

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-517016**(P2007-517016A)**(43) 公表日 **平成19年6月28日(2007.6.28)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 40 頁)

(21) 出願番号	特願2006-546397 (P2006-546397)	(71) 出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
(86) (22) 出願日	平成16年12月20日 (2004.12.20)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成18年8月21日 (2006.8.21)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(86) 国際出願番号	PCT/IB2004/004287	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 国際公開番号	W02005/065657	(72) 発明者	ダニエル・トッド・スミジー アメリカ合衆国オレゴン州97701. ベ ンド. イニスマーケットロード19009
(87) 国際公開日	平成17年7月21日 (2005.7.21)		
(31) 優先権主張番号	60/533,836		
(32) 優先日	平成15年12月31日 (2003.12.31)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低溶解性薬剤及びポロキサマーの固体組成物

(57) 【要約】

使用水性環境中に投与したときに濃度上昇を与える、低溶解性薬剤及びポロキサマーの固体組成物が開示されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数の粒子を含み、該粒子が低溶解性薬剤及びポロキサマーを含み、該粒子中の該薬剤の少なくとも実質的な部分が非晶性であり、該非晶性薬剤が粒子中でポロキサマーと密接に接触しており、そして該薬剤及びポロキサマーと一緒に該粒子の少なくとも 50 質量 % を占め、ここで、該薬剤は少なくとも 50 のガラス転位温度を有する、固体組成物。

【請求項 2】

複数の粒子を含み、該粒子が低溶解性薬剤及びポロキサマーを含み、該粒子中の該薬剤の少なくとも実質的な部分が非晶性であり、該非晶性薬剤が粒子中でポロキサマーと密接に接触しており、そして該薬剤及びポロキサマーと一緒に該粒子の少なくとも 50 質量 % を占め、ここで、該薬剤は約 6.5 より大きい $\log P$ 値を有する、固体組成物。 10

【請求項 3】

薬剤が少なくとも 50 のガラス転位温度を有する、請求項 2 に記載の固体組成物。

【請求項 4】

薬剤が約 6.5 より大きい $\log P$ 値を有する、請求項 1 に記載の固体組成物。

【請求項 5】

薬剤のガラス転位温度が少なくとも 60 である、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の固体組成物。

【請求項 6】

薬剤のガラス転位温度が少なくとも 70 である、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の固体組成物。 20

【請求項 7】

薬剤の $\log P$ 値が少なくとも 7.0 である、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の固体組成物。

【請求項 8】

薬剤の $\log P$ 値が少なくとも 8 である、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の固体組成物。

【請求項 9】

薬剤が °K で T_m の融点を有し、そして °K で $T_{g,drug}$ のガラス転位温度を有し、ここで、 $T_m / T_{g,drug}$ 比は約 1.4 未満である、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の固体組成物。 30

【請求項 10】

$T_m / T_{g,drug}$ 比が約 1.35 未満である、請求項 8 に記載の固体組成物。

【請求項 11】

$T_m / T_{g,drug}$ 比が約 1.3 未満である、請求項 9 に記載の固体組成物。

【請求項 12】

薬剤がほとんど完全に非晶性である、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の固体組成物。

【請求項 13】

薬剤が粒子の少なくとも約 40 質量 % を占める、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の固体組成物。

【請求項 14】

薬剤が粒子の少なくとも約 45 質量 % を占める、請求項 13 に記載の固体組成物。 40

【請求項 15】

薬剤が粒子の少なくとも約 50 質量 % を占める、請求項 14 に記載の固体組成物。

【請求項 16】

25 及び 10 % 相対湿度での 3 週間の貯蔵中に、組成物中の薬剤の 10 質量 % 未満が結晶化する、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の固体組成物。

【請求項 17】

分散物が、使用インビトロ又はインビボ水性環境への投与後に、薬剤単独から本質的に構成される対照組成物に比べて濃度上昇を与え、ここで、該濃度上昇は、

(a) 該使用水性環境中の最高薬剤濃度が、該対照組成物によって与えられる濃度の少 50

なくとも 1.25 倍であること；及び

(b) 該分散物を該使用水性環境中に導入した時点と該使用水性環境への導入後の約 270 分との間の少なくとも 90 分の任意の期間中の、該使用水性環境中の濃度対時間曲線下の面積が、該対照組成物によって与えられる面積の少なくとも 1.25 倍であることの少なくとも一つを特徴とする、請求項 1～4 の何れかに記載の固体組成物。

【請求項 18】

分散物が、使用インビボ環境への投与後に、薬剤単独から本質的に構成される対照組成物に比べて濃度上昇を与え、ここで、該濃度上昇は、

(a) 血液中の最高濃度が、該対照組成物によって与えられる濃度の少なくとも 1.25 倍であること；及び

(b) 相対的バイオアベイラビリティが、該対照組成物に比べて少なくとも 1.25 倍であること

の少なくとも一つを特徴とする、請求項 1～4 の何れかに記載の固体組成物。

【請求項 19】

下記：

(1) 請求項 1～4 の何れかに記載の固体組成物、及び

(2) 濃度上昇ポリマー

を含む医薬組成物であって、ここで、該濃度上昇ポリマーは、該医薬組成物が、使用インビトロ又はインビボ水性環境への投与後に、上記固体組成物から本質的に構成される対照組成物に比べて濃度上昇を与えるのに十分な量で存在する、上記医薬組成物。

【請求項 20】

濃度上昇ポリマーが、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

濃度上昇ポリマーが、

(a) 使用水性環境中の最高薬剤濃度が、対照組成物によって与えられる濃度の少なくとも 1.25 倍であること；及び

(b) 分散物を該使用水性環境中に導入した時点と該使用水性環境への導入後の約 270 分との間の少なくとも 90 分の任意の期間中の、該使用水性環境中の濃度対時間曲線下の面積が、該対照組成物によって与えられる面積の少なくとも 1.25 倍であることの少なくとも一つを特徴とする、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

使用環境がインビボであり、そして濃度上昇が、

(a) 血液中の最高濃度が、対照組成物によって与えられる濃度に比べて少なくとも 1.25 倍であること；及び

(b) 相対的バイオアベイラビリティが、該対照組成物に比べて少なくとも 1.25 倍であること

の少なくとも一つを特徴とする、請求項 19 に記載の固体組成物。

【請求項 23】

下記の工程：

(1) 低溶解性薬剤、ポロキサマー及び溶剤から本質的に構成される溶液を形成すること；及び

(2) 該溶液から該溶剤を除去して、該低溶解性薬剤及びポロキサマーから本質的に構成される固体組成物を形成し、該組成物中の該薬剤の実質的な部分是非晶性であること；を含む固体組成物の製造方法であって、ここで、該薬剤は少なくとも 50 のガラス転位温度を有する、上記製造方法。

【請求項 24】

下記の工程：

10

20

30

40

50

(1) 低溶解性薬剤、ポロキサマー及び溶剤から本質的に構成される溶液を形成すること；及び

(2) 該溶液から該溶剤を除去して、該低溶解性薬剤及びポロキサマーから本質的に構成される固体組成物を形成し、該組成物中の該薬剤の少なくとも実質的な部分是非晶性であること；

を含む固体組成物の製造方法であって、ここで、該薬剤は約 6.5 より大きい $\log P$ 値を有する、上記製造方法。

【請求項 25】

工程(2)が噴霧乾燥、スプレーコーティング、回転蒸発及び蒸発からなる群から選択される、請求項 23 又は 24 に記載の方法。

【請求項 26】

請求項 23 又は 24 に記載の方法で製造した生成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、使用水性環境に投与したときに、溶解した薬剤の物理的安定性及び濃度上昇を維持する、低溶解性薬剤及びポロキサマーの固体組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

時には、非晶性薬剤及びポリマーの組成物を形成することが望ましい。このような組成物を形成する一つの理由は、このような技術によって難溶性薬剤の水中濃度を改善できることである。例えば、Curatolo等への EP 0 901 786 A2 は、難溶性薬剤及びポリマーであるヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネートの噴霧乾燥医薬分散物の形成を開示しており、この場合、薬剤は非晶性であり、そしてポリマー中に分散されている。Curatolo等を開示された噴霧乾燥分散物は、他の方法から形成された分散物に比べて、また結晶性薬剤単独に比べて、優れた水中濃度を与える。

同様に、他の者は、ポリマー中の薬剤組成物の形成によって水中濃度の上昇が与えられることを認めている。Nakamichi等への米国特許第 5,456,923 号は、難溶性薬剤及び種々のポリマーの二軸スクリュウ押し出しによって形成された固体分散物を開示している。

【0003】

ポロキサマー（ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンコポリマー）は、医薬分野において種々の用途のために、主として静脈内脂肪エマルジョンにおける乳化剤として、またエリキシル及びシロップの透明性を維持するための可溶化及び安定剤として日常的に使用される。ポロキサマーはまた、軟膏、坐剤基剤及びゲルにおける湿潤剤として；また錠剤結合剤及びコーティングとして使用される。

ポロキサマー及び薬剤の組成物を形成することは公知である。Chen等への米国特許第 6,368,622 号は、薬剤とポロキサマーとの混合物を開示している。特別の実施形態において、72 ~ 82 の融点及び約 - 19 のガラス転位温度 (T_g) を有する薬剤フェノフィブレードを、ポロキサマーと共に溶融する。データは、組成物中の薬剤が市販の製剤よりも速い溶解速度を有することを示しているが、濃度上昇は実証されなかった。

【0004】

Gabel等への米国特許出願公開第 US2001/0036959A1 号は、113 ~ 116 の融点及び約 39 の T_g を有する薬剤カルベジロールを 5 質量%より高い濃度で含む組成物を開示している。この調製物はポロキサマーを含むことが好ましい。この組成物は、溶融法を用いるか又は噴霧乾燥によって形成することができる。

Clancy等への欧州特許明細書第 EP 0836475B1 号は、親水性ポロキサマーポリマー中の活性成分の固体組成物を開示している。この組成物は、ポロキサマーを溶融し、そして活性成分をそれに分散させること、又は活性成分及びポロキサマーを有機溶剤（1 種又は数種）に溶解し；溶剤を蒸発させ、そして溶融ポロキサマーを冷却及び粉碎して製剤を得ることの何れかによって形成される。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

しかしながら、非晶性薬剤及び実質的な量のポロキサマーを含有する固体組成物の形成に関連する問題は、薬剤が経時的に結晶化することがあり、劣った性能をもたらすことである。従って、低溶解性薬剤の濃度を上昇させる一方で、物理的安定性を与える方法及び製剤を提供することが、依然として必要である。

【 発 明 の 開 示 】

【 課 題 を 解 決 す る た め の 手 段 】

【 0 0 0 6 】

第一の態様において、本発明は、複数の粒子を含む固体組成物を含む。粒子は低溶解性薬剤及びポロキサマーを含む。薬剤は粒子中でポロキサマーと密接に接触している。合計で、薬剤及びポロキサマーは粒子の少なくとも50質量%を占める。組成物中の薬剤の少なくとも実質的な部分是非晶性である。薬剤の T_g は少なくとも50である。別に述べない限り、本明細書で用いられるように、 T_g は、10%RH未満で測定した T_g を指す。組成物は、使用インビトロ又はインビボ水性環境に投与したときに、低溶解性薬剤の濃度上昇を与える。

10

【 0 0 0 7 】

第二の態様において、本発明は、複数の粒子を含む固体組成物を含む。粒子は低溶解性薬剤及びポロキサマーを含む。薬剤は粒子中でポロキサマーと密接に接触している。合計で、薬剤及びポロキサマーは粒子の少なくとも50質量%を占める。組成物中の薬剤の少なくとも実質的な部分是非晶性である。薬剤は約6.5より大きいLog P値を有する。組成物は、使用インビトロ又はインビボ水性環境に投与したときに、低溶解性薬剤の濃度上昇を与える。

20

【 0 0 0 8 】

第三の態様において、本発明は、(1)低溶解性薬剤及びポロキサマーを含む粒子、及び(2)濃度上昇ポリマーを含む。濃度上昇ポリマーは、医薬組成物が、使用インビトロ又はインビボ水性環境への投与後に、薬剤及びポロキサマーを含む粒子から本質的に構成される対照組成物に比べて濃度上昇を与えるような十分な量で存在する。

【 0 0 0 9 】

第四の態様において、本発明は、次の工程を含む固体組成物の製造方法を提供する、(1)低溶解性薬剤、ポロキサマー及び溶剤から本質的に構成される溶液を形成する；及び(2)溶液から溶剤を除去して、低溶解性薬剤及びポロキサマーを含む固体粒子を形成する、ここで、粒子中の薬剤の実質的な部分是非晶性であり、そして薬剤の T_g は少なくとも50である。固体組成物は、使用インビトロ又はインビボ水性環境に投与したときに、低溶解性薬剤の濃度上昇を与える。好ましい実施形態において、溶剤は溶液から、噴霧乾燥、スプレーコーティング、回転蒸発又は蒸発によって除去される。

30

【 0 0 1 0 】

本発明の種々の態様は、良好な物理的安定性並びに使用環境中の溶解した薬剤の改善された濃度の両者を与える、ポロキサマーを含む固体組成物を提供する。ポロキサマーは、ポリエチレンオキシド(PEO)セグメント及びポリプロピレンオキシド(PPO)セグメントから構成されるブロックコポリマーである。ポロキサマーは約45～約60の融点を有する。理論によって拘束されたいとは思わないが、周囲温度、典型的には10～30において、PEOセグメントは最終的に凝集し、そして半結晶性PEO領域を形成する一方で、PPOセグメント是非晶性領域のままであると信じられる。これらのPPO領域は約-65の比較的低い T_g を有する。結果として、非晶性PPO領域中に分散した何れの溶質も5～40の通常の貯蔵温度で高い移動度を有するだろう。薬剤がポロキサマー中に分散され、そして後でポロキサマーがその融点未満の温度にされると、PEOセグメントは一般的に結晶化し、そして薬剤は主として非晶性PPOセグメント中に存在し、そこで薬剤は一般的に高い移動度を有するだろう。薬剤/PPO領域の T_g は、一般的に純粋なPPO領域のそれと純粋な非晶性薬剤のその間にある。このような領域の T_g の正確な値はまた、領域中の薬剤及びPPOの相対的量に依存し、そしてより少ない程度

40

50

で薬剤と P P O との相互作用に依存するだろう。本発明者らは、薬剤 / P P O 領域の T_g が貯蔵温度未満であり、そして P P O 領域中の薬剤濃度が P P O 領域中の薬剤の溶解度より高い場合には、薬剤が経時的に結晶化する傾向を有し、従って非晶性組成物が不安定になることを見出した。

【 0 0 1 1 】

この不安定性を減少させるために、本発明者らは、薬剤が (1) 少なくとも約 5 0 の T_g 、又は (2) 約 6 . 5 より大きい $\log P$ 値の何れか又は両方を有するように選択することによって、低溶解性薬剤及びポロキサマーの固体組成物の物理的安定性を改善できることを発見した。これらの特性の少なくとも一つを有する低溶解性薬剤及びポロキサマーを含む固体組成物は、これらの特性を有しない薬剤で作った固体組成物よりも高い薬剤負荷量 (すなわち、固体組成物中の薬剤の画分がより高くてよい)、及び / 又は貯蔵条件において改善された物理的安定性を有することができる。固体組成物はまた、使用水性環境中の濃度上昇を与える。

10

【 0 0 1 2 】

本発明の上記及び他の対象、特色及び利点は、下記の本発明の詳細な説明を考慮すれば、より容易に理解されるだろう。

【 0 0 1 3 】

〔 好ましい実施形態の詳細な説明 〕

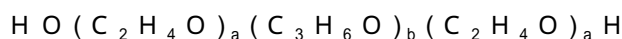
本発明は、低溶解性薬剤及びポロキサマーの固体組成物に関する。本発明の固体組成物は、使用インビトロ又はインビボ環境中の溶解した薬剤の高い濃度を達成することができる。固体組成物は良好な物理的安定性を与え、これは、固体組成物中の薬剤が、周囲貯蔵条件において長期にわたり非晶性形態に留まる傾向を有することを意味する。固体組成物の性質、好適なポロキサマー及び低溶解性薬剤、組成物の製造方法及び濃度上昇の決定方法を、以下にさらに詳細に論じる。

20

【 0 0 1 4 】

ポロキサマー

本発明の固体組成物は、医薬分野で「ポロキサマー」としても知られているポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーを含む。ポロキサマーは、一般的に約 2 , 0 0 0 ~ 約 1 5 , 0 0 0 ダルトンの範囲の分子量を有し、そして一般式：



30

を有する結晶性又は半結晶性材料である。

式中、特定の銘柄に応じて、 a は、約 1 0 ~ 約 1 5 0 であり、ポリエチレンオキシド又はポリオキシエチレンの繰り返し単位 (本明細書において P E O セグメントと言う) のブロックを示し、そして b は、約 2 0 ~ 約 6 0 であり、ポリプロピレンオキシド又はポリオキシプロピレンの繰り返し単位 (本明細書において P P O セグメントと言う) のブロックを示す。好適なポロキサマーは PLURONIC 及び LUTROL の商品名で販売されており、両者は Mt.Olive , New Jersey の BASF Corporation から入手できる。好ましいポロキサマーは、少なくとも約 4 , 7 0 0 ダルトンの分子量及び乾燥時に少なくとも約 4 5 の融点を有し、従って周囲温度で固体である。

ポロキサマーの好ましい銘柄は、ポロキサマー 188 (PLURONIC F68) ポロキサマー 237 (PLURONIC F87)、ポロキサマー 338 (PLURONIC F108)、ポロキサマー 407 (PLURONIC F127) 及びこれらのポロキサマーの混合物を包含し、それらの明細を表 A に示す。

40

【表 1】

表 A

ポロキサマー	25℃での 物理的形態	a	b	平均分子量 (ダルトン)
188	固体	80	27	7,680-9,510
237	固体	64	37	6,840-8,830
338	固体	141	44	12,700-17,400
407	固体	101	56	9,840-14,600

10

【0015】

薬剤及びポロキサマーの固体粒子

薬剤及びポロキサマーの粒子は、30℃までの温度及び10%未満の相対湿度（RH）で固体である。組成物の全質量を小さく保つために、粒子は少なくとも約5質量%の薬剤を含む。より好ましくは、粒子は少なくとも約10質量%の薬剤、より好ましくは少なくとも約20質量%の薬剤を含む。一つの実施形態において、粒子は高い薬剤負荷量を有する。薬剤負荷量は、固体組成物中の薬剤の重量画分を指す。この実施形態において、薬剤は、粒子の少なくとも約40質量%、少なくとも約45質量%の量で存在してよく、又は少なくとも約50質量%であってもよい。薬剤のこのような高い負荷量は、医薬組成物の全質量を低い値に保つために望ましい。高い薬剤負荷量は、以下にさらに十分に説明するように、高い T_g （ $>50^\circ\text{C}$ ）を有する物理的に安定な組成物又は高い $\log P$ を有する薬剤の何れにとっても可能である。

20

【0016】

粒子中の薬剤の少なくとも実質的な部分是非晶性である。「非晶性」とは、薬剤が非結晶状態にあることを意味する。本明細書で用いられるように、薬剤の「実質的な部分」という用語は、粒子中の薬剤の少なくとも75質量%が、結晶形態にあるよりは非晶性形態にあることを意味する。使用環境における薬剤の水中濃度は、非晶性状態で存在する薬剤の画分が増加するにつれて改善する傾向があることを見出した。従って、粒子中の薬剤の「実質的な部分」は非晶性であり、そして好ましくは薬剤は「ほとんど完全に非晶性」であり、これは、結晶形態にある薬剤の量が10質量%を超えないことを意味する。結晶性薬剤の量は、粉末X線回折（PXRD）、走査電子顕微鏡（SEM）分析、示差走査熱量測定法（DSC）又は任意の他の標準的定量測定法によって測定することができる。最も好ましくは、分散物は結晶性薬剤を実質的に含まないことである。

30

【0017】

粒子中の非晶性薬剤は、ポロキサマーと密接に接触している。粒子中の非晶性薬剤は、純粋な相として、ポロキサマー全体に均質に分布された薬剤の固溶体として、又はこれらの状態若しくはそれらの中間にある状態の任意の組み合わせとして存在することができる。如何なる理論によっても拘束されようとは思わないが、ポロキサマーの二つの異なるブロック部分、例えばポロキサマーのPEO及びPPOセグメントは、それぞれの粒子の中に異なる相として存在すると信じられる。上記のように、PEO部分は半結晶性、例えばラメラシートの形態であってよく、それ自体としては、たとえあったとしても薬剤をほとんど含有しない。他方の相は非晶性PPOから構成され、薬剤の全部又は一部はPPOに均質に溶解している。若干の場合、特に高い薬剤負荷量では、非晶性薬剤から主として構成される第三の相が粒子内部に存在することができる。従って、薬剤は主としてPPO部分中に存在することができ、そしてPPO全体に均質に分布することができるか、又は薬剤は粒子全体に散在する薬剤に富んだ領域として存在できるか、又はこれら二つの状態若しくはそれらの中間にある状態の任意の組み合わせであることができる。薬剤に富んだ非晶性領域が存在する場合、これらの領域は一般的にきわめて小さく；すなわち、約1 μm 未満のサイズである。好ましくは、このような領域は約100nm未満のサイズである。粒子は、薬剤がポロキサマー全体に均質に分散していることを示す単一の T_g を有するこ

40

50

とができるか、又は薬剤に富んだ相及び薬剤の少ない非晶性相に相当する二つの T_g を有することができる。従って、粒子中の薬剤は非晶性である一方で、粒子中のポロキサマーの部分は、結晶又は半結晶状態にあることができる。P X R D又は材料の結晶化度を決定するための他の定量方法による本発明の粒子の分析は、結晶性又は半結晶性ポロキサマーに関連するピークを典型的に示すだろう。

【0018】

本発明の固体組成物は良好な物理的安定性を与える。本明細書で用いられるように、「物理的に安定な」又は「物理的安定性」は、粒子中に存在する非晶性薬剤が25%及び10%RH未満の周囲貯蔵条件において結晶化する傾向を意味する。従って、別のものよりも物理的に安定である固体組成物は、固体組成物中でより遅い薬剤結晶化速度を有するだ

10

【0019】

如何なる特定の理論又は作用機序によっても拘束されようとは思わないが、薬剤及びポロキサマーの両者を含有する物理的に安定な粒子は、通常次の二つのカテゴリーに分類することができると思われる：(1)熱力学的に安定であるもの(この場合、非晶性薬剤が結晶化する原動力はほとんど又は全く存在しない)、及び(2)動力学的に安定又は準安定であるもの(この場合、非晶性薬剤が結晶化する原動力は存在するが、低い薬剤移動

20

【0020】

熱力学的に安定な固体組成物を得るために、ポロキサマー中の非晶性薬剤の溶解度は、薬剤負荷量にほぼ等しいか又はそれより大きくあるべきである。薬剤負荷量とは、固体粒子中の薬剤の重量画分を意味する。粒子は、溶解度よりも僅かに高い薬剤負荷量を有することができる、それでも依然として物理的に安定であることができる。なぜならば、その場合の結晶核形成への原動力が極めて低いからである。「僅かに高い」とは、ポロキサマー中の薬剤の溶解度よりも10~20%高い薬剤負荷量を意味する。ポロキサマー中の非晶性形態の薬剤の溶解度は、薬剤の疎水性が増加するにつれて一般的に増加する。疎水性の普通の尺度は $\log P$ であり、オクタノール中の薬剤溶解度と水中の薬剤溶解度との比

30

【0021】

薬剤が比較的高い $\log P$ 値を有する低溶解性薬剤及びポロキサマーの固体組成物は、より高い薬剤負荷量を有することができる、それでも依然として物理的に安定であることができる。なぜならば、ポロキサマー中の薬剤の溶解度は、より低い $\log P$ 値を有する薬剤を含有する組成物に比べてより高いからである。従って、組成物が有することができる、且つ依然として熱力学的に安定である最高薬剤負荷量は、薬剤の $\log P$ が増加するにつれて増加する。ポロキサマー中の薬剤の溶解度は、薬剤の $\log P$ の関数であることに加えて、薬剤の融点(T_m)の関数でもある。一般的に、所定の $\log P$ 値に関して、ポロキサマー中の薬剤の溶解度は、薬剤の融点が貯蔵温度より高くなるにつれて低下する。従って、 $\log P$ が6.5に等しく、一方の薬剤が約80の T_m を有し、そして他方が約120の T_m を有する二つの薬剤を含む組成物に関して、ポロキサマー中の第

40

50

一薬剤の溶解度は、第二薬剤よりも一般的に高く、それ故に第一薬剤の非晶性組成物は、より高い薬剤負荷量を有することができ、それでも依然として許容される物理的安定性を有することができる。

【0022】

粒子中の薬剤負荷量がポロキサマー中の薬剤の溶解度よりも10～20%大きい(すなわち、固体組成物が非晶性薬剤中に過飽和している)場合には、粒子は熱力学的に安定でなく、そして非晶性薬剤が薬剤に富んだ相に相分離する原動力が存在する。このような薬剤に富んだ相は、性質が、非晶性及び顕微鏡的(約1 μ m未満のサイズ)であってよく、又は非晶性及び比較的大きく(約1 μ mより大きいサイズ)であってよく、又は結晶性であってよい。従って、相分離した後に、組成物は次の二つ又は三つの相から構成されることができ、(1)主として薬剤を含む薬剤に富んだ相；(2)ポロキサマー中に分散した非晶性薬剤を含む相；及び(3)ポロキサマーの半結晶性PEOセグメントを含む任意相。薬剤に富んだ相中の非晶性薬剤は、経時的に、非晶性形態から低エネルギー結晶形態に変換することができる。このような粒子の物理的安定性は、所定の薬剤負荷量に関して、(1)非晶性薬剤の分子移動度が低いほど、そして(2)非晶性薬剤が薬剤に富んだ相から結晶化する傾向が低いほど、一般的に大きいだろう。

10

【0023】

高い T_g 値を有する薬剤から構成される粒子に関して、一般的に分子移動度はより低く、そして物理的安定性はより大きい。薬剤含有相(一つ又はそれ以上)の T_g 値は、粒子中の薬剤の分子移動度の尺度である。薬剤含有相の T_g が高いほど、薬剤の移動度は低い。従って、薬剤含有相の T_g と粒子の薬剤含有相の貯蔵温度($T_{storage}$)(単位K)との比は、所定の貯蔵温度における相対的薬剤移動度の正確な指標である。相分離を最小限にするために、粒子中の非晶性薬剤の移動度は低いことが望ましい。これは、約1より大きい粒子の $T_g/T_{storage}$ 比を維持することによって行われる。典型的な貯蔵温度は40ほどに高いことがあるので、粒子の T_g が少なくとも約40、より好ましくは少なくとも約45、最も好ましくは少なくとも約50であることが好ましい。 T_g は粒子の含水量の関数であり、含水量は次に、粒子が暴露される相対湿度の関数であるので、これらの T_g 値は、低い相対湿度、すなわち、飽和の約10%未満(又は約10%又はそれ以下のRH)を有する雰囲気中で平衡化した粒子の T_g を指す。

20

【0024】

上記のように、ポロキサマーの一部は、組成物中で結晶性又は半結晶性であってよい。ポロキサマーの好適な医薬品銘柄は、約45～60の融点を有する。組成物中のポロキサマーはこの範囲の融点を有することができるので、標準的な熱的方法、例えばDSCの使用によって、粒子の T_g もこの同じ範囲内にあると証明するのは困難な場合がある。なぜならば、ポロキサマーの半結晶性部分の溶融発熱が、 T_g と同じ温度付近で生じるからである。

30

【0025】

本発明者らは、薬剤単独の T_g を、ポロキサマー中の薬剤の溶解度を実質的に超える薬剤負荷量を有する粒子の物理的安定性の良好な指標として使用できることを見出した。このことは、薬剤含有相の T_g がポロキサマーの融点付近である(これは薬剤含有相の T_g の測定を困難にする)粒子にとって特に真実である。具体的には、本発明者らは、少なくとも約50の T_g を有する低溶解性薬剤が物理的に安定な組成物を一般的に生じることを見出した。如何なる特定の理論によっても拘束されようとは思わないが、薬剤の T_g が高いほど、固体組成物の非晶性薬剤含有相の T_g は高く、そして固体組成物中の非晶性薬剤の分子移動度は低いと信じられる。結果として、高い T_g 値を有する低溶解性薬剤及びポロキサマーで形成された固体組成物は、それら自体が高い T_g 値を、そして結果として改善された物理的安定性を有する傾向がある。このような T_g 値は、ポロキサマーの非晶性部分中に分散した薬剤の T_g 又は薬剤に富んだ相又は領域の T_g を表すことができる。薬剤に富んだ領域の場合、 T_g は、一般的に薬剤単独の T_g の付近である。ポロキサマー中に分散した薬剤の場合、 T_g は、一般的に薬剤単独及びポロキサマー単独の T_g の中間にある。

40

50

従って、薬剤の T_g が高いほど、固体組成物の T_g は高く、それ故に固体組成物の物理的安定性は大きい。薬剤の T_g は、少なくとも約60、少なくとも約70、又はさらに少なくとも約80であってよい。薬剤の T_g は、動的機械分析機(DMA)、膨張計、誘電分析機及び示差走査熱量測定法(DSC)を包含する当技術分野で周知の標準的分析技術を用いて測定することができる。

【0026】

加えて、薬剤の融点、 T_m もまた、固体組成物の物理的安定性の指標として用いることができる。一般的に、より高い融点を有する薬剤は、同様により高いガラス転位温度を有する傾向があり、それ故に改善された動的安定性を有することができる。従って、一つの実施形態において、薬剤は、少なくとも130、少なくとも140又はさらに少なくとも150の融点を有することができる。 T_m は、当技術分野で周知の標準的分析技術、例えば T_g の測定について上記したものを用いて決定することができる。

10

【0027】

しかしながら、物理的安定性はまた、薬剤の T_g と T_m との相対的差異に関係がある。薬剤負荷量がポロキサマー中の非晶性薬剤の溶解度より実質的に過剰量である非晶性薬剤-ポロキサマー組成物の物理的安定性の主要な指標は、薬剤の T_g であるが、薬剤が結晶化する傾向はまた、このような組成物の物理的安定性に影響を与える。如何なる特定の理論によっても拘束されようとは思わないが、薬剤に富んだ相が形成される場合に非晶性薬剤が結晶化する傾向は、薬剤の T_m と薬剤の T_g (両者とも $^{\circ}\text{K}$ 単位)との比によって特徴付けられる。結晶化の原動力は T_m によって支配され、そして結晶化の動的バリアは主として T_g によって制御される。 T_m/T_g 比は、薬剤が結晶化する相対的傾向を示す。従って、約60の同等の T_g 値を有する一連の仮想上の薬剤に関して、約1.30の T_m/T_g 値を有する薬剤の非晶性組成物は、約1.35の T_g を有する薬剤の同等な組成物よりも物理的に安定であり、これは次に、約1.40の T_m/T_g 値を有する同等な組成物よりも安定であろう。

20

【0028】

粒子中の非晶性薬剤が結晶状態に変換することは、(1)粒子の T_g 、(2) T_{storage} 及び(3)相対湿度の相対的値に関係があるので、粒子中の薬剤は、周囲温度(40未満)及び低い相対湿度(10%RH未満)において貯蔵した場合に、より長期間非晶性状態に留まる傾向を示すことができる。加えて、吸水を防止するようにこのような組成物を包装すること、又は吸水を同様に防止若しくは遅らせるために乾燥剤のような吸水材料を含めることは、貯蔵中の粒子について高い T_g を維持することができ、これによって非晶性状態の保持を助ける。同様に、より低い温度における貯蔵はまた、非晶性状態の保持を改善することができる。

30

【0029】

粒子の主成分は、低溶解性薬剤及びポロキサマーである。薬剤及びポロキサマーは一緒に、粒子の少なくとも50質量%を占める。薬剤及びポロキサマーは組成物のさらに大きな量を占めてもよく、そして粒子の少なくとも60質量%、少なくとも70質量%、少なくとも80質量%又はさらに少なくとも90質量%を占めてもよい。一つの実施形態において、粒子は低溶解性薬剤及びポロキサマーから本質的に構成される。

40

【0030】

本発明の粒子中に存在するポロキサマーの量に対する薬剤の量は、薬剤及びポロキサマーの特性に依存し、そして約0.01~約100の薬剤対ポロキサマー重量比(例えば、1質量%の薬剤~約99質量%の薬剤)で広く変動することができる。好ましくは、薬剤対ポロキサマー重量比は、約0.05~約49(5質量%の薬剤~約98質量%の薬剤)の範囲にある。粒子中のポロキサマーの量は、薬剤の用量、生成した粒子の安定性及び粒子によって与えられる濃度上昇の程度に依存するだろう。一つの実施形態において、ポロキサマーは、任意の他の非薬剤賦形剤より多い量で粒子中に存在する。典型的には、ポロキサマーは、粒子の少なくとも40質量%~99質量%以下で存在する。

【0031】

50

低溶解性薬剤

「薬剤」という用語は慣用的であり、動物、特にヒトに投与したときに有益な予防的及び／又は治療的特性を有する化合物を示す。好ましくは、薬剤は「低溶解性薬剤」であり、薬剤が生理学的に適切なpH（すなわち、pH 1～8）において約0.5 mg/mL又はそれ以下の最低水中溶解度を有することを意味する。本発明は、薬剤の水中溶解度が減少するにつれて、より大きな実用性を見出す。従って、本発明の組成物は、約0.1 mg/mL未満、より好ましくは約0.05 mg/mL未満、もっとも好ましくは約0.01 mg/mL未満の水中溶解度を有する低溶解性薬剤にとって好ましい。一般的に、水中溶解度（mg/mL）がUSP擬似胃及び腸緩衝液を包含する任意の生理的に適切な水溶液（すなわち、pH 1～8）の中で観察した最低値であり、そして用量がmg単位である場合に、薬剤は、約10 mLより大きい、より典型的には約100 mLより大きい用量対水中溶解度比を有すると言うことができる。従って、用量対水中溶解度比は、用量（mg単位）を水中溶解度（mg/mL単位）で除することによって計算することができる。

10

【0032】

薬剤の好ましいクラスは、降圧剤、抗不安剤、抗凝固剤、抗痙攣剤、血糖低下剤、充血除去剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、抗新生物剤、ベータ遮断剤、抗炎症剤、抗精神病剤、認識促進剤、コレステロール低下剤、抗アテローム性動脈硬化剤、抗肥満剤、自己免疫疾患剤、性的不能治療剤、抗細菌及び抗真菌剤、催眠剤、抗パーキンソン剤、催眠剤、抗アルツハイマー病治療剤、抗生物質、抗うつ剤、抗ウイルス剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤及びコレステリルエステル輸送タンパク質阻害剤を包含するが、これらに限定されるものではない。

20

上記のように、一つの態様において、薬剤は少なくとも約50の T_g を有する。少なくとも約50の T_g を有する模範的な薬剤を、下記の表Bに示す。

【0033】

【表 2】

表B

薬 剤 名	T _g (°C)	T _m (°C)
(+) - 2 - (3 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - クロマン - 7 - イル) - 4 - トリフルオロメチル - 安息香酸	53	145
キノキサリン - 2 - カルボン酸 [4 (R) - カルバモイル - 1 (S) - 3 - フルオロベンジル] - 2 (S), 7 - ジヒドロキシ - 7 - メチル - オクチル] アミド	69	165
ジブラシドン (5 - (2 - (4 - (3 - ベンゾイソチアゾリル) - ピペラジニル) エチル - 6 - クロロオキシインドール)	72	224
[R - (R*, S*)] - 5 - クロロ - N - [2 - ヒドロキシ - 3 - [(メトキシメチルアミノ) - 3 - オキソ - 1 - (フェニルメチル) プロピル] プロピル] - 1 H - インドール - 2 - カルボキシアミド]	80	190
4 - [3 - [4 - (2 - メチルイミダゾール - 1 - イル) フェニルチオ] フェニル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシアミド ヘミフマレート	81	228
[3, 6 - ジメチル - 2 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェノキシ) - ピリジン - 4 - イル] - (1 - エチル - プロピル) - アミン塩酸塩	87	225
5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - [(1) - ベンジル - 2 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド	91	175
5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - [(1 S) - ベンジル - (2 R) - ヒドロキシ - 3 - ((3 R, 4 S) - ジヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 3 - オキシプロピル] アミド	96	238
2 - フェナントレンカルボキシアミド, 4 b, 5, 6, 7, 8, 8 a, 9, 10 - オクタヒドロ - 7 - ヒドロキシ - N [(2 - メチル - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 b - (フェニルメチル) - 7 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) -, (4 b S, 7 S, 8 a R) -	99	225
2 - (4 - フルオロフェニル) - ベータ, デルタ - ジヒドロキシ - 5 - (1 - メチルエチル) - 3 - フェニル - 4 - [(フェニルアミノ) カルボニル] - 1 H - ピロール - 1 - ヘプタン酸, カルシウム塩 (2 : 1), 三水和物	111	
(2 - (4 - ((4 - クロロフェニル) フェニルメチル) - 1 - ピペラジニル) エトキシ) 酢酸, ジヒドロクロライド	112	
N - (1, 1 - ジメチルエチル) デカヒドロ - 2 - [(2 R, 3 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(3 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンゾイル) アミノ] - 4 - (フェニルチオ) プチル] - 3 - イソキノリンカルボキシアミド (3 s, 4 a S, 8 a S) - モノメタンスルホネート	116	190
1 - [4 - エトキシ - 3 - (6, 7 - ジヒドロ - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) フェニルスルホニル] - 4 - メチルピペラジン	135	193
3 - [(4 - O - {4, 6 - ビス (2 - フルオロフェニルカルバモイル)} - β - D - グルコピラノシル - β - D - フルコピラノシル] オキシ - (3 β, 5 α, 2 S R) - スピロスタン - 12 - オン	143	250

10

20

30

【0034】

別の実施形態において、薬剤は約 6.5 より大きい Log P を有する。約 6.5 より大きい Log P 値を有する模範的な薬剤を、下記の表 C に示す。

【0035】

40

【表 3】

表C

薬 剤 名	Log P
1-[4-エトキシ-3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニルスルホニル]-4-メチルピペラジン	7.0
[3,6-ジメチル-2-(2,4,6-トリメチルフェノキシ)-ピリジン-4-イル]-(1-エチルプロピル)-アミン	7.0
[2R,4S] 4-[(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル	7.8
[2R,4S] 4-[(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル	7.3
[2R,4S] 4-[アセチル-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸イソプロピルエステル	6.9
(2R)-3-[[3-(4-クロロ-3-エチルフェノキシ)フェニル][[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール	10.1

10

【0036】

薬剤及びポロキサマーの粒子の製造方法

20

薬剤及びポロキサマーの本発明の粒子は、薬剤の少なくとも実質的な部分、すなわち、少なくとも75質量%が非晶性状態になるようにする任意の公知方法によって製造することができる。このような方法は、溶剤及び熱方法を包含する。熱方法において、低溶解性薬剤及びポロキサマーの溶融混合物を、溶融混合物が急速に固化するように急速に冷却する。溶剤方法において、低溶解性薬剤及びポロキサマーを共通溶剤に溶解し、その後に蒸発又は非溶剤との混合によって溶剤を除去する。

【0037】

薬剤及びポロキサマーの粒子は、溶剤方法による形成によく適している。本発明の固体組成物の高い T_g は、ポロキサマーから薬剤の最小の相分離で固体材料の形成に導く処理条件の選択を可能にする。「相分離」とは、組成物中の薬剤の著しい量が分離して非晶性薬剤に富んだ領域になることを意味する。相分離が生じ、そして薬剤に富んだ領域が形成される場合、溶剤を急速に除去する条件の選択は、領域を極めて小さく、一般的に約1 μ m未満のサイズ、好ましくは約200nm未満のサイズにする。 $T_m / T_{g, drug}$ 比が約1.4未満である実施形態に関して、薬剤が結晶化する傾向の減少は溶剤方法によって、粒子中の薬剤の少なくとも実質的な部分が非晶性である粒子の形成を可能にする。熱方法を本発明の粒子の製造に使用できるが、低溶解性薬剤の T_m が高い場合、高温での処理は、薬剤、ポロキサマー又は両者の変性が生じやすいので、一般的にあまり望ましくない。従って、溶剤方法による粒子の形成が好ましい。

30

【0038】

溶剤方法において、低溶解性薬剤及びポロキサマーを共通溶剤に溶解する。「共通」は、化合物の混合物であってもよい溶剤が薬剤及びポリマーの両者を溶解することを意味する。薬剤及びポリマーの両者を溶解した後、溶剤を蒸発又は非溶剤との混合によって除去する。模範的な方法は、噴霧乾燥、スプレーコーティング(パンコーティング、流動床コーティング、その他)、回転蒸発、並びにポリマー及び薬剤溶液と CO_2 、水又は何らかの他の非溶剤との急速混合による沈殿である。好ましくは、溶剤の除去は、ポロキサマーのPPO部分中の非晶性薬剤の実質的に均質な相の形成を生じる。

40

【0039】

溶剤方法に適する溶剤は、好ましくは揮発性であり、150 又はそれ以下の沸点を有する。加えて、溶剤は比較的低い毒性を有するべきであり、そして調和に関する国際委員会(ICM)ガイドラインにより許容されるレベルまで粒子から除去されるべきである。

50

このレベルまでの溶剤の除去は、後続の処理段階、例えばトレー乾燥を必要とすることがある。好適な溶剤は、水；アルコール、例えばメタノール及びエタノール；ケトン、例えばアセトン、メチルエチルケトン及びメチルイソブチルケトン；並びに種々の他の溶剤、例えばアセトニトリル、塩化メチレン及びテトラヒドロフランである。低揮発性溶剤、例えばジメチルアセトアミド又はジメチルスルホキシドもまた、揮発性溶剤と混合して少量で 사용할 ことができる。水との混合物のように、溶剤の混合物、例えば 50 % のメタノール及び 50 % のアセトンもまた、ポリマー及び薬剤が方法を実施可能にするのに十分に可溶性である限り使用できる。一般的に、低溶解性薬剤は疎水性の性質を有するために、非水性溶剤が好ましく、溶剤は約 30 質量 % 未満の水を含むことを意味する。

【0040】

溶剤は噴霧乾燥によって除去することができる。「噴霧乾燥」という用語は、慣用的に用いられ、そして液体混合物を小さい液滴に離散させ（霧吹き作用）、そして溶剤が液滴から蒸発する強い原動力が存在する噴霧乾燥装置中で混合物から溶剤を急速除去することを伴う方法を広く指す。噴霧乾燥方法及び噴霧乾燥装置は、Perry's Chemical Engineers' Handbook, pages 20-54 及び 20-57 (Sixth Edition 1984) に一般的に記載されている。噴霧乾燥方法及び噴霧乾燥装置に関するさらなる詳細は、Marshall, "Atomization and Spray-Drying," 50 Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954) 及び Masters, Spray Drying Handbook (Fourth Edition (1985) で概説されている。溶剤蒸発の強い原動力は、噴霧乾燥装置中の溶剤の分圧を、乾燥する液滴の温度における溶剤の蒸気圧より十分低く維持することによって一般的に与えられる。これは、(1) 噴霧乾燥装置中の圧力を部分真空（例えば、0.01 ~ 0.50 atm）に維持すること；又は(2) 液滴を熱乾燥ガスと混合すること；又は(3) (1) 及び(2) の両者によって行われる。加えて、溶剤の蒸発に必要な熱の少なくとも一部を、噴霧溶液の加熱によって与えることもできる。

【0041】

薬剤及びボロキサマーを含む溶剤含有供給物は、多種多様な条件下で噴霧乾燥することができ、それでも依然として許容される特性を有する粒子を生じる。例えば、種々な種類のノズルを噴霧溶液の霧吹きのために使用することができ、これによって噴霧溶液を小さい液滴の集まりとして噴霧乾燥室内に導入する。形成された液滴が乾燥室壁に付着しないか又はそれを被覆しないほど十分に乾燥する（溶剤の蒸発による）のに十分小さい限り、本質的に任意の種類のノズルを溶液の噴霧のために使用することができる。

【0042】

最大液滴サイズは、噴霧乾燥機内部のサイズ、形状及び流動パターンの関数として広範囲で変動するが、一般的に、液滴がノズルを出るとときに、それらは約 500 μm 未満の直径であるべきである。固体組成物の形成に使用できるノズルの種類の例は、二流体ノズル、噴水型ノズル、フラットファン型ノズル、圧力ノズル及び回転アトマイザーを包含する。好ましい実施形態において、同一出願人による同時係属米国出願第 10/351,568 号（その開示は参照により本明細書に組み込まれる）に詳細に開示されているように、圧力ノズルが用いられる。

【0043】

噴霧溶液は、広範囲の温度及び流速で 1 個又は数個の噴霧ノズルに送出することができる。一般的に、噴霧溶液温度は、溶剤の凝固点のちょうど上からその周囲圧沸点（溶液の加圧による）より約 20 °C 上までの何れの範囲にあってもよく、そして若干の場合にはさらに高くてもよい。噴霧ノズルへの噴霧溶液の流速は、ノズルの種類、噴霧乾燥機のサイズ及び噴霧乾燥条件、例えば乾燥ガスの入り口温度及び流速に応じて、広い範囲にわたって変動することができる。一般的に、噴霧乾燥方法において噴霧溶液から溶剤が蒸発するためのエネルギーは、主として乾燥ガスから来る。

【0044】

乾燥ガスは、原則として、本質的に何れのガスであってもよいが、安全性の理由で、また固体組成物中の薬剤又は他の材料の望ましくない酸化を最小限にするために、不活性ガス、例えば窒素、窒素富化空気又はアルゴンが利用される。乾燥ガスは、約 60 ~ 300

10

20

30

40

50

、好ましくは約 80 ~ 240 の温度で乾燥室内に導入される。

【0045】

液滴の大きい表面積対体積比及び溶剤の大きい蒸発原動力は、液滴のための急速な固化時間に導く。固化時間は、約 20 秒未満、好ましくは約 10 秒未満、より好ましくは 1 秒未満であるべきである。この急速固化は、非晶性薬剤及び PPO 部分の様な均質相を維持する粒子にとって多くの場合に決定的である。好ましい実施形態において、同一出願人による同時係属米国出願第 10/353,746 号（その開示は参照により本明細書に組み込まれる）に詳細に記載されているように、液滴が噴霧乾燥機の内部表面上に衝突する前に乾燥するのに十分な時間を与えるように、噴霧乾燥機の高さ及び体積を調節する。

【0046】

固化の後、固体粉末は典型的には噴霧乾燥室内に約 5 ~ 60 秒間滞留し、溶剤が固体粉末からさらに蒸発する。粒子が乾燥機を出るときの粒子の最終溶剤含有量は低くあるべきである。なぜならば、これは粒子中の薬剤分子の移動度を減少させ、これによってその安定性を改善するからである。一般的に、粒子が噴霧乾燥室を立ち去るときの粒子の溶剤含有量は、10 質量%未満、好ましくは 2 質量%未満であるべきである。形成の後、残留溶剤を除去するために、好適な乾燥方法、例えばトレ乾燥、流動床乾燥、マイクロ波乾燥、ベルト乾燥、回転乾燥、真空乾燥及び当技術分野で公知の他の乾燥方法によって、粒子を乾燥することができる。

【0047】

別の実施形態において、粒子は回転蒸発方法によって形成される。この方法において、薬剤及びポロキサマーを上記のように共通溶剤に溶解する。次いで溶剤を回転蒸発によって除去して、固体組成物を形成する。次いで、生成した濃厚なシロップ又は固体を、高真空ライン上で乾燥することができる。生成した固体は、好ましくは、例えば乳糖及び乳糖又は当技術分野で公知の他の粉碎方法の使用によって、小さい粒子に形成される。必要に応じて所望の特性を有する材料を得るために、粒子を篩い分け及び乾燥することができる。

【0048】

別の実施形態において、粒子は、薬剤及びポロキサマーのコーティング溶液を種コア上に噴霧することによって形成される。種コアは、任意の好適な材料、例えば澱粉、微結晶セルロース、糖又はワックスから、任意の公知方法、例えば溶融 - 及び噴霧 - コーティング、押し出し / 球形化、造粒、噴霧乾燥、その他によって製造することができる。

【0049】

コーティング溶液は、このような種コア上に、医薬分野で公知のコーティング装置、例えばパンコーター（例えば、Tokyo, Japan の Freund Corp. から入手できる Hi-Coater、Liverpool, U.K の Manesty から入手できる Accela-Cota）、流動床コーター（例えば、Ramsey, New Jersey の Glatt Air Technologies 及び Bubendorf, Switzerland の Niro Pharma Systems から入手できる Wuester 又はトップ - 散布機）、及び回転造粒機（例えば、Freund Corp. から入手できる CF-Granulator）を用いて噴霧することができる。

【0050】

溶剤方法は本発明の粒子の形成にとって好ましいが、熱方法、例えば溶融凝固又は溶融押し出し方法も使用できる。このような方法において、低溶解性薬剤及びポロキサマーの溶融混合物を、溶融混合物が急速に固化するように急速冷却する。「溶融混合物」とは、低溶解性薬剤及びポロキサマーを含む混合物が 1 種又はそれ以上の力、例えば圧力、剪断力及び遠心力に付されたときに流動するという意味で液体である、該混合物を意味する。これは一般的に、薬剤が溶融ポロキサマー中に溶融するか又は溶解する何れかの温度に混合物を加熱することを必要とする。低溶解性薬剤は溶融混合物中に、純粋な相として、溶融混合物全体に均質に分布した低溶解性薬剤の溶液として、又はこれらの状態若しくはそれらの中間にある状態の任意の組み合わせとして存在することができる。溶融混合物は、好ましくは実質的に均質であり、従って低溶解性薬剤が溶融混合物全体にできるだけ均質

10

20

30

40

50

に分散している。好ましくは、溶融混合物は押し出し機、例えば一軸スクリュウ又は二軸スクリュウ押し出し機（両者は当技術分野で周知である）を用いて形成される。

【0051】

一般的に、処理温度は、低溶解性薬剤及びポロキサマーの融点に応じて、約50～200又はそれ以上まで変動することができる。しかしながら、処理温度は、薬剤及びポロキサマーの分解が許容されない高レベルで生じるほど高くてはならない。若干の場合、溶融混合物は、処理温度における薬剤及び／又はポロキサマーの分解を防止するために、不活性雰囲気下で形成すべきである。比較的高い温度を用いる場合には、分解を最小限にするために、混合物が高められた温度にある時間を最小限にすることがしばしば好ましい。

【0052】

溶融混合物はまた、溶融混合物の溶融温度を低下させる賦形剤を含むことができ、低温での処理を可能にする。例えば、薬剤を溶解するか又はその融点を低下させる揮発性物質を溶融混合物に含めることができる。模範的な揮発性賦形剤は、アセトン、水、メタノール及び酢酸エチルを包含する。このような揮発性賦形剤を添加する場合、賦形剤は、その進行中又は溶融混合物が固体混合物に変換した後に、粒子から揮発するか又は別に除去される。このような場合、方法は、溶剤方法及び溶融凝固又は溶融押し出しの組み合わせと考えることができる。このような溶融混合物からの揮発性賦形剤の除去は、溶融混合物を小さい液滴に分散させるか又は霧化し、そして液滴が冷却すると共に揮発性賦形剤の全部又は一部を失うように液滴を流体と接触させることによって行われる。

【0053】

低溶解性薬剤及びポロキサマーの溶融混合物が形成されたならば、混合物を急速に固化させて粒子を形成すべきである。「急速に固化させる」とは、薬剤及びポリマーの実質的な相分離が起こらないように十分速く溶融混合物を固化させることを意味する。典型的には、これは、混合物を約10分未満、より好ましくは約5分未満、最も好ましくは約1分未満で固化させるべきであることを意味する。混合物を急速に固化させないと、相分離が起きることがあり、1ミクロンより大きいサイズの大きな領域を有する低溶解性薬剤に富んだ相及びポロキサマーに富んだ相の形成をもたらす。経時的に、低溶解性薬剤に富んだ相中の薬剤は結晶化することがある。このような組成物は、急速に固化させた組成物のようには機能しない傾向がある。固化は多くの場合に、溶融混合物をその融点より少なくとも約10、好ましくは少なくとも約30低い温度に冷却することによって主として行われる。上記のように、固化は、1種又はそれ以上の揮発性賦形剤又は溶剤の全部又は一部の蒸発によってさらに促進することができる。揮発性賦形剤の急速な冷却及び蒸発を促進するために、溶融混合物は多くの場合に高い表面積の形状、例えばロッド若しくは繊維又は液滴に形成される。例えば、溶融混合物を1個又はそれ以上の小さい穴に強制的に通して細長い繊維若しくはロッドにすることができるか、又は溶融混合物を直径1 μ m～1cmの液滴に分散させることができる。次いで液滴を相対的に冷たい流体、例えば空気又は窒素と接触させて冷却及び蒸発を促進する。

【0054】

粒子の平均粒径は、直径500 μ m未満又は直径100 μ m未満、直径50 μ m未満又は直径25 μ m未満であってよい。粒子を噴霧乾燥によって形成する場合、生成した粒子は大きさ1 μ m～100 μ mの範囲にあってよい。固体組成物を他の方法、例えばスプレーコーティング、回転蒸発、蒸発、溶融凝固又は押し出し方法によって形成する場合、生成した粒子を篩い分け、粉碎又は別に処理して複数の小さい粒子を得ることができる。

薬剤及びポロキサマーを含む粒子が形成されたならば、投与形態への粒子の組み込みを容易にするために、幾つかの処理作業を用いることができる。これらの処理作業は、乾燥、造粒及びミリングを包含する。

【0055】

粒子を造粒してそれらのサイズを増大させ、そして好適な投与形態を形成する間の粒子の取り扱い性を改善することができる。好ましくは、粒状物の平均サイズは、50～1000 μ mの範囲にあるだろう。このような造粒方法は、上記のように組成物を乾燥する前

10

20

30

40

50

又はその後に行うことができる。乾式又は湿式造粒方法をこの目的に使用することができる。乾式造粒方法の例は、ローラー圧縮である。湿式造粒方法は、いわゆる低剪断及び高剪断造粒並びに流動床造粒を包含することができる。これらの方法において、粒状組成物の形成に役立てるために、乾燥成分をブレンドした後に造粒液体を組成物と混合する。造粒液体の例は、水、エタノール、イソプロピルアルコール、n - プロパノール、ブタノールの種々の異性体及びそれらの混合物を包含する。粒子の造粒に役立てるために、ポリマーを造粒液体と共に添加することができる。好適なポリマーの例は、より多量のポロキサマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを包含する。

【0056】

10

湿式造粒方法を用いる場合、粒状組成物はさらに加工する前にしばしば乾燥される。湿式造粒に関連して使用するのに好適な乾燥方法の例は、上記のものと同一である。固体組成物を溶剤方法によって製造した場合には、残留溶剤を除去する前に組成物を造粒することができる。乾燥工程中に、残留溶剤及び造粒液体は組成物から同時に除去される。

【0057】

組成物を造粒したならば、次いで所望の粒子サイズを得るために組成物を粉砕することができる。組成物の粉砕に適する方法の例は、ハンマーミリング、ボールミリング、流体 - エネルギーミリング、ローラーミリング、切断ミリング及び当技術分野で公知の他のミリング方法を包含する。

【0058】

20

粒子及び濃度上昇ポリマーの混合物

本発明の別の実施形態は、(1)低溶解性薬剤及びポロキサマーを含む粒子、及び(2)濃度上昇ポリマーの組み合わせを含む。「濃度上昇ポリマー」とは、薬剤及びポロキサマーと組み合わせ、そして使用水性環境に投与したときに、使用環境中の低溶解性薬剤の濃度又は薬剤のバイオアベイラビリティを粒子単独に比べて上昇させるポリマーを意味する。薬剤、ポロキサマー及び濃度上昇ポリマーに関して「組み合わせ」は、粒子及び濃度上昇ポリマーが互いに物理的に接触又は密接に隣接していてもよいが、分子レベルで物理的に混合された(すなわち、分散の)状態ではないことを意味する。粒子及び濃度上昇ポリマーは、組成物の異なる領域内にあってよい。例えば、粒子は当技術分野で公知のように多層錠剤の形態にあってよく、ここで、一つ又はそれ以上の層は非晶性薬剤及びポロキサマーを含み、そして一つ又はそれ以上の異なる層は濃度上昇ポリマーを含む。さらに別の例は、被覆錠剤を構成することができ、ここで、粒子及び濃度上昇ポリマーの何れか又は両者は錠剤コア中に存在することができ、そしてコーティングは濃度上昇ポリマーを含むことができる。別法として、組み合わせは、単純な物理的乾燥混合物の形態にあってよく、ここで、粒子及び濃度上昇ポリマーの両者は粒状形態で混合されており、そしてそれぞれの粒子は、サイズとは無関係に、それらがそのものだけで存在するときに示す各自の同じ物理的特性を保持している。粒子及び濃度上昇ポリマーを分子分散物に変換しない、粒子及び濃度上昇ポリマーと一緒に混合するために用いられる任意の慣用方法、例えば物理的混合及び乾式又は湿式造粒を使用することができる。その例は、V形ブレンダー、遊星形ミキサー、渦流式ブレンダー、ミル、押し出し機、例えば二軸スクリュウ押し出し機、及び粉砕方法を包含する。成分は、機械的エネルギーを利用する造粒方法、例えばボールミル又はローラー圧縮機において組み合わせることができる。それらはまた、湿式造粒方法を用いて、高剪断造粒機又は流動床造粒機において組み合わせることができ、ここで、溶剤及び湿潤剤が造粒工程中に成分に添加される。

30

40

【0059】

別法として、粒子及び濃度上昇ポリマーを共投与することができ、これは、粒子を濃度上昇ポリマーとは別個に、しかし同じ一般的時間枠内で投与することを意味する。従って、粒子を、例えば、それら自体の投与形態で投与することができ、この投与形態は別の投与形態にある濃度上昇ポリマーとほぼ同時に服用される。別個に投与する場合、粒子及び濃度上昇ポリマーの両者を互いに60分以内に投与することが一般的に好ましく、従って

50

両者は一緒に使用環境中に存在する。ほぼ同時（互いに 1 ～ 2 分以内）に投与しない場合には、濃度上昇ポリマーを好ましくは粒子の前に投与する。

【 0 0 6 0 】

組成物中に存在する濃度上昇ポリマーの量は、以下に記載するように、濃度上昇を与えるのに十分な量である。一般的に、粒子中の薬剤と濃度上昇ポリマーとの比は、0.01（薬剤 1 部対ポリマー 100 部）～ 100 の範囲にあってよい。好ましくは、薬剤と濃度上昇ポリマーとの比は、約 0.66 ～ 約 49、より好ましくは約 3 ～ 約 19、よりいっそう好ましくは約 5 ～ 約 15 の範囲にある。

【 0 0 6 1 】

本発明における使用に適する濃度上昇ポリマーは、製薬上許容されるべきであり、そして生理学的に適切な pH（例えば 1 ～ 8）で水溶液中の少なくとも若干の溶解度を有するべきである。1 ～ 8 の pH 範囲の少なくとも一部にわたり、少なくとも 0.1 mg / mL の水中溶解度を有するほとんど全ての中性又はイオン化性ポリマーが好適でありうる。好ましい実施形態において、濃度上昇ポリマーは性質が「両親媒性」であり、これは、ポリマーが疎水性及び親水性部分を有することを意味する。両親媒性ポリマーは、このようなポリマーが薬剤と比較的強い相互作用を有する傾向があり、そして溶液中で様々な種類のポリマー / 薬剤アセンブリーの形成を促進できるので、好ましい。

10

【 0 0 6 2 】

本発明による使用に適するポリマーの一つのクラスは、非イオン化性（又は中性）の非セルロースポリマーを含む。模範的なポリマーは：ヒドロキシル、アルキルアシルオキシ又は環状アミドの置換基を有するビニルポリマー又はコポリマー；ポリビニルアルコール（これらは、その繰り返し単位の少なくとも一部を加水分解されていない（酢酸ビニルの）形態で有する）；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；ポロキサマーとしても知られているポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンコポリマー；及びポリエチレンポリビニルアルコールコポリマーを包含する。模範的な中性の非セルロースポリマーは、ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルヒドロキシエチルエーテル及びポリエチレングリコールを包含する。

20

【 0 0 6 3 】

本発明による使用に適するポリマーの別のクラスは、イオン化性の非セルロースポリマーを含む。模範的なポリマーは：カルボン酸で官能化したビニルポリマー、例えばカルボン酸で官能化したポリメタクリレート及びカルボン酸で官能化したポリアクリレート、例えば Malden, Massachusetts の Rohm Tech Inc. により製造された EUDRAGITS（登録商標）；アミンで官能化したポリアクリレート及びポリメタクリレート；タンパク質；及びカルボン酸で官能化した澱粉、例えばグリコール酸澱粉を包含する。

30

【 0 0 6 4 】

本発明による使用に適するポリマーの別のクラスは、少なくとも 1 個のエステル - 及び / 又はエーテル - 結合した置換基を有するイオン化性及び中性のセルロースポリマーポリマーを含み、ここで、ポリマーは各置換基について少なくとも 0.1 の置換度を有する。模範的な非イオン化性セルロースポリマーは：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、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セルロースを包含する。模範的なイオン化性セルロースポリマーは：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、カルボキシメチルエチルセルロース、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

40

50

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を包含する。

10

【0065】

特定のポリマーを本発明の組成物における使用に適するとして論じてきたが、このようなポリマーのブレンドもまた適している。従って、「ポリマー」という用語は、単一種のポリマーに加えてポリマーのブレンドを包含することを意図している。

好ましくは、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、カルボキシメチルセルロース及びそれらの混合物からなる群から選択される。

20

【0066】

濃度上昇

本発明の固体組成物は濃度上昇性である。「濃度上昇性」という用語は、使用環境中の薬剤の濃度を対照組成物に比べて改善するように十分な量で、ポロキサマーが組成物中に存在することを意味する。本明細書で用いられるように、「使用環境」は、動物、例えば哺乳類、特にヒトのGI管、皮下、鼻内、頬側、鞘内、眼、耳内、皮下空隙、腔道、動脈及び静脈血管、肺道若しくは筋肉内組織のインビボ環境、又は試験溶液、例えばリン酸塩緩衝生理食塩水(PBS)若しくはモデル絶食十二指腸(MFD)液のインビトロ環境の何れであってもよい。濃度上昇は、インビトロ溶解試験又はインビボ試験の何れによっても決定することができる。モデル絶食十二指腸(MFD)液又はリン酸塩緩衝生理食塩水(PBS)中のインビトロ溶解試験において上昇した薬剤濃度は、インビボ性能及びバイオアベイラビリティの良好な指標であることが確認された。適切なPBS液は、リン酸ナトリウム(Na_2HPO_4) 20 mM、リン酸カリウム(KH_2PO_4) 4.7 mM、 NaCl 8.7 mM及び KCl 0.2 mMを含み、 NaOH でpH 6.5に調節した水溶液である。適切なMFD液は、タウロコール酸ナトリウム 7.3 mM及び1-パルミトイル-2-オレイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン 1.4 mMがさらに存在する同じPBS液である。特に、本発明の組成物は、それをMFD又はPBS液に添加し、そして攪拌して溶解を促進することによって溶解試験することができる。

30

40

【0067】

一つの態様において、本発明の組成物は、水性使用環境に投与したときに、対照組成物によって与えられる最大薬剤濃度(MDC)の少なくとも1.25倍であるMDCを与える。換言すれば、対照組成物によって与えられるMDCが $100 \mu\text{g/mL}$ であるならば、ポロキサマーを含有する本発明の組成物は、少なくとも $125 \mu\text{g/mL}$ のMDCを与える。好ましくは、本発明の組成物によって与えられる薬剤のMDCは、対照組成物のその少なくとも2倍、より好ましくは少なくとも3倍、よりいっそう好ましくは少なくとも5倍である。

【0068】

組成物が低溶解性薬剤及びポロキサマーの粒子を含む場合、対照組成物は、分散してい

50

ない薬剤単独（例えば、熱力学的に最も安定なその結晶形態にある結晶性薬剤単独、又は薬剤の結晶形態が未知である場合には、対照は非晶性薬剤単独）であるか、又は試験組成物中のポロキサマーの重量に等しい不活性希釈剤の重量を薬剤に加えたものである。「不活性」とは、希釈剤が濃度上昇性でないことを意味する。

組成物が、（１）低溶解性薬剤及びポロキサマーを含む粒子、及び（２）濃度上昇ポリマーの組み合わせを含む場合には、対照組成物は粒子単独であるか、又は粒子に、試験組成物中の濃度上昇ポリマーの重量に等しい不活性希釈剤の重量を加えたものである。

【 0 0 6 9 】

別法として、本発明の組成物は、使用水性環境中で、使用環境中に導入した時点と使用環境への導入後の約 270 分との間の少なくとも 90 分の任意の期間中の濃度対時間曲線下の面積（AUC）が、対照組成物のそのの少なくとも 1.25 倍である AUC を与える。より好ましくは、本発明の組成物によって達成される使用水性環境中の AUC は、対照組成物のそのの少なくとも 2 倍、より好ましくは少なくとも 3 倍、最も好ましくは少なくとも 5 倍である。

10

【 0 0 7 0 】

別法として、本発明の組成物は、ヒト又は他の動物に経口投与したときに、血漿又は血清中の薬剤濃度の AUC が、適切な対照組成物を投与したときに観察されるそのの少なくとも 1.25 倍である AUC を与える。好ましくは、血中 AUC は、対照組成物のそのの少なくとも約 2 倍、より好ましくは少なくとも約 3 倍、よりいっそう好ましくは少なくとも約 4 倍、さらに好ましくは約 6 倍、さらによりいっそう好ましくは約 10 倍、最も好ましくは少なくとも約 20 倍である。このような組成物はまた、対照組成物の約 1.25 倍～約 20 倍の相対的バイオアベイラビリティを有することができる。従って、評価したときにインビトロ若しくはインビボ又は両者の何れかの性能基準を満たす組成物は、本発明の範囲内にあると考えられる。

20

【 0 0 7 1 】

別法として、本発明の組成物は、ヒト又は他の動物に経口投与したときに、血漿又は血清中の最大薬剤濃度（ C_{max} ）が、適切な対照組成物を投与したときに観察されるそのの少なくとも 1.25 倍である C_{max} を与える。好ましくは、血中 C_{max} は、対照組成物のそのの少なくとも約 2 倍、より好ましくは少なくとも約 3 倍、よりいっそう好ましくは少なくとも約 4 倍、さらに好ましくは少なくとも約 6 倍、さらによりいっそう好ましくは少なくとも約 10 倍、最も好ましくは少なくとも約 20 倍である。

30

【 0 0 7 2 】

上昇した薬剤濃度を評価するための典型的なインビトロ試験は、（１）薬剤の全部が溶解したならば、薬剤の理論的濃度が薬剤の平衡濃度を少なくとも 2 倍だけ超えるように、十分な量の試験組成物（すなわち、低溶解性薬剤及びポロキサマーの粒子）を試験媒質に攪拌しながら導入し；（２）別の試験において、適切な量の対照組成物を同等な量の試験媒質に添加し；そして（３）試験媒質中の試験組成物の測定 MDC 及び / 又は AUC が対照組成物によって与えられるそのの少なくとも 1.25 倍であるかどうかを決定することによって行うことができる。このような溶解試験を行う際に、使用される試験組成物又は対照組成物の量は、好ましくは、薬剤の全部が溶解したならば、薬剤濃度が薬剤の溶解度（すなわち、平衡濃度）のそのの少なくとも 2 倍、より好ましくは少なくとも 10 倍、最も好ましくは少なくとも 100 倍であるような量である。極低溶解性薬剤及びポロキサマーの若干の試験組成物については、MDC の決定のためにさらに多量の試験組成物を投与することが必要な場合がある。

40

【 0 0 7 3 】

溶解した薬剤の濃度は、典型的には、試験媒質をサンプリングし、そして MDC 及び / 又は AUC を確定できるように試験媒質中の薬剤濃度を時間に対してプロットすることによって、時間の関数として測定される。MDC は、試験の期間にわたって測定された溶解した薬剤の最大値と理解される。水溶液 AUC は、使用水性環境中に組成物を導入した時点（ゼロに等しい時点）と使用環境への導入後の約 270 分（270 分に等しい時点）と

50

の間の任意の90分の期間にわたる濃度対時間曲線を積分することによって計算される。典型的には、組成物がそのMDCに急速に、例えば約30分未満で達する場合には、AUCの計算に用いられる時間間隔は、ゼロに等しい時点から90分に等しい時点までである。しかしながら、上記の任意の90分にわたる組成物のAUCが本発明の基準を満たすならば、形成された組成物は本発明の範囲内にあると考えられる。

【0074】

間違った決定を与える薬剤微粒子を避けるために、試験溶液を濾過又は遠心分離する。「溶解した薬剤」は、0.45 μm シリンジフィルターを通過する材料、又はその代わりに遠心分離後の上澄み液中に残留する材料と考えられる。濾過は、Scientific Resources から TITAN (登録商標) の商品名で販売されている13 mm、0.45 μm ポリビニリデンジフルオリド製シリンジフィルターを用いて行うことができる。遠心分離は、ポリプロピレン製微小遠心管中で、13,000 G で60秒間遠心分離することによって典型的に行われる。他の同様の濾過又は遠心分離方法を採用することができ、そして有用な結果が得られる。例えば、他の種類のマイクロフィルターの使用は、上記のフィルターを用いて得られた値よりも幾分高いか又は低い値 ($\pm 10 \sim 40\%$) を生じることがあるが、それでも好ましい分散物の同定を可能にするだろう。「溶解した薬剤」のこの定義は、モノマー溶媒和薬剤分子だけでなく、広範囲の種、例えばサブミクロンの寸法を有するポリマー/薬剤アSEMBリー、例えば薬剤凝集体、ポリマー及び薬剤の混合物の凝集体、ミセル、高分子ミセル、コロイド粒子又はナノ結晶、ポリマー/薬剤複合体、及び上記の溶解試験の濾液又は上澄み液に存在する他のこのような薬剤含有種をも包含すると認められる。

【0075】

別法として、本発明の組成物は、ヒト又は他の動物に経口投与したときに、改善されたバイオアベイラビリティ又は上昇した C_{max} をもたらす。組成物中の薬剤の相対的バイオアベイラビリティ及び C_{max} は、このような決定を行うための慣用方法を用いて、動物又はヒトにおいてインビボで試験することができる。インビボ試験、例えばクロスオーバー研究は、薬剤及びボロキサマーの組成物が上記のように対照組成物と比較して上昇した相対的バイオアベイラビリティ又は C_{max} を与えるかどうかを決定するために使用することができる。インビボクロスオーバー研究において、低溶解性薬剤及びボロキサマーを含む試験組成物を、試験被験者のグループの半分に投与し、そして適切なウォッシュアウト期間 (例えば、1週間) の後、同じ被験者に、試験組成物と同等の量の結晶性薬剤から構成される対照組成物 (しかしボロキサマーは存在しない) を投与する。グループの他の半分には、最初に対照組成物、次いで試験組成物を投与する。相対的バイオアベイラビリティは、試験グループについて決定された血液 (血清又は血漿) 中の薬剤濃度対時間曲線下の面積 (AUC) を、対照組成物によって与えられる血液中のAUCで除すことにより測定される。好ましくは、この試験/対照比を各被験者について測定し、次いでこれらの比を研究の全被験者にわたって平均する。同様に、 C_{max} は、試験グループに関する血液中の薬剤濃度対時間から、対照組成物によって与えられるそれで除して決定することができる。 C_{max} 及びAUCのインビボ決定は、横座標 (x軸) に沿った時間に対して縦座標 (y軸) に沿った薬剤の血清又は血漿濃度をプロットすることによって行うことができる。投与を容易にするために、投与媒体を用いて投与量を投与することができる。投与媒体は、好ましくは水であるが、試験又は対照組成物を懸濁させるための材料を、これらの材料が組成物を溶解しないか又は薬剤溶解度をインビボで変化させない限り含有することもできる。 C_{max} 及びAUCの決定は周知の手順であり、そして例えば、Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986) に記載されている。

【0076】

賦形剤及び投与形態

例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed., 2000) に記載されたような当技術分野で周知の賦形剤を包含する他の従来の製剤賦形剤を、本発明の組成物に採用することができる。一般的に、賦形剤、例えば充填剤、崩壊剤、顔料、結合剤

、潤滑剤、滑剤、矯味矯臭剤、その他を、組成物の特性に悪影響を与えることなく通常の目的及び典型的な量で使用する事ができる。これらの賦形剤は、組成物を錠剤、カプセル、坐剤、懸濁剤、懸濁用粉末、クリーム、経皮パッチ、デポー剤、その他に製剤化するために、薬剤/ポリマー組成物を形成した後に利用することができる。

【0077】

本発明の組成物は、経口、鼻、直腸、膣、皮下、静脈内及び肺による経路を包含する多種多様な経路（しかし、これらに限定されない）により送出することができる。一般的に、経口送出が好ましい。

本発明の組成物は、それらが液体媒質中の粒子の懸濁液として送出されるように、種々の形態に製剤化することができる。このような懸濁液は製造時に液体又はペーストとして製剤化することができるか、又はそれらは乾燥粉末として製剤化することができ、液体、典型的には水は後の時点で、しかし経口投与の前に添加される。懸濁液を構成するこのような粉末は、しばしば小袋（sachet）又は構成用経口粉末（OPC）製剤と呼ばれる。このような投与形態は、任意の公知の手順により製剤化し、そして再構成することができる。最も簡単なアプローチは、乾燥粉末として投与形態を製剤化することであり、これは単に水の添加及び攪拌によって再構成される。別法として、投与形態を液体及び乾燥粉末として製剤化することができ、これらを一緒にし、そして攪拌して経口懸濁液を形成する。さらに別の実施形態において、投与形態は二つの粉末として製剤化することができ、これらは、最初に一方の粉末に水を添加して溶液を形成し、これに第二の粉末を攪拌しながら一緒にして懸濁液を形成することによって再構成される。

【0078】

一般的に、薬剤の分散物を長期貯蔵のために乾燥状態で製剤化することは、これが薬剤の化学的及び物理的安定性を促進するので好ましい。

本発明の他の特色及び実施形態は、本発明の意図する範囲を限定するためではなく、本発明を説明するために与えられる下記の実施例から明らかになるだろう。

【実施例】

【0079】

〔実施例1～2〕

グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸[(1S)-ベンジル-(2R)-ヒドロキシ-3-((3R,4S)-ジヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-3-オキシプロピル]アミド(「薬剤1」)を用いて固体組成物を形成した。この化合物は、約2.3のLog P値；周囲RHで113の $T_{g,drug}$ 、及び216の T_m を有し；従って、この薬剤の $T_m/T_{g,drug}$ 比(K/K単位)は1.27である。薬剤1の水中溶解度は約80 µg/mLである。実施例1は30質量%の薬剤1及び70質量%のポロキサマー407(PLURONIC F127、BASF Corporation, Mount Olive, New Jersey から入手可能)を含有し、そして実施例2は30質量%の薬剤1及び70質量%のポロキサマー338(PLURONIC F108、BASF Corporation から入手可能)を含有した。

【0080】

固体組成物を形成するために回転蒸発方法を下記のように使用した。最初に、薬剤1 0.3 g及びポロキサマー 0.7 gを丸底フラスコ中のメタノール 15 mLに加え、室温で透明溶液が得られるまで攪拌した。次に、フラスコを40 の浴中で回転しながら、真空下(約0.1 atm未満)で溶液からメタノールを除去した。生成した固体組成物を真空下で約3時間室温で乾燥した。次いで乾燥した材料をフラスコから取り出し、液体窒素中で冷却し、乳鉢及び乳棒で粉碎した。

【0081】

薬剤の結晶化度を評価するために実施例1～2の固体組成物を調査した。Bruker AXS D8 Advance 回折計を備えたPXRDを用いてサンプルを調査した。バックグラウンドシグナルを与えないようにカップ底としてSi(511)プレート張りのルーサイト製サンプルカップに、サンプル(約100 mg)を詰めた。結晶方位効果を最小限にするために、サン

ブルを30rpmの速度でパイ平面内で回転させた。X線源(KCu、 $\lambda = 1.54$)を45kVの電圧及び40mAの電流で操作した。連続的検出器走査モードで、1.8秒/ステップのスキャンスピード及び 0.04° /ステップの刻み幅で、各サンプルのデータを27分の期間にわたって集めた。回折図を $4^\circ \sim 30^\circ$ の2 θ 範囲にわたって集めたところ、結晶性薬剤の徴候を示さなかったすなわち、結晶形態の薬剤の量は分析の検出限界(約5質量%)未満であった。従って、組成物中の薬剤は「ほとんど完全に非晶性」であった。

【0082】

薬剤1の濃度上昇を確定するために、実施例1～2の固体組成物をインビトロ溶解試験で評価した。薬剤の全部が溶解したならば薬剤1の総濃度が2000 $\mu\text{g/mL}$ となるように、各固体組成物の12.0mgのサンプルを二重反復試験で微小遠心管に加えた。37 $^\circ\text{C}$ に温度制御した室内に管を入れ、そして0.5質量%のタウロコール酸ナトリウム及び1-パルミトイル-2-オレイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(NaTC/POPC、重量比4/1)を含有するpH6.5及び290mOsm/kgのPBS(モデル絶食十二支腸液をシミュレート)1.8mLをそれぞれ各自の管に加えた。渦流式ミキサーを用いてサンプルを約60秒間急速に混合した。サンプルを13,000Gで1分間37 $^\circ\text{C}$ で遠心分離した。次いで生成した上澄み液をサンプリングし、メタノールで1:6(体積)に希釈した後、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって分析した。それぞれ各自の管の内容物を渦流式ミキサー上で混合し、次のサンプルを採取するまで37 $^\circ\text{C}$ でそのまま放置した。サンプルは、4、10、20、40、90及び1200分で集めた。

対照(C1)として、結晶性薬剤1単独のサンプルを同じ方法で、薬剤の全部が溶解したならばMFD液中の薬剤1の濃度が2000 $\mu\text{g/mL}$ となるように試験した。実施例1～2及びC1の溶解試験からの結果を表1に示す。

【0083】

【表4】

表1

実施例	時間 (分)	薬剤1 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	AUC (分 $\cdot\mu\text{g/mL}$)
1	0	0	0
	4	1913	3800
	10	1916	15,300
	20	1911	34,500
	40	1936	72,900
	90	1986	171,000
	1200	1801	2,273,000
2	0	0	0
	4	1939	3900
	10	1967	15,600
	20	1996	35,400
	40	2034	75,700
	90	2021	177,100
	1200	1079	1,897,600
C1	0	0	0
	4	204	400
	10	227	1700
	20	243	4100
	40	250	9000
	90	255	21,600
	1200	244	299,000

【0084】

最初の90分間中の最大薬剤濃度(「MDC₉₀」)及び濃度対時間曲線下の面積(「A

「 UC_{90} 」)を決定するために、これらのサンプルで得られた薬剤の濃度を用いた。結果を表2に示す。

【表5】

表2

実施例	組成物中の 薬剤1濃度 (質量%)	溶解媒質	MDC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₉₀ (分 $\cdot\mu\text{g/mL}$)
1	30	MFD	1986	171,000
2	30	MFD	2034	177,100
C1 (結晶性薬剤1 単独)	100	MFD	255	21,600

10

データから明らかなように、本発明の固体組成物は、結晶性薬剤単独に比べて濃度上昇を与えた。実施例1は、結晶性対照の7.8倍のMDC₉₀及び結晶性対照の7.9倍のAUC₉₀を与えた。実施例2は、結晶性対照の8.0倍のMDC₉₀及び結晶性対照の8.2倍のAUC₉₀を与えた。

【0085】

〔実施例3～4〕

グルココルチコイド受容体拮抗剤2-フェナントレンカルボキシアミド、4b、5、6、7、8、8a、9、10-オクタヒドロ-7-ヒドロキシ-N-[(2-メチル-3-ピリジニル)メチル]-4b-(フェニルメチル)-7-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-、(4bS,7S,8aR)-(「薬剤2」)を用いて、固体組成物を形成した。この薬剤は、約6.2のLog P値；0%RHで99の $T_{g,drug}$ 、及び225の T_m を有し；従って、薬剤2の $T_m/T_{g,drug}$ 比(K/K単位)は1.34である。薬剤2は1 $\mu\text{g/mL}$ 未満の水中溶解度を有する。実施例1～2について記載した回転蒸発手順を用いて、固体組成物を製造した。実施例3は、30質量%の薬剤2及び70質量%のポロキサマー407(PLURONIC F127、BASF Corporation)を含有し、そして実施例4は、30質量%の薬剤2及び70質量%のポロキサマー338(PLURONIC F108、BASF Corporation)を含有した。

【0086】

薬剤の結晶化度を評価するために、実施例3～4の固体組成物を実施例1～2に記載したようにPXRDを用いて調査した。結果は、実施例3～4の固体組成物中の薬剤2がほとんど完全に非晶性であることを示し、結晶性薬剤2の検出可能な量が存在しなかった。

薬剤の全部が溶解したならば200 $\mu\text{g/mL}$ の薬剤濃度を得るのに十分な量の材料をモデル絶食十二指腸液に加えた以外は、薬剤2の濃度上昇を確認するために、実施例3～4を実施例1～2に記載したようにインビトロ溶解試験で試験した。対照(C2)として、結晶性薬剤2単独を用いた。これらの試験からの結果を表3に示す。

【0087】

30

20

【表 6】

表 3

実施例	時間(分)	薬剤 2 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	AUC (分 $\cdot\mu\text{g/mL}$)
3	0	0	0
	4	113	200
	10	112	900
	20	89	1900
	40	86	3700
	90	54	7200
	1200	2	38,700
4	0	0	0
	4	106	200
	10	110	900
	20	92	1900
	40	93	3700
	90	83	8100
	1200	4	56,500
C2	0	0	0
	4	1	0
	10	1	0
	20	0	0
	40	0	0
	90	1	100
	1200	5	3400

10

20

【0088】

最初の90分間中のMDC₉₀及びAUC₉₀を決定するために、これらのサンプルで得られた薬剤の濃度を用いた。結果を表4に示す。

【表 7】

表 4

実施例	組成物中の 薬剤 2 濃度 (質量%)	溶解媒質	C _{max90} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₉₀ (分 $\cdot\mu\text{g/mL}$)
3	30	MFD	113	7200
4	30	MFD	110	8100
C2 (結晶性薬剤 2 単独)	---	MFD	1	100

30

データから明らかなように、本発明の固体組成物は、結晶性薬剤を超える濃度上昇を与えた。実施例3の固体組成物は、結晶性対照の113倍のMDC₉₀及び結晶性対照の72倍のAUC₉₀を与えた。実施例4の固体組成物は、結晶性対照の110倍のMDC₉₀及び結晶性対照の81倍のAUC₉₀を与えた。

40

【0089】

〔実施例 5 ~ 8〕

ネルフィナビルメシレート又はVIRACEPT(登録商標)としても知られているレトロウイルスプロテアーゼ阻害剤N-(1,1-ジメチルエチル)デカヒドロ-2-[(2R,3R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾイル)アミノ]-4-(フェニルチオ)ブチル]-3-イソキノリンカルボキシアミド(3s,4aS,8aS)-モノメタンスルホネート(「薬剤3」)を用いて、固体組成物を形成した。この薬剤は、約4.1のLog P値; 0%RHで119のT_{g,drug}、及び190のT_mを有し; 従って、T_m/T_{g,drug}比(K/K単位)は1.18である。薬剤3の水中溶解度は約6 μ

50

g / mL である。50 質量 % の薬剤 3 及び種々のポリキサマーを含有する固体組成物を、実施例 1 ~ 2 のように製造した。固体組成物の製造に用いた材料を表 5 にまとめて示す。

【表 8】

表 5

実施例	薬剤 3 質量 (g)	ポリキサマー*	ポリキサマー 質量 (g)	メタノール (mL)
5	0.2593	Poloxamer 407 (PLURONIC F-127)	0.2597	10
6	0.1046	Poloxamer 237 (PLURONIC F-87)	0.1045	10
7	0.1070	Poloxamer 188 (PLURONIC F-68)	0.1071	10
8	0.1142	Poloxamer 338 (PLURONIC F-108)	0.1139	10
*BASF Corporation から得た PLURONIC 材料				

10

薬剤の結晶化度を評価するために、実施例 5 の固体組成物を実施例 1 ~ 2 に記載したように PXRD を用いて調査した。結果は、実施例 5 の固体組成物中の薬剤 3 がほとんど完全に非晶性であることを示し、結晶性薬剤 3 の認めうるピークはなかった。実施例 5 の固体組成物を 40 °C の温度及び 75 % RH に制御した雰囲気中に 3 週間貯蔵したところ、薬剤が結晶化した証拠を示さなかった。

【0090】

20

溶解媒質は PBS であり、そして薬剤の全部が溶解したならば薬剤 3 の濃度が 1000 µg / mL となるのに十分な量の固体組成物を加えた以外は、薬剤 3 の濃度上昇を確認するために、実施例 5 ~ 8 を実施例 1 ~ 2 のようにインビトロ溶解試験で試験した。結晶性薬剤 3 単独 (C3) も対照として試験した。結果を表 6 に示す。

【0091】

【表 9】

表 6

実施例	時間 (分)	薬剤 3 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	AUC (分 $\cdot\mu\text{g/mL}$)
5	0	0	0
	4	161	300
	10	143	1200
	20	161	2800
	40	202	6400
	90	262	18,000
	1200	624	510,000
6	0	0	0
	4	271	500
	10	299	2300
	20	282	5200
	40	305	11,000
	90	308	26,300
	1200	469	457,900
7	0	0	0
	4	41	100
	10	39	300
	20	48	800
	40	70	1900
	90	96	6100
	1200	298	225,000
8	0	0	0
	4	194	400
	10	209	1600
	20	233	3800
	40	301	9100
	90	273	23,500
	1200	720	574,700
C3	0	0	0
	4	5	0
	10	5	0
	20	6	100
	40	6	200
	90	4	400
	1200	5	5100

10

20

30

【0092】

最初の 90 分間中の MDC_{90} 及び AUC_{90} を決定するために、これらのサンプルで得られた薬剤の濃度を用いた。結果を表 7 に示す。

【表 10】

表 7

実施例	組成物中の 薬剤 3 濃度 (質量%)	溶解媒質	$\text{C}_{\text{max}90}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{90} (分 $\cdot\mu\text{g/mL}$)
5	50	PBS	262	18,000
6	50	PBS	308	26,300
7	50	PBS	96	6,100
8	50	PBS	301	23,500
C3 (結晶性薬剤 3)	—	PBS	6	400

40

データから明らかなように、本発明の固体組成物は、結晶性薬剤を超える濃度上昇を与えた。実施例 5 ~ 8 の固体組成物は、結晶性対照の 16.0 ~ 51.3 倍の MDC_{90} 値及び

50

結晶性対照の 15.3 ~ 65.8 倍の AUC_{90} 値を与えた。

【0093】

〔実施例 9〕

50 質量%の薬剤 3 及び 50 質量%のポリキサマー 407 (PLURONIC F127) の固体組成物を噴霧乾燥方法によって製造した。薬剤 3 500.1 mg 及び PLURONIC F127 499.8 mg をアセトン 35 mL 中に溶解することによって、噴霧溶液を形成した。Cole Parmer 74900 シリーズ速度制御シリンジポンプから、溶液を 30 mL / hr の速度で「ミニ」噴霧乾燥装置にポンプ供給した。加熱室素流 (80) を用いて、噴霧溶液を Spraying Systems Co. の二流体ノズル、Module No.SU1A に通して霧化した。噴霧溶液を、直径 11 cm ステンレススチール製室内に噴霧した。生成した固体組成物を濾紙上に集め、真空乾燥し、デシケーター中で貯蔵した。分散物を上記のように P X R D によって分析したところ、結晶性薬剤 3 に相当するピークは観察されなかった。

【0094】

薬剤 3 の濃度上昇を示すために、実施例 9 の固体組成物を実施例 5 ~ 8 のようにインビトロ溶解試験で試験した。結果を表 8 に示す。

【表 11】

表 8

実施例	時間 (分)	薬剤 3 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	AUC (分 $\cdot\mu\text{g/mL}$)
5	0	0	0
	4	225	450
	10	210	1,750
	20	205	3,820
	40	165	7,530
	90	200	16,700
	1200	700	516,000

【0095】

最初の 90 分間中の MDC_{90} 及び AUC_{90} を決定するために、これらのサンプルで得られた薬剤の濃度を用いた。結果を、比較のための結晶性薬剤 3 の結果と一緒に表 9 に示す。

【表 12】

表 9

実施例	組成物中の 薬剤 3 濃度 (質量%)	溶解媒質	$C_{\max 90}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{90} (分 $\cdot\mu\text{g/mL}$)
9	50	PBS	225	16,700
C3 (結晶性薬剤 3)	--	PBS	6	400

データから明らかなように、実施例 9 の固体組成物は、結晶性薬剤を超える濃度上昇を与えた。 MDC_{90} 値は結晶性対照の 37.5 倍であり、そしてその AUC_{90} 値は結晶性対照の 41.7 倍であった。

【0096】

〔比較例 C4 及び C5〕

これらの例は、低い T_g 及び高い $T_m / T_{g, \text{drug}}$ 比を有する低溶解性薬剤及びポリキサマーの粒子の形成が固体組成物中の結晶性薬剤を生じること示す。薬剤ニフェジピンを用いて製剤を製造した。ニフェジピンは、約 2.4 の $\log P$ 値、周囲 RH で 46 の $T_{g, \text{drug}}$ 、及び 175 の T_m を有し；従って、ニフェジピンの T_m / T_g 比 (°K / °K 単位) は 1.40 である。比較例 C4 は、50 質量%のニフェジピン及び 50 質量%のポリキサマー 407 (PLURONIC F127、BASF Corporation) を含有し、そして比較例 C5 は、25 質

量 % のニフェジピン及び 7.5 質量 % のポロキサマー 407 (PLURONIC F127、BASF Corporation) を含有した。

【 0 0 9 7 】

欧州特許第 EP0836475B1 号に概説された手順を用いて、製剤を下記のように製造した。所望量のポロキサマー 407 をガラス製バイアル中に秤量し、次いで攪拌し、ポロキサマーが溶融するまで 80℃ に加熱した。次に、適切な量のニフェジピンを徐々に加え、混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。生成した混合物を室温に冷却し、バイアルから取り出し、液体窒素中で冷却し、乳鉢及び乳棒で粉碎した。生成した材料を P X R D によって上記の手順を用いて分析した。比較例 C 4 及び C 5 両者の回折図は、結晶性薬剤に相当する鋭いピークを示し、薬剤の少なくとも約 50 質量 % が結晶形態であったことを示した。

10

【 0 0 9 8 】

〔 実施例 10 ~ 13 〕

トルセトラピブとしても知られている [2 R , 4 S] 4 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル (「 薬剤 4 」) 及びポロキサマー PLURONIC F-127 及び PLURONIC F-108 (両者とも BASF から供給される) の固体組成物を、溶融凝固方法によって下記の手順を用いて形成した。薬剤 4 は、約 7.5 の $\log P$ 値 ; 周囲相対湿度で約 28% の T_g 、及び約 95% の T_m を有し ; 従って、 T_m / T_g 比 (° K / ° K 単位) は 1.2 である。各例について、表 10 に示す薬剤 4 及びポロキサマーの量を正確に秤量し、容器に入れた。次いで容器を 105℃ に維持した熱油浴中に入れた。約 15 分後に混合物は溶融しており、磁気攪拌器を用いて約 15 分間攪拌した。溶融混合物は透明であり、明らかな色はついていなかった。次に、溶融混合物を含有する容器を熱油浴から取り出し、液体窒素中に入れ、溶融混合物の固化を数秒以内に生じさせた。容器を約 60 秒後に液体窒素から取り出し、周囲温度に温ませた。次いで生成した不透明な固体非晶性組成物を容器からスパチュラを用いて取り出し、約 1 mm 厚さの小片に破壊した。次いで小片を少量の液体窒素と共に乳鉢に入れ、乳棒で粉碎して白色粉末にした。

20

【 表 1 3 】

表 10

30

実施例	ポリマー中の 薬剤濃度 (質量%)	薬剤質量 (g)	ポロキサマー	ポリマー質量 (g)
10	10	0.1003	Pluronic F-127	0.8999
11	25	0.2499	Pluronic F-127	0.7502
12	40	0.4020	Pluronic F-127	0.6002
13	25	0.2494	Pluronic F-108	0.7494

【 0 0 9 9 】

溶解媒質は P B S であった以外は、実施例 1 ~ 2 のように実施例 10 ~ 13 の固体組成物をインビトロ溶解試験で評価した。微小遠心管に加えた各組成物の量を、薬剤の全部が溶解したならば溶液中の薬剤 4 の濃度が 1000 $\mu g / mL$ となるように調節した。これらの試験の結果を表 11 に示す。

40

【 0 1 0 0 】

【表 1 4】

表 1 1

実施例	時間 (分)	薬剤 4 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	AUC (分- $\mu\text{g/mL}$)
10	0	0	0
	4	930	1,900
	10	899	7,300
	20	856	16,100
	40	806	32,800
	90	715	70,800
	1200	385	681,700
11	0	0	0
	4	699	1,400
	10	653	5,500
	20	594	11,700
	40	551	23,100
	90	438	47,900
	1200	184	392,800
12	0	0	0
	4	264	500
	10	253	2,100
	20	224	4,500
	40	229	9,000
	90	180	19,200
	1200	90	169,100
13	0	0	0
	4	542	1,100
	10	496	4,200
	20	459	9,000
	40	397	17,500
	90	318	35,400
	1200	66	248,800
対照 C6 (結晶性 薬剤 4)	0	0	0
	4	<1	<2
	10	<1	<8
	20	<1	<18
	40	<1	<38
	90	<1	<88
	1200	<1	<1,200

10

20

30

【0 1 0 1】

結果を表 1 2 にまとめて示すが、この表は、同じ条件下で試験した結晶性薬剤 4 単独 (対照 C 6) のデータも含んでいる。結果は、実施例 1 0 ~ 1 3 の組成物の $C_{\max,90}$ 値が結晶性薬剤単独の 2 6 2 倍 ~ 9 3 0 倍大きく、そして AUC_{90} 値が結晶性薬剤単独の 2 1 8 倍 ~ 8 0 4 倍大きかったことを示す。

【表 1 5】

40

表 1 2

実施例	ポリキサマー	ポリマー中の薬剤 濃度 (質量%)	$C_{\max,90}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{90} (分- $\mu\text{g/mL}$)
10	Pluronic F-127	10	930	70,800
11	Pluronic F-127	25	699	47,900
12	Pluronic F-127	40	264	19,200
13	Pluronic F-108	25	542	35,400
対照 C6	None	-	<1	<88

50

【 0 1 0 2 】

〔 実施例 1 4 ~ 1 5 〕

薬剤 4 及びポリキサマー PLURONIC F-127 及び PLURONIC F-108 の噴霧乾燥固体組成物を、下記の手順によって製造した。薬剤及びポリマーを最初にアセトンに加え、混合して溶液を形成した。各溶液をシリンジポンプから 0.7 mL / 分の速度で「ミニ」噴霧乾燥装置にポンプ供給した。90 に加熱した室素流を用いてポリマー溶液を噴霧ノズルに通して霧化した。生成した固体噴霧乾燥組成物を濾紙上に集め、真空デシケーター中で乾燥した。表 1 3 に製造パラメーターをまとめて示す。

【 表 1 6 】

10

表 1 3

Ex	薬剤 番号	組成物中の 薬剤 4 の濃度 (質量%)	薬剤 質量 (g)	ポリキサマー	ポリマー 質量 (g)	溶媒	溶媒質量 (g)	噴霧装置
14	4	25	0.2502	Pluronic F-127	0.7501	アセトン	116	最小
15	4	25	0.0728	Pluronic F-108	0.2199	アセトン	44.15	最小

【 0 1 0 3 】

20

実施例 1 4 ~ 1 5 の噴霧乾燥組成物を、実施例 1 0 ~ 1 3 のようにインビトロ溶解試験で評価した。薬剤の全部が溶解したならば薬剤 4 の濃度が 1 0 0 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ となるように、微小遠心管に加えた各組成物の量を調節した。これらの試験の結果を表 1 4 に示す。

【 表 1 7 】

表 1 4

実施例	時間 (分)	薬剤 4 濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC (分- $\mu\text{g}/\text{mL}$)
14	0	0	0
	4	508	1,000
	10	449	3,900
	30	420	8,200
	60	371	16,100
	90	272	32,200
	1200	125	253,000
15	0	0	0
	4	267	500
	10	239	2,100
	20	221	4,400
	40	196	8,500
	90	143	17,000
	1200	36	116,200

30

【 0 1 0 4 】

結果を表 1 5 にまとめて示すが、この表は同じ条件下で試験した対照 C 6 のデータも含んでいる。結果は、実施例 1 4 ~ 1 5 の組成物の溶解結果が結晶性薬剤単独（対照 C 6）よりもはるかに良好であり、結晶性薬剤単独のそれぞれ 2 6 7 倍及び 5 0 8 倍大きい $C_{m a x, 90}$ 値、そして結晶性薬剤単独のそれぞれ 1 9 3 倍及び 3 6 5 倍大きい AUC_{90} 値を与えた。

40

【表 18】

表 15

実施例	ポロキサマー	組成物中の薬剤濃度 (質量%)	C _{max,90} (μg/mL)	AUC ₉₀ (分-μg/mL)
14	Pluronic F-127	25	508	32,200
15	Pluronic F-108	25	267	17,000
対照 C6	None	—	<1	<88

10

【0105】

〔実施例 16〕

表 16 に記載した以外は、ポロキサマー 407 (PLURONIC F-127) 中に 25 質量%の薬剤 4 を含む非晶性固体組成物を実施例 10 ~ 13 のように熔融凝固方法によって製造した。

【表 19】

表 16

実施例	ポリマー中の薬剤濃度 (質量%)	薬剤質量 (g)	ポロキサマー	ポリマー質量 (g)
16	25	1.9997	Pluronic F-127	6.0012

20

【0106】

この組成物を実施例 10 ~ 13 のようにインビトロ溶解試験で評価した。これらの試験の結果を表 17 に示す。

【表 20】

表 17

実施例	時間 (分)	薬剤 4 濃度 (μg/mL)	AUC (分-μg/mL)
16	0	0	0
	4	729	1,500
	10	789	6,000
	20	721	13,600
	40	692	27,700
	90	544	58,600
	1200	124	429,500

30

【0107】

結果を表 18 にまとめて示すが、この表は同じ条件下で試験した対照 C6 のデータも含んでいる。結果は、実施例 16 の組成物の溶解結果が結晶性薬剤単独よりもはるかに良好であることを示し、結晶性薬剤単独の 789 倍大きい C_{max,90} 値、そしてが結晶性薬剤単独の 665 倍大きい AUC₉₀ 値を与えた。

40

【表 2 1】

表 1 8

実施例	ポリキサマー	ポリマー中の 薬剤濃度	C _{max,90} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₉₀ (分- $\mu\text{g/mL}$)
16	PLURONIC F-127	25	789	58,600
対照 C6	None	--	<1	<88

10

【0108】

雄ビーグル犬を用いてインビボ試験で組成物の性能を評価するために、実施例 1 6 の組成物を構成用経口粉末 (OPC) として使用した。OPC を、0.5 質量 % のヒドロキシプロピルセルロース METHOCCEL (登録商標) (Dow Chemical Co. から) を含有する溶液中の懸濁液として投与し、下記のように製造した。最初に、METHOCCEL (登録商標) 7.5 g を秤量し、水 約 490 mL に 90 ~ 100 で徐々に加えて METHOCCEL (登録商標) 懸濁液を形成した。全ての METHOCCEL (登録商標) を加えた後、冷/室温の水 1000 mL を懸濁液に加え、次いでこれを氷水浴中に入れた。全ての METHOCCEL (登録商標) が溶解したとき、ポリオキシエチレン 20 ソルビタンモノオレエート (TWEEN 80) 2.55 g を加え、TWEEN 80 が溶解するまで混合物を攪拌し、こ

20

【0109】

OPC を形成するために、薬剤 490 mg A 量を生じるのに十分な量の試験組成物を秤量し、乳鉢に入れた。(「mg A」は、活性薬剤の mg を指す。) ストック懸濁溶液 20 mL 量を乳鉢に加え、試験組成物を乳棒で混合した。追加の METHOCCEL (登録商標) 懸濁液を、合計 400 mL のストック懸濁溶液が乳鉢に加えられるまで攪拌しながら徐々に加えた。次いで懸濁液をフラスコに移し、こうして OPC を形成した。さらに、90 mg A の薬剤 4 を含有する OPC (対照 C7) を、同じ手順を用いて製造した。

【0110】

6 頭の雄ビーグル犬にそれぞれ OPC を投与した。研究の当日に、絶食状態の犬にガバージュ管及びシリンジを用いて OPC を投与した。全血液サンプルを頸静脈から採取し、下記の手順を用いて薬剤 4 の濃度について分析した。各血漿サンプル 100 μL に、メチル-tert-ブチルエーテル (MTBE) 5 mL 及び 500 mM 炭酸ナトリウム緩衝液 (pH 9) 1 mL を加え; サンプルを 1 分間渦流させ、次いで 5 分間遠心分離した。サンプルの水性部分をドライアイス/アセトン浴中で凍結させ、MTBE 層をデカントし、渦流蒸発器で蒸発させた。乾燥サンプルを移動相 (33 % のアセトニトリル及び 67 % の水中 0.1 % ギ酸) 100 μL 中で再構成した。HPLC によって分析を行った。これらの試験の結果を表 1 9 に示す。結果は、本発明の組成物が非晶性薬剤 4 対照 (対照 C7) と比較して上昇した薬剤濃度及び上昇した相対的バイオアベイラビリティを与えたことを示す。

30

40

【表 2 2】

表 1 9

化 合 物	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₍₀₋₂₄₎ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$)
実施例 1 6 (PLURONIC F127 中の薬剤 4 25 質量 %)	544	2.1
対照 C7 (非晶性薬剤 4)	<0.1	<0.2

実施例 1 6 の組成物は、非晶性対照の 5440 倍より大きい C_{max} 値、及び 10 より大

50

きい相対的バイオアベイラビリティを与えた。

【0111】

〔比較例C8〕

この例は、高い薬剤負荷量での低い T_g を有する低溶解性薬剤を用いて製造した固体組成物が物理的に安定でないことを示す。50質量%の薬剤4及び50質量%のポリキサマー407 (PLURONIC F127) から構成される固体組成物を、熱方法を用いて製造した。この方法において、PLURONIC 4.9 gをガラス製バイアルに入れ、110 の油浴中で溶解した。次に、薬剤4 4.9 gを溶解ポリキサマーに加え、透明溶液を形成した。次に、溶解混合物を含有する容器を熱油浴から取り出し、液体窒素中に入れ、数秒間以内で溶解混合物の固化を生じさせた。容器を約60秒後に液体窒素から取り出し、周囲温度に温ませた。次いで生成した不透明な固体組成物を容器からスパチュラを用いて取り出し、約1 mm厚さの小片に破壊した。次いで小片を少量の液体窒素と共に乳鉢に入れ、乳棒を用いて粉碎して白色粉末にした。PXRによる固体組成物の分析は、組成物中の薬剤の実質的な部分が非晶性であったことを示した。

10

上記の組成物を40 の温度及び25%のRHの雰囲気中に制御して3週間貯蔵した。PXRによるサンプルの分析は、組成物中の薬剤の約50質量%が結晶化したことを示し、物理的に不安定であることを明確に示した。

【0112】

〔実施例17〕

粒子を、(2R)-3-[3-(4-クロロ-3-エチルフェノキシ)フェニル][3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル]アミノ]-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール(「薬剤5」)を用いて形成した。この薬剤は、約10.0のLog P値、約-15 の $T_{g,drug}$ 、約10 の T_m を有し；従って、 T_m/T_g 比(°K/°K単位)は1.1であった。固体を形成するために、薬剤5 125 mg及びPLURONIC F127 500 mgを秤量してシンチレーションバイアルに入れた。攪拌棒を加え、バイアルを80 の油浴中に入れた。混合物を加熱し、PLURONICが溶解して透明溶液が得られるまで攪拌した。混合物を液体窒素中で冷却し、乳鉢及び乳棒を用いて粉碎して粒子にした。

20

こうして形成された粒子を、薬剤5の濃度上昇を確定するために実施例1~2のように、120 µg/mLの用量でインビトロで試験した。対照C9は、非晶性薬剤5単独から構成した。実施例17及び対照C9の粒子に関するこれらの溶解試験からの結果を表20に示す。

30

【0113】

【表 2 3】

表 2 0

実施例	時間 (分)	薬剤 5 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	AUC (分 $\cdot\mu\text{g/mL}$)
17	0	0	0
	3.5	110	190
	7.25	119	620
	11	121	1,100
	20	120	2,200
	40	131	4,700
	90	124	11,000
	1200	115	143,800
C9 非晶性 薬剤 5	0	0	0
	3.5	2.8	5
	7.25	3.8	17
	11	5.3	34
	20	8.4	96
	40	15	330
	90	29	1,400
	1200	78	60,700

10

20

【0 1 1 4】

これらのサンプルで得られた薬剤の濃度を、最初の 90 分間中の $C_{\max 90}$ 及び AUC_{90} を決定するために用いた。結果を表 2 1 に示す。

【表 2 4】

表 2 1

実施例	分散物中の 薬剤濃度 (質量%)	媒質	投与量 ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\max 90}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{90} (分 $\cdot\mu\text{g/mL}$)
17	20	MFDS	120	131	11,000
C9 非晶性 薬剤 5	100	MFDS	120	29	1,400

30

【0 1 1 5】

データから明らかなように、実施例 17 の組成物は、その $C_{\max 90}$ が非晶性対照の 4.5 倍であり、そしてその AUC_{90} が非晶性対照の 7.9 倍であったという点で、非晶性薬剤を超える濃度上昇を与えた。

【0 1 1 6】

明細書で採用してきた用語及び表現は、限定用語ではなくて記述用語として用いられており、このような用語及び表現の使用には、提示及び記載した特色又はそれらの一部と同等なものを除外する意図はなく、本発明の範囲は後に続く請求項によってのみ定義及び限定されるものと認められる。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IB2004/004287

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 02/089835 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 14 November 2002 (2002-11-14) claim 1 examples 4,5	1,4-22 23
X A	US 2003/054042 A1 (ELAINE LIVERSIDGE) 20 March 2003 (2003-03-20) page 4, paragraph 43; claims 1,14,19; examples 2-5	2-7,9-18 24-26
A	WO 03/074026 A (BIOCOMPATIBLES UK) 12 September 2003 (2003-09-12) page 21, line 29 - page 23, line 34	2-7,9-18



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 April 2006

Date of mailing of the international search report

10/05/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/004287

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2004 /004287

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claim: 1

A solid composition comprising a plurality of particles comprising a substantially amorphous low solubility drug having a glass transition temperature of at least 50°C and a poloxamer.

2. claim: 2

A solid composition comprising a plurality of particles comprising a substantially amorphous low solubility drug having a Log P value greater than about 6.5 and a poloxamer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/JP2004/004287

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02089835	A	14-11-2002	AT 282428 T	15-12-2004
			BG 108311 A	30-12-2004
			BR 0209325 A	20-07-2004
			CA 2444116 A1	14-11-2002
			CN 1547484 A	17-11-2004
			CZ 20033211 A3	15-09-2004
			DE 60201988 D1	23-12-2004
			DE 60201988 T2	15-12-2005
			EP 1390063 A2	25-02-2004
			ES 2231717 T3	16-05-2005
			HR 20030873 A2	31-08-2005
			HU 0401238 A2	28-12-2004
			JP 2004527569 T	09-09-2004
			MA 27018 A1	20-12-2004
			MX PA03009971 A	12-02-2004
			NO 20034689 A	20-10-2003
			NZ 528689 A	24-03-2005
			PL 366998 A1	07-02-2005
			PT 1390063 T	31-03-2005
			SK 14572003 A3	01-12-2004
US 2003054042	A1	20-03-2003	CA 2460436 A1	27-03-2003
			EP 1427395 A1	16-06-2004
			JP 2005505568 T	24-02-2005
			WO 03024424 A1	27-03-2003
WO 03074026	A	12-09-2003	AU 2003214387 A1	16-09-2003
			US 2005220880 A1	06-10-2005

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ウォリン・ケニヨン・ミラー

アメリカ合衆国オレゴン州 9 7 7 0 1 . ベンド . シダーレーン 1 9 9 3 0

(72)発明者 ドウェイン・トマス・フリーゼン

アメリカ合衆国オレゴン州 9 7 7 0 2 . ベンド . カラントウェイ 6 0 7 7 9

(72)発明者 ウォルター・クリスティアン・バブコック

アメリカ合衆国オレゴン州 9 7 7 0 1 . ベンド . テュマロロード 2 0 0 5 0

F ターム(参考) 4C076 AA29 AA32 BB01 BB13 BB16 BB25 BB27 BB29 BB30 BB31

EE23E EE23N EE32E EE32N EE33E EE33N FF15 FF34 GG03 GG05

GG09 GG12