

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成24年1月5日(2012.1.5)

【公開番号】特開2011-42670(P2011-42670A)

【公開日】平成23年3月3日(2011.3.3)

【年通号数】公開・登録公報2011-009

【出願番号】特願2010-233858(P2010-233858)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/5415 (2006.01)  
A 6 1 K 9/10 (2006.01)  
A 6 1 K 9/06 (2006.01)  
A 6 1 K 9/12 (2006.01)  
A 6 1 K 9/19 (2006.01)  
A 6 1 K 9/20 (2006.01)  
A 6 1 K 9/48 (2006.01)  
A 6 1 K 47/34 (2006.01)  
A 6 1 K 47/14 (2006.01)  
A 6 1 K 47/32 (2006.01)  
A 6 1 P 19/02 (2006.01)  
A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
A 6 1 P 11/00 (2006.01)  
A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
A 6 1 P 25/00 (2006.01)  
A 6 1 P 25/04 (2006.01)  
A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
A 6 1 P 9/14 (2006.01)  
A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
A 6 1 P 15/00 (2006.01)  
A 6 1 P 19/10 (2006.01)  
A 6 1 P 5/24 (2006.01)  
A 6 1 P 11/06 (2006.01)  
A 6 1 P 39/00 (2006.01)  
A 6 1 P 19/08 (2006.01)  
A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
A 6 1 P 1/16 (2006.01)  
A 6 1 P 1/12 (2006.01)  
A 6 1 P 37/08 (2006.01)  
A 6 1 P 31/12 (2006.01)  
A 6 1 P 17/06 (2006.01)  
A 6 1 P 17/04 (2006.01)  
A 6 1 P 17/02 (2006.01)  
A 6 1 P 17/16 (2006.01)  
A 6 1 P 11/02 (2006.01)  
A 6 1 P 11/16 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/5415  
A 6 1 K 9/10  
A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 9/12  
A 6 1 K 9/19  
A 6 1 K 9/20  
A 6 1 K 9/48  
A 6 1 K 47/34  
A 6 1 K 47/14  
A 6 1 K 47/32  
A 6 1 P 19/02  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 29/00  
A 6 1 P 11/00  
A 6 1 P 27/02  
A 6 1 P 25/00  
A 6 1 P 25/04  
A 6 1 P 9/10  
A 6 1 P 9/14  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 P 15/00  
A 6 1 P 19/10  
A 6 1 P 5/24  
A 6 1 P 11/06  
A 6 1 P 39/00  
A 6 1 P 19/08  
A 6 1 P 13/12  
A 6 1 P 1/16  
A 6 1 P 1/12  
A 6 1 P 37/08  
A 6 1 P 31/12  
A 6 1 P 17/06  
A 6 1 P 17/04  
A 6 1 P 17/02  
A 6 1 P 17/16  
A 6 1 P 11/02  
A 6 1 P 11/16

**【手続補正書】****【提出日】**平成23年11月4日(2011.11.4)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**

(a)メロキシカムまたはそれらの塩の粒子であって、該メロキシカム粒子が、有効平均粒径2000nm未満を有し、メロキシカムが、メロキシカムおよび少なくとも1つの表面安定剤を組み合わせ、且つ他の賦形剤を含まない総重量を基に、99.5重量%～0.001重量%の量で存在する、粒子；および

(b)メロキシカム粒子の表面に吸着した少なくとも1つの非架橋の表面安定剤であって、該表面安定剤は、

(i) 非イオン性表面安定剤、イオン性表面安定剤、カチオン性表面安定剤、およびアニオン性表面安定剤からなる群から選択され、

(ii) メロキシカムおよび少なくとも1つの表面安定剤を組み合わせ、且つ他の賦形剤を含まない乾燥総重量を基に、0.01重量%～99.5重量%の量で存在する、表面安定剤を含む、安定したナノ粒子メロキシカム組成物。

#### 【請求項2】

メロキシカムが、結晶相、非晶質相、半結晶相、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記載の組成物。

#### 【請求項3】

ナノ粒子のメロキシカム粒子の有效平均粒径が、1500nm未満、1000nm未満、900nm未満、800nm未満、700nm未満、600nm未満、500nm未満、400nm未満、300nm未満、250nm未満、200nm未満、100nm未満、75nm未満、および50nm未満からなる群より選択される、請求項1または2記載の組成物。

#### 【請求項4】

組成物が、

(a) 経口、経肺、経直腸、眼内、経結腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、限局性、口腔内、経鼻、および局所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；および/または、

(b) 液体分散剤、ゲル剤、エアゾール、軟膏剤、クリーム剤、放出制御型製剤、即時溶融型製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセル剤、遅延放出型製剤、持続製剤、パルス放出型製剤、および即時放出・放出制御型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、請求項1～3のいずれか1項記載の組成物。

#### 【請求項5】

(a) メロキシカムが、メロキシカムおよび少なくとも1つの表面安定剤を組み合わせ、且つ他の賦形剤を含まない総重量を基に、95重量%～0.1重量%、または90重量%～0.5重量%の量で存在する、および/または、

(b) 表面安定剤が、メロキシカムおよび少なくとも1つの表面安定剤を組み合わせ、且つ他の賦形剤を含まない乾燥総重量を基に、0.1重量%～95重量%、または0.5重量%～90重量%の量で存在する、請求項1～4のいずれか1項記載の組成物。

#### 【請求項6】

少なくとも1つの表面安定剤が、塩化セチルピリジウム、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセロール、アカシアゴム、コレステロール、トラガカントガム、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、ポリオキシエチレンひまし油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ドデシルトリメチルアンモニウムプロマイド、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、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、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチレンオキシドとホルムアルdehyドとの4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー、ポロキサマー；ポロキサミン、荷電したリン脂質、ジオクチルスルホスクシナート、スルホコハク酸ナトリウムのジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリルポリエーテルスルホナート、ステアリン酸スクロースおよびジステアリン酸スクロースの混合物、 $C_{18}H_{37}CH_2C(O)N(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ 、p-イソノニルフェノキシポリ-(グリシドール)、デカノイル-N-メチルグルカミド；n-デシル-D-グルコピラノシド；n-デシル-D-マルトピラノシド；n-ドデシル-D-グルコピラノシド；n-ドデシル-D-マルトシド；ヘプタノイル-N-メチルグルカミド；n-ヘプチル-D-グルコピラノシド；n-ヘ

プチル -D-チオグルコシド；n-ヘキシリ -D-グルコピラノシド；ノナノイル-N-メチルグルカミド；n-ノイル -D-グルコピラノシド；オクタノイル-N-メチルグルカミド；n-オクチル -D-グルコピラノシド；オクチル -D-チオグルコピラノシド；リゾチーム、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、酢酸ビニルおよびビニルピロリドンのランダムコポリマー、カチオン性ポリマー、カチオン性バイオポリマー、カチオン性多糖、カチオン性セルロース誘導体、カチオン性アルギナート、カチオン性非ポリマー化合物、およびカチオン性リン脂質、カチオン性脂質、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムプロマイド、スルホニウム化合物、ポリビニルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチルスルフェート、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムプロマイド、ホスホニウム化合物、第4級アンモニウム化合物、ベンジル-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウムプロマイド、ココナツツトリメチルアンモニウムクロライド、ココナツツトリメチルアンモニウムプロマイド、ココナツツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロライド、ココナツツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムプロマイド、デシルトリエチルアンモニウムクロライド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロライドプロマイド、C<sub>12-15</sub>ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロライド、C<sub>12-15</sub>ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロライドプロマイド、ココナツツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロライド、ココナツツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムプロマイド、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ライド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムプロマイド、ラウリルジメチル(エテノキシ)<sub>4</sub>アンモニウムクロライド、ラウリルジメチル(エテノキシ)<sub>4</sub>アンモニウムプロマイド、N-アルキル(C<sub>12-18</sub>)ジメチルベンジルアンモニウムクロライド、N-アルキル(C<sub>14-18</sub>)ジメチル-ベンジルアンモニウムクロライド、N-テトラデシルイドメチルベンジルアンモニウムクロライド-水和物、ジメチルジデシルアンモニウムクロライド、N-アルキルおよび(C<sub>12-14</sub>)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロライド、トリメチルアンモニウムハライド、アルキル-トリメチルアンモニウム塩、ジアルキル-ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロライド、エトキシ化されたアルキルアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩、エトキシ化された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ライド、N-ジデシルジメチルアンモニウムクロライド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド-水和物、N-アルキル(C<sub>12-14</sub>)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロライド、ドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロライド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロライド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロライド、アルキルベンジルジメチルアンモニウムプロマイド、C<sub>12</sub>トリメチルアンモニウムプロマイド、C<sub>15</sub>トリメチルアンモニウムプロマイド、C<sub>17</sub>トリメチルアンモニウムプロマイド、ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロライド、ポリ-ジアリルジメチルアンモニウムクロライド(DADMAC)、ジメチルアンモニウムクロライド、アルキルジメチルアンモニウムハロゲナイド、トリセチルメチルアンモニウムクロライド、デシルトリメチルアンモニウムプロマイド、ドデシルトリエチルアンモニウムプロマイド、テトラデシルトリメチルアンモニウムプロマイド、メチルトリオクチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムプロマイド、ベンジルトリメチルアンモニウムプロマイド、コリンエステル、塩化ベンザルコニウム、ステアラルコニウムクロライド化合物、臭化セチルピリジニウム、塩化セチルピリジニウム、第4級ポリオキシエチルアルキルアミンのハライド塩、アルキルピリジニウム塩；アミン、アミン塩、アミンオキシド、イミドアゾリニウム塩、プロトン化された第4級アクリルアミド、メチル化された第4級ポリマー、およびカチオン性グアールからなる群より選択される、請求項1~5のいずれか1項記載の組成物。

#### 【請求項7】

(a) 組成物のT<sub>max</sub>が、哺乳類被験体の血漿中でアッセイされる場合、5時間未満、4時間未満、3時間未満、2時間未満、1時間未満、50分未満、45分未満、40分未満、35分未満、3

0分未満、20分未満、15分未満、10分未満、および5分未満からなる群より選択される；および／または

(b) 組成物の $C_{max}$ が、哺乳類被験体の血漿中でアッセイされる場合、 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ より大きい、 $3\text{ }\mu\text{g/mL}$ より大きい、 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ より大きい、 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ より大きい、および $15\text{ }\mu\text{g/mL}$ より大きいものからなる群より選択される。

請求項1～6のいずれか1項記載の組成物。

#### 【請求項8】

メロキシカムの標準非ナノ粒子製剤を用いる比較薬物動態試験において、請求項1記載の組成物が、

(a) 前記メロキシカムの非ナノ粒子製剤により示される $T_{max}$ の90%未満、80%未満、70%未満、50%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、および10%未満からなる群より選択される $T_{max}$ を示す；および／または、

(b) 前記メロキシカムの非ナノ粒子製剤により示される $C_{max}$ の20%より大きい、40%より大きい、60%より大きい、80%より大きい、100%より大きい、140%より大きい、180%より大きい、200%より大きい、240%より大きい、280%より大きい、300%より大きい、340%より大きい、380%より大きい、および400%より大きいものからなる群より選択される $C_{max}$ を示す、

請求項1～7のいずれか1項記載の組成物。

#### 【請求項9】

1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、担体、またはそれらの組合せをさらに含む、請求項1～8のいずれか1項記載の組成物。

#### 【請求項10】

薬剤を製造するための、請求項1～9のいずれか1項記載の組成物の使用。

#### 【請求項11】

(a) 薬剤が、NSAIDが禁忌である状態、関節炎障害、胃腸病態、炎症状態、肺の炎症、眼内疾患、中枢神経障害、疼痛、熱、炎症関連心臓血管系障害、血管形成関連障害、良性腫瘍、悪性腫瘍、腺腫様ポリープ、子宮内膜症、骨粗鬆症、月経困難、早期分娩、喘息、放射線療法により生じる線維症、好酸球関連障害、発熱、骨吸収、腎毒性、低血圧、関節症、関節の凝り、腎疾患、肝臓疾患、急性乳腺炎、下痢、大腸腺腫、気管支炎、アレルギー性神経炎、サイトメガロウイルス感染症、アポトーシス、腰痛、乾癬、湿疹、ざ瘡、火傷、皮膚炎、紫外線照射による損傷、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、および内毒素性ショック症候群からなる群より選択される状態の処置に有用である；および／または、  
(b) 薬剤が、抗炎症剤、抗血管新生剤、抗腫瘍形成剤、免疫抑制剤、NSAID、COX-2阻害剤、鎮痛薬、抗血栓薬、麻酔薬、または解熱薬が典型的に使用される徴候の処置に有用である、

請求項10記載の使用。

#### 【請求項12】

有効平均粒径2000nm未満を有するナノ粒子のメロキシカム組成物を提供するのに十分な時間および十分な条件下で、メロキシカム粒子と少なくとも1つの表面安定剤とを接触させる工程を含む、請求項1～9のいずれかに記載のナノ粒子メロキシカム組成物の製造法。

#### 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

#### A.組成物

本発明は、ナノ粒子のメロキシカム粒子および少なくとも1つの表面安定剤を含有する組成物を提供する。表面安定剤は、メロキシカム粒子の表面上に吸着されるか、またはこ

れと会合されている。本明細書において有用な表面安定剤は、ナノ粒子のメロキシカムの表面に物理的に接着しているが、メロキシカム粒子またはそれ自身と化学的には反応していない。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。