

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4787165号  
(P4787165)

(45) 発行日 平成23年10月5日(2011.10.5)

(24) 登録日 平成23年7月22日(2011.7.22)

(51) Int.Cl.

F I

<b>A 6 1 K 47/42</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/42	
<b>A 6 1 K 31/7048</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7048	Z NM
<b>A 6 1 K 9/14</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/14	
<b>A 6 1 P 31/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 31/10	
<b>A 6 1 P 7/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 7/10	

請求項の数 38 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-539589 (P2006-539589)  
 (86) (22) 出願日 平成16年11月2日(2004.11.2)  
 (65) 公表番号 特表2007-510722 (P2007-510722A)  
 (43) 公表日 平成19年4月26日(2007.4.26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/036337  
 (87) 国際公開番号 W02005/044234  
 (87) 国際公開日 平成17年5月19日(2005.5.19)  
 審査請求日 平成19年8月20日(2007.8.20)  
 (31) 優先権主張番号 60/517,106  
 (32) 優先日 平成15年11月5日(2003.11.5)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500370883  
 エラン ファーマ インターナショナル、  
 リミテッド  
 アイルランド国、カウンティ ウェストミ  
 ス、アスロン、モンクスランド  
 (74) 代理人 100102978  
 弁理士 清水 初志  
 (74) 代理人 100128048  
 弁理士 新見 浩一  
 (72) 発明者 カニンガム ジェイムズ  
 アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 モル  
 バーン チャールストン グリーン 90  
 3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 表面安定剤としてペプチドを有するナノ粒子組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下を含む組成物：

(a) 2000nm未満の有効平均粒径を有する少なくとも1つの活性剤の粒子；および

(b) ポリ(リジン、トリプトファン)4：1臭化水素酸塩である、少なくとも1つの表面安定剤。

【請求項 2】

少なくとも1つの第二の表面安定剤をさらに含む、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

第二の表面安定剤が、陰イオン性表面安定剤、陽イオン性表面安定剤、双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より選択される、請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】

第二の表面安定剤が、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、トラガカンタ、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剤、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、コロイド性二酸化ケイ素、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、フタル酸ヒプロメロース、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  
 、ジオクチルスルホスクシナート、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、ステアリン酸ショ  
 糖とジステアリン酸ショ糖との混合物、p-イソノニルフェノキシポリ-(グリシドール 10  
 )、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、および酢酸ビニル  
 とビニルピロリドンとのランダムコポリマー、陽イオン性ポリマー、陽イオン性バイオポ  
 リマー、陽イオン性多糖、陽イオン性セルロース誘導体、陽イオン性アルギン酸塩、陽イ  
 オン性非ポリマー化合物、陽イオン性リン脂質、陽イオン性脂質、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  
 -メタクリル酸ジメチルアミノエチル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、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、ココナッツトリメチルアンモニウムクロ  
 ライド、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ライド、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ライド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモ  
 ニウムクロライド、臭化デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロライド、C<sub>1</sub>  
 2-15ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロライド、臭化C<sub>1</sub>2-15ジメチル 30  
 ヒドロキシエチルアンモニウムクロライド、ココナッツジメチルヒドロキシエチルアンモ  
 ニウムクロライド、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  
 ムクロライド、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  
 タノキシ)4アンモニウムクロライド、ラウリルジメチル(エタノキシ)4アンモニウム  
 ブロミド、N-アルキル(C<sub>1</sub>2-18)ジメチルベンジルアンモニウムクロライド、N  
 -アルキル(C<sub>1</sub>4-18)ジメチルベンジルアンモニウムクロライド、N-テトラデシ  
 ルジメチルベンジルアンモニウムクロライド一水和物、ジメチルジデシルアンモニウムク  
 ロライド、N-アルキルおよび(C<sub>1</sub>2-14)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウ  
 ムクロライド、トリメチルアンモニウム八ライド、アルキルトリメチルアンモニウム塩、 40  
 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ライド、エ  
 トキシル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、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロライド  
 、N-ジデシルジメチルアンモニウムクロライド、N-テトラデシルジメチルベンジルア  
 ンモニウム、塩化物一水和物、N-アルキル(C<sub>1</sub>2-14)ジメチル1-ナフチルメチ  
 ルアンモニウムクロライド、ドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド、ジアル  
 キルベンゼンアルキルアンモニウムクロライド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロラ  
 イド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロライド、アルキルベンジルジメチルアン  
 モニウムブロミド、C<sub>1</sub>2トリメチルアンモニウムブロミド、C<sub>1</sub>5トリメチルアンモニ  
 ムブロミド、C<sub>1</sub>7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 50

ンモニウムクロライド、ポリ - ジアリルジメチルアンモニウムクロライド ( D A D M A C )、ジメチルアンモニウムクロライド、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ライド、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ライド、POLYQUAT 10 (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、ベンザルコニウムクロライド、ステアラルコニウムクロライド化合物、セチルピリジニウムブロミド、塩化セチルピリジニウム、四級化ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン塩、MIRAPOL (商標)、ALKQUAT (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、プロトン化された四級アクリルアミド、メチル化された四級ポリマー、および陽イオン性グアー ( guar ) からなる群より選択される、請求項 2 または 3 記載の組成物。

10

## 【請求項 5】

経口、肺、直腸、眼、結腸、非経口、槽内、腔内、腹腔内、局部、口内、経鼻、および局所的投与からなる群より選択される投与のために処方される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の組成物。

## 【請求項 6】

液状分散剤、経口懸濁液、ゲル、エアロゾル、軟膏、クリーム、錠剤、カプセル、サッシェ、ロゼンジ、粉末、丸剤、顆粒、徐放製剤、速溶製剤、凍結乾燥製剤、遅延放出製剤、長期放出製剤、パルス放出製剤、および即時放出と徐放の混合製剤からなる群より選択される剤形に処方される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の組成物。

20

## 【請求項 7】

活性剤が、その他の賦形剤を含まない、該活性剤と少なくとも 1 つの表面安定剤とを合わせた合計の乾燥重量に基づいて、99.5% ~ 0.001% 重量の量で存在する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の組成物。

## 【請求項 8】

活性剤が、結晶相、非晶相、準結晶相、準非晶相、およびこれらの混合物からなる群より選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の組成物。

## 【請求項 9】

活性剤粒子の有効平均粒径が、1900 nm 未満である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の組成物。

30

## 【請求項 10】

活性剤粒子の少なくとも 70% が、有効平均粒径未満の粒径を有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の組成物。

## 【請求項 11】

請求項 1 記載の活性剤組成物の有効平均粒径と異なる有効平均粒径を有する、少なくとも 1 つのさらなる活性剤組成物をさらに含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の組成物。

## 【請求項 12】

活性剤が、ナイスタチン、バクリタキセル、アンホテリシン B、利尿剤、経皮剤、機能的食品、COX - 2 阻害剤、レチノイド、抗癌剤、NSAIDS、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、カロテノイド、コルチコステロイド、エラストアーゼ阻害剤、抗真菌剤、腫瘍学療法、抗催吐剤、鎮痛剤、心臓血管剤、抗炎症剤、駆虫剤、抗不整脈剤、抗生物質、抗凝血剤、抗うつ薬、抗糖尿病剤、抗癲癇薬、抗ヒスタミン剤、降圧薬、抗ムスカリン剤、抗ミコプラズマ剤、抗腫瘍薬、免疫抑制薬、抗甲状腺剤、抗ウイルス薬、抗不安薬、鎮静剤、収斂剤、アドレナリン受容体遮断剤、血液製剤および代用品、心筋変力性因子、造影剤、コルチコステロイド、咳抑止剤、診断剤、診断画像化剤、利尿剤、ドーパミン作動薬、止血薬、免疫剤、脂質調節剤、筋弛緩剤、副交感神経様作用薬、副甲状腺カルシトニンおよびピフォスフォネート、プロスタグランジン、放射性医薬、性ホルモン、抗アレルギー薬、刺激剤、食欲抑制剤、交感神経様作用薬、甲状

40

50

腺剤、血管拡張剤、キサンチン、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、ベンズトロピンメシレート、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、ロクサピン、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、ネルフィナビル・メシレート、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 (penciclovir)、ピモジド、タコリムス (tacolimimus)、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 (rizatriptan)、サキナビル、セルトラリン、シルデナフィル、アセチルスルフィソキサゾール、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、硫酸ピンプラスチン、ミコフェノラート、アトバクオン、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、テルピナフィン、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、およびアセチルサリチラートからなる群より選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の組成物。

10

【請求項 13】

機能性食品が、栄養補助食品、ビタミン、鉱物、草本、ルテイン、葉酸、脂肪酸、果実抽出物、植物抽出物、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 (Aloe Vera)、ググル (Guggul)、グルタミン、アミノ酸、緑茶、リコピン、自然食品、食品添加物、草本、植物栄養素、抗酸化剤、果実のフラボノイド成分、マツヨイグサ油、亜麻種子、魚油、海洋動物油、およびプロバイオティクスからなる群より選択される、請求項 12 記載の組成物。

20

【請求項 14】

抗癌剤が、アルキル化剤、代謝拮抗剤、アントラセンジオン、天然物、ホルモン、アンタゴニスト、放射線増感剤、白金配位錯体、副腎皮質抑制剤、免疫抑制剤、置換尿素、および COX - 2 阻害剤からなる群より選択される、請求項 12 項記載の組成物。

【請求項 15】

30

(a) アルキル化剤が、クロルメチン、クロラムブシル、メルファラン、ウラムスチン、マンノムスチン、エクストラマスチネフォスフェート (extramustinephosphate)、メクロレタミンオキシド (mechlore-thaminoxide)、シクロホスファミド、イホスファミド、トリホスファミド、トレタミン、チオテパ、トリアジクオン、マイトマイシン、ブスルファン、ピボスルファン、ピボスルファミン (pivosulfam)、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾトシン、ミトブロニトール (mitobronitole)、ダカルバジン、およびプロカルバジンからなる群より選択されるか；

(b) 代謝拮抗剤が、メトトレキセート、フルオロウラシル、フロクスウリジン、テガフル、シタラビン、イドクスウリジン、フルシトシン、メルカプトプリン、チオグアニン、アザチオプリン、チアミプリン、ピダラビン、ペントスタチン、およびピューロマイシンからなる群より選択されるか；

40

(c) 天然物が、ピンプラスチン、ピンクリスチン、エトポシド、テニポシド、アドリアマイシン、ダウノマイシン、ドクチノマイシン (doctinomycin)、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ミトラマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、L - アスパラギナーゼ、インターフェロン、カンプトセシン、タキソール、およびレチノイン酸からなる群より選択されるか；

(d) ホルモンまたはアンタゴニストが、プレドニゾン、カプロン酸ヒ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、酢酸メゲストロール、ジエチルステルベストロール、エチニルエストラジオール、タモキシフェン、プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン、フルタミド、ロイプロリドからなる群より選択される；または

50

(e) 抗癌剤が、シスプラチン、カルボプラチン、ミトキサントロン、ヒドロキシ尿素、ミトタン、アミノグルテチミド、シクロスポリン、アザチオプリン、スルファサラジン、メトキサレン、およびサリドマイドからなる群より選択される、請求項 1 4 記載の組成物。

【請求項 1 6】

NSAID が、ナブメトン、チアラミド、プロカゾン、ブフェキサマック、フルミゾール (flumizole)、エピラゾール (epirazole)、チノリジン、チメガジン、ダブソン、アスピリン、ジフルニサル、ベノリレート、フォスフォサル (fosfosal)、ジクロフェナク、アルクロフェナック、フェンクロフェナック、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、フェンチアザク、チロミソール (tilomisole)、カルプロフェン、フェンブフェン、フルルピプロフェン、ケトプロフェン、オキサプロジン、スプロフェン、チアプロフェン酸、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、フルフェナム酸、メフェナム酸、メクロフェナム酸、ニフルム酸、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、アパゾン、フェプラゾン、ピロキシカム、スドキシカム (sudoxicam)、イソキシカム、およびテノキシカムからなる群より選択される、請求項 1 2 記載の組成物。

10

【請求項 1 7】

COX-2 阻害剤が、ニメスリド (nimesulide)、セレコキシブ、ロフェコキシブ、メロキシカム、バルデコキシブ、パレコキシブ (parecoxib)、エトリコキシブ (etoricoxib)、フルルピプロフェン、ナブメトン、エトドラク、イグラチモド (iguratimod)、フロスリド (flosulide)、ピロキシカム、ジクロフェナク、ルミラコキシブ、モンテルカスト、ブランルカスト、ヘプチニルスルフィド (heptinylsulfide)、SC-236、SC-58125、SC-57666、SC-558、SC-560、SC41930、NS-398、DFU、L-745337、L-761066、L-761000、L-748780、DUP-697、PGV20229、BF389、CL1004、PD136005、PD142893、PD138387、PD145065、D1367、R807、JTE-522、FK-3311、FK867、FR140423、FR115068、GR253035、RWJ63556、RWJ20485、ZK38997、S2474、RS57067、RS104897、RS104894、および SB209670 からなる群より選択される、請求項 1 2 記載の組成物。

20

30

【請求項 1 8】

哺乳類に投与することにより、粒子が 2 ミクロン未満の有効平均粒径を有するように、活性剤粒子が再分散する、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 1 9】

活性剤粒子が 2 ミクロン未満の有効平均粒径を有するように、組成物が生体関連媒質中に再分散する、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 2 0】

生体関連媒質が、水、電解質水溶液、塩の水溶液、酸の水溶液、塩基の水溶液、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 1 9 記載の組成物。

【請求項 2 1】

活性剤の最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) が、投与に続いて哺乳類被験体の血漿中でアッセイしたときに、同じ用量で投与した同じ活性剤の非ナノ粒子組成物についての  $T_{max}$  よりも低い、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項記載の組成物。

40

【請求項 2 2】

最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) が、同じ用量で投与した同じ活性剤の非ナノ粒子組成物によって示される  $T_{max}$  の 90% 以下である、請求項 2 1 記載の組成物。

【請求項 2 3】

最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) が、同じ用量で投与した同じ活性剤の非ナノ粒子組成物によって示される  $C_{max}$  よりも、少なくとも 50% 高い、請求項 2 1 記載の組成物。

【請求項 2 4】

50

血中濃度曲線下面積 (AUC) が、同じ用量で投与した同じ活性剤の非ナノ粒子組成物によって示される AUC よりも、少なくとも 25% 高い、請求項 21 記載の組成物。

【請求項 25】

摂食下で投与したときに、絶食条件と比較して異なる吸収レベルを生じない、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 26】

摂食状態対絶食状態で投与したときに、本発明の活性剤組成物の吸収の差異が、100% 未満である、請求項 25 記載の組成物。

【請求項 27】

絶食状態におけるヒトに対する組成物の投与が、摂食状態における被験体に対する組成物の投与と生物学的に同等であり、生物学的同等性が最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) および血中濃度曲線下面積 (AUC) の両方についての 0.80 ~ 1.25 の間の 90% 信頼区間によって確立される、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項記載の組成物。

10

【請求項 28】

液状剤形に処方されており、かつ 2000 mPa·s 未満の、20 にて測定される 0.1 (1/s) のずり速度での粘性を有する、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 29】

剤形の粘性が、活性剤の ml あたりほぼ同じ濃度において、同じ活性剤の非ナノ Z の液状剤形の粘性の 1/10 未満である請求項 28 記載の組成物。

20

【請求項 30】

1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、担体、またはこれらの組み合わせをさらに含む、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 31】

組成物が生体接着性である、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 32】

医薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項記載の組成物の使用。

【請求項 33】

少なくとも 1 つの活性剤の接触粒子を、2000 nm 未満の有効平均粒径を有する活性剤組成物を提供するために、少なくとも 1 つの表面安定剤と接触させる段階を含む、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項記載の組成物を作製する方法。

30

【請求項 34】

少なくとも 1 つの表面安定剤が、合わせた合計の乾燥重量に基づいて、0.5% ~ 99.999% の量で存在する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 35】

活性剤の最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) が、投与に続いて哺乳類被験体の血漿中でアッセイしたときに、同じ用量で投与した同じ活性剤の非ナノ粒子組成物についての  $C_{max}$  よりも高い、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 36】

活性剤の血中濃度曲線下面積 (AUC) が、投与に続いて哺乳類被験体の血漿中でアッセイしたときに、同じ用量で投与した同じ活性剤の非ナノ粒子組成物についての AUC よりも高い、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項記載の組成物。

40

【請求項 37】

絶食状態におけるヒトに対する組成物の投与が、摂食状態における被験体に対する組成物の投与と生物学的に同等であり、生物学的同等性が血中濃度曲線下面積 (AUC) についての 0.80 ~ 1.25 の間の 90% 信頼区間、および最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) についての 0.70 ~ 1.43 の間の 90% 信頼区間によって確立される、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 38】

剤形の粘性が、同じ活性剤の非ナノ粒子組成物の液状剤形の粘性の 90% 未満である、

50

請求項 2 8 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、表面安定剤として活性剤の表面に吸着または結合されたペプチドを有する、ナノ粒子活性剤組成物、ならびにそのような組成物の製造方法および使用法に向けられる。

【背景技術】

【0002】

10

発明の背景

米国特許第5,145,684号（「'684特許」）において初めて記載されたナノ粒子活性剤組成物は、表面に吸着または結合された非架橋表面安定剤を有する、難溶性の治療剤または診断剤からなる粒子である。'684特許には、ナノ粒子組成物用の様々な表面安定剤の利用法が記載されている。ナノ粒子活性剤組成物用表面安定剤としてのペプチドの利用は、'684特許に記載されていない。

【0003】

'684特許には、ナノ粒子組成物の産生を可能とする有用な表面安定剤を同定するための活性剤スクリーニング法が記載されている。全ての表面安定剤が、全ての活性剤に対して安定な非凝集ナノ粒子組成物を産生するために機能するとは限らないと考えられる。そのうえ、公知の表面安定剤は、特定の活性剤に対して安定な非凝集ナノ粒子組成物を産生することができない可能性がある。そのため、当技術分野において、ナノ粒子活性剤組成物の製造に有用な新規の表面安定剤を同定する必要がある。さらに、このような新規の表面安定剤は、既知の表面安定剤よりも優れた性質を有する。

20

【0004】

ナノ粒子活性剤組成物を作製する方法は、たとえば両者とも“Method of Grinding Pharmaceutical Substances”についての米国特許第5,518,187号および第5,862,999号、“Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances”についての米国特許第5,718,388号；および“Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles”についての米国特許第5,510,118号に記載されている。

30

【0005】

また、ナノ粒子活性剤組成物は、たとえば以下に記載されており：“Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization”についての米国特許第5,298,262号、“Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization”についての第5,302,401号、“X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging”についての第5,318,767号、“Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants”についての第5,326,552号、“Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates”についての第5,328,404号、“Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation”についての第5,336,507号、“Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability”についての第5,340,564号、“Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization”についての第5,346,702号“Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles”についての第5,349,957号、“Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization”についての第5,352,459号、“Surface Modified Anticancer Nanoparticles”についての第5,399,363号および5,494,683号の両方、“Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents”についての第5,401,492号、“Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer”についての第5,429,824号、“Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using H

40

50

igh Molecular Weight Non-ionic Surfactants” についての第5,447,710号、“X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging” についての第5,451,393号、“Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays” についての第5,466,440号、“Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation” についての第5,470,583号、“Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging” についての第5,472,683号、“Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging” についての第5,500,204号、“Nanoparticulate NSATD Formulations” についての第5,518,738号、“Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents” についての第5,521,218号、“Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agent for Blood Pool and Lymphatic System Imaging” についての第5,525,328号、“Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles” についての第5,543,133号、“Surface Modified NSAID Nanoparticles” についての第5,552,160号、“Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids” についての第5,560,931号、“Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles” についての第5,565,188号、“Sulfated Non-ionic Block Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions” についての第5,569,448号、“Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids” についての第5,571,536号、“Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging” についての第5,573,749号、“Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents” についての第5,573,750号、“Redispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats” についての第5,573,783号、“Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide) Polymers” についての第5,580,579号、“Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays” についての第5,585,108号、“Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions” についての第5,587,143号、“Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer” についての第5,591,456号、“Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers” についての第5,593,657号、“Sugar Based Surfactant for Nanocrystals” についての第5,622,938号、“Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents” についての第5,628,981号、“Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging” についての第5,643,552号、“Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances” についての第5,718,388号、“Nanoparticles Containing the R(-)Enantiomer of Ibuprofen” についての第5,718,919号、“Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions” についての第5,747,001号、“Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions” についての第5,834,025号、“Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers” についての第6,045,829号、“Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers” についての第6,068,858号、“Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen” についての第6,153,225号、“New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen” についての第6,165,506号、“Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors” についての第6

,221,400号、“Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions”についての第6,264,922号、“Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions”についての第6,267,989号、“Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions”についての第6,270,806号、“Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form”についての第6,316,029号、“Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate”についての第6,375,986号、“Bioadhesive nanoparticulate compositions having cationic surface stabilizers”についての第6,428,814号、“Small Scale Mill ; “についての第6,431,478号、“Methods for Targeting Drug Delivery to the Upper and/or Lower Gastrointestinal Tract”についての第6,432,381号、“Apparatus for Sanitary Wet Milling”についての特許第6,582,285号、“Nanoparticulate Dispersions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate”についての第6,592,903号、“System and Method for Milling Materials”についての第6,742,734号、および“Small Scale Mill and Method Thereof”についての第6,745,962号、これらの全てが、具体的に参照として組み入れられる。加えて、2002年1月31日に発表された“Controlled Release Nanoparticulate Compositions”についての米国特許出願第20020012675 A1号、および“System and Method for Milling Materials”についての国際公開公報第02/098565号には、ナノ粒子活性剤組成物を記載しており、これらは具体的に参照として組み入れられる。これらの参照のいずれにも、ペプチド表面安定剤を含むナノ粒子活性剤組成物を記載されていない。

10

20

**【0006】**

非晶質小粒子組成物は、たとえば“Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent”についての米国特許第4,783,484号、“Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds”についての第4,826,689号、“Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds”についての第4,997,454号、“Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods”についての第5,741,522号、および“Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter”についての第5,776,496号に記載されている。

30

**【0007】**

当技術分野において、ナノ粒子活性剤組成物を調製する際に有用な新規表面安定剤に対する要求が存在する。本発明は、この要求を満たす。

**【発明の開示】****【0008】****発明の概要**

本発明は、少なくとも1つの活性剤と、表面安定剤として、活性剤の表面に吸着されたか、または結合された少なくとも1つのペプチドとを含むナノ粒子組成物に向けられる。

**【0009】**

本発明のもう一つの局面は、本発明のナノ粒子活性剤組成物を含む薬学的組成物に向けられる。薬学的組成物は、好ましくは少なくとも1つの活性剤、少なくとも1つのペプチド、および薬学的に許容される担体、並びに任意の所望の賦形剤を含む。

40

**【0010】**

さらにもう一つの態様において、本発明は、表面安定剤として少なくとも1つの陽イオン性ペプチドか、または少なくとも1つの非陽イオン性ペプチド表面安定剤を少なくとも1つの第二の陽イオン性表面安定剤と併せて含む生体接着性ナノ粒子活性剤組成物に向けられる。このような組成物は、腸もしくは所望の適用部位をコーティングすることができ、しばらくの間保持されて、これにより活性剤の有効性を増大し、並びに投薬の頻度を無くすか、または減少させる。

**【0011】**

50

本発明は、活性剤の表面に吸着または結合されたペプチド表面安定剤を有する、ナノ粒子活性剤組成物の製造方法をさらに開示する。上記の方法は、ナノ粒子活性剤/ペプチド組成物を提供するために十分な時間および条件下で、活性剤を少なくとも一つのペプチドと接触させる段階を含む。ペプチド表面安定剤は、活性剤の大きさを縮小する前、好ましくはその最中、またはその後のいずれかに活性剤と接触させてよい。

【0012】

本発明はさらに、本発明によるナノ粒子活性剤/ペプチド組成物の治療上有効な量を、哺乳類に投与する段階を含む治療法に向けられる。

【0013】

前述の一般的な説明および下記の詳細な説明は、例示および説明であり、主張された本発明のさらなる説明を提供することが意図される。下記の本発明の詳細な説明により、他の対象、利点、および新規の特徴が、当業者に容易に明白となる。

【0014】

発明の詳細な説明

本発明は、表面安定剤として、ナノ粒子活性剤の表面に吸着または結合された、少なくとも一つのペプチドを有するナノ粒子活性剤を含む組成物、並びにこのようなナノ粒子組成物を作製および使用する方法に向けられる。

【0015】

'684特許に開示されているとおり、表面安定剤と活性剤とのいかなる組み合わせも、安定なナノ粒子組成物を生じないと考えられる。本発明の発見は、ペプチドが、ペプチドの活性に重要である二次および三次構造を有する生物学的化合物であるという点で、驚くべきものである。ナノ粒子活性剤を安定化するためにこのような化合物を首尾よく使用することができたことは、驚くべきことであった。さらに、ペプチド表面安定剤の粉碎により、ペプチドの活性または機能が変化しなかったことは、さらに驚くべきことであった。

【0016】

「ペプチド」は、一つのカルボキシル基がもう一つのアミノ基に結合されている2つ以上アミノ酸からなる任意の化合物として定義される。ポリペプチドは、長いペプチド鎖である。タンパク質は、1つまたは複数のポリペプチド鎖で構成される大きな巨大分子である。本発明の状況において、「ペプチド」は、タンパク質ではなく、ペプチドまたはポリペプチドをいう。

【0017】

ペプチドの目立った特徴は、これらが明確な三次元構造を有することである。ペプチドは、コンパクトな構造に折り重なり、名目上結合距離をもつ。疎水性アミノ酸残基が水を避ける強力な傾向が、可溶性ペプチドの折りたたみが推進する。

【0018】

引き伸ばされたか、またはランダムに配置されたポリペプチド鎖は、生物活性を欠いている。これは、ペプチドの機能が、構造における原子の三次元配置である高次構造から生じるためである。たとえば、L. Stryer, *Biochemistry*, 3<sup>rd</sup> Edition, p. 1-41 (W. H. Freeman & Co., NY, 1988)を参照されたい。アミノ酸配列は、ペプチドの高次構造を特定するので、これらは重要である。Id.

【0019】

ペプチドは、一次、二次、および三次の構造を含むいくつかの異なる所定の構造を有する。ペプチドの一次構造は、一般にペプチドのアミノ酸配列およびジスルフィド位置である。たとえば、L. Stryer, *Biochemistry*, 3<sup>rd</sup> Edition, p. 31 (W. H. Freeman & Co., NY, 1988)を参照されたい。二次構造は、直鎖状配列において互いに近くにあるアミノ酸残基の立体配置をいう。これらの立体関係の例は、ヘリックス、ブリーツシート、およびコラーゲンヘリックスとして公知の構造である。Id. 三次構造は、直鎖状配列において遠く離れたペプチドまたはポリペプチドのアミノ酸残基の立体配置をいう。

【0020】

また、複数のポリペプチド鎖を含むタンパク質は、四次構造を有し、これはポリペプチ

10

20

30

40

50

ド・サブユニットの立体配置およびこれらの接触の性質に関係する。Id.

【0021】

このようなペプチドおよびポリペプチドとしての複合体化合物が、ナノ粒子活性剤のための表面安定剤として首尾よく利用することができることは、非常に驚くべきことであった。ナノ粒子活性剤のための表面安定剤の新たなクラスの使用が可能になることに加えて、本発明の組成物におけるペプチド表面安定剤は、治療的または診断的特質を有する可能性もあるので、この発見は有意である。これは、表面安定剤が、一般に界面活性物質であり、このような治療的または診断的特質を欠いている従来技術のナノ粒子活性剤組成物とは対照的である。

【0022】

本発明のナノ粒子活性剤組成物は、従来の、または非ナノ粒子活性剤組成物と比較して、以下の利点を提供し得る：(1)より速い作用開始；(2)投薬頻度の潜在的減少；(3)同じ薬理効果を得るためにより小用量の活性剤が必要とされること；(4)生物学的利用能が増大されること；(5)溶解の割合が増大されること；(6)より高い活性剤用量充填およびより小さな錠剤または液体用量体積などの、経口、静脈内、皮下、または筋肉内の注射のための改善された性能特性；(7)改善された $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、およびAUCプロファイルなどの改善された薬物動態学的プロファイル；(8)摂食状態対絶食状態で投与されたときに、実質的に同じか、または生物学的に同等のナノ粒子活性剤組成物の薬物動態学的プロファイル；(9)腸または所望の適用部位をコーティングすることができ、しばらくの間保持されて、これにより活性剤の有効性を増大し、並びに投薬の頻度を無くすか、または減少させる生体接着性活性剤組成物；(10)投与後に本発明の組成物中に存在するナノ粒子活性剤粒子の高い再分散性；(11)ナノ粒子活性剤組成物を容易に再分散する乾燥形態で処方することができる；(12)低粘性液体ナノ粒子活性剤剤型を作製することができる；(13)低粘性を有する液体ナノ粒子活性剤組成物について、消費および消化するのがより容易であるより軽便な製剤であるとの認識による、より優れた被験体コンプライアンス；(14)低粘性を有する液体ナノ粒子活性剤組成物について、コップまたは注射器を使用することができるために調剤が容易；(15)ナノ粒子活性剤組成物は、その他の活性剤と組み合わせて使用することができる；(16)ナノ粒子活性剤組成物は、滅菌濾過することができる；(17)ナノ粒子活性剤組成物は、非経口投与のために適している；および(18)ナノ粒子活性剤組成物は、有機溶媒または極度のpHを必要としない。

【0023】

本発明の好ましい剤形は、固体剤形であるが、任意の薬学的に許容される剤形を利用することができる。例示的剤形は、錠剤、カプセル、サッシェ、ロゼンジ、粉末、ピル、顆粒、液状分散剤、経口懸濁液、ゲル、エアロゾル(経鼻および経肺を含む)、軟膏、およびクリームを含むが、これらに限定されるわけではない。

【0024】

本発明の剤形は、たとえば速溶剤形、徐放剤形、凍結乾燥剤形、遅延放出剤形、長期放出剤形、パルス放出剤形、即時放出と徐放との混合された剤形、またはこれらの組み合わせでありうる。

【0025】

加えて、本発明の組成物は、経口、経肺、直腸、目、結腸、非経口的、大槽内、腔内、腹腔内、局部的、頬側、経鼻、または局所的投与などの任意の適切な投与経路用に処方することができる。

【0026】

本発明は、本明細書において、下記および本出願の全体にわたって記載したように、いくつかの定義を使用して記載してある。

【0027】

本明細書に使用される「約」は、当業者によって理解され、およびそれが使用される状況でいくらかの範囲で変動する。それが使用される状況を考えて、当業者に明白でない用語の使用である場合、「約」は、特定の用語を10%までプラスまたはマイナスした意味で

10

20

30

40

50

あると考えられる。

【0028】

「従来の」または「非ナノ粒子活性剤」は、可溶化される活性剤または約2ミクロンを超える有効平均粒径を有する活性剤を意味すると考えられる。本明細書で定義されるナノ粒子活性剤は、約2ミクロン未満の有効平均粒径を有する。

【0029】

本明細書に使用される「薬学的に許容される」は、健全な医学的確定診断の範囲内にあり、過剰毒性、刺激、アレルギー応答、またはその他の問題もしくは合併症のないヒトおよび動物の組織との接触に使用するための適した、相当な利益/危険の比で釣り合っている化合物、材料、組成物、および/または剤形をいう。

10

【0030】

本明細書に使用される「薬学的に許容される塩」は、親化合物がこれらの酸または塩基塩を作製することによって修飾されている誘導体をいう。薬学的に許容される塩の例は、アミンなどの塩基性残基の無機質または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機酸塩；等を含むが、これらに限定されるわけではない。薬学的に許容される塩は、従来の無毒の塩、またはたとえば無毒の無機もしくは有機酸から形成される親化合物の四級アンモニウム塩を含む。たとえば、このような従来の無毒の塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸に由来するもの；酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から調製された塩を含む。

20

【0031】

本明細書に使用される「難水溶性薬物」は、約30mg/ml未満、好ましくは約20mg/ml未満、好ましくは約10mg/ml未満、または好ましくは約1mg/ml未満の溶解度を有するものを意味する。このような薬物は、循環内で吸収される前に消化管から除去される傾向がある。

【0032】

安定な薬剤粒子に関して本明細書に使用される「安定な」は、以下のパラメータの1つまたは複数を含むが、これらに限定されるわけではない：(1)活性剤粒子が、微粒子間引力によって目に見えて綿状にならないか、もしくはかたまりにならないか、またはさもなければ時間とともに粒径が有意に増大しないこと；(2)非晶相から結晶相への転換などによって、活性剤粒子の物理的な構造が時間とともに変更されないこと；(3)活性剤粒子が化学的に安定であること；および/または(4)活性剤が本発明のナノ粒子の調の際に活性剤の融点の、またはそれ以上の加熱工程に供されていない場合。

30

【0033】

活性剤用量に関して本明細書に使用される「治療上有効な量」は、このような治療を必要とする被験体の有意な人数に投与される活性剤に対して特異的薬理学的反応を提供する用量を意味するものとする。特定の例における特定の被験体に投与される「治療上有効な量」は、このような用量が当業者によって「治療上有効な量」とみなされる場合であっても、本明細書に記載されている疾患を治療する際に常に有効ではないであろうことが強調される。活性剤用量は、特定の例においては、経口用量として、または血液中で測定される活性剤レベルに関して測定されることがさらに理解される。

40

【0034】

I. 本発明の好ましいナノ粒子活性剤組成物の特徴

A. 増大された生物学的利用能、投薬の頻度、および用量

本発明のナノ粒子性薬剤組成物は、表面安定剤と少なくとも1つのペプチドを有し、同じ用量で投与された同じ活性剤の従来の非ナノ粒子組成物と比較して、好ましくは増大された生物学的利用能を示し得るし、より少ない用量を必要とする。

【0035】

50

いずれの活性剤も、有害な副作用を有し得る。従って、同じ活性剤の非ナノ粒子組成物よりも多い用量で観察されるものと同じか、またはより優れた治療的有効性を達成することができるより低用量の活性剤が要求される。ナノ粒子活性剤組成物は、同じ活性剤の非ナノ粒子組成物と比較して、より優れた生物学的利用能を示し得るし、これは、所望の治療効果を得るためにより小用量の活性剤が必要とされる可能性が高いことを意味するので、このようなより低用量は、本発明のナノ粒子活性剤組成物によって実現してもよい。

【0036】

本発明のナノ粒子活性剤組成物は、ナノ粒子活性剤の液状分散剤、粉末、噴霧、エアロゾル(経肺および経鼻)、固体の再分散可能な剤形、ゲル、軟膏、クリーム、その他などの剤形で、同じ活性剤の従来の非ナノ粒子組成物と比較してより低頻繁に、およびより低用量で投与してもよい。活性剤粒子の粒径が小さいことにより、より優れた吸収が保証され、生体接着性ナノ粒子活性剤組成物の場合には、従来の非ナノ粒子活性剤剤形と比較して、活性剤が所望の適用部位により長期間保持されるので、より少量を使用することができる。

10

【0037】

本発明の一つの態様において、治療上有効な量のナノ粒子活性剤組成物は、同じ活性剤の非ナノ粒子組成物の治療上有効な量の1/6、1/5、1/4、1/3、または1/2である。

【0038】

このようなより低用量により、活性剤の副作用を減少し、または除去し得るので、これらは好ましい。加えて、このようなより低用量により、剤形のコストを減少させ、および患者のコンプライアンスを増大し得る。

20

【0039】

#### B. 本発明のナノ粒子活性剤組成物の薬物動態学的プロフィール

また、本発明は、好ましくは、表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを有し、かつ哺乳類被験体に投与されたときに、望ましい薬物動態学的プロフィールを有するナノ粒子活性剤組成物を提供する。活性剤組成物の望ましい薬物動態学的プロフィールは、好ましくは以下を含むが、これらに限定されるわけではない：(1)活性剤の $T_{max}$ が、投与に続いて哺乳類被験体の血漿中でアッセイしたときに、同じ用量で投与した同じ活性剤の非ナノ粒子組成物についての $T_{max}$ よりも低い；(2)活性剤の $C_{max}$ が、投与に続いて哺乳類被験体の血漿中でアッセイしたときに、同じ用量で投与した同じ活性剤の非ナノ粒子組成物についての $C_{max}$ よりも高い；および/または(3)活性剤のAUCが、投与に続いて哺乳類被験体の血漿中でアッセイしたときに、同じ用量で投与した同じ活性剤の非ナノ粒子組成物についてのAUCよりも高い。

30

【0040】

本明細書に使用される望ましい薬物動態学的プロフィールは、活性剤の初回投与後に測定される薬物動態学的プロフィールである。組成物は、本明細書に記載され、および当業者に公知であるような任意の方法で処方することができる。

【0041】

本発明の好ましい活性剤組成物は、表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを含み、同じ用量で投与される同じ活性剤の非ナノ粒子組成物での薬物動態学的試験と比較して、非ナノ粒子活性剤組成物によって示される $T_{max}$ の約100%以下、約90%以下、約80%以下、約70%以下、約60%以下、約50%以下、約40%以下、約30%以下、約25%以下、約20%以下、約15%を以下、約10%以下、または約5%以下の $T_{max}$ を示す。このより短い $T_{max}$ により、より速い治療活性の発生へと移行する。

40

【0042】

本発明の好ましい活性剤組成物は、表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを含み、同じ用量で投与される同じ活性剤の非ナノ粒子組成物での薬物動態学的試験と比較して、非ナノ粒子活性剤組成物によって示される $C_{max}$ の少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約100%、少なくとも約1

50

10%、少なくとも約120%、少なくとも約130%、少なくとも約140%、少なくとも約150%、少なくとも約160%、少なくとも約170%、少なくとも約180%、少なくとも約190%、または少なくとも約200%である $C_{max}$ を示す。

【0043】

本発明の好ましい活性剤組成物は、表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを含み、同じ用量で投与される同じ活性剤の非ナノ粒子組成物での薬物動態学的試験と比較して、非ナノ粒子活性剤組成物によって示されるAUCの少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約100%、少なくとも約110%、少なくとも約120%、少なくとも約130%、少なくとも約140%、少なくとも約150%、少なくとも約160%、少なくとも約170%、少なくとも約180%、少なくとも約190%、または少なくとも約200%のAUCを示す。

10

【0044】

所望の薬物動態学的プロフィールを与えるいずれの製剤も、本方法に従って投与するために適している。

【0045】

C. 本発明のナノ粒子活性剤組成物の薬物動態学的プロフィールは、好ましくは、組成物を摂取する被験体の摂食または絶食状態による影響を実質的に受けない

本発明は、表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを含むナノ粒子活性剤組成物であって、好ましくは、活性剤の薬物動態学的プロフィールが、組成物を摂取する被験体の摂食または絶食状態による影響を実質的に受けない組成物を包含する。これは、ナノ粒子活性剤組成物が、摂食、対絶食状態で投与されるときに、活性剤が吸収される量または活性剤吸収の速度に実質的に差異がないことを意味する。従って、本発明のナノ粒子活性剤組成物は、好ましくは、活性剤の薬物動態に対する食品の効果を実質的に無くすることができる。

20

【0046】

もう一つの態様において、表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを含む本発明の活性剤組成物の薬物動態学的プロフィールは、絶食状態の哺乳類に投与されたときに、摂食状態の哺乳類に投与されたときの、同じ用量で投与された同じナノ粒子活性剤組成物の動態学的プロフィールと生物学的に同等である。

30

【0047】

「生物学的等価性」は、好ましくは、米国食品医薬品局(U.S. Food and Drug Administration: USFDA)規制指針下で、 $C_{max}$ とAUCとの両方について0.80~1.25の間の90%信頼区間(CI)によって、または欧州医薬品審査庁(European Medicines Evaluation Agency: EMEA)規制指針下で、AUCについて0.80~1.25の間の90% CI、および $C_{max}$ について0.70~1.43の間の90% CIによって確立される( $T_{max}$ は、USFDAおよびEMEA規制指針下では、生物学的等価性決定のために関与しない)。

【0048】

好ましくは、摂食、対絶食状態で投与されるとき、表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを含む本発明のナノ粒子活性剤組成物のAUC(たとえば、吸収)の差異は、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、約10%未満、約5%未満、または約3%未満である。

40

【0049】

加えて、好ましくは、摂食、対絶食状態で投与されるとき、表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを含む本発明のナノ粒子活性剤組成物の $C_{max}$ の差異は、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、約10%未満、約5%未満、または約3%未満である。

【0050】

50

最後に、好ましくは、摂食、対絶食状態で投与されるとき、表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを含む本発明のナノ粒子活性剤組成物の $T_{max}$ の差異は、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、約10%未満、約5%未満、約3%未満であるか、または本質的に差異がない。

【0051】

被験体は、食品と共に、または伴わずに、いずれかで用量を摂取することを確実にする必要がなくなるので、食品の効果を実質的に排除する剤形の利点は、被験体便宜を増大し、これにより被験体のコンプライアンスを増大することを含む。

【0052】

D. 本発明のナノ粒子活性剤組成物の再分散性プロフィール

表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを含む、本発明のナノ粒子活性剤組成物のさらなる特徴は、組成物が、再分散された活性剤粒子の有効平均粒径が約2ミクロン未満であるように再分散することである。これは、投与により、本発明の組成物中に存在するナノ粒子活性剤粒子が、実質的にナノ粒子粒径に再分散せず、剤形により、ナノ粒子粒径中に活性剤を処方することによってもたらされる利益を失うかもしれない場合に有意である。

【0053】

これは、ナノ粒子活性剤粒子が、投与により小粒径に再分散されず、「凝集塊」またはかたまりになった活性剤粒子が形成されない場合に、本発明のナノ粒子活性剤組成物が、活性剤の小粒径の恩恵を受けるためである。このようなかたまりになった粒子の形成により、剤形の生物学的利用能が低下する可能性がある。

【0054】

そのうえ、本発明のナノ粒子活性剤組成物は、バイオ関連(biorelevant)水性媒質における再構成によって証明されるように、ヒトまたは動物などの哺乳類に投与することによる活性剤粒子の劇的な再分散を示す。このようなバイオ関連水性媒質は、媒質のバイオ関連のための基礎を形成する所望のイオン強度を示す任意の水性培地およびpHでありうる。所望のpHおよびイオン強度は、人体で見いだされる生理学的条件を代表するものである。このようなバイオ関連水性媒質は、たとえば所望のpHおよびイオン強度を示す電解質水溶液、または任意の塩、酸、もしくは塩基の水溶液、またはこれらの組み合わせでありうる。

【0055】

バイオ関連pHは、当技術分野において周知である。たとえば、胃では、pHは、わずかに2未満(しかし、典型的には1よりも大きい)から4または5の範囲である。小腸では、pHは4~6の範囲であることができ、結腸では、これは6~8の範囲でありうる。また、バイオ関連イオン強度は、当技術分野において周知である。絶食状態の腸管の液体は、約0.1Mのイオン強度を有し、一方、絶食状態の胃液は、約0.14イオン強度を有する。たとえば、Lindahl et al., "Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women," Pharm.Res., 14 (4): 497-502 (1997)を参照されたい。

【0056】

試験溶液のpHおよびイオン強度は、特異的化学物质含量よりも重要であると考えられる。従って、適切なpHおよびイオン強度値は、強酸、強塩基、塩、単一または複数の共役酸塩基対(すなわち、その酸の弱酸および対応する塩)、一塩基酸および多塩基酸電解質、などの多数の組み合わせを介して得ることができる。

【0057】

代表的な電解質溶液は、約0.001~約0.1Mの濃度の範囲であるHCl溶液、約0.001~約0.1Mの濃度の範囲であるNaCl溶液、およびこれらの混合物でありうるが、これらに限定されるわけではない。たとえば、電解質溶液は、約0.1M以下のHCl、約0.01M以下のHCl、約0.01M以下のHCl、約0.1M以下のNaCl、約0.01M以下のNaCl、約0.001M以下のNaCl、およびこれらの混合物でありうるが、これらに限定されるわけではない。これらの電解質溶液のう

10

20

30

40

50

ち、0.01MのHClおよび/または0.1MのNaClは、近位消化管のpHおよびイオン強度条件のために、絶食させたヒト生理学的条件を最もよく表す。

【0058】

0.001MのHCl、0.01MのHCl、および0.1MのHClの電解質濃度は、それぞれpH 3、pH 2、およびpH 1に対応する。従って、0.01MのHCl溶液は、胃で見られる典型的な酸性条件をシミュレートする。0.1MのNaCl溶液は、胃腸液を含む体の全体にわたって見いだされるイオン強度条件のかなりの近似値を提供するが、ヒト消化管内の摂食条件をシミュレートするために0.1Mより高濃度を使用してもよい。

【0059】

所望のpHおよびイオン強度を示す塩、酸、塩基、またはこれらの組み合わせの例示的な溶液は、リン酸/リン酸塩+塩化物のナトリウム、カリウム、およびカルシウム塩、酢酸/酢酸塩+塩化物のナトリウム、カリウム、およびカルシウム塩、炭酸/炭酸水素塩+塩化物のナトリウム、カリウム、およびカルシウム塩、クエン酸/クエン酸塩+塩化物のナトリウム、カリウム、およびカルシウム塩を含むが、これらに限定されるわけではない。

【0060】

本発明のその他の態様において、本発明の再分散された(水性、パイオ関連、または任意のその他の適切な媒質に再分散された)活性剤粒子は、約1900nm未満、約1800nm未満、約1700nm、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未満と光散乱法、顕微鏡観察、またはその他の適切な方法によって測定される有効平均粒径を有する。

【0061】

再分散性は、当技術分野において公知の任意の適当な手段を使用して試験することができる。たとえば、“Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate”についての米国特許第6,375,986号の実施例の節を参照されたい。

【0062】

#### E. 生体接着性ナノ粒子活性剤組成物

本発明の生体接着性ナノ粒子活性剤組成物は、少なくとも1つの陽イオン性ペプチド表面安定剤、または表面安定剤として少なくとも1つの非陽イオン性ペプチドに加えて、少なくとも1つの第二の非ペプチド陽イオン性表面安定剤を含む。例示的な非ペプチド陽イオン性表面安定剤は、下記に更に詳細に記載してある。活性剤の生体接着性製剤は、粘膜および皮膚などの生物表面に対して例外的生体接着を示す。

【0063】

陽イオン性表面安定剤は、これらが吸着または結合する粒子に対して、一般に比較的大きな陽性ゼータ電位を与える。ナノ粒子組成物の生体接着特性を増大するために、2つ以上の陽イオン性表面安定剤を利用することができる。

【0064】

生体接着性ナノ粒子活性剤組成物の場合、「生体接着」という用語は、ナノ粒子活性剤組成物と生物学的基質(すなわち、胃腸のムチン、肺組織、鼻粘膜、その他)との間の接着を記載するために使用される。たとえば“Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers”についての米国特許第6,428,814号を参照されたい(これは、具体的に参照として組み入れられる)。

【0065】

この生体接着現象の原因のとなる可能性がある2つの基本的メカニズム：機械的または物理的な相互作用および化学的相互作用がある。これらのうちの第1(機械的または物理的メカニズム)は、生体接着性表面の優れた湿潤、生体接着性ポリマーの膨張、組織表面の間隙内への生体接着性実体の透過、または粘膜もしくはその他のこのような関連組織との生体接着性組成物鎖の相互浸透により生じる生体接着性実体と受容体組織との間の物理的

10

20

30

40

50

絡み合いまたは相互浸透を含む。生体接着の第二の可能性のあるメカニズムは、イオン性引力、双極性力、ファンデルワールス相互作用、および水素結合などの力を組み入れる。本発明のナノ粒子活性剤組成物の生体接着特性の主な原因は、この型の生体接着である。しかしながら、物理的および機械的相互作用も、このようなナノ粒子活性剤組成物の生体接着において二次的役割を果たす可能性もある。

【0066】

本発明の生体接着性活性剤組成物は、組成物を生物表面に適用することが望ましい任意の状況に有用である。生体接着性活性剤組成物は、好ましくは、ヒト裸眼では見えない連続的かつ一様なフィルムでターゲットされる表面をコーティングする。

【0067】

生体接着性ナノ粒子活性剤組成物は、組成物の通過を遅らせ、いくつかの活性剤粒子は、粘液細胞以外の組織に対して接着する可能性が最も高く、従って活性剤に対する暴露を延長して、これにより投与された用量の吸収および生物学的利用能を増大させる。

【0068】

本発明の組成物によって示される接着は、ナノ粒子活性剤粒子が、長期間生物学的表面から容易に洗い流されず、こすり落とされず、またはさもなければ除去されないことを意味する。生物細胞表面が置換されている期間は、生体接着性ナノ粒子活性剤粒子がその生物表面に対して保持するのを制限する因子である。

【0069】

#### F. 低粘性活性剤剤形

従来の微結晶性または非ナノ粒子活性剤組成物の液状剤形は、比較的大容積で、非常に粘稠性の物質であることが予想され、患者集団によって十分に受け入れられないと考えられる。さらに、粘稠性溶液は、これらの溶液がゆっくりと注射器を押し込むことが必要であるので、非経口投与において問題が生じ得るし、管を固着させ得る。加えて、難水溶性活性剤の従来の製剤は、静脈内投与技術にとって危険な傾向があり、これは、主に高度に水溶性の物質と併用して使用される。

【0070】

本発明のナノ粒子活性剤組成物の液状剤形は、表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを含み、従来の微結晶性または可溶化された活性剤組成物の液状剤形以上に有意な利点を提供する。本発明のナノ粒子活性剤組成物の液状剤形が低粘性および絹のような組織であることにより、調製および使用の両方に利点を生じる。これらの利点は、たとえば：(1)消費および消化するのがより容易であるより軽便な製剤であるとの認識による、より優れた被験体コンプライアンス；(2)コップまたは注射器を使用することができるために分散が容易；(3)より高濃度の活性剤を処方して、より小用量体積を、したがって被験体が消費するのをより少体積にする潜在性；および(4)より簡単な全体的製剤懸念を含む。

【0071】

消費するのがより容易である液状活性剤剤形は、青少年患者、末期患者、および高齢者を考えたときに特に重要である。粘稠性またはざらついた製剤、および比較的大用量体積を必要とするものは、これらの患者集団には十分に許容されない。液状経口剤形は、特に乳児および高齢者などの錠剤を消費するのが困難な患者集団のために好ましい可能性がある。

【0072】

本発明にしたがったナノ粒子活性剤の液状剤形の粘性は、好ましくは、活性剤のほぼ同じmlあたりの濃度において、同じ活性剤の非ナノ粒子組成物の液状経口剤形の約1/200未満、約1/175未満、約1/150未満、約1/125未満、約1/100未満、約1/75未満、約1/50未満、または約1/25未満である。

【0073】

典型的には、表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを含む本発明の液状ナノ粒子活性剤剤形は、20 で0.1(1/s)のずり速度と測定される粘性を有し、約2000mPa s ~ 約1mPa s、約1900mPa s ~ 約1mPa s、約1800mPa s ~ 約1mPa s、約1700mPa s ~ 約1mPa s、

10

20

30

40

50

約1600mPa・s～約1mPa・s、約1500mPa・s～約1mPa・s、約1400mPa・s～約1mPa・s、約1300mPa・s～約1mPa・s、約1200mPa・s～約1mPa・s、約1100mPa・s～約1mPa・s、約1000mPa・s～約1mPa・s、約900mPa・s～約1mPa・s、約800mPa・s～約1mPa・s、約700mPa・s～約1mPa・s、約600mPa・s～約1mPa・s、約500mPa・s～約1mPa・s、約400mPa・s～約1mPa・s、約300mPa・s～約1mPa・s、約200mPa・s～約1mPa・s、約175mPa・s～約1mPa・s、約150mPa・s～約1mPa・s、約125mPa・s～約1mPa・s、約100mPa・s～約1mPa・s、約75mPa・s～約1mPa・s、約50mPa・s～約1mPa・s、約25mPa・s～約1mPa・s、約15mPa・s～約1mPa・s、約10mPa・s～約1mPa・s、約5mPa・s～約1mPa・sである。このような粘性は、被験者が消費するためにより魅力的であり、よりすぐれた全体的被験者コンプライアンスを生じさせるかもしれない。

10

**【0074】**

粘性は、濃度および温度依存的である。典型的には、高濃度について、より高い粘性を生じ、一方で、高温になるにつれ、より低い粘性を生じる。上で定義されたとおりの粘性は、約20 で得られた測定をいう。(20 の水の粘性は、1mPa sである。)本発明は、異なる温度で測定された同等の粘性を包含する。

**【0075】**

本発明のもう一つの重要な局面は、液状剤形に処方された本発明のナノ粒子活性剤組成物が濁っていないことである。本明細書に使用される「濁った」は、あることができる裸眼で見ることができるか、または「ざらついた」と感じる粒子状物質の特質をいう。液状剤形に処方された本発明のナノ粒子活性剤組成物は、水と同程度に容易に容器外へ注ぎ、または容器から抜き取ることができるが、同じ活性剤の非ナノ粒子または可溶化された組成物の液状剤形は、著しくより「緩慢な」特徴を示すことが予想される。

20

**【0076】**

本発明の液状製剤は、任意の体積で、しかし、好ましくは同じ活性剤の非ナノ粒子組成物の液状剤形と同じか、またはより小体積の用量に処方することができる。

**【0077】****G. 滅菌濾過したナノ粒子活性剤組成物**

本発明のナノ粒子活性剤組成物は、滅菌濾過することができる。これにより、活性剤に有害か、または分解し、並びに活性剤の結晶成長および粒子凝集を生じ得る乾熱滅菌の必要が回避される。

30

**【0078】**

濾過滅菌法は、小粒径の組成物を必要とするために、困難であり得る。0.2ミクロンフィルターは、本質的に全ての細菌を除去するために十分であるので、メンブランフィルター細孔径が約0.2ミクロン(200nm)以下のときに、濾過は、均一溶液を滅菌するための有効な方法である。活性剤粒子は、膜細孔を通過するためにあまりにも大きいので、ミクロンサイズの活性剤の懸濁液を滅菌するためには、通常、濾過滅菌法は使用されない。

**【0079】**

免疫無防備状態の患者、乳児、または若い患者、および高齢者は、非無菌液状剤形によって生じる感染に最も影響されやすいので、無菌のナノ粒子活性剤剤形は、これらの患者群を治療するのに特に有用である。

40

**【0080】**

表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを含み、かつ液状剤形で処方された本発明のナノ粒子活性剤組成物は、滅菌濾過することができ、組成物が非常に小さな活性剤有効平均粒径を有することができるため、組成物は、非経口投与のために適している。

**【0081】****H. 薬物動態学的併用プロフィール組成物**

本発明のさらにもう一つの態様において、第一の所望の薬物動態学的プロフィールを提供するナノ粒子活性剤組成物を、所望の異なる薬物動態学的プロフィールを生じる少なくとも1つのその他の活性剤組成物と共に同時投与し、連続投与し、または併用する。2つ以上の活性剤組成物を同時投与し、連続投与し、または併用することができる。第一の活性

50

剤組成物は、ナノ粒子の粒径を有するが、さらなる1つまたは複数の活性剤組成物は、ナノ粒子か、可溶化されたか、または微小粒子の粒径を有することができる。

【0082】

第二、第三、第四、その他の活性剤組成物は、たとえば：(1)活性剤の同一性において；(2)活性剤の有効平均粒径において；または(3)活性剤の用量において、第一のものとおよび互いに異なることができる。このような併用組成物は、用量が必要とされる頻度を減少させることができる。

【0083】

たとえば、第一の活性剤組成物は、短い $T_{max}$ および典型的には高い $C_{max}$ を与えるナノ粒子粒径を有することができる。この第一の活性剤組成物は、以下を含む第二の組成物と共に、併用すること、同時投与すること、または連続投与することができる：(1)より大きな粒径を有し(しかし、なおも本明細書で定義されたようなナノ粒子)、したがってより遅い吸収、より長い $T_{max}$ 、および典型的にはより低い $C_{max}$ を示す同じ活性剤；または(2)より長い $T_{max}$ 、および典型的にはより低い $C_{max}$ を示す同じ活性剤の微小粒子もしくは可溶化された組成物。

【0084】

第二の活性剤組成物が、ナノ粒子粒径を有する場合、好ましくは第二の組成物の活性剤粒子は、活性剤粒子の表面と結合する少なくとも1つの表面安定剤を有する。1つまたは複数の表面安定剤は、第一の活性剤組成物中に存在する表面安定剤と同じであるか、または異なることができる。

【0085】

好ましくは、「速効性の」製剤および「より持続性の」製剤の同時投与が望まれる場合、2つの製剤は、単一の組成物、例えば二重の放出組成物中で組み合わせられる。

【0086】

I. 本発明のナノ粒子活性剤組成物の種々の利点

表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを含む本発明のナノ粒子活性剤組成物は、好ましくは同じ活性剤の微結晶性または非ナノ粒子形態と比較して、増大された溶解率を示す。加えて、ナノ粒子活性剤組成物は、好ましくは高用量充填およびより小錠剤または液状用量体積などの、経口、静脈内、皮下、または筋肉内注射のための改善された性能特性を示す。そのうえ、本発明のナノ粒子活性剤組成物は、有機溶媒または極端なpHを必要としない。

【0087】

II. 組成物

本発明の組成物は、ナノ粒子化する活性剤と、活性剤の表面に吸着されるか、または結合する表面安定剤として少なくとも1つのペプチドとを含む。加えて、組成物は、1つまたは複数の第二の表面安定剤を含むことができる。本明細書において有用な表面安定剤は、物理的にナノ粒子活性剤の表面に接着するか、または表面と結合するが、活性剤もしくはそれ自体と化学的に反応しない。表面安定剤の個々の分子は、本質的に分子間架橋がない。

【0088】

また、本発明は、1つまたは複数の無毒の生理的に許容される担体、アジュバント、または媒体(ひとまとめにして担体と称する)と共に組成物中に処方された、表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを有するナノ粒子活性剤組成物を含む。

【0089】

A. ペプチド表面安定剤

表面安定剤の選択は、自明なことではなく、通常、所望の製剤を実現するためには広範な実験が必要である。従って、本発明は、ナノ粒子表面安定剤として使用されるペプチドが、低程度の凝集を示す安定なナノ粒子活性剤組成物を生じるという驚くべき発見に向けられる。

【0090】

「ペプチド」は、ペプチドの塩基構造単位または「ビルディングブロック」である2つ以上のアミノ酸からなる任意の化合物として定義される。細菌からヒトまでの全ての種の全てのペプチドは、下記の表に示すように、20個の共通に存在する遺伝的にコードされたアミノ酸の同一セットから構築される。

【0091】

それぞれのアミノ酸は、「アミン」基(NH<sub>3</sub>)、「カルボキシ」基(COOH)、水素原子、および炭素原子に結合された特有のR基、または側鎖を含む。アミノ酸は、これらの側鎖が異なり、サイズ、形状、電荷、水素結合能、および化学反応性に差異がある。たとえば、L. Stryer, Biochemistry, 3<sup>rd</sup> Edition, 1-40(W. H. Freeman & Co., NY, 1988)を参照されたい。

10

アミノ酸	3文字略語	1文字略語
アラニン	ALA	A
アスパラギン	ASN	N
アスパラギン酸	ASP	D
アルギニン	ARG	R
システイン	CYS	C
グルタミン酸	GLU	E
グルタミン	GLN	Q
グリシン	GLY	G
ヒスチジン	HIS	H
イソロイシン	ILE	I
ロイシン	LEU	L

20

アミノ酸	3文字略語	1文字略語
リジン	LYS	K
メチオニン	MET	M
フェニルアラニン	PHE	F
プロリン	PRO	P
セリン	SER	S
スレオニン	THR	T
トリプトファン	TRP	W
チロシン	TYR	Y
バリン	VAL	V
アスパラギン酸 または アスパラギン	ASX	
グルタミン酸 または グルタミン	GLX	
不明 または その他	Xaa	X

10

20

## 【0092】

また、本発明に有用なペプチドは、アミノ酸以外の置換基を含むことができる。プロリンのヒドロキシル化、炭水化物および脂質の付加、並びにセリンおよびチロシンのリン酸化などの、これらの20個の遺伝的にコードされたアミノ酸の天然に存在する化学修飾も存在する。加えて、天然に存在するペプチドおよびタンパク質に見いだされるL-アイソマーに対して、アミノ酸のD-異性体を合成した。

30

## 【0093】

ペプチドのアミノ酸は、1つのアミノ酸のカルボキシル基ともう一つのアミノ酸のアミノ基との間のアミド、共有結合によって接続される。多くのアミノ酸は、ペプチド結合で連結されて枝分かれしていないポリペプチド鎖を形成する。ポリペプチド鎖は、主鎖と呼ばれる規則正しく反復する部分と特有の側鎖を含む可変部分からなる長いペプチド鎖である。ジスルフィド架橋は、ポリペプチドのシステイン残基によって形成することができる。大部分の天然のポリペプチド鎖は、50~2000の間のアミノ酸残基を含む。アミノ酸残基の平均分子量は、約110ダルトンであり、したがって、大部分のポリペプチド鎖の分子量は、5500~220,000の間である。たとえば、L. Stryer, Biochemistry, 3<sup>rd</sup> Edition, p.22(W.H. Freeman & Co., NY, 1988)を参照されたい。

40

## 【0094】

タンパク質は、1つまたは複数のポリペプチド鎖で構成される大きな巨大分子である。本発明の状況において、「ペプチド」は、タンパク質ではなく、ペプチドまたはポリペプチドをいう。

## 【0095】

好ましくは、本発明のペプチド表面安定剤は、水溶性である。「水溶性」とは、ペプチドが約1mg/mLよりも大きい、約10mg/mLよりも大きい、約20mg/mLよりも大きい、または約30mg/mLよりも大きい水溶性を有することを意味する。これは、ナノ粒子活性剤組成物中の活性剤としてペプチドの使用を教示する従来技術組成物とは対照的である。たとえば、

50

米国特許第6,270,806号；第6,592,903号；第6,428,814号；および第6,375,986号を参照されたい。このような従来技術の参照では、ペプチドがナノ粒子組成物中の活性剤として利用されるときに、ペプチドが難水溶性である。

【0096】

本発明の組成物に使用することができる市販のペプチドの広範なカタログがある。たとえば、オンライン・ペプチド・カタログ<http://www.peptide-catalog.com/PC/Peptides>は、何百もの市販のペプチドのリストをこれらの構造および分子量と共に提供する。多くの市販のペプチドに加えて、カスタムペプチドを作製することができ、本発明の組成物に利用することができる。

【0097】

好ましいペプチド表面安定剤は、ポリ(リジン、トリプトファン)<sub>4</sub>:1臭化水素酸塩である。

【0098】

B. 第二または補助的表面安定剤

また、本発明の組成物は、少なくとも1つのペプチド表面安定剤に加えて、1つまたは複数の補助的非ペプチド表面安定剤を含むことができる。

【0099】

本発明の補助的な表面安定剤は、好ましくは活性剤粒子の表面に吸着されるか、または表面と結合する。本明細書において特に有用な補助的表面安定剤は、好ましくは活性剤粒子またはそれ自体と化学的に反応しない。好ましくは、補助的表面安定剤の個々の分子は、本質的に分子間架橋がない。

【0100】

2つ以上の補助的表面安定剤を本発明の組成物および方法に使用することができる。

【0101】

適切な表面安定剤は、好ましくは公知の有機および無機医薬賦形剤から選択することができる。このような賦形剤は、種々のポリマー、低分子量オリゴマー、天然物、および界面活性物質を含む。好ましい補助的表面安定剤は、非イオン性、陰イオン性、陽イオン性、双性イオン性、およびイオン性界面活性剤を含む。

【0102】

第二の表面安定剤の代表例は、以下を含む：ゼラチン、カゼイン、レシチン(ホスファチド)、デキストラン、アラビアゴム、コレステロール、トラガカンタ、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、グリセロールモノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化剤、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(たとえば、セトマクロゴール1000などのマクロゴールエーテル)、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(たとえば、Tween20(登録商標)およびTween80(登録商標)などの、たとえば市販のTween(登録商標)(ICI Speciality Chemicals))；ポリエチレングリコール(たとえば、Carbowaxs 3550(登録商標)および934(登録商標)(Union Carbide))、ポリオキシエチレンステアレート、コロイド性二酸化ケイ素、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、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セルロース(たとえば、HPC、HPC-SL、およびHPC-L)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルメチル-フタル酸セルロース、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(PVA)、ポリビニルピロリドン(PVP)、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(チロキサポール、スペリオン(superione)、およびトリトンとしても公知)、ポロキサマー(たとえば、Pluronic F68(登録商標)およびF108(登録商標))；これらは、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのブロックコポリマーである)；ポロキサミン(たとえば、Tetronic 908(登録商標)、ポロキサミン908(登録商標)としても公知)；これは、プロピレンオキシドおよびエチレンオキシドのエチレンジアミンへの連続添加に由来する四官能性ブロッ

10

20

30

40

50

クコポリマーである(BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)) ; Tetronic 1508 (登録商標)(T-1508)(BASF Wyandotte Corporation)、スルホコハク酸ナトリウムのジアルキルエステル(たとえば、Aerosol OT(登録商標)、これは、スルホコハク酸ナトリウム(DOSS)のジオクチルエステルである(American Cyanamid)) ; Duponol P(登録商標)、これは、ラウリル硫酸ナトリウムである(DuPont) ; Tritons X-200(登録商標) ; これは、アルキルアリアル-ポリエーテル-スルホネートである(Rohm and Haas) ; Crodestas F-110(登録商標)、これは、ステアリン酸シヨ糖およびジステアリン酸シヨ糖の混合物である(Croda Inc.) ; p-イソノニルフェノキシポリ-(グリシドール)、Olin-10G(登録商標)またはSurfactant 10-G(登録商標)としても公知(Olin Chemicals, Stamford, CT) ; Crodestas SL-40(登録商標)(Croda, Inc.) ; およびSA90HCO、これは $C_{18}H_{37}CH_2C(O)N(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ である(Eastman Kodak Co.) ; 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誘導体化されたリン脂質、PEG誘導体化されたコレステロール、PEG誘導体化されたコレステロール誘導体、PEG誘導体化されたビタミンA、PEG誘導体化されたビタミンE、ビニルピロリドンと酢酸ビニルとのランダムコポリマーなど。

### 【 0 1 0 3 】

有用な陽イオン性表面安定剤の例は、ポリマー、バイオポリマー、多糖、セルロース誘導体、アルギナート、リン脂質、および双性イオン性安定剤などの非ポリマー化合物、ポリ-n-メチルピリジニウム、アントリユルピリジニウムクロライド(anthryul pyridinium chloride)、陽イオン性リン脂質、ジミリストイルホスファチジルグリセロールなどの荷電したリン脂質、キトサン、ポリリジン、ポリビニルイミダゾール、ポリブレン、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(PMMTMABr)、ヘキシルデシルトリメチルアンモニウムブロミド(HDMAB)、およびポリビニルピロリドン-2-メタクリル酸ジメチルアミノエチルジメチル硫酸を含むが、これらに限定されるわけではない。

### 【 0 1 0 4 】

その他の有用な陽イオン性安定剤は、以下のものなどの、陽イオン性脂質、スルホニウム、ホスホニウム、および四級アンモニウム化合物を含むが、これらに限定されるわけではない : ステアリルトリメチルアンモニウムクロライド、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ライドまたはブロミド、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ライドまたはブロミド、ドデシルトリメ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ライド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロライドまたはブロミド、 $C_{12-15}$ ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロライドまたはブロミド、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ライドまたはブロミド、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ライドまたはブロミド、ラウリルジメチル(エタノキシ)<sub>4</sub>アンモニウムクロライドまたはブロミド、N-アルキル( $C_{12-18}$ )ジメチルベンジルアンモニウムクロライド、N-アルキル( $C_{14-18}$ )ジメチル-ベンジルアンモニウムクロライド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド一水和物、ジメチルジデシルアンモニウムクロライド、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ライド、トリメチルアンモニウムハライド、アルキルトリメチルアンモニウム塩およびジアルキル-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ライド、エトキシル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および/またはエトキシル化された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ライド、N-ジデシルジメチルアンモニウムクロライド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化物一水和物、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ライド、ドデシルジメチルベンジルアン

モニウムクロライド、ジアルキルベンゼンアルキルアンモニウムクロライド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロライド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロライド、アルキルベンジルジメチルアンモニウムブロミド、 $C_{12}$ 、 $C_{15}$ 、 $C_{17}$ 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ライド、ポリ-ジアルリルジメチルアンモニウムクロライド(DADMAC)、ジメチルアンモニウムクロライド、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ライド、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ライド(ALIQUAT 36(商標))、POLYQUAT 10(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(脂肪酸のコリンエステルなど)、ベンザルコニウムクロライド、ステアラルコニウムクロライド化合物(ステアリルトリモニウムクロライドおよびジ-ステアリルジモニウムクロライドなど)、セチルピリジニウムブロミドまたはクロライド、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)、およびALKAQUAT(商標)(Alkaril Chemical Company)、アルキルピリジニウム塩；アルキルアミン、ジアルキルアミン、アルカノールアミン、ポリエチレンポリアミン、 $N,N$ -ジアルキルアミノアルキルアクリレート、およびビニルピリジンなどのアミン、ラウリルアミンアセテート、ステアリルアミンアセテート、アルキルピリジニウム塩、およびアルキルイミダゾリウム塩などのアミン塩、およびアミンオキンド、イミドアゾリニウム塩、プロトン化された四級アクリルアミド、ポリ[ジアルリルジメチルアンモニウムクロライド]およびポリ-[ $N$ -メチルビニルピリジニウムクロライド]などのメチル化された四級ポリマー、並びに陽イオン性グアー(guar)。

#### 【0105】

このような例示的陽イオン性表面安定剤およびその他の有用な陽イオン性表面安定剤は、J. Cross and E. Singer, *Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation* (Marcel Dekker, 1994)；P. and D. Rubingh (Editor), *Cationic Surfactants: Physical Chemistry* (Marcel Dekker, 1991)；およびJ. Richmond, *Cationic Surfactants: Organic Chemistry*, (Marcel Dekker, 1990)に記載されている。

#### 【0106】

特に好ましい非ポリマー一次安定剤は、塩化ベンザルコニウム、カルボニウム化合物、ホスホニウム化合物、オキシニウム化合物、ハロニウム化合物、陽イオン性有機金属化合物、四級垂リン酸化合物、ピリジニウム化合物、アニリニウム化合物、インモニウム化合物、ヒドロキシル・アンモニウム化合物、一級アンモニウム化合物、二級アンモニウム化合物、三級アンモニウム化合物、および式 $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$ の四級アンモニウム化合物などの任意の非ポリマー化合物である。式 $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$ の化合物について：

- (i)  $R_1 \sim R_4$ は、 $CH_3$ ではなく；
- (ii)  $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが、 $CH_3$ であり；
- (iii)  $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが、 $CH_3$ であり；
- (iv)  $R_1 \sim R_4$ の全てが、 $CH_3$ であり；
- (v)  $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが、 $CH_3$ であり、 $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが $C_6H_5CH_2$ であり、および $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが7炭素原子以下のアルキル鎖であり；
- (vi)  $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが、 $CH_3$ であり、 $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが、 $C_6H_5CH_2$ であり、および $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが、19炭素原子以上のアルキル鎖であり；
- (vii)  $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが、 $CH_3$ であり、および $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが基 $C_6H_5(CH_2)_n$ (式中 $n > 1$ である)であり；
- (viii)  $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが、 $CH_3$ であり、 $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが、 $C_6H_5CH_2$ であり、および $R_1 \sim R_4$ のうちの一つは少なくとも一つのヘテロ原子を含み；
- (ix)  $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが、 $CH_3$ であり、 $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが、 $C_6H_5CH_2$ であり、および $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが少なくとも一つのハロゲンを含み；
- (x)  $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが、 $CH_3$ であり、 $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが、 $C_6H_5CH_2$ であり、および $R_1 \sim R_4$ のうちの一つが、少なくとも一つの環状断片を含み；

(xi)  $R_1 \sim R_4$ のうち2つが、 $\text{CH}_3$ であり、および $R_1 \sim R_4$ のうち1つがフェニル環であり；または

(xii)  $R_1 \sim R_4$ のうち2つが、 $\text{CH}_3$ であり、および $R_1 \sim R_4$ のうち2つが、純粋に脂肪族の断片である。

【0107】

このような化合物は、以下を含むが、これらに限定されるわけではない：塩化ベヘンアルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベヘントリモニウム、塩化ラウルアルコニウム、塩化セタルコニウム、臭化セトリモニウム、塩化セトリモニウム、セチルアミンハイドロフルオライド、塩化クロルアルリルメタンアミン(Quaternium-15)、塩化ジステアリルジモニウム(Quaternium-5)、塩化ドデシルジメチルエチルベンジルアンモニウム(Quaternium-14)、Quaternium-22、Quaternium-26、Quaternium-18ヘクトライト、塩酸ジメチルアミノエチルクロライド、塩酸システイン、ジエタノールアンモニウムPOE(10)オレチルエーテルホスフェート、ジエタノールアンモニウムPOE(3)オレイルエーテルホスフェート、塩化タロウアルコニウム、ジメチルジオクタデシルアンモニウムベントナイト、塩化ステアラルコニウム、臭化ドミフェン、安息香酸デナトニウム、塩化ミリスタルコニウム、塩化ラウルトリモニウム、二塩酸エチレンジアミン、塩酸グアニジン、ピリドキシンHCl、塩酸イオフェタミン、塩酸メグルミン、塩化メチルベンゼトニウム、臭化ミルトリモニウム、塩化オレイルトリモニウム、ポリクオータニウム-1、塩酸プロカイネ、ココベタイン、ステアラルコニウムベントナイト、ステアラルコニウムヘクトナイト、ステアリルトリヒドロキシエチルプロピレンジアミンジヒドロフルオライド、塩化タロウトリモニウム、および臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム。

【0108】

大部分のこれらの表面安定剤は、公知の医薬賦形剤であり、米国薬剤師会(the American Pharmaceutical Association)および英国薬剤師会(The Pharmaceutical Society of Great Britain)が共同で出版した、the Handbook of Pharmaceutical Excipients(The Pharmaceutical Press, 1986)に詳述されており、具体的に参照として組み入れられる。表面安定剤は、市販でおよび/または当技術分野において公知の技術によって調製することができる。

【0109】

C. 活性剤

本発明のナノ粒子は、まとめて「薬物」と呼ばれる、少なくとも一つの活性な治療剤または診断剤を含む。治療剤は、タンパク質、ペプチド、およびヌクレオチドなどの生物学的物質を含む薬剤、またはX線造影剤を含む造影剤などの診断剤であってよい。

【0110】

活性剤は、結晶相、非晶相、準非晶相、準結晶相またはそれらの混合として存在する。結晶相は、欧州特許第275,796号に記載されているような沈殿技術から得られる非結晶相または非晶相と異なる。

【0111】

本発明は、多様な活性剤を用いて実施することができる。活性剤は、好ましくは本質的に純粋な形状で存在し、難溶性であり、少なくとも一つの液状分散媒に分散できる。「難溶性」とは、活性剤が液状分散媒において、約30mg/ml未満、約20mg/ml未満、約10mg/ml未満、または約1mg/ml未満の溶解度を有することを意味する。有用な液状分散媒は、水、塩水溶液、ペニバナ油、並びにエタノール、t-ブタノール、ヘキサン、およびグリコールなどの溶媒を含むが、これらに限定されるわけではない。好ましい液状分散媒は、水である。

【0112】

2つ以上の活性剤を組み合わせ使用することができる。

【0113】

1. 一般的活性剤

活性剤は、たとえば以下を含む、種々の公知の薬物類から選択することができる：機能

10

20

30

40

50

性食品、COX-2阻害剤、レチノイド、抗癌剤、NSAIDS、タンパク質、ペプチド、ヌクレオチド、抗肥満薬、機能性食品、栄養補助食品、カロテノイド、コルチコステロイド、エラスターゼ阻害剤、抗真菌剤、腫瘍学療法、抗催吐剤、鎮痛剤、心臓血管剤、抗炎症剤、駆虫剤、抗不整脈剤、抗生物質(ペニシリンを含む)、抗凝血剤、抗うつ薬、抗糖尿病剤、抗癲癇薬、抗ヒスタミン剤、降圧薬、抗ムスカリン剤、抗ミコプラズマ菌剤、抗腫瘍薬、免疫抑制薬、抗甲状腺剤、抗ウイルス薬、抗不安薬、鎮静剤(催眠薬および神経遮断薬)、収斂剤、アドレナリン受容体遮断剤、血液製剤および代用品、心筋変力性因子、造影剤、コルチコステロイド、咳抑止剤(去痰薬および粘液溶解薬)、診断剤、画像診断薬、利尿剤、ドーパミン作動薬(抗パーキンソン症候群薬)、止血薬、免疫剤、脂質調節剤、筋弛緩剤、副交感神経様作用薬、副甲状腺カルシトニンおよびバイホスホネート、プロスタグランジン、放射性医薬、性ホルモン(ステロイドを含む)、抗アレルギー薬、刺激剤、および食欲抑制剤、交感神経様作用薬、甲状腺剤、血管拡張剤およびキサンチン。

10

## 【0114】

本発明に有用な代表的活性剤の例は、以下を含むが、これらに限定されるわけではない：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、ベンズトロピンメシレート、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、ロクサピン、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、ネルフィナビル・メシレート、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(penciclovir)、ピモジド、タコリムス(tacrolimus)、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(rizatriptan)、サキナビル、セルトラリン、シルденаフィル、アセチル-スルフィソキサゾール、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、トロパフロキサシン、ベラパミル、硫酸ピンプラスチン、ミコフェノラート、アトバクオン、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、およびアセチルサリチラート。

20

30

## 【0115】

例示的な機能性食品および栄養補助食品は、たとえば、Roberts et al., *Nutraceuticals: The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins, and Healing Foods* (American Nutraceutical Association, 2001)に記載されており、これは具体的に参照として取り込まれる。機能性食品または栄養補助食品は、植物化学物質または機能性食品としても公知であり、一般に、栄養補助食品、ビタミン、ミネラル、草本、または体に対して医学的もしくは薬学的効果を有する治癒食品類の任意の一つである。例示的な機能性食品または栄養補助食品はルテイン、葉酸、脂肪酸(たとえば、DHAおよびARA)、果実および植物抽出物、ビタミンおよび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(Aloe Vera)、ググル(Guggul)、グルタミン、アミノ酸(たとえば、イソ-ロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、およびバリン)、緑茶、リコピン、自然食品、食品添加物、草本、植物栄養素、抗酸化剤、果実のフラボノイド成分、マツヨイグサ油、亜麻種子、魚油、および海洋動物油、並びにプロバイオティクを含むが、これらに限定されるわけではない。また、機能性食品および栄養補助食品は、「ファルマフード(pharmafoods)」としても公知の、所望の特質を有するように遺伝的に操作されたバイオ操作食品を含む。

40

## 【0116】

エアロゾル製剤で投与される活性剤は、好ましくはタンパク質、ペプチド、気管支拡張

50

剤、コルチコステロイド、エラスターゼ阻害剤、鎮痛剤、抗真菌剤、嚢胞性線維症療法、喘息療法、肺気腫療法、呼吸窮迫症候群療法、慢性気管支炎療法、慢性閉塞性肺疾患療法、器官-移植拒絶反応療法、結核および肺のその他の感染のための治療法、真菌感染療法、後天性免疫不全症候群と関連した呼吸疾患療法、腫瘍学薬物、制吐薬、鎮痛薬、および心臓血管剤からなる群より選択される。

【0117】

2. 抗癌活性剤

有用な抗癌剤は、好ましくはアルキル化剤、代謝拮抗剤、天然物、ホルモンおよびアンタゴニスト、並びに放射線増感剤などの種々の薬剤から選択される。

【0118】

アルキル化剤の例は、以下を含む：(1)たとえばクロルメチン、クロラムブシル、メルファラン、ウラムスチン、マンノムスチン、エクストラマスチネフォスフェート、メクロレタミンオキシド、シクロホスファミド、イホスファミド、およびトリホスファミドなどのbis-(2-クロロエチル)-アミン基を有するアルキル化剤；(2)たとえばトレタミン、チオテパ、トリアジクオン、およびマイトマイシンなどの置換されたアジリジン基を有するアルキル化剤；(3)たとえばブスルファン、ピポスルファン、およびピポスルファミンなどのアルキルスルホネート型のアルキル化剤；(4)たとえばカルムスチン、ロムスチン、セムスチン、またはストレプトゾトシンなどのアルキル化N-アルキル-N-ニトロソ尿素誘導體；並びに(5)ミトブロニトール、ダカルバジン、およびプロカルバジン型のアルキル化剤

10

。

20

【0119】

代謝拮抗剤の例は、以下を含む：(1)たとえばメトトレキサートなどの葉酸類似体；(2)たとえばフルオロウラシル、フロクスウリジン、テガフル、シタラピン、イドクスウリジン、およびフルシトシンなどのピリミジン類似体；並びに(3)たとえばメルカプトプリン、チオグアニン、アザチオプリン、チアミプリン、ビダラピン、ペントスタチン、およびピューロマイシンなどのプリン誘導體。

【0120】

天然物の例は、以下を含む：(1)たとえばピンブラスチンおよびピンクリスチンなどのピンカルカロイド；(2)たとえばエトポシドおよびテニポシドなどのエピドフィロトキシン；(3)たとえばアドリアマイシン、ダウノマイシン、ドクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ミトラマイシン、プレオマイシン、およびマイトマイシンなどの抗生物質；(4)たとえばL-アスパラギナーゼなどの酵素；(5)たとえばインターフェロンなどの生体応答調節剤；(6)カンプトセシン；(7)タキソール；並びに(8)レチノイン酸などのレチノイド。

30

【0121】

ホルモンおよびアンタゴニストの例は、以下を含む：(1)たとえばプレドニゾンなどのコルチコステロイド；(2)たとえばカプロン酸ヒ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、および酢酸メゲストロールなどのプロゲスチン；(3)たとえばジエチルスチルベストロールおよびエチニルエストラジオールなどのエストロゲン；(4)たとえばタモキシフェンなどの抗エストロゲン；(5)たとえばプロピオン酸テストステロンおよびフルオキシメステロンなどのアンドロゲン；(6)たとえばフルタミドなどの抗アンドロゲン；並びに(7)たとえばロイプロリドなどの生殖腺刺激ホルモン類似体。

40

【0122】

種々の薬剤の例は、以下を含む：(1)たとえば1,2,4-ベンゾトリアジン-3-アミン1,4-ジオキシド(SR 4889)および1,2,4-ベンゾトリアジン-7-アミン1,4-ジオキシド(WIN 59075)などの放射線増感剤；(2)シスプラチンおよびカルボプラチンなどの白金配位化合物；(3)たとえばミトキサントロンなどのアントラセンジオン；(4)たとえばヒドロキシ尿素などの置換尿素；並びに(5)たとえばミトタンおよびアミノグルテチミドなどの副腎皮質性抑制剤。

【0123】

50

加えて、抗癌剤は、たとえばシクロスポリン、アザチオプリン、スルファサラジン、メトキサレン、およびサリドマイドなどの免疫抑制剤でありうる。

【0124】

また、抗癌剤は、COX-2阻害剤でありうる。

【0125】

### 3. 鎮痛活性剤

鎮痛薬は、たとえば、NSAIDまたはCOX-2阻害剤でありうる。

【0126】

本発明の組成物に処方することができる例示的なNSAIDSは、適切な非酸性および酸性の化合物を含むが、これらに限定されるわけではない。適切な非酸性化合物は、たとえば、  
 ナブメトン、チアラミド、プロカゾン、プフェキサマック、フルミゾール、エピラゾール、  
 チノリジン、チメガジン、およびダブソンを含む。適切な酸性の化合物は、たとえばカル  
 ボン酸およびエノール酸を含む。適切なカルボン酸NSAIDは、たとえば以下を含む：(1)  
 アスピリン、ジフルニサル、ベノリレート、およびフォスフォサルなどのサリチル酸およ  
 びこれらのエステル；(2)ジクロフェナク、アルクロフェナック、およびフェンクロフェ  
 ナックを含むフェニル酢酸などの酢酸；(3)エトドラク、インドメタシン、スリンダク、  
 トルメチン、フェンチアザク、およびチロミソールなどの単素環式並びに複素環式酢酸；  
 (4)カルプロフェン、フェンブフェン、フルルピプロフェン、ケトプロフェン、オキサブ  
 ロジン、スプロフェン、チアプロフェン酸、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロ  
 フェン、インドプロフェン、およびピルプロフェンなどのプロピオン酸；並びに(5)フル  
 フェナミク、メフェナム、メクロフェナミク、およびニフルミクなどのフェナム酸。適切  
 なエノール酸NSAIDは、たとえば以下を含む：(1)オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾ  
 ン、アパゾン、およびフェプラゾンなどのピラゾロン；および(2)ピロキシカム、スドキ  
 シカム、イソキシカム、およびテノキシカムなどのオキシカム。

【0127】

本発明のナノ粒子ニメスリド(nimesulide)組成物と組み合わせて処方することができる  
 例示的なCOX-2阻害剤は、以下を含むが、これらに限定されるわけではない：セレコキシ  
 プ(SC-58635, CELEBREX(登録商標), Pharmacia/Searle & Co.)、ロフェコキシブ(MK-966,  
 L-748731, VIOXX(登録商標), Merck & Co.)、メロキシカム(MOBIC(登録商標), Abbott L  
 aboratories, Chicago, IL、およびBoehringer Ingelheim Pharmaceuticalsによって共販  
 売された)、バルデコキシブ(BEXTRA(登録商標), G.D. Searle & Co.)、パレコキシブ(G.D  
 . Searle & Co.)、エトリコキシブ(MK-663; Merck)、SC-236(4-[5-(4-クロロフェニル)-3  
 -(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル])ベンゼンスルホンアミドの化学名； G.D  
 . Searle & Co., Skokie, IL)；NS-398(N-(2-シクロヘキシルオキシ-4-ニトロフェニル)  
 メタンスルホンアミド；Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., Japan)；SC-58125(メチルス  
 ルホンスピロ(2.4)ヘプト-5-エン1；Pharmacia/Searle & Co.)；SC-57666(Pharmacia/Sea  
 rle & Co.)；SC-558(Pharmacia/Searle & Co.)；SC-560(Pharmacia/Searle & Co.)；エト  
 ドラク(Lodine(登録商標), Wyeth-Ayerst Laboratories, Inc.)；DFU(5,5-ジメチル-3-(3  
 -フルオロフェニル)-4-(4-メチルスルホニル)フェニル2(5H)-フラノン)；モンテルカスト  
 (MK-476)、L-745337(5-メタンスルホンアミド-6-(2,4-ジフルオロチオ-フェニル)-1-イン  
 ダノン)、L-761066、L-761000、L-748780(全てMerck & Co.)；DUP-697(5-プロモ-2-(4-フ  
 ルオロフェニル)-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル；DuPont Merck Pharmaceutical Co.  
 )；PGV 20229(1-(7-tert-ブチル-2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチルベンゾ(b)フラン-5-イル)-4  
 -シクロプロピルブタン-1-オン；Procter & Gamble Pharmaceuticals)；イグラチモド(T-  
 614；3-ホルミルアミノ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-  
 オン；Toyama Corp., Japan)；BF 389 (Biofor, USA)；CL 1004(PD 136095)、PD 136005  
 、PD 142893、PD 138387、およびPD 145065(全てParke-Davis/Warner-Lambert Co.)；フ  
 ルルピプロフェン(ANSAID(登録商標)；Pharmacia & Upjohn)；ナブメトン(FELAFEN(登録  
 商標)；SmithKline Beecham, plc)；フロスリド(CGP28238；Novartis/Ciba Geigy)；ピロ  
 キシカム(FELDANE(登録商標)；Pfizer)；ジクロフェナク(VOLTAREN(登録商標)およびCATAF

10

20

30

40

50

LAM(登録商標)、Novartis); ルミラコキシブ(COX-189; Novartis); D 1367(Celltech Chiroscience, plc); R 807(3ベンゾイルジフルオロメタン・スルホンアニリド、ジフルミドン); JTE-522(Japan Tobacco, Japan); FK-3311(4'-アセチル-2'-(2,4-ジフルオロフェノキシ)メタンスルホンアニリド)、FK867、FR 140423、およびFR 115068(全てFujisawa, Japan); GR 253035(Glaxo Wellcome); RWJ 63556(Johnson & Johnson); RWJ 20485(Johnson & Johnson); ZK 38997(Schering); S 2474((E)-(5)-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-エチル-1,2-イソチアゾリジン-1,1-ジオキシドインドメタシン); Shionogi & Co., Ltd., Japan); RS 57067およびRS 104897などのゾメピラック類似体(Hoffmann La Roche); RS 104894(Hoffmann La Roche); SC 41930(Monsanto); pranlukast(SB 205312、Ono-1078、ONON(登録商標)、ULTAIR(登録商標); SmithKline Beecham); SB 209670(SmithKline Beecham); 並びにAPHS(heptynylsulfide)。

10

## 【0128】

## D. ナノ粒子活性剤粒径

本発明の組成物は、約2000nm(すなわち、2ミクロン)未満の有効平均粒径を有するナノ粒子活性剤粒子を含む。本発明のその他の態様において、活性剤粒子は、光散乱法、顕微鏡観察、またはその他の適切な方法によって約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、もしくは約50nm未満であると測定される粒径を有する。

20

## 【0129】

「約2000nm未満の有効平均粒径」とは、上で言及した技術によって測定したときに、活性剤粒子の少なくとも重量の50%が、有効平均、すなわち約2000nm、1900nm、1800nm、その他未満の粒径を有することを意味する。本発明のその他の態様において、活性剤粒子の少なくとも約70%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%は、有効平均、すなわち約2000nm、1900nm、1800nm、その他未満の粒径を有する。

## 【0130】

ナノ粒子活性剤組成物が、従来の活性剤組成物と併用される場合、このような組成物は、可溶化されるか、または約2ミクロンよりも大きい有効平均粒径を有する。「約2ミクロンよりも大きい有効平均粒径」とは、上で言及した技術によって測定したときに、微小粒子の活性剤粒子の少なくとも重量の50%が、約2ミクロンよりも大きい粒径を有することを意味する。本発明のその他の態様において、微小粒子の活性剤粒子は、重量の少なくとも約70%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%が、約2ミクロンよりも大きい粒径を有する。

30

## 【0131】

本発明において、ナノ粒子活性剤組成物のD50の値は、活性剤粒子の重量の50%以下が当てはまる粒径である。同様に、D90およびD99は、それぞれ活性剤粒子の重量の90%および99%以下が当てはまる粒径である。

## 【0132】

## 5. ナノ粒子活性剤およびペプチド安定剤の濃度

40

活性剤およびペプチド表面安定剤、並びに任意に1つまたは複数の第二の表面安定剤の相対量は、広範に変更することができる。個々の成分の最適量は、たとえば選択される具体的活性剤、親水性親油性バランス(HLB)、融点、および安定剤の水溶液の表面張力などに依存し得る。

## 【0133】

ペプチド表面安定剤の濃度は、その他の賦形剤を含まない少なくとも1つの活性剤と少なくとも1つのペプチド表面安定剤との総組み合わせ乾燥重量に基づいて、重量の約0.5%~約99.999%、約5.0%~約99.9%、または約10%~約99.5%で変更することができる。

## 【0134】

少なくとも1つの活性剤の濃度は、その他の賦形剤を含まない活性剤と少なくとも1つの

50

ペプチド表面安定剤との総組み合わせ乾燥重量に基づいて、重量の約99.5%～約0.001%、約95%～約0.1%、または約90%～約0.5%で変更することができる。

【0135】

B. ナノ粒子活性剤製剤を作製する方法

表面安定剤として少なくとも1つのペプチドを含む本発明のナノ粒子活性剤組成物は、たとえば、粉碎、均質化、または沈澱技術を使用して作製することができる。ナノ粒子組成物を作製する例示的方法は、'684特許に記載されている。ナノ粒子組成物を作製する方法は、“Method of Grinding Pharmaceutical Substances”についての米国特許第5,518,187号、“Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances”についての米国特許第5,718,388号、“Method of Grinding Pharmaceutical Substances”についての米国特許第5,862,999号、“Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers”についての米国特許第5,665,331号、“Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers”についての米国特許第5,662,883号、“Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents”についての米国特許第5,560,932号、“Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles”についての米国特許第5,543,133号、“Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles”についての米国特許第5,534,270号、“Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles”についての米国特許第5,510,118号、および“Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation”についての米国特許第5,470,583号に記載されており、これらの全てが、具体的に参照として組み入れられる。

【0136】

生じるナノ粒子活性剤組成物は、任意の所望の剤形で利用することができる。

【0137】

1. ナノ粒子活性剤分散物を得るための粉碎段階

ナノ粒子分散物を得るために活性剤を粉碎する段階は、活性剤が難溶性である液状分散媒に活性剤粒子を分散し、次に細碎媒の存在下で機械的手段を適用し、活性剤の粒径を望ましい有効平均粒径まで縮小する段階を含む。分散媒は、例えば、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、またはグリコールであってよい。水は好ましい分散媒である。

【0138】

好ましくは、少なくとも一つのペプチド表面安定剤の存在下において、活性剤粒子の大きさを縮小する。または、活性剤粒子は摩擦の間またはその後、少なくとも一つのペプチド表面安定剤と接触させることができる。また、一つまたは複数の第二の表面安定剤を、摩擦の前、その間、またはその後に加えてもよい。大きさの縮小工程の前、その間、またはその後、希釈剤などの他の化合物を活性剤/ペプチド表面安定剤組成物に加えることができる。分散物は、連続的に、またはバッチ式で製造することができる。

【0139】

2. ナノ粒子活性剤組成物を得るための沈殿

所望のナノ粒子活性剤組成物を形成する別の方法は、微量沈殿法である。これは、一つまたは複数のペプチド表面安定剤、および微量の有毒な溶媒または溶解した重金属不純物を含まない、一つまたは複数のコロイド安定性促進界面活性剤の存在下において、難溶性活性剤の安定な分散物を調製する方法である。このような方法は、例えば、(1) 難溶性活性剤を適当な溶媒に溶解する段階、(2) 工程(1)の製剤を、少なくとも一つのペプチド表面安定剤および任意で一つまたは複数の第二の表面安定化剤を含む溶液に加え、透明な溶液を形成する段階、ならびに(3) 適当な非溶媒を使用し、工程(2)の製剤を沈殿させる段階を含む。この方法の後、もし存在するならば、生成したいかなる塩を、従来の方法による透析、またはダイアフィルトレーションおよび分散物の濃縮により除去することができる。

## 【 0 1 4 0 】

## 3. ナノ粒子活性剤組成物を得るための均質化

活性剤ナノ粒子組成物を調製する例示的な均質化方法は、“Process of Preparing The therapeutic Compositions Containing Nanoparticles” についての米国特許第5,510,118号に記載されている。

## 【 0 1 4 1 】

このような方法は、活性剤粒子を、活性剤が難水溶性液状分散媒中に分散させること、続いて均質に分散に供して、活性剤の粒径を所望の有効平均粒径に減少させることを含む。活性剤粒子は、少なくとも1つのペプチド表面安定剤、および必要に応じて1つまたは複数のさらなる表面安定剤の存在下において、径を減少させることができる。または、活性剤粒子は、摩擦の間か後のいずれかにおいて、少なくとも1つのペプチド表面安定剤、および必要に応じて、1つまたは複数のさらなる表面安定剤と接触させることができる。希釈剤などのその他の化合物を、径減少プロセスの間または後に、活性剤/ペプチド表面安定剤組成物に添加することができる。分散は、連続的に、またはバッチ様式で製造することができる。

10

## 【 0 1 4 2 】

## C. ナノ粒子活性剤製剤の使用法

本発明のナノ粒子活性剤組成物は、経口、経直腸、経眼、非経口（静脈内、筋肉内、もしくは皮下）、槽内、経肺、腔内、腹腔内、局所的（散剤、軟膏、もしくは滴剤）、またはバツカル剤あるいは点鼻薬を含むがそれらに限定されない、任意の従来の手段によってヒトおよび動物へ投与できる。

20

## 【 0 1 4 3 】

非経口注射に適した組成物は、生理学的に許容される滅菌水溶液または非水溶液、分散物、懸濁液または乳濁液、および滅菌した注射可能な溶液または分散物に再構成する滅菌散剤を含んでよい。適当な水溶性および非水溶性担体、希釈剤、溶媒、または溶剤の例には、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど）、適当なそれらの混合物、植物油（オリーブ油など）、およびオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが含まれる。適切な流動性は、例えば、レシチン等のコーティングの使用、分散物の場合は必要とする粒径の保持、および界面活性剤の使用により保持できる。

30

## 【 0 1 4 4 】

ナノ粒子活性剤組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、および調剤薬剤などの補助剤を含んでもよい。微生物の増殖防止は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、およびソルビン酸等の様々な抗細菌剤や抗真菌剤により確実にすることができる。また、糖、および塩化ナトリウムなどの等張剤を含むことも望ましい。注射可能な剤形の持続性の吸収は、モノステアリン酸アルミニウム、およびゼラチンなど、吸収を遅延させる薬剤の使用によりもたらされる。

## 【 0 1 4 5 】

経口投与用の固形剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および粒剤が含まれる。このような固形剤形においては、活性剤が以下のうちの少なくとも一つと混合される：（a）クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの一つまたは複数の不活性な賦形剤（または、担体）；（b）デンプン、ラクトース、ショ糖、ブドウ糖、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または増量剤；（c）カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖、およびアカシアなどの結合剤；（d）グリセロール等の湿潤剤、（e）アガー-アガー、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定の複合ケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；（f）パラフィンなどの液体遅延剤；（g）四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；（h）セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの加湿剤、（i）カオリンおよびベントナイトなどの吸着剤；ならびに、（j）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ま

40

50

たはそれらの混合物などの滑沢剤。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含んでよい。

【0146】

経口投与のための液状剤形は、薬学的に許容される乳剤、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシル剤等を含む。活性剤に加えて、液状剤形は、当技術分野において一般的に使用される、水または他の溶媒、可溶化剤、および乳化剤などの不活性な希釈剤を含んでもよい。例示的な乳化剤は、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ひまし油、およびごま油などの油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタン脂肪酸エステル、またはこれらの物質の混合物などである。

10

【0147】

これら不活性な希釈剤の他に、組成物はまた、加湿剤などの補助剤、乳化および懸濁剤、甘味剤、着香剤、および香料剤を含んでよい。

【0148】

また、特定の組成物および投与方法に対して望ましい治療的応答を得るために有効な活性剤の量を得るため、本発明のナノ粒子組成物中の活性剤の実際の用量レベルを変化させることができる。したがって、選択された投与レベルは所望の治療効果、投与経路、投与された活性剤の効力、所望の治療期間、およびその他の要素に左右される。

20

【0149】

用量単位組成物は、一日の投与量を構成するために利用できる組成物の、上記の約数の量を含みうる。しかしながら、任意の特定の患者に対する具体的な投与レベルは、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与の時間と経路、投与活性剤の効力、吸収および排泄の速度、他の活性剤との組合せ、ならびに治療される特定の疾患の重症度などの様々な要因に左右されることが理解されることが考えられる。

【0150】

以下の実施例は、本発明を例示するために示される。しかし、本発明はこれら実施例に記載の具体的な条件や詳細に制限されないと理解されるべきである。なお、本明細書全体を通じて、米国特許を含む公的に利用可能な文献への参照は、すべて参照として本明細書に組み入れられる。

30

【0151】

また、以下の実施例の製剤は、光学顕微鏡を使用して調査した。本明細書において、「安定な」ナノ粒子分散(一様なブラウン運動)は、「凝集性」分散(運動のない比較的大きな不均一粒子)から容易に識別可能であった。

【0152】

実施例1

本実施例の目的は、ペプチド表面安定剤を有するナノ粒子ナイスタチン組成物を調製することである。

【0153】

ナイスタチンは、ストレプトマイセス・ノウルセイから得られる難水溶性である抗真菌ポリエン抗生物質である。これは、経口、胃腸、および膈のカンジダ症のために指示される抗真菌剤である。驚口瘡は、特に免疫無防備状態の患者の共通の病気である。ナイスタチンは、カンジダ(モニリア)感染により、療法が複雑になる可能性が最も高い患者において微生物感受性が高いことによって生じる全ての感染の療法で指示される。

40

【0154】

2% (w/w) ナイスタチン (Sigma-Aldrich Co.) および 1% (w/w) ポリ(リジン、トリプトファン) 4:1 臭化水素酸塩(「ポリ(Lys, Trp)」) (Sigma; St. Louis, MO) のスラリー(これは、38,000の分子量を有する陽イオン性ランダム・コ-ポリアミノ酸である)の水溶液を、セラミック YTZ 粉碎媒質の存在下において低エネルギー(ボールミル粉碎)技術を使用して、1

50

日間粉碎した。

【0155】

粉碎後のナスタチン粒子の平均サイズは、149nmであり、Horiba LA-910光-粒径分析器(Horiba Instruments, Irvine, CA)を使用する静電気光散乱によって270nmのD90と決定される。組成物は、 $5 \times 10^{-4}$ MのNaCl(Malvern ZetaSizer)での電気泳動法によって測定すると47.7mVのゼータ電位を有した。分散性は、位相差顕微鏡法によって検証した。

【0156】

図1は、粉碎前(図1A)および後(図1B)のナスタチン結晶の代表的な顕微写真を示す。

【0157】

一定条件下での粒径安定性を時間とともにモニターした。図2は、ナノ粒子ナスタチン/ペプチド組成物についての5 (実線)、25 (破線)、および40 (点線)における全時間にわたるナスタチン粒径安定性のモニタリング結果を示す。

10

【0158】

これらの結果は、ペプチド表面安定剤が、ナノ粒子粒径にて活性剤を安定化するために首尾よく使用することができることを証明する。さらに、このようなペプチド表面安定剤は、最終的な製剤に対してさらなる治療的な利点を与え得る。たとえば、ペプチド表面安定剤ポリ(Lys、Trp)は、溶イオン性であり、従って、この表面安定剤を利用するナノ粒子活性剤組成物は、生体接着性である。

【0159】

生じる組成物は、149nmの平均粒径を示し、凝集がなかった。さらに、ナノ粒子ナスタチン/ペプチド組成物は、試験した3つ全ての温度にて粒径増殖を実質的に示さなかった。

20

【0160】

#### 実施例2

本実施例の目的は、陽イオン性ペプチド表面安定剤の使用により得られるものなどの、陽イオン性表面電荷が、細胞に対する小粒子の接着を増強するどうかを決定することであった。

【0161】

細胞-結合実験は、モデルとしてポリスチレン乳液微粒子で行った。正の表面電荷により、正味負電荷を有する細胞表面巨大分子と粒子の相互作用を増強することが予想される。

30

【0162】

実施例1のナノ粒子ナスタチン/ペプチド組成物に匹敵する平均ゼータ電位(51.5mV)をもつ陽イオン性微粒子を陰イオン性微粒子(平均ゼータ電位=-50.9mV)に対して試験した。微粒子をNIH/3T3線維芽細胞と共にインキュベートし、完全に洗浄して、固定し、SEM解析に供した。

【0163】

図3は、陰イオン性粒子(図3A)および陽イオン性粒子(図3B)での細胞の代表的顕微鏡写真を示す。

【0164】

結果は、正に荷電した粒子が、負に荷電した粒子よりも細胞表面と強く相互作用することを示しており、対応するゼータ電位をもつ表面安定剤として陽イオン性ペプチドを有するナノ粒子活性剤組成物は、同じ傾向に従うと考えられる。

40

【0165】

#### 実施例3

本実施例の目的は、ペプチド表面安定剤を有するナスタチンなどの活性剤の粉碎により、活性剤の活性に影響を及ぼすかどうかを決定することである。

【0166】

ペプチド表面安定剤としてポリ(Lys、Trp)を有する粉碎したナスタチン組成物の最小阻止濃度(MIC)を2つの未粉碎ナスタチン組成物のMICと比較した。粉碎したナノ粒子組

50

成物のためのナスタチンは、Sigma-Aldrich Co.から得て、2つの未粉碎ナスタチン組成物は、Sigma-Aldrich Co. およびPaddock Laboratories, Incから得た。粉碎したナノ粒子ナスタチン/Poly(Lys, Trp)組成物の粒径、並びにそれぞれのナスタチン組成物についての効力(USP U/ml)およびMICを含む、粉碎した、および未粉碎の組成物に関する詳細を下記の表1に示してある。

【 0 1 6 7 】

【表 1】

ナスタチン濃度	表面安定剤および濃度	平均粒径 (nm)	効力 (USP U/ml)	MIC
2% (Sigma)	1% ポリ(Lys, Trp) <sup>1</sup>	129	101,200	1:10,000
5% (Sigma)	N/A – 未粉碎	N/A	253,000	1:10,000
4% (Paddock)	N/A – 未粉碎	N/A	253,000	1:100,000

10

<sup>1</sup>ポリ(リジン、トリプトファン)は、陽イオン性ランダム・コ-ポリアミノ酸である。

ナノ粒子試料は、セラミックYTZ粉碎媒質で26時間粉碎した球であった。

【 0 1 6 8 】

粉碎したナスタチン/ペプチド組成物および2つの未粉碎試料の最小阻止濃度(MIC)を鷲口瘡カンジダ(*C.albicans*)の培養で決定した。本明細書で報告したMICは、鷲口瘡カンジダの増殖を阻害する培養液中の製剤の最大希釈である。表1(上記の)に示したように、粉碎したナスタチン/ペプチド組成物は、何らMICに有意差を示さなかったが、驚くべきことに、少なくとも1つの未粉碎ナスタチン試料よりも活性であった。これらのデータにより、粉碎過程ではナスタチンの活性を減少させないことが確認される。

20

【 0 1 6 9 】

#### 実施例4

本実施例の目的は、ペプチド表面安定剤を利用して、利尿剤(化合物A)の組成物を調製することである。利尿剤は、心臓または肝疾患を含む種々の医学的問題によって生じる膨張および流体保持力を減少させるために使用することができる。これらは、また高血圧を治療するためにも使用される。

30

【 0 1 7 0 】

2% (w/w) 化合物Aおよびペプチド表面安定剤としての1% (w/w) ポリ(リジン、トリプトファン)4:1臭化水素酸塩の水溶液のスラリーを、0.8mmのイットリウム安定化セラミック媒質の存在下において、低エネルギー・ミル中の水性環境において3日間粉碎した。

【 0 1 7 1 】

生じる化合物Aの粒径分析は、Horiba LA910粒径分析器(Horiba Instruments, Irvine, CA)および希釈剤として水を使用してレーザー光回折を経て行った。粉碎した化合物A分散の平均粒径は、99nmであり、138nmのD90であった。組成物は、安定であった。

【 0 1 7 2 】

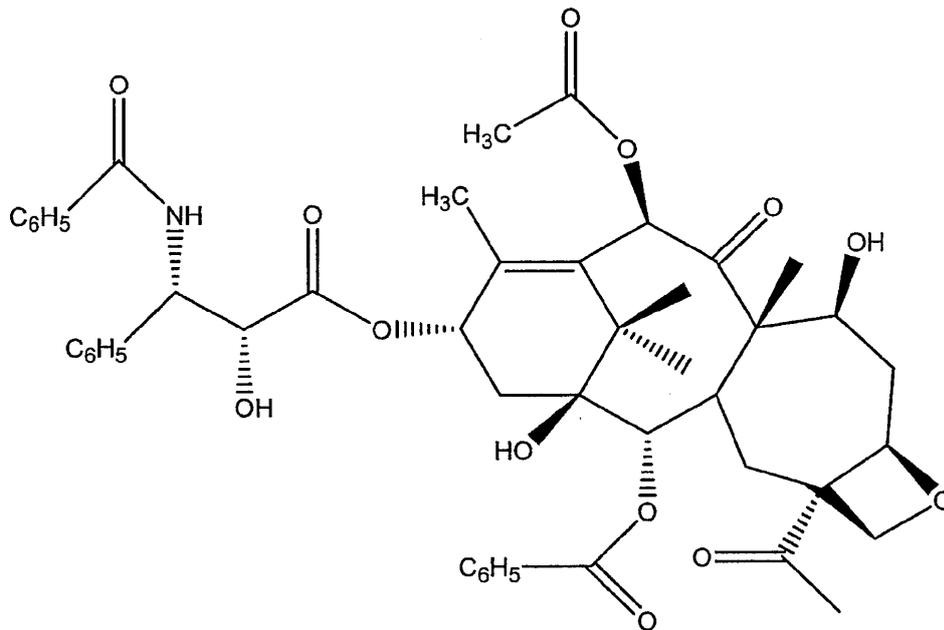
40

#### 実施例5

本実施例の目的は、ペプチド表面安定剤を利用して、パクリタキセルのナノ粒子組成物調製することである。パクリタキセルは、抗腫瘍薬と呼ばれる医薬群に属する。これは、卵巣癌、乳癌、肺癌の一定の型、皮膚癌、および粘膜癌を治療するために使用され、後天性免疫不全症候群(AIDS)の患者ではより一般的に見いだされる。また、その他の種類の癌を治療するために使用してもよい。

【 0 1 7 3 】

パクリタキセルは、以下の化学構造を有する：



10

## 【 0 1 7 4 】

2% (w/w) バクリタキセルおよびペプチド表面安定剤としての1% (w/w) ポリ(リジン、トリプトファン)4 : 1臭化水素酸塩水溶液のスラリーを、0.8mmのイットリウム安定化セラミック媒質の存在下において、低エネルギー・ミル中の水性環境において3日間粉碎した。

20

## 【 0 1 7 5 】

生じるバクリタキセルの粒径分析は、Horiba LA910粒径分析器(Horiba Instruments, Irvine, CA)および希釈剤として水を使用してレーザー光回折を経て行った。粉碎したバクリタキセル分散の平均粒径は、139nmであり、185nmのD90であった。組成物は、安定であった。

## 【 0 1 7 6 】

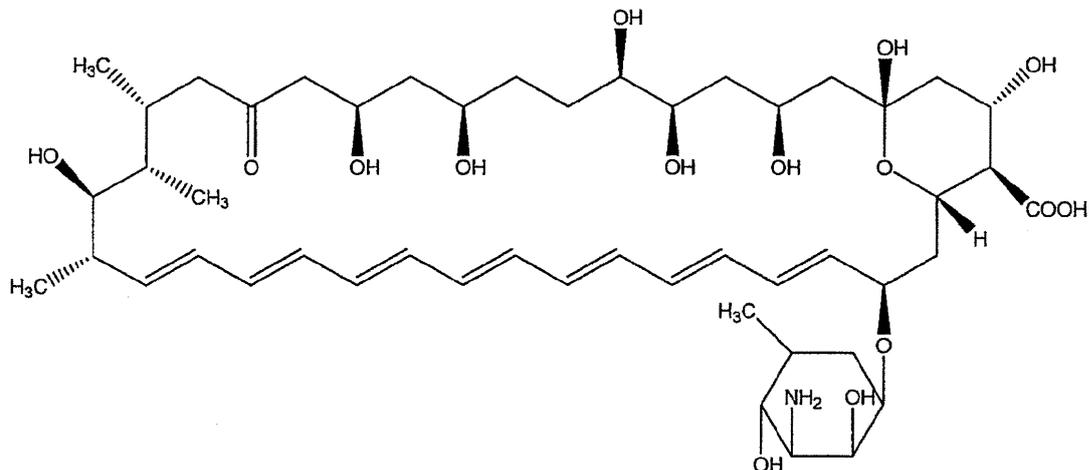
実施例6

本実施例の目的は、ペプチド表面安定剤を利用して、アンホテリシンBのナノ粒子組成物を調製することであった。アンホテリシンBは、難水溶性である抗真菌剤である。局所的には、皮膚酵母感染を治療するためにこれが使用され；静脈内には、種々の生命を脅かす真菌感染を治療するために使用される。

30

## 【 0 1 7 7 】

アンホテリシンBは、以下の化学構造を有する：



40

## 【 0 1 7 8 】

50

この実験では、アンホテリシンBは、ペプチド表面安定剤としてポリ(Lys、Trp)4：1臭化水素酸塩と共に粉碎した。アンホテリシンB(Sigma)水溶液の2% (w/w)スラリーは、1% (w/w)ポリ(Lys、Trp)(Sigma)で調製した。組成物を0.8mmのセラミックYTZ粉碎媒質で24時間球粉碎した。生じるアンホテリシンB分散の粒径は、Horiba LA-910粒度分布アナライザーでの静電気レーザー光散乱によって特徴づけた。結果は、下記の表2に示してある。

【0179】

【表2】

薬物および濃度	表面安定剤 および濃度	平均粒径 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
2% アンホテリシンB	1% ポリ(Lys, Trp)	121	96	230

10

【0180】

これらの結果は、アンホテリシンB分散を、ランダムコポリペプチド・ポリ(Lys、Trp)4：1臭化水素酸塩などのペプチド表面安定剤によって首尾よく安定化することができることを証明する。

【0181】

本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく、本発明の方法および組成において様々な改変および変化を加えうることは、当業者には明らかである。したがって、添付の特許請求の範囲およびそれと同等のものとの範囲内で提供される、本発明の改変および変化は、

20

【図面の簡単な説明】

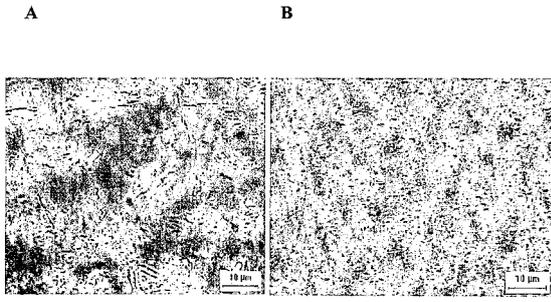
【0182】

【図1】 粉碎前(図1A)および後(図1B)のナスタチン結晶の代表的顕微鏡写真を示す。

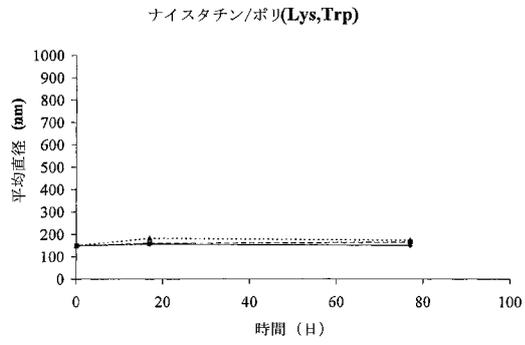
【図2】 表面安定剤としてペプチドポリ(リジン、トリプトファン)4：1臭化水素酸塩を含むナノ粒子ナスタチン組成物について、5 (実線)、25 (破線)、および40 (点線)におけるある期間にわたる粒径安定性のモニター結果を示す。

【図3】 陰イオン性粒子(図3A)および陽イオン性粒子(図3B)での細胞の代表的顕微鏡写真を示す。

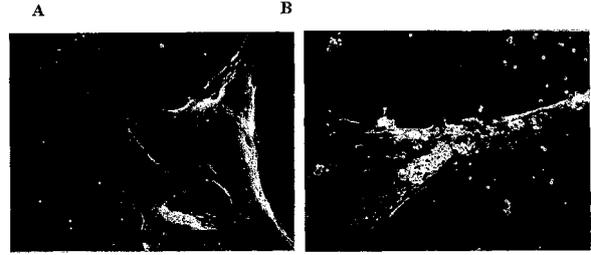
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/337 (2006.01)		A 6 1 K 31/337	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 2 3 L 1/30 (2006.01)		A 2 3 L 1/30	A
		A 2 3 L 1/30	B
		A 2 3 L 1/30	Z

(72)発明者 リバーシッジ エレーヌ メリスコ  
 アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 ウェスト チェスター コルウィン テラス 258

審査官 辰己 雅夫

(56)参考文献 国際公開第03/066021(WO, A1)  
 国際公開第03/080027(WO, A1)  
 国際公開第03/086354(WO, A1)  
 国際公開第03/080024(WO, A1)  
 特表2005-529911(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)  
 A61K 9/00- 9/72  
 A61K47/00-47/48  
 CA/REGISTRY(STN)