

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5909796号
(P5909796)

(45) 発行日 平成28年4月27日 (2016. 4. 27)

(24) 登録日 平成28年4月8日 (2016. 4. 8)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K	47/02	(2006. 01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/18	(2006. 01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/12	(2006. 01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/20	(2006. 01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	9/16	(2006. 01)	A 6 1 K	9/16

請求項の数 11 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-47399 (P2012-47399)
 (22) 出願日 平成24年3月2日 (2012. 3. 2)
 (65) 公開番号 特開2013-181017 (P2013-181017A)
 (43) 公開日 平成25年9月12日 (2013. 9. 12)
 審査請求日 平成27年2月27日 (2015. 2. 27)

(73) 特許権者 000130776
 株式会社サンギ
 東京都中央区築地 3 丁目 1 1 番 6 号
 (74) 代理人 100107984
 弁理士 廣田 雅紀
 (74) 代理人 100102255
 弁理士 小澤 誠次
 (74) 代理人 100096482
 弁理士 東海 裕作
 (74) 代理人 100123168
 弁理士 大▲高▼ とし子
 (74) 代理人 100120086
 弁理士 ▲高▼津 一也
 (74) 代理人 100131093
 弁理士 堀内 真

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 難溶性物質の水溶解性改善方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ハイドロキシアパタイト微粒子を、機械的エネルギーを加えることにより難溶性物質の粒子表面に貫入させて被覆した後、該ハイドロキシアパタイト微粒子で被覆した粒子表面に、pH調整剤及び界面活性剤から選択される少なくとも1種の微粒子を、機械的エネルギーを加えることにより貫入させて被覆し、水溶解性改善物質を製造することを特徴とする水溶解性改善物質の製造方法。

【請求項 2】

難溶性物質の粒子表面の少なくとも5%以上をハイドロキシアパタイト微粒子で被覆することを特徴とする請求項1記載の水溶解性改善物質の製造方法。

【請求項 3】

少なくともpH調整剤を用いる方法であって、水溶解性改善物質水溶液のpHが6以上になるようpH調整剤を配合することを特徴とする請求項1又は2記載の水溶解性改善物質の製造方法。

【請求項 4】

少なくとも界面活性剤を用いる方法であって、界面活性剤の配合量が、難溶性物質の1~300質量%であることを特徴とする請求項1又は2記載の水溶解性改善物質の製造方法。

【請求項 5】

機械的エネルギーを加える方法が、メカニカルフュージョンによる方法であることを特

徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の水溶解性改善物質の製造方法。

【請求項 6】

機械的エネルギーを加える方法が、ハイブリダイゼーションによる方法であることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の水溶解性改善物質の製造方法。

【請求項 7】

ハイドロキシアパタイト微粒子の平均粒子径が 100 μm 以下であることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれか記載の水溶解性改善物質の製造方法。

【請求項 8】

ハイドロキシアパタイト微粒子の平均粒子径が 50 ~ 200 nm であることを特徴とする請求項 7 記載の水溶解性改善物質の製造方法。

10

【請求項 9】

pH 調整剤が、リン酸水素二ナトリウム、L - アルギニン、炭酸水素ナトリウム、クエン酸、リン酸二水素ナトリウムから選ばれた少なくとも 1 種であることを特徴とする請求項 1 ~ 3 及び 5 ~ 8 のいずれか記載の水溶解性改善物質の製造方法。

【請求項 10】

界面活性剤が、ドデシル硫酸ナトリウムであることを特徴とする請求項 1、2 及び 4 ~ 8 のいずれか記載の水溶解性改善物質の製造方法。

【請求項 11】

難溶性物質が、医薬品、動物用医薬品、医薬部外品、化粧料及び農薬のいずれかの有効成分となる物質又は食品添加物であることを特徴とする請求項 1 ~ 10 のいずれか記載の水溶解性改善物質の製造方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品、動物用医薬品、医薬部外品、化粧料、食品、農薬等を使用される難溶性物質の水溶解性を改善する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

医薬品、動物用医薬品、医薬部外品、化粧料、食品、農薬などの分野において、有用物質が水に難溶性を示すことは多く、このことが有用物質の利用を制限していることから、難溶性有用物質の溶解性を改善する方法が求められている。

30

【0003】

このような状況下、本発明者らは、難溶性物質の溶解性を改善する方法として、機械的エネルギーを加えることにより、難溶性物質の粒子に、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム等のカルシウム化合物微粒子を貫入させて難溶性物質の粒子表面を被覆することにより、溶解性を改善する方法を提案している（特許文献 1 参照）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】W O 2 0 1 1 / 0 3 9 9 5 2 号公報

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

難溶性物質の粒子表面を、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム等のカルシウム化合物微粒子を被覆することによってその溶解性を改善する上記方法は、難溶性物質の溶解性を高めるのに非常に有効な手段であるが、難溶性物質の種類によっては、必ずしも期待したほどの溶解性を得られない場合があった。

【0006】

本発明の課題は、実質的にあらゆる難溶性物質に対して溶解性を高めることが可能な、難溶性物質の溶解性改善方法を提供することを目的とする。

50

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、上記本発明者らが提案した方法に関し、様々な添加物の探索や難溶性物質の粒子の改質等の研究をさらに行った結果、難溶性物質の粒子表面を被覆するリン酸カルシウム、炭酸カルシウム等のカルシウム化合物の微粒子、特にハイドロキシアパタイトと共に、pH調整剤及び/又は界面活性剤を、難溶性物質の粒子表面に機械的エネルギーによって被覆することによって、難溶性物質の分散性が向上し、その溶解性が改善することを見出した。

【0008】

カルシウム化合物微粒子を用いた方法においては、カルシウム化合物微粒子で被覆された難溶性物質が水に触れた瞬間に、難溶性物質の結晶の一部がカルシウム化合物微粒子とともに引き剥がされて難溶性物質の表面積が増え、また小さなカルシウム化合物微粒子が難溶性物質と共に溶解に類似した状態になることにより、難溶性物質の溶出量が改善されると推測されるところ、カルシウム化合物微粒子と共にpH調整剤及び/又は界面活性剤を、機械的エネルギーを加える方法によって難溶性物質の粒子表面を被覆することにより、カルシウム化合物微粒子の難溶性物質表面への圧着力が増加し、カルシウム化合物微粒子が難溶性物質から剥離する際の剥離、分散作用を最大限に発揮させることができると考えられる。

【0009】

すなわち、本発明は、

(1) ハイドロキシアパタイト微粒子を、機械的エネルギーを加えることにより難溶性物質の粒子表面に貫入させて被覆した後、該ハイドロキシアパタイト微粒子で被覆した粒子表面に、pH調整剤及び界面活性剤から選択される少なくとも1種の微粒子を、機械的エネルギーを加えることにより貫入させて被覆し、水溶解性改善物質を製造することを特徴とする水溶解性改善物質の製造方法や、

(2) 難溶性物質の粒子表面の少なくとも5%以上をハイドロキシアパタイト微粒子で被覆することを特徴とする上記(1)記載の水溶解性改善物質の製造方法や、

(3) 少なくともpH調整剤を用いる方法であって、水溶解性改善物質水溶液のpHが6以上になるようpH調整剤を配合することを特徴とする上記(1)又は(2)記載の水溶解性改善物質の製造方法や、

(4) 少なくとも界面活性剤を用いる方法であって、界面活性剤の配合量が、難溶性物質の1~300質量%であることを特徴とする上記(1)又は(2)記載の水溶解性改善物質の製造方法や、

(5) 機械的エネルギーを加える方法が、メカニカルフュージョンによる方法であることを特徴とする上記(1)~(4)のいずれか記載の水溶解性改善物質の製造方法や、

(6) 機械的エネルギーを加える方法が、ハイブリダイゼーションによる方法であることを特徴とする上記(1)~(4)のいずれか記載の水溶解性改善物質の製造方法や、

(7) ハイドロキシアパタイト微粒子の平均粒子径が100μm以下であることを特徴とする上記(1)~(6)のいずれか記載の水溶解性改善物質の製造方法や、

(8) ハイドロキシアパタイト微粒子の平均粒子径が50~200nmであることを特徴とする上記(7)記載の水溶解性改善物質の製造方法や、

(9) pH調整剤が、リン酸水素二ナトリウム、L-アルギニン、炭酸水素ナトリウム、クエン酸、リン酸二水素ナトリウムから選ばれた少なくとも1種であることを特徴とする上記(1)~(3)及び(5)~(8)のいずれか記載の水溶解性改善物質の製造方法や、

(10) 界面活性剤が、ドデシル硫酸ナトリウムであることを特徴とする上記(1)、(2)及び(4)~(8)のいずれか記載の水溶解性改善物質の製造方法や、

(11) 難溶性物質が、医薬品、動物用医薬品、医薬部外品、化粧料及び農薬のいずれかの有効成分となる物質又は食品添加物であることを特徴とする上記(1)~(10)のいずれか記載の水溶解性改善物質の製造方法に関する。

10

20

30

40

50

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、医薬品、動物用医薬品、医薬部外品、化粧品、食品、農薬等に用いられるあらゆる難溶性物質の溶解性を高めることができる。また、本発明は、生産性、コスト面で優位であり、作業者の安全性に優れており、工業的利用価値が高い。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明の水溶性改善物質の製造方法としては、カルシウム化合物微粒子と、pH調整剤及び界面活性剤から選択される少なくとも1種とを、機械的エネルギーを加えることにより難溶性物質の粒子表面に被覆する方法であれば特に制限されるものではなく、本発明で溶解とは、水に完全に溶ける状態だけでなく、ミセル等による可溶化状態等、水性溶媒中に均一に分散し、肉眼的には透明な液の状態を含み、各物質の溶解量の測定に通常用いられている試験方法において測定される状態をいう。

【0013】

本発明においては、カルシウム化合物微粒子と共にpH調整剤及び/又は界面活性剤を、機械的エネルギーを加える方法によって難溶性物質の粒子表面を被覆することから、カルシウム化合物微粒子の難溶性物質表面への圧着力が増加し、難溶性物質からカルシウム化合物微粒子が剥離する際の剥離、分散作用が最大限に発揮され则认为られる。

【0014】

さらに、酸性を示す難溶性物質の場合、カルシウム化合物微粒子が酸性で溶解することから、難溶性物質が溶解する際に生じるpHの低下に対してカルシウム化合物微粒子が完全に溶解することなく分散力を発揮する必要がある。また、難溶性物質のような弱電解質の溶解度は、溶液のpHにより変化し、弱酸性化合物はpHが高いほどイオン型の比率が大きくなり溶解度が増大することになる。したがって、酸性を示す難溶性物質に対してはpH調整剤によりpHを高くすることにより、カルシウム化合物微粒子による溶出改善力及び難溶性物質本来の溶解性の改善力との相乗効果を発揮することができると考えられる。また、塩基性を示す難溶性物質の場合には、被覆したカルシウム化合物微粒子のpHが塩基性であることから難溶性物質の溶解を抑制していると考えられる。この場合、溶液全体のpHよりも難溶性物質と接するごく局所のpHが重要であり、pH調整剤により難溶性物質に接する溶液のpHを低下させることで、水溶性を改善する効果をさらに増大させることができると考えられる。また、界面活性剤は、難溶性物質の水中における分散性を改善し、可溶化を促進させることができると考えられる。

【0015】

pH調整剤を用いる本発明の方法においては、酸性を示す難溶性物質（カルシウム被覆難溶性物質）に対してはより塩基性を示すpH調整剤を用いることができ、塩基性を示す難溶性物質（カルシウム被覆難溶性物質）に対してはより酸性を示すpH調整剤を用いることができるが、水溶性改善物質水溶液のpHが6以上になるようpH調整剤を配合することが好ましい。すなわち、pHが低い酸性の難溶性物質に対しては、少なくともpHが6以上になるようにpH調整剤を加えることが好ましく、他方、塩基性を示す難溶性物質に対しても極端にpHが低くならないようpHが6以上になるようにpH調整剤を加えることが好ましい。pHを6以上に保持することにより溶解性をより向上できるメカニズムは必ずしも明らかではないが、pHを6未満とすると、カルシウム化合物の溶解が進み、カルシウム化合物が水難溶性物質から剥離する際の剥離、分散作用に悪影響を与えるからと考えられる。

【0016】

また、上記のように、溶液全体のpHよりも難溶性物質と接するごく局所のpHが重要であることから、酸性物質を溶解する場合、pHを極端に高くしなくとも所望の効果を達成ことができ、水溶性改善物質水溶液のpHが8以下になるようpH調整剤を配合することで足りる。したがって、水溶性改善物質水溶液のpHが6～8になるようpH調整

10

20

30

40

50

剤を配合することが好ましい。ここで、水溶液のpHは、蒸留水50mLに対して、360分間で溶解する2倍量の対象物質を添加し、60分経過した後に測定したものをいい、より具体的には実施例の[難溶性物質の溶解性試験]に即して測定したものをいう。

【0017】

pH調整剤を用いる本発明の方法は、いかなるpHの難溶性物質に対しても有効であるが、カルシウム被覆した場合の水溶液のpHが6未満又は8を超える難溶性物質を用いる場合により有効であり、pHが5未満又は9を超える難溶性物質を用いる場合に特に有効である。

【0018】

また、界面活性剤を用いる本発明の方法においては、界面活性剤の配合量が、難溶性物質の1~300質量%であることが好ましく、10~200質量%であることがより好ましい。界面活性剤の添加量は、多ければ多いほどその溶出改善効果は高くなるが、毒性等を考慮して常識的な量とする。

【0019】

また、本発明においては、pH調整剤及び界面活性剤を組み合わせる用いることが好ましく、pH調整剤による溶出量の改善効果と界面活性剤による溶出量の改善効果は、その作用が異なるため、それぞれの作用によって溶解性改善効果を高めることができる。

【0020】

本発明の被覆方法としては、具体的に、カルシウム化合物微粒子を、機械的エネルギーを加えることにより、難溶性物質の粒子表面に被覆した後、pH調整剤及び/又は界面活性剤を、機械的エネルギーを加えることにより被覆する方法(方法A)や、pH調整剤及び/又は界面活性剤を、機械的エネルギーを加えることにより、難溶性物質の粒子表面に被覆した後、カルシウム化合物微粒子を、機械的エネルギーを加えることにより被覆する方法(方法B)や、カルシウム化合物微粒子とpH調整剤及び/又は界面活性剤との混合物を、機械的エネルギーを加えることにより、難溶性物質の粒子表面に被覆する方法(方法C)を例示することができる。本発明においては、機械的エネルギーを加えることにより被覆することから、難溶性物質の粒子に、カルシウム化合物微粒子、並びにpH調整剤及び界面活性剤の一部又は全部が貫入し、これにより、難溶性物質の粒子表面を被覆する。なお、上記方法A及び方法Bにおいては、第2層の物質が、難溶性物質の粒子まで到達せず、第1層に貫入する場合がある。本発明においては、より高い溶解性を得ることができることから、カルシウム化合物微粒子とpH調整剤及び/又は界面活性剤との混合物を、機械的エネルギーを加えることにより、難溶性物質の粒子表面に被覆する方法(方法C)が特に好ましい。

【0021】

カルシウム化合物としては、水にすぐには溶解しない難溶性のカルシウム化合物であることが好ましく、例えば、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、水酸化カルシウム等を例示することができ、これらの中でも、リン酸カルシウム及び炭酸カルシウムが好ましい。これらのカルシウム化合物は、1種単独で用いてもよく、2種以上混合して用いてもよい。

【0022】

リン酸カルシウムとしては、Ca/P比=0.8~2.0のリン酸カルシウムを例示することができ、Ca/P比=1.0~2.0のリン酸カルシウムが好ましい。具体的には、ハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、リン酸四カルシウム、リン酸八カルシウム、リン酸水素カルシウム、ピロリン酸カルシウム、メタリン酸カルシウムを例示することができ、これらの中でも、ハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウムが好ましい。リン酸カルシウムは、天然から得られるもの、又は湿式法あるいは乾式法等の既知の方法により合成されるもののいずれであってもよい。

【0023】

ハイドロキシアパタイトは、骨の主成分であるリン酸カルシウムの1種で、通常、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ なる化学量論組成で示されるが、Ca/Pモル比が1.67にならな

10

20

30

40

50

い非化学量論的な場合であっても、ハイドロキシアパタイトの性質を示し、アパタイト構造をとり得るという特徴がある。本発明においては、化学量論組成および非化学量論組成のハイドロキシアパタイトのいずれも使用することができ、Ca/Pモル比1.4~1.8のものを使用することが好ましい。

【0024】

一般に、ハイドロキシアパタイトの合成方法には、乾式合成、湿式合成等の様々な合成方法があり、例えば、湿式合成による場合、水溶液中でカルシウム塩とリン酸塩とを反応させることにより得ることができる。ハイドロキシアパタイトのCa/Pモル比の制御は、原料の塩の調合比や合成条件の制御にて行うことができる。例えば、湿式合成法においては、合成時に、アンモニア水等で水溶液を塩基性に調整すると、Ca/Pモル比が高くなり、水溶液を希酸で中性或いは弱酸性に調整するとCa/Pモル比を低くすることができる。

10

【0025】

リン酸三カルシウムとしては、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ のいずれであってもよいが、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ がより生体活性な材料であることから好ましい。リン酸三カルシウムの製造法としては、通常、カルシウム源とリン酸源を3:2のモル比で混合し、1200℃以上で加熱することにより型リン酸三カルシウムを得ることができ、1000℃以下で加熱することにより無型リン酸三カルシウムを得ることができる。具体的に、リン酸三カルシウムとしては、例えば、食品添加物公定書に記載されている乾燥したときに98.0~103.0%のリン酸三カルシウム $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$ を含むものを用いることができ、この食品添加物公定書に記載のリン酸三カルシウムは、インスタントコーヒー、粉末乳製品、調味料、粉末製剤等の固結防止剤や各種食品のカルシウム源として使用されている。

20

【0026】

炭酸カルシウムは、サンゴなどの天然由来のものであっても、酸化カルシウム、塩化カルシウム、過酸化カルシウム、酢酸カルシウム等から得られる合成由来のものであってもよい。日本薬局方解説書に記載の沈降炭酸カルシウム、例えば乾燥したときに98.5%以上の炭酸カルシウム $[\text{CaCO}_3]$ を含むものや、食品添加物公定書に記載の炭酸カルシウム、例えば乾燥したときに98.0~102.0%の炭酸カルシウム $[\text{CaCO}_3]$ を用いることができる。これらの炭酸カルシウムは、胃・十二指腸潰瘍や胃炎における制酸作用の改善や、各種食品のカルシウム強化剤等として使用されている。

30

【0027】

pH調整剤としては、粉末状（微粒子）であれば特に制限されるものではなく、例えば、安定化剤、安定剤、可塑剤、滑沢化剤、滑沢剤、可溶化剤、可溶剤、緩衝剤、甘味剤、基剤、矯味剤、結合剤、懸濁化剤、懸濁剤、抗酸化剤、光沢化剤、コーティング剤、持続化剤、湿潤剤、湿潤調整剤、充填剤、消泡剤、増強剤、帯電防止剤、着香剤、香剤、着色剤、糖衣剤、等張化剤、軟化剤、乳化剤、発泡剤、皮膚保護剤、賦形剤、分散剤、崩壊剤、崩壊補助剤、芳香剤、防湿剤、防腐剤、保存剤、無痛化剤、溶解剤、溶解補助剤、流動剤として用いられる物質を使用することができ、日本で医薬品添加物規格に記載されているものが好ましい。

40

【0028】

酸性を示すpH調整剤としては、具体的に、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、アスパルテム、アルギン酸、イソシアヌール酸、エデト酸ナトリウム、塩化亜鉛、塩化アンモニウム、塩化マグネシウム、塩酸システイン、塩酸トリエタノールアミン、塩酸ヒスチジン、塩酸メブリライン、カオリン、カゼイン、果糖、カプタン、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロースカルシウム、キサンダンガム、キシリトール、クエン酸、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸二ナトリウム、グリチルリチン酸カルシウム水和物、L-グルタミン、L-グルタミン酸、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、クロルヒドロキシア루미늄、軽質無水ケイ

50

酸含有ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、結晶リン酸二水素ナトリウム、ゲンチジン酸エタノールアミド、N-ココイル-アルギニンエチルエステルDL-ピロリドンカルボン酸、コハク酸、コハク酸ナトリウム、コポリビドン、コリンリン酸塩、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ジクロロイソシアニール酸カリウム、L-システイン、酒石酸、D-酒石酸、酒石酸水素カリウム、スクラロース、チオリンゴ酸ナトリウム、チロキサポール、デキストラン、トウモロコシデンプン、ニコチン酸アミド、乳酸、乳酸アルミニウム、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、L-フェニルアラニン、フマル酸ナトリウム、塩酸プロカイン、粉末セルロース、ペクチン、ホウ酸、ポリアクリル酸部分中和物、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、マクロゴール600、マクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール1540、マクロゴール6000、マクロゴール20000、マルトース水和物、マロン酸、無水クエン酸、無水リン酸二水素ナトリウム、メタンスルホン酸、DL-メチオニン、メチルセルース、N-ラウロイルL-グルタミン酸ナトリウム、L-リジン塩酸塩、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、硫酸亜鉛水和物、硫酸アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム水和物、硫酸オキシキノリン、DL-リンゴ酸、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物などを例示することができる。

【0029】

塩基性を示すpH調整剤としては、具体的に、L-アルギニン、エデト酸四ナトリウム、カラギーナン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロースナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥炭酸ナトリウム、キサンダンガム、5'-グアニル酸二ナトリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸ナトリウム水和物、グリチルリチン酸三ナトリウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、ケイソウ土、結晶セルロース-カルメロースナトリウム、コハク酸にナトリウム六水和物、コロイド性含水ケイ酸アルミニウム、酢酸ナトリウム水和物、臭化カルシウム、DL-酒石酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、チオ硫酸ナトリウム水和物、デスオキシコール酸ナトリウム、銅クロロフィリンナトリウム、トロメタモール、パラオキシ安息香酸プロピルナトリウム、パラオキシ安息香酸メチルナトリウム、パレイショデンプン、パントテン酸カルシウム、L-ヒスチジン、ヒドロキシエチルセルロース、ヘプロメロース、ピロリン酸四ナトリウム、ヘパリンナトリウム、ベントナイト、ホウ砂、ポリアクリル酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウム、無水ピロリン酸ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸三ナトリウム、メグルミン、ラウリン酸ジエタノールアミド、5'-リボヌクレオチド二ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム七水和物、リン酸三ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物（リン酸水素二ナトリウム）、リン酸二カリウムなどを例示することができる。

【0030】

また、薬物の溶解時のpHの中性域への緩衝作用を示す中性域のpH調整剤を用いることもでき、具体的に、L-アスパラギン酸ナトリウム、エチレンカーボネート、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウム、乾燥硫酸マグネシウム、キサンタンガム、グルコン酸カルシウム水和物、L-グルタミン酸L-アルギニン、L-グルタミン酸カリウム、L-グルタミン酸ナトリウム、L-グルタミン酸L-リジン、ジヒドロキシアアルミニウムアミノアセテート、D-ソルビトール、チオ硫酸ナトリウム水和物、銅クロロフィル、糖酸カルシウム、白糖、ビーガムニュートラルなどを例示することができる。

【0031】

界面活性剤としては、粉末状（微粒子）であれば特に制限されるものではなく、日本では医薬品添加物規格に記載されているものが好ましい。例えば、N-ココイル-L-アルギニンエステルDL-ピロリドンカルボン酸塩、N-ココイル-N-メチルアミノエチルスルホン酸ナトリウム、コレステロール、自己乳化型モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40、セタノール、セトマクロゴール1000、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシ

10

20

30

40

50

プロピレン(30)グリコール、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、N-ヤシ油脂肪酸アシル-L-アルギニンエチル・DL-ピロリドンカルボン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリン酸ジエタノールアミド、ラウロイルサルコシナトリウムなどを例示することができる。

【0032】

本発明で用いるカルシウム化合物微粒子やpH調整剤及び/又は界面活性剤の微粒子の大きさとしては、難溶性物質の粒径よりも小さいものが好ましく、また、粒径が小さいほど比表面積が大きくなって難溶性物質の被覆率を高めることができるため、小さいほど好ましい。具体的に、例えば、平均粒子径が100µm以下の粒子であることが好ましく、50µm以下の粒子であることがより好ましく、10µm以下の粒子であることがさらに好ましく、1µm以下の粒子であることが特に好ましい。粒径の下限は、特に制限されるものではないが、製造上、一般的に0.05µm程度である。コアとなる難溶性粒子の大きさと比較した場合、難溶性粒子への貫入状態を安定して保持することができることから、カルシウム化合物微粒子やpH調整剤及び/又は界面活性剤の微粒子の大きさは、難溶性物質との関係では、難溶性粒子の1/5以下であることがより好ましく、1/10以下であることがさらに好ましい。

10

【0033】

カルシウム化合物等を微粉碎する方法としては、乾式方法、湿式方法など特に限定されず、例えば、一般的な乾式粉碎機又は湿式粉碎機を使用することができる。例えば、ビーズミル、サンドミル、高速衝撃ミル、高圧湿式微粒化装置等を使用することができる。具体的に、ビーズミル、サンドミルとしては、アイメックス株式会社製ビスコミル、浅田鉄工株式会社製グレンミル、株式会社シンマルエンタープライゼス製ダイノミル、三井鉱山株式会社製アニラーミル、株式会社井上製作所製サンドミル、コトブキ技研工業株式会社製のサンドミルを例示することができ、高速衝撃ミルとしては、みづほ工業株式会社製超高圧ホモジナイザーを例示することができ、高圧湿式微粒化装置としては、吉田機械興業株式会社ナノマイザー、株式会社スギノマシン製微粒化装置、Microfluidics製微粒化装置を例示することができる。

20

【0034】

本発明において、これらカルシウム化合物微粒子やpH調整剤及び/又は界面活性剤を難溶性物質に被覆する方法としては、機械的エネルギーを加える方法が適用され、具体的には、機械的エネルギーを加えて、物理的な圧縮、剪断力や衝撃力によりカルシウム化合物微粒子等を難溶性粒子に貫入させて被覆する方法である。例えば、メカニカルフュージョン法やハイブリダイゼーション法を例示することができ、より具体的には、メカノフュージョンシステム(ホソカワミクロン株式会社製)、ハイブリダイゼーションシステム(株式会社奈良機械製作所製)、シータ・コンポーザ(株式会社徳寿工作所製)、クリプトロン(川崎重工業株式会社製)、メカノミル(岡田精工株式会社製)、CFミル(宇部興産株式会社製)、COMPOSI(日本コークス工業株式会社製)、スイングプロセッサ(株式会社ダルトン製)、SF(株式会社パウレック製)、サイクロミックス(ホソカワミクロン株式会社製)、ナノメック・リアクター〔シモロイヤー〕(ジェイテック株式会社)、MAIC(Aveka, Inc.)、Rotating fluidized bed coater(RFBC)(国際公開第2007/010396号)等を例示することができる。

30

40

【0035】

また、難溶性物質へのカルシウム化合物微粒子の被覆量は、5%以上被覆されていることが好ましく、60%以上被覆されていることがより好ましく、90%以上被覆されていることがさらに好ましく、100%被覆されていることが特に好ましい。なお、2層以上被覆されていてもよいが、1層の被覆で十分な効果を得ることができる。

【0036】

さらに、最外層が吸水性に富む物質で覆われるように難溶性粒子を被覆することが好ましく、例えば、pH調整剤や界面活性剤がそれほど吸水性に富む物質でないときには、上記方法Bや方法Cを採用することができ、方法Cを採用する場合は、さらに最外層として

50

カルシウム化合物微粒子を被覆することが好ましい。

【0037】

本発明で用いられる難溶性物質としては、水に僅かしか溶けないという特性を有している物質であれば特に制限されるものではなく、水に対する溶解度(25)が、例えば10000ppm以下の物質であり、5000ppm以下の物質であり、3000ppm以下の物質であり、1000ppm以下の物質である。かかる難溶性物質は、例えば、医薬品、動物用医薬品、医薬部外品、化粧品、農薬の有効成分である物質や食品添加物であり、一般に、樹脂、ゴムと称される合成もしくは天然の高分子物質は含まない。難溶性物質の大きさとしては、特に制限されるものではないが、平均粒径が0.5~2000μmであることが好ましく、1~200μmであることがより好ましく、5~50μmであることがさらに好ましい。

10

【0038】

本発明で用いられる難溶性の薬物としては、日本薬局方に規定される「やや溶けにくい」「溶けにくい」「極めて溶けにくい」「ほとんど溶けない」薬物であり、内服用経口剤、注射剤、局所投与用剤等のいずれの剤形であってもよく、例えば、抗腫瘍剤、抗生物質、解熱鎮痛消炎剤、抗高脂血症剤、抗菌剤、催眠鎮静剤、精神安定剤、抗てんかん剤、抗うつ剤、消化器系疾患治療剤、アレルギー性疾患治療剤、高血圧治療剤、動脈硬化治療剤、血行促進剤、糖尿病治療剤、ホルモン剤、脂溶性ビタミン剤、抗アンドロゲン剤、強心用薬剤、不整脈用薬剤、利尿用薬剤、局所麻酔剤、駆虫薬、抗不整脈薬、抗凝固剤、抗ヒスタミン、抗ムスカリン剤、抗マイコバクテリア剤、免疫抑制剤、抗甲状腺薬、抗ウィルス剤、不安緩和性鎮静薬、収れん薬、 α -アドレナリン受容体遮断薬、心筋変力作用剤、造影剤、コルチコステロイド、咳抑制剤、診断剤、診断用イメージング剤、利尿剤、ドパミン作用剤、血止め薬、脂質調整剤、筋肉弛緩薬、副交感神経作用薬、甲状腺カルシトニン及びピホスホネート、プロスタグランジン、放射性医薬、性ホルモン、刺激剤、食欲抑制剤、交感神経作用薬、甲状腺剤、血管拡張剤、キサンテン等を例示することができる。

20

【0039】

具体的に、例えば、抗腫瘍剤としては、HER2阻害剤(WO01/77107等に記載の複素環化合物等)、メルファラン、タキソール、ダカルバジン、塩酸ドキソルビシン、塩酸ブレオマイシン、カルモフル、メソトレキセート、エノシタピン、エトポシド、5-フルオロウラシル、ミトキサントロン、メスナ、ジメスナ、アミノグルテチミド、タモキシフェン、アクロライン、シスプラチン、カルボプラチン、シクロフォスファミド、ロムスチン、カルムスチン、シクロフォスファミド、ブスルファン、パラアミノサリチル酸、メルカプトプリン、テガフル、アザチオプリン、硫酸ビンブラスチン、マイトマイシンC、シクロスポリン、L-アスパラキナーゼ、ウベニメクス等を例示することができる。

30

抗生物質としては、アミカシン、ディベカシン、ゲンタマイシン、バシトラシン、ペニシリン、セファレキシン、テトラサイクリン、ストレプトマイシン、ナイスタチン、エリスロマイシン、硫酸フラジオマイシン、クロラムフェニコール、セフメタゾール、トルナフテート等を例示することができる。

【0040】

40

解熱鎮痛消炎剤としては、アスピリン、アスピリンアルミニウム、アミノピリン、フェナセチン、メフェナム酸、フルフェナム酸、フルフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、アセメタシン、インドメタシン、アルクロフェナック、ジクロフェナック、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ケトフェニルブタゾン、クロフェゾン、塩酸チアラミド、ケトプロフェン、ジクロフェナックナトリウム、スリンダク、ナプロキセン、フェブフェン、フルルビプロフェン、フェンプロフェン、ブフェキサマック、メピリゾール、クエン酸ペリソキサール、グラフェニン、ブコローム、ペンタゾシン、メチアジン酸、プロチジン酸、プラノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、ピロキシカム、フェブラゾン、フェンチアザク、ベンダザク、ジメチルイソプロピルアズレン、リチルレチン酸、ブフェキサマク、サリチル酸、アセトアミノ

50

フェン、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、ブコローム、ベンジダミン、チアラミド、チノリジン、エテンザミド、テノキシカム、クロルテノキシカム、クリダナク、ナプロキセン、グリチルリチン、グリチルレチン酸、アズレン、カンフル、チモール、1-メントール、サザピリン、アルクロフエナク、ジクロフエナク、スプロフェン、ロキソプロフェン、ジフルニサル、チアプロフエン酸、オキサプロジン、フェルピナク等を例示することができる。

【0041】

抗高脂血症剤としては、クリノフィブラート、クロフィブラート、フェノフィブラート、ベザフィブラート、コレステラミン、ソイステロール、ニコチン酸トコフェロール、ニコモール、ニセリトロール、プロブコール、シンバスタチン、コレステミド、エラストーゼ等を例示することができる。

10

抗菌剤としては、オフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、パズフロキサシン、ロキタマイシン、セフポドキシムプロキセチル、ロキシスロマイシン、酢酸ミデカマイシン、セファトリジン、プロピオン酸ジョサマイシン、ホスホマイシン又はその塩等を例示することができる。

【0042】

催眠鎮静剤としては、バルビタール、アモバルビタール、アモバルビタールナトリウム、フェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、セコバルビタールナトリウム、ペントバルビタールカルシウム、ヘキソバルビタール、トリクロフォス、プロムワレリル尿素、グルテチミド、メタカロン、ペルラピン、ニトラゼパム、エスタゾラム、塩酸フルラゼパム、フルニトラゼパム、エスタゾラム等を例示することができる。

20

精神安定剤としては、ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゾラム等を例示することができる。

抗てんかん剤としては、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、プリミドン、フェナセミド、エチルフェナセミド、エトトイン、フエンサクシミド、ニトラゼパン、クロナゼパン等を例示することができる。

抗うつ剤としては、イミプラニン、ノキシプチリン、フェネルジン等を例示することができる。

【0043】

消化器系疾患治療剤としては、アルジオキサ、マレイン酸イルソグラジン、メトクロプラミド、シメチジン、ファモチジン、オメプラゾール、ランソプラゾール、エンプロスチル、ゲファルナート、テプレノン、スルピリド、トレピプトン、オキセサゼイン、スクラルファート等を例示することができる。

30

アレルギー性疾患治療剤としては、フマル酸クレマスチン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸フェキソフェナジン、エバスチン、メキタジン、ジフェンヒドラミン、メトジラミン、クレミゾール、メトキシフェナミン等を例示することができる。

【0044】

高血圧治療剤としては、アラセプリル、塩酸ニカルジピン、塩酸デラプリル、カプトプリル、シルニジピン、フェロジピン、塩酸バルニジピン、塩酸エホニジピン、ベシル酸アムロジピン、塩酸ベニジピン、ニソルジピン、塩酸マニジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、トランドラプリル、バルサルタン、カンデサルタンシレキセチル、ウラピジル、カルベジロール、塩酸プラゾシン、塩酸ブナゾシン、メシル酸ドキサゾシン、レセルピン、メチルドパ、酢酸グアナベンズ、デセルピジン、メブタメ、メブタメート等を例示することができる。

40

【0045】

動脈硬化治療剤としては、クロフィブラート、シンフィブラート、エラストーゼ、ソイステロール、ニコモール等を例示することができる。

血行促進剤としては、酢酸トコフェロール、ニコチン酸ベンジルエステル、トラゾリン、ペラパミル、カフェイン、シ克蘭デレート、アセチルコリン、ニコチン酸トコフェロール等を例示することができる。

50

糖尿病治療剤としては、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、トログリタゾン、エバルレスタット、ブフォルミン、メトフォルミン等を例示することができる。

ホルモン剤としては、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、プレドニゾン、吉草酸プレドニゾン、酢酸プレドニゾン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、アムシノニド、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニド、ヘキサエストロール、メチマゾール、エストリオール、プロピオン酸エストリオール、酢酸クロベタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、フルオシノニド、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、安息香酸エストラジオール、プロピオン酸エストラジオール、吉草酸エストラジオール、エチニルエストラジオール、メストラノール、安息香酸酢酸エストリオール、フルオロメトロン、フルドロキシコルチド、吉草酸ジフルコルトロン、ハルシノニド、プロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、プレグナンジオール、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジメチステロン、ノルエチステロン、アリルエストレノール、カブロン酸ゲストノロン、オキセンドロン等を例示することができる。

【 0 0 4 6 】

抗アンドロゲン剤としては、オキセンドロン、アリルエストレノール、酢酸クロルマジノン、カブロン酸ゲストノロン、酢酸オサブロン、フルタミド、ピカルタミド等を例示することができる。

強心用薬剤としては、ジゴキシン、ジゴトキシン、コピデカレノン等を例示することができる。

不整脈用薬剤としては、ピンドロール、ナドロール、マロン酸ボピンドロール、塩酸アロチノロール、アテノロール、リドカイン、塩酸プロパフェノン、塩酸アミオダロン、ジソピラミド、塩酸カルテオロール等を例示することができる。

利尿用薬剤としては、ポリチアジド、スピロノラクトン、クロルタリドン、トリアムテレン、ヒドロクロロチアジド、フロセミド等を例示することができる。

局所麻酔剤としては、塩酸ジブカイン、アミノ安息香酸エチル、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸テトラカイン、塩酸リドカイン、テーカイン、ベゾカイン、ベンジルアルコール、塩酸プラモキシシン、塩酸カタカイン、塩酸ブタニカイン、塩酸ピペロカイン、クロロブタノール等を例示することができる。

【 0 0 4 7 】

化粧品又は医薬部外品に使用する物質としては、ケイ皮酸メチル、ケイ皮酸エチル、酢酸dl - トコフェロール、 - トコフェロール (ビタミン E)、トリクロロカルバニリド、オイゲノール、イソオイゲノール、メチルフェニルグリシッド酸エチル、酢酸ゲラニル、ピペロナール、ラウリン酸ヘキシル、ヨノン、酢酸シンナミル、オレイン酸デシル、酢酸テルペニル、トリアジン、アニリド、ベンゾフェノン、トリアゾール、シンナミド、スルホン化ベンゾイミダゾール、カロチン、ピロクトンオラミン、ミノキシジル、フィトステサイド、ニコチン酸トコフェロール、エチニルエストラジオール、ポリボルステロン、エクジステロイド類、各種香料等を例示することができる。

【 0 0 4 8 】

飲食品に使用する物質としては、L - アスコルビン酸ステアリン酸エステル、安息香酸、イオノン (ヨノン)、イソオイゲノール、エルゴカルシフェロール (ビタミン D₂)、オイゲノール、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、 - カロチン、ギ酸シトロネリル、コレカルシフェロール (ビタミン D₃)、酢酸シンナミル、酢酸フェネチル、ケイ皮酸エチル、ジブチルヒドロキシトルエン、ヘキサノ酸アリル、没食子酸プロピル、メチル - メチルケトン、葉酸、リボフラビン酪酸エステル、レシチン、dl - トコフェロール等を例示することができる。

【 0 0 4 9 】

農薬としては、殺虫作用、殺菌作用、除草作用、植物の生長調整作用等を有する難溶性

10

20

30

40

50

農薬活性成分であり、例えば、水に対する溶解度（25）が例えば1000ppm以下の物質である。

【0050】

具体的には、例えば、難溶性殺虫物質としては、アバメクチン、アクリナトリン、アミトラズ、アザジラクチン、アザメチホス、アジンホスメチル、アゾシクロチン、エトフェンプロックス、エチルチオメトン、クロルピリホスメチル、ベンスルタップ、ピフェントリン、プロモプロピレート、ブプロフェジン、カルバリル、クロルフェナピル、クロルフェンソン、クロルフルアズロン、クロフェンテゼン、クマホス、ダイアジノン、シクロプロトリン、シフルトリン、 α -シフルトリン、シペルメトリン、 β -シペルメトリン、 γ -シペルメトリン、デルタメトリン、ジアフェンチウロン、ジコホル、ジフルベンズロン、カルボスルファン、エンドスルファン、エスフェンバレレート、エトキサゾール、フェナザキン、酸化フェンブタチン、フェノキシカルブ、フェンピロキシメート、フィプロニル、フルアズロン、フルシクロクスロン、フルフェノクスロン、フルベンジアミド、フェンチオン、ハロフェノジド、ヘキサフルムロン、ヘキシチアゾクス、ヒドラメチルノン、メタフルミゾン、ルフェヌロン、メチオカルブ、メトキシクロル、ミルベメクチン、ノバルロン、ペンタクロロフェノール、ピリダベン、ロテノン、スルフルラミド、テブフェノジド、テブフェンピラド、テブピリムホス、テフルベンズロン、テトラクロルピンホス、テトラジホン、チオジカルブ、ベンフラカルブ、トラロメトリン、トルフェンピラド、トリフルムロン、トリメタカルブ、フラチオカルブ、ペンダイオカルブ等を例示することができる。

【0051】

難溶性殺菌物質としては、アゾキシストロビン、イソプロチオラン、ベナラキシル、ベノミル、ピテルタノール、プロムコナゾール、キャプタホール、キャプタン、カルプロバミド、カルベンダジム、キノメチオネート、クロロタロニル、クロゾリナート、シプロジニル、ジクロフルアニド、ジクロフェン、ジクロメジン、ジクロラン、ジクロシメット、ジエトフェンカルブ、ジメトモルフ、ジニコナゾール、ジチアノン、チアジニル、エボキシコナゾール、ファモキサドン、フェナリモル、フェンブコナゾール、フェンフラム、フェンピクロニル、フェンチン、フルアジナム、フルジオキサニル、フルオロイミド、フルキンコナゾール、フルスルファミド、フルトラニル、ホルベット、ヘキサクロロベンゼン、ヘキサコナゾール、イミベンコナゾール、イボコナゾール、イプロジオン、クレソキシムメチル、マンゼブ、マンネブ、メパニピリム、メプロニル、メトコナゾール、メチラム、ニッケルビス（ジメチルジチオカルバメート）、ヌアリモル、オキシシン銅、オキシリン酸、ペンシクロン、フタリド、プロシミドン、プロピネブ、キントゼン、硫黄、テブコナゾール、テクロフタラム、テクナゼン、チフルザミド、チオフェネートメチル、チラム、トルクロホスメチル、トリルフルアニド、トリアジメホン、トリアジメノール、トリアゾキシド、トリホリン、トリチコナゾール、ピンクロゾリン、ジネブ、ジラム等を例示することができる。

【0052】

難溶性除草物質としては、アザフェニジン、テニルクロール、ピフェノックス、スルフェントラゾン、ピラフルフェンエチル、フルミクロラックペンチル、フルミオキサジン、アクロニフェン、アトラジン、インダノファン、ベンスルフロニメチル、ベンゾフェナップ、プロモブチド、プロモフェノキシム、クロメトキシフェン、クロルプロムロン、クロリムロンエチル、クロルニトロフェン、クロロトルロン、クロルタールジメチル、クロメプロップ、ダイムロン、デスメジファム、ジクロベニル、ジフルフェニカン、ジメフロニ、ジニトラミン、ジウロン、エタメトスルフロニメチル、トリアジフラム、フェノキサプロップエチル、フラムプロップメチル、フラザスルフロニ、フルメツラム、フルチアセトメチル、フルボキサム、フルリドン、フルルタモン、オキサジクロメホン、イソプロツロン、イソキサベン、イソキサピリホップ、ラクトフェン、レナシル、リニユロン、メフェナセット、メタベンズチアズロン、メトベンズロン、ナプロアニリド、ネブロン、ノルフルラゾン、オリザリン、オキサジアゾン、オキシフルオルフェン、フェンメディファム

、プロジアミン、プロメトリン、プロパジン、プロピザミド、ピラゾリネート、ピラソルフロンエチル、ピリブチカルブ、キンクロラック、キザロホップエチル、リムスルフロ、シデュロン、シマジ、テルブチラジン、テルブトリン、チアゾピル、トラコキシム、及びトリエタジン等を例示することができる。

【0053】

難溶性植物生長調節物質としては、6-ベンジルアミノプリン、シクラニリド、フルメトラリン、ホルクロルフェニユロン、イナベンフィド、2-(1-ナフチル)アセトアミド、パクロブトラゾール、N-フェニルフタルアミド酸、チジアズロン、ウニコナゾール等を例示することができる。

【0054】

本発明の製造方法により得られた水溶解性改善物質は、医薬品、動物用医薬品、医薬部外品、化粧品、農薬、食品等に配合して用いることができる。医薬品、動物用医薬品、医薬部外品、化粧品、農薬、食品の形態は特に制限されず、錠剤状、顆粒状、粉末状等の固体組成物であってもよいし、水を含む水性液体組成物であってもよい。本発明による溶解性の改善により、本来、難溶性に起因して十分に発揮できなかった物質の効果を十分に得ることができるようになる。

【実施例】

【0055】

1. [被覆剤の調製]

A. [ハイドロキシアパタイトの微粒子の調製]

攪拌下の水酸化カルシウム懸濁液に、30重量%濃度のリン酸水溶液を、Ca/P比が1.67になるまで滴下した。このようにして生成したゲル状物質を室温で1日間放置して熟成した。その後、かかるゲル状物質をガラスフィルターで濾過し、残った物質をさらに100の空气中で乾燥し、ミキサーで粉碎して、ハイドロキシアパタイトを得た。

かかるハイドロキシアパタイトを20%の懸濁液になるように水に懸濁した。これをダイノミル(ECM-PILOT Willy A. Baechofen AG Maschinenfabrik Basel社製)にて0.3mmのジルコニアビーズを用いて粉碎した。30分毎に粒度分布を測定し、ほとんど粒子径に変化が見られなかった時点で粉碎を終了することにより、ハイドロキシアパタイト微粒子を得た。

【0056】

B. [pH調整剤、界面活性剤の調製]

pH調整剤、界面活性剤は、乳鉢で破砕し、150μmのメッシュの篩を通して実験に用いた。

【0057】

2. [水溶解性改善物質の調製]

A. [メカノフュージョンシステムによる難溶性物質へのハイドロキシアパタイト微粒子の被覆]

メカノフュージョンシステムAMS-MINI-GMP(ホソカワミクロン株式会社製)を用いて、難溶性物質にハイドロキシアパタイト微粒子の被覆を行った。

メカノフュージョンシステム装置に、難溶性物質とハイドロキシアパタイト微粒子との割合を変え、合計が90g/回となるように投入し、被覆処理を行った。被覆処理中は、なるべく装置のジャケット部の温度が20以下になるようにアルコールでジャケットを冷却し、また、回転負荷が2.0Aを超えないように、回転数1,250~4,000rpmで、15~60分間の被覆処理を行った。回転数4,000rpmで被覆処理が行えるものについては、15分間の被覆処理を行い、回転負荷が2.0Aを超えることにより、回転数が4,000rpm以下となるものについては、回転数により被覆処理時間を増やし、最も回転数が少ない1,250rpmで、最長60分間の被覆処理を行った。

これを回収し、続いて難溶性物質の1/100~3倍量の粉碎したpH調整剤及び/又は界面活性剤を加え、再度メカノフュージョン装置にかけることにより最終製剤とした。これにより、難溶性物質にハイドロキシアパタイト微粒子を被覆した製剤の最外層にpH

10

20

30

40

50

調整剤及び／又は界面活性剤を被覆した製剤を得た。

【 0 0 5 8 】

B . [ハイブリダイゼーションシステムによる難溶性物質へのハイドロキシアパタイト微粒子の被覆]

ハイブリダーゼーションシステム N H S - 1 型 (株式会社奈良機械製作所製) を用いて、難溶性物質にカルシウム化合物微粒子の被覆を行った。

難溶性物質とハイドロキシアパタイト微粒子を予め混合したものを、ハイブリダイゼーションシステムに、難溶性物質とハイドロキシアパタイト微粒子との割合を変え、合計が 1 0 0 g / 回となるように投入し、 3 , 0 0 0 r p m で 5 分間の被覆処理を行った。

これを回収し、続いて難溶性物質の 1 / 1 0 0 ~ 3 倍量の粉碎した p H 調整剤及び／又は界面活性剤を加え、再度ハイブリダイゼーションシステムにかけることにより最終製剤とした。これにより、難溶性物質にハイドロキシアパタイト微粒子を被覆した製剤の最外層に p H 調整剤及び／又は界面活性剤を被覆した製剤を得た。

【 0 0 5 9 】

3 . [難溶性物質の溶解性試験]

ガラス製の 5 0 m L スクリューキャップ遠心管に、カルシウム化合物微粒子で被覆した難溶性物質 (水溶解性改善物質) と、試験液 5 0 m L を入れ、試験開始から長さ 1 5 m m の攪拌子で攪拌を行った。スターラーの回転数は 1 2 0 r p m で、 37 ± 0.5 の恒温槽内で全ての試験を行った。試験液は、蒸留水及び日本薬局方崩壊試験法第二液 (p H 6 . 8) の二種類とした。日本薬局方崩壊試験法第二液は、関東化学株式会社の 1 0 倍濃度液を蒸留水で希釈して使用した。溶解性試験に用いる水溶解性改善物質量は、各水溶解性改善物質毎に上記方法で予備試験を複数回行い、3 6 0 分で溶解した水溶解性改善物質量の約 2 倍量とした。

【 0 0 6 0 】

比較試験は、ハイドロキシアパタイト微粒子、並びに p H 調整剤及び／又は界面活性剤で被覆した水溶解性改善物質の代わりに、難溶性物質等を水溶解性改善物質と同量用いて同様の試験を行った。

【 0 0 6 1 】

試験開始後、1 分、3 分、1 0 分、3 0 分、6 0 分、1 8 0 分、3 6 0 分後に、1 m L をエッペンドルフ遠心管にサンプリングした。これを 1 2 , 0 0 0 r p m で 5 分間遠心分離することにより、溶解しない水溶解性改善物質及びハイドロキシアパタイト微粒子を、比較試験では溶解しない難溶性物質等を取り除き、この上清の一部を直ちに凍結した。凍結したサンプルは、凍結乾燥を行い、試験液に溶解した水溶解性改善物質の量を測定するためのサンプルとした。溶解した難溶性物質の測定は、主に二波長吸光光度計にて測定を行った。

【 0 0 6 2 】

3 - 1 . [3 6 0 分間溶解試験後の難溶性物質の溶解量]

1 . トルブタミド

【 0 0 6 3 】

【表 1】

	被覆方法	被覆剤			被覆率	溶解性試験液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粒子径	添加剤			
実施例 1-1	メカノフュー ジョンシステム	ハイドロキシ アパタイト	1 0 0 nm	リン酸水素二ナト リウム1/10	1 0 0 %	蒸留水	7101.4
						崩壊試験法第二液	5250.4
実施例 1-2	メカノフュー ジョンシステム	ハイドロキシ アパタイト	1 0 0 nm	リン酸水素二ナト リウム1/5	1 0 0 %	蒸留水	8502.0
						崩壊試験法第二液	6098.6
実施例 1-3	メカノフュー ジョンシステム	ハイドロキシ アパタイト	5 0 nm	リン酸水素二ナト リウム1/5	1 0 0 %	蒸留水	8792.7
						崩壊試験法第二液	7883.4
実施例 1-4	メカノフュー ジョンシステム	ハイドロキシ アパタイト	1 0 0 nm	L-アルギニン 1/5	1 0 0 %	蒸留水	8391.2
						崩壊試験法第二液	5766.8
実施例 1-5	メカノフュー ジョンシステム	ハイドロキシ アパタイト	1 0 0 nm	SDS1/5	1 0 0 %	蒸留水	8678.0
						崩壊試験法第二液	6319.3
実施例 1-6	メカノフュー ジョンシステム	ハイドロキシ アパタイト	1 0 0 nm	リン酸水素二ナト リウム1/10 SDS1/10	1 0 0 %	蒸留水	7498.7
						崩壊試験法第二液	5685.3
比較例 1-1	メカノフュー ジョンシステム	ハイドロキシ アパタイト	1 0 0 nm	不使用	1 0 0 %	蒸留水	2584.0
						崩壊試験法第二液	4913.4
比較例 1-2	メカノフュー ジョンシステム	不使用		リン酸水素二ナト リウム1/5	1 0 0 %	蒸留水	133.3
						崩壊試験法第二液	532.1
比較例 1-3	メカノフュー ジョンシステム	不使用		L-アルギニン 1/5	1 0 0 %	蒸留水	768.4
						崩壊試験法第二液	1792.4
比較例 1-4	メカノフュー ジョンシステム	不使用		SDS1/5	1 0 0 %	蒸留水	302.5
						崩壊試験法第二液	1862.3
比較例 1-5	トルブタミド					蒸留水	68.6
						崩壊試験法第二液	2429.1

10

20

【 0 0 6 4 】

2 . ベザフィブラート

【 0 0 6 5 】

【表 2】

	被覆方法	被覆剤			被覆率	溶解性試験液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剤			
実施例 2-1	ハイブリダイゼー ションシステム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	リン酸水素二ナ トリウム1/100	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	7426.9 7012.8
実施例 2-2	ハイブリダイゼー ションシステム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	リン酸水素二ナ トリウム1/10	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	13498.4 11743.6
実施例 2-3	ハイブリダイゼー ションシステム	ハイドロキシ アパタイト	10 μm	リン酸水素二ナ トリウム1/5	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	9193.2 9046.5
実施例 2-4	ハイブリダイゼー ションシステム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	リン酸水素二ナ トリウム1/5	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	14741.2 12127.5
実施例 2-5	ハイブリダイゼー ションシステム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	リン酸水素二ナ トリウム1/5	50%	蒸留水 崩壊試験法第二液	13702.5 11171.8
実施例 2-6	ハイブリダイゼー ションシステム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	リン酸水素二ナ トリウム1/5	10%	蒸留水 崩壊試験法第二液	11856.2 10572.2
実施例 2-7	ハイブリダイゼー ションシステム	ハイドロキシ アパタイト	50nm	リン酸水素二ナ トリウム1/5	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	12101.2 11116.2
実施例 2-8	ハイブリダイゼー ションシステム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	リン酸水素二ナ トリウム3/1	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	8363.0 3876.7
実施例 2-9	ハイブリダイゼー ションシステム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	L-アルギニン 1/5	10%	蒸留水 崩壊試験法第二液	16703.3 12298.4
実施例 2-10	ハイブリダイゼー ションシステム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	炭酸水素ナトリ ウム1/5	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	19659.9 15898.4
実施例 2-11	ハイブリダイゼー ションシステム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	SDS1/5	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	18239.1 15137.5
比較例 2-1	ハイブリダイゼー ションシステム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	不使用	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	3440.3 6538.0
比較例 2-2	混合	ハイドロキシ アパタイト	100nm	不使用	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	101.2 2254.3
比較例 2-3	ハイブリダイゼー ションシステム	不使用		リン酸水素二ナ トリウム1/5	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	181.3 1180.0
比較例 2-4	ハイブリダイゼー ションシステム	不使用		炭酸水素ナトリ ウム1/5	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	944.1 4154.3
比較例 2-5	ハイブリダイゼー ションシステム	不使用		SDS1/5	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	1012.0 9984.8
比較例 2-6	ベザフィブラート					蒸留水 崩壊試験法第二液	13.2 3096.6

10

20

【0066】

3. ファモチジン

30

【0067】

【表 3】

	被覆方法	被覆剤			被覆率	溶解性試験液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剤			
実施例 3-1	メカノフュージョン システム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	クエン酸1/5	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	11365.1 10710.8
実施例 3-2	メカノフュージョン システム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	SDS1/5	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	2380.6 4929.7
比較例 3-1	メカノフュージョン システム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	不使用	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	1671.5 2698.4
比較例 3-2	メカノフュージョン システム	不使用		クエン酸1/5	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	956.5 1468.1
比較例 3-3	メカノフュージョン システム	不使用		SDS1/5	100%	蒸留水 崩壊試験法第二液	1580.0 1809.2
比較例 3-4	ファモチジン					蒸留水 崩壊試験法第二液	1497.4 2410.4

40

【0068】

4. トリメトプリム

【0069】

【表 4】

	被覆方法	被覆剤			被覆率	溶解性試験液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剤			
実施例 4-1	ハイブリダイゼーションシステム	ハイドロキシアパタイト	100nm	クエン酸1/5	100%	蒸留水	10144.4
						崩壊試験法第二液	13265.3
比較例 4-1	ハイブリダイゼーションシステム	ハイドロキシアパタイト	100nm	不使用	100%	蒸留水	1212.6
						崩壊試験法第二液	2532.6
比較例 4-2	ハイブリダイゼーションシステム	不使用		クエン酸1/5	100%	蒸留水	806.9
						崩壊試験法第二液	1985.0
比較例 4-3	トリメトプリム					蒸留水	656.3
						崩壊試験法第二液	1321.9

10

【0070】

5. プロブコール

【0071】

【表 5】

	被覆方法	被覆剤			被覆率	溶解性試験液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剤			
実施例 5-1	メカノフュージョンシステム	ハイドロキシアパタイト	100nm	リン酸水素二ナトリウム1/5	100%	蒸留水	561.5
						崩壊試験法第二液	332.4
比較例 5-1	メカノフュージョンシステム、及び混合(*)	ハイドロキシアパタイト	100nm	リン酸水素二ナトリウム1/5	100%	蒸留水	289.1
						崩壊試験法第二液	180.6
比較例 5-2	プロブコール					蒸留水	9.7
						崩壊試験法第二液	28.0

20

*プロブコールに、メカノフュージョンシステムでハイドロキシアパタイトを被覆した後、リン酸水素二ナトリウムを混合した。

【0072】

6. スルピリド

【0073】

【表 6】

	被覆方法	被覆剤			被覆率	溶解性試験液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剤			
実施例 6-1	メカノフュージョンシステム	ハイドロキシアパタイト	100nm	クエン酸1/100	100%	蒸留水	12814.7
						崩壊試験法第二液	18099.7
実施例 6-2	メカノフュージョンシステム	ハイドロキシアパタイト	100nm	クエン酸1/5	100%	蒸留水	35293.4
						崩壊試験法第二液	38081.1
実施例 6-3	メカノフュージョンシステム	ハイドロキシアパタイト	100nm	クエン酸3/1	100%	蒸留水	18186.7
						崩壊試験法第二液	23748.5
実施例 6-4	メカノフュージョンシステム	ハイドロキシアパタイト	100nm	SDS1/100	100%	蒸留水	6695.6
						崩壊試験法第二液	9735.7
実施例 6-5	メカノフュージョンシステム	ハイドロキシアパタイト	100nm	SDS1/5	100%	蒸留水	6923.0
						崩壊試験法第二液	13619.7
実施例 6-6	メカノフュージョンシステム	ハイドロキシアパタイト	100nm	SDS3/1	100%	蒸留水	22631.4
						崩壊試験法第二液	27321.3
比較例 6-1	メカノフュージョンシステム	ハイドロキシアパタイト	100nm	不使用	100%	蒸留水	1144.8
						崩壊試験法第二液	6459.8
比較例 6-2	メカノフュージョンシステム	不使用		クエン酸1/5	100%	蒸留水	1733.0
						崩壊試験法第二液	5700.0
比較例 6-3	メカノフュージョンシステム	不使用		SDS1/5	100%	蒸留水	2425.0
						崩壊試験法第二液	3746.2
比較例 6-4	スルピリド					蒸留水	715.8
						崩壊試験法第二液	6866.1

30

【0074】

7. リドカイン

【0075】

40

【表 7】

	被覆方法	被覆剤			被覆率	溶解性試験液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剤			
実施例 7-1	メカノフュージョン システム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	クエン酸1/5	100%	蒸留水	29934.4
						崩壊試験法第二液	35102.5
比較例 7-1	メカノフュージョン システム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	不使用	100%	蒸留水	4528.8
						崩壊試験法第二液	8760.0
比較例 7-2	メカノフュージョン システム	不使用		クエン酸1/5	100%	蒸留水	3582.6
						崩壊試験法第二液	6360.1
比較例 7-3	リドカイン					蒸留水	3248.6
						崩壊試験法第二液	5469.0

10

【0076】

8. アラセプリル

【0077】

【表 8】

	被覆方法	被覆剤			被覆率	溶解性試験液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剤			
実施例 8-1	メカノフュージョン システム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	リン酸水素二 ナトリウム1/5	100%	蒸留水	26119.0
						崩壊試験法第二液	27527.2
実施例 8-2	メカノフュージョン システム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	リン酸水素二 ナトリウム1/4	100%	蒸留水	31636.7
						崩壊試験法第二液	32384.9
比較例 8-1	アラセプリル					蒸留水	996.5
						崩壊試験法第二液	2548.2

20

【0078】

9. エリスロマイシン

【0079】

【表 9】

	被覆方法	被覆剤			被覆率	溶解性試験液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剤			
実施例 9-1	メカノフュージョン システム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	クエン酸1/5	100%	蒸留水	25648.9
						崩壊試験法第二液	21844.7
比較例 9-1	エリスロマイシン					蒸留水	846.1
						崩壊試験法第二液	6044.7

30

【0080】

10. ハロペリドール

【0081】

【表 10】

	被覆方法	被覆剤			被覆率	溶解性試験液	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
		成分	粉碎	添加剤			
実施例 10-1	ハイブリダイゼー ションシステム	ハイドロキシ アパタイト	100nm	クエン酸1/5	100%	蒸留水	562.7
						崩壊試験法第二液	148.6
比較例 10-1	ハロペリドール					蒸留水	13.1
						崩壊試験法第二液	48.9

40

【0082】

3-2. [溶解時間と溶解量]

1. トルブタミド

水による溶出試験 溶出量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

【0083】

【表 1 1】

例番号	被覆成分	溶出時間（分）						
		1	3	10	30	60	180	360
実施例 1-1	リン酸水素二ナトリウム1/10添加100nmHAP	6704.6	6852.3	6925.9	7441.6	7339.2	6735.4	7101.4
実施例 1-2	リン酸水素二ナトリウム1/5添加100nmHAP	7087.3	7936.0	8375.1	8201.9	8391.2	8344.4	8502.0
実施例 1-3	リン酸水素二ナトリウム1/5添加50nmHAP	7057.9	7507.7	8036.5	8160.2	8320.0	8514.3	8792.7
実施例 1-4	Ｌ－アルギニン1/5添加100nmHAP	8646.2	8646.7	7654.3	8085.7	8281.3	8206.4	8391.2
実施例 1-5	SDS1/5添加100nmHAP	4349.4	6817.6	7650.9	7769.1	8061.2	8096.9	8678.0
実施例 1-6	リン酸水素二ナトリウム1/10添加 SDS1/10添加100nmHAP	5711.7	7004.1	7327.2	7795.4	7188.8	7314.1	7498.7
比較例 1-1	100nmHAP	2114.6	2421.2	2592.4	2591.9	2559.5	2574.2	2584.0
比較例 1-2	リン酸水素二ナトリウム1/5	105.7	122.1	120.6	131.8	135.8	131.9	133.3
比較例 1-3	Ｌ－アルギニン1/5	27.47	139.6	1352.9	1451.8	963.8	838.6	768.4
比較例 1-4	SDS1/5	591.6	265.6	384.1	248.7	402.5	271.1	302.5
比較例 1-5	—	48.8	49.3	51.3	56.6	50.5	52.9	68.6

10

【 0 0 8 4 】

崩壊試験法第二液による溶出試験 溶出量 ($\mu\text{g} / \text{ml}$)

20

【 0 0 8 5 】

【表 1 2】

例番号	被覆成分	溶出時間（分）						
		1	3	10	30	60	180	360
実施例1-1	リン酸水素二ナトリウム1/10添加100nmHAP	3565.5	4545.7	5122.9	5020.9	5111.2	5291.2	5250.4
実施例1-2	リン酸水素二ナトリウム1/5添加100nmHAP	4286.1	5122.4	6100.4	6192.9	6005.6	6125.2	6098.6
実施例1-3	リン酸水素二ナトリウム1/5添加50nmHAP	7990.5	6127.2	7111.8	7786.1	8171.6	7721.9	7883.4
実施例1-4	Ｌ－アルギニン1/5添加100nmHAP	3475.7	5015.5	6141.8	6110.3	5602.3	5749.3	5766.8
実施例1-5	SDS1/5添加100nmHAP	2530.3	4384.8	5171.2	5493.5	5496.8	5563.4	6319.3
実施例1-6	リン酸水素二ナトリウム1/5添加SDS1/5添加100nmHAP	2975.1	4814.9	5513.8	5579.8	5461.1	5639.1	5685.3
比較例1-1	100nmHAP	3603.0	3915.4	4265.2	4428.8	4554.5	4907.2	4913.4
比較例1-2	リン酸水素二ナトリウム1/5	525.4	475.1	495.7	522.9	447.3	480.8	532.1
比較例1-3	Ｌ－アルギニン1/5	4.1	53.7	960.2	1084.2	1289.6	2249.2	1792.4
比較例1-4	SDS1/5	1426.8	1493.2	1584.9	2048.7	1803.4	1732.1	1862.3 1000.1
比較例1-5	—	637.3	1597.2	2041.9	2141.1	2449.4	2432.9	2429.1

30

【 0 0 8 6 】

2 . ベザフィブラート

40

水による溶出試験 溶出量 ($\mu\text{g} / \text{ml}$)

【 0 0 8 7 】

【表 13】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)						
		1	3	10	30	60	180	360
実施例 2-1	リン酸水素二ナトリウム1/100添加100nmHAP	4737.3	5876.1	6713.0	7541.3	7586.6	7418.3	7426.9
実施例 2-2	リン酸水素二ナトリウム1/10添加100nmHAP	13217.0	15062.8	15145.3	15844.6	15564.2	15120.3	13498.4
実施例 2-3	リン酸水素二ナトリウム1/5添加10 μ mHAP	4636.4	8858.2	9102.6	9060.9	8963.1	9137.1	9193.2
実施例 2-4	リン酸水素二ナトリウム1/5添加100nmHAP	17967.4	15876.7	16846.8	16067.0	16028.1	15617.9	14741.2
実施例 2-5	リン酸水素二ナトリウム1/5添加100nmHAP 50%	6256.9	10918.7	13350.3	13610.5	13443.7	12776.5	13702.5
実施例 2-6	リン酸水素二ナトリウム1/5添加100nmHAP 10%	8323.2	10646.9	13714.0	12353.8	12176.9	12438.6	11856.2
実施例 2-7	リン酸水素二ナトリウム1/5添加50nmHAP	11379.8	12048.4	12414.6	12314.5	12269.4	12228.2	12101.2
実施例 2-8	リン酸水素二ナトリウム3/1添加100nmHAP	12228.2	6070.3	6648.1	6950.0	7682.6	7745.1	8363.0
実施例 2-9	Ｌ－アルギニン1/5添加100nmHAP	10840.7	14993.9	18099.3	18051.1	18020.0	17792.8	16703.3
実施例 2-10	炭酸水素ナトリウム1/5添加100nmHAP	9297.8	10413.7	12546.4	14638.3	18502.6	19699.7	19659.9
実施例 2-11	SDS1/5添加100nmHAP	9504.9	13499.3	17515.4	16393.7	16303.5	18451.5	18239.1
比較例 2-1	100nmHAP	2758.5	2941.9	3161.9	3336.4	3289.5	3392.2	3440.3
比較例 2-2	100nmHAP (混合)	55.5	78.0	81.3	86.0	86.1	97.1	101.2
比較例 2-3	リン酸水素二ナトリウム1/5	137.9	146.5	166.3	169.4	171.9	178.7	181.3
比較例 2-4	炭酸水素ナトリウム1/5	53.0	119.7	491.6	587.0	734.1	868.4	944.1
比較例 2-5	SDS1/5	975.4	993.9	1027.4	900.6	957.8	1096.5	1012.0
比較例 2-6	—	10.4	11.6	10.9	11.9	12.3	12.9	13.2

10

20

【0088】

崩壊試験法第二液による溶出試験 溶出量 (μ g / ml)

【0089】

【表 1 4】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)						
		1	3	10	30	60	180	360
実施例 2-1	リン酸水素二ナトリウム1/100添加100nmHAP	4211.0	5587.1	7230.7	6592.2	7278.1	6956.5	7012.8
実施例 2-2	リン酸水素二ナトリウム1/10添加100nmHAP	12093.5	13293.2	13272.6	13367.0	13197.8	12777.9	11743.6
実施例 2-3	リン酸水素二ナトリウム1/5添加10 μ mHAP	6016.8	8271.5	8833.7	8695.7	8957.4	8830.8	9046.5
実施例 2-4	リン酸水素二ナトリウム1/5添加100nmHAP	13713.6	14009.3	14225.5	14026.1	13727.0	12809.1	12127.5
実施例 2-5	リン酸水素二ナトリウム1/5添加100nmHAP 50%	6606.4	9820.1	10783.5	10760.5	11134.4	11360.2	11171.8
実施例 2-6	リン酸水素二ナトリウム1/5添加100nmHAP 10%	8198.1	10217.0	11683.7	10868.4	10727.5	10904.3	10572.2
実施例 2-7	リン酸水素二ナトリウム1/5添加50nmHAP	10298.0	10901.0	11256.1	11263.8	10808.5	11082.6	11116.2
実施例 2-8	リン酸水素二ナトリウム3/1添加100nmHAP	8708.1	5416.7	4150.6	3734.3	3510.0	3328.8	3876.7
実施例 2-9	L-アールギニン1/5添加100nmHAP	9550.0	11264.5	13296.1	12841.7	13123.6	12817.2	12298.4
実施例 2-10	炭酸水素ナトリウム1/5添加100nmHAP	8616.7	10460.1	12709.6	12239.0	12363.7	15308.2	15898.4
実施例 2-11	SDS1/5添加100nmHAP	9409.0	11134.8	14379.2	15139.0	14282.8	15520.0	15137.5
比較例 2-1	100nmHAP	4840.4	5420.0	5773.4	5840.2	5976.7	6107.3	6538.0
比較例 2-2	100nmHAP (混合)	1754.3	1864.8	2229.6	2267.6	2224.5	2282.7	2254.3
比較例 2-3	リン酸水素二ナトリウム1/5	850.7	920.8	1108.1	1152.0	1174.0	1170.1	1180.0
比較例 2-4	炭酸水素ナトリウム1/5	706.8	1036.8	2704.9	3285.6	3458.7	3753.2	4154.3
比較例 2-5	SDS1/5	5724.4	8390.5	8781.7	9118.3	9124.5	8958.0	9984.8
比較例 2-6	—	805.1	2552.5	2866.5	2942.6	2965.5	3031.4	3096.6

10

20

【0090】

3. ファモチジン

水による溶出試験 溶出量 ($\mu\text{g} / \text{ml}$)

【0091】

30

【表 1 5】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)						
		1	3	10	30	60	180	360
実施例 3-1	クエン酸1/5 100nmHAP	7688.1	10183.6	11246.5	11673.1	11584.5	11519.7	11365.1
実施例 3-2	SDS1/5 100nmHAP	905.7	1412.1	2018.2	2294.1	2470.4	2555.6	2380.6
比較例 3-1	100nmHAP	1080.2	1269.9	1616.6	1834.6	1819.8	1778.1	1671.5
比較例 3-2	クエン酸1/5	402.2	363.0	415.4	915.3	850.3	983.5	956.5
比較例 3-3	SDS1/5	777.7	1011.1	1646.6	1606.8	1712.6	1761.2	1580.0
比較例 3-4	—	1162.9	1502.6	1416.8	1566.8	1565.8	1509.8	1497.4

40

【0092】

崩壊試験法第二液による溶出試験 溶出量 ($\mu\text{g} / \text{ml}$)

【0093】

【表 16】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)						
		1	3	10	30	60	180	360
実施例 3-1	クエン酸1/5 100nmHAP	6106.9	8806.8	9955.0	10655.3	10742.8	10784.9	10710.8
実施例 3-2	SDS1/5 100nmHAP	1084.6	3248.8	4208.1	4902.0	4960.1	5020.2	4929.7
比較例 3-1	100nmHAP	1943.5	2409.8	2648.0	2658.9	2690.2	2657.9	2698.4
比較例 3-2	クエン酸1/5	1696.9	2761.1	1745.7	1787.6	1568.8	1592.7	1468.1
比較例 3-3	SDS1/5	1161.5	1500.7	1775.2	1895.9	1818.2	1845.2	1809.2
比較例 3-4	—	1980.2	2286.6	2541.7	2600.9	2667.9	2509.7	2410.4

10

【0094】

4. トリメトプリム

水による溶出試験 溶出量 ($\mu\text{g} / \text{ml}$)

【0095】

【表 17】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)						
		1	3	10	30	60	180	360
実施例 4-1	クエン酸1/5 100nmHAP	10546.6	11358.0	10853.1	10612.1	11559.5	10403.0	10144.4
比較例 4-1	100nmHAP	1085.3	1186.4	1208.2	1196.1	1209.9	1225.9	1212.6
比較例 4-2	クエン酸1/5	867.5	1036.6	756.3	812.1	907.9	750.2	806.9
比較例 4-3	—	354.6	531.0	685.0	677.9	671.8	672.0	656.3

20

30

【0096】

崩壊試験法第二液による溶出試験 溶出量 ($\mu\text{g} / \text{ml}$)

【0097】

【表 18】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)						
		1	3	10	30	60	180	360
実施例 4-1	クエン酸1/5 100nmHAP	10960.3	12969.8	13896.0	14411.1	13778.2	13081.5	13265.3
比較例 4-1	100nmHAP	2389.3	2532.8	2756.7	2698.8	2606.8	2532.8	2532.6
比較例 4-2	クエン酸1/5	1880.1	2192.6	2596.1	2264.9	2361.8	2600.2	1985.0
比較例 4-3	—	807.8	1160.4	1291.7	1344.0	1324.8	1296.5	1321.9

40

【0098】

5. プロブコール

水による溶出試験 溶出量 ($\mu\text{g} / \text{ml}$)

【0099】

【表 19】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)						
		1	3	10	30	60	180	360
実施例 5-1	リン酸水素二ナトリウム1/5 100nmHAP	88.9	115.1	339.7	550.8	462.5	649.3	561.5
比較例 5-1	リン酸水素二ナトリウム1/5 100nmHAP	223.1	211.3	244.8	254.8	257.8	277.7	289.1
比較例 5-2	—	0.7	2.7	3.7	6.1	7.6	8.3	9.7

【0100】

10

崩壊試験法第二液による溶出試験 溶出量 (μg/ml)

【0101】

【表 20】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)						
		1	3	10	30	60	180	360
実施例 5-1	リン酸水素二ナトリウム1/5 100nmHAP	35.9	55.8	180.1	163.7	379.4	616.5	332.4
比較例 5-1	リン酸水素二ナトリウム1/5 100nmHAP	111.1	132.8	142.1	157.1	158.5	173.8	180.6
比較例 5-2	—	4.7	14.9	19.9	21.2	21.8	26.8	28.0

20

【0102】

6. スルピリド

水による溶出試験 溶出量 (μg/ml)

【0103】

【表 21】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)				
		3	10	30	120	360
実施例 6-1	クエン酸1/100 100nmHAP	12877.9	12597.2	12425.1	12607.0	12814.7
実施例 6-2	クエン酸1/5 100nmHAP	29950.1	34620.2	34483.9	35514.1	35293.4
実施例 6-3	クエン酸3/1 100nmHAP	11590.8	10562.6	11248.7	11693.6	18186.7
実施例 6-4	S D S 1/100 100nmHAP	6970.6	6946.6	6985.9	6336.5	6695.6
実施例 6-5	S D S 1/5 100nmHAP	6494.7	6917.6	7185.6	6998.4	6923.0
実施例 6-6	S D S 3/1 100nmHAP	22841.0	22791.6	22667.0	22421.8	22631.4
比較例 6-1	100nmHAP	1146.0	1204.8	1084.8	1173.1	1144.8
比較例 6-2	クエン酸1/5	2028.2	1750.4	2069.3	2060.1	1733.0
比較例 6-3	S D S 1/5	2402.6	2416.2	2390.2	2421.4	2425.0
比較例 6-4	—	555.2	772.8	803.2	724.9	715.8

30

40

【0104】

崩壊試験法第二液による溶出試験 溶出量 (μg/ml)

【0105】

50

【表 2 2】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)				
		3	1 0	3 0	1 2 0	3 6 0
実施例 6-1	クエン酸1/100 100nmH A P	18433.8	18076.0	19386.8	18655.3	18099.7
実施例 6-2	クエン酸1/5 100nmH A P	32715.2	35731.4	36896.7	38452.6	38081.1
実施例 6-3	クエン酸3/1 100nmH A P	19070.5	14546.7	11739.1	19157.5	23748.5
実施例 6-4	S D S 1/100 100nmH A P	9999.1	9821.7	9667.8	10128.6	9735.7
実施例 6-5	S D S 1/5 100nmH A P	9781.1	11062.0	13110.6	13485.1	13619.7
実施例 6-6	S D S 3/1 100nmH A P	23446.0	24541.4	25241.3	30004.4	27321.3
比較例 6-1	100nmH A P	5538.8	5098.0	5944.4	6170.0	6459.8
比較例 6-2	クエン酸1/5	5804.0	5445.8	5640.1	5523.4	5700.0
比較例 6-3	S D S 1/5	3203.0	3992.3	3928.0	3997.8	3746.2
比較例 6-4	—	5873.2	6995.7	6751.4	7206.2	6866.1

10

20

【 0 1 0 6】

7 . リドカイン

水による溶出試験 溶出量 (μ g / m l)

【 0 1 0 7】

【表 2 3】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)				
		3	1 0	3 0	1 8 0	3 6 0
実施例 7-1	クエン酸1/5 100nmH A P	25916.0	28885.7	26856.3	27951.2	29934.4
比較例 7-1	100nmH A P	2545.8	2849.5	3764.3	4090.5	4528.8
比較例 7-2	クエン酸1/5	2253.5	2419.1	2850.8	3225.2	3582.6
比較例 7-3	—	1681.4	2204.3	2246.2	2919.3	3248.6

30

【 0 1 0 8】

崩壊試験法第二液による溶出試験 溶出量 (μ g / m l)

【 0 1 0 9】

40

【表 2 4】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)				
		3	1 0	3 0	1 8 0	3 6 0
実施例 7-1	クエン酸1/5 100nmH A P	25130.2	25237.1	26434.5	27018.1	35102.5
比較例 7-1	100nmH A P	8860.1	9028.3	8977.9	8765.0	8760.0
比較例 7-2	クエン酸1/5	2400.8	4230.3	5190.9	5566.3	6360.1
比較例 7-3	—	1873.3	2931.4	4039.8	5485.0	5469.0

10

【 0 1 1 0 】

8 . アラセプリル

水による溶出試験 溶出量 ($\mu\text{g} / \text{ml}$)

【 0 1 1 1 】

【表 2 5】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)				
		3	1 0	3 0	1 2 0	3 6 0
実施例 8-1	リン酸水素二ナトリウム1/5 100nmH A P	28634.4	23227.2	23692.2	24879.0	26119.0
実施例 8-2	リン酸水素二ナトリウム1/4 100nmH A P	34213.2	27170.9	28093.5	29257.2	31636.7
比較例 8-1	—	526.2	805.6	931.2	994.9	996.5

20

【 0 1 1 2 】

崩壊試験法第二液による溶出試験 溶出量 ($\mu\text{g} / \text{ml}$)

【 0 1 1 3 】

【表 2 6】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)				
		3	1 0	3 0	1 2 0	3 6 0
実施例 8-1	リン酸水素二ナトリウム1/5 100nmH A P	26630.5	27702.2	30248.5	30328.3	27527.2
実施例 8-2	リン酸水素二ナトリウム1/4 100nmH A P	30525.2	30598.9	34879.5	34327.3	32384.9
比較例 8-1	—	2311.1	2514.7	2525.0	2588.4	2548.2

30

【 0 1 1 4 】

9 . エリスロマイシン

水による溶出試験 溶出量 ($\mu\text{g} / \text{ml}$)

【 0 1 1 5 】

【表 2 7】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)				
		3	1 0	3 0	1 2 0	3 6 0
実施例 9-1	クエン酸1/5 100nmH A P	20911.5	22571.1	22154.7	23818.3	25648.9
比較例 9-1	—	635.0	861.6	944.7	927.7	846.1

40

【 0 1 1 6 】

崩壊試験法第二液による溶出試験 溶出量 ($\mu\text{g} / \text{ml}$)

50

【 0 1 1 7 】

【表 2 8】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)				
		3	1 0	3 0	1 2 0	3 6 0
実施例 9-1	クエン酸1/5 100nmH A P	15564. 0	16605. 5	17082. 5	18728. 2	21844. 7
比較例 9-1	—	2556. 3	4984. 2	5103. 6	5904. 1	6044. 7

【 0 1 1 8 】

10

1 0 . ハロペリドール

水による溶出試験 溶出量 (μ g / m l)

【 0 1 1 9 】

【表 2 9】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)				
		3	1 0	3 0	1 2 0	3 6 0
実施例 10-1	クエン酸1/5 100nmH A P	1000. 9	814. 7	560. 4	592. 4	562. 7
比較例 10-1	—	8. 2	10. 0	11. 3	12. 8	13. 1

20

【 0 1 2 0 】

崩壊試験法第二液による溶出試験 溶出量 (μ g / m l)

【 0 1 2 1 】

【表 3 0】

例番号	被覆成分	溶出時間 (分)				
		3	1 0	3 0	1 2 0	3 6 0
実施例 10-1	クエン酸1/5 100nmH A P	214. 1	303. 5	352. 6	583. 5	148. 6
比較例 10-1	—	23. 9	35. 6	45. 2	50. 1	48. 9

30

【 0 1 2 2 】

また、上記蒸留水を用いた実施例における 6 0 分経過時の水溶液の p H を以下に示す。

【 0 1 2 3 】

難溶性物質、及び被覆剤で被覆した難溶性物質の p H

【 0 1 2 4 】

【表 3 1】

	難溶性物質	溶解 6 0 分 後の p H	H A P の粒子径 (μ m)	H A P 被覆率 (%)	p H調整剤 難溶性物質に対する配合 量	界面活剤 難溶性物質に 対する配合量
実施例 1-1	トルブタミド	6 . 7	100nm	100	リン酸水素二ナトリウム 1/10	—
実施例 1-2	トルブタミド	6 . 8	100nm	100	リン酸水素二ナトリウム 1/5	—
実施例 1-3	トルブタミド	6 . 7	50nm	100	リン酸水素二ナトリウム 1/5	—
実施例 1-4	トルブタミド	6 . 9	100nm	100	L - アルギニン 1/5	—
実施例 1-5	トルブタミド	—	100nm	100	—	S D S 1/5
実施例 1-6	トルブタミド	—	100nm	100	リン酸水素二ナトリウム 1/10	S D S 1/10
比較例 1-1	トルブタミド	6 . 6	100nm	100	—	—
比較例 1-2	トルブタミド	6 . 4	—	—	リン酸水素二ナトリウム 1/5	—
比較例 1-3	トルブタミド	6 . 2	—	—	L - アルギニン 1/5	—
比較例 1-4	トルブタミド	—	—	—	—	S D S 1/5
比較例 1-5	トルブタミド	4 . 3	—	—	—	—

10

【 0 1 2 5】

【表 3 2】

	難溶性物質	溶解 6 0 分 後の p H	H A P の粒子径 (μ m)	H A P 被覆率 (%)	p H調整剤 難溶性物質に対する配合 量	界面活剤 難溶性物質に 対する配合量
実施例 2-1	ベザフィブラート	6 . 3	100nm	100	リン酸水素二ナトリウム 1/100	—
実施例 2-2	ベザフィブラート	6 . 4	100nm	100	リン酸水素二ナトリウム 1/10	—
実施例 2-3	ベザフィブラート	6 . 2	10 μ m	100	リン酸水素二ナトリウム 1/5	—
実施例 2-4	ベザフィブラート	6 . 4	100nm	100	リン酸水素二ナトリウム 1/5	—
実施例 2-5	ベザフィブラート	6 . 4	100nm	50	リン酸水素二ナトリウム 1/5	—
実施例 2-6	ベザフィブラート	6 . 2	100nm	10	リン酸水素二ナトリウム 1/5	—
実施例 2-7	ベザフィブラート	6 . 4	50nm	100	リン酸水素二ナトリウム 1/5	—
実施例 2-8	ベザフィブラート	7 . 8	100nm	100	リン酸水素二ナトリウム 3/1	—
実施例 2-9	ベザフィブラート	6 . 7	100nm	10	L - アルギニン1/5	—
実施例 2-10	ベザフィブラート	7 . 1	100nm	100	炭酸水素ナトリウム 1/5	—
実施例 2-11	ベザフィブラート	—	100nm	100	—	S D S 1/5
比較例 2-1	ベザフィブラート	6 . 0	100nm	100	—	—
比較例 2-2	ベザフィブラート	5 . 8	100nm 混合	100	—	—
比較例 2-3	ベザフィブラート	6 . 2	—	—	リン酸水素二ナトリウム 1/5	—
比較例 2-4	ベザフィブラート	6 . 5	—	—	炭酸水素ナトリウム 1/5	—
比較例 2-5	ベザフィブラート	—	—	—	—	S D S 1/5
比較例 2-6	ベザフィブラート	4 . 3	—	—	—	—

20

30

40

【 0 1 2 6】

【表 3 3】

	難溶性物質	溶解 6 0 分 後の p H	H A P の粒子径 (μ m)	H A P 被覆率 (%)	p H調整剤 難溶性物質に対する配合 量	界面活剤 難溶性物質に 対する配合量
実施例 3-1	ファモチジン	6. 3	100nm	100	クエン酸 1/5	
実施例 3-2	ファモチジン	—	100nm	100	—	S D S 1/5
比較例 3-1	ファモチジン	9. 3	100nm	100	—	—
比較例 3-2	ファモチジン	5. 5	—	—	クエン酸 1/5	—
比較例 3-3	ファモチジン	—	—	—	—	S D S 1/5
比較例 3-4	ファモチジン	8. 4	—	—	—	—

10

【 0 1 2 7】

【表 3 4】

	難溶性物質	溶解 6 0 分 後の p H	H A P の粒子径 (μ m)	H A P 被覆率 (%)	p H調整剤 難溶性物質に対する配合 量	界面活剤 難溶性物質に 対する配合量
実施例 4-1	トリメトプリム	6. 3	100nm	100	クエン酸 1/5	—
比較例 4-1	トリメトプリム	9. 1	100nm	100	—	—
比較例 4-2	トリメトプリム	5. 9	—	—	クエン酸 1/5	—
比較例 4-3	トリメトプリム	8. 4	—	—	—	—

20

【 0 1 2 8】

【表 3 5】

	難溶性物質	溶解 6 0 分 後の p H	H A P の粒子径 (μ m)	H A P 被覆率 (%)	p H調整剤 難溶性物質に対する配合 量	界面活剤 難溶性物質に 対する配合量
実施例 5-1	プロブコール	9. 1	100nm	100	リン酸水素二ナトリウム 1/5	—
比較例 5-1	プロブコール	9. 2	100nm	100	リン酸水素二ナトリウム 1/5	—
比較例 5-2	プロブコール	5. 4	—	—	—	—

30

【 0 1 2 9】

【表 3 6】

	難溶性物質	溶解 6 0 分 後の p H	H A P の粒子径 (μ m)	H A P 被覆率 (%)	p H調整剤 難溶性物質に対する配合 量	界面活剤 難溶性物質に 対する配合量
実施例 6-1	スルピリド	8. 9	100nm	100	クエン酸 1/100	—
実施例 6-2	スルピリド	7. 1	100nm	100	クエン酸 1/5	—
実施例 6-3	スルピリド	6. 2	100nm	100	クエン酸 3/1	—
実施例 6-4	スルピリド	—	100nm	100	—	S D S 1/100
実施例 6-5	スルピリド	—	100nm	100	—	S D S 1/5
実施例 6-6	スルピリド	—	100nm	100	—	S D S 3/1
比較例 6-1	スルピリド	9. 5	100nm	100	—	—
比較例 6-2	スルピリド	6. 6	—	—	クエン酸 1/5	—
比較例 6-3	スルピリド	—	—	—	—	S D S 1/5
比較例 6-4	スルピリド	9. 3	—	—	—	—

40

【 0 1 3 0】

50

【表 3 7】

	難溶性物質	溶解 6 0 分 後の p H	H A P の粒子径 (μ m)	H A P 被覆率 (%)	p H調整剤 難溶性物質に対する配合 量	界面活剤 難溶性物質に 対する配合量
実施例 7-1	リドカイン	7. 4	100nm	100	クエン酸 1/5	—
比較例 7-1	リドカイン	9. 8	100nm	100	—	—
比較例 7-2	リドカイン	6. 8	—	—	クエン酸 1/5	—
比較例 7-3	リドカイン	9. 7	—	—	—	—

【 0 1 3 1】

10

【表 3 8】

	難溶性物質	溶解 6 0 分 後の p H	H A P の粒子径 (μ m)	H A P 被覆率 (%)	p H調整剤 難溶性物質に対する配合 量	界面活剤 難溶性物質に 対する配合量
実施例 8-1	アラセブリン	5. 9	100nm	100	リン酸水素二ナトリウム 1/5	—
実施例 8-2	アラセブリン	6. 2	100nm	100	リン酸水素二ナトリウム 1/4	—
比較例 8-1	アラセブリン	2. 9	—	—	—	—

【 0 1 3 2】

【表 3 9】

20

	難溶性物質	溶解 6 0 分 後の p H	H A P の粒子径 (μ m)	H A P 被覆率 (%)	p H調整剤 難溶性物質に対する配合 量	界面活剤 難溶性物質に 対する配合量
実施例 9-1	エリスロマイシン	6. 2	100nm	100	クエン酸 1/5	—
比較例 9-1	エリスロマイシン	9. 6	—	—	—	—

【 0 1 3 3】

【表 4 0】

	難溶性物質	溶解 6 0 分 後の p H	H A P の粒子径 (μ m)	H A P 被覆率 (%)	p H調整剤 難溶性物質に対する配合 量	界面活剤 難溶性物質に 対する配合量
実施例 10-1	ハロペリドール	5. 6	100nm	100	クエン酸 1/5	—
比較例 10-1	ハロペリドール	8. 1	—	—	—	—

30

【産業上の利用可能性】

【 0 1 3 4】

本発明により製造された水溶解性改善物質は、医薬品、動物用医薬品、医薬部外品、化粧品、食品、農薬等に用いることができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	8/02	(2006.01)	A 6 1 K	8/02	
A 6 1 K	8/24	(2006.01)	A 6 1 K	8/24	
A 6 1 K	8/44	(2006.01)	A 6 1 K	8/44	
A 6 1 K	8/19	(2006.01)	A 6 1 K	8/19	
A 6 1 K	8/46	(2006.01)	A 6 1 K	8/46	
A 0 1 N	25/00	(2006.01)	A 0 1 N	25/00	1 0 1
A 2 3 L	29/00	(2016.01)	A 2 3 L	1/03	

- (72)発明者 佐久間 周治
東京都中央区築地3丁目11番6号 株式会社サング内
- (72)発明者 菊川 馨一朗
東京都中央区築地3丁目11番6号 株式会社サング内
- (72)発明者 宮坂 亮介
東京都中央区築地3丁目11番6号 株式会社サング内

審査官 伊藤 清子

- (56)参考文献 国際公開第2011/039952(WO, A1)
国際公開第2010/121328(WO, A1)
特表2012-524724(JP, A)
国際公開第2010/121327(WO, A1)
特表2012-524723(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 4 7 / 0 2
A 0 1 N 2 5 / 0 0
A 2 3 L 2 9 / 0 0
A 6 1 K 8 / 0 2
A 6 1 K 8 / 1 9
A 6 1 K 8 / 2 4
A 6 1 K 8 / 4 4
A 6 1 K 8 / 4 6
A 6 1 K 9 / 1 6
A 6 1 K 4 7 / 1 2
A 6 1 K 4 7 / 1 8
A 6 1 K 4 7 / 2 0
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)