

【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 24 年 6 月 28 日 (2012.6.28)

【公表番号】特表 2011-521957 (P2011-521957A)

【公表日】平成 23 年 7 月 28 日 (2011.7.28)

【年通号数】公開・登録公報 2011-030

【出願番号】特願 2011-511775 (P2011-511775)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 9/107 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成 24 年 5 月 9 日 (2012.5.9)

【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

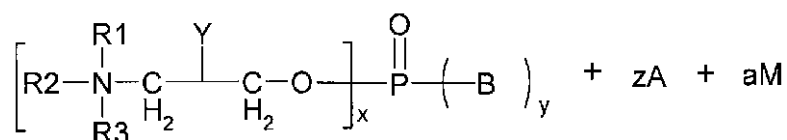
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水と、
緩衝剤と、
油と、
乳化剤と、
pH 調整剤と、
式 I の多官能性合成化合物

【化 2】



(I)

[式中、

x は 1 ~ 3 またはその混合であり、

x + y は 3 に等しく、

a は 0 ~ 2 であり、

z は x に等しく、

B は O - または OM であり、

A はアニオンであり、

M はカチオンであり、

Y は、 OH 、 $\text{O}-\text{C}_{1\sim 10}$ アルキルおよび $\text{O}-\text{C}_{1\sim 10}$ アルケニルからなる群から選択され、

R 1、R 2 および R 3 は、同じか異なり、炭素原子最大 16 個を有し $-\text{NHCO}(=\text{O})-$ が任意選択で介在しているアルキル、置換アルキル、アルキルアリールまたはアルケニル基であるが、但し、 $\text{R } 1 + \text{R } 2 + \text{R } 3$ 中の全炭素原子数は、10 と 24 の間にある。] と、

任意選択で治療薬と

を含む、眼、鼻または耳への投与のためのエマルジョンであって、

該エマルジョンは、従来の防腐剤を含まず、該従来の防腐剤は、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、セトリミド、ポリクアテルニウム - 1、クロルヘキシジン、クロロブタノール、塩化セチルピリジニウム、パラベン、チメロサル、二酸化塩素、安定化オキシクロロ化合物、PVP - ヨウ素コンプレックス、ポリヘキサメチレンピグアニド、アレキシジン、N - アルキル - 2 - ピロリドン、ヘキセチジン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、N , N - ジクロロタルインおよび水銀防腐剤から選択され、そして

該エマルジョンは、以下：米国防腐有効性試験 (USPET)、欧州防腐有効性試験 - A (EP - A)、欧州防腐有効性試験 - B (EP - B) のうちの 1 つまたは複数の防腐有効性標準試験を満たしている、エマルジョン。

【請求項 2】

R 1 および R 2 が、独立に、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルであり、

R 3 が、 $-\text{NHCO}(=\text{O})-$ が任意選択で介在している $\text{C}_{6\sim 16}$ アルキルであり、
x が 2 であり、

a が 1 であり、

B が O^- であり、

A がハロゲンであり、

Y が、 OH 、 $\text{O}-\text{C}_{1\sim 10}$ アルキルおよび $\text{O}-\text{C}_{1\sim 10}$ アルケニルからなる群から選択され、

M が、ナトリウムおよびカリウムからなる群から選択される、請求項 1 に記載のエマルジョン。

【請求項 3】

R 1 がメチルであり、

R 2 がメチルであり、

R 3 が $-(\text{CH}_2)_{1\sim 1}\text{CH}_3$ であり、

A が Cl^- であり、

Y が OH であり、

M が Na^+ である、請求項 2 に記載のエマルジョン。

【請求項 4】

式 I の化合物以外の殺菌剤を含まない、請求項 1 に記載のエマルジョン。

【請求項 5】

式 I の化合物以外の殺菌剤を実質的に含まない、請求項 1 に記載のエマルジョン。

【請求項 6】

式 I の多官能性化合物の量が、約 0.001% ~ 約 1% (w/v) である、請求項 1 に記載のエマルジョン。

【請求項 7】

エマルジョンを安定化させるための加熱、ホモジナイズ化または増粘剤を必要としない、請求項 1 に記載のエマルジョン。

【請求項 8】

HPMC、HEC、CMC、グアーガムおよびキサンタンガムからなる群から選択され

る粘滑剤をさらに含む、請求項 1 に記載のエマルジョン。

【請求項 9】

任意選択の治療薬が存在する場合、該治療薬が眼、耳および鼻用の薬剤からなる群から選択される、請求項 1 に記載のエマルジョン。

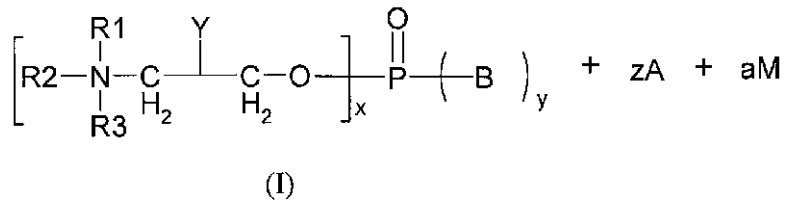
【請求項 10】

眼の組織に非刺激性である、請求項 1 に記載のエマルジョン。

【請求項 11】

医薬に使用するエマルジョンを防腐し安定化もする方法であって、安定化および防腐量の式 (I) の多官能性化合物

【化 3】



[式中、

x は 1 ~ 3 またはその混合であり、

x + y は 3 に等しく、

a は 0 ~ 2 であり、

z は x に等しく、

B は、O - または OM であり、

A はアニオンであり、

M はカチオンであり、

Y は、OH、O - C₁ ~ C₁₀ アルキルおよび O - C₁ ~ C₁₀ アルケニルからなる群から選択され、

R1、R2 および R3 は、同じか異なり、炭素原子最大 16 個を有し - NH C (= O) - が任意選択で介在しているアルキル、置換アルキル、アルキルアリールまたはアルケニル基であるが、但し、R1 + R2 + R3 中の全炭素原子数は、10 と 24 の間にある。]

を該エマルジョンに添加するステップを含み、

該エマルジョンは、従来の防腐剤を含まず、該従来の防腐剤は、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、セトリミド、ポリクアテルニウム - 1、クロルヘキシジン、クロロブタノール、塩化セチルピリジニウム、パラベン、チメロサル、二酸化塩素、安定化オキシクロロ化合物、PVP - ヨウ素コンプレックス、ポリヘキサメチレンピグアニド、アレキシジン、N - アルキル - 2 - ピロリドン、ヘキセチジン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、N , N - ジクロロタルインおよび水銀防腐剤から選択され、そして

該エマルジョンは、以下：米国防腐有効性試験 (USPET) 、欧州防腐有効性試験 - A (EP - A) 、欧州防腐有効性試験 - B (EP - B) のうちの 1 つまたは複数の防腐有効性標準試験を満たしている、方法。

【請求項 12】

R1 および R2 が、独立に、C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R3 が、- NH C (= O) - が任意選択で介在している C₆ ~ C₁₆ アルキルであり、

x が 2 であり、

a が 1 であり、

B が O⁻ であり、

A がハロゲンであり、

Y が、OH、O - C₁ ~ C₁₀ アルキルおよび O - C₁ ~ C₁₀ アルケニルからなる群から選択され、

M が、ナトリウムおよびカリウムからなる群から選択される、請求項 11 に記載の方法

。

【請求項 13】

R1 がメチルであり、
R2 がメチルであり、
R3 が $-(CH_2)_{11}CH_3$ であり、
A が Cl^- であり、
Y が OH であり、
M が Na^+ である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記エマルジョンが、治療薬をさらに含む、請求項 11 に記載の方法。

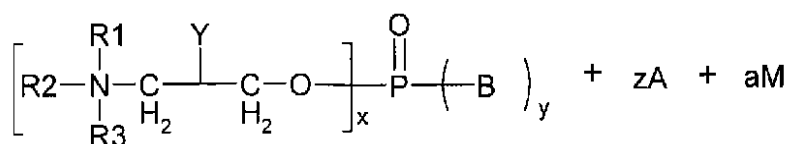
【請求項 15】

前記エマルジョンが、HPMC、HEC、CMC、グアーガムおよびキサンタンガムからなる群から選択される粘滑剤をさらに含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 16】

眼、耳または鼻への投与に適したエマルジョンを調製する方法であって、緩衝剤と、油と、乳化剤と、pH調整剤と、任意選択で治療薬とを含む組成物に、前記組成物を防腐し安定化もするのに十分な量で、式(I)の多官能性合成化合物

【化 4】



(I)

[式中、

x は 1 ~ 3 またはその混合であり、

x + y は 3 に等しく、

a は 0 ~ 2 であり、

z は x に等しく、

B は O - または OM であり、

A はアニオンであり、

M はカチオンであり、

Y は、OH、O - $C_{1 \sim 10}$ アルキルおよび O - $C_{1 \sim 10}$ アルケニルからなる群から選択され、

R1、R2 および R3 は、同じか異なり、炭素原子最大 16 個を有し -NH C (= O) - が任意選択で介在しているアルキル、置換アルキル、アルキルアリールまたはアルケニル基であるが、但し、R1 + R2 + R3 中の全炭素原子数は、10 と 24 の間にある。] が添加され、

該エマルジョンは、従来の防腐剤を含まず、該従来の防腐剤は、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、セトリミド、ポリクアテルニウム - 1、クロロヘキシジン、クロロブタノール、塩化セチルピリジニウム、パラベン、チメロサル、二酸化塩素、安定化オキシクロロ化合物、PVP - ヨウ素コンプレックス、ポリヘキサメチレンピグアニド、アレキシジン、N - アルキル - 2 - ピロリドン、ヘキセチジン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、N , N - ジクロロタルインおよび水銀防腐剤から選択され、そして

該エマルジョンは、以下：米国防腐有効性試験 (USPET)、欧州防腐有効性試験 - A (EP - A)、欧州防腐有効性試験 - B (EP - B) のうちの 1 つまたは複数の防腐有効性標準試験を満たしている、方法。

【請求項 17】

R 1 および R 2 がメチルであり、
 R 3 が、 $(CH_2)_{11}CH_3$ 、 $(CH_2)_3-NHC(=O)-(CH_2)_{10}CH_3$
 および $-(CH_2)_3-NHC(=O)-(CH_2)_{12}CH_3$ からなる群から選択され、

x が 2 であり、

a が 1 であり、

B が O - であり、

A がクロロであり、

Y が OH であり、

M がアルカリ金属イオンである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

R 1 がメチルであり、

R 2 がメチルであり、

R 3 が $-(CH_2)_{11}CH_3$ であり、

Y が OH であり、

M が Na^+ である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記エマルジョンが、HPMC、HEC、CMC、グアーガムおよびキサンタンガムからなる群から選択される粘滑剤をさらに含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

任意選択の治療薬が存在する場合、該治療薬が眼、耳および鼻用の薬剤からなる群から選択される、請求項 16 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

本発明は、部分的に、ある種の多官能性合成化合物が、エマルジョン組成物に対する防腐剤としても働き、エマルジョン安定剤としても働くという二重機能を実行することができるという発見に基づいている。多官能性合成化合物は、独特の分子配列を有し、ホスフェート基が、1つ、2つまたは3つの第4級アンモニウム官能基に置換プロペニル基を介して結合し、それぞれの第4級アンモニウム官能基が、少なくとも1つの炭化水素鎖にさらに結合する。理論に拘泥するつもりはないが、こうした化合物によって本発明のエマルジョンに防腐および安定化を含めての所望の特性を付与することを可能にするのは、この独特の分子配列であると考えられる。さらには、本発明は、部分的に、こうした多官能性合成化合物を用いて安定化させ、防腐されるエマルジョン組成物が眼に対して快適でもあり、非刺激性でもあるという追加の発見に基づく。本発明のエマルジョンは、加熱、ホモジナイズ化または増粘剤の使用をすることなしに調製することができる。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

水と、

緩衝剤と、

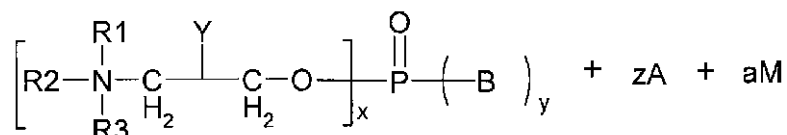
油と、

乳化剤と、

pH調整剤と、

式 I の多官能性合成化合物と、

【化 2】



(I)

[式中、

x は 1 ～ 3 またはその混合であり、x + y は 3 に等しく、a は 0 ～ 2 であり、z は x に等しく、B は O - または OM であり、A はアニオンであり、M はカチオンであり、Y は、OH、O - C₁ ～ C₁₀ アルキルおよび O - C₁ ～ C₁₀ アルケニルからなる群から選択され、R 1、R 2 および R 3 は、同じか異なり、炭素原子最大 16 個を有し - NH C (= O) - が任意選択で介在しているアルキル、置換アルキル、アルキルアリールまたはアルケニル基であるが、但し、R 1 + R 2 + R 3 中の全炭素原子数は、10 と 24 の間にある。]任意選択で治療薬とを含む、眼、鼻または耳への投与に適したエマルジョン。

(項目 2)

R 1 および R 2 が、独立に、C₁ ～ C₆ アルキルであり、R 3 が、- NH C (= O) - が任意選択で介在している C₆ ～ C₁₆ アルキルであり、x が 2 であり、a が 1 であり、B が O⁻ であり、A が H₂O であり、Y が、OH、O - C₁ ～ C₁₀ アルキルおよび O - C₁ ～ C₁₀ アルケニルからなる群から選択され、M が、ナトリウムおよびカリウムからなる群から選択される、項目 1 に記載のエマルジョン。

(項目 3)

R 1 がメチルであり、R 2 がメチルであり、R 3 が - (CH₂)₁₁ CH₃ であり、A が Cl⁻ であり、Y が OH であり、M が Na⁺ である、項目 2 に記載のエマルジョン。

(項目 4)

式 I の化合物以外の殺菌剤を含まない、項目 1 に記載のエマルジョン。

(項目 5)

式 I の化合物以外の殺菌剤を実質的に含まない、項目 1 に記載のエマルジョン。

(項目 6)

式 I の多官能性化合物の量が、約 0.001 % ～ 約 1 % (w / v) である、項目 1 に記載のエマルジョン。

(項目 7)

エマルジョンを安定化させるための加熱、ホモジナイズ化または増粘剤を必要としない、項目 1 に記載のエマルジョン。

(項目 8)

H P M C、H E C、C M C、グアーガムおよびキサンタンガムからなる群から選択される粘滑剤をさらに含む、項目 1 に記載のエマルジョン。

(項目 9)

任意選択の治療薬が存在する場合、該治療薬が眼、耳および鼻用の薬剤からなる群から選択される、項目 1 に記載のエマルジョン。

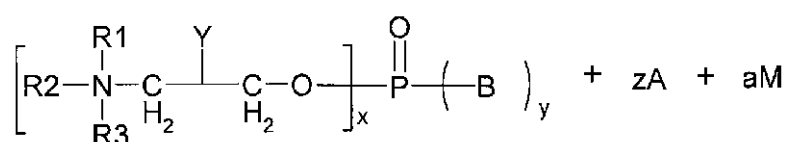
(項目 1 0)

眼の組織に非刺激性である、項目 1 に記載のエマルジョン。

(項目 1 1)

医薬に使用するエマルジョンを防腐し安定化もする方法であって、安定化および防腐量の式 (I) の多官能性化合物を

【化 3】



(I)

[式中、

x は 1 ~ 3 またはその混合であり、

x + y は 3 に等しく、

a は 0 ~ 2 であり、

z は x に等しく、

B は、O - または O M であり、

A はアニオンであり、

M はカチオンであり、

Y は、OH、O - C₁ ~ C₁₀ アルキルおよび O - C₁ ~ C₁₀ アルケニルからなる群から選択され、

R 1、R 2 および R 3 は、同じか異なり、炭素原子最大 16 個を有し - N H C (= O) - が任意選択で介在しているアルキル、置換アルキル、アルキルアールまたはアルケニル基であるが、但し、R 1 + R 2 + R 3 中の全炭素原子数は、10 と 24 の間にある。]

エマルジョンに添加するステップを含む方法。

(項目 1 2)

R 1 および R 2 が、独立に、C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R 3 が、- N H C (= O) - が任意選択で介在している C₆ ~ C₁₆ アルキルであり、

x が 2 であり、

a が 1 であり、

B が O⁻ であり、

A が H⁺ であり、

Y が、OH、O - C₁ ~ C₁₀ アルキルおよび O - C₁ ~ C₁₀ アルケニルからなる群から選択され、

M が、ナトリウムおよびカリウムからなる群から選択される、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

R 1 がメチルであり、

R 2 がメチルであり、

R 3 が - (C H₂)₁₁ C H₃ であり、

A が C₁ - であり、

Y が OH であり、

M が Na⁺ である、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

前記エマルジョンが、治療薬をさらに含む、項目 11 に記載の方法。

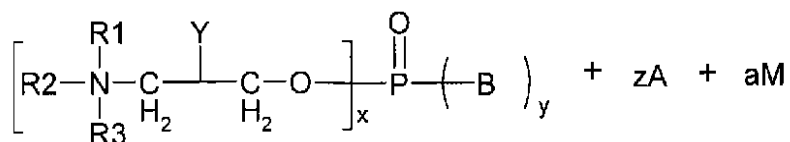
(項目 15)

前記エマルジョンが、HPMC、HEC、CMC、グアーガムおよびキサンタンガムからなる群から選択される粘滑剤をさらに含む、項目 11 に記載の方法。

(項目 16)

眼、耳または鼻への投与に適したエマルジョンを調製する方法であって、緩衝剤と、油と、乳化剤と、pH調整剤と、任意選択で治療薬とを含む組成物に、前記組成物を防腐し安定化もするのに十分な量で、式(I)の多官能性合成化合物を

【化4】



(I)

[式中、

x は 1 ~ 3 またはその混合であり、

x + y は 3 に等しく、

a は 0 ~ 2 であり、

z は x に等しく、

B は O - または OM であり、

A はアニオンであり、

M はカチオンであり、

Y は、OH、O - C₁ ~ C₁₀ アルキルおよび O - C₁ ~ C₁₀ アルケニルからなる群から選択され、

R1、R2 および R3 は、同じか異なり、炭素原子最大 16 個を有し - NHC(=O) - が任意選択で介在しているアルキル、置換アルキル、アルキルアールまたはアルケニル基であるが、但し、R1 + R2 + R3 中の全炭素原子数は、10 と 24 の間にある。]
添加する方法。

(項目 17)

R1 および R2 がメチルであり、

R3 が、(CH₂)₁₁CH₃、(CH₂)₃ - NHC(=O) - (CH₂)₁₀CH₃ および - (CH₂)₃ - NHC(=O) - (CH₂)₁₂CH₃ からなる群から選択され、

x が 2 であり、

a が 1 であり、

B が O - であり、

A がク口口であり、

Y が OH であり、

M がアルカリ金属イオンである、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

R1 がメチルであり、

R2 がメチルであり、

R3 が - (CH₂)₁₁CH₃ であり、

Y が OH であり、

M が Na^+ である、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記エマルジョンが、HPMC、HEC、CMC、グアーガムおよびキサンタンガムからなる群から選択される粘滑剤をさらに含む、項目 16 に記載の方法。

(項目 20)

任意選択の治療薬が存在する場合、該治療薬が眼、耳および鼻用の薬剤からなる群から選択される、項目 16 に記載の方法。