

(43) 国際公開日
2006年4月13日 (13.04.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/038552 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
 A61K 9/10 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
 A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/40 (2006.01)
 A61K 9/20 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/018099

(22) 国際出願日: 2005年9月30日 (30.09.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2004-289680 2004年10月1日 (01.10.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川 4-6-10 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 植木 洋祐 (UEKI,

Yosuke) [JP/JP]; 〒5016195 岐阜県各務原市川島竹早町 1 番地 エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP).

(74) 代理人: 稲葉 良幸, 外 (INABA, Yoshiyuki et al.); 〒1066123 東京都港区六本木 6-10-1 六本木ヒルズ森タワー 23 階 TMI 総合法律事務所 Tokyo (JP).

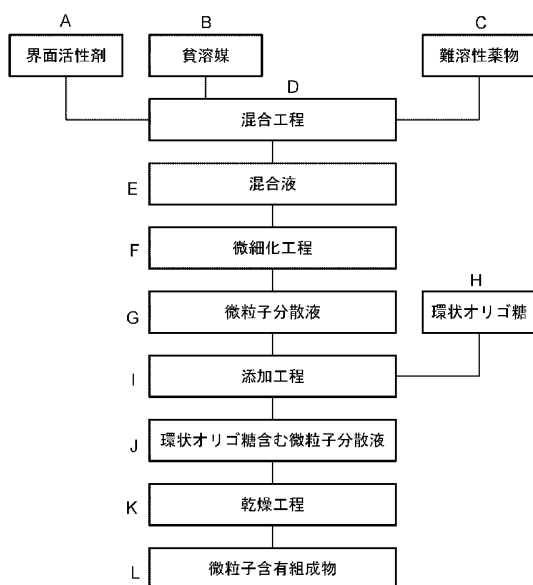
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

/ 続葉有 /

(54) Title: COMPOSITION CONTAINING FINE PARTICLES AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 微粒子含有組成物およびその製造方法



A... SURFACTANT
 B... POOR SOLVENT
 C... SPARINGLY SOLUBLE DRUG
 D... MIXING STEP
 E... LIQUID MIXTURE
 F... PULVERIZATION STEP
 G... FINE-PARTICLE DISPERSION
 H... CYCLIC OLIGOSACCHARIDE
 I... ADDITION STEP
 J... FINE-PARTICLE DISPERSION CONTAINING CYCLIC OLIGOSACCHARIDE
 K... DRYING STEP
 L... FINE-PARTICLE-CONTAINING COMPOSITION

環状オリゴ糖を添加する添加工程および (IV) 前記環状オリゴ糖を含む微粒子分散液を乾燥する乾燥工程を含む微粒子含有組成物の製造方法を開示する。

(57) Abstract: A composition containing fine particles of a sparingly soluble drug, which is stable and is not influenced by storage environment conditions; and a process for producing the composition. The fine-particle-containing composition comprises fine particles of a sparingly soluble drug, a surfactant, and a cyclic oligosaccharide, and is characterized in that the fine particles have an average particle diameter of 50-1,000 nm. The process, which is for producing the composition containing fine particles, comprises: (I) a mixing step in which a sparingly soluble drug, a surfactant, and a poor solvent are mixed to obtain a liquid mixture; (II) a pulverization step in which the liquid mixture is pulverized with a wet disperser to obtain a dispersion of fine particles; (III) an addition step in which a cyclic oligosaccharide is added to the fine-particle dispersion; and (IV) a drying step in which the fine-particle dispersion containing the cyclic oligosaccharide is dried.

(57) 要約: 本発明は、保存環境条件の影響を受けない安定な難溶性薬物の微粒子含有組成物およびその製造方法を提供することである。本発明によれば、難溶性薬物の微粒子、界面活性剤および環状オリゴ糖からなる組成物であって、前記微粒子の平均粒子径が50nm以上1000nm以下であることを特徴とする微粒子含有組成物を提供する。また、本発明は、(I) 難溶性薬物、界面活性剤および貧溶媒を混合し混合液を得る混合工程、(II) 前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る微細化工程、(III) 前記微粒子分散液に



KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

微粒子含有組成物およびその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、難溶性薬物の微粒子を含有する組成物およびその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 通常、難溶性薬物は水への溶解度が低いため、注射剤として製剤化することが難しい。また、固形製剤に配合した場合には、固形製剤から溶出しにくく、バイオアベイラビリティが低下しやすいなどの難点がある。そこで、難溶性薬物を微細化し、水への分散性を高めることによって、これらの問題の解決が試みられている。例えば、ナノサイズに調整された抗癌剤等を含む注射剤は、低毒性で、かつ高いバイオアベイラビリティを示すことが知られている。

[0003] 難溶性薬物の微粒子の製造方法は、水や有機溶媒を使用した湿式粉碎が主流であり、さらに、湿式粉碎時に、界面活性剤等の表面改質剤が利用されている。なぜならば、界面活性剤等が難溶性薬物の粒子表面に静電気的あるいは立体的な反発力等を与えることによって、液中での粒子の凝集が防止され、懸濁液の均一分散性が維持しやすくなるからである。さらに、界面活性剤によって分散された難溶性薬物の微粒子を含む懸濁液をオートクレーブ等の高温処理する際に、界面活性剤の機能が損なわれないようにするため、曇点調節剤が併用されている。例えば、イオン性界面活性剤と、マンニトール、デキストロースや塩化ナトリウム等の等張化剤の組み合わせ（例えば、米国特許第5,298,262号明細書参照）、あるいは非イオン性界面活性剤と、グリコール類、エタノール又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等の曇点調節剤の組み合わせが開示されている（例えば、米国特許第5,346,702号明細書参照）。さらに、プルロニック等の非イオン性界面活性剤と高分子物質を用いて難溶性薬物の粒子サイズを150～350nmに限定することにより、オートクレーブなどでの高温処理でも安定な注射剤が得られている（例えば、特表2002-538199号公報参照）。

[0004] 一方、ナノサイズの難溶性薬物の微粒子を含む組成物を得るためには、上述した難溶性薬物の微粒子の製造方法によって得られた懸濁液を、さらに凍結乾燥法、噴

霧乾燥法または流動層造粒によって乾燥する方法が開示されている。例えば、凍結乾燥法を用いた製造方法によって、凍結保護剤であるショ糖と、表面安定剤としてのポリビニルピロリドンを必須成分とする注射用の凍結乾燥剤が開示されている（例えば、米国特許第5,302,401号明細書参照）。

- [0005] しかしながら、マンニトール等の糖アルコールや非イオン性界面活性剤を利用した固形組成物では、目的の凍結乾燥剤を得ることはできなかった。また、噴霧乾燥法を用いた製造方法として、ヒドロキシプロピルセルロースおよびデオキシコール酸ナトリウムを含むHER2阻害物質の懸濁液を調製後、噴霧乾燥する方法が開示されている（例えば、特開2003-26676号公報参照）。その結果、懸濁液中の薬物の粒子および粉末化後の薬物の粒子は900nm前後で変化しなかった。さらに、流動層造粒による方法では、薬物粒子の表面改質剤として、高分子化合物、界面活性剤や糖類を利用して500～1500nmの微粒子を含む懸濁液を調製した後、その懸濁液を流動層により造粒して固形組成物とする方法が開示されている（例えば、特開2004-175795号公報参照）。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0006] 上記で示した通り、難溶性薬物の微粒化技術は、液中での微粒子の分散安定性の改善を目的とした水等の媒体を含む注射剤への応用が中心であり、一般に汎用されている固形製剤への応用に関しては、未だ十分に検討されていない。従来技術では、液中での微粒子の保存安定性は考慮されているものの、固形組成物中での微粒子の安定性にまで着目した難溶性薬物の微粒子の製造方法や組成物は開示されていない。具体的には、従来、難溶性薬物の微粒子の製造方法において、界面活性剤は、難溶性薬物の表面を改質し、液中での水分散性を向上させるためには必須の成分である。しかしながら、固形組成物中に分散している状態では、界面活性剤は必ずしも必要なく、むしろ薬物の微粒子の結晶成長や微粒子同士の融着を促進させるなどの弊害が生じる恐れがある。

- [0007] 一方、医薬品は、その流通過程において、化学的、物理的安定性などの品質を確保することが求められている。保存中の薬物や組成物の化学的変化や物理的変化

は、医薬品を適正に使用することができなくなるばかりか、投与される患者の安全性に影響を与える可能性があるからである。当然、難溶性薬物の微粒子を含有する組成物においても、その粒子サイズの変化は、薬物微粒子の水分散性が低下したり、バイオアベイラビリティに影響を与えたりすることになる。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記の課題について検討を行った結果、難溶性薬物および界面活性剤を含む溶液中で湿式粉碎した難溶性薬物の微粒子の懸濁液（以下、微粒子分散液とする）に、さらに環状オリゴ糖を加えることにより、乾燥工程等の固形化過程および固形化後も高温度や高湿度条件下で保存しても、難溶性薬物の微粒子の再凝集や結晶成長が抑制され、薬物の微粒子のサイズを維持した組成物を得る方法を見出した。また、難溶性薬物および界面活性剤を含む溶液中で湿式粉碎した難溶性薬物の微粒子分散液を乾燥して得られた微粒子含有組成物に、さらに環状オリゴ糖を少量の難溶性薬物の貧溶媒とともに混合することにより、微粒子含有組成物中の難溶性薬物の微粒子を安定化させる方法を見出し、発明を完成するに至ったものである。これらの発明は、環状オリゴ糖が、界面活性剤を包接することにより、固体組成物中での界面活性剤が難溶性薬物の微粒子に及ぼす影響、例えば溶解や融着などを抑制させる新規な手段を開示するものである。

[0009] すなわち、本発明は、

1. 難溶性薬物の微粒子、界面活性剤および環状オリゴ糖を含む組成物であって、前記微粒子の平均粒子径が50nm以上1000nm以下であることを特徴とする微粒子含有組成物、
2. (I) 難溶性薬物、界面活性剤および貧溶媒を混合し、混合液を得る混合工程、(II) 前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る微細化工程、(III) 前記微粒子分散液に環状オリゴ糖を添加する添加工程および(IV) 前記環状オリゴ糖を含む微粒子分散液を乾燥する乾燥工程を含む製造方法により製造される前項1に記載の微粒子含有組成物、
3. (I) 難溶性薬物、界面活性剤、貧溶媒および環状オリゴ糖を混合し、混合液を得る混合工程、(II) 前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る微細化

工程および(III)前記微粒子分散液を乾燥する乾燥工程を含む製造方法により製造される前項1に記載の微粒子含有組成物、

4. (I)難溶性薬物、界面活性剤および第一の貧溶媒を混合して混合液を得る混合工程、(II)前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る微細化工程、(III)前記微粒子分散液を乾燥することにより第一の混合物を得る第一の乾燥工程、(IV)前記第一の混合物に環状オリゴ糖および第二の貧溶媒を添加して第二の混合物を得る添加工程、(V)前記第二の混合物を乾燥する第二の乾燥工程を含む製造方法により製造される前項1に記載の微粒子含有組成物、

5. 前記混合工程において難溶性薬物を良溶媒に溶解させた難溶性薬物溶液として混合する前項2ないし4のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物、

6. 前記乾燥工程または前記第一の乾燥工程に先立ち、前記微粒子分散液または前記環状オリゴ糖を含む微粒子分散液を濃縮する濃縮工程を含む前項2ないし5のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物、

7. 前記乾燥工程または前記第一の乾燥工程が、噴霧乾燥法を用いた乾燥工程である前項2ないし6のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物、

8. 前記湿式分散機が、ホモジナイザーである前項2ないし7のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物、

9. 前記環状オリゴ糖が前記界面活性剤を包接していることを特徴とする前項1ないし8のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物、

10. 前記環状オリゴ糖が、シクロデキストリンである請求項1ないし9のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物、

11. 前記界面活性剤が、炭素数4以上の炭化水素鎖を有する界面活性剤である前項1ないし10のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物、

12. 前記微粒子含有組成物100質量部に対して難溶性薬物が0.1～40質量部である前項1ないし11のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物、

13. 前項1ないし13のうち何れか一項に記載の前記微粒子含有組成物を含む固形医薬組成物、

14. 前記固形医薬組成物が、錠剤、顆粒剤、カプセル剤およびドライシロップ剤から

なる群から選ばれる前項13に記載の固形医薬組成物、

15. (I)難溶性薬物、界面活性剤および貧溶媒を混合し、混合液を得る混合工程、(II)前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る微細化工程、(III)前記微粒子分散液に環状オリゴ糖を添加する添加工程および(IV)前記環状オリゴ糖を含む微粒子分散液を乾燥する乾燥工程を含む微粒子含有組成物の製造方法、

16. (I)難溶性薬物、界面活性剤、貧溶媒および環状オリゴ糖を混合し、混合液を得る混合工程、(II)前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る微細化工程および(III)前記微粒子分散液を乾燥する乾燥工程を含む微粒子含有組成物の製造方法、

17. (I)難溶性薬物、界面活性剤および第一の貧溶媒を混合して混合液を得る混合工程、(II)前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る微細化工程、(III)前記微粒子分散液を乾燥することにより第一の混合物を得る第一の乾燥工程、(IV)前記第一の混合物に環状オリゴ糖および第二の貧溶媒を添加して第二の混合物を得る添加工程、(V)前記第二の混合物を乾燥する第二の乾燥工程を含む微粒子含有組成物の製造方法、

18. 前記混合工程において難溶性薬物を良溶媒に溶解させた難溶性薬物溶液として混合する前項15ないし17のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造方法、

19. 前記乾燥工程または前記第一の乾燥工程に先立ち、前記微粒子分散液または前記環状オリゴ糖を含む微粒子分散液を濃縮する濃縮工程を含む前項15ないし18のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造方法、

20. 前記乾燥工程または前記第一の乾燥工程が、噴霧乾燥法を用いた乾燥工程である前項15ないし19のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造方法、

21. 前記湿式分散機が、ホモジナイザーである前項15ないし20のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造方法、

22. 前記添加工程において、前記環状オリゴ糖が前記界面活性剤を包接することを特徴とする前項15ないし21のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造方法、

23. 前記環状オリゴ糖が、シクロデキストリンである前項15ないし22のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造方法、

24. 前記界面活性剤が、炭素数4以上の炭化水素鎖を有する界面活性剤である前項15ないし23のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造方法、

25. 前記微粒子含有組成物100質量部に対して難溶性薬物が0.1～40質量部である前項15ないし24のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造方法、
を提供する。

発明の効果

- [0010] 本発明によれば、界面活性剤を用いる湿式粉碎により、難溶性薬物を微粒化する技術において、さらに環状オリゴ糖を用いることにより、難溶性薬物の微粒子を含む懸濁液を乾燥する工程、ならびに乾燥後の組成物においても、その難溶性薬物の微粒子の経時的な凝集および結晶成長を抑制することができる。また、本発明によれば、難溶性薬物の微粒子が、温度や湿度等の保存環境の影響を受けることなく物理的に安定して存在する微粒子含有組成物を提供できる。従って、本発明によれば、経口製剤で汎用されている錠剤およびカプセル剤、または水への再分散化可能な用時調節型のドライシロップ剤などに難溶性薬物の微粒子を簡便に配合することができる。さらに、本発明によれば、難溶性薬物を微粒子としてのサイズを維持したまま経口投与することができるため、難溶性薬物の吸収を促進し、バイオアベイラビリティを高め、あるいは薬物量の減量化を図るなど、服薬コンプライアンスに優れた医薬組成物を提供できる。さらにまた、本発明の微粒子含有組成物またはそれを含有する医薬組成物は、保存安定性に優れているため、医薬品のプレミックス原料、あるいは医薬品として輸送・流通させやすく、広く普及することができる。

発明を実施するための最良の形態

- [0011] 以下の実施形態は、本発明の説明をするための例示であり、本発明をこの実施形態のみに限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、様々な形態で実施することができる。

- [0012] 本発明に係る微粒子含有組成物は、難溶性薬物の微粒子が固相中に含有されている組成物を示す。本発明に係る微粒子含有組成物とは、難溶性薬物、界面活性

剤および環状オリゴ糖を含み、難溶性薬物の微粒子が該組成物中に分散している。また、該組成物は、必要に応じて、その他の糖類や高分子物質などの添加物を含んでもよい。本発明における微粒子含有組成物は、難溶性薬物および界面活性剤を含む液中で湿式粉碎した難溶性薬物の微粒子を含む微粒子分散液に、さらに環状オリゴ糖を加えた後、乾燥させることにより得ることができる。また、環状オリゴ糖は、湿式粉碎前に、難溶性薬物や界面活性剤と混合して使用してもよい。さらにまた、難溶性薬物および界面活性剤を含む溶液中で湿式粉碎した難溶性薬物の微粒子分散液を乾燥して得られた難溶性薬物の微粒子および界面活性剤を含む組成物に、さらに環状オリゴ糖と少量の貧溶媒を添加し、混合し乾燥することによっても、本発明に係る微粒子含有組成物を得ることができる。これらの製造方法において、環状オリゴ糖と界面活性剤の一部またはすべてが包接体を形成することにより、乾燥工程や微粒子含有組成物の保存において難溶性薬物の微粒子の物理化学的安定性に寄与している。

[0013] 本発明の微粒子とは平均粒子径が $1\mu\text{m}$ 以下のナノサイズの粒子を示し、いわゆるナノ粒子とも呼ばれ、その平均粒子径は、光散乱法を用いて測定することができる。例えば、難溶性薬物の微粒子を含む組成物と貧溶媒を混合して、その難溶性薬物の微粒子を分散させ、必要に応じて希釈して、ナノメーターサイズの粒子径を測定可能な機器、例えば、大塚電子株式会社のダイナミック光散乱光度計DLS-7000や、レーザーゼータ電位計ELS-8000などで測定することができる。同様に、微粒子分散液中の難溶性薬物の微粒子も、適宜、難溶性薬物の貧溶媒で希釈し測定することができる。本発明における難溶性薬物の微粒子の平均粒子径は、光散乱法で固体分散体を水に分散させて測定したとき、その上限は 1000nm であり、好ましくは 900nm であり、より好ましくは 800nm である。平均粒子径の下限は特に限定されるものではないが、 50nm であり、好ましくは 100nm であり、より好ましくは 200nm である。従って、本発明における難溶性薬物の微粒子の平均粒子径は $50\text{nm}\sim 1000\text{nm}$ であり、好ましくは $100\text{nm}\sim 900\text{nm}$ であり、より好ましくは $200\text{nm}\sim 800\text{nm}$ である。

[0014] 本発明において、薬物とは、治療薬または診断薬を含む。治療薬は、合成化合物、タンパク質およびペプチドなどの生物由来薬物を含む医薬であってもよく、診断薬

は、X線造影剤またはその他の診断に使用される薬物である。薬物は、好ましくは、難溶性であって、少なくとも1種の液体媒体に分散可能である。ここで、難溶性とは、薬物の溶媒に対する溶解性として、日本薬局方十四局(以下、日局)または米国薬局方24局(以下USP)に記載された用語の中で、「溶けにくい」、「極めて溶けにくい」、あるいは、「ほとんど溶けない」という状態を示す。具体的には、日局によれば、溶解性は、薬物が固形の場合は、粉末とした後、溶媒中に入れ、 $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で5分ごとに強く30秒間振り混ぜるとき、30分以内に溶ける度合いをいい、「溶けにくい」とは、薬物1gを溶かすに要する水の量が100mL以上で1000mL未満であることを示す。また、「極めて溶けにくい」とは、薬物1gを溶かすに要する水の量が1000mL以上で10000mL未満であることを示し、「ほとんど溶けない」とは、薬物1gを溶かすに要する水の量が10000mL以上であることを示す。本発明において、好ましくは、難溶性薬物は、水に対する溶解性として「極めて溶けにくい」または「ほとんど溶けない」薬物であり、つまり、薬物1gを溶かすに要する水の量が1000mL以上である薬物である。好ましくは、難溶性薬物は、水に対する溶解性として「ほとんど溶けない」薬物であり、つまり、薬物1gを溶かすに要する水の量が10000mL以上である薬物である。

[0015] 本発明の難溶性薬物は、特に限定されるものではないが、例えば、ステロイド剤、酵素阻害剤、鎮痛剤、抗真菌剤、癌治療剤、制吐剤、鎮痛剤、循環器剤、抗炎症剤、駆虫剤、抗不整脈剤、抗生物質(ペニシリンを含む)、抗凝固剤、抗抑鬱剤、抗糖尿病剤、抗癲癇剤、抗痴呆剤、抗ヒスタミン剤、抗高血圧剤、抗ムスカリン剤、抗マイコバクテリア剤、抗悪性腫瘍剤、免疫抑制剤、抗甲状腺剤、抗ウイルス剤、抗不安鎮静剤(催眠剤および神経弛緩剤)、収斂剤、 β アドレナリン受容体遮断剤、血液製剤および代用剤、強心薬、造影剤、コルチコステロイド、鎮咳剤(去痰剤および粘液溶解剤)、診断剤、診断用造影剤、利尿剤、ドーパミン作動剤(抗パーキンソン病剤)、止血剤、免疫剤、脂質調節剤、筋弛緩剤、プロスタグランジン、放射性医薬品、ホルモン剤、抗アレルギー剤、刺激剤および食欲低下剤、交感神経様剤、甲状腺剤、血管拡張剤等であり、種々の薬物から選択することができる。これらの難溶性薬物は、一種類または二種類以上を併用することができる。

[0016] 微粒子含有組成物中における難溶性薬物の配合量は、微粒子含有組成物100質

量部に対して、0.1～40質量部であり、好ましくは0.5～35質量部であり、より好ましくは1～30質量部であり、さらに好ましくは1～25質量部である。

[0017] 本発明の界面活性剤は、難溶性薬物を微細化する際に難溶性薬物とともに利用され、難溶性薬物の微細化に有効な役割を有する。あるいは、本発明に係る微粒子含有組成物を水等の溶媒に再分散するときに、難溶性薬物の微粒子を均一分散させる役割を有する。したがって、界面活性能を有するものであれば、特に限定されるものではないが、好ましくは難溶性薬物の微粒子の水分散性を向上できる高HLB界面活性であり、例えば、HLB 8以上、好ましくはHLB 10以上、より好ましくはHLB 12以上の界面活性剤である。

[0018] また、本発明の界面活性剤は、その界面活性剤の少なくとも一部がシクロデキストリンに包接され得るものあれば特に限定されない。例えば、炭化水素鎖を有する界面活性剤であり、炭化水素鎖は、直鎖、分岐鎖、環状は、特に限定されず、例えば、炭化水素鎖を有する非イオン性界面活性剤、イオン性界面活性剤、天然界面活性剤が挙げられる。好ましくは、本発明の界面活性剤は、炭化水素鎖の炭素数が4以上、より好ましくは6以上、さらに好ましくは8以上の界面活性剤であり、特に好ましくは炭化水素鎖の炭素数が10以上の界面活性剤である。具体的な界面活性剤の例を以下に示すが、これらに限定されない。非イオン性界面活性剤としては、モノステアリン酸グリセリン、ソルビタン脂肪酸エステル、モノミスチン酸デカグリセリル、モノラウリン酸ヘキサグリセリルやモノオレイン酸グリセリルなどのポリグリセリン脂肪酸エステル(日光ケミカルズ株式会社)、ショ糖脂肪酸エステル(三菱化成食品株式会社)、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体(COシリーズ(登録商標)、日光ケミカルズ株式会社)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(例えば、HCOシリーズ(登録商標)、日光ケミカルズ株式会社)、モノヤシ油脂肪酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート80(商品名Tween80など)、ポリソルベート20(商品名Tween20など)等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウロマクロゴールやポリオキシエチレン(20)セチルエーテル、ポリオキシエチレン(15)オレイルエーテルなどのポリオキシエチレンアルキルエーテル(日光ケミカルズ株式会社)、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(4)セチルエーテルなどのポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル(日光

ケミカルズ株式会社)、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ジステアリン酸ポリエチレングリコールやモノオレイン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステル(日光ケミカルズ株式会社)が挙げられる。イオン性界面活性剤としては、脂肪酸石鹼、ステアロイル乳酸ナトリウムやステアロイル乳酸カルシウムなどのアシル乳酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム(和光純薬工業株式会社)などのアルキル硫酸エステル塩、アルキルリン酸塩、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、などが挙げられる。天然界面活性剤としては、大豆レシチン(ツルーレシチン工業)、水素添加大豆リン脂質(ツルーレシチン工業株式会社)や卵黄レシチン(キューピー株式会社)、リゾレシチン(協和醗酵工業株式会社)、水酸化レシチン(日光ケミカルズ株式会社)などのレシチン類、コール酸ナトリウムやデオキシコール酸ナトリウムなどのコール酸塩が挙げられる。これらの界面活性剤は、単独でも、2種以上を併用してもよい。好ましくは、アルキル硫酸エステル塩、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルであり、より好ましくはアルキル硫酸エステル塩、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80、ポリソルベート20である。

[0019] 本発明で使用される環状オリゴ糖は界面活性剤を包接する機能を有していれば、特に限定されるものではないが、例えば、4～12個のグルコース単位からなる環状オリゴ糖や、乳糖単位からなる環状ラクトオリゴ糖であり、好ましくは α -シクロデキストリン(日本食品加工株式会社)、 β -シクロデキストリン(日本食品加工株式会社)、 γ -シクロデキストリン(日本食品加工株式会社)や、環状四糖(株式会社林原生物化学研究所)であり、より好ましくは、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリンである。これらの環状オリゴ糖は、単独でも2種類以上を組み合わせ使用してもよい。

[0020] 本発明に係る微粒子含有組成物における難溶性薬物、界面活性剤および環状オリゴ糖の相対量は特に限定されず、また、これ以外の成分を含有してもよい。例えば、微粒子含有組成物における難溶性薬物1質量部に対する環状オリゴ糖の配合比は、0.5～1000質量部であり、好ましくは1～500質量部、より好ましくは2～200質量部であり、さらに好ましくは3～100質量部である。また、微粒子含有組成物におけ

る難溶性薬物1質量部に対する界面活性剤の配合比は、0.1～10質量部、好ましくは0.2～5質量部、より好ましくは0.2～2質量部であり、さらに好ましくは0.4～1質量部である。

[0021] 本発明に係る微粒子含有組成物の製造方法は、界面活性剤の存在下で難溶性薬物を微粒子とする微細化工程、環状オリゴ糖を添加する添加工程、微粒子分散液を乾燥する乾燥工程を含む。環状オリゴ糖を添加する添加工程を含むことにより、微細化工程で使用された界面活性剤、すなわち遊離の界面活性剤や難溶性薬物の表面に吸着している界面活性剤を包接する。その結果、乾燥工程中、または乾燥後の組成物中において、界面活性剤の存在による難溶性薬物の微粒子の凝集や難溶性薬物の結晶成長を抑制することができる。従って、本発明の微粒子含有組成物の製造方法は、以下の実施態様で例示することができる。

[0022] (本発明による第一の実施態様)

図1は、本発明の微粒子含有組成物の製造方法について第一の実施態様の手順を説明する図である。本実施態様では、難溶性薬物を微細化した後に、微粒子分散液に環状オリゴ糖を添加することが特徴である。すなわち、(I)混合工程において、難溶性薬物、界面活性剤および貧溶媒を混合し混合液を得る。次に、(II)微細化工程において、前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る。さらに、(III)添加工程において、前記微粒子分散液に環状オリゴ糖を添加し混合し、続いて(IV)第一乾燥工程により前記環状オリゴ糖を含む微粒子分散液を乾燥し、本発明の微粒子含有組成物を得ることができる。

[0023] (本発明による第二の実施態様)

図2は、本発明に係る微粒子含有組成物の製造方法について第二の実施態様の手順を説明する図である。本実施態様では、環状オリゴ糖の共存下、難溶性薬物を微細化することが特徴である。すなわち、(I)混合工程において、難溶性薬物、界面活性剤、環状オリゴ糖および貧溶媒を混合し、混合液を得る。次に、(II)微細化工程により、前記環状オリゴ糖を含む混合液を湿式分散機で微細化し、前記難溶性薬物の微粒子分散液を得る。さらに、(III)乾燥工程により、前記環状オリゴ糖を含む微粒子分散液を乾燥して本発明の微粒子含有組成物を得ることができる。

[0024] (本発明による第三の実施態様)

図3は、本発明に係る微粒子含有組成物の製造方法について第三の実施態様の手順を説明する図である。本実施態様では、難溶性薬物の微粒子および界面活性剤を含有する組成物を得た後、環状オリゴ糖および貧溶媒を添加して混合することが特徴である。すなわち、(I)混合工程において、難溶性薬物、界面活性剤および第一の貧溶媒を混合し混合液を得る。次に、(II)微細化工程により、前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る。さらに、(III)第一の乾燥工程により、前記微粒子分散液を乾燥することにより前記難溶性薬物の微粒子および前記界面活性剤を含む混合物(以下、第一の混合物とする)を得る。続いて(IV)添加工程により、第一の混合物に環状オリゴ糖および第二の貧溶媒を添加し、混合して、混合物を得る(以下、第二の混合物とする)。さらに、第二の貧溶媒を除去するため、(V)第二の乾燥工程として、第二の混合物を乾燥し、微粒子含有組成物を得ることができる。ここで、第一の貧溶媒と第二の貧溶媒は同じものであっても、異なってもよい。また、第一の混合物あるいは第二の混合物を得る工程では、他の糖類や高分子物質などを用いてもよい。なお、第二の乾燥工程は、第二貧溶媒を除去できればよく、その方法は特に限定されない。

[0025] (本発明による第四の実施態様)

本発明の微細化工程では、ホモジナイザーやミル等の湿式分散機および界面活性剤を用いる分散技術を用いるが、好ましくは、さらに晶析技術による方法を組み合わせることができる。例えば、図4に示すように、第一の実施態様に組み合わせることができる。つまり、難溶性薬物を良溶媒に溶解させた難溶性薬物溶液として、界面活性剤、貧溶媒を混合し混合液を得る混合工程のあと、前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る微細化工程を含む製造方法である。ここで、界面活性剤または環状オリゴ糖は、難溶性薬物溶液または貧溶媒に予め溶解、分散して混合することが望ましい。さらに、前記混合液から良溶媒を除去するため、あるいはさらに貧溶媒を除去するために乾燥工程に先立ち、濃縮工程を加えることが好ましい。具体的には、環状オリゴ糖を含む微粒子分散液について、限外ろ過法あるいは透析法を用いて良溶媒や貧溶媒を除去し、微粒子分散液を濃縮することができ、その後、乾

乾燥工程により本発明の微粒子含有組成物を得ることができる。なお、第一の実施態様と同様に、第二または第三の実施態様においても、これらの晶析技術や濃縮工程を含むことにより、より微細な微粒子を得ることができ、本発明の効果を高めることができる。

[0026] さらにまた、本発明に係る微粒子含有組成物の製造方法として、第一、第二または第四の実施態様と、第三の実施態様を組み合わせてもよい。例えば、第一の実施態様により本発明の微粒子含有組成物を得た後、さらに環状オリゴ糖および第二の貧溶媒を添加して混合する添加工程および第二の貧溶媒を除去するための第二の乾燥工程を加えてもよい。あるいは、別の方法で予め得られた難溶性薬物の微粒子および界面活性剤を含む組成物に、環状オリゴ糖および貧溶媒を添加して混合する添加工程および添加した貧溶媒を除去するための乾燥工程を加えてもよい。本発明の実施態様は、これらに限定されるものではない。

[0027] 本発明の混合工程は、本発明の微細化工程に先立ち、難溶性薬物、界面活性剤および貧溶媒を混合して、さらに必要に応じて、環状オリゴ糖又はそのほかの添加物を混合して、混合液を得る工程である。次の微細化工程において効率よく、微粒子を得るためには、混合液は、各成分が均一に混合されている状態が望ましい。そのため、混合工程では、難溶性薬物の粒子を分散させたり、薬物粉体を解砕したり、薬物粉体の表面を改質したりするための各種操作を行うことができる。例えば、混合液の攪拌、薬物粉体の粉碎等の操作に際しては、プロペラ攪拌機やホモディスパ(みづほ工業株式会社)、ホモキサー(みづほ工業株式会社)、ホモジェットター(特殊機化工業株式会社)、加圧乳化機、コロイドミル(特殊機化工業株式会社)、ジェットミル(株式会社栗本鐵工所)、摩砕機などの他、微細化工程で用いる湿式分散機を適宜、使用できる。例えば、難溶性薬物を粉体のままジェットミルや摩砕機等で粗粉碎して使用して、界面活性剤や貧溶媒等と、ホモキサーで混合してもよい。また、難溶性薬物と界面活性剤を摩砕機やミル等で練合または混合した後、溶媒を加えて本発明の湿式分散機で微細化してもよい。

[0028] 本発明の微粒化工程では、難溶性薬物の分散技術として界面活性剤を利用し、さらに湿式分散機を併用する。すなわち、本発明の混合工程で得られた混合液中で、

すなわち、難溶性薬物及び界面活性剤を含む溶液中で、難溶性薬物を湿式分散機で微細化し、難溶性薬物の微粒子を含む微粒子分散液を得る工程である。微細化時の混合液中での界面活性剤の濃度は、特に限定されないが、通常、0.01～5w/v%であり、好ましくは0.1～4w/v%であり、より好ましくは0.3～3w/v%である。

[0029] 本発明の微細化工程で、さらに晶析技術を用いる場合、本発明の混合工程において、難溶性薬物を良溶媒に溶解した難溶性薬物溶液と貧溶媒を混合する混合工程により、難溶性薬物の微粒子を析出することができる。このとき、混合工程で用いられる界面活性剤は、貧溶媒でも、良溶媒の何れでも、あるいは両者に添加して使用することができる。また、晶析技術を利用する場合、混合工程の直後に、湿式分散機を用いることが好ましい。つまり、混合工程の後、通常、5分以内に、好ましくは3分以内に、より好ましくは1分以内に湿式分散機で微細化を実施することにより難溶性薬物の微粒子分散液を調製する。

[0030] 本発明における良溶媒とは、難溶性薬物を完全に溶解する溶媒であり、特に限定されるものではないが、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ジオキサン、メチルエーテル、クロロホルム又はそれらの混合溶媒が挙げられる。また、本発明における貧溶媒は、難溶性薬物をほとんど溶解しない溶媒であり、特に限定されないが、例えば、水、種々の酸を加えた酸性水、種々の塩基を加えた塩基性水が挙げられる。なお、晶析技術を用いる場合、貧溶媒は、好ましくは、前記の良溶媒に溶解させた薬物溶液と混和可能な溶媒である。貧溶媒とともに、良溶媒に溶解させた難溶性薬物溶液を混和する時、それらの混合比は、薬物の析出をもたらすものであれば特に限定されないが、良溶媒の量は、貧溶媒に対して、通常、0.001～50v/v%、好ましくは0.01～10v/v%であり、より好ましくは0.01～5v/v%である。

[0031] 本発明の微細化工程で使用する湿式分散機は、難溶性薬物を本発明の微粒子にできる程度の能力を有していれば、特に限定されない。ミルとしては、ビーズ、ボール、リングまたはローラーなどの回転による圧縮、せん断作用によって微細化することができる。例えば、商品名ダイノミル(W. A. Bachofen社、スイス)、ボールミル(フリッチ

ュ社、ドイツ)、商品名マイクロス(株式会社奈良機械製作所)、商品名スーパークリーンミル(奈良機械製作所)、商品名ドライスピーズミル(DRAISWERKE社 米国)などが挙げられる。ホモジナイザーとしては、難溶性薬物の微粒子を微細化できる剪断力、衝撃力、キャビテーション力、高速流速、超音波などを実現できる装置であれば、その機構は特に限定されるものではない。例えば、処理液同士を衝突させたり、微小なオリフィスを貫通させたりする高圧ホモジナイザー、ローター、ステーターやスクリーン等の微小クリアランスによる剪断力やキャビテーション力を用いる高速回転型ホモジナイザー、または超音波ホモジナイザー等のホモジナイザーが挙げられる。高圧ホモジナイザーとしては、商品名ナノマイザー(吉田機械興業株式会社)、商品名マイクロフルイダイザー(MFI社、米国)、ピストンギャップホモジナイザー(商品名EmulsiFlex-C160、Avestin Inc. カナダ)、APV式ホモジナイザー(インベンシス システムズ株式会社)、商品名クリアーSS5(エム・テクニク株式会社)、ニロソアビ社ホモジナイザー(同栄商事株式会社)、商品名アルティマイザー(株式会社スギノマシン)等が挙げられるが、限定されるものではない。高速回転型ホモジナイザーは、高性能分散乳化機(商品名クレアミックス、エム・テクニク株式会社)、商品名ポリトロンホモジナイザー(KINEMATICA社)、商品名ヒスコトロン(株式会社マイクロテック・ニチオン)などが挙げられる。超音波ホモジナイザーとしては、高効率超音波ホモジナイザー(日本シーベルヘグナー)などが挙げられる。本発明の湿式分散機は、好ましくはホモジナイザーであり、さらに好ましくは高圧ホモジナイザーである。

- [0032] 本発明の湿式分散機として高圧ホモジナイザーを用いる場合、微細化時の圧力は、装置能力によるため、特に限定されないが、他の分散技術を用いない場合は、通常、14000psi～60000psiであり、好ましくは20000psi～60000psiであり、より好ましくは30000psi～60000psiである。晶析技術等を併用する場合、高圧ホモジナイザーの微細化時の圧力は、驚くべきことに、より低い圧力でもよく、通常、500～40000psiであり、好ましくは1000～30000psiであり、より好ましくは3000～30000psiである。また、本発明に係る高圧ホモジナイザーによる微細化時の液の温度は、特に限定されないが、通常、難溶性薬物が、溶媒に完全に溶解しない温度であり、下限は溶媒が固化あるいは粘ちょう化しない温度であり、具体的には1～40℃である。特に好ましくは1～30

℃である。さらに、高圧ホモジナイザーによる微細化は、通過回数は特に限定されず、インライン式で連続して行い、目的の微粒子を得ることができる。

[0033] 本発明の湿式分散機として高速回転型ホモジナイザーを用いる場合、微細化時の回転数は、装置にも依存するが、通常12000rpm以上、好ましくは15000rpm以上、より好ましくは、18000rpm以上である。また、この処理時における処理される液の温度は、特に限定されないが、通常、難溶性薬物が溶媒に完全に溶解しない温度であり、下限は溶媒が固化あるいは粘ちよう化しない温度であり、具体的には、1～40℃であり、好ましくは1～30℃である。

[0034] 本発明の湿式分散機としてミルを用いる場合、微粒子分散液を調製する方法は、界面活性剤を含む溶液中で難溶性薬物を粗処理した後、粉碎媒体の存在下で摩滅する工程を含む。

[0035] 本発明の添加工程は、環状オリゴ糖を添加し混合する工程であり、環状オリゴ糖に界面活性剤を包接させることを目的とするものである。このとき、環状オリゴ糖は、必要に応じて、難溶性薬物の貧溶媒、例えば、水等に溶解または分散させて添加してもよい。また、ここでの混合は、界面活性剤と環状オリゴ糖が接触できるように混合できるものであればよく、その混合方法は、特に限定されるものではない。例えば、混合工程での攪拌操作や装置を利用することができる。なお、第三の実施態様のように、難溶性薬物の微粒子及び界面活性剤を含む第一の混合物に、環状オリゴ糖を添加する場合は、第二の貧溶媒を添加して混合する。第二の貧溶媒は、混合工程に用いる第一の貧溶媒と同一でも、別のものでもよい。また、第二の貧溶媒を添加して混合する方法や、第二の貧溶媒の添加量は、特に限定されるものではなく、第二の貧溶媒の添加により得られる第二の混合物は、液状でも、ペースト状でも、あるいは、湿性粉体であってもよい。好ましくは、第三の実施態様の添加工程では、第一の乾燥工程により得られた第一の混合物に、いわゆる湿式造粒におけるバインダー液として、環状オリゴ糖とともに第二の貧溶媒を添加することができる。この造粒物を乾燥することにより、本発明に係る微粒子含有組成物を得ることができる。

[0036] 本発明の乾燥工程は、微粒子分散液、または第二の混合物を乾燥する工程であり、それらに含まれる良溶媒や貧溶媒を除去することができる。これらの乾燥工程は、

例えば、噴霧乾燥法、流動層造粒法、凍結乾燥法あるいは棚式乾燥法等の公知の方法を単独あるいは複数の方法を組み合わせて利用できるが、これらに限定されるものではない。噴霧乾燥法は、本発明の微粒子分散液をスプレードライヤーなどで噴霧し乾燥させて微粒子含有組成物を得ることができる。噴霧乾燥時の流入空気温度は、通常、80℃～200℃以上であり、好ましくは90℃～180℃であり、より好ましくは100℃～160℃である。また、噴霧乾燥時の微粒子分散液の固形分濃度は、たとえば、0.5～30%であり、好ましくは1～20%であり、より好ましくは3～15%である。ここで、固形分濃度とは、分散液における各乾燥工程では揮発しない成分、つまり難溶性薬物、界面活性剤、環状オリゴ糖、その他の賦形剤等の総濃度を示す。また、流動層造粒法は、乳糖やデンプン等の粉末に、本発明の微粒子分散液を噴霧して造粒し、微粒子含有組成物を得る。凍結乾燥法は、微粒子分散液に、糖類などの等張化剤などを添加した後、凍結乾燥機を用いて、通常、-20℃～-60℃に凍結して溶媒を除去し乾燥させ、微粒子含有組成物を得ることができる。棚式乾燥法は、微粒子分散液をそのまま、あるいは、さらに賦形剤に溶媒を吸着させた後、通常、50℃～80℃で乾燥し、微粒子含有組成物を得る。本発明の乾燥工程または第三の実施態様における第一の乾燥工程は、好ましくは、噴霧乾燥法、凍結乾燥法または流動層造粒法であり、さらに好ましくは噴霧乾燥法である。噴霧乾燥後、さらに、流動層装置や棚式乾燥で、さらに二次乾燥を行ってもよい。また、第三の実施態様における第二の乾燥工程では、第二の貧溶媒の添加量に応じて、つまり、第二の混合物の性状に応じて、乾燥方法を選択することができる。例えば、第二の混合物が、液状であれば、微粒子分散液の乾燥方法と同様の方法を用いることができる。湿性粉体である場合は、流動層造粒法を用いることができる。なお、本発明の乾燥工程では、無水珪酸等への吸着方法等も併用することができ、上記以外の方法を用いて固体化してもよい。

[0037] 本発明の乾燥工程では、公知の方法で利用されている粉末化に必要な賦形剤や結合剤などの添加物を配合してもよい。但し、環状オリゴ糖の添加により、難溶性薬物の微粒子の物理的安定化を図ることができるため、これらの添加物を必要以上に添加させる必要はない。従って、最終の医薬品製剤における難溶性薬物濃度よりも、難溶性薬物の微粒子を高含量に配合する組成物を得ることができるため、種々のタ

イブの固形医薬組成物に応用することができる。

[0038] 本発明に係る微粒子含有組成物は、ヒトおよび動物に経口、経直腸、非経口（静脈内、筋肉内、または皮下）、嚢内、経腔内、腹腔内、局所または口腔もしくは鼻腔投与することができる。

[0039] 本発明に係る微粒子含有組成物を用いて、さらに各種投与用の医薬組成物を調製することができる。本発明の医薬組成物としては、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、ドライシロップ剤、トローチ剤、液剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、トローチ剤などを経口的に投与でき、また吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、貼付剤、パップ剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、ローション剤等を非経口的に投与できる。このとき、微粒子含有組成物は、難溶性薬物の種類や濃度の異なる2種類以上の微粒子含有組成物を用いてもよい。

[0040] 本発明の医薬組成物は、微粒子含有組成物をそのまま用いてもよいが、薬理学的に許容される添加物を用いることができる。固形医薬組成物の場合は、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、コーティング剤などを使用することができる。そして、これらの添加物を配合して、公知の方法により、つまり、混合、造粒、圧縮、打錠、カプセル充填などの操作を組み合わせ、固形医薬組成物を調製できる。

[0041] 注射剤は、本発明に係る微粒子含有組成物に、必要に応じて溶解補助剤、等張化剤、安定化剤、無痛化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤などを加えて、常法により製剤化する。注射剤の場合、凍結乾燥剤とすることも可能である。注射剤は無菌の製剤とするため、例えば、121℃の条件で8分以上高压加熱滅菌するのがよい。また、注射剤は静脈、皮内、皮下、筋肉内に投与することができる。本発明の注射剤は、好ましくは用時調製型の注射剤である。用時調製型の注射剤は、本発明の微粒子含有組成物そのままを用いるか、またはショ糖、ブドウ糖、D-マンニトール、塩化ナトリウムなどの等張化剤を加えてもよい。例えば、難溶性薬物の微粒子分散液に、必要に応じて、これらの等張化剤を加えて、凍結乾燥法により乾燥して得た微粒子含有組成物を用時調製型の注射剤とすることができる。

[0042] 本発明の外用剤は、本発明に係る微粒子含有組成物に、基材、乳化剤、増粘剤、

保存剤、安定剤などを加えて、常法により、軟膏剤、クリーム剤、坐剤、貼付剤、ローション剤などを製造することができる。あるいは、注射剤と同様に用時調製型のローション剤とすることができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば、動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、保存剤、着色剤、香料などを添加することができる。

[0043] 本発明の医薬組成物に使用される添加物の具体例としては、例えば、賦形剤は、D-マンニトール、乳糖(無水乳糖含む)、白糖(精製白糖含む)、炭酸水素ナトリウム、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分アルファ化デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、無水リン酸水素カルシウム、リン酸一水素カルシウム、第三リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなど、結合剤は、ポビドン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、プルラン、アラビアゴム末などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。滑沢剤としては、硬化油、硬化ヒマシ油、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、ベヘン酸グリセリド、フマル酸ステアリルナトリウムなど、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボビドン等を配合してもよいが、これらに限定されるものではない。さらに、コーティング剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、カルボキシメチルエチルセルロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカリウム、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース誘導体、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーLD、メタクリル酸コポリマーS、2-メチル-5-ビニルピリジンメチルアクリレート・メタクリル酸コポリ

マー、ジメチルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマーなどのアクリル酸系高分子、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、マクロゴールなどの合成高分子物質、プルラン、キトサンなどの多糖類やゼラチン、コハク化ゼラチン、アラビアゴム、セラックなどの天然系高分子物質等が挙げられる。可塑剤としては、アジピン酸ジオクチル、クエン酸トリエチル、トリアセチン、グリセリン、濃グリセリン、プロピレングリコールなど、懸濁剤または乳化剤として、レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合体など、着香剤として、メントール、はっか油、レモン油、オレンジ油など、抗酸化剤として、アスコルビン酸ナトリウム、L-システイン、亜硫酸ナトリウム、天然ビタミンEなど、糖衣剤としては、白糖、乳糖、水アメ、沈降炭酸カルシウム、アラビアゴム、カルナウバロウ、セラック、ミツロウ、マクロゴール、エチルセルロース、メチルセルロース、ポビドンなど、防湿剤として、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、硬化油、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、パラフィン、ヒマシ油、マクロゴール、酢酸ビニル樹脂、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、セラック等、流動化剤として、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、重質無水ケイ酸、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミナマグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、第三リン酸カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン等、また着色剤としては、食用黄色4号、食用黄色5号、食用赤色2号、食用赤色102号、食用青色1号、食用青色2号(インジゴカルミン)、食用黄色4号アルミニウムレーキなどのタール系色素、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄(ベンガラ)、黒酸化鉄、酸化チタン、酸化亜鉛、タルク、ウコン抽出液、カラメル、カロチン液、 β -カロテン、銅クロフィル、銅クロフィリンナトリウム、リボフラビン、カーボンブラック、薬用炭などが挙げられる。溶剤としては、水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブオイル、ひまし油、ゴマ油、グリセリン、ポリエチレングリコー

ルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

- [0044] 本発明に係る微粒子含有組成物は、具体的には、以下の方法で調製することができる。10.5mg/mL ドデシル硫酸ナトリウム(和光純薬株工業株式会社、以下、SDSと略す)水溶液38mL中に200mg/mL グリベンクラミド(4-[2-(5-Chloro-2-methoxybenzoylamino)ethyl](N-cyclohexylcarbonyl)benzene-sulfonamide、水にほとんど溶けない、和光純薬工業株式会社、以下、グリベンクラミドと略す)のジメチルスルホキサイド(和光純薬工業株式会社、以下、DMSOと略す)溶液2mLを加えて攪拌後、速やかにナノマイザー(吉田機械興業株式会社、以下、ナノマイザーと略す)に投入し、10min間処理することにより微粒子分散液を得る。上記分散液を10mg/mL SDS水溶液を用いて透析処理することによりDMSOを除去し、濃縮した微粒子分散液を得る。この微粒子分散液A 7.5mL当り、 α -シクロデキストリン(日本食品加工株式会社、以下、 α -CDと略す)1350mg、精製水12.5mLを加え混合する。この溶液をスプレードライヤー Pulvis Mini-Spray GB22(ヤマト科学株式会社、以下、S.D.-GB22と略す)を用いて噴霧乾燥することにより固体化された微粒子含有組成物を得る。この方法により調製された微粒子含有組成物は、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤等と混合後、造粒、打錠あるいはカプセル充填することにより、顆粒剤、錠剤あるいはカプセル剤として利用可能である。

- [0045] 以下に、実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、医薬品組成物中の添加物は、日局、医薬品添加物規格2003、日本薬局方外医薬品規格1997等の公定書に適合したもの、または試薬を使用した。

実施例

- [0046] (実施例1)

10.5mg/mL SDS水溶液38mL中に200mg/mL グリベンクラミドのDMSO溶液 2mLを加えて攪拌後、速やかにナノマイザーに投入し、10min間処理して微粒子分散液を得た。この分散液を10mg/mL SDS水溶液を用いて透析処理してDMSOを除去し、濃縮した分散液(以下、分散液Aとする)を得た。分散液A 7.5mL当り、 α -CD 1350mg、精製水12.5mLを加え混合した(固形分濃度7.5%＝分散液におけるグリベンクラミド

、SDSおよび α -CDの濃度)。この溶液をS.D.-GB22を用いて、流入空気温度115℃で噴霧乾燥を実施し、微粒子含有組成物を得た(風量:0.5m³/min、atomizing air:1 kgf/cm²、送液速度:7mL/min)。噴霧乾燥し微粒子含有組成物を得た。この結果、微粒子含有組成物100質量部あたり、グリベンクラミド 5質量部、SDS 5質量部、 α -CD 90質量部を含む微粒子含有組成物を得た。

[0047] (実施例2～実施例3)

実施例1の製造法において、 α -CDの代わりに、 β -シクロデキストリン(日本食品加工株式会社、以下、 β -CDと略す)または、 γ -シクロデキストリン(日本食品加工株式会社、以下、 γ -CDと略す)を用いて調製し、それぞれ β -CDを含有する微粒子含有組成物(実施例2)、 γ -CDを含有する微粒子含有組成物(実施例3)を得た。

[0048] (比較例1～6、対照例1)

表1に記載の糖類を用いて微粒子含有組成物を得た。比較例1の乳糖を含有する微粒子含有組成物は、実施例1記載の方法に準じて調製し、噴霧乾燥温度175℃で得た。比較例2のD-マンニトールを含有する微粒子含有組成物は、実施例1記載の方法に従って得た。また、エリスリトール、ショ糖、トレハロースを含有する微粒子含有組成物は、5.1mg/mL SDS水溶液39mL中に200mg/mL グリベンクラミドのDMSO溶液 1mLを加えて攪拌後、速やかにナノマイザーに投入し、10min間処理することにより微粒子分散液を得た。この分散液を5mg/mL SDS水溶液を用いて透析処理してDMSOを除去し、濃縮した分散液(以下、分散液Bとする)を得た。分散液B 15mL当り、各糖類を1350mg、精製水5mLを加え混合した(固形分濃度7.5%)。この溶液をS.D.-GB22を用いて、流入空気温度115℃(比較例3、比較例5、対照例1)または175℃(比較例4)で噴霧乾燥を実施し、微粒子含有組成物を得た(風量:0.5m³/min、atomizing air:1kgf/cm²、送液速度:7mL/min)。この結果、実施例1と同様に、微粒子含有組成物100質量部あたり、グリベンクラミド 5質量部、SDS 5質量部、糖類 90質量部を含む微粒子含有組成物を得た。さらに、エリスリトールの代わりに、塩化ナトリウムを用いて調製を試みたが、分散液中の微粒子が凝集および沈殿し、噴霧乾燥することができなかった。また、対照例1として、シクロデキストリンまたは糖類の無添加の系として、分散液B(固形分濃度として1%)を115℃で噴霧乾燥し(風量:0.5m³/min、ato

mizing air:1kgf/cm²、送液速度:7mL/min)、シクロデキストリンを含まない微粒子含有組成物を得た(組成物100重量部中、グリベンクラミド 50質量部、SDS 50質量部)。

[0049] (試験例1)

(保存試験)

前記実施例または比較例で調製された微粒子含有組成物をそれぞれ、ガラスビンに充填し、そのガラスビンに蓋をしないまま、60℃ 75%(相対湿度)の環境条件にした保存庫で1週間保存した。保存前後での各微粒子含有組成物における微粒子の粒径について測定した。

(平均粒子径の測定方法)

精製水に微粒子含有組成物を添加し攪拌し、難溶性薬物の微粒子が分散した溶液を得た。このときの測定用分散液中のグリベンクラミド濃度は0.25mg/mLとした。粒子径の測定はELS-8000(大塚電子株式会社)を用い動的光散乱法により実施し、cumulant径を平均粒子径として採用した。測定値より、初期の平均粒子径に対する保存後の平均粒子径の変化率を求めた。

[0050] 結果を表1に示す。分散液A中でのグリベンクラミドの微粒子は、平均粒子径205.8nmであった。また、分散液B中では、平均粒子径198.6nmであった。驚くべきことに、シクロデキストリンを含む微粒子含有組成物は、噴霧乾燥による粒径変化、さらに粉末化後に高い湿度で保存したにもかかわらず、グリベンクラミドの微粒子の経時的な粒子径変化は、ほとんど認められなかった。

対照とした糖類は、噴霧乾燥後は、シクロデキストリンを配合した系とほぼ同等であったが、粉末化後の平均粒子径は増大し、最も変化が少なかったD-マンニトールの場合でも、1.4倍以上に増大した。なお、シクロデキストリン又は糖類を配合していない対照例は、噴霧乾燥することにより平均粒子径は1000nm以上となった。さらに、保存試験でも平均粒子径は増大した。したがって、環状オリゴ糖は、乾燥工程の噴霧乾燥時、あるいは製造後の保存時における難溶性薬物の微粒子の凝集や結晶成長の抑制に寄与していることが判明した。特に、他の糖類と比較して、固体化された微粒子の粒径変化、つまり固体化状態での凝集および結晶成長を顕著に抑制できる

効果を有していることが確認された。

[0051] [表1]

	糖類	平均粒子径 (nm)		変化率 (%)
		初期	保存後	
実施例1	α -CD	222.0	234.2	5%
実施例2	β -CD	243.4	221.5	-9%
実施例3	γ -CD	224.8	231.0	3%
比較例1	乳糖	210.7	885.5	320%
比較例2	D-マンニトール	219.8	310.5	41%
比較例3	エリスリトール	218.8	2230.1	919%
比較例4	ショ糖	209.3	1224.2	485%
比較例5	トレハロース	203.6	874.3	329%
比較例6	塩化ナトリウム	凝集・沈殿		-
対照例1	無添加	1257.6	3915.4	211%

配合比: グリベンクラミド/SDS/糖類=5/5/90

対照例1は、グリベンクラミド/SDS/糖類=50/50/0

[0052] (実施例4)

実施例1に記載の方法で分散液Aを調整した。この分散液A 7.5mL当り、 α -CD 225mg、を加え混合した(固形分濃度5%)。上記溶液をS.D.-GB22を用いて、流入空気温度115°Cで噴霧乾燥を実施し、微粒子含有組成物を得た(風量:0.5m³/min、atomizing air:1kgf/cm²、送液速度:7mL/min)。この結果、微粒子含有組成物100質量部あたり、グリベンクラミド 20質量部、SDS 20質量部、 α -CD 60質量部を含む微粒子含有組成物を得た。

[0053] (比較例7)

実施例4の方法において、 α -CDの代わりにD-マンニトールを用いて調製した。D-マンニトールは、試験例1において、CD類以外の糖類の中で微粒子の平均粒子径の変化を最も抑制した。

[0054] (試験例2)

試験例1と同様に、保存試験を行い、難溶性薬物の微粒子の平均粒子径を測定した。その結果、を表2に示した。高濃度で薬物を含有した固体化された微粒子含有組成物中においても環状オリゴ糖は経時的な凝集および結晶成長に起因した粒径変

化の抑制に有効であった。なお、実施例4の分散液Aの微粒子の平均粒子径は214.8nmであった。

[0055] [表2]

	糖類	平均粒子径 (nm)		変化率 (%)
		初期	保存後	
実施例4	α -CD	251.8	524.4	108%
比較例7	D-マンニトール	233.6	1095.5	369%

配合比: グリベンクラミド/SDS/糖類=20/20/60

[0056] (実施例5)

実施例4に記載の分散液A 7.5mL当り、乳糖1275mg、 α -CD 75mg、精製水12.5 mLを加え混合した(固形分濃度7.5%)。上記溶液をS.D.-GB22を用いて、流入空気温度175°Cで噴霧乾燥したことにより固体化された微粒子含有組成物を得た(風量:0.5m³/min、atomizing air:1kgf/cm²、送液速度:7mL/min)。この結果、微粒子含有組成物100質量部あたり、グリベンクラミド 5質量部、SDS 5質量部、 α -CD 5質量部、乳糖85質量部を含む微粒子含有組成物を得た。

[0057] (実施例6)

実施例4に記載の分散液A 7.5mL当り、乳糖1200mg、 α -CD150mg、精製水12.5 mLを加え混合した(固形分濃度7.5%)。上記溶液をS.D.-GB22を用いて噴霧乾燥したことにより固体化された微粒子含有組成物を得た。この結果、微粒子含有組成物100質量部あたり、グリベンクラミド 5質量部、SDS 5質量部、 α -CD 10質量部、乳糖80質量部を含む微粒子含有組成物を得た。

[0058] (試験例3)

試験例1と同様に保存試験および平均粒子径の測定を行った。結果を表3に示す。乳糖のような他の賦形剤との混合系においても環状オリゴ糖は経時的な凝集および結晶成長に起因した粒径変化の抑制に有効であった。

[0059] [表3]

	配合比	平均粒子径 (nm)		変化率 (%)
		初期	保存後	
比較例1	5/5/0/90	210.7	885.5	320%
実施例5	5/5/5/85	218.5	532.5	144%
実施例6	5/5/10/80	227.2	301.4	33%

配合比: グリベンクラミド/SDS/ α -CD/乳糖

[0060] (実施例7)

20mg/mL SDS水溶液40mL中にグリベンクラミド2000mgを加えて攪拌後、速やかにナノマイザーに投入し、10min間処理して微粒子分散液(以下、分散液Cとする)を得た。分散液C 2mL当り、 α -CD 1860mg、精製水28mLを加え混合した(固形分濃度6.7%)。上記溶液をS.D.-GB22を用いて、流入空気温度115℃で噴霧乾燥を実施し、微粒子含有組成物を得た(風量:0.5m³/min、atomizing air:1kgf/cm²、送液速度:7mL/min)。この結果、微粒子含有組成物100質量部あたり、グリベンクラミド 5質量部、SDS 2質量部、 α -CD 93質量部を含む微粒子含有組成物を得た。

[0061] (実施例8)

実施例7に記載の分散液C 2mL当り、 α -CD 860mg、精製水13mLを加え混合した(固形分濃度6.7%)。この溶液をS.D.-GB22を用いて、流入空気温度115℃で噴霧乾燥を実施し、微粒子含有組成物を得た(風量:0.5m³/min、atomizing air:1kgf/cm²、送液速度:7mL/min)。この結果、微粒子含有組成物100質量部あたり、グリベンクラミド 10質量部、SDS 4質量部、 α -CD 86質量部を含む微粒子含有組成物を得た。

[0062] (実施例9)

実施例7に記載の分散液C 2mL当り、 α -CD 360mg、精製水5.5mLを加え混合した(固形分濃度6.7%)。この溶液をS.D.-GB22を用いて流入空気温度115℃で噴霧乾燥を実施し、微粒子含有組成物を得た(風量:0.5m³/min、atomizing air:1kgf/cm²、送液速度:7mL/min)。この結果、微粒子含有組成物100質量部あたり、グリベンクラミド 20質量部、SDS 8質量部、 α -CD 72質量部を含む微粒子含有組成物を得た。

[0063] (実施例10)

実施例7に記載の分散液C 2mL当り、 α -CD 110mg、精製水1.75mLを加え混合した(固形分濃度6.7%)。上記溶液をS.D.-GB22を用いて流入空気温度115°Cで噴霧乾燥を実施し、微粒子含有組成物を得た(風量:0.5m³/min、atomizing air:1kgf/cm²、送液速度:7mL/min)。この結果、微粒子含有組成物100質量部あたり、グリベンクラミド 40質量部、SDS 16質量部、 α -CD 44質量部を含む微粒子含有組成物を得た。

[0064] (対照例2)

実施例7記載の分散液C(固形分濃度として7.0%)をそのまま、S.D.-GB22を用いて、流入空気温度115°Cで噴霧乾燥を実施し、微粒子含有組成物を得た(風量:0.5m³/min、atomizing air:1kgf/cm²、送液速度:7mL/min)。

[0065] (試験例4)

試験例1と同様に保存試験および平均粒子径の測定を行った。結果を表4に示す。表には示していないが、分散液Cにおける微粒子の平均粒子径は、675.6nmであった。CDを配合していない対照例2と比較し、CDを配合した実施例は薬物濃度が40%の高濃度であっても、噴霧乾燥による粒子径の変化を抑制することが確認された。特に、薬物濃度が5~20%濃度では、薬物を含有した固体化された微粒子含有組成物中においても環状オリゴ糖は経時的な凝集および結晶成長に起因した粒径変化の抑制に有効であることが確認された。また、本試験により、混合工程において難溶性薬物を良溶媒に溶解して製造した分散液Aや分散液Bを用いて製造した微粒子含有組成物と同様に、難溶性薬物を良溶媒に溶解せずに混合して微細化した分散液Cを用いた場合においても、薬物の微粒子の平均粒子径はやや大きくなるものの、安定な微細子含有組成物を得ることができた。

[0066] [表4]

	含有比	平均粒子径 (nm)		変化率 (%)
		初期	保存後	
実施例7	5/2/93	554.5	620.3	12%
実施例8	10/4/86	562.0	692.8	23%
実施例9	20/8/72	564.2	633.5	12%
実施例10	40/16/44	576.2	1325.2	130%
対照例2	71/29/0	624.5	7142.6	1044%

含有比: グリベンクラミド/SDS/ α -CD

[0067] (実施例11)

実施例1で得られた微粒子含有組成物100mg、乳糖400mg、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達) 15mgおよび10% α -CD水溶液 55 μ Lを乳鉢中で混合した。この混合物を60℃にて2時間乾燥後、16meshの篩を強制篩過することにより造粒し、グリベンクラミドの微粒子および α -CDを含有する顆粒剤を得た。

[0068] (実施例12)

実施例2で得られた微粒子含有組成物100mg、乳糖400mg、HPC-L 11.5mgおよび7% HPC-L水溶液 54 μ Lを乳鉢中で混合した。この混合物を60℃にて2時間乾燥後、16meshの篩を強制篩過することにより造粒し、グリベンクラミドの微粒子および β -CDを含有する顆粒剤を得た。

[0069] (実施例13)

比較例1で得られた微粒子含有組成物100mg、乳糖310mg、 α -CD 90mg、HPC-L 15mgおよび10% α -CD水溶液 55 μ Lを乳鉢中で混合した。この混合物を60℃にて2時間乾燥後、16meshの篩を強制篩過することにより造粒し、グリベンクラミドの微粒子および α -CDを含有する顆粒剤を得た。

[0070] (比較例8)

比較例1で得られた微粒子含有組成物100mg、乳糖400mg、HPC-L 15mgおよび精製水50 μ Lを乳鉢中で混合した。この混合物を60℃にて2時間乾燥後、16meshの篩を強制篩過することにより造粒し、グリベンクラミドの微粒子および乳糖を含有し、CD類を含有しない顆粒剤を得た。

[0071] (比較例9)

比較例1で得られた微粒子含有組成物100mg、乳糖400mg、HPC-L 11.5mgおよび7% HPC-L水溶液 54 μ Lを乳鉢中で混合した。この混合物を60℃にて2時間乾燥後、16meshの篩を強制篩過することにより造粒し、グリベンクラミドの微粒子および乳糖を含有し、CD類を含有しない顆粒剤を得た。

[0072] (試験例5)

試験例1と同様の条件で保存試験を行った。平均粒子径の測定も試験例1と同様に行った。結果を表5に示す。その結果、固体化された微粒子含有組成物を用いて調製した顆粒剤は、造粒操作実施後においても、難溶性薬物の微粒子の凝集および結晶成長に起因する粒径変化が抑制されていることが判明した。さらに、驚くべきことに処方中に環状オリゴ糖を含む実施例11-13では経時的な凝集および結晶成長に起因する粒径の増加がほぼ完全に抑制されていた。特筆すべきは実施例13であり、これは造粒段階で環状オリゴ糖を添加しても、ナノ粒子の経時的な凝集および結晶成長に起因する粒径変化の抑制に有効であることが確認された。つまり、乾燥前の微粒子分散液に環状オリゴ糖を添加する場合だけでなく、乾燥後に固体化した混合物(第三の実施態様における第一の混合物等)に添加する場合であっても、保存時の難溶性薬物の微粒子の粒径の増大を防止することができることが確認された。この結果は、本発明における環状オリゴ糖の効果が、いわゆる難溶性薬物の包接化とは異なる作用を有することを実証するものである。

[0073] [表5]

成分		実施例11	実施例12	実施例13	比較例8	比較例9
グリベンクラミド		5	5	5	5	5
SDS		5	5	5	5	5
HPC-L		15	15.3	15	15	15.3
α -CDまたは β -CD		95.5	90	95.5	0	0
乳糖		400	400	400	490	490
顆粒剤合計 (mg)		521	515	521	515	515
平均粒子径 (nm)	初期	316.2	323.6	342.2	354.2	332.0
	保存後	311.9	308.8	338.8	464.1	397.6
変化率 (%)		-1%	-5%	-1%	31%	20%

[0074] (対照例3)

精製水38ml中に200mg/mL グリベンクラミドのDMSO溶液 2mlを加えて攪拌後、速やかにナノマイザーに投入し、ナノマイザー処理を実施した。しかしながら、SDSを使用しない調製条件では、ナノマイザーの流路が閉塞したためナノ懸濁液を調製することはできなかった。界面活性剤を配合している対照例2では、1000nm以下の微粒子を含む微粒子分散液ならびに、乾燥後の微粒子含有組成物を得ることができたことから、本発明の製造方法において、特に湿式粉碎時に界面活性剤の存在は重要であることが確認された。

[0075] (試験例6)

シクロデキストリンの影響を確認するために、SDSとシクロデキストリンの濃度比を変化させて、グリベンクラミドの微粒子を含む分散液を以下の方法で調製し、平均粒子径を比較した。平均粒子径は、試験例1と同様の方法に従い実施した。

[0076] (調製方法)

SDS 200mgおよび α -CD 169mgを含有する水溶液38ml中に200mg/ml グリベンクラミドのDMSO溶液 2mlを加えて攪拌後、速やかにナノマイザーに投入し、10min間処理することにより微粒子含有分散液を得た。同様に、 α -CDを、それぞれ337mg、675mg、1350mg、2700mgを含有する水溶液38ml中に200mg/ml グリベンクラミドのDMSO溶液2mlを加えて微粒子含有分散液を得た。

[0077] (試験結果)

試験結果を図5に示す。その結果、微粒子含有分散液調製時のSDSに対する α -CD濃度を上げることにより、SDSと α -CDのモル比が1:1～1:2付近で急激に平均粒子径が変化していることが確認された。これは、SDSの界面活性能力が低下していることを示し、SDSと α -CD間の包接体の形成を示唆するものである。このことから、より平均粒子径が小さい粒子を得るためには、薬物と界面活性剤を含む分散液を微細化後に、シクロデキストリンを添加することにより過剰に存在する界面活性剤を包接することが好ましいことが確認された。もちろん、薬物と界面活性剤を含む分散液に予めシクロデキストリンを添加していても、本願の目的は達成することができる。

[0078] (試験例7)

試験例6で、シクロデキストリンとSDSによる界面活性剤が包接することが示唆された

。そこで、両者の共存下における溶解度測定試験を行い、包接化について検討した。

[0079] (試験方法)

α -CD、SDSを含有する水溶液4ml中に、グリベンクラミド20mgを添加し、室温で3日以上攪拌した。上記溶液をpore size 0.45 μ mのMillex-HVフィルター(Millipore製)を用いてろ過した後、ろ液中のグリベンクラミド濃度をUnison UK-C18カラム(Imtakt製)を用いてHPLCにより測定した。

[0080] (試験結果)

図6に、種々の α -CD濃度の下でのSDS濃度に対するグリベンクラミドの溶解度を示した。 α -CDが0.0mMの場合は、SDS濃度に対し溶解度も増加したが、 α -CDを添加した系ではSDS濃度に対し、最小溶解度を示す屈曲点が存在することが確認された。このような溶解度曲線図を示す場合、両者は包接体を形成することを示している。しかも、その屈曲点は α -CD/SDSモル比が1~2に相当し、図5の結果と一致した。

[0081] (実施例14)

実施例1に記載の方法で分散液Aを調製し、分散液A 7.5mL当り、 α -CD 1350mg、精製水12.5mLを加え混合した。この時、薬物の微粒子含有分散液での微粒子の平均粒子径は、222.8nmであった。この溶液をS.D.-GB22を用いて、流入空気温度175°Cで噴霧乾燥を実施し、微粒子含有組成物を得た(風量:0.5m³/min、atomizing air:1kgf/cm²、送液速度:7mL/min)。この結果、微粒子含有組成物100質量部あたり、グリベンクラミド 5質量部、SDS 5質量部、 α -CD 90質量部を含む微粒子含有組成物を得た。この微粒子含有組成物中の微粒子の平均粒子径は、314.7nm(175°C)であった。噴霧乾燥温度が、115°C(その他の条件は同じ)の実施例1と比較し、やや大きな粒子サイズであったが、1000nm以下の微細な粒子を含む微粒子含有組成物を得ることができた。

[0082] (実施例15)

実施例1に記載の方法で分散液Aを調製した後、分散液A 7.5mL当り、 β -CD 1350mg、精製水92.5mlを加え混合した(固形分濃度1.5%)。この時、薬物の微粒子含

有分散液での、微粒子の平均粒子径は、222.8nmであった。この溶液をS.D.-GB22を用いて、流入空気温度115℃、風量:0.5m³/min、atomizing air:1kgf/cm²、送液速度:7ml/minで噴霧乾燥を実施し、微粒子含有組成物を得た。この結果、微粒子含有組成物100質量部あたり、グリベンクラミド 5質量部、SDS 5質量部、β-CD 90質量部を含む微粒子含有組成物を得た。この組成物中の微粒子の平均粒子径は、407.9nmであった。微粒子含有分散液中の固形分濃度が7.5%の実施例2と比較し、やや大きな粒子サイズであったが、1000nm以下の微細な粒子を含む微粒子含有組成物を得ることができた。

[0083] (実施例16)

2mg/mL SDS水溶液40mL中にメフェナム酸(2-(2,3-Dimethylphenylamino)benzoic acid、水にほとんど溶けない、和光純薬)100mgを加えて攪拌後、速やかにナノマイザーに投入し、10min間処理して微粒子分散液(以下、分散液Xとする)を得た。このとき、分散液Zにおける薬物微粒子の平均粒子径は、609nmであった。分散液X 1mL当り、α-CD 40mgを加え混合した(固形分濃度4.4%)。上記溶液をS.D.-GB22を用いて、流入空気温度115℃で噴霧乾燥を実施し、微粒子含有組成物を得た(風量:0.5m³/min、atomizing air:1kgf/cm²、送液速度:7mL/min)。この結果、微粒子含有組成物100質量部あたり、メフェナム酸 5.6質量部、SDS 4.5質量部、α-CD 89.9質量部を含む微粒子含有組成物を得た。

[0084] (比較例10)

実施例16で調製した分散液X 1mL当り、D-マンニトール 40mgを加え混合した(固形分濃度4.4%)。上記溶液をS.D.-GB22を用いて、流入空気温度115℃で噴霧乾燥を実施し、微粒子含有組成物を得た(風量:0.5m³/min、atomizing air:1kgf/cm²、送液速度:7mL/min)。この結果、微粒子含有組成物100質量部あたり、メフェナム酸 5.6質量部、SDS 4.5質量部、D-マンニトール 89.9質量部を含む微粒子含有組成物を得た。

[0085] (実施例17)

5mg/mL SDS水溶液40mL中にスピロノラクトン(7α-Acetylsulfanyl-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17 β-carbolactone、水にほとんど溶けない、和光純薬) 100mgを加

えて攪拌後、速やかにナノマイザーに投入し、10min間処理して微粒子分散液(以下、分散液Yとする)を得た。このとき、分散液Zにおける薬物微粒子の平均粒子径は、562nmであった。この分散液Y 1mL当り、 α -CD 42.5mgを加え混合した(固形分濃度5%)。上記溶液をS.D.-GB22を用いて、流入空気温度115°Cで噴霧乾燥を実施し、微粒子含有組成物を得た(風量:0.5m³/min、atomizing air:1kgf/cm²、送液速度:7 mL/min)。この結果、微粒子含有組成物100質量部あたり、スピロラクトン 5質量部、SDS 10質量部、 α -CD 85質量部を含む微粒子含有組成物を得た。

[0086] (試験例8)

試験例1と同様に保存試験および平均粒子径の測定を行った。但し、平均粒子測定時の薬物濃度0.1mg/mlを採用した。結果を表6に示す。表6より、薬物としてメフェナム酸、界面活性剤としてSDSを用いた実施例16および比較例10の比較より、 α -CDを配合することにより高湿度下で保存した場合の粒径増加が顕著に抑制されていることは明らかである。また、表には示さなかったが、薬物としてスピロラクトン、界面活性剤としてSDSを用いた実施例17は、固形化後の初期の粒子が、756.1nmに対し、保存後の粒子径は、826.9nmとなり、変化率は9%であり、殆ど粒径の増加は観察されなかった。以上の結果は、種々の薬物および界面活性剤の組み合わせにおいても α -CDの粒径増加抑制効果が得られることを示す驚くべきデータである。

[0087] [表6]

	糖類	平均粒子径 (nm)		変化率 (%)
		初期	保存後	
実施例16	α -CD	664.3	735.3	11%
比較例10	D-マンニトール	615.8	1341	118%

配合比: メフェナム酸/SDS/糖類=5.6/4.5/89.9

[0088] 4.2mg/mL SDS水溶液38mL中に200mg/mL グリベンクラミドのDMSO溶液 2mLを加えて攪拌後、速やかにナノマイザーに投入し、10min間処理して微粒子分散液を得た。この分散液を4mg/mL SDS水溶液を用いて透析処理してDMSOを除去し分散液(以下、分散液Dとする)を得た。このとき、分散液Zにおける薬物微粒子の平均粒子径は、207nmであった。分散液D 1mL当り、 α -CD 186mg、精製水1.67mLを加え

混合した(固形分濃度7.5%)。この溶液をS.D.-GB22を用いて、流入空気温度115℃で噴霧乾燥を実施し、微粒子含有組成物を得た(風量:0.5m³/min、atomizing air:1 kgf/cm²、送液速度:7mL/min)。噴霧乾燥し微粒子含有組成物を得た。0.1N リン酸2水素カリウム水溶液/アセトニトリル = 9/11混液を移動相としODSカラムを用いて高速液体クロマトグラフ法(検出波長 230nm)により、微粒子含有組成物中のグリベンクラミド含有率を測定した結果は、4.15wt%であった。上記微粒子含有組成物 2318mgに対し、D-マンニトール 5282mg、コーンスターチ 1000mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 500mg、ヒドロキシプロピルセルロース 300mg、適量の精製水を加え乳鉢中で混合した後、恒温槽を用いて加熱乾燥した。乾燥後の顆粒8554mgに対し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 455mg、ステアリン酸マグネシウム 91mgを加え混合した。上記混合物を130mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、グリベンクラミド 1.25mgを含有する直径7mmの錠剤を得た。

[0089] (比較例11)

グリベンクラミド 96.2mgに対し、 α -CD 2571.3mg、D-マンニトール 4894.0mg、SDS 38.5mg、コーンスターチ 1000mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 500mg、ヒドロキシプロピルセルロース 300mg、適量の精製水を加え乳鉢中で混合した後、恒温槽を用いて加熱乾燥した。乾燥後の顆粒8554mgに対し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 455mg、ステアリン酸マグネシウム 91mgを加え混合した。上記混合物を130mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、グリベンクラミド 1.25mgを含有する直径7mmの錠剤を得た。

[0090] (試験例9)

実施例18を用いて、試験例1と同様に保存試験および平均粒子径測定を実施した。本試験では、保存条件を60℃ 75%RH、1週間および1ヶ月とした。また、錠剤は不溶性の添加物を含有しているため、平均粒子径はpore size 5 μ mのフィルターを用いてろ過後測定を行った。その結果、製造直後の錠剤中において、グリベンクラミドの微粒子の平均粒子径は、360.3nmであり、また、保存後1週間で404.7nm、保存後1ヶ月で403.3nmとなり、初期の平均粒子径に対する保存後の平均粒子径の変化率は11~12%であった。本発明に係る微粒子含有組成物を用いて圧縮成型工程により

加工された錠剤であっても、薬物微粒子は安定であった。本試験により、本発明の微粒子は、製造時の圧縮工程、賦形剤あるいは保存条件の影響を受けず、安定であることが確認された。

[0091] (試験例10)

実施例18と比較例11に関して溶出試験を行った。また、実施例18に関しては、試験例7の保存試験を行ったサンプルを用いて溶出試験を行った。溶出試験は、第14局 日本薬局方の溶出試験法に従い、試験液として水を用いて、パドル回転数50rpmで実施した。尚、経時的に採取したサンプル液をMillipore社のPVDFフィルター (pore size: $0.22\ \mu\text{m}$) を用いてろ過した後、HPLC分析を実施することにより、採取したサンプル液中のグリベンクラミド濃度を算出し、溶出率を求めた。HPLC分析は、移動相: 0.1N リン酸2水素カリウム水溶液/アセトニトリル = 9/11混液、検出波長: 230nmの条件で、ODSカラムを用いて実施した。その結果、薬物を微細化せずに配合した比較例12に比べて、薬物を微粒子として配合した実施例19では薬物溶出改善効果が確認された(図7参照)。また、実施例19に関して、保存前後で溶出プロファイルは、ほとんど変化がないことが確認された(図8参照)。従って、本発明に係る微粒子含有組成物は、難溶性薬物の溶出性を改善することができ、しかも、製剤からの薬物溶出は保存による変化がなく、安定であることが確認された。

産業上の利用可能性

[0092] 本発明によれば、界面活性剤を用いる湿式粉碎により、難溶性薬物を微粒化する技術において、さらに環状オリゴ糖を用いることにより、難溶性薬物の微粒子を含む懸濁液を乾燥する工程、ならびに乾燥後の組成物においても、その難溶性薬物の微粒子の経時的な凝集および結晶成長を抑制することができる。また、本発明によれば、難溶性薬物の微粒子が、温度や湿度等の保存環境の影響を受けることなく物理的に安定して存在する微粒子含有組成物を提供できる。従って、本発明によれば、経口製剤で汎用されている錠剤およびカプセル剤、または水への再分散化可能な用時調節型のドライシロップ剤などに難溶性薬物の微粒子を簡便に配合することができる。さらに、本発明によれば、難溶性薬物を微粒子としてのサイズを維持したまま経口投与することができるため、難溶性薬物の吸収を促進し、バイオアベイラビリティ

を高め、あるいは薬物量の減量化を図るなど、服薬コンプライアンスに優れた医薬組成物を提供できる。さらにまた、本発明の微粒子含有組成物またはそれを含有する医薬組成物は、保存安定性に優れているため、医薬品のプレミックス原料、あるいは医薬品として輸送・流通させやすく、広く普及することができる。

図面の簡単な説明

- [0093] [図1]本発明における第一の実施態様を示す製造工程のフローチャートである。
- [図2]本発明における第二の実施態様を示す製造工程のフローチャートである。
- [図3]本発明における第三の実施態様を示す製造工程のフローチャートである。
- [図4]本発明における第四の実施態様を示す製造工程のフローチャートである。
- [図5]グリベンクラミドの微粒子含有分散液における α -CD/SDSモル比に対する微粒子の平均粒子径変化を示す図である。
- [図6] α -CDおよびSDS共存下におけるグリベンクラミドの溶解度を示す図である。
- [図7]グリベンクラミドの微粒子を含む錠剤の溶出プロファイルを示す図である
- [図8]グリベンクラミドの微粒子を含む錠剤の保存試験前後の溶出プロファイルを示す図である。

請求の範囲

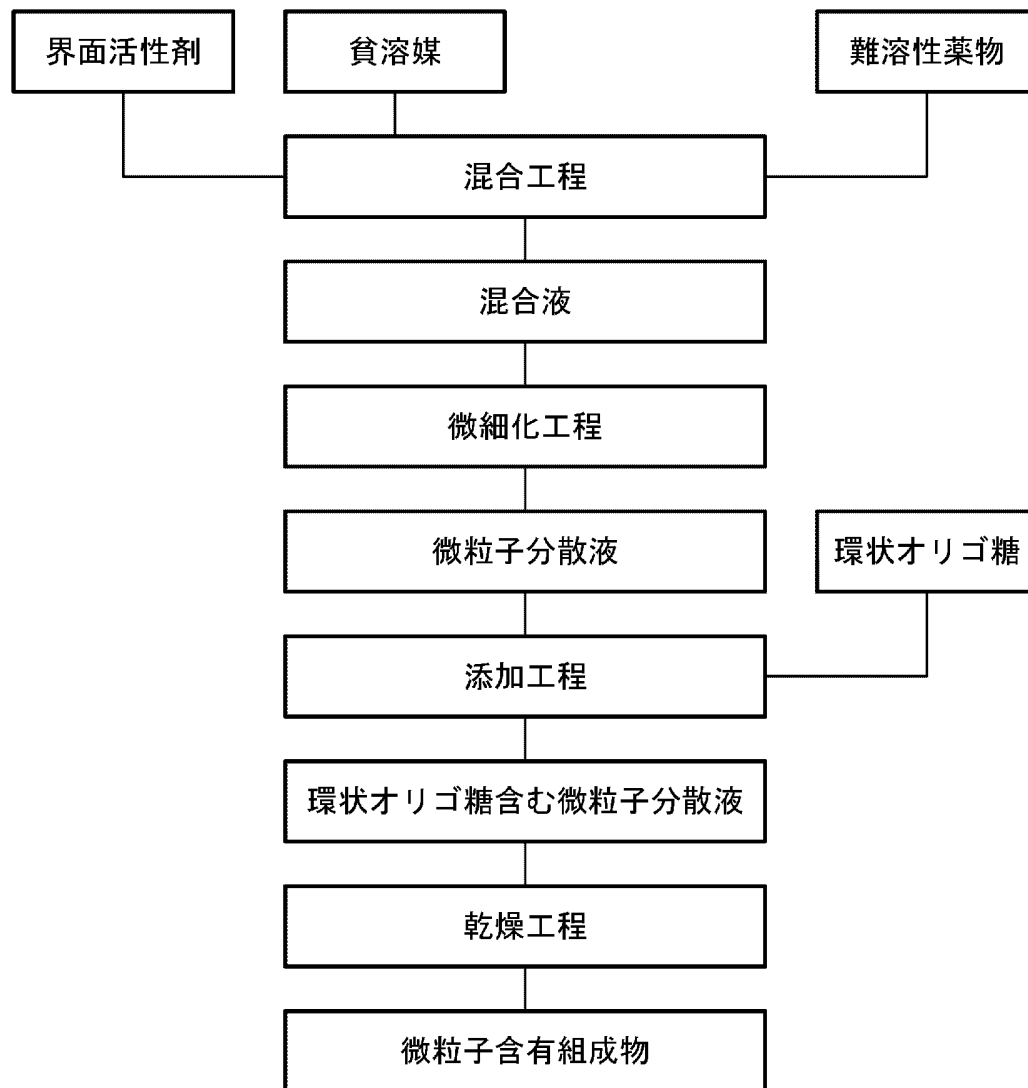
- [1] 難溶性薬物の微粒子、界面活性剤および環状オリゴ糖を含む組成物であって、前記微粒子の平均粒子径が50nm以上1000nm以下であることを特徴とする微粒子含有組成物。
- [2] (I) 難溶性薬物、界面活性剤および貧溶媒を混合し、混合液を得る混合工程、(II) 前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る微細化工程、(III) 前記微粒子分散液に環状オリゴ糖を添加する添加工程および(IV) 前記環状オリゴ糖を含む微粒子分散液を乾燥する乾燥工程を含む製造方法により製造される請求項1に記載の微粒子含有組成物。
- [3] (I) 難溶性薬物、界面活性剤、貧溶媒および環状オリゴ糖を混合し、混合液を得る混合工程、(II) 前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る微細化工程および(III) 前記微粒子分散液を乾燥する乾燥工程を含む製造方法により製造される請求項1に記載の微粒子含有組成物。
- [4] (I) 難溶性薬物、界面活性剤および第一の貧溶媒を混合して混合液を得る混合工程、(II) 前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る微細化工程、(III) 前記微粒子分散液を乾燥することにより第一の混合物を得る第一の乾燥工程、(IV) 前記第一の混合物に環状オリゴ糖および第二の貧溶媒を添加して第二の混合物を得る添加工程、(V) 前記第二の混合物を乾燥する第二の乾燥工程を含む製造方法により製造される請求項1に記載の微粒子含有組成物。
- [5] 前記混合工程において難溶性薬物を良溶媒に溶解させた難溶性薬物溶液として混合する請求項2ないし4のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物。
- [6] 前記乾燥工程または前記第一の乾燥工程に先立ち、前記微粒子分散液または前記環状オリゴ糖を含む微粒子分散液を濃縮する濃縮工程を含む請求項2ないし5のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物。
- [7] 前記乾燥工程または前記第一の乾燥工程が、噴霧乾燥法を用いた乾燥工程である請求項2ないし6のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物。
- [8] 前記湿式分散機が、ホモジナイザーである請求項2ないし7のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物。

- [9] 前記環状オリゴ糖が前記界面活性剤を包接していることを特徴とする請求項1ないし8のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物。
- [10] 前記環状オリゴ糖が、シクロデキストリンである請求項1ないし9のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物。
- [11] 前記界面活性剤が、炭素数4以上の炭化水素鎖を有する界面活性剤である請求項1ないし10のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物。
- [12] 前記微粒子含有組成物100質量部に対して難溶性薬物が0.1～40質量部である請求項1ないし11のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物。
- [13] 請求項1ないし13のうち何れか一項に記載の前記微粒子含有組成物を含む固形医薬組成物。
- [14] 前記固形医薬組成物が、錠剤、顆粒剤、カプセル剤およびドライシロップ剤からなる群から選ばれる請求項13に記載の固形医薬組成物。
- [15] (I) 難溶性薬物、界面活性剤および貧溶媒を混合し、混合液を得る混合工程、(II) 前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る微細化工程、(III) 前記微粒子分散液に環状オリゴ糖を添加する添加工程および(IV) 前記環状オリゴ糖を含む微粒子分散液を乾燥する乾燥工程を含む微粒子含有組成物の製造方法。
- [16] (I) 難溶性薬物、界面活性剤、貧溶媒および環状オリゴ糖を混合し、混合液を得る混合工程、(II) 前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る微細化工程および(III) 前記微粒子分散液を乾燥する乾燥工程を含む微粒子含有組成物の製造方法。
- [17] (I) 難溶性薬物、界面活性剤および第一の貧溶媒を混合して混合液を得る混合工程、(II) 前記混合液を湿式分散機で微細化し、微粒子分散液を得る微細化工程、(III) 前記微粒子分散液を乾燥することにより第一の混合物を得る第一の乾燥工程、(IV) 前記第一の混合物に環状オリゴ糖および第二の貧溶媒を添加して第二の混合物を得る添加工程、(V) 前記第二の混合物を乾燥する第二の乾燥工程を含む微粒子含有組成物の製造方法。
- [18] 前記混合工程において難溶性薬物を良溶媒に溶解させた難溶性薬物溶液として混合する請求項15ないし17のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造

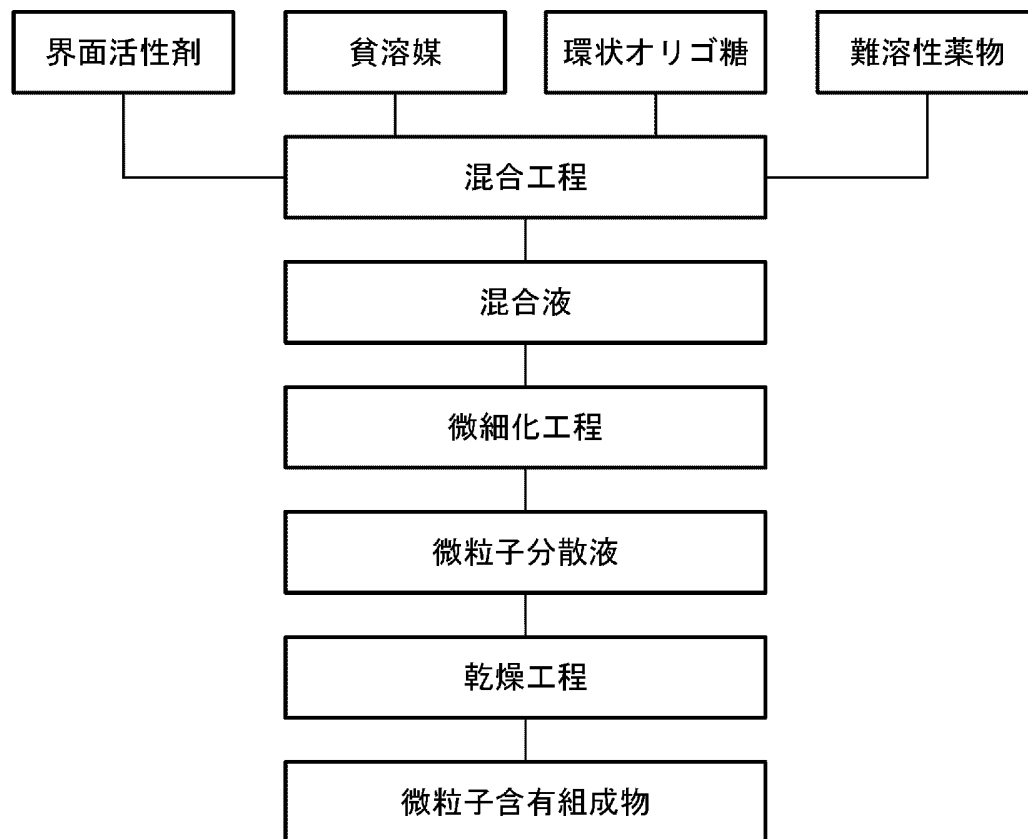
方法。

- [19] 前記乾燥工程または前記第一の乾燥工程に先立ち、前記微粒子分散液または前記環状オリゴ糖を含む微粒子分散液を濃縮する濃縮工程を含む請求項15ないし18のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造方法。
- [20] 前記乾燥工程または前記第一の乾燥工程が、噴霧乾燥法を用いた乾燥工程である請求項15ないし19のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造方法。
- [21] 前記湿式分散機が、ホモジナイザーである請求項15ないし20のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造方法。
- [22] 前記添加工程において、前記環状オリゴ糖が前記界面活性剤を包接することを特徴とする請求項15ないし21のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造方法。
- [23] 前記環状オリゴ糖が、シクロデキストリンである請求項15ないし22のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造方法。
- [24] 前記界面活性剤が、炭素数4以上の炭化水素鎖を有する界面活性剤である請求項15ないし23のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造方法。
- [25] 前記微粒子含有組成物100質量部に対して難溶性薬物が0.1～40質量部である請求項15ないし24のうち何れか一項に記載の微粒子含有組成物の製造方法。

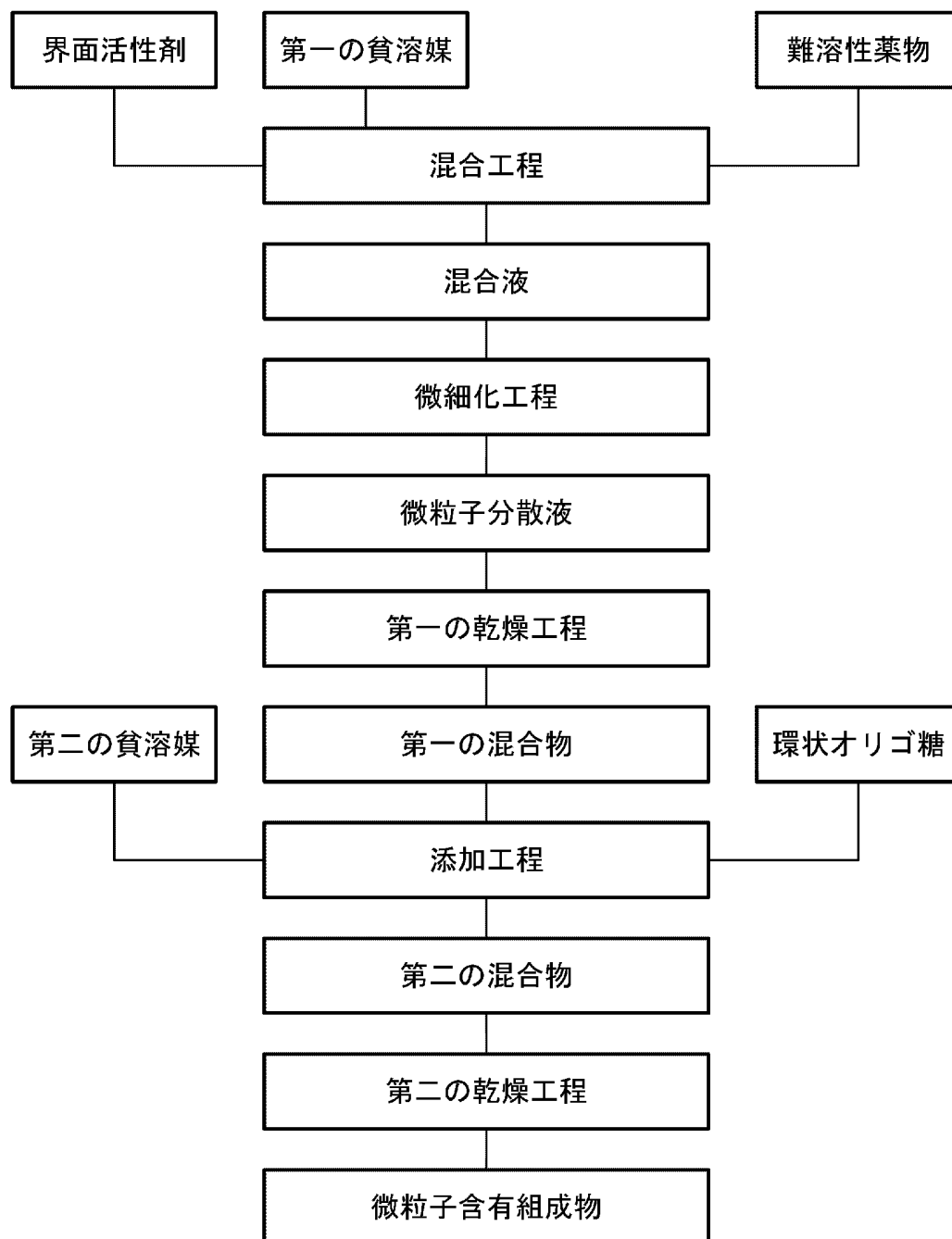
[図1]



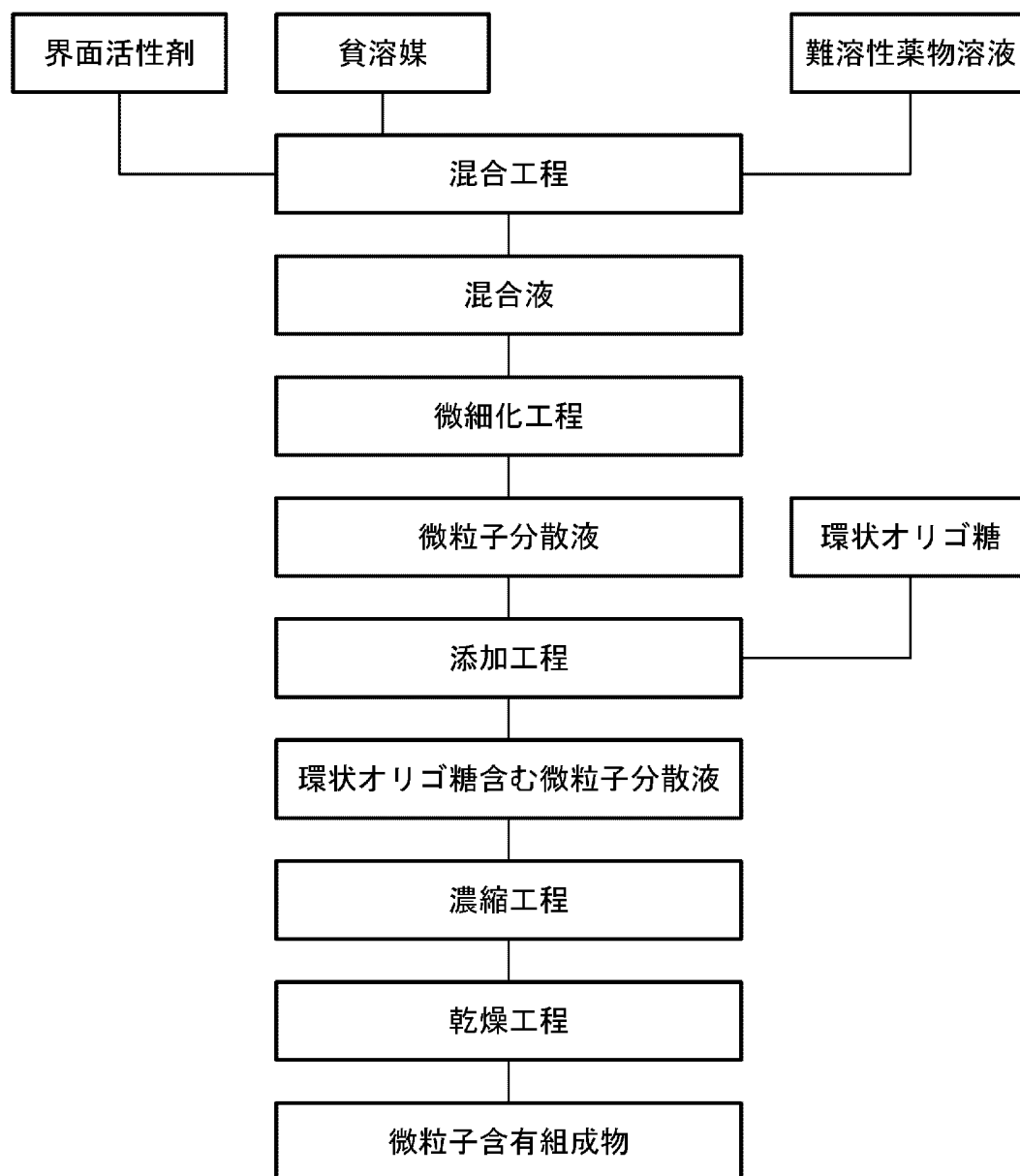
[図2]



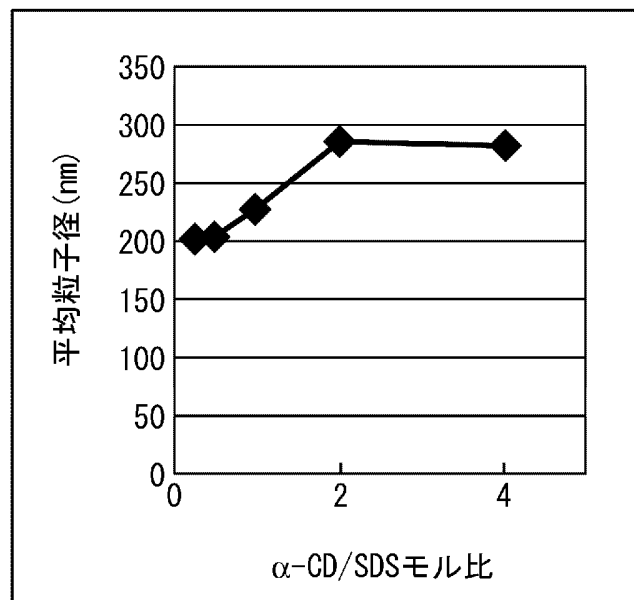
[図3]



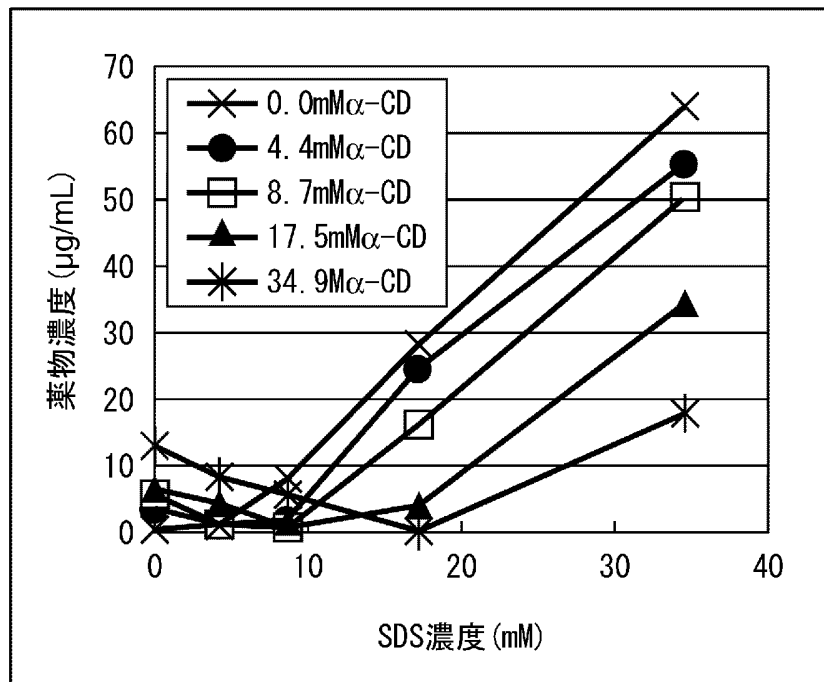
[図4]



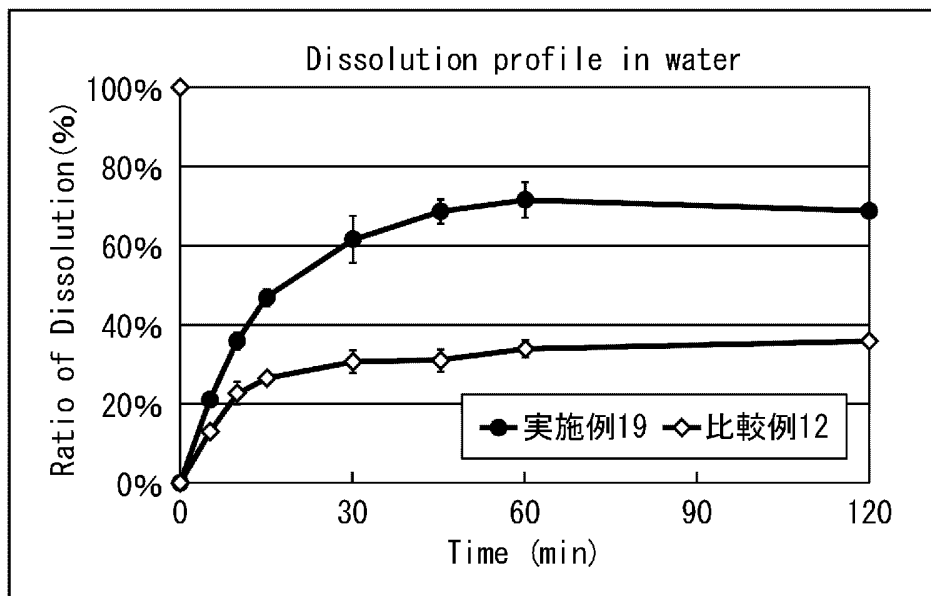
[図5]



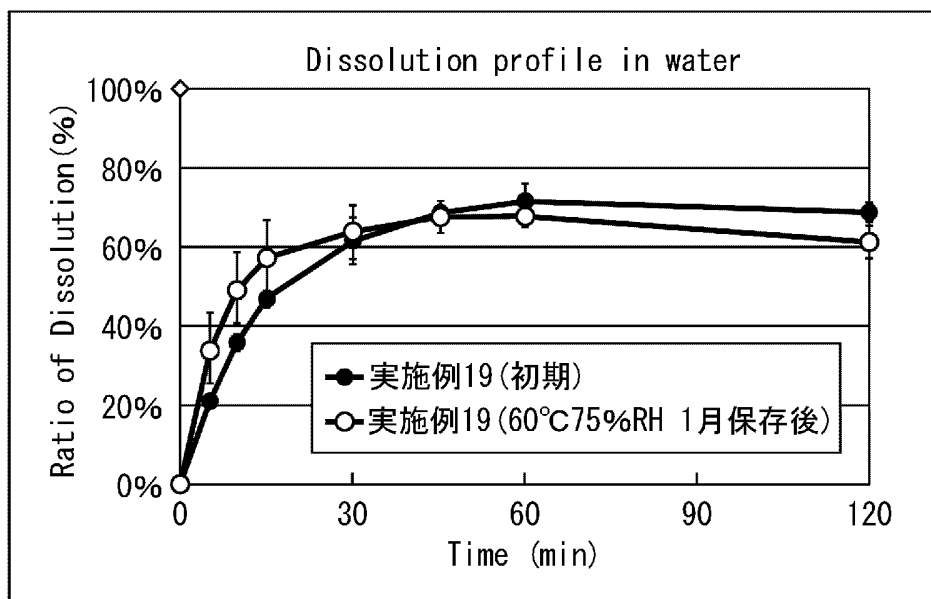
[図6]



[図7]



[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/018099

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/14(2006.01) , **A61K9/10**(2006.01) , **A61K9/16**(2006.01) , **A61K9/20**(2006.01) ,
A61K9/48(2006.01) , **A61K47/26**(2006.01) , **A61K47/40**(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K9/14(2006.01) , **A61K9/10**(2006.01) , **A61K9/16**(2006.01) , **A61K9/20**(2006.01) ,
A61K9/48(2006.01) , **A61K47/26**(2006.01) , **A61K47/40**(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 07-507784 A (CNRS CENT NAT RECH SCI) , 31 August, 1995 (31.08.95) , Full text & WO 93/25195 A1 & EP 646003 A1 & US 5718905 A	1-25
A	JP 2003-518038 A (KERKHOF N.J.) , 03 June, 2003 (03.06.03) , Full text & WO 2001/45677 A1 & EP 1239844 A1	1-25
A	WO 2003/043586 A2 (ADVANCED INHALATION RES INC) , 30 May, 2003 (30.05.03) , Full text & JP 2005-511629 A	1-25

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 November, 2005 (17.11.05)

Date of mailing of the international search report
29 November, 2005 (29.11.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. ⁷ A61K9/14 (2006.01), A61K9/10 (2006.01), A61K9/16 (2006.01), A61K9/20 (2006.01), A61K9/48 (2006.01), A61K47/26 (2006.01), A61K47/40 (2006.01)			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. ⁷ A61K9/14 (2006.01), A61K9/10 (2006.01), A61K9/16 (2006.01), A61K9/20 (2006.01), A61K9/48 (2006.01), A61K47/26 (2006.01), A61K47/40 (2006.01)			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報	1922-1996年		
日本国公開実用新案公報	1971-2005年		
日本国実用新案登録公報	1996-2005年		
日本国登録実用新案公報	1994-2005年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	JP 07-507784 A (CNRS CENT NAT RECH SCI) 1995.08.31, 全文 & WO 93/25195 A1 & EP 646003 A1 & US 5718905 A	1 ~ 25	
A	JP 2003-518038 A (KERKHOF N J) 2003.06.03, 全文 & WO 2001/45677 A1 & EP 1239844 A1	1 ~ 25	
A	WO 2003/043586 A2 (ADVANCED INHALATION RES INC) 2003.05.30, 全文 & JP 2005-511629 A	1 ~ 25	
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 17.11.2005		国際調査報告の発送日 29.11.2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 清野 千秋	4C 3127
		電話番号 03-3581-1101 内線 3451	