

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-227319

(P2013-227319A)

(43) 公開日 平成25年11月7日(2013.11.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/714 (2006.01)	A 6 1 K 31/714	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-107149 (P2013-107149)	(71) 出願人	509236977
(22) 出願日	平成25年5月21日 (2013. 5. 21)		パル ファーマシューティカル, インコーポレーテッド
(62) 分割の表示	特願2009-516468 (P2009-516468) の分割		アメリカ合衆国 07677 ニュージャージー州 ウオオドクリフ ラケ チケボウレバルド 300
原出願日	平成18年6月23日 (2006. 6. 23)	(74) 代理人	100097456
			弁理士 石川 徹
		(72) 発明者	ステベン シー. クアイ
			アメリカ合衆国 98122 ワシントン州 セアトトレ エアスト ビネ ストリート 3916

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鼻内送達用シアノコバラミン低粘度水性製剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】シアノコバラミン及び水で構成されるシアノコバラミンの安定医薬水溶液及び脳脊髄液(CSF)におけるビタミンB12値を上昇させるための方法の提供。

【解決手段】鼻内投与に好適であり、約1000cPs未満の粘度を有し、鼻内投与した場合のシアノコバラミンの生物学的利用能がシアノコバラミンの筋肉内注射に対して少なくとも約5%である医薬水溶液。脳脊髄液(CSF)におけるビタミンB12値を上昇させるための方法であって、該方法は、クエン酸、クエン酸ナトリウム湿潤剤、防腐剤を含むpH 4 - 6のシアノコバラミンの水溶液を鼻内投与することを含む、シアノコバラミンの筋肉内注射に対して少なくとも5%の生物学的利用能を有する方法。

【選択図】 図 1 B

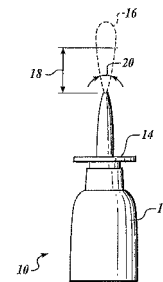


図 1B

【特許請求の範囲】

【請求項1】

シアノコバラミン及び水で構成されるシアノコバラミンの安定医薬水溶液であって、前記シアノコバラミンの溶液は、鼻内投与に好適であり、約1000cPs未満の粘度を有し、前記シアノコバラミンの溶液は、鼻内投与された場合のシアノコバラミンの生物学的利用能が、シアノコバラミンの筋肉内注射に対して少なくとも約5%である、前記医薬水溶液。

【請求項2】

クエン酸、クエン酸ナトリウム及び水で構成され、約4~6のpHを有する、請求項1記載のシアノコバラミンの水溶液。

【請求項3】

pHが約5である、請求項2記載の水溶液。

【請求項4】

湿潤剤でさらに構成される、請求項2記載の水溶液。

【請求項5】

前記湿潤剤が、ソルビトール、プロピレングリコール及びグリセリンからなる群から選択される、請求項4記載の水溶液。

【請求項6】

前記湿潤剤がグリセリンである、請求項5記載の水溶液。

【請求項7】

前記グリセリンが約2.23%の濃度で存在する、請求項6記載の水溶液。

【請求項8】

前記溶液が、防腐剤でさらに構成される、請求項2記載の水溶液。

【請求項9】

前記防腐剤が、ベンジルアルコール、クロロブタノール及び塩化ベンザルコニウムからなる群から選択される、請求項8記載の水溶液。

【請求項10】

前記防腐剤が塩化ベンザルコニウムである、請求項9記載の水溶液。

【請求項11】

前記塩化ベンザルコニウムが約0.02%の濃度で溶液中に存在する、請求項10記載の水溶液。

【請求項12】

シアノコバラミンが全重量の約0.5%の濃度で存在し、クエン酸が約0.12%の濃度で存在し、クエン酸ナトリウムが約0.32%の濃度で存在する、請求項2記載の水溶液。

【請求項13】

前記溶液のpH、請求項12記載の水溶液。

【請求項14】

湿潤剤でさらに構成される、請求項12記載の水溶液。

【請求項15】

前記湿潤剤が、ソルビトール、プロピレングリコール及びグリセリンからなる群から選択される、請求項14記載の水溶液。

【請求項16】

前記湿潤剤がグリセリンである、請求項15記載の水溶液。

【請求項17】

前記グリセリンが約2.23%の濃度で溶液中に存在する、請求項16記載の水溶液。

【請求項18】

防腐剤でさらに構成される、請求項12記載の水溶液。

【請求項19】

前記防腐剤が、ベンジルアルコール、クロロブタノール及び塩化ベンザルコニウムからなる群から選択される、請求項18記載の水溶液。

【請求項20】

10

20

30

40

50

前記防腐剤が塩化ベンザルコニウムである、請求項19記載の水溶液。

【請求項 2 1】

前記塩化ベンザルコニウムが約0.02%の濃度で溶液中に存在する、請求項20記載の水溶液。

【請求項 2 2】

前記シアノコバラミンの溶液が、シアノコバラミンの筋肉内注射に対して少なくとも約7%の生物学的利用能を有する、請求項1記載の水溶液。

【請求項 2 3】

溶液の全重量の約0.5%の濃度のシアノコバラミン、約0.12%の濃度のクエン酸、約0.32%の濃度のクエン酸ナトリウム、約2.23%の濃度のグリセリン、約0.02%の濃度の塩化ベンザルコニウム及び水で構成されるシアノコバラミンの安定医薬水溶液であって、前記シアノコバラミンの溶液は、鼻内投与に好適であり、約1000cPs未満の粘度を有し、前記シアノコバラミンの溶液は、鼻内投与された場合のシアノコバラミンの生物学的利用能が、シアノコバラミンの筋肉内注射に対して少なくとも約5%である、前記医薬水溶液。

10

【請求項 2 4】

シアノコバラミンの水溶液を鼻に注入することからなるシアノコバラミンの投与方法であって、前記シアノコバラミンの溶液は、1000cPs未満の粘度を有し、前記シアノコバラミンの溶液は、シアノコバラミンの生物学的利用能がシアノコバラミンの筋肉内注射に対して約5%である、前記方法。

【請求項 2 5】

前記シアノコバラミンの溶液がクエン酸及びクエン酸ナトリウムでさらに構成され、前記溶液が約4~6のpHを有する、請求項24記載の方法。

20

【請求項 2 6】

前記溶液のpHが約5である、請求項25記載の方法。

【請求項 2 7】

シアノコバラミンが0.5~1重量%の濃度で溶液中に存在する、請求項25記載の方法。

【請求項 2 8】

溶液における前記シアノコバラミンの濃度が約0.5%である、請求項27記載の方法。

【請求項 2 9】

前記クエン酸が約0.12%の濃度で水溶液中に存在し、前記クエン酸ナトリウムが約0.32%の濃度で水溶液中に存在する、請求項28記載の方法。

30

【請求項 3 0】

シアノコバラミンの水溶液を鼻に注入することからなるシアノコバラミンの投与方法であって、前記シアノコバラミンの水溶液は、溶液の全重量の約0.5%の濃度のシアノコバラミン、約0.12%の濃度のクエン酸、約0.32%の濃度のクエン酸ナトリウム、約2.23%の濃度のグリセリン、約0.02%の濃度の塩化ベンザルコニウム及び水で構成され、前記シアノコバラミンの溶液は、鼻内投与に好適であり、約1000cPs未満の粘度を有し、前記シアノコバラミンの溶液は、鼻内投与された場合のシアノコバラミンの生物学的利用能が、シアノコバラミンの筋肉内注射に対して少なくとも約5%である、前記方法。

【請求項 3 1】

脳脊髄液(CSF)におけるビタミンB12値を高めるための方法であって、血清におけるビタミンB12に対するCSFにおけるビタミンB12の平均比(B12 CSF/B12血清×100)を少なくとも約1.1に高めるように、十分な量のシアノコバラミンの溶液を鼻内投与することを含み、前記シアノコバラミンの水溶液は、溶液の全重量の約0.5%の濃度のシアノコバラミン、約0.12%の濃度のクエン酸、約0.32%の濃度のクエン酸ナトリウム、約2.23%の濃度のグリセリン、約0.02%の濃度の塩化ベンザルコニウム及び水で構成され、前記シアノコバラミンの溶液は、鼻内投与に好適であり、約1000cPs未満の粘度を有し、前記シアノコバラミンの溶液は、鼻内投与された場合のシアノコバラミンの生物学的利用能が、シアノコバラミンの筋肉内注射に対して少なくとも約5%である、前記方法。

40

【請求項 3 2】

50

容器内のシアノコバラミン及び賦形剤の水溶液と、

前記容器に装着され、前記容器中の前記シアノコバラミンと流体接続された液滴生成アクチュエータを含む経鼻薬物送達用医薬キットであって、前記アクチュエータは、前記アクチュエータが作用するときに前記アクチュエータのチップを介して前記シアノコバラミン溶液のスプレーを生成し、前記シアノコバラミン溶液のスプレーは、前記アクチュエータチップから3.0cmの高さで測定された場合に約1.0から約1.4のスプレーパターン楕円率を有する、前記キット。

【請求項33】

前記スプレーが液滴を含み、前記液滴の5%未満が10 μ m未満のサイズである、請求項32記載のキット。

10

【請求項34】

前記シアノコバラミンの水溶液が1000cPs未満の粘度を有し、前記シアノコバラミンの溶液が、シアノコバラミンの筋肉内注射に対して約5%のシアノコバラミンの生物学的利用能を有する、請求項32記載のキット。

【請求項35】

前記スプレーが前記シアノコバラミン溶液の液滴で構成され、前記液滴の5%未満が10 μ m未満のサイズである、請求項34記載のキット。

【請求項36】

前記スプレーが、それぞれ25から40mmのスプレーパターン長軸及び短軸を有する、請求項3記載のキット。

20

【請求項37】

前記シアノコバラミンの溶液が、クエン酸及びクエン酸ナトリウムでさらに構成され、前記溶液が約4~6のpHを有する、請求項34記載のキット。

【請求項38】

前記溶液のpHが約5である、請求項37記載のキット。

【請求項39】

シアノコバラミンが、0.5~1重量%の濃度で溶液中に存在する、請求項34記載のキット

【請求項40】

溶液中のシアノコバラミンの濃度が約0.5重量%である、請求項39記載のキット。

30

【請求項41】

前記クエン酸が約0.12%の濃度で水溶液中に存在し、前記クエン酸ナトリウムが約0.32%の濃度で水溶液中に存在する、請求項37記載のキット。

【請求項42】

前記シアノコバラミンスプレーが前記シアノコバラミン溶液の液滴で構成され、前記液滴の50%が26.9 μ m以下のサイズである、請求項34記載のキット。

【請求項43】

前記シアノコバラミンスプレーが前記シアノコバラミン溶液の液滴で構成され、前記液滴の90%が55.3 μ m以下のサイズである、請求項34記載のキット。

【請求項44】

前記シアノコバラミンスプレーが前記溶液の液滴を生成し、前記液滴の10%が12.5 μ m以下のサイズである、請求項34記載のキット。

40

【請求項45】

シアノコバラミン溶液を鼻内投与するためのキットであって、前記キットは、容器、前記容器内のシアノコバラミンの溶液及び前記容器に装着されたアクチュエータで構成され、シアノコバラミン溶液のスプレーは、前記アクチュエータが作用するときに前記アクチュエータのチップを介して放出され、前記シアノコバラミンの水溶液は、溶液の全重量の約0.5%の濃度のシアノコバラミン、約0.12%の濃度のクエン酸、約0.32%の濃度のクエン酸ナトリウム、約2.23%の濃度のグリセリン、約0.02%の濃度の塩化ベンザルコニウム及び水で構成され、前記シアノコバラミンの溶液は、鼻内投与に好適であり、約1000cPs未満の

50

粘度を有し、前記シアノコバラミンの溶液は、鼻内投与された場合のシアノコバラミンの生物学的利用能が、シアノコバラミンの筋肉内注射に対して少なくとも約5%であり、前記スプレーは、前記アクチュエータチップから3.0cmの高さで測定された場合に約1.0から約1.4のスプレーパターン楕円率を有する、前記キット。

【請求項46】

前記シアノコバラミンスプレーがシアノコバラミン溶液の液滴で構成され、前記シアノコバラミンスプレーの前記液滴の5%未満が10 μ m未満のサイズである、請求項45記載のキット。

【請求項47】

前記シアノコバラミンスプレーがシアノコバラミン溶液の液滴で構成され、前記シアノコバラミンスプレーの前記液滴の50%が26.9 μ m以下のサイズである、請求項45記載のキット。

10

【請求項48】

前記シアノコバラミンスプレーが前記溶液の液滴を生成し、前記液滴の90%が55.3 μ m以下のサイズである、請求項45記載のキット。

【請求項49】

前記シアノコバラミンスプレーが前記溶液の液滴を生成し、前記液滴の10%が12.5 μ m以下のサイズである、請求項45記載のキット。

【請求項50】

前記スプレーが約35.3mmのスプレーパターン長軸及び約30.8mmの短軸を有する、請求項45記載のキット。

20

【請求項51】

シアノコバラミンの水溶液を供給することからなるシアノコバラミンの鼻内投与方法であって、前記シアノコバラミンの溶液は、1000cPs未満の粘度を有し、前記シアノコバラミンの溶液は、シアノコバラミンの筋肉内注射に対して約5%のシアノコバラミンの生物学的利用能を有し、前記シアノコバラミン製剤は、スプレーとしてアクチュエータチップを介して個人の鼻に投与され、前記スプレーは、アクチュエータチップから3.0cmの高さで測定された場合に約1.0から約1.4のスプレーパターン楕円率を有する、前記方法。

【請求項52】

前記スプレーが液滴を生成し、前記液滴の5%未満が10 μ m未満のサイズである、請求項51記載の方法。

30

【請求項53】

前記スプレーが、それぞれ25から40mmのスプレーパターン長軸及び短軸を有する、請求項51記載の方法。

【請求項54】

前記シアノコバラミン溶液がクエン酸及びクエン酸ナトリウムでさらに構成され、前記溶液が約4~6のpHを有する、請求項51記載の方法。

【請求項55】

前記溶液のpHが約5である、請求項51記載の方法。

【請求項56】

シアノコバラミンが、0.5~1重量%の濃度で溶液中に存在する、請求項51記載の方法。

40

【請求項57】

溶液中のシアノコバラミンの濃度が約0.5%である、請求項56記載の方法。

【請求項58】

前記クエン酸が約0.12%の濃度で水溶液中に存在し、前記クエン酸ナトリウムが約0.32%の濃度で水溶液中に存在する、請求項51記載の方法。

【請求項59】

前記シアノコバラミンスプレーが前記溶液の液滴を生成し、前記液滴の50%が26.9 μ m以下のサイズである、請求項51記載の方法。

【請求項60】

50

前記シアノコバラムンスプレーが前記溶液の液滴を生成し、前記液滴の90%が55.3 μm以下のサイズである、請求項51記載の方法。

【請求項61】

前記シアノコバラムンスプレーが前記溶液の液滴を生成し、前記液滴の10%が12.5 μm以下のサイズである、請求項51記載の方法。

【請求項62】

シアノコバラムンの水溶液を供給することからなるシアノコバラムンの投与方法であって、前記シアノコバラムンの水溶液は、溶液の全重量の約0.5%の濃度のシアノコバラムン、約0.12%の濃度のクエン酸、約0.32%の濃度のクエン酸ナトリウム、約2.23%の濃度のグリセリン、約0.02%の濃度の塩化ベンザルコニウム及び水で構成され、前記シアノコバラムンの溶液は、鼻内投与に好適であり、約1000cPs未満の粘度を有し、前記シアノコバラムンの溶液は、鼻内投与された場合のシアノコバラムンの生物学的利用能が、シアノコバラムンの筋肉内注射に対して少なくとも約5%であり、前記シアノコバラムン溶液は、スプレーとしてアクチュエータチップを介して個人の鼻に投与され、前記スプレーは、アクチュエータチップから3.0cmの高さで測定された場合に約1.0から約1.4のスプレーパターン楕円率を有する、前記方法。

10

【請求項63】

前記シアノコバラムンスプレーが前記溶液の液滴を生成し、前記液滴の5%未満が10 μm未満のサイズである、請求項62記載の方法。

【請求項64】

前記シアノコバラムンスプレーが前記溶液の液滴を生成し、前記液滴の50%が26.9 μm以下のサイズである、請求項62記載の方法。

20

【請求項65】

前記シアノコバラムンスプレーが前記溶液の液滴を生成し、前記液滴の90%が55.3 μm以下のサイズである、請求項62記載の方法。

【請求項66】

前記シアノコバラムンスプレーが前記溶液の液滴を生成し、前記液滴の10%が12.5 μm以下のサイズである、請求項62記載の方法。

【請求項67】

前記スプレーが、それぞれ約25~40mmのスプレーパターン長軸及び短軸を有する、請求項62記載の方法。

30

【請求項68】

脳脊髄液(CSF)におけるビタミンB12値を高めるための方法であって、血清におけるビタミンB12に対するCSFにおけるビタミンB12の平均比(E12 CSF/B12血清×100)を少なくとも約1.1に高めるように、十分な量のシアノコバラムンの溶液を鼻内投与することを含み、前記シアノコバラムンの水溶液は、溶液の全重量の約0.5%の濃度のシアノコバラムン、約0.12%の濃度のクエン酸、約0.32%の濃度のクエン酸ナトリウム、約2.23%の濃度のグリセリン、約0.02%の濃度の塩化ベンザルコニウム及び水で構成され、前記シアノコバラムンの溶液は、鼻内投与に好適であり、約1000cPs未満の粘度を有し、前記シアノコバラムンの溶液は、鼻内投与された場合のシアノコバラムンの生物学的利用能が、シアノコバラムンの筋肉内注射に対して少なくとも約5%であり、前記シアノコバラムン溶液は、スプレーとしてアクチュエータチップを介して個人の鼻に投与され、前記スプレーは、アクチュエータチップから3.0cmの高さで測定された場合に約1.0から約1.4のスプレーパターン楕円率を有する、前記方法。

40

【請求項69】

前記シアノコバラムンスプレーが前記溶液の液滴を生成し、前記液滴の5%未満が10 μm未満のサイズである、請求項68記載の方法。

【請求項70】

前記シアノコバラムンスプレーが前記溶液の液滴を生成し、前記液滴の50%が26.9 μm以下のサイズである、請求項68記載の方法。

50

【請求項 7 1】

前記シアノコバラミンスプレーが前記溶液の液滴を生成し、前記液滴の90%が55.3 μm以下のサイズである、請求項68記載の方法。

【請求項 7 2】

前記シアノコバラミンスプレーが前記溶液の液滴を生成し、前記液滴の10%が12.5 μm以下のサイズである、請求項68記載の方法。

【請求項 7 3】

前記スプレーが、それぞれ約25～40mmのスプレーパターン長軸及び短軸を有する、請求項68記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【背景技術】

【0001】

(発明の背景)

ビタミンB12は、食物必須要素であり、それが欠乏すると、染色体複製及び分裂が起こる任意の細胞内のDNAの合成不良が生じる。細胞回転が最大の組織は、最も劇的な変化を示すため、造血系は、ビタミンB12欠乏に特に敏感である。B12欠乏の初期の徴候は、巨赤芽球性貧血である。食物B12は、胃酸及び膵臓プロテアーゼの存在下で、食物及び唾液結合タンパク質から放出され、胃内因子に結合する。ビタミンB12内在性因子複合体は、回腸に達すると、粘膜細胞表面上の受容体と反応し、循環内に活発に輸送される。十分な内在性因子、胆汁及び重炭酸ナトリウム(好適なpH)は、いずれもビタミンB12の回腸輸送に必要とされる。成人におけるビタミンB12欠乏は、不十分な食事の結果であることは希であり、どちらかという、この複雑な吸収の連鎖の1つ又は別の側面における欠陥を通常反映する。塩酸欠乏症、及び胃の萎縮又は胃の手術に付随する壁細胞による内在性因子の分泌量減少が、成人におけるビタミンB12欠乏の一般的な原因である。壁細胞又は内在性因子複合体に対する抗体も欠乏をもたらす上で顕著な役割を担い得る。いくつかの腸疾患は、吸収を妨害し得る。ビタミンB12吸収不良は、膵臓障害(膵臓プロテアーゼ分泌の低下)、細菌過剰成長、腸寄生虫、スプルー、及び疾患による、又は手術の結果としての回腸粘膜細胞の局部的損傷に見られる。成人におけるビタミンB12の推奨毎日摂取量は、2.4 μgである。

20

【0002】

30

ビタミンB₁₂には、シアノコバラミン、ヒドロキシコバラミン、メチルコバラミン及びアデノシルコバラミンの4つの主たる形がある。メチルコバラミン及びアデノシルコバラミンは、不安定で、光によって損傷を受ける。したがって、それらは、栄養補助食品又は医薬での使用に不適切であり、体内でシアノコバラミン又はヒドロキシコバラミンから形成され得るため必須でない。食物に見いだされるビタミンB₁₂の主たる形は、ヒドロキシコバラミンである。治療及び栄養補助食品に使用される主たる形は、最も安定した形であるため、合成及び処方最も容易であるために選択されたシアノコバラミンである。

【0003】

一般に、ビタミンB12内在性因子複合体輸送メカニズムにおける破壊により、ビタミンが小腸に吸収できないためにビタミンB12の欠乏が起きると、ビタミンB12を全身的に吸収しなければならない。現行では、治療量のシアノコバラミンをシアノコバラミンの筋肉内注射又は深皮下注射によって投与する。しかし、患者は、定期的に医院を訪れて、ビタミンB12のレベルを維持するためのさらなる注射を受けなければならない。しかし、鼻内ゲルシアノコバラミン製剤であるNASCOBAL(登録商標)が現在市販されており、シアノコバラミンが維持ビタミンB12療法として鼻内投与される。しかし、多くの患者は、鼻内ゲルの粘稠性を不快に感じ、シアノコバラミンを含む低粘度スプレーを鼻内投与することを好む。

40

【0004】

ビタミンB12を治療有効量鼻内吸収させるために、溶液中のB12の濃度を1重量%より大きくする(Merkus、米国特許第5,801,161号(以下「Merkus」参照)、或いはゲルが外鼻孔に長

50

時間残留するように粘性ゲルで鼻内投与しなければならない(Wenig、米国特許第4,724,231号)(以下「Wenig」)ことを先行技術は示唆している。実際、低粘度溶液で鼻内投与されたB12は、有益な吸収を可能にするのに十分に長い時間にわたって鼻粘膜と接触しないとWenigは述べている。Wenigは、溶液が低粘度であれば、B12のほとんどが浪費されると主張する。Merkusは、ヒドロキソコバラミン濃度が1%を超えるヒドロキソコバラミンの鼻内製剤を開発したが、ヒドロキソコバラミンは、さほど安定性が高くないため、保存寿命が短い。シアノコバラミンは、1%を超える濃度で水溶液に可溶でないため、ヒドロキソコバラミンを選択した。

【0005】

Wenigの教示は、主題開示が、以下に記載する鼻内投与に好適且つ有効な水性形のシアノコバラミン製剤を教示していないという点において明確である。Wenigは、Wenigが教示する2500～6000cPsの明示された臨界範囲未満の粘度を有するシアノコバラミン製剤の排除を明瞭に教示している。特に、鼻内シアノコバラミン製剤は、「さらに10,000cpsまでのより高粘度の組成物を採用できるが、粘度が約2500から6500cpsになるように十分量の増粘剤を含むことになる」ことをWenigは教示している(第2欄、第37～39行、強調が追加)。Wenigは、出願人が開示するより低粘度の鼻内シアノコバラミン製剤に対する調整又は選択について教示も開示もしていない。対照的に、Wenigの開示は、約1000cPs未満の粘度を有する鼻内シアノコバラミン製剤を全く排除することを教示している。Wenigに記載されたシアノコバラミンゲル組成物は、考えられるすべての実施態様において、これよりはるかに高い粘度を有する。したがって、Wenigは、「本発明の典型的な組成物」は「約4500cps」の粘度を有すると教示している(第3欄、第41～51行)。Wenigが提示する報告された作用実施態様の各々(その粘度値が示され、血漿シアノコバラミン値の測定による生物学的利用能の点で検証したことが報告される)は、それぞれ4000cps、3500～4000cps及び4000cpsを有する(例えば、実施例1;製剤A、B及びC参照)。上述のように、Wenigは、「さらに10,000cpsまでのより高粘度の組成物を採用できる」ことをさらに強調している。

【0006】

よって、Wenigの開示の鼻内ゲル製剤の代わりに水性液体(スプレー又は滴剤)シアノコバラミン製剤を使用するための教示も示唆もWenigによって明示されていない。加えて、Wenigは、開示の背景のセクションにおいて、シアノコバラミンの非ゲル(粉末及び水性)製剤がビタミンB12を治療するための鼻内投与に効果的でないことを明確に教示している。水性製剤に関して、Wenigは、例えば、Montoらによって報告された提案のビタミンB12の等張性塩化ナトリウム水溶液を引用している(Am. J. Med. Sci. 223:113、1953;Arch. Int. Med. 93:219、1954)。Wenigは、この溶液は、粉末化シアノコバラミン製剤とともに、ビタミンB12欠乏を治療するための鼻内使用に効果的でないと述べ、以下の理由を挙げている。

B12の大半がそのまま喉に入る。有益且つ均一の吸収を可能にするのに十分な時間にわたって鼻粘膜と接触しない。そのようにして投与されたB12の大半が実際浪費される(第1欄、第63～68行)。

【0007】

したがって、Wenigは、臨界の最小範囲の2500～6500cps未満まで鼻内シアノコバラミン製剤の粘度を低下させることを排除することを教示するばかりでなく、Wenigが記載する鼻内ゲル製剤の代わりに水性組成物(スプレー又は滴剤)を使用する可能性を明確に否定している。Wenigは、当該提案された改造を全く排除することを教示する明確な証拠及び理由を提示している。特に、効果的な鼻内シアノコバラミン製剤は、「B12の大半が吸収されるように十分長時間にわたって鼻路に製剤を維持するのに十分な粘性」を製剤に付与するための臨界パラメータとWenigが記載する「約2500から6500cpsの粘度になるように十分量の増粘剤を有さなければならない(前出)とWenigは教示している(第2欄、第24～29行)。これらの特性は、Wenigによって、Wenigの明確な教示によれば、シアノコバラミンの効果的な鼻内送達/生物学的利用能を達成するのに十分な鼻粘膜滞留時間を発揮できない非ゲル(液体及び粉末)シアノコバラミン組成物の特性と直接対比されている。

【0008】

鼻投与のための有用なシアノコバラミン製剤を開発する他の試みにおいて、Garcia-Arietaら、Biol. Pharm. Bull. 24:1411~1416、2001(以下「Garcia-Arietaら」)には、「シアノコバラミンの鼻吸収エンハンサーとしてのスプレー-乾燥粉末(Spray-Dried Powders as Nasal Absorption Enhancers of Cyanocobalamin)」(題名)が記載されている。任意のシアノコバラミンスプレー及び滴剤についてのGarcia-Arietaらによる唯一の開示は、比較実験から導かれたものであり、それにより著者は、液体(スプレー及び滴剤)シアノコバラミン組成物が鼻内使用に効果がないと明確に報告している。より具体的には、Garcia-Arietaらは、2つの実験的シアノコバラミン経鼻溶液(0.1%シアノコバラミンを含有する滴剤及びスプレー;他の処方パラメータは明記されず)とともに3つのスプレー-乾燥鼻内シアノコバラミン製剤の生物学的利用能を試験した(1412頁、右欄)。シアノコバラミンの実験的経鼻スプレー及び滴剤は、検出可能な生物学的利用能を一切示さなかったことをGarcia-Arietaらは明確に報告している。1415頁左欄に記載されているように、Garcia-Arietaらは、彼らの実験から、以下のことを見いだした。

10

「滴剤における経鼻溶液もスプレーにおける経鼻溶液もウサギにおける血清コバラミンの基底値を統計的に有意な値まで増加させることができなかった。これは、シアノコバラミンが吸収エンハンサーを用いずに投与されると、鼻路に吸収されにくいこと、又は粘度向上剤の欠如により、これらの製剤が、それらの吸収を可能にするのに十分な長時間にわたって鼻孔に保持されなかったことを意味する。(強調が付加)」

20

【0009】

これらの報告には、上記のWenigによる結論と厳密に一致する水性低粘度シアノコバラミン製剤の無効性が記載されている。よって、Wenig及びGarcia-Arietaらは、シアノコバラミンの非ゲル液体鼻内製剤が有益な治療結果を達成するのに無効であると理解されたことを教示している。Wenigには、シアノコバラミンの有用な鼻内ゲル製剤のすべての実証済作用実施態様に対して2500cpsを超える臨界閾値粘度及び3500~4500cpsのより大きい範囲が記載されている。Garcia-Arietaらには、単純な1%水性シアノコバラミンスプレー及び滴剤が検出可能な生物学的利用能を示さなかったことがさらに示されている。

【0010】

ビタミンB12欠乏を治療するための有用な鼻内製剤を提供するための他の試みにおいて、Slotら、Gastroenterology 113:430~433、1997(以下「Slotら」)には、ヒドロキソコバラミンの鼻内製剤が報告されている。特に、Slotらには、ヒドロキソコバラミンは、ビタミンB12欠乏を治療するためのビタミンB12の好ましい形であること、及びシアノコバラミンは、液体の鼻内送達製剤又は方法での使用に効果的又は実用的な治療薬でないことが教示されている。上述のWenigと同様に、Slotらには既に述べたシアノコバラミンの等張性食塩水溶液について意見が示され、「これらの提案はいずれも臨床的実践で追跡されていなかった。明らかに、結果は、極めて実用性に欠けていた。」と述べられている(432頁、右欄)。Slotらは、以下のことを開示することによって、ビタミンB12を治療するための鼻内シアノコバラミン製剤及び方法を排除することをさらに教示している。

30

「ヒドロキソコバラミンは、シアノコバラミンより強く血漿タンパク質に結合し、体内でより長い半減期を有する。結果として、ヒドロキソコバラミンは、体内でより良好に保持されるため、投与頻度がより少ない。さらに、シアノコバラミンは、熱帯性弱視及び同時煙草使用の患者、並びに視神経病を伴う悪性貧血の患者において禁忌であるため、ヒドロキソコバラミンは、ビタミンB12欠乏を快復させる上で最適の薬物である。(432頁、右欄)」

40

【0011】

鼻内製剤及び方法におけるコバラミンの有用な形としてのシアノコバラミンの選択の排除を教示する別の先行技術文献は、上記のMerkus、USPN5,801,161である。Slotらの教示と同様に、Merkusには、ヒドロキソコバラミンは、シアノコバラミンと比較してビタミンB12欠乏に対する好ましい治療薬であることが明記されている。経鼻製剤の具体的な文脈において、Merkusは、以下のことを強調している。

50

「経鼻投与のための製剤におけるビタミンB12の最も有効な濃度は、1%より高い。シアノコバラミンで達成できる最大濃度は、約1%である。約1%を超える濃度は、水溶性が良好であるという理由からヒドロキシコバラミンでのみ得ることが可能である。ヒドロキシコバラミン基質の溶解度は、10%に達することが可能であり、そのことは、ヒドロキシコバラミンを使用すると、単位体積当たり約10倍までのビタミンB12を投与し、経鼻吸収することが可能であることを意味する。(第3欄、43～53行)」

【0012】

先述の教示に基づくと、当業者は、特に、ビタミンB12欠乏を治療する鼻内投与のための有効な治療手段として、低粘度シアノコバラミン製剤及び方法を開発する実用的な動機を見いださなかったことになる。先行技術全体を考慮すると、以下に記載するシアノコバラミン製剤及び方法を開発・採用して、ここに開示するように、ビタミンB12欠乏を改善するのに十分なシアノコバラミンの治療有効な送達/生物学的利用能を順調に達成することが可能であるという合理的な期待が存在しなかっただけである。Wenig及びGarcia-Arietaらのいずれにも、低粘度液体シアノコバラミン製剤を全く排除することが教示されている。Wenigには、有効な鼻内シアノコバラミンに対する臨界最小粘度が2500～4000cpsであることが明確に教示されている。Wenig及びGarcia-Arietaらのいずれにも、非ゲル液体シアノコバラミン製剤は、鼻内吸収を可能にするのに十分な時間にわたって保持されないであろうことが教示されている。Garcia-Arietaらには、1%の単純な水性シアノコバラミン製剤の経鼻投与後に有意な生物学的利用能が検出されなかったという実験結果が具体的に報告されている。鼻内液体製剤に使用されるコバラミンの活性形としてのシアノコバラミンの選択及び濃度に関しても同様に、Slotら及びMerkusには、シアノコバラミンが、ビタミンB12欠乏を治療するための鼻内製剤において、有効でないこと、又はせいぜいヒドロキシコバラミンと比較して極めて好ましくないことが(粘度のことと無関係に)集約的に教示されている。これらの教示を例示して、Merkusは、以下のことを強調している。

「ビタミンB12の高度且つ効率的な鼻内吸収は、医学的治療において有益であり、シアノコバラミンより有意に高い水溶性を示すヒドロキシコバラミンを使用することによってのみ得られる。ヒドロキシコバラミンによってのみ、はるかに高濃度のビタミンB12を有し、結果的にビタミンB12の経鼻吸収がはるかに効率的である水性媒体中の優れた経鼻組成物を製造することができる。当該経鼻製剤は、患者による摂取頻度が少なくすむため、治療がより容易で安価になる。(第2欄、第27～37行)」

【0013】

本発明の包括的な分野に関する他の先行技術において、Deihlの米国特許第4,525,341号には、ビタミンを鼻内投与することが開示されているが、シアノコバラミンのみを含む具体的な製剤は記載されておらず、又は有効にされていない。

【0014】

国際特許出願第PCT/US86/00665、公開番号第W086/05987には、シアノコバラミンとしてビタミンB₁₂を含む経鼻スプレー組成物が開示されている。しかし、具体的なスプレー製剤は、いずれも防腐剤として水銀を含有していたが、その開示は、水銀化合物の存在を必要としていた。塩化ベンザルコニウム及びクロロブタノールを含む他の防腐剤も言及されていた。以上に述べたように、シアノコバラミン含有する鼻内ゲルであるNASCOBAL(登録商標)は、ワシントン州BothellのNastech Pharmaceutical Company Inc.によって現在製造・市販されている。それは、過去に欠乏症であったが、筋肉内注射を通じてB12の量を回復した患者にとってビタミンB12の量を維持する上で非常に有効である。しかし、何人かの患者は、鼻内でゲルの粘稠性を不快に感じ、より粘度が低く、水銀化合物のない鼻内製剤を好むことになる。したがって、低粘度を有し、所望により水銀化合物がなく、ビタミンB12の維持治療薬として使用するのに十分な生物学的利用能を有するシアノコバラミンの医薬として安定した水溶液を製造する必要がある。

【発明の概要】

【0015】

(発明の要旨)

10

20

30

40

50

本発明は、約1000cPs未満の粘度を有する、鼻内投与に好適なシアノコバラミンの安定した医薬溶液であって、前記シアノコバラミンの鼻内溶液は、シアノコバラミンの筋肉内注射の生物学的利用能の少なくとも5%、一部の実施態様において少なくとも6%又は7%の生物学的利用能を有する医薬溶液を提供することによって、この必要性を満たす。

【0016】

代替的な実施態様において、本発明の治療又は医薬として有効な製剤は、シアノコバラミン、クエン酸、クエン酸ナトリウム及び水で構成されていてもよく、粘度は、1000cPs未満であり、シアノコバラミンの溶液は、シアノコバラミンの筋肉内注射の生物学的利用能の少なくとも約5%、一部の実施態様において少なくとも約6%又は7%の生物学的利用能を有する。一部の実施態様において、本発明によるシアノコバラミンの溶液は、シアノコバラミンの筋肉内注射の生物学的利用能の少なくとも約8%、9%、10%、11%又は12%の生物学的利用能を有する。一部の実施態様において、該溶液は、水銀及び水銀含有化合物が実質的にない。

10

【0017】

本発明の範囲内の一部の組成物は、粘膜の乾燥を抑制するとともに、刺激を防止するための湿潤剤を含有することになる。ソルビトール、プロピレングリコール又はグリセロールを含むが、それらに限定されない様々な湿潤剤のいずれかを使用することができる。例示の有用な湿潤剤は、グリセリンである。

【0018】

組成物の保存寿命を延ばすために防腐剤が広く採用される。防腐剤の例としては、ベンジルアルコール、クロロブタノール及び塩化ベンザルコニウムが挙げられるが、それらに限定されない。例示的な実施態様において、防腐剤は、塩化ベンザルコニウムである。防腐剤の好適な濃度は、全重量に対して0.002%から2.0%であるが、選択される薬剤に応じて相当の変動があり得る。

20

【0019】

代表的な製剤は、シアノコバラミンが0.5%(全重量に対する百分率)、クエン酸が0.12%、クエン酸ナトリウムが0.32%、グリセリンが2.23%、塩化ベンザルコニウムが0.02%及び水が96.79%の濃度を有する。他の詳細な実施態様において、精製水にクエン酸ナトリウム、クエン酸、グリセリン及び塩化ベンザルコニウムとともにシアノコバラミンを溶解させた2.3mLの500mcg/0.1mL溶液を含むスプレー塗布器でシアノコバラミンの経鼻スプレー溶液を提供する。この文脈における代表的なスプレー溶液は、4.5から5.5のpHを有する。初期プライミングの後、代表的なスプレーポンプスプレーが平均500mcgのシアノコバラミンを送達し、ボトルに含まれた2.3mLのスプレー溶液が8回の投与分の経鼻スプレーを送達することになる。

30

【0020】

本発明の別の実施態様は、シアノコバラミンの水溶液を鼻に注入することからなるシアノコバラミンの投与方法であって、シアノコバラミンの溶液は、1000cPs未満の粘度を有し、前記シアノコバラミンの溶液は、シアノコバラミンの筋肉内注射の生物学的利用能の少なくとも約5%、一部の実施態様において少なくとも約6%又は7%の生物学的利用能を有する方法である。一部の実施態様において、本発明によるシアノコバラミンの溶液は、シアノコバラミンの筋肉内注射の生物学的利用能の少なくとも約8%、9%、10%、11%又は12%の生物学的利用能を有する。より詳細な実施態様において、本発明の方法に従って投与されるシアノコバラミン溶液は、水銀及び水銀含有化合物を実質的に含まない。この文脈において、「実質的に含まない」とは、一般には、特定の物質が2重量%未満である溶液をさすが、他の態様において、溶液は、該物質が1重量%未満、0.05重量%未満、0.01重量%未満、又は例えば水銀又は水銀含有化合物が、従来を検出方法を用いて溶液中で検出不可能であるように完全に存在しない。

40

【0021】

さらに本発明は、血清におけるビタミンB12に対するCSFにおけるビタミンB12の比(B12/CSF/B12血清×100)の平均値を少なくとも約1.1まで高めるようにシアノコバラミンの溶液

50

を鼻内投与することを含む脳脊髄液(cerebral spinal fluid)(CSF)中のビタミンB12値を上昇させる方法であって、前記シアノコバラミンの溶液は、シアノコバラミンの筋肉内注射に対して少なくとも7%の生物学的利用能を有する方法に関する。より詳細な実施態様において、血清におけるB12値に対するCSFにおけるB12の比が少なくとも1.9になるようにB12/CSF値を高める。

【0022】

本発明の方法は、さらに、シアノコバラミン溶液をスプレーとしてアクチュエータチップを介して個人の鼻に投与することからなり、スプレーは、一部の実施態様において、以下の特性の1つ以上を有する。アクチュエータチップから3.0cmの高さで測定した場合のスプレーパターン楕円率が約1.0から約1.4であること；又はスプレーが液滴を生成し、その液滴の約5%未満が10 μ m未満のサイズを有すること；スプレーが約35.3mmのスプレーパターン長軸及び約30.8mmの短軸を有すること；スプレーによって生成された液滴の50%が26.9 μ m以下のサイズを有すること；スプレーによって生成された液滴の90%が55.3 μ m以下のサイズを有すること；或いはスプレーによって生成される液滴の10%が12.5 μ m以下のサイズを有すること。

10

【図面の簡単な説明】

【0023】

(図面の簡単な説明)

【図1A】本発明のシアノコバラミン溶液を含み、連動しないアクチュエータを有する経鼻スプレーポンプキットを示す図である。

20

【図1B】本発明のシアノコバラミン溶液を含み、連動するアクチュエータを有し、本発明のシアノコバラミン溶液のスプレールームを噴出する経鼻スプレーポンプキットを示す図である。

【図2】スプレーポンプキットのアクチュエータによって生成されるスプレーパターンを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

(発明の詳細な説明)

以下の定義は、本発明を理解する上で役立つ。

【0025】

「約」は、それが指す公称値のプラス又はマイナス20%の概算値を表す相対的用語であると捉えられる。本開示の主題である薬理学及び臨床医学並びに類似の技術の分野では、その値が臨界値であるか、又はより厳密な範囲を必要とするように特に指定されない限り、この概算のレベルは適切である。

30

【0026】

「鼻粘膜」；鼻粘膜は、血管形成され、咽頭中央部と空洞の境界に向かって内部に伸びる鼻の入口の内張であると捉えられる。

【0027】

「水性」は、水で形成された溶液を指すが、より少量の他の共溶媒を含有していてもよい。

40

【0028】

「生物学的利用能」は、活性成分(active ingredient)又は活性部分(active moiety)が薬物製品から吸収され、活性部位で利用可能になる割合及び程度と定義される[21 CFR § 320.1(a)]。

【0029】

「シアノコバラミンの筋肉注射に対する鼻内スプレーの生物学的利用能」は、注射された同量のシアノコバラミンと比較した、全身血管系に吸収される鼻内投与物の量の百分率を意味する。例えば、100 μ gのシアノコバラミンを含有するシアノコバラミン溶液の筋肉内注射が100%の生物学的利用能を有すると仮定し、シアノコバラミンの鼻内投与物が100 μ gを含み、シアノコバラミンの筋肉内注射の生物学的利用能の少なくとも5%、一部の実

50

施態様において少なくとも約6%又は7%の生物学的利用能を有する場合は、5 μ g、6 μ g又は7 μ gのシアノコバラミンが血管系に吸収されることになる。同様に、シアノコバラミンの鼻内投与物が500 μ gを含有する場合は、鼻内製剤が少なくとも7%の生物学的利用能を有するのであれば、少なくとも35 μ gのシアノコバラミンが血管系に吸収されることになる。

【0030】

「安定性」：保管中、あるパラメータで測定され、その例としては、経時的に製品の品質属性に有意に影響すると考えられる濃度、劣化、粘度、pH又は粒径が挙げられるが、それらに限定されない任意の組成変化は、不安定を指す。同様に、製品の品質属性に有意に影響すると考えられない変化は、安定を指す。安定性を測定する時間は、組成物の意図する利用に応じて相対的である。より高温における加速安定性は、実際に測定される時間より長い時間にわたって安定性を推断するより迅速な方法と捉えられることもある。

10

【0031】

「医薬として許容し得る」：指定の投与経路によってヒト又は哺乳類に投与しても、前記化合物の投与によって得られる有益性に不釣り合いな有害反応を引き起こさない組成物を指す。

【0032】

「哺乳類」は、乳腺によって分泌された乳で幼体を滋養し、通常はある程度毛で覆われた皮膚を有する温血性のより高度な脊椎動物類のいずれかを含み、ヒト及びヒト以外の霊長類、雄及び雌の双方の新生児及び若体を含むそれらの子供、ウマ、ウシ、ヒツジ及びヤギなどの家畜動物種、並びにイヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット及びウサギを含む研究及び家庭動物種を非排他的に含む。「患者」又は「対象」は、本明細書において、「哺乳類」と区別なく用いられる。

20

【0033】

「鼻内投与」は、鼻腔の粘膜を主に介して薬物を送達することを指す。これは、上部、中部及び下部鼻甲介及び鼻咽頭を含む。嗅覚領域は、鼻甲介の上部(上1/3)に集中していることに留意されたい。繊毛作用が物質を咽頭中央部に押し戻すため、鼻入口に堆積された物質が鼻粘膜に遭遇してから喉に入る。

【0034】

「実質的にない」は、本発明の組成物における特定の活性成分の量を指し、該特定の活性成分は、該組成物における活性成分の全量に対して20重量%未満、好ましくは10重量%未満、より好ましくは5重量%未満、最も好ましくは1重量%未満を占める。

30

【0035】

有用であると見なされる本明細書の送達媒体としては、経鼻溶液及びゲルに広く使用されるアクチュエータディスペンサが挙げられる。この技術の実施態様は、多重ディスペンサ、単一投与ディスペンサ、計量投与ディスペンサ、小児安全ディスペンサ、使い捨てディスペンサ及びそれらのキットを含む。

【0036】

本明細書に用いられるように、「血漿におけるシアノコバラミンの最大濃度(C_{max})」、「血漿におけるシアノコバラミンの濃度対時間曲線下面積(AUC)」、「血漿におけるピタミンの時間対最大血漿濃度(t_{max})」は、当業者に知られている薬物動態学的パラメータである[[Laursenら、Eur. J. Endocrinology、135:309~315、(1996)]。「濃度対時間曲線」は、鼻内投与、皮下投与又は他の非経口投与経路によるシアノコバラミン投与物の対象に対する投与後の、対象の血清におけるシアノコバラミンの濃度対時間の測度である。「 C_{max} 」は、対象に対するシアノコバラミンの単一投与後の対象の血清におけるシアノコバラミンの最大濃度である。「 t_{max} 」という用語は、対象に対するシアノコバラミンの単一投与物の投与後の対象の血清におけるシアノコバラミンの最大濃度に達する時間である。

40

【0037】

本明細書に用いられているように、「血漿におけるシアノコバラミンの濃度対時間曲線下面積(AUC)」は、線形台形則に従って、且つ残りの面積の加算によって計算される。2つの投与物の間の23%の減少又は30%の増加を90%の確率(II型誤差 =10%)で検出することに

50

なる。最大濃度(C_{max})に到達する時間(t_{max})を比較することによって「送達速度」又は「吸収速度」を推定する。非パラメータ法を用いて C_{max} 及び t_{max} の両方を解析する。皮下、静脈内及び鼻内シアノコバラミン投与の薬物動態の比較を差違分析(ANOVA)によって実施した。一対一の比較では、Bonferroni-Holmes順次処理を用いて、有意性を評価した。3つの経鼻投与物の投与応答関係を回帰分析によって推定した。P<0.05を有意と見なした。結果を平均値±SEMとして示す(Laursenら、1996)。

【0038】

上記シアノコバラミン溶液は、滴剤又はスプレーの形で鼻粘膜に投与されるように設計される。しかし、好ましい投与方式は、スプレー形、すなわち微細液滴の形である。好適なスプレーポンプの例は、Pfeiffer GmbH(ドイツRadolfzell)が製造するPfeiffer Spray Pump Model #63385である。

10

【0039】

(シアノコバラミンの経鼻投与)

本発明による経鼻スプレーを使用して、シアノコバラミンを鼻内投与する。この分野では、以下の定義が有用である。

【0040】

エアロゾル剤-加圧下で梱包され、適切な弁システムの活性化により放出される治療活性成分を含有する製品。

【0041】

計量エアロゾル剤-活性化毎に均一の量のスプレー剤の送達を可能にする計量投与弁からなる加圧剤形。

20

【0042】

粉末エアロゾル剤-加圧下で梱包され、適切な弁システムの活性化により放出される粉末の形の治療活性成分を含有する製品。

【0043】

スプレーエアロゾル剤-湿潤スプレーとして製品を吐出するのに必要な力を提供する噴射剤として圧縮気体を利用するエアロゾル製品。医薬を水性溶媒に溶解させた溶液に広く適用可能である。

【0044】

スプレー-空気又は水蒸気の噴流によって小さく分割された液体。

30

【0045】

計量スプレー-活性化毎に指定量のスプレーを分配することを可能にする弁からなる非加圧剤形。

【0046】

懸濁液スプレー-液体媒体で、且つ粗液滴の形で、又は微細固体として分散された固体粒子を含有する液体製剤。

【0047】

薬物送達デバイス(drug delivery device(「DDD」))として計量経鼻スプレーポンプによって放出されるエアロゾルスプレーの流動力学的特性決定。スプレー特性決定は、新規及び既存の経鼻スプレーポンプのための研究開発、品質保証及び安定性試験手順に対する米国食品医薬品局(Food and Drug Administration(「FDA」))の承認に必要な法的順守の重要な部分である。

40

【0048】

スプレーの幾何学構造の完全な特性決定は、経鼻スプレーポンプの全体的な性能の最良の指標であることが判明した。特に、デバイスを出るときのスプレーの開度(ブルーム幾何学構造);スプレーの断面楕円率、均一性及び粒子/液滴分布(スプレーパターン);並びに展開するスプレーの時間展開の測定値は、経鼻スプレーポンプの特性決定における最も代表的な性能値であることが判明した。品質保証及び安定性試験を通じて、ブルーム幾何学構造及びスプレーパターン測定値は、経鼻スプレーポンプに対する承認データ基準との整合性及び適合性を検証するための主要な識別子である。

50

【 0 0 4 9 】

(定義)

ブルーム高さ-アクチュエータチップから、線形流の破壊によりブルーム角度が非線形になる点までの測定値。デジタル画像の視覚検査に基づいて、且つスプレーパターンの最も遠い測定点と一致する幅の測定点を確定するために、この試験では30mmの高さを規定する。

【 0 0 5 0 】

長軸-基本単位(mm)でCOMwと交差する固定スプレーパターン内に引くことができる最も大きい弦。

【 0 0 5 1 】

短軸-基本単位(mm)でCOMwと交差する固定スプレーパターン内に引くことができる最も小さい弦。

【 0 0 5 2 】

楕円率-長軸の短軸に対する比。

【 0 0 5 3 】

D_{10} -サンプルの全液体容量の10%がより小さい直径の液滴からなる液滴の直径(μm)。

【 0 0 5 4 】

D_{50} -サンプルの全液体容量の50%がより小さい直径の液滴からなる液滴の直径(μm)で、質量中央径としても知られる。

【 0 0 5 5 】

D_{90} -サンプルの全液体容量の90%がより小さい直径の液滴からなる液滴の直径(μm)。

【 0 0 5 6 】

Span-分布幅の測定値。値が小さいほど、分布が狭い。全長は、以下の式で計算される。

【 数 1 】

$$\frac{(D_{90} - D_{10})}{D_{50}}$$

【 0 0 5 7 】

%RSD-百分率相対標準偏差。標準偏差を数列の平均値で割り、100を掛けた値で、%CVとしても知られる。

【 0 0 5 8 】

シアノコバラミン経鼻スプレーキット

【 0 0 5 9 】

本発明は、シアノコバラミン経鼻スプレーキット、及び該経鼻スプレーキットを使用してシアノコバラミン溶液を投与する方法でさらに構成される。

【 0 0 6 0 】

経鼻スプレーキットは、図1A、1B及び図2で例示される。図1A及び1Bは、実働前(図1A)及び実働後(図1B)後の経鼻スプレーデバイス10を示す。シアノコバラミン経鼻スプレーキット10は、容器、この場合はシアノコバラミン製剤を配置するボトル12、並びにボトル12に装着され、ボトル12内のシアノコバラミンの溶液と流体接続するアクチュエータ14で構成される。アクチュエータ14は、作動又は実働すると、シアノコバラミンのスプレーブルーム16をアクチュエータのチップ15に通す。スプレーブルームは、シアノコバラミンの溶液の液滴で構成される。ブルームの所定の高さを超えるスプレーブルーム16の断面の写真を撮ることによってスプレーパターンを測定する。スプレーブルームは、アクチュエータ14を出るときに放出角20を有する。スプレーブルーム16のスプレーパターンを図2に示す。図2のスプレーパターンは、楕円形であり、長軸24及び短軸26を有する。

【 0 0 6 1 】

1つの代表的な実施態様において、アクチュエータは、アクチュエータチップから3.0cmの高さで測定した場合におけるスプレーパターン楕円率が約1.0から約1.4であるシアノコ

10

20

30

40

50

バラミン溶液のスプレーを生成する。一部の実施態様において、シアノコバラミン溶液の液滴の5%未満が10 μ m未満のサイズであり、スプレーパターンは、それぞれ25mm及び40mmの長軸及び短軸を有し、液滴の50%が26.9 μ m以下のサイズであり、液滴の90%が55.3 μ m以下のサイズであり、液滴の10%が12.5 μ m以下のサイズである。

【0062】

上記のように、本発明は、様々な疾患、障害及び状態の治療又は予防のために哺乳類対象にシアノコバラミンを鼻内投与するための改善された方法及び組成物を提供する。本発明の方法による治療及び予防のための適切な哺乳類対象の例としては、ヒト及びヒト以外の霊長類、ウマ、牛、羊及びヤギなどの家畜動物種、並びにイヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット及びウサギを含む研究及び家庭動物種が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0063】

代表的な治療方法において、本発明のシアノコバラミン経鼻スプレーを、筋肉内ビタミンB12治療の後に鎮静した患者の血液状態の維持に向けることができる。例えば、初期治療投薬は、患者が、1から5mgの葉酸とともに約1から2週間にわたって100 μ gのシアノコバラミンの筋肉注射を毎日受けることを含むことができる。100 μ gを超える投与物は、血漿から尿に迅速に排出され、ビタミンB12をより大量に投与してもより大量のビタミンがより長時間滞留しないため、シアノコバラミンの筋肉内注射は、100 μ gを超えないものとする。本発明の方法及び組成物を用いた治療を以下のように当該初期治療の過程の後に行うことができる。

20

【0064】

100 μ gのシアノコバラミンを1カ月に1度注射する代わりに、本明細書に記載のシアノコバラミンスプレーを使用して、患者が、例えば500 μ gのシアノコバラミンを含有する経鼻スプレーの投与物を1週間に1回又は2回自己投与する。鼻内シアノコバラミンの維持治療は、ビタミンB12欠乏と診断された任意の患者に対応するが、特に、悪性貧血、徹底的菜食主義者、所謂動物製品を食べない完全菜食主義者において生じるビタミンB12の食事性欠乏に対して治療される患者に対応する。本発明のシアノコバラミン溶液を使用する維持シアノコバラミン治療は、内在性因子が分泌される胃又は内在性因子がB12吸収を促進する回腸の構造的又は機能的損傷に起因するビタミンB12の吸収不良に苦しむ患者に対しても示唆される。これらの状態は、熱帯性スプルー及び非熱帯性スプルー(小児脂肪便症、グルテン誘発腸症)を含む。

30

【0065】

本発明のシアノコバラミン溶液を使用する維持シアノコバラミン治療は、内在性因子の不十分な分泌、胃粘膜を破壊する病変(腐食剤の摂取、大規模な腫瘍形成)、並びに可変的な程度の胃萎縮に伴ういくつかの状態(多発性硬化症、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染、特定の内分泌障害、鉄欠乏及び部分的胃切除など)に起因するビタミンB12の吸収不良に苦しむ患者に対しても示唆される。B12欠乏をもたらす構造的病変としては、回腸炎、回腸切除、クローン病及び悪性腫瘍が挙げられる。ビタミンB12欠乏は、また、腸寄生虫による競合、及び新生物の治療にビタミンに対する抗代謝物質が採用された場合に生じるビタミンB12の不十分な利用の結果であり得る。

40

【0066】

本発明の鼻内シアノコバラミン溶液を、例えば、妊娠、甲状腺機能亢進症、溶血性貧血、大量出血、悪性腫瘍、肝臓病及び腎臓病により通常より多くの量のビタミンB12を必要とする個人に使用することもできる。

【0067】

以上に記載したように、本発明は、鼻内投与に好適であり、約1000cPs未満の粘度を有するシアノコバラミンの安定した医薬溶液であって、前記鼻内シアノコバラミン溶液は、鼻内投与されると、シアノコバラミンの筋肉内注射の生物学的利用能の少なくとも5%、6%又は7%の生物学的利用能を有するシアノコバラミン溶液を提供する。鼻内製剤は、水及びシアノコバラミンに加えて、pHを4から6、好ましくは約5に維持するための緩衝剤、粘膜

50

の乾燥を抑制するための随意的湿潤剤及び随意的防腐剤でしばしば構成されることになる。

【0068】

一部の代表的な実施態様において、本発明による組成物は、シアノコバラミン、クエン酸、クエン酸ナトリウム及び水で構成され、粘度は、1000cPs未満であり、シアノコバラミンの溶液は、シアノコバラミンの筋肉内注射の生物学的利用能の少なくとも5%、6%又は7%、一部の実施態様において少なくとも約8%、9%、10%、11%又は12%以上の生物学的利用能を有する。

【0069】

一部の実施態様において、本発明の組成物は、粘膜の乾燥を抑制するとともに、刺激を防止するための湿潤剤を含有することになる。ソルビトール、プロピレングリコール又はグリセロールを含む様々な湿潤剤のいずれかを使用することができる。代表的な湿潤剤は、グリセロールである。

【0070】

組成物の保存寿命を延ばすために防腐剤が広く使用される。防腐剤の種類としては、ベンジルアルコール、パラベンズチメロサル、クロロブタノール、塩化ベンゼトニウム及び塩化ベンザルコニウムが挙げられる。本発明の製剤及び方法の範囲内で有用な代表的防腐剤は、塩化ベンザルコニウムである。防腐剤の好適な濃度は、全重量に対して0.002%から2%であるが、選択される薬剤に応じて相当の差があってもよい。

【0071】

一部の代表的な実施態様において、本発明による製剤は、シアノコバラミンが0.5%(全重量に対する百分率)、クエン酸が0.12%、クエン酸ナトリウムが0.32%、グリセリンが2.23%、塩化ベンザルコニウム溶液が0.02%及び水が96.79%の濃度を有する。

【0072】

本発明の範囲内で有用な他の緩衝剤の組合せとしては、リン酸モノカリウムとリン酸二ナトリウム;フタル酸水素カリウムと水酸化ナトリウム;並びに酢酸ナトリウムと酢酸が挙げられるが、それらに限定されない。

【0073】

本発明の別の実施態様は、シアノコバラミンの水溶液を鼻に注入することからなるシアロバラシンの投与方法であって、該シアノコバラミン溶液は、1000cPs未満の粘度を有し、前記シアノコバラミン溶液は、シアノコバラミンの筋肉内注射と比較して少なくとも約5%、6%又は7%の生物学的利用能を有する方法である。一部の実施態様において、本発明のシアノコバラミン溶液の生物学的利用能は、シアノコバラミンの筋肉内注射の生物学的利用能と比較して少なくとも約8%、9%、10%、11%及び12%まで又はそれ以上である。

【0074】

さらに本発明は、血清におけるビタミンB12に対するCSFにおけるビタミンB12の比(B12CSF/B12血清×100)の平均値を少なくとも約1.1まで高めるようにシアノコバラミンの溶液を鼻内投与することを含む脳脊髄液(cerebral spinal fluid)(CSF)中のビタミンB12値を上昇させる方法であって、前記シアノコバラミンの溶液は、シアノコバラミンの筋肉内注射に対して少なくとも7%の生物学的利用能を有する方法に関する。一部の実施態様において、血清におけるB12値に対するCSFにおけるB12の比が少なくとも1:9になるようにB12CSF値を高める。

【0075】

ビタミンB12欠乏は、神経系の不可逆的な損傷をもたらすため、これは本発明の有意な実施態様である。有髄ニューロンの進行性膨張、脱髄、及び神経細胞死が、脊柱及び大脳皮質に見られる。これは、手足の麻痺、動揺をもたらす振動及び位置感覚の低下、深部腱反射の低下、及び後期段階において混乱、不機嫌、記憶喪失、さらには中心視力の低下を含む広範な神経性徴候及び症状を引き起こす。患者は、妄想、幻覚又はさらには顕在的精神異常を示し得る。神経性障害は、造血の変化から分離され得るため、ビタミンB12の欠乏は、貧血でなくても、痴呆及び精神障害の高齢患者における1つの可能性と見なさ

10

20

30

40

50

れるべきである。したがって、CSFにおけるビタミンB12値を高めることに関する本発明の実施態様は、神経性患者にとって大きな利点を有することができる。したがって、本発明によるビタミンB12の鼻内投与を利用して、アルツハイマー病、痴呆及び多発性硬化症のような疾患を治療することができる。

【0076】

本発明の代表的な製剤は、以下を含む。

シアノコバラミン経鼻スプレー500mcg/0.1mL

製剤：

【表1】

構成要素	経鼻溶液
	量(% w/w)
シアノコバラミン、USP	0.50
無水クエン酸、USP	0.12
クエン酸ナトリウム二水和物、USP	0.32
グリセリン、USP	2.23
塩化ベンザルコニウム(50%)、 NF	0.04
精製水 q. s.	100.0

10

20

【0077】

シアノコバラミン経鼻スプレーに使用できる代替的な緩衝剤系及び量

【表2】

	量(% w/w)
1)クエン酸-リン酸緩衝剤	
無水クエン酸、USP	0.240
二塩基性無水リン酸ナトリウム	0.357
2)酢酸緩衝剤	
無水酢酸ナトリウム、USP	0.220
氷酢酸、USP	0.064
3)リン酸緩衝剤	
一塩基性無水リン酸カリウム、 NF	0.483
二塩基性無水リン酸ナトリウム	0.004

30

40

【0078】

任意のスプレーボトル又はシリンジを使用して、本発明の鼻内製剤を投与することができる。好ましい経鼻スプレーボトルは、1噴射当たり0.1mLの投与物を送達し、36.05mmのディップチューブ長を有する「経鼻スプレーポンプw/安全クリップ、Pfeiffer SAP # 605 48」である。それをニュージャージー州PrincetonのPfeiffer of Americaから購入すること

50

ができる。

【実施例】

【0079】

以下の実施例は、限定ではなく、例示を目的として示される。

(実施例1)

本発明の鼻内シアノコバラミン溶液とNASCOBAL(登録商標)及びシアノコバラミンの筋肉内注射との比較

(導入)

【0080】

Nascobal(登録商標)(シアノコバラミン、USP)は、同等のビタミンB₁₂活性を有するビタミンB₁₂の合成形である。化学名は、5,6-ジメチル-ベンゾイミダゾリルシアノコバミドである。現在、Nascobal(登録商標)(シアノコバラミン、USP)は、自己投与経鼻ゲルとして市販されている。注射可能ビタミンB₁₂治療の後に鎮静状態にあるビタミンB₁₂吸収不良の対象におけるNascobal(登録商標)(シアノコバラミン、USP)の推奨投与量は、1週間に1回500 µgを鼻内投与することである。 10

【0081】

ビタミンB₁₂欠乏には、胃腸系の構造的又は機能的損傷に起因するビタミンB₁₂の吸収不良及びビタミンB₁₂の食事性欠乏を含むいくつかの原因がある。

【0082】

この研究の目的は、ビタミンB₁₂経鼻ゲルと経鼻スプレーとの生物学的同等性を比較するとともに、正常の健康な男性及び女性の対象の絶食状態におけるビタミンB₁₂の3つの製剤の相対的生物学的利用能を評価することである。 20

【0083】

鼻内シアノコバラミンゲルは500 µgの投与量に対して承認される。現行の試験は、また、同じ500 µgの投与量のシアノコバラミン経鼻スプレー及び100 µgの筋肉内投与物を利用する。

【0084】

(試験の目的)

正常の健康な男性及び女性の対象の絶食状態における単一の鼻内投与スプレー、単一鼻内投与ゲル(Nascobal(登録商標))及び単一筋肉内投与ビタミンB₁₂の薬物動態プロファイルと比較する。 30

【0085】

(調査計画)

全体的な試験設計及び計画

この研究は、以下のように、絶食状態の正常の健康な男性及び女性における鼻内(IN)スプレー(500 µg)、INゲル(Nascobal(登録商標))(500 µg)及び筋肉内(IM)注射(100 µg)を介して投与されるビタミンB₁₂の単一部位、開放ラベル、三方(3治療薬、6系列)交差薬物動態試験とした。

【0086】

治療薬A:500 µgのビタミンB₁₂の1回のINスプレー投与。鼻内製剤は、本発明の代表的な実施態様で構成され、0.5%(全重量に対する百分率)の濃度のシアノコバラミン、クエン酸0.12%、クエン酸ナトリウム0.32%、グリセリン2.23%、50%塩化ベンザルコニウム溶液0.04%及び96.79%の水を含有していた。 40

【0087】

治療薬B:500 µgのビタミンB₁₂の1回のINゲル投与(Nascobal(登録商標))

【0088】

治療薬C:100 µgのビタミンB₁₂の1回のIM投与。

【0089】

対象に各拘束期間を通じてビタミンB₁₂のない食事を与えた。前の治療薬投与後14日以降に次の治療薬を投与する。 50

【0090】

(治療薬)

投与する治療薬

6系列の1つにおいて、PPD Development Biostatisticianによって生成された無作為化に基づいて、8時間絶食後の期間I、II及びIIIの1日目に、500 µgビタミンB₁₂の単一INスプレー(治療薬A)、500 µgビタミンB₁₂の単一INゲル(Nascobal)(登録商標)(治療薬B)又は100 µgビタミンB₁₂の単一IM投与物(治療薬C)を対象に与えた。すべての期間の後に、すべての対象が、交差的に各治療薬を与えられた。14日間のウォッシュアウト期間が3つの投与期間を分割した。

【0091】

1日目の朝に、治療薬Aが割り当てられる対象は、500 µgのビタミンB₁₂の単一INスプレー投与物が与えられた。治療薬Bが割り当てられる対象は、500 µgのビタミンB₁₂の単一INゲル投与物(Nascobal(登録商標))が与えられた。治療薬Cが割り当てられる対象は、100 µgのビタミンB₁₂の単一IM投与物が与えられた。投与の前に一晚(即ち、少なくとも8時間)絶食させ(水は除く)、投与後に少なくとも4時間絶食させた(水は除く)。

10

【0092】

臨床現場に拘束されている間、対象は、他の試験関連活動と矛盾しない予定時間で標準化されたビタミンB₁₂欠乏食を与えられた。登録栄養士が食事を設定し、食物スタッフが食事日誌をつけた。試験中は、栄養補助食品を許可しなかった。対象は、チェックイン前の72時間にわたって、アルコール含有、グレープフルーツ含有又はカフェイン含有食品又は飲料を摂取するのを控えた。

20

【0093】

(研究変数)

各対象について、可能な限り、モデルと無関係のアプローチ、即ちC_{max}、T_{max}及びAUC_{0-t}に従って、治療薬A、B及びCのビタミンB₁₂血清濃度に基づいて以下の薬物動態学的パラメータを計算した。

【0094】

(薬物動態学的測定値)

ビタミンB₁₂値のPK分析のための血液サンプルを、5mLのイエロートップVacutainer(登録商標)Hemogard(商標)真空血清分離器収集管を使用して、留置カテーテル及び/又は直接静脈穿刺を介して収集した。ビタミンB₁₂値のPK分析のための血液サンプルを1日目の0、6及び12時間後及び1日目の0時間後(即ち投与前);30分後;各期間について投与後1、1.5、2、4、6、8、10、12、18、24、36、48、60、72、84及び96時間後に収集した。

30

【0095】

(測定値の妥当性)

この研究に使用される薬物動態学的パラメータは、典型的には生物学的同等性を評価するのに用いられるものであった。生物学的同等性のすべての評価は、AUC_{0-t}、T_{max}及びC_{max}(試験と基準治療薬)の比較に基づいていた。

【0096】

AUCは、薬物の生物学的利用能の範囲を測定し、体循環に達する全量の薬物を反映する。

40

【0097】

C_{max}は、薬物投与後に得られる最大血清濃度を表し、十分な薬物が体循環に達して、治療応答を与えたことを示す。加えて、C_{max}は、見込まれる有毒薬物量の警告を示す。

【0098】

T_{max}を計算し、中央値±レンジで表した。

【0099】

(薬物動態学的変数)

各対象について、可能な限り、モデルと無関係のアプローチ(基準1)に従って、治療薬A、B及びCのビタミンB₁₂血清濃度に基づいて以下の薬物動態学的パラメータを計算した。

50

【 0 1 0 0 】

C_{max} 最大観察濃度

【 0 1 0 1 】

t_{max} 時間対最大濃度

【 0 1 0 2 】

AUC_{0-t} 線形台形則によって計算した、時間0から最終測定可能濃度までの濃度-時間曲線下面積

【 0 1 0 3 】

SAS(SAS Inst., Version 8.02)を使用して、薬物動態学的計算を行った。

【 0 1 0 4 】

(プロトコルにおいて計画された統計的手法及びサンプルサイズの測定)
統計及び分析プラン/薬物動態学的分析

血清サンプルにおけるビタミン B_{12} 値をpg/mLで測定した。定量可能な検出限界の下の血清濃度値をゼロとして処理した。薬物動態学的パラメータのすべての計算において、計画されたサンプリング時間ではなく、実際のサンプリング時間を用いた。しかし、表示を容易にするために、計画されたサンプリング時間を用いて、表、リスト及び図において結果を表した。

【 0 1 0 5 】

濃度データから、非区画薬物動態学的パラメータ(AUC_{0-t} 、 C_{max} 及び T_{max})をセクション8.4.3に記載のように計算した。

【 0 1 0 6 】

(統計分析)

他に指定する場合を除いて、すべての統計試験を0.05有意レベルで実施した。連続パラメータの概要統計値は、数(N)、平均値、中央値、SD及びレンジで構成した。

【 0 1 0 7 】

各時点におけるビタミン B_{12} のレベル及び計算した薬物動態学的パラメータに対する処理によって、記述統計値を得て、表にまとめた。

【 0 1 0 8 】

生物学的同等性を試験(治療薬A-経鼻スプレー)対基準(治療薬B-ゲル)について評価した。差違の分析(ANOVA、基準2)を実施し、試験/基準比に対して90%信頼区間を生成した。 C_{max} 及び AUC_{0-t} は、分析前に変換された自然対数(\log_e)とした。対数スケールの平均値の差に対する90%信頼区間の真数をとることによって、幾何平均比に対する対応する90%信頼区間を求めた。

【 0 1 0 9 】

\log_e -変換 C_{max} 及び AUC_{0-t} からの90%信頼区間の下限が80%以上であれば、試験(治療薬A)は、基準(治療薬B)に対して劣っていないと想定された。 \log_e -変換 C_{max} 及び AUC_{0-t} からの90%信頼区間の下限が80%未満であれば、非劣等性を確定できないと想定された。

【 0 1 1 0 】

誤差項として数列内での対象に対する根平均誤差(MSE)を用いて数列効果を試験した。すべての他の主たる効果をANOVAモデルからのMSEに対して試験した。

【 0 1 1 1 】

試験(治療薬A及びB-それぞれ経鼻スプレー及びゲル)並びに基準(治療薬C~IM)グループについて生物学的利用能を評価した。基準(治療薬C)グループ平均値に対する試験(治療薬A及びB)グループ平均値の比について、90%信頼区間を調べることによって相対的生物学的利用能を評価した。

【 0 1 1 2 】

T_{max} について、試験グループと各基準グループの間に差が存在するかどうかを判断するために、ウィルコクソンの対応対法を用いて分析を行った。

要約-結論

薬物動態試験結果:

10

20

30

40

50

2つのIN製剤に対する相対的生物学的利用能は、0.9715であった。生物学的利用能は、治療薬A(スプレー)と治療薬C(IM)とを比較した場合は0.6105であり、治療薬B(ゲル)と治療薬C(IM)を比較した場合は0.6284であった。

スプレー製剤及びゲル製剤の薬物動態プロファイルは、 C_{max} (それぞれ1480pg/mL、1670pg/mL)及び AUC_{0-t} (それぞれ92000pg*時間/mL、97000pg*時間/mL)について類似していた。また、スプレーとゲルIN製剤の T_{max} の中央値差は15分(-0.24)未満であった。IM製剤に対する C_{max} 値は、2つのIN製剤の C_{max} 値より有意に大きかった($p < 0.0001$)。

C_{max} 及び AUC_{0-t} に基づくゲルデータに関して、ビタミンB₁₂INスプレーについての生物学的同等性を確定した。スプレー製剤及びゲル製剤についての \log_e -変換 C_{max} 及び AUC_{0-t} の90%信頼区間は、80%から125%の範囲内であった。また、信頼区間の下限が AUC_{0-t} 及び C_{max} の双方について80%を超えるため、それら2つのIN製剤を比較した場合の非劣等性を想定することができる。

結論：

2つのIN製剤に対する相対的生物学的利用能は、0.9715であった。生物学的利用能は、治療薬A(スプレー)対治療薬C(IM)については0.6105であり、治療薬B(ゲル)と治療薬C(IM)とを比較した場合は0.6284であった。

スプレー製剤及びゲル製剤の薬物動態プロファイルは、 C_{max} (それぞれ1480pg/mL、1670pg/mL)及び AUC_{0-t} (それぞれ92000pg*時間/mL、97000pg*時間/mL)について類似していた。また、スプレーとゲルIN製剤の T_{max} の中央値差は15分(-0.24)未満であった。IM製剤に対する C_{max} 値は、2つのIN製剤の C_{max} 値より有意に大きかった($p < 0.0001$)。

AUC_{0-t} と C_{max} に対する \log_e -変換90%信頼区間を用いて、ビタミンB₁₂スプレー製剤とビタミンB₁₂ゲル製剤との生物学的同等性を確定した。スプレー製剤及びゲル製剤についての \log_e -変換 C_{max} 及び AUC_{0-t} の90%信頼区間は、0.8から1.25の範囲内であった。2つのIN製剤(治療薬Aと治療薬B)について非劣等性を想定することができる。

いずれのビタミンB₁₂製剤も安全で、健康な男性及び女性協力者に十分に許容された。

【0113】

上記のように、本発明の一部の実施態様において、本発明の鼻内シアノコバラミン製剤の最小の相対的又は比較上の生物学的利用能(例えば、擬薬又は偽薬製剤が投与された好適な対照の対象に対するシアノコバラミンの血漿又はCSF濃度について試験された、同等の投与量の筋肉内シアノコバラミン又は鼻内シアノコバラミンを投与した並行試験対象において)は、筋肉内注射によって達成される生物学的利用能の少なくとも5%、6%又は7%、いくつかの場合において8%、9%、10%、11%又は12%以上になる。

【0114】

本開示は、本発明の方法及び組成物のこれらの予期せぬ性能特性を証明するために、詳細な比較上の生物学的利用能の研究及び結果を示す。上述のように、2つの代表的な鼻内(IN)製剤に対する生物学的利用能は、0.9715であった。相対的生物学的利用能は、治療薬A(スプレー)と治療薬C(筋肉内=IM)とを比較した場合は0.6105であり、治療薬B(ゲル)と治療薬C(IM)を比較した場合は0.6284であった。比較されるシアノコバラミンスプレー製剤とゲル製剤の薬物動態プロファイルは、 C_{max} (それぞれ1480pg/mL、1670pg/mL)及び AUC_{0-t} (それぞれ9200pg*時間/mL、9700pg*時間/mL)について類似していた。また、スプレーとゲルIN製剤の T_{max} の中央値差は15分(-0.24)未満であった。IM製剤に対する C_{max} 値は、2つのIN製剤の C_{max} 値より有意に大きかった($p < 0.0001$)。

【0115】

これらのデータは、シアノコバラミンのIN対IMの生物学的利用能に対する比較上のAUC値の形でそのまま表されていないが、相対的AUC値は、以上に示したデータから容易且つ正確に導出可能である。特に、以上に示した比較上の生物学的利用能研究の結果は、IMシアノコバラミンの生物学的利用能に対する代表的なスプレーシアノコバラミン製剤、及びIMの生物学的利用能に対する代表的なゲル製剤の「相対的生物学的利用能」がそれぞれ0.6105及び0.6284であることを証明している。これらの値は、公称投与量に基づくAUCの幾何平均値の自然対数の比を表す。これらのデータを、鼻内投与した500µg及びIMによって

投与された100 µgの投与量に基づいて、適切な多投与量に対して従来の方法に従って投与量について正規化した。当業者はこれらのデータを容易に把握するとともに、投与量正規化データが、少なくとも約5%、6%又は7%の開示された相対的最小相対的生物学的利用能に合理的に対応する本発明のINシアノコバラミン溶液とIM投与との生物学的利用能の比を導くことを十分に理解するであろう。この測定を標準的な数式処理によって行って、INスプレー及びIM注射に対する投与量について正規化された相対的AUC値を導くことができる。

以上に示した実施例において、この標準処理/結果は、 $0.6105 \times 100 \mu\text{g} / 500 \mu\text{g} \times 100 = 12\%$; 又はINスプレーとIM注射とのAUCの比が0.12である。加えて、実際の算術的AUCは、代表的なINシアノコバラミンスプレー及びゲルについて、それぞれ92000及び97000pg*時間/mLとして以上に示されている。これらのデータも同様に、本開示に従って、IM注射研究コンパ

10

レータについての対応するAUCを証明する。例えば、IMに対するAUCの算術平均値は、147155pg*時間/mLとして計算される(以上に示した比から逆数式処理によって容易に導かれる。例えば、スプレーでは、 $92000 / 147155 = 0.62$ 比)。投与量について正規化されると、これらのデータは、IMシアノコバラミンの生物学的利用能と比較した場合における本発明のINシアノコバラミン製剤についての代表的な相対的生物学的利用能値が少なくとも7%、他の実施態様において少なくとも9%、10%、11%又は12%以上のここに記載の範囲内であることに直接対応する。

【0116】

(実施例2)

健康な男性及び妊娠していない女性協力者における鼻内及び筋肉内投与後のビタミンB₁₂の脳脊髄液(CSF)への取込み量を比較するための非盲検単一投与並行グループ研究の結果も本開示によって示される。この研究では、CSF値を両製剤によってもたらされた血漿値と比較した。

20

【0117】

年齢が18歳以上の36人の健康な男性及び妊娠していない女性対象を研究に登録した。18人の対象に、0.1mLスプレーとして送達される500mcgの単一鼻内投与物を与え、18人の対象に、筋肉内送達される100mcgの単一筋肉内投与物を与えた。各対象は、1カ月の期間中に3回臨床現場を訪れた。これらの訪問は、選別のための訪問、1回の投与のための訪問及び最終訪問からなるものであった。

【0118】

各投与後、各対象は、1回だけ腰椎穿刺を受け、合計4.0mLのCSF(4チューブ、1チューブ当たり1.0mL)を回収した。対象の3分の1は、投与60分後にCSFサンプルが回収され、対象の3分の1は、投与90分後にCSFサンプルが回収され、対象の3分の1は、投与120分後にCSFサンプルが回収された。

30

【0119】

上記に加えて、投与の当日に、投与前、投与の5、10、15及び20分後、並びに投与の0.5、1、1.5、2、3、4、6及び8時間後(排出前)に7mLの血液サンプルを採取した。

【0120】

全ビタミンB₁₂含有量について脳脊髄液の評価を行った。本明細書に記載する研究の目的は、筋肉内(IM)及び経鼻投与の後に血液及びCSFに存在するビタミンB₁₂の量を測定することであった。

40

【0121】

(基準及び試験製品)

基準製品:シアノコバラミン100mcg筋肉内注射

【0122】

シアノコバラミン注射、USPIは、筋肉内注射又は皮下注射のためのシアノコバラミン(ビタミンB₁₂)の無菌液である。1mL毎に1000mcgのシアノコバラミンを含む。

【0123】

試験製品:ビタミンB₁₂経鼻スプレー=500mcg/0.1mLスプレー。この研究におけるシアノコバラミン鼻内水溶液は、0.5%(全重量に対する百分率)の濃度のシアノコバラミン、クエ

50

ン酸0.12%、クエン酸ナトリウム0.32%、グリセリン2.23%、50%塩化ベンザルコニウム溶液0.04%及び96.79%の水を含有していた。

【0124】

1投与物:1投与当たり500mcg/0.1mLを送達するために2.3mLボトルとしてビタミンB₁₂経鼻スプレーを供給した。

【0125】

鼻内投与前に、すべての対象に対して、適正な投与技術及び研究の全体的な実施法についての指導を行った。

【0126】

対象に、鼻を静かにかむよう指示した。対象は、着席姿勢を維持し、プライミングされたIN塗布器が、研究スタッフの指示の下で対象によって外鼻孔に挿入された。投与中、反対側の外鼻孔は人差し指で塞いだ。対象に、投与に向けて頭をわずかに後方に傾け、投与直後に静かに息を吸い込みながら頭を直立姿勢に戻すよう指示した。このプロトコルによれば、0.1mLの投与量のビタミンB₁₂スプレーを各対象の鼻腔に放出した(投与物は、一方の外鼻孔に対する単一塗布物である)。対象に、IN処理後1時間の間は鼻をかまないよう指示した。

10

【0127】

投与後、各対象は、腰椎穿刺を受け、4.0mLのCSF(4チューブ、1チューブ当たり1.0mL)を回収した。各グループの対象の3分の1は、投与60分後にCSFサンプルが回収され、対象の3分の1は、投与90分後にCSFサンプルが回収され、対象の3分の1は、投与120分後にCSFサンプルが回収された。投与後適切な時間に、検査者は、腰椎穿刺に適し位置に患者を配置した。腰部に準備を施し、通常の無菌布で覆った。局部麻酔を利用した(1%キシロカイン、1~5mL)。十分な麻酔状態に達すると、脊柱針(20又は22G)を、検査者が適切と思われるレベルで脊柱管に導入した。CSFサンプルを投与から60、90又は120分後に回収した。合計4.0mLのCSFを各患者から回収し、4つの個別の回収チューブに分配した。チューブに患者識別子を適切に標示し、生体分析に供した。CSFの回収が完了すると、脊柱針を除去した。

20

【0128】

CSFにおけるビタミンB₁₂濃度を用いてCSF及び血清の両方におけるビタミンB₁₂値を測定し、それを、検証済のTOSOH Nex.1A手順を用いてビタミンB₁₂を測定するために分析する。

30

【0129】

(結果及び結論)

ビタミンB₁₂の血清に対する比は、ビタミンB₁₂の鼻内投与を受けた個人の方がビタミンB₁₂の筋肉内注射を受けた個人より大きいことがデータによって示された。

【0130】

ビタミンB₁₂の鼻内投与を受けた個人についての平均比(B₁₂ CSF/B₁₂血清×100)は、1.1から1.9であるのに対して、ビタミンB₁₂の筋肉内注射を受けた個人は、0.17から0.24の平均比を有していた。鼻内投与は、ビタミンB₁₂の筋肉内注射に対して血清における生物学的利用能が約7~12%しかないという点において、これは驚くべき結果である。これは、ビタミンB₁₂の鼻内投与は筋肉内注射よりはるかに効率的にCSFに達することを示している。

40

【0131】

(実施例3)

シアノコバラミン溶液の製造

溶液0.1g当たり500mcgの濃度を有する4000gバッチの本発明のシアノコバラミン溶液を調製した。

出発材料

【表 3】

I. 配合記録

成分名	理論重量(グラム)
シアノコバラミン、USP	20.0
クエン酸、USP(無水)	4.8
クエン酸ナトリウム、USP(二水和物)	12.8
グリセリン、USP	89.2
塩化ベンザルコニウム溶液、NF (50%)	1.6
精製水、USP	3871.6*

10

【0132】

3871.6グラムの水を、ホットプレート上に配置されたステンレス鋼容器に入れた。水を約30 まで加熱し、攪拌した。加熱水に12.8gのクエン酸ナトリウムを添加しながら水を300rpmで5分間攪拌した。次いで、4.8gのクエン酸を添加し、10分間攪拌した。この混合物に20.0gのシアノコバラミンを添加し、30 にて300rpmで30分間攪拌した。次いで、ホットプレートをオフにした。89.2gのグリセリンを添加し、300rpmで5分間攪拌した。次いで、シアノコバラミン溶液に50重量%の塩化ベンザルコニウムを含有する1.6gの水溶液を添加し、300rpmで5分間攪拌した。次いで、pHを測定し、pHが4.5~5.5の範囲にない場合は調整した。さらなる水を添加して、溶液の重量を4000gとした。

20

【0133】

(実施例4)

本実施例では、治療に有効な血漿濃度をもたらすのに十分な濃度のサケシアノコバラミンの水溶液を含み、前記溶液のエアロゾルを生成するためにアクチュエータを介して送達される本発明の代表的な医薬組成物であって、前記エアロゾルのスプレーパターン楕円率が、アクチュエータチップから30cmの高さで測定された場合に1.00から1.40である、医薬組成物について記載する。

30

【0134】

エアロゾルの容量は、約5マイクロリットルから1.0ml、好ましくは20から200マイクロリットルであり得る。

【0135】

この試験方法では、SprayView NSPシステムを使用してシアノコバラミン経鼻溶液製剤のブルーム幾何学構造の特性決定を行うための手順を記載する。米国特許第6,665,421号及び2003年1月23日に公開された米国特許出願公開第20030018416号に記載の方法に従って、統合SprayView NSxアクチュエーションステーション(Image Therm Engineering, Inc.(マサチューセッツ州Sudbury)を有するSprayView高速光スプレー特性決定システム(SprayView NSP)を使用してブルーム幾何学構造の特性決定を行う。

40

【0136】

表1の製剤を使用して、1噴射当たり0.1mLの投与物を送達し、36.05mmのディップチューブ長を有する「経鼻スプレーポンプw/安全クリップ、Pfeiffer SAP # 60550」をいずれも有するいずれも3mLボトル中の製剤のスプレー特性決定及び液滴サイズ。

【0137】

液滴サイズデータを以下の表に示す。

【表 4】

経鼻スプレーボトル及びPfeiffer SAP # 60548の液滴

		D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	スパン	% < 10 マイクロ メートル
1mL	サケシアノコバラミン	12.5	26.9	55.3	1.6	5.1

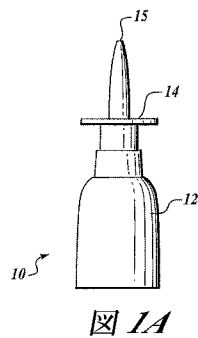
10

以下にスプレーパターン結果を示す。

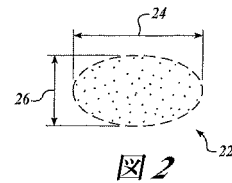
【表 5】

スプレーパターン		長軸	短軸	楕円率
活性	3mL	35.3mm	30.8 mm	1.14

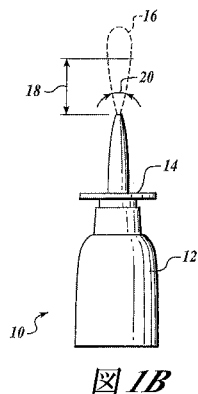
【図 1 A】



【図 2】



【図 1 B】



【手続補正書】

【提出日】平成25年6月19日(2013.6.19)

【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】

シアノコバラミン及び水で構成されるシアノコバラミンの安定医薬水溶液であって、前記シアノコバラミンの溶液は、鼻内投与に好適であり、約1000cPs未満の粘度を有し、前記シアノコバラミンの溶液は、鼻内投与された場合のシアノコバラミンの生物学的利用能が、シアノコバラミンの筋肉内注射に対して少なくとも約5%である、前記医薬水溶液。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード(参考)
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/12		
A 6 1 P	3/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/02	1 0 1	

(72)発明者 ゼナイダ オー .ゴ
 アメリカ合衆国 0 7 0 1 3 ニュージャージー州 クリフトン グロベ ストリート 5 6 5
 # 1 6 ディー

(72)発明者 ペテル シー .アプリレ
 アメリカ合衆国 1 1 7 3 1 4 7 1 3 ニューヨーク州 エアスト ノルトフポルト ウインテ
 ルクレスス レーン 8 4

(72)発明者 アントニイ ピー .シレノ
 アメリカ合衆国 1 1 7 1 9 ニューヨーク州 ブロオクハベン ハムレット ヒグフビエウ ポウ
 レバルド 1 0

Fターム(参考) 4C076 AA12 AA24 BB25 CC24 DD37 DD38 DD43 DD49 FF68
 4C086 AA01 AA02 DA39 MA03 MA05 MA13 MA16 MA59 NA10 ZC24

【外国語明細書】

2013227319000001.pdf