

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6158513号
(P6158513)

(45) 発行日 平成29年7月12日(2017.7.12)

(24) 登録日 平成29年6月16日(2017.6.16)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 305/14 (2006.01)
A 6 1 K 9/107 (2006.01)
A 6 1 K 9/127 (2006.01)
A 6 1 K 31/337 (2006.01)
A 6 1 K 47/02 (2006.01)

C O 7 D 305/14 C S P
 A 6 1 K 9/107
 A 6 1 K 9/127
 A 6 1 K 31/337
 A 6 1 K 47/02

請求項の数 10 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-535616 (P2012-535616)
 (86) (22) 出願日 平成22年10月28日(2010.10.28)
 (65) 公表番号 特表2013-509360 (P2013-509360A)
 (43) 公表日 平成25年3月14日(2013.3.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2010/078202
 (87) 国際公開番号 W02011/050735
 (87) 国際公開日 平成23年5月5日(2011.5.5)
 審査請求日 平成24年6月27日(2012.6.27)
 審判番号 不服2015-6247 (P2015-6247/J1)
 審判請求日 平成27年4月2日(2015.4.2)
 (31) 優先権主張番号 200910236960.7
 (32) 優先日 平成21年10月29日(2009.10.29)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 591120284
 中国医学科学院薬物研究所
 中華人民共和国北京市宣武区先農壇街1号
 (74) 代理人 100096091
 弁理士 井上 誠一
 (72) 発明者 対 玉玲
 中華人民共和国北京市宣武区先農壇街1号
 中国医学科学院薬物研究所内
 (72) 発明者 夏 学軍
 中華人民共和国北京市宣武区先農壇街1号
 中国医学科学院薬物研究所内
 (72) 発明者 郭 瑞芳
 中華人民共和国北京市宣武区先農壇街1号
 中国医学科学院薬物研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タクソール／ステロイド化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

タクソールとステロイドとが複合してなるタクソール／ステロイド複合体であって、タクソールとステロイドのモル比は、1 : 0.25 ~ 2であることを特徴とするタクソール／ステロイド複合体。

【請求項 2】

タクソールとステロイドのモル比が1 : 0.33 ~ 1であることを特徴とする請求項1に記載のタクソール／ステロイド複合体。

【請求項 3】

前述のステロイドがコレステロール、7 - デヒドロコレステロール、ラノステロール、シトステロール、ブラシカステロール、スチグマステロール、エルゴステロール、コール酸、デオキシコール酸、チエノーデオキシコール酸の中から少なくとも一種であることを特徴とする請求項1または2に記載のタクソール／ステロイド複合体。

【請求項 4】

請求項1 ~ 3のいずれか1項に記載のタクソール／ステロイド複合体、および抗酸化安定剤が含まれていることを特徴とする組成物。

【請求項 5】

前述の抗酸化安定剤として、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ビタミンC、EDTAとその塩、ビタミンEの中から少なくとも一種を選択することを特徴とする請求項4に記載の組成物。

10

20

【請求項 6】

次の工程を含むことを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のタクソール / ステロイド複合体の作製方法。

工程 a . タクソールとステロイドとを混合し、適量の有機溶剤を加入して溶解する。

工程 b . 適当の温度の条件の下で攪はんして、有機溶剤を取り除いて、真空乾燥してタクソール / ステロイド複合体を得る。

【請求項 7】

次の工程を含むことを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のタクソール / ステロイド複合体の作製方法。

工程 a . タクソールとステロイドとを、それぞれ別種の有機溶剤に溶解する。

工程 b . 適当の温度の条件の下で攪はんして、有機溶剤を取り除いて、真空乾燥してタクソール / ステロイド複合体を得る。

【請求項 8】

前述の有機溶剤は、ジクロロメタン、エタノール、メタノール、ベンジルアルコール、アセトン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、三級ブタノールの中から少なくとも 1 種類以上選択されることを特徴とする請求項 6 または 7 に記載のタクソール / ステロイド複合体の作製方法。

【請求項 9】

前述の有機溶剤は、エタノール、アセトン、酢酸エチルとテトラヒドロフランの中から少なくとも 1 種類以上選択されることを特徴とする 6 または 7 に記載のタクソール / ステロイド複合体の作製方法。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のタクソール / ステロイド複合体の水中油型サブマイクロエマルジョン剤、ドライエマルジョン剤、セルフマイクロエマルジョンシステムまたは経口製剤を作成するための使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一つタクソール / ステロイド化合物及びその作製やり方にかかわり、本発明も同タクソール / ステロイド化合物の用途にかかわり、医薬製剤の技術分野に属する。

【背景技術】

【0002】

タクソール(paditaxel, Taxol)は、重要な抗腫瘍活性をもつ、臨床では卵巣癌や乳癌・非小細胞肺癌や頭頸部がんなどの治療に広く使われている。そのはほぼ水(0.006 µg/ml)に溶解しないので、現在、臨床に用いたのタクソールの一般注射剤Taxol(登録商標)がCremopher

EL(クレモフォールEL)/エタノール(50:50、v/v)の混合溶液5mlを採用して30mgのタクソールを溶解することで作られている。処方の中で大量のCremopher ELに含まれているために、体内のヒスタミンが釈放しやすく、大変なアレルギー反応となった。このため、臨床使用時には、次のように脱感処理しなければならない：治療の前12時間には10mg経口デキサメタゾン、治療前の6時間にはもう一度経口デキサメタゾン10mg、治療前の30 ~ 60分には筋肉注射がベネドリル20mg、静脈注射がシメチジン300mgまたはラニチジン50mgである。このようにもかわらず、5~30%臨床の患者たちが依然として異常にアレルギー反応を見せた。また、Cremopher

EL /アルコール可溶化タクソール濃溶液を薄めて、物理的安定性の問題を存在する、たとえば環境温度が低いや滴注長時間、発散薬物ができることがあり、隠れた危険がある。

【0003】

タクソール注射剤の問題点については、タクソールが市場に出回る後の二十数年で、国

内外の薬剤学従事者は幅広く新型の釈薬システムの研究を繰り広げた、技術プログラムに関係しているものはシクロデキストリン包接化合物、リポソーム、高分子ミセル、ナノ粒などが含まれている。

【0004】

シクロデキストリン包接化合物はタクソール溶解度を増加することができるが、シクロデキストリン用量が大きすぎるとの厳しい腎臓毒性を誘発しやすい、そして水を薄めて発散薬物がやすいため、現在でも臨床に入ることができない。

【0005】

リポソームは封入率が低いため、長期貯蔵が漏洩しやすい、そして水を薄めて発散薬物がやすいの上で欠陥があり、産業化の発展が困難で、海外には20年間の研究を経験したが、結局は製品発売されていることを見えない。国内では早期(2004年)の承認されたタクソールリポソーム(Liposome)凍結乾燥粉末の注射薬は1本あたり30mg薬物を含有し、規格や臨床使用用量が市販の一般注射液と一致して、効果が特に違いがあるものがない、しかし中間調合の部分を増加した、しかも同様に脱感前処理を採用しなければならず、技術の優位性は明らかではない。

【0006】

タクソール高分子ミセルについては、国内外の研究が非常に活発になったが、装薬量も低く、放置した後の品質が不安定であるため、保存の場合では凍結乾燥しなければならない、産業化の発展を制限している。近年では、新しいタイプの高分子材料の大量に出現することにつれて、高分子ミセルの研究技術が急速な発展を実現させるが、大量の新しい構造のポリマー材料を生体内に導入したのは、その臨床用薬の安全性はつぶさに観察することに待たなければならない。

【0007】

2005年、米国のバイオサイエンス会社がFDAによって市場に出回る許可を獲得したの注射用アルブミン接合型タクソールナノ粒(符丁ABI-007)は、これまで国際で最も影響力のある国際特許の保護タクソール新製剤である。その技術提案は、ヒトのアルブミン血で薬物担体として、タクソールをアルブミン接合型ナノ粒に作られている、無菌濾過と冷凍乾燥した後、1本当たりタクソール100mgとアルブミン900mgの凍結乾燥粉末の注射薬を含有しているものがついていた。一般の注射液に比べ、注射用アルブミン接合型タクソールナノ粒の優位が2つ側を体現している、1) 処方の中でCremopher ELが含まれない、過敏反応を完全に取り除いた、国際で唯一脱感処理の必要ではないとして直接使用されているタクソール新製剤になる。2) 毒性の削減、耐受性を高めるのために、臨床の患者が使用されている剂量には一般注射液の135~175mg/m² から260mg/m²までが高めた、臨床治療効果がタクソール一般注射液よりもはるかに優れている。しかし担体材料アルブミンの用量が大きいため、値段が高すぎる(1本が6200人民元)、また中間の調合操作が非常に複雑で、要求が厳しいので、アルブミン接合型タクソールナノ粒の臨床応用を制限した。

【0008】

水中で油サブマイクロエマルションは薬物の親脂肪性によって、薬物を油相に溶解する、天然のリン脂質を乳化剤として、高压均質の乳化作製を経過して、平均粒径600nm以下の乳液を得る。薬物は内油相に存在することにより、水と空気の接触を免れ、難溶性薬物の溶解度が低いと安定性不良で液体製剤の作ることに不利な欠陥を克服できる。リポソーム技術に比べて、サブマイクロエマルションがさらに産業化の発展優位を持っています。アルブミン接合型ナノ粒に比べ、サブマイクロエマルションの製造コストも低い、末端で滅菌を採用することができ、臨床では直接的な点滴注入することができ、薬物を析出しにくいため、使用の場合では便利安全便利である。それで、サブマイクロエマルションを担体としてタクソール新製剤を発展することは良好な将来性がある。国内外の学者はタクソールサブマイクロエマルションに対して大量の試してみるにもかかわらず、タクソール水溶性が悪いだけでなく、同時に油の中で溶解度も小さい(約0.25mg/ml)、直接的な作製のサブマイクロエマルションの載量が0.02mg/mlより低い、また殺菌や貯蔵過程で薬物は油相から水相まで転移しやすい、乳剤の破損、層間剥離や凝集を引き起こす。油の中でタ

10

20

30

40

50

クソールの溶解度が低い制限され、これまで国際には薬の載量が高い、耐熱圧滅菌および長期貯蔵を経て品質安定のタクソールサブマイクロエマルジョン製剤を開発できない。

【 0 0 0 9 】

油相の中で薬物の溶解度を高めるため、物理化学的性質についてタクソールサブマイクロエマルジョン剤の研究に対しての制限を突破するため、前期では「タクソールリポソーム化合物」や「リポソーム化合物を中間担体としてタクソールサブマイクロエマルジョン剤」に対して研究してきており、また二つの発明特許を申請した：申請番号は200810168213.Xの「タクソールリポソーム化合物」と申請番号は200810168212.5の「リポソーム化合物を中間担体としてタクソールサブマイクロエマルジョン剤」である。

10

【 0 0 1 0 】

200810168213.Xに公開されたタクソールリポソーム化合物は、天然卵黄レシチン、大豆リン脂質とコレステロールのリポソーム材料を優先選択する、タクソールとリポソーム材料の重さの割合は1:1~19、すなわちリポソーム材料の用量がタクソールの1~19倍に達する(その中ではリン脂質をリポソーム材料として場合、タクソールとリポソーム材料のモル比は約1:1~20で、コレステロールをリポソーム材料として場合、タクソールとリポソーム材料のモル比は約1:2.2~42で、コール酸をリポソーム材料として場合、タクソールとリポソーム材料のモル比は約1:2.1~40である)。200810168212.5に公開されたサブマイクロエマルジョン剤は、200810168213.Xに公開されたタクソールリポソーム化合物を中間担体とする。

20

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 1 】

【 特許文献 1 】 中国特許第200810168213.X号明細書

【 特許文献 2 】 中国特許第200810168212.5号明細書

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 2 】

タクソールリポソーム化合物の作製目的は、油の中でタクソール溶解度を向上させるために、サブマイクロエマルジョンの作製に良い中間担体を提供する。しかしさらにの研究結果によると、200810168213.Xと200810168212.5特許の中で技術案は次の欠陥を存在するものである：

30

【 0 0 1 3 】

1、リン脂質をリポソーム材料として化合物を作製する際、薬物の油溶性に改善効果があるが、ただ最大の2mg/mlに達することができるだけ、さらにリン脂質の使用量を向上させることが油の中で溶解度を引き続き高めるわけではない。油の中で溶解度が低い制限することによる、リン脂質化合物を中間担体としてサブマイクロエマルジョン剤を作製する際、最大の薬物負荷は0.5mg/ml程度に放置して達するだけであり、また6ヵ月放置後、品質が不安定であり、臨床の需要を満たすことができない。

【 0 0 1 4 】

40

2、コレステロールをリポソーム材料として化合物を作製する際、薬物の油溶性について改善効果が明らかにリン脂質より優れているが、コレステロールがステロイド類リポソーム材料で、その用量がタクソール重量の1~19倍に達し、多くの弊害を存在する、(1) 摂取量があまり大きい：健康の大人がコレステロールの摂取量は、おおかた300mg~500mg(1~2個の卵黄のコレステロール量に相当する)で、タクソール臨床の投薬量が約300mgで、200810168213.X特許ではコレステロール化合物とその製剤にかかわるものによって、コレステロール300mg~5700mgに相当するものを摂取し、最高では19個の卵黄に相当し、明らかに高い、隠れた危険がある。(2) 作製のサブマイクロエマルジョンを長期貯蔵は不安定である：コレステロール化合物を中間担体としてサブマイクロエマルジョンを作製の場合、治療剤の用量や特定のタクソール濃度によって、化合物の中のリポソーム材料の用

50

量が高ければ高いほど、サブマイクロエマルジョンの内油相の中で包まれた化合物量が多くなる。内油相の中の油滴体積や油水インタフェースの制限によって、包まれた化合物総量は油相と油水インタフェースの内容物を超える場合、一部の薬が外水相へ遊離することになり、そのため封入率が下げ、また作製のサブマイクロエマルジョン剤が不安定である。200810168212.5特許の説明によってサブマイクロエマルジョンを視察することを経て、封入率は85%で、4 で貯蔵6ヵ月の質は比較的安定しているが、貯蔵12ヵ月の時まで、明らかに層間剥離現象を出現し、マークアップ含有量が低下し、タクソール不純物が明らかに上昇する。(3) 作製コストが高い：リポソーム材料の使用量が大きく、作製過程で溶剤用量は大きく、溶剤を振り回して乾燥することに必要な時間が長く、したがって製造コストが高いことになり、薬物経済学の原則に合わない。

10

【0015】

このためには、これら2つの特許申請の基礎の上で、リポソーム材料の使用量が少ない化合物を提供するために、コストを下げ、また臨床投与の安全性、有効性と品質管理性を向上させるため、本を申請が大量の実験と検討を経て、リポソーム材料及び使用量に対していっそう選別と最適化を行った。発明者が発見して、数多くのリポソーム材料の中で、ステロイド(別名ステロール類)は最適のリポソーム材料である。具体的にはステロイドリポソーム材料がタクソールに対して化合能力が強く、少ない使用量のステロイドは薬物が油の中で溶解度を最大化の向上させる。本発明特許が前述のステロイド化合物を中間担体として作製した水中で油サブマイクロエマルジョン剤について、包んで化合物総量が減少するので、作製したのサブマイクロエマルジョン剤の封入率がとても高いだけでなく、長期的な貯蔵では乳剤を破壊しにくい、物理学化学的安定性が200810168212.5特許に紹介したサブマイクロエマルジョン剤より良い。

20

【0016】

本発明が提供したタクソール/ステロイド化合物は、後続のサブマイクロエマルジョン剤の品質の可制御性と臨床用薬の有効性と安全性のために強固な基盤を築いた。

【課題を解決するための手段】

【0017】

発明内容

本発明の一つの目的は、一種のタクソール/ステロイド複合体を提供することであり、それはタクソールとステロイドとによって構成される。タクソール/ステロイドのモル比は1:0.2~4で、1:0.25~2を優先選択し、さらに1:0.33~1を優先選択する。

30

【0018】

本発明では前述のタクソール/ステロイド化合物は、そのステロイドリポソーム材料が天然ステロイド物質や派生物の中で少なくとも1種である。前述の天然ステロイドは、コレステロール、7-デヒドロコレステロール(別名7-脱水素コレステロール)、ラノステロール、シトステロール、スチグマステロール、マイケルステロール、エルゴステロール、ブラシカステロール、真菌ステロイド、イタボガキ属ステロールの中から選択する。前述のステロイド派生物がコ-ル酸、デオキシコ-ル酸とチエノ-オキシコ-ル酸から選択する。優先選択したステロイド材料がステロイド、7-デヒドロコレステロールとエルゴステロールで、さらにステロールとエルゴステロールを優先選択する。

40

【0019】

本発明のタクソール/ステロイド複合体は、抗酸化安定剤を含有することもできる。優先選択した抗酸化安定剤は、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ビタミンC、EDTAや塩、ビタミンEやその派生物の中で少なくとも1種である。

本発明の別の一つの目的は、本発明のタクソール/ステロイド複合体の作製のやり方を提供し、前述のタクソール/ステロイド複合体は次のようなやり方1または2によって作製できる、

【0020】

50

やり方 1 :

a . タクソールをステロイドとを比例によって混ぜて、適量の有機溶剤を加入して溶解し、任意選択で抗酸化安定剤を加入する。

b . 適当の温度の条件の下で攪はんして、有機溶剤を取り除いて、真空乾燥してそれを得る。

【 0 0 2 1 】

やり方 2 :

a . タクソールとステロイドをそれぞれ適量の多様な有機溶剤を加入して溶解させ、それを混ぜて、任意選択で抗酸化安定剤を加入する。

【 0 0 2 2 】

b . 適当の温度の条件の下で攪はんして、回転蒸発あるいはスプレー乾燥を通じて、有機溶剤を取り除いて、真空乾燥してそれを得る。

本発明の作製のやり方の中で、前述の有機溶剤はジクロロメタン、エタノール、メタノール、ベンジルアルコール、アセトン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、三級ブタノールの一種や多様なものから選択できる。エタノール、アセトン、酢酸エチルとテトラヒドロフランの一種や多様を優先選択できる。様々な有機溶剤を選択使用した時、それは選択された有機溶剤の混合物をさす。

【 0 0 2 3 】

本発明の作製のやり方の中で、有機溶剤を取り除くことは回転蒸発あるいはスプレー乾燥を通じて実現することができる。

本発明の作製やり方の中で、「比例によって混合する」とは、本願における前述のタクソールとステロイドの比例混合で、すなわちタクソールとステロイドのモル比が 1 : 0 . 2 ~ 4 で、1 : 0 . 2 5 ~ 2 を優先選択し、さらに 1 : 0 . 3 3 ~ 1 を優先選択する。

「適量の有機溶剤」の中の「適量」と言うのは、本分野の技術者が慣例技術に従って、タクソールとステロイドの複合体を溶解することが確認できる量であり、たとえば、タクソールとステロイドの複合体を溶液の中で濃度をタクソールで計算した際、0 . 5 ~ 1 6 m g / m l を好ましいものとしてすることができ、1 . 0 ~ 8 . 0 m g / m l を優先選択する。「適当の温度の条件」は、2 5 ~ 7 0 で、3 5 ~ 5 5 を優先選択し、たとえば 2 5 、3 5 、4 5 、5 5 あるいは 7 0 である。攪拌の反応時間と真空乾燥の時間も本分野の技術者であれば通常技術どおり確定することができる。例えば攪拌反応の時間が 0 . 5 ~ 3 . 0 時間とすることができ、例えば 0 . 5 時間、1 . 0 時間、1 . 5 時間や 2 . 0 時間で、真空乾燥の時間は 8 時間 - 4 8 時間とすることができ、例えば 8 時間、1 2 時間、1 6 時間や 2 4 時間である。

本発明の作製のやり方の中で、適量の抗酸化安定剤を加入することを考慮でき、抗酸化安定剤の使用量は本分野がリポソーム材料化合物を作製する中で通常の使用量を採用し、一般的にタクソールとコレステロール両者の重量の和の 1 % (重量) を超えない。

【 0 0 2 4 】

本発明はタクソールとステロイド複合体の作製された水中油型サブマイクロエマルジョン剤、ドライエマルジョン剤、セルフマイクロエマルジョンシステムや経口製剤の中の応用を提供した。そのうち水中油型サブマイクロエマルジョン剤やドライエマルジョン剤は本発明に紹介したタクソールとステロイド複合体を通じて、油相に溶解された態様で作製することである。注射投与することによって腫瘍の臨床治療に使われる。この製剤の装薬量が高い、安定性が良い、また処方では Cremopher EL を含有しない、安全性が市販の注射剤より優れている。セルフマイクロエマルジョンシステムは本発明に紹介したタクソールとステロイド化合物を油相に溶解し、適量の界面活性剤(乳化剤)、共界面活性剤(補助乳化剤)を加入することによって作製されることになる。それは注射、粘膜や経口を通じて腫瘍の臨床治療に用いることができる。経口製剤、特に固体製剤は、たとえばカプセルや錠剤など、本発明に紹介したタクソールとステロイド複合体によって薬剤学に許可された医薬用賦形剤を加入して作製されることになる。それは経口を通じて腫瘍の臨床治療に用いることができ、より高い生物学的利用率を持つ。

10

20

30

40

50

【0025】

本発明は作製した抗がん薬物の中で応用されたタクソールとステロイドとの複合体を提供して、前述の癌は卵巣癌、乳癌、非小細胞肺癌、頭癌や頸癌から選択する。また胃癌や脾臓癌である。

【0026】

本発明では特別な指摘がなかったとしたら、本文に科学と技術の用語や名称を用いた用語は、いずれも本発明の分野に所属している一般技術者の通常の理解と似たような意味を持つ。そして特別な指摘がなかったとしたら、このうち、物質とその含有量や比例、装置や機器、作製条件など採用したことは、すべて本分野の技術者がよく知っている、またはその本発明の説明に基づいて知ることができる。

10

【発明の効果】

【0027】

本発明が提供したタクソール/ステロイド化合物は、特別に以下のような利点を持つ：

【0028】

1) リポソ-ム材料の使用量が少なく、作製コストも低い：薬物とリポソ-ム材料の化合物は、完全には薬物が油の中で溶解度によって最大の改善と向上させることを得たの前提である。本分野では知られたタクソール化合物、特許200810168213.xによって作製されたタクソール化合物に比べて、本発明の薬物がリポソ-ム材料ステロイドとのモル比が1:0.2~4で、1:0.25~2を優先選択し、さらに1:0.33~1を優先選択する。

本発明で選択したステロイドリポソ-ム材料の分子量は384.6~414.7で、これによって計算して、薬物がステロイドとのモル比が1:0.2の時、対応の重量の比が1:0.09~1:0.097である。モル比が1:4時、対応の重量の比が15 1:1.80~1.94である。すなわち薬物がステロイドとのモル比が1:0.2~4を優先選択された範囲内で、対応の重量の比が1:0.09~1.94である。それに応じて、薬物がステロイドとのモル比が1:0.25~2を優先選択された時、重さの比は1-0.11 ~ 0.97；薬物がステロイドの・ムーアがより優先に向って、.33 ~ 1時、対応の重量の比が1:0.15~0.49である。

20

200810168213.xが公開した内容に比べて、本発明はステロイドを採用しているリポソ-ム材料として、薬物とリポソ-ム材料の重量比例の範囲は、1:1~19から1:0.09~1.94まで減縮した（1:0.11~0.97を優先選択する）。リポソ-ム材料の使用量が下がり、使用量の範囲が小さくなり、化合物の中でタクソールの装薬量（5%~50%から35%~91.7%まで）を高め、またタクソールの完全に化合を確保でき、油の中で溶解度を最大限に高め、後続サブマイクロエマルジョン剤の作製を満足させる。リポソ-ム材料の使用量を増やして薬物を油の中で溶解度に引き続き高められない。

30

【0029】

2) リポソ-ムの摂取量が少ない：毎回タクソールの投与300mgたびによって計算し、毎回摂取したステロイドの量は27mg~580mgで、33mg~290mgを優先選択し、200810168213.x特許技術の300mg~5700mgに比べ、ステロイド物質の摂取量が大幅に減り、ステロイドの大量に摂取することによって安全性の隠れた危険の可能性が減少した。

【0030】

3) サブマイクロエマルジョンの封入率と安全性の向上に有利だ：本発明で提供した化合物の中でステロイドの最大の使用量はわずかタクソールの重量の1.94倍で、0.97倍を優先選択し、それを植物油に溶解して水中で油サブマイクロエマルジョン剤を作製する時、内油相の中で包んで化合物の総量が小さく、封入率と長期貯蔵の物理の安定性や化学の安定性の向上に有利である。比較研究によると、本発明の化合物を中間担体として作製したサブマイクロエマルジョン剤は、封入率がいずれも90%以上、4 で貯蔵12ヵ月が品質の安定で、しかし200810168212.5特許に紹介したサブマイクロエマルジョン剤の封入率は65~85%、4 で貯蔵12ヵ月間が明らかに層間剥離現象を出現し、不純物が目立って上昇している。

40

4) 安全性を高める：市販されている一般の注射液に比べ、本発明のタクソール/ステロイド化合物を中間担体として作製したサブマイクロエマルジョン剤は、処方にCremopher EL

50

を含有しない、Cremopher ELによる厳しいアレルギー反応を免れた、動物毒性を下げる、許容量を向上させる。

【0031】

次に付図説明と実施例を参照して本発明をさらに詳しく説明しているが、本分野の技術者たちは理解しなければならない、本発明がこれらの実施例と使用の作製やり方に限らず。また本分野の技術者が本発明の説明に基づいて本発明に対して同等の代替、組み合わせ、改良や修飾を行うことができるが、これらは本発明の範囲内が含まれる。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】実験例3の中では異なるモル比の化合物と物理的混合物のDSC曲線図

10

【図2】実験例6のX線回折図

【図3】実験例7の赤外線スペクトログラム

【図4-1】実験例8の紫外線スペクトログラム

【図4-2】実験例8のHPLCクロマチックグラフのピーク比較(ピーク1がタクソールである)

【発明を実施するための形態】

【0033】

具体的な実施方式

【実施例】

【0034】

20

実施例1 タクソールコレステロ-ル化合物

タクソール9.0gとコレステロ-ル0.81gを取り、回転蒸発器の中に置いて、アセトン3000mlをその中に入れて溶解し、40 温度の条件の下で1時間で攪拌する、回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、40 減圧と真空乾燥12時間によって得ることができる。

【0035】

実施例2 タクソールコレステロ-ル化合物

タクソール9.0gとコレステロ-ル0.99gを取り、回転蒸発器の中に置いて、テトラヒドロフラン3000mlをその中に入れて溶解し、25 温度の条件の下で1時間で攪拌する、回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、25 減圧と真空乾燥12時間によって得ることができる。

30

【0036】

実施例3 タクソールコレステロ-ル化合物

タクソール8.5gとコレステロ-ルを三角フラスコの中に置いて、テトラヒドロフラン3000mlをその中に入れて溶解し、45 温度の条件の下で1.5時間で攪拌する回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、45 減圧と真空乾燥16時間によって得ることができる。

【0037】

実施例4 タクソールコレステロ-ル化合物

タクソール8.0gとコレステロ-ル1.84gを三角フラスコの中に置いて、アセトン1000mlをその中に入れて溶解し、35 温度の条件の下で1時間で攪拌する回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、35 減圧と真空乾燥10時間によって得ることができる。

40

【0038】

実施例5 タクソールコレステロ-ル化合物

タクソール7.0gとコレステロ-ル3.15gを三角フラスコの中に置いて、アセトン32500mlをその中に入れて溶解し、50 温度の条件の下で2時間で攪拌する回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、50 減圧と真空乾燥15時間によって得ることができる。

【0039】

50

実施例6 タクソールコレステロ-ル化合物

タクソール7.0gとコレステロ-ル4.2gを三角フラスコの中に置いて、酢酸エチル5000mlをその中に入れて溶解し、55 温度の条件の下で1時間で攪拌する回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、40 減圧と真空乾燥15時間によって得ることができる。

【0040】

実施例7 タクソールコレステロ-ル化合物

タクソール5.2gとコレステロ-ル4.73gを取り、回転蒸発器の中に置いて、ジクロロメタン3000mlをその中に入れて溶解し、60 温度の条件の下で2.5時間で攪拌する、回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、55 減圧と真空乾燥15時間によって得ることができる。

10

【0041】

実施例8 タクソールコレステロ-ル化合物

タクソール5.2g、コレステロ-ル4.85g、ビタミンE 0.05gを取り、回転蒸発器の中に置いて、アセトン4000mlをその中に入れて溶解し、40 温度の条件の下で1時間で攪拌する、噴霧乾燥15時間によって溶剤を取り除く、55 減圧と真空乾燥15時間によって得ることができる。

【0042】

実施例9 タクソールコレステロ-ル化合物

タクソール5.1g、コレステロ-ル4.95gを取り、回転蒸発器の中に置いて、5200mlのエタノ-ルと三級ブタノ-ルの混合物をその中に入れて溶解し、45 温度の条件の下で1時間で攪拌する、回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、65 減圧と真空乾燥15時間によって得ることができる。

20

【0043】

実施例10 タクソールコレステロ-ル化合物

タクソール5.0g、コレステロ-ル7.51gを取り、回転蒸発器の中に置いて、5200mlのエタノ-ルと三級ブタノ-ルの混合物をその中に入れて溶解し、45 温度の条件の下で1時間で攪拌する、回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、65 減圧と真空乾燥15時間によって得ることができる。

【0044】

30

実施例11 タクソールコレステロ-ル化合物

タクソール5.0g、コレステロ-ル9.10gを取り、回転蒸発器の中に置いて、5200mlのエタノ-ルと三級ブタノ-ルの混合物をその中に入れて溶解し、45 温度の条件の下で1時間で攪拌する、回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、65 減圧と真空乾燥15時間によって得ることができる。

【0045】

実施例12 タクソール/7 - デヒドロコレステロ-ル化合物

タクソール5gを取り、0.55gの7 - デヒドロコレステロ-ルをその中に入れ、回転蒸発器の中に置いて、500mlのアセトンをその中に入れて溶解し、45 温度の条件の下で1時間で攪拌する、回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、65 減圧と真空乾燥15時間によって得ることができる。

40

【0046】

実施例13 タクソール/7 - デヒドロコレステロ-ル

タクソール5gを取り、4.85gの7 - デヒドロコレステロ-ルをその中に入れ、回転蒸発器の中に置いて、500mlのアセトンをその中に入れて溶解し、45 温度の条件の下で1時間で攪拌する、回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、65 減圧と真空乾燥15時間によって得ることができる。

【0047】

実施例14 タクソール/7 - デヒドロコレステロ-ル

タクソール5gを取り、9.70gの7 - デヒドロコレステロ-ルをその中に入れ、回転蒸発

50

器の中に置いて、500mlのアセトンをその中に入れて溶解し、45 温度の条件の下で1時間で攪拌する、回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、65 減圧と真空乾燥15時間によって得ることができる。

【0048】

実施例15 タクソール/エルゴステロール化合物

タクソール5g、エルゴステロール0.54gを取り、いっしょに回転蒸発器の中に置いて、500mlのアセトンをその中に入れて溶解し、45 温度の条件の下で1時間で攪拌する、回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、65 減圧と真空乾燥15時間によって得ることができる。

【0049】

10

実施例16 タクソール/エルゴステリン化合物

タクソール5g、エルゴステロール4.83gを取り、回転蒸発器の中に置いて、500mlのアセトンをその中に入れて溶解し、45 温度の条件の下で1時間で攪拌する、回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、65 減圧と真空乾燥15時間によって得ることができる。

【0050】

実施例17 タクソール/エルゴステロール化合物

タクソール5gを取り、回転蒸発器の中に置いて、500mlのアセトンをその中に入れて溶解し、45 温度の条件の下で1時間で攪拌する、回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、65 減圧と真空乾燥15時間によって得ることができる。

20

【0051】

実施例18 タクソールコール酸化合物

それぞれタクソール4gの合計5組を取り、それぞれ0.5g、2.0g、3.0g、4.6gと7.70gのコール酸をそれらの中に入れて、回転蒸発器の中に置いて、それぞれ1000mlのアセトンをそれらの中に入れて溶解し、45 温度の条件の下で1時間で攪拌する、回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、65 減圧と真空乾燥15時間によって得ることができる。

【0052】

実施例19 タクソール/ステロイド化合物を中間担体としてサブマイクロエマルジョン

グリセロ-ル25gを取り、約720ml注射用水の中に溶かして、40-60 まで加熱してから、精製大豆レシチン15gとポロキサマ-(188)30gを加えて、ワーリングブレンダーに置いて処理し、均一の水相が作られ、この温度の下を持つ。別にそれぞれ実施例1～実施例18の中で適量のタクソール/ステロイド化合物(タクソール500mgと等しい)を取り、200ml大豆油の中に加えて、40-60 まで予熱して油相が作られる。攪拌する条件の下で、水相を油相の中にゆっくりと加入し、攪拌して均一の初乳が形成されている。初乳を高圧均質機の中へ迅速に移転し、数回の均質化して、0.1mol/L塩酸でpHを4.0-6.0まで調節し、また1000ml水まで加え、全部乳液を収集してから、115 30分で滅菌し、0.5mg/ml装薬量のサブマイクロエマルジョン剤を得る。レーザー粒度測定器によって測定し、平均粒径は125 nm-150nmである。

30

【0053】

40

実施例20 タクソール/ステロイド化合物を中間担体としてサブマイクロエマルジョン

グリセロ-ル12.5gを取り、約300ml注射用水の中に溶かして、約50 まで加熱してから、卵黄レシチン7.5gとポロキサマ-(188)15gを加えて、ワーリングブレンダーの中に置いて処理し、均一の水相が作られ、この温度の下を持つ。別にそれぞれ実施例5、13、16の中で適量のタクソール/ステロイド化合物(タクソール500mgと等しい)を取り、125ml大豆油と中鎖の油によって構成した等容性混合油の中に加えて、約50 まで加熱して油相が作られる。攪拌する条件の下で、水相を油相の中にゆっくりと加入し、高速攪拌して均一の初乳が形成されている。初乳を高圧均質機の中へ迅速に移転し、数回の均質化して、0.1mol/L塩酸でpHを4.0-6.0まで調節し、また500ml水まで加え、全部乳液を収集してから、115 30分で滅菌し、1.0mg/ml装薬量のサ

50

ブマイクロエマルジョン剤を得る。レーザー粒度寸法測定器によって測定し、平均粒径は230 nm~250nmである。

【0054】

実施例21 タクソールステロイド化合物を中間担体としてサブマイクロエマルジョン

グリセロ-ル12.5gを取り、約300ml注射用水の中に溶かして、55℃まで加熱してから、精製大豆レシチン7.5gとポロキサマ-(188)15gを加入して、ワーリングブレンダーの中に置いて処理し、均一の水相が作られ、この温度の下を持つ。別にそれぞれ実施例1~実施例18の中で適量のタクソール/ステロイド化合物(タクソール600mgと等しい)を取り、125ml大豆油の中に加入し、約55℃まで加熱して油相が作られる。攪拌する条件の下で、水相を油相の中にゆっくりと加入し、高速攪拌して均一の初乳が形成されている。初乳を高圧均質機の中へ迅速に移転し、数回の均質化して、0.1mol/L塩酸でpHを4.0-6.0まで調節し、また500ml水まで加え、全部乳液を収集してから、115℃30分で滅菌し、1.2mg/ml装薬量のサブマイクロエマルジョン剤を得る。レーザー粒度寸法測定器によって測定し、平均粒径は125 nm ~133nmである。

10

【0055】

実施例22 タクソールステロイド化合物を中間担体としてサブマイクロエマルジョン

グリセロ-ル12.5gを取り、約300ml注射用水の中に溶かして、60℃まで加熱してから、精製大豆レシチン7.5gとポロキサマ-(188)15gを加入して、ワーリングブレンダーの中に置いて処理し、高速攪拌して均一の水相が作られ、この温度の下を持つ。別にそれぞれ実施例1~実施例18の中で適量のタクソール/ステロイド化合物(タクソール1000mgと等しい)を取り、150ml大豆油の中に加入し、約60℃まで加熱して油相が作られる。攪拌する条件の下で、水相を油相の中にゆっくりと加入し、高速攪拌して均一の初乳が形成されている。初乳を高圧均質機の中へ迅速に移転し、数回の均質化して、0.1mol/L塩酸でpHを4.0-6.0まで調節し、また500ml水まで加え、全部乳液を収集してから、115℃30分で滅菌し、2.0 mg/ml装薬量のサブマイクロエマルジョン剤を得る。レーザー粒度寸法測定器によって測定し、平均粒径は128nm ~141nmである。

20

【0056】

実施例23 タクソールステロイド化合物を中間担体として干乳剤

実施例20~実施例22で作製した滅菌処理をしないままの適量のサブマイクロエマルジョンを取り、3% (W/V) マンニトールを加入して溶解し、0.22 μm膜で無菌濾過して、冷凍乾燥によって得る。

30

【0057】

実施例24 タクソールステロイド化合物を中間担体としてセルフマイクロエマルジョン

それぞれ実施例1-実施例18で適量のタクソール/ステロイド化合物(タクソール100mgと等しい)を取り、中鎖の油5mlを加入し、攪拌して溶解させ、1.6mlPEG400、0.5mlトウイーン-80を加入し、均一に攪拌して、均一透明なセルフマイクロエマルジョンを得る。上述のセルフマイクロエマルジョンシステム10mlを取り、5%ブドウ糖注射液を加入して10mlまで、マイクロエマルジョンは形成され、粒径が100nmより小さい。

【0058】

実施例25 タクソールステロイド化合物を中間担体としてカプセル剤

それぞれ実施例1-18で適量のタクソール/ステロイド化合物(タクソール250mgと等しい)を取り、2号硬カプセルのなかに入れることを得る。

40

【0059】

実施例26 タクソールステロイド化合物を中間担体として錠剤

それぞれ実施例1-実施例18で適量のタクソール/ステロイド化合物(タクソール500mgと等しい)を取り、微晶質セルロース500 mg、乳糖500 mg、適量のステアリン酸マグネシウムを加入し、均一に混合したりパンチャーピンを調整して、押された規格は100-250mgの錠剤である。

【0060】

テスト例

50

テスト例1：中国の特許申請200810168213.X特許公開の技術案検証

中国の特許申請200810168213.X特許によって優先選択したリポソ-ム材料及びその使用量は、それぞれ大豆レシチンとコレステロールをリポソ-ム材料とする、薬物とリポソ-ム材料の重量比が1:1.85~18.5を制御して、参照比較化合物を作製し、大豆油の溶解度(タクソールとして計)を考察し、また化合しなかった遊離しているタクソールと比較している。

【0061】

【表1】

表1 200810168213.X特許公開の化合物検証結果

化合物構成	タクソール/リポソ-ム材料投料割合		大豆油の中で溶解度 (mg/ml)
	モル比	重量比	
タクソール/リン脂質	1:2	1:1.85,	0.68
	1:4	1:3.70	0.75
	1:6	1:5.55	2.12
	1:10	1:9.23	2.32
	1:20	1:18.46	2.25
タクソール/コレステロール	1:4	1:1.82	9.04
	1:6	1:2.73	8.87
	1:10	1:4.53	9.15
	1:20	1:9.06	8.75
	1:40	1:18.12	8.69
タクソール対照	/	/	0.27

【0062】

結果によると、リン脂質の使用量はタクソール重量の5.55倍を超える時、溶解度が平穩に向かい、約2.12~2.32mg/mlである。コレステロールの使用量がタクソール重量の1.82~18.12倍の範囲内で、溶解度が8.75~9.15

mg/mlに定している。ヒントを与えることはコレステロールをリポソ-ム材料として薬物油の中で溶解度の改善効果がリン脂質より明らかに優れているうえ、コレステロールの使用量がさらに下げたと優れた空間を持っている。

【0063】

テスト例2

本発明のタクソール/ステロイド化合物は油の中で溶解度の影響要因分析

タクソール/ステロイド投料割合

タクソール4gを量取り、表2の投料割合によってそれぞれコレステロール、7-脱コレステロールとエルゴステロールと一緒に回転蒸発器の中に置いて、それぞれ500mlのアセトンを加して溶解し、45 温度の条件の下で1時間で攪拌する回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、65 減圧と真空乾燥15時間によって化合物を得ることができる。適量の化合物を取り、それぞれ注射用大豆油20gを加して、60 水浴加熱1h また外揺れ、過飽和溶液を得り、サンプリング濾過を行って、適量の後続の濾液を量取り、絶対的なエチルアルコールによって定容積の後、20μlを取って液体クロマトグラフに注入して、Kromasil-C18(250mm×4.6mm, 5μm)をクロマトグラフィーカラムとして、アセトニトリル-水(54:46)を移動相とする、流速が1.0mL/min、検出波長が230nm、法則に従

って測定し、植物油の中のタクソール溶解度を計算する。結果が下表のとおり。

【 0 0 6 4 】

【表 2】

表 2 タクソールステロイド投料割合は化合物油溶性について影響

ステロイドリポソーム材料	タクソール/ステロイド投料割合		大豆油の中で溶解度 (mg/ml)
	モル比	重量比	
コレステロール	5:1 (1:0.2)	1:0.091	7.66
	4:1 (1:0.25)	1:0.112	8.25
	3:1 (1:0.33)	1:0.151	8.56
	2:1 (1:0.5)	1:0.225	9.14
	1:1	1:0.453	9.49
	1:2	1:0.906	9.06
	1:4	1:1.813	9.04
7-脱コレステロール	5:1 (1:0.2)	1:0.090	7.47
	4:1 (1:0.25)	1:0.113	7.93
	3:1 (1:0.33)	1:0.150	8.77
	2:1 (1:0.5)	1:0.225	9.21
	1:1	1:0.450	8.85
	1:2	1:0.901	8.69
	1:4	1:1.802	9.12
エルゴステロール	5:1 (1:0.2)	1:0.093	7.23
	4:1 (1:0.25)	1:0.116	8.50
	3:1 (1:0.33)	1:0.155	9.26
	2:1 (1:0.5)	1:0.232	8.78
	1:1	1:0.465	8.59
	1:2	1:0.929	9.11
	1:4	1:1.858	8.73
タクソール対照	/	/	0.27

【 0 0 6 5 】

結果によると、タクソールとステロイドのモル比は1:0.2~4で、すなわちステロイドの最大使用量を制御したタクソールモル比数の4倍以下で、薬物は油の中で溶解度が最大限向上させた。

【 0 0 6 6 】

タクソールの濃度

アセトンをは反応溶剤として、タクソールとコレステロールの投料モル比が1:1で、反応気温が35 で、反応時間が0.5hである。タクソール濃度16.0、8.0、4.0、2.0、1.0と0.5mg/mLを化合物の作製結果に対する影響を考察している。結果によると、タクソールの濃度は化合物に油で溶解度の影響が明らかではない、下表のとおりである。

【 0 0 6 7 】

【表 3】

表3タクソール濃度はコレステロール化合物油溶性について影響

タクソール濃度 (mg/mL)	大豆油の中で溶解度 (mg/ml)
16.0	8.89
8.0	9.21
4.0	9.58
2.0	9.47
1.0	9.39
0.5	8.44

10

【0068】

テスト例3 タクソールコレステロール化合物のDSC曲線特徴

テストサンプル：

20

- タクソール；
- コレステロール；
- タクソール/コレステロール化合物（テスト例2項の下表2の中に作製した化合物のモル比は4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:4である）；
- タクソール/コレステロール物理的混合物（化合物と同じモル比によって投料する、両者を直接混合することを得り、対照研究に用いる）；

テストやり方：示差走査熱量測定（DSC）を採用してDSC曲線特徴を考察して、温度が25～300、昇温スピードが10 /min、窒素ガス流速が60ml/min、DSC曲線が付図1を見よ。

【0069】

テスト結果：タクソールの吸熱溶融ピークは225.7 で、コレステロールの吸熱ピークは150.9 である。異なる比例によって作製した物理的混合物の中で、コレステロールの吸熱特徴が変わっていない、溶融温度も149-150 で、タクソールの吸熱ピークは少量ズレが発生したが、溶融ピーク特徴が依然として存在し、ヒントを与えた両者が簡単な物理的混合物である。物理的混合物でタクソールの溶融ピークが発生したズレの原因を分析することは、次のように：コレステロールの溶融点がタクソールの溶融点より低い、コレステロールが溶融した後、薬物の分散状態へ一定の影響を発生し、タクソールの溶融特徴を変えさせる。

30

【0070】

異なる比例によって作製した化合物の中で、コレステロールの吸熱特徴が著しくズレを発生し、タクソールの吸熱ピークが完全に消えた、ヒントを与えた両者が完全に化合した。

40

【0071】

テスト例4 タクソールコレステロール化合物は異なる油相の中で溶解度の考察

テスト例2項の下表2中の適量のタクソール/コレステロール化合物を取り、それぞれ注射用大豆油、中鎖の油(MCT)と大豆油/ MCT(1:1)の混合油を加入し、60 まで加熱し、攪拌して十分な混合溶解させ、60 水浴で1h加熱させて、この過程の中で絶えず外揺れ、過飽和溶液を作った、サンプリングで濾過を行って、適量の後続の濾液を量取り、絶対的なエチルアルコールによって希釈した後、HPLC法によって測定し、油の中で化合物の溶解度を計算する。もう適量のタクソールを取り、同じ法によって溶解度を測定した。化合物と原薬の溶解度を比較した、結果によると、本発明が作製した異なる比例のコレステロー

50

ル化合物はいずれも油の中で薬物の溶解度を高めることができる。下表のとおり。

【 0 0 7 2 】

【表 4】

表4 植物油の中で薬物溶解度の測定結果(mg/mL)

薬物/コレステロール	5 : 1	4 : 1	3 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 2	1 : 4	タクソール
大豆油	7.66	8.25	8.56	9.14	9.49	9.06	9.04	0.27
中鎖の油	25.25	26.21	26.47	26.45	23.54	27.69	27.69	2.37
混合油*	15.51	13.87	14.02	16.56	15.50	16.89	16.89	1.36

注記：混合油*が大豆油/中鎖の油(体積比1 : 1)の混合物である。

【 0 0 7 3 】

テスト例5 タクソールコレステロール化合物はn-オクチルアルコールの中で溶解度の考察

表2中の適量のタクソール/コレステロール化合物を取り、50mlの三角フラスコに入れ、n-オクチルアルコール10 10gを加入し、25 恒温発振器の中に置き、24h振動して、過飽和溶液を得る。サンプリング5ml用として、0.45 μmフィルタ膜で濾過し、適量の後続の濾液を取り、絶対的なエチルアルコールによって希釈して、紫外分光光度法で法によって測定し、n-オクチルアルコールの中の物理の混合物とコレステロール化合物の見かけの溶解度を計算し、また比較して、結果によると、異なる比例コレステロール化合物はいずれもn-オクチルアルコールの中で薬物の溶解度を高めることができる、下表のとおり。

【 0 0 7 4 】

【表 5】

表5 n-オクチルアルコールの中で薬物溶解度の測定結果(mg/mL、25℃)

薬物/コレステロール	4 : 1	3 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 2	1 : 4	タクソール
溶解度	23.59	24.28	20.70	25.83	28.32	32.41	8.86

【 0 0 7 5 】

テスト例6 タクソールコレステロール化合物X線回折分析(XRD)

測定サンプル：タクソール、コレステロール、タクソールコレステロール化合物(実施例5のサンプル)、タクソールコレステロール物理的混合物(モル比1 : 1)。

検出条件：Cu-K ターゲット、測定した管圧力40kV、管流200mA、

回折範囲は3° < 2θ < 60°である。

測定結果：X線回折測定結果が付図2を見よ。

結果によると、タクソールの特徴回折ピークは2、4、7号で、回折角(2θ)は5.480、8.840、12.180で、ピーク強度は23567、11319、13277である。コレステロールの最強回折ピークが1号で、回折角が5.160で、ピーク強度が35506である。混合物図鑑の中で両者の特徴回折ピークもはっきり見えた、タクソールとコレステロール図鑑の簡単な重畳である。化合物回折図鑑は変わりましたが、タクソールとコレステロールそれぞれの特徴回折ピーク強度が大きく弱化するいはピークが消えてなくなるが、回折角は15.240、16.759、17.160と17.960のところでは、新たな特徴回折ピークを現れた、回折ピーク強度は4492、3588、2604や3186で、タクソールとコレステロールのそれぞれの特徴回折ピーク強度より低い。

はっきりと表して、タクソールが化合物の中で微細結晶状態や非晶質状態で分散された。

【0076】

テスト例7 タクソールコレステロール化合物赤外線スペクトルの特性(IR)の分析
それぞれタクソール、コレステロール、タクソールコレステロール化合物(実施例5の中でモル比は1:1のサンプル)、タクソールとコレステロールの物理的混合物(モル比1:1)を取り、臭化カリウムペレットを採用し、400~4000 cm^{-1} 範囲内で赤外線スペクトルを走査して、結果が付図3を見よ。

赤外線図鑑によると、タクソール主な特徴吸収ピークは、ケトンカルボニル $\text{C}=\text{O}$ の1733.8 cm^{-1} と1714.4 cm^{-1} 波数のところの二つクラックポイントピークで、アミドが1646.4 cm^{-1} 波数のところの二つのカルボニルピーク及び3300~3500 cm^{-1} 波数のところのヒドロキシO-Hの収縮弛緩振動吸収ピークである。コレステロール赤外線スペクトル主な特徴吸収ピークは、2933.1 cm^{-1} 、2901.0 cm^{-1} と2866.4 cm^{-1} 波数のところの飽和C-Hキーの収縮振動や、3402.3 cm^{-1} 波数のところのヒドロキシ伸振動吸収ピークである。物理的混合物の赤外線スペクトルは基本的にはコレステロールとタクソール各吸収ピークの重畳である。化合物の特徴吸収ピークは変わりました、タクソールケトンカルボニルとアミドの特徴ピークのスパイクが変化した、ケトンカルボニルは二つクラックポイントピークによって1724.7 cm^{-1} ところ一つ吸収強度の大きな鈍いピーク、

アミドのカルボニルピークは1646.4 cm^{-1} 波数のところのスパイクが鈍いになり、コレステロールのヒドロキシは3432.9 cm^{-1} 波数のところで、吸収ピークのスパイクが広く、吸収の強度が増加している。これによると、タクソールのケトンカルボニル遺伝子とコレステロールのヒドロキシの間で分子の間の相互作用を発生した、一つ化合物となっている。

【0077】

テスト例8 コレステロール化合物の紫外吸収分光(UV)及びHPLCクロマトグラムピークの考察

タクソールおよびタクソールコレステロール化合物(実施例5の中でモル比は1:1のサンプル)を取り、それぞれ絶対的なエチルアルコールの中に溶かして、絶対的なエチルアルコールを空白として、200~400nm範囲内で紫外線走査して、結果が付図4-1を見よ。

【0078】

結果によると、タクソールとタクソールコレステロール化合物両者の紫外特徴と一致している、はっきりと表して、化合物の中でタクソールの発色基団が変わっていない、すなわち両者が分子の間の作用力を通じて化合物を形成した後、新しい化学結合をなされない。

【0079】

上述のタクソールおよびタクソールコレステロール化合物のエタノール溶液20 μl を別にとって液体クロマトグラフに注入して、Kromasil-C18(250mm $\times$ 4.6mm, 5 μm)をクロマトグラフィーカラムとして、アセトニトリル-水(54:46)を移動相とする、流速が1.0mL/min、検出波長が230nm、法則に従って測定し、クロマトグラムのピークの保持時間を記録し、結果が付図4-2を見よ。

【0080】

結果によると、タクソールとタクソールコレステロール化合物の主ピーク保持時間が完全に一致している、はっきりと表して、陽子化のエタノール溶液の中で、化合物から遊離のタクソールを解離した。

【0081】

テスト例9: タクソール/コレステロール化合物の安定性考察

実施例1-18作製の薬物/ステロイド化合物固体粉末を取り、25 条件の下に貯蔵し、定期的にサンプリングし、外観の変化を考察します。絶対的なエチルアルコールを加え、適合濃度の溶液が作られ、20 μl を量取り、HPLC計に注入し、15 Kromasil-C18(250mm $\times$ 4.6mm, 5 μm)をクロマトグラフィーカラムとして、アセトニトリル-水(54:46)を移動相とする、流速が1.0mL/min、検出波長が230nm、含有量と不純物を測定する。結果によると、初期に比べ、外観、含有量および不純物ともの変化がない、品質が安定である。

【 0 0 8 2 】

【表 6】

表6タクソール/類コレステロール化合物長期貯蔵の安定性だ

温度/時間		外観	含有量(%)	分解産物(%)
25℃	0月	白色粉末	98.05~102.10	ND
	1月	白色粉末	98.25~102.23	<0.2
	3月	白色粉末	97.78~101.74	<0.3
	6月	白色粉末	98.90~102.36	<0.3
	9月	白色粉末	98.55~101.76	<0.2
	12月	白色粉末	98.36~101.87	<0.2
	24月	白色粉末	98.71~101.88	<0.2

10

【 0 0 8 3 】

テスト例10

テスト作製例10-1 タクソールステロイド化合物

実験化合物1~実験化合物6：本発明特許の技術要求によってコレステロール、7-脱コレステロールとエルゴステロールを選択して使用する、作製したタクソール/ステロイドのモル比は1:1~1:4の化合物で、具体的な作製方法はタクソールとコレステロールをいっしょに三角フラスコの中に置いて、アセトン2000mlをその中に入れて溶解し、40℃温度の条件の下で1時間で攪拌する回転蒸発器の中に移す、回転蒸発法によって溶剤を取り除く、40℃減圧と真空乾燥24時間によって得ることができる。

20

参照比較化合物1~参照比較化合物4：200810168212.5特許の中の化合物の技術を要求によって、大豆リン脂質とコレステロールを選択して使用してリポソーム材料として、上述の同じ方法で4組参照比較化合物を作製して対比研究に用いている、そのうちだった中タクソール/リン脂質化合物のモル比は1:6と1:10で、タクソール/コレステロール化合物のモル比は1:10、20である。詳細が下表のとおり。

【 0 0 8 4 】

30

【表 7】

表7：タクソール/コレステロール化合物の構成

化合物番号/リポソーム材料	タクソール投料	リポソーム材料投料	タクソール/リポソーム材料	
			モル比	重量比
実験化合物1/ コレステロール	8.0 g	3.6 g	1:1	1:0.45
実験化合物2/ コレステロール	8.0 g	7.2 g	1:2	1:0.90
実験化合物3/ 7脱コレステロール	3.0 g	1.35g	1:1	1:0.45
実験化合物4/7脱コレステロール	3.0 g	5.406g	1:4	1:1.80
実験化合物5/ エルゴステロール	3.0g	1.40g	1:1	1:0.46
実験化合物6/ エルゴステロール	3.0g	5.58g	1:4	1:1.86
参照比較化合物1/ リン脂質	3.0 g	16.65g	1:6	1:5.55
参照比較化合物2/ リン脂質	3.0 g	6.78g	1:10	1:9.23
参照比較化合物3/ コレステロール	3.0g	13.5g	1:10	1:4.50
参照比較化合物4/ コレステロール	3.0g	27.18g	1:20	1:9.06

【0085】

テスト作製例10-2：タクソールコレステロール化合物を中間担体としてタクソールサブマイクロエマルジョン剤

【0086】

[処方構成]

成分	サブマイクロエマルジョン剤1	サブマイクロエマルジョン剤2	サブマイクロエマルジョン剤3	サブマイクロエマルジョン剤4
実験化合物1*	145mg	290mg	580mg	1160mg
卵黄レシチン	2g	2.4g	3g	3g
ポロキサマー(188)	1g	2g	4g	6g
グリセロール	5g	5g	5g	5g
大豆油	40ml	40ml	50ml	50ml
注射水を加える	200ml	200ml	200ml	200ml
総量	200ml	200ml	200ml	200ml

*実験化合物1は、実施例1の中で作製することによってタクソール/コレステロール重量比1:0.45の実験化合物1を得る。

【0087】

[作製やり方]

▲約130

～ 140ml注射用水を取り、処方量によって卵黄レシチン、ポロキサマー(188)とグリセロー

ルを加入して、ワーリングブレンダーの中に入れて分散し、均一の水相を作られ、40℃まで加熱し、温度を保つ。

▲処方量によって大豆油を取り、40℃まで予熱し、実施例1の作製したタクソールコレステロール化合物1を量って取り、予熱の大豆油の中に溶かして、ワーリングブレンダーの中に入れて均一の油相を分散で作られる。

▲攪拌する条件の下で、水相を油相の中にゆっくりと加入し、10000回転/min切り取り5minによって、均一の初乳になり、高圧均質機の中へ迅速に移転して、6回均質を行って、全部乳液を収集し、0.1mol/L塩酸でpHを4.0±0.5まで調節し、また水を200mlまで添加し、均等に振り、分けて入れ、115℃/30分で滅菌し、それを得ることになる。

【0088】

10

サブマイクロエマルジョン1-サブマイクロエマルジョン4、乳化剤(卵黄レシチン)の用量は、それぞれサブマイクロエマルジョン剤の総量の1.0%(g/ml)と1.2%(g/ml)と1.5%(g/ml)と1.5%(g/ml)である。補助乳化剤ポロキサマー(188)の用量は、サブマイクロエマルジョン剤の総量の0.5%(g/ml)と1.0%(g/ml)、2.0%(g/ml)と3.0%(g/ml)である。タクソールの装薬量は、それぞれ0.5mg/ml、1.0mg/ml、2.0mg/ml、4.0mg/mlである。レーザー粒度寸法測定器によって測定し、4組の乳剤の平均粒径はそれぞれ225nm、233nm、245nm、230nmである。

【0089】

テスト作製例10-3：タクソールコレステロール化合物を中間担体としてタクソールサブマイクロエマルジョン剤

20

【0090】

[処方構成]

成分	サブマイクロエマルジョン剤5	サブマイクロエマルジョン剤6	サブマイクロエマルジョン剤7	サブマイクロエマルジョン剤8
実験化合物2*	190mg	380mg	760mg	1520mg
卵黄レシチン	2g	2.4g	3g	3g
ポロキサマー(188)	2.4g	4g	4g	6g
グリセロール	5g	5g	5g	5g
ビタミンE	/	/	/	40mg
大豆油	40ml	40ml	50ml	50ml
注射水を加える	200ml	200ml	200ml	200ml
総量	200ml	200ml	200ml	200ml

30

*実験化合物2は、実施例1の中で作製することによってタクソール/コレステロール重量比1:0.90の実験化合物2を得る。

40

【0091】

[作製やり方]

▲約130

～140ml注射用水を取り、処方量によってポロキサマー(188)とグリセロールを加入して、ワーリングブレンダーの中に入れて分散し、均一の水相を作られ、80℃まで加熱し、温度を保つ。

▲処方量によって大豆油を量り取り、80℃まで予熱し、処方量によって化合物2、卵黄レシチンやビタミンEを量り取り、予熱の大豆油の中に入れて、ワーリングブレンダーの中に入れて均一透明の油相を分散溶解で作られる。

50

▲ 攪拌する条件の下で、水相を油相の中にゆっくりと加入し、20000回転/ min切り取り10 minによって、均一の初乳になり、高圧均質機の中へ迅速に移転して、6回均質を行って、全部乳液を収集し、0.1mol/L塩酸でpH 5.5±0.5まで調節し、また水を200mlまで添加し、均等に振り、分けて入れ、115 / 30分で滅菌し、それを得ることになる。

【0092】

サブマイクロエマルジョン5-サブマイクロエマルジョン8、乳化剤(卵黄レシチン)の用量は、それぞれサブマイクロエマルジョン剤の総量の1.0%(g/ml)と1.2%(g /ml)と1.5%(g/ml)と1.5%(g/ml)である。補助乳化剤ポロキサマー(188)の用量は、サブマイクロエマルジョン剤の総量の1.2%(g/ml)と2.0%(g/ml)、2.0(g/ml)と3.0%(g/ ml)である。タクソールの装薬量は、それぞれ0.5mg/ml、1.0mg/ml、2.0mg/ml、4.0mg/mlである。レーザー粒度寸法測定器によって測定し、4組の乳剤の平均粒径はそれぞれ246nm、262nm、231nm、242nmである。

10

【0093】

テスト作製例10-4：タクソールコレステロール化合物を中間担体としてタクソールサブマイクロエマルジョン剤

【0094】

[処方構成]

成分	サブマイクロエマルジョン剤9	サブマイクロエマルジョン剤10	サブマイクロエマルジョン剤11	サブマイクロエマルジョン剤12
実験化合物1*	145mg	290mg	580mg	1450mg
大豆リン脂質	2.4g	2.4g	2.4g	3.0g
ポロキサマー(188)	4g	4g	4g	4g
グリセロール	5g	5g	5g	5g
ビタミンE	/	/	/	40mg
中鎖の油(MCT)	40ml	40ml	50ml	50ml
注射水を加える	200ml	200ml	200ml	200ml
総量	200ml	200ml	200ml	200ml

20

30

*実験化合物1は、実施例1の中で作製することによってタクソール/コレステロール重量比1:0.45の実験化合物1を得る。

【0095】

[作製やり方]

テスト作製例10-3と同じである。そのうちpH値を5.0±0.5に調節する。

40

サブマイクロエマルジョン9-サブマイクロエマルジョン12、乳化剤(大豆リン脂質)の用量は、それぞれサブマイクロエマルジョン剤の総量の1.2%(g/ml)と1.2%(g /ml)と1.2%(g/ml)と1.5%(g/ml)である。補助乳化剤ポロキサマー(188)の用量は、みなサブマイクロエマルジョン剤の総量の2.0(g/ml)である。タクソールの装薬量は、それぞれ0.5mg/ml、1.0mg/ml、2.0mg/mlと5.0mg/mlである。レーザー粒度寸法測定器によって測定し、4組の乳剤の平均粒径はそれぞれ165nm、153nm、127nm、138nmである。

【0096】

テスト作製例10-5：タクソールコレステロール化合物を中間担体としてタクソールサブマイクロエマルジョン剤

【0097】

50

【処方構成】

成分	サブマイクロエマルジョン剤13	サブマイクロエマルジョン剤14	サブマイクロエマルジョン剤15	サブマイクロエマルジョン剤16
実験化合物1*	290mg	435mg	580mg	1450mg
大豆リン脂質	2.4g	2.4g	2.4g	4.0g
ポロキサマー(188)	3g	3g	4g	4g
グリセロール	5g	5g	5g	5g
油混合物**	40ml	40ml	40ml	50ml
注射水を加える	200ml	200ml	200ml	200ml
総量	200ml	200ml	200ml	200ml

10

*実験化合物1は、実施例1の中で作製することによってタクソール/コレステロール重量比1:0.45の実験化合物1を得る。

**油混合物は大豆油/中鎖の油(MCT)(体積比1:1)の混合物である。

20

【0098】

[作製やり方]

実施例3と同じである。そのうちpH値を 4.5 ± 0.5 に調節する。

サブマイクロエマルジョン13-サブマイクロエマルジョン16、乳化剤(大豆リン脂質)の含有量は、それぞれサブマイクロエマルジョン剤の総量の1.2%(g/ml)と1.2%(g/ml)と1.2%(g/ml)と2.0%(g/ml)である。補助乳化剤ポロキサマー(188)の用量は、サブマイクロエマルジョン剤の総量の1.5%(g/ml)、1.5%(g/ml)、2.0%(g/ml)と2.0%(g/ml))である。タクソールの装薬量は、それぞれ1.0mg/ml、1.5mg/ml、2.0mg/mlと5.0mg/mlである。レーザー粒度寸法測定器によって測定し、4組の乳剤の平均粒径はそれぞれ145nm、138nm、133nm、146nmである。

30

【0099】

テスト作製例10-6: タクソールコレステロール化合物を中間担体としてタクソールサブマイクロエマルジョン剤

【0100】

[処方構成]

成分	サブマイクロエマルジョン剤17	サブマイクロエマルジョン剤18	サブマイクロエマルジョン剤19	サブマイクロエマルジョン剤20
実験化合物2*	190mg	380mg	760mg	1520mg
卵黄レシチン	3.0g	3.0g	4.0g	6.0g
ポロキサマー(188)	4g	4g	6g	6g
グリセロール	5g	5g	5g	5g
油混合物**	30ml	40ml	50ml	60ml
注射水を加える	200ml	200ml	200ml	200ml
総量	200ml	200ml	200ml	200ml

10

*実験化合物2は、実施例1の中で作製することによってタクソール/コレステロール重量比1:0.90の実験化合物2を得る。

**油混合物は大豆油/中鎖の油(MCT)(体積比1:1)の化合物である。

20

【0101】

[作製やり方]

実施例2と同じである。そのうちpH値を 5.5 ± 0.5 に調節する。

サブマイクロエマルジョン17-サブマイクロエマルジョン20、乳化剤(卵黄レシチン)の含有量は、それぞれサブマイクロエマルジョン剤の総量の1.5%(g/ml)、1.5%(g/ml)、2.0%(g/ml)と3.0%(g/ml)である。補助乳化剤ポロキサマー(188)の用量は、サブマイクロエマルジョン剤の総量の2.0%(g/ml)、2.0%(g/ml)、3.0%(g/ml)と3.0%(g/ml)である。タクソールの装薬量は、それぞれ0.5mg/ml、1.0mg/ml、2.0mg/mlと5.0mg/mlである。レーザー粒度寸法測定器によって測定し、4組の乳剤の平均粒径はそれぞれ255nm、263nm、285nm、232nmである。

30

【0102】

テスト作製例10-7: タクソールコレステロール化合物を中間担体としてタクソールサブマイクロエマルジョン剤

【0103】

[処方構成]

成分	サブマイクロエマルジョン剤21	サブマイクロエマルジョン剤22	サブマイクロエマルジョン剤23	サブマイクロエマルジョン剤24	
実験化合物1*	145mg	290mg	580mg	1160mg	
脂肪酸グリセリド	3.0g	4.0g	/	/	
ポリオキシエチレン					
ソルビタン脂肪酸エステル	/	/	4.0g	6.0g	10
ポロキサマー(188)	3g	4g	4g	6g	
グリセロール	5g	5g	5g	5g	
オレイン酸	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	
油混合物**	30ml	40ml	50ml	50ml	
注射水を加える	200ml	200ml	200ml	200ml	
総量	200ml	200ml	200ml	200ml	20

*実験化合物1は、実施例1の中で作製することによってタクソール/コレステロール重量比1:0.45の実験化合物1を得る。

**油混合物は大豆油/中鎖の油(MCT)(体積比1:1)の混合物である。

【0104】

[作製やり方]

実施例3と同じである。

サブマイクロエマルジョン21とサブマイクロエマルジョン22の中で、脂肪酸グリセリド乳化剤の用量は、サブマイクロエマルジョン剤の総量の1.5%(g/ml)と2.0%(g/ml)である。サブマイクロエマルジョン23と24は、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを使用して乳化剤とする、その用量は、サブマイクロエマルジョン剤の総量の2.0%(g/ml)と3.0%(g/ml)である。サブマイクロエマルジョン21-サブマイクロエマルジョン24の中で、補助乳化剤ポロキサマー(188)の用量は、サブマイクロエマルジョン剤の総量の1.5%(g/ml)、2.0%(g/ml)、2.0%(g/ml)と3.0%(g/ml)である。タクソールの装薬量は、それぞれ0.5mg/ml、1.0mg/ml、2.0mg/mlと4.0mg/mlである。レーザー粒度寸法測定器によって測定し、4組の乳剤の平均粒径はそれぞれ145nm、133nm、126nm、158nmである。

【0105】

テスト作製例10-8：7水素化コレステロールあるいはエルゴステロール化合物を中間担体としてサブマイクロエマルジョン

【0106】

[処方構成]

成分	サブマイクロエマルジョン剤25	サブマイクロエマルジョン剤26	サブマイクロエマルジョン剤27	サブマイクロエマルジョン剤28
実験化合物3*	290mg	/	/	/
実験化合物4*	/	5604mg	/	/
実験化合物5*	/	/	292mg	/
実験化合物6*	/	/	/	5720mg
大豆リン脂質	2.4g	2.4g	2.4g	4.0g
ポロキサマー(188)	3g	3g	4g	4g
グリセロール	5g	5g	5g	5g
油混合物**	40ml	40ml	40ml	50ml
注射水を加える	200ml	200ml	200ml	200ml
総量	200ml	200ml	200ml	200ml

10

20

*実験化合物3~実験化合物6は、実施例1の中で作製することによってタクソール/7 水素化コレステロール化合物とタクソール/エルゴステロール化合物を得る。

**油化合物は大豆油/中鏈油(MCT)(体積比1:1)の混合物である。

【0107】

[作製やり方]

実施例5と同じである。

30

サブマイクロエマルジョン25-サブマイクロエマルジョン28の中で、タクソールの装薬量はみな1.0mg/mlである。レーザー粒度寸法測定器によって測定し、4組の乳剤の平均粒径はそれぞれ143nm、138nm、141nm、132nmである。

【0108】

テスト作製例10-9：参照比較化合物を中間担体としてタクソールサブマイクロエマルジョン剤

テスト作製例1項の下で作製した参照比較化合物1-参照比較化合物4を取り、上述の実施例のサブマイクロエマルジョン剤の作製方法を参照して、サブマイクロエマルジョン剤29～サブマイクロエマルジョン剤32を作製し、装薬量はそれぞれ0.5、1.0、1.0と2.0mg/mlで、対比研究に用いる。

40

具体的な処方、作製やり方や測定の封入率の結果は以下のとおり。

【0109】

[処方構成]

成分	サブマイクロエマルジョン剤29	サブマイクロエマルジョン剤30	サブマイクロエマルジョン剤31	サブマイクロエマルジョン剤32
参照比較化合物1*	655mg	/	/	/
参照比較化合物2*	/	1023mg	/	/
参照比較化合物3*	/	/	1100mg	/
参照比較化合物4*	/	/	/	4024mg
卵黄レシチン	3g	3g	3g	3g
ポロキサマー188	3g	3g	3g	3g
グリセロール	5g	5g	5g	5g
大豆油	40ml	40ml	50ml	50ml
注射水を加える	200ml	200ml	200ml	200ml
総量	200ml	200ml	200ml	200ml

10

20

*参照比較化合物1、2は、それぞれテスト作製例1項の中で作製して得ることによってタクソール/リン脂質の重量比1 : 5.55と1 : 9.23の2組参照比較化合物である。

*参照比較化合物3、4は、それぞれテスト作製例1項の中で作製して得ることによってタクソール/コレステロールの重量比1:4.50と1:9.06の2組参照比較化合物である。

30

【0110】

[作製やり方]

約130~140ml注射用水を取り、処方量によって卵黄レシチン、ポロキサマー(188)とグリセロールを加入して、ワーリングブレンダーの中に入れて分散し、均一の水相を作られ、40-80℃まで加熱し、温度を保つ。

処方量によって大豆油を取り、40-80℃まで予熱し、実施例1の作製したタクソールコレステロール化合物1を量って取り、予熱の大豆油の中に溶かして、ワーリングブレンダーの中に入れて均一の油相を分散で作られる。

攪拌する条件の下で、水相を油相の中にゆっくりと加入し、10000-20000回転/min切り取り5~10minによって、均一の初乳になり、高圧均質機の中へ迅速に移転して、6回均質を行って、全部乳液を収集し、0.1mol/L塩酸でpHを4.0±0.5まで調節し、また水を200mlまで添加し、均等に振り、分けて入れ、115℃で30分で滅菌し、それを得ることになる。

40

【0111】

上述のテスト作製例で作製したサブマイクロエマルジョン剤の安定性調査と比較

テスト作製例10-2~テスト作製例10-8で作製したの28組サブマイクロエマルジョン剤とテスト作製例10-9で作製した4組サブマイクロエマルジョン剤を取り、それぞれ4条件の下に貯蔵12ヵ月間、0、6、12ヵ月でサンプリング調査し、以下のやり方によって外観、粒径、含有量および不純物の変化を考察します。

性質と状態：視覚法は、実物の記述のサブマイクロエマルジョン剤の色によって表面で

50

油滴や層間剥離現象を持つかどうかことを記録する。

粒径：サブマイクロエマルジョン剤を取り， MASTER SIZER 2000レーザー粒度寸法測定器（MALVERN）を採用して粒径を測定する。

含有量および関連物質：適量のタクソールサブマイクロエマルジョン剤を精密的に量取り、無水エタノールを入れて乳剤を破壊し、適当濃度の試験製剤を作製する。精密的に量取って各20 μ Lの試験製剤をクロマトグラフに注入し、HPLC 法によってKromasil-C18 (300mm $\times$ 4.6mm , 5 μ m)をクロマトグラフィーカラムとして、アセトニトリル-水(54:46)を移動相とする、流速が1.0mL/min、検出波長が230nm、カラム温度は部屋の温度で、法則に従って測定し、クロマトグラム図を記録し、ピーク面積で外部標準法によって乳剤の中で薬物の含有量を計算し、帰一法によって不純物の含有量を計算する。

10

測定結果：細かいことは下表のとおり。

【 0 1 1 2 】

【表 8】

表 8 サブマイクロエマルジョン剤の安定性比較結果

サンプル番号/装 薬量	初期（作製した後 1 週間に測定）				4℃で貯蔵 12 カ月			
	外観	粒径	含有量	不純物	均一乳	粒径	含有量	不純物
乳剤 1/0.5mg/ml	均一乳	225nm	100.2%	0.33%	均一乳	221nm	99.7%	0.67%
乳剤 2/1.0mg/ml	均一乳	233nm	97.6%	0.31%	均一乳	245nm	97.3%	0.62%
乳剤 3/2.0mg/ml	均一乳	245nm	98.5%	0.31%	均一乳	236nm	98.2%	0.64%
乳剤 4/3.0mg/ml	均一乳	230nm	97.6%	0.37%	均一乳	237nm	97.0%	0.93%
乳剤 5/0.5mg/ml	均一乳	246nm	99.5%	0.35%	均一乳	228nm	98.8%	0.52%
乳剤 6/1.0mg/ml	均一乳	262nm	100.3%	0.30%	均一乳	255nm	99.5%	0.61%
乳剤 7/2.0mg/ml	均一乳	231nm	98.1%	0.36%	均一乳	240nm	98.6%	0.57%
乳剤 8/4.0mg/ml	均一乳	242nm	99.6%	0.42%	均一乳	251nm	97.3%	1.01%
乳剤 9/0.5mg/ml	均一乳	165nm	98.8%	0.35%	均一乳	126nm	99.2%	0.56%
乳剤 10/1.0mg/ml	均一乳	153nm	101.6%	0.30%	均一乳	133nm	100.7%	0.52%
乳剤 11 /2.0mg/ml	均一乳	127nm	102.2%	0.32%	均一乳	131nm	100.9%	0.55%
乳剤 12/5.0mg/ml	均一乳	138nm	99.8%	0.45%	均一乳	155nm	99.4%	1.24%
乳剤 13/1.0mg/ml	均一乳	145nm	97.4%	0.31%	均一乳	138nm	98.0%	0.57%
乳剤 14/1.5mg/ml	均一乳	138nm	100.3%	0.35%	均一乳	136nm	98.7%	0.65%
乳剤 15 /2.0mg/ml	均一乳	133nm	99.2%	0.31%	均一乳	137nm	98.5%	0.63%
乳剤 16/5.0mg/ml	均一乳	146nm	98.5%	0.43%	均一乳	173nm	97.2%	1.68%
乳剤 17 /0.5mg/ml	均一乳	255nm	97.8%	0.32%	均一乳	244nm	97.6%	0.57%
乳剤 18/1.0mg/ml	均一乳	263nm	99.2%	0.36%	均一乳	259nm	99.5%	0.53%
乳剤 19/2.0mg/ml	均一乳	285nm	100.4%	0.33%	均一乳	272nm	98.8%	0.61%
乳剤 20/5.0mg/ml	均一乳	232nm	101.4%	0.48%	均一乳	258nm	97.8%	1.76%
乳剤 21/0.5mg/ml	均一乳	145nm	98.7%	0.36%	均一乳	136nm	99.1%	0.59%
乳剤 22 /1.0mg/ml	均一乳	133nm	98.2%	0.32%	均一乳	127nm	97.6%	0.57%
乳剤 23/2.0mg/ml	均一乳	126nm	101.1%	0.38%	均一乳	134nm	99.5%	0.56%
乳剤 24/4.0mg/ml	均一乳	158nm	98.8%	0.41%	均一乳	163nm	97.9%	1.25%
乳剤 25/1.0mg/ml	均一乳	143nm	99.5%	0.33%	均一乳	128nm	98.9%	0.56%
乳剤 26/1.0mg/ml	均一乳	138nm	97.8%	0.35%	均一乳	132nm	97.4%	0.58%
乳剤 27/1.0mg/ml	均一乳	141nm	99.4%	0.30%	均一乳	145nm	99.1%	0.61%
乳剤 28/1.0mg/ml	均一乳	132nm	98.6%	0.36%	均一乳	126nm	98.2%	0.54%
乳剤 29/0.5mg/ml	均一乳	253nm	97.5%	0.92%	層間剥離浮遊 油	323nm	90.8%	7.63%
乳剤 30/1.0mg/ml	層間剥 離	522nm	93.2%	6.27%	油水分離	未測定	未測定	未測定
乳剤 31/1.0mg/ml	均一乳	247nm	98.6%	0.62%	均一乳	263nm	94.7%	3.58%
乳剤 32/2.0mg/ml	均一乳	266nm	98.9%	0.78%	軽微層間剥離	311nm	92.8%	4.64%

【 0 1 1 3 】

本発明のステロイド化合物を中間担体として作製したサブマイクロエマルジョン1-サブマイクロエマルジョン28は、冷蔵庫(4)で貯蔵12ヵ月後、初期に比べて、1) 装薬量5.0mg/mlの乳剤の均一粒径は増加傾向を持っているが、層間剥離を見ない、外観や含有量ともみな著しく変化しない、不純物が増えることはあっても、2.0%を超えない;2) 装薬量4.0mg/ml乳剤は層間剥離を見ない、粒径、外観や含有量ともみな著しく変化しない、不純物が

10

20

30

40

50

増えることはあっても、1.3%を超えない;3) 装薬量3mg/ml乳剤は層間剥離を見ない、粒径、外観や含有量ともみな著しく変化しない、不純物が1.0%を超えない;4) 装薬量は2mg / mlあるいは以下の場合、外観の性質と状態、粒径と含有量ともみな著しく変化しない、不純物が0.7%より低いレベルになることがある。

【0114】

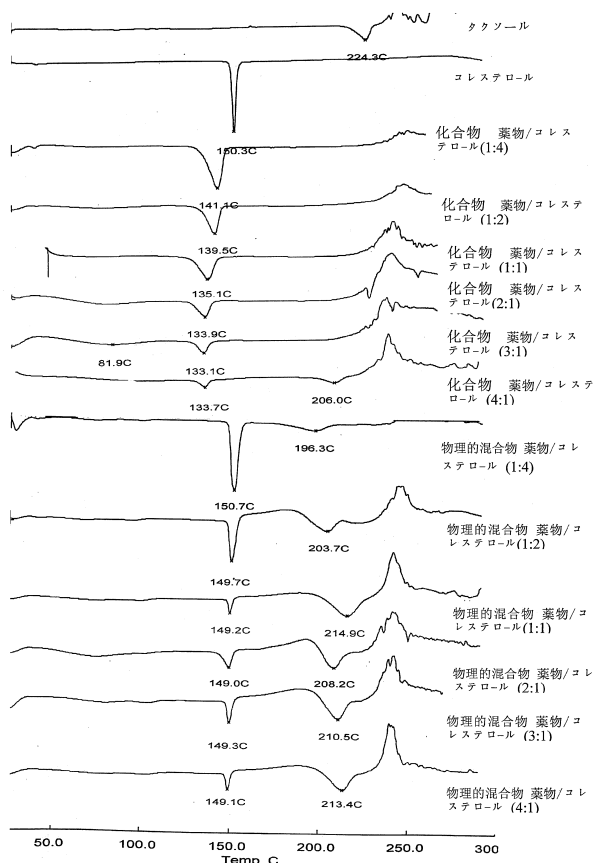
参照比較のタクソール/リン脂質化合物を中間担体としてサブマイクロエマルジョン剤を作製する。1) 装薬量は0.5mg/mlの時で均一乳剤(サブマイクロエマルジョン剤29)を形成でき、放置した6ヵ月後に外観や粒径ともみな著しく変化しない、不純物が3.0%まで増加したが、放置してから12ヵ月後の粒径が著しく増大し、不純物レベルが7%以上に達した、含有量は著しく低下し、また層間剥離と浮遊する油現象を出現する;2) 装薬量は1.0mg/mlまで増加したの時、均一乳剤(サブマイクロエマルジョン剤30)を形成できない、初期のときに薬物結晶と油滴が存在していることを観察できる。

10

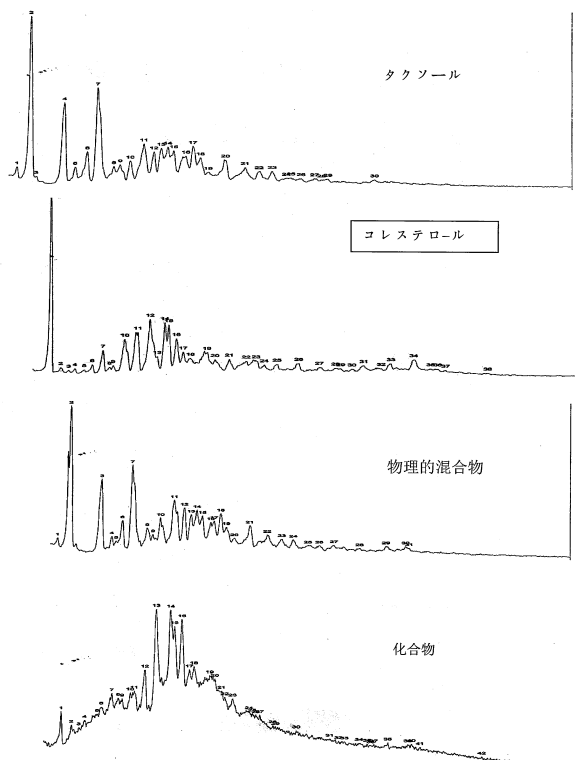
【0115】

参照比較のタクソール/コレステロール化合物を中間担体として、装薬量が1.0mg/mlと2.0mg/mlの時で、みな均一乳剤(サブマイクロエマルジョン剤31-32)を形成できる。1) 放置した6ヵ月に外観や粒径と含有量ともみな著しく変化しない、不純物が高くなるが、1.5%に過ぎなかった。2) 貯蔵した12ヵ月後には、2つ装薬量の乳剤径粒が大きくなり、含有量が減少する傾向を有し、不純物がそれぞれ3.58%と4.64%まで上昇することになり、このうち装薬量2.0mg/mlの乳剤は軽度の層間剥離現象を出現する。

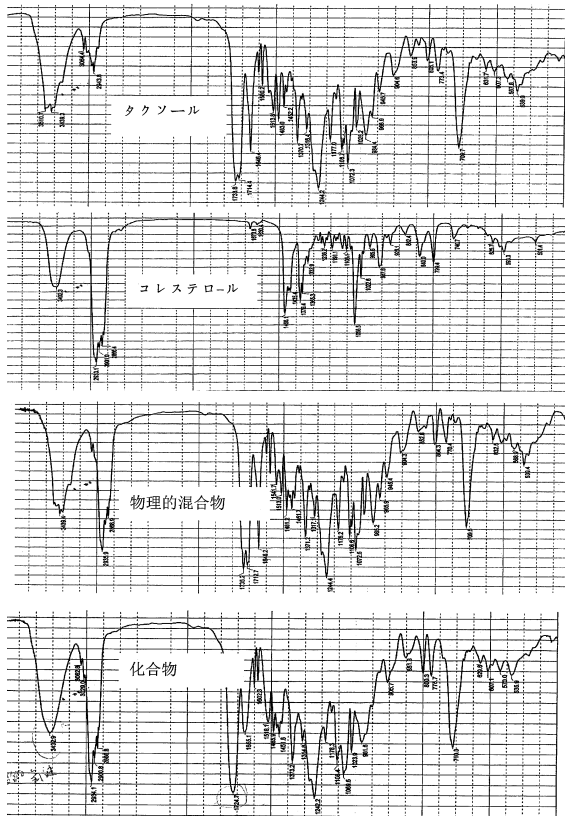
【図1】



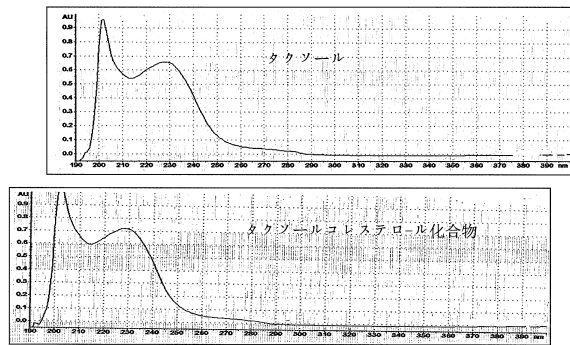
【図2】



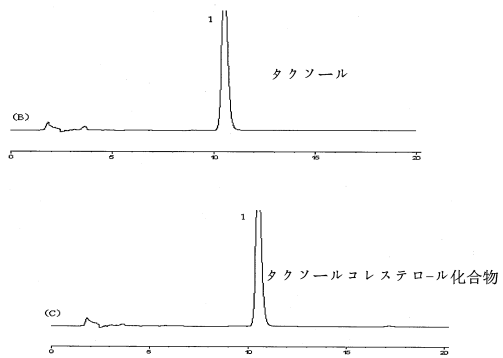
【図 3】



【図 4 - 1】



【図 4 - 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/28	(2006.01)	A 6 1 K 47/28
A 6 1 K 47/50	(2017.01)	A 6 1 K 47/48
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
C 0 7 J 9/00	(2006.01)	C 0 7 J 9/00

- (72)発明者 張 鵬宵
中華人民共和国北京市宣武区先農壇街1号 中国医学科学院薬物研究所内
- (72)発明者 周 翠萍
中華人民共和国北京市宣武区先農壇街1号 中国医学科学院薬物研究所内
- (72)発明者 汪 仁芸
中華人民共和国北京市宣武区先農壇街1号 中国医学科学院薬物研究所内
- (72)発明者 金 篤嘉
中華人民共和国北京市宣武区先農壇街1号 中国医学科学院薬物研究所内

合議体

審判長 中田 とし子
審判官 富永 保
審判官 加藤 幹

- (56)参考文献 特表平10-502921(JP,A)
中国特許出願公開第101396346(CN,A)
中国特許出願公開第101396343(CN,A)
Journal of Colloid and Interface Science,(2006),Vol.300,pp.314-326

- (58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
C07D,A61K,A61P
REGISTRY(STN)
CAplus(STN)