

【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6月8日(2006.6.8)

【公表番号】特表2005-527584(P2005-527584A)

【公表日】平成17年9月15日(2005.9.15)

【年通号数】公開・登録公報2005-036

【出願番号】特願2003-583377(P2003-583377)

【国際特許分類】

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 47/10 (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 47/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (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 15/08 (2006.01)

A 6 1 P 15/18 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (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 47/10

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/20

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/26

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 15/08
A 6 1 P 15/18
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成18年4月12日(2006.4.12)

【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、メゲストロール粒子が約2,000 nm以下の有効平均粒径を有する、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、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100nm以下、約75nm以下、もしくは約50nm以下からなる群より選択される、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。

【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、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、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、約0.5重量％～約99.999

重量%、約5.0重量%～約95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、請求項1～7のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項9】

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種の表面安定剤が、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、および酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー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11】

少なくとも1種の表面安定剤が、ラウリル硫酸ナトリウムおよびジオクチルスルホコハク酸ナトリウム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12】

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、約0.01重量%～約99重量%、約0.1重量%～約95重量%、および約1重量%～約90重量%からなる群より選択される量で存在する、請求項9または11に記載の組成物。

【請求項13】

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、イオン表面安定剤、および双性イオン表面安定剤からなる群より選択される、請求項1～12のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項14】

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、エチレンオキシドとホルムアルデヒドとの4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー、ポロキサマー；ポロキサミン、荷電リン脂質、ジオクチルスルホコハク酸塩、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-イソノイルフェノキシポリ-(グリシドール)、デカノイル-N-メチルグルカミド；n-デシル -D-グルコピラノシド；n-デシル -D-マルトピラノシド；n-ドデシル -D-グルコピラノシド；n-ドデシル -D-マルトシド；ヘプタノイル-N-メチルグルカミド；n-ヘプチル -D-グルコピラノシド；n-ヘプチル -D-チオグルコシド；n-ヘキシル -D-グルコピラノシド；ノナノイル-N-メチルグルカミド；n-ノイル -D-グルコピラノシド；オクタノイル-N-メチルグルカミド；n-オクチル -D-グルコピラノシド；オクチル -D-チオグルコピラノシド；リゾチーム、PEG-リン脂質、PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、並びに酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマーからなる群より選択される、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】

前記少なくとも1種のカチオン表面安定剤が、ポリマー、バイオポリマー、多糖類、セ

ルローズ、アルギネート、非ポリマー化合物、およびリン脂質からなる群より選択される、請求項13に記載の組成物。

【請求項16】

前記表面安定剤が、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、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、カチオン脂質、スルホニウム化合物、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、ココナツトリメチルアンモニウムクロリド、ココナツ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_{12-18})ジメチル-ベンジルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルド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、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、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-ジアル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、リゾチーム、並びにカチオンゲアーからなる群より選択される、請求項13に記載の組成物。

【請求項17】

前記組成物が生体接着性である、請求項15または16に記載の組成物。

【請求項18】

メゲストロールの量が、3重量%、5重量%、および9重量%からなる群より選択される、請求項1～17のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項19】

表面安定剤として、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ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18に記載の組成物。

【請求項 20】

さらに、約 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 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

約 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 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 22】

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 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 23】

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 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

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、リポ酸、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、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、マツヨイグサの油、フラックス・シード、魚油、海洋動物油、並びにプロバリオティクスからなる群より選択される、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

少なくとも 1 種の非メゲストロール活性薬剤が、約 2 ミクロン以下の有効平均粒径を有する、請求項 22、23 または 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

少なくとも 1 種の非メゲストロール活性薬剤が、約 2 ミクロンより大きい有効平均粒径を有する、請求項 22、23 または 24 に記載の組成物。

【請求項 27】

投与時に、メゲストロール粒子が、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、および約 50nm 以下からなる群より選択される粒径を有するように、前記組成物が再分散する、請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 28】

メゲストロール粒子が、約 2 ミクロン以下、約 1,900nm 以下、約 1,800nm 以下、約 1,700nm

m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、および約50nm以下からなる群より選択される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1～27のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項29】

前記組成物は、絶食状態と比較して、摂食状態で投与したときの吸収レベルに有意な差を生じない、請求項1～28のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項30】

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、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、および約3%以下からなる群より選択される、請求項1～29のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項31】

前記組成物は、絶食状態と比較して、摂食状態で投与したときの吸収速度(T_{max})に有意な差を生じない、請求項1～30のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項32】

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、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、および約3%以下からなる群より選択される、請求項1～31のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項33】

投与したときの前記 T_{max} が、同じ用量で投与した標準的な市販の非ナノ粒子メゲストロール組成物の T_{max} より低い、請求項1～32のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項34】

投与後、前記組成物が、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1.5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、および約10分以下からなる群より選択される T_{max} を有する、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項35】

前記組成物が、投与後5時間以下の T_{max} を示す、請求項34に記載の組成物。

【請求項36】

前記組成物が、投与後約3時間以下の T_{max} を示す、請求項34に記載の組成物。

【請求項37】

同じ用量で投与した標準的な市販の非ナノ粒子メゲストロール組成物との比較薬物動態試験において、前記ナノ粒子組成物が、非ナノ粒子メゲストロール組成物により示される 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、および約10%以下からなる群より選択される T_{max} を示す、請求項1～36のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項38】

標準的な市販のメゲストロール製剤との比較薬物動態試験において、前記組成物が、標準的な市販のメゲストロール製剤により示される T_{max} の約50%以下の T_{max} を示す、請求項1～37のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項39】

標準的な市販のメゲストロール製剤との比較薬物動態試験において、前記組成物が、標準的な市販のメゲストロール製剤により示される T_{max} の約33%以下の T_{max} を示す、請求項1～38のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 40】

標準的な市販のメゲストロール製剤との比較薬物動態試験において、前記組成物が、標準的な市販のメゲストロール製剤により示される T_{max} の約25%以下の T_{max} を示す、請求項1～39のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 41】

前記組成物の投与後、その C_{max} が、同じ用量で投与した標準的な市販の非ナノ粒子メゲストロール組成物の C_{max} より高い、請求項1～40のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 42】

同じ用量で投与した標準的な市販の非ナノ粒子メゲストロール組成物との比較薬物動態試験において、前記ナノ粒子組成物が、上記非ナノ粒子メゲストロール組成物により示される 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%、および約150%高い C_{max} からなる群より選択される C_{max} を示す、請求項1～41のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 43】

前記メゲストロールの治療に有効な量が、標準的な市販の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 $1/2$ からなる群より選択される、請求項1～42のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 44】

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、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、および約3%以下からなる群より選択される、請求項1～43のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 45】

前記組成物が液体経口投与形態であり、該組成物の粘度は、メゲストロール1ml当たりほぼ同じ濃度で、標準的な市販の液体経口メゲストロール製剤の粘度の約 $1/200$ 以下、約 $1/175$ 以下、約 $1/150$ 以下、約 $1/125$ 以下、約 $1/100$ 以下、約 $1/50$ 以下、および約 $1/25$ 以下からなる群より選択される、請求項1～44のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 46】

約 $175 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、約 $150 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、約 $125 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、約 $100 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、約 $75 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、約 $50 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、約 $25 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、約 $15 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、および約 $5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ からなる群より選択される粘度を有する、請求項1～45のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 47】

標準的な市販のメゲストロール製剤の粘度より低い粘度を有する液体経口酢酸メゲストロール組成物。

【請求項 48】

1ml当たりの酢酸メゲストロールの量が、標準的な市販の液体経口酢酸メゲストロール製剤1ml当たりの酢酸メゲストロールの量に等しいか、それより高い、請求項47に記載の組成物。

【請求項 49】

前記粘度が、酢酸メゲストロール1ml当たりほぼ同じ濃度で、標準的な市販の液体経口メゲストロール製剤の約 $1/200$ 以下、約 $1/175$ 以下、約 $1/150$ 以下、約 $1/125$ 以下、約 $1/100$ 以下、約 $1/50$ 以下、約 $1/25$ 以下からなる群より選択される、請求項47または48に記載の組成物。

【請求項 50】

約 $175 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、約 $150 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、約 $125 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、約 $100 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、約 $75 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、約 $50 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、約 $25 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、約 $15 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、および約 $5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ～ 約 $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ からなる群より選択される粘度を有する、請求項1～49のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 51】

(a) 約2,000 nm以下の有効平均粒径を有する酢酸メゲストロールの粒子；並びに

(b) 該粒子の表面に結合したヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) およびジ
オクチルスルホコハク酸ナトリウム (DOSS) ；
を含んでなる酢酸メゲストロールナノ粒子組成物。

【請求項 5 2】

酢酸メゲストロール：HPMCの比が約 1：約 5 であり、酢酸メゲストロール：DOSSの比が
約 1：約100である、請求項51に記載の組成物。

【請求項 5 3】

有効平均粒径が約2,000 nm以下のナノ粒子メゲスト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、メゲストロール粒子を少なくとも 1 種の表面安定剤と接触させるこ
とを含む、ナノ粒子メゲストロール組成物の製造方法。

【請求項 5 4】

前記接触が粉碎を含む、請求項53に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記粉碎が湿式粉碎を含む、請求項54に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記接触が均質化を含む、請求項53に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記接触が、

(a) メゲストロール粒子を溶剤に溶解させ；

(b) 得られたメゲストロール溶液を、少なくとも 1 種の表面安定剤を含む溶液に添加
し；

(c) 非溶剤を添加することにより、少なくとも 1 種の表面安定剤が表面に結合した可
溶化メゲストロールを沈降させる；

ことを含む、請求項53に記載の方法。

【請求項 5 8】

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53～57のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記ナノ粒子状メゲストロール粒子の有効平均粒径が、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100nm以下、約75nm以下、および約50nm以下からなる群より選択される、請求項53～58
のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 0】

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、約99重量％～約0.001重量％、約95重量％
～約0.5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
、請求項53～59のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 1】

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、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、請求項53～60のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 2】

一次表面安定剤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53～61のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記一次表面安定剤が、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、および酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマーからなる群より選択される、請求項62に記載の方法。

【請求項64】

前記二次表面安定剤が、ラウリル硫酸ナトリウムおよびジオクチルスルホコハク酸ナトリウムからなる群より選択される、請求項62に記載の方法。

【請求項65】

前記少なくとも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、約0.01重量％～約99重量％、約0.1重量％～約95重量％、および約1重量％～約90重量％からなる群より選択される量で存在する、請求項62または64に記載の方法。

【請求項66】

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、イオン表面安定剤、および双性イオン表面安定剤からなる群より選択される、請求項53～65のいずれか1項に記載の方法。

【請求項67】

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cant、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、エチレンオキシドとホルムアルデヒドとの4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー、ポロキサマー；ポロキサミン、荷電リン脂質、ジオクチルスルホコハク酸塩、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、並びに酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマーからなる群より選択される、請求項66に記載の方法。

【請求項68】

前記少なくとも1種のカチオン表面安定剤が、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、非ポリマー化合物、およびリン脂質からなる群より選択される、請求項66に記載の方法。

【請求項69】

前記表面安定剤が、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、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、カチオン脂質、スルホニウム化合物、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、ココナツトリメチルアンモニウムクロリド、ココナツ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-テトラデシルド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、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、エトキシル化アルキアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩、エトキシル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-ジアル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、並びにカチオングアーからなる群より選択される、請求項66に記載の方法。

【請求項70】

前記ナノ粒子メゲストロール組成物の調製後、約2ミクロンより大きい有効平均粒径を有する第2のメゲストロール組成物を前記ナノ粒子メゲストロール組成物と組み合わせる、請求項53～69のいずれか1項に記載の方法。

【請求項71】

前記ナノ粒子メゲストロール組成物の調製前または後のいずれかに、少なくとも1種の実質的に非メゲストロール活性薬剤を前記ナノ粒子メゲストロール組成物に添加する、請求項53～70のいずれか1項に記載の方法。

【請求項72】

前記非メゲストロール活性薬剤が、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、カロチノイド、中枢神経系刺激薬、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71に記載の方法。

【請求項73】

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、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、マツヨイグサの油、フラックス・シード、魚油、海洋動物油、並びにプロバイオティクスからなる群より選択される、請求項72に記載の方法。

【請求項74】

少なくとも1種の実メゲストロール活性薬剤が、約2ミクロン以下の有効平均粒径を有する、請求項71、72または73に記載の方法。

【請求項75】

少なくとも1種の実メゲストロール活性薬剤が、約2ミクロンより大きい有効平均粒径を有する、請求項71、72または73に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

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。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0032】

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 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。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0163

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0166

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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2~100 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。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0212

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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。