

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6505705号
(P6505705)

(45) 発行日 平成31年4月24日(2019.4.24)

(24) 登録日 平成31年4月5日(2019.4.5)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36

請求項の数 11 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-536250 (P2016-536250)	(73) 特許権者	507402266
(86) (22) 出願日	平成26年12月3日(2014.12.3)		アルライズ バイオシステムズ ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
(65) 公表番号	特表2016-539953 (P2016-539953A)		ドイツ連邦共和国, 13125 ベルリン
(43) 公表日	平成28年12月22日(2016.12.22)		, ロバート-ロッスルーシュトラッセ 10
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/076455	(74) 代理人	110000796
(87) 国際公開番号	W02015/082562		特許業務法人三枝国際特許事務所
(87) 国際公開日	平成27年6月11日(2015.6.11)	(72) 発明者	アルバイラク セラル
審査請求日	平成29年11月15日(2017.11.15)		ドイツ国 13125 ベルリン ロベルト-レスレーシュトラッセ 10 シー/オー アルライズ バイオシステムズ ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
(31) 優先権主張番号	13195835.7		最終頁に続く
(32) 優先日	平成25年12月5日(2013.12.5)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

(54) 【発明の名称】 経口投与用製剤の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ナノ粒子及びノ又はマイクロ粒子を製造する方法であって、該粒子が、セルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマー、2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有するマトリクス中に非結晶形態で分散された1又は複数の治療剤を含有し、前記方法が、

a) a 1) 溶解形態の前記1又は複数の治療剤と、
a 2) 溶解形態の前記1又は複数のポリマーと、
a 3) (i) 水と完全に混和可能であり、前記1又は複数の治療剤に対する溶媒であるとともに、前記1又は複数のポリマーに対する溶媒である少なくとも1つの溶媒S1と、(ii) 溶媒S1と完全に混和可能であり、水と部分的に混和可能である少なくとも1つの溶媒S2とを含有する溶媒混合物と、

を含有する溶液を提供する工程と、

b) 工程a) で提供された前記溶液を攪拌しながら、工程a) で提供された前記溶液の体積の少なくとも2倍の体積の水溶性界面活性剤溶液を工程a) で提供された前記溶液に添加する工程と、

c) 溶媒S1及び溶媒S2を前記水性界面活性剤溶液へと抽出することにより、前記ナノ粒子及びノ又はマイクロ粒子を形成させる工程と、

を含み、

10

20

前記溶媒 S 1 は、アセトン、ジメチルスルホキシド (D M S O)、N - メチルピロリドン (N M P)、グリコフロール、テトラヒドロフラン、エタノール、及び 2 以上のそれらの混合物から選択され、

前記溶媒 S 2 は、C 1 ~ C 3 酢酸アルキル、C 1 ~ C 3 ギ酸アルキル、炭酸ジメチル、エチルメチルケトン、及び 2 以上のそれらの混合物から選択される、方法。

【請求項 2】

前記ナノ粒子及びノ又はマイクロ粒子の前記マトリクスが、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、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、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート (C A P)、セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (H P M C P)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (H P M C A S)、及びそれらの混合物から選択されるセルロースエーテル又はセルロースエステルを含有する、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記ナノ粒子及びノ又はマイクロ粒子の前記マトリクスが、メタクリル酸と、ポリ (メタクリル酸 - コ - メタクリル酸メチル)、ポリ (メタクリル酸 - コ - アクリル酸メチル)、ポリ (メタクリル酸 - コ - アクリル酸エチル)、ポリ (メタクリル酸 - コ - メタクリル酸エチル)、ポリ (アクリル酸メチル - コ - メタクリル酸メチル - コ - メタクリル酸)、及びそれらの混合物から選択される 1 又は複数の (メタ) アクリル酸エステルとのコポリマーを含有する、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

20

【請求項 4】

前記ナノ粒子及びノ又はマイクロ粒子の前記マトリクスが、ポリ (アクリル酸エチル - コ - メタクリル酸メチル)、ポリ (アクリル酸エチル - コ - メタクリル酸メチル - コ - トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)、又はそれらの混合物から選択される 2 以上の (メタ) アクリル酸エステルのコポリマーを含有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記治療剤がラロキシフェン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、クエチアピン、デュロキセチン、アセナピン、アリピプラゾール、メトトレキサート、グルカゴン、バソプレッシン、アレンドロン酸、クロドロン酸、エゼチミブ、バルサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、カンデサルタン、ボセンタン、シタラピン、ドキシルピシン、イリノテカン、ジルチアゼム、ベラパミル、コルチゾール、エストラジオール、プロゲステロン、タモキシフェン、モルヒネ、ブプレノルフィン、セレギリン、リセドロン酸、テルブタリン、チルドロン酸、ゾレドロン酸、ジプラシドン、ナロキソン、パミドロン酸、エチドロン酸、アルベンダゾール、アミドリン、カルベジロール、パクリタキセル、ドセタキセル、メサラジン、ブデソニド、プレドニソン、パラセタモール、デキサメタゾン、オメプラゾール、リスペリドン、L - ドーパ、ジクロフェナク、メトプロロール、プレオマイシン、ペリンドプリル、トランドラプリル、ラミプリル、シラザプリル、モエキシプリル、スピラプリル、フルオロウラシル、イブプロフェン、ニフェジピン、オندانセトロン、リバスタチン、シンバスタチン、ロサルタン、エプロサルタン、リシノプリル、及びカプトプリルから、又は適宜、それらの薬学的に許容可能な塩形態から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

40

【請求項 6】

前記治療剤が、ラロキシフェン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、クエチアピン、デュロキセチン、アリピプラゾール、及びアセナピン、又はそれらの薬学的に許容可能な塩形態から選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

工程 a) で提供された前記溶液中の前記 1 又は複数のポリマーの濃度が、工程 a) で提供された前記溶液の総重量ベースで 1 重量% ~ 40 重量%である、請求項 1 ~ 6 のいずれ

50

か 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記水性界面活性剤溶液中の前記界面活性剤の濃度が、前記界面活性剤の総体積ベースで 0.1% (重量/体積) ~ 30% (重量/体積) の範囲であり、前記界面活性剤溶液が 6 以下の pH 値を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記水性界面活性剤溶液が溶解した塩又は溶解した糖を含有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記ナノ粒子及び/又はミクロ粒子が多糖により形成されたコーティングを持ち、前記方法が工程 c) で形成されるナノ粒子及び/又はミクロ粒子と多糖の溶液とを接触させ、前記溶媒を除去して前記コーティングを形成する工程を更に含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 11】

前記多糖が、キトサン、アルギン酸塩、ペクチン、イヌリン、グアーガム、デキストラン、コンドロイチン硫酸塩、ヒアルロン酸、及び 2 以上のそれらの組合せから選択される、請求項 10 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、経口投与に適した薬物負荷型のポリマーナノ粒子及び/又はミクロ粒子を製造する方法、及び該方法によって得られる粒子製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

経口送達は、今なお最も有利で好ましい薬物投与の経路である。現在、60% を超える薬物が経口製品として製剤化され、市販されている (非特許文献 1、非特許文献 2)。しかしながら、薬物は経口投与後、作用部位に達する前に幾つかの難題に直面する。不安定性、乏しい溶解性及び能動排出輸送機構の理由から、多くの薬物を本来の又は活性な形態で経口経路を介して効果的に送達することができない。これらの問題にもかかわらず、薬物の経口投与経路は、身体の体循環への薬物送達の最も好ましい手段となっている。経口投与と関連する課題を克服することは、現在、薬物送達において困難であるが意義のある目標の一つである。

30

【0003】

多くの薬物、特に、低いバイオアベイラビリティを示す BCS 又は BDDCS 分類系によるクラス II 又はクラス III に属する薬物が市販され、又は臨床試験段階にある。これらの薬物のバイオアベイラビリティは、全般的な低溶解性 (low general solubility)、又は著しい初回通過効果のいずれかによって頻りに制限される。これらの薬物は消化管 (GIT) において不安定である、又は消化管の正しい場所に標的化されていない場合があるという事実によって更に影響を受ける可能性がある。さらに、低いバイオアベイラビリティは、高い対象間変動及び対象内変動をもたらす、このことが特に非常に狭い治療指数を有する薬物について、所与の用量の薬理作用及び毒性作用の予測を極めて困難にする。

40

【0004】

経口投与後の薬物のバイオアベイラビリティを改善するため、幾つかの戦略が採用されてきた。

【0005】

例えば、結腸の標的化は、タンパク質薬物及びペプチド薬物の全身送達、及び/又は潰瘍性大腸炎、クローン病、アメーバ症 (amebiasis)、及び結腸癌等の様々な腸疾患の局所治療に非常に望ましい。しかしながら、結腸には薬物送達に対して著しい難題がある。結腸は約 1.5 m の長さであり、約 0.33 m² の表面積を有する。結腸における薬物の

50

分布及び溶解を妨げる主な要因は流体の不足であり、その結果、概して粘性環境を生じる。種々の pH によって又は結腸の生理機能及び局所環境、例えば結腸細菌の活動によって制御される、薬物を放出する種々の製剤システムを含む種々のアプローチにより、経口経路を介する結腸の標的化を達成することができる。そのため、結腸に到達する薬物は、固溶体中又は非晶相中のいずれかに存在し、既に溶解した形態でなくてはならない。

【0006】

難溶性薬物若しくは著しい初回通過効果を呈する薬物のバイオアベイラビリティを高めることを目指す、又は個体間変動を減少することを目的とする製剤が文献に記載される。例えば、特許文献1は、低溶解性薬物の固体分散製剤を製造するため、Kollifoat IR等のポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー(PVA-PEGグラフトコポリマー)を使用する、難水溶性薬物の溶解性を高める戦略を開示している。ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)を使用する噴霧乾燥法によって難溶性(sparingly soluble)薬物の溶解性を高めることが、特許文献2、特許文献3、又は特許文献4に記載される。特許文献5は、チトクロームP450の阻害剤、又はP-糖タンパク質媒介膜輸送の阻害剤を含むバイオアベイラビリティエンハンサの組み込みによって経口製剤のバイオアベイラビリティを高める方法を開示している。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許出願公開第2011/0059175号

【特許文献2】米国特許第8623128号

【特許文献3】米国特許第8257741号

【特許文献4】米国特許第837118号

【特許文献5】米国特許第6028054号

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery Hong Wen, Kinam Park (Edts.) John Wiley & Sons, 2010

【非特許文献2】Formulating Poorly Water Soluble Drugs, Robert O. Williams, Alan B. Watts, Dave A. Miller (Edts.), Springer 2012

20

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、治療剤を含有するナノ粒子及び/又はマイクロ粒子を作製するための単純で穏やかな方法であって、難水溶性の治療剤の溶解性を高め、消化管(GIT)の特定の部分を標的とし、及び/又は初回通過効果を減少することで、高いバイオアベイラビリティをもたらすことを可能とする、方法を提供する。さらに、本発明は、該方法により得ることができるナノ粒子及び/又はマイクロ粒子を含む医薬製剤を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

したがって第1の態様では、本発明は、ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子を製造する方法であって、該粒子が、セルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマー、2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有するマトリクス中に非結晶形態で分散された1又は複数の治療剤を含有し、上記方法が、

a) a1) 溶解形態の上記1又は複数の治療剤と、

a2) 溶解形態の上記1又は複数のポリマーと、

a3) (i) 水と完全に混和可能であり、上記1又は複数の治療剤に対する溶媒であるとともに、上記1又は複数のポリマーに対する溶媒である少なくとも1つの溶媒S1と

40

50

、(ii) 溶媒 S1 と完全に混和可能であり、水と部分的に混和可能である少なくとも 1 つの溶媒 S2 とを含有する溶媒混合物と、
 を含有する溶液を提供する工程と、
 b) 工程 a) で提供された上記溶液を攪拌しながら、工程 a) で提供された上記溶液の体積の少なくとも 2 倍の体積の水溶性界面活性剤溶液を工程 a) で提供された上記溶液に添加する工程と、
 c) 溶媒 S1 及び溶媒 S2 を上記水溶性界面活性剤溶液へと抽出することにより、上記ナノ粒子及びノ又はミクロ粒子を形成させる工程と、
 を含む、方法に関する。

【図面の簡単な説明】

10

【0011】

【図1】ラロキシフェンの X 線回折パターンを示す図である。

【図2】実施例1の粒子の X 線回折パターンを示す図である。

【図3】実施例2の粒子の X 線回折パターンを示す図である。

【図4】実施例3の粒子の X 線回折パターンを示す図である。

【図5】実施例1の粒子の *in-vitro* 放出プロファイルを示す図である。

【図6】実施例2の粒子の *in-vitro* 放出プロファイルを示す図である。

【図7】実施例3の粒子の *in-vitro* 放出プロファイルを示す図である。

【図8】実施例4の粒子の *in-vitro* 放出プロファイルを示す図である。

【図9】実施例5の粒子の *in-vitro* 放出プロファイルを示す図である。

20

【図10】実施例1、2、3、4の粒子の(ラットにおける) *in-vivo* 放出プロファイルを示す図である。

【図11】アトルバスタチンの X 線回折パターンを示す図である。

【図12】実施例6の粒子の X 線回折パターンを示す図である。

【図13】実施例13の粒子の *in-vitro* 放出プロファイルを示す図である。

【図14】実施例14の粒子の *in-vitro* 放出プロファイルを示す図である。

【図15】実施例21の粒子の *in-vitro* 放出プロファイルを示す図である。

【図16】実施例22の粒子の *in-vitro* 放出プロファイルを示す図である。

【図17】実施例21、22の粒子の(ラットにおける) *in-vivo* 放出プロファイルを示す図である。

30

【図18】クエチアピンの X 線回折パターンを示す図である。

【図19】実施例24の粒子の X 線回折パターンを示す図である。

【図20】実施例25の粒子の *in-vitro* 放出プロファイルを示す図である。

【図21】実施例26の粒子の *in-vitro* 放出プロファイルを示す図である。

【図22】デュロキセチンの X 線回折パターンを示す図である。

【図23】実施例29の粒子の X 線回折パターンを示す図である。

【図24】実施例30の粒子の X 線回折パターンを示す図である。

【図25】実施例31の粒子の X 線回折パターンを示す図である。

【図26】実施例31の粒子の *in-vitro* 放出プロファイルを示す図である。

【図27】実施例33の粒子の *in-vitro* 放出プロファイルを示す図である。

40

【図28】実施例34の粒子の *in-vitro* 放出プロファイルを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明による方法は、粒径及び粒径分布の簡便な制御を提供する。本発明による方法を使用して、例えば、10 nm ~ 1000 µm の範囲の大きさのナノ粒子及びノ又はミクロ粒子を製造することができる。上記方法を単純なワンポットプロセス (one-pot process) として行うことができ、商業規模の製造要求を満たすため容易にスケールアップされる。さらに、本発明による方法は、上記粒子の製造に必要なとされるエネルギー及び時間を削減することができる点で非常に効率的である。さらに、比較的少量の溶媒及び界面活性剤、また毒物学的に許容可能な溶媒を簡便に使用することができる。

50

【0013】

本発明との関連では、例えばレーザー散乱によって特定される上記ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子の粒径は、典型的には10nm～1000µm、好ましくは50nm～500µm、特に50nm～100µmの範囲である。粒子数ベースでレーザー散乱によって特定される d_{90} 値は典型的には100µmを下回り、好ましくは10µmを下回る。理解されるように、「ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子」に対する言及は、その粒子が完全に若しくは主にナノメートルサイズの範囲(10nm～100nm等)にあってもよく、その粒子が完全に若しくは主にマイクロメートルサイズの範囲(0.1µm～1000µm、又は好ましくは0.1µm～100µm)にあってもよく、又はナノ粒子及びマイクロ粒子の粒子混合物を作製することができ、本発明と関連して使用することができることを示す。一般的に非凝集性であることが本発明による方法で得ることができるナノ粒子及び／又はマイクロ粒子の利点である。上記ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子はナノスフェア及び／又はミクロスフェアであることが好ましい。

10

【0014】

本発明による方法は、ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子に含有される治療剤(複数の場合がある)に関して特に限定されず、ポリマーマトリクス中に分散される薬剤の性質に関して非常に多目的に利用される。しかしながら、本発明の方法の利点は、BCS分類系(例えば、Wu and Benet, Pharm Res 22: 11-23 (2005))又はBDCCS分類系の少なくとも一方においてクラスII又はクラスIIIに分類される治療剤に対して最も顕著である。

20

【0015】

さらに、この技術は、短い生物学的半減期を有する薬物に対して有利である。本明細書において、結腸への標的化輸送は、通常の経口適用について観察されるような初回通過代謝を迂回する。そのため、治療剤に対する分類は上に言及されるクラスII又はクラスIIIのものに限定されない。

【0016】

本発明において使用される治療剤の例は、ラロキシフェン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、クエチアピン、デュロキセチン、アセナピン、アリピプラゾール、メトトレキサート、グルカゴン、パソプレッシン、アレンドロン酸、クロドロロン酸、エゼチミブ、バルサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、カンデサルタン、ボセンタン、シタラピン、ドキシソルピシン、イリノテカン、ジルチアゼム、ベラパミル、コルチゾール、エストラジオール、プロゲステロン、タモキシフェン、モルヒネ、ブプレノルフィン、セレギリン、リセドロロン酸、テルブタリン、チルドロン酸、ゾレドロロン酸、ジブラシドン、ナロキソン、パミドロロン酸、エチドロロン酸、アルベンダゾール、アミドリン、カルベジロール、パクリタキセル、ドセタキセル、メサラジン、ブデソニド、プレドニソン、パラセタモール、デキサメタゾン、オメプラゾール、リスベリドン、L-ドーパ、ジクロフェナク、メトプロロール、ブレオマイシン、ペリンドプリル、トランドラプリル、ラミプリル、シラザプリル、モエキシプリル、スピラプリル、フルオロウラシル、イブプロフェン、ニフェジピン、オンダンセトロン、リバスタチン、シンバスタチン、ロサルタン、エプロサルタン、リシノプリル、及びカプトプリルであり、適宜、それらの薬学的に許容可能な塩形態又はプロドラッグ形態を含む。本発明において使用される好ましい治療剤は、ラロキシフェン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、クエチアピン、デュロキセチン、及びアセナピンから、それらの薬学的に許容可能な塩形態を含めて選択される。

30

40

【0017】

上記ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子は、単一の治療剤を含有してもよく、又は2以上の治療剤の組合せを含有してもよい。そのため、具体的な内容において別段の定義がないか、又は具体的な内容によって規定されない限り、本明細書における治療剤に対する総称参照は2以上の治療剤が使用される可能性を包含する。

【0018】

当業者に理解されるように、薬学的に許容可能な塩の形態は、例えば、アミノ基等の無機酸若しくは有機酸によってプロトン化されやすい非共有電子対を持つ原子のプロトン化

50

によって、又は当該技術分野でよく知られているような生理学的に許容可能なカチオンを有するカルボン酸基の塩として形成され得る。塩基付加塩の例として、例えば、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩又はマグネシウム塩；アンモニウム塩；脂肪族アミン塩、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、プロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩、又はエチレンジアミン塩；アラルキルアミン塩、例えば、N, N - ジベンジルエチレンジアミン塩、ベネタミン塩；複素環式芳香族アミン塩、例えば、ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、又はイソキノリン塩；4級アンモニウム塩、例えば、テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、又はテトラブチルアンモニウム塩；及び塩基性アミノ酸塩、例えば、アルギニン塩又はリジン塩を含む。酸付加塩の例として、例えば、鉍酸塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩（例えば、リン酸塩、リン酸水素塩、又はリン酸二水素塩等）、炭酸塩、炭酸水素塩、又は過塩素酸塩；有機酸塩、例えば、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、ヘキサノ酸塩、ヘプタン酸塩、オクタン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ウンデカン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、ニコチン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、パモ酸塩、又はアスコルビン酸塩；スルホン酸塩、例えば、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、2 - ナフタレンスルホン酸塩、3 - フェニルスルホン酸塩、又はカンファースルホン酸塩；及び酸性アミノ酸塩、例えば、アスパラギン酸塩又はグルタミン酸塩を含む。

【0019】

本発明で使用することができるプロドラッグは、一般的には、化学的又は代謝的に切断可能な基を有し、加溶媒分解により、又は生理学的条件下にて *in vivo* で薬学的に活性のある薬剤を生じる薬学的に許容可能な誘導体である。本発明で使用することができる薬剤のプロドラッグは、アミノ基、ヒドロキシ基又はカルボキシ基等を有する化合物の官能基により従来方式で形成され得る。プロドラッグは、当業者によく知られている酸誘導体、例えば、酸性親化合物と好適なアルコールの反応によって作製されるエステル、又は親酸化合物と好適なアミンとの反応によって作製されるアミドを含む。本発明に採用される薬剤、特に一般式 (I) の化合物がカルボキシル基を有する場合、該カルボキシル基と好適なアルコールとを反応させることによって作製されるエステル誘導体、又は該カルボキシル基と好適なアミンとを反応させることによって作製されるアミド誘導体がプロドラッグとして例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルは、メチルエステル、エチルエステル、n - プロピルエステル、イソプロピルエステル、n - ブチルエステル、イソブチルエステル、tert - ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、又は N, N - ジエチルグリコールアミド - エステルである。本発明に採用される化合物がヒドロキシ基を有する場合、該ヒドロキシ基と好適なハロゲン化アシル又は好適な酸無水物を反応させることによって作製されるアシルオキシ誘導体がプロドラッグとして例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシ誘導体は、 $-OC(=O)-CH_3$ 、 $-OC(=O)-C_2H_5$ 、 $-OC(=O)-C_3H_7$ 、 $-OC(=O)-(tert-ブチル)$ 、 $-OC(=O)-C_{15}H_{31}$ 、 $-OC(=O)-CH_2CH_2COONa$ 、 $-O(C=O)-CH(NH_2)CH_3$ 又は $-OC(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$ である。本発明に採用される薬剤がアミノ基を有する場合、該アミノ基と好適な酸ハロゲン化物又は好適な混合された無水物とを反応させることによって作製されるアミド誘導体がプロドラッグとして例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミド誘導体は $-NHCO(=O)-(CH_2)_2OCH_3$ 又は $-NHCO(=O)-CH(NH_2)CH_3$ である。

【0020】

10

20

30

40

50

上記治療剤は、通常、上記ナノ粒子及び／又はミクロ粒子の総重量ベースで1重量%～40重量%、好ましくは5重量%～20重量%の量で上記ナノ粒子及び／又はミクロ粒子に含有される。

【0021】

上記治療剤は、ナノ粒子及び／又はミクロ粒子によって提供されるマトリクス中に非結晶形態で分散される。特に、上記治療剤は、非晶質固体としてマトリクス中に分散されてもよく、又はマトリクス中に固溶体を形成してもよく、すなわち、分子分散の形態で存在してもよい。典型的には、結晶形態の治療剤は、ナノ粒子及び／又はミクロ粒子中に存在しない。治療剤の非結晶形態での存在又は結晶形態での非存在は、例えば、X線回折により確認することができる。典型的には、本発明による方法で得ることができるナノ粒子及び／又はミクロ粒子は、それらの全断面に亘って分散された治療剤を含有する。しかしながら、上記方法が最初に作製されたナノ粒子及び／又はミクロ粒子を被覆する工程を含む場合、コーティングは治療剤を含まない場合がある。

10

【0022】

上記ナノ粒子及び／又はミクロ粒子は、上記治療剤が分散されるマトリクスを提供する。上記ナノ粒子及び／又はミクロ粒子は、このマトリクス及び治療剤、又はマトリクス、治療剤、及び該マトリクスを形成する材料（複数の場合がある）の表面に塗布される任意のコーティング剤からなることが好ましい。上記マトリクスは、マトリクス成分として、
 (i) セルロースエーテル及びセルロースエステル、
 (ii) メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマー、
 (iii) 2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー、
 及びそれらの混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有する。上記マトリクスは、更なるマトリクス成分として、他のポリマー及び／又は非ポリマーの賦形剤を含有してもよい。典型的には、マトリクス中の上に定義される1又は複数のポリマー(i)～(iii)の含量は、マトリクスの総重量ベースで(すなわち、治療剤及び任意のコーティング剤の重量を除いて)50重量%以上、好ましくは70重量%以上、より好ましくは80重量%以上、特に90重量%以上である。さらに、上に定義される1又は複数のポリマー(i)～(iii)は上記マトリクス中の唯一のポリマーであることが好ましい。上記マトリクスは、ポリマー(i)～(iii)から選択される1又は複数のポリマーからなることがより好ましく、上記ナノ粒子及び／又はミクロ粒子は、ポリマー(i)～(iii)から選択される1若しくは複数のポリマー及び治療剤からなること、又はポリマー(i)～(iii)から選択される1若しくは複数のポリマー、治療剤、及びポリマー(i)～(iii)から選択されるポリマーの表面に塗布されるコーティング剤からなることが特に好ましい。

20

30

【0023】

本発明との関連では、一般的には、水又はpH値を調整するため緩衝液が添加された水においてpH依存性の溶解性を示すナノ粒子及び／又はミクロ粒子によって提供されるマトリクスにポリマーを使用することが好ましい。特に、そのポリマーがpH5.0を上回るpH値、好ましくは5.0～7.5、特に5.0～7.0の範囲のpH値で可溶性である場合に、結腸を標的とする粒子の提供に有利である。実例として、以下の表に、例示されるポリマーについて、関係するポリマーが水又はpH値を調整するため緩衝液が添加された水においてそれを超えると可溶性となるpH値として閾値pH値を列挙する。それらのpH値は、例えばS. Thakral et al., Expert Opin. Drug Deliv. 2013 10(1)、Evonik Industries AG, EUDRAGIT Application Guidelines, 12th edition、又はHarke Pharma, Product brochure Products and Servicesに報告される。

40

【0024】

【表 1】

ポリマー	閾値 p H
E u d r a g i t L 1 0 0	6 . 0
E u d r a g i t S 1 0 0	7 . 0
E u d r a g i t L 3 0 D	5 . 6
E u d r a g i t L 1 0 0 - 5 5	5 . 5
F S 3 0 D	6 . 8
H P M C P H P - 5 0	5 . 0
H P M C P H P - 5 5	5 . 5
H P M C P H P - 5 5 S	5 . 5
H P M C A S - L G	5 . 5
H P M C A S - M G	6 . 0
H P M C A S - H G	6 . 5

表 1：例示されるポリマーに対する閾値 p H 値

【 0 0 2 5 】

上に指摘したように、ナノ粒子及びノ又はマイクロ粒子によって提供されるマトリクス中に含有され得るポリマーの 1 つの種類は、セルロースエーテル又はセルロースエステルである。セルロースエーテルはセルロース誘導体であり、そのセルロースに含有される一部又は全てのヒドロキシル基がエーテル化されている。典型的な例は、アルキルエーテル、特に C 1 ~ C 8 のアルキルエーテル、より好ましくは C 1 ~ C 6 のアルキルエーテル、例えばメチルエーテル、エチルエーテル、若しくはプロピルエーテル、又はヒドロキシアルキルエーテル、特に C 2 ~ C 8 のモノヒドロキシアルキルエーテル、より好ましくは C 2 ~ C 6 のモノヒドロキシアルキルエーテル、例えばヒドロキシエチルエーテル若しくはヒドロキシプロピルエーテルである。本発明との関連で使用される「セルロースエーテル」の用語は、エチルメチルセルロース、又はヒドロキシプロピルメチルセルロース等の種々のエーテル基を有するセルロースと、エステル基等の他の官能基と共にセルロースのヒドロキシル基によって形成されるエーテル基を含有するセルロースとを包含すると理解される。また、セルロースエーテルには、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (H P M C A S) の場合のように、セルロースのヒドロキシル基がエーテル基 - O - R (式中、基 R がエステル結合を更に含む) によって置換される可能性が包含される。セルロース分子の異なる O H 基がエーテル基及びエステル基によって誘導体化されているセルロースは、本明細書ではセルロースエーテル、またセルロースエステルと呼ぶ場合がある。

【 0 0 2 6 】

セルロースエステルは、そのセルロース分子の一部又は全てのヒドロキシル基がエステル化されているセルロース誘導体である。典型的には、エステルはモノカルボン酸又はジカルボン酸、好ましくは C 2 ~ C 8 のモノカルボン酸又はジカルボン酸によって形成される。酢酸、フタル酸又はコハク酸とのエステルが例示される。本発明との関連で使用される「セルロースエステル」の用語は、種々のエステル基を有するセルロース、エーテル基等の他の官能基と共にそのセルロースのヒドロキシル基によって形成されるエステル基を含有するセルロースを包含することが理解される。セルロース分子の異なる O H 基がエーテル基及びエステル基によって誘導体化されているセルロースを、本明細書においてセルロースエーテル、またセルロースエステルと呼ぶ場合がある。

【 0 0 2 7 】

本発明との関連で好ましいセルロースエーテル又はセルロースエステルは、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、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、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート (C A P)、セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (H P M C P)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート

10

20

30

40

50

スクシネート (HPMC AS)、及びそれらの混合物から選択される。エチルセルロース、CAP、HPMCP又はHPMC ASが特に好ましい。

【0028】

上記ナノ粒子及び/又はミクロ粒子によって提供されるマトリクス中に含有され得る別の種類のポリマーは、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマーである。理解されるように、(メタ)アクリル酸エステルの用語は、アクリル酸エステルとメタクリル酸エステルとを指す。好ましい(メタ)アクリル酸エステルは、C1~C6のアルキルエステル、例えばメチルエーテル、エチルエーテル、又はプロピルエーテル、特にメチルエステル又はエチルエステルである。上記コポリマーは、重合単位の総数ベースで、50%以上、好ましくは70%以上、より好ましくは80%以上、特に90%以上の量でメタクリル酸、及び1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルによって形成されるモノマー単位を含む。メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとによって形成された単位からなるコポリマーが最も好ましい。一般的には、メタクリル酸がメタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマーにおいて重合単位の数の少なくとも5%を占めることが好ましい。

10

【0029】

メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルの二元共重合体、又はメタクリル酸と2つの(メタ)アクリル酸エステルとの三元共重合体が特に好ましく、どちらの場合も、(メタ)アクリル酸エステルがメチルエステル又はエチルエステルであることが最も好ましい。二元共重合体におけるコモノマー単位の量(重合単位の総量ベースのモル%の単位で)は、好ましくは5%~95%、より好ましくは10%~70%、特に30%~50%のメタクリル酸、及び好ましくは95%~10%、より好ましくは90%~30%、特に50%~70%の(メタ)アクリル酸エステルである。三元共重合体におけるコモノマー単位の量(重合単位の総量ベースのモル%の単位で)は、好ましくは5%~50%、より好ましくは5%~30%のメタクリル酸、及び好ましくは95%~50%、より好ましくは95%~70%の他の2つの(メタ)アクリル酸エステルである。

20

【0030】

本発明と関連する使用に対して、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとの具体的なコポリマーとして、ポリ(メタクリル酸-コ-メチルメタクリレート)、ポリ(メタクリル酸-コ-メチルアクリレート)、ポリ(メタクリル酸-コ-エチルアクリレート)、ポリ(メタクリル酸-コ-エチルメチルアクリレート)、及びポリ(メチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート-コ-メタクリル酸)が好ましく、例えば、モノマー単位の(モル)比2:1~1:2、特に1:1~1:2のポリ(メタクリル酸-コ-メチルメタクリレート)、例えばモノマー単位の(モル)比2:1~1:2、特に1:1のポリ(メタクリル酸-コ-エチルアクリレート)、又は例えばモノマー単位の(モル)比7:3:1のポリ(メチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート-コ-メタクリル酸)がより好ましい。

30

【0031】

メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのかかるコポリマーは、例えばEudragit(商標)L100、L100-55、S100又はFS30D等のEudragit(商標)ポリマーとして商業的に入手可能である。

40

【0032】

上記ナノ粒子及び/又はミクロ粒子によって提供されるマトリクス中に含有され得る更に別の種類のポリマーは、2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー又はそれらの混合物である。また、これに関連して、(メタ)アクリル酸エステルの用語は、アクリル酸エステルとメタクリル酸エステルとを指すものである。好ましい(メタ)アクリル酸エステルは、C1~C6アルキルエステル、例えばメチルエーテル、エチルエーテル、又はプロピルエーテルであり、特にメチルエステル又はエチルエステルである。また、少なくとも1つの(メタ)アクリル酸のC1~C6アルキルエステルと(メタ)アクリル酸のC1~C6アルキルエステルとの組合せから形成されるコポリマーが好ましく、ここで、

50

正電荷を有する官能基、例えばトリアルキルアンモニウム基は追加的に該エステルのC1～C6アルキル基に共有結合される。かかる正電荷を持つ(メタ)アクリル酸モノマーの例は、例えば塩化物形態のトリメチルアンモニオエチルメタクリレートである。上記コポリマーは、重合単位の総数ベースで50%以上、好ましくは70%以上、より好ましくは80%以上、特に90%以上の量の2以上の(メタ)アクリル酸エステルによって形成されるモノマー単位を含む。2以上の(メタ)アクリル酸エステルによって形成される単位からなるコポリマーが最も好ましい。

【0033】

アクリル酸のC1～C6アルキルエステルとメタクリル酸のC1～C6アルキルエステルとの二元共重合体、(メタ)アクリル酸のC1～C6アルキルエステルとC1～C6アルキル基に付着したトリアルキルアンモニウム基を持つ(メタ)アクリル酸のC1～C6アルキルエステルとの二元共重合体、又は2つの(メタ)アクリル酸のC1～C6アルキルエステルとC1～C6アルキル基に付着したトリアルキルアンモニウム基を持つ(メタ)アクリル酸のC1～C6アルキルエステルとの三元共重合体が特に好ましい。全ての場合において、最も好ましい(メタ)アクリル酸エステルは、メチルエステル又はエチルエステルである。好ましいトリアルキルアンモニウム基は、アルキル基としてメチル基及び/又はエチル基を持つ。適用可能な場合、トリアルキルアンモニウム基を持つモノマーの量(重合単位の総量ベースのモル%の単位で)は、好ましくは1%～10%であり、残部は1又は複数の(メタ)アクリル酸のC1～C6アルキルエステル単位である。

【0034】

本発明と関連する使用に対し、1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルの具体的なコポリマーとして、例えば1モル～2モルのメチルメタクリレートに対して1モル～2モルのエチルアクリレート単位のモノマー単位の(モル)比、特に2:1のポリ(エチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート)が好ましく、例えば0.1モル～0.2モルのトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド単位に対して1モル～2モルのメチルメタクリレート単位に対して1モル～2モルのエチルアクリレート単位のモノマー単位の(モル)比、特に1:2:0.1又は1:2:0.2)のポリ(エチルアクリレート-コ-メチルメタクリレート-コ-トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)が好ましい。

【0035】

また、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのかかるコポリマーは、例えばEudragit(商標)NE 30 D、NE 40 D、NM 30 D、RL 100又はRS 100等のEudragit(商標)ポリマーとして商業的に入手可能である。

【0036】

本発明の方法によれば、溶解した形態の治療剤(複数の場合がある)と、溶解した形態の1又は複数のポリマー、すなわち上述の(i)～(iii)から選択される1又は複数のポリマーとを含有する溶液が形成される。典型的には、該溶液は単相溶液である。上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子によって提供されるマトリクスがポリマー(i)～(iii)から選択されるポリマー及び治療剤以外の他のマトリクス成分を含有する場合、他の成分(複数の場合がある)もまたこの溶液中に溶解した形態で存在することが好ましいと理解される。

【0037】

この溶液を作製するために使用される溶媒混合物は、少なくとも1つの溶媒S1と少なくとも1つの溶媒S2とを含有し、これらは以下に更に詳しく述べられる。別段の指示がない限り、又は具体的な内容によって規定されない限り、溶媒S1又は溶媒S2に対する任意の参照は、それぞれ2以上のS1又はS2を使用するという選択肢を含むことが意図される。S1及びS2に加えて、上記方法に悪影響を及ぼさない限り、更なる溶媒又は水が上記溶液中に存在してもよい。しかしながら、一般的には、本発明による方法の工程a)の上記溶液の作製に使用される溶媒混合物は、少なくとも80%、より好ましくは少な

10

20

30

40

50

くとも90%（使用される溶媒の総体積ベースで体積/体積）のS1及びS2を含有することが好ましく、上記溶媒混合物はS1及びS2からなることが最も好ましい。さらに、一般的には、本発明の方法において溶媒S1、溶媒S2又は追加の溶媒としてハロゲン化溶媒を使用しないことが好ましい。

【0038】

溶媒S1として、上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子中に含有される1又は複数の治療剤に対する溶媒である溶媒が選択される。溶媒S1中の上記治療剤（複数の場合がある）の溶解性は、20℃において10g/l以上であることが好ましい。これに関連して、溶解性は、上記溶媒の体積（すなわち、溶質に加えた溶媒の体積）当たりの溶解物質（溶質）の重量として示される。

【0039】

種々の溶媒中の治療剤の溶解性は文献に報告されるか、又は簡単な方式で試験することができる。しかしながら、以下の表は、好ましい治療剤の溶解性に関する追加の情報（orientation）を提供する。理解されるように、「可溶性」の用語は、関係する溶媒が関係する治療剤に対する溶媒として作用することを示す。

【0040】

ロスバスタチンCaの溶解度

溶媒	
DMSO	可溶性
NMP	可溶性
ベンジルアルコール	可溶性
酢酸エチル	可溶性
ギ酸エチル	可溶性
酢酸メチル	可溶性
ギ酸メチル	可溶性
エタノール	不溶性
グリコフロール	可溶性
トリアセチン	不溶性
EMK	可溶性
アセトン	可溶性
THF	可溶性
酢酸イソプロピル	不溶性
ギ酸イソプロピル	不溶性

デュロキセチンHClの溶解度

溶媒	
DMSO	可溶性
NMP	可溶性
ベンジルアルコール	可溶性
酢酸エチル	不溶性
ギ酸エチル	不溶性
酢酸メチル	不溶性
ギ酸メチル	可溶性
エタノール	可溶性
グリコフロール	可溶性
トリアセチン	不溶性
EMK	不溶性
アセトン	不溶性
THF	可溶性
安息香酸メチル	不溶性
安息香酸ベンジル	不溶性

アセナピンマレイン酸塩の溶解度

溶媒	
DMSO	可溶性
NMP	可溶性
ベンジルアルコール	可溶性
酢酸エチル	可溶性
ギ酸エチル	可溶性
酢酸メチル	可溶性
エタノール	可溶性
イソプロパノール	不溶性
グリコフロール	可溶性
EMK	可溶性
アセトン	可溶性
THF	可溶性
炭酸ジメチル	可溶性
酢酸イソプロピル	不溶性
ギ酸イソプロピル	可溶性

表 2 : 例示の治療剤の溶解性

10

20

30

40

【表 3】

アリピラゾールの溶解度

溶媒	
DMSO	可溶性
NMP	可溶性
ベンジルアルコール	可溶性
安息香酸ベンジル	可溶性
酢酸エチル	可溶性
ギ酸エチル	可溶性
酢酸メチル	可溶性
ギ酸メチル	不溶性
酢酸イソプロピル	不溶性
ギ酸イソプロピル	可溶性
エタノール	不溶性
EMK	可溶性
アセトン	可溶性
グリコロール	可溶性
トリアセチン	不溶性
THF	可溶性

ラロキシフェンHClの溶解度

溶媒	
DMSO	可溶性
NMP	可溶性
ベンジルアルコール	不溶性
酢酸エチル	不溶性
ギ酸エチル	不溶性
酢酸メチル	不溶性
ギ酸メチル	不溶性
エタノール	不溶性
EMK	不溶性
アセトン	不溶性
THF	不溶性
ジクロロメタン	不溶性
酢酸イソプロピル	不溶性
ギ酸イソプロピル	不溶性
ギ酸プロピル	不溶性
ギ酸ベンジル	不溶性

クエチアピンフマル酸塩の溶解度

溶媒	
DMSO	可溶性
NMP	可溶性
ベンジルアルコール	可溶性
酢酸エチル	不溶性
ギ酸エチル	不溶性
酢酸メチル	不溶性
ギ酸メチル	不溶性
エタノール	不溶性
グリコロール	可溶性
トリアセチン	不溶性
EMK	不溶性
アセトン	不溶性
THF	可溶性

表 3 : 例示の治療剤の溶解性

【0042】

さらに、添葉 51 は上のポリマー (i) ~ (iii) から選択される 1 又は複数のポリマーに対する添葉でなくてはならない。また、上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子によ

10

20

30

40

50

て提供されるマトリクス中に含有される任意の他の選択肢のマトリクス成分に対する溶媒であることが好ましいと理解される。溶媒 S 1 中の (i) ~ (i i i) から選択される 1 又は複数のポリマーの溶解性は、溶媒の体積 (すなわち、溶質に加えた溶媒の体積) 当たりの溶解物質 (溶質) の重量として、20 で 100 g / l 以上であることが好ましい。

【 0 0 4 3 】

溶媒 S 1 と水との必要とされる完全混和性について、「完全に混和可能」の用語は、S 1 と水とを全ての割合で (典型的には室温、例えば 20 で) 混合して安定な単相混合物を作製することができることを示すため、従来の様式に沿って本明細書で使用される。

【 0 0 4 4 】

上記ポリマー、特に医薬製剤における使用に対して承認されたポリマーの種々の溶媒における溶解性は文献に報告されるか、又は簡単な方式で試験することができる。さらに、以下の表は好ましいポリマーの溶解性に関する更なる情報を提供する。理解されるように、「可溶性」の用語は、関係する溶媒が関係するポリマーの溶媒として作用することを示す。これは、水中の溶媒の混和性又は溶解性に対して同様に適用され、その値は CRC Hand book of Chemistry and Physics, Taylor & Francis 等の物理学的及び化学的なデータの数多くの標準的なコレクションに由来してもよい。また、これに関して、以下の表は追加的な概要を提供する。理解されるように、表 6 に示される「100%」の値は、関係する溶媒が全ての割合で水と混和可能であることを意味する。

【 0 0 4 5 】

【表 4】

	エチルセルロース	HPMPC	HPMC AS	セルロースアセテートフタレート
ギ酸エチル	わずかに可溶性	—	—	不溶性
酢酸エチル	わずかに可溶性	—	不溶性	不溶性
酢酸メチル	わずかに可溶性	—	—	可溶性
DMSO	不溶性	可溶性	可溶性	可溶性
NMP	可溶性	可溶性	可溶性	可溶性
アセトン	不溶性	—	—	—
グリコフロール	不溶性	—	—	可溶性
エタノール	わずかに可溶性	不溶性	不溶性	不溶性
EMK	わずかに可溶性	—	—	可溶性
THF	可溶性	—	—	—
ジクロロメタン	利用不能	わずかに可溶性	—	不溶性

表 4 : セルロースエーテル又はエステルポリマーの溶解性

【 0 0 4 6 】

10

20

30

【表 5】

	Eudragit S100 (1)	Eudragit L100 (2)	Eudragit L100-55 (3)
ギ酸エチル	不溶性	不溶性	可溶性
酢酸エチル	不溶性	不溶性	可溶性
酢酸メチル	可溶性	不溶性	可溶性
ギ酸メチル	—	—	—
DMSO	可溶性	可溶性	可溶性
NMP	可溶性	可溶性	可溶性
ベンジルアルコール	—	—	—
アセトン	可溶性	可溶性	可溶性
グリコフロール	可溶性	可溶性	—
エタノール	—	—	—
ジクロロメタン	不溶性	不溶性	可溶性
THF	可溶性	—	—
EMK	可溶性	—	—
ギ酸イソプロピル	不溶性	不溶性	可溶性
酢酸イソプロピル	不溶性	不溶性	可溶性

10

	Eudragit RS100 (4)	Eudragit RL100 (5)	Eudragit FS30D (6)
ギ酸エチル	可溶性	可溶性	可溶性
酢酸エチル	可溶性	可溶性	可溶性
酢酸メチル	可溶性	可溶性	可溶性
ギ酸メチル	可溶性	可溶性	—
DMSO	可溶性	可溶性	可溶性
NMP	可溶性	可溶性	可溶性
ベンジルアルコール	—	可溶性	—
アセトン	可溶性	可溶性	—
グリコフロール	可溶性	可溶性	可溶性
エタノール	不溶性	可溶性	—
ジクロロメタン	可溶性	可溶性	—
THF	可溶性	可溶性	—
EMK	可溶性	可溶性	—
ギ酸イソプロピル	可溶性	可溶性	可溶性
酢酸イソプロピル	可溶性	不溶性	可溶性

20

30

	Eudragit NE30D (7)	Eudragit NE40D (8)	Eudragit NM30D (9)
ギ酸エチル	可溶性	可溶性	可溶性
酢酸エチル	可溶性	可溶性	可溶性
酢酸メチル	可溶性	可溶性	可溶性
ギ酸メチル	—	—	—
DMSO	可溶性	可溶性	可溶性
NMP	可溶性	可溶性	可溶性
ベンジルアルコール	可溶性	可溶性	可溶性
アセトン	可溶性	可溶性	可溶性
グリコフロール	可溶性	可溶性	可溶性
エタノール	不溶性	不溶性	不溶性
ジクロロメタン	可溶性	可溶性	可溶性
THF	可溶性	可溶性	可溶性
EMK	可溶性	可溶性	可溶性

- (1) S100 : ポリ (メタクリル酸-コ-メタクリル酸メチル) 1 : 2
 (2) L100 : ポリ (メタクリル酸-コ-メタクリル酸メチル) 1 : 1
 (3) L100-55 : ポリ (メタクリル酸-コ-アクリル酸エチル) 1 : 1
 (4) RS100 : ポリ (アクリル酸エチル-コ-メタクリル酸メチル-コ-トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド) 1 : 2 : 0.1
 (5) RL100 : ポリ (アクリル酸エチル-コ-メタクリル酸メチル-コ-トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド) 1 : 2 : 0.2
 (6) FS30D : ポリ (アクリル酸メチル-コ-メタクリル酸メチル-コ-メタクリル酸) 7 : 3 : 1
 (7) NE30D : ポリ (アクリル酸エチル-コ-メタクリル酸メチル) 2 : 1
 (8) NE40D : ポリ (アクリル酸エチル-コ-メタクリル酸メチル) 2 : 1
 (9) NM30D : ポリ (アクリル酸エチル-コ-メタクリル酸メチル) 2 : 1

表5 : Eudragit ポリマーの溶解性

【0047】

10

20

【表 6】

	沸点* [°C]	水への溶解度** [g/L] (20°C)
ギ酸エチル	54.5	105***
酢酸エチル	77.06	85.3
酢酸メチル	57	319
ギ酸メチル	-31.5	300
アセトン	56.2	可溶性
酢酸ブチル	126.5	7
酢酸tert-ブチル	97~98	不溶性
ギ酸ブチル	106.8	ゆっくり分解
ギ酸イソブチル	98.4	n. a. -
ギ酸tert-ブチル	97	n. a.
酢酸n-プロピル	101.6	21.2
酢酸イソプロピル	90	31
ギ酸n-プロピル	81.3	28
ギ酸イソプロピル	68.2	ゆっくり分解
ジクロロメタン	40	20
DMSO	189	1000
NMP	202	1000
THF	67	可溶性
ベンジルアルコール	205.3	40
グリコフロール	328	可溶性
メチルイソプロピルケトン	94~95	6
エチルメチルケトン (EMK)	79.6	292
炭酸ジメチル	90~91	139

*Handbook of Chemistry and Physics, CRC Press, 65th edition, 1984-1985

**メルク社化学製品情報

***速報ドイツ化学物質データベース (Gestis Stoffdatenbank)

表 6 : 有機溶媒の沸点及び水における溶解性

【0048】

好ましい溶媒 S 1 は、アセトン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N-メチルピロリドン (NMP)、グリコフロール、テトラヒドロフラン、エタノール、及び 2 以上のこれらの混合物から選択される。特に好ましい溶媒は、DMSO、NMP、グリコフロール、又は 2 以上のこれらの混合物である。

【0049】

本発明の方法における使用に対する溶媒 S 2 は、溶媒 S 1 と完全に混和可能であり、すなわち、相分離を伴わずに両方の溶媒を任意の割合で混合することができる。さらに、溶媒 S 2 は部分的に水と混和可能である。水における S 2 の溶解性は、好ましくは 20 で 1 重量% ~ 60 重量% (水及び溶媒 S 2 を含有する混合相の総重量に対する溶媒 S 2 の重量%として)、より好ましくは 2 重量% ~ 40 重量%である。上述の通り、かかる溶解性の値は、文献から推論可能であり、追加の目安が上の表によって提供される。

【0050】

好ましい溶媒 S 2 は、酢酸アルキル、特に C 1 ~ C 3 酢酸アルキル、ギ酸アルキル、特に C 1 ~ C 3 ギ酸アルキル、炭酸ジメチル、エチルメチルケトン、及び 2 以上のこれらの混合物から選択される。酢酸エチル、酢酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、及び 2 以上のこれらの混合物から選択される溶媒 S 2 が特に好ましい。

【0051】

本発明の方法の工程 a) において提供される溶液中の溶媒 S 2 に対する溶媒 S 1 の体積比は、好ましくは 100 体積%としての体積 S 1 + S 2 の合計ベースで 50 体積% ~ 95 体積%の S 2 に対して 5 体積% ~ 50 体積%の S 1 である。50 体積% ~ 80 体積%の S 2 に対して 20 体積% ~ 50 体積%の S 1 の比率が特に好ましい。

【 0 0 5 2 】

更なる例示のため、以下の表に幾つかの溶媒混合物中の好ましいポリマーの溶解性を列挙する。

【 0 0 5 3 】

【表 7】

溶媒 (体積 : 体積比)	Eudragit S100 (1)	Eudragit L100 (2)	Eudragit L100-55 (3)	Eudragit RS100 (4)	Eudragit RL100 (5)
酢酸エチル/DMSO 70 : 30	—	不溶性	—	—	—
酢酸エチル/DMSO 60 : 40	可溶性	可溶性	可溶性	可溶性	可溶性
酢酸エチル/NMP 70 : 30	—	不溶性	可溶性	—	—
酢酸エチル/NMP 60 : 40	可溶性	可溶性	可溶性	可溶性	可溶性
酢酸エチル/グリコフロール 70 : 30	—	不溶性	—	—	—
酢酸エチル/グリコフロール 60 : 40	可溶性	可溶性	—	—	—
ギ酸エチル/DMSO 70 : 30	—	可溶性	—	—	—
ギ酸エチル/DMSO 60 : 40	可溶性	可溶性	—	—	—
ギ酸エチル/NMP 70 : 30	—	可溶性	—	—	—
ギ酸エチル/NMP 60 : 40	—	可溶性	—	—	—
ギ酸エチル/グリコフロール 70 : 30	—	可溶性	—	—	—
ギ酸エチル/グリコフロール 60 : 40	可溶性	可溶性	—	—	—
ギ酸イソプロピル/DMSO 60 : 40	可溶性	—	—	—	—
ギ酸イソプロピル/NMP 60 : 40	可溶性	—	—	—	—
ギ酸イソプロピル/グリコフロール 70 : 30	可溶性	—	—	—	—
ギ酸イソプロピル/グリコフロール 60 : 40	可溶性	—	—	—	—
酢酸イソプロピル/DMSO 60 : 40	不溶性	—	—	—	—
酢酸イソプロピル/NMP 60 : 40	不溶性	—	—	—	—
酢酸イソプロピル/グリコフロール 70 : 30	可溶性	—	—	—	—
酢酸イソプロピル/グリコフロール 70 : 30	可溶性	—	—	—	—
酢酸メチル/DMSO 95 : 5	可溶性	—	—	可溶性	—
酢酸メチル/NMP 95 : 5	可溶性	—	—	可溶性	—
酢酸メチル/アセトン 95 : 5	不溶性	—	—	可溶性	—
酢酸メチル/グリコフロール 95 : 5	不溶性	—	—	可溶性	—
酢酸メチル/PEG300 95 : 5	不溶性	—	—	可溶性	—
酢酸メチル/DMSO 93 : 7	—	—	不溶性	—	—
酢酸メチル/NMP 93 : 7	—	—	不溶性	—	—
酢酸メチル/アセトン 93 : 7	—	—	不溶性	—	—
酢酸メチル/グリコフロール 93 : 7	—	—	不溶性	—	—
酢酸メチル/PEG300 93 : 7	—	—	不溶性	—	—
酢酸メチル/DMSO/エタノール 92 : 6 : 2		不溶性			
酢酸メチル/NMP/エタノール 92 : 6 : 2		不溶性			
酢酸メチル/アセトン/エタノール 92 : 6 : 2		不溶性			
酢酸メチル/グリコフロール/エタノール 92 : 6 : 2		不溶性			
酢酸メチル/PEG300/エタノール 92 : 6 : 2		不溶性			

10

20

30

40

- (1) S100：ポリ(メタクリル酸-コメタクリル酸メチル) 1：2
 (2) L100：ポリ(メタクリル酸-コメタクリル酸メチル) 1：1
 (3) L100-55：ポリ(メタクリル酸-コメタクリル酸エチル) 1：1
 (4) RS100：ポリ(アクリル酸エチル-コメタクリル酸メチル-コートリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド) 1：2：0.1
 (5) RL100：ポリ(アクリル酸エチル-コメタクリル酸メチル-コートリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド) 1：2：0.2

【0054】

本発明による方法の工程 a) で溶液を提供するため使用することができる手順は、特に限定されない。アプローチの例として、最初に溶媒 S1 と溶媒 S2 とを混合した後、該溶媒の混合物中に治療剤及びポリマーを溶解すること、最初に治療剤及びポリマーを溶媒 S1 に溶解した後、該溶液に溶媒 S2 を添加すること、又は S1 の総体積の一部に治療剤を溶解し、S1 の残部と S2 との混合物にポリマーを溶解し、そのようにして得た溶液を混合することが挙げられる。一般的には、溶解した治療剤が S2 と接触する前に、溶液 S1 の全部又は一部に別々に治療剤を溶解することが好ましい。一般的には、溶媒 S1 と溶媒 S2 との混合物中にポリマーを溶解すること、溶媒 S1 に治療剤を別々に溶解すること、そのようにして作製した溶液を合わせることが効率的な手順である。

10

【0055】

本発明による方法の工程 a) で作製される溶液において、上に定義されるポリマー (i) ~ (iii) から選択されるポリマーの濃度は、該溶液の総重量ベースで 1 重量% ~ 40 重量% であることが好ましい。該溶液は 5 重量% ~ 30 重量% のポリマーを含有することがより好ましい。治療剤の濃度は、上述の得られる粒子を所望の薬物負荷とするため好適に選択され得る。本発明の方法は、典型的には 80% (重量/重量) 以上もの高い比率の上記溶液 a) に溶解した治療剤が上記粒子へと組み込まれるように、高い効率で治療剤を上記ナノ粒子及び/又はミクロ粒子へと組み込むことができる。

20

【0056】

上述の治療剤とポリマー (i) ~ (iii) から選択されるポリマーとを含有する溶液が工程 a) で提供された後、そこへ水性界面活性剤溶液を添加する。工程 a) で提供された溶液への水性界面活性剤溶液の添加は、工程 a) で提供された溶液を攪拌しながら行われる。例えば、界面活性剤溶液を攪拌されている工程 a) で提供された溶液へと 10 秒 ~ 5 分間に亘って注いでもよい。

30

【0057】

効率上の理由により、追加される界面活性剤溶液の体積を追加的に収容するのに十分大きい体積の容器において工程 a) の溶液を作製することが好ましい。この場合、上記方法はワンポットプロセス、すなわち、上に定義される治療剤及びポリマー、並びに所望のナノ粒子及び/又はミクロ粒子を含有する溶液を単一の容器において後の工程で作製することができる方法として行われ得る。

【0058】

上記水性界面活性剤溶液は、任意に、エチルアルコール又はアセトン等の 1 又は複数の有機溶媒と組み合わせて、水含有する。しかしながら、「水性」の用語によって意味されるように、該水性界面活性剤溶液において、全溶媒の 50 体積% 超、好ましくは 70 体積% 超、より好ましくは 90 体積% 超の体積比で水が主な溶媒である。水が、水性界面活性剤溶液における唯一の溶媒であることが特に好ましい。

40

【0059】

水性界面活性剤溶液中の界面活性剤の濃度は、界面活性剤溶液の総体積ベースで 0.1% (重量/体積) ~ 30% (重量/体積)、好ましくは 0.1% ~ 20%、より好ましくは 0.1% ~ 5% の範囲であることが好ましい。当業者に理解されるように、重量体積ベースの濃度は、典型的には 20 における溶液の総体積 100 ml 当たりの g 単位の溶質の量に対応する。

【0060】

50

水性界面活性剤溶液に好適な界面活性剤には、陽イオン界面活性剤、陰イオン界面活性剤、及び非イオン性界面活性剤を含む。例として、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、特に、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレン - トリブロックコポリマー、例えば、ポロキサマー（商標）、ポロキサミン（商標）、ポリエチレングリコールアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンの脂肪酸エステル、特に、ポリソルベートとも呼ばれる、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート及びポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（Twee n（商標）、Span（商標））、スクロースエステル（Sisterna（商標）、リョートーシュガーエステル、東京）、ゼラチン、ポリビニルプロリドン、脂肪アルコールポリグリコシド、Charps、Charps o、デシル - - D - グリコピラノシド、デシル - - D - マルトピラノシド、ドデシル - - D - マルトピラノシド、オレイン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリエトキシル化脂肪酸エーテル（Br i j（商標））、トリトンX100、又はそれらの混合物から選択することができる。界面活性剤として、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 - ポリオキシエチレン - トリブロックコポリマー、及びポリオキシエチレンソルビタンの脂肪酸エステル、特にポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート及びポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートが好ましい。

10

【0061】

水性界面活性剤溶液は、水、任意の追加の溶媒及び界面活性剤以外の他の成分を含有してもよい。上述のポリマー（i）～（iii）が高pH値の水溶液中で溶解性を増す傾向があるという事実より、水性界面活性剤溶液のpH値は6以下、好ましくは5以下、最も好ましくは4以下であることが好ましい。3より低いpH値は、典型的には使用されない。かかるpHは水性界面活性剤溶液に緩衝液を添加することによって簡便に調整され得る。

20

【0062】

さらに、イオン強度を高めるため、工程b)で添加される水性界面活性剤溶液が水に溶解する塩（NaCl等）を含む場合に有利であることが分かった。かかる塩を使用する場合、典型的には、水性界面活性剤溶液1l当たり1g～5gの濃度で溶解される。工程b)で添加される水性界面活性剤溶液に含有され得る別の任意の成分は溶解され、糖、好ましくは単糖及び/又はショ糖等の二糖であり、水性界面活性剤溶液の粘度を変更することができる。糖を使用する場合、その濃度は、一般的には水性界面活性剤溶液中に1g/l～50g/l、好ましくは5g/l～30g/lの範囲である。また、これに関して、濃度は添加される溶媒の体積に対する溶質の量を視野に入れて与えられる。

30

【0063】

本発明による方法では、水性界面活性剤溶液は、工程a)で提供された溶液の体積の少なくとも2倍の体積で工程a)で提供された溶液に工程b)において添加される。水性界面活性剤溶液の体積は、工程a)で提供された溶液の体積の少なくとも3倍であることが好ましい。非常に大きな体積の水性界面活性剤溶液を使用して上記ナノ粒子及び/又はミクロ粒子を作製することができるが、溶媒及び他の成分の消費を低減するため体積を低い水準に保つことが好ましい。そのため、水性界面活性剤溶液の体積は、一般的には工程a)で提供された溶液の体積の5倍未満である。

40

【0064】

水性界面活性剤溶液を工程a)で提供された溶液に添加すると、水性界面活性剤溶液は、得られる混合物中で連続相を形成し、同時に、治療剤及びポリマーが溶解されている溶媒S1及び溶媒S2に対する抽出媒質として作用する。そのため、ナノ粒子及び/又はミクロ粒子の懸濁物は、工程a)で提供された溶液への水性界面活性剤溶液の添加によって数分以内、又は更には1分未満に自発的に形成する。粒子の形成は、例えば蒸発による、上記混合物からの溶媒の除去を何ら必要とせず起こる。例えば水相の添加中に攪拌のエネルギーを変化することにより、又は水性界面活性剤相の組成を変化することによって、この方法においてナノ粒子及び/又はミクロ粒子の粒径及び粒径分布を簡便に制御可能で

50

あることがわかった。

【0065】

ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子の懸濁物が形成された後、粒子を液相から単離して、例えば、抽出、噴霧乾燥、流動床乾燥、凍結乾燥、遠心分離、蒸発、及び／又は濾過を含む従来の方法によって乾燥することができる。また、必要に応じて、これらの方法を使用して溶媒S1及び／又は溶媒S2の残留物を除去することができる。揮発性溶媒は、蒸発によって粒子から簡便に除去され得る。揮発性の高くない溶媒は、抽出等の当該技術分野で確立された他の方法によって除去され得る。また、必要に応じて、本発明の方法に洗浄工程を追加することができる。ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子を含有する乾燥した、再構成可能な粉体を得るための特に簡便な工程は、粒子が形成された後の粒子の凍結乾燥である。

10

【0066】

本発明による方法の好ましい実施形態によれば、工程b)及び工程c)で形成されたナノ粒子及び／又はマイクロ粒子を、追加的に多糖で被覆する。かかるコーティング剤は、本発明に従ってナノ粒子及び／又はマイクロ粒子のいずれかに塗布され得る。しかしながら、マトリクス中にセルロースエーテル又はセルロースエステルを含有しないそれらのナノ粒子及び／又はマイクロ粒子、すなわち、ポリマーとして上述のポリマー(i i)又は(i i i)を含有するがポリマー(i)を含有しないものにコーティング剤を塗布することが特に好ましい。

【0067】

かかるコーティング剤を当業者に既知の様々な手順で塗布することができる。簡便な方法は、ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子と多糖の溶液とを接触させた後、例えば蒸発、凍結乾燥、又は他の従来の方法によってコーティングから溶媒を除去するものである。溶媒の除去に先立って、ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子の表面に付着していない余剰の溶液を、例えば濾過、遠心分離、又は他の従来の方法によって除去することができる。多糖を含有するコーティング溶液に対する溶媒として、水が好ましいが、他の溶媒を同様に使用してもよい。好ましくは、ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子を実質的に攻撃又は溶解しない溶媒を使用しなければならないと理解される。例えば、水を使用する場合、そのpHを6以下、好ましくは5以下、より好ましくは4以下に調整することが有用な場合がある。ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子を被覆するために使用される溶液中の多糖の濃度は、溶液の総体積に対する溶質の量として0.1g/l~10g/l、好ましくは1g/l~10g/lの範囲であることが好ましい。典型的には、コーティング剤は、80重量%以上、好ましくは90重量%以上の多糖を含有する。コーティング剤は多糖からなることが特に好ましい。

20

30

【0068】

ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子を被覆するための好適な多糖は、キトサン、アルギン酸塩、ペクチン、イヌリン、グアーガム、デキストラン、コンドロイチン硫酸塩、ヒアルロン酸、及び2以上のそれらの組合せから選択される。特に好ましい実施形態によれば、ナノ粒子及び／又はマイクロ粒子上に被覆される多糖は、その粒子によって提供されるマトリクス中に含有されるポリマーに適合される。そのため、例えば、キトサン等の正に帯電した基を含有する多糖は、負に帯電した基を有するポリマー、特に上のポリマー(i i)と定義されるメタクリル酸のコポリマーを含有するナノ粒子及び／又はマイクロ粒子上に被覆されることが好ましい。更なる例として、アルギン酸塩等の負に帯電した基を含有する多糖は正に帯電した基を有するポリマー、特に上に定義されるポリマー(i i i)に包含されるトリアルキルアンモニウム基を含有する単位を有するコポリマーを含有するナノ粒子及び／又はマイクロ粒子上に被覆されることが好ましい。キトサン及びアルギン酸塩、特にキトサンが被覆に対する多糖として最も好ましい。

40

【0069】

治療剤を含有するナノ粒子及び／又はマイクロ粒子を、例えば乾燥粉体として簡便に保存することができる。

50

【0070】

したがって、更なる態様によれば、本発明は、治療剤を含有するナノ粒子及び／又はミクロ粒子（被覆されたナノ粒子及び／又はミクロ粒子を含む）を含有する医薬製剤（医薬品とも呼ぶ）を提供する。

【0071】

本態様によれば、本発明による医薬製剤はナノ粒子及び／又はミクロ粒子を含み、該粒子はセルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と1又は複数の（メタ）アクリル酸エステルとのコポリマー、2以上の（メタ）アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有するマトリクス中に非結晶形態で分散された1又は複数の治療剤を含有する。

10

【0072】

上記医薬製剤は、上に定義される本発明による方法によって簡便に得ることができる。本発明の方法及びその全ての好ましい態様に関して、例えば、粒径及び粒径分布、治療剤、マトリクス成分、特にポリマー（i）～（iii）に関して上に提供される開示は、該方法によって得ることができるナノ粒子及び／又はミクロ粒子を含有する医薬製剤についても適用されると理解される。

【0073】

上に説明されるように、これらの製剤は、一般的には、患者、特にヒト患者への経口投与に対して適合される。上記製剤は、結腸への治療剤の送達、及び結腸における治療剤の吸収を達成するのに特に適している。

20

【0074】

任意には、本発明による医薬製剤は、ナノ粒子及び／又はミクロ粒子に加えて、1又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤を含む。医薬組成物の製剤に使用することができる薬学的に許容可能な例示的な賦形剤は、担体、ベヒクル、希釈剤、溶媒、例えば、エタノール又はイソプロパノールを含む一価アルコール、及び多価アルコール、例えば、グリコール及び食用油、例えば、大豆油、ココナッツ油、オリーブ油、サフラワー油、綿実油、油性エステル、例えば、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル；結合剤、補助剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、崩壊剤、流動促進剤、潤滑剤、緩衝剤、乳化剤、湿潤剤、懸濁剤、甘味剤、着色剤、風味剤、防腐剤、酸化防止剤、加工剤、薬物送達調整剤及び薬物送達促進剤、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、単糖、二糖、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストロース、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ポリビニルピロリドン、低融点ワックス、又はイオン交換樹脂から選択される。他の好適な薬学的に許容可能な賦形剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991)に記載される。

30

【0075】

理解されるように、本発明による医薬製剤は、医薬品としての使用、又はヒト若しくは動物の身体、特にヒトの身体の治療的又は予防的な処置における使用に対する。該製剤は、経口（orally）投与され、特に経口的に（perorally）投与されることが好ましい。そのため、本発明による好ましい医薬製剤は、経口製剤である。特に該製剤は、ヒト又は動物の患者による飲み込みが可能な固体形態、好ましくは錠剤又はカプセル剤の形態をとる。典型的には、カプセル剤はナノ粒子及び／又はミクロ粒子で充填されたカプセルである。

40

【0076】

その程度まで、本発明は、医薬製剤を作製する方法も包含し、上記医薬製剤は、セルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と1又は複数の（メタ）アクリル酸エステルとのコポリマー、2以上の（メタ）アクリル酸エステルのコポリマー、及びその混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有するマトリクス中に非結晶形態で分散された1又は複数の治療剤を含有するナノ粒子及び／又はミクロ粒子を含み、該方法は、上に開示される本発明の方法によるナノ粒子及び／又はミクロ粒子を作製する工程を含む。

50

必要に応じて又は望ましい場合は、医薬製剤又は医薬品の作製方法は、最終医薬製剤を形成する1又は複数のその後の工程を含んでもよい。

【0077】

理解されるように、この方法によって作製された医薬製剤は、医薬品としての使用に対する、又はヒト若しくは動物の身体、特にヒトの身体の治療的若しくは予防的な処置における使用に対する。該製剤は、経口投与され、特に経口的に投与されることが好ましい。そのため、本発明の方法によって作製される好ましい医薬製剤又は好ましい医薬品は、経口製剤である。特に該製剤は、ヒト又は動物の患者による飲み込みが可能な固体形態、好ましくは錠剤又はカプセル剤の形態をとる。

【0078】

本発明による医薬製剤を作製する又は医薬品を作製する方法は、ナノ粒子及び/又はミクロ粒子の作製後の追加の工程として、1又は複数の以下の工程、

(i) ナノ粒子及び/又はミクロ粒子と1又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを合わせる工程、

(ii) ヒト又は動物の患者による飲み込みが可能な固体形態、特に錠剤又はカプセル剤の医薬製剤又は医薬品を提供する工程、

を含んでもよい。

【0079】

医薬製剤に含まれる好ましい治療剤は、ラロキシフェン(すなわち、[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-ベンゾチオフェン-3-イル]-[4-[2-(1-ピペリジル)エトキシ]フェニル]-メタノン)、アトルバスタチン(すなわち、((3R,5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-3-フェニル-4-(フェニルカルバモイル)-5-プロパン-2-イルピロール-1-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸)、ロスバスタチン(すなわち、(3R,5S,6E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2-(N-メチルメタンスルホンアミド)-6-(プロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタ-6-エン酸)、クエチアピン(すなわち、(2-(2-(4-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イル-1-ピペラジニル)エトキシ)エタノール)、デュロキセチン(すなわち、((+)-(S)-N-メチル-3-(ナフタレン-1-イルオキシ)-3-(チオフェン-2-イル)プロパン-1-アミン)及びアセナピン(すなわち、(3aRS,12bRS)-rel-5-クロロ-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-c]ピロール)から、これらの薬剤の薬学的に許容可能な塩形態を含めて選択される。

【0080】

したがって、本発明は、本発明による方法によって利用可能となる以下の好ましい医薬製剤を更に提供する。

【0081】

ナノ粒子及び/又はミクロ粒子を含む医薬製剤であって、その粒子が、セルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマー、2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有するマトリクス中に非結晶形態で分散されたラロキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含有し、また任意に多糖コーティング剤を含有する。特に好ましい実施形態では、該医薬製剤は、骨粗鬆症又は乳癌の治療又は予防における使用に対するものであり、経口投与される。治療剤は、結腸へと送達され、結腸から全身に吸収される。

【0082】

ナノ粒子及び/又はミクロ粒子を含む医薬製剤であって、その粒子が、セルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマー、2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有するマトリクス中に非結晶形態で分散された

10

20

30

40

50

アトルバスタチン又はその薬学的に許容可能な塩を含有し、また任意に多糖コーティング剤を含有する。特に好ましい実施形態では、該医薬製剤は、高血中コレステロールレベル、脂質代謝異常、又は心血管疾患の治療又は予防における使用に対するものであり、経口投与される。治療剤は結腸へと送達され、結腸から全身に吸収される。

【0083】

ナノ粒子及びノ又はマイクロ粒子を含む医薬製剤であって、その粒子が、セルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマー、2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有するマトリクス中に非結晶形態で分散されたロスバスタチン又はその薬学的に許容可能な塩を含有し、また任意に多糖コーティング剤を含有する。特に好ましい実施形態では、該医薬製剤は、高血中コレステロールレベル、脂質代謝異常、又は心血管疾患の治療又は予防における使用に対するものであり、経口投与される。治療剤は、結腸へと送達され、結腸から全身に吸収される。

10

【0084】

ナノ粒子及びノ又はマイクロ粒子を含む医薬製剤であって、その粒子が、セルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマー、2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有するマトリクス中に非結晶形態で分散されたクエチアピン又はその薬学的に許容可能な塩を含有し、また任意に多糖コーティング剤を含有する。特に好ましい実施形態では、該医薬製剤は、統合失調症、双極性障害、又はうつ病性障害の治療又は予防における使用に対するものであり、経口投与される。治療剤は、結腸へと送達され、結腸から全身的に吸収される。

20

【0085】

ナノ粒子及びノ又はマイクロ粒子を含む医薬製剤であって、その粒子が、セルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマー、2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有するマトリクス中に非結晶形態で分散されたアセナピン又はその薬学的に許容可能な塩を含有し、また任意に多糖コーティング剤を含有する。特に好ましい実施形態では、該医薬製剤は、統合失調症、双極性障害、又はうつ病性障害の治療又は予防における使用に対するものであり、経口投与される。治療剤は、結腸へと送達され、結腸から全身に吸収される。

30

【0086】

ナノ粒子及びノ又はマイクロ粒子を含む医薬製剤であって、その粒子が、セルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマー、2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有するマトリクス中に非結晶形態で分散されたアリピプラゾール又はその薬学的に許容可能な塩を含有し、また任意に多糖コーティング剤を含有する。特に好ましい実施形態では、該医薬製剤は、統合失調症、双極性障害、又はうつ病性障害の治療又は予防における使用に対するものであり、経口投与される。治療剤は、結腸へと送達され、結腸から全身に吸収される。

40

【0087】

ナノ粒子及びノ又はマイクロ粒子を含む医薬製剤であって、その粒子が、セルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマー、2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有するマトリクス中に非結晶形態で分散されたデュロキセチン又はその薬学的に許容可能な塩を含有し、また任意に多糖コーティング剤を含有する。特に好ましい実施形態では、上記医薬製剤は、不安障害、うつ病性障害、又は緊張性尿失禁の治療又は予防における使用に対するものであり、経口投与される。治療剤は、結腸へと送達され、結腸から全身に吸収される。

【0088】

50

上に記載される本発明の重要な態様を、以下の項目に追加的に要約する。

【0089】

1. ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子を製造する方法であって、該粒子が、セルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマー、2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有するマトリクス中に非結晶形態で分散された1又は複数の治療剤を含有し、上記方法が、

a) a 1) 溶解形態の上記1又は複数の治療剤と、

a 2) 溶解形態の上記1又は複数のポリマーと、

a 3) (i) 水と完全に混和可能であり、上記1又は複数の治療剤に対する溶媒であるとともに、上記1又は複数のポリマーに対する溶媒である少なくとも1つの溶媒S 1と、(ii) 溶媒S 1と完全に混和可能であり、水と部分的に混和可能である少なくとも1つの溶媒S 2とを含有する溶媒混合物と、

を含有する溶液を提供する工程と、

b) 工程a) で提供された上記溶液を攪拌しながら、工程a) で提供された上記溶液の体積の少なくとも2倍の体積の水性界面活性剤溶液を工程a) で提供された上記溶液に添加する工程と、

c) 溶媒S 1及び溶媒S 2を上記水性界面活性剤溶液へと抽出することにより、上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子を形成させる工程と、

を含む、方法。

【0090】

2. 工程a) で提供された溶液が単相溶液である、項1に記載の方法。

【0091】

3. 工程a) において上記溶液を作製するため使用される溶媒混合物が少なくとも90% (体積/体積) のS 1及びS 2を含有する、項1又は2に記載の方法。

【0092】

4. 溶媒S 1が、アセトン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリドン(NMP)、グリコフロール、テトラヒドロフラン、エタノール、及び2以上のそれらの混合物から選択される、項1~3のいずれか1項に記載の方法。

【0093】

5. 溶媒S 2が、酢酸アルキル、ギ酸アルキル、炭酸ジメチル、エチルメチルケトン、及び2以上のそれらの混合物から選択される、項1~4のいずれか1項に記載の方法。

【0094】

6. 工程a) で提供された溶液中の溶媒S 2に対する溶媒S 1の体積比が、体積S 1 + S 2の合計ベースで50体積% ~ 95体積%のS 2に対して5体積% ~ 50体積%のS 1である、項1~5のいずれか1項に記載の方法。

【0095】

7. 工程a) で提供された上記溶液中の上記1又は複数のポリマーの濃度が、工程a) で提供された上記溶液の総重量ベースで1重量% ~ 40重量%である、項1~6のいずれか1項に記載の方法。

【0096】

8. 上記水性界面活性剤溶液中の上記界面活性剤の濃度が、上記界面活性剤の総体積ベースで0.1% (重量/体積) ~ 30% (重量/体積) の範囲である、項1~7のいずれか1項に記載の方法。

【0097】

9. 上記界面活性剤溶液中の界面活性剤が、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-ポリオキシエチレン-トリブロックコポリマー、ポリオキシエチレンソルビタンの脂肪酸エステル、及び2以上のそれらの混合物から選択される、項1~8のいずれか1項に記載の方法。

【0098】

10

20

30

40

50

10．上記水性界面活性剤溶液のpH値が6以下である、項1～9のいずれか1項に記載の方法。

【0099】

11．工程b)で添加される上記水性界面活性剤溶液が溶解した塩を含有する、項1～10のいずれか1項に記載の方法。

【0100】

12．工程b)で添加される上記水性界面活性剤溶液が溶解した糖を含有する、項1～10のいずれか1項に記載の方法。

【0101】

13．上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子が多糖により形成されたコーティングを持ち、上記方法が工程c)で形成されるナノ粒子及び/又はマイクロ粒子と多糖の溶液とを接触させ、上記溶媒を除去して上記コーティングを形成する工程を更に含む、項1～12のいずれか1項に記載の方法。

10

【0102】

14．上記多糖が、キトサン、アルギン酸塩、ペクチン、イヌリン、グアーガム、デキストラン、コンドロイチン硫酸塩、ヒアルロン酸、及び2以上のそれらの組合せから選択される、項13に記載の方法。

【0103】

15．被覆されたナノ粒子及び/又はマイクロ粒子が、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマー、2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有するマトリクス中に非結晶形態で分散された1又は複数の治療剤を含有するマイクロ粒子である、項13又は14のいずれか1項に記載の方法。

20

【0104】

16．上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子がレーザー散乱によって特定される粒径10nm～1000µmを有する、項1～15のいずれか1項に記載の方法。

【0105】

17．上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子がレーザー散乱によって特定される粒径50nm～100µmを有する、項1～15のいずれか1項に記載の方法。

【0106】

18．上記治療剤が、BCS分類系又はBDSCS分類系の少なくとも一方においてクラスII又はクラスIIIに分類される治療剤から選択される、項1～17のいずれか1項に記載の方法。

30

【0107】

19．上記治療剤がラロキシフェン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、クエチアピン、デュロキセチン、アセナピン、アリピプラゾール、メトトレキサート、グルカゴン、バソプレッシン、アレンドロン酸、クロドロン酸、エゼチミブ、バルサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、カンデサルタン、ボセンタン、シタラピン、ドキシソルピシン、イリノテカン、ジルチアゼム、ベラパミル、コルチゾール、エストラジオール、プロゲステロン、タモキシフェン、モルヒネ、ブプレノルフィン、セレギリン、リセドロン酸、テルブタリン、チルドロン酸、ゾレドロン酸、ジブラシドン、ナロキソン、パミドロン酸、エチドロン酸、アルベンダゾール、アミドリリン、カルベジロール、パクリタキセル、ドセタキセル、メサラジン、ブデソニド、プレドニソン、パラセタモール、デキサメタゾン、オメプラゾール、リスペリドン、L-ドーパ、ジクロフェナク、メトプロロール、プレオマイシン、ペリンドプリル、トランドラプリル、ラミプリル、シラザプリル、モエキシプリル、スピラプリル、フルオロウラシル、イブプロフェン、ニフェジピン、オンダンセトロン、リバステグミン、シンバスタチン、ロサルタン、エプロサルタン、リシノプリル、及びカプトプリル、又は適宜、それらの薬学的に許容可能な塩形態から選択される、項1～17のいずれか1項に記載の方法。

40

【0108】

50

20．上記治療剤が、ラロキシフェン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、クエチアピン、デュロキセチン、アリピプラゾール、及びアセナピン、又はそれらの薬学的に許容可能な塩形態から選択される、項19に記載の方法。

【0109】

21．上記治療剤が、ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子の総重量ベースで1重量%～40重量%の量でナノ粒子及び/又はマイクロ粒子中に含有される、項1～20のいずれか1項に記載の方法。

【0110】

22．上記治療剤が、ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子の総重量ベースで5重量%～20重量%の量でナノ粒子及び/又はマイクロ粒子中に含有される、項21に記載の方法。

10

【0111】

23．上記治療剤が非晶質固体としてマトリクス中に分散されるか、又は固溶体の形態である、項1～22のいずれか1項に記載の方法。

【0112】

24．上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子のマトリクスが、該マトリクスの総重量ベースで90重量%以上の量でセルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマー、2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有する、項1～23のいずれか1項に記載の方法。

【0113】

25．上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子のマトリクスが、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、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、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート(CAP)、セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)、及びそれらの混合物から選択されるセルロースエーテル又はセルロースエステルを含有する、項1～24のいずれか1項に記載の方法。

20

【0114】

26．上記マトリクスが、エチルセルロース、CAP、HPMCP、又はHPMCASから選択されるセルロースエーテル又はセルロースエステルを含有する、項24に記載の方法。

30

【0115】

27．上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子のマトリクスが、メタクリル酸と、ポリ(メタクリル酸-コ-メタクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸-コ-アクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸-コ-アクリル酸エチル)、ポリ(メタクリル酸-コ-メタクリル酸エチル)、ポリ(アクリル酸メチル-コ-メタクリル酸メチル-コ-メタクリル酸)、及びそれらの混合物から選択される1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマーを含有する、項1～26のいずれか1項に記載の方法。

【0116】

28．上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子のマトリクスが、ポリ(アクリル酸エチル-コ-メタクリル酸メチル)、ポリ(アクリル酸エチル-コ-メタクリル酸メチル-コ-トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)、又はそれらの混合物から選択される2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマーを含有する、項1～27のいずれか1項に記載の方法。

40

【0117】

29．医薬製剤を作製する方法であって、該医薬製剤が、セルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と1又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマー、2以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される1又は複数のポリマーを含有するマトリクス中に非結晶形態で分散された1又は複数の治

50

療剤を含有するナノ粒子及び／又はミクロ粒子を含み、項 1 ~ 28 のいずれかの方法に従って上記方法がナノ粒子及び／又はミクロ粒子を作製する工程を含む、方法。

【 0 1 1 8 】

30 . ナノ粒子及び／又はミクロ粒子の作製後、追加の工程として、以下の 1 又は複数の工程、

(i) ナノ粒子及び／又はミクロ粒子と 1 又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを合わせる工程、

(i i) ヒト又は動物の患者による飲み込みが可能な固体形態の医薬製剤又は医薬品を提供する工程、

を含む、項 29 に記載の方法。

10

【 0 1 1 9 】

31 . ヒト又は動物の患者による飲み込みが可能な固体形態が錠剤又はカプセル剤である、項 30 に記載の方法。

【 0 1 2 0 】

32 . ナノ粒子及び／又はミクロ粒子を含む医薬製剤であって、該粒子が、セルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と 1 又は複数の (メタ) アクリル酸エステルとのコポリマー、2 以上の (メタ) アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される 1 又は複数のポリマーを含有するマトリクス中に非結晶形態で分散された 1 又は複数の治療剤を含有する、医薬製剤。

20

【 0 1 2 1 】

33 . 項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法によって得ることができる、項 32 に記載の医薬製剤。

【 0 1 2 2 】

34 . 上記ナノ粒子及び／又はミクロ粒子がレーザー散乱によって特定される粒径 10 nm ~ 1000 μm を有する、項 32 又は 33 に記載の医薬製剤。

【 0 1 2 3 】

35 . 上記ナノ粒子及び／又はミクロ粒子がレーザー散乱によって特定される粒径 50 nm ~ 100 μm を有する、項 32 又は 33 に記載の医薬製剤。

【 0 1 2 4 】

36 . 上記治療剤が、BCS 分類系又は BDDC 分類系の少なくとも一方においてクラス II 又はクラス III に分類される治療剤から選択される、項 32 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

30

【 0 1 2 5 】

37 . 上記治療剤がラロキシフェン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、クエチアピン、デュロキサセチン、アセナピン、アリピプラゾール、メトトレキサート、グルカゴン、パソプレッシン、アレンドロン酸、クロドロン酸、エゼチミブ、バルサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、カンデサルタン、ボセンタン、シタラピン、ドキシソルピシン、イリノテカン、ジルチアゼム、ベラパミル、コルチゾール、エストラジオール、プロゲステロン、タモキシフェン、モルヒネ、ブプレノルフィン、セレギリン、リセドロン酸、テルブタリン、チルドロン酸、ゾレドロン酸、ジブラシドン、ナロキソン、パミドロン酸、エチドロン酸、アルベンダゾール、アミドリン、カルベジロール、パクリタキセル、ドセタキセル、メサラジン、ブデソニド、プレドニソン、パラセタモール、デキサメタゾン、オメプラゾール、リスベリドン、L - ドーパ、ジクロフェナク、メトプロロール、プレオマイシン、ペリンドプリル、トランドラプリル、ラミプリル、シラザプリル、モエキシプリル、スピラプリル、フルオロウラシル、イブプロフェン、ニフェジピン、オンダンセトロン、リバスタチン、シンバスタチン、ロサルタン、エプロサルタン、リシノプリル、及びカプトプリル、又は適宜、それらの薬学的に許容可能な塩形態から選択される、項 32 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

40

【 0 1 2 6 】

38 . 上記治療剤が、ラロキシフェン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、クエチアピ

50

ン、デュロキセチン、アリピプラゾール、及びアセナピン、又はそれらの薬学的に許容可能な塩形態から選択される、項 37 に記載の医薬製剤。

【 0 1 2 7 】

39 . 上記治療剤が、ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子の総重量ベースで 1 重量% ~ 40 重量%の量でナノ粒子及び/又はマイクロ粒子中に含有される、項 32 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【 0 1 2 8 】

40 . 上記治療剤が、ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子の総重量ベースで 5 重量% ~ 20 重量%の量でナノ粒子及び/又はマイクロ粒子中に含有される、項 39 に記載の医薬製剤。

【 0 1 2 9 】

41 . 上記治療剤が非晶質固体としてマトリクス中に分散されるか、又は固溶体の形態である、項 32 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【 0 1 3 0 】

42 . 上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子のマトリクスが、該マトリクスの総重量ベースで 90 重量%以上の量でセルロースエーテル、セルロースエステル、メタクリル酸と 1 又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマー、2 以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマー、及びそれらの混合物から選択される 1 又は複数のポリマーを含有する、項 32 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【 0 1 3 1 】

43 . 上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子のマトリクスが、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、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、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート(CAP)、セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)、及びそれらの混合物から選択されるセルロースエーテル又はセルロースエステルを含有する、項 32 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【 0 1 3 2 】

44 . 上記マトリクスが、エチルセルロース、CAP、HPMCP、又はHPMCASから選択されるセルロースエーテル又はセルロースエステルを含有する、項 43 に記載の医薬製剤。

【 0 1 3 3 】

45 . 上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子のマトリクスが、メタクリル酸と、ポリ(メタクリル酸-コ-メタクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸-コ-アクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸-コ-アクリル酸エチル)、ポリ(メタクリル酸-コ-メタクリル酸エチル)、ポリ(アクリル酸メチル-コ-メタクリル酸メチル-コ-メタクリル酸)、及びそれらの混合物から選択される 1 又は複数の(メタ)アクリル酸エステルとのコポリマーを含有する、項 32 ~ 44 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【 0 1 3 4 】

46 . 上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子のマトリクスが、ポリ(アクリル酸エチル-コ-メタクリル酸メチル)、ポリ(アクリル酸エチル-コ-メタクリル酸メチル-コ-トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)、又はそれらの混合物から選択される 2 以上の(メタ)アクリル酸エステルのコポリマーを含有する、請求項 32 ~ 45 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【 0 1 3 5 】

47 . 上記ナノ粒子及び/又はマイクロ粒子が多糖によって形成されるコーティングを持つ、項 32 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【 0 1 3 6 】

48 . 上記多糖が、キトサン、アルギン酸塩、ペクチン、イヌリン、グアーガム、デキストラン、コンドロイチン硫酸塩、ヒアルロン酸、及び 2 以上のそれらの組合せから選択さ

10

20

30

40

50

れる、項 47 に記載の医薬製剤。

【0137】

49. 薬学的に許容可能な賦形剤を更に含む、項 32 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【0138】

50. 経口投与され、ヒト又は動物の身体の治療的処置において使用される、項 32 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【0139】

51. 経口投与される、医薬品として使用される、項 32 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

10

【0140】

52. 経口製剤である、項 32 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【0141】

53. 錠剤又はカプセル剤である、項 32 ~ 51 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【実施例】

【0142】

以下の実施例は本発明を説明するものであるが、上及び添付の特許請求の範囲に定義される発明はこれらの実施例に具体的に示される実施形態に制限されないと理解される。

【0143】

本出願の内容では、Philips PW 1820 垂直粉体ゴニオメーター及び Philips PW 1710 制御ユニットを備えた Philips PW 1830 ジェネレーターを用いて粉末 X 線回折を行った。

20

【0144】

ガイドライン (FDA, Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 1997、FDA, SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 1997) に従い、in vitro 放出プロファイルを経口製剤に対する予測ツールとして求めた。in-vitro 放出プロファイルの測定方法を以下に詳述する。

【0145】

試薬は全て分析グレードであり、Sigma-Aldrich (ドイツ) から購入した。ラロキシフェン塩酸塩 CRS (Y0001134 Batch 1.0) を EDQM (フランス) から購入した。in-vitro 放出法及び緩衝液組成は、文献 (Dressmann J.B., Amidon G.L., Reppas C., Shah V.P., Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms, Pharmaceutical Research, 15(1), 1998、Fotaki N., Vertzoni M., Biorelevant Dissolution Methods and Their Applications in In Vitro-In Vivo Correlations for Oral Formulations, The Open Drug Delivery Journal, 4, 2010) に記載される設定条件の通りである。酵素又は天然界面活性剤を使用せず、合成界面活性剤としてラウリル硫酸ナトリウムのみを使用して緩衝液系を作製した。溶解媒質の組成を表 8 に示す。全ての試薬を (Merck-Millipore の MILLI-Q Gradient water system で精製した) 脱イオン水に添加し、室温で攪拌して透明な溶液を得た。上記媒質の pH を制御し、希塩酸又は水酸化ナトリウムの溶液で調整した。

30

【0146】

40

【表 8】

媒質	組成	
人工胃液、pH 1.2 (SGF pH 1.2)	塩酸 (3.6%)	8.5 mL
	ラウリル硫酸ナトリウム	2.5 g
	NaCl	2 g
	脱イオン水 (残部)	1000 mL
人工腸液、pH 4.5 (SIF pH 4.5)	氷酢酸	8.27 mL
	ラウリル硫酸ナトリウム	0.5 g
	NaCl	11.1 g
	脱イオン水 (残部)	1000 mL
人工腸液、pH 6.8 (SIF pH 6.8)	NaH ₂ PO ₄ * 1H ₂ O	4 g
	ラウリル硫酸ナトリウム	1.44 g
	NaCl	12.86 g
	脱イオン水 (残部)	1000 mL

表 8: *in vitro* 試験用放出媒質の組成

【0147】

アメリカ薬局方 26 / ヨーロッパ薬局方 6.0 (2.9.3) の要件に従い、USP 2 パドル装置 (スイス、Sotax の AT 7 smart) を使用して、ヨーロッパ薬局方の補遺 6.6 に公開されるモノグラフ 2375 の変法により放出プロファイルの測定を行った。薬物含有製剤 (50 ± 0.5 mg) を容器に移し、その容器を予熱した媒質 900 mL で満たした。上記媒質をパドル翼により 50 rpm で継続的に攪拌し、上記水浴の温度を 37 ± 0.5 に維持した。2 mL シリンジに適合させたシリンジフィルタ (再生セルロース) を通して手作業の試料採取を行った。同体積の新たな媒質により試料の体積を補充した。シリンジフィルタを通して新たな媒質を注入して戻すことで (back-injected)、保持された粒子を洗浄して上記溶解容器へと戻した。各試料採取時間に放出される薬物の量を RP-HPLC 分析により測定した。

【0148】

実施例 1

2.0 g のポリマー Eudragit S100 を酢酸エチルとジメチルスルホキシド (DMSO) との混合物 (60 / 40 (体積 / 体積)) 15 mL に溶解し、溶液を二重壁のガラス容器 (内側の高さ 16.0 cm、内径 3.4 cm) に移す。500 mg のラキシフェン塩酸塩を含有する 1.5 mL の DMSO 溶液を機械攪拌装置 (2.5 cm の溶解機ディスクを備えた、ドイツの VMA-Getzmann GmbH 製 Dispermat FT) を用い、室温にて 2500 rpm で 10 分間、及び 3000 rpm で 6 分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0149】

その後、25.0 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (0.5% (重量 / 体積)) 50 mL を 3000 rpm で攪拌しながら連続相として添加する。攪拌を約 60 秒間継続する。ミクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、50.0 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量 / 体積)) 100 mL を添加する。ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30 分後、ナノ粒子及びミクロ粒子を遠心分離によって分離する。1 L の二口フラスコにおいて、50.0 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量 / 体積)) 100 mL を添加して粒子を再構成する。真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除する。抽出により DMSO を除去する。3 時間後、pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量 / 体積)) 50 mL を添加し、更に 60 分間蒸発を続ける。ナノ粒子及びミクロ粒子を pH 4.0 の 20 mmol 酢酸緩衝液 1 L で洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、ナノ粒子及びミクロ粒子を pH 4.0 の 1% キトサン溶液 400 mL で 2 時間に亘って被覆し、濾過し、洗浄し、凍結乾燥する。適切な pH を有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はミクロ粒子を含有する。

【 0 1 5 0 】

実施例 1 の粒子について特定された *in-vitro* 放出プロファイルを図 5 に示す。粉末 X 線回折を使用して、製造した製剤中の活性薬剤の構造を図 2 において特定した。参照としてラロキシフェンの X 線ディフラクトグラムを図 1 に示す。

【 0 1 5 1 】

ラットにおいて薬物動態研究を行った。実施例 1 の粒子を 4 匹のラットに 10 mg / 体重 kg の用量で経口投与した。図 10 は、実施例 1 の粒子の *in-vivo* 薬物動態を示す。

【 0 1 5 2 】

実施例 2

1.0 g のポリマー Eudragit S100 及び 1.0 g のポリマー Eudragit FS 30D を酢酸エチルとジメチルスルホキシド (DMSO) との混合物 (60 / 40 (体積 / 体積)) 15 ml に溶解し、溶液を二重壁のガラス容器 (内側の高さ 16.0 cm、内径 3.4 cm) に移す。350 mg のラロキシフェン塩酸塩を含有する 1.0 ml の DMSO 溶液を機械攪拌装置 (2.5 cm の溶解機ディスクを備えた、ドイツの VMA-Getzmann GmbH 製 Dispermat FT) を用い、室温にて 3000 rpm で 10 分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【 0 1 5 3 】

12.5 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量 / 体積)) 50 mL を 3000 rpm で攪拌しながら連続相として添加する。約 60 秒間攪拌した後、ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、12.5 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量 / 体積)) 50 mL を添加する。ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。60 分後、ナノ粒子及びミクロ粒子を遠心分離によって分離する。1 L の二口フラスコにおいて、20.0 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量 / 体積)) 80 mL を添加して粒子を再構成する。真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出により DMSO を除去する。45 分後、12.5 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量 / 体積)) 50 mL を添加し、150 分間蒸発を続ける。

【 0 1 5 4 】

ナノ粒子及びミクロ粒子を pH 4.0 の 20 mm 酢酸緩衝液 1 L で洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、キトサン 5 g を含有する pH 4.0 の 10 mmol 酢酸緩衝液 500 ml で 2 時間に亘ってナノ粒子及びミクロ粒子を被覆し、濾過し、洗浄し、凍結乾燥する。適切な pH を有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はミクロ粒子を含有する。

【 0 1 5 5 】

実施例 2 の *in-vitro* 放出プロファイルを図 6 に示す。粉末 X 線回折を使用して、製造物 (the manufactured) 中の活性薬剤の結晶構造を特定した。図 3 は実施例 2 の X 線ディフラクトグラムを示す。ラットにおいて薬物動態研究を行った。実施例 2 の粒子を 4 匹のラットに 10 mg / 体重 kg の用量で経口投与した。図 10 は、実施例 2 の粒子の *in-vivo* 薬物動態を示す。

【 0 1 5 6 】

実施例 3

750 mg のポリマー Eudragit S100 を酢酸エチルとジメチルスルホキシド (DMSO) との混合物 (60 / 40 (体積 / 体積)) 10 ml に溶解し、溶液を二重壁のガラス容器 (内側の高さ 16.0 cm、内径 3.4 cm) に移す。350 mg のラロキシフェン塩酸塩を含有する 1.0 ml の DMSO 溶液を機械攪拌装置 (2.5 cm の溶解機ディスクを備えた、ドイツの VMA-Getzmann GmbH 製 Dispermat FT) を用い、室温にて 3000 rpm で 10 分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。さらに、酢酸エチルと DMSO との混合物 (60 / 40 (体積 / 体積)) 10 ml 中のポリマー

10

20

30

40

50

エチルセルロース 250 mg を添加した後、機械攪拌装置 (2.5 cm の溶解機ディスクを備えた、ドイツの VMA-Getzmann GmbH 製 DispERMAT FT) を用いて 3000 rpm で更に 10 分間ポリマー溶液中に分散させる。

【0157】

12.5 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量/体積)) 50 mL を 3000 rpm で攪拌しながら連続相として添加する。約 60 秒間攪拌した後、ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、25 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量/体積)) 100 mL を添加する。ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。15 分後、25 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量/体積)) 100 mL を添加し、更に 15 分後にナノ粒子及びミクロ粒子を遠心分離によって分離する。1 L の二口フラスコにおいて、25.0 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量/体積)) 100 mL を添加して粒子を再構成する。真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出により DMSO を除去する。150 分後、12.5 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量/体積)) 50 mL を添加し、60 分間蒸発を続ける。

10

【0158】

ナノ粒子及びミクロ粒子を pH 4.0 の 20 mm 酢酸緩衝液 1 L で洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、濃縮したナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物を凍結乾燥する。適切な pH を有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はミクロ粒子を含有する。

20

【0159】

実施例 3 の *in-vitro* 放出プロファイルを図 7 に示す。粉末 X 線回折を使用して、作製した製剤中の活性薬剤の状態を特定した。図 4 は実施例 3 の X 線ディフラクトグラムを示す。ラットにおいて薬物動態研究を行った。実施例 3 の粒子を 4 匹のラットに 10 mg / 体重 kg の用量で経口投与した。図 10 は、実施例 3 の *in-vivo* 薬物動態を示す。

【0160】

実施例 4

1500 mg のポリマー Eudragit S100 を酢酸エチルとジメチルスルホキシド (DMSO) (60/40% (体積/体積)) の混合物 10 mL に溶解し、溶液を二重壁のガラス容器 (内側の高さ 16.0 cm、内径 3.4 cm) に移す。350 mg のラキシフェン塩酸塩を含有する 1.0 mL の DMSO 溶液を機械攪拌装置 (2.5 cm の溶解機ディスクを備えた、ドイツの VMA-Getzmann GmbH 製 DispERMAT FT) を用い、室温にて 3000 rpm で 10 分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。さらに、酢酸エチルと DMSO との混合物 (60/40% (体積/体積)) 10 mL 中のポリマーエチルセルロース 500 mg を添加した後、機械攪拌装置 (2.5 cm の溶解機ディスクを備えた、ドイツの VMA-Getzmann GmbH 製 DispERMAT FT) を用いて 3000 rpm で更に 10 分間ポリマー溶液中に分散させる。

30

40

【0161】

20.0 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量/体積)) 80 mL を 3000 rpm で攪拌しながら連続相として添加する。約 60 秒間攪拌した後、ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、25 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量/体積)) 100 mL を添加する。ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。15 分後、25 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量/体積)) 100 mL を添加し、更に 15 分後にナノ粒子及びミクロ粒子を濾過によって分離する。1 L の二口フラスコにおいて、25.0 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量

50

/体積)) 100 mLを添加して粒子を再構成する。真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSOを除去する。150分後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))50mLを添加し、60分間蒸発を続ける。ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH4.0の20mm酢酸緩衝液1Lで洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、濃縮したナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物を凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

【0162】

実施例4の*in-vitro*放出プロファイルを図8に示す。ラットにおいて薬物動態研究を行った。実施例4の粒子を4匹のラットに10mg/体重kgの用量で経口投与した。図10に、実施例4の粒子の*in-vivo*薬物動態を示す。

10

【0163】

実施例5

3.0gのポリマーEudragit RS100を酢酸エチルとジメチルスルホキシド(DMSO)(60/40%(体積/体積))の混合物15mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。500mgのラロキシフェン塩酸塩を含有する1.5mLのDMSO溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000rpmで20分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0164】

10.0gのショ糖を含有するpH6.5の100mmolクエン酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、20gのショ糖を含有するpH6.5の100mmolクエン酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。15分後、20gのショ糖を含有するpH6.5の100mmolクエン酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mLを添加し、更に15分後にナノ粒子及びマイクロ粒子を濾過によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、20.0gのショ糖を含有するpH6.5の100mmolクエン酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mLを添加して粒子を再構成する。真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSOを除去する。150分後、10.0gのショ糖を含有するpH6.5の100mmolクエン酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))50mLを添加し、60分間蒸発を続ける。

20

30

【0165】

ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH6.5の20mmクエン酸緩衝液1Lで洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、濃縮したナノ粒子及びマイクロ粒子を、2時間に亘って1%アルギン酸ナトリウム700mLで被覆し、濾過し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。実施例5の*in-vitro*放出プロファイルを図9に示す。

【0166】

実施例6

2.0gのポリマーEudragit RS100を10mLの酢酸エチルに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのアトルバスタチンCa塩三水和物を含有する1.0mLのNMP溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000rpmで20分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

40

【0167】

その後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相と

50

して添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。20分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、25.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mLを添加して粒子を再構成する。真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりNMPを除去する。2時間後、懸濁物をpH4.0の20mmol酢酸緩衝液1Lで洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、濃縮したナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物を凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

10

【0168】

粉末X線回折を使用して、製造した製剤中の活性薬剤の結晶構造を特定した。参照としてアトルバスタチンのX線ディフラクトグラムを図11に示す。図12は、実施例6のX線ディフラクトグラムを示す。

【0169】

実施例7

2.0gのポリマーEudragit RS100を10mlの酢酸エチルに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのアトルバスタチンCa塩三水和物を含有する1.0mlのDMSO溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000rpmで20分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

20

【0170】

その後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30分後、上記ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、25.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mLを添加して粒子を再構成する。真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSOを除去する。3.5時間後、懸濁物を、0.25%PVA(重量/体積)を含有するpH34.0の20mmol酢酸緩衝液1Lで洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、濃縮したナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物を凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

30

【0171】

実施例8

2.0gのポリマーEudragit RS100を10mlの酢酸エチルに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのアトルバスタチンCa塩三水和物を含有する1.0mlのグリコフルール溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000rpmで30分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

40

【0172】

その後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移

50

し、25 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100 mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1 Lの二口フラスコにおいて、25.0 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100 mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりグリコフロールを除去する。3時間後、懸濁物を、0.25%のPoloxamer 188(重量/体積)を含有するpH3.6の20 mmol酢酸緩衝液1 Lで洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、濃縮したナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物を凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、

10

【0173】

実施例9

2.0 gのポリマーEudragit RS100を10 mLの酢酸エチルに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0 cm、内径3.4 cm)に移す。350 mgのアトルバスタチンCa塩三水和物を含有する1.0 mLのTHF溶液を機械攪拌装置(2.5 cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000 rpmで20分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0174】

20

その後、12.5 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50 mLを3000 rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物を1 Lの二口フラスコに移し、25 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100 mLを添加する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチル及びTHFを排除する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。3時間後、懸濁物を0.25%のPoloxamer 188(重量/体積)を含有するpH3.6の20 mmol酢酸緩衝液1 Lで洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、濃縮したナノ粒子及びマイクロ粒子を凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、

30

【0175】

実施例10

2.0 gのポリマーEudragit RS100を10 mLの酢酸エチルに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0 cm、内径3.4 cm)に移す。350 mgのアトルバスタチンCa塩三水和物を含有する1.0 mLのアセトン溶液を機械攪拌装置(2.5 cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000 rpmで20分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0176】

40

その後、12.5 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50 mLを3000 rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物を1 Lの二口フラスコに移し、25 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100 mLを添加する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチル及びアセトンを排除する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。3時間後、懸濁物をpH4.0の20 mmol酢酸緩衝液1 Lで洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、濃縮したナノ粒子及びマイクロ粒子を凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、

50

【0177】

実施例11

2.0gのポリマーEudragit L100-55を酢酸エチルとグリコフロールとの混合物(60/40(体積/体積))15mlに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのアトルバスタチンCa塩三水和物を含有する1.0mlのグリコフロール溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて2000rpmで5分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0178】

その後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50mLを2000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、25.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mlを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりグリコフロールを除去する。2時間後、12.5.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))50mLを添加し、更に60分間真空にする。ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH4.0の20mmol酢酸緩衝液2Lで洗浄し、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、ナノ粒子及びマイクロ粒子を2gのキトサンを含有するpH3.6の10mmol酢酸緩衝液200mlで1時間に亘って被覆し、濾過し、洗浄し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

【0179】

実施例12

2.0gのポリマーEudragit L100-55を酢酸エチルとグリコフロールとの混合物(60/40(体積/体積))15mlに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのアトルバスタチンCa塩三水和物を含有する1.0mlのグリコフロール溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて2000rpmで5分間に亘り上記ポリマー溶液中に分散させる。

【0180】

その後、2.5gのNaClを含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50mLを2000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、5gのNaClを含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、5.0gのNaClを含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mlを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりグリコフロールを除去する。2時間後、2.5gのNaClを含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))50mLを添加し、更に60分間真空にする。ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH4.0の20mmol酢酸緩衝液2Lで洗浄し、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、ナノ粒子及びマイクロ粒子を凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

【0181】

実施例 13

2.0 g のポリマー Eudragit L 100 を酢酸エチルとグリコフロールとの混合物 (60/40 (体積/体積)) 15 ml に溶解し、溶液を二重壁のガラス容器 (内側の高さ 16.0 cm、内径 3.4 cm) に移す。350 mg のアトルバスタチン Ca 塩三水和物を含有する 1.0 ml のグリコフロール溶液を機械攪拌装置 (2.5 cm の溶解機ディスクを備えた、ドイツの VMA-Getzmann GmbH 製 Dispermat FT) を用い、室温にて 3000 rpm で 15 分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0182】

その後、12.5 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (0.5% (重量/体積)) 50 mL を 3000 rpm で攪拌しながら連続相として添加する。約 60 秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、25 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (0.5% (重量/体積)) 100 mL を添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30 分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1 L の二口フラスコにおいて、25.0 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量/体積)) 100 mL を添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりグリコフロールを除去する。2 時間後、12.5 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量/体積)) 50 mL を添加し、更に 60 分間真空にする。ナノ粒子及びマイクロ粒子を pH 4.0 の 10 mmol 酢酸緩衝液 2 L で洗浄し、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、ナノ粒子及びマイクロ粒子を凍結乾燥する。適切な pH を有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

【0183】

図 13 に実施例 13 の *in-vitro* 放出プロファイルを示す。

【0184】

実施例 14

2.0 g のポリマー Eudragit S 100 を酢酸エチルとグリコフロールとの混合物 (60/40 (体積/体積)) 15 ml に溶解し、溶液を二重壁のガラス容器 (内側の高さ 16.0 cm、内径 3.4 cm) に移す。350 mg のアトルバスタチン Ca 塩三水和物を含有する 1.0 ml のグリコフロール溶液を機械攪拌装置 (2.5 cm の溶解機ディスクを備えた、ドイツの VMA-Getzmann GmbH 製 Dispermat FT) を用い、室温にて 2000 rpm で 7 分間及び 3000 rpm で 11 分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0185】

その後、12.5 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (0.5% (重量/体積)) 50 mL を 3000 rpm で攪拌しながら連続相として添加する。約 60 秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、25 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量/体積)) 100 mL を添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30 分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1 L の二口フラスコにおいて、25.0 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量/体積)) 100 mL を添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりグリコフロールを除去する。3.5 時間後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を pH 3.8 の 20 mmol 酢酸緩衝液 2 L で洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、ナノ粒子及びマイクロ粒子を pH 4.0 の 1% キトサン溶液 200 mL で 2 時間に亘って被覆し、濾過し、洗浄し、凍結乾燥する。適切な pH を有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

【0186】

実施例14の*in-vitro*放出プロファイルを図14に示す。

【0187】

実施例15

2.0gのポリマーEudragit S100を酢酸エチルとグリコフロールとの混合物(60/40(体積/体積))15mlに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのアトルバスタチンCa塩三水和物を含有する1.0mlのグリコフロール溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて2000rpmで7分間及び3000rpmで11分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

10

【0188】

その後、2.5gのNaClを含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、5gのNaClを含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、5.0gのNaClを含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mlを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりグリコフロールを除去する。3.5時間後、ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH3.8の20mm酢酸緩衝液2Lで洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH4.0の1%キトサン溶液200mlで1時間に亘って被覆し、濾過し、洗浄し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

20

【0189】

実施例16

2.0gのポリマーエチルセルロースを酢酸エチルとグリコフロールとの混合物(60/40(体積/体積))15mlに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのアトルバスタチンCa塩三水和物を含有する1.0mlのグリコフロール溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000rpmで15分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

30

【0190】

その後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中PVA溶液(0.5%(重量/体積))100mLを15分後に、pH3.8の20mmol酢酸緩衝液250mLを30分後にそれぞれ添加する。40分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、25.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mlを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりグリコフロールを除去する。2時間後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))50mLを添加し、更に60分間真空にする。ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH4.0の20mmol酢酸緩衝液2Lで洗浄し、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、ナノ粒子及びマイクロ粒子を凍結乾燥する。適切なpHを

40

50

有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はミクロ粒子を含有する。

【0191】

実施例17

2.0gのポリマーHPMC AS_HGのポリマーを酢酸エチルとグリコフロールとの混合物(60/40(体積/体積))15mlに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのアトルバスタチンCa塩三水和物を含有する1.0mlのグリコフロール溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000rpmで15分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0192】

その後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中PVA溶液(0.5%(重量/体積))100mLを15分後に、pH3.8の20mmol酢酸緩衝液250mLを30分後にそれぞれ添加する。40分後、ナノ粒子及びミクロ粒子を遠心分離によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、25.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mlを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりグリコフロールを除去する。2時間後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))50mLを添加し、更に60分間真空にする。ナノ粒子及びミクロ粒子を、0.5%Poloxamer 188を含有するpH3.6の20mmol酢酸緩衝液2Lで洗浄する。最後に、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はミクロ粒子を含有する。

【0193】

実施例18

2.0gのポリマーCAPを酢酸エチルとグリコフロールとの混合物(60/40(体積/体積))15mlに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのアトルバスタチンCa塩三水和物を含有する1.0mlのグリコフロール溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000rpmで10分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0194】

その後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmolコハク酸緩衝液中PVA溶液(0.5%(重量/体積))100mLを15分後に、pH3.6の20mmol酢酸緩衝液250mLを30分後にそれぞれ添加する。40分後、ナノ粒子及びミクロ粒子を遠心分離によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、25.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mlを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりグリコフロールを除去する。2時間後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmolコハク酸緩衝液中の

10

20

30

40

50

PVA溶液(1%(重量/体積))50mLを添加し、更に60分間真空にする。ナノ粒子及びマイクロ粒子を、0.5%Poloxamer 188を含有するpH3.8の20mmol酢酸緩衝液2Lで遠心分離又は濾過によって洗浄する。最後に、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

【0195】

実施例19

2.0gのポリマーEudragit S100をギ酸イソプロピルとグリコフロールとの混合物(60/40(体積/体積))15mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのロスバスタチンCa塩を含有する1.0mLのDMSO溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000rpmで15分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

10

【0196】

その後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。20分後にナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、25.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.05%(重量/体積))100mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒のギ酸イソプロピルを排除し、抽出によりグリコフロールを除去する。90分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH3.8の20mmol酢酸緩衝液2Lで洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH3.6の1%キトサン溶液200mLで1時間に亘って被覆し、濾過し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

20

【0197】

実施例20

2.0gのポリマーエチルセルロースを酢酸エチルとグリコフロールとの混合物(60/40(体積/体積))15mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのロスバスタチンCa塩を含有する1.0mLのグリコフロール溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000rpmで15分間に上記ポリマー溶液中に分散させる。

30

【0198】

その後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.05%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中PVA溶液(0.5%(重量/体積))100mLを15分後に、pH4.0の20mmol酢酸緩衝液250mLを30分後にそれぞれ添加する。40分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を濾過によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、25.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.05%(重量/体積))100mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりグリコフロールを除去する。2時間後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.

40

50

0.5% (重量/体積) 50 mLを添加し、更に60分間真空にする。ナノ粒子及びマイクロ粒子を、0.5% Poloxamer 188を含有するpH 4.0の20 mmol酢酸緩衝液2 Lで遠心分離又は濾過によって洗浄する。最後に、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

【0199】

実施例 2 1

1.5 gのポリマー Eudragit S100を酢酸エチルとDMSOとの混合物(60/40 (体積/体積)) 10 mLに溶解し、ポリマー溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0 cm、内径3.4 cm)に移す。350 mgのロスバスタチンCa塩を含有する1.5 mLのDMSO溶液を機械攪拌装置(2.5 cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製 Dispermat FT)を用い、室温にて3000 rpmで7分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。さらに、酢酸エチルとDMSOとの混合物(60/40 (体積/体積)) 10 mL中のポリマーエチルセルロース500 mgを添加した後、機械攪拌装置(2.5 cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製 Dispermat FT)を用い、3000 rpmで更に8分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0200】

その後、20.0 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0% (重量/体積)) 50 mLを3000 rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、25 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0% (重量/体積)) 100 mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。25 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中PVA溶液(0.5% (重量/体積)) 100 mLを15分後に、pH 4.0の20 mmol酢酸緩衝液250 mLを30分後にそれぞれ添加する。40分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を濾過によって分離する。1 Lの二口フラスコにおいて、25.0 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0% (重量/体積)) 100 mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSOを除去する。2時間後、12.5 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.50% (重量/体積)) 50 mLを添加し、更に60分間真空にする。ナノ粒子及びマイクロ粒子を、0.5% PVAを含有するpH 4.0の20 mmol酢酸緩衝液2 Lで遠心分離又は濾過によって洗浄する。最後に、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

【0201】

図15に、実施例21の粒子のin-vitro放出プロファイルを示す。実施例21の粒子を4匹のラットに10 mg/体重kgの用量で経口投与した。図17に、実施例21のin-vivo薬物動態を示す。

【0202】

実施例 2 2

1.5 gのポリマー Eudragit S100及び500 mgのHPMC AS-HGを酢酸エチルとDMSOとの混合物(60/40 (体積/体積)) 15 mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0 cm、内径3.4 cm)に移す。350 mgのロスバスタチンCa塩を含有する1.5 mLのDMSO溶液を機械攪拌装置(2.5 cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製 Dispermat FT)を用い、室温にて3000 rpmで10分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0203】

その後、20.0 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のP

10

20

30

40

50

V A 溶液 (1 . 0 % (重量 / 体積)) 8 0 m L を 3 0 0 0 r p m で 攪拌しながら連続相として添加する。約 6 0 秒間攪拌した後、ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、2 5 g のショ糖を含有する p H 4 . 0 の 1 0 0 m m o l 酢酸緩衝液中の P V A 溶液 (1 . 0 % (重量 / 体積)) 1 0 0 m L を添加する。ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。2 5 g のショ糖を含有する p H 4 . 0 の 1 0 0 m m o l 酢酸緩衝液中 P V A 溶液 (0 . 5 % (重量 / 体積)) 1 0 0 m L を 1 5 分後に、p H 4 . 0 の 2 0 m m o l 酢酸緩衝液 2 5 0 m L を 3 0 分後にそれぞれ添加する。4 0 分後、ナノ粒子及びミクロ粒子を濾過によって分離する。1 L の二口フラスコにおいて、2 5 . 0 g のショ糖を含有する p H 4 . 0 の 1 0 0 m m o l 酢酸緩衝液中の P V A 溶液 (1 . 0 % (重量 / 体積)) 1 0 0 m l を添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりグリコフロールを除去する。2 時間後、1 2 . 5 g のショ糖を含有する p H 4 . 0 の 1 0 0 m m o l 酢酸緩衝液中の P V A 溶液 (1 . 0 % (重量 / 体積)) 5 0 m L を添加し、更に 6 0 分間真空にする。ナノ粒子及びミクロ粒子を、0 . 5 % P V A を含有する p H 4 . 0 の 2 0 m m o l 酢酸緩衝液 2 L で遠心分離又は濾過によって洗浄する。最後に、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切な p H を有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はミクロ粒子を含有する。

10

【 0 2 0 4 】

図 1 6 に、実施例 2 2 の粒子の放出プロファイルを示す。実施例 2 2 の粒子を 4 匹のラットに 1 0 m g / 体重 k g の用量で経口投与した。図 1 7 に、実施例 2 2 の粒子について得られた i n - v i v o 薬物動態を示す。

20

【 0 2 0 5 】

実施例 2 3

1 . 5 g のポリマー E u d r a g i t S 1 0 0 を酢酸エチルと D M S O との混合物 (6 0 / 4 0 (体積 / 体積)) 1 0 m l に溶解し、溶液を二重壁のガラス容器 (内側の高さ 1 6 . 0 c m 、内径 3 . 4 c m) に移す。3 5 0 m g のロスバスタチン C a 塩を含有する 1 . 5 m l の D M S O 溶液を機械攪拌装置 (2 . 5 c m の溶解機ディスクを備えた、ドイツの V M A - G e t z m a n n G m b H 製 D i s p e r m a t F T) を用い、室温にて 3 0 0 0 r p m で 1 5 分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。さらに、酢酸エチルと D M S O との混合物 (6 0 / 4 0 (体積 / 体積)) 1 0 m l 中のポリマーエチルセルロース 5 0 0 m g を添加した後、機械攪拌装置 (2 . 5 c m の溶解機ディスクを備えた、ドイツの V M A - G e t z m a n n G m b H 製 D i s p e r m a t F T) を用い、3 0 0 0 r p m で更に 1 0 分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

30

【 0 2 0 6 】

その後、1 2 . 5 g のショ糖を含有する p H 4 . 0 の 1 0 0 m m o l 酢酸緩衝液中の P V A 溶液 (1 . 0 % (重量 / 体積)) 5 0 m L を 3 0 0 0 r p m で 攪拌しながら連続相として添加する。約 6 0 秒間攪拌した後、ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、2 5 g のショ糖を含有する p H 4 . 0 の 1 0 0 m m o l 酢酸緩衝液中の P V A 溶液 (1 . 0 % (重量 / 体積)) 1 0 0 m L を添加する。ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。2 5 g のショ糖を含有する p H 4 . 0 の 1 0 0 m m o l 酢酸緩衝液中 P V A 溶液 (1 . 0 % (重量 / 体積)) 1 0 0 m L を 1 5 分後に、p H 4 . 0 の 2 0 m m o l 酢酸緩衝液 2 5 0 m L を 3 0 分後にそれぞれ添加する。4 0 分後、ナノ粒子及びミクロ粒子を濾過によって分離する。1 L の二口フラスコにおいて、2 5 . 0 g のショ糖を含有する p H 4 . 0 の 1 0 0 m m o l 酢酸緩衝液中の P V A 溶液 (1 . 0 % (重量 / 体積)) 1 0 0 m l を添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりグリコフロールを除去する。2 時間後、1 2 . 5 g のショ糖を含有する p H 4 . 0 の 1 0 0 m m o l 酢酸緩衝液中の P V A 溶液 (1 . 0 % (重量 / 体積)) 5 0 m L を添加し、更に 6 0 分間真空にする。ナノ粒子及びミクロ粒子を、0 . 5 % P V A を含有する p H 4 . 0 の 2 0 m m o l 酢酸緩衝液 2 L で遠心分離又は濾過によって洗浄する。最後に、懸濁物を所望の体積まで濃縮し、凍結乾燥する。適切な

40

50

pHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

【0207】

実施例24

2.5gのポリマーEudragit S100を酢酸エチルとジメチルスルホキシド(DMSO)との混合物(70/30(体積/体積))15mlに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。500mgのクエチアピソマル酸塩を含有する2.0mlのNMP溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて2000rpmで13分間、及び3000rpmで20分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

10

【0208】

その後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30分後にナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、25.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))100mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSO及びNMPを除去する。2時間後、ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH4.0の20mmol酢酸緩衝液2Lを用いて遠心分離又は濾過によって洗浄する。最後に、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

20

【0209】

粉末X線回折を使用して、作製した製剤中の活性薬剤の状態を特定した。図19に実施例24の粒子のX線ディフラクトグラムを示す。参照としてクエチアピソマル酸塩のX線ディフラクトグラムを図18に示す。

【0210】

実施例25

2.0gのポリマーHPMCP HP 55Sを酢酸エチルとDMSOとの混合物(60/40(体積/体積))15mlに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのクエチアピソマル酸塩を含有するDMSO溶液2.0mlを機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000rpmで20分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

30

【0211】

その後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。15分後に25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100mLを、30分後にpH4.0のコハク酸緩衝液250mLをそれぞれ添加する。40分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を濾過により分離する。1Lの二口フラスコにおいて、25.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSOを除去する。2時間後、12.

40

50

5 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50 mLを添加し、更に60分間に亘り真空にする。0.5% PVAを含有するpH 4.0の20 mmolのコハク酸緩衝液2 Lで遠心分離又は濾過によりナノ粒子及びマイクロ粒子を洗浄する。最後に懸濁物を遠心分離又は濾過によって所望の体積まで濃縮し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

【0212】

実施例25の粒子の*in-vitro*放出プロファイルを図20に示す。

【0213】

実施例26

0.5 gのポリマーEudragit S100を酢酸エチルとジメチルスルホキシド(DMSO)との混合物(60/40(体積/体積))5 mLに溶解し、1.5 gのHPMC HP 55Sを酢酸エチルとジメチルスルホキシド(DMSO)との混合物(60/40(体積/体積))10 mLに溶解する。両方のポリマー溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0 cm、内径3.4 cm)に移す。350 mgのクエチアピソマル酸塩を含有するDMSO溶液2.0 mLを機械攪拌装置(2.5 cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000 rpmで15分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0214】

その後、12.5 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))50 mLを3000 rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))100 mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。15分後に25 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100 mLを、30分後にpH 4.0の水250 mLをそれぞれ添加する。40分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を濾過により分離する。1 Lの二口フラスコにおいて、25.0 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100 mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSOを除去する。2時間後、12.5 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50 mLを添加し、更に60分間真空にする。0.5% PVAを含有するpH 4.0の20 mmolコハク酸緩衝液2 Lで遠心分離又は濾過によってナノ粒子及びマイクロ粒子を洗浄する。最後に、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

【0215】

実施例26の粒子の*in-vitro*放出プロファイルを図21に示す。

【0216】

実施例27

0.5 gのEudragitポリマーFS30Dを酢酸エチルとジメチルスルホキシド(DMSO)との混合物(60/40(体積/体積))5 mLに溶解する。1.5 gのポリマーHPMCP HP 55Sを酢酸エチルとジメチルスルホキシド(DMSO)との混合物(60/40(体積/体積))10 mLに溶解し、両方の溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0 cm、内径3.4 cm)に移す。350 mgのクエチアピソマル酸塩を含有する2.0 mLのDMSO溶液を機械攪拌装置(2.5 cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000 rpmで20分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0217】

10

20

30

40

50

その後、12.5 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50 mLを3000 rpmで撹拌しながら連続相として添加する。約60秒間撹拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))100 mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで撹拌する。15分後に25 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.05%(重量/体積))100 mLを、30分後にpH3.6の水250 mLをそれぞれ添加する。40分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を濾過により分離する。1 Lの二口フラスコにおいて、25.0 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100 mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSOを除去する。2時間後、12.5 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50 mLを添加し、更に60分間真空にする。pH4.0の20 mmolコハク酸緩衝液2 Lで遠心分離又は濾過によってナノ粒子及びマイクロ粒子を洗浄する。最後に、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

10

【0218】

実施例28

2.0 gのポリマーCAPを酢酸エチルとジメチルスルホキシド(DMSO)との混合物(60/40(体積/体積))15 mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0 cm、内径3.4 cm)に移す。350 mgのクエチアピソフマル酸塩を含有する2.0 mLのDMSO溶液を機械撹拌装置(2.5 cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000 rpmで20分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

20

【0219】

その後、12.5 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50 mLを3000 rpmで撹拌しながら連続相として添加する。約60秒間撹拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100 mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで撹拌する。15分後に25 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.05%(重量/体積))100 mLを、30分後にpH3.6の20 mmol酢酸緩衝液250 mLをそれぞれ添加する。40分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を濾過により分離する。1 Lの二口フラスコにおいて、25.0 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100 mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSOを除去する。2時間後、12.5 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50 mLを添加し、更に60分間真空にする。ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH4.0の20 mmol酢酸緩衝液2 Lで遠心分離又は濾過によって洗浄する。最後に、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

30

40

【0220】

実施例29

2.0 gのポリマーHPMCP HP 55 Sを酢酸エチルとジメチルスルホキシド(DMSO)との混合物(70/30(体積/体積))15 mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0 cm、内径3.4 cm)に移す。350 mgのデュロキセチン塩酸塩を含有する3.0 mLのDMSO溶液を機械撹拌装置(2.5 cmの溶解機

50

ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製D i s p e r m a t (F T) を用い、室温にて3 0 0 0 r p mで2 2分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0221】

その後、2.5gのNaClを含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPoloxamer 188溶液(3.0%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、5gのNaClを含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPoloxamer溶液(16%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。10分後にpH3.6の20mmol酢酸緩衝液300mLを添加する。20分後、ナノ粒子及びミクロ粒子を濾過により分離する。1Lの二口フラスコにおいて、5.0gのNaClを含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPoloxamer溶液(16%(重量/体積))100mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSOを除去する。2時間後、ナノ粒子及びミクロ粒子を、0.1%のPoloxamer 188を含有するpH4.0の20mmol酢酸緩衝液2Lで遠心分離又は濾過によって洗浄する。最後に、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はミクロ粒子を含有する。

10

【0222】

粉末X線回折を使用して、製造した製剤中の活性薬剤の状態を特定し(図23)、参照としてデュロキセチン塩酸塩のX線ディフラクトグラムを図22に示す。

20

【0223】

実施例30

2.0gのポリマーEudragit L100-55を酢酸エチルとDMSOとの混合物(70/30(体積/体積))15mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。700mgのデュロキセチン塩酸塩を含有する1.2mLのNMP溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製D i s p e r m a t (F T) を用い、室温にて3 0 0 0 r p mで2 5分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0224】

その後、2.5gのNaClを含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、5gのNaClを含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30分後、ナノ粒子及びミクロ粒子を遠心分離又は濾過によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、5.0gのNaClを含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(0.5%(重量/体積))100mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSOを除去する。2時間後、ナノ粒子及びミクロ粒子をpH3.6の10mmol酢酸緩衝液2Lで洗浄し、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、ナノ粒子及びミクロ粒子を凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はミクロ粒子を含有する。

30

40

【0225】

実施例30の粒子のX線ディフラクトグラムを図24に示す。

【0226】

実施例31

2.0gのポリマーEudragit S100を酢酸エチルとDMSOとの混合物(70/30(体積/体積))15mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのデュロキセチン塩酸塩を含有する

50

1.0 mlのNMP溶液を機械攪拌装置(2.5 cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000 rpmで20分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0227】

その後、12.5 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(2.0%(重量/体積))50 mLを3000 rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(2.0%(重量/体積))100 mLを添加する。ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30分後、ナノ粒子及びミクロ粒子を遠心分離又は濾過によって分離する。1 Lの二口フラスコにおいて、25 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(2.0%(重量/体積))100 mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSOを除去する。2時間後、ナノ粒子及びミクロ粒子を0.25%のPoloxamer 188を含有するpH3.6の10 mmol酢酸緩衝液2 Lで濾過又は遠心分離によって洗浄する。最後に、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はミクロ粒子を含有する。

10

【0228】

実施例31の粒子のin-vitro放出プロファイルを図26に示す。実施例31の粒子のX線ディフラクトグラムを図25に示す。

20

【0229】

実施例32

2.0 gのポリマーEudragit S100を酢酸エチルとグリコフロールとの混合物(60/40(体積/体積))15 mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0 cm、内径3.4 cm)に移す。350 mgのデュロキセチン塩酸塩を含有する1.0 mlのグリコフロール溶液を機械攪拌装置(2.5 cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000 rpmで15分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0230】

その後、12.5 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(2.0%(重量/体積))50 mLを3000 rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(2.0%(重量/体積))100 mLを添加する。ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30分後、ナノ粒子及びミクロ粒子を遠心分離又は濾過によって分離する。1 Lの二口フラスコにおいて、25 gのショ糖を含有するpH4.0の100 mmolコハク酸緩衝液中のPVA溶液(2.0%(重量/体積))100 mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりグリコフロールを除去する。2時間後、ナノ粒子及びミクロ粒子を0.25%のPoloxamer 188を含有するpH3.6の10 mmol酢酸緩衝液2 Lで濾過又は遠心分離によって洗浄する。懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はミクロ粒子を含有する。

30

40

【0231】

実施例33

2.0 gのポリマーEudragit S100を酢酸エチルとDMSOとの混合物(60/40(体積/体積))15 mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0 cm、内径3.4 cm)に移す。350 mgのアセナピンマイレン塩酸塩を含有するDMSO溶液1.0 mLを機械攪拌装置(2.5 cmの溶解機ディスクを備えた、ド

50

イツのVMA-Getzmann GmbH製D i s p e r m a t F T)を用い、室温にて3 0 0 0 r p mで2 0分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【0232】

その後、2 0 . 0 gのショ糖を含有するp H 4 . 0の1 0 0 m m o l酢酸緩衝液中のP V A溶液(1 . 0 % (重量/体積)) 8 0 m Lを3 0 0 0 r p mで攪拌しながら連続相として添加する。約6 0秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、2 5 gのショ糖を含有するp H 4 . 0の1 0 0 m m o l酢酸緩衝液中のP V A溶液(1 . 0 % (重量/体積)) 1 0 0 m Lを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。3 0分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離又は濾過によって分離する。1 Lの二口フラスコにおいて、2 5 gのショ糖を含有するp H 4 . 0の1 0 0 m m o l酢酸緩衝液中のP V A溶液(1 . 0 % (重量/体積)) 1 0 0 m lを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりD M S Oを除去する。2時間後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を0 . 2 5 %のP o l o x a m e r 1 8 8を含有するp H 3 . 8の1 0 m m o l酢酸緩衝液2 Lで濾過又は遠心分離によって洗浄する。懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切なp Hを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

10

【0233】

実施例33の粒子の例のi n - v i t r o放出プロファイルを図27に示す。

【0234】

実施例34

2 . 0 gのポリマーE u d r a g i t S 1 0 0を酢酸エチルとD M S Oとの混合物(6 0 / 4 0 (体積/体積)) 1 5 m lに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ1 6 . 0 c m、内径3 . 4 c m)に移す。3 5 0 m gのアセナピンマイレン塩を含有する1 . 0 m lのD M S O溶液を機械攪拌装置(2 . 5 c mの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製D i s p e r m a t F T)を用い、室温にて3 0 0 0 r p mで2 0分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

20

【0235】

その後、2 0 . 0 gのショ糖を含有するp H 4 . 0の1 0 0 m m o l酢酸緩衝液中のP V A溶液(1 . 0 % (重量/体積)) 8 0 m Lを3 0 0 0 r p mで攪拌しながら連続相として添加する。約6 0秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、2 5 gのショ糖を含有するp H 4 . 0の1 0 0 m m o l酢酸緩衝液中のP V A溶液(1 . 0 % (重量/体積)) 1 0 0 m Lを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。3 0分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離又は濾過によって分離する。1 Lの二口フラスコにおいて、2 5 gのショ糖を含有するp H 4 . 0の1 0 0 m m o l酢酸緩衝液中のP V A溶液(1 . 0 % (重量/体積)) 1 0 0 m lを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりD M S Oを除去する。2時間後、ナノ粒子及びマイクロ粒子をp H 3 . 8の水2 Lで濾過又は遠心分離によって洗浄する。最後に、ナノ粒子及びマイクロ粒子をp H 4 . 0の1 %キトサン溶液4 0 0 m lで2時間に亘って被覆し、濾過し、洗浄し、凍結乾燥する。適切なp Hを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

30

40

【0236】

実施例34の粒子の例のi n - v i t r o放出プロファイルを図28に示す。

【0237】

実施例35

2 . 0 gのポリマーE u d r a g i t S 1 0 0を酢酸エチルとN M Pとの混合物(6 0 / 4 0 (体積/体積)) 1 5 m lに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ1 6 . 0 c m、内径3 . 4 c m)に移す。3 5 0 m gのアリピプラゾールを含有する1 . 0 m lのN M P溶液を機械攪拌装置(2 . 5 c mの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-

50

Getzmann GmbH製 D i s p e r m a t F T) を用い、室温にて 3 0 0 0 r p m で 2 0 分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【 0 2 3 8 】

その後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離又は濾過によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、pH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))100mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりNMPを除去する。2時間後、ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH3.8の水2Lで濾過又は遠心分離によって洗浄する。最後に、ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH4.0の酢酸緩衝液中のpH4.0の1%キトサン溶液750mLで2時間に亘って被覆し、濾過し、洗浄し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

10

【 0 2 3 9 】

実施例36

2.0gのポリマーEudragit L100-55を酢酸エチルとNMPとの混合物(60/40(体積/体積))15mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのアリピプラゾールを含有する1.0mLのNMP溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製 D i s p e r m a t F T) を用い、室温にて3000rpmで20分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

20

【 0 2 4 0 】

その後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))50mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離又は濾過によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、pH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))100mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりNMPを除去する。2時間後、ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH3.8の水2Lで濾過又は遠心分離によって洗浄する。最後に、ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH4.0の酢酸緩衝液中のpH4.0の1%キトサン溶液750mLで2時間に亘って被覆し、濾過し、洗浄し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

30

40

【 0 2 4 1 】

実施例37

2.0gのポリマーEudragit S100を酢酸エチルとDMSOとの混合物(60/40(体積/体積))15mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。500mgのラロキシフェン塩酸塩を含有する1.5mLのDMSO溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製 D i s p e r m a t F T) を用い、室温にて3000rpmで20分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

【 0 2 4 2 】

その後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のP

50

V A 溶液 (1 . 0 % (重量 / 体積)) 5 0 m L を 3 0 0 0 r p m で 攪拌しながら連続相として添加する。約 6 0 秒間攪拌した後、ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、2 5 g のショ糖を含有する p H 4 . 0 の 1 0 0 m m o l 酢酸緩衝液中の P V A 溶液 (1 . 0 % (重量 / 体積)) 1 0 0 m L を添加する。ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。3 0 分後、ナノ粒子及びミクロ粒子を遠心分離又は濾過によって分離する。1 L の二口フラスコにおいて、p H 4 . 0 の 1 0 0 m m o l 酢酸緩衝液中の P V A 溶液 (1 . 0 % (重量 / 体積)) 2 0 0 m l を添加して粒子を再構成する。室温で抽出を適用することにより溶媒を排除する。2 時間後、p H 3 . 8 の水 2 L で濾過によりナノ粒子及びミクロ粒子を洗浄する。最後に、ナノ粒子及びミクロ粒子を p H 4 . 0 の酢酸緩衝液中の p H 4 . 0 の 1 % キトサン溶液 7 5 0 m l で 2 時間に亘り被覆し、濾過し、洗浄し、凍結乾燥する。適切な p H を有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はミクロ粒子を含有する。

10

【 0 2 4 3 】

実施例 3 8

1 . 0 g のポリマーエチルセルロース S 1 0 0 を酢酸エチルとジメチルスルホキシド (D M S O) との混合物 (6 0 / 4 0 (体積 / 体積)) 1 5 m l に溶解し、溶液を二重壁のガラス容器 (内側の高さ 1 6 . 0 c m 、内径 3 . 4 c m) に移す。3 5 0 m g のラロキシフェン塩酸塩及び 1 0 0 m g のポリマー H P M C A S - H G を含有する 1 . 0 m l の D M S O 溶液を機械攪拌装置 (2 . 5 c m の溶解機ディスクを備えた、ドイツの VMA-Getzmann GmbH 製 D i s p e r m a t F T) を用い、室温にて 3 0 0 0 r p m で 1 5 分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

20

【 0 2 4 4 】

2 0 . 0 g のショ糖を含有する p H 6 . 0 の 1 0 0 m m o l リン酸緩衝液中の P V A 溶液 (1 % (重量 / 体積)) 8 0 m L を 3 0 0 0 r p m で 攪拌しながら連続相として添加する。約 6 0 秒間攪拌した後、ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、2 5 . 0 g のショ糖を含有する p H 6 . 0 の 1 0 0 m m o l リン酸緩衝液中の P V A 溶液 (1 % (重量 / 体積)) 1 0 0 m L を添加する。ナノ粒子及びミクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。6 0 分後、ナノ粒子及びミクロ粒子を遠心分離によって分離する。1 L の二口フラスコにおいて、2 5 . 0 g のショ糖を含有する p H 6 . 0 の 1 0 0 m m o l リン酸緩衝液中の P V A 溶液 (1 % (重量 / 体積)) 8 0 m l を添加して粒子を再構成する。真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出により D M S O を除去する。4 5 分後、1 2 . 5 g のショ糖を含有する p H 6 . 0 の 1 0 0 m m o l リン酸緩衝液中の P V A 溶液 (1 % (重量 / 体積)) 5 0 m L を添加し、1 5 0 分間蒸発を続ける。ナノ粒子及びミクロ粒子を p H 6 . 0 のリン酸緩衝液 1 L で洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、ナノ粒子及びミクロ粒子を 5 g のキトサンを含有する p H 4 . 0 の 1 0 m m o l 酢酸緩衝液 5 0 0 m l で 2 時間に亘って被覆し、濾過し、洗浄し、凍結乾燥する。適切な p H を有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はミクロ粒子を含有する。

30

【 0 2 4 5 】

実施例 3 9

2 . 0 g のポリマー E u d r a g i t S 1 0 0 を酢酸エチルとジメチルスルホキシド (D M S O) との混合物 (7 0 / 3 0 (体積 / 体積)) 1 5 m l に溶解し、溶液を二重壁のガラス容器 (内側の高さ 1 6 . 0 c m 、内径 3 . 4 c m) に移す。3 5 0 m g のクエチアピソマル酸塩及び 1 0 0 m g のポリマー H P M C A S - H G を含有する 1 . 0 m l の N M P 溶液を機械攪拌装置 (2 . 5 c m の溶解機ディスクを備えた、ドイツの VMA-Getzmann GmbH 製 D i s p e r m a t F T) を用い、室温にて 2 0 0 0 r p m で 1 3 分間、及び 3 0 0 0 r p m で 1 5 分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

40

【 0 2 4 6 】

その後、2 . 5 g の N a C l を含有する p H 4 . 0 の 1 0 0 m m o l 酢酸緩衝液中の P V A 溶液 (1 . 0 % (重量 / 体積)) 5 0 m L を 3 0 0 0 r p m で 攪拌しながら連続相と

50

して添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、5.0gのNaCl 25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、5.0gのNaClを含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))100mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSO及びNMPを除去する。2時間後、ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH4.0の20mmol酢酸緩衝液2Lで遠心分離又は濾過によって洗浄する。最後に、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

10

【0247】

実施例40

2.0gのポリマーエチルセルロースを酢酸エチルとジメチルスルホキシド(DMSO)との混合物15mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのクエチアピソマル酸塩及び100mgのポリマーHPMC AS-HGを含有する1.0mLのNMP溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて2000rpmで13分間、及び3000rpmで15分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

20

【0248】

その後、20.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))80mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。30分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、25.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))100mLを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSO及びNMPを除去する。2時間後、ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH4.0の20mmol酢酸緩衝液2Lで遠心分離又は濾過によって洗浄する。最後に、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

30

【0249】

実施例41

2.0gのポリマーエチルセルロースを酢酸エチルとジメチルスルホキシド(DMSO)との混合物15mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのクエチアピソマル酸塩及び100mgのポリマーHPMC AS-HGを含有する2mLのジメチルスルホキシド(DMSO)1.0mLを機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて2000rpmで13分間、及び3000rpmで15分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。

40

【0250】

その後、20.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))80mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマ

50

マグネチックスターラーで攪拌する。30分後、ナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、25.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1.0%(重量/体積))100mlを添加して粒子を再構成する。室温で真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSO及びNMPを除去する。2時間後、ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH4.0の20mmol酢酸緩衝液2Lで遠心分離又は濾過によって洗浄する。最後に、懸濁物を所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮し、凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

【0251】

実施例42

1500mgのポリマーEudragit S100を酢酸エチルとジメチルスルホキシド(DMSO)との混合物(60/40(体積/体積))10mlに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのクロロジゲン塩酸塩を含有する1.0mlのDMSO溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000rpmで10分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。さらに、酢酸エチルとDMSOとの混合物(60/40(体積/体積))10ml中のポリマーエチルセルロース500mgを添加した後、機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用いて3000rpmで更に10分間ポリマー溶液中に分散させる。

【0252】

20.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))80mLを3000rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。15分後、25gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mLを添加し、更に15分後にナノ粒子及びマイクロ粒子を濾過によって分離する。1Lの二口フラスコにおいて、25.0gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100mlを添加して粒子を再構成する。真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSOを除去する。150分後、12.5gのショ糖を含有するpH4.0の100mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))50mLを添加し、60分間蒸発を続ける。ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH4.0の20mmol酢酸緩衝液1Lで洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、濃縮したナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物を凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

【0253】

実施例43

1500mgのポリマーEudragit S100を酢酸エチルとジメチルスルホキシド(DMSO)との混合物(60/40(体積/体積))10mlに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0cm、内径3.4cm)に移す。350mgのカルベジロールを含有する1.0mlのDMSO溶液を機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000rpmで10分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。さらに、酢酸エチルとDMSOとの混合物(60/40(体積/体積))10ml中のポリマーエチルセルロース500mgを添加した後、機械攪拌装置(2.5cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用いて3000rpmで更に10分間ポリマー溶液中に分散させる。

【0254】

20.0 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))80 mLを3000 rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100 mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。15分後、25 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100 mLを添加し、更に15分後にナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1 Lの二口フラスコにおいて、25.0 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100 mLを添加して粒子を再構成する。真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSOを除去する。150分後、12.5 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))50 mLを添加し、60分間蒸発を続ける。ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH 4.0の20 mm酢酸緩衝液1 Lで洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、濃縮したナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物を凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

10

【0255】

実施例44

1500 mgのポリマーEudragit S100を酢酸エチルとジメチルスルホキシド(DMSO)との混合物(60/40(体積/体積))10 mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0 cm、内径3.4 cm)に移す。350 mgのカンデサルタンシレテキシルを含有する1.0 mLのDMSO溶液を機械攪拌装置(2.5 cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用い、室温にて3000 rpmで10分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。さらに、酢酸エチルとDMSOとの混合物(60/40(体積/体積))10 mL中のポリマーエチルセルロース500 mgを添加した後、機械攪拌装置(2.5 cmの溶解機ディスクを備えた、ドイツのVMA-Getzmann GmbH製Dispermat FT)を用いて3000 rpmで更に10分間ポリマー溶液中に分散させる。

20

【0256】

20.0 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))80 mLを3000 rpmで攪拌しながら連続相として添加する。約60秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をビーカーに移し、25 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100 mLを添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。15分後、25 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100 mLを添加し、更に15分後にナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1 Lの二口フラスコにおいて、25.0 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))100 mLを添加して粒子を再構成する。真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出によりDMSOを除去する。150分後、12.5 gのショ糖を含有するpH 4.0の100 mmol酢酸緩衝液中のPVA溶液(1%(重量/体積))50 mLを添加し、60分間蒸発を続ける。ナノ粒子及びマイクロ粒子をpH 4.0の20 mm酢酸緩衝液1 Lで洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、濃縮したナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物を凍結乾燥する。適切なpHを有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

30

40

【0257】

実施例45

1500 mgのポリマーEudragit S100を酢酸エチルとジメチルスルホキシド(DMSO)との混合物(60/40(体積/体積))10 mLに溶解し、溶液を二重壁のガラス容器(内側の高さ16.0 cm、内径3.4 cm)に移す。350 mgのブ

50

ラミベキソールを含有する 1.0 ml の DMSO 溶液を機械攪拌装置 (2.5 cm の溶解機ディスクを備えた、ドイツの VMA-Getzmann GmbH 製 Dispermatt FT) を用い、室温にて 3000 rpm で 10 分間に亘りポリマー溶液中に分散させる。さらに、酢酸エチルと DMSO との混合物 (60 / 40 (体積 / 体積)) 10 ml 中のポリマーエチルセルロース 500 mg を添加した後、機械攪拌装置 (2.5 cm の溶解機ディスクを備えた、ドイツの VMA-Getzmann GmbH 製 Dispermatt FT) を用いて 3000 rpm で更に 10 分間ポリマー溶液中に分散させる。

【0258】

20.0 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量 / 体積)) 80 mL を 3000 rpm で攪拌しながら連続相として添加する。約 60 秒間攪拌した後、ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をピーカーに移し、25 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量 / 体積)) 100 mL を添加する。ナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物をマグネチックスターラーで攪拌する。15 分後、25 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量 / 体積)) 100 mL を添加し、更に 15 分後にナノ粒子及びマイクロ粒子を遠心分離によって分離する。1 L の二口フラスコにおいて、25.0 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量 / 体積)) 100 mL を添加して粒子を再構成する。真空にすることにより溶媒の酢酸エチルを排除し、抽出により DMSO を除去する。150 分後、12.5 g のショ糖を含有する pH 4.0 の 100 mmol 酢酸緩衝液中の PVA 溶液 (1% (重量 / 体積)) 50 mL を添加し、60 分間蒸発を続ける。ナノ粒子及びマイクロ粒子を pH 4.0 の 20 mm 酢酸緩衝液 1 L で洗浄し、所望の体積まで遠心分離又は濾過によって濃縮する。最後に、濃縮したナノ粒子及びマイクロ粒子の懸濁物を凍結乾燥する。適切な pH を有する適切な溶液に再懸濁した凍結乾燥物は、ナノ粒子又はマイクロ粒子を含有する。

10

20

【図 1】

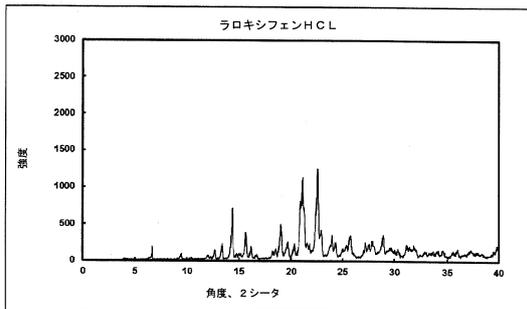


Figure 1

【図 3】

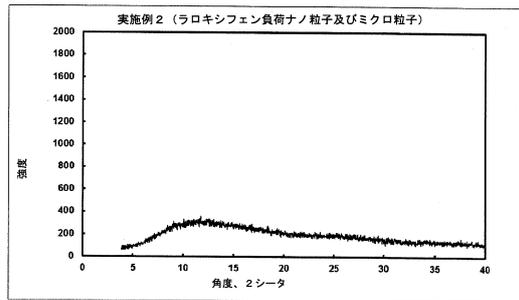


Figure 3

【図 2】

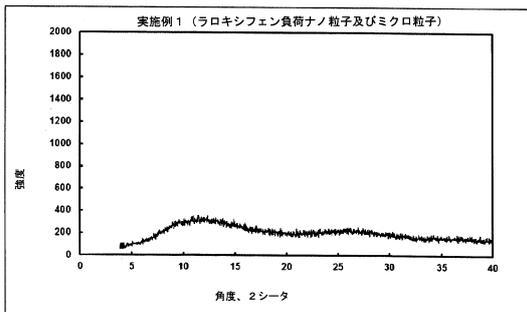


Figure 2

【図 4】

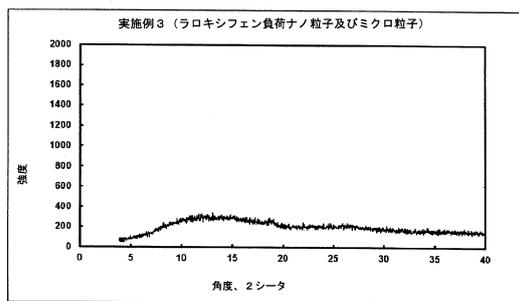


Figure 4

【 図 5 】

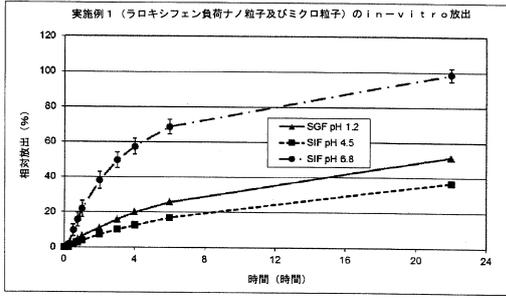


Figure 5

【 図 7 】

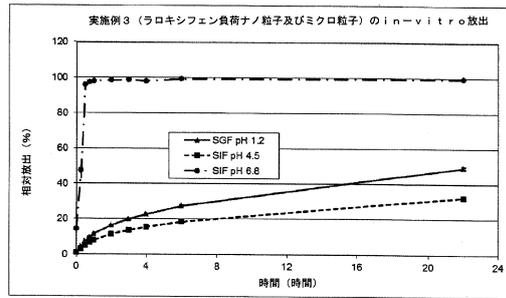


Figure 7

【 図 6 】

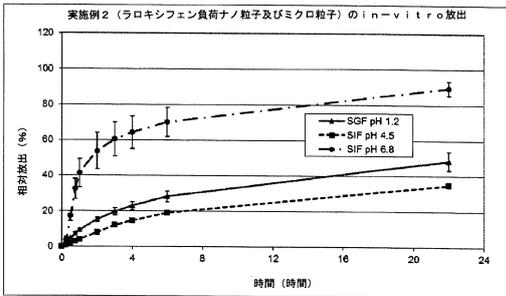


Figure 6

【 図 8 】

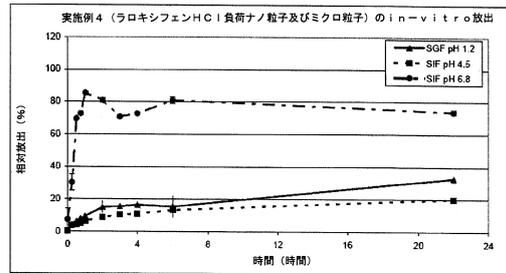


Figure 8

【 図 9 】

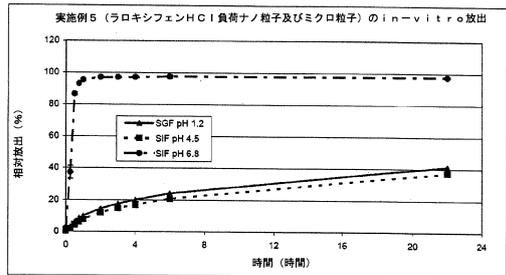


Figure 9

【 図 1 1 】

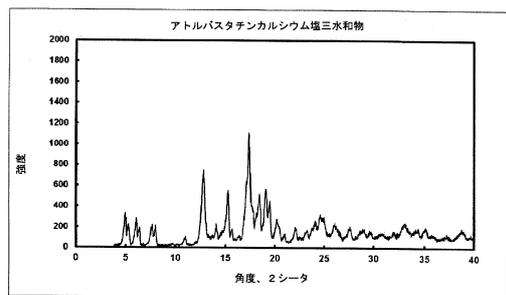


Figure 11

【 図 1 0 】

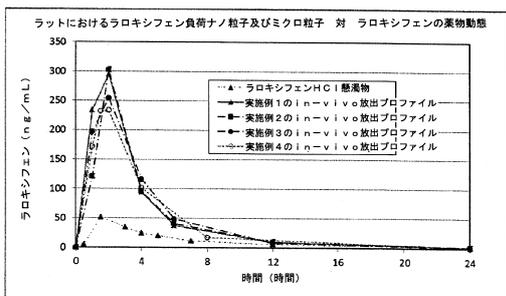


Figure 10

【 図 1 2 】

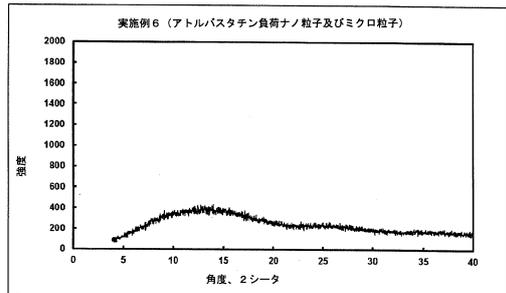


Figure 12

【 13 】

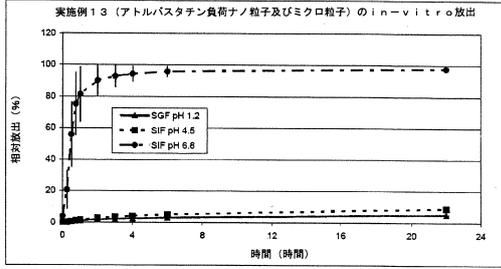


Figure 13

【 15 】

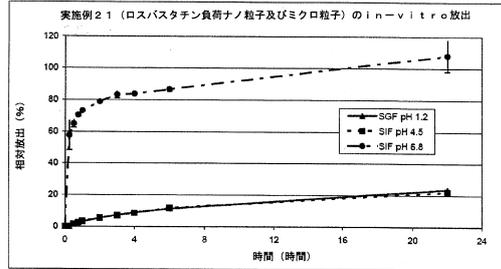


Figure 15

【 14 】

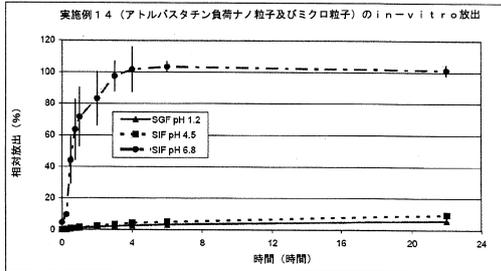


Figure 14

【 16 】

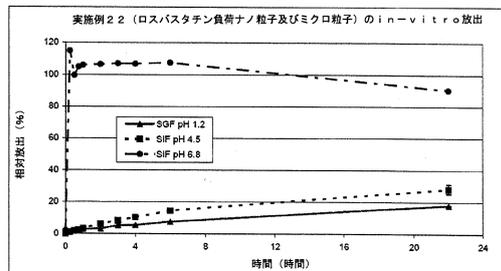


Figure 16

【 17 】

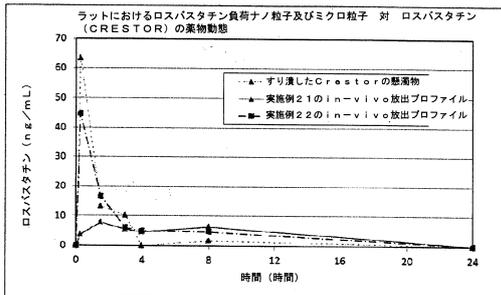


Figure 17

【 19 】

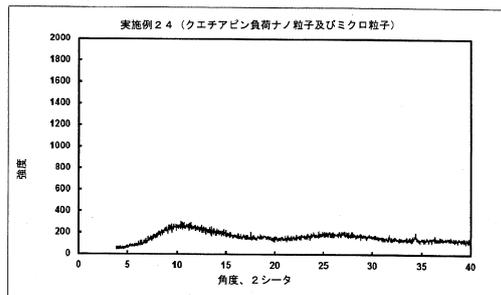


Figure 19

【 18 】

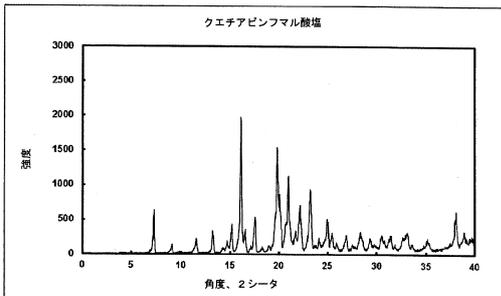


Figure 18

【 20 】

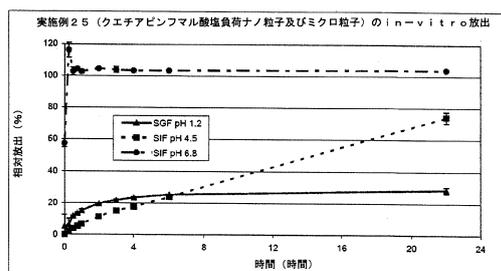


Figure 20

【 図 2 1 】

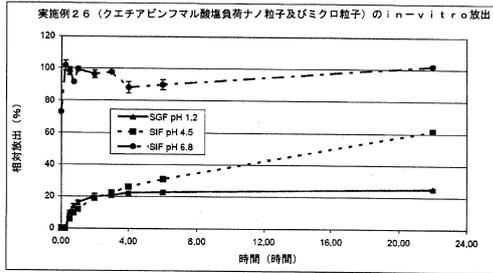


Figure 21

【 図 2 3 】

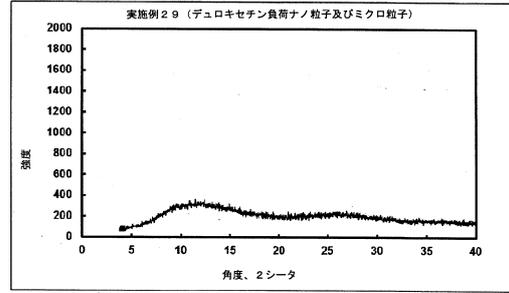


Figure 23

【 図 2 2 】

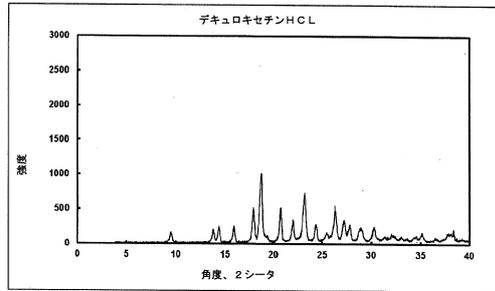


Figure 22

【 図 2 4 】

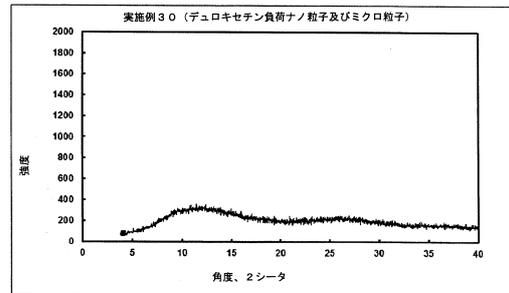


Figure 24

【 図 2 5 】

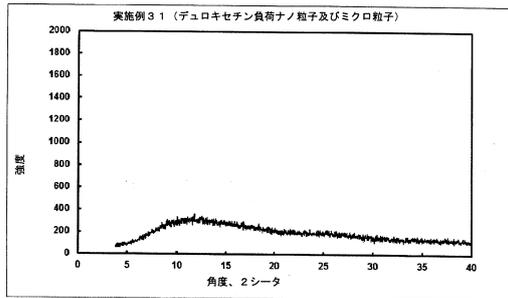


Figure 25

【 図 2 7 】

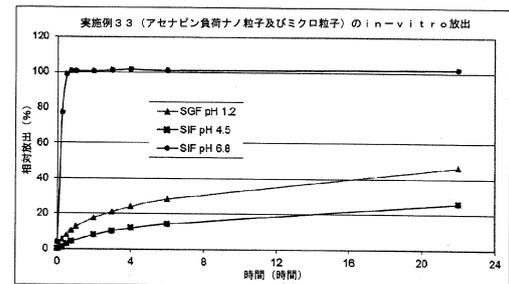


Figure 27

【 図 2 6 】

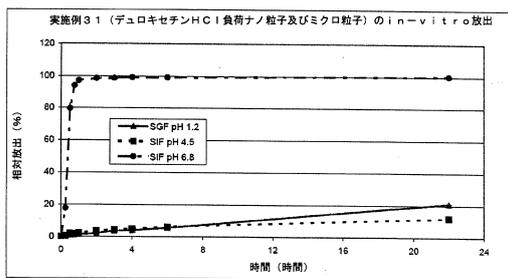


Figure 26

【 図 2 8 】

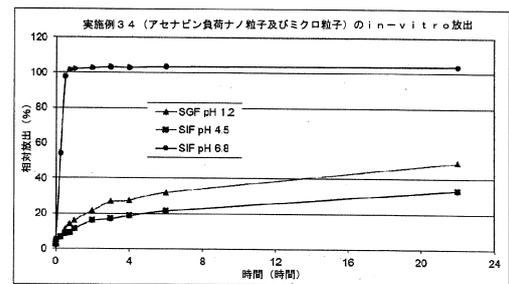


Figure 28

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/4535 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K	31/366 (2006.01)	A 6 1 K 31/366
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K	31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K	31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407

審査官 佐々木 大輔

- (56) 参考文献 特開 2000 - 095708 (JP, A)
特開 2005 - 320354 (JP, A)
特開 2011 - 111429 (JP, A)
特表 2005 - 523260 (JP, A)
米国特許出願公開第 2013 / 0197127 (US, A1)

(58) 調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 3 2 7
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
CAplus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS / WPIDS (STN)