項 4 4】**

リポソームの直径が約 200 nm 未満である請求項 1 から 4 3 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 4 5】**

前記直径が約 40 nm ~ 約 100 nm である請求項 4 4 に記載の組成物。

**【請求項 4 6】**

請求項 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の組成物の調製方法であって、  
(a) コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤及び水性媒体中で膨潤性である極性脂質又は極性脂質混合物を、水性媒体中で混合し；  
(b) 調製物をホモジナイズする；  
ことを含んでなる方法。

**【請求項 4 7】**

水性媒体がバッファー溶液である請求項 4 6 に記載の方法。

**【請求項 4 8】**

ホモジナイズ工程の前に、酸又は塩基の添加により pH を所望値に調節する請求項 4 6 又は 4 7 に記載の方法。

**【請求項 4 9】**

ホモジナイズ工程の前に、水、食塩水又はバッファー溶液を調製物に添加して、所望の最終バッヂ容量を得る請求項 4 6 から 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 5 0】**

水、食塩水又はバッファーの添加が、pH調節工程の後になされる（請求項48に従属する）請求項49に記載の方法。

【請求項51】

溶液／液体の少なくとも一に、窒素及び／又はアルゴンがバージされる請求項46から50のいずれか一項に記載の方法。

【請求項52】

脂質及び／又はコルチコステロイドが有機溶媒で前処理される請求項46から51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項53】

ホモジナイス工程(b)が、激しい機械的攪拌、高速ホモジナイス処理、振盪、ボルテックス処理及び／又はローリング処理を含む請求項46から52のいずれか一項に記載の方法。

【請求項54】

付加的なリポソーム微細化工程を含む請求項46から53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

前記微細化工程が、メンプランフィルターを通す押し出しを含む請求項54に記載の方法。

【請求項56】

ホモジナイス工程及び／又は微細化工程が、高圧ホモジナイス処理を含む請求項46から52、54又は55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

請求項46から56のいずれか一項に記載の方法により得られる、鼻炎、喘息及び／又は慢性閉塞性肺疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項58】

患者への経鼻的、経眼的及び経肺的送達に適している請求項1から45又は57のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項59】

送達方式が経鼻的である請求項58に記載の組成物。

【請求項60】

鼻炎、喘息及び／又は慢性閉塞性肺疾患の治療のための医薬において、請求項1から45又は57のいずれか一項に記載の組成物を含む医薬。

【請求項61】

鼻炎、喘息及び／又は慢性閉塞性肺疾患の治療のための医薬の調製のための請求項1から45又は57のいずれか一項に記載の組成物の使用であって、該治療が、該疾患を患っているか又は該疾患に罹患しやすいヒトへの該組成物の投与を含む、使用。

【請求項62】

疾患が鼻炎である請求項60に記載の医薬又は請求項61に記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

挙げることのできるコルチコステロイド類には、アルクロメタゾン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、デフラザコート、デプロドン、デキサメタゾン、ジフロコルトロン、フルオシノロン、エチプレドノール(etiprednol)、フルニソリド、フルオシノニド、フルオコルトロン、フルプレドニデン、フルオロメトロン、フルチカゾン、ハルシノニド、ヒドロコルチゾン、KSR592、ロテプレドノール、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、プレドニゾロン、リメキトロ

ン、及びトリアムシノロン、並びにそれらの一般的に使用される塩が含まれる。

より好ましいコルチコステロイドには、ブデソニド、シクレソニド、フルチカゾン、トリアムシノロン、モメタゾン、及びそれらの一般的に使用される塩、特にブデソニド及びフルチカゾン(例えば塩の形態としては、プロピオン酸塩)が含まれる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

抗ヒスタミン剤には、H<sub>1</sub>レセプターアンタゴニストが含まれる。挙げることのできるH<sub>1</sub>ヒスタミンレセプターアンタゴニストには、アクリバスチン、アリメマジン、アナタゾリン(anatazoline)、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、バミピン、ベポタスチン、プロマジン、プロモフェニラミン、ブクリジン、カルビノキサミン、セチリジン、クロロシクリジン、クロロピラミン、クロロフェナミン、シンナリジン、クレマスチン、クレミゾール、クロシニジン(clocinizine)、シクリジン、シプロヘプタジン、デブトロピン、デスロラタジン、デクスクロルフェニラミン、ジメンヒドリネート、ジメチデン、ジメトチアジン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、ドキシラミン、エバスチン、エフレチリジン(efletirizine)、エンプラミン(embramine)、エメダスチン、エピナスチン、フェキソフェナジン、フルナリジン、ホモクロロシクリジン、ヒドロキシジン、イソチベンジル、レボカルバスチン(levocarbastine)、レボセチリジン、ロラタジン、メブヒドロリン、メクロジン、メピラミン、メキタジン、メトジラジン、ミゾラスチン、ニアプラジン、オロパタジン、オキサトミド、オキソメマジン、ペミロラスト、フェニンダミン、フェニラミン、フェニルトルキサミン(phenyltoloxamine)、ピメチキセン、ピピンヒドリネート(pipinhydrinate)、プロメタジン、プロピオマジン、キフェナジン(quinufenadine)、ルパタジン、セタスチン(setastine)、テルフェナジン、テニルジアミン、チエチルペラジン、トンジルアミン、トルプロパミン、トリメトベンズアミン、トリペレンアミン、トリプロリジン、及びトリトクアリン、及びそれらの一般的に使用される塩が含まれる。

より好ましい抗ヒスタミン剤には、ロラタジン、特にアゼラスチン、フェキソフェナジン、さらに好ましくはレボセチリジン、最も好ましくはセチリジン、及びその一般的に使用される塩が含まれる。