

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4865990号
(P4865990)

(45) 発行日 平成24年2月1日(2012.2.1)

(24) 登録日 平成23年11月18日(2011.11.18)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/57 (2006.01)
A 6 1 K 9/14 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 K 47/12 (2006.01)
A 6 1 K 47/14 (2006.01)

F I
A 6 1 K 31/57
A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/14

請求項の数 30 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-583377 (P2003-583377)	(73) 特許権者	500370883
(86) (22) 出願日	平成15年4月14日 (2003.4.14)		エラン ファーマ インターナショナル、 リミティド
(65) 公表番号	特表2005-527584 (P2005-527584A)		アイルランド国、カウンティ ウェストミ ス、アスロン、モンクスランド
(43) 公表日	平成17年9月15日 (2005.9.15)	(74) 代理人	100102978
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/011277		弁理士 清水 初志
(87) 国際公開番号	W02003/086354	(74) 代理人	100119507
(87) 国際公開日	平成15年10月23日 (2003.10.23)		弁理士 刑部 俊
審査請求日	平成18年4月12日 (2006.4.12)	(74) 代理人	100128048
(31) 優先権主張番号	60/371,680		弁理士 新見 浩一
(32) 優先日	平成14年4月12日 (2002.4.12)	(74) 代理人	100129506
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小林 智彦
(31) 優先権主張番号	60/430,348	(74) 代理人	100130845
(32) 優先日	平成14年12月3日 (2002.12.3)		弁理士 渡邊 伸一
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
前置審査			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ナノ粒子メゲストロール製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) メゲストロール、酢酸メゲストロール、もしくはその塩の粒子；および

(b) 該粒子の表面に結合した少なくとも 1 種の表面安定剤；

を含んでなり、

該表面安定剤は分子間架橋がなく、メゲストロール粒子が2,000 nm以下の有効平均粒径を有し、

該少なくとも 1 種の表面安定剤が、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、酢酸ビニルとビニルピロリドンのコポリマー、ドクセートナトリウム、チロキサポール、リゾチーム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマーからなる群から選ばれる、

メゲストロールナノ粒子組成物。

【請求項 2】

前記メゲストロールが、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 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記ナノ粒子状メゲストロール粒子の有効平均粒径が、1,900nm以下である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記組成物が、経口、肺、直腸、眼、結腸、非経口、槽内、腔内、腹腔内、局所、口腔、鼻内、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、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、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、速溶製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセル剤、遅延放出製剤、徐放製剤、パルス放出製剤、並びに、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投与形態に製剤化される、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、もしく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】

前記メゲストロールが、メゲストロールと少なくとも 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、99.5 重量 % ~ 0.001 重量 % の量で存在する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 種の表面安定剤が、メゲストロールと少なくとも 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、0.5 重量 % ~ 99.999 重量 % の量で存在する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

20

一次および二次表面安定剤を含めて、少なくとも 2 種の表面安定剤を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

少なくとも 1 種の二次表面安定剤が、メゲストロールと少なくとも 1 種の一次表面安定剤と少なくとも 1 種の二次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、0.01 重量 % ~ 99 重量 % の量で存在する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

メゲストロールの量が、3 重量 % である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

30

メゲストロールの量が、5 重量 % である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

メゲストロールの量が、9 重量 % である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

表面安定剤として、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびジオクチルスルホコハク酸ナトリウムをさらに含む、請求項 11 ~ 13 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 15】

さらに、2 ミクロンより大きい有効平均粒径を有するメゲストロール組成物を含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 16】

2 ミクロン以下の有効平均粒径を有する少なくとも 1 種の別のナノ粒子メゲストロール組成物をさらに含み、その際、この別のナノ粒子メゲストロール組成物の有効平均粒径が、請求項 1 に記載のナノ粒子メゲストロール組成物の有効平均粒径とは異なる、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 17】

少なくとも 1 種の非メゲストロール活性薬剤をさらに含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

50

前記活性薬剤が、アミノ酸、タンパク質、ペプチド、ヌクレオチド、抗肥満薬、栄養補助食品、サプリメント、中枢神経系刺激薬、カロチノイド、コルチコステロイド、エラストーゼ阻害剤、抗真菌薬、アルキルキサンチン、腫瘍治療薬、制吐薬、鎮痛薬、オピオイド、解熱薬、心臓血管薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質、抗凝固薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、鎮痙薬、抗ヒスタミン薬、抗高血圧薬、抗ムスカリン薬、抗ミコバクテリウム薬、抗腫瘍薬、免疫抑制薬、抗甲状腺薬、抗ウイルス薬、抗不安薬、鎮静薬、収れん薬、アドレナリン受容体遮断剤、アドレナリン受容体遮断剤、血液製剤、代用血液、強心薬、造影剤、コルチコステロイド、咳抑制薬、診断薬、診断イメージング薬、利尿薬、ドーパミン作用薬、止血薬、免疫薬、脂質調節薬、筋弛緩薬、副交感神経作用薬、上皮小体カルシトニンおよびピホスホネート、プロスタグランジン、放射性薬品、性ホルモン、抗アレルギー薬、興奮薬、食欲抑制薬、交感神経作用薬、甲状腺薬、血管拡張薬、血管調節薬、キサンチン、Mu受容体アンタゴニスト、受容体アンタゴニスト、非麻酔性鎮痛薬、モノアミン取込み阻害剤、アデノシン調節薬、カンナビノイド誘導体、サブスタンスPアンタゴニスト、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、並びにナトリウムチャンネル遮断薬からなる群より選択される、請求項 17 に記載の組成物。

10

【請求項 19】

前記栄養補助食品が、ルテイン、葉酸、脂肪酸、果物エキス、野菜エキス、ビタミンサプリメント、ミネラルサプリメント、ホスファチジルセリン、リボ酸、メラトニン、グルコサミン/コンドロイチン、アロエベラ、グーグル (Guggul)、グルタミン、アミノ酸、緑茶、リコペン、食品添加物、ハーブ、植物栄養素、抗酸化剤、果物のフラボノイド成分、マツヨイグサの油、フラックス・シード、魚油、および海洋動物油からなる群より選択される、請求項 18 に記載の組成物。

20

【請求項 20】

少なくとも1種の非メゲストロール活性薬剤が、2ミクロン以下の有効平均粒径を有する、請求項 17、18 または 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

少なくとも1種の非メゲストロール活性薬剤が、2ミクロンより大きい有効平均粒径を有する、請求項 17、18 または 19 に記載の組成物。

【請求項 22】

投与時に、メゲストロール粒子が、2ミクロン以下の粒径を有するように、前記組成物が再分散する、請求項 1 ~ 21 のいずれか1項に記載の組成物。

30

【請求項 23】

メゲストロール粒子が、2ミクロン以下の粒径を有するように、前記組成物が生物関連媒体中に再分散する、請求項 1 ~ 22 のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 24】

絶食状態に対して、摂食状態で投与したときの前記ナノ粒子メゲストロール組成物の吸収差が、100%以下である、請求項 1 ~ 23 のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 25】

絶食状態に対して、摂食状態で投与したときの前記ナノ粒子メゲストロール組成物の T_{max} 差が、100%以下である、請求項 1 ~ 24 のいずれか1項に記載の組成物。

40

【請求項 26】

投与後、前記組成物が、5時間以下の T_{max} を有する、請求項 1 ~ 25 のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記組成物が、投与後3時間以下の T_{max} を示す、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

絶食状態に対して、前記組成物を摂食状態で投与したときの吸収差が、35%以下、請求項 1 ~ 27 のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 29】

175 mPa s ~ 1 mPa s の粘度を有する、請求項 1 ~ 28 のいずれか1項に記載の組成物。

50

【請求項 3 0】

少なくとも 1 種の表面安定剤が、チロキサポール、リゾチーム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびラウリル硫酸ナトリウムの組合せ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびジオクチルスルホコハク酸ナトリウムの組合せ、およびヒドロキシプロピルセルロースおよびラウリル硫酸ナトリウムの組合せ、からなる群から選ばれる、請求項 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、メゲストロールと、好ましくは、該薬物の表面に結合した少なくとも 1 種の表面安定剤を含むナノ粒子組成物に関する。このナノ粒子状メゲストロール粒子は、約 2,000 nm 以下の有効平均粒径を有する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

A . ナノ粒子組成物に関する背景

最初に米国特許第 5,145,684 号 (「684 特許」) に記載されたナノ粒子組成物は、非架橋表面安定剤を表面に吸着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。‘684 特許には、メゲストロールのナノ粒子組成物については記載されていない。

【0 0 0 3】

ナノ粒子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” ; 米国特許第 5,718,388 号、 “Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances” ; 並びに米国特許第 5,510,118 号、 “Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles” 。

【0 0 0 4】

ナノ粒子組成物はまた、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” ; 第 5,302,401 号、 “Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization” ; 第 5,318,767 号、 “X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging” ; 第 5,326,552 号、 “Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants” ; 第 5,328,404 号、 “Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates” ; 第 5,336,507 号、 “Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation” ; 第 5,340,564 号、 “Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability” ; 第 5,346,702 号、 “Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization” ; 第 5,349,957 号、 “Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles” ; 第 5,352,459 号、 “Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization” ; 第 5,399,363 号および第 5,494,683 号、両者とも “Surface Modified Anticancer Nanoparticles” ; 第 5,401,492 号、 “Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents” ; 第 5,429,824 号、 “Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer” ; 第 5,447,710 号、 “Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants” ; 第 5,451,393 号、 “X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging” ; 第 5,466,440 号、 “Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays” ; 第 5,470,583 号、 “Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation” ; 第 5,472,683 号、 “Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging” ; 第 5,500,204 号、 “Nanoparticulate Dia

10

20

30

40

50

gnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging” ; 第5,518,738号、“Nanoparticulate NSAID Formulations” ; 第5,521,218号、“Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents” ; 第5,525,328号、“Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging” ; 第5,543,133号、“Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles” ; 第5,552,160号、“Surface Modified NSAID Nanoparticles” ; 第5,560,931号、“Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids” ; 第5,565,188号、“Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles” ; 第5,569,448号、“Sulfated Non-ionic Block Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions” ; 第5,571,536号、“Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids” ; 第5,573,749号、“Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging” ; 第5,573,750号、“Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents” ; 第5,573,783号、“Redispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats” ; 第5,580,579号、“Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide) Polymers” ; 第5,585,108号、“Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays” ; 第5,587,143号、“Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions” ; 第5,591,456号、“Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer” ; 第5,593,657号、“Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers” ; 第5,622,938号、“Sugar Based Surfactant for Nanocrystals” ; 第5,628,981号、“Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents” ; 第5,643,552号、“Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging” ; 第5,718,388号、“Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances” ; 第5,718,919号、“Nanoparticles Containing the R(-)Enantiomer of Ibuprofen” ; 第5,747,001号、“Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions” ; 第5,834,025号、“Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions” ; 第6,045,829号、“Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers” ; 第6,068,858号、“Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers” ; 第6,153,225号、“Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen” ; 第6,165,506号、“New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen” ; 第6,221,400号、“Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors” ; 第6,264,922号、“Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions” ; 第6,267,989号、“Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions” ; 第6,270,806号、“Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions” ; 第6,316,029号、“Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form” ; 第6,375,986号、“Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate” ; 第6,428,814号、“Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers” ; 第6,431,478号、“Small Scale Mill” ; 並びに第6,432,381号、“Methods for Targeting Drug Delivery to the Upper and/or Lower Gastrointestinal Tract”。

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”には、ナノ粒子組成物が記載されており、この文献は本明細書に参照により具体的に組み込まれる。

【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”；第4,826,689号、“Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds”；第4,997,454号、“Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds”；第5,741,522号、“Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods”；並びに第5,776,496号、“Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter”。

10

【0006】

B. メゲストロールに関する背景

酢酸メゲストロールは、17-アセチルオキシ-6-メチルプレグナ-4,6-ジエン-3,20-ジオンとして知られ、プロゲステロンに類似したプロゲステロン様効果を有する合成プロゲスチンである。これは、流産、子宮内膜症、並びに月経障害に用いられる。これはまた、乳癌、避妊、並びに閉経後の女性におけるホルモン補充療法など、様々な状態に用いられている。また、酢酸メゲストロールは、多くの場合、HIVるいそう(wasting)、癌るいそうのような、るいそう状態、あるいは食欲不振にある患者の食欲増進剤として処方される。エチニルエストラジオールと組み合わせると、経口避妊薬として作用する。これはまた、去勢後の被験者にも投与される。

20

【0007】

酢酸メゲストロールは、Par Pharmaceuticals, Inc.から市販されており、また、Bristol Myers Squibb Co.から商標Megace（登録商標）として市販されている。市販されている典型的な製剤は、比較的容積が大きい。例えば、Par Pharmaceuticals, Inc.の酢酸メゲストロール経口懸濁液は、1 ml当たり40 mgの超微粉碎した酢酸メゲストロールを含んでおり、パッケージ挿入物では、成人の最初の用量として、1日当たり800mgの酢酸メゲストロール経口懸濁液（20 mL / 日）を推奨している。酢酸メゲストロールの市販製剤は、非常に粘稠な懸濁液であり、口内およびあらゆる管における滞留時間が比較的長い。非常に粘稠な物質は患者集団、特に、るいそう患者および挿管されている患者には十分に許容されない。

30

【0008】

Pharmaceutical Resources, Inc.（スプリングバレー、NY）に譲渡された米国特許第6,028,065号、“Flocculated Suspension of Megestrol Acetate”には、水中の安定な凝集懸濁液の形態をした経口医薬超微粉碎酢酸メゲストロール組成物が記載されている。この組成物は、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロールおよびソルビトールからなる群より選択される少なくとも1種の化合物と、界面活性剤を含むが、その際、ポリソルベートとポリエチレングリコールは同時に存在しない。Pharmaceutical Resources, Inc.に譲渡された米国特許第6,268,356号、“Flocculated Suspension of Megestrol Acetate”には、米国特許第6,028,065号の組成物を投与することを含む腫瘍の治療方法が記載されている。

40

【0009】

メゲストロール製剤を開発したもう一つの会社は、Eurand（ミラノ、イタリア）である。Eurandの製剤は、バイオアベイラビリティが増加した酢酸メゲステロールの改変形態である。Eurandは、難溶性薬物を構造的に改変することにより、そのバイオアベイラビリティを増加した。www.eurand.comを参照されたい。酢酸メゲステロールに関し、Eurandはその「バイオリイズ（Biorise）」法を用いている。この方法では、結晶格子を物理的に破壊することによって「新しい物理的・化学種（New Physical Entity）（NPE）」を生成する。これによって、薬物ナノ結晶および／または非晶質薬物が形成され、次に、これを

50

生物学的に不活性な担体で安定化させる。Eurandは、次の３種の担体を用いている：膨潤性マイクロ粒子、複合膨潤性マイクロ粒子、およびシクロデキストリン。例えば、<http://www.eurand.com/page.php?id=39>を参照されたい。このような送達系は、活性薬剤の結晶構造の「破壊」が活性薬剤の活性を改変しうるため、望ましくない。活性薬剤の構造を改変しない薬物送達系が好ましい。

【 0 0 1 0 】

プロゲステンのなかでも、酢酸メゲステロールは、親ホルモンと比較して、第１通過（肝）代謝が低いことから、経口投与することができる数少ないものの一つである。加えて、子宮内膜および膣に対する作用が小さいために、避妊薬として19-nor化合物より優れていると言われている。Stedman's Medical Dictionary, 第25版、第935頁（Williams & Wilkins, MD 1990）を参照されたい。

10

【 0 0 1 1 】

当技術分野では、これまでのマイクロ粒子メゲステロール製剤と比較して、バイオアベイラビリティが高く、ばらつきが少なく、かつ／または粘度が低いメゲステロール製剤が要求される。本発明はこの要求を満たすものである。

【発明の開示】

【 0 0 1 2 】

発明の概要

本発明は、ナノ粒子メゲステロール組成物に関する。この組成物は、メゲステロールと、好ましくは、メゲステロール粒子の表面に結合した少なくとも１種の表面安定剤を含む。このナノ粒子状メゲステロール粒子は、約2,000 nm以下の有効平均粒径を有する。

20

【 0 0 1 3 】

本発明の別の態様は、本発明のナノ粒子メゲステロ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、メゲステロール、少なくとも１種の表面安定剤、および薬学的に許容される担体、並びに所望の添加剤を含む。

【 0 0 1 4 】

本発明はさらに、本発明のナノ粒子メゲステロール組成物の製造方法も開示する。この方法は、ナノ粒子メゲステロール組成物が得られるのに十分な時間および条件下で、メゲステロール粒子と少なくとも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、メゲステロール粉碎の前、最中または後のいずれかにメゲステロールと接

30

【 0 0 1 5 】

本発明はまた、子宮内膜症、月経困難、多毛病、子宮出血、腫瘍性疾患のような病状、食欲増進方法、避妊、ホルモン補充療法、並びに去勢後の患者の治療を目的とする、本発明のナノ粒子組成物を用いた治療方法に関する。このような方法は、治療に有効な量の本発明のナノ粒子メゲステロール組成物を患者に投与することを含む。

【 0 0 1 6 】

最後に、本発明は、酢酸メゲステロールの従来形態と比べて、物理的（粘性）および薬物動態プロファイル（少ないばらつきなど）が改善された酢酸メゲステロール組成物に関する。

40

【 0 0 1 7 】

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するものである。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。

【 0 0 1 8 】

本発明の詳細な説明

本発明は、約２ミクロン以下の有効平均粒径を有するメゲステロール粒子を含むナノ粒子活性組成物に関する。上記組成物は、メゲステロールと、好ましくは、薬剤の表面に結合した少なくとも１種の表面安定剤を含む。

50

【 0 0 1 9 】

‘ 684特許に教示されているように、表面安定剤と活性薬剤のすべての組み合わせが、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、安定なナノ粒子メゲストロール組成物を製造できることがみいだされた。

【 0 0 2 0 】

例えば、表面安定剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) およびラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含むナノ粒子メゲストロール組成物は、胃の生理的pHを模倣する電解質液体中で安定した状態を維持した。HPMCおよびSLSを含むナノ粒子メゲストロール組成物は、40 以下の温度で数週間にわたり、最小限の粒径増加があるだけで、安定している。加えて、表面安定剤としてヒドロキシプロピルセルロース (HPC) とジオクチルスルホコハク酸ナトリウム (DOSS) を含む、または表面安定剤としてHOMCとDOSSを含む、または表面安定剤としてポリビニルピロリドン (PVP) とDOSSを含む、または表面安定剤としてPlasdone (登録商標) S630とDOSSを含むナノ粒子メゲストロール組成物はそれぞれ、電解質液体中で安定しており、5 で4週間にわたり許容可能な物理的安定性を示した (Plasdone (登録商標) S630 (ISP) は、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマーである)。さらに、ナノ粒子メゲストロール / HPMC / SLSおよびナノ粒子メゲストロール / HPMC / DOSS組成物も25 および40 で4週間にわたり許容可能な物理的安定性を示した。

10

【 0 0 2 1 】

本発明のナノ粒子メゲストロール組成物の利点を以下に挙げるが、これらに限定されるわけではない：(1) 低粘度の液体ナノ粒子メゲストロール投与形態；(2) 低粘度の液体ナノ粒子メゲストロール組成物の場合、製剤が軽い (これまでより飲みやすく消化しやすい) という認識のために被験者のコンプライアンスが向上する；(3) 低粘度の液体ナノ粒子メゲストロール組成物の場合、カップまたは注射器を用いることができるため、投薬が容易である；(4) 作用開始が速い；(5) 従来の微晶質形態のメゲストロールに比べ、同じ薬理学的効果を得るのに必要なメゲストロールの用量が少ない；(6) 従来の微晶質形態のメゲストロールに比べ、バイオアベイラビリティが高い；(7) 摂食および絶食状態で投与する際、ナノ粒子メゲストロールの薬物動態プロファイルが実質的に同様である；(8) 摂食および絶食状態で投与する際の、ナノ粒子メゲストロールの生物学的等価性；(9) 投与後、本発明の組成物に存在するナノ粒子メゲストロールの再分散性；(10) 生体付着性ナノ粒子メゲストロール組成物；(11) 薬物動態プロファイルの向上、例えば、より速いメゲストロール吸収、メゲストロール吸収の増加、並びに投与後の血液中のメゲストロール滞留時間の増加；(12) ナノ粒子メゲストロール組成物をその他の活性薬剤と一緒に用いることができる；(13) ナノ粒子メゲストロール組成物は、従来の微晶質形態のメゲストロールに比べ、好ましくは、高い溶解速度を示す；(14) 経口、静脈内、皮下もしくは筋肉注射に関する性能特徴の向上、例えば、用量負荷が高くなり、錠剤または液体の投薬量が減少する；(15) ナノ粒子メゲストロール組成物は、非経口投与に適している；(16) ナノ粒子メゲストロール組成物は、滅菌ろ過することができる；(17) ナノ粒子メゲストロール組成物は、有機溶剤またはpH極値を必要としない。

20

30

【 0 0 2 2 】

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、この定義は本明細書全体を通して使用する。

40

【 0 0 2 3 】

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与の状況で、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 $\pm 10\%$ までを意味する。

【 0 0 2 4 】

安定な薬物粒子に関して本明細書で用いる「安定な」とは、メゲストロール粒子が粒子間の引力、もしくは粒径の増大によって、顕著に塊になったり凝集したりしないことを意味する。

50

【 0 0 2 5 】

「従来の活性薬剤または薬物」とは、活性薬剤の非ナノ粒子組成物または可溶化された活性薬剤もしくは薬物を意味する。非ナノ粒子活性薬剤は、約2ミクロンより大きい有効平均粒径を有する。

【 0 0 2 6 】

A. 本発明のナノ粒子メゲストロール組成物の好ましい特徴

1. 低い粘度

市販の典型的なメゲストロール製剤（例えば、Megace（登録商標））は、比較的大きな容積であり、高粘性の物質であり、患者集団、特に、るいそうを患う被験者には十分に許容されない。「るいそう」(wasting)は、例えば、食物によって被験者が吐気を催すため

10

【 0 0 2 7 】

さらに、粘性溶液の場合、注射器をゆっくり押さなければならず、しかも溶液が管に付着する可能性があるため、非経口投与でも問題が生じうる。加えて、従来の水に難溶性の活性薬剤（例えば、メゲストロール）の製剤は、主に高水溶性の物質と一緒に用いられる静脈内投与方法には危険となりやすい。

【 0 0 2 8 】

本発明のナノ粒子メゲストロール組成物の液体投与形態は、従来の液体メゲストロール投与形態に対し、格別な利点を提供する。本発明のナノ粒子メゲストロール組成物の液体投与形態の低粘度かつ、さらさらとしたテクスチャーにより、調製および使用の両方に利点をもたらされる。このような利点として、例えば、以下のものが挙げられる：（1）これまでより軽い製剤（飲みやすく消化しやすい）との認識から、被験者コンプライアンスが向上する；（2）カップまたは注射器の使用が可能であるため、投薬が容易である；（3）より高濃度のメゲストロールを製剤化することができるため、投与量が少なくなり、従って、被験者が摂取する容量も減少する；並びに（4）製剤化に関する事項全体が容易になる。

20

【 0 0 2 9 】

これまでより飲みやすい液体メゲストロール投与形態は、若年患者、末期症状患者、並びに、吐気および嘔吐の症候がある胃腸管機能不全もしくはその他の状態の患者を考慮すると、特に重要である。例えば、癌またはAIDS関連合併症を患う患者は、一般に代謝亢進の状態にあり、様々な病期で、胃腸の機能不全を呈する。加えて、これらの状態を治療するのに用いられる薬物は、往々にして吐気および嘔吐を引き起こす。粘性またはざらざらした製剤、並びに比較的多量の投与が必要な製剤は、吐気を悪化させ、嘔吐を促進しうるため、前記疾患に関連する「るいそう」の患者集団には許容されにくい。

30

【 0 0 3 0 】

本発明のナノ粒子メゲストロールの液体投与形態の粘度は、好ましくは、1ml当たりほぼ同じ濃度のメゲストロールで、既存の市販されている液体経口酢酸メゲストロール組成物（例：Megace（登録商標））の粘度の約1/200以下、約1/175以下、約1/150以下、約1/125以下、約1/100以下、約1/75以下、約1/50以下、もしくは約1/25以下である。

40

【 0 0 3 1 】

本発明の液体ナノ粒子メゲストロール投与形態の粘度は、典型的に、約175 mPa s ~ 約1 mPa s、約150 mPa s ~ 約1 mPa s、約125 mPa s ~ 約1 mPa s、約100 mPa s ~ 約1 mPa s、約75 mPa s ~ 約1 mPa s、約50 mPa s ~ 約1 mPa s、約25 mPa s ~ 約1 mPa s、約15 mPa s ~ 約1 mPa s、もしくは約5 mPa s ~ 約1 mPa sである。このような粘度は、被験者の摂取にはるかに有利であり、全体的被験者コンプライアンスの向上につながると考えられる。

【 0 0 3 2 】

粘度は濃度および温度に応じて変動する。典型的には、濃度が高いほど、粘度も高くなるのに対し、温度が高くなるほど、粘度は低下する。前記のように定義した粘度は、約20

50

で測定した測定値を指す（20 での水の粘度は 1 mPa sである）。本発明は、様々な温度で測定された等価粘度も包含する。

【0033】

本発明者らは、濃度30 mg/mLのナノ粒子メゲストロール分散液について、約20 で測定した粘度1.5 mPa sを取得した。4 %活性薬剤濃度での等価粘度は、1.7 mPa sになると考えられる。これより高いおよび低い粘度は、メゲストロールの濃度および温度を変えることにより得ることができる。

【0034】

本発明のもう一つの重要な側面は、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物が濁っていないことである。本明細書で用いる「濁っている」とは、裸眼で見ることができる、あるいは、触って「ざらざらしている」と感じられる粒状物質の特性を意味する。本発明のナノ粒子メゲストロール組成物は水のように容易に容器から注ぎ出したり、抜き取ったりできるが、従来の標準的な市販の（すなわち、非ナノ粒子または可溶化された）メゲストロール液体投与形態は、はるかに「流れが遅い」特徴をしている。

【0035】

本発明の液体製剤は、どのような容積の投与量にも製剤化できるが、好ましくは、既存の市販製剤と等しいか、あるいは、それより少ない容積で製剤化する。

【0036】

2. 速い活性開始

従来のメゲストロール製剤の使用は、作用の開始が遅いために、理想的ではなかった。対照的に、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物は、これより速い治療効果を示す。

【0037】

好ましくは、投与後、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物は、約5時間以下、約4.5時間以下、約4時間以下、約3.5時間以下、約3時間以下、約2.75時間以下、約2.5時間以下、約2.25時間以下、約2時間以下、約1.75時間以下、約1.25時間以下、約1.0時間以下、約50分以下、約40分以下、約30分以下、約25分以下、約20分以下、約15分以下、もしくは約10分以下の T_{max} を有する。

【0038】

3. バイオアベイラビリティの増加

本発明のナノ粒子メゲストロール組成物は、好ましくはバイオアベイラビリティの増加を示し、同じ用量で投与した従来のメゲストロール組成物と比較して、少ない用量でよい。

【0039】

メゲストロールを含めて、あらゆる薬物は有害な副作用を示す可能性がある。従って、より低用量で、従来の多量のメゲストロール組成物で観察されたものと同じか、それより高い治療効果を達成することができるメゲストロールが望ましい。このような低用量を本発明のナノ粒子メゲストロール組成物で達成することができる。何故なら、従来の薬物製剤と比較して、ナノ粒子メゲストロール組成物で認められるバイオアベイラビリティの方が高いということは、所望の治療効果を得るのに必要な薬物が低用量でよいことを意味するからである。具体的には、1日に1回約375 mg / 5 mL (75 mg / mL) の用量のナノ粒子酢酸メゲストロール組成物は、800 mgの用量のMegace（登録商標）に相当すると考えられる。

【0040】

本発明のナノ粒子メゲストロール組成物の投与は、AUC0-tにより測定すると、摂食したヒト被験者において約3,000 ng hr / ml ~ 約10,000 ng hr / mlの量のバイオアベイラビリティを示し、その際の C_{max} は約300 ng / ml ~ 約1,100 ng / mlであるが、絶食したヒト被験者では約2,000 ng hr / ml ~ 約9,000 ng hr / mlの量のAUC0-tで、その際の C_{max} は約300 ng / ml ~ 約2,000 ng / mlである。好ましくは、本発明のナノ粒子メゲストロール製剤は、指定された治療パラメーター（例：AUC0-tまたは C_{max} ）の約75 ~ 約130 %、さらに好ましくは約80 % ~ 約125 %の範囲にある同等のバイオアベイラビリティを示す。

10

20

30

40

50

【0041】

4. 本発明のナノ粒子メゲストロ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実質的に影響されない

本発明は、メゲストロールの薬物動態プロファイルが、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、ナノ粒子メゲストロール組成物を包含する。これは、ナノ粒子メゲストロール組成物を摂食状態と絶食状態で投与する場合、吸収されるメゲストロールの量またはメゲストロール吸収速度に実質的な差がないことを意味する。従って、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物は、メゲストロールの薬物動態に対する食物の影響を実質的に排除する。

【0042】

摂食状態と絶食状態で投与する場合、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物の吸収の差は、約35%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、もしくは約3%以下である。これは、摂食状態を維持するのが困難な患者を治療する上で特に重要な特徴である。

【0043】

さらに、好ましくは、摂食状態と絶食状態で投与する場合、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物の吸収速度（すなわち、 T_{max} ）の差は、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20%以下、約15%以下、約10%以下、約5%以下、約3%以下であるか、もしくは差が全くない。

【0044】

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なくなるため、その利点として、被験者の便宜性の向上、従って、被験者コンプライアンスの向上が挙げられる。

【0045】

5. 本発明のナノ粒子メゲストロール組成物の再分散性プロファイル

本発明のナノ粒子メゲストロール組成物のもう一つの特徴は、組成物が再分散して、この再分散したメゲストロール粒子の有効平均粒径が約2ミクロン以下であることである。このことは、投与時に、本発明の組成物に存在するナノ粒子状のメゲストロール粒子が実質的にナノ粒子の粒径に再分散しなければ、メゲストロールをナノ粒子の粒径に製剤化することによりもたらされる上記投与形態の利点が失われかねないため、重要である。

【0046】

というのは、ナノ粒子メゲストロール組成物は、メゲストロールの微小な粒径から利益を得るからである。もし、ナノ粒子状のメゲストロール粒子が、投与時に微小な粒径に再分散しないとすると、「クランプ」すなわち凝集したメゲストロール粒子が形成される。このような凝集した粒子の形成により、投与形態のバイオアベイラビリティが低下する可能性がある。

【0047】

好ましくは、本発明の再分散したメゲストロール粒子は、重量に基づく有効平均粒径が、約2ミクロン以下、約1,900nm以下、約1,800nm以下、約1,700nm以下、約1,600nm以下、約1,500nm以下、約1,400nm以下、約1,300nm以下、約1,200nm以下、約1,100nm以下、約1,000nm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、もしくは約50nm以下であり、粒径は、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。

【0048】

さらに、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物は、生体関連（biorelevant）水性媒体中での再調製によって示されるように、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メゲストロール粒子の顕著な再分散を示す。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（媒体の生体関連性の基礎をなす）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、ヒト身体に認められる典

10

20

30

40

50

型的生理的状态を表すものである。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溶性電解液または水溶液でよい。

【0049】

生体関連pHは当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までの範囲であり、結腸では6から8の範囲である。当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。

10

【0050】

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。従って、pHおよびイオン強度の適切な値は、強酸、強塩基、塩、単一または複数のコンジュゲート酸 - 塩基対（すなわち、弱酸とその酸の対応する塩）、一塩基及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。

【0051】

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、並びにそれらの混合物でありうる。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、並びにこれらの混合物でよい。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によって、絶食したヒトの生理学的状態を最も典型的に表している。

20

【0052】

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。従って、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。

【0053】

30

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。

【0054】

6. 生体接着性ナノ粒子メゲストロール組成物

本発明の生体接着性ナノ粒子メゲストロール組成物は、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にさらに詳しく説明する。メゲストロールの生体接着性製剤は、生体表面（例えば、粘液など）に対する非常に優れた生体接着性を示す。

40

【0055】

生体接着性ナノ粒子メゲストロール組成物の場合、用語「生体接着性」は、ナノ粒子メゲストロ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”（この文献は、参照により本明細書に具体的に組み込まれる）を参照のこと。

【0056】

本発明の生体接着性メゲストロール組成物は、生体表面への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メゲストロール組成物は、人の肉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。

50

【 0 0 5 7 】

生体接着性ナノ粒子メゲストロール組成物は該組成物の輸送を遅延させ、また、一部のメゲストロ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、メゲストロ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。

【 0 0 5 8 】

7. 本発明のナノ粒子メゲストロール組成物の薬物動態プロファイル

本発明はまた、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ナノ粒子メゲストロールの組成物も提供する。ナノ粒子メゲストロール組成物の望ましい薬物動態プロファイルは、次のようなパラメーターを含む：(1) 哺乳動物被験者の血漿でアッセイする場合、メゲストロールの T_{max} が約5時間以下である；(2) メゲストロールの C_{max} が約30 ng/ml以上である。好ましくは、薬物動態プロファイルの T_{max} パラメーターは約3時間以下である。最も好ましくは、薬物動態プロファイルの T_{max} パラメーターは約2時間以下である。

【 0 0 5 9 】

本明細書で用いる望ましい薬物動態プロファイルは、メゲストロールの最初の投与後に測定した薬物動態プロファイルである。例えば、1日に4回40 mgのメゲストロールを受けとる被験者では、最初の投与後の T_{max} および C_{max} は、それぞれ約5時間以下および約30 ng/ml以上であるべきである。組成物は、以下に記載するどの方法で製剤化してもよい。

【 0 0 6 0 】

既存のメゲストロール製剤には、経口懸濁液剤および錠剤がある。Megace (登録商標) のパッケージ挿入物によれば、この経口懸濁液剤の薬物動態プロファイルは、中央値 T_{max} が5時間で、平均 C_{max} が約753 ng/mlであるようなパラメーターを含む。さらに、Megace (登録商標) 40 mg錠剤の最初の投与後の T_{max} および C_{max} は、それぞれ2.2時間および27.6 ng/mlである。Physicians Desk Reference、第55版、2001。本発明のナノ粒子メゲストロール組成物は、メゲストロールの薬物動態プロファイルの少なくとも T_{max} および C_{max} パラメーターを同時に改善する。

【 0 0 6 1 】

一実施形態では、メゲストロールの閾値血漿濃度約700 ng/mlが、製剤の投与後約5時間以内、好ましくは約3時間以内に達成される。

【 0 0 6 2 】

好ましくは、投与されたナノ粒子メゲストロール組成物の用量の T_{max} は、同じ用量で投与された従来の市販の標準的非ナノ粒子メゲストロール組成物のそれよりも低い。加えて、好ましくは、ナノ粒子メゲストロール組成物の C_{max} は、同じ用量で投与された従来の市販の標準的非ナノ粒子メゲストロール組成物の C_{max} よりも高い。

【 0 0 6 3 】

本発明の好ましいナノ粒子メゲストロール組成物は、市販の標準的メゲストロール製剤、例えば、Bristol Myers Squibb製のMegace (登録商標) 経口懸濁液剤または錠剤との比較薬物動態試験において、市販の標準的メゲストロール製剤が示した T_{max} の約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、もしくは約10%以下である T_{max} を示す。

【 0 0 6 4 】

本発明の好ましいナノ粒子メゲストロール組成物は、市販の標準的メゲストロール製剤、例えば、Bristol Myers Squibb製のMegace (登録商標) 経口懸濁液剤または錠剤との比較薬物動態試験において、市販の標準的メゲストロール製剤が示した C_{max} より約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%、約110%、約120%、約130%、約140%、もしくは約150%高い C_{max} を示す。

【 0 0 6 5 】

以下に記載する投与量を著しく超えない限り、血漿濃度の決定的な上限はない。本発明

10

20

30

40

50

の方法に従い投与されるメゲストロールの適量は、典型的に、約 1 mg / 日 ~ 約 1,000 mg / 日、または約 40 mg / 日 ~ 約 800 mg / 日の範囲にある。好ましくは、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物の治療に有効な量は、既存の市販メゲストロール製剤の治療に有効な量の 1 / 6、1 / 5、1 / 4、1 / 3、もしくは 1 / 2 である。

【 0 0 6 6 】

任意の標準的薬物動態プロトコルを用いて、ナノ粒子メゲストロール組成物の投与後のヒトにおける血漿濃度プロファイルを決し、これによってその組成物が本明細書に記載した薬物動態基準を満たすか否かを確認することができる。例えば、一群の健康な成人被験者を用いて、無作為化単一用量交差研究を実施することができる。被験者の数は、統計分析のばらつきを適切にコントロールするのに十分なものでなければならず、典型的には約 10 人以上であるが、特定の目的では、それより少人数のグループで足りることもある。各被験者は、ゼロ時点で、通常、一晩の絶食後の午前 8 時前後に単一用量（例：300 mg）の試験メゲストロール製剤を経口投与により受けとる。被験者は、メゲストロール製剤の投与から約 4 時間絶食を継続し、直立の姿勢を保持する。投与の（例：15 分）前に、血液サンプルを各被験者から採取し、投与後、間隔をおいて何回か採血する。本発明の目的のためには、最初の 1 時間以内に数回サンプルを採取し、その後は採取頻度を少なくするのが好ましい。例として、血液サンプルを、投与から 15、30、45、60 および 90 分後に採取し、そして、投与後 2 時間から 10 時間までは毎時間採取する。さらに、これより後に、例えば、投与の 12 および 24 時間後に追加の血液サンプルを採取してもよい。同じ被験者を第 2 試験製剤の研究にも用いる場合には、少なくとも 7 日の期間が経過してから、第 2 製剤を投与すべきである。遠心分離によって血液サンプルから血漿を分離し、分離した血漿を、有効性が確認された高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）法（例えば、Graverら、J. Pharm. Sci. 74(6): 664-667 (1985) : その全文を参照により本明細書に組み込む）によりメゲストロールについて分析する。本明細書で述べるメゲストロールの血漿濃度とは、遊離型と結合型の両方のメゲストロールを含む合計メゲストロール濃度を意味するものとする。

【 0 0 6 7 】

所望の薬物動態プロファイルをもたらすのであればどのような製剤も、本発明の方法による投与に適している。このようなプロファイルをもたらす製剤の種類の例として、ナノ粒子メゲストロールの分散液および固体投与形態がある。メゲストロールの分散液は、最高 50 °C の温度で安定していることが証明されている。液体分散媒がナノ粒子メゲストロールをほとんど溶解しないものであれば、ナノ粒子メゲストロール粒子は懸濁した粒子として存在する。メゲストロール粒子が小さいほど、その製剤が所望の薬物動態プロファイルを示す確率が高くなるだろう。

【 0 0 6 8 】

8 . 組合せ薬物動態プロファイル組成物

本発明のさらに別の実施形態では、所望の薬物動態プロファイルをもたらす第 1 ナノ粒子メゲストロール組成物を、所望の異なる薬物動態プロファイルをもたらす少なくとも 1 種の他のメゲストロール組成物と同時に、連続的に、もしくは組み合わせて投与する。3 種以上のメゲストロール組成物を同時に、連続的に、もしくは組み合わせて投与することもできる。第 1 メゲストロール組成物はナノ粒子粒径を有するが、他の 1 種以上のメゲストロール組成物は、ナノ粒子状であっても、可溶化されたものであっても、従来のマイクロ粒径を有していてもよい。

【 0 0 6 9 】

例えば、第 1 メゲストロール組成物は、短い T_{max} と、典型的には比較的高い C_{max} を与えるナノ粒子の粒径を有することができる。この第 1 メゲストロール組成物は、(1) 比較的大きい（それでもまだ本明細書に定義するナノ粒子状である）粒径を有し、従って、遅い吸収、比較的最長い T_{max} と、典型的には比較的低い C_{max} を示すメゲストロール；または (2) 比較的最長い T_{max} と、典型的には比較的低い C_{max} を示すマイクロ粒子もしくは可溶化されたメゲストロール組成物、を含む第 2 組成物と組み合わせて、同時に、または連

続的に投与することができる。

【0070】

第2、第3、第4等々のメゲストロール組成物は、例えば、(1)メゲストロールの有効平均粒径；または(2)メゲストロールの投与量の点で、第1組成物と異なり、かつ互いに異なるものでありうる。このような組合せ組成物によって、必要な投与回数を減らすことができる。

【0071】

第2メゲストロール組成物がナノ粒子粒径を有する場合には、第2組成物のメゲストロール粒子は、その薬物粒子の表面に結合した少なくとも1種の表面安定剤を有することが好ましい。1種以上の表面安定剤は、第1メゲストロール組成物に存在する表面安定剤と同じでも、異なるものでよい。

10

【0072】

「速効性」製剤と「長時間持続」製剤を同時投与する場合には、2つの製剤を合わせて、単一の組成物、例えば、二重放出組成物にすることが好ましい。

【0073】

9. 組合せ活性薬剤組成物

本発明は、1種以上の非メゲストロール活性薬剤（従来型（可溶化またはマイクロ粒子状）もしくはナノ粒子状のいずれでもよい）と一緒に製剤化した、または同時投与される、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物を包含する。このような組合せ組成物を用いる方法も本発明に含まれる。非メゲストロール活性薬剤は、晶相、非晶相、半晶相、半非晶相、あるいは、それらの混合物の形態で存在するものでよい。

20

【0074】

本発明のナノ粒子メゲストロール組成物と組み合わせて投与される化合物は、ナノ粒子メゲストロール組成物とは別に製剤化しても、ナノ粒子メゲストロール組成物と一緒に共製剤化してもよい。ナノ粒子メゲストロール組成物を第2活性薬剤と共製剤化する場合には、第2活性薬剤を任意の好適な様式、例えば、即時放出、急速開始、持続放出、もしくは二重放出形態に製剤化することができる。

【0075】

非メゲストロール活性薬剤がナノ粒子状粒径、すなわち、約2ミクロン以下の粒径である場合、これは、活性薬剤の表面に結合した1種以上の表面安定剤を有するのが好ましい。加えて、活性薬剤がナノ粒子粒径を有する場合には、これは、少なくとも1種の液体分散媒中に難溶性かつ分散性であるのが好ましい。「難溶性」とは、液体分散媒中の活性薬剤の溶解度が、約30mg/mL以下、約20mg/mL以下、約10mg/mL以下、もしくは1mg/mL以下であることを意味する。有用な液体分散媒として、限定するものではないが、水、塩水溶液、ベニバナ油、並びにエタノール、t-ブタノール、ヘキサンおよびグリコールのような溶剤が挙げられる。

30

【0076】

このような非メゲストロール活性薬剤は、例えば、治療薬でよい。治療薬は、生物学的薬剤をはじめとする薬剤でよい。活性薬剤は、例えば、以下に挙げるものを含む多様な公知のクラスの薬物から選択することができる：アミノ酸、タンパク質、ペプチド、ヌクレオチド、抗肥満薬、中枢神経系刺激薬、カロチノイド、コルチコステロイド、エラスターゼ阻害剤、抗真菌薬、腫瘍治療薬、制吐薬、鎮痛薬、心臓血管薬、抗炎症薬（例：NSAIDおよびCOX-2阻害薬）、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質（ペニシリンを含む）、抗凝固薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、鎮痙薬、抗ヒスタミン薬、抗高血圧薬、抗ムスカリン薬、抗ミコバクテリウム薬、抗腫瘍薬、免疫抑制薬、抗甲状腺薬、抗ウイルス薬、抗不安薬、鎮静薬（催眠薬および神経弛緩薬）、収れん薬、アドレナリン受容体遮断剤、アドレナリン受容体遮断剤、血液製剤および代用血液、強心薬、造影剤、コルチコステロイド、咳抑制薬（去痰薬および粘液溶解剤）、診断薬、診断イメージング薬、利尿薬、ドーパミン作用薬（抗パーキンソン病薬）、止血薬、免疫薬、脂質調節薬、筋弛緩薬、副交感神経作用薬、上皮小体カルシトニンおよびピホスホネート、プロスタグランジン、放射性薬品、性

40

50

ホルモン（ステロイドを含む）、抗アレルギー薬、興奮薬および食欲抑制薬、交感神経作用薬、甲状腺薬、血管拡張薬、並びにキサンチン。

【0077】

これらのクラスの活性薬剤の説明および各クラスに含まれる種の一覧は、MartindaleのThe Extra Pharmacopoeia, 第31版（The Pharmaceutical Press、ロンドン、1996）（参照により本明細書に具体的に組み込まれる）にみいだすことができる。活性薬剤は、市販されており、かつ／または当分野では公知の方法により調製することができる。

【0078】

栄養補助食品およびサプリメントの例については、例えば、Robertsら、Nutraceuticals: The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins, and Healing Foods (米国栄養協会 (American Nutraceutical Association)、2001)に記載されている（この文献は、参照により本明細書に具体的に組み込まれる）。また、サプリメントおよび栄養補助食品については、Physicians' Desk Reference for Nutritional Supplements、第1版（2001）およびThe Physicians' Desk Reference for Herbal Medicines、第1版（2001）（両文献は、参照により本明細書に具体的に組み込まれる）にも開示されている。植物化学食品または機能性食品としても知られる栄養補助食品またはサプリメントは、一般に、身体に医療または薬学的効果をもたらすサプリメント、ビタミン類、ミネラル類、ハーブ、もしくはヒーリング・フード（healing food）のクラスのいずれかである。

【0079】

栄養補助食品またはサプリメントの例として、限定するものではないが、以下のものが挙げられる：ルテイン、葉酸、脂肪酸（例：DHAおよびARA）、果物および野菜エキス、ビタミンおよびミネラルサプリメント、ホスファチジルセリン、リボ酸、メラトニン、グルコサミン/コンドロイチン、アロエベラ、グーグル（Guggul）、グルタミン、アミノ酸（例：アルギニン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、およびバリン）、緑茶、リコペン、完全食品、食品添加物、ハーブ、植物栄養素、抗酸化剤、果物のフラボノイド成分、マツヨイグサ油、フラックス・シード、魚および海洋動物油、並びにプロバイオティクス。また、栄養補助食品およびサプリメントには、所望の特性を有するように遺伝子操作された生物学食品（「ファーマフード（pharmafood）」）としても知られる）も含まれる。

【0080】

10. 滅菌ろ過済みのナノ粒子メゲストロール組成物

本発明のナノ粒子メゲストロール組成物は滅菌ろ過することができる。これによって加熱滅菌の必要がなくなる。加熱滅菌は、メゲストロールを害したり、分解したり、結晶成長および粒子凝集を引き起こしたりする可能性がある。

【0081】

滅菌ろ過は、組成物の粒径が小さいことを求められるため、困難なことがある。0.2ミクロンフィルターは実質的にすべての細菌を除去するのに十分であるため、ろ過は、膜フィルターの孔サイズが約0.2ミクロン（200 nm）以下のとき、均質溶液を滅菌するのに有効な方法となる。ミクロンサイズのメゲストロールの場合、メゲストロール粒子が膜の孔を通過するには大きすぎることから、このようなメゲストロールの従来の懸濁液を滅菌するのに、通常、滅菌ろ過は用いられない。

【0082】

滅菌ナノ粒子メゲストロール投与形態は特に、免疫無防備状態の患者、小児または若年患者、並びに高齢者を治療するのに有用である。というのは、このような患者集団は、非滅菌液体投与形態が原因となる感染を最も受けやすいからである。

【0083】

本発明のナノ粒子メゲストロール組成物は滅菌ろ過することができ、また、これらの組成物は、非常に小さなメゲストロール有効平均粒径を有しうするため、これら組成物は非経口投与に適している。

【0084】

10

20

30

40

50

11. 本発明のナノ粒子メゲストロール組成物の様々な利点

ナノ粒子メゲストロール組成物は、従来の微晶質形態のメゲストロールと比較して、好ましくは高い溶解率を示す。加えて、本発明の組成物は、経口、静脈内、皮下若しくは筋内注射に関して改善された性能特徴を示し、例えば、投薬負荷が高くなり、錠剤または液体投薬量が少なくなる。さらに、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物は、有機溶剤またはpH極値を必要としない。

【0085】

本発明のナノ粒子メゲストロール組成物の他の利点は、驚いたことに、投与時に、酢酸メゲストロールのナノ粒子組成物が1回の投薬で治療血中レベルに到達するのがみいだされたことである。これは、既存の市販されている酢酸メゲストロール組成物（Bristol Myers Squibb製のMegace（登録商標））とは極めて対照的である。既存の組成物は、血流に薬物の治療レベルを形成するのに、複数回の用量を数日から1週間にわたり投与する必要がある。

【0086】

B. 組成物

本発明は、ナノ粒子メゲストロール粒子と、好ましくは少なくとも1種の表面安定剤を含む組成物を提供する。1種以上の表面安定剤は、メゲストロール粒子の表面に結合しているのが好ましい。本発明において有用な表面安定剤は、好ましくは、メゲストロール粒子と、またはそれ自体と化学的に反応しない。表面安定剤の個々の分子には、実質的に分子間架橋がない。

【0087】

本発明はまた、1種以上の非毒性で、生理学的に許容される担体、補助剤、もしくはビヒクル（集散的に担体と呼ぶ）を含むナノ粒子メゲストロール組成物も包含する。上記組成物は、非経口注射（例：静脈内、筋内、もしくは皮下）、固体、液体もしくはエアロゾル形態での経口投与、膣内、鼻内、直腸、眼、局所（粉末、軟膏もしくは液滴）、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。

【0088】

1. メゲストロール粒子

本明細書で用いる用語「メゲストロール」（前記組成物における活性成分）とは、メゲストロール、酢酸メゲストロール（17-アセチルオキシ-6-メチルプレグナ-4,6-ジエン-3,20-ジオン）、もしくはその塩を意味する。メゲストロール粒子は、晶相、非晶相、半晶相、半非晶相、あるいは、それらの混合物の形態で存在するものでよい。

【0089】

酢酸メゲストロールは、当分野では公知であり、当業者には容易に理解される。一般に、メゲストロールは、乳癌、子宮内膜癌、並びに、稀にはあるが、前立腺癌の治療に用いられる。また、メゲストロールは、HIVるいそう、癌るいそうのような、るいそう状態、あるいは食欲不振にある患者の食欲刺激薬として使用されることが多い。メゲストロールは、プロゲスチンが典型的に用いられるその他の適応症、例えば、閉経後の女性におけるホルモン補充療法および経口避妊に用いられることもできる。さらに、メゲストロールは、子宮内膜症、多毛症、月経障害、および子宮出血のようないくつかの状態における卵巣抑制、並びに子宮癌、子宮頸癌、および直腸癌にも用いられる。メゲストロールはまた、去勢後の患者にも投与される。

【0090】

2. 表面安定剤

メゲストロールの表面安定剤の選択は重要である。従って、本発明は、ナノ粒子メゲストロール組成物が製造できるという驚くべき発見に関する。

【0091】

1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。好ましい表面安定剤として、限定するものではないが、以下のものが挙げられる：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、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドンと

10

20

30

40

50

酢酸ビニルのランダムコポリマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸塩、もしくはこれらの組合せ。好ましい一次表面安定剤としては、限定するものではないが、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、ポリビニルピロリドン、ビリルピロリドンと酢酸ビニルのランダムコポリマー、もしくはこれらの組合せが挙げられる。好ましい二次表面安定剤としては、限定するものではないが、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸塩が挙げられる。

【0092】

本発明で用いることできるその他の表面安定剤として、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ある。このような添加剤には、各種のポリマー、低分子オリゴマー、天然産物、並びに界面活性剤がある。表面安定剤としては、非イオン、カチオン、イオン、および双性イオン界面活性剤が挙げられる。

【0093】

表面安定剤の代表的例を以下に挙げる：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、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、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：市販のTween（登録商標）、例えば、Tween 20（登録商標）およびTween 80（登録商標）（ICI Specialty Chemicals））；ポリエチレングリコール（例：Carbowax 3350（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、スベリオン、およびトリトンとしても知られる）、ポロキサマー（例：エチレンオキシドとプロピレンオキシドと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：Tetronic 908（登録商標）、また、Poloxamine 908（登録商標）としても知られ、エチレンジアミンにプロピレンオキシドおよび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、パーシッパニー、N.J.））；Teronic 1508（登録商標）（T-1508）（BASF Wyandotte Corporation）、Triton X-200（登録商標）（アルキルアリールポリエーテルスルホネートである）（Rohm and Haas）；Crodestas F-110（登録商標）（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Surfactant10-G（登録商標）としても知られる）（Olin Chemicals、スタンフォード、CT）；Crodestas SL-40（登録商標）（Croda, Inc.）；およびSA90HCO（ $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2)$ （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-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、ビニルピロリドンと酢酸ビニルのランダムコポリマーなど。

【0094】

有用なカチオン表面安定剤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：

ポリマー、バイオポリマー、多糖類、セルロース、アルギネート、リン脂質、並びに非ポリマー化合物、例えば、双性イオン安定剤、ポリ-n-メチルピリジニウム、アントリウム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ブロミド (PMMTMA Br)、ヘキシルデシルトリメチルアンモニウムブロミド (HDMAB)、並びに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。

【 0 0 9 5 】

前記以外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、以下のものが挙げられる：カチオン脂質、スルホニウム、ホスホニウム、並びに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 (C_{12-18}) ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-アルキル (C_{14-18}) 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 - 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 (C_{12-14}) 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 (C_{12-14}) 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、 C_{12} , C_{15} , C_{17} 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、ドデシルトリメ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 (ALIQAT 336 (商標))、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 (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ブ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、並びにビニルピリジン、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、並びにアミンオキシド；イミダゾリニウム塩；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]；並びにカチオングアー。

【 0 0 9 6 】

以上挙げた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'：Analyti

10

20

30

40

50

cal and Biological Evaluation (Marcel Dekker, 1994) ; P.およびD. Rubingh (監修)
、 ‘ Cationic Surfactants ’ : Physical Chemistry (Marcel Dekker, 1991) ; 並びにJ.
Richmond, ‘ Cationic Surfactants ’ : Organic Chemistry (Marcel Dekker, 1990) 。

【 0 0 9 7 】

特に好ましい非ポリマー一次表面安定剤は、以下に挙げるような非ポリマー化合物である：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、ヒドロキシル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、並びに式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ の四級アンモニウム化合物。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；
- (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) $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ のすべてが 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；
- (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つが純粋に脂肪族断片である。

【 0 0 9 8 】

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、塩化クロラルルメテナミン (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、塩酸システイン、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、並びに臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム。

【 0 0 9 9 】

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具体的に組み込まれる) に詳しく記

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

【0100】

3. その他の医薬用添加剤

本発明の医薬メゲストロール組成物はまた、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、並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分野では公知である。

【0101】

充填剤の例として、ラクトース水和物、ラクトース無水物、並びに各種デンプン；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、並びにケイ酸化微晶質セルロース（ProSolv SMCC（商標））が挙げられる。

10

【0102】

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、コロイド二酸化ケイ素（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、並びにシリカゲルである。

【0103】

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、ナトリウムサッカリン、シクラメート、アスパルテム、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）、ガム香味料、フルーツ香味料などがある。

20

【0104】

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。

【0105】

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；並びにグルコースが挙げられる。

30

【0106】

好適な崩壊剤として、軽度架橋した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、および改変デンプン、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、並びにこれらの混合物が挙げられる。

40

【0107】

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、並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。

【0108】

4. ナノ粒子メゲストロールまたは活性薬剤の粒径

50

本明細書で用いる粒径は、当業者には公知の従来の粒径測定方法により測定される重量平均粒径に基づき決定する。このような方法として、例えば、沈降フィールドフロー分別、光子相関分光法、光散乱、並びにディスク遠心分離がある。

【0109】

本発明の組成物は、有効平均粒径が約2,000nm（すなわち、2ミクロン）以下のナノ粒子状メゲストロール粒子を含む。本発明の他の実施形態では、メゲストロール粒子は、前記の方法で測定したとき、約1,900nm以下、約1,800nm以下、約1,700nm以下、約1,600nm以下、約1,500nm以下、約1,400nm以下、約1,300nm以下、約1,200nm以下、約1,100nm以下、約1,000nm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、もしくは約50nm以下の有効平均粒径を有する。

10

【0110】

加えて、ナノ粒子メゲストロール組成物が1種以上の非メゲストロールナノ粒子活性薬剤を含む場合には、この活性薬剤は約2,000nm（すなわち、2ミクロン）以下の有効平均粒径を有する。本発明の他の実施形態では、ナノ粒子非メゲストロール活性薬剤は、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して、約1,900nm以下、約1,800nm以下、約1,700nm以下、約1,600nm以下、約1,500nm以下、約1,400nm以下、約1,300nm以下、約1,200nm以下、約1,100nm以下、約1,000nm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、もしくは約50nm以下の有効平均粒径を有する。

20

【0111】

「約2,000nm以下の有効平均粒径」とは、前記方法により測定したとき、ナノ粒子メゲストロールまたはナノ粒子非メゲストロール活性薬剤粒子の少なくとも50重量%が、約2,000nm以下の粒径を有することを意味する。好ましくは、ナノ粒子メゲストロールまたはナノ粒子非メゲストロール活性薬剤粒子の少なくとも約70重量%、約90重量%、約95重量%、もしくは約99%が、有効平均値以下、すなわち、約2,000nm以下、約1,900nm以下、約1,800nm以下等々の粒径を有する。

【0112】

ナノ粒子メゲストロール組成物を、従来のまたはマイクロ粒子メゲストロール組成物もしくは非メゲストロール活性薬剤組成物と組み合わせる場合、このような組成物は可溶化されるか、もしくは約2ミクロンより大きい有効平均粒径を有する。「約2ミクロンより大きい有効平均粒径」とは、従来のメゲストロールまたは非メゲストロール活性薬剤粒子の少なくとも50重量%が、前記方法で測定したとき、約2ミクロンより大きい粒径を有することを意味する。本発明の他の実施形態では、従来のメゲストロールまたは非メゲストロール活性薬剤粒子の少なくとも約70重量%、約90重量%、約95重量%、もしくは約99%が、約2ミクロンより大きい粒径を有する。

30

【0113】

5. ナノ粒子メゲストロールおよび表面安定剤の濃度

ナノ粒子メゲストロールおよび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、安定剤の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。

40

【0114】

メゲストロールの濃度は、メゲストロールと少なくとも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99.5重量%～約0.001重量%、約95重量%～約0.1重量%、もしくは約90重量%～約0.5重量%の範囲で変動しうる。

【0115】

少なくとも1種の表面安定剤の濃度は、メゲストロールと少なくとも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99.99重量%、約5.0重量%～約99.9重量%、もしくは約10重量%～約99.5重量%の範囲で変動

50

しうる。

【0116】

2種以上の表面安定剤の組合せを上記組成物に用いる場合には、少なくとも1種の一次表面安定剤の濃度は、メゲストロール、少なくとも1種の一次表面安定剤および少なくとも1種の二次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0.01重量％から約99.5重量％、約0.1重量％から約95重量％、もしくは約0.5重量％から約90重量％まで変動しうる。さらに、少なくとも1種の二次表面安定剤の濃度は、メゲストロール、少なくとも1種の一次表面安定剤および少なくとも1種の二次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0.01重量％から約99.5重量％、約0.1重量％から約95重量％、もしくは約0.5重量％から約90重量％まで変動しうる。

10

【0117】

C．ナノ粒子メゲストロール組成物の製造方法

ナノ粒子メゲストロール組成物は、例えば、微粉碎、均質化、もしくは沈殿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。

【0118】

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”；米国特許第5,718,388号、“Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances”；米国特許第5,862,999号、“Method of Grinding Pharmaceutical Substances”；米国特許第5,665,331号、“Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers”；米国特許第5,662,883号、“Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers”；米国特許第5,560,932号、“Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents”；米国特許第5,543,133号、“Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles”；米国特許第5,534,270号、“Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles”；米国特許第5,510,118号、“Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles”；並びに米国特許第5,470,583号、“Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation”（これら文献のすべては、参照により本明細書に具体的に組み込まれる）。

20

30

【0119】

得られたナノ粒子メゲストロール組成物は、固体または液体投与製剤、例えば、放出が制御された製剤、固体投薬速溶製剤、エアロゾル製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセル剤などとして使用することができる。

【0120】

1．ナノ粒子メゲストロール分散液を得るための微粉碎

ナノ粒子メゲストロール分散液を得るためのメゲストロールの微粉碎は、メゲストロールが溶解しにくい液体分散媒にメゲストロ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、メゲストロールの粒径を所望の有効平均粒径まで縮小することを含む。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、もしくはグリコールでよい。

40

【0121】

メゲストロール粒子は、少なくとも1種の表面安定剤の存在下で粉碎することができる。あるいは、磨砕後、メゲストロール粒子を1種以上の表面安定剤と接触させることもできる。粉碎工程の前、工程中または後のいずれかに、希釈剤など、その他の化合物をメゲストロール／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。

【0122】

2．ナノ粒子メゲストロール組成物を得るための沈殿

50

所望のナノ粒子メゲストロール組成物を形成する別の方法は、マイクロプレシ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を増強する界面活性剤（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製造する方法である。このような方法は、例えば、以下に示すステップを含む：（１）好適な溶剤にメゲストロールを溶解させ；（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。この方法の後、塩が形成されている場合には、分散液の透析また透析濾過（ダイアフィльтраーション）によりこのような塩をすべて除去してから、通常的手段により濃縮を実施することもできる。

10

【 0 1 2 3 】

3. ナノ粒子メゲストロ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”に記載されている。

【 0 1 2 4 】

このような方法は、液体分散媒にメゲストロールを分散させた後、この分散液を均質化に供することにより、メゲストロールの粒径を所望の有効平均粒径まで縮小することを含む。メゲストロール粒子は、１種以上の表面安定剤の存在下で粉碎することができる。あるいは、磨砕前または後のいずれかに、１種以上の表面安定剤と、メゲストロール粒子を接

20

【 0 1 2 5 】

D. 本発明のナノ粒子メゲストロール製剤を使用する方法

1. 本発明のナノ粒子組成物の用途

本発明のナノ粒子メゲストロール組成物は、るいそう状態もしくは悪液質を治療するための食欲刺激薬として使用することができる。本明細書で用いる用語「るいそう」とは、疾患の進行、疾患の治療、もしくはその他の状態の副作用として体重（body mass）が減少することである。るいそうが一般的に起こる状態の例として、限定するものではないが、HIVまたはAIDS、癌、悪液質および食欲不振が挙げられる。

30

【 0 1 2 6 】

本発明のナノ粒子メゲストロール組成物を用いることができるその他の状態として、限定するものではないが、メゲストロールもしくはその他のプロゲスチンに応答して疾患が通常退行するか、患者の症候が通常軽減する腫瘍性疾患が挙げられる。

【 0 1 2 7 】

また、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物を用いて、乳癌、子宮内膜癌、子宮癌、子宮頸癌、前立腺癌、および腎臓癌のような病状を治療することもできる。本明細書で用いる用語「癌」は、当業者がこの用語を理解する通りに用いられる。癌の例として、限定するものではないが、新形成（新生物）、過形成、形成異常、変質形成、および肥大が挙げられる。新生物は、良性または悪性のいずれでもよく、また、いずれの細胞型（様々な起原の上皮細胞、筋肉細胞、および内皮細胞を含むが、これらに限らない）に由来するものでもよい。

40

【 0 1 2 8 】

本発明はまた、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物を投与することを含む、閉経後の女性または去勢後の被検者におけるホルモン補充療法の方法を提供する。さらに、本発明の組成物は、子宮内膜症、多毛病、月経困難、および子宮出血のような様々な状態における卵巣抑制にも用いることができる。

【 0 1 2 9 】

本発明はまた、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物を投与することを含む、経口避

50

妊の方法も提供する。一実施形態では、本発明の組成物をエストロゲンまたは合成エストロゲンと組み合わせて投与する。

【0130】

2. 本発明の投与形態

本発明のナノ粒子メゲストロール組成物は、通常的手段により、例えば、限定するものではないが、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、軟膏もしくは液滴）に、あるいは、口腔または鼻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。

10

【0131】

さらに、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物は、限定するものではないが、以下に挙げるような好適な投与形態に製剤化することができる：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、速溶製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセル剤、遅延放出製剤、徐放製剤、パルス放出製剤、並びに、即時放出と制御放出の混合製剤。

【0132】

非経口注射に適したナノ粒子メゲストロール組成物は、生理学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、並びに無菌の注射液または分散液に再調製するための無菌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）、これらの好適な混合物、植物油（例えば、オリーブ油）、並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。

20

【0133】

また、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物には、補助剤、例えば、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散助剤を含有させてもよい。各種の抗菌および抗真菌薬、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使用により、長時間持続させることができる。

30

【0134】

経口投与用の固体投薬形態として、限定するものではないが、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤、並びに顆粒剤が挙げられる。このような固体投薬形態の場合、活性薬剤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ニカルシウム；(b) 充填剤または増量剤、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、並びにケイ酸；(c) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、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、並びに炭酸ナトリウム；(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；(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；並びに(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、投薬形態に緩衝剤を含有させてもよい。

40

【0135】

経口投与用の液体ナノ粒子メゲストロール投与形態として、薬学的に許容される乳濁液

50

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。メゲストロールに加えて、液体投与形態は、当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、並びに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、並びにゴマ油、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、ソルピタンの脂肪酸エステル、もしくはこれら物質の混合物など。

【0136】

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、香料、並びに香料などの補助剤を含んでもよい。

10

【0137】

3. 本発明のナノ粒子メゲストロール組成物の投与量

本発明は、市販の標準的製剤より低い用量で、被験者においてメゲストロールの治療に有効な血漿レベルを達成する方法を提供する。これにより、選択されたメゲストロール濃度に応じて、これまでより低い投与容量が可能になる。このような方法は、ナノ粒子メゲストロール組成物の有効量を被験者に経口投与することを含む。

【0138】

標準的な薬物動態のプラクティスに従って絶食被験者で試験する場合、ナノ粒子メゲストロール組成物は、組成物の最初の投与から約5時間以内に約30 ng/ml以上のメゲストロールの最大血漿濃度プロファイルをもたらす。

20

【0139】

本明細書で用いる用語「最大血漿濃度」とは、メゲストロールが絶食被験者において到達する最大血漿濃度として解釈される。

【0140】

本発明の方法に従い投与されるメゲストロールの好適な用量は、典型的には、約1 mg/日～約1,000 mg/日、または約40 mg/日～約800 mg/日の範囲にある。好ましくは、本発明のナノ粒子メゲストロール組成物の治療に有効な量は、既存の市販メゲストロール製剤、例えば、Megace（登録商標）の治療に有効な量の約1/6、約1/5、約1/4、約1/3、もしくは約1/2である。

30

【0141】

薬物の投与量に関して本明細書で用いられる「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。

【0142】

当業者であれば、メゲストロールの有効量を経験に基づき決定し、純粋な形態で、あるいは、存在すれば、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できることが理解されよう。本発明のナノ粒子組成物中のメゲストロールの実際の投与レベルは、特定の組成物および投与方法について所望の治療応答を達成するのに有効なメゲストロールの量を得るために変動しうる。従って、選択する投与レベルは、所望の治療効果、投与経路、投与したメゲストロールの効力、所望する治療期間、並びにその他の要因に左右される。

40

【0143】

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前記量を複数回に分けた量を含むものでありうる。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

50

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；投与回数および経路、並びに薬剤の排出率；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；並びに医療分野でよく知られている同様の要因。

【実施例】

【0144】

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込まれるものとする。

【0145】

以下に挙げる実施例において、D50の値は、メゲストロール粒子の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、メゲストロール粒子の90%がこれより小さいことを示す粒径である。

【0146】

また、以下に挙げる実施例における製剤は、光学顕微鏡を用いて検査した。ここで、「安定な」ナノ粒子分散液（均一のブラウン運動）は、「凝集した」分散液（運動のない、比較的大きな不均一粒子）から容易に識別することができた。本明細書で用いられる「安定な」とは、当分野では周知であるように、粒子が実質的に凝集も成長（基本的粒径の増加）もしないことを意味する。

【0147】

実施例 1

この実施例の目的は、酢酸メゲストロールのナノ粒子分散液の調製を説明することである。

【0148】

表1に示す製剤1、2、3、4および5をNanoMill（登録商標）（Elan Drug Delivery, Inc.）（例えば、WO 00/72973、“Small-Scale Mill and Method Thereof”を参照）およびDyno（登録商標）-Mill（Willy Bachofen AG）を用いて、高エネルギー微粉碎条件下で微粉碎した。

【表1】

表 1					
製剤	メゲストロールの量	一次表面安定剤の名称および量	二次表面安定剤の名称および量	平均 (nm)	D90 (nm)
1	5%	1% HPC-SL	0.05% DOSS	167	224
2	5%	1% HPMC	0.05% DOSS	156	215
3	5%	1% PVP	0.05% DOSS	167	226
4	5%	1% Plasdone®S630*	0.05% DOSS	164	222
5	5%	1% HPMC	0.05% SLS	148	208

*Plasdone® S630 (ISP) は、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマーである。

【0149】

製剤1～5は、Horiba La-910レーザー散乱粒径分布分析装置（Horiba Instruments、アービン、CA）および光学顕微鏡により、微小で、十分に分散した粒子であることが示された。製剤1～5は、電解液中で安定しており、5で4週間にわたり許容される物理的

安定性を維持した。電解液は、ヒト生体に存在する生理的状态を代表するものである。製剤 1、2、3、および 4 はまた、25 および 40 で 4 週間にわたり許容される安定性を示した。製剤 5 は、40 で少なくとも 3 週間にわたって許容される安定性を示した。

【0150】

実施例 2

この実施例では、本発明のナノ粒子酢酸メゲストロール製剤および従来のマイクロ粒子酢酸メゲストロール製剤の薬物動態パラメーターを比較する。

【0151】

12匹の雄のビーグル（生後12ヶ月以上）を絶食させるか摂食するかによって2群に分けた。これらのイヌは投薬前に13日間順応させた。投薬時に、イヌの体重は約11.4～14.3 kgであり、投与量を10 mg/kgに調節した。水は自由に飲めるようにした。1日目に、投薬前の12～16時間、イヌを絶食（食餌のみ）させた。1日目に、胃管栄養により製剤を各イヌに投与した。投与後、胃管を18 mlの水で洗浄した。摂食実験では、投薬の約1時間前に高脂肪の食餌を与えた。

【0152】

イヌをさらに4群に分け、各群は、製剤A（4.0%酢酸メゲストロール、0.8%HPMCおよび0.4%DOSSを含むナノ粒子メゲストロール分散液#1）、製剤B（4.0%酢酸メゲストロール、0.8%HPMCおよび0.04%SLSを含むナノ粒子メゲストロール分散液#2）、製剤C（マイクロ粒子酢酸メゲストロールの懸濁液、Par Pharmaceutical, Inc., ニューヨーク）、または製剤D（マイクロ粒子酢酸メゲストロールの懸濁液であるMegace（登録商標）経口懸濁液）を受け取った。被験者に10 mg/kgの酢酸メゲストロールを投与するように、各製剤を調整した。

【0153】

投与前に、各被験者から血液サンプルを採取した。次に、投与から15および30分後、並びに1、2、3、4、6、8、24、48および72時間後、各被験者から血液サンプルを採取し、遠心分離に供した。次に、血漿を分離し、必要であれば、希釈した後、HPLCにより酢酸メゲストロールについて分析した。

【0154】

表2および3に、絶食させたイヌおよび摂食したイヌそれぞれに投与した4種の製剤の薬物動態データをまとめて示す。

10

20

30

【表 2】

表 2 絶食させたイヌにおける薬物動態データの要約				
パラメーター	製剤 A n=3 (平均 ± SD)	製剤 B n=3 (平均 ± SD)	製剤 C n=3 (平均 ± SD)	製剤 D n=3 (平均 ± SD)
AUC_{0-t}	37774.23 ± 11648.60	21857.68 ± 10737.53	17395.95 ± 10428.73	10094.30 ± 1990.89
AUC_{0-inf}	49408.88 ± 3392.80	27863.56 ± 15279.16	6948.48 ± *	12007.13 ± 1923.80
C_{max}	2209.74 ± 351.54	1563.02 ± 787.37	484.98 ± 321.70	339.92 ± 175.86
T_{max}	0.83 ± 0.29	0.50 ± 0.00	18.67 ± 9.24	2.67 ± 0.58
$T_{1/2}$	42.01 ± 33.81	30.09 ± 19.37	26.57 ± *	25.59 ± 7.11
K_{el}	0.025 ± 0.018	0.032 ± 0.024	0.026 ± *	0.028 ± 0.007

AUC_{0-t} (ng·hr/ml) = ゼロ時点から最後の測定可能な濃度までの曲線下面積；

AUC_{0-inf} (ng·hr/ml) = ゼロ時点から無限大までの曲線下面積；

C_{max} (ng/ml) = 最大血漿濃度；

T_{max} (hr) = C_{max} 出現までの時間；

$t_{1/2}$ (hr) = 見かけ排出半減期；

K_{el} (1/hr) = 排出速度定数；

* n = 1

【 0 1 5 5 】

10

20

【表 3】

表 3 摂食させたイヌにおける薬物動態データの要約				
パラメーター	製剤 A n=3 (平均 ± SD)	製剤 B n=3 (平均 ± SD)	製剤 C n=3 (平均 ± SD)	製剤 D n=3 (平均 ± SD)
AUC_{0-t}	48543.56 ± 11608.55	36687.92 ± 12016.26	27332.11 ± 6488.79	31397.16 ± 5823.79
AUC_{0-inf}	61734.90 ± 4918.52	42787.74 ± 14630.92	31720.98 ± 5580.32	40218.66 ± 8649.33*
C_{max}	3777.34 ± 2489.41	2875.82 ± 1334.32	2180.73 ± 406.28	2577.83 ± 665.31
T_{max}	1.67 ± 2.02	3.00 ± 4.33	1.00 ± 0.00	0.83 ± 0.29
$T_{1/2}$	34.35 ± 12.10	26.67 ± 7.80	26.16 ± 10.88	36.60 ± 9.62*
K_{el}	0.022 ± 0.009	0.028 ± 0.010	0.31 ± 0.16	0.20 ± 0.005

AUC_{0-t} (ng·hr/mL) = ゼロ時点から最後の測定可能な濃度までの曲線下面積；

AUC_{0-inf} (ng·hr/mL) = ゼロ時点から無限大までの曲線下面積；

C_{max} (ng/mL) = 最大血漿濃度；

T_{max} (hr) = C_{max} 出現までの時間；

$t_{1/2}$ (hr) = 見かけ排出半減期；

K_{el} (1/hr) = 排出速度定数；

* n = 2

【 0 1 5 6 】

絶食させたイヌでの結果から、従来のマイクロ粒子メゲストロール製剤（製剤 C および D）と比べ、優れた AUC および C_{max} 結果により証明されるように、ナノ粒子メゲストロール製剤（製剤 A および B）は、極めて優れたバイオアベイラビリティを示すことがわかる。製剤 A は、 C_{max} が 2210 であり、製剤 C（485）の 4.5 倍以上の最大濃度および製剤 D（340）の 6.5 倍以上の最大濃度であった。製剤 B は、 C_{max} が 1563 であり、製剤 C（485）の 3.2 倍以上の最大濃度および製剤 D（340）の 4.6 倍以上の最大濃度であった。また、製剤 A は、 AUC が 49,409 ng hr / mL であり、製剤 C（6,948 ng hr / mL）の 7 倍以上の経口バイオアベイラビリティおよび製剤 D（12,007 ng hr / mL）の 4 倍以上の経口バイオアベイラビリティであった。製剤 B は、 AUC が 27,864 ng hr / mL であり、製剤 C（6,949 ng hr / mL）の 4 倍以上の経口バイオアベイラビリティおよび製剤 D（12,007 ng hr / mL）の 2 倍以上の経口バイオアベイラビリティであった。

【 0 1 5 7 】

加えて、絶食させたイヌでは、従来のマイクロ粒子メゲストロール製剤（製剤 C および D）と比べ、優れた T_{max} 結果により証明されるように、ナノ粒子メゲストロール製剤（製剤 A および B）は極めて優れた高速の作用開始を示した。製剤 A は、 T_{max} が 0.83 時間であり、製剤 C（18.67 時間）の 1/20 以下の時間で、また製剤 D（2.67 時間）の 1/3 以下の時間で、メゲストロールの最大濃度に到達した。製剤 B は、 T_{max} が 0.50 時間であり、製剤 C（18.67 時間）の 1/37 以下の時間で、また製剤 D（2.67 時間）の 1/5 以下の時間で、最大濃度に到達した。

【 0 1 5 8 】

同様に、摂食したイヌにおける結果から、従来のマイクロ粒子メゲストロール製剤（製剤 C および D）と比べ、優れた AUC および C_{max} 結果により証明されるように、ナノ粒子メゲストロール製剤（製剤 A および B）は、極めて優れたバイオアベイラビリティを示すことがわかる。製剤 A は、 C_{max} が 3,777 であり、製剤 C（2,181）の 1.7 倍以上の最大濃度

、および製剤 D (2,578) の1.5倍以上の最大濃度であった。製剤 B は、 C_{max} が2,876であり、製剤 C (2,181) の1.3倍以上の最大濃度および製剤 D (2,578) の1.1倍以上の最大濃度であった。また、製剤 A は、AUCが61,735 ng hr / mLであり、製剤 C (31,721 ng hr / mL) の1.9倍以上、および製剤 D (40,219 ng hr / mL) の1.5倍以上の経口バイオアベイラビリティであった。製剤 B は、AUCが42,788 ng hr / mLであり、製剤 C (31,721 ng hr / mL) の1.3倍以上の経口バイオアベイラビリティ、および製剤 D (40,218 ng hr / mL) の1.1倍以上の経口バイオアベイラビリティであった。

【0159】

実施例 3

この実施例では、スクロース、香料および防腐剤を添加した、様々な濃度の酢酸メゲストロール分散液の物理的安定性を明らかにする。NanoMill(商標) 2 System (Elan Drug Delivery, Inc.) を用いて高エネルギー微粉碎条件下で、安息香酸ナトリウム、クエン酸一水和物、およびクエン酸ナトリウム二水和物からなる防腐剤 / バッファー系の存在下に、酢酸メゲストロールを微粉碎した。微粉碎後、得られた分散液を水、スクロース、香料、および追加の防腐剤 / バッファーで希釈することにより、3 % (w/w)、5 % (w/w)、もしくは9 % (w/w) 酢酸メゲストロールを含む分散液を調製した。得られた製剤を表 4 に示す。次に、製剤の物理的安定性を25、40、および50 でモニタリングした。

【表 4】

表 4 製剤の要約				
	濃厚なナノ粒子分散液	希釈し、香料を添加した分散液		
		製剤 E 3%分散液	製剤 F 5%分散液	製剤 G 9%分散液
API および添加剤	g/kg	g/kg	g/kg	g/kg
酢酸メゲストロール、USP	325.000	30.000	50.000	90.000
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、USP	65.000	6.000	10.000	18.000
ドクセートナトリウム、USP	3.250	0.300	0.500	0.900
安息香酸ナトリウム、USP	1.214	1.826	1.777	1.681
クエン酸ナトリウム二水和物、USP	0.910	0.091	0.089	0.084
クエン酸一水和物、USP	0.061	1.369	1.333	1.260
スクロース、USP		50.000	50.000	50.000
天然および人工レモン香料		0.400	0.400	0.400
人工ライム香料		0.400	0.400	0.400
精製水、USP	604.600	909.614	885.500	837.280

【0160】

粒径測定値 (表 5) を用いて物理的安定性を評価した。これらの結果から、25 または 40 では平均粒径の増加がほとんどなく、50 で平均粒径にわずかな増加がみられるだけであることがわかる。5 %および9 %分散液については126日の安定性測定値を、また、これらより後に調製した3 %分散液については33日の安定性を取得した。

【表 5】

表 5 平均粒径 (nm)									
	3% 分散液			5% 分散液			9% 分散液		
	25℃	40℃	50℃	25℃	40℃	50℃	25℃	40℃	50℃
0 日	148	148	148	169	169	169	169	169	169
30 日				172	171	187	172	170	179
33 日	141	144	173						
126 日				171	174	188	168	175	182

10

【0161】

実施例 4

この実施例の目的は、本発明の分散液の粘性向上を証明することである。

【0162】

流動計 (CV0-50モデル、Bohlin Instruments) を用いて、3 種の本発明の製剤 (実施例 3 で記載した E、F および G) と、2 種の従来の市販されている製剤 (実施例 2 で記載した製剤 C および D) の粘度を測定した。二重ギャップ (40 / 50) 形状を用いて、20 の温度で測定を実施した。

20

【0163】

本発明の製剤の粘度は、ほぼニュートン粘性 (すなわち、粘度は剪断速度には無関係) であることがわかり、30、50 および 90 mg / mL の濃度でそれぞれ、1.5、2.0、および 3.5 mPa s であった。

【0164】

濃度に対する粘度依存性を図 1 に示す。

【0165】

市販の製剤 C および D はずり減粘 (shear thinning) の性質であった。このようなサンプルは、単一の粘度によって特性決定することができず、様々な剪断速度で測定された一連の粘度によって特性決定される。これは、図 2 に示す粘度 - 剪断速度曲線として最も好適に表される。

30

【0166】

市販のサンプルと本発明の 3 種の製剤を以下の表 6 で比較する。粘度は mPa s の単位で示す。

【表 6】

表 6 市販のメゲストロール製剤 (D および C) 並びに 本発明のナノ粒子メゲストロール製剤 (E、F および G) の剪断速度					
剪断速度	市販のサンプル		製剤 E、F および G		
s^{-1}	製剤 D (mPa s)	製剤 C (mPa s)	(E) 30 mg/mL (mPa s)	(F) 50 mg/mL (mPa s)	(G) 90 mg/mL (mPa s)
0.1	4010	2860	1.5	2.0	3.5
1	929	723	"	"	"
10	215	183	"	"	"
100	49.9	46.3	"	"	"

* これらのサンプルは、0.1 および $1 s^{-1}$ 剪断速度（剪断の範囲は約 $2 \sim 100 s^{-1}$ ）では測定しなかったが、これらがニュートン流れ特性を示すという評価から、表への記載は妥当と認められる。

【0167】

実施例 5

この実施例の目的は、従来の液体メゲストロール製剤と比較して、本発明の液体メゲストロール製剤の粘度特性の相違を視覚的に示すことである。

【0168】

50 mg/mL の酢酸メゲストロールナノ粒子分散液のサンプルと 40 mg/mL の 2 種の従来の市販製剤（実施例 2 に記載した製剤 C および D）を各々バイアル中に入れてから、振盪した。図 3 には 3 つのバイアルの写真を載せるが、これらは、左から右へ、ナノ粒子酢酸メゲストロール分散液、製剤 C および製剤 D である。

【0169】

ナノ粒子分散液の入ったバイアルは、薄く、さらさらして、ほぼ剪断皮膜（shear film）がバイアルを被覆しているのがわかる。対照的に、2 種の市販製剤を含むバイアルはざらざらした残留物の被覆である。このようなざらざらした残留物は、投与時に、患者の口内および喉に付着するのと同じ残留物である。このような付着は、特に、るいそうを患う（摂食できない）患者にとって、非常に不快である。従って、図 3 は、市販されている従来の液体経口メゲストロール製剤と比較して、本発明の液体経口ナノ粒子メゲストロール製剤の利点を視覚的に証明している。

【0170】

実施例 6

この実施例の目的は、各種表面安定剤を用いて、酢酸メゲストロールのナノ粒子組成物を調製することである。

【0171】

5 % 酢酸メゲストロール（Par Pharmaceuticals, Inc.）を 1.25 % の各種表面安定剤：チロキサポール（Sterling Organics）、Tween 80（Spectrum Quality Products）、Pluronic F-108（BASF）、Plasdone S-630（ISP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（Shin Etsu）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-SL）（Nippon Soda Co., Ltd）、Kollidon K29/32（ポリビニルピロリドン）（ISP）もしくはリゾチーム（Fordras）と組み合わせた。

【0172】

酢酸メゲストロールと表面安定剤の各組合せのためには、まず表面安定剤を 7.875 g の注射用蒸留水（WFI）（Abbott Laboratories, Inc.）に溶解させた後、粉碎媒体、PolyMil（商標）-500（Dow Chemical, Co.）並びに 0.42 g のメゲストロールを添加した。

【 0 1 7 3 】

得られたスラリーを 8 つの 18cc NanoMill (登録商標) (Elan Drug Delivery, Inc.) チャンバの各々に導入し、30分微粉碎した。微粉碎の完了後、分散液を 26ゲージ針で回収することにより、表 7 に示す下記の粒子を取得した。

【 0 1 7 4 】

粒度分布分析はすべて、Horiba LA-910レーザー光散乱粒度分布分析装置 (Horiba Instruments、アービン、CA) で実施した。RO-水を液体分散媒として用いると共に、フロースルー (flow-through) サンプルセルを全測定に使用した。全サンプルは、150ccの液状媒体中でアッセイした。

【表 7】

表 7		
メゲストロール濃度	表面安定剤／濃度	平均粒径
5%	チロキサポール ; 1.25%	214 nm
5%	Tween 80 ; 1.25%	210 nm
5%	Pluronic F-108 ; 1.25%	459 nm
5%	Plasdone S-630 ; 1.25%	292 nm
5%	HPMC ; 1.25%	314 nm
5%	HPC-SL ; 1.25%	623 nm
5%	PVP K29/32 ; 1.25%	24816 nm
5%	リゾチーム ; 1.25%	179 nm

【 0 1 7 5 】

これらの結果から、チロキサポール、Tween 80とリゾチームが実質的な凝集を起こさずに微小な粒子を生成することがわかる。Pluronic F-108、Plasdone S-630、HPMC、HPC-SL およびK29/32は、これより大きな粒径を有し、凝集が起こっていることを示している。従って、記載された粉碎方法を用い、薬物および表面安定剤の特定濃度では、Pluronic F-108、Plasdone S-630、HPMC、HPC-SLおよびK29/32は好ましい表面安定剤ではなかった。これらの表面安定剤は、異なる薬物濃度または表面安定剤濃度のメゲストロールのナノ粒子組成物において、あるいは、別の表面安定剤と一緒に用いる場合、有用であるかもしれない。

【 0 1 7 6 】

実施例 7

この実施例の目的は、各種表面安定剤を用いて、酢酸メゲストロールのナノ粒子組成物を調製することである。

【 0 1 7 7 】

酢酸メゲストロール (Par Pharmaceuticals, Inc.) と、表 8 に示す各種表面安定剤を組み合わせ、微粉碎した後、得られた組成物の粒径および安定性を測定した。材料は実施例 6 と同様に取得した。

【 0 1 7 8 】

サンプルはすべて、150ccステンレス製バッチチャンバを備えたDyno (登録商標) -Mill (モデルKDLシリーズ、Willy Bachofen AG、パーゼル、スイス) を用いて微粉碎した。運転中、ミルおよびチャンバに冷却水 (温度: 約 5) を循環させた。

【 0 1 7 9 】

粒度分布分析はすべて、実施例 6 に記載したように、Horiba LA-910レーザー光散乱粒度分布分析装置 (Horiba Instruments、アービン、CA) で実施した。

【 0 1 8 0 】

Leica光学顕微鏡（301-371.010型）を用いて、製剤の定性的顕微鏡評価を実施した。サンプル調製は、RO-水で製剤分散液を希釈し、約10 μ Lをスライドガラス上に分散させることからなる。1,000倍の倍率と共に、油浸を用いた。

【 0 1 8 1 】

5、（25 / 60%RH）、（40 / 75%RH）、（50 / 75%RH）もしくは55 のいずれかに、温度 / 湿度を制御したチャンバにおいて20ml ガラスシンチレーションバイアル中に分散液を保存することにより、物理的安定性を評価した。時間の間隔を変えてサンプルを採取した後、粒度を分析した。

【 0 1 8 2 】

全製剤について、表面安定剤をまずWFI（Abbott Laboratories, Inc.）（実験番号 1、2、3、7 および 8 は75.0 g；実験番号 4 および 9 では75.2 g；実験番号 5 および 6 は74.9 g；実験番号10および11は70.3 g）に溶解させた後、表面安定剤溶液、酢酸メゲストロール、およびPolyMill-500ポリマー粉碎媒体をあわせた。この混合物を適当な微粉碎チャンバに添加し、表 8 に示す時間微粉碎した後、酢酸メゲストロール分散液を回収して真空ろ過した。

【表 8】

表 8						
実験 番号	メゲス ト ロー ル 濃 度	表面安定剤 および濃度	微粉砕時間	平均粒径	安定性	
1	5%	1.25% リゾチーム	20 分	209 nm	光学顕微鏡で測定すると、サンプルは、生理食塩水中で 30 分のインキュベーション後、実質的な凝集を示した。	
2	5%	1.25% Tween 80	75 分	157 nm	5℃で 15 日間保存した後、サンプルは平均直径 577 nm まで成長した。	
3	5%	1.25% チロキサポール	2 時間	208 nm	光学顕微鏡検査により、細長い「針様」結晶の存在が明らかにされた。	
4	5%	1% Pluronic F127	2 時間	228 nm	25℃で 5 日間保存した後、サンプルは平均直径 308 nm まで成長した。	
5	5%	1.25% HPMC 0.0625% SLS ¹	75 分	161 nm	40℃で 19 日間保存した後、サンプルは平均直径 171 nm まで成長した。 0.01N HCl または生理食塩水中での 40℃、30 分のインキュベーションは、それぞれ、164 nm および 209 nm の粒径をもたらした。	
6	5%	1.25% HPC-SL, 0.05% SLS	60 分	167 nm	40℃で 15 日間保存した後、サンプルは平均直径 194 nm まで成長した。 0.01N HCl または生理食塩水中での 40℃、30 分のインキュベーションは、それぞれ、183 nm および 179 nm の粒径をもたらした。	
7	5%	1.25% HPMC	45 分	185 nm	40℃で 6 日間保存した後、サンプルは、平均直径 313 nm まで成長した。 0.01N HCl または生理食塩水中での 40℃、30 分のインキュベーションは、それぞれ、2041 nm および 1826 nm の粒径をもたらした。光学顕微鏡検査から、食塩水および HCl サンプルの両者に凝集が明らかにされた。	

表 8

実験 番号	メゲス ロール濃 度	表面安定剤 および濃度	微粉砕時間	平均粒径	安定性
8	5%	1. 25% HPC-SL	45 分	176 nm	40℃で6日間保存した後、サンプルは平均直径 244 nm まで成長した。0.01N HCl または生理食塩水中での 40℃、30 分のインキュベーションは、それぞれ、873 nm および 524 nm の粒径をもたらした。光学顕微鏡検査から、食塩水および HCl サンプルの両者に凝集が明らかにされた。
9	5%	1% HPMC 0.05% SLS	70 分	152 nm	0.01N HCl または生理食塩水中での 40℃、30 分のインキュベーションは、それぞれ、155 nm および 539 nm の粒径をもたらした。光学顕微鏡検査によって、食塩水でインキュベートしたサンプルに凝集が存在するのを確認した。
10	10%	2% HPMC 0.1% DOSS ²	70 分	150 nm	回収後、WFI の添加によりサンプルを 4% API まで希釈した。40℃で 40 日間の保存後、サンプルの平均直径は 146 nm であった。光学顕微鏡検査によって、微小で、良好に分散された粒子が明らかにされた。
11	10%	2% HPMC 0.1% SLS	70 分	146 nm	40℃で 19 日間の保存後、サンプルの平均直径は 149 nm であった。光学顕微鏡検査によって、微小で、良好に分散された粒子が明らかにされた。
12	10%	4%リゾチーム	60 分	108 nm	40℃で 9 日間の保存後、サンプルの平均直径は 124 nm であった。光学顕微鏡検査によって、微小で、良好に分散された粒子が明らかにされた。

¹ ラウリル硫酸ナトリウム (Spectrum Quality Products) ; ² ジオケチルスルホコハク酸ナトリウム (Cytec)

表 8 に示す結果から、表面安定剤としてリゾチームを用いる（実験番号 1）と、平均粒径が 209 nm の微小で、良好に分散した粒子が得られるが、生理食塩水に希釈すると、凝集を示すことがわかる。また、酢酸メゲストロール / チロキサポールサンプルも、より高い薬物および安定剤濃度で安定していた（実験番号 12）。

【 0 1 8 5 】

Tween 80、チロキサポールおよび Pluronic F127（実験番号 2、3 および 4）は、有効な一次表面安定剤であり、顕著な凝集もなく、良好に分散した粒子を生成した。しかし、安定性測定により、3 種の安定剤すべてについて急速な結晶成長が明らかにされた。5 % 酢酸メゲストロール / 1.25 % Tween 80 は、5 で 15 日後 157 nm から 577 nm に成長した。5 % 酢酸メゲストロール / 1.25 % チロキサポールは、光学顕微鏡で観察すると、針状の結晶を示した。5 % 酢酸メゲストロール / 1.25 % Pluronic F127 は、25 で 5 日後 228 nm から 308 nm に成長した。急速な結晶成長が観察されたため、Tween 80、チロキサポール、および Pluronic F127 は、前述した条件下で調製された前記の薬物 / 表面安定剤濃度では好適な表面安定剤とみなされない。

【 0 1 8 6 】

HPC-SL 製剤（実験番号 8）は、実質的な凝集を示し、二次安定剤の導入が必要であることがわかった。SLS を添加する（実験番号 6）と、新しい製剤は 40 で 15 日間保存後、167 から 194 nm まで成長し、0.01N HCl または生理食塩水のいずれかにおけるインキュベーション後も実質的な凝集を示さなかった。SLS は、凝集を阻止するのに有効であることがわかったが、サンプルはある程度の粒径増加を示した。

【 0 1 8 7 】

HPMC 製剤（実験番号 7）は、実質的な凝集を示し、二次安定剤の導入が必要なことがわかった。SLS を添加する（実験番号 5 および 11）と、新しい製剤は 40 で 19 日間保存後、161 nm から 171 nm（実験番号 5）、また、146 から 149 nm まで（実験番号 11）の最小限の成長を示すにすぎなかった。加えて、実験番号 5 の組成物は、0.01N HCl または生理食塩水のいずれかにおけるインキュベーション後も実質的な凝集を一切示さなかった。SLS は、顕著な結晶成長を起こすことなく、凝集を防止するのに有効であった。

【 0 1 8 8 】

一次および二次安定剤の濃度を低下することを試みた（実験番号 9）ところ、微粉碎後の平均直径 152 nm が得られた。生理食塩水中での 40、30 分のインキュベーションは、539 nm の粒径をもたらした。光学顕微鏡検査により、食塩水中でインキュベートしたサンプルに凝集が存在することを確認した。

【 0 1 8 9 】

ドクセートナトリウム（DOSS）を二次安定剤（実験番号 10）として試したところ、平均直径が 150 nm の良好に分散した粒子が得られた。40 で 40 日間保存すると、サンプルの平均直径は 146 nm であった。光学顕微鏡検査により、微小で、良好に分散した粒子が明らかにされた。DOSS は、SLS より粒径の成長を小さくするようであった。

【 0 1 9 0 】

実施例 8

この実施例の目的は、各種表面安定剤を用いて、さらに防腐剤または添加剤を加えて酢酸メゲストロールのナノ粒子組成物を調製することである。

【 0 1 9 1 】

実験例のいくつかは、異なる供給源の酢酸メゲストロールを用いた（表 9 を参照）以外は、材料および方法は実施例 7 と同じであった。加えて、実験番号 5 については、NanoMill（登録商標）微粉碎装置（Elan Drug Delibery, Inc.）を用いた。酢酸メゲストロール、表面安定剤、および 1 種以上の防腐剤または添加剤の異なる複数の組合せを調製した後、粒径および安定性について組成物を試験した。

【 0 1 9 2 】

まず、表面安定剤、および 1 種以上の防腐剤を WF1 に溶解させてから、酢酸メゲストロールを含むこの溶液と粉碎媒体を混ぜた。次に、この混合物を微粉碎チャンバに加え、以下

の表 9 に記載した時間微粉碎した。

【 0 1 9 3 】

実験のいくつかについては、微粉碎後、香味料を加えた懸濁液と酢酸メゲストロール分散液を混ぜた。そして、得られた組成物安定性を評価した。

【 0 1 9 4 】

製剤の詳細および結果を以下の表 9 に示す。

【表 9】

表 9						
実験 番号	メゲス ロール濃 度	表面安定 剤および 濃度	防腐剤／添加剤	微粉砕 時間	平均 粒径	安定性
1	10%	2% HPMC 0.1% DOSS	安息香酸ナトリウム (0.4 g)、 クエン酸ナトリウム 二水和 物 (20 mg) クエン酸一水和物 (0.3 g)	75 分	146 nm	微粉砕後、スクロース (2.5 g)、キサンタンゴム (0.113 g)、グリセロール (13.75 g)、レモン香味料 (0.1 g)、WFI (18.6 g) および 20.0 g の微粉砕分散液を添加することにより、香味付け懸濁液を調製した。40℃で 24 日間保存後、サンプルは、平均直径が 837 nm の凝集を示した。40℃の 0.01N HCl または生理食塩水中でのインキエベーションは、それぞれ 206 nm および 3425 nm の粒径をもたらし、光学顕微鏡検査によって、食塩水中でインキュベートしたサンプルが凝集したのを確認した。
2	25%	5% HPMC 0.05% DOSS	安息香酸ナトリウム (0.11 g) クエン酸一水和物 (0.08 g)	95 分	右の欄 参照	16 g の微粉砕した薬物分散液をスクロース (5 g)、ライム香味料 (80 mg) および WFI (78.9 g) と混合した。希釈した薬物分散液は、平均直径が 192 であった。55℃で 6 日後、粒子の平均直径は 10 ミクロンであったが、これは実質的凝集を示している。
3	25%	5% HPMC 0.15% DOSS	安息香酸ナトリウム (0.11 g) クエン酸一水和物 (0.08 g)	95 分	右の欄 参照	16 g の微粉砕した薬物分散液をスクロース (5 g)、ライム香味料 (80 mg) および WFI (78.9 g) と混合した。希釈した薬物分散液は、平均直径が 173 nm であった。55℃で 12 日後、粒子の平均直径は 295 nm であった。

表 9

実験 番号	メゲス ロール濃 度	表面安定 剤および 濃度	防腐剤／添加剤	微粉砕 時間	平均 粒径	安定性
4	32.5%	6.5% HPMC 0.33% DOSS	安息香酸ナトリウム (13.07 g) クエン酸ナトリウム 二水和 物 (0.65 g) クエン酸一水和物 (9.8 g)	15.5 時間	160 nm	50℃で44日間保存した後、平均直径は190 nmであった。
5	32.5%	6.5% HPMC 0.33% DOSS	安息香酸ナトリウム (9.71 g) クエン酸ナトリウム 二水和 物 (0.49 g) クエン酸一水和物 (7.28 g)	12 時間	147 nm	50℃で44日間保存した後、平均直径は178 nmであった。

¹Pharmacia
²Pharmabios

表 9 の実験番号 1 では、スクロース、キサンタンガム、グリセロール、レモンおよびライム香料料を含む酢酸メゲストロールの既存の市販製剤を模擬することにより、甘味料および香料料を添加した分散液を調製し、安息香酸ナトリウムおよびクエン酸で保存および緩衝化した。40℃で24日間保存した後、サンプルは、平均直径が837 nmの凝集を示した。0.01N HClまたは生理食塩水中で40℃、30分インキュベートすることにより、それぞれ、206 nmおよび3,425 nmの粒径が得られた。光学顕微鏡検査により、食塩水中でインキュベートしたサンプルが凝集していたのを確認した。保存時の凝集は、薬物および表面安定剤のこの特定の組合せが、前記組成物の製造に用いた濃度および方法では、有効な製剤とならないことを意味している。

【0197】

実験番号 4 および 5 について、NanoMill™-2システムで製剤をスケールアップすることにより、スケールアップが物理的安定性に影響するか否かを調べた。2つの異なる供給源（PharmaciaとPharmabios）の酢酸メゲストロールを試験した。実験番号 4 の生成物は、超音波なしで平均直径が160 nmであった。50℃で44日間保存した後、平均直径は190 nmとなった。実験番号 5 の組成物は、超音波なしで平均直径が147 nmであった。50℃で44日間保存した後、平均直径は178 nmとなった。いずれの供給源の活性薬剤も有効に微粉碎され、50℃でも粒径の増加はほとんど認められなかった。

【0198】

実施例 6 および 7 の結果から、ポリマー粉碎媒体を用いた高エネルギー微粉碎を用いて、動物またはヒトに経口投与するのに適した酢酸メゲストロールの安定なナノ粒子コロイド分散液を生成できることがわかった。一次安定剤HPMCは、試験した薬物および安定剤の濃度で凝集を防止するのに、DOSSまたはSLSの存在を必要とした（薬物およびHPMC濃度の他の組合せは、二次表面安定剤を添加しなくても安定な組成物をもたらす可能性がある）。一般に、約160 nm以下の平均粒径を得ることができる。2つの供給源の酢酸メゲストロールで実施した試験から、両者が有効に粉碎され、優れた物理的安定性を示すことが明らかにされた。

【0199】

平均粒径、物理的安定性、およびイヌの前臨床研究によれば、これらの実施例で得られたデータの結果に基づき、商業的開発のために最も優れたナノ粒子酢酸メゲストロール製剤は、32.5%の酢酸メゲストロール、6.5%のHPMC、および0.325%のDOSS（すなわち、薬物：HPMC比が1：5で、薬物：DOSS比が1：100）から構成されるものであった。製剤は、防腐剤添加水（0.2%安息香酸ナトリウム、0.01%クエン酸ナトリウム二水和物、0.15%クエン酸一水和物）の存在下で有効に微粉碎された。防腐剤添加水、香料料、およびスクロースで希釈した後、キサンタンガム（データは示していない）または低レベルのDOSSを含む分散液を除いて、著しい凝集を示すものはなかった。アルコールを基剤とする香料料は物理的安定性に影響せず、数回の凍結-融解サイクルも影響しなかった（データは示していない）。

【0200】

実施例 9

この実施例では、本発明のナノ粒子酢酸メゲストロール製剤と従来のマイクロ粒子酢酸メゲストロール製剤の薬物動態パラメータを比較する。18歳以上の36個体の雄性被験者からなる絶食実験群から結果を得た。また、摂食実験群については、32個体の被験者から結果を分析した。

【0201】

絶食実験群と摂食実験群の被験者に対し、4つの連続した期間に試験薬物を投与した。処理 A（1 × 150 mg薬物、すなわち、3%酢酸メゲストロールナノ粒子製剤 5 ml）を第 1 期間に投与した。対照処理 B（1 × 800 mg薬物、すなわち、4%酢酸メゲストロールMega ce（登録商標）経口懸濁液 20 ml）を第 2 期間に投与した。処理 C（1 × 250 mg薬物、すなわち、5%酢酸メゲストロールナノ粒子製剤 5 ml）を第 3 期間に投与した。処理 D（1 × 450 mg薬物、すなわち、9%酢酸メゲストロールナノ粒子製剤 5 ml）を第 4 期間に投与

した。処理 A、C および D を以下の表10に記載し、粒径データ（ミクロン）を表11に示す。

【0202】

各期間において、薬物投与の少なくとも10時間前から最後のサンプル採取後まで、被験者を閉じ込めた。絶食実験群では、投与の少なくとも10時間前から投与後少なくとも4時間後まで食物を与えなかった。摂食群では、高カロリーの朝食（約800～1,000カロリーを含み、そのうち約50%が脂肪からできている）を投与前の30分以内に与え、朝食の完了後5分以内に投与を行った。投与から4時間後、両群にコントロール食を与え、その後適切な時期に標準食を与えた。4つの期間すべてにおいて食事は同じとした。絶食実験群の被験者には、投与の1時間前から1時間後まで液体を摂取させなかった。摂食実験群の被験者も、高カロリー朝食で与えた液体を除き、同期間中液体を摂取させなかった。これ以外のすべての期間、両実験群に水を自由に与えた。

10

【0203】

投与前に血液サンプルを採取し、投与から6時間までは30分毎、さらには、投与から7、8、12、16、20、24、36、48、72、および96時間後の時点で採取した。次に、血漿サンプル中の酢酸メゲストロールを測定した。

【0204】

以下の表12には絶食実験群についての薬物動態データを、また表13には摂食実験群についての薬物動態データをそれぞれまとめて示す。

【0205】

20

絶食実験被験者における処理 A、C および D は、対照処理 B の約2倍にあたる AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} の用量基準化値をもたらした。処理 A、C および D における最大用量基準化酢酸メゲストロール濃度は、対照処理 B の約9～12倍であった。処理 A の150 mg用量のための最大酢酸メゲストロール濃度は、対照処理 B の800 mg用量のその約2倍であった。さらに、処理 D の450 mg用量および対照処理 B の800 mg用量については、 AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} の同等の値が認められた。

【0206】

摂食実験被験者における処理 A、C および D は、対照処理 B のそれより約8～10%高い AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} の用量基準化値をもたらした。処理 A、C および D における最大用量基準化酢酸メゲストロール濃度は、対照処理 B のそれより約38～46%高かった。処理 A、C および D での酢酸メゲストロール作用開始は、対照処理 B に匹敵するものであった。

30

【0207】

従って、ナノ粒子酢酸メゲストロール製剤は、絶食および摂食ヒト被験者において、Megace（登録商標）経口懸濁液と比べて、優れた経口バイオアベイラビリティを示した。

【表 10】

表10 酢酸メゲストロール経口懸濁液3%、5%および9%の製剤			
成分	濃度		
	3% w/w (30 mg/mL)	5% w/w (50 mg/mL)	9% w/w (90 mg/mL)
酢酸メゲストロール	3.000	5.000	9.000
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.600	1.000	1.800
ドクセートナトリウム	0.030	0.050	0.090
安息香酸ナトリウム	0.183	0.178	0.168
クエン酸ナトリウム二水和物	0.009	0.009	0.008
クエン酸一水和物	0.137	0.133	0.126
スクロース	5.000	5.000	5.000
天然および人エレモン香料	0.040	0.040	0.040
人エライム香料	0.040	0.040	0.040
精製水	90.961	88.550	83.727
合計	100.000	100.000	100.000

【0208】

【表 11】

表 11 酢酸メゲストロール経口懸濁液の粒径データ*									
	濃度 30mg/g			濃度 50 mg/g			濃度 90 mg/g		
	d (0.1)	d (0.5)	d (0.9)	d (0.1)	D (0.5)	d (0.9)	d (0.1)	d (0.5)	d (0.9)
初期	0.068	0.123	0.223	0.069	0.125	0.229	0.068	0.124	0.227
ACC / 1 ヶ月	0.070	0.129	0.237	0.070	0.127	0.231	0.070	0.127	0.230
ACC / 2 ヶ月	0.070	0.127	0.231	0.070	0.127	0.233	0.073	0.126	0.221
ACC / 3 ヶ月	0.070	0.129	0.237	0.070	0.128	0.235	0.070	0.128	0.234
RT 3ヶ月	0.070	0.128	0.237	0.073	0.128	0.224	0.067	0.121	0.223

* 粒径はすべてミクロンで表示する。“d (0.1)”とは、その粒子の最小10%の分布を意味し、例えば、d (0.1) 10 μ mは、粒子の10%が10 μ mより小さいことを意味する。同様に、“d (0.5)”とは、その粒子の最小50%の分布を意味し、“d (0.9)”は、その粒子の最小90%の分布を意味する。従って、d (0.9)は、粒子の90%がXX μ mより小さいことを意味する。

10

20

30

40

50

【 0 2 0 9 】

【 表 1 2 】

表 12 絶食ヒト被験者*における薬物動態データの要約				
パラメーター	治療 A (平均± SD)	対照治療 B (平均± SD)	治療 C (平均± SD)	治療 D (平均± SD)
AUC_{0-t}	2800 ± 900	7000 ± 5000	4700 ± 1800	8500 ± 3200
AUC_{0-inf}	3100 ± 1000	9000 ± 9000	5200 ± 2100	9000 ± 4000
C_{max}	410 ± 120	190 ± 110	650 ± 200	950 ± 270
T_{max}	1.7 ± 0.9	6 ± 6	1.6 ± 1.0	1.7 ± 1.1
$t_{1/2}$	35 ± 13	31 ± 19	34 ± 10	34 ± 12
K_{el}	0.023 ± 0.011	0.026 ± 0.009	0.022 ± 0.008	0.023 ± 0.008

AUC_{0-t} (ng・hr/ml) = ゼロ時点から最後の測定可能な濃度までの曲線下面積；

AUC_{0-inf} (ng・hr/ml) = ゼロ時点から無限大までの曲線下面積；

C_{max} (ng/ml) = 最大血漿濃度；

T_{max} (hr) = C_{max} 出現までの時間；

$t_{1/2}$ (hr) = 見かけ排出半減期；

K_{el} (1/hr) = 排出速度定数；

* n = 36

【 0 2 1 0 】

10

20

【表 13】

表 13 摂食ヒト被験者*における薬物動態データの要約				
パラメーター	治療 A (平均± SD)	対照治療 B (平均± SD)	治療 C (平均± SD)	治療 D (平均± SD)
AUC_{0-t}	3500 ± 1100	17000 ± 5000	5700 ± 1600	10500 ± 3000
AUC_{0-inf}	3900 ± 1300	19000 ± 6000	6300 ± 2000	12000 ± 4000
C_{max}	380 ± 140	1400 ± 400	590 ± 170	1080 ± 290
T_{max}	3.8 ± 3.5	3.9 ± 0.9	3.4 ± 1.7	3.2 ± 1.7
$t_{1/2}$	35 ± 12	33 ± 9	35 ± 10	38 ± 12
K_{el}	0.023 ± 0.013	0.023 ± 0.007	0.023 ± 0.009	0.021 ± 0.008

AUC_{0-t} (ng・hr/ml) = ゼロ時点から最後の測定可能な濃度までの曲線下面積；

AUC_{0-inf} (ng・hr/ml) = ゼロ時点から無限大までの曲線下面積；

C_{max} (ng/ml) = 最大血漿濃度；

T_{max} (hr) = C_{max} 出現までの時間；

$t_{1/2}$ (hr) = 見かけ排出半減期；

K_{el} (1/hr) = 排出速度定数；

* n = 32

【0211】

当業者には、本発明の精神および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は明らかであろう。従って、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。

【図面の簡単な説明】

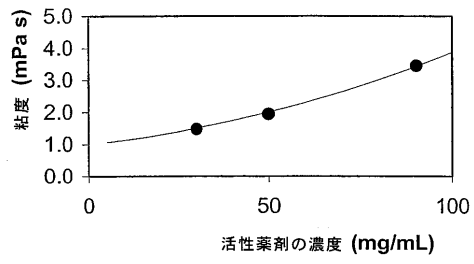
【0212】

【図1】濃度の関数としての粘度（単位：mPa・s）を示す。丸印は実験値を示し、線は予想される傾向を表す。

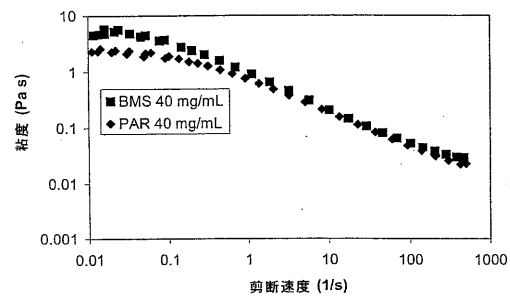
【図2】2種の市販サンプル（Bristol Myers SquibbおよびPar Pharmaceuticals）（両者とも、活性濃度：40 mg/mL）についての剪断速度の関数としての粘度（単位：Pa・s）を示す。

【図3】左から右の順に、酢酸メゲストロールのナノ粒子分散液、Par Pharmaceuticalsから販売されている酢酸メゲストロールの市販サンプル、およびBristol Myers Squibbから販売されている酢酸メゲストロールの市販サンプルの写真を示す。

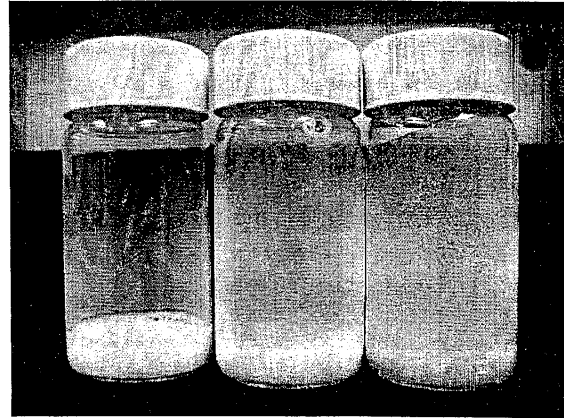
【図 1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
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 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 15/18	(2006.01)	A 6 1 P 15/18
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(72)発明者 ホヴェイ, ダグラス

アメリカ合衆国 1 9 5 2 5 ペンシルヴァニア州, ギルバーツビル, ジェシカ ドライブ 2 4
5 3

(72)発明者 ブリット, ジョン

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルヴァニア州, カレッジビル, バイヤーズ ロード 6 0 3

(72)発明者 ライド, ツーラ

アメリカ合衆国 1 9 3 5 5 ペンシルヴァニア州, マルヴァーン, ロイド アベニュー 5 4

審査官 金子 亜希

(56)参考文献 特開平 0 2 - 1 8 4 6 2 1 (J P , A)

特開平 0 7 - 1 6 5 5 6 2 (J P , A)

特表 2 0 0 5 - 5 0 3 3 6 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61K 31/00-33/44

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)