

【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】令和 4 年 8 月 5 日(2022.8.5)

【公開番号】特開 2022-62172(P2022-62172A)

【公開日】令和 4 年 4 月 19 日(2022.4.19)

【年通号数】公開公報(特許)2022-070

【出願番号】特願 2022-15508(P2022-15508)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/56(2006.01)

A 6 1 K 9/10(2006.01)

A 6 1 K 47/38(2006.01)

A 6 1 K 47/04(2006.01)

A 6 1 K 47/18(2006.01)

A 6 1 K 47/02(2006.01)

A 6 1 K 47/34(2017.01)

A 6 1 K 47/10(2006.01)

A 6 1 P 27/02(2006.01)

10

【F I】

A 6 1 K 31/56

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/10

A 6 1 P 27/02

20

【手続補正書】

30

【提出日】令和 4 年 7 月 27 日(2022.7.27)

【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】

グリセリン（グリセロール）、ホウ酸、及び 100nm から 1000nm の平均粒子径を有するプロピオン酸フルチカゾン A 型ナノ結晶を含む、局所眼用水性ナノ懸濁液の調製方法であって：

a) プロピオン酸フルチカゾン A 型ナノ結晶を、グリセリン（グリセロール）及びホウ酸を含む水性ビヒクルに高剪断、高速の条件で混合する工程を含み、プロピオン酸フルチカゾン A 型のナノ結晶は、約 7.8、15.7、20.8、23.7、24.5、及び 32.5 ° に 2 のピークを含み、さらに約 9.9、13.0、14.6、16.0、16.9、18.1、及び 34.3 ° に 2 のピークを含む、該ナノ結晶の X 線粉末回折パターンを有し、該ナノ結晶は、ナノプレートであって、該ナノプレートの厚さを規定する表面に対して実質的に垂直な [001] 結晶軸を有する、方法。

【請求項 2】

最終の局所眼用水性ナノ懸濁液中のプロピオン酸フルチカゾンの濃度が 0.001% から

50

1 重量%である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

最終の局所眼用水性ナノ懸濁液中のプロピオン酸フルチカゾンの濃度が、0.5 重量%、0.25 重量%、0.2 重量%、0.1 重量%、0.05 重量%、0.03 重量%、0.01 重量%又は0.005 重量%である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

工程 a) の高剪断、高速の混合が 6000 RPM で実施される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5】

工程 a) において、高剪断、高速の混合が少なくとも 10 分間適用される、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

該水性ビヒクルが、その使用前に 0.2 μ m フィルターを通して濾過される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

約 122 $^{\circ}$ で約 40 分間オートクレーブ処理することによって実施される滅菌工程をさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 8】

グリセリン（グリセロール）、ホウ酸、及び 100 nm から 1000 nm の平均粒子径を有するプロピオン酸フルチカゾン A 型ナノ結晶を含む、局所眼用水性ナノ懸濁液の調製方法であって：

a) プロピオン酸フルチカゾン A 型ナノ結晶を、ホウ酸を含むが、グリセロールを含まない水性ビヒクルに懸濁して解凝集する工程、そしてそれから

b) グリセロールを前記ビヒクルに添加する工程

を含み、

プロピオン酸フルチカゾン A 型のナノ結晶は、約 7.8、15.7、20.8、23.7、24.5、及び 32.5 $^{\circ}$ に 2 のピークを含み、さらに約 9.9、13.0、14.6、16.0、16.9、18.1、及び 34.3 $^{\circ}$ に 2 のピークを含む、該ナノ結晶の X 線粉末回折パターンを有し、該ナノ結晶は、ナノプレートであって、該ナノプレートの厚さを規定する表面に対して実質的に垂直な [001] 結晶軸を有する、方法。

【請求項 9】

最終の局所眼用水性ナノ懸濁液中のプロピオン酸フルチカゾンの濃度が 0.001 重量% から 1 重量%である、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

最終の局所眼用水性ナノ懸濁液中のプロピオン酸フルチカゾンの濃度が、0.5 重量%、0.25 重量%、0.2 重量%、0.1 重量%、0.05 重量%、0.03 重量%、0.01 重量%又は0.005 重量%である、請求項 8 記載の方法。

【請求項 11】

2 重量%から 20 重量%のプロピオン酸フルチカゾンの濃度を有する、注射用のプロピオン酸フルチカゾン A 型ナノ結晶の水中懸濁液を、オートクレーブ処理することにより滅菌する工程をさらに含む、請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 12】

プロピオン酸フルチカゾン A 型ナノ結晶の水中懸濁液を、約 122 $^{\circ}$ で約 30 分間オートクレーブ処理する、請求項 11 記載の方法。

【請求項 13】

工程 a) において、懸濁及び解凝集が、6000 RPM で実施される、請求項 8 ~ 12 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 14】

工程 a) において、懸濁及び解凝集が少なくとも 10 分間適用される、請求項 13 記載の方法。

10

20

30

40

【請求項 15】

プロピオン酸フルチカゾン A 型ナノ結晶を、以下の工程：

1) 下記：

0.45 重量%のプロピオン酸フルチカゾン多形 1、

23.2 重量%のポリエチレングリコール 400 (PEG 400)、

68.8 重量%のポリプロピレングリコール 400 (PPG 400)、

7.6 重量%のポリソルベート 80 (Tween 80)

を含む第 I 相溶液を調製し；該第 I 相溶液を、0.8 / 0.2 μm ポリエーテルスルホン (PES) フィルターを通して濾過する工程；

2) 下記：

0.01 重量%の塩化ベンザルコニウム、

0.40 重量%のメチルセルロース 15 cp、

0.1 重量%のポリエチレングリコール 40 ステアラート (PEG-40 ステアラート)

、

pH を 3.4 ~ 3.8 にするクエン酸塩緩衝液、及び

全体を 100 重量%とするのに十分な量の水

を含む第 II 相溶液を調製し、該第 II 相溶液を、0.8 / 0.2 μm ポリエーテルスルホン (PES) フィルターを通して濾過する工程；

3) 該濾過された第 I 相及び第 II 相溶液を、0 ~ 4 の温度に冷却する工程；

4) 超音波トランスデューサー (QSonica Q2000 超音波トランスデューサー) を備えた反応器内で、該第 I 相溶液と第 II 相溶液を混合して、ナノ結晶の第 III 相懸濁液を得る工程であって；

- 該第 I 相溶液及び第 II 相溶液が、それぞれ 600 mL / 分 (第 I 相溶液) 及び 2400 mL / 分 (第 II 相溶液) の流速で、該反応器に連続的にポンプで送り込まれ；

- 第 I 相と第 II 相の容積比は 1 : 4 であり；

- 該超音波処理は、出力 60 % で混合中に適用され；

- 第 III 相懸濁液の平均温度は約 11 である工程

5) 工程 4) の第 III 相懸濁液を、超音波処理を行わずに、渦流を発生させるのに十分な速度で、室温で最低 30 分間、低剪断で混合する工程；

6) 該第 III 相懸濁液を、40 で 16 時間以上かけてアニールする工程；

7) 下記：

0.2 重量%のポリエチレングリコール 40 ステアラート (PEG-40 ステアラート)

、

0.2 重量%のポリソルベート 80 (Tween 80)、

0.001 重量%の塩化ベンザルコニウム、

0.05 重量%のリン酸二水素ナトリウム一水和物、

0.02 重量%のリン酸一水素ナトリウム二水和物、及び

全体を 100 重量%とするのに十分な量の水

を含み、6.3 \pm 0.2 の pH を有する緩衝溶液を調製し、該緩衝溶液を 0.8 / 0.2 μm ポリエーテルスルホン (PES) フィルターを通して濾過する工程；

8) 工程 6) の該第 III 相懸濁液を、該濾過された緩衝溶液で希釈する工程であって、緩衝溶液と第 III 相の体積比が 1 : 1 である工程；

9) 該希釈した第 III 相懸濁液を遠心分離して、プロピオン酸フルチカゾンナノ結晶 A 型を回収し、回収したナノ結晶を洗浄する工程；

10) 採取したナノ結晶を注射用水で洗浄する工程

に従って調製する、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 16】

眼瞼、睫毛又は眼瞼縁に局所投与可能な眼用水性ナノ懸濁液であって、

(a) プロピオン酸フルチカゾン A 型ナノ結晶；

(b) ホウ酸；及び

10

20

30

40

50

(c) グリセリン；

を含み、

プロピオン酸フルチカゾン A 型の該ナノ結晶は、100 nm から 1000 nm の平均粒子径を有し、かつ、約 7.8、15.7、20.8、23.7、24.5、及び 32.5° に 2 のピークを含み、さらに約 9.9、13.0、14.6、16.0、16.9、18.1、及び 34.3° に 2 のピークを含む、X 線粉末回折パターンを有し、該ナノ結晶は、ナノプレートであって、該ナノプレートの厚さを規定する表面に対して実質的に垂直な [001] 結晶軸を有する、眼用水性ナノ懸濁液。

【請求項 17】

プロピオン酸フルチカゾンの濃度が 0.001 % から 1 重量 % である、請求項 16 記載の眼用水性ナノ懸濁液。 10

【請求項 18】

プロピオン酸フルチカゾンの濃度が、0.5 重量 %、0.25 重量 %、0.2 重量 %、0.1 重量 %、0.05 重量 %、0.03 重量 %、0.01 重量 % 又は 0.005 重量 % である、請求項 16 記載の眼用水性ナノ懸濁液。

【請求項 19】

プロピオン酸フルチカゾンの濃度が 0.2 重量 % 又は 0.1 重量 % 又は 0.05 重量 % である、請求項 16 記載の眼用水性ナノ懸濁液。

【請求項 20】

請求項 16 ~ 19 のいずれか 1 項記載の眼用水性ナノ懸濁液を含む、眼瞼炎、後部眼瞼炎、マイボーム腺機能不全又はドライアイ疾患を処置するための医薬組成物であって、眼瞼、睫毛又は眼瞼縁に、局所適用される、医薬組成物。 20

【請求項 21】

請求項 16 ~ 19 のいずれか 1 項記載の眼用水性ナノ懸濁液を含む、眼瞼炎、後部眼瞼炎、マイボーム腺機能不全又はドライアイ疾患に関連する症状及び / 又は臨床徴候を軽減するための医薬組成物であって、眼瞼、睫毛又は眼瞼縁に局所適用される、医薬組成物。

【請求項 22】

少なくとも 2 週間の間、少なくとも 1 日 1 回、眼瞼、睫毛又は眼瞼縁に局所適用される、請求項 20 ~ 21 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 23】

眼瞼炎、後部眼瞼炎、マイボーム腺機能不全又はドライアイ疾患を処置するための医薬の製造における、請求項 16 ~ 19 のいずれか 1 項記載の眼用水性ナノ懸濁液の使用であって、前記医薬が、眼瞼、睫毛又は眼瞼縁に、局所適用される、使用。 30

【請求項 24】

眼瞼炎、後部眼瞼炎、マイボーム腺機能不全又はドライアイ疾患に関連する症状及び / 又は臨床徴候を軽減するための医薬の製造における、請求項 16 ~ 19 のいずれか 1 項記載の眼用水性ナノ懸濁液の使用であって、前記医薬が、眼瞼、睫毛又は眼瞼縁に、局所適用される、使用。

【請求項 25】

前記医薬が、少なくとも 2 週間の間、少なくとも 1 日 1 回、眼瞼、睫毛又は眼瞼縁に局所適用される、請求項 23 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の使用。 40