(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2008 年10 月23 日 (23.10.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/126797 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 9/14 (2006.01)	*A61K 31/4704* (2006.01)
A61K 31/015 (2006.01)	*A61K 31/56* (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)	*A61K 31/57* (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)	*A61K 31/573* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)	*A61K 47/04* (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)	*A61K 47/10* (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)	*A61K 47/12* (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)	*A61K 47/34* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/056799

(22) 国際出願日: 2008 年4 月4 日 (04.04.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2007-100902 2007 年4 月6 日 (06.04.2007) JP
特願2007-210370 2007 年8 月10 日 (10.08.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社アクティバスファーマ (**ACTIVUS PHARMA CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒2840008 千葉県四街道市鹿放ヶ丘５２６－６ Chiba (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 廣川 隆志 (**HIROKAWA, Takashi**) [JP/JP]; 〒2850845 千葉県佐倉市西志津４－２３－１５－１０２ Chiba (JP). 多田 貴広 (**TADA, Takahiro**) [JP/JP]; 〒2750012 千葉県習志野市本大久保２－４－３－５０２ Chiba (JP).

(74) 代理人: 志賀 正武, 外(**SHIGA, Masatake et al.**); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目９番２号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING PULVERIZED ORGANIC COMPOUND PARTICLE

(54) 発明の名称: 微粉砕化有機化合物粒子の製造方法

(57) **Abstract:** Disclosed is a method for producing pulverized particles of a crystalline organic compound which is poorly water soluble. Also disclosed is a pulverized organic compound particle produced by such a method. Specifically disclosed is a method for producing a poorly water-soluble organic compound particle for medical use, which is characterized in that a poorly water-soluble organic compound for medical use is mixed with a physiologically acceptable salt and a physiologically acceptable polyol, and subjected to wet milling. Also specifically disclosed is a poorly water-soluble organic compound particle for medical use, which is produced by such a production method.

(57) 要約: 本発明は、難水溶性であり、かつ、結晶性である有機化合物の微粉砕化粒子の製造方法、及び、該製造方法により製造された微粉砕化有機化合物粒子の提供することを目的とする。特に、本発明は、難水溶性医療用有機化合物を、生理学的に許容される塩及び生理学的に許容されるポリオールと混合して、前記有機化合物を湿式粉砕することを特徴とする、難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法、及び該製造方法により得られる難水溶性医療用有機化合物微粒子を提供することを目的とする。

WO 2008/126797 A1

明 細 書

微粉砕化有機化合物粒子の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、微粉砕化有機化合物粒子の製造方法に関し、特に、難水溶性である医療用有機化合物微粒子、及び、医療用有機化合物微粒子の製造方法に関する。

本出願は、2007年4月6日に日本国において出願された特願2007－100902及び2007年8月10に出願された特願2007－210370に基づき優先権を主張し、当該出願に記載された内容は本明細書に援用する。また、本願において引用した特許、特許出願及び文献に記載された内容は、本明細書に援用する。

背景技術

[0002] 通常、難水溶性の有機化合物を有効成分とする製剤の開発は困難である。例えば、難水溶性あるいは不溶性の有機化合物の経口製剤の多くは、消化管等からの吸収性が悪く、バラツキが大きいため、安定した薬効を得難い。生体内に適切に吸収されたならば、非常に優れた薬効が期待され得る新薬の候補有機化合物の多くが、このような生体利用効率の低さから、開発が中止されたり、開発期間が長期化する等の問題が生じている。一方、既に薬として認可されている薬用化合物の中にも、難水溶性の有機化合物は多く存在する。例えば、米国薬局方に列挙されている薬の1／3以上が、水に難溶性か不溶性である。このような難水溶性の有機化合物の生体利用効率を改善することにより、既存の製剤を、より薬効に優れた製剤へと改善することも期待できる。したがって、このような難水溶性の有機化合物の生体利用効率を改善する方法の開発が強く望まれている。

[0003] これまで、難水溶性の有機化合物を薬効成分とする製剤においては、有機溶媒あるいは界面活性剤含有水溶液を用いて、有機化合物を可溶化して調剤する方法がよく採用されてきた。しかしながら、既存の多くの難水溶性の有機化合物の注射用製剤の添付文書に、含有されている有機溶媒は、医療上の好ましくない事象を引き起こす可能性があり、これらを含有しない製剤が求められていた。

[0004] 一方、近年のナノテクノロジーの発達に伴い、ナノ粒子単独あるいはその集合体の

応用研究に大きな期待がかけられており、粒子の微粉砕化技術の開発は、多くの産業分野において盛んである。医薬分野においても、難水溶性の有機化合物の生体利用効率を改善する方法として、該有機化合物をナノ粒子に微粉砕化する方法が注目されている。粒子を微粉砕化することで粒子の比表面積は急激に増大し、予期できなかった優れた特性が見出されることが多い。微粉砕化技術の発達により、従来に無かった好ましい特性を有する医療用製剤の開発が可能になると考えられている。

[0005] 難水溶性の医療用有機化合物を微粉砕化することにより、該有機化合物の生体利用効率や製剤適性が改善されることが期待されることから、微粉砕化された難水溶性の有機化合物が知られている。

[0006] 例えば、粒子径分布の中心が0．005μm～5μmであり、粒子径分布の90％メジアン径が10μm以下であるステロイド又はステロイド誘導体を含有する製剤が知られている（例えば、特許文献1参照）。しかし、本文献記載の分散粒子は粒度分布の幅が広く、数％混在する粗大粒子の影響により懸濁液の安定性が低下する。また、点眼剤、注射剤の製造を効率的に行う目的で、0．2μmのメンブレンフィルターによる滅菌処理が行われているが、これら粗大粒子の影響により透過性が著しく低下し、0．2μmのメンブレンフィルターによる滅菌処理が困難であるという問題があった。

[0007] また、このような難水溶性の医療用有機化合物を微粉砕化する方法として、いくつかの方法が開示されている。例えば、(1)溶解性の低い有機化合物に非架橋表面変性剤を添加して、機械的手段にて有機化合物の粒子サイズを小さくする方法が開示されている（例えば、特許文献2参照）。該方法により、平均粒子サイズが約400nm未満である状態を維持するために十分な量の表面変性剤が吸着されている有機化合物の微粉砕化粒子を作製することができる。しかしながら、表面変性剤を必須としており、また、実施例にはビーズミルによる微細化手法のみが記載されており、この場合ビーズの摩耗の影響でコンタミネーションが起こりやすいという問題があった。

[0008] また、超臨界法を用いた方法として、例えば、(2)(サブ)ミクロンレベルの大きさの生物学的活性化合物の微粉状調製物を製造する方法であって、(i)生物学的活性化合物を、高圧下で、表面改質剤を含有する圧縮ガス、液体若しくは超臨界流体；又は場合により表面改質剤を含有する、圧縮ジメチルエーテルに溶解する工程；(iia

)工程(i)の圧縮溶液を急速に膨張させ、溶解した化合物をそれによって沈澱させる工程;又は(iib)工程(i)の圧縮溶液を、場合により表面改質剤を含有する溶解阻害相に、減圧下、大気圧下若しくは高圧下で吹き込む工程;及び(iii)場合により、工程(iib)の溶解阻害相を、慣用の粉末加工手法を用いて、微粉状調製物へと転換する工程を含む方法が開示されている(例えば、特許文献3参照)。該方法により、平均粒子径が、5～5,000nm、好ましくは200～1,000nmのサブミクロンレベルの微粉砕化粒子を作製することができる。

[0009] その他の超臨界法を用いた方法として、(3)水に溶けない化合物を液化ガスに溶かし、その化合物と表面修飾剤の圧縮溶液から水系媒体中へ急速膨張注入することにより、また、場合により、このようにして調製された水系懸濁物を高圧ホモジナイザーでホモジナイズすることにより、特に薬のサブミクロン粒子を、そのミクロ微粒子懸濁物を表面修飾剤分子で同時に安定化しながら、調製する方法が開示されている(例えば、特許文献4参照)。これらの超臨界法を用いた方法では、超臨界又は近臨界条件下に、有機化合物を、適当な溶媒や液化ガスに溶解させ、該混合液をノズルから、減圧部、ガス又は液体中に膨張させながら噴出させて、溶媒を蒸発させる。したがって、微粒子生成のコントロールが非常に難しく、また、超臨界あるいは近臨界条件を設定するためには高圧環境下にする必要があり、製造コストが高くなり好ましくない。

[0010] 更に、セラミック、ガラス、鋼等からなるビーズのような硬質媒体を用いた方法として、例えば、(4)常温で展延性を有し、かつ融点以下の保存でも固結性を示す固体農薬活性成分、塩基性ホワイトカーボン、及び多孔質物質の粒状物とを混合し、ピンミル、ハンマーミル等により、衝撃式粉砕すること、あるいは、エアーミル等により、高速気流中で粉砕することにより、固体農薬活性成分の平均粒子径を1～15μmとする方法が開示されている(例えば、特許文献5参照)。また、(5)日光又は紫外線から皮膚を保護するための組成物として、回転ボールミル等の粉砕装置を用いて微粉砕された0.01～2μmの範囲の平均粒子サイズを有する紫外線吸収剤用の有機化合物が開示されている(例えば、特許文献6参照)。その他、(6)粗製の、粗大顔料を乾式粉砕にて予備的に粉砕し、得られた微細な顔料を水性懸濁液中で、粉砕空間1L

あたり2．5kWより大きい電力密度と12m／sより大きい撹拌機周速度で操作される撹拌ボールミル中で、直径が1mm以下の粉砕媒体にて湿式粉砕することによって、粗製多環式有機顔料を微細化する方法（例えば、特許文献7参照）等が開示されている。しかしながら、このような硬質媒体を用いた方法では、撹拌粉砕時におけるボールやミル容器の磨耗により生じた磨耗粉が、微粉砕化有機化合物粒子に混入するため、いわゆるコンタミネーションが問題となっていた（例えば、非特許文献1参照）。

[0011] 衝撃式粉砕により、難溶性薬物を微粉砕化する方法として、（7）難溶性薬物1重量部に対して、2．5重量部以上の糖、または糖アルコールとの混合物を、高速撹拌粉砕または衝撃粉砕して、平均粒子が1μm以下の微粒子とする方法（例えば、特許文献8参照）が開示されている。しかし、該方法は、磨耗粉によるコンタミネーションの問題に加え、衝撃による熱の発生を防ぐことは困難であるという問題がある。また、衝撃式粉砕装置の特性上、結晶性の有機化合物は非晶質化され易く、有機化合物の結晶構造を保持したい場合には不適である。

[0012] 磨耗粉によるコンタミネーションを防止するため、硬質媒体を用いることなく有機化合物を湿式粉砕する方法も開示されている。例えば、無臭性の絹微粒子を製造する方法として、（8）精製した絹繊維粉末に、焼き塩、及びジエチレングリコールを加えて、混練して1～2μmの粉末に摩砕する方法が開示されている（例えば、特許文献9参照）。また、食品用組成物を微粉砕化する方法として、例えば、（9）粗大粒子を分散媒に分散させ、次に分散媒に不溶若しくは難溶である食品添加物の粉体を分散液に添加して湿式粉砕機にて粉砕方法（例えば、特許文献10参照）等が開示されている。その他、顔料を粉砕化する方法として、（10）粗製ジオキサジンを、無機塩及びアルコールまたはポリオール類の有機液体とともに湿式粉砕する方法（例えば、特許文献11参照）や、（11）多環式顔料のコンディショニング方法として、金属ハライドの存在下で、粗製顔料に塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム及び硫酸アルミニウムからなる群から選択される固体粉砕助剤と、グリコール又はグリコール類の混合物を添加して処理する方法（例えば、特許文献12参照）等が開示されている。

[0013] しかしながら、上記（8）の方法で使用される焼き塩に含まれている塩化マグネシウムは、加熱工程において分解され、難溶性の塩基性塩化マグネシウムを生成する。

該塩基性塩化マグネシウムを微粉砕化有機化合物粒子から除去することは困難であり、磨耗粉等と同様に、コンタミネーションの原因となる。また、上記(9)の方法により得られる食品の微粉末は、平均粒子径が5μm程度であるため、医療用有機化合物の微粉砕化方法としては満足のできるものではない。

[0014] 上記(10)及び(11)の方法は、従来よりも優れた特性を有する顔料を製造できることは記載されているが、微粉砕化の程度や、医療用有機化合物に適用可能な微粉砕化法であるかどうかについては不明であった。特に、医薬品の有効成分である有機化合物においては、結晶形を維持したまま微粉砕化することが求められるところ、当該有機化合物の媒液への溶解は、それがごく微量でも溶解－再溶出を引き起こすことにより、粉砕前とは異なる結晶形や非晶形を生じることから、媒液の選択が非常に困難であることが知られている(Pharmaceutical Development and Technology Vol.9, No.1, pp.1-13 (2004))。また、(10)に記載のソルベントソルトミリング法で粉砕される有機顔料は、結晶構造により発色しているものが多く、その化学構造は置換基が少なく分子の平面性が高いことから結晶構造が密である。このため高融点化合物(融点350℃以上)が多く、溶媒に対する溶解性が低い特性を持つものが多い。上記(10)及び(11)の方法は、難溶性有機化合物の中でもとりわけ溶解度の低い顔料を粉砕するために用いられているからこそ利用可能であると考えられており、多くの場合顔料と比較して、結晶格子が疎であり、融点が低く、又は、溶媒に対する溶解度が高い等、特性が著しく異なる医療用有機化合物について当該方法を適用した場合には、医療用有機化合物が溶媒に溶解してしまい、微粉砕化できないと考えられていた。

[0015] その他、粉砕装置を用いない方法として、例えば、(12)タンパク質を凍結噴霧乾燥によって平均粒子径6～8μmの空気力学的に優れたポーラスな粒子を作製し、吸入剤へ使用する方法が開示されている(例えば、特許文献12参照。)。

[0016] 上記(12)の方法は、溶媒に溶解させた化合物を凍結噴霧乾燥することにより、微粉砕化するため、凍結乾燥により昇華される溶媒でなければ、得られた微粉砕化有機化合物粒子から溶媒を除去することは困難である。このため、タンパク質等の生理学的に許容され、かつ凍結乾燥可能な溶媒に溶解可能な化合物以外は、該方法を適用しても、微粉砕化有機化合物粒子を製造することはできない。また、本方法を用

いて微粉砕化した場合には、十分に小さい粒子を得ることができず、懸濁安定性及び0．2μm膜透過性に優れた微粒子を製造することはできなかった、

特許文献1:特開2006－89386号公報

特許文献2:特許第3602546号公報

特許文献3:特表2002－511398号公報

特許文献4:特表2002－518318号公報

特許文献5:特開2003－286105号公報

特許文献6:特開平11－100317号公報

特許文献7:米国特許第5，626，662号公報

特許文献8:特許第2642486号公報

特許文献9:特開2006－182992号公報

特許文献10:特開2004－330078号公報

特許文献11:特許第2683458号公報

特許文献12:特開昭58－17167号公報

特許文献13:米国特許第6，284，282号公報

非特許文献1:桑原好孝、「微粉砕領域の粉砕過程とコンタミネーション」、先端粉砕技術と応用、エヌジーティー社、2005年、p81～88。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0017] そこで、本発明は、長期安定性、生体吸収効率、又は、滅菌膜透過性等の微細化による効果を十分発揮しうるような粒径及び／又は粒度分布を備える、難水溶性の医療用有機化合物を提供することを目的とする。また、本発明は、長期安定性、生体吸収効率、又は、滅菌膜透過性等の微細化による効果を十分発揮しうるような粒径及び／又は粒度分布を備える、水溶性の医療用有機化合物であって、界面活性剤を含有しない、難水溶性の医療用組成物を提供することを目的とする。また、本発明は、吸入剤、注射剤及び／又は経口剤として優れた特性を備える、難水溶性の医療用有機化合物の粉体の集合体を備える多孔質粒子を得ることを目的とする。本発明は、医療用して用いられる難水溶性の有機化合物を、生理学的に安全に微粉砕化

でき、かつ、工業的生産にも応用可能な微粉砕化有機化合物粒子の製造方法を提供することを目的とする。また、本発明は、製造コストの安い医療用有機化合物の微粉砕化方法を提供することを目的とする。更に、本発明は、微粉砕化前の医療用有機化合物の結晶形又は非晶形を維持しながら微粉砕化する方法を提供することを目的とする。特に本発明は、長期安定性、生体吸収効率、又は、滅菌膜透過性等の微細化による効果を十分発揮しうるような粒径及び／又は粒度分布を備える、難水溶性の医療用有機化合物の微粒子を製造する方法を提供することを目的とする。さらに、本発明は、農薬用薬物、香粧品用組成物、食品用組成物等として用いられる難水溶性の結晶性有機化合物を、生理学的に安全に微粉砕化でき、かつ、工業的生産にも応用可能な微粉砕化有機化合物粒子の製造方法、及び該製造方法により得られる微粉砕化有機化合物粒子を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0018] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、融点が80℃以上の有機化合物（難水溶性医療用有機化合物）に、生理学的に許容される塩及び生理学的に許容されるポリオールを添加して混合することにより、該有機化合物を効率よく粉砕できること、及び、粉砕後に、該塩と該ポリオールを除去することにより、結晶構造を維持したまま、平均粒子径が非常に小さい微粉砕化有機化合物粒子（難水溶性医療用有機化合物微粒子）を製造し得ることを見出し、本発明を完成させた。

[0019] すなわち、本発明は、平均粒子径が500nm以下の難水溶性医療用有機化合物粉体、当該粉体の集合体である多孔質微粒子、それらを含有する医療用組成物、及び、難水溶性医療用有機化合物結晶の粉砕方法に関する。より具体的には、本発明は以下（1）～（53）に記載の発明に関する。

（1） 平均粒子径が600nm以下であることを特徴とする難水溶性医療用有機化合物微粒子；

（2） 平均粒子径が10nm～300nmであることを特徴とする、（1）に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子；

（3） 前記難水溶性医療用有機化合物が、融点が80℃以上の有機化合物であることを特徴とする、（1）又は（2）に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子；

（4） 直径0．2μm以下の粒子の割合が70％以上であることを特徴とする、（1）～（3）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子；

（5） 90％メジアン径が600nm以下である、（1）～（4）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子；

（6） 前記難水溶性医療用有機化合物が、結晶性化合物であることを特徴とする、（1）～（5）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子；

（7） 界面活性剤を含有しないことを特徴とする、（1）～（6）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子；

（8） 前記難水溶性医療用有機化合物が、ニフェジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ジピリダモール、ジソピラミド、塩酸プラゾシン、プレドニゾロン、酢酸コルチゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルオシノロンアセトニド、インドメタシン、ナプロキセン、ケトプロフェン、7－（3，5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ）－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2（1H）－キノリノン、フェニトイン、フェナセミド、エトトイン、プリミドン、ジアゼパム、ニトラゼパム、クロナゼパム、ジギトキシン、スピロノラクトン、トリアムテレン、クロルタリドン、ポリチアジド、ベンズチアジド、グリセオフルビン、ナリジクス酸、クロラムフェニコール、クロルゾキサジン、フェンプロバメート、メキタジン、ビスベンチアミン、マイトマイシンC、ビカルタミド、パクリタキセル、ウベニメクス、ダカルバジン、フルコナゾール、ミコナゾール、リファンピシン、トリアムシノロンアセトニド、フマル酸クレマスチン、プランルカスト水和物、ザフィルルカスト、フェノフィブラート、ジヒドロキシベンゾフェノン、ジヒドロコレステロール、β―カロテン、没食子酸プロピル、桂皮酸、サッカリン、葉酸、及び、マルトールからなる群より選ばれる1以上の有機化合物であることを特徴とする、（1）～（7）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子；

（9） 前記難水溶性医療用有機化合物がインドメタシンであり、かつ、平均粒子径が240nm以下であることを特徴とする、（1）～（8）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子；

（10） 前記難水溶性医療用有機化合物がニフェジピンであり、かつ、平均粒子径

が500nm以下であることを特徴とする、(1)～(8)のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子;

(11) 前記難水溶性医療用有機化合物が酢酸コルチゾンであり、かつ、平均粒子径が500nm以下であることを特徴とする、(1)～(8)いずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子;

(12) 前記難水溶性医療用有機化合物がプロピオン酸ベクロメタゾンであり、かつ、平均粒子径が500nm以下であることを特徴とする、(1)～(8)いずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子;

(13) 前記難水溶性医療用有機化合物が7－(3, 5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ)－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2(1H)－キノリノンであり、かつ、平均粒子径が170nm以下であることを特徴とする、(1)～(8)いずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子;

(14) 前記難水溶性医療用有機化合物がミコナゾールであり、かつ、平均粒子径が500nm以下であることを特徴とする、(1)～(8)いずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子;

(15) 前記難水溶性医療用有機化合物がケトプロフェンであり、かつ、平均粒子径が500nm以下であることを特徴とする、(1)～(8)いずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子;

(16) 前記難水溶性医療用有機化合物がプロピオン酸フルチカゾンであり、かつ、平均粒子径が300nm以下であることを特徴とする、(1)～(8)いずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子;

(17) 前記難水溶性医療用有機化合物がプランルカスト水和物であり、かつ、平均粒子径が300nm以下であることを特徴とする、(1)～(8)いずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子;

(18) 前記難水溶性医療用有機化合物がデキサメタゾンであり、かつ、平均粒子径が300nm以下であることを特徴とする、(1)～(8)いずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子;

(19) 前記難水溶性医療用有機化合物がザフィルルカストであり、かつ、平均粒

子径が298nm以下であることを特徴とする、(1)～(8)いずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子;

(20) 前記難水溶性医療用有機化合物がフェノフィブラートであり、かつ、平均粒子径が500nm以下であることを特徴とする、(1)～(8)いずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子;

(21) 90%メジアン径が500nm以下であることを特徴とする、(1)～(20)のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子;

(22) (1)～(21)のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子を含有する粉体又は含水固形物;

(23) (1)～(21)のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子を有効成分として含有する、医療用組成物;

(24) (1)～(22)のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の集合体である、多孔質微粒子;

(25) BET法で測定した比表面積が3～300m^2／gである、(24)に記載の多孔質微粒子;

(26) (24)又は(25)に記載の多孔質微粒子を有効成分として含有する、医療用組成物;

(27) 難水溶性医療用有機化合物を、生理学的に許容される塩及び生理学的に許容されるポリオールと混合して、前記有機化合物を湿式粉砕することを特徴とする、難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法;

(28) 前記難水溶性医療用有機化合物が、融点が80℃以上の有機化合物であることを特徴とする、(27)に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法;

(29) 前記難水溶性医療用有機化合物が、融点が80℃以上350℃以下の有機化合物であることを特徴とする、(27)又は(28)に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法;

(30) 前記難水溶性医療用有機化合物が、結晶性化合物であることを特徴とする、(27)～(29)のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法;

（31） 更に、前記塩及び／又は前記ポリオールを除去することを特徴とする、（27）～（30）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法；

（32） 前記生理学的に許容されるポリオールが粘度調整剤を含有することを特徴とする、（27）～（31）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法；

（33） 前記生理学的に許容されるポリオールの20℃における粘度が1，000mPa・s以上となるように粘度調整剤が配合されていることを特徴とする、（32）に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法；

（34） 前記粘度調整剤が、クエン酸、DL－リンゴ酸、D－ソルビトール、D－マンニトール、マルチトール、マルトース、酒石酸、ぶどう糖、エリスリトール、キシリトール、D－キシロース、トレハロース、果糖、乳酸、乳糖、グリシン、尿素、マレイン酸及びマロン酸からなる群より選ばれる1以上の粘度調整剤であることを特徴とする、（32）又は（33）に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法；

（35） ガラス、金属、セラミックス又は硬質ポリマーを含有する固体粉砕助剤を加えないことを特徴とする（27）～（34）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法；

（36） 前記塩及び粘度調整剤以外に固体粉砕助剤を加えないことを特徴とする（27）～（35）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法；

（37） 前記ポリオールが、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、又は、ポリエチレングリコールである、（27）～（36）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法；

（38） 前記塩が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化アンモニウム、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、硫酸カリウム、硫酸カルシウム、リンゴ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、及びリン酸水素二カリウムからなる群より選ばれる1以上の塩であることを特徴とする、（27）～（37）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法；

（39） 前記塩が塩化ナトリウムであり、前記ポリオールがグリセリンであることを特徴

とする、(27)～(38)のいずれかに記載の製造方法;

(40) 界面活性剤を添加しないことを特徴とする、(27)～(39)のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法;

(41) 前記難水溶性医療用有機化合物の前記ポリオールに対する溶解度が、10(質量／容量)%以下であり、前記塩の前記ポリオールに対する溶解度が、10(質量／容量)%以下であることを特徴とする、(27)～(40)のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法;

(42) 前記難水溶性医療用有機化合物が、ニフェジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ジピリダモール、ジソピラミド、塩酸プラゾシン、プレドニゾロン、酢酸コルチゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルオシノロンアセトニド、インドメタシン、ナプロキセン、ケトプロフェン、7－(3, 5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ)－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2(1H)－キノリノン、フェニトイン、フェナセミド、エトトイン、プリミドン、ジアゼパム、ニトラゼパム、クロナゼパム、ジギトキシン、スピロノラクトン、トリアムテレン、クロルタリドン、ポリチアジド、ベンズチアジド、グリセオフルビン、ナリジクス酸、クロラムフェニコール、クロルゾキサジン、フェンプロバメート、メキタジン、ビスベンチアミン、マイトマイシンC、ビカルタミド、パクリタキセル、ウベニメクス、ダカルバジン、フルコナゾール、ミコナゾール、リファンピシン、トリアムシノロンアセトニド、フマル酸クレマスチン、プランルカスト水和物、ザフィルルカスト、フェノフィブラート、ジヒドロキシベンゾフェノン、ジヒドロコレステロール、β―カロテン、没食子酸プロピル、桂皮酸、サッカリン、葉酸、及び、マルトールからなる群より選ばれる1以上の有機化合物であることを特徴とする、(27)～(41)のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法;

(43) ニーダー、二本ロール、三本ロール、フレットミル及び、円盤ブレード混練分散機からなる群より選ばれる1の装置を用いて、湿式粉砕することを特徴とする、(27)～(42)のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法;

(44) 製造される難水溶性医療用有機化合物微粒子の平均粒子径が、600nm以下であることを特徴とする、(27)～(43)のいずれかに記載の難水溶性医療用有

機化合物微粒子の製造方法;

（45） 製造される難水溶性医療用有機化合物微粒子が、直径0．2μm以下の粒子の割合が70％以上又は90％メジアン径が500nm以下であることを特徴とする、（27）～（44）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法;

（46） 製造される難水溶性医療用有機化合物微粒子が、微粉砕化前の結晶形を維持していることを特徴とする、（27）～（45）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法;

（47） （27）～（46）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法により得られた難水溶性医療用有機化合物微粒子;

（48） （47）に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子を含有する粉体;

（49） （47）に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子を含有する含水固形物;

（50） （47）に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子を含有する水分散体;

（51） さらに、二次凝集を防止するための添加剤を含有する（50）に記載の水分散体;

（52） （47）に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子を有効成分として含有する、医薬用組成物;及び、

（53） （47）に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子を、水に懸濁させた後、噴霧凍結乾燥処理をすることにより、平均粒子径が1～30μmの多孔質粒子に調製された医薬用組成物。

[0020] また、別の態様において、本発明は以下に関する:

（54） 融点が80℃以上（好ましくは、84℃以上）の有機化合物に、生理学的に許容される塩及び生理学的に許容されるポリオールを添加して、前記有機化合物を湿式粉砕した後、前記塩及び前記ポリオールを除去することを特徴とする、微粉砕化有機化合物粒子の製造方法;

（55） 前記有機化合物の前記ポリオールに対する溶解度が、10（質量／容量）％以下であり、前記塩の前記ポリオールに対する溶解度が、10（質量／容量）％以下であることを特徴とする、（54）に記載の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法;

（56） 前記微粉砕化有機化合物粒子の平均粒子径が、600nm以下であることを

特徴とする、(54)又は(55)に記載の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法;

(57) 前記微粉砕化有機化合物粒子の平均粒子径が、500nm以下であることを特徴とする、(54)～(56)のいずれかに記載の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法;

(58) 前記微粉砕化有機化合物粒子の平均粒子径が、300nm以下であることを特徴とする、(54)～(57)のいずれかに記載の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法;

(59) 前記塩が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化アンモニウム、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、硫酸カリウム、硫酸カルシウム、リンゴ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、及びリン酸水素二カリウムからなる群より選ばれる1以上の塩であることを特徴とする、(54)～(58)のいずれかに記載の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法;

(60) 前記ポリオールが、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、及びジエチレングリコールからなる群より選ばれる1以上のポリオールであることを特徴とする、(54)～(59)のいずれかに記載の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法;

(61) 前記有機化合物が、医療用組成物(例えば、前記難水溶性医療用有機化合物)であり、解熱薬、鎮痛薬、抗炎症薬、痛風薬、高尿酸血症治療薬、睡眠薬、鎮静薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬、抗躁薬、精神刺激薬、抗てんかん薬、筋弛緩薬、パーキンソン病治療薬、自律神経系作用薬、脳循環代謝改善薬、アレルギー治療薬、強心薬、抗狭心症薬、β遮断薬、Ca拮抗薬、抗不整脈薬、抗利尿薬、利尿薬、降圧薬、末梢循環障害治療薬、高脂血症用薬、昇圧薬、呼吸促進薬、気管支拡張薬、喘息治療薬、鎮咳薬、去痰薬、慢性閉塞性肺疾患治療薬、消化性潰瘍治療薬、下剤、止痢・整腸薬、糖尿病用薬、副腎皮質ホルモン製剤、性ホルモン製剤、骨粗しょう症薬、骨代謝改善薬、ビタミン製剤、造血薬、血液凝固製剤、化学療法薬、抗生物質、抗真菌薬、抗ウィルス薬、抗癌剤、免疫抑制剤、眼科用薬、耳鼻咽喉科用薬、口腔用薬、皮膚用薬、放射性医薬品、診断用薬、生活改善薬及び漢方

薬からなる群より選ばれる1以上の有機化合物であることを特徴とする、(54)～(60)のいずれかに記載の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法;

(62) 前記有機化合物が、ニフェジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ジピリダモール、ジソピラミド、塩酸プラゾシン、プレドニゾロン、酢酸コルチゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルオシノロンアセトニド、インドメタシン、ナプロキセン、ケトプロフェン、7－(3, 5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ)－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2(1H)－キノリノン、フェニトイン、フェナセミド、エトトイン、プリミドン、ジアゼパム、ニトラゼパム、クロナゼパム、ジギトキシン、スピロノラクトン、トリアムテレン、クロルタリドン、ポリチアジド、ベンズチアジド、グリセオフルビン、ナリジクス酸、クロラムフェニコール、クロルゾキサジン、フェンプロバメート、メキタジン、ビスベンチアミン、マイトマイシンC、ビカルタミド、パクリタキセル、ウベニメクス、ダカルバジン、フルコナゾール、ミコナゾール、リファンピシン、トリアムシノロンアセトニド、フマル酸クレマスチン、プランルカスト水和物、ザフィルルカスト及びフェノフィブラートからなる群より選ばれる1以上の有機化合物であることを特徴とする、(54)～(61)のいずれかに記載の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法;

(63) 前記有機化合物が、ジヒドロキシベンゾフェノン、ジヒドロコレステロール、β—カロテン、没食子酸プロピル、桂皮酸、サッカリン、葉酸、及びマルトールからなる群より選ばれる1以上の有機化合物であることを特徴とする、(54)～(61)のいずれかに記載の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法;

(63') 前記有機化合物が、融点が120℃以上の有機化合物であることを特徴とする、(54)～(63)のいずれかに記載の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法;

(64) 前記塩が塩化ナトリウムであり、前記ポリオールがグリセリンであることを特徴とする、(54)～(63')のいずれかに記載の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法;

(65) ニーダー、二本ロール、三本ロール、フレットミル及び円盤ブレード混練分散機からなる群より選ばれる1の装置を用いて、湿式粉砕することを特徴とする、(54)～(64)のいずれかに記載の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法;

(66) (54)～(65)のいずれかに記載の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法に

より得られた微粉砕化有機化合物粒子;

（67）（66）に記載の微粉砕化有機化合物粒子を含有する粉末;

（68）（66）に記載の微粉砕化有機化合物粒子を含有する水分散体;

（69）（66）に記載の微粉砕化有機化合物粒子と二次凝集を防止するための添加剤を含有する水分散体;

（70）（66）に記載の微粉砕化有機化合物粒子を有効成分とする医薬用組成物;並びに、

（71）（66）に記載の微粉砕化有機化合物粒子を、水に懸濁させた後、噴霧凍結乾燥処理をすることにより、平均粒子径が1～30μmの多孔質粒子に調製された医薬用組成物。

[0021] さらに、本発明は以下の態様に関する。

（72）（1）～（21）、及び（47）のいずれかに記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の、医薬用組成物製造への使用;並びに、

（73）（66）に記載の微粉砕化有機化合物粒子の、医薬用組成物製造への使用;

[0022] 本発明において、「平均粒子径」とは、ストークス径、光散乱相当径、拡散相当径、体積球相当径、表面積球相当径、面積円相当径、周長円相当径等の相当径における平均粒子径のことであり、好ましくは、表面積球相当径又は光散乱相当径であり、より好ましくは表面積球相当径である。表面積球相当径は、より具体的には、BET法等により測定された粒子径である。好ましくは電子顕微鏡による観察を併用して微粒子形状を確認することができる。また、光散乱相当径は、より具体的には、レーザー回折散乱光法又は動的光散乱法により測定された粒子径である。本発明の難水溶性医療用有機化合物粉体の平均粒子径（特にBET法で測定された平均粒子径）として、通常、600nm以下の範囲から選択可能であるが、好ましくは500nm以下であり、より好ましくは450nm以下であり、更に好ましくは300nm以下であり、より更に好ましくは200nm以下であり、更により好ましくは100nm以下であり、最も好ましくは80nm以下である。また、別の態様において、本発明の難水溶性医療用有機化合物粉体の平均粒子径（特にBET法で測定された平均粒子径）として、好ましくは10nm以上であり、より好ましくは20nm以上であり、更に好ましくは30nm以上であり、より

更に好ましくは40nm以上であり、最も好ましくは50nm以上である。また、本発明の難水溶性医療用有機化合物粉体の平均粒子径（特にBET法で測定された平均粒子径）として、特に限定されるものではないが、例えば、10nm以上600nm以下の範囲から選択可能であり、好ましくは10nm以上500nm以下であり、より好ましくは10nm以上450nm以下であり、さらにより好ましくは10nm以上300nm以下であり、さらにより好ましくは20nm以上200nm以下であり、さらにより好ましくは30nm以上100nm以下であり、最も好ましくは、50nm以上80nm以下である。

[0023] 本発明の微粒子として、好ましくは、直径0．2μm以下の粒子の割合が70％以上又は90％メジアン径が600nm以下である微粒子である。

本明細書において、「90％メジアン径」とは、粉体中の粒子を粒子径の小さい方から順に体積を積算し、積算体積が全体積の90％になる粒子径のことをいう。90％メジアン径は、粉体中の微粒子を、最適な界面活性剤を使用して水懸濁液に調整した後、動的光散乱等により測定することができる。本発明の微粒子の90％メジアン径として、好ましくは500nm以下であり、より好ましくは400nm以下であり、更に好ましくは350nm以下であり、より更に好ましくは300nm以下であり、最も好ましくは250nm以下である。また、別の態様において、本発明の微粒子の90％メジアン径として、好ましくは、50nm以上であり、より好ましくは70nm以上であり、更に好ましくは80nm以上であり、より更に好ましくは90nm以上であり、最も好ましくは100nm以上である。また、本発明の微粒子の90％メジアン径として、好ましくは、50nm～500nmであり、より好ましくは、70nm～400nmであり、更に好ましくは、80nm～350nmであり、より更に好ましくは、90nm～300nmであり、最も好ましくは100nm～250nmである。

また、本明細書において、「直径0．2μm以下の粒子の割合」とは、直径が0．2μm以下となる微粒子の全微粒子に占める割合のことである。直径0．2μm以下の粒子の割合は、質量における割合であってもよいし、体積における割合であってもよいが、好ましくは、質量における割合である。例えば、直径0．2μm以下の粒子の割合は、0．2μmの孔を有するフィルターを通過した微粒子の質量から測定することができる。本発明の微粒子の直径0．2μm以下の粒子の割合として、好ましくは、70％

以上であり、より好ましくは80％以上であり、さらに好ましくは90％以上である。また、これら範囲の上限は特に限定されず100％であるが、本発明によれば、該直径0．2μm以下の粒子の割合は、通常、70％以上99％以下の範囲となり、好ましくは、70％以上98％以下、より好ましくは80％以上97％以下、さらに好ましくは90％以上96％以下の範囲とすることもできる。

[0024] 本明細書において、「微粒子」とは、複数の微粒子を含む集合体のことであり、多数の微粒子（multi fine particle）と同義である。

[0025] 本明細書において、「難水溶性」であるとは、医薬品として利用する場合に影響を受ける程度に有機化合物の水への溶解度が低いことを意味する。医薬品における難水溶性の考え方、例えば、各国の薬局方の記載を参照することができる。難水溶性の有機化合物の水への溶解度は、通常の医療用有機化合物の取扱い温度、例えば、室温20℃付近において、約10mg／mL以下であり、好ましくは1mg/mL以下、より好ましくは0．5mg/mL以下、さらに好ましくは0．3mg／mL以下であり、最も好ましくは0．1mg／mL以下である。ここで、該水への溶解度の下限は特に限定されるものではないが、一般に知られる難水溶性化合物のうち非常に水への溶解度が低いものの例として、その溶解度は20℃で7×10^{-15}mg／mL程度であることから、本発明の難水溶性医療用有機化合物の水への溶解度（20℃）は、1×10^{-30}mg／mL以上10mg／mL以下、好ましくは1×10^{-30}mg／mL以上1mg/mL以下、より好ましくは1×10^{-30}mg／mL以上0．5mg/mL以下、さらに好ましくは1×10^{-30}mg／mL以上0．3mg／mL以下、最も好ましくは1×10^{-30}mg／mL以上0．1mg／mL以下の範囲とすることができる。難水溶性化合物としては、例えば、日本薬局方において「溶けにくい」、「極めて溶けにくい」、及び、「ほとんど溶けない」に該当する化合物であり、好ましくは、「極めて溶けにくい」、及び、「ほとんど溶けない」に該当する化合物である。

[0026] 本発明における「難水溶性医療用有機化合物」としては、例えば、解熱薬、鎮痛薬、抗炎症薬、痛風薬、高尿酸血症治療薬、睡眠薬、鎮静薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬、抗躁薬、精神刺激薬、抗てんかん薬、筋弛緩薬、パーキンソン病治療薬、自律神経系作用薬、脳循環代謝改善薬、アレルギー治療薬、強心薬、抗狭心症薬

、β遮断薬、Ca拮抗薬、抗不整脈薬、抗利尿薬、利尿薬、降圧薬、末梢循環障害治療薬、高脂血症用薬、昇圧薬、呼吸促進薬、気管支拡張薬、喘息治療薬、慢性閉塞性肺疾患治療薬、鎮咳薬、去痰薬、消化性潰瘍治療薬、下剤、止痢・整腸薬、糖尿病用薬、副腎皮質ホルモン製剤、性ホルモン製剤、骨粗しょう症薬、骨代謝改善薬、ビタミン製剤、造血薬、血液凝固製剤、化学療法薬、抗生物質、抗真菌薬、抗ウィルス薬、抗癌剤、免疫抑制剤、眼科用薬、耳鼻咽喉科用薬、口腔用薬、皮膚用薬、放射性医薬品、診断用薬、生活改善薬及び漢方薬等に適応可能な有機化合物が挙げられる。

また、本発明において単に「有機化合物」という場合には、「難水溶性医療用有機化合物」を含むものであり、「微粉砕化有機化合物粒子」との語は、「難水溶性医療用有機化合物微粒子」を含む。

[0027] 本発明における「難水溶性医療用有機化合物」は、好ましくは融点が80℃以上の有機化合物である。本発明の難水溶性医療用有機化合物の融点として、好ましくは84℃であり、より好ましくは120℃以上であり、更に好ましくは150℃以上であり、最も好ましくは200℃以上である。また、本発明における「難水溶性医療用有機化合物」の融点の上限は特に限定されるものでもないが、好ましくは350℃以下であり、本発明における「難水溶性医療用有機化合物」の融点は、好ましくは84℃350℃以下、より好ましくは120℃以上350℃以下、さらに好ましくは150℃以上350℃以下、最も好ましくは200℃以上350℃以下の範囲とすることができる。

[0028] また、本発明の「難水溶性医療用有機化合物」として好ましくは、結晶性の難水溶性医療用有機化合物である。本明細書において、「結晶性」とは、規則正しく分子が並んでいる状態であり、ある物質が結晶性であるか否かは、例えば、熱分析、X線回折、電子回折等の当業者周知の方法により知ることができる。また、本発明の方法において用いられる結晶性の難水溶性医療用有機化合物として、好ましくは、結晶構造が密で、硬い有機化合物である。

[0029] 本明細書において、難水溶性医療用有機化合物は、天然物であってもよく、合成物であってもよい。天然物としては、例えば、動物由来の有機化合物、植物由来の有機化合物、又は、酵母等の微生物由来の有機化合物等を挙げることができる。また、

本発明の難水溶性医療用有機化合物は、1種類の有機化合物であってもよく、2種類以上の有機化合物の混合物であってもよい。

[0030] このような難水溶性医療用有機化合物としては、例えば、ニフェジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ジピリダモール、ジソピラミド、塩酸プラゾシン、プレドニゾロン、酢酸コルチゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルオシノロンアセトニド、インドメタシン、ナプロキセン、ケトプロフェン、7－(3, 5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ)－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2(1H)－キノリノン、フェニトイン、フェナセミド、エトトイン、プリミドン、ジアゼパム、ニトラゼパム、クロナゼパム、ジギトキシン、スピロノラクトン、トリアムテレン、クロルタリドン、ポリチアジド、ベンズチアジド、グリセオフルビン、ナリジクス酸、クロラムフェニコール、クロルゾキサジン、フェンプロバメート、メキタジン、ビスベンチアミン、マイトマイシンC、ビカルタミド、パクリタキセル、ウベニメクス、ダカルバジン、フルコナゾール、ミコナゾール、リファンピシン、トリアムシノロンアセトニド、フマル酸クレマスチン、プランルカスト水和物、ザフィルルカスト、フェノフィブラート、ジヒドロキシベンゾフェノン、ジヒドロコレステロール、β―カロテン、没食子酸プロピル、桂皮酸、サッカリン、葉酸、及び、マルトールを挙げることができ、好ましくは、インドメタシン、ニフェジピン、酢酸コルチゾン、β－カロテン、プロピオン酸ベクロメタゾン、7－(3, 5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ)－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2(1H)－キノリノン、ミコナゾール、ケトプロフェン、プロピオン酸フルチカゾン、プランルカスト水和物、デキサメタゾン、ザフィルルカスト及びフェノフィブラートを挙げることができる。

[0031] 本発明の難水溶性医療用有機化合物がインドメタシンの場合、本発明の微粒子の平均粒子径として、好ましくは240nm以下であり、より好ましくは180nm以下であり、更に好ましくは156nm以下である。また、別の態様において、インドメタシン微粒子の平均粒子径として、好ましくは60nm～240nmであり、より好ましくは72nm～180nmであり、更に好ましくは、96nm～156nmである。

[0032] 本発明の難水溶性医療用有機化合物がニフェジピンの場合、本発明の微粒子の平均粒子径として、好ましくは500nm以下であり、より好ましくは390nm以下であり、

更に好ましくは338nm以下である。また、別の態様において、ニフェジピン微粒子の平均粒子径として、好ましくは130nm～500nmであり、より好ましくは156nm～390nmであり、更に好ましくは208nm～338nmである。

[0033] 本発明の難水溶性医療用有機化合物が酢酸コルチゾンの場合、本発明の微粒子の平均粒子径として、好ましくは500nm以下であり、より好ましくは390nm以下であり、更に好ましくは338nm以下である。また、別の態様において、酢酸コルチゾン微粒子の平均粒子径として、好ましくは130nm～500nmであり、より好ましくは156nm～390nmであり、更に好ましくは、208nm～338nmである。

[0034] 本発明の難水溶性医療用有機化合物がプロピオン酸ベクロメタゾンの場合、本発明の微粒子の平均粒子径として、好ましくは500nm以下であり、より好ましくは420nm以下であり、更に好ましくは364nm以下である。また、別の態様において、プロピオン酸ベクロメタゾンの平均粒子径として、好ましくは140nm～500nmであり、より好ましくは168nm～420nmであり、更に好ましくは224nm～364nmである。

[0035] 本発明の難水溶性医療用有機化合物が7－(3，5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ)－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2(1H)－キノリノンの場合、本発明の微粒子の平均粒子径として、好ましくは170nm以下であり、より好ましくは126nm以下であり、更に好ましくは109nm以下である。また、別の態様において、7－(3，5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ)－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2(1H)－キノリノン微粒子の平均粒子径として、好ましくは42nm～170nmであり、より好ましくは50nm～126nmであり、更に好ましくは67nm～109nmである。

[0036] 本発明の難水溶性有機化合物がミコナゾールの場合、本発明の微粒子の平均粒子径として、好ましくは500nm以下であり、より好ましくは441nm以下であり、更に好ましくは382nm以下である。また、別の態様において、ミコナゾール微粒子の平均粒子径として、好ましくは147nm～500nmであり、より好ましくは176nm～441nmであり、更に好ましくは235nm～382nmである。

[0037] 本発明の難水溶性有機化合物がケトプロフェンの場合、本発明の微粒子の平均粒子径として、好ましくは500nm以下であり、より好ましくは170nm以下であり、更に好

ましくは369nm以下である。また、別の態様において、ケトプロフェン微粒子の平均粒子径として、好ましくは142nm～500nmであり、より好ましくは170nm～426nmであり、更に好ましくは、227nm～369nmである。

[0038] 本発明の難水溶性有機化合物がプロピオン酸フルチカゾンの場合、本発明の微粒子の平均粒子径として、好ましくは300nm以下であり、より好ましくは220nm以下であり、更に好ましくは200nm以下である。また、別の態様において、プロピオン酸フルチカゾン微粒子の平均粒子径として、好ましくは50nm～300nmであり、より好ましくは、60nm～220nmであり、更に好ましくは70nm～200nmである。

[0039] 本発明の難水溶性有機化合物がプランルカスト水和物の場合、本発明の微粒子の平均粒子径として、好ましくは、300nm以下であり、よりこのましくは220nm以下であり、更に好ましくは200nm以下である。また、別の態様において、プランルカスト微粒子の平均粒子径として、好ましくは50nm～300nmであり、より好ましくは60nm～220nmであり、更に好ましくは70nm～200nmである。

[0040] 本発明の難水溶性有機化合物がデキサメタゾンの場合、本発明の微粒子の平均粒子径として、好ましくは、300nm以下であり、より好ましくは220nm以下であり、更に好ましくは200nm以下である。また、別の態様において、デキサメタゾン微粒子の平均粒子径として、好ましくは50nm～300nmであり、より好ましくは60nm～220nmであり、更に好ましくは70nm～200nmである。

[0041] 本発明の難水溶性有機化合物がザフィルルカストの場合、本発明の微粒子の平均粒子径として、好ましくは298nm以下であり、より好ましくは222nm以下であり、更に好ましくは192nm以下である。また、別の態様において、ザフィルルカスト微粒子の平均粒子径として、好ましくは74nm～298nmであり、より好ましくは88nm～222nmであり、更に好ましくは118nm～192nmである。

[0042] 本発明の難水溶性有機化合物がフェノフィブラートの場合、本発明の微粒子の平均粒子径として、好ましくは、500nm以下であり、より好ましくは、450nm以下である。また、別の態様において、フェノフィブラート微粒子の平均粒子径として、好ましくは211nm～500nm、より好ましくは253nm～450nm、最も好ましくは、337nm～430nmである。

[0043] 本発明の微粒子は、好ましくは、コンタミネーションの原因となる物質を実質上含有しない。コンタミネーションの原因となる物質としては、界面活性剤、金属、樹脂等を挙げることができる。実質上含有しないとは、本発明の微粒子を医療用として使用することが可能な程度にとの意味であり、本発明の微粒子の用途により適宜定めることができる。本発明の微粒子として、より好ましくは、界面活性剤を含有しない微粒子である。

[0044] 本明細書において、「医療用組成物」は、ヒト又は動物の治療若しくは予防又は診断を目的として用いられる限り特に限定されない。例えば、本発明の医療用組成物は、ヒト又は動物の体内又は表面等に投与されるものであってもよいし、ヒト又は動物から採取した血液、尿等を体外で処理するものであってもよい。このような医療用組成物としては、例えば、解熱薬、鎮痛薬、抗炎症薬、痛風薬、高尿酸血症治療薬、睡眠薬、鎮静薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬、抗躁薬、精神刺激薬、抗てんかん薬、筋弛緩薬、パーキンソン病治療薬、自律神経系作用薬、脳循環代謝改善薬、アレルギー治療薬、強心薬、抗狭心症薬、β遮断薬、Ca拮抗薬、抗不整脈薬、抗利尿薬、利尿薬、降圧薬、末梢循環障害治療薬、高脂血症用薬、昇圧薬、呼吸促進薬、気管支拡張薬、喘息治療薬、鎮咳薬、去痰薬、慢性閉塞性肺疾患治療薬、消化性潰瘍治療薬、下剤、止痢・整腸薬、糖尿病用薬、副腎皮質ホルモン製剤、性ホルモン製剤、骨粗しょう症薬、骨代謝改善薬、ビタミン製剤、造血薬、血液凝固製剤、化学療法薬、抗生物質、抗真菌薬、抗ウィルス薬、抗癌剤、免疫抑制剤、眼科用薬、耳鼻咽喉科用薬、口腔用薬、皮膚用薬、放射性医薬品、診断用薬、生活改善薬及び漢方薬を挙げることができる。

[0045] 本明細書において「多孔質微粒子」とは、本発明の微粒子が、球形または不定形の形状に成形された微粒子集合体で、電子顕微鏡により該微粒子集合体の表面に細孔状の隙間が観測されるもののことである。本発明の多孔質微粒子は、本発明の微粒子を用いて調整したものであれば、特に限定されない。多孔質微粒子の評価方法は、BET法による比表面積測定、電子顕微鏡による粒子表面観察及び粒度分布解析により行うことが好ましい。また場合により、ガス吸着法における吸脱着等温線により、マクロポア（直径50nm以上の細孔）、マイクロポア（直径2nm以上の細孔）及び

メソポア（直径2～50nmの細孔）の存在を予測することも可能で、同様にして細孔分布を測定することもできる。多孔質微粒子として、好ましくは、BET法で測定した比表面積が$3m^2$／g以上であり、より好ましくは$5m^2$／g以上であり、更に好ましくは$10m^2$／g以上であり、より更に好ましくは$15m^2$／g以上であり、更により好ましくは$20m^2$／g以上であり、最も好ましくは$30m^2$／g以上である。また、別の態様において、本発明の多孔質微粒子のBET法で測定された比表面積として、好ましくは$300m^2$／g以下であり、より好ましくは$200m^2$／g以下であり、更に好ましくは$100m^2$／g以下であり、より更に好ましくは$90m^2$／g以下であり、最も好ましくは$80m^2$／g以下である。また、本発明の多孔質粒子のBET法で測定された比表面積として、好ましくは$3m^2$／g以上$300m^2$／g以下であり、より好ましくは、$5m^2$／g以上$200m^2$／g以下であり、さらに好ましくは、$10m^2$／g以上$100m^2$／g以下であり、最も好ましくは、$15m^2$／g以上$80m^2$／g以下である。また、本発明の多孔質微粒子の平均粒子径（電子顕微鏡により解析した平均粒子径）としては、好ましくは0．5～50μmであり、より好ましくは、0．8～30μmであり、最も好ましくは1～20μmである。

発明の効果

[0046] 本発明の難水溶性医療用有機化合物粉体は、粒径が小さいため水性溶媒に安定して懸濁させることができる。また、本発明の難水溶性医療用有機化合物粉体は、粒径が小さいため効率よく生体に吸収され、又は、生体利用率を高めることができる。特に、本発明の難水溶性医療用有機化合物粉体は、粒径が小さいのみならず所望の薬学的効果を奏する結晶形を維持していることから、患者への少量の投与により効率よく薬効を奏することができる。また、本発明の製造方法は、衝撃粉砕法を使用することなく、かつ、ガラス、ステンレス、セラミックス及び硬質ポリマー製のビーズ等の固体粉砕助剤を用いることなく医療用有機化合物を微粒子化することができることから、磨耗粉等の混入を最小限に抑えることができる。また、粉砕に使用する塩及びポリオールは生理学的に許容されたものを使用することから、このため、医薬用組成物である有機化合物の微粉砕化に利用することができる。

[0047] また、本発明の難水溶性医療用有機化合物粉体の集合体である、多孔質微粒子は、吸入剤、注射剤、又は、経口剤として適した性質を備える。例えば、本発明の難

水溶性医療用有機化合物粉体の集合体である多孔質微粒子を吸入剤として使用した場合には、咽喉、気管、気管支、肺胞等に十分に到達させることができる。

[0048] 更に、本発明の難水溶性医療用有機化合物粒子の製造方法は、非常に微細な粒子にすることができる。また、微粉砕化後も、該有機化合物の結晶構造を維持することができる。このため、該有機化合物の化学的安定性が良好であり、該有機化合物が本来有している活性等を損なうおそれも小さい。また、本発明の難水溶性医療用有機化合物粒子の製造方法は、界面活性剤を使用しないため、生理学的に安全に微粉砕化することができる。本発明の製造方法により製造された微粉砕化有機化合物粒子は、医療用薬物として用いることが可能である。また、本発明の微粉砕化有機化合物粒子は、平均粒子径が非常に小さな粒子であるため、生体への吸収性や溶媒等への分散性が良好であり、かつ、製剤化等の加工に対する適性も優れている。

[0049] 本発明の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法は、既存の粉砕装置を使用することができるため、簡便に、工業的生産に応用することができる。さらに、安価な塩及びポリオールを用いるものであり、高価な試薬や装置等を必要としないため、経済的にも好ましい。例えば、超臨界あるいは近臨界状態における液化ガス等に可溶である有機化合物は、超臨界法を用いても微粉砕化することは可能であるが、本発明の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法により、非常に経済的に量産することができる。また、本発明の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法により、目的の有機化合物を、従来に無く非常に微細な粒子とすることができる。さらに、粉砕に使用する塩やポリオールの種類や、湿式粉砕の条件等を適宜決定することにより、単に微細な粒子を形成できるだけではなく、結晶構造を有した状態で、微粉砕化有機化合物粒子を製造することができる。このため、得られた微粉砕化有機化合物粒子は、従来の微粉砕化方法により製造された微粒子と比較して、化学的安定性に優れており、かつ、生理活性も高いことが期待できる。

[0050] 水に対する溶解性の低い医薬用組成物には、一般に、生体吸収性に劣るものが多く、in vitro試験において優れた効果を発揮するものの、生体利用率が低いために、in vivo試験では十分な効果を発現しない有機化合物が多く存在する。このような有機化合物は、医薬品開発段階において優れた効果を発現することが期待されな

がら、しばしば開発が中止されてしまうという問題が生じている。本発明の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法により、目的の有機化合物を、従来に無く小さい微粉砕化有機化合物粒子にすることができるため、該有機化合物の生体吸収性が顕著に改善され、目的とする組織への効率的な到達や、薬剤の使用量の減少が期待できる。また、結晶構造が維持された微粒子であるため、化学的安定性や薬理活性に非常に優れた製剤の開発が可能となる。さらに、従来適用が困難であった吸入、注射、点眼剤等の剤型への適用も可能となる。

図面の簡単な説明

[0051] [図1A]試験例1において、得られたX線回折結果を、縦軸を強度、横軸を回折角として示した図である。図1Aは、特に微粉砕化前のキノリノン誘導体の結果を示す。

[図1B]試験例1において、得られたX線回折結果を、縦軸を強度、横軸を回折角として示した図である。図1Bは、特に実施例8で得られたキノリノン誘導体の結果を示す。

[図1C]試験例1において、得られたX線回折結果を、縦軸を強度、横軸を回折角として示した図である。図1Cは、特に比較例8で得られたキノリノン誘導体の結果示す。

[図2]実施例10において、得られたキノリノン誘導体粉末の電子顕微鏡写真である。

[図3]実施例11において、得られたキノリノン誘導体粉末の電子顕微鏡写真である。

[図4]実施例12において、得られたキノリノン誘導体粉末の電子顕微鏡写真である。

[図5]実施例14において、得られたニフェジピン粉末の電子顕微鏡写真である。

[図6]実施例19において、得られたプロピオン酸フルチカゾン粉末の電子顕微鏡写真である。

[図7]実施例20において、得られたプロピオン酸フルチカゾン粉末の電子顕微鏡写真である。

[図8]ラット経口投与試験の結果を示す図である。図中、縦軸は血漿中の薬物濃度(μg／mL)を示し、横軸は経過時間(時間)を示す。

発明を実施するための最良の形態

[0052] 以下、本発明の実施形態に関し、本発明の難水溶性医療用有機化合物微粒子、及び医療用有機化合物微粒子の製造方法を中心に説明する。なお、本発明の微粉

砕化有機化合物粒子の製造方法、及び該製造方法により得られる微粉砕化有機化合物粒子等においては、上記の通り、本発明における「有機化合物」は「難水溶性医療用有機化合物」を含む上位概念であり、また、「微粉砕化有機化合物粒子」との語も「難水溶性医療用有機化合物微粒子」を含む上位概念である。すなわち、本発明の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法、及びそれにより得られる微粉砕化有機化合物粒子は、特に医療用に限定するものではなくその他農薬、食品等の用途も含むものであり、以下、特定種類の医療用有機化合物に限定した記載を除くほか、下記に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子ないし医療用有機化合物微粒子の製造方法の実施形態は、本発明の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法ないし微粉砕化有機化合物粒子にも援用可能である。

[0053] 本発明の粉体に含まれる難水溶性医療用有機化合物微粒子は、難水溶性医療用有機化合物を、生理学的に許容される塩及び生理学的に許容されるポリオールと混合して、前記有機化合物を湿式粉砕することにより製造することができる。ここで、混合は、難水溶性医療用有機化合物、生理学的に許容される塩、及び生理学的に許容されるポリオールが最終的に混合されればよく、これら成分の添加順序は限定されるものではない。例えば、該混合は、難水溶性医療用有機化合物に生理学的に許容される塩及び生理学的に許容されるポリオールを添加することにより行ってもよいし、又は生理学的に許容される塩及び生理学的に許容されるポリオールに難水溶性医療用有機化合物を添加することで行ってもよい。特に、本発明の粉体に含まれる難水溶性医療用有機化合物微粒子は、融点が80℃以上の有機化合物に、生理学的に許容される塩及び生理学的に許容されるポリオールを添加して、前記有機化合物を湿式粉砕した後、前記塩及び前記ポリオールを除去することにより製造することができる。湿式粉砕は、有機化合物、塩及びポリオールを混合し、該混合物を混錬することにより、行うことができる。

[0054] 本発明の難水溶性医療用有機化合物微粒子は、好ましくは、硬質の固体粉砕助剤を使用せずに湿式粉砕することにより製造され、より好ましくは、ガラス製、ステンレス等の金属製、ジルコニア及びアルミナ等のセラミックス製又は硬質ポリスチレン等の高分子製の固体粉砕助剤を使用せず湿式粉砕することにより製造され、最も好ましく

は、本発明の難水溶性医療用有機化合物微粒子は、前記生理学的に許容される塩及び粘度調整剤以外に固体粉砕助剤を使用せず湿式粉砕することにより製造される。

[0055] 本発明の製造方法において用いられる難水溶性医療用有機化合物として、融点が80℃以上の有機化合物が用いられるが、好ましくは融点が84℃以上の有機化合物であり、より好ましくは融点が120℃以上の有機化合物であり、より更に好ましくは融点が150℃以上の有機化合物であり、最も好ましくは融点が200℃以上の有機化合物である。また、別の態様において、本発明の製造方法において用いられる難水溶性医療用有機化合物として、好ましくは、融点が350℃以下の有機化合物である。また、本発明の方法において用いられる難水溶性医療用有機化合物として、好ましくは、結晶構造が密で硬い有機化合物である。融点が高い有機化合物のほうが、結晶構造が硬い傾向にあり、本発明の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法に適しているためである。

[0056] また、本発明の製造方法においては、ポリオール中で湿式粉砕するために、本発明の方法において用いられる難水溶性医療用有機化合物として、好ましくは、ポリオールに対する溶解性が低い有機化合物である。難水溶性医療用有機化合物のポリオールに対する溶解度は、好ましくは、0.001～100(質量／容量)％であり、より好ましくは、0.001～50(質量／容量)％であり、より更に好ましくは、0.001～10(質量／容量)％である。

[0057] 本発明の製造方法に用いられる難水溶性医療用有機化合物としては、例えば、解熱薬、鎮痛薬、抗炎症薬、痛風薬、高尿酸血症治療薬、睡眠薬、鎮静薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬、抗躁薬、精神刺激薬、抗てんかん薬、筋弛緩薬、パーキンソン病治療薬、自律神経系作用薬、脳循環代謝改善薬、アレルギー治療薬、強心薬、抗狭心症薬、β遮断薬、Ca拮抗薬、抗不整脈薬、抗利尿薬、利尿薬、降圧薬、末梢循環障害治療薬、高脂血症用薬、昇圧薬、呼吸促進薬、気管支拡張薬、喘息治療薬、慢性閉塞性肺疾患治療薬、鎮咳薬、去痰薬、消化性潰瘍治療薬、下剤、止痢・整腸薬、糖尿病用薬、副腎皮質ホルモン製剤、性ホルモン製剤、骨粗しょう症薬、骨代謝改善薬、ビタミン製剤、造血薬、血液凝固製剤、化学療法薬、抗生物質、抗

真菌薬、抗ウィルス薬、抗癌剤、免疫抑制剤、眼科用薬、耳鼻咽喉科用薬、口腔用薬、皮膚用薬、放射性医薬品、診断用薬、生活改善薬及び漢方薬等に適応可能な有機化合物が挙げられる。

[0058] 本発明の製造方法に用いられる難水溶性医療用有機化合物として、例えば、ニフェジピン(融点:172～175℃)、ニカルジピン(融点:136～138℃)、ニモジピン(融点:123～126℃)、ジピリダモール(融点:165～169℃)、ジソピラミド(融点:約204℃)、塩酸プラゾシン (融点:約275℃(分解))、プレドニゾロン(融点:約235℃(分解))、酢酸コルチゾン(融点:約240℃(分解))、デキサメタゾン (融点:約245℃(分解))、ベタメタゾン (融点:約240℃(分解))、プロピオン酸ベクロメタゾン(融点:約208℃(分解))、プロピオン酸フルチカゾン(融点:約273℃(分解))、ブデソニド(融点:約240℃(分解))、フルオシノロンアセトニド (融点:約266～274℃(分解))、インドメタシン(融点:155～162℃)、ナプロキセン(融点:154～158℃)、ケトプロフェン(融点:94～97℃)、7－(3, 5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ)－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2(1H)－キノリノン(以下、キノリノン誘導体という)(融点:186～187℃)、フェニトイン(融点:約296℃(分解))、フェナセミド(融点:214～216℃)、エトトイン(融点:90～95℃)、プリミドン(融点:279～284℃)、ジアゼパム(融点:130～134℃)、ニトラゼパム(融点:約227℃(分解))、クロナゼパム(融点:約240℃(分解))、ジギトキシン(融点:256～257℃(分解))、スピロノラクトン(融点:198～207℃)、トリアムテレン(融点:316℃)、クロルタリドン(融点:217℃)、ポリチアジド(融点:202. 5℃)、ベンズチアジド(融点:231. 5℃)、グリセオフルビン(融点:218～222℃)、ナリジクス酸(融点:225～231℃)、クロラムフェニコール(融点:149～153℃)、クロルゾキサジン (融点:188～192℃)、フェンプロバメート (融点:102～105. 5℃)、メキタジン(融点:146～150℃)、ビスベンチアミン(融点:140～144℃)、トリアムシノロンアセトニド(融点:約290℃(分解))、フルコナゾール(融点:137～141℃)、ミコナゾール(融点:84～87℃)、リファンピシン(融点:183～188℃(分解)、ダカルバジン(融点:約204℃(分解))、マイトマイシンC(融点:300℃以上)、ビカルタミド(融点:190～195℃)、パクリタキセル(融点:220～223℃)、ウベニメクス(融点:約234℃(分解))、フマル酸クレマスチン (融点:176～180℃(分解))、エリスロマイ

シン(融点:133～138℃)、アムホテリシンB(融点:170℃)、セフィキシム(融点:約240℃(分解))、サラゾスルファピリジン(融点:240～249℃)、スパルフロキサシン(融点:266℃(分解)、チニダゾール(融点:125～129℃)、ビダラビン(融点:248～254℃(分解))、アシクロビル(融点:300℃(分解))、ミルリノン(融点:約317℃(分解))、ジゴキシン(融点:約230～265℃(分解))、ジピリダモール(融点:約165～169℃)、ピンドロール(融点:169～173℃)、塩酸プロパフェノン(融点:172～175℃)、アムリノン(融点:約297℃(分解))、ヒドロクロロチアジド(融点:263～270℃(分解))、トランドラプリル(融点:123～126℃)、カンデサルタンシレキセチル(融点:163.6～164.1℃(分解))、ウラピジル(融点:156～161℃)、レセルピン(融点:264～265℃(分解))、メチルドパ(融点:295～298℃(分解))、ノルエピネフリン(融点:約191℃(分解))、シンバスタチン(融点:135～138℃)、フルオキシメステロン(融点:270～278℃)、スタノゾロール(融点:230～242℃)、エストラジオール(融点:175～180℃)、酢酸クロルマジノン(融点:211～215℃)、ファレカルシトリオール(融点:約143℃)、マジンドール(融点:約177～184℃(分解))、クエン酸シルデナフィル(融点:約200～201℃)、ミノキシジル(融点:248℃)、ドロペリドール(融点:約145～149℃)、クアゼパム(融点:148～151℃)、ペンタゾシン(融点:154℃)、プロペリシアジン(融点:113～118℃)、チミペロン(融点:200～203℃)、スルピリド(融点:175～182℃(分解))、アモキサピン(融点:178～182℃(分解))、マレイン酸リスリド(融点:約195℃(分解))、ニセルゴリン(融点:134～138℃(分解))、ビペリデン(融点:112～115℃)、レボドパ(融点:約275℃(分解))、カルバミン酸クロルフェネシン(融点:88～91℃)、ダントロレンナトリウム(融点:200℃以上(分解))、ノルエピネフリン(融点:約191℃(分解))、フマル酸ホルモテロール(融点:約138℃(分解))、アテノロール(融点:153～156℃)、リルゾール(融点:約118℃)、フルマゼニル(融点:198～202℃)、テオフィリン(融点:271～275℃(分解))、メトトレキサート(融点:185～204℃(分解))、アミドトリゾ酸(融点:291～308℃(分解))、シロスタゾール(融点:158～162℃)、アデニン(融点:約360℃(分解))、トルブタミド(融点:126～132℃)、ファモチジン(融点:約164℃(分解))、ウルソデスオキシコール酸(融点:200～204℃)、スリンダク(融点:180～187℃)、ピレノキシン(融点:約245℃(

分解))、フルニソリド(融点:約243℃(分解))、ダナゾール(融点:223～227℃(分解))、タクロリムス水和物(融点:約130～133℃)、β－カロテン(融点:176～183℃)、プランルカスト水和物(融点:231～235℃(分解))、ザフィルルカスト(融点:約200℃(分解))及びフェノフィブラート(融点:80～83℃)等が挙げられる。これらの有機化合物は、既知の方法により製造されたものを用いることができる。

[0059] 本明細書において、「生理学的に許容される」とは、生理学上特に問題を生じることなく摂取することができると考えられる、という意味であり、ある物質が生理学的に許容される物質であるか否かは、摂取対象である生物種や、摂取の態様等により、適宜決定される。生理学的に許容される溶媒として、例えば、医薬品や食品等の添加剤や溶媒等として認可されている物質等を挙げることができる。

[0060] 本発明の製造方法に用いられる「生理学的に許容される塩」は、生理学上特に問題を生じることなく摂取することができる塩であれば特に限定されない。生理学的に許容される塩として、好ましくは、ポリオールに対する溶解性が低い塩、水に対する溶解性が高い塩及び／又は吸湿性の少なく有機化合物の微粉砕化に適した硬さを有している塩である。本発明の製造方法に用いられる生理学的に許容される塩として、より好ましくは、これらの性質の2以上を備える塩である。生理学的に許容される塩のポリオールに対する溶解度は、好ましくは、10(質量／容量)％以下である。また、粉砕後の除去を簡便にする場合には、生理学的に許容される塩として、好ましくは水に対する溶解性が高い塩である。

[0061] 本発明の製造方法に用いられる「生理学的に許容される塩」としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化アンモニウム、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、硫酸カリウム、硫酸カルシウム、リンゴ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、及びリン酸水素二カリウム等が挙げられる。塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸マグネシウム、硫酸カルシウム、クエン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等を挙げることができ、好ましくは塩化ナトリウムである。

[0062] 本発明の製造方法に用いられる「生理学的に許容される塩」は、難水溶性医療用

有機化合物と混合する前に、粉砕等を行って、粒子径を整えておくほうが好ましい。また、必要に応じて、含有水分による粒子融着及び粒子成長を防ぐ目的で、例えば30～200℃の温度で減圧乾燥し、水分含有量を低下させておいてもよい。生理学的に許容される塩の粒子径を予め調整する場合、粒子の体積平均径として、例えば、5～300μm、10～200μmであってもよいが、好ましくは0．01～300μmであり、より好ましくは0．1～100μmであり、更に好ましくは、0．5～50μmであり、最も好ましくは、1～5μmである。また、該塩の使用量は、難水溶性医療用有機化合物に対して、1～100倍質量であることが好ましく、5～30倍質量であることがより好ましく、10～20倍であることが更に好ましい。さらに、該塩は1種類の塩を用いてもよく、2種類以上の塩を混合して用いてもよい。

[0063] 本発明の製造方法に用いられる「生理学的に許容されるポリオール」は、生理学上特に問題を生じることなく摂取することができる塩であれば特に限定されない。生理学的に許容されるポリオールとして、好ましくは、塩に対する溶解性の低いもの、水に対する溶解性が高いもの、凝固点が低いもの及び／又は引火点が高いものである。また、粉砕後の除去を簡便に行う場合には、生理学的に許容されるポリオールは、水に対する溶解性が高いことが好ましい。

[0064] 本発明の製造方法に用いる「生理学的に許容されるポリオール」としては、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、及び、ジエチレングリコール等を挙げることができ、好ましくは、プロピレングリコール又はグリセリンである。本発明の製造方法に用いるポリオールは、好ましくは、粘度が高いポリオールである。このようなポリオールの20℃における粘度としては、例えば、40mPa・s以上であり、好ましくは50mPa・s以上であり、より好ましくは、80mPa・s以上である。本発明の製造方法に用いるポリオールの20℃における粘度として、上限は特に限定されるものではないが、例えば、40mPa・s以上5，000mPa・s以下の範囲から選択可能であり、好ましくは50mPa・s以上3，000mPa・s以下であり、より好ましくは80mPa・s以上2，000mPa・s以下である。

[0065] 本発明の製造方法における生理学的に許容されるポリオールの使用量は、微粉砕化する対象である有機化合物に対して、1～100倍質量であることが好ましく、2～1

0質量倍であることがより好ましい。また、使用するポリオールの種類は、微粉砕化する対象である有機化合物の溶解性を考慮して、適宜決定することができる。さらに、該ポリオールは1種類のポリオールを用いてもよく、2種類以上のポリオールを混合して用いてもよい。

[0066] 本発明の製造方法において、難水溶性医療用有機化合物、ポリオール及び塩の混練物は、粘度が高いことが好ましい。混練物の粘度を上げる方法としては、ポリオールに粘度調整剤を添加した混合物を使用する方法が好ましく、粉砕効率を効果的に上げることができる。ポリオールに添加する粘度調整剤としては、生理学的に許容される化合物で、ポリオールに溶解または懸濁させて粘度を上げる効果があるものが好ましく、粉砕後の除去を簡便に行う場合には、水に対する溶解性が高いことが好ましく、例えば、クエン酸、DL－リンゴ酸、D－ソルビトール、D－マンニトール、マルチトール、マルトース、酒石酸、ぶどう糖、エリスリトール、キシリトール、D－キシロース、トレハロース、果糖、乳酸、乳糖、グリシン、尿素、マレイン酸及びマロン酸を挙げることができ、好ましくは、クエン酸である。このような粘度調整剤を添加したポリオールの20℃における粘度として、好ましくは1,000mPa・s以上であり、より好ましくは2,000mPa・s以上であり、更に好ましくは、5，000mPa・s以上であり、最も好ましくは、10，000mPa・s以上である。本発明の粘度調整剤を添加したポリオールの20℃における粘度としては、上限は特に限定されるものではないが、例えば、1，000mPa・s以上5，000,000mPa・s以下の範囲から選択可能であり、好ましくは1，000mPa・s以上1，000，000mPa・s以下であり、より好ましくは2，000mPa・s以上500，000mPa・s以下であり、更に好ましくは、5，000mPa・s以上300，000mPa・s以下であり、最も好ましくは、10，000mPa・s以上100，000mPa・s以下である。

[0067] 本発明の製造方法において、難水溶性医療用有機化合物を湿式粉砕するために用いられる粉砕装置は、機械的手段によって、難水溶性医療用有機化合物、塩、ポリオール、及び／又は粘度調整剤の混錬・分散が可能である能力を有するものであれば、特に制限なく用いることができる。該粉砕装置として、例えば、ニーダー、二本ロール、三本ロール、フレットミル、フーバーマーラー、円盤ブレード混練分散機等の通常用いられている粉砕装置がある。

[0068] 粉砕温度は、微粉砕化される難水溶性医療用有機化合物や、粉砕装置等を考慮して適宜決定することができる。粉砕温度として、特に制限はないが、好ましくは－50～50℃であり、より好ましくは－20～30℃であり、最も好ましくは、－10～25℃である。また、粉砕時間は、微粉砕化される有機化合物や、粉砕装置等を考慮して適宜決定することができる。粉砕時間は、例えば、1～50時間程度であることができ、好ましくは、3～30時間であり、より好ましくは、5～20時間であり、最も好ましくは、6～18時間である。

[0069] 難水溶性医療用有機化合物の粉砕終了後、粉砕に用いた塩及びポリオールを除去することにより、目的の微粉砕化難水溶性医療用有機化合物微粒子を得ることができる。具体的には、溶媒中で、ホモジナイザー等を用いて、難水溶性医療用有機化合物、塩、ポリオール及び／又は粘度調整剤の混合物を均一にした後に、濾過及び水洗により、塩、ポリオール、及び／又は粘度調整剤を除去する。該混合物を均一にする際に使用する溶媒は、ポリオール、塩及び粘度調整剤が溶解し易く、かつ、微粉砕された難水溶性医療用有機化合物が溶解し難い溶媒であって、かつ、生理学的に許容される溶媒であれば、特に限定されるものではない。該溶媒は、水が好ましいが、水以外の溶媒も使用することができる。該水以外の溶媒として、例えば、酢酸、メタノール、エタノール等の有機溶媒を水との混合液がある。また、濾過方法は、特に限定されるものではなく、通常、有機化合物の含有物を濾過するために用いられる公知の方法で行うことができる。該濾過方法として、例えば、減圧濾過法、加圧濾過法、限外濾過膜法等がある。

[0070] 微粉砕化粒子は、通常、高い表面エネルギーを有しているため、凝集し易い。従って、塩等を除去した後、二次凝集を防止するための添加剤を加えてもよい。該二次凝集防止剤として、例えば、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、クエン酸ナトリウム、精製大豆レシチン、リン脂質、D－ソルビトール、乳糖、キシリトール、アラビアゴム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルキル硫酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、スルホコハク酸エステル塩、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポ

リビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルポリマー、N-アシル-グルタミン酸塩、アクリル酸コポリマー、メタクリル酸コポリマー、カゼインナトリウム、L－バリン、L－ロイシン、L－イソロイシン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等がある。該二次凝集防止剤は1種類を用いてもよく、2種類以上の二次凝集防止剤を混合して用いてもよい。

[0071] 塩及びポリオールを除去した後、乾燥処理を行うことにより、得られた微粉砕化難水溶性医療用有機化合物微粒子から、塩等の除去に用いた溶媒を除去することができる。該乾燥方法は、特に限定されるものではなく、通常、有機化合物を乾燥するために用いられる方法で行うことができる。該乾燥方法として、例えば、減圧乾燥法、凍結乾燥法、噴霧乾燥法、凍結噴霧乾燥法等がある。該乾燥における乾燥温度や乾燥時間等は特に制限されるものではないが、医療用有機化合物粒子の化学的安定性の保持及び粒子の二次凝集を防止するめに、該乾燥は低温で行うことが好ましく、凍結乾燥法、噴霧乾燥法、凍結噴霧乾燥法で行うことが好ましい。

[0072] 本発明の製造方法により得られる微粉砕化難水溶性医療用有機化合物微粒子の平均粒子径の範囲としては、通常、600nm以下の範囲であり、用いる有機化合物の種類や製造条件等に依存するものであるが、例えば、10～500nm、20～300nm、20～200nmを挙げることができる。本発明の製造方法により得られる微粉砕化難水溶性医療用有機化合物微粒子の平均粒子径の範囲として好ましくは500nm以下であり、より好ましくは450nm以下であり、更に好ましくは300nm以下であり、より更に好ましくは200nm以下であり、更により好ましくは100nm以下であり、最も好ましくは80nm以下である。また、別の態様において、本発明の製造方法により得られる微粉砕化難水溶性医療用有機化合物微粒子の平均粒子径の範囲として、好ましくは10nm以上であり、より好ましくは20nm以上であり、更に好ましくは30nm以上であり、より更に好ましくは40nm以上であり、最も好ましくは50nm以上である。また、本発明の製造方法により得られる微粉砕化難水溶性医療用有機化合物微粒子の平均粒子径の範囲として、特に限定されるものでもないが、例えば、10nm以上600nm以下の範囲から選択可能であり、好ましくは10nm以上500nm以下であり、より好ましくは1

0nm以上450nm以下でありさらにより好ましくは10nm以上300nm以下であり、さらにより好ましくは20nm以上200nm以下であり、さらにより好ましくは30nm以上100nm以下であり、最も好ましくは、50nm以上80nm以下である。なお、粒子の平均粒子径は、顕微鏡法、ふるい分け法、コールターカウンター法、沈降法、空気透過法、ガス吸着法等のような常用されている粒子サイズ測定法によっても測定することができるが、本発明における平均粒子径とは、ガス吸着法によって測定される平均粒子径を意味する。該方法は、粒子の表面に、大きさ既知の分子やイオンを吸着させた場合、粒子がその比表面積に応じて吸着することから、吸着等温式や等温線を用いて比表面積を求め、さらに平均粒子径を算出する方法であり、微粉砕粒子の平均粒子径を測定する方法として優れているためである。

[0073] 本発明の難水溶性医療用有機化合物微粒子は、製剤特性にも優れており、様々な剤型の医薬品として用いることができる。

例えば、吸入剤として使用する場合、粉砕後の塩及びポリオールを除去して得られた微粉砕化難水溶性医療用有機化合物微粒子の含溶媒固形物（以降、ウェットケーキという。）を水に懸濁させ、凍結噴霧乾燥法により1～30μm程度の多孔質粒子として調整することができる。粒子の分散性を改善するため、該水に界面活性剤を少量添加してもよい。また、同様に分散性を改善するために、エタノールのような揮発性の添加剤を少量添加してもよい。揮発性の添加剤を添加した場合には、乾燥時にエタノールの留去が可能であるため、界面活性剤を添加する場合よりも、刺激性を改善することができる。このようにして得られた1～30μm程度の球形又は不定形の多孔質粒子は、多孔質で比重が軽く、また流動性も良好であるため、吸入剤として優れた特性を有する。

[0074] 本発明の難水溶性医療用有機化合物微粒子を、注射剤、点眼剤、軟膏剤、経皮吸収剤等に使用する場合は、ウェットケーキに、二次凝集防止剤を添加して水分散体を調製して用いることができる。該二次凝集防止剤として、例えば、公知の界面活性剤等がある。具体的には、塩やポリオールを除去した後に添加し得る二次凝集防止剤で挙げた化合物を用いることができる。二次凝集防止剤として、アクリル酸コポリマー、メタクリル酸コポリマー等の高分子を使用した水分散体は、DDS剤として使用

することができる。また、水分散体調製時に、通常使用されている装置等を用いてもよい。該装置として、例えば、ホモジナイザー、ホモミキサー、超音波分散機、高圧ホモジナイザー等を挙げることができる。

[0075] 該水分散体は、噴霧乾燥、凍結乾燥又は凍結噴霧乾燥等により粉末化することもできる。このようにして調製した粉体は、水に対する再分散性に優れるため、用時調製用の注射剤及び点眼剤、経口剤として優れた特性を有する。

[0076] また、本発明の微粉砕化難水溶性医療用有機化合物微粒子を、油状物質中に分散させ、軟膏剤、カプセル剤、経皮吸収剤等に使用することもできる。該油状物質は、通常製剤化において用いられる物質であれば、特に限定されるものではない。該油状物質として、例えば、流動パラフィン、ワセリン、プロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール、植物油等が挙げられる。該油状物質は1種類で用いても良く、2種類以上の油状物質を混合して用いてもよい。また、油状物質分散体調製時に、通常使用されている装置等を用いてもよい。該装置として、例えば、ホモジナイザー、ホモミキサー、超音波分散機、高圧ホモジナイザー、二本ロール、三本ロール、円盤ブレード混練分散機等がある。

[0077] 次に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。なお、平均粒径の測定は、全て、BET式比表面積測定装置(Macsorb MH－1201型、マウンテック社製)を用いて行った。

[0078] 1. 本発明の方法による各種医療用有機化合物の粉砕

医療用有機化合物として、インドメタシン、ニフェジピン、酢酸コルチゾン、β－カロテン、フェノフィブラート、プロピオン酸ベクロメタゾン、キノリノン誘導体[7－(3, 5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ)－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2(1H)－キノリノン]、ミコナゾール、ケトプロフェン、プロピオン酸フルチカゾン、プランルカスト水和物、デキサメタゾン、及び、ザフィルルカストを用いて、本発明の方法及びジェットミルを用いた方法により微粉砕化した。

実施例 1

[0079] 0. 2Lニーダー(分解型ニーダー、吉田製作所製)に、平均粒子径3, 960nmのインドメタシン(融点:155～162℃)9. 3g、粉砕した塩化ナトリウム(平均粒子径5μm

)140．7gを仕込んで均一に混合した後、グリセリン35．5gを徐々に注入し内容物をこね粉状に保って、5℃で15時間粉砕を行なった。その後、内容物を1Lの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、ホモジナイザーで均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを40℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径120nmのインドメタシン8．7gを得た。

[0080] （比較例1）

ジェットミル（50－AS型、ホソカワアルピネ社製）を用いて、供給エア圧力0．5MPa、粉砕エア圧力0．3Mpaにて、インドメタシンの粉砕を行った。得られたインドメタシンの平均粒子径は1,060nmであった。

実施例 2

[0081] 0．2Lニーダーに、平均粒子径4，310nm のニフェジピン（融点：172～175℃）13．6g、粉砕した塩化ナトリウム（平均粒子径5μm）136．4gを仕込んで均一に混合した後、グリセリン28gを徐々に注入し内容物をこね粉状に保って、10℃で8時間粉砕を行なった。その後、内容物を1Lの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、ホモジナイザーで均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを50℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径260nmのニフェジピン9．8gを得た。

[0082] （比較例2）

比較例1と同様にして、ニフェジピンの粉砕を行った。得られたニフェジピンの平均粒子径は910nmであった。

実施例 3

[0083] 0．2Lニーダーに、平均粒子径1，060nmの酢酸コルチゾン（融点：約240℃）9．0g、粉砕した塩化ナトリウム（平均粒子径5μm）141gを仕込んで均一に混合した後、グリセリン38gを徐々に注入し内容物をこね粉状に保って、10℃で18時間粉砕を行なった。その後、内容物を1Lの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、ホモジナイザーで均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを50℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径260nmの酢酸コルチゾン7．4gを得た。

実施例 4

[0084] 0．2Lニーダーに、平均粒子径1，720nmのβ－カロテン（融点：176～183℃）9

．0g、粉砕した塩化ナトリウム（平均粒子径5μm）141gを仕込んで均一に混合した後、グリセリン42gを徐々に注入し内容物をこね粉状に保って、－4℃で6時間粉砕を行なった。その後、内容物を1Lの蒸留水中に入れ、ホモジナイザーで均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを50℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径200nmのβ－カロテン7．5gを得た。

[0085] （比較例3）

比較例1と同様にして、β－カロテンの粉砕を行った。得られたβ－カロテンの平均粒子径は570nmであった。

実施例 5

[0086] 水冷式フーバーマーラーに平均粒子径6，640nm のフェノフィブラート（融点：80～83℃）0．1g、粉砕した塩化ナトリウム（平均粒子径5μm）2．2gを仕込んで均一に混合した後、クエン酸を50重量％添加したグリセリン粘稠液（粘度：20℃、70，000mPa・s）0．56gを徐々に滴下し内容物をこね粉状に保って、20℃で100回転混練し粉砕を行なった。その後、内容物を50mLの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、超音波装置（UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製）を使用して、均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを超音波装置により再度分散させた後、凍結乾燥し、平均粒子径423nmのフェノフィブラート0．075gを得た。

[0087] （比較例4）

比較例1と同様にして、フェノフィブラートの粉砕を行った。得られたフェノフィブラートの平均粒子径は1，377nmであった。

実施例 6

[0088] 0．2Lニーダーに、平均粒子径1，820nmのプロピオン酸ベクロメタゾン（融点：約208℃）8．0g、粉砕した塩化ナトリウム（平均粒子径5μm）134gを仕込んで均一に混合した後、グリセリン30gを徐々に注入し内容物をこね粉状に保って、10℃で8時間粉砕を行なった。その後、内容物を500mLの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、ホモジナイザーで均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを50℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径280nmのプロピオン酸ベクロメタゾン7．1gを得た。

[0089] （比較例5）

比較例1と同様にして、プロピオン酸ベクロメタゾンの粉砕を行った。得られたプロピオン酸ベクロメタゾンの平均粒子径は730nmであった。

実施例 7

[0090] 0．2Lニーダーに、平均粒子径1，280nmのキノリノン誘導体[7－(3，5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ)－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2(1H)－キノリノン](融点:186～187℃)13．6g、粉砕したクエン酸ナトリウム136．4gを仕込んで均一に混合した後、プロピレングリコール28gを徐々に注入し内容物をこね粉状に保って、アルゴンガス雰囲気下5℃で15．5時間粉砕を行なった。その後、内容物を1Lの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、ホモジナイザーで均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを40℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径130nmのキノリノン誘導体11．8gを得た。

実施例 8

[0091] 0．2Lニーダーに、平均粒子径1，280nm のキノリノン誘導体[7－(3，5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ)－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2(1H)－キノリノン]13．6g、粉砕した塩化ナトリウム(平均粒子径5μm)136．4gを仕込んで均一に混合した後、ジエチレングリコール28gを徐々に注入し内容物をこね粉状に保って、アルゴンガス雰囲気下、5℃で5時間粉砕を行なった。その後、内容物を1Lの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、ホモジナイザーで均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを40℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径85nmのキノリノン誘導体11．8gを得た。

[0092] （比較例6）

比較例1と同様にして、キノリノン誘導体[7－(3，5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ)－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2(1H)－キノリノン]の粉砕を行った。得られたキノリノン誘導体の平均粒子径は620nmであった。

[0093] （比較例7）

特許文献8記載の方法に従い、キノリノン誘導体[7－(3，5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ)－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2(1H)

ーキノリノン]の微粉砕化を行った。振動サンプルミル(TI－100、平工製作所製;100mLアルミナ容器、粉砕棒;直径35mm×49mm円柱型アルミナ製)に、平均粒子径1,280nmのキノリノン誘導体1g、D－マンニトール9gを仕込んで均一に混合した後、60分間粉砕を行った。その後、内容物を、塩化ナトリウム9gを溶かした100mLの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、ホモジナイザーで均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを40℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径128nmのキノリノン誘導体0．8gを得た。なお、D－マンニトールは、特許文献8記載の方法のうち、最も良好に難溶性化合物を微粉砕化できる、と記載されている糖アルコールである。

実施例 9

[0094] 0．2Lニーダーに、平均粒子径10，900nm のミコナゾール(融点:84～87℃)10．0g、粉砕した塩化ナトリウム(平均粒子径5μm)100．0gを仕込んで均一に混合した後、グリセリン21．0gを徐々に注入し内容物をこね粉状に保って、20℃で18時間粉砕を行なった。その後、内容物を液体窒素で急冷し、5℃に冷却した1Lの蒸留水中に入れ、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して均一に分散させた後、濾過、5℃の蒸留水を用いた水洗を行い、得られたウェットケーキを超音波装置により再度分散させた後、凍結乾燥し、平均粒子径295nmのミコナゾール6．7gを得た。

[0095] (比較例8)

比較例1と同様にして、ミコナゾールの粉砕を行った。得られたミコナゾールの平均粒子径は651nmであった。

実施例 10

[0096] 0．2Lニーダーに、平均粒子径3，010nmのケトプロフェン(融点:94～97℃)6．8g、粉砕した塩化ナトリウム(平均粒子径5μm)105．6gを仕込んで均一に混合した後、グリセリン25．3gを徐々に注入し内容物をこね粉状に保って、20℃で18時間粉砕を行なった。その後、内容物を液体窒素で急冷し、5℃に冷却した1Lの蒸留水中に入れ、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して均一に分散させた後、濾過、5℃の蒸留水を用いた水洗を行い、得られたウェット

ケーキを超音波装置により再度分散させた後、凍結乾燥し、平均粒子径285nmのケトプロフェン4．8gを得た。

[0097] （比較例9）

比較例1と同様にして、ケトプロフェンの粉砕を行った。得られたケトプロフェンの平均粒子径は1，136nmであった。

実施例 11

[0098] 0．2Lニーダーに、平均粒子径7，850nm のプロピオン酸フルチカゾン（融点：約273℃（分解））8．86g、粉砕した塩化ナトリウム（平均粒子径5μm）141．6gを仕込んで均一に混合した後、グリセリン28．7gを徐々に注入し内容物をこね粉状に保って、10℃で12時間粉砕を行なった。その後、内容物を1000mLの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、ホモジナイザーで均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを20℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径185nmのプロピオン酸フルチカゾン8．0gを得た。

[0099] （比較例10）

比較例1と同様にして、プロピオン酸フルチカゾンの粉砕を行った。得られたプロピオン酸フルチカゾンの平均粒子径は438nmであった。

実施例 12

[0100] 平均粒子径1，088nmのプランルカスト水和物（融点：約231～235℃（分解））8g、粉砕した塩化ナトリウム（平均粒子径5μm）155gを仕込んで均一に混合した後、グリセリン39．5gを徐々に注入し内容物をこね粉状に保って、20℃で8時間粉砕を行なった。その後、内容物を1000mLの蒸留水に入れ、超音波装置（UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製）を使用して、均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを20℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径78nmのプランルカスト水和物7．1gを得た。

[0101] （比較例11）

比較例1と同様にして、プランルカスト水和物の粉砕を行った。得られたプランルカスト水和物の平均粒子径は577nmであった。

実施例 13

[0102] 平均粒子径1，249nmのデキサメタゾン（融点：約245℃（分解））8g、粉砕した塩化ナトリウム（平均粒子径5μm）128gを仕込んで均一に混合した後、グリセリン31．2gを徐々に注入し内容物をこね粉状に保って、20℃で8時間粉砕を行なった。その後、内容物を1000mLの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、超音波装置（UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製）を使用して、均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを20℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径168nmのデキサメタゾン6．5gを得た。

[0103] （比較例12）

比較例1と同様にして、デキサメタゾンの粉砕を行った。得られたデキサメタゾンの平均粒子径は727nmであった。

実施例 14

[0104] 平均粒子径5，347nm のザフィルルカスト（融点：約200℃（分解））8g、粉砕した塩化ナトリウム（平均粒子径5μm）128gを仕込んで均一に混合した後、グリセリン40gを徐々に注入し内容物をこね粉状に保って、20℃で8時間粉砕を行なった。その後、内容物を1000mLの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、超音波装置（UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製）を使用して、均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを20℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径149nmのザフィルルカスト7．2gを得た。

[0105] （比較例13）

比較例1と同様にして、ザフィルルカストの粉砕を行った。得られたザフィルルカストの平均粒子径は558nmであった。

[0106] 実施例1～14と比較例1～13を比較すると明らかであるように、本発明の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法により、従来法よりも著しく平均粒子径の小さい微粉砕化有機化合物粒子が得られることが明らかである。

[0107] 2．フーバーマーラーを使用した摩砕

実施例 15

[0108] 水冷式フーバーマーラーに平均粒子径3，010nm のケトプロフェン（融点：94～97℃）0．1g、粉砕した塩化ナトリウム（平均粒子径5μm）1．6gを仕込んで均一に混

合した後、グリセリン0．45gを徐々に滴下し内容物をこね粉状に保って、20℃で100回転混練し粉砕を行なった。その後、内容物を液体窒素で急冷し、内容物を5℃に冷却した蒸留水に入れ、超音波装置（UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製）を使用して、均一に分散させた後、濾過、水洗し（5℃の蒸留水）、得られたウェットケーキを超音波装置により再度分散させた後、凍結乾燥し、平均粒子径289nmのケトプロフェン0．07gを得た。

実施例 16

[0109] 水冷式フーバーマーラーに平均粒子径1，088nm のプランルカスト水和物（融点：約231～235℃（分解））0．1g、粉砕した塩化ナトリウム（平均粒子径5μm）1．6gを仕込んで均一に混合した後、グリセリン0．55gを徐々に滴下し内容物をこね粉状に保って、20℃で100回転混練し粉砕を行なった。その後、内容物を50mLの蒸留水に入れ、超音波装置（UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製）を使用して、均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを20℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径73nmのプランルカスト水和物0．07gを得た。

[0110] 実施例10と15、実施例12と15を比較すると明らかなように、摩砕装置が水冷式フーバーマーラーとニーダーで得られる平均粒子径にほとんど差がないことが明らかであった。よって、本発明の方法によれば、異なる方式の微粒子化装置を用いた場合であっても、医療用有機化合物の微粉砕化を行うことができることが示された。

[0111] 3．ポリオールの粘度及び粘度調整剤添加による粉砕効率の影響

医療用有機化合物の微粉砕化過程において、ポリオールの粘度又は粘度調整剤が与える影響を調べるため、以下の実験を行った。

実施例 17

[0112] 水冷式フーバーマーラーに平均粒子径7，850nm のプロピオン酸フルチカゾン（融点：約273℃（分解））0．1g、粉砕した塩化ナトリウム（平均径2μm）1．6gを仕込んで均一に混合した後、グリセリン（粘度：20℃、1，500mPa・s）0．62gを徐々に滴下し内容物をこね粉状に保って、20℃で100回転混練し粉砕を行なった。その後、内容物を50mLの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、超音波装置（UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製）を使用して、均一に分散させた後、濾過、

水洗し、得られたウェットケーキを20℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径114nmのプロピオン酸フルチカゾン0．075gを得た。

実施例 18

[0113] 水冷式フーバーマーラーに平均粒子径7，850nm のプロピオン酸フルチカゾン(融点:約273℃(分解))0．1g、粉砕した塩化ナトリウム(平均径2μm)1．6gを仕込んで均一に混合した後、グリセリン(粘度:10℃、4，300mPa・s)0．62gを徐々に滴下し内容物をこね粉状に保って、10℃で100回転混練し粉砕を行なった。その後、内容物を50mLの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを20℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径108nmのプロピオン酸フルチカゾン0．077gを得た。

実施例 19

[0114] 水冷式フーバーマーラーに平均粒子径7，850nm のプロピオン酸フルチカゾン(融点:約273℃(分解))0．1g、粉砕した塩化ナトリウム(平均径2μm)1．6gを仕込んで均一に混合した後、クエン酸を30重量％添加したグリセリン粘稠液(粘度:20℃、13，000mPa・s)0．48gを徐々に滴下し内容物をこね粉状に保って、20℃で100回転混練し粉砕を行なった。その後、内容物を50mLの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを20℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径103nmのプロピオン酸フルチカゾン0．076gを得た。

実施例 20

[0115] 水冷式フーバーマーラーに平均粒子径7，850nm のプロピオン酸フルチカゾン(融点:約273℃(分解))0．1g、粉砕した塩化ナトリウム(平均径2μm)1．6gを仕込んで均一に混合した後、クエン酸を30重量％添加したグリセリン粘稠液(粘度:10℃、30，000mPa・s)0．40gを徐々に滴下し内容物をこね粉状に保って、10℃で100回転混練し粉砕を行なった。その後、内容物を50mLの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを20℃の減圧下

で乾燥し、平均粒子径94nmのプロピオン酸フルチカゾン0．075gを得た。

実施例 21

[0116] 水冷式フーバーマーラーに平均粒子径7，850nm のプロピオン酸フルチカゾン(融点:約273℃(分解))0．1g、粉砕した塩化ナトリウム(平均径2μm)1．6gを仕込んで均一に混合した後、クエン酸を50重量%添加したグリセリン粘稠液(粘度:20℃、70，000mPa・s)0．61gを徐々に滴下し内容物をこね粉状に保って、20℃で100回転混練し粉砕を行なった。その後、内容物を50mLの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを20℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径92nmのプロピオン酸フルチカゾン0．078gを得た。

実施例 22

[0117] 水冷式フーバーマーラーに平均粒子径7，850nm のプロピオン酸フルチカゾン(融点:約273℃(分解))0．1g、粉砕した塩化ナトリウム(平均径2μm)1．6gを仕込んで均一に混合した後、クエン酸を50重量%添加したグリセリン粘稠液(粘度:10℃、180，000mPa・s)0．61gを徐々に滴下し内容物をこね粉状に保って、10℃で100回転混練し粉砕を行なった。その後、内容物を50mLの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを20℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径70nmのプロピオン酸フルチカゾン0．072gを得た。

実施例 23

[0118] 水冷式フーバーマーラーに平均粒子径7，850nm のプロピオン酸フルチカゾン(融点:約273℃(分解))0．1g、粉砕した塩化ナトリウム(平均径5μm)1．6gを仕込んで均一に混合した後、クエン酸を33重量%添加したポリエチレングリコール400粘稠液(粘度:20℃、15，000mPa・s)0．38gを徐々に滴下し内容物をこね粉状に保って、20℃で100回転混練し粉砕を行なった。その後、内容物を50mLの0．1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを20℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径109nmのプロピオン酸フルチカゾン0．07

2gを得た。

[0119] 実施例17～23の結果から、温度調節及び粘度調整剤添加によりポリオールの粘度を高くすることにより、得られる平均粒子径が小さくなることが明らかである。

[0120] 4. 融点の低い有機化合物を用いた粉砕

本発明の方法が融点の高い化合物に適していることを確認するため、融点が75～77℃であるイブプロフェンを用いて本発明の方法による微粒子化を行った。

[0121] (比較例14)

0. 2Lニーダーに、平均粒子径18,050nmのイブプロフェン(融点:75～77℃)7. 7g、粉砕した塩化ナトリウム143gを仕込んで均一に混合した後、グリセリン30gを徐々に注入し内容物をこね粉状に保って、－10℃で8時間粉砕を行なった。その後、内容物を500mLの0. 1 mol／L酢酸水溶液中に入れ、ホモジナイザーで均一に分散させた後、濾過、水洗し、得られたウェットケーキを40℃の減圧下で乾燥し、平均粒子径1,900nmのイブプロフェン6. 3gを得た。

[0122] 実施例1～14と比較例14を比較すると、本発明の製造方法は、融点が80℃以上の有機化合物を微粒子化する場合、平均粒子径がより小さい微粉砕化有機化合物粒子が得られることが明らかとなった。

[0123] 5. 液体粉砕助剤として異なるポリオールを使用した場合の粉砕効果

本発明の方法において使用する粉砕助剤として、グリセリン以外のポリオールも使用可能であるかを確認するため、各種ポリオールを使用した微粉砕化試験を行った。

実施例 24

[0124] 表1に記載のポリオールを用いた以外は、全て実施例3と同様にして、酢酸コルチゾンの微粉砕化有機化合物粒子を得た。

[0125] [表1]

ポリオール	微粉砕化前の平均粒子径（nm）	微粉砕化後の平均粒子径（nm）
ジエチレングリコール	1，060	480
ポリエチレングリコール	1，060	590
プロピレングリコール	1，060	450
グリセリン	1，060	260

[0126] 得られた酢酸コルチゾンの平均粒子径を、表1に示した。この結果、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、又はジエチレングリコールの、いずれのポリオールを用いた場合であっても、平均粒子径が十分に小さく良好な微粉砕化有機化合物粒子が得られることが明らかである。加えて、酢酸コルチゾンの微粉砕化に使用するポリオールは、グリセリンが好適であることも明らかとなった。

[0127] 6. 固体粉砕助剤としてD－マンニトールを使用した場合の粉砕効果

固体粉砕助剤として、塩とは異なる生理学的に許容される物質として、D－マンニトールを使用してニフェジピンを粉砕した。

[0128] （比較例15）

塩化ナトリウムに代えてD－マンニトールを用いた以外は、全て実施例2と同様にして、ニフェジピンの粉砕を行った。得られたニフェジピンの平均粒子径は890nmであった。

[0129] 実施例2、比較例2及び比較例12の結果を比較すると明らかであるように、D－マンニトールを用いた場合には、従来のジェットミル粉砕法と同程度の平均粒子径のものしか得ることができなかった。よって、粉砕助剤として塩を用いた方が微粉砕化に優れた方法であることが明らかとなった。

[0130] 7. 微粉砕化された有機化合物の結晶性測定

（試験例1）

微粉砕化前のキノリノン誘導体と、実施例8で得られたキノリノン誘導体と、比較例8で得られたキノリノン誘導体の、それぞれの結晶性を、X線回折測定装置（D8 Discover、ブルカー・エイエックスエス社製）を用いて調べた。

[0131] 図1は、得られたX線回折結果を、縦軸を強度、横軸を回折角として示した図である。図1Aが微粉砕化前のキノリノン誘導体、図1Bが実施例8で得られたキノリノン誘導体、図1Cが比較例8で得られたキノリノン誘導体の結果である。実施例8で得られたキノリノン誘導体は、微粉砕化前のキノリノン誘導体とほぼ同様の結果であり、結晶構造を有していることが明らかである。一方、比較例8で得られたキノリノン誘導体は、ピークがほとんど検出されず、非晶質化していることが確認された。すなわち、本発明の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法により、従来法とは異なり、結晶構造を保持しており、化学的安定性も高い、非常に有用な微粉砕化有機化合物粒子を製造し得ることが明らかである。

[0132] 8．多孔質微粒子の作製

実施例 25

[0133] 実施例8と同様にして得られたキノリノン誘導体のウェットケーキ（固形分30％）10gに、L－イソロイシン0．36g及び精製水8．4mLを加え、超音波装置（UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製）を使用して、均一にし、懸濁液18．76gを得た。得られた懸濁液3gを、2流体ノズルスプレー（パルビスミニスプレーGA－31型用標準ノズル、ヤマト科学社製）を用いて、2Lステンレス容器に入れた500mLの液体窒素中に噴霧し、凍結粒子を得た。得られた凍結粒子を凍結乾燥し、キノリノン誘導体の粉末0．35gを得た。電子顕微鏡（VE－7800型、キーエンス社製）を用いて、得られた粉末の写真を撮影した。

[0134] 図2は、得られた粉末の電子顕微鏡写真である。図2から、該粉末が、粒子径約1～20μmの多孔質な球形微粒子の集合体であることが明らかである。すなわち、本発明の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法により得られた微粉砕化有機化合物粒子は、流動性が良く、水に対する再分散性も良好であることから、吸入剤、注射剤及び経口剤として優れた特性を示すものと思われる。

実施例 26

[0135] 実施例8により得られたキノリノン誘導体粉末1．6g、及びカルメロースナトリウム0．1gを、精製水10．8mLに加え、超音波装置（UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製）を使用して、均一にし、懸濁液12．5gを得た。得られた懸濁液3gを

、実施例25と同様にして、液体窒素中に噴霧し、得られた凍結粒子を凍結乾燥し、キノリノン誘導体の粉末0．28gを得た。

[0136] 図3は、得られた粉末の電子顕微鏡写真である。図3から、該粉末が、粒子径約1～20μmの多孔質な球形微粒子の集合体であることが明らかである。すなわち、本発明の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法により得られた微粉砕化有機化合物粒子は、流動性が良く、水に対する再分散性も良好であることから、吸入剤、注射剤及び経口剤として優れた特性を示すものと思われる。

実施例 27

[0137] 実施例8と同様にして得られたキノリノン誘導体のウェットケーキ（固形分30％）10gに、エタノール1．45g及び精製水14．0mLを加え、超音波装置（UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製）を使用して、均一にし、懸濁液25．45gを得た。得られた懸濁液3gを、2流体ノズルスプレー（パルビスミニスプレーGA－31型用標準ノズル、ヤマト科学社製）を用いて、2Lステンレス容器に入れた500mLの液体窒素中に噴霧し、凍結粒子を得た。得られた凍結粒子を凍結乾燥し、キノリノン誘導体の粉末0．26gを得た。電子顕微鏡（VE－7800型、キーエンス社製）を用いて、得られた粉末の写真を撮影した。

[0138] 図4は、得られた粉末の電子顕微鏡写真である。図4から、該粉末が、粒子径約1～20μmの多孔質な不定形微粒子の集合体であることが明らかである。すなわち、本発明の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法により得られた微粉砕化有機化合物粒子は、吸入剤として優れた特性を示すものと思われる。

実施例 28

[0139] 実施例26と同様にして得られたキノリノン誘導体の懸濁液3gを、凍結乾燥し、キノリノン誘導体の粉末0．38gを得た。得られた粉末は、吸入剤、注射剤及び経口剤として優れた特性を示すものと思われる。

実施例 29

[0140] 実施例2と同様にして得られたニフェジピンのウェットケーキ（固形分30％）10gに、ジオクチルソジウムスルホサクシネート0．1g、ポリビニルアルコール0．1g、L―バリン0．52g及び精製水0．5mLを加え、超音波装置（UT－105、シャープマニファクチ

ャリングシステム社製)を使用して、均一にし、懸濁液11．22gを得た。得られた懸濁液3gを、実施例25と同様にして、液体窒素中に噴霧し、得られた凍結粒子を凍結乾燥し、ニフェジピンの粉末0．3gを得た。

[0141] 図5は、得られた粉末の電子顕微鏡写真である。図5から、該粉末が、粒子径約1～20μmの多孔質な球形微粒子の集合体であることが明らかである。すなわち、本発明の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法により得られた微粉砕化有機化合物粒子は、流動性が良く、水に対する再分散性も良好であることから、吸入剤、注射剤及び経口剤として優れた特性を示すものと思われる。

実施例 30

[0142] 実施例2と同様にして得られたニフェジピンのウェットケーキ(固形分30%)10gに、カルメロースナトリウム0．03g、D－ソルビトール0．47g、ポリソルベート80 0．0012g及び精製水19mLを加え、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一にし、懸濁液29．50gを得た。得られた懸濁液は、注射剤及び経口剤として優れた特性を示すものと思われる。

実施例 31

[0143] 実施例11と同様にして得られたプロピオン酸フルチカゾンのウェットケーキ(固形分30%)10gに、エタノール1．0g及び精製水39．0mLを加え、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一にし、懸濁液50．0gを得た。得られた懸濁液3gを、2流体ノズルスプレー(パルビスミニスプレーGA－31型用標準ノズル、ヤマト科学社製)を用いて、2Lステンレス容器に入れた500mLの液体窒素中に噴霧し、凍結粒子を得た。得られた凍結粒子を凍結乾燥し、プロピオン酸フルチカゾンの粉末0．13gを得た。電子顕微鏡(VE－7800型、キーエンス社製)を用いて、得られた粉末の写真を撮影した。該粉末の電子顕微鏡写真を図6に示す。

実施例 32

[0144] 実施例31と同様にして得られたプロピオン酸フルチカゾンの懸濁液10gを、噴霧乾燥装置(パルビスミニスプレーGB－21、ヤマト科学社製)を用いて乾燥し、プロピオン酸フルチカゾンの粉末0．18gを得た。電子顕微鏡(VE－7800型、キーエンス社

製)を用いて、得られた粉末の写真を撮影した。該粉末の電子顕微鏡写真を図7に示す。

[0145] 図6及び7から、実施例31及び32で得られた粉末が、粒子径約1～20μmの多孔質な不定形微粒子の集合体であることが明らかである。すなわち、本発明の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法により得られた微粉砕化有機化合物粒子は、吸入剤として優れた特性を示すものと思われる。

[0146] 9. 粒度分布の測定

微粉砕化有機化合物の懸濁液の安定性は、平均粒子径のみならず粒度分布にも依存することから、本発明の方法で得られた有機化合物について、粒度分布を測定した。

実施例 33

[0147] 実施例22と同様にして得られたプロピオン酸フルチカゾンのウェットケーキ(固形分30%)0. 5gに、塩化ベンザルコニウム0. 024g、ポリビニルピロリドン0. 48g、グリセリン4. 8gおよび精製水4. 696gを加え、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一にし、精製水89. 5gを加えて懸濁液100. 0gを得た。粒度分布測定装置(Microtrac UPA、日機装株式会社製)を用いて、得られた懸濁液の粒度分布を測定した結果、平均粒子径164nm、中心粒子径148nm、90%径263nmの粒子分布であった。

[0148] (比較例16)

比較例10と同様にして得られたプロピオン酸フルチカゾン0. 15gに、塩化ベンザルコニウム0. 024g、ポリビニルピロリドン0. 48g、グリセリン4. 8gおよび精製水4. 696gを加え、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一にし、精製水89. 85gを加えて懸濁液100. 0gを得た。粒度分布測定装置(Microtrac MT－3000、日機装株式会社製)を用いて、得られた懸濁液の粒度分布を測定した結果、平均粒子径2822nm、中心粒子径2369nm、90%径4889nmの粒子分布であった。

実施例 34

[0149] 実施例12と同様にして得られたプランルカスト水和物のウェットケーキ(固形分30

%)1．67gに、ポリソルベート80　0．1g、メチルセルロース0．25gおよび精製水4．65gを加え、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一にし、精製水43．33gを加えて懸濁液50．0gを得た。粒度分布測定装置(Microtrac　UPA、日機装株式会社製)を用いて、得られた懸濁液の粒度分布を測定した結果、平均粒子径197nm、中心粒子径193nm、90%径245nmの粒子分布であった。

[0150]　(比較例17)

比較例11と同様にして得られたプランルカスト水和物0．5gに、ポリソルベート80　0．1g、メチルセルロース0．25gおよび精製水4．65gを加え、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一にし、精製水44．5gを加えて懸濁液50．0gを得た。粒度分布測定装置(Microtrac　MT－3000、日機装株式会社製)を用いて、得られた懸濁液の粒度分布を測定した結果、平均粒子径2188nm、中心粒子径1778nm、90%径3644nmの粒子分布であった。

実施例 35

[0151]　実施例13と同様にして得られたデキサメタゾンのウェットケーキ(固形分20%)0．75gに、ポリソルベート80　0．2g、メチルセルロース0．2gおよび精製水9．6gを加え、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一にし、精製水89．25gを加えて懸濁液100．0gを得た。粒度分布測定装置(Delsa　Nano、ベックマンコールター株式会社製)を用いて、得られた懸濁液の粒度分布を測定した結果、平均粒子径289nm、中心粒子径276nm、90%径407nmの粒子分布であった。

[0152]　(比較例18)

比較例12と同様にして得られたデキサメタゾン0．15gに、ポリソルベート80　0．2g、メチルセルロース0．2gをおよび精製水9．6g加え、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一にし、精製水89．85gを加えて懸濁液100．0gを得た。粒度分布測定装置(Delsa　Nano、ベックマンコールター株式会社製)を用いて、得られた懸濁液の粒度分布を測定した結果、平均粒子径2527nm、中心粒子径1223nm、90%径6481nmの粒子分布であった。

実施例 36

[0153] 実施例1と同様にして得られたインドメタシンのウェットケーキ(固形分20%)0．5gに、ポリソルベート80 0．1g、メチルセルロース0．1gおよび精製水4．8gを加え、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一にし、精製水44．5gを加えて懸濁液50．0gを得た。粒度分布測定装置(Microtrac UPA、日機装株式会社製)を用いて、得られた懸濁液の粒度分布を測定した結果、平均粒子径332nm、中心粒子径285nm、90%径396nmの粒子分布であった。

[0154] (比較例19)

比較例1と同様にして得られたインドメタシン0．1gに、ポリソルベート80 0．1g、メチルセルロース0．1gおよび精製水4．8gを加え、超音波装置(UT－105、シャープマニファクチャリングシステム社製)を使用して、均一にし、精製水44．9gを加えて懸濁液50．0gを得た。粒度分布測定装置(Microtrac MT－3000、日機装株式会社製)を用いて、得られた懸濁液の粒度分布を測定した結果、平均粒子径2，900nm、中心粒子径1，767nm、90%径4，171nmの粒子分布であった。

[0155] 10．懸濁液の安定性試験

上記粒度分布を測定した微粒子について、懸濁液で安定であることを確かめるため、安定性の試験を行った。また、注射剤・点眼薬の評価として、0．45μm及び0．2μmメンブレンフィルターの透過率測定を行った。

実施例 37

[0156] (懸濁液安定性評価試験)

実施例33～36及び比較例16～19で作製した懸濁液50mLを、50mLのガラス製バイアル瓶に充填し、20℃及び40℃の保存条件下で静置し、1ヶ月後に懸濁安定性を下記の4段階で評価した。評価結果は、表2に示した。

◎:沈降物がなく、均一な分散状態を保持。

○:ごく少量の沈降物が認められるが、1～3回の転倒で均一な懸濁液に復帰する。

△:沈降物が認められ、1～3回の転倒では均一な懸濁液に復帰しない。

×:固液分離により上澄が透明になり、1～3回の転倒では均一な懸濁液に復帰しない。

[0157] (フィルター透過率試験)

実施例33～36及び比較例16～19で作製した懸濁液2．5mLを0．45μm及び0．2μmのメンブレンフィルター(混合セルロースエステル)を透過させ、有効成分を測定した。透過前の有効成分濃度と比較することにより透過率(%)を算出した。

[0158] [表2]

試験番号	懸濁安定性試験 １ヶ月後		メンブレンフィルター 透過率測定試験（%）	
	４０℃	２０℃	０．４５μｍ	０．２μｍ
実施例３３	○	◎	１００	９３．６
実施例３４	○	○	１００	９２．２
実施例３５	○	○	１００	８１．７
実施例３６	○	○	９２．４	８０．１
比較例１６	×	×	１．４	０．５
比較例１７	×	△	０．９	０．８
比較例１８	×	×	７．８	４．２
比較例１９	×	×	２．５	１．３

[0159] 結果を表2に示した。本発明の粉砕法により得られた微粒子を懸濁製剤として用いることにより、従来法により調製された粉末微粒子に比べ有効成分の沈降が著しく抑制され、懸濁安定性が向上することは明らかであり、また、高いフィルター透過率から点眼剤及び注射剤のフィルター滅菌実施ができることから、効率的な生産及び実用的な使用に耐えうる製剤化が可能であることが明らかである。

[0160] 11．吸入特性評価試験

本実施例で作製した多孔質な不定形微粒子の集合体の吸入剤製剤としての特性を調べるため、カスケードインパクターを用いて放出特性評価試験を行った。カスケードインパクターとは8段のステージと最終フィルターを重ねた流路中にエアロゾルを吸引し、慣性衝突を利用して粒度分布を測定する装置である。基本的な方法は、USP30－NF25 Volume1 p220～240“Physical Tests and Determinations／Aerosols”中“Apparatus 3 for Dry Powder Inhalers”記載の手法で実施した。

[0161] 微粒子化乳糖は、以下の方法により調製した。ジェットミル(50－AS型、ホソカワアルピネ社製)を用いて、供給エア圧力0．3MPa、粉砕エア圧力0．1Mpaにて、乳糖(Respitose ML002)の粉砕を行った。

実施例 38

[0162] 実施例31と同様にして得られたプロピオン酸フルチカゾンの粉末10mgと微粒子化乳糖90mgを均一に混合し、次に吸入剤用乳糖(Respitose SV003)900mgと均一に混合してプロピオン酸フルチカゾンの吸入剤用製剤1gを得た。

[0163] (比較例20)

比較例10と同様にして得られたプロピオン酸フルチカゾン10mgと微粒子化乳糖90mgを均一に混合し、次に吸入剤用乳糖(Respitose SV003)900mgと均一に混合してプロピオン酸フルチカゾンの吸入剤用製剤1gを得た。

実施例 39

[0164] 実施例38にて作製したプロピオン酸フルチカゾン吸入剤用製剤20mgを吸入剤用デバイス(ロタディスク™)に充填し、カスケードインパクター(アンダーセンタイプ)を用いて流速28．3L／minで5秒間吸引した。その後、カスケードインパクターの各ステージに捕集されたプロピオン酸フルチカゾン量を高速液体クロマトグラフィーで定量し、肺・気管支到達率を測定した。結果、肺・気管支到達率は、14．9%であった。

[0165] (比較例21)

比較例20にて作製したプロピオン酸フルチカゾン吸入剤用製剤20mgを吸入剤用デバイス(ロタディスク™)に充填し、カスケードインパクター(アンダーセンタイプ)を用いて流速28．3L／minで5秒間吸引した。その後、カスケードインパクターの各ステージに捕集されたプロピオン酸フルチカゾン量を高速液体クロマトグラフィーで定量し、肺・気管支到達率を測定した。結果、肺・気管支到達率は、8．2%であった。

実施例 40

[0166] 実施例38にて作製したプロピオン酸フルチカゾン吸入剤用製剤20mgを日本薬局方2号カプセル(クオリカプス™カプセル、クオリカプス株式会社製)に充填し、吸入剤用デバイス(ジェットヘラー™、株式会社ユニシアジェックス製)に装填後、カスケードインパクター(アンダーセンタイプ)を用いて流速28．3L／minで5秒間吸引した。その後、カスケードインパクターの各ステージに捕集されたプロピオン酸フルチカゾン量を高速液体クロマトグラフィーで定量し、肺・気管支到達率を測定した。結果、肺・気管支到達率は、28．0%であった。

[0167] (比較例22)

比較例20にて作製したプロピオン酸フルチカゾン吸入剤用製剤20mgを日本薬局方2号カプセル(クオリカプス™カプセル、クオリカプス株式会社製)に充填し、吸入剤用デバイス(ジェットヘラー™、株式会社ユニシアジェックス製)に装填後、カスケードインパクター(アンダーセンタイプ)を用いて流速28.3L/minで5秒間吸引した。その後、カスケードインパクターの各ステージに捕集されたプロピオン酸フルチカゾン量を高速液体クロマトグラフィーで定量し、肺・気管支到達率を測定した。結果、肺・気管支到達率は、11.5%であった。

[0168] 以上より本発明の粒子径約1～20μmの多孔質な不定形微粒子の集合体を吸入剤製剤として用いることにより、従来法により調製された粉末微粒子に比べ肺・気管支到達率が向上することが明らかとなった。

[0169] 12. ラット経口投与試験

(試験例2)

SD系ラット(雄、5週齢)にラット用経口ゾンデを用いて、実施例34のプランルカスト水和物懸濁液および比較例17のプランルカスト水和物懸濁液を4mL/kg(1mL中プランルカスト水和物10mg含有)で投与した。投与後0.5、1、2、4、6及び8時間後に血液0.4mLを採血し、血漿中のプランルカスト水和物の未変化体濃度をHPLCにより測定した。

[0170] [表3]

	Cmax(μg/mL)	AUC(μg・h/mL)
実施例３４	0.333±0.040	0.547±0.054
比較例１７	0.101±0.016	0.239±0.013

[0171] 結果を表3及び図8に示す。実施例34の微粒子を投与した場合、Cmax(血漿中プランルカスト水和物濃度の最大値)は、0.333±0.040μg/mLであり、AUC(曲線下面積)は、0.547±0.054μg・hr/mLであった。比較例17の微粒子を投与した場合、Cmax(血漿中プランルカスト水和物濃度の最大値)は、0.101±0.016μg/mLであり、AUC(曲線下面積)は、0.239±0.013μg・hr/mLであった。

これらの結果より、実施例34は比較例17に比べると、Cmaxで約3．3倍、AUCで約2．3倍高いことから、消化管からの吸収率が改善されていることが示された。

産業上の利用可能性

[0172] 本発明の微粉砕化有機化合物粒子の製造方法により、安全かつ簡便に、水等に対する溶解性の低い有機化合物を、平均粒子径が従来に無く小さな粒子に製造することができるため、医薬及び診断薬の分野で利用が可能である。

請求の範囲

[1] 難水溶性医療用有機化合物を、生理学的に許容される塩及び生理学的に許容されるポリオールと混合して、前記有機化合物を湿式粉砕することを特徴とする、難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法。

[2] 前記難水溶性医療用有機化合物が、融点が80℃以上の有機化合物であることを特徴とする、請求項1に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法。

[3] 前記難水溶性医療用有機化合物が、結晶性化合物であることを特徴とする、請求項1に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法。

[4] 更に、前記塩及び／又は前記ポリオールを除去することを特徴とする、請求項1に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法。

[5] 前記生理学的に許容されるポリオールが粘度調整剤を含有することを特徴とする、請求項1に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法。

[6] 前記生理学的に許容されるポリオールの20℃における粘度が1，000mPa・s以上となるように粘度調整剤が配合されていることを特徴とする、請求項5に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法。

[7] 前記粘度調整剤が、クエン酸、DL－リンゴ酸、D－ソルビトール、D－マンニトール、マルチトール、マルトース、酒石酸、ぶどう糖、エリスリトール、キシリトール、D－キシロース、トレハロース、果糖、乳酸、乳糖、グリシン、尿素、マレイン酸及びマロン酸であることを特徴とする、請求項5に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法。

[8] 前記ポリオールが、グリセリン、プロピレングリコール、又は、ポリエチレングリコールである、請求項1に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法。

[9] 前記塩が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化アンモニウム、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、硫酸カリウム、硫酸カルシウム、リンゴ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、及びリン酸水素二カリウムからなる群より選ばれる1以上の塩であることを特徴とする、請求項1に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法。

[10] 界面活性剤を添加しないことを特徴とする、請求項1に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法。

[11] 前記難水溶性医療用有機化合物が、ニフェジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ジピリダモール、ジソピラミド、塩酸プラゾシン、プレドニゾロン、酢酸コルチゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルオシノロンアセトニド、インドメタシン、ナプロキセン、ケトプロフェン、7－(3，5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ)－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2(1H)－キノリノン、フェニトイン、フェナセミド、エトトイン、プリミドン、ジアゼパム、ニトラゼパム、クロナゼパム、ジギトキシン、スピロノラクトン、トリアムテレン、クロルタリドン、ポリチアジド、ベンズチアジド、グリセオフルビン、ナリジクス酸、クロラムフェニコール、クロルゾキサジン、フェンプロバメート、メキタジン、ビスベンチアミン、マイトマイシンC、ビカルタミド、パクリタキセル、ウベニメクス、ダカルバジン、フルコナゾール、ミコナゾール、リファンピシン、トリアムシノロンアセトニド、フマル酸クレマスチン、プランルカスト水和物、ザフィルルカスト、フェノフィブラート、ジヒドロキシベンゾフェノン、ジヒドロコレステロール、β―カロテン、没食子酸プロピル、桂皮酸、サッカリン、葉酸、及び、マルトールからなる群より選ばれる1以上の有機化合物であることを特徴とする、請求項1に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法。

[12] 前記難水溶性医療用有機化合物微粒子の平均粒子径が、600nm以下であることを特徴とする、請求項1に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法。

[13] 微粉砕化有機化合物粒子が、直径0．2μm以下の粒子の割合が70％以上であることを特徴とする、請求項1に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法。

[14] 前記難水溶性医療用有機化合物微粒子の90％メジアン径が、600nm以下であることを特徴とする、請求項1に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法。

[15] 前記難水溶性医療用有機化合物微粒子が、微粉砕化前の結晶形を維持していることを特徴とする、請求項1に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法

。

[16] 平均粒子径が600nm以下であることを特徴とする難水溶性医療用有機化合物微粒子。

[17] 該難水溶性医療用有機化合物が、融点が80℃以上の有機化合物であることを特徴とする、請求項16に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子。

[18] 直径0．2μm以下の粒子の割合が70％以上であることを特徴とする請求項16に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子。

[19] 90％メジアン径が600nm以下であることを特徴とする、請求項16に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子。

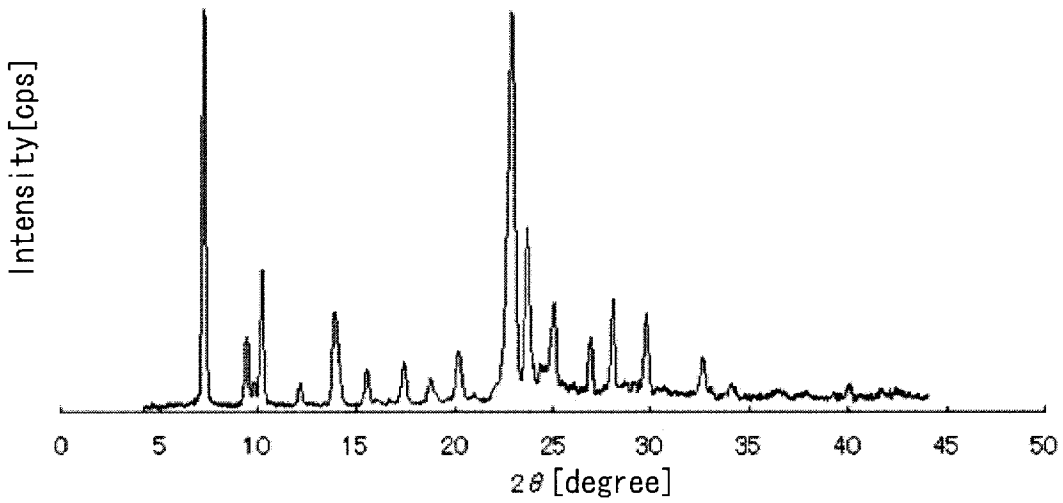
[20] 該難水溶性医療用有機化合物が、結晶性化合物であることを特徴とする、請求項16に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子。

[21] 界面活性剤を含有しないことを特徴とする、請求項16に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子。

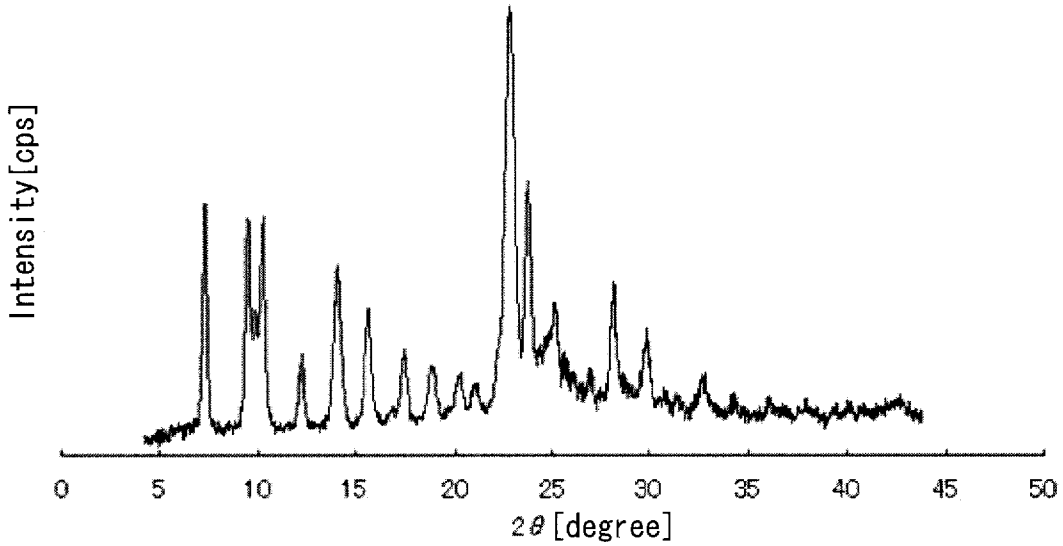
[22] 前記難水溶性医療用有機化合物が、ニフェジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ジピリダモール、ジソピラミド、塩酸プラゾシン、プレドニゾロン、酢酸コルチゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルオシノロンアセトニド、インドメタシン、ナプロキセン、ケトプロフェン、7－(3，5－ジメトキシ－4－ヒドロキシシンナモイルアミノ)－3－オクチルオキシ－4－ヒドロキシ－1－メチル－2(1H)－キノリノン、フェニトイン、フェナセミド、エトトイン、プリミドン、ジアゼパム、ニトラゼパム、クロナゼパム、ジギトキシン、スピロノラクトン、トリアムテレン、クロルタリドン、ポリチアジド、ベンズチアジド、グリセオフルビン、ナリジクス酸、クロラムフェニコール、クロルゾキサジン、フェンプロバメート、メキタジン、ビスベンチアミン、マイトマイシンC、ビカルタミド、パクリタキセル、ウベニメクス、ダカルバジン、フルコナゾール、ミコナゾール、リファンピシン、トリアムシノロンアセトニド、フマル酸クレマスチン、プランルカスト水和物、ザフィルルカスト、フェノフィブラート、ジヒドロキシベンゾフェノン、ジヒドロコレステロール、β―カロテン、没食子酸プロピル、桂皮酸、サッカリン、葉酸、及び、マルトールからなる群より選ばれる1以上の有機化合物であることを特徴とする、請求項16に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子。

[23] 請求項16に記載の難水溶性医療用有機化合物微粒子の集合体である、多孔質微粒子。

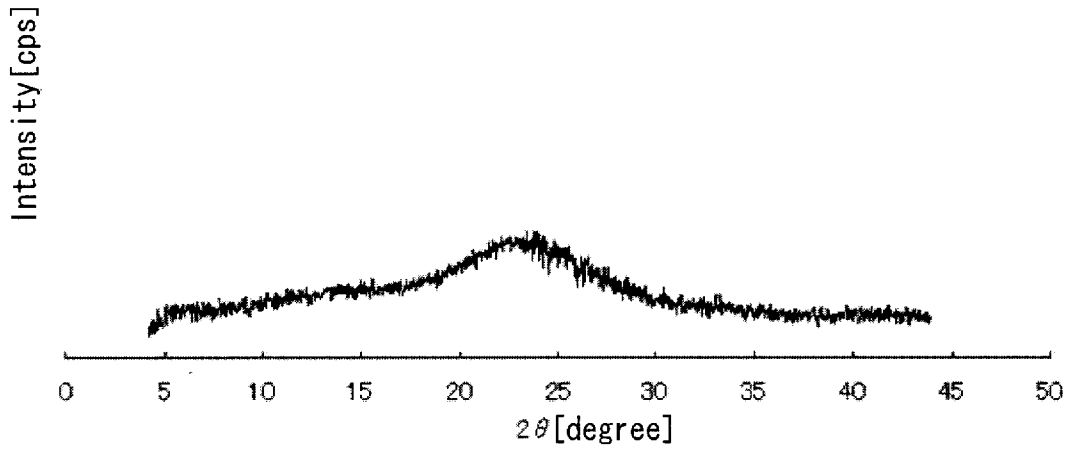
[図1A]


Intensity[cps]
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
2θ [degree]

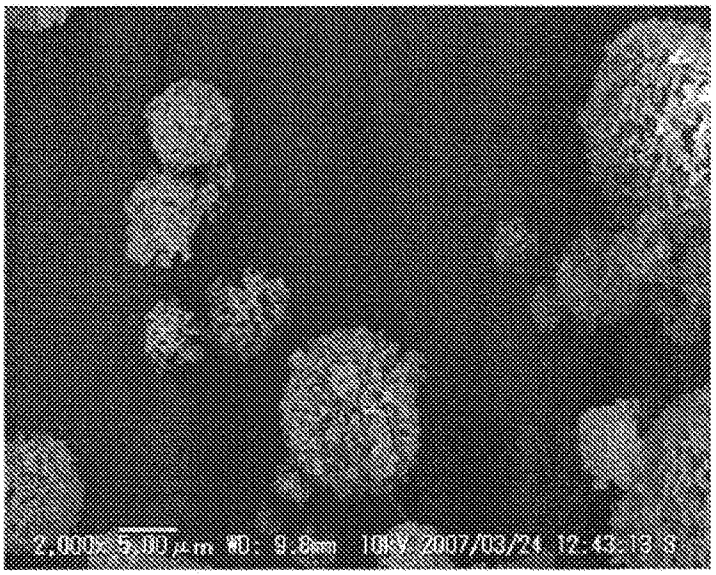
[図1B]


Intensity[cps]
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
2θ [degree]

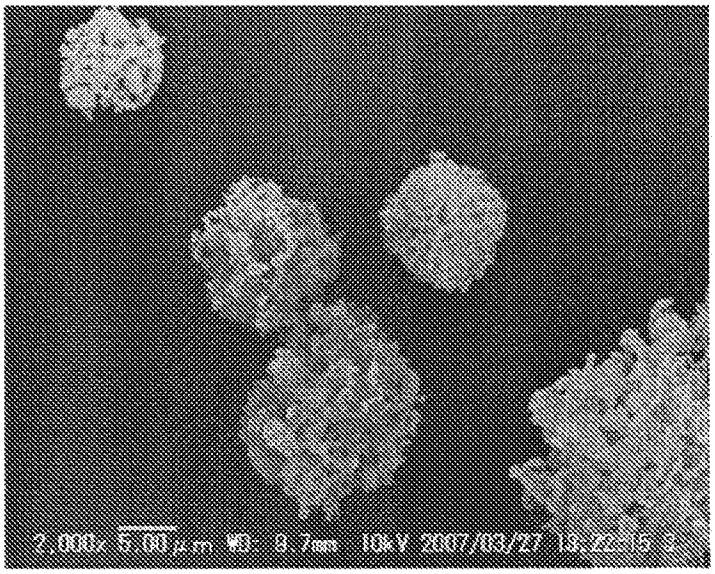
[図1C]


Intensity[cps]
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
2θ [degree]

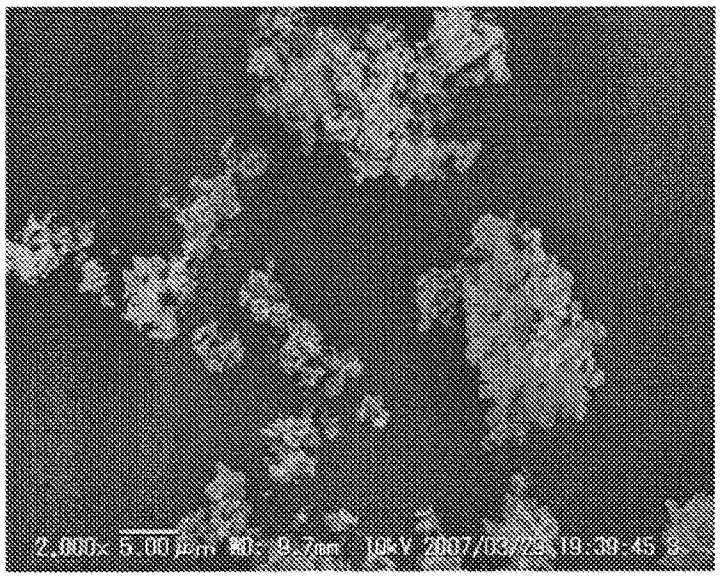
[図2]


2,000x 5.00μm WD: 9.6mm 10kV 2007/03/27 12:43:13 S

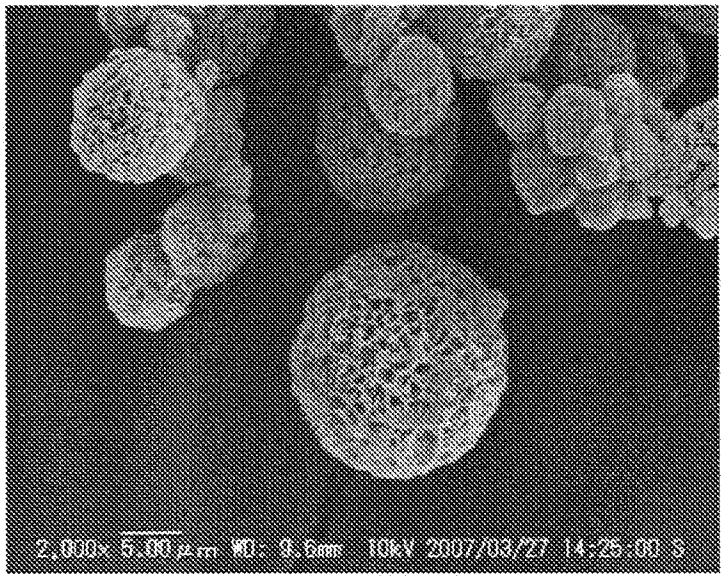
[図3]


2,000x 5.00μm WD: 9.7mm 10kV 2007/03/27 13:22:15 S

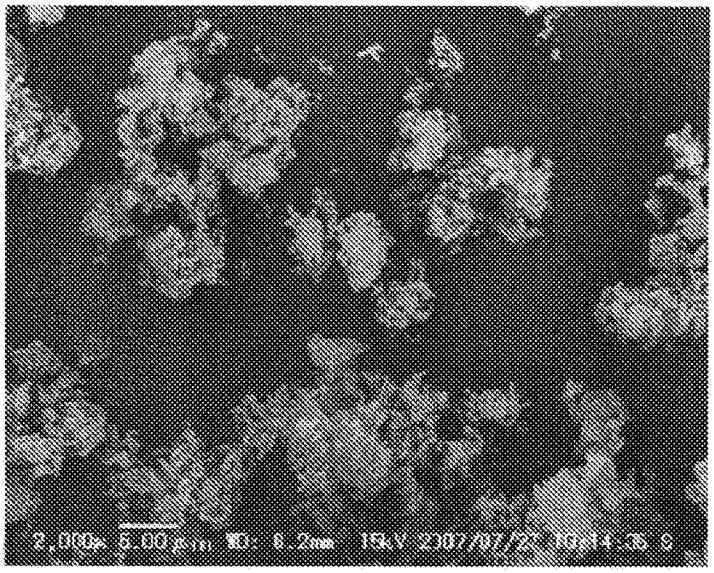
[図4]


2,000x 5.00μm WD: 9.7mm 10kV 2007/03/25 19:39:45 S

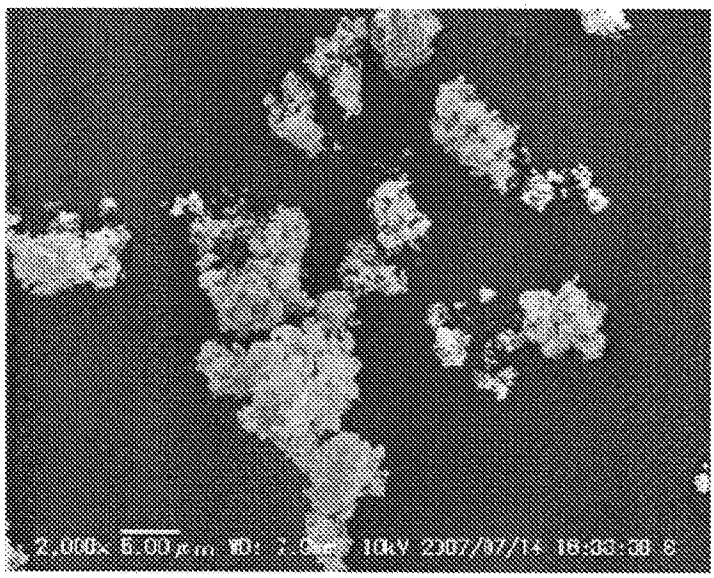
[図5]


2,000x 5.00μm WD: 9.6mm 10kV 2007/03/27 14:25:00 S

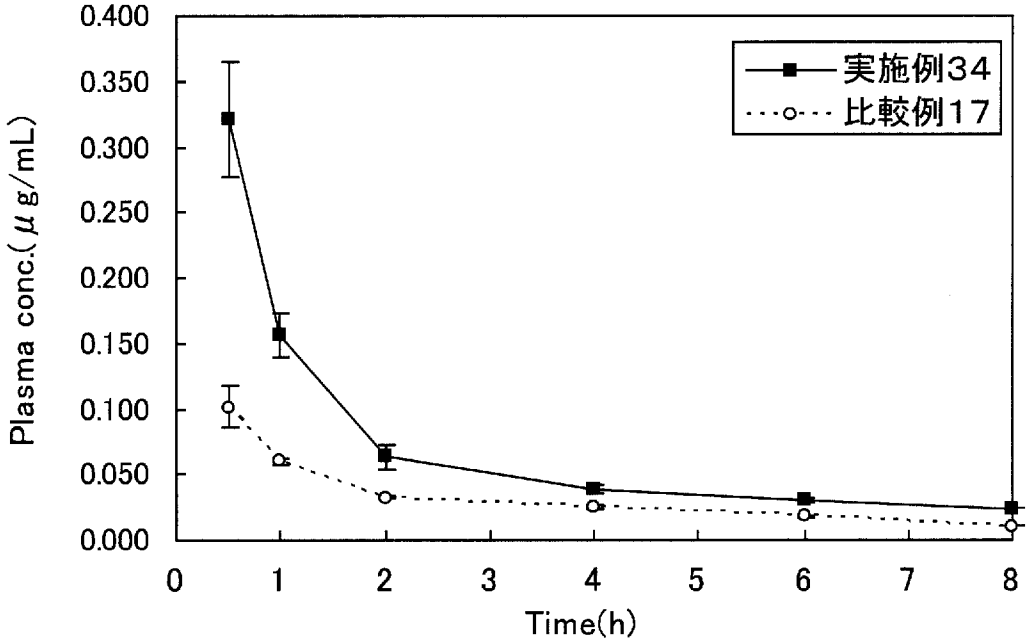
[図6]


2,000x 5.00μm WD: 6.2mm 15kV 2007/07/27 10:14:35 S

[図7]


2,000x 5.00μm WD: 7.9mm 10kV 2007/07/14 16:33:08 S

[図8]


0.400
0.350
0.300
0.250
0.200
0.150
0.100
0.050
0.000
Plasma conc.(μg/mL)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
Time(h)
実施例34
比較例17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/056799

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K9/14(2006.01)i, *A61K31/015*(2006.01)i, *A61K31/192*(2006.01)i, *A61K31/216*(2006.01)i, *A61K31/404*(2006.01)i, *A61K31/41*(2006.01)i, *A61K31/4174*(2006.01)i, *A61K31/4422*(2006.01)i, *A61K31/4704*(2006.01)i,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K9/00-9/72, A61K31/015, A61K31/192, A61K31/216, A61K31/404, A61K31/41, A61K31/4174, A61K31/4422, A61K31/4704, A61K31/56, A61K31/57, A61K31/573, A61K47/00-47/48

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 03-066613 A (TANABE SEIYAKU CO.), 22 March, 1991 (22.03.91), Claims 1, 4; page 3, lower right column, lines 1 to 3; examples & EP 411629 A & CA 2022465 A & US 5202129 A	16-23
Y	JP 04-295420 A (STERLING DRUG INC.), 20 October, 1992 (20.10.92), Claims 1 to 4; Par. Nos. [0015], [0017], [0023]; examples & EP 499299 A2 & AU 9210147 A & US 5145684 A & NO 9200334 A & NO 9200334 A & CA 2059432 A & FI 9200321 A & NZ 241362 A	16-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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
"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 30 June, 2008 (30.06.08)	Date of mailing of the international search report 08 July, 2008 (08.07.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/056799

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/087919 A1 (TAKEDA PHARM CO., LTD.), 24 August, 2006 (24.08.06), Claims 1 to 5; examples; tables 4, 5-1 & EP 1849830 A1	16-22
Y	JP 06-228454 A (TOYO INK MFG CO., LTD.), 16 August, 1994 (16.08.94), Par. Nos. [0002], [0011], [0013]; example 1 (Family: none)	1-23
Y	JP 2005-008806 A (TOYO INK MFG CO., LTD.), 13 January, 2005 (13.01.05), Par. Nos. [0002] to [0003], [0007] & EP 1489143 A1 & US 2004/260083 A1 & CN 1572841 A	1-23
Y	JP 03-131355 A (SANKYO CO., LTD.), 04 June, 1991 (04.06.91), Page 1, right column, line 13 to the last line (Family: none)	1-23
Y	JP 2006-255519 A (KUSUNOKI S.), 28 September, 2006 (28.09.06), Par. No. [0002] (Family: none)	1-23
Y	JP 2003-342493 A (KONICA CORP.), 03 December, 2003 (03.12.03), Par. No. [0032] (Family: none)	1-23
Y	JP 10-330799 A (LION CORP.), 15 December, 1998 (15.12.98), Par. No. [0025] (Family: none)	7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/056799

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K31/56(2006.01)i, *A61K31/57*(2006.01)i, *A61K31/573*(2006.01)i, *A61K47/04*(2006.01)i, *A61K47/10*(2006.01)i, *A61K47/12*(2006.01)i, *A61K47/34*(2006.01)i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/056799

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

The "special technical feature" of the invention of claims 1-15 is a method for producing a poorly water-soluble organic compound particle for medical use, wherein a poorly water-soluble organic compound for medical use is mixed with a salt and a polyol, and subjected to wet milling. Meanwhile, the "special technical feature" of the invention of claims 16-23 is a poorly water-soluble organic compound particle for medical use, and a method for producing such a particle is not specified. Since there is no technical relationship between these inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features, these inventions are not considered so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

☐ 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.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０５６７９９

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K9/00-9/72, A61K31/015, A61K31/192, A61K31/216, A61K31/404, A61K31/41, A61K31/4174, A61K31/4422, A61K31/4704, A61K31/56, A61K31/57, A61K31/573, A61K47/00-47/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００８年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００８年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００８年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	JP 03-066613 A (TANABE SEIYAKU CO) 1991.03.22, 請求の範囲 1、4、第 3 ページ右下欄第 1-3 行、実施例 & EP 411629 A & CA 2022465 A & US 5202129 A	16-23
Y	JP 04-295420 A (STERLING DRUG INC) 1992.10.20, 請求の範囲 1-4、段落[0015]、[0017]、[0023]、実施例 & EP 499299 A2 & AU 9210147 A & US 5145684 A & NO 9200334 A & NO 9200334 A & CA 2059432 A & FI 9200321 A & NZ 241362 A	16-22

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
３０．０６．２００８	０８．０７．２００８

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｃ	３７７９
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	伊藤　清子 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２		

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	WO 2006/087919 A1 (TAKEDA PHARM CO LTD) 2006.08.24, 請求の範囲 1-5、実施例、表 4、5-1 & EP 1849830 A1	16-22
Y	JP 06-228454 A (TOYO INK MFG CO LTD) 1994.08.16, 段落[0002]、[0011]、[0013]、実施例 1 （ファミリーなし）	1-23
Y	JP 2005-008806 A (TOYO INK MFG CO LTD) 2005.01.13, 段落[0002]-[0003]、[0007] & EP 1489143 A1 & US 2004/260083 A1 & CN 1572841 A	1-23
Y	JP 03-131355 A (SANKYO CO LTD) 1991.06.04, 第 1 ページ右欄第 13 行-最終行 （ファミリーなし）	1-23
Y	JP 2006-255519 A (KUSUNOKI S.) 2006.09.28, 段落[0002] (ファミリーなし)	1-23
Y	JP 2003-342493 A (KONICA CORP) 2003.12.03, 段落[0032] (ファミリーなし)	1-23
Y	JP 10-330799 A (LION CORP) 1998.12.15, 段落[0025] (ファミリーなし)	7

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-15に係る発明の「特別な技術的特徴」は難水溶性医療用有機化合物を塩およびポリオールと混合して湿式粉砕する難水溶性医療用有機化合物微粒子の製造方法に関し、請求の範囲16-23に係る発明の「特別な技術的特徴」は難水溶性医療用有機化合物微粒子に関するものであって、後者に係る微粒子の製造方法は特定されていない。したがって、これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☑ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類
A61K9/14(2006.01)i, A61K31/015(2006.01)i, A61K31/192(2006.01)i,
A61K31/216(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/41(2006.01)i,
A61K31/4174(2006.01)i, A61K31/4422(2006.01)i, A61K31/4704(2006.01)i,
A61K31/56(2006.01)i, A61K31/57(2006.01)i, A61K31/573(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i,
A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i