【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1年9月5日(2019.9.5)

【公開番号】特開2019-85423(P2019-85423A)
【公開日】令和1年6月6日(2019.6.6)
【年通号数】公開・登録公報2019-021
【出願番号】特願2019-44231(P2019-44231)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　38/18　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/02　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　27/16　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/06　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/38　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/10　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/32　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　38/18
Ａ６１Ｐ　25/02　　１０１
Ａ６１Ｐ　27/16
Ａ６１Ｋ　 9/06
Ａ６１Ｋ　47/38
Ａ６１Ｋ　47/10
Ａ６１Ｋ　47/32

【手続補正書】
【提出日】令和1年7月23日(2019.7.23)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１１】
幾つかの例において、免疫調節剤は、少なくとも３日かけて製剤から放出される。幾つかの例において、医薬組成物は、耳に許容可能な熱可逆性ゲルである。幾つかの例においては、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレン・トリブロックコポリマーは、生分解性のものである。幾つかの例においては、製剤は、粘膜付着性のものを更に備えている。幾つかの例においては、製剤は、浸透促進剤を更に備えている。幾つかの例においては、製剤は、増粘剤を更に備えている。幾つかの例においては、製剤は、色素を更に備えている。
【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】
幾つかの実施形態において、耳圧調節剤は、少なくとも３日間かけて製剤から放出される。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、耳に許容可能な熱可逆性ゲルである。幾つかの実施形態において、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレン・トリブロックコポリマーは、生分解性のものである。幾つかの実施形態において、製剤は、粘膜付着性の

正円窓を更に備えている。幾つかの実施形態において、製剤は、正円窓膜浸透促進剤を更に備えている。幾つかの実施形態において、製剤は、増粘剤を更に備えている。幾つかの実施形態において、製剤は、色素を更に備えている。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０５４４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０５４４】
制御放出の選択肢としては、ゲル製剤、リポソーム、シクロデキストリン、生分解性ポリマー、分散性ポリマー、エマルション、ミクロスフェア又は微小粒子、ハイドロゲル（例えば、吸収促進剤としても機能する揺変性特性を示す自己集合性ハイドロゲルであり、浸透促進剤がアルキルグルコシド及び／又はサッカライドアルキルエステルを備える界面活性剤である場合の例を含む）、他の粘性媒質、ペイント、フォーム、インサイツで形成する多孔質材料、キセロゲル、化学線治療可能ゲル（actinic radiation curable gels）、リポソーム、溶媒放出ゲル（solvent release gels）、ナノカプセル又はナノスフェア、及びそれらの組合せが挙げられる。他の選択肢又は成分としては、粘膜付着剤、浸透促進剤、生体接着剤、抗酸化剤、界面活性剤、緩衝薬剤、希釈剤、塩及び保存剤が挙げられる。粘性の考慮が潜在的にシリンジ／ニードル送達システムの使用を制限する範囲で、熱可逆性ゲル又は投与後粘性増強剤の選択肢もまた想像され、同様にポンプ、マイクロインジェクション装置などを含む代替的な送達システムも想像される。
【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０５４７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０５４７】
いくつかの実施形態において、製剤は二峰性製剤であり、即時放出性成分及び持続放出性を備える。いくつかの例において、二峰性製剤は、即時放出性成分（多粒子薬剤（例えば、微粉化活性薬剤））のゲル化されたポリマーからの放出の一定な速度、及び持続放出性成分（例えば、活性薬剤の放出を延長するためのデポーとして作用する被包性活性薬剤）の放出の一定な速度を可能にする。他の実施形態において、本明細書中に記載される耳用組成物は、制御放出性製剤として投与され、継続的に又はパルス方式のどちらかで、又は両方の変化形で放出される。さらに他の実施形態において、活性薬剤製剤は、即時放出及び制御放出性製剤の両方で投与され、継続的に又はパルス方式のどちらかで、又は両方の変化形で放出される。特定の実施形態において、製剤は、耳の卵円窓又は正円窓を超えて活性薬剤を送達することを可能にする浸透促進剤を備える。
【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６４８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６４８】
幾つかの実施形態において、脂質を基礎とする薬物送達製剤は、浸透促進剤（例えば、低分子量アルコール（例えば、エタノール、オレイルアルコール）、アルキルメタノールスルホキシド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、脂肪族アミン（例えば、オレイルアミン）、脂肪酸（例えば、オレイン酸、パルミトレイン酸、リノール酸、ミリスチン酸）、グリコン酸（Ｃ－１でのアルデヒド基のカルボキシル基への酸化によってグルコースから誘導されたヘキソン酸（hexonic acid））、グリコノラクトン（特に、グリコノ－Ｄ－ラクトン、グルコースの酸化によって生成されたキレート剤）、アゾン（azone）およびプロピ

レングリコールの、単体又は組み合わせのような）その誘導体を含む。幾つかの実施形態において、脂質を基礎とする薬物送達製剤は、浸透促進剤が、プロピレングリコール単体又は他の促進剤、例えばオレイン酸またはエタノール、と１：１の割合までにされている浸透促進剤を含む。幾つかの実施形態において、脂質を基礎とする薬物送達製剤は、浸透促進剤が、グルコノラクトン（例えば、クグコノ－Ｄ－ラクトン）単体又はプロピレングリコールのような別の促進剤と１：１の割合にまでされた浸透促進剤を含む。

【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６４９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６４９】
幾つかの実施形態において、脂質を基礎とする薬物送達製剤は、約２５％又はそれ以下の任意の１つの若しくはそれ以上の化学的浸透促進剤を含み、最も好ましくは、約２％から１５％　ｖ／ｖであり、一方、抽出製剤は、その中に含まれている賦形剤、防腐剤、水、pHモジュレーターなどの存在と量によって変化する。

【手続補正７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６５０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６５０】
幾つかの実施形態において、本明細書において耳圧モジュレーターと共に充填された調製されたリポソームは、粘度、粘膜接着剤又は吸収浸透促進剤と共に穏やかに混合される。例えば、リポソームに充填された耳圧モジュレーターは、キトサン－グリセロホスフェート組成物と一緒に混合され、約３７℃の体内温度でインサイツでの組成物のゲル化を可能にする。リポソームのサイズは、制御放出粒子の放出速度を調整するために、任意に大きくされたり小さくされたりする。さらなる態様において、放出速度は、上記のリポソームの脂質組成物を変化することによって変えられる。

【手続補正８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６７３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６７３】
幾つかの実施形態において、シリンジは、その本体が区画化された円筒形のシリンジ本体を含み、各コンパートメントは、耳に許容可能な耳用ゲル製剤の少なくとも１つの成分を貯蔵することができる。さらなる実施形態において、区画化された本体を有するシリンジは、中耳又は内耳への注入の前に成分を混合させることができる。他の実施形態において、送達システムは、複数のシリンジを含み、その複数のシリンジの各シリンジは、少なくとも１つのゲル製剤の成分を含み、各成分は、注入前に前混合されるか、または注入後に混合される。さらなる実施形態において、本明細書で開示されるシリンジは、少なくとも１つのリサーバー（reservoir）を含み、その少なくとも１つのリザーバーは、耳用薬剤か、薬学的に許容可能な緩衝剤か、ゲル化剤のような粘性増強剤か、又はそれらの組み合わせを含む。中耳内注射を行うために、既製の、シリンジバレルを有するプラスティックシリンジ、針を有する針アセンブリ、プランジャーロッドを有するプランジャー、および保持フランジのような最もシンプルな形態で、市販の注射器具が任意に使用される。

【手続補正９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６８８

【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６８８】
幾つかの実施形態において、本明細書で開示されるキットは、鼓膜および／または正円窓を貫通することができる針を含む。幾つかの実施形態において、本明細書で開示されるキットは、さらに、浸透促進剤（例えば、アルキルグリコシドおよび／またはサッカライドアルキルエステル）と共にヒドロゲルを含む。