

(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2006-526626

(P2006-526626A)

(43) 公表日 平成18年11月24日(2006.11.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107 Z N M	4 C O 7 6
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)		

(21) 出願番号	特願2006-509916 (P2006-509916)	(71) 出願人	599056437
(86) (22) 出願日	平成16年4月12日 (2004. 4. 12)		スリーエム イノベイティブ プロパティ
(85) 翻訳文提出日	平成17年11月30日 (2005. 11. 30)		ズ カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/011181		アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 4 4 -
(87) 国際公開番号	W02005/002544		1 0 0 0, セント ポール, スリーエム
(87) 国際公開日	平成17年1月13日 (2005. 1. 13)		センター
(31) 優先権主張番号	10/449, 677	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成15年5月30日 (2003. 5. 30)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100111903
			弁理士 永坂 友康
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ナノ粒子を含有する安定化された粒子分散液

(57) 【要約】

一面において、本発明は、連続液相および複数の有機ナノ粒子を含む連続相と、連続相に分散された粒子を含む分散相とを含む安定な分散液を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

連続液相および複数の有機ナノ粒子を含む連続相と、
前記連続相に分散された粒子を含む分散相と、
を含む安定な分散液。

【請求項 2】

ナノ粒子が、フラーレン、 dendrimer、不溶性糖、アミノ酸、有機ポリマーナノスフェア、およびその組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の分散液。

【請求項 3】

ナノ粒子が PEG で表面改質されている、請求項 1 に記載の分散液。

10

【請求項 4】

ナノ粒子が、分岐状または多分岐状のポリエチレンオキシド、またはその組合せを含む、請求項 1 に記載の分散液。

【請求項 5】

ナノ粒子が、4、6、もしくは 8 角形のポリエチレンオキシド、またはその組合せを含む、請求項 1 に記載の分散液。

【請求項 6】

連続相が有機液体を含む、請求項 1 に記載の分散液。

【請求項 7】

前記個別のナノ粒子の粒径が約 50 ナノメートル以下である、請求項 1 に記載の分散液 20

【請求項 8】

前記個別のナノ粒子の粒径が約 3 ナノメートルから約 50 ナノメートルの範囲である、請求項 1 に記載の分散液。

【請求項 9】

前記個別のナノ粒子の粒径が約 20 ナノメートル以下である、請求項 1 に記載の分散液。

【請求項 10】

前記個別のナノ粒子の粒径が約 3 ナノメートルから約 20 ナノメートルの範囲である、請求項 1 に記載の分散液。

30

【請求項 11】

前記個別のナノ粒子の粒径が約 3 ナノメートルから約 10 ナノメートルの範囲である、請求項 1 に記載の分散液。

【請求項 12】

サーファクタント、界面活性剤、洗浄剤、および通常の分散剤を 0.001 重量パーセント未満含む、請求項 1 に記載の分散液。

【請求項 13】

液体の連続相が、水、有機酸、アルコール、ケトン、アルデヒド、アミン、アミド、エステル、グリコール、エーテル、炭化水素、ハロカーボン、モノマー、オリゴマー、潤滑油、植物油、シリコン油、鉱油およびホホバ油、燃料油、ケロシン、ガソリン、ディーゼル油、エチレングリコールのオリゴマー、アルキルおよびアリアル室素化合物、部分または完全フッ素化合物、ならびにその組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の分散液。 40

【請求項 14】

有機ナノ粒子がアルキル表面基を含む、請求項 1 に記載の分散液。

【請求項 15】

アルキル基が少なくとも C₃ である、請求項 14 に記載の分散液。

【請求項 16】

アルキル基が C₃₀ 以下である、請求項 14 に記載の分散液。

【請求項 17】

50

アルキル基が C_3 から C_{22} である、請求項 14 に記載の分散液。

【請求項 18】

アルキル基が C_3 から C_{18} である、請求項 14 に記載の分散液。

【請求項 19】

アルキル基が C_3 から C_{12} である、請求項 14 に記載の分散液。

【請求項 20】

アルキル基が、 C_3 から C_8 、およびその間の任意の組合せまたは整数である、請求項 14 に記載の分散液。

【請求項 21】

有機分子が、 C_{60} 、 C_{70} 、 C_{82} 、 C_{84} のフラーレン、またはその組合せを含む、請求項 1 に記載の分散液。 10

【請求項 22】

有機分子が、G2、G3、G4、G5、G6、G7、G8、G9、もしくは G10 のデンドリマーのうちの少なくとも 1 種、またはその組合せを含む、請求項 1 に記載の分散液。

【請求項 23】

有機分子がフラーレンおよびデンドリマーの混合物である、請求項 1 に記載の分散液。

【請求項 24】

連続相が有機液体を含む、請求項 1 に記載の分散液。

【請求項 25】

分散相が 1 種または複数種の医薬品を含む、請求項 1 に記載の分散液。 20

【請求項 26】

液体の連続相が、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセロール、乳酸エステル、またはその組合せを含む、請求項 25 に記載の分散液。

【請求項 27】

液体の連続相が、溶解された無機もしくは有機の塩、ポリマー、賦形剤、またはその組合せをさらに含む、請求項 25 に記載の分散液。

【請求項 28】

液体の連続相が少なくとも 50 重量パーセントの水である、請求項 25 に記載の分散液。 30

【請求項 29】

医薬品が、ステロイド、抗生物質、気管支拡張剤、または鎮痛剤からなる群から選択される、請求項 25 に記載の分散液。

【請求項 30】

サーファクタントを 0.001 重量パーセント未満含む、請求項 25 に記載の分散液。

【請求項 31】

サーファクタント、界面活性剤、洗浄剤、および通常の分散剤を 0.001 重量パーセント未満含む、請求項 25 に記載の分散液。

【請求項 32】

表面改質された無機ナノ粒子をさらに含む、請求項 1 に記載の分散液。 40

【請求項 33】

表面改質された無機ナノ粒子をさらに含む、請求項 25 に記載の分散液。

【請求項 34】

分散固相および液体連続相を含む分散液に有効量の有機ナノ粒子を添加することを含む、分散液の安定化方法。

【請求項 35】

治療上有効量の請求項 25 に記載の薬物分散液を、経口、注射、局所、その鼻腔路経由、吸入、およびその組合せからなる群から選択される投与手段によって哺乳類に投与することを含む、哺乳類の治療方法。

【請求項 36】

有効量の薬物分散液の投与が、噴霧器を使用した吸入によるものである、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

有効量の薬物分散液の投与が、ポンプスプレーを使用した鼻腔路または局所によるものである、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 8】

有効量の薬物分散液の投与が注射によるものである、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 9】

連続相に分散されるべき分散相成分、および有機ナノ粒子を含む分散液キット。

【発明の詳細な説明】

10

【背景技術】

【0 0 0 1】

通常分散液は、分散相および連続相の 2 相からなる。最も一般的な分散液は、分散粒子、および液体連続相からなる。形成された分散液が安定化されていない場合、分散粒子は、フロキュレートまたは集塊する傾向があり、この 2 相は分離する。通常は、分散剤を使用して、2 相が完全に分離するのを防止する。分散剤は、分散粒子に吸着された後、分散液を安定化する。連続相の粘度の増大によっても、分散液の完全な相分離を防止することができる。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

20

【0 0 0 2】

一面では、本発明は、連続液相および有機ナノ粒子を含む連続相と、連続相中に分散された粒子を含む分散相とを含む安定な分散液を提供する。

【0 0 0 3】

別の面では、本発明は、分散固相および液体連続相を含む分散液に有効量の有機ナノ粒子を添加することを含む分散液の安定化方法を提供する。

【0 0 0 4】

別の面では、本発明は、治療上有効量の本発明による医薬品分散液を、経口、注射、局所、その鼻腔路経由、吸入、およびその組合せからなる群から選択される投与方法によって哺乳類に投与することを含む哺乳類の治療方法を提供する。

30

【0 0 0 5】

別の面では、本発明は、連続相に分散されるべき分散相成分、および有機ナノ粒子を含む分散液キットを提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0 0 0 6】

本発明の分散液は、分散液の実質的な攪拌なしに、有用な期間分散されたままである、あるいは最小限のエネルギー入力で容易に再分散される安定な分散液である。分散粒子および連続相を含む分散液は、有効量の有機ナノ粒子を連続相に組み込むことによって安定化される。有機ナノ粒子の「有効量」とは、分散粒子の凝集を最小限に抑え、分散液の実質的な攪拌なしに、有用な期間分散されたままである、あるいは最小限のエネルギー入力 40 で容易に再分散される安定な分散液を形成する量である。特定の理論に拘泥するものではないが、ナノ粒子が、分散粒子の凝集を、粒子電荷によってではなく立体的に妨害すると考えられる。本発明の分散液に使用するナノ粒子は、分散液の連続相に可溶であるように見え、本発明の分散液中で沈殿、フロキュレートなどしない。さらに、ナノ粒子は、分散粒子の表面とは実質的に関連せず、通常の懸濁補助剤に比べて低濃度で有効な懸濁補助剤となり得る。本発明の安定な分散液は、0 . 0 0 1 重量パーセント未満のサーファクタント、界面活性剤、通常の乳化剤、洗浄剤、および/または保護コロイドを含有してもよい。

40

【0 0 0 7】

本明細書では、「分散液」は、有用な期間にわたって分離しない液体連続相全体に分配

50

された固体を意味する。

【0008】

本明細書では、「分離する」は、液体分散液中の固体粒子が、徐々に沈降しあるいはクリーム状になり、固体粒子および連続液相が非常に異なる濃度を有する別々の相を形成することを意味する。

【0009】

本明細書では、「分散液安定性」は、分散液の分散傾向の記述である。良好な分散液安定性を有する分散液の場合、粒子は、ある。不十分な分散液安定性の分散液の場合、粒子は、連続相中にほぼ均質に分配されたままではなく、分離することがある。

【0010】

本明細書では、「賦形剤」は、エアロゾル分散液製剤のいくつかの態様を改善するために使用する主要な有効医薬品部分ではなく、広義には不活性な添加剤を指す。

【0011】

本明細書では、「ナノ粒子」は、連続相に可溶であるように見える有機粒子または分子を意味し、この場合有機粒子はそれぞれ、連続相中でナノスケールの寸法を有し、連続相内で100ナノメートル未満の立体排除ゾーンを占めるかもしくは提供する。

【0012】

本発明の安定化された分散液は、表面改質された有機ナノ粒子、および/または表面改質されていない立体的有機分子(ナノ粒子)を含む。「立体的有機分子」は、直径ナノメートルの寸法で記述できる排除体積を有し、共有結合有機単位からなる単一分子(例えば、ポリマー)を意味する。「立体的有機分子」は、連続相に可溶性線状ポリマーを含まない。一実施形態では、これらは、実質的に、ナノ粒子の内部部分または核に存在しているものと同じ表面上の部分からなる。ナノ粒子は、連続相全体に分散された、個別の、関連していない(すなわち、凝集していない)ナノ粒子であることが望ましく、互いと非可逆的には関連せず、分散された医薬品とも関連しないことが望ましい。「関連する」または「関連している」という用語には、例えば共有結合、水素結合、静電気引力、ロンドン力、および疎水的相互作用が含まれる。

【0013】

ナノ粒子は、それで形成される組成物が、組成物の所望の特性に支障を来たすことになる程度の粒子集塊または凝集を含まないように選択される。表面改質された有機ナノ粒子は、ナノ粒子の「可溶性」または「湿潤性」特性を改質する表面基を有する。表面基は、粒子が、連続相の成分を含めて連続相と相容になるように選択される。改質されていないナノ粒子は、別の表面改質なしに、連続相と相容である。

【0014】

有機ナノ粒子と液体連続相の相容性を評価する一方法は、得られた組成物が分離するかどうかを決定するステップを含む。透明な液体連続相の場合、有機ナノ粒子と透明な液体連続相の相容性を評価する有用な一方法は、有機ナノ粒子と液体連続相を組み合わせ、有機ナノ粒子が液体連続相に完全に分散するかどうか観察するステップを含む。ナノ粒子は、可視光の波長より小さい寸法を有するので、完全な分散液は、透明な分散液をもたらす。

【0015】

ナノ粒子が可視光の波長より小さい場合、ナノ粒子は、完全に分散されたとき透明な溶液を形成するように見える。有機ナノ粒子のサイズが大きくなるにつれて、連続相の曇りは一般に増大する。望ましい有機ナノ粒子は、連続相から沈降しないように選択される。

【0016】

連続相と有機ナノ粒子の相容性を評価する際の別のステップは、連続相に分散される液体をその後導入すると、組成物が、有用な期間で安定な分散液相を形成するかどうか決定するステップを含む。有用な期間は、用途に応じて、何分間でも、何時間でも、何日間でも、何週間でも、または何年間でもよい。例えば、本発明の分散液が顔料の場合、分散液は何か月か安定なままであることが望ましい。しかし、本発明の分散液が薬剤用製剤で

10

20

30

40

50

ある場合、分散液は、その薬剤が投与されるまでの数分間安定なままであるだけでよい。

【0017】

適切な有機ナノ粒子の例には、バックミンスターフラーレン（フラーレン）、デンドリマー、有機ポリマーナノスフェア、乳糖、トレハロース、ブドウ糖、ショ糖などの不溶性糖；アミノ酸、および様々な末端基を有する4、6、もしくは8角形のポリエチレンオキシド（例えば、アルドリッチケミカルカンパニー（Aldrich Chemical Company）、または米国アラバマ州ハンツビル（Huntsville, AL）から市販）などの線状または分岐状または多分岐状「星形」ポリマー、ならびにその組合せが含まれ、さらに材料混合物などの複合材、または中心の有機核部を包囲する層材料が含まれる。

【0018】

フラーレンの特定の例には、C60、C70、C82、およびC84が含まれる。デンドリマーの特定の例には、例えば、米国ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッチケミカルカンパニー（Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI）から市販されている第2世代から第10世代（G2～G10）のポリアミドアミン（PAMAM）デンドリマーが含まれる。

【0019】

有用な有機ポリマーナノスフェアの特定の例には、粉末または分散液の、米国インディアナ州フィッシャーズのバングズラボラトリーズ（Bangs Laboratories, Inc., Fishers, IN）から市販されているポリスチレンを含むナノスフェアが含まれる。ポリスチレンナノスフェアの平均粒径は、少なくとも20nmから60nm以下である。現時点で市販されている平均粒径は、20、30、50、および60nmである。

【0020】

当業者が理解するように、上記したナノ粒子を、そのまま、または表面改質して、さらに組み合わせて使用することができる。不溶性ナノ粒子（トレハロースや乳糖などの糖、ある種のデンドリマーなど）は、適切に表面改質して、連続相において湿潤にすべきである。この改質は、立体排除ゾーンの体積を制御するために使用することもできる。表面改質用の非限定的方法には、「表面」との吸着、イオン性または共有結合化学反応が含まれ、あるいはナノ粒子を反応性部分でカプセル化またはコーティングして、連続相中の粒子の「可溶性」を増大させる殻を作製することが含まれる。吸着が、ナノ粒子の表面の主要な改質方法である場合、吸着させる種は、実質的な脱着および医薬品の表面のその後の改質が回避されるように当業者によって選択されるべきである。

【0021】

表面改質された有機ナノ粒子の場合、表面改質されたナノ粒子の有機粒子成分の性質によって、表面改質された粒子は、連続相に実際には溶解されなくなる、すなわち表面改質されたナノ粒子は、連続相に分散されるようになる。しかし、表面基と連続相の相容性によって、連続相に溶解している様相が、表面改質されたナノ粒子に与えられる。

【0022】

適切な表面基は、表面基および連続相の可溶性パラメータに基づいて選択することもできる。表面基、または表面基が由来する試剤は、連続相の可溶性パラメータと同様の可溶性パラメータを有することが望ましい。連続相が疎水性の場合、例えば当業者は、疎水性の連続相と相容である表面改質された粒子を実現するように様々な疎水性表面基から選択することができる。同様に、連続相が親水性の場合、当業者は、親水性表面基から選択することができる。ナノ粒子は、組み合わせて、連続相の可溶性パラメータと同様の可溶性パラメータを有する有機ナノ粒子を提供する少なくとも2種の異なる表面基を含むこともできる。表面改質された有機ナノ粒子は、両親媒性ではない。

【0023】

10

20

30

40

50

表面基は、統計的に平均化された、ランダムに表面改質された粒子を提供するように選択することができる。

【0024】

必要があれば、凝集せずにその後連続相に分散することができる表面改質された有機ナノ粒子を提供するのに十分な量の表面基が、ナノ粒子の表面上に存在する。表面基は、単層、望ましくは連続単層をナノ粒子の表面上に形成するのに十分な量存在することが望ましい。

【0025】

表面改質基は、表面改質剤に由来してもよい。図で示すと、表面改質剤は、式 A - B で表すことができる。式中、A 基は、粒子の表面に結合することができ、B 基は、相容化基（連続相と反応しない）、または相容化基へのリンキング基である。相容化基は、粒子を、相対的により高い極性、相対的により低い極性、または相対的に無極性にするように選択することができる。

10

【0026】

P A M A M デンドリマーは、現在、第一級アミン、ヒドロキシル、カルボン酸ナトリウム塩、混合アミン/ヒドロキシル、および C_{12} 表面官能基とともに市販されている。当業者なら、これらのデンドリマーを、そのまま、または必要ならば改質して使用して、表面を連続相と相容にすることができると認識されよう。

【0027】

フラーレンおよび P A M A M デンドリマー用の有用な表面改質基は、線状または分岐状のアルキル基を含み、少なくとも C_3 から C_{30} 以下とすることができ、 C_3 から C_{30} の間の任意のサイズまたは範囲とすることができ。

20

【0028】

有用な有機酸表面改質剤には、例えば炭素（例えば、カルボン酸）、硫黄、およびリンの酸素酸、ならびにその組合せが含まれる。

【0029】

カルボン酸官能基を有する極性表面改質剤の代表例には、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_2CH_2COOH$ （以降、M E E A A）、および化学構造 $CH_3OCH_2CH_2OCH_2COOH$ （以降、M E A A）を有する 2 - (2 - メトキシエトキシ) 酢酸；モノ（ポリエチレングリコール）スクシナート（スクシナート）や、酢酸、プロピオン酸またはブタン酸でモノ置換されたポリエチレングリコールなどの酸官能化ポリエチレングリコール（P E G S）が含まれる。このようなポリマー、またはその誘導体は、例えば米国特許第 5, 672, 662 号明細書に記載のように調製することができる。

30

【0030】

カルボン酸官能基を有する非極性表面改質剤の代表例には、オクタン酸、ドデカン酸、およびオレイン酸が含まれる。

【0031】

適切なリン含有酸の例には、例えばオクチルホスホン酸、ラウリルホスホン酸、デシルホスホン酸、ドデシルホスホン酸、オクタデシルホスホン酸を含めて、ホスホン酸、およびホスファートまたはホスホン酸置換ポリエチレングリコールが含まれる。

40

【0032】

有用な有機塩基表面改質剤には、例えばオクチルアミン、デシルアミン、ドデシルアミン、およびオクタデシルアミンを含めて、例えばアルキルアミン、またはアミン官能化ポリエチレングリコールが含まれる。

【0033】

他の有用な表面改質剤の例には、アクリル酸、メタクリル酸、 α -カルボキシエチルアクリレート、モノ - 2 - (メタクリロイルオキシエチル) スクシナート、およびその組合せが含まれる。極性と反応性とをナノ粒子に与える有用な表面改質剤は、モノ（メタクリロイルオキシポリエチレングリコール）スクシナートである。

【0034】

50

【 0 0 3 5 】

10

【 0 0 3 6 】

20

【 0 0 3 7 】

ナノ粒子は、本発明の分散液において、分散粒子の凝集を最小限に抑制するのに有効な量で使用される。有機ナノ粒子は、一般に0.005から0.5重量パーセントの量で存在し、0.005から0.5重量パーセントの間の任意の量または範囲で存在することができる。他の実施形態では、本発明の分散液は、0.5、0.4、0.3、または0.2重量パーセント未満しか含まない。当業者なら、必要とされる有効量は、連続相のタイプ、ナノ粒子の表面官能基および粒径、分散粒子の濃度およびタイプ、ならびに他の賦形剤の存在によって異なると認識されよう。

【 0 0 3 8 】

30

【 0 0 3 9 】

40

【 0 0 4 0 】

50

【 0 0 4 1 】

分散相は、液体連続相において最低限の可溶性を有する任意の当該粒子とすることができ、粒子は、最大直径が約 1 0 0 マイクロメートル未満であることが望ましい。分散粒子は、無機、有機、またはその組合せとすることができる。分散粒子の例には、医薬品、カーボンブラック、二酸化チタン、剥脱剤、化粧品、顔料、および研磨剤が含まれる。

【 0 0 4 2 】

特定の医薬品には、抗アレルギー剤、鎮痛剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤、治療用タンパク質およびペプチド、鎮咳剤、狭心症製剤、抗生物質、抗炎症製剤、利尿剤、ホルモン、例えば血管収縮性アミン、酵素、アルカロイド、ステロイドなどのスルホンアミド剤、およびこれらの具体的例の組合せが含まれ、使用できる医薬品は、イソプロテレノール、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、グルカゴン、アドレノクロム、トリブシン、エピネフリン、エフェドリン、ナルコチン、コデイン、アトロピン、ヘパリン、モルヒネ、ジヒドロモルヒノン、ジヒドロモルヒネ、エルゴタミン、スコポラミン、メタピリレン、シアノコバラミン、テルブタリン、リミテロール、サルブタモール、イソプレナリン、フェノテロール、臭化オキシトロピウム、レプロテロール、ブデソニド、フルニソリド、シクレソニド、フォルモテロール、プロピオン酸フルチカゾン、サルメテロール、プロカテロール、イブラトロピウム、トリアムシノロンアセトニド、チプレダン、フロ酸モメタゾン、コルヒチン、ピルブテロール、ベクロメタゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、オルシプレナリン、フェンタニール、ジアモルヒネ、およびジリチアゼムである。他は、ネオマイシン、セファロsporin、ストレプトマイシン、ペニシリン、プロカインペニシリン、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、ヒドロキシテトラサイクリンなどの抗生物質；コルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、プレドニゾンなどの副腎皮質刺激ホルモンおよび副腎皮質ホルモン；クロモリナトリウム、ネドクロミルなどの抗アレルギー化合物、インスリン、ペンタミジン、カルシトニン、アミロライド、インターフェロン、LHRH類似体、IDNAアーゼ (IDNAase)、ヘパリンなどのタンパク質およびペプチド分子である。適用できる場合は、上記に例示する医薬品を、遊離塩基として、または当技術分野に知られている 1 種または複数種の塩として使用することができる。ワクチンも、この手法から恩恵を受けることができる。

【 0 0 4 3 】

例として上記した医薬品を、遊離塩基として、または当技術分野に知られている 1 種または複数種の塩として使用することができる。遊離塩基または塩の選択は、製剤における医薬品の物理的安定性によって影響される。例えば、本発明の製剤においてサルブタモールの遊離塩基は、硫酸サルブタモールより高い分散液安定性を発現することがわかった。

【 0 0 4 4 】

上記した医薬品の以下の塩を使用することができる。：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カムシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エディシル酸塩、エストール酸、エシル酸、フマル酸塩、フルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、臭化水素塩、塩酸塩、ヒドロキシナフト酸、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクチオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸、メシル酸、メチルプロミド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩 (エンボン酸塩)、パントテン酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、およびトリエチオダイド。

【 0 0 4 5 】

カチオン塩も使用することができる。適切なカチオン塩には、アルカリ金属、例えばナトリウムおよびカリウム、アンモニウム塩、ならびに当技術分野で薬剤として許容できると知られているアミンの塩、例えばグリシン、エチレンジアミン、コリン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、オクタデシルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、1 - アミノ - 2 - プロパノール - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 ,

3 - ジオール、および 1 - (3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 イソプロピルアミノエタノールが含まれる。

【 0 0 4 6 】

薬剤用の場合、医薬品粉末の粒径は、直径 1 0 0 マイクロメートル以下とすべきであることが望ましい。別の実施形態では、粒径は直径 2 5 マイクロメートル未満とすべきである。望ましくは、微粉化した固形粉末の粒径は、生理学的理由で、約 2 5 マイクロメートル未満、他の実施形態では、直径約 1 0 マイクロメートル未満とすべきである。

【 0 0 4 7 】

本発明による医薬品分散液は、分散液に分散された医薬品を治療上有効量含む。「治療上有効量」は、気管支拡張や抗ウイルス活性などの治療効果を誘発するのに十分な量を意味する。この量は、特定の医薬品の薬理活性、治療対象の状態、投与する頻度、治療部位、同時投与される他の任意の治療薬または賦形剤の存在など当業者に知られている要因に従って変わる。医薬品の濃度は所望の用量に依存するが、一般に 0 . 0 1 ~ 1 5 、 0 . 0 1 ~ 1 0 ; 0 . 0 1 ~ 5 ; 0 . 0 1 ~ 4 ; 0 . 0 1 ~ 3 ; または 0 . 0 1 ~ 2 重量パーセントの範囲であり、0 . 0 0 1 ~ 1 5 重量パーセントの任意の量または範囲で存在することができる。

10

【 0 0 4 8 】

本発明の医薬品分散液を、経口、注射（例えば、静脈（ I V ））、腹腔（ I P ））、筋肉（ I M ））、皮下（ s u b Q ））、局所、その鼻腔路経由、吸入、およびその組合せを含む投与手段によって患者（哺乳類）に送達することができる。当業者に知られている医薬品送達装置を使用して、薬剤分散液を投与することができる。このような装置には、例えばポンプブレー、噴霧器（ネブライザー）、注射器などが含まれる。

20

【 0 0 4 9 】

本発明の分散液キットは、有機ナノ粒子および分散相成分を含む。このようなキットの目的は、分散液の末端ユーザーが所望するときに連続相を添加することによって分散液を形成できるようにすることである。キットは、適切な量の連続相と混合させる所定の量の分散相成分および有機ナノ粒子を含むことができる。分散相成分およびナノ粒子は、粉末 / 粒子として、または液体媒体に事前に分散させて供給することができる。ナノ粒子および分散相成分は、一緒に混合して、または別々にキットで供給することができる。キットは、さらに末端ユーザーが使用する場合の、本発明の分散液を形成するための指示書、例えば量、比率、有用な連続相、混合ステップなどを含むこともある。

30

【 0 0 5 0 】

本発明の分散液は、表面改質された無機ナノ粒子を、有機ナノ粒子と組み合わせて含むこともある。表面改質された無機ナノ粒子は、2 0 0 3 年 5 月 3 0 日出願の米国特許出願第 1 0 / 4 4 9 , 3 5 9 号明細書に記載されている。

【 実施例 】

【 0 0 5 1 】

表面改質 P A M A M G - 2 デンドリマー（ P A M A M G - 2 ）を以下の通り調製した。

【 0 0 5 2 】

M P E G - N - ヒドロキシスクシンイミドエステルの合成

1 0 0 グラム（ g ）の単官能性ポリエチレングリコール（ポリグリコール（ P o l y g l y k o l ） M 、 1 1 0 0 M W 、 ドイツザルツバッハアムタウナスのクレリエント（ C l a r i a n t 、 S u l z b a c h a m T a u n u s , G e r m a n y ）から市販、以降、M P E G 1 1 0 0 と呼ぶ）をトルエン中、2 4 時間共沸乾燥し、続いて 5 0 で絶えず撹拌しながら 2 モル過剰の金属ナトリウム（ 4 . 2 g ）を添加した。温度を 7 5 に上昇させ、反応をさらに 2 4 時間進行させた。反応を室温まで冷却し、未反応のナトリウムを除去し、さらに 1 0 に冷却した。プロモ酢酸 t - ブチル（ 3 0 m L 、 2 . 2 5 モル過剰、アルドリッチケミカルカンパニー（ A l d r i c h C h e m i c a l C o m p a n y ））を添加し、絶えず撹拌しながら反応をさらに 4 8 時間進行させた。温度は徐

40

50

々に室温まで上昇した。反応物を真空ろ過して、NaBr塩を除去し、トルエンをロータリーエバポレータで除去した。M-PEG 1100 t-ブチルエステル生成物を、300 mLの塩化メチレンに溶解し、精製水(3回×400 mL)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒をロータリーエバポレータで除去した。残留揮発性物質を、110、高真空下で蒸留することによって除去した。生成物を、175 mLの精製水中、2.25 gの水酸化リチウム-水和物を用いて、50 で48時間加水分解した。反応物を、HClでpH3.0まで酸性にし、塩化メチレン(4回×300 mL)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒をロータリーエバポレータで除去して、12 gのM-PEG 1100酸を得た。これを150 mLのテトラヒドロフランに溶解し、2モル過剰のN-ヒドロキシスクシンイミド2.6 g(アルドリッチケミカルカンパニー(Aldrich Chemical Company))を、2.6 gの1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.1モル過剰、アルドリッチケミカルカンパニー(Aldrich Chemical Company))とともに添加した。反応を、絶えず攪拌しながら0 で24時間進行させた。次いで、得られた混合物を真空ろ過して、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド由来の尿素を除去し、続いてTHFをロータリーエバポレータで除去した。

10

【0053】

アセチル化PAMAM G-2 MPEG 1100誘導体

0.5 gのPAMAM G-2(アルドリッチケミカルカンパニー(Aldrich Chemical Company))を、100 mLのN,N-ジメチルホルムアミドに0 で溶解し、5.4 gのMPEG 1100-N-ヒドロキシスクシンイミドエステルを添加した。絶えず攪拌しながら反応を2時間進行させた。

20

【0054】

室温まで温めると、100 mLのトルエンを添加した。得られた溶液を、精製水(5回×300 mL)、および1.0 NaOH(5回×200 mL)ですすいだ。トルエンをロータリーエバポレータで除去し、生成物を高真空下で乾燥した。

【0055】

反応していない末端アミノ基を封鎖するために、生成物を50 mLのトルエンに再溶解し、過剰の無水酢酸で処理した。80 で2時間後、溶液をわずかに冷却し、50 mLのエタノールを添加した。次いで、溶媒はすべて、ロータリーエバポレータで除去し、アセチル化PAMAM G-2-MPEG 1100誘導体を高真空下で乾燥した。

30

【0056】

アセチル化PAMAM G-2 MPEG 2000誘導体

0.16 gのPAMAM G-2デンドリマー(アルドリッチケミカルカンパニー(Aldrich Chemical Company))、および1.5 gのM-PEG 2000プロピオン酸スクシンイミジル(MPEG-SPA, 米国カリフォルニア州サンカルロスのネクタル(Nektar, San Carlos, CA))を出発試剤として使用した点を除いて、上記に記載したアセチル化PAMAM G-2 MPEG 1100誘導体を作製するために使用したのと同じ手順に従って、PAMAM G-2 MPEG 2000誘導体を調製した。

40

【0057】

実施例1~4

アセチル化PAMAM G-2 MPEG 1100誘導体で安定化された硫酸アルブテロールのエタノール配合物

安定化された分散液の配合物は、下記の表1に挙げる以下の材料:PAMAM G-2 MPEG 1100誘導体(上記)、硫酸アルブテロール、HFA-134aフルオロカーボン、および200プルーフエタノールの記載量を、キャップ付きバイアルに添加することによって調製した。

【0058】

【表 1】

表 1

アセチル化 PAMAM G-2 MPEG 1100 誘導体で安定化された硫酸アルブテロール配合物

実施例	アセチル化 PAMAM G-2 MPEG 1100 誘導体	硫酸アルブテロール	HFA-134a	エタノール (200 ^\circ ルーフ)
1	0.0257 g	0.0385 g	9.9626 g	0 g
2	0.0265 g	0.0393 g	8.9900 g	1.0146 g
3	0.0238 g	0.0396 g	9.9398 g	0 g
4	0.0251 g	0.0389 g	8.9585 g	1.0104 g

10

【0059】

各配合物を入れた試料用バイアルを振盪し、次いで放置した。表 2 に示すとおり、試料を 1 ～ 5 段階で評価した。1 は分散しておらず（フロキュレートした固体を含む透明溶液）、5 は均一な不透明の完全に分散した系である。実施例 2 および 4 の評価は、5 であった。実施例 1 の評価は 3 であり、実施例 3 の評価は 4 であった。

20

【0060】

【表 2】

表 2

PAMAM G-2 MPEG 1100 誘導体で安定化された硫酸アルブテロール懸濁液の懸濁性の視覚評価

懸濁の 視覚評価	懸濁の説明
1	振盪中に集塊が形成した
2	振盪を止めた直後にフロキュレーションが開始した
3	振盪を止めた 1 ～ 5 秒後にフロキュレーションが開始した
4	振盪を止めた 5 ～ 30 秒後にフロキュレーションが開始した
5	振盪を止めてから 30 秒より後にフロキュレーションが開始した

30

【0061】

実施例 5 ～ 6、および比較例 A

アセチル化 PAMAM G-2 MPEG 1100 誘導体で安定化されたジプロピオン酸ベクロメタゾン水分散液

安定化された分散液の配合物は、下記の表 3 に挙げる以下の材料：上記したアセチル化 PAMAM G-2 MPEG 1100 デンドリマー誘導体、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、および超純水（18 M Ω ）の記載量を、キャップ付きバイアルに添加することによって調製した。

40

【0062】

【表 3】

表 3

実施例	アセチル化PAMAM G-2 MPEG 1100 誘導体	ジプロピオン酸 ベクレメゾン	超純水
5	0.0260 g	0.0262 g	10.0087 g
6	0.0103 g	0.0267 g	10.0058 g
比較例 A	0 g	0.0255 g	10.0245 g

10

【0063】

表 3 の配合物を入れた試料用バイアルを約 30 秒間振盪し、次いで 20 分間静置した。懸濁特性を観察した。比較例 A は、非常に少しの医薬品しか液体内に分散されなかった。医薬品粒子の大半は、液体の表面に、または液体表面の上のバイアル壁に残存していた。実施例 5 および 6 は、液体に分散された医薬品が目立ってより多く、液体の表面またはバイアル壁に見える医薬品がより少ない。実施例 5 は実施例 6 の場合より、液体に分散された医薬品が多く、液体の表面およびバイアル壁の薬剤が少ない。

20

【0064】

実施例 7 および 8、ならびに比較例 B および C

PAMAM G-2 MPEG 2000 誘導体を使用した、ブデソニドおよびフルチカゾンの水分散液の安定化

分散液の配合物は、表 4 に挙げる量の材料を、キャップ付きバイアルに添加することによって調製した。

【0065】

【表 4】

表 4

PAMAM G-2 MPEG 2000 誘導体を安定化剤として含むブデソニドおよびプロピオン酸フルチカゾンの水配合物

実施例	アセチル化PAMAM G-2 MEG 2000誘導体	ブデソニド	ジプロピオン酸 フルチカゾン	超純水 (18MΩ)
7	0.0052 g	0.0159 g	0.0000 g	5.0231 g
比較例B	0.0000 g	0.0180 g	0.0000 g	5.0256 g
8	0.0053 g	0.0000 g	0.0122 g	5.0000 g
比較例C	0.0000 g	0.0000 g	0.0144 g	5.0742 g

30

40

【0066】

各バイアルを 30 秒間振盪した。次いで、バイアルを 20 分間静置した。20 分後、バイアルの懸濁特性を観察し、記録した。比較例 B および実施例 7 は、振盪した後当初は均一に分散されたように見えた。20 分後、比較例 B はわずかに沈殿していたが、実施例 7 は変化しないままであった（沈殿は観察されなかった）。振盪した後当初は、比較例 C および実施例 8 は、均一に分散されたように見えた。20 分後、比較例 C の固体粒子は沈殿していたが、実施例 8 の固体粒子は、依然として均一に分散されており、振盪の直後の外観と区別できなかった。

50

【 0 0 6 7 】

実施例 9ポリスチレンナノスフェアを含むカーボンブラック分散液の安定化

20 nmのポリスチレンナノスフェア（米国インディアナ州フィッシャーズのバングズラボラトリーズ（Bangs Laboratories, Inc., Fishers, IN））0.02 g、およびカーボンブラック0.05 gを、水0.93 gを含んだキャップ付き小型バイアルに添加した。バイアルを手で30秒間振盪した。バイアルを放置した。5分間放置した後、分散液は安定であることが観察された。

【 0 0 6 8 】

実施例 10 および 11オクチル置換 C_{60} （オクチル - C_{60} ）を含むカーボンブラックおよびアルミナの安定化

0.02 gのオクチル - C_{60} 、0.05 gのカーボンブラック、および0.93 gのトルエンを、キャップ付き小型バイアルに添加した。バイアルを手で30秒間振盪した。5分間放置した後、分散液は安定であることが観察された。第2のバイアルに、0.02 gのオクチル - C_{60} 、0.05 gのアルミナ、および0.93 gのトルエンを加えた。振盪し、5分間放置した後、この分散液も安定であることが観察された。

【 0 0 6 9 】

本発明の範囲および精神から逸脱することなく、本発明の予測できる修正形態および変更形態は当業者に明らかであろう。本発明は、説明の目的で本出願に記載した実施形態に限定されるべきではない。

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP2004/011181

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/10				
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 A61K				
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, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, PAJ				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	FR 2 830 450 A1 (UNIVERSITE LOUIS PASTEUR) 11 April 2003 (2003-04-11) page 7, line 3 - line 20 example 4	1,2, 7-13,22, 25-28, 30,31,34		
X	WO 02/30394 A2 (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY; JINKS, PHILIP A; MCKENZIE, LESLEY; L) 18 April 2002 (2002-04-18) page 4, line 3 - line 23 page 7, line 30 - page 8, line 2 page 10, line 10 - line 14 claims 1,2 ----- -/-	1,2,12, 13, 24-27, 29-31, 34-36		
<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: <table border="0"> <tr> <td> *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 </td> <td> *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 *S* document member of the same patent family </td> </tr> </table>			*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 *S* document member of the same patent family
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 *S* document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 3 February 2005		Date of mailing of the international search report 25/02/2005		
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. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sindel, U		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/011181

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 258 896 B1 (ABUELYAMAN AHMED SALIH ET AL) 10 July 2001 (2001-07-10) column 6, line 38 - line 46 column 7, line 14 - line 16 claims 1,2	1,2, 13-20,34
A	----- ALARGOVA R G ET AL: "Stable colloidal dispersions of fullerenes in polar organic solvents" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 31 OCT 2001 UNITED STATES, vol. 123, no. 43, 31 October 2001 (2001-10-31), pages 10460-10467, XP002316106 ISSN: 0002-7863 page 10467, column 2, paragraph 1 -----	1,2,21, 23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/011181

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2830450	A1	11-04-2003	WO 03030913 A2	17-04-2003
WO 0230394	A2	18-04-2002	AU 1131102 A	22-04-2002
			CA 2425035 A1	18-04-2002
			CZ 20030983 A3	17-09-2003
			EP 1324749 A2	09-07-2003
			HU 0302311 A2	28-10-2003
			JP 2004510808 T	08-04-2004
			NO 20031597 A	30-05-2003
			NZ 525054 A	26-11-2004
			PL 361135 A1	20-09-2004
			US 2004081627 A1	29-04-2004
US 6258896	B1	10-07-2001	AU 3654299 A	12-07-2000
			EP 1157060 A1	28-11-2001
			JP 2002533198 T	08-10-2002
			WO 0037542 A1	29-06-2000
			US 2001020062 A1	06-09-2001

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 バラン, ジミー アール., ジュニア

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7

(72)発明者 カブリオ, ブライアン ジェイ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7

(72)発明者 ステフェリー, ジェイムズ エス.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7

(72)発明者 スタイン, スティーブン ダブリュ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7

Fターム(参考) 4C076 AA16 AA93 BB01 BB11 BB21 BB22 BB25 DD34 DD35 DD37

DD41 DD51 EE07 EE25 EE30 EE41 FF36 FF43