

【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】令和5年5月29日(2023.5.29)

【国際公開番号】WO2020/234448

【公表番号】特表2022-533463(P2022-533463A)

【公表日】令和4年7月22日(2022.7.22)

【年通号数】公開公報(特許)2022-133

【出願番号】特願2021-569958(P2021-569958)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/14(2006.01)

A 6 1 K 31/4166(2006.01)

A 6 1 P 13/08(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 47/10(2017.01)

A 6 1 K 47/14(2017.01)

A 6 1 K 47/22(2006.01)

A 6 1 K 47/20(2006.01)

A 6 1 K 47/32(2006.01)

A 6 1 K 47/38(2006.01)

A 6 1 K 9/20(2006.01)

A 6 1 K 9/48(2006.01)

A 6 1 K 9/16(2006.01)

A 6 1 K 9/10(2006.01)

A 6 1 K 47/28(2006.01)

A 6 1 K 47/12(2006.01)

A 6 1 K 47/26(2006.01)

A 6 1 K 47/34(2017.01)

【F I】

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 31/4166

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/20

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/34

【手続補正書】

【提出日】令和5年5月19日(2023.5.19)

10

20

30

40

50

【 手 続 補 正 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 2 0 8

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 2 0 8 】

このように、実施例 9 - 1 ~ 9 - 4 は、優れた粒子径を示し、懸濁液から F a S S I F へ高度に分散する。

また本発明は以下の項目を含む。

[項 目 1]

エンザルタミドを含有するナノ粒子。

[項 目 2]

前記エンザルタミドが少なくとも 10%、好ましくは少なくとも 20%、より好ましくは少なくとも 30% の結晶化度を有する、項目 1 に記載のナノ粒子。

[項 目 3]

前記エンザルタミドが少なくとも 40%、好ましくは少なくとも 50%、より好ましくは少なくとも 60% の結晶化度を有する、項目 2 に記載のナノ粒子。

[項 目 4]

エンザルタミドが少なくとも 70%、好ましくは少なくとも 80%、より好ましくは少なくとも 90%、特に少なくとも 95% の結晶化度を有する、項目 3 に記載のナノ粒子

[項 目 5]

エンザルタミドが前記ナノ粒子に含まれる唯一の薬理的に有効な成分である、先行項目のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項 目 6]

I S O 2 2 4 1 2 : 2 0 0 8 粒子径分析 - 動的光散乱に従って決定される、1000 nm 以下、好ましくは 900 nm 以下、より好ましくは 800 nm 以下の z 平均粒子径 D_z を有する、先行項目のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項 目 7]

200 ± 150 nm、または 200 ± 100 nm、または 200 ± 50 nm；または 300 ± 150 nm、または 300 ± 100 nm、または 300 ± 50 nm；または 400 ± 150 nm、または 400 ± 100 nm、または 400 ± 50 nm；または 500 ± 150 nm、または 500 ± 100 nm、または 500 ± 50 nm；または 600 ± 150 nm、または 600 ± 100 nm、または 600 ± 50 nm；または 700 ± 150 nm、または 700 ± 100 nm、または 700 ± 50 nm；または 800 ± 150 nm、または 800 ± 100 nm、または 800 ± 50 nm；または 900 ± 150 nm、または 900 ± 100 nm、または 900 ± 50 nm の範囲内の z 平均粒子径 D_z を有する、先行項目のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項 目 8]

850 ± 150 nm、または 850 ± 100 nm、または 850 ± 50 nm の範囲内の z 平均粒子径 D_z を有する、項目 7 に記載のナノ粒子。

[項 目 9]

700 nm 以下、好ましくは 600 nm 以下、より好ましくは 500 nm 以下；または 400 nm 以下、好ましくは 300 nm 以下、より好ましくは 200 nm 以下；または 150 nm 以下、好ましくは 125 nm 以下、より好ましくは 100 nm 以下の z 平均粒子径 D_z を有する、先行項目のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項 目 1 0]

界面活性剤とポリマーとからなる群から互いに独立して選択される、1 種以上の医薬賦形剤をさらに含む、先行項目のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項 目 1 1]

10

20

30

40

50

前記ナノ粒子に含まれる全ての医薬賦形剤の総含有量が、それぞれの場合において、前記ナノ粒子の総重量に対して90重量%以下、好ましくは85重量%以下、より好ましくは80重量%以下である、項目10に記載のナノ粒子。

[項目12]

前記ナノ粒子に含まれる全ての医薬賦形剤の総含有量が、それぞれの場合において、前記ナノ粒子の総重量に対して75重量%以下、好ましくは70重量%以下、より好ましくは65重量%以下である、項目11に記載のナノ粒子。

[項目13]

前記ナノ粒子に含まれる全ての医薬賦形剤の総含有量が、それぞれの場合において、前記ナノ粒子の総重量に対して60重量%以下、好ましくは55重量%以下、より好ましくは50重量%以下である、項目12に記載のナノ粒子。

10

[項目14]

1種以上の界面活性剤を含有する、項目10～13のいずれか1項に記載のナノ粒子。

[項目15]

前記ナノ粒子に含まれる前記1種以上の界面活性剤の総含有量が、それぞれの場合において、前記ナノ粒子の総重量に対して20重量%以下、好ましくは15重量%以下、より好ましくは10重量%以下である、項目14に記載のナノ粒子。

[項目16]

前記ナノ粒子に含まれる前記1種以上の界面活性剤の総含有量が、それぞれの場合において、前記ナノ粒子の総重量に対して7.5重量%以下、好ましくは5.0重量%以下、より好ましくは2.5重量%以下である、項目15に記載のナノ粒子。

20

[項目17]

前記ナノ粒子に含まれる前記1種以上の界面活性剤の総含有量が、それぞれの場合において、前記ナノ粒子の総重量に対して1.5重量%以下、好ましくは1.0重量%以下、より好ましくは0.5重量%以下である、項目16に記載のナノ粒子。

[項目18]

前記1種以上の界面活性剤が、少なくとも10、好ましくは少なくとも15、より好ましくは少なくとも20のHLB値を有する界面活性剤を含むか、または本質的にそれからなる、項目14～17のいずれか1項に記載のナノ粒子。

[項目19]

前記1種以上の界面活性剤が、少なくとも25、好ましくは少なくとも30、より好ましくは少なくとも32のHLB値を有する界面活性剤を含むか、または本質的にそれからなる、項目18に記載のナノ粒子。

30

[項目20]

前記1種以上の界面活性剤が、少なくとも34、好ましくは少なくとも36、より好ましくは少なくとも38のHLB値を有する界面活性剤を含むか、または本質的にそれからなる、項目19に記載のナノ粒子。

[項目21]

前記1種以上の界面活性剤が非イオン性界面活性剤を含むか、または本質的にそれからなる、項目14～20のいずれかに1項に記載のナノ粒子。

40

[項目22]

前記非イオン性界面活性剤が、

- 直鎖または分岐鎖脂肪族アルコール；好ましくは、セチルアルコール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、オクチルドデカノール、または2-ヘキシルデカン-1-オールから選択されるもの；

- ステロール；好ましくはコレステロール；

- ラノリンアルコール；

- 多価アルコールの部分脂肪酸エステル、例えばグリセロール脂肪酸モノエステルまたはグリセロール脂肪酸ジエステル；好ましくは、グリセロールベヘネート、グリセロールジベヘネート、グリセロールジステアレート、グリセロールモノカプリレート、グリセロ

50

ールモノリノレート、グリセロールモノオレエート、グリセロールモノステアレート、エチレングリコールモノパルミトステアレート、エチレングリコールステアレート、ジエチレングリコールパルミトステアレート、ジエチレングリコールステアレート、プロピレングリコールジカプリロカプレート、プロピレングリコールジラウレート、プロピレングリコールモノカプリレート、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールモノパルミトステアレート、プロピレングリコールモノステアレート、ペンタエリスリトールモノステアレート、超グリセリン化完全水素添加ナタネ油；

- ソルビタンの部分脂肪酸エステル；好ましくは、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタントリステアレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタントリオレエートから
選択されるもの；

10

- ポリオキシエチレンソルビタンの部分脂肪酸エステル（ポリオキシエチレン - ソルビタン - 脂肪酸エステル）、例えばポリオキシエチレンソルビタンの脂肪酸モノエステル、ポリオキシエチレンソルビタンの脂肪酸ジエステル、またはポリオキシエチレンソルビタンの脂肪酸トリエステル；例えばモノラウリル、トリラウリル、パルミチル、ステアリル、及びオレイルエステルなど；好ましくは、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン（4）ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン（20）ソルビタントリステアレート、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン（5）ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン（20）ソルビタントリオレエートから
選択されるもの；

20

- ポリオキシエチレングリセロール脂肪酸エステル、例えばグリセロールのモノエステル、ジエステル、及びトリエステルと、分子量が200～4000g/molの範囲内にあるマクロゴールのジエステル及びモノエステルとの混合物；好ましくは、マクロゴールグリセロールカプリロカプレート、マクロゴールグリセロールラウレート、マクロゴールグリセロールココエート、マクロゴールグリセロールリノレート、マクロゴール - 20 - グリセロールモノステアレート、マクロゴール - 6 - グリセロールカプリロカプレート、マクロゴールグリセロールオレエート、マクロゴールグリセロールステアレート、マクロゴールグリセロールヒドロキシステアレート、マクロゴールグリセロールリジノレートから
選択されるもの；

30

- ポリオキシエチレン脂肪酸エステル；好ましくはマクロゴールオレエート、マクロゴールステアレート、マクロゴール - 15 - ヒドロキシステアレート、12 - ヒドロキシステアリン酸のポリオキシエチレンエステルから
選択されるもの；

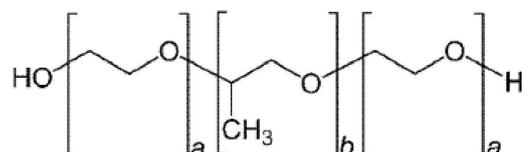
- ポリオキシエチレンの脂肪族アルコールエーテル；好ましくは、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル、ラウロマクロゴール400、マクロゴールオレイルエーテル、マクロゴールステアリルエーテルから
選択されるもの；

- Cremonophor（登録商標）として商品化されているものなどの、天然または水素化ヒマシ油とエチレンオキsidとの反応生成物；

40

- ポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンブロックコポリマー（ポロキサマー）；好ましくは下記一般式によるもの；

【化4】



（式中、aは、独立して2～130、好ましくは90～110の範囲内の整数であり、bは、15～67、好ましくは46～66の範囲内の整数である）；

50

- ポリグリコライズドグリセリド；好ましくはGelucire（登録商標）、Labrasol（登録商標）として商品化されているものから選択されるもの；
 - スクロースの脂肪酸エステル；好ましくは、スクロースジステアレート、スクロースジオレエート、スクロースジパルミテート、スクロースモノステアレート、スクロースモノパルミテート、スクロースモノオレエート、スクロースモノミリステート、スクロースモノ（molo）ラウレートから選択されるもの；
 - ポリグリセロールの脂肪酸エステル；好ましくはポリグリセロールオレエートポリグリセロールジオレエート、ポリグリセロールポリ-12-ヒドロキシステアレート、トリグリセロールジイソステアレートから選択されるもの；ならびに
 - D-α-トコフェニルスクシネートのポリオキシエチレンエステル；好ましくはD-α-トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート；
- からなる群から選択される、項目21に記載のナノ粒子。

10

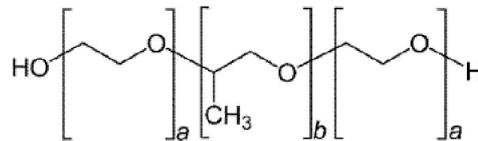
[項目23]

前記非イオン性界面活性剤が、D-α-トコフェニルスクシネートのポリオキシエチレンエステル；好ましくはD-α-トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネートである、項目22に記載のナノ粒子。

[項目24]

前記非イオン性界面活性剤が、ポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンブロックコポリマー（ポロキサマー）であり；好ましくは次の一般式によるもの；

【化5】



20

（式中、aは、独立して2～130、好ましくは90～110の範囲内の整数、より好ましくは約101であり；bは、15～67、好ましくは46～66の範囲内の整数、より好ましくは約56である）であり；好ましくはポロキサマー407である、項目22に記載のナノ粒子。

[項目25]

前記1種以上の界面活性剤がアニオン性界面活性剤を含むか、または本質的にそれからなる、項目14～20のいずれか1項に記載のナノ粒子。

30

[項目26]

前記アニオン性界面活性剤が、

- アルキル硫酸塩；好ましくは、ラウリル硫酸ナトリウム（ドデシル硫酸ナトリウム）、セチル硫酸ナトリウム、セチルステアリル硫酸ナトリウム、ステアリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム（ドクサートナトリウム）；及びこれらの対応するカリウム塩またはカルシウム塩から選択されるもの；
 - 脂肪酸塩；好ましくはステアリン酸塩、オレイン酸塩から選択されるもの；
 - コール酸の塩；好ましくはデオキシコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、及び対応するカリウム塩またはアンモニウム塩から選択されるもの；特に好ましくはデオキシコール酸ナトリウム；
- からなる群から選択される、項目25に記載のナノ粒子。

40

[項目27]

前記アニオン性界面活性剤がアルキル硫酸塩であり；好ましくは、一般式 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{O}-\text{SO}_3^- \text{M}^+$ のもの（式中、nは8～30、好ましくは10～24、より好ましくは12～18の整数であり；Mは、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、 $1/2 \text{Mg}^{2+}$ 、及び $1/2 \text{Ca}^{2+}$ から選択される）であり；好ましくはドデシル硫酸ナトリウムである、項目25に記載のナノ粒子。

[項目28]

50

前記アニオン性界面活性剤がドデシル硫酸ナトリウムである、項目 27 に記載のナノ粒子。

[項目 29]

1 種以上のポリマーを含有する、項目 10 ~ 28 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項目 30]

前記ナノ粒子に含まれる前記 1 種以上のポリマーの総含有量が、それぞれの場合において、前記ナノ粒子の総重量に対して 45 重量% 以下、好ましくは 40 重量% 以下、より好ましくは 35 重量% 以下である、項目 29 に記載のナノ粒子。

[項目 31]

前記ナノ粒子に含まれる前記 1 種以上のポリマーの総含有量が、それぞれの場合において、前記ナノ粒子の総重量に対して 30 重量% 以下、好ましくは 25 重量% 以下、より好ましくは 20 重量% 以下である、項目 30 に記載のナノ粒子。

10

[項目 32]

前記ナノ粒子に含まれる前記 1 種以上のポリマーの総含有量が、それぞれの場合において、前記ナノ粒子の総重量に対して 15 重量% 以下、好ましくは 10 重量% 以下、より好ましくは 5.0 重量% 以下である、項目 31 に記載のナノ粒子。

[項目 33]

前記ナノ粒子に含まれる前記 1 種以上のポリマーの総含有量が、それぞれの場合において、前記ナノ粒子の総重量に対して少なくとも 1.0 重量%、好ましくは少なくとも 2.5 重量%、より好ましくは少なくとも 5.0 重量% である、項目 29 ~ 32 のいずれか 1

20

[項目 34]

前記ナノ粒子に含まれる前記 1 種以上のポリマーの総含有量が、それぞれの場合において、前記ナノ粒子の総重量に対して少なくとも 7.5 重量%、好ましくは少なくとも 10 重量%、より好ましくは少なくとも 12.5 重量% である、項目 33 に記載のナノ粒子。

[項目 35]

前記ナノ粒子に含まれる前記 1 種以上のポリマーの総含有量が、それぞれの場合において、前記ナノ粒子の総重量に対して少なくとも 15 重量%、好ましくは少なくとも 17.5 重量%、より好ましくは少なくとも 20 重量% である、項目 34 に記載のナノ粒子。

[項目 36]

前記 1 種以上のポリマーが、以下からなる群から選択されるポリマーを含むか、または本質的にこれからなる、項目 29 ~ 35 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子：

- 中性の非セルロース系ポリマー；好ましくは、非加水分解（酢酸ビニル）形態の繰り返し単位の少なくとも一部を有する、ヒドロキシル、アルキルアシルオキシ、及び環状アミドポリビニルアルコールの置換基を有するビニルポリマー及びコポリマーから選択されるもの；ポリビニルアルコールポリ酢酸ビニルコポリマー；ポリビニルピロリドン；ポリビニルピロリドン酢酸ビニル；及びポリエチレンポリビニルアルコールコポリマー；

- イオン化可能な非セルロース系ポリマー；好ましくは、カルボン酸官能化ビニルポリマー；好ましくは、カルボン酸官能化ポリメタクリレート及びカルボン酸官能化ポリアクリレートから選択されるもの；アミン官能化ポリアクリレート及びポリメタクリレート；タンパク質；ならびにカルボン酸官能化デンプン；

40

- 両親媒性非セルロース系ポリマー；好ましくは、ポリエチレングリコール、ポリビニルカプロラクタム、及びポリ酢酸ビニルのアクリレート及びメタクリレートコポリマーならびにグラフトコポリマーから選択されるもの；

- 少なくとも 1 つのエステル結合及び/またはエーテル結合置換基を有する中性セルロース系ポリマー；好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースアセテート、及びヒドロキシエチルエチルセルロースから選択されるもの；

50

- 少なくとも1つのエステル結合及び/またはエーテル結合置換基を有するイオン化可能なセルロース系ポリマー；好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシエチルメチルセルローススクシネート、ヒドロキシエチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシエチルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシエチルメチルセルロースアセテートフタレート、カルボキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、メチルセルロースアセテートフタレート、エチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネートフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースブチレートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、メチルセルロースアセテートトリメリテート、エチルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートトリメリテートスクシネート、セルロースプロピオネートトリメリテート、セルロースブチレートトリメリテート、セルロースアセテートテレフタレート、セルロースアセテートイソフタレート、セルロースアセテートピリジンジカルボキシレート、サリチル酸セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルサリチル酸セルロースアセテート、エチル安息香酸セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルエチル安息香酸セルロースアセテート、エチルフタル酸セルロースアセテート、エチルニコチン酸セルロースアセテート、及びエチルピコリン酸セルロースアセテートから選択されるもの；ならびに

10

- 各糖繰り返し単位に存在する3つのヒドロキシル置換基のいずれかまたは全てにおいてセルロースを少なくとも1つの疎水性置換基で置換することによって得られる両親媒性セルロース系ポリマー（前記疎水性置換基は、好ましくは、エーテル結合アルキル基及びエステル結合アルキル基、エーテル結合及び/またはエステル結合アリール基、ならびにフェニレートから選択され；疎水性置換基に加えて、少なくとも1つの親水性置換基も存在していてもよく；前記親水性置換基は、好ましくは、エーテル結合またはエステル結合非イオン化可能基、好ましくはヒドロキシアルキル置換基、アルキルエーテル基、カルボン酸、チオカルボン酸、置換フェノキシ基、アミン、ホスフェート、またはスルホネートから選択される）。

20

30

[項目37]

前記1種以上のポリマーが、ポリビニルピロリドン（PVP）を含むか、または本質的にそれからなる、項目36に記載のナノ粒子。

[項目38]

前記1種以上のポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を含むか、または本質的にそれからなる、項目36に記載のナノ粒子。

[項目39]

前記1種以上のポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMC-AS）を含むか、または本質的にそれからなる、項目36に記載のナノ粒子。

40

[項目40]

前記1種以上のポリマーが、ポリエチレングリコールと、ポリ酢酸ビニルと、ポリビニルカプロラクタムとに基づくグラフトコポリマー（PVAc-PVCap-PEG）を含むか、または本質的にそれからなる、項目36に記載のナノ粒子。

[項目41]

ポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンブロックコポリマー、好ましくは項目24に記載のポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンブロックコポリマーを、D- -ト

50

コフェリルスクシネートのポリオキシエチレンエステル、好ましくはD - - トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネートとの組み合わせで含む、先行項目のいずれか1項に記載のナノ粒子。

[項目 4 2]

ポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンブロックコポリマー、好ましくは項目 2 4 に記載のポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンブロックコポリマーを、ポリエチレングリコールと、ポリ酢酸ビニルと、ポリビニルカプロラクタムとに基づくグラフトコポリマー (P V A c - P V C a p - P E G) との組み合わせで含む、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項目 4 3]

ポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンブロックコポリマー、好ましくは項目 2 4 に記載のポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンブロックコポリマーを、ポリビニルピロリドン (P V P) との組み合わせで含む、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項目 4 4]

ポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンブロックコポリマー、好ましくは項目 2 4 に記載のポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンブロックコポリマーを、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) との組み合わせで含む、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項目 4 5]

ポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンブロックコポリマー、好ましくは項目 2 4 に記載のポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンブロックコポリマーを、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (H P M C - A S) との組み合わせで含む、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項目 4 6]

アルキル硫酸塩、好ましくは項目 2 7 に記載のアルキル硫酸塩を、D - - トコフェリルスクシネートのポリオキシエチレンエステル、好ましくはD - - トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネートとの組み合わせで含む、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項目 4 7]

アルキル硫酸塩、好ましくは項目 2 7 に記載のアルキル硫酸塩を、ポリエチレングリコールと、ポリ酢酸ビニルと、ポリビニルカプロラクタムとに基づくグラフトコポリマー (P V A c - P V C a p - P E G) との組み合わせで含む、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項目 4 8]

アルキル硫酸塩、好ましくは項目 2 7 に記載のアルキル硫酸塩を、ポリビニルピロリドン (P V P) との組み合わせで含む、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項目 4 9]

アルキル硫酸塩、好ましくは項目 2 7 に記載のアルキル硫酸塩を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) との組み合わせで含む、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項目 5 0]

アルキル硫酸塩、好ましくは項目 2 7 に記載のアルキル硫酸塩を、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (H P M C - A S) との組み合わせで含む、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項目 5 1]

D - - トコフェリルスクシネートのポリオキシエチレンエステル、好ましくは項目 2 3 に記載のD - - トコフェリルスクシネートのポリオキシエチレンエステルを、ポリビニルピロリドン (P V P) との組み合わせで含む、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

10

20

30

40

50

[項目 5 2]

D - - トコフェリルスクシネートのポリオキシエチレンエステル、好ましくは項目 2 3 に記載の D - - トコフェリルスクシネートのポリオキシエチレンエステルを、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) との組み合わせで含む、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

[項目 5 3]

D - - トコフェリルスクシネートのポリオキシエチレンエステル、好ましくは項目 2 3 に記載の D - - トコフェリルスクシネートのポリオキシエチレンエステルを、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (H P M C - A S) との組み合わせで含む、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

10

[項目 5 4]

液体からナノ粒子の析出を要する、先行項目のいずれか 1 項に記載のナノ粒子の調製方法。

[項目 5 5]

(i)

(a) エンザルタミドの溶液を、任意選択的には 1 種以上の医薬賦形剤と共に、第 1 の液体中で準備する工程；

(b) 任意選択的に溶解形態の 1 種以上の医薬賦形剤を含有する第 2 の液体を準備する工程；ならびに

(c) 前記第 1 の液体と前記第 2 の液体とを接触させ、それにより、前記第 1 の液体と前記第 2 の液体との混合物と、析出ナノ粒子とを含有する第 3 の液体を得る工程；

20

を含む；または

(i i)

(A) 好ましくは医薬賦形剤を含まない、第 1 の液体中のエンザルタミドの溶液を準備する工程；

(B) 医薬賦形剤を含まない第 2 の液体を準備する工程；

(C) 前記第 1 の液体と前記第 2 の液体とを接触させ、それにより、前記第 1 の液体と前記第 2 の液体との混合物と、析出ナノ粒子とを含有する第 3 の液体を得る工程；

(D) 溶解した形態の 1 種以上の医薬賦形剤を含む第 4 の液体を準備する工程；及び

(E) 前記第 3 の液体と前記第 4 の液体とを接触させ、それにより、前記第 3 の液体と前記第 4 の液体との混合物と、1 種以上の医薬賦形剤でコーティングされた析出したコーティングされたナノ粒子とを含有する第 5 の液体を得る工程；

30

を含む；項目 5 4 に記載の方法。

[項目 5 6]

工程 (a) または (D) で準備される前記溶液が、項目 1 8 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の界面活性剤及び / または項目 3 6 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のポリマーを含む、項目 5 5 に記載の方法。

[項目 5 7]

工程 (b) で準備される前記第 2 の液体または工程 (D) で準備される前記第 4 の液体が、項目 1 8 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の界面活性剤及び / または項目 3 6 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のポリマーを含む、項目 5 5 または 5 6 に記載の方法。

40

[項目 5 8]

工程 (c) で得られた前記析出ナノ粒子または工程 (E) で得られた前記析出したコーティングされたナノ粒子に含まれる前記エンザルタミドの量が、それぞれの場合において、工程 (a) で準備された前記溶液に含まれていたエンザルタミドの量の少なくとも 8 2 重量 %、好ましくは少なくとも 8 4 重量 %、より好ましくは少なくとも 8 6 重量 % である、項目 5 5 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 5 9]

工程 (c) で得られた前記析出ナノ粒子または工程 (E) で得られた前記析出したコーティングされたナノ粒子に含まれる前記エンザルタミドの量が、それぞれの場合において

50

、工程（a）で準備された前記溶液に含まれていたエンザルタミドの量の少なくとも 88 重量%、好ましくは少なくとも 90 重量%、より好ましくは少なくとも 92 重量%である
、項目 58 に記載の方法。

[項目 60]

工程（c）で得られた前記析出ナノ粒子または工程（E）で得られた前記析出したコーティングされたナノ粒子に含まれる前記エンザルタミドの量が、それぞれの場合において、工程（a）で準備された前記溶液に含まれていたエンザルタミドの量の少なくとも 94 重量%、好ましくは少なくとも 96 重量%、より好ましくは少なくとも 98 重量%である
、項目 59 に記載の方法。

[項目 61]

前記第 1 の液体及び前記第 2 の液体が、規定の圧力及び流量で互いに衝突する噴流として混合されることで、ナノ粒子が形成される過程で即時に析出または共沈を生じさせ；任意選択的には、前記第 3 の液体及び前記第 4 の液体が、規定の圧力及び流量で互いに衝突する噴流として混合されることで、前記第 4 の液体に含まれる 1 種以上の賦形剤の即時の析出または共沈によって前記第 3 の液体に含まれる前記ナノ粒子のコーティングが行われる、項目 55 ~ 60 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 62]

前記ナノ粒子の粒子径が、
- 前記第 1 の液体と前記第 2 の液体とが接触する温度、及び任意選択的には前記第 3 の液体と前記第 4 の液体とが接触する温度；ならびに / または
- 前記第 1 の液体と前記第 2 の液体の流量、及び任意選択的には前記第 3 の液体と前記第 4 の液体の流量；ならびに / または
- 前記第 1 の液体と前記第 2 の液体とが接触するマイクロジェットリアクターのリアクター空間に供給されるガスの圧力、及び任意選択的には前記第 3 の液体と前記第 4 の液体とが接触するマイクロジェットリアクターのリアクター空間に供給されるガスの圧力；ならびに / または
- それぞれの前記溶媒及び貧溶媒中の個々の化合物の濃度；
によって制御される、項目 55 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 63]

（i）前記第 1 の液体が、アセトン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、及びアセトニトリルからなる群から選択される溶媒、好ましくはテトラヒドロフランもしくはアセトンを含む；ならびに / もしくは前記第 2 の液体が水を含む；または

（i i）前記第 1 の液体が氷酢酸を含む；及び / または前記第 2 の液体が水性塩基を含むか、または本質的にこれらからなる；好ましくは前記第 2 の液体が、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、もしくはアンモニア水溶液と、それぞれの場合で任意選択的に存在していてもよい医薬賦形剤とを含むか、または本質的にこれらからなる；
項目 55 ~ 62 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 64]

前記第 1 の液体がエンザルタミドの溶媒を含み、前記第 2 の液体がエンザルタミドの貧溶媒を含み、工程（c）または（C）における前記第 1 の液体と前記第 2 の液体との前記接触により、マイクロジェットリアクター技術を用いる貧溶媒に対する制御された析出によって前記ナノ粒子が生成される、項目 55 ~ 63 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 65]

工程（a）または（A）において、エンタルザミドが非塩形態で用いられる、項目 55 ~ 64 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 66]

マイクロジェットリアクターにより行われる、項目 54 ~ 65 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 67]

10

20

30

40

50

項目 5 4 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載の方法により得られるナノ粒子。

[項目 6 8]

項目 1 ~ 5 3 または 6 7 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子と 1 種以上の医薬賦形剤とを含有する医薬組成物。

[項目 6 9]

前記 1 種以上の医薬賦形剤が、前記ナノ粒子が分散されているマトリックスを形成する、項目 6 8 に記載の医薬組成物。

[項目 7 0]

前記医薬賦形剤が、充填剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動促進剤、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、項目 6 8 または 6 9 に記載の医薬組成物。

10

[項目 7 1]

前記エンザルタミドの重量含有量が、それぞれの場合において、前記医薬組成物の総重量に対して少なくとも 1 . 0 重量%、好ましくは少なくとも 2 . 5 重量%、より好ましくは少なくとも 5 . 0 重量%である、項目 6 8 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[項目 7 2]

前記エンザルタミドの重量含有量が、それぞれの場合において、前記医薬組成物の総重量に対して少なくとも 1 0 重量%、好ましくは少なくとも 1 5 重量%、より好ましくは少なくとも 2 0 重量%、さらに好ましくは少なくとも 2 5 重量%、さらに好ましくは少なくとも 3 0 重量%、さらに好ましくは少なくとも 3 5 重量%、さらに好ましくは少なくとも 4 0 重量%、最も好ましくは少なくとも 4 5 重量%、特には少なくとも 5 0 重量%である、項目 7 1 に記載の医薬組成物。

20

[項目 7 3]

項目 1 ~ 5 3 もしくは 6 7 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子または項目 6 9 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を含む医薬剤形。

[項目 7 4]

錠剤、ミクロ錠剤、カプセル、粉末、顆粒、懸濁剤、乳剤から選択される、項目 7 3 に記載の医薬剤形。

[項目 7 5]

錠剤である、項目 7 3 または 7 4 に記載の医薬剤形。

30

[項目 7 6]

前記錠剤が湿式造粒されたものである、項目 7 5 に記載の医薬剤形。

[項目 7 7]

前記湿式造粒が、水ならびに、アセトン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、及びアセトニトリルからなる群から選択され、好ましくはテトラヒドロフランまたはアセトンである溶媒、を含む液体を要する、項目 7 6 に記載の医薬剤形。

[項目 7 8]

フィルムコートされたものである、項目 7 5 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

[項目 7 9]

1 0 0 0 m g 以下、好ましくは 9 5 0 m g 以下、より好ましくは 9 0 0 m g 以下、さらに好ましくは 8 5 0 m g 以下、さらに好ましくは 8 0 0 m g 以下、さらに好ましくは 7 5 0 m g 以下、最も好ましくは 7 0 0 m g 以下、特には 6 5 0 m g 以下の総重量を有する、項目 7 3 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

40

[項目 8 0]

それぞれの場合において、エンザルタミドの非塩形態の重量当量として表される、 $3 0 \pm 1 5 m g$ 、または $4 0 \pm 2 0 m g$ 、または $6 0 \pm 3 0 m g$ 、または $8 0 \pm 4 0 m g$ 、または $1 2 0 \pm 6 0 m g$ 、または $1 5 0 \pm 7 5 m g$ 、または $1 6 0 \pm 8 0 m g$ 、または $2 0 0 \pm 8 0 m g$ 、または $2 4 0 \pm 1 2 0 m g$ 、または $3 0 0 \pm 1 5 0 m g$ 、または $3 6 0 \pm 1 8 0 m g$ の範囲内の用量で前記エンザルタミドを含む、項目 7 3 ~ 7 9 のいずれか 1 項

50

に記載の医薬剤形。

[項目 8 1]

Ph. Eur に準拠する 8.0 分以下、好ましくは 7.0 分以下、より好ましくは 6.0 分以下、さらに好ましくは 5.0 分以下、さらに好ましくは 4.0 分以下、さらに好ましくは 3.0 分以下、最も好ましくは 2.0 分以下、特には 1.0 分以下である崩壊時間を有する、項目 75 ~ 80 のいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

[項目 8 2]

Ph. Eur に準拠する前記エンザルタミドの即時放出を提供し、その結果、75 rpm の回転速度のパドル装置を使用する 600 mL の人工胃液中の 37、pH 1.2 の生体外条件下で、医薬剤形に元々含まれていた前記エンザルタミドの少なくとも 80 重量% が 30 分後には放出されている、項目 75 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

[項目 8 3]

少なくとも 5%、好ましくは少なくとも 10%、より好ましくは少なくとも 15%、さらに好ましくは少なくとも 20%、さらに好ましくは少なくとも 25%、さらに好ましくは少なくとも 30%、最も好ましくは少なくとも 35%、特には少なくとも 40% のエンザルタミドの平均経口バイオアベイラビリティを提供する、項目 73 ~ 82 のいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

[項目 8 4]

経口投与すると、

- 30 mg の投与量で、 $0.4 \pm 0.1 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} ; 及び / もしくは $0.4 \sim 4 \text{ h}$ の範囲内の t_{max} ; 及び / もしくは $54 \pm 21 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の AUC を提供する ; ならびに / または

- 40 mg の投与量で、 $0.9 \pm 0.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} ; 及び / もしくは $0.4 \sim 4 \text{ h}$ の範囲内の t_{max} ; 及び / もしくは $65 \pm 30 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の AUC を提供する ; ならびに / または

- 60 mg の投与量で、 $1.7 \pm 0.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} ; 及び / もしくは $0.5 \sim 1 \text{ h}$ の範囲内の t_{max} ; 及び / もしくは $94 \pm 17 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の AUC を提供する ; ならびに / または

- 80 mg の投与量で、 $2.2 \pm 0.8 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} ; 及び / もしくは $0.5 \sim 2 \text{ h}$ の範囲内の t_{max} ; 及び / もしくは $120 \pm 40 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の AUC を提供する ; ならびに / または

- 150 mg の投与量で、 $3.4 \pm 0.8 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} ; 及び / もしくは $0.5 \sim 2 \text{ h}$ の範囲内の t_{max} ; 及び / もしくは $334 \pm 50 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の AUC を提供する ; ならびに / または

- 160 mg の投与量で、 $3.5 \pm 0.8 \mu\text{g} / \text{mL}$ の C_{max} ; 及び / もしくは $0.5 \sim 2 \text{ h}$ の範囲内の t_{max} ; 及び / もしくは $400 \pm 50 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の AUC を提供する ;

項目 73 ~ 83 のいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

[項目 8 5]

(i) 項目 1 ~ 53 または 68 のいずれかに従ってナノ粒子を準備する工程 ; (i i) 前記ナノ粒子を 1 種以上の医薬賦形剤と共に造粒する、好ましくは湿式造粒する工程 ; 及び (i i i) 顆粒を圧縮する工程 ; を含む、項目 75 ~ 84 のいずれか 1 項に記載の医薬剤形の調製方法。

[項目 8 6]

項目 54 ~ 67 のいずれか 1 項に記載の方法を含む、項目 85 に記載の方法。

[項目 8 7]

工程 (i i) が、項目 55 の工程 (c) で規定された第 1 の液体と第 2 の液体との混合物と、析出ナノ粒子とを含む第 3 の液体を湿式造粒することを要する、項目 85 または 86 に記載の方法。

[項目 8 8]

10

20

30

40

50

過剰増殖性障害の治療に使用するための、項目 7 3 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の医薬剤形。

[項目 8 9]

前記過剰増殖性障害が、前立腺肥大症、前立腺癌、乳癌、及び卵巣癌からなる群から選択される、項目 8 8 に記載の使用のための医薬剤形。

[項目 9 0]

前記過剰増殖性障害が、ホルモン抵抗性前立腺癌及びホルモン感受性前立腺癌から選択される前立腺癌である、項目 8 9 に記載の使用のための医薬剤形。

[項目 9 1]

前記医薬剤形が経口投与される、項目 8 8 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬剤形。 10

[項目 9 2]

前記医薬剤形が、1日に1回投与され、任意選択的には複数の医薬剤形の同時投与を要する、項目 8 8 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬剤形。

[項目 9 3]

前記医薬剤形が食後に経口投与される、項目 8 3 ~ 9 2 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬剤形。

【 手続補正 2 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文 20

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

エンザルタミドを含有するナノ粒子。

【 請求項 2 】

前記エンザルタミドが少なくとも 10 %、好ましくは少なくとも 20 %、より好ましくは少なくとも 30 % の結晶化度を有する、請求項 1 に記載のナノ粒子。

【 請求項 3 】

ISO 22412 : 2008 粒子径分析 - 動的光散乱に従って決定される、1000 nm 以下、好ましくは 900 nm 以下、より好ましくは 800 nm 以下の z 平均粒子径 D_z を有する、請求項 1 または 2 に記載のナノ粒子。 30

【 請求項 4 】

700 nm 以下、好ましくは 600 nm 以下、より好ましくは 500 nm 以下の z 平均粒子径 D_z を有する、先行請求項のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

【 請求項 5 】

界面活性剤とポリマーとからなる群から互いに独立して選択される、1種以上の医薬賦形剤をさらに含み、前記ナノ粒子に含まれる全ての医薬賦形剤の総含有量が、それぞれの場合において、前記ナノ粒子の総重量に対して好ましくは 75 重量% 以下、より好ましくは 70 重量% 以下、さらにより好ましくは 65 重量% 以下である、先行請求項のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。 40

【 請求項 6 】

1 種以上の界面活性剤を含有する、先行請求項のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

【 請求項 7 】

前記ナノ粒子に含まれる前記 1 種以上の界面活性剤の総含有量が、それぞれの場合において、前記ナノ粒子の総重量に対して 20 重量% 以下、好ましくは 15 重量% 以下、より好ましくは 10 重量% 以下である、請求項 6 に記載のナノ粒子。

【 請求項 8 】

前記 1 種以上の界面活性剤が非イオン性界面活性剤を含むか、または本質的にそれからなる、請求項 6 または 7 に記載のナノ粒子。 50

【請求項 9】

前記 1 種以上の界面活性剤がアニオン性界面活性剤を含むか、または本質的にそれからなる、請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

【請求項 10】

1 種以上のポリマーを含有する、先行請求項のいずれか 1 項に記載のナノ粒子。

【請求項 11】

前記ナノ粒子に含まれる前記 1 種以上のポリマーの総含有量が、それぞれの場合において、前記ナノ粒子の総重量に対して 4.5 重量%以下、好ましくは 4.0 重量%以下、より好ましくは 3.5 重量%以下である、請求項 10 に記載のナノ粒子。

【請求項 12】

液体からナノ粒子の析出を要する、先行請求項のいずれか 1 項に記載のナノ粒子の調製方法。

【請求項 13】

(a) エンザルタミドの溶液を、任意選択的には 1 種以上の医薬賦形剤と共に、第 1 の液体中で準備する工程；

(b) 任意選択的に溶解形態の 1 種以上の医薬賦形剤を含有する第 2 の液体を準備する工程；ならびに

(c) 前記第 1 の液体と前記第 2 の液体とを接触させ、それにより、前記第 1 の液体と前記第 2 の液体との混合物と、析出ナノ粒子とを含有する第 3 の液体を得る工程；

を含む；請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子を含む医薬剤形。

【請求項 15】

過剰増殖性障害の治療に使用するための、請求項 14 に記載の医薬剤形。

10

20

30

40

50