

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7046000号

(P7046000)

(45)発行日 令和4年4月1日(2022.4.1)

(24)登録日 令和4年3月24日(2022.3.24)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 31/192 (2006.01)

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 31/196 (2006.01)

A 6 1 K 31/196

A 6 1 K 31/616 (2006.01)

A 6 1 K 31/616

A 6 1 K 31/166 (2006.01)

A 6 1 K 31/166

請求項の数 14 (全45頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-542763(P2018-542763)

(86)(22)出願日 平成29年2月10日(2017.2.10)

(65)公表番号 特表2019-504866(P2019-504866
A)

(43)公表日 平成31年2月21日(2019.2.21)

(86)国際出願番号 PCT/GB2017/050345

(87)国際公開番号 WO2017/137762

(87)国際公開日 平成29年8月17日(2017.8.17)

審査請求日 令和2年2月10日(2020.2.10)

(31)優先権主張番号 1602579.3

(32)優先日 平成28年2月12日(2016.2.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

前置審査

(73)特許権者 511066698

アルベルト・ミーランヤン

スウェーデン・S-75-226・ウブ

サラ・イエイエルスガタン・40ペー

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 アルベルト・ミーランヤン

スウェーデン・S-75-226・ウ

ブサラ・イエイエルスガタン・40ペー

審査官 伊藤 基章

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

シオグサ目またはミドリゲ目の藻類より得られるセルロースまたは前記セルロースの誘導体と医薬品有効成分とを含む医薬組成物であって、前記医薬品有効成分対前記セルロースの重量比が最大で1:3であり、少なくとも90質量%の前記医薬品有効成分が非晶質形態である、医薬組成物。

【請求項2】

前記セルロースまたはそれらの誘導体が、シオグサ属の藻類より得られる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記セルロースまたはそれらの誘導体が、実質的に結晶性である、請求項1または請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記セルロースまたはそれらの誘導体が、X線回折分析によって測定して少なくとも90%の結晶性である、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記セルロースまたはセルロース誘導体と前記医薬品有効成分との混合物の熱アシスト押出を含むプロセスによって前記組成物を形成する工程を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物を製造する方法。

【請求項6】

前記医薬品有効成分対前記セルロースの重量比が最大で1：5である、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記医薬品有効成分が少なくとも1つの芳香族環または重縮合環構造を含む分子であり、任意選択で前記分子はまた、少なくとも1つの水素結合供与体または水素結合受容体を含む、請求項1～4及び6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記医薬品有効成分が、任意選択でイブプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、アスピリン、エテンザミド、メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、ピロキシカム、プロゲステロン、エストラジオール、プロゲスチン、エストロゲン、コール酸、デオキシコール酸、及びウルソデオキシコール酸からなる群から選択される非ステロイド性抗炎症薬、ステロイドまたはコール酸塩である、請求項1～4、6及び7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

10

【請求項9】

シオグサ目またはミドリゲ目の藻類より得られるセルロースまたは前記セルロースの誘導体と、医薬品有効成分とを含む医薬組成物を製造する方法であって、前記医薬品有効成分対前記セルロースの重量比が最大で1：3であり、前記医薬品有効成分とセルロースまたはセルロース誘導体との混合物を、前記医薬品有効成分のガラス転移温度に近いまたはそれを超える温度にまで加熱して、少なくとも90質量%の前記医薬品有効成分が非晶質形態である組成物を製造することを含むプロセスによって前記組成物を得る工程を含む、方法。

20

【請求項10】

月経困難症または片頭痛の治療のための請求項1～4及び6～8のいずれか1項に記載の医薬組成物であって、前記医薬品有効成分が非ステロイド性抗炎症薬である医薬組成物。

【請求項11】

月経困難症または片頭痛の治療のための医薬の製造における、請求項1～4及び6～8のいずれか1項に記載の医薬組成物の使用であって、前記医薬品有効成分が非ステロイド性抗炎症薬である使用。

【請求項12】

請求項1～4及び6～8のいずれか1項に記載の医薬組成物の調製方法であって、医薬品有効成分とシオグサ目またはミドリゲ目の藻類より得られるセルロースまたは前記セルロースの誘導体とを共に混合することを含む、方法であって、前記医薬品有効成分対前記セルロースの重量比が最大で1：3である、方法。

30

【請求項13】

熱アシスト押出；

静的ヒートシーリング；

熱アシスト強力混合；

減圧下での混合；

加熱；

賦形剤の細孔構造に悪影響を及ぼさない軽度の粉碎；及び／または

溶媒による、共噴霧乾燥もしくは減圧下でのロータリーエバポレーションによって混合物を加工することをさらに含む、請求項12に記載の方法。

40

【請求項14】

前記溶媒が水と低級アルキルアルコールとの混合物である、請求項13に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、胃腸管での低い溶解度を特徴とする、タイプ2及び4のBCS薬物のような、活性成分の迅速な放出を提供する新規医薬組成物に関する。本発明はまた、そのような医薬組成物を製造する方法に関する。

50

【背景技術】

【0002】

体内において所望の効果を提供するために、経口摂取された薬物は、消化管（GIT）から吸収される必要がある。後者は、薬物が最初に溶解された場合にのみ生じ得る。これらの考察に基づいて、2つの主な基準、すなわち薬物の溶解度及び透過性の組み合わせに基づいて、全ての薬物を4つの一般的なグループに分類することができる、生物医薬品分類システム（Biopharmaceutics Classification System; BCS）が1995年に創出された（Amidon, G. L. et al. 1995. Pharm. Res. 12 (3) : 413-420）。

【表1】

10

タイプ1	タイプ2	タイプ3	タイプ4
高溶解度	低溶解度	高溶解度	低溶解度
高透過性	高透過性	低透過性	低透過性

【0003】

FDAのBCSガイドラインによると、次の境界が現在有効である：

- 最高用量強度が1～7.5のpH範囲にわたって<250mlの水に溶解するとき、原体は高溶解度とみなされる。
- ヒトにおける吸収の程度が、マスバランスに基づいて、または静脈内基準用量と比較して、投与された容量の>90%であると測定されるとき、原体は高透過性とみなされる。
- <900mlバッファー溶液の容量中でUSP装置IまたはIIを用いて、原体の標識された量の>85%が30分以内に溶解するとき、原体は迅速溶解性であるとみなされる。

20

【0004】

さらに、dose number、 D_0 もまた溶解度の指標として有用であり得る。

【数1】

$$D_0 = \frac{M_0}{V_0 \times S_{app}} \quad (1)$$

30

式中、 M_0 は最大用量であり、 V_0 は溶解に利用可能な容量、通常は250mlであり、 S_{app} は薬物の媒体中の見かけ上の溶解度である。したがって、1～7.5のpH範囲における $D_0 < 0$ は、良好な溶解度を示し、一方で任意のpHにおいて $D_0 > 1$ である場合は、薬物の溶解度は不十分である。

40

【0005】

結果として、BCSのタイプ2及び4の薬物は低溶解度を特徴とし、生物学的利用率を高めるために膨大な研究開発が続き込まれている。本発明は、タイプ2及び4のBCS薬物の溶解度及び生物学的利用率を高めることに関する。タイプ2または4のBCS薬物である様々なAPIを含む製剤がTakagi et al. Mol. Pharm. 2006 ; 3 (6) : 631-643 ; Lindenberg et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2004 ; 58 : 265-278 ; 及びPham The et al. Mol. Pharm. 2013 ; 10 : 2445-2461に開示される。これらの参考文献は、主にWHO必須医薬品リスト上のものを扱っている。しかしながら、少なくとも半分、最大90%の薬物候補が、難溶性の物質であることが知られているため

50

、本発明は物質の開発にも有用である。本発明において有用な原体の文脈において、典型的なBCSのタイプ2及び4の物質の分子記述子は、それらが少なくとも1つの芳香族環または重縮合環構造を有しているという条件で、Pham T. et al. Mol. Pharm. 2013; 10: 2445-2461に要約されているように使用できる。

【表2】

表1-様々なクラスのBCS薬物の典型的な分子記述子Pham T. et al. Mol. Pharm. 2013; 10: 2445-2461より適応された表

	タイプ1 BCS	タイプ2 BCS	タイプ3 BCS	タイプ4 BCS
用量範囲、mg	0.3~1000	10~800	0.25~1000	2~750
用量最大平均／中央値、mg	135.92/60	218.49/200	210.37/50	271.86/200
Papp 平均／中央値 cm/s	46.00/34.89	43.54/36.50	4.07/1.88	4.21/2.16
Mw範囲	135.23~479.58	169.57~1050.39	102.11~781.05	225.18/1202.84
Mw平均／中央値	290.50/289.41	340.39/318.23	349.48/348.82	499.56/425.96
log P範囲	-0.97~5.20	-4.61~5.70	-5.50~4.63	-0.32~5.10
log P平均／中央値	2.34/2.32	2.53/2.78	1.13/1.18	1.97/1.63
log D pH 6範囲	-1.55~4.51	-8.75~5.10	-7.69~3.65	-7.98~6.61
log D pH 6平均／中央値	0.71/0.65	1.81/1.9	-0.88/-1.11	1.37/1.28
log D pH 7.5範囲	-1.72~5.18	-8.24~5.07	-7.69~5.18	-8.11~6.6
log D pH 7.5平均／中央値	1.34/1.18	1.63/1.67	-0.56/-0.73	1.40/1.00
nHA+B範囲	1~15	1~40	2~27	1~28
nHA+B平均／中央値	4.97/4	6.24/6	8.81/8	10.81/10
RBN、範囲	0~13	0~19	0~16	1~20
RBN、平均／中央値	4.12/4	4.34/4	5.07/4	7.56/7

RBN、回転結合数；nHA+B 水素結合受容体及び供与体の総数；Papp 見かけ上の透過度；log D オクタノール-水中のpH依存性分解係数；log P オクタノール-水中の分配係数；Mw 分子量

【0006】

NSAIDの多くは通常、低溶解度のタイプ2または4のBCS物質であるが、サリチル酸誘導体、例えばASA、サリチル酸、エテンザミド、またはアセトアミノフェンのようなそれらのいくつかは、タイプ1（またはタイプ3）の物質として分類される。NSAIDは、他の薬理学的なクラスの薬物と比較して、それらが手頃な価格であり、かつ比較的低い毒性を有し、したがって、研究者及び環境に対する危険性が低いため、難溶性の薬物としての実用的モデルである。

【0007】

小売りの（OTC）NSAIDは、人口の17%から23%の間で摂取された最も頻繁に使用される個人向けの医療製品である（Kaufman DW, et al., 2002. JAMA, 287（3）：337－344）。毎年30億錠以上の錠剤が販売されており、毎日数千万の人々がNSAIDを服用する。イブプロフェン単独では、1984年に消費者が入手できるようになったため、米国において1億錠以上がOTCで販売されている。

【0008】

薬理的には、NSAIDはシクロオキシゲナーゼ（COX）酵素と相互作用し、それによって、例えば炎症及び疼痛において重要な役割を果たすPGE₂及びPGF_{2α}のようなプロスタグランジン（PG）のアラキドン酸（AA）カスケード産生を阻害することによって作用する。

【0009】

NSAIDは、AAを模倣してCOXを阻害することが可能であり、すなわちそれらは、酸性度の中心または遊離カルボキシル基を含み、（i）主として親油性であり、少なくとも1つの芳香環を特徴とする。通常、NSAIDは、カルボン酸基、または代替的にエノール基、ヒドロキサム酸、スルホンアミド、もしくはテトラゾール環によって典型的に表される、酸性度の中心を有する。NSAIDの酸性基は、COXのArg120の極性領域及び反対側に位置するTyr355とのH結合において重要である（Hawkey 1999. Lancet 353：307－314）。芳香族環の存在は、NSAIDを親油性にする。アスピリン、エテンザミドまたはイブプロフェンのような限定された数のNSAIDを除いて、NSAIDの大多数は、互いに対してねじれた立体配座を形成することができる2つの芳香族環を有する。2つの環が互いに対して最大限にねじれているとき、有益であると考えられている（Moser, et al., 1990, J. Med. Chem., 33, 2358－2368）。したがって、NSAID分子の親油性は、COX酵素の阻害に必須である。さらに、それはまた、生体膜を横切る障害のない受動拡散を保証する。NSAIDの全体的な親油性の性質は、難溶性に制限された生物学的利用率、すなわちタイプ2及び4のBCS薬物をもたらす。

【0010】

NSAIDが鎮痛剤、抗炎症薬及び解熱薬として典型的に使用される一方で、それらは、原発性月経困難症及び片頭痛の治療において有用でもあり得る。

【0011】

吸収速度は、症状の可能な限り迅速な軽減が望まれるため、片頭痛発作及び原発性月経困難症のような特定の状態の薬理的治療において極めて重要である。多くのNSAIDは、難溶性、及び、したがって不十分な生物学的利用率を有する。それらは、典型的には、（部分的には低い溶解度／生物学的利用率のために）高用量で投与され、ピーク血漿濃度は通常2時間以内で達成される。

【0012】

治療効果を達成するためのNSAIDの高用量の投与は、これらの薬物に付随する胃潰瘍のような副作用の原因の一部である。腹痛、下痢、及び胃の不調を含む副作用のため、約10%～50%の患者がNSAID治療に不耐である。NSAIDによる長期治療を受ける患者のおよそ15%は、消化性潰瘍（胃または十二指腸の潰瘍形成）を発症する。これらの潰瘍患者の多くは症状がなく、それらの潰瘍に気付かず、胃の出血または穿孔のような重大な潰瘍合併症を発症する危険性がある。

【0013】

したがって、（片頭痛及び月経困難症のような状態の）症状を、患者の副作用の危険性を最小限に抑えつつ、できるだけ迅速に緩和することができるNSAID、及び他の薬物を含む製剤を提供する必要性が存在する。

【0014】

薬物投与の経口経路は、最も頻繁に使用され、多くの薬物の投与のための簡便な経路である。微結晶性セルロースは、経口投与のための重要な打錠用賦形剤である。欧州薬局方（

10

20

30

40

50

European Pharmacopoeia) は、繊維状植物材料からのパルプとして得られる α -セルロースを鉱酸で処理することによって調製される精製された部分的に解重合されたセルロースとして微結晶性セルロース(MCC)を定義する。 α -セルロースを鉱酸で処理していわゆるレベルオフ重合度(DP100~350)にする主な目的はセルロースの非晶質領域を除去することであるが、MCCの全体的な結晶化度は、XRDによる測定で80%を超えない(Mihranyan et al. Int. J. Pharm. 2004; 269(2), 433-442)。通常、MCCは、窒素ガス吸着によって測定するとき、約0.5~1m²/gの表面積を特徴とする本質的に非多孔質の粉末である(同上)。通常、MCCは、酸加水分解後に得られるセルローススラリーの噴霧乾燥によって製造される。

10

【0015】

Oguchi T. et al., Yakuzai gaku, Vol. 57, No. 3 (1997) 168 は、ナプロキセンを含む組成物中の薬物担体としての「多孔質結晶性セルロース」PCCと称される微結晶性セルロースの多孔質形態の使用について論ずる。しかしながら、薬物担体を調製する方法は開示されていない。ここで、及び本文全体にわたって、PCCという用語は、Asahi Kasei, Japanによって提供される非開示の物質のみを指す。開示される文書において、PCC調製法の詳細は提供されていない。

【0016】

Matsumoto K. et al., Chem. Pharm. Bull. 46(2) 314-318 (1998) は、エテンザミド、すなわちタイプ1(3)BCS物質との混合物中におけるPCCの使用を開示する。賦形剤の調製に関する詳細は提供されていない。それらに記載される物質は、様々な相対湿度に曝露されるときに比表面積を徐々に失うため、水分の存在下における低い安定性を示す。

20

【0017】

Tozuka Y., et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 73, 1567-1572 (2000) は、PCCと2-ナフトエ酸の組成物を開示する。しかしながら、PCCの起源に関する情報はほとんど提供されておらず、水分に対するPCCの感受性の改善についての言及がない。

【0018】

Nakai Y. et al., Chem. Pharm. Bull. 26(10) 2983-2989 (1978) は、MCCとナフタレン、樟脳及び α -クレゾールとの組成物を開示する。Nakai Drug Dev. Ind. Pharm. 1986; 12(7): 1017-1039 は、改善された溶解度を有する粉碎されたMCC混合物を含む製剤を開示する。Nakai (1986) により、その薬物が、それらに開示される製剤中において安定ではないことが明らかである。さらに、XRDデータより、MCCの構造が徐々に変化し、次第に、より非晶性となるMCCをもたらすことが明らかである。

30

【0019】

本明細書中での、明らかに先に出版された文書の列挙または議論は、その文書が最先端技術の一部であるか、または一般的な知識であるということの承認として取られるべきではない。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0020】

【文献】Amidon, G. L. et al. 1995. Pharm. Res. 12(3): 413-420

Takagi et al. Mol. Pharm. 2006; 3(6): 631-643

Lindenberg et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2004; 58: 265-278

Pham The et al. Mol. Pharm. 2013; 10: 2445-2461

Kaufman DW, et al., 2002. JAMA, 287(3): 337-344

50

Hawkey 1999. Lancet 353:307-314
Moser, et al., 1990, J. Med. Chem., 33, 2358-2368
Mihiranyan et al. Int. J. Pharm. 2004; 269 (2), 433-442
Oguchi T. et al., Yakuzaiigaku, Vol. 57, No. 3 (1997) 168
Matsumoto K. et al., Chem. Pharm. Bull. 46 (2) 314-318 (1998)
Tozuka Y., et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 73, 1567-1572 (2000)
Nakai Y. et al., Chem. Pharm. Bull. 26 (10) 2983-2989 (1978)
Nakai Drug Dev. Ind. Pharm. 1986; 12 (7): 1017-1039

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

本発明によると、藻類より得られるセルロースまたは前記セルロースの誘導体と医薬品有効成分とを含み、医薬品有効成分（例えば、タイプ2または4のBCS物質）が主に非晶質形態である、医薬組成物が提供される。そのような特徴を含む組成物は、以下、まとめて「本発明の組成物」と称する。

【課題を解決するための手段】

【0022】

我々は、本発明の組成物が、組成物の経口投与の後、タイプ2及び4のBCS活性成分の迅速な放出、ならびに胃腸管（GIT）におけるそれらの生物学的利用率の増強をもたらすことを有利にも見出している。一実施形態において、薬物の実質的に全て（例えば、少なくとも約85%）が、製剤の投与後の最初の1時間に製剤より放出される。放出はまた、組成物より放出される薬物の量が、短い時間内（例えば、約15分以内のような約1時間以内）にプラトーに達するようなものであってもよい。すなわち、最初の24時間に放出される薬物の総量の実質的に全て（例えば、少なくとも約90%）は、最初の1時間（例えば、最初の15分間）に放出されてよい。本出願において、用語「迅速な放出」及び「即時の放出」は、互換的に使用される。本発明の組成物は、経口投与に限定されず、本明細書のいづこかに議論されるように他の経路によって送達され得る。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1はイブuproフェン（IBU）及びセルロースのDSCプロファイルを示す。

【図2】図2はIBU及びセルロースのXRDプロファイルを表す。

【図3】図3は様々な比率（すなわち、IBU-CLAD混合物と比較して10、20、及び30重量%のIBU）である、40%相対湿度（RH）で1か月（図3（a））、2か月（図3（b））、及び6ヶ月（図3（c））保存した、加熱IBU-CLADサンプルのXRDプロファイルを示す。

【図4】図4は伸縮C=O結合（図4（a）／（c）／（e））、及び芳香族環におけるC-H振動（図4（b）／（d）／（f））に対応する領域の、純粋なイブuproフェン、純粋なセルロース（MCCまたはCLAD）、及びIBU-セルロース（MCCまたはCLAD）のFTIRプロファイルを示す。

【図5】図5はセルロースとの混合物中のIBUのインビトロ溶解プロファイルを示す（混合物と比較して10重量%IBU）。

【図6】図6はIBU-MCCの物理的混合物、ならびにIBC-CLADの物理的混合物及び加熱混合物の投与後の、IBUの血漿濃度を示す。

【図 7】図 7 はセルロースとのフルフェナム酸 (F F A) の混合物の D S C プロファイルを示す。

【図 8】図 8 はセルロースを伴う F F A (M C C - 図 (a) 及び (b) ; シオグサ属 - 図 (c) 及び (d)) の X R D プロファイルを示す。

【図 9】図 9 は伸縮 C = O 結合 (図 9 (a) / (c)) 、及び芳香族環における C - H 振動 (図 9 (b) / (d)) に対応する領域の、セルロースを伴う F F A の F T I R 結果を示す。

【図 10】図 10 は、模擬腸液中のセルロースを伴う F F A のインビトロ溶解プロファイルを示す。

【図 11】図 11 は、様々な薬物：ケトプロフェン (図 (a)) 、フルルビプロフェン (図 (b)) 、ナプロキセン (図 (c)) 、スリンダク (図 (e)) 、ピロキシカム (図 (f)) 、フルフェナミン酸 (図 (g)) ; N . B . 、ここでのフルフェナミン酸は、実施例 2 とは異なり、T u r b u l a ミキサーを用いて混合して 1 3 8 ° C に 3 時間加熱した) 及びメフェナム酸 (図 (h)) とのシオグサ属セルロースの混合物の D S C 結果を示す。

【図 12】図 12 は N A P 単独、及びセルロースとの混合物中の N A P (混合物と比較して 1 0 重量 % N A P) のインビトロ溶解プロファイルを示す。

【図 13】図 13 は P R O 単独、及びセルロースとの混合物中の P R O (混合物と比較して 1 0 重量 % P R O) のインビトロ溶解プロファイルを示す。

【図 14】図 14 は、様々な割合での β - エストラジオールとのシオグサ属セルロースの、通常混合物及び加熱混合物についての D S C 結果を示す。

【図 15】図 15 は、F F A と C L A D セルロースの加熱混合物の 5 0 ° C 、 7 5 % 相対湿度での 4 ヶ月間の保存後の、X R D プロファイルを示す。

【図 16】図 16 は、F F A と C L A D セルロースの加熱混合物の 5 0 ° C 、 7 5 % 相対湿度での 4 ヶ月間の保存の前後の、T G A 結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0024】

用語「迅速な放出」は、製剤からの薬物の「迅速な」放出及び／または「即時の」放出 (十分な時間にわたって、非常に短期間で治療反応をもたらすのに十分に高い速度で薬物が放出される) を提供する、かつ／または提供するように適合される組成物を指すと当業者に理解されるであろう。製剤からの放出は、セルロースのネットワーク構造からの薬物の放出を指す。

【0025】

本発明の組成物はまた、それらが製剤中の医薬品有効成分の増加した物理安定性 (例えば、その物理的形態の増加した安定性) を示すため、有利である。本発明の組成物において、典型的にはタイプ 2 または 4 の B C S 物質である医薬品有効成分は、主として非晶質形態で存在し、組成物は、医薬品有効成分が長期間 (例えば、少なくとも 6 ヶ月までのような、少なくとも 1 ヶ月まで) そのような主として非晶質形態にとどまることを可能にする。セルロース担体からの放出の際、医薬品有効成分は、他の製剤と比較して高い非晶性の程度を有する形態で提供される。これは、結果として周囲の媒体中の医薬品有効成分の溶解速度を増強し、生体による吸収を促進する。

【0026】

タイプ 2 及び 4 の B C S 活性成分における増強された溶解は、これらの物質が低溶解度プロファイルを有するため、特に重要である。投与後の医薬品有効成分の溶解速度を増大させることによって、対象に提供される薬物の全体の用量を低減し得る一方で、依然として意図する治療上の利益を達成する。

【0027】

本発明の組成物は、強い鉱酸による加水分解によって 1 種以上の藻類より取得するセルロースを含む。前記セルロースは、それが天然に産生される形態で提供されてもよく、またはそのような形態の誘導体として提供されてもよい。この点で言及され得る誘導体は、溶解せずにセルロースの表面限定修飾によって製造される。修飾の化学的経路は、T E M P

10

20

30

40

50

O媒介酸化、アシル化、エーテル化、エポキシ化、スルホン化、リン酸化、及び、例えば塩素化、臭素化またはヨウ素化のようなハロゲン化のようなものであるがこれらに限定されない、第1級及び第2級アルコールを含む公知の表面限定反応の任意のものを含み得る。したがって、そのような誘導体は、(メチルセルロース及びエチルセルロースのような) C₁~4アルキルエーテル誘導体、及び(セルロースアセテート、セルロースプロピオネート及びセルロースブチレートのような) C₁~4アシルエステル誘導体を含む。そのような誘導体は、典型的に、Dグルコース単位の2位、3位及び6位の炭素原子にのみ存在する。セルロースが誘導体の形態で提供されるとき、それが表面修飾セルロースであることもまた好ましい。これによって、セルロースが、セルロースネットワーク内の全てのD-グルコース単位上の全ての修飾可能な位置ではなく、ネットワーク構造の露出した表面のみで主に修飾されていることを意味する。表面領域にのみ修飾を限定することによって、化学修飾の前に存在するセルロースの大規模な構造を、化学修飾の最中及びその後に保存することができる。疑義を避けるために、表面修飾及びバルク修飾セルロースは、その結晶化度によって識別することができ、すなわち、表面修飾セルロースの結晶化度は、化学修飾後に本質的に変化しないが、バルク修飾セルロースのものは、非修飾セルロースと比較して、大幅に低減する。

【0028】

セルロースは、 β -(1 $\rightarrow$ 4)-グリコシド結合を介して縮合するD-グルコース単位より作られた天然ポリマーである。この結合モチーフは、デンプン、グリコーゲン、及び他の炭水化物に存在する α -(1 $\rightarrow$ 4)-グリコシド結合のものと対照的である。セルロースは、デンプンと異なり直鎖ポリマーであり、コイル化または分岐が起こらず、ポリマーは、グルコース残基のエカトリアルな立体配座により助けられ、伸長する、やや硬い棒状の立体配座を採用する。1本の鎖からのグルコース上の複数のヒドロキシル基が同一のまたは隣接する鎖上の酸素原子と共に水素結合を形成し、鎖を共に並列してしっかりと保持し、高い引張強度を有するミクロフィブリルを形成する。これは、細胞壁に引張強度を付与し、ここでセルロースミクロフィブリルは多糖類マトリックスにかみ合わされる。レベルオフ重合度(DP100~350)までのセルロースの鉱酸加水分解によって製造されるMCCは、医薬打錠用助剤として特に有用である。

【0029】

その供給源にかかわらず、天然のセルロース(またはセルロースI)は、2つの異形態、すなわちセルロースI α 及びセルロースI β の混合物である。三斜晶I α 異形態は、藻類-細菌のセルロースにおいて優勢であり、一方で綿ラミー型のセルロースはI β 異形態に富む。XRDにおける高結晶性セルロースの特徴的性質は、特に高等植物から得られた天然のセルロースには一般的ではない14及び16°の2 θ 値における、非常に良好に解像された狭いピークである(Mihranyan, A. (2011), J. Appl. Polym. Sci., 119: 2449-2460)。セルロース異形態の特徴的性質についての詳細な議論は、例えば、Carlsson et al. 2015. Biomacromolecules, 16(5): 1643-1649に見出すことができる。さらに、鉱酸加水分解された高結晶性の藻類セルロースは、MCCのレベルオフDPよりもはるかに高い結晶化度(DP)を特徴とする。比較として、Mihranyan et al. J Mater Sci (2012) 47: 4463-4472は、Cuen試薬中の溶解したセルロースの粘度を介して測定した~1600のオーダーのDPを報告している。

【0030】

Nicolai及びPreston (Proc R Soc London Ser B 1952, 140, 244)によると、藻類の3つのグループは、それらの細胞壁構成成分に従って分類することができる。本発明の課題に関して、天然のセルロースが細胞壁の主成分であり、通常は高結晶性である緑藻を含む第1グループの藻類が特に有用である。シオグサ目(Cladophorales)のもの(シオグサ属(Cladophora)、ジュズモ属(Chaetomorpha)、ネダシグサ属(Rhizoclonium)、及びミクロディクティオン(Microdictyon))、またはミドリゲ目のい

くつかの構成員（バロニア属（*Valonia*）、キッコウグサ属（*Dictyosphaeria*）、クダネダシグサ属（*Siphonocladus*）、及びマガタマモ属（*Boergesenia*））がこれらの藻類に属する。

【0031】

例えばバロニア属またはシオグサ属のような海洋緑藻由来のセルロースは、非常に高い結晶化度を特徴とする。結晶化度は、XRDによって得られるとき、約95%であり得る。XRDにおける高結晶性セルロースの特徴的性質は、特に高等植物から得られた天然のセルロースには一般的ではない14及び16°の2θ値における、非常に良好に解像された狭いピークである（Mihranyan, A. (2011), J. Appl. Polym. Sci., 119: 2449-2460）。

10

【0032】

例えばMihranyan et al. Int. J. Pharm. 2004; 269 (2), 433-442に記載されるように、藻類供給源からセルロースを取得する1つのプロセスは、典型的には、医薬グレードのMCC（例えば、Avicel（登録商標）タイプ）の産生に類似しており、α-セルロースを遊離させるための漂白及び塩基抽出の他に、藻類の鉱酸加水分解をも含む。方法はまた、Ek, R., et al., Journal of Molecular Recognition, Vol. 11, 263-265 (1998) にも開示される。当業者は、医薬グレードの天然セルロースは、α-セルロースの酸加水分解ではなく、その粉碎によって製造される粉末セルロース（例えば、Arbocel（登録商標）タイプ）をさらに含み得ることを理解するであろう。しかしながら、打錠用助剤としてのMCCは、粉末セルロースよりも好ましい。

20

【0033】

微結晶性セルロース（MCC）及び「多孔質結晶性セルロース」（PCC）を含む製剤は、Tozuka Y., et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 73, 1567-1572 (2000)、及びNakai Y. et al., Chem. Pharm. Bull. 26 (10) 2983-2989 (1978) にも開示される。MCC/PCC物質がどのくらい正確に製造されたのかということについては通常は記載されていないが、これらの研究で使用されるセルロース物質は、提示されるXRDプロファイルに基づくと、非藻類供給源に由来する。藻類セルロースは、0~100%の相対湿度（RH）の全範囲にわたって変動する湿度レベルの数サイクルに曝露されたときでさえ、その大きな表面積を保持するので、特に有用である。藻類セルロースの異常に高い結晶化度は、水が除去されたときの乾燥中に生じる毛管力に耐えることができるセルロースマイクロフィブリルに異常な剛性をもたらすと考えられている。高結晶性藻類セルロースは、MCCよりも強力な錠剤を形成する（Gustaffson et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 2003; 29 (10): 1095-1107; Stromme et al. Mat. Lett. 2002; 57: 569-572）。

30

【0034】

マガタマモ属、シオグサ属、及びバロニア属のような海洋緑藻類は、高い結晶化度を有する幅広いマイクロフィブリルを含み、一方で木材セルロースは比較的高いレベルの非晶質セルロース含量を有する。藻類のセルロースマイクロフィブリルは、幅10~30nmであり、幅5nmの木材由来のセルロースのマイクロフィブリルと対照的である。Matsumoto et al. Chem. Pharm. Bull. 46 (2) 314-318 (1998) に記載されるPCCは、変動する湿度のレベルに曝露されるとき、非多孔質構造へと崩壊する。

40

【0035】

したがって、本発明の組成物において、セルロースまたはそれらの誘導体は、藻類より得られる。好ましくは、藻類は、Nicolai及びPreston (Proc R Soc London Ser B 1952, 140, 244) によって定義されるような「グループ1」の藻類である。すなわち、好ましい藻類は、天然のセルロースが細胞壁の主成分であり、通常は高結晶性である緑藻を含む。シオグサ目（*Cladophorales*）

50

のもの（シオグサ属（*Cladophora*）、ジュズモ属（*Chaetomorpha*）、ネダシグサ属（*Rhizoclonium*）、及びマイクロディクティオン（*Microdictyon*））、またはミドリゲ目のいくつかの構成員（バロニア属（*Valonia*）、キッコウグサ属（*Dictyosphaeria*）、クダネダシグサ属（*Siphonocladus*）、及びマガタマモ属（*Boergesenia*））がこれらの藻類に属する。

【0036】

好ましい実施形態において、セルロースまたはそれらの誘導体は、シオグサ目またはミドリゲ目の藻類より得られる。例えば、セルロースまたはそれらの誘導体は、シオグサ属、ネダシグサ属、またはマイクロディクティオンの藻類より得られてもよい。特に好ましい実施形態において、セルロースはシオグサ属の藻類より得られる。

10

【0037】

本明細書中で上述されるように、例えばバロニア属またはシオグサ属のような海洋緑藻由来のセルロースは、非常に高い結晶化度を有することが注目される。結晶化度は、XRDによって得られるとき、約95%であり得る。XRDによるセルロースの結晶化度（ CrI ）は、周知の式：

【数2】

$$CrI = \frac{I_{22} - I_{18}}{I_{22}} \times 100 \quad (2)$$

20

によって計算され、式中、 I_{22} は、 2θ の約 22° におけるピークの全体的な強度（すなわち、高さ）であり、 I_{18} は、 2θ の約 18° における非晶質背景の強度である。

【0038】

例えばバロニア属またはシオグサ属のような海洋緑藻由来のセルロースは、典型的には $100\text{ m}^2/\text{g}$ の比較的大きな表面積を有するように加工することができる（例えば、漂白、 α -セルロース抽出、酸加水分解、及び／または噴霧乾燥を介して）。これは、典型的に約 $1\text{ m}^2/\text{g}$ の表面積を有する微結晶性セルロースと対照的であり得る。大幅に低い表面積（例えば約 $80\text{ m}^2/\text{g}$ 未満）を有するセルロースは、非晶質状態の吸着物質をより少なく維持することができることが一般的に判明している。

30

【0039】

従来医薬品賦形剤において使用されている木材由来セルロースは、一般的に非常に低い結晶度を含む（例えば、XRDによって測定されるとき、PCC及びMCCについて80%結晶性；Mihrianyan et al. Int. J. Pharm. 2004; 269 (2), 433-442を参照）。したがって、言及され得る好ましいセルロース及びセルロース誘導体は、実質的に結晶性であるものを含む。例えば、言及され得るセルロース及びセルロース誘導体は、少なくとも約90%の結晶性のような少なくとも約80%の結晶性であるものを含む。特に好ましい実施形態において、セルロースまたはセルロース誘導体は、XRDで測定されるとき、少なくとも約95%の結晶性である。

40

【0040】

本発明の組成物における藻類由来のセルロースの使用は、特に変動する湿度の条件下において、組成物が改善された長期保存特性を示す点においてもまた有利である。藻類由来のセルロースは、多くの木材由来のセルロースと比較して、高レベルの湿度及びその後の脱水によりよく耐えることができる。湿度への曝露は、ある種の木材由来セルロースの脱水の際の不可逆的な凝集を引き起こし、藻類由来セルロースについて観察されたより大きな程度の全体の表面積の減少をもたらすことが知られている。非晶質活性物質がセルロース

50

微細構造内に存在するとき、そのような変化は、組成物全体の溶解プロファイルに有害である活性成分の（再）結晶化をさらにもたらすことがあり得る。

【0041】

さらに、藻類由来のセルロースはまた、他の（例えば、木材由来の）セルロースと比較して、大幅に低いレベルの水分を吸収する傾向がある。これは、水が全体的な分子運動性を増加させ、可塑剤として作用し得るため、薬物を非晶質状態に保持する点において潜在的に有益であり得る。

【0042】

藻類由来のセルロース（またはそれらの誘導体）の、医薬品有効成分と安定な非晶質混合物を形成する能力は、これらの物質の重要な利点である。実施例におけるデータは、試験物質が、X線回折分析によって観察するとき、室温、40%相対湿度において6ヶ月まで物理的に安定であることを示した。

【0043】

本発明の組成物は、良好な物理的安定性と良好な化学的安定性の両方を有する。物理的安定性は、薬物、賦形剤、またはその両方の望ましくない固体状態の変換に対する安定性を指す。固体状態の変換の例は、セルロース多孔構造の崩壊、非晶質-結晶変質、及び多形の形成を含む。安定な非晶質組成物は、組成物中の薬物が主として非晶質状態、例えば、長期保存（例えば、周囲条件下で少なくとも2ヶ月間）の後に $\geq 90\%$ の非晶性で存在し続けるものである。非晶性の変化は、示差走査熱量測定（DSC）で得られた融解エンタルピーデータを用いて定量することができる。代替的に、それ以外の結晶性薬物及び／またはその多形の指標であるXRDにおける鋭いピークが存在しないことによって、これを定性的に確認し得る。

【0044】

WHO必須医薬品リストは、次の：駆虫薬、抗瘧疾薬、抗てんかん薬、抗菌薬、抗潰瘍薬、抗高脂血症薬、抗胆石発生薬（*anticholelithogenic*）、抗躁薬、抗片頭痛薬、抗アメーバ薬、抗ウイルス、利尿薬、血圧降下薬、抗精神病、鎮痛薬、解熱薬、抗炎症薬、抗ヒスタミン薬、消化管運動改善薬、糖尿病治療薬、抗喘息薬、抗狭心症薬、免疫抑制薬、抗肥満薬、骨粗鬆症治療薬、抗高脂血症薬、抗アンドロゲン薬、避妊薬、月経困難症治療薬、抗パーキンソン病薬、抗凝固薬、抗癌薬、抗肝硬変（胆管）、抗不安薬、鎮静薬、抗真菌薬のタイプ2及び4のBCS薬物カテゴリーを含む。本発明の組成物は、これらの薬物との使用に特に好適である。

【0045】

本発明の組成物はまた、周囲条件下で固体である薬物（例えば、少なくとも25℃の融点を有する薬物）との使用に特に好適である。そのような薬物は、藻類セルロースが有する薬物を主に非晶質状態に保持する向上した能力から利益を得るであろう。

【0046】

一実施形態において、本発明の組成物は、FDAのBCSガイドラインによると低溶解度を有するとみなされている医薬品有効成分を含む。例えば、医薬品有効成分は、最高用量強度が、1~7.5のpH範囲にわたって250mlの水に完全に溶解しないようなものであり得る。

【0047】

好ましい実施形態において、本発明の組成物は、全てのpHの値において、1より大きいdose number（D₀）を有する医薬品有効成分を含む。

【0048】

本発明の組成物中で使用され得る活性成分は、好ましくは、タイプ2または4のBCS医薬品有効成分、とりわけ、薬理学的文献に通常記載されているような非ステロイド性の抗炎症薬（NSAID）を含む。NSAIDは、向上した生物学的利用率、迅速な放出特性及びこれらの組成物に使用される場合に達成され得る低減した投与量のために、本発明の組成物に特に適している。それらのいくつかの薬理学的効果とは別に、NSAIDは月経困難症及び片頭痛の治療において、ならびに、両方の場合における症状を迅速に緩和する

薬物助剤の迅速な送達において有用である。NSAIDはまた、薬物分子構造中に1つ以上の芳香族環または重縮合環状構造（完全にまたは部分的に飽和した）、及び1つ以上の水素結合供与体／受容体が存在する場合に、本発明の組成物にしばしば好適である。

【0049】

本発明の概念を説明するために、医薬品有効成分がNSAIDである本発明の組成物を実施例に記載する。しかしながら、そのような薬物化合物に本発明を限定しない。疑義を避けるために、本発明の組成物は、任意の医薬品有効成分を含み得、好ましくは、上述の分子の特徴を有する、タイプ2または4のBCSの医薬品有効成分である少なくとも1つの医薬品有効成分を含む。

【0050】

本発明の組成物に使用することができる他の特定の活性成分は、ステロイド及びコール酸塩を含む。ステロイド、特にコルチコステロイドは、炎症を軽減し、免疫系を抑制するために主に使用される。それらは、喘息、アレルギー性鼻炎及び花粉症、じんましん（じんましん）、アトピー性湿疹、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、有痛及び炎症性関節、筋肉及び腱、狼瘡、炎症性腸疾患（IBD）（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）、巨細胞性動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、ならびに多発性硬化症（MS）のような状態を治療するのに使用される。プロゲステロン、天然のステロイド性ホルモン、及びエストラジオール（例えば、エチニルエストラジオール）、プロゲステンまたはエストロゲンのようなその類似体は、原発性月経困難症の治療に使用される。コール酸塩（特にコール酸、デオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸）は、単一の酵素欠失及び（ツェルヴェーガー症候群のような）ペルオキシソーム障害に起因する胆汁酸合成障害の治療に使用することができる。ウルソデオキシコール酸は、原発性胆汁性肝硬変の治療に使用される。

【0051】

医薬品有効成分がNSAIDであってよい本発明の実施形態において、特に好ましいNSAIDは、プロピオン酸誘導体（アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、カプロフェン、デクスイブプロフェン、デクスケトプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、スプロフェン、タレンフルビル、テポキサリン、チアプロフェン酸、ベダプロフェン、及びナプロキシノドのような）、酢酸誘導体（アセクロフェナク、アセメタシン、アルクロフェナク、アンフェナク、ベンダザック、ブロムフェナク、ブマジゾン、ブフェキサマク、ジクロフェナク、ジフェンピラミド、エトドラク、フェルピナク、フェンチアザク、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、ケトロラク、ロナゾラク、オキサメタシン、プログルメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、及びナブメトンのような）、オキシカム（「エノール酸誘導体」とも呼ばれる；アンピロキシカム、ドロキシカム、イソキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、及びフェニルブタゾン（b u t e）のような）、アントラニル酸誘導体（いわゆる「フェナム酸」；アザプロパゾン、エトフェナメート、フルフェナム酸、フルニキシン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、モルニフルマート、ニフルム酸、及びトルフェナム酸のような）、選択的COX-2阻害剤（アブリコキシブ、セレコキシブ、シミコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、フィロコキシブ、ルミラコキシブ、マバコキシブ、パレコキシブ、ロベナコキシブ、ロフェコキシブ、及びバルデコキシブのような）、ピラゾロン及びピラゾリジン（アミノフェナゾン、アンピロン、アザプロパゾン、クロフェゾン、ファンプロファゾン、フェブラゾン、ケブゾン、メタミゾール、モフェブタゾン、モラゾン、ニフェナゾン、オキシフェンブタゾン、フェナゾン、フェニルブタゾン、プロピフェナゾン、スルフィンピラゾン、及びスキシブゾンのような）、ならびにスルホンアニリド（ニメスリドのような）を含む。

【0052】

特に好ましいNSAIDは、アリアルプロピオン酸誘導体（例えば、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、及びナプロキセン）、アンスラニル酸誘導体（例え

10

20

30

40

50

ば、フルフェナム酸、メフェナム酸、及びトルフェナム酸)、酢酸誘導体(例えば、インドメタシン、及びスリンダク)、ならびにエオール酸誘導体(例えばピロキシカム)を含む。

【0053】

医薬品有効成分がステロイドまたはコール酸であり得る本発明の実施形態において、特に好ましい医薬品有効成分は、プロゲステロン、エストラジオール(例えばエチニルエストラジオール)、プロゲステン、エストロゲン、コール酸、デオキシコール酸またはウルソデオキシコール酸のような避妊薬を含む。

【0054】

本発明の組成物において特に有用である医薬品有効成分は、少なくとも1つの芳香族環または重縮合(完全にまたは部分的に飽和した)環状構造、を含み、任意選択で、分子が少なくとも1つの水素結合供与体または水素結合受容体をも含む化合物を含む。水素結合供与体は、少なくとも1つのX-H部分を含み、式中X=C、N、O、またはS(好ましくはX=NまたはO)である。水素結合受容体は、酸素及び窒素原子を含む。本発明の組成物において特に有用である他の医薬品有効成分は、少なくとも1つの芳香族環または重縮合環状構造、及び少なくとも1つの水素結合供与体または水素結合受容体をも含む化合物を含む。理論に拘束されることを望まないが、そのような化合物は、セルロースの大きな表面積のヒドロキシルに富む部分との疎水性相互作用(X=C、N、O、Sである π -X-H相互作用;及び π - π 相互作用)に関与すると考えられている。

【0055】

分子モデリング研究から得られる結果は、実施例においてイブプロフェンまたはフルフェナム酸を含む組成物について観察される速放性が、少なくとも1つの芳香族環または重縮合(完全にまたは部分的に飽和した)環状構造を有する他の薬物分子を含む本発明の組成物において、特に薬物分子が少なくとも1つの水素結合供与体または水素結合受容体を含む場合に、同様に観察されるであろうことを示唆する。

【0056】

分子モデリング研究は本明細書において要約される。芳香族有機分子(AOM)とセルロースとの相互作用エネルギーを、H結合、 π - π スタッキング、及び π -OH結合のような弱い分子間相互作用に関して密度汎関数理論(DFT)を用いて探査した。

【0057】

3つのモデルのAOM、すなわちベンゼン、ベンズアミド及び安息香酸を、構造モノマーとしてセロビオースを用いてセルロースとのアブイニシオ(ab initio)シミュレーションに使用した。異なるセルロース異形態またはセルロース結晶面については考慮されなかった。全ての緩和前の分子座標は、PubChem Compounds Databaseから取得した。Roman-Perez及びSoler(Soler J M et al (2002) J. Phys. Condens. Matter 14, 2745-2779; Roman-Perez et al (2009) Phys. Rev. Lett. 103, 096102)によって実施されるように、Dionら(Dion M. et al. (2004), Phys. Rev. Lett. 92, 246401)によるファンデルワールス交換相関関数vdW-DFを使用した。

【0058】

基本セットはDZPであり、エネルギーカットオフは300 Ryに設定された。分子系は、反復共役勾配(CG)法を用いて構造的に緩和された。

【0059】

結果

10

20

30

40

50

【表 3】

表 2 - AOM二量体の相互作用エネルギー

分子構造		相互作用のエネルギー (kcal /mol)
ベンゼン	サンドイッチ	-2.6 (0.1)
	T字形	-1.3 (0.1)
	変位した平行	-2.1 (0.1)
ベンズアミド	サンドイッチ	-3.2 (0.1)
	反転サンドイッチ	-3.4 (0.1)
	同軸 (H結合)	-6.7 (0.1)
安息香酸	サンドイッチ	-3.1 (0.1)
	反転サンドイッチ	-3.2 (0.1)
	同軸 (H結合)	-12.6 (0.2)

10

【表 4】

表 3 - セルロース-AOM複合体の相互作用エネルギー

分子構造		相互作用のエネルギー (kcal /mol)
ベンゼン	コア	-3.6 (0.7)
	π -OH一次	-2.5 (0.7)
	π -OH二次	-4.7 (0.7)
ベンズアミド	コア	-4.8 (0.7)
	π -OH一次	-3.2 (0.7)
	π -OH二次	-4.8 (0.7)
	H結合-OH一次	-10.2 (0.7)
	H結合-OH二次	-8.0 (0.7)
安息香酸	コア	-5.6 (0.7)
	π -OH一次	-4.4 (0.7)
	π -OH二次	-8.4 (0.7)
	H結合-OH一次	-11.2 (0.7)
	H結合-OH二次	-10.0 (0.7)

20

30

40

【0060】

試験した芳香族有機分子は、概して、二量体を形成するよりもセルロースと相互作用する可能性が高いと見出された。H結合形成は特に強かったが、 π -OH相互作用の寄与は依然として重要であった。この結果は、セルロースとAOMとの間に高い親和性が存在し、この親和性は、セルロースが提供し得る大きな表面積にわたってさらに増幅され、単層におけるか、または単層の近接における相互作用が最も強いであろうことを予測する。

【0061】

この観点で言及され得る特に好ましいBCSのタイプ2及び4のAPIは、少なくとも1つの芳香族環（好ましくは少なくとも2つの芳香族環）、及び少なくとも1つの水素結

50

合供与体または水素結合受容体を含む化合物を含む。したがって、さらなる実施形態は、そのような構造的特徴（すなわち、少なくとも1つ（例えば少なくとも2つ）の芳香族環、及び少なくとも1つの水素結合供与体または水素結合受容体）を有する少なくとも1つの医薬品有効成分（例えばNSAID）を含む本発明の組成物に関する。この観点で言及され得る特定のNSAIDは、アリールプロピオン酸誘導体（例えば、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン）、アンスラニル酸誘導体（例えば、フルフェナム酸、メフェナム酸）、酢酸誘導体（例えば、インドメタシン、スリンダク）、及びエオール酸誘導体、例えばピロキシカムを含む。この観点で言及され得る少なくとも2つの芳香族環を有する特定のNSAIDは、アリールプロピオン酸誘導体（例えば、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン）、アンスラニル酸誘導体（例えば、フルフェナム酸、メフェナム酸）、酢酸誘導体（例えば、インドメタシン、スリンダク）、及びエオール酸誘導体、例えばピロキシカムを含む。

10

【0062】

藻類セルロースと共に製剤化するのに特に好適であり得る他の類の化合物は、遊離カルボン酸基（典型的には1つ（もしくは好ましくは2つ）の芳香族環と共に）、またはアミドを含むものを含む。

【0063】

本発明の組成物は、難溶性である医薬品有効成分の送達に特に好適である。タイプ2及び4のBCSクラスのNSAIDは、そのような化合物に典型的である本質的に低い溶解度（生理学的媒体中）のために特に適切である。タイプ2及び4のBCSクラスのNSAIDはまた、それらが典型的に、少なくとも1つ（好ましくは少なくとも2つ）の芳香族環及びヘテロ環を含む構造を有するために、特に好適である。COX-1阻害NSAIDのさらなる共通の特徴は、（水素結合供与体と受容体の両方として作用する）水素結合能を提供する遊離のカルボン酸基である。通常、2つ以上の芳香族環を含むCOX-2阻害剤は、それらが特異性を増強するために遊離のカルボン酸基を欠くように特別に設計される。多くのNSAIDはタイプ2または4のBCS薬物であり、したがってそれらの生物学的利用率は、一般的にそれらの溶解度によって規定される。従来の製剤において、比較的高い用量のNSAID、特にCOX-1阻害剤が、受容者の症状を十分に迅速に緩和するために必要である。製剤における高い用量の使用がないと、難溶性が、医薬品有効成分が製剤から放出されて患者に吸収される速度を遅くする。高い用量の使用は、患者における有害な副作用の発生の危険性を高める。本発明の組成物は、生理学的環境における難溶性物質の、より優れた迅速な放出をもたらすことが見出されている。結果的に、前記組成物は、難溶性に関連する問題を克服することができ、組成物が、大量の投与量を必要とせずに薬学的有効量の活性成分の迅速な送達に有用であるという結果をもたらす。

20

30

【0064】

本発明の化合物について同定されている利点は、NSAIDを含む組成物に限定されないことは注目すべきである。利点は、比較的低い溶解度を有する任意の薬物、すなわちタイプ2及び4のBCS薬物、ならびに典型的に患者に経口投与され、 $\pi-\pi$ 及び $\pi-OH$ 相互作用を可能にする望ましい構造的特徴を有する任意の薬物について実感される。疑義を避けるために、本発明の組成物は、他の経路、特に経粘膜的に（舌下もしくは頬側投与のような）、または直腸または膣投与によって投与することができる。

40

【0065】

活性成分は、さらに、塩形態もしくは例えば、それらの複合体、溶媒和物もしくはプロドラッグのような任意の他の好適な形態で、または、関連する場合、任意のエナンチオマー、ジアステレオマーもしくはラセミ体、もしくは上述の任意のものの組み合わせを含む任意の立体異性体形態で使用するすることができる。

【0066】

言及され得る活性成分の薬学的に許容可能な塩は、酸付加塩及び塩基付加塩を含む。このような塩は、従来の手段、例えば、遊離酸または遊離塩基形態の活性成分と、1以上の当量の適切な酸または塩基との、任意選択で溶媒中、または塩が不溶性である媒体中での反

50

応と、後続する前記溶媒または前記媒体の標準的な技術（例えば、真空中、凍結乾燥によってまたはろ過によって）を用いる除去によって形成できる。塩はまた、例えば適切なイオン交換樹脂を用いて、塩の形態の活性成分の対イオンと別の対イオンとを交換することによって調製することができる。

【0067】

薬学的に許容可能な付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸のような無機塩から誘導されるもの；酒石酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、アリールスルホン酸のような有機酸から誘導されるもの；ならびにナトリウム、マグネシウム、または好ましくはカリウム及びカルシウムのような金属から誘導されるものを含む。

10

【0068】

本発明の組成物において、医薬品有効成分は、主として非晶質形態で存在する。例えば、医薬品有効成分は、本質的に非晶性であってよい（すなわち、少なくとも約90%の非晶性、すなわち、医薬品有効成分の少なくとも約90重量%が非晶質形態で存在する）。好ましくは、医薬品有効成分は、少なくとも約95%の非晶性、少なくとも約98%の非晶性、または好ましくは少なくとも約99%の非晶性である。医薬品有効成分中の非晶性の程度は、例えば、DSCによって測定できる。さらに、主として非晶質形態である生成物のXRDプロファイルは、結晶性生成物（すなわち、本発明の組成物中の薬物またはその多形体）に関連する鋭いピークが実質的に存在しないものであろう。例えば、医薬品有効成分が主として非晶質形態で存在する組成物について、医薬品有効成分の結晶度は、DSCを用いて測定するとき、約10%未満であると見出され得る。医薬品有効成分が主として非晶質形態で存在する組成物は、結晶性物質に典型的な鋭い特徴的な回折ピークの非存在のためにそれらのXRDプロファイルを通じて定性的に同定できる。

20

【0069】

結晶状態から非晶質状態への変化は、様々な技術を用いて観察することができる。例えば、結晶性物質上で実施される示差走査熱量測定（DSC）による測定は融解吸熱を示すが、非晶性物質は一般にそのような吸熱をまったく示さない。X線回折（XRD）分析はまた、結晶性物質に対して特徴的な高強度の特徴的な鋭いピークを示し、一方で非晶性材料は、典型的には、そのような鋭い高強度のピークを欠く回折パターンを生じる。

【0070】

赤外線吸収分光法（例えば、FT-IR）はまた、分子の再配列及びAPIと賦形剤との間の相互作用を示す吸収周波数におけるシフトを示すことができる。薬物が、芳香族基及びカルボニル基（そのような基は典型的にNSAIDに存在する）を含む物質である場合、芳香族振動（約1000~800 cm⁻¹の間）とC=O振動（約1500~1800 cm⁻¹の間）の周波数の変化は、重大な分子の再配列を示している。当業者は、H結合供与体／受容体の基に対する他の特徴的なピークのシフトはまた、分子の再配列を示すことを理解するであろう。

30

【0071】

組成物へと導入する前に、医薬品有効成分は、結晶性または実質的に結晶性である形態を含む任意の形態で提供され得る。

40

【0072】

さらなる実施形態において、本発明の組成物における医薬品有効成分対藻類由来セルロースの重量比は、最大で1:3である。例えば、重量比は最大で1:5であってよい。好ましい実施形態において、組成物における医薬品有効成分対藻類由来セルロースの重量比は、1:9以下である。本発明の組成物における医薬品有効成分の制御された量の使用は、理論に拘束されることを望まずに、医薬品有効成分と単層レベルにおけるセルロース成分との間に起こる相互作用が最強であり、そのためこの効果を最大にするために相対的な割合を選択する必要があるために重要である。

【0073】

本発明の特に好ましい組成物は、組成物における医薬品有効成分対藻類由来セルロースの

50

重量比が1：3以下（例えば1：9以下）であり、藻類由来セルロースまたはそれらの誘導体の表面積が、Brunauer Emmett Teller（BET）法によるN₂ガス吸着技術を使用するとき、少なくとも60 cm²/g（例えば少なくとも約100 m²/g）であるものを含む。

【0074】

本発明のさらに好ましい組成物は、組成物における医薬品有効成分対藻類由来セルロースの重量比が1：3以下（例えば、1：9以下）であり、医薬品有効成分が少なくとも約90%の非晶性である。

【0075】

本発明のさらに好ましい組成物は、組成物における医薬品有効成分対藻類由来セルロースの重量比が1：5以下（例えば、1：9以下）であり、医薬品有効成分が少なくとも約95%の非晶性である。

【0076】

本発明のよりさらに好ましい組成物は、セルロースまたはそれらの誘導体が少なくとも約90%の結晶性であり、医薬品有効成分が少なくとも約90%の非晶性であるものを含む。

【0077】

本発明の組成物は、医薬品有効成分と、藻類より得られるセルロースまたはそれらの誘導体とを共に混合することを含む、当業者に公知の標準的な装置を用いて、種々の日常的な技術によって調製することができる。

【0078】

典型的には、医薬品有効成分は最初に結晶形態で提供されるであろう。医薬品有効成分の非晶質化は、セルロース成分を実質的に分解することなく、またはその物理的構造を悪く変質させることなく、組成物中の医薬品有効成分の結晶性のレベルを低下させることができる任意の技術によって達成することができる。好適な技術は、熱アシスト強力混合（例えば、溶融押出）、静的ヒートシーリング、強力混合、減圧混合、中程度加熱、組み合わせ粉碎及び加熱、ならびに溶媒による共噴霧乾燥を含む。

【0079】

熱アシスト強力混合、例えば溶融押出は特に有用である。熱アシスト混合の間、組成物は加熱されつつ混合され、加熱温度は活性成分の融点以下であり得る。加熱区画を備えた押出機、例えば溶融押出のために使用されるものと同様のものが特に有用である。本発明の組成物において、プロセスは、医薬品有効成分（任意選択で最初は実質的に結晶形態である）と藻類由来セルロースとを含む混合物の加工を含む。古典的な溶融押出法は、混合物中の少なくとも1つの成分が溶融される（またはその融点に近いとそのガラス転移温度を超えるまで少なくとも加熱される）プロセスであり、制御された温度、圧力、供給速度、及びスクリュウ速度の下で、オリフィスまたはダイを介して成分及び活性物質を押し込むことによって、混合物を異なる形状及びサイズの生成物に形成する。当業者に公知であろう好適な溶融押出法は、Shah S., et al., Int. J. Pharm., 453 (2013) 233に記載されるものを含む。従来の溶融押出法は、典型的には熱可塑性ポリマー、すなわち分解する前に溶融するポリマーと共に用いる。対照的に、MCCまたは藻類セルロースのような天然セルロースは、溶融する前に熱分解によって分解する非熱可塑性ポリマーである。それにもかかわらず、溶融押出機及び他の熱アシスト強力ミキサーは、本発明の文脈において特に有用である。したがって、これらの技術は、本発明の非熱可塑性セルロースに基づく系で使用することもでき、例えば、セルロースが熱分解によって分解する温度を混合物の内部温度が超えない限り、好ましくは加熱装置を用いて、一軸または二軸スクリュウ押出機を使用する。したがって、混合物の内部温度は、約350℃を超えるべきでなく、好ましくは約300℃を超えるべきでない。

【0080】

本発明の組成物を、押出することなく、予め混合した活性成分と藻類由来セルロースの静的加熱混合によって形成することも可能であり得る。次いで混合物をそのガラス転移温度を超えるがセルロースの分解温度未満の温度に十分な時間加熱し、医薬品有効成分が実質

10

20

30

40

50

的に非晶質形態で存在するようにする。実際には、混合物を50～300℃の範囲で加熱する。

【0081】

本発明の組成物はまた、静的ヒートシーリングによっても調製できる。このプロセスにおいて、薬物とセルロースの混合物は密閉容器中に配置される。次いで混合物を医薬品有効成分のガラス転移温度を超える温度に十分な時間（使用される成分の量に応じて経験的に決定されるべき正確な期間、例えば、5分～72時間の間）加熱し、医薬品有効成分が実質的に非晶質形態で存在するようにする。

【0082】

したがって、本発明のさらなる態様は、藻類より得られるセルロースまたは前記セルロースの誘導体と、医薬品有効成分とを含む医薬組成物であって、前記組成物が前記医薬品有効成分とセルロースまたはセルロース誘導体との混合物を、前記医薬品有効成分のガラス転移温度に近いまたはそれを超える温度にまで加熱することを含むプロセスによって得られる、医薬組成物に関する。この文脈において、「ガラス転移温度に近い」によって、加熱温度がガラス転移温度より5℃以下低くてもよいことを意味する。実際には、混合物を、約50℃を超える温度に加熱することを意味する。温度は、セルロース成分の分解が起こるであろう温度を超えるべきではない。したがって、典型的には、医薬品有効成分の存在下においてセルロース成分が加熱されるプロセスにおいて、使用される温度は約300℃を超えるべきではない。

【0083】

溶融押出を含む熱アシスト押出は、本発明の文脈における使用に特に好適な技術である。したがって、一実施形態において、本発明は、セルロースまたはセルロース誘導体と医薬品有効成分との混合物の熱アシスト押出を含むプロセスによって形成される組成物に関する。

【0084】

混合時間は、使用される装置に応じて変化する可能性が高く、当業者は、所与の成分の組み合わせについて経験的に好適な混合時間を日常的な実験によって決定することにまったく困難を有さないであろう。

【0085】

大きい表面積（例えば、Brunauer Emmett Teller (BET) 法によるN₂ガス吸着技術によって測定するとき、少なくとも60m²/gを超える）を有する藻類由来セルロース及びセルロース誘導体は、それらの物質が、医薬品有効成分との大きい領域の相互作用を提供するので、特に好ましい。医薬品有効成分とセルロース成分との強力な相互作用は、組成物全体の溶解特性を改善するのを助ける。相互作用の強さは、少なくとも部分的にAPIとセルロースとの間の親和性によって決定され、大きい表面積にわたってさらに増幅される。セルロースと医薬品有効成分との対用相互作用は、FTIR分光法を含む多数の方法によって、または場合によっては医薬品有効成分自体に関連する色の変化によって、及び混合物の固体蛍光スペクトルを分析することによって観察できる。

【0086】

本発明の組成物の形成のための好ましいプロセスは、医薬品有効成分と藻類由来セルロースまたはそれらの誘導体とを共に混合することを含む。

【0087】

上述のプロセスによって得られる生成物は、
熱アシスト押出、例えば溶融押出；
静的ヒートシーリング；
熱アシスト強力混合、
減圧下での混合、
加熱；
軽度の粉碎（すなわち、賦形剤の細孔構造もしくは物理化学的性質に悪影響を及ぼさない粉碎）；及び／または

10

20

30

40

50

溶媒による、共噴霧乾燥、もしくは減圧下でのロータリーエバポレーションがさらに適合され、好ましくは前記溶媒が水と低級アルキルアルコールとの混合物であり、全ての場合において、日常的な技術を使用する。

【0088】

本発明の組成物は、1つ以上のさらなる一般に使用される薬学的賦形剤をさらに含んでもよい。好適な賦形剤は、医薬において活性成分の希釈剤または担体として典型的に使用される不活性の物質を含む。好適な賦形剤はまた、簡便で正確な投薬を可能にするために非常に強力な活性成分を使用する医薬組成物をかさ上げするために薬学分野において使用されるものを含む。代替的に、対象の活性成分の操作を助けるために、賦形剤を本発明の組成物の製造プロセスにおいてもまた使用し得る。当業者は、医薬製剤中に、矯味剤、滑剤、超崩壊剤、コーティング剤などのような希釈剤以外の他の添加剤を使用することができることを理解するであろう。

10

【0089】

本発明の組成物は、好ましくは胃腸管へと経口投与され、胃及び／または好ましくは腸管系における医薬品有効成分の迅速な放出を提供することができる。

【0090】

この点において、本発明の組成物は、標準的な技術を用いる経口投与を意図した様々な種類の医薬製剤に組み込むことができる（例えば、Lachman et al, 「The Theory and Practice of Industrial Pharmacy」, Lea & Febiger, 3rd edition (1986)、及び「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」, Gennaro (ed.), Philadelphia College of Pharmacy & Sciences, 19th edition (1995)を参照）。

20

【0091】

本発明の組成物は、経粘膜（例えば、舌下もしくは頬側）、直腸または腔投与のような他の経路を介して患者に投与することもできる。適切な投与経路は、投与後に血流への医薬品有効成分の迅速な吸収を可能にするものである。この点で、舌下投与、頬側投与、直腸投与及び腔投与の経路は、医薬品有効成分が血流へと迅速に入ることを可能にし、それにより作用の迅速な開始をもたらすので好適である。

【0092】

本発明の組成物を含む医薬製剤は、薬理学的に有効な量の活性成分を含有する。「薬理学的に有効な量」によって、単独で投与されても、別の活性成分と組み合わせて投与されても、治療した患者に対し所望の治療効果を与えることができる活性成分の量を指す。そのような効果は、客観的（すなわち、いくつかの試験もしくはマーカーによって測定可能）または主観的（すなわち、対象が効果の指標をもたらすか、または効果を感じる）であり得る。

30

【0093】

本発明のより好ましい組成物は、（例えば、本明細書に記載されているように）所望の治療効果を生じるために投与間隔（単位時間当たりの投与回数に関係なく）にわたって十分な用量の薬物を提供するように適合させることができる。

40

【0094】

したがって、本発明の組成物において使用され得る活性成分の量は、個々の患者に最も好適なものに関して、医師または当業者によって決定され得る。これは、投与経路、治療される状態の型及び重症度、ならびに治療される特定の患者の年齢、体重、性別、腎機能、肝機能及び応答によって変動する可能性がある。

【0095】

1つの経口送達単位（例えば、1つの錠剤）中の活性成分の適切な投与量は、1 g 未満、好ましくは100 mg 未満及び2 mg 超であり得る。同様の投与量は、特に舌下投与、頬側投与、直腸投与及び腔投与による他の経路による送達に適切であり得る。

【0096】

50

NSAIDが鎮痛剤、抗炎症薬及び解熱薬として典型的に使用される一方で、それらは、原発性月経困難症及び片頭痛の治療において有用でもあり得る。

【0097】

月経困難症は女性の月経に伴う疼痛である。それは、女性のおよそ25%に影響をもたらす、若い女性（67～90%）に潜在的な問題なしで起こる（Livshitz and Seidman（2010）Pharmaceuticals, 3, 2082-2089）。月経困難症の主な症状である疼痛性けいれんの重要な要素は、子宮のPGの過剰産生であることが見出されている。NSAIDは、子宮内圧を低下させ、月経液中のPGF₂αレベルを低下させることによって月経痛を減少させる（Dawood, M. Y.（1988）Am. J. Med., 20, 23-29）。それらは、30～40%において過剰なPG合成と相関している（Ylikorkala, O.（1994）Pharmacol. Toxicol., 75, 86-88.）、80～85%の患者の痛みを和らげ、月経過多（出血）を低減する。

10

【0098】

さらにNSAIDは、NSAIDは、体外受精（IVF）治療の計画すること及び時間調整すること、ならびに妊娠中の分娩の進行を軽減することにおいて有益である（Livshitz and Seidman（2010）Pharmaceuticals, 3, 2082-2089）。

【0099】

NSAIDの生物学的利用率の増大は、2つの理由、すなわち、副作用の減少及び作用の迅速な開始のために、重要な臨床効果を意味し得る。

20

【0100】

副作用：低い溶解度／生物学的利用率のために、NSAIDは、典型的には、治療効果を達成するために高用量で投与される。後者は、胃潰瘍のようなNSAIDに関連する副作用の部分的な原因である。したがって、生物学的利用率が増強したときに用量を低下させることは、毒性効果を低減する可能性がある。

【0101】

作用の開始：月経困難症患者における緩和は、迅速な作用の開始に関連している。緩和がいかに迅速に得られるかを決定するのはNSAIDが吸収される迅速性である。月経の開始は可変であるため、月経開始時に医薬を開始し、必要であれば3日間継続することが現実的である。急速に吸収されるNSAIDの場合、月経困難症の開始前の前治療は不要である。月経困難症を経験する女性のほとんどが若い性的に活発な女性であるため、これは非常に重要である。

30

【0102】

フェナメート及びアリアルプロピオン酸誘導体（profens）は、月経困難症を治療するために選択される薬物である。それらは月経液PGの抑制及び直接的な鎮痛効果によって作用する。月経液の減少は、月経の最初の48時間に起こる現象である子宮内膜組織におけるPG生合成及び放出の直接阻害の結果である。アリアルプロピオン酸誘導体（イブプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン及びナプロキセンのような）ならびにフェナメート（メフェナム酸及びフルフェナム酸のような）は、月経困難症の治療に特に有用である。経験則として、アリアルプロピオン酸誘導体は、それらがより少ない副作用を起こすので好ましいが、フェナメートはより強い作用を有することが知られている（Marjoribanks J, et al., 2009. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary Dysmenorrhea, Cochrane report, Wiley）。フェナメート作用のより強力な機構は、二重、すなわちPG合成の阻害及び特定の組織におけるPGに対する拮抗作用であると考えられている。フェナメートの可溶性、溶解速度及び生物学的利用率の間には強い相関がある（Shinkuma, et al., 1984, Int. J. Pharm., 21, 187-200）。難溶性によって変化する生物学的利用率は、例えばフルフェナム酸のようないくつかのフェナメートが市場から排除されている理由であ

40

50

った。

【0103】

原発性月経困難症の治療のための別の有効な代替案は、プロゲステロンのような避妊薬の投与である。月経困難症に関連する疼痛は、PGの増加を引き起こす月経の開始前のプロゲステロン離脱から生じると仮定される。したがって、プロゲステロンの投与は、原発性月経困難症の症状を緩和し得る。

【0104】

男性で8%、女性で12~15%の罹患率で、片頭痛は非常に一般的である（Diener, H. C.; Katsarava, Z.; Limmroth, V. Schmerz 2008, 22 (Suppl. 1), 51-58）。それは吐き気及び嘔吐を伴う拍動性の片頭痛の再発性の発作、光恐怖症及び音声恐怖症を特徴とする。患者の約20%において、頭痛は、一過性の神経学的症状、最も頻繁には閃輝暗点からなるオーラが先行する。「トリプタン」、例えばスマトリプタン（Imitrex）、リザトリプタン（Maxalt）、エレトリプタン（Relpax）が、過去20年間、推進されてきたが、NSAIDは依然として急性片頭痛の治療の選択肢として残っている。

【0105】

したがって、本発明のNSAIDを含む組成物は、片頭痛（例えば、急性片頭痛）及び／または月経困難症（例えば、原発性月経困難症）の治療に有用である。本発明のさらなる態様によると、そのような状態に罹患しているかまたは感受性である人に本発明の組成物を投与することを含む、片頭痛（例えば、急性片頭痛）の治療方法が提供される。本発明のよりさらなる態様によると、そのような状態に罹患しているかまたは感受性である人に本発明の組成物を投与することを含む、月経困難症（例えば、原発性月経困難症）の治療方法が提供される。

【0106】

本発明のさらなる態様によると、片頭痛（例えば、急性片頭痛）の治療のための本発明の組成物の製造における、医薬品有効成分（例えばNSAID）の使用が提供される。同様に、月経困難症（例えば、原発性月経困難症）の治療のための本発明の組成物の製造における、医薬品有効成分（例えばNSAIDまたは避妊薬）の使用が提供される。

【0107】

疑義を避けるために、「治療」によって、治療的処置、及び症状の治療的処置、予防または診断を含む。

【0108】

本発明の組成物がNSAIDを含むとき、適切なそのような化合物の薬学的な有効量は、経口的に投与されたとき、疼痛または他の症状の軽減をもたらす（例えば、即時に）ことができる。NSAID活性成分の量は、単位剤形における量として表されてもよい。そのような場合、存在し得るNSAID活性成分の量は、約2mg~約1000mg（例えば約200mgまたは400mg）の範囲の単位剤形当たりの用量を提供するのに十分であり得る。

【0109】

上述の用量は平均の場合の例示であり、当然ながら、より高いまたはより低い用量範囲が評価に値するような個々の事例があり得、そのようなものは本発明の範囲内である。

【0110】

本発明の組成物は、高用量の薬物に典型的に伴う副作用を生じる危険性を低減するという利点を有する。通常より高い溶解速度が達成され得るような方法で医薬品有効成分を送達することにより、組成物は、より少ない医薬品有効成分の全量を含む一方で、患者に対して迅速な治療効果を提供することができる。より低い医薬品有効成分の全量の使用は、起こり得る望まれない副作用の発生を低減するのを助ける。特にNSAIDは、本発明の組成物中で使用されることにより利益を得ることができ、これらの薬物の頻繁な使用は、胃腸障害（例えば、胃腸出血及び潰瘍）ならびに腎障害の大幅に増大する危険性に関連する。

【0111】

本発明の組成物はまた、それらが、確立された医薬加工方法を用いて調製することができ、食品もしくは医薬品または同様の規制状態の使用が承認されている物質を使用することができるという利点を有する。

【0112】

本発明の組成物はまた、疼痛の治療における使用であるか他での使用であるかにかかわらず、先行技術において公知の医薬組成物と比較して、より効果的であり得、より毒性が低くあり得、より長期間作用し得、より強力であり得、より少ない副作用を生じ得、より容易に吸収され得、及び／もしくはより良好な薬物動態プロファイルを有し得、ならびに／または、先行技術において公知の医薬組成物を超える他の有用な薬理学的、物理的もしくは化学的特性を有するという利点を有する。

10

【0113】

範囲（例えば、値、温度、圧力（加えられた力）、相対湿度、サイズ及び重量、結晶性、表面積、粒子または粒のサイズなど）、量（例えば、粒子、組成物中の個々の構成成分または組成物の成分の相対量（例えば数またはパーセント）、及び活性成分の用量、粒子の数などのような絶対量）、偏差（定数、劣化度などから）の文脈において、語「約」が本明細書で使用される場合はいつでも、そのような変数が近似値であり、したがって本明細書において特定される数から±10%、例えば±5%、好ましくは±2%（例えば±1%）で変動し得ることが理解されるであろう。

【0114】

本発明の所与の態様、特徴またはパラメータに対する選択及び選択肢は、文脈が他の意味を示さない限り、本発明の他の全ての態様、特徴及びパラメータの任意の及び全ての選択及び選択肢と組み合わせて開示されているものとみなすべきである。例えば、好ましい医薬品有効成分（例えば、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナミン酸、インドメタシン、スリンダク、ピロキシカム、プロゲステロン、エストラジオール、プロゲステン、エストロゲン、コール酸、デオキシコール酸及びウルソデオキシコール酸からなる群より選択される医薬品有効成分）と好ましい藻類由来セルロース（例えばシオグサ属の藻類から得られるセルロース）との組み合わせが開示されているものとみなすべきである。

20

【0115】

本発明は、藻類由来のセルロースとMCC混合物との比較によって最もよく実証される。各々のセルロースについて、2種類の混合物、すなわち、通常の物理的混合物及び静的ヒートシーリングした混合物を調製している。本発明は、以下の実施例により説明される。

30

【0116】

図1はイブプロフェン（IBU）及びセルロースのDSCプロファイルを示す。図1（a）は、純粋な結晶性IBU、純粋なMCC及びシオグサ属のセルロースサンプルのDSCプロファイルを示す。結晶性IBUのDSCプロファイルは、78℃における鋭い融解吸熱を特徴とする。セルロースのDSCプロファイルは、水分蒸発の幅広い吸熱を特徴とする。混合物において、2つの吸熱事象は、IBUの比較的低い融点のために重複するであろう。図1（b）は、IBU及びMCC（10%IBU）の物理的混合物と加熱混合物の両方のDSCプロファイルを示す。IBUのMCCとの物理的混合物と加熱混合物の両方において、IBUの融解に対応する吸熱事象は、融点が少し低い温度、すなわち73℃（加熱）対76℃（物理的）にシフトするが、はっきりと目に見える。図1（c）は、IBU及びシオグサ属由来セルロース（CLAD）（10%IBU）の物理的混合物と加熱混合物の両方のDSCプロファイルを示す。IBUの融解に対応する吸熱事象は、物理的混合物においてははっきりと目に見えるが、加熱混合物においては完全に存在しない。

40

【0117】

図2はIBU及びセルロースのXRDプロファイルを表す。図2（a）及び2（b）は、それぞれ、IBU-MCC10%の物理的混合物と加熱混合物のXRDプロファイルを示す。点線は結晶性XRDのXRDプロファイルを示す。MCC背景上に重なる結晶性IBUの鋭いピークは、IBU-MCCの物理的混合物と加熱混合物の両方においてははっきり

50

と目に見える。図 2 (c) 及び 2 (d) は、それぞれ、IBU-CLAD 10% の物理的混合物と加熱混合物の XRD プロファイルを示す。結晶性 IBU に特徴的なピークは、他の場合の MCC の物理的混合物においては見られるが、大幅に抑制されている（物理的混合物）か、またはシオグサ属の加熱混合物において完全に消失する。

【0118】

図 3 は様々な比率（すなわち、IBU-CLAD 混合物と比較して 10、20、及び 30 重量% の IBU）である、40% 相対湿度（RH）で 1 か月（図 3 (a)）、2 か月（図 3 (b)）、及び 6 ヶ月（図 3 (c)）保存した、加熱 IBU-CLAD サンプルの XRD プロファイルを示す。グラフから、20% IBU 未満の加熱 IBU-CLAD サンプルは、6 か月間まで実質的に非晶性であることが見出せる。

【0119】

図 4 は伸縮 C=O 結合（図 4 (a) / (c) / (e)）、及び芳香族環における C-H 振動（図 4 (b) / (d) / (f)）に対応する領域の、純粋なイブプロフェン、純粋なセルロース（MCC または CLAD）、及び IBU-セルロース（MCC または CLAD）の FTIR プロファイルを示す。図 4 (a) は、純粋なイブプロフェンの伸縮 C=O 結合（約 1720 cm^{-1} ）に対応する FTIR プロファイルを示す。図 4 (b) は、純粋なイブプロフェンの芳香族環における C-H 振動（約 $900\sim750\text{ cm}^{-1}$ ）に対応する FTIR プロファイルを示す。図 4 (c) は、物理的混合物及び加熱混合物中の IBU-MCC の伸縮 C=O 結合（約 1720 cm^{-1} ）に対応する FTIR プロファイルを示す。C=O ピークの位置におけるシフトは全く観察されない。図 4 (d) は、IBU-MCC の物理的混合物及び加熱混合物の芳香族環における C-H 振動（約 $900\sim750\text{ cm}^{-1}$ ）に対応する FTIR プロファイルを示し、それらは同様に見える。図 4 (e) は、物理的混合物及び加熱混合物中の IBU-CLAD の伸縮 C=O 結合（約 1720 cm^{-1} ）に対応する FTIR プロファイルを示す。加熱混合物において、右側へのわずかなシフトが観察され、重要な分子の再配列が示唆される。図 4 (f) は、IBU-CLAD の物理的混合物及び加熱混合物の芳香族環における C-H 振動（約 $900\sim750\text{ cm}^{-1}$ ）に対応する FTIR プロファイルを示す。加熱混合物の FTIR プロファイルは、著しく歪み、セルロースと芳香族環を含む IBU との分子相互作用を示唆する。

【0120】

図 5 はセルロースとの混合物中の IBU のインビトロ溶解プロファイルを示す（混合物と比較して 10 重量% IBU）。図 5 (a) は、IBU-MCC の物理的混合物及び加熱混合物からの IBU の溶解を示す。点線は、ベンチマークとしての純粋な結晶性 IBU の溶解を表す。IBU の溶解は、物理的混合物及び純粋な IBU と比較して、加熱 MCC 混合物においてわずかに改善されることが見出せる。図 5 (b) は、CLAD の物理的混合物及び加熱混合物における IBU の溶解を示す。IBU の溶解は、純粋な IBU と比較して、物理的混合物においてわずかに改善されることが図 5 (b) で見出せる。IBU の溶解の最も劇的な改善は、加熱 IBU-CLAD 混合物において観察される。

【0121】

図 6 は IBU-MCC の物理的混合物、ならびに IBU-CLAD の物理的混合物及び加熱混合物の投与後の、IBU の血漿濃度を示す。各々の場合において、開始混合物は（混合物と比較して 10% 重量% の IBU）を含んだ。CLAD 混合物が IBU-MCC 混合物と比較して改善した生物学的利用率を示すことは、グラフで見出せる。最速の吸収は、加熱 IBU-CLAD 混合物で観察された。

【0122】

図 7 はセルロースとのフルフェナム酸（FFA）の混合物の DSC プロファイルを示す。純粋な FFA の DSC プロファイル（示されない）は、結晶性 FFA の融点に相当する 135°C における明確な吸熱を示す。FFA との混合物における MCC の DSC プロファイル（図 7 (a)）は、典型的に特定の融点未満である、FFA の溶融領域に近い複数の区別可能なピークを示した。

完全に非晶性の物質は溶融吸熱を示さないので、加熱 FFA-CLAD サンプル（図 7 (

10

20

30

40

50

b)) の D S C プロファイルにおける F F A の溶融ピーク (1 3 5 ° C) の不存在は、F F A の非晶質構造の指標である。

【 0 1 2 3 】

図 8 はセルロースを伴う F F A (M C C - 図 (a) 及び (b) ; シオグサ属 - 図 (c) 及び (d)) の X R D プロファイルを示す。物理的混合物 (図 8 (b) 及び 8 (d)) において、結晶性 F F A の鋭いピークは目に見える。加熱サンプル (図 8 (a) 及び 8 (c)) において、ピークは大幅に抑制され、加熱 C L A D サンプルにおいて、ピークは不存在であり、純粋な F F A と比較した混合物中の結晶性 F F A の特徴的な鋭い回折ピークのシフトは、分子の再配列及び多形の形成を示唆し、一方で、鋭い回折ピークの不存在は、非晶性 F F A を示唆する。8 種もの異なる F F A 多形が公知であり、L o p e z - M e j i a e t a l . J . A m . C h e m . S o c . 2 0 1 2 , 1 3 4 , 9 8 7 2 - 9 8 7 5 を参照できる。

【 0 1 2 4 】

図 9 は伸縮 C = O 結合 (図 9 (a) / (c)) 、及び芳香族環における C - H 振動 (図 9 (b) / (d)) に対応する領域の、セルロースを伴う F F A の F T I R 結果を示す。図 9 (a) は、物理的混合物及び加熱混合物中の F F A - M C C の伸縮 C = O 結合 (約 1 6 5 0 c m ⁻¹) に対応する F T I R プロファイルを示す。C = O ピークの位置における意味のあるシフトは全く観察されない。図 9 (b) は、F F A - M C C の物理的混合物及び加熱混合物の芳香族環における C - H 振動 (約 1 0 0 0 ~ 6 0 0 c m ⁻¹) に対応する F T I R プロファイルを示し、それらは同様に見える。図 9 (c) は、物理的混合物及び加熱混合物中の F F A - C L A D の伸縮 C = O 結合 (約 1 6 5 0 c m ⁻¹) に対応する F T I R プロファイルを示す。F T I R スペクトルにおける 1 0 0 0 ~ 6 0 0 c m ⁻¹ 及び 1 8 0 0 ~ 1 4 0 0 c m ⁻¹ の領域は、F F A の官能基に対応する特徴的な結合がこれら 2 つの領域に明確に存在するため、最も情報価値がある。F T I R スペクトルの詳細な分析は S . J a b e e n , T . J . D i n e s , S . A . L e h a r n e a n d B . Z . C h o w d h r y , 「 R a m a n a n d I R s p e c t r o s c o p i c s t u d i e s o f f e n a m a t e s - C o n f o r m a t i o n a l d i f f e r e n c e s i n p o l y m o r p h s o f f l u f e n a m i c a c i d , m e f e n a m i c a c i d a n d t o l f e n a m i c a c i d , 」 S p e c t r o c h i m . A c t a P a r t A M o l . B i o m o l . S p e c t r o s c . , v o l . 9 6 , p p . 9 7 2 - 9 8 5 , 2 0 1 2 に提供される。1 0 0 0 ~ 6 0 0 c m ⁻¹ の領域は、芳香族面外 C - H 変形及びベンゼン環変形に主に関連する。芳香族環における C - H 振動に対応するバンドに加え、C F ₃ 基における振動は、同様にこの 1 0 0 0 ~ 6 0 0 c m ⁻¹ の領域に現れる。より具体的に、芳香環の変形により 8 8 9 、 7 8 7 、及び 7 6 0 c m ⁻¹ の特徴的なバンドが現れ、6 5 9 及び 6 5 2 c m ⁻¹ のバンドは C F ₃ 基の振動と関連する。1 8 0 0 ~ 1 4 0 0 c m ⁻¹ のスペクトル範囲は、混合した特徴のシグナルを含む。1 4 2 3 、 1 4 5 4 、及び 1 4 9 3 c m ⁻¹ のバンドは、面内芳香族 C - H 変形、ベンゼン環伸長、及び C - N 伸縮によるものである。1 5 1 9 及び 1 5 7 8 c m ⁻¹ のバンドは混合起源であり、ベンゼン環の C - N 伸縮及び面内 N - H 変形のために生じる。特に、1 6 5 5 c m ⁻¹ におけるバンドは、カルボニル C = O 基伸縮のために生じる。

【 0 1 2 5 】

F F A 分子における伸縮及び変形に関連するバンドは、薬物と賦形剤との間の潜在的な相互作用を明らかにするために研究された。シオグサ属セルロース - F F A の物理的混合物の F T I R スペクトルは、両方の選択された領域におけるバンド特性の明らかな相違を示し、すなわち、特徴的なバンドがより高い波数にシフトし、広がり、概して強度が減少するように見えた。これは、6 5 9 及び 6 5 2 c m ⁻¹ における C F ₃ 振動、8 8 9 c m ⁻¹ における芳香族面外 C - H 変形及び 1 4 2 2 c m ⁻¹ における面内芳香族 C - H 変形に対応するバンドについて特に観察される。M C C との物理的混合物における特徴的な F F A バンドは、関連するバンド位置からの特段の偏差を全く示さなかった。

【0126】

加熱サンプルのFTIRスペクトルは、基準スペクトルにおけるFFAの特徴的なバンド位置からのさらにより顕著な偏差を明らかにした。選択された特定のスペクトル領域において、各々の加熱セルロース-FFA混合物について、純粋なFFAのほとんど全てにおいてバンド位置のシフトが観察された。FFAの特徴的なバンドは、加熱MCC-FFAのスペクトルにおいて、波数の位置がシフトし、より広い外観及びより低い強度をさらに伴った。加熱シオグサ属セルロース-FFA混合物は、 $1800 \sim 1500 \text{ cm}^{-1}$ の領域における特徴的なFFAバンドについて、より高い波数への最も明白なシフトを示した。さらに、これらのピークの外観は、MCCよりもシオグサ属セルロースについてはるかにより顕著であった。 1655 cm^{-1} におけるバンド位置のシフトは、シオグサ属セルロース-FFAの加熱サンプルのスペクトルにおいて顕著であり、シオグサ属セルロース-FFAの加熱サンプル中においてバンド位置がより高い波数にシフトしていた。 1655 cm^{-1} におけるカルボニル伸長に関連するバンドは、分子の静電環境の変化に特に敏感であるため、このバンドにおける波数位置のシフトは、特に、FFAのカルボキシル基とセルロースを含む相互作用の指標である。カルボニル結合の強さが分子内相互作用によって弱められるとき、より低い波長数へのシフトが観察される。MCC-0FFAの加熱混合物において 1655 cm^{-1} におけるバンド位置で観察されるシフトは、シオグサ属セルロースとの製剤中のFFAと比較して、劣っているように見える。加熱MCC-FFAについてのいくつかのピークはバンド位置においてシフトしたが、 760 、 1519 、及び 1578 cm^{-1} のような他のピークは拡散しており、顕著に低い強度のものであり、これらのサンプル中の水からの干渉に起因する可能性がある。全体として、FTIR分析からの結果は、潜在的な相互作用がFFAと異なるセルロースとの間に、特に加熱サンプル中のシオグサ属セルロースとの製剤中のFFAに関して存在する。

【0127】

図10は、模擬腸液中のセルロースを伴うFFAのインビトロ溶解プロファイルを示す。FFAとCLADの加熱混合物（図10（b））は、溶媒中のFFA濃度の即時かつ迅速な増加を示す。増加の迅速性は、FFAとCLADの物理的混合物についてよりはるかに大きいものであった。FFAとMCCとの加熱混合物及び物理的混合物（図10（a））について、放出プロファイルは同様に幅広かった。

【0128】

図11は、様々な薬物：ケトプロフェン（図（a））、フルルビプロフェン（図（b））、ナプロキセン（図（c））、スリンダク（図（e））、ピロキシカム（図（f））、フルフェナミン酸（図（g））；N.B、ここでのフルフェナミン酸は、実施例2とは異なり、Turbulamixerを用いて混合して 138°C に3時間加熱した）及びメフェナム酸（図（h））とのシオグサ属セルロースの混合物のDSC結果を示す。各々の場合において、物理的混合物における薬物の溶融に対応する目に見える吸熱事象は、加熱混合物において、完全に不存在である。

【0129】

図12はNAP単独、及びセルロースとの混合物中のNAP（混合物と比較して10重量%NAP）のインビトロ溶解プロファイルを示す。

【0130】

図13はPRO単独、及びセルロースとの混合物中のPRO（混合物と比較して10重量%PRO）のインビトロ溶解プロファイルを示す。

【0131】

図14は、様々な割合での β -エストラジオールとのシオグサ属セルロースの、通常混合物及び加熱混合物についてのDSC結果を示す。より低い薬物濃度（10重量%、図14（a））において、通常混合物及び加熱混合物について薬物の融解に関する吸熱事象が見られない。より高い薬物濃度（30重量%、図14（b））において、物理混合物において薬物の融解に対応する吸熱事象は見られたが、加熱混合物において完全に不存在である。

【0132】

図15は、FFAとCLADセルロースの加熱混合物の50℃、75%相対湿度での4ヶ月間の保存後の、XRDプロファイルを示す。

【0133】

図16は、FFAとCLADセルロースの加熱混合物の50℃、75%相対湿度での4ヶ月間の保存の前後の、TGA結果を示す。

【0134】

実験

好適な供給源（例えばシオグサ属緑藻）からシオグサ属由来セルロースを得る典型的なプロセスは、Mihranyan et al. Int. J. Pharm. 2004; 269 (2), 433-442に開示される。そのような方法において、藻類は、適切な条件下（例えば約60℃で約3時間）で漂白される（例えば、酢酸または他の適切なバッファーでpH4~5に調整したNaClO₂によって）。次いで溶液を冷却し、ろ過し、洗浄溶液の導電率が75 μS/cm以下になるまで洗浄し、乾燥する。典型的には、乾燥は、95℃以上の出口温度を用いる噴霧乾燥によって達成される。次いで、得られた生成物を中性になるまで洗浄し、ろ過する。ろ過した生成物を乾燥させて、例えばFitz Mill type D, UKのような例えばハンマー型ミルによって粉碎する前に、塩基性溶液（例えば、0.5M NaOHまたは17.5%w/v溶液）でさらに洗浄してもよい。粉碎した物質を、粉碎された物質は、酸加水分解を用いて（例えば、5% HCl溶液に添加し、次いで沸騰するまで加熱することによって）処理する。次いで、溶液を冷却し、ろ過し、洗浄溶液の導電率が75 μS/cm以下になるまで洗浄し、例えば95℃以上の出口温度を用いる噴霧乾燥によって乾燥する。

【0135】

例えば、環境及び安全上の懸念（有害な塩素ガスの発生）のために、漂白手順に関して、H₂O₂またはアルカリ金属過炭酸塩の使用を、ハロゲン原子含有漂白剤（例えば、亜塩素酸塩及び次亜塩素酸塩）と置き換えるために使用することもできるような、この製造プロセスの変形を使用することができることを当業者は理解するであろう。さらに、酸加水分解工程において、塩酸を、硫酸またはリン酸のような別の好適な鉱酸によって置き換えてもよい。

【0136】

純度98~99%以上の医薬品有効成分をSigma Aldrichより購入した。

【0137】

実施例1-イブプロフェン（IBU）

生成物調製

シオグサ属由来セルロース（CLAD）をMihranyan et al. Int. J. Pharm. 2004; 269 (2), 433-442に開示される方法を用いてシオグサ属緑藻から取得した。

【0138】

薬物（イブプロフェン）と微結晶性セルロース（MCC）またはシオグサ属由来セルロース（CLAD）のいずれかとの物理的混合物を、原体とセルロースを混合することによって調製した。他に明記しない限り、薬物とセルロースの重量比は1:9であった。シオグサ属由来セルロースの表面積は（Brunauer Emmett Teller（BET）法によるN₂ガス吸着技術によって測定するとき）98.79m²/gであると見出された。典型的に、ガラスバイアル中で5mgの薬物を45gのセルロースと、Turbulaミキサー（Switzerland）を用いて15分間混合した。

【0139】

薬物とセルロース（例えばMCCまたはCLAD）の加熱混合物を、上述のプロセスによって物理的なものを得、それを密閉バイアルに配置することによって調製した。次いで、混合物に対応する融点より約10℃高くなるまで約3時間加熱した。全てのサンプルは調製時から24時間後に、室温に冷却した後に使用した。

【0140】

示差走査熱量測定 (DSC)

DSC測定は、Q 2000 TA機器 (USA) によって実施した。最初にサンプルを室温から -40°C に冷却し、次いで融点より約 10°C 高くなるまで $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の加熱速度で加熱した。典型的には、 10mg の1:9薬物-セルロース混合物を測定ごとに使用した。純粋な物質について、 1mg の薬物及び 10mg のセルロースを測定ごとに使用した。サンプルを含むパンを、加圧を避けるために穿孔した。結果を図1に示す。

【0141】

フーリエ変換赤外分光法 (FTIR)

FTIRスペクトルを、モデル薬物とセルロースの相互作用を追跡するのに使用した。測定範囲は $4000\sim 400\text{cm}^{-1}$ に設定した。この試験に関連する最も情報価値のある領域は、 $\text{C}=\text{O}$ 結合の伸縮に対応する $1800\sim 1600\text{cm}^{-1}$ の領域、及び芳香環の $\text{C}-\text{H}$ 振動に対応する、 $1000\sim 600\text{cm}^{-1}$ の領域を含む。測定は、臭化カリウム (KBr) を用いるペレット技術に従って、Bruker Tensor 27 FT-IRによって実施した。1:9薬物セルロース混合物中のモデル原体の量は、約 2mg であった。使用したKBrの量は約 200mg であった。結果を図4に示す。

【0142】

粉末X線回折 (PXRD)

Bragg-Brentano geometry ($\text{CuK}\alpha$ 線; $\lambda=1.54\text{\AA}$) を有するX線回折装置 (D8 Twin-Twin, Bruker) 用いた。結果を図2に示す。

【0143】

保存安定性試験

様々な割合のセルロース及び薬物を含む加熱IBU-CLADサンプルを上述のように調製した。IBU-CLAD混合物と比較して10、20、及び30重量%のIBU。各々のサンプルを40%相対湿度 (RH) で6ヶ月まで保存した。1、2、及び6ヶ月でのXRD分析の結果を図3に示す。

【0144】

インビトロでの水中薬物放出

セルロース混合物からのIBU放出は、UV分光法 (U1700 Shimadzu, Japan) を用いて試験した。IBUの濃度は $\lambda=222\text{nm}$ で観察した。各々の測定の間、38分間で、サンプルを2分ごとに採取した。1:9の薬物対セルロース重量比を有するIBU-MCC混合物及びIBU-CLAD混合物の約 50mg を使用した。薬物放出を、 250ml の脱イオン水中で実施した。結果を図5に示す。

【0145】

ラットにおける経口薬物動態試験

ナイーブなSPF Wistarラット (HanTac:WH系統; 5~6週齢; 100g) を、投与経路としての強制経口投与によって実施する薬物動態試験に使用した。1:9の重量比でセルロースを伴うイブプロフェンのサンプル (3mg) を使用した。各々の動物に投与する用量は $30\text{mg}/\text{kg}$ であった。製剤は、強制経口投与により、粉末バイアルの内容物を合計 2ml の精製水でフラッシュすることによって投与した。1日目に、投薬に対して以下の時点で血液サンプルを採血した: 投与後0 (処理前)、15、30、45、60、及び120分。各々の時点において、3匹の動物をサンプリングした (サンプル当たり1匹の動物)。採血した血液サンプルを分析するまで -20°C で凍結した。

【0146】

分析手順

使用した液体クロマトグラフィーシステムは、SIL-HTcオートサンプラー (Shimadzu, Kyoto, Japan)、及びガードカラム (Thermo Scientific, MA, USAからのHyPurity C18カラム、 $3\mu\text{m}$ 粒径、 $10\times 4.0\text{mm}$) を含むHyPurity C18カラム (Thermo Scientific, MA, USAからの $3\mu\text{m}$ 粒径、 $50\times 4.6\text{mm}$) を有するLC-10ADポン

ブであった。検出について、陰性エレクトロスプレーイオン化による選択反応モニタリング (SRM) モードで操作される Quattro Ultima [Waters, Milford, MA, USA] を使用した。データ分析は Masslynx 4.1 software (Micromass, Manchester, UK) を用いて実施した。

【0147】

定量は、生成物のイオン (m/z) 転移を観察するために多重反応モニタリング (MRM) モードを用いて実施した。イブプロフェン及びイブプロフェン-D3 SRM転移は、それぞれ、 m/z 204.9.160.9及び m/z 207.9.163.9であった。イブプロフェン及びイブプロフェン-D3について維持された源依存パラメータ：3.8 kV；源温度：125℃；脱溶媒和温度：450℃；コーンガス流；35 L/h、及び脱溶媒和ガス流：1000 L/h。イブプロフェンとイブプロフェン-D3の両方について、コーン電圧 (V) 及び衝突エネルギー (eV) はそれぞれ35及びHであった。

【0148】

最適な逆相 HPLC 分離を達成するために、pH を変化させて、0.1%ギ酸、0.005%ギ酸、及び5 mM 酢酸アンモニウムのようないくつかの移動相 A 候補を試験した。後者を選択した。HPLC 分離を、5 mM 酢酸アンモニウムを移動相 A (MPA) として、90:10 (v:v) アセトニトリル：水中の5 mM 酢酸アンモニウムを移動相 B (MPB) として用いて実施した。流速は0.80 mL/分で、カラム温度はRT℃であった。45%MPBによる定組成溶出を使用した。オートサンプラーの温度は4℃であり、注入量は10 µLであった。イブプロフェン及びイブプロフェン-D3の保持時間は2.07分であり、合計実行時間は4分であった。キャリアオーバーを減少させるために、基本的なオートサンプラー洗浄液である50:50 (v:v) の水：メタノールを使用した。

【0149】

アセトニトリル、メタノール、酢酸アンモニウム、及びギ酸はMerck (Darmstadt, Germany) より購入した。水は、Milli-Q system (Millipore, Bedford, Massachusetts) を用いて精製した。

【0150】

校正標準

純度及び塩形態について補正したイブプロフェン (MW 206.28 g/mol) ストック溶液を、ジメチルスルホキシド中で二重 (5 mL の DMSO 中の IBU# 重量# 1 9.71 mg、9.41 mM、及び5 mL の DMSO 中の IBU# 重量# 2 5.26 mg、5.0999 mM) に調製した。イブプロフェン-D3 (MW 209.28 g/mol) のストック溶液 (5 mL の DMSO 中 5.14 mg、4.912 mM) もまた、ジメチルスルホキシド中で調製した。全てのストック溶液を-20℃で保存した。アセトニトリル中の中間のストック溶液を4℃で保存した。

【0151】

校正標準は、3匹のオス Sprague-Dawley ラットからのブランク血漿をイブプロフェンでスパイクすることによって準備した。校正標準濃度は、5.1、10.2、51、102、510、1020、1530、1785、2040、及び5100 nM として最初に選択した。いくつかのサンプルにおける予想外に高濃度のイブプロフェンのため、10200、20400、15300、51000、76500 及び100000 nM の校正標準を用意した。校正標準は-20℃で保存した。1/y 秤量による二次回帰分析を行い、標準の濃度を定量化した。決定係数 (R²) は0.99以上であった。

【0152】

分析用サンプルの調製

分析前に全ての凍結の処理前及び処理後のサンプル、ならびに校正標準サンプルを解凍し、室温で平衡化させた。血漿サンプルの50 µL のアリコートに対し、100 µL の、200 nM イブプロフェン-D3 でスパイクした、氷冷の、アセトニトリル中の0.1%ギ酸を添加した。さらなるサンプルを、20秒間ボルテックスにかけ、10,000 g で3分間、室温で遠心した。100 µL の上清を100 µL 移動相 A (5 mM 酢酸アンモニウ

ム)と混合し、激しいボルテックスと10,000g1分間の遠心が後に続いた。10 μ Lをカラムに注入した。

【0153】

データレビュー

クロマトグラムのピーク形状とピーク積分が満足できるものであることを確認するために、全てのクロマトグラムをレビューした。実行の判定基準は、較正標準からの結果に基づいて分析前に設定された。

【0154】

結果

表4は、図6の結果に基づくラットにおける薬物動態試験の結果を要約する。データは、加熱IBU-CLAD混合物について、改善した生物学的利用率及び短縮されたピーク血漿濃度時間を支持する。

表4ラットにおけるIBU 30mg/kgのPKパラメータ結果は、標準誤差を伴う3測定の平均である。

【表5】

群	AUC _{0-t} 分 (μ g ml ⁻¹)	AUC _{0-∞} 分 (μ g ml ⁻¹)	MRT、 分	T _{1/2} 、 分
IBU-MCC (物理的混合物)	197.0 $\pm$ 20.8	419.9 $\pm$ 328.3	192 $\pm$ 202	133 $\pm$ 140
IBU-CLAD (物理的混合物)	1912.8 $\pm$ 136.3	2479.1 $\pm$ 165.4	87 $\pm$ 11	60 $\pm$ 7
IBU-CLAD (加熱混合物)	2323.7 $\pm$ 170.1	3026.0 $\pm$ 186.4	85 $\pm$ 11	59 $\pm$ 8

MRT：平均滞留時間

【0155】

実施例2—フルフェナム酸 (FFA)

生成物調製

FFAとセルロース (MCCまたはCLAD) の物理的混合物は、原体とセルロースを混合することによって調製した。他に明記しない限り、FFAとセルロースの重量比は1:9であった。セルロースの表面積は (Brunauer Emmett Teller (BET) 法によるN₂ガス吸着技術によって測定するとき) 98.79m²/gであると見出された。典型的には、ガラスバイアル中の5mgのFFAを45gのセルロースとVortexミキサーを用いて15分間混合した。

【0156】

FFAとセルロースの加熱混合物 (例えばMCCまたはCLAD) を上述の混合物を密閉バイアル中で、120℃で2時間加熱することによって調製した。全てのサンプルは調製時から24時間後に、室温に冷却した後に使用した。

【0157】

DSC

熱分析を、セルロース—薬物混合物と純粋物質の両方について、TA機器 (Model Q-2000) を用いて実施した。サンプルを、水蒸発によって引き起こされる過圧を避けるために穴を開けた蓋を有する密閉されたアルミニウムるつぼの内部に配置した。空のパンを基準として使用した。分析は-40℃~150℃の温度範囲で10℃min⁻¹の加熱速度で実施した。50mL min⁻¹の速度のN₂ガスを、分析中に適応した。最初にサンプルを室温から-40℃に冷却し、次いで150℃に加熱し、最終的に25℃ま

で再び冷却する。全てのサンプルを、DSC測定の前に24時間、周囲条件で保存した。加熱セルロース-FFA混合物について、加熱条件は120℃で2時間であった。測定は、三重で実施し、混合物中の薬物の推定量は10重量%であった。結果を図7に示す。

【0158】

XRD

特徴的なX線回折パターンは、純粋な薬物としてのFFAと、様々なセルロースとのブレンドにおけるFFAの両方についてBragg-Brentano geometryを有する(D8 Twin-Twin, Bruker)機器を用いて生成した。サンプルを室温(25℃)でスキャンし、CuK α 線を、2 θ 角を10°と60°の間に設定して利用した($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$)。純粋なFFA(5mg)を基準として使用し、セルロース-FFA混合物の通常と加熱のサンプルの両方の50mg(各々のサンプル中に約10重量% FFA)を、分析の間に一度スキャンした。結果を図8に示す。

【0159】

FTIR

FTIR分析を、純粋物質としてのFFA、及び様々なセルロースと混合したFFAにおいて実施した。加熱と通常、すなわち非加熱の両方のサンプルからのセルロース-FFA混合物を分析した。FTIRスペクトルを、KBrペレットを有するBruker Tensor 27(Germany)で取得した。機器ソフトウェア(Opus 7.0, Bruker, Germany)を用いて、全てのスペクトルから空気に対するバックグラウンドスキャンを差し引いた。200mg KBrペレット中のおよそのサンプル内容物は10重量%であった(すなわち、1重量%薬物)。収集したデータを、2897 cm⁻¹におけるC-H伸縮振動に対して正規化した。FTIRスペクトルを以下のパラメータによって収集した。4000~400 cm⁻¹の範囲にわたって4 cm⁻¹のスペクトル分解能において64のスキャン。結果を図9に示す。

【0160】

FFA放出

校正標準

10 $\mu\text{g mL}^{-1}$ を含むストック溶液を、模擬腸液(SIF)中にFFAを溶解して調製した。0.1 mL~1 mLの様々な容量のストック溶液をプラスチックバイアルに移して-27℃で凍結した。ストック溶液を含むバイアルを、Scanvac CoolSafe 55-4(LaboGene ApS, Lyngby, Denmark)を用いて一晩凍結乾燥した。0.1~10 μg のFFA濃度範囲を有する全部で7つの作業標準溶液を、アセトニトリル-DMSO(4:1, vol/vol)からなる1 mLの極性溶媒によって凍結乾燥FFAを含むバイアルを溶解することによって調製した。蛍光スペクトル測定を、2つのモノクロメーター(励起及び発光)を備えるTecan GmbH(Austria)のInfinite M200マイクロプレートリーダーで実施した。黒い96ウェル丸底(Corning 96 丸底、ポリスチロール)マイクロプレートを用いた。作業標準における薬物の最大発光強度を $\lambda_{\text{ex}} = 289$ で分光光度的に測定し、400 nmから500 nmまでのフルバンドスキャンを行った。

【0161】

溶解測定は、SOTAX(AT7 Smart, Switzerland)溶解装置を用いて37.0 $\pm$ 0.5℃及び50 rpmで回転パドル技術によって実施した。模擬腸液(SIF、酵素フリー、Sigmaより)を、溶解媒体として選択し、20 mLの濃縮SIFを480 mLの脱イオン水で希釈することによって調製した。通常及び加熱混合物を、500 mLの希釈媒体を有する希釈容器へと注ぎ入れ、1 mLのサンプルを、15分~5時間の様々な時点(15分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間、及び5時間)で抽出した。各々のセルロース-FFA製剤について全部で7つの1 mLの容量のサンプルを採取し、シリンジフィルターを通して2 mLプラスチックバイアルに入れた。バイアルを-27℃で凍結し、さらに凍結乾燥した。凍結乾燥FFAを含むバイアルを1 mLアセトニトリル-DMSO(4:1, vol/vol)溶媒で満たし、採取したFFAが溶解

するまで手で攪拌した。各々の製剤について、2回の平行測定を実施した。上述の回帰分析と共に分光蛍光分析を、様々な時点で放出された F F A の濃度を推定するのに用いた。

【0162】

結果

表5は、表10に示された結果の分析に基づいた、F F A 混合物のエンタルピーを示す。両方のセルロースとの混合物の全てにおいて F F A の結晶度が抑制されているが、F F A が完全に非晶性であるのは加熱 F F A - C L A D サンプルについてのみであることが表5から見出せる。

【表6】

表5：純粋な形態及び様々なセルロースとの混合物における、F F A の融解エンタルピー結果を、標準偏差を有する平均として示す (n = 3)。

	$\Delta H_{\text{融解}} \text{ (J / g}_{\text{mix}})$	$T_{\text{開始}} \text{ (}^{\circ}\text{C)}$	$T_{\text{融解}} \text{ (}^{\circ}\text{C)}$	$C_{\text{r I F F A}} \text{ \%}$
F F A	95.1 ± 3.1	133.9 ± 0.1	135.0 ± 0.3	100
F F A - M C C (物理的混合物)	8.8 ± 3.5	134.1 ± 0.0	138.0 ± 1.0	58
F F A - M C C (加熱混合物) ^a	0.5 ± 0.2	120.7 ± 1.4	123.9 ± 0.7	3
	3.3 ± 0.3	130.8 ± 0.7	133.2 ± 0.2	19
F F A - C L A D (物理的混合物)	4.6 ± 2.3	134.1 ± 0.0	136.1 ± 0.5	29
F F A - C L A D (加熱混合物)	0	0	0	0

(a) 各々のサンプルにおいて、2つのピークを F F A の融点の近くで検出することができた。

【0163】

実施例3 - 他の医薬品有効成分

本発明は、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、メフェナム酸、インドメタシン、ピロキシカム、スリンダクのような他の N S A I D に関してさらに例示される。薬物とセルロースの混合物を、実施例1に関して上述したのと同じの方法、すなわち各々の活性物質について、混合物を静的に融点までまたは融点の少し上まで3時間加熱することによって調製した。D C S 測定の結果を図11に示す。

【0164】

全ての場合において、C L A D 混合物の固体状態の分析中に同様の経口が観察された。
 - D S C プロファイルにおいて、物理的薬物 - C L A D 混合物及び純粋な結晶性薬物と比較して、加熱薬物 - C L A D 混合物について融解吸熱がまったく観察されなかった。
 - X R D プロファイルにおいて、物理的薬物 - C L A D 混合物及び純粋な結晶性薬物と比較して、結晶性薬物に対応する鋭いピークは、加熱薬物 - C L A D 混合物において消失するか、または本質的に低下する。
 - F T I R プロファイルにおいて、物理的薬物 - C L A D 混合物及び純粋な結晶性薬物と比較して、加熱薬物 - C L A D 混合物において、C = O 基の位置におけるシフト及び芳香族振動に対するピークの著しい歪みを観察した。

【0165】

これらのイソプロピオン酸誘導体、エノール酸誘導体、イソプロピル酸誘導体、またはアントラニル酸誘導体とナノセルロースとの加熱混合物は、各々が大幅な程度の分子再配列を示し、薬物は非晶性となった。

【0166】

実施例4 - ナプロキセン、プロゲステロン、及びβ-エストラジオール

ナプロキセン、プロゲステロン、及びβ-エストラジオールを、Sigma Aldrich に供給されるように使用した。シオグサ属セルロースを、F M C Corp. に供給されるように使用した。

【0167】

生成物調製

典型的には、約10%薬物（ナプロキセン、プロゲステロン、またはβ-エストラジオールのいずれか）を含む100mg混合物を、1mLガラスバイアル中で10mgの薬物を90mgのセルロース粉末と混合することによって調製した。さらに、20%（重量）の薬物を含む混合物を、プロゲステロンに関して作製し、20%及び30%（重量）の薬物を含む混合物をエストラジオールに關した作製した。バイアルをプラスチックスクリーキャップで密閉し、30秒間ボルテックスにかけた。各々のセルロース-薬物混合物を、加熱と非加熱（通常野）の形態の両方において分析した。加熱セルロース-薬物混合物を形成するために、セルロース-薬物混合物を含むバイアルを、予め加熱した油浴に約2時間、薬物の融点と同一の温度において放置した。

10

【0168】

フーリエ変換赤外分光法（FTIR）

FTIRスペクトルを、実施例1に記載されるプロセスを用いて、ナプロキセン、プロゲステロン、及びβ-エストラジオール（各々がセルロースと混合される）について得た。200mg KBrペレット中のおよそのサンプル内容物は10%であった（すなわち、1%薬物）。収集したデータを、 2897 cm^{-1} におけるC-H伸縮振動に対して正規化した。FTIRスペクトルを以下のパラメータによって収集した。32は4000~400 cm^{-1} の範囲にわたって4 cm^{-1} のスペクトル分解能において32のスキャン。

20

【0169】

熱重量分析（TGA）

TGAは、Mettler TG50装置上で、窒素雰囲気（ 60 mL min^{-1} ）下でアルミニウムるつぼ中の10~20mgの試料について実施した（ 10 K min^{-1} ；薬物の融点より 35°C ~ 20°C 高い温度）。通常と加熱の10%混合物の両方を、分析し、対応する薬物内容物、すなわち1~2mgの純粋な結晶性物質と比較した。炉内の温度を連続的に観察し、加熱と冷却段階の両方で熱流曲線を収集して、溶融または再結晶化事象を記録した。

【0170】

STAR Excellenceソフトウェア（Mettler Toledo）を用いてセルロース-薬物混合物中に観察される重量正規化融解エンタルピーを計算し、純粋な結晶性薬物の重量正規化エンタルピーと比較して、以下のような薬物結晶化度（「CRI」）の大まかな推定をもたらした。

30

【0171】

【数3】

$$C = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_d} \times 100 \quad (1)$$

40

ΔH 融解は、特定のセルロース薬物ブレンドにおける薬物の重量正規化融解エンタルピー [ジュール/g単位] であり、 ΔH 薬物は、純粋な結晶性薬物の融解エンタルピー [ジュール/g単位] である。

【0172】

X線回折（XRD）

X線回折パターンは実施例1に記載される装置を用いて生成した。サンプルを室温（ 25°C ）でスキャンし、グラファイト結晶で単色化したCuK α 線を、 2θ 角を（ 10° と 45° の間に）設定して利用した（ $\lambda = 1.54\text{ \AA}$ ）。純粋な薬物（約2mg）を基準として使用し、混合物の通常と加熱のサンプルの両方の10~20mg（各々のサンプル中に

50

約10%薬物)を、XRD分析の間に一度スキャンした。

【0173】

薬物溶解試験

シオグサ属セルロースを含む製剤中のナプロキセン及びプロゲステロンの放出動力学を試験するために、通常及び加熱混合物において溶解測定を実施し、対応する薬物内容物の純粋な結晶性薬物の溶解と比較した。溶解速度は、標準化されたUSPパドル法によって決定した。薬物の放出プロファイルは、様々な時点における試料の分光蛍光分析によって作成された。

【0174】

標準的な薬物溶液及び蛍光定量校正

16 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ナプロキセンまたは15 $\mu\text{g mL}^{-1}$ プロゲステロンを含むストック溶液は、薬物をリン酸緩衝生理食塩水(25°CにおいてpH=7.4)中に溶解することによって調製した。様々な量のストック溶液(0.1~1mL)をプラスチックバイアルに移した。これらのバイアルを一晩乾燥した。ナプロキセン(NAP)について、1mLの純粋なアセトニトリルでバイアルの内容物を溶解することによって、2~12 $\mu\text{g mL}^{-1}$ のNAPの濃度範囲の全部で6種の作業溶液を調製した。プロゲステロン(PRO)について、同一の方法を用いたが、1.5~9 $\mu\text{g mL}^{-1}$ のPROの濃度範囲の7種の作業溶液を使用した。

【0175】

蛍光スペクトル測定は、2つのモノクロメーター(励起及び発光)ならびにUVキセノン光源を備えるInfinite M200 Tecan(Austria)マイクロプレートリーダーで実施した。黒い96ウェル丸底マイクロプレート(Corning 96丸底、ポリスチロール)を用いた。励起波長を $\lambda_{ex}=230\text{nm}$ に設定した。薬物の発光強度を280~400nmの間でスキャンした。ナプロキセンについての最大発光強度は $\lambda_{em}=350\text{nm}$ であり、プロゲステロンについては $\lambda_{em}=300\text{nm}$ であった。

【0176】

薬物放出

溶解の測定は、実施例2に記載されるような装置を用いて実施した。リン酸バッファーを溶解媒体として選択した。ビーカー当たり500mLの調製溶液を用いた。通常及び加熱混合物を、溶解媒体を含むビーカーに注ぎ入れた。1mLのサンプルを、5分~6時間の様々な時点で抽出した。実施当たり、全部で12のサンプルを取得した。各々のサンプルの内容物を、全ての水が蒸発するまで蒸発させた。固体残渣を、アセトニトリルを用いて1mLに再溶解した。各々の製剤について、2回の平行測定を実施した。溶解速度は、上述の検量線を用いて、2回の測定の平均強度から推測した。

【0177】

結果

ナプロキセンについて、以下の観察をした。

—DSCプロファイルにおいて、純粋な結晶性薬物と比較して、加熱及び通常の薬物—CLAD混合物についてはるかに小さい融解吸熱が観察された。

—XRDプロファイルにおいて、純粋な結晶性薬物と比較して、結晶性薬物に対応する鋭いピークは、加熱及び通常の薬物—CLAD混合物において消失するか、または本質的に低下する。通常の薬物—CLAD混合物と比較して、加熱薬物—CLAD混合物において、結晶性薬物に対応するピークの鋭さにおけるわずかな減少がまた存在する。

—ナプロキセンについてのFTIRプロファイルにおいて、C=O基の位置におけるシフトが、物理的な薬物—CLAD混合物及び純粋な結晶性薬物と比較して、加熱薬物—CLAD混合物において観察された。

【0178】

薬物放出測定は図12に示す。結果は、純粋な薬物の溶解と比較して、薬物—セルロース混合物からの薬物の放出及び溶解の大幅な促進を示す。溶解は、薬物—CLADサンプルにおいて最も速かった。

【0179】

表6は、得られた結果の分析に基づいた、ナプロキセン（NAP）混合物のエンタルピーを示す。表6は、NAPの結晶度が両方のセルロースとの混合物において抑制されていることを示す。加熱NAP-CLADサンプルは、NAPについて最大の非晶性の程度を示す。

【表7】

表6：純粋な形態及びCLADセルロースとの混合物における、NAPの融解エンタルピー

	$\Delta H_{\text{融解}}$ (J/g)	$T_{\text{開始}}$ (°C)	$T_{\text{ピーク}}$ (°C)	$C_{rI_{NAP}}$ (%)
NAP 融解.	-193.6	153.2	156.1	100
NAP recryst.	147.5	123.7	124.6	76
NAP-CLAD-N 1:9	-2.52	142.7	156.8	1.30
NAP-CLAD-H 1:9	-0	140.9	154.7	0

【0180】

プロゲステロンについて、以下の観察をした。

—DSCプロファイルにおいて、純粋な結晶性薬物と比較して、加熱及び通常の薬物-CLAD混合物についてはるかに小さい融解吸熱が観察された。

—XRDプロファイルにおいて、純粋な結晶性薬物と比較して、結晶性薬物に対応する鋭いピークは、加熱及び通常の薬物-CLAD混合物において消失するか、または本質的に低下する。

—プロゲステロンのFTIRプロファイルにおいて、純粋な結晶性薬物と比較して、加熱薬物-CLAD混合物において、C=O基の位置におけるシフト及び芳香族振動に対するピークの著しい歪みを観察した。C=O基の位置におけるシフトは、物理的薬物-CLAD混合物において大幅に低減した。

【0181】

薬物放出測定は図13に示す。結果は、純粋な薬物の溶解と比較して、薬物-セルロース混合物からの薬物の放出及び溶解の促進を示す。溶解は、薬物-CLADサンプルにおいて最も速かった。プロゲステロンについて、促進した薬物放出及び溶解を示す結果は、これが、そのような効果が広範な薬物分子にわたって観察可能である可能性があることの証拠（例えばプロゲステロンは多くのNSAIDと異なりカルボン酸基を含まない）であるために興味深い。

【0182】

表7は、得られた結果の分析に基づいた、プロゲステロン（PRO）混合物（10重量%と20重量%の両方）のエンタルピーを示す。表7は、PROの結晶度が全てのセルロースとの混合物において抑制されていることを示す。2つの加熱PRO-CLADサンプルは、薬物について最大の非晶性の程度を示す。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 7：純粋な形態及びCLADセルロースとの混合物における、PROの融解エンタルピー

	$\Delta h_{\text{融解}}$ (J/g)	$T_{\text{開始}}$ (°C)	$T_{\text{ピーク}}$ (°C)	$C r I_{\text{PRO}}$ (%)
PRO	-108.3	127.6	130.3	100
PRO-CLAD-N 1:9	-19.1	126.3	136.4	12.9
PRO-CLAD-N 2:8	-30.2	129.0	134.3	27.8
PRO-CLAD-H 1:9	-15.2	125.8	136.4	14.0
PRO-CLAD-H 2:8	-11.5	128.9	134.0	10.6

10

【0183】

β-エストラジオールについて、以下の観察をした。

—DSCプロファイルにおいて、純粋な結晶性薬物と比較して、加熱または通常の薬物-CLAD混合物（10重量%薬物）について融解吸熱は観察されなかった。30重量%の薬物を含む混合物において、加熱混合物について融解吸熱は観察されなかったが、融解吸熱は通常の混合物については明らかであった。

—XRDプロファイルにおいて、通常の薬物-CLAD混合物と比較して、結晶性薬物に対応する鋭いピークは、加熱薬物-CLAD混合物において消失するか、または本質的に低下する。

—プロゲステロン混合物についてのFTIRプロファイルにおいて、C-H振動のピーク位置の変化が、物理的な薬物-CLAD混合物及び純粋な結晶性薬物と比較して、加熱薬物-CLAD混合物において観察された。

30

【0184】

表 8 は、得られた結果の分析に基づいた、β-エストラジオール（EST）混合物（10、20及び30重量%薬物）のエンタルピーを示す。表 8 は、ESTの結晶度が全てのセルロースとの混合物において抑制されていることを示す。全ての所与の薬物：セルロースの比率について、加熱EST-CLADサンプルがESTについてのより高い非晶性の程度を示した。

40

50

【表 9】

表 8：純粋な形態及びCLADセルロースとの混合物における、ESTの融解エンタルピー

	$\Delta H_{\text{融解}}$ (J/g)	$T_{\text{開始}}$ (°C)	$T_{\text{ピーク}}$ (°C)	$C r I_{\text{EST}}$ (%)
EST	-136	176.6	178.1	100
EST-CLAD-N 1:9	-10.1	169.7	177.2	7.4
EST-CLAD-N 2:8	-1.5	175.2	185.9	1.1
EST-CLAD-N 3:7	-23.5	170.4	178.3	17.2
EST-CLAD-H 1:9	0	169.2	177.0	0
EST-CLAD-H 2:8	-11.7	173.6	183.7	8.5
EST-CLAD-H 3:7	-0.9	172.3	178.4	0.7

β -エストラジオールのTGA測定を図14に示す。

【0185】

実施例5－フルフェナム酸（FFA）保存安定性試験

FFA-CLAD混合物に対して10重量%のFFAを含むFFAとCLADセルロースの加熱混合物を実施例2に記載されるプロセスによって調製した。サンプルをゼラチンカプセル中で50°C、75%相対湿度（RH）で4か月間まで保存した。サンプルを、様々な時点において、実施例に2に記載される方法によって、XRD及びTGAによって分析した。4ヶ月において得たXRDパターンを図15に示し、保存前と後のTGAの結果を図16に示す。

【0186】

TGA分析は、FFAの結晶度が0～4ヶ月の全ての時点において実質的に0%であり、したがって、試験期間にわたって、大幅に抑制されたままであったことを示した。

【0187】

XRD分析はまた、保存期間においてFFAの結晶性における増加の最小限の証拠を示した。

10

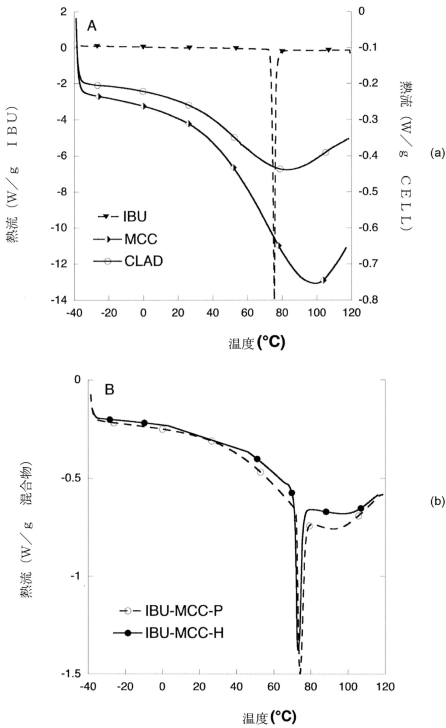
20

30

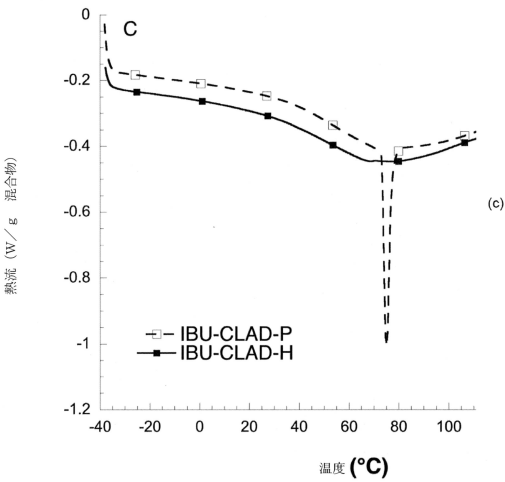
40

50

【図面】
【図 1 - 1】



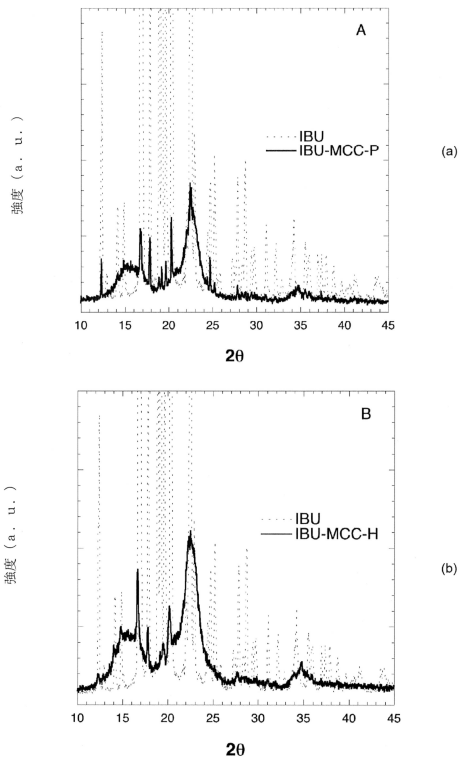
【図 1 - 2】



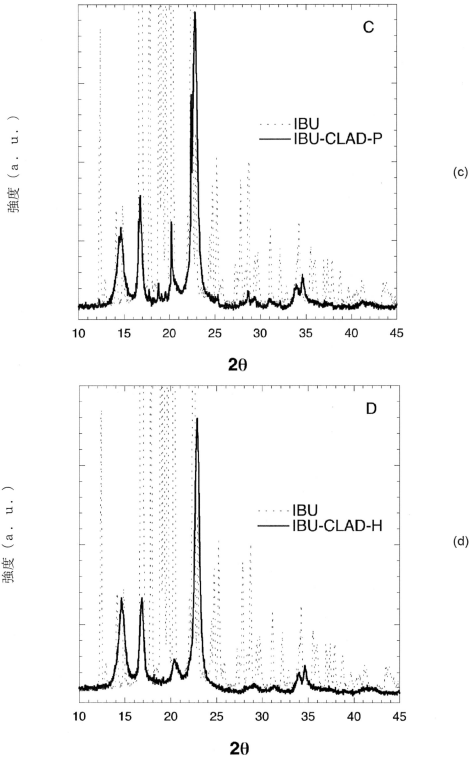
10

20

【図 2 - 1】



【図 2 - 2】

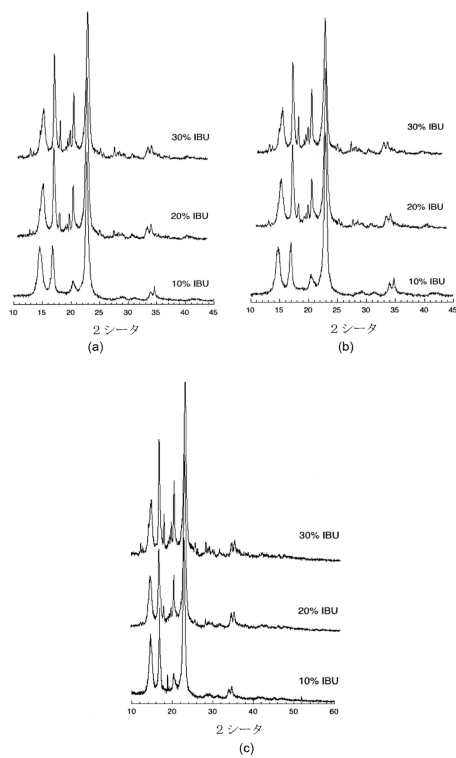


30

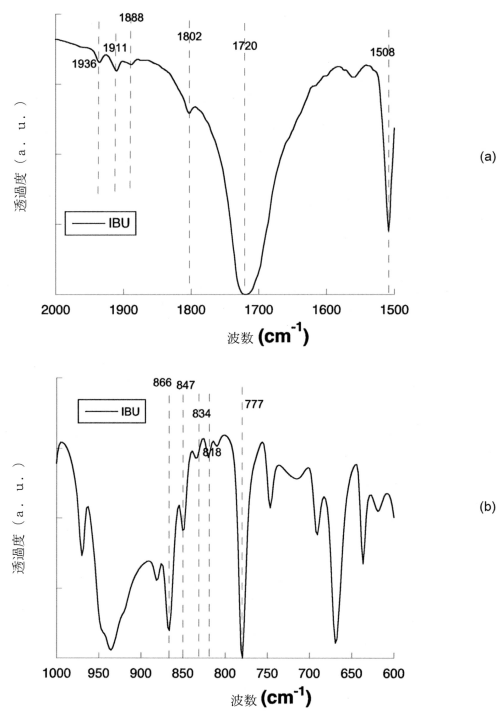
40

50

【図 3】



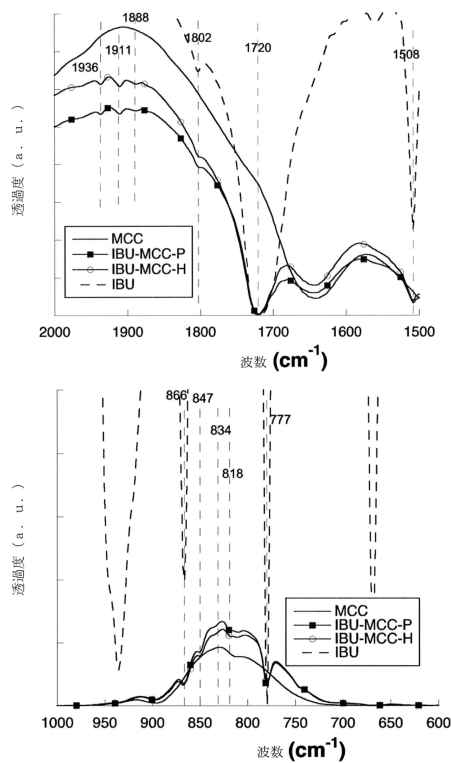
【図 4 - 1】



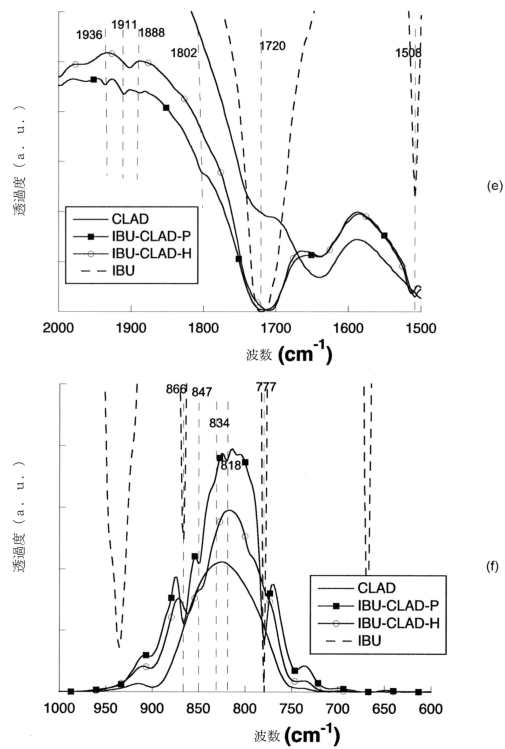
10

20

【図 4 - 2】



【図 4 - 3】

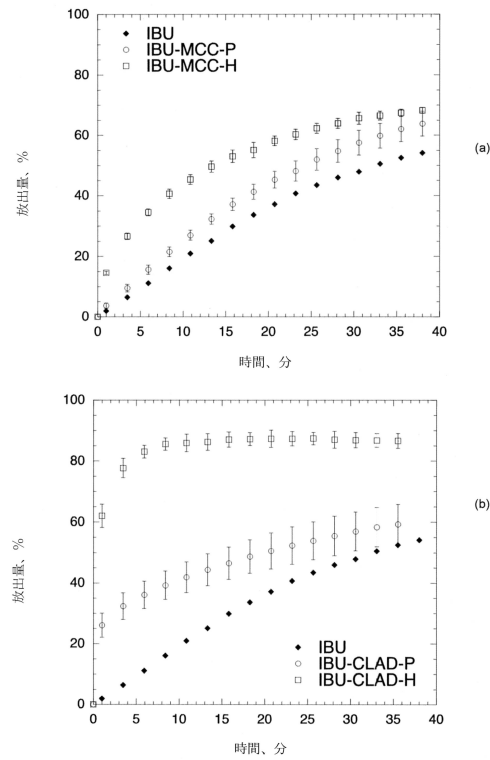


30

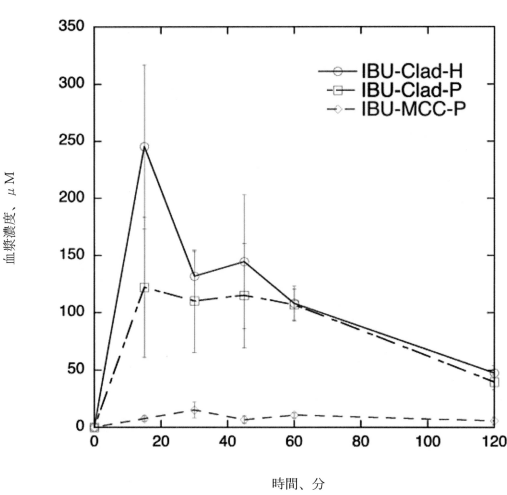
40

50

【図 5】



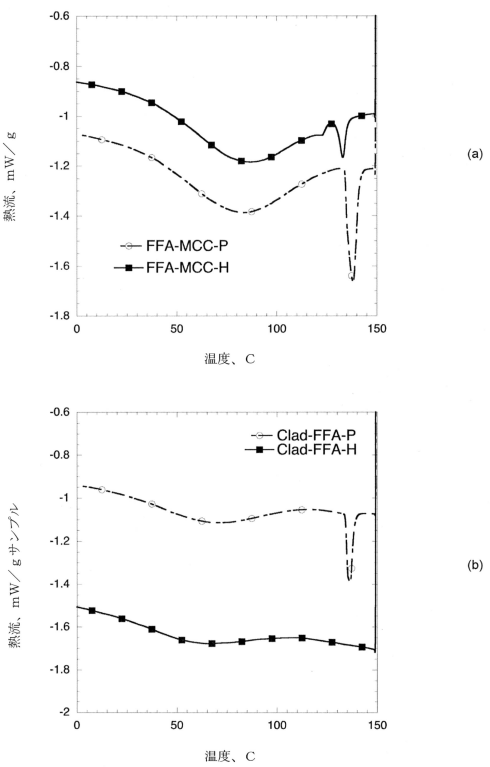
【図 6】



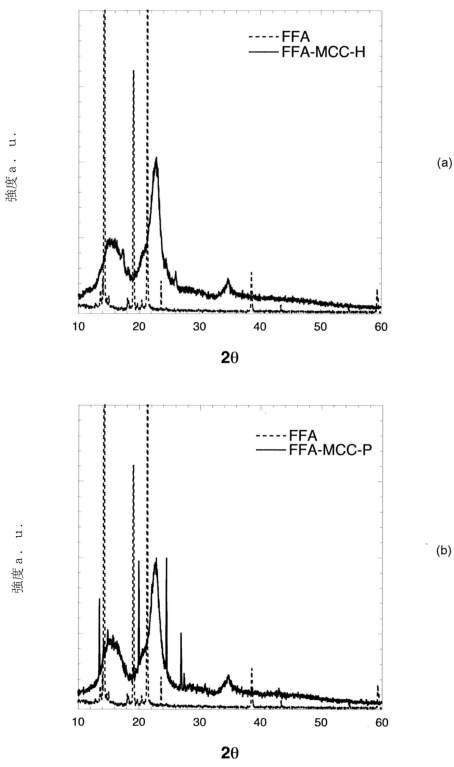
10

20

【図 7】



【図 8 - 1】

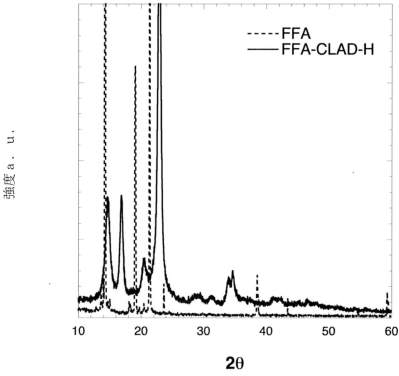


30

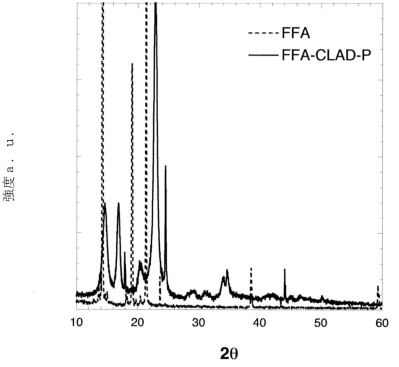
40

50

【図 8 - 2】

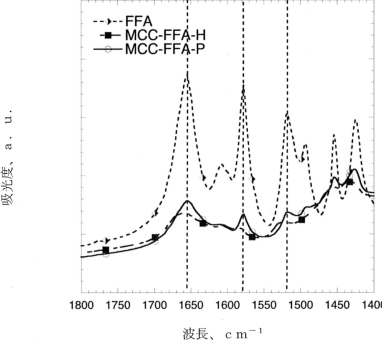


(c)

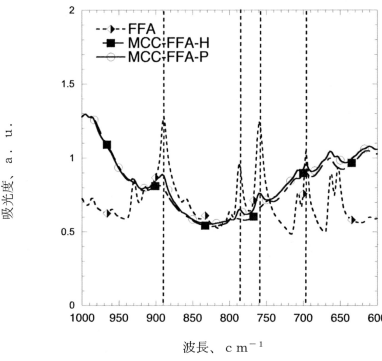


(d)

【図 9 - 1】

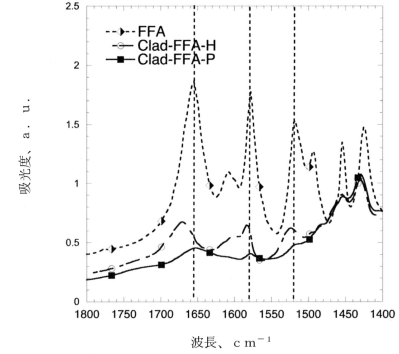


(a)

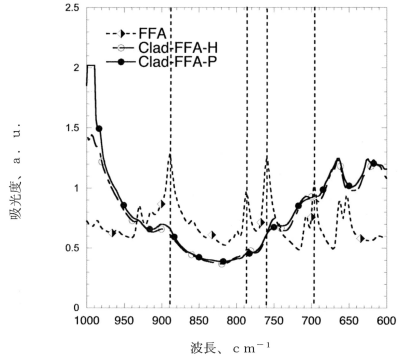


(b)

【図 9 - 2】

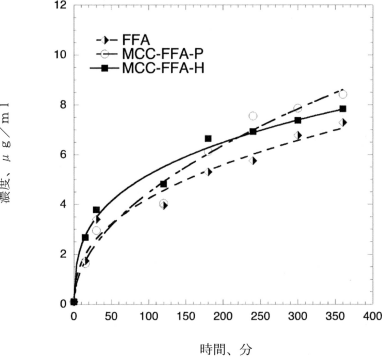


(c)

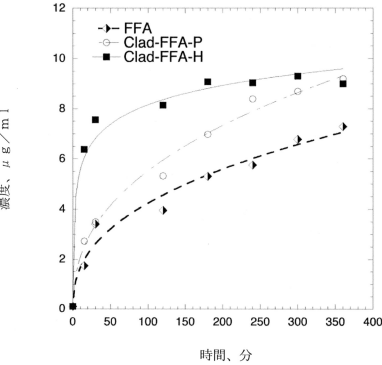


(d)

【図 10】



(a)



(b)

10

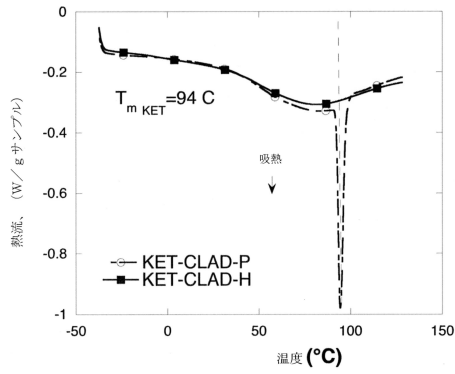
20

30

40

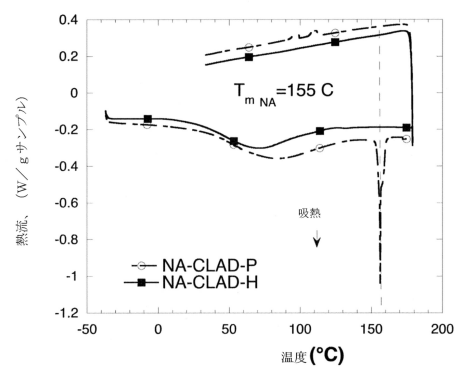
50

【図 1 1 - 1】



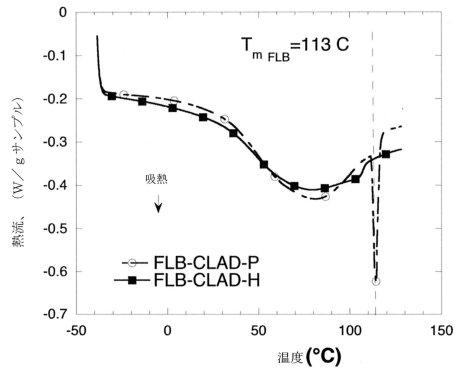
(a)

【図 1 1 - 2】

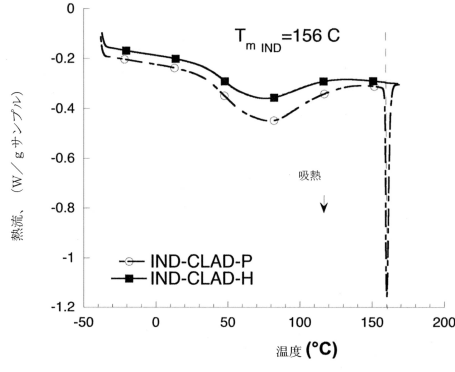


(c)

10



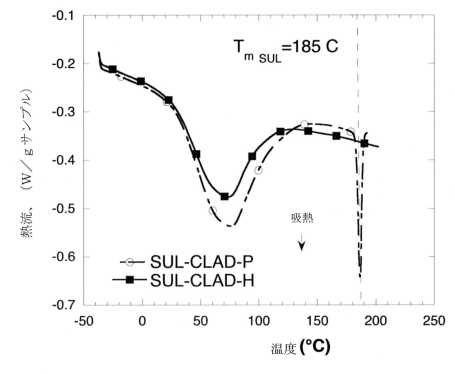
(b)



(d)

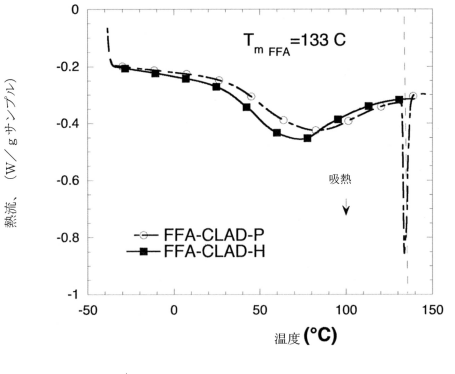
20

【図 1 1 - 3】



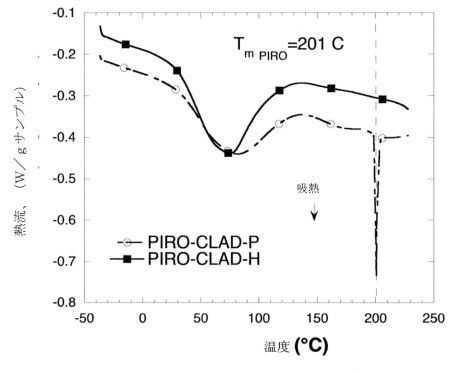
(e)

【図 1 1 - 4】

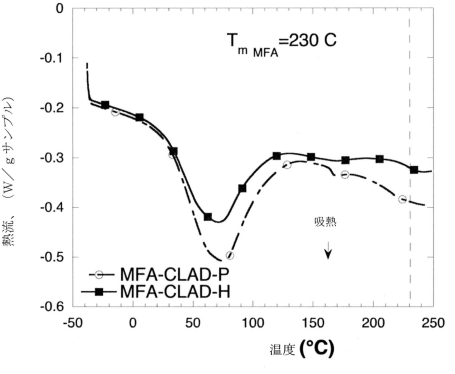


(g)

30



(f)

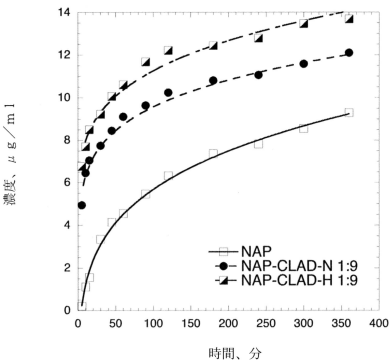


(h)

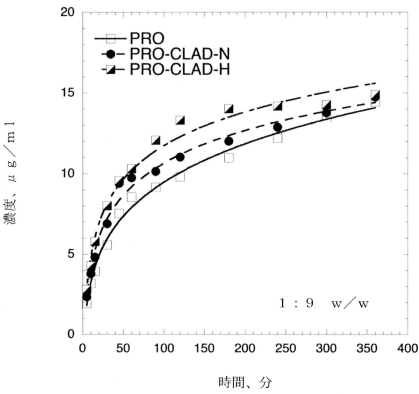
40

50

【図 1 2】

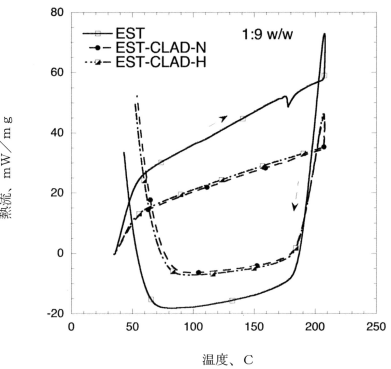


【図 1 3】



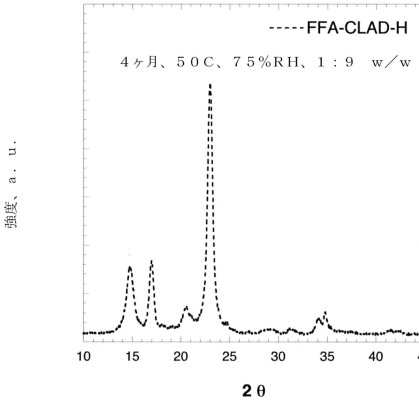
10

【図 1 4】

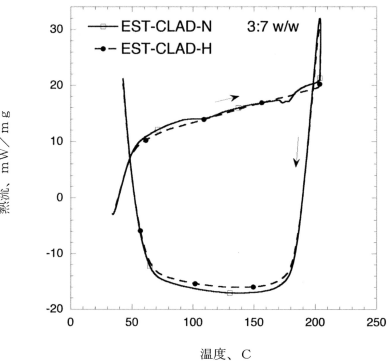


(a)

【図 1 5】



20



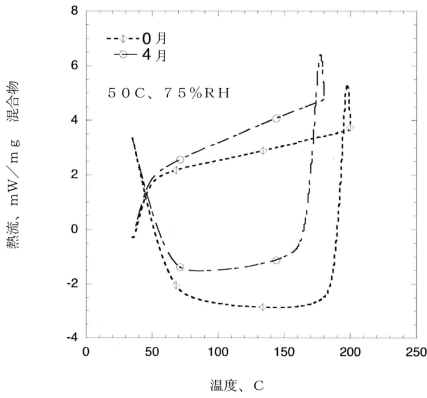
(b)

30

40

50

【図 16】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/405 (2006.01)	A 6 1 K	31/405
A 6 1 K	31/5415(2006.01)	A 6 1 K	31/5415
A 6 1 K	31/57 (2006.01)	A 6 1 K	31/57
A 6 1 K	31/565 (2006.01)	A 6 1 K	31/565
A 6 1 K	31/575 (2006.01)	A 6 1 K	31/575
A 6 1 P	5/30 (2006.01)	A 6 1 P	5/30
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00

(56)参考文献 CARLSSON, D.O. et al., Int J Pharm, 2014年, Vol. 461, pp. 74-81

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0

A 6 1 K 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0