

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4718445号
(P4718445)

(45) 発行日 平成23年7月6日(2011.7.6)

(24) 登録日 平成23年4月8日(2011.4.8)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/56 (2006.01)	A 6 1 K 31/56
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522

請求項の数 20 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-504903 (P2006-504903)	(73) 特許権者	591032596
(86) (22) 出願日	平成16年3月29日 (2004.3.29)		メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ ト ベシュレンクテル ハフツング
(65) 公表番号	特表2006-523631 (P2006-523631A)		Merck Patent Gesell schaft mit beschrae nkter Haftung
(43) 公表日	平成18年10月19日 (2006.10.19)		ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ ルムシュタット フランクフルター シュ トラーセ 250
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/003316		Frankfurter Str. 25
(87) 国際公開番号	W02004/091576		O, D-64293 Darmstadt
(87) 国際公開日	平成16年10月28日 (2004.10.28)		, Federal Republic o f Germany
審査請求日	平成19年3月27日 (2007.3.27)	(74) 代理人	100123788
(31) 優先権主張番号	10/414,682		弁理士 宮崎 昭夫
(32) 優先日	平成15年4月16日 (2003.4.16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	10/414,756		
(32) 優先日	平成15年4月16日 (2003.4.16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鼻副鼻腔炎治療のための製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物における真菌誘導性鼻副鼻腔炎の治療用の鼻用の製剤であって、
前記鼻用の製剤は、

(a) 1 から 7 0 0 m c g (μ g) の懸濁した固体ステロイド性抗炎症剤、

ここでステロイド性抗炎症剤がフルチカゾンを含み、前記ステロイド性抗炎症剤が以下の
粒度分布プロファイルを有し、

- i. ステロイド性抗炎症剤粒子の 1 0 % が、0. 9 0 ミクロン未満の粒子サイズを有し；
- i i. ステロイド性抗炎症剤粒子の 2 5 % が、1. 6 ミクロン未満の粒子サイズを有し；
- i i i. ステロイド性抗炎症剤粒子の 5 0 % が、3. 2 ミクロン未満の粒子サイズを有し；
- i v. ステロイド性抗炎症剤粒子の 7 5 % が、6. 2 ミクロン未満の粒子サイズを有し；
- v. ステロイド性抗炎症剤粒子の 9 0 % が、1 0. 0 ミクロン未満の粒子サイズを有する；

および

(b) 0. 5 から 1 5 0 m g の抗真菌剤
を含有する水性懸濁液を含み、

前記鼻用の製剤は、鼻から副鼻の粘膜への投与に適している
ことを特徴とする鼻用の製剤。

【請求項 2】

10

20

哺乳動物における真菌誘導性鼻副鼻腔炎の治療用の鼻用の製剤であって、
前記鼻用の製剤は、

(a) 1 から 7 0 0 m c g (μg) の懸濁した固体ステロイド性抗炎症剤、

ここでステロイド性抗炎症剤がベクロメタゾンを含み、前記ステロイド性抗炎症剤が以下の粒度分布プロファイルを有し、

i. ステロイド性抗炎症剤粒子の1 0 %が、0. 7 5 ミクロン未満の粒子サイズを有し；

i i. ステロイド性抗炎症剤粒子の2 5 %が、1. 5 ミクロン未満の粒子サイズを有し；

i i i. ステロイド性抗炎症剤粒子の5 0 %が、2. 0 ミクロン未満の粒子サイズを有し；

i v. ステロイド性抗炎症剤粒子の7 5 %が、3. 5 ミクロン未満の粒子サイズを有し；

および

v. ステロイド性抗炎症剤粒子の9 0 %が、5. 0 ミクロン未満の粒子サイズを有する；

および

(b) 0. 5 から 1 5 0 m g の抗真菌剤

を含有する水性懸濁液を含み、

前記鼻用の製剤は、鼻から副鼻の粘膜への投与に適している

ことを特徴とする鼻用の製剤。

【請求項 3】

エチレンジアミンテトラ酢酸、クエン酸、ニトリロトリ酢酸、これらの塩、およびエデ
ト酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも 1 種の錯化剤を更に含む、請求項 1
または 2 に記載の鼻用の製剤。

【請求項 4】

前記鼻用の製剤がアムホテリシン β を 7. 5 から 1 5 m g 含む、請求項 3 に記載の鼻用
の製剤。

【請求項 5】

前記鼻用の製剤がフルコナゾールまたはイトラコナゾールを 2 0 から 7 0 m g 含む、請
求項 3 に記載の鼻用の製剤。

【請求項 6】

前記鼻用の製剤がフルコナゾールまたはイトラコナゾールを 3 0 m g、およびアシクロ
ビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、エドクスジン、ガンシクロビル、フォスカー
ネット、シドビル（ビスタイド）、ビトラサートおよびフォーミビルセンからなる群から
選択される抗ウイルス剤の治療上の有効量を含む、請求項 3 に記載の鼻用の製剤。

【請求項 7】

前記ステロイド性抗炎症剤を 2 5 から 4 0 0 m c g (μg) 含む、請求項 1 に記載の鼻用
の製剤。

【請求項 8】

前記鼻用の製剤が、ステロイド性抗炎症剤を 0. 2 から 3 m g 含む、請求項 2 に記載の
鼻用の製剤。

【請求項 9】

前記鼻用の製剤が無菌である、請求項 1 に記載の鼻用の製剤。

【請求項 1 0】

前記鼻用の製剤が保存剤をさらに含む、請求項 1 に記載の鼻用の製剤。

【請求項 1 1】

前記保存剤が塩化ベンザルコニウムである、請求項 1 0 に記載の鼻用の製剤。

【請求項 1 2】

前記鼻用の製剤が安定である、請求項 1 に記載の鼻用の製剤。

【請求項 1 3】

前記鼻用の製剤が定量噴射式ポンプボトル入りである、請求項 3 に記載の鼻用の製剤。

【請求項 1 4】

以下の化合物：

10

20

30

40

50

- (a) 微晶質セルロース；
- (b) カルボキシメチルセルロースナトリウム；
- (c) デキストロース；
- (d) 塩化ベンザルコニウム；
- (e) ポリソルベート 80；および、
- (g) フェニルエチルアルコール；

の1つまたは複数を、乾燥重量ベースで0.01重量%から90重量%さらに含む、請求項3に記載の鼻用の製剤。

【請求項15】

抗生物質をさらに含む、請求項1に記載の鼻用の製剤。

10

【請求項16】

抗生物質が、アミカシン、アジスロマイシン、アズトレオナン、セファゾリン、セフェピン、セフォニド、セファペラゾン (Cefaperazone)、セフォタキシム、セフォテタン、セフォキシチン、セフトジジム、セフトゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、セファピリン、シプロフロキサシン、クリンダマイシン、ドキシサイクリン、ラクトビオン酸エリスロマイシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、リネゾリド、メズロシリン、ムピロシン、ナフシリン、ネチルマイシン、ネオマイシン、オキサシリン、パロモマイシン、ピペラシリン、ストレプトマイシン、チカルシリン、トブラマイシン、およびバンコマイシンからなる群から選択される1つまたは複数である、請求項15に記載の鼻用の製剤。

20

【請求項17】

前記鼻用の製剤が硫酸ネオマイシンを1から800mg含む、請求項15に記載の鼻用の製剤。

【請求項18】

前記鼻用の製剤が硫酸ネオマイシンを5から500mg含む、請求項15に記載の鼻用の製剤。

【請求項19】

前記鼻用の製剤が硫酸ネオマイシンを50から300mg含む、請求項15に記載の鼻用の製剤。

【請求項20】

前記鼻用の製剤が硫酸ネオマイシンを150mg含む、請求項15に記載の鼻用の製剤。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）において、真菌誘導性鼻副鼻腔炎を含むがこれに限定されない鼻副鼻腔炎を治療するための製剤および方法に関する。

【0002】

本出願は、2003年4月16日に米国において出願された米国特許出願番号第10/414682号および米国特許出願番号第10/414756号の一部継続である。これらの各出願は、全体が本明細書に参照として組み入れられる。

40

【0003】

本発明の製剤は、フルチカゾンまたはベクロメタゾンのようなステロイド剤を含み、ここでステロイド剤は特定の粒度分布プロファイルを有する。製剤はまた、抗生物質、抗真菌剤、もしくは抗ウィルス剤、またはこれらのあらゆる組合せを含むこともある。本発明の製剤はあらゆる形態をとることができるが、スプレーポンプにより鼻一副鼻粘膜に鼻腔内投与することができる、無菌の水性懸濁液または溶液として提供されることが好ましい。また、ステロイド剤は、単独で、または抗真菌剤、抗生物質、もしくは抗ウィルス剤と組み合わせて投与してもよい。

【背景技術】

50

【0004】

鼻副鼻腔炎は、一般的には鼻腔および／または副鼻腔の炎症として述べられ、鼻粘膜も含まれる。炎症の徴候または症状が8から12週間またはそれより長く持続する時は、慢性鼻副鼻腔炎（CRS）と診断される。アメリカ人の7人に1人が慢性鼻副鼻腔炎（CRS）に罹患していると推定される。CRSの症状には、鼻閉塞、嗅覚の喪失、鼻または後鼻の排膿、鼻のうっ血、および顔面（典型的には冒されている副鼻腔部一面にわたる）の疼痛／圧迫が含まれる。

【0005】

CRSは通常の身体的および社会的機能を損ね、CRSに罹患した患者は、全般に劣悪な生活の質を経験するのが典型的である。さらに、CRSは、喘息、湿疹およびその他の手段のような、他の同時に罹患する病状と関連することが多い。喘息はCRSに罹患した患者の20～35%にみられ、また、CRSは中程度から重度の喘息患者の75%までにみられる。

10

【0006】

鼻副鼻腔炎は、粘液で見出される真菌によって起こることがあることも、現在では知られている。すべてのヒトの粘液のすべてではないにしてもほとんどで見出されるある種の真菌に免疫反応を示すヒトがいると思われる。この免疫反応により、活性化された白血球、好酸球が、粘液中に侵入する。活性化された好酸球は、毒性のある主要塩基性タンパク質を粘液中に放出し、このタンパク質が真菌を攻撃して死滅させるが、鼻および副鼻腔の細胞膜にも損傷を与える。主要塩基性タンパク質もまた、上皮に損傷を与えるため、細菌を組織に感染させる。

20

【0007】

真菌誘導性鼻副鼻腔炎の1タイプとして、アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎（AFS）がある。AFSは一般的に、（1）鼻部ポリープの存在、（2）アレルギー性ムチン、（3）CTスキャンによりCRSが証明されること、（4）真菌培養物または組織学的検査が陽性であること、および／または（5）病歴、皮膚プリックテスト、または血清学的検査により真菌アレルギーであること、により診断される。AFSは、CRSになるか、またはCRSを伴うことが多い。

【0008】

現在の真菌誘導性鼻副鼻腔炎の治療は、抗原の負荷を除くための抗真菌性の薬物治療を含む。CRSに関連した粘膜組織の炎症を抑えるために、局所または全身にコルチコステロイドも処方されることがある。この炎症も一因となって、CRSに関連する組織および骨の破壊が起こると考えられている。近年、特殊な粒度分布プロファイルを有するプロピオン酸フルチカゾン（FP）およびジプロピオン酸ベクロメタゾン（BDP）のようなステロイド性抗炎症剤を鼻腔内投与すると、生物学的利用能が上昇し、有効性が向上し、および／または治療効果が延長することが見出された。

30

【0009】

CRSは、また、副鼻腔（鼻一副鼻部）の慢性的な細菌感染を特徴とすることがあるか、または慢性的細菌感染を伴うこともあるが、この細菌感染に副鼻腔で無制限に継続する好酸球に富む炎症プロセスが重なることが多い。最近では、CRSに関連する細菌感染の治療および除去のため、6週間またはそれ以上までの間、抗生物質治療が適用される。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、概ね、哺乳動物（例えば、ヒト）において、真菌誘導性鼻副鼻腔炎を含むがこれに限定されない鼻副鼻腔炎を治療するための製剤および方法に関する。

【課題を解決するための手段】

【0011】

一実施形態では、本発明の製剤は、単独の、または抗真菌剤もしくは抗生物質と組み合わせたステロイドを含む。患者を抗真菌剤で治療すると、患者の粘液中の真菌生物体のレ

50

ベルが十分に低下するため、1つまたは複数の鼻副鼻腔炎の症状の発現が防止もしくは緩和され、または悪化が防がれる。

【0012】

一実施形態では、本製剤は抗真菌剤であるアムホテリシンβを約4mgから約30mg含む。別の実施形態では、本発明の製剤は抗真菌剤であるフルコナゾールまたはイトラコナゾールを約20から約70mg含む。

【0013】

本発明は、患者または個体が初めて医師に援助を求めるとき、または治療を開始するまでには、鼻副鼻腔炎（おそらくはCRS）の1つまたは複数の症状をすでに発現していることがあるという理解に基づくものでもある。したがって、このような炎症が、鼻-副鼻部の組織および骨の破壊につながるか、またはその一因となる可能性がある、鼻副鼻腔炎に付随する粘膜組織の炎症を治療するために、患者に抗炎症ステロイドを投与するのは有益でもある。

10

【0014】

特定の粒度分布プロファイルを有するあるステロイド性抗炎症剤を鼻腔内投与すると、生物学的利用能が上昇するか、有効性が向上するか、または治療効果が持続することが、最近見出された。一実施形態では、本発明の製剤は約25から約400mcgのステロイド性抗炎症剤を含み、このステロイド系抗炎症剤は、以下の粒度分布プロファイルを有するフルチカゾンまたは薬学的に許容されるその誘導体を含むが、これらに限定されない：薬物粒子の約10%が約0.90ミクロンの粒子サイズを有し、薬物粒子の約25%が1.6ミクロン未満の粒子サイズを有し、薬物粒子の約50%が3.2ミクロン未満の粒子サイズを有し、薬物粒子の約75%が6.10ミクロン未満の粒子サイズを有し、薬物粒子の約90%が10.0ミクロン未満の粒子サイズを有する。

20

【0015】

別の実施形態では、本発明の製剤は、以下の粒度分布プロファイルを有するステロイド性抗炎症剤であるベクロメタゾン、または薬学的に許容されるその誘導体を約0.2から約3mg含む：薬物粒子の約10%が約0.75ミクロンの粒子サイズを有し、薬物粒子の約25%が1.5ミクロン未満の粒子サイズを有し、薬物粒子の約50%が2.0ミクロン未満の粒子サイズを有し、薬物粒子の約75%が3.5ミクロン未満の粒子サイズを有し、薬物粒子の約90%が5.0ミクロン未満の粒子サイズを有し、薬物粒子の90%を超えるか、または約100%が10ミクロン未満の粒子サイズを有する。

30

【0016】

多くの場合、真菌誘導性鼻副鼻腔炎は、鼻-副鼻粘膜の細菌感染が随伴するか、または関連することがある。一実施形態では、本発明の製剤は抗生物質を含む。別の実施形態では、本製剤は、抗生物質の硫酸ネオマイシンを約1から約800mg含む。

【0017】

本発明の製剤は、製剤が鼻-副鼻粘膜と直接接触するあらゆる形態で提供されてよい。一実施形態では、本製剤は無菌水性溶液または懸濁液として提供される。別の実施形態では、製剤は定量噴射式ポンプに入っている。

【0018】

40

本発明はまた、概ね、真菌誘導性鼻副鼻腔炎を含む鼻副鼻腔炎の治療方法に関するものである。1つの別の実施形態では、鼻副鼻腔炎に罹患した個体に本発明のステロイド性物質を単独で、または抗真菌剤、抗生物質、もしくは抗ウィルス剤と組み合わせて、もしくは結合して投与することができる。例えば、ステロイド剤は抗真菌剤もしくは抗生物質と別々に投与することができ、またはこれらの各成分は同時に（例えば単一の製剤で）、もしくは単独に、同時に、逐次に、もしくは順々に、もしくはこれらのあらゆる組合せで、投与することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

本発明は、個体における鼻副鼻腔炎の、1つまたは複数の症状を治療する製剤を目的と

50

している。鼻副鼻腔炎は鼻－副鼻部に発生する。鼻副鼻腔炎の症状には、顔面の疼痛、圧迫、および／または膨張、嗅覚の喪失、鼻づまりまたは鼻閉塞、鼻または後鼻の排膿、鼻漏、嗅覚減退／不眠（*hyposimia/ansomnia*）、発熱、頭痛、口臭、疲労、歯痛、咳、および耳の痛み、圧迫、および／または膨張が含まれるが、これらに限定されない。検査上、濃厚な粘液が存在するか、または粘液もしくはポリープによる鼻もしくは副鼻の閉塞が肉眼的に確認されると、鼻副鼻腔炎の病状を示すことが多い。

【0020】

鼻ポリープもまた、鼻副鼻腔炎に関連するか、またはその徴候であることがある。鼻部ポリープは、鼻－副鼻粘膜から増殖したものであり、なめらかで、ゼラチン状で、半透明で、円形または洋なし型で、および青白いのが典型的である。一般的には、鼻ポリープは鼻の側壁、通常は中鼻道、または中央および上部鼻甲介に沿って位置する。鼻ポリープは篩骨洞から生じるものがほとんどであるが、上顎蝶形骨洞から生じるポリープもある。鼻ポリープの塊は、主に浮腫状の液体からなり、繊維細胞および少数の粘液腺が散在する。鼻および副鼻ポリープの表面の上皮は、一般的に扁平上皮の異形成であることが明らかになっている。好酸球は、ポリープ中に中程度から多数存在するのが普通であり、鼻部ポリープ液にはIgA、IgE、IgG、およびIgM抗体が通常を超える濃度で含まれ、また、好酸球の活性化および生存の一因となるサイトカインであるIL-5が異常に高い濃度で含まれることが、現在知られている。

【0021】

本発明の範囲は、鼻副鼻腔炎の治療を対象としており、鼻副鼻腔炎は、あらゆる鼻副鼻腔炎の病状を含むがこれらに限定されず、あらゆる鼻副鼻腔炎の状態は（全体的にまたは部分的に）、粘膜中の真菌、ウィルス、または微生物に、随伴するか、悪化させられるか、関連があるか、または引き起こされることがある、急性、亜急性、再発性の急性、および慢性の鼻副鼻腔炎を含むがこれらに限定されないことが理解される。例えば、鼻副鼻腔炎は粘膜の真菌または他の生物体に対する免疫反応などにより引き起こされる、真菌誘導性鼻副鼻腔炎を含むこともある。1つの別の実施形態では、真菌誘導性鼻副鼻腔炎は、アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎、すなわちAFSである。

【0022】

製剤

1つの別の実施形態では、本発明は鼻副鼻腔炎の治療用製剤を対象とする。一実施形態では、製剤は、ステロイド系抗炎症剤を単独で、または抗真菌剤、抗生物質、もしくは抗ウィルス剤と組み合わせて含む。本明細書で用いられる治療とは、鼻副鼻腔炎の予防、防止、または鼻副鼻腔炎の、もしくは鼻副鼻腔炎に付随した1つもしくは複数の症状の改善、または鼻副鼻腔炎の、もしくは鼻副鼻腔炎に付随した、1つもしくは複数の症状を良い方向に変えるか、もしくは悪化するのを防ぐあらゆる手段を意味する。本明細書で用いられる改善とは、永続的でも一時的でも、持続的でも一過性でも、真菌誘導性鼻副鼻腔炎を含むがこれに限定されない鼻副鼻腔炎の1つまたは複数の症状のどのような軽減も意味する。

【0023】

抗真菌剤

本明細書で使用する抗真菌剤は、真菌誘導性鼻副鼻腔炎を含む鼻副鼻腔炎を治療する上で有効なあらゆる物質を含む。好ましくは、本製剤の抗真菌剤は、真菌誘導性鼻副鼻腔炎に付随する特徴的な炎症反応および結果として生じる損傷を、永続的でも一時的でも、持続的でも一過性でも減少させるか、止めるか、治療するか、または予防するレベルまで、粘液中の真菌生物体の存在を減少させる。

【0024】

例えば、本発明の1つの別の実施形態では、本明細書で用いる抗真菌剤は、真菌生物体の増殖を防ぐか、または死滅させるあらゆる物質、例えば、抗真菌性ポリエンマクロライド、テトラエンマクロライド、ペンタエン（*pentenic*）マクロライド、フッ化ピリミジン、イミダゾール、トリアゾール、アゾール、ハロゲン化フェノール系エーテル

、チオカルバメート、およびアリアルアミン、およびその他を含むことができる。さらに、抗真菌剤は、真菌の細胞壁成分に入りこむか、またはステロール阻害物質として作用する物質でありえる。本発明の範囲の特有な抗真菌剤は、アムホテリシンβ、フルシトシン、ケトコナゾール、ミコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、グリセオフルビン、クロトリマゾール、エコナゾール、テルコナゾール、ブトコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、サベルコナゾール、ポリコナゾール、シクロピロクスオラミン、ハロプロジン、トルナフテート、ナフチフィン、ナイスタチン、ナタマイシン、塩酸テルビナフィン、モルホリン、ウンデシレン酸ブテナフィン、ホワイトフィールド軟膏（Whitefield's ointment）、プロピオン酸、カプリル酸、および当技術分野でよく知られた方法を用いて抗真菌剤として確認できる物質を含むが、これらに限定されない。本製剤の抗真菌剤は、アムホテリシンβまたはフルコナゾールが好ましい。

10

【0025】

注意することは、ある特定の患者は、病因物質として作用し、ある特殊な抗真菌剤に耐性である真菌生物体を持っていることがあるということである。このような場合に、本発明の一実施形態は、このような患者を有効な抗真菌剤（例えば、病因物質として作用している真菌生物体の増殖を防ぐか、または死滅させる抗真菌剤）で治療することを含む。このような、病因物質として作用している真菌生物体は、当技術分野で知られた回収方法および培養方法を用いて、確認することができる。

【0026】

1つの別の実施形態では、本発明の製剤は、重大な毒性を生じないで、真菌誘導性鼻副鼻腔炎の、または真菌誘導性鼻副鼻腔炎に付随する、1つまたは複数の症状を減少させるか、予防するか、または軽減させるあらゆる量の抗真菌剤を含むことができる。一実施形態では、有効量とは、ある特定の個体の粘液中に存在する真菌生物体または分離株に対する最小阻止濃度（MIC）に等しいか、またはそれを超えるあらゆる量であり、投与時に個体に対し重大な毒性を引き起こさない任意の量であることができる。抗真菌剤には、有効な濃度範囲が比較的広いものもあり、一方、有効な濃度範囲が比較的狭いものもある。さらに、ある真菌生物体および分離株は特殊な抗真菌剤に対し多少感受性があるため、特定の真菌生物体または分離株に応じて有効量が変わることがある。このような有効量は、抗真菌剤の有効濃度、動物毒性濃度、および組織透過性を含む、一般的に入手できるまたは容易に確認できる情報を用いて、個々の抗真菌剤について決定することができる。

20

30

【0027】

例えば、非毒性の抗真菌剤は、一般的には、粘液中で抗真菌活性を示すあらゆる量を直接または間接に投与することができる。さらに、粘膜上皮を浸透しない抗真菌剤は、一般的には、粘液中で抗真菌活性を示すあらゆる量を、直接粘液中に投与することができる。本明細書に提供された情報を用いて、ルーチンのin vitroまたはin vivo実験により、このような有効量を決定することも可能である。例えば、真菌誘導性鼻副鼻腔炎を有する患者は、in vitro実験から算出されたMICに近い量の抗真菌剤の直接投与を受けることができる。患者が反応しなかった場合には、その量を、例えば10倍に増加してよい。このように、より高い濃度の投与を受けた後、患者を、治療に対する反応および毒性症状の両方についてモニターすることができ、それに応じて調節を行う。

40

【0028】

一実施形態では、本製剤は、製剤の1投与につき、哺乳動物の体重kgあたり約0.01ngから約1000mgを含み、この場合、製剤は鼻一副鼻粘膜に直接投与される。投与に特に適した抗真菌剤は、イトラコナゾール、ケトコナゾール、またはポリコナゾールである。ポリコナゾールのMIC値は、特定の真菌生物体または試験される分離株に応じて、約0.003. mu. g/mLから約4. mu. g/mLの範囲におよぶ。フルコナゾールについては、MIC値は、約0.25. mu. g/mLから約64. mu. g/mLを超える範囲におよぶ。

【0029】

様々な要因が、本明細書で提供される製剤における抗真菌剤の実際量に影響を与え得る

50

。例えば、製剤の投与頻度、治療期間、他の抗真菌剤の組合せ、投与部位、炎症の程度、および治療部位の解剖学的形状などにより、本製剤における抗真菌剤の実際量を増加または減少させる必要があることがある。

【0030】

表1に、本発明の抗真菌剤の好ましい範囲および投与量を示す。

【0031】

【表1】

表1

抗真菌剤および投与量

一般名	商標名	分類	好ましい範囲	より好ましい範囲	最も好ましい範囲	最も好ましい投与量
アムホテリシンβ	Fungizone	抗真菌剤	0.5～150 mg	4～30 mg	7.5～15 mg	10 mg Q12H
フルコナゾール	Difluca	抗真菌剤	0.5～150 mg	20～70 mg	25～50 mg	10 mg Q12H
イトラコナゾール	Sporanox	抗真菌剤	0.5～150 mg	20～70 mg	25～50 mg	30 mg Q12H

【0032】

ステロイド性抗炎症剤

本明細書で用いるステロイド性抗炎症剤は、フルチカゾン、ベクロメタゾン、薬学的に許容されるそれらのあらゆる誘導体、およびそれらのあらゆる組合せを含む。本明細書で使用されるように、薬学的に許容される誘導体には、それらのあらゆる塩、エステル、エノールエーテル、エノールエステル、酸、塩基、溶媒和物、または水和物が含まれる。これらの誘導体は、知られているこれらの誘導体化方法を用いて当業者が調製することができる。

【0033】

1つの別の実施形態では、ステロイド性抗炎症剤は特定の粒度分布プロファイルを有する。本明細書で用いられるように、粒子サイズは、他の技法の中でも、例えば沈降場流動分画、光子相関分光分析法、またはディスク遠心沈降法などの、当業者にはよく知られた慣用の粒子サイズ測定法により測定される平均粒子サイズを言う。

【0034】

フルチカゾン

本製剤の鼻腔内用ステロイドは、プロピオン酸フルチカゾンが好ましい。プロピオン酸フルチカゾンは、合成コルチコステロイドであり、実験式は $C_{25}H_{31}F_3O_5S$ である。化学名は、S-（フルオロメチル）6α，9-ジフルオロ-11β-17-ジヒドロキシ-16α-メチル-3-オキソアンドロスター-1，4-ジエン-17β-カルボチオエート，17-プロピオン酸である。プロピオン酸フルチカゾンは、分子量500.6の白色からオフホワイトの粉末であり、水にほとんど溶けず、ジメチルスルホキシドおよびジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールおよび95%エタノールに溶けにくい。

【0035】

一実施形態では、本発明の製剤は以下の粒度分布プロファイルを有するステロイド性抗炎症剤（例えば、プロピオン酸フルチカゾン）を含むことができる：ステロイド粒子の約10%またはそれ未満が0.90ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約25%またはそれ未満が1.6ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約50%またはそれ未満が3.2ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約75%またはそれ未満が6.10ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約90

%またはそれ未満が10ミクロン未満の粒子サイズを有する。

【0036】

別の実施形態では、本発明の製剤は以下の粒度分布プロファイルを有するステロイド性抗炎症剤を含む：ステロイド粒子の約10%が0.70ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約25%が1.30ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約50%が2.5ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約75%が4.0ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約90%が6.0ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の90%を超えるか、または約100%が10ミクロン未満の粒子サイズを有する。ステロイドがプロピオン酸フルチカゾンであるのが好ましい。

10

【0037】

好ましい一実施形態では、本発明の製剤は、以下の粒度分布プロファイルを有するステロイドを含む：ステロイド粒子の約10%が0.50ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約25%が0.90ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約50%が1.7ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約75%が3.5ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約90%が5.5ミクロン未満の粒子サイズを有する。

【0038】

別の代替の実施形態では、ステロイド粒子の90%を超えるか、または約100%が、15ミクロン未満、好ましくは10ミクロン未満、より好ましくは8ミクロン未満、最も好ましくは7ミクロン未満の粒子サイズを有する。

20

【0039】

ベクロメタゾン

また、好ましくは、本製剤のステロイド性抗炎症剤は、ジプロピオン酸ベクロメタゾンまたはその一水和物である。ジプロピオン酸ベクロメタゾンの化学名は、9-クロロ-11b, 17, 21-トリヒドロキシ-16b-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン17, 21-ジプロピオン酸である。化合物は、分子量521.25の白色粉末であってよく、水に溶けにくく（医師用卓上参考書（Physicians' Desk Reference, RTM））、クロロホルムに極めて溶けやすく、アセトンおよびアルコールに溶けやすい。

30

【0040】

本発明の製剤は、以下の粒度分布プロファイルを有するステロイド性抗炎症剤（例えば、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）を含むことができる：ステロイド粒子の約10%またはそれ未満が0.75ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約25%またはそれ未満が1.5ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約50%またはそれ未満が2.0ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約75%またはそれ未満が3.5ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約90%またはそれ未満が5.0ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の90%を超えるか、または約100%が、10ミクロン未満の粒子サイズを有する。

【0041】

40

別の実施形態では、本発明の製剤は以下の粒度分布プロファイルを有するステロイド性抗炎症剤を含む：ステロイド粒子の約10%が0.35ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約25%が0.70ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約50%が1.25ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約75%が2.0ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約90%が3.0ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の90%を超えるか、または約100%が6.5ミクロン未満の粒子サイズを有する。ステロイドが、ジプロピオン酸ベクロメタゾンであるのが好ましい。

【0042】

好ましい一実施形態では、本発明の製剤は以下の粒度分布プロファイルを有するステロ

50

イド性抗炎症剤を含む：ステロイド粒子の約10%が0.40ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約25%が0.70ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約50%が1.3ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約75%が2.0ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約90%が3.0ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の90%を超えるか、または約100%が6.0ミクロン未満の粒子サイズを有する。

【0043】

別の代替の実施形態では、本発明の製剤は以下の粒度分布プロファイルを有するステロイド性抗炎症剤を含む：ステロイド粒子の約10%が0.60ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の25%が0.90ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約50%が1.5ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約75%が2.5ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の約90%が3.5ミクロン未満の粒子サイズを有し、ステロイド粒子の90%を超えるか、または約100%が6.0ミクロン未満の粒子サイズを有する。

10

【0044】

別の代替の実施形態では、ステロイド粒子の90%を超えるか、または約100%が、1.5ミクロン未満、好ましくは1.0ミクロン未満、より好ましくは0.8ミクロン未満、最も好ましいは0.7ミクロン未満の粒子サイズを有する。別の好ましい実施形態では、ステロイド粒子の90%を超えるか、または約100%が、4から7ミクロン、または5から6ミクロンの間の粒子サイズを有する。別の実施形態では、ステロイド粒子の90%を超えるか、または約100%が、1.0ミクロン未満、好ましくは0.7ミクロン未満、0.6ミクロン未満、0.5ミクロン未満、または0.4ミクロン未満の粒子サイズを有する。

20

【0045】

本発明によるステロイド性抗炎症剤を提供することが、鼻-副鼻部に薬物治療を提供するのにより効果的な方法であり、そのため、ステロイドの生物学的利用能および有効性も向上すると考えられる。米国特許出願番号第10/414,682号、および第10/414,756号に記載された粒度分布プロファイルはそれぞれ、本明細書に記載されたあらゆる抗炎症性物質に適するであろうと思われる。好ましい抗炎症性物質は、フルチカゾンおよびベクロメタゾンである。これらの米国出願に記載された投与量もまた、本発明における使用に好適であることができる。これらの米国出願はそれぞれ、全体が本明細書に参照として組み入れられる。

30

【0046】

さらに、本発明の製剤は、フルチカゾンもしくはベクロメタゾンを単独で、または1つもしくは複数の他のステロイド性抗炎症剤と組み合わせて含むことができる。本明細書で用いるステロイド性抗炎症剤の例としては、ベタメタゾン、トリアムシノロン、デキサメサゾン、プレドニゾン、モメタゾン、フルニソリド、およびブデソニドを含むが、これらに限定されない。本明細書で用いられる他の抗炎症剤を、下記の表2に列挙する。

【0047】

【表 2 A】

表 2

ステロイド性抗炎症剤および投与量

一般名	商標名	分類	好ましい 範囲	より 好ましい 範囲	最も 好ましい 範囲	最も 好ましい 投与量
アセチル システイン	Mucomist Mucosil	粘液溶解剤	125～500 mg	150～450 mg	200～400 mg	300 mg Q12H
アミカシン	Amikin	アミノ グリコシド系	50～500 mg	75～300 mg	100～200 mg	166 mg Q8～12H
アムホテリシンB	Fungizone	抗真菌剤	2.5～45 mg	4～30 mg	7.5～15 mg	10 mg Q12H
アトロピン		抗コリン 作用剤	10～700 mcg(μg)	25～400 mcg(μg)	75～30 mcg(μg)	200 mcg (μg) Q12H
アゼラスチン	Astelin	抗ヒスタミン 剤	137～1096 mcg(μg)	204～822 mcg(μg)	382～616 mcg(μg)	411 mcg (μg) Q12H
アジスロマイシン	Zithromax	マクロライド 系	50～400 mg	75～300 mg	150～200 mg	167 mg Q12H
アズトレオナン	Azactam	モノバクタム 系	250～1000 mg	300～900 mg	475～750 mg	450 mg Q8H
ベクロメタゾン	Vanceril Beclovent	ステロイド性 抗炎症剤	0.1～4 mg	0.2～3 mg	0.2～2 mg	0.8 mg Q12H
ベータメタゾン	Celestone	ステロイド性 抗炎症剤	0.1～4 mg	0.2～3 mg	0.2～2 mg	0.8 mg Q12H
セファゾリン	Ancef, Kefzol	セファロス ポリン系 (第一世代)	250～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	650 mg Q8H
セフェピム	Maxipime	セファロス ポリン系 (第四世代)	125～1000 mg	200～900 mg	575～700 mg	650 mg Q12H
セフォニシド	Moniacid	セファロス ポリン系 (第二世代)	250～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	600mg Q24H
セファペラゾン (Cefaperazone)	Cefobid	セファロス ポリン系 (第三世代)	250～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	600 mg Q12H
セフォタキシム	Claforan	セファロス ポリン系 (第三世代)	250～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	600 mg Q8～12H
セフォテタン	Cefotan	セファロス ポリン系 (セファ マイシン)	250～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	600 mg Q8～12H
セフォキシチン	Mefoxin	セファロス ポリン系 (セファ マイシン)	250～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	600 mg Q12H
セフトジジム	Fortaz, Ceptaz	セファロス ポリン系 (第三世代)	250～1000 mg	300～900 mg	475～750 mg	550 mg Q12H

【表 2 B】

セフチゾキシム	Cefizox	セファロス ポリン系 (第三世代)	250～1000 mg	300～900m g	575～700 mg	600mg Q8～12H
セフトリアキソン	Rocephin	セファロス ポリン系 (第三世代)	250～1000 mg	300～900m g	575～700 mg	650 mg Q12H
セフロキシム	Ceftin	セファロス ポリン系 (第二世代)	100～600 mg	200～520 mg	250～400 mg	285 mg Q8H
セファピリン	Cefadyl	セファロス ポリン系 (第一世代)	250～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	650 mg Q12H
シプロフロ キサシン	Cipro	キノロン系	25～200 mg	50～175 mg	75～110 mg	90 mg Q12H
クリンタマイシン	Cleocin	リンコサミド 系	50～600 mg	75～500 mg	125～300 mg	225 mg Q12H
クロモリン ナトリウム	Intal/ Nasalcrom	肥満細胞 安定化剤	5～100 mg	7.5～75 mg	10～50 mg	20 mg Q12H
デキサメサゾン	Decadron	ステロイド系 抗炎症剤	0.1～4 mg	0.2～3 mg	0.2～2 mg	0.8 mg Q12H
ドルナーゼ アルファ	Pulmozyme	粘液溶解剤	0.5～5 mg	1～4 mg	2～3 mg	1. 5 mg Q12H
ドキシサイクリン	Vibramycin	テトラ サイクリン系	10～100 mg	15～80 mg	25～65 mg	27 mg Q12H
ラクトビオン酸 エリスロマイシン	Erythrocin	マクロライド 系	50～600 mg	60～350 mg	100～300 mg	150 mg Q8H
フルコナゾール	Diflucan	抗真菌剤	12.5～150 mg	20～70 mg	25～50 mg	30 mg Q12H
フルニソリド	Aerobid Nasalide	ステロイド系 抗炎症剤	0.1～4 mg	0.2～3 mg	0.2～2 mg	0.8 mg Q12H
フルルビ プロフェン	Ocufen	非ステロイド 系抗炎症剤	0.01～2 mg	0.05～1 mg	0.1～0.5 mg	0.15 mg Q12H
フルチカゾン	Flonase	ステロイド系 抗炎症剤	10～700 mcg (μ g)	25～400 mcg (μ g)	75～300 mcg (μ g)	200 mcg Q24H
ゲンタマイシン	Garamycin	アミノ グリコシド系	10～200 mg	30～150 mg	80～120 mg	95 mg Q8～12H
イブプロフェン	Motrin	非ステロイド 系抗炎症剤	25～400 mg	30～300 mg	50～150 mg	100 mg Q12H
イプラトロピウム	Atrovent	抗コリン 作用剤	10～700 mcg (μ g)	25～400 mcg (μ g)	75～300 mcg (μ g)	200 mcg Q12H
イトラコナゾール	Sporanox	抗真菌剤	12.5～150 mg	20～70 mg	25～50 mg	30 mg Q12H
ケトセラック	Acular	非ステロイド 系抗炎症剤	0.05～4 mg	0.1～2 mg	0.3～1 mg	0.5 mg Q12H
レボフロキサシン	Levaquin	キノロン系	40～200 mg	50～150 mg	60～80 mg	70 mg Q12H
リネゾリド	Zyvox	その他の 抗菌剤	50～600 mg	75～450 mg	100～300 mg	200 mg Q12H
ロラタジン	Claritin	抗ヒスタミン 剤	0.5～10 mg	1～7.5 mg	1～5 mg	2 mg Q12H

10

20

30

40

【表 2 C】

メロベネム	Merrin	カルバペネム系	200～75 mg	250～700 mg	300～500 mg	33 mg Q8H
メズロシリン	Mezlin	ペニシリン系	300～1500 mg	375～1000 mg	750～950 mg	833 mg Q6H
ミコナゾール	Monistat	抗真菌剤	12.5～300 mg	30～200 mg	50～100 mg	60 mg Q12H
モンテルカスト	Singulair	ロイコトリエン拮抗剤	0.5～15 mg	2～25 mg	3～15 mg	10 mg Q12H
ムピロシン	Bactroban	抗菌剤	1～25 mg	1.5～20 mg	2～15 mg	10 mg Q6～8H
ナフシリン	Unipen	ペニシリン系	250～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	600 mg Q8H
ネドクロミル	Tilade	肥満細胞安定化剤	1～25 mg	3～15 mg	5～12 mg	7 mg Q12H
オフロキサシン	Floxin	キノロン系	25～200 mg	50～175 mg	75～110 mg	90 mg Q12H
オキサシリン	Prostaphin	ペニシリン系	250～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	600 mg Q8H
オキシメタゾリン	Afrin	うっ血除去剤	0.05～0.5 mg	0.075～0.4 mg	0.1～0.3 mg	0.2 mg Q12H
フェニレフリン	Neo-Synephrine	うっ血除去剤	5～50 mg	10～35 mg	15～20 mg	10 mg Q12H
ピペラシリン	Pipracil	ペニシリン系	100～1000 mg	125～750 mg	250～600 mg	460 mg Q6H
ヨウ化カリウム		防腐剤	30～200 mg	40～150 mg	50～80 mg	60 mg Q12H
リファンピン	Rifadin	その他	500～5000 mg	1000～4000 mg	1500～3500 mg	2250 mg Q12H
タウロリン (Taurolin)	Taurolidine	非抗生物質性抗菌剤	5～200 mg	20～150 mg	40～120 mg	80 mg Q12H
テトラヒドロゾリジン (Tetrahydrozolidine)	Tizine	うっ血除去剤	0.05～0.5 mg	0.06～0.4 mg	0.1～0.3 mg	0.15 mg Q12H
チカルシリン＋クラブラン酸 (clavulanate)	Timentin	ペニシリン系	500～5000 mg	1000～4000 mg	1500～3500 mg	2250 mg Q6～8H
トブラマイシン	Nebcin	アミノグリコシド系	10～200 mg	30～150 mg	80～120 mg	95 mg Q8～12H
トリアムシノロン	Asthmacor Aristocort	ステロイド系抗炎症剤	0.05～3 mg	0.2～2.5 mg	0.5～2 mg	0.6mg Q12H
バンコマイシン	Vancocin	その他の抗生物質	50～400 mg	75～325 mg	125～250 mg	166 mg Q6～8H
キシロメタゾリン	Otrivin	うっ血除去剤	0.05～0.4 mg	0.075～0.3 mg	0.1～0.2 mg	0.125 mg Q12H
ザフィルルカスト	Accolate	ロイコトリエン拮抗剤	2～60 mg	4～50 mg	6～30 mg	20 mg Q12H

【0050】

抗生物質

本発明の製剤は、抗生物質をさらに含むことができる。さらに、2種以上の細菌生物が鼻－副鼻部の細菌感染に関与することがあるため、本製剤は、アモキシシリン、エリスロマイシン、またはセファドキシリンのような広域スペクトルの抗生物質を含むことができる。あるいは、活性スペクトルの異なる抗菌物質の組合せもまた、使用できる。本発明で用いる抗生物質の例を、下記の表3に示す。

【0051】

10

20

30

40

【表 3 A】

表 3

抗生物質および投与量

一般名	商標名	分類	好ましい 範囲	より 好ましい 範囲	最も 好ましい 範囲	最も 好ましい 投与量
アミカシン	Amikin	アミノ グリコシド系	1～800 mg	5～500 mg	50～300 mg	150 mg Q8H
アジスロマイシン	Zithromax	マクロライド 系	25～400 mg	75～300 mg	150～200 mg	167 mg Q12H
アズトレオナン	Azactam	モノバクタム	150～1000 mg	300～900 mg	475～750 mg	450 mg Q8H
セファゾリン	Ancef, Kefzol	セファロス ポリン系 (第一世代)	150～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	650 mg Q8H
セフェピム	Maxipime	セファロス ポリン系 (第四世代)	75～1000 mg	200～900 mg	575～700 mg	650 mg Q12H
セフォニシド	Moniacid	セファロス ポリン系 (第二世代)	150～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	600 mg Q24H
セファペラゾン	Cefobid	セファロス ポリン系 (第三世代)	150～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	600 mg Q12H
セフトキシム	Claforan	セファロス ポリン系 (第三世代)	150～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	600 mg Q8～12H
セフトetan	Cefotetan	セファロス ポリン系 (セファ マイシン系)	150～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	600 mg Q8～12H
セフォキシチン	Mefoxin	セファロス ポリン系 (セファ マイシン系)	150～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	600 mg Q12H
セフトジジム	Fortaz, Ceptaz	セファロス ポリン系 (第三世代)	150～1000 mg	300～900 mg	475～750 mg	550 mg Q12H
セフトゾキシム	Cefizox	セファロス ポリン系 (第三世代)	150～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	600 mg Q8～12H
セフトリアキソン	Rocephin	セファロス ポリン系 (第三世代)	150～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	650 mg Q12H
セフロキシム	Cefitin	セファロス ポリン系 (第二世代)	50～600 mg	200～520 mg	250～400 mg	285 mg Q8H
セファピリン	Cefadyl	セファロス ポリン系 (第一世代)	150～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	650 mg Q12H
シプロフロ キサシン	Cipro	キノロン系	15～200 mg	50～175 mg	750110 mg	90 mg Q12H

【表 3 B】

クリンダマイシン	Cleocin	リンコサミド系	25～600 mg	75～500 mg	125～300 mg	225 mg Q12H
ドキシサイクリン	Vibramycin	テトラサイクリン系	10～100 mg	15～80 mg	25～65 mg	27 mg Q12H
ラクツビオン酸 エリスロマイシン	Erythrocin	マクロライド系	25～600 mg	60～350 mg	100～300 mg	150 mg Q8H
ゲンタマイシン	Garamycin	アミノグリコシド系	1～800 mg	5～500 mg	50～300 mg	150 mg Q8H
カナマイシン	Kantrex	アミノグリコシド系	1～800 mg	5～500 mg	50～300 mg	150 mg Q8H
リネゾリド	Zyvox	その他の抗菌剤	25～600 mg	75～450 mg	100～300 mg	200 mg Q12H
メズロシリン	Mezlin	ペニシリン系	100～1500 mg	375～1000 mg	750～950 mg	833 mg Q6H
ムピロシン	Bactroban	抗菌剤	1～25 mg	1.5～20 mg	2～15 mg	10 mg Q6～8H
ナフシリン	Unipen	ペニシリン系	150～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	600 mg Q8H
ネチルマイシン	Netromycin	アミノグリコシド系	1～800 mg	5～500 mg	50～300 mg	150 mg Q8H
ネオマイシン	Mycifradin	アミノグリコシド系	1～800 mg	5～500 mg	50～300 mg	150 mg Q8H
オキサシリン	Prostaphin	ペニシリン系	150～1000 mg	300～900 mg	575～700 mg	600 mg Q8H
パロモマイシン	Humatin	アミノグリコシド系	1～800 mg	5～500 mg	50～300 mg	150 mg Q8H
ピペラシリン	Pipracil	ペニシリン系	50～1000 mg	125～750 mg	250～600 mg	460 mg Q6H
ストレプトマイシン		アミノグリコシド系	1～800 mg	5～500 mg	50～300 mg	150 mg Q8H
チカルシリン+ クラブラン酸 (clavulanaic)	Timentin	ペニシリン系	200～5000 mg	1000～4000 mg	1500～3500 mg	2250 mg Q6～8H
トブラマイシン		アミノグリコシド系	1～800 mg	5～500 mg	50～300 mg	150 mg Q8H
バンコマイシン	Vancocin	その他の抗生物質	25～400 mg	75～325 mg	125.250 mg	166 mg Q6～8H

【0053】

抗ウィルス剤

本発明の製剤は、治療上有効な量の抗ウィルス剤を1つまたは複数含むことができる。これらの物質は、単独に、または本発明のステロイド性物質と同時に投与することができる。抗ウィルス剤は、また、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、エドクスジン (edoxudine)、ガンシクロビル、フォスカネット、シドビル (cidovir) (ビスタイド)、ビトラサート (Vitrasert)、フォーミビルセン (Formivirsen)、HPMPA (9-(3-ヒドロキシ-2-ホスホノメトキシプロピル) アデニン)、PMEA (9-(2-ホスホノメトキシエチル) アデニン)、HPMPG (9-(3-ヒドロキシ-2-(ホスホノメトキシ)プロピル) グアニン)、PMEG (9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル] グアニン)、HPMPC (1-(2-ホスホノメトキシ-3-ヒドロキシプロピル) シトシン)、リバビリン、EICAR (5-エチニル-1-β-D-リボフラノシルイミダゾール-4-カルボキサミン)、ピラゾフリン (3-[β-D-リボフラノシル]-4-ヒドロキシピラゾール-5-カルボキサミン)、3-デアザグアニン (Deazaguanine)、GR-92938X (1-β-D-リボフラノシルピラゾール-3, 4-ジカルボキサミド)、LY253963 (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル-シアナミド)、RD3-0028 (1, 4-

ジヒドロ-2, 3-ベンゾジチイン (Benzodithiin)、CL387626 (4, 4'-ビス [4, 6-ジ [3-アミノフェニル-N, N-ビス (2-カルバモイルエチル) -スルホンイルイミノ] -1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ-ビフェニル-2, 2'-ニスルホン酸二ナトリウム塩、BABIM (ビス [5-アミジノ-2-ベンゾイミダゾリル] メタン)、およびNIH351を含むことができる。

【0054】

本明細書に記載された成分の、その他の適する投与量および治療方法は、2001年7月5日付けで公表されたUS2001/0006944A1に記載されており、これは全体が本明細書に参照として組み入れられる。

【0055】

その他の成分

本発明の製剤を、真菌誘導性鼻副鼻腔炎を含む鼻副鼻腔炎に付随する1つまたは複数の症状を、予防するか、軽減させるか、または除去するのに有効な量を、有効な頻度で、および有効な期間、哺乳動物に投与することができるならば、製剤はあらゆる形態であることができる。例えば、本発明の範囲内の製剤は、固体、液体、および/またはエアロゾルの形態であることができ、散剤、結晶性物質、ゲル剤、パスタ剤、軟膏、塗剤、クリーム、溶液、懸濁液、部分溶液、スプレー剤、噴霧剤、ミスト剤、噴霧吸入剤、チンキ剤、丸剤、カプセル剤、錠剤、およびゲルカプセル剤を含むが、これらに限定されない。さらに、製剤は、その他の成分、特に本明細書に記載された成分の混合物を含むことができる。例えば、本発明の範囲内の製剤は、1、2、3、4、5、またはそれ以上の異なる抗真菌剤、抗生物質、抗ウィルス剤、または本明細書に記載されたその他の成分を含むことができるが、これらに限定されない。さらに、本発明の範囲内の製剤は、薬学的に許容される水性賦形剤、薬学的に許容される固形賦形剤、ステロイド、粘液溶解剤、抗細菌剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、血管拡張剤、血管収縮剤、うっ血除去剤、ロイコトリエン阻害剤、抗コリン作用剤、抗ヒスタミン剤、治療用化合物、およびこれらの組合せを含むがこれらに限定されない、さらなる成分を含むことができる。このような抗ウィルス剤は、IMPDH阻害剤、ウィルス吸着侵入阻害剤、宿主細胞への融合阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、およびヌクレオシド類似体を含むことができる。

【0056】

一実施形態では、本製剤は鼻腔内投与に適したあらゆる形態で提供されることができる。別の代替の実施形態では、本発明の製剤は鼻腔内投与に適した溶液または懸濁液である。

【0057】

一実施形態では、本発明の製剤は、保存剤、懸濁剤、湿潤剤、等張化剤、および/または希釈剤を含むことができる。一実施形態では、本明細書で提供される製剤は、投与時に、生理学的に許容され、薬学的に適した1つまたは複数の懸濁液を、約0.01%から約95%、または約0.01%から約50%、または約0.01%から約25%、または約0.01%から約10%、または約0.01%から約5%含むことができる。本明細書で用いる薬学的に適した溶液は極性溶媒を含むが、これに限定されず、極性溶媒は水酸基またはその他の極性基を有する化合物を含むが、これらに限定されない。溶媒は、水、またはエタノール、イソプロパノール、およびグリコール (プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、およびポリオキシエチレンアルコールを含む) のようなアルコールを含むが、これらに限定されない。極性溶媒もまた、プロトン性溶媒を含み、プロトン性溶媒は、水、1つまたは複数の薬学的に許容される塩 (類) を含む水性生理食塩水、アルコール、グリコール、またはそれらの混合を含むが、これらに限定されない。1つの別の実施形態では、本製剤で使用する水は、薬物に使用するのに適切な規制上の必要条件を満たすか、またはそれを上回るものでなければならない。

【0058】

本明細書のある実施形態では、本発明の製剤のpHは、約2.0から約9.0である。

場合によっては、本発明の製剤は、pH緩衝剤を含むことができる。例えば、緩衝剤は、鼻腔内投与に際し生理学的に許容され、薬学的に適したあらゆる知られた緩衝剤を含むことができる。緩衝剤は、製剤のpHを、例えば約3.0から約7.0の間に保つために加えることができる。

【0059】

本製剤の一部として、無菌状態または十分量の抗微生物用の保存剤が提供されることがある。本発明のある製剤は鼻腔内投与を目的としているため、病原性生物が存在しないのが好ましい。無菌懸濁液には、懸濁製剤が鼻腔内投与される時に汚染菌が個体に侵入する可能性を低下させ、その結果日和見感染の機会を減少させるという利点がある。無菌状態を達成するために考えられるプロセスは、当技術分野で知られているあらゆる適切な無菌方法を含むことができる。

10

【0060】

一実施形態では、本発明の製剤は無菌状態のもとで製造され、ステロイド性抗炎症剤は無菌的な環境中で微粉化され、無菌的条件のもとで混合および包装がなされる。1つの別の実施形態では、本製剤中の1つまたは複数の成分は、蒸気、ガンマ線放射により滅菌するか、または適切な場合には、滅菌済みステロイド粉末、およびその他の滅菌済み成分を使用するか、もしくは混合して調製することができる。また、製剤は、無菌的条件のもとで調製し、扱ってもよく、または包装前、もしくは包装後に滅菌してもよい。

【0061】

滅菌に加えて、または滅菌の代わりに、本発明の製剤は、微生物汚染の可能性を最小にするために、薬学的に許容される保存剤を含むことができる。さらに、製剤の安定性を向上させるために、本製剤に薬学的に許容される保存剤を使用することができる。しかし、治療される組織が刺激物に敏感であることもあるため、あらゆる保存剤は安全のために選択しなければならないことに注意すべきである。本明細書で用いるのに適する保存剤は、フェニルエチルアルコール、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、または安息香酸ナトリウムのような安息香酸塩を含む、病原性粒子による汚染から溶液を保護するものを含むが、それらに限定されない。本製剤で用いる保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、またはフェニルエチルアルコールが好ましい。ある実施形態では、本明細書の製剤は、約0.01%から約1.0% w/wの塩化ベンザルコニウム、または約0.01%から約1% v/wのフェニルエチルアルコールを含む。保存剤もまた、製剤の全重量または全体積の約0.01%から約1%、好ましくは約0.002%から約0.02%の量で存在することができる。

20

30

【0062】

本明細書で提供される製剤はまた、1つまたは複数の乳化剤、湿潤剤、または懸濁剤を、w/wで、約0.01%から約90%、または約0.01%から約50%、または約0.01%から約25%、または約0.01%から約10%、または約0.01%から約1%含むことができる。本明細書で用いるそのような物質は、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪エステルまたはポリソルベートを含むが、それらに限定されず、これらは、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレイン酸塩(ポリソルベート80)、ポリソルベート20(ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウリン酸塩)、ポリソルベート65(ポリオキシエチレン(20)ソルビタントリステアリン酸塩)、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレイン酸塩、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミチン酸塩、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアリン酸塩、レシチン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カルシウム、プロパン-1,2-ジオールアルギン酸、寒天、カラゲニン、ロカストビーンガム、グアルゴム、トラガカントゴム、アラビアゴム、キサントガン、カラヤゴム、ペクチン、アミド化ペクチン、アンモニウムホスファチド、微晶質セルロース、メチルセルロース、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、エチルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、脂肪酸のナトリウム塩、カリウム塩、およびカルシウム塩、脂肪酸のモノグリセリドおよびジグリセリド、脂肪酸のモノグリセリド

40

50

およびジグリセリドの酢酸エステル、脂肪酸のモノグリセリドおよびジグリセリドの乳酸エステル、脂肪酸のモノグリセリドおよびジグリセリドのクエン酸エステル、脂肪酸のモノグリセリドおよびジグリセリドの酒石酸エステル、脂肪酸のモノグリセリドおよびジグリセリドのモノアセチル酒石酸エステルおよびジアセチル酒石酸エステル、脂肪酸のモノグリセリドおよびジグリセリドの酢酸エステルおよび酒石酸エステルの混合、脂肪酸のショ糖エステル、スクログリセリド、脂肪酸のポリグリセロールエステル、ヒマシ油の重合脂肪酸のポリグリセロールエステル、脂肪酸のプロパン-1,2-ジオールエステル、ステアロイル-2-乳酸ナトリウム、ステアロイル-2-乳酸カルシウム、ステアロイル酒石酸 (stea royl tartrate)、ソルビタンモノステアリン酸エステル、ソルビタントリスステアリン酸エステル、ソルビタンモノ라우リン酸エステル、ソルビタンモノオレイン酸エステル、ソルビタンモノパルミチン酸エステル、セッケンボク (qu illaia) 抽出物、大豆油の二量体化脂肪酸のポリグリセロールエステル、酸化的重合をした大豆油、およびペクチン抽出物を含むが、これらに限定されない。本明細書のある実施形態では、本製剤は、ポリソルベート80、微晶質セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび／またはデキストロースを含む。

【0063】

本製剤は、薬学的に適した1つまたは複数の賦形剤および添加剤を、w/wで約0.01%から約90%、または約0.01%から約50%、または約0.01%から約25%、または約0.01%から約10%、または約0.01%から約1%さらに含むことができる。一般的に、賦形剤および添加剤は、薬学的に活性がないか、または少なくとも必要な薬学的活性はない。これらの濃度は、選択した物質により異なることがあるが、これらの物質が存在するか、もしくは存在しないか、またはそれらの濃度については、本発明にとって重要な特徴ではない。賦形剤および添加剤は、界面活性剤、保湿剤、安定剤、錯化剤、抗酸化剤、または当技術分野で知られたその他の添加物を含むことができるが、これらに限定されない。錯化剤は、エチレンジアミンテトラ酢酸 (EDTA) またはその塩、例えば二ナトリウム塩、クエン酸、ニトロトリ酢酸、およびそれらの塩を含むが、これらに限定されない。別の実施形態では、特に本明細書で提供される懸濁液製剤では、錯化剤はエデト酸ナトリウムである。一実施形態では、組成物は、約0.05mg/mLから約0.5mg/mL、または約0.1mg/mLから約0.2mg/mLの濃度のエデト酸ナトリウムを含む。また、例えば、本発明の製剤は、粘膜の乾燥を防ぎ刺激を予防するために、約0.001重量%から約5重量%の湿潤剤を含むことができる。薬学的に許容される湿潤剤の種類のうちあらゆるものが使用でき、例えば、ソルビトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、およびそれらの混合が含まれる。

【0064】

本明細書で提供される製剤はまた、本製剤のあらゆる成分の溶解性を上昇させるために、1つまたは複数の溶剤または補助溶剤を、w/wで、約0.01%から約90%、または約0.01%から約50%、または約0.01%から約25%、または約0.01%から約10%、または約0.01%から約10%含むことができる。本明細書で用いる溶剤または補助溶剤は、ヒドロキシル化された溶剤、または他の薬学的に許容される極性溶剤を含むが、これらに限定されず、例えばアルコール (イソプロピルアルコールを含む)、グリコール (例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロールなど)、およびポリオキシエチレンアルコールなどである。別の実施形態では、本発明の製剤は、当技術分野で知られた1つまたは複数の慣用の希釈剤を含むことができる。好ましい希釈剤は、精製水である。

【0065】

等張化剤は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化亜鉛、塩化カルシウム、およびそれらの混合物を含むことができるが、これらに限定されない。その他の浸透圧調整剤はまた、マンニトール、グリセロール、デキストロース、またはそれらの混合物を含むことができるが、これらに限定されない。別の実施形態では、本製剤は、w/wで約0.01%から約10%、またはw/wで約1%から約8%、またはw/wで約1%から約6%、好ま

しくは約5w/w%を含む。好ましい浸透圧調整物質は、デキストロース無水物である。

【0066】

1つの別の実施形態では、本発明の製剤は安定である。本明細書で用いられるように、本明細書で提供される製剤の安定性とは、所定の温度で、活性成分の最初の量の80%、85%、90%、または95%を超える量が製剤中に存在する時間の長さを意味する。例えば、本明細書で提供される製剤は、約15℃から約30℃の間で保存することができ、少なくとも1、2、12、18、24、または36カ月間安定を保つ。また、製剤を25℃で1、2、12、18、24、または36カ月を超えて保存した後、これを必要とする患者に投与するのに適することができる。また、別の代替の実施形態では、アレニウスの法則 (Arrhenius Kinetics) を使用し、約15℃から約30℃の間で、1、2、12、18、24、または36カ月を超えて製剤を保存した後、活性物質の最初の量の80%を超える、または85%を超える、または90%を超える、または95%を超える量が残存する。

10

【0067】

本発明の製剤は、当技術分野で知られた慣用の方法、またはそのような方法に少々変更を加えたものにより、製造されることができる。例えば、それが適切な場合には、成分を可溶化するために、周囲の温度、または温度を上昇させて、本明細書に記載された成分を完全に混合することにより、製剤を製造することができる。

【0068】

特定の粒度分布プロファイルを有する、例えばプロピオン酸フルチカゾンおよびジプロピオン酸ベクロメタゾンのような本発明のステロイド性抗炎症剤の製剤は、当技術分野で知られたあらゆる慣用の方法により、またはそのような方法を少々変更することにより得られることができる。例えば、薬物粒子の懸濁液は、「ジェットミル」(液体粉碎における高圧粒子)技法にかけると、速やかに粒子サイズを細かくすることができる。粒子サイズをマイクロメートルの範囲に細かくするための、他の知られた方法には、超音波エネルギーおよびその他の技術を適用する機械式ミルが含まれる。

20

【0069】

さらに、本発明の製剤は、以下のいずれかの成分を含むことができる：(i)抗ヒスタミン剤、(ii)非ステロイド系抗炎症剤、(iii)うっ血除去剤、(iv)粘液溶解剤、(v)抗コリン作用剤、または(vi)肥満細胞安定化剤。これらの成分の例は、2002年5月23日発行U. S. 2002/0061281 A1にみられる。この参考文献は、参照として本明細書に全体が組み入れられる。

30

【0070】

1つの別の実施形態では、本発明は、α溶血性レンサ球菌、β溶血性レンサ球菌、カタル球菌、類ジフテリア菌、インフルエンザ菌(βラクタマーゼ陽性のものおよび陰性のもの)、モラクセラ種、緑膿菌、シュードモナスマルトフィリア(Pseudomonas maltophilia)、霊菌、黄色ブドウ球菌、肺炎レンサ球菌、アスペルギルス属、ムコール属、およびカンジダアルビカンズ、フルサリウム(Flusarium)、カルブラリア(Curvularia)、クリプトコッカス、コクシジオイデス、およびヒストプラズマにより引き起こされる鼻副鼻腔炎の治療に有用であることができる医薬組成物を対象とする。

40

【0071】

投与方法

本製剤の投与は、本製剤を鼻一副鼻粘膜と接触させるあらゆるタイプの投与であることができる。直接鼻腔内投与は、投与された物質が表皮を通りぬける前に鼻一副鼻粘膜と接触するという条件で、鼻灌注、鼻噴霧、鼻吸入、および浸潤させたガーゼなどによる鼻湿布などを含むが、これらに限定されない。さらに、例えば、針またはカテーテル管を用いて鼻一副鼻腔中に注入することも、投与される物質が針またはカテーテル管を除いた後、および表皮を通りぬける前に鼻一副鼻粘膜と接触するという条件であれば、直接鼻腔内投与であると考えられる。本製剤を鼻腔内に直接投与するためにあらゆる装置を用いること

50

ができ、シリンジ、バルブ、吸入器、キャニスター、スプレー缶、ネブライザー、およびマスクが含まれるが、これらに限定されない。

【0072】

鼻－副鼻構造に対する間接投与としては、投与される物質が鼻－副鼻粘膜と接触するという条件で、経口投与、静脈内投与、皮内投与、および腹膜内投与が含まれることができるが、これらに限定されない。さらに、鼻－副鼻構造に物質を間接的に投与するために、あらゆる装置を用いることができ、シリンジ、および制御放出カプセルが含まれるが、これらに限定されない。

【0073】

本製剤は、本製剤の投与に適する慣用の方法で包装することができる。様々なタイプの鼻用製剤用のスプレー投与容器が過去に知られており、その容器の材質が製剤と適合性があるならば、実質的にすべてが同じように本製剤に適する。一実施形態では、本明細書における本発明の製剤は、ミストとして分散し各鼻孔内に向けることができるような容器内に包装されている。例えば、容器は可撓性のプラスチックで作られていることがあり、容器の側部を押すとノズルを通して鼻孔内に飛沫が押し出されるようになっている。また、小さなポンプボタンにより、空気を容器内に流入させ、ボタンを押すと戻る作用で液体の飛沫が排出されるようになっていることもある。

【0074】

別の実施形態では、本発明の製剤は、使用者および溶液の成分に対して不活性なガスとともに、加圧されて容器内に包装されている。ガスは、容器内で圧力を受けると分解されることがあるか、または分解生成物として、もしくは反応生成物としてガスを形成する固体材料の分解、もしくは反応により、生成されることがある。本明細書で用いられることができる不活性ガスで適するものには、窒素、アルゴン、および二酸化炭素が含まれる。また、本明細書の製剤は、スプレーまたはエアロゾルとして投与されることができ、その場合、製剤は加圧された容器内に、ジクロロジフルオロメタン、またはクロロトリフルオロエチレン、またはその他の高圧ガスのような、液体高圧ガスとともに包装される。

【0075】

好ましくは、本製剤は、ポンプを発動させるたびに一定体積の製剤（すなわち、スプレー単位あたり）を分配するような、定量噴射式ポンプ、または計量噴射ポンプに包装される。滴下またはその他の局所用形態の投与用には、本明細書の製剤は、慣例的なドロPPER／クロージャ装置で提供される容器に好適に包装されることができ、この装置はピペットまたはそれに類似したものを含み、実質的に一定体積の製剤を分配するものが好ましい。

【0076】

治療方法

本発明はまた、真菌誘導性鼻副鼻腔炎を含む、鼻副鼻腔炎を治療する方法を目的としたものである。一実施形態では、本発明による鼻副鼻腔炎治療方法は、それを必要とする哺乳動物に本発明の製剤の治療上有効な量を投与するステップを含む。製剤は、本発明のステロイド性物質の単独、または抗真菌剤、抗生物質、もしくは抗ウィルス剤との組合せを含むことができる。製剤は、鼻腔内投与をするのが好ましい。一実施形態では、製剤は鼻－副鼻粘膜に直接投与される。別の実施形態では、製剤は定量噴射式ポンプにより鼻腔内投与される。一般的には、本明細書に記載されたあらゆる活性成分に関する、あらゆる個体の治療方針は、その医師が速やかに決定できる。

【0077】

本発明の方法は、真菌誘導性鼻副鼻腔炎を含む、鼻副鼻腔炎の1つまたは複数の症状を治療するのに十分な期間または頻度で、本発明の製剤を投与することをさらに含むことができる。例えば、約1日から約100日もしくはそれを超える間、またはそのような真菌誘導性鼻副鼻腔炎が治療されるまで、1日1回から約10回まで、製剤を投与することができる。一実施形態では、本発明の方法は、真菌誘導性鼻副鼻腔炎と診断された哺乳動物に、治療上有効な量の抗真菌剤およびステロイド性抗炎症剤を含む製剤を、定量噴射式ポ

ンプにより鼻腔内に、2週間までの間、1日1回から3回投与することを含む。別の実施形態では、本製剤の投与は、本製剤を1、2、3、4、5、6、7、または8回、鼻一副鼻粘膜に、1日1、2、3、4、または5回適用することを含むことがある。

【0078】

別の実施形態では、本発明の方法の製剤は、抗生物質をさらに含む。しかし、抗生物質を投与する際は、医師はその地域における薬剤耐性菌の発生率を心に留め、また患者の全体的な健康状態を考慮しなければならない。感染からの通常の回復を妨げることがあり、および／または合併症に罹患しやすくなる可能性がある疾患（例えば、真性糖尿病、慢性肺疾患、喘息、のう胞性繊維症、および免疫不全）に対し、特別注意を払わなければならない。さらに、医師は抗生物質を選択する際、患者が免疫不全であるか否かを考慮すべきである。一実施形態では、抗生物質は1日から約10週間にわたり投与される。別の実施形態では、抗生物質は、約1日から約28日間投与される。

10

【0079】

したがって、本発明は、鼻一副鼻部における細菌感染に関連した真菌誘導性鼻副鼻腔炎を治療する方法を提供し、前記細菌感染が治癒するまで、抗真菌剤、ステロイド性抗炎症剤、および抗生物質を含む製剤を投与するステップと、その後、抗真菌剤およびステロイド性抗炎症剤を含む製剤を投与するステップとを含む。

【0080】

別の実施形態では、本発明は、真菌誘導性鼻副鼻腔炎を治療する方法を提供し、ステロイド性抗炎症剤の単独、または抗真菌剤、抗生物質、または抗ウィルス物質と組み合わせたもの、もしくは結合したものを含む製剤を投与するステップを含む。例えば、ステロイド性物質は、抗真菌剤もしくは抗生物質と別々に投与することができ、または各成分を同時に（例えば、1つの製剤で）、並行して、続けて、または逐次投与することができる。別の実施形態では、各成分をそれぞれ独自の製剤で単独に、また、その特定の成分に対する適当な投薬量計画に従って投与する。ステロイド性物質、抗真菌剤、抗生物質、または抗ウィルス剤の好適な投薬量計画は、当業者には知られている。

20

【実施例】

【0081】

本明細書の実施例1～5を、本発明の製剤および方法を例示するために提供するが、予測的实施例であり、限定するものではない。製剤を得るか、または製剤を最も効果的にするために、特定の組成を変更することができること、また変更をする必要があるかもしれないということを理解した上で、これらの実施例が提示される。以下の予測的实施例に対するそのような変更は、もし必要ならば、当業者には通常のことで理解できることであり、本発明を限定するために用いるものではない。

30

【0082】

予測的实施例1～5は、細菌感染に関連した真菌誘導性鼻副鼻腔炎に罹患している個体の鼻一副鼻粘膜に投与するのに適すると思われる。製剤は、無菌であってよい。ステロイド、抗生物質、抗真菌剤、および本明細書に記載された他の成分は、同一製剤で投与することがあるか、または別々に投与することがあるか、またはこれらの組合せでもよい。

40

実施例1

【0083】

【表 4】

アムホテリシンB	2.0～100.0 mg/ml
硫酸ネオマイシン	5.0～100.0 mg/ml
フェニルエチルアルコール	0.5～10.0 mg/ml
プロピオン酸フルチカゾン	0.25～1.0 mg/ml
微晶性セルロース	5.0～15.0 mg/ml
ポリソルベート80	0.1～1.0 mg/ml
精製水	十分な量

10

【0084】

実施例1は、本発明の製剤の予測的实施例であり、ここで、プロピオン酸フルチカゾン粒子の約10%が0.70ミクロン未満の粒子サイズを有し、プロピオン酸フルチカゾン粒子の約25%が、1.30ミクロン未満の粒子サイズを有し、プロピオン酸フルチカゾン粒子の約50%が、2.5ミクロン未満の粒子サイズを有し、プロピオン酸フルチカゾン粒子の約75%が、4.0ミクロン未満の粒子サイズを有し、プロピオン酸フルチカゾン粒子の約90%が、6.0ミクロン未満の粒子サイズを有し、プロピオン酸フルチカゾン粒子の90%を超えるか、または約100%が、10ミクロン未満の粒子サイズを有する。実施例1の溶液は、当業者に知られた方法で作られることができる。

20

実施例2

【0085】

【表 5】

フルコナゾール	1.0～20.0 mg/ml
硫酸ネオマイシン	5.0～100.0 mg/ml
フェニルエチルアルコール	0.5～10.0 mg/ml
プロピオン酸フルチカゾン	0.25～1.0 mg/ml
微晶性セルロース	5.0～15.0 mg/ml
ポリソルベート80	0.1～1.0 mg/ml
精製水	十分な量

30

【0086】

実施例2は、本発明の製剤の予測的实施例であり、ここで、プロピオン酸フルチカゾン粒子の約10%が0.70ミクロン未満の粒子サイズを有し、プロピオン酸フルチカゾン粒子の約25%が、1.30ミクロン未満の粒子サイズを有し、プロピオン酸フルチカゾン粒子の約50%が、2.5ミクロン未満の粒子サイズを有し、プロピオン酸フルチカゾン粒子の約75%が、4.0ミクロン未満の粒子サイズを有し、プロピオン酸フルチカゾン粒子の約90%が、6.0ミクロン未満の粒子サイズを有し、プロピオン酸フルチカゾン粒子の90%を超えるか、または約100%が、10ミクロン未満の粒子サイズを有する。実施例2の溶液は、当業者に知られた方法で作られることができる。

40

実施例3

【0087】

【表 6】

アムホテリシンB	2.0～100.0 mg/ml
硫酸ネオマイシン	5.0～100.0 mg/ml
塩化ベンザルコニウム	0.1～0.5 mg/ml
デキストロース	20.0～100.0
フェニルエチルアルコール	0.5～10.0 mg/ml
ジプロピオン酸ベクロメタゾン	0.25～1.0 mg/ml
精製水	十分な量

10

【0088】

実施例 3 は、本発明の製剤の予測的実施例であり、ここで、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の約 10 % が 0.40 ミクロン未満の粒子サイズを有し、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の約 25 % が、0.70 ミクロン未満の粒子サイズを有し、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の約 50 % が、1.3 ミクロン未満の粒子サイズを有し、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の約 75 % が、2.0 ミクロン未満の粒子サイズを有し、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の約 90 % が、3.0 ミクロン未満の粒子サイズを有し、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の 90 % を超えるか、または約 100 % が、6.0 ミクロン未満の粒子サイズを有する。実施例 3 の溶液は、当業者に知られた方法で作られることができる。

20

実施例 4

【0089】

【表 7】

フルコナザール	1.0～20.0 mg/ml
硫酸ネオマイシン	5.0～100.0 mg/ml
塩化ベンザルコニウム	0.1～0.5 mg/ml
デキストロース	20.0～100.0
フェニルエチルアルコール	0.5～10.0 mg/ml
ジプロピオン酸ベクロメタゾン	0.25～1.0 mg/ml
精製水	十分な量

30

【0090】

実施例 4 は、本発明の製剤の予測的実施例であり、ここで、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の約 10 % が 0.40 ミクロン未満の粒子サイズを有し、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の約 25 % が、0.70 ミクロン未満の粒子サイズを有し、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の約 50 % が、1.3 ミクロン未満の粒子サイズを有し、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の約 75 % が、2.0 ミクロン未満の粒子サイズを有し、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の約 90 % が、3.0 ミクロン未満の粒子サイズを有し、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の 90 % を超えるか、または約 100 % が、6.0 ミクロン未満の粒子サイズを有する。実施例 4 の溶液は、当業者に知られた方法で作られることができる。

40

実施例 5

【0091】

50

【表 8】

フルコナゾール	1.0～20.0 mg/ml
塩化ベンザルコニウム	0.1～0.5 mg/ml
デキストロース	20.0～100.0
フェニルエチルアルコール	0.5～10.0 mg/ml
ジプロピオン酸ベクロメタゾン	0.25～1.0 mg/ml
精製水	十分な量

10

【0092】

実施例 5 は、本発明の製剤の予測的实施例であり、ここで、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の約 10 % が 0.40 ミクロン未満の粒子サイズを有し、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の約 25 % が、0.70 ミクロン未満の粒子サイズを有し、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の約 50 % が、1.3 ミクロン未満の粒子サイズを有し、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の約 75 % が、2.0 ミクロン未満の粒子サイズを有し、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の約 90 % が、3.0 ミクロン未満の粒子サイズを有し、ジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の 90 % を超えるか、または約 100 % が、6.0 ミクロン未満の粒子サイズを有する。実施例 5 の溶液は、当業者に知られた方法で作られることができる。

20

【0093】

本明細書の実施例は、例示のためにのみ示される。それらの実施例は、本発明の範囲を限定しようとするものではない。さらに、当業者には明らかであるように、本明細書に記載された実施形態に対し、様々な変更形態および修正形態があろうことは、理解すべきである。そのような変更形態および修正形態は、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、かつ、本発明に伴う利点を損なうことなく、加えることができる。したがって、そのような変更形態および修正形態は、添付する特許請求の範囲に含まれることが意図される。また、本発明は、本明細書に記載された要素またはステップを適切に含むか、これらからなるか、または本質的にこれらからなることができる。さらに、本明細書に記載された発明は、本発明で具体的に開示されていない任意の要素または任意のステップを適宜含むことができるか、これらがなくても好適に実施できる。さらに、本明細書に記載されている 1 つまたは複数のステップは、別のステップと同時に行うことができる。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/7036 (2006.01)		A 6 1 K 31/7036
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)		A 6 1 K 31/7048
A 6 1 P 11/02 (2006.01)		A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/10 (2006.01)		A 6 1 P 31/10
A 6 1 P 31/12 (2006.01)		A 6 1 P 31/12
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 47/18 (2006.01)		A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 9/10 (2006.01)		A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 9/08 (2006.01)		A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 9/12 (2006.01)		A 6 1 K 9/12
A 6 1 K 47/38 (2006.01)		A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/36 (2006.01)		A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/34 (2006.01)		A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/10 (2006.01)		A 6 1 K 47/10
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 31/04
C 0 7 J 31/00 (2006.01)		C 0 7 J 31/00
C 0 7 J 5/00 (2006.01)		C 0 7 J 5/00

(31)優先権主張番号 10/657,550

(32)優先日 平成15年9月4日(2003.9.4)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100106138

弁理士 石橋 政幸

(74)代理人 100120628

弁理士 岩田 慎一

(74)代理人 100127454

弁理士 緒方 雅昭

(72)発明者 チャウドライ、 イムティアズ

アメリカ合衆国 9 4 5 5 8 カリフォルニア州 ナパ ゴールデン ゲート サークル 7 6

審査官 岩下 直人

- (56)参考文献 特表2002-528484 (JP, A)
 国際公開第2002/000199 (WO, A1)
 特表2003-512892 (JP, A)
 国際公開第01/049263 (WO, A1)
 特表平10-500420 (JP, A)
 欧州特許出願公開第00343268 (EP, A1)
 特表平06-506231 (JP, A)
 国際公開第2003/020219 (WO, A1)
 特表2001-520188 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/56

A61K 9/08

A61K 9/10
A61K 9/12
A61K 31/4196
A61K 31/496
A61K 31/522
A61K 31/573
A61K 31/7036
A61K 31/7048
A61K 45/00
A61K 47/10
A61K 47/18
A61K 47/34
A61K 47/36
A61K 47/38
A61P 11/02
A61P 29/00
A61P 31/04
A61P 31/10
A61P 31/12
C07J 5/00
C07J 31/00