

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年3月19日(2009.3.19)

【公表番号】特表2003-518038(P2003-518038A)

【公表日】平成15年6月3日(2003.6.3)

【出願番号】特願2001-546416(P2001-546416)

【国際特許分類】

A 6 1 K	9/16	(2006.01)
A 2 3 L	1/00	(2006.01)
A 6 1 J	3/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/57	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/18	(2006.01)
A 6 1 K	47/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/28	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2006.01)
A 6 1 P	25/08	(2006.01)
C 0 7 J	7/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	9/16	
A 2 3 L	1/00	D
A 6 1 J	3/02	Z
A 6 1 K	31/57	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	47/20	
A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/28	
A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 P	25/08	
C 0 7 J	7/00	

【誤訳訂正書】

【提出日】平成21年1月28日(2009.1.28)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】特許請求の範囲

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 難水溶性又は水不溶性の化合物のナノ粒子及びキャリヤ付形剤の混合物を製造する方法であって、

a) キャリヤ付形剤の流動床を形成するために、加熱した上昇するガス流を使用してキャリヤ付形剤を流動化し：及び

b) 難水溶性又は水不溶性の化合物を少なくとも1つの有機溶媒に溶解させた溶液を、80から100の間の温度で、キャリヤ付形剤粒子の流動床に噴霧して、容積で重み付けした平均直径が3000nm以下である化合物のナノ粒子とキャリヤ付形剤との混合物を得る工程

を含む方法。

【請求項2】 前記化合物の前記粒子の容積で重み付けした平均直径が1000nmから2000nmである請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記化合物の前記粒子の容積で重み付けした平均直径が1000nm未満である請求項1に記載の方法。

【請求項4】 結果として得られる化合物の粒子の容積で重み付けした平均直径が50nmから1000nmである請求項1に記載の方法。

【請求項5】 結果として得られる化合物の粒子の容積で重み付けした平均直径が300nmから800nmである請求項1に記載の方法。

【請求項6】 薬品、食品又は化粧品に使用する化合物に関する請求項1に記載の方法。

【請求項7】 化合物は、噴霧の前に、少なくとも1つの非水性溶媒を含む液体媒体に溶かされる請求項1に記載の方法。

【請求項8】 前記溶液がさらに水性の溶媒を含む請求項7に記載の方法。

【請求項9】 前記化合物が、鎮痛剤、抗炎症剤、駆虫薬、抗不整脈剤、抗生物質、抗凝血剤、抗鬱剤、糖尿病薬、抗癲癇剤、抗ヒスタミン剤、降圧剤、抗ムスカリン剤、抗ミコバクテリア症剤、抗腫瘍剤、免疫抑制剤、抗甲状腺薬、抗ウィルス剤、抗不安鎮静剤、収れん剤、ベータアドレナリン受容体遮断剤、造影剤、コルチコステロイド、咳止め薬、診断薬、診断造影剤、利尿剤、ドーパミン作用剤、止血薬、免疫薬、脂質調整剤、筋弛緩剤、副交感神経様作用剤、副甲状腺カルシトニン、プロスタグランジン、放射線製剤、性ホルモン、抗アレルギー剤、興奮剤、交感神経様作用剤、甲状腺薬、血管拡張剤及びキサンチンから選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項10】 前記化合物がステロイドである請求項1に記載の方法。

【請求項11】 前記化合物が神経刺激性ステロイドである請求項8に記載の方法。

【請求項12】 前記化合物が、3-ヒドロキシ-3-メチル-5-ブレグナン-20-オン(ガナクソロン(ganaxolone))、3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-19-ノル-5-ブレグナン-20-オン、2-エチニル-3-ヒドロキシ-5-ブレグナン-20-オン及び3、21-ジヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-19-ノル-5-ブレグナン-20-オンからなるグループから選択される、請求項9に記載の方法。

【請求項13】 前記化合物がセミカルバゾン又はチオセミカルバゾンである請求項1に記載の方法。

【請求項14】 前記化合物が、4-(4フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒドセミカルバゾンと4-(3,4-メチレンジオキシンフェノキシ)ベンズアルデヒドセミカルバゾンからなるグループから選択される、請求項11に記載の方法。

【請求項15】 前記付形剤は、分子量が500未満である糖又は糖アルコールである請求項1に記載の方法。

【請求項16】 前記糖又は糖アルコールは、キシリトール、マンニトール、ソルビ

トル、アラビノース、リボース、キシロース、ブドウ糖、マンノース、ガラクトース、スクロース、乳糖からなるグループから選択される請求項14に記載の方法。

【請求項17】 前記付形剤は乳糖である請求項1に記載の方法。

【請求項18】 前記噴霧は、(a)ビュルスター(Wurster)式カラムを使用した上部噴霧、(b)ビュルスター式カラムを使用した底部噴霧或いは(c)ローラ・ディスクを使用した接線噴霧のためのインサートが装備されている、流動床装置の、1つ以上の噴霧ノズルから行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項19】 前記化合物の溶液は、結果として得られるナノ粒子製品から化合物の解放特性を変化させる1つ以上の他の物質をさらに含む請求項1に記載の方法。

【請求項20】 前記1つ以上の他の物質は、ゼラチン、カゼイン、レシチン、アラビアゴム、コレステロール、トライグリセリド、ステアリン酸、ベンズアルコニウムクロライド、カルシウム・ステアリン酸塩、グリセル基モノステアリン酸塩、セトステアリル・アルコール、セトマクロゴール、乳化漏、ソルビタネステル、ポリオキシエチレンアルキルエステル、ポリオキシエチレンカスタ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンステアリン酸塩、コロイド状シリコンダイオクサイド、リン酸塩、デシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、非晶質セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール及びポリビニルピロリドンからなるグループから選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項21】 前記少なくとも1つの有機溶媒は、化合物の溶解性を高めるか、又は低い沸点を有する混合溶媒の揮発性を低下させために使用される、複数の非水性溶媒の混合である、請求項1に記載の方法。

【請求項22】 請求項1に記載の方法により製造される製品。

【請求項23】 請求項22に記載の製品を含む薬品成分及び製薬的に使用可能なキャリヤ又は希釈剤。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】発明の詳細な説明

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する分野】

本発明は、薬品、食品及び化粧品への適用に有益な化合物のナノ粒子を製造する方法に関する。特に、本発明は、非水性又は水性と非水性の混合液を溶媒とし、難水溶性か、或いは実質的に水不溶性の化合物を溶質とする溶液を、単数又は複数のキャリヤ付形剤の流動床に噴霧し、乾燥させる技術を利用したナノ粒子製造方法に関する。

【0002】

【従来技術】

低い水溶性を持つ化合物の粒子は用途が広く、セラミックス、塗料、インク、染料、潤滑剤、薬品、食品、農薬、殺虫剤、殺菌剤、肥料、クロマトグラフィーカラム、化粧品、ローション剤、外用薬及び洗剤に広く使用されている。有機溶剤に関する引火性及び毒性などの危険を回避するために、多くの場合粒子を水に分散させる。そのような拡散では粒子の大きさが広い範囲に渡っている。

【0003】

多くの場合、粒子の大きさの分布を調整することにより、製品の品質が向上する。通常同じ化合物では大きな粒子より小さな粒子の方が溶解し易い。そのため、溶解速度の調整のためには、粒子の大きさの調整が重要である。

## 【0004】

化合物の有効性を促進するために、粒子の大きさをナノメートルの範囲にすることがしばしば有効である。特に、化合物が実質的に水不溶性であるか、殆ど水に溶けない時に有効である。ナノ粒子は比表面積が大きく、薬品物質の溶解速度と生物学的利用能、食品成分の消化率及び化粧品成分の機能的有効性を向上させる。特に、実質的に不溶性か、難溶性薬剤について、粒子を小さくすることにより溶解速度が上昇し、結果として物質の生物学的利用性も向上することが分かっている。

## 【0005】

当該技術分野において、ナノメートルの粒子サイズを有する物質を製造する方法はごくわずかしか知られていない。

## 【0006】

1992年9月8日発行の、G. G. Liversidge他による米国特許第5145684号には、界面活性剤の存在下で湿式ミルを行うことにより、水不溶性の薬品のナノ粒子を形成する方法が開示されている。対象物質を水性の溶媒に懸濁する湿床式ミルは、ガラス、ポリマー、アルミニウム、ジルコニウム又は他の金属床を使用して粉碎を行う。粉碎の過程は、ローラミル、振動ミル又は高エネルギー機械ミルにより行うことができる。液体の分散用溶媒と上記粒子からなる分散液は安定性があると記載されている。

## 【0007】

1996年4月23日に発行されたH. W. Bosch他による米国特許第5510118号「ナノ粒子を含む治療成分の調整方法」には、高圧により均質化することにより薬品のナノ粒子を形成する方法が記載されている。この方法では、高圧をかけることにより物質の懸濁液を狭いオリフィスに通す。懸濁液に高い剪断力が加えられることにより懸濁液の粒子が小さくなる。

## 【0008】

1984年11月25から30日にサンフランシスコで開催された米国化学工業者協会(the American Institute of Chemical Engineers)で発表されたV. Krukonisによる「粉碎困難な固体の超臨界流体核形成」には、超臨界流体技術を使用した薬品のナノ粒子形成方法が記載されている。二酸化炭素液又は別の溶媒との混合液に物質を溶かした溶液を、調整された値までそれにかける圧力を減圧することにより沈殿させ、ナノメートルの範囲の大きさを有する固体化合物の粒子を形成する。

## 【0009】

湿床ミルについては、ローラミル又は振動ミルのバッチの大きさはミルの容器の大きさにより制限される。高エネルギー機械ミルは短時間にナノ粒子を製造することが可能な連続過程である。しかし、金属製チャンバから粒子が強い衝突を受け、結果的に摩耗が粉碎される物質のガラス又は金属汚染の原因となる。

## 【0010】

Bosch他による高圧均質化法は、一般に、分散方式において液体小球、つまり乳剤やリポソームなどの大きさを小さくするために使用される。固体物質に対する高圧均質化が成功するかどうかは、物質の物理的性質による。

## 【0011】

超臨界流体技術は今のところバッチサイズに限界がある。商業的な規模のナノ粒子製造が実現できるかどうかはまだ分かっていない。

## 【0012】

Iwasakiその他による米国特許第4851421号には、粒子の直径が0.5ミリ以下の硬い材料と殺菌性物質の分散液を湿式ミルにより粉碎することで形成される、直径が0.5ミクロン以下の粒子を含む殺菌性の微細な粉末が開示されている。殺菌性物質には、水不溶性の殺菌剤、除草剤、殺虫剤、殺ダニ剤及びダニ用殺虫剤が含まれる。また、Iwasakiその他によると、得られた微細な殺菌性の粒子は植物の表面をはじめ、昆虫の体及び微生物の細胞から速やかに浸透する。

## 【0013】

1991年2月6日に公開されたヨーロッパ特許出願第0411629号には、糖及び糖アルコールから選択された粉碎補助剤の存在下で薬品を粉碎することにより、2から3μmの平均直径を有し、わずかに可溶性の超微粉粒子を製造する方法が開示されている。前記糖又は糖アルコールの重量比は薬品1に対し2.5から5.0であり、微粉にされた薬品の平均直径は1μmである。

#### 【0014】

当該技術分野では、製造規模を容易に大規模化することが可能で、最終製品に金属やガラスの汚染を残さないような、化合物のナノ粒子製造方法が引き続き必要とされている。

#### 【0015】

##### (流動床技術)

流動床技術は、乾燥及び調合に共通に使用される。流動床による乾燥では、高剪断混合により製造された湿性の粒状化薬品及び付形剤を暖かい空気で流動化することにより、その後の処理のための乾燥造粒を行う。流動床による造粒では、加熱され同時に流動化した薬剤・付形剤混合物の流動床にバインダ溶液を噴霧する。

#### 【0016】

この技術の使用においては、一般に、上昇する気流に粉末を混入すると同時に所定量の液体を粉末流に注入することにより、粉末のアグロメレーションに湿気を与える。これに低温の熱を加えて集塊した粉末を乾燥させる。集塊化後の粉末の物理的特長ははじめの粉末から変化している。例えば、非処理粉末は使用の際に大量の粉塵を出すことが多く、様々な溶媒に殆ど溶けないかゆっくりとしか溶解しない。これに対し、集塊化した粉末は実質的に粉塵を全く出さず、溶媒に迅速に溶解する。

#### 【0017】

微粒子物質を流動床技術により製造及び/または処理するための装置は商業的に入手可能で(例えば、メリーランド州コロンビアのNiro, Inc.によるAeromatic-Fielder)、例えば米国特許第3771237号、同第4885848号、同第5133137号、同第5357688号及び同第5392531号と、国際出願公報第95/13867号に記載されている。これらの装置は、乳漿(米国特許第5006204号)、酸性肉乳剤(米国特許第4511592号)、プロテアーゼ(米国特許第4689297号)、その他タンパク質(デンマーク特許第167090号)及び重炭酸ナトリウム(米国特許第5325606号)を含む、様々な物質の集塊粉末の調整に使用されている。

#### 【0018】

##### (噴霧乾燥技術)

噴霧乾燥の過程では、固体粒子の分散液を流動する暖気に噴霧することにより乾燥した物質の粉末を得る。本技術により粒子のサイズが減少することはない。

#### 【0019】

噴霧乾燥は、高分散液を十分な量の高温の空気に曝すことにより蒸発させ、液滴を乾燥させる。典型的な噴霧乾燥過程においては、使用する液体は、ポンプで汲み上げることができ、自動化可能であれば、溶液、安定剤、乳剤、ゲル又はペースト状のいずれでもよい。使用する液体を、フィルタした暖かい気流に噴霧する。気流により蒸発に必要な熱が与えられ、また乾燥した製品が収集器に運ばれる。気流は湿気とともに排気される。

#### 【0020】

噴霧乾燥粉末の粒子は均質で、ほぼ球形をしており、大きさもほぼ均一である。乳糖、マンニトール及び小麦粉は、直接圧縮したタブレット剤形で使用するため噴霧乾燥される。詳細はペンシルベニア州イーストンのMack Publishing Company 1990年発行のRemington's Pharmaceutical Sciences第18版を参照されたい。

#### 【0021】

噴霧乾燥は以前、薬品投与のための活性剤を微小なカプセルに包含するためにも使用されていた。このために噴霧乾燥を使用する際には、活性剤の周りにマトリックス又はシェルを形成することができる配合剤と活性剤の混合液を噴霧する。1996年4月公開の国際出願公報第96/09814号には、噴霧乾燥により微粒子を形成するこのような方法

が公開されている。記載の一実施形態は、低分子量の薬品と乳糖からなる微粒子を紹介している。例えば、アルコール脱水素酵素（ADH）と乳糖を噴霧乾燥し、微粒子（ADH 0.1% w/w; 乳糖 99.9% w/w）を形成している。得られた微粒子は直径が4から5 μmで、滑らかな球形をしており、空気を含んでいる。

#### 【0022】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明は、流動床技術と噴霧乾燥技術を組み合わせることによって、安定したナノ粒子を形成できるという発見を基礎としている。難水溶性か、実質的に水不溶性の化合物の非水溶液を加熱したキャリヤ付形剤の流動床に噴霧することにより、該化合物のナノ粒子を製造することができる。得られた製品は、比較的大きな（～5 mm）キャリヤ付形剤の粒子と、化合物のナノメートルサイズの粒子、つまりはナノ粒子（3 μm未満）、の自由流動性の混合物からなる。

#### 【0023】

本発明は第1に、化粧品、食品及び製薬関連分野で有益な化合物のナノ粒子を製造する方法に関する。本製造法は難水溶性か、又は実質的に水不溶性の薬品物質に特に有益である。

#### 【0024】

本発明は第2に、活性剤として1000 nm未満の大きさの薬品粒子を有し、適切な付形剤又はその希釈剤を使用して上記方法によって製造される製剤の提供に関する。

#### 【0025】

本発明はナノ粒子の大量生産を可能にする。

#### 【0026】

本発明はまた、製剤過程によるガラス汚染又は金属汚染を受けずにナノ粒子の組成を達成できる。

#### 【0027】

本発明は、随意で、製造過程で界面活性剤を添加しなくとも、安定したナノ粒子を形成することができる。

#### 【0028】

##### 【発明の好適な実施形態】

本発明は、難水溶性か、又は実質的に水不溶性の化合物のナノ粒子とキャリヤ付形剤の混合物の製造方法を提案するものである。本製造方法は、少なくとも1つの有機溶媒に混入した水不溶性又は殆ど水に溶けない化合物を、キャリヤ付形剤粒子の流動床に噴霧した後、該溶液から有機溶剤の相当量を除去し、容積で重み付けした平均直径、つまりは粒子の大きさが3000 nm以下である化合物のナノ粒子とキャリヤ付形剤の混合物を得ることからなる。

#### 【0029】

本発明による製造方法は、一般には以下のように実行される：

a) 乾燥した粉末、噴霧顆粒又は微細顆粒のキャリヤ付形剤を流動床乾燥機に導入し、床を約20°から約80°、好適には約25°から50°、さらに好適には約27°から48°に保つ。

b) 付形剤の流動床に水性又は水を含む化合物の溶液を噴霧して、付形剤との混合物中に化合物の安定した粒子を存在させ、該安定した粒子の平均的な大きさが約50 nmから約3000 nm、好適には約50 nmから約1000 nm、さらに好適には約200 nmから900 nm、最適には約300 nmから約800 nmである状況を作る。

#### 【0030】

結果として得られたナノ粒子は安定しており、粒子間の引力による顕著な凝集又は集塊が無く、安定している。好適には、化合物は殆ど水に溶けないか実質的に水不溶性の化合物である。ナノ粒子は、高い生物学的利用能を有する製薬、化粧品及び食品成分に調整できる。

#### 【0031】

安定しているということは、分散液に裸眼で見える粒子の凝集や集塊がない状態が、調整後少なくとも15分間、好適には二日間以上続くことを言う。

#### 【0032】

キャリヤ付形剤は好適には水溶性の高い化合物かポリマーである。結果として得られる糖又は糖アルコールなどの水溶性のキャリヤ付形剤とナノ粒子化合物の混合物は、キャリヤ付形剤が水に分散することによりナノメートルの大きさの化合物の水性媒体中における溶解速度が高まるため有利である。

#### 【0033】

製薬を組成するための流動床に使用するのに有益なキャリヤ付形剤は、糖及び糖アルコール（例えば乳糖又はスクロース、マンニトール、或いはソルビトール）などの糖類、デンプン、小麦粉、セルロースの試料及び／又は炭酸塩、重炭酸塩及び脱フツリン鉱石又は磷酸水素カルシウムなどのリン酸塩などの塩類を含み、またこれらに限定されない。

#### 【0034】

キャリヤ付形剤として使用される糖及び糖アルコールには、分子量が500未満で、水に容易に分散又は溶解することで活性剤の溶解速度を高める糖又は糖アルコールが含まれる。本発明に使用できる糖及び糖アルコールの例としては、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、アラビノース、リボース、キシロース、ブドウ糖、マンノース、ガラクトース、スクロース、乳糖等が挙げられる。それらは単体でも、これら化合物の2つ以上の混合物でも使用できる。最適な糖は、粒子の大きさが約10μmから約3mmの範囲の、噴霧乾燥した乳糖である。

#### 【0035】

本発明の製造方法では、活性剤の重量1に対し、約1から約50重量、好適には約2.5から20重量、さらに好適には約5から約10重量の付形剤を併せる。

#### 【0036】

本発明の製造方法は、好適には製薬、食品及び化粧品に適用される物質に使用される。微粒子の懸濁液の形態の製剤に適した栄養剤の例としては、ベータカロチン、ビタミンA、ビタミンB2、ビタミンD、ビタミンE及びビタミンKが挙げられる。

#### 【0037】

本発明の目的に意図される「難水溶性か実質的に水不溶性」という語は、水の温度が20°のとき、10mg/ml未満、好適には5mg/ml以下、最適には1mg/ml未満の濃度まで水に溶けることを意味している。これら化合物が大きな粒子の状態で存在する場合、従来の固形製剤の形式で投与されたときの胃腸管での吸収は一般に不十分である。

#### 【0038】

難水溶性か、実質的に水不溶性の薬品は、直径3000nm未満の大きさの粒子を使用して調剤された場合に大きな利点を有する。ナノ粒子を使用した製剤に適する有益な薬品に分類されるのは、鎮痛剤、抗炎症剤、駆虫薬、抗アレルギー剤、抗不整脈剤、抗生物質、抗凝血剤、抗痙攣剤／抗癲癇剤、抗ムスカリン剤、抗ミコバクテリア症剤、抗腫瘍剤、免疫抑制剤、抗甲状腺薬、抗ウィルス剤、抗不安鎮静剤、収れん剤、ベータアドレナリン受容体遮断剤、造影剤、コルチコステロイド、咳止め薬、診断薬、診断造影剤、利尿剤、ドーパミン作用剤、止血薬、免疫薬、脂質調整剤、筋弛緩剤、副交感神経様作用剤、副甲状腺カルシトニン、プロスタグランдин、放射線製剤、性ホルモン、睡眠補助薬、興奮剤、交感神経様作用剤、甲状腺薬、欠陥拡張薬、及びキサンチンである。欠乏性疾患、アルコール中毒、薬物中毒及びその他多くの治療が、適切な薬品からなる特定の懸濁液を血管に投与することで向上する。ナノ粒子の使用が適用できる他の医療分野は当業者に明らかである。

#### 【0039】

多少の水溶性を有する薬品の典型的な例は、ニフェジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ジピリダモール、ジソピラミド、乳酸プレニラミン及びエフロキセート等の冠状動脈拡張剤；ジヒドロエルゴトキシン及びプラゾシン等の高血圧症薬；コーチゾン、デキサメタ

ゾン、ベタメタゾン及びフルオシノロナセトニド等のステロイド抗炎症剤；インドメタシン、ナプロキセン、ケトプロフェン等の非ステロイド抗炎症剤；フェニトイイン、フェナセタミド(phenacetamide)、エチルフェナセタミド(ethylphenacetamide)、エトトイイン、ブリミドン、フェンスクシミド、ジアゼパム、ニトラゼパム及びクロナゼパム等の精神神経症薬；ジゴキシン、ジギトキシン及びユビデカレノン等の強心剤；スピロノラクトン、トリアムテレン、クロルタリドン、ポリチアジド及びベンズサイアザイド等の利尿剤；グリセオフルビン、ナリジクス酸及びクロラムフェニコール等の化学療法剤；クロルジキサゾン、フェンプロバメート及びカリソプロドール等の骨格筋弛緩剤；さらに説明を加える神経刺激性セミカルバゾン及び神経刺激性ステロイド；ジフェニヒドラミン、プロメタジン、メキテジン(mequinezine)、ビスベンチアミン及びフマル酸クレマスチン等の抗ヒスタミン剤である。

#### 【0040】

難水溶性か実質的に水不溶性の薬品の好適な分類はステロイドであり、特に神経刺激性のステロイドである。神経刺激性のステロイドについては、米国特許第5591733号、1995年8月17日公開のPCT出願公開WO95/21617号及び1996年5月30日公開のWO96/16076号に記載がある。最適なステロイドは、3-ヒドロキシ-3-メチル-5-プレグナン-20-オン(ガナクソロン(ganaxolone))、3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-19-ノル-5-プレグナン-20-オン、2-エチニル-3-ヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン及び3、21-ジヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-19-ノル-5-プレグナン-20-オンである。薬品の別の好適な分類としては、セミカルバゾン及びチオセミカルバゾンが挙げられる。特に有用なセミカルバゾンは、PCT出願公開WO96/40628号に公開されている。最適なセミカルバゾンとしては、4-(4フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒドセミカルバゾンと4-(3,4-メチレンジオキシンフェノキシ)ベンズアルデヒドセミカルバゾンが挙げられる。本発明に従って処理される化合物は、非水性溶媒の混合物及び非水性溶媒と水性溶媒の混合物を含め、非水性の溶媒又は混合溶媒に溶解可能である。有用な非水性溶媒には、アルコール、ハロゲン化アルカン、ジアルキルケトン及び芳香性の溶媒がある。有用な溶媒の例としては、エタノール、好適には95%エタノール、イソプロピルアルコール、メチレンクロライド、クロロフォルム、アセトン、メチルエチルケトン及びトルエンが挙げられる。

#### 【0041】

複数の非水性溶媒の混合を使用し、物質の溶解性を高めるか、又は低い沸点を有する溶媒の揮発性を低下させることができる。

#### 【0042】

噴霧する物質の溶液は、結果として得られるナノ粒子製品から物質の解放特性を変化させる他の物質を含んでいてもよい。これら他の物質は、界面調整剤及び界面活性剤を含む。

#### 【0043】

界面調整剤を付加的な成分として使用する場合、その付加により噴霧される溶液の粘性が低下する、処理中に「凝集塊」のタイル形成を防止する溶液の湿度が向上する、或いは生物の体の薬物などの難水溶性活性剤の吸収及び摂取を向上するなどの効果がある限り、界面調整剤の使用量は制限されない。有用な界面調整剤としては、ゼラチン、カゼイン、レシチン、アラビアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、ベンズアルコニウムクロライド、カルシウム・ステアリン酸塩、グリセル基モノステアリン酸塩、セトステアリル・アルコール、セトマクロゴール、乳化漏、ソルビタネステル、ポリオキシエチレンアルキルエステル、ポリオキシエチレンカスタ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンステアリン酸塩、コロイド状シリコンダイオクサイド、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメ

チルセルロースフタラート、非晶質セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール及びポリビニルピロリドンが挙げられる。

#### 【 0 0 4 4 】

本発明の製造方法は、ビュルスター (Wurster) 式カラムを使用した上部噴霧又は底部噴霧か或いはローラ・ディスクを使用した接線噴霧のためのインサートが装備されている、商業的に入手可能な流動床装置を使用して実行可能である。噴霧器の設計及び操作により、例えば、粒子の大きさとそのばらつき、容積及び粒子濃度、気孔率、含水率、流動性及び破碎性など、最終製品の性質が変化する。本発明における噴霧器の設計と操作は、乾燥させた化合物の粒子が平均 3 ミクロン以下、好適には 2 ミクロン以下、さらに好適には 1 ミクロン以下の大きさを有することを保証するようなものでなければならない。以下に特定の装置に対する例示的な条件を示す。この指示内容に照らすと、一般的な技術の 1 つにより、他の従来技術による流動床 / 噴霧器の組み合わせでも同様の結果が得られるよう裝置及び製造方法を調整することができる。

#### 【 0 0 4 5 】

他の適当な装置は当業者に明らかである。適当な装置は以下に記載する複数の機能を有している。例としてビュルスター式流動床顆粒コーダ ( 例えは Glatt K.K. 又は Powrex Corporation により製造されたもの ) が挙げられる。本装置は容器中央に配設された円筒形のビュルスター式カラムを有し、通常は微細な粉末や顆粒化した粒子をカラムの上昇するガス流 ( ジェット流 ) に通して流動化し、底部のジェットノズルから被覆のために結合剤の微細な液滴又は結合剤と界面活性剤の微細な液滴を噴霧し ( 底部噴霧法 ) 、顆粒化及び乾燥を行う。

#### 【 0 0 4 6 】

上記装置に加え、多機能型の、攪拌タンブリング流動床式顆粒コーダ ( 例 ; Freund Industrial Co., Ltd. による SPIR-A FLOW 顆粒コーダ 及び Fuji Paudal Co., Ltd. による New Marumerizer ) 、多機能型タンブリング流動床式顆粒コーダ ( 例 ; Powrex Corporation による Multiplex ) 及びその他装置も使用することができる。これら多機能型顆粒コーダの噴霧法には、上部から液滴を噴霧する上部噴霧法、液滴を底部側方から噴霧する中間噴霧法 ( 接線噴霧 ) 及び底部噴霧法がある。

#### 【 0 0 4 7 】

本発明の製造方法においては、噴霧乾燥した乳糖などの適切な付形剤を上昇ガス流により流動化する。水不溶性又は難水溶性薬剤の溶液の微細な液滴をジェットノズルから乳糖粒子からなる流動床に噴霧する。噴霧された溶液の溶媒から蒸発を促すため、当然ガス流は加熱される。その結果顆粒が得られること及び大きな流動化粒子が形成されることとは別に、本発明においてこの装置を使用することで、流動床にできるナノ粒子の大きさが一定でなく、複数のナノメートル大の大きさとなる。

#### 【 0 0 4 8 】

本発明による製造方法を実行するのに有益なベンチトップシステムは、6 インチのニュルスター式カラムを備えた Vector FL-M-1 流動床システムである。有益な噴霧速度は、1 つ又は複数の噴霧ノズルを使用し、約 25 から約 50 mL / 分、好適には約 30 から約 45 mL / 分、最適には約 34 から 41 mL / 分である。約 20 から約 50 cmf、好適には約 25 から 45 cmf の気流を作り出すため、入口部静圧を約 2 から約 10 バール、好適には約 2.5 から約 8 バール ( 約 250 から約 800 kPa ) の範囲に調節する必要がある。入口の温度は約 80 から約 100 、好適には約 85 から約 90 でなければならない。製品温度は約 20 から約 60 、好適には約 25 から約 50 、最適には約 27 から約 48 でなければならない。

#### 【 0 0 4 9 】

噴霧する化合物溶液の液滴の直径をできるだけ小さくすることにより処理の対象となるキャリヤ付形剤の塊 ( 凝集 ) 及び噴霧する粒子の凝集生成を防ぎ、噴霧及び乾燥中に液滴がキャリヤ付形剤粒子と衝突する速度を上昇させるよう、装置を制御することが必要である。適当な界面活性剤を化合物の溶液に使用して、処理を補助することができる。

**【 0 0 5 0 】**

噴霧に使用する化合物、(単数又は複数の)溶媒及び随意で使用する界面活性剤の濃度/量については、結果として得られる化合物粒子の大きさが、所望の3ミクロン以下、好適には2ミクロン以下さらに好適には1ミクロン以下となるよう、最適な組み合わせを選択する。

**【 0 0 5 1 】**

粒子は、3000nm未満、好適には約50nmから約2000nm、さらに好適には約50nmから約1000nm、またさらに好適には200nmから約900nm、最適には約300nmから約800nmの容積で重み付けした平均直径を有しているのが好ましい。

**【 0 0 5 2 】**

本発明の目的のために、フォト相関分光法を使用したレーザ回折技術(Nicomp C370)により混合物中の粒子の大きさを測定する。結果は容積で重み付けした平均直径の単位で出される。容積で重み付けした平均直径は次の式で測定される:

$$(n d^4) / (n d^3)$$

nは、直径「d」で表した特定の大きさの範囲に入る粒子の数である。詳細はペンシルベニア州イーストンのMack Publishing Company 1990年発行のRemington's Pharmaceutical Sciences第18版を参照されたい。

**【 0 0 5 3 】**

本発明により得られた微粉薬品は、1つ以上の製薬的に使用可能な付形剤及び/又は揮発剤を使用して、粉末、錠剤、顆粒、カプセル、エーロゾル、懸濁液、シロップ、軟膏、座薬等にすることができる。

**【 0 0 5 4 】**

本発明による製薬成分は、本発明で使用する化合物の効果を得ることができる全ての動物に投与可能である。特に挙げができるのはヒトであるが、ヒトに限定されない。

**【 0 0 5 5 】**

本発明による製薬成分は、それが本来の目的にかなうものであれば、どのような手段によっても投与することができる。例えば、投与経路は、非経口、皮下、血管内、筋肉内、腹腔内、経皮、口内、眼内及びその他いずれでもよい。或いは、又は同時に、経口投与することも可能である。投与量は患者の年齢、健康状態及び体重と、同時に行われている治療が有る場合はその種類、治療頻度、及び望まれる効果の性質によって変化する。

**【 0 0 5 6 】**

「キャリヤ付形剤」に追加するのに適した付形剤としては、特に、例えば乳糖、スクロース、マンニトール又はソルビトールなどの糖類などの充填剤と、例えばリン酸三カルシウム又はリン酸水素カルシウムなどのリン酸カルシウム及び/又はセルロース試料と、例えばトウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び/又はポリビニルピロリドンを使用したデンプンペーストなどの結合剤が挙げられる。随意で、上記デンプン類及びカルボキシメチル・デンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸又は、アルギンナトリウムなどその塩類などの、非統合剤を加えてよい。中でも、助剤としては、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸又はステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなどその塩類及び/又はポリエチレングリコールなどの潤滑剤及び流量調整剤を挙げることができる。胃液に対して耐性を有する皮膜を形成するために、酢酸セルロースフタラート又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラートなどの適当なセルロース試料の溶液を使用する。例えば識別のため又は有効成分の配合を特徴づけるために、錠剤に色素又は顔料を加えてもよい。

**【 0 0 5 7 】**

その他経口使用可能な製薬製剤には、ゼラチンから作られた押し込み式カプセルや、ゼラチン及びグリセリンやソルビトールなどの可塑剤から作られた柔軟な密封型カプセルが

ある。押し込み型カプセルは、キャリヤ付形剤粒子に付着した有効成分のナノ粒子を包含することができ、さらに乳糖、デンプン等の結合剤及び／又はタルク又はステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤や随意で安定剤と混ぜてもよい。柔軟なカプセルの場合、有効成分は、好適には、脂肪油又は流動パラフィンなど適当な液体に懸濁される。また、安定剤を添加してもよい。

#### 【 0 0 5 8 】

最適な実施形態においては、薬品物質の溶液、つまりエタノール（アルコールＵＳＰ）にガナクソロン（ganaxolone）を混ぜたものを、加熱し流動化した噴霧乾燥した乳糖N Fからなる床に噴霧する。ガナクソロンはナノ粒子の大きさで乳糖に堆積する。

#### 【 0 0 5 9 】

以下の実施例は例示的なものであり、本発明による方法及び成分を限定するものではない。通常想定可能で当業者に明らかな、様々な条件及びパラメータへの適合や適切な変形は、本発明の理念と範囲に含まれる。

#### 【 0 0 6 0 】

##### 実施例 1：乳糖との混合材におけるガナクソロンのナノ粒子の形成

約 1 0 0 g のガナクソロンを 3 0 ℃ に暖めた 5 k g のエタノールに溶かす。溶液を、6 インチビュルスター式コラムを備えたVector FL-M-1流動床システム内の 1 k g の噴霧乾燥した乳糖N F（fast flo #316）に噴霧する。噴霧率は、1つのガンを使用して 3 4 から 4 1 m L / 分であった。入口の静圧は 2 . 5 から 8 バール（2 5 0 から 8 0 0 k P a ）で、気流は 2 5 から 4 5 c f m であった。入口の温度は 8 5 から 9 0 ℃ であり、製品温度は 2 7 から 4 8 ℃ であった。結果として得られたガナクソロン粉末混合物は自由流動性であり、粉末 1 g につき 6 3 m g のガナクソロンを含んでいた。混合物中のガナクソロン粒子の大きさを、フォト相関分光法を使用したレーザ回折技術（Nicomp C370）により測定した。その結果、ガナクソロンの容積で重み付けした平均直径 6 6 0 n m であることが判明した。

#### 【 0 0 6 1 】

##### 実施例 2：ガナクソロンナノ粒子の生物学的利用能

噴霧乾燥したガナクソロンと乳糖の粉末について、イヌにおけるその生物学的利用能を、てんかん患者に臨床効果のあるガナクソロン - - サイクロデキストリン複合体の懸濁液と比較して試験した。噴霧乾燥したガナクソロン - 乳糖粉末のナノメートルの血漿濃度曲線下面積及び最大血漿濃度は、ガナクソロン - - サイクロデキストリン複合体懸濁液による産出量の、それぞれ 9 0 % 及び 7 2 . 5 % であった。

#### 【 0 0 6 2 】

以上で本発明についての説明を終わる。通常の当業者には、本発明の範囲又は本発明の実施形態に影響しないで、広範囲に渡る条件、剤形、及びその他パラメータを使用した同様の実施形態が実行可能であることが明らかである。本明細書で引用した全ての特許及び出願公開をここに言及することにより本明細書に完全に包含する。