

【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28年6月30日(2016.6.30)

【公表番号】特表2015-520149(P2015-520149A)

【公表日】平成27年7月16日(2015.7.16)

【年通号数】公開・登録公報2015-045

【出願番号】特願2015-511572(P2015-511572)

【国際特許分類】

C 07 J 31/00 (2006.01)

A 61 K 9/10 (2006.01)

A 61 K 47/38 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

A 61 K 31/56 (2006.01)

A 61 K 31/573 (2006.01)

A 61 K 47/34 (2006.01)

A 61 K 47/18 (2006.01)

A 61 P 27/02 (2006.01)

A 61 P 27/14 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 07 J 31/00 C S P

A 61 K 9/10

A 61 K 47/38

A 61 K 45/00

A 61 K 31/56

A 61 K 31/573

A 61 K 47/34

A 61 K 47/18

A 61 P 27/02

A 61 P 27/14

A 61 P 11/00

A 61 P 11/06

A 61 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成28年5月6日(2016.5.6)

【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】

約 7 . 8、15 . 7、20 . 8、23 . 7、24 . 5、および 32 . 5 度 2 でのピークを含む粉末 X 線回折パターンにより特徴付けられる、プロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶であって、

前記粉末 X 線回折パターンは、約 9 . 9、13 . 0、14 . 6、16 . 0、16 . 9、

18.1、および34.3度2°でのピークをさらに含み；

該プロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶は、ナノプレートの厚さを規定する表面に実質的に垂直な[001]結晶軸を有する、ナノプレートであり；

前記ナノプレートは、

400nm～800nmのサイズ分布範囲を有しており、

0.35g/cm³以上のタップ密度を有しており、

10°の溶融範囲で、299.5°の融点を示し；

前記ナノ結晶の単位格子構造は、

単斜の、P2₁、

a = 7.7116、b = 14.170、c = 11.306、β = 98.285、

単位格子容量 1222.6 Å³である

ことを特徴とする、ナノ結晶。

【請求項2】

前記ナノプレートは、

0.5786g/cm³以上のタップ密度を有する

ことを特徴とする、請求項1に記載のプロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶。

【請求項3】

前記ナノプレートは、

それぞれ、約400nm～600nmの平均サイズを有している

ことを特徴とする、請求項1または2に記載のプロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶。

【請求項4】

前記ナノプレートは、

室温の水における、約1μg/g/日の水への溶解率を示す

ことを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載のプロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶。

【請求項5】

前記プロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶は、メチルセルロースにより被覆されていることを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載のプロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶。

【請求項6】

0.001%～5%の請求項1～5のいずれか一項に記載のプロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶の懸濁液と、薬学的に許容される担体とを含む、局所用医薬組成物。

【請求項7】

0.002%～0.01%の塩化ベンズアルコニウム、ならびに

一種またはそれ以上のコーティング分散剤、一種またはそれ以上の組織湿潤剤、一種またはそれ以上のポリマー安定剤、一種またはそれ以上の緩衝剤、および一種またはそれ以上の等張性調製剤をさらに含有している

ことを特徴とする、請求項6に記載の局所用医薬組成物。

【請求項8】

プロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶： 0.01～1%；

塩化ベンズアルコニウム： 0.002%～0.01%；

ホリスルベート80： 0.01～1%；

PEG40 ステアレート： 0.01～1%；

グルセリン： 0.1～10%；

メチルセルロース 4000cP： 0.05～5%；

塩化ナトリウム： 0.05～5%；ならびに

第二リン酸ナトリウムおよび第一リン酸ナトリウム；

水を含み；

約6.8～7.2のpHを有する、局所用製剤である

ことを特徴とする、請求項6に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 9】

プロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶： 0.25%；
塩化ベンズアルコニウム： 0.005%；
ホリソルベート 80： 0.2%；
PEG 40 ステアレート： 0.2%；
グルセリン： 1%；
メチルセルロース 4000 cP： 0.5%；
塩化ナトリウム： 0.5%；ならびに
第二リン酸ナトリウム： 0.022%；
第一リン酸ナトリウム： 0.040%；
水： 97.23%を含んでなる、局所用製剤である
ことを特徴とする、請求項 6 に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 10】

プロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶： 0.25%；
塩化ベンズアルコニウム： 0.005%；
チロキサポール： 0.2%；
PEG 40 ステアレート： 0.2%；
グルセリン： 1%；
メチルセルロース 4000 cP： 0.5%；
塩化ナトリウム： 0.5%；ならびに
第二リン酸ナトリウム： 0.022%；
第一リン酸ナトリウム： 0.040%；
水： 97.23%を含んでなる、局所用製剤である
ことを特徴とする、請求項 6 に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 11】

医薬としての用途の、請求項 1～5 のいずれか一項に記載のプロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶。

【請求項 12】

眼の障害の症状を治療または軽減する目的で使用される
ことを特徴とする、請求項 11 に記載のプロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶。

【請求項 13】

前記眼の障害は、眼瞼炎、マイボーム腺機能障害、術後の眼の炎症、ブドウ膜炎、ドライアイまたは眼アレルギーを含む
ことを特徴とする、請求項 12 に記載のプロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶。

【請求項 14】

呼吸器疾患を治療または軽減する目的で使用される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載のプロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶。

【請求項 15】

前記呼吸器疾患が喘息または COPD である
ことを特徴とする、請求項 14 に記載のプロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶。

【請求項 16】

請求項 1～5 のいずれか一項に記載のプロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶を製造する方法であって、

プロピオン酸フルチカゾンを 0.4% (w/v) ~ 1.0% (w/v) の濃度で、
ポリエチレングリコール (PEG) 400 を約 20% (w/v) ~ 35% (w/v) %
の濃度で、
ポリプロピレングリコール (PPG) 400 を約 65% (w/v) ~ 75% (w/v)
の濃度で、
ホリソルベート 80 (Tween 80) を約 7.0% (w/v) ~ 15% (w/v)
の濃度で含む、第 I 相無菌溶液を準備するステップ；

水と、

約 4 ~ 5 0 c P の粘度を有するメチルセルロースを約 0 . 1 % (w / v) ~ 0 . 5 % (w / w) の濃度で、

塩化ベンズアルコニウムを約 0 . 0 0 5 % (w / v) ~ 0 . 1 5 % (w / v) の濃度で含む、第 I I 相無菌溶液を準備するステップであって、前記第 I I 相無菌溶液の p H は、5 . 5 以下であるステップ；

前記第 I 相無菌溶液と前記第 I I 相無菌溶液とを混合して第 I I I 相混合物を得るステップであって、前記 2 種の溶液を混合する際に、超音波処理が適用され、前記混合が、0 ~ 5 の間の第 1 の温度で実施されるステップ；

前記プロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶を複数含む第 I I I 相懸濁液を生成するための、少なくとも 8 時間の期間 (T ₁) の間、1 0 ~ 4 0 の間の第 2 の温度で前記第 I I I 相混合物をアニーリングするステップ；

を含み；

任意に、タンジェンシャルフローフィルトレーションまたは連続遠心分離により、前記プロピオン酸フルチカゾンのナノ結晶を精製するステップを、さらに含むことを特徴とする、方法。

【請求項 1 7】

前記第 I 相無菌溶液の組成は、

プロピオン酸フルチカゾン： 0 . 4 5 % (w / w)、

ポリエチレングリコール (P E G) 4 0 0 ： 2 3 . 1 8 % (w / w)、

ポリプロピレングリコール (P P G) 4 0 0 ： 6 8 . 7 0 % (w / w)、

ホリソルベート 8 0 (T w e e n 8 0) ： 7 . 6 7 % (w / w) であり；

前記第 I I 相無菌溶液の組成は、

塩化ベンズアルコニウム： 0 . 0 2 0 % (w / w)、

メチルセルロース 1 5 c P ： 0 . 4 0 % (w / w)、

水： 合計 1 0 0 % とするに必要な量であり；

前記第 I 相無菌溶液は、1 . 4 3 m l / 分の流速で、前記第 I I 相無菌溶液のと、超音波処理下に混合され；

前記第 I 相無菌溶液の前記第 I I 相無菌溶に対する容積比は、1 : 1 であり、

前記第 I 相無菌溶液の前記第 I I 相無菌溶の温度は、0 ~ 1 の範囲であり、

前記第 I I I 相混合物は、少なくとも 8 時間の間、2 5 でアニーリングされ；

生成される、前記ナノ結晶は、タンジェンシャルフローフィルトレーションまたは連続遠心分離により、精製される

ことを特徴とする、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

超音波処理が、約 1 0 ~ 7 5 ワットの出力で適用されることを特徴とする、請求項 1 6 または 1 7 に記載の方法。