

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5105698号  
(P5105698)

(45) 発行日 平成24年12月26日(2012.12.26)

(24) 登録日 平成24年10月12日(2012.10.12)

(51) Int. Cl. F I  
**CO8J 3/20 (2006.01)** CO8J 3/20 Z  
**A61K 47/48 (2006.01)** A61K 47/48

請求項の数 21 (全 10 頁)

|               |                               |           |                      |
|---------------|-------------------------------|-----------|----------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2003-572548 (P2003-572548)  | (73) 特許権者 | 503325871            |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年3月7日(2003.3.7)           |           | エウランド ファルマチェウティカルズ   |
| (65) 公表番号     | 特表2006-503929 (P2006-503929A) |           | リミテッド                |
| (43) 公表日      | 平成18年2月2日(2006.2.2)           |           | アイルランド国、ダブリン 2、ハーコート |
| (86) 国際出願番号   | PCT/EP2003/002204             |           | ストリート、ハーコート センター (   |
| (87) 国際公開番号   | W02003/074028                 |           | 無番地)                 |
| (87) 国際公開日    | 平成15年9月12日(2003.9.12)         | (74) 代理人  | 100130029            |
| 審査請求日         | 平成18年2月14日(2006.2.14)         |           | 弁理士 永井 道雄            |
| 審判番号          | 不服2010-17134 (P2010-17134/J1) | (72) 発明者  | プレスチアニ・マッシモ          |
| 審判請求日         | 平成22年7月30日(2010.7.30)         |           | イタリア国、34149 トリエステ、ヴ  |
| (31) 優先権主張番号  | 2002/0184                     | (72) 発明者  | ドベッティ・ルカ             |
| (32) 優先日      | 平成14年3月7日(2002.3.7)           |           | イタリア国、34149 トリエステ、ヴ  |
| (33) 優先権主張国   | アイルランド (IE)                   |           | イア ヴァグリエリ、9/3        |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 超臨界流体によってポリマー上に薬剤を組み込みかつ熱力学的に活性化するためのプロセス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬剤を架橋ポリマーに組込むプロセスであって、

- a . 前記架橋ポリマーを超臨界流体で前処理するステップと、
- b . 前記前処理された架橋ポリマーを溶解された薬剤を含有する超臨界流体と接触させるステップと、
- c . 該超臨界流体を除去し、それによって該架橋ポリマー内部にて該薬剤を凝結させるステップと

を含んで成るプロセス。

【請求項 2】

ステップ a . において、該架橋ポリマーが 1 分間 ~ 6 時間にわたり該超臨界流体と接触した状態で維持される、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

ステップ a . において、該架橋ポリマーが 5 分間 ~ 4 時間にわたり該超臨界流体と接触した状態で維持される、請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 4】

ステップ b . において、該前処理された架橋ポリマーが 2 分間 ~ 4 8 時間にわたり該超臨界流体と接触した状態で維持される、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 5】

ステップ b . において、該前処理された架橋ポリマーが 1 0 分間 ~ 1 2 時間にわたり該

超臨界流体と接触した状態で維持される、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 6】

該架橋ポリマーと該超臨界流体との接触が、静的および/または動的条件下に実行される、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 7】

前記超臨界流体が、二酸化炭素、エチレン、プロピレン、クロロフルオロカーボン、亜酸化窒素、およびその混合物の中から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 8】

前記架橋ポリマーが、架橋ポリビニルピロリドン、架橋セルロース誘導体、でんぷんおよびその誘導体、シクロデキストリン類およびその誘導体、架橋ポリスチレン、架橋アクリルポリマー、およびその混合物の中から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のプロセス。

10

【請求項 9】

こうして組込まれた薬剤が、生物学的利用能が高い非晶質およびナノ結晶性画分中の架橋ポリマーに存在することをさらに特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 10】

架橋ポリマーの薬剤組込み能を増大させる方法であって、いかなる薬剤も含有しない超臨界流体で前記架橋ポリマーを処理することからなる方法。

20

【請求項 11】

該架橋ポリマーが 1 分間 ~ 6 時間にわたり該超臨界流体と接触した状態で維持される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

該架橋ポリマーが 5 分間 ~ 4 時間にわたり該超臨界流体と接触した状態で維持される、請求項 10 ~ 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

該架橋ポリマーと該超臨界流体の接触が、静的および/または動的条件下に実行される、請求項 10 ~ 12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

30

該超臨界流体が、二酸化炭素、エチレン、プロピレン、クロロフルオロカーボン、亜酸化窒素、およびその混合物の中から選択される、請求項 10 ~ 13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 15】

該架橋ポリマーが、架橋ポリビニルピロリドン、架橋セルロース誘導体、でんぷんおよびその誘導体、シクロデキストリン類およびその誘導体、架橋ポリスチレン、架橋アクリルポリマー、およびその混合物の中から選択される、請求項 10 ~ 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

増強された薬剤組込み特性を有し、且つ、いかなる薬剤も含有しない超臨界流体で架橋ポリビニルピロリドン、架橋セルロース誘導体、でんぷんおよびその誘導体、シクロデキストリン類およびそれらの誘導体、架橋ポリスチレン及びこれらの混合物から構成される群より選択されたポリマー単独を処理することによって得られる変性架橋ポリマー。

40

【請求項 17】

1 分間 ~ 6 時間にわたり該超臨界流体で該架橋ポリマーを処理することによって得られる、請求項 16 に記載の変性架橋ポリマー。

【請求項 18】

5 分間 ~ 4 時間にわたり該超臨界流体で該架橋ポリマーを処理することによって得られる、請求項 16 ~ 17 のいずれかに記載の変性架橋ポリマー。

【請求項 19】

50

該超臨界流体が、二酸化炭素、エチレン、プロピレン、クロロフルオロカーボン、亜酸化窒素、およびその混合物の中から選択される、請求項 16 ~ 18 のいずれかに記載の変性架橋ポリマー。

【請求項 20】

薬剤が組込まれた、請求項 16 ~ 19 のいずれかに記載の変性架橋ポリマー。

【請求項 21】

請求項 20 に記載された該変性架橋ポリマーを含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、不活性ポリマー上に薬剤を組み込み、かつ熱力学的に活性化するための超臨界流体による工程に関する。

【背景技術】

【0002】

超臨界流体の技術は、これら流体の特別な特性のゆえに、有機溶媒の使用に比べ、医薬分野におけるそれらより安全な使用のために開発されている。

【0003】

超臨界流体は、その温度および圧力条件を超える物質であり、従来の液体および気体の特性を結合することによって興味深い反応を示す。その気体類似の低粘度は高いフローレートおよび拡散をひき起こすが、その液体類似の密度は高い溶解力を可能にする。超臨界流体の詳細な説明のために、例えば、非特許文献 1 を参照することができる。

【0004】

超臨界流体の使用は、原理上、医薬分野における溶媒の使用の有効な代替となりうる。実際に、標準的环境下に気体である超臨界流体は、工程の終了時に化合物から完全に除去される。

【0005】

超臨界流体は、薬剤の粒径を低減し、狭い粒度分布を有する固体粒子を製造するために広範に使用されている。これは厳しくない操作条件下でも行われ、他のより一般的な技法（すなわち、製粉、微粉末化）によって与えられるストレスを回避することができる。一例として、特許文献 1 では、それらを溶液中で溶解し、次いで溶液を適切な表面モディファイアの存在下に超臨界流体の中へ噴霧することによって得られる、100 ~ 300 nm の平均サイズを有する水不溶性薬剤の調製が扱われている。

【0006】

昨年、超臨界流体の技術は、有機分子をポリマーに組込むために使用された。特許文献 2 は、香料、害虫駆除剤、および医薬組成物などの添加剤とともに熱可塑性ポリマーを注入するための方法を開示している。特許文献 3 は、超臨界流体中に溶解した薬剤の架橋ポリマーへの組み込みを記載している。

【0007】

溶解しにくい薬剤の経口投与は、過去数年間に、先進的な医薬研究の最も興味深い課題の 1 つとなった。これは次には薬剤含量が高い製剤をもたすが、これらはしばしば治療血漿レベルを得て維持するために反復投与しなければならない。

【0008】

溶解しにくい、または不溶性の薬剤の溶解性を増強する方法は、最初の結晶状態から非晶相および/またはナノ結晶性構造物を形成することによってそれら薬剤を熱力学的に活性化することである。これにより、結晶状態で異なる方法で調製された薬剤で得られるものよりもはるかに高い溶解速度と過飽和濃度を有する薬剤可溶化速度がもたらされる。結果として、生物学的利用能を増強し、作用 ( $t_{max}$ ) の発現を削減するとともに、対象間のばらつきを減少させることによって、「インピボ」薬剤効果の大幅な増大が可能になる。

【0009】

10

20

30

40

50

特許文献4に記載されたプロセスは、架橋ポリマー中の薬剤の熱力学的活性化のための超臨界流体の適切性を点検するために適用されている。薬剤活性化に関して好ましい結果が得られている。ここでわれわれは意外にも純粋超臨界流体による架橋ポリマーの前処理が、前処理なしの標準の方法に比べると、より高度に、より迅速に、薬剤を架橋ポリマーへ組み込みこと（短いプロセス時間）を可能にすることを見出した。さらに、薬剤の高い熱力学的活性化も前処理ステップによって得られる。

【特許文献1】国際公開第97/14407号公報（I. B. ヘンリクセンら）

【特許文献2】米国特許第4,598,006号明細書（M. L. サンド）

【特許文献3】国際公開第99/25322号公報（F. カーリら）

【特許文献4】国際公開第99/25322号公報

【非特許文献1】キルク・オトマー（Kirk-Othmer）、Encyclopedia of Chemical Technology、第23巻、pp. 452~453

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、超臨界流体によって熱力学的に活性化された形態の薬剤をポリマーに組み込むプロセスに関する。該プロセスは純粋超臨界流体による架橋ポリマーの前処理ステップが含まれ、より高度かつより迅速に薬剤を架橋ポリマーに組み込むことを可能にし、該薬剤の、より高い熱力学的活性化も可能にする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明の目的は、超臨界流体によって架橋ポリマーへ薬剤を組み込むプロセスである。該プロセスには超臨界流体による架橋ポリマーの前処理ステップが含まれ、このプロセスはより高度に且つより迅速に薬剤を架橋ポリマーに組み込みこと（短い工程時間）を可能にするとともに、該薬剤のより高い熱力学的活性化も可能にする。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

前処理ステップにおいて使用される超臨界流体は、いかなる薬剤も含まず（以後、「純粋超臨界流体」と呼ぶ）、純粋超臨界流体それ自体は、当業界で周知の手段、すなわち、超臨界流体を形成する温度および圧力の値を超えて移動させるために、該流体を圧縮し、熱交換器の中を通過させることによって製造される。該超臨界流体を得ることができる物質の非限定的な例は、二酸化炭素、炭化水素（エチレン、プロピレン）、クロロフルオロカーボン、亜酸化窒素であり、超臨界流体はそれら単独またはそれらの混合物として使用される。

【0013】

前処理ステップにおいて、純粋超臨界流体は純粋架橋ポリマー（すなわち、いかなる薬剤も含有しないポリマー）を含有する反応器にポンプで注入され、温度および圧力の超臨界状態下に維持され、該純粋超臨界流体と該純粋架橋ポリマーとの接触時間は、好ましくは1分間～6時間であり、最も好ましくは5分間～4時間である。

【0014】

こうして前処理されたポリマーは、反応器から（超臨界流体の除去後）排出され、その後の薬剤の組み込みに備えて保存され、または直ちに薬剤を組み込むことができる。両方の場合、薬剤組み込みステップは、該ポリマーと、溶解された薬剤を含有する、超臨界流体のアリコート（この溶液は、例えば、超臨界流体を、溶解すべき薬剤を含有する抽出器の中を通過させることによって形成される）を接触させ、この溶液を温度および圧力の適切な超臨界条件下に維持された、架橋ポリマーを含有する反応器の中へポンプで注入することによって実行される。該溶解薬剤を含有する超臨界流体と該ポリマーとの接触時間は、好ましくは2分間～48時間であり、最も好ましくは10分間～12時間である。

【0015】

10

20

30

40

50

前処理と薬剤組込みステップの両方のための、ポリマーと流体との接触は、静的または動的な条件下、またはそれらを組み合わせて行うことができる。静的な条件の場合、溶解薬剤を含む（薬剤組込みステップ）または含まない（前処理ステップ）、所定量の超臨界流体が容器に導入され、ポリマーと平衡状態で接触する。動的プロセスでは、抽出器の出口におけるポンプによって生成される、超臨界流体の流れが、ポリマーを含有するカラムの中を通過する。静的プラス動的の複合プロセスは、例えば、溶解薬剤を含まない多量の超臨界流体をカラムの中に動的に通過させ、その流れを停止し、静的条件下に該超臨界流体を該ポリマーと接触させたままにし、次いで再び該超臨界流体を該溶解薬剤とともに該カラムの中を通過させ、かつ静的条件下に該超臨界流体を該ポリマーと接触させたままにするとによって得ることができる。

10

## 【0016】

前処理および薬剤組込みの両方のステップの最中に、圧力および温度は、超臨界条件下に反応器内部の該液体を維持するように、制御され、好ましくは一定に制御される。これは熱交換器を適切に使用し、圧力が一定であるように監視し、および新しい流体が該反応器に導入される際に制御された量の超臨界流体を放出することによって行うことができる。

## 【0017】

反応器の出口においては、その流体流は吸収器の中を通過し、その流体流から微量の残留薬剤を除去する。次いで、該流体流は周囲条件に戻されて排出され、または、必要に応じて、冷却され、還流受器に送られ、再利用される。

20

## 【0018】

薬剤組込み超臨界流体の導入により、該薬剤の超臨界溶液で充填されたポリマー構造体が生じる。薬剤組込み段階後、該超臨界流体は該反応器から除去され、架橋ポリマーネットワーク内部に微小粒子形態で該溶解薬剤を凝結させ、該超臨界流体の除去は該反応器内部の圧力を低下（および/または温度を上昇）させることによってタイミングよく実行され、それによって該流体を気体状に蒸発させることが可能である。薬剤の濃度が該流体の溶解度の値を超えて上昇すると、該薬剤は該ポリマーネットワークでの凝結を開始し、該流体の完全な除去により該反応器内に薬剤組込みポリマーから成る固体粉末が残る。

## 【0019】

本発明に有用な架橋ポリマーは、そのポリマー鎖が鎖間結合である任意のポリマー（疎水性、親水性、または両親媒性）であり、これらの結合はポリマーそれ自体に本質的に存在し、または特別な架橋反応を実行することによって付加されるが、当業界で周知のように、架橋は、物理的に架橋されたポリマーを生成する重合プロセスによって、または線状重合体の架橋剤との化学反応によって得ることができる。本発明に有用な架橋ポリマーの非包括的な例は、架橋ポリビニルピロリドン、クロスカルメロースナトリウムなどの架橋セルロース誘導体、でんぷんおよびでんぷんグリコール酸ナトリウムなどのでんぷん誘導体、シクロデキストリン類およびそれらの誘導体、架橋ポリスチレン、および架橋アクリルポリマー類である。架橋ポリマー類はそれら単独またはそれらの混合物として使用される。

30

## 【0020】

本プロセスで組込まれる架橋ポリマーは、全質量（架橋ポリマー + 組込み薬剤）に対する活性剤の重量比で好ましくは0.5% ~ 70%、より好ましくは3% ~ 50%含有する。

40

## 【0021】

超臨界流体中へ溶解される薬剤を本発明の目的のために使用することができる。本発明の工程により組込まれ、かつ活性化されうる薬剤のうち、非包括的な例は、ニメスリド（nimesulide）、ピロキシカム、ナプロキセン、ケトプロフェン、イブプロフェン、およびジアセルヘイン（diacerein）などのCox-2インヒビター、抗炎症剤、グリセオフルピン、イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、およびケトコナゾールなどの抗真菌剤、ザフィルローカスト、サルブタモール、ベクロメタゾン

50

、フルニソリド、クレンブテロール、サルメテロール、およびブデソニドなどの気管支拡張剤/抗喘息剤、エストラジオール、エストリオール、プロゲステロン、酢酸メゲストロール、および酢酸メドロキシプロゲステロンなどのステロイド剤、ニフェジピン、ニセルゴリン、ニカルジピン、リシノプリル、エナラプリル、ニコランジル、セリプロロール、およびベラパミルなどの降圧/抗血栓症/血管拡張剤、テマゼパム、ジアゼパム、ロラゼパム、フルイジアゼパム (fluidiazepam)、メダゼパム、およびオキサゾラムなどのベンゾジアゼピン系薬剤、ゾルミトリブタンおよびスマトリブタンなどの抗偏頭痛剤、フェノフィブラート、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、およびシムバスタチンなどの抗高リポタンパク血症剤、トスフロキサシン、シプロフロキサシン、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、アシクロビル、およびインジナビルなどの抗ウイルス/抗菌剤、タクロリムス (tacrolimus)、ラパマイシン、およびジダニシンなどの免疫抑制剤、ロラチジンなどの抗ヒスタミン剤、エトボシド、ピカルタミド、タモキシフェン、ドクリタクセル (doclitaxel)、およびパクリタキセルなどの抗腫瘍剤 (anti-tumoral drugs)、リスペリドンなどの抗精神病剤 (anti-psychotic drugs)、ラロキシフェンなどの抗骨粗鬆症剤、カルバマゼピンなどの抗痙攣剤、オキシコドン、ヒドロコドン、モルヒネ、およびブトルパノール (butorpanol) などの鎮痛/麻酔剤、チナザジン (tinazadine) などの筋弛緩剤、フェニトインなどの抗痙攣剤、ファモチジンなどの抗潰瘍剤である。

10

#### 【0022】

20

本発明者らは、架橋ポリマーが上述された前処理により超臨界流体で処理されると、未処理ポリマーの場合よりもはるかに多量の薬剤が組込まれることを見出したが、(いかなる薬剤も含有しない)超臨界流体による前処理によりポリマーネットワークにおける化学物理的変性がなされ、その後の薬剤組込みプロセスにおいて薬剤粒子がより捕捉しやすくなると考えられている。このことは実験の部で確認される。そこでは、超臨界流体の手段による薬剤組込みプロセスの結果、一般的な架橋ポリマーの代わりに、本発明の前処理により前処理された架橋ポリマーが使用される場合には、薬剤取込みの顕著に高い割合がもたらされることが示されている。

#### 【0023】

30

上記の所見によれば、本発明は、架橋ポリマーの薬剤組込み能を増大させる方法をも包含し、いかなる薬剤も含有しない超臨界流体で前記架橋ポリマーを処理することを特徴とする。本発明の別の目的は、変性架橋ポリマーであり、そのものは薬剤を取込む、より高い能力を有し、また、上述された態様において、いかなる薬剤も含有しない超臨界流体で架橋ポリマーを処理することによって得られる。

#### 【0024】

さらに意外な所見は、本発明のプロセスによりポリマーに取込まれた薬剤が、その生物学的利用能が高い非晶質およびナノ結晶画分の量の増加を示すことである。非晶質/ナノ結晶画分の増大により、結晶質の形態に対してこれらの形態のはるかに急速な溶解性により薬剤の生物学的利用能の増大が達成される。

#### 【0025】

40

上記の所見によれば、本発明は、薬剤の非晶質/ナノ結晶画分を増大させる(またはその結晶画分を減少させ、それによってその活性化度を増大させる)方法をも含んで成る。本発明は、(a)超臨界流体で架橋ポリマーを前処理し、(b)溶解された薬剤を含有する超臨界流体と前記前処理されたポリマーを接触させ、(c)該超臨界流体を除去し、その結果、増大した非晶質/ナノ結晶画分における架橋ポリマー内部に凝結する薬剤が得られることを特徴とする。

#### 【0026】

本発明のプロセスは、初めて大量の薬剤を架橋ポリマーへ取込むことを可能にすると同時に、取込まれた薬剤の生物学的利用能を実質的に増大させる。したがって、高い薬剤含量をその増強された生物学的利用能と結び付けて、きわめて強力な新しい医薬組成物を得

50

ることができる。これらの医薬組成物も本発明の範囲内である。

【0027】

本発明はさらに以下の非限定的な実施例を参照して説明される。

【0028】

#### 実験

非晶相、ナノ結晶相、または結晶相の存在は、示差走査熱量分析装置(DSC)によって検出される。薬剤結晶の鋭い融解ピークに比べ、ナノ結晶は広いピークを示し、同時に温度の最高値が顕著に低くなる(I.コロンボ(Colombo)ら、4<sup>th</sup> Int. Conf. Pharm. Technol., 1986年、F.カーリ(Carli)ら、Acta Pharm. Jugosl., 第38巻、361、1988)。非晶相は、い

10

【0029】

実施例では、活性化レベルは結晶形態の画分として表されている。これはポリマーにおける結晶の融解に対するエンタルピー( $H_{融解}$ )を純粋薬剤のもの( $H_0$ )と比較することによって決定される。次いで、ポリマー中で測定される薬剤に従って標準化される $H_{融解}/H_0$ 比は、結晶形態の画分と同等とみなされる。結晶の量が多くなれば多くなるほど(高結晶化度)、薬剤の熱力学的活性化レベルは低くなる。

【実施例1】

【0030】

対照(1R)

長さ50cm、直径0.6cmの円筒形の反応器中に装入された架橋ポリビニルピロリドン5gを、8時間、ニメスリドで飽和した二酸化炭素( $CO_2$ )の形態をとる、450mL/分の超臨界流と接触させる。温度および圧力はそれぞれ、40 および130barである。

20

【0031】

発明(1I)

長さ50cm、直径0.6cmの円筒形の反応器中に装入された架橋ポリビニルピロリドン5gを、30分間、二酸化炭素( $CO_2$ )の形態をとる、450mL/分の超臨界流で前処理する。次いで、その架橋ポリマーを、6時間、ニメスリドで飽和した二酸化炭素( $CO_2$ )の形態をとる、450mL/分の超臨界流と接触させる。前処理ステップおよび組込みステップの両方の温度および圧力はそれぞれ、40 および130barである。

30

【0032】

表1に報告されている結果は、従来技術の対照1Rに比べ、本発明の実施例1Iにおける高度の薬剤組込み、短い工程時間(前処理ステップを考慮しても)、および高い活性化レベル(低い結晶化度)を示す。

【0033】

【表1】

表1

|       | 薬剤含量<br>(%) | $T_{融解}$<br>( $^{\circ}C$ ) | $\Delta H_{融解}$<br>(J/g) | 結晶<br>(%) |
|-------|-------------|-----------------------------|--------------------------|-----------|
| ニメスリド | —           | 148.4                       | 109.2                    | 100       |
| 1R    | 8.2         | 147.9                       | 1.5                      | 17        |
| 1I    | 9.1         | ピークなし                       | —                        | 0         |

40

【実施例2】

【0034】

対照(2R)

長さ50cm、直径0.6cmの円筒形の反応器中に装入された架橋ポリビニルピロリ

50

ドン5gを8時間、イブプロフェンで飽和した二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)の形態をとる、450mL/分の超臨界流と接触させる。温度および圧力はそれぞれ、40 および130barである。

【0035】

発明(2I)

長さ50cm、直径0.6cmの円筒形の反応器中に装入された架橋ポリビニルピロリドン5gを、30分間、二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)の形態をとる、450mL/分の超臨界流で前処理する。次いで、架橋ポリマーを6時間、イブプロフェンで飽和した二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)の形態をとる、450mL/分の超臨界流と接触させる。前処理ステップおよび組込みステップの両方の温度および圧力はそれぞれ、40 および130barである。

10

【0036】

表2に報告されている結果は、従来技術の対照2Rに比べ、本発明の実施例2Iにおける高度の薬剤組込み、短いプロセス時間(前処理ステップを考慮しても)、および高い活性化レベル(低い結晶化度)を示す。

【0037】

【表2】

表2

|         | 薬剤含量<br>(%) | T <sub>融解</sub><br>(°C) | ΔH <sub>融解</sub><br>(J/g) | 結晶<br>(%) |
|---------|-------------|-------------------------|---------------------------|-----------|
| イブプロフェン | —           | 75.1                    | 122.9                     | 100       |
| 2R      | 10.5        | 74.4                    | 4.4                       | 34        |
| 2I      | 16.0        | ピークなし                   | —                         | 0         |

20

【実施例3】

【0038】

対照(3R)

長さ50cm、直径0.6cmの円筒形の反応器中に配置された架橋ポリビニルピロリドン5gを、8時間、イブプロフェンで飽和したエチレンの形態をとる、450mL/分の超臨界流と接触させる。温度および圧力はそれぞれ、30 および120barである。

30

【0039】

発明(3I)

長さ50cm、直径0.6cmの円筒形の反応器中に配置された架橋ポリビニルピロリドン5gを、30分間、エチレンの形態をとる、450mL/分の超臨界流で前処理する。次いで、架橋ポリマーを6時間、イブプロフェンで飽和したエチレンの形態をとる、450mL/分の超臨界流と接触させる。前処理ステップおよび組込みステップの両方の温度および圧力はそれぞれ、40 および130barである。

【0040】

表3に報告されている結果は、従来技術の対照3Rに比べ、本発明の実施例3Iにおける高度の薬剤組込み、短いプロセス時間(前処理ステップを考慮しても)、および高い活性化レベル(低い結晶化度)を示す。

40

【0041】

【表 3】

表 3

|         | 薬剤含量<br>(%) | T <sub>融解</sub><br>(°C) | ΔH <sub>融解</sub><br>(J/g) | 結晶<br>(%) |
|---------|-------------|-------------------------|---------------------------|-----------|
| イブプロフェン | —           | 75.1                    | 122.9                     | 100       |
| 3 R     | 6.4         | 74.0                    | 7.2                       | 92        |
| 3 I     | 7.9         | 74.2                    | 2.3                       | 24        |

---

フロントページの続き

(72)発明者 キルチマイヤー・ステファノ  
イタリア国、3 4 1 4 3 トリエステ、ヴィア ジロラモ ムジオ、7

合議体

審判長 蔵野 雅昭

審判官 近藤 政克

審判官 須藤 康洋

(56)参考文献 特表2 0 0 1 - 5 2 2 8 7 3号公報  
特開2 0 0 1 - 1 7 2 5 2 4号公報  
特開2 0 0 1 - 2 9 5 1 7 8号公報

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)  
C08J3/00-28  
A61K47/00-48