

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4533134号
(P4533134)

(45) 発行日 平成22年9月1日(2010.9.1)

(24) 登録日 平成22年6月18日(2010.6.18)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/045	(2006.01) A 61 K 31/045
A 61 K 9/14	(2006.01) A 61 K 9/14
A 61 K 47/12	(2006.01) A 61 K 47/12
A 61 K 47/18	(2006.01) A 61 K 47/18
A 61 K 47/20	(2006.01) A 61 K 47/20

請求項の数 17 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-510752 (P2004-510752)
(86) (22) 出願日	平成15年6月10日 (2003.6.10)
(65) 公表番号	特表2005-531605 (P2005-531605A)
(43) 公表日	平成17年10月20日 (2005.10.20)
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/015409
(87) 國際公開番号	W02003/103632
(87) 國際公開日	平成15年12月18日 (2003.12.18)
審査請求日	平成18年5月24日 (2006.5.24)
(31) 優先権主張番号	60/387,463
(32) 優先日	平成14年6月10日 (2002.6.10)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	500370883 エラン ファーマ インターナショナル, リミティド アイルランド国, カウンティ ウエストミ ス, アスロン, モンクスランド
(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74) 代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(72) 発明者	クーパー, ユージーン, アール. アメリカ合衆国 19312 ペンシルバ ニア州, バーウィン, クラム クリーク ドライブ 2621

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ナノ粒子ポリコサノール製剤および新規なポリコサノールの組合せ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 1000nm未満の有効平均粒径を有する、少なくとも1種のポリコサノールまたはその塩の粒子であって、60~95%の1-オクタコサノールを含む、粒子; および

(b) 粒子の表面に吸着した表面安定剤であって、該表面安定剤が少なくとも1種のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含む、表面安定剤;
を含んでなる医薬組成物であって、該組成物がリン脂質を含む場合を除く、組成物。

【請求項 2】

前記表面安定剤が、少なくとも1種のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記ポリコサノールが、晶相、非晶相、半晶相、半非晶相、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項1または請求項2に記載の組成物。

【請求項 4】

前記ポリコサノール粒子の有効平均粒径が、900nm未満である、請求項1~3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記組成物が、

(a) 経口、肺、直腸、眼、結腸、非経口、槽内、腔内、腹腔内、局所、口腔、鼻腔内、および外用投与からなる群より選択される投与のために製剤化される、

(b) 分散液剤、経口懸濁液剤、ゲル剤、エーロゾル剤、軟膏剤、およびクリーム剤からなる群より選択される剤形に製剤化される、

(c) 制御放出製剤、速溶融製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセル剤、遅延放出製剤、長期放出製剤、パルス放出製剤、ならびに、即時放出と制御放出の混合製剤からなる群より選択される剤形に製剤化される、または

(d) (a)、(b)、および(c)の任意の組み合わせである、請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

前記組成物が、1種以上の薬学的に許容される添加剤、担体、またはそれらの組合せをさらに含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物。

10

【請求項7】

(a) 前記少なくとも1種のポリコサノールまたはその塩が、ポリコサノールまたはその塩と少なくとも1種の表面安定剤をあわせた合計重量（その他の添加剤は含まない）に基づき、99.5重量%～0.001重量%の量で存在する、

(b) 前記少なくとも1種の表面安定剤が、ポリコサノールまたはその塩と少なくとも1種の表面安定剤をあわせた合計乾燥重量（その他の添加剤は含まない）に基づき、0.5重量%～99.999重量%の量で存在する、あるいは

(c) (a)および(b)の組み合わせである、請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項8】

少なくとも1種のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルがTween（登録商標）80である、請求項1～7のいずれか1項に記載の組成物。

20

【請求項9】

(a) 脂質代謝異常の治療に有用な活性薬剤、

(b) 高脂血症の治療に有用な活性薬剤、

(c) 高コレステロール血症の治療に有用な活性薬剤、

(d) 心血管疾患の治療に有用な活性薬剤、

(e) 高トリグリセリド血症の治療に有用な活性薬剤、

(f) 冠状動脈性心疾患の治療に有用な活性薬剤、

(g) 末梢血管疾患の治療に有用な活性薬剤、

(h) 一次高コレステロール血症または混合脂質代謝異常（Fredrickson IIaおよびIIb型）を有する成体患者においてLDL-コレステロール、総コレステロール、トリグリセリド、および／またはアポBを低下させるための食事の補助療法として有用な活性薬剤、

30

(i) 高トリグリセリド血症（Fredrickson IVおよびV型高脂血症）を有する成体患者を治療するための食事の補助療法として有用な活性薬剤、

(j) 膵炎の治療に有用な活性薬剤、

(k) 再狭窄の治療に有用な活性薬剤、

(l) アルツハイマー病の治療に有用な活性薬剤、

(m) コレステロール低下剤、

(n) アルカノイルL-カルニチン、

(o) 抗高血圧薬、

(p) スタチン、

(q) ステロール、ならびに

(r) スタノール

40

からなる群より選択される1種以上の非ポリコサノール活性薬剤をさらに含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項10】

(a) 前記コレステロール低下剤が、ACE阻害剤、ニコチン酸、ナイアシン、胆汁酸抑制薬、フィブラーート、ビタミン、脂肪酸誘導体、長鎖植物エキスアルコール、エゼチミブ、およびセルロースからなる群より選択され、

(b) 前記抗高血圧薬が、利尿薬、遮断薬、遮断薬、遮断薬、交感神経抑制薬

50

、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬、およびアンギオテンシン受容体遮断薬からなる群より選択され、

(c) 前記スタチンが、アトルバスタチン；6-[2-(置換ピロール-1-イル)アルキル]ピラノン-2-オンおよびアトルバスタチン以外の誘導体；ロバスタチン；ロバスタチン以外のメビノリンのケト類似体；プラバスタチン；シンバスタチン；ペロスタチン；フルインドスタチン；メバロノラクトン誘導体のピラゾール類似体；リバスタチン；リバスタチン以外のピリジルジヒドロキシヘプテン酸；SC-45355；ジクロロアセテート；メバロノラクトンのイミダゾール類似体；3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-プロパン-ホスホン酸誘導体；2,3-二置換ピロール誘導体；2,3-二置換フラン誘導体；2,3-二置換チオフェン誘導体；メバロノラクトンのナフチル類似体；オクタヒドロナフタレン；およびホスフィン酸化合物からなる群より選択され、かつ

(d) 前記ステロールまたはスタノールが、植物ステロール、植物ステロールエステル、魚油、シトステロール、シトスターノール、フィトステロール、カンペスターノール、スチグマステロール、コプロスターノール、コレスターノール、および -シトステロールからなる群より選択される、請求項9に記載の組成物。

【請求項 1 1】

(a) 非ポリコサノール化合物の少なくとも 1 種が2 ミクロンより大きい有効平均粒径を有する、または、

(b) 非ポリコサノール化合物の少なくとも 1 種が2 ミクロンより小さい有効平均粒径を有する、請求項9または10に記載の組成物。

【請求項 1 2】

(a) 投与したとき、ポリコサノール粒子が1000nm未満の有効平均粒径を有するように前記組成物が再分散する、

(b) ポリコサノール粒子が1000nm未満の有効平均粒径を有するように前記組成物が生体関連媒体中に再分散する、または

(c) (a)と(b)の組み合わせ、である請求項 1 ~ 1 1のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 2のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

【請求項 1 4】

前記医薬が、

(a) 高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、冠状動脈性心疾患、心血管疾患、および末梢血管疾患からなる群より選択される症状を治療するのに有用である、

(b) 一次高コレステロール血症または混合脂質代謝異常を有する成体患者においてLDL-コレステロール、総コレステロール、トリグリセリド、またはアポBを低下させるための食事の補助療法として用いられる、

(c) 高トリグリセリド血症を有する成体患者を治療するための食事の補助療法として用いられる、

(d) 膀胱炎の危険性を低減させるために用いられる、

(e) アルツハイマー病の危険性を低減させるために、またはアルツハイマー病を治療するために用いられる、あるいは

(f) 脂質調節剤が一般的に使用される適応症を治療するために用いられる、請求項1
3に記載の使用。

【請求項 1 5】

有効平均粒径が1000nm未満のポリコサノール組成物をもたらすのに十分な時間および条件下で、少なくとも 1 種のポリコサノールまたはその塩の粒子を少なくとも 1 種の表面安定剤と接触させることを含む、ポリコサノール組成物の製造方法であって、

該粒子は、60 ~ 95%の 1 - オクタコサノールを含み；

該表面安定剤が少なくとも 1 種のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含み；

前記組成物がリン脂質を含む場合を除く、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 6】

前記表面安定剤が、少なくとも 1 種のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記接触が、粉碎、湿式粉碎、均質化または沈降を含む、請求項 1 5 または 1 6 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、少なくとも 1 種のポリコサノールを含むナノ粒子組成物および新規なポリコサノールの組合せに関する。ナノ粒子状のポリコサノール粒子は、好ましくは、約 2000nm 以下 の有効平均粒径を有する。別の態様において、本発明は、ポリコサノールと他のコレステロール低下剤との新規な組合せ、ならびにその使用方法を包含する。10

【背景技術】**【0 0 0 2】****I . ナノ粒子活性薬剤組成物に関する背景**

ナノ粒子活性薬剤組成物は、最初に米国特許第 5,145,684 号（「'684特許」）に記載されたものであり、非架橋表面安定剤を粒子表面に吸着または結合させた難溶性の治療薬または診断薬からなる粒子である。薬物の剤形や各種特性（例えば、溶解速度）を含めて、バイオアベイラビリティには多くの要因が影響しうる。低いバイオアベイラビリティは、特に水に溶解しにくい活性成分を含むものなどの医薬組成物の開発が直面する重大問題である。活性薬剤の粒径を小さくすることによって、組成物の表面積を増大させ、結果的にバイオアベイラビリティを増加させるのが一般的である。「684特許には、ポリコサノールのナノ粒子組成物については記載されていない。20

【0 0 0 3】

ナノ粒子活性薬剤組成物を製造する方法は、例えば、以下の文献に記載されている：米国特許第 5,518,187 号および第 5,862,999 号（両者とも “Method of Grinding Pharmaceutical Substances” に関する）；米国特許第 5,718,388 号（“Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances” に関する）；ならびに米国特許第 5,510,118 号（“Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles” に関する）。これら特許のいずれもポリコサノールのナノ粒子組成物を教示していない。30

【0 0 0 4】

ナノ粒子活性薬剤組成物はまた、例えば、以下の文献にも記載されている：米国特許第 5,298,262 号（“Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization” に関する）；第 5,302,401 号（“Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization” に関する）；第 5,318,767 号（“X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging” に関する）；第 5,326,552 号（“Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants” に関する）；第 5,328,404 号（“Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates” に関する）；第 5,336,507 号（“Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation” に関する）；第 5,340,564 号（“Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability” に関する）；第 5,346,702 号（“Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization” に関する）；第 5,349,957 号（“Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles” に関する）；第 5,352,459 号（“Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization” に関する）；第 5,399,363 号および第 5,494,683 号（両者とも “Surface Modified Anticancer Nanoparticles” に関する）；第 5,401,492 号（“Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents” に関する）；第 5,429,824 号（“Use of Tyloxapol as 40

a Nanoparticulate Stabilizer" に関する) ; 第5,447,710号 ("Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants" に関する) ; 第5,451,393号 ("X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging" に関する) ; 第5,466,440号 ("Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays" に関する) ; 第5,470,583号 ("Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation" に関する) ; 第5,472,683号 ("Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging" に関する) ; 第5,500,204号 ("Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging" に関する) ; 第5,518,738号 ("Nanoparticulate NSAID Formulations" に関する) ; 第5,521,218号 ("Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents" に関する) ; 第5,525,328号 ("Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging" に関する) ; 第5,543,133号 ("Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles" に関する) ; 第5,552,160号 ("Surface Modified NSAID Nanoparticles" に関する) ; 第5,560,931号 ("Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids" に関する) ; 第5,565,188号 ("Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles" に関する) ; 第5,569,448号 ("Sulfated Non-ionic Block Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions" に関する) ; 第5,571,536号 ("Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids" に関する) ; 第5,573,749号 ("Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging" に関する) ; 第5,573,750号 ("Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents" に関する) ; 第5,573,783号 ("Redispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats" に関する) ; 第5,580,579号 ("Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide) Polymers" に関する) ; 第5,585,108号 ("Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays" に関する) ; 第5,587,143号 ("Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions" に関する) ; 第5,591,456号 ("Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer" に関する) ; 第5,593,657号 ("Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers" に関する) ; 第5,622,938号 ("Sugar Based Surfactant for Nanocrystals" に関する) ; 第5,628,981号 ("Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents" に関する) ; 第5,643,552号 ("Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging" に関する) ; 第5,718,388号 ("Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances" に関する) ; 第5,718,919号 ("Nanoparticles Containing the R(-)-Enantiomer of Ibuprofen" に関する) ; 第5,747,001号 ("Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions" に関する) ; 第5,834,025号 ("Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions" に関する) ; 第6,045,829号 ("Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers" に関する) ; 第6,068,858号 ("Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers" に関する) ; 第6,153,225号 ("Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen" に関する) ; 第6,165,506号 ("New Solid Dose F 10
20
30
40
50

orm of Nanoparticulate Naproxen”に関する) ; 第6,221,400号(“Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors”に関する) ; 第6,264,922号(“Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions”に関する) ; 第6,267,989号(“Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions”に関する) ; 第6,270,806号(“Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions”に関する) ; 第6,316,029号(“Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form”に関する) ; 第6,375,986号(“Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Diethyl Sodium Sulfosuccinate”に関する) ; 第6,428,814号(“Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers”に関する) ; 第6,431,478号(“Small Scale Mill”に関する) ; ならびに第6,432,381号(“Methods for Targeting Drug Delivery to the Upper and/or Lower Gastrointestinal Tract”に関する)。これらの文献はすべて、本明細書に参照により具体的に組み込まれる。さらに、2002年1月31日に公開された米国特許出願第20020012675 A1号(“Controlled Release Nanoparticulate Compositions”に関する)には、ナノ粒子組成物が記載されており、この文献を本明細書に参照により組み込むものとする。これらの特許はいずれもポリコサノールのナノ粒子組成物を教示していない。

【0005】

非晶質微粒子については、例えば、以下の文献に記載されている：米国特許第4,783,484号(“Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent”に関する)；第4,826,689号(“Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds”に関する)；第4,997,454号(“Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds”に関する)；第5,741,522号(“Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods”に関する)；ならびに第5,776,496号(“Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter”に関する)。

【0006】

III. ポリコサノールに関する背景

ポリコサノール(policosanol, polycosanol)は、とりわけ、サトウキビおよび蜂蜜のワックスから誘導された濃縮n-アルキルアルコール類の複雑な混合物である。ポリコサノールは公知の方法で抽出される。これらの活性物質は、肝臓でのコレステロール形成を阻止することを含めて、いくつかのメカニズムによりコレステロールレベルを低下させるよう作用する。十分明確に設計された臨床試験は、短期および長期の、無作為化された二重盲検試験(ポリコサノールとプラセボの比較)、ならびにスタチン薬物、フィブロート、ナイアシンおよびプロブコールに対する盲検比較試験を含んでいた。全部で30,000人に近い患者を含む臨床試験からの結果は、ポリコサノールがコレステロールレベルと戦って、安全かつ効果的にそれらを低下させるための最良の応答者の一つであることを実証した。

【0007】

ポリコサノールは使用開始後6～8週間以内にコレステロール低下作用を生じる。1日量10mgを夜に摂取すると、使用後最初の6ヶ月以内でLDLコレステロール値が一般的に20～25%低下する。20mgの用量では、LDL値が一般的に25～30%低下する。HDL値はたった2ヶ月間の使用後でも一般的に15～25%増加する。LDL低下とHDL増加が組み合わさると、LDL対HDL比の顕著で劇的な改善がもたらされるだろう。<http://www.firstratemall.com/cholesterolfreeheart/>を参照されたい。

【0008】

コレステロールはリポタンパク質と呼ばれる特殊な分子により血流中を輸送される。リポタンパク質には主に3つの種類が存在する。すなわち、高密度リポタンパク質(HDL)、低密度リポタンパク質(LDL)、および超低密度リポタンパク質(VLDL)である。LDLは脂肪を

肝臓から体細胞に運ぶが、HDLは脂肪を肝臓に戻す。LDLのレベルが高ければ高いほど、アテローム性動脈硬化症のような脂肪関連疾患のリスクが大きくなる。対照的に、HDLは循環系から脂肪を取り除き、貯蔵のためにそれらを肝臓に戻すので、これらの疾患を予防する。

【0009】

ポリコサノール中の脂肪酸は主に1-オクタコサノール、1-トリアコンタノール、1-テトラコサノール、および1-ヘキサコサノールである。典型的な使用レベルは、1回あたり500~10,000マイクログラムの範囲である。典型的な市販の商業組成物は、以下の脂肪アルコールを最低90%含んでいる：(a) 1-テトラコサノール：0~10%；(b) 1-ヘキサコサノール：2~15%；(c) 1-ヘプタコサノール：0~0.5%；(d) 1-オクタコサノール：55~70%；(e) 1-ノナコサノール：0~10%；(f) 1-トリアコンタノール：5~20%；(g) 1-ドトリアコンタノール：0.1~10%；および(h) 1-テトラトリアコンタノール：0.1~10%。

【0010】

安定で分散可能な、約2000nm以下の粒径範囲のポリコサノール粒子を提供することが望ましいだろう。これらの粒子は調製するのが容易であり、製薬的に有用かつ簡便で、口に合う剤形への製剤化が容易である必要がある。本発明はこうしたニーズを満たすものである。

【発明の開示】

【0011】

発明の概要

本発明は、少なくとも1種のポリコサノールを含むナノ粒子活性薬剤組成物および新規なポリコサノールの組合せに関する。この組成物は、好ましくは、少なくとも1種のポリコサノールと、1以上のポリコサノール粒子の表面に吸着または結合した少なくとも1種の表面安定剤を含む。このナノ粒子状ポリコサノール粒子は、約2000nm以下の有効平均粒径を有することが好ましい。

20

【0012】

本発明の別の態様は、本発明のナノ粒子ポリコサノール組成物を含む医薬組成物に関する。この医薬組成物は、好ましくは、少なくとも1種のポリコサノール、少なくとも1種の表面安定剤、および少なくとも1種の薬学的に許容される担体、ならびに当業者に公知の所望の医薬用添加剤を含み、所望の剤形に製剤化される。

30

【0013】

本発明の別の態様では、ポリコサノールと少なくとも1種の他のコレステロール低下剤との新規な組合せが記載され、また、それらの使用方法も教示される。

【0014】

本発明の別の態様は、従来の微晶質ポリコサノール製剤と比較して、 T_{max} 、 C_{max} 、および/またはAUCパラメーターの向上といった、薬物動態プロファイルが改善されたナノ粒子ポリコサノール組成物に関する。

【0015】

本発明の一実施形態は、好ましくは米国食品医薬品局および/または相当するヨーロッパ監視機関(EMEA)が示す C_{max} およびAUCガイドラインにより規定されるように、ポリコサノールの薬物動態プロファイルがポリコサノール組成物を摂取する被験者の摂食または絶食状態によって影響されない、そのようなポリコサノール組成物を包含する。

40

【0016】

さらに別の実施形態において、本発明は、特に米国食品医薬品局および/または相当するヨーロッパ監視機関(EMEA)が示す C_{max} およびAUCガイドラインにより規定されるように、絶食状態での被験者への前記組成物の投与が、摂食状態での被験者への前記組成物の投与と生物学的に等価である、そのようなポリコサノール組成物を包含する。

【0017】

本発明の一実施形態は、限定するものではないが、同じポリコサノールの従来の非ナノ粒子製剤と比べたとき、好ましくは1以上の下記性質を有するナノ粒子ポリコサノール組

50

成物を包含する：(1)錠剤または他の固体剤形のサイズがより小さい；(2)同一の薬理作用を得るのに必要とされる薬物の用量がより少ない；(3)バイオアベイラビリティが向上する；(4)ナノ粒子ポリコサノール組成物の溶解速度が高まる；(5)生体接着性のポリコサノール組成物が得られる。

【0018】

本発明はさらに、本発明によるナノ粒子ポリコサノール組成物の製造方法も開示する。この方法は、ナノ粒子ポリコサノール組成物が得られるのに十分な時間および条件下で、少なくとも1種のポリコサノールと少なくとも1種の表面安定剤を接触させることを含む。上記1種以上の表面安定剤は、ポリコサノール粉碎の前、好ましくは最中、または後にポリコサノールと接触させることができる。

10

【0019】

本発明はまた、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、冠状動脈心疾患、および末梢血管疾患（症候性頸動脈疾患を含む）のような症状についての、本発明のナノ粒子ポリコサノール組成物を用いた治療方法に関する。一態様では、本発明の組成物は、一次高コレステロール血症または混合脂質代謝異常（Fredrickson IIaおよびIIb型）を有する成体患者においてLDL-C、総C、トリグリセリド、および／またはアポBを低下させるための食事の補助療法として使用することができる。別の態様では、本組成物を、高トリグリセリド血症（Fredrickson IVおよびV型高脂血症）を有する成体患者を治療するための食事の補助療法として使用することができる。血清トリグリセリド値が著しく上昇すると（例えば、> 2000mg/dL）、膵炎を発症するリスクが高まる。再狭窄やアルツハイマー病といった、上昇した制御不能なコレステロール代謝と直接または間接に関連している他の疾患も、本発明の組成物を用いて治療することができる。本発明のナノ粒子ポリコサノール医薬組成物を用いた他の治療方法は当業者に公知である。

20

【0020】

前記方法は、治療に有効な量の本発明のナノ粒子ポリコサノール組成物を被験者に投与することを含む。

【0021】

以上の概略的説明および以下の詳細な説明はいずれも、例示および説明のためであり、請求項に記載した本発明のさらに詳しい説明をもたらすことを意図したものである。その他の目的、効果、および新規な構成は、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になるであろう。

30

【0022】

本発明の詳細な説明

本発明は、少なくとも1種のポリコサノールを含むナノ粒子活性薬剤組成物ならびに新規なポリコサノールの組合せに関する。上記組成物は、好ましくは、少なくとも1種のポリコサノールと、ポリコサノール粒子の表面に吸着または結合した少なくとも1種の表面安定剤を含む。ナノ粒子状のポリコサノール粒子は約2000nm以下の有効平均粒径をもつことが好ましい。

【0023】

‘684特許に教示されるように、表面安定剤と活性薬剤のすべての組合せが、安定なナノ粒子組成物をもたらすとは限らない。驚くべきことに、安定なナノ粒子ポリコサノール組成物を製造できることが見出された。

40

【0024】

より安全で、より高い効力のポリコサノールの必要性が存在する。ナノ粒子状ポリコサノールの組成物は薬物の必要量を低減させ、ひいては最大の用量応答をもたらしながら有害な副作用を減少させる。さらに、より長い血漿半減期は本発明のナノ粒子ポリコサノール組成物と関連していると考えられる。その上、ポリコサノール組成物の効果の持続時間が増すことにより、用量のさらなる低下が期待されるとともに、一層低い血清コレステロールレベルが得られると予想される。

【0025】

50

一般的に、粒子状薬物の溶解速度は、表面積が大きくなるにつれて、例えば粒子サイズが小さくなるにつれて増加しうる。その結果、微細な薬物の製造方法が研究されて、医薬組成物中の薬物粒子のサイズおよびサイズ範囲を制御するように鋭意努力がなされてきた。しかしながら、医薬品として投与するのに適したナノ粒子活性薬剤製剤は、許容されるナノ粒子サイズ範囲およびそのようなサイズ範囲を保持して凝集しない安定性を示すコロイド分散液に活性成分を製剤化する必要がある。単に粒径を小さくして表面積を高めるだけでは成功が保証されない。さらなる努力目標として、従来の剤形に比してナノ粒子ポリコサノールの利点を維持するために、投与に際してナノ粒子形態に再分散される固体剤形を成形することが挙げられる。

【0026】

10

本発明のナノ粒子ポリコサノール組成物の利点を、同一ポリコサノールの従来の非ナノ粒子製剤と比較して以下に挙げるが、これらに限定されるわけではない：(1)錠剤または他の固体剤形の大きさがより小さい；(2)同じ薬理効果を得るのに必要な薬物の用量がより少ない；(3)バイオアベイラビリティが高い；(4)摂食および絶食状態で投与する際、ナノ粒子ポリコサノールの薬物動態プロファイルが実質的に似通っている；(5)薬物動態プロファイルの向上；(6)摂食および絶食状態で投与する際の、ナノ粒子ポリコサノール組成物の生物学的等価性；(7)ナノ粒子ポリコサノール組成物の溶解速度の増加；(8)生体接着性のポリコサノール組成物；(9)ナノ粒子ポリコサノール組成物を他の活性薬剤と併用することができる。

【0027】

20

本発明はまた、1種以上の無毒性の生理的に許容される担体、補助剤、またはビヒクル（まとめて担体という）を含むナノ粒子ポリコサノール組成物を包含する。前記組成物は非経口注射（例えば、静脈内、筋肉内、または皮下）；固体、液体またはエーロゾル形態での経口投与；腔内、鼻腔内、直腸内、眼内、局所（粉剤、軟膏剤、または液滴剤）、口腔内、槽内、腹腔内、または外用投与などのために製剤化することができる。

【0028】

30

本発明の好ましい剤形は固体剤形であるが、製薬学的に許容される剤形はどれも利用することができる。固体剤形の例としては、限定するものではないが、錠剤、カプセル剤、サシェ剤、ロゼンジ剤、粉剤、丸剤、または顆粒剤が挙げられる。固体剤形は、例えば、速溶剤形、制御放出剤形、凍結乾燥剤形、遅延放出剤形、長期放出剤形、パルス放出剤形、ならびに、即時放出と制御放出の混合剤形であつてよい。錠剤の剤形が好ましい。

【0029】

本発明の組成物がコレステロール吸収を低下させるために使用される際の好ましい方法は、本組成物を食品や飲み物と一緒にして混合することを含む。この新規な食品添加剤はまた、本発明の新規組成物を用いて作られた食品を摂取するヒトの血清コレステロールを低下させることを目的として、マーガリン、クッキングオイル、ショートニング、好ましくは果物や野菜のジュース（好ましくはオレンジまたはトマトジュース）の中に添加する添加剤としても有用である。

【0030】

40

本発明について、以下に記載するいくつかの定義を用いて説明するが、これらの定義は本明細書全体を通して使用される。

【0031】

本明細書で用いる「約」とは、当業者に理解される通り、この用語が用いられる状況に応じてある程度まで変動しうる。この用語が用いられる所との状況で、その使用が当業者に不明瞭である場合には、「約」は、特定事項の±10%までを意味する。

【0032】

「従来の」または「非ナノ粒子活性薬剤」とは、可溶化された活性薬剤または約2ミクロンより大きい有効平均粒径を有する活性薬剤を意味する。

【0033】

本明細書中で用いる「水に難溶性の薬物」とは、溶解度が約30mg/ml以下、好ましくは

50

約20mg/ml以下、好ましくは約10mg/ml以下、または好ましくは約1mg/ml以下であるものを意味する。この種の薬物は循環系に吸収される前に胃腸管から除去されやすい。さらに、水に難溶性の薬物は、静脈内投与法にとって安全でない傾向があり、静脈内投与法は主として水への溶解度が高い薬物とともに用いられる方法である。

【0034】

安定したポリコサノール粒子に関して本明細書中で用いる「安定した」とは、限定するものではないが、以下のパラメーターの1以上を含む：(1)ポリコサノール粒子が粒子間引力のために認めうる程度に塊状化したり凝集しないこと、さもなくば経時に粒径が顕著に増加しないこと；(2)ポリコサノール粒子の物理的構造が、例えば非晶相から晶相への転換によって、経時に変化しないこと；(3)ポリコサノール粒子が化学的に安定であること；および／または(4)本発明のナノ粒子の製造において、ポリコサノールがその融点以上の温度での加熱工程に供せられていない場合。10

【0035】

薬物の投与量に関して本明細書中で用いる「治療に有効な量」とは、このような治療を必要とするかなりの数の被験者に薬物を投与した際に、特定の薬理学的応答をもたらす用量を意味する。ただし、特定のケースで特定の被験者に投与される「治療に有効な量」が、たとえ当業者に「治療に有効な量」とみなされたとしても、本明細書に記載した疾患の治療に常に有効であるとは限らないことに留意すべきである。さらに、薬物の投与量は、特定のケースでは、経口用量として、あるいは、血液中で測定されるような薬物レベルとして測定されることを理解すべきである。20

【0036】

I. 本発明のポリコサノール組成物の好ましい特徴

A. バイオアベイラビリティの向上および低い投与量

本発明のポリコサノール組成物は、好ましくは、同じポリコサノールの同一用量でバイオアベイラビリティの向上を示し、従来のポリコサノール組成物と比較して、少ない用量でよく、しかもより長い血漿半減期を示す。

【0037】

本発明のある態様において、ポリコサノール医薬組成物は、向上したバイオアベイラビリティを有するためポリコサノールの投与量が少なくてすみ、その結果ポリコサノールと関連した毒性が低下する。驚いたことに、本発明においては、望ましい低用量で治療レベルを達成するナノ粒子ポリコサノールの安定した組成物を製造できることが見出された。30

【0038】

本発明のポリコサノール組成物のより大きなバイオアベイラビリティはより小さい固体剤形サイズを可能にすることができる。このことは、高齢者、年少者、小児のような患者集団にとって特に重要となる。

【0039】

B. 薬物動態プロファイルの改善

本発明はまた、好ましくは、哺乳動物被験者に投与する場合に望ましい薬物動態プロファイルを有するポリコサノールの組成物も提供する。ポリコサノール組成物の望ましい薬物動態プロファイルは、好ましくは次のようなパラメーターを含むが、これらに限定されない：(1)投与後に哺乳動物被験者の血漿でアッセイしたとき、ポリコサノールの T_{max} が、好ましくは、同じ用量で投与した同一ポリコサノールの従来の非ナノ粒子形態の T_{max} より低いこと；(2)投与後に哺乳動物被験者の血漿でアッセイしたとき、ポリコサノールの C_{max} が、好ましくは、同じ用量で投与した同一ポリコサノールの従来の非ナノ粒子形態の C_{max} より高い；および／または(3)投与後に哺乳動物被験者の血漿でアッセイしたとき、ポリコサノールのAUCが、好ましくは、同じ用量で投与した同一ポリコサノールの従来の非ナノ粒子形態のAUCより大きい。40

【0040】

本明細書で用いる望ましい薬物動態プロファイルは、ポリコサノールの初回投与後に測定した薬物動態プロファイルである。本組成物は、当業者に公知の以下に記載するどの方50

法で製剤化してもよい。

【0041】

本発明の好ましいポリコサノール組成物は、同じ用量で投与した同一ポリコサノールの非ナノ粒子製剤との比較薬物動態試験において、同一ポリコサノールの非ナノ粒子製剤が示した T_{max} の約90%以下、約80%以下、約70%以下、約60%以下、約50%以下、約30%以下、約25%以下、約20%以下、約15%以下、または約10%以下の T_{max} を示す。

【0042】

本発明の好ましいポリコサノール組成物は、同じ用量で投与した同一ポリコサノールの非ナノ粒子製剤との比較薬物動態試験において、同一ポリコサノールの非ナノ粒子製剤が示した C_{max} より少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、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%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約100%高い C_{max} を示す。10

【0043】

本発明の好ましいポリコサノール組成物は、同じ用量で投与した同一ポリコサノールの非ナノ粒子製剤との比較薬物動態試験において、同一ポリコサノールの非ナノ粒子製剤が示したAUCより少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、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%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約100%高いAUCを示す。

【0044】

所望の薬物動態プロファイルを与える製剤はどれも本方法に従って投与するのに適している。このようなプロファイルをもたらす製剤のタイプを例に挙げると、ナノ粒子ポリコサノールの分散液剤、ゲル剤、エーロゾル剤、軟膏剤、クリーム剤、固体剤形などがある。20

【0045】

C. 本発明のポリコサノール組成物の薬物動態プロファイルは、該組成物を摂取する被験者の摂食または絶食状態に影響されない

本発明は、ヒトに投与したとき、ポリコサノールの薬物動態プロファイルが、好ましくは、該組成物を摂取する被験者の摂食または絶食状態に実質的に影響されない、ポリコサノール組成物を包含する。これは、ナノ粒子ポリコサノール組成物を摂食状態と絶食状態で投与する場合、吸収される薬物の量または薬物の吸収速度に実質的な差がないことを意味する。30

【0046】

また、本発明は、絶食状態の被験者に本組成物を投与することが摂食状態の被験者に本組成物を投与することと生物学的に等価である、ポリコサノール組成物を包含する。「生物学的等価性」は、好ましくは、米国食品医薬品局(USFDA)の規制ガイドラインのもとでは C_{max} とAUCの両方についてが0.80～1.25の90%信頼区間(CI)により確立され、また、ヨーロッパEMEA規制ガイドラインのもとではAUCについてが0.80～1.25の90%CI、 C_{max} についてが0.70～1.43の90%CIにより確立される(T_{max} は、USFDAおよびEMEAの規制ガイドラインのもとでの生物学的等価性の決定に無関係である)。

【0047】

実質的に食物の影響を排除する投与形態では、被験者が必ず食事を取って、または取らずに投薬を受けなければならないことが必要でなくなるため、その利点として、被験者の利便性の向上、従って、被験者のコンプライアンスの向上が挙げられる。このことは、乏しい被験者のコンプライアンス状態で、この薬物が処方される医学的症状の増加が認められるので重要である。40

【0048】

摂食状態と絶食状態で投与する場合、本発明のポリコサノール組成物の吸収の差は、好ましくは約100%以下、約90%以下、約80%以下、約70%以下、約60%以下、約50%以下、約40%以下、約30%以下、約25%以下、約20%以下、約15%以下、約10%以下、約5%以下、または約3%以下である。50

【0049】

D. 本発明のポリコサノール組成物の溶解プロファイル

本発明のポリコサノール組成物は、好ましくは、予期せざるほどに劇的な溶解プロファイルを有する。投与された活性薬剤の速い溶解は好ましいものである。というのは、より速い溶解により、一般には、より速い作用開始とより高いバイオアベイラビリティが得られるからである。ポリコサノールの溶解プロファイルとバイオアベイラビリティを向上させるには、この薬物の溶解が100%に近いレベルに達するように、その溶解を高めることが有用である。

【0050】

本発明のポリコサノール組成物は、約5分以内で、少なくとも約20%の組成物が溶解するような溶解プロファイルを示すことが好ましい。本発明の他の実施形態では、少なくとも約30%または約40%のポリコサノール組成物が約5分以内に溶解する。本発明のさらに他の実施形態では、好ましくは、少なくとも約40%、約50%、約60%、約70%、または約80%のポリコサノール組成物が約10分以内に溶解する。最後に、本発明の別の実施形態では、好ましくは、少なくとも約70%、約80%、約90%、または約100%のポリコサノール組成物が約20分以内に溶解する。

10

【0051】

溶解は差異を正確に見分ける媒体中で測定することが好ましい。このような溶解媒体は、胃液中でかなり相違する溶解プロファイルを示す2つの製品に対して2つの非常に異なる溶解曲線をもたらすだろう。すなわち、この溶解媒体は組成物のin vivo溶解を予告する。溶解媒体の例は、0.025Mのラウリル硫酸ナトリウム界面活性剤を含む水性媒体である。溶解された量の測定は分光測定法により行うことができる。回転ブレイド法（ヨーロッパ薬局方）を用いて溶解を測定してもよい。

20

【0052】

E. 本発明のポリコサノール組成物の再分散性プロファイル

本発明のポリコサノール組成物のもう一つの特徴は、組成物が好ましくは再分散して、この再分散したポリコサノール粒子の有効平均粒径が約2ミクロン以下となることである。このことは、投与時に、本発明のナノ粒子ポリコサノール組成物が実質的にナノ粒子の粒径に再分散しなければ、ポリコサノールをナノ粒子の粒径に製剤化することによりたらされる上記剤形の利点が失われかねないため、重要である。

30

【0053】

というのは、ナノ粒子活性薬剤組成物が活性薬剤の微小な粒径から利益を得るからである。もし、活性薬剤が投与時に微小な粒径に再分散しないとすると、ナノ粒子系のきわめて高い表面自由エネルギーとその自由エネルギーの全体的な低下を達成するための熱力学的駆動力のために、「クランプ」すなわち凝集した活性薬剤粒子が形成される。このような凝集した粒子の形成により、剤形のバイオアベイラビリティが、ナノ粒子活性薬剤の分散液形態の場合に観察されるよりも、かなり低下する可能性がある。

【0054】

さらに、本発明のナノ粒子ポリコサノール組成物は、哺乳動物（例えば、ヒトまたは動物など）への投与時にナノ粒子状のポリコサノール粒子の顕著な再分散を示すことが好ましい。これは、再分散したポリコサノール粒子の有効平均粒径が約2ミクロン以下となるような生体関連水性媒体中の再調製／再分散によって実証される。このような生体関連水性媒体は、所望のイオン強度およびpH（媒体の生体関連性的基礎をなす）を示すものであればどのような水性媒体でもよい。所望のイオン強度およびpHは、人体に認められる典型的な生理的状態を表すものである。このような生体関連水性媒体は、例えば、所望のpHおよびイオン強度を示す任意の塩、酸もしくは塩基またはそれらの組合せの水性電解液または水溶液でありうる。

40

【0055】

生体関連pHは当技術分野ではよく知られている。例えば、胃では、pHは2弱（しかし、一般に1より大きい）から4または5までの範囲である。小腸では、pHは4から6までの

50

範囲であり、結腸では6から8の範囲である。当技術分野では生体関連イオン強度もよく知られている。絶食状態の胃液のイオン強度は約0.1Mであるのに対し、絶食状態の腸液のイオン強度は約0.14である。例えば、Lindahlら、“Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women” Pharm. Res., 14 (4): 497-502 (1997)を参照されたい。

【0056】

試験溶液のpHおよびイオン強度は特定の化学的内容より重要であると考えられる。したがって、pHおよびイオン強度の適切な値は、強酸、強塩基、塩、单一または複数の共役酸-塩基対（すなわち、弱酸とその酸の対応する塩）、一塩基および多塩基電解質などの多数の組合せから得ることができる。

10

【0057】

代表的な電解液は、限定するものではないが、濃度が約0.001～約0.1MのHCl溶液、濃度が約0.001～約0.1MのNaCl溶液、およびそれらの混合物である。例えば、電解液は、限定するものではないが、約0.1M以下のHCl、約0.01M以下のHCl、約0.001M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、およびこれらの混合物である。これらの電解液のうち、0.01M HClおよび/または0.1M NaClが、近位胃腸管のpHおよびイオン強度状態のため、絶食したヒトの生理的状態を最もよく表している。

【0058】

0.001M HCl、0.01M HClおよび0.1M HClの電解液濃度は、それぞれpH3、pH2およびpH1に対応する。したがって、0.01M HCl溶液は、胃における典型的な酸性状態をシミュレーションするものである。0.1M NaClの溶液は、身体全体（胃腸液を含む）に認められるイオン強度状態の妥当な近似をもたらすが、0.1Mより高い濃度を用いて、ヒト胃腸管内の摂食状態をシミュレーションすることもできる。

20

【0059】

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合せの溶液の例を以下に挙げるが、これらに限定されるわけではない：リン酸／リン酸塩+塩化物のナトリウム、カリウムおよびカルシウム塩、酢酸／酢酸塩+塩化物のナトリウム、カリウムおよびカルシウム塩、炭酸／重炭酸塩+塩化物のナトリウム、カリウムおよびカルシウム塩、クエン酸／クエン酸塩+塩化物のナトリウム、カリウムおよびカルシウム塩。

【0060】

30

本発明の他の実施形態では、本発明の再分散ポリコサノール粒子（水性、生体関連性、または他の適当な媒体中に分散させたもの）は、光散乱法、顕微鏡検査、もしくはその他の適切な方法により測定される有効平均粒径が、約1900nm以下、約1800nm以下、約1700nm以下、約1600nm以下、約1500nm以下、約1400nm以下、約1300nm以下、約1200nm以下、約1100nm以下、約1000nm以下、約900nm以下、約800nm以下、約700nm以下、約600nm以下、約500nm以下、約400nm以下、約300nm以下、約250nm以下、約200nm以下、約150nm以下、約100nm以下、約75nm以下、または約50nm以下である。

【0061】

「約2000nm以下の有効平均粒径」とは、前記方法により測定したとき、ポリコサノール粒子の少なくとも50%が、重量基準で、有効平均値以下、すなわち約2000nm以下、約1900nm以下、約1800nm以下等々の粒径を有することを意味する。好ましくは、ポリコサノール粒子の少なくとも約70%、約90%、約95%、または約99%が、有効平均値以下、すなわち約2000nm以下、約1900nm以下、約1800nm以下、約1700nm以下等々の粒径を有する。

40

【0062】

再分散性は当技術分野で知られた適当な方法を用いて試験することができる。例えば、米国特許第6,375,986号（“Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Succinate”）の実施例の項を参照されたい。

【0063】

F. 生体接着性ポリコサノール組成物

50

本発明の生体接着性ポリコサノール組成物は、少なくとも1種のカチオン表面安定剤を含み、これについては以下でさらに詳しく説明する。ポリコサノールの生体接着性製剤は、生体表面（例えば、粘液組織など）に対する非常に優れた生体接着を示す。「生体接着」なる用語は、2つの生体表面間または生体表面と合成表面間で引き合う相互作用をさす。生体接着性ナノ粒子ポリコサノール組成物の場合、用語「生体接着」は、ナノ粒子ポリコサノール組成物と生体基質（すなわち、胃腸ムチン、肺組織、鼻粘膜など）との接着を表すのに用いる。例えば、米国特許第6,428,814号（“Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers”）を参照されたい（この文献を、参考により本明細書に特に組み入れるものとする）。

【0064】

10

生体接着現象に関与しうるメカニズムは基本的に2つ存在する。すなわち、機械的または物理的相互作用と化学的相互作用である。これらの第1のメカニズムである機械的または物理的メカニズムは、生体接着性物質と受容組織との物理的なかみあいまたは相互浸透を必要とし、これは、生体接着性表面の良好な湿潤性、生体接着性ポリマーの膨潤性、組織表面の間隙への生体接着性物質の侵入、または生体接着性組成物鎖と粘液組織もしくは他のそのような関連組織のそれとの相互浸透から生じる。生体接着の第2の起こりうるメカニズムには、イオン引力、双極子力、ファンデルワールス相互作用、および水素結合などの力が含まれる。本発明のナノ粒子ポリコサノール組成物の生体接着性に主に関与するのは、この形の生体接着である。しかし、物理的および機械的相互作用もまた、このようなナノ粒子組成物の生体接着において二次的な役割を果たしている可能性がある。

【0065】

20

本発明の生体接着性ポリコサノール組成物は、生体表面への該組成物の適用が望ましいあらゆる状況に有用である。本発明の生体接着性ポリコサノール組成物は、人間の裸眼では見えない連続的かつ均質なフィルムで標的表面をコーティングする。

【0066】

生体接着性ポリコサノール組成物は該組成物の輸送を遅延させ、また、一部のポリコサノール粒子は粘液細胞以外の組織に接着する可能性も極めて高いことから、ポリコサノールへの長期暴露をもたらし、これによって投与された用量の吸収およびバイオアベイラビリティを高めることができる。

【0067】

30

G. 他の活性薬剤と共に用いられるポリコサノール組成物

本発明のポリコサノール組成物はさらに、(1)脂質代謝異常、高脂血症、高コレステロール血症、心血管疾患、高トリグリセリド血症、冠状動脈性心疾患、末梢血管疾患（症候性頸動脈疾患を含む）、または関連状態の治療に；(2)一次高コレステロール血症または混合脂質代謝異常（Fredrickson IIaおよびIIb型）を有する成体患者においてLDL-C、総C、トリグリセリド、および／またはアポBを低下させるための食事の補助療法として；(3)高トリグリセリド血症（Fredrickson IVおよびV型高脂血症）を有する成体患者を治療するための食事の補助療法として；(4)膵炎の治療に；(5)再狭窄の治療に；および／または(6)アルツハイマー病の治療に有用な1種以上の非ポリコサノール化合物を含むことができる。

40

【0068】

本発明において有用な非ポリコサノール化合物の例には、限定するものではないが、コレステロール低下剤、アルカノイルL-カルニチン、抗高血圧薬、スタチン、スタノール、および／またはステロールが含まれる。

【0069】

有用なコレステロール低下剤は当業者によく知られており、限定するものではないが、ACE阻害剤、ニコチン酸、ナイアシン、胆汁酸抑制薬、フィブラーート、ビタミン、魚油のような脂肪酸誘導体、ポリコシノールのような長鎖植物エキスアルコール、エゼチミブ、およびセルロースが含まれる。

【0070】

50

有用なアルカノイルL-カルニチンには、限定するものではないが、アセチルL-カルニチン、プロピオニルL-カルニチン、ブチリルL-カルニチン、バレリルL-カルニチン、およびイソバレリルL-カルニチン、またはその薬理学的に許容される塩が含まれる。

【0071】

有用な抗高血圧薬には、限定するものではないが、利尿薬（「ウォーターピル」）、遮断薬、遮断薬、遮断薬、交感神経抑制薬、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、カルシウムチャンネル遮断薬、およびアンギオテンシン受容体遮断薬（正式な医学的名称はアンギオテンシン-2-受容体拮抗薬、略して「サルタン」として知られる）が含まれる。

【0072】

有用なスタチンには、限定するものではないが、アトルバスタチン(Lipitor(登録商標)(米国特許第4,681,893号)、ならびに他の6-[2-(置換ピロール-1-イル)アルキル]ピラン-2-オンおよび誘導体（米国特許第4,647,576号に開示される）；フルバスタチン(Lescol(登録商標))(米国特許第5,354,772号)；ロバスタチン(米国特許第4,231,938号)；プラバスタチン(米国特許第4,346,227号)；シンバスタチン(米国特許第4,444,784号)；ベロスタチン；フルインドスタチン(Sandoz XU-62-320)；メバロノラクトン誘導体のピラゾール類似体（PCT出願WO 86/03488に開示される）；リバスタチンおよび他のピリジルジヒドロキシヘプテン酸（ヨーロッパ特許第491226A号に開示される）；Searle's SC-45355（3-置換ペンタンジオン酸誘導体）；ジクロロアセテート；メバロノラクトンのイミダゾール類似体（PCT出願WO 86/07054に開示される）；3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-プロパン-ホスホン酸誘導体（フランス国特許第2,596,393号に開示される）；2,3-ジ置換ピロール、フランおよびチオフェン誘導体（ヨーロッパ特許出願第0221025号に開示される）；メバロノラクトンのナフチル類似体（米国特許第4,686,237号に開示される）；オクタヒドロナフタレン（例えば米国特許第4,499,289号に開示されるもの）；メビノリン（ロバスタチン）のケト類似体（ヨーロッパ特許出願第0,142,146 A2号に開示される）；ホスフィン酸化合物；ならびにその他のHMG CoAレダクターゼ阻害剤が含まれる。

【0073】

有用なステロールおよび／またはスタノールには、限定するものではないが、植物ステロール、植物ステロールエステル、魚油、シトステロール、シトスタノール、フィトステロール、カンペスタノール、スチグマステロール、コプロスタノール、コレスタノール、および-シトステロールが含まれる。

【0074】

「スタノール」という用語は当業者によく知られており、一般には飽和パーアヒドロシクロペントノフェナントレン環系を有しあつ1個以上のOH基をもつ化合物をさす。本明細書中で用いる「スタノール」とは、植物スタノールエステルを意味し、これはLDLコレステロールを低下させる働きがある食物成分である。植物スタノールは当業者に公知の方法で植物の天然物質から誘導される。

【0075】

このような追加の化合物は、従来の非ナノ粒子の粒径、すなわち、約2ミクロンより大きい有効平均粒径とすることができる、あるいは、このような追加の化合物は、ナノ粒子の粒径、すなわち、約2ミクロン以下の有効平均粒径に製剤化することもできる。かかる1種以上の非ポリコサノール化合物がナノ粒子の粒径を有する場合、好ましくは、非ポリコサノール化合物は少なくとも1種の液体媒体に難溶性（上記「定義」の項で定義したとおりの難溶性）であり、非ポリコサノール化合物の表面には少なくとも1種の表面安定剤が吸着または結合されている。非ポリコサノール化合物の組成物中で利用される1種以上の表面安定剤は、ポリコサノール組成物中で利用される1種以上の表面安定剤と同一であっても異なっていてもよい。本発明において有用な表面安定剤については、以下で説明する。

【0076】

II. 組成物

10

20

30

40

50

本発明は、少なくとも1種のポリコサノールを含むナノ粒子活性薬剤組成物、および新規なポリコサノールの組合せを提供する。前記組成物は、(1)少なくとも1種のポリコサノールまたはその塩、および(2)該ポリコサノールの表面に吸着または結合した少なくとも1種の表面安定剤を含むことが好ましい。ナノ粒子状のポリコサノール粒子は、好ましくは、約2000nm以下の有効平均粒径を有する。本発明の別の態様においては、ポリコサノールと他のコレステロール低下剤との新規な組合せを記載して、その使用方法を教示する。

【0077】

本発明はまた、1種以上の無毒性で生理的に許容される担体、補助剤、またはビヒクル(まとめて担体という)を含むナノ粒子ポリコサノール組成物も包含する。前記組成物は、様々な投与経路、例えば、経口、直腸、眼内、および非経口注射(例:静脈内、筋内、皮下)、固体(好ましい経路)、液体またはエーロゾル形態での経口投与、腔内、鼻腔内、直腸、眼内、局所(例:粉末、軟膏、液滴の形)、口腔、槽内、腹腔内、あるいは外用投与などのために製剤化することができる。

【0078】

A. ポリコサノール粒子

有用なポリコサノールとしては、限定するものではないが、トリアコンタノール、ヘキサコンタノール、エココサノール、ヘキサコサノール、テトラコサノール、ドトリアコンタノール、テトラコンタノール、または前記化合物を含む天然物もしくは該天然物からの抽出物が挙げられる。

【0079】

ポリコサノールは、例えば、サトウキビおよび蜂蜜のワックスから誘導される、濃縮n-アルキルアルコール類の複雑な混合物である。ポリコサノールは公知の方法で抽出される。これらの活性物質は、肝臓でのコレステロール形成を阻止することを含めて、いくつかのメカニズムによりコレステロールレベルを低下させるように作用する。

【0080】

本明細書中で用いる「ポリコサノール」という用語は、水への溶解度が、好ましくは約30mg/ml以下、約20mg/ml以下、約10mg/ml以下、さらに好ましくは約1mg/ml以下である、ポリコサノールまたはその塩を含む。

【0081】

1種以上のポリコサノール粒子またはその塩は、晶相、非晶相、半晶相、半非晶相、およびそれらの混合物でありうる。

【0082】

高LDLコレステロールは通常、初めは運動、肥満個体における減量、低コレステロール食、および低飽和脂肪食により治療される。こうした手段が成功を收めない場合は、ポリコサノールのようなコレステロール低下薬物による治療が追加される。米国コレステロール教育プログラム(NCEP)は、ポリコサノールの使用に関する治療ガイドラインを発表している。これらの治療ガイドラインでは、LDLコレステロール値だけでなく、糖尿病、高血圧、喫煙、低HDLコレステロール値、早期冠状動脈性心疾患の家族歴といった他の危険因子の存在を考慮に入れている。

【0083】

B. 表面安定剤

ここで特に有用な表面安定剤は、ナノ粒子ポリコサノールの表面に物理的に付着または結合するが、ポリコサノール粒子またはそれ自体と化学的に反応しないものである。表面安定剤の個々の分子は分子間架橋を本質的に含まないことが好ましい。

【0084】

ポリコサノール用の表面安定剤の選択は些細なことではなく、活性成分の所望の治療効果を達成する望ましい製剤を具体化するための徹底的な実験が必要である。例えば、特定の安定剤を活性成分と共に使用することの有効性は予測ができない。なぜならば、他の要因もあるが、とりわけ安定剤がポリコサノールの溶解および薬物動態プロファイルに影響

10

20

30

40

50

を及ぼすと考えられるからである。したがって、本発明は、安定な、治療に有効なナノ粒子ポリコサノール組成物を製造することができるという驚くべき知見に関する。

【 0 0 8 5 】

2種以上の表面安定剤の組合せを本発明で用いることができる。本発明で使用できる有用な表面安定剤として、限定するものではないが、公知の医薬用の有機および無機添加剤が含まれる。このような添加剤としては、各種ポリマー、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。好ましい表面安定剤には、非イオン、アニオン、カチオン、および双性イオン界面活性剤が含まれる。

【 0 0 8 6 】

表面安定剤の代表的な例として以下のものを挙げることができる：ヒドロキシプロピルメチルセルロース（アニオン性）、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塩（アニオン性）、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：セトマクロゴール1000のようなマクロゴールエーテル）、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（例：市販されているTween（登録商標）、Tween 20（登録商標）およびTween 80（登録商標）など（ICI Speciality Chemicals））、ポリエチレングリコール（例：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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、非晶質セルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（PVA）、エチレンオキシドおよび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ている）、ポロキサマー（例：Pluronics F68（登録商標）およびF108（登録商標）、これらは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）、ポロキサミン（例：Tetronic 908（登録商標）、これはPoloxamine 908（登録商標）としても知られており、エチレンジアミンにプロピレンオキシドとエチレンオキシドを順次付加して得られる四官能性ブロックコポリマーである（BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.）、Tetronic 1508（登録商標）（T-1508）（BASF Wyandotte Corporation）、Triton X-200（登録商標）（これはアルキルアリールポリエーテルスルホネートである（Dow Chemical））、Crodestas F-110（登録商標）（これはステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースの混合物である（Croda Inc.））、p-イソノニルフェノキシポリ-（グリシドール）（Olin-10G（登録商標）またはSurfactant 10-G（登録商標）としても知られる（Olin Chemicals, Stamford, CT））、Crodestas SL-40（登録商標）（Croda, Inc.）、およびSA90HCO ($C_{18}H_{37}CH_2CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (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誘導体化リン脂質、PEG誘導体化コレステロール、PEG誘導体化コレステロール誘導体、PEG誘導体化ビタミンA、PEG誘導体化ビタミンE、リゾチーム、ビニルピロリドンと酢酸ビニルのランダムコポリマー（例：Plasdone（登録商標）S630、60:40比のピロリドンと酢酸ビニル）など。

【 0 0 8 7 】

有用な表面安定剤のさらなる例として、限定するものではないが、以下のものを挙げることができる：ポリマー、バイオポリマー、多糖類、セルロース、アルギネット、リン脂

10

20

30

40

50

質、および非ポリマー化合物、例えば双性イオン安定剤、ポリ-n-メチルピリジニウム、アンスリルピリジニウムクロリド、カチオンリン脂質、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プロミド(PMMTMABr)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムプロミド(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スルフェート。

【0088】

他の有用なカチオン安定剤として、限定するものではないが、以下のものを挙げることができる：カチオン脂質、スルホニウム、ホスホニウム、および四級アンモニウム化合物、例えば、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プロミド、ココナツトリメチルアンモニウムクロリドまたはプロミド、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プロミド、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プロミド、C₁₂₋₁₅ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドまたはプロミド、ココナツ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プロミド、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またはプロミド、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プロミド、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-テトラデシリドメチルベンジルアンモニウムクロリドー水和物、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ー水和物、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ジ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プロミド、C₁₂, C₁₅, C₁₇トリメチルアンモニウムプロミド、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プロミド、ドデシルトリメチルアンモニウムプロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムプロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド(ALIQUAT 336(商標))、POLYQUAT 10(商標)、テトラブチルアンモニウムプロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムプロミド、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)、セチルピリジニウムプロミドまたはクロリド、四級化ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン化物塩、MIRAPOL(商標)およびALKAQUAT(商標)(Alkaril Chemical Company)、アルキルピリジニウム塩；アミン、例えば、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、アミン塩、例えば、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；プロトン化四級アクリルアミド；メチル化四級ポリマー、例えば、ポリ[ジアリルジメチルアンモニウムクロリド]およびポリ-[N-メチルビニルピリジニウムクロリド]；ならびにカチオングラー。

【0089】

上記のカチオン表面安定剤の例およびその他の有用なカチオン表面安定剤は下記の文献に記載されている：J. CrossおよびE. Singer、‘Cationic Surfactants’：Analytical and Biological Evaluation (Marcel Dekker, 1994)；P. およびD. Rubingh(監修)、‘C

10

20

30

40

50

ationics Surfactants' : Physical Chemistry (Marcel Dekker, 1991) ; ならびに J. Richmond, 'Cationic Surfactants' : Organic Chemistry (Marcel Dekker, 1990)。

【0090】

非ポリマー表面安定剤は、任意の非ポリマー化合物であり、例えば、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、カチオン有機金属化合物、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、ヒドロキシリアンモニウム化合物、一級アンモニウム化合物、二級アンモニウム化合物、三級アンモニウム化合物、ならびに式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ の四級アンモニウム化合物である。式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ の化合物については、

- (i) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ のいずれも CH_3 ではない； 10
- (ii) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 1 つが CH_3 である；
- (iii) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 3 つが CH_3 である；
- (iv) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の全てが CH_3 である；
- (v) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 2 つが CH_3 であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 1 つが $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 1 つが 7 個以下の炭素原子のアルキル鎖である；
- (vi) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 2 つが CH_3 であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 1 つが $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 1 つが 19 個以上の炭素原子のアルキル鎖である；
- (vii) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 2 つが CH_3 であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 1 つが 基 $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n$ であり、その際、 $n > 1$ である；
- (viii) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 2 つが CH_3 であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 1 つが $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 1 つが 少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む； 20
- (ix) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 2 つが CH_3 であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 1 つが $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 1 つが 少なくとも 1 個のハロゲンを含む；
- (x) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 2 つが CH_3 であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 1 つが $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 1 つが 少なくとも 1 個の環状断片を含む；
- (xi) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 2 つが CH_3 であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 1 つが フェニル環である；あるいは、
- (xii) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 2 つが CH_3 であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ の 2 つが 純粹に脂肪族断片である。

【0091】

このような化合物として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるわけではない：塩化ベヘンアルコニウム、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、ヒドロフッ化セチルアミン、塩化クロラリルメテナミン (Quaternium-15)、塩化ジステアリルジモニウム (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 (hectorite)、塩酸ジメチルアミノエチルクロリド、塩酸システィン、ジエタノールアンモニウムPOE(10)オレチルエーテルホスフェート、ジエタノールアンモニウムPOE(3)オレイルエーテルホスフェート、塩化タロウアルコニウム、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、塩化ミリストルコニウム、塩化ラウルトリモニウム、エチレンジアミン二塩酸、塩酸グアニジン、塩酸ピリドキシン、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、ポリクアテルニウム-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、ステアリルトリヒドロキシエチルプロピレンジアミン二塩酸、塩化タロウトリモニウム、ならびに臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム。

【0092】

これら表面安定剤のほとんどが公知の医薬用添加剤であり、米国製薬協会 (American Pharmaceutical Association) および英国製薬協会 (The Pharmaceutical Society of Great Britain) により共同で刊行された Handbook of Pharmaceutical Excipients (The Pharmaceutical Press, 2000) (参照により本明細書に組み入れる) に詳しく記載されている。

【0093】

前記表面安定剤は市販のものが入手可能であり、かつ／または当技術分野で公知の方法により調製することができる。

【0094】**C. その他の医薬用添加剤**

本発明の医薬組成物はまた、所望の投与経路および剤形に応じて1種以上の結合剤、充填剤、滑沢剤、懸濁剤、甘味料、香味料、防腐剤、バッファー、湿潤剤、崩壊剤、発泡剤、ならびにその他の添加剤を含んでいてもよい。このような添加剤は当技術分野では公知である。

【0095】

充填剤の例として、ラクトースー水和物、ラクトース無水物、ならびに各種デンプン；結合剤の例として、各種セルロース、架橋ポリビニルピロリドン、微晶質セルロース（例：Avicel（登録商標）PH101およびAvicel（登録商標）PH102）、微晶質セルロース、ならびにケイ酸化微晶質セルロース（ProSolv SMCC（商標））が挙げられる。

【0096】

好適な滑沢剤（圧縮しようとする粉末の流動性に作用する物質を含む）は、コロイドニ酸化ケイ素（例：Aerosil（登録商標）200）、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、ならびにシリカゲルである。

【0097】

甘味料の例として、天然または人工甘味料、例えば、スクロース、キシリトール、サッカリソナトリウム、シクラメート、アスパルテーム、およびアクスルフェームがある。香味料の例としては、Magnasweet（登録商標）（MAFCOの商標）、風船ガム香味料、フルーツ香味料などがある。

【0098】

防腐剤の例として、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、パラヒドロキシ安息香酸のその他のエステル（例えば、ブチルパラベン）、アルコール（例えば、エチルまたはベンジルアルコール）、フェノール化合物（例えば、フェノール）、もしくは第4級化合物（例えば、塩化ベンザルコニウム）が挙げられる。

【0099】

好適な希釈剤として、薬学的に許容される不活性充填剤、例えば、微晶質セルロース、ラクトース、第二リン酸カルシウム、サッカライド、および／または前記のいずれかの混合物がある。希釈剤の例として、微晶質セルロース、例えば、Avicel（登録商標）PH101およびAvicel（登録商標）PH102；ラクトース、例えば、ラクトースー水和物、ラクトース無水物、およびPharmatose（登録商標）DCL21；第二リン酸カルシウム、例えば、Emcompress（登録商標）；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。

【0100】

好適な崩壊剤として、軽度に架橋したポリビニルピロリドン、コーンスター、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、および改質デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、グリコール酸ナトリウムデンプン、ならびにこれらの混合物が挙げられる。

【0101】

発泡剤の例としては、有機酸と炭酸塩または重炭酸塩のような発泡性の組合せがある。好適な有機酸として、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塩が挙げられる。好適な炭酸塩および重炭酸塩としては、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、炭酸ナトリウムグリシン、炭酸L-リシン、および炭酸アルギニンが挙げられる。あるいは、発泡性の組合せの重炭酸ナトリウム成分だけが存在してもよい。

10

20

30

40

50

【0102】

D．ナノ粒子ポリコサノールの粒径

本発明の組成物は、有効平均粒径が約2000nm（すなわち、2ミクロン）以下の、シトステロールおよび／またはフィトステロールナノ粒子のようなポリコサノール粒子を含む。本発明の好ましい実施形態では、ポリコサノールナノ粒子は、光散乱法、顕微鏡検査、または他の適切な方法で測定したとき、約1900nm以下、約1800nm以下、約1700nm以下、約1600nm以下、約1500nm以下、約1400nm以下、約1300nm以下、約1200nm以下、約1100nm以下、約1000nm以下、約900nm以下、約800nm以下、約700nm以下、約600nm以下、約500nm以下、約400nm以下、約300nm以下、約250nm以下、約200nm以下、約150nm以下、約100nm以下、約75nm以下、または約50nm以下の有効平均粒径を有する。

10

【0103】

「約2000nm以下の有効平均粒径」とは、前記方法により測定したとき、ポリコサノール粒子の少なくとも50重量%が、重量基準で、有効平均値以下、すなわち約2000nm以下、約1900nm以下、約1800nm以下等々の粒径を有することを意味する。好ましくは、ポリコサノール粒子の少なくとも約70%、約90%、約95%、または約99%が、有効平均値以下、すなわち約2000nm以下、約1900nm以下、約1800nm以下等々の粒径を有する。

【0104】

本発明において、ナノ粒子ポリコサノール組成物のD50の値は、重量基準で、ポリコサノール粒子の50%がこれより小さいことを示す粒径である。同様に、D90の値は、重量基準で、ポリコサノール／スタノール粒子の90%がこれより小さいことを示す粒径である。

20

【0105】

E．ナノ粒子ポリコサノールおよび表面安定剤の濃度

少なくとも1種のポリコサノールおよび1種以上の表面安定剤の相対量は、広範に変動しうる。個々の成分の最適量は、例えば、選択した特定のポリコサノールの1以上の物理的・化学的性質、例えば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などに左右される。

【0106】

好ましくは、少なくとも1種のポリコサノールの濃度は、ポリコサノールと少なくとも1種の表面安定剤をあわせた合計重量（その他の添加剤は含まない）に基づき、約99.5重量%～約0.001重量%、好ましくは約95%重量～約0.1重量%、好ましくは約90重量%～約0.5重量%の範囲で変動しうる。用量および費用効率の観点からすれば、活性成分のより高い濃度が一般的に好適である。

30

【0107】

好ましくは、少なくとも1種の表面安定剤の濃度は、ポリコサノールと少なくとも1種の表面安定剤をあわせた合計乾燥重量（その他の添加剤は含まない）に基づき、約0.5重量%～約99.999重量%、約5.0重量%～約99.9重量%、または約10重量%～約99.5重量%の範囲で変動しうる。

【0108】

本明細書において、活性成分と安定剤の有効な比の例は、ポリコサノールと少なくとも1種の表面安定剤をあわせた合計乾燥重量（その他の添加剤は含まない）に基づき、好ましくは約1：1、好ましくは約2：1、好ましくは約3：1、好ましくは約4：1、好ましくは約5：1、好ましくは約6：1、好ましくは約7：1、好ましくは約8：1、好ましくは約10：1である。

40

【0109】

III．ナノ粒子ポリコサノール組成物の製造方法

ナノ粒子ポリコサノール組成物は、例えば、微粉碎、均質化、または沈殿方法といった当技術分野で公知の適当な方法を用いて製造することができる。ナノ粒子組成物の製造方法の例は、「689特許に記載されている。また、ナノ粒子組成物の製造方法は、以下に示す文献にも記載されている：米国特許第5,518,187号（“Method of Grinding Pharmaceutical Substances”に関する）；米国特許第5,718,388号（“Continuous Method of Grind

50

ing Pharmaceutical Substances”に関する）；米国特許第5,862,999号（“Method of Grinding Pharmaceutical Substances”に関する）；米国特許第5,665,331号（“Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers”に関する）；米国特許第5,662,883号（“Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers”に関する）；米国特許第5,560,932号（“Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents”に関する）；米国特許第5,543,133号（“Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles”に関する）；米国特許第5,534,270号（“Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles”に関する）；米国特許第5,510,118号（“Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles”に関する）；ならびに米国特許第5,470,583号（“Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation”に関する）（これら文献のすべてを、参考により本明細書に組み入れるものとする）。 10

【0110】

得られたナノ粒子ポリコサノール組成物または分散液は、以下のような固体または液体投与製剤として使用することができる：分散液剤、ゲル剤、エーロゾル剤、軟膏剤、クリーム剤、制御放出製剤、速溶融製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセル剤、遅延放出製剤、長期放出製剤、パルス放出製剤、即時放出と制御放出の混合製剤など。本発明による新規ポリコサノール組成物の分散体の固体剤形は、米国特許第6,375,986号に記載されるようにして製造することができる。 20

【0111】

A．ナノ粒子ポリコサノール分散液を得るための微粉碎

ナノ粒子ポリコサノール分散液を得るためのポリコサノールの微粉碎は、ポリコサノールが溶解しにくい液体分散媒にポリコサノール粒子を分散させてから、粉碎媒体の存在下で機械的手段を用いることにより、ポリコサノールの粒径を所望の有効平均粒径にまで微細化することを含む。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うる。 20

【0112】

ポリコサノール粒子は、少なくとも1種の表面安定剤の存在下で微細化することが好ましい。あるいは、粉碎後、ポリコサノール粒子を1種以上の表面安定剤と接触させることもできる。粉碎工程中に、希釈剤など、その他の化合物をポリコサノール／表面安定剤組成物に添加してもよい。分散液は、連続的またはバッチ方式のいずれでも製造することができる。 30

【0113】

B．ナノ粒子ポリコサノール組成物を得るための沈殿

所望のナノ粒子ポリコサノール組成物を形成する別の方法は、マイクロプレシピテーションによるものである。これは、1種以上の表面安定剤と、1種以上のコロイド安定性増強界面活性剤（毒性溶剤または溶解した重金属不純物を一切含まない）の存在下で、難溶性活性薬剤の安定な分散液を調製する方法である。このような方法は、例えば、以下に示すステップを含む：(1)好適な溶剤にポリコサノールを溶解させ；(2)少なくとも1種の表面安定剤を含む溶液に、ステップ(1)で得られた処方物を添加し；(3)好適な非溶剤を用いて、ステップ(2)で得られた処方物を沈殿させる。この方法に続いて、塩が形成されている場合には、分散液の透析または透析濾過(ダイアフィルトレーション)によりこのような塩をすべて除去して、通常の手段により濃縮を実施することもできる。 40

【0114】

C．ナノ粒子ポリコサノール組成物を得るための均質化

ナノ粒子活性薬剤組成物を製造するための均質化方法の例が、米国特許第5,510,118号（“Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles”に関する）に記載されている。このような方法は、ポリコサノールが溶解しにくい液体分散媒 50

にポリコサノール粒子を分散させた後、この分散液を均質化に供すことにより、ポリコサノールの粒径を所望の有効平均粒径にまで微細化することを含む。ポリコサノール粒子は、1種以上の表面安定剤の存在下で粉碎することが好ましい。あるいは、粉碎前または後のいずれかに、1種以上の表面安定剤と、ポリコサノール粒子を接触させることもできる。粉碎工程の前、工程中もしくは後に、希釈剤など、その他の化合物をポリコサノール／表面安定剤組成物に添加することができる。分散液は、連続的またはバッチ方式のいずれでも製造することができる。

【0115】

IV. 本発明のポリコサノール組成物を使用する方法

本発明のポリコサノール組成物は、通常の手段により、例えば、限定するものではないが、好ましくは経口、直腸、眼、非経口（例：静脈内、筋内、もしくは皮下）、槽内、肺、腔内、腹腔内、局所（例：粉末剤、軟膏剤もしくは液滴剤）に、あるいは、口腔または鼻腔内スプレーとして被験者に投与することができる。本明細書で用いる用語「被験者」とは、動物、好ましくは哺乳動物（ヒトまたは非ヒト）を意味する。用語「患者」および「被験者」は、置き換え可能に用いることができる。

【0116】

本発明は、所望の治療効果を達成しながら、被験者のポリコサノールの血漿レベルを延長させる方法を提供する。ある態様において、このような方法は、有効量のポリコサノールを含む本発明の組成物を被験者に経口投与することを含む。

【0117】

ある態様では、本発明の組成物は、本明細書に記載しあつ当技術分野で知られている上昇したおよび／または制御されないコレステロール代謝と直接または間接的に関連する状態を治療するのに有用である。

【0118】

非経口注射に適した組成物は、生理的に許容される無菌の水性または非水性溶液、分散液、懸濁液もしくは乳濁液、ならびに無菌の注射用溶液または分散液に再調製するための無菌の粉末を含むことができる。好適な水性または非水性担体、希釈剤、溶剤もしくはビヒクルの例として、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）、これら的好適な混合物、植物油（例えば、オリーブ油）、ならびに注射用有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）が挙げられる。例えば、レシチンのようなコーティングの使用により、分散液の場合には要求される粒径の維持により、また、界面活性剤の使用により、適切な流動性を維持することができる。

【0119】

また、ナノ粒子ポリコサノール組成物には、補助剤、例えば、防腐剤、潤滑剤、乳化剤および分散助剤を含有させてよい。各種の抗菌薬および抗真菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などにより微生物の増殖を確実に阻止することができる。また、等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウムなどを含有させるのが望ましいこともある。注射用の医薬形態の吸収は、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の吸収遅延剤の使用により、長時間持続させることができる。

【0120】

経口投与用の固体剤形として、限定するものではないが、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤、カプレット剤、および顆粒剤が挙げられる。このような固体剤形の場合、活性薬剤（すなわち、本発明の組成物）を以下に挙げるものの少なくとも1つと混合する：(a) 1種以上の不活性賦形剤（または担体）、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム；(b) 充填剤または增量剤、例えば、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；(c) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネット、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ゴム；(d) 保湿剤、例えば、グリセロール；(e) 崩壊剤、例えば、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、および炭酸ナトリウム；(f) 溶解遅延剤、例えば、パラフィン；(g) 吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物

10

20

30

40

50

; (h) 湿潤剤、例えば、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；(i) 吸着剤、例えば、カオリンおよびベントナイト；ならびに(j) 滑沢剤、例えば、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、もしくはそれらの混合物。また、カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合には、剤形に緩衝剤を含有させてもよい。

【0121】

経口投与用の液体剤形として、薬学的に許容される分散液剤、乳濁液剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が挙げられる。活性薬剤に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般に用いられる不活性希釈剤、例えば、水またはその他の溶剤、可溶化剤、および乳化剤を含有してもよい。乳化剤の例を以下に挙げる：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、油（例えば、綿実油、粉碎堅果油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、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、またはこれら物質の混合物など。

【0122】

前記の不活性希釈剤以外に、本発明の組成物は、湿潤剤、乳化および懸濁剤、甘味料、香味料、ならびに香料などの補助剤を含んでもよい。

【0123】

本発明のポリコサノール組成物の有効量は経験に基づき決定することができ、純粋な形態で、あるいは、次のような形態が存在するのであれば、薬学的に許容される塩、エステル、もしくはプロドラッグの形で使用することができる。本発明のナノ粒子組成物中のポリコサノールの実際の投与レベルは、特定の組成物、投与方法および治療される症状について所望の治療応答を達成するのに有効なポリコサノールの量を得るために変動しうる。したがって、選択する投与レベルは、所望の治療効果、投与経路、投与したポリコサノールの効力、所望する治療期間、ならびにその他の要因に左右される。

【0124】

投与単位組成物は、1日当たりの用量を構成するのに用いられる量を複数回に分けた量を含むものであります。しかし、特定の患者に対する具体的投与レベルは、以下に挙げるものを含む様々な要因に左右される：達成しようとする細胞または生理学的応答の種類および程度；使用する特定の薬剤または組成物の活性；使用する特定の薬剤または組成物；患者の年齢、体重、健康状態全般、性別、食事；投与回数および投与経路、ならびに薬剤の排出率；治療期間；特定の薬剤と組み合わせて、または同時に用いられる薬物；ならびに医療分野でよく知られている同様の要因。

【0125】

V. ポリコサノールの組合せ

本発明のポリコサノール組成物はまた、(1) 脂質代謝異常、高脂血症、高コレステロール血症、心血管疾患、高トリグリセリド血症、冠状動脈性心疾患、末梢血管疾患（症候性頸動脈疾患を含む）、または関連状態の治療に；(2) 一次高コレステロール血症または混合脂質代謝異常（Fredrickson IIaおよびIIb型）を有する成体患者においてLDL-C、総C、トリグリセリド、および／またはアポBを低下させるための食事の補助療法として；(3) 高トリグリセリド血症（Fredrickson IVおよびV型高脂血症）を有する成体患者を治療するための食事の補助療法として；(4) 膣炎の治療に；(5) 再狭窄の治療に；および／または(6) アルツハイマー病の治療に有用な、治療に有効な量の少なくとも1種の他の非ポリコサノール活性薬剤と組み合わせて本発明の方法に従って投与されるとき、特に有用である。

【0126】

本発明において有用な非ポリコサノール化合物の例として、例えば、コレステロール低下剤、アルカノイルL-カルニチン、抗高血圧薬、スタチン、ステロール、および／またはスタノールが挙げられる。

【0127】

10

20

30

40

50

有用なコレステロール低下剤は当業者によく知られており、限定するものではないが、ACE阻害剤、ニコチン酸、ナイアシン、胆汁酸抑制薬、フィブラーート、ビタミン、魚油のような脂肪酸誘導体、ポリコシノールのような長鎖植物エキスアルコール、エゼチミブ、およびセルロースが含まれる。

【0128】

有用なアルカノイルL-カルニチンには、限定するものではないが、アセチルL-カルニチン、プロピオニルL-カルニチン、ブチリルL-カルニチン、バレリルL-カルニチン、およびイソバレリルL-カルニチン、またはその薬理学的に許容される塩が含まれる。

【0129】

有用な抗高血圧薬には、限定するものではないが、利尿薬（「ウォーターピル」）、遮断薬、遮断薬、遮断薬、交感神経抑制薬、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、カルシウムチャンネル遮断薬、およびアンギオテンシン受容体遮断薬（正式な医学的名称はアンギオテンシン-2-受容体拮抗薬、略して「サルタン」として知られる）が含まれる。

【0130】

有用なスタチンには、限定するものではないが、アトルバスタチン(Lipitor(登録商標)(米国特許第4,681,893号)、ならびに他の6-[2-(置換ピロール-1-イル)アルキル]ピラン-2-オンおよび誘導体(米国特許第4,647,576号に開示される)；フルバスタチン(Lescol(登録商標))(米国特許第5,354,772号)；ロバスタチン(米国特許第4,231,938号)；プラバスタチン(米国特許第4,346,227号)；シンバスタチン(米国特許第4,444,784号)；ベロスタチン；フルインドスタチン(Sandoz XU-62-320)；メバロノラクトン誘導体のピラゾール類似体(PCT出願WO 86/03488に開示される)；リバスタチンおよび他のピリジルジヒドロキシヘプテン酸(ヨーロッパ特許第491226A号に開示される)；Searle's SC-45355(3-置換ペンタンジオン酸誘導体)；ジクロロアセテート；メバロノラクトンのイミダゾール類似体(PCT出願WO 86/07054に開示される)；3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-プロパン-ホスホン酸誘導体(フランス国特許第2,596,393号に開示される)；2,3-ジ置換ピロール、フランおよびチオフェン誘導体(ヨーロッパ特許出願第0221025号に開示される)；メバロノラクトンのナフチル類似体(米国特許第4,686,237号に開示される)；オクタヒドロナフタレン(例えば米国特許第4,499,289号に開示されるもの)；メビノリン(ロバスタチン)のケト類似体(ヨーロッパ特許出願第0,142,146 A2号に開示される)；ホスフィン酸化合物；ならびにその他のHMG CoAレダクターゼ阻害剤が含まれる。

【0131】

有用なステロールおよび/またはスタノールには、限定するものではないが、植物ステロール、植物ステロールエステル、魚油、シトステロール、シトスタノール、フィトステロール、カンペスタノール、スチグマステロール、コプロスタノール、コレスタノール、および-シトステロールが含まれる。

【0132】

「スタノール」という用語は当業者によく知られており、一般には飽和パーアヒドロシクロペニタノフェナントレン環系を有しあつ1個以上のOH置換基をもつ化合物をさす。本明細書中で用いる「スタノール」とは、植物スタノールエステルを意味し、これはLDLコレステロールを低下させる働きがある食物成分である。植物スタノールは当業者に公知の方法で植物の天然物質から誘導される。

【実施例】

【0133】

以下に挙げる実施例により本発明を説明する。しかし、本発明は、これらの実施例に記載される具体的条件または詳細事項に制限されるものではないことを理解すべきである。本明細書全体を通して、一般に入手可能な文献(例えば、米国特許など)を参照する場合には、これらの文献は例外なくすべて、参照により本明細書に組み入れるものとする。

【0134】

以下に挙げる実施例において、粒径はHoriba LA-910レーザー散乱粒径分布アナライザ

10

20

30

40

50

(Horiba Instruments, Irvine, CA)を用いて測定した。粒子の平均およびD₉₀（分布の90%がこれより小さいことを示す粒径）は重量分布から得られる。全ての製剤を重量% (w/w)で示す。

【0135】

実施例 1

この実施例の目的は、ポリコサノールの安定したナノ粒子分散液をもたらす製剤を確認することであった。

【0136】

小さい粒径を有する安定した分散液をもたらす製剤を得ることは、簡単なことではなく、徹底的な実験が必要である。

10

【0137】

OCTA-60 (製剤A)およびOCTA-95 (製剤B)と称する2つの等級のポリコサノールを評価した。1-オクタコサノールの含量は製剤Aでは約60%、製剤Bでは約95%である。両方とも、1-オクタコサノール、1-トリアコントノール、1-ドトリアコントノール、1-ヘキサコサノール、および1-ヘプタコサノールのような長鎖脂肪族アルコールを合計約97~98%含有する。

【0138】

ポリコサノールはGaruda International社 (Lemon Cove, CA) から購入したが、ここで用いる各製品の規格は上記会社のウェブサイト<http://www.garudaint.com/>から入手可能である。

20

【0139】

製剤Aは、5% (w/w)のポリコサノールOCTA-60および1% (w/w)のTween (登録商標) 80を含み、製剤Bは5% (w/w)のポリコサノールOCTA-95および1% (w/w)のTween (登録商標) 80を含み、これらを、Polymill (登録商標) 500型の500 μm粉碎媒体を用いて150ccバッヂ型チャンバーを備えたDYNO (登録商標) -Mill KDL (Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basel, スイス)で10にて6.5~7時間それぞれ処理した。

【0140】

製剤AおよびBのポリコサノールの粒径を、Horiba LA-910レーザー散乱粒径分布アナライザ (Horiba Instruments, Irvine, CA)を用いて測定した。ポリコサノール粒子の平均およびD₉₀を重量分布から得た。結果を以下の表1に示す。

30

【表1】

表1

活性成分	安定剤	回収時の粒径		25°Cで2週間後の粒径		1分の音波処理
		平均 (nm)	D90 (nm)	平均 (nm)	D90 (nm)	
A. 5% ポリコサノール OCTA-60	1.0% Tween® 80 (ポリソルベート 80)	292,000 317	579,000 496	710 317	998 998	N Y
B. 5% ポリコサノール OCTA-95	1.0% Tween® 80 (ポリソルベート 80)	240 236	368 362	245 221	385 342	N Y

【0141】

これらの結果から、より純度の高い製品であるOCTA-95は、音波処理の前および後の粒径により示されるように、より安定した分散液をもたらすことが明らかである。しかし、OCTA-60製剤は初期には凝集しやすいようであるが、エージング後にはより安定な分散液

50

となることに注目すべきである。したがって、両タイプのポリコサノールとも本発明のナノ粒子ポリコサノール組成物に適している。

【 0 1 4 2 】

当業者には、本発明の精神または範囲を逸脱することなく、本発明の方法および組成物に様々な改変および変更を実施できることが明らかであろう。したがって、本発明の改変および変更が添付の特許請求の範囲およびそれらの均等物に含まれる限り、本発明はこのような改変および変更を包含するものとする。

フロントページの続き

(51)Int.CI.		F I
A 6 1 K	47/24	(2006.01) A 6 1 K 47/24
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	47/36	(2006.01) A 6 1 K 47/36
A 6 1 P	3/06	(2006.01) A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	9/00	(2006.01) A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01) A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	25/28	(2006.01) A 6 1 P 25/28

(72)発明者 クライン , ローラ , ジェイ .

アメリカ合衆国 19438 ペンシルバニア州 , ハーレイスヴィル , フォーン ドライブ 20
0

(72)発明者 リヴァーシッジ , ゲイリー , ジー .

アメリカ合衆国 19380 ペンシルバニア州 , ウエスト チェスター , コルウィン テラス
258

(72)発明者 ライド , ニールズ , ピー .

アメリカ合衆国 19355 ペンシルバニア州 , マルヴァーン , ロイド アベニュー 54

審査官 清野 千秋

(56)参考文献 特表2000-516244 (JP, A)

特開昭62-099334 (JP, A)

米国特許第04420329 (US, A)

国際公開第00/078697 (WO, A1)

特開平04-295420 (JP, A)

特表2002-538199 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.CI., DB名)

A61K 31/045

A61K 9/00

A61K 47/00