

【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23年9月8日(2011.9.8)

【公開番号】特開2010-248220(P2010-248220A)

【公開日】平成22年11月4日(2010.11.4)

【年通号数】公開・登録公報2010-044

【出願番号】特願2010-140607(P2010-140607)

【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 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/20 (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 47/38

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/20

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23年7月13日(2011.7.13)

【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、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、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、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】

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、0.01重量% ~ 99重量%の量で存在する、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、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

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、ポリクオタニウム 10 (polyquaternium 10)、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、ミラポール (MIRAPOL) (商標)、アルカコート (ALKAQUAT) (商標)、アルキルピリジニウム塩；アミン、アミン塩、アミノオキシド、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、並びにカチオング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%である、請求項1～17のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 19】

メゲストロールの量が、5重量%である、請求項1～17のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 20】

メゲストロールの量が、9重量%である、請求項1～17のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 21】

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18～20のいずれかに記載の組成物。

【請求項 22】

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1～21のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 23】

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1～22のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 24】

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1～23のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 25】

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、非麻醉性鎮

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24に記載の組成物。

【請求項26】

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、ゲーグル (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25に記載の組成物。

【請求項27】

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24、25または26に記載の組成物。

【請求項28】

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24、25または26に記載の組成物。

【請求項29】

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1～28のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項30】

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1～29のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項31】

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1～30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、100%以下である、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マイクロ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、5時間以下の 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36】

同じ用量で投与したマイクロ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、マイクロ粒子メゲストロール組成物により示される T_{max} の100%以下の T_{max} を示す、請求項1～35のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項37】

マイクロ粒子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、マイクロ粒子メゲストロール製剤により示される T_{max} の50%以下の 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】

マイクロ粒子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、マイクロ粒子メゲストロール製剤により示される T_{max} の33%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】

マイクロ粒子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、マイ

クロ粒子メゲストロール製剤により示される T_{max} の25%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】

前記組成物の投与後、その C_{max} が、同じ用量で投与したマイクロ粒子メゲストロール組成物の C_{max} より高い、請求項1～39のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項41】

同じ用量で投与したマイクロ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、上記マイクロ粒子メゲストロール組成物により示される C_{max} より5%高い C_{max} を示す、請求項1～40のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項42】

前記メゲストロールの治療に有効な量が、マイクロ粒子メゲストロール製剤の治療に有効な量の1/2である、請求項1～41のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項43】

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1～42のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項44】

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当たり同じ濃度で、液体経口マイクロ粒子メゲストロール製剤の粘度の1/25以下である、請求項1～43のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項45】

175 mPa s～1 mPa sの粘度を有する、請求項1～44のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項46】

少なくとも1種の表面安定剤が、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである、請求項1～45のいずれかに記載の組成物。

【請求項47】

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが、Tween80である、請求項46に記載の組成物。

【請求項48】

有効平均粒径が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49】

前記接触が粉碎を含む、請求項48に記載の方法。

【請求項50】

前記粉碎が湿式粉碎を含む、請求項49に記載の方法。

【請求項51】

前記接触が均質化を含む、請求項48に記載の方法。

【請求項52】

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48に記載の方法。

【請求項53】

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48～52のいずれか1項に記載の方法。

【請求項54】

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4

8 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 5】

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重量% ~ 0.001重量%の量で存在する、請求項 4 8 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 6】

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 4 8 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 7】

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 4 8 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 8】

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 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

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 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 0】

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、0.01重量% ~ 99重量%の量で存在する、請求項 5 7 または 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

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 4 8 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 2】

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- β -D-グルコピラノシド；オクチル β -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61に記載の方法。

【請求項63】

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61に記載の方法。

【請求項64】

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、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-ジアルキ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、ポリオクタニウム10(polyquaternium 10)、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、ミラポール(商標)、アルカコート(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、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61に記載の方法。

【請求項65】

前記ナノ粒子メゲストロール組成物の調製後、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 48～64 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 66】

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 48～65 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 67】

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、エラスターゼ阻害剤、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 66 に記載の方法。

【請求項 68】

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、ゲーグル (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、並びに海洋動物油からなる群より選択される、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 69】

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 66、67 または 68 に記載の方法。

【請求項 70】

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 66、67 または 68 に記載の方法。

【請求項 71】

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、Tween80、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、請求項 48～70 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 72】

少なくとも 1 種の表面安定剤が、チロキサポール、Tween80、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 48～70 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 73】

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが、Tween80 である、請求項 71 または

7 2 に記載の組成物。