

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7657201号  
(P7657201)

(45)発行日 令和7年4月4日(2025.4.4)

(24)登録日 令和7年3月27日(2025.3.27)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70
請求項の数 34 (全44頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号	特願2022-513160(P2022-513160)	(73)特許権者	506347528
(86)(22)出願日	令和2年8月28日(2020.8.28)		ルブリゾル アドバンスド マテリアルズ
(65)公表番号	特表2022-546411(P2022-546411 A)		, インコーポレイテッド
(43)公表日	令和4年11月4日(2022.11.4)		アメリカ合衆国 オハイオ 4 4 1 4 1 -
(86)国際出願番号	PCT/US2020/048429		3 2 4 7, クリーブランド, ブレック
(87)国際公開番号	WO2021/041824	(74)代理人	100078282
(87)国際公開日	令和3年3月4日(2021.3.4)		弁理士 山本 秀策
審査請求日	令和5年8月17日(2023.8.17)	(74)代理人	100113413
(31)優先権主張番号	62/892,679		弁理士 森下 夏樹
(32)優先日	令和1年8月28日(2019.8.28)	(72)発明者	ドラゴノイ, エレナ エス.
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		カナダ国 エル4エル 8 ケー 8 オンタ
			リオ, ヴォーン, スティールス アベ
			ニュー ウェスト 3 7 0 0, スイート
			2 0 1
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 直鎖ポリ(アクリル酸)ポリマーを使用した薬物 - ポリマーアモルファス固体分散体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

アモルファス固体分散体であって、  
少なくとも10重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)と、  
薬学的有効成分と、を含み、  
前記直鎖ポリ(アクリル酸)が、25 で少なくとも100 c Pのブルックフィールド  
粘度を有し、

前記直鎖ポリ(アクリル酸)および前記薬学的有効成分が一緒になって、前記アモル  
ファス固体分散体の少なくとも80重量%を構成し、

前記直鎖ポリ(アクリル酸)は、pH10の0.1M NaNO<sub>3</sub>中で1.5グラム  
/Lのポリマーの液体試料のサイズ排除クロマトグラフィーにより決定される重量平均分  
子量が、少なくとも200,000 Da、または少なくとも250,000 Da、または  
少なくとも300,000 Da、または少なくとも400,000 Da、または少なくと  
も500,000 Da、または少なくとも600,000 Da、または少なくとも800  
,000 Da、または少なくとも1,000,000 Daであり、

前記アモルファス固体分散体中の前記薬学的有効成分：前記直鎖ポリ(アクリル酸)の  
重量比が、少なくとも3：1であり、最大6：1である、アモルファス固体分散体。

【請求項2】

前記アモルファス固体分散体中の薬学的有効成分：直鎖ポリ(アクリル酸)の重量比が  
少なくとも4：1、または最大5：1、または最大4.5：1である、請求項1に記載の

10

20

アモルファス固体分散体。

【請求項 3】

前記直鎖ポリ(アクリル酸)の25 での前記ブルックフィールド粘度が少なくとも200 cP、または少なくとも250 cP、または少なくとも300 cP、または少なくとも400 cPである、請求項1または2に記載のアモルファス固体分散体。

【請求項 4】

前記直鎖ポリ(アクリル酸)が25 で3000 cP以下、または2,500 cP以下、または2200 cP以下、または2100 cP以下のブルックフィールド粘度を有する、請求項1～3のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体。

【請求項 5】

前記アモルファス固体分散体が、少なくとも15重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または少なくとも20重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または少なくとも25重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体。

10

【請求項 6】

前記アモルファス固体分散体が、95重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または80重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または60重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または50重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または40重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または30重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体。

20

【請求項 7】

前記直鎖ポリ(アクリル酸)および前記薬学的有効成分が一緒になって、前記アモルファス固体分散体の少なくとも90重量%、または少なくとも95重量%を構成する、請求項1～6のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体。

【請求項 8】

前記アモルファス固体分散体が10重量%以下の水、または5重量%以下の水、または1重量%以下の水を含むか、または水を含まない、請求項1～7のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体。

【請求項 9】

前記薬学的有効成分がBCSクラスIIまたはBCSクラスIVである、請求項1～8のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体。

30

【請求項 10】

請求項1～9のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体を含む製品。

【請求項 11】

少なくとも1つの賦形剤またはアジュバントをさらに含む、請求項10に記載の製品。

【請求項 12】

前記製品が、顆粒、カプセル、ペレット、錠剤、フィルム、およびインプラントからなる群から選択される形態である、請求項10または11に記載の製品。

【請求項 13】

治療を必要とする非ヒト動物に薬学的有効成分を投与方法であって、請求項1～9のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体、または請求項10～12のいずれか一項に記載の製品を前記動物に経口投与することを含む、方法。

40

【請求項 14】

薬学的有効成分のアモルファス固体分散体を形成する方法であって、

直鎖ポリ(アクリル酸)、薬学的有効成分、および溶媒系を含む液体分散体を形成することであって、前記直鎖ポリ(アクリル酸)が、25 で少なくとも100 cPのブルックフィールド粘度を有し、pH10の0.1M NaNO<sub>3</sub>中で1.5グラム/Lのポリマーの液体試料のサイズ排除クロマトグラフィーにより決定される重量平均分子量が、少なくとも200,000 Da、または少なくとも250,000 Da、または少なくとも300,000 Da、または少なくとも400,000 Da、または少なくとも500,

50

0 0 0 D a、または少なくとも6 0 0 , 0 0 0 D a、または少なくとも8 0 0 , 0 0 0 D a、または少なくとも1 , 0 0 0 , 0 0 0 D aである、形成することと、

前記液体分散体から前記溶媒系を蒸発させて、アモルファス固体分散体を形成することと、を含み、

前記アモルファス固体分散体が、少なくとも1 0 重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)を含み、

前記アモルファス固体分散体中の前記薬学的有効成分：前記直鎖ポリ(アクリル酸)の重量比が、少なくとも3 : 1であり、最大6 : 1である、方法。

【請求項 1 5】

前記アモルファス固体分散体中の薬学的有効成分：直鎖ポリ(アクリル酸)の重量比が、少なくとも4 : 1、または最大5 : 1、または最大4 . 5 : 1である、請求項 1 4 に記載の方法。

10

【請求項 1 6】

前記液体分散体中の薬学的有効成分：直鎖ポリ(アクリル酸)の重量比が8 . 5 : 1 5 以下である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記直鎖ポリ(アクリル酸)が2 5 で少なくとも2 0 0 c P、または少なくとも2 5 0 c P、または少なくとも3 0 0 c P、または少なくとも4 0 0 c Pのブルックフィールド粘度を有する、請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記直鎖ポリ(アクリル酸)が、3 0 0 0 c P以下、または2 , 5 0 0 c P以下、または2 2 0 0 c P以下、または2 1 0 0 c P以下のブルックフィールド粘度を有する、請求項 1 4 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 1 9】

前記直鎖ポリ(アクリル酸)が、実質的に水を含まない溶媒系において形成されたものである、請求項 1 4 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記直鎖ポリ(アクリル酸)が、a ) 酢酸エチルおよびb ) 酢酸エチルとシクロヘキサンとの混合物から選択される溶媒系において形成されたものである、請求項 1 4 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 2 1】

前記アモルファス固体分散体が、少なくとも1 5 重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または少なくとも2 0 重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または少なくとも2 5 重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)を含む、請求項 1 4 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記アモルファス固体分散体が、9 5 重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または8 0 重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または6 0 重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または5 0 重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または4 0 重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または3 0 重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)を含む、請求項 1 4 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 2 3】

前記直鎖ポリ(アクリル酸)および前記薬学的有効成分と一緒にあって、前記アモルファス固体分散体の少なくとも8 0 重量%、または少なくとも9 0 重量%、または少なくとも9 5 重量%を構成する、請求項 1 4 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記アモルファス固体分散体が1 0 重量%以下の水、または5 重量%以下の水、または1 重量%以下の水を含むか、または水を含まない、請求項 1 4 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記直鎖ポリ(アクリル酸)および前記薬学的有効成分の前記分散体の前記形成が、粉

50

未形態の前記直鎖ポリ(アクリル酸)を前記溶媒系中に、または前記溶媒系内で使用される複数の溶媒のうちの少なくとも1つの中に溶解させることを含む、請求項14~24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記溶媒系が、有機極性プロトン性溶媒および極性非プロトン性溶媒のうちの少なくとも1つを含む、請求項14~25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

前記溶媒系が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコール、およびそれらの混合物から選択される少なくとも1つの有機極性プロトン性溶媒を含む、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記溶媒系が、ジクロロメタン、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ケトン、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>エーテル、およびそれらの混合物から選択される少なくとも1つの極性非プロトン性溶媒を含む、請求項26または27に記載の方法。

10

【請求項29】

前記薬学的有効成分がBCSクラスIIまたはBCSクラスIVである、請求項14~28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

前記液体分散体からの前記溶媒系の前記蒸発が噴霧乾燥を含む、請求項14~29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

前記アモルファス固体分散体を含む製品を調製することをさらに含み、前記製品は、顆粒、カプセル、ペレット、錠剤、フィルム、およびインプラントから選択される、請求項14~30のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項32】

前記製品が、少なくとも1つの賦形剤またはアジュバントをさらに含む、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

治療を必要とする非ヒト動物に薬学的有効成分を投与する方法であって、請求項14~30のいずれか一項に記載の方法により形成されたアモルファス固体分散体、または請求項31に記載の方法により形成された製品を前記動物に経口投与することを含む、方法。

30

【請求項34】

薬学的有効成分の投与用の、請求項1~9のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体、または請求項10~12のいずれか一項に記載の製品。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

例示的な実施形態の態様は、薬学的有効成分のアモルファス固体分散体、および薬学的有効成分のアモルファス固体分散体を形成する方法に関する。

【0002】

水溶性が低く、したがって経口バイオアベイラビリティが低い多くの薬物が開発されてきた。これらは一般に、バイオ医薬品分類システム(BCS)でクラスII(高透過性、低溶解性)およびクラスIV(低透過性、低溶解性)に分類される。製薬業界は、完成した医薬品にそのような薬物を配合するという課題に直面している。

40

【0003】

効力を維持しながら薬物候補の溶解度を上げることは、解決すべき複雑な問題であることが証明されている。この問題に対処するために提案されたアプローチには、以下が含まれる：a)イオン化可能な薬物のための塩の形成、b)溶媒、共溶媒、および脂質中の溶液、c)ミセル系、d)粒子サイズの縮小、e)錯化、f)プロドラッグ、g)アモルファス固体分散体。しかしながら、これらの技術はすべて、水溶性が低く、したがって物理的に安定な剤形の経口バイオアベイラビリティが低いなどの制限がある。

50

## 【0004】

塩基性薬物化合物および酸性基を含むポリマーの固体分散体 (SOLID DISPERSIONS OF A BASIC DRUG COMPOUND AND A POLYMER CONTAINING ACIDIC GROUPS) と題されたWO2005/117834A1は、少なくとも1つの塩基性薬物化合物およびポリアクリル酸またはポリメタクリル酸などの酸性基を含む少なくとも1つの薬学的に許容される水溶性ポリマーを含む固体分散体を記載している。固体分散体は、成分をブレンドし、ブレンドを20～300の範囲の温度で押し出し、押し出し物を粉碎し、任意選択で粒子をふるいにかけることによって形成される。

## 【0005】

2010年11月4日に発行され、Koltterらによる「ポリマー対イオンを含む有効成分の塩 (SALTS OF ACTIVE INGREDIENTS WITH POLYMERIC COUNTER-IONS)」と題される米国特許公開第2010/0280047A1号は、ポリアクリル酸などの2～13のpH値で水に溶解するアニオン性を有するポリマー、およびカチオン性を含む難溶性薬品を含む、水に難溶性である薬品の高分子水溶性塩について記載している。塩は、ポリマーと薬品を溶媒に溶解し、溶液から塩を沈殿させることによって形成される。

## 【0006】

2015年1月8日に発行され、Biらによる「クロスポビドンを含む難溶性化合物の固体分散体および少なくとも1つの水溶性ポリマー (SOLID DISPERSION OF POORLY SOLUBLE COMPOUNDS COMPRISING CROSPVIDONE AND AT LEAST ONE WATER-SOLUBLE POLYMER)」と題される米国特許公開第2015/0011525A1号は、1～50重量%のBCSクラスIIおよび/またはIVに属する1種以上の難溶性薬学的有効成分、11～50重量%のアクリル酸またはメタクリル酸のホモポリマーまたはコポリマーなどの少なくとも1つの水溶性ポリマー、および20～99重量%の架橋ポリビニルピロリドン (クロスポビドン、水不溶性ポリマー) を含む安定な三元固体分散体組成物について説明している。固体分散体を形成する方法は、ポリマーおよび薬学的有効成分の均質な水溶液ならびに/または有機溶液を調製することと、得られた溶液に架橋ポリビニルピロリドンを懸濁して懸濁液または分散体を得ることと、得られた懸濁液または分散体を噴霧乾燥して、固体分散体組成物の乾燥粉末形態を得ることと、を含む。

## 【0007】

「アモルファスロルカセリン塩酸塩を含む固体分散体 (SOLID DISPERSION COMPRISING AMORPHOUS LORCASERIN HYDROCHLORIDE)」と題されたWO2014/135545は、ロルカセリン塩酸塩およびポリアクリル酸などの薬学的に許容される水溶性ポリマーを含むアモルファス固体分散体を記載している。固体分散体を形成する方法は、好適な溶媒中のロルカセリンの溶液を形成することと、塩化水素を提供する溶液を加えることと、任意選択で、得られた組成物を濃縮することと、水溶性ポリマーと好適な溶媒を追加することと、任意選択で、組成物を噴霧乾燥することと、を含む。

## 【0008】

2017年1月19日に発行され、Santosらによる「強化された特性を備えた粉末の製造のための噴霧乾燥プロセス (SPRAY DRYING PROCESS FOR PRODUCTION OF POWDERS WITH ENHANCED PROPERTIES)」と題される米国特許公開第2017/0014346A1号は、薬学的有効成分、ポリアクリレートまたはポリメタクリレートなどの1種以上の賦形剤、および溶媒を含む供給混合物を準備することと、供給混合物を噴霧乾燥装置に供給することと、噴霧ノズルを使用して供給混合物を液滴とすべく噴霧することと、液滴を乾燥ガスで乾燥させて粒子を生成することと、噴霧乾燥装置の別の場所で二次ガス流を供給することと、噴霧乾燥室から粒子を回収することと、を含む、アモルファス固体分散体の製造のための噴

10

20

30

40

50

霧乾燥方法を説明している。

【0009】

2016年9月8日に発行され、Staricらによる「アモルフォスダバグリフロジンを含む配合物(FORMULATIONS CONTAINING AMORPHOUS DAPAGLIFLOZIN)」と題される米国特許公開第2016/0256433A1号は、ダバグリフロジンおよびポリアクリル酸などのポリマーを含むアモルファス固体分散体について説明している。アモルファス固体分散体を形成する方法は、好適な溶媒中でダバグリフロジンおよびポリマーの溶液を調製することと、溶液を担体粒子に噴霧または分散させて顆粒を形成することと、溶媒を蒸発させることと、得られた組成物を1つ以上の薬学的に許容される賦形剤とブレンドすることと、を含む。

10

「生物学的利用能が増加した抗真菌性組成物(ANTIFUNGAL COMPOSITIONS WITH INCREASED BIOAVAILABILITY)」と題されたWO97/44014A1は、溶融押しによって形成されたイトラコナゾールおよび水溶性ポリマーを含む組成物を記載している。

Tian Xieら、「ポリアクリル酸およびセルロース誘導体を配合した高薬物充填アモルファス固体分散体からのセレコキシブの放出の改善(Improved Release of Celecoxib from High Drug Loading Amorphous Solid Dispersions Formulated with Polyacrylic Acid and Cellulose Derivatives)」、MOLECULAR PHARMACEUTICS, vol. 13, no. 3, pp. 873 - 884 (2016)は、ポリアクリル酸および安定剤としてのヒドロキシプロピルメチルセルロースの二成分の組み合わせを使用したアモルファス固体分散体について説明している。

20

薬物およびポリマーを含むいくつかの固体分散体が当技術分野で知られているが、アモルファス固体分散体の十分な貯蔵安定性を維持しながら、アモルファス固体分散体における薬物担持レベルを改善する必要性が残っている。BCSクラスIIおよびIVに属する幅広い薬学的有効成分および薬物候補に適用でき、薬物担持レベルの柔軟性(広い範囲)と許容可能な保管安定性を備えた配合方法が記述される。

【先行技術文献】

【特許文献】

30

【0010】

【文献】国際公開第2005/117834号

【文献】米国特許出願公開第2010/0280047号明細書

【文献】米国特許出願公開第2015/0011525号明細書

【文献】国際公開第2014/135545号

【文献】米国特許出願公開第2017/0014346号明細書

【文献】米国特許出願公開第2016/0256433号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

40

例示的な実施形態の一態様によれば、アモルファス固体分散体は、直鎖ポリ(アクリル酸)および薬学的有効成分を含み、直鎖ポリ(アクリル酸)は、25で少なくとも100cPのブルックフィールド粘度を有する。

【0012】

アモルファス固体分散体の様々な態様において、

a) アモルファス固体分散体中の、薬学的有効成分：ポリ(アクリル酸)の重量比は、少なくとも1:10、または少なくとも1:6、または少なくとも1:3、または少なくとも1:1.5、または少なくとも1:1、または少なくとも2:1、または少なくとも3:1、または少なくとも4:1、または最大6:1、または最大5:1、または最大4.5:1、例えば、1:10~5:1、または1:6~4.5:1である、

50

b) 直鎖ポリ(アクリル酸)の25 でのブルックフィールド粘度は、少なくとも200 cP、または少なくとも250 cP、または少なくとも300 cP、または少なくとも400 cP、および/または直鎖ポリ(アクリル酸)は、25 でのブルックフィールド粘度が3000 cP以下、または2,500 cP以下、または2200 cP以下、または2100 cP以下であり、例えば、200 cP~3000 cP、または250 cP~2,500 cPである、

c) アモルファス固体分散体は、少なくとも10重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または少なくとも15重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または少なくとも20重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または少なくとも25重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)および/またはアモルファス固体分散体は、95重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または80重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または60重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または50重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または40重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または30重量%直鎖ポリ(アクリル酸)、例えば、10重量%~95重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または15重量%~80重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)を含む、

10

d) 直鎖ポリ(アクリル酸)および活性剤は一緒になって、アモルファス固体分散体の少なくとも80重量%、または少なくとも90重量%、または少なくとも95重量%、またはアモルファス固体分散体の最大100重量%を構成する、

e) アモルファス固体分散体は、10重量%以下の水、または5重量%以下の水、または1重量%以下の水を含むか、または水を含まない、

20

f) 薬学的有効成分がBCSクラスIIまたはBCSクラスIVである、

g) 製品は、記載されたアモルファス固体分散体、および任意選択で少なくとも1つの賦形剤またはアジュバントを含む、

h) 製品は、顆粒、カプセル、ペレット、錠剤、フィルム、およびインプラントから選択された形態である、

i) 治療を必要とするヒトまたは非ヒト動物に薬学的有効成分を投与方法は、記載されているようなアモルファス固体分散体または記載されているような製品をヒトまたは動物に経口投与することを含む、および、

これらの態様の組み合わせ、である。

### 【0013】

30

例示的な実施形態の別の態様では、薬学的有効成分のアモルファス固体分散体を形成する方法は、直鎖ポリ(アクリル酸)の、薬学的有効成分、および溶媒系、25 で少なくとも100 cPのブルックフィールド粘度を有する直鎖ポリ(アクリル酸)の液体分散体を形成することと、液体分散体から溶媒系を蒸発させてアモルファス固体分散体を形成することと、を含む。

### 【0014】

方法の様々な態様において、

a) 液体分散体中の薬学的有効成分：直鎖ポリ(アクリル酸)の重量比は、少なくとも15:85、または少なくとも30:70、または少なくとも40:60、または少なくとも50:50、または少なくとも70:30、および/または液体分散体中薬学的有効成分：直鎖ポリ(アクリル酸)の重量比は90:10以下、または85:15以下、例えば、15:85~90:10、または30:70~85:15である、

40

b) 直鎖ポリ(アクリル酸)は、25 で少なくとも200 cP、または少なくとも250 cP、または少なくとも300 cP、または少なくとも400 cPのブルックフィールド粘度を有し、および/または直鎖ポリ(アクリル酸)は、3000 cP以下、または2,500 cP以下、または2200 cP以下、または2100 cP以下、例えば、200 cP~3000 cP、または250 cP~2,500 cPのブルックフィールド粘度を有する、

c) 直鎖ポリ(アクリル酸)は、実質的に水を含まない溶媒系において形成されたものである、

50

d) 直鎖ポリ(アクリル酸)は、a) 酢酸エチルおよびb) 酢酸エチルとシクロヘキサンとの混合物から選択される溶媒系において形成されたものである、

e) アモルファス固体分散体は、少なくとも10重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、もしくは少なくとも15重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、もしくは少なくとも20重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、もしくは少なくとも25重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、および/または95重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、もしくは80重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、もしくは60重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、もしくは50重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、もしくは40重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、もしくは30重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、例えば、10重量%~95重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または15重量%~80重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または10重量%~60重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)を含む、

10

f) 直鎖ポリ(アクリル酸)および活性剤は一緒になって、アモルファス固体分散体の少なくとも80重量%、または少なくとも90重量%、または少なくとも95重量%を構成する、および/またはアモルファス固体分散体の最大100重量%を構成する、

g) アモルファス固体分散体は、10重量%以下の水、または5重量%以下の水、または1重量%以下の水を含むか、または水を含まない、

h) 直鎖ポリ(アクリル酸)および薬学的有効成分の分散体を形成することは、溶媒系または溶媒系で使用される複数の溶媒の少なくとも1つに粉末形態で直鎖ポリ(アクリル酸)を溶解することが含まれる、

i) 溶媒系は、有機極性プロトン性溶媒および極性非プロトン性溶媒のうちの少なくとも1つを含む、

20

j) 溶媒系は、C1 - C6アルコールから選択される少なくとも1つの有機極性プロトン性溶媒、およびそれらの混合物を含み、

k) 溶媒系は、ジクロロメタン、C3 - C8ケトン、C3 - C8エーテル、およびそれらの混合物から選択される少なくとも1つの極性非プロトン性溶媒を含む、

l) 薬学的有効成分がBCSクラスIIまたはBCSクラスIVである、

m) 液体分散体からの溶媒系の蒸発することには噴霧乾燥が含まれる、

n) 本方法は、アモルファス固体分散体を含む製品を調製することをさらに含み、製品は、顆粒、カプセル、ペレット、錠剤、フィルム、およびインプラントから選択される、

o) 記載された方法によって形成されたアモルファス固体分散体、

30

p) 製品には、アモルファス固体分散体および少なくとも1つの賦形剤またはアジュバントが含まれる、

q) 製品は、顆粒、カプセル、ペレット、錠剤、フィルム、およびインプラントから選択された形態である、および、

これらの側面の組み合わせ、である。

#### 【0015】

例示的な実施形態の別の態様によれば、アモルファス固体分散体としてBCSクラスIIおよびIVである薬学的有効成分を安定化する直鎖ポリアクリル酸は、25で、少なくとも100cP、または少なくとも200cP、または少なくとも250cP、または少なくとも300cP、または少なくとも400cP、例えば3000cP以下、または2,500cP以下、または2200cP以下、または2100cP以下、例えば、2000cP~3000cP、または250cP~2,500cPのブルックフィールド粘度を有する。

40

#### 【0016】

様々な態様において、

a) 直鎖ポリアクリル酸は、前駆体モノマーが実質的に水を含まない溶媒系中で重合される方法によって形成される、

b) 溶媒系は、酢酸エチルならびに酢酸エチルとシクロヘキサンとの混合物から選択される、

c) ブルックフィールドの粘度が3000cP以下、または2,500cP以下、また

50

は 2 2 0 0 c P 以下、または 2 1 0 0 c P 以下である、および、  
これらの態様の組み合わせ、である。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 7 】

【図 1】例示的な実施形態の一態様による、薬学的有効成分の固体分散体を形成する方法を示すフローチャートである。

【図 2】同じ縮尺の噴霧乾燥製品の写真である。図 2 は、40%のイトラコナゾール（ITZ）および60%のSoluplus（登録商標）ポリマーから製造された製品を示す。図 3 は、40%のITZおよび60%のAffinisol（登録商標）ポリマーから製造された製品を示す。図 4 は、40%のITZおよび60%のポリ（アクリル酸）PAAから生成された製品（高分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：HMW-CO）を示す。図 5 は、40%のITZおよび60%のPAAから生成された製品（中分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：MMW-CO）を示す。図 6 は、40%のITZおよび60%のPAAから生成された製品（低分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：LMW-CO）を示す。図 7 は、40%のITZおよび60%のPAAから製造された製品（中分子量、酢酸エチル中で形成された：MMW-EA）を示す。

10

【図 3】同じ縮尺の噴霧乾燥製品の写真である。図 2 は、40%のイトラコナゾール（ITZ）および60%のSoluplus（登録商標）ポリマーから製造された製品を示す。図 3 は、40%のITZおよび60%のAffinisol（登録商標）ポリマーから製造された製品を示す。図 4 は、40%のITZおよび60%のポリ（アクリル酸）PAAから生成された製品（高分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：HMW-CO）を示す。図 5 は、40%のITZおよび60%のPAAから生成された製品（中分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：MMW-CO）を示す。図 6 は、40%のITZおよび60%のPAAから生成された製品（低分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：LMW-CO）を示す。図 7 は、40%のITZおよび60%のPAAから製造された製品（中分子量、酢酸エチル中で形成された：MMW-EA）を示す。

20

【図 4】同じ縮尺の噴霧乾燥製品の写真である。図 2 は、40%のイトラコナゾール（ITZ）および60%のSoluplus（登録商標）ポリマーから製造された製品を示す。図 3 は、40%のITZおよび60%のAffinisol（登録商標）ポリマーから製造された製品を示す。図 4 は、40%のITZおよび60%のポリ（アクリル酸）PAAから生成された製品（高分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：HMW-CO）を示す。図 5 は、40%のITZおよび60%のPAAから生成された製品（中分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：MMW-CO）を示す。図 6 は、40%のITZおよび60%のPAAから生成された製品（低分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：LMW-CO）を示す。図 7 は、40%のITZおよび60%のPAAから製造された製品（中分子量、酢酸エチル中で形成された：MMW-EA）を示す。

30

【図 5】同じ縮尺の噴霧乾燥製品の写真である。図 2 は、40%のイトラコナゾール（ITZ）および60%のSoluplus（登録商標）ポリマーから製造された製品を示す。図 3 は、40%のITZおよび60%のAffinisol（登録商標）ポリマーから製造された製品を示す。図 4 は、40%のITZおよび60%のポリ（アクリル酸）PAAから生成された製品（高分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：HMW-CO）を示す。図 5 は、40%のITZおよび60%のPAAから生成された製品（中分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：MMW-CO）を示す。図 6 は、40%のITZおよび60%のPAAから生成された製品（低分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：LMW-CO）を示す。図 7 は、40%のITZおよび60%のPAAから製造された製品（中分子量、酢酸エチル中で形成された：MMW-EA）を示す。

40

50

【図6】同じ縮尺の噴霧乾燥製品の写真である。図2は、40%のイトラコナゾール（ITZ）および60%のSoluplus（登録商標）ポリマーから製造された製品を示す。図3は、40%のITZおよび60%のAffinisol（登録商標）ポリマーから製造された製品を示す。図4は、40%のITZおよび60%のポリ（アクリル酸）PAAから生成された製品（高分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：HMW-CO）を示す。図5は、40%のITZおよび60%のPAAから生成された製品（中分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：MMW-CO）を示す。図6は、40%のITZおよび60%のPAAから生成された製品（低分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：LMW-CO）を示す。図7は、40%のITZおよび60%のPAAから製造された製品（中分子量、酢酸エチル中で形成された：MMW-EA）を示す。

10

【図7】同じ縮尺の噴霧乾燥製品の写真である。図2は、40%のイトラコナゾール（ITZ）および60%のSoluplus（登録商標）ポリマーから製造された製品を示す。図3は、40%のITZおよび60%のAffinisol（登録商標）ポリマーから製造された製品を示す。図4は、40%のITZおよび60%のポリ（アクリル酸）PAAから生成された製品（高分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：HMW-CO）を示す。図5は、40%のITZおよび60%のPAAから生成された製品（中分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：MMW-CO）を示す。図6は、40%のITZおよび60%のPAAから生成された製品（低分子量、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒中で形成された：LMW-CO）を示す。図7は、40%のITZおよび60%のPAAから製造された製品（中分子量、酢酸エチル中で形成された：MMW-EA）を示す。

20

【図8】ITZおよびPAAから作られた製品（高分子量、共溶媒で調製：HMW-CO）のXRPDプロットを示す：図8は、15%ITZおよび85%PAAの物理的混合物であり、15%ITZおよび85%PAAの噴霧乾燥固体分散体であるITZのみのプロットを示す。図9は、ITZのみ、30%ITZおよび70%PAAの物理的混合物、ならびに30%ITZおよび70%PAAの噴霧乾燥固体分散体のプロットを示す。図10は、ITZのみ、50%ITZおよび50%PAAの物理的混合物、ならびに50%ITZおよび50%PAAの噴霧乾燥固体分散体のプロットを示す。

【図9】ITZおよびPAAから作られた製品（高分子量、共溶媒で調製：HMW-CO）のXRPDプロットを示す：図8は、15%ITZおよび85%PAAの物理的混合物であり、15%ITZおよび85%PAAの噴霧乾燥固体分散体であるITZのみのプロットを示す。図9は、ITZのみ、30%ITZおよび70%PAAの物理的混合物、ならびに30%ITZおよび70%PAAの噴霧乾燥固体分散体のプロットを示す。図10は、ITZのみ、50%ITZおよび50%PAAの物理的混合物、ならびに50%ITZおよび50%PAAの噴霧乾燥固体分散体のプロットを示す。

30

【図10】ITZおよびPAAから作られた製品（高分子量、共溶媒で調製：HMW-CO）のXRPDプロットを示す：図8は、15%ITZおよび85%PAAの物理的混合物であり、15%ITZおよび85%PAAの噴霧乾燥固体分散体であるITZのみのプロットを示す。図9は、ITZのみ、30%ITZおよび70%PAAの物理的混合物、ならびに30%ITZおよび70%PAAの噴霧乾燥固体分散体のプロットを示す。図10は、ITZのみ、50%ITZおよび50%PAAの物理的混合物、ならびに50%ITZおよび50%PAAの噴霧乾燥固体分散体のプロットを示す。

40

【図11】示差走査熱量測定（DSC）プロットを示す：図11は、70%ITZおよび30%PAAの噴霧乾燥混合物（中分子量、酢酸エチル中で形成：MMW-EA）のプロットを示す。図12は、80%ITZおよび20%PAAの噴霧乾燥混合物（MMW-EA）のプロットを示す。図13は、90%ITZおよび10%PAAの噴霧乾燥混合物（MMW-EA）のプロットを示す。図14は、80%ITZおよび20%Soluplus（登録商標）ポリマーの噴霧乾燥混合物のプロットを示す。図15は、80%ITZおよび20%Affinisol（登録商標）ポリマーの噴霧乾燥混合物のプロットを示す。

50

【図12】示差走査熱量測定(DSC)プロットを示す：図11は、70%ITZおよび30%PAAの噴霧乾燥混合物(中分子量、酢酸エチル中で形成：MMW-EA)のプロットを示す。図12は、80%ITZおよび20%PAAの噴霧乾燥混合物(MMW-EA)のプロットを示す。図13は、90%ITZおよび10%PAAの噴霧乾燥混合物(MMW-EA)のプロットを示す。図14は、80%ITZおよび20%Soluplus(登録商標)ポリマーの噴霧乾燥混合物のプロットを示す。図15は、80%ITZおよび20%Affinisol(登録商標)ポリマーの噴霧乾燥混合物のプロットを示す。

【図13】示差走査熱量測定(DSC)プロットを示す：図11は、70%ITZおよび30%PAAの噴霧乾燥混合物(中分子量、酢酸エチル中で形成：MMW-EA)のプロットを示す。図12は、80%ITZおよび20%PAAの噴霧乾燥混合物(MMW-EA)のプロットを示す。図13は、90%ITZおよび10%PAAの噴霧乾燥混合物(MMW-EA)のプロットを示す。図14は、80%ITZおよび20%Soluplus(登録商標)ポリマーの噴霧乾燥混合物のプロットを示す。図15は、80%ITZおよび20%Affinisol(登録商標)ポリマーの噴霧乾燥混合物のプロットを示す。

10

【図14】示差走査熱量測定(DSC)プロットを示す：図11は、70%ITZおよび30%PAAの噴霧乾燥混合物(中分子量、酢酸エチル中で形成：MMW-EA)のプロットを示す。図12は、80%ITZおよび20%PAAの噴霧乾燥混合物(MMW-EA)のプロットを示す。図13は、90%ITZおよび10%PAAの噴霧乾燥混合物(MMW-EA)のプロットを示す。図14は、80%ITZおよび20%Soluplus(登録商標)ポリマーの噴霧乾燥混合物のプロットを示す。図15は、80%ITZおよび20%Affinisol(登録商標)ポリマーの噴霧乾燥混合物のプロットを示す。

20

【図15】示差走査熱量測定(DSC)プロットを示す：図11は、70%ITZおよび30%PAAの噴霧乾燥混合物(中分子量、酢酸エチル中で形成：MMW-EA)のプロットを示す。図12は、80%ITZおよび20%PAAの噴霧乾燥混合物(MMW-EA)のプロットを示す。図13は、90%ITZおよび10%PAAの噴霧乾燥混合物(MMW-EA)のプロットを示す。図14は、80%ITZおよび20%Soluplus(登録商標)ポリマーの噴霧乾燥混合物のプロットを示す。図15は、80%ITZおよび20%Affinisol(登録商標)ポリマーの噴霧乾燥混合物のプロットを示す。

【図16】40%ITZ-60%PAA(共溶媒中で調製、高分子量、中分子量、低分子量：HMW-CO、MMW-CO、LMW-CO)のITZアッセイのクロマトグラムを示す。

30

【図17】15、30および50%ITZ-PAA物理的混合物、15、30および50%ITZ-PAA噴霧乾燥アモルファス固体分散体(ASD)(高分子量、共溶媒中で調製：HMW-CO)、ならびにITZニートおよび100%ITZ噴霧乾燥配合物からの非シンク条件下での、0.1N HCl中のITZの平均放出を示す。

【図18】40%ITZ~60%PAA噴霧乾燥ASD(高分子量、中分子量、低分子量、共溶媒中で調製：HMW-CO、MMW-CO、およびLMW-CO)、40%ITZ-60%噴霧乾燥Soluplus(登録商標)ASD、および噴霧乾燥40%ITZ-60%Affinisol(登録商標)ASDからの0.1N HCl中での非シンク条件下での平均ITV放出を示す。

40

【0018】

【図19】40%ITZ-60%PAA噴霧乾燥ASD(中分子量、酢酸エチル中で形成：MMW-EA)、40%ITZ-60%PAA噴霧乾燥ASD(低分子量、共溶媒中で形成：LMW-CO)、40%ITZ-60%Soluplus(登録商標)ASD、および40%ITZ-60%Affinisol(登録商標)ASDからの0.1N HCl中での非シンク条件下での平均ITZ放出を示す。

【図20】平均ITZ放出を示す(0.1N HCl中での非シンク条件下で、80%ITZ-20%PAA噴霧乾燥ASD(酢酸エチル中で形成された中分子量PAA：MMW-EA)、40%ITZ-60%PAA噴霧乾燥ASD(中分子量、酢酸エチル中で形成：MMW-EA)、70%ITZ-30%PAA噴霧乾燥ASD中分子量、酢酸エ

50

チル中で形成：MMW - EA)、および40% ITZ - 60% Soluplus (登録商標) および40% ITZ - 60% Affinisol (登録商標) 噴霧乾燥ASD)。

【図21】80% ITZ - 20% PAA 噴霧乾燥ASD (酢酸エチル中で形成された低、中、高分子量PAA：LMW - EA、MMW - EA、およびHMW - EA) からの、0.1N HCl 中での非シンク条件下での平均ITZ放出を示す。

【図22】調製されたとき(0か月)、および加速条件(40 / 75% RH)での6か月の保管後の、80% ITZ - 20% PAA (MMW - EA) ASDからの非シンク条件下での0.1N HCl 中でのITZの平均放出を示す。

【図23】調製されたとき(0か月)、および加速状態(40 / 75% RH)で6か月保存後の、40% ITZ - 60% Soluplus (登録商標) ASDの、非シンク条件下での0.1N HCl 中のITZの平均放出を示す。

【図24】調製されたとき(0か月)、および加速状態(40 / 75% RH)で6か月保存後の、40% ITZ - 60% Affinisol (登録商標) ASDの、非シンク条件下での0.1N HCl 中のITZの平均放出を示す。

【図25】80% ITZ - 20% Soluplus (登録商標) 噴霧乾燥材料を40 / 75% RHで3か月間保存した場合の示差走査熱量測定(DSC)プロットを示す。

【図26】40 / 75% RHで3か月間保存した、80% ITZ - 20% Affinisol (登録商標) 噴霧乾燥材料の示差走査熱量測定(DSC)プロットを示す。

【発明を実施するための形態】

【0019】

例示的な実施形態の態様は、薬学的有効成分のアモルファス固体分散体、薬学的有効成分のアモルファス固体分散体を形成するための方法、および本方法によって形成されるアモルファス固体分散体に関する。

【0020】

例示的なアモルファス固体分散体は、直鎖ポリ(アクリル酸)ポリマーおよび薬学的有効成分を含む。ポリマーは、最大80%以上の薬物担持レベルでアモルファス形態の薬物を安定化させることができる。例示的なアモルファス固体分散体は、再現性がありスケラブルな医薬品製造プロセスである噴霧乾燥によって形成される。

【0021】

例示的な方法は、薬学的有効成分の配合物を調製するための既存の方法に比べていくつかの利点を有する。これらには以下が含まれる：改善された水溶性、したがって物理的に安定した薬物形態の改善された経口バイオアベイラビリティ(アモルファス薬物の結晶化または相分離を回避する)、アモルファス固体分散体の安定性を維持しながら、薬物担持レベルの柔軟性(例えば、最大80%以上の薬物担持レベル)、再現性のあるスケラブルなプロセスによるアモルファス固体分散体の製造。

【0022】

本明細書で使用される「薬学的有効成分」(API)または「薬物」は、薬物製品の製造に使用されることを意図した任意の物質または物質の混合物であり得、薬物の製造に使用されると、薬物製品の有効成分となる。そのような物質は、病気の診断、治癒、緩和、治療または予防において薬理的活性または他の直接的な効果を提供すること、またはヒトなどの動物の体の構造および機能に影響を与えることを目的としている。

【0023】

APIは、BCSクラスII(高透過性、低溶解性)またはBCSクラスIV(低透過性、低溶解性)に属し得る。候補APIは、薬物製品の製造に使用することを目的とした任意の物質または物質の混合物であり、そのような使用のために開発/試験が行われている。

【0024】

米国食品医薬品局によると、固形剤形の薬物は、その最高の臨床用量強度が、 $37 \pm 1$ で1~6.8のpH範囲にわたって250mL以下の水性媒体に溶解する場合に非常に溶解性が高いと考えられ、質量バランスの決定に基づいて、ヒトへの経口投与量( $f_a$ と

10

20

30

40

50

表示)の吸収が85%以上である場合(GI管内での薬物の安定性を示す証拠とともに)、または静脈内参照用量と比較して、透過性が高いと考えられる。(「バイオ医薬品分類システムに基づく即時放出固形経口剤形のin vivoバイオアベイラビリティおよび生物学的同等性研究の放棄:産業向けガイダンス(Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System:Guidance for Industry)」、米国食品医薬品局、食品医薬品局、医薬品評価および研究センター(CDER)、p.3(2017))、以下「USFDA 2017」を参照されたい。

10

## 【0025】

USFDA 2017に従って、低透過性APIは、USFDA 2017で概説されている方法に従って決定された、 $f_a$ が50%未満のAPIである。低溶解性APIは、本明細書では、USFDA 2017で概説されている方法に従って、その最高の臨床用量強度(2019年に適用可能)が、 $37 \pm 1$ で1~6.8のpH範囲にわたって250 mL以下の水性媒体に溶解しないものと考えられる。APIの水溶性は、 $37 \pm 1$ で1~6.8のpH範囲にわたって0.1 g/L未満または0.05 g/L未満であり得る。

## 【0026】

薬学的有効成分は、鎮痛剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗不整脈剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗凝固剤、抗うつ剤、抗糖尿病剤、抗てんかん剤、抗真菌剤、抗痛風剤、降圧剤、抗マリアリ剤、抗片頭痛剤薬剤、抗ムスカリン剤、抗悪性腫瘍剤、勃起不全改善剤、免疫抑制剤、抗原虫剤、抗甲状腺剤、不安緩剤、鎮静剤、催眠剤、神経弛緩剤、遮断薬、心臓イノトロピック剤、コルチコステロイド、利尿剤、抗パーキンソン病剤、胃腸薬剤、ヒスタミン受容体拮抗薬、角質溶解薬、脂質調節剤、抗狭心症薬、Cox-2阻害薬、ロイコトリエン阻害薬、マクロライド、筋弛緩薬、オピオイド鎮痛薬、プロテアーゼ阻害薬、性ホルモン、筋弛緩薬、抗骨粗鬆症薬、抗肥満薬、認知増強薬、抗尿失禁剤、抗良性前立腺肥大剤、解熱剤、筋弛緩剤、抗けいれん剤、制吐剤、抗アルツハイマー剤、またはそれらの組み合わせであり得る。

20

## 【0027】

BCSクラスII薬の例には、アセクロフェナク、アセトアミノフェン、アシクロビル、アルベンダゾール、アミスルプリド、アリピプラゾール、アトルバスタチン、アジスロマイシン、ベニジピン、ピカルタミド、カンデサルタンシレキセチル、カルバマゼピン、カルベジロール、セフジニル、セフロキシムアキセチル、セル、クロピドグレル、クロザピン、シクロスポリン、シプロテロン、シサプリド、ダナゾール、デキサメタゾン、ジアゼパム、ジクロフェナク、ジロキサニド、エバスタチン、エファビレンツ、エパルレスタット、イコサペン酸エチル、グリベニド、エゼチミベ、フェノフィブレート、フルコナゾール、フルルビグリセオフルビン、ハロペリドール、ヒドロキシジン、イブプロフェン、イマチニブ、インジナビル、イルベサルタン、イソトレチノイン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ラモトリジン、レボドパ、レボチロキシナトリウム、メタクロルプロマジン、ロピナビル、ロラタジン、ロラゼパム、マニジピン、メベンダゾール、ミコフェノラートモフェチル、ナプロキセン、ネルフィナビル、ネピラピン、ニセルゴリン、ニコロサミド、ニフェジピン、ニソルジピン、オランザピン、オリスタット、オクスカルバゼピン、フェニトイン、ピオグリタゾン、プラシルカスト、プラジクアンテル、ピランテル、ピリメタミン、シムフィアジン、クエチアピン、キニン、ラロキシフェン、レバミピド、タクロリムス、タモキシフェン、テルミサルタン、テプレノン、チクロピジン、ウルソデオキシコール酸、バルプロ酸、バルサルタン、ベラパミル、ワルファリン、およびそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

30

40

## 【0028】

BCSクラスIIに属するAPIは溶解性が低い、胃および/または腸の内壁によって溶液から吸収される。

50

## 【0029】

BCSクラスIV薬の例には、アセタゾラミド、アロプリノール、アンホテリシンB、アトバクオン、ピフォナゾール、ブレオマイシン、ブパルバクオン、セフロキシム、クロロキン、クロロチアジド、シクロスポリン、ダブソン、ステアリン酸ジミナゼン、オレイン酸ジミナゼン、ドキシサイクリン、フロセミド、メフロキノン、メトロニダゾール、メトキサントロン、ナリジクス酸、ニモラゾール、パクリタキセル、パラセタモール、ペンタミジン、プリマキン、プロテイナーゼ阻害剤、リトナビル、チニダゾール、チタンメタロセンジクロリド、トブラマイシン、プロスタグランジン、サキナビル、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、バンコマイシン、ベクロニウム、およびそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

10

## 【0030】

以下の例では、イトラコナゾール ( $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ ) がBCSクラスII APIの例として使用され、リトナビル ( $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ ) がBCSクラスIV APIの例として使用されている。イトラコナゾール (ITZ) は、融点が170の広域スペクトルの抗真菌性化合物である。ITZは、4つのジアステレオマー (2つのエナンチオマーペア) の1:1:1:1ラセミ混合物であり、各々が3つのキラル中心を持っている。ITZの水への溶解度は約1~4 ng/mLである。ITZは、腸液に不溶性であるため、経口バイオアベイラビリティが非常に低い。Norvir (商標) の商品名で販売されているリトナビル (RTV) は、HIV/AIDSを治療するために他の薬と一緒に使用される抗レトロウイルス薬である。この併用療法は、高活性抗レトロウイルス療法 (HAART) として知られている。リトナビルは、水溶性が低いため、経口バイオアベイラビリティが低く、変動する。

20

## 【0031】

本明細書で使用される場合、「ポリ(アクリル酸)」(PAA) は、アクリル酸のホモポリマーである。「ホモポリマー」とは、ポリマー中の単位の少なくとも90モル%がアクリル酸に由来すること、またはポリマー中の単位の少なくとも95モル%、または少なくとも98モル%、または100モル%がアクリル酸に由来することを意味する。

## 【0032】

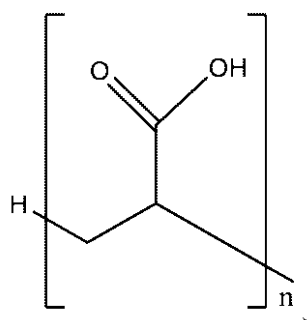
例示的なPAAは直鎖であり、すなわち、実質的に架橋を有さない。これは、架橋 (または分岐) が、平均して (平均)、ポリマーの最長鎖のポリ(アクリル酸) ユニットの10分の1未満、またはポリマーの最長鎖のポリ(アクリル酸) ユニットの20分の1未満または50分の1で発生することを意味する。架橋密度は、架橋間の分子量 (Mc) の逆数として定義することもでき、0.0014以下、または0.0007以下であり得る。

30

## 【0033】

したがって、PAAポリマーは一般的に次の式で表すことができる。

## 【化1】



40

ここで、nは、少なくとも1400、または少なくとも2000、または少なくとも3000、または少なくとも4000、または少なくとも5000、または少なくとも6000、または少なくとも8000、または少なくとも10000、または少なくとも12000、または最小14000、または最大80000であり得る。

50

## 【0034】

アモルファス固体分散体 (ASD) を形成するために使用される PAA は、高分子量を有し得、これは、重量平均分子量 ( $M_w$ ) または数平均分子量 ( $M_n$ ) として表すことができる。

## 【0035】

本明細書で使用される場合、重量平均分子量 ( $M_w$ ) は、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) によって、以下のように決定される：液体試料は、pH 10 の 0.1 M NaNO<sub>3</sub> 中の約 1.5 g/L (0.15%) ポリマーから調製される。注入前に、試料を濾過する。濾過された試料の 100  $\mu$ L を移動相として pH 10 の脱イオン水中に 0.1 M の NaNO<sub>3</sub> を用いたカラム (TOSO H Bioscience、2X の TSK Gel PW<sub>X</sub>L カラムプラス TSK Gel ガード) に注入される。流量は 0.7 mL/分である。Viscotek トリプル検出器アレイ (TDA) (Malvern Analytical) が検出器として使用される。この検出器には、RI、光散乱、および粘度検出器が組み込まれている。機器は、ポリエチレンオキッド (PEO) の単一の狭い MW 標準で較正されている。市販のポリアクリル酸の試料を直鎖参照ポリマーとして使用する。移動相 (および試料) は TDA に入り、GPC/SEC クロマトグラフィーカラムを通過する。カラムは検出器と同じ温度 (40 ) に維持される。カラムから溶出した後、溶解したポリマー分子は、サイズで分離され、3つの検出器を通過する。最後に、移動相は廃棄される前に粘度計を通過する。

## 【0036】

RI 検出器は、試料中の成分の濃度に関する情報を提供する。光散乱検出器は、分子量に関連する試料によって散乱された光の強度に応答し、大きな分子の  $R_g$  を計算することもできる。粘度計は、変化する溶液の粘度を測定して、試料の固有粘度を計算する (ここでは粘度の決定には使用されない)。

## 【0037】

PAA の  $M_w$  は、少なくとも 120,000、または少なくとも 150,000、または少なくとも 200,000、または少なくとも 250,000、または少なくとも 300,000、または少なくとも 400,000、または少なくとも 500,000、または少なくとも 600,000、または少なくとも 800,000、または少なくとも 1,000,000 Da であり得る。 $M_w$  は、最大 10,000,000、最大 5,000,000、または最大 3,000,000、または最大 2,000,000、または最大 1,500,000 Da であり得る。一例示的な実施形態では、 $M_w$  は、500,000 ~ 1,500,000 の範囲である。

## 【0038】

本明細書で使用される場合、数平均分子量 ( $M_n$ ) は、 $M_w$  を決定するために使用されるのと同じ方法によって決定される。PAA の  $M_n$  は、少なくとも 100,000 Da、または少なくとも 120,000、または少なくとも 140,000、または少なくとも 150,000、または少なくとも 160,000、または少なくとも 180,000 であり得る。 $M_n$  は、最大 1,000,000、最大 800,000、または最大 500,000 Da であり得る。一例示的な実施形態では、 $M_n$  は、150,000 ~ 500,000 Da の範囲である。

## 【0039】

本明細書で使用されるように、ブルックフィールド粘度は、ブルックフィールド粘度計モデル DV2TRV、20 rpm、25 、 pH 7.5 で 4 重量% の PAA を含む水溶液で測定される。このモデルで使用されるスピンドルは RV01 ~ RV07 で、次の粘度範囲がカバーされている：RV-01、最大 500 cP；RV-02、最大 2000 cP；RV-03、最大 5000 cP；RV-04、最大 10,000 cP；RV-05、最大 20,000 cP；RV-06、最大 50,000 cP、および RV-07、最大 200,000 cP。水溶液は、PAA を水に溶解し、NaOH の 18% 水溶液を使用して pH を 7.5 に調整することによって形成される。

## 【0040】

アモルファス固体分散体を形成するために使用されるPAAは、この方法によれば少なくとも100cP (cP = mPa · s)、または少なくとも200cP、または少なくとも250cP、または少なくとも300cP、または少なくとも400cPのブルックフィールド粘度を有し得る。粘度は、最大3,000cP、または最大2,500cP、または最大2200cP、または最大2100cPである。例示的な一実施形態では、ブルックフィールド粘度は、200~2,200cPの範囲である。

## 【0041】

ブルックフィールドの粘度は分子量とよく相関する。ブルックフィールドの粘度は、記載されている方法で測定される分子量に比例する。例えば、200cPのブルックフィールド粘度を有する直鎖PAAポリマーは、162,048Daの $M_n$ および545,692Daの $M_w$ を有し、ブルックフィールド粘度が2075cPの直鎖PAAポリマーは、527,772Daの $M_n$ および1,071,000Daの $M_w$ を有する。

10

## 【0042】

ブルックフィールドの粘度は分子量 ( $M_n$  または  $M_w$ ) よりも簡単に測定できるため、分子量の指標として使用できる。

## 【0043】

上記の分子量の範囲内のPAA直鎖ポリマーは、本明細書では、低分子量 (LMW)、中分子量 (MMW)、または高分子量 (HMW) として説明することができる。例示的なLMWポリマーは、180~350cPのブルックフィールド粘度を有し得る。例示的なMMWポリマーは、400~1,000cPのブルックフィールド粘度を有し得る。例示的なHMWポリマーは、1,200~2,200cPのブルックフィールド粘度を有し得る。

20

## 【0044】

例示的な直鎖PAAは、5重量%以下の水、例えば3重量%以下の水、または2重量%以下の水、または1重量%以下の水を含む、微粉末の形態である。合成の結果ではなく、ポリマーの吸湿性が原因で、2~3%の水分が含まれる場合がある。水分含有量は、乾燥時損失法 (Loss on Drying) (LOD) によって決定される。

## 【0045】

本明細書で使用される「アモルファス固体分散体」(ASD)は、例えば、以下で説明されるX線粉末回折(XRPD)、および示差走査熱量測定(DSC)のような一般的に使用される結晶化度の定性的指標によって証明されるように、実質的に結晶性を持たない固体ポリママトリックス中のAPIの分散体である。特に、結晶分散体の結晶特性は、XRPDパターンの薬物の特徴的で明確なピークとDSCサーモグラムの明らかな融解吸熱によって証明される。噴霧乾燥後の直鎖PAAのこれらのインジケータの欠如は、アモルファス材料と一致している。また、DSCを使用して、高度に結晶化された試料には存在しないアモルファス材料のガラス転移温度( $T_g$ )を決定することもできる。アモルファス固体分散体は、PAAと薬物が粉末混合によって単純に組み合わせられる、PAAと薬物の物理的ブレンドとも異なる。

30

## 【0046】

固体分散体を特徴づけるためのDSCとXRPDの使用はよく知られている。例えば、固体分散体へのXRPDおよびDSCの適用は、Sotira、「Eudragit Eおよびイトラコナゾール固体分散体の調製のための噴霧乾燥、エレクトロブローイングおよびエレクトロスピニングの比較 (Comparison of Spray-drying, Electroblowing and Electrospinning for Preparation of Eudragit E and Itraconazole Solid Dispersions)」、Int. J. Pharm 494: 23, pp 1-27 (2015)、およびWlodarskiら、「イタコナゾールアモルファス固体分散体中のポリビニルアルコールおよびコポビドンの相乗効果 (Synergistic Effect of Polyvinyl Alcohol and Copovidone)

40

50

ne in Itraconazole Amorphous Solid Dispersions)」Pharm. Res., 35:16、pp.1-15(2018)に記載されている。

【0047】

透過または後方散乱ラマン分光法も使用できる。例えば、Netchacovitchら、「透過ラマン分光法を使用したホットメルト押出によって生成されたアモルファス固体分散体の結晶含有量測定のための分析方法の開発：実現可能性研究(Development of an analytical method for crystalline content determination in amorphous solid dispersions produced by hot-melt extrusion using transmission Raman spectroscopy: A feasibility study)」Int. J. Pharm. 15, 530(1-2), pp.249-255(2017)」を参照されたい。透過ラマン分光法を使用して、例えば、Netchacovitchらの方法に従って決定される、アモルファス固体分散体の結晶化度のパーセンテージは、10%未満、または5%未満、または1%未満であり得る。

10

【0048】

例示的なアモルファス固体分散体は、ポリ(アクリル酸)およびAPI(またはAPIの混合物)を含むか、それらからなるか、または本質的にそれらからなる。本質的にからなるとは、ポリマーおよびAPIが一緒になって、アモルファス固体分散体の少なくとも90重量%(または少なくとも95重量%、または少なくとも98重量%)を占めることを意味する。

20

【0049】

アモルファス固体分散体は、少なくとも0.01重量%のAPI、または少なくとも0.1重量%のAPI、または少なくとも1重量%のAPI、または少なくとも5重量%のAPI、または少なくとも10重量%のAPI、または少なくとも15重量%のAPI、または少なくとも20重量%API、または少なくとも30重量%のAPI、または少なくとも40重量%API、または少なくとも50重量%のAPI、または少なくとも60重量%のAPI、または少なくとも70重量%のAPIを含み得る。アモルファス固体分散体は、最大90重量%のAPI、または最大85重量%のAPI、または最大80重量%のAPIを含み得る。本明細書で使用される場合、重量%API(薬物担持)は、ASDにおける純粋な(希釈されていない)APIの重量である。APIの高担持(例えば、90重量%以上のAPI)は、場合によっては、固体分散体が部分的に結晶性の性質であるという結果をもたらす可能性があり、これは、APIの良好な溶解性および吸収にとって望ましくない。固体分散体が部分的に結晶性である場合、固体分散体からの薬物の放出速度はより低い。

30

【0050】

アモルファス固体分散体(ASD)は、少なくとも10重量%のPAAポリマー、または少なくとも15重量%のPAAポリマー、または少なくとも20重量%のPAAポリマー、または少なくとも25重量%のPAAポリマーを含み得る。ASDは、最大99重量%のPAAポリマー、または最大95重量%のPAAポリマー、または最大80重量%のPAAポリマー、または最大60重量%のPAAポリマー、または最大50重量%のPAAポリマー、または最大40重量%のPAAポリマー、または最大30重量%のPAAポリマーを含み得る。

40

【0051】

アモルファス固体分散体中の薬学的有効成分：ポリ(アクリル酸)の重量比は、少なくとも1:10、または少なくとも1:6、または少なくとも1:3、または少なくとも1:1.5、または少なくとも1:1、または少なくとも2:1、または少なくとも3:1、または少なくとも4:1、または最大6:1、または最大5:1、または最大4.5:1であり得る。

50

## 【 0 0 5 2 】

例示的なアモルファス固体分散体は、5重量%以下の水、または2重量%以下の水、または1重量%以下の水（例えば、水無し）を含む。

## 【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、アモルファス固体分散体を含む配合物は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤および/またはアジュバントをさらに含み得る。薬学的に許容される賦形剤は、ASDを含む配合物の嵩を増加させるために固体配合物に含まれる不活性添加剤である。製薬上許容されるアジュバントは、APIの有効性を高める。賦形剤および/またはアジュバントは、アモルファス固体分散体の噴霧乾燥形態の調製中または調製後に添加することができる。

10

## 【 0 0 5 4 】

一実施形態では、アジュバントおよび/または賦形剤は、ASDを含む配合物の合計の最大99重量%、例えば、最大20重量%、または最大10重量%、または最大5重量%で存在し得る。一実施形態では、アジュバントおよび/または賦形剤は、配合物の少なくとも0.01重量%であり得る。

## 【 0 0 5 5 】

例示的なアモルファス固体分散体は、液体分散体から形成することができる。「液体分散体」とは、ある材料（ここでは少なくともAPIとPAA）の分布された粒子が別の材料（ここでは溶媒系）の連続相に分散している系である。2つの相は、同じ物質状態または異なる物質状態にある可能性がある。液体分散体は、連続相の粒子に対する粒子の大きさ、沈殿が発生するかどうか、ブラウン運動の存在など、様々な方法で分類できる。一般に、沈降に十分な大きさの粒子の液体分散体は、本明細書では懸濁液と称され、一方、より小さな粒子（分子のサイズと同じぐらい小さい場合がある）の液体分散体は、本明細書ではコロイド混合物または溶液と称される。

20

## 【 0 0 5 6 】

例示的なアモルファス固体分散体は、噴霧乾燥（SD）などの溶媒蒸発法によって形成される。アモルファス固体分散体は、形成されたままの噴霧乾燥粉末の形態であり得るか、あるいは、例えば、粒子サイズを減少させるために、かつ/または、例えば、顆粒、カプセル、ペレット、錠剤、フィルム、医療用もしくは歯科用インプラント、液体媒体中のASDの分散体、またはヒトもしくは非ヒト動物への静脈内導入用に配合された注射用製品の形態で、製品を形成するために、さらに処理され得る。

30

## 【 0 0 5 7 】

図1は、アモルファス固体分散体を形成する方法を示している。メソッドはS100から始まる。

## 【 0 0 5 8 】

S102において、PAAが調製される。これには、上で考察したような分子量および/またはブルックフィールド粘度でPAAを形成すること、または事前に形成されたPAAを取得することが含まれる場合がある。PAAは、APIが可溶性である溶媒または溶媒の混合物に溶解することができる。

## 【 0 0 5 9 】

S104において、PAAとAPIは、単一の溶媒または溶媒混合物などの好適な有機溶媒システムで組み合わせられて、溶液、コロイド混合物、または懸濁液などの液体分散体を形成する。

40

## 【 0 0 6 0 】

S106において、PAAポリマー、API、および溶媒を含む液体分散体が、噴霧乾燥または他の溶媒蒸発法によってASD粒子に形成される。

## 【 0 0 6 1 】

S108において、このように形成されたASDを含む製品を調製することができる。これには、粉碎、錠剤への圧縮、賦形剤および/またはアジュバントの添加、ASDとは異なる水または胃酸への溶解度を有する材料などのシェルへのASDのカプセル化、それ

50

らの組み合わせなどの1つ以上が含まれ得る。

【0062】

方法はS110で終了する。

【0063】

PAAの調製

直鎖PAAポリマーは、架橋剤を添加することなく、溶液中で形成することができる。得られる直鎖PAAは、粉末の形態であり得る。

【0064】

直鎖PAAを形成するための様々な方法が存在し、高分子量PAAを形成するために使用できる。PAAは、出発物質（例えば、アクリル酸モノマー）が可溶性である薬学的に許容される溶媒系で合成され得る。一実施形態では、溶媒は、有機溶媒または有機溶媒の混合物である。有機溶媒の例には、酢酸エチル（EA）が単独で、またはシクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物などの共溶媒と組み合わせて含まれる。酢酸エチルとシクロヘキサンの混合物は、本明細書ではCOと称される。CO混合物中の酢酸エチル：シクロヘキサンの重量比は、30：70～100：0であり得る。モノマーおよび溶媒を含む分散体（例えば、溶液）は、実質的に水を含まなくてもよい（非水性）。これは、溶液が10重量%以下の水、または5重量%以下の水、または2重量%以下の水、または0重量%の添加水を含むことを意味する。

10

【0065】

PAAは、有機過酸化物などの開始剤を使用して、フリーラジカルプロセスにて選択された有機溶媒中のアクリル酸モノマーから形成され得る。反応は、ほぼ室温以上（例えば、18～70）で実施することができる。アクリル酸は、重合の前に、例えば水酸化ナトリウムで部分的に前中和することができる。中和の程度は、PAAポリマーの分子量を制御するために使用できる。例えば、Khanlariら、「ポリ（アクリル酸）溶液の重合におけるpHの効果（Effect of pH on Poly（acrylic acid）Solution Polymerization）」J. Macromolecular Science, Part A, 52：8, 587 - 592（2015）を参照されたい。酢酸エチルなどの有機溶媒では、PAAは沈殿物として形成され、PAAから水を除去する必要なく（低温乾燥後にほとんどの有機溶媒を除去するために）、ASDの形成に直接使用できる。例えば、酢酸エチルおよびシクロヘキサンの場合、90未満の温度で1時間未満の乾燥を行うことができる。

20

30

【0066】

他の実施形態では、フリーラジカル反応はまた、純粋なモノマーを用いて（塊状重合）、または水溶液またはエマルジョン中での重合によって実施され得る。

【0067】

ポリ（アクリル酸）は、アクリル酸t-ブチルのアニオン重合（例えば、有機リチウム試薬または他の付加開始剤、およびメチルアルコールとともに）と、それに続くtert-ブチル基の酸加水分解によって合成することもできる。

【0068】

別の実施形態では、PAAは、トリチオカーボネートなどのRAFT剤の存在下でのアクリル酸の可逆的付加開裂転移重合（RAFT）によって形成される。得られたポリマーの分子量（ $M_n$ ）は、[AA]：[RAFT剤]の比率を選択することで制御できる。例えば、Jiら、「RAFTプロセスによる水溶液中のポリ（アクリル酸）の効率的な合成（Efficient Synthesis of Poly（acrylic acid）in Aqueous Solution via a RAFT Process）」J. Macromolecular Science, Part A, 47：5, 445 - 451（2010）を参照されたい。Jiの方法では、重合プロセス中に溶媒またはポリマーへの連鎖移動が抑制されるため、高分子量で多分散性指数（PDI）の低い高直鎖PAAを得ることができる。さらに、生成されたPAAをマクロRAFT剤として使用すると、新規なアクリル酸によるPAAの鎖延長重合は制御された挙動を示し、PAAが連

40

50

続重合を再開する能力を示した。

【0069】

体積平均分子量 ( $M_v$ ) が約 130000、約 250000、約 450000、約 1250000、および約 300万および約 400万のポリ(アクリル酸)は、Millipore Sigma または Sigma-Aldrich から入手可能である。

【0070】

溶媒の蒸発

噴霧乾燥 (SD) は、高温ガスで急速に乾燥することにより、液体から乾燥粉末を生成する溶媒蒸発プロセスである。例示的な実施形態では噴霧乾燥が使用されるが、例えば、熱および/または真空下でのオープン乾燥 (例えば、フィルムキャストとそれに続くオープン乾燥により薬物/ポリマー ASD の乾燥フィルムが得られる)、流動床乾燥 (空気または他のガスの流れを使用して、乾燥粉末を生成する)、タンブル乾燥 (機械的攪拌を使用して、乾燥粉末を生成する)、エレクトロスピニング (薬物/PAA の ASD を含むナノまたはマイクロサイズの繊維を生成する)、またはエレクトロスプレー (乾燥粉末を生成する) など、例えば、非水性 (有機) 溶媒などの溶媒の蒸発を含む他の溶媒蒸発プロセスが企図される。

10

【0071】

噴霧乾燥が使用される例示的な実施形態では、噴霧乾燥のために噴霧乾燥機に供給される液体は、PAA、少なくとも 1 つの API、およびポリ(アクリル酸)および API が可溶性である、特に水よりも溶解性が高い溶媒または溶媒の混合物を含む。好適な溶媒には、 $C_1 - C_6$  アルコールのような極性プロトン性有機溶媒、例えば、エタノール、ジクロロメタン (DCM)、 $C_3 - C_8$  ケトン、 $C_3 - C_8$  エーテルなどの極性 (親水性) の非プロトン性溶媒、および他の低沸点有機溶媒 (例えば、90 未満の沸点)、およびそれらの混合物が含まれる。溶媒は液体から蒸発するため、アモルファス固体分散体には存在しないか、少量しか存在しない。例えば、アモルファス固体分散体は、5 重量% 未満の溶媒、または 1 重量% 未満の溶媒を含む。

20

【0072】

例えば、エタノールは RTV に好適な溶媒であり、ジクロロメタンとエタノールとの混合物は ITZ に好適である。そのような溶媒系における (エタノール: DCM) の重量比は、1:10 ~ 10:1、例えば 5:1 ~ 1:2 であり得るが、薬物とポリマーの両方を溶解する任意の好適な溶媒または溶媒比が使用できる。

30

【0073】

S104 において形成された噴霧乾燥溶液 (または他の分散体) 中の溶媒の重量に対する PAA および API の合計重量の比は重要ではなく、例えば、少なくとも 0.015:1、または少なくとも 0.02:1 であり得、最大 0.2:1 または最大 0.1:1 の場合がある。噴霧乾燥溶液中の溶媒に対する PAA の重量比は重要ではなく、例えば、少なくとも 0.01:1、または少なくとも 0.02:1 であり得、最大 0.19:1 または最大 0.09:1 であり得る。噴霧乾燥溶液中の溶媒に対する API の重量比は重要ではなく、例えば、少なくとも 0.008:1、または少なくとも 0.015:1 であり得、最大 0.09:1 または最大 0.07:1 であり得る。噴霧乾燥溶液中の API 対 PAA の比率は、ASD における所望の比率に基づいて選択することができる。例えば、ASD で API と PAA の対応する比率を実現するために、比率を 10:90 から 85:15 にすることができる。

40

【0074】

噴霧乾燥溶液を形成するために、PAA (例えば、粉末の形態で)、および API を最初にそれぞれの溶媒 (同じであっても異なってもよい) に溶解し、2 つの液体を組み合わせることができる。別の実施形態では、ニート API は、PAA および溶媒を含む溶液に添加される。別の実施形態では、溶媒をほとんどまたは全く含まない PAA は、API および溶媒を含む溶液に添加される。いくつかの実施形態では、PAA および API を含む溶液は、1 つ以上の賦形剤および/またはそれらのアジュバントまたは前駆体を組み

50

込むことができる。

【 0 0 7 5 】

例として、噴霧乾燥溶液を形成するために、PAA（例えば、粉末の形態で）、およびAPIを、最初にそれぞれの溶媒（同じであっても異なってもよい）に溶解し、2つの液体を組み合わせたことができる。代替的に、PAAを1つの溶媒中のAPIの溶液に溶解してから、2番目の溶媒を添加することもできる。得られた混合物を噴霧乾燥機に圧送して、使用する溶媒の沸点よりも高い温度で溶媒を蒸発させ、噴霧乾燥したASDを収集する。例えば、噴霧乾燥機の入口（最高）温度は、少なくとも80、またはエタノール（またはエタノール：DCM混合物）の場合は少なくとも90であり得る。エタノールは大気条件下で約78で沸騰する。噴霧乾燥機の入口（最高）温度は、120まで、またはそのような溶媒の場合は100までである可能性がある。

10

【 0 0 7 6 】

形成されたASD中の残留有機溶媒は、5重量%未満、または2重量%未満、または1重量%未満であり得る。許容可能な残留溶媒のレベルは、使用する溶媒のタイプによって異なる（例えば、薬局方および/または規制ガイダンスによって規定されているように、クラス1または2の溶媒の許容量は、（毒性の低い）クラス3の溶媒よりも少ない場合がある）。

【 0 0 7 7 】

薬学的有効成分は、例示的な方法によって形成された噴霧乾燥アモルファス固体分散体の形態で、または噴霧乾燥アモルファス固体分散体から形成された製品の形態で、治療を必要とするヒトまたは動物に経口投与することができ、ASDを含むエレクトロスピニングされた繊維のメッシュまたはチューブなどのインプラントを移植することによって投与される。

20

【 0 0 7 8 】

例示的な実施形態の範囲を限定することを意図することなく、以下の実施例は、ポリ（アクリル酸）を含むアモルファス固体分散体において達成することができる薬物担持を実証する。

【実施例】

【 0 0 7 9 】

1. PAAの調製

8つの直鎖PAA（PAA1～8）は、様々な溶媒中で様々な分子量（上記の方法で測定されたブルックフィールド粘度として表される）の範囲で合成される。表1は、形成されたPAAの例を示している。EAは酢酸エチルを示し、COは酢酸エチルとシクロヘキサンとの混合物を示す（例えば、EA：30重量%、シクロヘキサン70重量%）。ポリ（アクリル酸）製品は、ブルックフィールド粘度（上記のように決定）に基づいて、低分子量（LMW）、中分子量（MMW）、または高分子量（HMW）として定義される。

30

【表1】

表1：直鎖ポリ（アクリル酸）ポリマー

製品	合成溶媒	ブルックフィールド粘度(cP)、4%水溶液 pH7.5	MW 指定
PAA-1	EA	200	LMW
PAA-2	EA	450	MMW
PAA-3	EA	840	MMW
PAA-4	EA	908	MMW
PAA-5	EA	2075	HMW
PAA-6	CO	278	LMW
PAA-7	CO	750	MMW
PAA-8	CO	1500	HMW

40

【 0 0 8 0 】

50

## 2. モデルAPI

Ra Chem Pharma LtdおよびSMS Pharmaからの、イトラコナゾール(ITZ) (1-(ブタン-2-イル)-4-{4-[4-(4-{[(2R,4S)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ}フェニル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン)、およびLGM Pharmaからのリトナビル(RTV) (5-チアゾリルメチル( (アルファS)-アルファ-( (1S,3S)-1-ヒドロキシ-3-( (2S)-2-(3-( (2-イソプロピル-4-チアゾリル)メチル)-3-メチルウレイド)-3-メチルブチラミド)-4-フェニルブチル)フェネチル)カルバメート)多型形態IIを低溶解性モデル薬物として選択した。2つの薬剤の特性を表2に示す。

【表2】

表2：モデルAPI

名称	イトラコナゾール	リトナビル
性質	抗真菌性を有する合成トリアゾール剤	抗レトロウイルス薬
MW(g/mol)	705.6	720.9
pKa	3.7	2.8
水溶性	1~4µg/L	0.00126g/L
logP	5.66	3.9
ガラス転移温度、Tg(°C)	52	45
Tm(°C)	166.8	125

### 【0081】

直鎖PAA(それぞれの合成溶媒中)を選択したAPIと組み合わせ、噴霧乾燥して、様々な薬物担持(15重量%、30重量%、40重量%、50重量%、80重量%)で安定したASDを取得する。

### 【0082】

比較のために、薬物単独および他のポリマーとのスプレー乾燥混合物：ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー(PCL-PVAc-PEG)(Soluplus(登録商標)、BASF)およびヒドロキシプロピルメチルセルロース(Affinisol(登録商標)、Dow)も調製された(表3)。これらの2つのポリマーは、ASDを安定させるために一般的に使用される。

【表3】

表3：比較ポリマー

商標名	Soluplus(登録商標)	Affinisol(登録商標)15 LV HME
MW(kDa)	90~140	75
Tg(°C)	70	110~115
水溶性	Y	Y
ブルックフィールド粘度(cP)	<50	15

### 【0083】

## 3. アモルファス分散体および他の配合物の調製

噴霧乾燥配合物は以下のように調製される。

### 【0084】

リトナビルとPAAの噴霧乾燥では、PAA(粉末状)をエタノールに溶解する。リトナビルもまたエタノールに溶解する。2つの溶液を組み合わせる。得られた溶液を噴霧乾燥機(BUCHI B-290)に圧送し、使用する溶媒の沸点よりも高い温度で溶媒を蒸発させ、噴霧乾燥した分散体を粉末として収集する。

### 【0085】

ITZおよびPAAの噴霧乾燥では、ITZをDCMに溶解する。PAAを得られた溶液に分散させる。ITZ-DCM中のPAAの分散体にエタノールを添加して、PAAを溶解し、溶液を形成する。得られた溶液を噴霧乾燥機（BUCHI B-290）に圧送し、使用する溶媒の沸点よりも高い温度で溶媒を蒸発させ、噴霧乾燥した分散体を粉末として収集する。

【0086】

ITZおよびSoluplus（登録商標）またはITZおよびAffinisol（登録商標）の噴霧乾燥では、ITZをDCMに溶解させる。ポリマー（Soluplus（登録商標）またはAffinisol（登録商標））をDCMに溶解させる。2つの溶液を組み合わせる。得られた溶液を噴霧乾燥機（BUCHI B-290）に圧送し、使用する溶媒の沸点よりも高い温度で溶媒を蒸発させ、噴霧乾燥した分散体を粉末として収集する。

【0087】

表4は、ITZで調製された配合物F1～F15の特定の噴霧乾燥条件を示している。ジクロロメタン（DCM）は、ITZのみに対して溶媒として使用され、様々な重量比（エタノール：DCM）のジクロロメタンとエタノールとの混合物の溶媒が、PAA：ITZ混合物の溶媒として使用される。表5は、エタノールが溶媒として使用される、RTVで調製された配合物F16～F19の噴霧乾燥条件を示している。表6は、DCMを溶媒として使用するAffinisol（登録商標）およびSoluplus（登録商標）ポリマーで調製した配合物F20～F23の噴霧乾燥条件を示している。

【表4】

表4：ITZおよびITZ-PAA ASDの噴霧乾燥

プロセスパラメータ	配合物				
	F1	F2	F3	F4	F5
薬物、PAA	ITZ	15%ITZ、 85%PAA-8	30%ITZ、 70%PAA-8	40%ITZ、 60%PAA-8	50%ITZ、 50%PAA-8
溶剤系	DCM	エタノール： DCM 3:1	エタノール： DCM 2:1	エタノール： DCM 2:1	エタノール： DCM 2:1
溶剤(g)	185	300:104*	200:104	200:100g	200:104
ITZ(g)	10	3	3.6	4.8	7.5
PAA(g)	--	17	8.4	7.2	7.5
PAA:溶媒の重量比	--	0.042	0.028	0.024	0.025
ITZ:溶剤の重量比	0.054	0.007	0.012	0.016	0.025
PAA+ITZ:溶媒の重量比	0.054	0.050	0.040	0.040	0.049
入口温度(°C)	60	95	95	95	95
出口温度(°C)	45	64	65	52	60
ポンプ速度(設定)	5	3	3	6	3
吸引率	100%	100%	100%	100%	100%
収率	5.18g(51.8%)	11.5g(86.2%)	11.10g(92.5%)	11.02g(91.8%)	11.7g(78.0%)

\*調製された量の2/3のみ噴霧したため、13、34g当量溶液が噴霧され、それに基づいて収率を計算した。

10

20

30

40

50

【表 5】

表 4、続き

プロセスパラメータ	配合物				
	F6	F7	F8	F9	F10
薬物、PAA	40%ITZ、 60%PAA-6	40%ITZ、 60%PAA-7	40%ITZ、 60%PAA-2	70%ITZ、 30%PAA-2	80%ITZ、 20%PAA-2
溶剤系	エタノール: DCM 2:1	エタノール: DCM 2:1	エタノール: DCM 1:1	エタノール: DCM 1.17:1	エタノール: DCM 1:1
溶媒(g)	200:100	200:100	200:201	234:200	200:200
ITZ(g)	4.8	4.8	4.8	8.4	9.6
PAA(g)	7.2	7.2	7.2	3.6	2.4
PAA:溶媒の重量比	0.024	0.024	0.018	0.008	0.006
ITZ:溶剤の重量比	0.016	0.016	0.012	0.019	0.024
PAA+ITZ:溶媒の重量比	0.040	0.040	0.030	0.028	0.030
入口温度(°C)	95	95	95	95	95
出口温度(°C)	60	60	49	52	52
ポンプ速度(設定)	6	6	6	6	6
吸引率	100%	100%	100%	90%	100%
収率	11.10g (92.5%)	11g (91.7%)	10.28g (85.7%)	4.80g (40%)	3.50g (29.2%)

10

20

【表 6】

表 4、続き

プロセスパラメータ	配合物				
	F11	F12	F13	F14	F15
薬物、PAA	80%ITZ、 20%PAA-5	90%ITZ、 10%PAA-2	80%ITZ- 20%PAA-1	80%ITZ- 20%PAA-4	80%ITZ- 20%PAA-3
溶剤系	エタノール: DCM 1:1	エタノール: DCM 1:1	エタノール: DCM 1.25:1	エタノール: DCM 1:1	エタノール: DCM 1:1
溶媒(g)	200:200	200:200	250:200	200:200	200:200
ITZ(g)	9.6	10.8	9.64g	9.60g	9.60g
PAA(g)	2.4	1.2	2.43g	2.40g	2.42g
PAA:溶媒の重量比	0.006	0.003	0.005	0.006	0.006
ITZ:溶剤の重量比	0.024	0.027	0.021	0.024	0.024
PAA+ITZ:溶媒の重量比	0.030	0.030	0.027	0.030	0.030
入口温度(°C)	95	95	95	95	95
出口温度(°C)	49	54	61	61	58
ポンプ速度(設定)	6	6	6	6	6
吸引率	100%	100%	80%	85%	90%
収率	11.02g(91.8%)	5.70g(47.5%)	9.44g (78.7%)	7.82g (65.2%)	8.49g (70.8%)

30

40

50

## 【表 7】

表5：RTVおよびRTV-PAA ASDの噴霧乾燥

プロセスパラメータ	配合物			
	F16	F17	F18	F19
薬物、PAA	RTV	15%RTV、 85%PAA-8	30%RTV、 70%PAA-8	50%RTV、 50%PAA-8
溶剤系	エタノール	エタノール	エタノール	エタノール
溶媒(g)	312.87	390.45	195.92	195.91
RTV(g)	8.02	1.51	1.51	2.51
PAA(g)	--	8.5	3.51	2.52
PAA:溶媒の重量比	--	0.022	0.018	0.013
RTV:溶媒の重量比	0.026	0.004	0.008	0.013
PAA+RTV:溶媒の重量比	0.026	0.026	0.26	0.026
入口温度(°C)	95	95	95	95
出口温度(°C)	65	60	64	65
ポンプ速度(設定)	5	5	5	5
吸引率	85%	100%	100%	100%
収率	3.81g(47.6%)	7.33g(73.3%)	3.19g(63.8%)	3.27g(65.4%)

10

20

## 【表 8】

表6：ITZ-Soluplus（登録商標）およびITZ-Affinisol（登録商標）の噴霧乾燥

プロセスパラメータ	配合物			
	F20	F21	F22	F23
薬物、ポリマー	40%ITZ、60%Soluplus (登録商標)	80%ITZ、 20%Soluplus(登 録商標)	40%ITZ、 60%Affinisol(登 録商標)	80%ITZ、 20%Affinisol(登 録商標)
溶剤系	DCM	DCM	DCM	DCM
溶媒(mL)	150g	300g	383.5g	250g
ITZ(g)	4.8g	9.6g	4.8g	9.6g
ポリマー(g)	7.2g	2.4g	7.25g	2.4g
入口温度(°C)	58	58	58	58
出口温度(°C)	48	40	48	42
ポンプ速度(設定)	8	9	8	9
吸引率	90%	90%	90%	90%
収率	4.5g(37.5%)	7g(58.3%)	7.2g(60%)	2g(16.7%)

30

40

## 【0088】

噴霧乾燥によって作られた配合物と比較するために、直鎖PAAと薬物（噴霧乾燥なし）の物理的混合物も調製される。選択した薬剤とポリマーを別々に秤量し、幾何学的希釈法を使用して、乳鉢と乳棒を使用して穏やかに混合する。表7に、これらの配合を列挙する。

50

## 【表 9】

表 7：その他の配合物

配合物	薬物、ポリマー	薬物:ポリマー重量比
F24	PAA-8(ポリマー粉末)	
F25	ITZ(ニート)	
F26	ITZ、PAA-8(物理的混合物)	15:85
F27	ITZ、PAA-8(物理的混合物)	30:70
F28	ITZ、PAA-8(物理的混合物)	50:50
F29	RTV(ニート)	
F30	RTV、PAA-8(物理的混合物)	15:85
F31	RTV、PAA-8(物理的混合物)	30:70
F32	RTV、PAA-8(物理的混合物)	50:50

10

## 【0089】

## 4. 製品の評価

得られた ASD と比較例は、40 / 75 % RH での安定性について試験され、外観、示差走査熱量測定 (DSC)、X線粉末回折 (XRPD)、および薬物溶解によって分析される。噴霧乾燥によって調製されたすべての薬物 - PAA ASD は、経時的な安定性を示す。高薬物担持 (80 % 以上) の安定化は、直鎖 PAA でのみ達成された。

## 【0090】

## A. 物性 (外観、結晶化度、熱的挙動)

表 8 は、ITZ - PAA 物理的混合物および噴霧乾燥アモルファス固体分散体の物理的特性を示している。PAA タイプは、PAA の形成に使用される分子量の指定と溶媒 (酢酸エチル: EA、酢酸エチルシクロヘキサン共溶媒: CO) を示す。製品の物理的形態は、視覚的に (例えば、固体粉末)、および XRPD および / または DSC (アモルファスまたは結晶状態を評価するため) によって識別される。Tg 値は DSC 曲線からの推定値である。

20

## 【0091】

比較例のポリマーの結果を表 9 に示す。

30

40

50

【表 10 - 1】

表 8 : 配合物の物理的性質

配合物	薬物	PAA タイプ	薬物:PAA(重量比)	プロセス	外観	形	Tg(°C)
F1	ITZ	--	100:0	噴霧乾燥	白い粉	アモルファス*	57
F2	ITZ	HMW-CO	15:85	噴霧乾燥	白、綿様	アモルファス	125
F3	ITZ	HMW-CO	30:70	噴霧乾燥	白、綿様	アモルファス	130
F4	ITZ	HMW-CO	40:60	噴霧乾燥	白、綿様	アモルファス	125
F5	ITZ	HMW-CO	50:50	噴霧乾燥	白い粉末	アモルファス	125
F6	ITZ、	LMW-CO	40:60	噴霧乾燥	白い繊維状の粉末	アモルファス	130
F7	ITZ	MMW-CO	40:60	噴霧乾燥	白くて繊維質のふわふわした粉末	アモルファス	125
F8	ITZ	MMW-EA	40:60	噴霧乾燥	白いふわふわした粉末	アモルファス	130
F9	ITZ	MMW-EA	70:30	噴霧乾燥	白い粉末	アモルファス	100
F10	ITZ	MMW-EA	80:20	噴霧乾燥	白い粉末	アモルファス	95
F11	ITZ	HMW-EA	80:20	噴霧乾燥	白い粉末	アモルファス	90、110†
F12	ITZ	MMW-EA	90:10	噴霧乾燥	白い静的粉末	アモルファス-アモルファス相分離を伴う不均一なアモルファスシステム††	75
F13	ITZ	LMW-EA	80:20	噴霧乾燥	白い粉末	アモルファス	95
F14	ITZ	MMW-EA	80:20	噴霧乾燥	白い粉末	アモルファス	95
F15	ITZ	MMW-EA	80:20	噴霧乾燥	白い粉末	アモルファス	95
F16	RTV	--	100:0	噴霧乾燥	白い粉末	アモルファス*	45
F17	RTV	HMW-CO	15:85	噴霧乾燥	白い綿様粉末	アモルファス	約 115
F18	RTV	HMW-CO	30:70	噴霧乾燥	白い綿様粉末	アモルファス	約 120
F19	RTV	HMW-CO	50:50	噴霧乾燥	白い綿様粉末	アモルファス	約 115
F24	--	HMW-CO	0:100	粉	白い粉末	アモルファス	120
F25	ITZ	--	100:0	購入したまま	白い粉末	結晶性(Tg なし)	該当なし
F26	ITZ	HMW-CO	15:85	物理的な混合	白い粉末	結晶性+アモルファス**	120
F27	ITZ	HMW-CO	30:70	物理的な混合	白い粉末	結晶性+アモルファス**	120
F28	ITZ	HMW-CO	50:50	物理的な混合	白い粉末	結晶性+アモルファス**	120
F29	RTV	--	100:0	購入した粉末として	白い粉末	結晶性(形態 II)Tg なし	該当なし
F30	RTV	HMW-CO	15:85	物理的な混合	白い粉末	結晶性+アモルファス**	API Tm との重複
F31	RTV	HMW-CO	30:70	物理的な混合	白い粉末	結晶性+アモルファス**	API Tm との重複
F32	RTV	HMW-CO	50:50	物理的な混合	白い粉末	結晶性+アモルファス**	API Tm との重複

\* 噴霧乾燥したでの ITZ および RTV はどちらもアモルファスである。ただし、製品は保管時に非常に迅速に結晶形に変化する。

【表 10 - 2】

\*\* PAA からのニート薬物 + アモルファスハロ形態の結晶パターン

† ITZ 融解が観察された

†† DSC は相分離を示唆している。PXRD はアモルファス材料を示している。

## 【0092】

結果は、最大 80 重量% の薬物担持を伴う API / 直鎖 PAA ASD が、製品のアモルファス特性を失うことなく、噴霧乾燥によって達成できることを示唆している。API

10

20

30

40

50

／直鎖 P A A の物理的混合物は、A P I に起因する結晶化度を示す。

【 0 0 9 3 】

配合物 F 9 および F 1 0 を加速安定性 ( 4 0 / 7 5 % R H ) に置き、2 週間で分析した。この非公式の安定性研究では、有意な変化は見られなかった ( 依然としてアモルファス ) 。

【 表 1 1 】

表 9 : I T Z - ポリマー ( S o l u p l u s ( 登録商標 ) 、 A f f i n i s o l ( 登録商標 ) ) 噴霧乾燥固体分散体の物理的特性

配合物	ポリマー	ITZ:ポリマーの重量比	外観	形態	Tg(°C)
F20	Soluplus(登録商標)	40:60	白く、自由に流れる粉末	アモルファス	ND
F21	Soluplus(登録商標)	80:20	白い静的な粉末	アモルファスを伴う不均一なアモルファスシステム-アモルファス相分離*	50
F22	Affinisol(登録商標)	40:60	白く、自由に流れる粉末	アモルファス	ND
F23	Affinisol(登録商標)	80:20	白い静的な粉末	アモルファスを伴う不均一なアモルファスシステム-アモルファス相分離*	ND

\* I T Z 融解が観測された。再結晶と融解吸熱。D S C は相分離を示唆している。P X R D はアモルファス材料を示している。

ND : 既存のデータから確実に判断できなかった

【 0 0 9 4 】

8 0 % I T Z S o l u p l u s ( 登録商標 ) または A f f i n i s o l ( 登録商標 ) 噴霧乾燥材料の場合 ( F 2 1 および F 2 3 、 表 9 ) 、 X R P D はアモルファス系を示し、D S C は結晶性 I T Z に特徴的な融解ピークを備えたより広い特徴を示す ( 図 1 4 および 1 5 ) 。これらの 2 つの結果を組み合わせると、I T Z アモルファス薬物を含むアモルファス - アモルファス相分離を伴う不均一なアモルファス系が、8 0 % I T Z S o l u p l u s ( 登録商標 ) または A f f i n i s o l ( 登録商標 ) 噴霧乾燥材料で発生するという結論を裏付ける。同じ特徴が、9 0 % I T Z および P A A を含む噴霧乾燥材料の X R P D および D S C に存在する ( F 1 2 、 表 8 、 図 1 3 ) 。

【 0 0 9 5 】

これらの結果は、高い薬物担持では、薬物の相分離なしに S o l u p l u s ( 登録商標 ) および A f f i n i s o l ( 登録商標 ) ポリマーで噴霧乾燥 A S D を達成できないことを示唆している。物理的安定性の観点から、相分離は薬物の溶解と長期安定性に影響を与え、時間の経過とともに薬物の結晶化の可能性が高まるため、望ましくない。

【 0 0 9 6 】

8 0 % I T Z - P A A アモルファス固体分散体の場合、D S C は結晶性 I T Z に特徴的な融解ピークを示さず ( 図 1 2 ) 、 X R P D はアモルファス材料を示す。これらの結果は、8 0 % I T Z - P A A が均一な単相アモルファス固体分散体であり、薬物相分離がないことを示している。したがって、P A A は、ベンチマークの S o l u p l u s ( 登録商標 ) および A f f i n i s o l ( 登録商標 ) よりも高い薬物担持レベルで薬物 - ポリマー A S D の物理的安定性を維持する上でより効果的なポリマーである。

【 0 0 9 7 】

図2～7は、同じ縮尺の噴霧乾燥製品の写真である。図2は、製品F20(40% ITZ - 60% Soluplus(登録商標))を示している。図3は、製品F22(40% ITZ - 60% Affinisol(登録商標))を示している。図4は、製品F4(40% ITZ - 60% PAA(HMW-CO))を示している。図5は、製品F7(40% ITZ - 60% PAA(MMW-CO))を示している。図6は、製品F6(40% ITZ - 60% PAA(LMW-CO))を示している。図7は、製品F8(40% ITZ - 60% PAA(MMW-EA))を示している。

#### 【0098】

X線粉末回折(XRPD)は、PanalyticalのX'Pert<sup>3</sup>粉末XRPDを用いて行われる。図8～10は、ITZおよびPAA-8を使用して作成された様々な配合物のXRPDプロットを示している。図8では、ITZのみ(ニートIZT、配合物F25)、15% ITZと85% PAAの物理的混合物(PM 15%、配合物F26)、および15% ITZと85% PAA(ASD 15%、配合物F2)の噴霧乾燥固体分散体のプロットが示される。図9では、ITZのみ(ニートIZT、配合物F25)、30% ITZと70% PAAの物理的混合物(PM 30%、配合物F27)、および30% ITZと70% PAAの噴霧乾燥固体分散体(ASD 30%、配合物F3)のプロットが示される。図10では、ITZのみ(ニートIZT、配合物F25)、50% ITZおよび50% PAAの物理的混合物(PM 50%、配合物F28)、ならびに50% ITZおよび50% PAA(ASD 50%、配合物F5)の噴霧乾燥固体分散体のプロットが示される。

#### 【0099】

プロットは、例示的なASDが、高い薬物担持(50% ITZ)でも、実質的にアモルファス(スペクトルに大きなピークがない)であることを示している。対照的に、大きなピークによって証明されるように、ITZと物理的混合物の両方が顕著な結晶特性を示す。

#### 【0100】

図11～13は、それぞれ配合物F9(噴霧乾燥ASD、70% ITZ - 30% PAA(MMW-EA))、F10(噴霧乾燥ASD、80% ITZ - 20% PAA(MMW-EA))およびF12の(それぞれ90% ITZ - 10% PAA(MMW-EA))を噴霧乾燥)のDSCプロットを示している。図14および15は、それぞれ配合物F21(噴霧乾燥80% ITZ - 20% Soluplus(登録商標))および配合物F23(噴霧乾燥80% ITZ - 20% Affinisol(登録商標))材料のDSCプロットを示している。DSCプロットは、Affinisol(登録商標)またはSoluplus(登録商標)ポリマーを80%の薬物で噴霧乾燥すると、ITZの再結晶と融点のピークが観察されることを示している。直鎖PAAを80% APIで噴霧乾燥した場合、これらのピークはない。

#### 【0101】

##### B. 噴霧乾燥ASDからのアッセイと薬物回収

配合物の薬物含有量を評価するために、25mgの配合物試料(10mg APIに相当)を50mLメスフラスコに加える。5mLの溶媒(1:2 DCM:エタノール、体積比)を加えて試料を溶解し、混合物を短時間超音波処理する。各試料を希釈液(70:30 メタノール:0.1N HCl、体積比)でフラスコの容量に合わせ、よく混合する。混合物は、アッセイ/関連物質法を使用したHPLCによって分析される。Water Alliance HPLCが使用される。表10に、ITZアッセイの結果を示す。

10

20

30

40

50

## 【表 1 2】

表 1 0 : I T Z アッセイ

配合物	ITZ アッセイの回収率%(n=3)		
	F4 40% ITZ-60% PAA-8 (CO-HMW)	F7 40% ITZ-60% PAA-7 (CO-MMW)	F6 60% ITZ-40% PAA-6 (CO-LMW)
回収率 (3 試料の平均)	94	92	92

## 【 0 1 0 2】

図 1 6 は、配合物 F 4、F 7、および F 6 の I T Z アッセイのクロマトグラムを示している。

10

## 【 0 1 0 3】

## C . 薬物溶解試験

薬物溶解試験の結果は、モデル薬物が、従来のポリマーで作られた分散体から、および物理的混合物からよりも、噴霧乾燥された直鎖 P A A A S D からより効果的に放出されることを示している。これらの試験では、溶解浴が使用される ( D i s t e k M o d e l 6 1 0 0 または 7 1 0 0 )。

## 【 0 1 0 4】

i ) イトラコナゾール : 1 5 重量 %、3 0 重量 %、5 0 重量 %、I T Z - 直鎖 P A A A S D

20

この方法は、非シンク条件下で実行される。平衡溶解媒体 ( 7 5 0 m L 0 . 1 N H C l、3 7 ) での I T Z の溶解限度は、約 4 ~ 6  $\mu$  g / m L であり、容器内 I T Z 濃度は約 5 0  $\mu$  g / m L である。

## 【 0 1 0 5】

約 3 7 . 5 m g のイトラコナゾールに相当する製品を 5 0 m L のプラスチック製遠心分離管に量り入れる (すなわち、1 5 % 充填 = 2 5 0 m g、3 0 % 充填 = 1 2 5 m g、5 0 % 充填 = 7 5 m g)。平衡化した媒体 4 0 m L を、7 5 0 m L の入った容器から取り出す。除去した平衡化媒体約 1 0 m L をチューブバイアルに加えて、薬物を事前に湿らせる。チューブを手で振って、中身を容器に移す。チューブを 4 0 m L の媒体の残りの部分ですすぎ、内容物を容器に戻す。装置 I I (パドル) を 7 5 r p m で使用して、試料を混合する。

30

## 【 0 1 0 6】

試料 (各 3 個) は、5、1 0、1 5、3 0、4 5、6 0、および 1 2 0 分で容器から取り出される。サンプリングは、1 0  $\mu$  m のカニューレチップフィルターと試料収集後用の 0 . 2  $\mu$  m の再生セルローズ ( T h e r m o F 2 5 1 3 - 8 ) フィルターを使用して実行される。試料を採取するには、カニューレを 1 ~ 2 回ページしてから、5 m L を使い捨てシリンジに収集する。使い捨てシリンジをカニューレから取り外し、セルローズフィルターを注射器に取り付ける。フィルターは、収集された試料の約 4 m L でフラッシュされ、容器に戻される。残りの 1 m L の試料はガラスバイアルに集められる。収集した試料は、7 5 0  $\mu$  L の試料を H P L C バイアルに移し、7 5 0  $\mu$  L の A C N を加えることにより、A C N で 1 : 1 に希釈する。ボルテックスを使用して希釈試料を混合し、H P L C 分析を実行する。

40

## 【 0 1 0 7】

図 1 7 は、I T Z - P A A (共溶媒) 物理混合物 ( P M ) (配合物 F 2 6、F 2 7、および F 2 8)、からの非シンク条件下での 0 . 1 N H C l 中の I T Z (3 試料の平均)、噴霧乾燥 ( S D ) A S D (配合物 F 2、F 3、および F 5)、I T Z ニート (配合物 F 2 5)、および I T Z S D (配合物 F 1) の放出を示している。

## 【 0 1 0 8】

i i ) イトラコナゾール - 4 0 % I T Z - 6 0 % 直鎖 P A A ポリマー A S D、イトラコナゾール - 4 0 % I T Z - 6 0 % ポリマー ( S o l u p l u s (登録商標) または A f

50

f i n i s o l (登録商標) ) 分散体、およびイトラコナゾール - 80% - 20% 直鎖 PAA ポリマー ASD

この方法は、非シンク条件下で実行される。100 mg ITZ (40% 充填 = 250 mg ; 80% 充填 = 125 mg) に相当する製品を遠心分離機に加える。溶解の直前に、約 40 mL の平衡化した媒体をそれぞれの容器から取り出し、少量 (約 10 mL) をチューブバイアルに加えて製品を事前に湿らせ、手で振って容器に移す。これは残りの媒体で繰り返され、容器から最初に除去されたすべての媒体が容器に戻される。2つの平衡溶解媒体を使用する。37 °C の pH 6.8 リン酸緩衝液 900 mL と 37 °C の 0.1 N HCl 900 mL である。装置 II (パドル) を 75 rpm で使用して、試料を混合する。

【0109】

上記の i) で説明したように、試料 (各 3 個) は、5、10、15、30、45、60、および 120 分で容器から取り出される。

【0110】

図 18 は、40% ITZ - 60% PAA からの 0.1 N HCl での非シンク条件下での ITZ 放出 (3 試料の平均) を示している (配合物 F4 : 共溶媒 HMW ; F6 : 共溶媒、LMW ; および F7 : 共溶媒、MMW) 噴霧乾燥 ASD、および 40% ITZ - 60% Soluplus (登録商標) ASD (配合物 F20) および 40% ITZ - 60% Affinisol (登録商標) ASD (配合物 F22)。

【0111】

図 19 は、40% ITZ - 60% PAA (配合物 F8 : 酢酸エチル ; MMW) 噴霧乾燥 ASD、40% ITZ - 60% Soluplus (登録商標) ASD (配合物 F20)、40% ITZ - 60% Affinisol (登録商標) ASD (配合物 F22)、および 40% ITZ - 60% PAA ASD (配合物 F6)、からの 0.1 N HCl における非シンク条件下での (3 試料の) 平均 ITZ 放出を示している。

【0112】

iii) リトナビル - 15%、30%、50% RTV - 直鎖 PAA ASD

この方法は、非シンク条件下で実行される。平衡溶解媒体 (pH 6.8 リン酸緩衝液 37 °C) での RTZ の溶解限度は約 1 µg/mL であり、容器内 ITZ 濃度は約 13 µg/mL である。

【0113】

約 10 mg のリトナビルに相当する製品を 50 mL のプラスチック製遠心分離管に量り入れる (すなわち、15% 充填 = 66.66 mg、30% 充填 = 33.33 mg、50% 充填 = 20 mg)。溶解の直前に、平衡化した媒体 40 mL を 750 mL を含む容器から取り出す。除去した平衡化媒体約 10 mL をチューブバイアルに加えて、薬剤を事前に湿らせる。チューブを手で振って、中身を容器に移す。チューブを 40 mL の媒体の残りの部分ですすぎ、内容物を容器に戻す。装置 II (パドル) を 75 rpm で使用して、試料を混合する。

【0114】

試料 (各 3 個) は、5、10、15、30、45、60、および 120 分で容器から取り出される。サンプリングは、上記の i) で説明したように、10 µm カニューレチップ フィルターと試料収集後の 0.45 µm PVDF w/GMF (Whatman Cat # 6872 - 2504) フィルターを使用して実行される。

【0115】

図 20 は、80% ITZ - 20% PAA 噴霧乾燥 ASD (配合物 F10 : 酢酸エチル MMW PAA)、40% ITZ - 60% PAA 噴霧乾燥 ASD (配合物 F8 : 酢酸エチル MMW PAA) ; 70% ITZ - 30% PAA 噴霧乾燥 ASD (配合物 F9 : 酢酸エチル MMW PAA) ; および 40% ITZ - 60% Soluplus (登録商標) および 40% ITZ - 60% Affinisol (登録商標) 噴霧乾燥 ASD (配合物 F20 および F22) からの 0.1 N HCl における非シンク条件下での ITZ 放出 (3 試料の平均) を示している。Soluplus (登録商標) および Affiniso

10

20

30

40

50

1 (登録商標)は、80%の薬物充填でASDを調製するのには好適でなかった。

【0116】

図21は、80% ITZ - 20% PAA噴霧乾燥ASD (配合物F13:酢酸エチルLMW PAA、配合物F14:酢酸エチルMMW PAA、配合物F15:酢酸エチルMMW PAA、および配合物F11:酢酸エチルHMW PAA)からの0.1N HClにおける非シンク条件下でのITZ放出(3試料の平均)を示している。

【0117】

D. 安定性研究

製品試料は研究期間中、スクリュートップ付きの1オンス(約28gm)ガラス瓶で保管される。イトラコナゾールの場合、1瓶当たり約0.4~1.1gの試料が使用される。リトナビルの場合、約0.3~0.5gが使用される。容器は、安定チャンバー(Caron 7000-50-1、Darwin Chambers ICH-G2HD-11X11)に40-45 / 75%RHで保管され、T0、1か月、2か月、3か月、および一部で6ヶ月まで試験される。実行される試験には、外観、溶解、DSC、およびXRPDが含まれる。

【0118】

XRPD

XRPDは、Siゼロバックグラウンドホルダーを使用して実行される。2シータの位置は、Panalytical Siリファレンス標準ディスクを使用して実行される。XRPD機器の構成は、Bragg-Brentanoジオメトリである。表11に、使用されるパラメーターを示す。

【表13】

表11: XRPDパラメーター

パラメーター	反射モード
X線の波長	Cu, $k\alpha$ $K\alpha$ 1((Å)):1.540598、 $K\alpha$ 2((Å)):1.544426、 $K\alpha$ 2/ $K\alpha$ 1 強度比:0.50
X線管の設定	45kV, 40mA
発散スリット	1/8° 固定
スキャンモード	連続
スキャン範囲(° 2TH)	3-40
スキャンステップ時間(秒)	18.87
ステップサイズ(° 2TH)	0.0131
テスト時間	4分15秒

【0119】

DSC

示差走査熱量測定(DSC)は、Mettler-Toldeo DSC-1装置(変調DSCソフトウェアなし)で5~10mgの試料量を使用して実行される。パンのタイプはアルミニウム、40µLである。内容物を圧着し、蓋に穴を開けた。試料はパンの中で25~250に加熱され、窒素パーズ下で5度/分で増加する。温度と融解熱は、適切な標準物質(インジウム)を使用して校正される。

【0120】

15%、30%、50%、および100% ITZでのITZ-PAA(共溶媒)試料は、40 / 75%RHで試験される。XRPDとDSCはどちらも、100%ITZの噴霧乾燥配合物が1か月でアモルファスから結晶形に変換され、2か月と3か月でそれ以上の形態変化が観察されなかったことを示している。ITZおよびPAAを含むすべての噴霧乾燥配合物は、研究期間中、アモルファスのままであった。溶解データは、XRPDおよびDSCによる観察をサポートする。30%および50%のITZ-PAA ASD

は、溶解パターンに意味のある変化を示さなかった。15% ITZ - PAA ASDは、3か月後に薬物放出の減少を示したが、XRPDおよびDSCはアモルファス状態が維持されていることを示した。

【0121】

40%、60%、および80%のITZ - PAA (MMW - EA) 噴霧乾燥ASDの試料は、加速安定条件(40 / 75% RH)で6か月間試験される。XRPDとDSCはどちらも、ITZとPAAを含むすべての噴霧乾燥配合物が研究期間中アモルファスのままであることを示している。溶解データは、XRPDおよびDSCによる観察結果を裏付けており、溶解速度の有意な低下は見られない(例えば、80% ITZ - PAA ASD、図22を参照)。

10

【0122】

加速安定性条件(40 / 75% RH)で6か月間試験された40% ITZ - Soluplusおよび40% ITZ - Affinisol (登録商標) 噴霧乾燥ASDの試料は、研究期間中、アモルファスのままであることを示している。しかしながら、6か月の時点で薬物放出の減少が観察された(図23、図24)。

【0123】

調製された噴霧乾燥された80% ITZ - Soluplus (登録商標) および80% ITZ - Affinisol (登録商標) 材料は、ITZアモルファス薬物を含むアモルファス - アモルファス相分離を伴う不均一なアモルファス系である(図14および15、表9)。これは、長期的な安定性に影響を与え、時間の経過とともに薬物の結晶化の可能性が高まるため、一部の用途には望ましくない場合がある。噴霧乾燥した80% ITZ - Soluplus (登録商標) および80% ITZ - Affinisol (登録商標) 材料を40 / 75% RHで3か月間保管すると、加熱時の再結晶が増加し、熱挙動に影響を及ぼしました(図25、図26)。

20

【0124】

15%、30%、50%、および100%のRTV - PAA (共溶媒) 試料は、45 / 75% RHで試験される。XRPDとDSCはどちらも、100% RTVの噴霧乾燥配合物が2か月でアモルファスから結晶形Iに変換され、3か月で形態変化が観察されないことを示している。RTVおよびPAAを含むすべての噴霧乾燥配合物は、研究期間中はアモルファスのままである。溶解データは、XRPDおよびDSCによる観察を支持する。15%および30%のRTV - PAA ASDは、溶解パターンに意味のある変化を示さない。50% RTV - PAA ASDは、2か月間で薬物放出の減少を示しているが、2か月から3か月の間で変化はない。ただし、XRPDおよびDSCは、アモルファス状態が維持されていることを示している。

30

【0125】

15% ITZ - PAA ASDおよび50% RTV - PAAで観察された溶解の減少は、保管時の材料の「凝集」に関連している可能性がある。表面積の変化は、粉末の初期湿潤性に影響を与える可能性があり、溶解プロファイルの変化につながる可能性がある。

【0126】

実施例において、または他に明示的に示されている場合を除き、材料の量、反応条件、分子量、炭素原子の数などを指定するこの説明におけるすべての数値は、「約」という単語によって修飾されると理解されるべきである。特に明記しない限り、本明細書で言及される各化学物質または組成物は、異性体、副産物、誘導体、および商業グレードに存在すると通常理解される他のそのような材料を含有し得る商業グレードの材料であると解釈されるべきである。しかしながら、別段の指示がない限り、各化学成分の量は、市販の材料に慣例的に存在し得る任意の溶剤および希釈剤を除いて提示される。本明細書に記載の量、範囲、および比率の上限および下限は、独立して組み合わせられてもよいことを理解されたい。同様に、本発明の各要素の範囲および量は、他の要素のいずれかの範囲または量とともに使用されてもよい。

40

【0127】

50

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

直鎖ポリ(アクリル酸)および薬学的有効成分を含むアモルファス固体分散体であって、前記直鎖ポリ(アクリル酸)が25で少なくとも100cPのブルックフィールド粘度を有する、アモルファス固体分散体。

(項目2)

前記アモルファス固体分散体中の薬学的有効成分：ポリ(アクリル酸)の重量比が少なくとも1:10、または少なくとも1:6、または少なくとも1:3、または少なくとも1:1.5、または少なくとも1:1、または少なくとも2:1、または少なくとも3:1、または少なくとも4:1、または最大6:1、または最大5:1、または最大4.5:1である、項目1に記載のアモルファス固体分散体。

10

(項目3)

前記直鎖ポリ(アクリル酸)の25での前記ブルックフィールド粘度が少なくとも200cP、または少なくとも250cP、または少なくとも300cP、または少なくとも400cPである、項目1または2に記載のアモルファス固体分散体。

(項目4)

前記直鎖ポリ(アクリル酸)が25で3000cP以下、または2,500cP以下、または2200cP以下、または2100cP以下のブルックフィールド粘度を有する、項目1~3のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体。

(項目5)

前記アモルファス固体分散体が、少なくとも10重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または少なくとも15重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または少なくとも20重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または少なくとも25重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)を含む、項目1~4のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体。

20

(項目6)

前記アモルファス固体分散体が、95重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または80重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または60重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または50重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または40重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または30重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)を含む、項目1~5のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体。

30

(項目7)

前記直鎖ポリ(アクリル酸)および前記薬学的有効成分が一緒になって、前記アモルファス固体分散体の少なくとも80重量%、または少なくとも90重量%、または少なくとも95重量%を構成する、項目1~6のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体。

(項目8)

前記アモルファス固体分散体が10重量%以下の水、または5重量%以下の水、または1重量%以下の水を含むか、または水を含まない、項目1~7のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体。

(項目9)

前記薬学的有効成分がBCSクラスIIまたはBCSクラスIVである、項目1~8のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体。

40

(項目10)

項目1~9のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体を含む製品。

(項目11)

少なくとも1つの賦形剤またはアジュバントをさらに含む、項目10に記載の製品。

(項目12)

前記製品が、顆粒、カプセル、ペレット、錠剤、フィルム、およびインプラントからなる群から選択される形態である、項目10または11に記載の製品。

(項目13)

治療を必要とするヒトまたは非ヒト動物に薬学的有効成分を投与する方法であって、前

50

記ヒトまたは動物に、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のアモルファス固体分散体、または項目 10 ~ 12 のいずれか一項に記載の製剤を経口投与することを含む方法。

(項目 14)

薬学的有効成分のアモルファス固体分散体を形成する方法であって、

直鎖ポリ(アクリル酸)、薬学的有効成分、および溶媒系を含む液体分散体を形成することであって、前記直鎖ポリ(アクリル酸)が、25 で少なくとも100 cPのブルックフィールド粘度を有する、形成することと、

前記液体分散体から前記溶媒系を蒸発させて、アモルファス固体分散体を形成することと、を含む方法。

(項目 15)

前記液体分散体中の薬学的有効成分：直鎖ポリ(アクリル酸)の重量比が、少なくとも15：85、または少なくとも30：70、または少なくとも40：60、または少なくとも50：50、または少なくとも70：30である、項目14に記載の方法。

(項目 16)

前記液体分散体中の薬学的有効成分：直鎖ポリ(アクリル酸)の重量比が90：10以下、または85：15以下である、項目14または15に記載の方法。

(項目 17)

前記直鎖ポリ(アクリル酸)が25 で少なくとも200 cP、または少なくとも250 cP、または少なくとも300 cP、または少なくとも400 cPのブルックフィールド粘度を有する、項目14 ~ 16のいずれか一項に記載の方法。

(項目 18)

前記直鎖ポリ(アクリル酸)が、3000 cP以下、または2,500 cP以下、または2200 cP以下、または2100 cP以下のブルックフィールド粘度を有する、項目14 ~ 17のいずれか一項に記載の方法。

(項目 19)

前記直鎖ポリ(アクリル酸)が、実質的に水を含まない溶媒系において形成されたものである、項目14 ~ 18のいずれか一項に記載の方法。

(項目 20)

前記直鎖ポリ(アクリル酸)が、a)酢酸エチルおよびb)酢酸エチルとシクロヘキサンとの混合物から選択される溶媒系において形成されたものである、項目14 ~ 19のいずれか一項に記載の方法。

(項目 21)

前記アモルファス固体分散体が、少なくとも10重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または少なくとも15重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または少なくとも20重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または少なくとも25重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)を含む、項目14 ~ 20のいずれか一項に記載の方法。

(項目 22)

前記アモルファス固体分散体が、95重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または80重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または60重量%の直鎖ポリ(アクリル酸)、または50重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または40重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)、または30重量%以下の直鎖ポリ(アクリル酸)を含む、項目14 ~ 21のいずれか一項に記載の方法。

(項目 23)

前記直鎖ポリ(アクリル酸)および活性剤が一緒になって、前記アモルファス固体分散体の少なくとも80重量%、または少なくとも90重量%、または少なくとも95重量%を構成する、項目14 ~ 22のいずれか一項に記載の方法。

(項目 24)

前記アモルファス固体分散体が10重量%以下の水、または5重量%以下の水、または1重量%以下の水を含むか、または水を含まない、項目14 ~ 22のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目25)

前記直鎖ポリ(アクリル酸)および前記薬学的有効成分の前記分散体の前記形成が、粉末形態の前記直鎖ポリ(アクリル酸)を前記溶媒系中に、または前記溶媒系内で使用される複数の溶媒のうちの少なくとも1つの中に溶解させることを含む、項目14~24のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

前記溶媒系が、有機極性プロトン性溶媒および極性非プロトン性溶媒のうちの少なくとも1つを含む、項目14~25のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

前記溶媒系が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコール、およびそれらの混合物から選択される少なくとも1つの有機極性プロトン性溶媒を含む、項目26に記載の方法。

10

(項目28)

前記溶媒系が、ジクロロメタン、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ケトン、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>エーテル、およびそれらの混合物から選択される少なくとも1つの極性非プロトン性溶媒を含む、項目26または27に記載の方法。

(項目29)

前記薬学的有効成分がBCSクラスIIまたはBCSクラスIVである、項目14~28のいずれか一項に記載の方法。

(項目30)

前記液体分散体からの前記溶媒系の前記蒸発が噴霧乾燥を含む、項目14~29のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目31)

前記アモルファス固体分散体を含む製品を調製することをさらに含み、前記製品は、顆粒、カプセル、ペレット、錠剤、フィルム、およびインプラントから選択される、項目14~30のいずれか一項に記載の方法。

(項目32)

項目14~31のいずれか一項に記載の方法によって形成されたアモルファス固体分散体。

(項目33)

項目32に記載のアモルファス固体分散体および少なくとも1つの賦形剤またはアジュバントを含む製品。

30

(項目34)

前記製品が、顆粒、カプセル、ペレット、錠剤、フィルム、およびインプラントからなる群から選択される形態である、項目33に記載の製品。

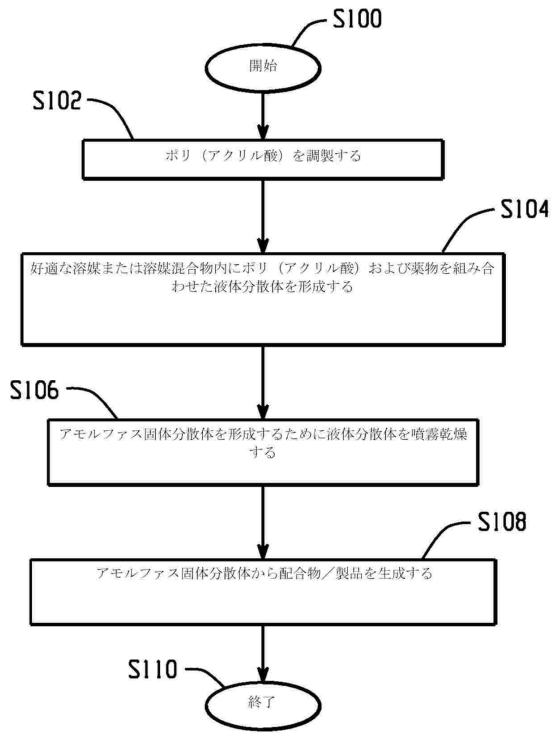
(項目35)

治療を必要とするヒトまたは動物に薬学的有効成分を投与方法であって、項目14~30のいずれか一項に記載の方法によって形成されたアモルファス固体分散体、または項目31に記載の方法によって形成された製品を前記ヒトまたは動物に経口投与することを含む、方法。

40

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

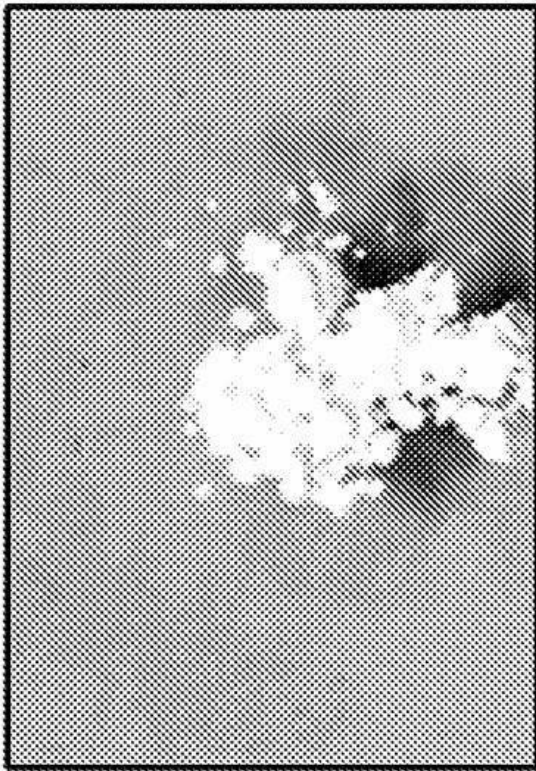
20

30

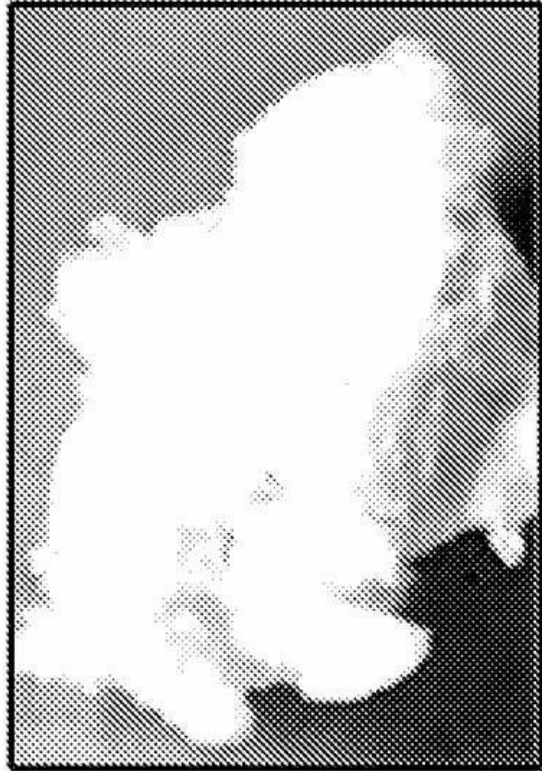
40

50

【 図 3 】



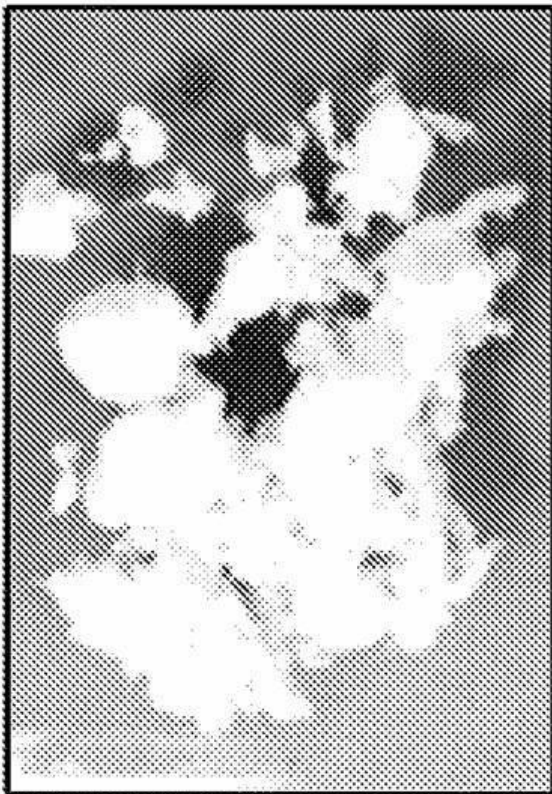
【 図 4 】



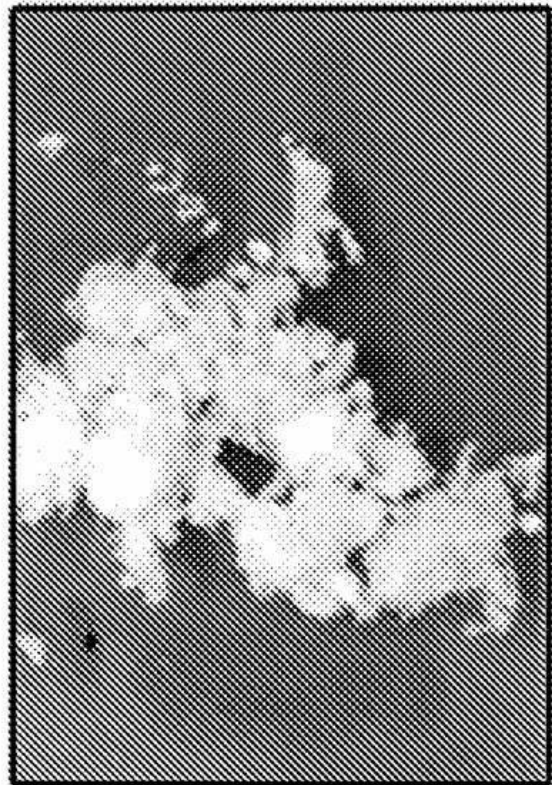
10

20

【 図 5 】



【 図 6 】

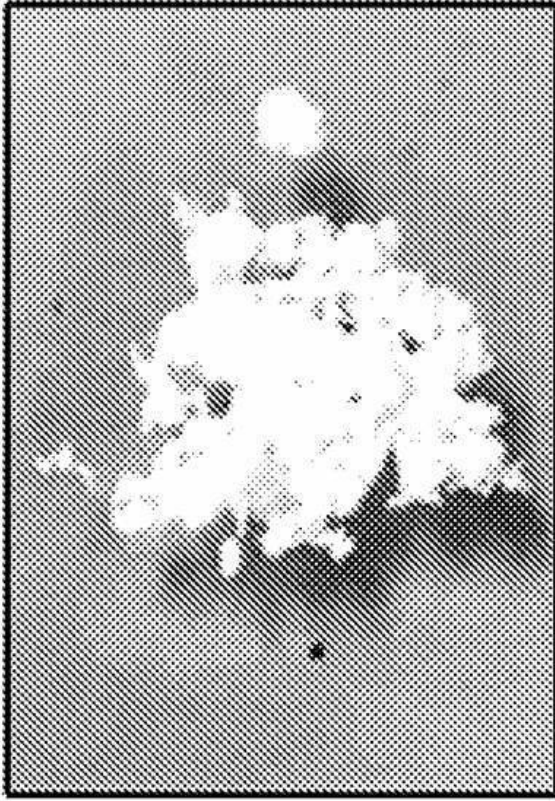


30

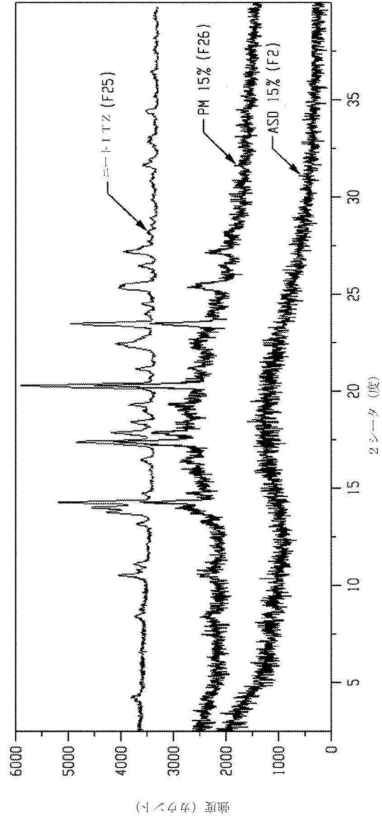
40

50

【 図 7 】



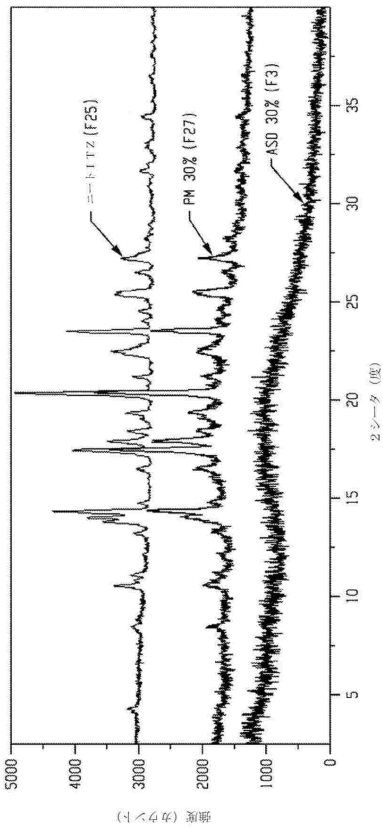
【 図 8 】



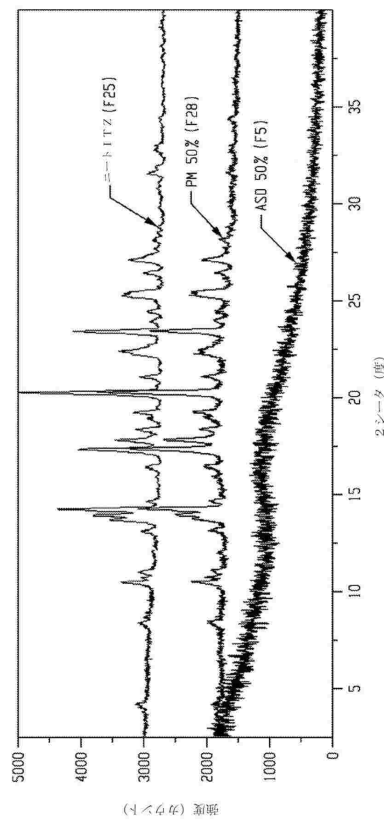
10

20

【 図 9 】



【 図 10 】

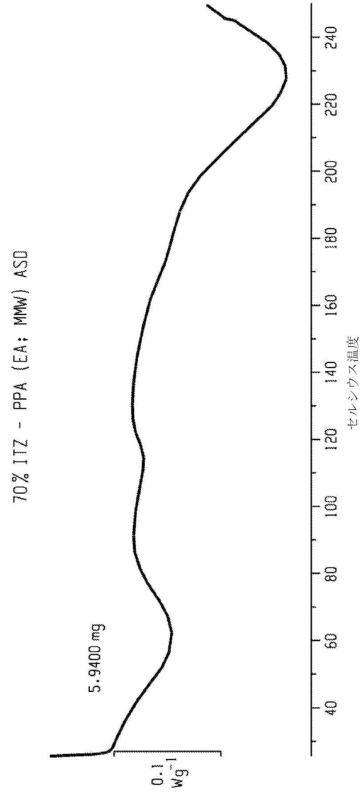


30

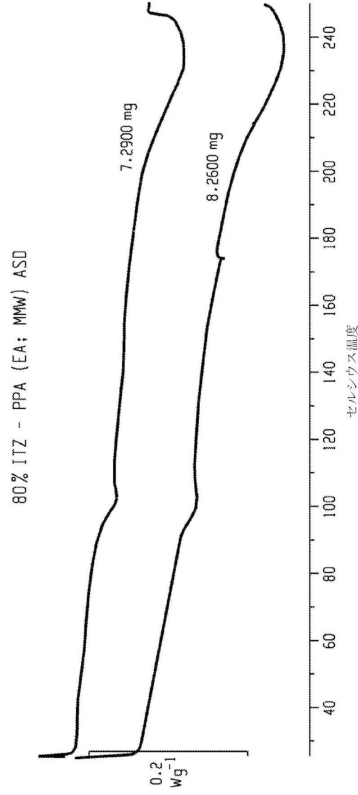
40

50

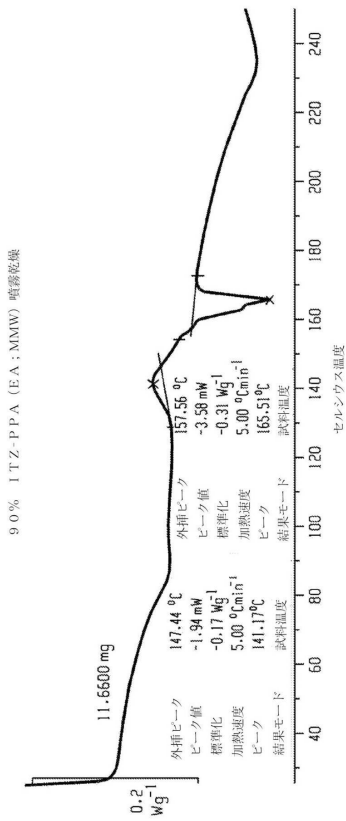
【 1 1 】



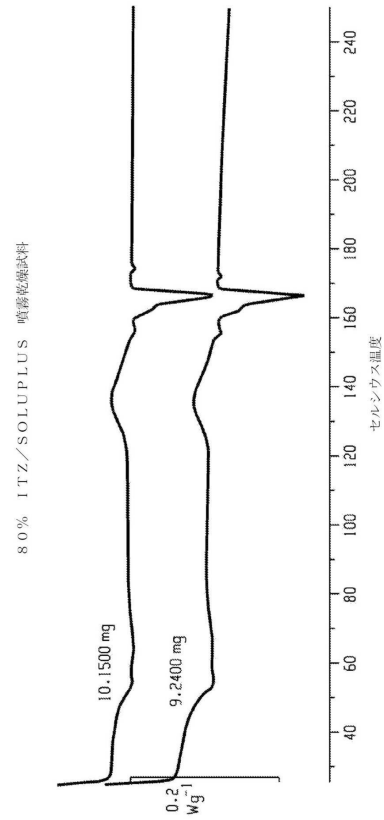
【 1 2 】



【 1 3 】



【 1 4 】



10

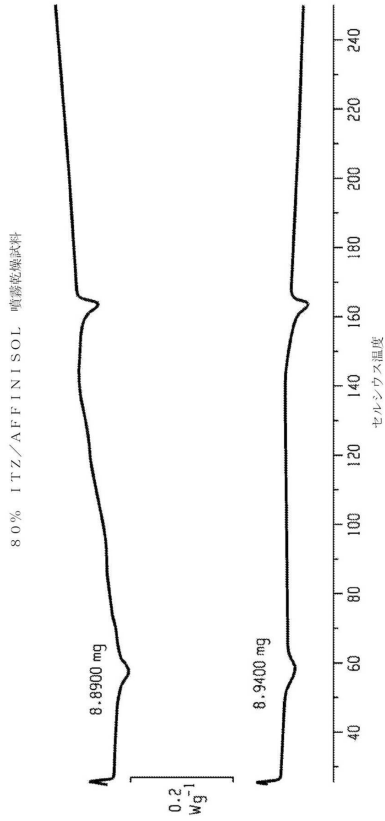
20

30

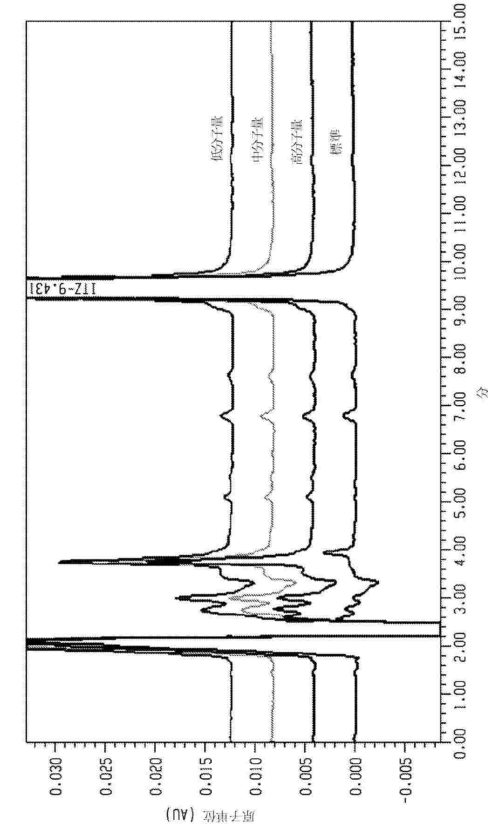
40

50

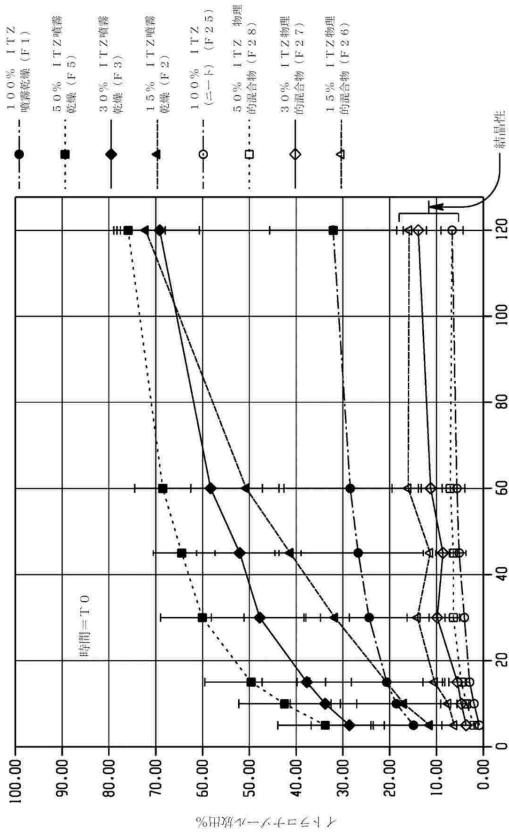
【 図 1 5 】



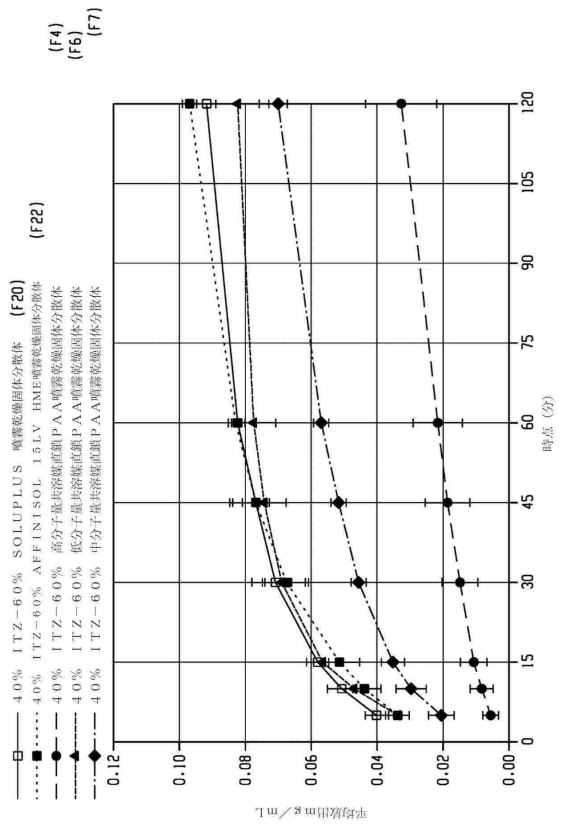
【 図 1 6 】



【 図 1 7 】



【 図 1 8 】



10

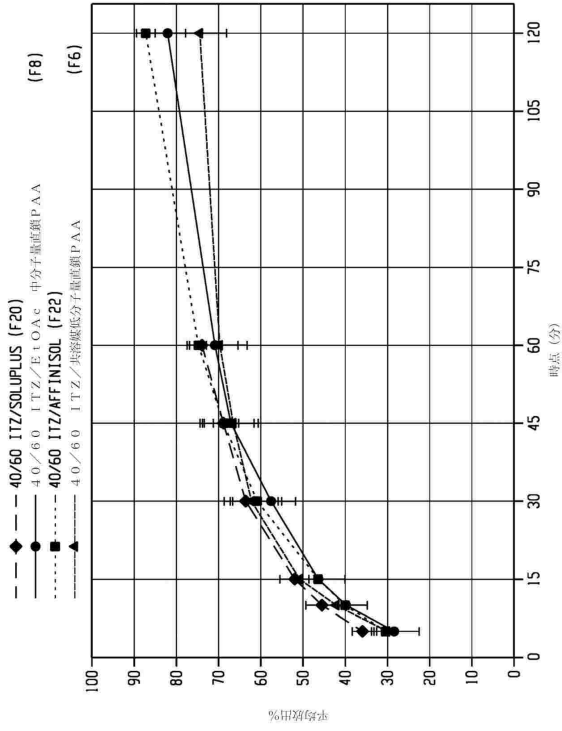
20

30

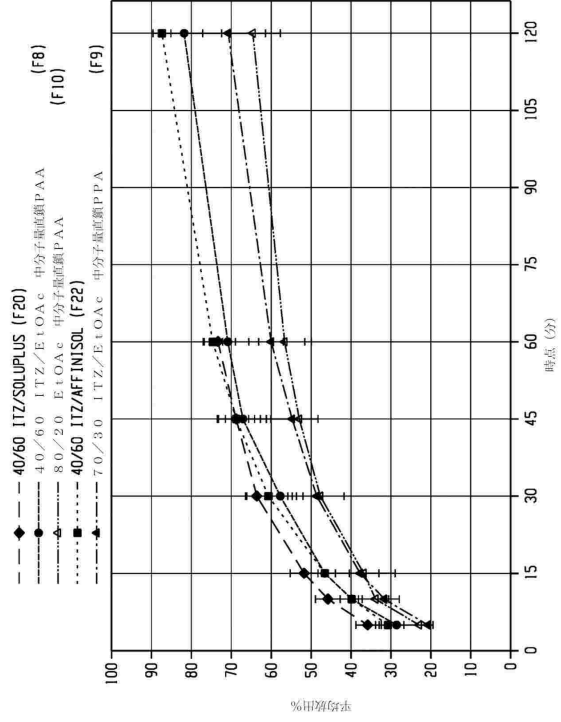
40

50

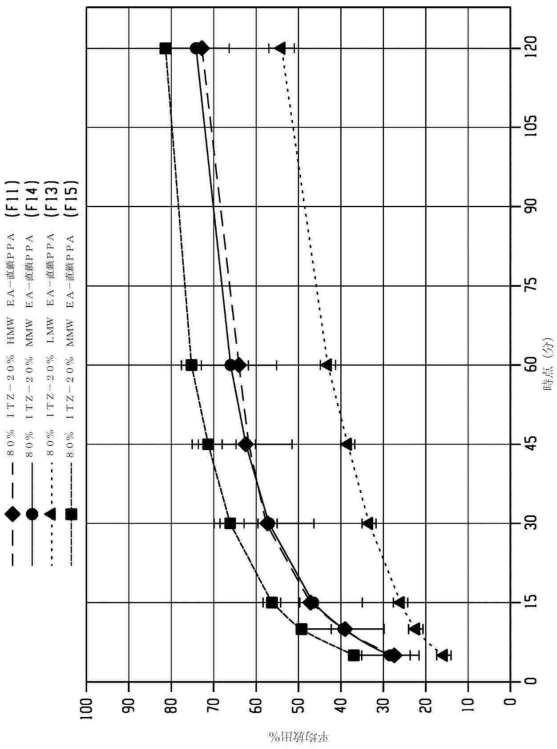
【 19 】



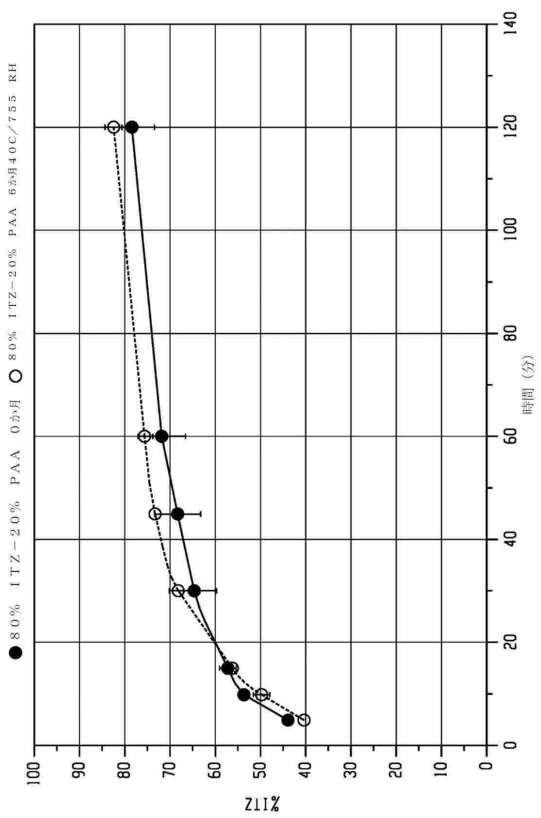
【 20 】



【 21 】



【 22 】



10

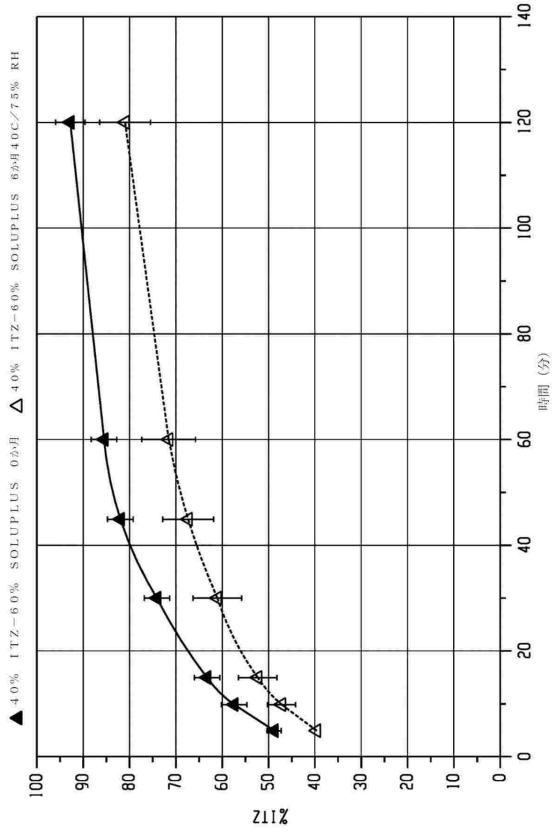
20

30

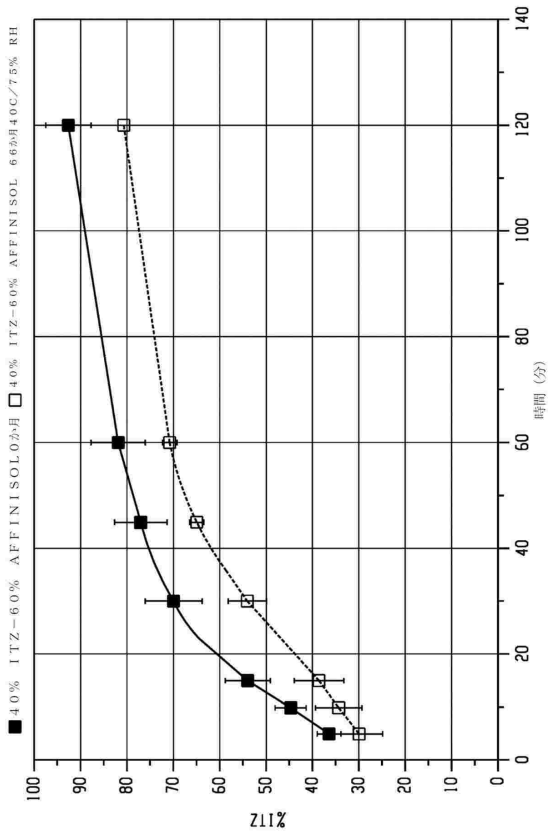
40

50

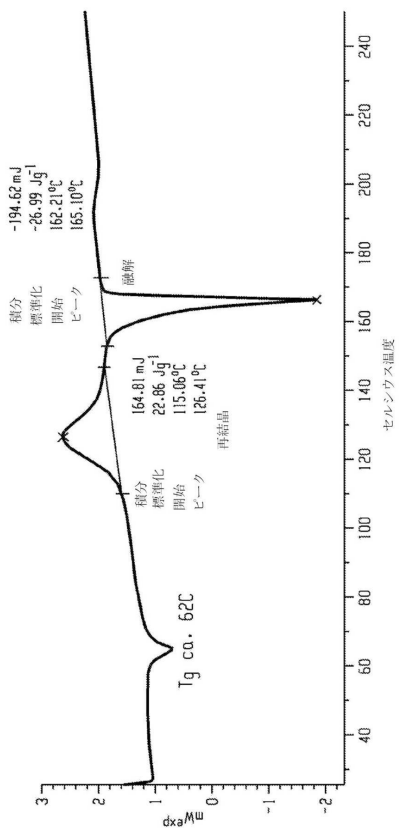
【図 2 3】



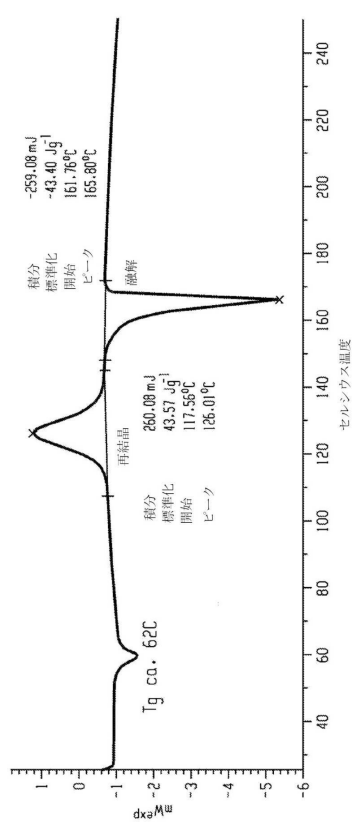
【図 2 4】



【図 2 5】



【図 2 6】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P	31/10
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14

(72)発明者 モーガン, バーバラ ジェイ.

アメリカ合衆国 オハイオ 4 4 1 4 1 - 3 2 4 7, クリーブランド, ブレックスビル ロード 9 9 1 1

(72)発明者 ウィーバー, デイビッド ダブリュー.

アメリカ合衆国 オハイオ 4 4 0 1 2 - 2 3 1 3, エイボン レイク, ムーア ロード 5 0 0

(72)発明者 シャー, シュレヤ ピー.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 8 0 1 7, ベツレヘム, コートニー ストリート 3 8 9 4, スイート 1 8 0

(72)発明者 ウィルソン, トッド ジェイ.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 8 0 1 7, ベツレヘム, コートニー ストリート 3 8 9 4, スイート 1 8 0

(72)発明者 グリエコ, マイケル

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 8 0 1 7, ベツレヘム, コートニー ストリート 3 8 9 4, スイート 1 8 0

(72)発明者 ランドール, シンシア エス.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 8 0 1 7, ベツレヘム, コートニー ストリート 3 8 9 4, スイート 1 8 0

(72)発明者 ズブリス, キンバリー エー.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 8 0 1 7, ベツレヘム, コートニー ストリート 3 8 9 4, スイート 1 8 0

(72)発明者 ミシュニク, マーク エー.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 1 9 3 7, イースト ハンプトン, スリー マイル ハーバードライブ 8 0

(72)発明者 ミネア, リリアナ エー.

アメリカ合衆国 オハイオ 4 4 1 4 1 - 3 2 4 7, クリーブランド, ブレックスビル ロード 9 9 1 1

審査官 佐々木 大輔

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 5 / 1 1 7 8 3 4 (WO, A 1)

特表2 0 0 7 - 5 1 8 6 6 9 (JP, A)

Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2019年07月, Vol.53, Article No.10118

2, pp.1-11

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 5 / 0 0

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )