

【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21年7月16日(2009.7.16)

【公表番号】特表2008-545808(P2008-545808A)

【公表日】平成20年12月18日(2008.12.18)

【年通号数】公開・登録公報2008-050

【出願番号】特願2008-533328(P2008-533328)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)  
A 6 1 K 9/16 (2006.01)  
A 6 1 K 9/20 (2006.01)  
A 6 1 K 9/08 (2006.01)  
A 6 1 K 9/10 (2006.01)  
A 6 1 K 9/51 (2006.01)  
A 6 1 K 9/52 (2006.01)  
A 6 1 K 47/38 (2006.01)  
A 6 1 K 47/32 (2006.01)  
A 6 1 K 47/34 (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 47/20 (2006.01)  
A 6 1 K 47/26 (2006.01)  
A 6 1 P 7/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4709 Z N M  
A 6 1 K 9/16  
A 6 1 K 9/20  
A 6 1 K 9/08  
A 6 1 K 9/10  
A 6 1 K 9/51  
A 6 1 K 9/52  
A 6 1 K 47/38  
A 6 1 K 47/32  
A 6 1 K 47/34  
A 6 1 K 47/18  
A 6 1 K 47/24  
A 6 1 K 47/28  
A 6 1 K 47/20  
A 6 1 K 47/26  
A 6 1 P 7/02

【手続補正書】

【提出日】平成21年5月25日(2009.5.25)

【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) 血小板凝集阻害薬を含む粒子であって、直径約2000nm未満の有効平均粒径を有する粒子、および(B)少なくとも1つの表面安定剤を含む、安定ナノ粒子組成物。

**【請求項 2】**

前記粒子が、結晶相、非晶相、半結晶相、半非晶相、またはそれらの混合物をなしている、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 3】**

前記粒子の有効平均粒径が、直径約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未満からなる群から選択される、請求項1または2に記載の組成物。

**【請求項 4】**

(A) 注射、経口、腔内、経鼻、直腸、経耳、眼内、局所、頬側、大槽内、腹腔内、または局所的からなる群から選択される投与用に、

(B) 錠剤、カプセル剤、サシェ、液剤、分散ゲル剤、エアロゾル剤、軟膏剤、クリーム剤、およびこれらの混合物からなる群から選択される剤形に、

(C) 制御放出製剤、速溶融性製剤、凍結乾燥製剤、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、および即時放出と制御放出の組み合わせの製剤からなる剤形に、または

(D) (A)、(B)、または(C)の任意の組み合わせで  
製剤化された、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項 5】**

1つまたは複数の薬学的に許容される、賦形剤、担体、またはそれらの組み合わせをさらに含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項 6】**

(A) 前記血小板凝集阻害薬が、他の賦形剤を含まない組成物中の血小板凝集阻害薬と表面安定剤を合わせた総乾燥重量の約99.5重量%～約0.001重量%、約95重量%～約0.1重量%、または約90重量%～約0.5重量%からなる群から選択される量で組成物中に存在するか、または

(B) 前記1つまたは複数の表面安定剤が、他の賦形剤を含まない組成物中の血小板凝集阻害薬と表面安定剤を合わせた総乾燥重量を基準として約0.5重量%～約99.9重量%、約5.0重量%～約99.9重量%、または約10重量%～約99.5重量%の総量で存在するか、または

(C) (A)と(B)との組み合わせである、  
請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項 7】**

前記表面安定剤が、非イオン性表面安定剤、アニオン性表面安定剤、カチオン性表面安定剤、両性イオン性表面安定剤、およびイオン性表面安定剤からなる群から選択される、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、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、荷電したリン脂質、ジオクチルスルホコハク酸、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、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、リゾチーム、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、カチオン性生体高分子、カチオン性多糖類、カチオン性セルロース誘導体、カチオン性アルギン酸塩、カチオン性非重合体化合物、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プロミド、ホスホニウム化合物、第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プロミド、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プロミド、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クロリドプロミド、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、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プロミド、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リド、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リドプロミド、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プロミド、ミリスト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プロミド、ラウリルジメチル(エテノキシ)<sub>4</sub>アンモニウムクロリド、ラウリルジメチル(エテノキシ)<sub>4</sub>アンモニウムプロミド、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リド、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リド、N-テトラデシリ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<sub>12~14</sub>)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、エトキシリ化アルキルアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩、エトキシリ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-テトラデシリ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<sub>12~14</sub>)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ドデシリ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プロミド、C<sub>12</sub>トリメチルアンモニウムプロミド、C<sub>15</sub>トリメチルアンモニウムプロミド、C<sub>17</sub>トリメチルアンモニウムプロミド、ドデシリ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、アルキルジメチルアンモニウムハロゲニド、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プロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムプロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムプロミド、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プロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムプロミド、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、臭化セチルピリジニウム、塩化セチルピリジウム、第四級ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン塩、MIRAPOL（商標）、ALKALIQUAT（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、プロトン化された第四級アクリルアミド、メチル化された第四級ポリマー、およびカチオン性グアールからなる群から選択される請求項1～7のいずれか1項に記載の組成物。

#### 【請求項9】

哺乳動物に投与すると、同じ血小板凝集阻害薬の非ナノ粒子の剤形より少ない投薬量で治療結果を生ずる、請求項1～8のいずれか1項に記載の組成物。

#### 【請求項10】

(a) 投与後哺乳動物対象の血漿中でアッセイされる場合、非ナノ粒子製剤を用いる同じ用量で投与される同一血小板凝集阻害薬の $C_{max}$ より大きい血小板凝集阻害薬の $C_{max}$ ；

(b) 投与後哺乳動物対象の血漿中でアッセイされる場合、非ナノ粒子製剤を用いる同じ用量で投与される同一血小板凝集阻害薬のAUCより大きい血小板凝集阻害薬のAUC；

(c) 投与後哺乳動物対象の血漿中でアッセイされる場合、非ナノ粒子製剤を用いる同じ用量で投与される同一血小板凝集阻害薬の $T_{max}$ より小さい血小板凝集阻害薬の $T_{max}$ ；または

(d) (a)、(b)および(c)の任意の組み合わせを有する、請求項1～9のいずれか1項に記載の組成物。

#### 【請求項11】

プロスタグランジンおよびその誘導体、血栓溶解剤、抗凝血剤、カルシウム流入遮断薬、抗狭心症薬、強心配糖体、血管拡張薬、降圧薬、および高脂血症治療薬からなる群から選択される前記1つまたは複数の活性薬剤をさらに含む、請求項1～10のいずれか1項に記載の組成物。

#### 【請求項12】

血小板凝集阻害薬を含むナノ粒子組成物を調製する方法であって、血小板凝集阻害薬を含み、直径約2000nm未満の有効平均粒径を有するナノ粒子組成物を提供するのに十分な時間および条件下で、前記血小板凝集阻害薬を含む粒子を少なくとも1つの表面安定剤と接触させるステップを含む方法。

#### 【請求項13】

前記接触させるステップが、粉碎技術、湿式粉碎技術、均質化技術、析出技術、鋳型工マルション(template emulsion)技術、または超臨界流体粒子形成技術を含む、請求項1～2に記載の方法。

#### 【請求項14】

粒子の有効平均粒径が、直径約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm未満、約1600nm未満、約1500nm未満、約1000nm未満、約1400nm未満、約1300nm未満、約1200nm未満、約1100nm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未満からなる群から選択される、請求項1～2または1～3に記載の方法。

#### 【請求項15】

前記血小板凝集阻害薬がシロスタゾールまたはその塩もしくは誘導体である、請求項1～

2、13、または14に記載の方法。

【請求項16】

血小板凝集阻害薬含有粒子の集団を含む制御放出組成物であって、前記粒子が、調節放出コーティング、またはその代わりにもしくはそれに加えて、調節放出マトリックス材をさらに含み、その結果患者への経口送達後、パルス様式または持続様式で作用する血小板凝集阻害薬を送達する組成物。

【請求項17】

ナノ微粒子状粒子の集団を含む制御放出組成物であって、血小板凝集阻害薬含有ナノ微粒子状粒子が、調節放出コーティング、またはその代わりにもしくはそれに加えて、調節放出マトリックス材をさらに含み、その結果、患者への経口送達の後、パルス様式または持続様式で作用する血小板凝集阻害薬を送達する組成物。

【請求項18】

前記組成物が、摂食条件下で投与すると、絶食条件下と比較して著しく異なる吸収レベルを生じない、請求項1、16、または17に記載の組成物。

【請求項19】

前記組成物の薬物動態プロファイルが前記組成物を摂取する患者の摂食状態または絶食状態によって著しく影響されない、請求項1、16、または17に記載の組成物。

【請求項20】

前記組成物の絶食状態の患者への投与が前記組成物の摂食状態の患者への投与と生物学的に同等である、請求項1、16、または17に記載の組成物。

【請求項21】

前記集団が調節放出粒子を含む、請求項1、16、または17に記載の組成物。

【請求項22】

前記集団が侵食性製剤である、請求項1、16、または17に記載の組成物。

【請求項23】

前記調節放出粒子が調節放出コーティングを有する、請求項21に記載の組成物。

【請求項24】

前記調節放出粒子が調節放出マトリックス材を含む、請求項21に記載の組成物。

【請求項25】

前記調節放出粒子が周囲の環境への侵食によって前記血小板凝集阻害薬を放出する製剤中に一体化されている、請求項21に記載の組成物。

【請求項26】

用量の少なくとも一部がさらにエンハンサーを含む、請求項16または17に記載の組成物。

【請求項27】

組成物中に含まれている活性成分の量が約0.1mgから約1gである、請求項16または17に記載の組成物。

【請求項28】

硬ゼラチンまたは軟ゼラチンカプセル中に包含されている該粒子のブレンドを含む、請求項16または17に記載の組成物。

【請求項29】

前記粒子がミニ錠剤の形状をしており、カプセルがミニ錠剤の混合物を含んでいる、請求項16または17に記載の組成物。

【請求項30】

血小板凝集阻害薬を含む圧縮された粒子の層を含む錠剤の形状をしている、請求項16または17に記載の組成物。

【請求項31】

前記粒子が急速に溶解する剤形で提供される、請求項21に記載の組成物。

【請求項32】

速融解錠剤を含む、請求項16または17に記載の組成物。

**【請求項 3 3】**

前記血小板凝集阻害薬がシロスタゾールまたはその塩もしくは誘導体である、請求項1、16、または17に記載の組成物。

**【請求項 3 4】**

虚血症の予防および／または治療のための、請求項1～11、16～33のいずれか1項に記載の組成物の使用。

**【請求項 3 5】**

前記調節放出粒子が6から12時間の時間遅延の後に活性成分のパルス放出を放出するのに効果的なpH依存性ポリマーコーティングを含む、請求項21に記載の組成物。

**【請求項 3 6】**

前記ポリマーコーティングがメタクリレート共重合体を含む、請求項35に記載の組成物。

**【請求項 3 7】**

前記ポリマーコーティングが時間遅延の後に活性成分のパルス放出を実現するのに十分な比率でメタクリレート共重合体およびアンモニオメタクリレート共重合体の混合物を含む、請求項35に記載の組成物。

**【請求項 3 8】**

メタクリレート共重合体対アンモニオメタクリレート共重合体の比がほぼ1：1である、請求項37に記載の組成物。