

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6116244号  
(P6116244)

(45) 発行日 平成29年4月19日(2017.4.19)

(24) 登録日 平成29年3月31日(2017.3.31)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/192	(2006.01)
A 6 1 K 9/10	(2006.01)
A 6 1 K 9/14	(2006.01)
A 6 1 K 9/20	(2006.01)
A 6 1 K 9/48	(2006.01)
A 6 1 K	31/192
A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48

請求項の数 19 (全 92 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-506288 (P2012-506288)
(86) (22) 出願日	平成22年4月23日(2010.4.23)
(65) 公表番号	特表2012-524722 (P2012-524722A)
(43) 公表日	平成24年10月18日(2012.10.18)
(86) 國際出願番号	PCT/AU2010/000470
(87) 國際公開番号	W02010/121326
(87) 國際公開日	平成22年10月28日(2010.10.28)
審査請求日	平成24年7月19日(2012.7.19)
審判番号	不服2015-9375 (P2015-9375/J1)
審判請求日	平成27年5月20日(2015.5.20)
(31) 優先権主張番号	2009901746
(32) 優先日	平成21年4月24日(2009.4.24)
(33) 優先権主張国	オーストラリア(AU)
(31) 優先権主張番号	61/172,289
(32) 優先日	平成21年4月24日(2009.4.24)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	507220925 イシュー・ティ・カ・ピーティーウイ・リミテッド オーストラリア国 6021 ウエスタン オーストラリア バルカッタ マムフォード プレイス 32 ユニット2
(74) 代理人	100107515 弁理士 廣田 浩一
(74) 代理人	100107733 弁理士 流 良広
(74) 代理人	100115347 弁理士 松田 奈緒子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ナプロキセンの新規製剤

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

組成物を作製する方法であって、

少なくとも部分的に粉碎された細碎マトリクスに分散された生物学的活性物質の粒子を作製するのに十分な時間、複数の粉碎体を含む粉碎機内で、固体の生物学的活性物質と、促進剤と、粉碎可能な細碎マトリクスとを乾式粉碎する工程を含み、

前記生物学的活性物質が前記乾式粉碎の間に化学的反応を受けず、

前記生物学的活性物質がナプロキセンであり、

前記細碎マトリクスが、ラクトース及びマンニトールの少なくともいずれかを含み、

前記促進剤が、界面活性剤であるドデシル硫酸ナトリウムを含み、

粒子数に基づいて測定される平均粒径又は粒子体積に基づいて測定される粒子の中央粒径が、2,000 nm以下であり、

粉碎機内における前記ナプロキセンと前記細碎マトリクスとの総量が、200 g、500 g、1 kg、2 kg、5 kg、10 kg、20 kg、30 kg、50 kg、75 kg、100 kg、150 kg、及び200 kgからなる群より選択される質量以上であることを特徴とする方法。

## 【請求項 2】

方法によって作製される組成物が生物学的活性物質の粒子を25 v/v %の体積率以上含有する請求項1に記載の方法。

## 【請求項 3】

10

20

粒子数に基づいて測定される平均粒径が、1,900 nm、1,800 nm、1,700 nm、1,600 nm、1,500 nm、1,400 nm、1,300 nm、1,200 nm、1,100 nm、1,000 nm、900 nm、800 nm、700 nm、600 nm、500 nm、400 nm、300 nm、200 nm、及び100 nmからなる群より選択される粒径以下である請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

粒子体積に基づいて測定される粒子の中央粒径が、1,900 nm、1,800 nm、1,700 nm、1,600 nm、1,500 nm、1,400 nm、1,300 nm、1,200 nm、1,100 nm、1,000 nm、900 nm、800 nm、700 nm、600 nm、500 nm、400 nm、300 nm、200 nm、及び100 nmからなる群より選択される粒径以下である請求項1又は2に記載の方法。 10

【請求項5】

粒子体積に基づいて、  
a. 2,000 nm未満の粒子の割合( % < 2,000 nm ) ; 又は  
b. 1,000 nm未満の粒子の割合( % < 1,000 nm ) ;  
が、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%からなる群より選択されるか、

c. 500 nm未満の粒子の割合( % < 500 nm ) ;  
d. 300 nm未満の粒子の割合( % < 300 nm ) ; 又は  
e. 200 nm未満の粒子の割合( % < 200 nm ) ; 20  
が、0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、及び100%からなる群より選択される請求項4に記載の方法。

【請求項6】

粒子体積に基づいて測定される粒径分布のD<sub>x</sub>が、1,900 nm以下、1,800 nm以下、1,700 nm以下、1,600 nm以下、1,500 nm以下、1,400 nm以下、1,300 nm以下、1,200 nm以下、1,100 nm以下、1,000 nm以下、900 nm以下、800 nm以下、700 nm以下、600 nm以下、500 nm以下、400 nm以下、300 nm以下、200 nm以下、及び100 nm以下からなる群より選択され；xが、90以上である請求項4に記載の方法。 30

【請求項7】

粉碎時間が、10分間～2時間、10分間～90分間、10分間～1時間、10分間～45分間、10分間～30分間、5分間～30分間、5分間～20分間、2分間～10分間、2分間～5分間、1分間～20分間、1分間～10分間、及び1分間～5分間からなる群より選択される範囲である請求項1から6のいずれかに記載の方法。

【請求項8】

乾式粉碎が、機械的に攪拌されるアトライターミル(横型又は縦型)、振動ミル、又は章動ミル内で行われ、粉碎体が、1 mm～20 mm、2 mm～15 mm、及び3 mm～10 mmからなる群より選択される直径を有する鋼製のボールである請求項1から7のいずれかに記載の方法。 40

【請求項9】

細碎マトリクスが、ラクトースと、マンニトール、ソルビトール、イソマルト、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、エリトリトール、アラビトール、リビトール、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、スクロース、マルトース、トレハロース、マルトデキストリン、デキストリン、イヌリン、デキストレート、ポリデキストロース、デンプン、小麦粉、トウモロコシ粉、米粉、米デンプン、タピオカ粉、タピオカデンプン、ジャガイモ粉、ジャガイモデンプン、他の粉及びデンプン、粉乳、脱脂粉乳、他の固形乳及び誘導体、ダイズ粉、ダイズミール又は他のダイズ製品、セルロース、微結晶性セルロース、微結晶性セルロースに基づくブレンド物質、糊化(又は部分的糊化)デンプン、HPMC、CMC、HPC、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、アスコルビン酸、コハク酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、リンゴ酸ナト 50

リウム、アスコルビン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酒石酸カリウム、リンゴ酸カリウム、アスコルビン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム及び炭酸カルシウム、第2リン酸カルシウム、第3リン酸カルシウム、硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、塩化アンモニウム、グラウバー塩、炭酸アンモニウム、重硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、カリミヨウバン、塩化カリウム、硫酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、結晶性水酸化物、炭酸水素塩、塩化アンモニウム、塩酸メチルアミン、臭化アンモニウム、シリカ、熱無水ケイ酸、アルミナ、二酸化チタン、タルク、チョーク、雲母、カオリン、ベントナイト、ヘクトライト、三ケイ酸マグネシウム、粘土系物質又はケイ酸アルミニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ナトリウム、セトステアリル硫酸ナトリウム、ドキュセートナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、N-ラウロイルサルコシンナトリウム塩、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、カプリル酸グリセリル、オレイン酸グリセリル、塩化ベンザルコニウム、CTAB、CTAC、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、ステアリン酸PEG40、ステアリン酸PEG100、ポロキサマー188、ポロキサマー338、ポロキサマー407、ポリオキシル2ステアリルエーテル、ポリオキシル100ステアリルエーテル、ポリオキシル20ステアリルエーテル、ポリオキシル10ステアリルエーテル、ポリオキシル20セチルエーテル、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート61、ポリソルベート65、ポリソルベート80、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリオキシル40ヒマシ油、ポリオキシル60ヒマシ油、ポリオキシル100ヒマシ油、ポリオキシル200ヒマシ油、ポリオキシル40水素添加ヒマシ油、ポリオキシル60水素添加ヒマシ油、ポリオキシル100水素添加ヒマシ油、ポリオキシル200水素添加ヒマシ油、セトステアリルアルコール、マクロゲル15ヒドロキシステアレート、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、パルミチン酸スクロース、ステアリン酸スクロース、ジステアリン酸スクロース、ラウリン酸スクロース、グリコール酸、グリコール酸ナトリウム、コール酸、コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、デオキシコール酸、タウロコール酸ナトリウム、タウロコール酸、タウロデオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸、ダイズレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物/リグノスルホネートブレンド、ドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル、ジステアリン酸エリトリトール、ナフタレンスルホネートホルムアルデヒド縮合物、ノニルフェノールエトキシレート(po e-30)、トリスチリルフェノールエトキシレート、ポリオキシエチレン(15)タローアルキルアミン、アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム、アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物、アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム、メチルナフタレンホルムアルデヒドスルホン酸ナトリウム、n-ブチルナフタレンスルホン酸ナトリウム、トリデシルアルコールエトキシレート(po e-18)、トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル、トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート、及びビス(2-ヒドロキシエチル)タローアルキルアミンからなる群より選択される少なくとも1つの物質との組み合わせである請求項1から8のいずれかに記載の方法。  
10  
20  
30  
40  
50

#### 【請求項10】

細碎マトリクスが、以下からなる群より選択される請求項1から9のいずれかに記載の方法：

(a) ラクトースがラクトースー水和物であり、以下からなる群より選択される少なくとも1つの物質と前記ラクトースー水和物との組み合わせ：キシリトール；無水ラクトース

；微結晶性セルロース；スクロース；グルコース；塩化ナトリウム；タルク；カオリン；炭酸カルシウム；リンゴ酸；クエン酸三ナトリウム二水和物；D，L-リンゴ酸；ペンタンスルホン酸ナトリウム；オクタデシル硫酸ナトリウム；Brij 700；Brij 76；n-ラウロイルサルコシンナトリウム；レシチン；ドキュセートナトリウム；ポリオキシ-40-ステアレート；エロジルR972フュームドシリカ；ラウリル硫酸ナトリウム又はC5～C18鎖長を有する他のアルキル硫酸塩型界面活性剤；ポリビニルピロドン；ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール40ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG3000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG6000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG8000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG10000、ラウリル硫酸ナトリウム及びBrij 700、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-407、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-338、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-188；ポロキサマー-407、ポロキサマー-338、ポロキサマー-188、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物ノリグノスルホネートブレンド；デシルベンゼン硫酸カルシウム（分岐）；ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル；ジステアリン酸エリトリトール；直鎖及び分岐鎖デシルベンゼンスルホン酸；ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物；ノニルフェノールエトキシレート、POE-30；リン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレート、遊離酸；ポリオキシエチレン（15）タローアルキルアミン；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物；アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム；イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム；ナトリウムメチルナフタレン；スルホン酸ホルムアルデヒド；n-ブチルナフタレンスルホン酸のナトリウム塩；トリデシルアルコールエトキシレート、POE-18；トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル；トリエタノールアミントリスチルリン酸エステル；トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート；及びビス（2-ヒドロキシエチル）タローアルキルアミン

（b）ラクトースが無水ラクトースであり、以下からなる群より選択される少なくとも1つの物質と前記無水ラクトースとの組み合わせ：ラクトース-水和物；キシリトール；微結晶性セルロース；スクロース；グルコース；塩化ナトリウム；タルク；カオリン；炭酸カルシウム；リンゴ酸；クエン酸三ナトリウム二水和物；D，L-リンゴ酸；ペンタンスルホン酸ナトリウム；オクタデシル硫酸ナトリウム；Brij 700；Brij 76；n-ラウロイルサルコシンナトリウム；レシチン；ドキュセートナトリウム；ポリオキシ-40-ステアレート；エロジルR972フュームドシリカ；ラウリル硫酸ナトリウム又はC5～C18鎖長を有する他のアルキル硫酸塩型界面活性剤；ポリビニルピロドン；ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール40ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG3000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG6000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG8000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG10000、ラウリル硫酸ナトリウム及びBrij 700、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-407、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-338、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-188；ポロキサマー-407、ポロキサマー-338、ポロキサマー-188、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物ノリグニンスルホン酸塩ブレンド；デシルベンゼン硫酸カルシウム（分岐）；ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル；ジステアリン酸エリトリトール；直鎖及び分岐鎖デシルベンゼンスルホン酸；ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物；ノニルフェノールエトキシレート、POE-30；リン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレート、遊離酸；ポリオキシエチレン（15）タローアルキルアミン；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物；アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム；イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム；ナトリウムメチルナフタレン；スルホン酸ホルムアルデヒド；n-ブチルナフタレンスルホン酸のナトリウム塩；トリデシルアルコールエトキシレート、POE-18；トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル；トリエタノールアミントリスチル

10

20

30

40

50

リン酸エステル；トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート；及びビス(2-ヒドロキシエチル)タローアルキルアミン、及び

(c) 以下からなる群より選択される少なくとも1つの物質とマンニトールとの組み合わせ：ラクトースー水和物；キシリトール；無水ラクトース；微結晶性セルロース；スクロース；グルコース；塩化ナトリウム；タルク；カオリン；炭酸カルシウム；リンゴ酸；クエン酸三ナトリウム二水和物；D,L-リンゴ酸；ペンタンスルホン酸ナトリウム；オクタデシル硫酸ナトリウム；Brrij700；Brrij76；n-ラウロイルサルコシンナトリウム；レシチン；ドキュセートナトリウム；ポリオキシ-40-ステアレート；エロジルR972フュームドシリカ；ラウリル硫酸ナトリウム又はC5～C18鎖長を有する他のアルキル硫酸塩型界面活性剤；ポリビニルピロリドン；ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール40ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG3000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG6000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG8000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG10000、ラウリル硫酸ナトリウム及びBrrij700、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-407、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-338、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-188；ポロキサマー-407、ポロキサマー-338、ポロキサマー-188、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物/リグノスルホネートブレンド；デシルベンゼン硫酸カルシウム(分岐)；ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル；ジステアリン酸エリトリトール；直鎖及び分岐鎖デシルベンゼンスルホン酸；ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物；ノニルフェノールエトキシレート、POE-30；リン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレート、遊離酸；ポリオキシエチレン(15)タローアルキルアミン；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物；アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム；イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム；ナトリウムメチルナフタレン；スルホン酸ホルムアルデヒド；n-ブチルナフタレンスルホン酸のナトリウム塩；トリデシルアルコールエトキシレート、POE-18；トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル；トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル；トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート；及びビス(2-ヒドロキシエチル)タローアルキルアミン。

【請求項11】

粉碎助剤又は粉碎助剤の組み合わせが用いられ、前記粉碎助剤が、コロイド状シリカ、固体界面活性剤、半固体界面活性剤、液体界面活性剤、固体又は半固体に加工することができる界面活性剤、ポリマー、及びステアリン酸からなる群より選択される請求項1から10のいずれかに記載の方法。

【請求項12】

粉碎助剤である界面活性剤が、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンステアレート、ポロキサマー、サルコシン型界面活性剤、ポリソルベート、アルキル硫酸塩型、他の硫酸塩型界面活性剤、エトキシ化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、デオキシコール酸型界面活性剤、トリメチルアンモニウム型界面活性剤、レシチン、他のリン脂質、及び胆汁酸塩からなる群より選択される請求項11に記載の方法。

【請求項13】

粉碎助剤である界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、ドキュセートナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、N-ラウロイルサルコシンナトリウム塩、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、ステアリン酸PEG40、ステアリン酸PEG100、ポロキサマー-188、Brrij72、Brrij700、Brrij78、Brrij76、Cremophor EL、Cremophor RH-40、Dehscofix920、Kollidon25、Craftsperse1251、レシチン、ポロキサマー-407、ポリエチレングリコール3000、ポリエチレングリコール8000、ポリビニルピロリドン、デシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム、ペンタンスルホン酸ナトリウム、solu

10

20

30

40

50

plus HS15、Teric305、Tersperse2700、Terwet1221、Terwet3785、Tween80及びポリソルベート61からなる群より選択される請求項11又は12に記載の方法。

**【請求項14】**

粉碎助剤の濃度が、0.1%w/w～10%w/w、0.1%w/w～5%w/w、0.1%w/w～2.5%w/w、0.1%w/w～2%w/w、0.1%w/w～1%w/w、0.5%w/w～5%w/w、0.5%w/w～3%w/w、0.5%w/w～2%w/w、0.5%w/w～1.5%w/w、0.5%w/w～1%w/w、0.75%w/w～1.25%w/w、0.75%w/w～1%w/w及び1%w/wからなる群より選択される請求項11から13のいずれかに記載の方法。

10

**【請求項15】**

促進剤が、更に、ドデシル硫酸ナトリウムを除く界面活性剤、ポリマー、結合剤、充填剤、潤滑剤、甘味剤、着香剤、保存剤、バッファ、湿潤剤、崩壊剤、発泡剤、固体剤形を含む医薬の一部を形成することができる剤からなる群より選択される請求項1から14のいずれかに記載の方法。

**【請求項16】**

促進剤が、以下からなる群より選択される時点で乾式粉碎中に添加される請求項15に記載の方法：合計粉碎時間の100%が残っている時点、合計粉碎時間の1%～5%が残っている時点、合計粉碎時間の1%～10%が残っている時点、合計粉碎時間の1%～20%が残っている時点、合計粉碎時間の1%～30%が残っている時点、合計粉碎時間の2%～5%が残っている時点、合計粉碎時間の2%～10%が残っている時点、及び合計粉碎時間の5%～20%が残っている時点。

20

**【請求項17】**

促進剤が、架橋PVP（クロスポビドン）、架橋カルメロース（クロスカルメロース）、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン（PVP）、ポビドンK12、ポビドンK17、ポビドンK25、ポビドンK29/32及びポビドンK30からなる群より選択される請求項15又は16に記載の方法。

**【請求項18】**

粒子体積に基づく中央粒径が500nm以下のナプロキセン酸のナノ粒子含む薬学的に許容できる剤形の製造方法であって、

30

少なくとも部分的に粉碎されたラクトース又はマンニトールに分散された500nm以下の中央粒径を有するナプロキセン酸のナノ粒子を含む固体の分散体を作製するのに十分な時間、複数の粉碎体を含む粉碎機内で、ナプロキセン酸と、ラクトース又はマンニトールと、促進剤とを乾式粉碎する工程と、前記乾式粉碎する工程において、前記ナプロキセン酸が前記乾式粉碎の間に化学的反応を受けず、前記粉碎機内における前記ナプロキセン酸と、前記ラクトース又はマンニトールとの総量が、200g、500g、1kg、2kg、5kg、10kg、20kg、30kg、50kg、75kg、100kg、150kg、及び200kgからなる群より選択される質量以上であり、前記促進剤が、界面活性剤であるドデシル硫酸ナトリウムを含み、

前記固体の分散体と、薬学的に許容できる担体又は希釈剤とを合わせて医薬組成物を作製する工程と、

40

前記医薬組成物に用いられる剤型を作製する工程と、を含むことを特徴とする薬学的に許容できる剤形の製造方法。

**【請求項19】**

剤型が、200mgのナプロキセン酸を含む請求項18に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は、乾式粉碎方法を用いてナプロキセンの粒子を作製する方法に加えて、ナプロキセンを含む組成物、微粒子形態の前記生物学的活性物質及び/又は前記組成物中のナブ

50

ロキセンを用いて作製される医薬、並びに前記医薬を介して投与される治療有効量のナブロキセンを用いてヒトを含む動物を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

バイオアベイラビリティが低いことは、治療、化粧品、農業、及び食品産業における組成物の開発、特に、生理学的pHにおける水溶性が低い生理学的活性物質を含有する物質の開発において遭遇する重大な問題である。活性物質のバイオアベイラビリティとは、例えば、経口又は静脈内手段を介して全身投与された後、活性物質が体内の標的組織又は他の媒体にとって利用可能になる程度である。活性物質の投与形態、可溶性、及び溶解速度を含む多くの要因が、バイオアベイラビリティに影響を与える。

10

【0003】

治療用途において、水溶性が低く且つ溶解が遅い物質は、循環系に吸収される前に胃腸管から排出される傾向がある。更に、可溶性の低い活性剤は、毛管を通る血流を前記剤の粒子が遮断する危険があるので、静脈内投与が好ましくないか、又は更には安全ではない傾向がある。

【0004】

微粒子医薬の溶解速度は、表面積の増加と共に上昇することが知られている。表面積を増加させる方法の1つは、粒径を小さくすることである。結果として、微粒子化された医薬又は分粒された医薬を作製する方法は、医薬組成物用の医薬粒子の粒径及び粒径範囲を制御するという観点で研究してきた。

20

【0005】

例えば、粒径を小さくして、医薬の吸収に影響を与えるために乾式粉碎技術が用いられている。しかし、従来の乾式粉碎において、微粉度の限界は、一般的に、約100ミクロン(100,000nm)の領域に達しており、この時点において、物質が粉碎チャンバー上でケーキングして、更に粒径を小さくすることができなくなる。或いは、湿式細碎を使用して粒径を小さくすることもできるが、フロキュレーションのせいで粒径の下限は約10ミクロン(10,000nm)に制限される。しかし、湿式粉碎工程で夾雑物が混入する傾向があるので、湿式粉碎は、薬学分野において偏見を抱かれている。別の粉碎技術である商業的エアジェット粉碎は、約1ミクロン～約50ミクロン(1,000nm～50,000nm)もの小さな平均粒径の粒子を提供する。

30

【0006】

可溶性の低い活性剤を製剤化するために、現在幾つかのアプローチが用いられている。1つのアプローチは、活性剤を可溶性塩として調製することである。このアプローチが使用できない場合、(通常、物理的な)別のアプローチを使用して、前記活性剤の可溶性を改善する。別のアプローチでは、一般的に、活性剤の物理的及び/又は化学的性質を変化させて前記活性剤の可溶性を改善する物理的条件に前記活性剤を供する。これらアプローチとしては、微粒子化；結晶又は多形構造の変更；油性溶液の開発；共溶媒、表面安定化剤又は錯化剤の使用；マイクロエマルション；超臨界流体；及び固体分散液又は溶液の生成等の加工技術が挙げられる。これら加工技術のうちの1以上を併用して、特定の治療用物質の製剤を改善することができる。これらアプローチの多くでは、共通して、一般的に溶解速度を上昇させる非晶質状態に医薬を変換する。しかし、非晶質物質を生成する製剤化アプローチは、安定性及び物質が再結晶化する可能性に関する問題のせいで商業的製剤化では一般的でない。

40

【0007】

かかる医薬組成物を調製するためのこれら技術は、複雑である傾向がある。一例として、エマルション重合が遭遇する主な技術的課題は、製造工程の最後に、未反応モノマー又は反応開始剤(望ましくない水準の毒性を有している場合がある)等の夾雑物を取り除くことである。

【0008】

粒径を小さくする別の方法は、医薬マイクロカプセルの形成であり、この技術としては

50

、微粒子化、重合、及び共分散が挙げられる。しかし、これら技術は、粉碎によって得られる粒子のように十分小さい粒子を生成することが少なくともできること、除去が困難な共溶媒及び／又は毒性モノマー等の夾雑物の存在によって製造工程のコストが増大することを含む多くの問題点を抱えている。

【0009】

過去10年間に亘って、粉碎及び細碎等の方法によって活性剤を超微粒子化することにより前記活性剤の可溶性を改善するための科学的研究が活発に行われてきた。これら技術を用いて、全体の表面積を増加させ且つ平均粒径を低下させることにより微粒子固体の溶解速度を上昇させることができる。特許文献1は、薬学的活性化合物等の固体基剤を湿式粉碎して「相乗的共混合物」を生成する例が開示されている。

10

【0010】

国際出願第PCT/AU2005/001977号パンフレットは、特に、機械化学的合成条件下で前駆体化合物と共に反応物質とを接触させる工程を含む方法であって、前記前駆体化合物と前記共反応物質とが固体状態で化学反応することによって、担体マトリクス中に分散している治療活性ナノ粒子を生成する方法について記載している。国際出願第PCT/AU2005/001977号パンフレットで論じられている機械化学的合成とは、例えば、粉碎媒体の存在下で反応混合物を攪拌して機械的エネルギーを前記反応混合物に移動させることによって、物質又は物質の混合物中における化学反応、結晶構造の変形、又は相変化を活性化、開始、又は促進するために機械的エネルギーを使用することを指し、「機械化学的活性化」、「機械化学的加工」、「反応性粉碎」及び関連する方法が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0011】

国際出願第PCT/AU2007/000910号パンフレットは、特に、重大な凝集問題なしにナノ微粒子ラロキシフェンを生成する、ラロキシフェンとラクトース及びNaClとを乾式粉碎する方法について記載している。先行技術によって開示される方法は、体積率が15%以下のナノ粒子を作製しており、より小さな粒子に成功裏に変換できる生物学的活性物質の体積率の上限は、25%であると示唆している。

30

【0012】

本発明は、広い表面積を有する活性化合物の粒子を作製する一方で生物学的活性物質のより高い体積率を可能とする、改善された粉碎工程のための方法を提供する。

【0013】

この技術を適用することができる治療分野の一例は、急性疼痛管理の分野である。ナプロキセン等の多くの疼痛薬は、慢性疼痛の疼痛緩和をもたらす。その結果、治療に有効な水準を維持するために、これらは通常、毎日服用される。ナプロキセンは、水溶性の低い医薬であり体内での溶解及び吸収が遅く、現在市販されている製剤のT<sub>max</sub>は1時間～4時間である。

【0014】

本発明等の溶解性を改善する方法によって、吸収がより速くなり、より速やかに治療効果を生じさせられるようになる可能性がある。本発明等の吸収を速める方法を用いることにより、ナプロキセン等の医薬を慢性疼痛のみならず急性疼痛の治療にもより用いやすくなる。

40

【0015】

ナプロキセンの用量は典型的には、活性成分として200mg～500mgである。多量の活性成分を必要とすることから、15%でナノ粒子を作製するこれまでの技術を市販製剤の製造に用いることは困難である。本発明は、高体積率の粒子の製造を提供するものであり、これはナプロキセン等の医薬により適している。

【0016】

本発明の背景は、水溶性の低い又は溶解が遅い物質のバイオアベイラビリティを改善するという状況において論じられるが、本発明の方法の用途は、本発明の以下の記載から明らかであるように、前記状況に限定されるものではない。

50

## 【0017】

本発明の背景は、水溶性の低い又は溶解が遅い物質のバイオアベイラビリティを改善するという状況において論じられるが、本発明の方法の用途は、本発明の以下の記載から明らかであるように、前記状況に限定されるものではない。

## 【0018】

更に、本発明の背景は、治療化合物又は医薬化合物のバイオアベイラビリティを改善するという状況において主に論じられるが、本発明の方法の用途は、明らかに、前記状況に限定されるものではない。例えば、以下の記載から明らかであるように、本発明の用途としては、栄養補助食品及び栄養化合物、補完医薬品、獣医学的治療用途、並びに殺虫剤、殺菌剤、又は除草剤等の農薬用途が挙げられるが、これらに限定されない。

10

## 【0019】

更に、本発明は、治療化合物又は医薬化合物、栄養補助食品又は栄養素、植物又は他の自然界に存在する原料中の活性成分等の補完医薬品、獣医学的治療化合物、又は殺虫剤、殺菌剤、若しくは除草剤等の農業用化合物等であるが、これらに限定されない生物学的活性化合物を含有する原料に対して用いられる。具体例は、活性化合物であるクルクミンを含有する香辛料のターメリック、又は栄養素であるALA(オメガ3脂肪酸)を含有する亜麻仁である。これら具体例が示すように、本発明は、種子、カカオ及びカカオパウダー、コーヒー、ハーブ、香辛料、生物学的活性化合物を含有する他の植物原料又は食品原料等の広範囲に亘る天然産物に適用することができるが、これらに限定されない。本発明をこれら種類の原料に適用すると、関連用途で用いるとき、前記原料中の活性化合物のアベイラビリティを高めることができる。例えば、本発明の対象となる原料を経口摂取する場合、活性物質のバイオアベイラビリティが高まるであろう。

20

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0020】

【特許文献1】米国特許第6,634,576号明細書

## 【非特許文献】

## 【0021】

【非特許文献1】Fukami et al. A nanoparticle processing in solid state dramatically increases the cell membrane permeation of a cholesterol lowering drug, Probucol. Mol. Pharmaceutics, accepted April 1, 2009

30

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0022】

1つの態様では、本発明は、生物学的活性物質の粒子を乾式粉碎工程によって作製することができ、該方法によって作製される組成物は、生物学的活性物質の粒子を25v/v%の体積率以上含有するという予想外の知見に関する。1つの驚くべき態様では、本方法によって生成される粒径は、2,000nm以下である。別の驚くべき態様では、本方法によって生成される粒径は、1,000nm以下である。別の驚くべき態様では、前記活性物質の結晶化度は、変化しないか、又は実質的に変化しない。好ましい実施形態においては、本発明は、ナプロキセンの粒子を乾式粉碎方法により商業的規模で製造することができるという予想外の知見に関する。

40

## 【0023】

前記方法は、以下からなる群より選択される体積率以上で生物学的活性物質の粒子を含むことが好ましい：25v/v%、30v/v%、35v/v%、40v/v%、45v/v%、50v/v%、55v/v%、及び60v/v%。前記方法は、以下からなる群より選択される体積率以下で生物学的活性物質の粒子を含むことが好ましい：60v/v%、55v/v%、50v/v%、45v/v%、40v/v%、及び35v/v%。

50

## 【課題を解決するための手段】

## 【0024】

したがって、第1の態様では、本発明は、組成物を作製する方法であって、少なくとも部分的に粉碎された細碎材に分散された前記生物学的活性物質の粒子を作製するのに十分な時間、複数の粉碎体を含む粉碎機内で、固体の生物学的活性物質と、粉碎可能な細碎マトリクスとを乾式粉碎する工程を含み、該方法によって作製される組成物は、前記生物学的活性物質の粒子を25v/v%の体積率以上含有する方法を含む。

## 【0025】

1つの好ましい実施形態では、粒子数に基づいて測定される平均粒径は、2,000nm、1,900nm、1,800nm、1,700nm、1,600nm、1,500nm、1,400nm、1,300nm、1,200nm、1,100nm、1,000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm、及び100nmの群より選択される粒径以下である。前記平均粒径は、25nm以上であることが好ましい。

## 【0026】

別の好ましい実施形態では、粒子体積に基づいて測定される中央粒径は、2,000nm、1,900nm、1,800nm、1,700nm、1,600nm、1,500nm、1,400nm、1,300nm、1,200nm、1,100nm、1,000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm、及び100nmの群より選択される粒径以下である。前記中央粒径は、25nm以上であることが好ましい。粒子体積に基づいて、20,000nm未満の粒子の割合(%<20,000nm)は、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%からなる群より選択されることが好ましい。粒子体積に基づいて、10,000nm未満の粒子の割合(%<10,000nm)は、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%からなる群より選択されることが好ましい。粒子体積に基づいて、5,000nm未満の粒子の割合(%<5,000nm)は、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%からなる群より選択されることが好ましい。粒子体積に基づいて、2,000nm未満の粒子の割合(%<2,000nm)は、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%からなる群より選択されることが好ましい。粒子体積に基づいて、1,000nm未満の粒子の割合(%<1,000nm)は、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%からなる群より選択されることが好ましい。粒子体積に基づいて、500nm未満の粒子の割合(%<500nm)は、0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、及び100%の群より選択されることが好ましい。粒子体積に基づいて、300nm未満の粒子の割合(%<300nm)は、0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、及び100%の群より選択されることが好ましい。粒子体積に基づいて、200nm未満の粒子の割合(%<200nm)は、0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、及び100%の群より選択されることが好ましい。粒子体積に基づいて測定される粒径分布のD<sub>x</sub>は、10,000nm以下、5,000nm以下、3,000nm以下、2,000nm以下、1,900nm以下、1,800nm以下、1,700nm以下、1,600nm以下、1,500nm以下、1,400nm以下、1,300nm以下、1,200nm以下、1,100nm以下、1,000nm以下、900nm以下、800nm以下、700nm以下、600nm以下、500nm以下、400nm以下、300nm以下、200nm以下、及び100nm以下からなる群より選択されることが好ましく；ここでxは、90以上である。

## 【0027】

別の好ましい実施形態では、前記生物学的活性物質の結晶化度プロファイルは、前記生物学的活性物質の少なくとも50%が結晶質である；前記生物学的活性物質の少なくとも60%が結晶質である；前記生物学的活性物質の少なくとも70%が結晶質である；前記

10

20

30

40

50

生物学的活性物質の少なくとも 7 5 % が結晶質である；前記生物学的活性物質の少なくとも 8 5 % が結晶質である；前記生物学的活性物質の少なくとも 9 0 % が結晶質である；前記生物学的活性物質の少なくとも 9 5 % が結晶質である；前記生物学的活性物質の少なくとも 9 8 % が結晶質である；からなる群より選択される。前記生物学的活性物質の結晶化度プロファイルは、前記物質が本明細書に記載される方法に付される前の、前記生物学的活性物質の結晶化度プロファイルと実質的に等しいことがより好ましい。

【 0 0 2 8 】

別の好ましい実施形態では、前記生物学的活性物質の非晶質含量は、前記生物学的活性物質の 5 0 % 未満が非晶質である；前記生物学的活性物質の 4 0 % 未満が非晶質である；前記生物学的活性物質の 3 0 % 未満が非晶質である；前記生物学的活性物質の 2 5 % 未満が非晶質である；前記生物学的活性物質の 1 5 % 未満が非晶質である；前記生物学的活性物質の 5 % 未満が非晶質である；前記生物学的活性物質の 2 % 未満が非晶質である；からなる群より選択される。前記生物学的活性物質は、前記物質が本明細書に記載される方法に付された後も、非晶質含量が著しく増加しないことが好ましい。

【 0 0 2 9 】

別の好ましい実施形態では、粉碎時間は、1 0 分間～2 時間、1 0 分間～9 0 分間、1 0 分間～1 時間、1 0 分間～4 5 分間、1 0 分間～3 0 分間、5 分間～3 0 分間、5 分間～2 0 分間、2 分間～1 0 分間、2 分間～5 分間、1 分間～2 0 分間、1 分間～1 0 分間、及び 1 分間～5 分間からなる群より選択される。

【 0 0 3 0 】

別の好ましい実施形態では、粉碎媒体は、セラミック、ガラス、ポリマー、強磁性体、及び金属からなる群より選択される。前記粉碎媒体は、1 mm～2 0 mm、2 mm～1 5 mm、及び 3 mm～1 0 mm からなる群より選択される直径を有する鋼製のボールが好ましい。別の好ましい実施形態では、前記粉碎媒体は、1 mm～2 0 mm、2 mm～1 5 mm、及び 3 mm～1 0 mm からなる群より選択される直径を有する酸化ジルコニウム球である。乾式粉碎装置は、アトライターミル（横型又は縦型）、章動ミル、タワーミル、パールミル、遊星ミル、振動ミル、偏心振動ミル、重力依存型ボールミル、ロッドミル、ローラーミル、及びクラッシャーミルからなる群より選択される粉碎機である。前記粉碎装置内の前記粉碎媒体は、1 本、2 本、又は 3 本の回転軸によって機械的に攪拌されることが好ましい。前記方法は、連続的に前記生物学的活性物質を作製するようになっていることが好ましい。

【 0 0 3 1 】

任意の所定の時点における粉碎機内の生物学的活性物質及び細碎マトリクスの合計量は、2 0 0 g、5 0 0 g、1 k g、2 k g、5 k g、1 0 k g、2 0 k g、3 0 k g、5 0 k g、7 5 k g、1 0 0 k g、1 5 0 k g、2 0 0 k g からなる群より選択される質量以上が好ましい。前記生物学的活性物質及び細碎マトリクスの合計量は、2 , 0 0 0 k g 未満が好ましい。

【 0 0 3 2 】

別の好ましい実施形態では、前記細碎マトリクスは、単一物質であるか、又は任意の比率の 2 以上の物質の混合物である。前記単一物質又は 2 以上の物質の混合物は、以下からなる群より選択されることが好ましい：マンニトール、ソルビトール、イソマルト、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、エリトリトール、アラビトール、リビトール、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、無水ラクトース、ラクトースー水和物、スクロース、マルトース、トレハロース、マルトデキストリン、デキストリン、イヌリン、デキストレート、ポリデキストロース、デンプン、小麦粉、トウモロコシ粉、米粉、米デンプン、タピオカ粉、タピオカデンプン、ジャガイモ粉、ジャガイモデンプン、他の粉及びデンプン、粉乳、脱脂粉乳、他の固形乳及び誘導体、ダイズ粉、ダイズミール又は他のダイズ製品、セルロース、微結晶性セルロース、微結晶性セルロースに基づくブレンド物質、糊化（又は部分的糊化）デンプン、H P M C 、C M C 、H P C 、クエン酸

10

20

30

40

50

、酒石酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、アスコルビン酸、コハク酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、リンゴ酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酒石酸カリウム、リンゴ酸カリウム、アスコルビン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム及び炭酸カルシウム、第2リン酸カルシウム、第3リン酸カルシウム、硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、塩化アンモニウム、グラウバー塩、炭酸アンモニウム、重硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、カリミヨウバン、塩化カリウム、硫酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、結晶性水酸化物、炭酸水素塩、塩化アンモニウム、塩酸メチルアミン、臭化アンモニウム、シリカ、熱無水ケイ酸、アルミナ、二酸化チタン、タルク、チョーク、雲母、カオリン、ベントナイト、ヘクトライト、三ケイ酸マグネシウム、粘土系物質又はケイ酸アルミニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ナトリウム、セトステアリル硫酸ナトリウム、ドキュセートナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、N-ラウロイルサルコシンナトリウム塩、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、カプリル酸グリセリル、オレイン酸グリセリル、塩化ベンザルコニウム、CTAB、CTAC、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、ステアリン酸PEG40、ステアリン酸PEG100、ポロキサマー-188、ポロキサマー-338、ポロキサマー-407、ポリオキシル2ステアリルエーテル、ポリオキシル100ステアリルエーテル、ポリオキシル20ステアリルエーテル、ポリオキシル10ステアリルエーテル、ポリオキシル20セチルエーテル、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート61、ポリソルベート65、ポリソルベート80、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリオキシル40ヒマシ油、ポリオキシル60ヒマシ油、ポリオキシル100ヒマシ油、ポリオキシル200ヒマシ油、ポリオキシル40水素添加ヒマシ油、ポリオキシル60水素添加ヒマシ油、ポリオキシル100水素添加ヒマシ油、ポリオキシル200水素添加ヒマシ油、セトステアリルアルコール、マクロゲル15ヒドロキシステアレート、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、パルミチン酸スクロース、ステアリン酸スクロース、ジステアリン酸スクロース、ラウリン酸スクロース、グリココール酸、グリコール酸ナトリウム、コール酸、コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、デオキシコール酸、タウロコール酸ナトリウム、タウロコール酸、タウロデオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸、ダイズレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物/リグノスルホネットブレンド、ドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル、ジステアリン酸エリトリトール、ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物、ノニルフェノールエトキシレート(po e-30)、トリスチリルフェノールエトキシレート、ポリオキシエチレン(15)タローアルキルアミン、アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム、アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物、アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム、メチルナフタレンホルムアルデヒドスルホン酸ナトリウム、n-ブチルナフタレンスルホン酸ナトリウム、トリデシルアルコールエトキシレート(po e-18)、トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル、トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート、ビス(2-ヒドロキシエチル)タローアルキルアミン。前記单一(又は第1の)物質の濃度は、5%w/w~99%w/w、10%w/w~95%w/w、15%w/w~85%w/w、20%w/w~80%w/w、25%w/w~75%w/w、30%w/w~60%w/w、及び40%w/w~50%w/wからなる群より選択されることが好ましい。第2の物質又は更に少ない物質の濃度は、5%w/w~50%w/w、5%w/w~40%w/w、5%w/w~30%w/w、5%w/w~20%w/w、10%w/w~40%w/w、10%w/w~50%w/w

w / w ~ 30% w / w、10% w / w ~ 20% w / w、20% w / w ~ 40% w / w、及び20% w / w ~ 30% w / wからなる群より選択されるか、或いは第2の物質又は更に少ない物質が界面活性剤又は水溶性ポリマーである場合、前記物質の濃度は、0.1% w / w ~ 10% w / w、0.1% w / w ~ 5% w / w、0.1% w / w ~ 2.5% w / w、0.1% w / w ~ 2% w / w、0.1% w / w ~ 1% w / w、0.5% w / w ~ 5% w / w、0.5% w / w ~ 3% w / w、0.5% w / w ~ 2% w / w、0.5% w / w ~ 1.5% w / w、0.5% w / w ~ 1% w / w、0.75% w / w ~ 1.25% w / w、0.75% w / w ~ 1% w / w、及び1% w / wからなる群より選択されることが好ましい。

## 【0033】

前記細碎マトリクスは、以下からなる群より選択されることが好ましい：

(a) ラクトースー水和物、又は以下からなる群より選択される少なくとも1つの物質とラクトースー水和物との組み合わせ：キシリトール；無水ラクトース；微結晶性セルロース；スクロース；グルコース；塩化ナトリウム；タルク；カオリン；炭酸カルシウム；リンゴ酸；クエン酸三ナトリウム二水和物；D, L-リンゴ酸；ペンタンスルホン酸ナトリウム；オクタデシル硫酸ナトリウム；Brij 700；Brij 76；n-ラウロイルサルコシン酸ナトリウム；レシチン；ドキュセートナトリウム；ポリオキシ-40-ステアレート；アエロジルR972フュームドシリカ；ラウリル硫酸ナトリウム又はC5~C18鎖長を有する他のアルキル硫酸塩型界面活性剤；ポリビニルピロリドン；ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール40ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール100ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG3000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG6000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG8000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG10000、ラウリル硫酸ナトリウム及びBrij 700、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-407、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-338、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-188；ポロキサマー-407、ポロキサマー-338、ポロキサマー-188、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物/リグノスルホネートブレンド；デシルベンゼン硫酸カルシウム(分岐)；ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル；ジステアリン酸エリトリトール；直鎖及び分岐鎖ドデシルベンゼンスルホン酸；ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物；ノニルフェノールエトキシレート、POE-30；リン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレート、遊離酸；ポリオキシエチレン(15)タローアルキルアミン；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物；アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム；イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム；ナトリウムメチルナフタレン；スルホン酸ホルムアルデヒド；n-ブチルナフタレンスルホン酸のナトリウム塩；トリデシルアルコールエトキシレート、POE-18；トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル；トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル；トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート；ビス(2-ヒドロキシエチル)タローアルキルアミン。

(b) 無水ラクトース、又は以下からなる群より選択される少なくとも1つの物質と無水ラクトースとの組み合わせ：ラクトースー水和物；キシリトール；微結晶性セルロース；スクロース；グルコース；塩化ナトリウム；タルク；カオリン；炭酸カルシウム；リンゴ酸；クエン酸三ナトリウム二水和物；D, L-リンゴ酸；ペンタンスルホン酸ナトリウム；オクタデシル硫酸ナトリウム；Brij 700；Brij 76；n-ラウロイルサルコシン酸ナトリウム；レシチン；ドキュセートナトリウム；ポリオキシ-40-ステアレート；アエロジルR972フュームドシリカ；ラウリル硫酸ナトリウム又はC5~C18鎖長を有する他のアルキル硫酸塩型界面活性剤；ポリビニルピロリドン；ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール40ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG3000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG6000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG8000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG10000、ラウリル硫酸ナトリウム及びBrij 700、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-407、ラウリル硫酸ナトリウム

10

20

30

40

50

及びポロキサマー-338、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-188；ポロキサマー-407、ポロキサマー-338、ポロキサマー-188、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物／リグノスルホネートブレンド；ドデシルベンゼン硫酸カルシウム（分岐）；ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル；ジステアリン酸エリトリトール；直鎖及び分岐鎖ドデシルベンゼンスルホン酸；ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物；ノニルフェノールエトキシレート、P O E - 3 0 ；リン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレート、遊離酸；ポリオキシエチレン（15）タローアルキルアミン；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物；アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム；イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム；ナトリウムメチルナフタレン；スルホン酸ホルムアルデヒド；n - ブチルナフタレンスルホン酸のナトリウム塩；トリデシルアルコールエトキシレート、P O E - 1 8 ；トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル；トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル；トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート；ビス（2 - ヒドロキシエチル）タローアルキルアミン。

（c）マンニトール、又は以下からなる群より選択される少なくとも1つの物質とマンニトールとの組み合わせ：ラクトースー水和物；キシリトール；無水ラクトース；微結晶性セルロース；スクロース；グルコース；塩化ナトリウム；タルク；カオリン；炭酸カルシウム；リンゴ酸；クエン酸三ナトリウム二水和物；D, L - リンゴ酸；ペンタンスルホン酸ナトリウム；オクタデシル硫酸ナトリウム；B r i j 7 0 0 ；B r i j 7 6 ；n - ラウロイルサルコシンナトリウム；レシチン；ドキュセートナトリウム；ポリオキシ-40 - ステアレート；アエロジルR 9 7 2 フュームドシリカ；ラウリル硫酸ナトリウム又はC 5 ~ C 1 8 鎮長を有する他のアルキル硫酸塩型界面活性剤；ポリビニルピロリドン；ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール4 0 ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール1 0 0 ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びP E G 3 0 0 0 、ラウリル硫酸ナトリウム及びP E G 6 0 0 0 、ラウリル硫酸ナトリウム及びP E G 8 0 0 0 、ラウリル硫酸ナトリウム及びP E G 1 0 0 0 0 、ラウリル硫酸ナトリウム及びB r i j 7 0 0 、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-407、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-338、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-188；ポロキサマー-407、ポロキサマー-338、ポロキサマー-188、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物／リグノスルホネートブレンド；ドデシルベンゼン硫酸カルシウム（分岐）；ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル；ジステアリン酸エリトリトール；直鎖及び分岐鎖ドデシルベンゼンスルホン酸；ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物；ノニルフェノールエトキシレート、P O E - 3 0 ；リン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレート、遊離酸；ポリオキシエチレン（15）タローアルキルアミン；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物；アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム；イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム；ナトリウムメチルナフタレン；スルホン酸ホルムアルデヒド；n - ブチルナフタレンスルホン酸のナトリウム塩；トリデシルアルコールエトキシレート、P O E - 1 8 ；トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル；トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル；トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート；ビス（2 - ヒドロキシエチル）タローアルキルアミン。

（d）スクロース又は以下からなる群より選択される少なくとも1つの物質とスクロースとの組み合わせ：ラクトースー水和物；無水ラクトース；マンニトール；微結晶性セルロース；グルコース；塩化ナトリウム；タルク；カオリン；炭酸カルシウム；リンゴ酸；酒石酸；クエン酸三ナトリウム二水和物；D, L - リンゴ酸；ペンタンスルホン酸ナトリウム；オクタデシル硫酸ナトリウム；B r i j 7 0 0 ；B r i j 7 6 ；n - ラウロイルサルコシンナトリウム；レシチン；ドキュセートナトリウム；ポリオキシ-40 - ステアレート；アエロジルR 9 7 2 フュームドシリカ；ラウリル硫酸ナトリウム又はC 5 ~ C 1 8 鎮長を有する他のアルキル硫酸塩型界面活性剤；ポリビニルピロリドン；ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール4 0 ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びボ

10

20

30

40

50

リエチレングリコール 100ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及び PEG 3000、ラウリル硫酸ナトリウム及び PEG 6000、ラウリル硫酸ナトリウム及び PEG 8000、ラウリル硫酸ナトリウム及び PEG 10000、ラウリル硫酸ナトリウム及び Br i j 700、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー 407、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー 338、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー 188；ポロキサマー 407、ポロキサマー 338、ポロキサマー 188、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物 / リグノスルホネートブレンド；ドデシルベンゼン硫酸カルシウム（分岐）；ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル；ジステアリン酸エリトリトール；直鎖及び分岐鎖ドデシルベンゼンスルホン酸；ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物；ノニルフェノールエトキシレート、POE-30；リン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレート、遊離酸；ポリオキシエチレン（15）タローアルキルアミン；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物；アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム；イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム；ナトリウムメチルナフタレン；スルホン酸ホルムアルデヒド；n-ブチルナフタレンスルホン酸のナトリウム塩；トリデシルアルコールエトキシレート、POE-18；トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル；トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル；トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート；ビス（2-ヒドロキシエチル）タローアルキルアミン。  
10

（e）グルコース、又は以下からなる群より選択される少なくとも1つの物質とグルコースとの組み合わせ：ラクトースー水和物；無水ラクトース；マンニトール；微結晶性セルロース；スクロース；塩化ナトリウム；タルク；カオリン；炭酸カルシウム；リンゴ酸；酒石酸；クエン酸三ナトリウム二水和物；D, L-リンゴ酸；ペンタンスルホン酸ナトリウム；オクタデシル硫酸ナトリウム；Br i j 700；Br i j 76；n-ラウロイルサルコシンナトリウム；レシチン；ドキュセートナトリウム；ポリオキシ-40-ステアレート；アエロジルR 972 フュームドシリカ；ラウリル硫酸ナトリウム又はC5～C18鎖長を有する他のアルキル硫酸塩型界面活性剤；ポリビニルピロリドン；ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール40ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール100ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及び PEG 3000、ラウリル硫酸ナトリウム及び PEG 6000、ラウリル硫酸ナトリウム及び PEG 8000、ラウリル硫酸ナトリウム及び PEG 10000、ラウリル硫酸ナトリウム及び Br i j 700、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー 407、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー 338、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー 188；ポロキサマー 407、ポロキサマー 338、ポロキサマー 188、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物 / リグノスルホネートブレンド；ドデシルベンゼン硫酸カルシウム（分岐）；ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル；ジステアリン酸エリトリトール；直鎖及び分岐鎖ドデシルベンゼンスルホン酸；ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物；ノニルフェノールエトキシレート、POE-30；リン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレート、遊離酸；ポリオキシエチレン（15）タローアルキルアミン；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物；アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム；イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム；ナトリウムメチルナフタレン；スルホン酸ホルムアルデヒド；n-ブチルナフタレンスルホン酸のナトリウム塩；トリデシルアルコールエトキシレート、POE-18；トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル；トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル；トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート；ビス（2-ヒドロキシエチル）タローアルキルアミン。  
20

（f）塩化ナトリウム、又は以下からなる群より選択される少なくとも1つの物質と塩化ナトリウムとの組み合わせ：ラクトースー水和物；無水ラクトース；マンニトール；微結晶性セルロース；スクロース；グルコース；タルク；カオリン；炭酸カルシウム；リンゴ酸；酒石酸；クエン酸三ナトリウム二水和物；D, L-リンゴ酸；ペンタンスルホン酸ナトリウム；オクタデシル硫酸ナトリウム；Br i j 700；Br i j 76；n-ラウロ  
30

イルサルコシンナトリウム；レシチン；ドキュセートナトリウム；ポリオキシ-40-ステアレート；アエロジルR972フュームドシリカ；ラウリル硫酸ナトリウム又はC5～C18鎖長を有する他のアルキル硫酸塩型界面活性剤；ポリビニルピロリドン；ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール40ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール100ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG3000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG6000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG8000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG10000、ラウリル硫酸ナトリウム及びBrij700、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-407、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-338、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-188；ポロキサマー-407、ポロキサマー-338、ポロキサマー-188、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物／リグノスルホネートブレンド；デシルベンゼン硫酸カルシウム（分岐）；ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル；ジステアリン酸エリトリトール；直鎖及び分岐鎖デシルベンゼンスルホン酸；ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物；ノニルフェノールエトキシレート、POE-30；リン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレート、遊離酸；ポリオキシエチレン（15）タローアルキルアミン；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物；アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム；イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム；ナトリウムメチルナフタレン；スルホン酸ホルムアルデヒド；n-ブチルナフタレンスルホン酸のナトリウム塩；トリデシルアルコールエトキシレート、POE-18；トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル；トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル；トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート；ビス（2-ヒドロキシエチル）タローアルキルアミン。  
10

（g）キシリトール、又は以下からなる群より選択される少なくとも1つの物質とキシリトールとの組み合わせ：ラクトースー水和物；無水ラクトース；マンニトール；微結晶性セルロース；スクロース；グルコース；塩化ナトリウム；タルク；カオリン；炭酸カルシウム；リンゴ酸；酒石酸；クエン酸三ナトリウム二水和物；D,L-リンゴ酸；ペンタシルホン酸ナトリウム；オクタデシル硫酸ナトリウム；Brij700；Brij76；n-ラウロイルサルコシンナトリウム；レシチン；ドキュセートナトリウム；ポリオキシ-40-ステアレート；アエロジルR972フュームドシリカ；ラウリル硫酸ナトリウム又はC5～C18鎖長を有する他のアルキル硫酸塩型界面活性剤；ポリビニルピロリドン；ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール40ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール100ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG3000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG6000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG8000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG10000、ラウリル硫酸ナトリウム及びBrij700、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-407、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-338、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-188；ポロキサマー-407、ポロキサマー-338、ポロキサマー-188、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物／リグノスルホネートブレンド；デシルベンゼン硫酸カルシウム（分岐）；ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル；ジステアリン酸エリトリトール；直鎖及び分岐鎖デシルベンゼンスルホン酸；ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物；ノニルフェノールエトキシレート、POE-30；リン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレート、遊離酸；ポリオキシエチレン（15）タローアルキルアミン；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物；アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム；イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム；ナトリウムメチルナフタレン；スルホン酸ホルムアルデヒド；n-ブチルナフタレンスルホン酸のナトリウム塩；トリデシルアルコールエトキシレート、POE-18；トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル；トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル；トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート；ビス（2-ヒドロキシエチル）タローアルキルアミン。  
30

（h）酒石酸、又は以下からなる群より選択される少なくとも1つの物質と酒石酸との  
40

組み合わせ：ラクトースー水和物；無水ラクトース；マンニトール；微結晶性セルロース；スクロース；グルコース；塩化ナトリウム；タルク；カオリン；炭酸カルシウム；リンゴ酸；クエン酸三ナトリウム二水和物；D, L-リンゴ酸；ペンタנסルホン酸ナトリウム；オクタデシル硫酸ナトリウム；Brrij700；Brrij76；n-ラウロイルサルコシンナトリウム；レシチン；ドキュセートナトリウム；ポリオキシ-40-ステアレート；アエロジルR972フュームドシリカ；ラウリル硫酸ナトリウム又はC5～C18鎖長を有する他のアルキル硫酸塩型界面活性剤；ポリビニルピロリドン；ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール40ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG3000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG6000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG8000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG10000、ラウリル硫酸ナトリウム及びBrrij700、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー407、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー338、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー188；ポロキサマー407、ポロキサマー338、ポロキサマー188、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物／リグノスルホネートブレンド；ドデシルベンゼン硫酸カルシウム（分岐）；ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル；ジステアリン酸エリトリトール；直鎖及び分岐鎖ドデシルベンゼンスルホン酸；ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物；ノニルフェノールエトキシレート、POE-30；リン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレート、遊離酸；ポリオキシエチレン（15）タローアルキルアミン；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物；アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム；イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム；ナトリウムメチルナフタレン；スルホン酸ホルムアルデヒド；n-ブチルナフタレンスルホン酸のナトリウム塩；トリデシルアルコールエトキシレート、POE-18；トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル；トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル；トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート；ビス（2-ヒドロキシエチル）タローアルキルアミン。

(i) 微結晶性セルロース、又は以下からなる群より選択される少なくとも1つの物質と微結晶性セルロースとの組み合わせ：ラクトースー水和物；キシリトール；無水ラクトース；マンニトール；スクロース；グルコース；塩化ナトリウム；タルク；カオリン；炭酸カルシウム；リンゴ酸；酒石酸；クエン酸三ナトリウム二水和物；D, L-リンゴ酸；ペンタнесルホン酸ナトリウム；オクタデシル硫酸ナトリウム；Brrij700；Brrij76；n-ラウロイルサルコシンナトリウム；レシチン；ドキュセートナトリウム；ポリオキシ-40-ステアレート；アエロジルR972フュームドシリカ；ラウリル硫酸ナトリウム又はC5～C18鎖長を有する他のアルキル硫酸塩型界面活性剤；ポリビニルピロリドン；ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール40ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG3000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG6000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG8000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG10000、ラウリル硫酸ナトリウム及びBrrij700、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー407、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー338、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー188；ポロキサマー407、ポロキサマー338、ポロキサマー188、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物／リグノスルホネートブレンド；ドデシルベンゼン硫酸カルシウム（分岐）；ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル；ジステアリン酸エリトリトール；直鎖及び分岐鎖ドデシルベンゼンスルホン酸；ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物；ノニルフェノールエトキシレート、POE-30；リン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレート、遊離酸；ポリオキシエチレン（15）タローアルキルアミン；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物；アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム；イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム；ナトリウムメチルナフタレン；スルホン酸ホルムアルデヒド；n-ブチルナフタレンスルホン酸のナトリウム塩；トリデシルアルコールエトキシレート、POE-18；トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル；トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル；トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート；ビス（2-ヒドロキシエチル）タローアルキルアミン；

18 ; トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル ; トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル ; トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート ; ビス(2-ヒドロキシエチル)タローアルキルアミン、

(j) 以下からなる群より選択される少なくとも1つの物質とカオリンとの組み合わせ : ラクトース-水和物 ; キシリトール ; 無水ラクトース ; マンニトール ; 微結晶性セルロース ; スクロース ; グルコース ; 塩化ナトリウム ; タルク ; カオリン ; 炭酸カルシウム ; リンゴ酸 ; 酒石酸 ; クエン酸三ナトリウム二水和物 ; D, L-リンゴ酸 ; ペンタンスルホン酸ナトリウム ; オクタデシル硫酸ナトリウム ; Br ij 700 ; Br ij 76 ; n-ラウロイルサルコシンナトリウム ; レシチン ; ドキュセートナトリウム ; ポリオキシ-40-ステアレート ; アエロジルR972フュームドシリカ ; ラウリル硫酸ナトリウム又はC5~C18鎖長を有する他のアルキル硫酸塩型界面活性剤 ; ポリビニルピロリドン ; ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール40ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG3000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG6000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG8000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG10000、ラウリル硫酸ナトリウム及びBr ij 700、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-407、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-338、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-188；ポロキサマー-407、ポロキサマー-338、ポロキサマー-188、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物 / リグノスルホネートブレンド ; ドデシルベンゼン硫酸カルシウム(分岐) ; ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル ; ジステアリン酸エリトリトール ; 直鎖及び分岐鎖ドデシルベンゼンスルホン酸 ; ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物 ; ノニルフェノールエトキシレート、POE-30 ; リン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレート、遊離酸 ; ポリオキシエチレン(15)タローアルキルアミン ; アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム ; アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物 ; アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム ; イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム ; ナトリウムメチルナフタレン ; スルホン酸ホルムアルデヒド ; n-ブチルナフタレンスルホン酸のナトリウム塩 ; トリデシルアルコールエトキシレート、POE-18 ; トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル ; トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル ; トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート ; ビス(2-ヒドロキシエチル)タローアルキルアミン、

(k) 以下からなる群より選択される少なくとも1つの物質とタルクとの組み合わせ : ラクトース-水和物 ; キシリトール ; 無水ラクトース ; マンニトール ; 微結晶性セルロース ; スクロース ; グルコース ; 塩化ナトリウム ; カオリン ; 炭酸カルシウム ; リンゴ酸 ; 酒石酸 ; クエン酸三ナトリウム二水和物 ; D, L-リンゴ酸 ; ペンタンスルホン酸ナトリウム ; オクタデシル硫酸ナトリウム ; Br ij 700 ; Br ij 76 ; n-ラウロイルサルコシンナトリウム ; レシチン ; ドキュセートナトリウム ; ポリオキシ-40-ステアレート ; アエロジルR972フュームドシリカ ; ラウリル硫酸ナトリウム又はC5~C18鎖長を有する他のアルキル硫酸塩型界面活性剤 ; ポリビニルピロリドン ; ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール40ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール100ステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG3000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG6000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG8000、ラウリル硫酸ナトリウム及びPEG10000、ラウリル硫酸ナトリウム及びBr ij 700、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-407、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-338、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー-188；ポロキサマー-407、ポロキサマー-338、ポロキサマー-188、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物 / リグノスルホネートブレンド ; ドデシルベンゼン硫酸カルシウム(分岐) ; ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル ; ジステアリン酸エリトリトール ; 直鎖及び分岐鎖ドデシルベンゼンスルホン酸 ; ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物 ; ノニルフェノールエトキシレート、POE-30 ; リン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレート、遊離酸 ; ポリオキシエチレン(15)タローアルキルアミン ; アルキルナフタレン

スルホン酸ナトリウム；アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物；アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム；イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム；ナトリウムメチルナフタレン；スルホン酸ホルムアルデヒド；n-ブチルナフタレンスルホン酸のナトリウム塩；トリデシルアルコールエトキシレート、P O E - 1 8；トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル；トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル；トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート；ビス(2-ヒドロキシエチル)タローアルキルアミン。

【0034】

前記細碎マトリクスは、医薬製品として一般的に安全と認められる(G R A S)と考えられる物質；農業製剤における使用について許容できると考えられる物質；及び獣医学的製剤における使用について許容できると考えられる物質からなる群より選択されることが好みしい。

【0035】

別の好みしい実施形態では、粉碎助剤又は粉碎助剤の組み合わせが用いられる。前記粉碎助剤は、コロイド状シリカ、界面活性剤、ポリマー、ステアリン酸、及びこれらの誘導体からなる群より選択されることが好みしい。前記界面活性剤は、固体の形態であるか、又は固体の形態とすることが能够なことが好みしい。前記界面活性剤は、以下からなる群より選択されることが好みしい：ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンステアレート、ポリエチレングリコール(P E G)、ポロキサマー、ポロキサミン、サルコシン型界面活性剤、ポリソルベート、脂肪族アルコール、アルキル及びアリール硫酸塩、アルキル及びアリールポリエーテルスルホン酸塩、及び他の硫酸塩型界面活性剤、トリメチルアンモニウム型界面活性剤、レシチン及び他のリン脂質、胆汁酸塩、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、スクロース脂肪酸エステル、アルキルグルコピラノシド、アルキルマルトピラノシド、グリセロール脂肪酸エステル、アルキルベンゼンスルホン酸、アルキルエーテルカルボン酸、アルキル及びアリールリン酸エステル、アルキル及びアリール硫酸エステル、アルキル及びアリールスルホン酸、アルキルフェノールリン酸エステル、アルキルフェノール硫酸エステル、アルキル及びアリールリン酸塩、アルキル多糖、アルキルアミンエトキシレート、アルキル-ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物、スルホコハク酸塩、リグノスルホネート、セト-オレイルアルコールエトキシレート、縮合ナフタレンスルホン酸塩、ジアルキル及びアルキルナフタレンスルホン酸塩、ジアルキルスルホコハク酸塩、エトキシ化ノニルフェノール、エチレングリコールエステル、脂肪族アルコールアルコキシレート、水素添加タローアルキルアミン、モノ-アルキルスルホスクシンアミド酸塩、ノニルフェノールエトキシレート、ナトリウムオレイルN-メチルタウラート、タローアルキルアミン、直鎖及び分岐鎖ドデシルベンゼンスルホン酸。

【0036】

前記界面活性剤は、以下からなる群より選択されることが好みしい：ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ナトリウム、セトステアリル硫酸ナトリウム、ドキュセートナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、N-ラウロイルサルコシンナトリウム塩、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、カプリル酸グリセリル、オレイン酸グリセリル、塩化ベンザルコニウム、C T A B、C T A C、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、ステアリン酸P E G 4 0、ステアリン酸P E G 1 0 0、ポロキサマー188、ポロキサマー338、ポロキサマー407、ポリオキシ2ステアリルエーテル、ポリオキシ100ステアリルエーテル、ポリオキシ20ステアリルエーテル、ポリオキシ10ステアリルエーテル、ポリオキシ20セチルエーテル、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート61、ポリソルベート65、ポリソルベート80、ポリオキシ35ヒマシ油、ポリオキシ40ヒマシ油、ポリオキシ60ヒマシ油、ポリオキシ100ヒマシ油、ポリオキシ200ヒマシ油、ポリオキシ40水素添加ヒマシ油、ポリオキシ60水素添加ヒマシ油、ポリオキ

10

20

30

40

50

シ 1 0 0 水素添加ヒマシ油、ポリオキシ 2 0 0 水素添加ヒマシ油、セトステアリルアルコール、マクロゲル 1 5 ヒドロキシステアレート、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、パルミチン酸スクロース、ステアリン酸スクロース、ジステアリン酸スクロース、ラウリン酸スクロース、グリココール酸、グリコール酸ナトリウム、コール酸、コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、デオキシコール酸、タウロコール酸ナトリウム、タウロコール酸、タウロデオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸、ダイズレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、PEG 4 0 0 0 、PEG 6 0 0 0 、PEG 8 0 0 0 、PEG 1 0 0 0 0 、PEG 2 0 0 0 0 、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物 / リグノスルホネートブレンド、ドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル、ジステアリン酸エリトリトール、ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物、ノニルフェノールエトキシレート (poe-30) 、トリスチリルフェノールエトキシレート、ポリオキシエチレン (15) タローアルキルアミン、アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム、アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物、アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム、メチルナフタレンホルムアルデヒドスルホン酸ナトリウム、n-ブチルナフタレンスルホン酸ナトリウム、トリデシルアルコールエトキシレート (poe-18) 、トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル、トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート、ビス (2-ヒドロキシエチル) タローアルキルアミン。  
10

## 【0037】

前記ポリマーは、ポリビニルピロリドン (PVP) 、ポリビニルアルコール、アクリル酸系ポリマー、及びアクリル酸のコポリマーから選択されることが好ましい。

## 【0038】

前記粉碎助剤の濃度は、0.1% w/w ~ 10% w/w 、0.1% w/w ~ 5% w/w 、0.1% w/w ~ 2.5% w/w 、0.1% w/w ~ 2% w/w 、0.1% w/w ~ 1% w/w 、0.5% w/w ~ 5% w/w 、0.5% w/w ~ 3% w/w 、0.5% w/w ~ 2% w/w 、0.5% w/w ~ 1.5% w/w 、0.5 ~ 1% w/w 、0.75% w/w ~ 1.25% w/w 、0.75% w/w ~ 1% w/w 及び 1% w/w からなる群より選択されることが好ましい。  
30

## 【0039】

本発明の別の好ましい実施形態では、前記促進剤が用いられるか、又は前記促進剤の組み合わせが用いられる。前記促進剤は、界面活性剤、ポリマー、結合剤、充填剤、潤滑剤、甘味剤、着香剤、保存剤、バッファ、湿潤剤、崩壊剤、発泡剤、固体剤形又は乾燥粉末吸入製剤を含む医薬の一部を形成することができる剤、及び特異的医薬送達に必要とされる他の物質からなる群より選択されることが好ましい。前記促進剤は、乾式粉碎中に添加されることが好ましい。前記促進剤は、合計粉碎時間の 1% ~ 5% が残っている時点、合計粉碎時間の 1% ~ 10% が残っている時点、合計粉碎時間の 1% ~ 20% が残っている時点、合計粉碎時間の 1% ~ 30% が残っている時点、合計粉碎時間の 2% ~ 5% が残っている時点、合計粉碎時間の 2% ~ 10% が残っている時点、合計粉碎時間の 5% ~ 20% が残っている時点、及び合計粉碎時間の 5% ~ 20% が残っている時点からなる群より選択される時点で、乾式粉碎する工程に添加されることが好ましい。前記崩壊剤は、架橋PVP、架橋カルメロース、及びデンブングリコール酸ナトリウムからなる群より選択されることが好ましい。前記促進剤は、粉碎された生物学的活性物質及び細碎マトリクスに添加され、メカノフュージョン方法において更に加工されることが好ましい。メカノフュージョン粉碎は、マイクロメートル及びナノメートルの単位の粉末又は粒子混合物に機械的エネルギーを印加する。  
40

## 【0040】

促進剤を含む理由としては、より優れた分散性、凝塊の制御、送達マトリクスからの活  
50

性粒子の放出又は保持を提供することが挙げられるが、これらに限定されない。前記促進剤の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：架橋PVP（クロスポビドン）、架橋カルメロース（クロスカルメロース）、デンブングリコール酸ナトリウム、ポビドン（PVP）、ポビドンK12、ポビドンK17、ポビドンK25、ポビドンK29/32、及びポビドンK30；ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリルフル酸ナトリウム、ステアリル乳酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム又はステアリン酸リチウム；オレイン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、エルカ酸、ベヘン酸等の他の固体状態の脂肪酸、又は誘導体（エステル及び塩等）；ロイシン、イソロイシン、リジン、バリン、メチオニン、フェニルアラニン等のアミノ酸；アスパルテーム、又はアセスルファムK。この製剤の製造の好ましい態様では、生物学的活性物質と共に細碎マトリクスとの混合粉碎物に前記促進剤を添加し、メカノフュージョン、サイクロミキシング、又はボール粉碎、ジェット粉碎、若しくは高圧ホモジナイザを用いる粉碎等の衝撃粉碎、又はこれらの組み合わせ等の別の粉碎装置において更に加工する。非常に好ましい態様では、粉碎工程が終わる少し前に、生物学的活性物質と共に細碎マトリクスとの混合粉碎物に前記促進剤を添加する。

## 【0041】

別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをラクトースー水和物及びアルキル硫酸塩と共に粉碎する。ナプロキセンをラクトースー水和物及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをラクトースー水和物及びオクタデシル硫酸ナトリウムと共に粉碎することが好ましい。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをラクトースー水和物、アルキル硫酸塩及び別の界面活性剤又はポリマーと共に粉碎する。ナプロキセンをラクトースー水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエーテル硫酸塩と共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをラクトースー水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール40ステアレートと共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをラクトースー水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール100ステアリン酸塩と共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをラクトースー水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマーと共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをラクトースー水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー407と共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをラクトースー水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー338と共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをラクトースー水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー188と共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをラクトースー水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及び固体ポリエチレングリコールと共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをラクトースー水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール6000と共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをラクトースー水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール3000と共に粉碎することが好ましい。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをラクトースー水和物及びポリエチレングリコール40ステアレートと共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをラクトースー水和物及びポリエチレングリコール100ステアリン酸塩と共に粉碎することが好ましい。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをラクトースー水和物及びポリビニルピロリドンと共に粉碎する。ナプロキセンをラクトースー水和物及び分子量約30,000~40,000のポリビニルピロリドンと共に粉碎することが好ましい。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをラクトースー水和物及びアルキルスルホン酸塩と共に粉碎する。ナプロキセンをラクトースー水和物及びドキュセートナトリウムと共に粉碎することが好ましい。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをラクトースー水和物及び界面活性剤と共に粉碎する。ナプロキセンをラクトースー水和物及びレシチンと共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをラクトースー水和物及びn-ラウロイルサルコシンナトリウムと共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをラクトースー水和物及びポリオキシエチレンアルキルエーテル界面活性剤と共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをラクトースー水和物及びPEG6000と共に粉碎することが好ましい。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをラクトースー水和物及びアラニン、バリン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン等のアミノ酸と共に粉碎する。ナプロキセンをラクトースー水和物及びオクタデシル硫酸ナトリウムと共に粉碎することが好ましい。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをラクトースー水和物及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉碎する。

10

20

30

40

50

い製剤では、ナプロキセンをラクトースー水和物及びシリカと共に粉碎する。ナプロキセンをラクトースー水和物及びアエロジルR 972 フュームドシリカと共に粉碎することが好ましい。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをラクトースー水和物、酒石酸及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉碎する。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをラクトースー水和物、重炭酸ナトリウム及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉碎する。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをラクトースー水和物、重炭酸ナトリウム、ポロキサマー407 及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉碎する。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをラクトースー水和物、重炭酸カリウム及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉碎する。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをラクトースー水和物、重炭酸カリウム、ポロキサマー407 及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉碎する。

10

## 【0042】

別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをマンニトール及びアルキル硫酸塩と共に粉碎する。ナプロキセンをマンニトール及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをマンニトール及びオクタデシル硫酸ナトリウムと共に粉碎することが好ましい。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをマンニトール、アルキル硫酸塩及び別の界面活性剤又はポリマーと共に粉碎する。ナプロキセンをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエーテル硫酸塩と共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール40ステアレートと共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール100ステアリン酸塩と共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマーと共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー407と共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー338と共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー188と共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー6000と共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをマンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリエチレングリコール3000と共に粉碎することが好ましい。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをマンニトール及びポリエーテル硫酸塩と共に粉碎する。ナプロキセンをマンニトール及びポリエチレングリコール40ステアレートと共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをマンニトール及びポリエチレングリコール100ステアリン酸塩と共に粉碎することが好ましい。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをマンニトール及びポリビニルピロリドンと共に粉碎する。ナプロキセンをマンニトール及び分子量約30,000~40,000のポリビニルピロリドンと共に粉碎することが好ましい。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをマンニトール及びアルキルスルホン酸塩と共に粉碎する。ナプロキセンをマンニトール及びドキュセートナトリウムと共に粉碎することが好ましい。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをマンニトール及び界面活性剤と共に粉碎する。ナプロキセンをマンニトール及びレシチンと共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをマンニトール及びn-ラウロイルサルコシンナトリウムと共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをマンニトール及びポリオキシエチレンアルキルエーテル界面活性剤と共に粉碎することが好ましい。ナプロキセンをマンニトール及びPEG6000と共に粉碎することが好ましい。別の好ましい製剤では、ナプロキセンをマンニトール及びシリカと共に粉碎する。ナプロキセンをマンニトール及びアエロジルR 972 フュームドシリカと共に粉碎することが好ましい。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをマンニトール、酒石酸及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉碎する。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをマンニトール、重炭酸ナトリウム及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉碎する。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをマンニトール、重炭酸カリウム及びラウリル硫酸ナトリウムと共に粉碎する。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをマンニトール、重炭酸ナトリウム及び

20

30

40

50

ラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー407と共に粉碎する。別の好ましい実施形態では、ナプロキセンをマンニトール、重炭酸カリウム及びラウリル硫酸ナトリウム及びポロキサマー407と共に粉碎する。

【0043】

第2の態様では、本発明は、本明細書に記載される方法によって生成される生物学的活性物質、及び本明細書に記載される前記生物学的活性物質を含む組成物を含む。粒子数に基づいて測定される平均粒径は、2,000nm、1,900nm、1,800nm、1,700nm、1,600nm、1,500nm、1,400nm、1,300nm、1,200nm、1,100nm、1,000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm、及び100nmからなる群より選択される粒径以下が好ましい。前記平均粒径は、25nm以上が好ましい。粒子体積に基づいて測定される前記粒子の中央粒径は、2,000nm、1,900nm、1,800nm、1,700nm、1,600nm、1,500nm、1,400nm、1,300nm、1,200nm、1,100nm、1,000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm、及び100nmからなる群より選択される粒径以下が好ましい。前記中央粒径は、25nm以上が好ましい。粒子体積に基づいて、2,000nm未満の粒子の割合(%<2,000nm)は、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%からなる群より選択されることが好ましい。粒子体積に基づいて、1,000nm未満の粒子の割合(%<1,000nm)は、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%の群より選択されることが好ましい。粒子体積に基づいて、500nm未満の粒子の割合(%<500nm)は、0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%の群より選択されることが好ましい。粒子体積に基づいて、300nm未満の粒子の割合(%<300nm)は、0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%からなる群より選択されることが好ましい。粒子体積に基づいて、200nm未満の粒子の割合(%<200nm)は、0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%の群より選択されることが好ましい。粒子体積に基づいて測定される粒径分布のD<sub>x</sub>は、10,000nm以下、5,000nm以下、3,000nm以下、2,000nm以下、1,900nm以下、1,800nm以下、1,700nm以下、1,600nm以下、1,500nm以下、1,400nm以下、1,300nm以下、1,200nm以下、1,100nm以下、1,000nm以下、900nm以下、800nm以下、700nm以下、600nm以下、500nm以下、400nm以下、300nm以下、200nm以下、及び100nm以下からなる群より選択されることが好ましく；ここでxは、90以上である。前記組成物中の生物学的活性物質は、ナプロキセン、又はこれらの任意の塩若しくは誘導体からなる群より選択されることが好ましい。

【0044】

1つの好ましい実施形態では、本発明は、本発明の方法の下、前記生物学的活性物質と、本明細書に記載される細碎マトリクス、細碎マトリクス材料の混合物、粉碎助剤、粉碎助剤の混合物、促進剤、及び/又は促進剤の混合物とを、本明細書に記載される濃度及び比で含む組成物を含む。

【0045】

第3の態様では、本発明は、本明細書に記載される方法によって生成される生物学的活性物質及び本明細書に記載される組成物を含む医薬組成物を含む。本発明は、本発明の方法の下、前記生物学的活性物質と、本明細書に記載される細碎マトリクス、細碎マトリクス材料の混合物、粉碎助剤、粉碎助剤の混合物、促進剤、及び/又は促進剤の混合物とを、本明細書に記載される濃度及び比で含む組成物を含むことが好ましい。粒子数に基づいて測定される平均粒径は、2,000nm、1,900nm、1,800nm、1,700nm、1,600nm、1,500nm、1,400nm、1,300nm、1,200nm、

10

20

30

40

50

0 nm、1,100 nm、1,000 nm、900 nm、800 nm、700 nm、600 nm、500 nm、400 nm、300 nm、200 nm、及び100 nmからなる群より選択される粒径以下が好ましい。前記平均粒径は、25 nm以上が好ましい。粒子体積に基づいて測定される粒子の中央粒径は、2,000 nm、1,900 nm、1,800 nm、1,700 nm、1,600 nm、1,500 nm、1,400 nm、1,300 nm、1,200 nm、1,100 nm、1,000 nm、900 nm、800 nm、700 nm、600 nm、500 nm、400 nm、300 nm、200 nm、及び100 nmからなる群より選択される粒径以下が好ましい。前記中央粒径は、25 nm以上が好ましい。粒子体積に基づいて、2,000 nm未満の粒子の割合(%) < 2,000 nm)は、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%からなる群より選択され、1,000 nm未満の粒子の割合(%) < 1,000 nm)は、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%からなる群より選択され、500 nm未満の粒子の割合(%) < 500 nm)は、0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%からなる群より選択され、300 nm未満の粒子の割合(%) < 300 nm)は、0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%からなる群より選択され、200 nm未満の粒子の割合(%) < 200 nm)は、0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%及び100%からなる群より選択されることが好ましい。  
10

## 【0046】

20

前記生物学的活性物質の結晶化度プロファイルは、前記生物学的活性物質の少なくとも50%が結晶質である；前記生物学的活性物質の少なくとも60%が結晶質である；前記生物学的活性物質の少なくとも70%が結晶質である；前記生物学的活性物質の少なくとも75%が結晶質である；前記生物学的活性物質の少なくとも85%が結晶質である；前記生物学的活性物質の少なくとも90%が結晶質である；前記生物学的活性物質の少なくとも95%が結晶質である；前記生物学的活性物質の少なくとも98%が結晶質である；からなる群より選択されることが好ましい。前記生物学的活性物質の結晶化度プロファイルは、前記物質が本明細書に記載される方法に付される前の、前記生物学的活性物質の結晶化度プロファイルと実質的に等しいことが好ましい。前記生物学的活性物質の非晶質含量は、前記生物学的活性物質の50%未満が非晶質である；前記生物学的活性物質の40%未満が非晶質である；前記生物学的活性物質の30%未満が非晶質である；前記生物学的活性物質の25%未満が非晶質である；前記生物学的活性物質の15%未満が非晶質である；前記生物学的活性物質の10%未満が非晶質である；前記生物学的活性物質の5%未満が非晶質である；前記生物学的活性物質の2%未満が非晶質である；からなる群より選択されることが好ましい。前記生物学的活性物質は、前記物質が本明細書に記載される方法に付された後も、非晶質含量が著しく増加しないことが好ましい。  
30

## 【0047】

30

前記生物学的活性物質はナプロキセン又はその誘導体若しくは塩であることが好ましい。前記ナプロキセンを含有する組成物は、同一用量で投与されるこれと等価な従来組成物よりも低いT<sub>max</sub>を有することが好ましい。前記ナプロキセンを含有する組成物は、同一用量で投与されるこれと等価な従来組成物よりも高いC<sub>max</sub>を有することが好ましい。前記ナプロキセンを含有する組成物は、同一用量で投与されるこれと等価な従来組成物よりも高いAUCを有することが好ましい。  
40

## 【0048】

第4の態様では、本発明は、治療有効量の本明細書に記載される医薬組成物をヒトに投与する工程を含む、かかる治療を必要としているヒトを治療する方法を含む。

## 【0049】

第5の態様では、本発明は、かかる治療を必要としているヒトを治療する医薬の製造における本明細書に記載される医薬組成物の使用を含む。

## 【0050】

50

第6の態様では、本発明は、治療有効量の本明細書に記載の方法によって調製される生物学的活性物質又は本明細書に記載される組成物と薬学的に許容できる担体とを合わせて薬学的に許容できる剤形を生産する工程を含む、本明細書に記載される医薬組成物を製造する方法を含む。

【0051】

第7の態様では、本発明は、治療有効量の本明細書に記載の方法によって調製される生物学的活性物質又は本明細書に記載される組成物と薬学的に許容できる賦形剤とを合わせて獣医学的用途に許容できる剤形を生産する工程を含む、獣医学的製品を製造する方法を含む。

【0052】

第8の態様では、本発明は、治療有効量の本明細書に記載される方法によって調製される生物学的活性物質と許容できる賦形剤とを合わせて、治療有効量の活性物質を肺又は鼻腔領域に送達することができる製剤を生産する工程を含む、医薬製剤を製造する方法を含む。かかる製剤は、肺へ経口吸入するための乾燥粉末製剤、又は鼻腔内吸入用製剤であってもよいが、これらに限定されない。かかる製剤を製造する方法は、共細碎マトリクスとしてのラクトース、マンニトール、スクロース、ソルビトール、キシリトール、又は他の糖若しくはポリオールと共に、レシチン、DPPC（ジパルミトイロホスファチジルコリン）、PG（ホスファチジルグリセロール）、ジパルミトイロホスファチジルエタノールアミン（DPPG）、ジパルミトイロホスファチジルイノシトール（DPII）、又は他のリン脂質等であるが、これらに限定されない界面活性剤を使用することが好ましい。本明細書に開示される本発明によって生成される物質の粒径によって、前記物質は、より容易にエアロゾル化するようになるので、肺及び鼻腔内送達法を含む、それを必要としている対象への送達方法にとって好適である。

【0053】

本発明の方法は、水溶性の低い生物学的活性物質の調製において特定の用途を有するが、本発明の範囲は、それに限定されるものではない。例えば、本発明の方法によって、水溶性の高い生物学的活性物質を作製することができる。かかる物質は、一例として、例えば、治療作用がより速やかであったり、用量がより少なかつたりする等の従来の物質に対する利点を有することができる。対照的に、水（又は他の同等の極性溶媒）を利用する湿式細碎技術は、粒子が溶媒にかなり溶解してしまうので、かかる物質に適用することができない。

【0054】

本発明の他の態様及び利点は、以下の記載を吟味することにより当業者に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0055】

【図1A】図1Aは、粉末装入物の組成及びSPEX粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す（実施例A～S）。

【図1B】図1Bは、粉末装入物の組成及びSPEX粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す（実施例T～AL）。

【図1C】図1Cは、粉末装入物の組成及びSPEX粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す（実施例AM～BE）。

【図1D】図1Dは、粉末装入物の組成及びSPEX粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す（実施例BF～BX）。

【図1E】図1Eは、粉末装入物の組成及びSPEX粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す（実施例BY～CQ）。

【図1F】図1Fは、粉末装入物の組成及びSPEX粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す（実施例CR～DJ）。

【図1G】図1Gは、粉末装入物の組成及びSPEX粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す（実施例DK～EC）。

10

20

30

40

50

【図1H】図1Hは、X線回折パターンを示す：(A)酒石酸中でナプロキセンナトリウムを粉碎した後；(B)粉碎していないナプロキセンナトリウム；及び(C)粉碎していないナプロキセン酸。

【図2A】図2Aは、粉末装入物の組成及び110mLのHD01アトライター粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す(実施例A～F)。

【図3A】図3Aは、粉末装入物の組成及びSPEX粉碎機で粉碎された2つのマトリクスの混合物を含有する物質の粒径分布を示す(実施例A～E)。

【図4A】図4Aは、粉末装入物の組成及び1LのHD01アトライター粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す(実施例A～G)。

【図5A】図5Aは、粉末装入物の組成及び750mLの1Sアトライター粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す(実施例A～F)。

【図6A】図6Aは、粉末装入物の組成及び1/2ガロンの1Sアトライター粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す(実施例A～R)。

【図6B】図6Bは、粉末装入物の組成及び1/2ガロンの1Sアトライター粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す(実施例S～AK)。

【図6C】図6Cは、粉末装入物の組成及び1/2ガロンの1Sアトライター粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す(実施例AL～AU)。

【図7A】図7Aは、粉末装入物の組成及び様々な粉碎機で粉碎されたナプロキセンの粒径分布を示す(実施例A～O)。

【図8A】図8Aは、粉末装入物の組成及びHICOM粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す(実施例A～P)。

【図9A】図9Aは、粉末装入物の組成及び1と1/2ガロンの1Sアトライター粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す(実施例A～S)。

【図9B】図9Bは、粉末装入物の組成及び1と1/2ガロンの1Sアトライター粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す(実施例T～AL)。

【図10A】図10Aは、粉末装入物の組成及び様々な大規模粉碎機で粉碎された物質の粒径分布を示す(実施例A～F)。

【図11A】図11Aは、粉末装入物の組成及び1/2ガロンの1Sアトライターミルでマンニトール中にて粉碎されたナプロキセン酸の粒径分布を示す(実施例A～M)。

【図12A】図12Aは、粉末装入物の組成、並びにSPEX粉碎機で粉碎されたナプロキセン酸の粒径分布及び濾過後の粒径分布を示す(実施例A～L)。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0056】

###### 概論

当業者は、本明細書に記載される発明に、具体的に記載されているもの以外の変更及び改変を行ってもよいことを理解するであろう。本発明は、かかる変更及び改変を全て含むと理解されたい。また、本発明は、個々に又は全体的に、明細書中に言及又は指示される工程、機構、組成物、及び物質の全て、並びに前記工程又は機構のうちのいずれか及び全ての組み合わせ又は任意の2つ以上を含む。

##### 【0057】

本発明は、本明細書に記載される特定の実施形態によって範囲を限定されるものではなく、前記実施形態は、例示のみを目的とする。機能的に等価な生成物、組成物、及び方法は、明らかに、本明細書に記載される本発明の範囲内である。

##### 【0058】

本明細書に記載される発明は、1以上の値の範囲を含む場合がある(例えば、粒径、濃度等)。値の範囲は、前記範囲を規定する値を含む前記範囲内の全ての値、及び前記範囲の限度を規定する値に隣接する値と同一又は実質的に同一の結果を導く、前記範囲に近接する値を含むと理解されるであろう。

##### 【0059】

本明細書に引用される全ての刊行物(特許、特許出願、論文、研究室用マニュアル、書

10

20

30

40

50

籍、又は他の文書を含む)の開示全体を参照することにより本明細書に援用する。包含は、参照文献のいずれかが先行技術を構成したり、本発明が関連する分野の当業者の一般的な知見の一部であったりすることを認めるものではない。

#### 【0060】

本明細書全体を通して、文脈から他の意味であると考えられない限り、用語「含む (comprises)」、又は「含んでいる (comprising)」等の変形は、指定される整数又は整数群を含むことを意味すると理解されるが、任意の他の整数又は整数群を除外するものではない。また、本開示、特に特許請求の範囲及び/又は段落において、「含む (comprises)」、「含んでいた (comprised)」、「含んでいた (comprising)」等の用語は、米国特許法においてそれに帰する意味を有する場合がある; 例えば、それらは、「包含する (includes)」、「包含していた (included)」、「包含している (including)」等を意味する場合がある。

10

#### 【0061】

「治療有効量」は、治療法及び特定の医薬の投与量に関連して本明細書で使用するとき、かかる治療を必要としているかなりの数の対象において、医薬を投与する目的である特定の薬理学的応答を提供する投与量を意味するものとする。特定の場合に特定の対象に投与される「治療有効量」は、かかる投与量が当業者によって「治療有効量」であると認められている場合でさえも、本明細書に記載される疾患の治療において常に有効である訳ではないということを強調する。更に、医薬の投与量は、場合によって、経口投与量として測定されたり、血液中で測定される医薬濃度が参照されたりすることを理解されたい。

20

#### 【0062】

用語「阻害」とは、進行又は重篤度を防ぐ、予防する、抑制する、低減する、停止させる、又は逆行させること、及び生じる症状に対するかかる作用を含む一般的に認められている意味を含むと定義される。したがって、本発明は、必要に応じて、医学的治療用及び予防用投与の両方を含む。

#### 【0063】

用語「生物学的活性物質」は、生物学的活性化合物又は生物学的活性化合物を含む物質を意味すると定義される。この定義において、化合物は、化学式を用いて物質を記載することができる明確な化学成分を意味すると一般的に受け取られる。かかる化合物は、一般的には、文献中において C A S 番号等の独自の分類システムによって識別されているが、必ずしもそうではない。一部の化合物は、より複雑であり、混合化学構造を有する場合がある。かかる化合物の場合、経験式しか有しない場合もあり、定性的に同定される場合もある。化合物は、一般的に、純物質であるが、物質の 10% 以下、20% 以下、30% 以下、40% 以下、50% 以下、60% 以下、70% 以下、80% 以下、90% 以下が他の不純物等である場合もあると予測される。生物学的活性化合物の例としては、薬学的活性物質、及びこれらの相同体、及び一次誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。生物学的活性化合物を含有する物質は、その成分のうちの 1 つとして生物学的活性化合物を有する任意の物質である。生物学的活性化合物を含有する物質の例は、医薬製剤及び製品であるが、これらに限定されない。

30

#### 【0064】

用語「生物学的(に)活性剤」、「活性剤」、「活性物質」はいずれも、生物学的活性物質と同一の意味を有するものとする。

40

#### 【0065】

用語「細碎マトリクス」は、生物学的活性物質と合わせて粉碎することができるか、又はされる任意の不活性物質として定義される。用語「共細碎マトリクス」及び「マトリクス」は、「細碎マトリクス」と互換的に用いることができる。

#### 【0066】

粒径

物質の粒径を特性評価するために利用することができる広範囲に亘る技術が存在する。

50

また、当業者は、これら技術の殆ど全てが、定規で何かを測定するときのように実際の粒径を物理的に測定するのではなく、粒径を表すと解釈される物理的現象を測定するということを理解している。解釈工程の一部として、数学的計算を行うことができるよう幾つかの仮説をたてる必要がある。これら仮説によって、等価球径又は流体力学半径等の結果が得られる。

【0067】

これら様々な方法の中でも、2種の測定法が最も一般的に用いられている。10ミクロン未満の粒径を有する粒子を測定する場合、「動的光散乱（DLS）」としても知られている光子相関分光法（PCS）が一般的に用いられている。典型的には、この測定によって、平均粒径の数分布として表されることが多い流体力学等価径が得られる。他の一般的な粒径測定法は、100nm～2,000ミクロンの粒径を測定するために一般的に用いられるレーザ回折である。この技術は、中央粒径又は所与の大きさよりも小さい粒子の割合等の記述語を用いて表すことができる等価球の体積分布を計算する。

10

【0068】

当業者は、光子相関分光法及びレーザ回折法等の異なる特性評価技術が、粒子集合体の異なる性質を測定することを認識している。「粒径がいくらであるか」という問い合わせに対して、複数の技術から複数の解答が得られる。理論的には、様々なパラメータを各技術の測定値に変換し、比較することができるが、現実の粒子系において、これは実用的ではない。結果として、いずれかの技術を用いて測定を行い、次いで、本発明の記載について評価することができるよう、本発明を説明するために用いられる粒径は、上記2つの一般的な測定技術に各々関連する2つの異なる値のセットとして記載する。

20

【0069】

光子相関分光機器、又は当該技術分野において公知である等価法を用いて行われる測定では、「数平均粒径」という用語は、数に基づいて測定される平均粒子直径として定義される。

【0070】

レーザ回折機器、又は当該技術分野において公知である等価法を用いて行われる測定では、「中央粒径」という用語は、等価球の体積に基づいて測定される中央粒子直径として定義される。中央という用語を用いる場合、集団の50%がこの粒径よりも大きいか又は小さいように、集団を半分に分ける粒径について記載すると理解されたい。中央粒径は、D50、D(0.50)、又はD[0.5]等と記述されることが多い。本明細書で使用するとき、D50、D(0.50)、又はD[0.5]等は、「中央粒径」を意味すると解釈するものとする。

30

【0071】

「粒径分布のD<sub>x</sub>」という用語は、分布の第x百分位数を指す。したがって、D90は、第90百分位数を指し、D95は、第95百分位数を指し、以下同様である。例としてD90をとると、これは、D(0.90)又はD[0.9]等と記載できることが多い。中央粒径及びD<sub>x</sub>に関して、大文字のD又は小文字のdは、互換的に用いられ、同一の意味を有する。

【0072】

40

レーザ回折又は当該技術分野において公知である等価法によって測定される粒径分布を記載する別の一般的に用いられている方法は、分布のうちの何%が指定粒径よりも大きい又は小さいかを記載することである。「未満の割合」という用語は、「%<」としても記述され、体積による粒径分布のうちの指定粒径よりも小さい粒子の百分率であると定義され、例えば、%<1,000nm等である。「超の割合」という用語は、「%>」としても記述され、体積による粒径分布のうちの指定粒径よりも大きい粒子の百分率であると定義され、例えば、%>1,000nm等である。

【0073】

本発明を説明するために用いられる粒径は、使用時又は使用直前に測定される粒径を意味すると解釈されるべきである。例えば、粒径は、物質が本発明の粉碎方法に付された2

50

ヶ月間後に測定される。好ましい形態では、粒径は、粉碎の1日間後、粉碎の2日間後、粉碎の5日間後、粉碎の1ヶ月間後、粉碎の2ヶ月間後、粉碎の3ヶ月間後、粉碎の4ヶ月間後、粉碎の5ヶ月間後、粉碎の6ヶ月間後、粉碎の1年間後、粉碎の2年間後、粉碎の5年間後からなる群より選択される時点での測定である。

#### 【0074】

本発明の方法に付される物質の多くでは、粒径を容易に測定することができる。活性物質の水溶性が低く、且つ前記活性物質がその中で粉碎されるマトリクスの水溶性が高い場合、粉末は、単に、水性溶媒に分散させるだけでよい。このシナリオでは、前記マトリクスが溶解し、前記溶媒中に分散している前記活性物質が残る。次いで、この懸濁液を、P  
C S 又はレーザ回折等の技術によって測定することができる。

10

#### 【0075】

活性物質が実質的に水溶性を有する場合、又は水系分散剤に対するマトリクスの可溶性が低い場合に正確な粒径を測定するのに好適な方法について、以下に概説する：

1. 微結晶性セルロース等の不溶性マトリクスが活性物質の測定を妨げている状況では、濾過又は遠心分離等の分離技術を用いて、前記活性物質粒子から前記不溶性マトリクスを分離することができる。この方法を考慮に入れることができるように、分離技術によって任意の活性物質が除去されるかどうかを判定するために他の補助的な技術が必要とされる場合もある。

2. 活性物質の水溶性が高すぎる場合、粒径を測定するために他の溶媒を評価してもよい。活性物質の可溶性は低いが、マトリクスにとっては優れた溶媒である溶媒を見出すことができた場合、測定が比較的容易になるであろう。かかる溶媒を見出すのが困難である場合、別のアプローチを用いて、マトリクス及び活性物質の両方が不溶性である溶媒（イソオクタン等）中においてマトリクス及び活性物質の集合体を測定する。次いで、活性物質は溶解するがマトリクスは溶解しない別の溶媒中において、粉末を測定する。これによつて、マトリクス粒径の測定値と、マトリクス及び活性物質の粒径測定値とを用いて、活性物質の粒径に関する理解を得ることができる。

20

3. 幾つかの状況では、画像解析を用いて活性物質の粒径分布に関する情報を得ることができる。好適な画像測定技術としては、透過型電子顕微鏡（T E M）、走査型電子顕微鏡（S E M）、光学顕微鏡、及び共焦点顕微鏡を挙げることができる。これら標準的な技術に加えて、活性物質とマトリクス粒子との識別に並行して、幾つかの更なる技術を用いることが必要とされる。含まれている物質の化学的構成に依存して、元素分析、ラマン分光法、F T I R 分光法、又は蛍光分光法が可能である場合がある。

30

#### 【0076】

他の定義

本明細書全体を通して、文脈から他の意味であると考えられない限り、「乾式粉碎」という語句又は「乾式粉碎する」等の変形は、液体が少なくとも実質的に存在しない状態で粉碎することを指すと理解すべきである。液体が存在する場合、前記液体は、粉碎機の内容物が乾燥粉末の特徴を保持するような量で存在する。

#### 【0077】

「流動可能」とは、粉末を医薬組成物及び製剤の製造に用いられる典型的な設備を用いて更に加工するのに好適にする物理的性質を有する粉末を意味する。

40

#### 【0078】

本明細書において使用される選択された用語の他の定義は、本発明の詳細な説明及び出願全体に見出すことができる。特に規定しない限り、本明細書において使用される全ての他の科学用語及び技術用語は、本発明が属する分野の当業者に一般的に理解される意味と同一の意味を有する。

#### 【0079】

用語「粉碎可能」とは、細碎マトリクスを、本発明の方法の乾式粉碎条件下で物理的に分解できることを意味する。本発明の1つの実施形態では、粉碎された細碎マトリクスは、生物学的活性物質と同程度の粒径を有する。本発明の別の実施形態では、前記マトリク

50

スの粒径は、実質的に低下するが、生物学的活性物質ほど小さくはない。

#### 【0080】

本明細書において使用される選択された用語の他の定義は、本発明の詳細な説明及び出願全体に見出すことができる。特に規定しない限り、本明細書において使用される全ての他の科学用語及び技術用語は、本発明が属する分野の当業者に一般的に理解される意味と同一の意味を有する。

#### 【0081】

##### 各論

1つの実施形態では、本発明は、組成物を作製する方法であって、少なくとも部分的に粉碎された細碎材に生物学的活性物質の粒子を分散させるのに十分な時間、複数の粉碎体を含む粉碎機内で、固体の生物学的活性物質と、粉碎可能な細碎マトリクスとを乾式粉碎する工程を含み、該方法によって作製される組成物は、前記生物学的活性物質の粒子を25 v / v %の体積率以上含有することを特徴とする方法に関する。 10

#### 【0082】

次いで、活性物質とマトリクスとの前記混合物を前記粉碎体から分離し、前記粉碎機から取り出すことができる。

#### 【0083】

1つの態様では、次いで、活性物質とマトリクスとの前記混合物を更に加工する。別の態様では、前記細碎マトリクスを前記生物学的活性物質の粒子から分離する。更なる態様では、粉碎された細碎マトリクスの少なくとも一部を微粒子状生物学的活性物質から分離する。 20

#### 【0084】

粉碎体は、乾式粉碎工程において破碎及び磨食に対して本質的に耐性である。微粒子形態の生物学的活性物質の量に対する細碎マトリクスの量、及び細碎マトリクスの粉碎の程度は、前記活性物質の粒子の再凝塊を防ぐのに十分である。

#### 【0085】

また、本発明は、前記方法によって生成される生物学的活性物質、前記生物学的活性物質を用いて生成される医薬、及び前記医薬を介して投与される治療有効量の前記生物学的活性物質を用いてヒトを含む動物を治療する方法に関する。 30

#### 【0086】

##### 体積率充填量の増大

本発明は、乾式粉碎方法によって生物学的活性物質の粒子を生産することができ、該方法によって作製される組成物が生物学的活性物質の粒子を25 v / v %の体積率以上含有するという予想外の知見に関する。1つの驚くべき態様では、前記方法によって作製される粒径は、2,000 nm以下である。別の驚くべき態様では、前記方法によって作製される粒径は、1,000 nm以下である。これによって、より効率的且つコスト効率のよい方法を得ることができる。

#### 【0087】

##### 溶解プロファイルの改善

前記方法によって、溶解プロファイルの改善された生物学的活性物質が得られる。溶解プロファイルの改善は、インビオにおける生物学的活性物質のバイオアベイラビリティの改善を含む顕著な利点を有する。溶解プロファイルの改善は、インピトロで観察されることが好ましい。或いは、溶解プロファイルの改善は、バイオアベイラビリティプロファイルの改善を観察することにより、インビオで観察される。インピトロにおける物質の溶解プロファイルを決定する標準的な方法は、当該技術分野において利用可能である。インピトロにおける溶解プロファイルの改善を判定するための好適な方法は、一定期間に亘って溶液中のサンプル物質の濃度を測定し、前記サンプル物質の結果を対照サンプルと比較することを含んでいてもよい。前記サンプル物質が前記対照サンプルよりも短い時間でピーク溶液濃度に達した場合（統計学的に有意であると仮定すると）、前記サンプル物質の溶解プロファイルが改善されていることを示す。本明細書において、測定サンプルは、本明 40  
50

細書に記載される発明の方法に付された生物学的活性物質と細碎マトリクス及び／又は他の添加剤との混合物として定義される。本明細書において、対照サンプルは、測定サンプルと同一の相対比率の活性物質、マトリクス、及び／又は添加剤を含む、測定サンプル中の成分の（本発明に記載される方法に供されていない）物理的混合物として定義される。溶解度を試験する目的のために、測定サンプルのプロトタイプ製剤を用いてもよい。この場合、対照サンプルは、同じ方法で製剤化される。インビボにおける物質の溶解プロファイルの改善を判定するための標準的な方法は、当該技術分野において利用可能である。ヒトにおける溶解プロファイルの改善を判定するための好適な方法は、一定期間に亘ってサンプル化合物の血漿濃度を測定し、前記サンプル化合物の結果を対照と比較することにより、用量送達後の活性物質の吸収速度を測定することであってもよい。前記サンプル化合物が前記対照よりも短い時間でピーク血漿濃度に達した場合（統計学的に有意であると仮定すると）、前記サンプル化合物のバイオアベイラビリティ及び溶解プロファイルが改善されていることを示す。溶解プロファイルの改善は、インビトロで観察するとき、関連する胃腸管のpHにおいて観察することが好ましい。溶解プロファイルの改善は、測定サンプルを対照化合物と比較するとき、溶解度の改善を示すのに都合のよいpHで観察される。インビトロサンプル又はインビボサンプルにおける化合物の濃度を定量するための好適な方法は、当該技術分野において広く利用可能である。好適な方法は、分光法又は放射性標識の使用を含んでいてもよい。1つの好ましい実施形態では、溶解度を定量する方法は、pH 1、pH 2、pH 3、pH 4、pH 5、pH 6、pH 7、pH 7.3、pH 7.4、pH 8、pH 9、pH 10、pH 11、pH 12、pH 13、pH 14からなる群より選択されるpH、又はこの群のうちのいずれかのpH単位に0.5を加えたpHの溶液中で行われる。

#### 【0088】

##### 結晶化プロファイル

生物学的活性物質の結晶化プロファイルを決定する方法は、当該技術分野において広く利用可能である。好適な方法としては、X線回折法、示差走査熱量測定法、ラマン分光法、又はIR分光法を挙げることができる。

#### 【0089】

##### 非晶質プロファイル

生物学的活性物質の非晶質含量を決定する方法は、当該技術分野において広く利用可能である。好適な方法としては、X線回折法、示差走査熱量測定法、ラマン分光法、又はIR分光法を挙げることができる。

#### 【0090】

##### 細碎マトリクス

次に記載するように、適切な細碎マトリクスの選択は、本発明の方法の特に有益な用途をもたらす。

#### 【0091】

本発明の方法の非常に有益な用途は、水溶性の低い生物学的活性物質と水溶性細碎マトリクスとを併用することである。これによって、少なくとも2つの利点が得られる。第一に、生物学的活性物質を含有する粉末を水にいれた場合（経口医薬の一部として粉末を摂取したとき等）、マトリクスが溶解し、微粒子状活性物質が放出され、その結果、最大表面積が溶液に曝露されて、活性化合物を急速に溶解させるという点である。第二の重要な利点は、必要に応じて、更なる加工又は製剤化を行う前にマトリクスを除去できたり、部分的に除去できたりする点である。

#### 【0092】

本発明の方法の別の有益な用途は、特に、農業的使用の分野において、殺菌剤等の生物学的活性物質が乾燥粉末又は懸濁液の一部として一般的に送達されるとき、水不溶性細碎マトリクスを使用することである。水不溶性マトリクスの存在は、耐雨性の上昇等の効果をもたらす。

#### 【0093】

10

20

30

40

50

理論に縛られるものではないが、粉碎可能な細碎マトリクスの（粒径低下を含むが、これらに限定されない）物理的分解は、より大きな粒径の細碎マトリクスよりも有効な希釈剤として作用することにより、本発明の利点をもたらすと考えられる。

【0094】

また、次に記載するように、本発明の非常に有益な態様は、本発明の方法において用いるのに適切な特定の細碎マトリクスが、医薬において用いるのにも適切であることである。本発明は、生物学的活性物質と細碎マトリクスとを両方含む医薬を作製する方法、又は場合によっては、生物学的活性物質と細碎マトリクスの一部とを含む医薬を作製する方法、上記の通り生産される医薬、及び前記医薬を介して治療有効量の前記生物学的活性物質を用いてヒトを含む動物を治療する方法を含む。

10

【0095】

前記医薬は、生物学的活性物質及び粉碎された細碎マトリクスのみを含んでいてもよく、より好ましくは、前記生物学的活性物質及び粉碎された細碎マトリクスを1以上の薬学的に許容しうる担体、及び任意の望ましい賦形剤、又は医薬の調製において一般的に用いられる他の類似の剤と合わせてもよい。

【0096】

同様に、農薬組成物は、生物学的活性物質及び粉碎された細碎マトリクスのみを含んでいてもよく、より好ましくは、前記生物学的活性物質及び粉碎された細碎マトリクスを1以上の担体、及び任意の望ましい賦形剤、又は農薬組成物の調製において一般的に用いられる他の類似の剤と合わせてもよい。

20

【0097】

本発明の1つの特定の形態では、細碎マトリクスは、医薬における使用に適切であり、且つ粒径に依存しない方法によって生物学的活性物質から容易に分離可能である。かかる細碎マトリクスは、以下の本発明の詳細な説明に記載されている。かかる細碎マトリクスは、前記細碎マトリクスを生物学的活性物質と共に医薬に組み込むことができる程度に顕著な柔軟性を付与するという点で非常に有益である。

【0098】

非常に好ましい形態では、細碎マトリクスは、生物学的活性物質よりも硬いので、本発明の乾式粉碎条件下で前記活性物質の粒径を低下させることができる。また、理論に縛られるものではないが、これら状況下では、粉碎可能な細碎マトリクスは、乾式粉碎条件下で生成される細碎マトリクスの粒子が小さいほど、生物学的活性物質とより多く相互作用するという第二の理由によって本発明に利点を付与していると考えられる。生物学的活性物質の量に対する細碎マトリクスの量、及び前記細碎マトリクスの物理的分解の程度は、前記活性物質の粒子の再凝塊を防ぐために改善するのに十分である。生物学的活性物質の量に対する細碎マトリクスの量、及び前記細碎マトリクスの物理的分解の程度は、ナノ微粒子形態の前記活性物質の粒子の再凝塊を防ぐのに十分であることが好ましい。細碎マトリクスは、一般的に、例えば、前記マトリクスが機械化学的反応を受けるよう計画的に選択される場合を除いて、本発明の粉碎条件下において生物学的活性物質と化学的に反応しないよう選択される。かかる反応は、遊離塩基又は遊離酸の塩への変換である場合もあり、逆もまた同様である。

30

【0099】

上述の通り、本発明の方法は、細碎マトリクスを生物学的活性物質と共に粉碎することを必要とする；即ち、前記細碎マトリクスは、本発明の乾式粉碎条件下で物理的に分解して、粒径の低下した前記生物学的活性物質の微粒子の形成及び保持を促進する。必要とされる分解の正確な程度は、前記細碎マトリクス及び前記生物学的活性物質の特定の性質、前記生物学的活性物質と前記細碎マトリクスとの比、及び前記生物学的活性物質を含む粒子の粒径分布に依存する。

40

【0100】

必要とされる程度に分解するのに必要な細碎マトリクスの物理的性質は、正確な粉碎条件に依存する。例えば、より激しい乾式粉碎条件に付せば、より硬い細碎マトリクスも十

50

分な程度分解することができる。乾式粉碎条件下で剤が分解する程度に関連する細碎マトリクスの物理的性質としては、硬度、硬度等の指標によって測定される脆弱性、破碎強度、及び脆性指数が挙げられる。

#### 【0101】

粉碎中に複合微細構造が生じるように、加工中に粒子を確実に破碎するためには、生物学的活性物質の硬度は低い方が望ましい（典型的には、モース硬度7未満）。硬度は、モース硬度の尺度を用いて測定されるとき、3未満が好ましい。

#### 【0102】

細碎マトリクスは、摩滅性が低いことが好ましい。摩滅性が低いことは、粉碎体及び／又は媒体粉碎機の粉碎チャンバによる、細碎マトリクス中における生物学的活性物質の混合物の夾雜を最低化するために望ましい。摩滅性の間接的な指標は、粉碎に基づく夾雜物の量を測定することにより得ることができる。

10

#### 【0103】

細碎マトリクスは、乾式粉碎中凝塊する傾向が低いことが好ましい。粉碎中に凝塊する傾向を客観的に定量することは困難であるが、乾式粉碎の進行中、粉碎体及び媒体粉碎機の粉碎チャンバ上における細碎マトリクスの「ケーキング」のレベルを観察することにより主観的に測定することは可能である。細碎マトリクスは、無機物質であっても有機物質であってもよい。

#### 【0104】

1つの実施形態では、細碎マトリクスは、以下から選択される单一物質であるか、又は2以上の物質の混合物である：例えば（これらに限定されないが）、マンニトール、ソルビトール、イソマルト、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、エリトリトール、アラビトール、リビトール等のポリオール（糖アルコール）；例えば（これらに限定されないが）、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース等の单糖；例えば（これらに限定されないが）、無水ラクトース、ラクトースー水和物、スクロース、マルトース、トレハロース等の二糖及び三糖；例えば（これらに限定されないが）、マルトデキストリン、デキストリン、イヌリン、デキストレート、ポリデキストロース等の多糖；例えば（これらに限定されないが）、デンプン、小麦粉、トウモロコシ粉、米粉、米デンプン、タピオカ粉、タピオカデンプン、ジャガイモ粉、ジャガイモデンプン、他の粉及びデンプン、ダイズ粉、ダイズミール又は他のダイズ製品、セルロース、微結晶性セルロース、ブレンドされた賦形剤に基づく微結晶性セルロース、糊化（又は部分的糊化）デンプン等の化学的に改質された賦形剤、H P M C、C M C、H P C等の改質セルロース等の他の炭水化物；フタル酸ヒプロメロース、酢酸フタル酸セルロース（Aqua coat（登録商標））、ポリ酢酸フタル酸ビニル（Sure teric（登録商標））、酢酸コハク酸ヒプロメロース（AQOAT（登録商標））、及びポリメタクリレート（Eudragit（登録商標））及びAcryl-EZE（登録商標）等の腸溶性ポリマーコーティング；例えば（これらに限定されないが）、粉乳、脱脂粉乳、他の固形乳及び誘導体等の乳製品；他の機能性賦形剤；例えば（これらに限定されないが）、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、アスコルビン酸、コハク酸等の有機酸；例えば（これらに限定されないが）、クエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、リンゴ酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酒石酸カリウム、リンゴ酸カリウム、アスコルビン酸カリウム等の有機酸のコンジュゲート塩；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム及び炭酸カルシウム、第2リン酸カルシウム、第3リン酸カルシウム、硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、塩化アンモニウム、グラウバー塩、炭酸アンモニウム、重硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、カリミヨウバン、塩化カリウム、硫酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機物質；例えば（これらに限定されないが）、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、及びバリウム等であるが、これらに限定されない薬学的に許容しうるアルカリ金属の結晶性水酸化物、炭酸水素塩、炭酸水素塩；例えば（これらに限定されないが）、塩化アンモニウム、塩酸メチルアミン、臭化アンモニウム等のアンモニ

20

30

40

50

ウム塩（又は揮発性アミンの塩）；例えば（これらに限定されないが）、熱無水ケイ酸、チョーク、雲母、シリカ、アルミナ、二酸化チタン、タルク、カオリン、ベントナイト、ヘクトライト、三ケイ酸マグネシウム、他の粘土若しくは粘土誘導体、又はケイ酸アルミニウム等の他の無機物質；例えば（これらに限定されないが）、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ナトリウム、セトステアリル硫酸ナトリウム、ドキュセートナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、N-ラウロイルサルコシンナトリウム塩、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、カプリル酸グリセリル、オレイン酸グリセリル、塩化ベンザルコニウム、C T A B、C T A C、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、ステアリン酸 P E G 4 0、ステアリン酸 P E G 1 0 0、ポロキサマー-188、ポロキサマー-338、ポロキサマー-407、ポリオキシ2ステアリルエーテル、ポリオキシ100ステアリルエーテル、ポリオキシ20ステアリルエーテル、ポリオキシ10ステアリルエーテル、ポリオキシ20セチルエーテル、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート61、ポリソルベート65、ポリソルベート80、ポリオキシ35ヒマシ油、ポリオキシ40ヒマシ油、ポリオキシ60ヒマシ油、ポリオキシ100ヒマシ油、ポリオキシ200ヒマシ油、ポリオキシ40水素添加ヒマシ油、ポリオキシ60水素添加ヒマシ油、ポリオキシ100水素添加ヒマシ油、ポリオキシ200水素添加ヒマシ油、セトステアリルアルコール、マクロゲル15ヒドロキシステアレート、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、パルミチン酸スクロース、ステアリン酸スクロース、ジステアリン酸スクロース、ラウリン酸スクロース、グリココール酸、グリコール酸ナトリウム、コール酸、コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、デオキシコール酸、タウロコール酸ナトリウム、タウロコール酸、タウロデオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸、ダイズレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、P E G 4 0 0 0、P E G 6 0 0 0、P E G 8 0 0 0、P E G 1 0 0 0 0、P E G 2 0 0 0 0、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物/リグノスルホネートブレンド、ドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル、ジステアリン酸エリトリトール、ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物、ノニルフェノールエトキシレート（p o e - 3 0）、トリスチリルフェノールエトキシレート、ポリオキシエチレン（15）タローアルキルアミン、アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム、アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物、アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム、メチルナフタレンホルムアルデヒドスルホン酸ナトリウム、n-ブチルナフタレンスルホン酸ナトリウム、トリデシルアルコールエトキシレート（p o e - 1 8）、トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル、トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート、ビス（2-ヒドロキシエチル）タローアルキルアミン等の界面活性剤。

## 【0105】

好ましい実施形態では、細碎マトリクスは、製薬分野の当業者によってG R A S（一般的に安全と認められる）とみなされるマトリクスである。

## 【0106】

別の好ましい態様では、上記マトリクス等の2以上の好適なマトリクスの組み合わせを細碎マトリクスとして用いて、ケーキングの低減等の性質を改善し、且つ粒径低下をより大幅に改善することができる。また、マトリクスの組み合わせは、マトリクスが異なる可溶性を有する場合、生物学的活性物質を封入又は部分的封入するためのあるマトリクス又はあるマトリクスの一部を残しつつ、他のマトリクスを除去又は部分的に除去することができるという利点を有する場合もある。

## 【0107】

前記方法の別の非常に好ましい態様は、粉碎性能を改善するためにマトリクス中に好適

10

20

30

40

50

な粉碎助剤を含むことである。粉碎性能の改善とは、ケーキングの低減又は粉碎機からの粉末の回収率の上昇等であるが、これらに限定されない。好適な粉碎助剤の例としては、界面活性剤、ポリマー、並びにシリカ（コロイド状シリカを含む）、ケイ酸アルミニウム、及び粘土等の無機物質が挙げられる。

【0108】

好適な粉碎助剤となる界面活性剤は、広範囲に亘って存在する。非常に好ましい形態は、界面活性剤が固体であるか、又は固体にすることができる場合である。前記界面活性剤は、以下からなる群より選択されることが好ましい：ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンステアレート、ポリエチレングリコール（PEG）、ポロキサマー、ポロキサミン、サルコシン型界面活性剤、ポリソルベート、脂肪族アルコール、アルキル及びアリール硫酸塩、アルキル及びアリールポリエーテルスルホン酸塩、及び他の硫酸塩型界面活性剤、トリメチルアンモニウム型界面活性剤、レシチン及び他のリン脂質、胆汁酸塩、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、スクロース脂肪酸エステル、アルキルグルコピラノシド、アルキルマルトピラノシド、グリセロール脂肪酸エステル、アルキルベンゼンスルホン酸、アルキルエーテルカルボン酸、アルキル及びアリールリン酸エステル、アルキル及びアリール硫酸エステル、アルキル及びアリールスルホン酸、アルキルフェノールリン酸エステル、アルキルフェノール硫酸エステル、アルキル及びアリールリン酸塩、アルキル多糖、アルキルアミンエトキシレート、アルキル-ナフタレンスルホネートホルムアルデヒド縮合物、スルホコハク酸塩、リグノスルホネート、セト-オレイルアルコールエトキシレート縮合ナフタレンスルホネート、ジアルキル及びアルキルナフタレンスルホネート、ジ-アルキルスルホコハク酸、エトキシ化ノニルフェノール、エチレングリコールエステル、脂肪族アルコールアルコキシレート、水素添加タローアルキルアミン、モノ-アルキルスルホスクシナマート、ノニルフェノールエトキシレート、ナトリウムオレイルN-メチルタウラート、タローアルキルアミン、直鎖及び分岐鎖ドデシルベンゼンスルホン酸。

【0109】

前記界面活性剤は、以下からなる群より選択されることが好ましい：ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ナトリウム、セトステアリル硫酸ナトリウム、ドキュセートナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、N-ラウロイルサルコシンナトリウム塩、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、カプリル酸グリセリル、オレイン酸グリセリル、塩化ベンザルコニウム、CTAB、CTAC、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、ステアリン酸PEG40、ステアリン酸PEG100、ポロキサマー188、ポロキサマー338、ポロキサマー407、ポリオキシ2ステアリルエーテル、ポリオキシ100ステアリルエーテル、ポリオキシ20ステアリルエーテル、ポリオキシ10ステアリルエーテル、ポリオキシ20セチルエーテル、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート61、ポリソルベート65、ポリソルベート80、ポリオキシ35ヒマシ油、ポリオキシ40ヒマシ油、ポリオキシ60ヒマシ油、ポリオキシ100ヒマシ油、ポリオキシ200ヒマシ油、ポリオキシ40水素添加ヒマシ油、ポリオキシ60水素添加ヒマシ油、ポリオキシ100水素添加ヒマシ油、ポリオキシ200水素添加ヒマシ油、セトステアリルアルコール、マクロゲル15ヒドロキシステアレート、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、パルミチン酸スクロース、ステアリン酸スクロース、ジステアリン酸スクロース、ラウリン酸スクロース、グリココール酸、グリコール酸ナトリウム、コール酸、コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、デオキシコール酸、タウロコール酸ナトリウム、タウロコール酸、タウロデオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸、ダイズレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000

、ナフタレンスルホン酸アルキル縮合物 / リグノスルホネートブレンド、ドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ナフタレンスルホン酸ジイソプロピル、ジステアリン酸エリトリトール、ナフタレンスルホン酸ホルムアルデヒド縮合物、ノニルフェノールエトキシレート ( p o e - 3 0 ) 、トリスチリルフェノールエトキシレート、ポリオキシエチレン ( 1 5 ) タローアルキルアミン、アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム、アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム縮合物、アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、イソプロピルナフタレンスルホン酸ナトリウム、メチルナフタレンホルムアルデヒドスルホン酸ナトリウム、n - プチルナフタレンスルホン酸ナトリウム、トリデシルアルコールエトキシレート ( p o e - 1 8 ) 、トリエタノールアミンイソデカノールリン酸エステル、トリエタノールアミントリスチリルリン酸エステル、トリスチリルフェノールエトキシレートサルフェート、ビス ( 2 - ヒドロキシエチル ) タローアルキルアミン。

## 【 0 1 1 0 】

前記ポリマーは、ポリビニルピロイドン ( P V P ) 、ポリビニルアルコール、アクリル酸系ポリマー、及びアクリル酸のコポリマーから選択されることが好ましい。

## 【 0 1 1 1 】

前記粉碎助剤は、0 . 1 % w / w ~ 1 0 % w / w 、0 . 1 % w / w ~ 5 % w / w 、0 . 1 % w / w ~ 2 . 5 % w / w 、0 . 1 % w / w ~ 2 % w / w 、0 . 1 % w / w ~ 1 % w / w 、0 . 5 % w / w ~ 5 % w / w 、0 . 5 % w / w ~ 3 % w / w 、0 . 5 % w / w ~ 2 % w / w 、0 . 5 % w / w ~ 1 . 5 % w / w 、0 . 5 % w / w ~ 1 % w / w 、0 . 7 5 % w / w ~ 1 . 2 5 % w / w 、0 . 7 5 % w / w ~ 1 % w / w 、及び 1 % w / w からなる群より選択される濃度を有することが好ましい。

## 【 0 1 1 2 】

## 粉碎体

本発明の方法では、粉碎体は、化学的に不活性且つ剛性であることが好ましい。用語「化学的に不活性」とは、本明細書で使用するとき、粉碎体が生物学的活性物質又は細碎マトリクスと化学的に反応しないことを意味する。

## 【 0 1 1 3 】

上記の通り、粉碎体は、粉碎工程において破碎及び磨食に対して本質的に耐性である。

## 【 0 1 1 4 】

前記粉碎体は、様々な平滑で規則的な形状、平坦又は湾曲した表面のうちのいずれかを有し、且つ鋭い縁部又は突出縁部を有しない形態で提供されることが好ましい。例えば、好適な粉碎体は、橢円形、卵形、球形、又は直円柱形を有する形態であってもよい。前記粉碎体は、ビーズ、ボール、球体、ロッド、直円柱、ドラム、又はラジアスエンド直角柱（即ち、円柱と同一半径を有する半球基部を有する直円柱）のうちの 1 以上の形態で提供される。

## 【 0 1 1 5 】

生物学的活性物質及び細碎マトリクスの性質によって、粉碎体は、望ましくは約 0 . 1 mm ~ 約 3 0 mm 、より好ましくは約 1 mm ~ 約 1 5 mm 、更により好ましくは約 3 mm ~ 1 0 mm の有効平均粒子直径（即ち、「粒径」）を有する。

## 【 0 1 1 6 】

前記粉碎体は、微粒子形態の、セラミック、ガラス、金属、又はポリマー組成物等の様々な物質を含んでもよい。好適な金属粉碎体は、典型的に、球形であり、一般的に、良好な硬度（即ち、R H C 6 0 ~ 7 0 ）を有し、丸みを帯び、耐摩耗性が高く、且つ粒径分布が狭く、例えば、5 2 1 0 0 型クロム鋼、3 1 6 型若しくは 4 4 0 C 型ステンレス鋼、又は 1 0 6 5 型高炭素鋼から作製されるボールを挙げることができる。

## 【 0 1 1 7 】

好ましいセラミックは、例えば、粉碎中に欠けたりつぶれたりすることのないように十分な硬度及び耐破碎性を有し、また、十分に高密度であることが望ましい広範囲に亘るセラミックから選択することができる。粉碎媒体にとって好適な密度は、約 1 g / cm<sup>3</sup> ~

10

20

30

40

50

約 15 g / cm<sup>3</sup>、好ましくは約 1 g / cm<sup>3</sup> ~ 約 8 g / cm<sup>3</sup> であってもよい。好ましいセラミックは、ステアタイト、酸化アルミニウム、酸化ジルコニアム、ジルコニア - シリカ、イットリア安定化酸化ジルコニアム、マグネシア安定化酸化ジルコニアム、窒化ケイ素、炭化ケイ素、コバルト安定化炭化タンゲステン等に加えて、これらの混合物から選択することができる。

#### 【0118】

好ましいガラス粉碎媒体は、球形（例えば、ビーズ）であり、粒径分布が狭く、且つ耐久性であり、例えば、無鉛ソーダ石灰ガラス、及びホウケイ酸ガラスが挙げられる。ポリマー粉碎媒体は、実質的に球形であることが好ましく、粉碎中に欠けたりつぶれたりすることのないように十分な硬度及び脆弱性を有し、生成物の夾雜を引き起こす摩損を最低限に抑えるための耐摩滅性を有し、且つ金属、溶媒、及び残留モノマー等の不純物を含まない広範囲に亘るポリマー樹脂から選択することができる。

#### 【0119】

好ましいポリマー樹脂は、例えば、ジビニルベンゼンで架橋されたポリスチレン等の架橋ポリスチレン、スチレンコポリマー、ポリメチルメタクリレート等のポリアクリレート、ポリカーボネート、ポリアセタール、塩化ビニルポリマー及びコポリマー、ポリウレタン、ポリアミド、高密度ポリエチレン、ポリプロピレン等から選択することができる。（機械化学的合成とは対照的に）物質を非常に小さな粒径に碎くためのポリマー粉碎媒体の使用は、例えば、米国特許第 5,478,705 号及び同第 5,500,331 号に開示されている。前記ポリマー樹脂の密度は、典型的に、約 0.8 g / cm<sup>3</sup> ~ 約 3.0 g / cm<sup>3</sup> であってもよい。高密度ポリマー樹脂が好ましい。或いは、前記粉碎媒体は、ポリマー樹脂が付着している高密度コア粒子を含む複合粒子であってもよい。前記コア粒子は、例えば、ガラス、アルミナ、ジルコニア、シリカ、酸化ジルコニアム、ステンレス鋼等の粉碎媒体として有用であることが知られている物質から選択することができる。好ましいコア物質の密度は、約 2.5 g / cm<sup>3</sup> 超である。

#### 【0120】

本発明の 1 つの実施形態では、前記粉碎媒体は、強磁性物質から形成されて、前記粉碎媒体の摩耗から生じる夾雜物の磁気分離技術の使用による除去を促進する。

#### 【0121】

各種粉碎体は、それぞれ独自の利点を有している。例えば、金属は、最も高い比重を有するので、衝撃エネルギーの増加によって細碎効率を高める。金属のコストは、低いものから高いものまで様々であるが、最終製品の金属夾雜が問題となる場合がある。ガラスは、コストが低く、且つ 0.004 mm もの小さな粒径のビーズを入手可能であるという観点から有利である。しかし、ガラスの比重は、他の媒体よりも低いので、著しく長い粉碎時間が必要である。最後に、セラミックは、摩耗及び夾雜が少なく、洗浄が容易であり、且つ硬度が高いという観点から有利である。

#### 【0122】

##### 乾式粉碎

本発明の乾式粉碎プロセスでは、結晶、粉末等の形態の生物学的活性物質及び細碎マトリクスが、所定の攪拌強度で所定の時間機械的に攪拌される（即ち、かき混ぜながら又はかき混ぜずに）粉碎チャンバ内にて、複数の粉碎体と好適な比率で組み合わせられる。典型的には、外的に攪拌させて、様々な並進運動、回転運動、若しくは反転運動、又はこれらの組み合わせを粉碎チャンバ及びその内容物に適用するか、或いは末端がブレード、プロペラ、インペラ、又はパドルになっている回転軸を用いて内的に攪拌させることによるか、或いは両方の作用の組み合わせによって粉碎体を動かすために粉碎装置が用いられる。

#### 【0123】

粉碎中、前記粉碎体に伝えられる運動は、剪断力の印加に加えて、粉碎体と生物学的活性物質の粒子と細碎マトリクスとの間にかなりの強度の複数の衝撃又は衝突を引き起こす場合がある。前記粉碎体によって前記生物学的活性物質及び前記細碎マトリクスに印加さ

10

20

30

40

50

れる力の性質及び強度は、以下を含む広範囲に亘る加工パラメータによって影響を受ける：粉碎装置の種類；発生する力の強度；プロセスの運動学的側面；粉碎体の大きさ、密度、形状、及び組成；生物学的活性物質及び細碎マトリクス混合物と粉碎体との重量比；粉碎時間；生物学的活性物質及び細碎マトリクスの物理的性質；活性化中に存在する雰囲気；及び他のパラメータ。

【0124】

有利なことに、媒体粉碎機は、生物学的活性物質及び細碎マトリクスに対して、繰り返し又は連続的に機械的圧縮力及び剪断応力を印加することができる。好適な媒体粉碎機としては、小さな粉碎媒体を含む、高エネルギーボールミル、サンドミル、ビーズミル又はパールミル、バスケットミル、遊星ミル、振動作用ボールミル、多軸振盪機／混合機、攪拌ボールミル、横型小型媒体ミル、多環微粉碎ミル等が挙げられるが、これらに限定されない。また、粉碎装置は、1以上の回転軸を含んでいてもよい。

10

【0125】

本発明の好ましい形態では、乾式粉碎は、ボールミル内で実施される。明細書の残り全体を通して、ボールミルを用いて実施される乾式粉碎を参照する。この種のミルの例は、アトライターミル、章動ミル、タワーミル、遊星ミル、振動ミル、及び重力依存型ボールミルである。本発明の方法に係る乾式粉碎は、ボール粉碎以外の任意の好適な手段によつても行い得ることが認識される。例えば、乾式粉碎は、ジェットミル、ロッドミル、ローラーミル又はクラッシャーミルを用いて行うこともできる。

【0126】

20

生物学的活性物質

生物学的活性物質としては、薬学的活性物質等であるがこれらに限定されない、獣医学的使用及びヒトに対して使用するための化合物を含む活性化合物が挙げられる。

【0127】

前記生物学的活性物質は、通常、当業者が溶解性の改善を望んでいる物質である。前記生物学的活性物質は、従来の活性剤又は医薬であつてもよいが、本発明の方法は、従来の形態に比べて既に粒径が低下している製剤又は剤に使用することができる。

【0128】

本発明において使用するのに好適な生物学的活性物質としては、ナプロキセンである。

【0129】

30

本発明の背景技術の状況で論じられているように、胃腸管のpHにおいて水溶性の低い生物学的活性物質は、調製できれば特に有益であり、本発明の方法は、胃腸管のpHにおいて水溶性の低い物質に対して特に有利に適用される。

【0130】

便利なことに、生物学的活性物質は、80を超える場合がある無冷却乾式粉碎において典型的である温度に耐えることができる。したがって、約80以上の融点を有する物質が、非常に好ましい。融点の低い生物学的活性物質では、媒体粉碎機を冷却することによって、著しく低い融点を有する物質を本発明の方法に従って加工できるようになることができる。例えば、単純な水冷ミルは、50未満に温度が維持されるか、又は冷却水を用いて粉碎温度を更に低下させることができる。当業者は、高エネルギーボールミルを-30~200の任意の温度で稼働するように設計できることを理解するであろう。一部の生物学的活性物質では、前記生物学的活性物質の融点を大きく下回る温度に粉碎温度を制御することが有利である場合がある。

40

【0131】

前記生物学的活性物質は、従来の形態で市販されている及び／又は当該技術分野において公知の技術によって調製される。

【0132】

前記生物学的活性物質の粒径は、篩分け分析によって測定したとき、約1,000μm未満であることが好ましいが、必須ではない。前記生物学的活性物質の粗粒径が約1,000μm超である場合、別の標準的な粉碎方法を用いて前記生物学的活性物質の粒径を1

50

, 000 μm未満に低下させることが好ましい。

【0133】

加工された生物学的活性物質

本発明の方法に付された生物学的活性物質は、粒子数に基づいて測定された平均粒径が2,000 nm、1,900 nm、1,800 nm、1,700 nm、1,600 nm、1,500 nm、1,400 nm、1,300 nm、1,200 nm、1,100 nm、1,000 nm、900 nm、800 nm、700 nm、600 nm、500 nm、400 nm、300 nm、200 nm及び100 nmからなる群より選択される粒径以下である生物学的活性物質の粒子を含むことが好ましい。

【0134】

10

本発明の方法に付された生物学的活性物質は、粒子体積に基づいて測定された中央粒径が2,000 nm、1,900 nm、1,800 nm、1,700 nm、1,600 nm、1,500 nm、1,400 nm、1,300 nm、1,200 nm、1,100 nm、1,000 nm、900 nm、800 nm、700 nm、600 nm、500 nm、400 nm、300 nm、200 nm及び100 nmからなる群より選択される粒径以下である生物学的活性物質の粒子を含むことが好ましい。

【0135】

20

本発明の方法に付された前記生物学的活性物質は、生物学的活性物質の粒子を含み、粒子体積に基づいて測定される粒径分布のD<sub>x</sub>は、10,000 nm以下、5,000 nm以下、3,000 nm以下、2,000 nm以下、1,900 nm以下、1,800 nm以下、1,700 nm以下、1,600 nm以下、1,500 nm以下、1,400 nm以下、1,300 nm以下、1,200 nm以下、1,100 nm以下、1,000 nm以下、900 nm以下、800 nm以下、700 nm以下、600 nm以下、500 nm以下、400 nm以下、300 nm以下、200 nm以下、及び100 nm以下からなる群より選択されることが好ましく；ここでxは、90以上である。

【0136】

これら粒径は、完全に分散しているか又は部分的に凝塊している粒子を指す。

【0137】

加工後の生物学的活性物質の凝塊

30

生物学的活性物質の粒子であって、粒径が上記範囲内である粒子を含む凝塊体は、前記凝塊体が上記粒径範囲を超えるかどうかに関わらず、本発明の範囲内であると理解すべきである。生物学的活性物質の粒子を含む凝塊体であって、総凝塊体径が上記範囲内である凝塊体は、本発明の範囲内であると理解すべきである。

【0138】

生物学的活性物質の粒子を含む凝塊体は、使用時又は更に加工されたときに前記凝塊体の粒径が上記範囲内である場合、本発明の範囲内であると理解すべきである。生物学的活性物質の粒子であって、粒径が上記範囲内である粒子を含む凝塊体は、使用時又は更に加工されたとき、前記凝塊体が上記粒径範囲を超えるかどうかに関わらず、本発明の範囲内であると理解すべきである。

【0139】

40

加工時間

生物学的活性物質及び細碎マトリクスは、前記活性物質の溶解度が改善されるように細碎マトリクス中の前記生物学的活性物質の混合物を形成するのに必要とされる最短時間乾式粉碎して、媒体粉碎機及び/又は複数の粉碎体からの任意の夾雜の可能性を最小化することが好ましい。この時間は、生物学的活性物質及び細碎マトリクスによって大きく変動し、1分間という短時間から数時間まで変動し得る。乾式粉碎時間が2時間を超えると、生物学的活性物質の分解及び望ましくない夾雜物の量の濃度増加を導くことがある。

【0140】

好適な攪拌速度及び合計粉碎時間は、粉碎装置及び粉碎媒体の種類及び大きさ、生物学的活性物質及び細碎マトリクス混合物と複数の粉碎体との重量比、生物学的活性物質及び

50

細碎マトリクスの化学的性質及び物理的性質、並びに経験的に最適化することができる他のパラメータによって調整される。

【0141】

細碎マトリクスへの生物学的活性物質の包含及び生物学的活性物質から細碎マトリクスの分離

好ましい態様では、細碎マトリクスは、生物学的活性物質から分離されず、最終製品中に生物学的活性物質と共に維持される。細碎マトリクスは、医薬製品の場合、一般的に安全と認められる（G R A S）とみなされることが好ましい。

【0142】

別の態様では、細碎マトリクスは、生物学的活性物質から分離される。1つの態様では、細碎マトリクスが完全には粉碎されない場合、粉碎されていない細碎マトリクスを生物学的活性物質から分離する。更なる態様では、粉碎された細碎マトリクスの少なくとも一部を生物学的活性物質から分離する。

【0143】

細碎マトリクスの10%、25%、50%、75%、又は実質的に全てが挙げられるがこれらに限定されない任意の割合の細碎マトリクスを除去してもよい。

【0144】

本発明の幾つかの実施形態では、粉碎された細碎マトリクスのかなりの部分が、生物学的活性物質を含む粒子と類似の粒径及び/又は生物学的活性物質を含む粒子よりも小さな粒径の粒子を含む場合がある。生物学的活性物質を含む粒子から分離されるべき粉碎された細碎マトリクスの部分が、生物学的活性物質を含む粒子と類似の粒径及び/又は生物学的活性物質を含む粒子よりも小さな粒径の粒子を含む場合、粒径分布に基づく分離技術は、適用不可能である。

【0145】

これら状況では、本発明の方法は、静電分離、磁気分離、遠心分離（密度分離）、流体力学的分離、フロス浮選が挙げられるが、これらに限定されない技術によって、粉碎された細碎マトリクスの少なくとも一部を生物学的活性物質から分離することを含んでいてよい。

【0146】

都合のよいことに、粉碎された細碎マトリクスの少なくとも一部を生物学的活性物質から除去する工程は、選択的溶解、洗浄、又は昇華等の手段を用いて行うこともできる。

【0147】

本発明の有利な態様は、少なくとも1成分が水溶性であり、且つ少なくとも1成分が低水溶性である2以上の成分を有する細碎マトリクスを使用することである。この場合、洗浄を用いて水溶性マトリクス成分を除去し、残りのマトリクス成分中に封入されている生物学的活性物質を残すことができる。本発明の非常に有利な態様では、低可溶性マトリクスは、機能性賦形剤である。

【0148】

本発明の非常に有利な態様は、（乾式粉碎条件下において望ましい程度まで物理的に分解するという点で）本発明の方法における使用に適している特定の細碎マトリクスは、薬学的にも許容しうるので、医薬における使用にも適している点である。本発明の方法が生物学的活性物質から細碎マトリクスを完全に分離することを含まない場合、本発明は、生物学的活性物質と粉碎された細碎マトリクスの少なくとも一部とを両方含む医薬を作製する方法、上記の通り生成される医薬、及び前記医薬を介して治療有効量の前記生物学的活性物質を用いてヒトを含む動物を治療する方法を含む。

【0149】

前記医薬は、生物学的活性物質及び細碎マトリクスのみを含んでいてもよく、或いは、より好ましくは、前記生物学的活性物質及び前記細碎マトリクスを1以上の薬学的に許容しうる担体、及び任意の望ましい賦形剤又は医薬の調製において一般的に用いられる他の類似の剤と組み合わせてもよい。

10

20

30

40

50

## 【0150】

同様に、本発明の非常に有利な態様は、（乾式粉碎条件下において望ましい程度まで物理的に分解するという点で）本発明の方法における使用に適している特定の細碎マトリクスが、農薬組成物における使用にも適している点である。本発明の方法が生物学的活性物質から細碎マトリクスを完全に分離することを含まない場合、本発明は、生物学的活性物質と粉碎された細碎マトリクスの少なくとも一部とを両方含む農薬組成物を作製する方法、上記の通り生成される農薬組成物、及び前記組成物を使用する方法を含む。

## 【0151】

前記農薬組成物は、生物学的活性物質及び細碎マトリクスのみを含んでいてもよく、或いは、より好ましくは、前記生物学的活性物質及び前記細碎マトリクスを1以上の許容しうる担体、及び任意の望ましい賦形剤又は農薬組成物の調製において一般的に用いられる他の類似の剤と組み合わせてもよい。

10

## 【0152】

本発明の1つの特定の形態では、細碎マトリクスは、医薬における使用に適しており、且つ粒径に依存しない方法によって生物学的活性物質から容易に分離可能である。かかる細碎マトリクスは、本発明の以下の詳細な説明に記載されている。かかる細碎マトリクスは、前記細碎マトリクスを生物学的活性物質と共に医薬に組み込むことができる程度に顕著な柔軟性を付与するという点で非常に有益である。

## 【0153】

次いで、生物学的活性物質と細碎マトリクスとの混合物を粉碎体から分離し、粉碎機から取り出すことができる。

20

## 【0154】

1つの実施形態では、細碎マトリクスは、生物学的活性物質と細碎マトリクスとの混合物から分離される。細碎マトリクスが完全に粉碎されない場合、粉碎されていない細碎マトリクスを生物学的活性物質から分離する。更なる態様では、粉碎された細碎マトリクスの少なくとも一部を生物学的活性物質から分離する。

## 【0155】

粉碎体は、乾式粉碎工程において破碎及び磨食に対して本質的に耐性である。

## 【0156】

生物学的活性物質の量に対する細碎マトリクスの量、及び細碎マトリクスの粉碎の程度は、生物学的活性物質の粒径を低下させるのに十分である。

30

## 【0157】

細碎マトリクスは、例えば、前記マトリクスが機械化学的反応を受けるよう計画的に選択される場合を除いて、本発明の方法の乾式粉碎条件下において薬学的物質と化学的にも機械的にも反応しない。かかる反応は、遊離塩基又は遊離酸の塩への変換である場合もあり、逆もまた同様である。

## 【0158】

前記医薬は、固体剤形であることが好ましいが、当業者は、他の剤形を調製することもできる。

## 【0159】

1つの形態では、複数の粉碎体から生物学的活性物質と細碎マトリクスとの前記混合物を分離する工程の後、及び医薬の製造において生物学的活性物質と細碎マトリクスとの前記混合物を使用する工程の前に、前記方法は、

40

生物学的活性物質と細碎マトリクスとの前記混合物から細碎マトリクスの一部を除去して、生物学的活性物質の濃縮された混合物を提供する工程；及び

医薬の製造において、生物学的活性物質と細碎マトリクスとの前記混合物を使用する工程、より具体的には、医薬の製造において、生物学的活性物質の濃縮された生物学的活性物質と細碎マトリクスとの前記混合物を使用する工程；を含む。

## 【0160】

本発明は、前記方法によって製造される医薬、及び前記医薬を介して治療有効量の前記

50

生物学的活性物質を投与することによってヒトを含む動物を治療する方法を含む。

【0161】

本発明の別の実施形態では、粉碎される混合物中に促進剤又は促進剤の組み合わせも含まれる。本発明における使用に適しているかかる促進剤としては、希釈剤、界面活性剤、ポリマー、結合剤、充填剤、潤滑剤、甘味剤、着香剤、保存剤、バッファ、湿潤剤、崩壊剤、発泡剤、及び固体剤形を含む医薬の一部を形成することができる剤、又は「医学的及び薬学的組成物」の表題の下に列記される剤及び媒体等の他の特定の薬剤送達に必要な他の賦形剤、又はこれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0162】

生物学的活性物質及び組成物

10

本発明は、本発明の方法に従って生成される薬学的に許容しうる物質、粉碎助剤、促進剤、及び細碎マトリクスと共にかかる物質を含む組成物、粉碎助剤、促進剤を含まずに細碎マトリクスと共にかかる物質を含む組成物、細碎マトリクスの少なくとも一部と共にかかる物質を含む組成物、又は細碎マトリクスから分離されたかかる物質を含む組成物等が挙げられる、かかる物質を含む組成物を含む。

【0163】

本発明の組成物中の薬学的に許容しうる物質は、約0.1重量%～約99.0重量%の濃度で存在する。前記組成物中の薬学的に許容しうる物質の濃度は、約5重量%～約80重量%が好ましく、10重量%～約50重量%が非常に好ましい。前記濃度は、細碎マトリクスの任意の部分を(必要に応じて)任意で除去する前の組成物について、約10重量%～約15重量%、約15重量%～約20重量%、約20重量%～約25重量%、約25重量%～約30重量%、約30重量%～約35重量%、約35重量%～約40重量%、約40重量%～約45重量%、約45重量%～約50重量%、約50重量%～約55重量%、約55重量%～約60重量%、約60重量%～約65重量%、約65重量%～約70重量%、約70重量%～約75重量%又は約75重量%～約80%重量%である。細碎マトリクスの一部又は全てが除去されている場合、前記組成物中における薬学的に許容しうる物質の相対濃度は、除去された細碎マトリクスの量に非常に強く依存する可能性がある。例えば、細碎マトリクスの全てが除去される場合、調製物中の粒子濃度は、(促進剤が存在すると仮定して)略100重量%になる場合がある。

20

【0164】

30

本発明に従って生成される組成物は、1種の薬学的に許容しうる物質を含む組成物に限定されない。したがって、1種超の薬学的に許容しうる物質が前記組成物中に存在してもよい。1種超の薬学的に許容しうる物質が存在する場合、このように形成される組成物を乾式粉碎工程で調製してもよく、又は薬学的に許容しうる物質を別々に調製し、次いで組み合わせて単一組成物を形成してもよい。

【0165】

医薬

本発明の医薬は、1以上の薬学的に許容しうる担体、及び薬学的に許容しうる組成物の調製において一般的に用いられる他の剤と組み合わせられる、薬学的に許容しうる物質と、任意で細碎マトリクス又は細碎マトリクスの少なくとも一部とを含み、粉碎助剤、促進剤を含んでも含まなくてもよい。

40

【0166】

本明細書で使用するとき、「薬学的に許容しうる担体」は、生理学的に適合する溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤、抗真菌剤、等張化剤、及び吸収遅延剤等のいずれか及び全てを含む。前記担体は、非経口投与、静脈内、腹腔内、筋肉内、舌下、肺内、経皮、又は経口投与に好適であることが好ましい。薬学的に許容しうる担体としては、無菌水溶液又は分散液、及び無菌注射用溶液又は分散液を即時調製するための無菌粉末が挙げられる。医薬を製造するためのかかる媒体及び剤の使用は、当該技術分野において周知である。任意の従来の媒体又は剤が前記薬学的に許容しうる物質と不適合である場合を除いて、本発明に係る医薬組成物の製造における前記物質を使用することができると考えられる。

50

## 【0167】

本発明に係る薬学的に許容しうる担体は、以下の例のうちの少なくともいずれか1以上を含んでもよい：

(1) ポリエチレングリコール(PEG)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリビニルアルコール、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン-ポリビニルアクリレートコポリマー、セルロース誘導体、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、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、尿素、糖、ポリオール、ポリオールのポリマー、乳化剤、シュガーガム、デンプン、有機酸、有機酸の塩、ビニルピロリドン、及び酢酸ビニルが挙げられるが、これらに限定されない界面活性剤及びポリマー；及び／又は

(2) 様々なセルロース及び架橋ポリビニルピロリドン、微結晶性セルロース等の結合剤；

(3) ラクトース-水和物、無水ラクトース、微結晶性セルロース、及び様々なデンプン等の充填剤；

(4) コロイド状二酸化ケイ素、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、シリカゲルを含む、圧縮される粉末の流動性に作用する剤等の潤滑剤；

(5) スクロース、キシリトール、サッカリンナトリウム、シクラメート、アスパルテーム、及びアセスルファムKを含む任意の天然又は人工甘味剤等の甘味剤；

(6) 着香剤；

(7) ソルビン酸カリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸及びその塩、ブチルパラベン等のパラヒドロキシ安息香酸の他のエステル、エチル又はベンジルアルコール等のアルコール、フェノール等のフェノール化学物質、又は塩化ベンザルコニウム等の四級化合物等の保存剤；

(8) バッファ；

(9) 微結晶性セルロース、ラクトース、第2リン酸カルシウム、糖及び／又は前述の物質の任意の混合物等の薬学的に許容しうる不活性充填剤等の希釈剤；

(10) コーンデンプン、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、及び化工デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンブングリコール酸ナトリウム、及びこれらの混合物等の湿潤剤；

(11) 崩壊剤；

(12) 有機酸(例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸、コハク酸、及びアルギン酸、並びにこれらの無水物、及び酸塩)又は炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、グリシン炭酸ナトリウム、炭酸L-リジン、及び炭酸アルギニン)又は重炭酸塩(例えば、重炭酸ナトリウム又は重炭酸カリウム)等の発泡性カップル等の発泡剤；並びに

(13) 他の薬学的に許容しうる賦形剤。

## 【0168】

動物、特にヒトで用いるのに好適な本発明の医薬は、典型的に、製造及び保存条件下で安定でなければならない。生物学的活性物質を含む本発明の医薬は、固体、溶液、マイクロエマルション、リポソーム、又は高濃度の医薬に好適な他の秩序構造として製剤化することができる。本発明の医薬における生物学的活性物質の実際の投与量は、前記生物学的活性物質の性質に加えて、前記生物学的活性物質を提供及び投与することによる利点に起因して増強される可能性のある効果(例えば、前記生物学的活性物質の可溶性の上昇、溶解速度の上昇、表面積増加等)によって変化してもよい。したがって、本明細書で使用するとき、「治療有効量」は、動物における治療応答に影響を与えるのに必要とされる生物学的活性物質の量を指す。かかる使用に有効な量は、望ましい治療効果、投与経路、生物学的活性物質の効力、望ましい治療期間、治療される疾患の段階及び重篤度、患者の体重及び全身健康状態、並びに処方する医師の判断に依存する。

10

20

30

40

50

## 【0169】

別の実施形態では、本発明の生物学的活性物質は、任意で細碎マトリクス又は細碎マトリクスの少なくとも一部と共に、別の生物学的活性物質、又は更には同一の生物学的活性物質と組み合わせて医薬にすることもできる。後者の実施形態では、先ず生物学的活性物質が放出され、その後、より平均粒径の大きな生物学的活性物質が放出されるという異なる放出性を提供する医薬を得ることができる。

## 【0170】

## ナプロキセン組成物の薬物動態特性

薬物動態パラメータの測定に好適な動物モデルは、先行技術に記載されており、例えば、米国特許第7,101,576号に記載のビーグル犬モデルなどがある。

10

## 【0171】

## 速やかな活性発現

本発明のナプロキセン組成物は、より速やかな治療効果を発揮する。

## 【0172】

1つの例では、投与後、本発明のナプロキセン組成物の  $T_{max}$  は、約5時間未満、約4.5時間未満、約4時間未満、約3.5時間未満、約3時間未満、約2.75時間未満、約2.5時間未満、約2.25時間未満、約2時間未満、約1.75時間未満、約1.5時間未満、約1.25時間未満、約1.0時間未満、約50分間未満、約40分間未満、約30分間未満、約25分間未満、約20分間未満、約15分間未満、約10分間未満、約5分間未満、又は約1分間未満である。

20

## 【0173】

## バイオアベイラビリティの向上

本発明のナプロキセン組成物は、高いバイオアベイラビリティ (AUC) を示し、同一用量で投与される従来組成物と比較して必要な用量が少ないことが好ましい。如何なる薬剤も副作用を有し得る。したがって、従来組成物をより多く投与して観察される治療効果と同一又はそれよりも良好な治療効果を、より少ない用量で達成できることが望ましい。本発明の組成物を用いることによりこののような少ない用量を実現することができる。これは、該組成物が従来の医薬製剤に比べて高いバイオアベイラビリティを示すということが、所望の治療効果を得るのに必要な薬剤の用量が少なくて済むということを意味するからである。

30

## 【0174】

本発明の組成物の薬物動態プロファイルは、該組成物を摂取する対象が食後の状態であるか空腹の状態であるかによる影響を実質的に受けない

本発明はナプロキセン組成物を含み、該組成物の薬物動態プロファイルは、該組成物を摂取する対象が食後の状態であるか空腹の状態であるかによる影響を実質的に受けない。これは、前記組成物を食後の状態で投与した場合と空腹の状態で投与した場合とで、組成物の量又は組成物の吸収速度に実質的な差がないことを意味する。したがって、本発明の組成物は、該組成物の薬物動態に対する食物の影響を実質的に排除する。

## 【0175】

空腹の状態に対して食後の状態で投与した場合には、本発明のナプロキセン組成物の吸収の差は、約35%未満、約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満、又は約3%未満である。これは、摂食状態を維持するのが困難な患者を治療する上で特に重要な特徴である。

40

## 【0176】

更に、空腹の状態に対して食後の状態で投与した場合には、本発明のナプロキセン組成物の吸収速度（即ち、 $T_{max}$ ）の差が、約100%未満、約90%未満、約80%未満、約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満、約3%未満、又は本質的に差がないことが好ましい。

## 【0177】

50

食物の作用を実質的に排除する剤型の利益としては、対象が食物と共に又は食物なしで服用することを確実にする必要がないので、対象における利便性を高めて対象のコンプライアンスが向上することが挙げられる。

【0178】

本発明のナプロキセン組成物の投与の  $T_{max}$  が、同一用量で投与される従来の薬剤活性組成物の  $T_{max}$  よりも短いことが好ましい。

【0179】

経口懸濁液、カプセル、又は錠剤の形態での、標準的な従来の薬剤活性組成物との比較薬物動態試験において、本発明の好ましいナプロキセン組成物の  $T_{max}$  は、該標準的な従来の薬剤活性組成物が示す  $T_{max}$  の約 100% 未満、約 90% 未満、約 80% 未満、約 70% 未満、約 60% 未満、約 50% 未満、約 40% 未満、約 30% 未満、約 25% 未満、約 20% 未満、約 15% 未満、又は約 10% 未満である。 10

【0180】

更に、本発明のナプロキセン組成物の  $C_{max}$  は、同一用量で投与される従来の薬剤活性組成物の  $C_{max}$  よりも高いことが好ましい。

【0181】

経口懸濁液、カプセル、又は錠剤の形態での、標準的な従来の薬剤活性組成物との比較薬物動態試験において、本発明の好ましい組成物の  $C_{max}$  は、該標準的な従来の薬剤活性組成物が示す  $C_{max}$  よりも約 5% 超、約 10% 超、約 15% 超、約 20% 超、約 30% 超、約 40% 超、約 50% 超、約 60% 超、約 70% 超、約 80% 超、約 90% 超、約 100% 超、約 110% 超、約 120% 超、約 130% 超、約 140% 超、又は約 150% 超高い。 20

【0182】

更に、前記ナプロキセン組成物は、同一用量で投与される等価な従来組成物の AUC よりも大きな AUC を有することが好ましい。経口懸濁液、カプセル、又は錠剤の形態での、標準的な従来の薬剤活性組成物との比較薬物動態試験において、本発明の好ましい組成物の AUC は、該標準的な従来の薬剤活性組成物が示す AUC よりも約 5% 超、約 10% 超、約 15% 超、約 20% 超、約 30% 超、約 40% 超、約 50% 超、約 60% 超、約 70% 超、約 80% 超、約 90% 超、約 100% 超、約 110% 超、約 120% 超、約 130% 超、約 140% 超、又は約 150% 超大きい。 30

【0183】

組成物の投与後のヒトにおける血漿濃度プロファイルを測定し、当該組成物が本明細書中に記載する薬物動態の基準を満たすか否かを決定するために、如何なる標準的な薬物動態プロトコルを用いることができる。例えば、一群の健常な成人ヒトを対象として無作為化単回投与クロスオーバー試験を行うことができる。

【0184】

対象の数は、統計解析におけるバラツキを適切に制御するのに十分な数にする必要があり、典型的には、約 10 以上であるが、或る種の目的ではこれよりも少ない群で十分な場合もある。各対象は、組成物の試験製剤の単回用量（例えば、300 mg）を経口投与により投与され（0 時点）、この投与は通常、一晩絶食後の午前 8 時頃に行われる。当該組成物の投与後、対象は、絶食を継続し且つ約 4 時間立位を維持する。投与前（例えば、15 分前）及び投与後数回間隔をあけて各対象から血液サンプルを回収する。本試験の目的においては、最初の 1 時間以内に数回サンプルを採取し、その後のサンプル採取の頻度はこれよりも低くすることが好ましい。例えば、血液サンプルを投与後 15 分、30 分、45 分、60 分、及び 90 分で回収し、以降投与後 2 時間から 10 時間の間は、1 時間に 1 回回収することができる。それ以降、例えば、投与後 12 時間及び 24 時間で更なる血液サンプルを採取することもできる。同一の対象を第 2 の試験製剤の研究に用いる場合には、該第 2 の試験製剤の投与前に少なくとも 7 日間の期間をあける必要がある。遠心分離により血漿を血液サンプルから分離し、検証高速液体クロマトグラフィー（HPLC）又は液体クロマトグラフィー質量分析（LCMS）の手順により分離した血漿の組成について 40

分析する。本明細書中に述べられる組成の血漿中濃度は、遊離組成物及び結合組成物の両方を含む合計濃度を意味することを意図している。

【0185】

望ましい薬物動態プロファイルを与える薬剤は、本発明の方法による投与に適している。かかるプロファイルを与える薬剤の種類としては、例えば、組成物の液状分散体及び固体投与形態である。液状分散媒中で該組成物が非常に低い溶解度を示す場合には、粒子が懸濁粒子として存在する。粒子が小さければ小さい程、製剤が望ましい薬物動態プロファイルを示す確率が高くなる。

【0186】

したがって、少なくとも吸收速度、用量の効力、有効性、及び安全性について測定したとき、本発明のナプロキセン組成物は、対象への投与時に、標準的なレファレンスインドメタシン組成物よりも改善された薬物動態及び/又は薬力学的特性を提供する。 10

【0187】

生物学的活性物質を含む医薬の投与方法

本発明の医薬は、経口投与、直腸内投与、肺内投与、腔内投与、局所投与（粉末、軟膏、又はドロップ）、経皮投与、非経口投与、静脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、舌下投与、又は頬側若しくは鼻腔内スプレーとして等の任意の薬学的に許容しうる方法で、ヒトを含む動物に投与することができる。

【0188】

経口投与用固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤、ペレット、及び顆粒剤が挙げられる。更に、上記のような通常使用される賦形剤のいずれかと、一般的に5%~95%の生物学的活性物質、より好ましくは10%~75%の濃度の生物学的活性物質とを組み込むことにより、薬学的に許容しうる無毒の経口組成物が形成される。 20

【0189】

本発明の医薬は、許容しうる担体、好ましくは水性担体に懸濁している生物学的活性剤の溶液として非経口的に投与してもよい。例えば、水、緩衝水、0.4%生理食塩水、0.3%グリシン、ヒアルロン酸等の様々な水性担体を使用することができる。これら組成物は、従来の周知の滅菌技術によって滅菌してもよく、又は滅菌濾過してもよい。得られた水溶液は、そのまま使用するためにパッケージ化してもよく、又は凍結乾燥させてもよく、凍結乾燥された調製物は、投与前に無菌溶液と合わせられる。 30

【0190】

エアロゾル投与の場合、本発明の医薬は、界面活性剤又はポリマー及び噴射剤と共に供給されることが好ましい。前記界面活性剤又はポリマーは、無論、無毒でなければならず、噴射剤に可溶性であることが好ましい。例示的なかかる剤は、カプロン酸、オクタン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、リノール酸、リノレン酸、オレステリン酸（*olesteric acid*）、及びオレイン酸等の6個~22個の炭素原子を含む脂肪酸と、脂肪族多価アルコール又はその環状無水物とのエステル又は部分エステルである。混合又は天然グリセリド等の混合エステルを使用してもよい。前記界面活性剤又はポリマーは、組成物の0.1重量%~20重量%、好ましくは0.25重量%~5重量%含まれてもよい。前記組成物の残部は、通常、噴射剤である。必要に応じて、担体を含んでもよく、例えば、鼻腔内送達の場合はレシチンである。 40

【0191】

また、本発明の医薬は、活性剤にリンパ球組織等の特定の組織を標的とさせるリポソームを介して投与してもよく、又は細胞を選択的に標的としてもよい。リポソームとしては、エマルション、発泡体、ミセル、不溶性单層、液晶、リン脂質分散液、ラメラ層等が挙げられる。これら調製物では、単独で、或いは、リポソームに結合する分子、又は他の治療用組成物若しくは免疫原性組成物と併用して、複合微細構造組成物がリポソームの一部として組み込まれる。

【0192】

上記の通り、生物学的活性物質は、細碎マトリクス又はその少なくとも一部と共に、（ 50

例えば、経口又は坐剤投与の場合) 固体剤形に製剤化することができる。この場合、細碎マトリクスが固体状態の安定剤として有効に機能することができる所以、安定剤を添加する必要は殆どないか、又は全くないことがある。

【0193】

しかし、生物学的活性物質を懸濁液で利用する場合、前記生物学的活性物質を含む粒子の凝塊を確実に防ぐか、又は少なくとも最小化するために、一旦固体担体が実質的に除去された後、前記粒子を更に安定化させる必要がある場合もある。

【0194】

治療用途

本発明の医薬の治療用途としては、疼痛緩和、抗炎症、偏頭痛、喘息、及びバイオアベイラビリティの高い活性剤を投与する必要がある他の障害が挙げられる。 10

【0195】

生物学的活性物質の速やかなバイオアベイラビリティが必要とされる主な分野のうちの1つは、疼痛緩和である。シクロオキシゲナーゼ阻害剤(アスピリン系医薬)等の穏和鎮痛薬を、本発明に従って医薬として調製することができる。

また、本発明の医薬は、眼障害の治療に用いてもよい。即ち、生理食塩水の分散液又はゲルとして目に投与するために、生物学的活性物質を製剤化することができる。更に、生物学的活性物質は、中枢神経系に急速に浸透させるために鼻を介して投与する粉末形態に調製してもよい。

【0196】

また、狭心症の治療等の心臓血管疾患の治療も、本発明に係る生物学的活性物質によって利益を得ることができ、特に、モルシドミンは、良好なバイオアベイラビリティによって利益を得ることができる。 20

【0197】

本発明の医薬の他の治療用途としては、脱毛、性的機能不全、又は乾癬の皮膚治療が挙げられる。

【0198】

次に、以下の非限定的な実施例を参照して、本発明について説明する。実施例の説明は、決して本明細書の上記段落を限定するものではなく、本発明の方法及び組成物を例証するためのものである。 30

【実施例】

【0199】

基本的な本発明の概念から逸脱することなしに上記方法に対して多くの改良及び変更を施してもよいことは、粉碎及び製薬分野の当業者に明らかである。例えば、幾つかの用途では、生物学的活性物質は、前処理され、前処理された形態で工程に供給されてもよい。かかる変更及び改良は全て、本発明の範囲内であるとみなされ、本発明の特徴は、前述の記載及び添付の特許請求の範囲から決定される。更に、以下の実施例は、例示目的のためだけに提供され、本発明の方法又は組成物の範囲を限定することを意図するものではない。

【0200】

実施例では以下の材料を用いた。

薬学的活性成分は、メーカーから入手し、賦形剤は、Sigma-Aldrich等のメーカー又は小売業者のいずれかから入手し、食品成分は、小売業者から入手した。

【0201】

細碎実験には以下の粉碎機を使用した。

【0202】

S p e x 型粉碎機：

振動 S p e x 8000D 混合機 / 粉碎機を用いて小規模粉碎実験を実施した。 12  
3 / 8 " のステンレス鋼のボールを細碎媒体として用いた。粉末装入物及び細碎媒体を、内部体積約 75 mL の焼き入れ鋼バイアルに投入した。粉碎後、粉碎された材料をバイア 50

ルから装出し、篩分けして細碎媒体を除去した。

【0203】

アトライター型粉碎機：

110mLの細碎チャンバを備える1HD Union Processアトライター粉碎機を用いて小規模アトライター粉碎実験を実施した。細碎媒体は、5/16"のステンレス鋼のボール330gからなっていた。投入口から最初に乾燥材料を粉碎機に投入し、次いで、細碎媒体を投入した。粉碎工程は、10～20に冷却されたジャケット及び500rpmで回転する軸を用いて実施した。粉碎完了時に、粉碎された材料を粉碎機から装出し、篩分けして細碎媒体を除去した。

【0204】

1Lの細碎チャンバを備える1HD Union Processアトライター粉碎機又は750mLの細碎チャンバを備える1S Union Processアトライター粉碎機を用いて中規模アトライタ粉碎実験を実施した。細碎媒体は、5/16"のステンレス鋼のボール3kgか、又は1Sアトライタの場合、3/8"のステンレス鋼のボール1.5kgからなっていた。1HD粉碎機では、投入口から最初に乾燥材料を粉碎機に投入し、次いで、細碎媒体を投入したが、1Sアトライター粉碎機では、細碎媒体を最初に投入し、次いで、乾燥材料を投入した。粉碎工程は、10～20に冷却されたジャケットと、1HDアトライター粉碎機では350rpm、1Sアトライター粉碎機では550rpmで回転する軸とを用いて実施した。粉碎完了時に、粉碎された材料を粉碎機から装出し、篩分けして細碎媒体を除去した。

10

【0205】

1/2ガロンの細碎チャンバを備える1S Union Processアトライター粉碎機を用いて中規模～大規模アトライター粉碎実験を実施した。細碎媒体は、3/8"のステンレス鋼のボール7kgからなっていた。投入口から最初に細碎媒体を粉碎機に投入し、次いで、乾燥粉末を投入した。粉碎工程は、18に冷却されたジャケット及び550rpm～555rpmで回転する軸を用いて実施した。粉碎完了時に、5分間77rpmで底部の装出口を通して粉碎された材料を粉碎機から装出した。

20

【0206】

1 1/2ガロンの細碎チャンバを備える1S Union Processアトライター粉碎機を用いて大規模アトライター粉碎実験を実施した。細碎媒体は、3/8"のステンレス鋼のボール20kgからなっていた。投入口から最初に細碎媒体を粉碎機に投入し、次いで、乾燥粉末を投入した。粉碎工程は、周囲温度に冷却されたジャケット及び300rpmで回転する軸を用いて実施した。粉碎完了時に、5分間77rpmで底部の装出口を通して粉碎された材料を粉碎機から装出した。

30

【0207】

25ガロンの細碎チャンバを備える30S Union Process粉碎機(Union Process, Akron OH, USA)を用いて最大規模のアトライター粉碎実験を実施した。細碎媒体は、3/8"のステンレス鋼のボール454kgからなっていた。分割式上蓋(split top lid)を通して細碎媒体を最初に粉碎機に投入し、次いで、乾燥粉末(25kg)を投入した。粉碎工程は、10に冷却されたジャケット及び130rpmで回転する軸を用いて実施した。粉碎完了時に、5分間77rpmで底部の装出口を通して粉碎された材料を粉碎機から装出した。

40

【0208】

Siebtechnik粉碎機

2つの1Lの粉碎チャンバを備えるSiebtechnik GSM06(Siebtechnik, GmbH, ドイツ)においても中規模粉碎実験を実施した。各チャンバに、直径3/8"のステンレス鋼媒体2.7kgを充填した。蓋を開けて媒体及び粉末を投入した。粉碎機を周囲温度で稼働させた。振動速度は、標準的な粉碎機の設定であった。粉碎完了時に、篩分けによって粉末から媒体を分離した。

【0209】

50

## S i m o l o y e r 粉碎機

2 L の粉碎チャンバを備える S i m o l o y e r C M 0 1 ( Z O Z G m b H , ドイツ ) において中規模粉碎実験を実施した。細碎媒体は、直径 5 mm のステンレス鋼媒体 2 . 5 k g からなっていた。投入口から媒体を投入し、次いで、乾燥粉末を投入した。粉碎容器を約 1 8 ° の温度の水を用いて冷却した。以下のサイクルモードの粉碎速度で稼働させた： 1 , 3 0 0 r p m で 2 分間、及び 5 0 0 r p m で 0 . 5 分間等。粉碎完了時に、格子弁 ( g r a t e d v a l v e ) を用いて粉碎機から媒体を装出し、細碎媒体を残した。

## 【 0 2 1 0 】

1 0 0 L の粉碎チャンバを備える S i m o l o y e r C M 1 0 0 ( Z O Z G m b H , ドイツ ) において大規模粉碎実験を実施した。細碎媒体は、直径 3 / 1 6 " のステンレス鋼媒体 1 0 0 k g からなっていた。投入口から、既に細碎媒体が入っている粉碎チャンバに粉末装入物 ( 1 1 k g ) を添加した。粉碎チャンバを 1 8 ° に冷却し、 C M - 0 1 型粉碎機内にて 1 , 3 0 0 r p m / 5 0 0 r p m で 2 分間 / 0 . 5 分間の先端速度と等価であるサイクルモードを用いて合計 2 0 分間粉碎した。粉碎完了時に、粉末をサイクロンに吸引することにより粉碎機から装出した。

## 【 0 2 1 1 】

## H i c o m 粉碎機

粉末装入物 4 8 0 g と共に、 0 . 2 5 " のステンレス鋼製の細碎媒体 1 4 k g を利用して、章動 H i c o m 粉碎機において粉碎を実施した。粉碎機に、予め混合しておいた媒体及び粉末を投入し、次いで、粉碎機の上部の投入口から細碎チャンバに前記混合物を添加した。 1 , 0 0 0 r p m で粉碎を行い、粉碎機を反転させ、投入口から装出して粉碎機を空にした。回収した材料を篩分けして、粉末から細碎媒体を分離した。

## 【 0 2 1 2 】

上記粉碎条件の変形例をデータ表の変形例の列に示す。これら変形例の要点を表 A に示す。

## 【 0 2 1 3 】

## 粒径測定

M a l v e r n H y d r o 2 0 0 0 S ポンプユニットを備える M a l v e r n M a s t e r s i z e r 2 0 0 0 を用いて粒径分布 ( P S D ) を測定した。以下の測定設定を用いた：測定時間： 1 2 秒間、測定サイクル： 3 サイクル。 3 回の測定値を平均することによって、最終結果を得た。粉碎した材料 2 0 0 m g に 1 0 m M 塩酸 ( H C l ) 中 1 % P V P 5 . 0 m L を添加し、 1 分間ボルテックスし、次いで、超音波処理することによってサンプルを調製した。この懸濁液から、望ましいオブスキュレーションレベルを得るのに十分な量を分散媒 ( 1 0 m M H C l ) に添加した。必要に応じて、測定セル内部の超音波プローブを用いて更に 1 分間 ~ 2 分間超音波を印加した。測定された活性成分の屈折率は、 1 . 4 9 ~ 1 . 7 3 であった。この一般的な方法の任意の変形例を表 B に要約する。

## 【 0 2 1 4 】

## X R D 分析

粉末 X 線回折 ( X R D ) パターンを D i f f r a c t o m e t e r D 5 0 0 0 、 K r i s t a l l o f l e x ( S i e m e n s ) を用いて測定した。測定範囲は、 5 ° ~ 1 8 ° 2 であった。スリット幅は、 2 m m に設定し、陰極線管は、 4 0 k V 及び 3 5 m A で作動させた。測定値は、室温で記録した。次いで、 B r u k e r E V A ソフトウェアを用いて記録したトレースを処理して、回折パターンを得た。

10

20

30

40

## 【表 A】

表A: 粉碎条件の変形例。上記条件に比べて変更した条件のみを表に報告する。

変形例番号	粉碎機の種類	粉碎速度 (rpm)	媒体の粒径 (インチ)	媒体の質量 (kg)	オフロード速度 (rpm)
A	1HD 1L		0.25		
B	1S 0.5ガロン			5	
C	1S 0.5ガロン			4	
D	1S 0.5ガロン	500			
E	1S 0.5ガロン	550～555			
F	1S 1.5ガロン	316～318		21	
G	1S 1.5ガロン	500		21	
H	1S 1.5ガロン	355		21	
I	1S 1.5ガロン	355		18	
J	1S 1.5ガロン			21	
K	1S 1.5ガロン			18.4	
L	1S 1.5ガロン	400			
M	1S 1.5ガロン			21	57
N	1S 1.5ガロン				57
O	1S 0.5ガロン	400			400
P	1S 0.5ガロン	500			350
Q	HICOM		1/8		
R	HICOM			11.7	

## 【表 B】

表B: 粒径測定条件の変形例

変形例番号	サンプル分散媒	測定分散媒	添加方法
1		DI水中0.1%PVP	粉末添加
2	DI水中0.2% Pluronic L81	DI水	
3		DI水中飽和グリホサート	粉末添加
4		DI水中飽和グリホサート	粉末添加
5	DI水中1%PVP	DI水	
6		DI水	粉末添加
7	DI水中1%PVP	DI水中飽和クレアチン	
8	DI水中1%PVP	10mM HCl	
9	DI水中0.2% Pluronic L81	1M HClで酸性化	
10	DI水中1%PVP	DI水中0.1%PVP	
11	DI水中1%PVP	DI水中1%PVP	
12			PSD測定前に濾過

【0215】

略記

H C 1 : 塩酸

N a p : ナプロキセン酸

P S D : 粒径分布

P V P : ポリビニルピロリドン

R I : 屈折率

R p m : 每分回転数

S L S : ラウリル硫酸ナトリウム

S S B : ステンレス鋼のボール

10

20

30

40

50

X R D : X 線回折

## 【0216】

データ表で用いられる他の略記を以下の表C(活性物質)、表D(マトリクス)、表E(各成分)に列記する。データ表では、実施例番号の略記である1文字を用いて、表中の特定のサンプル番号を識別した。図中に示すデータ表では、界面活性剤、マトリクスは互換的に用いられ、必ずしもその物質の性質を定義するものではない。

## 【表C】

表C: 活性医薬成分に用いられる略記

API名	略記
2,4-ジクロロフェノキシ酢酸	2,4D
アントラキノン	ANT
セレコキシブ	CEL
シロスタゾール	CIL
シプロフロキサシン	CIP
クレアチニン水和物	CRM
シクロスボリンA	CYA
ジクロフェナク酸	DIC
グリホサート	GLY
ハロスルフロン	HAL
インドメタシン	IND
マンコゼブ	MAN
メロキシカム	MEL
ナプロキセン	MTX
メスルフロン	MET
ナプロキセン酸	NAA
ナプロキセンナトリウム	NAS
プロゲステロン	PRO
サルブタモール	SAL
硫黄	SUL
トリベヌロン	TRI

10

20

## 【表D】

表D: 賦形剤に用いられる略記

マトリクス名	略記
炭酸カルシウム	CAC
グルコース	GLU
無水ラクトース	LAA
ラクトース水和物	LAC
食品等級のラクトース水和物	LFG
リンゴ酸	MAA
マルチトール	MAL
マンニトール	MAN
重炭酸ナトリウム	SB
塩化ナトリウム	SC
ソルビトール	SOR
スクロース	SUC
酒石酸	TA
クエン酸三ナトリウム二水和物	TCD
ホエイ粉末	WP
キシリトール	XYL

30

40

## 【表 E】

表E: 各成分に用いられる略記

成分名	略記	
エエロジル R972 シリカ	AS	
塩化ベンザルコニウム	BC	
Brij700	B700	
Brij76	B76	
Cremophor EL	CEL	
Cremophor RH-40	C40	
Dehsofix 920	D920	10
ドキュセートナトリウム	DS	
Kollidon 25	K25	
Kraftsperse 1251	K1251	
レシチン	LEC	
ポロキサマー188	P188	
微結晶性セルロース	MCC	
ポロキサマー407	P407	
ポリエチレングリコール3000	P3000	
ポリエチレングリコール8000	P8000	
ポリオキシエチレン40ステアレート	P40S	
ポリビニルピロリドン(Kollidon 30)	PVP	20
プリメロース	PML	
Primojel	PRI	
デオキシコール酸ナトリウム	SDC	
ドデシル硫酸ナトリウム	SDS	
ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム	SDA	
N-ラウロイルサルコシン酸ナトリウム	SNS	
オクタデシル硫酸ナトリウム	SOS	
ペンタン硫酸ナトリウム	SPS	
Soluplus HS15	SOL	
Teric 305	T305	
Tersperse 2700	T2700	
Terwet 1221	T1221	30
Terwet 3785	T3785	
Tween 80	T80	

## 【0217】

実施例1: S p e x 粉碎

S p e x 粉碎機を用いて様々な組み合わせの様々な活性物質、マトリクス、及び界面活性剤を粉碎した。これら粉碎の詳細を、粉碎された活性物質の粒径分布と共に図1A～1Gに示す。

## 【0218】

これら粉碎は、少量の界面活性剤を粉碎マトリクスに添加することにより、活性物質及び単一マトリクスのみを粉碎したときに比べて粒径が低下することを示す。この幾つかの例は、サンプルYに対するサンプルZ及びAA；サンプルACに対するサンプルAB；サンプルADに対するサンプルAE；サンプルAFに対するサンプルAG；サンプルAOに対するサンプルAP；サンプルAQに対するサンプルAR；サンプルASに対するサンプルAT；サンプルAWに対するサンプルAX、AY、及びAZ；サンプルBDに対するサンプルBC；サンプルBHに対するサンプルBI；サンプルBKに対するサンプルBL～BR；サンプルDCに対するサンプルCS～DBである。これら粉碎が45%v/vで行われた最後の例が、特に顕著である。これは、本発明の適用可能性が広いことを示す。界面活性剤の添加が粒径の低下に対して有益である幾つかの他の例は、サンプルDHに対するサンプルDD～DG及びDI～DK；サンプルDLに対するサンプルDMである。サン

40

50

プルD Xに対するサンプルD Y～E C；サンプルA Uに対するサンプルA V；サンプルAに対するサンプルB～H、及びサンプルJに対するサンプルK～M等の他のサンプルは、% < 1ミクロン等の粒径統計値を用いるときにもこれが当てはまることを示す。

【0219】

これは、機械化学的マトリクス粉碎にも同様に当てはまることに留意すべきである。これは、ナプロキセンナトリウムを酒石酸と共に粉碎して、ナプロキセン酸に変換するサンプルB Iによって示される。図1Hは、変換を示すXRDデータを示す。

【0220】

C B～C R等の他のサンプルは、IV製剤で用いるのに好適な界面活性剤を用いて非常に小さな粒径を製造できた実施例を示す。

10

【0221】

また、活性物質（サルブタモール）の飽和溶液を用いてサンプルD S及びD Tを分粒できること、粒径を測定するときに注意を払う限り、高い水溶性を有する活性物質を測定できることを示す点にも注目すべきである。

【0222】

2つのデータセット、サンプルN～Q及びサンプルR～Uも、本明細書に記載される発明が独特であることを示す。これらサンプルでは、マトリクス及び界面活性剤と共に粉碎された活性物質から小さな粒径が生成される。マトリクスのみと共に粉碎したとき、粒径はより大きくなり、サンプルQの場合、ナノ粒子ですらない。活性物質を1%界面活性剤と共に粉碎しても、得られる粒径は非常に大きい。80%界面活性剤を用いたときでさえも、粒径は大きい。

20

【0223】

実施例2：110mLのアトライター

110mLの攪拌アトライター粉碎機を用いて様々な組み合わせの様々な活性物質、マトリクス、及び界面活性剤を粉碎した。これら粉碎の詳細を、粉碎された活性物質の粒径分布と共に図2Aに示す。

【0224】

これら粉碎も、少量の界面活性剤を粉碎マトリクスに添加することにより、小規模攪拌粉碎機及び振動S p e x粉碎機において、活性物質及び単一マトリクスのみを粉碎したときに比べて粒径が低下することを示す。また、サンプルFは、界面活性剤が存在するとき高濃度の活性物質においても小さな粒子を得ることができることを示す。また、サンプルD及びEは、界面活性剤の添加により、粉碎機からの粉末の収率も高まることを示す。

30

【0225】

実施例3：第2のマトリクス

この実施例では、S p e x粉碎機を用いて、ナプロキセンを2つのマトリクスの混合物と共に粉碎した。これら粉碎の詳細を、粉碎された活性物質の粒径分布と共に図3Aに示す。サンプルA及びBは、主なマトリクスであるラクトースー水和物及び20%の第2のマトリクス中で粉碎した。これら粉碎物の粒径は、ラクトースー水和物のみと共に粉碎した同粉碎物よりも小さい（実施例1のサンプル番号A Hを参照、図1B）。また、第2のマトリクス中で粉碎したナプロキセンよりも粒径が小さい（実施例1のサンプル番号A I及びA Jを参照、図1B）。これは、混合されたマトリクスが相乗効果を有することを示す。

40

【0226】

サンプルC～Eは、無水ラクトース及び20%の第2のマトリクス中で粉碎した。これらサンプルは全て、無水ラクトースのみと共に粉碎したナプロキセンよりも遥かに小さな粒径を有していた（実施例1のサンプルAKを参照、図1B）。

【0227】

これら粉碎は、主な粉碎マトリクスに第2のマトリクスを添加することにより、単一マトリクスのみと共に粉碎したときに比べて、粒径が低下することを示す。

【0228】

50

**実施例 4 : 1 L のアトライター**

1 L の攪拌アトライター粉碎機を用いて、2つの活性物質を、ラクトースー水和物及び SDS の様々な組み合わせと共に粉碎した。これら粉碎の詳細を、粉碎された活性物質の粒径分布と共に図 4 A に示す。

**【0229】**

サンプル A 及び B は、20 % のメロキシカムの粉碎である。サンプル B は、サンプル A よりも粒径が僅かに小さいが、粉碎機から回収された物質の量には劇的な差が存在する。3 % SDS と共に粉碎したサンプル A は、90 % という高収率であるが、界面活性剤を用いなかつたサンプル B は、粉碎機内で全ての粉末がケーキングし事実上収率が存在しない。

10

**【0230】**

サンプル C ~ F では、13 % インドメタシンの粉碎において、1 % SDS と組み合わせて第2のマトリクス（酒石酸）を使用することにより、優れた粒径及び高収率という最良の結果がもたらされることを示す。混合マトリクスのみを用いたサンプル D は、非常に優れた粒径を有するが、収率が低い。

**【0231】**

これら結果は、少量の界面活性剤の添加が、粉碎性能を改善することを示す。

**【0232】****実施例 5 : 750 mL のアトライター**

750 mL の攪拌アトライター粉碎機を用いて、2つの活性物質を、様々な組み合わせの界面活性剤と共に粉碎した。これら粉碎の詳細を、粉碎された活性物質の粒径分布と共に図 5 A に示す。

20

**【0233】**

サンプル A ~ C は、ナプロキセンの3種の粉碎物を示す。サンプル A は、界面活性剤として 1 % SDS のみを用いる。サンプル B 及び C では第2の界面活性剤を用い、これらサンプルは、% < 500 nm、% < 1,000 nm、及び% < 2,000 nm によって測定したとき、より小さな粒径を有する。

**【0234】**

サンプル D ~ F は、インドメタシンの3種の粉碎物を示す。サンプル D は、界面活性剤として 1 % SDS のみを用いる。サンプル E ~ F では第2の界面活性剤を用い、これらサンプルは、サンプル D と比べてより小さな粒径を有する。

30

**【0235】**

これら実施例は、界面活性剤の組み合わせの使用が、粒径をより小さくするために有用である場合があることを実証する。

**【0236】****実施例 6 : 1 / 2 ガロンの 1 S**

1 / 2 ガロンの 1 S 粉碎機を用いて、様々な組み合わせの様々な活性物質、マトリクス、及び界面活性剤を粉碎した。これら粉碎の詳細を、粉碎された活性物質の粒径分布と共に図 6 A ~ 6 C に示す。

**【0237】**

以下の実施例は、1 / 2 ガロンの 1 S アトライター粉碎機内で界面活性剤と共に活性物質を粉碎したときに、界面活性剤を用いないときに比べて収率が増加することを示し、界面活性剤以外の他の因子は全て同一である。サンプル C 及び D ( 図 6 A ) は、マンニトール中で粉碎したナプロキセン酸を示し、界面活性剤を含む場合の収率は 92 %、含まない場合の収率は 23 % である。サンプル S 及び A L ( 図 6 B 及び 6 C ) は、グリホサートの粉碎物であり、界面活性剤を含む場合の収率は 95 %、含まない場合の収率は 26 % である。サンプル A I 及び A J ( 図 6 B ) はシプロフロキサシンを示し、界面活性剤を含む場合の収率は 94 %、含まない場合の収率は 37 % である。一方、サンプル A M 及び A N ( 図 6 C ) はセレコキシブを示し、界面活性剤を含む場合の収率は 86 %、含まない場合の収率は 57 % である。最後に、サンプル A P 及び A Q ( 図 6 C ) はマンコゼブの粉碎物を

40

50

示し、界面活性剤を含む場合の収率は 90 %、含まない場合の収率は 56 % である。

【0238】

以下の実施例は、1/2 ガロンの 1 S アトライター粉碎機内で界面活性剤と共に活性物質を粉碎すると、他の因子は全て同一であるが界面活性剤を含まない場合に比べて、粉碎後の粒径が小さくなることを示す。サンプル C 及び D の D (0.5) (図 6 A) は、界面活性剤を含む場合 0.181、含まない場合 0.319 である。一方、サンプル A M 及び A N (図 6 C) の D (0.5) は、界面活性剤を含む場合 0.205、含まない場合 4.775 である。

【0239】

一連のサンプル Q ~ S は、サンプルを採取した時点が異なる同一のグリホサート粉碎物である。これらデータは、活性物質の大きさが粉碎時間と共に低下することを示す。

【0240】

V ~ A A 等の他のサンプルは、IV 製剤で用いるのに好適な界面活性剤を用いて非常に小さな粒径を製造できた実施例を示す。

【0241】

図 6 A ~ 6 C における粒径データの一部を数平均粒径に変換し、表に示した。この数値は、以下の方法で計算した。Malvern Mastersizer ソフトウェアを用いて、体積分布を数分布に変換した。各粒径のビンについて、ビンのサイズに前記ビンにおける粒子の割合 (%) を乗じた。この数同士を加え、100 で除することによって、数平均粒径を得た。

20

【0242】

実施例 7：ナプロキセン

様々な粉碎機を用いて、マトリクス及び界面活性剤の様々な組み合わせと共にナプロキセンを粉碎した。これら粉碎の詳細を、粉碎された活性物質の粒径分布と共に図 7 A に示す。サンプル A、B、E、G、H、及び I は、S p e x 粉碎機で粉碎した。サンプル C、D、及び F は、750 mL のアトライターで粉碎した。残りのサンプルは、1/2 ガロンの 1 S 粉碎機で粉碎した。

【0243】

サンプル B に対するサンプル A、及びサンプル G に対するサンプル H は、1 以上の界面活性剤を添加することによって、より小さな活性物質の粒子を生成できることを実証する。サンプル C ~ F 等の他の粉碎物は、活性物質の量が非常に多くてもナプロキセンを小さく粉碎できることを示す。サンプル I は、粉碎中に崩壊剤を添加してもよく、崩壊剤が小さな活性物質粒子の生成に影響を与えないことを示す。サンプル I の粒径は、10 ミクロンのフィルタを通して濾過した後であることに留意すべきである。サンプル N は、小粒子及び崩壊剤を含む製剤を製造するための別の方法を示す。この実施例では、サンプル M の粉末を粉碎機内に残し、湿潤剤 (P V P) 及び崩壊剤を添加した。更に 2 分間粉末を粉碎し、次いで、97 % という非常に高い収率で取り出した。

30

【0244】

一連のサンプル J ~ M は、サンプルを採取した時点が異なる同一の粉碎物である。これらデータは、活性物質の大きさが粉碎時間と共に低下することを示す。

40

【0245】

実施例 8：H i c o m

H i c o m 粉碎機を用いて、様々な組み合わせで様々な活性物質、マトリクス及び界面活性剤を粉碎した。これら粉碎の詳細を、粉碎された活性物質の粒径分布と共に図 8 A に示す。

【0246】

このデータは、章動運動を行う H i c o m 粉碎機を用いて本明細書に記載される発明を実施できることを示す。図 8 A のデータは、様々な活性物質を非常に短時間で小さく粉碎することができ、且つ 500 グラムの規模で非常に高い収率を得ることを示す。

50

## 【0247】

サンプルN及びOは、Hicomm章動粉碎機と組み合わせて、本明細書に記載される発明を用いて、短時間でカカオパウダーを非常に細かい粒径にできることを示す。同様に、サンプルPは、これがカカオニブにも当てはまることを示す。

## 【0248】

実施例9：1.5ガロンの1S

1.5ガロンの1S粉碎機を用いて、様々な組み合わせで様々な活性物質、マトリクス及び界面活性剤を粉碎した。これら粉碎の詳細を、粉碎された活性物質の粒径分布と共に図9A～9Bに示す。

## 【0249】

以下の実施例は、1.5ガロンの1Sアトライター粉碎機内で界面活性剤と共に活性物質を粉碎すると、他の因子は全て同一であるが界面活性剤を含まない場合に比べて、収率が高くなることを示す。サンプルJ及びN(図9A)は、界面活性剤を含まない場合の収率が51%、含む場合の収率が80%であることを示す。サンプルK及びP(図9A)は、界面活性剤を含まない場合の収率が27%、含む場合の収率が80%であることを示す。一方、サンプルL(図9A)は、界面活性剤を含む場合の収率が94%であることを示すが、界面活性剤を含まない対照(サンプルM、図9A)は、粉碎機内でケーキングしたので収率が求められなかった。

## 【0250】

以下の実施例は、1.5ガロンの1Sアトライター粉碎機内で界面活性剤と共に活性物質を粉碎すると、他の因子は全て同一であるが界面活性剤を含まない場合に比べて、粉碎後の粒径が小さくなることを示す。サンプルF及びGのD(0.5)(図9A)は、界面活性剤を含む場合0.137、含まない場合4.94である。一方、サンプルK及びPのD(0.5)(図9A)は、界面活性剤を含まない場合0.242、含む場合0.152である。

## 【0251】

一連のサンプルA1～A11は、サンプルを採取した時点が異なる同一のメロキシカム粉碎物である。これらデータは、活性物質の大きさが粉碎時間と共に低下することを示す。

## 【0252】

A～E等の他のサンプルは、IV製剤で用いるのに好適な界面活性剤を用いて非常に小さな粒径を製造できた実施例を示す。

## 【0253】

サンプルMでは、界面活性剤を用いることなしに、ラクトースー水和物中でメロキシカムを粉碎した。3分間粉碎した後、粉碎機が回転しなくなった。粉碎を停止させ、再度開始させたが、更に3分間だけ稼働して再度停止した。この時点で、粉碎機を分解したところ、ケーキングの証拠は見られなかった。しかし、粉末がザラザラした感触を有しており、回転できないように媒体及び軸を固めていた。媒体を計量したところ、150グラムの粉末が媒体上に存在していることが分かり、これが媒体を粘着質にして、移動しづらくしていたことが示唆された。この時点で、粉碎機を再度組み立て、粉末及び媒体を戻し入れた。30.4グラムのSDSを粉碎機に添加し、粉碎物Lに類似させた。界面活性剤の添加後、粉碎機は、事故なく更に14分間(合計20分間)稼働した。粉末を取り出した後に媒体を計量したところ、媒体上の粉末は、僅か40.5グラムであった。これは、界面活性剤を添加することにより、粉碎性能及び粉末を粉碎する能力が改善されることを示す。

## 【0254】

図9A～9Bにおける粒径データの一部を数平均粒径に変換し、表に示した。この数値は、以下の方法で計算した。Malvern Mastersizerソフトウェアを用いて、体積分布を数分布に変換した。各粒径のBINについて、BINのサイズに前記BINにおける粒子の割合(%)を乗じた。この数同士を加え、100で除することによって、数平均粒径を得た。

10

20

30

40

50

## 【0255】

## 実施例10：大規模25/11kg

サンプルA(図10A)は、Siebtechnik粉碎機で15分間粉碎した。この時間後、粉末は、粉碎機の壁及び媒体上において完全にケーキングしていた。粉末を取り出して粒径を測定することはできなかった。この時点で0.25g(1w/w%)SLSを粉碎機のチャンバに添加し、次いで、更に15分間粉碎した。このSLS粉末の存在下における第2の粉碎期間後、もはや媒体上にはケーキングしておらず、遊離粉末も一部存在していた。SLSの添加前後に行った観察は、界面活性剤を添加することによりケーキングの問題が低減されることを示す。界面活性剤を添加すると、ケーキングした物質を回収して、再度粒径の小さな遊離粉末にすることができた。

10

## 【0256】

サンプルB～Eを横型Simoloyer粉碎機で粉碎した。これら粉碎の詳細を、粉碎された活性物質の粒径分布と共に図10Aに示す。

## 【0257】

このデータは、水平摩擦運動を行うSimoloyer粉碎機を用いて本明細書に記載される発明を実施できることを示す。中でも、11kg規模で粉碎した実施例Eに注目すべきである。これは、本明細書に記載される発明が商業的規模の粉碎に好適であることを実証する。

## 【0258】

サンプルFは、縦型アトライター粉碎機(Union Process S-30)で粉碎した。この粉碎の詳細を、粉碎された活性物質の粒径分布と共に図10Aに示す。

20

## 【0259】

このデータは、垂直摩擦運動を行うS-30粉碎機を用いて本明細書に記載される発明を実施できることを示す。中でも、25kg規模の粉碎に注目すべきである。これは、本明細書に記載される発明が商業的規模の粉碎に好適であることを実証する。

## 【0260】

## 実施例11：ナプロキセン

1/2ガロンの1S粉碎機を用いて、様々な界面活性剤と共にマンニトール中でナプロキセンを粉碎した。これら粉碎の詳細を、粉碎された活性物質の粒径分布と共に図11Aに示す。

30

## 【0261】

界面活性剤と共にマンニトール中で粉碎したナプロキセン(図11AのサンプルA、D～J)は、界面活性剤を用いずにマンニトール中で粉碎したナプロキセン(サンプルK、図11A)と比べて、収率が高くなる。マンニトールと、微結晶性セルロース又は崩壊剤プリメロースのいずれかと共に粉碎されたナプロキセン(サンプルL又はM、図11A)は、いずれの場合もD(0.5)が約0.25である小さな粒径が得られる。

## 【0262】

## 実施例12：濾過

本発明で用いられる一部のマトリクス、粉碎助剤、又は促進剤は、水溶性ではない。これらの例は、微結晶性セルロース、並びにクロスカルメロース及びデンブングリコール酸ナトリウム等の崩壊剤である。これら物質と共に粉碎した後の活性物質の粒径をより容易に特性評価するために、濾過方法を用いて前記物質を除去して、活性物質の特性評価を可能にすることができる。以下の実施例では、ナプロキセンをラクトースー水和物及び微結晶性セルロース(MCC)と共に粉碎した。濾過前後に粒径を特性評価し、HPLCアッセイを用いてナプロキセンを通過させるフィルタの能力を示した。粉碎の詳細及び粒径を図12Aに示す。この表において、粉碎の詳細と共に記載されている粒径は、濾過されていないことに留意すべきである。粉碎の詳細が記載されていない列の粒径は、濾過後の粒径である。濾過したサンプルは、活性物質の欄に記載する。10ミクロンのporoplasstフィルタを通して濾過する前及び濾過した後にサンプルを採取することによりHPLCアッセイを実施した。採取したサンプルは、100μg/mLの基準濃度に希釈した

40

50

。HPLCアッセイのデータを表12に示す。

【0263】

サンプルAは、5%MCCと共に粉碎した。濾過前のD50は2.5μmであり、濾過後(サンプルB)のD50は183nmであった。サンプルBをアッセイしたときの濃度は94μg/mLであり、これは、濾過工程後もナプロキセンが僅かに残っていたことを示す。第2の粉碎(サンプルC)は、MCC無しで行った。D50は、予測通り160nmであった。濾過後(サンプルD)も粒径は変化せず、これは、濾過工程によって任意のナプロキセンが除去されたとしても、均一に除去されたことを示す。次いで、サンプルCの一部をMCCと共に1分間粉碎した。これは、MCCを粉末に組み込むのに十分長い時間であるが、粒径分布に影響を与えるほど長くはない。2種の粉碎を行った。サンプルEでは、5%w/wのMCCを粉末に組み込み、サンプルFでは、9%w/wを組み込んだ。MCCの組み込み後、粒径は劇的に上昇した。次いで、これらサンプルを濾過し(サンプルE及びF)、粒径を測定した。濾過後の粒径は、出発物質であるサンプルCと同一である。サンプルE～Hのアッセイは、濾過によってナプロキセンが全く除去されなかったことを示す。粒径データとアッセイデータとを組み合わせると、MCC等の物質を容易且つ成功裏に除去して、活性物質の真の粒径測定を可能にできることが明らかに示される。

【0264】

サンプルI及びJは、10%w/w及び20%w/wのMCCと共に粉碎した粉碎物であった。濾過後の粒径をサンプルK及びLとして示す。この場合も、濾過によってMCC成分を除去したことにより粒径が減少した。また、サンプルI～LのHPLCアッセイは、濾過中に僅かなナプロキセンが失われたことを示す。

【0265】

また、このデータは、本明細書に記載される発明において、MCCを共マトリクスとして成功裏に使用できることを示す。

【表12】

表12:サンプルの濾過前後のナプロキセンのHPLCアッセイ

サンプル番号	HPLCアッセイ(μg/mL)
B	94
D	93
E	99
F	96
G	98
H	97
I	94
J	89
K	91
L	84

【0266】

実施例13:ナノ製剤カプセルの製造

実施例13(a):ナプロキセン(200mg)ナノ製剤カプセルの製造

9つのサブロットのナプロキセンナノ製剤粉碎粉末を合わせ(実施例9、サンプルZ～AH)、ローラー圧縮し、Quadro(登録商標)Comil(登録商標)で加工し、封入した。各粉碎サブロットにつき、334gのナプロキセン、599gのマンニトール、9.55gのポビドンK30、及び9.55gのラウリル硫酸ナトリウムを8-qtのVブレンダーに装入し、10分間混合して、近似組成がナプロキセン35%、マンニトール63%、ポビドンK30 1%、及びラウリル硫酸ナトリウム1%である粉末を得た。

【0267】

次いで、前記ブレンドを個別に粉碎し、粉碎工程中、粉碎されていない物質及びサンプルを定期的に取り出し、その量を記録した。個々の粉碎が完了した後、ある量のクロスカルメロースナトリウムを各粉碎物に添加した。添加したクロスカルメロースナトリウムの

10

20

30

40

50

量は、計算量を添加したときに粉末中のクロスカルメロースナトリウムの最終濃度が5.38%w/wになるように、粉碎機内に残る粉碎された粉末の理論量に基づいて決定された。クロスカルメロースナトリウムをアトライター粉碎機に添加した後、2分間粉碎を行った。次いで、近似最終組成がナプロキセン33.11%、マンニトール59.61%、ラウリル硫酸ナトリウム0.95%、ポビドンK300.95%、及びクロスカルメロースナトリウム5.38%である粉碎された粉末を粉末機から装出した。

#### 【0268】

実施例9から得られた物質であるサンプルZ～AHを1立方フィートのV-ブレンダー内で合わせ、20分間混合した。混合された粉末をFreund Model TF-156ローラー圧縮機（スクリュー速度=13.4、ロール速度=4.1、圧力=55kg/cm<sup>2</sup>）で加工した。前記粉末を約55分間加工して、厚み2.3mm～2.7mmのリボンを得た。 10

#### 【0269】

ローラー圧縮されたリボンを用手的に碎き、1,143ミクロンの篩及び0.225インチのスペーサを備える、2,000rpmで稼働するQuadro（登録商標）Comi1（登録商標）197のホッパーに入れた。粉碎された顆粒状物質の正味収量は、4.183kgであった。

#### 【0270】

粉碎され、ローラー圧縮された顆粒を、00号サイズ交換部品を備えるMinicap 100カプセル充填機を用いて00号サイズの白色の不透明な硬質ゼラチンカプセルに封入した。スクレーパを用いて用手的にカプセルを充填し、総重量、閉鎖の完全性、及び外観について定期的に検査した。標的充填重量は、604mgであり、空のカプセルシェルの平均重量は、117mgであった。次いで、充填されたカプセルをカプセル研磨機で研磨した。充填され、研磨されたカプセルの正味収量は、4,183g（約6,925カプセル）であった。 20

#### 【0271】

実施例13（b）：インドメタシン（20mg）ナノ製剤カプセルの製造

インドメタシン粉碎粉末（750.0g、実施例9、サンプルT）を、KG-5高剪断造粒機のボウルに装入した。別途、47.8gのポビドンを111.6gの純水に溶解させることにより、ポビドンK30の30%純水溶液を調製した。 30

#### 【0272】

インペラ速度250rpm及びチョッパー速度2,500rpmで高剪断造粒機を稼働させた。蠕動ポンプを用いて約8分間に亘ってポビドン溶液の一部（80.3g）を造粒機に導入した。次いで、更に30gの純水を顆粒に添加した。

#### 【0273】

ポビドン溶液及び水の添加が完了した後、厚み約1/2"の紙を敷いたトレイ上に湿潤顆粒を広げ、約1時間70のオーブンで乾燥させた。次いで、10メッシュのハンドスクリーンを通して前記顆粒を用手的に篩い、更に乾燥させるために紙を敷いたトレイ上に広げた。前記顆粒を第2の時間乾燥させ、次いで、乾燥による減少量について試験したところ、LOD値は、1.987%であった。 40

#### 【0274】

乾燥した顆粒を2,500rpmのQuadro Comi1（篩20メッシュ、スペーサ0.225インチ）で加工し、最終組成がインドメタシン12.60%、ラクトース一水和物62.50%、酒石酸20.86%、ラウリル硫酸ナトリウム0.95%、ポビドンK303.09%である粉碎顆粒689.9gを得た。

#### 【0275】

4号サイズカプセルの交換部品を備えるMinicap 100カプセル充填機を用いて4号サイズの白色の不透明な硬質ゼラチンカプセルに顆粒を用手的に充填した。各カプセルの標的充填重量は、158.7mgであり、空のカプセルシェルの平均重量は、38mgであった。スクレーパを用いて用手的にカプセルを充填し、総重量について定期的に 50

検査した。必要に応じて、標的充填重量を得るためにタンピング及び振動を調整した。

【0276】

充填カプセルをカプセル研磨機で研磨したところ、正味重量 803 g (約 4,056 カプセル) の充填カプセルが得られた。

【0277】

実施例 13 (c) : インドメタシン (40 mg) ナノ製剤カプセルの製造

2 つの顆粒サブロットを別々に製造し、合わせて、インドメタシンナノ製剤カプセル (40 mg) を作製した。

【0278】

インドメタシンの粉碎粉末 (750.0 g、実施例 9、サンプル U) を KG - 5 高剪断造粒機のボウルに入れることにより顆粒サブロット A を調製した。別途、47.8 g のポビドンを 111.5 g の純水に溶解させることによりポビドン K30 の 30% 純水溶液を調製した。造粒機をインペラ速度 250 rpm 及びチョッパー速度 2,500 rpm で稼働させた。蠕動ポンプを用いて約 9 分間に亘ってポビドン溶液の一部 (80.3 g) を造粒機に導入した。次いで、更に 20 g の純水を顆粒に添加した。

10

【0279】

ポビドン溶液及び水の添加が完了した後、厚み約 1/2" の紙を敷いたトレイ上に湿潤顆粒を広げた。

【0280】

インドメタシンの粉碎された粉末 (731.6 g、実施例 9、サンプル V 及び 18.4 g、実施例 9、サンプル U) を KG - 5 高剪断造粒機のボウルに装入することにより顆粒サブロット B を調製した。別途、47.8 g のポビドンを 111.5 g の純水に溶解させることによりポビドン K30 の 30% 純水溶液を調製した。インペラ速度 250 rpm 及びチョッパー速度 2,500 rpm で造粒機を稼働させた。蠕動ポンプを用いて約 10 分間に亘ってポビドン溶液の一部 (80.3 g) を造粒機に導入した。次いで、更に 20 g の純水を顆粒に添加した。ポビドン溶液及び水の添加が完了した後、厚み約 1/2" の紙を敷いたトレイ上に湿潤顆粒を広げた。両サブロットの湿潤顆粒を約 2.5 時間 70 のオーブンで乾燥させた。次いで、10 メッシュのハンドスクリーンを通して前記顆粒を用手的に篩い、更に乾燥させるために紙を敷いたトレイ上に広げた。LOD 値が 1.699 % になるまで、前記顆粒を更に 1.5 時間乾燥させた。

20

【0281】

乾燥した顆粒を 2,500 rpm の Quadro Comill (篩 20 メッシュ、スペーサ 0.225 インチ) で加工した。次いで、粉碎した顆粒を 8 qt の V - ブレンダーに添加し、5 分間混合し、最終組成がインドメタシン 12.60%、ラクトース - 水和物 62.50%、酒石酸 20.86%、ラウリル硫酸ナトリウム 0.95%、ポビドン K30 3.09% である顆粒 1390.7 g を得た。

30

【0282】

IN - CAP (登録商標) 自動カプセル充填機 (Dott. Bonapace & C.、Milano、Italy) に (2) 号サイズ用の 16 mm の投薬ディスク及び (2) 号サイズのタンピングピンを取り付けた。1 号サイズの白色の不透明な硬質ゼラチンカプセルのシェルと共に、粉碎した顆粒を封入機に装入した。カプセルの標的充填重量は、317.7 mg であり、空のカプセルシェルの平均重量は、75 mg であった。タンピングピン 1 ~ 4 は全て 9 mm に設定し、封入機を速度 2 で稼働させた。15 分間毎に重量、閉鎖性、及び外観について検査した。充填カプセルをカプセル研磨機で研磨した。充填され、研磨されたカプセルの正味重量は、1,225.5 g (約 3,183 カプセル) であった。

40

【0283】

実施例 13 (d) : メロキシカム (7.5 mg) ナノ製剤カプセルの製造

カプセル充填機 (銅板及びカプセル投入機) を用いて、「4」号サイズの白色の不透明な硬質ゼラチンカプセルに用手的に粉碎粉末 (実施例 9、サンプル Q) を封入した。封入

50

時、各カプセルは、7.5mgの活性成分を含んでおり、総充填重量は105mgであった。完成したカプセルを40ccのH D P E ビンに包装し(ビン1本あたり50個)、誘導シールを用いて前記ビンを密閉した。

【0284】

実施例14：溶解

実施例14(a)：粉碎されたナプロキセンの溶解速度

攪拌速度50rpmのU S P装置II(パドル)として設定された溶解設備を用いて、粉碎されたナプロキセン(200mg)カプセル、及び市販のN a p r o s y n (登録商標)250mg(ナプロキセン)錠剤(R o c h e P h a r m a c e u t i c a l s (登録商標), I n c ., U S A)の溶解を測定した。溶解媒体は、p H 5の0.1Mのリン酸ナトリウムバッファの0.3%S L S溶液900mLであった。容器温度は、37度であった。ワイヤシンカーを用いてカプセルを沈めた。6つの試験物品を試験し、各時点についてデータを平均した。各時点において、1mLのサンプルを各溶解容器から採取、0.45μmのフィルタを通して濾過し、H P L Cで分析した。以下の表14aのデータは、特定の時点における各試験物品中の活性物質の量の溶解率(%)を報告する。

【表14a】

表14a:Naprosyn(登録商標)錠剤250mg及びナプロキセン/製剤カプセル200mgの溶解プロファイル

時間(分)	表示値の溶解率(%)	
	Naprosyn錠剤 250mg	ナプロキセン/製剤 カプセル200mg
0	0	0
5	24	19
10	40	53
15	49	77
20	55	90
45	73	98
60	79	99

【0285】

結果は、粉碎されたナプロキセンカプセルが、市販のレファレンスナプロキセンよりも速やか且つ完全に溶解することを示す。当業者は、より速やかな溶解によって得られる利点、即ち、任意の所定の時点においてより多くの活性剤を利用可能であることを容易に認識する。言い換えれば、同量の溶解メタキサロンを得るために必要な初期用量は、レファレンスナプロキセンと比べて、粉碎されたナプロキセンの方がより少なくてよい。更に、結果から明らかであるように、レファレンスナプロキセンは、最終時点でさえも完全には溶解しないが、粉碎されたナプロキセンは、20分間以内に約90%超が溶解し、実質的に45分の時点までに溶解が完了する。重ねて言うが、ある量の溶解ナプロキセンを得るために必要な粉碎されたナプロキセンの用量は、同量の溶解ナプロキセンを得るために必要なレファレンスナプロキセンの用量よりも少ない。

【0286】

実施例14(b)：粉碎されたインドメタシンの溶解速度

この実施例では、本発明の20mg及び40mgのナノ製剤(実施例13(b)及び13(c))と市販のレファレンスインドメタシンU S P 25mgカプセル(M y l a n P h a r m a c e u t i c a l s I n c)との溶解速度を比較する。U S P<711>に従って装置I(バスケット)を用いて溶解を行った。溶解媒体(900mL、37度)は、100mMクエン酸バッファ(pH 5.5±0.05)である。前記装置を用いて100rpmで攪拌させた。5分間後、10分間後、20分間後、30分間後、45分間後、及び60分間後に加えて、更に75分間後(250rpm)にもサンプリングを行った。8mLのサンプルを採取し、0.45μmのP V D F フィルタを通して濾過した。紫外

20

30

40

50

可視分光光度計を用いて、検出波長319 nmでサンプルをアッセイした。以下の表14bのデータは、特定の時点における各試験物品中の活性物質の量の溶解率(%)を報告する。

【表14b】

表14b: インドメタシンカプセルUSP(25mg)及び  
インドメタシンナノ製剤カプセル(20mg及び40mg)の溶解プロファイル

時間(分)	表示値の溶解率(%)		
	インドメタシン カプセル USP, 25 mg	インドメタシン ナノ製剤カプセル 20 mg	インドメタシン ナノ製剤カプセル 40 mg
0	0	0	0
5	20	47	31
10	28	83	66
20	36	99	93
30	40	100	96
45	43	100	96
60	46	101	97
75	63	101	97

【0287】

結果は、ナノ粉碎されたインドメタシンカプセルが、市販のレファレンスインドメタシンよりも速やか且つ完全に溶解することを示す。また、これらと同一のサンプルを(オーストラリア仮出願第2009901740号に対する優先権を主張するPCT/AU2010/000466として出願された特許出願「A novel formulation of indomethacin」に記載されている)インビボヒト臨床試験においても試験した。この治験(空腹時下肢)では、20mg及び40mgのナノ粉碎されたインドメタシンが市販のレファレンス(50mg)に比べてより速やかに作用発現し(20mgのナノ粒子の $T_{max}$ は1.1時間であり、40mgのナノ粒子の $T_{max}$ は1.25時間であり、50mgのレファレンス粒子の $T_{max}$ は2.0時間である)、且つ40mgのナノ粉碎されたインドメタシンは、市販のレファレンス(50mg)に比べてより高い $C_{max}$ を有する(40mgのナノ粒子の $C_{max}$ は2,995ng/mLであり、50mgのレファレンスの $C_{max}$ は2,652ng/mLである)ことが示された。これらインビボデータは、インビトロ溶解試験が、本発明を用いて製造されるNSAIDの挙動の指標となることを示す。

【0288】

実施例14(c): 粉碎されたメロキシカムの溶解速度

この実施例では、本発明の7.5mgナノ製剤(実施例13(d))と、2つの市販のレファレンス製品Mobic(登録商標)7.5mg錠剤及びMobic(登録商標)7.5mgカプセル(両方ともBoehringer Ingelheim)との溶解速度を比較する。USP<711>に従って装置II(パドル)を用いて溶解を行った。溶解媒体は、0.1%w/wラウリル硫酸ナトリウムを含む10mMリン酸バッファ(pH6.1)(500mL、37)であった。前記装置を用いて50rpmで攪拌させた。5分間後~60分間後の様々な時点でサンプルを採取した。採取したサンプル各1mLについて、0.45μmのPVDFフィルタを通して濾過し、検出波長362nmを用いてHPLCによってアッセイした。以下の表14cのデータは、特定の時点における各試験物品中の活性物質の量の溶解率(%)を報告する。

10

20

30

40

## 【表14c】

表14c: 市販のメロキシカム錠剤及びカプセル、並びにメロキシカムナノ製剤カプセルの溶解プロファイル

時間(分)	表示値の溶解率(%)		
	Mobicox(登録商標) 錠剤7.5 mg	Mobic(登録商標) カプセル7.5 mg	メロキシカムナノ製剤 カプセル7.5 mg
0	0	0	0
5	39	19	44
10	50	43	68
15	57	52	
20			82
30	66	64	86
45			89
60	73	72	93

## 【0289】

結果は、粉碎されたメロキシカムカプセルが、市販のレファレンスマロキシカムよりも速やか且つ完全に溶解することを示す。また、この溶解試験で試験したサンプルを（オーストラリア仮出願第2009901742号に対する優先権を主張する特許出願「A novel formulation of meloxicam」、PCT/AU2010/000469に記載されている）インビボヒト臨床試験においても試験した。この治験（空腹時下肢）では、7.5 mgのナノ粉碎されたメロキシカムが市販のレファレンスに比べてより速やかに作用発現し（ナノ粒子の $T_{max}$ は2.0時間であり、レファレンス粒子の $T_{max}$ は5.0時間である）、且つナノ粉碎されたメロキシカムは、市販のレファレンスに比べてより高い $C_{max}$ を有する（ナノ粒子の $C_{max}$ は1,087 ng/mLであり、レファレンスは628 ng/mLである）ことが示された。これらインビボデータは、インビトロ溶解試験が、本発明を用いて製造されるNSAIDの挙動の指標となることを示す。

## 【0290】

実施例15：粉碎されたナプロキセンのバイオアベイラビリティ

この実施例は、食後及び空腹条件下の健常対象における、ナプロキセンナノ製剤カプセル（200 mg）の単回投与4法クロスオーバー相対バイオアベイラビリティ試験について記載する。

## 【0291】

この実施例に記載される薬物動態試験は、実施例13に記載されているように製造されるナプロキセンナノ製剤カプセルを使用する。

## 【0292】

Naprosyn（登録商標）（ナプロキセン）は、鎮痛及び解熱作用を有する非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）である。ナプロキセンアニオンの作用機序は、他のNSAIDと同様に完全には理解されていないが、プロスタグランジン合成阻害に関連している可能性がある。

## 【0293】

ナプロキセンは、インビボにおいて95%のバイオアベイラビリティで消化管から速やか且つ完全に吸収される。ナプロキセンの排出半減期は、12時間～17時間である。

## 【0294】

Naprosyn（登録商標）錠剤の投与後2時間～4時間でピーク血漿濃度に達する。

## 【0295】

ナプロキセンの分布容積は、0.16 L/kgである。治療レベルでは、ナプロキセンの99%超がアルブミンと結合している。

10

20

30

40

50

## 【0296】

ナプロキセンは、広範囲に亘って6-O-デスマチルナプロキセンに代謝され、親物質及び代謝産物の両方が代謝酵素を誘導する訳ではない。ナプロキセン及び6-O-デスマチルナプロキセンは両方共、それぞれのアシルグルクロン酸抱合代謝産物に更に代謝される。

## 【0297】

ナプロキセンのクリアランスは、0.13 mL / 分 / kgである。任意の用量のナプロキセンの約95%は、主にナプロキセン(<1%)、6-O-デスマチルナプロキセン(<1%)、又はこれらの抱合体(66%~92%)として尿に排泄される。ヒトにおけるナプロキセンアニオンの血漿半減期は、12時間~17時間である。ナプロキセンの代謝産物及び抱合体の血漿半減期は、12時間よりも短く、これらの排泄速度は、血漿からのナプロキセン消失速度と略一致していることが見出されている。少量(投与量の3%以下)は、便に排泄される。

10

## 【0298】

治験でナプロキセンを服用した患者では、前記患者のうち約1%~約10%において最も頻繁に報告される有害事象は、胸焼け、腹痛、恶心、便秘、下痢、消化不良、口内炎を含む消化管(GI)症状；頭痛、眩暈、嗜眠状態、朦朧状態、めまい感を含む中枢神経系症状；搔痒感(かゆみ)、皮膚発疹、斑状出血、発汗、紫斑を含む皮膚症状；耳鳴、視覚障害、聴覚障害を含む特殊感覚症状；浮腫、動悸を含む心血管症状；呼吸困難、口渴を含む全身症状である<sup>2</sup>。

20

## 【0299】

## 目的

この単回投与、非盲検、無作為化、5期5処理クロスオーバー試験は、食後及び空腹条件下における、Roche Pharmaceuticalsによって製造されている市販のレファレンス製品Naprosyn(登録商標)500mgの経口投与と比較して、食後及び空腹条件下における試験製剤ナプロキセン400mg及び空腹条件下における試験製剤ナプロキセン200mgの相対バイオアベイラビリティ及び薬物動態を評価するためのものである。

## 【0300】

前記試験の主な目的は：

30

空腹条件下で健常対象に投与したときの、500mgレファレンス錠剤に対する1×200mg及び2×200mg試験カプセル由来のナプロキセンの相対バイオアベイラビリティを測定すること、

健常対象に投与されるナプロキセンナノ製剤の2×200mg試験カプセル製剤の単回用量の吸収速度及び吸収量に対する食事の効果を判定すること、

健常対象に投与されるナプロキセンの500mgレファレンス錠剤製剤の単回用量の吸収速度及び吸収量に対する食事の効果を判定すること、

空腹条件下で健常対象に投与されるナプロキセンナノ製剤の単回200mg試験カプセルと400mg(2×200mg試験カプセル)投与との間の用量比例性を評価すること、

40

である。

## 【0301】

## 試験デザインの概要

これは、40人の健常成人対象に対してナプロキセンを5回別個に単回用量投与する単回投与、非盲検、無作為化、5期5処理クロスオーバー試験である。

## 【0302】

食事処理を受ける対象には、少なくとも10時間の一晩絶食後、治験薬を投与し、次いで、各投与の30分間前からFDA標準高カロリー高脂肪朝食を摂取させる。

## 【0303】

絶食処理を受ける対象には、少なくとも10時間の一晩絶食後、治験薬を投与する。

50

## 【0304】

成功裏に完了したスクリーニングプロセスに基づいて、対象に昇順に番号を割り当てる。

## 【0305】

5処理期間中無作為化された様式で以下に記載する各処理を対象に対して行う。

## 【表Z】

処理A:	試験製剤	10
食後条件	ナプロキセン	
	用量=2×200mg錠剤	
処理B:	試験製剤	
空腹条件	ナプロキセン	
	用量=2×200mg錠剤	
処理C:	試験製剤	
空腹条件	ナプロキセン	
	用量=1×200mg錠剤	
処理D:	レファレンス製品	
食後条件	Naprosyn(登録商標)	
	用量=1×500mg錠剤	
	Roche Pharmaceuticals	20
処理E:	レファレンス製品	
空腹条件	Naprosyn(登録商標)	
	用量=1×500mg錠剤	
	Roche Pharmaceuticals	

## 【0306】

各治験薬投与は、少なくとも7日間の休薬期間によって分離される。処理A及びDには、室温の水道水240mL(8液量オンス)と共に経口投与し、次いで、10時間の一晩絶食後、標準高脂肪高カロリー朝食を摂取させる。処理B、C、及びEには、室温の水道水240mL(8液量オンス)と共に経口投与し、次いで、10時間一晩絶食させる。

## 【0307】

投与後、投与4時間後まで食品を摂取できない。投与時に摂取する室温の水道水240mLを除いて、投与1時間前から投与1時間後まで水も摂取できない。水の摂取は、第5.4節の指針に従う。処理A及びDで標準高脂肪高カロリー朝食を摂取することを除いて、食事についても同様であり、食事は、各試験期間の投与に対して略同じ時刻に予定される。

## 【0308】

対象が治験を中止しても、他の対象に交代しない。

## 【0309】

各試験期間中、各投与前及び各投与後(投与72時間後までの選択された時点)に6mLの血液サンプルを採取する。各試験期間につき23サンプル、合計115の薬物動態(PK)血液サンプルを各対象から採取する。検証されている分析方法を用いて、血漿薬物動態サンプルをナプロキセンについて分析する。ノンコンパートメント法を用いて、各製剤について適切な薬物動態パラメータを計算する。更に、スクリーニング時及び治験終了時に臨床検査用に血液を採取し、尿を回収する。

## 【0310】

## 対象の選別

## 選択基準

試験への参加を検討する対象は全員、以下の基準を満たさなければならない:

対象は、男性、又は妊婦でも授乳婦でもない女性でなければならない。

対象の年齢は、18歳以上55歳以下でなければならない。

30

40

50

対象の肥満度指数（B M I）は、18 kg / m<sup>2</sup> 以上 30 kg / m<sup>2</sup> 以下でなければならず、且つ対象の体重は、最低 50 kg (110 ポンド) でなければならない。

女性対象は、スクリーニングから治験完了 14 日間後まで以下の受胎調節のうちの 1つを使用することに同意しなければならない：

パートナーの精管が切除されている（投与前少なくとも 6 ヶ月間）、

閉経後である（投与前少なくとも 2 年間）、

外科的に不妊である（両側の卵管結紮、子宮摘出、両側の卵巢摘出）（投与前少なくとも 6 ヶ月間）

二重バリア（ペッサリーと殺精子剤、コンドームと殺精子剤）

IUD（子宮内避妊器具）

10

禁欲（治験中に性的に活動的になった場合、二重バリア法を用いることに同意しなければならない）

治験前少なくとも連続 6 ヶ月間及び治験期間中、注入又は子宮内ホルモン避妊薬を使用する、

治験前少なくとも連続 3 ヶ月間及び治験期間中、経口、貼付、及び注射避妊薬を使用する。

対象は、この治験に参加することに自由意志で同意し、いずれかの治験手続きを開始する前に文書によるインフォームドコンセントを行わなければならない。

対象は、各拘束期間中治験実施機関に滞在し、その後外来通院することをいとわず且つ可能である。

20

対象は、食後試験期間に割り当てられた場合、必要とされる所定の時間枠内に高カロリー高脂肪朝食を全て摂取することをいとわず、且つ摂取可能である。

#### 【0311】

##### 除外基準

以下のいずれかに当てはまる対象を除外する：

臨床的に重篤な心血管、肺、肝臓、腎臓、血液、胃腸、内分泌、免疫、皮膚、神経、腫瘍、又は精神疾患の病歴又は存在、或いは、治験担当医師の意見において、対象の安全性又は試験結果の妥当性を危険にさらす任意の他の状態を有する。

具体的には、心不全、冠動脈疾患、体液鬱滞、高血圧、潰瘍疾患又は消化管の出血、活動性腎臓疾患、又は出血性障害の病歴を有するか又は罹患している対象。

30

スクリーニング時の身体検査、病歴、E C G、又は臨床検査結果において臨床的に重大な異常知見を有する。

ナプロキセン又は関連薬に対するアレルギー反応又は有害な反応の病歴又は存在を有する。

治験薬の最初の投与前 4 週間の食生活が著しく異常である。

治験薬の最初の投与前 30 日間以内に献血又は血漿献血を行ったことがある。

治験薬の最初の投与前 30 日間以内に別の臨床試験に参加した。

治験薬の最初の投与前 7 日間以内に、栄養サプリメントを含む任意の大衆薬（O T C 薬）を使用したことがある。

治験薬の最初の投与前 14 日間以内に、ホルモン避妊薬又はホルモン補充療法を除く任意の処方箋医薬品を使用したことがある。

40

治験開始前 6 ヶ月間に、使用してはならない注入、子宮内、又は注射ホルモン避妊薬の使用を中止していた。

治験開始前 1 ヶ月間に、使用してはならない経口又は貼付ホルモン避妊薬の使用を中止していた。

治験薬の最初の投与前 30 日間以内に、バルビツレート、フェノチアジン、シメチジン、カルバマゼピン等の薬物を変化させることが知られている任意の酵素による処理を受けたことがある。

治験薬の最初の投与前 60 日間以内に喫煙したか又はタバコ製品を使用したことがある。

50

過去 2 年間以内に（アルコールを含む）物質乱用又は物質乱用治療の任意の前歴を有する。

妊娠検査結果が陽性である女性。

薬物乱用（アンフェタミン、バルビツレート、ベンゾジアゼピン、コカイン、カンナビノイド、アヘン）についての尿検査が陽性である。

B 型肝炎、C 型肝炎、又は H I V 検査が陽性であるか、又は治療を受けたことがある。

【 0 3 1 2 】

制限

対象は、評価を受け、且つ治験担当医師が認めない限り、治験薬の最初の投与 7 日間前から治験終了来院まで、栄養サプリメントを含む任意の O T C 薬を服用してはならない。

10

【 0 3 1 3 】

対象は、評価を受け、且つ治験担当医師が認めない限り、治験薬の最初の投与 14 日間前から治験終了来院まで、女性用ホルモン避妊薬又はホルモン補充療法を除いて任意の処方箋医薬品を服用してはならない。

【 0 3 1 4 】

対象は、試験薬の最初の投与 48 時間前から治験終了来院まで、アルコール、グレープフルーツ、又はカフェイン / キサンチンを含有する飲料及び食品を摂取してはならない。対象は、上記製品のうちのいずれも摂取しないよう指示されるが、単独の 1 回の偶発的摂取については、治験薬との相互作用する可能性に基づいて治験担当医師が評価及び承認することによって許可される場合もある。

20

【 0 3 1 5 】

対象は、治験薬の最初の投与 30 日間前から治験終了来院まで、献血又は血漿献血してはならない。治験終了来院後少なくとも 30 日間は献血 / 血漿献血を行わないことが推奨される。

【 0 3 1 6 】

対象は、治験薬の最初の投与 60 日間前から治験終了来院まで、タバコ製品を使用してはならない。

【 0 3 1 7 】

対象は、試験薬の最初の投与 48 時間前から治験終了来院まで激しい運動を行ってはならない。

30

【 0 3 1 8 】

女性対象は、スクリーニング時から治験完了 14 日間後まで、男性パートナーと性的に活動的になった場合、以下の避妊形態のうちの 1 つを利用しなければならない。認められている避妊形態は、以下の通りである：

パートナーの精管が切除されている（投与前少なくとも 6 ヶ月間）、

閉経後である（投与前少なくとも 2 年間）、

外科的に不妊である（両側の卵管結紮、子宮摘出、両側の卵巣摘出）（投与前少なくとも 6 ヶ月間）、

二重バリア（ペッサリーと殺精子剤、コンドームと殺精子剤）

I U D ( 子宮内避妊器具 )

40

禁欲（治験中に性的に活動的になった場合、二重バリア法を用いることに同意しなければならない）

治験前少なくとも連続 6 ヶ月間及び治験期間中、注入又は子宮内ホルモン避妊薬を使用する、

治験前少なくとも連続 3 ヶ月間及び治験期間中、経口、貼付、及び注射避妊薬を使用する。

【 0 3 1 9 】

注入、子宮内、又は注射ホルモン避妊薬の使用を中止している対象は、治験開始前の 6 ヶ月間いずれも使用してはならない。

【 0 3 2 0 】

50

経口又は貼付ホルモン避妊薬の使用を中止している対象は、治験開始前1ヶ月間いづれも使用してはならない。

【0321】

スクリーニング

治験に参加する可能性のある対象は、各々、試験開始前28日間以内に治験担当医師又は治験協力者による以下の評価を受ける：病歴、並びに性別、年齢、人種、民族、体重（kg）、身長（cm）、BMI（kg/m<sup>2</sup>）、及び喫煙習慣を含む人口統計学的データ。治験に参加する可能性のある対象は、各々、身体検査、心電図（ECG）、並びに下記血液、肝臓、及び腎臓機能に関する臨床検査を受ける。ECGは、最低5分間対象を背臥位にした後に実施する。可能性のある対象は全て、スクリーニング時にB型肝炎、C型肝炎、及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）について検査される。可能性のある対象全てに対して、薬物スクリーニング尿検査を実施する。全ての女性対象に対して血清妊娠検査を実施する。

10

【0322】

臨床的に許容可能な臨床検査プロファイル及びECGを有する医学的に健常である対象のみが治験に登録される。インフォームドコンセント文書を用いて参加する可能性のある対象各々に対して説明がなされ、任意の治験手続きを実施する前に、各個人が治験のためのインフォームドコンセント文書に署名する。

【0323】

妊娠、HIV、B型肝炎、C型肝炎、又は薬物スクリーニング尿検査の結果が陽性である場合、スクリーニングプロセスを終了する。

20

【0324】

臨床検査

臨床検査改善修正法案（CLIA）による認可を受けた検査機関が、この治験の以下の臨床検査を実施する。

【0325】

血液検査

以下について評価する：ヘモグロビン、ヘマトクリット、合計白血球数及び白血球数分画、赤血球数（RBC）、及び血小板数。

【0326】

30

血清化学検査

以下を評価する：アルブミン、血液尿素窒素（BUN）、クレアチニン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ（ALP）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）、アラニントランスアミナーゼ（ALT）、ナトリウム（Na<sup>+</sup>）、カリウム（K<sup>+</sup>）、塩化物（Cl<sup>-</sup>）、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）、カルシウム（Ca）、尿酸、及びグルコース。

【0327】

血清検査

B型肝炎表面抗原、C型肝炎抗体、及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）について血液を検査する。

40

【0328】

尿検査

自動又は手動「尿試験紙」法によって以下を評価する：pH、比重、タンパク質、グルコース、ケトン、ビリルビン、血液、亜硝酸塩、白血球エラスターーゼ、及びウロビリノーゲン。タンパク質、潜血、亜硝酸塩、又は白血球エラスターーゼ値が範囲外である場合、顕微鏡検査を実施する。

【0329】

尿による薬物及びアルコールスクリーニング

スクリーニング時に薬物乱用（アンフェタミン、ベンゾジアゼピン、バルビツレート、カンナビノイド、コカイン、アヘン）について尿サンプルを検査する。各入所時に薬物乱

50

用及びアルコールについて尿サンプルを検査する。

【0330】

妊娠検査（女性対象のみ）

スクリーニング時に全ての女性対象に対して血清妊娠検査を実施する。入所時に全ての女性対象に対して尿妊娠検査を実施する。

【0331】

治験手順

対象の割り当て

40人の対象がこの治験に参加する。各対象には、治験実施施設により準備された無作為化スケジュールに基づいて処理順が割り当てられる。対象は、無作為化され、最初の治験期間中処理A、B、C、D、又はEのいずれかを受ける。最低7日間の休薬期間後、各対象をクロスオーバーさせて、別の処理を行う。治験完了時に、各対象は、処理Aの単回投与、処理Bの単回投与、処理Cの単回投与、処理Dの単回投与、及び処理Eの単回投与を受けていることになる。

【表Y】

順番	期間1の処理	期間2の処理	期間3の処理	期間4の処理	期間5の処理
1	A	B	C	D	E
2	B	C	D	E	A
3	C	D	E	A	B
4	D	E	A	B	C
5	E	A	B	C	D

【0332】

スクリーニングから治験終了までの最長治験期間は、約59日間である。

【0333】

入所手順

全ての対象に対して、スクリーニング以降、除外基準及び制限を破っていないことを確認するために質問する。対象の回答を記録する。

【0334】

薬物乱用（UDS）及びアルコールについてスクリーニングするために、各治験の入所時に全ての対象から尿サンプルを回収する。任意の時点において薬物又はアルコール検査が陽性であった場合、対象は治験参加を中止する。

【0335】

各入所時に尿妊娠検査を行うために全ての女性対象から尿サンプルを回収する。対象が治験参加を継続するためには、この検査が陰性でなければならない。

【0336】

拘束

確実に最低10時間絶食するために、試験薬投与前夜の適切な時刻に対象を治験実施施設に入所させる。対象は、各治験期間につき24時間の手順が完了するまで治験実施施設に滞在し、各治験期間の投与約36時間後、約48時間後、及び約72時間後に外来通院する。

【0337】

絶食 / 飲食

食事処理（A及びD）

入所日の夜に任意で軽食が提供される。次いで、全対象は、標準的な朝食を摂取する前に少なくとも10時間絶食する必要がある。対象は、必要なFDA標準高脂肪高カロリー朝食を、最初の投与予定時刻の30分間前から食べ始め、投与5分間前までに食べ終わる（最後の一口分を飲み込む）。対象は、その後4時間絶食する。投与の約4時間後、10時間後、及びその後も適宜標準的な食事が提供される。食事 / 軽食のメニューは、治験期

10

20

30

40

50

間中全て同一である。

【0338】

以下の高脂肪（食事の総カロリー含有量の約50%）、高カロリー（約1,000カロリー）朝食を、治験薬投与前の約30分間前に摂取する：

バターで炒めた卵2個  
ベーコン2切れ  
バターを塗ったトースト2枚  
ハッシュドポテト4オンス  
全乳8オンス。

【0339】

10

この食事は、約150タンパク質カロリー、250炭水化物カロリー、及び500脂肪カロリー～600脂肪カロリーを含む。メニュー及びカロリー含有量が文書化されれば、等価な食事に置換してもよい。

【0340】

治験薬投与の1時間前から1時間後までを除いて、治験中水は自由に摂取できる。

【0341】

絶食処理（B、C、及びE）

入所日の夜に任意で軽食が提供される。次いで、全対象は、予定されている投与前に少なくとも10時間絶食する必要がある。投与の約4時間後、10時間後、及びその後も適宜標準的な食事が提供される。食事／軽食のメニューは、治験期間中全て同一である。

20

【0342】

治験薬投与の1時間前から1時間後までを除いて、治験中水は自由に摂取できる。

【0343】

治験薬投与

割り当てられたナプロキセン製剤を室温の水道水240mL（8液量オンス）と共に各対象に経口投与する。対象は、治験薬をそのままの状態で嚥下しなくてはならない。治験薬を碎いたり噛んだりしてはならない。治験薬が適切に嚥下されたことを確認するために、投与直後に口内検査を実施する。

【0344】

30

対象は、投与直後4時間、治験手続き又は個人的な用事に必要な場合を除いて座った状態を保つ。投与直後4時間、有害事象が生じて治験担当医師により指示された場合を除いて、横になることはできない。

【0345】

採血、処理、及び輸送

PK分析用に合計690mL（115×6mLのサンプル）を採血する。更に、スクリーニング及び治験終了時の臨床検査評価用に約40mLを採血する。採血する血液の合計体積は、730mLを超えない。

【0346】

0時間（投与前）、並びに投与の0.25時間後、0.5時間後、0.75時間後、1時間後、1.25時間後、1.5時間後、1.75時間後、2時間後、2.25時間後、2.5時間後、2.75時間後、3時間後、3.5時間後、4時間後、5時間後、8時間後、12時間後、16時間後、24時間後、36時間後、48時間後、及び72時間後、防腐剤としてK<sub>2</sub>EDTAを含む血液サンプル（1×6mL）をバキュテナーチューブに回収する。投与前血液サンプルは、治験薬の各投与前60分間以内に採取する。無作為化されたバックアップ対象から採取した投与前血液サンプルは、投与前回収枠を超えてよい。各サンプルを採取した日時を記録する。

40

【0347】

血液サンプルを4で10分間約3,000rpmで遠心分離する。得られた血漿サンプルを回収し、適切なラベルを付けたポリプロピレン製のネジロチューブに移す。採血後60分間以内に-20以下の保存用冷凍庫にPKサンプルを入れる。アッセイまでサン

50

プルを凍らせておく。血漿サンプルの調製要件のより詳細な説明書が、分析機関によって提供される場合もある。かかる説明書が提供される場合、この治験実施計画書において提供される方法を分析機関によって提供されるサンプル調製法に置き換え、適切な証拠資料を治験のマスターファイルに入れるものとする。

#### 【0348】

治験完了後又は治験実施中の相互に同意した時点において、サンプルを分析機関に移動させる。輸送前に、ドライアイスを含むStyrofoamクーラー内にサンプルを適切にパッキングする。十分なドライアイスを加えて、近距離輸送の場合は少なくとも24時間、遠距離輸送の場合は少なくとも72時間、確実にサンプルを凍結状態で保持する。以下の情報を含む証拠資料と共に輸送する：治験薬名、治験実施計画書番号、対象数、輸送されるサンプル数。

10

#### 【0349】

##### 治験終了手順

治験期間5の72時間後血液サンプルを採取する前に、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸速度、及び体温）を測定する。治験期間5の72時間後血液サンプル採取後、全ての対象が身体検査及びECGを受ける。ECGは、対象を最低5分間背臥位にした後に実施する。スクリーニング中に実施した血液検査、化学検査、及び尿検査と同一の検査を行うために、血液及び尿を回収する。可能であれば、対象が治験を早期離脱した場合、治験終了手順を実施する。

#### 【0350】

20

##### 安全性モニタリング及び手順

スクリーニング時、ナプロキセンの各投与前、及び治験終了来院時（最後のPK用血液採取前）、以下のバイタルサインを測定する：

血圧

脈拍数

呼吸速度

体温。

#### 【0351】

任意の所定の対象の治験参加を認定するために、範囲外のバイタルサイン測定をもう1回繰り返してもよい。

30

#### 【0352】

治験薬の各投与の約2時間後、4時間後、24時間後、及び72時間後、以下のバイタルサインを測定する：

血圧

脈拍数。

#### 【0353】

治験担当医師が医学的に必要であるとみなした場合、更なるバイタルサイン測定を実施してもよい。全てのバイタルサイン測定は、対象を最低3分間座位にした後で行われる。

#### 【0354】

対象は、治験実施施設における各拘束期間中厳密にモニタリングされる。対象は、投与直後4時間、治験手続き又は個人的な用事に必要な場合を除いて、座った状態を保つ。各投与直後4時間以内に移動する必要がある場合、医学的に必要であるとみなされた治験協力者が、かかる手続き又は活動に付き添う場合がある。

40

#### 【0355】

対象は、試験中の任意の時点で任意の有害事象（AE）が生じた場合、治験担当医師及び/又は治験協力者に知らせるよう指示される。

#### 【0356】

治験実施施設における拘束期間中、高度な蘇生訓練を受けた救急医が対象を現地でモニタリングする。必要な場合、適切な医療ケアを施すために、挿管装置及びパルスオキシメトリが挙げられるがこれらに限られない救急医療機器を現地に保有しておくものとする

50

。医師は、各投与後最低4時間現地で待機し、その後も携帯電話又はポケットベルで直ちに出動可能である。

【0357】

有害事象

拘束開始から治験終了来院まで、任意の有害事象について対象をモニタリングする。治験担当医師又は医学的に認定されている治験協力者が、各事象を調べ、治験薬との関連を評価する。各徴候又は症状を、重篤度、及び発生日時について分類し、中止及び対処について記録する。任意の有害事象の治療は、適宜、治験実施施設又は近傍の病院の救急治療処置室のいずれかにおいて、医師により評価し管理される。

【0358】

10

定義

有害事象(AE)

AEは、医薬品が投与された患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまりAEとは、医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、或いは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状、又は病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。

【0359】

検査所見を含む診断の異常な結果は、その異常が、

治験を中止させる

20

重篤な有害事象(SAE)に関連している

臨床徴候又は症状と関連している

医師が臨床的に重要であると考える

場合、AEであると考えられる。

【0360】

治験処理に対する関係は、以下の通り特徴付けられる:

【表 X】

用語	定義	分類	
無関係	この分類は、慎重に検討した後、明らかに且つ明白に外因性(疾患、環境等)であった副作用に適用される。		
関連している可能性がある	この分類は、評価された時点で慎重に医学的検討を行った後、治験薬(IMP)投与と関連する可能性は低いと思われるが、確信を持って否定することはできない副作用に適用される。	有害事象は、(以下のうちの少なくとも2つに)当てはまる場合、関連している可能性があるとみなすことができる: 治験薬(IMP)投与からの時間軸が合理的である 対象の臨床状態、環境又は毒性要因、又は対象に施される治療の他の方法によって容易に生じるものではあり得ない。 IMPに対する既知の応答パターンに従っている。	10
恐らく関連している	この分類は、評価する時点で慎重に医学的検討を行った後、非常に高い確率でIMPに関連すると考えられる副作用に適用される。	有害事象は、(以下のうちの少なくとも3つに)当てはまる場合、恐らく関連しているとみなすことができる: 治験薬(IMP)投与からの時間軸が合理的である 対象の臨床状態、環境又は毒性要因、又は対象に施される治療の他の方法の既知の特徴によって合理的に説明することができない。 投与の中止又は投薬量の低減により消失又は減少する。治験薬を中止しても有害事象は消失しないが、治験薬との関連性が明らかに存在する場合は、見過ごすことのできない例外である。 IMPに対する既知の応答パターンに従っている。	20 30

## 【0361】

## 重篤な有害事象 ( S A E )

重篤な A E ( S A E ) は、医薬品が投与された ( 投与量にかかわらない ) 際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものを言う :

死亡にいたるもの

生命を脅かすもの

治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの

永続的又は重大な障害 / 機能不全に陥るもの

先天性異常をきたすもの

その他重大な医学的事象。

## 【0362】

その他の状況、即ち即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬよう処置を必要とするような重大な事象の場合を重篤とみなすべきか否かを医学的及び科学的根拠に基づいて判断する必要がある。

## 【0363】

かかる事象の例は、救急室又は家庭等で集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣、入院には至らないものの血液障害または痙攣を来たした場合、薬物依存症または薬物乱用

40

50

である。

【0364】

治験薬を投与する前に存在していた状態を治療するための随意入院又はA Eを診断的に評価するための入院は、前記状態又は事象をS A Eとして認定するものではない。

【0365】

治験薬を投与された対象が妊娠していると新たに診断された場合、治験薬と避妊法が相互作用して妊娠を導いたと疑われる場合を除いて、S A Eであるとはみなされない。妊娠中に治験薬に曝露された母親から生まれた乳児が先天性異常であった場合は、S A Eである。

【0366】

治験担当医師は、全てのS A Eを直ちに、即ち、S A E判定が完了したことにより最初に事象に気付いてから24時間以内に報告しなければならない。

【0367】

S A Eに最初に気付いた時点で、入手可能な場合、治験実施施設は以下の情報を提供しなければならない：

対象の治験番号及びイニシャル

対象の生年月日

対象の性別

治験薬の投与開始日

必要に応じて、治験薬の投与終了日

20

A E用語

事象の発現日時

事象の概要の説明、現在までの転帰、及び事象に対して取った行動の全て

満たしていた重篤度基準

事象の発現時における併用薬

関連する病歴情報

関連する臨床検査知見

治験薬との関連に関する治験担当医師の意見（「治験薬がS A Eを引き起こしたという合理的な可能性が存在するかどうか」）

対象の処理の割り当てが非盲検であったかどうか、及び割り当て日。

30

【0368】

重篤（又は予測できない）A Eに関連する任意の欠失又は追加関連情報はフォローアップ報告文書に記載すべきである。

【0369】

治験担当医師は、I R B又はI E Cの通知に関して適用される規制に従う必要がある。

【0370】

妊娠

治験に参加する生殖可能な女性は全員、適切な受胎調節を実施する必要性、及び治験参加中の妊娠を避けることの重要性について助言を受けるべきである。女性は、妊娠した場合又は妊娠が疑われる場合、直ちに治験担当医師又は治験協力者と接触するよう指示されるべきである。

40

【0371】

有害事象が生じた対象のフォローアップ

任意のA Eは、安定化するまで、又は別の既知の原因（即ち、同時に発生した症状又は併用薬）によって説明することができ、更なる評価を行う正当な理由がないと臨床的に判断されるまで、満足のいく対処が行われる。A Eの最終的な転帰に至るまでの関連する全ての知見を対象の医療記録に報告しなければならない。

【0372】

一般論

基本原則

50

この治験は、米国連邦規則 21 条第 50 章、56 章、及び 312 章に定義されている基本原則及びヘルシンキ宣言（改訂版、ソウル、2008 年）に宣言されている原則によって確立された臨床研究指針を含む治験実施計画書、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、及び適用される規制要件に従って実施される。

#### 【0373】

##### 治験審査委員会

この治験実施計画書は、適切な IRB によって審査され、委員会が治験実施計画書又はその改訂版を承認するまで治験登録は開始されない。委員会は、米国連邦規則 21 条第 56 章（21 CFR Part 56）に記載されている原則及び要件に従って設置され、機能する。

10

#### 【0374】

##### インフォームドコンセント

任意のベースライン試験に特有の評価を実施する前に、各対象から文書によるインフォームドコンセントを得る。インフォームドコンセント文書は、治験担当医師又は治験協力者が作成し、治験依頼者が審査及び承認し、次いで、最終審査及び承認のために認定された IRB へと送られる。IRB によって承認された文書は、最低限、インフォームドコンセントの 8 つの基本要素を含んでいなければならない。直近の IRB 承認インフォームドコンセント文書のみを用いて、前向き研究対象の同意を得なければならない。署名と日付が記入されたインフォームドコンセント文書のコピー 1 枚を対象に渡し、原本は治験担当医師 / 治験実施施設が保管する。

20

#### 【0375】

##### 対象に対する中止指示

対象は、いつ、如何なる理由でも自由に治験を中止することができ、或いは、必要に応じて、対象の健康及び安全又は治験データの一貫性を守るために中止されられる場合もある。総括報告書に中止の理由を記載する。

#### 【0376】

##### 試験の終了

治験総括医師は、対象の安全及び福祉のために治験を終了させる権利を有する。治験依頼者は、経営上の理由で如何なる時でも治験を終了させる権利を有する。

30

#### 【0377】

##### 文書化

承認された治験実施計画書のコピー、インフォームドコンセント文書のコピー、及び医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律（HIPPA）文書、完成した症例記録（必要に応じて）、治験薬の管理及び保持記録、並びに他の治験関連文書を含む治験に関連する全ての文書は、治験実施施設の永久記録保存場所に保存される。治験依頼者又は FDA は、如何なる時にもこれらを閲覧可能である。21 CFR 312 に従って、この治験の記録保管は、この被験薬がこの治験の主題である販売目的のために FDA によって承認された日から 2 年間、又は承認が申請されていない場合、若しくはかかる治験に対する承認が得られていない場合、治験全体（1 人超の治験担当医師が関与している場合、1 人の治験担当医師による治験の一部ではない）が完了し、終了し、又は中止され、且つ FDA に通知された日から 2 年間、この治験の記録を保存する必要がある。

40

#### 【0378】

##### 薬物動態分析

##### 分析方法

正確性、精度、再現性、及び選択性を含む、血漿中のナプロキセンについての高感度 LC - M S - M S アッセイの十分な検証結果を治験依頼者に提供する。検証報告は、冷凍サンプルの安定性、定量限界、回収、及び Watson - LIMS の要約表を含む。少なくとも 1 治験期間が完了している全ての評価可能な対象のサンプルを分析する。

#### 【0379】

##### 薬物動態分析

50

ナプロキセンの薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント分析を用いて計算される。以下の薬物動態パラメータを決定する：

最高血中濃度 ( $C_{\max}$ ) 及び  $C_{\max}$  到達時間 ( $T_{\max}$ ) は、データから直接得られる。消失速度定数  $z$  は、血漿濃度 - 時間曲線の終末相の対数線形部分の勾配の負の数として計算され、用いられるデータの範囲は、濃度対時間の片対数プロットを目視することにより決定される。消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は、以下の等式に従って計算される：

$$T_{1/2} = 0.693 / z$$

$\text{LOQ} (\text{AUC}_{1\text{last}})$  を超える濃度の最終サンプルに対する曲線下面積は、台形線形法を用いて計算され、以下の式を用いて無限時間への外挿によって推定される：

$$\text{AUC}_{\text{inf}} = \text{AUC}_{1\text{last}} + C_{1\text{last}} / z \quad 10$$

(式中、 $C_{1\text{last}}$  は、 $\text{LOQ}$  以上の最終濃度である)。

#### 【0380】

少なくとも 1 治験期間が完了した全ての評価可能な対象に対して、薬物動態及び統計分析が行われる。薬物動態的計算は、例えば、WinNonlin (Pharsight Corporation) 及び Windows (登録商標) 用 SAS (登録商標) (SAS Institute) 等の適切なソフトウェアを用いて実施する。

#### 【0381】

ナプロキセンの試験製剤の相対バイオアベイラビリティは、 $1 \times 500 \text{ mg}$  の Naprosyn 处理 (処理 D - 食後、処理 E - 空腹) と比較した、 $2 \times 200 \text{ mg}$  处理 (処理 A - 食後、処理 B - 空腹) 後の  $\text{AUC}_{1\text{last}}$  及び  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  を用いて空腹及び食後条件下で評価される。相対バイオアベイラビリティは、以下の等式に従って個々の対象について計算される：

$$F = [\text{投与量 (ref)} \times \text{AUC (test)}] / [\text{投与量 (test)} \times \text{AUC (ref)}] \quad 20$$

(式中、投与量 (ref) =  $500 \text{ mg}$  であり、投与量 (test) =  $400 \text{ mg}$  であり、 $\text{AUC} (\text{test})$  = 試験製剤投与後の  $\text{AUC}_{1\text{last}}$  又は  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  であり、 $\text{AUC} (\text{ref})$  = レファレンス製品投与後の  $\text{AUC}_{1\text{last}}$  又は  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  である)。

空腹時及び食後は、別々に評価され、各条件下における推定バイオアベイラビリティは、記述統計を用いて要約される。

#### 【0382】

試験製剤中のナプロキセンの用量比例性は、処理 B ( $2 \times 200 \text{ mg}$ 、空腹) 及び処理 C ( $1 \times 200 \text{ mg}$ 、空腹) の投与後に得られるデータを用いて評価する。個々の対象についての薬物動態曝露パラメータ  $C_{\max}$ 、 $\text{AUC}_{1\text{last}}$  及び  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  は、投与された用量 ( $200 \text{ mg}$  又は  $400 \text{ mg}$ ) で除することにより用量で正規化される。次いで、用量で正規化されたパラメータを、第 8.3 節に記載の通り、ANOVA モデルを用いて比較する。

#### 【0383】

##### 統計解析

処理全体のナプロキセンの対数変換された薬物動態パラメータ  $C_{\max}$ 、 $\text{AUC}_{1\text{last}}$  及び  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の比較は、分散分析 (ANOVA) モデル及び 2 つの片側 t 検定手順を用いて実施される。ANOVA モデルは、投与順、投与順内の対象、処理、及び期間の因子を含む。幾何平均の比 (試験対レファレンス) 及び 90% 信頼区間を報告する。統計分析は、例えば、WinNonlin (Pharsight Corporation) 及び Windows (登録商標) 用 SAS (登録商標) (SAS Institute) 等の適切なソフトウェアを用いて実施される。

#### 【0384】

##### 治験薬の供給

この治験を完了させるために治験薬製剤が十分な量供給される。ナプロキセン  $200 \text{ mg}$  カプセル及び Naprosyn (登録商標)  $500 \text{ mg}$  錠剤の治験薬製剤は、治験実施施設の標準業務手順書 (SOP) に従って治験実施施設に輸送される。治験用ナプロキセ

10

20

30

40

50

ンの保管サンプルは必要ない。治験薬製品を受け取ったら、供給業者は、目録に記入し、環境的に制御され、且つアクセスが厳重に制限されている領域に保存する。有効期限（入手可能な場合）と共に治験薬のロット番号を記録し、分析証明書（入手可能な場合）をファイルに整理して維持する。

【0385】

供給される治験薬の受領及び調剤の記録を維持する。治験完了時に、未使用の治験薬は全て治験依頼者に返却するか、又は治験依頼者の文書による認可並びに適用される連邦及び州の規制に従って治験実施施設で廃棄する。

【0386】

管理上の問題

10

治験担当医師は、Naprosyn（登録商標）の添付文書、治験開始外来中に提供される情報、治験のモニタリングによって提供される情報、及び治験薬に関する情報についての医薬品の臨床試験の実施に関する基準のICHガイドライン、この治験中に従うべき詳細又は一般的な事項を参照する。

【0387】

事象スケジュール

【表W】

手順	スクリーニング時	治験時	治験終了時
インフォームドコンセント	X		
病歴及び薬歴	X	X	
ECG	X		X
バイタルサイン	X	X	X
身体検査	X		X
生化学、血液、尿検査	X		X
血清検査	X		
薬物スクリーニング尿検査	X		
薬物及びアルコールスクリーニング尿検査		X	
妊娠検査（女性対象）	X	X	
標準高カロリー高脂肪朝食 <sup>1</sup>		X	
治験薬投与		X	
薬物動態分析用血液サンプル採取		X	
有害事象		X	X

20

30

40

<sup>1</sup> 処理A及び処理Dのみ

【0388】

詳細については、治験実施計画書を参照されたい。

【0389】

実施例16：

この実施例では、埋伏智歯を外科的に除去した後の疼痛の治療に関する、ナプロキセンナノ製剤カプセルの第2相、無作為化、二重盲検、単回投与、並行群間比較、実薬及びプラセボ対象試験について記載する。

【0390】

本実施例に記載される第II相有効性試験は、実施例13に記載の通り製造されるナプロキセンナノ製剤カプセル200mgを使用する。

【0391】

目的：

この治験の主な目的は、智歯抜歯後の急性歯痛を有する対象において、プラセボと比べたナプロキセンナノ製剤カプセルの鎮痛剤としての有効性及び安全性を評価することにある。この治験の第2の目的は、Naprosynの標準的な製剤と比べた、ナプロキセン

50

ナノ製剤カプセルによる鎮痛発現までの時間を評価することにある。

【0392】

対象数：

予定登録者（及び／又は完了者）：約250対象（各処理群50対象）が登録される。

【0393】

対象集団：

選択基準：

以下の選択基準を全て満たしている場合、対象の治験への参加が検討される：

1. 18歳以上50歳以下の男性又は女性である。 10
2. 2本以上の智歯抜歯を必要とする。前記智歯のうちの少なくとも1本が、完全に又は部分的に骨に埋伏している下顎臼歯でなければならない。抜歯される臼歯が2本だけである場合、同側でなければならない。
3. 視覚的アナログ尺度（VAS）スコアによって測定したとき、術後6時間以内に、100mmの尺度で50mm以上の中等度～重篤な疼痛強度を経験する。
4. 体重45kg以上であり、且つ肥満度指数（BMI）が35kg/m<sup>2</sup>以下である。
5. 女性であり且つ出産可能である場合、授乳婦でも妊婦でもない（スクリーニング時の〔血清〕妊娠検査及び手術前と手術日の〔尿〕妊娠検査が陰性である）。
6. 女性である場合、出産可能ではないか（少なくとも1年前に閉経しているか、又は外科的に不妊である〔両側の卵管結紮、両側の卵巣摘出、又は子宮摘出〕と定義される）、又は以下の医学的に許容しうる受胎調節法のうちの1つを実施する： 20
  - a. 治験薬投与前、（対象の通常の月経周期に基づいて）最低1サイクルの経口、注射、又は経皮避妊薬等のホルモン法
  - b. 性行為を完全に絶つ（治験薬投与前の最後の月経時から）
  - c. IUD（子宮内避妊器具）
  - d. 二重バリア法（コンドーム、ペッサリー、又は膣用リングと、殺精子剤ゼリー又はクリーム）
7. 治験担当医師の意見において健康状態が良好である
8. 治験に参加するための文書によるインフォームドコンセントを提供することができ、且つ手続き及び治験要件について理解することができる 30
9. 任意の治験手続きを実施する前に治験審査委員会（IRB）により承認されたインフォームドコンセント書類（ICF）に自由意志で署名及び日付を記入しなければならない
10. 治験要件（食餌制限や禁煙を含む）に従い、疼痛の評価を完了し、治験施設に一晩滞在し、手術後7±2日間のフォローアップ通院することをいとわない

【0394】

除外基準：

以下の除外基準のいずれかを満たしている場合、対象は治験に参加する資格を有しない：

1. アセトアミノフェン、アスピリン、又は任意の非ステロイド系抗炎症薬（NSAID、ナプロキセンを含む）に対するアレルギー反応又は臨床的に重大な不耐性の病歴；NSAID誘導性気管支痙攣の病歴（喘息、鼻ポリープ、及び慢性鼻炎の三徴候を有する対象は、気管支痙攣のリスクが大きいので、慎重に検討すべきである）；或いは、（スルホンアミドを含む）スルファ系医薬、治験薬の成分、又は手術当日に必要となる可能性のある麻酔薬及び抗生物質を含む治験で使用される任意の他の医薬に対する過敏症、アレルギー、又は重篤な反応が知られている。 40
2. 薬物尿検査又はアルコール呼気分析試験のいずれかにおいて陽性になったことがある。スクリーニング時のみ試験結果が陽性であり且つ主治医が投薬の処方箋を出すことができる対象は、治験担当医師の裁量で治験登録者とみなすことができる。
3. スクリーニング前2年間以内にアルコール依存症又は薬物乱用若しくは誤用の病歴 50

があることが分かっているか、又は疑われる、或いは治験薬の投与前に耐性又は身体依存の証拠が知られているか、又は疑われる。

4 . 治験薬の投与前 5 半減期以内（又は、半減期が未知である場合、48 時間以内）に、（ホルモン避妊薬、ビタミン、又は栄養サプリメントを除く）任意の投薬を受けたか、又は必要とする。

5 . 臨床的に著しく不安定な心臓、呼吸器、神経、免疫、血液、若しくは腎臓疾患、又は治験担当医師の意見において対象の福祉を損なう恐れのある任意の他の症状を有するか、治験協力者との意思疎通能力に問題があるか、或いは他の理由で治験参加が禁忌となる。

6 . 治験担当医師の意見において、治験要件に対する対象の能力に影響を及ぼす重大な精神障害の病歴があるか、又は現在診断されている。 10

7 . 全身性化学療法を受けている、任意の種類の活動性悪性腫瘍を有している、又はスクリーニング前 5 年間以内に癌であると診断された（皮膚の扁平上皮又は基底細胞癌を除く）。

8 . スクリーニング前 6 ヶ月間以内に臨床的に重大な（治験担当医師の意見）消化管（G I）事象の病歴があるか、又は消化性潰瘍、胃潰瘍若しくは G I 出血のうちいずれかの病歴がある。

9 . 任意の薬物の吸収、分布、又は排泄を著しく変化させる可能性のある G I 又は腎臓系の外科的又は内科的症状を有する。

10 . 治験担当医師が、治験薬を投与する候補に適していない任意の理由（ナプロキセンナノ製剤カプセルに関する治験薬概要書 [ I B ] の最新版において注意、警告、及び禁忌として記載されているリスクを含むが、これらに限定されない）があると考える。 20

11 . 治験薬の投与前 6 ヶ月間以内に、任意の症状に対して NSAID、アヘ製剤、又はグルココルチコイド（鼻腔内吸入ステロイド及び局所的コルチコステロイドを除く）を慢性的に使用（2週間超毎日使用と定義される）の薬歴を有する。スクリーニング前 30 日間以上、対象が安定な投与レジメンを行っており、且つ任意の関連する医学的問題を経験していない場合、心血管（C V）予防のための日用量 325 mg 以下のアスピリンは許容される。

12 . 臨床検査評価によって示された重大な腎臓又は肝臓疾患を有する（任意の肝機能試験において正常上限 [ U L N ] の 3 倍以上、例えば、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [ A S T ] 、アラニンアミノトランスフェラーゼ [ A L T ] 、及び乳酸デヒドロゲナーゼ、又はクレアチニンが U L N の 1.5 倍以上であることを含む）か、又は治験担当医師の意見において、治験参加が禁忌となるスクリーニング時の任意の臨床的に重大な検査所見を有する。 30

13 . カプセルの嚥下が著しく困難であるか、又は経口投薬が不可能である。

14 . 既にナプロキセンナノ製剤カプセルの別の治験に参加しているか、又はスクリーニング前 30 日間以内に任意の治験薬又は治験装置又は治験治療を受けたことがある。

#### 【 0 3 9 5 】

##### デザイン :

これは、術後歯痛を有する対象における用量 7.5 mg 及び 15 mg のナプロキセンナノ製剤カプセル（用量 200 mg 及び 400 mg）の有効性及び安全性を評価するための、第 2 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、単回投与、並行群間比較、実薬及びプラセボ対象試験である。適格対象は、手術前 28 日間以内に全てのスクリーニング手順を完了する。 40

#### 【 0 3 9 6 】

スクリーニング時、対象は、治験に参加する旨の文書によるインフォームドコンセントを提供し、その後、治験実施計画書に明示されている任意の手順又は評価を完了する。1 日目、スクリーニング手順及び評価完了後も治験参加に適格であった対象の智歯を 2 本以上抜歯する。前記智歯のうちの少なくとも 1 本は、完全に又は部分的に骨に埋伏している下顎臼歯でなければならない。抜歯される智歯が 2 本だけである場合、同側でなければな 50

らない。全ての対象に局所麻酔を行う（100,000倍希釈エピネフリンを含む2%リドカイン）。亜酸化窒素は、治験担当医師の裁量で許可される。術後6時間以内に中等度～重篤な疼痛強度（100mmのVASにおいて50mm以上のスコア）を有し、且つ全ての治験選択基準を引き続き満たしている対象を、1:1:1:1:1の比で無作為化して、1経口用量のナプロキセンナノ製剤カプセル（200mg又は400mg）、Naprosyn錠剤（250mg又は500mg）、又はプラセボを投与する。治験薬は、有効性及び安全性評価をいずれも実施せず、且つ薬剤割付もしていない第三者によって投与される。

#### 【0397】

治験薬投与前（投与前、時間0）のベースライン疼痛強度（VAS）と、時間0の15分間後、30分間後、45分間後、1時間後、1.5時間後、2時間後、3時間後、4時間後、5時間後、6時間後、7時間後、8時間後、10時間後、及び12時間後の時点、並びに最初に救済薬を投与する直前における疼痛強度（VAS）及び疼痛緩和（5段階の分類尺度）とについて対象を評価する。2ストップウォッチ法を用いて、知覚可能な疼痛緩和までの時間及び有意な疼痛緩和までの時間をそれぞれ記録する。対象は、時間0の12時間後又は最初に救済薬を投与する直前までに（どちらが先であろうと）治験薬の全体的な評価を完了する。手術前、時間0、時間0の12時間後、及び／又は最初に救済薬を投与する直前の時点において、5分間座位で安静にした後に対象のバイタルサインを記録する。有害事象（AE）をモニタリングし、ICFに署名した時点からフォローアップ来院（又は早期中止来院）まで記録する。時間0後12時間の間に、対象の有効性及び安全性評価を完了する。対象は、治験実施施設に一晩滞在し、2日目の朝退所する。治験実施施設を退所する際、対象に、退所後に服用する併用薬及び生じるAEを記録するための日記帳を配布する。

10

20

#### 【0398】

アセトアミノフェン（1,000mg）が、初期救済薬として許可されている。対象は、救済薬を服用する前に、治験薬服用後少なくとも60分間は待つことが奨励される。治験実施計画書に明示されている救済薬が不適切であるとみなされる場合、治験担当医師の裁量で更なる鎮痛救済薬を投与してもよい。対象は、治験薬の投与前5半減期以内（又は、半減期が未知である場合、48時間以内）から治験実施施設を退所するまで（2日目）、（ホルモン避妊薬、ビタミン、栄養サプリメント、及び治験薬を除く）医薬を服用することが許可されない。他の制限としては、以下が挙げられる：手術の24時間前から2日目に退所するまでアルコールの摂取は禁止される；手術前日の深夜から手術1時間後まで絶食（NPO）する；手術1時間後から開始して投与1時間後まで水（clear liquids）しか摂取できない；投与1時間の食事は、標準手順に従って進めてよい。

30

#### 【0399】

治験実施施設から退所する際、対象は、治験実施施設の標準手順に従って家庭で使用するための疼痛薬を処方されてもよい。8日目（±2日間）、対象は、簡略な確認用身体検査、並びに併用薬及びAE評価を受けるために治験実施施設に来院する。

#### 【0400】

被験薬：  
200mg（1カプセル）又は400mg（2カプセル）の単回用量で経口投与するためのナプロキセンナノ製剤カプセル（200mg）

40

#### 【0401】

レファレンス製品：

Naprosyn錠剤（250mg及び500mg）

プラセボカプセル

#### 【0402】

処理レジメン：

全ての治験参加基準を満たす適格対象を無作為化して、以下のうちの1つを投与する：

【表V】

処理	用量
ナプロキセン200 mg	・200mg ナプロキセンナノ製剤カプセル1個 ・プラセボカプセル2個
ナプロキセン400 mg	・200mg ナプロキセンナノ製剤カプセル2個 ・プラセボカプセル1個
Naprosyn 250 mg	・250mg Naprosyn錠剤1個 ・プラセボカプセル2個
Naprosyn 500 mg	・500mg Naprosyn錠剤1個 ・プラセボカプセル2個
プラセボ	・プラセボカプセル3個

## 【0403】

治験期間 :

4週間のスクリーニング期間及び治験薬投与後約1週間の処理後フォローアップ来院を含み、各対象について最高約5週間。

## 【0404】

治験実施施設又は国

米国(US)における2つの治験実施施設。

20

## 【0405】

治験の評価項目 :

有効性の評価項目 :

有効性の主要評価項目は、時間0後、0時間～12時間に亘る全ての疼痛緩和(TOTPAR)の合計(TOTPAR-12)である。

## 【0406】

副次的評価項目は、以下の通りである：

- ・時間0後、0時間～4時間(TOTPAR-4)及び0時間～8時間(TOTPAR-8)に亘るTOTPAR
- ・時間0後の各予定時点におけるVAS疼痛強度差(VASPID)
- ・鎮痛発現までの時間(有意な疼痛緩和によって確認される知覚可能な疼痛緩和までの時間として測定される)
- ・各予定時点におけるVAS疼痛強度スコア
- ・時間0後、0時間～4時間(VASSPID-4)、0時間～8時間(VASSPID-8)、及び0時間～12時間(VASSPID-12)に亘るVAS合計疼痛強度差(VASSPID)
- ・時間0後、0時間～4時間(SPRID-4)、0時間～8時間(SPRID-8)、及び0時間～12時間(SPRID-12)に亘る疼痛緩和及び強度差の合計(TOTPAR及びVASSPIDの合計[SPRID])
- ・時間0後の各予定時点における疼痛緩和スコア
- ・ピーク疼痛緩和
- ・ピーク疼痛緩和までの時間
- ・最初の知覚可能な疼痛緩和までの時間
- ・有意な疼痛緩和までの時間
- ・救済薬を投与した対象の比率
- ・最初に救済薬を投与するまでの時間(無痛期間)
- ・患者による治験薬の全体的な評価

30

## 【0407】

安全性評価項目 :

安全性評価項目は、試験治療下で発現したAE(TEAE)の発生及びバイタルサイン

40

50

測定値の変化である。

【0408】

統計方法の概要：

分析集団：

分析集団は以下を含む：

・治療意図に基づく(ITT)集団は、治験薬で処理され、且つ時間0後少なくとも1回疼痛緩和評価を受けた全ての対象からなる。ITT集団は、有効性分析の主要集団である。

・治験実施計画書に適合した(PP)集団は、少なくとも12時間の処理期間治験に参加し、且つデータの妥当性を疑わせるような大きな治験実施計画書違反のない全てのITT対象からなる。この集団は、一次有効性分析の感度を評価するために利用される。

・安全性集団は、治験薬で処理される全ての対象を含む。安全性集団は、全ての安全性評価のための集団である。

【0409】

対象の特性評価：

人口統計学的及びベースライン特性評価(年齢、性別、人種、体重、身長、BMI、病歴、手術時間、及び有効性変数のベースライン値)を、記述統計量によって各処理群毎及び集団全体について要約する。正式な統計分析は実施しない。

【0410】

有効性分析：

この治験における帰無仮説は、プラセボのTOTPAR-12が400mgの用量のナプロキセンナノ製剤カプセルのTOTPAR-12と等しいということである。処理の効果及び有意な共変量を含む共分散分析(ANCOVA)モデルを用いて解析する。性別、ベースライン疼痛強度、及び外科的外傷の等級等の潜在的な共変量の効果は、適切なANCOVAモデルを用いて評価される。解析は、有意水準を0.05とする両側検定に基づいて行われる。

【0411】

200mgの用量のナプロキセンナノ製剤カプセル対プラセボ、250mgNaprosyn錠剤対プラセボ、及び500mgNaprosyn錠剤対プラセボを含む処理レジメン間の他の比較は、二次的であると考えられる。複数の評価項目又は複数の比較についてP値の調整は行わない。各有効性評価項目は、処理群によって記述的に要約される。

【0412】

各予定時点における疼痛緩和、ピーク疼痛緩和、及び治験薬の全体的な評価等の順序副次的評価項目については、各処理群の各分類内の対象数及び割合を含む記述要約が得られる。プラセボ群と他の処理群とを比較するフィッシャー直接検定(又は、必要に応じてカイ2乗検定)から名義P値が得られるが、これら検定に基づいて正式な統計的推定は得られない。

【0413】

各事象までの時間の評価項目については、カプランマイヤー法を用いて、処理効果を評価する。鎮痛発現までの時間(有意な疼痛緩和により確認される知覚可能な疼痛緩和までの時間として測定される)は、2ストップウォッチ法を用いて収集したデータに基づく。鎮痛発現までの時間は、時間0後12時間間隔で知覚可能な疼痛緩和及び有意な疼痛緩和の両方共は経験していない対象については、12時間で右側打切される。鎮痛発現までの時間は、200mgナプロキセンナノ製剤処理群対250mgNaprosyn群、及び400mgナプロキセンナノ製剤処理群対500mgNaprosyn群で比較される。要約表は、分析される対象数、打ち切られた対象数、四分位数の推定値、並びに推定中央値及び制限付き平均推定の95%信頼区間(CI)を提供する。また、ウィルコクソン又は対数順位検定(必要に応じて)から得られるP値を用いて、処理効果を調べる。コックス比例ハザードモデルを用いて、必要に応じて、性別、ベースライン疼痛強度、及び外科的外傷の等級等の潜在的な共変量を探索する。

10

20

30

40

50

**【 0 4 1 4 】**

救済薬が投与された対象の比率については、必要に応じて、ベースライン疼痛強度について調整するロジスティック回帰モデルを用いて、処理効果を評価する。TOTPAR-12について統計的に有意な共変量であることが確認されている場合、性別によるサブグループ分析を実施してもよい。ベースライン値は、治験薬を投与する前の最後の測定値であると定義される。

**【 0 4 1 5 】**

疼痛強度については、有効性の欠如又は治験薬に対するAE/不耐性のために治験を中止した対象の欠測値は、BOCF法を用いて代入される。時間0前に行われたベースライン観察値を用いて、有効性の欠如又は治験薬に対するAE/不耐性のために早期中止した時間後に予定されていた全ての評価の代わりにBOCF代入が適用される。

10

**【 0 4 1 6 】**

有効性の欠如又は治験薬に対するAE/不耐性以外の理由のために治験を中止した対象については、LOCF法を用いて疼痛強度及び疼痛緩和の欠測値が代入される。LOCF代入は、有効性の欠如又は治験薬に対するAE/不耐性以外の理由のために早期中止した時間後に予定されていた全ての評価の代わりに適用される。

**【 0 4 1 7 】**

任意の救済薬が投与された対象については、最初に救済薬を投与された後の測定値を無視しない。その代わり、最初に救済薬を投与された後に予定されていた全ての評価は、時間0前に行われたベースライン観察値を用いてBOCF法によって代入される。欠測データ点が1つである場合、治験の終わりに生じたのでなければ、直線補間を用いて代入される。早期中止又は救済治療前の他の状態については、LOCF法を用いて欠測データを代入する。

20

**【 0 4 1 8 】****安全性分析：**

データ一覧は、治験実施計画書に明示されている安全性データを備える。医薬品規制用語集（MeDDRA）（バージョン9.1以上）を用いて、システムの器官別大分類及び基本語について全てのAEを分類する。有害事象の要約は、TEAEのみを含み、これは、各処理群毎に要約される。フィッシャーの両側直接検定を用いて、全てのTEAEについてプラセボとナプロキセンナノ製剤カプセル群との発生率を比較する。

30

**【 0 4 1 9 】**

バイタルサイン測定については、各処理群の各予定時点において記述統計量が得られる。ベースラインからのバイタルサインの変化を各対象毎に計算し、ベースライン後の各予定時点における各処理群毎のベースラインからのバイタルサインの変化の記述統計量を得る。

**【 0 4 2 0 】****対象数：**

TOTPAR-12の標準偏差は、14.0以下であると推定される。1処理群当たり50という対象数は、両側有意差水準が0.05である2サンプルt検定を用いてTOTPAR-12における最小差8.0を検出するための80%以上の能力を提供する（nQuery v6.0）。

40

【表 16a】

表16a: 事象スケジュール

	A	B <sup>a</sup>					J	K		
		C	D							
			E	F	G	H				
文書によるインフォームドコンセント	X									
スクリーニング番号の割り当て	X									
選択／除外基準	X	X								
人口統計学	X									
病歴	X	X <sup>b</sup>								
身体検査 <sup>c</sup>	X						X			
ハイタルサイン <sup>d</sup>	X	X	X				X	X		
身長、体重、及びBMI	X									
臨床検査(血液、化学、尿)	X									
生殖可能な女性対象の妊娠検査 <sup>e</sup>	X	X								
薬物スクリーニング/尿検査	X	X								
アルコール呼気検査		X								
口腔X線撮影 <sup>f</sup>	X									
対象の治験制限審査	X									
疼痛強度(VAS) <sup>g</sup>			X		X	X	X			
無作為化			X							
治験薬の投与				X						
ストップウォッチ評価 <sup>h</sup>				X						
疼痛緩和(5段階の分類尺度) <sup>g</sup>					X	X	X			
治験薬の全体的な評価 <sup>i</sup>							X			
併用薬	X <sup>b</sup>	X	X	X	X	X	X	X		
有害事象 <sup>j</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X		
救済薬／疼痛薬投与							X			
未使用の救済薬／疼痛薬の回収								X		
対象の日記帳配布／回収							X	X		
治験実施施設からの退所							X			

A:スクリーニング(-28日目～-1日目); B:手術日(1日目); C:Preop; D:Postop; E:投与前; F:0h  
 G:15min後、30min後、45min後; H:1h後、1.5h後、2h後、3h後、4h後、5h後、6h後、7h後、8h後、10h後;  
 I:12h後; J:2日目; K:フォローアップ(8日目±2日間又はET)

10

20

30

略記: BMI、肥満度指数; ET、早期中止; h、時間; min、分間; preop、手術前; postop、手術後;  
 VAS、視覚的アナログ尺度

<sup>a</sup> 治験薬投与に対する時間を列記する。

<sup>b</sup> スクリーニングは手術前1日目に更新されるので、病歴及び併用薬の使用について

<sup>c</sup> 完全な身体検査(尿生殖器を除く)は、スクリーニング時に実施される。対象の口腔及び頸部の検査を含む簡略な確認用身体検査は、フォローアップ来院(又は早期中止来院)時に実施される。

<sup>d</sup> スクリーニング時、手術前、時間0前、時間0の12h後、及び/又は最初に救済薬を投与する直前、並びにフォローアップ来院(又は早期中止来院)の時点において、5分間座位で安静にした後に対象のハイタルサインを記録する。

<sup>e</sup> スクリーニング時の血清妊娠検査及び1日目の手術前の尿妊娠検査(生殖可能な女性対象のみ)。試験結果は、治験期間中に亘って陰性でなければならない。

<sup>f</sup> スクリーニング前1年間以内に撮影された口腔X線写真であれば許容可能であり、再度撮影する必要はない。

<sup>g</sup> 疼痛評価は、時間0の15min後、30min後、45min後、1h後、1.5h後、2h後、3h後、4h後、5h後、6h後、7h後、8h後、10h後、及び12h後、並びに最初に救済薬を投与する直前に実施する。

投与前の疼痛強度も評価する。各評価時点において、先ず疼痛強度評価を完了し、次に疼痛緩和評価を完了する。対象は、その時点における応答を以前の応答と比較することはできない。

<sup>h</sup> 対象が8オンスの水と共に治験薬を嚥下した(時間0)直後、2つのストップウォッチを起動させる。

ストップウォッチを停止させることによって、それぞれ、疼痛緩和を最初に知覚可能な時間及び有意な疼痛緩和までの時間を記録する。

<sup>i</sup> 時間0の12h後、又は最初に救済薬を投与する直前(どちらが先であろうと)までに、対象は、治験薬の全体的な評価を完了する。

<sup>j</sup> 有害事象をモニタリングし、インフォームドコンセント文書(ICF)に署名した時点からフォローアップ来院(又は早期中止来院)まで記録する。

40

【図 1 A】

品目	活性物質		主なアリス		界面活性剤#1		界面活性剤#2		粒径		吸収(%)	表面張力(%)
	品目	品目	品目	品目	品目	品目	品目	品目	品目	品目		
A IND	1.20	12	LAC	8.80	88				0.5(μm)	0.20(μm)	< 2.0 μm	< 10 μm
B IND	1.20	12	LAC	8.70	87	SPS	0.1		0.215	0.30(μm)	45	77
C IND	1.20	12	LAC	8.70	87	SDS	0.1		0.189	0.20(μm)	47	83
D IND	1.20	12	LAC	8.70	87	SOS	0.1		0.203	0.30(μm)	49	92
E IND	1.20	12	LAC	8.70	87	B700	0.1		0.167	0.20(μm)	60	97
F IND	1.20	12	LAC	8.70	87	B76	0.1		0.192	0.30(μm)	72	96
G IND	1.20	12	LAC	8.70	87	SDC	0.1		0.191	0.20(μm)	72	99
H IND	1.20	12	LAC	8.70	87	SNS	0.1		0.225	0.30(μm)	44	83
I IND	1.20	12	LAC	8.70	87	LEC	0.1		0.230	0.20(μm)	44	95
J IND	0.5	10	LAC	4.50	90				0.237	0.30(μm)	44	65
K IND	0.5	10	LAC	4.45	89	P40S	0.05	1	0.169	0.20(μm)	58	73
L IND	0.5	10	LAC	4.45	89	DS	0.05	1	0.249	0.30(μm)	72	89
M IND	0.5	10	LAC	4.45	89	AS	0.05	1	0.190	0.20(μm)	68	97
N IND	1.0	20	LAC	3.95	79	SDS	0.05	1	0.435	0.30(μm)	53	83
O IND	1.0	20				SDS	0.00	80	2.612	0	0	6
P IND	4.95	99				SDS	0.05	1	1094	0	0	34
Q IND	1.0	20	LAC	4.00	80				5.128	0	0	8
R DIC	1.0	20	LAC	3.95	79	SDS	0.05	1	0.153	0.30(μm)	66	98
S DIC	1.0	20				SDS	0.00	80	3.73	0	0	3

【図1B】

【図1C】

【図1D】

物質	活性物質		主な切り口		界面活性剤#1		界面活性剤#2		粒径 微粒化率 %	表面活性 率(%)	表面活性 率(%)	
	量 g	量 g	量 g	量 g	量 g	量 g	量 g	量 g				
BF	NAA	1	25	30	MAN	3	75			20	0.181	
BG	NAA	1	25	30	XYL	3	75			20	0.177	
BH	NAS	1.25	25	30	TA	3.75	75			20	0.311	
BI	NAS	1.25	25	30	TA	3.75	74	P40S	0.1	1	30	0.303
BU	DIC	3	30	31	LAC	6.9	69	SDS	0.1	1	90	0.202
BK	2,4D	1	20	LAC	4	80				30	1.205	
BL	2,4D	1	20	LAC	3.95	79	SDA	0.051		30	0.473	
BM	2,4D	1	20	LAC	3.95	79	T3785	0.051		30	0.414	
BN	2,4D	1	20	LAC	3.95	79	D920	0.051		30	0.402	
BO	2,4D	1	20	LAC	3.95	79	SDS	0.051		30	0.276	
BP	2,4D	1	20	LAC	3.95	79	B700	0.051		30	0.269	
BQ	2,4D	1	20	LAC	3.95	79	K1251	0.051		30	0.252	
BR	2,4D	1	20	LAC	3.95	79	T305	0.051		30	0.231	
BS	GLY	1	20	LAC	3.95	79	T2700	0.051		30	0.976	
BT	GLY	1	20	LAC	3.95	79	B700	0.051		30	1.449	
BU	GLY	1	20	LAC	3.9	78	B700	0.051	T2700	0.051	30	0.311
BV	GLY	1	20	LAC	3.9	78	B700	0.051	K1251	0.051	30	1.085
CY	GLY	1	20	LAC	3.9	78	B700	0.051	P188	0.051	30	1.374
DX	GLY	1	20	LAC	3.9	78	B700	0.051	T2700	0.051	30	1.48

【 図 1 E 】

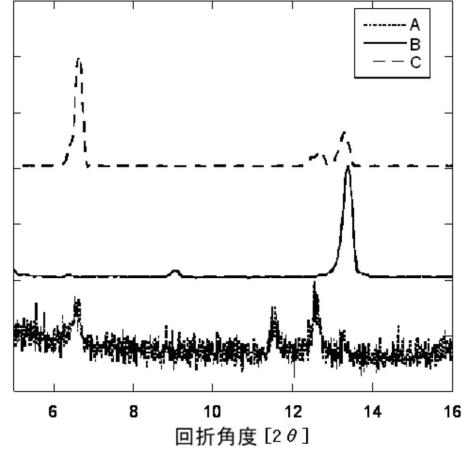
活性物質 等級	主なアリクス			界面活性剤#1			界面活性剤#2			粒径 D(0.5) μm	吸率(%)	表面活性剤						
	水溶性 %W/W	油溶性 %W/W	酸性 %W/W	水溶性 %W/W	油溶性 %W/W	酸性 %W/W	水溶性 %W/W	油溶性 %W/W	酸性 %W/W									
BY GLY 1	20	LAC 3.9	78	B700	0.051	K1251	0.051	60	0.638	0	21	93	< 20 μm					
BZ GLY 1	20	LAC 3.9	78	B700	0.051	T2700	0.051	60	0.159	63	78	88	< 10 μm					
CA GLY 1	20	LAC 3.9	78	B700	0.051	K1251	0.051	60	0.297	34	50	70	< 5 μm					
CB MEL 0.5	10	LAC 4.4	88	CEL	0.1	2			25	1.128	31	39	42	< 0.30 μm				
CC MEL 0.5	10	LAC 4.3	87	P188	0.2	3	BC	0	0	25	0.278	36	53	< 0.20 μm				
CD MEL 0.5	10	LAC 4.3	87	P188	0.2	3	CEL	0	1	25	0.278	40	52	< 0.10 μm				
CE MEL 0.5	10	LAC 4.3	87	P188	0.2	3	DS	0	1	25	0.12	82	96	100	100	88	1	
CF MEL 0.5	10	LAC 4.4	89	P188	0.1	1	K25	0	1	25	0.249	42	55	59	61	74	69	1
CG MEL 0.25	5	MAN 4.6	92	P188	0.2	3	LEC	0.020	0.5	25	0.123	81	96	100	100	58	1	
CH MEL 0.5	10	LAC 4.3	87	P188	0.2	3	LEC	0.020	0.5	25	0.144	71	88	94	97	68	1	
CI MEL 0.5	10	LAC 4.3	87	P188	0.2	3	SDC	0.020	0.5	25	0.184	54	70	81	87	63	1	
CJ MEL 0.5	10	LAC 4.3	87	P188	0.2	3	T80	0	1	25	0.224	45	61	70	75	87	68	1
CK MEL 0.25	5	LAC 4.7	94	P188	0.1	1			25	0.158	63	81	90	93	48	1		
CL MEL 0.5	10	LAC 4.4	87	P188	0.2	3			25	0.169	59	76	85	97	58	1		
CM MEL 0.25	5	MAN 4.6	92	P188	0.2	3			25	0.224	46	80	88	69	75	68	1	
CN MEL 0.5	10	LAC 4.3	85	P188	0.2	3			25	0.309	39	49	55	66	74	68	1	
CO MEL 0.5	9.5	MAN 4.6	88	P188	0.2	3			25	0.251	43	55	61	62	68	55	1	
CP MEL 0.5	10	MAN 4.5	89	P3000	0.1	1			25	1.343	26	39	43	63	61	1		
CO MEL 0.5	10	MAN 4.5	89	SDC	0.1	1			25	1.699	25	31	32	37	56	77	1	

### 【図1G】

【図1F】

品目	規格	活性物質			主なアリカラ			界面活性剤H1			界面活性剤H2			販売額(万円)	販売率(%)
		表面活性剤	界面活性剤	界面活性剤	表面活性剤	界面活性剤	界面活性剤	表面活性剤	界面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	界面活性剤	表面活性剤		
CR MEL 0.5	10	LAC	4.4	88	T80	0.1	2	25	1.279	28	35	38	44	66	1
CS MAN 2.5	50	45	LAC	2.35	47	SDS	0.15	3	15	0.318	31	48	65	80	84
CT MAN 2.5	50	45	LAC	2.45	49	P188	0.05	1	15	0.333	30	46	64	77	82
CU MAN 2.5	50	45	LAC	2.45	49	P40S	0.05	1	15	0.333	30	46	63	75	80
CV MAN 2.5	50	45	LAC	2.45	49	B700	0.05	1	15	0.337	29	46	63	76	81
CW MAN 2.5	50	45	LAC	2.45	49	P407	0.05	1	15	0.342	28	45	63	76	82
CX MAN 2.5	50	45	LAC	2.45	49	T1221	0.05	1	15	0.411	24	40	56	69	75
CY MAN 2.5	50	45	LAC	2.45	49	DS	0.05	1	15	0.462	22	37	52	65	71
CZ MAN 2.5	50	45	LAC	2.45	49	SDS	0.05	1	15	1.369	1	6	20	43	56
DA MAN 2.5	50	45	LAC	2.45	49	SDA	0.05	1	15	1.765	0	2	14	36	52
DB MAN 2.5	50	45	LAC	2.45	49	CEL	0.05	1	15	1.86	0	2	14	37	51
DC MAN 2.5	50	45	LAC	2.5	50				15	2.578	0	1	11	31	45
DD CEL 0.5	10	LAC	4.3	86	SDS	0.1	2	15	0.134	76	88	91	93	88	1
DE CEL 0.5	10	LAC	4.3	86	SDS	0.1	2	15	0.14	75	83	83	86	90	1
DF CEL 0.5	10	LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	15	0.181	55	70	79	83	89	1
DG CEL 0.5	10	LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	15	1.903	28	37	44	46	51	90
DH CEL 0.5	10	LAC	4.5	90					15	5.296	8	11	13	13	85
DI CEL 0.5	10	LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	15	0.397	45	53	67	71	87	1
DU CEL 0.5	10	LAC	4.4	88	SDS	0.1	1	15	0.234	44	58	69	77	87	1

## 【図1H】



## 【図2A】

活性物質	主なドリッカス			界面活性剤#1			粒径 (μm)	收率(%)
	活性物質 (g)	質量(g)	%W/W	活性物質 (g)	質量(g)	%W/W		
A IND	1.20	LAC	8.80	88			30.0	0.753
B IND	1.20	LAC	8.70	87	SDS	0.1	1	30.0
C IND	1.20	LAC	8.70	87	SDS	0.1	1	30.0
D MEL	1.2	MAN	4.62	77	SDS	0.18	3.0	10.0
E MEL	1.2	MAN	4.8	80				15.0
F DIC	3	MAN	6.7	67	SDS	0.3	3	90.0

【図3A】

【図 4 A】

活性物質	主なドライクス			界面活性剤#1			第2のマドライクス			粒径 範囲(μm)	率(%)
	初期 濃度(g) W/W										
A MEL	20	20.0	LAC	77	77.0	SDS	3	3.0		15	0.24
B MEL	20	20.0	LAC	80	80.0					15	0.166
C IND	13	13.0	LAC	87						30	3.255
D IND	13	13.0	LAC	65.5	65.5		TA	22	21.5	30	0.272
E IND	13	13.0	LAC	86	86.0	SDS	1	1.0		30	0.836
F IND	13	13.0	LAC	64.5	64.5	SDS	1	1.0	TA	22	21.5
G MEL	25	25	LAC	72	72	SDS	3	3		15	0.283

【図5A】

活性物質		主な不純物		界面活性剤#1		界面活性剤#2		粒径 (μm)		吸率(%)	
表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	D(0.5) μm	D(0.1) μm	% < 2.0 μm	% < 1.0 μm
表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	% < 0.5 μm	% < 0.30 μm
表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	% < 0.20 μm	% < 0.10 μm
表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	% < 0.05 μm	% < 0.030 μm
表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	% < 0.020 μm	% < 0.010 μm
表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	% < 0.005 μm	% < 0.0030 μm
表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	% < 0.0020 μm	% < 0.0010 μm
表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	% < 0.0010 μm	% < 0.00030 μm
表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	% < 0.0005 μm	% < 0.00030 μm
表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	% < 0.00020 μm	% < 0.00010 μm
表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	表面活性剤	% < 0.00010 μm	% < 0.000030 μm

【図 6 A】

【図 6 C】

【図 6 B】

活性物質		主なリソース		界面活性剤		界面活性剤		界面活性剤		界面活性剤		界面活性剤		界面活性剤		界面活性剤		界面活性剤		界面活性剤			
水溶性	油溶性	水溶性	油溶性	水溶性	油溶性	水溶性	油溶性	水溶性	油溶性	水溶性	油溶性	水溶性	油溶性	水溶性	油溶性	水溶性	油溶性	水溶性	油溶性	水溶性	油溶性		
%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W		
活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	活性物質	
主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	主成分	
S GLY	60	20	LAC	234	89	B700	3	1	72/00	3	1	70	17	58	75	68	95	97	94	D			
T MEL	35	10	LAC	311	89	DS	3.5	1				40	127	80	94	96	99	99	81				
U MEL	35	10	MAN	311	89	LEC	3.5	1				20	199	50	67	76	82	91	59	1			
V MEL	35	10	LAC	309/8	89	P188	3.5	1	DS	1.77	1	20	0.13	77	94	100	100	90	1				
W MEL	17.5	5	MAN	323/8	93	P188	7	2	LEC	1.75/5	5	25	0.124	80	96	100	100	100	67	1			
X MEL	17.5	5	LAC	320/3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75/5	5	40	0.129	78	94	99	99	99	94	1			
Y MEL	17.5	5	MAN	320/3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75/5	5	25	0.14	72	88	93	94	98	97	1			
Z MEL	35	10	LAC	302/8	87	P188	10.5	3	LEC	1.75/5	5	30	0.168	59	75	83	87	94	52	1			
AA MEL	35	10	LAC	311/5	89	P188	3.5	1				40	0.184	87	99	100	100	100	87	1			
AB MEL	35	10	MAN	311/5	89	P188	3.5	1				30	0.164	76	87	93	97	97	32	1			
AC MEL	35	10	LAC	315/0	90							20	0.143	71	89	95	96	98	79	1			
AD MEL	35	10	MAN	315/0	90							25	0.26	39	55	66	73	85	56	1			
AE CRM	60	20	LAC	136	69	LEC	1	2				60	0.162	64	78	84	87	89	79	7			
AF CIL	30	10	LAC	267	89	SDS	3	1				20	0.162	64	86	99	100	100	64	5D			
AG PRO	30	10	LAC	267	89	SDS	3	1				30	0.62	12	24	42	67	89	74	5D			
AH PRO	30	10	LAC	270	90							20	0.91	9	18	33	52	61	66	5D			
AI CIP	30	15	LAA	168/0	84	T80	2.00	1				20	0.139	76	91	94	94	95	88	94	E		
AI CIP	30	1.5	LAA	170/0	85							20	0.171	60	75	79	82	86	36	7			
AK CIP	30	1.5	LAA	168/0	84	CEI	2.00	1				20	0.277	41	51	54	56	56	72	F			

【図 7 A】

活性物質	主なアリクス	界面活性剤 <sup>1)</sup>	表面活性剤新規 <sup>2)</sup>	第20747カス		崩壊剤 <sup>3)</sup>	粒径 (μm)	吸収率(%)		
				表面活性剤 <sup>1)</sup>	表面活性剤新規 <sup>2)</sup>					
A	MTX	1.5	30.0	LAC	3.5	69.0	P407	0.1	1.0	
B	MTX	1.5	30.0	LAC	3.5	70.0				
C	MTX	17.2	43.0	LAC	22	56.0	SDS	0.1	1.0	
D	MTX	20	50.0	LAC	10.4	26.0	SDS	0.8	20.0	
E	MTX	2.5	50.0	LAC	23.5	47.0	SDS	0.8	20.0	
F	MTX	17.2	43.0	MAN	22.4	56.0	SDS	0.1	1.0	
G	MTX	1	20	LAC	4	80				
H	MTX	1	20	LAC	3.9	78	SDS	0.05	1	
I	MTX	25	25	LAC	23.5	66	SDS	0.05	1	
J	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5
K	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5
L	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5
M	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5
N	7M	151	94							
O	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5

【図 8 A】

基準	活性物質		主なマトリクス		界面活性剤#1		界面活性剤#2		第2のマトリクス		粒径		表面積(%)					
	W/W %	M/M %	W/W %	M/M %	W/W %	M/M %	W/W %	M/M %	W/W %	M/M %	μm	μm						
A	MEL	48	LAC	417.6	87	SDS	14.4	3	LEC	24.0	5	0.15	66.83	90.91	94.97	1		
B	MEL	24	LAC	439.2	91.5	P188	14.4	3	LEC	24.0	5	0.159	63.81	91.91	98.97	1		
C	MEL	24	MAN	439.2	91.5	P188	14.4	3	LEC	24.0	5	0.144	70.88	94.95	98.92	1		
D	IND	62.4	LAC	312	65	SDS	4.8	1	TA	100.8	21	4	0.197	51.68	81.88	94.91		
E	IND	62.4	LAC	312	66				TA	100.8	21	4	0.19	53.71	85.92	97.74		
F	IND	62.4	LAC	312	65	SDS	4.8	1	TA	100.8	21	4	0.194	52.71	86.93	97.84		
G	IND	48	SUC	427.2	89	SDS	4.8	1				5	0.213	47.64	76.84	92.93		
H	IND	48	SUC	427.2	89	SDS	4.8	1				6	0.192	52.72	87.93	96.94		
I	MTX	144	LAC	321.6	67	SDS	72.1	5	P407	72.1	5	4	0.243	44.58	68.74	84.93	2	
J	ANT	50	LAC	445	89	SDS	5	1				4	0.288	32.51	73.86	91.90	5	
K	DIC	72	LAC	403.2	84	SDS	4.8	1				3	0.186	54.74	89.85	98.94		
L	NAA	168	35	39	MAN	302.4	63	SDS	4.8	1	PMP	4.8	1	6	0.226	44.63	80.88	93.94
M	NAA	168	35	39	MAN	207.6	62	SDS	4.8	1	P3000	4.8	1	7	0.287	31.50	73.95	98.98
N	NAA	48	LFG	427.2	89	SDS	4.8	1				7	4.319	31.50	92.03	16.93	10	
O	COP	96	LFG	374.4	78	LEC	9.6	2				7	2.375	0	0	9	39.80	10
P	CON	144	LFG	329.4	68	LEC	9.6	2				1.5	4.027	0	0	7	23.83	10

【図 9 B】

【図9A】

活性物質	主な不純物	界面活性剤1	界面活性剤2	第2の不純物		粒径 μm	吸着率 (%)
				吸着率 (%)	吸着率 (%)		
A MEL 40 5 MAN 732	91.5 P188	24.3 LEC 4.0	4.5	40.016	84.97	100.100	96.1
B MEL 40 5 MAN 732	91.5 P188	24.3 LEC 4.0	4.5	45.0122	82.97	100.100	95.1
C MEL 40 5 MAN 732	91.5 P188	24.3 LEC 4.0	4.5	40.0124	80.96	100.100	97.1
D MEL 62.5 5 LAC 9608	91.5 P188	31.5 LEC 5.2	0.5	50.0166	64.61	89.90	93.88
E MEL 40.0 5 MAN 730	91.5 P188	24.3 LEC 4.0	0.5	40.0142	71.88	93.93	95.96
F SAL 1000 10 LAC 8890	89.0 LEC 10.00			15.0137	72.85	89.90	92.92
G SAL 1000 10 LAC 9000	90.0			15.4964	0.0	2.11	24.96
H IND 1300 13 LAC 8601	87.00			36.018	56.74	89.96	98.80
I IND 1300 13 LAC 8601	86.00	SDS 10.00	1	36.0192	52.90	95.97	93.95
J IND 1300 13 LAA 8700	87.00			36.0186	54.72	86.93	97.80
K DIC 150.1 15 LAA 8503	85.00			36.0242	41.60	79.92	97.87
L MEL 102.0 10 LAC 9135	87.00	SDS 31.50	3	20.0137	74.90	96.95	96.79
M MEL 105.1 10 LAC 945	90.00			20			1.6
N IND 1300 13 LAA 880	86.00	SDS 10.0	1	36.0161	62.79	90.93	95.80
O IND 1300 13 LAA 845	64.5 SDS 10.0	1		TA 215	21.5	36.160	62.79
P DIC 15.0 15 LAA 840	84.0 SDS 10.0	1		36.0162	66.84	95.96	87.11
Q MEL 7.1 LAC 9435	90.0 SDS 31.5	3		30.0129	78.94	100.00	80.11
R MEL 71.6 6.8 LAC 9469	90.2 SDS 31.5	3		30.0132	72.89	94.96	92.1.5
S IND 120.1 12 LAC 425	42.5 SDS 10.0	1		TA 435	43.5	44.0.166	60.79
T IND 120.1 12 LAC 425	42.5 SDS 10.0	1		TA 435	43.5	44.0.166	60.79

【図 10A】

【図11A】

活性物質 #1	主なマトリクス	界面活性剤 #1	界面活性剤 #2	界面活性剤 #3	崩壊剤	粒径 μm	粒径 μm			
							0.5	1.0	2.0	5.0
A NAA 105	35.39 VVN 189	SDS 3 1	P2000 3 1	P407 3 1	P407 3 1	80	0.19	53	71	84
B NAA 105	35.39 VVN 189	SDS 3 1	P2000 3 1	P407 3 1	P407 3 1	80	0.08	26	36	45
C NAA 105	35.39 VVN 189	SDS 3 1	P2000 3 1	P407 3 1	P407 3 1	80	0.31	36	48	61
D NAA 105	35.39 VVN 189	SDS 3 1	P2000 3 1	P407 3 1	P407 3 1	80	0.19	52	70	84
E NAA 105.1	35.39 VVN 192	SDS 3 1	P2000 3 1	P407 3 1	P407 3 1	80	0.24	42	59	72
F NAA 105	35.39 VVN 171	SDS 3 1	P2000 3 1	P407 3 1	P407 3 1	80	0.27	39	54	67
G NAA 105	35.39 VVN 171	SDS 3 1	P2000 3 1	P407 3 1	P407 3 1	80				88.2
H NAA 105.2	35.39 VVN 174	SDS 3 1	P2000 3 1	P407 3 1	P407 3 1	80				87.1
I NAA 105	35.39 VVN 189	SDS 3 1	P2000 3 1	P407 3 1	P407 3 1	80	0.25	27	67	91
J NAA 105.7	35.39 VVN 186	SDS 3 1	P2000 3 1	P407 3 1	P407 3 1	80	0.24	29	88	100
K NAA 105.1	35.0 39 VVN 195	SDS 3 1	P2000 3 1	P407 3 1	P407 3 1	80	0.19	53	70	82
L NAA 105	35.0 VVN 180	SDS 3 1	P2000 3 1	P407 3 1	P407 3 1	80	0.26	40	54	65
M NAA 105	35.0 VVN 180	SDS 3 1	P2000 3 1	P407 3 1	P407 3 1	80	0.24	42	58	73

【図12A】

活性物質 #1	主なマトリクス	界面活性剤 #1	界面活性剤 #2	界面活性剤 #3	崩壊剤	粒径 μm	粒径 μm			
							0.5	1.0	2.0	5.0
A NAA 1.5	2.5 95 LAC 30	SDS 3.2	SDS 64	MCC 0.05	1	40	2.6	29	41	47
B 14A						40	0.2	68	79	84
C NAA 1.5	2.5 91 LAC 30	SDS 3.45	SDS 63	MCC 0.05	1	40	0.2	79	95	98
D 14C						40	0.2	79	95	98
E 14C	2.5 95 MCC 30	SDS 0.13	SDS 5	MCC 0.05	1	1	1.3	34	49	52
F 14C	2.5 91 MCC 30	SDS 0.25	SDS 9	MCC 0.05	1	1	0.8	36	52	62
G 14E						1	0.2	79	92	96
H 14F						1	0.2	79	93	97
I NAA 1.5	3.0 LAC 295	SDS 59	MCC 0.5	10	40	6.4	12	19	25	43
J NAA 1.5	3.0 LAC 245	SDS 49	MCC 1	20	40	8.6	0	0	7	31
K 14I						17	32	44	53	77
L 14J						41	0	0	12	61

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/02	(2006.01) A 6 1 K 47/02
A 6 1 K	47/04	(2006.01) A 6 1 K 47/04
A 6 1 K	47/10	(2006.01) A 6 1 K 47/10
A 6 1 K	47/12	(2006.01) A 6 1 K 47/12
A 6 1 K	47/18	(2006.01) A 6 1 K 47/18
A 6 1 K	47/20	(2006.01) A 6 1 K 47/20
A 6 1 K	47/22	(2006.01) A 6 1 K 47/22
A 6 1 K	47/24	(2006.01) A 6 1 K 47/24
A 6 1 K	47/26	(2006.01) A 6 1 K 47/26
A 6 1 K	47/28	(2006.01) A 6 1 K 47/28
A 6 1 K	47/32	(2006.01) A 6 1 K 47/32
A 6 1 K	47/34	(2017.01) A 6 1 K 47/34
A 6 1 K	47/36	(2006.01) A 6 1 K 47/36
A 6 1 K	47/38	(2006.01) A 6 1 K 47/38
A 6 1 P	25/04	(2006.01) A 6 1 P 25/04

(72)発明者 アーロン・ドッド

オーストラリア国 2021 ニュー サウス ウエールズ センテニアル パーク クック ロード 368/58

(72)発明者 フェリックス・メイザー

オーストラリア国 6010 ウエスタン オーストラリア マウント クレアモント ビーチャム ロード 7

(72)発明者 マーク・ノレット

オーストラリア国 6070 ウエスタン オーストラリア ダーリントン ストーン クレントン 26

(72)発明者 エイドリアン・ラッセル

オーストラリア国 6103 ウエスタン オーストラリア リバーベイル グラッドストーン ロード 139

(72)発明者 エイチ ウィリアム・ボッシュ

アメリカ合衆国 19010 ペンシルバニア州 ブライン モアー ロドニー サークル 23 7

## 合議体

審判長 蔵野 雅昭

審判官 渕野 留香

審判官 前田 佳与子

(56)参考文献 国際公開第2006/069419 (WO, A1)

国際公開第2008/000042 (WO, A1)

特開平3-66613 (JP, A)

特開2004-99442 (JP, A)

Barzegar-Jalali M et. al., Evaluation of in vitro-in vivo correlation and anticonvulsive effect of carbamazepine after cogrinding with microcrystalline cellulose., J Pharm Pharm Sci., 2006年, 9(3), p. 307-316

橋田充, 経口投与製剤の設計と評価, 1995年, p. 168-169, 179-181

大塚昭信ら, 粉体を中心とした製剤学, 1976年, 4版, p. 88 - 89

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K9/00-47/48, A61P1/00-43/00

J S T P L U S / J M E D P L U S / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

P u b M e d