

【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22年9月16日(2010.9.16)

【公表番号】特表2006-514688(P2006-514688A)

【公表日】平成18年5月11日(2006.5.11)

【年通号数】公開・登録公報2006-018

【出願番号】特願2005-503259(P2005-503259)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 9/40 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (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 31/192 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 9/40

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 47/36

【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年7月28日(2010.7.28)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

均質な固体または半固体ゼラチン医薬組成物であって、

(a) 固体または半固体ゼラチン医薬組成物に加える前に2000nm未満の有効平均粒径を有する少なくとも 1 つの活性物質の粒子；

(b) 粒子の表面に吸着した少なくとも 1 つの表面安定剤；

(c) 組成物の総重量に基づいて、45 % から 90 % の量の水；および

(d) 天然のゼラチン、半合成ゼラチン、および合成ゼラチンからなる群より選択される少なくとも 1 つのゲル形成物質のゲルマトリックスであって、前記ゲル形成物質は、過剰な水を保持するのに十分なゲル化を示す量である、該ゲルマトリックスを含み、

前記表面安定剤が吸着したナノ粒子状の活性物質粒子が、ゲルマトリックス中全体に均

質に分散された、組成物。

【請求項 2】

(a) 少なくとも 1 つの活性物質の濃度が、他の賦形剤を含まない、少なくとも 1 つの活性物質および少なくとも 1 つの表面安定剤を合わせた総重量に基づく重量で、99.5% から 0.001%、95% から 0.1%、および 90% から 0.5% からなる群より選択される；及び / 又は、

(b) 少なくとも 1 つの表面安定剤の濃度が、他の賦形剤を含まない、少なくとも 1 つの活性物質および少なくとも 1 つの表面安定剤を合わせた総乾燥重量に基づく重量で、0.5% から 99.999%、5.0% から 99.9%、および 10% から 99.5% からなる群より選択される；及び / 又は、

(c) 少なくとも 1 つのゲル形成物質の濃度が、活性物質、少なくとも 1 つの表面安定剤、および少なくとも 1 つのゲル形成物質の総重量に基づく重量で、0.5% から 60%、3% から 40%、および 5% から 20% からなる群より選択される；

ものである請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

ゲル形成物質が、藻類由来のもの、植物由来のもの、微生物由来のもの、および動物由来のものからなる群より選択される天然のゼラチンである、請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 4】

ゲル形成物質が、寒天、ファースレラン、アルギン酸塩、カラギーナン、植物抽出物、アラビアゴム、トラガカント、カラヤ、ガティシードガム、グアーガム、ローカストビーンガム、キサンタン、プルラン、スクレログルカン、カードラン、デキストラン、ジェラン、キチン、キトサン、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパレイン、ケラタン硫酸、およびヒアルロン酸からなる群より選択される天然のゼラチンである、請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 5】

ゲル形成物質が、架橋してゲルを形成する複合基を有する水溶性ポリマーである合成ゼラチンである、請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 6】

水溶性ポリマーが、アクリル酸、メタクリル酸、アクリルアミド、N-アルキルアクリルアミド、メタクリルアミド、ビニルピロリドン、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ヒドロキシエチル、およびビニルピリジンからなる群より選択される請求項 5 記載の組成物。

【請求項 7】

複合基が、N,N'-メチレンビスアクリルアミドおよびタンパク質からなる群より選択される請求項 5 記載の組成物。

【請求項 8】

(a) 活性物質粒子の有効平均粒径が、1900nm 未満、1800nm 未満、1700nm 未満、1600nm 未満、1500nm 未満、1400nm 未満、1300nm 未満、1200nm 未満、1100nm 未満、1000nm 未満、900nm 未満、800nm 未満、700nm 未満、600nm 未満、500nm 未満、400nm 未満、300nm 未満、250nm 未満、200nm 未満、100nm 未満、75nm 未満、および 50nm 未満からなる群より選択される；及び / 又は、

(b) 少なくとも 70%、少なくとも 90%、または少なくとも 95% の活性物質粒子が有効平均粒径よりも小さい粒径を有する；

ものである請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 9】

ゼラチンナノパーティクル組成物が、幾何学的形、動物の形、数字の形、キャラクターの形、およびアルファベットの形からなる群より選択される形に型で成形されたものである請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 10】

組成物が：

(a)組成物が、経口、直腸、腔内、局所(local)、口腔内、および局所(topical)投与からなる群より選択される投与用に；及び／又は、

(b)速効性製剤、制御放出製剤、口腔内即崩壊製剤、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、ならびに速効性および制御放出の混合型製剤からなる群より選択される剤形に；

製剤化されている請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 1 1】

少なくとも 1 つの活性物質が；

(a)結晶粒子、半結晶粒子、半アモルファス粒子、アモルファス粒子、およびそれらの混合物からなる群より選択される形である；及び／又は、

(b)少なくとも 1 つの液体媒体中で難溶性であり、ここで、「難溶性」とは、液体媒体中で、30mg/ml 未満、20mg/ml 未満、10mg/ml 未満、および 1mg/ml 未満からなる群より選択される溶解度であると定義される；

ものである請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 1 2】

液体媒体が、水、ベニバナ油、エタノール、t-ブタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール(PEG)、ヘキサン、およびグリコールからなる群より選択される請求項 1 1 記載の組成物。

【請求項 1 3】

少なくとも 1 つの活性物質が、塩または他の適当な物質とコンジュゲートすることにより少なくとも 1 つの液体媒体中で難溶性にされたものである、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 1 4】

少なくとも 1 つの活性物質が、COX-2阻害剤、抗癌剤、NSAIDS、タンパク質、ペプチド、栄養補給食品、抗肥満薬、コルチコステロイド、エラスターゼ阻害剤、鎮痛薬、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、抗マイコプラズマ菌薬、抗腫瘍薬、免疫抑制剤、抗甲状腺薬、抗ウイルス薬、抗不安薬、鎮静薬、収斂薬、ベータアドレナリン受容体遮断薬、血液製品および代替物、強心薬、造影剤、鎮咳薬、診断薬、診断用造影剤、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、甲状腺薬、血管拡張薬、キサンチン、ざ瘡薬、アルファヒドロキシ製剤、嚢胞性線維症治療薬、喘息治療薬、気腫治療薬、呼吸困難症候群治療薬、慢性気管支炎治療薬、慢性閉塞性肺疾患治療薬、臓器移植拒絶治療薬、結核及び他の肺の感染の治療薬、後天性免疫不全症候群に伴う呼吸障害治療薬、アシクロビル、アルプラゾラム、アルトレタミン、アミロライド、アミオダロン、メシル酸ベンズトロピン、ブプロピオン、カベルゴリン、カンデサルタン、セリバスタチン、クロルプロマジン、シプロフロキサシン、シサプリド、クラリスロマイシン、クロニジン、クロピドグレル、シクロベンザプリン、シプロヘプタジン、デラビルジン、デスモプレッシン、ジルチアゼム、ジピリダモール、ドラセトロン、マレイン酸エナラプリル、エナラプリラート、ファモチジン、フェロジピン、フラゾリドン、グリピジド、イルベサルタン、ケトコナゾール、ランソプラゾール、ロラタジン、ロキサピン、メベンダゾール、メルカプトプリン、乳酸ミルリノン、ミノサイクリン、ミトキサントロン、メシル酸ネルフィナビル、ニモジピン、ノルフロキサシン、オランザピン、オメプラゾール、ペンシクロビル、ピモジド、タコリムス、クアゼパム、ラロキシフェン、リファブチン、リファンピン、リスペリドン、リザトリプタン、サキナビル、セルトラリン、シルデナフィル、アセチルスルフイソキサゾール、テマゼパム、チアベンダゾール、チオグアニン、トランドラプリル、トリアムテレン、トリメトレキセート、トログリタゾン、トロバフロキサシン、ベラパミル、硫酸ビンブラスチン、ミコフェノレート、アトバクオン、プログアニル、セフタジジム、セフロキシ

ム、エトポシド、テルビナフィン、サリドマイド、フルコナゾール、アムサクリン、ダカルバジン、テニポシド、及びアセチルサリチル酸塩からなる群より選択される請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 15】

栄養補給食品が、栄養補助食品、ビタミン、ミネラル、薬草、体に医学的または薬学的効果を有するヒーリングフード、葉酸、脂肪酸、果物および野菜の抽出物、ビタミン補助食品、ミネラル補助食品、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、薬用アロエ、ゲーグル、グルタミン、アミノ酸、緑茶、リコペン、そのまもの食物、食品添加物、薬草、植物栄養素、抗酸化剤、果物のフラボノイド成分、マツヨイグサ油、亜麻仁、魚および海獣油、なら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 14 記載の組成物。

【請求項 16】

活性物質が、鎮痛薬、ケトプロフェン、およびナプロキセンからなる群より選択される、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 17】

少なくとも 2 種の表面安定剤を含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 18】

表面安定剤が、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、非イオン性表面安定剤、および両性イオン性表面安定剤からなる群より選択される請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 19】

少なくとも 1 つの表面安定剤が、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、アラビアゴム、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ひまし油誘導体、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、ポリオキシエチレンステアレート、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、ヒプロメロース(hypromellose)、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、エチレンオキシドおよび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、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、酢酸ビニル及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、カチオン性セルロース誘導体、カチオン性アルギン酸塩、カチオン性非高分子化合物、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硫酸、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 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、ヤシトリメチルアンモニウムクロリド、ヤシトリメチルアンモニウムブロミド、ヤシメチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ヤシ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、ヤシジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ヤシ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)<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ー水和物、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、トリメチルアンモニウムハロゲン化物、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ル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ー水和物、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、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、POLYQUAT10(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、ステアルア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、第4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アクリルアミド、メチル化第4ポリマー、及びカチオングアールからなる群より選択される請求項1～18のいずれか1項記載の組成物。

【請求項20】

組成物が生物付着性(bioadhesive)である請求項1～19のいずれか1項記載の組成物。

【請求項21】

(a) 活性物質の $T_{max}$ が、投与後に哺乳類被験体の血漿においてアッセイした場合、同じ薬物の非ナノパーティクル剤形を同じ投与量で投与した場合の $T_{max}$ よりも小さい；及び/又は、

(b) 活性物質の $C_{max}$ が、投与後に哺乳類被験体の血漿においてアッセイした場合、同じ薬物の非ナノパーティクル剤形を同じ投与量で投与した場合の $C_{max}$ よりも大きい；及び/又は、

(c) 活性物質のAUCが、投与後に哺乳類被験体の血漿においてアッセイした場合、同じ薬物の従来の非ナノパーティクル剤形を同じ投与量で投与した場合のAUCよりも大きい；ものである請求項1～20のいずれか1項記載の組成物。

【請求項22】

(a)  $T_{max}$ が、同じ投与量で投与した同じ薬物の非ナノパーティクル製剤が示す $T_{max}$ の90

%以下、80%以下、70%以下、60%以下、50%以下、30%以下、25%以下、20%以下、15%以下、および10%以下からなる群より選択される；及び/又は、

(b)  $C_{max}$  が、同じ投与量で投与した同じ薬物の非ナノパーティクル製剤が示す  $C_{max}$  よりも、少なくとも10%大きい、少なくとも20%大きい、少なくとも30%大きい、少なくとも40%大きい、少なくとも50%大きい、少なくとも60%大きい、少なくとも70%大きい、少なくとも80%大きい、少なくとも90%大きい、および少なくとも100%大きいからなる群より選択される；及び/又は、

(c) AUC が、同じ投与量で投与した同じ薬物の非ナノパーティクル製剤が示す AUC よりも、少なくとも10%大きい、少なくとも20%大きい、少なくとも30%大きい、少なくとも40%大きい、少なくとも50%大きい、少なくとも60%大きい、少なくとも70%大きい、少なくとも80%大きい、少なくとも90%大きい、および少なくとも100%大きいからなる群より選択される；

ものである請求項 2 1 記載の組成物。

【請求項 2 3】

満腹状態で投与した場合に、空腹状態で投与した場合と比較して、吸収レベルが顕著に異なる請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 2 4】

本発明の活性物質組成物を満腹状態で投与した場合の、空腹状態で投与した場合に対する吸収の差異が、100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、および3%未満からなる群より選択される請求項 2 3 記載の組成物。

【請求項 2 5】

ヒトに投与される場合、空腹状態の被験体への組成物の投与が、満腹状態の被験体への組成物の投与と生物学的に同等である、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 2 6】

「生物学的な同等」が：

(a) ヒトに投与された場合に、 $C_{max}$  及び AUC の両方に対して 0.80 と 1.25 の間の 90% 信頼区間により；及び/又は、

(b) ヒトに投与された場合に、AUC に対して 0.80 と 1.25 の間の 90% 信頼区間、及び  $C_{max}$  に対して 0.70 と 1.43 の間の 90% 信頼区間により；

確立されるものである請求項 2 5 記載の組成物。

【請求項 2 7】

(a) 投与された際に、活性物質粒子が、2000nm未満、1900nm未満、1800nm未満、1700nm未満、1600nm未満、1500nm未満、1400nm未満、1300nm未満、1200nm未満、1100nm未満、1000nm未満、900nm未満、800nm未満、700nm未満、600nm未満、500nm未満、400nm未満、300nm未満、250nm未満、200nm未満、150nm未満、100nm未満、75nm未満、および50nm未満からなる群より選択される有効平均粒径を有するように組成物が再分散する；及び/又は、

(b) 活性物質粒子が、2ミクロン未満、1900nm未満、1800nm未満、1700nm未満、1600nm未満、1500nm未満、1400nm未満、1300nm未満、1200nm未満、1100nm未満、1000nm未満、900nm未満、800nm未満、700nm未満、600nm未満、500nm未満、400nm未満、300nm未満、250nm未満、200nm未満、150nm未満、100nm未満、75nm未満、および50nm未満からなる群より選択される有効平均粒径を有するように、組成物が生体関連媒体中に再分散する；

ものである請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 2 8】

組成物がさらに 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤、担体又はそれらの組合せを含む、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 2 9】

請求項 1 から 2 8 のいずれか 1 項記載の均質な固体または半固体ゼラチン医薬組成物を製造する方法であって、

(a) (i) 少なくとも 1 つの活性物質の粒子および粒子の表面に吸着した少なくとも 1 つ

の表面安定剤を含むナノパーティクル活性物質組成物で、活性物質が2000nm未満の有効平均粒径を有するもの、および

(ii)天然のゼラチン、半合成ゼラチン、および合成ゼラチンからなる群より選択される少なくとも1つのゲル形成物質であって、前記ゲル形成物質は、固体または半固体状態で水を保持するのに十分なゲル化を示す量であり、ナノパーティクル活性物質組成物を取り囲む固体または半固体剤形マトリックスを形成する、該少なくとも1つのゲル形成物質を混合すること；および

(b)表面安定剤が吸着したナノ粒子状の活性物質粒子が、ゲルマトリックス中全体に均質に分散された、固体の投与製剤を形成すること  
を含み；

前記方法においては、少なくとも1つの活性物質を可溶化する過程を含まず、

前記固体または半固体ゼラチン医薬組成物は、組成物の総重量に基づいて、45%から90%の量の水を含む、前記方法。

【請求項30】

下記の工程を含む工程により製造された、請求項1～28のいずれかに記載の組成物；

(i)少なくとも1つのゲル形成物質を加熱して、融解した組成物を形成する工程；

(ii)少なくとも1つの活性物質の粒子および少なくとも1つの表面安定剤を融解したゲル形成物質の組成物に加える工程；

(iii)工程(i)および(ii)で得られた組成物を混合する工程；および

(iv)(iii)で得られた組成物を、固体または半固体ゼラチン医薬組成物が得られるまで冷蔵する工程；

ここで、前記工程においては、少なくとも1つの活性物質を可溶化する過程を含まない、前記組成物。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0002

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0002】

A. ナノパーティクル組成物に関する背景技術

ナノパーティクル活性物質組成物は、米国特許第5,145,684号（「684特許」）に最初に記載されたもので、非架橋表面安定剤を表面に吸着または会合させた難溶性の活性物質からなる粒子である。684特許には、上記のナノパーティクル活性物質組成物の製造方法も記載されている。ナノパーティクル組成物は、粒径が小さくなり、その結果表面積が増加すると、投与後に組成物が迅速に溶解し、吸収されるので望ましい。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0025

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0025】

上記のナノパーティクル活性物質組成物のゼラチン固体または半固体投与製剤は、約2000nm未満の有効平均粒径を有する少なくとも1つのナノパーティクル活性物質、およびその表面に吸着されたまたは会合した少なくとも1つの表面安定剤を含む。活性物質は少なくとも1つの液体媒体、たとえば水に対して難溶性のものである。あるいは、ナノパーティクル活性物質が難溶性でない場合、これを塩または他の物質とコンジュゲートして活性物質を難溶性にすることができる。そこで、治療、化粧、診断、生物学、食物または栄養補助食品への適用に有用な物質が本発明に適していると考えられる。

さらに、ゼラチン固体または半固体剤形ナノパーティクル活性物質製剤は、投与が容易で、活性物質の安定性が改善され、溶解性が改善された活性物質剤形を提供する、少なく

とも1つのゲル形成物質を含む。ゼラチン固体または半固体投与製剤はまた、活性物質成分の再分散性が増大し、それにより薬理的に許容されるバイオアベイラビリティを達成している。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0031

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0031】

本発明の固体または半固体ゼラチンナノパーティクル活性物質製剤は、剤形に加える前の有効平均粒径が約2000nm未満である、投与されるべき少なくとも1つのナノパーティクル活性物質、活性物質の表面に吸着されたまたは会合した少なくとも1つの表面安定剤、および固体または半固体製剤中に過剰な水を保持するのに十分なゲル化を示すことにより活性物質の再分散性を達成する少なくとも1つのゲル形成物質を含む。上記の再分散性により、活性物質のバイオアベイラビリティが改善される。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0083

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0083】

## II. 組成物

固体または半固体ゼラチン剤形に製剤する前の出発ナノパーティクル活性物質組成物は、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つの活性物質、および活性物質の表面に吸着されたまたは会合した少なくとも1つの表面安定剤を含む。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0125

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0125】

ナノパーティクル活性物質組成物は、たとえば、磨砕、沈殿、またはホモジナイズ（均質化）技術を用いて製造することができる。ナノパーティクル活性物質組成物の製造方法の例は、米国特許第5,145,684号に記載されている。また、ナノパーティクル活性物質組成物の製造方法は、「医薬物質を粉砕する方法」(Method of Grinding Pharmaceutical Substances)に関する米国特許第5,518,187号、「医薬物質を粉砕する連続的な方法」(Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances)に関する米国特許第5,718,388号、「医薬物質を粉砕する方法」(Method of Grinding Pharmaceutical Substances)に関する米国特許第5,862,999号、「ナノパーティクルを含むX-線造影組成物の製造方法」(Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles)に関する米国特許第5,543,133号、「安定な薬物ナノパーティクルを製造する方法」(Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles)に関する米国特許第5,534,270号、「ナノパーティクルを含む治療用組成物の製造方法」(Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles)に関する米国特許第5,510,118号、および「凝集を減少させるために荷電したリン脂質を含むナノパーティクル組成物を製造する方法」(Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation)に関する米国特許第5,470,583号にも記載されており、これらの文献をすべて特に参照により本明細書に組み入れる。