

【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18年7月13日(2006.7.13)

【公表番号】特表2005-531606(P2005-531606A)

【公表日】平成17年10月20日(2005.10.20)

【年通号数】公開・登録公報2005-041

【出願番号】特願2004-510753(P2004-510753)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|---------|-----------|
| A 6 1 K | 9/14 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/06 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/10 | (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 | 31/015 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/197 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/205 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/215 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/216 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/22 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/366 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/4196 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/4402 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/455 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/5377 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/56 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/575 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/662 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/717 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/04 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/10 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/12 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/14 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/18 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/24 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/28 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/32 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/34 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/36 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/38 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/42 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/44 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 3/06 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/10 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/28 | (2006.01) |

【 F I 】

A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/06
A 6 1 K 9/10
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 31/015
A 6 1 K 31/197
A 6 1 K 31/205
A 6 1 K 31/215
A 6 1 K 31/216
A 6 1 K 31/22
A 6 1 K 31/366
A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K 31/4402
A 6 1 K 31/455
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/56
A 6 1 K 31/575
A 6 1 K 31/662
A 6 1 K 31/717
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/28
A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 47/44
A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 25/28

【手続補正書】

【提出日】平成18年5月24日(2006.5.24)

【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) 約2000nm未満の有効平均粒径を有する、少なくとも1種のステロールまたはその塩の粒子；および

(b) 少なくとも1種の表面安定剤；
を含んでなる組成物。

【請求項2】

前記ステロールが、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、シトスタノール、フィトステロール、カンベスタノール、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 β -シトステロール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】

前記ステロールが、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または請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

前記ステロール粒子の有効平均粒径が、約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm未満、約1000nm未満、約900nm未満、約800nm未満、約700nm未満、約600nm未満、約500nm未満、約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約200nm未満、約100nm未満、約75nm未満、および約50nm未満からなる群より選択される、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、

(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、速溶解製剤、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。

【請求項7】

(a) 前記少なくとも1種のステロールまたはその塩が、ステロ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、約99.5重量%～約0.001重量%、約95重量%～約0.1重量%、および約90重量%～約0.5重量%からなる群より選択される量で存在する、

(b) 前記少なくとも1種の表面安定剤が、ステロ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、約0.5重量%～約99.999重量%、約5.0重量%～約99.9重量%、および約10重量%～約99.5重量%からなる群より選択される量で存在する、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】

前記表面安定剤が、アニオン表面安定剤、カチオン表面安定剤、双性イオン表面安定剤、およびイオン表面安定剤からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項9】

前記少なくとも1種の表面安定剤が、セチルピリジニウムクロリド、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセロール、アカシアゴム、コレステロール、トラ

ガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセロール、セトステアリルアルコール、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ヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ドデシルトリメチルアンモニウムブロミド、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド二酸化ケイ素、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、ヒプロメロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒプロメロースフタレート、非晶質セルロース、ケイ酸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、ポリビニルピロリドン、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、ポロキサマー；ポロキサミン、荷電リン脂質、ジオクチルスルホスクシネート、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、アルキルアリールポリエーテルスルホネート、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、p-イソノニルフェノキシポリ-(グリシドール)、デカノイル-N-メチルグルカミド；n-デシル-D-グルコピラノシド；n-デシル-D-マルトピラノシド；n-ドデシル-D-グルコピラノシド；n-ドデシル-D-マルトシド；ヘプタノイル-N-メチルグルカミド；n-ヘプチル-D-グルコピラノシド；n-ヘプチル-D-チオグルコシド；n-ヘキシル-D-グルコピラノシド；ノナノイル-N-メチルグルカミド；n-ノニル-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、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、カチオンポリマー、カチオンバイオポリマー、カチオン多糖類、カチオンセルロース、カチオンアルギネート、カチオン非ポリマー化合物、カチオンリン脂質、カチオン脂質、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムブロミド、スルホニウム化合物、ポリビニルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチルスルフェート、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド、ホスホニウム化合物、四級アンモニウム化合物、ベンジル-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウムブロミド、ココナットトリメチルアンモニウムクロリド、ココナットトリメチルアンモニウムブロミド、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、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、デシルトリエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、 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、 C_{12-15} ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、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、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチルスルフェート、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムブロミド、ラウリルジメチル(エテノキシ)₄アンモニウムクロリド、ラウリルジメチル(エテノキシ)₄アンモニウムブロミド、N-アルキル(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(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、ジアルキル-ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、エトキシ化アルキルアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩、エトキシ化トリアルキルアンモニウム塩、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、N-ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド-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、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} トリメチルアンモニウムブロミド、 C_{15} トリメチルアンモニウム

ブロミド、 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、ドデシルトリエチルアンモニウムブロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムブロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド、POLYQUAT 10(商標)、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド、コリンエステル、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアラルコニウム化合物、セチルピリジニウムブロミド、セチルピリジニウムクロリド、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)、ALKAQUAT(商標)、アルキルピリジニウム塩；アミン、アミン塩、アミノキシド、イミドアゾリニウム塩、プロトン化四級アクリルアミド、メチル化四級ポリマー、カチオングアーならびにTween(登録商標)80からなる群より選択される、請求項1～8のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項10】

- (a) 投与後に哺乳動物被験者の血漿でアッセイしたとき、前記ステロールの T_{max} が、同じ用量で投与した同ステロールの従来の非ナノ粒子形態の T_{max} より低い、
- (b) 投与後に哺乳動物被験者の血漿でアッセイしたとき、前記ステロールの C_{max} が、同じ用量で投与した同ステロールの従来の非ナノ粒子形態の C_{max} より高い、
- (c) 投与後に哺乳動物被験者の血漿でアッセイしたとき、前記ステロールのAUCが、同じ用量で投与した同ステロールの従来の非ナノ粒子形態のAUCより高い、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1～9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項11】

- (a) 同じ用量で投与した同ステロールの非ナノ粒子製剤により示される 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、および約10%以下からなる群より選択される T_{max} を示す、
- (b) 同じ用量で投与した同ステロールの非ナノ粒子製剤により示される 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%、および少なくとも約100%高い C_{max} からなる群より選択される C_{max} を示す、
- (c) 同じ用量で投与した同ステロールの非ナノ粒子製剤により示される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%、および少なくとも約100%高いAUCからなる群より選択されるAUCを示す、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10に記載の組成物。

【請求項12】

絶食状態に対して、摂食状態で前記組成物を投与したときの吸収レベルに有意差がない、請求項1～11のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項13】

絶食状態に対して摂食状態で前記組成物を投与したとき、本発明のステロール組成物の吸収差が、約100%未満、約90%未満、約80%未満、約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満、および約3%未満からなる群より選択される、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

ヒトに投与したとき、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、請求項1～13のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項15】

「生物学的等価性」が、

- (a) ヒトに投与したとき、 C_{max} とAUCの両方について0.80～1.25の90%信頼区間、ま

たは、

(b) ヒトに投与したとき、AUCについては0.80～1.25の90%信頼区間により、 C_{max} については0.70～1.43の90%信頼区間により確立される、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

(a) 少なくとも約20%、少なくとも約30%または少なくとも約40%の前記組成物が約5分以内に溶解し、

(b) 少なくとも約40%、少なくとも約50%、約60%、約70%、または約80%の前記組成物が約10分以内に溶解し、あるいは

(c) 少なくとも約70%、少なくとも約80%、約90%、または約100%の前記組成物が約20分以内に溶解し、その際、差異を正確に見分ける媒体中で溶解を測定し、回転ブレード法（ヨーロッパ薬局方）を用いて溶解を測定する、請求項1～15のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項17】

(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、

(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) 脾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) ポリコサノール、

(o) アルカノイル-L-カルニチン、

(p) 抗高血圧薬、ならびに

(q) スタチン

からなる群より選択される1種以上の非ステ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】

(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) 前記ポリコサノールが、(1) トリアコンタノール、(2) ヘキサコンタノール、(3) エココサノール、(4) ヘキサコサノール、(5) テトラコサノール、(6) ドトリアコンタノール、(7) テトラコンタノール、(8) 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またはテトラコンタノールを含む天然物、および(9) 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またはテトラコンタノールを含む天然物の抽出物からなる群より選択され、

(c) 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、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からなる群より選択され、かつ

(d) 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

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；2,3-二置換チオフエン誘導体；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る、請求項17に記載の組成物。

【請求項 19】

(a) 非ステロール化合物の少なくとも1種が約2ミクロンより大きい有効平均粒径を有する、または、

(b) 非ステロール化合物の少なくとも1種が約2ミクロンより小さい有効平均粒径を有する、請求項17または18に記載の組成物。

【請求項 20】

(a) 投与したとき、ステロール粒子が約2000nm未満、約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm未満、約1000nm未満、約900nm未満、約800nm未満、約700nm未満、約600nm未満、約500nm未満、約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約200nm未満、約150nm未満、約100nm未満、約75nm未満、および約50nm未満からなる群より選択される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) ステロール粒子が約2ミクロン未満、約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm未満、約1000nm未満、約900nm未満、約800nm未満、約700nm未満、約600nm未満、約500nm未満、約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約200nm未満、約150nm未満、約100nm未満、約75nm未満、および約50nm未満からなる群より選択される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1～19のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 21】

医薬の製造における、請求項1～20のいずれか1項に記載の組成物の使用。

【請求項 22】

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用いられる、

(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) 膵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21に記載の使用。

【請求項 23】

有効平均粒径が約2000nm未満のステロ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種のステロ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、ステロール組成物の製造方法。

【請求項 24】

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23に記載の方法。