

(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2005-515224

(P2005-515224A)

(43) 公表日 平成17年5月26日(2005.5.26)

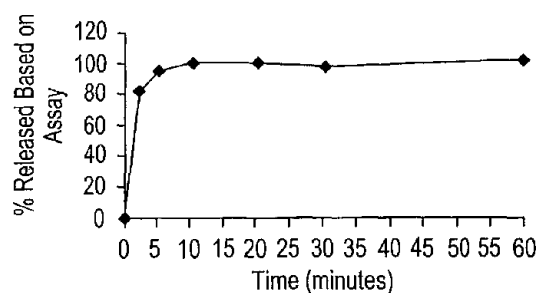
(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 9/16</b>	A 6 1 K 9/16	4 C O 7 6
<b>A 6 1 K 9/107</b>	A 6 1 K 9/107	
<b>A 6 1 K 47/06</b>	A 6 1 K 47/06	
<b>A 6 1 K 47/30</b>	A 6 1 K 47/30	
<b>A 6 1 K 47/44</b>	A 6 1 K 47/44	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 16 頁)		

(21) 出願番号	特願2003-559482 (P2003-559482)	(71) 出願人	502141050
(86) (22) 出願日	平成15年1月10日 (2003. 1. 10)		ダウ グローバル テクノロジーズ イン
(85) 翻訳文提出日	平成16年7月12日 (2004. 7. 12)		コーポレイティド
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/000726		アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 6 7 4,
(87) 国際公開番号	W02003/059319		ミッドランド, ワシントン ストリート,
(87) 国際公開日	平成15年7月24日 (2003. 7. 24)		1 7 9 0 ビルディング
(31) 優先権主張番号	60/348, 959	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成14年1月14日 (2002. 1. 14)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100106046
			弁理士 杉山 弘子
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 テンプレート乳剤からの薬剤ナノ粒子

## (57) 【要約】

水及びテンプレート剤を含むテンプレート乳剤を調製し；薬剤物質を含む薬剤含有混合物を調製し；次いでテンプレート乳剤を薬剤含有混合物と合わせて、薬剤粒子が配合されたテンプレート乳剤を形成することを含む、ミクロンサイズ又はサブミクロンサイズの薬剤の製造方法。本方法により調製した薬剤粒子も開示されている。得られた薬剤粒子は、非処理薬剤粒子及び他の方法を用いて調製した粒子と比較して、溶解速度がより速く、バイオアベイラビリティも高いことが実証された。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(a) 水及びテンプレート剤を含むテンプレート乳剤を調製し；  
(b) 薬剤物質を含む薬剤含有混合物を調製し；次いで  
(c) 前記テンプレート乳剤を前記薬剤含有混合物と合わせて、テンプレート乳剤中に薬剤粒子を形成することを含む、ミクロンサイズ又はサブミクロンサイズの薬剤を製造する方法。

## 【請求項 2】

前記テンプレート乳剤が少なくとも 1 種の安定剤を更に含む請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 3】

前記薬剤含有混合物が少なくとも 1 種の溶剤を更に含む請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 4】

前記溶剤が低水溶性である請求項 3 記載の方法。

## 【請求項 5】

前記溶剤が低蒸気圧を有する請求項 3 記載の方法。

## 【請求項 6】

前記方法が溶剤除去工程を更に含む請求項 3 記載の方法。

## 【請求項 7】

前記方法が水除去工程を更に含む請求項 6 記載の方法。

## 【請求項 8】

前記テンプレート乳剤中の薬剤粒子の平均粒径が 0.25 ミクロン～15 ミクロンである請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 9】

前記テンプレート剤が低水溶性である請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 10】

前記テンプレート剤が、アルキル置換ベンゼン、綿実油、オリーブ油、大豆油、植物油、水和植物油、脂肪酸のジアルキルアミド、塩素化脂肪族炭化水素、塩素化芳香族炭化水素、グリコール誘導体のエステル、ケトン、鉱油、アルキルアセテート及びトルエンからなる群より選ばれる請求項 9 記載の方法。

## 【請求項 11】

前記安定剤が、ポリマー、ホモポリマー、コ-ポリマー、界面活性剤及びこれらの組み合わせからなる群より選ばれる請求項 2 記載の方法。

## 【請求項 12】

前記溶剤が、アルカン、塩素化アルカン、脂肪族エーテル、芳香族エーテル、脂肪族エステル、芳香族エステル、脂肪族ケトン、芳香族ケトン及びこれらの組み合わせから選ばれる請求項 3 記載の方法。

## 【請求項 13】

(a) 水及びテンプレート剤を含むテンプレート乳剤を調製し；  
(b) 薬剤物質を含む薬剤含有混合物を調製し；次いで  
(c) 前記テンプレート乳剤を前記薬剤含有混合物と合わせて、テンプレート乳剤中に薬剤粒子を形成することを含む方法により製造された薬剤粒子。

## 【請求項 14】

前記テンプレート乳剤が少なくとも 1 種の安定剤を更に含む請求項 13 記載の薬剤粒子。

## 【請求項 15】

前記薬剤含有混合物が少なくとも 1 種の溶剤を更に含む請求項 13 記載の薬剤粒子。

## 【請求項 16】

前記方法が溶剤除去工程を更に含む請求項 15 記載の薬剤粒子。

## 【請求項 17】

前記溶剤が低水溶性である請求項 15 記載の薬剤粒子。

10

20

30

40

50

## 【請求項 18】

前記溶剤が低蒸気圧を有する請求項 15 記載の薬剤粒子。

## 【請求項 19】

前記テンプレート乳剤中の薬剤の平均粒径が 0.25 ミクロン～1.5 ミクロンである請求項 13 記載の薬剤粒子。

## 【請求項 20】

前記テンプレート剤が低水溶性である請求項 13 記載の薬剤粒子。

## 【請求項 21】

前記テンプレート剤が、アルキル置換ベンゼン、綿実油、オリーブ油、大豆油、植物油、水和植物油、脂肪酸のジアルキルアミド、塩素化脂肪族炭化水素、塩素化芳香族炭化水素、グリコール誘導体のエステル、ケトン、鉱油、アルキルアセテート及びトルエンからなる群より選ばれる請求項 20 記載の薬剤粒子。

10

## 【請求項 22】

前記安定剤が、ポリマー、ホモポリマー、コ-ポリマー、界面活性剤及びこれらの組み合わせからなる群より選ばれる請求項 14 記載の薬剤粒子。

## 【請求項 23】

前記溶剤が、アルカン、塩素化アルカン、脂肪族エーテル、芳香族エーテル、脂肪族エステル、芳香族エステル、脂肪族ケトン、芳香族ケトン及びこれらの組み合わせから選ばれる請求項 15 記載の薬剤粒子。

## 【発明の詳細な説明】

20

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、水性乳剤の調製、特に水溶性が低い医薬製品又は薬剤を含有する水性乳剤の調製に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

バイオアベイラビリティ（生物学的利用能）が高く、短時間で溶解することは、最終医薬製品の望ましい特性である。バイオアベイラビリティとは、医薬製品又は薬剤が、体に投与された後、ターゲット（標的）組織に利用されるようになる度合いを意味する用語である。バイオアベイラビリティが乏しいことは、医薬組成物、特に水溶性が低い活性成分を含有する医薬組成物の開発において、重大な課題である。例えば、口投与では、低水溶性薬剤は、循環系に吸収される前に胃腸路から排除される傾向がある。

30

## 【0003】

粒状薬剤の溶解速度は、表面積の増加、すなわち粒径（粒度）の減少につれ、増加することがあることが知られている。その結果、医薬組成物中の薬剤粒子のサイズ及びその範囲を制御するための努力が払われてきた。例えば、米国特許 5,145,684 号に記載されているように、湿式粉碎技法が用いられてきた。しかしながら、このような湿式粉碎技法には、粉碎媒体からの汚染に伴う課題がある。更に、薬剤を過度の機械的せん断力又は過度の高温に曝すことは、活性化合物が分解されるために、又は再結晶工程、すなわち、少なくとも一部が結晶状態から非結晶状態へと異なる結晶多形体もしくは変形体が形成されるために、薬剤が変化したり又はその活性を失う原因となりうる。このことは、Florence 等の Effect of Particle Size Reduction on Digoxin Crystal Properties, Journal of Pharmaceutics and Pharmacology, Vol. 26, No. 6, 479-480 (1974 年) 及び R. Suryanarayanan 及び A. G. Mitchell の Evaluation of Two Concepts of Crystallinity Using Calcium Gluceptate as a Model Compound, International Journal of Pharmaceutics, Vol. 24, 1-17 (1985 年) に記載されている。加えて、湿式粉碎技法によれば、より大きい粒子が一部に常に存在す

40

50

る結果となり、粒子の完全溶解に要する時間に影響を与える。

【0004】

米国特許第6,017,559号及び第6,074,986号は、農薬配合物の粒径を制御するためにテンプレート剤の使用を教示している。しかしながら、'559特許も'986特許も、薬剤物質のバイオアベイラビリティに関心を示していない。

【0005】

ミクロン又はサブミクロン粒径範囲内の安定な医薬組成物であって、バイオアベイラビリティが向上し、しかも前記の従来技術に伴う課題を有しないものが提供されれば有利であろう。

【発明の開示】

10

【0006】

第一態様において、本発明は、水及びテンプレート（鋳型）剤を含むテンプレート乳剤を調製し；薬剤物質を含む薬剤含有混合物を調製し；次いで前記テンプレート乳剤を前記薬剤含有混合物と合わせて、薬剤粒子が配合されたテンプレート乳剤を形成することを含む、ミクロンサイズ又はサブミクロンサイズの薬剤を製造する方法である。

【0007】

この薬剤粒子配合テンプレート乳剤は、そのまま使用しても、又は薬剤物質の固体分散体が望ましい場合は溶剤をテンプレート乳剤から除去してもよい。

【0008】

第二態様において、本発明は、水及びテンプレート剤を含むテンプレート乳剤を調製し；薬剤物質を含む薬剤含有混合物を調製し；次いでテンプレート乳剤を薬剤含有混合物と合わせて、テンプレート乳剤中に薬剤粒子を形成することを含む方法により製造された薬剤粒子である。

20

【0009】

本発明は、いくつかの利点を有する。本発明は、小液滴を形成するために必要な高温及び機械的応力、すなわち、高いせん断力を、テンプレート乳剤のみに与え、薬剤含有混合物には与えないことにより、薬剤物質の生物活性を損う可能性を低減する。更に、テンプレート乳剤を形成するのに要するもの以外の更なる乳化剤を要しないので、最終薬剤配合物中に存在する賦形剤のレベルを低下させる。加えて、テンプレート剤を使用すると、得られる薬剤粒子の粒径及び粒径分布の制御が向上する。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明に使用するテンプレート乳剤とは、連続水相及び不連続相を含む安定な二相分散体であり、この不連続相は、非水性物質及び前記非水性物質の水相への移動を抑制することによりテンプレート乳剤の粒子成長を、例えば、オズワルト熟成により低減又は防止するのに十分な量の安定剤（この安定剤は不連続相には溶解するが、水相には溶解しない）を含むものであると定義する。

【0011】

本発明のミクロンサイズ又はサブミクロンサイズの薬剤粒子を製造するために用いるテンプレート乳剤は、乳剤調製の技術分野で周知の技法を用いて調製し、テンプレート剤及び水を0.5～50、好ましくは2～20、最も好ましくは5～10重量%含む。

40

【0012】

テンプレート乳剤液滴が適切な大きさを有することが重要である。薬剤含有混合物をテンプレート乳剤と合わせる際、薬剤物質及び溶剤がテンプレート剤液滴中に移動し、液滴サイズを一定の予想可能な量増加させるであろう。このように、テンプレート乳剤中のテンプレート剤の液滴サイズが、得られる薬剤粒子の粒子成長の境界を設定することにより、得られる薬剤粒子のサイズを決定する。

【0013】

本方法によれば、テンプレート乳剤中のテンプレート剤の液滴サイズ分布を適切に制御することにより、テンプレート乳剤中に得られる薬剤粒子のサイズ分布を制御できる。得

50

られた水性乳剤の粒子サイズ分布曲線の形状は、使用したテンプレート剤の粒径分布曲線の形状を厳密に反映する。

【0014】

テンプレート乳剤中のテンプレート剤にとって適切な液滴サイズを形成するために、ある種の攪拌を用いることが好ましい。使用する攪拌タイプは、限定的ではないが、テンプレート乳剤中のテンプレート剤にとって適切な液滴サイズが達成される限り、乳剤製造に用いる任意の従来タイプの攪拌を使用できる。適切な攪拌手段の例としては、攪拌、均質化及びマイクロ流動化装置、マイクロ混合機等の使用が挙げられる。

【0015】

好ましくは、テンプレート剤は、水溶性が低い液体又はオイルである。テンプレート剤の好適例としては、アルキル置換ベンゼン、例えば、トルエン、キシレン又はプロピルベンゼン留分、及び混合ナフタレン及びアルキルナフタレン留分；鉱油；トリグリセリド油、例えば、綿実油、オリーブ油、大豆油及び植物油；水和植物油；脂肪酸のジアルキルアミド、特に脂肪酸のジメチルアミド；塩素化脂肪族及び芳香族炭化水素、例えば、1,1,1-トリクロロエタン及びクロロベンゼン；グリコール誘導体のエステル、例えば、ジエチレングリコールのn-ブチル、エチル、又はメチルエーテルのアセテート；ケトン、例えば、イソホロン及びトリメチルシクロヘキサノン；並びにアルキルアセテート、例えば、ヘキシル又はヘプチルアセテートが挙げられる。好ましいテンプレート剤は、安全と一般に見做されてFDAにより列挙されている（GRAS）か、又は標準操作により容易に除去可能なもの、すなわち、綿実油、オリーブ油、大豆油及び植物油；鉱油；アルキルアセテート；及びトルエンである。

10

20

【0016】

好ましい態様において、テンプレート乳剤は、更に少なくとも1種の安定剤を含む。安定剤はいくつかの機能を有する。安定剤は、非水性物質の水相中の移動を抑制する乳化剤として作用することにより、テンプレート乳剤の液滴成長を低減又は防止することにより、テンプレート乳剤を安定化する。安定剤はまた、薬剤粒子の結晶成長、凝結及び凝集も抑制する。安定剤の好適例は、ポリマー、ホモポリマー又はコ-ポリマー、例えば、“Polymer Handbook”第3版、J. Brandrup及びE. H. Immergut編に記載のものである。好適なホモポリマー及びコ-ポリマーとしては、ポリオレフィン及び置換ポリオレフィン、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブテン、ポリブタジエン、及びそれらの塩素化誘導体；ポリアクリレート及びポリメタクリレート；ポリ二置換エステル；ポリビニルエーテル、塩化物、アセテート、及びカルボキシレートエステル、例えば、ポリビニルブチレートカプリレート、ラウレート、ステアレート、ベンゾエート；ポリスチレン；天然ゴム及び塩化水素化ゴム；エチル、ブチル及びベンジルセルロース；セルロースエステル；並びにこれらのポリマーの組み合わせが挙げられる。他の適切なポリマーは、界面活性剤としても機能でき、しかも連続水相に不溶性であるポリマー、例えば、ノニオン性ポリアルキレングリコール/（ポリ）カルボン酸化合物；A-B-Aブロックタイプ界面活性剤；天然植物油の高分子量エステル、例えば、ステアリン酸及びオレイン酸のアルキルエステルである。ポリマーに加えて、極めて疎水性の小分子、すなわち、ヘキサデカンもまた同様に使用できる。好ましい安定剤は、GRAS-リストの一部、すなわち、ステアリン酸及びオレイン酸のアルキルエステルである。分子量又は架橋度に依存して、安定剤は液体もしくはオイルの物理的状態であることができるし、又は固体であることもできる。一般に、安定剤又は安定剤混合物の組成は、専ら分散相と相互反応するが、連続相とは相互反応しないというニーズに依存するであろう。安定剤は、分散相の0.1~90、好ましくは0.5~50重量%使用してよい。

30

40

【0017】

一態様において、安定剤は界面活性剤である。本発明において有利に使用可能な界面活性剤は、当業者により容易に決定でき、各種のノニオン、アニオン、カチオン及び両性界面活性剤、又はこれら界面活性剤の配合物が挙げられる。好ましい界面活性剤は、不連続相のオイル液滴が凝集する傾向を有意に低減するものである。ノニオン界面活性剤の例と

50

しては、ポリアルキレングリコールエーテル及び脂肪族アルコール、脂肪族アミン又は脂肪酸とエチレンオキシド又はプロピレンオキシドとの縮合生成物；異なる分子量及び加水分解度のポリビニルアルコール；ポリビニルピロリドン；並びに B r i j、T w e e n 及び S p a n シリーズの界面活性剤が挙げられる。アニオン界面活性剤としては、アルキルアールスルホン酸の塩、硫酸化ポリグリコールエーテル、及びスルホコハク酸のエーテルが挙げられる。カチオン界面活性剤としては、第四アンモニウム化合物及び脂肪アミンが挙げられる。界面活性剤は一般に総組成物の 0.1 ~ 15、更に好ましくは 2 ~ 10、最も好ましくは約 5 重量 % 使用する。

#### 【0018】

テンプレート乳剤を、薬剤溶液又は粗薬剤乳剤であると本明細書で定義されている薬剤含有混合物と合わせる。薬剤溶液は、薬剤物質と水非混和性溶剤を含み、一方、粗薬剤乳剤は薬剤物質、水非混和性溶剤及び水を含む。

10

#### 【0019】

テンプレート乳剤と薬剤含有混合物の混合は、好ましくは周囲温度 ~ 70、更に好ましくは、周囲温度 ~ 50、最も好ましくは周囲温度で行う。適切な選択温度は、調製に使用された材料の溶融点及び薬剤の温度安定性に依存するであろう。テンプレート乳剤及び薬剤含有混合物は、液流混合の技術分野で知られている任意の技法を用いて合わせることができる。この工程は、薬剤物質のテンプレート液滴中への配合を成功させるのに攪拌を必須とはしないが、ある種の攪拌を適用すれば好ましい。使用されるタイプの攪拌は限定的ではなく、従来タイプの攪拌を用いることができる。薬剤物質は、一般に薬剤をテンプレート液滴に配合させるために用いた薬剤含有混合物の 1 ~ 50、更に好ましくは 15 ~ 30 重量 % 用いる。適切な薬剤対溶剤の比率は、選択した溶剤への薬剤の溶解度に主に依存する。

20

#### 【0020】

好ましくは、薬剤物質は実質的に純粋形である。薬剤物質は、水への溶解性が低く、0.1 ~ 10 重量 % の範囲の溶解度を有し、少なくとも 1 種の液体媒体中に分散可能であることが好ましい。好ましい薬剤物質としては、口径投与用の薬剤が挙げられ、例えば、鎮痛薬、抗炎症剤、駆虫薬、抗不整脈剤、抗生物質（ペニシリンを含む）、抗凝血薬、抗鬱剤、抗糖尿病薬、抗てんかん病薬、抗ヒスタミン剤、抗高血圧剤、抗ムスカリン剤、抗菌剤、抗腫瘍剤、免疫抑制剤、抗水腫薬 (antithyroid)、抗ビールス剤、抗不安鎮静剤 (催眠薬及び神経弛緩薬)、収れん薬、 $\alpha$ -アドレナリン受容体ブロック剤、血液製剤及び代替品、噴門筋変力剤 (cardiacinotropic agent)、対比媒体 (contrast media)、コルチコステロイド、咳抑止剤（去痰薬及び粘液溶解薬）、診断薬、診断画像形成剤、利尿剤、ドーパミン薬（抗パーキンソン剤）、ハエモスタティックス (haemostatics)、免疫学剤 (immunological agent)、脂質調整剤、筋肉弛緩剤、副交感神経剤、甲状腺カルシトニン及びビホスホネート、プロスタグランジン、放射性薬品、性ホルモン（ステロイドを含む）、抗アレルギー剤、興奮薬及び食欲抑制剤、交感神経剤、甲状腺製剤、血管拡張剤 (vasodilators)、及びキサンチンが挙げられる。これらの薬剤群についての記載及び各群内の種のリストは、Martindale、The Extra Pharmacopoeia、第 29 版、The Pharmaceutical Press、London、1989 年に見出すことができ、これらの開示は引用することにより本明細書に取り入れる。

30

40

#### 【0021】

薬剤含有混合物には、少なくとも 1 種の溶剤を用いて、薬剤含有混合物とテンプレート乳剤を合わせた際、溶剤が薬剤をテンプレート剤中に移動させるように仕向ける。薬剤含有混合物に使用するのに好ましい溶剤は、低水溶性、好ましくは 0.01 ~ 2.0 重量 % の低水溶性、そして低蒸気圧、好ましくは 0.5 ~ 500 mmHg の低蒸気圧を有しなければならない。好適な溶剤としては、アルカン及び塩素化アルカン、例えば、ジクロロメタン、脂肪族及び芳香族エーテル、脂肪族及び芳香族エステル、例えば、IBA、脂肪族及び芳香族ケトン、芳香族、例えば、トルエン、並びにこれらの組み合わせが挙げられる。

50

## 【0022】

テンプレート乳剤と薬剤含有混合物を一旦合わせれば、薬剤物質はテンプレート剤液滴中に移動し、テンプレート乳剤中に薬剤粒子を形成するであろう。このような薬剤粒子のサイズは、光散乱法を用いて測定した場合、サブミクロンからミクロンの範囲内、0.2 ~ 20、更に好ましくは0.5 ~ 10、最も好ましくは0.5 ~ 5ミクロンである。

## 【0023】

好ましい態様において、本発明方法は、溶剤の除去工程を更に含む。標準の蒸発技法を用いて蒸発により大量の溶剤をテンプレート乳剤から除去して、薬剤物質を沈殿又は結晶化させることができる。こうして薬剤粒子のサイズは、テンプレート乳剤液滴のサイズにより制御される。

10

## 【0024】

別の好ましい態様において、本発明方法は、追加の溶剤除去工程、特に水除去工程を含む。最終の溶剤除去は、乾燥の技術分野で知られている任意技法、すなわち、凍結乾燥、噴霧乾燥、定着又は流動化床乾燥、又はフラッシュ乾燥を用いて行うことができ；又は固体薬剤物質粒子を標準の分離技法により水相から単離することができる。

## 【0025】

本発明組成物は、場合により賦形剤、例えば、標準の充填剤、バインダー、又は当業者に容易に明らかな崩壊剤を、総組成物の0 ~ 15重量%含んでもよい。

得られた薬剤粒子は、再分散前の粒子と略同一の粒径で、水に再分散可能であることが望ましい。好ましくは、得られる再分散粒径が5ミクロン未満であるように、これらの粒子を水に再分散させる。

20

## 【0026】

本発明は、以下の実施例を考察することにより更に明らかになるであろう。但し、これらの実施例は単に本発明の例を示すためのものである。特に断わらない限り、すべての部及び%は重量部及び重量%である。

## 【実施例】

## 【0027】

## 実施例 1

綿実油(2.5g)、ポリビニルピロリドン55kD(7.5g)、メチルオリエート(1.1g)及び水(12.5g)を含むテンプレート乳剤を高せん断混合により調製した。このテンプレート乳剤の一部(4g)を、水(32g)で希釈して、平均直径0.19ミクロン(光散乱により測定)のテンプレート乳剤液滴を得た。テンプレート乳剤を、薬剤ダナゾール(danazol)(0.5g)及び溶剤ジクロロメタン(4.5g)を含む溶液と周囲温度で混合した。平均粒子直径は、最初2.4ミクロンまで増加し、そしてテンプレート剤による薬剤溶液の吸収後、次の20時間内に0.35ミクロンまで減少した。有機溶剤を乳剤から蒸発除去し、連続相を凍結乾燥により除去して、白色結晶固体を得た。この白色結晶を水に再分散したところ、最初に平均直径6.5ミクロンの粒子が得られたが、この粒子は2時間以内に分解して、平均直径0.3ミクロンの粒子となった。

30

## 【0028】

ダナゾール粒子の結晶度を、X線粉末回折(図1)により立証した。ダナゾール試料のピーク形状は、非処理ダナゾール対照物のピーク形状と実質的に同一であった。

40

## 【0029】

ダナゾール粒子の試験管内溶解速度が高いことを、USP24モノグラフによる標準溶解プロトコルにより立証した(図2)。実質的にすべてのダナゾールが最初の10分間以内に溶解した。

## 【0030】

ダナゾール粒子のバイオアベイラビリティが向上したことを、カプセルの一回口径投与により17.0 ~ 17.2mgのダナゾールを投与されたラットを用いて、生体内試験で立証した(図3A ~ 3C)。図3Aに示すように、ダナゾールテンプレート乳剤試料の曲線(AUC)の領域では、対照、すなわち、受領したままのダナゾール、並びに薬剤ダナゾ

50

ールと安定剤 Pluronic F-127 及びポリビニルピロリドン 55 kD の物理的混合物の AUC より明らかに高い。図 3 B に示すように、ダナゾールテンプレート乳剤試料の最高血液レベル濃度 (Cmax) は、対照について測定した最高血液レベル濃度より有意に高く、図 3 C に示すように、この最高血液レベル濃度 (Tmax) に達するのに要する時間は、対照についての時間に匹敵する。これらの結果は明らかに、ダナゾールテンプレート乳剤試料のバイオアベイラビリティが増進したことを実証するものである。

【0031】

#### 実施例 2

トリオレイン (7.5 g)、ポリビニルアルコール 9-10 kD (1.5 g)、Span 80 (1.1 g) 及び水 (7.5 g) を含むテンプレート乳剤を高せん断混合により調製して、平均直径 0.14 ミクロン (光散乱により測定) のテンプレート乳剤液滴を得た。このテンプレート乳剤を、薬剤ダナゾール (0.5 g) 及び溶剤ジクロロメタン (4.5 g) を含む溶液と周囲温度で混合した。平均粒子直径は、最初 3.9 ミクロンまで増加し、そしてテンプレート剤による薬剤溶液の吸収後、次の 20 時間以内に 0.4 ミクロンまで減少した。有機溶剤を乳剤から蒸発除去し、連続相を凍結乾燥により除去して、白色結晶固体を得た。この白色結晶を水に再分散したところ、最初に平均直径 13.4 ミクロンの粒子が得られたが、この粒子は 12 時間以内に分解して、平均直径 0.8 ミクロンの粒子となった。

10

【0032】

#### 実施例 3

綿実油 (7.5 g)、ポリビニルアルコール 9-10 kD (7.5 g)、及び 10 重量 % の Pluronic F-68 を含む水 (7.5 g) を含むテンプレート乳剤を高せん断混合により調製して、平均直径 0.3 ミクロン (光散乱により測定) のテンプレート乳剤液滴を得た。このテンプレート乳剤を、薬剤シクロスポリン (cyclosporin) A (0.5 g) 及び溶剤トルエン (2.2 g) を含む溶液と周囲温度で混合した。平均粒子直径は、テンプレート剤による薬剤溶液の吸収後、0.4 ミクロンまで増加し、少なくとも 24 時間安定のままであった。有機溶剤を乳剤から蒸発除去し、連続相を凍結乾燥により除去して、白色粉末試料を得た。この白色粉末を水に再分散したところ、最初に平均直径 14.5 ミクロンの粒子が得られたが、この粒子は 5 時間以内に分解して、平均直径 0.8 ミクロンの粒子となった。

20

30

【0033】

#### 実施例 4

安定剤 Atlox 4991 及びメチルオリエート (12.5%) を含む水性テンプレート乳剤 (水中に 5%) を高せん断混合により調製した。このテンプレート乳剤を、薬剤シクロスポリン A (10%)、溶剤トルエン (40%)、安定剤 Tween 40 (5%) 及び水 (45%) を含む粗薬剤乳剤と周囲温度で混合した。初期の平均粒子直径は、12.7 ミクロン (光散乱により測定) であったが、15 分後 3.6 ミクロン、25 分後 1.2 ミクロン、20 時間後 0.64 ミクロンとなり、その間、薬剤乳剤はテンプレート剤により吸収された。

【0034】

40

#### 実施例 5 及び 6

綿実油 (0.89%)、ポリビニルピロリドン 55 kD (2.68%)、メチルオリエート (0.39%) 及び水 (96.04%) を含むテンプレート乳剤 (35 g) を高せん断混合 (20,000 rpm で 10 分間) により周囲温度で調製し、体積平均直径 0.28 ミクロン (光散乱により測定) のテンプレート乳剤液滴を得た。テンプレート乳剤を、薬剤ニフェジピン (nifedipine) (1 g) 及び 60:40 混合比の溶剤トルエン/イソブチルアセテート (30 g) を含む溶液と、薬剤ケトコナゾール (ketokonazole) (1 g) 及び溶剤ジクロロメタン (9 g) を含む溶液と、周囲温度でそれぞれ混合した (表 A に示す)。有機溶剤を乳剤から蒸発除去し、連続相を凍結乾燥により除去して、乾燥粉末試料を得た。この粉末試料を脱イオン水に再分散した。薬剤溶液の添加後

50



に測定したオイル液滴の体積平均直径、並びに乾燥及び水に再分散後の薬剤粒子の体積平均直径を表 A に示す。

【 0 0 3 5 】

粒径測定分野の当業者に公知の X 線回折を用いて、各例についての結晶度を測定したが、内部標準として酸化アルミニウムを用いた。次表 A は、使用物質及びそれらの結果を示す。表 A に用いるものとして、「 P S A 」とは粒径分析を意味する。「 P S A r e d i s p . 」とは再分散粒子の粒径を意味する。

【 0 0 3 6 】

【 表 1 】

10

表 A

実施例	薬剤	有機溶剤	PSA [ $\mu$ m]	PSA redisp. [ $\mu$ m]	結晶度%
5	ニフェジピン	Tol/IBA 60/40 (30g)	1.208	2.210	80
6	ケトコナゾール	ジクロロメタン (9g)	0.507	3.200	65

20

T o l / I B A 6 0 / 4 0 は 6 0 : 4 0 混合比の溶剤トルエン / イソブチルアセテートを意味する。

【 0 0 3 7 】

実施例 7 ~ 1 0

トルエン ( 5 % ) 、ポリビニルアルコール 9 - 1 0 k D ( 5 % ) 、 S p a n 6 0 ( 0 . 3 7 % ) 及び水 ( 8 9 . 6 % ) を含むテンプレート乳剤 ( 1 3 g ) を高せん断混合 ( 2 0 , 0 0 0 r p m で 3 分間 ) により周囲温度で調製し、体積平均直径 0 . 4 0 ミクロン ( 光散乱により測定 ) のテンプレート乳剤液滴を得た。このテンプレート乳剤を、薬剤ナプロキセン ( n a p r o x e n ) 、シクロスポリン A 、ニフェジピン又はケトコナゾール ( 0 . 5 g ) をそれぞれ含む溶液と、溶剤ジクロロメタン ( 4 . 5 g ) 又は 6 0 : 4 0 のトルエン / イソブチルアセテートと、周囲温度でそれぞれ混合した ( 表 B に示す ) 。有機溶剤を乳剤から蒸発除去し、連続相を凍結乾燥により除去して、乾燥粉末試料を得た。この粉末試料を脱イオン水に再分散した。薬剤溶液の添加後に測定したオイル液滴の体積平均直径、並びに水に再分散後の薬剤粒子の体積平均直径を表 B に示す。

30

【 0 0 3 8 】

粒径測定分野の当業者に公知の X 線回折を用いて、各例についての結晶度を測定したが、内部標準として酸化アルミニウムを用いた。次表 B は、使用物質及びそれらの結果を示す。表 B に用いるものとして、「 P S A 」とは粒径分析を意味する。「 P S A r e d i s p . 」とは再分散粒子の粒径を意味する。

40

【 0 0 3 9 】

【表 2】

表B

実施例	薬剤	有機溶剤	PSA[ $\mu\text{m}$ ]	PSA redisp. [ $\mu\text{m}$ ]	結晶度%
7	ナプロキセン	Tol/IBA 60/40 (10g)	0.385	1.194	100
8	シクロスポリン	Tol/IBA 60/40 (10g)	0.439	0.901	非晶質
9	ニフェジピン	Tol/IBA 60/40 (15g)	0.759	3.988	100
10	ケトコナゾール	ジクロロメタン (4.5g)	0.400	2.487	非晶質

10

Tol/IBA 60/40 は 60 : 40 混合比のトルエン/イソブチルアセテートを意味する。

## 【0040】

「受領したままの薬剤」対照物と比較して、実施例 7 ~ 10 で得られたテンプレート調製試料の試験管内溶解速度が改良されたことを、USP 24 モノグラフによる標準溶解プロトコルにより立証した。溶解の進行状態を、分析ツールとして高圧液体クロマトグラフィ (HPLC) 又は UV/VIS 検出を用いて、5 分、10 分、15 分そして 60 分後に測定した。結果をテンプレート調製試料について、時間 (分) 対溶解試料 % として表 C に示す。比較として、対照についての対応データを括弧内に示す。すべてのテンプレート調製物において、溶解速度が上昇するが、薬剤の迅速吸収が困難な最初の 15 分間において溶解速度が特に上昇した。

20

## 【0041】

【表 3】

30

表C

実施例	薬剤	5分	10分	15分	60分
7	ナプロキセン	48% (7%)	55% (11%)	59% (15%)	80% (37%)
8	シクロスポリン	15% (15%)	34% (23%)	56% (29%)	100% (87%)
9	ニフェジピン	61% (43%)	80% (44%)	89% (45%)	97% (54%)
10	ケトコナゾール	50% (31%)	68% (41%)	78% (48%)	100% (100%)

40

## 【図面の簡単な説明】

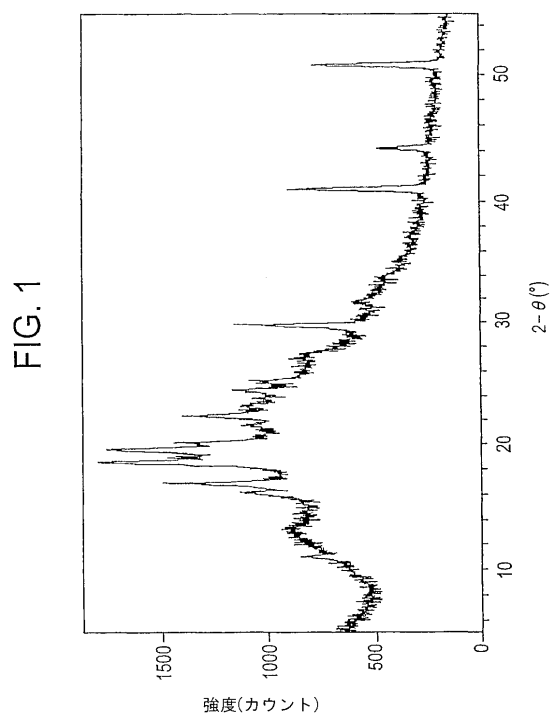
## 【0042】

【図 1】本発明態様の X 線粉末回折図形を示すグラフである。

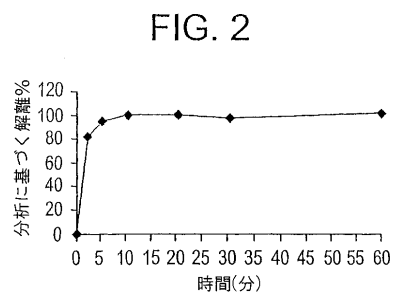
【図 2】本発明態様の試験管内での溶解を示すグラフである。

【図 3 A - 3 C】本発明態様の生体内でのバイオアベイラビリティを示すグラフである。

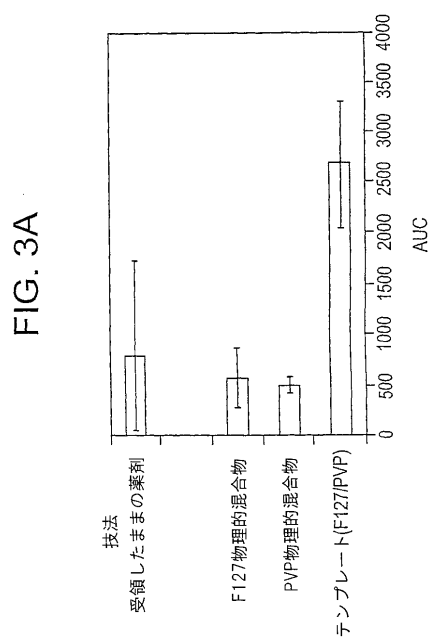
【 図 1 】



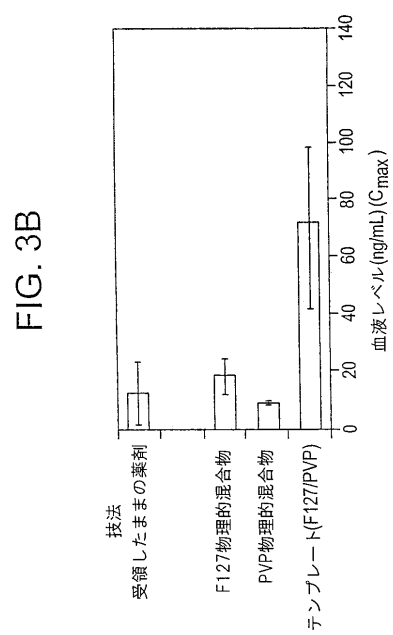
【 図 2 】



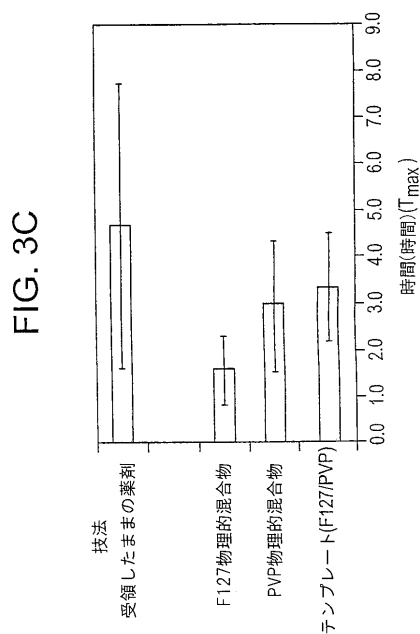
【 図 3 A 】



【 図 3 B 】



【図 3 C】



## 【手続補正書】

【提出日】平成15年11月28日(2003.11.28)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

本発明のミクロンサイズ又はサブミクロンサイズの薬剤粒子を製造するために用いるテンプレート乳剤は、乳剤調製の技術分野で周知の技法を用いて調製し、テンプレート剤を水中に0.5～50、好ましくは2～20、最も好ましくは5～10重量%含む。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

テンプレート乳剤と薬剤含有混合物を一旦合わせれば、薬剤物質はテンプレート剤液滴中に移動し、テンプレート乳剤中に薬剤粒子を形成するであろう。このような薬剤粒子のサイズは、光散乱法を用いて測定した場合、サブミクロンからミクロンの範囲内、0.2～20、更に好ましくは0.25～15、更に好ましくは0.5～10、最も好ましくは0.5～5ミクロンである。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 03/00726
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K9/107 A61K9/113 A61K9/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 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, EMBASE, BIOSIS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 017 559 A (LUBETKIN STEVEN D ET AL) 25 January 2000 (2000-01-25) cited in the application claims 1-29 example 5 ---	1-9, 11-20, 22,23
A	US 6 074 986 A (MULQUEEN PATRICK JOSEPH ET AL) 13 June 2000 (2000-06-13) cited in the application claims 1-19 ---	1-23
A	WO 90 15593 A (YTKEMISKA INST) 27 December 1990 (1990-12-27) example 1 ---	1-23
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  20 May 2003		Date of mailing of the international search report  06/06/2003
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  Collura, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/00726

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SJOSTROM B, ET AL: "A METHOD FOR THE PREPARATION OF SUBMICRON PARTICLES OF SPARINGLY WATER-SOLUBLE DRUGS BY PRECIPITATION IN OIL-IN-WATER EMULSIONS. II: INFLUENCE OF THE EMULSIFIER, THE SOLVENT, AND THE DRUG SUBSTANCE" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 82, no. 6, 1 June 1993 (1993-06-01), pages 584-589, XP000367863 ISSN: 0022-3549 figure 1</p>	1-23

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 03/00726

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6017559 A	25-01-2000	AT 196819 T	15-10-2000
		AU 709753 B2	09-09-1999
		AU 3097495 A	16-02-1996
		BR 9506051 A	05-08-1997
		CA 2171726 A1	01-02-1996
		DE 69519082 D1	16-11-2000
		DE 69519082 T2	15-02-2001
		EP 0719087 A1	03-07-1996
		ES 2150581 T3	01-12-2000
		JP 10503418 T	31-03-1998
		WO 9602136 A1	01-02-1996
US 6074986 A	13-06-2000	AU 691835 B2	28-05-1998
		AU 7835594 A	03-04-1995
		BR 9407501 A	25-06-1996
		CA 2171848 A1	23-03-1995
		EP 0719086 A1	03-07-1996
		HU 74022 A2	28-10-1996
		IL 110993 A	15-07-1998
		WO 9507614 A1	23-03-1995
		ZA 9407147 A	15-03-1996
		JP 9510180 T	14-10-1997
WO 9015593 A	27-12-1990	SE 464743 B	10-06-1991
		AU 5937590 A	08-01-1991
		SE 8902257 A	22-12-1990
		WO 9015593 A1	27-12-1990

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IT,LU,MC,NL,PT,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE, ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 スペンソン, ソンク

アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 6 4 2, ミッドランド, カンタベリー 2 9 1 2

(72)発明者 タッカー, クリストファ ジェイ.

アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 6 4 0, ミッドランド, ウェインター 5 4 0 6

(72)発明者 リューベットキン, スティーブン ディー.

アメリカ合衆国, インディアナ 4 6 0 7 7, ザイオンズビル, パーク プレイス 1 1 3 5

(72)発明者 エバンズ, ジョナサン シー.

アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 6 4 2, ミッドランド, コングレス ドライブ 4 6 1 6

(72)発明者 ローゼンバーグ, スティーブン エス.

アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 6 4 0, ミッドランド, ヌルミ ドライブ 5 4 0 1

F ターム(参考) 4C076 AA17 AA31 DD01F DD33F EE01F EE53F FF16 FF33