

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4714412号

(P4714412)

(45) 発行日 平成23年6月29日(2011.6.29)

(24) 登録日 平成23年4月1日(2011.4.1)

(51) Int.Cl.		F 1
A 6 1 K 31/277 (2006.01)		A 6 1 K 31/277
A 6 1 K 31/437 (2006.01)		A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/4422 (2006.01)		A 6 1 K 31/4422
A 6 1 K 9/10 (2006.01)		A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 47/10 (2006.01)		A 6 1 K 47/10

請求項の数 11 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-518482 (P2003-518482)	(73) 特許権者	391008951
(86) (22) 出願日	平成14年8月1日(2002.8.1)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(65) 公表番号	特表2005-500362 (P2005-500362A)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(43) 公表日	平成17年1月6日(2005.1.6)		LAG
(86) 国際出願番号	PCT/GB2002/003583		スウェーデン国エスエー-151 85セ
(87) 国際公開番号	W02003/013472		ーデルテイエ
(87) 国際公開日	平成15年2月20日(2003.2.20)	(74) 代理人	100062144
審査請求日	平成17年7月29日(2005.7.29)		弁理士 青山 稜
(31) 優先権主張番号	0119081.8	(74) 代理人	100101454
(32) 優先日	平成13年8月6日(2001.8.6)		弁理士 山田 卓二
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100106518
(31) 優先権主張番号	0212463.4		弁理士 松谷 道子
(32) 優先日	平成14年5月30日(2002.5.30)	(74) 代理人	100067035
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 岩崎 光隆
前置審査			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 水不溶性の活性でかつ賦形剤様の中鎖トリグリセリド (MCT) の安定なナノ粒子を含む水性分散液

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水性媒体中の固体粒子の医薬分散液の製造方法であって、以下：

(a) フェロジピン、ピカルタミド、ニフェジピンおよび 8 - [2 - エチル - 6 - メチルベンジル) アミノ] - 2 , 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミドから成る群から選択される水中で 25 で 0 . 5 m g / m l 未満の溶解度を有する薬理学的に活性な物質、水混和性の有機溶媒、および M i g l y o l 8 1 2 N またはトリラウリンから選択される 25 で 0 . 1 m g / l 未満の水溶解度を有するインヒビターを含む第一の溶液と、(b) 水を含む水相とを組合わせて、これによって、インヒビターおよび薬理学的に活性な物質を含む固体粒子を沈殿させる工程を包含する、方法。

【請求項 2】

該インヒビターが、1 - デカノールであるコインヒビター (co-inhibitor) をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

該水相が、ポリビニルピロリドンまたはポリビニルピロリドンとドデシル硫酸ナトリウムから選択される安定剤を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

該固体粒子の平均粒子サイズが、1 μ m 未満である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

10

20

該分散液から該固体粒子を単離する工程をさらに包含する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

水混和性の有機溶媒を除去する工程をさらに包含する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法によって得られる、M i g l y o l 8 1 2 Nまたはトリラウリンから選択される 25 で 0.1 mg / l 未満の水溶解度を有するインヒビターおよびフェロジピン、ピカルタミド、ニフェジピンおよび 8 - [2 - エチル - 6 - メチルベンジル) アミノ] - 2, 3 - ジメチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミドから成る群から選択される水中で 25 で 0.5 mg / ml 未満の溶解度を有する薬理的に活性な物質を含む固体粒子が分散している連続的な水相を含む水性医薬分散液。

10

【請求項 8】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法によって得られる、M i g l y o l 8 1 2 Nまたはトリラウリンから選択されるインヒビターおよびフェロジピン、ピカルタミド、ニフェジピンおよび 8 - [2 - エチル - 6 - メチルベンジル) アミノ] - 2, 3 - ジメチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミドから成る群から選択される水中で 25 で 0.5 mg / ml 未満の溶解度を有する薬理的に活性な物質を含む、固体粒子。

20

【請求項 9】

医薬としての使用のための請求項 8 に記載の固体粒子。

【請求項 10】

薬理的に受容可能なキャリア、または希釈剤とともに、請求項 8 に記載の固体粒子を含む、薬学的組成物。

【請求項 11】

水性媒体中に含まれる固体粒子のオストワルド熟成が阻害されており、そして該粒子がフェロジピン、ピカルタミド、ニフェジピンおよび 8 - [2 - エチル - 6 - メチルベンジル) アミノ] - 2, 3 - ジメチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミドから成る群から選択される水中で 25 で 0.5 mg / ml 未満の溶解度を有する薬理的に活性な物質の粒子であって、その粒子がさらに M i g l y o l 8 1 2 Nまたはトリラウリンから選択される 25 で 0.1 mg / l 未満の水溶解度を有するインヒビターを含む、請求項 7 に記載の水性医薬分散液。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、粒子の安定な分散液の製造のための方法、詳細には、水性媒体におけるサブミクロン (μm 未満) の粒子、および液体媒体における粒子の安定な分散液、より詳細には、水性媒体中に実質的に水不溶性の薬理的に活性な化合物を含む粒子 (この粒子は、この水性媒体中での保管の際、サイズの増大を実質的に示さない) の分散液の製造のための方法、詳細にはオストワルド熟成によって媒介される粒子成長を実質的に示さない粒子の水性分散、に関する。

40

【背景技術】

【0002】

液体媒体における固体物質の分散液は、塗料、インク、殺虫剤および他の農芸化合物の分散液、殺生物剤の分散液、ならびに薬理的に活性な化合物の分散液を含む、多数の異なる適用に必要である。薬学的分野において、多くの薬理的に活性な化合物が、極めて低い水溶性を有し、この結果、このような化合物が患者に投与される場合、低いバイオアベイラビリティを生じ得る。このような化合物のバイオアベイラビリティは、この化合物の粒子サイズを、詳細にはサブミクロンサイズまで、減少することによって改善され得る

50

。なぜなら、これによって、溶解速度が、従ってこの化合物の吸収が改善されるからである。

【 0 0 0 3 】

水性懸濁物、詳細には、サブミクロンの粒子サイズを有する懸濁物としての薬学的に活性な化合物の処方によって、この化合物は静脈内に投与されることが可能になり、これによって、経口投与に比べてバイオアベイラビリティを増大し得る、別の投与経路が得られる。

【 0 0 0 4 】

しかし、一般に、媒体中に、ある範囲の粒子サイズが分散している場合、この媒体におけるこの粒子の溶解には種々の速度が存在する。種々の溶解によって、より大きい粒子に比べて、熱力学的に不安定である、より小さい粒子が生じ、そしてより小さい粒子からより大きい粒子への物質のフラックスが生じる。この効果とは、小さい粒子ほど、この媒体において溶解するが、このとき、物質は、より大きい粒子へ沈着され、これによって粒子サイズの増大が得られるということである。粒子成長のためのこのような機構の1つは、オストワルド熟成として公知である(Ostwald, Z Phys. Chem. (34), 1990, 495-503)。

【 0 0 0 5 】

分散液における粒子の成長は、保管(この分散液からの粒子の堆積を生じる)の間、この分散液の不安定性を生じ得る。薬理的に活性な化合物の分散液において粒子サイズが、一定のままであることは特に重要である。なぜなら、粒子サイズの変化は、バイオアベイラビリティに対して、従って化合物の効力に対して影響する可能性が高いからである。さらに、分散液が静脈投与のために必要である場合、この分散液における粒子の成長によって、この分散液はこの目的に対して不適切になり得、有害かまたは危険な副作用をもたらす可能性がある。

【 0 0 0 6 】

理論的に、オストワルド熟成から生じる粒子成長は、この分散液における全ての粒子が同じサイズである場合、排除される。しかし、実際には、完全に均一な粒子サイズを達成することは不可能であり、そして粒子サイズのわずかな相違でさえ、粒子成長を生じ得る。

【 0 0 0 7 】

固体物質の水性懸濁物は、例えば、粉碎による、機械的断片化によって製造され得る。米国特許第5,145,648号は、水性媒体においてやや溶けにくい化合物の懸濁物の湿式粉碎を記載している。しかし、例えば、粉碎による、物質の機械的断片化は、一般に、粒子サイズの広範な分布を生じる。さらに、機械的断片化は、非結晶性の出発物質に適用した場合、粒子サイズ減少に関して有効性が低い。

【 0 0 0 8 】

米国特許第4,826,689号は、固体の均一なサイズの粒子の製造のための方法であって、温度および注入速度の制御された条件(これによって粒子サイズを制御する)の下での、有機液体中での固体の溶液への水性沈殿性液体の注入による、方法を記載している。米国特許第4,997,454号は、同様の方法であって、沈殿する液体が非水性である、方法を記載している。しかし、沈殿する媒体において、粒子が、小さいが、溶解度が有限である場合、粒子が沈殿した後に、粒子サイズ成長が、観察される。これらの方法を用いて特定の粒子サイズを維持するためには、粒子成長を最小限にするために、粒子が沈殿されたら、それらをできるだけ早く単離することが必要である。従って、これらの方法に従って製造された粒子は、分散液として液体媒体中に保存できない。さらに、いくつかの物質については、オストワルド熟成の速度は、懸濁物から小さい粒子(特にナノ粒子)を単離するのが現実的でないほど大きい。

【 0 0 0 9 】

W. J. Higuchi、およびJ. Misra(J. Pharm. Sci., 51 (1962) 459)は、疎水性化合物(例えば、ヘキサデカン)をエマルジョンの油相に添加することによって、水中油型エマルジョンにおける油滴の成長を阻害するための方法を記載している。米国

10

20

30

40

50

特許第 6, 074, 986 号 (WO 95/07614) は、オストワルド熟成を阻害するための水中油型エマルジョンの分散油相に対する、10,000 までの分子量を有するポリマー性物質の添加を記載している。Wellin-Bergerら (Int. Jour. of Pharmaceutics 200 (2000) pp 249-260) は、エマルジョンにおける油滴のオストワルド熟成を阻害するための水中油型エマルジョンの油相に対する疎水性物質の添加を記載している。これらの後者の 3 つの参考文献において、油相に添加された物質は、この油相中で溶解して、水性の連続媒体において分散した単一の油相を生じる。

【0010】

欧州特許第 589838 号は、水中油型エマルジョンを安定化するためのポリマー性安定剤の添加を記載している。ここでは、分散相は、疎水性溶媒に溶解した疎水性殺虫剤である。

10

【0011】

米国特許第 4, 348, 385 号は、オストワルド熟成を制御するためにイオン性分散剤が添加される、有機溶媒における固体殺虫剤の分散液を開示している。

【0012】

WO 99/04766 は、水中油型エマルジョンを形成することによる小胞性ナノカプセルを製造するための方法を記載している。ここでは、分散された油相は、ナノカプセルエンベロープを形成するように設計された物質、有機溶媒、および必要に応じて活性成分を含む。安定なエマルジョンの形成後、溶媒は抽出されて、ナノカプセルの分散液を残す。

20

【0013】

米国特許第 5, 100, 591 号は、水不溶性物質と、リン脂質との間の複合体を含む粒子が、水性媒体へのこの物質およびリン脂質の同時沈殿によって製造される方法を記載している。一般に、物質に対するリン脂質のモル比は、複合体が形成されることを保証するためには 1:1 である。

【0014】

米国特許第 4, 610, 868 号は、物質の粒子が脂質マトリックスにおいて分散されている、脂質マトリックスキャリアを記載している。脂質マトリックスキャリアの主な相は、リン脂質のような疎水性脂質物質を含む。

【発明の開示】

30

【0015】

本発明者らは、驚くべきことに、水性媒体における固体粒子の安定な分散液は、沈殿法を用いて、水不混和性溶媒も、エマルジョンの形成も必要なしに、製造可能であることを見出した。本発明に従って製造された分散液は、オストワルド熟成によって媒介される沈殿後、粒子の成長をほとんど、または全く示さない。

【0016】

本発明の第一の局面に従って、水性媒体における固体粒子の安定な分散液の製造方法が提供される。この方法は、以下：

(a) 実質的に水不溶性の物質、水混和性の有機溶媒、およびインヒビターを含む第一の溶液と、(b) 水、および必要に応じて安定剤を含む水相とを組合わせて、これによって、インヒビター、および実質的に水不溶性の物質を含む固体粒子を沈殿させる工程；ならびに必要に応じてこの水混和性有機溶媒を除去する工程；を包含し、ここで：

40

(i) このインヒビターは、水に実質的に不溶性である、非ポリマー性疎水性有機化合物であり；

(ii) このインヒビターは、この実質的に水不溶性の物質よりも水に対して溶解性が劣り；そして

(iii) このインヒビターは、リン脂質でない。

【0017】

本発明に従う方法によって、極めて小さい粒子、特にナノ粒子の安定な分散液を、液体

50

媒体（粒子成長を防止するようにそれらの粒子が沈殿させられた）からこの粒子を急速に単離する必要なしに、高濃度で製造することが可能になる。

【0018】

本発明による分散液は、安定であり、このことは、本発明者らによれば、この分散液における固体粒子が、オストワルド熟成によって媒介される、粒子成長の減少を示すか、または実質的に粒子成長がないことを示すという意味である。「粒子成長の減少」という用語は、オストワルド熟成によって媒介される粒子成長の速度が、インヒビターの使用なしに製造された粒子に比べて低下していることを意味する。「実質的に粒子成長がない」とは、水性媒体における粒子の平均粒子サイズが、本発明の方法における水相への沈殿後に、20 で1時間の間隔にわたって、10%を超えるまで（より好ましくは、5%まで）増大しないことを意味する。好ましくは、この粒子は、実質的に粒子成長を示さない。

10

【0019】

固体粒子が、アモルファス型で沈殿する場合、得られる粒子は一般に、水性分散液としての貯蔵の際に、熱力学的に、より安定な結晶に最終的に復帰するということが理解されるべきである。このような分散液が、再結晶化するのに要する時間は、その物質に依存し、そして数時間から何日にもわたって変化し得る。概して、このような再結晶化は、粒子成長、および大型の結晶粒子の形成を生じ、これが分散液から堆積する傾向がある。本発明は、この懸濁物におけるアモルファス粒子の結晶状態への転化を妨げないことが理解されるべきである。本発明による粒子中のインヒビターの存在は、本明細書において前に記載したように、オストワルド熟成によって媒介される粒子成長を、有意に減少、または排除する。従って、この粒子は、オストワルド熟成に対して安定である、本明細書において用いられる「安定」という用語は、適宜解釈されるべきである。

20

【0020】

分散液における固体粒子は好ましくは、10 μm 未満、より好ましくは5 μm 未満、なおさらに好ましくは、1 μm 未満、そして特に500 nm未満の平均粒子サイズを有する。この分散液における粒子は10 ~ 500 nm、より詳細には50 ~ 300 nm、そしてなおさらに詳細には、100 ~ 200 nmの平均粒子サイズを有することが特に好ましい。この分散液における粒子の平均サイズは、従来技術を用いて、例えば、動的光散乱によって、測定して、強度平均粒子サイズを測定することができる。

【0021】

一般に、本発明によって製造された分散における固体粒子は、狭い単峰形の粒子サイズ分布を示す。

30

【0022】

固体粒子は、結晶であっても、半結晶であっても、アモルファスであってもよい。ある実施形態では、固体粒子は、実質的にアモルファス型で薬理的に活性な物質を含む。これは有利であり得る。なぜなら、多くの薬理的な化合物が、結晶型また半結晶型に比べて、アモルファス型においてバイオアベイラビリティの増大を示すからである。得られた粒子の正確な型は、この方法の沈殿工程の間に用いられる条件に基づく。一般に、本発明の方法によって、この物質の迅速な沈殿、および実質的にアモルファスの粒子の形成が生じる。

40

【0023】

第一の溶液中で実質的に水不溶性の物質は、好ましくは、実質的に水不溶性の有機物質である。実質的に不溶性であるとは、水中で25 で、0.5 mg/ml未満、好ましくは、0.1 mg/ml未満、そして詳細には0.05 mg/ml未満の溶解度を有する物質を意味する。

【0024】

粒子成長阻害に対する最大の効果は、この物質が、水中で25 で、0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超える溶解度を有する場合に観察される。好ましい実施形態においては、この物質は、0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~ 0.5 mg/ml、例えば、0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~ 0.05 mg/mlの範囲の溶解度を有する。

50

【0025】

この物質の水に対する溶解度は、従来の技術を用いて測定できる。例えば、この物質の飽和溶液は、25において水に過剰な量のこの物質を添加すること、およびこの溶液を48時間で平衡化させることによって製造される。過剰な固体は、遠心分離、または濾過によって除去され、そしてこの物質の水中の濃度は、HPLCのような適切な分析技術によって決定される。

【0026】

本発明による方法は、広範な範囲の実質的に水不溶性の物質の安定な水性分散を製造するために用いることができる。適切な物質としては、ピグメント、殺虫剤、除草剤、殺菌剤、工業用殺生剤、化粧品、薬理的に活性な化合物、および薬理的に不活性な物質（例えば、薬学的に許容されるキャリア、および希釈剤）が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0027】

好ましい実施形態において、実質的に水不溶性の物質は、実質的に水不溶性の薬理的に活性な物質である。多くのクラスの薬理的に活性な化合物が、本発明における使用に適切である。この化合物としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：実質的に水不溶性の抗癌剤（例えば、ピカルタミド）、ステロイド、好ましくは、副腎皮質ステロイド（特に、抗炎症性副腎皮質ステロイド、例えば、ブデソニド）抗圧薬（例えば、フェロジピン、またはプラゾシン）、遮断薬（例えば、ピンドロール、またはプロプラノロール）、抗高脂血症薬、抗凝血薬、抗血栓剤、抗真菌剤（例えば、グリセオフルビン）、抗ウイルス剤、抗生物質、抗菌剤（例えば、シプロフロキサシン）、抗精神病薬、抗うつ薬、鎮静剤、麻酔薬、抗炎症薬（胃腸の炎症性疾患の処置のための化合物、例えば、WO 99/55706に記載の化合物、および他の抗炎症化合物、例えば、ケトプロフェンを含む）、抗ヒスタミン剤、ホルモン（例えば、テストステロン）、免疫調節剤、または避妊薬。この物質は、単一の実質的に水不溶性の物質、または2つ以上のこのような物質の組み合わせを含み得る。

20

【0028】

インヒビター

インヒビターは、第一の溶液に存在する実質的に水不溶性の物質よりも水に対する溶解性が劣る、非ポリマー性の疎水性有機化合物であり、ここでこのインヒビターは、リン脂質ではない。適切なインヒビターは、25で、0.1mg/l未満、より好ましくは、0.01mg/l未満の水溶解度を有する。本発明の実施形態において、インヒビターは、水中で25で、0.05μg/ml未満、例えば、0.1ng/ml~0.05μg/mlの溶解度を有する。

30

【0029】

本発明の実施形態において、このインヒビターは、2,000未満であって、500未満など、例えば、400未満の分子量を有する。本発明の別の実施形態において、インヒビターは、1,000未満、例えば、600未満の分子量を有する。例えば、インヒビターは、200~2,000の範囲の分子量、好ましくは、400~1,000の範囲の分子量、より好ましくは400~600の範囲の分子量を有してもよい。

40

【0030】

適切なインヒビターとしては、以下の(i)~(vi)のクラスから選択されるインヒビター、またはこのようなインヒビターの2つ以上の組み合わせが挙げられる：

(i) 脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリド、または（より好ましくは）トリグリセリド。適切な脂肪酸としては、8~12個の炭素原子、より好ましくは8~10個の炭素原子を含む中鎖脂肪酸、または12個より多い炭素原子、例えば、14~20個の炭素原子、より好ましくは14~18個の炭素原子を含む長鎖脂肪酸が挙げられる。脂肪酸は、飽和されていても、不飽和でも、または飽和された酸および不飽和の酸の混合物でもよい。脂肪酸は、必要に応じて、1つ以上のヒドロキシル基、例えば、リシノール酸を含んでもよい。グリセリドは、周知の技術、例えば、グリセロールと1つ以上の長鎖または中鎖脂

50

脂肪酸とのエステル結合によって、製造されてもよい。好ましい実施形態において、インヒビターは、グリセロールと長鎖脂肪酸、または好ましくは中鎖脂肪酸の混合物とのエステル結合によって得られるトリグリセリドの混合物である。脂肪酸の混合物は、天然の産物から、例えば、パーム油のような天然のオイルからの抽出によって得られる。パーム油から抽出された脂肪酸は、約50～80重量%のデカン酸、および20～50重量%のオクタ酸を含む。グリセロールをエステル化するための脂肪酸の混合物の使用によって、異なるアシル鎖長の混合物を含むグリセリドの混合物が得られる。長鎖および中鎖トリグリセリドは、商業的に入手可能である。例えば、好ましい中鎖トリグリセリド(MCT)であって、8～12個、より好ましくは8～10個の炭素原子を有するアシル基を含む、トリグリセリドを、グリセロールと、脂肪酸(パーム油から抽出された)とのエステル結合によって製造し、これによって8～12個、より好ましくは8～10個の炭素原子を有するアシル基を含むトリグリセリドの混合物を得る。このMCTは、Miglyol 812 N (Huls, Germany)として市販されている。他の市販されているMCTとしては、Miglyol 810、およびMiglyol 818 (Huls, Germany)が挙げられる。さらに適切な中鎖トリグリセリドは、トリラウリン(トリラウリン酸グリセロール)である。市販の長鎖トリグリセリドとしては、大豆油、ゴマ油、ヒマワリ油、ヒマシ油、または菜種油が挙げられる。

【0031】

モノグリセリド、およびジグリセリドは、グリセロールと、適切な脂肪酸、または脂肪酸の混合物との部分的なエステル結合によって入手できる。必要であれば、モノグリセリド、およびジグリセリドは、従来の技術を用いて、例えば、エステル化後の反応混合物からの抽出によって、分離および精製できる。モノグリセリドが用いられる場合、これは、好ましくは長鎖モノグリセリド、例えば、グリセロールと、18個の炭素原子を含有する脂肪酸とのエステル結合によって形成されるモノグリセリドである；

(ii) C_{2-10} ジオールの脂肪酸モノエステル、または(好ましくは)ジエステル。好ましくはジオールは、脂肪族ジオール(これは飽和されていても、不飽和でもよい)、例えば、 C_{2-10} アルカンジオール(直鎖でも、分枝した鎖のジオールであってもよい)であってもよい。より好ましくは、ジオールは、 C_{2-6} アルカンジオール(直鎖でも分枝鎖でもよい)、例えば、エチレングリコール、またはプロピレングリコールであってもよい。適切な脂肪酸としては、グリセリドに関して上記された中鎖脂肪酸および長鎖脂肪酸が挙げられる。好ましいエステルは、プロピレングリコールと、8～10個の炭素原子を含む1つ以上の脂肪酸とのジエステル、例えば、Miglyol 840 (Huls, Germany)である；

(iii) アルカノール、またはシクロアルカノールの脂肪酸エステル。適切なアルカノールとしては、 C_{1-10} -アルカノール、より好ましくは、 C_{2-6} -アルカノール(直鎖でも分枝鎖でもよい)例えば、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*sec*-ブタノール、または*tert*-ブタノールが挙げられる。適切なシクロアルカノールとしては、 C_{3-6} シクロアルカノール、例えばシクロヘキサノールが挙げられる。適切な脂肪酸としては、グリセリドに関して上記された中鎖および長鎖の脂肪酸が挙げられる。好ましいエステルは、 C_{2-6} アルカノールと、8～10個の炭素原子、またはより好ましくは12～29個の炭素原子を含む1つ以上の脂肪酸(この脂肪酸は、飽和であっても不飽和であってもよい)とのエステルである。適切なエステルとしては、例えば、ミスチリン酸イソプロピル、またはオレイン酸エチルが挙げられる。

(iv) ワックス。適切なワックスとしては、長鎖脂肪酸と、少なくとも12個の炭素原子を含むアルコールとのエステルが挙げられる。このアルコールは、脂肪族アルコール、芳香族アルコール、脂肪族基および芳香族基を含有するアルコール、またはこのようなアルコールの2つ以上の混合物であってもよい。アルコールが、脂肪族アルコールである場合、それは飽和であっても不飽和であってもよい。脂肪族アルコールは、直鎖でも、分枝鎖でも、環状でもよい。適切な脂肪族アルコールとしては、12個より多くの炭素原子、好ましくは14個より多くの炭素原子、特に18個より多くの炭素原子、例えば、12～

10

20

30

40

50

40個、より好ましくは14～36個、そして特に18～34個の炭素原子を含むアルコールが挙げられる。適切な長鎖脂肪酸としては、グリセリドに関して上記される脂肪酸、好ましくは、14個より多くの炭素原子、特に18個より多くの炭素原子、例えば、14～40個、より好ましくは14～36個、そして特に18～34個の炭素原子を含む脂肪酸が挙げられる。このワックスは、天然のワックス、例えば、蜜蝋、植物材料由来のワックス、または脂肪酸および長鎖アルコールのエステル化によって製造された合成ワックスであってもよい。他の適切なワックスとしては、パラフィンワックスのような石油ワックスが挙げられる；

(v) 長鎖脂肪族アルコール。適切なアルコールとしては、6個以上の炭素原子、より好ましくは8個以上の炭素原子、12個以上などの炭素原子、例えば、12～30個、例えば、14～20個の炭素原子を有するアルコールが挙げられる。特に好ましいのは、長鎖脂肪族アルコールが、6～20個、より好ましくは6～14個の炭素原子、例えば、8～12個の炭素原子を有することである。アルコールは、直鎖であっても、分枝鎖であっても、飽和であっても不飽和であってもよい。適切な長鎖アルコールの例としては、1-ヘキサノール、1-デカノール、1-ヘキサデカノール、1-オクタデカノール、または1-ヘプタデカノール(より好ましくは、1-デカノール)が挙げられる；または(vi) 硬化植物油。例えば、硬化ヒマシ油。

【0032】

本発明の1つの実施形態において、インヒビターは、中鎖トリグリセリド、および長鎖脂肪族アルコールであって、6～12個、好ましくは10～12個の炭素原子を含むものから選択される。好ましい中鎖トリグリセリドおよび長鎖脂肪族アルコールは、上記のとおりである。好ましい実施形態において、インヒビターは、8～12個の炭素原子を有するアシル基を含む、中鎖トリグリセリド、またはこのようなトリグリセリドの混合物(好ましくはMiglyol 812N)、および10～14個の炭素原子を含む脂肪族アルコール(好ましくは1-デカノール)、またはそれらの混合物(例えば、Miglyol 812N、および1-デカノールを含む混合物)から選択される。

【0033】

適切には、インヒビターは、分散液が製造される温度で液体である。好ましくは、インヒビターは、環境温度(25)で液体である。

【0034】

実質的に水不溶性の物質が薬理的に活性な化合物である場合、インヒビターは、好ましくは薬学的に不活性の物質である。

【0035】

インヒビターは、懸濁物中の粒子のオストワルド熟成を防ぐのに十分な量で粒子として存在する。好ましくは、インヒビターは、本発明の方法において形成された固体粒子におけるマイナー成分であって、インヒビターおよび実質的に水不溶性の物質を含む。従って、好ましくは、インヒビターは、分散液における粒子のオストワルド熟成を防止するのにちょうど十分な量で存在し、これによって粒子に存在するインヒビターの量は最小化される。

【0036】

本発明の実施形態において、インヒビターおよび実質的に水不溶性の物質の総重量に対するインヒビターの重量分率(すなわち、インヒビターの重量/(インヒビターの重量+実質的に水不溶性の物質の重量))は、0.01～0.99、好ましくは、0.01～0.5、特に0.05～0.3、そしてより詳細には、0.06～0.25である。好ましい実施形態において、インヒビターおよび実質的に水不溶性の物質の総重量に対するインヒビターの重量分率は、0.5未満、より好ましくは、0.3以下、例えば、0.05～0.3、0.06～0.25など、例えば、約0.2である。これは、実質的に水不溶性の物質が、薬理的に活性な物質である場合に、特に好ましい。なぜなら、高レベルのインヒビター(例えば、0.5を超える重量分率)は、インピボで投与された場合、望ましくない副作用を生じ得、そして/または薬理的に活性な物質の溶解速度/バイオアベイ

10

20

30

40

50

ラビリティに影響し得るからである。

【0037】

さらに、一般に、インヒビターおよび実質的に水不溶性の物質に対するインヒビターの重量比が低いこと（すなわち、0.5未満）が、オストワルド熟成による粒子成長を防止するのに十分であり、従って小さい（好ましくは1 μ m未満、より好ましくは500nm未満）の安定な粒子を製造することを可能にするということを本発明者らは見出した。詳細には、実質的に水不溶性の物質が薬理的に活性な物質（例えば、静脈投与に用いられる）である場合、小さく、かつ一定の粒子サイズがしばしば所望される。

【0038】

本発明による方法によって製造される分散液の1つの適用は、薬理的に活性な化合物の毒性学の研究である。本発明の方法に従って製造された分散液は、詳細には、この物質の粒子サイズが0.5 μ m未満である場合、代替的方法を用いて製造された分散液に比べて、改善されたバイオアベイラビリティを示し得る。この適用においては、インヒビターの存在に関連する毒性に対するあらゆる影響を最小にするように、活性な化合物に対してインヒビターの量を最小にすることが有利である。

【0039】

実質的に水不溶性の物質が、インヒビターにおいて、かなりの溶解度を有する場合、実質的に水不溶性の物質に対するインヒビターの重量比は、実質的に水不溶性の物質の量、インヒビターにおける実質的に水不溶性の物質の飽和した溶液を形成するために必要な量を超えることを保証するように選択されなければならない。これによって、実質的に水不溶性の物質の固体粒子が、この分散液中で形成されることが保障される。この方法が、インヒビターにおいて実質的に水不溶性の物質の溶液を含む液滴、または固体物質および液体インヒビターの大きい領域を含む二相の系の形成を生じないことを保証するためには、分散液が製造される温度（例えば、環境温度）で、インヒビターが液体である場合、このことは重要である。

【0040】

理論によって束縛されることを望まないが、本発明者らは、粒子中の物質とインヒビターとの間に相分離が存在する系は、固体粒子が実質的に単相系を形成する系よりもオストワルド熟成し易い傾向であると考えている。従って、好ましい実施形態において、インヒビターは、実質的に水不溶性の物質において十分に混和性であって、この物質およびインヒビターの実質的に単相の混合物を含む分散液において固体粒子を形成する。本発明によって形成された粒子の組成物は、従来の技術、例えば、インヒビターにおける実質的に水不溶性の物質の（熱力学的な）溶解度の解析、慣用的な示差走査熱量測定法（DSC）技術（これによって固体粒子における相分離を検出する）を用いて得られる融解エントロピーおよび融点を用いて解析できる。さらに、核磁気共鳴（NMR）を用いるナノ懸濁物の研究（例えば、粒子におけるいずれかの成分のラインの広域化）を、この粒子における相分離を検出するために用いることができる。

【0041】

一般に、インヒビターは、この物質と十分な混和性を有して実質的に単一な相粒子を形成しなければならない。このことは、このインヒビターが、固体粒子において分子的に分散されるか、またはこの固体粒子を通じて分散されたインヒビターの小さいドメインに存在することを意味する。多くの物質について、物質/インヒビターの混合物が、非合理的な混合物であって、このことは2つの成分のこの混合物が、非ゼロエンタルピー変化を伴うことを意味すると考えられる。

【0042】

固体粒子における物質/インヒビターの混和性の指標は、物質インヒビター混合物についての相互作用パラメーターによって提供される。パラメーターは、周知のプラグ-ウィリアムスの理論、フローリー-ハギンズの理論、または正則溶液理論に由来し得る（例えば、Joensson, B.Lindman, K.Holmberg, B.Kronberg, "Surfactants and Polymers in Solution", John Wiley & Sons, 1998 および Neau et al., Pharmaceutical Research

10

20

30

40

50

h, 14, 601, 1997 を参照のこと)。理想的な混合物において、 χ は、0 であり、そしてブラッグ - ウィリアムスの理論によれば、2 つの成分の混合物は、 $\chi < 2$ という条件では相分離しない。本発明者らは、本発明によって製造される多くの粒子において、この物質およびインヒビターが、理想的な混合物ではなく、従って χ 値がゼロでないと考えている。

【0043】

本発明者らは、驚くべきことに、 χ が < 2.5 である場合、本発明に従って製造された固体粒子は、オストワルド熟成をほとんど、または全く示さないことを見出した。これらのシステム（ここで $\chi > 2.5$ である）は、相分離しやすいと考えられ、そしてオストワルド熟成に対して安定性が劣る。適切には、物質 - インヒビターの混合物の χ 値は、2 以下、例えば、0 ~ 2、好ましくは、0.1 ~ 2、例えば、0.2 ~ 1.8 である。

10

【0044】

多くの低分子の有機物質 ($M_w < 1,000$) が、結晶型で利用可能であるか、または従来の技術を用いて（例えば、適切な溶媒系からの再結晶化によって）結晶型で製造可能である。このような場合、この物質およびインヒビターの混合物の χ パラメーターは、以下の式 I から容易に決定される：

【数 1】

$$\chi = \frac{-\Delta S_m \cdot \ln [T_m / T] / R - \ln x_1^s}{(1 - x_1^s)^2} \quad \text{式 I}$$

ここで：

20

S_m は、結晶の実質的に水不溶性の物質の融解のエントロピー（DSC 測定のような従来の技術を用いて測定された）である；

T_m は、結晶の実質的に水不溶性の物質の融点（K）（DSC 測定のような従来の技術を用いて測定された）である；

T は、分散液の温度（K）である；

R は、気体定数である；そして

x_1^s は、インヒビターにおける結晶の実質的に水不溶性の物質のモル比溶解度（例えば、本明細書において上記されたような溶解度決定のための従来の技術を用いて測定された）である。上記の式において、 T_m および S_m は、この物質の結晶型の融点をいう。この物質が異なる多形体の形態で存在し得る場合、 T_m および S_m は、分散液の温度で最も安定な物質の多形型について決定される。理解されるとおり、 S_m 、および x_1^s の測定は、本発明による分散液の形成の前に、結晶の実質的に水不溶性の物質に対して実施され、これによって、この実質的に水不溶性の物質についての好ましいインヒビターを、バルクの結晶性物質での簡易な測定を実施することによって選択することが可能になる。

30

【0045】

インヒビターにおける結晶の実質的に水不溶性の物質のモル分率溶解度 (x_1^s) は、インヒビターにおけるこの物質の飽和溶液に存在する、インヒビター 1 モルあたりのこの物質の単なるモル数である。理解されるとおり、上記の式は、物質およびインヒビターの 2 つの成分の系について導かれる。インヒビターが、2 つ以上の化合物を含む系の場合（例えば、Miglyol 812N のようなトリグリセリドの混合物を含む中鎖トリグリセリドの場合、またはインヒビターの混合物が用いられる場合）、インヒビターの混合物の「見かけのモル濃度 (apparent molarity)」に関して、 x_1^s を計算すれば十分である。このような混合物のみかけのモル濃度は、n 個のインヒビター成分の混合物について、以下であるとして算出される：

40

【数 2】

$$\text{みかけのモル濃度} = \frac{1 \text{ L のインヒビター混合物の質量}}{[(a * M_w a) + (b * M_w b) + \dots + (n * M_w n)]}$$

ここで：a, b, . . . n は、インヒビター混合物における各々の成分の重量分率である（例えば、成分 a については、これは、成分 a / 100 の % (w/w) である）；そして

50

$M_w a \cdots M_w n$ は、この混合物における各々の成分 a, \dots, n のモル重量である。

次いで、 x^s_1 は、以下として算出される：

【数 3】

$$x^s_1 = \frac{\text{インヒビター混合物における結晶物質のモル溶解度(mol/l)}}{\text{インヒビター混合物のみかけのモル濃度(mol/l)}}$$

【0046】

インヒビターが、分散液が製造される温度で固体である場合、モル比溶解度 x^s_1 は、インヒビターの融点を超える一連の温度でモル分率溶解度を測定すること、および所望の温度に溶解度を外挿することによって見積もることができる。しかし、本明細書において前に記載したとおり、このインヒビターは、分散液が製造される温度で液体であることが好ましい。このことは、他のものの中でもとりわけ、液体インヒビターの使用によって、 x^s_1 の値を直接測定することが可能になるので、有利である。

10

【0047】

特定の場合、実質的に水不溶性の物質を結晶型で得ることは、特に、しばしばアモルファスである大型の有機分子の場合には、不可能であるかもしれない。このような場合には、好ましいインヒビターは、実質的に水不溶性の物質と十分に混和性であって、必要な物質：インヒビターの比で混合された場合に、実質的に単相の混合物を形成するインヒビターである。実質的に水不溶性の物質におけるインヒビターの混和性は、慣用的な実験を用いて決定できる。例えば、この物質およびインヒビターは、適切な有機溶媒中に溶解され、続いてこの物質およびインヒビターの混合物を残して溶媒の除去をされてもよい。次いで、得られた混合物は、この混合物が単相系であるか否かを決定するために、DSC 特徴づけのような慣用的な技術を用いて特徴付けられてもよい。この経験による方法によって、特定の物質についての好ましいインヒビターが、選択されることが可能になり、そして本発明によって製造された分散液における実質的に単相の固体粒子が提供される。

20

【0048】

本発明のさらなる実施形態において、この物質およびインヒビターの混和性は、本発明の方法における第一の溶液に対する適切なコインヒビター (co-inhibitor) の添加によって増大され得る。コインヒビターの存在は、この物質およびインヒビター混合物の混和性を増大し、これによって、 γ 値を低下させ、さらにオストワルド熟成を軽減または防止する。適切なコインヒビターとしては、本明細書において前記されたようなインヒビター、好ましくは、本明細書において前記された (i) ~ (vi) のクラスから選択されたインヒビターが挙げられる。好ましい実施形態において、インヒビターが、8 ~ 12 個の炭素原子を有するアシル基を含む中鎖トリグリセリド (または Miglyol 812 N のようなトリグリセリドなどの混合物) である場合、好ましいコインヒビターは、6 個以上の炭素原子 (好ましくは、6 ~ 14 個の炭素原子) を含む長鎖脂肪族アルコール、例えば、1-ヘキサノール、またはより好ましくは 1-デカノールである。インヒビター：コインヒビターの重量比は、物質/インヒビター/コインヒビターの混合物の所望の γ 値を得るように選択され、そして広範な境界、例えば、10 : 1 ~ 1 : 10 (例えば、約 1 : 1) にわたって変化してもよい。 γ についての好ましい値は、本明細書において前記で規定されたものと同じである。

30

40

【0049】

本発明のインヒビターは、リン脂質ではない。このような脂質は、親水性のリンを含む「ヘッド」基、および 1 つ以上の親油性「テール」基を有する。このようなリン脂質は、脂質二重層を形成し得、そして界面活性効果を示す。本発明から除外されるリン脂質の例としては、例えば米国特許第 5,100,591 号に記載のリン脂質が挙げられる。

【0050】

水混和性有機溶媒

第一相における水混和性有機溶媒は、好ましくは、全ての割合で水と混和性である。水

50

混和性の有機溶媒はまた、実質的に水不溶性の物質およびインヒビターの両方についての溶媒でなければならない。水混和性の有機溶媒は、インヒビターおよび実質的に水不溶性の物質が各々、水混和性の有機溶媒において十分な溶解度を有して、この第一の溶液が、水相と配合されるとき、この実質的に水不溶性の物質の沈殿が形成されることを可能にするように選択される。適切には、このインヒビターおよび実質的に水不溶性の物質は各々が、水混和性の有機溶媒において10 mg/ml以上の溶解度を有する。

【0051】

一般に、水混和性の有機溶媒における、この実質的に水不溶性の物質の濃度は、効率的な沈殿を助けるように、できるだけ高いことが好ましい。この水混和性の有機溶媒における、この実質的に水不溶性の物質の濃度の上限は、この溶媒におけるこの物質の溶解度によって決定される。しかし、本発明者らは、広い範囲の濃度を、本発明の方法に用いることが可能であることを見出している。代表的には、有機溶媒において、実質的に水不溶性の物質の1重量%以上の濃度で十分である。

10

【0052】

第一の溶液において、インヒビターおよび/または実質的に水不溶性の物質は、水混和性の有機溶媒中で完全に溶解されなければならない。この第一の溶液における、インヒビター、および/または実質的に水不溶性の物質の粒子の存在によって、結果として分散液における粒子サイズの分布の制御が劣ることになるかもしれない。

【0053】

もし必要であれば、水混和性の有機溶媒における、インヒビター、および/または実質的に水不溶性の物質の溶解度は、インヒビター、実質的に水不溶性の物質、および水混和性の有機溶媒の混合物を加熱して、溶液を提供することによって増大することができる。次いで、この溶液は、この方法において水相と配合されるまで、上昇した温度で維持される。

20

【0054】

理解されるとおり、水混和性の有機溶媒の選択は、実質的に水不溶性の物質の性質に基づく。実質的に水不溶性の物質が、有機化合物である場合、水混和性の有機溶媒は、実質的に水不溶性の物質およびインヒビターを溶解することができるように、十分に低い誘電率を有するべきである。実質的に水不溶性の有機物質を溶解するために適切な水混和性溶媒としては、以下が挙げられる：水混和性のアルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、エチレングリコール、またはプロピレングリコール；ジメチルスルホキシド；ジメチルホルムアミド；水混和性エーテル、例えば、テトラヒドロフラン；水混和性ニトリル、例えば、アセトニトリル；水混和性ケトン、例えば、アセトン、またはメチルエチルケトン；アミド、例えば、ジメチルアセトアミド、または上記で言及された水混和性有機溶媒の2つ以上の混合物。好ましい水混和性有機溶媒は、ジメチルアセトアミド(DMA)である。

30

【0055】

沈殿

本発明の方法において、第一の溶液および水相は、この水相に第一の溶液を添加することによって配合されてもよい。あるいは、この水相は、第一の溶液に添加されてもよい。第一の溶液および水相の配合の間、この条件は、必要な粒子サイズの沈殿された固体粒子を得るように制御される。第一の溶液および水相の配合から得られた粒子サイズは、多数の要因によって決定される。この要因としては、第一の溶液と水相の配合の間の攪拌の速度、配合の間の温度、およびこの配合を行なう比率が挙げられる。明白であるように、第一の溶液から十分な水混和性の有機溶媒を抽出して、この第一の溶液から固体粒子の沈殿を生じるために、この配合の間、十分な水相が用いられる。

40

【0056】

サブミクロン(μm 未満)の粒子の形成のための第一の溶液への水相の添加のために適切な条件は、本明細書において、参考として援用される、米国特許第4,826,689

50

号に記載されている。ここでは、有機溶媒に溶解された物質を含む攪拌された相に、水相が注入される。添加の適切な比率は代表的に、第一溶液の50mlに対して、100ml/分～1000ml/分である。添加のための適切な温度は、0～100、より好ましくは5～50である。

【0057】

第一の溶液への水相の添加は、多数の技術を用いて、例えば、水相を直接第一の溶液に（例えば、シリンジを介して）注入することによって、または第一の溶液に水相を滴下して添加することによって、達成されてもよい。より大規模の産生のためには、水相は、フロミキサーを用いて第一の溶液へ添加されてもよい。好ましくは、第一の溶液は、例えば、好ましくは第一の溶液において高い程度の乱流、ならびにこれによる分散液の液体媒体への粒子の非常に急速な沈殿および分布を誘導するのに十分な速度での攪拌によって、水相の添加の間、攪拌される。あるいは、第一の溶液は、超音波槽における超音波処理によって攪拌されてもよい。

10

【0058】

第一の溶液が、水相に添加される場合、この水相は好ましくは、上記のように攪拌され、これによって第一の溶液からの水混和性の溶媒の抽出が増強されて、液体媒体において、この粒子の小さい粒子および良好な分散液が得られる。添加の適切な比率、および方法、攪拌の温度および程度は、第一の溶液への水相の添加について上記されたものと同様である。

【0059】

いくつかの粒子は、水相において安定剤の必要なしに、沈殿して、均一な分散液を形成する。しかし、本発明者らは、多くの粒子は、安定剤が水相に存在する場合を除いて、沈殿の際に凝集する傾向であることを見出した。

20

【0060】

分散液における粒子凝集の防止のために適切な安定剤は、当業者に周知である。適切な安定剤としては、分散剤、およびサーファクタント（これは、陰イオン性であっても、陽イオン性であっても、非イオン性であってもよい）、またはそれらの組み合わせが挙げられる。適切な分散剤としては、ポリマー性分散剤、例えば、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、またはセルロース誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、またはカルボキシメチルセルロースが挙げられる。適切な陰イオン性サーファクタントとしては、アルキル、およびアリーのスルホン酸、硫酸塩、カルボン酸塩（例えば、アルカリ金属アルキル、およびアリーのスルホン酸塩、または硫酸塩、例えば、ドデシル硫酸ナトリウム）が挙げられる。適切な陽イオン性サーファクタントとしては、第4級アンモニウム化合物、および脂肪族アミンが挙げられる。適切な非イオン性サーファクタントとしては、以下が挙げられる：ソルビタンのモノエステル（ポリオキシエチレン残基を含んでも含まなくてもよい）、脂肪アルコールとポリオキシエチレングリコールとの間に形成されたエーテル、ポリオキシエチレンポリプロピレングリコール、エトキシル化ヒマシ油（例えば、Cremophor EL）、エトキシル硬化ヒマシ油、エトキシル化12OH-ステアリン酸（例えば、Solutol HS15）。水相は、単一の安定剤を含んでも、または2つ以上の安定剤の混合物を含んでもよい。好ましい実施形態において、水相は、ポリマー性分散剤、およびサーファクタント（好ましくは、アニオン性サーファクタント）、例えば、ポリビニルピロリドン、およびドデシル硫酸ナトリウムを含む。実質的に水不溶性の物質が薬理的に活性な化合物である場合、安定剤は薬理的に受容可能な物質であることが好ましい。

30

40

【0061】

一般に水相は、0.01～1重量%、好ましくは0.05～0.5重量%、詳細には、0.1～0.2重量%の安定剤を含む。本発明者らは、インヒビターを用いない沈殿方法に比べて、本発明によって製造された分散液は、低レベルの安定剤（例えば、サーファクタント）しか必要としないことを見出した。

50

【 0 0 6 2 】

必要に応じて、さらなる安定剤を、水相への粒子の沈殿後、この分散液に添加して、この分散液における粒子凝集のさらなる阻害をもたらすことができる。

【 0 0 6 3 】

本発明による方法における、第一の溶液および水相の配合によって、インヒビターおよび実質的に水不溶性の物質の粒子の極めて早く、実質的に即時的な沈殿が生じ、これによって、狭い粒子サイズ分布を有する所望のサイズの粒子が得られる。この沈殿によって、水混和性の有機溶媒の抽出の前にエマルジョンを形成する必要性が回避され、これによって、エマルジョンに基づく方法に比べて、固体粒子の分散液の製造がかなり簡略化される。

10

【 0 0 6 4 】

必要に応じて、水混和性の有機溶媒が、沈殿後の分散液から除去され得る。水混和性の有機溶媒を除去するために適切な方法としては、エバポレーション（例えば、減圧下での分散液の加熱による）、逆浸透、透析、限外濾過、またはクロスフロー濾過が挙げられる。この分散液は、分散液からの過剰な水の除去（例えば、エバポレーション、噴霧乾燥、または凍結乾燥による）によって、粒子を沈殿させた後に濃縮されてもよい。

【 0 0 6 5 】

必要に応じて、さらなる成分（例えば、粘度調節剤、緩衝液、味覚マスキング剤、抗酸化剤、防腐剤、または着色剤）が、分散液に添加され得る。さらなる成分が、粒子の沈殿の前に、またはより好ましくは後に、添加され得る。

20

【 0 0 6 6 】

本発明のさらなる実施形態によれば、水性媒体における実質的に水不溶性の薬理的に活性な物質の固体粒子の安定な分散液の製造のための方法が提供される。この方法には、以下：

（ a ）実質的に水不溶性の薬理的に活性な物質、水混和性の有機溶媒、およびインヒビターを含む第一の溶液と、（ b ）水、および必要に応じて安定剤を含む水相とを組合わせて、これによって、インヒビター、および実質的に水不溶性の薬理的に活性な物質を含む固体粒子を沈殿させる工程；ならびに必要に応じてこの水混和性有機溶媒を除去する工程；

を包含し、ここで：

30

このインヒビターは、この薬理的に活性な物質よりも水に対する溶解性が劣り、このインヒビターは、以下：

（ i ）脂肪酸のモノ - グリセリド、ジ - グリセリド、または（より好ましくは）トリ - グリセリド；

（ i i ） C_{20-30} ジオールの脂肪酸モノ - エステル、または（好ましくは）ジ - エステル；

（ i i i ）アルカノール、またはシクロアルカノールの脂肪酸エステル；

（ i v ）ワックス；

（ v ）長鎖脂肪族アルコール（好ましくは 6 個以上の炭素原子、例えば 8 ~ 12 個の炭素原子を含む）；および

40

（ v i ）硬化植物油、

のうちの 1 つ以上から選択される。

【 0 0 6 7 】

本発明のこの実施形態は、水性媒体における固体の実質的に水不溶性の薬理的に活性な物質の粒子の安定な分散液を提供する。この実施形態によって製造された分散液は、保管の間の粒子サイズの成長（オストワルド熟成から生じる）をほとんど、または全く示さない。

【 0 0 6 8 】

この実施形態において、実質的に水不溶性の物質およびインヒビターの混和性は、この分散液において実質的に単一相の固体粒子を得るのに十分であることが好ましく、より好

50

ましくは、このインヒビターノ物質混合物は、 < 2.5 、より好ましくは2以下、例えば、 $0 \sim 2$ 、好ましくは $0.1 \sim 2$ の値を有し、ここで値は、本明細書において上記で規定されたものと同じである。

【0069】

この実施形態において、このインヒビターは、好ましくは、中鎖トリグリセリド(MCT)であって、 $8 \sim 12$ 個、より好ましくは $8 \sim 10$ 個の炭素原子を有するアシル基を含む、トリグリセリド、またはそれらの混合物、例えば、Miglyol 812Nである。このインヒビターのこの物質との混和性は、本明細書において上記されたようなコインヒビターを用いることによって増大され得る。例えば、この実施形態における適切なインヒビターノコインヒビターは、上記のような中鎖トリグリセリド(MCT)、および長鎖脂肪族アルコールであって、 $6 \sim 12$ 個(より好ましくは $8 \sim 12$ 個、例えば10個)の炭素原子を有するもの、またはこのようなインヒビターの2つ以上を含む混合物を含む(例えば、1-ヘキサノール、または(より好ましくは)1-デカノール)。この実施形態における使用のために好ましいインヒビターノコインヒビターは、Miglyol 812N、および1-デカノールの混合物である。

10

【0070】

必要な場合、本発明に従って製造された分散液に存在する粒子は、沈殿後に水性媒体から単離されてもよい(または、用いられる場合、水混和性有機溶媒の除去)。この粒子は、従来の技術を用いて、例えば、遠心分離、逆浸透、膜ろ過、凍結乾燥、または噴霧乾燥によって、分離されてもよい。粒子の単離は、この粒子が実質的に水不溶性の薬理的に活性な化合物を含む場合に、有用である。なぜなら、これによって、粒子を洗浄して、滅菌水性媒体に再懸濁して、例えば、経口投与、または非経口投与(例えば、静脈内投与)によって、温血哺乳動物(特に、ヒト)に投与するのに適切な懸濁物を得ることが可能になるからである。

20

【0071】

この実施形態において、単離(例えば、噴霧乾燥、または凍結乾燥)の間の固体粒子の凝集作用を防ぐために、粒子の単離の前に懸濁物に薬剤を添加してもよい。適切な薬剤としては、例えば、マンニトールのような糖が挙げられる。懸濁物からの粒子の単離はまた、粉末として粒子を保管することが所望される場合にも有用である。この粉末は次いで、使用の前に水性媒体に再懸濁されてもよい。このことは、実質的に水不溶性の物質が薬理的に活性な物質である場合に特に有用である。この物質の単離された粒子は、次いで、例えば、バイアル中に粉末として保管されてもよく、その後、上記のように患者への投与のために適切な液体媒体に再懸濁されてもよい。

30

【0072】

あるいは、この単離された粒子は、例えば、この粒子を適切な賦形剤ノキャリアと混和すること、および得られた混合物を顆粒化または押圧して経口投与に適切な錠剤または顆粒を形成することによって、固体製剤を製造するために用いられてもよい。あるいは、この粒子は、適切なマトリックス系、例えば、生体適合性ポリマーマトリックス、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、またはポリラクチドノグリコロイド(polyactide/glycoide)ポリマーにおいて懸濁、分散液、またはカプセル化されて、制御された放出が、または徐放性製剤を得ることができる。

40

【0073】

本発明の別の実施形態において、この方法は無菌条件下で実施され、これによって無菌の分散液が直接得られ、これはさらなる精製も滅菌工程も必要なしに、上記のような温血哺乳動物に投与され得る。あるいは、この分散液は、滅菌懸濁物を残すために、沈殿、および水混和性の有機溶媒の必要に応じた除去後に滅菌濾過されてもよい。

【0074】

本発明のさらなる局面によれば、連続する水相を含む安定な水性分散液(ここでは、インヒビターおよび実質的に水不溶性の物質を含む固体粒子が分散化されている)が提供される。ここで、この分散液は、本発明による方法によって得られる;そしてここで:

50

(i) このインヒビターは、水に実質的に不溶性である、非ポリマー性疎水性有機化合物であり；

(i i) このインヒビターは、この実質的に水不溶性の物質よりも水に対して溶解性が劣り；そして

(i i i) このインヒビターは、リン脂質でない。

【 0 0 7 5 】

本発明の局面に従う分散液は、オストワルド熟成によって媒介される、貯蔵の際の粒子成長をほとんど、または全く示さない（すなわち、この分散液は、本発明の第一の局面に対して上記されたような安定な分散液である）。

【 0 0 7 6 】

この粒子は好ましくは、1 μm未満、より好ましくは500 nm未満の平均直径を有する。分散液におけるこの粒子は、10 ~ 500 nm、より詳細には50 ~ 300 nm、なおより詳細には、100 ~ 200 nmの平均粒子サイズを有することが特に好ましい。

【 0 0 7 7 】

粒子におけるインヒビターの重量分率は、好ましくは、0.5未満、より好ましくは0.3以下、例えば、0.05 ~ 0.3、好ましくは0.06 ~ 0.25である。

【 0 0 7 8 】

好ましくは、実質的に水不溶性の物質は、上記のような、実質的に水不溶性の薬理的に活性な物質である。

【 0 0 7 9 】

この実施形態において、実質的に水不溶性の物質およびインヒビターの混和性は、実質的に単層の固体粒子を得るために十分であることが好ましい。より好ましくは、このインヒビター/物質の混合物は、< 2.5、好ましくは2以下、例えば、0 ~ 2、好ましくは0.1 ~ 2の値を有し、ここでこの値は、本明細書において上記で既定されるとおりである。

【 0 0 8 0 】

この粒子は、単一の実質的に水不溶性の物質、またはこのような物質の2つ以上を含んでもよい。この粒子は、単一のインヒビターを含んでも、インヒビターおよび1つ以上のコインヒビターの組み合わせ（本明細書において上記されたような）を含んでもよい。

【 0 0 8 1 】

物質が、実質的に水不溶性の薬理的に活性な物質である場合、本発明による分散液は、例えば、経口投与または非経口投与（例えば、静脈内投与によって）温血哺乳動物（特にヒト）に投与されてもよい。別の実施形態において、この分散液は、顆粒液体として、湿式顆粒方法において用いられて、実質的に水不溶性の薬理的に活性な物質、および1つ以上の賦形剤を含む顆粒を（必要に応じて、過剰な水性媒体の除去による分散液の第一の濃縮後）製造し得る。次いで、得られた顆粒は、顆粒を含む単位投薬を提供するために、例えばカプセル中に充填することによって、直接投与されてもよい。あるいは、この顆粒は、必要に応じて、さらなる賦形剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤（滑沢剤）などと混合されて、経口投与に適切な錠剤に押圧されてもよい。必要な場合、この錠剤は、この錠剤に対する放出特性を制御するように、または例えば、光、および/または湿気に対する曝露による分解に対してこの錠剤を保護するように、コーティングされてもよい。湿式造粒技術および錠剤処方における使用のために適切な賦形剤は、当該分野で周知である。

【 0 0 8 2 】

本発明のさらなる局面に従って、本発明に従う方法によって獲得可能である、インヒビターおよび実質的に水不溶性の物質を含む、固体粒子が提供される。ここで、この物質およびインヒビターは、本発明の第一の局面に関して本明細書において上記で規定されたとおりである。

【 0 0 8 3 】

好ましい粒子は、本発明による分散液に関して本明細書において記載された粒子であり、詳細には、実質的に水不溶性の物質が、例えば、本明細書において記載されるような、

10

20

30

40

50

実質的に水不溶性の薬理的に活性な物質である、粒子である。

【0084】

本発明のさらなる局面に従って、本発明に従う方法によって獲得可能である、インヒビターおよび実質的に水不溶性の薬理的に活性な物質を含む、医薬としての使用のための、固体粒子が提供される。ここで、この物質およびインヒビターは、本発明の第一の局面に関して本明細書において上記で規定されたとおりである。

【0085】

本発明のさらなる局面に従って、本発明に従う方法によって獲得可能である、インヒビターおよび実質的に水不溶性の薬理的に活性な物質を含む、固体粒子とともに、薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤を含む、薬学的組成物が提供される。

10

【0086】

適切な薬学的に受容可能なキャリア、または賦形剤は、薬学的製剤の製造において用いられる周知の賦形剤、例えば、充填剤、結合剤、潤滑剤（滑沢剤）、崩壊剤、および/または放出制御/調節賦形剤である。

【0087】

本発明のさらなる局面によれば、水性媒体における固体の実質的に水不溶性の物質の分散液において、オストワルド熟成を阻害するための方法が提供される。この方法は、以下：

(a) 実質的に水不溶性の物質、水混和性の有機溶媒、およびインヒビターを含む第一の溶液と、(b) 水、および必要に応じて安定剤を含む水相とを組合わせて、これによって、インヒビター、および実質的に水不溶性の物質を含む固体粒子を沈殿させて、水性媒体中でこの固体の実質的に水不溶性の粒子の分散液を得る工程；ならびに必要に応じてこの分散液から水混和性の有機溶媒を除去する工程；を包含し、ここで：

20

(i) このインヒビターは、水に実質的に不溶性である、非ポリマー性疎水性有機化合物であり；

(ii) このインヒビターは、この実質的に水不溶性の物質よりも水に対して溶解性が劣り；そして

(iii) このインヒビターは、リン脂質でない。

【0088】

この実施形態における使用のための好ましいインヒビターおよび実質的に水不溶性の物質は、本発明の第一の局面に関して、本明細書において上記で既定されたとおりである。

30

【0089】

本発明のさらなる局面によれば、水性媒体における固体の実質的に水不溶性の粒子の分散液において、オストワルド熟成を防止または阻害するためのインヒビターの使用が提供され、ここで：

(i) このインヒビターは、水に実質的に不溶性である、非ポリマー性疎水性有機化合物であり；

(ii) このインヒビターは、この実質的に水不溶性の物質よりも水に対して溶解性が劣り；そして

(iii) このインヒビターは、リン脂質でない。

40

【0090】

この実施形態における使用のための好ましいインヒビター、および実質的に水不溶性の物質は、本発明の第一の局面に関して、本明細書において上記されたとおりである。

【0091】

本発明はさらに、以下の実施例によって例証されるが、ここでは全ての割合が、他に言及しない限り、重量による割合である。

粒子サイズは、Coulter N4MDを用いる、動的光散乱によって決定された強度平均粒子サイズとして引用される。

【0092】

50

(図面の簡単な説明)

図1は、インヒビター(Miglyol 812N)の使用の有無において製造したフェロジピンの粒子についての、時間(分)の経過に対する(平均粒子直径)³(nm³)のグラフである。図1の白丸は、インヒビター(Miglyol 812N)ありで製造されたフェロジピン粒子、そして黒丸は、インヒビターなしで製造されたフェロジピン粒子を示す。図1によって、フェロジピン粒子において、インヒビターの存在がオストワルド熟成を排除し、そして粒子サイズは一定のまま残ることが明確に示される。一方、インヒビターなしで製造されたフェロジピン粒子は、時間経過とともに急速に成長した。

【実施例】

【0093】

10

実施例1

フェロジピン/Miglyol 812N(4:1w/w)分散液

91mMのフェロジピン、および8.7mg/mlのMiglyol 812Nを含有するジメチルアセトアミド(DMA)の溶液を製造した。この溶液の0.01mlを、0.2%(w/w)ポリビニルピロリドン(PVP)、および0.25mMドデシル硫酸ナトリウム(SDS)を含有する0.9mlの水溶液に急速に添加した。この水溶液を、超音波槽を用いて、有機溶液の添加の間に超音波処理した。これによって、Coulter N4MDを用いる、動的光散乱によって測定された、平均サイズ100nmを有する粒子の沈殿が得られた。20で2時間の期間にわたって、粒子サイズの増大は観察されなかった。本明細書に記載された式Iを用いて、フェロジピン/インヒビターパラメータ

20

【0094】

T_mおよびS_mは、Mettler-Toledo DSC 820を用いて、開放バイアル構成、および10K/分の走査速度を用いる、結晶性フェロジピンのサンプル上でのDSC解析によって決定されて、融解のエントロピーを得た(S_m = 72 J/mol, K、融点T_m = 417 K)。

【0095】

フェロジピン/Miglyol 812N(式Iにおける、s₁)のモル分率溶解度は、室温で2日間、350rpmで(光から遮蔽し、そして窒素雰囲気下で密閉した)、Miglyol 812N(5~25ml)において、過剰の結晶性フェロジピン(飽和溶液に必要な約2~5倍)を磁石で攪拌することによって決定された。得られた混合物を、濾過して、固体を除去し(0.2μmフィルター)、次いでHPLCを用いて解析して、Miglyol 812Nに溶解したフェロジピンの量を決定した。Miglyol 812Nにおけるフェロジピンの溶解度は、69mMであって、0.069/1.9 = 0.036のモル分率溶解度を与えるが、ここで、1.9は、Miglyol 812Nのみかけのモル濃度である。Miglyol 812Nは、約60%のC8-トリグリセリド(Mw 471)、および40%のC10-トリグリセリド(Mw 555)の混合物であり、そして約0.945g/cm³の密度を有する。従って、Miglyol 812Nの見かけのモル濃度は、945/(0.6*471 + 0.4*555) = 1.9]である。

30

40

【0096】

比較例1

実施例1を、Miglyol 812Nを用いずに繰り返した。この方法によって、約170nmの平均粒子径の粒子が得られた。この粒子サイズは、20で1時間にわたって、170nmから250nmに急速に増大して、2時間後には370nmに増大した。

【0097】

図1は、実施例1に従って製造された粒子(インヒビターあり)、および比較例に従って製造された粒子(インヒビターなし)についての、経過時間に対する平均粒子径のキューブを示す。本発明に従う分散液は、粒子サイズの増大を示さないが、インヒビターの使用なしに製造された分散液は、オストワルド熟成の結果として粒子サイズの急速な増大を

50

示すことが、図1から明らかである。

【0098】

実施例2

フェロジピン/Miglyol 812N(10:1w/w)分散液

100mMのフェロジピン、および3.85mg/mlのMiglyol 812Nを含有するジメチルアセトアミド(DMA)の溶液を製造した。この溶液の0.01mlを、実施例1に記載のように、0.2%(w/w)ポリビニルピロリドン(PVP)、および0.25mMドデシル硫酸ナトリウム(SDS)を含有する0.99mlの水溶液に急速に添加した。これによって120nmの平均サイズを有する粒子の沈殿が得られた。20で1時間に、さらなる成長は観察されなかった。実施例1に記載された方法を用いて、フェロジピン/インヒビターのパラメーターを0.4と算出した。

10

【0099】

比較例2

実施例2を、インヒビター(Miglyol 812N)を用いずに繰り返した。この粒子サイズは、20で1時間にわたって、170nmから250nmに急速に増大して、2時間後には370nmに増大した。

【0100】

実施例3

フェロジピン/トリラウリン(8:1w/w)分散液

100mMのフェロジピン、および4.8mg/mlのトリラウリンを含有するジメチルアセトアミド(DMA)の溶液を製造した。この溶液の0.01mlを、実施例1に記載のように、0.2%(w/w)ポリビニルピロリドン(PVP)、および0.25mMドデシル硫酸ナトリウム(SDS)を含有する0.99mlの水溶液に急速に添加した。これによって160nmの平均サイズを有する粒子の沈殿が得られた。20で1時間に、さらなる成長は観察されなかった。

20

【0101】

比較例3

実施例3を、インヒビター(トリラウリン)を用いずに繰り返した。この粒子サイズは、20で1時間にわたって、170nmから250nmに急速に増大して、2時間後には370nmに増大した。

30

【0102】

実施例4

ビカルタミド/Miglyol 812N(4:1w/w)分散液

100mMのビカルタミド、および10.8mg/mlのMiglyol 812Nを含有するジメチルアセトアミド(DMA)の溶液を製造した。この溶液の0.01mlを、実施例1に記載のように、0.2%(w/w)ポリビニルピロリドン(PVP)を含有する0.99mlの水溶液に急速に添加した。これによって270nmの平均サイズを有する粒子の沈殿が得られた。20で1時間に、オストワルド熟成は観察されなかった。実施例1に記載された方法を用いて、ビカルタミド/インヒビターのパラメーターを1.4と算出した。

40

【0103】

比較例4

実施例4を、インヒビター(Miglyol 812N)を用いずに繰り返した。この粒子サイズは、20で20分間にわたって、210nmから700nmに急速に増大した。

【0104】

実施例5

ニフェジピン/Miglyol 812N(4:1w/w)分散液

100mMのニフェジピン、および8.6mg/mlのMiglyol 812Nを含有するジメチルアセトアミド(DMA)の溶液を製造した。この溶液の0.055mlを

50

、実施例 1 に記載のように、0.2% (w/w) ポリビニルピロリドン (PVP)、および 0.25 mM ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) を含有する 0.945 ml の水溶液に急速に添加した。これによって 120 nm の平均サイズを有する粒子の沈殿が得られたが、20 で 1 時間に、さらなる成長は観察されなかった。実施例 1 に記載された方法を用いて、ニフェジピン/インヒビターの パラメーターを 1.2 と算出した。

【0105】

比較例 5

実施例 5 を、インヒビター (Miglyol 812N) を用いずに繰り返した。この粒子サイズは、20 で 60 分間にわたって、220 nm から 1,100 nm に急速に増大した。

【0106】

実施例 6

8 - [2 - エチル - 6 - メチルベンジル) アミノ] - 2, 3 - ジメチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド / Miglyol 812N / 1 - デカノール (8 : 1 : 1 w/w) 分散液

100 mM の 8 - [2 - エチル - 6 - メチルベンジル) アミノ] - 2, 3 - ジメチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド (WO99/55706 に記載)、4.2 mg/ml の Miglyol 812N (インヒビター)、および 4.2 mg/ml の 1 - デカノール (コインヒビター) を含有するジメチルアセトアミド (DMA) の溶液を製造した。この溶液の 0.01 ml を、実施例 1 に記載のように、0.2% (w/w) ポリビニルピロリドン (PVP)、および 0.25 mM のドデシル硫酸ナトリウム (SDS) を含有する 0.99 ml の水溶液に急速に添加した。これによって 220 nm の平均サイズを有する粒子の沈殿が得られた。20 で 1 時間後、さらなる成長は観察されなかった。Miglyol 812N、および 1 - デカノールの 1 : 1 の重量比の混合物におけるこの化合物の溶解度を測定することによって、実施例 1 に記載された方法を用いて、この薬物/インヒビターの パラメーターを 0.6 と算出した。この系において、 $S_m = 66 \text{ J/mol}$ 、 K 、 $T_m = 491 \text{ K}$ であり、この Miglyol 812N / 1 - デカノールの混合物におけるこの物質の溶解度は、3.7 mM であって、モル分率溶解度 = $0.037 / 3.6 = 0.0103$ であり、ここで 3.6 は、1 : 1 の Miglyol 812N、および 1 - デカノール混合物の見かけのモル濃度である。

【0107】

別の実験において、1 - デカノールを、Miglyol 812N と置き換えた場合、粒子サイズは、20 で 100 分間にわたって、210 nm から 280 nm にゆっくりと増大した。この後者の系についての薬物/インヒビターの パラメーターを、実施例 1 に記載のように、2.8 と決定した ($S_m = 66 \text{ J/mol}$ 、 K 、 $T_m = 491 \text{ K}$ であり、この Miglyol におけるこの物質の溶解度は、2.2 mM であって、モル分率溶解度は、 $0.0022 / 1.9 = 0.00116$ であり、ここで 1.9 は、Miglyol 812N のみかかけのモル濃度である)。

【0108】

この実施例によって、好ましいインヒビターについて (パラメーター < 2.5) は、オストワルド熟成が、排除されるが、パラメーターが、より高い系については、オストワルド熟成は低下されるが、完全には排除され得ないということが例証される。

【図面の簡単な説明】

【0109】

【図 1】 図 1 は、インヒビター (Miglyol 812N) の使用の有無において製造したフェロジピンの粒子についての、時間 (分) の経過に対する (平均粒子直径)³ (nm^3) のグラフである。図 1 の白丸は、インヒビター (Miglyol 812N) ありで製造されたフェロジピン粒子、そして黒丸は、インヒビターなしで製造されたフェロジピン粒子を示す。図 1 によって、フェロジピン粒子において、インヒビターの存在がオストワルド熟成を排除し、そして粒子サイズは一定のまま残ることが明確に示される。一方

10

20

30

40

50

、インヒビターなしで製造されたフェロジピン粒子は、時間経過とともに急速に成長した。
。

【図 1】

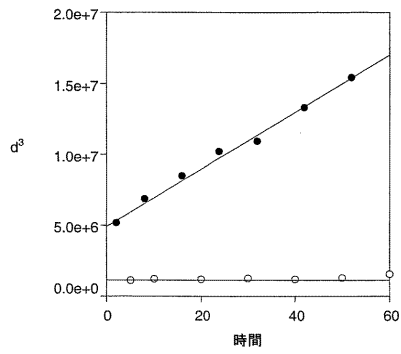


Figure 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/44	(2006.01)	A 6 1 K 47/44

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ピア・マルガレタ・セシリア・ヘドバリイ
スウェーデン、エス - 4 3 1 3 6メルンダル(72)発明者 トミー・ウルバン・スカンツェ
スウェーデン、エス - 4 3 1 8 3メルンダル(72)発明者 ラッシュ・クリスティアン・フォン・コッシュヴァント
スウェーデン、エス - 4 3 1 3 6メルンダル(72)発明者 アンナ・エリーザベト・サックリソン
スウェーデン、エス - 4 3 1 3 6メルンダル(72)発明者 ペール・レンナート・リンドフォッシュ
スウェーデン、エス - 4 3 1 8 3メルンダル(72)発明者 ウルフ・オルソン
スウェーデン、エス - 2 4 0 1 2トーナ・ハレストッド、プラストヴェーゲン 2 番

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 特開平03 - 169808 (JP, A)

International Journal of Pharmaceutics, 2000年, Vol.200, No.2, pages 249-260

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/277
A61K 9/10
A61K 31/437
A61K 31/4422
A61K 47/10
A61K 47/14
A61K 47/20
A61K 47/32
A61K 47/44