

【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1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-508939(P2005-508939A)

【公表日】平成17年4月7日(2005.4.7)

【年通号数】公開・登録公報2005-014

【出願番号】特願2003-533905(P2003-533905)

【国際特許分類】

A 6 1 K	9/16	(2006.01)
A 6 1 K	9/12	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(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	47/20	(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)

【F I】

A 6 1 K	9/16
A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48
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	47/20
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

【手続補正書】

【提出日】平成17年6月24日(2005.6.24)

【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) 少なくとも1つの約1ミクロン未満の有効平均粒径を有する溶解度の低い活性物質粒子；

(b) 上記のナノ微粒子活性物質粒子の表面に吸着した少なくとも1つの表面安定化剤；および

(c) (a)の活性物質と同一であるか、または異なっており、約1ミクロンよりも大きく、約100ミクロンよりも小さい有効平均粒径を有する、少なくとも1つの微細化活性物質からなる組成物。

【請求項2】

ナノ微粒子活性物質粒子の有効平均粒径が、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、および約50nm未満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】

ミクロ微粒子活性物質の有効平均粒径が、約1ミクロンより大きく、且つ約90ミクロン未満、約80ミクロン未満、約70ミクロン未満、約60ミクロン未満、約50ミクロン未満、約40ミクロン未満、約30ミクロン未満、約20ミクロン未満、約10ミクロン未満、約9ミクロン未満、約8ミクロン未満、約7ミクロン未満、約6ミクロン未満、約5ミクロン未満、約4ミクロン未満、約3ミクロン未満、および約2ミクロン未満からなる群より選択される粒径よりも小さい、請求項1または2記載の組成物。

【請求項4】

それぞれの粒子の集団が約1ミクロン未満の有効平均粒径を有するような、2つ以上のナノ微粒子活性物質粒子の集団からなる、請求項1 - 3のいずれか1項記載の組成物。

【請求項5】

それぞれの粒子の集団が約1ミクロンより大きく、約100ミクロンより小さい有効平均粒径を有するような、2つ以上のミクロ微粒子活性物質粒子の集団からなる、請求項1 - 4のいずれか1項記載の組成物。

【請求項6】

ナノ微粒子活性物質の濃度が、ナノ微粒子活性物質および表面安定化剤の総重量に基づいて、約99.5%から約0.001%である、請求項1 - 5のいずれか1項記載の組成物。

【請求項7】

ナノ微粒子活性物質の濃度が、ナノ微粒子活性物質および表面安定化剤の総重量に基づいて、約95%から約0.1% (w/w)である、請求項1 - 6のいずれか1項記載の組成物。

【請求項8】

ナノ微粒子活性物質の濃度が、ナノ微粒子活性物質および表面安定化剤の総重量に基づいて、約90%から約0.5% (w/w)である、請求項1 - 7のいずれか1項記載の組成物。

【請求項9】

表面安定化剤の濃度が、ナノ微粒子活性物質および表面安定化剤の総重量に基づいて、約0.5%から約99.999% (w/w)である、請求項1 - 8のいずれか1項記載の組成物。

【請求項10】

表面安定化剤の濃度が、ナノ微粒子活性物質および表面安定化剤の総重量に基づいて、

約5%から約99.9% (w/w)である、請求項1 - 9のいずれか1項記載の組成物。

【請求項11】

表面安定化剤の濃度が、ナノ微粒子活性物質および表面安定化剤の総重量に基づいて、約10%から約99.5% (w/w)である、請求項1 - 10のいずれか1項記載の組成物。

【請求項12】

ミクロ微粒子薬物の濃度が、ミクロ微粒子活性物質、ナノ微粒子活性物質、および表面安定化剤の総重量に基づいて、約5%から約85%である、請求項1 - 11のいずれか1項記載の組成物。

【請求項13】

固形の、急速崩壊型の「無水錠剤」マトリックスに製剤化された、請求項1 - 12のいずれか1項記載の組成物。

【請求項14】

製薬上許容される錠剤に製剤化された、請求項1 - 12のいずれか1項記載の組成物。

【請求項15】

製薬上許容される硬ゼラチンカプセルに製剤化された、請求項1 - 12のいずれか1項記載の組成物。

【請求項16】

製薬上許容される軟ゼラチンカプセルに製剤化された、請求項1 - 12のいずれか1項記載の組成物。

【請求項17】

組成物が、ナノ微粒子活性物質粒子に代えて、可溶化された活性物質を含む、請求項16記載の組成物。

【請求項18】

製薬上許容されるロゼンジまたはトローチに製剤化された、請求項1 - 12のいずれか1項記載の組成物。

【請求項19】

製薬上許容される小袋、粉末、または「スプリンクル」に製剤化された、請求項1 - 12のいずれか1項記載の組成物。

【請求項20】

経口、直腸、腔内、注射用、肺、鼻内、口腔内、局所(topical, local)、槽内、腹腔内、眼内、耳内、口中スプレー、または鼻内スプレー投与用剤形に製剤化された、請求項1 - 19のいずれか1項記載の組成物。

【請求項21】

噴霧乾燥、噴霧造粒、流動床造粒、高剪断造粒、流動床乾燥、凍結乾燥、打錠、ジェット粉碎、ピン粉碎、湿式粉碎、回転造粒、および噴霧コーティングからなる群より選択される少なくとも1つの方法を利用して製剤化された、請求項1 - 20のいずれか1項記載の組成物。

【請求項22】

ナノ微粒子およびミクロ微粒子活性物質が、タンパク質、ペプチド、ヌクレオチド、抗肥満薬、栄養補給食品、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、心血管薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質、抗凝血薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン薬、抗高血圧薬、抗ムスカリン薬、抗ミコバクテリア薬、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、収斂薬、 α -アドレナリン受容体遮断薬、血液製品および代替物、心臓変力薬、造影剤、コルチコステロイド、鎮咳薬、診断薬、診断画像薬、利尿薬、ドパミン作動薬、止血薬、免疫薬、脂質調節薬、筋弛緩薬、副交感神経作動薬、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、放射性医薬品、性ホルモン、抗アレルギー薬、興奮薬および食欲抑制薬、交感神経作動薬、乾燥甲状腺製剤、血管拡張薬およびキサンチンからなる群より選択される、請求項1 - 21のいずれか1項記載の組成物。

【請求項23】

少なくとも1つの表面安定化剤が、非イオン性表面安定化剤、アニオン性表面安定化剤、カチオン性表面安定化剤、およびイオン性表面安定化剤からなる群より選択される、請求項1-22のいずれか1項記載の組成物。

【請求項24】

少なくとも1つの表面安定化剤が、塩化セチルピリジニウム、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセリン、アラビアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、ステアリン酸エステルおよび塩、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリン、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、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、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、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、非結晶セルロース、マグネシウムアルミニウムシリケート、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、4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールとエチレンオキシドおよびホルムアルデヒドとのポリマー、ポロキサマー、ポロキサミン、荷電リン脂質、ジミリスチルホスファチジルグリセリン、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、アルキルアリアルポリエーテルスルホネート、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、 $-(\text{-PEO})--(\text{-PBO})--(\text{-PEO})-$ の構造のトリブロック共重合体、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、リソザイム、PEG誘導体化リン脂質、PEG誘導体化コレステロール、PEG誘導体化コレステロール誘導体、PEG誘導体化ビタミンA、PEG誘導体化ビタミンE、および酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダム共重合体からなる群より選択される、請求項1-23のいずれか1項記載の組成物。

【請求項25】

少なくとも1つのカチオン性表面安定化剤が、高分子、生体高分子、多糖、セルロース、アルギン酸塩、非高分子化合物、およびリン脂質からなる群より選択される、請求項1-23のいずれか1項記載の組成物。

【請求項26】

少なくとも1つの表面安定化剤が、カチオン性脂質、塩化ベンザルコニウム、スルホニウム化合物、ホスホニウム化合物、第4級アンモニウム化合物、臭化ベンジル-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウム、塩化ヤシ油トリメチルアンモニウム、臭化ヤシ油トリメチルアンモニウム、塩化ヤシ油メチルジヒドロキシエチルアンモニウム、臭化ヤシ油メチルジヒドロキシエチルアンモニウム、塩化デシルトリエチルアンモニウム、塩化デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウム、臭化デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウム、塩化 C_{12-15} ジメチルヒドロキシエチルアンモニウム、臭化 C_{12-15} ジメチルヒドロキシエチルアンモニウム、塩化ヤシ油ジメチルヒドロキシエチルアンモニウム、臭化ヤシ油ジメチルヒドロキシエチルアンモニウム、メチル硫酸ミリスチルトリメチルアンモニウム、塩化ラウリルジメチルベンジルアンモニウム、臭化ラウリルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ラウリルジメチル(エテノキシ) $_4$ アンモニウム、臭化ラウリルジメチル(エテノキシ) $_4$ アンモニウム、塩化N-アルキル(C_{12-18})ジメチルベンジルアンモニウム、塩化N-アルキル(C_{14-18})ジメチルベンジルアンモニウム、塩化N-テトラデシルドメチルベンジルアンモニウム一水和物、塩化ジメチルジデシルアンモニウム、塩化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、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、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム、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、塩化ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウム、塩化N-ジデシルジメチルアンモニウム、塩化N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム水和物、塩化N-アルキル(C₁₂₋₁₄)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウム、塩化ドデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ジアルキルベンゼンアルキルアンモニウム、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム、塩化アルキルベンジルメチルアンモニウム、臭化アルキルベンジルジメチルアンモニウム、臭化C₁₂トリメチルアンモニウム、臭化C₁₅トリメチルアンモニウム、臭化C₁₇トリメチルアンモニウム、塩化ドデシルベンジルトリエチルアンモニウム、ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウム(DADMAC)、塩化ジメチルアンモニウム、ハロゲン化アルキルジメチルアンモニウム、塩化トリセチルメチルアンモニウム、臭化デシルトリメチルアンモニウム、臭化ドデシルトリエチルアンモニウム、臭化テトラデシルトリメチルアンモニウム、塩化メチルトリオクチルアンモニウム、POLYQUAT 10(商標)、臭化テトラブチルアンモニウム、臭化ベンジルトリメチルアンモニウム、コリンエステル、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアルアルコニウム(stearalkonium)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、4級化された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、アミノオキシド、イミドアゾリニウム塩、プロトン化第4級アクリルアミド、メチル化第4級ポリマー、カチオン性グアール、ポリメチルメタクリル酸臭化トリメチルアンモニウム、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ル酸ジメチル硫酸、臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム、ポリ(臭化2-メタクリルオキシエチルトリメチルアンモニウム)(S1001)、ポリ(N-ビニルピロリドン/2-ジメチルアミノエチルメタクリル酸)ジメチル硫酸第4級(S1002)、およびポリ(塩化2-メチルアクリルオキシアミドプロピルトリメチルアンモニウム)(S1004)からなる群より選択される、請求項1-23のいずれか1項記載の組成物。

【請求項27】

2つ以上の表面安定化剤からなる、請求項1-26記載の組成物。

【請求項28】

表面安定化剤として、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、またはそれらの組み合わせからなる、請求項1-27のいずれか1項記載の組成物。

【請求項29】

(a) (i) 少なくとも1つの溶解度の低いナノ微粒子活性物質およびその表面に吸着した少なくとも1つの表面安定化剤であって、上記ナノ微粒子活性物質が約1000nm未満の有効平均粒径を有するものと、(ii) 約1ミクロンより大きく、約10ミクロンより小さい有効平均粒径を有する少なくとも1つのミクロ微粒子活性物質とを組み合わせ、

(b) 適当な製剤を形成する

ことからなる、製剤を調製する方法。

【請求項30】

ミクロ微粒子活性物質粒子が乾式粉碎により調製される、請求項29記載の方法。

【請求項31】

ミクロ微粒子、ナノ微粒子、または両方の活性物質粒子が湿式粉碎により調製される、請求項29または30記載の方法。

【請求項32】

粒子の表面に吸着した少なくとも1つの表面安定化剤を有するナノ微粒子活性物質粒子を、噴霧乾燥、噴霧造粒、凍結乾燥、または関連する製薬上許容される乾燥工程により乾燥粉末マトリックスに組み入れた後、乾式混合または同様の混合工程により前記微細化活性物質粒子のバルクと組み合わせる、請求項29-31のいずれか1項記載の方法。

【請求項33】

(a) 粒子の表面に吸着した少なくとも1つの表面安定化剤を有するナノ微粒子活性物質

粒子を、噴霧乾燥、噴霧造粒、凍結乾燥、または関連する製薬上許容される乾燥工程により乾燥粉末マトリックスに組み入れ、

(b) 前記微細化活性物質粒子を、噴霧乾燥、噴霧造粒、凍結乾燥、または関連する製薬上許容される乾燥工程により乾燥粉末マトリックスに組み入れ、

(c) (a)および(b)から得られたマトリックスを乾式混合または同様の混合工程により組み合わせる、

請求項 29 - 32 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 34】

マイクロ微粒子活性物質粒子が、ナノ微粒子活性物質/表面安定化剤粒子によりコーティングされている、請求項 29 - 31 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 35】

コーティングが、噴霧造粒、回転造粒、噴霧コーティング、または関連する製薬工程からなる群より選択される方法により達成される、請求項 34 記載の方法。

【請求項 36】

マイクロ微粒子活性物質粒子が、高剪断造粒または関連する製薬湿式混合工程の基体として用いられ(ここで、ナノ微粒子活性物質/表面安定化剤粒子は造粒液の形態で適用される)、乾燥した後に得られる固体のマトリックス中に、ナノ微粒子活性物質粒子およびマイクロ微粒子活性物質粒子が均一に分散している、請求項 29 - 31 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 37】

ナノ微粒子活性物質/表面安定化剤粒子およびマイクロ微粒子活性物質粒子を、固形の急速崩壊型マトリックスに組み入れるための乾燥粉末または粉末混合物に製剤した後、前記乾燥粉末または粉末混合物を錠剤圧縮機または同様の製薬上許容される圧縮機を用いて圧縮して錠剤を形成する、請求項 29 - 36 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 38】

哺乳類を治療するのに有用な医薬品を製造するための、請求項 1 記載の組成物の使用。