

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-545808

(P2008-545808A)

(43) 公表日 平成20年12月18日(2008.12.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709 Z N M	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	4 C O 8 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-533328 (P2008-533328)	(71) 出願人	507250508
(86) (22) 出願日	平成18年5月23日 (2006. 5. 23)		エラン・ファルマ・インターナショナル・
(85) 翻訳文提出日	平成20年1月25日 (2008. 1. 25)		リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/019905		アイルランド国 カウンティー・ウエスト
(87) 国際公開番号	W02008/030209		ミース, アスロン, モンクスランド
(87) 国際公開日	平成20年3月13日 (2008. 3. 13)	(74) 代理人	100089705
(31) 優先権主張番号	60/683, 620		弁理士 社本 一夫
(32) 優先日	平成17年5月23日 (2005. 5. 23)	(74) 代理人	100140109
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小野 新次郎
		(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 血小板凝集阻害薬を含むナノ粒子状および制御放出組成物

(57) 【要約】

本発明は、虚血症の治療および予防に有用な血小板凝集阻害薬、例えば、シロスタゾールまたはその塩もしくは誘導体を含む組成物を提供する。本発明は、血小板凝集阻害薬および少なくとも1つの表面安定剤を含むナノ微粒子状粒子を含む組成物を提供する。そのナノ微粒子状粒子は、約2000nm未満の有効平均粒径を有する。本発明は、さらに、血小板凝集阻害薬またはそれを含むナノ粒子を、パルス様式または連続様式で送達する組成物を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(A) 血小板凝集阻害薬を含む粒子であって、直径約 2000 nm 未満の有効平均粒径を有する粒子、および (B) 少なくとも 1 つの表面安定剤を含む、安定ナノ粒子組成物。

【請求項 2】

前記粒子が、結晶相、非晶相、半結晶相、半非晶相、またはそれらの混合物をなしている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記粒子の有効平均粒径が、直径約 1900 nm 未満、約 1800 nm 未満、約 1700 nm 未満、約 1600 nm 未満、約 1500 nm 未満、約 1400 nm 未満、約 1300 nm 未満、約 1200 nm 未満、約 1100 nm 未満、約 1000 nm 未満、約 900 nm 未満、約 800 nm 未満、約 700 nm 未満、約 600 nm 未満、約 500 nm 未満、約 400 nm 未満、約 300 nm 未満、約 250 nm 未満、約 200 nm 未満、約 100 nm 未満、約 75 nm 未満、および約 50 nm 未満からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

(A) 注射、経口、膣内、経鼻、直腸、経耳、眼内、局所、頬側、大槽内、腹腔内、または局所的からなる群から選択される投与用に、

(B) 錠剤、カプセル剤、サシェ、液剤、分散ゲル剤、エアロゾル剤、軟膏剤、クリーム剤、およびこれらの混合物からなる群から選択される剤形に、

(C) 制御放出製剤、速溶融性製剤、凍結乾燥製剤、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、および即時放出と制御放出の組み合わせの製剤からなる剤形に、または

(D) (A)、(B)、または (C) の任意の組み合わせで製剤化された、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

1 つまたは複数の薬学的に許容される、賦形剤、担体、またはそれらの組み合わせをさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

(A) 前記血小板凝集阻害薬が、他の賦形剤を含まない組成物中の血小板凝集阻害薬と表面安定剤を合わせた総乾燥重量の約 99.5 重量% ~ 約 0.001 重量%、約 95 重量% ~ 約 0.1 重量%、または約 90 重量% ~ 約 0.5 重量% からなる群から選択される量で組成物中に存在するか、

(B) 前記 1 つまたは複数の表面安定剤が、他の賦形剤を含まない組成物中の血小板凝集阻害薬と表面安定剤を合わせた総乾燥重量を基準として約 0.5 重量% ~ 約 99.99 重量%、約 5.0 重量% ~ 約 99.9 重量%、または約 10 重量% ~ 約 99.5 重量% の総量で存在するか、または

(C) (A) と (B) との組み合わせである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記表面安定剤が、非イオン性表面安定剤、アニオン性表面安定剤、カチオン性表面安定剤、両性イオン性表面安定剤、およびイオン性表面安定剤からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記表面安定剤が、塩化セチルピリジニウム、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセロール、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセロール、セトステアリンアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ドデシルトリメチルアンモニウムブロミド、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、

10

20

30

40

50

ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒプロメロースフタレート、非晶質セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチレンオキシドとホルムアルデヒドとの 4 - (1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルブチル) - フェノールポリマー、ポロキサマー ; ポロキサミン、荷電したリン脂質、ジオクチルスルホコハク酸、スルホコハク酸ナトリウムのジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリールポリエーテルスルホナート、ステアリン酸スクロースおよびジステアリン酸スクロースの混合物、p - イソノニルフェノキシポリ - (グリシドール)、デカノイル - N - メチルグルカミド ; n - デシル - D - グルコピラノシド ; n - デシル - D - マルトピラノシド ; n - ドデシル - D - グルコピラノシド ; n - ドデシル - D - マルトシド ; ヘプタノイル - N - メチルグルカミド ; n - ヘプチル - D - グルコピラノシド ; n - ヘプチル - D - チオグルコシド ; n - ヘキシル - D - グルコピラノシド ; ノナノイル - N - メチルグルカミド ; n - ノイル - D - グルコピラノシド ; オクタノイル - N - メチルグルカミド ; n - オクチル - D - グルコピラノシド ; オクチル - D - チオグルコピラノシド ; リゾチーム、PEG - リン脂質、PEG - コレステロール、PEG - コレステロール誘導体、PEG - ビタミン A、PEG - ビタミン E、リゾチーム、酢酸ビニルおよびビニルピロリドンのランダムコポリマー、カチオン性ポリマー、カチオン性生体高分子、カチオン性多糖類、カチオン性セルロース誘導体、カチオン性アルギン酸塩、カチオン性非重合体化合物、カチオン性リン脂質、カチオン性脂質、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムブロミド、スルホニウム化合物、ポリビニルピロリドン - 2 - ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチルスルフェート、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド、ホスホニウム化合物、第四級アンモニウム化合物、ベンジル - ジ (2 - クロロエチル) エチルアンモニウムブロミド、ココナッツトリメチルアンモニウムクロリド、ココナッツトリメチルアンモニウムブロミド、ココナッツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナッツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、デシルトリエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドブロミド、C₁₂₋₁₅ ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、C₁₂₋₁₅ ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドブロミド、ココナッツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナッツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチルスルフェート、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムブロミド、ラウリルジメチル (エテノキシ)₄ アンモニウムクロリド、ラウリルジメチル (エテノキシ)₄ アンモニウムブロミド、N - アルキル (C₁₂₋₁₈) ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N - アルキル (C₁₄₋₁₈) ジメチル - ベンジルアンモニウムクロリド、N - テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド一水和物、ジメチルジデシルアンモニウムクロリド、N - アルキルおよび (C₁₂₋₁₄) ジメチル 1 - ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化トリメチルアンモニウム、アルキル - トリメチルアンモニウム塩、ジアルキル - ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、エトキシ化アルキルアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩、エトキシ化トリアルキルアンモニウム塩、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、N - ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、N - テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド一水和物、N - アルキル (C₁₂₋₁₄) ジメチル 1 - ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジアルキルベンゼンアルキルアンモニウムクロリド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルジメチルアンモニウムブロミド、C₁₂ トリメチルアンモニウムブロミド、C₁₅ トリメチルアンモニウムブロミド、C₁₇ トリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ポリ - ジアリルジメチルアンモニウムクロリド (D A D M A C)、ジメチルアンモニウム

10

20

30

40

50

ウムクロリド、アルキルジメチルアンモニウムハロゲン化物、トリセチルメチルアンモニウムクロリド、デシルトリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムブロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムブロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド、POLYQUAT 10 (商標)、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド、コリンエステル、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアラルコニウム化合物、臭化セチルピリジニウム、塩化セチルピリジウム、第四級ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン塩、MIRAPOL (商標)、ALKALQUAT (商標)、アルキルピリジニウム塩；アミン、アミン塩、アミノキシド、イミドアゾリニウム塩、プロトン化された第四級アクリルアミド、メチル化された第四級ポリマー、およびカチオン性グアールからなる群から選択される請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 9】

摂食条件下で投与すると、絶食条件下と比較して著しく異なる吸収レベルを生じない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

絶食状態の患者への組成物の投与が、摂食状態の患者への組成物の投与と生物学的に同等である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

組成物の薬物動態プロファイルが、前記組成物を服用している患者の摂食状態または絶食状態によって著しく影響されない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

哺乳動物に投与すると、同じ血小板凝集阻害薬の非ナノ粒子の剤形より少ない投薬量で治療結果を生ずる、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 13】

(a) 投与後哺乳動物対象の血漿中でアッセイされる場合、非ナノ粒子製剤を用いる同じ用量で投与される同一血小板凝集阻害薬の C_{max} より大きい血小板凝集阻害薬の C_{max} ；

(b) 投与後哺乳動物対象の血漿中でアッセイされる場合、非ナノ粒子製剤を用いる同じ用量で投与される同一血小板凝集阻害薬の AUC より大きい血小板凝集阻害薬の AUC；

(c) 投与後哺乳動物対象の血漿中でアッセイされる場合、非ナノ粒子製剤を用いる同じ用量で投与される同一血小板凝集阻害薬の T_{max} より小さい血小板凝集阻害薬の T_{max} ；または

30

(d) (a)、(b) および (c) の任意の組み合わせを有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

虚血症の予防および治療に有用な 1 つまたは複数の活性薬剤をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記 1 つまたは複数の活性薬剤が、プロスタグランジンおよびその誘導体、血栓溶解剤、抗凝血剤、カルシウム流入遮断薬、抗狭心症薬、強心配糖体、血管拡張薬、降圧薬、および高脂血症治療薬からなる群から選択される、請求項 14 に記載の組成物。

40

【請求項 16】

前記血小板凝集阻害薬が、シロスタゾールまたはその塩もしくは誘導体である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

血小板凝集阻害薬を含むナノ粒子組成物を調製する方法であって、血小板凝集阻害薬を含み、直径約 2000 nm 未満の有効平均粒径を有するナノ粒子組成物を提供するのに十分な時間および条件下で、前記血小板凝集阻害薬を含む粒子を少なくとも 1 つの表面安定剤と接触させるステップを含む方法。

【請求項 18】

50

前記接触させるステップが、粉碎技術、湿式粉碎技術、均質化技術、析出技術、鋳型エマルジョン (template emulsion) 技術、または超臨界流体粒子形成技術を含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

ナノ微粒子状粒子の有効平均粒径が、直径約 1900 nm 未満、約 1800 nm 未満、約 1700 nm 未満、約 1600 nm 未満、約 1500 nm 未満、約 1000 nm 未満、約 1400 nm 未満、約 1300 nm 未満、約 1200 nm 未満、約 1100 nm 未満、約 900 nm 未満、約 800 nm 未満、約 700 nm 未満、約 600 nm 未満、約 500 nm 未満、約 400 nm 未満、約 300 nm 未満、約 250 nm 未満、約 200 nm 未満、約 100 nm 未満、約 75 nm 未満、および約 50 nm 未満からなる群から選択される、請求項 17 に記載の方法。

10

【請求項 20】

前記血小板凝集阻害薬がシロスタゾールまたはその塩もしくは誘導体である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 21】

虚血症の予防および / または治療方法であって、請求項 1 に記載の組成物を投与するステップを含む方法。

【請求項 22】

粒子の有効平均粒径が、直径約 1900 nm 未満、約 1800 nm 未満、約 1700 nm 未満、約 1600 nm 未満、約 1500 nm 未満、約 1000 nm 未満、約 1400 nm 未満、約 1300 nm 未満、約 1200 nm 未満、約 1100 nm 未満、約 900 nm 未満、約 800 nm 未満、約 700 nm 未満、約 600 nm 未満、約 500 nm 未満、約 400 nm 未満、約 300 nm 未満、約 250 nm 未満、約 200 nm 未満、約 100 nm 未満、約 75 nm 未満、および約 50 nm 未満からなる群から選択される、請求項 21 に記載の方法。

20

【請求項 23】

前記血小板凝集阻害薬がシロスタゾールまたはその塩もしくは誘導体である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

血小板凝集阻害薬含有粒子の集団を含む制御放出組成物であって、前記粒子が、調節放出コーティング、またはその代わりにもしくはそれに加えて、調節放出マトリックス材をさらに含み、その結果患者への経口送達後、パルス様式または持続様式で作用する血小板凝集阻害薬を送達する組成物。

30

【請求項 25】

前記血小板凝集阻害薬がシロスタゾールまたはその塩もしくは誘導体である、請求項 24 に記載の制御放出組成物。

【請求項 26】

前記集団が調節放出粒子を含む、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記集団が侵食性製剤である、請求項 24 に記載の組成物。

40

【請求項 28】

前記調節放出粒子が調節放出コーティングを有する、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記調節放出粒子が調節放出マトリックス材を含む、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記調節放出粒子が周囲の環境への侵食によって前記血小板凝集阻害薬を放出する製剤中に一体化されている、請求項 28 または 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

用量の少なくとも一部がエンハンサーをさらに含む、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 32】

50

組成物中に含まれている活性成分の量が約 0.1 mg ~ 約 1 g である、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 33】

硬ゼラチンまたは軟ゼラチンカプセル中に包含されている前記粒子のブレンドを含む、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記粒子がミニ錠剤の形状をしており、カプセルがミニ錠剤の混合物を含んでいる、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 35】

血小板凝集阻害薬を含む圧縮された粒子の層を含む錠剤の形状をしている、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記粒子が急速に溶解する剤形で提供される、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 37】

速融解錠剤を含む、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 38】

虚血症の予防および / または治療方法であって、請求項 24 に記載の組成物の治療有効量を投与するステップを含む方法。

【請求項 39】

前記調節放出粒子が 6 から 12 時間の時間遅延の後に活性成分のパルスを放出するのに効果的な pH 依存性ポリマーコーティングを含む、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 40】

前記ポリマーコーティングがメタクリレート共重合体を含む、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記ポリマーコーティングが時間遅延の後に活性成分の放出のパルスを実現するのに十分な比率でメタクリレート共重合体およびアンモニオメタクリレート共重合体の混合物を含む、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 42】

メタクリレート共重合体対アンモニオメタクリレート共重合体の比がほぼ 1 : 1 である、請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 43】

ナノ微粒子状粒子の集団を含む制御放出組成物であって、血小板凝集阻害薬含有ナノ微粒子状粒子が、調節放出コーティング、またはその代わりにもしくはそれに加えて、調節放出マトリックス材をさらに含み、その結果、患者への経口送達の後、パルス様式または持続様式で作用する血小板凝集阻害薬を送達する組成物。

【請求項 44】

前記組成物が、摂食条件下で投与すると、絶食条件下と比較して著しく異なる吸収レベルを生じない、請求項 43 に記載の組成物。

【請求項 45】

前記組成物の薬物動態プロファイルが前記組成物を摂取する患者の摂食状態または絶食状態によって著しく影響されない、請求項 43 に記載の組成物。

【請求項 46】

前記組成物の絶食状態の患者への投与が前記組成物の摂食状態の患者への投与と生物学的に同等である、請求項 43 に記載の組成物。

【請求項 47】

前記集団が調節放出粒子を含む、請求項 43 に記載の組成物。

【請求項 48】

前記集団が侵食性製剤である、請求項 43 に記載の組成物。

【請求項 49】

10

20

30

40

50

前記調節放出粒子が調節放出コーティングを有する、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記調節放出粒子が調節放出マトリックス材を含む、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 5 1】

前記調節放出粒子が周囲の環境への侵食によって前記血小板凝集阻害薬を放出する製剤中に一体化されている、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 5 2】

用量の少なくとも一部がさらにエンハンサーを含む、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 5 3】

組成物中に含まれている活性成分の量が約 0 . 1 m g から約 1 g である、請求項 4 3 に記載の組成物。

10

【請求項 5 4】

硬ゼラチンまたは軟ゼラチンカプセル中に包含されている該粒子のブレンドを含む、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記粒子がミニ錠剤の形状をしており、カプセルがミニ錠剤の混合物を含んでいる、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

血小板凝集阻害薬を含む圧縮された粒子の層を含む錠剤の形状をしている、請求項 4 3 に記載の組成物。

20

【請求項 5 7】

前記粒子が急速に溶解する剤形で提供される、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 5 8】

速融解錠剤を含む、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記血小板凝集阻害薬がシロスタゾールまたはその塩もしくは誘導体である、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

虚血症の予防および / または治療方法であって、請求項 4 3 に記載の組成物を投与するステップを含む方法。

30

【請求項 6 0】

前記調節放出粒子が 6 から 1 2 時間の時間遅延の後に活性成分のパルス放出を放出するのに効果的な p H 依存性ポリマーコーティングを含む、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 6 1】

前記ポリマーコーティングがメタクリレート共重合体を含む、請求項 6 0 に記載の組成物。

【請求項 6 2】

前記ポリマーコーティングが時間遅延の後に活性成分のパルス放出を実現するのに十分な比率でメタクリレート共重合体およびアンモニオメタクリレート共重合体の混合物を含む、請求項 6 0 に記載の組成物。

40

【請求項 6 4】

メタクリレート共重合体対アンモニオメタクリレート共重合体の比がほぼ 1 : 1 である、請求項 6 2 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、虚血症の予防および治療のための組成物および方法に関する。特に本発明は、血小板凝集阻害薬を含む組成物ならびに該組成物を製造する方法および使用する方法に関する。本発明の 1 実施形態において、該組成物は、ナノ粒子状であり、少なくとも 1 つの表面安定剤をさらに含む。本発明は、血小板凝集阻害薬の制御送達のための新規な剤形

50

にも関する。本発明で用いる血小板凝集阻害薬としては、シロスタゾール、ならびにその塩および誘導体が挙げられる。

【背景技術】

【0002】

間欠性跛行症は、歩行によって起こり、休息すると消える脚部の痛みである。それは、動脈の狭小化または封鎖により脚部への血流が減少し、その結果運動中に脚部筋肉中の酸素濃度が不十分になるために起こる。

【0003】

血小板凝集阻害薬は、動脈を拡張し、それによって血液および酸素の流れを改良することによって虚血症の痛みを軽減する。具体的には、間欠性跛行の場合、血小板凝集阻害薬は、脚部への血液および酸素の流れを改良し、痛みが発生するまでに患者がより長くより早く歩くことを可能にする。

10

【0004】

シロスタゾールは、間欠性跛行などの虚血症状の予防および治療での使用に有効であることが示されている抗血小板薬、血管拡張薬、および血小板凝集阻害薬である。その作用の機構は完全には明らかになっていないが、シロスタゾールは、ホスホジエステラーゼⅡを阻害し、cAMP分解を抑制する。これらの現象は、血小板および血管中のcAMPの濃度の増大をもたらし、それぞれ血小板凝集の阻害および血管拡張につながる。シロスタゾールは、その報告されている血管拡張効果および抗血小板効果に加えて、血液の凝固する能力を低下し、血漿リポタンパクに対して有益な効果を有することが提唱されている。血小板が凝固または凝集するのを阻害することによって、血流は強められ、増加する。

20

【0005】

シロスタゾールは、例えば、「テトラゾリルアルコキシカルボスチリル誘導体およびそれらを含む医薬品組成物 (Tetrazolylalkoxycarbostyryl Derivatives and Pharmaceutical Compositions Containing Them)」についての米国特許第4277479号、「性機能不全の治療のためのシロスタゾールの使用 (Use of Cilostazol for Treatment of Sexual Dysfunction)」についての米国特許第6187790号、「シロスタゾールを調製するための方法 (Processes for Preparing Cilostazol)」についての米国特許第6515128号、いずれもが「6-[4-(1-(シクロヘキシル-1H-テトラゾール-5-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノンの多形相 (Polymorphic Forms of 6-[4-(1-(1-Cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)Butoxy]-3,4-Dihydro-2(1H)-Quinolinone)]」についての米国特許第6531603号、同第6573382号、同第6531603号、同第6657061号、および同第6660864号、いずれもが「6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリノン、シロスタゾールおよびN-(4-メトキシフェニル)-3クロロプロピオンアミドを調製するための方法 (Processes for Preparing 6-Hydroxy-3,4-Dihydroquinolinone, Cilostazol and N-(4-Methoxyphenyl)-3Chloropropionamide)」についての米国特許第6525201号、同第6660773号、および同第6740758号、および「実質的に純粋なシロスタゾールおよびそれを製造する方法 (Substantially Pure Cilostazol and Processes for Making Same)」についての米国特許第6825214号に記載されている。

30

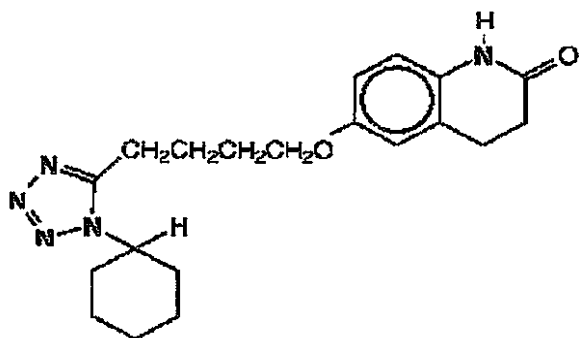
40

【0006】

シロスタゾールの実験式は、 $C_{20}H_{27}N_5O_2$ であり、その分子量は、369.46である。シロスタゾールの化学名は、6-[4-(1-(シクロヘキシル-1H-テトラゾール-5-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン]であり、それは次の化学構造を有している。

【0007】

【化 1】



CILOSTAZOL

10

【0008】

シロスタゾールは、白色ないしオフホワイトの結晶または結晶性粉末として存在し、クロロホルムに易溶性であり、ジメチルホルムアミド、ベンジルアルコール、およびクロロホルムとメタノールの混合物（1：1）に可溶性であり、メタノールおよびエタノールにわずかに溶け、水および無水エーテルに実質的に不溶性である。

【0009】

シロスタゾールは、日本の大塚製薬により米国における登録商標名 P L E T A L（登録商標）のもとで売り出されている剤形の一部として投与することができる。P L E T A L（登録商標）錠剤は、50mgの三角形および100mgの円形の白色の型押しした錠剤として入手できる。P L E T A L（登録商標）錠剤の通常の成人の服用量は、100mgを経口により1日2回である。高脂肪の食事は、P L E T A L（登録商標）の吸収を増し、したがって、P L E T A L（登録商標）は、食事の後に摂取すべきである。P L E T A L（登録商標）は、歩ける距離が増すことによって示されるように、間欠性跛行の症状を軽減する治療に適用される。

20

【0010】

シロスタゾールならびにその塩および誘導体などの血小板凝集阻害薬は、虚血症に罹っている患者の治療に対して高い治療的価値を有する。しかしながら、1日2回そのような阻害薬を摂取する必要性およびその阻害薬を食後にとることのさらなる必要性を考慮すると、患者の徹底した服薬遵守が、虚血症の治療における上記阻害薬の有効性の重要な要因である。さらに、かかる頻繁な投与は、しばしば医療従事者の注意を必要とし、血小板凝集阻害薬を必要とする治療に関する高額費用の一因となる。したがって、虚血症の治療で血小板凝集阻害薬組成物を使用することに関連する投与、服薬遵守およびその他の問題を克服するそれら組成物についての技術的な必要性が存在する。

30

【0011】

本発明は、血小板凝集阻害薬の貧弱な生体利用性を克服し、食品と共に血小板凝集阻害薬を摂取する必要性を解消する血小板凝集阻害薬、例えばシロスタゾール、またはその塩もしくは誘導体、および少なくとも1つの表面安定剤を含むナノ粒子組成物を提供することにより上記の必要性を満たす。本発明は、血小板凝集阻害薬を1日2回摂取する必要性を解消する血小板凝集阻害薬、例えばシロスタゾール、またはその塩もしくは誘導体を含む制御放出組成物をさらに提供する。

40

【発明の概要】

【0012】

本発明は、（A）血小板凝集阻害薬、および（B）少なくとも1つの表面安定剤を含むナノ粒子組成物に関する。該組成物は、場合によって、薬学的に許容される担体および任意の所望の賦形剤も含むことができる。表面安定剤をそのナノ微粒子状粒子の表面に吸着または会合させることができる。そのナノ微粒子状粒子は、約2,000nm未満の有効平均粒径を有する。本発明の好ましい剤形は、固体の剤形であるが、任意の薬学的に許容される剤形を利用することができる。

50

【 0 0 1 3 】

本発明の1実施形態は、組成物を患者に投与した後、血小板凝集阻害薬の薬物動態プロファイルが患者の摂食状態または絶食状態により影響されない血小板凝集阻害薬を含むナノ粒子組成物を包含する。

【 0 0 1 4 】

さらに別の実施形態において、本発明は、該組成物の絶食状態の患者への投与が該組成物の摂食状態の患者への投与と生物学的に同等である血小板凝集阻害薬を含むナノ粒子組成物を包含する。

【 0 0 1 5 】

本発明の別の実施形態は、血小板凝集阻害薬を含みかつ虚血症の予防および治療に有用な1つまたは複数のさらなる化合物をも含むナノ粒子組成物を対象とする。

本発明は、さらに、独創的なナノ粒子組成物を製造する方法を提供する。該方法は、血小板凝集阻害薬を含む安定化ナノ粒子組成物を提供するのに十分な時間および条件下で、血小板凝集阻害薬を含むナノ微粒子状粒子を少なくとも1つの表面安定剤と接触させるステップを含む。

【 0 0 1 6 】

本発明は、また、本明細書に開示されている新規なナノ粒子組成物を使用する虚血症の予防および治療を含むがこれに限定されない治療の方法を対象とする。かかる方法は、上記組成物の治療有効量を患者に投与するステップを含む。本発明のナノ粒子組成物を用いるその他の治療方法は、当業者には知られている。

【 0 0 1 7 】

本発明は、さらに、連続して与えられる血小板凝集阻害薬の2つ以上のIR剤形の投与によって生ずる血漿プロファイルと大いに類似した血漿プロファイルを作用中に生ずる血小板凝集阻害薬を含む制御放出組成物に関する。該血小板凝集阻害薬は、少なくとも1つの表面安定剤をさらに含むナノ微粒子状粒子中に含有されていてもよい。

【 0 0 1 8 】

即時放出(IR)剤形が定期的間隔で投与される従来の高頻度の投与計画は、一般的にパルス型の血漿プロファイルを生じさせる。この場合、連続的な投与時点の間に展開する血漿血小板凝集阻害薬濃度のピークが各IR薬用量の投与後に谷(低い血小板凝集阻害薬濃度の範囲)と共に観察される。かかる投与計画(およびその結果生ずるパルス型の血漿プロファイル)は、それに付随する特定の薬理学的効果および治療効果を有する。例えば、ピーク間の活動性の血漿濃度の減退によって与えられる休薬期間は、様々な種類の血小板凝集阻害薬に対する患者の耐容性を減少または妨げる要因であると考えられてきた。

【 0 0 1 9 】

本発明は、さらに、血小板凝集阻害薬を含む制御放出組成物に関し、それは、連続して与えられる2つ以上のIR剤形の投与によって生ずる「ピーク」および「谷」を除去する血漿プロファイルを、そのようなプロファイルが有利である場合は作用中に生ずる。この種のプロファイルは、連続送達を可能にする制御放出機構を用いて得ることができる。血小板凝集阻害薬を、少なくとも1つの表面安定剤をさらに含むナノ微粒子状粒子に含有させることができる。

【 0 0 2 0 】

本明細書で開示されているものと類似した調節制御放出多粒子組成物が、両方共参照により本明細書に組み込まれているDevaneらの米国特許第6228398号および第6730325号に開示され、特許請求されている。この分野の関連する先行技術のすべてをそこで見出すこともできる。

【 0 0 2 1 】

作用中に血小板凝集阻害薬またはそれを含有するナノ粒子をパルス様式または連続様式で送達する制御放出組成物を提供することが本発明のさらなる目的である。

本発明の別の目的は、連続的に与えられる2つ以上のIR剤形の投与によって生ずる薬理効果および治療効果を実質的に模倣する制御放出組成物を提供することである。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 2 】

本発明の別の目的は、血小板凝集阻害薬に対する患者の耐容性の発生を実質的に減少または排除する制御放出組成物を提供することである。

本発明の別の目的は、二様式 (b i m o d a l) で、その中の活性成分を放出する制御放出組成物を提供することである。これは、例えば、組成物の活性成分の最初の部分が投与されるとすぐに放出され、活性成分の第 2 部分が最初の遅延期間の後急速に放出される組成物において達成することができる。

【 0 0 2 3 】

本発明の別の目的は、侵食性製剤、拡散制御製剤、または浸透圧制御製剤としての血小板凝集阻害薬の剤形を処方することである。

本発明の別の目的は、二様式または多様式 (m u l t i - m o d a l) で血小板凝集阻害薬またはそれを含有するナノ粒子を放出することができる制御放出組成物であって、血小板凝集阻害薬またはそれを含有するナノ粒子の最初の部分を直ちにまたは遅延時間の後のいずれかに放出して血小板凝集阻害薬放出のパルスを提供し、血小板凝集阻害薬またはそれを含有するナノ粒子の 1 つまたは複数のさらなる部分をそれぞれの時間のずれの後に放出して最大 2 4 時間の間に血小板凝集阻害薬放出のさらなるパルスを提供する組成物を提供することである。

【 0 0 2 4 】

本発明の別の目的は、血小板凝集阻害薬を含む制御放出組成物を含む固体の経口用剤形を提供することである。その血小板凝集阻害薬は、少なくとも 1 つの表面安定剤をさらに含むナノ微粒子状粒子中に包含させることができる。

【 0 0 2 5 】

本発明のその他の目的としては、連続的に与えられる血小板凝集阻害薬の 2 つの即時放出型剤形投与によって生ずる血漿プロファイルと実質的に類似した血糖プロファイルを作用中に生ずるその 1 日 1 回の剤形および上記剤形の投与に基づく虚血症の予防および治療の方法の提供が挙げられる。その血小板凝集阻害薬は、少なくとも 1 つの表面安定剤をさらに含むナノ微粒子状粒子中に包含させることができる。

【 0 0 2 6 】

上記の目的は、血小板凝集阻害薬またはそれを含有するナノ粒子の第 1 の集団を含む第 1 の構成成分、および血小板凝集阻害薬またはそれを含有するナノ粒子の第 2 の集団を含む第 2 の構成成分または製剤を有する制御放出組成物によって実現される。その第 2 の構成成分の成分含有粒子は、放出コーティングまたは放出マトリックス材、またはその両方を含む調節放出構成物質をさらに含む。経口送達の後、該組成物は、作用中、血小板凝集阻害薬またはそれを含有するナノ粒子をパルス様式または持続様式で送達する。

【 0 0 2 7 】

本発明は、以前よりも頻度の低い投与、好ましくは 1 日 1 回の投与を可能とし、患者の利便性および服薬遵守を向上させる固体経口投与製剤からの血小板凝集阻害薬またはそれを含有するナノ粒子の制御放出送達を利用する。制御放出の機構は、好ましくは、非限定であるが、侵食性製剤、拡散制御製剤および浸透圧制御製剤を利用する。全体投与量の一部を効果の急激な発生を可能にするように直ちに放出させることができる。本発明は、患者の服薬遵守を向上させるのに有用であり、その結果、虚血症の予防および治療を含むがこれに限定されない血小板凝集阻害薬を必要とするすべての処置に対する治療結果を改善するのに役立つ。このアプローチにより、虚血症の予防および治療における補助療法として 1 日 2 回投与する従来の血小板凝集阻害薬錠剤および液剤を切り替えることができる。

【 0 0 2 8 】

本発明は、また、血小板凝集阻害薬またはそれを含有するナノ粒子の制御放出に対して調節制御放出組成物にも関する。特に本発明は、作用中に血小板凝集阻害薬またはそれを含有するナノ粒子を、パルス様式または連続様式で好ましくは最大 2 4 時間の間ずっと送達する制御放出組成物に関する。

【 0 0 2 9 】

本発明は、さらに、制御放出組成物を含有する固体の経口用剤形に関する。

好ましい制御放出製剤は、侵食性製剤、拡散制御製剤および浸透圧制御製剤である。本発明によれば、全体投与量の一部が直ちに放出されて急速な効果の発現を可能とし、全体投与量の残りの部分が延長された時間にわたって放出されるようにすることができる。本発明は、服薬遵守を向上させるのに有用であり、その結果、虚血症の予防および治療を含むがこれに限定されない血小板凝集阻害薬を必要とするすべての処置に対する治療結果を改善するのに役立つ。

【0030】

本発明は、さらに、血小板凝集阻害薬がシロスタゾール、またはその塩もしくは誘導体である上記タイプのナノ粒子組成物および上記タイプの制御放出組成物に関する。

10

本発明は、また、ナノ微粒子状粒子それ自体が多粒子状粒子を形成している上記タイプの多粒子組成物にも関する。

【0031】

上記の概要および以下の詳細な説明は、いずれも典型的な説明のためのものであり、特許請求されている本発明のさらなる説明を提供することが意図されている。その他の目的、利点、および新たな特徴は、以下の本発明の詳細な説明から当業者には容易に明らかとなる。

【発明の詳細な記述】

【0032】

本発明は、本明細書において、下記および本出願の全体にわたって示すいくつかの定義を用いて記載している。

20

本明細書で使用される「約」は、当業者によって理解されており、それが使用される状況でいくらかの範囲で変化する。当業者に明白でない用語の使用がある場合、それが使用される状況に鑑みて、「約」は、その特定の用語のプラスまたはマイナス10%までを意味する。

【0033】

本明細書で使用される語句「治療有効量」とは、血小板凝集阻害薬に関連する治療を必要とする多数の患者に投与して明確な薬理反応を提供する血小板凝集阻害薬投与量を意味するものとする。特定の事例における特定の患者に投与される血小板凝集阻害薬の治療有効量は、かかる投与量が当業者により治療有効量とみなされるけれども、本明細書に記載されている状態/疾患の治療に常に有効であるとは言えないことを強調しておく。

30

【0034】

本明細書で使用される用語「粒子状」とは、それらの大きさ、形状または形態に関係なく、不連続の粒子、ペレット、ビーズまたは顆粒の存在を特徴とする物質の状態を指す。

本明細書で使用される用語「多粒子」とは、それらの大きさ、形状または形態に関係なく、複数の不連続、または凝集した粒子、ペレット、ビーズ、顆粒またはそれらの混合物を意味する。多粒子を含む組成物は、本明細書においては「多粒子組成物」として記載する。

【0035】

用語「ナノ粒子」とは、多粒子であって、その中の粒子の「有効平均粒径」（下記参照）が直径約2000nm（2ミクロン）未満であるものを指す。ナノ粒子を含む組成物は、本明細書においては「ナノ粒子組成物」として記載する。

40

【0036】

多粒子（例えばナノ粒子）を説明するために本明細書において使用される語句「有効平均粒径」とは、その中の粒子の少なくとも50%が特定の大きさのものであることを意味する。したがって、「直径約2000nm未満の有効平均粒径」は、その中の粒子の少なくとも50%が直径約2000nm未満であることを意味する。

【0037】

「D50」とは、多粒子中の50%の粒子がそれより下の範囲に収まる粒径を指す。同様に、「D90」は、多粒子中の90%の粒子がそれより下の範囲に収まる粒径である。

50

本明細書において使用される用語「調節放出」としては、即時ではない放出が挙げられ、制御放出、持続放出、徐放性放出および遅延放出を含む。

【0038】

本明細書において使用される用語「時間遅延」とは、本発明の組成物を含む剤形の投与とその特定の構成成分からの活性成分放出の間の時間帯を指す。

本明細書において使用される用語「時間のずれ」とは、組成物のある構成成分からの有効成分の放出と、組成物の別の構成成分の有効成分の放出の間の時間を指す。

【0039】

本明細書において使用される用語「侵食性」とは、体内の物質の作用によって摩滅、減少、または分解され得る製剤を指す。

本明細書において使用される用語「拡散制御の」とは、その自発運動の結果として、例えば、高濃度の領域から低濃度の領域に広がることのできる製剤を指す。

【0040】

本明細書において使用される用語「浸透圧制御の」とは、膜の両側の製剤の濃度を等しくする傾向のある半透膜を通る高濃度の溶液へのそれらの移動の結果として広がることのできる製剤を指す。

I. 血小板凝集阻害薬を含むナノ粒子組成物

本発明は、(A)血小板凝集阻害薬、および(B)少なくとも1つの表面安定剤を含む粒子を含むナノ粒子組成物を提供する。本発明において使用するための血小板凝集阻害薬の例としては、シロスタゾール、ならびにその塩および誘導体が挙げられる。ナノ粒子組成物は、米国特許第5145684号に最初に記載された。ナノ粒子活性薬剤組成物は、また、例えば、米国特許第5,298,262号、同第5,302,401号、同第5,318,767号、同第5,326,552号、同第5,328,404号、同第5,336,507号、同第5,340,564号、同第5,346,702号、同第5,349,957号、同第5,352,459号、同第5,399,363号、同第5,494,683号、同第5,401,492号、同第5,429,824号、同第5,447,710号、同第5,451,393号、同第5,466,440号、同第5,470,583号、同第5,472,683号、同第5,500,204号、同第5,518,738号、同第5,521,218号、同第5,525,328号、同第5,543,133号、同第5,552,160号、同第5,565,188号、同第5,569,448号、同第5,571,536号、同第5,573,749号、同第5,573,750号、同第5,573,783号、同第5,580,579号、同第5,585,108号、同第5,587,143号、同第5,591,456号、同第5,593,657号、同第5,622,938号、同第5,628,981号、同第5,643,552号、同第5,718,388号、同第5,718,919号、同第5,747,001号、同第5,834,025号、同第6,045,829号、同第6,068,858号、同第6,153,225号、同第6,165,506号、同第6,221,400号、同第6,264,922号、同第6,267,989号、同第6,270,806号、同第6,316,029号、同第6,375,986号、同第6,428,814号、同第6,431,478号、同第6,432,381号、同第6,582,285号、同第6,592,903号、同第6,656,504号、同第6,742,734号、同第6,745,962号、同第6,811,767号、同第6,908,626号、同第6,969,529号、同第6,976,647号、および同第6,991,191号、ならびに米国特許出願公開第20020012675号、同第20050276974号、同第20050238725号、同第20050233001号、同第20050147664号、同第20050063913号、同第20050042177号、同第20050031691号、同第20050019412号、同第20050004049号、同第20040258758号、同第20040258757号、同第20040229038号、同第20040208833号、同第20040195413号、同第20040156895号、同第20040156872号、同第20040141925号、同第200401

10

20

30

40

50

15134号、同第20040105889号、同第20040105778号、同第20040101566号、同第20040057905号、同第20040033267号、同第20040033202号、同第20040018242号、同第20040015134号、同第20030232796号、同第20030215502号、同第20030185869号、同第20030181411号、同第20030137067号、同第20030108616号、同第20030095928号、同第20030087308号、同第20030023203号、同第20020179758号、および同第20010053664号に記載されている。上記の文書は、いずれも血小板凝集阻害薬を含むナノ粒子組成物については記載していない。非晶質の小粒子組成物は、例えば、米国特許第4783484号、同第4826689号、同第4997454号、同第5741522号、同第5776496号に記載されている。

10

【0041】

上で述べたように、本発明のナノ粒子組成物中の粒子の有効平均粒径は、直径約200nm（すなわち2ミクロン）未満である。本発明の実施形態において、その有効平均粒径は、光散乱法、顕微鏡、またはその他の適当な方法により測定して、例えば、直径約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm未満、約1000nm未満、約900nm未満、約800nm未満、約700nm未満、約600nm未満、約500nm未満、約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約200nm未満、約150nm未満、約100nm未満、約75nm未満、または約50nm未満であり得る。

20

【0042】

このナノ微粒子状粒子は、結晶相、非晶相、半結晶相、半非晶相、またはそれらの混合物で存在し得る。

大きさがより小さい固体剤形を可能にすることに加えて、本発明のナノ粒子組成物は、生物学的利用能の増大を示し、必要とする血小板凝集阻害薬の投与量は血小板凝集阻害薬を含む従前の標準的非ナノ粒子組成物と比較してより少ない。本発明の1実施形態において、本発明のナノ粒子組成物中で投与される場合の血小板凝集阻害薬は、従来の剤形中で投与される場合の血小板凝集阻害薬より約50%大きい生物学的利用能を有する。他の実施形態において、本発明のナノ粒子組成物中で投与される場合の血小板凝集阻害薬は、従来の剤形中で投与される場合の血小板凝集阻害薬より約40%大きい、約30%大きい、約20%または約10%大きい生物学的利用能を有する。

30

【0043】

該ナノ粒子組成物は、好ましくはまた、哺乳動物対象へのその初回投与に続いて測定すると、望ましい薬物動態プロファイルを有する。該組成物の望ましい薬物動態プロファイルとしては、これらに限定されないが、(1)投与後哺乳動物対象の血漿中でアッセイされる場合、非ナノ粒子組成物による同じ投与量で送達される同一血小板凝集阻害薬の $C_{m_{ax}}$ より好ましくは大きい血小板凝集阻害薬の $C_{m_{ax}}$ ；および/または(2)投与後哺乳動物対象の血漿中でアッセイされる場合、非ナノ粒子組成物による同じ投与量で送達される同一血小板凝集阻害薬のAUCより好ましくは大きい血小板凝集阻害薬のAUC；および/または(3)投与後哺乳動物対象の血漿中でアッセイされる場合、非ナノ粒子組成物による同じ投与量で送達される同一血小板凝集阻害薬の $T_{m_{ax}}$ より好ましくは小さい血小板凝集阻害薬の $T_{m_{ax}}$ が挙げられる。

40

【0044】

本発明の1実施形態において、本発明のナノ粒子組成物は、例えば、非ナノ粒子組成物により同じ投与量で送達された同じ血小板凝集阻害薬の $T_{m_{ax}}$ の約90%を超えないここに包含されている血小板凝集阻害薬の $T_{m_{ax}}$ を示す。本発明の他の実施形態において、本発明のナノ粒子組成物は、例えば、非ナノ粒子組成物により同じ投与量で送達された同じ血小板凝集阻害薬の $T_{m_{ax}}$ の約80%を超えない、約70%を超えない、約60%を超えない、約50%を超えない、約30%を超えない、約25%を超えない、約20%

50

を超えない、約 15 %を超えない、約 10 %を超えない、約 5 %を超えないそこに包含されている血小板凝集阻害薬の T_{max} を示し得る。

【0045】

本発明の 1 実施形態において、本発明のナノ粒子組成物は、例えば、非ナノ粒子組成物により同じ投与量で送達された同じ血小板凝集阻害薬の C_{max} の少なくとも約 50 %であるそこに包含されている血小板凝集阻害薬の C_{max} を示す。本発明の他の実施形態において、本発明のナノ粒子組成物は、例えば、非ナノ粒子組成物により同じ投与量で送達された同じ血小板凝集阻害薬の C_{max} より少なくとも約 100 %、少なくとも約 200 %、少なくとも約 300 %、少なくとも約 400 %、少なくとも約 500 %、少なくとも約 600 %、少なくとも約 700 %、少なくとも約 800 %、少なくとも約 900 %、少なくとも約 1000 %、少なくとも約 1100 %、少なくとも約 1200 %、少なくとも約 1300 %、少なくとも約 1400 %、少なくとも約 1500 %、少なくとも約 1600 %、少なくとも約 1700 %、少なくとも約 1800 %、少なくとも約 1900 %、大きいそこに包含されている血小板凝集阻害薬の C_{max} を示し得る。

10

【0046】

本発明の 1 実施形態において、本発明のナノ粒子組成物は、例えば、非ナノ粒子組成物により同じ投与量で送達された同じ血小板凝集阻害薬の AUC より少なくとも約 25 %大きいそこに包含されている血小板凝集阻害薬の AUC を示す。本発明の他の実施形態において、本発明のナノ粒子組成物は、例えば、非ナノ粒子組成物により同じ投与量で送達された同じ血小板凝集阻害薬の AUC より少なくとも約 50 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 100 %、少なくとも約 125 %、少なくとも約 150 %、少なくとも約 175 %、少なくとも約 200 %、少なくとも約 225 %、少なくとも約 250 %、少なくとも約 275 %、少なくとも約 300 %、少なくとも約 350 %、少なくとも約 400 %、少なくとも約 450 %、少なくとも約 500 %、少なくとも約 550 %、少なくとも約 600 %、少なくとも約 750 %、少なくとも約 700 %、少なくとも約 750 %、少なくとも約 800 %、少なくとも約 850 %、少なくとも約 900 %、少なくとも約 950 %、少なくとも約 1000 %、少なくとも約 1050 %、少なくとも約 1100 %、少なくとも約 1150 %、または少なくとも約 1200 %大きいそこに包含されている血小板凝集阻害薬の AUC を示し得る。

20

【0047】

本発明は、投与後の血小板凝集阻害薬の薬物動態プロファイルがその組成物を摂取する患者の摂食状態または絶食状態によって実質的に影響されないナノ粒子組成物を包含する。これはそのナノ粒子組成物を摂食状態と絶食状態に対比して投与しても吸収される血小板凝集阻害薬の量または血小板凝集阻害薬吸収の速度に実質的な違いがないことを意味する。従来のシロスタゾール製剤、すなわち P L E T A L (登録商標) においては、シロスタゾールの吸収は食物と一緒に投与すると増加する。従来のシロスタゾール製剤で見られるこの吸収の違いは望ましくない。本発明の組成物はこの問題を克服する。

30

【0048】

食物の影響を実質的に除去する剤形の利点としては、患者が食物と一緒に食物なしのいずれかで彼らが服用していることを確保する必要がないので、患者の便利さが増し、それによって患者の服薬遵守が増すことが挙げられる。このことは、患者の服薬遵守が欠乏すると血小板凝集阻害薬が処方される病状すなわち血小板凝集阻害薬の患者の服薬遵守の欠乏のための虚血症の増加が観察され得るので重要である。

40

【0049】

本発明は、また、血小板凝集阻害薬を含むナノ粒子組成物であって、絶食状態の患者へのその組成物の投与が摂食状態の患者へのその組成物の投与と生物学的に同等であるものを包含する。

【0050】

摂食状態と絶食状態と対比させて投与したときの本発明の組成物の吸収率の違いは、好ましくは、約 60 %未満、約 55 %未満、約 50 %未満、約 45 %未満、約 40 %未満、

50

約 35%未満、約 30%未満、約 25%未満、約 20%未満、約 15%未満、約 10%未満、約 5%未満、または約 3%未満である。

【0051】

本発明の 1 実施形態において、本発明は、血小板凝集阻害薬を含む組成物であって、絶食状態の患者へのその組成物の投与が摂食状態の患者へのその組成物の投与と生物学的に、特に米国食品および血小板凝集阻害薬局 (U.S. Food and Platelet aggregation inhibitor Administration) および対応するヨーロッパの管理機関 (EMEA) により与えられている C_{max} および AUC の指針により示した場合に同等であるものを含む。米国 FDA の指針のもとでは 2 つの製品または方法は、AUC および C_{max} に対する 90% の信頼区間 (CI) が 0.80 から 1.25 の間である場合に生物学的に同等である (T_{max} の測定結果は、規制の目的に対する生物学的同等性とは無関係である)。ヨーロッパの EMEA 指針に準じて 2 つの化合物または投与の状態の間の生物学的同等性を示すには、AUC に対する 90% の CI は、0.80 から 1.25 の間でなければならず、 C_{max} に対する 90% の CI は、0.70 から 1.43 の間でなければならない。

【0052】

本発明のナノ粒子組成物は、予想外に飛躍的な溶解プロファイルを有することがもくろまれている。投与された血小板凝集阻害薬の急速な溶解は、より早い溶解がより早い作用の発現およびより大きな生物学的利用能を一般にもたらすので好ましい。血小板凝集阻害薬の溶解プロファイルおよび生物学的利用能を改善するためには、血小板凝集阻害薬の溶解をそれが 100% に近い水準を得ることができるよう増大させることが好都合である。

【0053】

本発明の組成物は、約 5 分以内にその組成物の少なくとも約 20% が溶解する溶解プロファイルを好ましくは有する。本発明の他の実施形態においては、その組成物の少なくとも約 30% または少なくとも約 40% が約 5 分以内に溶解する。本発明のさらに他の実施形態においては、好ましくはその組成物の少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、または少なくとも約 80% が、約 10 分以内に溶解する。最後に、本発明の別の実施形態においては、好ましくはその組成物の少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、または少なくとも約 100% が、約 20 分以内に溶解する。

【0054】

溶解は、識別できる媒体中で好ましくは測定する。かかる溶解媒体は、胃液中での非常に異なる溶解プロファイルを有する 2 つの製品に対して 2 つの非常に異なる溶解曲線を生ずる。すなわち、その溶解媒体は、組成物のインビボ溶解を予測できる。例となる溶解媒体は、0.025 M の界面活性剤ラウリル硫酸ナトリウムを含有する水性媒体である。溶解された量の測定は、分光光度法により実施することができる。回転羽根法 (rotating blade method) (ヨーロッパ薬局方) を使用して溶解を測定することができる。

【0055】

本発明のナノ粒子組成物のさらなる特徴は、粒子が直径約 2000 nm 未満の有効平均粒径を有するようにその粒子が再分散することである。これは、粒子が直径約 2000 nm 未満の有効平均粒径を有するようにその粒子が再分散しなかった場合、該組成物はその中の血小板凝集阻害薬をナノ粒子の形態に処方することによって提供される利点を失う可能性があるために重要である。これは、ナノ粒子組成物は、血小板凝集阻害薬を含む粒子の大きさが小さいことによって利点が得られるためである。投与したとき粒子が小さい粒径に再分散しない場合は、そのとき「凝集塊」または凝集粒子が、ナノ粒子系の著しく高い表面自由エネルギーおよび自由エネルギーの全体的な削減を達成するための熱力学的推進力によって形成される。かかる凝集粒子の形成によって、その剤形の生物学的利用能は、ナノ粒子組成物の分散液の形態で見られるものよりはるかに下まで降下する可能性があ

る。

【0056】

本発明の他の実施形態において、本発明の再分散された粒子（水、生体関連媒体、またはその他の任意の適当な液体媒体中に再分散）は、光散乱法、顕微鏡、またはその他の適当な方法により測定して、直径が、約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm未満、約1000nm未満、約900nm未満、約800nm未満、約700nm未満、約600nm未満、約500nm未満、約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約200nm未満、約150nm未満、約100nm未満、約75nm未満、または約50nm未満の有効平均粒径を有する。有効平均粒径を測定するのに適する上記の方法は、当業者には知られている。

10

【0057】

再分散性は、技術的に知られている任意の適当な手段を用いて試験することができる。例えば、「ポリマー状表面安定剤およびジオクチルスルホコハク酸ナトリウムの相乗的組み合わせを含む固体投与型ナノ粒子組成物（Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate.）」についての米国特許第6375986号の実施例の項を参照されたい。

【0058】

本発明のナノ粒子組成物は、ヒトまたは動物などの哺乳類に投与したとき、生体と関連した水性媒体中で再構成／再分散によって実証される再分散した粒子の有効平均粒径が約2000nm未満であるような粒子の劇的な再分散を示す。かかる生体と関連した水性媒体は、媒体の生体関連性のための基礎を形成する所望のイオン強度およびpHを示す任意の水性媒体であり得る。その所望のpHおよびイオン強度は、人体において見出される生理的状态を代表するものである。そのような生体と関連した水性媒体は、例えば、所望のpHおよびイオン強度を示す電解質水溶液あるいは塩、酸、もしくは塩基またはそれらの組み合わせの水溶液であり得る。

20

【0059】

生体と関連するpHは、技術的によく知られている。例えば、胃において、そのpHは2より少し下（ただし一般的には1より大きい）から最高4または5までの範囲である。小腸内のpHは4から6の範囲であり得、大腸内のそれは6から8の範囲であり得る。生体と関連するイオン強度もまた技術的によく知られている。絶食状態の胃液は、約0.1Mのイオン強度を有しており、一方絶食状態の腸液は、約0.14のイオン強度を有する。Lindahlら、「Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women」、Pharm. Res., 14(4): 497~502(1997年)を参照されたい。試験溶液のpHおよびイオン強度は、特定の化学物質含有量よりさらに重要であるものと考えられる。したがって、適切なpHおよびイオン強度の値は、強酸、強塩基、塩、単一または複数の共役酸塩基対（すなわち、弱酸およびその酸の対応する塩）、一塩基性および多塩基性電解質などの多数の組み合わせによって得ることができる。

30

【0060】

代表的な電解質溶液は、これらに限定されないが、濃度が約0.001から約0.1Nまでの範囲のHCl溶液、および濃度が約0.001から約0.1Mまでの範囲のNaCl溶液、ならびにこれらの混合物であり得る。例えば、電解質溶液は、これらに限定されないが、約0.1N以下のHCl、約0.01N以下のHCl、約0.001N以下のHCl、約0.1M以下のNaCl、約0.01M以下のNaCl、約0.001M以下のNaCl、およびそれらの混合物であり得る。これらの電解質溶液の0.01MのHClおよび／または0.1MのNaClが、胃腸管近位のpHおよびイオン強度条件を有する最も代表的な絶食状態のヒトの生理的状态である。

40

【0061】

0.001NのHCl、0.01NのHCl、および0.1NのHClの電解質濃度は

50

、それぞれ pH 3、pH 2、および pH 1 に相当する。したがって、0.01 N の HCl 溶液は、胃の中で見られる典型的な酸性状態を擬態する。0.1 M の NaCl の溶液は、胃腸液を含めた体全体で見出されるイオン強度の状態の妥当な近似を提供するものではあるが、0.1 M より高い濃度がヒトの GI 管内の摂食状態を擬態するためには採用され得る。

【0062】

所望の pH およびイオン強度を示す塩、酸、塩基またはそれらの組み合わせの典型的な溶液としては、これらに限定はされないが、リン酸 / リン酸塩 + 塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび塩化カルシウムの塩；酢酸 / 酢酸塩 + 塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび塩化カルシウムの塩；炭酸 / 重炭酸塩 + 塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび塩化カルシウムの塩；およびクエン酸 / クエン酸塩 + 塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび塩化カルシウムの塩が挙げられる。

10

【0063】

上記のように該組成物はまた少なくとも 1 つの表面安定剤を含む。その表面安定剤は、血小板凝集阻害薬の表面に吸着されるかまたはそれと会合することができる。好ましくはその表面安定剤は粒子の表面に接着、またはそれと会合はするが、粒子または他の表面安定剤分子と化学的な反応はしない。表面安定剤の個別に吸着された分子は、基本的に分子間架橋を起こすことはない。

【0064】

本発明の組成物中に存在する血小板凝集阻害薬と表面安定剤の相対量は、幅広く変動し得る。個々の構成成分の随意的な量は、とりわけ、選択された特定の血小板凝集阻害薬、親水性 - 親油性バランス (HLB)、融点、および安定剤の水溶液の表面張力に依存し得る。血小板凝集阻害薬の濃度は、他の賦形剤を含めない血小板凝集阻害薬と表面安定剤 (1 つまたは複数) を組み合わせた全体重量を基準として、約 99.5 重量% から約 0.001 重量%、約 95 重量% から約 0.1 重量%、または約 90 重量% から約 0.5 重量% まで変化させることができる。表面安定剤 (1 つまたは複数) の濃度は、他の賦形剤を含めない血小板凝集阻害薬と表面安定剤 (1 つまたは複数) を組み合わせた全体の乾燥重量を基準として、約 0.5 重量% から約 99.999 重量%、約 0.5 重量% から約 99.9 重量%、または約 10 重量% から約 99.5 重量% まで変化させることができる。

20

【0065】

血小板凝集阻害薬のための表面安定剤 (1 つまたは複数) の選択は、重要であり、望ましい製剤を実現するために多数の実験を必要とする。したがって、本発明は、血小板凝集阻害薬を含むナノ粒子組成物を製造することができる驚くべき発見を対象としている。

30

【0066】

複数の表面安定剤の組み合わせを本発明においては使用することができる。本発明で採用することができる有用な表面安定剤としては、これらに限定はされないが、既知の有機および無機医薬品賦形剤が挙げられる。かかる賦形剤としては、様々なポリマー、低分子量オリゴマー、天然物、および界面活性剤が挙げられる。表面安定剤は、非イオン性、アニオン性、カチオン性、イオン性、および両性イオン性界面活性剤を含む。

【0067】

表面安定剤の代表例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (今はヒプロメロースとして知られる)、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸、ゼラチン、カゼイン、レシチン (ホスファチド)、デキストラン、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセロール、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル (例えば、セトマクロゴール 1000 のようなマクロゴールエステル)、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル (例えば市販の Tween (登録商標) 類、例えば Tween 20 (登録商標)；および Tween 80 (登録商標) (ICI Speciality Chem

40

50

icals)) ; ポリエチレングリコール (例えば、Carbowaxs 3550 (登録商標) および 934 (登録商標) (Union Carbide)) ; ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒプロメロースフタレート、非晶質セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール (PVA)、エチレンオキシドとホルムアルデヒドとの 4 - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチル) - フェノールポリマー (チロキサポール、スペリオン、およびトリトンとしても知られる)、ポロキサマー (例えば、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーである Pluronic F68 (登録商標) および F108 (登録商標)) ; ポロキサミン (例えば、プロピレンオキシドおよびエチレンオキシドのエチレンジアミンへの逐次付加由来の四官能基ブロックコポリマーである Poloxamine 908 (登録商標) としても知られる、Tetronic 908 (登録商標) (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)) ; アルキルアリアルポリエテルスルホン酸である Tetronic 1508 (登録商標) (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation)、Tritons X-200 (登録商標) (Rohm and Haas) ; ステアリン酸スクロースおよびジステアリン酸スクロースの混合物である Crodestas F-110 (登録商標) (Croda Inc.) ; Olin-10G (登録商標) または界面活性剤 10-G (登録商標) としても知られる p-イソノニルフェノキシポリ- (グリシドール) (Olin Chemicals, Stamford, CT) ; Crodestas SL-40 (登録商標) (Croda, Inc.) ; および、 $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2)$ である SA90HCO (Eastman Kodak Co.) ; デカノイル-N-メチルグルカミド ; n-デシル-D-グルコピラノシド ; n-デシル-D-マルトピラノシド ; n-ドデシル-D-グルコピラノシド ; n-ドデシル-D-マルトシド ; ヘプタノイル-N-メチルグルカミド ; n-ヘプチル-D-グルコピラノシド ; n-ヘプチル-D-チオグルコシド ; n-ヘキシル-D-グルコピラノシド ; ノナノイル-N-メチルグルカミド ; n-ノイル-D-グルコピラノシド ; オクタノイル-N-メチルグルカミド ; n-オクチル-D-グルコピラノシド ; オクチル-D-チオグルコピラノシド ; PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、リゾチーム、ならびにビニルピロリドンおよび酢酸ビニルのランダムコポリマーなどが挙げられる。

【0068】

有用なカチオン性表面安定剤としては、これらに限定はされないが、ポリマー、バイオポリマー、多糖、セルロース誘導体、アルギナート、リン脂質、および非ポリマー化合物、例えば両性イオン安定剤、ポリ-n-メチルピロリジニウム、アンスリウル (anthryul) ピリジニウムクロリド、カチオン性リン脂質、キトサン、ポリリシン、ポリビニルイミダゾール、ポリブレン、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムブロミドブロミド (PMMTMA Br)、ヘキシデシルトリメチルアンモニウムブロミド (HDMAB)、およびポリビニルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチル硫酸が挙げられる。

【0069】

その他の有用なカチオン性安定剤としては、これらに限定はされないが、カチオン脂質、スルホニウム、ホスホニウム、ならびにステアリルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジル-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウムブロミド、ココナツトリメチルアンモニウムクロリドまたはブロミド、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリドまたはブロミド、デシルトリエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドまたはブロミド、 C_{12-15} ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドまたはブロミド、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウ

10

20

30

40

50

ムクロリドまたはブロミド、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチル硫酸塩、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリドまたはブロミド、ラウリルジメチル（エテノキシ）₄アンモニウムクロリドまたはブロミド、N - アルキル（C₁₂ - C₁₈）ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N - アルキル（C₁₄ - C₁₈）ジメチル - ベンジルアンモニウムクロリド、N - テトラデシルジメチルベンジル（tetradecylidimethylbenzyl）アンモニウムクロリド水和物、ジメチルジデシルアンモニウムクロリド、N - アルキルおよび（C₁₂ - C₁₄）ジメチル1 - ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化トリメチルアンモニウム、アルキル - トリメチルアンモニウム塩およびジアルキル - ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、エトキシ化アルキルアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩および/またはエトキシ化トリアルキルアンモニウム塩、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、N - ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、N - テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド水和物、N - アルキル（C₁₂ - C₁₄）ジメチル1 - ナフチルメチルアンモニウムクロリドおよびドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジアルキルベンゼンアルキルアンモニウムクロリド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルジメチルアンモニウムブロミド、C₁₂, C₁₅, C₁₇トリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ポリ - ジアリルジメチルアンモニウムクロリド（DADMAC）、ジメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化アルキルジメチルアンモニウム、トリセチルメチルアンモニウムクロリド、デシルトリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムブロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムブロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド（ALIQUAT 336（登録商標））、POLYQUAT 10（登録商標）、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド、コリンエステル（脂肪酸のコリンエステルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアラルコニウム化合物（塩化ステアリルトリモニウムおよび塩化ジ - ステアリルジモニウムなど）、臭化または塩化セチルピリジニウム、第四級化ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン塩、MIRAPOL（商標）およびALKALQUAT（商標）（Alkaryl Chemical Company）、アルキルピリジニウム塩などの第四級アンモニウム化合物；アルキルアミン、ジアルキルアミン、アルカノールアミン、ポリエチレンポリアミン、N, N - ジアルキルアミノアルキルアクリレート、およびビニルピリジンなどのアミン類、酢酸ラウリルアミン、酢酸ステアリルアミン、アルキルピリジニウム塩、およびアルキルイミダゾリウム塩などのアミン塩、ならびにアミンオキシド；イミドアゾリニウム塩；プロトン化第四級アクリルアミド；ポリ〔塩化ジアリルジメチルアンモニウム〕およびポリ - 〔塩化N - メチルビニルピリジニウム〕などのメチル化第四級ポリマー；ならびにカチオン性グアールが挙げられる。

【0070】

そのような例示的カチオン性表面安定剤および他の有用なカチオン性表面安定剤は、J. Cross and E. Singer, Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation (Marcel Dekker, 1994); P. and D. Rubingh (Editor), Cationic Surfactants: Physical Chemistry (Marcel Dekker, 1991); および J. Richmond, Cationic Surfactants: Organic Chemistry, (Marcel Dekker, 1990) に記載されている。

【0071】

非ポリマー表面安定剤は、塩化ベンザルコニウム、カルボニウム化合物、ホスホニウム化合物、オキソニウム化合物、ハロニウム化合物、カチオン性有機金属化合物、第四級リン化合物、ピリジニウム化合物、アニリニウム化合物、アンモニウム化合物、ヒドロキシルアンモニウム化合物、第一級アンモニウム化合物、第二級アンモニウム化合物、第三級アンモニウム化合物、および式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{+}$ の第四級アンモニウム化合物などの任意の非ポリマー化合物である。式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{+}$ の化合物について：

(i) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ のいずれも CH_3 ではない；

(ii) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の1つが CH_3 である；

10

20

30

40

50

- (i i i) $R_1 \sim R_4$ の 3 つが CH_3 である ;
- (i v) $R_1 \sim R_4$ の 全部が CH_3 である ;
- (v) $R_1 \sim R_4$ の 2 つが CH_3 であり、 $R_1 \sim R_4$ の 1 つが $C_6H_5CH_2$ であり、かつ $R_1 \sim R_4$ の 1 つが炭素原子 7 個以下のアルキル鎖である ;
- (v i) $R_1 \sim R_4$ の 2 つが CH_3 であり、 $R_1 \sim R_4$ の 1 つが $C_6H_5CH_2$ であり、かつ $R_1 \sim R_4$ の 1 つが炭素原子 19 個以上のアルキル鎖である ;
- (v i i) $R_1 \sim R_4$ の 2 つが CH_3 であり、かつ $R_1 \sim R_4$ の 1 つが基 $C_6H_5(CH_2)_n$ ($n > 1$) である ;
- (v i i i) $R_1 \sim R_4$ の 2 つが CH_3 であり、 $R_1 \sim R_4$ の 1 つが $C_6H_5CH_2$ であり、かつ $R_1 \sim R_4$ の 1 つが少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む ;
- (i x) $R_1 \sim R_4$ の 2 つが CH_3 であり、 $R_1 \sim R_4$ の 1 つが $C_6H_5CH_2$ であり、かつ $R_1 \sim R_4$ の 1 つが少なくとも 1 つのハロゲンを含む ;
- (x) $R_1 \sim R_4$ の 2 つが CH_3 であり、 $R_1 \sim R_4$ の 1 つが $C_6H_5CH_2$ であり、かつ $R_1 \sim R_4$ の 1 つが少なくとも 1 つの環状断片を含む ;
- (x i) $R_1 \sim R_4$ の 2 つが CH_3 であり、かつ $R_1 \sim R_4$ の 1 つがフェニル環である ;
- または
- (x i i) $R_1 \sim R_4$ の 2 つが CH_3 であり、かつ $R_1 \sim R_4$ の 2 つが純粋に脂肪族の断片である。

10

【 0 0 7 2 】

そのような化合物としては、これらに限定はされないが、塩化ベヘナルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベヘントリモニウム、塩化ラウラルコニウム、塩化セタルコニウム、臭化セトリモニウム、塩化セトリモニウム、セチルアミンフッ化水素、塩化クロルアリルメテンアミン (*Quaternium - 15*)、塩化ジステアシルジモニウム (*Quaternium - 5*)、塩化ドデシルジメチルエチルベンジルアンモニウム (*Quaternium - 14*)、*Quaternium - 22*、*Quaternium - 26*、*Quaternium - 18* ヘクトライト、塩化ジメチルアミノエチル塩酸塩、システイン塩酸塩、ジエタノールアンモニウム *POE (10)* オレチルエーテルリン酸塩、ジエタノールアンモニウム *POE (3)* オレイルエーテルリン酸塩、塩化タローアルコニウム、ジメチルジオクタデシルアンモニウムベントナイト、塩化ステアラルコニウム、臭化ドミフェン、安息香酸デナトニウム、塩化ミリスタルコニウム、塩化ラウルトリモニウム、エチレンジアミン二塩酸塩、塩酸グアニジン、ピリドキシン *HCl*、塩酸イオフェタミン、塩酸メグルミン、塩化メチルベンゼトニウム、臭化ミルトリモニウム、塩化オレイルトリモニウム、ポリクオタニウム - 1、塩酸プロカイン、ココベタイン、ステアラルコニウムベントナイト、ステアラルコニウムヘクトナイト、ステアシルトリヒドロキシエチルプロピレンジアミン二フッ化水素、塩化タロートリモニウム、および臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムが挙げられる。

20

30

【 0 0 7 3 】

表面安定剤は市販されており、かつ / または当技術分野において公知の技術により調製することができる。これらの表面安定剤の殆どは公知の薬学的賦形剤であり、*Handbook of Pharmaceutical Excipients*、*American Pharmaceutical Association* および *The Pharmaceutical Society of Great Britain* の共同出版 (*The Pharmaceutical Press*, 2000) に詳細が記載されており、これは参照により本明細書に特に組み込まれる。

40

【 0 0 7 4 】

本発明の組成物は、血小板凝集阻害薬に加えて虚血症治療に有用な 1 つまたは複数の化合物を含むことができる。該組成物は、また、そのような化合物と共に投与することもできる。そのような化合物の例としては、これらに限定はされないが、プロスタグランジンおよびその誘導体、血栓溶解剤、抗凝血剤、カルシウム流入遮断薬、抗狭心症薬、強心配糖体、血管拡張薬、降圧薬、および高脂血症治療薬が挙げられる。

【 0 0 7 5 】

本発明の組成物は、また、1 つまたは複数の結合剤、充填剤、希釈剤、平滑剤、乳化お

50

よび懸濁剤、甘味料、風味剤、保存料、緩衝剤、湿潤剤、崩壊剤、発泡剤、芳香剤、およびその他の賦形剤を含むことができる。そのような賦形剤は当技術分野では公知である。さらに、微生物の成長の防止を、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの様々な抗菌剤および抗真菌剤を添加することによって確保することができる。注射製剤として使用するためには該組成物は、砂糖、塩化ナトリウム、などの等張剤、および注射製剤の吸収遅延に使用する薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなども含むことができる。

【0076】

充填剤の例は、ラクトース一水和物、無水ラクトース、および様々なデンプンであり；結合剤の例は、様々なセルロースおよび架橋ポリビニルピロリドン、Avicel PH 101（登録商標）およびAvicel PH 102（登録商標）などの微結晶セルロース、微結晶セルロース、ならびにケイ化微結晶セルロース（ProSolv SMC C（商標））である。

10

【0077】

圧縮すべき粉末の流動性に作用する物質を含む、適当な滑沢剤は、Aerossil（登録商標）200などのコロイド状二酸化ケイ素、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、およびシリカゲルである。

【0078】

甘味料の例は、スクロース、キシリトール、サッカリンナトリウム、シクラメート、アスパルテム、およびアクスルフェーム（ac sulfame）などの任意の天然および人工甘味料である。風味剤の例は、Magnasweet（登録商標）（MAFCOの商標）、風船ガム風味、および果実風味などである。

20

【0079】

保存料の例は、ソルビン酸カリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸およびその塩、ブチルパラベンなどのパラヒドロキシ安息香酸の他のエステル、エチルアルコールもしくはベンジルアルコールなどのアルコール、フェノールなどのフェノール化合物、または塩化ベンザルコニウムなどの第四級化合物である。

【0080】

適当な希釈剤としては、微結晶セルロース、ラクトース、二塩基性リン酸カルシウム、糖類、および/または前述の任意の混合物などの、薬学的に許容される不活性充填剤が挙げられる。希釈剤の例としては、Avicel（登録商標）PH 101およびAvicel（登録商標）PH 102などの微結晶セルロース；ラクトース一水和物、無水ラクトース、およびPharmatose（登録商標）DCL 21などのラクトース；Emcompress（登録商標）などの二塩基性リン酸カルシウム；マンニトール；デンプン；ソルビトール；スクロース；ならびにグルコースが挙げられる。

30

【0081】

適当な崩壊剤としては、軽度架橋されているポリビニルピロリドン、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、および加工デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロス-ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ならびにその混合物が含まれる。

40

【0082】

発泡剤の例は、有機酸および炭酸塩または重炭酸塩などの発泡対である。適当な有機酸としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸、コハク酸、およびアルギン酸ならびに酸無水物および酸性塩が挙げられる。適当な炭酸塩および重炭酸塩には、例えば、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸グリシンナトリウム、炭酸L-リシン、および炭酸アルギニンが含まれる。別法では、発泡対の重炭酸ナトリウム構成成分のみが含まれていてもよい。

【0083】

本発明の組成物は、また、担体、補助剤、または媒体（以後「担体」と総称する）を含むことができる。

50

ナノ粒子組成物は、例えば、磨砕、均質化、析出、凍結、または鋳型エマルション (template emulsion) 技術を使用して製造することができる。ナノ粒子組成物を製造する典型的な方法は、前記の '684 号特許に記載されている。ナノ粒子組成物を製造する典型的な方法は、また、米国特許第 5518187 号、第 5718388 号、第 5862999 号、第 5665331 号、第 5662883 号、第 5560932 号、第 5543133 号、第 5534270 号、第 5510118 号、および第 5470583 号にも記載されている。

【0084】

1つの方法において、血小板凝集阻害薬を含む粒子は、その血小板凝集阻害薬が十分に溶解しない液体分散媒中に分散させる。機械的手段をその後研磨材存在下で使用して粒径を所望の有効平均粒径まで小さくする。分散媒は、例えば、水、ベニバナ油、エタノール、t-ブタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール (PEG)、ヘキサン、またはグリコールであり得る。好ましい分散媒は、水である。粒子は、少なくとも1つの表面安定剤の存在下で粒径を減少させることができる。血小板凝集阻害薬を含む粒子は、摩擦後に1つまたは複数の表面安定剤と接触させることができる。粒径減少工程中に、希釈剤などの他の化合物を血小板凝集阻害薬/表面安定剤組成物に加えることができる。分散液は連続的にまたはバッチ様式で製造することができる。当業者であれば、磨砕の後、すべての粒子が所望の粒径まで小さくなっていないかもしれない場合があり得ることは理解しよう。そのような場合は所望の粒径の粒子を分離して本発明の実践に使用することができる。

10

20

【0085】

所望のナノ粒子組成物を形成する別の方法は、微小析出によるものである。これは、どんな痕跡量の毒性溶媒または可溶化重金属不純物も含まない、1つまたは複数の表面安定剤および1つまたは複数のコロイド安定促進界面活性剤の存在下で、難溶性の血小板凝集阻害薬の安定な分散液を調製する方法である。そのような方法は、例えば：(1)血小板凝集阻害薬を適当な溶媒に溶解するステップと；(2)ステップ(1)からの調合物を少なくとも1つの表面安定剤を含む溶液に加えるステップと；(3)ステップ(2)からの調合物を適当な非溶媒を用いて析出させるステップとを含む。この方法は、続いて、生成した塩がある場合は、透析またはダイアフィルトレーションによってこれを除去し、通常的手段により分散液を濃縮することもできる。

30

【0086】

ナノ粒子組成物は、均質化によっても形成することができる。典型的均質化法は、米国特許第 5510118 号、「ナノ粒子を含む治療用組成物を調製する方法 (Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles)」に記載されている。上記方法は、血小板凝集阻害薬を含む粒子を液体の分散媒に分散させるステップと続いてその分散液を均質化にかけて粒径を所望の有効平均粒径まで減少させるステップとを含む。その粒子は、少なくとも1つの表面安定剤の存在下で大きさを減少させることができる。その粒子は、摩擦の前または後のいずれかに1つまたは複数の表面安定剤と接触させることができる。その他の化合物、例えば希釈剤を粒径減少工程の前、途中、または後に組成物に加えることができる。分散液は、連続的にまたはバッチ様式で製造することができる。

40

【0087】

所望のナノ粒子組成物を形成する別の方法は、液体中への噴霧凍結 (SFL) によるものである。この技術は、血小板凝集阻害薬および表面安定剤 (1つまたは複数) の有機または有機水溶液を液体窒素などの低温液体中に注入するステップを含む。血小板凝集阻害薬含有溶液の液滴は、結晶化および粒子の成長を最小限にするのに十分な速度で凍結し、かくしてナノ構造粒子を形成する。溶媒系および処理条件の選択によって、粒子は、様々な粒子形態を有することができる。単離のステップにおいて、窒素と溶媒は、粒子の凝集または熟成をさける条件下で除去する。

【0088】

50

S F Lの相補的技術として、大幅に高められた表面積を有する均等なナノ構造粒子を生み出すために、超急速冷凍（U R F）も使用することができる。U R Fは、血小板凝集阻害薬および表面安定剤（1つまたは複数）の水混和性、無水、有機、または有機水溶液を取り上げるステップおよびそれを極低温の下地に塗布するステップを含む。溶媒は、次に凍結乾燥または大気圧凍結乾燥などの手段によって除去し、その結果ナノ構造粒子が後に残る。

【0089】

所望のナノ粒子組成物を形成する別の方法は、鋳型エマルションによるものである。鋳型エマルションは、制御された粒径分布および急速溶解性能を備えたナノ構造粒子を生み出す。その方法は、水中油滴型エマルションを調製し、次いでそれを血小板凝集阻害薬および表面安定剤（1つまたは複数）を含む非水性溶液で膨潤させるステップを含む。粒子の大きさの分布は、エマルションに血小板凝集阻害薬を装填する前のエマルション滴の大きさの直接的な結果である。粒径はこの方法において制御および最適化することができる。その上、溶媒および安定剤の使用の選択を介してオストワルド熟成が少しも起こらないかまたは抑制されたエマルションの安定性が得られる。その後溶媒と水が除去され、安定したナノ構造粒子が回収される。処理条件の適切な制御によって様々な粒子形態を得ることができる。

【0090】

本発明は、血小板凝集阻害薬を含むナノ粒子組成物の有効量の投与を含む方法を提供する。

本発明の組成物は、非経口的投与（例えば、静脈内、筋肉内、または皮下）、経口投与（固体、液体、またはエアロゾルの形で）、腔内、経鼻、直腸、経耳、眼、局所（例えば、粉末、軟膏または液滴の形で）、頬側、大槽内、腹腔内、または局所投与などのために製剤することができる。

【0091】

ナノ粒子組成物は、固体または液体の投薬形態、例えば、液体分散物、ゲル、エアロゾル、軟膏、クリーム、制御放出製剤、急速融解製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセル、遅延放出性製剤、持続放出性製剤、パルス放出性製剤、即時放出性と制御放出が混合された製剤などに利用することができる。

【0092】

非経口注射に適した組成物は、生理学的に許容される滅菌水性または非水性溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、および滅菌注射液または分散液へと再構成するための滅菌粉末を含み得る。適当な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒、または媒体の例としては、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど）、その適当な混合物、植物油（オリーブ油など）およびオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適当な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合は必要とされる粒径の維持、および界面活性剤の使用により、維持することができる。

【0093】

経口投与のための固体剤形としては、これらに限定はされないが、錠剤、カプセル剤、サシェ、菓子錠剤、散剤、ピル剤、または顆粒剤が挙げられ、その固体剤形は、例えば、急速融解剤形、制御放出剤形、凍結乾燥剤形、遅延放出剤形、持続放出剤形、パルス放出剤形、即時放出と制御放出の組み合わせの剤形、またはそれらの組み合わせであり得る。固体投与の錠剤処方好ましい。そのような固体の剤形において、活性薬剤は下記の少なくとも1つと混合する：（a）1つまたは複数の、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの不活性賦形剤（または担体）；（b）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または増量剤；（c）カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤；（d）グリセロールなどの湿潤剤；（e）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定の複合ケイ酸塩、および炭

10

20

30

40

50

酸ナトリウムなどの崩壊剤；（f）パラフィンなどの溶液凝固遅延剤；（g）第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；（h）セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤；（i）カオリンおよびベントナイトなどの吸着剤；ならびに（j）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、またはその混合物などの潤滑剤。カプセル剤、錠剤、およびピル剤については、それらの剤形は緩衝剤も含むことができる。

【0094】

経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容される、乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が挙げられる。血小板凝集阻害薬に加えて、液体剤形は、水または他の溶媒などの、当技術分野において一般に用いられる不活性希釈剤、可溶化剤、および乳化剤を含んでいてもよい。典型的乳化剤はエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油などの油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、またはこれらの物質の混合物などである。

10

【0095】

当業者には当然のことであるが、血小板凝集阻害薬の治療有効量は、経験的に決めることができる。血小板凝集阻害薬は、純粋な形の化合物、例えばシロスタゾール、あるいはそのような形が存在する場合は、薬学的に許容される塩、エステル、またはプロ血小板凝集阻害薬の形であり得る。本発明のナノ粒子組成物中の血小板凝集阻害薬の実際の用量レベルは、特定の組成物および投与法に対して所望の治療反応を得るために有効な血小板凝集阻害薬の量を得るために変動し得る。したがって、選択した用量レベルは所望の治療効果、投与経路、投与した血小板凝集阻害薬の力価、所望の治療期間、および他の因子に依存する。

20

【0096】

投与単位組成物は、それを用いて1日用量を構成することができるような、血小板凝集阻害薬の量またはその約数量を含むことができる。しかし、任意の特定の患者のための特定の用量レベルは様々な因子、すなわち、達成すべき細胞または生理学的応答のタイプおよび程度；採用される特定の薬剤または組成物の活性；採用される特定の薬剤または組成物；患者の年齢、体重、全体的健康状態、性別、および食生活；投与の時間、投与経路、および血小板凝集阻害薬の排出速度；治療期間；血小板凝集阻害薬と組み合わせ、または同時に用いる活性化化合物；ならびに医学分野において公知の同様の因子に依存することは理解されよう。

30

II. 制御放出血小板凝集阻害薬組成物

本出願において使用される用語「活性薬剤」とは、血小板凝集阻害薬、血小板凝集阻害薬を含むナノ粒子、または医薬的影響を有する任意のその他の化合物を指すことができる。

【0097】

病状の予防および治療における医薬品の有効性は、剤形から患者への該化合物の送達の早さと持続時間を含む様々な因子に依存する。患者に与えられた剤形により示される送達速度および持続時間の組み合わせは、そのインビボ放出プロファイルとして記すことができ、投与された医薬品によって、血漿プロファイルと呼ばれる血液の血漿中の医薬品の濃度および持続時間と関係する。医薬品は、生物学的利用能、ならびに吸収および排出の速度などその薬物速度論的特性が変動するため、放出プロファイルおよびそれに伴う血漿プロファイルは、効果的な治療を設計することを考える上で重要なエレメントとなる。

40

【0098】

剤形の放出プロファイルは、放出の様々な速度および持続時間を示すことができ、持続的またはパルス型であり得る。連続的放出プロファイルとしては、一定量の1つまたは複数の医薬品が投与間隔を通して一定速度または変化する速度のいずれかで連続的に放出さ

50

れる放出プロファイルが挙げられる。パルス放出プロファイルとしては、1つまたは複数の医薬品の少なくとも2つの離散量が異なる速度および/または異なる時間枠で放出される放出プロファイルが挙げられる。与えられた任意の医薬品またはかかる化合物の組み合わせに対して、与えられた剤形に対する放出プロファイルは、患者にそれと関連した血漿プロファイルを生じさせる。剤形の2つ以上の構成成分が異なる放出プロファイルを有する場合、その剤形の全体としての放出プロファイルは、個々の放出プロファイルの組み合わせであり、一般に「多様式」として記載することができる。各構成成分が異なる放出プロファイルを有する2つの構成成分の剤形の放出プロファイルは、「二様式」と記すことができ、各構成成分が異なる放出プロファイルを有する3つの構成成分の剤形の放出プロファイルは、「三峰性」と記すことができる。

10

【0099】

放出プロファイルに適用できる可変性と同様に、患者におけるそれと関連する血漿プロファイルは作用の持続時間を通じた医薬品の一定のまたは変化する血漿濃度水準を示すことができ、連続的またはパルス式であり得る。連続血漿プロファイルとしては、単一の血漿濃度の最大を示すすべての速度および持続時間の血漿プロファイルが挙げられる。パルス型の血漿プロファイルとしては、医薬品の少なくとも2つのより高い血漿濃度水準がより低い血漿濃度水準によって分離されている血漿プロファイルが挙げられ、一般に「多様性」として記すことができる。2つのピークを示すパルス型血漿プロファイルは、「二峰性」と記すことができ、3つのピークを示すパルス型血漿プロファイルは、「三峰性」と記すことができる。剤形に含まれる医薬品の薬物動態ならびに剤形の個々の構成成分の放出プロファイルの少なくとも一部により、多様性放出プロファイルは、患者に投与したとき持続的またはパルス型血漿プロファイルのいずれかをもちし得る。

20

【0100】

1実施形態において、本発明は、血小板凝集阻害薬、またはその血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子をパルス様式で送達する調節放出多粒子組成物を提供する。そのナノ粒子は、上記のタイプのものであり、少なくとも1つの表面安定剤も含む。

【0101】

さらに別の実施形態において、本発明は、血小板凝集阻害薬、またはその血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子を持続様式で送達する調節放出多粒子組成物を提供する。そのナノ粒子は、上記のタイプのものであり、少なくとも1つの表面安定剤も含む。

30

【0102】

なおも別の実施形態において、本発明は、血小板凝集阻害薬、またはその血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の最初の部分の投与直後に放出し、血小板凝集阻害薬、またはその血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の1つまたは複数の後続部分を最初の時間遅延の後に放出する調節放出多粒子組成物を提供する。

【0103】

なおも別の実施形態において、本発明は、本発明の調節放出多粒子組成物を含む1日1回または1日2回投与するための固体の経口剤形を提供する。

さらに別の実施形態において、本発明は、本発明の組成物の投与を含む虚血症の予防および/または治療の方法を提供する。

40

【0104】

1実施形態において、本発明は、多粒子を形成している粒子が上記のタイプのナノ微粒子状粒子である調節放出多粒子組成物を提供する。そのナノ微粒子状粒子は、所望により、調節放出コーティングおよび/または調節放出マトリックス材を含有することができる。

【0105】

1実施形態において、本明細書に記載の組成物において使用される血小板凝集阻害薬は、シロスタゾールまたはその塩もしくは誘導体である。

本発明の1態様によれば、活性成分含有粒子を含む第1の構成成分および活性成分含有粒子を含む少なくとも1つの後続の構成成分を有しており、各第2の構成成分が最初の構

50

成成分とは異なる放出の速度および／または持続時間を有している医薬品組成物であって、前記構成成分の少なくとも１つが血小板凝集阻害薬を含有する粒子を含む組成物が提供される。本発明の１実施形態において、多粒子を形成する血小板凝集阻害薬含有粒子は、血小板凝集阻害薬およびさらに少なくとも１つの表面安定剤も含む上記のタイプのナノ微粒子状粒子をそれ自身が含有することができる。本発明の別の実施形態においては、血小板凝集阻害薬およびさらに少なくとも１つの表面安定剤を含む上記のタイプのナノ微粒子状粒子それ自体が、多粒子の血小板凝集阻害薬含有粒子である。その血小板凝集阻害薬含有粒子は、調節放出コーティングにより被覆することができる。別法では、またはさらに、血小板凝集阻害薬含有粒子は、調節放出マトリックス材を含むことができる。経口送達に続いて、該組成物は、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子をパルス様式で送達する。１実施形態において、最初の構成成分は、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の即時放出を提供し、１つまたは複数の後続の構成成分は、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の調節放出を提供する。かかる実施形態において、即時放出構成成分は、投与からの時間を最小限にすることによって治療効果のある血漿濃度水準に至る作用の発現を早めることに寄与し、１つまたは複数の後続の構成成分は、血漿濃度水準の変動を最小にし、かつ／または投与間隔を通した治療効果のある血漿濃度を維持することに寄与する。

10

【０１０６】

調節放出コーティングおよび／または調節放出マトリックス材は、活性成分含有粒子の最初の集団からの活性成分の放出と活性成分含有粒子の後続の集団からの活性成分の放出との間の時間のずれを引き起こす。活性成分含有粒子の複数の集団が調節放出を提供する場合、調節放出コーティングおよび／または調節放出マトリックス材は、活性成分含有粒子の様々な集団からの活性成分の放出の間の時間のずれを引き起こす。これらの時間のずれの持続時間は、利用する調節放出コーティングの組成および／または量を変更することにより、および／または調節放出マトリックス材の組成および／または量を変更することによって変えることができる。したがって、時間のずれの持続時間は、望ましい血漿プロファイルに似せることができる。

20

【０１０７】

投与するとき調節放出組成物によって生ずる血漿プロファイルは、連続して与えられる２個以上のＩＲ剤形の投与によって生ずる血漿プロファイルと実質的に類似しているために、本発明の調節放出組成物は、血小板凝集阻害薬、例えばシロスタゾール、またはその塩および誘導体を投与するためには特に有用である。

30

【０１０８】

本発明の別の態様によれば、該組成物は、連続して与えられる２個以上のＩＲ剤形の投与と関係する血漿濃度水準の変動を最小にするか排除する血漿プロファイルを生ずるように設計することができる。かかる実施形態においては、該組成物は、投与からの時間を最小にすることによって治療効果のある血漿濃度水準に至る作用の発現を早める即時放出成分、および投与間隔を通して治療効果のある血漿濃度を維持する少なくとも１つの調節放出成分を備えることができる。

【０１０９】

各構成成分中の活性成分は、同じものか異なるものであり得る。例えば、該組成物は、活性成分として、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子のみを含む構成成分を含むことができる。別法では、該組成物は、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子を含む最初の構成成分、および血小板凝集阻害薬以外の活性成分、または血小板凝集阻害薬と共投与するのに適した血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子を含む少なくとも１つの後続の構成成分、あるいは血小板凝集阻害薬以外の活性成分、または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子を含有する最初の構成成分、および血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子を含む少なくとも１つの後続する構成成分を含むことができる。実際、２つ以上の活性成分は、その活性成分が互いに相溶する場合は同じ構成成分中に組み込むことができる。組成物のある構成成分中に存在す

40

50

る活性成分は、その生物学的利用能または治療効果を調節するために、該組成物の別の構成成分中に、例えばエンハンサー化合物または感作化合物を伴わせることができる。

【0110】

本明細書で用いられる用語「エンハンサー」とは、動物、例えばヒトのGITにおける総輸送量を増進することによって活性成分の吸収および／または生物学的利用能を高めることができる化合物を指す。エンハンサーとしては、これらに限定はされないが、中鎖脂肪酸；塩、エステル、エーテルおよびグリセリドおよびトリグリセリドを含むそれらの誘導体；非イオン界面活性剤、例えばエチレンオキシドを脂肪酸、脂肪アルコール、アルキルフェノールまたはソルビタンもしくはグリセロール脂肪酸エステルと反応させることによって調製することができるものなど；シトクロムP450阻害薬、P-糖タンパク阻害薬など；およびこれら作用物質の2つ以上の混合物が挙げられる。

10

【0111】

複数の血小板凝集阻害薬を含有する構成成分が存在するような実施形態においては、各構成成分中に含まれる血小板凝集阻害薬の割合は、所望の投与計画によって、同じであるか異なってもよい。最初の構成成分中および後続の構成成分中に存在する血小板凝集阻害薬は、治療効果のある血漿濃度水準を生ずるのに十分な任意の量であり得る。血小板凝集阻害薬は、当てはまる場合は、1つの実質的に光学的に純粋な立体異性体、あるいはラセミ体またはさもなくば2つ以上の立体異性体の混合物としての形態のいずれかで存在することができる。血小板凝集阻害薬は、組成物中に、約0.1から約500mgまでの量、好ましくは約1mgから約100mgまでの量で好ましくは存在する。血小板凝集阻害薬は、最初の構成成分中に、約0.5mgから約60mgまでの量で好ましくは存在し；より好ましくは、血小板凝集阻害薬は、最初の構成成分中に、約2.5mgから約30mgまでの量で存在する。血小板凝集阻害薬は、後続の構成成分中には、最初の構成成分に対して記したものと類似した範囲内の量で存在する。

20

【0112】

血小板凝集阻害薬のそれぞれの構成成分からの送達についての持続放出の特徴は、存在し得る賦形剤および／またはコーティングの調節を含む各構成成分の組成を調節することによって変えることができる。特に血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の放出は、組成および／または粒子上の調節放出コーティングの量を、そのようなコーティングが存在する場合は変化させることによって制御することができる。複数の調節放出構成成分が存在する場合は、これらの構成成分のそれぞれについての調節放出コーティングは同じであるか異なってもよい。同様に、調節放出を、調節放出マトリックス材を含めることによって促進する場合は、活性成分の放出は、利用する調節放出マトリックス材の選択および量によって制御することができる。調節放出コーティングは、各構成成分中に、各特定の構成成分についての所望の遅延時間を生じるのに十分な任意の量で存在させることができる。調節放出コーティングは、各構成成分中に、構成成分間の望ましい時間のずれを生ずるのに十分な任意の量で存在させることができる。

30

【0113】

各構成成分からの血小板凝集阻害薬の放出についての時間のずれおよび／または時間遅延は、さらに、存在することができる任意の賦形剤およびコーティングを含む各構成成分の組成を調節することによって変化させることもできる。例えば、最初の構成成分は、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子が投与するとすぐに放出される即時放出構成成分であり得る。別法では、その最初の構成成分は、例えば、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子が時間遅延の後すぐに実質的に全体として放出される時間遅延即時放出構成成分であり得る。第2および後続の構成成分は、例えば、説明したばかりの時間遅延即時放出構成成分または、別法では、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子が長期間にわたって制御された様式で放出される時間遅延徐放性放出または持続放出構成成分であり得る。

40

【0114】

当業者には当然のことであろうが、血漿濃度曲線の正確な性質は、説明したばかりのす

50

べてのこれらの因子の組み合わせによって影響される。特に各構成成分中の血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の送達（およびそれゆえさらに作用の発現）の間の時間のずれは、各構成成分の組成およびコーティング（存在する場合は）を変化させることによって制御することができる。かくして、各構成成分（1つまたは複数の活性成分の量および性質を含む）の組成の変化と時間のずれの変化とにより、多数の放出プロファイルおよび血漿プロファイルを得ることができる。血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の各構成成分からの放出の間の時間のずれの持続時間および血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の各構成成分からの放出の性質（すなわち、即時放出、徐放性放出など）によって、血漿プロファイルは、持続式（すなわち単一の最大値を有する）であるか、または血漿プロファイル中のピークがはっきりと分離されていて特徴がはっきりしている（例えば、時間のずれが長いとき）かまたはある程度重なり合った（時間のずれが短いとき）パルス型であり得る。

10

【0115】

本発明の組成物を含む単一の製剤単位の投与から生ずる血漿プロファイルは、2つ以上の製剤単位の投与を必要としないで2つ以上の活性成分のパルスを送達することが望ましい場合に好都合である。

【0116】

血小板凝集阻害薬の放出を望ましい様式に調節する任意のコーティング材料を使用することができる。特に、本発明の実施において使用するのに適するコーティング材料としては、これらには限定されないが、ポリマーコーティング材料、例えば、酢酸セルロースフタレート、酢酸セルローストリマレレート（cellulose acetate trimaleate）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ酢酸ビニルフタレート、アンモニオメタクリレート共重合体、例えば商標Eudragit（登録商標）RSおよびRLのもとで販売されているものなど、ポリアクリル酸およびポリアクリレートおよびメタクリレート共重合体、例えば商標Eudragit（登録商標）SおよびLのもとで販売されているものなど、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、シェラック；ヒドロゲルおよびゲル形成性材料、例えばカルボキシビニルポリマー、アルギン酸ナトリウム、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルデンブンプナトリウム、ポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ゼラチン、デンプン、およびセルロースベースの架橋ポリマーであって架橋度が水の吸収およびポリマーマトリックスの膨張を容易にするように低いもの、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、架橋デンプン、微結晶性セルロース、キチン、アミノアクリル-メタクリレート共重合体（Eudragit（登録商標）RS-PM、Rohm & Haas）、プルラン（pullulan）、コラーゲン、カゼイン、寒天、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、（膨潤性親水性ポリマー）ポリ（ヒドロキシアルキルメタクリレート）（分子量約5k~5,000k）、ポリビニルピロリドン（分子量約10k~360k）、アニオン性およびカチオン性ヒドロゲル、低い酢酸エステル残基を有するポリビニルアルコール、寒天とカルボキシメチルセルロースとの膨潤性混合物、無水マレイン酸とスチレン、エチレン、プロピレンまたはイソブチレンとの共重合体、ペクチン（分子量約30k~300k）、多糖類、例えば寒天、アカシア、カラヤ、トラガカント、アルギンおよびグアー、ポリアクリルアミド、Polyox（登録商標）ポリエチレンオキシド（分子量約100k~5,000k）、AquaKeep（登録商標）アクリレートポリマー、ポリグルカンのジエステル、架橋ポリビニルアルコールおよびポリ-N-ビニル-2-ピロリドン、グリコール酸デンプンナトリウム（例えばExploTab（登録商標）、Edward Mandrelle LLC, Ltd.）；親水性ポリマー、例えば多糖類、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはカルシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ニトロセルロース、カルボキシメチルセルロース、セルロースエーテル、ポリエチレンオキシド（例えばPol

20

30

40

50

y o x (登録商標)、U n i o n C a r b i d e)、メチルエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、酢酸セルロース、ブチルセルロース、プロピオン酸セルロース、ゼラチン、コラーゲン、デンプン、マルトデキストリン、プルラン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、グリセロール脂肪酸エステル、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、メタクリル酸のコポリマーまたはメタクリル酸(例えばE u d r a g i t (登録商標)、R o h m & H a a s)、その他のアクリル酸誘導体、ソルビタンエステル、天然ゴム、レシチン、ペクチン、アルギネート、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸プロピレングリコール、寒天、およびゴム類例えばアラビア、カラヤ、ローカストビーン、トラガカント、カラゲーン類、グアル、キサントラン、スクレログルカンおよびそれらの混合物およびブレンドが挙げられる。当業者には当然のことであるように、可塑剤、潤滑剤、溶媒などの賦形剤をコーティングには添加することができる。適当な可塑剤としては、例えば、アセチル化モノグリセリド；ブチルフタルイルブチルグリコレート；酒石酸ジブチル；フタル酸ジエチル；フタル酸ジメチル；フタル酸エチルグリコール酸エチル；グリセリン；プロピレングリコール；トリアセチン；シトレート；トリプロピオイン(t r i p r o p i o i n)；ジアセチン；フタル酸ジブチル；アセチルモノグリセリド；ポリエチレングリコール；ヒマシ油；クエン酸トリエチル；多価アルコール、グリセロール、酢酸エステル、三酢酸グリセロール、クエン酸アセチルトリエチル、フタル酸ジベンジル、フタル酸ジヘキシル、フタル酸ブチルオクチル、フタル酸ジイソノニル、フタル酸ブチルオクチル、アゼライン酸ジオクチル、エポキシ化タレート(t a l l a t e)、トリメリット酸トリイソオクチル、フタル酸ジエチルヘキシル、フタル酸ジ-n-オクチル、フタル酸ジ-i-オクチル、フタル酸ジ-i-デシル、フタル酸ジ-n-ウンデシル、フタル酸ジ-n-トリデシル、トリメリット酸トリ-2-エチルヘキシル、アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル、セバシン酸ジ-2-エチルヘキシル、アゼライン酸ジ-2-エチルヘキシル、セバシン酸ジブチルが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0117】

調節放出構成成分が調節放出マトリックス材を含むとき、任意の適当な調節放出マトリックス材または調節放出マトリックス材の適当な組み合わせを使用することができる。かかる材料は、当業者には知られている。本明細書で使用される「調節放出マトリックス材」としては、インビトロまたはインビボにおいてそこに分散している血小板凝集阻害薬の放出を調節することができる親水性ポリマー、疎水性ポリマーおよびそれらの混合物が挙げられる。本発明の実施に対して適当な調節放出マトリックス材としては、これらに限定はされないが、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースなどのヒドキシアルキルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、酢酸セルロース、酢酸セルロースブチレート、酢酸セルロースフタレート、酢酸セルローストリメリテート、ポリ酢酸ビニルフタレート、ポリアルキルメタクリレート、ポリ酢酸ビニルおよびそれらの混合物が挙げられる。

【0118】

本発明による調節放出組成物は、パルス様式での活性成分の放出を容易にする任意の適当な剤形中に組み込むことができる。1実施形態において、その剤形は、即時放出構成成分と調節放出の構成成分とを作り出す活性成分含有粒子の異なる集団のブレンドを含み、そのブレンドは、適当なカプセル、例えば硬質または軟質のゼラチンカプセル中に充填される。別法では、活性成分含有粒子の個々の異なる集団は、後から適切な割合でカプセル中に充填することができるミニ錠剤中に圧縮する(場合によってはさらなる賦形剤と共に)ことができる。別の適当な剤形は、多層錠剤のそれである。この場合は、調節放出構成組成物の最初の構成成分を1層に圧縮し、2番目の構成成分を多層錠剤の2番目の層として後から追加することができる。本発明の組成物を作り出す粒子の集団は、さらに、急速溶解剤形、例えば、発泡性剤形または急速融解剤形などに含めることができる。

【 0 1 1 9 】

1 実施形態において、該組成物は、少なくとも2つの血小板凝集阻害薬含有構成成分、すなわち、第1の血小板凝集阻害薬含有構成成分および1つまたは複数の後続の血小板凝集阻害薬含有構成成分を含む。かかる実施形態において、該組成物の第1の血小板凝集阻害薬含有構成成分は、その最初の構成成分中に含有されている血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の実質的にすべてが、その剤形を投与したとき急速に放出するか、急速ではあるが時間の遅延後に放出する（遅延放出）か、または時間をかけてゆっくり放出するプロファイルを含む様々な放出プロファイルを示すことができる。かかる実施形態の1つにおいて、その最初の構成成分中に含有されている血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子は、患者に投与すると急速に放出される。本明細書で用いる「急速に放出される」としては、構成成分の活性成分の少なくとも約80%が放出される放出プロファイルが挙げられ、用語「遅延放出」としては、構成成分の活性成分が時間の遅延の後に（急速にまたはゆっくりと）放出される放出プロファイルが挙げられ、用語「制御放出」および「持続放出」としては、構成成分中に含有されている活性成分の少なくとも約80%がゆっくりと放出される放出プロファイルが挙げられる。

10

【 0 1 2 0 】

上記実施形態の2番目の血小板凝集阻害薬含有構成成分もまた、即時放出プロファイル、遅延放出プロファイルまたは制御放出プロファイルを含む様々な放出プロファイルを示すことができる。かかる実施形態の1つにおいて、2番目の血小板凝集阻害薬含有構成成分は、該構成成分の血小板凝集阻害薬、または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子が時間遅延の後に放出される遅延放出プロファイルを示す。

20

【 0 1 2 1 】

血小板凝集阻害薬、または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子を含む即時放出型構成成分、および血小板凝集阻害薬、または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子を含む少なくとも1つの調節放出構成成分を含む本発明の剤形の投与によって生ずる血漿プロファイルは、連続して与えられる2つ以上のIR剤形の投与によって生ずる血漿プロファイル、またはIRおよび調節放出の別々の剤形の投与によって生ずる血漿プロファイルと実質的に類似したものであり得る。したがって、本発明の剤形は、薬物動態パラメータの維持が望ましいものであり得るが問題がある血小板凝集阻害薬の投与に対して特に有用であり得る。

30

【 0 1 2 2 】

1 実施形態において、組成物および該組成物を含有する固体の経口用剤形は、血小板凝集阻害薬、または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子を、最初の構成成分中に含有されている実質的にすべての血小板凝集阻害薬、または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子が、血小板凝集阻害薬、または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の少なくとも1つの後続の構成成分から放出される前に放出されるように放出する。例えば、最初の構成成分がIR構成成分を含むときは、血小板凝集阻害薬、または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の少なくとも1つの2番目の構成成分からの放出は、そのIR構成成分中の実質的にすべての血小板凝集阻害薬、または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子が放出されるまで遅延することが好ましい。少なくとも1つの後続の構成成分からの血小板凝集阻害薬、または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の放出は、上で詳述したように、調節放出コーティングおよび/または調節放出マトリックス材の使用によって遅延させることができる。

40

【 0 1 2 3 】

血小板凝集阻害薬の最初の投与の患者の系からの洗い流しを促す投与計画を提供することによって患者の耐容性を最小限にすることが望ましいときは、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の後続の構成成分からの放出は、最初の構成成分中に含有されている実質的にすべての血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子が放出されるまで遅延させることができ、さらに、最初の構成成分から放出される血小板凝集阻害薬の少なくとも一部が患者の系から一掃されるまで遅延させることがで

50

きる。1実施形態において、組成物の後続の構成成分からの血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の放出は、その組成物の投与後少なくとも約2時間の間は、完全とまではいかなくても実質的に遅延される。別の実施形態において、組成物の後続の構成成分からの血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の放出は、その組成物の投与後少なくとも約4時間の間は、完全とまではいかなくても実質的に遅延される。

【0124】

下文で記すように、本発明はまた、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子をパルス様式または持続様式のいずれかで送達することができる様々なタイプの調節放出システムを含む。これらのシステムとしては、これらに限定はされないが、ポリマーマトリックス中に血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子を備えたフィルム（モノリスデバイス）；血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子がポリマーによって包含されている系（リザーバーデバイス）；リザーバーデバイスおよびマトリックスデバイスの形をしたポリマーコロイド粒子またはマイクロカプセル（マイクロ粒子、ミクロスフェアまたはナノ粒子）；血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子が、多孔性のデバイスまたは血小板凝集阻害薬放出を浸透圧により制御することができるデバイスを与える親水性かつ/または浸出性の添加剤、例えば、第2のポリマー、界面活性剤または可塑剤などを含有するポリマーによって包含されている系（いずれもリザーバーデバイスおよびマトリックスデバイス）；腸溶コーティング（イオン化可能であり適当なpHで溶解）；（共有）結合しているペンダント血小板凝集阻害薬分子を備えた（溶解性）ポリマー；ならびに放出速度が動的に、例えば、浸透圧ポンプで制御されるデバイスが挙げられる。

【0125】

本発明の送達機構は、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の放出の速度を制御することができる。機構によっては血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子を一定速度で放出するが、他の機構は変化する濃度勾配または空隙率をもたらず添加剤の浸出などの因子によって時間に応じて変動する。

【0126】

徐放性コーティングに使用されるポリマーは、必ず生体適合性であり、理想としては生分解性である。天然素材のポリマー、例えば、Aqua coat（登録商標）（米国フィラデルフィア州、FMC社、食品および医薬品部（FMC Corporation, Food & Pharmaceutical Products Division））（機械的に球形化してサブミクロンの大きさにしたエチルセルローズの水性擬似ラテックス分散体）、および同様に、合成ポリマー、例えば、Eudragit（登録商標）（Rohm Pharma, Weierstadt.）の並びのポリ（アクリレート、メタクリレート）共重合体などの両方の例が技術的に知られている。

【0127】

リザーバーデバイス

調節放出に対する典型的なアプローチは、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子を、ポリマーフィルムまたは膜内に完全に（例えばコアとして）マイクロカプセル化または包含すること（すなわち、マイクロカプセルまたはスプレー/パンコーティングしたコア）である。

【0128】

拡散過程に影響を及ぼすことができる様々な要因は、リザーバーデバイスに容易に適用することができる（例えば、添加剤、ポリマー官能基（および、したがって、シンク溶液のpH）の空隙率、フィルムキャスト条件、その他の影響）、したがって、ポリマーの選択は、リザーバーデバイスの開発において重要な検討事項でなければならない。血小板凝集阻害薬の輸送が溶液の拡散機構によるものであるリザーバーデバイス（およびモノリスデバイス）の放出の特徴のモデリングは、それゆえ、当面する境界条件に対するフィックの第二法則（不安定状態の条件；濃度依存性の拡散変化）に当てはまる溶液と一般的

には関係する。デバイスが溶解した活性薬剤を含有する場合、デバイス中のその薬剤の濃度（活性）（すなわち、放出の原動力）が減少するのに伴って、放出の速度は時間と共に指数関数的に減少する（すなわち、一次放出）。しかしながら、活性薬剤が飽和した懸濁液中にある場合であれば、放出の原動力はデバイスが最早飽和状態ではなくなるまで一定に保たれる。別法では、放出速度の動態は、脱離によって制御され、時間の平方根の関数であり得る。

【0129】

被覆した錠剤の輸送特性は、そのとき錠剤から浸透性を引き出すように作用する浸透圧の内部強化を可能にすることができる錠剤のコアの封入された性質（拡散性）によって、遊離のポリマーフィルムと比較して高めることができる。

10

【0130】

ポリ（エチレングリコール）（PEG）含有シリコーンエラストマーに被覆された塩を含有する錠剤に対する脱イオン水の影響と、また、遊離のフィルムに対する水の影響とを調査した。錠剤からの塩の放出は、コーティングの水および浸透圧ポンプ作用によって形成される水が充填された細孔を通過する拡散の混合体であることが見出された。丁度10%のPEGを含有するフィルムを通るKClの輸送は、大規模な膨潤が類似の遊離フィルムにおいて観察されるにもかかわらず、無視できる程であり、KClの放出に対しては次いで細孔間の拡散によって発生する空隙率が必要であることを示した。円盤の形状をした被覆した塩の錠剤は、脱イオン水中で膨潤し、内部静水圧の増加の結果形状が偏球に変化することが見出された。その形状の変化は、発生した力を測定する手段を提供する。当然のことだが、浸透力はPEG含量レベルの増加と共に減少した。低いPEGレベルは、水が水和ポリマーを介して吸収されることを可能とし、一方、より高レベルのPEG含量（20～40%）において溶解するコーティングによりもたらされる空隙率は、圧力がKClの流れによって軽減されることを可能にする。

20

【0131】

2つの異なる塩（例えば、KClおよびNaCl）の放出を監視する（独立に）ことによって、浸透圧ポンプ作用および細孔間の拡散の両方が塩の錠剤からの放出に寄与した相対的な大きさの計算を可能にする方法および方程式が開発された。低いPEGレベルにおいては、ほんの低い細孔数密度発生のために、浸透流は細孔間拡散を超える程度まで増大した。20%の添加で両機構共、ほぼ同等に放出に寄与した。しかしながら、静水圧の増大は、浸透流、および浸透ポンプ作用を低減した。PEGのより多い添加においては、水和フィルムは、より多孔性であり、塩の流出に対する抵抗がより低かった。したがって、浸透圧ポンプ作用は増したものの（より少ない添加と比較して）、細孔間の拡散が支配的な放出機構であった。浸透圧放出機構は、また、水溶性コアを含有するマイクロカプセルに対しても報告されている。

30

【0132】

モノリスデバイス（マトリックスデバイス）

モノリス（マトリックス）デバイスは、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の放出を制御するために使用することができる。これは、多分、それらがリザーバーデバイスと比較して加工するのが相対的に容易であり、リザーバーデバイスの膜の破裂に由来する可能性のある突発的な高い投与量の危険が存在しないためである。かかるデバイスにおいては、活性薬剤は、ポリマーマトリックス中の分散体として存在し、それらはポリマー/血小板凝集阻害薬混合物の圧縮によるか溶解または融解により一般的には形成される。モノリスデバイスの製剤放出特性は、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子のポリマーマトリックス中の溶解性または、多孔性マトリックスの場合は、粒子の細孔ネットワーク内のシンク溶液中の溶解性、およびさらに、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子がポリマー中に分散しているかまたはポリマー中に溶解しているかに依存するそのネットワークの屈曲度に（フィルムの浸透性より大きい程度まで）依存し得る。血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有する少ない添加量のナノ粒子（0～5%W/V）については、血小板凝集阻害薬または

40

50

血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子は、溶液拡散機構（細孔不在）によって放出される。より多い添加量（5～10%W/V）においては、その放出メカニズムは、血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子が失われるときにデバイスの表面近くに形成される空洞の存在によって複雑になり、周囲からの流体によって満たされているそのような空洞は、血小板凝集阻害薬の放出の速度を高める。

【0133】

マトリックスデバイス（およびリザーバーデバイス）にその浸透性を高めるための手段として可塑剤（例えば、ポリ（エチレングリコール））、界面活性剤、または補助剤（すなわち、有効性を増す成分）を加えることは一般的である（けれども、その一方で、可塑剤は、一過性であり得、単にフィルム形成を助けるために寄与するのみであり、したがって、浸透性を減少させる - ポリマーペイント塗料において普通はより望ましい特性）。P E Gの浸出は、（エチルセルロース）フィルムの浸透性を、空隙率を増すことによってP E G添加量の関数として直線的に増大することが記録されたけれども、そのフィルムは、電解質の輸送を許容しないでそれらのバリア性を保持した。それらの浸透性の高まりは、P E Gの浸出により引き起こされた厚さの効果的な減少の結果であると推定された。これは、時間および50%W/WのP E G添加量における膜厚の逆数の関数としての単位面積当りの累積浸透流のプロット、すなわち、均質膜における（フィックの）溶液 - 拡散型輸送機構に対して期待されるような浸透の速度と膜厚の逆数の間で直線関係を示すプロットから証明された。グラフの時間軸に対する直線領域の外挿によって時間軸上に正の切片（その大きさは、膜厚の減少とともに0に向かって減少する）が与えられた。これらの変化する時間のずれは、実験の初期段階の間の2つの拡散流（血小板凝集阻害薬の流れおよびさらにP E Gの流れ）の発生、ならびにフィルム中の浸透物質の濃度が高まるより普通の時間のずれにもその原因があった。カフェインは、浸透物質として使用した場合、マイナスの時間のずれを示した。この説明は提供されなかったが、カフェインは系中で低い分配係数を示すこと、およびこれはまた類似したマイナスの時間のずれを示すポリエチレンフィルム中のアニリンの浸透の特徴でもあることが指摘された。

【0134】

添加した界面活性剤の（疎水性の）マトリックスデバイスに対する効果を調査した。界面活性剤は、（i）可溶化の増大、（ii）溶解媒体への「湿潤性」の改善、および（iii）界面活性剤の浸出の結果としての細孔の形成の3つの可能性のある機構によって血小板凝集阻害薬または血小板凝集阻害薬を含有するナノ粒子の放出速度を増大するものと考えられた。検討した系（ソルビトールにより可塑化したEudragit（登録商標）RL100およびRS100、血小板凝集阻害薬としてのフルルビプロフェン、および一連の界面活性剤）については、錠剤の湿潤性の改良は、効果はEudragit（登録商標）RLよりもEudragit（登録商標）RSでより大きく、そのときの放出に対する最大の影響は、マトリックス内への溶解媒体の接近を可能にするマトリックス中の分裂の形成のためにさらに可溶性となる界面活性剤によるものであったけれども、血小板凝集阻害薬放出の部分的な改良（その放出は溶解よりもむしろ制御された拡散であることを暗示している）をもたらすのみであることが結論づけられた。これは、ポリマーラテックスを界面活性剤なしとは対照的に界面活性剤を用いて調製することができる容易さのために、薬剤コーティングに適したラテックスフィルムの検討にとって明らかに妥当なものである。アニオン/カチオン界面活性剤と血小板凝集阻害薬の間の相互作用を示すEudragit（登録商標）RSのみによる2つのポリマーの間で差異が見出された。これは、ポリマーの第四級アンモニウムイオンのレベルが異なるためとみなされた。

【0135】

血小板凝集阻害薬を含有しないポリマー中のポリマー/塗布された血小板凝集阻害薬マトリックスからなる複合デバイスも存在する。該デバイスは、Eudragit（登録商標）水性ラテックスにより構成されており、シェルを通るコアからの血小板凝集阻害薬の拡散による連続放出を提供することが見出された。同様に、血小板凝集阻害薬を含有するポリマーのコアが製造され、胃液によって侵食されるシェルで被覆された。その血小板凝

集阻害薬の放出の速度は、比較的線状であり（速度の関数はシェルを通る拡散過程に限定）、シェルの厚さに反比例することがわかり、一方でコア単独からの放出は時間と共に減少することがわかった。

【0136】

ミクロスフェア

中空のミクロスフェアを調製する方法が記載されている。中空のミクロスフェアは、血小板凝集阻害薬およびポリマーを含有するエタノール/ジクロロメタンの溶液を調製することによって形成された。水中に注ぐと、エタノールが急速に拡散してポリマーが液滴の表面に凝結してジクロロメタンに溶解している血小板凝集阻害薬を封入している硬いシェルを持った粒子を与えるコアセルベーション型の進行によって、分散したポリマー/血小板凝集阻害薬/溶媒の粒子を含有するエマルションが形成される。ジクロロメタンの気相が、次に粒子内に発生し、それがシェルを通過して拡散した後、水相の表面に泡立つのが観察された。減圧状態の中空スフェアは、そのとき水で満たされ、その水は時間をかけて乾燥することにより除去することができた。血小板凝集阻害薬はその水の中には見出されなかった。高度に多孔質のマトリックスタイプのミクロスフェアもまた記載されている。そのマトリックスタイプのミクロスフェアは、血小板凝集阻害薬およびポリマーをエタノールに溶解することによって調製された。水に加えると、エタノールがエマルション滴から拡散して高度に多孔質の粒子を残した。そのミクロスフェアの推奨される用途は、胃に使用するための浮遊血小板凝集阻害薬送達デバイスとしてのものであった。

10

20

【0137】

ペンダントデバイス

水性エマルション重合によって調製されるポリ（アクリレート）エステルラテックス粒子へのエステル結合の手段によって、鎮痛薬および抗うつ薬などの一連の薬物を結合する手段が開発されている。これらのラテックスは、ポリマー末端基がそれらの強酸の形に転化するようにイオン交換樹脂を通したとき、エステル結合の加水分解による血小板凝集阻害薬放出の自触媒作用をすることができる。

【0138】

薬物は、ポリマーに結合しており、また、モノマーは、結合しているペンダント血小板凝集阻害薬と共に合成されている。剤形としては、血小板凝集阻害薬が、例えば、胃液中での加水分解によって薬物を放出する第2のポリマー（Eudragit（登録商標）RL）によるマトリックスを形成するために、置換酸無水物から調製されるポリ酸無水物（それ自体は、酸塩化物を薬物と反応させて調製する：塩化メタクリロイルおよびメトキシ安息香酸のナトリウム塩）が使用された不安定な化学結合により生体適合性ポリマーに結合しているものが調製されている。医薬品アミンの担体として使用するのに適するポリマーシッフ塩基の使用もまた記載されている。

30

【0139】

腸溶性フィルム

腸溶コーティングは、pH感受性ポリマーからなる。一般的にはそのポリマーはカルボキシル化されており、低いpHにおいては水と殆ど相互作用しないが、高いpHにおいてはそのポリマーは、イオン化してそのポリマーの膨潤または溶解を引き起こす。コーティングは、したがって、胃の酸性の環境においては損なわれないうまま留まって、血小板凝集阻害薬をこの環境から、または、胃を血小板凝集阻害薬から保護するが、腸のよりアルカリ性の環境においては溶解するように設計することができる。

40

【0140】

浸透圧制御デバイス

浸透圧ポンプは、水を周囲の媒体から半透膜を介して吸収するように作用する浸透性薬剤（例えば、塩の形の活性薬剤）を含有すること以外はリザーバーデバイスと似ている。基本的浸透圧ポンプと呼ばれるそのようなデバイスが記載されている。活性薬剤を溶質の拡散を最小にするように設計された大きさのオリフィスを経てそのデバイスから薬剤を押し通し、同時に、浸透圧を低下し、デバイスの寸法を変化させる作用を有し得る静水圧へ

50

ッドの増強を防ぐ圧力がそのデバイス内に発生する。デバイスの内部体積は一定のままであり、デバイス中に過剰の固体または飽和溶液が存在する間は、放出速度は一定のままであり、溶媒の吸収の容量と同じ容量を送達する。

【0141】

電氣的刺激による放出デバイス

モノリスデバイスを、例えば、pHの変化を引き起こす外部の電気刺激を適用したときに膨潤する高分子電解質ゲルを用いて調製した。その放出は、一定またはパルス型放出プロファイルを生み出す印加電流の変化によって調節することができる。

【0142】

ヒドロゲル

血小板凝集阻害薬マトリックスでのそれらの使用に加えて、ヒドロゲルは、多数の生物医学的応用、例えば、ソフトコンタクトレンズ、および様々なソフトな移植片などでの用途が考えられる。

調節放出血小板凝集阻害薬組成物の使用方法

本発明の別の態様によれば、固体経口用剤形の本発明の血小板凝集阻害薬の治療有効量を投与するステップを含む疼痛および/または炎症に罹っている患者を治療するための方法が提供される。本発明の方法の利点としては、従来の複数のIR投与計画により必要となる投与頻度を削減してもその間パルス型血漿プロファイルに由来する利点を維持し、あるいは血漿濃度レベルの変動を除去または最小にすることが挙げられる。この投与頻度の減少は、患者の服薬遵守の点で有利であり、本発明の方法により可能となった投与頻度の減少は、血小板凝集阻害薬の投与に対する医療従事者により消費される時間量の減少によって医療費を抑えることに貢献する。

【0143】

以下の実施例においてすべての百分率は別段の断りのない限り重量基準である。実施例を通して使用される用語「純水」とは、水ろ過システムにそれを通すことによって精製した水を表す。実施例は、説明を目的としているに過ぎず、付随する特許請求の範囲によって規定される本発明の精神および幅を限定するものと解釈すべきでないことは当然のことである。

(実施例)

実施例1から3は、典型的なシロスタゾール錠剤処方を提供する。これらの実施例は、特許請求の範囲を何ら限定するものではなく、正確には、本発明の方法において利用することができるシロスタゾールの典型的な錠剤処方を提供することを意図したものである。かかる典型的な錠剤は、コーティング剤も含むことができる。

【実施例1】

【0144】

【表1】

典型的ナノ粒子シロスタゾール錠剤処方#1	
構成成分	g/Kg
シロスタゾール	約50から約500
ヒプロメロース、USA	約10から約70
ドキュセートナトリウム、USA	約1から約10
スクロース、NF	約100から約500
レウリル硫酸ナトリウム、NF	約1から約40
ラクトース水和物、NF	約50から約400
ケイ化微結晶性セルロース	約50から約300
クロスボビドン、NF	約20から約300
ステアリン酸マグネシウム、NF	約0.5から約5

【実施例2】

【 0 1 4 5 】

【 表 2 】

典型的ナノ粒子シロスタゾール錠剤処方 # 2	
構成成分	g/Kg
シロスタゾール	約100から約300
ヒプロメロース、U S A	約30から約50
ドキュセートナトリウム、U S A	約0.5から約10
スクロース、N F	約100から約300
レウリル硫酸ナトリウム、N F	約1から約30
ラクトースー水和物、N F	約100から約300
ケイ化微結晶性セルロース	約50から約200
クロスボビドン、N F	約50から約200
ステアリン酸マグネシウム、N F	約0.5から約5

10

【 実施例 3 】

【 0 1 4 6 】

【 表 3 】

典型的ナノ粒子シロスタゾール錠剤処方 # 3	
構成成分	g/Kg
シロスタゾール	約200から約225
ヒプロメロース、U S A	約42から約46
ドキュセートナトリウム、U S A	約2から約6
スクロース、N F	約200から約225
レウリル硫酸ナトリウム、N F	約12から約18
ラクトースー水和物、N F	約200から約205
ケイ化微結晶性セルロース	約130から約135
クロスボビドン、N F	約112から約118
ステアリン酸マグネシウム、N F	約0.5から約3

20

30

【 実施例 4 】

【 0 1 4 7 】

シロスタゾールを含有する調節放出多粒子組成物

シロスタゾールを含有する即時放出構成成分および調節放出構成成分を含む本発明による調節放出多粒子組成物を以下のようにして調製する。

【 0 1 4 8 】

(a) 即時放出構成成分

シロスタゾール (5 0 : 5 0 ラセミ混合物) の溶液を、表 1 に示した任意の処方に従って調製する。メチルフェニデート溶液を次にノンパレイルシードに約 1 6 . 9 % の固体重量増のレベルまで、例えば、即時放出構成成分の I R 粒子を形成するための G l a t t G C P G 3 (G l a t t , P r o t e c h L t d . 、レスター、英国) 流動床装置を用いて塗布する。

40

【 0 1 4 9 】

【表 4】

表 1
即時放出構成成分溶液
量、% (w/w)

成分	(i)	(ii)
シロスタゾール	13.0	13.0
ポリエチレングリコール 6000	0.5	0.5
ポリビニルピロリドン	3.5	
純水	83.5	86.5

10

【0150】

(b) 調節放出構成成分

シロスタゾール含有遅延放出粒子を、上の実施例 1 (a) によって調製した即時放出粒子に表 2 に詳記した調節放出コーティング溶液を被覆することにより調製する。その即時放出粒子は、例えば流動床装置を用いて最大約 30% の重量増まで変動するレベルまで被覆する。

【0151】

【表 5】

表 2
調節放出構成成分コーティング溶液量、% (w/w)

20

成分	(i)	(ii)	(iii)	(iv)	(v)	(vi)	(vii)	(viii)
Eudragit® RS 12.5	49.7	42.0	47.1	53.2	40.6	-	--	25.0
Eudragit® S 12.5	--	--	--	--	--	54.35	46.5	--
Eudragit® L 12.5	--	--	--	--	--	--	25.0	--
ポリビニルピロリドン	--	--	--	0.35	0.3	--	--	--
フタル酸ジエチル	0.5	0.5	0.6	1.35	0.6	1.3	1.1	--
クエン酸トリエチル	--	--	--	--	-	--	--	1.25
イソプロピルアルコール	39.8	33.1	37.2	45.1	33.8	44.35	49.6	46.5
アセトン	10.0	8.3	9.3	--	8.4	--	--	--
タルク ¹	--	16.0	5.9	--	16.3	--	2.8	2.25

30

¹タルクは、縦列 (i)、(iv) および (vi) の製剤にコーティングする間に同時に塗布する。

40

【0152】

(c) 即時および遅延放出粒子のカプセル化

上の実施例 1 (a) および (b) により調製した即時および遅延放出粒子を、例えば、Bosch GKF 4000 S カプセル化装置を用いてサイズ 2 の硬ゼラチンカプセル中に全体として 20 mg の投与強度にカプセル化する。20 mg シロスタゾールの全体としての投与強度は、即時放出構成成分からの 10 mg と調節放出構成成分からの 10 mg とにより構成された。

【実施例 5】

【0153】

シロスタゾールを含有する調節放出多粒子組成物

50

即時放出構成成分および調節放出マトリックス材を有する調節放出構成成分を有する本発明による多粒子調節放出シロスタゾール組成物を、表3(a)および(b)に示されている処方にしたがって調製する。

【0154】

【表6】

表3(a)

100mgのIR構成成分を100mgの調節放出(MR)構成成分と共にカプセル化して20mg投与強度の製品を生み出す
% (w/w)

IR構成成分	
シロスタゾール	10
微結晶性セルロース	40
ラクトース	45
ポビドン	5
MR構成成分のシロスタゾール	10
微結晶性セルロース	40
Eudragit® RS	45
ポビドン	5

10

【0155】

20

【表7】

表3(b)

50mgのIR構成成分を50mgの調節放出(MR)構成成分と共にカプセル化して20mg投与強度の製品を生み出す
% (w/w)

IR構成成分	
シロスタゾール	20
微結晶性セルロース	50
ラクトース	28
ポビドン	2
MR構成成分のシロスタゾール	20
微結晶性セルロース	50
Eudragit® RS	28
ポビドン	2

30

【実施例6】

【0156】

この実施例の目的は、表面安定剤と磨砕時間の様々な組み合わせを用いてナノ粒子シロスタゾール組成物を調製することであった。

下の表4に示す濃度で、1つまたは複数の表面安定剤と組み合わせたシロスタゾールの水性分散物を、500ミクロンのPoly Mill(登録商標)磨細媒体(Dow Chemical)(89%媒体添加)と共にNano Mill(登録商標)0.01(Nano Mill Systems, King of Prussia, PA;例えば、米国特許第6431478号参照)の10mlチャンバー中で磨砕した。すべての組成物を2500rpmのミルスピードで60分間磨砕した。

40

【0157】

【表 8】

表 4 : シロスタゾール製剤			
試料	シロスタゾール濃度	表面安定剤 (1 つまたは複数)	脱イオン水(w/w)
1	5% (w/w)	Pharmacoat 603, 1.25% (w/w) (ヒドロキシプロピルメチルセルロース)	93.75
2	5% (w/w)	HPC-SL, 2% (w/w) (ヒドロキシプロピルセルロースー超低粘度)	93
3	5% (w/w)	HPC-SL, 1.25% (w/w) (ヒドロキシプロピルセルロースー超低粘度) ドキュセートナトリウム、0.05% (w/w) (ドキュセートナトリウム)	93.7
4	5% (w/w)	Plasdone K-17, 1.25% (w/w) (ポビドン K-17) 塩化ベンザルコニウム、0.05% (w/w) (塩化ベンザルコニウム)	93.7
5	5% (w/w)	Tween 80, 1% (w/w) (ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル)	94
6	5% (w/w)	Tween 80, 1.5% (w/w) (ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル) レシチン、0.05% (w/w)	93.45
7	5% (w/w)	Lutrol F68, 1.25% (w/w) (ポロキサマー 188) ナトリウムドキュセート、0.05% (w/w) (ドキュセートナトリウム)	93.7
8	5% (w/w)	Plasdone C-15, 1.25% (w/w) (ポビドン C-15) デオキシコール酸ナトリウム塩、Sodium salt, 0.05% (w/w)	93.7
9	5% (w/w)	チロキサポール、1% (w/w)	94.0
10	5% (w/w)	Plasdone S-630, 1.25% (w/w) (ポビドンラウリル硫酸ナトリウム、0.05% (w/w) (ラウリル硫酸ナトリウム)	93.7
11	5% (w/w)	Lutrol F127, 1.5% (w/w) (ポロキサマー)	93.5
12	5% (w/w)	Pharmacoat 603, 1.25% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロース) ナトリウムドキュセート、0.05% (w/w) (ドキュセートナトリウム)	93.7
13	5% (w/w)	Plasdone S-630, 1.25% (w/w) (ポビドン)	93.75
14	5% (w/w)	Pluronic F108 (ポロキサマー) 1.25% (w/w) Tween 80, 1.25% (w/w) (ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル)	92.5
15	5% (w/w)	Plasdone K29/32, 1.25% (w/w) ラウリル硫酸ナトリウム、0.05% (w/w)	93.7
16	5% (w/w)	Plasdone S-630, 2% (w/w)	93
17	5% (w/w)	Pharmacoat 603 2% (w/w)	93
18	5% (w/w)	ドキュセートナトリウム、0.1% (w/w)	94.9
19	5% (w/w)	Pluronic F108, 1.5% (w/w)	93.5
20	5% (w/w)	ラウリル硫酸ナトリウム、0.1% (w/w)	94.9
21	5% (w/w)	Plasdone K29/32, 2% (w/w)	93

磨砕下組成物を顕微鏡により分析した。顕微鏡検査は、L e c i a D M 5 0 0 0 BおよびL e c i a C T R 5 0 0 0光源 (L a b o r a t o r y I n s t r u m e n t s a n d S u p p l i e s L t d . , A s h b o u r n e C o . 、アイルランド共和国ミーズ) を用いて行った。各製剤に対する顕微鏡検査の観察結果を下の表5に示す。

【 0 1 5 9 】

【表 9 - 1】

表 5	
製剤	顕微鏡検査の観察結果
1	この試料は、はっきりとしたブラウン運動をしているシロスタゾールの不連続のナノ粒子が存在していて、所々よく分散しているように見えた。しかしながら、シロスタゾール粒子のフロキュレーションが試料のいたるところにはっきりと存在した。
2	この試料は、シロスタゾールのナノ粒子が存在していて十分に分散しているように見えた。ブラウン運動もまたはっきりと顕著であった。スライド全体を通してシロスタゾール粒子のフロキュレーションまたは結晶成長の兆候はなかった。
3	この試料は、シロスタゾールの不連続のナノ粒子がはっきりと見られて十分に分散しているように見えた。ブラウン運動もはっきりと顕著であり、シロスタゾール粒子のフロキュレーションまたは結晶成長の兆候はなかった。
4	顕微鏡検査は、この試料が十分に分散しており、シロスタゾールのナノ粒子がはっきりと見られることを示した。ブラウン運動も観察された。部分的に磨砕された血小板凝集阻害薬の多少の兆候があった可能性がある。フロキュレーションの兆しはなかった。
5	顕微鏡検査は、この試料がブラウン運動を示すシロスタゾールのナノ粒子を含むことを示した。シロスタゾール粒子のフロキュレーションは、この試料を顕微鏡下で分析したときは明らかではなかった。大きなシロスタゾール粒子が試料のいたるところに観察された。これらは大きさがほぼ1ミクロンと確認された。
6	顕微鏡検査は、この試料が十分に分散しており、シロスタゾールのナノ粒子がはっきりと見られることを示した。ブラウン運動も観察された。部分的に磨砕された血小板凝集阻害薬の多少の兆候があった可能性があるが、シロスタゾール粒子のフロキュレーションの兆しはなかった。
7	この試料は、シロスタゾールのナノ粒子が存在していて十分に分散しているように見えた。ブラウン運動もまたはっきりと顕著であった。若干のより大きい血小板凝集阻害薬粒子が試料を通して観察されたが、これらは粒径が1000nmを超える大きさではなかった。シロスタゾール結晶の成長またはシロスタゾール粒子のフロキュレーションの兆候はなかった。
8	この試料にはいくらかのシロスタゾールのナノ粒子が存在した。いくらかのブラウン運動の証拠も存在した。しかしながら、殆どの試料は、激しいシロスタゾール粒子のフロキュレーションを示した。
9	この試料は、シロスタゾールのナノ粒子が見られ、非常によく分散しているようであった。ブラウン運動もまたはっきりと顕著であった。磨砕されていない血小板凝集阻害薬粒子、シロスタゾール粒子のフロキュレーションまたは結晶成長の兆候はなかった。
10	この試料は、シロスタゾールのナノ粒子が見られ、非常によく分散しているようであった。ブラウン運動もまたはっきりと顕著であった。若干の磨砕されていない血小板凝集阻害薬の結晶が観察された。結晶成長またはシロスタゾール粒子のフロキュレーションの兆しはなかった。
11	顕微鏡検査は、そのすべてがブラウン運動を示すように見えるシロスタゾールの不連続のナノ粒子の存在を示した。希釈した試料のスラリーを100倍の油相の対物レンズのもとで分析したとき、明らかなシロスタゾール粒子のフロキュレーションは観察されなかった。小さい割合の試料が、若干の磨砕されていない血小板凝集阻害薬粒子を示したが、これは少量のものであるように見えた。

10

20

30

40

【表 9 - 2】

12	顕微鏡検査は、ブラウン運動を示すシロスタゾールの不連続のナノ粒子の存在を示した。試料の分析の間、フロキュレーションが観察されることはなかった。分析したスラリー試料のアリコートは、十分分散しているように見えた。
13	シロスタゾールのナノ粒子がこの試料中に観察された。ブラウン運動もはっきりしていた。しかしながら、試料の大部分が激しいシロスタゾール粒子のフロキュレーションを示した。磨砕されていない血小板凝集阻害薬またはシロスタゾールの結晶成長の兆候はなかった。
14	この試料は、シロスタゾールのナノ粒子が存在していて十分に分散しているように見えた。ブラウン運動もまたはっきりと顕著であった。スライドを通してシロスタゾール粒子のフロキュレーションまたは結晶成長の兆候はなかった。
15	顕微鏡検査は、試料がシロスタゾールのナノ粒子を含んでよく分散していることを示した。ブラウン運動もはっきりと顕著であった。シロスタゾール粒子のフロキュレーションの証拠はなかった。シロスタゾールの結晶成長の兆候はなかった。
16	顕微鏡検査は、この試料が、粒径分析において明らかなように、高度に凝集していることを示した。シロスタゾールのナノ粒子もはっきりと見ることができた。ブラウン運動も明らかであった。
17	この試料は、試料全般にわたって凝集物が見られ、フロキュレーションの兆候をはっきりと示した。そのような凝集ゾーンにおいてはブラウン運動が見られないが、非凝集ゾーンにおいては若干見られた。顕微鏡観察は、この製剤中ではフロキュレーションが起こる兆候があるという粒径分析の結果を裏づける。
18	顕微鏡検査は、この試料が、量的に高いフロキュレーションならびにやっぱり観察されるブラウン運動を有することを示した。粒径分析により、このフロキュレーションは、超音波処理によって大幅に減少できることが示された。
19	顕微鏡検査は、この試料がはっきりと見えるシロスタゾールのナノ粒子を有することを示した。ブラウン運動もはっきりと観察された。部分的に磨砕された血小板凝集阻害薬の兆候があった可能性があるが、シロスタゾール粒子のフロキュレーションの兆しはなかった。D 5 0 についての粒径分析は、2 0 0 0 nm未満の粒径がD 5 0 について達成されたことを示している。
20	この試料は、十分に分散したシロスタゾールの不連続ナノ粒子を示した。ブラウン運動は、はっきりと顕著であった。シロスタゾール粒子のフロキュレーションまたはシロスタゾールの結晶の成長の存在の証拠は一切なかった。超音波処理前／後の粒径分析は、高水準のフロキュレーションを示し、これは顕微鏡観察に対応していない。粒径分析で見られたこのフロキュレーションは、顕微鏡分析によるよりもより高い希釈によって引き起こされた可能性がある。
21	この試料が本当に大いに凝集していることは顕微鏡検査から明らかである。ブラウン運動を示すシロスタゾールのナノ粒子が観察される多少の限局部分が存在するが、非常に小さい割合で存在する。全体的に見てこの試料は、よどんでみえる粒子によって大いに凝集している。

【 0 1 6 1 】

磨砕したシロスタゾール粒子の粒径を、Horiba LA - 910 Particle Sizer (Particular Sciences, Hatton Derby

10

20

30

40

50

yshire, England) を用いて、Milli Q 水中で、測定した。シロスタゾールの粒径を、最初に測定し、次に 60 分の超音波処理に続いて再び測定した。その結果を下の表 6 に示す。

【 0 1 6 2 】

【表 10 - 1】

表 6						
試料	平均 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)	D95 (nm)	超音波処理 の有無	コメント
1	2027	298	8730	13370	N	粒径分析および顕微鏡検査を 60 分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	213	201	281	323	Y	
2	208	200	273	303	N	粒径分析および顕微鏡検査を 60 分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	207	199	272	301	Y	
3	224	214	291	329	N	粒径分析および顕微鏡検査を 60 分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	223	213	290	327	Y	
4	287	279	385	428	N	粒径分析および顕微鏡検査を 60 分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	199	181	293	351	Y	
5	214	206	278	309	N	粒径分析および顕微鏡検査を 60 分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	215	207	279	310	Y	
6	194	188	249	275	N	粒径分析および顕微鏡検査を 60 分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	195	189	251	277	Y	
8	5524	4685	10609	13456	N	粒径分析および顕微鏡検査を 60 分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	433	312	793	1267	Y	
9	204	196	263	293	N	粒径分析および顕微鏡検査を 60 分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	205	197	265	294	Y	
10	227	217	294	329	N	粒径分析および顕微鏡検査を 60 分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	228	218	295	331	Y	
11	363	326	556	618	N	粒径分析および顕微鏡検査を 60 分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	353	325	525	1860	Y	
	678	427	1482	1662	N	粒径分析を繰り返した（実験の日としての別の日に）／粒径分析および顕微鏡検査を 60 分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	620	410	1338	310	Y	
12	189	176	266	310	N	粒径分析および顕微鏡検査を 60 分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	190	178	268	312	Y	
13	23345	14744	51772	73834	N	粒径分析および顕微鏡検査を 60 分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	200	178	298	376	Y	
14	306	296	424	472	N	粒径分析および顕微鏡検査を 60 分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	307	297	425	473	Y	
15	184	173	254	291	N	粒径分析および顕微鏡検査を 60 分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	185	174	256	293	Y	

【表 10 - 2】

16	15819	12790	29505	37869	N	粒径分析および顕微鏡検査を60分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。 粒径分析および顕微鏡検査を60分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	290	280	397	442	Y	
	19222	12530	28926	37750	N	
	326	306	466	540	Y	
17	333	304	477	572	N	粒径分析および顕微鏡検査を60分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	195	175	288	360	Y	
18	5669	5348	12809	15058	N	粒径分析および顕微鏡検査を60分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	544	283	1468	2146	Y	
19	328	306	474	551	N	粒径分析および顕微鏡検査を60分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	320	304	451	512	Y	
20	7941	7789	17310	20398	N	粒径分析および顕微鏡検査を60分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	652	294	1859	2648	Y	
21	4601	2493	12546	17197	N	粒径分析および顕微鏡検査を60分の磨砕工程後に収穫された物質について実施した。
	346	326	496	570	Y	

10

20

【0164】

表6の試料1、8、13、16、18、20、および21について見られるような超音波処理後に著しく変化する粒径は、それがシロスタゾール凝集体の存在を示すので好ましくない。かかる凝集体は、極めて変化しやすい粒径を有する組成物をもたらす。かかる極めて変化しやすい粒径は、血小板凝集阻害薬の投与量の間で吸収作用の変化をもたらし得るために好ましくない。

【0165】

データは、表面安定剤の様々な組み合わせを含めた様々な表面安定剤を利用するナノ粒子シロスタゾール製剤の調製の成功を示している。

当業者には明らかであろうが、本発明の方法および組成物においては、本発明の精神または範囲から逸脱することなく、様々な修正および変化を加えることができる。したがって、本発明は、本発明の修正および変化が添付の特許請求の範囲およびそれらの同等物の領域に入るならば、それらにも及ぶ。

30

【国際調査報告】

60800420003



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US 06/19905

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 9/20, 31/47; A01N 43/42 (2008.01) USPC - 424/484 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 424/484 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/484, 514/312, 424/93.72, 424/532, 435/343 (text search as below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) USPTO WEST (databases: PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB), Google Scholar - Search Terms: nanoparticle, platelet, aggregation, clostazol, clopidogrel, ticlopidine, crystalline, amorphous, semi-crystalline, release, dissolve, melt, c.sub.max, AUC, T.sub.max, fasting, fed, coat, coating, erode, erosion		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/0229038 A1 (COOPER et al.) 18 November 2004 (18.11.2004) para [0005], [0027], [0029], [0032], [0035]-[0036], [0041], [0052]-[0053], [0057], [0060]-[0061], [0070], [0080], [0094]-[0096], [0117], [0124], [0129]-[0130], [0137], [0147], [0200]; claims 10, 27-31	1-59a,59b,60-63
Y	US 6,117,455 A (TAKADA et al.) 12 September 2000 (12.09.2000) col 2, ln 20-22, ln 52; col 6, ln 18-20	1-59a,59b,60-63
Y	US 2005/0063913 A1 (PRUITT et al.) 24 March 2005 (24.03.2005) para [0005], [0025], [0037], [0065]-[0067], [0075]-[0076], [0137]	9-11, 39-42, 44-46, 60-63
Y	US 2002/0013298 A1 (HUNTER) 31 January 2002 (31.01.2002) para [0166]-[0167]; [0514]	27, 29-30, 48, 50-51
E	US 2007/0003628 A1 (LIVERSIDGE et al.) 4 January 2007 (04.01.2007)	1-59a,59b,60-63
E	US 2007/0003615 A1 (JENKINS et al.) 4 January 2007 (04.01.2007)	1-59a,59b,60-63
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 February 2008 (10.02.2008)		Date of mailing of the international search report 03 APR 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774 31.7.2008

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

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	9/51 (2006.01)	A 6 1 K	9/51
A 6 1 K	9/52 (2006.01)	A 6 1 K	9/52
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/34 (2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/18 (2006.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/28 (2006.01)	A 6 1 K	47/28
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100108899

弁理士 松本 謙

(72)発明者 ジェンキンス , スコット

アメリカ合衆国ペンシルバニア州 1 9 3 3 5 , ダウニングタウン , カロライナ・プレイス 1 4 5 1

(72)発明者 リバーシッジ , ギャリー

アメリカ合衆国ペンシルバニア州 1 9 3 8 0 , ウェスト・チェスター , コルウィン・テラス 2 5 8

(72)発明者 スターク , ポール

アイルランド国 カウンティー・ウェストミース , グラッソン , ペアソンプルック

(72)発明者 ディヴェイン , ジョン・ジー

アイルランド国 カウンティー・ロスコモン , アスロン , バリーモア , ヘロン・コーヴ

(72)発明者 ファニング , ニオール

アイルランド国 ダブリン , ラヘニー , グレンジ・パーク・ロード 3 1

(72)発明者 レクヒ , ガーヴィンダー・シング

アメリカ合衆国ジョージア州 3 0 0 2 4 , スワニー , リバービュー・ラン・レーン 1 4 9 2

F ターム (参考) 4C076 AA06 AA09 AA17 AA24 AA31 AA32 AA36 AA53 AA54 AA58
AA65 AA67 AA94 AA95 BB01 BB11 BB21 BB22 BB24 BB25
BB26 BB30 CC14 DD05 DD28 DD37 DD40 DD41 DD47 DD48Y
DD55 DD55F DD55Y DD67 DD67Y DD70 EE09 EE09H EE11H EE13H
EE16 EE16Y EE23 EE31 EE31Y EE32 EE32Y EE42H FF06 FF16
FF27 FF31 FF33 FF43 FF68
4C086 AA01 AA02 BC62 GA07 MA03 MA05 MA13 MA16 MA17 MA21
MA22 MA28 MA31 MA35 MA36 MA37 MA41 MA52 MA56 MA57
MA58 MA59 MA60 MA66 NA12 NA13 ZA54