

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 3 月 3 日 (03.03.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/018607 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 9/08, 9/16, 47/20, 47/22, 47/32, 47/34, 47/36, 47/40
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/011890
- (22) 国際出願日: 2004 年 8 月 19 日 (19.08.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-296396 2003 年 8 月 20 日 (20.08.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋 1 丁目 1 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 牧野 千里 (MAKINO, Chisato) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 熊倉 禎男, 外 (KUMAKURA, Yoshio et al.); 〒1008355 東京都千代田区丸の内 3 丁目 3 番 1 号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL PREPARATION HAVING IMPROVED DISSOLUTION PROPERTIES

(54) 発明の名称: 溶解性を改善した医薬品製剤

(57) Abstract: A process for producing a medicinal preparation having improved dissolution properties which comprises dissolving a hardly soluble drug capable of forming a micelle in water to thereby form a micelle, and then stabilizing the micelle structure, which has been formed by the hardly soluble drug, with the use of a compound stabilizing a micelle structure. This process preferably includes the step of, after stabilizing the micelle structure, adjusting the pH value to the neutral level and/or adjusting the temperature to room temperature. The hardly soluble drug to be employed in this process is a drug that forms a micelle in water exclusively in the presence of an acid or an alkali and/or under heating. According to this production process, the oral absorbability of a hardly soluble drug can be improved. Thus, a medicinal preparation having improved dissolution properties can be produced.

(57) 要約: ミセル形成化能を有する難溶性薬物を水に溶解させてミセルを形成した後、ミセル構造を固定する化合物により、難溶性薬物で形成されたミセル構造を固定することを含む、溶解性を改善した医薬品製剤の製造方法。この製造方法では、ミセル構造を固定した後、さらに pH を中性、及び/又は室温に戻す工程を含むのが好ましい。又、この方法で対象とする難溶性薬物は、酸又はアルカリの存在下、及び/又は加熱した時にのみ水中でミセルを形成するものである。この製造方法によると、難溶性薬物の経口吸収性改善を達成できる溶解性を改善した医薬品製剤を製造することができる。

WO 2005/018607 A1

明 細 書

溶解性を改善した医薬品製剤

技術分野

[0001] 本発明は、難溶性薬物の可溶化あるいは速放化等の製剤化技術、及び可溶化あるいは速放化した医薬製剤に関するものである。

近年、医薬品開発において見出される化合物は水に溶けにくい難溶性薬物であることが多い。経口製剤開発の場合、難溶性薬物を経口投与した場合、低溶解性による経口吸収率の低下やバラツキなどが問題視されている。

この問題を解決するために、医薬品の製剤化方法において様々な検討が行われている。たとえば、(1)難溶性薬物と水溶性高分子を有機溶剤に溶解し、有機溶媒を除去して固体分散体を得る方法(例えば、特許文献1及び非特許文献1など)、(2)難溶性薬物粒子を微粉碎し溶解速度を改善する方法(例えば、特許文献2など)、(3)界面活性剤を用いて可溶化する方法(例えば、特許文献3など)等が報告されている。

しかしながら、(1)の方法は有機溶剤を多量に使用するので、生産する場合に環境への影響が問題となる。また溶媒の完全な除去も困難である。(2)の方法は処理時間が非常に長くなることが知られており、生産コスト上の問題がある。(3)の可溶化法に関して、効率的に難溶性薬物を可溶化する技術はこれまでに報告されてない。

[0002] 特許文献1:WO 02/34254公報

特許文献2:WO 00/57881公報

特許文献3:WO97/41894公報

非特許文献1:「経口投与製剤の設計と評価」、橋田充編、薬業時報社、1995、p178

発明の開示

[0003] 本発明は、難溶性薬物の経口吸収性改善を達成できる溶解性を改善した医薬品製剤の製造方法を提供することを目的とする。

本発明は、又、難溶性薬物の可溶化や速放化を図ることができる溶解性を改善した医薬品製剤の製造方法を提供することを目的とする。

本発明は、又、難溶性薬物の経口吸収性改善を達成できる溶解性を改善した医薬品製剤を提供することを目的とする。

[0004] 本発明は、難溶性薬物、例えば、酸又はアルカリの存在下、及び/又は加熱した時にのみ水中でミセル(分子集合体)を形成する難溶性薬物の場合、薬物分子のみで分子集合体を形成している状態に、界面活性剤等を添加すると、分子集合体構造が固定され、更にpHを中性あるいは室温にもどしても、可溶化液が得られ、更にこの可溶化液は薬物粉末に比べ経口吸収性が改善され、更にこの可溶化液を固形剤化してもその経口吸収性改善効果が保たれるとの知見に基づいてなされたのである。

すなわち、本発明は、ミセル形成化能を有する難溶性薬物を水に溶解させてミセルを形成した後、ミセル構造を固定する化合物により、難溶性薬物で形成されたミセル構造を固定することを含む、溶解性を改善した医薬品製剤の製造方法を提供する。

本発明は、又、上記製造方法で製造された医薬品製剤を提供する。

本発明は、又、ミセル構造を固定する化合物により、難溶性薬物のミセル構造が固定されてなる医薬品製剤を含有する医薬組成物を提供する。

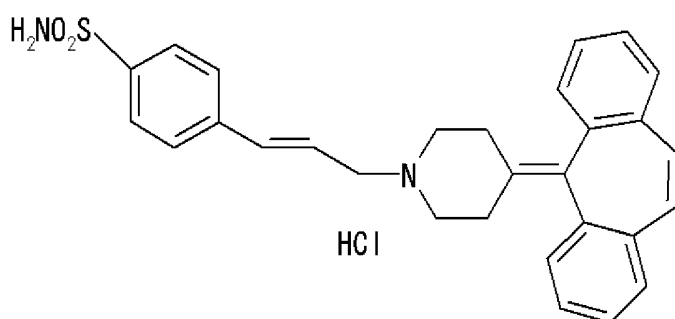
発明を実施するための最良の形態

[0005] 本発明で対象とする難溶性薬物としては、例えば、水に溶解しにくい(例えば、25℃における水1000gに対する溶解度が1g以下)、酸(好ましくは強酸)又はアルカリ(好ましくは強アルカリ)、及び/又は加熱した時にのみ水中でミセル(分子集合体)を形成して澄明な溶液を形成するものであれば、特に限定されない。このような薬剤としては、少なくとも分子内に1つ以上の解離基を持つとともに、必要に応じて疎水性基を持つ化合物があげられる。

[0006] かかる薬物の具体例としては、下記構造式を有する化合物(4-(5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)-1-[3-[4-sulfamoylphenyl]-2(E)-propenyl]-piperidine, monohydro-chloride) (以下“AP-1067”という)や
5-(((S)-2,2-dimethyl-cyclopropanecarbonyl)amino)-2-(4-(((S)-2,2-dimethylcyclopropanecarbonyl) amino)phenoxy)pyridine (以下“APC0576”という) (Takehana et, al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 293 (2002) 945-952) があげられる。又、サイプロヘプタジン骨格をもつ化合物、例えばシプロヘプタジン、又、その他

の骨格を持つ化合物である、グリチルリチン酸、コハク酸トコフェロール、コハク酸ヒドロコルチゾン、コハク酸プレドニゾン、ペルフェナジン、ダントロレンナト、チニダゾール、デヒドロコール酸、リドカイン、トラザミド、トレピブトン、ナプロキセン、ミコナゾール、ニコチン酸トコフェロール、ハロペリドール、プログルミド、プロベネシド、フェンブローベリーフェン、プラノプロフェン、フルルビプロフェン、ナテグリニド、特開平11-116502号公報記載の化3や化5で表される化合物、特開平7-109218号公報記載の化2、化5、化6、化7、化8及び化9で表される化合物等があげられる。

[0007] AP-1067



[0008] 本発明において、ミセル構造を固定する化合物としては、界面活性剤や水溶性高分子等があげられる。

界面活性剤としては、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、ノニオン界面活性剤の1種又は2種以上の混合物があげられる。

アニオン界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウムやジセチルリン酸等があげられるが、薬学的に許容されるものであれば特に限定されない。

カチオン界面活性剤としては、セチルピリジニウムクロライド等があげられるが、薬学的に許容されるものであれば特に限定されない。

ノニオン界面活性剤としては、親水基にポリオキシエチレンを持つポリオキシエチレン型ノニオン性界面活性剤などがあげられ、具体的にはポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ひまし油類、ステアリン酸ポリオキシル40等があげられる。その他のノニオン性界面活性剤としてショ糖脂肪酸エステル類を用いることができるが、薬学的に許容されるものであれば特に限定されない。

[0009] 水溶性高分子としては、多糖誘導体、ポリアクリル酸誘導体、ポリオキシエチレン、

ポリビニルピロリドン誘導体、ポリビニルアルコール、シクロデキストリン類等の1種又は2種以上の混合物があげられる。

多糖類としては、セルロース誘導体、特にメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等があげられるが薬学的に許容されるものであれば特に限定されない。

ポリビニルピロリドン誘導体としては、ポリビニルピロリドン、1-ビニル-2-ピロリドン・酢酸ビニル共重合体等があげられるが薬学的に許容されるものであれば特に限定されない。

シクロデキストリン類としては、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンがあげられる。

[0010] 本発明では、先ず、ミセル形成化能を有する難溶性薬物を、酸又はアルカリを含有する水に溶解させてミセルを形成する。ここで、酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸などの強酸(好ましくは無機酸)であるのが好ましい。又はアルカリとしては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの強アルカリ(好ましくは無機アルカリ化合物)であるのが好ましい。ここで、酸を含有する水溶液としては、pHが3以下であるのが好ましく、アルカリを含有する水溶液としては、pHが9以上であるのが好ましい。いずれにしても、難溶性薬物が、水中でミセルを形成するのに適したpHとするのがよい。

ここで、さらに、酸性水溶液又はアルカリ性水溶液を加熱して好ましくは35〜100℃、さらに好ましくは40〜60℃とし、ここに難溶性薬物を溶解させて水中でミセルを形成させるのがよい。しかしながら、加熱せずに室温で行うこともできる。

さらに、酸又はアルカリを添加することなく、水を上記温度に加熱し、ここに難溶性薬物を溶解させて水中でミセルを形成させることもできる。

このようにして難溶性薬物を水に溶解させてミセルを形成させた後、本発明では、ミセル構造を固定する化合物により、難溶性薬物で形成されたミセル構造を固定する。

[0011] 本発明においてミセル構造を固定するとは、難溶性薬物、例えば上記のように、酸

又はアルカリ存在下、及び/又は加熱した時にのみ水中でミセルを形成する難溶性薬物を、酸又はアルカリの存在下、及び/又は加熱してミセルを形成させて澄明な溶液とし、これにある化合物を添加させる事等により一度形成したミセル構造を安定化させて、pHを中性域にしたり、温度を室温に戻してもミセル構造を維持し続けさせる事を言う。

上記の様に、難溶性薬物が溶解するのは次のように考えられる。すなわち例えばアルカリの存在下や温度を上昇させる事によってミセル構造を形成した難溶性薬物は、その解離基が解離しかつその疎水性基が集合していると考えられる(図1)。この液のpHを中性に戻すと、解離基の解離度が抑制されるとともに、解離基同士の反発が抑制されて疎水基がむき出しとなって水と接触し、沈殿が生ずる。これに対し、一度ミセルを形成した状態で界面活性剤等のミセルを固定化する化合物を添加すると、難溶性薬物が形成したミセルの隙間(疎水部分)に界面活性剤の疎水部が入り込み(図2)、ミセル構造が安定化され、pHを中性、温度を室温に戻しても、ミセル構造が維持された状態を保ち続ける事が可能となる。

[0012] ミセルの固定化における添加の順序は、例えば、難溶性薬物を水に溶解させてミセルを形成させた後、このミセル構造を固定する化合物を添加して、難溶性薬物で形成されたミセル構造を固定する方法、又は、ミセル構造を固定する化合物の存在下に難溶性薬物を水に溶解させてミセルを形成させ、難溶性薬物で形成されたミセル構造を固定する方法いずれの方法でも良い。

ミセル構造を固定する化合物の添加量は、難溶性薬物のミセル構造が水中で安定となり、pHが中性、あるいは温度が室温となっても、ミセル構造が壊れない限り、任意の量で 사용할 ことができる。例えば、ミセル構造を固定する化合物を、難溶性薬物 1g 当たり、0.01mg〜20g の量で使用するの がよい。

[0013] 本発明では、このようにして、難溶性薬物で形成されたミセル構造を固定した後、そのまま使用することもできるが、酸又はアルカリの添加により溶液が酸性やアルカリ性になっている場合には、アルカリ又は酸を添加して中性にしておくのが好ましい。又、加熱してある場合には、冷却して室温に戻すのが好ましい。

本発明では、このようにして調製した医薬品製剤をそのまま使用することができるが

、さらに、常法により水を除いて固形状に調製することができる。このような固形状に調製する工程は湿式造粒法、例えば、流動層造粒法、高速攪拌造粒法、スプレードライ法又はフリーズドライ法で行うことができる。ここで、例えば、湿式造粒法としては、後述する不活性希釈剤、膨化剤や甘味剤など薬学的に許容される粒状物や粉状物に、液体状態の医薬品製剤をまぶして造粒することがあげられる。

- [0014] 本発明の医薬組成物には、上記医薬品製剤に加えて、既知の補助物質、例えば、乳糖、蔗糖、コーンスターチ等の賦形剤、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、マクロゴール、等の結合剤、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ、等の崩壊剤、サッカリン、アスパルテーム、アセスルファムKなどの甘味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、アルギン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80などの界面活性剤を含有させることができる。

このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、溶液剤、糖衣剤、またはシロップ剤とすることができる。

次に本発明を実施例により詳細に説明する。

- [0015] 参考例1 ミセル(分子集合体)形成の確認

様々な濃度のAP-1067 (4-(5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)-1-[3-[4-sulfamoylphenyl]-2(E)-propenyl]-piperidine, monohydro-chloride) のアルカリ水溶液 (pH=13) を用意し、それらの表面張力を測定した。その結果、AP-1067の濃度が上昇するに従い表面張力が低下し、ある濃度以上で一定となることがわかる。即ちAP-1067はアルカリ水溶液中において臨界ミセル濃度が存在し、分子集合体(ミセル)を形成していると考えられた。

- [0016] 実施例1 AP-1067の可溶化

AP-1067 約10mgを水1mLに分散させ、水酸化ナトリウム水溶液を添加してpH=13以上にした。この懸濁液を45℃に加温したところ、AP-1067のミセルが形成された澄明なAP-1067アルカリ水溶液を得た (AP-1067濃度: 約10mg/mL)。

このアルカリ水溶液にラウリル硫酸ナトリウム (SDS) 40mgを添加して形成されているミセルを固定した。この後、塩酸水溶液を滴下しpHを中性に調整し、AP-1067のミセ

ルが固定された状態で存在する澄明なAP-1067中性可溶化液を得た。この時のAP-1067濃度は9.1mg/mLであった。

AP-1067の室温における水への溶解度は約0.03mg/mLであるから、本可溶化法を適用することにより溶解度は約300倍向上した。

[0017] 参考例2 ミセル(分子集合体)形状固定の確認

重水、重水酸化ナトリウム、重塩酸を用いて、上記実施例1の方法でAP-1067可溶化液を調製し、この水溶液のNMR(NOESY)測定を行った。

得られたデータより、SDSの長鎖アルキル鎖における中央部分のメチレンプロトンとAP-1067の三環部分のプロトンとの間でクロスピークが認められ、双方のプロトンが近くに存在していることが確認された。更に、この溶液のpHを中性にすると、SDSの長鎖アルキル鎖における中央部分のメチレンプロトン及び末端メチルプロトンとAP-1067の三環部分のプロトンとの間でクロスピークが認められ、双方のプロトンが近くに存在していることが確認された。この事より、AP-1067と界面活性剤であるSDSは図2に示した固定されたミセル形態で溶液中に存在していると考えられた。

[0018] 実施例2 AP-1067の可溶化

AP-1067 約10mgを水1mLに分散させ、水酸化ナトリウム水溶液を添加しpH=13以上にした。この懸濁液を45℃に加温したところ、AP-1067のミセルが形成された澄明なAP-1067アルカリ水溶液を得た(AP-1067濃度:約10mg/mL)。

このアルカリ水溶液にポリソルベート80を100mg添加して形成されているミセルを固定した。この後、塩酸水溶液を滴下しpHを中性に調整しAP-1067のミセルが固定された状態で存在する澄明なAP-1067中性可溶化液を得た。この時のAP-1067濃度は10.3mg/mLであった。

AP-1067の室温における水への溶解度は約0.03mg/mLであるから、本可溶化法を適用することにより溶解度は約300倍向上した。

[0019] 比較例1

AP-1067 10mg、SDS 40mgを水1mLに分散させ、この懸濁液を45℃に加温し超音波処理を1時間30分行ったが、澄明なAP-1067可溶化液を得ることはできなかった。

比較例2

AP-1067 10mg、ポリソルベート80 100mgを水1mLに分散させ、この懸濁液を45℃に加温し超音波処理を1時間30分行ったが、澄明なAP-1067可溶化液を得ることはできなかった。

[0020] 実施例3 APC0576の可溶化

APC0576 10mg及びセチルピリジニウムクロライド一水和物83mgを1.5mol/L塩酸水溶液1mLに分散・溶解させ、この懸濁液を50℃に加温・超音波処理を行い、難溶性薬物APC0576のミセルが固定された状態で存在する澄明なAPC0576酸性水溶液を得た(APC0576濃度:約10mg/mL)。

この酸性水溶液に10mol/L水酸化ナトリウム水溶液を滴下しpHを中性付近に調整しAPC0576のミセルが固定された状態で存在する、約7mg/mLの澄明なAPC0576可溶化液を得た(図3参照)。

APC0576の室温における水への溶解度は約0.0016mg/mLであるから、本可溶化法を適用することにより溶解度は約4400倍向上した。

比較例3

APC0576 10mg、セチルピリジニウムクロライド一水和物 85mgを水1mLに分散させ、この懸濁液を50℃に加温し超音波処理を1時間30分行ったが、澄明なAPC0576可溶化液を得ることはできなかった(図3参照)。

[0021] 実施例4 AP-1067可溶液の固形剤化(顆粒剤)

部分アルファ化デンプン(旭化成、PCS)250gを深江工業(株)ハイスピードミキサーミニに仕込み、ここに、実施例1と同手法で得られたAP-1067可溶化液338.9g(AP-1067濃度:29.5mg/mL、ラウリル硫酸ナトリウム濃度:118mg/mL)を滴下して高速攪拌造粒を行った。得られた造粒物を棚段乾燥し、篩わけして顆粒状医薬品製剤を得た。

[0022] 実施例5 AP-1067可溶化液及び可溶化液吸着顆粒剤の溶出性評価

実施例1で得られたAP-1067可溶化液及び実施例4で得られた顆粒状医薬品製剤(図中可溶化液吸着顆粒)における難溶性薬物AP-1067の溶出性を、パドル法(50rpm、0.1w/v%ポリソルベート80水溶液:900mL、AP-1067:10mg/ベッセル)で評価した。ここで、可溶化液、顆粒状医薬品製剤は、n=3で、その他はn=1で評価した。

結果を図4に示すが、本発明のAP-1067可溶化液及び顆粒状医薬品製剤におけるAP-1067の溶出性は、AP-1067粉末に比べて大きく改善されていることがわかる。

[0023] 実施例6 犬経口吸収性評価

AP-1067製剤をビーグル犬に経口投与したときの血漿中濃度推移(絶食投与、AP-1067:3mg/kg、n=3、平均±SE)を、実施例1で得られたAP-1067可溶化液及び実施例4で得られた顆粒状医薬品製剤(図中可溶化液吸着顆粒)について調べた。

結果を図5及び表1に示すが、AP-1067を本発明により可溶化することにより、AP-1067原薬粉末充填カプセル剤に比べてAUC及びCmaxが大幅に改善されることがわかる。この可溶化液を固形剤化してもその効果はほとんど変わらないこともわかる。

[0024] 表1:AP-1067工夫製剤の経口吸収性改善効果(対 原薬充填カプセル剤)

<u>AP-1067製剤</u>	<u>AUC比</u>	<u>Cmax比</u>
可溶化液吸着粒子	11.2	9.6
<u>可溶化液</u>	<u>13.1</u>	<u>8.7</u>

本発明によれば、難溶性薬物の溶解性が向上し経口吸収性が改善された医薬品製剤、及びその効率的な製造方法が提供される。

図面の簡単な説明

[0025] [図1]難溶性薬物がミセルを形成している状態を示した図である。

[図2]ミセルを形成した難溶性薬物にミセル構造を固定する化合物を添加して、難溶性薬物のミセルを固定化した状態を示した図である。

[図3]実施例3により調製した難溶性薬物APC0576可溶化液、及び比較例3により調製した難溶性薬物APC0576懸濁液の液の状態を示す写真である。

[図4]本発明のAP-1067可溶化液及び顆粒状医薬品製剤における難溶性薬物AP-1067の溶出性を示す。

[図5]本発明のAP-1067可溶化液及び顆粒状医薬品製剤をビーグル犬に経口投与したときのAP-1067の血漿中濃度推移を示す。

請求の範囲

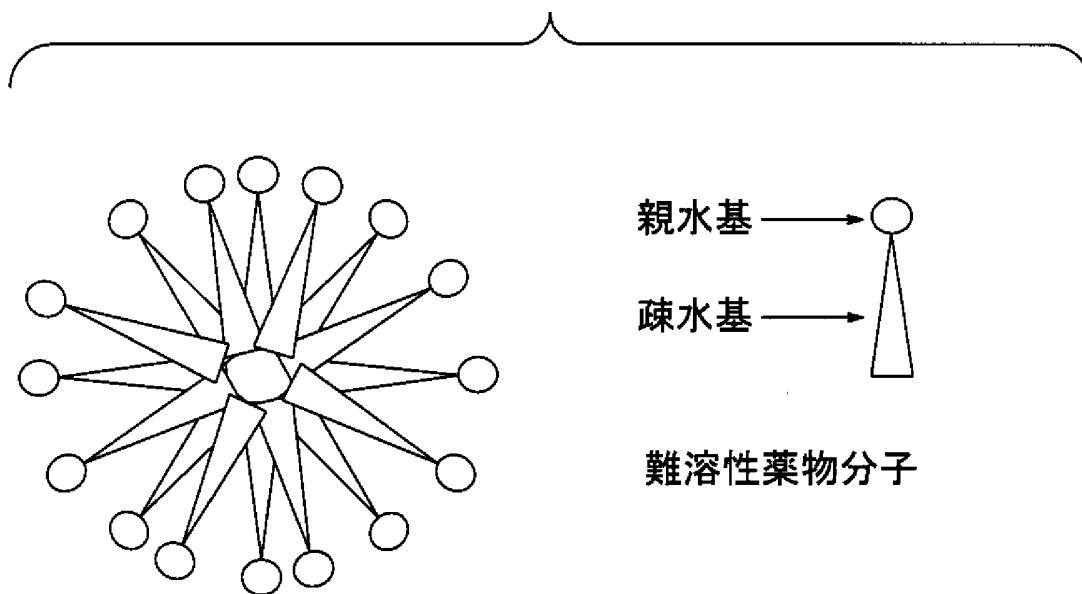
- [1] ミセル形成化能を有する難溶性薬物を水に溶解させてミセルを形成した後、ミセル構造を固定する化合物により、難溶性薬物で形成されたミセル構造を固定することを含む、溶解性を改善した医薬品製剤の製造方法。
- [2] 難溶性薬物が、酸又はアルカリの存在下、及び/又は加熱した時にのみ水中でミセルを形成するものである請求項1記載の製造方法。
- [3] ミセル構造を固定した後、さらにpHを中性、及び/又は室温に戻すことを特徴とする請求項1又は2記載の製造方法。
- [4] ミセル構造を固定する化合物が、界面活性剤及び/又は水溶性高分子である請求項1〜3のいずれか1項記載の製造方法。
- [5] 界面活性剤及び/又は水溶性高分子が、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、ノニオン界面活性剤、多糖類、ポリアクリル酸類、ポリエーテル類及びシクロデキストリン類から選ばれる少なくとも1種の化合物である請求項4記載の製造方法。
- [6] 界面活性剤が、ポリオキシエチレン型ノニオン界面活性剤である請求項4記載の製造方法。
- [7] 界面活性剤及び/又は水溶性高分子が、ラウリル硫酸ナトリウム、セチルピリジニウムクロライド、ポリソルベート80、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン及びスルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンから選ばれる少なくとも1種の化合物である請求項4記載の製造方法。
- [8] 難溶性薬物を酸性又はアルカリ性水溶液中に溶解してミセルを形成させる請求項1〜7のいずれか1記載の製造方法。
- [9] 難溶性薬物を加熱した酸性又はアルカリ性水溶液中に溶解してミセルを形成させる請求項1〜7のいずれか1記載の製造方法。
- [10] 難溶性薬物で形成されたミセル構造を固定した後、固形状に調製する請求項1〜9のいずれか1記載の製造方法。
- [11] 固形状に調製する工程が、湿式造粒法で行われる請求項10記載の製造方法。
- [12] 固形状に調製する工程が、流動層造粒法、高速攪拌造粒法、スプレードライ法又

はフリーズドライ法で行われる請求項10記載の製造方法。

- [13] 請求項1～12のいずれか1項記載の方法で製造された医薬品製剤。
- [14] ミセル構造を固定する化合物により、難溶性薬物のミセル構造が固定されてなる医薬品製剤を含有する医薬組成物。
- [15] 請求項1～12のいずれか1項記載の方法で製造された医薬品製剤を含有する医薬組成物。

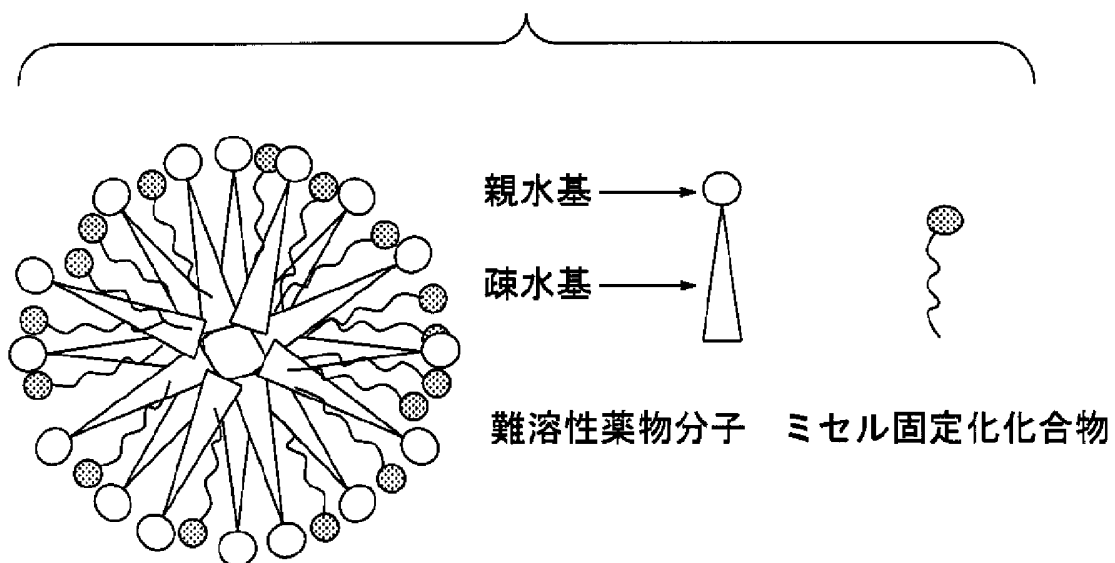
[図1]

FIG.1



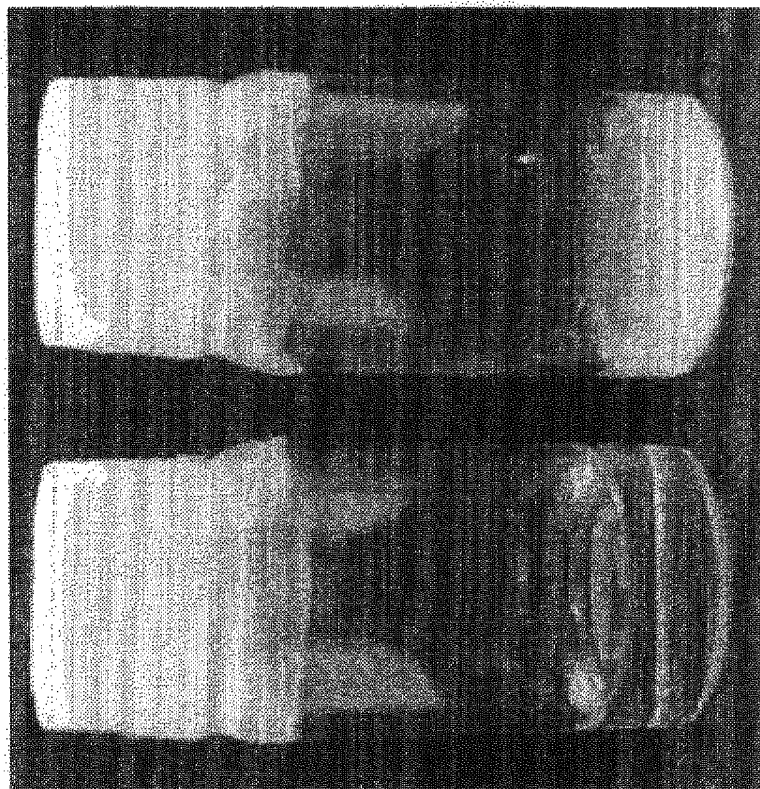
[図2]

FIG.2



[図3]

FIG.3



APC0576可溶化液写真

左:可溶化液(pH=4.9)(lot T32-2)

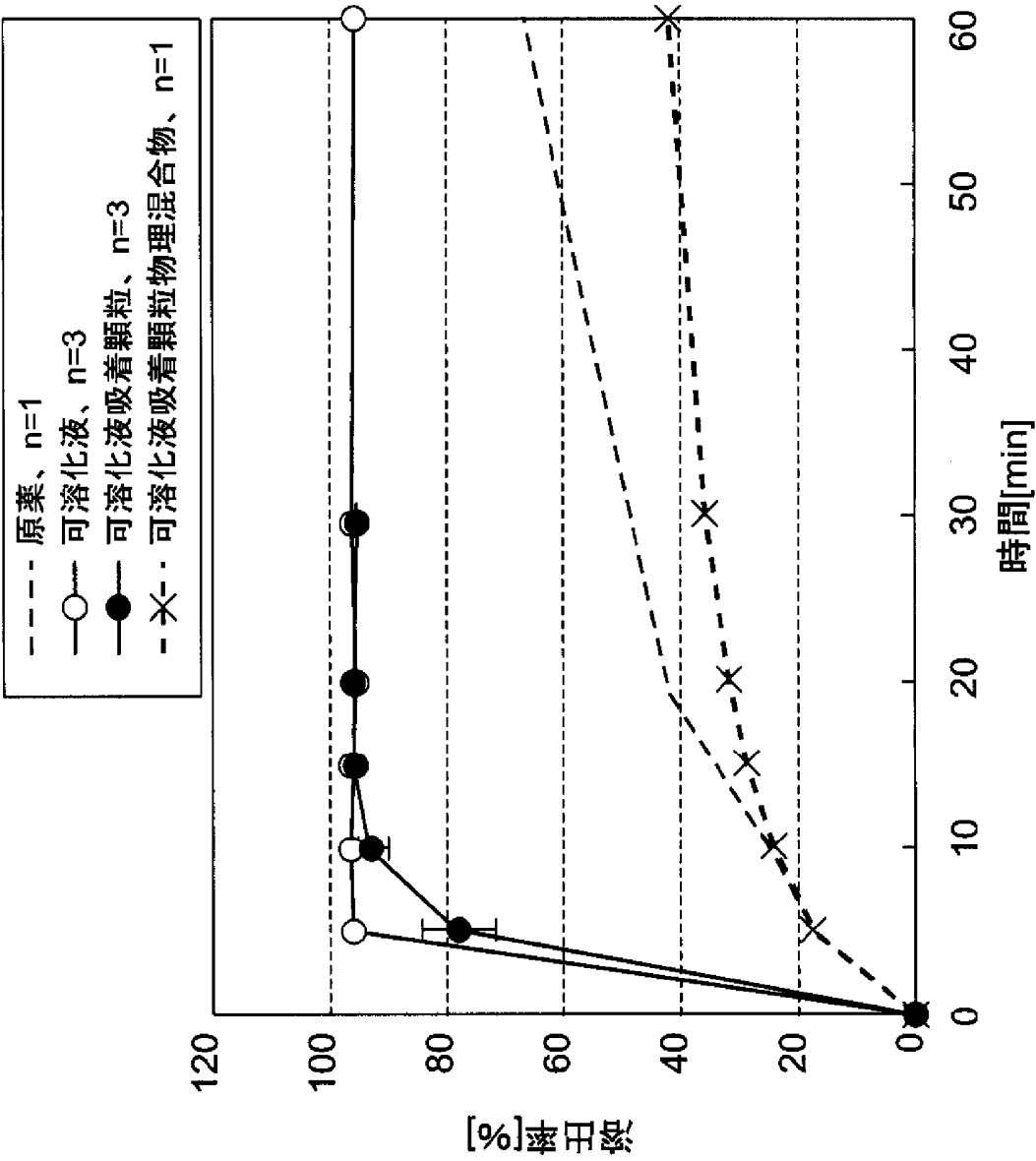
右:APC0576:10mg

セチルピリジニウムクロライド-水和物:85mg

水:1mL(超音波処理:50℃、1.5時間)

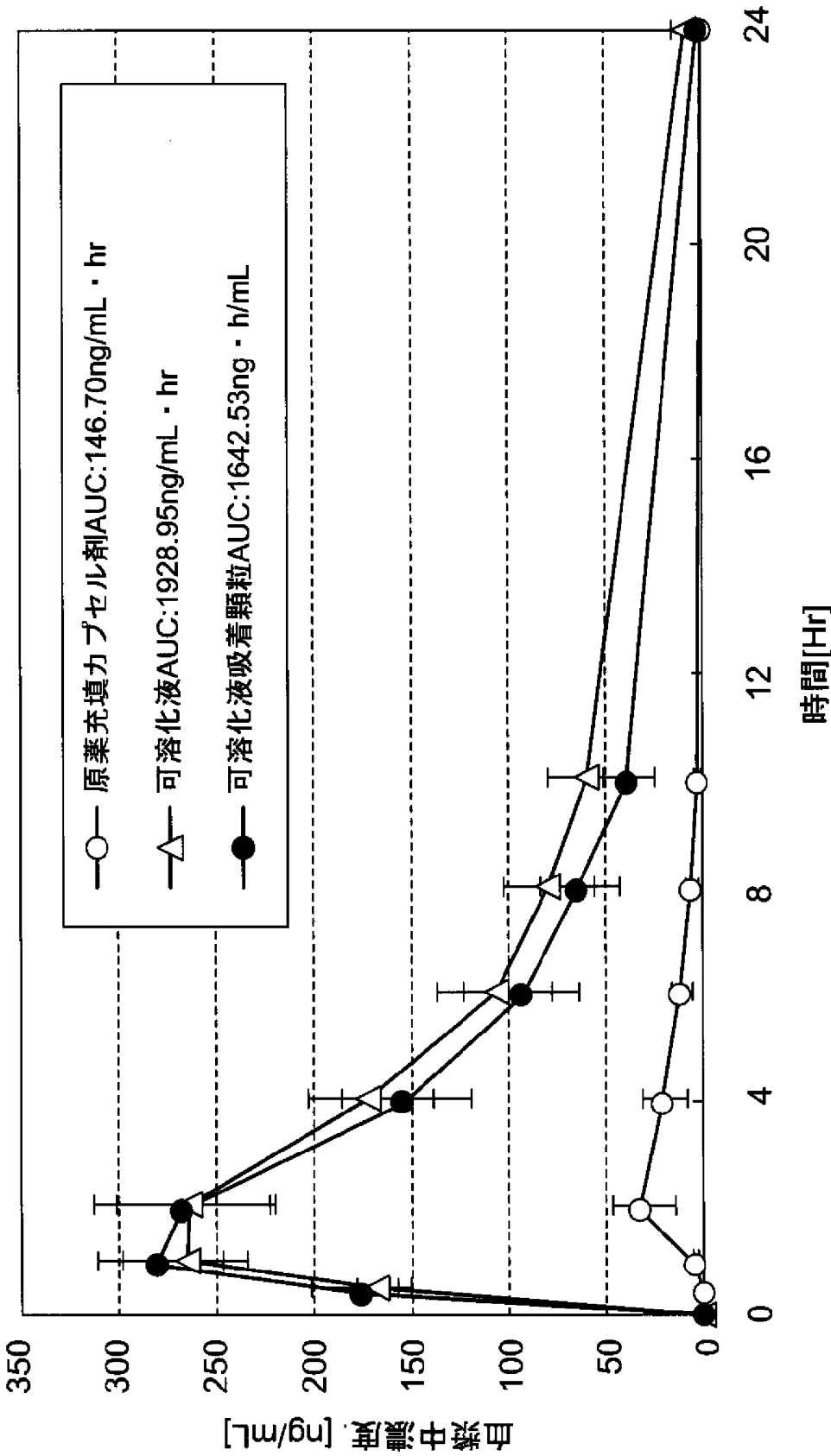
[図4]

FIG.4



[図5]

FIG.5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011890

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K9/08, 9/16, 47/20, 47/22, 47/32, 47/34, 47/36, 47/40

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)

Int.Cl⁷ A61K9/08, 9/16, 47/20, 47/22, 47/32, 47/34, 47/36, 47/40

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 practicable, search terms used)

CAP (STN), BIOSIS (SNT), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN)
(these databases are consulted for only the prior arts concerning

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 7-109218 A (Terumo Corp.), 25 April, 1995 (25.04.95), Full text; Par. No. [0039]; examples 1 to 3 & EP 639376 A1	1, 3-9, 13-15 2, 10-12
X A	JP 10-510297 A (Sanofi), 06 October, 1998 (06.10.98), Full text; Claims; page 5, lines 14 to 19, 20 to 27; page 9, lines 16 to 19; examples 1, 2 to 20 & WO 97/2031 A1 & FR 2735978 A1 & AU 9664625 B & EP 835105 A1 & US 6143778 A	1, 3-9, 13-15 2, 10-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family 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 application or patent 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
16 November, 2004 (16.11.04)

Date of mailing of the international search report
14 December, 2004 (14.12.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011890

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 7-508525 A (Alfatec-Pharma GmbH.), 21 September, 1995 (21.09.95), Full text; Claims; page 11, example 3 & DE 4221880 A1 & WO 94/1090 A1 & AU 9344152 B & EP 650354 A1 & US 5902606 A	1,3-15 2,5-7
X A	JP 2002-527374 A (Le Labratoire Seruvie), 27 August, 2002 (27.08.02), Full text; Claims; examples 1 to 4 & WO 02/21503 A1 & FR 2784584 A1 & AU 99/60967 B & EP 1121100 A1	1,3-7,13-15 2,8-12
X A	JP 2-243617 A (Iatron Laboratories, Inc.), 27 September, 1990 (27.09.90), Full text; Claims; examples 1, 4, 5 & EP 337005 A1 & AU 8820139 B & US 5082769 A & US 5328832 A	1,3-7,10-15 2,8,9
X A	JP 2003-507514 A (Samyang Corp.), 25 February, 2003 (25.02.03), Full text; Claims 1, 18; example 12(1) & WO 01/12718 A1 & AU 2000/64792 B & EP 1226212 A1	1,3-6,13-15 2,7-12
X A	JP 59-130900 A (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 July, 1984 (27.07.84), Full text; Claims; examples 1 to 5 (Family: none)	1,4-6,13-15 2,3,7-12
A	JP 2002-308777 A (Fuji Baio Kabushiki Kaisha), 23 October, 2002 (23.10.02), Full text; example 1 (Family: none)	1-15
A	JP 10-156161 A (Ensuiko Sugar Refining Co., Ltd.), 16 June, 1998 (16.06.98), Full text; examples 1 to 3 (Family: none)	1-15
A	WO 00/16774 A1 (SENJU PHARM CO., LTD.), 30 March, 2000 (30.03.00), Full text; Claims; Par. Nos. [0008], [0009]; examples & EP 1044688 A1 & KR 2001/32194 A & US 6306856 A	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011890

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/43704 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 06 June, 2002 (06.06.02), Full text; page 2, lines 12 to 18 & AU 2002/22567 B & EP 1364643 A1 & US 2004/76675 A	1-15
A	JP 6-65202 A (AJINOMOTO CO., INC.), 08 March, 1994 (08.03.94), Full text; Registry No.156572-80-4, 156572-76-8 (Family: none)	1-15
A	JP 4-261154 A (AJINOMOTO CO., INC.), 17 September, 1992 (17.09.92), Full text; Registry No.145447-84-3 (Family: none)	1-15
A	JP 5-208976 A (AJINOMOTO CO., INC.), 20 August, 1993 (20.08.93), Full text; test example 1 & EP 530016 A2	1-15
A	WO 01/2359 A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 11 January, 2001 (11.01.01), Full text; page 36, line 21 to page 37, line 9; Registry No.318967-58-7 & AU 2000/55706 B & EP 1193255 A1 & US 2002/133005 A	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011890

<Subject of search>

(1)

(1-1)

Claim 1 relates to a process for producing a medicinal preparation having improved dissolution properties by using a desired hardly soluble drug and a compound, i.e., "a hardly soluble drug capable of forming a micelle" and "a compound stabilizing a micelle structure". Although claim 1 involves combinations of any hardly soluble drugs with any compounds as described above, only part of specific combinations of such a hardly soluble drug with a compound are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and fully disclosed in the description in the meaning within PCT Article 5.

Since the scopes of "a hardly soluble drug capable of forming a micelle" and "a compound stabilizing a micelle structure" (i.e., what compounds are involved respectively in the scopes) are unclear, claim 1 does not comply with the requirement of clearness in the meaning within PCT Article 6 too. (Concerning the "hardly soluble drug", examples are merely cited in the paragraph [0005] in the description "the hardly soluble drugs to be employed in the invention include, for example, ..." and the scope of the "hardly soluble drug" is still unclear even though taking the statement therein into consideration.)

(1-2)

Although the "hardly soluble drug" is specifically defined in claim 2 as "that forms a micelle in water exclusively in the presence of an acid or an alkali and/or under heating", such a "hardly soluble drug" also suffers from the same defects according to PCT Articles 5 and 6 as discussed above. Moreover, the description does not fully disclose in the meaning within PCT Article 5 even whether or not AP-1067 and APC0576, which are hardly soluble drugs employed in EXAMPLES in the description, actually form a micelle in water "exclusively in the presence of an acid or an alkali and/or under heating" (i.e., forming no micelle under other conditions).

(1-3)

Such being the case, the search was made mainly on prior arts reporting or suggesting the following factors (a) and (b) regardless of the presence or absence of the statement "forming a micelle" or "stabilizing a micelle structure". From the viewpoint (a), the scope to be searched is extremely broad and, therefore, only part thereof was examined.

(a) prior arts reporting the improvement in the solubility of a hardly soluble drug in an aqueous medium achieved by combining:

at least one of the treatments employed in EXAMPLES 1 to 3 in the description of the present case, i.e., treatments with an acid or an alkali, heating and ultrasonication, with

a treatment including the addition of at least one member selected from the surfactants and water-soluble polymers as specified in claims 5 to 7; and

(b) medicinal preparations with the use of, as a hardly soluble drug, AP-1067 or APC0576 specifically employed as a drug in EXAMPLES 1 to 3 in the description of the present case, and a process for producing the same.

(Continued to extra sheet.)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011890

(1-4)

It is specified in claim 1 that "a hardly soluble drug capable of forming a micelle" is dissolved in water to form a micelle and then the micelle structure is stabilized. In EXAMPLE in the description of the present case, however, APC0576 was dispersed or dissolved in an aqueous solution of acetylpyridinium chloride monohydrate/hydrochloric acid and then subjected to heating/ultrasonication in that state (see, EXAMPLE 3). Therefore, it is recognized that an embodiment wherein a hardly soluble drug is treated with an acid or an alkali or subjected to heating or ultrasonication in the presence of an aqueous medium containing "a compound stabilizing a micelle structure" is also involved in the scope of the treatment as specified in claim 1. The above-described search (1-3) was made on this assumption.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

medicinal components cited in the examples on this application description)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K9/08, 9/16, 47/20, 47/22, 47/32, 47/34, 47/36, 47/40

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K9/08, 9/16, 47/20, 47/22, 47/32, 47/34, 47/36, 47/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAP (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN)
(いずれも、本願明細書の実施例で採用されている薬効成分に係る先行技術についてのみに使用)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 7-109218 A (テルモ株式会社) 1995. 04. 25 文献全体、【003 9】、実験例1-3 & EP 639376 A1	1, 3-9, 13-15 2, 10-12
X A	JP 10-510297 A (サノフィ) 1998. 10. 06 文献全体、特許請求の範囲、p. 5第14-19・20-27行、p. 9第16-19行、実施例1、実施例2-20 & WO 97/2031 A1 & FR 2735978 A1 & AU 9664625 B & EP 8 35105 A1 & US 6143778 A	1, 3-9, 13-15 2, 10-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 11. 2004

国際調査報告の発送日

14.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保元浩

4 C

8 8 2 8

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 7-508525 A (アルファテックファルマ ケゼルンシャフト ミット ベシレンクテル ハフツング) 1995. 09. 21 文献全体、請求の範囲、p. 11例3 & DE 4221880 A1 & WO 94/1090 A1 & AU 9344152 B & EP 650354 A1 & US 5902606 A	1, 3-15 2, 5-7
X A	JP 2002-527374 A (レラボラトワール セルグイエ) 2002. 08. 27 文献全 体、特許請求の範囲、実施例1-4 & WO 02/21503 A1 & FR 27 84584 A1 & AU 99/60967 B & EP 1121100 A1	1, 3-7, 13-15 2, 8-12
X A	JP 2-243617 A (株式会社ヤマトン) 1990. 09. 27 文献全体、特許請 求の範囲、実施例1, 4, 5 & EP 337005 A1 & AU 8820139 B & US 5082769 A & US 5328832 A	1, 3-7, 10-15 2, 8, 9
X A	JP 2003-507514 A (サムソン コーポレーション) 2003. 02. 25 文献全体、特 許請求の範囲1, 18、実施例12(1) & WO 01/12718 A1 & AU 20 00/64792 B & EP 1226212 A1	1, 3-6, 13-15 2, 7-12
X A	JP 59-130900 A (セリア新薬工業株式会社) 1984. 07. 27 文献全 体、特許請求の範囲、実施例1-5 (ファミリーなし)	1, 4-6, 13-15 2, 3, 7-12
A	JP 2002-308777 A (富士パテ株式会社) 2002. 10. 23 文献全 体、実施例1 (ファミリーなし)	1-15
A	JP 10-156161 A (塩水港精糖株式会社) 1998. 06. 16 文献全体、 実施例1-3 (ファミリーなし)	1-15
A	WO 00/16774 A1 (SENJU PHARM CO LTD) 2000. 03. 30 文献全体、 請求の範囲、【0008】、【0009】、実施例 & EP 1044688 A1 & KR 2001/32194 A & US 6306856 A	1-15
A	WO 02/43704 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 2002. 06. 06 文献全 体、p. 2第12-18行 & AU 2002/22567 B & EP 1364643 A1 & US 2004/76675 A	1-15

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 6-65202 A (味の素株式会社) 1994. 03. 08 文献全体 Registry no. 156572-80-4, 156572-76-8 (ファミリーなし)	1-15
A	JP 4-261154 A (味の素株式会社) 1992. 09. 17 文献全体 Registry no. 145447-84-3 (ファミリーなし)	1-15
A	JP 5-208976 A (味の素株式会社) 1993. 08. 20 文献全体、試験例1 & EP 530016 A2	1-15
A	WO 01/2359 A1 (AJINOMOTO KO INC) 2001. 01. 11 文献全体、p. 3 6第21行-p. 37第9行 Registry no. 318967-58-7 & AU 2000/5 5706 B & EP 1193255 A1 & US 2002/133005 A	1-15

<調査の範囲について>

(1)

(1-1)

請求の範囲1は、「ミセル化形成能を有する難溶性薬物」及び「ミセル構造を固定する化合物」なる所望の難溶性薬物及び化合物を用いてなる、溶解性を改善した医薬品製剤の製造方法に関するものである。そして、請求の範囲1は、そのような難溶性薬物及び化合物の組合せの全てが包含されるものであるが、PCT6条の意味において明細書中に裏付けられ、また、PCT5条の意味において明細書中に十分な開示がなされているといえるのは、上記難溶性薬物及び化合物として特定の組合せよりなるごく一部に過ぎない。

そして、「ミセル化形成能を有する難溶性薬物」及び「ミセル構造を固定する化合物」としては、各々どのような化合物が包含されるのか、その範囲が明確であるとはいえないから、請求の範囲1は、PCT6条における明確性の要件も満たしていない（「難溶性薬物」については、明細書[0005]の箇所において「本発明で対象とする難溶性薬物としては、例えば、…」と例示的に記載されているのみで、当該箇所を参酌しても同「難溶性薬物」の包含する範囲が明確であるとはいえない）。

(1-2)

また、請求の範囲2には、特に「難溶性薬物」について、「酸又はアルカリの存在下、及び／又は加熱した時にのみ水中でミセルを形成するものである」旨規定されているが、かかる「難溶性薬物」についても上記PCT5条及び同6条に係る不備が存在する点では同様である。なお、明細書の実施例で用いられている難溶性薬物AP-1067及びAPC0576が、本当に「酸又はアルカリの存在下、及び／又は加熱した時にのみ」水中でミセル形成するものであるのか（他の条件下ではミセル化され得ないのか）についてさえ、PCT5条の意味において何等十分な開示が明細書でなされていない。

(1-3)

よって、調査は、「ミセル形成」や「ミセル構造を固定する」旨の記載の有無にかかわらず、主に以下の(a)、(b)について記載乃至示唆のある先行技術についてのみ行った。特に、(a)の観点では、調査範囲が膨大であることから、一部の範囲の調査しか行っていない。

(a) 本願明細書の実施例1-3でミセル形成処理として採用されている酸、アルカリ、加熱もしくは超音波処理のいずれか一以上の処理、及び、

請求の範囲5-7のいずれかに規定される界面活性剤もしくは水溶性高分子の一以上の添加処理を含む処理

の組合せによって、水性媒体中での難溶性薬物の溶解度の向上が達成されることについて記載されている先行技術

(b) 難溶性薬物として、本願明細書の実施例1-3で具体的に用いられている薬物であるAP-1067もしくはAPC0576のいずれかを採用してなる医薬品製剤、及びその製造方法

(1-4)

なお、請求の範囲1では、「ミセル化形成能を有する難溶性薬物」を、水に溶解させてミセルを形成した後に当該ミセル構造を固定する旨の規定がなされているところ、本願明細書では、APC0576をセチルピリジニウムクロライド水和物／塩酸水溶液に分散・溶解させた状態で加温・超音波処理を行ったものも「実施例」として記載されていることから（実施例3参照）、難溶性薬物に対し、「ミセル構造を固定する化合物」含有水性媒体の存在下で酸、アルカリ、加熱もしくは超音波処理等を行う態様も、請求の範囲1規定の処理に包含されるものと認められる。上記(1-3)の調査はこの点を前提とした。