

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4401778号  
(P4401778)

(45) 発行日 平成22年1月20日 (2010. 1. 20)

(24) 登録日 平成21年11月6日 (2009. 11. 6)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 J	3/02 (2006. 01)	A 6 1 J	3/02 A
A 6 1 K	9/16 (2006. 01)	A 6 1 K	9/16
A 6 1 K	31/167 (2006. 01)	A 6 1 K	31/167
A 6 1 K	31/19 (2006. 01)	A 6 1 K	31/19
A 6 1 K	31/192 (2006. 01)	A 6 1 K	31/192

請求項の数 18 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-545285 (P2003-545285)	(73) 特許権者	500033483
(86) (22) 出願日	平成14年10月11日 (2002. 10. 11)		ビエール、ファーブル、メディカマン
(65) 公表番号	特表2005-512621 (P2005-512621A)		フランス国ブローニュ、ピヤンクール、ブ
(43) 公表日	平成17年5月12日 (2005. 5. 12)		ラス、アベル、ガンズ、45
(86) 国際出願番号	PCT/FR2002/003474	(74) 代理人	100075812
(87) 国際公開番号	W02003/043604		弁理士 吉武 賢次
(87) 国際公開日	平成15年5月30日 (2003. 5. 30)	(74) 代理人	100091487
審査請求日	平成17年9月8日 (2005. 9. 8)		弁理士 中村 行孝
(31) 優先権主張番号	01/13178	(74) 代理人	100094640
(32) 優先日	平成13年10月12日 (2001. 10. 12)		弁理士 紺野 昭男
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(74) 代理人	100107342
			弁理士 横田 修孝
		(72) 発明者	ベルナル、フレイス
			フランス国カストル、シュマン、ド、ラ、
			フォッス、178

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 超臨界流体を用いて活性物質と多孔質支持体とを相互反応させた物質の製造方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

水性媒体への溶解度が低い活性物質と多孔質支持体とを相互作用させた化合物を製造する方法であって、以下の工程：

- (a) 超臨界流体により生成された活性物質と、所定量の多孔質支持体とを混合し、
  - (b) 超臨界流体と、工程(a)にて得られた混合物とを、工程(a)にて得られた混合物の水性媒体中における溶解を高めるのに必要な時間、静的に接触させることにより、分子拡散し、
  - (c) 工程(b)にて得られた相互作用させた化合物を超臨界流体の流束にて洗浄し、
  - (d) 前記工程にて形成された相互作用させた化合物の粒子を回収すること
- を含んでなることを特徴とする、方法。

## 【請求項 2】

前記多孔質支持体が超臨界流体により生成され、前記工程(a)が以下の工程：

- (a1) 活性物質と、多孔質支持体とを、有機溶媒に溶解し、ここで有機溶媒は超臨界流体に可溶であり、
- (a2) 工程(a1)にて得られた溶液と、超臨界流体とを連続的に接触させ、前記活性物質および前記支持体の制御された脱溶媒和を実行し、かつ、コアセルベーションを確保し、
- (a3) 前記工程にて形成された複合体を、前記超臨界流体を用いて残留溶媒を抽出することにより洗浄した後に、液体状の前記溶媒と気体状の前記超臨界流体とを分離するこ

と

を含んでなることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記活性物質が、前記工程 ( a ) において用いられる前に、以下の工程：

( i ) 前記活性物質を有機溶媒に溶解し、ここで該有機溶媒は超臨界流体に可溶であり

( ii ) 工程 ( i ) にて得られた溶液と、超臨界流体とを連続的に接触させ、前記活性物質の脱溶媒和を実行し、かつ、そのコアセルベーションを確保し、

( iii ) 前記工程にて形成された前記活性物質の粒子を、前記超臨界流体を用いて残留溶媒を抽出することにより洗浄した後、液体状の前記溶媒と気体状の前記超臨界流体とを分離すること

を含んでなる方法により生成されたものであり、かつ、工程 ( a ) において用いられる前記多孔質支持体が固体状であること

を特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記活性物質が、前記工程 ( a ) において用いられる前に、以下の工程：

( i ) 前記活性物質を、所望により補助溶媒と混合した超臨界流体にて抽出し、

( ii ) 該超臨界混合物を気化させ、前記活性物質の脱溶媒和を実行し、かつ、コアセルベーションを確保し、

( iii ) 前記工程にて形成された前記活性物質の粒子を、超臨界流体にて洗浄した後、所望により液体状の前記補助溶媒と気体状の前記超臨界流体とを分離すること

を含んでなる方法により生成されたものであり、かつ、工程 ( a ) にて用いられる前記多孔質支持体が固体状であること

を特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記工程 ( a ) が、以下の工程：

( a 1 ) 前記活性物質を、有機溶媒に溶解し、ここで該有機溶媒は超臨界流体に可溶であり、

( a 2 ) 前記工程にて得られた溶液と、超臨界流体とを連続的に接触させ、予め反応槽内に配置した多孔質支持体上にて、前記活性物質の脱溶媒和を実行し、かつ、コアセルベーションを確保し、

( a 3 ) 前記工程にて形成された複合体を、前記超臨界流体を用いて残留溶媒を抽出することにより洗浄した後、液体状の前記溶媒と気体状の前記超臨界流体とを分離することを含んでなることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記工程 ( a ) が、以下の工程：

( a 1 ) 前記活性物質を、所望により補助溶媒と混合した超臨界流体にて抽出し、

( a 2 ) 該超臨界混合物を気化させ、予め反応槽内に配置した多孔質支持体上にて、前記活性物質の脱溶媒和を実行し、かつ、コアセルベーションを確保し、

( a 3 ) 前記工程にて形成された複合体を、前記超臨界流体にて洗浄した後、所望により液体状の補助溶媒と気体状の超臨界流体とを分離することを含んでなることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記有機溶媒または前記補助溶媒が、アルコール類、ケトン類、酢酸、酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、およびそれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 2 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記超臨界流体が、 $\text{CO}_2$  であることを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 9】

前記活性物質が、アニリド誘導体、特に (S) - 2', 3', 5' - トリメチル - 4' - ヒドロキシ - - ドデシルチオフェニルアセトアニリド、エピポドフィロトキシニン誘導体、特に 4' - デメチル - 4' - デオキシ - 4' - ホスフェート - 4 - O - (2, 3 - ビス - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェノキシアセチル) - 4, 6 - エチリデン - - D - グルコシル) エピポドフィロトキシニン、ピロキシカム、吉草酸、オクタン酸、ラウリン酸、およびステアリン酸からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記多孔質支持体が、シクロデキストリン類およびそれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

10

## 【請求項 11】

前記工程 (b) の分子拡散が、攪拌によって行われることを特徴とする、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記工程 (b) の分子拡散が、拡散剤の存在下で行われることを特徴とする、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記拡散剤が、アルコール、界面活性剤を含むまたは含まない水、およびそれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 12 に記載の方法。

20

## 【請求項 14】

前記超臨界流体の圧力が 10 MPa ~ 40 MPa の間であり、かつ、温度が 0 ~ 120 °C の間であることを特徴とする、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記本方法の各工程が、閉系反応槽、特にオートクレーブ中で行われることを特徴とする、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 16】

連続的に行われることを特徴とする、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法によって得ることができることを特徴とする、水性媒体中において溶解度の低い活性物質と、多孔質支持体とを相互作用させたものである、化合物。

30

## 【請求項 18】

前記複合化した活性物質が、5%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液中において約 600 μg/mL よりも高い溶解度を有することを特徴とする、請求項 17 に記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、超臨界流体、特に CO<sub>2</sub> の技術により、ナノ粒子 (nanoparticulate) の活性物質と多孔質支持体とを相互反応させる方法に関する。

40

## 【0002】

新規な医薬分子の約 40% のものが水に不要であるか、または溶解度が低く、このことはそのバイオアベラビリティにとって不利となる。粉末の比表面積を増すと、それらの溶解速度は高まる。溶解速度が高まれば、活性成分のバイオアベラビリティは著しく高まりうる。

## 【0003】

超臨界流体の技術による比表面積の高い微粉末の調製がここ 15 年間用いられている。通常、RESS (超臨界溶液の急速膨張) 法および SAS (溶媒 - 貧溶媒 (solvent-antisolvent) 法) の二種の方法が、通常用いられている。それらの反応条件を変化させることで、活性物質から生成される粒子の形態と大きさを制御することができる。

50

## 【 0 0 0 4 】

溶媒として超臨界CO<sub>2</sub>を用いる利点は、次のようにいくつかある。

- ・熱に敏感な活性物質には、低温 (> 31 ) にて作用させることができる。
- ・方法のパラメーター ( 圧力、温度、流量など ) を制御することにより、溶解度が容易に調節できる。
- ・単に減圧することにより、溶媒 / 溶質混合物を容易に分離できる。
- ・溶媒が化学的に不活性である ( 無毒、不燃性、非腐食性 ) 。
- ・通常用いられる有機溶媒に比べて低コストである。

## 【 0 0 0 5 】

医薬、化粧品、およびニュートラシューティカル (nutraceutical) 分野には、活性物質のコーティング剤中へのマイクロカプセル化に関する多くの特許および刊行物が存在する。しかし、記載されている方法の大部分はバイオアベラビリティの向上に関するものではなく、むしろ活性物質の支持体への吸着に関するものである。

10

## 【 0 0 0 6 】

Bertuccio et al. (Drugs encapsulation using a compressed gas antisolvent technique - Proceedings of the 4th Italian Conference on Supercritical Fluids and their Applications 1997, 327-334 - Ed. E. Reverchon) には、活性物質を支持体として働く生体高分子の溶液に懸濁させる方法が記載されている。この懸濁液をオートクレーブに入れた後、超臨界CO<sub>2</sub>の存在下に置いて脱溶媒和し ( 超臨界流体による溶媒の抽出 )、活性物質の過飽和により支持体の複合化が行なわれる。この方法はバッチ法であり、活性物質が懸濁状態にあることから、活性物質が超臨界流体によって沈殿しない。従って、活性物質の粒子の構造は変わらず、水性媒体中での溶解度の向上に寄与するものではない。

20

## 【 0 0 0 7 】

同様の方法が、Benoit et al. によって特許出願 WO 9 8 / 1 3 1 3 6 において記載されている。

## 【 0 0 0 8 】

支持体の沈降の他の技術は、支持体を超臨界流体に溶解した後、この支持体を活性物質上に沈殿させることからなる。目的のために、活性物質と支持体とを予め攪拌オートクレーブに入れ、超臨界CO<sub>2</sub>を注入して支持体だけを溶解し ( これは支持体は超臨界流体に可溶であって、活性物質は不溶であることを意味する )、オートクレーブ内の圧力および温度を変えることにより、沈殿させる。この場合、活性物質の最初の構造はそのまま変わらず、また、沈殿複合体として得られる活性物質 / 支持体比を制御することは難しい。このバッチ法はBenoit et al. の特許出願 EP 7 0 6 8 2 1 に詳細に記載されている。

30

## 【 0 0 0 9 】

ShineおよびGelbが特許出願 WO 9 8 / 1 5 3 4 8 に記載しているマイクロカプセル化法は、

- 1 . 活性物質とカプセル化ポリマーとを混合し、
  - 2 . 超臨界流体の流束を通すことによりポリマーを溶かし、
  - 3 . 活性物質の周囲のポリマーが固化するように急速減圧を行う
- ことからなる。

40

## 【 0 0 1 0 】

この方法は、超臨界流体に不溶な活性物質およびポリマーを用いる場合にのみ適用できる。結局のところ、活性物質は元の構造を維持し、バイオアベラビリティの向上には寄与しない。

## 【 0 0 1 1 】

PerrutおよびMajewskiの特許出願 FR 2 7 9 8 8 6 3 にあつては、予め超臨界流体で抽出した活性物質 ( カバ (kava-kava)、ウコン (curcuma)、ブラックペッパーとスイートペッパーとの混合物) を多孔質支持体を含むオートクレーブ内で沈殿させている。検討された多孔質媒体はマルトデキストリンである。従ってこの方法では、多孔質中への単純な封入がなされるのみであり、支持体中に活性物質を静的に (static mode) で拡散させる工程は

50

ない。しかし、支持体上での沈殿は、水性媒体中の活性物質の溶解度を実質的に高めるには十分なものでない。

【 0 0 1 2 】

Tomaskoら(Chou et al., GAS crystallization of polymer-pharmaceutical composite particles, Proceedings of the 4th International Symposium on Supercritical Fluids, 1997, 55-57およびKim J.-H. et al., Microencapsulation of Naproxen using Rapid Expansion of Supercritical Solutions, Biotechnol. Prog. 1996, 12, 650-661)は、超臨界CO<sub>2</sub>を用いたRESSおよびSASによる2種の共沈殿法について言及している。検討された活性物質はナプロキセンであり、支持体はポリ-L-乳酸(L-PLA)である。SASの場合には、これら二種の化合物は、アセトンに同時に溶解させた後にCO<sub>2</sub>の向流注入により沈殿させる。このようにして形成された複合体は、洗浄工程の後に回収する。RESS法の場合には、ナプロキセンおよびL-PLAの混合物をチャンパーに入れ、そこからこの二種の化合物を超臨界流体により抽出し、2回目のオートクレーブにて沈殿させる。しかし、活性物質および支持体の沈殿または共沈殿は、水性媒体中の活性物質の溶解度を実質的に高めるには十分なものでない。さらにここでも、これら二種の方法において、活性物質および支持体の相互浸透を高めるための静的な分子拡散の工程は記載されていない。最後に、活性物質の水性媒体中における溶解度も検討されていない。

10

【 0 0 1 3 】

同様な共沈殿法が、以下にも記載されている：Sze Tu et al. (Applications of dense gases in pharmaceutical processing, Proceedings of the 5th Meeting on Supercritical Fluids 1998, Tome 1, 263-269)、Weber et al., (Coprecipitation with compressed antisolvents for the manufacture of microcomposites, Proceedings of the 5th Meeting on Supercritical Fluids 1998, Tome 1, 243-248)、およびBleich and Muller (Production of drug loaded by the use of supercritical gases with the Aerosol Solvent Extraction System (ASES) process, J. Microencapsulation 1996, 13, 131-139)。

20

【 0 0 1 4 】

Subramaniam et al.は、特許出願WO 97 / 3 1 6 9 1において、臨界点付近および超臨界の貧溶媒から出発して、粒子を沈殿させ、コーティングすることを可能とする装置および方法を開発した。溶液、すなわち溶質を含有する懸濁液と超臨界貧溶媒の間との接触段階は、溶液を多数の液滴にする高周波を生じさせて行う。この特許でクレームに記載の粒径は、0.1 ~ 10 μmである。また、コーティング法も記載されている。ヒドロコルチゾン、ポリ(D, L-ラクチド-グリコシド)、イブプロフェンおよびカンプトテシンの結晶化が記載されている。しかし、活性物質と支持体との沈殿または共沈殿は、水性媒体中における活性物質の溶解度を実質的に高めるには十分なものでない。また、この方法には、活性物質のバイオアベラビリティを高める静的な分子拡散の工程は記載されていない。

30

【 0 0 1 5 】

Tom et al. (Applications of supercritical fluids in controlled release of drugs, Supercritical Fluids Engineering Science ACS Symp. Ser. 514, American Chemical Society, Washington DC, 1992)は、ポリマーDL-PLAと複合化したロバスタチン活性物質(抗コレステロール血症性)のマイクロ粒子のRESS法による最初の共沈殿を報告している。この二種の化合物をオートクレーブに入れ、超臨界CO<sub>2</sub>で抽出し、第二のチャンパー内で沈殿させる。この方法の主な欠点は、複合体として得られる活性物質/支持体の比率である。これは、この比率が超臨界状態のCO<sub>2</sub>中における二種の化合物の各溶解度によって決まるため、厳密に選択できないからである。しかし、この活性物質と支持体の共沈殿は、水性媒体中における活性物質の溶解度を実質的に高めるには十分なものでない。そのうえ、この方法には、活性物質のバイオアベラビリティを高める静的モードにおける分子拡散の工程は記載されておらず、さらに水性媒体中におけるその溶解度も検討されていない。

40

【 0 0 1 6 】

50

Carli et al.の特許出願W O 9 9 / 2 5 3 2 2では、医薬活性物質を含浸させる方法をクレームとしている。詳しくは以下の通りである。

- 1 . R E S S法により活性成分を溶解させる。
- 2 . 活性成分を含有する超臨界流体と架橋ポリマーとを接触させる。
- 3 . 静的にまたは動的に、橋ポリマーを含浸させる。
- 4 . 超臨界流体を除去する。

【 0 0 1 7 】

第一の工程は活性成分を超臨界流体にて抽出することからなるので、超臨界流体に可溶な活性物質だけがこの方法に合致する。さらに、この方法は封入法ではなく、支持体への含浸法であり、このようにして調製された活性成分について、水性媒体中における溶解度の向上に関する結果は得られない。そしてなにより、この含浸ポリマーには、超臨界流体による洗浄工程が施されていない。

10

【 0 0 1 8 】

Fisher および Mullerは、米国特許第 5 , 0 4 3 , 2 8 0 号で、超臨界流体を用いて支持体上に活性物質を調製する方法を記載している。この方法は、超臨界媒体中で一以上の活性物質と一以上の支持体とを接触させることからなる。目的のため、活性物質と支持体とをS A S法および/またはR E S S法により沈殿させるか、共沈殿させる。これらの化合物は無菌状態で得られる。しかし、この活性物質と支持体との沈殿または共沈殿は、水性媒体中における活性物質の溶解度を実質的に高めるには十分なものでない。そのうえ、この方法では、活性物質のバイオアベラビリティを高める静的な分子拡散の工程は記載

20

【 0 0 1 9 】

Van Hees et al. (Application of supercritical carbon dioxide for the preparation of a Piroxicam- $\beta$ -cyclodextrin inclusion compound, Pharmaceutical Research, Vol. 16, No. 12, 1999)は、その刊行物の中において、超臨界CO<sub>2</sub>を用いた $\beta$ -シクロデキストリン中にピロキシカムを封入する方法を記載している。この方法はピロキシカムと $\beta$ -シクロデキストリンの混合物(モル比1/2.5)を加圧したオートクレーブに入れ、静的な状態に置く。減圧後、得られた混合物を粉碎し、ホモジナイズした後に特性決定する。

【 0 0 2 0 】

これらの分析ではピロキシカムと $\beta$ -シクロデキストリンとの複合化の程度に関する結果を導き出すことは可能であるが、ピロキシカム単独に関するピロキシカム/ $\beta$ -シクロデキストリン複合体の水性媒体中における溶解度の向上についての結果は何ら得られない。また、用いられた活性物質は超臨界流体により生成されたものではなく、超臨界流体を用いて複合体を洗浄する工程も行われていない。

30

【 0 0 2 1 】

Kamihira M. et al. (Formation of inclusion complexes between cyclodextrins and aromatic compounds under pressurized carbon dioxide, J. of Fermentation and Bioengineering, Vol. 69, No. 6, 350-353, 1990)は、揮発性芳香族化合物を抽出し、シクロデキストリンに封入することによりそれらを捕捉する方法を記載している。この方法においてはR E S S法によりゲラニオールおよびマスタードオイルを抽出し、シクロデキストリンと水との混合物を含有する2回目のオートクレーブ中、動的に気化させる。温度、圧力および水分含量などのパラメーターの影響は、シクロデキストリン中の活性物質の封入レベルを測定することにより検討されている。この刊行物に記載されている封入工程は、本発明にて請求されるような静的なものではなく、動的に行われている。また、この方法では超臨界流体の洗浄工程は含まれていない。最後に、水性媒体中での活性物質の溶解度も検討されていない。

40

【 0 0 2 2 】

Sze Tu L. et al. (Application of dense gases in pharmaceutical processing, Proceedings of 5th meeting on supercritical fluids, Nice, France, March 1998)は、

50

その刊行物において、活性物質（パラヒドロ安息香酸）およびポリマー（PLGA - ポリラクティック酸 - コ - グリコシド - または PLA - ポリ - L - 乳酸）の SAS による沈殿化を行う方法を記載している。この共沈殿法は、二つの方法、すなわちポリマーと活性物質とを二種の異なる溶液として用いるか、または同じ溶液として用いるかのいずれかで行われる。どちらの場合でも、二種類の化合物を含有するものである二つの溶液または一つの溶液が、超臨界  $CO_2$  SAS により処理される。しかし、この活性物質と多孔質支持体との共沈殿は、水性媒体中における活性物質の溶解度を実質的に高めるに十分なものでない。そのうえ、この方法では、活性物質のバイオアベラビリティーを高める静的モードにおける分子拡散の工程は記載されておらず、さらには水性媒体中でのその溶解度も検討されていない。

10

## 【0023】

Jung et al. が、特許公報 FR 2 8 1 5 5 4 0 に記載している共沈殿法についても同様なことがいえる。これは、ホスト分子中に挿入された少なくとも一つの活性成分を含む粒子を製造する方法、およびこの方法を実施することができる装置である。この方法は、第一の溶媒に活性成分を溶解させ、第二の溶媒にシクロデキストリンまたはクラウンエーテル型のホスト分子から形成された生成物を溶解させることからなる。次にこれらの溶液を、SAS 法にて、超臨界圧の流体と接触させて、分子を沈殿させる。Sze Tu L. が上記引用文献にて記載している方法のように、これらの成分を同じ溶媒に溶解させることができる。Jung et al. が示している結果には、溶解速度に関することは何ら主張されていない。しかし、この活性物質とシクロデキストリン型の支持体の共沈殿は、水性媒体中における活性物質の溶解度を実質的に高めるには十分なものでない。また、この方法は、活性物質のバイオアベラビリティーを高める静的な分子拡散の工程は記載されておらず、さらに水性媒体中におけるその溶解度も検討されていない。

20

## 【0024】

本明細書の発明者らは驚くことに、超臨界流体により水性媒体中において溶解度の低い活性物質を生成し、それを多孔質支持体と混合した後、静的に超臨界流体による分子拡散を行う工程、および超臨界流体を用いて洗浄する工程を含んでなる方法によれば、水性媒体中における活性物質の溶解度、ひいてはバイオアベラビリティーを著しく高められた、相互反応した化合物を調製することができることを見出した。

## 【0025】

実際、静的な封入工程と、その支持体への活性物質の沈殿工程と組み合わせると、驚くことに、水性媒体中における活性物質の溶解度を高めることができた。さらに、超臨界媒体中において洗浄する第三工程は、超臨界  $CO_2$  の流束を通すことにより、残りの溶媒を除去することからなり、驚くことに、相互作用させた化合物を洗浄することに加えて、この工程の後には溶解度を向上させることも可能となる。

30

## 【0026】

さらに、これらの工程は、特に拡散および洗浄の工程にあつては、バッチ式または連続的に行うことができる。従って、これにより、従来の：

1. 結晶化
2. 固体 / 液体分離
3. 乾燥
4. 支持体への封入
5. 微粉化

40

に関する方法を、軽減することができる。

## 【0027】

従って、よって本発明によれば、水性媒体中において、溶解度の低い活性物質と、多孔質支持体とを相互作用させた化合物を製造する方法であつて、以下の工程：

(a) 超臨界流体により生成された活性物質と、所定量の多孔質支持体とを混合し、有利には緊密に混合し、

(b) 超臨界流体と、工程 (a) にて得られた混合物とを、工程 (a) で得られた混合

50

物の水性媒体中における溶解が高めるのに必要な時間、静的に接触させることにより、分子拡散し、

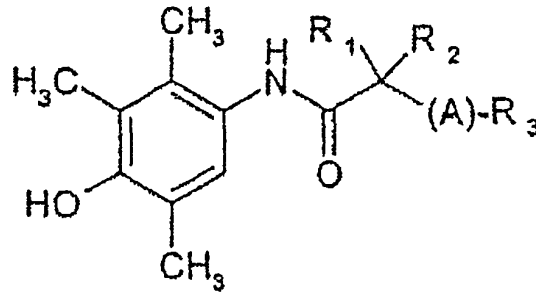
(c) 工程 (b) にて得られた相互作用させた化合物を超臨界流体の流束にて洗浄し、

(d) 前記工程にて形成された相互作用させた化合物の粒子を回収することを含んでなることを特徴とする、方法が提供される。

【0028】

本発明の目的のためには、水性媒体中における溶解度の低い活性物質は、水性媒体中における溶解度が低いか、または不溶性のいずれの活性物質であってもよく、特に溶解度が少なくとも  $20 \mu\text{g}/\text{mL}$  未満であるいずれの活性物質であってもよい。特にこれは医薬、化粧品、またはニュートラシューティカル(nutraceutical)活性を有するものであつてもよい。有利には、上記活性物質は、アニリド誘導体、エピポドフィロトキシソ誘導体、ピロキシカム、吉草酸、オクタン酸、ラウリン酸、およびステアリン酸からなる群から選択される活性物質である。アニリド誘導体の場合、上記活性物質は、以下の一般式 I の誘導体：

【化1】



I

{ 式中、

$R_1$  および  $R_2$  は、同一であっても異なってもよく、互いに独立に水素原子；直鎖または分枝  $C_1 - C_6$  アルキル基；所望により 1 以上の  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、ヒドロキシルまたはハロ基により置換されていてもよいフェニル、ナフチルまたはピリジルのような芳香族基を表し、

$R_3$  は、直鎖または分枝  $C_6 - C_{15}$  アルキル鎖、または所望により 1 以上の  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、ヒドロキシルまたはハロ基により置換されていてもよいフェニル基を表し、

A は、硫黄または酸素原子またはスルホキシ基を表す }  
であるのが有利である。

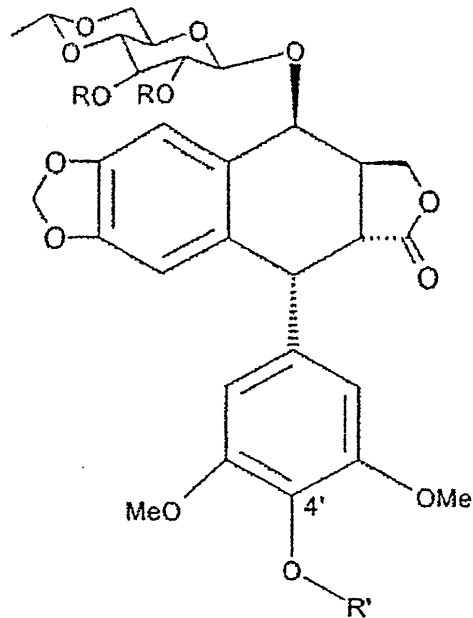
【0029】

特に有利には、上記物質は、(S)-2',3',5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ-ドデシルチオフェニル-アセトアニリド(F12511)である。式 I の化合物は不斉中心を有しうることから、本発明による活性物質は、種々の立体異性体または鏡像異性体の一方のものまたはそれらの混合物でありうる。これらの誘導体およびそれらを製造する方法は、特許出願 FR 2741619 に記載されている。

【0030】

エピポドフィロトキシソ誘導体の場合、上記物質は、以下の一般式 II

## 【化2】



II

{ 式中、

R' は、水素原子；リン酸モノエステル基；-CO-N(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)型のカルバミン酸基（ここで、N(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)は、アミノ二酢酸基、および3-アミノキヌクリジンなどの多環式アミンを表す）；ホスホノ酢酸型のH<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P-CH<sub>2</sub>-COのアシル基またはR基を表し、

Rは、式A-Z-CH<sub>2</sub>-COのアシル基を表し、ここで、Zは酸素もしくは硫黄原子、SO<sub>2</sub>基、直鎖もしくは分枝C<sub>1-4</sub>アルキレンを表し、この場合、Aは置換または非置換置換フェニル核を表し、

ここで、R=R'の場合、言い換えればトリアシル誘導体の場合、Aは塩に変わりうる機能(salifiable function)を有する芳香核を表し、

R' = Rの場合、Aはベンジル、ナフチル、またはヘテロアリアル基、または置換もしくは非置換フェニル基であり、ここで、このフェニルは芳香核上のその位置にかかわらず、ハロゲン、F、Cl、Br、直鎖または環式C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、メチレンジオキシ、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCH<sub>2</sub>アリアル、OH、OP(O<sub>3</sub>H)<sub>2</sub>、OH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、COOH、CH<sub>2</sub>COOH、COCH<sub>3</sub>、CHOなどの基により1回以上置換することが可能であり、

また、A-Zは、OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOHまたはPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>基を表してもよい}

の誘導体であるのが有利である。

## 【0031】

この物質は、4'-デメチル-4'-デオキシ-4'-ホスフェート-4-O-(2,3-ビス-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノキシアセチル))-4,6-エチリデン-D-グルコシル)-エピポドフィロトキシニン(L0081)であることが、より一層好ましい。

## 【0032】

これらの誘導体およびそれらを製造する方法は、特許出願FR2725990に記載されている。

## 【0033】

本発明の目的のためには、超臨界流体により生成された活性物質は、超臨界流体による生成工程、言い換えれば、超臨界流体の使用によってその比表面積を増加させる工程を受

10

20

30

40

50

けた、上記で定義されるいずれかの活性物質とされる。このような工程は、有利には、R E S SまたはS A S法からなる。

【0034】

本発明の目的のためには、多孔質支持体は、水性媒体中において可溶性適当な任意の多孔質支持体である。多孔質支持体は、有利にはシクロデキストリン類およびそれらの混合物からなる群から選択される。その支持体は、有利には - シクロデキストリンである。

【0035】

本発明の目的のためには、超臨界流体は、それらの臨界値よりも高い温度および圧力で用いる任意の流体である。流体は、有利にはCO<sub>2</sub>である。

【0036】

「静的に」とは、本発明の意味においては、総ての反応体を同時に混合して反応させる反応または方法を意味する。例えば、本発明の工程(b)では、共沈殿粉末、水および超臨界CO<sub>2</sub>をオートクレーブに入れ、16時間反応させる。反応中、生成物の質量は変化しない。

【0037】

これに対して「動的に」は、反応または生産の進行に従って反応体を供給する。「動的に」は、多くの場合、流体を循環させるか攪拌する。反応中に生成物の質量は変化する。本発明の方法では、工程(a)は通常動的工程である。

【0038】

本発明の目的のためには、緊密混合物は、得られた混合物中においてAとBは均一に分布している、AとBとの混合物である。

【0039】

本発明の特定の実施態様によれば、多孔質支持体は超臨界流体により生成され、工程(a)は、以下の工程：

(a1) 活性物質と多孔質支持体とを有機溶媒(ここで、この有機溶媒は超臨界流体に可溶である)に溶解し、

(a2) 工程(a1)にて得られた溶液と超臨界流体とを連続的に接触させ、活性物質および支持体の制御された脱溶媒和を実行して、それらのコアセルベーションを確保し、

(a3) 前記工程にて形成された複合体を、超臨界流体を用いて残留溶媒を抽出した後、液体状の溶媒と気体状の超臨界流体とを分離することによって洗浄すること  
を含んでなるものである。

【0040】

有利には、工程(a)は、S A S法による活性物質と多孔質支持体との共沈殿からなる。

【0041】

他の実施態様によれば、本発明の方法は、活性物質が、工程(a)で用いる前に、以下の工程：

(i) 活性物質を有機溶媒(ここで、この有機溶媒は超臨界流体に可溶である)に溶解し、

(ii) 工程(i)で得られた溶液と、超臨界流体とを連続的に接触させ、活性物質との脱溶媒和を実行して、そのコアセルベーションを確保し、

(iii) 前記工程にて形成された活性物質の粒子を、超臨界流体を用いて残留溶媒を抽出することにより洗浄した後、液体状の溶媒と気体状の超臨界流体とを分離することを含んでなり、かつ、工程(a)で用いられる多孔質支持体は固体状である、方法により生成されるものである。

【0042】

活性物質は、工程(a)で用いる前に、S A S法に従って沈殿させることにより生成するのが有利である。

【0043】

第三の実施形態では、本発明による方法は、活性物質が、工程(a)で用いられる前に

10

20

30

40

50

、以下の工程：

( i ) 活性物質を、所望により補助溶媒と混合した超臨界流体にて抽出し、

( ii ) この超臨界混合物を気化させ、活性物質の脱溶媒和を実行して、そのコアセルベーションを確保し、

( iii ) 前記工程にて形成された活性物質の粒子を超臨界流体にて洗浄した後、所望により、液体状の補助溶媒と気体状の超臨界流体とを分離することを含んでなるプロセスにより生成され、かつ、工程 ( a ) で用いられる多孔質支持体が固体状である、方法である。

【 0 0 4 4 】

活性物質は、工程 ( a ) で用いる前に、R E S S 法に従って沈殿させることにより生成するのが有利である。

10

【 0 0 4 5 】

第四の実施態様によれば、本発明による方法は、工程 ( a ) が、以下の工程：

( a 1 ) 活性物質を有機溶媒 ( ここで、この有機溶媒は超臨界流体に可溶である ) に溶解し、

( a 2 ) 前記工程にて得られた溶液と、超臨界流体とを、予め反応槽に入れた多孔質支持体上にて、活性物質の脱溶媒和を遂行し、かつ、そのコアセルベーションを確保するように連続的に接触させ、

( a 3 ) 前記工程にて形成された複合体を、超臨界流体を用いて残留溶媒を抽出することにより洗浄した後、液体状の溶媒と気体状の超臨界流体とを分離することを含んでなる、方法である。

20

【 0 0 4 6 】

有利には、工程 ( a ) は、S A S 法による多孔質支持体上への活性物質の沈殿からなる。

【 0 0 4 7 】

第五の実施態様によれば、本発明による方法は、工程 ( a ) が、以下の工程：

( a 1 ) 活性物質を、所望により補助溶媒と混合した超臨界流体にて抽出し、

( a 2 ) この超臨界混合物を気化させ、予め反応槽に入れた多孔質支持体上にて、活性物質の脱溶媒和を実行し、そのコアセルベーションを確保し、

( a 3 ) 前記工程にて形成された複合体を、超臨界流体にて洗浄した後、所望により液体状の補助溶媒と、気体状の超臨界流体とを分離することを含んでなる、方法である。

30

【 0 0 4 8 】

有利には、工程 ( a ) は、R E S S 法による多孔質支持体上への活性物質の沈殿からなる。

【 0 0 4 9 】

有利には、有機溶媒または補助溶媒は、アルコール類、特にメタノールまたはブタノール；ケトン類、特にアセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノンまたはN - メチルピロリドン；酢酸、酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド ( D M S O )、およびそれらの混合物からなる群から選択されるのが有利である。溶媒または補助溶媒はエタノールまたはジメチルスルホキシドである。

40

【 0 0 5 0 】

有利には、本発明による方法の工程 ( b ) の分子拡散は、攪拌しながら行うものである。

さらに有利には、本発明による方法の工程 ( b ) の分子拡散は、拡散剤の存在下で行うものである。

本発明の目的にあつては、拡散剤は活性物質と支持体との相互作用を促進する任意の溶媒である。

有利には、この拡散剤は、アルコール、界面活性剤を含む、または含まない水、および

50

それらの混合物からなる群から選択される。より一層有利には、この拡散剤は水である。

この拡散剤は、連続的に加えても断続的に加えてもよい。

【0051】

工程(b)の分子拡散に必要な時間は、適当ないずれかの方法によって決定される。この工程(b)は、所望の溶解速度を得るために必要な回数繰り返してもよい。有利には、工程(b)は約16時間継続する。

【0052】

工程(b)の圧力および温度は、分子拡散を促進するように選択する。有利には、超臨界流体の圧力は、10MPa~40MPaの間、温度は0~120の間である。

【0053】

さらに一層有利には、超臨界流体は、本発明による方法の総ての工程において、圧力10MPa~40MPaの間、温度は0~120の間で用いる。

【0054】

本発明による方法の各工程は、閉鎖系反応槽、特にオートクレーブにて行うのが有利である。

本発明による方法は、連続的に行うことが有利である。

同様に本発明は、本発明による方法により得られることを特徴とする、水性媒体中において溶解度の低い活性物質と多孔質支持体とを相互作用させた化合物を提供する。

有利には、本発明による相互作用させた化合物は、上記にて複合化した活性物質が、5%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液において約600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える溶解度を示すものとされる。

【0055】

種々の工程における粉末体の物理特性：

RESSにより得られる活性成分粉末：

- ・特に極めて軽い微粉末
- ・単分散結晶の大きさおよび種別：長さ1~3 $\mu\text{m}$ 、直径100~200nmのロッドレット(rodlet)
- ・嵩密度12 $\text{kg}/\text{m}^3$

【0056】

SASにより得られる活性成分粉末：

- ・極めて軽い微粉末
- ・単分散結晶の大きさおよび種別：長さ10~20 $\mu\text{m}$ 、直径100nmのロッドレット
- ・嵩密度97 $\text{kg}/\text{m}^3$

【0057】

共結晶化粉末(活性成分/シクロデキストリン)

- ・ごく細かい、軽い微粉末
- ・嵩密度176 $\text{kg}/\text{m}^3$

熟成させた共結晶化粉末(活性成分/シクロデキストリン)

- ・濃度の高い、微粉でない粉末
- ・嵩密度639 $\text{kg}/\text{m}^3$

【0058】

本発明の他の目的および利点は、当業者にとって、以下の詳細な説明および以下の例示的な図面から明らかであろう。

【0059】

本発明による方法は、特に超臨界媒体中における分子拡散工程を含み、これにより、走査型電子顕微鏡にて撮影した写真により示されているように(図1~6)、提案されている支持体における活性物質粒子の高レベルの相互作用が可能となる。これらの写真では、化合物の構造が拡散中において全体的に改変されることが分かるであろう。さらに、水性媒体中における溶解度も改変される。

【0060】

10

20

30

40

50

よって、図 1 および 2 の化合物は、5 % ラウリル硫酸ナトリウム水溶液において 2 時間後に約 6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の溶解度を示す。

【0061】

図 3 および 4 の複合体は、5 % ラウリル硫酸ナトリウム水溶液において 2 時間後に約 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の溶解度を示す。

【0062】

図 5 および 6 の複合体は、5 % ラウリル硫酸ナトリウム水溶液において 2 時間後に約 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の溶解度を示す。

【0063】

この拡散工程の目的は、活性物質の微粒子の溶解度を高めることである。

10

【0064】

以降の工程、すなわち、超臨界流体にて洗浄する工程により、さらに活性物質と多孔質支持体とを相互作用させた化合物の溶解速度を向上させることができる。

【0065】

本発明による方法によれば、水性媒体における 2 時間後の溶解度は、約 100 倍とされる。

以下、本方法をどのようにして実施するか例を示すが、これに限定されるものではない。

【実施例】

【0066】

20

粉末の分析プロトコール

製品 F 1 2 5 1 1 の溶解試験

操作条件：

分光光度検出器は 220 nm に設定した。

C 8 グラフトカラム (Lichrospher 60RP-Select B)、寸法 2.5 × 0.4 cm、粒径：5  $\mu\text{m}$ 。

移動相：

* アセトニトリル	820 mL
* 精製水	180 mL
* 氷酢酸	1 mL

30

流速：1 mL / 分

【0067】

溶液の調製：

試験溶液

H<sub>2</sub>O 中 5 % (m/V) のラウリル硫酸ナトリウム 10 mL 中に、約 100 mg の製品 F 1 2 5 1 1 に相当する量の複合体を入れる。この系を 37 ± 0.5 のウォーターバス中、磁気攪拌下に置く。攪拌 2 時間後にこの懸濁液のサンプル 2 mL を採取し、Gelman GHP Acrodisc GF (登録商標) フィルターにて濾過する。サンプルを移動相にて 1 / 5 希釈する。試験は 2 回行う。

【0068】

40

対照溶液

100 mL フラスコに参照製品 F 1 2 5 1 1 (複合体の調製に用いた出発材料) 8 mg を入れ、これを 1 mL のテトラヒドロフラン (THF) に溶解する。移動相にて一定量とする。

【0069】

範囲

【表 1】

	T1	T2	T3	T4	T5
対照溶液 (mL)	0.5	1.5	2.0	3.0	4.0
移動相	qs 20 mL				
濃度 (μg/mL)	2.0	6.0	8.0	12.0	16.0

## 【0070】

## 試験方法：

各対照溶液 20 μL を注入する。製品 F 1 2 5 1 1 のピーク面積を測定し、その変化量を、濃度の関数としてグラフに表す。相関係数は > 0.995 である。試験溶液 20 μL を注入する。試験溶液に存在する製品 F 1 2 5 1 1 のピーク面積を測定し、これが T 1 と T 5 の間の範囲に入るようにする。そうならなければ、可溶化溶媒にて希釈を行い、かつ/または試験溶液の注入量を調節する。これから、試験溶液の濃度 X (μg/mL) を求める。下式：

$$\frac{X \times 20 \times F \times 5}{1000 \times Y}$$

Y : 試験溶液の注入量

F : 希釈率

により、製品 F 1 2 5 1 1 の溶解量 (mg/mL) を算出する。

## 【0071】

## 比表面積の測定

比表面積の測定は、Micrometrics製の BET ASAP 2010 吸光度装置にて行った。

## 【0072】

## サンプル調製

測定工程の前に、サンプルには脱気工程が必要である。この工程は、少なくとも 0.003 mmHg、または約 0.004 ミリバールの真空が安定して達成されるまで、サンプルの入ったセルを排気することからなる。この脱気は 50 で行う (継続時間は約 16 時間)。

脱気が終了したら、サンプルの入ったセルにヘリウムを満たし、測定ステーションに移すが、ここで、排気は分析まで繰り返す。

## 【0073】

## 吸着等温線のプロセッシング

比表面積は BET 理論に従い、すなわち、以下の関係式：

$$\frac{1}{W \cdot [(P_0/P) - 1]} = \frac{1}{C W_m} + \frac{C - 1 \cdot (P/P_0)}{W_m \cdot C}$$

W : サンプル単位量当たりの、吸着された気体の体積 (標準温度および圧力 (STP) 条件下)

W<sub>m</sub> : サンプル単位量当たりの、単層に吸着された気体の体積 (STP 条件下)

P<sub>0</sub> : 飽和圧力

C : 定数

に従って求めた。

## 【0074】

次に等温線を以下のようにプロットした。

$$\frac{1}{W \cdot [(P_0/P) - 1]}$$

関数としての P/P<sub>0</sub> : 発明者らはその直線を得、傾きと原点の縦座標から C と W<sub>m</sub> を得た。

## 【0075】

次に比表面積を下式により求める。

$$a \text{ (m}^2 \cdot \text{g}^{-1}\text{)} = N_m N_A E$$

{ E : 窒素分子の空間占有率。77 Kの操作温度での窒素については、これは一般に  $E = 0.162 \text{ nm}^2$  であると考えられる。

$N_A$  : アボガドロ数

$N_m$  :  $W_m$ から算出された、サンプル単位量当たりの、単層に吸着された窒素の分子数(mol) }

【0076】

測定はBET理論が有効な通常の相対圧の範囲、すなわち、 $0.05 < P/P_0 < 0.2$  にて行う。この理論の有効性を確かめるため、一つの実用的手段は、 $N_{\text{absorbed}} \cdot (1 - P/P_0)$ の量が $P/P_0$ の関数として変化する方向を調べることであり、前記量は $P/P_0$ とともに連続的に増加しなければならない。

このようにしてBET理論の適用性の範囲を確認し、必要であれば、相対圧の範囲を再調整する。

【0077】

比較例1：製品F12511のSAS/DMSOによる沈殿

1.37 Lのバスケットを備えた2 Lのオートクレーブにて、 $\text{CO}_2$ の存在下、濃度115 g/Lの、DMSO中製品F12511の溶液150 mLを、溶媒-貧溶媒(SAS)法によって連続的に沈殿させる。溶媒ポンプの流速は0.6 mL/分とする。オートクレーブ内の温度および圧力は、 $\text{CO}_2$ 密度が0.8となるように選択する。約130 mLの溶液を沈殿させた後、溶質の注入と、その後 $\text{CO}_2$ の注入を停止し、 $\text{CO}_2$ の流束(300 パール、50 )を3時間通すことで洗浄する。その後、オートクレーブを減圧する。この工程の収率は87%である。

【0078】

【表2】

粉末の種類	溶解度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	BET ( $\text{m}^2/\text{g}$ )
F12511	6-12	14
SASにより沈殿させた F12511	62	54

【0079】

比較例2：製品F12511のRESSによる沈殿

10 gの製品F12511をオートクレーブに入れ、100、265 パールにて $\text{CO}_2$ にて抽出する。次に、この流体を第二のチャンバーにて沈殿させ、0.6 gの製品F12511を回収する。2時間後の溶解度および比表面積を測定する。

【0080】

【表3】

粉末の種類	溶解度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	BET ( $\text{m}^2/\text{g}$ )
F12511	12	14
RESSにより沈殿させた F12511	76	67

【0081】

比較例3：SAS/DMSOによるF12511および $\beta$ -シクロデキストリンの共沈殿

1.37 Lのバスケットを備えた2 Lのオートクレーブにて、 $\text{CO}_2$ の存在下、DMSO中製品F12511(濃度57.5 g/L)および $\beta$ -シクロデキストリン(濃度172.5 g/L)の溶液150 mLを、溶媒-貧溶媒(SAS)法によって連続的に沈殿させる。溶媒ポンプの流速は0.4 mL/分とする。オートクレーブ内の温度および圧力は $\text{CO}_2$ 濃度が0.9となるように選択する。約100 mLの溶液を沈殿させた後、溶質の

注入と、その後CO<sub>2</sub>の注入を停止し、CO<sub>2</sub>流（300バール、50）を2時間通すことで洗浄する。その後、オートクレーブを減圧する。この工程の収率は81%である。溶解度測定の結果を下表にまとめる。

【0082】

【表4】

粉末の種類	溶解度 (μg/mL)
F12511	12
SAG/DMSOにより共沈殿させた F12511	100

10

【0083】

実施例4：DMSO中、製品F12511および $\gamma$ -シクロデキストリンの溶液から出発する共沈殿、封入および洗浄

4Lのバスケットを備えた6Lのオートクレーブにて、CO<sub>2</sub>の存在下、DMSO中製品F12511（濃度40g/L）および $\gamma$ -シクロデキストリン（濃度240g/L）の溶液450mLを、溶媒-貧溶媒（SAS）法によって連続的に沈殿させる。溶媒ポンプの流速は1.1mL/分とする。オートクレーブ内の温度および圧力は、CO<sub>2</sub>濃度が0.9±0.05となるように選択する。約450mLの溶液を沈殿させた後、溶質の注

20

入と、CO<sub>2</sub>の注入を停止し、この系を超臨界流体が液化しないように穏やかに降下させる。

この工程の収率は94%である。

【0084】

上記の工程で共沈殿した粉末と浸透水とを混合し（質量比は水の25%）、この混合物を4Lのポリアルバスケットに入れ、次にこれを6Lの沈殿オートクレーブに入れる。

【0085】

オートクレーブを閉じ、この系を超臨界CO<sub>2</sub>とともに、オートクレーブ内の静圧が300バール、温度が65となるように加圧する。

【0086】

一晚分子拡散の後、オートクレーブを穏やかに降下（let down）させ、この工程を、拡散剤（水）を加えずに一晚繰り返す。

30

【0087】

このようにして得られた複合体を、次に超臨界CO<sub>2</sub>（270バール、40）の流束にて8時間洗浄する。降下させた後、得られた粉末の溶解度を測定する。

【0088】

【表5】

粉末の種類	溶解度 (μg/mL)
共沈殿前の F12511	~ 15
分子拡散後の F12511/ $\gamma$ -シクロデキストリン化合物	440
分子拡散および洗浄後の F12511/ $\gamma$ -シクロデキストリン化合物	662

40

【0089】

これらの結果は、水性媒体中における活性成分の溶解度の向上について、超臨界媒体中での共沈殿、封入および洗浄を組み合わせた方法の利点を示している。

【0090】

50

イヌに対する薬物動態試験を、この方法により得られたF12511/ $\gamma$ -シクロデキストリン相互作用化合物を用いて行った。標準量3mg/kgを5匹のイヌに投与し、F12511の血漿濃度(ng/mL $\cdot$ hで表す)を測定した。常法による結晶化および乾燥により得られたF12511に関する結果、および本発明の上記方法により得られたF12511/ $\gamma$ -シクロデキストリン相互作用化合物に関する結果は、図7のヒストグラムに示されている。

【0091】

本発明の方法により得られたF12511/ $\gamma$ -シクロデキストリン相互作用化合物から調製した用量を投与すると、イヌのバイオアベラビリティを10ファクター(factor)高めることができることが分かる。

10

【0092】

比較例5：SAS法/エタノールにより生成された製品F12511の $\gamma$ -シクロデキストリン中への沈殿および封入

4Lのバスケットを備えた6Lのオートクレーブにて、CO<sub>2</sub>の存在下、エタノール中製品F12511の溶液(濃度5g/L)8Lを溶媒-貧溶媒(SAS)法によって連続的に沈殿させる。溶媒ポンプの流速は41.7mL/分とする。オートクレーブ内の温度および圧力はCO<sub>2</sub>濃度が0.8となるように選択する。約8Lの溶液を沈殿させた後、溶質の注入およびCO<sub>2</sub>の注入を停止し、この系を超臨界流体が液化しないように穏やかに降下させる。

上記の工程にて沈殿した活性物質4.3gを、25.8gの $\gamma$ -シクロデキストリンおよび10gの浸透水と混合し、この混合物を4Lのポータルバスケット(Poral basket)に入れ、次にこれを6Lの沈殿オートクレーブに入れる。

20

【0093】

オートクレーブを閉じ、この系を超臨界CO<sub>2</sub>とともに、オートクレーブ内の静圧が300バール、温度が65℃となるように加圧する。

16時間の分子拡散の後、降下を行う。

【0094】

【表6】

粉末の種類	溶解度 ( $\mu$ g/mL)
沈殿前の F12511	~ 15
超臨界 CO <sub>2</sub> にて沈殿させた F12511	80
分子拡散後の F12511/ $\gamma$ -シクロデキストリン化合物	155

30

【0095】

比較例6：SAS法/DMSOにより生成された製品F12511の $\gamma$ -シクロデキストリン中への沈殿および封入

1.37Lのバスケットを備えた2Lのオートクレーブにて、CO<sub>2</sub>の存在下、DMSO中製品F12511の溶液(濃度200g/L)150mLを溶媒-貧溶媒(SAS)法によって連続的に沈殿させる。溶媒ポンプの流速は0.5mL/分とする。オートクレーブ内の温度および圧力は、CO<sub>2</sub>濃度が0.9となるように選択する。約135mLの溶液を沈殿させた後、溶質の注入およびCO<sub>2</sub>の注入を停止し、この系を超臨界流体が液化しないように穏やかに降下させる。

40

【0096】

上記の工程にて沈殿した活性物質1gを、6gの $\gamma$ -シクロデキストリンおよび2.3gの浸透水と混合し、この混合物を1.37Lのポータルバスケットに入れ、次にこれを2Lの沈殿オートクレーブに入れる。

【0097】

オートクレーブを閉じ、この系を超臨界CO<sub>2</sub>とともに、オートクレーブ内の静圧が3

50

00パール、温度が100 となるように加圧する。

16時間の分子拡散の後、降下を行う。

【0098】

【表7】

粉末の種類	溶解度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
沈殿前の F12511	5
超臨界 CO <sub>2</sub> にて沈殿させた F12511	57
分子拡散後の F12511/ $\gamma$ -シクロデキストリン化合物	165

10

【0099】

比較例7：RESS法により生成された製品F12511の  $\gamma$ -シクロデキストリン中への封入

40gの製品F12511を、4Lのバスケットに入れ、次にこれを6Lのオートクレーブに入れる。活性物質を、CO<sub>2</sub>およびエタノールの超臨界混合物(5重量%)にて抽出し、この物質を120パール、55 にて沈殿させる。3時間後、CO<sub>2</sub>およびエタノールの注入を停止する。

【0100】

上記の工程にて沈殿した活性物質8.96gを、53.76gの  $\gamma$ -シクロデキストリンおよび20.87gの浸透水と混合し、この混合物を4Lのポリアルバスケットに入れ、次にこれを6Lの沈殿オートクレーブに入れる。

20

【0101】

オートクレーブを閉じ、この系を超臨界CO<sub>2</sub>とともに、オートクレーブ内の静圧が300パール、温度が65 となるように加圧する。

16時間の分子拡散の後、オートクレーブを穏やかに降下させる。

【0102】

【表8】

粉末の種類	溶解度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
沈殿前の F12511	~ 10
超臨界 CO <sub>2</sub> にて沈殿させた F12511	8
分子拡散後の F12511/ $\gamma$ -シクロデキストリン化合物	292

30

【0103】

比較例8：攪拌分子拡散による製品L0081の  $\gamma$ -シクロデキストリン中への封入

4.0gの製品L0081、24.0gの  $\gamma$ -シクロデキストリン、および9.3gの水を混合した。

得られた混合物を、1リットルの攪拌オートクレーブの底に入れる。オートクレーブを密閉した後、超臨界状態のCO<sub>2</sub>とともに300パールまで加圧する。温度を、50 ± 10 に設定する。攪拌を始め(400rpm)、この圧力および温度を一晩維持する。一晩の後、加熱および攪拌を切り、オートクレーブを穏やかに減圧する。総ての粉末を回収し、溶解試験を行い、攪拌をせずに同じ条件下にて得られた粉末と比較する。

40

【0104】

【表 9】

粉末の種類	溶解度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
攪拌なしの分子拡散により得られた L0081/ $\gamma$ -シクロデキストリン化合物	124
攪拌を伴う分子拡散により得られた L0081/ $\gamma$ -シクロデキストリン	334

【0105】

10

## 結果のまとめ

下表は、用いた種々の方法および対応する溶解の結果をまとめたものであり、この表から、水性媒体において高い溶解度を持つ製品 F 1 2 5 1 1 の製造に最も適した方法を推定することができる。

【0106】

【表 10】

方法	比較例 1	比較例 2	比較例 3	実施例 4	実施例 4	比較例 5	比較例 5
RESS による沈殿*		X					
SAS/DMSO による沈殿*	X						
SAS/DMSO による共沈殿**			X	X	X		
SAS/EtOH による沈殿*						X	X
従来の結晶化							
攪拌分子拡散							
非攪拌・分子拡散				X	X		X
洗浄	X		X		X		
溶解度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	62	76	100	440	662	80	155

20

30

【0107】

【表 1 1】

Method	比較例 6	比較例 6	比較例 7	比較例 7	比較例 8	比較例 8
RESS による沈殿*			X	X		
SAS/DMSO による沈殿*	X	X				
SAS/DMSO による共沈殿**						
SAS/EtOH による沈殿*						
従来 of 結晶化					X	X
攪拌分子拡散						X
非攪拌・分子拡散		X		X	X	
洗浄	X					
溶解度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	57	165	8	292	124	334

\* 製品 F12511 単独の沈殿

\*\* 製品 F12511 および $\gamma$ -シクロデキストリンの溶液

## 【0108】

これらの結果からして、水性媒体中における製品 F 1 2 5 1 1 の最も高い溶解度が得られる方法は、超臨界流体を用いて、有利には製品 F 1 2 5 1 1 および  $\gamma$ -シクロデキストリンの共沈殿、静的モードでの分子拡散（有利には攪拌を伴う）、および洗浄により製品 F 1 2 5 1 1 を生成する工程を組み合わせた方法であることが明らかである。

## 【0109】

比較試験 9 :

実際に、中間的な工程ではなく、この全体としての方法により最終的な結果が得られたことを確認するため、発明者らは上記と同じ溶解試験を種々の混合物に対して行い、以下の結果が得られた。

## 【0110】

【表 1 2】

	拡散前	拡散後
F12511/ $\gamma$ -シクロデキストリンの粗粉末の物理的混合物	19 $\mu\text{g/mL}$	142 $\mu\text{g/mL}$
SAS により個別に結晶化させた F12511/ $\gamma$ -シクロデキストリン粉末の物理的混合物	69 $\mu\text{g/mL}$	150 $\mu\text{g/mL}$
同時に結晶化させた F12511/ $\gamma$ -シクロデキストリン粉末	100 $\mu\text{g/mL}$	671 $\mu\text{g/mL}$

## 【0111】

他の活性物質、他の支持体および他の溶媒での試験

F 1 2 5 1 1 で得られた結果を確認するため、異なる治療分類に属する種々の分子を試験した。

## 【0112】

【表 1 3】

活性成分	治療分類
ケトプロフェン	抗炎症性
オメプラゾール	抗潰瘍性
シンバスタチン	低コレステロール血性
テルフェナジン	抗ヒスタミン性

## 【0113】

## 試験粉末の製造条件

各試験粉末については、次のような方法を適用した。

活性物質およびシクロデキストリンを溶媒に溶かす。

試験する活性物質およびシクロデキストリンを、超臨界CO<sub>2</sub>の存在下、SASにより緊密混合する。

得られた粉末を乾燥させる。

サンプルを採取する（場合による）。

この粉末と浸透水とを混合した後、超臨界圧のCO<sub>2</sub>下にて封入する。

得られた粉末を乾燥させる。

サンプルを採取する。

## 【0114】

これら新規な分子について、種々の溶媒および種々のタイプの支持体にて試験を行った。行った種々の試験を下表にまとめる。

## 【0115】

## 【表 1 4】

活性成分	シクロデキストリン	溶媒	活性成分の濃度(g/L)
ケトプロフェン	$\beta$	DMSO	25
オメプラゾール	$\gamma$	DMSO	33
	$\gamma$	DMF	30
シンバスタチン	$\gamma$	DMSO	25
	$\gamma$	DMF	15
テルフェナジン	$\beta$	DMSO	16
	$\beta$	DMF	30
	メチル- $\beta$	エタノール	8

## 【0116】

実施例 10：ケトプロフェン / シクロデキストリン / DMSO

操作パラメーター：

10

20

30

【表 15】

混合	
時間 (h)	2
圧力 (MPa)	15
温度 (K)	313
CO <sub>2</sub> /溶媒のモル比	400
溶液の流速 (mL/分)	1
乾燥	
時間 (h)	1
圧力 (Mpa)	15
温度 (K)	313
CO <sub>2</sub> の流速 (kg/h)	15
封入	
水の添加 (全重量%)	25
時間 (h)	16
圧力 (MPa)	15
温度 (K)	333

10

20

## 【0117】

粉末分析プロトコール：溶解試験

操作条件：

260nmの波長におけるUV分析

## 【0118】

対照溶液：

H<sub>2</sub>Oにて標準液を調製する。吸光度<2が維持されていることを確認する。

## 【0119】

分析の実施：

活性成分50mg当量の粉末量を加えることにより、50mLのケトプロフェン水溶液を調製する。

## 【0120】

この粉末を、 $3.7 \pm 0.5$  のウォーターバス中スターラーを用いて磁気攪拌して溶かす。

## 【0121】

攪拌2時間後にこの懸濁液2mLを採取し、0.45μm Gelman GHPフィルターにて濾過する。

## 【0122】

UV分析を行い、吸光度が2未満であることを確認する。そうでなければ、希釈を行う

30

40

## 【0123】

得られた結果：

溶解2時間後、測定された濃度(μg/mL)は以下の通りである。

## 【0124】

【表 16】

活性成分単独	全方法後の粉末
333	923

## 【0125】

実施例 11 : オメブラゾール / - シクロデキストリン / DMSO :

操作パラメーター :

【表 17】

混合	
時間 (h)	2
圧力 (MPa)	15
温度 (K)	313
CO <sub>2</sub> /溶媒のモル比	400
溶液の流速 (mL/分)	1
乾燥	
時間 (h)	1
圧力 (Mpa)	15
温度 (K)	313
CO <sub>2</sub> の流速 (kg/h)	15
封入	
水の添加 (全重量%)	25
時間 (h)	16
圧力 (MPa)	15
温度 (K)	333

## 【0126】

粉末分析プロトコール : 溶解試験

操作条件 :

296nmの波長におけるUV分析

## 【0127】

対照溶液 :

H<sub>2</sub>O中、1% (m/V) ラウリル硫酸ナトリウムの標準液を調製する。吸光度 < 2 が維持されていることを確認する。

## 【0128】

分析の実施 :

活性成分 50mg 当量の粉末量を加えることで、50mL のオメブラゾール水溶液を調製する。

この粉末を、 $37 \pm 0.5$  のウォーターバス中でスターラーを用いて磁気攪拌して溶かす。

攪拌 2 時間後にこの懸濁液 2 mL を採取し、 $0.45 \mu\text{m}$  Gelman GHP フィルターにて濾過する。

UV 分析を行い、吸光度が 2 未満であることを確認する。そうでなければ、希釈を行う。

## 【0129】

得られた結果 :

溶解 2 時間後、測定された濃度 (  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ) は以下の通りである。

【 0 1 3 0 】

【表 1 8】

活性成分単独	全方法後の粉末
91	129

【 0 1 3 1 】

10

実施例 1 2 : オメプラゾール /  $\beta$ -シクロデキストリン / DMF :

操作パラメーター

【表 1 9】

<u>混合</u>		
時間 (h)		2
圧力 (MPa)		15
温度 (K)		313
CO <sub>2</sub> /溶媒のモル比		400
溶液の流速 (mL/分)		1
<u>乾燥</u>		
時間 (h)		1
圧力 (Mpa)		15
温度 (K)		313
CO <sub>2</sub> の流速 (kg/h)		15
<u>封入</u>		
水の添加 (全重量%)		25
時間 (h)		16
圧力 (MPa)		15
温度 (K)		333

20

30

【 0 1 3 2 】

粉末分析プロトコール : 溶解試験

操作条件 :

296nmの波長におけるUV分析

【 0 1 3 3 】

対照溶液 :

H<sub>2</sub>O中、1% (m/V) ラウリル硫酸ナトリウムの標準液を調製する。吸光度 < 2 が維持されていることを確認する。

40

【 0 1 3 4 】

分析の実施 :

有効成分 50mg 当量の粉末量を加えることで、50mL のオメプラゾール水溶液を調製する。

この粉末を、 $37 \pm 0.5$  のウォーターバス中、スターラーを用いて磁気攪拌して溶かす。

攪拌 2 時間後にこの懸濁液 2 mL を採取し、 $0.45 \mu\text{m}$  Gelman GHP フィルターにて濾過する。

UV 分析を行い、吸光度が 2 未満であることを確認する。そうでなければ、希釈を行う

50

。

【 0 1 3 5 】

得られた結果：溶解 2 時間後、測定された濃度 (  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ) は以下の通りである。

【 0 1 3 6 】

【表 2 0】

活性成分単独	全方法後の粉末
91	216

10

【 0 1 3 7 】

実施例 1 3 : シンバスタチン / - シクロデキストリン / DMSO :操作パラメーター

【表 2 1】

混合	
時間 (h)	2
圧力 (MPa)	15
温度 (K)	313
CO <sub>2</sub> /溶媒のモル比	400
溶液の流速 (mL/分)	1
乾燥	
時間 (h)	1
圧力 (Mpa)	15
温度 (K)	313
CO <sub>2</sub> の流速 (kg/h)	15
封入	
水の添加 (全重量%)	25
時間 (h)	16
圧力 (MPa)	15
温度 (K)	333

20

30

【 0 1 3 8 】

粉末分析プロトコール：溶解試験操作条件：

2 4 8 n m の波長での U V 分析

40

【 0 1 3 9 】

対照溶液：H<sub>2</sub>O 中、1 % ( m / V ) ラウリル硫酸ナトリウムの標準液を調製する。吸光度 < 2 が維持されていることを確認する。

【 0 1 4 0 】

分析の実施：

活性成分 5 0 m g 当量の粉末量を加えることにより、5 0 m L のシンバスタチン水溶液を調製する。

この粉末を、 $37 \pm 0.5$  のウォーターバス中でスターラーを用いて磁気攪拌して溶かす。

50

攪拌2時間後にこの懸濁液2 mLを採取し、0.45 μm Gelman GHPフィルターにて濾過する。

UV分析を行い、吸光度が2未満であることを確認する。そうでなければ、希釈を行う。

【0141】

得られた結果：

溶解2時間後、測定された濃度(μg/mL)は以下の通りである。

【0142】

【表22】

活性成分単独	混合後の粉末	全方法後の粉末
< 1	23	300

10

【0143】

実施例14：シンバスタチン / - シクロデキストリン / DMF：

操作パラメーター：

【表23】

<u>混合</u>	
時間 (h)	2
圧力 (MPa)	15
温度 (K)	313
CO <sub>2</sub> /溶媒のモル比	400
溶液の流速 (mL/分)	1
<u>乾燥</u>	
時間 (h)	1
圧力 (Mpa)	15
温度 (K)	313
CO <sub>2</sub> の流速 (kg/h)	15
<u>封入</u>	
水の添加 (全重量%)	25
時間 (h)	16
圧力 (MPa)	15
温度 (K)	333

20

30

【0144】

粉末分析プロトコール：溶解試験

操作条件：

248 nmの波長でのUV分析

【0145】

対照溶液：

H<sub>2</sub>O中、1% (m/V) ラウリル硫酸ナトリウムの標準液を調製する。吸光度<2が維持されていることを確認する。

【0146】

分析の実施：

40

50

活性成分 50 mg 当量の粉末量を加えることで、50 ml のシムバスタチン水溶液を調製する。

この粉末を、 $37 \pm 0.5$  のウォーターバス中でスターラーを用いて磁気攪拌して溶かす。

攪拌 2 時間後にこの懸濁液 2 mL を採取し、 $0.45 \mu\text{m}$  Gelman GHP フィルターにて濾過する。

UV 分析を行い、吸光度が 2 未満であることを確認する。そうでなければ、希釈を行う。

【0147】

得られた結果：

溶解 2 時間後、測定された濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) は以下の通りである。

【0148】

【表 24】

活性成分単独	混合後の粉末	全方法後の粉末
< 1	13	212

【0149】

実施例 15：テルフェナジン /  $\beta$ -シクロデキストリン / DMSO：

操作パラメーター：

【表 25】

混合	
時間 (h)	2
圧力 (MPa)	15
温度 (K)	313
CO <sub>2</sub> /溶媒のモル比	400
溶液の流速 (mL/分)	1 乃至 1.2
乾燥	
時間 (h)	1
圧力 (Mpa)	15
温度 (K)	313
CO <sub>2</sub> の流速 (kg/h)	15
封入	
水の添加 (全重量%)	25
時間 (h)	16
圧力 (MPa)	15
温度 (K)	333

【0150】

粉末分析プロトコール：溶解試験

操作条件：

259 nm の波長での UV 分析

【0151】

対照溶液：

H<sub>2</sub>O 中、1% (m/V) ラウリル硫酸ナトリウムの標準液を調製する。吸光度 < 2 が

10

20

30

40

50

維持されていることを確認する。

【0152】

分析の実施：

活性成分50mg当量の粉末量を加えることで、50mLのテルフェナジン水溶液を調製する。

この粉末を、 $37 \pm 0.5$  のウォーターバス中でスターラーを用いて磁気攪拌して溶かす。

攪拌2時間後にこの懸濁液2mLを採取し、 $0.45 \mu\text{m}$  Gelman GHPフィルターにて濾過する。

UV分析を行い、吸光度が2未満であることを確認する。そうでなければ、希釈を行う。

【0153】

得られた結果：

溶解2時間後、測定された濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) は以下の通りである。

【0154】

【表26】

活性成分単独	混合後の粉末	全方法後の粉末
< 1	290	990

20

【0155】

実施例16：テルフェナジン / シクロデキストリン / DMF：

操作パラメーター：

【表27】

<u>混合</u>	
時間 (h)	2
圧力 (MPa)	15
温度 (K)	313
CO <sub>2</sub> /溶媒のモル比	400
溶液の流速 (mL/分)	1乃至1.2
<u>乾燥</u>	
時間 (h)	1
圧力 (Mpa)	15
温度 (K)	313
CO <sub>2</sub> の流速 (kg/h)	15
<u>封入</u>	
水の添加 (全重量%)	25
時間 (h)	16
圧力 (MPa)	15
温度 (K)	333

30

40

【0156】

粉末分析プロトコール：溶解試験

操作条件：

259nmの波長でのUV分析

【0157】

50

対照溶液：

H<sub>2</sub>O中、1% (m/V) ラウリル硫酸ナトリウムの標準液を調製する。吸光度 < 2 が維持されていることを確認する。

【0158】

分析の実施：

活性成分 50 mg 当量の粉末量を加えることにより、50 mL のテルフェナジン水溶液を調製する。

この粉末を、 $37 \pm 0.5$  のウォーターバス中でスターラーを用いて磁気攪拌して溶かす。

攪拌 2 時間後にこの懸濁液 2 mL を採取し、 $0.45 \mu\text{m}$  Gelman GHP フィルターで濾過する。

UV 分析を行い、吸光度が 2 未満であることを確認する。そうでなければ、希釈を行う。

得られた結果：

溶解 2 時間後、測定された濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) は以下の通りである。

【0159】

【表 28】

活性成分単独	全方法後の粉末
< 1	323

20

【0160】

実施例 17：テルフェナジン / メチル - シクロデキストリン / エタノール：

操作パラメーター：

【表 29】

混合	
時間 (h)	2
圧力 (MPa)	15
温度 (K)	313
CO <sub>2</sub> /溶媒のモル比	400
溶液の流速 (mL/分)	1 乃至 1.2
乾燥	
時間 (h)	1
圧力 (Mpa)	15
温度 (K)	313
CO <sub>2</sub> の流速 (kg/h)	15
封入	
水の添加 (全重量%)	25
時間 (h)	16
圧力 (MPa)	15
温度 (K)	333

30

40

【0161】

粉末分析プロトコール：溶解試験

操作条件：

50

259 nmの波長でのUV分析

【0162】

対照溶液：

H<sub>2</sub>O中、1% (m/V) ラウリル硫酸ナトリウムの標準液を調製する。吸光度 < 2 が維持されていることを確認する。

【0163】

分析の実施：

活性成分 50 mg 当量の粉末量を加えることにより、50 mL のテルフェナジン水溶液を調製する。

この粉末を、 $37 \pm 0.5$  のウォーターバス中でスターラーを用いて磁気攪拌して溶かす。

攪拌 2 時間後にこの懸濁液 2 mL を採取し、 $0.45 \mu\text{m}$  Gelman GHP フィルターで濾過する。

UV 分析を行い、吸光度が 2 未満であることを確認する。そうでなければ、希釈を行う。

【0164】

得られた結果：

溶解 2 時間後、測定された濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) は以下の通りである。

【0165】

【表 30】

活性成分単独	混合後の粉末	全方法後の粉末
< 1	420	552

【0166】

下表は総ての試験分子について得られた種々の溶解結果 ( $\mu\text{g/mL}$ ) をまとめたものである。

【0167】

【表 31】

分子	溶媒	CYCLO	2 時間の溶解度		
			活性成分単独	同時結晶化後の粉末	全方法後の粉末
F12511	DMSO	$\beta$	12	100	662
ケトプロフェン	DMSO	$\beta$	333	X	923
オメプラゾール	DMSO	$\gamma$	91	X	129
	DMF	$\gamma$	91	X	216
シンバスタチン	DMSO	$\gamma$	< 1	23	300
	DMF	$\gamma$	< 1	13	212
テルフェナジン	DMSO	$\beta$	< 1	290	990
	DMF	$\beta$	< 1	X	323
	エタノール	メチル- $\beta$	< 1	420	552

NB: X と表されている場合はサンプル採取がなされなかったことを示す。

【0168】

これらの結果からして、水性媒体中で活性成分の最も高い溶解度を得られる方法は、活性成分および多孔質支持体 (有利にはシクロデキストリン) の混合、分子拡散、および乾燥の工程を組み合わせたものであることが明らかである。この特性は種々の活性成分、種

々のタイプのシクロデキストリン、および種々の溶媒について認められる。

【図面の簡単な説明】

【0169】

【図1】常法による結晶化および乾燥の後に得られた製品F12511の1000倍のSEM写真を示す。

【図2】常法による結晶化および乾燥の後に得られた製品F12511の2000倍のSEM写真を示す。

【図3】SAS法による共沈殿並びに、製品F12511および $\alpha$ -シクロデキストリンのDMSO溶液の超臨界CO<sub>2</sub>による洗浄の後に得られた複合体の1000倍のSEM写真を示す。

【図4】SAS法による共沈殿並びに、製品F12511および $\alpha$ -シクロデキストリンDMSOの溶液の超臨界CO<sub>2</sub>による洗浄の後に得られた複合体の2000倍のSEM写真を示す。

【図5】水の存在下、超臨界媒体中における16時間の分子拡散の後の、図3および4と同じ複合体の1000倍のSEM写真を示す。

【図6】水の存在下、超臨界媒体中における16時間の分子拡散の後の、図3および4と同じ複合体の2000倍のSEM写真を示す。

【図7】イヌにおける、使用製剤（本発明の方法による $\alpha$ -シクロデキストリンと相互作用させた化合物または結晶化させた製品F12511）による製品F12511のバイオアベラビリティのヒストグラムを示す。

10

20

【図1】

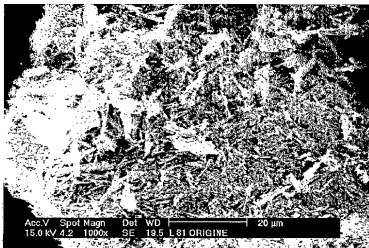


FIG.1

【図3】

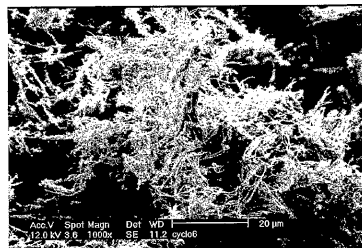


FIG.3

【図2】

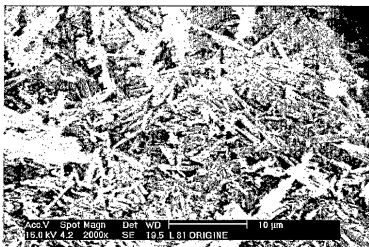


FIG.2

【図4】

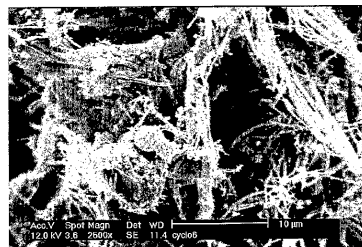


FIG.4

【 図 5 】

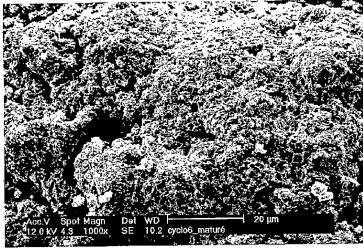


FIG.5

【 図 6 】

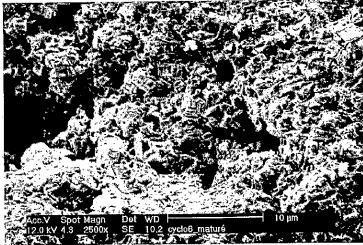
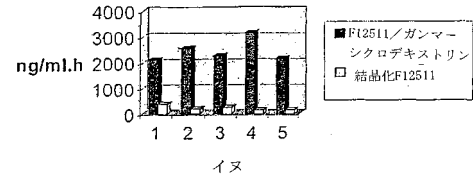


FIG.6

【 図 7 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/366 (2006.01)	A 6 1 K	31/366
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/445 (2006.01)	A 6 1 K	31/445
A 6 1 K	31/5415 (2006.01)	A 6 1 K	31/5415
A 6 1 K	31/7048 (2006.01)	A 6 1 K	31/7048
A 6 1 K	47/40 (2006.01)	A 6 1 K	47/40
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
B 0 1 J	3/00 (2006.01)	B 0 1 J	3/00 A
B 0 1 J	13/06 (2006.01)	B 0 1 J	13/02 E

- (72)発明者 フローレンス、マルシアク  
フランス国オルゴン、ロティスマン、クロ、サン、ベラン、18
- (72)発明者 ジャック、ファージュ  
フランス国アルピ、リュ、ド、ギラス、7
- (72)発明者 マルティアル、ソセオー  
フランス国アルピ、リュ、カタラス、7
- (72)発明者 ユベール、ロシャール  
フランス国アルピ、リュ、マルセル、パニョル、23
- (72)発明者 ジャン ジャック、ルトウルノー  
フランス国グラニャグ、ラ、バラドゥ、スレイア
- (72)発明者 クリストフ、ジュソーデュピアン  
フランス国ロツシュフォール、デュ、ギャール、シュマン、ド、ボケール

審査官 田中 玲子

- (56)参考文献 国際公開第02/032462(WO, A1)  
特開昭63-141559(JP, A)  
国際公開第89/09639(WO, A1)  
米国特許第6461642(US, B1)  
米国特許出願公開第2003/0007990(US, A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61J 3/02  
A61K 9/16  
A61K 31/167  
A61K 31/19  
A61K 31/192  
A61K 31/366  
A61K 31/4439  
A61K 31/445  
A61K 31/5415  
A61K 31/7048  
A61K 47/40

A61P 1/04  
A61P 3/06  
A61P 29/00  
A61P 35/00  
A61P 37/08  
B01J 3/00  
B01J 13/06