【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25年2月14日(2013.2.14)

【公表番号】特表2012-513403(P2012-513403A)
【公表日】平成24年6月14日(2012.6.14)
【年通号数】公開・登録公報2012-023
【出願番号】特願2011-542539(P2011-542539)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　38/00　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/72　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/12　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　13/02　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/16　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/20　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　37/02
Ａ６１Ｋ　 9/72
Ａ６１Ｋ　 9/12
Ａ６１Ｐ　13/02
Ａ６１Ｋ　47/16
Ａ６１Ｋ　47/20

【手続補正書】
【提出日】平成24年12月19日(2012.12.19)
【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】
患者集団のメンバーにおいて、その集団のメンバーが低ナトリウム血症を発症し得る危険性を低減しながら、抗利尿効果を誘導するための安全ディスペンサーであって、
該ディスペンサーは、
デスモプレシン調製物および鼻粘膜浸透増強剤を含む組成物が、複数回の薬剤用量を構成するために十分な量で、リザーバー内に配置されているリザーバーであって、該組成物は、５％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、リザーバーと、
該リザーバーと連絡している出口と、
該リザーバーから該出口を通して、そして患者の鼻腔内表面へ、スプレーの形態の該組成物の計測した用量を逐次的に投薬するための手動で作動可能なポンプと、を備え、
それぞれのスプレーの用量は、該患者集団のメンバーにおいて、血中で１８ｐｇ／ｍｌより低い標的C_{max}を達成するように、該患者の体重１キログラムあたり０．５ｎｇのデスモプレシンから該患者の体重１キログラムあたり７５ｎｇのデスモプレシンの範囲内に制限されており、
同じ容積からなるそれぞれの逐次的なスプレー用量は、鼻腔内粘膜を通じた薬剤輸送による、デスモプレシンの最大血中濃度（C_{max}）の送達を該患者において確立するために十分であり、該デスモプレシンの最大血中濃度は、同じ標的C_{max}を達成するように設計された、デスモプレシンの皮下用量によって生じるC_{max}の変動係数と同様の変動

係数を有する、
ディスペンサー。
【請求項２】
それぞれの逐次的なスプレー用量は、前記皮下用量の前記変動係数の５０％以内の変動係数を有するデスモプレシンのＣ$_{max}$を前記患者において確立する、請求項１に記載のディスペンサー。
【請求項３】
それぞれの逐次的なスプレー用量は、前記皮下用量の前記変動係数の２５％以内の変動係数を有するデスモプレシンのＣ$_{max}$を前記患者において確立する、請求項２に記載のディスペンサー。
【請求項４】
それぞれの逐次的なスプレー用量は、１００％以下で変動する、逐次投与される用量におけるデスモプレシンのＣ$_{max}$を、前記患者において確立する、請求項１～３のいずれか一項に記載のディスペンサー。
【請求項５】
それぞれの逐次的なスプレー用量は、５０％以下で変動する、逐次投与される用量におけるデスモプレシンのＣ$_{max}$を、前記患者において鼻腔内送達によって確立する、請求項４に記載のディスペンサー。
【請求項６】
それぞれの逐次的なスプレー用量は、以下の血中濃度範囲（血中でｐｇ／ｍｌ）：１～３、２～５、３～６、４～７、５～８、６～９、７～１０、のうちのいずれか１つの範囲内のデスモプレシンのＣ$_{max}$を、前記患者において確立する、請求項１～５のいずれか一項に記載のディスペンサー。
【請求項７】
それぞれのスプレー用量は、前記患者集団のメンバーにおいて、血中で約１５ｐｇ／ｍｌより低い標的Ｃ$_{max}$を達成するように制限される、請求項１～５のいずれか一項に記載のディスペンサー。
【請求項８】
それぞれのスプレー用量は、前記患者集団のメンバーにおいて、血中で約１０ｐｇ／ｍｌより低い標的Ｃ$_{max}$を達成するように制限される、請求項７に記載のディスペンサー。
【請求項９】
前記用量の投薬後、前もって決定した時間間隔の間、前記リザーバーからの２回目のデスモプレシン用量の投薬を阻害する手段をさらに含む、請求項１～８のいずれか一項に記載のディスペンサー。
【請求項１０】
前記組成物が、約６時間より短い間にわたって標的患者集団において抗利尿を誘導するように処方される、請求項１～９のいずれか一項に記載のディスペンサー。
【請求項１１】
前記組成物が、約２～４時間の間にわたって標的患者集団において抗利尿を誘導するように処方される、請求項１０に記載のディスペンサー。
【請求項１２】
前記組成物が、約４～７時間の間にわたって標的患者集団において抗利尿を誘導するように処方される、請求項１～９のいずれか一項に記載のディスペンサー。
【請求項１３】
前記組成物が、小児の標的集団、３５ｋｇより軽い体重の小児の標的集団、３５～５０ｋｇの間の体重の小児の標的集団、成人女性の標的集団、成人男性の標的集団、５０～７５ｋｇの間の体重の女性の標的集団、７０～８５ｋｇの間の体重の男性の標的集団、または８５ｋｇより重い体重の男性の標的集団からなる群より選択される標的集団のうちの１つのために処方される、請求項１～１２のいずれか一項に記載のディスペンサー。

【請求項１４】
Ｄ１０については２０μｍであり、Ｄ９０については約３００μｍまでの範囲の平均容積分布を有する複数の滴を含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載のディスペンサー。
【請求項１５】
前記浸透増強剤が、大環状の、エステル、ジエステル、アミド、ジアミド、アミジン、ジアミジン、チオエステル、ジチオエステル、チオアミド、ケトンまたはラクトンからなる群より選択される、請求項１～１４のいずれか一項に記載のディスペンサー。
【請求項１６】
前記組成物が、１０％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、請求項１～１５のいずれか一項に記載のディスペンサー。
【請求項１７】
前記組成物が、１５％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、請求項１６に記載のディスペンサー。
【請求項１８】
前記組成物が、２０％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、請求項１７に記載のディスペンサー。
【請求項１９】
保存剤を含まない、請求項１～１８のいずれか一項に記載のディスペンサー。
【請求項２０】
前記ポンプが、前記組成物の投薬の後の、細菌で汚染された周囲空気の充填を防止する、請求項１～１９のいずれか一項に記載のディスペンサー。
【請求項２１】
前記ディスペンサーは、鼻腔内粘膜を通じた薬剤輸送による、デスモプレシンの血中濃度の送達を前記患者において確立し、該デスモプレシンの血中濃度は、該患者の片方または両方の外鼻孔に投薬されたデスモプレシンの量と実質的に直接比例する、請求項１～２０のいずれか一項に記載のディスペンサー。
【請求項２２】
患者集団のメンバーにおいて、該集団のメンバーが低ナトリウム血症を発症し得る危険性を低減しながら、抗利尿効果を誘導するための安全ディスペンサーであって、
該ディスペンサーは、
デスモプレシン調製物および鼻粘膜浸透増強剤を含む組成物が、複数回の薬剤用量を構成するために十分な量でリザーバー内に配置されているリザーバーであって、該組成物は、５％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、リザーバーと、
該リザーバーと連絡している出口と、
該リザーバーから該出口を通して、そして患者の鼻腔内表面へ、スプレーの形態の該組成物の計測した用量を逐次的に投薬するための手動で作動可能なポンプと、を備え、
それぞれのスプレー用量は、該患者集団のメンバーにおいて、血中で約１５＋／－３ｐｇ／ｍｌより低い標的C_{max}を達成するように、該患者の体重１キログラムあたり０．５ｎｇのデスモプレシンから該患者の体重１キログラムあたり７５ｎｇのデスモプレシンの範囲内に制限されており、
該ディスペンサーは、鼻腔内粘膜を通じた薬剤輸送によって、該患者の片方または両方の外鼻孔に投薬されたデスモプレシンの量と実質的に直接比例する、約１５＋／－３ｐｇ／ｍｌより低い範囲のデスモプレシンの血中濃度の送達を該患者において確立するために十分である、
ディスペンサー。
【請求項２３】
それぞれの逐次的なスプレー用量は、鼻腔内粘膜を通した薬剤輸送による、デスモプレシンの最大血中濃度（C_{max}）の送達を前記患者において確立し、該デスモプレシンの

最大血中濃度は、同じ標的C_{max}を達成するように設計された、デスモプレシンの皮下用量によって生じるC_{max}の変動係数の５０％以内の変動係数を有する、請求項２２に記載のディスペンサー。

【請求項２４】

それぞれの逐次的なスプレー用量は、前記皮下用量の変動係数の２５％以内の変動係数を有するデスモプレシンのC_{max}を前記患者において確立する、請求項２３に記載のディスペンサー。

【請求項２５】

それぞれの逐次的なスプレー用量は、５０％以下で変動する、逐次投与される用量におけるデスモプレシンのC_{max}を、前記患者において鼻腔内送達によって確立する、請求項２２～２４のいずれか一項に記載のディスペンサー。

【請求項２６】

それぞれの逐次的なスプレー用量は、以下の血中濃度範囲（血中でｐｇ／ｍｌ）：１～３、２～５、３～６、４～７、５～８、６～９、７～１０、のうちのいずれか１つの範囲内のデスモプレシンのC_{max}を、前記患者において確立する、請求項２２～２５のいずれか一項に記載のディスペンサー。

【請求項２７】

前記それぞれのスプレー用量は、前記患者集団のメンバーにおいて、血中で約１０ｐｇ／ｍｌより低い標的C_{max}を達成するように制限される、請求項２２～２５のいずれか一項に記載のディスペンサー。

【請求項２８】

前記用量の投薬後、前もって決定した時間間隔の間、前記リザーバーからの２回目のデスモプレシン用量の投薬を阻害する手段をさらに含む、請求項２２～２７のいずれか一項に記載のディスペンサー。

【請求項２９】

前記組成物が、約６時間より短い間にわたって標的患者集団において抗利尿を誘導するように処方される、請求項２２～２８のいずれか一項に記載のディスペンサー。

【請求項３０】

前記組成物が、約２～４時間の間にわたって標的患者集団において抗利尿を誘導するように処方される、請求項２９に記載のディスペンサー。

【請求項３１】

前記組成物が、約４～７時間の間にわたって標的患者集団において抗利尿を誘導するように処方される、請求項２２～２８のいずれか一項に記載のディスペンサー。

【請求項３２】

前記組成物が、小児の標的集団、３５ｋｇより軽い体重の小児の標的集団、３５～５０ｋｇの間の体重の小児の標的集団、成人女性の標的集団、成人男性の標的集団、５０～７５ｋｇの間の体重の女性の標的集団、７０～８５ｋｇの間の体重の男性の標的集団、または８５ｋｇより重い体重の男性の標的集団からなる群より選択される標的集団のうちの１つのために処方される、請求項２２～３１のいずれか一項に記載のディスペンサー。

【請求項３３】

Ｄ１０については２０μｍであり、Ｄ９０については約３００μｍまでの範囲の平均容積分布を有する複数の滴を含む、請求項２２～３２のいずれか一項に記載のディスペンサー。

【請求項３４】

前記浸透増強剤が、大環状の、エステル、ジエステル、アミド、ジアミド、アミジン、ジアミジン、チオエステル、ジチオエステル、チオアミド、ケトンまたはラクトンからなる群より選択される、請求項２２～２３のいずれか一項に記載のディスペンサー。

【請求項３５】

前記組成物が、１０％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、請求項２２～３４のいずれか一項に記載のディスペンサー。

【請求項３６】
前記組成物が、１５％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、請求項３５に記載のディスペンサー。
【請求項３７】
前記組成物が、２０％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、請求項２２～３６のいずれか一項に記載のディスペンサー。
【請求項３８】
保存剤を含まない、請求項２２～３７のいずれか一項に記載のディスペンサー。
【請求項３９】
前記ポンプが、前記組成物の投薬の後の、細菌で汚染された周囲空気の充填を防止する、請求項２２～３８のいずれか一項に記載のディスペンサー。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２２】
いくつかの実施態様において、本発明は、抗利尿効果を誘導するための安全ディスペンサーの使用を提供する。そのディスペンサーおよびデスモプレシン処方物は、本明細書中で記載された性質のいずれかを含み得る。例えば、１つの実施態様において、デスモプレシンC_{max}は、約０．５ｐｇ／ｍｌから約１０．０ｐｇ／ｍｌの範囲のC_{max}において、鼻腔内に投与されたデスモプレシンの量と直接比例する。標的C_{max}の値は、投与された組成物が誘導されるように設計された抗利尿間隔の期間に依存して、変動し得る。例えば、本明細書中で記載された安全ディスペンサーの使用は、約８時間より短い、約６時間より短い、約２および４時間の間の、または約４および７時間の間の抗利尿を生じ得る。製品の別の代表的な使用を、患者において約１５ｐｇ／ｍｌ以下の、１０ｐｇ／ｍｌ以下の、７ｐｇ／ｍｌ以下の、または３ｐｇ／ｍｌ以下のC_{max}を送達するように設計し得る。
本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：
（項目１）
患者集団のメンバーにおいて、その集団のメンバーが低ナトリウム血症を発症し得る危険性を低減しながら、抗利尿効果を誘導するための安全ディスペンサーであって、
該ディスペンサーは、
デスモプレシン調製物および鼻粘膜浸透増強剤を含む組成物を、複数回の薬剤用量を構成するために十分な量で、リザーバー内に配置されているリザーバーであって、該組成物は、５％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、リザーバーと、
該リザーバーと連絡している出口と、
該リザーバーから該出口を通して、そして患者の鼻腔内表面へ、スプレーの形態の該組成物の計測した用量を逐次的に投薬するための手動で作動可能なポンプと、を備え、
それぞれのスプレーの用量は、該患者集団のメンバーにおいて、血中で１８ｐｇ／ｍｌより低い標的C_{max}を達成するように、該患者の体重１キログラムあたり０．５ｎｇのデスモプレシンから該患者の体重１キログラムあたり７５ｎｇのデスモプレシンの範囲内に制限されており、
同じ容積からなるそれぞれの逐次的なスプレー用量は、鼻腔内粘膜を通じた薬剤輸送による、デスモプレシンの最大血中濃度（C_{max}）の送達を該患者において確立するために十分であり、該デスモプレシンの最大血中濃度は、同じ標的C_{max}を達成するように設計された、デスモプレシンの皮下用量によって生じるC_{max}の変動係数と同様の変動係数を有する、
ディスペンサー。

（項目２）
前記それぞれの逐次的なスプレー用量は、前記皮下用量の前記変動係数の５０％以内の変動係数を有するデスモプレシンのC_{max}を前記患者において確立する、項目１に記載のディスペンサー。
（項目３）
前記それぞれの逐次的なスプレー用量は、前記皮下用量の前記変動係数の２５％以内の変動係数を有するデスモプレシンのC_{max}を前記患者において確立する、項目２に記載のディスペンサー。
（項目４）
前記それぞれの逐次的なスプレー用量は、１００％以下で変動する、逐次投与される用量におけるデスモプレシンのC_{max}を、前記患者において確立する、項目１～３のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目５）
前記それぞれの逐次的なスプレー用量は、５０％以下で変動する、逐次投与される用量におけるデスモプレシンのC_{max}を、前記患者において鼻腔内送達によって確立する、項目４に記載のディスペンサー。
（項目６）
前記それぞれの逐次的なスプレー用量は、以下の血中濃度範囲（血中でｐｇ／ｍｌ）：１～３、２～５、３～６、４～７、５～８、６～９、７～１０、のうちのいずれか１つの範囲内のデスモプレシンのC_{max}を、前記患者において確立する、項目１～５のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目７）
前記それぞれのスプレーの用量は、前記患者集団のメンバーにおいて、血中で約１５ｐｇ／ｍｌより低い標的C_{max}を達成するように制限される、項目１～５のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目８）
前記それぞれのスプレーの用量は、前記患者集団のメンバーにおいて、血中で約１０ｐｇ／ｍｌより低い標的C_{max}を達成するように制限される、項目７に記載のディスペンサー。
（項目９）
前記用量の投薬後、前もって決定した時間間隔の間、前記リザーバーからの２回目の前記デスモプレシン用量の投薬を阻害する手段をさらに含む、項目１～８のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目１０）
約６時間より短い間、標的患者集団において抗利尿を誘導するように処方される、項目１～９のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目１１）
約２～４時間の間、標的患者集団において抗利尿を誘導するように処方される、項目１０に記載のディスペンサー。
（項目１２）
約４～７時間の間、標的患者集団において抗利尿を誘導するように処方される、項目１～９のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目１３）
小児、３５ｋｇより軽い体重の小児、３５～５０ｋｇの間の体重の小児、成人女性、成人男性、５０～７５ｋｇの間の体重の女性、７０～８５ｋｇの間の体重の男性、および８５ｋｇより重い体重の男性から選択される標的集団のために処方される、項目１～１２のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目１４）
Ｄ１０については２０μｍであり、Ｄ９０については約３００μｍまでの範囲の平均容積分布を有する複数の滴を含む、項目１～１３のいずれか一項に記載のディスペンサー。

（項目１５）
前記浸透増強剤が、大環状の、エステル、ジエステル、アミド、ジアミド、アミジン、ジアミジン、チオエステル、ジチオエステル、チオアミド、ケトンまたはラクトンからなる群より選択される、項目１～１４のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目１６）
前記組成物が、１０％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、項目１～１５のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目１７）
前記組成物が、１５％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、項目１６に記載のディスペンサー。
（項目１８）
前記組成物が、２０％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、項目１７に記載のディスペンサー。
（項目１９）
保存剤を含まない、項目１～１８のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目２０）
前記ポンプが、前記組成物の投薬の後の、細菌で汚染された周囲空気の充填を防止する、項目１～１９のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目２１）
前記ディスペンサーは、鼻腔内粘膜を通じた薬剤輸送による、デスモプレシンの血中濃度の送達を前記患者において確立し、該デスモプレシンの血中濃度は、該患者の片方または両方の外鼻孔に投薬されたデスモプレシンの量と実質的に直接比例する、項目１～２０のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目２２）
患者集団のメンバーにおいて、該集団のメンバーが低ナトリウム血症を発症し得る危険性を低減しながら、抗利尿効果を誘導するための安全ディスペンサーであって、
該ディスペンサーは、
デスモプレシン調製物および鼻粘膜浸透増強剤を含む組成物を、複数回の薬剤用量を構成するために十分な量でリザーバー内に配置されているリザーバーであって、該組成物は、５％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、リザーバーと、
該リザーバーと連絡している出口と、
該リザーバーから該出口を通して、そして患者の鼻腔内表面へ、スプレーの形態の該組成物の計測した用量を逐次的に投薬するための手動で作動可能なポンプと、を備え、
それぞれのスプレーの用量は、該患者集団のメンバーにおいて、血中で約１５＋／－３ｐｇ／ｍｌより低い標的C_{max}を達成するように、該患者の体重１キログラムあたり０．５ｎｇのデスモプレシンから該患者の体重１キログラムあたり７５ｎｇのデスモプレシンの範囲内に制限されており、
該ディスペンサーは、鼻腔内粘膜を通じた薬剤輸送によって、該患者の片方または両方の外鼻孔に投薬されたデスモプレシンの量と実質的に直接比例する、約１５＋／－３ｐｇ／ｍｌより低い範囲のデスモプレシンの血中濃度の送達を該患者において確立する、
ディスペンサー。
（項目２３）
前記それぞれの逐次的なスプレー用量は、鼻腔内粘膜を通した薬剤輸送による、デスモプレシンの最大血中濃度（C_{max}）の送達を前記患者において確立し、該デスモプレシンの最大血中濃度は、同じ標的C_{max}を達成するように設計された、デスモプレシンの皮下用量によって生じるC_{max}の変動係数の５０％以内の変動係数を有する、項目２２に記載のディスペンサー。
（項目２４）
前記それぞれの逐次的なスプレー用量は、前記皮下用量の変動係数の２５％以内の変動

係数を有するデスモプレシンのC_{max}を前記患者において確立する、項目２３に記載のディスペンサー。
（項目２５）
前記それぞれの逐次的なスプレー用量は、５０％以下で変動する、逐次投与される用量におけるデスモプレシンのC_{max}を、前記患者において鼻腔内送達によって確立する、項目２２～２４のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目２６）
前記それぞれの逐次的なスプレー用量は、以下の血中濃度範囲（血中でｐｇ／ｍｌ）：１～３、２～５、３～６、４～７、５～８、６～９、７～１０、のうちのいずれか１つの範囲内のデスモプレシンのC_{max}を、前記患者において確立する、項目２２～２５のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目２７）
前記それぞれのスプレーの用量は、前記患者集団のメンバーにおいて、血中で約１０ｐｇ／ｍｌより低い標的C_{max}を達成するように制限される、項目２２～２５のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目２８）
前記用量の投薬後、前もって決定した時間間隔の間、前記リザーバーからの２回目の前記デスモプレシン用量の投薬を阻害する手段をさらに含む、項目２２～２７のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目２９）
約６時間より短い間、標的患者集団において抗利尿を誘導するように処方される、項目２２～２８のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目３０）
約２～４時間の間、標的患者集団において抗利尿を誘導するように処方される、項目２９に記載のディスペンサー。
（項目３１）
約４～７時間の間、標的患者集団において抗利尿を誘導するように処方される、項目２２～２８のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目３２）
小児、前記標的集団として３５ｋｇより軽い体重の小児、３５～５０ｋｇの間の体重の小児、成人女性、成人男性、５０～７５ｋｇの間の体重の女性、７０～８５ｋｇの間の体重の男性、および８５ｋｇより重い体重の男性から選択される標的集団のために処方される、項目２２～３１のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目３３）
Ｄ１０については２０μｍであり、Ｄ９０については約３００μｍまでの範囲の平均容積分布を有する複数の滴を含む、項目２２～３２のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目３４）
前記浸透増強剤が、大環状の、エステル、ジエステル、アミド、ジアミド、アミジン、ジアミジン、チオエステル、ジチオエステル、チオアミド、ケトンまたはラクトンからなる群より選択される、項目２２～２３のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目３５）
前記組成物が、１０％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、項目２２～３４のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目３６）
前記組成物が、１５％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、項目３５に記載のディスペンサー。
（項目３７）
前記組成物が、２０％より高いデスモプレシンの生物学的利用能によって特徴付けられる、項目２２～３６のいずれか一項に記載のディスペンサー。

（項目３８）
保存剤を含まない、項目２２～３７のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目３９）
前記ポンプが、前記組成物の投薬の後の、細菌で汚染された周囲空気の充填を防止する、項目２２～３８のいずれか一項に記載のディスペンサー。
（項目４０）
患者における抗利尿効果を誘導するための、項目１～３９のいずれか一項に記載のディスペンサーの使用。
（項目４１）
前記患者の血流において、１５＋／－３ｐｇ／ｍｌ以下のデスモプレシン濃度を生じるための、項目４０に記載の使用。
（項目４２）
前記患者の血流において、１０＋／－３ｐｇ／ｍｌ以下のデスモプレシン濃度を生じるための、項目４１に記載の使用。
（項目４３）
前記患者の血流において、７＋／－３ｐｇ／ｍｌ以下のデスモプレシン濃度を生じるための、項目４２に記載の使用。
（項目４４）
約６時間より短い間、抗利尿を誘導するための、項目４０～４３のいずれか一項に記載の使用。
（項目４５）
約２～４時間の間、抗利尿を誘導するための、項目４４に記載の使用。
（項目４６）
約４～７時間の間、抗利尿を誘導するための、項目４０～４３のいずれか一項に記載の使用。
（項目４７）
患者における抗利尿効果を誘導する方法であって、該方法は、該患者に、項目１～３９のいずれか一項に記載のディスペンサーからデスモプレシンを鼻腔内投与する工程を含む、方法。
（項目４８）
前記投与は、前記患者の血流において、１５＋／－３ｐｇ／ｍｌ以下のデスモプレシン濃度を生じる、項目４７に記載の方法。
（項目４９）
前記投与は、前記患者の血流において、１０＋／－３ｐｇ／ｍｌ以下のデスモプレシン濃度を生じる、項目４８に記載の方法。
（項目５０）
前記投与は、前記患者の血流において、７＋／－３ｐｇ／ｍｌ以下のデスモプレシン濃度を生じる、項目４９に記載の方法
（項目５１）
前記投与は、約６時間より短い間、抗利尿を誘導する、項目４７～５０のいずれか一項に記載の方法。
（項目５２）
前記投与は、約２～４時間の間、抗利尿を誘導する、項目５１に記載の方法。
（項目５３）
前記投与は、約４～７時間の間、抗利尿を誘導する、項目４７～５０のいずれか一項に記載の方法。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１２
【補正方法】変更

【補正の内容】
【００１２】
（発明の要旨）
本発明は、標的患者集団のメンバーにおいて、その集団のメンバーが低ナトリウム血症を発症し得る危険性を低減しながら、抗利尿効果を誘導するための、簡便な、鼻腔内デスモプレシン安全ディスペンサーを提供する。そのディスペンサーは、デスモプレシン調製物および鼻粘膜浸透増強剤を含む組成物を、複数回の薬剤用量を構成するために十分な量でリザーバー中に有するリザーバーを含む。そのリザーバーは、出口と連絡しており、そしてポンプ、好ましくは使い捨てポンプ、そして好ましくは絞り出しボトル作動性ディスペンサー、またはガラスボトルに装備したプランジャーポンプのような、手動で作動させ得るものを備える。そのポンプは、一貫したサイズの用量を、鼻腔内の粘膜または他の表面へ沈積させるために、複数回の計測した用量を、スプレーの形式で患者の片方または両方の外鼻孔へ、リザーバーから出口を通して逐次的に投薬することを可能にする。
【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１４】
本発明によって、スプレーディスペンサーおよびそれが含む組成物の性質の組み合わせは、スプレーのそれぞれの用量が、患者の血流に生じるデスモプレシンの濃度を、キログラムあたりで、比較的狭い範囲に制限し、それによって比較的一貫した、限られた時間の抗利尿を達成するために有効であることを可能にする。言い換えると、それぞれの逐次的なスプレー用量は、患者において、鼻腔内粘膜を通じた薬剤輸送によって、比較的一貫したデスモプレシンのC_{max}を確立する。同じディスペンサーから同じ人への反復投与のために血流へ送達される薬剤の量は、好ましくは１００％以下、そして好ましくは５０％より少なくしか異ならない。ディスペンサーの変動係数は、同じ標的C_{max}を達成するように設計された、デスモプレシンの逐次的皮下用量によって生じるC_{max}の変動係数と同様である。好ましくは、それぞれの逐次的なスプレー用量は、患者において、鼻腔内送達によって、同じ標的C_{max}を達成するように設計された、デスモプレシンの皮下用量によって生じるC_{max}の変動係数の約５０％以内、より好ましくは約２５％の変動係数を有する、デスモプレシンのC_{max}を確立するために十分である。
【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４７】
組成物を、水溶性の浸透増強剤分子または複数成分の浸透増強剤組成物を含む、単純な、典型的には軽度に酸性の、デスモプレシンの水溶液として処方し得る。あるいは、その組成物を、疎水性および親水性の相を有する二相システムとして処方し得る。その組成物はもちろん、スプレーノズルの構造中における滴形成の安定化および増強を補助するための乳化剤または界面活性剤、有効期間を延長する、または室温保存を可能にするための保存剤、安定剤、浸透圧モル濃度調節剤（塩）、およびバッファーまたはバッファーシステムのような、他の慣習的な成分を含み得る。処方物は経験的に最もよく最適化される。あらゆる所定の候補処方物を、実験動物、例えばブタまたはラットへの、または適当な前臨床試験後に適切な承認を得て、ヒトへの鼻腔内投与によって試験し得る。血液の定期的なサンプリングが、投与後の様々な時間におけるデスモプレシン濃度を明らかにし、C_{max}および他の変数、および患者間および患者内の両方における、循環への送達の逐次的な投与の間の一貫性の計算を可能にする。