

(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2013-530931

(P2013-530931A)

(43) 公表日 平成25年8月1日 (2013. 8. 1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/20 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 47/34 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/34	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 47/32 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/32	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 47/20 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/20	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-505286 (P2013-505286)	(71) 出願人	504355273
(86) (22) 出願日	平成23年4月21日 (2011. 4. 21)		ラボファーマ インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成24年12月21日 (2012. 12. 21)		カナダ H 7 V 4 B 4 ケベック、ラバ
(86) 国際出願番号	PCT/CA2011/000447		ル、アルマン・フラピエール・ブルパー
(87) 国際公開番号	W02011/130834		ル 4 8 0
(87) 国際公開日	平成23年10月27日 (2011. 10. 27)	(71) 出願人	504355295
(31) 優先権主張番号	61/327, 348		ラボファーマ (バルバドス) リミテッド
(32) 優先日	平成22年4月23日 (2010. 4. 23)		バルバドス クライストチャーチ、ヘステ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ィングス、シーストンハウス
		(71) 出願人	504355284
			ラボファーマ ヨーロッパ リミテッド
			アイルランド ダブリン、 3 クロント
			フォード・ロード 44 ザ・シーポイン
			ト・ビルディング 5
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 液状生物学的活性成分の固形製剤を含む非静脈内剤型およびその使用

## (57) 【要約】

本開示は、液状生物学的活性成分の投与を目的とした非静脈内剤型に関する。剤型は、たとえば両親媒性ポリマーまたは界面活性剤などの、少なくとも1つの安定化剤と密に会合する、たとえばプロポフォルなどの液状生物学的活性成分の固形製剤を含有する。液状生物学的活性成分は、数多くの異なる非静脈内剤型に容易に組み入れることのできる、たとえば粉末などの固形生成物に変換される。水和の直後に、活性成分を装填されたナノ分散またはミセルが形成される。剤型は、典型的には静脈内のみで投与される活性成分に非静脈内投与経路を提供することができる。非静脈内剤型に関する方法、使用、キットおよび市販パッケージも開示される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

液状生物学的活性成分の非静脈内投与を目的とした剤型であって、前記剤型が少なくとも 1 つの安定化剤と密に会合する前記液状生物学的活性成分を含む固形製剤を含む前記剤型。

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の前記剤型であって、さらに 1 つまたはそれ以上の添加剤を含む前記剤型。

## 【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の前記剤型であって、水和の直後に、前記液状生物学的活性成分が装填されたナノ分散またはミセルを形成することのできる前記剤型。

10

## 【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記安定化剤が少なくとも 1 つの両親媒性コポリマーまたは少なくとも 1 つの界面活性剤を含むことを特徴とする前記剤型。

## 【請求項 5】

請求項 4 に記載の前記剤型であって、前記両親媒性コポリマーが線形、分岐または星形ブロックポリマーを含む前記剤型。

## 【請求項 6】

請求項 4 または 5 に記載の前記剤型であって、前記両親媒性ポリマーは、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ(N-2-ヒドロキシプロピルメタクリルアミド)、ポリ(2-エチル-2-オキサゾリン)、ポリ(グリシドール)、ポリ(メタクリル酸 2-ヒドロキシエチル)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリメタクリル酸誘導体、ポリ(ビニルピリジニウム)、ポリ(メタクリル酸(アンモニウムアルキル))、ポリ(メタクリル酸(アミノアルキル))およびその組み合わせおよび誘導体から選択される親水性セグメント；及び、ポリ(エステル)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(アミド)、ポリ(エステルアミド)ポリ(酸無水物)、ポリ(プロピレンオキシド)、ポリ(テトラヒドロフラン)、ポリスチレン、ポリメタクリル酸エステル、ポリアクリル酸エステル、ポリメタクリル酸、ポリアクリル酸およびその組み合わせおよび誘導体からなる群から選択される疎水性セグメントを含むことを特徴とする前記剤型。

20

30

## 【請求項 7】

請求項 6 に記載の前記剤型であって、前記疎水性セグメントがポリ(ε-カプロラク톤)、ポリ(ラクチド)、ポリ(グリコリド)、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)、ポリ(ヒドロキシル-アルカン酸エステル)、ポリ(ε-マレイン酸)、およびその組み合わせおよび誘導体からなる群から選択されるポリ(エステル)を含むことを特徴とする前記剤型。

## 【請求項 8】

請求項 4 から 8 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記両親媒性コポリマーが PVP-PDLLA または PEG-PPMA コポリマーであることを特徴とする前記剤型。

40

## 【請求項 9】

請求項 8 に記載の前記剤型であって、前記両親媒性コポリマーがジブロックまたはトリブロック PEG-PPMA コポリマーを含むことを特徴とする前記剤型。

## 【請求項 10】

請求項 9 に記載の前記剤型であって、前記 PEG-PPMA コポリマーが EG-MAA-BMA ブロックコポリマーであることを特徴とする前記剤型。

## 【請求項 11】

請求項 10 に記載の前記剤型であって、前記 EG-MAA-BMA コポリマーが以下の組成を有することを特徴とする前記剤型：EG(20-500)-MAA(5-500)-BMA(5-500)。

50

## 【請求項 12】

請求項 11 に記載の前記剤型であって、前記 E G - M A A - B M A が以下の組成のうち 1 つを有することを特徴とする前記剤型：E G<sub>(45)</sub> - M A A<sub>(63)</sub> - B M A<sub>(28)</sub>；E G<sub>(45)</sub> - M A A<sub>(64)</sub> - B M A<sub>(34)</sub>；または E G<sub>(45)</sub> - M A A<sub>(54)</sub> - B M A<sub>(26)</sub>。

## 【請求項 13】

請求項 8 に記載の前記剤型であって、前記両親媒性コポリマーが P V P - P D L L A コポリマーであることを特徴とする前記剤型。

## 【請求項 14】

請求項 1 に記載の前記剤型であって、前記の安定化剤が界面活性剤を含むことを特徴とする前記剤型。

10

## 【請求項 15】

請求項 14 に記載の前記剤型であって、前記界面活性剤がラウリル硫酸、塩化ヘキサデシルピリジニウム、ポリソルベート、ソルビタン、ポリ（オキシエチレン）アルキルエーテル、ポリ（オキシエチレン）アルキルエステルおよびその組み合わせを含む群から選択されることを特徴とする前記剤型。

## 【請求項 16】

請求項 1 から 15 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、少なくとも 1 つの安定化剤と密に会合した前記液状生物学的活性成分を含む固形製剤、および 1 つまたはそれ以上の添加剤より調製される前記剤型。

20

## 【請求項 17】

請求項 1 から 16 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記液状生物学的活性成分と前記安定化剤の密な混合物が形成されるような状態で、前記安定化剤と、前記液状生物学的活性成分、そのための少なくとも 1 つの溶媒との混合物を乾燥することにより前記固形製剤が得られることを特徴とする前記剤型。

## 【請求項 18】

請求項 17 に記載の前記剤型であって、前記の乾燥することが瞬間凍結減圧乾燥または凍結乾燥であることを特徴とする前記剤型。

## 【請求項 19】

請求項 17 に記載の前記剤型であって、前記の乾燥することにより粉末がもたらされることを特徴とする前記剤型。

30

## 【請求項 20】

請求項 19 に記載の前記剤型であって、前記の乾燥することが噴霧乾燥または液体ベッド乾燥であることを特徴とする前記剤型。

## 【請求項 21】

請求項 1 から 20 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記液状生物学的活性成分が治療的に有効な量で前記固形製剤中にあることを特徴とする前記剤型。

## 【請求項 22】

請求項 1 から 21 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記液状生物学的活性成分が前記固形製剤中に約 1 w t % と約 80 w t % の間、約 1 w t % と約 60 w t % の間、約 5 w t % と約 40 w t % の間、約 5 w t % と約 30 w t % の間、約 10 w t % と約 30 w t % の間、約 10 w t % と約 20 w t % の間、約 0.1 w t % と 5 w t % の間、約 1 w t % と約 5 w t % の量で存在することを特徴とする前記剤型

40

## 【請求項 23】

請求項 1 から 21 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記固形製剤が前記剤型中に約 1 w t % から約 99 w t %、約 5 w t % から約 85 w t %、約 5 w t % から約 60 w t %、5 w t % から約 40 w t %、約 5 w t % から約 30 w t %、約 10 w t % から約 30 w t %、約 10 w t % から約 20 w t % の間、約 0.1 % から 5 % の間、約 1 w t % から約 5 w t % の間、約 20 w t % から約 60 w t % の間の量で存在することを特徴とする前記剤型。

50

**【請求項 24】**

請求項 1 から 21 のうちいずれか 1 つに記載の剤型であって、前記生物学的活性成分が前記剤型中に約 0.01 wt % から約 80 wt %、0.01 wt % から約 50 wt %、約 1 wt % から約 20 %、約 1 wt % から約 15 wt %、約 2 wt % から約 10 wt % の間、約 1 wt % から約 5 wt % の間、約 5 wt % から約 10 wt % の間、または約 10 wt % から約 20 wt % の間の量で存在することを特徴とする前記剤型。

**【請求項 25】**

請求項 1 から 24 のいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、患者への投与の直後に、前記剤型が治療的効果を達成するために十分なバイオアベイラビリティを提供することを特徴とする前記剤型。

10

**【請求項 26】**

請求項 25 に記載の前記剤型であって、前記活性成分のバイオアベイラビリティが少なくとも約 2 %、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、100 %、またはそれ以上であることを特徴とする前記剤型。

**【請求項 27】**

請求項 25 に記載の前記剤型であって、前記剤型が前記安定化剤の非存在下における前記生物学的活性成分の同じ投与経路と比較して少なくとも約 10 % のバイオアベイラビリティの増加を示すことを特徴とする前記剤型。

20

**【請求項 28】**

請求項 25 に記載の前記剤型であって、前記剤型が少なくとも 100 %、110 %、120 %、150 %、200 %、500 %、700 %、または 1000 % の相対バイオアベイラビリティを示すことを特徴とする前記剤型。

**【請求項 29】**

請求項 25 に記載の前記剤型であって、前記剤型が少なくとも 10 % の絶対バイオアベイラビリティを示すことを特徴とする前記剤型。

**【請求項 30】**

請求項 25 に記載の前記剤型であって、前記安定化剤の存在下で、前記活性成分の前記バイオアベイラビリティが少なくとも約 1.5 倍、2 倍、3 倍、5 倍、10 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、75 倍、100 倍、またはそれ以上増加することを特徴とする前記剤型。

30

**【請求項 31】**

請求項 25 に記載の前記剤型であって、前記安定化剤の存在下で、前記活性成分の前記バイオアベイラビリティが少なくとも約 1.5 倍から約 40 倍、約 2 倍から約 35 倍、約 5 倍から約 30 倍増加することを特徴とする前記剤型。

**【請求項 32】**

請求項 1 から 31 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記固形製剤が最高約 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、50 %、60 %、70 %、80 % またはそれ以上の薬剤装填レベル (DLL) を有することを特徴とする前記剤型。

**【請求項 33】**

請求項 1 から 31 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記固形製剤が最高で約 1 % から約 80 %、約 10 % から約 80 %、または約 20 % から 60 % の薬剤装填レベル (DLL) を有することを特徴とする前記剤型。

40

**【請求項 34】**

請求項 3 から 33 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記ミセルが、約 5 nm から 500 nm、10 nm から 500 nm、10 nm から 400 nm、20 nm から 300 nm、または 20 nm から 200 nm といった、約 500 nm 未満の直径を有することを特徴とする前記剤型。

**【請求項 35】**

請求項 3 から 34 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記安定化剤が約 1

50

0 0 m g / L 未満、約 5 0 m g / L 未満、約 2 5 m g / L 未満、約 1 0 m g / L 未満、または約 5 m g / L の C A C を有することを特徴とする前記剤型。

【請求項 3 6】

請求項 3 から 3 4 のうちいずれか 1 つに記載の剤型であって、前記安定化剤が約 0 . 1 m g / L から約 1 0 0 0 m g / L、約 0 . 1 m g / L から約 1 0 0 m g / L、約 0 . 1 m g / L から約 5 0 m g / L、約 0 . 1 から約 2 5 m g / L、約 0 . 1 から約 1 0 m g / L、または約 0 . 1 から約 5 m g / L の範囲の C A C を有することを特徴とする前記剤型。

【請求項 3 7】

請求項 1 から 3 6 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記液状生物学的活性成分が疎水性または両親媒性であることを特徴とする前記剤型。

10

【請求項 3 8】

請求項 3 7 に記載の前記剤型であって、前記液状生物学的活性成分がプロポフォル、キナルジン、メトキシフルラン、ニコチン、フィトナジオン、メトキシフルラン、ジノプロストロメタミンおよびメソプロストール、またはそのプロドラッグまたは誘導体からなる群から選択されることを特徴とする前記剤型。

【請求項 3 9】

請求項 1 から 3 8 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、経口、舌下、鼻腔内、肺内、直腸、尿道、膺、眼、耳または局所投与に適している前記剤型。

【請求項 4 0】

請求項 3 9 に記載の前記剤型であって、経口投与に適している前記剤型。

20

【請求項 4 1】

請求項 4 0 に記載の前記剤型であって、前記剤型が少なくとも 1 0 % の絶対バイオアベイラビリティを示すことを特徴とする前記剤型。

【請求項 4 2】

請求項 3 9 に記載の前記剤型であって、舌下投与に適している前記剤型。

【請求項 4 3】

請求項 1 から 4 2 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記剤型が錠剤、カプレット剤、カプセル剤、サッシェ剤、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ゲル剤、フィルム剤、ロゼンジ剤、チューインガム剤、ペースト剤、軟膏剤、滴剤、スプレー剤、エアロゾル吸入剤、乾燥粉末吸入剤、坐剤、ペッサリー剤または浣腸剤の形態にあることを特徴とする前記製剤。

30

【請求項 4 4】

請求項 2 から 4 3 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記添加剤が 1 つまたはそれ以上の担体、バルク形成剤、不凍剤、凍結乾燥保護剤、結合剤、香味料、矯味剤、着色料、着臭剤、緩衝剤、保存料、希釈剤、分散剤、界面活性剤、崩壊剤、または追加的な安定化剤であることを特徴とする前記剤型。

【請求項 4 5】

請求項 4 3 に記載の前記剤型であって、前記錠剤が速崩壊性錠剤 ( R D T ) であることを特徴とする前記剤型。

【請求項 4 6】

請求項 4 4 に記載の前記剤型であって、前記 R D T が前記剤型からの前記固形製剤の迅速な放出を促進する崩壊剤または崩壊マトリクスを含むことを特徴とする前記剤型。

40

【請求項 4 7】

請求項 4 5 に記載の前記剤型であって、前記崩壊マトリクスがデンプンまたはハイドロゲルであることを特徴とする前記剤型。

【請求項 4 8】

請求項 4 6 に記載の前記剤型であって、前記デンプンが、コントラミドなどの、架橋ハイアミロースデンプンであることを特徴とする前記剤型。

【請求項 4 9】

請求項 4 5 から 4 8 のいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記 R D T がマンニト

50

ール、トレハロース、マルトデキストランなどの糖を追加的に含むことを特徴とする前記剤型。

【請求項 5 0】

請求項 1 から 4 9 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、即時放出剤型、迅速放出剤型または制御放出剤型である前記剤型。

【請求項 5 1】

請求項 5 0 に記載の前記剤型であって、前記制御放出が持続放出であることを特徴とし、かつ前記剤型が前記液状生物学的活性成分を約 4 5 分から約 2 4 時間の時間にわたって放出することを特徴とする前記製剤。

【請求項 5 2】

請求項 5 1 に記載の前記剤型であって、前記制御放出が持続放出であることを特徴とし、かつ前記剤型が前記液状生物学的活性成分を少なくとも約 4 時間、少なくとも約 8 時間、少なくとも約 1 2 時間、少なくとも約 1 6 時間、少なくとも約 2 0 時間、または少なくとも約 2 4 時間の時間にわたって放出することを特徴とする前記製剤。

【請求項 5 3】

請求項 1 から 5 2 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記液状生物学的活性成分がプロポフォルまたはその誘導体またはプロドラッグであることを特徴とする前記剤型。

【請求項 5 4】

請求項 5 3 に記載の前記剤型であって、前記液状生物学的活性成分がプロポフォルであることを特徴とする前記剤型。

【請求項 5 5】

請求項 1 から 5 4 のいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、前記固形製剤が約 1 0 w t % と約 3 0 w t % の間のプロポフォルを含むことを特徴とする前記剤型。

【請求項 5 6】

請求項 5 4 または 5 5 に記載の前記剤型であって、経口投与直後に、プロポフォルの絶対バイオアベイラビリティが少なくとも約 1 0 %、約 1 5 % と約 1 6 5 % の間、約 1 5 % と約 1 0 0 % の間、約 1 5 % と約 8 0 % の間、または約 2 0 % と約 8 0 % の間であることを特徴とする前記剤型。

【請求項 5 7】

請求項 5 3 から 5 6 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、中枢神経系の疾患または状態の治療または予防における使用を目的とした前記剤型。

【請求項 5 8】

請求項 5 7 に記載の剤型であって、前記の中枢神経系の疾患または状態が頭痛、悪心、嘔吐または疼痛であることを特徴とする前記剤型。

【請求項 5 9】

請求項 5 3 から 5 6 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、それを必要とする対象において麻酔または鎮静を導入することを目的とした前記剤型。

【請求項 6 0】

請求項 1 から 5 6 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型であって、医薬品の製剤を目的とした前記剤型。

【請求項 6 1】

請求項 5 3 から 5 6 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型の使用であって、前記の中枢神経系の疾患または状態の治療または予防における前記使用。

【請求項 6 2】

請求項 5 3 から 5 6 のうちいずれか 1 つに記載の前記剤型の使用であって、前記の中枢神経系の疾患または状態の治療または予防を目的とした医薬品の製造における前記使用。

【請求項 6 3】

請求項 1 から 5 6 のうちいずれか 1 つに定義される固形製剤の使用であって、前記の中枢神経系の疾患または状態の治療または予防を目的とした非経口剤型の製造における前記

10

20

30

40

50

使用。

【請求項 6 4】

中枢神経系の疾患または状態の治療または予防を目的とした非静脈内剤型の製造におけるプロポフォルと少なくとも 1 つの両親媒性コポリマーの密な混合物を含む固形製剤の使用。

【請求項 6 5】

請求項 6 1 から 6 3 のうちいずれか 1 つに記載の前記使用であって、前記の中枢神経系の状態が頭痛、悪心、嘔吐または疼痛であることを特徴とする前記使用。

【請求項 6 6】

プロポフォルと少なくとも 1 つの安定化剤の密な混合物を含む固形製剤であって、頭痛、悪心、嘔吐または疼痛の治療または予防を目的とした非静脈内剤型の製造における使用を目的とした前記固形製剤。

【請求項 6 7】

それを必要とする対象に対し請求項 1 から 5 6 のうちいずれか 1 つに定義される非静脈内剤型の治療的に有効な量を投与することを含む、疾患または状態を治療する方法。

【請求項 6 8】

請求項 6 7 に記載の前記方法であって、前記投与経路が経口、舌下、鼻腔内、肺内、直腸、尿道、膺、眼、または局所投与であることを特徴とする前記方法。

【請求項 6 9】

請求項 6 8 に記載の前記方法であって、前記投与経路が経口投与であることを特徴とする前記方法。

【請求項 7 0】

請求項 6 8 に記載の前記方法であって、前記投与経路が舌下投与であることを特徴とする前記方法。

【請求項 7 1】

請求項 6 7 から 7 0 のうちいずれか 1 つに記載の前記方法であって、前記の治療すべき障害または状態が中枢神経系の疾患または状態であることを特徴とする前記方法。

【請求項 7 2】

請求項 7 1 に記載の前記方法であって、前記状態が頭痛、悪心、嘔吐または疼痛であることを特徴とし、かつ前記剤型が請求項 5 3 から 5 6 のうちいずれか 1 つに定義される通りであることを特徴とする前記方法。

【請求項 7 3】

請求項 7 2 に記載の前記方法であって、前記頭痛が難治性片頭痛であることを特徴とする前記方法。

【請求項 7 4】

請求項 7 2 に記載の前記方法であって、前記疼痛が神経因性疼痛であることを特徴とする前記方法。

【請求項 7 5】

請求項 7 4 に記載の前記方法であって、前記神経因性疼痛が帯状疱疹後神経痛、末梢ニューロパチー、三叉神経痛、腰痛、疼痛性糖尿病性ニューロパチー、H I V 関連神経因性疼痛、癌関連疼痛、または線維筋痛症であることを特徴とする前記方法。

【請求項 7 6】

頭痛、悪心、嘔吐または疼痛を治療または予防する方法であって、固形製剤、および、任意に、1 つまたはそれ以上の添加剤を含む非静脈内剤型の治療的に有効な量をそれを必要とする対象に投与することを含み、前記固形製剤がプロポフォルと少なくとも 1 つの両親媒性コポリマーの密な混合物を含み、水和直後に、前記プロポフォルが装填されたミセルが形成されることを特徴とする前記方法。

【請求項 7 7】

請求項 1 から 5 6 のうちいずれか 1 つに記載される非静脈内剤型を、疾患または状態の治療または予防における使用を目的とした 1 つまたはそれ以上の指示とともに含む市販バ

10

20

30

40

50

ッケーjまたはキット。

【請求項 7 8】

請求項 5 3 から 5 6 のうちいずれか 1 つに記載される非静脈内剤型を、頭痛、悪心、嘔吐、または疼痛の治療または予防における使用を目的とした 1 つまたはそれ以上の指示とともに含む市販パッケージまたはキット。

【請求項 7 9】

液状生物学的活性成分の非静脈内投与を目的とした剤型の調製のための方法であって：

ミセルまたはナノ分散形成を達成するための条件下で、少なくとも 1 つの溶媒中の少なくとも 1 つの安定化剤の第 1 の混合物を提供すること、

前記第 1 の混合物と少なくとも 1 つの液状生物学的活性成分を混合して前記ミセルまたはナノ分散に前記液状生物学的活性成分を装填することにより第 2 の混合物を提供すること、

前記第 2 の混合物から溶媒を除去して固形製剤を形成すること；および

任意に、前記非静脈内剤型を調製することに適した 1 つまたはそれ以上の添加剤を添加することを含む前記方法。

【請求項 8 0】

請求項 7 9 に記載の前記方法であって、前記溶媒が乾燥することによって除去されることを特徴とする前記方法。

【請求項 8 1】

請求項 8 0 に記載の前記方法であって、前記の乾燥することが噴霧乾燥または液体ベッドにおける乾燥を包含することを特徴とする前記方法。

【請求項 8 2】

本明細書に前述の前記発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

（関連出願の相互参照）

本明細書は、その全文を参照文献として本明細書に援用する、2010 年 4 月 23 日に出願された米国特許仮出願第 61 / 327, 348 号明細書の優先権の特典を主張する。

【0 0 0 2】

本開示は、固形製剤が少なくとも 1 つの安定化剤と密に会合する液状生物学的活性成分を含むことを特徴とする、液状生物学的活性成分の固形製剤を含む非静脈内剤型に関する。本開示は、さらに非静脈内剤型に属する製剤、方法、使用、キットおよび市販パッケージに関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

疎水性および両親媒性生物学的活性成分の身体内の所望の位置への効果的な送達を目的として安定した製剤を調製することを目的とした先行技術において、多様な方法および手順が記載されている。これらの多くの方法は、補助的溶媒；界面活性剤；たとえば塩および溶媒和物などの薬剤の可溶形態；プロドラッグなどの薬剤の化学的修飾形態；可溶性ポリマー - 薬剤複合体；リポソームおよびミセルなどの特殊な薬剤担体などの使用に基づいている。これらの方法および手順は、一般に静脈内投与を意図した製剤をもたらす。さらに、上記の方法および手順の多くは、毒性、乏しい捕捉性、比較的大きな粒子径、または材料または調製の方法に付随する時間と費用などの要因に関する欠点を有する。

【0 0 0 4】

たとえば経口剤型のための選択肢を提供することを目的として、水溶性プロドラッグの使用の研究も試みられている。しかし、プロドラッグはしばしば同じ反応のためにより高い用量を必要とし、また通常はより遅い作用の開始およびより遅いクリアランスを示し、これは迅速な薬剤の作用が必要とされる場合に欠点となることがある。プロドラッグはしばしば不安定であり、短い有効期間またはその安定性を維持するための低い保存温度をも

10

20

30

40

50



たらず。

【 0 0 0 5 】

ポリマーおよび界面活性剤ベースのミセルおよびナノ分散は、水溶性の乏しい分子の担体として大いに研究されている。ミセルは、標的部位への輸送の間に有効成分が保護されることを可能とするコア-シェル構造を示す。疎水性内部コアは、一般に活性成分の可溶化を目的とした微小環境として作用し、その一方で親水性外部シェルはミセルの安定性および水性安定性を担う。

【 0 0 0 6 】

ポリマーミセルは、たとえばJonesおよびLeroux, Eur. J. Pharm. Biopharm. (1999) 48, 101-111; KwonおよびOkano, Adv. Drug Deliv. Rev. (1996) 21, 107-116およびAllen他Colloids Surf. B: Biointerf. (1999) 16, 3-27などにおいて論じられる。ポリマーミセルに関する薬剤学的研究は、それぞれAが親水性シェル部分を表しかつBが疎水性コアポリマーを表すA-Bジブロック構造を有するコポリマーに主として集中している。ポリ(エチレンオキシド)-ポリ(プロピレンオキシド)-ポリ(エチレンオキシド)(PEO-PPO-PEO)(A-B-A)などのマルチブロックコポリマーも自己組織化されてミセルとなり、かつたとえばKabanov他FEBS Lett. (1989) 258, 343-345のように可能な薬剤担体として記載されている。

【 0 0 0 7 】

一般にポリ(アスパラギン酸-ベンジル)(PBLA)、ポリ(D, L-酪酸)またはポリ(-カプロラクトン)などの生体分解性ポリマーからなる疎水性コアは、水溶性の乏しい薬剤のための容器として作用し、水性環境との接触からこれを保護する。コアは、疎水性薬剤の化学的コンジュゲーションによって疎水性となるポリ(アスパラギン酸)(P(Asp))、または反対に荷電した2つのポリイオンの会合によって形成される(PICM)水溶性ポリマーからも構成されうる。いくつかの研究は、ポリスチレン(PSI)またはポリ(メタクリン酸メチル)(PMA)などの生体分解性が乏しいかまたは非生体分解性のポリマーも、内部コアの構成要素として報告する。たとえばZhao他Langmuir (1990) 6, 514-516; Zhang他Science (1995) 268, 1728-1731; Inoue他J. Controlled Release (1998) 51, 221-229およびKataoka J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem. (1994) A31, 1759-1769などを参照されたい。疎水性内部コアは、アルキル鎖またはジアシル脂質(例:ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンなど)といった高度に疎水性の短鎖によって構成することもできる。疎水鎖はポリマーの一方の端に結合することも、またはポリマー構造内に不規則に分布することもできる。シェルは、通常はポリ(エチレンオキシド)PEO(Allen他Colloids Surf. B: Biointerf. (1999) 16, 3-27およびKataoka他J. Controlled Release (2000) 64, 143-153を参照)、ポリ(N-ビニル-2-ピロリドン)(PVP)(Benahmed A他Pharm Res (2001) 18, 323-328を参照)またはポリ(2-エチル-215オキサゾリン)(Lee他Macromolecules (1999) 32, 1847-1852を参照)などの疎水性、非生体分解性、生体適合性ポリマーからなる。

【 0 0 0 8 】

一般に、ポリマーミセルは生物学的活性成分の静脈内送達を目的として研究され、かつ一般に非静脈内投与経路を目的として意図されない。さらに、一般にポリマーミセルは固形である生物学的活性成分の送達に用いられる。しかし、たとえばプロポフォールなどの数多くの重要な生物学的活性成分が液状である。

【 0 0 0 9 】

プロポフォール(2, 6-bis-(1-メチルエチル)フェノールまたは2, 6-ジイソプロピルフェノール)は世界で最も使用される麻酔剤の1つである。ヒトまたは動物に対する静脈内(i.v.)投与時の麻酔または鎮静の導入および維持に最も多く用いられる。

【 0 0 1 0 】

プロポフォールは水に不混和性(水溶性約0.154 mg/mL)の油である; 多くは1%または2%(w/w)の濃度の乳剤の形態で提供され、長時間の鎮静には2%が用い

られる。現在市販されているプロポフォール水中油型乳剤はディプリバン（登録商標）（アストラゼネカ製薬株式会社製）、B A X T E R（登録商標）I P P（ジェンシア・サイコー（Gensia Sicor）社）およびベッドフォードラボラトリー（Bedford Laboratories）より製造されるプロポフォール注である。これらはすべて静脈内投与用に製剤化される。

【0011】

国際公開第06/056064号（Ravenelle他）は、ポリマーを安定化剤として含む、静脈内投与前に水に溶いて透明で安定したナノ分散または装填ミセルを形成するプロポフォールの固形製剤を報告する。しかし、非静脈内投与の言及はない。

【0012】

プロポフォールは、均一な液状懸濁液として経口投与される場合、対応するプロポフォールの静脈内用量の約5%の経口バイオアベイラビリティを示すと報告されている。プロポフォールが現在静脈内点滴用注射のみによって投与されているのは、その低い経口バイオアベイラビリティおよび強い初回通過代謝のためである。プロポフォールの経口投与は治療的に有効であると考えられず、また現在入手できる製剤では不可能であった。このことは、外来治療によって利益を得る疾患または状態のように静脈内点滴が適切でないか、または静脈内点滴が可能または適切でない疾患または状態の治療を目的としたプロポフォールの有効性についての研究を妨げてきた。したがって、プロポフォールの広範な使用にもかかわらず、現在これらの状況においてはほとんど価値がない。

【0013】

プロポフォールの主要な臨床的使用が麻酔である一方で、プロポフォールが頭痛（例：片頭痛または群発頭痛など）、悪心および嘔吐の治療および予防において有用であるという新たに出現したエビデンスがある。現行の薬物療法が有用でない難治性の片頭痛、悪心および嘔吐を患う患者が数多くいる。しかし、プロポフォールは麻酔用静脈内注射としてのみ入手できるので、これらの条件には適さない。

【0014】

プロポフォールを用いた片頭痛に対する治療の例は、以下の参考文献に開示されている：Propofol: A New Treatment Strategy for Refractory Migraine Headache, Jacqueline Drummond-LewisおよびCorey Scher, Pain Medicine, Volume 3, Number 4, 2002, 366-369; Intravenous Propofol: Unique Effectiveness in Treating Intractable Migraine, John Claude Krusc 他Headache, 2000; 40: 224-230; Intravenous Propofol in the Treatment of Refractory Headache, Headache, 2002; 41-638-641. Krusz J.C.他(Headache 2000; 40: 224-230)は、難治性片頭痛における静脈内プロポフォールの有効性について報告する。これらの治療はすべて静脈内であることが注目されるであろう。

【0015】

最近の研究は、半鎮静、半催眠用量で静脈内投与する場合の嘔吐および難治性の片頭痛の治療におけるプロポフォールの有効性を証明している。嘔吐の治療においては、プロポフォールは大半の場合化学療法を受ける癌患者に対して用いられ、また通常の治療は静脈内経路によることが多い(A. Borgeat, O. H. G. Wilder-SmithおよびM. Forni, Canadian journal of anaesthesia, 40(69), 1993)。これは、通常は症状を予防することを目的とした化学療法前のプロポフォールの前投与により達成される。プロポフォールは、たとえば化学療法誘発性嘔吐(Borgeat他Oncology 1993; 50: 456-459; Scher C S他Canad. J. Anaesth. 1992; 39: 170-2)および術後嘔吐(Borgeat A.他Anaesthesia and Analgesia 1992; 74: 539-41, およびSchulman S他Anaesthesia and Analgesia 1995; 80: 636-37)の予防および治療を目的として半催眠用量(0.5~1mg/kg/時間)で用いられている。

【0016】

プロポフォールは患者の癌性疼痛の抑制に用いられており(Hooke他J Ped Oncology Nursing 2007, 24(1), 29-34)、また前臨床研究では、炎症性疼痛の動物モデルにおいて局所注射したプロポフォールが抗侵害受容性効果を引き起こしている(Guindon他Anesth Analg 2007, 104, 1563-1569)。プロポフォールは、三叉神経痛(Kubota他Exp Brain Res.

10

20

30

40

50

2007, 179(2), 181-190 ; および Mizuno 他 Neurol Med Chir (Tokyo) 2000, 40(7), 347-50)、脊髄損傷 (S C I) 疼痛 (Canavero および Bonicaizi, Neurol Sci 2001, 22, 271-273 ; および Canavero および Bonicaizi, Clin Neuropharmacol 2004, 27(4), 182-186)、および中枢性卒中後痛 (C P S P) (Canavero 他 J Neurol 1995, 242(9), 561-567 ; および Canavero および Bonicalzi, Pain 1998, 74(2-3), 109-114) などの中枢性疼痛の治療において有効であることも示されている。

#### 【 0 0 1 7 】

有効性にとって十分なバイオアベイラビリティのレベルを達成することのできる疎水性または両親媒性液状生物学的活性成分の代替的な製剤に対するニーズがある。具体的には、病院内または外来環境における使用に適した経口、舌下、鼻腔内、肺内、直腸、尿道、膺、眼、耳、または局所剤型などの、非静脈内剤型に対する満たされないニーズがある。重要な疎水性液状生物学的活性成分の 1 例はプロポフォールである。プロポフォールが難治性片頭痛、頭痛、悪心、嘔吐および疼痛を治療する上で有効であるというエビデンスがある一方で、現行の剤型は静脈内投与用のみであり、したがって外来使用には適していない。したがって、非静脈内的状態で患者に対して簡便に投与することのできる新たなプロポフォール剤型に対する満たされないニーズが残っている。

10

#### 【 発明の概要 】

#### 【 発明が解決しようとする課題 】

#### 【 0 0 1 8 】

本開示の目的の 1 つは、液状生物学的活性成分を含む先行製剤の欠点の少なくとも 1 つを除去あるいは緩和することである。

20

#### 【 課題を解決するための手段 】

#### 【 0 0 1 9 】

第 1 の態様においては、液状生物学的活性成分の非静脈内投与を目的とした剤型が提供される。剤型は少なくとも 1 つの安定化剤と密に会合する液状生物学的活性成分を含む固形製剤を含む。剤型はさらに 1 つまたはそれ以上の添加剤を含みうる。

#### 【 0 0 2 0 】

剤型は、水和の直後に、液状生物学的活性成分が装填されたナノ分散またはミセルを形成することができる。

#### 【 0 0 2 1 】

30

安定化剤は少なくとも 1 つの両親媒性コポリマーまたは少なくとも 1 つの界面活性剤を含みうる。両親媒性コポリマーは線形、分岐または星形ブロックポリマーを含みうる。

#### 【 0 0 2 2 】

一部の実施形態においては、両親媒性ポリマーは、ポリ (エチレンオキシド)、ポリ (N - ビニルピロリドン)、ポリ (N - 2 - ヒドロキシプロピルメタクリルアミド)、ポリ (2 - エチル - 2 - オキサゾリン)、ポリ (グリシドール)、ポリ (メタクリル酸 2 - ヒドロキシエチル)、ポリ (ビニルアルコール)、ポリメタクリル酸誘導体、ポリ (ビニルピリジニウム)、ポリ (メタクリル酸 (アンモニウムアルキル))、ポリ (メタクリル酸 (アミノアルキル)) およびその組み合わせおよび誘導体から選択される親水性セグメント ; 及び、ポリ (エステル)、ポリ (オルトエステル)、ポリ (アミド)、ポリ (エステルアミド) ポリ (酸無水物)、ポリ (プロピレンオキシド)、ポリ (テトラヒドロフラン)、ポリスチレン、ポリメタクリル酸エステル、ポリアクリル酸エステル、ポリメタクリル酸、ポリアクリル酸およびその組み合わせおよび誘導体を含む群から選択される疎水性セグメントを含む。

40

#### 【 0 0 2 3 】

一部の実施形態においては、疎水性セグメントはポリ ( - カプロラクトン)、ポリ (ラクチド)、ポリ (グリコリド)、ポリ (ラクチド - c o - グリコリド)、ポリ (ヒロドキシル - アルカン酸エステル)、ポリ ( - マレイン酸)、およびその組み合わせおよび誘導体からなる群から選択されるポリ (エステル) を含む。

#### 【 0 0 2 4 】

50

一部の実施形態においては、両親媒性コポリマーはPVP-PDLLAまたはPEG-PMACoポリマーである。両親媒性コポリマーは、たとえばジブロックまたはトリブロックPEG-PMACoポリマーなどを含みうる。一部の実施形態においては、PEG-PMACoポリマーは：以下の組成を有するポリマーを含みうる組成EG(20-500)-MAA(5-500)-BMA(5-500)を有するEG-MAA-BMAである：EG(45)-MAA(63)-BMA(28)；EG(45)-MAA(64)-BMA(34)；またはEG(45)-MAA(54)-BMA(26)。

#### 【0025】

一部の実施形態においては、両親媒性コポリマーはPVP-PDLLACoポリマーである。

#### 【0026】

一部の実施形態においては、安定化剤は、ラウリル硫酸、塩化ヘキサデシルピリジニウム、ポリソルベート、ソルビタン、ポリ(オキシエチレン)アルキルエーテル、ポリ(オキシエチレン)アルキルエステルおよびその組み合わせなどを含む界面活性剤を含む。

#### 【0027】

一部の実施形態においては、剤型は、少なくとも1つの安定化剤と密接に会合した液状生物学的活性成分を含む固形製剤、および1つまたはそれ以上の添加剤より調製される。一部の実施形態においては、固形製剤は、液状生物学的活性成分および安定化剤の密な混合物が形成されるような状態で、安定化剤、液状生物学的活性成分、およびそのための少なくとも1つの溶媒の混合物を乾燥させることによって得られる。乾燥は瞬間凍結減圧乾燥(lyophilization)または凍結乾燥(freeze-drying)でありうる。一部の実施形態においては、乾燥によって粉末がもたらされ、これは噴霧乾燥または液体ベッド乾燥を包含しうる。

#### 【0028】

液状生物学的活性成分が治療的に有効な量で固形製剤中にあることを特徴とする。

#### 【0029】

一部の実施形態においては、液状生物学的活性成分は固形製剤中に約1wt%と約80wt%の間、約1wt%と約60wt%の間、約5wt%と約40wt%の間、約5wt%と約30wt%の間、約10wt%と約30wt%の間、約10wt%と約20wt%の間、約0.1wt%と5wt%の間、約1wt%と約5wt%の間の量で存在する。

#### 【0030】

一部の実施形態においては、固形製剤は剤型中に約1wt%から約99wt%、約5wt%から約85wt%、約5wt%から約60wt%、5wt%から約40wt%、約5wt%から約30wt%の間、約10wt%から約30wt%の間、約10wt%から約20wt%の間、約0.1%から5%の間、約1wt%から約5wt%の間、約20wt%から約60wt%の間に存在する。

#### 【0031】

一部の実施形態においては、液状生物学的活性成分は剤型中に約0.01wt%から約80wt%、0.01wt%から約50wt%、約1wt%から約20%、約1wt%から約15wt%、約2wt%から約10wt%の間、1wt%から約5wt%の間、約5wt%から約10wt%の間、または約10wt%から約20wt%の間の量で存在する。

#### 【0032】

一部の実施形態においては、剤型は治療の有効性を達成するために十分なバイオアベイラビリティを提供する。一部の実施形態においては、活性成分のバイオアベイラビリティは少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、またはそれ以上である。一部の実施形態においては、剤型は安定化剤の非存在下における生物学的活性成分の同じ投与経路と比較して少なくとも約10%のバイオアベイラビリティの増加を示す。一部の実施形態においては、剤型は少なくとも1

10

20

30

40

50

00%、110%、120%、150%、200%、500%、700%または1000%の相対バイオアベイラビリティを示す。一部の実施形態においては、剤型は少なくとも約10%の絶対バイオアベイラビリティを示す。一部の実施形態においては、活性成分のバイオアベイラビリティは、安定化剤の存在下で少なくとも約1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、75倍、100倍、またはそれ以上増加する。一部の実施形態においては、活性成分のバイオアベイラビリティは、安定化剤の存在下で少なくとも約1.5倍から約40倍、約2倍から約35倍、約5倍から約30倍増加する。

【0033】

一部の実施形態においては、固形製剤は最高で約5%、10%、15%、20%、25%、50%、60%、70%、80%またはそれ以上の薬剤装填レベル(DLL)を有する。一部の実施形態においては、固形製剤は約1%から約80%、約10%から約80%、または約20%から約60%の薬剤装填レベル(DLL)を有する。

10

【0034】

一部の実施形態においては、固形製剤は約5nmから500nmの間、10nmから500nm、10nmから400nm、20nmから300nm、または20nmから200nmなどの、約500nm未満の直径を有するミセルを形成する。

【0035】

一部の実施形態においては、安定化剤は約100mg/L未満、約50mg/L未満、約25mg/L未満、約10mg/L、または約5mg/L未満のCACを有する。一部の実施形態においては、安定化剤は約0.1mg/Lから約1000mg/L、約0.1mg/Lから約100mg/L、約0.1mg/Lから約50mg/L、約0.1から約25mg/L、約0.1から約10mg/L、または約0.1から約5mg/Lの範囲のCACを有する。

20

【0036】

一部の実施形態においては、液状生物学的活性成分は疎水性または両親媒性である。一部の実施形態においては、液状生物学的活性成分はプロポフォル、キナルジン、メトキシフルラン、ニコチン、フィトナジオン、メトキシフルラン、ジノプロストロメタミンおよびメソプロストール、またはそのプロドラッグまたは誘導体からなる群から選択される。

30

【0037】

一部の実施形態においては、剤型は経口、舌下、鼻腔内、肺内、直腸、尿道、膣、眼、耳または局所投与に適している。

【0038】

一部の実施形態においては、経口投与に適しており、かつ少なくとも約10%の絶対バイオアベイラビリティを示しうる。一部の実施形態においては、舌下投与に適している。

【0039】

一部の実施形態においては、剤型は錠剤、カプレット剤、カプセル剤、サッシェ剤、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ゲル剤、フィルム剤、ロゼンジ剤、チューインガム剤、ペースト剤、軟膏剤、滴剤、スプレー剤、エアロゾル吸入剤、乾燥粉末吸入剤、坐剤、ペッサリー剤または浣腸剤の形態にある。

40

【0040】

一部の実施形態においては、添加剤は1つまたはそれ以上の担体、バルク形成剤、不凍剤、凍結乾燥保護剤、結合剤、香味料、矯味剤、着色料、着臭剤、緩衝剤、保存料、希釈剤、分散剤、界面活性剤、崩壊剤、または追加的な安定化剤である。

【0041】

一部の実施形態においては、錠剤は速崩壊性錠剤(RDT)である。一部の実施形態においては、RDTは剤型からの固形製剤の迅速な放出を促進する崩壊剤または崩壊マトリクスを含む。一部の実施形態においては、崩壊マトリクスはデンプンまたはハイドロゲルである。一部の実施形態においては、デンプンはコントラミドなどの架橋ハイアミロース

50

デンプンである。一部の実施形態においては、RDTはさらにマンニトール、トレハロース、マルトデキストランなどの糖を含む。

【0042】

剤型は即時放出剤型、迅速放出剤型または制御放出剤型でありうる。一部の実施形態においては、剤型は制御放出剤型でありかつ制御放出は持続放出であり、かつ剤型が液状生物学的活性成分を約45分から約24時間にわたって放出することを特徴とする。

【0043】

一部の実施形態においては、剤型は液状生物学的活性成分を少なくとも約4時間、少なくとも約8時間時間、少なくとも約12時間、少なくとも約16時間、少なくとも約20時間、または少なくとも約24時間の時間にわたって放出する。

10

【0044】

一部の実施形態においては、液状生物学的活性成分はプロポフォルまたはその誘導体またはプロドラッグである。一部の実施形態においては、液状生物学的活性成分はプロポフォルである。一部の実施形態においては、固形製剤は約10wt%と約30wt%の間のプロポフォルを含む。一部の実施形態においては、経口投与直後のプロポフォルの絶対バイオアベイラビリティは少なくとも約10%、約15%と約165%の間、約15%と約100%の間、約15%と約80%の間、または約20%と約80%の間である。

【0045】

一部の実施形態においては、剤型は中枢神経系の疾患または状態の治療または予防における使用を目的としている。一部の実施形態においては、中枢神経系の状態は頭痛、嘔吐、悪心、または疼痛である。

20

【0046】

一部の実施形態においては、剤型はそれを必要とする対象において麻酔または鎮静を導入することを目的としている。一部の実施形態においては、剤型は医薬品の製造における使用を目的としている。

【0047】

他の態様においては、中枢神経系の疾患または状態の治療または予防を目的とした医薬品の製造における本明細書に記載される剤型の使用が提供される。

【0048】

他の態様においては、中枢神経系の疾患または状態の治療または予防における本明細書に記載される剤型の使用が提供される。

30

【0049】

他の態様においては、中枢神経系の疾患または状態の治療または予防を目的とした非静脈内剤型の製造における本明細書に記載される剤型の使用が提供される。

【0050】

他の態様においては、中枢神経系の疾患または状態の治療または予防を目的とした非静脈内剤型の製造におけるプロポフォルと少なくとも1つの両親媒性コポリマーの密な混合物を含む固形製剤の使用が提供される。

【0051】

他の態様においては、頭痛、悪心、嘔吐または疼痛の治療または予防を目的とした非静脈内剤型の製造における使用を目的とした、プロポフォルと少なくとも1つの安定化剤の密な混合物を含む固形剤型が提供される。

40

【0052】

他の態様においては、それを必要とする対象に対し、本明細書に記載される非静脈内剤型の治療的に有効な量を投与することを含む、疾患または状態を治療する方法が提供される。一部の実施形態においては、投与経路は経口、舌下、鼻腔内、肺内、直腸、尿道、膣、眼、耳または局所投与である。一部の実施形態においては、投与経路は経口投与である。一部の実施形態においては、投与経路は舌下投与である。

【0053】

50

一部の実施形態においては、治療すべき疾患または状態は中枢神経の疾患または状態である。一部の実施形態においては、中枢神経系の疾患または状態は頭痛、悪心、嘔吐または疼痛である。一部の実施形態においては、頭痛は難治性片頭痛である。一部の実施形態においては、疼痛は神経因性疼痛である。一部の実施形態においては、神経因性疼痛は帯状疱疹後神経痛、末梢ニューロパチー、三叉神経痛、腰痛、疼痛性糖尿病性ニューロパチー、HIV関連神経因性疼痛、癌関連疼痛、または線維筋痛症である。

【0054】

他の態様においては、固形製剤、および、任意に1つまたはそれ以上の添加剤を含む非静脈内剤型の治療的に有効な量をそれを必要とする対象に投与することを含む、頭痛、悪心、嘔吐または疼痛を治療または予防する方法であって、固形製剤がプロポフォールと少なくとも1つの両親媒性コポリマーの密な混合物を含み、水和の直後にプロポフォールを装填したミセルが形成されることを特徴とする方法が提供される。

10

【0055】

他の態様においては、本明細書に記載される非静脈内剤型を、疾患または状態の治療または予防における使用のための1つまたはそれ以上の指示とともに含む市販パッケージまたはキットが提供される。

【0056】

他の態様においては、プロポフォールを含む本明細書に記載される非静脈内剤型を、頭痛、悪心、嘔吐または疼痛の治療または予防における使用のための1つまたはそれ以上の指示とともに含む市販パッケージまたはキットが提供される。

20

【0057】

他の態様においては、液状生物学的活性成分の非静脈内投与を目的とした剤型の調製を目的とした方法であって：ミセルまたはナノ分散形成を達成する条件下で、少なくとも1つの溶媒内にある少なくとも1つの安定化剤の第1の混合物を提供すること、前記第1の混合物と少なくとも1つの液状生物学的活性成分を混合して前記ミセルまたはナノ分散に前記液状生物学的活性成分を装填することにより第2の混合物を提供すること、前記第2の混合物より溶媒を除去して固形製剤を形成すること；および任意に、非静脈内剤型の調製に適した1つまたはそれ以上の添加剤を加えることを含む方法が提供される。

【0058】

一部の実施形態においては、溶媒は乾燥によって除去される。一部の実施形態においては、乾燥は噴霧乾燥または液体ベッドにおける乾燥を包含する。一部の実施形態においては、乾燥凍結乾燥である。

30

【0059】

本開示の他の態様および特徴は、以下の具体的な実施形態の記載を付属の図面とともに検討するとき当業者に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0060】

本開示の実施形態は、これより付属の図面を参照しながら例示によってのみ記載されるであろう。

【0061】

【図1】図1はインビトロでのミセル製剤からCaco-2単層を経たプロポフォールの移行を図示する。

40

【図2】ディプリバン（登録商標）IV（3.5 mg/kg）、PM1a、PM1b（7 mg/kg、PO）およびPM3 FD（35 mg/kg、PO）の雌性スプライングドリーラットへの投与後の薬物動態プロファイルを図示する。

【図3】ディプリバン（登録商標）IV（3.5 mg/kg）、PM1a、PM1b（7 mg/kg、PO）およびPM3 FD（35 mg/kg、PO）の雌性スプライングドリーラットへの投与後の総曝露量（AUC）を図示する。

【図4】ディプリバン（登録商標）IV（7 mg/kg）、PM1c（7 mg/kg）およびPM1c（3.5、7および14 mg/kg、PO）の雌性スプライングドリーラット

50

への投与後の薬物動態プロフィールを図示する。

【図5】PM1c(3.5、7および14mg/kg、PO)の雌性スプライングドローラットへの投与後の総曝露量(AUC)を図示する。

【図6】ディプリバン(登録商標)IV(7mg/kg)、およびPM2(3.5、7および14mg/kg、PO)の雌性スプライングドローラットへの投与後の薬物動態プロフィールを図示する。

【図7】PM2(3.5、7および14mg/kg、PO)の雌性スプライングドローラットへの投与後の総曝露量(AUC)を図示する。

【図8】ラビノベット(登録商標)IV(mg/kg)、PM3FD(5mg/kg、PO)、およびPM5SD(3、5および15mg/kg、PO)の雄性ゲッティンゲンミニプタへの投与後の薬物動態プロフィールを図示する。

【発明を実施するための形態】

【0062】

本開示は、全般的に対象への非静脈内投与に適した液状生物学的活性成分の固形製剤を提供する。固形製剤は、液状生物学的活性成分と、たとえば両親媒性コポリマーまたは界面活性剤などの少なくとも1つの安定化剤の密な混合物を含む。製剤は液状生物学的活性成分のバイオアベイラビリティを改善するために用いられる。好都合なことに、固形製剤は、ヒトまたは動物に対する非静脈内投与に適した数種類の異なる剤型への液状生物学的活性成分の組み込みを可能とする。固形製剤を含む様々な剤型、方法、使用、キットおよび市販パッケージが、明細書全般にわたって用いられる以下の略語および用語の定義にしたがって本明細書に記載される。

【0063】

(略語)

本明細書で用いられる略語n-BMAはメタクリル酸n-ブチルを指す。

【0064】

本明細書で用いられる略語t-BMAはメタクリル酸t-ブチルを指す。

【0065】

本明細書で用いられる略語PEGMEはポリ(エチレングリコール)メチルエーテルを指す。

【0066】

本明細書で用いられる略語THFはテトラヒドロフランを指す。

【0067】

本明細書で用いられる略語PPFはプロポフォルを指す。

【0068】

本明細書で用いられる略語PVP-PDLLAはポリビニルピロリドン-ポリラクチドブロックコポリマーを指す。

【0069】

本明細書で用いられる略語PEG-PMAはポリ(エチレングリコール)-ポリ(メタクリレート-co-メタクリル酸)ブロックコポリマーを指す。

【0070】

本明細書で用いられる略語DDLは薬剤装填レベルを指す。

【0071】

本明細書で用いられる略語SLSは静的光散乱を指す。

【0072】

本明細書で用いられる略語NMRは核磁気共鳴を指す。

【0073】

本明細書で用いられる略語Mnは数平均分子量を指す。

【0074】

本明細書で用いられる略語Mwは重量平均分子量を指す。

【0075】

10

20

30

40

50



本明細書で用いられる略語 P O は経口投与を指す。

【 0 0 7 6 】

本明細書で用いられる略語 P I は多分散性指数を指す。

【 0 0 7 7 】

本明細書で用いられる略語 A U C は曲線下面積を指す。

【 0 0 7 8 】

本明細書で用いられる略語 T G A は熱重量測定を指す。

【 0 0 7 9 】

本明細書で用いられる略語 O D T は口腔内崩壊錠を指す。

【 0 0 8 0 】

本明細書で用いられる略語 P P F - P N D S はプロポフォルポリマーナノ送達システムを指す。

【 0 0 8 1 】

本明細書で用いられる略語 P E G はポリエチレングリコールを指す。

【 0 0 8 2 】

本明細書で用いられる略語 C M C は臨界ミセル濃度を指す。

【 0 0 8 3 】

本明細書で用いられる略語 I V は静脈内を指す。

【 0 0 8 4 】

( 定義 )

以下の節は、本明細書全体を通じて用いられる様々な用語および表現を定義する。

【 0 0 8 5 】

本明細書で用いられる用語「固形製剤」は、液状生物学的活性成分と少なくとも 1 つの安定化剤、さらに任意に 1 つまたはそれ以上の添加剤との密な混合物を形成するような状態で、液状生物学的活性成分と少なくとも 1 つの安定化剤の混合物を乾燥すること（例：溶媒を取り除くこと）より調製されるほぼ乾燥した固形状態の製剤を指す。

【 0 0 8 6 】

本明細書で用いられる用語「安定化剤」は、たとえば両親媒性コポリマーまたは界面活性剤などの、液状生物学的活性成分を装填されたナノ分散またはミセルを適切な条件下で形成することのできる、液状生物学的活性成分の水性製剤を可能とする任意の担体または材料を指す。

【 0 0 8 7 】

本明細書で用いられる用語「液状生物学的活性成分」は、約 0 から約 100 の間の温度で液状であるか（例：油など）、または液状化することのできる疎水性または両親媒性治療成分を指す。液状生物学的活性成分は、好ましくはたとえば約 16 から約 25 の間の室温で液状である。

【 0 0 8 8 】

本明細書で用いられる用語「治療成分」は、たとえば疾患または状態を治療または予防することのできる成分などの、ヒトまたは動物に投与するとき治療的または健康増進的效果を有する成分を指す。治療成分の例は薬剤、プロドラッグ、ビタミンおよびサプリメントを含むが、これに限定されない。

【 0 0 8 9 】

本明細書で用いられる用語「添加剤」は、ほとんど薬理学的作用を持たない賦形剤、担体、希釈剤などを指す。添加剤は、好ましくは、治療的效果を提供するのに十分な量で患者に投与されるとき無毒性でありかつ活性成分の生物学的活性を破壊しない添加剤を指し、「医薬品として許容できる」。

【 0 0 9 0 】

本明細書で用いられる用語「ハイドロゲル」は、たとえばポリ親炭素酸 ( polycarbophilic acid ) などの、主として親水性ホモポリマーまたはコポリマーから構成される三次元水膨潤性構造を指す。天然ハイドロゲルと合成ハイドロゲルがある。天然ハイドロゲルの

10

20

30

40

50

典型的な例は、アルギン酸エステルまたは多糖類を含むものである。合成ハイドロゲルの典型的な例は、ポリビニルアルコール（PVAL）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリエチレンオキシド（PEO）、ポリアクリルアミド（PAAm）、ポリアクリル酸（PAA）、またはポリビニルメチルエーテル（PVME）を含むものである。ヒドロキシプロピルリン酸架橋デンプンはハイドロゲルのもう1つの例である。

【0091】

本明細書で用いられる用語「密な混合物」または「密に会合している」は、液状生物学的活性成分の少なくとも一部が、たとえば液状生物学的活性成分を装填されたナノ分散またはミセルの形態で、安定化剤のコア（例：疎水性セグメントなど）と密に接触していることを意味する。

10

【0092】

本明細書で用いられる用語「ナノ分散」は、液状生物学的活性成分を封鎖することのできるナノ粒子の系を指す。例は、たとえばミセル、リボソーム、ナノカプセル、ナノ粒子、脂質複合体、シクロデキストリン複合体、ポリマーソーム、デンドリマー、ナノエマルジョン、ラテックスなどを含む。

【0093】

本明細書で用いられる用語「ミセル」は、たとえば水性環境における液状生物学的活性成分の混和性を改善することなどを目的として、生物学的成分を封鎖することのできる超分子自己集合を指す。

【0094】

本明細書で用いられる用語「疎水性」は、水性媒体とほぼ不混和性という意味である。

20

【0095】

本明細書で用いられる用語「親水性」は、水性媒体とほぼ混和性という意味である。

【0096】

本明細書で用いられる用語「両親媒性」は、少なくとも1つの疎水性セグメントおよび少なくとも1つの親水性セグメントを有することを意味する。

【0097】

本明細書で用いられる用語「水和」は、たとえば生体液、水、または水溶液などの水性媒体に固形製剤を部分的または完全に溶くことを指す。

【0098】

用語「粉末」は、高いバルク密度を有するほぼ乾燥した易流動性粒子材料を指す。噴霧乾燥粉末は、典型的には約0.05～1.00 g/cc、より典型的には約0.2～0.5 g/ccの範囲のバルク密度を有する。粉末は、好都合なことに、速崩壊性錠剤を含む錠剤、カプレット剤、カプセル剤、サッシェ剤、液剤、懸濁剤、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、ペッサリー剤、坐剤、浣腸剤、滴剤、エアロゾルまたは乾燥粉末吸入剤などを含むがこれに限定されない多様な非静脈内剤型への組み入れに適している。

30

【0099】

用語「ケーキ」は、粉末と比べて、典型的には約0.0001～0.05 g/ccの範囲の低いバルク密度を有する非流動性、非粒子材料を指す。本明細書に開示の方法によると、ケーキは、たとえば瞬間凍結減圧乾燥または凍結乾燥の結果として形成されうる。

40

【0100】

本明細書で用いられる用語「ほぼ乾燥した」は、乾燥プロセスにおいて少なくとも約90%、好ましくは少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%、または99.9%の溶媒が除去されていることを示す。

【0101】

表現「ナノ分散またはミセル形成を達成する条件下で」は、1つまたはそれ以上の適切な溶媒に溶解すること、および任意に、加熱、冷却、加圧、混合、振盪、攪拌、ボルテックス、配合、ホモジナイズ、超音波処理などのうちのいずれか1つまたはそれ以上を含む。

【0102】

50

本明細書で用いられる用語「剤型」は、患者に対する非経口投与に適した形態または装置において、本明細書に記載される固形製剤を、1つまたはそれ以上の添加剤とともに含む医薬組成物を指す。例は、速崩壊性錠剤を含む錠剤、カプレット剤、カプセル剤、サッシェ剤、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ゲル剤、ハイドロゲル剤、フィルム剤、ロゼンジ剤、チューインガム剤、ペースト剤、軟膏剤、スプレー剤、エアロゾル吸入剤、乾燥粉末吸入剤、坐剤、ペッサリー剤または浣腸剤などを含むが、これに限定されない。

【0103】

本明細書で用いられる用語「非静脈内」または「非静脈内投与」は、注射または点滴以外の任意の適切な投与経路を指し、具体的には、経口、舌下、鼻腔内、肺内、眼、局所、直腸、尿道および膣などの粘膜との接触を包含する投与経路を含む。投与経路は「非腸管外」であって、それゆえすべての形態の腸管外投与形態を除外しうる。

10

【0104】

用語「腸管内」は、少なくとも経口、舌下、および直腸を含む、本明細書で用いられる消化管、消化管または腸を包含する投与経路を指す。

【0105】

本明細書で用いられる用語「即時放出」は、固形製剤を約1秒から約30秒以内に放出する剤型を指す。固形製剤が、たとえば水和のように水性環境中に放出されると、固形製剤は生物学的活性成分が装填されたナノ分散またはミセルを形成することができる。

【0106】

本明細書で用いられる用語「迅速放出」は、固形製剤を約30秒から約45分以内に放出する剤型を指す。

20

【0107】

本明細書で用いられる用語「制御放出」は、たとえば時限放出、遅延放出、持続放出、pH依存性放出などの、生物学的活性成分の放出を制御することのできる数多くの剤型のうちいずれかを指す。

【0108】

本明細書で用いられる用語「持続放出」は、固形製剤を約45分から約24時間以内に放出する剤型を指す。

【0109】

本明細書で用いられる用語「治療的有効性」は、たとえば、指定の疾患または状態の症状を一時的または恒久的に緩和または消失させるか、または症状の出現を予防または遅延させる際の有効性といった、指定の疾患または状態の治療または予防における所望の治療的転帰を達成することを指す。

30

【0110】

本明細書で用いられる用語「治療」または「治療する」は、指定の疾患または状態の症状を一時的または恒久的に緩和または消失させること、もしくは症状の出現を予防または遅延させることを意味する。治療する行為は、症状を完全に消失させることを意味しないこともありうるが、治療される対象に対して軽減または改善を提供するであろう。

【0111】

本明細書で用いられる用語「疾患または状態」は疾患、障害、状態、病態または前述のいずれかの症状を指す。

40

【0112】

用語「対象」は、本明細書においては「患者」と互換的に用いられ、ヒトおよび動物を含む哺乳類を含む。

【0113】

本明細書で用いられる用語「治療的に有効な量」は、患者に投与されるとき、所望の治療的有効性を達成するのに十分な生物学的活性成分の量を指す。治療的に有効な量は、たとえば活性成分、疾患、障害、および/または疾患または障害の症状、疾患、障害、および/または疾患または障害の症状の重症度、治療すべき患者の年齢、体重、および/または健康状態、および処方する医師の判断によって異なることがある。任意の所与の例にお

50

ける適切な治療的に有効な量は、当業者または通常の実験法による判断のできる者が確認しうる。

【0114】

「用量」は、剤型の所与の単位で患者に投与される生物学的活性成分の量を指す。治療の有効性を達成するために必要な用量は、たとえば治療すべき疾患または障害、剤型および投与経路によって異なることがある。

【0115】

本明細書で用いられる用語「AUC」は、生物学的活性成分を患者に投与した後の、規定の時間内における患者の生体液中の生物学的活性成分の濃度を表す曲線下の面積である。生体液の例は血漿、血液、リンパ液および脳脊髄液を含む。AUCは、多様なクロマトグラフィ法などの既知の方法を用い、所与の時間にわたる血漿または血液などの生体液中の生物学的活性成分の濃度を測定し、さらにその後血漿濃度 - 時間曲線下面積を算出することにより決定しうる。生物学的活性成分濃度 - 時間曲線からの適切なAUC算出方法は技術上周知である。本明細書の開示に関連した、プロポフォルについてAUCは、プロポフォルを含む剤型の投与後に患者の生体液中のプロポフォルの濃度を測定することによって決定することができる。

10

【0116】

本明細書で用いられる「バイオアベイラビリティ」は、患者に生物学的活性成分を投与した後の、投与した生物学的活性成分の量に対する百分率としての、その患者の特定の身体コンパートメント（全身循環の血液など）内の生物学的活性成分の量を指す。バイオアベイラビリティ値は、絶対バイオアベイラビリティまたは相対バイオアベイラビリティのいずれに換算しても表現しうる。静脈内投与を目的として開発された製剤を、非静脈内投与を目的として開発された製剤と比較する場合に問題となるのは、身体コンパートメント中の生物学的活性成分の絶対バイオアベイラビリティである。

20

【0117】

絶対バイオアベイラビリティは、非静脈内投与後（たとえば経口、直腸内、経皮、皮下、または舌下投与後）の全身循環中の生物学的活性成分のバイオアベイラビリティを、静脈内投与された同じ生物学的活性成分のバイオアベイラビリティと比較、すなわち；非静脈内投与後の全身循環中の生物学的活性成分によって生成されたAUCの、同じ生物学的活性成分の静脈投与によって生成された対応するAUCとの比較である。比較は、異なる用量または多様な患者の体重を考慮に入れるために用量正規化しなければならない。したがって、絶対バイオアベイラビリティは、静脈内用量によって生成された曲線下面積（AUC）で割った、非静脈内用量についての用量補正AUCである。たとえば、経口投与経路（PO）で投与された生物学的活性成分についての絶対バイオアベイラビリティFを算出するための式は：

30

【数1】

$$F = \frac{[AUC]_{po} * dose_{IV}}{[AUC]_{IV} * dose_{po}}$$

40

【0118】

したがって、静脈内投与経路で与えられる生物学的活性成分は絶対バイオアベイラビリティ1（F = 1）を有するであろうし、一方他の投与経路で与えられる生物学的活性成分は、通常1未満の絶対バイオアベイラビリティを有する。百分率で表示すれば、静脈内投与経路で与えられた生物学的活性成分は、絶対バイオアベイラビリティ100%を有し、一方他の投与経路で与えられたものは100%未満の値を有するであろう。

【0119】

本明細書で用いられる用語「頂端側」は、内腔に面する有極細胞の形質膜の面を指す。

50

## 【 0 1 2 0 】

本明細書で用いられる用語「基底外側」は基底および外面を形成する有極細胞の形質膜の面を指す。間質に面し、内腔より遠い。

## 【 0 1 2 1 】

本明細書に開示される要素を導入する際、冠詞「1つの」、「1つの」、「その」および「前記」は、1つまたはそれ以上の要素があることを意味することを意図している。用語「含む」、「有する」、「含む」は制限のないことを意図し、かつ列挙された要素以外に追加的要素がありうることを意味する。

## 【 0 1 2 2 】

本明細書に用いられる、数値または範囲とともに用いられる用語「約」は $\pm 10\%$ の変動を指す。

## 【 0 1 2 3 】

これより本開示の実施形態についての詳細な引用がなされる。開示された実施形態は請求項を制限することを意図していない。反対に、請求項は代替物、変更および同等物を含むことを意図している。

## 【 0 1 2 4 】

( 固形製剤 )

本明細書に記載される、液状生物学的活性成分の固形製剤は、非静脈内剤型で投与するとき、インビボで治療的効果を有するために十分な血漿レベルを達成することができることが現在認められている。これまで、そのような固形製剤は、水に溶いて静脈内剤型で投与することに適しているとのみ考えられた(国際公開第2006/05064号を参照)。

## 【 0 1 2 5 】

したがって本開示は、院内および外来環境における使用に適した有効な非静脈内剤型を提供する。重要なことに、本開示は、たとえばプロポフォルなどの、現在静脈内でのみ投与される一部のものを含む液状生物学的活性成分を、非静脈内剤型での投与に適した固形製剤に変換する手段を提供する。さらに、本明細書に記載される固形製剤は、非静脈内剤型で投与されるとき、同成分の単独での投与と比較した液状生物学的活性成分のバイオアベイラビリティを改善しうる。

## 【 0 1 2 6 】

したがって本開示は、非静脈内剤型における使用に適した液状生物学的活性成分の固形製剤を提供する。

## 【 0 1 2 7 】

固形製剤は、少なくとも1つの安定化剤と密に会合した液状生物学的活性成分を含む。固形製剤は、水和の直後に、液状生物学的活性成分が装填されたナノ分散またはミセルを形成することができる。

## 【 0 1 2 8 】

固形製剤は、液状生物学的活性成分と少なくとも1つの安定化剤、さらに任意に1つまたはそれ以上の添加剤の混合物を、液状生物学的活性成分と安定化剤の密な混合物を形成するような形態で乾燥すること(例: 1つまたは複数の溶媒を除去すること)によって得ることができる。

## 【 0 1 2 9 】

一部の実施形態においては、固形製剤は混合物の凍結乾燥(例: 瞬間凍結減圧乾燥)によって得られる。

## 【 0 1 3 0 】

一部の実施形態においては、固形製剤は混合物を噴霧乾燥することまたは流動化ベッドにおいて混合物を乾燥すること(例: 液体ベッド乾燥)によって得られる。固形製剤を得るこの方法は、プロセスの間は混合物の成分が液状物状態にとどまり、それゆえ液状生物学的活性成分が溶媒と混合する機会に、乾燥プロセス中の活性成分の損失の可能性が提供されるので、凍結乾燥と比較してさらなる困難を有する。しかし、本明細書に開示の方法

10

20

30

40

50

によれば、活性成分はほとんど損失しないことが確認されている。

【0131】

その他の技術上周知の乾燥の形態も用いる。

【0132】

一部の実施形態においては、製剤はほぼ乾燥した粉末またはケーキの形態にある。

【0133】

粉末は、たとえば、生物学的活性成分と、少なくとも1つの安定化剤、これに適した溶媒の混合物を噴霧乾燥または液体ベッド乾燥することの結果として形成しうる。ケーキは、たとえば、生物学的活性成分と、少なくとも1つの安定化剤、これに適した溶媒の混合物を瞬間凍結減圧乾燥または凍結乾燥することの結果として形成しうる。

10

【0134】

一部の実施形態においては、粉末は噴霧乾燥された粉末である。一部の実施形態においては、粉末は液体ベッド乾燥された粉末である。一部の実施形態においては、粉末は約0.05～約1.00 g/ccの範囲のバルク密度を有する。一部の実施形態においては、粉末は約0.2～約0.5 g/ccの範囲のバルク密度を有する。好都合なことに、粉末は多様な非静脈内剤型への組み入れに適している。

【0135】

一部の実施形態においては、製剤は「ケーキ」の形態にある。一部の実施形態においては、ケーキは約0.0001～約0.05 g/ccの範囲のバルク密度を有する。

【0136】

固形製剤は、数多くの異なる非静脈内剤型、具体的にはケーキと比べてその易流動性、微粒子性、性質により散剤における使用に適している。

20

【0137】

固形製剤は、生物学的活性成分単独の（例：安定化剤の非存在下の）投与と比較して、生物学的活性成分のバイオアベイラビリティを改善することができる。たとえば、実施例に示すように、水に溶いたプロポフォルを含む固形製剤の経口投与は、報告された約5～8%の経口バイオアベイラビリティレベルと比較して、プロポフォルのバイオアベイラビリティレベルを増加させた。本明細書の実施例に示したプロポフォルの経口バイオアベイラビリティレベルは、使用した安定化剤に応じて約14%から約165%の範囲であった。14%のバイオアベイラビリティであっても、報告された数値と比較して上昇を示している。

30

【0138】

一部の実施形態においては、活性成分のバイオアベイラビリティは少なくとも約15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%またはそれ以上である。バイオアベイラビリティは、典型的には絶対バイオアベイラビリティとして測定される。

【0139】

1つの実施形態においては、液状生物学的活性成分はプロポフォルであり、かつプロポフォルのバイオアベイラビリティは、対応するプロポフォルの静脈内用量と比較して少なくとも約10%、好ましくは約15%と約165%の間、約15%と約100%の間、約15%と約80%の間、または約20%と約80%の間である。

40

【0140】

一部の実施形態においては、バイオアベイラビリティは、安定化剤の非存在下において活性成分の同じ投与経路と比較して改善または増加する。

【0141】

一部の実施形態においては、活性成分のバイオアベイラビリティは、少なくとも約1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、75倍、100倍、250倍、500倍、1000倍、1500倍、3000倍、5000倍、7500倍、10000倍、またはそれ以上増加する。本明細書に提供する実施例において

50

は、プロポフォールの経口バイオアベイラビリティは、報告された約 5 % の経口バイオアベイラビリティレベルに対し、約 3 倍から約 33 倍増加した。したがって、一部の実施形態においては、活性成分のバイオアベイラビリティは、少なくとも約 1.5 倍から約 40 倍、約 2 倍から約 35 倍、約 5 倍から約 30 倍増加する。

【0142】

所与の用途を目的とした所望の基準に合致する固形製剤は、当業者が容易に選択することができる。

【0143】

(液状生物学的活性成分)

液状生物学的活性成分は、固形製剤の形成に用いられる安定化剤と適合し、かつ適切な条件下で生物学的活性成分が装填されたナノ分散またはミセルを形成することのできる任意の液状治療成分でありうる。液状生物学的活性成分は、本明細書に開示された調製の方法と適合することが理解されるであろう。

10

【0144】

生物学的活性成分は、疎水性または両親媒性薬剤、プロドラッグ、ビタミンまたはサプリメントなどの疎水性または両親媒性分子を含む。

【0145】

一部の実施形態においては、液状生物学的活性成分はプロポフォール、キナルジン、メトキシフルラン、ニコチン、フィトナジオン、メトキシフルラン、ジノプロストロメタミンおよびメソプロストールなどの液状薬剤である。

20

【0146】

一部の実施形態においては、液状生物学的活性成分は - リノレン酸、ビタミン E、魚油、精油、またはエキスなどの液状ビタミンまたはサプリメントである。

【0147】

一部の実施形態においては、液状生物学的活性成分は治療的に有効な量で固形製剤中に存在する。治療的に有効な量は、当業者が決定することができる。

【0148】

一部の実施形態においては、治療的に有効な量は、対象に投与されるとき、疾患または状態を治療または予防することのできる量である。

【0149】

一部の実施形態においては、液状生物学的活性成分は固形製剤中に約 1 wt % と約 80 wt %、約 1 wt % と約 60 wt %、約 5 wt % と約 40 wt % の間、約 5 wt % と約 30 wt % の間、約 10 wt % と約 30 wt % の間、約 10 wt % と約 20 wt % の間、約 0.1 wt % と 5 wt % の間、約 1 wt % と約 5 wt % の量で存在する。この範囲は、当業者が評価するにつれて大きく変わることがある。

30

【0150】

一部の実施形態においては、液状生物学的活性成分はプロポフォールまたはその誘導体またはプロドラッグである。プロポフォールの多様なプロドラッグ形態が技術上周知である。当業者は、本開示に適合するそれらのプロドラッグ形態を選択することができるであろう。

40

【0151】

一部の実施形態においては、治療的に有効な量は、対象に投与されるとき、疾患または状態を治療または予防することのできるプロポフォールの量である。疾患または状態は、たとえば、頭痛（例：片頭痛および/または難治性片頭痛など）、嘔吐および/または悪心（例：化学療法または手術に関連するなど）、または疼痛（例：癌、中枢性疼痛、手術痛、神経因性疼痛など）でありうる。そのような状態の治療を目的として、プロポフォールは、好ましくは中等度の鎮静または麻酔を達成するために必要とされるものよりも低い用量で投与される。

【0152】

神経因性疼痛が帯状疱疹後神経痛、末梢ニューロパチー、三叉神経痛、腰痛、疼痛性糖

50

尿病性ニューロパチー、H I V 関連神経因性疼痛、癌関連疼痛、または線維筋痛症から選択されることを特徴とする。

【 0 1 5 3 】

一部の実施形態においては、治療的に有効なプロポフォルの量は、対象に投与される時、中等度の鎮静または麻酔を導入する量である。

【 0 1 5 4 】

プロポフォルのその他の使用も意図される。

【 0 1 5 5 】

液状生物学的活性成分は液状物として言及されているものの、当業者は、一旦乾燥固形製剤に組み入れられればもはや真の液状形態でないことを認識するであろう。

10

【 0 1 5 6 】

(ミセル)

本明細書に記載の固形製剤は、たとえば唾液、粘液または胃液といった水性体液でありうる水性液状物と接触した直後などの水和の直後にミセルまたはナノ分散を形成する特性を有する。ミセルは水和直後に迅速かつ自然に形成することが確認されており、また選択した安定化剤に応じて、たとえば pH 1 から 12 などの幅広い pH レベルの範囲にわたって形成するであろう。

【 0 1 5 7 】

ミセルまたはナノ分散は、安定性への影響をほとんど伴わずに、プロポフォルまたは他の液状生物学的活性成分の高い装填レベルを達成することを可能とする。一部の実施形態においては、薬剤装填レベル (D L L) は最高約 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、50 %、60 %、70 %、80 % またはそれ以上である。一部の実施形態においては、D L L は約 1 % から約 80 %、約 10 % から約 80 %、または約 20 % から約 60 % である。

20

【 0 1 5 8 】

ミセル形成は 2 つの力の結果として起こる。1 つは分子の会合に至る引力であり、一方もう 1 つはミセルの明確な肉眼的段階への無制限な成長を妨げる斥力である。両親媒性コポリマーは、親水性または疎水性ポリマーのいずれかに対して選択的である溶媒中に配置されると自己会合する。両親媒性コポリマーのミセル形成プロセスは、低分子量界面活性剤についてのそれと類似している。非常に低い濃度においては、ポリマーは単鎖としてのみ存在する。濃度が上昇して臨界会合濃度 (「C A C」) と呼ばれる臨界値に達すると、ポリマー鎖は会合を開始し、コポリマーの疎水性部分の中でポリマーが希釈される水性媒体との接触を避けるような状態で、ミセルを形成する。

30

【 0 1 5 9 】

通常、両親媒性コポリマーは低分子量界面活性剤のそれよりもさらに低い C A C を示す。たとえば、P E O P B L A および P N I P A - P S t の C A C は 5 ~ 20 mg / L の間である。しかし、一部の両親媒性コポリマーはさらにより高い C A C を示し、ポロキサマーの場合のように最高で 100 mg / L から 100,000 mg / L に達する。高い C A C を有する両親媒性コポリマーは、水性環境中で不安定でありかつ希釈時に容易に解離するので、薬物標的化デバイスとして適切となりえない。好ましいポリマーは、たとえば約 1000 mg / L などの比較的低い C A C を有するものである。

40

【 0 1 6 0 】

両親媒性コポリマーのミセル形成は、疎水鎖が親水性ポリマーと不規則に結合しているか、または親水鎖の一方の末端に移植されているかによって、2 つの異なる種類のミセルをもたらすことができる。不規則に修飾されたポリマーに由来するミセルは、末端修飾ポリマーよりも全般的に小さい。ミセルのサイズは、主として疎水鎖をコアに隔離する疎水力、およびそのサイズを制限する、鎖の間で排除される体積の反発によって決定される。不規則および末端修飾コポリマーにおけるこれら 2 つの力のバランスの違いは、そのサイズの違いを説明しうる。

【 0 1 6 1 】

50



光散乱は、ミセルの分子量およびミセルの凝集数の測定に幅広く用いられる。

【0162】

CACを測定する好ましい方法は、その中でピレンが広範に用いられる蛍光プローブの使用を包含する。ピレンは、高度に疎水性かつ周囲環境の極性に対して鋭敏な縮合芳香族炭化水素である。CAC未満では、ピレンは極性の高い媒体である水に可溶化する。ミセルが形成されると、ピレンはミセルのコアが提供する疎水性ドメインに選択的に分配されるので、非極性環境を経験する。結果として、蛍光強度の上昇、発光スペクトルの振動微細構造の変化、および励起スペクトルにおける(0, 0)バンドの赤色シフトといった数多くの変化が観察される。この見かけ上のCACは、濃度に対するピレンの蛍光のプロット、発光スペクトルからの比率11/13、または励起スペクトルからの比率1338/1333より得ることができる。勾配の大きな変化は、ミセル形成の開始を示す。蛍光プローブの異方性の変化も、ミセル形成の開始25と関連している。たとえば、JonesおよびLeroux Eur. J. Pharm. Biopharm. 1 (1999) 48, 101-111を参照されたい。

10

【0163】

一部の実施形態においては、「ナノ分散」は固形製剤の水和直後に形成される。一部の実施形態においては、ナノ分散はミセル、リポソーム、ナノカプセル、ナノ粒子、脂質複合体、シクロデキストリン複合体、ポリマーソーム、デンドリマー、ナノエマルジョン、ラテックスなどを含むか、またはこれより構成される。

【0164】

本明細書に記載するようなポリマーミセルは、典型的には約500nm未満のその小さなサイズによって特徴付けられる。一部の実施形態においては、形成されるミセルは約5nmから500nm、10nmから500nm、10nmから400nm、20nmから300nm、または20nmから200nmの間で形成される。

20

【0165】

ミセルのサイズは、コポリマーの分子量、親水鎖と疎水鎖の相対的な割合および凝集数などのいくつかの因子に依存する。ミセルの直径およびサイズの多分散性は動的光散乱(DLS)または当業者に周知である他の方法によって直接得ることができる。

【0166】

1つあるいはそれ以上の生物学的活性成分のミセルへの装填は、当業者に周知である技法に従って実現することができる。

30

【0167】

(安定化剤)

安定化剤は、適切な条件下で液状生物学的活性成分を装填されたナノ分散またはミセルを形成することができる任意の材料または担体でありうる。

【0168】

一部の実施形態においては、安定化剤は少なくとも1つの両親媒性コポリマーまたは少なくとも1つの界面活性剤を含む。

【0169】

一部の実施形態においては、安定化剤は少なくとも1つの両親媒性コポリマーを含む。両親媒性コポリマーは線形、分岐または星形ポリマーでありうる。

40

【0170】

適切なポリマーは、以下本明細書に、およびたとえば国際公開第2006/056064号、国際公開第02/100439号、国際公開第03/077882号、米国特許第6,939,564号明細書、国際公開第02/00194号、国際公開第01/87227号、米国特許第6,939,564号明細書、国際公開第02/100529号、国際公開第03/078489号、国際公開第2005/054319号、国際公開第2007/073596、および国際公開第2008/035229号などに記載されている。

【0171】

両親媒性コポリマーは、少なくとも1つの親水性セグメントおよび少なくとも1つの疎

50

水性セグメントを有する。

【0172】

一部の実施形態においては、親水性セグメントはポリ(エチレンオキシド)、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ(N-2-ヒドロキシプロピルメタクリルアミド)、ポリ(2-エチル-2-オキサゾリン)、ポリ(グリシドール)、ポリ(メタクリル酸2-ヒドロキシエチル)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリメタクリル酸誘導体、ポリ(ビニルピリジニウム)、ポリ(メタクリル酸(アンモニウムアルキル))、ポリ(メタクリル酸(アミノアルキル))およびその組み合わせおよび誘導体から選択され；かつ疎水性セグメントはポリ(エステル)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(アミド)、ポリ(エステルアミド)ポリ(酸無水物)、ポリ(プロピレンオキシド)、ポリ(テトラヒドロフラン)、ポリスチレン、ポリメタクリル酸エステル、ポリアクリル酸エステル、ポリメタクリル酸、ポリアクリル酸およびその組み合わせおよび誘導体を含む群から選択される。

10

【0173】

疎水性セグメントは、ポリ(-カプロラクトン)、ポリ(ラクチド)、ポリ(グリコリド)、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)、ポリ(ヒドロキシル-アルカン酸エステル)、ポリ(-マレイン酸)、およびその組み合わせおよび誘導体から選択されるポリ(エステル)を含みうる。

【0174】

一部の実施形態においては、両親媒性コポリマーはPVP-PDLLAまたはPEG-PMAを含む。一部の実施形態においては、両親媒性コポリマーはPVP-PDLLAからなる。その他の両親媒性コポリマーまたはその組み合わせを用いることも可能である。

20

【0175】

一部の実施形態においては、コポリマーはジブロックまたはトリブロックコポリマーである。

【0176】

一部の実施形態においては、両親媒性コポリマーはPEG-PMAコポリマーである。

【0177】

一部の実施形態においては、PEG-PMAコポリマーはEG-MAA-BMAブロックコポリマーである。適切なEG-MAA-BMAブロックコポリマーは、たとえば、以下の組成を有する：EG<sub>(20-500)</sub>-MAA<sub>(5-500)</sub>-BMA<sub>(5-500)</sub>。一部の実施形態においては、EG-MAA-BMAコポリマーは以下の組成を有する：EG<sub>(35-50)</sub>-MAA<sub>(50-70)</sub>-BMA<sub>(20-40)</sub>。

30

【0178】

一部の実施形態においては、EG-MAA-BMAコポリマーは以下の構造のうち1つを有する：EG<sub>(45)</sub>-MAA<sub>(63)</sub>-BMA<sub>(28)</sub>；EG<sub>(45)</sub>-MAA<sub>(64)</sub>-BMA<sub>(34)</sub>；またはEG<sub>(45)</sub>-MAA<sub>(54)</sub>-BMA<sub>(26)</sub>。

【0179】

一部の実施形態においては、コポリマーは(PEG<sub>45</sub>-b-P(MAA<sub>50</sub>-co-nBMA<sub>25</sub>))、PEG-b-P(DMAEMA<sub>70</sub>-co-EMA<sub>30</sub>)；またはPEG-b-P(EA<sub>50</sub>-co-MAA<sub>50</sub>)である。

40

【0180】

一部の実施形態においては、両親媒性コポリマーはPVP-PDLLAコポリマーである。

【0181】

1つの実施形態においては、コポリマーは以下の特性を有するPVP-PDLLAコポリマーである：%PDLLA：34.4%(TGAによる)；M<sub>w</sub>=4961；M<sub>n</sub>=4177；PI=1.2(P1)。

【0182】

1つの実施形態においては、コポリマーは以下の特性を有するPEG-PMAコポリマーである：PEG-MAA-nBMA：45-54-26；M<sub>w</sub>=13600(SLSに

50

よる) ;  $M_n = 10709$  (NMRによる) ;  $PI = 1.28$  (P3)。

【0183】

安定化剤は、ラウリル硫酸、塩化ヘキサデシルピリジニウム、ポリソルベート、ソルビタン、ポリ(オキシエチレン)アルキルエーテル、ポリ(オキシエチレン)アルキルエステルおよびその組み合わせといった界面活性剤でもありうる。

【0184】

安定化剤は、さらに標的化部分を含みうる。標的化部分とのコンジュゲートを目的として官能基をその表面に提示するミセルは、たとえばScholz, C.他、Macromolecules (1995) 28, 7295-7297)などにすべて報告されている。

【0185】

一部の実施形態においては、コポリマーのCACは約0.1 mg/Lから約1000 mg/L、約0.1 mg/Lから約100 mg/L、約0.1 mg/Lから約50 mg/L、約0.1から約25 mg/L、約0.1から約10 mg/L、または約0.1から約5 mg/Lの範囲にある。具体的な好ましいポリマーは、たとえば約100 mg/L未満、約50 mg/L未満、約25 mg/L未満、約10 mg/L未満、または約5 mg/L未満などの低いCACを有する。CACは、たとえばパリアン蛍光光度計上でのピレン蛍光の励起シフトに対するポリマー濃度の影響を測定することなどによって測定しうる。

【0186】

理論に縛られることなく、本明細書に記載の製剤は、哺乳類に投与されるとき、たとえば治療的効果を達成するなどの、医学的使用の目的にとって十分なバイオアベイラビリティをもたらす装填ミセルまたはナノ分散を生成することができると考えられる。

【0187】

(剤型)

固形製剤は、たとえば経口、舌下、鼻腔内、肺内、直腸、尿道、膺、眼、耳または局所投与用剤型などの、非静脈内投与に適した剤型に製剤化することができる。そのような剤型は、全般的に院内または外来環境のいずれかにおける使用に適している。

【0188】

一部の実施形態においては、剤型は腸内投与用である。

【0189】

一部の実施形態においては、剤型は経口投与用である。

【0190】

一部の実施形態においては、剤型は舌下投与用である。

【0191】

一部の実施形態においては、剤型は丸剤、錠剤、カプレット剤、カプセル剤、サッシェ製剤、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ゲル剤、フィルム剤、ロゼンジ剤、チューインガム剤、ペースト剤、滴剤、軟膏剤、スプレー剤、エアロゾル吸入剤、乾燥粉末吸入剤、坐剤、ペッサリー剤または浣腸剤などからなる群から選択される。

【0192】

1つの実施形態においては、剤型は速崩壊性錠剤である。速崩壊性錠剤とは、剤型からの固形製剤の迅速な放出を促進する崩壊剤または崩壊マトリクスを含むものである。一部の実施形態においては、崩壊マトリクスはデンプンまたはハイドロゲルによって提供される。一部の実施形態においては、デンプンはコントラミド(登録商標)(ラボファーム(Labopharm)社、カナダ、ケベック)などの架橋ハイアミロースデンプンである。

【0193】

一部の実施形態においては、固形製剤は剤型中に約1 wt%から約99 wt%、約5 wt%から約85 wt%、約5 wt%から約60 wt%、5 wt%から約40 wt%、約5 wt%から約30 wt%、約10 wt%から約30 wt%、約10 wt%から約20 wt%、約0.1%から5%、約1 wt%から約5 wt%、約20 wt%から約60 wt%の量で存在する。この範囲は、当業者が評価するにつれて大きく変わることがある。

【0194】

一部の実施形態においては、生物学的活性成分は剤型中に約 0.01 wt % から約 80 wt %、0.01 wt % から約 50 wt %、約 1 wt % から約 20 %、約 1 wt % から約 15 wt %、約 2 wt % から約 10 wt % の間、1 wt % から約 5 wt % の間、約 5 wt % から約 10 wt % の間、または約 10 wt % から約 20 wt % の間の量で存在する。当業者が評価するように、この範囲は大きな程度で変わることがある。

#### 【0195】

(添加剤)

剤型は、カプセルまたはサッシェなどの適切な担体内の固形製剤から構成されうる。剤型は、任意に固形製剤および 1 つまたはそれ以上の添加剤を含みうる。添加剤は好ましくは医薬品等級であり、かつ、たとえば担体、バルク形成剤、不凍剤、凍結乾燥保護剤、結合剤、香味料、矯味剤、着色料、着臭剤、緩衝剤、保存料、希釈剤、分散剤、界面活性剤、崩壊剤、または追加的なスタビライザーなどを含みうる。

10

#### 【0196】

一部の実施形態においては、錠剤は剤型からの生物学的活性成分の迅速な放出を促進する崩壊剤または崩壊マトリクスを含む速崩壊性錠剤 (RDT) である。一部の実施形態においては、崩壊マトリクスはデンプンまたはハイドロゲルである。一部の実施形態においては、デンプンは架橋ハイアミロースデンプンである。一部の実施形態においては、添加剤は架橋ハイアミロースデンプンなどの架橋デンプンである。一部の実施形態においては、架橋ハイアミロースデンプンはコントラミド (登録商標) (ラボファーム (Labopharm))、カナダ、ケベック) である。一部の実施形態においては、RDT はさらにマンニトール、トレハロース、マルトデキストランなどの糖を含む。

20

#### 【0197】

他の適切な添加剤はポリ (ビニルピロリドン)、ポリ (エチレングリコール)、糖 (乳糖、トレハロース)、多価アルコール (マンニトール)、糖質およびアミノ酸を含むが、これに限定されない。

#### 【0198】

香味料は、たとえば人工甘味料などの甘味料を含みうる。人工甘味料は、たとえばアスパルテムまたはスクラロースでありうる。

#### 【0199】

バルク形成剤は、たとえば、コリドン (登録商標) 12PF または 17PF (BASF) といった市販のポリ (ビニルピロリドン) などでありうる。

30

#### 【0200】

錠剤の場合、一般的に用いられる担体は乳糖、クエン酸ナトリウム、およびリン酸塩を含む。デンプンなどの多様な崩壊剤、およびステアリン酸マグネシウムおよびタルクなどの滑沢剤も錠剤において一般的に用いられる。

#### 【0201】

カプセル形態での経口投与にとって有用な希釈剤は、乳糖および高分子量ポリエチレングリコールである。所望の場合、一定の甘味料および / または香味料を添加する。

#### 【0202】

眼投与を目的として、軟膏または点眼液を、アプリケーションまたは点眼瓶などの技術上周知である送達システムによって送達しうる。そのような組成物は、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポリビニルアルコールなどの粘液模倣物質 (mucomimetics)、ソルビン酸、EDTA または塩化ベンジルクロミウムなどの保存料、および通常の量の希釈剤および / または担体を含むことができる。それらは緩衝剤および抗酸化剤も含みうる。

40

#### 【0203】

肺内投与を目的として、希釈剤および / または担体はエアロゾルまたは乾燥粉末吸入剤の形成を可能とするのに適しているとして選択されるであろう。

#### 【0204】

坐薬剤型は、膣、尿道および直腸投与にとって有用である。そのような坐剤は、一般に

50

室温で固形であるが体温で誘拐する物質の混合物より構成されるであろう。そのような担体を作成するために一般的に用いられる物質は、カカオ脂、グリセロゼラチン、硬化植物油、多様な分子量のポリエチレングリコールの混合物、およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルである。坐薬剤型のさらなる議論については、レミントン（Remington）の『薬剤学』第16版、マック出版（Mack Publishing）（ペンシルバニア州イーストン：1980年）、1530～1533ページを参照されたい。

【0205】

ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤およびペースト剤は、腔、尿道、および直腸および局所投与を目的として用いることができる。

【0206】

一部の実施形態においては、剤型は、舌下崩壊錠剤または鼻腔または肺内吸入剤などの、生物学的活性成分の脳への送達を促進するものである。

【0207】

剤型は即時放出剤型、迅速放出剤型または制御放出剤型でありうる。一部の実施形態においては、剤型は制御放出剤型であり、かつ制御放出は、たとえば剤型が液状生物学的活性成分を約45分から約24時間にわたって放出することを特徴とするなどの持続放出である。一部の実施形態においては、剤型は液状生物学的活性成分を少なくとも約4時間、少なくとも約8時間時間、少なくとも約12時間、少なくとも約16時間、少なくとも約20時間、または少なくとも約24時間に渡って放出する。

【0208】

剤型は即時放出、迅速放出、または制御放出特性を有しうる。迅速放出型経口剤型は、摂取後約30分以内に剤型よりプロポフォルを放出する。一定の実施形態においては、本開示によって提供される経口剤型は制御放出剤型でありうる。制御送達技術は、消化管の1つまたは複数の特定領域における薬剤の吸収を改善しうる。制御薬剤送達システムは、システムが薬剤を特定の速度で送達し続けるかぎり、薬剤レベルが治療的に有効な血中濃度範囲内に一定の時間維持されるような状態で薬剤を送達するよう設計されうる。制御薬剤送達は、迅速放出剤型で認められる変動と比べて、ほぼ一定した薬剤の血中レベルを生成しうる。一部の疾患については、治療クールを通じて制御される血中または組織中のプロポフォル濃度を維持することが望ましい。迅速放出剤型は、血中レベルを所望の反応を惹起するために必要とされるレベルを上回って増加させ、これは副作用を引き起こすかまたは悪化させうる。制御薬剤送達は、最適な治療をもたらし、投与頻度を減少し、かつ副作用の発生、頻度、および/または重症度を減少しうる。制御放出剤型の例は、溶解制御システム、拡散制御システム、イオン交換樹脂、浸透圧制御システム、腐食マトリクスシステム、pH非依存製剤、胃内滞留システムなどを含む。

【0209】

制御放出経口剤型は、たとえば酸保護、嚥下の促進、香味、識別などを提供する外部コーティングをさらに含むうる。

【0210】

多様な制御放出型製剤が、たとえば国際公開第2004/038428号、国際公開2010/028489号、国際公開02/02084号、国際公開94/02121号、国際公開98/35992号、国際公開9/43305号などに記載されている。ほぼ同じ活性成分の放出プロフィールを維持しながら二分することのできる制御放出錠剤は、たとえば国際公開第2007/048219などに記載されている。誤用防止製剤は、たとえば国際公開第2009/076764号および国際公開第2010/069050に記載されている。

【0211】

使用する具体的な剤型にかかわらず、プロポフォルは、患者の血液において長時間の治療的プロポフォル濃度を提供するために十分な時間にわたり、投与された剤型より放出されうる。投与後、プロポフォルを含む剤型は、患者に剤型を投与した後少なくとも約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、少なくとも約16時間、および

10

20

30

40

50

一定の実施形態においては、少なくとも約 20 時間の連続した時間、患者の血液において治療的に有効な濃度のプロポフォルを提供しうる。その間プロポフォルの治療的に有効な血中濃度が維持される連続した時間は、経口投与の直後、または時間的間隔において開始しうる。

【0212】

鼻腔内または肺内吸入または吹送による投与を目的として、製剤を水性または部分的水性液剤に製剤化することもあり、これはその後エアロゾルの形態で利用することができる。乾燥粉末吸入剤も用いうる。

【0213】

(方法)

1つの態様においては、本明細書に定義される固形生成物を調製するための方法であって、ミセルまたはナノ分散形成を達成するための条件下で、少なくとも1つの安定化剤および少なくとも1つの溶媒の溶液を含む第1の混合物を形成すること、前記ミセルまたはナノ分散にそれを装填するための態様で少なくとも1つの液状生物学的活性成分を前記第1の混合物に添加しかつ第2の混合物を形成すること、前記第2の混合物を処理してそれより前記溶媒を除去し、同時に前記安定化剤と密に会合した前記液状生物学的活性成分を含有するほぼ固形の生成物を形成することを含み、前記固形の生成物が水和の直後に前記の少なくとも1つの生物学的活性成分を装填されたナノ分散またはミセルを形成することができる方法が提供される。

10

【0214】

他の態様においては、液状生物学的活性成分の非静脈内投与を目的とした剤型の調製を目的とした方法であって：ミセルまたはナノ分散形成を達成する条件下で、少なくとも1つの溶媒内にある少なくとも1つの安定化剤の第1の混合物を提供すること、前記第1の混合物と少なくとも1つの液状生物学的活性成分を混合して前記ミセルまたはナノ分散に前記液状生物学的活性成分を装填することにより第2の混合物を提供すること、前記第2の混合物より溶媒を除去して固形製剤を形成すること；および任意に、非静脈内剤型の調製に適した1つまたはそれ以上の添加剤を加えることを含む方法が提供される。

20

【0215】

一部の実施形態においては、溶媒は乾燥によって除去される。一部の実施形態においては、乾燥は噴霧乾燥または液体ベッドにおける乾燥を包含する。一部の実施形態においては、乾燥凍結乾燥である。

30

【0216】

一部の実施形態においては、生物学的活性成分は、安定化剤と混合する前に、たとえば適切な液状物状態を達成するために加熱または冷却することなどによって前処理しうる。

【0217】

本発明による固形製剤は、たとえば、その全文を本明細書に参照文献として援用する2005年11月25日出願の米国同時特許出願第11/286,301号明細書、および米国特許第6,939,564号明細書に開示された手順のうちいずれかによって調製することができる。

【0218】

方法は、第1の溶液を提供するための条件下で水、または水溶液、または非水性溶液、またはその組み合わせから選択される溶媒を少なくとも1つの安定化剤と混合し、これに、プロポフォルなどの少なくとも1つの液状生物学的活性成分を添加して第2の溶液を得ることによって得られる、当業者に周知である瞬間凍結減圧乾燥、噴霧乾燥、液体ベッド乾燥などの処理に依拠する。後者は、そこで液状生物学的活性成分が密に会合し、それより1つまたは複数の溶媒がほぼすべて除去されている、固形生成物を得る条件下で、瞬間凍結減圧乾燥されるか、噴霧乾燥されるか、液体ベッドにおける溶媒の除去に付されるなどする。好ましくは、処理中は溶媒除去プロセスによって薬剤の損失がほとんどもたらされない。任意に、処理中の任意の段階で1つまたはそれ以上の添加剤を添加しうる。

40

【0219】

50

液状物状態にあるとき、混合物は乾燥して粉末、ケーキなどを形成することを包含する上記の処理の前に濾過滅菌段階に付されることも可能である。上記の処理でもたらされる固形生成物は、保存し、容易に輸送し、かつ経口、舌下、鼻腔内、肺内、直腸、尿道、膣、眼、耳または局所投与用剤型などの、非静脈内投与用の剤型に組み入れることができる材料である。任意に、固形製剤を、非静脈内投与を目的として、液剤、懸濁剤、シロップ、エリキシル剤、または滴剤といった液状剤型に分散しうる。

#### 【0220】

当該プロセスは、不溶性液状薬剤と安定化剤の密な会合を含有する液状物から固形製剤を形成するための単純で洗練された手順を例示する。溶媒と不溶性液状薬剤、安定化剤の密な会合を含む液状物は、プロセス中にほとんどすべての薬剤が保持されるよう、それにより不溶性液状薬剤が安定化剤と密な会合を維持するプロセスによって乾燥されうる。生成物は、上述のほぼ乾燥した固形物である。乾燥固形物は、水和直後に、液状生物学的活性成分が装填されたナノ分散またはミセルを自然に形成する。

10

#### 【0221】

適切な溶媒またはその混合物は、液状生物学的成分の変性または分解を伴わずに適切な量の安定化剤を可溶化する能力を有するであろう。適切な溶媒（または複数の溶媒の混合物）は、たとえば瞬間凍結減圧乾燥、噴霧乾燥、液体ベッドなどの乾燥プロセス中に除去することのできるものである。本明細書に開示されたプロセスにしたがって数多くの溶媒が機能することができるが、そのような溶媒の非限定的な例示的な例は、単独または組み合わせにおいて有用であり、かつさらにたとえば水などと混合して二元混合物を形成しうる、水、pHを調節しうる水溶液、デキストロース水溶液、食塩水、DMSO、DMF、ジオキサン、ピリジン、ピリミジン、およびピペリジン、メタノール、エタノール、n-ブタノール、およびt-ブタノールなどのアルコール、およびアセトンを含む。他の溶媒は、薬剤の溶解を促進するために少量を添加しうる。

20

#### 【0222】

一部の実施形態によると、たとえば適切なポリマー、コポリマーまたは界面活性剤などの所定の量の安定化剤、および任意に、たとえば緩衝剤、不凍剤、凍結乾燥保護剤、バルク形成剤などの添加剤、および/または追加的な安定化剤を、たとえば水、水溶液、少なくとも1つの非水性有機溶媒、または水または水溶液と前記の少なくとも1つの非水性有機溶媒の組み合わせなどの溶媒に溶解して、ミセル溶液の形態にある第1の混合物を形成する。適切な混合は、第1の混合物におけるミセルまたはナノ分散形成を支援できることが認識されている。

30

#### 【0223】

一旦第1の混合物が良好に形成されたならば、当業者に認識されるように他の任意の液状生物学的活性成分を用いるものの、ここではプロポフォルを当業者に周知の条件下で第1の混合物に添加し、これにより薬剤ミセル清澄溶液の形態にある第2の混合物においてミセルまたはナノ分散に液状薬物が装填されるであろう。

#### 【0224】

上記の混合段階のいずれかまたは両者において、当業者に周知の目的のために適切な「添加剤」を添加することも可能である。非限定的な添加剤の例は緩衝剤、不凍剤、凍結乾燥保護剤、およびバルク形成剤を含むが、これに限定されない。その他の適切な添加剤は、溶媒または溶媒混合物に可溶性のポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（エチレングリコール）、糖（乳糖、トレハロース）、多価アルコール（マンニトール）、糖質およびアミノ酸を含むが、これに限定されない。本明細書に広範に列挙される用語「溶媒」は、水単独、少なくとも1つの非水性有機溶媒を伴う水、または水と前記の少なくとも1つの非水性有機溶媒の組み合わせを意味すると理解される。

40

#### 【0225】

1つの例示的な実施形態においては、追加的な溶解促進手段、ここでは攪拌は、固形生成物を形成するための処理の前の生物学的活性成分、安定化剤および溶媒を含む液状物の形成において補助するために用いうる。前記溶解促進手段の例示的であるが非限定的な例

50

は、たとえば混合物が必要に応じて攪拌、ボルテックス、または超音波処理されうること  
を特徴とするプロセスを含みうる。一部のポリマーについては、溶液は溶解を加速するた  
めに加熱を必要とすることもある。

【0226】

溶液は、任意にたとえば0.2 μmフィルターなどの滅菌フィルターで濾過しうる。続  
いて、溶液を凍結乾燥して無菌乾燥ケーキまたは粉末などを形成する。

【0227】

固形製剤を始めに形成し、その後、非静脈内投与に適した剤型に組み入れてもよい。代  
替的に、固形剤型の成分を非静脈内剤型を作成する際に必要とされる追加的添加剤と組み  
合わせ、さらに生成した混合物を乾燥して固形製剤を含む剤型を形成してもよい。

10

【0228】

(治療方法)

他の態様においては、本開示は、それを必要とする対象、典型的にはヒトまたは動物か  
ら選択される哺乳類に対し、本明細書に記載される非静脈内剤型の治療的に有効な量を投  
与することを含む、疾患または状態を治療する方法が提供される。

【0229】

剤型は、当業者が決定しうるように任意の適切な非静脈内経路によって投与しうる。一  
部の実施形態においては、投与経路は経口、舌下、鼻腔内、肺内、直腸、尿道、膣、眼、  
耳または局所投与に適している。一部の実施形態においては、剤型は腸内投与用である。

20

【0230】

一部の実施形態においては、投与経路は経口投与である。

【0231】

一部の実施形態においては、投与経路は舌下投与である。

【0232】

一部の実施形態においては、治療すべき疾患または状態は、頭痛、悪心、嘔吐または疼  
痛などの中枢神経の疾患または状態である。

【0233】

一部の実施形態においては、頭痛は難治性片頭痛などの片頭痛である。一部の実施形態  
においては、悪心または嘔吐は癌化学療法または手術に起因する。一部の実施形態におい  
ては、疼痛は癌性疼痛、中枢性疼痛、神経因性疼痛または手術疼痛である。一部の実施形  
態においては、神経因性疼痛は帯状疱疹後神経痛、末梢ニューロパチー、三叉神経痛、腰  
痛、疼痛性糖尿病性ニューロパチー、HIV関連神経因性疼痛、癌関連疼痛、および線維  
筋痛症である。

30

【0234】

一部の実施形態においては、それを必要とする対象に対し、プロポフォールを活性成分  
として含む本明細書に記載される剤型の治療的に有効な量を投与することを含む、頭痛、  
悪心、嘔吐または疼痛を治療または予防する方法が提供される。必要とする対象とは、頭  
痛、悪心、嘔吐または疼痛のうち1つまたはそれ以上を患うか、これに罹りやすいか、ま  
たはこれを患うことが予想される対象である。

【0235】

一部の実施形態においては、難治性片頭痛を治療または予防する方法が提供される。

40

【0236】

他の態様においては、それを必要とする対象に対し、固形製剤、および、任意に1つま  
たはそれ以上の添加剤を含む非静脈内剤型の治療的に有効な量を投与することを含む頭痛  
、悪心、嘔吐または疼痛を治療または予防する方法であって、固形製剤がプロポフォール  
と少なくとも1つの両親媒性コポリマーの密な混合物を含み、水和直後にプロポフォール  
を装填したミセルが形成されることを特徴とする方法が提供される。

【0237】

剤型は、重大な毒性または副作用を伴わずに治療の有効性を達成するために適した量で  
投与しうる。一部の実施形態においては、剤型は、剤型によって治療される対象の血液ま

50



たは血漿における生物学的活性成分の治療的に有効な量を達成するために十分な量で投与される。

【0238】

投与必要量は、具体的な製剤および用いる剤型、投与経路、呈している症状の重症度および治療される個別の患者によって異なる。治療は、一般に化合物の至適用量を下回る小用量で開始される。その後、環境下の至適効果に達するまで用量を増量する。直腸、尿道、腔、眼または局所投与のための正確な用量は、投与する医師が治療する個々の患者についての経験に基づいて決定するであろう。一般に、活性成分は最も望ましくは有害または有毒な副作用を引き起こすことなく全般的に有効な結果をもたらす濃度で投与し、かつ単一単位用量として投与することができ、あるいは所望の場合は、用量を1日の適切な回数での簡便なサブユニットに分割してもよい。

10

【0239】

さらに、適切な用量範囲の特定を補助するために、インビトロまたはインビボ分析を任意に用いる。たとえば、用量は動物モデルにおいて製剤化して有益な循環組成物濃度範囲を達成しうる。初回用量は、たとえば動物モデルなどのインビボデータより技術上周知の技法を用いて推定しうる。そのような情報は、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定するために用いうる。当業者は、動物データに基づいてヒトに対する投与を至適化しうる。

【0240】

投与する活性成分の量は、他の因子の中でもとりわけ治療される患者、患者の体重、患者の健康、治療する疾患、苦痛の重症度、投与経路、化合物の効力、および処方する医師の判断に依存することがある。

20

【0241】

本明細書に開示された特定の疾患、障害、または状態の治療において有効となる活性成分の量は、疾患、障害、または状態の性質に依存するであろうし、また技術上周知である標準的な臨床的技法によって決定することができる。

【0242】

用量は単一の剤型または複数の剤型で投与しうる。複数の剤型が用いられる場合、複数の剤型のそれぞれに含有される活性成分の量は同じであることも、または異なることもありうる。

30

【0243】

一定の実施形態においては、投与する用量は毒性用量未満である。本明細書に記載する組成物の毒性は、たとえばLD<sub>50</sub>（母集団の50%に対して致死的な用量）またはLD<sub>100</sub>（母集団の100%に対して致死的な用量）を判定することなどの、細胞培養または実験動物における標準的な薬剤学的手順によって判定しうる。毒性と治療的効果の間の用量比が治療係数である。一部の実施形態においては、医薬組成物は高い治療係数を示しうる。これらの細胞培養分析および動物試験から得られたデータは、ヒトにおける使用対して毒性でない用量範囲を製剤化する際に用いうる。

【0244】

プロポフォルについては、バイオアベイラビリティの高い成分の用量は、治療的に有効、鎮静用量未満、かつほとんど毒性を示さない、たとえば血液、血漿、または中枢神経系などにおける循環濃度の範囲内でありえる。用量は、用いる剤型に応じてこの範囲内で変動しうる。

40

【0245】

治療中、用量および投与スケジュールは、疾患を治療するために治療的に有効なプロポフォルの量の十分または定常状態全身循環を提供しうる。一定の実施形態においては、漸増用量を投与しうる。

【0246】

活性成分は、意図するまたは所望の治療的効果を得るために必要である限り間隔をおいて投与しうる。

50

## 【0247】

(使用)

本明細書に記載の固形製剤および剤型は、数多くの異なる治療的用途において用いられる。したがって、本開示の他の態様は、本明細書に記載の固形製剤および剤型の使用を含む。

## 【0248】

1つの実施形態においては、本明細書に記載される非静脈内剤型の医薬品の製造における使用が提供される。1つの実施形態においては、医薬品の製造における使用を目的とした本明細書に記載される非静脈内剤型が提供される。

## 【0249】

1つの実施形態においては、疾患または状態を治療または予防することを目的とした、非静脈内剤型の製造における本明細書に記載される固形製剤の使用が提供される。1つの実施形態においては、疾患または状態を治療または予防することを目的とした非静脈内剤型の製造における使用を目的とした本明細書に記載される固形製剤が提供される。

## 【0250】

一部の実施形態においては、生物学的活性成分はプロポフォルである。したがって、1つの実施形態においては、中枢神経系の疾患または状態の治療または予防を目的とした非静脈内剤型の製造における、プロポフォルと少なくとも1つの安定化剤の密な混合物を含む固形製剤の使用が提供される。他の態様においては、中枢神経系の疾患または状態の治療または予防を目的とした、本明細書に記載される剤型の使用が提供される。一部の

## 【0251】

他の態様においては、頭痛、悪心、嘔吐または疼痛の治療または予防を目的とした非静脈内剤型の製造における使用を目的とした、プロポフォルと少なくとも1つの安定化剤の密な混合物を含む固形製剤が提供される。

## 【0252】

一部の実施形態においては、剤型はそれを必要とする対象において麻酔または鎮静を導入することを目的としている。一部の実施形態においては、剤型は、それを必要とする対象において麻酔または鎮静を導入することを目的とした医薬品の製造における使用を目的としている。

## 【0253】

他の態様においては、中枢神経系の疾患または状態の治療または予防を目的とした非静脈内剤型の製造における、プロポフォルと少なくとも1つの両親媒性コポリマーの密な混合物を含む固形製剤の使用が提供される。

## 【0254】

他の態様においては、頭痛、悪心、嘔吐または疼痛の治療または予防を目的とした非静脈内剤型の製造における使用を目的とした、プロポフォルと少なくとも1つの安定化剤の密な混合物を含む固形製剤が提供される。

## 【0255】

(キットおよび市販パッケージ)

本開示の他の態様においては、本明細書に記載される非静脈内剤型を、疾患または状態の治療または予防における使用のための1つまたはそれ以上の指示とともに含む市販パッケージおよびキットが提供される。

## 【0256】

剤型、および任意にキットまたは市販パッケージの他の構成要素は適切な容器に包装してもよく、かつ、医薬品または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する政府機関によって指示された書式での通知であって、当該通知が機関によるヒトまたは動物への投与を目的とした製造、使用または販売の承認を反映する通知が、そのような容器に付属してもよい。

## 【0257】

キットまたは市販パッケージの構成要素が1つまたはそれ以上の液状溶液で提供されうる場合、液状溶液は、たとえば無菌水溶液または水性懸濁液などの水溶液または水性懸濁液とすることができる。この場合、容器手段それ自体が、そこから製剤を患者に投与する吸入器、シリンジ、ピペット、点眼瓶、点鼻瓶、点耳瓶、または他のそのような器具でありうる。容器は乾燥粉末吸入器でもありうる。

#### 【0258】

容器の種類の数にかかわらず、キットまたは市販パッケージは患者への組成物の投与を補助する器具を含みうる。そのような器具は吸入器、シリンジ、ピペット、ピンセット、計量スプーン、点眼瓶または任意の医療用に承認されたそのような送達媒体でありうる。

#### 【0259】

以下の実施例は、読者を補助するために提供される。実施例は本開示の範囲を制限することを意図していない。例示された液状生物学的活性成分がプロポフォルである一方で、当業者が認識するように他の液状生物学的活性成分も同様の結果とともに用いることが可能であることが理解される。

#### 【0260】

ポリマー式については、下付文字はポリマーセグメントの反復回数を示す。文字bはポリマーおよび/またはポリマーアームがジブロックコポリマー構造に基づくことを特徴とする。用語「co」は、反復単位がポリマーセグメントに沿って不規則に配置されていることを意味する。

#### 【実施例1】

#### 【0261】

(ジブロックPEG-PMAの合成)

ポリ(エチレングリコール)(分子量2,000、40.0mmol)80gを、トルエン250mLとの共沸蒸留により乾燥させる(水浴を140℃に設定)。ポリマーを室温に冷却した後、KH2400mg(60.00mmol、4000mg(4.0mL)鉱油中にKH30%で分散)をアルゴン雰囲気下で添加する。用時蒸留したTHF850mLをポリマーに添加して溶解させる。強く攪拌しながらKHとPEGの反応を120分間遂行する。その後、蒸留せずにt-BMA256mL(d0.875、224g、Mw142.2かつ1575.2mmol)およびn-BMA130mL(d0.894、116.2g、Mw142.2、817.3mmol)を反応混合物に添加した後、ブロックコポリマー化を発生させるために溶液を20℃でさらに120分攪拌する。溶媒を蒸発させることによりポリマーを捕集した。精製および特性分析を行わずに、粗ポリマーを濃HClジオキサン溶液320mLで加水分解した。混合物を一晩還流する。以下の経験的構造を有するPEG-PMが得られる：(PEG<sub>45</sub>-b-P(MMA<sub>50</sub>-co-nBMA<sub>25</sub>))。

#### 【0262】

得られた生成物をロトバップにより600mLまで濃縮する。濃縮した溶液に水600mLを強く攪拌しながら加える。新たな溶液100mLを回収し、透析膜に加え(30cmが必要、分子量カットオフ(MWCO)3500、内径47nm)、さらに透析膜を蒸留水内に留置する(水5Lにつき膜5枚を使用)。得られるpHが6と7の間になるまで、特に開始時には水をできるだけ頻繁に交換する。各溶液をケーキプレートに移し、-80℃で一晩凍結させる。所望であれば、溶液を凍結乾燥させてもよい。得られる生成物は白色の粉末である。

#### 【実施例2】

#### 【0263】

(トリブロックPEG-PMA(P4およびP5)の合成)

ポリ(エチレングリコール)メチルエーテル(PEGMe)(M<sub>w</sub>2,000、30.0mmol)を、110℃で攪拌しながら16時間真空乾燥させる。ポリマーを室温まで冷却した後、用時蒸留したTHFを900mL加える。ポリマーが完全に溶解し、さらに溶液が室温となったとき、KH1800mg(45.00mmol、6000mg(6

10

20

30

40

50

． 0 m L ) 鉱油中に K H 3 0 % で分散 ) をアルゴン雰囲気下で添加する。強く攪拌しながら K H と P E G M e の反応を 1 2 0 分間遂行する。その後、 t - B M A 1 9 2 m L ( d 0 . 8 7 5 、 1 6 8 g 、  $M_w$  1 4 2 . 2 、 1 . 1 8 1 m o l ) を反応容器に加える。溶液をさらに 2 0 で 1 2 0 分間攪拌してジブロックコポリマー化を発生させる。一旦 t - B M A との反応が完了したならば、添加用フラスコを用いて n - B M A 1 0 8 m L ( d 0 . 8 9 4 、 9 6 . 5 5 g 、 分子量 1 4 2 . 2 、 6 7 8 . 9 8 m m o l ) を反応容器に加える。溶液をさらに 2 0 で 1 2 0 分間攪拌してトリブロックコポリマー化を発生させる。反応が完了したならば、溶媒を蒸発させることによりポリマーを捕集した。精製および特性分析を行わずに、粗ポリマーを濃 H C l 3 2 0 m L [ H C l > 1 . 5 e q ( 約 H C l 3 . 7 5 m o l 約濃 H C l 3 2 0 m L ) ] で加水分解し、さらにジオキサン 7 8 0 m L をポリマー溶液に添加する。この新たな混合物を 1 1 0 で一晚還流下に保つ。加水分解が完了した後、溶液を約 6 0 0 m L まで濃縮し、ポリマーを冷水 ( 約 2 0 0 0 m L ) で沈殿化させた。その後ポリマーを 1 0 0 0 0 r p m で 1 0 分間遠心分離した。残りの不純物を除去するために、前段階で得られた粗ポリマーを T H F ( できるだけ少量 ) に溶解し、さらに再度冷水 ( 約 2 0 0 0 m L ) で沈殿させる。その後ポリマーを 1 0 0 0 0 r p m で 1 0 分間遠心分離した。

10

## 【 0 2 6 4 】

得られたポリマーを T H F に再度溶解し、沈殿および遠心分離のプロセスを繰り返す。最終ポリマーを乾燥させる。

20

## 【 0 2 6 5 】

P G E - P M A ジブロック ( P 3 ) およびトリブロック ( P 4 および P 5 ) の特性分析は、異なる手法によって実施した。ブロックコポリマーの組成とその分子量 (  $M_n$  ) は  $^1H$  N M R で分析し、また臨界ミセル濃度 ( C M C ) はバリアン蛍光光度計上のピレン蛍光の励起シフトに対するポリマー濃度の影響を測定することにより測定した ( M. Francis 他 J. Control. Release, 93:59 (2003) ) 。酸含有量および p K a は、自動滴定計 ( マルバーン ) を用いて滴定により判定し、また分子量 (  $M_w$  ) は光散乱法 ( マルバーンゼータサイザー ) により判定した。特性は表 1 に提示する。

## 【 0 2 6 6 】

( 表 1 : ジブロックコポリマー ( P 3 ) と比較した P E G - P M A トリブロックポリマー ( P 4 および P 5 ) の物理化学的特性 )

30

## 【 表 1 】

ポリマー	構造 (EG-MAA-BMA)	分子量 (KDa)		CMC (mg/L)				酸含有量	p K a
		Mn (NMR)	Mw (LS)	pH5	pH6	pH7	pH10		
P3	45-63-28	11.5	14.1	2.3	2.0	1.6	6.9	30.6 %	6.7
P4	45-64-34	12.3	21.2	0.6	0.7	0.5	0.7	29.6 %	6.3
P5	45-54-26	10.3	22.5	1.2	0.7	1.2	1.2	25.9 %	6.0

40

## 【 実施例 3 】

## 【 0 2 6 7 】

( 噴霧乾燥による P E G - P M A 製剤の調製 )

0 . 1 N N a O H で P E G - P M A の 5 0 m g / m L 溶液を調製する。ポリマーの完全な溶解を得るために超音波処理を用いる。最終 p H = 8 を得るまで適切な量の固形 N a O H を添加する。所望の薬剤装填レベル ( 薬剤 / ( ポリマー + 薬剤 ) の重量比 ) ( 例 : 1

50

0 % w / w ) を得るよう、電磁攪拌機で激しく攪拌しながらプロポフォルをポリマー溶液に添加する。溶液を一晩還流する。P P F が最終濃度 5 m g / m L となる量の脱イオン水を加える。

【 0 2 6 8 】

実験室スケール噴霧乾燥機 B u c h i B - 2 9 0 を以下の条件で用いて製剤を噴霧乾燥した：

【 0 2 6 9 】

【表 2】

噴霧ノズル	主空気流 (m <sup>3</sup> /h)	噴霧速度 (mL/min)	温度 (°C)	
			インレット	製品
1.5 mm	40	7	170	80

10

噴霧乾燥機の収率は 8 6 % である。

【 0 2 7 0 】

製剤の特性を表 2 に示す。

【 0 2 7 1 】

( 表 2 : 実施例 3 の方法による噴霧乾燥製剤の特性 )

20

【表 3】

製剤	ポリマー	薬剤装填レベル (% w/w) *	アッセイ	平均ミセルサイズ (nm)
PM4 SD	P4	10	77 %	477
PM5 SD	P5	10	63 %	216

30

【実施例 4】

【 0 2 7 2 】

( 液体ベッド乾燥機を用いた P E G - P M A 製剤の調製 )

この実施例においては、ヒュットリン (Huettlin) 液体ベッド装置を用いて、5 0 g の高速流動乳糖上にプロポフォルを 1 0 % 装填した P E G - P M A ミセルの水溶液 2 0 m L を噴霧した。本試験用の実験条件を表 3 に要約する。

【 0 2 7 3 】

( 表 3 : 乳糖 - P E G - P M A 顆粒化の実験条件 )

【表 4】

40

噴霧ノズル	主空気流 (m <sup>3</sup> /h)	噴霧圧力 (bar)	噴霧速度 (g/min)	温度 (°C)	
				インレット	製品
0.8 mm	10	0.5	0.4	40	27

【 0 2 7 4 】

次に、乾燥顆粒を脱イオン水中で可溶化し、ミセルのサイズを測定した。プロポフォー

50

ル含有量も H P L C 法で測定した。

【 0 2 7 5 】

結果を以下の表 4 に示す。

【 0 2 7 6 】

( 表 4 : 顆粒化した乳糖 - P E G - P M A - プロポフォールの分析値およびミセルサイズ )

【表 5】

	平均ミセルサイズ (nm)	アッセイ (%)
顆粒化前	136	100 %
顆粒化後	66	73 %

10

【実施例 5】

【 0 2 7 7 】

( 凍結乾燥による P E G - P M A 製剤の調製 )

0 . 1 N N a O H で P E G - P M A の 5 0 m g / m L 溶液を調製する。ポリマーの完全な溶解を得るために超音波処理を用いる。たとえば 1 0 % w / w などの所望の薬剤装填レベル ( 薬剤 / ( ポリマー + 薬剤 ) 重量比 ) を得るよう、電磁攪拌機で激しく攪拌しながら薬剤溶液をポリマー溶液に添加する。溶液を一晩還流する。最終濃度 5 m g / m L の P P F を得るよう脱イオン水を加える。溶液を小分けにし、各製剤を凍結乾燥する。

20

【 0 2 7 8 】

得られたケーキは白色であり、かつそのいずれも融解しなかった。製剤の調製のためのプロトコルを以下の表 5 に要約する。

【 0 2 7 9 】

上記の P P F 製剤の特性を以下の表 5 に示す。

【 0 2 8 0 】

( 表 5 : 実施例 5 に記載の凍結乾燥製剤の特性 )

30

【表 6】

製剤	ポリマー	薬剤装填レベル (% w/w) *	アッセイ	平均ミセル サイズ (nm)	視覚的安定性 (沈殿時間)
PM3 FD	P3	10	52 %	150	24 hr
PM5 FD	P5	10	92 %	278	24 hr

40

【 0 2 8 1 】

同様のプロポフォール製剤は、同じ性質のポリマーを用い、かつ上記の手順または米国特許出願第 1 1 / 2 8 6 , 3 0 1 号明細書に記載の手順によって調製することができる。

【 0 2 8 2 】

インビトロおよびインビボ試験において用いられるプロポフォール製剤の凡例を表 6 に示す。

【 0 2 8 3 】

( 表 6 : プロポフォール製剤 )

【表 7】

略号	DLL % *	表記	ポリマー
PM1a	10	PVP-PDLLA	P1
PM1b	20		
PM1c	10		
PM2	10	PVP-PDLLA	P2
PM3 FD	10	PEG-PMA	P3
PM3 SD	10		
PM4 FD	10	PEG-PMA	P4
PM4 SD	10		
PM5 FD	10	PEG-PMA	P5
PM6 SD	10		

10

20

\* 薬剤装填レベルは、製剤化プロセスにおいて用いた薬剤およびポリマーの量より算出する。

$$DLL \% = 100 \% \times ( \text{薬剤量} / ( \text{薬剤量} + \text{ポリマー量} ) )$$

## 【実施例 6】

## 【0284】

(インビトロ浸透性試験)

浸透性試験は、十分に確立した薬物バイオアベイラビリティモデルにおいてインビトロで実施した。Caco-2細胞を、12ウェルポリエステルフィルター膜に細胞密度60,000/フィルターで播種し、21日間培養した。37℃でのPPFの頂端側から基底外側への移行は120分後に評価した。製剤はpH6.8のハंकバッファー培地に溶解した。

30

## 【0285】

Caco-2単層を経たPPFの流入率を図1に示す。結果より、各ミセル製剤がPPFを放出して吸収されたことが示された。移行レベルはいずれも同様であった。したがって製剤は、インビボバイオアベイラビリティを示す、プロポフォルをヒト内皮細胞単層を経て移行させる能力を示した。

## 【実施例 7】

## 【0286】

(インビボ薬物動態試験)

(げっ歯類薬物動態試験)

本明細書において報告された試験に用いられるプロポフォルベースの製剤の特性を表7に示す。

40

## 【0287】

(表7：製剤特性)

【表 8】

	PM1a	PM1b	PM3 FD	PM1c	PM2
DLL 含有量 *	10 %	20 %	10 %	10 %	10 %
ケーキ外観	白～黄み	白～黄み	白～黄み	白～黄み	白～黄み
溶液外観	澄んだ黄み	澄んだ黄み	乳白色	澄んだ黄み	澄んだ黄み
ミセルサイズ (nm)	45.5	81.8	150	40.5	36.2
浸透圧	364	294	NA	291	250
pH	7.1	7.2	NA	7.16	7.14

10

D L L : 薬物装填レベル

水に溶いて 1 % プロポフォル ( 1 0 m g / m L ) とした。

## 【 0 2 8 8 】

上記の表 7 において、P M 1 a は薬物装填レベル ( D L L ) 1 0 % で装填されたプロポフォル ( これ以降 P P F と呼ぶ ) を含む固形製剤を意味し、以下の特性を有する P V P - P D L L A である P 1 と呼ぶ：

20

% P D L L A : 3 4 . 4 % ( T G A で測定 )

$M_w = 4961$

$M_n = 4177$

P I = 1 . 2

## 【 0 2 8 9 】

同様に、P P F - P M 2 は、プロポフォルが薬物装填レベル 2 0 % で装填されている以外は同一の性質である生成物を意味する。

## 【 0 2 9 0 】

P M 3 F D は、以下の特性を有する P E G - P M A のポリマーに薬物装填レベル 1 0 % で装填された P P F を含む固形生成物を意味する：

30

P E G - M A A - n B M A : 4 5 - 5 8 - 2 6

$M_w = 13600$  ( S L S で測定 )

$M_n = 10709$  ( N M R で測定 )

P I - 1 . 2 8

## 【 0 2 9 1 】

P M 1 b は P M 1 a と同じポリマー組成を有するがロットが異なる固形生成物を意味する。

## 【 0 2 9 2 】

P M 2 は、以下の特性を有する P V P - P D L L A である P 2 と呼ばれるポリマーに、薬物装填レベル 1 0 % で装填された P P F を含む固形生成物を意味する：

40

% P D L L A : 2 9 . 4 % ( T G A で測定 )

$M_w = 4685$

$M_n = 3872$

P I = 1 . 2

## 【 0 2 9 3 】

薬物動態試験は以下のように実施した。1 0 ~ 1 2 週齢雌性スブラグドローリーラット ( 体重約 1 7 0 ~ 1 9 0 g ) に対し、化合物を第 1 日目に単回静脈内 ( I V 、尾静脈 ) ポーラス注射または経口 ( P O 、強制経口投与 ) で 1 回投与した。連続血液サンプルは、I V 投与前と投与の 1 、 5 、 1 0 、 2 0 、 3 0 および 6 0 分後および 1 . 5 、 2 、 4 および

50



8 時間後、および P O 投与前と投与の 5、10、15、20、30 および 60 分および 2、3、4、8 および 12 時間後に採取した。血液は、抗凝血剤としてヘパリンを収容する試験管に速やかに移し、数回倒立させ、さらなる分析まで 4 で静置して保存した。血液中のプロポフォル濃度は、L C - E S I / M S / M S 分析法を用いて測定した (Beaudry 他; J. Pharm. Biomed. Anal., 39: 411-417, 2005)。簡潔に述べると、ラット全血中の P P F の測定のための分析手順は、抽出およびユージノールを内部標準として用いる H P L C - M S / M S によるレベル測定より構成された。分析感度は 20 ~ 10, 000 ng / mL であった。

#### 【0294】

2 件の薬物動態試験を実施した。初回は、D L L % の影響を評価した。P M 1 a、P M 2 および P M 3 F D の単回 I V および P O 投与後の血中 P P F の平均濃度 - 時間プロファイルを図 2 に提示する。P M 1 a、P M 1 b および P M 3 F D 製剤の薬物動態プロファイルを市販製剤：I V 投与したディプリバン（登録商標）と比較した。データは P P F 目標用量に標準化した。

#### 【0295】

異なる 3 つの経口プロポフォル製剤（すなわち P M 1 a、P M 1 b および P M 3）のスプラグドローラットへの経口投与は、静脈投与した市販製剤（ディプリバン）と比較して 38 % と 165 % の間の絶対バイオアベイラビリティ値を生成した。F 値は、投与した経口用量によって相当変動した（図 3）。表 8 は、試験より得られた薬物動態パラメータの要約を示す。

#### 【0296】

（表 8：ラットにおける薬物動態パラメータの要約）

#### 【表 9】

	IV ディプリバン	PM1a	PM1a	PM1b	PM1b	PM3
経路	IV	P0	P0	P0	P0	P0
用量 (mg/kg)	3.5	7	35	7	35	35
AUC (ng/ml*h)	1153	1210	18986	876	6730	9173
標準化 AUC (ng/ml*h)	1153	605	1899	438	673	917.3
バイオアベイラ ビリティ (F%)	100	52	165	38	58	80

#### 【0297】

見て取れるように、F 値は、経口投与された市販の静脈投与用製剤について報告されるものよりも常に相当高かったものの、製剤間で著明な差があった。また、すべての製剤について明確な用量 / 反応効果もあった。驚くべきことに、製剤を濃度 35 mg / kg で経口投与すると、絶対バイオアベイラビリティはその対応する 7 mg / kg 用量と比較して増加した。

#### 【0298】

この「飽和」効果は、最大 14 mg / kg までの低用量の第 3 の経口ミセル製剤が投与された第 2 の試験（すなわち P M 1 c - 表 9；図 5 および 7）においては見られなかった。F 値は、経口投与した市販の静脈内製剤について報告されたものよりも高かった一方で

、表 8 に示す製剤で生成されるものよりも低く、また用量の上昇に伴う全般的なバイオアベイラビリティの増加はなかった。

【 0 2 9 9 】

表 9 は試験より得られた薬物動態パラメータの要約を示す。

【 0 3 0 0 】

( 表 9 : ラットにおける薬物動態パラメータの要約 )

【 表 1 0 】

	IV ディプリバン	PM1c	PM1c	PM1c	PM2	PM2	PM2
経路	IV	PO	PO	PO	PO	PO	PO
用量 (mg/kg)	7	3.5	7	14	3.5	7	14
AUC (ng/ml*h)	2417	290	800	1368	453	553	730
標準化 AUC (ng/ml*h)	2417	580	800	684	906	553	365
バイオアベイラ ビリティ (%)	100	24	33	28	37	23	15

10

20

【 0 3 0 1 】

( ミニブタ薬物動態試験 )

ミニブタ薬物動態試験は、8 ~ 12 kg、月齢 3 ~ 6 ヶ月の雄性ゲッティンゲンミニブタにおいて以下のように実施した：

【 0 3 0 2 】

被験製剤は、経口（ミセル製剤の強制経口投与）または静脈内ボラス注射（ラピノベット（登録商標）市販の動物用プロポフォル製剤）のいずれかで試験第 1 日目に投与した。連続血液サンプルは、

30

i ) 静脈内投与前と投与の 1、5、10、20、30、60、120、240 および 480 分後、および

ii ) 経口投与前と投与の 5、10、15、20、30 および 60、120、240、480 および 720 分後に採取した。

【 0 3 0 3 】

プロポフォル濃度は、ボードリー（Beaudry）らによって報告された方法を用いて測定した（J. Pharm. Biomed. Anal., 39: 411-417, 2005）。単回 IV または PO 投与後の PPF の平均濃度 - 時間プロファイルを図 8 に提示する。経口製剤についての絶対バイオアベイラビリティ値は、静脈内投与（ラピノベット（登録商標））によって生成された AUC との比較により生成した。このモデルにおいては、やはりこの経路によって投与された静脈内製剤について報告されたものよりも相当高い値である 14 ~ 18 % の絶対バイオアベイラビリティ値が得られた：表 10 は、生成された薬物動態データを要約する。

40

【 0 3 0 4 】

( 表 10 : ミニブタにおける薬物動態パラメータの要約 )

【表 1 1】

	ラピノベット	PM3	PM5	PM5	PM5
経路	IV	PO	PO	PO	PO
用量 (mg/kg)	1	5	3	5	15
AUC (ng/ml*h)	391	264	193	353	814
標準化 AUC (ng/ml*h)	391	52.8	64	71	54
バイオアベイラビリティ (F%)	100	14	16	18	14

10

## 【実施例 8】

## 【0305】

(速崩壊性錠剤)

プロポフォールの舌下投与に適した速崩壊性錠剤 (RDT) または「ウェハー」は、以下の表 1 1 において製剤を定義して調製した。

20

## 【0306】

(表 1 1 : 口中崩壊錠 (ウェハー) の組成)

## 【表 1 2】

Sr No.	成分	組成 (mg/ウェハー)	
		07R01801	07R01901
1	プロポフォール	2.5 mg	2.5 mg
2	ブロックコポリマー	22.5 mg	22.5 mg
3	コントラミド (登録商標)	35 mg	15 mg
4	マンニトール	35 mg	55 mg
5	アスパルテーム	5 mg	5 mg
	合計	100 mg	100 mg

30

40

## 【0307】

(プロポフォールミセルの調製)

ブロックコポリマーを 0.1 N NaOH 溶液に溶解し、さらに溶液にプロポフォールを加えた。混合物を一晩攪拌し、さらに溶液の pH を 7.5 に調節した。ミセルの Z 平均直径は、単峰性サイズ分布で 158 nm であった (多分散性 = 0.04)。ミセルの最終理論プロポフォール濃度は 5 mg/mL であろう。

## 【0308】

(RDT の調製)

アスパルテームおよびマンニトールを上記のミセル溶液に溶解し、その後コントラミド

50

(登録商標)(ラボファーム(Labopharm))を室温で分散させた。

【0309】

上記の懸濁液をプリスターのウェルに移し(0.5 mLはプロポフォル2.5 mgに相当)、さらに-80 で凍結した。

【0310】

次にプリスターを瞬間凍結減圧乾燥して固形生成物を形成した。

【実施例9】

【0311】

(PEG-PMAPリマーを用いたプロポフォルウェハー)

(プロポフォルミセルの調製)

PEG-PMAPリマーを0.1 N NaOH溶液に溶解し、さらに溶液にプロポフォルを加えた。混合物を一晩攪拌し、さらに溶液のpHを7.5に調節した。ミセル中の最終理論プロポフォル濃度は5 mg/mLであろう。

10

【0312】

(ウェハーの調製)

1. アスパルテームおよびマンニトールを上記のミセル溶液に溶解し、その後コントラミドを室温で分散させた。

2. 上記の懸濁液をプリスターのウェルに移し(0.5 mLはプロポフォル2.5 mgに相当)、さらに-80 で凍結した。

3. その後プリスターを瞬間凍結減圧乾燥した。

20

【0313】

結果を以下の表12に要約する。

【0314】

【表 1 3】

Sr No.	成分	組成 (mg/ウェハー)	
		Lot 1	Lot 2
1	プロポフォル	2.5 mg	2.5 mg
2	PEG-PMA トリブロック ポリマー	22.5 mg	22.5 mg
3	コントラミド (登録商標)	35 mg	15 mg
4	マンニトール	35 mg	55 mg
5	アスパルテーム	5 mg	5 mg
	合計	100 mg	100 mg
ミセルサイズ (ウェーハー製剤化前)		158 nm	
ウェーハーからのミセルサイズ (pH 6.8)		159 nm	154 nm
ウェーハー崩壊時間 (pH 6.8)		10 秒未満	10 秒未満

10

20

## 【実施例 1 0】

30

## 【0 3 1 5】

(PVP - PLA ポリマーを用いたプロポフォルウェハー)

(プロポフォルミセルの調製)

PEG - PLA ポリマーを pH 6 . 8 のリン酸バッファーに溶解し、さらに溶液にプロポフォルを加えた。混合物を一晩還流した。ミセル中の最終理論プロポフォル濃度は 1 0 m g / m L であろう。

## 【0 3 1 6】

(ウェハーの調製)

1 . アスパルテームおよびマンニトールを上記のミセル溶液に溶解し、その後コントラミドを室温で分散させた。

2 . 上記の懸濁液をプリスターのウェルに移し ( 0 . 5 m L はプロポフォル 5 m g に相当 )、さらに - 8 0 で凍結した。

3 . その後プリスターを瞬間凍結減圧乾燥した。

40

## 【0 3 1 7】

結果を以下の表 1 3 に要約する。

## 【0 3 1 8】

【表 1 4】

Sr No.	成分	組成 (mg/ウェハー)	
		Lot 3	Lot 4
1	プロポフォル	5 mg	5 mg
2	PVP-PLA ポリマー	45 mg	45 mg
3	コントラミド (登録商標)	35 mg	15 mg
4	マンニトール	35 mg	55 mg
5	アスパルテーム	5 mg	5 mg
	合計	125 mg	125mg
	ミセルサイズ (ウェーハー製剤化前)	26 nm	
	ウェーハーからのミセルサイズ (pH 6.8)	63 nm	38 nm
	ウェーハー崩壊時間 (pH 6.8)	10 秒未満	10 秒未満

10

20

## 【0319】

すべての参考文献はその全文を本明細書に援用する。

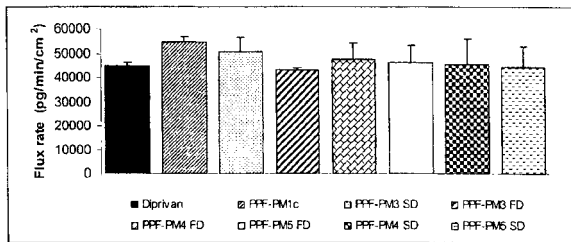
## 【0320】

30

上記の実施形態は、例とすることのみを意図している。代替法、変更および変法は、当業者によって、本明細書に添付された請求項によってのみ定義される本開示の範囲を逸脱することなく、特定の実施形態に対して達成されることができる。

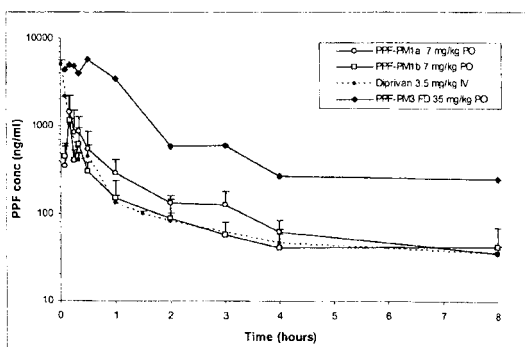
【 図 1 】

Figure 1



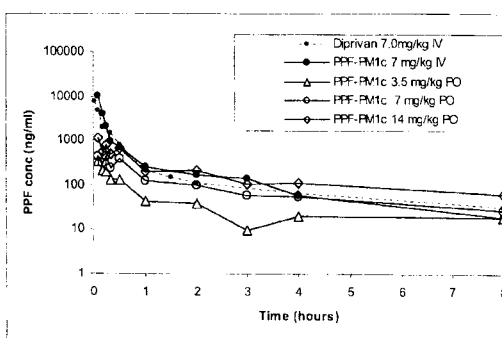
【 図 2 】

Figure 2



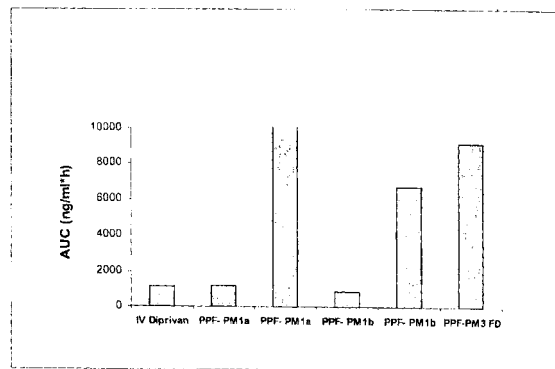
【 図 4 】

Figure 4



【 図 3 】

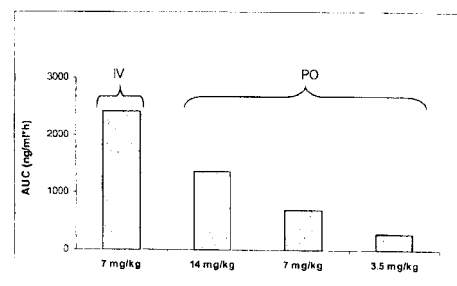
Figure 3



	IV Doprivan	PM1a	PM1a	PM1b	PM1b	PM3 FD
Route	IV	PO	PO	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	3.5	7	35	7	35	35
Cmax (ng/ml)	3650	1455	7497	630	2356	4925
AUC <sub>0-t</sub> (ng/ml·h)	1153	1210	18986	876	6730	9173
Bioavailability(%)	100	53	166	38	59	80

【 図 5 】

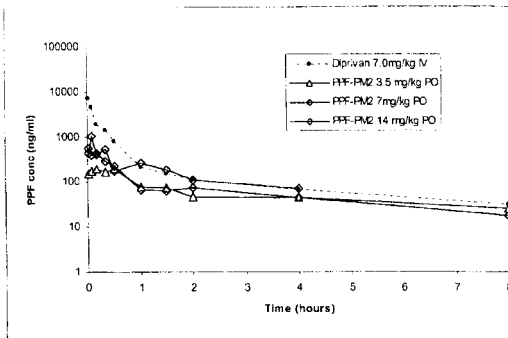
Figure 5



	PPF-PM1c	PPF-PM1c	PPF-PM1c	PPF-PM1c
Route	IV	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	7	14	7	3.5
AUC (0-t) (ng/ml·h)	2417	1368	800	290
Bioavailability(%)	100	28	29	24

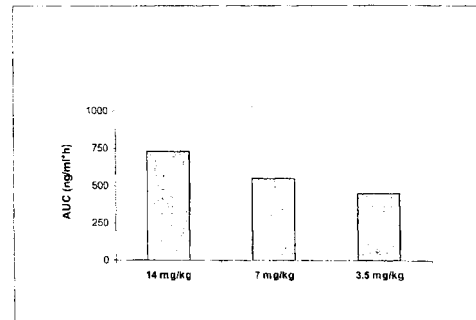
【 図 6 】

Figure 6



【 図 7 】

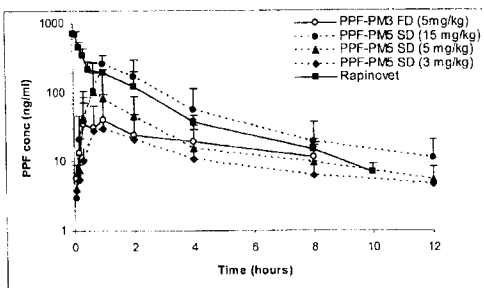
Figure 7



	PPF-PM1c	PPF-PM2	PPF-PM2	PPF-PM2
Route	IV	PO	PO	PO
Dose (mg/kg)	7	14	7	3.5
AUC (0-∞) (ng/ml·h)	2417	730	553	453
Bioavailability(%)	100	15	23	37

【 図 8 】

Figure 8





## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2011/000447
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: <i>A61K 31/05</i> (2006.01), <i>A61K 47/06</i> (2006.01), <i>A61K 47/30</i> (2006.01), <i>A61K 9/10</i> (2006.01), <i>A61K 9/19</i> (2006.01), <i>A61P 25/00</i> (2006.01) 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: <i>A61K 31/05</i> (2006.01), <i>A61K 47/06</i> (2006.01), <i>A61K 47/30</i> (2006.01), <i>A61K 9/10</i> (2006.01), <i>A61K 9/19</i> (2006.01), <i>A61P 25/00</i> (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Canadian Patent Database, USPTO database, EPOQUE (EPODOC), Scopus (keywords: resveratrol, diisopropylphenol, diprivan; diprofol; diprifusor; amphiphilic; PEG, PEO, POP; ethylene glycol; PMMA; PBMA; MMA; BMA; oral; migraine; emesis; headache; pain; neuralgia		
<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	CA 2589242 A1 (Ravenelle, F, <i>et al.</i> ) 01 June 2006 (01-06-2006) entire application	1-8, 13-25, 32-34, 37-38, 43-44, 50, 53-55, 59-60, 79-82
X	CA 2700426 A1 (Temtsin Krayz, G. <i>et al.</i> ) 02 April 2009 (02-04-2009) see Abstract, claims 1, 4, 5 (see p. 76, last line), 6	1-7, 16-21, 33-34, 37-40, 42-50, 53-54, 79-82
Y	WO 2008/035229 A2 (Lessard, D., <i>et al.</i> ) 27 March 2008 (27-03-2008) entire application, especially the claims	9-12
Y	CA 2548216 A1 (Slusher, B. <i>et al.</i> ) 30 June 2005 (30-06-2005) entire application, especially the Abstract, para [35], [39], [40]	57-59, 61-78
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent but published on or after the international filing date "T" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is		"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"
Date of the actual completion of the international search 30 June 2011 (30-06-2011)		Date of mailing of the international search report 4 August 2011 (04-08-2011)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476		Authorized officer Cristina Belyea (819) 934-6739

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CA2011/000447

<b>Box No. II</b>	<b>Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)</b>
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons :</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claim Nos. : 67-76 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :</p> <p>Claims 67-76 are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy which the International Search Authority is not required to search. However, this Authority has carried out a search based on the alleged effects or purposes/uses of the product defined in claims 1-56.</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> Claim Nos. : in part (1-52, 63, 65, 77-82) 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 :</p> <p>The above claims are directed to dosage forms containing a solid formulation comprising <u>any liquid biologically active ingredient</u> and a <u>stabilizing agent</u>. Both terms: the liquid active ingredient and the stabilizing agent are extremely broad terms that embrace an extremely large number of possibilities as described by the applicant, resulting in an indefinite number of possible dosage forms. Considering that the only active ingredient tested by the applicant is propofol, the search was limited to those dosage forms that include propofol as the active ingredient.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claim Nos. : because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
<b>Box No. III</b>	<b>Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows :</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 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 claim Nos. :</p> <p>4. <input type="checkbox"/> 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 claim Nos. :</p> <p><b>Remark on Protest</b> <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

 International application No.  
**PCT/CA2011/000447**

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA2589242A1	01 June 2006 (01-06-2006)	AU2005309283A1 BRPI0518677A2 CN101065128A EP1817035A1 IL183252D0 JP2008521755A KR20070094609A MX2007006243A NO20073339A NZ555287A RU2007124374A US2006198891A1 WO2006056064A1 ZA200704900A	01 June 2006 (01-06-2006) 02 December 2008 (02-12-2008) 31 October 2007 (31-10-2007) 15 August 2007 (15-08-2007) 31 October 2007 (31-10-2007) 26 June 2008 (26-06-2008) 20 September 2007 (20-09-2007) 08 October 2007 (08-10-2007) 29 August 2007 (29-08-2007) 25 February 2011 (25-02-2011) 10 January 2009 (10-01-2009) 07 September 2006 (07-09-2006) 01 June 2006 (01-06-2006) 25 September 2008 (25-09-2008)
CA2700426A1	02 April 2009 (02-04-2009)	AU2008303129A1 EP2200588A1 IL204711D0 US2009098200A1 WO2009040818A1 WO2009040818A9	02 April 2009 (02-04-2009) 30 June 2010 (30-06-2010) 30 November 2010 (30-11-2010) 16 April 2009 (16-04-2009) 02 April 2009 (02-04-2009) 20 May 2010 (20-05-2010)
WO2008035229A2	27 March 2008 (27-03-2008)	AU2007298674A1 CA2699184A1 EP2081548A2 IL197680D0 JP2010504318A KR20090080046A MX2009003092A US2009258071A1 WO2008035229A3	27 March 2008 (27-03-2008) 27 March 2008 (27-03-2008) 29 July 2009 (29-07-2009) 24 December 2009 (24-12-2009) 12 February 2010 (12-02-2010) 23 July 2009 (23-07-2009) 08 May 2009 (08-05-2009) 15 October 2009 (15-10-2009) 13 August 2009 (13-08-2009)
CA2548216A1	30 June 2005 (30-06-2005)	AU2004299109A1 BRPI0417472A CN101001530A EP1694277A2 IL175913D0 JP2007524661A KR20060124619A NO20062409A RU2006118260A US2007202158A1 WO2005058250A2 WO2005058250A3 ZA200604619A	30 June 2005 (30-06-2005) 08 May 2007 (08-05-2007) 18 July 2007 (18-07-2007) 30 August 2006 (30-08-2006) 05 October 2006 (05-10-2006) 30 August 2007 (30-08-2007) 05 December 2006 (05-12-2006) 18 September 2006 (18-09-2006) 27 January 2008 (27-01-2008) 30 August 2007 (30-08-2007) 30 June 2005 (30-06-2005) 22 March 2007 (22-03-2007) 31 October 2007 (31-10-2007)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 31/05 (2006.01)	A 6 1 K 31/05	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/02	
A 6 1 K 31/465 (2006.01)	A 6 1 K 31/465	
A 6 1 K 31/122 (2006.01)	A 6 1 K 31/122	
A 6 1 K 31/5575 (2006.01)	A 6 1 K 31/5575	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/68 (2006.01)	A 6 1 K 9/68	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 K 9/72	
A 6 1 K 9/02 (2006.01)	A 6 1 K 9/02	
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	

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

(74)代理人 100100181

弁理士 阿部 正博

(72)発明者 ラヴネール フランソワ

カナダ エイチ 2 ジー 2 ケイ 8 ケベック、モントリオール、リュ・ルイ - エン 6 3 8 7

(72)発明者 ル・ギャレック ドロテー

カナダ エイチ 2 ジー 2 ティー 2 ケベック、モントリオール、シャボー 6 4 2 8

(72)発明者 レサール ダビッド

カナダ エイチ 4 ジェイ 2 エイ 2 ケベック、モントリオール、サン - ジェルマン 1 1 9 7 0

(72)発明者 ゴリ サンドラ

カナダ エイチ 2 アール 2 ティー 2 ケベック、モントリオール デ・ラ・ロシュ ストリート 7 2 0 5

(72)発明者 スミス デーモン

カナダ エイチ 4 アール 3 エイ 5 ケベック、サン - ローラン ハーフアングス ストリート 2 8 5 7

(72)発明者 ラームニ ミルー

カナダ エイチ 9 ジェイ 3 ピー 9 ケベック、ピエールフォンデュ リュ・メローシュ 1 7 7

3 9

(72)発明者 サン ヴィナヤック

アメリカ合衆国 1 5 2 1 5 ペンシルバニア州 ピッツバーク 第5ストリート 2 1 9

F ターム(参考) 4C076 AA01 AA09 AA11 AA16 AA22 AA24 AA36 AA69 AA71 AA93  
BB01 BB02 BB05 BB24 BB25 BB26 BB27 BB29 BB30 CC01  
CC16 DD05 DD08 DD09 DD19 DD38 DD55 DD67 EE06 EE13  
EE16 EE17 EE23 EE24 EE26 FF02 FF05 FF06 FF33 FF70  
4C084 AA17 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA32 MA35 MA37  
MA47 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 MA60 NA03 NA05 ZA02  
ZA08 ZA71  
4C086 AA01 AA02 BC17 BC28 DA03 GA01 GA07 GA08 MA13 MA17  
MA22 MA23 MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA47 MA52 MA55  
MA56 MA58 MA59 MA60 NA03 NA05 ZA02 ZA08 ZA71  
4C206 AA01 AA02 BA07 CA17 CB28 MA33 MA37 MA42 MA43 MA48  
MA51 MA52 MA55 MA57 MA67 MA72 MA75 MA76 MA78 MA79  
MA80 NA03 NA05 ZA02 ZA08 ZA71