

【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3月30日(2006.3.30)

【公表番号】特表2005-530712(P2005-530712A)

【公表日】平成17年10月13日(2005.10.13)

【年通号数】公開・登録公報2005-040

【出願番号】特願2003-577857(P2003-577857)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/565 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/08

A 6 1 K 31/565

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/38

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 43/00 1 0 1

【手続補正書】

【提出日】平成18年2月7日(2006.2.7)

【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血管新生抑制剤またはその塩の粒子；および

(b)その表面と結合した少なくとも1種の表面安定剤、

を含んでなるナノ粒子血管新生抑制剤組成物。

【請求項2】

血管新生抑制剤が、2-メトキシエストラジオール、プリノマスタット、バチマスタット、BAY 12-9566、カルボキシアミドトリアゾール、CC-1088、デキストロメトルファン酢酸、ジメチルキサンテノン酢酸、EMD 121974、エンドスタチン、IM-862、マリマスタット、マトリックスメタロプロテインナーゼ、ペニシラミン、PTK787/ZK 222584、RPI.4610、スクアラミン、乳酸スクアラミン、SU5416、(+)-サリドマイド、S-サリドマイド、R-サリドマイド、TNP-470、コンプレタスタチン、パクリタキセル、タモキシフェン、COL-3、ネオバスタット、BMS-275291、SU6668、インターフェロン- $\alpha$ 、抗VEGF抗体、Medi-522(Vitaxin I I)、CAI、セレコキシブ、インターロイキン-12、IM862、アミロライド、アンギオスタチン(登録商標)タンパク質、アンギオスタチンK1-3、アンギオスタチンK1-5、カプロプリル、DL- $\alpha$ -ジフルオロメチルオルニチン、DL- $\alpha$ -ジフルオロメチルオルニチンHCl、His-Tag(登録商標)Endostatin<sup>TM</sup>タンパク質、フマギリン、ヘルピマイシンA、4-ヒドロキシフェニルレチンアミド、 $\alpha$ -インターフェロン、ジユグロン、ラミニン、ラミニンヘキサペプチド、ラミニンペンタペプチド、ラベンツスチンA、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ミノシクリン、ミノシクリンHCl、胎盤リボヌクレアーゼ抑制

剤、スラミン、ナトリウム塩スラミン、ヒト血小板トロンボスポンジン、メタロプロテイナーゼ1の組織抑制剤、メタロプロテイナーゼ1の好中球顆粒球組織抑制剤、およびメタロプロテイナーゼ2のリューマチ様滑液繊維芽細胞組織抑制剤からなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

血管新生抑制剤が2-メトキシエストラジオールである、請求項1または請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

血管新生抑制剤が結晶相、無定形相、半結晶相、半無定形相、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項5】

ナノ粒子血管新生抑制剤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、または約50nm未満からなる群から選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

組成物が、

- (a) 経口、肺、直腸、眼、結腸、非経口、槽内、腔内、腹腔内、局部、バツカル、経鼻、および局所投与からなる群から選択される投与用に製剤される；および/または
- (b) 分散液、ジェル、エーロゾル、軟膏、クリーム、制御放出製剤、高速融解製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセル、遅延放出製剤、長期放出製剤、パルス放出製剤、ならびに高速放出および制御放出混合製剤からなる群から選択される投与剤形に製剤される、請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項7】

組成物がさらに1以上の製薬上許容される賦形剤、担体、またはそれらの組合わせを含んでなる、請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項8】

- (a) 他の賦形剤を含まずに血管新生抑制剤と少なくとも1種の表面安定剤の全組合わせ重量を基準として、血管新生抑制剤が重量により約99.5%～約0.001%、約95%～約0.1%、および約90%～約0.5%からなる群から選択される量で存在する、および/または
- (b) 他の賦形剤を含まずに少なくとも1種の血管新生抑制剤と少なくとも1種の表面安定剤の全組合わせ重量を基準として、少なくとも1種の表面安定剤が重量により約0.5%～約99.999%、約5.0%～約99.9%、および約10%～約99.5%からなる群から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】

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】

表面安定剤が、非イオン表面安定剤、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、および双イオン表面安定剤からなる群から選択される、請求項1～9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項11】

少なくとも1種の表面安定剤が、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、コロイド二酸化シリコン、ホスフェート、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、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、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、帯電リン脂質、スルホコハク酸ジオクチル、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とジステアリン酸スクロースの混合物、 $C_{18}H_{37}CH_2C(O)N(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ 、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-ヘクシル-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、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サルフェート、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、第4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、ココナッツトリメチルアンモニウムクロリド、ココナッツトリメチルアンモニウムブロミド、ココナッツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナッ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クロリドブロミド、 $C_{12-15}$ 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クロリドブロミド、ココナッツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナッ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サルフェート、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ン化物、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<sup>T</sup><sub>M</sub>、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、ステアラルコニウムクロリド化合物、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、4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<sup>T</sup><sub>M</sub>、ALKAQUAT<sup>T</sup><sub>M</sub>、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、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1～10のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項12】

組成物が生物接着性である、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

組成物が1種以上の血管新生抑制剤を含む、請求項1～12のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項14】

さらに約2ミクロン未満の有効平均粒径を有する少なくとも1種のナノ粒子血管新生抑制剤組成物を含む組成物であって、上記のさらなるナノ粒子血管新生抑制剤組成物が請求項1に記載のナノ粒子血管新生抑制剤組成物の粒径と異なる有効平均粒径を有する、請求項1～13のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項15】

さらに少なくとも1種の非血管新生抑制剤活性薬を含む、請求項1～14のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項16】

(a) 上記非血管新生抑制剤活性薬が、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、サプリメント食品、中枢神経系刺激薬、カロテノイド、副腎皮質ステロイド、エラスターゼ抑制剤、抗真菌薬、アルキルキサンチン、腫瘍治療薬、抗催吐薬、鎮痛薬、オピオイド、解熱剤、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、血圧降下薬、抗ムスカリン薬、抗放線菌薬、抗悪性腫瘍薬、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、 $\alpha$ -アドレナリン受容体遮断薬、 $\beta$ -アドレナリン受容体遮断薬、血液製剤、代替血液、強心薬、造影剤、副腎皮質ステロイド、咳抑制薬、診断薬、画像診断薬、利尿薬、ドーパミン作動薬、止血剤、免疫薬、脂質調節薬、筋弛緩薬、副交感神経様作用薬、副甲状腺カルシトニンおよびピホスホン酸、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、刺激薬、食欲抑制薬、交感神経模倣薬、甲状腺薬、血管拡張薬、血管モジュレーター、キサンチン、 $\mu$ 受容体アンタゴニスト、 $\kappa$ 受容体アンタゴニスト、非麻薬性鎮痛薬、モノアミン摂取抑制剤、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、およびナトリウムチャンネル遮断薬からなる群から選択される、および/または

(b) 上記栄養補助食品が、ルテイン、葉酸、脂肪酸、果実エキス、植物エキス、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、ガグゲル、グルタミン、アミノ酸、緑茶、リコペン、全食品、食品添加物、ハーブ、植物栄養剤、抗酸化剤、果実のフラボノイド成分、月見草油、アマ種子、魚油、海洋動物油、およびプロバイオティクスからなる群から選択される、

請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

投与すると組成物が再分散して、血管新生抑制剤粒子が約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、または約50nm未満からなる群から選択さ

れる粒径を有する、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

(a) 摂食のもとで投与したときに、絶食条件と比較して、組成物が有意差のある吸収レベルを生じない、および/または

(b) 摂食のもとで投与したときに、絶食条件と比較して、組成物が有意差のある吸収速度 ( $T_{max}$ ) を生じない、

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

(a) 摂食のもとで投与したときの絶食状態と対比した本発明のナノ粒子血管新生抑制剤組成物の吸収の差が、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 35% 未満、約 30% 未満、約 25% 未満、約 20% 未満、約 15% 未満、または約 10% 未満、約 5% 未満、約 3% 未満からなる群から選択される、および/または

(b) 摂食のもとで投与したときの絶食状態と対比した本発明のナノ粒子血管新生抑制剤組成物の  $T_{max}$  の差が約 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 20% 未満、約 15% 未満、または約 10% 未満、約 5% 未満、約 3% 未満である、

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

(a) 投与時に、 $T_{max}$  が同じ用量で投与した同じ血管新生抑制剤の通常の非ナノ粒子組成物のそれより小さい、および/または

(b) 同じ用量で投与した同じ血管新生抑制剤の非ナノ粒子組成物との比較薬物動態試験において、ナノ粒子組成物が、血管新生抑制剤の非ナノ粒子組成物により示される  $T_{max}$  の約 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、および約 10% 未満からなる群から選択される  $T_{max}$  を示す、および/または

(c) 投与後に、組成物が約 2.5 時間未満、約 2.25 時間未満、約 2 時間未満、約 1.75 時間未満、約 1.5 時間未満、約 1.25 時間未満、約 1.0 時間未満、約 50 分間未満、約 40 分間未満、約 30 分間未満、約 25 分間未満、約 20 分間未満、約 15 分間未満、または約 10 分間未満からなる群から選択される  $T_{max}$  を有する、

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

(a) 投与時に、組成物の  $C_{max}$  が同じ用量で投与した同じ血管新生抑制剤の通常の非ナノ粒子組成物の  $C_{max}$  より大きい、および/または

(b) 同じ用量で投与した同じ血管新生抑制剤の非ナノ粒子組成物との比較薬物動態試験において、ナノ粒子組成物が、血管新生抑制剤の非ナノ粒子組成物が示す  $C_{max}$  より、約 5% を超える、約 10% を超える、約 15% を超える、約 20% を超える、約 30% を超える、約 40% を超える、約 50% を超える、約 60% を超える、約 70% を超える、約 80% を超える、約 90% を超える、約 100% を超える、約 110% を超える、約 120% を超える、約 130% を超える、約 140% を超える、または約 150% を超える値からなる群から選択される  $C_{max}$  を示す、

請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 22】

医薬の製造のための、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

【請求項 23】

上記医薬が、

(a) 選択的血管新生抑制剤を必要とする症状を治療するために有用である、

(b) 望ましくない血管新生により特徴づけられる哺乳類動物の疾患を治療するために有用である、

(c) 腫瘍増殖を治療または予防するために有用である、あるいは

(d) 癌増殖を治療または予防するために有用である、

請求項 2 2 の使用。

【請求項 2 4】

少なくとも 1 種の血管新生抑制剤の粒子と少なくとも 1 種の表面安定剤とを、約 2 ミクロン未満の有効平均粒径を有する血管新生抑制剤組成物を得るために十分な時間および条件のもとで接触させることを含む、血管新生抑制剤組成物を作製する方法。

【請求項 2 5】

上記の接触が、粉碎、湿式粉碎、均質化、または沈降を含む、請求項 2 4 に記載の方法。