

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-507226

(P2007-507226A)

(43) 公表日 平成19年3月29日(2007.3.29)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)		
<b>A 2 3 K</b>	<b>1/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A 2 3 K	1/16	3 O 1 D	2 B 1 5 O
<b>A 2 3 K</b>	<b>1/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 2 3 K	1/16	3 O 1 H	
			A 2 3 K	1/00	Z	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2006-533947 (P2006-533947)	(71) 出願人	594197872
(86) (22) 出願日	平成16年10月4日 (2004. 10. 4)		イーライ リリー アンド カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成18年4月6日 (2006. 4. 6)		アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/030902		8 5 インディアナポリス リリー コー
(87) 国際公開番号	W02005/036980		ポレイト センター (番地なし)
(87) 国際公開日	平成17年4月28日 (2005. 4. 28)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	60/509, 348		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成15年10月7日 (2003. 10. 7)	(74) 代理人	100076521
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 坪井 有四郎
		(74) 代理人	100138900
			弁理士 新田 昌宏
		(72) 発明者	マイケル・デイビッド・バートン・シニア
			アメリカ合衆国 4 6 1 4 O インディアナ州
			グリーンフィールド、イースト・ノース・
			ストリート 7 0 8 番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ラクトパミンの液状製剤

## (57) 【要約】

可溶性の安定な液状製剤、調製方法、及びラクトパミン或いはその生理的に許容し得る塩、液状の非イオン性共溶媒、及び水から成る上記可溶性の安定な液状製剤の使用方法が記述される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

重量比で 5 から 30 % のラクトパミン又はその生理的に許容され得る塩、ポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステル又はポリエトキシ化された植物油の一方又は両方から選ばれた重量比で 20 から 90 % の液状の非イオン性共溶媒、および重量比で 5 から 75 % の水を含む、可溶化され安定化された液状の動物飼料製剤。

## 【請求項 2】

請求項 1 の可溶化され安定化された液状の製剤であって、10 から 20 % のラクトパミン又はその生理的に許容され得る塩を含む製剤。

## 【請求項 3】

請求項 1 の可溶化され安定化された液状の製剤であって、10 から 15 % のラクトパミン又はその生理的に許容され得る塩を含む製剤。

10

## 【請求項 4】

請求項 1、2 または 3 の可溶化され安定化された液状の製剤であって、30 から 80 % の液状の非イオン性の共溶媒を含む製剤。

## 【請求項 5】

請求項 1、2 または 3 の可溶化され安定化された液状の製剤であって、40 から 55 % の液状の非イオン性共溶媒を含む製剤。

## 【請求項 6】

請求項 1、2、3、4 または 5 の可溶化され安定化された液状の製剤であって、10 から 60 % の水を含む製剤。

20

## 【請求項 7】

請求項 1、2、3、4 または 5 の可溶化され安定化された液状の製剤であって、35 から 50 % の水を含む製剤。

## 【請求項 8】

請求項 1、2、3、4、5、6 または 7 の可溶化され安定化された液状の製剤であって、前記非イオン性共溶媒がポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステルである製剤。

## 【請求項 9】

請求項 1、2、3、4、5、6 または 7 の可溶化され安定化された液状の製剤であって、前記非イオン性共溶媒がポリエトキシ化された植物油である製剤。

30

## 【請求項 10】

請求項 1、2、3、4、5、6、7 または 9 の可溶化され安定化された液状の製剤であって、前記非イオン性共溶媒がポリエトキシ化された 35 ひまし油である製剤。

## 【請求項 11】

請求項 1、2、3、4、5、6、7 または 8 の可溶化され安定化された液状の製剤であって、前記非イオン性共溶媒がポリオキシエチレン 20 ソルビタンモノラウレートである製剤。

## 【請求項 12】

請求項 1、2、3、4、5、6、7 または 8 の可溶化され安定化された液状の製剤であって、前記非イオン性共溶媒がポリオキシエチレン 20 ソルビタンモノオレートである製剤。

40

## 【請求項 13】

請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 の可溶化され安定化された液状の製剤であって、ラクトパミン又はその生理的に許容し得る塩がラクトパミン塩酸塩である製剤。

## 【請求項 14】

請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 または 13 の可溶化され安定化された液状の製剤であって、前記液状の非イオン性共溶媒 / 水が重量比で 50 / 50 で存在する製剤。

50

## 【請求項 15】

請求項 1 の可溶化され安定化された液状の製剤であって、重量比で 10 から 20 % のラクトパミン又はその生理的に許容し得る塩、ポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステル又はポリエトキシ化された植物油の一方又は両方から選ばれた重量比で 30 から 80 % の液状の非イオン性共溶媒、および重量比で 10 から 60 % の水を含む製剤。

## 【請求項 16】

請求項 1 の可溶化され安定化された液状の製剤であって、重量比で 10 から 15 % のラクトパミン又はその生理的に許容し得る塩、ポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステル又はポリエトキシ化された植物油の一方又は両方から選ばれた重量比で 40 から 55 % の液状の非イオン性共溶媒、および重量比で 35 から 50 % の水を含む製剤。

10

## 【請求項 17】

可溶化され安定化された液状の動物飼料製剤の調製方法であって、ラクトパミン又はその生理的に許容し得る塩を、水、およびポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステル又はポリエトキシ化された植物油の一方又は両方から選ばれた液状の非イオン性共溶媒と混合し、その混合物を 100 以下に加熱して、重量比で 5 から 30 % のラクトパミン又はその生理的に許容し得る塩、ポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステル又はポリエトキシ化された植物油の一方又は両方から選ばれた重量比で 20 から 90 % の液状の非イオン性共溶媒、および重量比で 5 から 75 % の水を含む、可溶化され安定化された製剤を得る工程を含む方法。

## 【請求項 18】

反芻動物、ブタ若しくは七面鳥の体重増加を増大させ、飼料の利用効率を向上させ、赤身を増大させ、脂質合成を減少させ、脂肪分解を増進させ、筋肉タンパク質合成を増大させ、筋肉タンパク質分解を減少させ、または家畜の屠殺体の品質を向上させる方法であって、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 または 16 の可溶化され安定化された液状製剤の有効量を反芻動物、ブタ若しくは七面鳥に経口投与する工程を含む方法。

20

## 【請求項 19】

請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 または 16 の何れか一つに記載の可溶化され安定化された液状の動物飼料製剤から調製されたタイプ B 薬物添加飼料であって、ラクトパミン又はその生理的に許容し得る塩が毎日の最大使用レベルの 200 倍以下で存在する薬物添加飼料。

30

## 【請求項 20】

請求項 19 のタイプ B 薬物添加飼料であって液状の飼料。

## 【請求項 21】

請求項 19 のタイプ B 薬物添加飼料であって液状の飼料補助物質である飼料。

## 【発明の詳細な説明】

## 【背景技術】

## 【0001】

ラクトパミンはブタの飼料成分の一つであって、栄養素に指令して生産効率を向上して屠殺体の脂肪の少ない赤身の増大を増進する。ラクトパミンはアメリカ合衆国食品医薬品局 (FDA) によって認可されてブタ及びウシにおける使用のために登録されている。有効性の検討は、ラクトパミンが、米国及び世界中の他の国々におけるブタならびにウシで実施された試験を通じて、屠殺体の脂肪の少ない赤身を増加し、体重増加率を増大して、飼料有効率を向上するのに有効であることを証明している。これらのデータは、ラクトパミンを与えた動物からの豚肉及び牛肉がヒトの消費に対して安全であることを確立していて、FDA はすべてのデータを徹底的に精査してラクトパミンが FDA の厳格なヒトの食品の安全基準を満たしていることを確認した後、上記生成物を認可した。現在、ラクトパミンは米国及び他の数カ国において使用が認可されている。ラクトパミンは、価値の高い赤身の豚肉及び牛肉の生産を向上し、同時に、生産される豚肉及び牛肉の各キログラムの環境への影響を低減するための豚肉ならびに牛肉業界によって容認された手段となりつつ

40

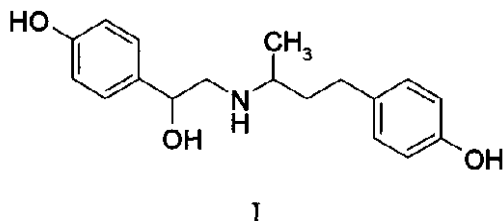
50

ある。

【0002】

ラクトパミンは、以下の式 I の構造を有する化合物 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (1 - メチル - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピルアミノ) エタノールに対する米国で採用された名称である。

【化 1】



10

【0003】

それは二個の不斉炭素原子を有する。R, R 異性体が最も活性であるが他の異性体もまた活性である。個別の異性体の単離が可能ではあるが、個別の異性体は必要ではなく、好ましくは、当化合物は異性体の混合物として用いられる。ラクトパミンの種々の生理的に許容できる塩も可能であり、塩酸塩が好ましい。ラクトパミンは選択的な 1 アドレナリン作動性受容体の作用薬である。

【0004】

米国特許第 4, 690, 951 号は、ラクトパミン、ラクトパミンの種々の製剤形態、ラクトパミンの使用、及びラクトパミンの製造方法を開示している。

20

【0005】

市販の本製剤は、粉碎したトウモロコシの穂先 1 ポンド当りラクトパミン塩酸塩 9 g (20 g / kg) を含む固体の乾燥された予混合物 (タイプ A 薬物添加品) である。上記乾燥予混合物は次いで消費者によって適当な固体の飼料成分中に十分に混入されて 1 トン当たり 9 - 18 g 量のラクトパミン塩酸塩を得る。

【0006】

ウシに対して最近認可されたように、ウシに対する市販の製剤もまた、固体の乾燥予混合物であって粉碎されたトウモロコシの穂先 1 ポンド当りラクトパミン塩酸塩 45.4 g を含む。この乾燥予混合物は消費者によって適当な固体の飼料成分中に十分に混入されてウシに投与するために 1 トン当たりラクトパミン塩酸塩を 8.2 から 24.6 g 提供することも可能である。また、上記固体の乾燥予混合物を液状のタイプ B 飼料中に混合して、1 ポンド当り 0.82 から 1.15 g の、或いは重量で 0.18 から 0.25 % のラクトパミン塩酸塩を含む液状のタイプ B 薬物添加飼料を提供する説明書も含まれている。液状のタイプ B 飼料の pH は 4.5 から 7.5 の間に維持することが必要である。日毎の再攪拌、ならびに使用直前の再攪拌が必要である。

30

【0007】

ラクトパミン及びその塩酸塩は、水における溶解度が限られていて重量で約 3 - 4 % である。酸又は塩基或いは適当な緩衝液で pH を調節してもラクトパミンの溶解度をそれ程には増大しない。上述のように、固体予混合物は価値の高い赤身の豚肉の生産を向上するためのブタ産業界により容認された手段となりつつあるが、ラクトパミン塩酸塩を投与する可能性のある潜在的な方法を拡張するために溶液タイプの製剤に対する相当な要望が残存している。例えば、病気の家畜は常には固体の乾燥飼料を食べるように仕向けることはできない。

40

【0008】

ラクトパミン塩酸塩の溶解度増進は一定のアルコールやグリコール溶媒中で得ることができる。しかしながら、この 3 - 4 % 以上の溶解度の増進は、安定性の問題を犠牲にして達成されるものである。上述のように、ラクトパミンはその分子に結合した 3 個の水酸基を有する。同分子は 2 価のエタン-1,2-ジイル部分に結合した水酸基において反応性であ

50

る。ラクトパミンをアルコール、グリコール又は他の極性溶媒に溶解する場合、同分子はそのエタン-1,2-ジイル水酸基において溶媒の水酸基と反応して共役結合した反応生成物を形成する。このような反応生成物の形成と存在は、このような反応生成物の安全性及び毒物学的性質を含む薬理学的特性が解明されていないので極めて望ましくない。さらに、このような反応生成物は、本申請書に引用して組み込まれている米国食品医薬品局の、同局家畜薬物センターの新家畜薬物中の夾雑物ならびに新家畜医薬品生成物中の夾雑物の指針第92及び93号の下の必要事項の一つ以上に抵触する恐れがある。

【0009】

ラクトパミン塩酸塩の非極性溶媒における溶解性への検討によって、有用なタイプA液状製剤を創製するためには溶解性が不十分であることが証明された。驚くべきことに、一定の共溶媒を用いて、液状製剤に適切なラクトパミン塩酸塩の溶解性及び許容し得る安定性を提供できることが見出されている。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

従って、本発明の一つの目的は、ラクトパミン或いはその生理的に許容し得る塩の溶解及び安定化の向上を提供することにある。本発明のさらなる目的は一定の共溶媒と会合しているラクトパミン又はその生理的に許容し得る塩から成る安定な液体溶液及び製剤を提供することにある。本発明のさらなる目的は安定化された液状製剤の調製方法を提供することにある。

20

【0011】

他の目的、特徴及び有利な点は当事者には以下の記述及び特許請求項から明らかになるであろう。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、重量比で5から30%のラクトパミン又はその生理的に許容され得る塩、ポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステル又はポリエトキシ化された植物油の一方又は両方から選ばれた重量比で20から90%の液状の非イオン性共溶媒、および重量比で5から75%の水を含む、可溶化され安定化された液状の製剤に関する。

【0013】

本発明はまた、最初に各成分を混合し100以下に加熱することによる、溶液化され安定化された液状製剤の製造方法に関する。そして該液状製剤は、重量比で5から30%のラクトパミン又はその生理的に許容され得る塩、ポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステル又はポリエトキシ化された植物油の一方又は両方から選ばれた重量比で20から90%の液状の非イオン性共溶媒、および重量比で5から75%の水を含む。

30

【0014】

本発明はまた、重量比で5から30%のラクトパミン又はその生理的に許容され得る塩、ポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステル又はポリエトキシ化された植物油の一方又は両方から選ばれた重量比で20から90%の液状の非イオン性共溶媒、および重量比で5から75%の水を含む可溶化され安定化された液状の製剤を用いて、反芻動物、ブタ若しくは七面鳥の体重増加を増大させ、飼料の利用効率を向上させ、赤身を増加させ、脂質合成を減少させ、脂質分解を増大させ、筋肉タンパク質の合成を増大させ、筋肉タンパク質の分解を減少させ、または反芻動物、ブタ若しくは七面鳥の屠殺体の品質を向上させるために反芻動物、ブタ若しくは七面鳥に本発明の溶液化され安定化された液状製剤の有効量を経口投与する工程を含む方法に関する。

40

【0015】

本発明は、ラクトパミン又はその生理的に許容し得る塩を、水、およびポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステル又はポリエトキシ化された植物油の一方又は両方から選ばれた液状の非イオン性共溶媒と混合し調製することで、予想外に安定化され可溶化された水溶液が得られるところに存在する。ラクトパミンが極性溶媒に溶解された場合の

50

上記水溶液の低溶解性、不安定性、又はその両者を考えると、水と上述の液体非イオン性共溶媒とが組み合わされた場合にラクトパミン或いはその生理的に許容し得る塩の安定化され可溶化された水溶液が提供されることは驚くべきことである。

【0016】

本発明は、ラクトパミン又はその生理的に許容し得る塩を重量比で5から30%、好ましくは10から20%、より好ましくは10から15%；ポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステル又はポリエトキシ化された植物油の一方又は両方から選ばれた液状の非イオン性共溶媒を重量比で20から90%、好ましくは30から80%、より好ましくは40から55%；および水を重量比で5から75%、好ましくは10から60%、より好ましくは35から50%含む安定化され可溶化された液状製剤に関する。本発明の好ましい可溶化され安定化された液状製剤は、10から20%のラクトパミン又はその生理的に許容できる塩と、30から80%の上記共溶媒、及び10から60%の水である。本発明のより好ましい可溶化され安定化された液状製剤は、10から15%のラクトパミン又はその生理的に許容し得る塩と、40から55%の上記共溶媒及び35から50%の水である。上記ポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステルの中で、ポリエトキシ化された20ソルビタンモノラウレート或いはモノオレートが好ましい。上記ポリエトキシ化された植物油の中で、ポリエトキシ化されたひまし油が好ましく、ポリエトキシ化された35ひまし油が最も好ましい。

10

【0017】

本発明のさらなる目的は、ラクトパミン又はその生理的に許容し得る塩を、水及びポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステル又はポリエトキシ化された植物油の一方又は両方から選ばれた液状の非イオン性共溶媒と混合し、その混合物を100以下、好ましくは60以下に加熱して、重量比で5から30%のラクトパミン又はその生理的に許容し得る塩、ポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステル又はポリエトキシ化された植物油の一方又は両方から選ばれた重量比で20から90%の液状の非イオン性共溶媒、および重量比で5から75%の水を含む可溶化され安定化された製剤を提供することにある。

20

【0018】

本発明のさらなる目的は、体重増加を増進させ、飼料の利用効率を向上させ、脂肪の少ない赤身を増加させ、脂質合成を減少させ、脂質分解を増進させ、筋肉タンパク質の合成を増加させ、筋肉タンパク質の分解を減少させるために、または反芻動物、ブタ若しくは七面鳥の動物屠殺体の品質向上のために（脂肪組織の少ないこと、赤身の向上、下ごしらえ率の増大及び主要な赤身大肉片収量の増大等を含むがこれらに限定されるものではない）、重量比で5から30%のラクトパミン又はその生理的に許容できる塩、重量比で20から90%のポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステル又はポリエトキシ化された植物油の一方又は両方から選ばれた液状の非イオン性共溶媒、および重量比で5から75%の水を含む可溶化され安定化された液状製剤の有効量を反芻動物、ブタ若しくは七面鳥に経口投与する工程を含む、可溶化され安定化された液状製剤の使用方法を提供することにある。

30

本申請書に使用されている「関連物質」は、本発明の製剤中の、或いは本発明の製剤がタイプAの薬物添加品、タイプB又はタイプCの薬物添加飼料の調製に使用された場合に、ラクトパミンと共溶媒、希釈剤、賦形剤又は栄養成分間の反応生成物、分解産物、又はその両者を意味する。「関連物質」はまた、ラクトパミン合成からの何らかの残存出発原料又は中間体及び2個のラクトパミン分子上の反応性水酸基間の反応によって提供される二量体も包含する。

40

【0019】

本申請書で使用されている「安定化された」という用語は、これに限定されるものではないが25で少なくとも3ヶ月、好ましくは6ヶ月、より好ましくは12ヶ月、最も好ましくは24ヶ月間評価する貯蔵の間の化学的安定性を意味し、ここで、1)何らかの新しい個別の関連物質は、本申請書に定義されているように、ラクトパミン又はその生理的

50

に許容できる塩と液状の非イオン性共溶媒の水性結合物中のラクトパミン濃度の重量比で 0.2% を超過せず、2) 個別の関連物質はいずれも、本申請書に定義されているように、ラクトパミン又はその生理的に許容できる塩と液状の非イオン性共溶媒の水性結合物中のラクトパミン濃度の重量比で 1.5% を超過せず、また、3) 提供される可能性のある関連物質の全量は、本申請書に定義されているように、ラクトパミン又はその生理的に許容できる塩と液状の非イオン性共溶媒の水性結合物中のラクトパミン濃度の重量比で 4% を超過しない。

#### 【0020】

本発明における有用な液状の非イオン性共溶媒であるポリエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステル又はポリエトキシ化された植物油は数平均で 4 から 40 個の、好ましくは 15 から 25 個の、より好ましくは 18 から 22 個のポリエトキシ化個所を有する。ポリエトキシ化された植物油の例にはポリエトキシ化されたひまし油が含まれる。

10

本発明の可溶化され安定化された液状製剤は、本申請書に引用して組み込まれている米国成分法 21 条 558 項に定義されているようにタイプ A 薬物添加品と呼ばれる液状の濃縮製剤の調製を含み或いは調製に使用される可能性がある。当事者には知られているように、タイプ A 薬物添加品は他のタイプ A 薬物添加品或いはタイプ B 又はタイプ C 薬物添加飼料の調製に使用されてもよく、タイプ B 及びタイプ C の両者は、本申請書に引用して組み込まれている米国成分法 21 条 558 項に定義されている通りである。タイプ A 薬物添加品中では、活性薬剤（複数）は直接投与に適切であるよりも高濃度であり、上記直接投与量にまで希釈する必要がある。同様に、タイプ B 薬物添加飼料は他のタイプ B 薬物添加飼料或いはタイプ C 薬物添加飼料の調製に使用されることがある。タイプ B 薬物添加飼料はタイプ A 薬物添加品或いは別のタイプ B 薬物添加飼料を希釈することによって調製される。タイプ C 薬物添加飼料はさらに混合又は希釈する必要がなく直接投与に適している。

20

#### 【0021】

ラクトパミンは本質的に塩基性であるので、いくらかでも多数の無機酸及び有機酸と容易に付加塩を形成する。これらの塩類は本発明の製剤、方法及び工程に採用することが出来、しばしば遊離の塩基よりも好まれて、より便宜に製剤化される。酸付加塩の形成に通常使用される酸類は、塩酸、硫酸、リン酸、過塩素酸等の無機酸及び酢酸、クエン酸、コハク酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、乳酸等の有機酸を含有する。本法に採用されるべき好ましい塩類には、塩酸塩及び臭化水素酸塩が含まれ、塩酸塩が最も好ましい。

30

#### 【0022】

生長を促進し、体重増加を増大し、飼料利用効率を向上し、赤身を増大し、脂質生合成を減少し、脂質分解を増大し、筋肉タンパク質生合成を増大し、筋肉タンパク質分解を減少する方法、或いは動物の屠殺体の品質の向上（脂肪組織の減少、赤身の向上、仕上がり部分率の増大、主要な赤身の肉切り身の生産量増大を含むがこれらに限定されるものではない）は、上述の定義のように、可溶化され安定化された液状製剤を、栄養的に適切な飼料を与えられている反芻動物、ブタ若しくは七面鳥に経口投与することによって実施される。本法は一般にヒトの食肉消費用に飼育される反芻動物、ウシ又は七面鳥に、例えば、飼育者/仕上げ肥育者のブタ、七面鳥、ウシ等に対して実施される。好ましい実施形態において、本法はブタまたは七面鳥に本発明に記載のラクトパミン製剤を投与することによって実施される。もう一つの好ましい実施形態はウシ、ヒツジ及びヤギに、特にウシのような反芻動物において実施される。

40

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0023】

本発明の方法は可溶化され安定化された液状のラクトパミン製剤の有効量を動物に経口投与することによって実施されることが好ましい。動物に投与されるべき量とは、成長の促進、脂身の少ない赤身の向上、体重増加の増大、飼料利用効率の向上、赤身の増大、脂質生合成の減少、脂質分解の増大、筋肉タンパク質生合成の増加、筋タンパク質分解の減少、または動物の屠殺体の質の向上（脂肪組織の減少、赤身の向上、仕上がり部分比率の

50

増大及び主要な赤身大肉片の収量の増大を含むがこれらに限定されるものではない)に効果的な量のことである。効果的な投与量は処理される特定の動物種次第で幾分変動するが、一般的に1日当りの飼料全摂取量の約1から約200ppmである。好ましい実施形態は1日当りの全飼料の約2から約100ppm、より好ましくは1日当りの全飼料の約3から約50ppmを用いる。反芻動物に投与されるべき活性成分の典型的な量は1日当りの飼料の全摂取量の約2から約40ppmであり、好ましくは1日当りの飼料の全摂取量の約3から約30ppmである。ブタに投与すべき活性成分の典型的な量は1日当りの飼料の全摂取量の約2から40ppmであり、好ましくは1日当りの飼料の全摂取量の約3から約30ppmである。七面鳥に投与すべき活性成分の典型的な量は1日当りの飼料の全摂取量の約2から約40ppmであり、好ましくは1日当りの飼料の全摂取量の約3から30ppmである。 10

#### 【0024】

本申請書に記載の製剤は、平均の1日当りの体重増加の促進及び動物における飼料効率の向上に効果的である一方で、また、生成される食肉の質に目に見える向上をもたらす。例えば、ラクトパミンを含有する製剤は、脂肪組織から遊離の脂肪酸を動員して、動物が体重を増加する際に脂肪の沈着を抑制するように思われる。脂肪の低下は、本発明に従って処理されている動物がより使用可能な赤身の肉の形で体重を増加し、そのようにして役に立たない部分を減らしてこのように処理された動物の価値を向上するので有益である。

#### 【0025】

一般に液状のタイプAの薬物添加品は液状の或いは乾燥した栄養補助食品又は最終飼料に混合することができる。濃縮液状のタイプAの薬物添加品或いは液状のタイプBの薬物添加飼料は、混合機内の点播棒(dribble bars)を通して、混合の間に飼料に散布して、又はミクロ成分機によって乾燥飼料に適用してもよい。本申請書の可溶化され安定化された液状の濃縮物は、液状の飼料補助食品に混合されてもよく、或いは乾燥飼料上に噴霧されてもよく、又は米国特許第4,733,971号のような液状製剤に便宜を図るように設計された通常の微量成分装置によって配分されてもよいと考えられる。 20

タイプBの薬物添加飼料は液状又は乾燥状であってもよく、タイプA薬物添加品とタイプC薬物添加飼料との間の中間にあって、動物に直接給餌される完全飼料である。タイプB製剤は相当量の栄養素を含み、ビタミン及び或いは無機質、及び或いは他の栄養素成分を上記製剤の重量で25%以上の量で含有する。タイプB薬物添加飼料中のカテゴリーIの薬理的活性薬物の量は、最終飼料又はタイプC薬物添加飼料における1日あたりの最大使用レベルの200倍を超えることはできない。カテゴリーIはそれらの活性薬物、例えばラクトパミンに対する米国連邦法規によって使用されている名称であって、それらが認可されている各動物種における最低使用レベルにおいては投与中止の期間は求められてはいない。 30

#### 【0026】

タイプB薬物添加飼料の組成は生理的に許容し得る希釈液からタンパク質、ビタミン、無機質、アミノ酸、或いは他の栄養成分を提供するために設計された通常の濃縮液まで変動する。タイプB薬物添加飼料は薬物と適当な希釈剤との単純な混合物であってもよく、その場合、主な関心事は均質性、輸送の間の分離及び化学的安定性である。 40

#### 【0027】

液状の飼料補助食品(LFS)はタイプB品目であり、米国におけるウシの栄養を補助するますます重要な手段となってきた。一定の地域において、家畜飼育場のウシの50%以上がLFSを与えられている。その結果、LFSは、もしその薬物が物理的ならびに化学的にLFS中で安定ならば、ウシに薬物を送達する便利な方法となってきた。LFSの組成はその土地で利用し得る副産物及び他の成分の相対的経費次第で大幅に変動する。その結果、栄養物の含有量、比重、溶解された固形物の含量、pH、粘度及びチキソトロピー(揺変)性に大きな差異が存在する。

#### 【0028】

二つの基本的タイプのLFS、通常の液状製剤及びチキソトロピー(揺変)性製剤が牧 50

畜業界の市場で販売されている。チキソトロピー（揺変）性製剤は揺り動かした際には全く液状になっているが、動揺を止めた後、数分から1時間内に粘調になるか又は柔らかいゲルを形成する。薬物を含むL S Fは、たとえ薬物はそのバッチ全体を通じて位置的（物理的に）安定であって貯蔵期間中に底部に沈殿したり表面に浮遊したりはしないことが証明されていても、使用直前に一般に攪拌される。もし薬物がL F Sの連続相に可溶であるならば、同薬物は位置的に安定であると予想されるが、通常はなお使用直前に攪拌することが勧められる。

#### 【0029】

懸濁液については、薬物粒子の直径が小さいほど、また、製剤が粘調であるほど、薬物沈殿速度は遅い。キタンサンガム、一定の炭水化物、ペクチン、及び他の粘性樹立剤を使用して通常のL F S製剤の粘度を増大してその製品の予想貯蔵期間中には薬物沈殿が著明でないようにしてもよい。アタパールナイトクレーのような薬物を使用してポンプで汲み上げ或いは分断される場合には良好な流動性を有するが、攪拌されていない場合に、さもなければ沈殿する無機物、薬物及び他の固体物質を懸濁状態に維持するための十分な粘性を有するチキソトロピー（揺変）性製剤を製造することができる。

10

#### 【0030】

本発明のタイプA、タイプB及びタイプC薬物添加品ならびに飼料はそれぞれ、本発明の液状製剤からの当分野で認められている通常の混合機及び微量成分装置系、関連製造装置ならびに技法を用いて調製される。混合機は双軸攪拌へら混合機を含め水平混合機のように多くのサイズ、形状、設計及び構成で市販されている。米国特許第4,733,971号のような微量成分装置系もまた市販されている。

20

#### 【0031】

手動及び自動の両方法を用いて動物の飲料水に薬物を添加する。飲料水に薬物を添加する手動の方法は、動物一匹用の水樋に単一用量の薬物を入れることから多数の動物に対して水を提供するために設計された主タンクに薬物を入れることに至るまで変動する。典型的には飲料水に薬物を添加する容器上の使用説明書は、全内容物を特定量の水に溶解或いは希釈することを表示している。

#### 【0032】

飲料水に薬物添加をするために設計された生成物は一般に手動で或いはドサトロン（登録商標）のようなプロポーションと呼ばれる装置を用いて最終の飲料水でさらに希釈される貯蔵液を調製するための使用説明書が含まれている。プロポーションは正確な量の貯蔵液を小室に汲み入れる装置であって、そこで貯蔵液は流出口から動物の水のみ場に通過する前に水流と混和される。その容量測定設計の故に、注入器或いはプロポーション装置は、水圧及び水流とは無関係に濃縮液と水流の一定比を維持する。大抵のプロポーションは薬物濃縮液の水に対する比率が、使用すべき薬物及び最終飲料水中の所望の薬物濃度次第で変動し得るように設計されている。例えば、薬物の貯蔵溶液の水に対する比率は1:10から1:500まで変動し得る。

30

#### 【0033】

着色剤を溶液濃縮物に使用してもよい。製剤に着色剤を含む二つの理由は最終の飲料水に薬剤が添加されていることを確認するためと生成物を特異的に同定するためとである。米国特許第5,335,625号のような舐めタンクが非タンパク質窒素、ビタミン、無機質及び他の栄養素ならびに薬物を牧場牛及び乳牛に送達するために利用されている。舐めタンクに使用されるべき製剤については、構成成分はすべてある温度範囲にわたって溶解したままでなければならず、もしその製剤がチキソトロピー（揺変）性であるならば、その成分は舐めタンク内にある間に沈殿又は分離してはならない。舐めタンク用製剤の典型的な成分には、トウモロコシ浸液、廃糖蜜、濃縮乳漿、濃縮廃糖蜜溶質、ビール濃縮溶質、濃縮蒸留酒溶質、尿素、塩、リン酸、硫酸、分散性ビタミン及び可溶性無機物が含まれる。

40

#### 【0034】

本発明はさらに可溶性で安定な濃縮液状の飼料、液状のビタミン濃縮物及びラクトパミ

50

ン又はその生理的に許容し得る塩、ポリヒドロキシル化されたソルビタン脂肪酸エステル  
 或いはポリヒドロキシル化された植物油から選ばれた液状の非イオン性共溶媒又はその両  
 者、及び本発明の可溶化され安定化された液状製剤を液状飼料、水溶性液状濃縮物、乾燥  
 された水溶性担体、又は飲料水と混合して実質的に均等で化学的に安定な組成物を提供す  
 るための飲料水組成物を調製する方法に関する。

【0035】

本発明はさらにラクトパミン或いはその生理的に許容し得る塩、ポリエトキシ化され  
 たソルビタン脂肪酸エステル又はポリエトキシ化された植物油から選ばれた液状の非イ  
 オン性共溶媒或いはその両者、及び水を、動物に投与される可能性のある乾燥固体飼料又  
 は乾燥動物飼料で希釈される可能性のある乾燥動物飼料と混合してラクトパミン或いはそ  
 の生理的に許容し得る塩の完全な飼料組成物を提供することから成る乾燥固形飼料の調製  
 法を考慮する。

10

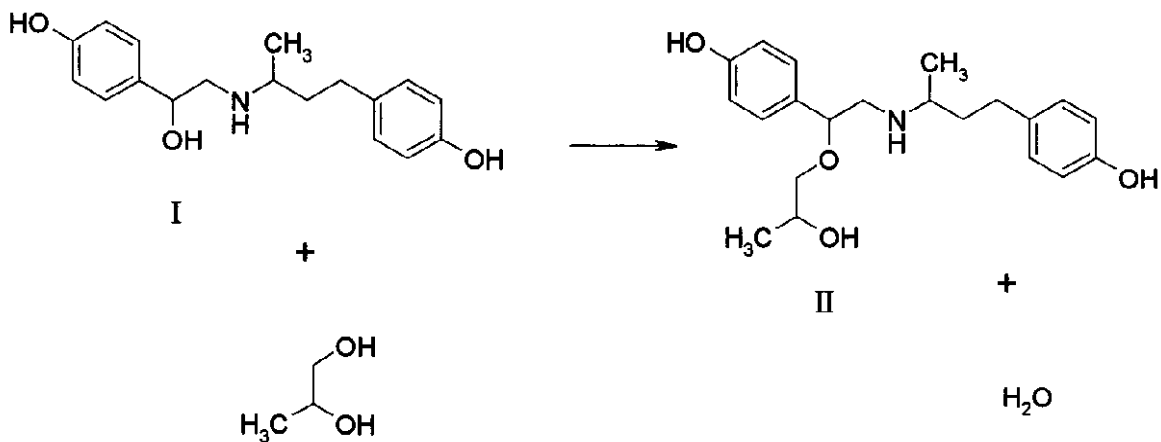
【0036】

<実施例1(比較例)>

重量比で25%を超えるラクトパミンの溶解性が達成される製剤の1例は100%のポリ  
 エチレングリコール(PG)を用いる担体系或いはPGを含む水性の担体系である。担  
 体系が50%のPG及び50%の水である製剤は少なくとも10%のラクトパミンを25  
 で溶解する能力がある。PGはラクトパミンの優れた溶媒であり、連邦規定582.1  
 666の21条に記載の「一般的に安全と認められている」(GRAS)。加えて、水性  
 のPG製剤の粘度は一般に許容範囲内において容易に動物飼料に適用される。製剤中のP  
 Gに対する水の比率次第で、上記溶液はアメリカの家畜生産地帯に共通して見出される気  
 候においては凍結しない。このように、PGは家畜に投与するためのラクトパミンの可溶  
 化に対する溶媒又は担体の優れた選択である。しかしながら、ラクトパミンのプロピレン  
 グリコール溶液を正常室温(~25)で貯蔵する間に新しい関連物質が徐々に形成され  
 る。PGはラクトパミン(構造式Iの化合物)の種々の異性体のエタン-1,2-ジイル水  
 酸基と反応して構造式IIの共役結合した関連物質を形成する。下記の反応は正常の貯蔵  
 条件下では可逆的ではない。

20

【化2】



30

プロピレングリコール

40

このようにPGは高濃度(4%から25%以上)のラクトパミン溶液を調製するための  
 優れた溶媒ならびに担体系であるにも拘わらず、PGは反応生成物関連物質の不可逆的形  
 成の故に液状のラクトパミン製剤における溶媒としては受け入れられない。

【0037】

<実施例2(比較例)>

高濃度(20%以上)のラクトパミンを含む溶液製剤はポリエチレングリコール(PEG)  
 200、PEG300、又はその両者を含む担体系において達成することができる。  
 これらPEG類の毒素学的性質、粘度及び口当たりのよい特性によって、これらのPEG

50

類は液状の家畜用製剤に使用するための許容し得る溶媒及び担体系となっている。しかしながら、実施例 1 に記載のように、PEG 分子構造上の水酸基はラクトパミンの種々の異性体のエタン - 1,2 - ジイル水酸基と反応して共役結合した関連物質を形成する。この反応は正常の貯蔵条件下では可逆的ではない。このように、PEG 類が 4 % から 20 % 以上のラクトパミンを含む液状製剤の調製に優れた溶媒及び担体系であるにも拘わらず、これら PEG 類は液状のラクトパミン製剤における溶媒としては受け入れることができない。

【0038】

<実施例 3 (比較例)>

実施例 3 はラクトパミンに対して可能性のある溶媒又は共溶媒として検討された種々の化学的分類からの溶剤のリストを構成するものである。下記のリスト内の溶剤のすべてが家畜飼料における使用に適しているわけではないが、1) ラクトパミンの 10 % 溶液の達成には溶媒力不十分、2) 結果的にラクトパミンの許容し得ない分解を引き起こして関連物質を生じる、或いは 3) 結果的に、許容できない反応生成物関連物質の形成に至る、の一つ以上を証明する液剤の例として役に立つ。

10

【0039】

溶解度の決定は 1 ドラムの小瓶 (バイアル) 中で行われる。ラクトパミン塩酸塩を液剤を含むバイアルに加えて液剤に対して最終重量比 10 % のラクトパミン塩酸塩となるようにする。この溶液をポータックスマキサー上で 2 分から 6 分間激しく混合する。この混合期間後、ラクトパミンが溶剤に溶解しているか不溶解物質 (不透明な溶液又は明確な 2 相) がバイアル中に残存しているかどうかを目視で判断する。もし溶解度が 10 % 以下であるならば、液剤を追加してラクトパミン塩酸塩を 5 - 8 % の範囲に希釈する。混合操作を反復してラクトパミンが液剤に可溶であるか、或いはより低濃度で不溶のままであるかどうかを判定する。必要ならば、加熱して (室温から 60 °C まで) 溶解化を助ける。加熱試料を室温にまで冷却して沈殿或いは不透明度を目視観察して溶解度を判定する。

20

【0040】

下記の Table 1 と Table 2 は試験された溶媒中のラクトパミン塩酸塩の溶解度、安定性或いは両者の結果を要約したものである。Table 1 にはラクトパミン塩酸塩は可溶であるが安定性が容認できない溶媒が要約されている。Table 2 はラクトパミン塩酸塩の溶解が不十分な溶媒を要約している。溶解度は多くの「水酸基を持たない」溶媒及び油においては低い。

30

【0041】

【表 1】

Table 1 : ラクトパミン塩酸塩は可溶であるが安定性が許容できない溶媒

溶媒	ラクトパミン 塩酸塩溶解度	註釈
プロピオン酸 (20%溶液) Fisher Scientific	$\geq 10\%$	安定性不連続、多数の大きな関連物質のピークを生成
氷酢酸 (50%溶液) Mallinckrodt, Inc	$\geq 10\%$	10%ラクトパミン製剤においてpHの緩衝必要。安定性不連続、安定性貯蔵において新関連物質のピークを生成
乳酸 (85%溶液) Fisher Scientific	$\leq 10\%$	加熱とpH緩衝により10%ラクトパミン製剤可能。安定性不連続、安定性貯蔵において新関連物質のピークを生成
マレイン酸 (20%溶液) Fisher Scientific	$\leq 10\%$	
テトラヒドロフルフリル アルコール (THFA)	$\leq 10\%$	
エチレンジアミン	$\geq 20\%$	pH極めてアルカリ性
エタノールアミン	$\geq 10\%$	pH極めてアルカリ性
メタノール、 Fisher Scientific	$\geq 10\%$	メタノールはラクトパミンと反応してメトキシラクトパミン関連物質を形成。
エチレングリコール	$\geq 10\%$	新関連物質生成の可能性
ジエチレングリコール	$\geq 10\%$	新関連物質生成の可能性
モノメチル化ポリ エチレングリコー ルMPEG 350、Unio n Carbide Corpora tion	水なし $\leq 10\%$ 50/50水 $\geq 10\%$	水に対するMPEG 350 或いは500の比50/50 又は加熱で10%ラクトパミン製剤 可能。MPEG溶媒は安定性試験に おいて多数の新関連物質のピークを 生成。
モノメチル化ポリ エチレングリコー ルポリエチレング リコールMPEG 550 、Union Carbide Corporation	水なし $\leq 10\%$ 50/50水 $\geq 10\%$	
ジエチレントリアミン (DETA)	$\geq 10\%$	極めてアルカリ性のpH
ポリエチレングリ コール PEG 200 Acros Organics	水なし $\leq 10\%$ 50/50水 $\geq 10\%$	水に対するMPEG 200 或いは300の比50/50 又は加熱で10%ラクトパミン製剤 可能。MPEG溶媒は安定性試験に おいて多数の新関連物質のピークを 生成。
ポリエチレングリ コールPEG 300 Ac ros Organics	水なし $\leq 10\%$ 50/50水 $\geq 10\%$	
ポリエチレングリ コールPEG 400 Ac ros Organics	水なし (粘調) $\leq 10\%$	
ブロックコポリマ ー (Pluronic® L 61, BASF Corpora tion	水なし (粘調) $\leq 10\%$	水に対するPluronic® L61の比50 /50で10%ラクトパミン製剤可 能、安定性試験において多数の新関 連物質のピークを生成。

10

20

30

40

【表 2】

Table 2 : ラクトパミン塩酸塩の溶解が不十分な溶媒

溶媒	ラクトパミン 塩酸塩の溶解度
1-メチル-2-ピロリジノン Pharmasolve®, ISP Technologies, Inc.	< 5 %
カプリル/カプリン酸トリグリセリド Migylol® 810, huls Petrarch Systems	< 8 %
中鎖脂肪酸トリグリセリド Migylol® 812, huls Petrarch Systems	< 8 %
カプリル/カプリン酸及びビコハク酸のトリグリセリド Migylol® 829, huls Petrarch Systems	< 8 %
カプリル/カプリン酸のプロピレングリコールジエステル Migylol® 840, huls Petrarch Systems	< 8 %
2-ピロリドン 2-Pyrol®, ISP Technologies, Inc.	≤ 5 %
グリセロール ホルマール Sigma Chemical Company	≤ 5 %
トリアセチン Sigma Chemical Company	< 5 %
ミリスチン酸イソプロピル Emerest® 2314, Henkel Corporation	< 8 %
オレイン酸メチル Emery® 2301, Henkel Corporation	< 8 %
カプリル酸-カプリン酸メチル Emery® 2209, Henkel Corporation	< 8 %
ジメチルイソソルビド Sigma Chemical Company	< 8 %
大豆油メチルエステル Soy Gold® 2000, AG Environmental Products, LLC	< 8 %
トウモロコシ油 Mazzola® Corn Oil, Best Foods Division, CPC International, Inc.	< 8 %
ヒマワリ油 Wesson® Sunflower Oil, Hunt-Wesson, Inc.	< 8 %
乳酸エチル、Eastman Kodak Company	< 5 %
ヘキサン、EM Science	< 5 %
オレイン酸 Priolene™ 6933, Uniqema	< 5 %
ノニルフェノール エトキシレート、POE-10 Makon® 10, Stepan Company	< 5 %
カプリル/カプリン酸のモノ-ジグリセリド Capmul® MCM, Abitec Corporation	< 8 %
N, N, ジメチルアセトアミド Fisher Scientific	< 5 %
石油エーテル EM Science	< 5 %

10

20

30

40

【表 3】

Table 2 : 続き

$\beta$ -シクロデキストリン スルフブチル エーテル 7 ナトリウム塩 20% 溶液 Captisol™, CyDex, Inc.	< 10%	
ヒドロキシプロピル- $\alpha$ -シクロデキストリン (Trappsol® Cyclodextrin, Technologies, Development, Inc.)	< 10%	
プロピレン カーボネート Fisher Scientific	< 5%	
酢酸エチル Fisher Scientific	< 5%	10
オレオイル マクロゴルグリセリド EP Labrafil® M 1944 CS, Gattefossé Corporation	< 5%	
カプリル/カプリン酸 トリグリセリド, BP, FP Labrafac® CC, Gattefossé Corporation	< 5%	
グリセリル及びポリエチレングリコールエステル Labrasol®, Gattefossé Corporation	< 5%	
プロピレングリコール ラウレート Lauroglycol® FCC®, Gattefossé Corporation	< 5%	
クエン酸 (50% 溶液) Sigma Chemical Company	< 5%	20
安息香酸 (0.3% 溶液) Fisher Scientific	< 10%	
グルタミン酸 (20% 溶液) Aldrich Chemical Company, Inc.	< 5%	
D-グルコン酸 Sigma Chemical Company	< 10%	
D-グルクロン酸 (20% 溶液) Sigma Chemical Company	< 5%	
L-リンゴ酸 (20% 溶液) Aldrich Chemical Company, Inc.	< 5%	30
フマル酸 Sigma Chemical Company	< 5%	
マロン酸 Sigma Chemical Company	$\geq 5\%$	
リン酸 (85% 溶液) Mallinckrodt, Inc	< 5%	
コハク酸 (5% 溶液) Sigma Chemical Company	< 5%	
L-酒石酸 20% 溶液 Aldrich Chemical Company, Inc.	< 5%	40
鉱油、QA246U Eli Lilly and Company	< 5%	
2-ピロリディノン、1-オクチル 2-ピロリディノン、 1-エテニルヘキサデシル-、ホモポリマー 硫酸モノドデ シルエステル ナトリウム塩 Agrimax™ 3, ISP Technologies, Inc.	< 5%	
Forward® DC S.C. Johnson Commercial Markets, Inc.	< 5%	

【0044】

【表 4】

Table 2 : 続き

ベンジルアルコール Aldrich Chemical Company, Inc.	≥ 5 %	
ポリグリコール P-2000 Dow Chemical Company	< 5 %	
アロマチック 200 SC Solvent 200, ChemCentral Corporation	< 5 %	
グリコールエーテル PM, ChemCentral Corporation)	< 5 %	
アロマチック 100 Vanwaters and Rogers, Inc.	< 5 %	10
γ-ブチルラクトン BASF Corporation	< 5 %	
酢酸アミル Agsolex™ 8, ISP Technologies, Inc.	< 5 %	
石油蒸留物 (ナフサ) Panasol AN-2K, Standard Oil	< 5 %	
Centrapour® 透明フライ油 Central Soya Company, Inc.	< 5 %	20
1, 3-ジオキソラン Ferro Corporation	< 5 %	
4-メチル-1-3 ジオキソラン Ferro Corporation	< 5 %	
ポリエチレングリコールジメチルエーテル DMPEG-350, Ferro Corporation	< 5 %	
テトラヒドロフラン (THF)	< 10 %	
アセトン	< 10 %	
ジクロロメタン	< 10 %	
エチルアルコール	< 10 %	
1-ブタノール	< 10 %	30
トリクロロエチレン	< 10 %	
ジプロピレングリコール n-ブチルエーテル	< 10 %	
シクロヘキサノン	< 10 %	
アセトフェノン	< 10 %	
イソホロン	< 10 %	
トルエン	< 10 %	
アセトアルデヒドフェネチルプロピルアセタール (アセタール R), Aldrich Chemical Company	< 10 %	
ブロックコポリマー Pluronic® L31, BASF Corporation	< 10 %	40

## 【0045】

ブルロニック (ポリプロピレングリコール鎖 (A) トポリエチレングリコール鎖 (B) を疎水基, 親水基とする B-A-B 形ブロック共重合体の総称) L-61 試料を、30 及び 40 における 3ヶ月時点で始まり 24ヶ月時点で終わる検査において新関連物質について評価を行った。これらの条件下において、新関連物質は 24ヶ月時点において 0.2% 以上であった。24ヶ月において 9 種の新関連物質が検出された。問題の二つの新関連物質は 2番及び 8番 (日付順の保持順序) であった。これらは関連物質 (2) と関連物質 (8) と呼ばれる。関連物質 (2) は 12ヶ月を通じて 0.09% 以下であったが、18ヶ月と 24ヶ月でそれぞれ 0.13% と 0.22% に増大した。関連物質 (8) は 40

において0.5ヶ月時点で0.11%であった。残余の時点については30 において、関連物質(8)は3ヶ月で0.14%、6ヶ月で0.24%、9ヶ月で0.3%、12ヶ月で0.5%、18ヶ月で0.6%、及び24ヶ月で0.41%であった。5 において冷却貯蔵すると24ヵ月継続の安定性検査の間に関連物質(2)と関連物質(8)の形成は大いに抑制された。

【0046】

<実施例4>

Table3は実施例3に記載された工程の下においてラクトパミンが可溶で且つ安定である溶媒を纏めたものである。

【0047】

【表5】

Table3:ラクトパミン塩酸塩が溶解し且つ安定な溶媒

溶媒		ラクトパミン 塩酸塩の溶解度	註
ポリオキシエチレン -20-ソルビタン モノラウレート (Tween 20, Fisher Scientific)	水なし (粘調)	$\leq 10\%$	ポリオキシエチレン-20- ソルビタンモノラウレートと水の比50/50以下で10%ラクトパミン製剤は5℃における長期保存後に沈殿する。
	50/50 水	$\geq 10\%$	
ポリオキシエチレン -20-ソルビタン モノオレエート (Tw een 80, Fisher Scie ntific)	水なし (粘調)	$\leq 10\%$	ポリオキシエチレン-20- ソルビタンモノオレエートと水の比50/50以下で10%ラクトパミン製剤は5℃における長期保存後に沈殿する。
	50/50 水	$\geq 10\%$	
ポリオキシル35 ひまし油 (Cremophor EL, BAS F Corporation)	水なし (粘調)	$\leq 10\%$	ポリオキシル35 ひまし 油と水の比50/50において10%ラクトパミン製剤はやや粘調で、5℃における短期間(3ヶ月)の貯蔵後に沈殿する。
	50/50 水	$\geq 10\%$	

【0048】

<実施例5>

ポリエトキシル化されたソルビタン脂肪酸エステルのような界面活性剤がある種の化合物の溶解性を増大する可能性のあることが当事者には知られている。しかしながら、ポリオキシエチレン20ソルビタンモノラウレート(PSL)を含む水性媒体系に溶解されたラクトパミン塩酸塩の溶液製剤の長期間の安定性は予想外の発見であった。ポリオキシエチレン20ソルビタンモノラウレートは一般に食品に使用され、GRAS(一般的に安全と認められているもの)であり、ソルビトールのラウリン酸エステルであって、その無水物はソルビトール及びソルビトール無水物の各1モルに対して凡そ20モルのエチレンオキシドと共重合する。その結果生じるエステルは多くの水酸基部分を含み、これら水酸基は上記実施例1と2と同じ様式でラクトパミンのエタン-1,2-ジイルヒドロキシ基と反応するものと予想される。しかしながら、驚くべきことに、PSLの水酸基部分は25 における24ヵ月までと40 における12ヶ月までの貯蔵の間にラクトパミンと反応して新関連物質を形成しない(<0.2%)。PSLの水に対する比率を重量比で90:10から10:90まで変更して種々の濃度のラクトパミン溶液を調製した。最も好ましい比率は重量比50:50であって10%以上のラクトパミンの溶解度と動物飼料への適用を容易にする粘度を提供する結果となる。40%以上のPSLの比率は特により低温、例えば5 においてラクトパミンの10%溶解度を達成するために必要である。

10

20

30

40

50

## 【0049】

P S L とラク トパ ミン 塩 酸 塩 を 含 む 製 剤 は、50.44 g のラク トパ ミン の水 性 懸 濁 液 (21.5% のラク トパ ミン 塩 酸 塩)、48.80 g のP S L 及 び 9.25 g の水 を 加 え る こ と に よ っ て 製 造 さ れ る。ラク トパ ミン の 懸 濁 液 を ピ ー カ ー に 量 っ て 入 れ P S L と 水 を 加 え る。攪 拌 下 に 十 分 な 熱 (60) を 加 え て ラク トパ ミン を 速 や か に 溶 解 さ せ る。そ の 結 果 得 ら れ る 製 剤 は 5 と 25 に お い て は 少 な く と も 24 ヶ 月 間、又 40 に お い て は 少 な く と も 12 ヶ 月 間 安 定 で あ る。

## 【0050】

重 量 で 10% のラク トパ ミン と P S L : 水 を 40 : 60 及 び 50 : 50 の 重 量 比 で 含 む 製 剤 を 新 関 連 物 質 に つ い て 30 で p H 4.0、5.0、6.0 及 び 7.0 に お け る 0 時 点 と 24 ヶ 月 間 貯 蔵 後 に 得 ら れ る ク ロ マ ト グ ラ ム を 比 較 す る こ と に よ っ て 評 価 し た。p H は 2 N の 水 酸 化 ナ ト リ ウ ム を 用 い て 調 節 し た。相 対 保 持 時 間 は 4 - ( p - ヒ ド ロ キ シ フ ェ ニ ル ) - ブ タ ン - 2 - オ ン を 指 標 と し て 用 い て 計 算 し た。こ の 化 合 物 は ラク トパ ミン 合 成 の 出 発 原 料 で あ り、一 般 的 に は ラク トパ ミン の 水 性 懸 濁 液 (合 成 か ら の) 中 の 最 大 の 個 別 の 関 連 物 質 で あ っ て 容 易 に ク ロ マ ト グ ラ ム で 同 定 さ れ る。

## 【0051】

p H 4.0 に お い て、0 時 点 に お け る 全 関 連 物 質 及 び 最 大 の 個 別 の 関 連 物 質 は そ れ ぞ れ 1.22 及 び 0.41% で あ っ て、4 - ( p - ヒ ド ロ キ シ フ ェ ニ ル ) - ブ タ ン - 2 - オ ン は 最 大 の 個 別 の 関 連 物 質 で あ っ た。こ の 増 加 は 主 と し て ラク トパ ミン 二 量 体 の 0 時 点 に お け る 0.06% か ら 24 ヶ 月 時 点 に お け る 0.89% へ の 増 大 に よ っ て 押 し 上 げ ら れ た。こ の 二 量 体 は 24 ヶ 月 に お け る 最 大 の 個 別 の 関 連 物 質 で あ っ た。0 時 点 に お い て 容 易 に は 検 出 で き な い 二 つ の 関 連 物 質 は 24 ヶ 月 時 点 で は 検 出 可 能 で あ っ た。第 一 の 関 連 物 質 ピ ー ク の 相 対 保 持 時 間 (ピ ー ク 相 対 保 持 時 間) ( r r t = 0.69 ) は 0.08% と 定 量 さ れ 第 二 の 関 連 物 質 ( r r t = 0.76 ) は 0.02% 以 下 と 定 量 さ れ た。

## 【0052】

p H 5.0 に お い て、0 時 点 に お け る 全 関 連 物 質 及 び 最 大 の 個 別 関 連 物 質 は そ れ ぞ れ 1.22 と 0.41% で あ り、4 - ( p - ヒ ド ロ キ シ フ ェ ニ ル ) - ブ タ ン - 2 - オ ン が 最 大 の 個 別 の 関 連 物 質 で あ っ た。24 ヶ 月 に お い て、全 関 連 物 質 は 2.96% に 増 大 し た。こ の 増 加 は 主 と し て ラク トパ ミン 二 量 体 の 0 時 点 に お け る 0.01% 以 下 か ら 24 ヶ 月 時 点 に お け る 1.28% へ の 増 大 に よ っ て 押 し 上 げ ら れ た。こ の 二 量 体 は 24 ヶ 月 に お け る 最 大 の 個 別 の 関 連 物 質 で あ っ た。0 時 点 に お い て 容 易 に は 検 出 で き な い 二 つ の 関 連 物 質 は 24 ヶ 月 時 点 で は 検 出 可 能 で あ っ た。第 一 の 関 連 物 質 ( r r t = 0.42 ) は 0.02% 以 下 と 定 量 さ れ 第 二 の 関 連 物 質 ( r r t = 0.76 ) も ま た 0.02% 以 下 と 定 量 さ れ た。

## 【0053】

p H 6.0 に お い て、0 時 点 に お け る 全 関 連 物 質 及 び 最 大 の 個 別 関 連 物 質 は そ れ ぞ れ 1.20 と 0.40% で あ っ た。化 合 物 4 - ( p - ヒ ド オ キ シ フ ェ ニ ル ) - ブ タ ン - 2 - オ ン が 最 大 の 個 別 の 関 連 物 質 で あ っ た。24 ヶ 月 に お い て、全 関 連 物 質 は 4.13% に 増 大 し た。こ の 増 加 は 主 と し て ラク トパ ミン 二 量 体 の 0 時 点 に お け る 0.10% か ら 24 ヶ 月 時 点 に お け る 1.82% へ の 増 大 に よ っ て 押 し 上 げ ら れ た。同 二 量 体 は 24 ヶ 月 時 点 に お け る 最 大 の 個 別 の 関 連 物 質 で あ っ た。0 時 点 で 容 易 に は 検 出 で き な い 五 つ の 関 連 物 質 は 24 ヶ 月 時 点 で 検 出 可 能 で あ っ た。第 一 の 関 連 物 質 ( r r t = 0.69 ) は 0.12% と 定 量 さ れ、第 二 の 関 連 物 質 ( r r t = 0.76 ) は 0.02% 以 下 と 定 量 さ れ、第 三 の 関 連 物 質 ( r r t = 1.24 ) は 0.08% と 定 量 さ れ、第 四 の 関 連 物 質 ( r r t = 1.34 ) は 0.01% 以 下 と 定 量 さ れ、最 後 の 関 連 物 質 ( r r t = 1.35 ) は 0.18% 以 下 と 定 量 さ れ た。

## 【0054】

## &lt; 実 施 例 6 &gt;

ポ リ オ キ シ エ チ レ ン 20 ソ ル ビ タ ン モ ノ オ レ エ ー ト ( P S O ) は 一 般 的 に 食 物 に 使 用 さ れ、G R A S (一 般 的 に 安 全 と 認 め ら れ て い る) も の で あ り、ソ ル ビ ト ー ル の オ レ イ ン 酸 エ ス テ ル で あ っ て、そ の 無 水 物 は ソ ル ビ ト ー ル 及 び ソ ル ビ ト ー ル 無 水 物 の 各 1 モ ル 当 り 凡

10

20

30

40

50

そ20モルのエチレンオキシドと共重合する。その結果生じるエステルは上記実施例4におけるPSLと同様に多くの水酸基部分を含有する。しかしながら、上記の実施例5と同様に、PSOは25における24ヶ月に及ぶ貯蔵の間にラクトパミンと反応して新関連物質(<0.2%)を形成はしない。PSOの水に対する比率を重量比で90:10から10:90まで変更して種々の濃度のラクトパミン溶液を調製することができる。好ましい比率は重量比で50:50であって、結果として10%以上のラクトパミン塩酸塩の溶解度及び動物飼料への適用を容易にする粘性を提供する。PSOと水の比率が重量比で50/50以下の10%ラクトパミン製剤は5における貯蔵下で析出し、また、重量比で60/40(PSO/水)を超える比率は高粘性のためにより好ましくはない。

#### 【0055】

PSO及びラクトパミン塩酸塩を含む製剤は69.78gのラクトパミンの水性懸濁液(21.5%のラクトパミン)、67.5gのPSO及び12.72gの水を加えることによって製造される。適当なビーカーにラクトパミン懸濁液を量って入れてPSOと水を加える。攪拌しながら上記ビーカーに十分な熱(60)を加えてラクトパミンの急速な溶解を達成する。その結果得られる製剤は25で少なくとも24ヶ月間安定である。加えて、5で貯蔵される試料は少なくとも12ヶ月間は溶液のままであって5のような低い温度で優れた溶解性を示す。

#### 【0056】

##### <実施例7>

ポリオキシシル35ひまし油(PCO)はエチレンオキシドをひまし油と反応させて得られる非イオン性の溶解剤及び乳化剤である。その主成分はグリセロール-ポリエチレングリコールリシノーリエートであり、少量のポリエチレングリコールリシノーリエート及び対応する遊離のグリコールを伴う。ポリオキシシル35ひまし油は米国薬局方/米国処方集に掲載されている。PCO対水の比率を重量比で90:10から10:90に変更することによって種々の濃度のラクトパミン溶液を調製することができる。最も好ましい比率は重量比で50:50であって結果として10%以上のラクトパミン塩酸塩の溶解度が得られる。この製剤は幾分粘調ではあるが適当なサイズの噴射ノズル又は点播棒(dribble bars)及び十分なポンプ圧のような適切な装置によって動物飼料に適用して製剤を採用されている混合機に送達してラクトパミン溶液を飼料に混合することができる。微量成分装置内での水による製剤の希釈は又製剤を動物飼料に適用するための効果的な技法と考えられ、続いてリボン混和機のような適当な混合機内で十分に混合される。重量比でPCO対水の比率が50/50以下の10%ラクトパミン製剤は5の貯蔵下で析出し、又60/40(PSO/水)を超える比率は高粘度のためにより一層好ましくない。

#### 【0057】

PCOとラクトパミン塩酸塩を含む製剤は69.78gのラクトパミンの水性懸濁液(21.5%ラクトパミン)と、67.5gのPCO及び12.72gの水を加えることによって製造される。上記ラクトパミン懸濁液を適当なビーカーに量り取ってPCO及び水を加える。攪拌しながら上記ビーカーに十分な熱(60)を加えてラクトパミンの迅速な溶解を達成する。その結果得られる製剤は25において少なくとも24ヶ月間は化学的に安定であって溶液から析出しなかった。5で貯蔵された試料は3ヶ月の貯蔵の間は透明のままである。6ヶ月の時点で上記試料中に沈殿が観察された。PCO対水の比率が50:50の製剤は25において24ヶ月間は物理的にも化学的にも共に安定である。

#### 【0058】

PCO、ラクトパミン及び水を含む製剤(10%ラクトパミン及び50/50の共溶媒/水)を新関連物質について0時点で得られたクロマトグラムを30において24ヶ月後に得られたクロマトグラムと比較することによって評価した。0時点における全関連物質及び最も豊富な個別の関連物質はそれぞれ1.2と0.4%であった。最も豊富な個別の関連物質は4-(p-ヒドロキシフェニル)-ブタン-2-オンであった。24ヶ月の時点で、全関連物質は2.5%に増加した。最も豊富な個別の関連物質は0.4%の4-

10

20

30

40

50

( p - ヒドロキシフェニル ) - ブタン - 2 - オンであった。ラクトパミン二量体は 0 時点における 0 . 0 7 % から 2 4 ヶ月の時点における 0 . 6 % に増加した。0 時点において容易には検出されない四つの関連物質は 2 4 ヶ月の時点では検出された。これらの新関連物質は 0 . 0 3 から 0 . 1 3 % の範囲にあって合計すると 0 . 2 9 % になった。これらのうちの一つは 0 . 1 % を超えたが何れも 0 . 2 % を超えなかった。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2004/030902

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A23K1/16 A23K1/18		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A23K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, FSTA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/18436 A (METABOLIC PHARM LTD ; SUMMERS ROGER (AU); BELYEA CHRIS (AU); HEFFERNAN) 7 March 2002 (2002-03-07) page 9, line 32 - page 10, line 12; claims 13-15	1-21
A	DATABASE FSTA 'Online! INTERNATIONAL FOOD INFORMATION SERVICE (IFIS), FRANKFURT-MAIN, DE; 1994, UTTARO B E ET AL: "Effect of ractopamine and sex on growth, carcass characteristics, processing yield, and meat quality characteristics of crossbred swine." XP002310708 Database accession no. 94-1-04-s0097 abstract -/--	1-21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 January 2005		Date of mailing of the International search report 02/02/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Graham, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2004/030902

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>&amp; JOURNAL OF ANIMAL SCIENCE, vol. 71, no. 9, 1993, page 2439, ----- US 4 690 951 A (SCHMIEGEL KLAUS K ET AL) 1 September 1987 (1987-09-01) column 3, line 50 - column 5, line 14 -----</p>	1-21
P,A	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; February 2004 (2004-02), STRICKLEY ROBERT G: "Solubilizing excipients in oral and injectable formulations." XP002311468 Database accession no. PREV200400178563 abstract &amp; PHARMACEUTICAL RESEARCH (DORDRECHT), vol. 21, no. 2, February 2004 (2004-02), pages 201-230, ISSN: 0724-8741 -----</p>	1-21

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/030902

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0218436	A	07-03-2002	WO 0218436 A1	07-03-2002
			AU 8557501 A	13-03-2002
			US 2004014639 A1	22-01-2004
US 4690951	A	01-09-1987	AU 577271 B2	22-09-1988
			AU 2391584 A	02-08-1984
			BG 60752 B2	29-02-1996
			CA 1247451 A1	27-12-1988
			CA 1275934 C2	06-11-1990
			CY 1433 A	02-09-1988
			CY 1525 A	16-11-1990
			DE 3473439 D1	22-09-1988
			DE 3481754 D1	03-05-1990
			DK 41484 A	01-08-1984
			EP 0117647 A1	05-09-1984
			EP 0204948 A1	17-12-1986
			FI 840369 A ,B,	01-08-1984
			GB 2133986 A ,B	08-08-1984
			GB 2177600 A ,B	28-01-1987
			GR 79758 A1	31-10-1984
			HK 39090 A	25-05-1990
			HK 48988 A	08-07-1988
			HU 37012 A2	28-11-1985
			IE 56843 B1	01-01-1992
			IE 56844 B1	01-01-1992
			IL 70813 A	30-10-1987
			JP 1669583 C	12-06-1992
			JP 3020225 B	18-03-1991
			JP 59155343 A	04-09-1984
			KE 3801 A	29-04-1988
			MX 9203041 A1	01-07-1992
			NZ 206985 A	10-09-1986
			PH 20912 A	28-05-1987
			PL 245969 A1	30-01-1985
			SG 4190 G	06-07-1990
			SG 19288 G	08-07-1988
			SU 1523043 A3	15-11-1989
			US 5643967 A	01-07-1997
			US 4849453 A	18-07-1989
			US 4992473 A	12-02-1991
US 5631298 A	20-05-1997			
US 5691385 A	25-11-1997			
US 4734437 A	29-03-1988			
ZA 8400721 A	26-09-1984			

---

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ポール・ルーベン・クリンク

アメリカ合衆国 4 6 1 4 0 インディアナ州グリーンフィールド、ウエスト・1 0 0・ノース 1 6 0  
6 番

Fターム(参考) 2B150 AB05 AE13 BC01 DA20 DA56