

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-500782

(P2014-500782A)

(43) 公表日 平成26年1月16日(2014.1.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
B01J 13/00 (2006.01)	B01J 13/00 ZNMB	4B035
A61K 8/04 (2006.01)	A61K 8/04	4C076
A61K 8/60 (2006.01)	A61K 8/60	4C083
A61K 8/81 (2006.01)	A61K 8/81	4C084
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00	4F070

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-532257 (P2013-532257)
 (86) (22) 出願日 平成23年10月4日 (2011.10.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年6月3日 (2013.6.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2011/001441
 (87) 国際公開番号 W02012/045994
 (87) 国際公開日 平成24年4月12日 (2012.4.12)
 (31) 優先権主張番号 1016776.5
 (32) 優先日 平成22年10月5日 (2010.10.5)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 1016765.8
 (32) 優先日 平成22年10月5日 (2010.10.5)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 511053148
 イオタ・ナノソリューションズ・リミテッド
 イギリス・EC4Y・ODY・ロンドン・
 ヴィクトリア・エンバンクメント・100
 ・ユニリーバー・ハウス
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100089037
 弁理士 渡邊 隆
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改善された組成物の調製方法

(57) 【要約】

本発明は、(a)活性剤、担体材料、安定剤、活性剤および安定剤のための第1の溶媒、ならびに担体材料のための第2の溶媒を含む液体混合物を形成するステップと、(b)液体混合物を乾燥して第1および第2の溶媒を除去して、担体材料中の、実質的に溶媒を含まない活性剤と安定剤のナノ分散液を得るステップとを含む、少なくとも1つの活性剤および少なくとも1つの固体担体材料を含む改善された組成物を調製する方法であって、活性剤が、ナノ分散形態で担体材料中に分散しており、安定剤が、乾燥中の液体混合物および改善された組成物の得られた液体ナノ分散液における活性剤を安定にすることができる方法を提供する。

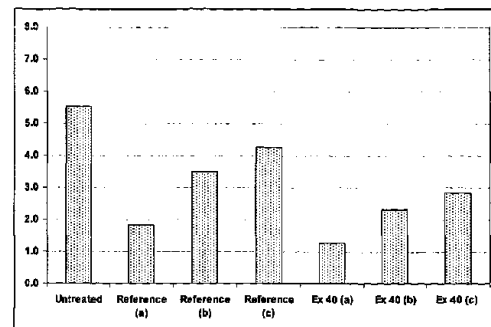


Fig 5

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 活性剤、担体材料、安定剤、活性剤および安定剤のための第1の溶媒、ならびに担体材料のための第2の溶媒を含む液体混合物を形成するステップと、
 (b) 液体混合物を乾燥して第1および第2の溶媒を除去して、担体材料中の、実質的に溶媒を含まない活性剤と安定剤のナノ分散液を得るステップと
 を含む、少なくとも1つの活性剤および少なくとも1つの固体担体材料を含む改善された組成物を調製する方法であって、
 活性剤が、ナノ分散形態で担体材料中に分散しており、安定剤が、乾燥中の液体混合物および改善された組成物の得られた液体ナノ分散液における活性剤を安定にすることができる、方法。

10

【請求項2】

さらに、

(a)(i) 第1の溶媒中の活性剤および安定剤の溶液、ならびに
 (ii) 第2の溶媒中の担体材料の溶液
 を含むエマルションを形成するステップと、
 (b) エマルションを乾燥して第1および第2の溶媒を除去して、担体材料中の、安定剤によって安定にされた実質的に溶媒を含まない活性剤のナノ分散液を得るステップと
 によって定義される、請求項1に記載の方法。

20

【請求項3】

エマルションが、水中油(O/W)エマルションであり、

(i) 活性剤および安定剤の両方が水不溶性であり、第1の溶媒が非水混和性の非水性溶媒であり、かつ
 (ii) 固体担体材料が水溶性であり、第2の溶媒が水である、
 請求項2に記載の方法。

【請求項4】

エマルションが、油中水(W/O)エマルションであり、

(i) 活性剤および安定剤の両方が水溶性であり、第1の溶媒が水であり、かつ
 (ii) 固体担体材料が水不溶性であり、第2の溶媒が非水混和性の非水性溶媒である、
 請求項2に記載の方法。

30

【請求項5】

(a)(i) 互いに混和性の第1および第2の溶媒の混合物、
 (ii) 第1および第2の溶媒の混合物に可溶性の活性剤、
 (iii) 第1および第2の溶媒の混合物に可溶性の担体材料、ならびに
 (iv) 単相溶液における活性剤を安定にするための、第1および第2の溶媒の混合物に可溶性の安定剤
 を含む単相溶液を形成するステップと、
 (b) 溶液を乾燥して第1および第2の溶媒を除去して、担体材料中の、安定剤によって安定にされた実質的に溶媒を含まない活性剤のナノ分散液を得るステップと
 によってさらに定義される、請求項1に記載の方法。

40

【請求項6】

単相溶液が水溶液であり、その第1および/または第2の溶媒が水性溶媒であり、担体材料が水溶性であり、活性剤および安定剤の両方が水不溶性である、請求項6に記載の方法。

【請求項7】

単相溶液が非水性溶液であり、その第1および/または第2の溶媒が非水性溶媒であり、担体材料が水不溶性であり、活性剤および安定剤の両方が水溶性である、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

安定剤が、疎水性である、請求項1から7のいずれかに記載の方法。

50

【請求項 9】

疎水性の安定剤が、ポリマー材料である、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

疎水性のポリマー材料が、10～500kg/モルの範囲の重量平均分子量(MW)を有する、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

ポリマー材料が、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリメチルメタクリレート-co-メタクリル酸(PMMA-MA)、ポリブチルメタクリレート(PBMA)、ポリスチレン(PS)、ポリビニルアセテート(PVAC)、ポリプロピレングリコール(PPG)、ポリ(スチレン-co-メチルメタクリレート)、ポリ(ビニルピロリドン-co-ビニルアセテート)、ポリ(ビニルアセテート-co-クロトン-アルデヒド)、およびその混合物から選択される、請求項10のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 12】

活性剤が、医薬品、栄養補助食品、動物用健康製品、農業化学品、殺生物性化合物、食品添加物(香味剤を含む)、ポリマー、タンパク質、ペプチド、化粧品成分、コーティング、インク/色素/着色剤、洗濯または家事用の洗剤およびケア製品、ならびにその混合物から選択される、請求項1から11のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

担体材料が、1つまたは複数の無機材料、界面活性剤、ポリマー、糖類およびその混合物から選択される、請求項1から12のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 14】

担体材料が、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリ(2-エチル-2-オキサゾリン)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)およびヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)およびアルギネート、ならびにその混合物から選択されるポリマーである、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

担体材料が、アルコキシル化非イオン性界面活性剤、エーテル硫酸塩界面活性剤、カチオン性界面活性剤およびエステル界面活性剤、ならびにその混合物から選択される界面活性剤である、請求項13に記載の方法。

【請求項 16】

水性溶媒が、水、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、メチルエチルケトン(MEK)、およびその混合物から選択される、請求項3、4および6のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 17】

非水性溶媒が、トルエン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、トリクロロメタン(クロロホルム)、酢酸エチル、2-ブタノン、およびその混合物から選択される、請求項3、4および7のいずれかに記載の方法。

【請求項 18】

乾燥ステップが、スプレー乾燥法である、請求項1から17のいずれかに記載の方法。

【請求項 19】

乾燥ステップが、凍結乾燥法である、請求項1から18のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 20】

乾燥ステップが、スプレー造粒法である、請求項1から19のいずれかに記載の方法。

【請求項 21】

請求項1から20のいずれか一項に記載の方法によって得られた、担体材料中の活性剤と安定剤のナノ分散液の形態の、改善された組成物。

【請求項 22】

液体を、請求項21に記載の改善された組成物と合わせることによって得られた、活性剤と安定剤および担体材料の改善された液体ナノ分散液。

【請求項 23】

50

本明細書で実質的に先に記載の、少なくとも1つの活性剤、少なくとも1つの安定剤および少なくとも1つの担体材料を含む改善された組成物を調製する方法。

【請求項 2 4】

本明細書で実質的に先に記載の、改善された組成物。

【請求項 2 5】

本明細書で実質的に先に記載の、改善された液体ナノ分散液。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、改善された組成物の調製方法に関し、特に少なくとも1つの固体担体材料中の少なくとも1つの活性剤のナノ分散液を含む、改善された組成物の調製方法に関する。本発明はまた、本発明の方法によって得られた改善された組成物に関し、さらには、本発明の改善された組成物から得られた改善された液体ナノ分散液に関する。

10

【背景技術】

【0002】

望ましい機能的特性を有する多くの固体材料(本明細書では「活性剤」と呼ぶ)は、通常は液体系の形態で投与される。しかしこれらの活性剤は、しばしば、(a)水不溶性であり、もしくは非常に低い水溶性を有するか、または(b)水溶性であるが油不溶性であり、もしくは非常に低い油溶性を有しており、このことは、活性剤の投与のために使用されることが求められる液体系の性質に応じて、問題になることがある。水不溶性の活性剤、例えば水不溶性の医薬品の場合、かかる可溶性の低さにより、投与が困難になり、生体利用能が低下するおそれがある。殺虫剤、除草剤および殺菌剤などの殺生物剤、ならびに以下により詳細に記載される実に多くの他の活性剤にも、類似の問題が生じる。

20

【0003】

活性剤の溶解率は、固体の表面積を増大することによって、すなわち好ましくは粒径を少なくともミクロンまたはサブミクロン範囲に低減することによって、増大し得ることが公知である。結果的に、液体送達系における活性剤の粒径範囲を制御するために多大な研究が行われてきた。この問題に対する公知の一手法は、固体バルク活性剤材料を粉碎および/または製粉して、微粒子を形成することであるが、製粉および粉碎には実際的な制限があり、1ミクロン未満の粒径を有する材料を得ることは困難である。0.5ミクロン未満の粒径は可能であり得るが、専門的な製粉装置を使用せずには得るの容易ではない。さらに、粒径および分布は、使用されるミルまたは破碎部品の種類などの様々なパラメータによって変わる。製粉後に破碎部品を除去する際にはさらなる問題が生じ、より小さい粉碎画分が必要とされる場合、より小さい破碎部品および粉塵が粉碎された生成物内にしばしば残り、不均一系をもたらす。製粉されたいくつかの材料は粒径が大きいいため、例えば凝集、凝結および沈降に対してこれらの粒子の分散液を安定にするための添加物を見出すのは、より困難となる。

30

【0004】

小さいサイズ(すなわちミクロンまたはサブミクロン)の有機粒子を形成するための代替手法は、D. HornおよびJ. Riegerによる論文「Aqueous Nanoparticles in the Aqueous Phase-Theory, Experiment and Use」、Agnew. Chem. Int. Ed.、2001、40、4330~4361頁に概説されている。例えば、分子の溶液から出発し、沈殿によって所望の活性剤粒子を形成することが可能である。一般に、沈殿過程は、活性剤である溶質と周りの溶媒との適合性を変化させることによって、例えば、溶媒の変更または混合、pH値、温度、圧力および/または濃度の変化によって、核生成段階で誘発される。しかしかかる過程は、沈殿および/または浮遊等をもたらす粒子の凝集であるオストワルド熟成(熱力学的に誘導される自然発生的な過程であり、この過程中、沈殿した大きい粒子が、それより小さい沈殿粒子を消費して成長し、小さい粒子はそれに応じてサイズが縮小する)を含むいくつかの問題に直面する。

40

【0005】

50

またさらなる一代替手法は、WO2006/079409およびWO2008/006712として公開されている本発明者らの国際特許出願文書に記載されており、これらはそれぞれ、好ましくはスプレー乾燥法によって水中ナノ分散液を形成する水不溶性材料を調製し得る方法を記載している。WO2006/079409では、水不溶性材料は、エマルションの溶媒相(すなわち「油」相)に溶解し、水溶性の担体材料は、エマルションの水相に溶解する。WO2008/006712では、水不溶性材料は、単相混合溶媒系に溶解し、水溶性の担体材料と同じ相に共存している。どちらの場合も、液体(すなわちエマルションまたは溶媒の単相ミックス)を、スプレー乾燥などによって周囲温度超に乾燥して、水不溶性材料がナノ分散形態で分散している担体材料の粉末粒子を生成する。これらの粉末粒子が、その後水に添加される場合、水溶性の担体材料が溶解して、水不溶性材料のナノ分散液を形成し、前記ナノ粒子は、一般に水中で 800nm未満のz平均粒径を有する。したがって、水不溶性材料は、溶解しているかのように挙動する。

【0006】

しかし、いくつかの活性剤、例えばストロビルリン殺菌剤が本明細書に記載の専有方法で使用される場合、液体系は、他の小さい粒子の形成過程で観測されているのと同じように、(任意の乾燥ステップの前に)物理的に不安定になることがあり、すなわち粒子の形態では、エマルション、単相溶液、またはその後形成される液体分散液のいずれであろうと、粒子の成長により、当該の液体溶液から活性剤材料が沈殿することが観測されている。粒子の成長は、いくつかの理由で望ましくなく、第1には、小さい粒径(ミクロンおよびサブミクロン)を達成する目的に矛盾し、第2には、活性剤の固体微粒子物質が、その液体媒体から沈殿する場合、液体系の保存期間が短くなることがあり、第3には、活性表面積が小さくなるため、活性剤の機能活性が低下することがあり、最後には、微粒子の活性剤材料の粒径が増大するため、該材料が溶液中で目に見えるようになることがある。かかる粒子の成長の背景にある主な過程には、(1)ブラウン運動によって引き起こされる衝突の結果として、粒子が集合/凝集すること、および(2)オストワルド熟成(前述)が含まれると考えられる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】WO2006/079409

【特許文献2】WO2008/006712

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】D. HornおよびJ. Riegerによる論文「Aqueous Nanoparticles in the Aqueous Phase-Theory, Experiment and Use」、Agnew. Chem. Int. Ed., 2001、40、4330~4361頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、活性剤について、普通ならば観測されるはずのこれらの粒子の成長過程を阻害して、所期の粒径および付随する機能的利益を保存することが望ましいと思われる。

【課題を解決するための手段】

【0010】

第1の態様

したがって、本発明は、

(a) 活性剤、担体材料、安定剤、活性剤および安定剤のための第1の溶媒、ならびに担体材料のための第2の溶媒を含む液体混合物を形成するステップと、

(b) 液体混合物を乾燥して第1および第2の溶媒を除去して、担体材料中の、実質的に溶媒を含まない活性剤と安定剤のナノ分散液を得るステップと

を含む、少なくとも1つの活性剤および少なくとも1つの固体担体材料を含む改善された組

成物を調製する方法であって、

活性剤が、ナノ分散形態で担体材料中に分散しており、安定剤が、乾燥中の液体混合物および改善された組成物の得られた液体ナノ分散液における活性剤を安定にすることができる方法を提供する。

【0011】

活性剤、担体材料、ならびに第1および第2の溶媒を含む液体混合物に安定剤を添加することは、普通ならばいくつかの活性剤に観測されるはずの物理的な不安定化過程を低減し、しばしば阻害することが観測されている。安定剤は、担体材料中の活性剤のナノメートルの粒径を維持するように、混合物を立体的に安定にすると考えられる。さらに、安定剤は、担体材料内の活性剤のナノ粒子と「共存」し、それによって、活性剤/安定剤のナノ共粒子(nano-co-particle)を有効に生成すると考えられる。当然のことながら、各ナノ共粒子の組成が同一であることは期待されておらず、共存の程度は、先に論じた物理的な不安定化過程を阻害するだけで十分である。

10

【0012】

本発明の直接的な利益は、普通ならば改善された組成物には形成することができず、したがって記載の利益を有していないはずの特定の活性剤(例えば、アゾキシストロピン、プロクロラツ、フィプロニル、クレソキシム-メチル)の粒径の形成を制御できるということであり、これらの利益を、以下により詳細に説明する。

【0013】

本発明のさらなる利益は、担体材料が液体媒体に溶解すると、安定にされた活性剤の分散が、好ましくは液体媒体に導入されて5分以内に、さらに好ましくは3分以内に、最も好ましくは1分未満で極度に急速に生じ得ることである。さらに、安定剤が存在することにより、普通ならば観測され得る凝集および/または集合の物理的な不安定化過程が阻害される。

20

【0014】

一代替形態では、本発明の方法は、さらに、

(a)(i)第1の溶媒中の活性剤および安定剤の溶液、ならびに

(ii)第2の溶媒中の担体材料の溶液

を含むエマルションを形成するステップと、

(b)エマルションを乾燥して第1および第2の溶媒を除去して、担体材料中の、安定剤によって安定にされた実質的に溶媒を含まない活性剤のナノ分散液を得るステップと

によって定義することができる。

30

【0015】

便宜上、本明細書ではこの方法を、「エマルション」法と呼ぶ。

【0016】

好ましくは、エマルションは、水中油(O/W)エマルションであってよく、

(i)活性剤および安定剤の両方は水不溶性であり、第1の溶媒は非水混和性の非水性溶媒であり(エマルションの「内部」または「分散」相を形成する)、かつ

(ii)固体担体材料は水溶性であり、第2の溶媒は水である(エマルションの「外部」または「連続」相を形成する)。

40

【0017】

好ましくは、非水性内部相は、エマルションの約10%v/vから約95%v/v、より好ましくは約20%v/vから約68%v/vを構成する。

【0018】

あるいは、エマルションは、油中水(W/O)エマルションであってよく、

(i)活性剤および安定剤の両方は水溶性であり、第1の溶媒は水であり(エマルションの「内部」または「分散」相を形成する)、かつ

(ii)固体担体材料は水不溶性であり、第2の溶媒は非水混和性の非水性溶媒である(エマルションの「外部」または「連続」相を形成する)。

【0019】

50

好ましくは、水性内部相は、エマルションの約10%v/vから約95%v/v、より好ましくは約20%v/vから約68%v/vを構成する。

【0020】

さらに好ましくは、エマルションは、内部(または分散)相が、親水性溶媒中で活性剤および安定剤によって形成され、外部(または連続)相が、疎水性溶媒中で固体担体材料によって形成されるエマルションであり得る。

【0021】

エマルションは、一般に、例えば磁気攪拌棒、ホモジナイザーまたは超音波処理器を使用することによって、当業者に周知の条件下で調製する。エマルションは、特に安定である必要はないが、乾燥前に極度に相分離しないものとする。

【0022】

本発明の好ましい一方法では、10nmから5000nmの間の平均分散相の液滴サイズ(マルバンピーク強度を使用する)を有するエマルションを調製する。超音波処理は、エマルション系の液滴サイズを低減するのに特に好ましい方法でもある。本発明者らは、Heat Systems Sonicator XLをレベル10で2分間操作するのが適していることを見出した。

【0023】

別の代替形態では、本発明の方法は、さらに、

(a)(i)互いに混和性の第1および第2の溶媒の混合物、

(ii)第1および第2の溶媒の混合物に可溶性の活性剤、

(iii)第1および第2の溶媒の混合物に可溶性の担体材料、ならびに

(iv)単相溶液における活性剤を安定にするための、第1および第2の溶媒の混合物に可溶性の安定剤

を含む単相溶液を形成するステップと、

(b)溶液を乾燥して第1および第2の溶媒を除去して、担体材料中の、安定剤によって安定にされた実質的に溶媒を含まない活性剤のナノ分散液を得るステップと

によって定義することができる。

【0024】

便宜上、本明細書ではこの方法を、「単相」法と呼ぶ。ある制限された環境では、活性剤、安定剤および担体材料のすべてに合う単一溶媒を使用して、先の部分(b)により単相溶液の乾燥を達成し得ることが可能となる。

【0025】

しかしより一般的には、単相法では、単相溶液は水溶液であってよく、その第1および/または第2の溶媒は水性溶媒であり得、担体材料は水溶性であり、活性剤および安定剤の両方は水不溶性である。

【0026】

あるいは、単相溶液は非水性溶液であってよく、その第1および/または第2の溶媒は非水性溶媒であり得、担体材料は水不溶性であり、活性剤および安定剤の両方は水溶性である。

【0027】

本発明の文脈において、活性剤、担体材料および/または安定剤に適用される「水不溶性」は、周囲温度および周囲圧力での水溶性が、10g/L未満、好ましくは5g/L未満、より好ましくは1g/L未満、さらにより好ましくは150mg/L未満、特に100mg/L未満であることを意味する。この可溶性レベルは、本明細書では「水不溶性」が意味すると解釈されるものであることを企図する。

【0028】

同様に、本発明の文脈において、活性剤、担体材料および/または安定剤に適用される「水溶性」は、周囲温度および周囲圧力での水溶性が、少なくとも10g/Lであることを意味する。用語「水溶性」は、構造化された水相、ならびに分子が単分散している種の真のイオン溶液の形成を含む。

【0029】

10

20

30

40

50

誤解を避けるために、本願では、用語「周囲温度」は25 を意味し、「周囲圧力」は、1気圧(101.325kPa)の圧力を意味する。

【0030】

先に論じた通り、本発明の改善された組成物は、実質的に溶媒を含まない。本発明の文脈において、用語「実質的に溶媒を含まない」は、組成物の溶媒含量が、15%未満、好ましくは10%未満、より好ましくは5%未満、最も好ましくは2%未満であることを意味する。誤解を避けるために、本明細書を通して、すべての百分率は、別段特定されない限り重量百分率である。

【0031】

粒径の決定

本明細書を通して、「ナノ分散」およびそれに類似の用語は、水力学的直径としても公知のz平均粒径(直径)が1000nm未満である分散液を意味する。好ましくは、活性剤のナノ分散形態のz平均直径は、800nm未満、さらにより好ましくは500nm未満、特に200nm未満、最も具体的には100nm未満である。例えば、活性剤のナノ分散形態のz平均直径は、50nmから750nm、より好ましくは75nmから600nmの範囲であり得る。

【0032】

本発明の分散生成物の粒径を決定する好ましい方法は、動的光散乱(DLS)機器(Malvern Instruments UKによって製造されたNano S)を用いる。具体的には、Malvern Instruments Nano Sでは、赤色(633nm)4mWヘリウム-ネオンレーザーを使用して、粒径を決定する粒子の懸濁液を含有する標準の光学的品質のUVキュベットに照射する。本願で引用した粒径は、機器の製造者によって提供される標準のプロトコルを使用する装置を用いて得られる粒径である。活性剤のナノ粒子および活性剤/安定剤のナノ共粒子のサイズなどの、乾燥固体材料としてのナノ粒子のサイズは、乾燥固体材料が水に分散した後の粒径を測定することから推定する。

【0033】

安定剤によって立体的に安定にされた活性剤粒子のナノスケールサイズは、「無色透明の」分散液が達成され得ることを意味する。無色透明の分散液は、水性媒体に分散した活性剤粒子が肉眼では見えず、液体が透明に見えており、さもなければ先に論じた通り、液体媒体から活性剤が既に沈殿している場合がある分散液である。

【0034】

安定剤

本発明では、使用する安定剤は、当該の液体混合物の全体的な特徴に応じて、疎水性または親水性のいずれかであり得る。安定剤は、疎水性である場合、好ましくはポリマー材料であるが、非ポリマー材料であってもよい。安定剤は、親水性である場合、好ましくはポリマー性である。

【0035】

安定化ポリマー材料は、10~500kg/モルの範囲、好ましくは30~470kg/モルの範囲、さらに好ましくは50~400kg/モルの範囲の重量平均分子量(MW)を有することができる。

【0036】

実際、疎水性の安定化ポリマー材料は、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリメチルメタクリレート-co-メタクリル酸(PMMA-MA)、ポリブチルメタクリレート(PBMA)、ポリスチレン(PS)、ポリビニルアセテート(PVAC)、ポリプロピレングリコール(PPG)、ポリ(スチレン-co-メチルメタクリレート)、ポリ(ビニルピロリドン-co-ビニルアセテート)、ポリ(ビニルアセテート-co-クロトン-アルデヒド)、およびその混合物から選択することができる。

【0037】

疎水性の安定化非ポリマー材料は、ベニバナ種子油、パラフィン油、パラフィンワックス、蜜蝋、ビタミンE、ビタミンE酢酸エステル、コレステロール、トリメトキシシラン、ヘキサデシルトリメトキシシラン、オクタデシルアミン、ステアリン酸(および他の脂肪酸)、セチルアルコール、オクタデカノール(および他の脂肪アルコール)、Span(商標)83(

10

20

30

40

50

および他の疎水性界面活性剤)、およびその混合物から選択することができる。

【0038】

親水性の安定化ポリマー材料は、以下に定義の水溶性ポリマー材料の一覧から選択することができる。

【0039】

活性剤が水不溶性である場合、安定剤は、好ましくは疎水性であり、活性剤が水溶性である場合、安定剤は、好ましくは親水性である。

【0040】

活性剤

本発明の方法では、広範な有用な活性剤が、単一化合物として、または活性が類似していても類似していなくてもよい材料の混合物として使用するのに適している。

10

【0041】

活性剤は、以下の、医薬品、栄養補助食品、動物用健康製品、農業化学品、殺生物性化合物、食品添加物(香味剤を含む)、ポリマー、タンパク質、ペプチド、化粧品成分、コーティング、インク/色素/着色剤、洗濯または家事用の洗剤およびケア製品の1つまたは複数であり得る。活性剤の水不溶性または油不溶性の性質、および粒子の不安定化傾向に起因して、活性剤は、一般に、それぞれ水性または非水性環境に分散することが困難である。本発明の安定したマトリックスを使用すると、この分散が容易になり、多くの場合、水不溶性または油不溶性の活性剤を、以前よりも有効に分散させることができる。

20

【0042】

適切な水不溶性の活性剤には、

- ふけ防止剤、例えば、ピリチオン亜鉛、
- 皮膚美白剤、例えば、4-エチルレゾルシノール、
- 皮膚コンディショニング薬剤、例えば、コレステロール、
- ヘアコンディショニング剤、例えば、第4級アンモニウム化合物、タンパク質加水分解物、ペプチド、セラミドおよび疎水性コンディショニング油、例えば、パラフィン油および/または鉱油を含む炭化水素油、モノ-、ジ-およびトリ-グリセリドなどの脂肪エステル、ポリジメチルシロキサン(例えば、ジメチコン)などのシリコーン油、
- 色素、例えば、アゾ色素、ジアゾ色素、フタロシアニン色素、アントラキノン(anthroquinone)色素、
- 織物(綿、ナイロン、ポリコットンまたはポリエステルなど)に対して、洗剤製品において使用するための蛍光剤、例えば、2,5-ビス(2-ベンゾオキサゾリル)チオフェン(Tinopal SOP)、
- 日焼け止めなどのUV防御剤、例えば、オクチルメトキシシンナメート(Parsol MCX)、ブチルメトキシジベンゾイルメタン(Parsol 1789)、ベンゾフェノン-3(Uvinul M-40)およびフェルラ酸、
- 増粘剤、例えば、改変ヒドロキシエチルセルロースなどの疎水性の改変セルロースエーテル、
- 漂白剤または漂白剤前駆体、例えば、6-N-フタルイミドペルオキシヘキサン酸(PAP)または光脱色化合物、
- 香料もしくは香味剤またはその前駆体および抗酸化剤、例えば、Irganox(商標)などのヒドロキシルエン系の抗酸化剤またはTrolox(商標)シリーズなどの市販の抗酸化剤、ならびに
- 薬学的に活性な、およびその他では生物学的に活性な化合物、例えば、サルタン、スタチン、NSAID、抗真菌(例えば、クロロタロニルならびにケトコナゾールおよびプロピコナゾールなどのイミダゾールを含む有機塩素)、除草剤(例えば、イソプロチuronを含むフェノール尿素)、殺ダニ剤、殺藻剤、殺虫剤、殺菌剤、軟体類駆除薬および殺線虫剤(nematocide)、動物駆除剤(例えば、殺鼠剤)、植物成長調節物質および肥料、駆虫剤、血管拡張剤、CNS活性剤、降圧薬、ホルモン、抗癌剤、ステロイド、鎮痛剤、麻酔薬、抗ウイルス剤、抗レトロウイルス剤、抗ヒスタミン剤、抗菌剤(例えば、トリクロサンを含むクロ

30

40

50

ロフェノール)、および抗生物質、ビタミン(ビタミンE、レチノールなど)、補酵素Q(ユビキノ)などのビタミン様の物質が含まれる。

【0043】

特に適切な殺菌剤は、ストロビルリン殺菌剤であり、本発明の方法では、広範なストロビルリン殺菌剤が、単一化合物または材料の混合物のいずれかとして使用するのに適している。適切なストロビルリン殺菌剤には、

-メチル(2E)-2-{2-[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシアクリレート(アゾキシストロビン)、

-メチル(2EZ)-3-(フルオロメトキシ)-2-[2-(3,5,6-トリクロロ-2-イリジルオキシメチル)フェニル]アクリレート(bifujunzhi)、

-メチル(2E)-2-{2-[(3-ブチル-4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル)オキシメチル]フェニル}-3-メトキシアクリレート(クモキシストロビン(coumoxystrobin))、

-(E)-2-(メトキシイミノ)-N-メチル-2-[2-(2,5-キシリルオキシ)-o-トリル]アセトアミド(ジモキシストロビン)、

-メチル2-{2-[(3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロパ-2-エニリデン]アミノ}オキシメチル]フェニル}-3-メトキシアクリレート(エネストロブリン(enestroburin))、

-(E)-{2-[6-(2-クロロフェノキシ)-5-フルオロピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン-3-イル)メタノン0-メチルオキシム(フィウオキサストロビン(fiuoxastrobin))、

-メチル(2E)-2-{2-[(3,4-ジメチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル)オキシメチル]フェニル}-3-メトキシアクリレート(jiaxiangjunzhi)、

-メチル(E)-メトキシイミノ[2-(o-トリルオキシ)-o-トリル]アセテート(クレソキシム-メチル)、

-(E)-2-(メトキシイミノ)-N-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド(メトミノストロビン)、

-(2E)-2-(メトキシイミノ)-2-{2-[(3E,5E,6E)-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル}-N-メチルアセトアミド(オリサストロビン)、

-メチル(2E)-3-メトキシ-2-{2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル}アクリレート(ピコキシストロビン)、

-メチル2-[1-(4-クロロフェニル)ピラゾール-3-イルオキシメチル]-N-メトキシカルバニレート(ピラクロストロビン)、

-メチル2-[(1,4-ジメチル-3-フェニルピラゾール-5-イル)オキシメチル]-N-メトキシカルバニレート(ピラメトストロビン)、

-メチル(E)-メトキシイミノ-{(E)-[1-(2,4,6-トリフルオロ-m-トリル)エチリデンアミノオキシ]-o-トリル}-アセテート(トリフロキシストロビン)、

-(2E)-2-(2-{(E)-[(2E)-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-メチルプロパ-2-エニリデン]アミノオキシメチル}-フェニル)-2-(メトキシイミノ)-N-メチルアセトアミド(xiwojunan)、

およびその混合物が含まれる。

【0044】

アゾキシストロビンは、特に好ましいストロビルリン殺菌剤である。

【0045】

適切な油不溶性(および水溶性)活性剤には、

-アミノ酸、例えば、アルギニン(alginine)、

-水溶性蛍光物質(fluorescer)、例えば、Tinopal CBSX、

-ビタミン、例えば、ビタミンC、

-農業化学品、例えば、グリホスフェート(glyphosphate)、

-水溶性色素、例えば、メチルオレンジ、

10

20

30

40

50

-水溶性医薬品、例えば、エムトリシタピン、
 -歯科衛生/口腔衛生成分、例えば、ーリン酸ナトリウム、および
 -抗菌成分、例えば、テトラサイクリン
 が含まれる。

【0046】

担体材料

本発明では、担体材料は、適切なGRAS材料、またはFDA承認の製品に含有されている材料、1つもしくは複数の無機材料、界面活性剤、ポリマー、糖類およびその混合物から選択することができる。

【0047】

ポリマー担体材料

適切な水溶性ポリマー担体材料の例には、

(a)天然ポリマー(例えば、グアーガム、アルギネート、ローカストビーンガムなどの天然に存在するガム、またはデキストランなどの多糖)、

(b)セルロース誘導体、例えば、キサンタンガム、キシログルカン、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、カルボキシメチルセルロースおよびその塩(例えば、ナトリウム塩-SCMC)、またはカルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースおよびその塩(例えば、ナトリウム塩)、

(c)ビニルアルコール、アクリル酸、メタクリル酸、アクリルアミド、メタクリルアミド、アクリルアミドメチルプロパンスルホネート、アミノアルキルアクリレート、アミノアルキル-メタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメチルアクリレート、ビニルピロリドン、ビニルイミダゾール、ビニルアミン、エチレングリコールおよび他のアルキレングリコール、エチレンオキシドおよび他のアルキレンオキシド、エチレンイミン、スチレンスルホネート、エチレングリコールアクリレート、ならびにエチレングリコールメタクリレートのホモポリマーまたはこれらから選択される2つ以上のモノマーから調製されるコポリマー、

(e)シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、

(f)その混合物

が含まれる。

【0048】

水溶性ポリマー材料がコポリマーである場合、このコポリマーは、統計コポリマー(ランダムコポリマーとしても公知である)、ブロックコポリマー、グラフトコポリマーまたは多分岐コポリマーであり得る。先の一覧以外のコモノマーも、それらの存在が、得られるポリマー材料の水溶性または水分散性の性質を破壊しない場合には、この一覧に加えて含まれ得る。

【0049】

適切な好ましいホモポリマーの例には、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリアクリルアミド(ポリ-N-イソプロピルアクリルアミドなど)、ポリメタクリルアミド、ポリアクリルアミン、ポリメチルアクリルアミン(ポリジメチルアミノエチルメタクリレートおよびポリ-N-モルホリノエチルメタクリレートなど)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリスチレンスルホネート、ポリビニルイミダゾール、ポリビニルピリジン、ポリ-2-エチルオキサゾリン、ポリエチレンイミン、およびそのエトキシ化誘導体が含まれる。

【0050】

一態様では、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリビニルアルコール(PVA)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)およびヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)が、好ましい水溶性ポリマー担体材料である。

【0051】

別の態様では、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリビニルアルコール(PVA)、ヒドロキシ

10

20

30

40

50

プロピルセルロース(HPC)およびヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)が、好ましい水溶性ポリマー担体材料である。

【0052】

特に、水溶性の担体材料は、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリ(2-エチル-2-オキサゾリン(oxazoline))、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)およびヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)およびアルギネート、ならびにその混合物から選択されるポリマーであり得る。

【0053】

適切な水不溶性のポリマー担体材料の例には、ポリメタクリレート、ポリアクリレート、ポリカプロラクトン(PCL)、ポリエステル、ポリスチレン(polystyrenic)、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、ポリプロピレングリコール、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、エチルセルロース、腸溶ポリマー、およびそのコポリマーが含まれる。

10

【0054】

水不溶性のポリマー材料がコポリマーである場合、このコポリマーは、統計コポリマー(ランダムコポリマーとしても公知である)、ブロックコポリマー、グラフトコポリマーまたは多分岐コポリマーであり得る。先の一覧以外のモノマーも、それらの存在が、得られるポリマー材料の水不溶性の性質を破壊しない場合には、この一覧に加えて含まれ得る。

【0055】

適切な好ましい水不溶性のホモポリマーの例には、ポリビニルアセテート、ポリブチルメタクリレート(PBMA)、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリカプロラクトン(PCL)、および水溶性グレードの酢酸セルロースが含まれる。

20

【0056】

一態様では、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリカプロラクトン(PCL)、エチルセルロース、および酢酸フタル酸セルロースが、好ましい水不溶性のポリマー担体材料である。

【0057】

誤解を避けるために、担体材料の目的は、適切な液体媒体(すなわち、場合によっては水性または非水性)と接触して溶解することであるため、ポリマー担体材料が本発明で使用される場合、このポリマー担体材料は、実質的に架橋されない。架橋は、ポリマー鎖の相対的な可動性を制限し、分子量を増大し、大規模ネットワークの形成を引き起こし、したがってポリマーの溶解能を防止するので、ポリマーの物理的特性に対して大きな効果を有することが周知である。ポリスチレンは、例えば、ベンゼン、トルエンおよび四塩化炭素などの多くの溶媒において可溶性である。しかし、架橋剤(ジビニルベンゼン、0.1%)が少量であっても、このポリマーはもはや溶解せず、膨潤するだけである。

30

【0058】

界面活性剤である担体材料

適切な界面活性剤である担体材料は、生成物の保存中に適用される温度、すなわち30未満の温度、好ましくは40未満の温度で、好ましくはそれ自体固体である。代替形態では、界面活性剤は、構築成分である塩などの、組成物中に存在する他の材料の存在下で、適切な温度範囲にわたって固体を形成することができる。

40

【0059】

界面活性剤は、非イオン性、アニオン性、カチオン性または双性イオン性であってよく、当業者は、水溶性界面活性剤または水不溶性界面活性剤(それぞれ水溶性組成物または水不溶性組成物を形成するため)のいずれが望ましいかに応じて、以下から適切に選択することができる。

【0060】

適切な非イオン性界面活性剤の例には、エトキシ化トリグリセリド、脂肪アルコールエトキシレート、アルキルフェノールエトキシレート、脂肪酸エトキシレート、脂肪アミドエトキシレート、脂肪アミンエトキシレート、ソルビタンアルカノエート、エチル化ソル

50

ピタンアルカノエート、PEG化ソルビタンエステル(商標Tween(商標)で利用可能)、非PEG化ソルビタンエステル(商標Span(商標)で利用可能)、アルキルエトキシレート、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのブロックコポリマー、すなわちポロキサマー(商標Pluronic(商標)で利用可能)、アルキルポリグルコシド、ステアロールエトキシレート、アルキルポリグリコシド、ドクサートナトリウム(AOT)が含まれる。

【0061】

適切なアニオン性界面活性剤の例には、アルキルエーテル硫酸塩、アルキルエーテルカルボン酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキルエーテルリン酸塩、ジアルキルスルホコハク酸塩、サルコシン酸塩、アルキルスルホン酸塩、セッケン、アルキル硫酸塩、アルキルカルボン酸塩、アルキルリン酸塩、パラフィンスルホン酸塩、第2級n-アルカン

10

【0062】

適切なカチオン性界面活性剤の例には、脂肪アミン塩、脂肪ジアミン塩、第4級アンモニウム化合物、ホスホニウム界面活性剤、スルホニウム界面活性剤が含まれる。

【0063】

適切な双性イオン性界面活性剤の例には、アミノ酸(グリシン、ベタイン、アミノプロピオン酸など)のN-アルキル誘導体、イミダゾリン界面活性剤、アミノオキシド、アミドベタインが含まれる。

20

【0064】

界面活性剤の混合物を使用することができ、かかる混合物においては、個々の構成成分が液体で存在することができる。

【0065】

好ましい界面活性剤は、ドクサートナトリウム(AOT)、ならびにSpan(商標)およびTween(商標)のそれぞれのメンバーである。

【0066】

無機担体材料

担体材料は、さらに代替として、界面活性剤でもポリマーでもない無機材料であり得る。単純な無機塩は、特に前述のポリマー性担体材料および/または界面活性剤である担体材料との混合物として適していることが見出されている。適切な塩には、炭酸塩、重炭酸

30

【0067】

有機担体材料

担体材料は、さらに代替として、界面活性剤でもポリマーでも無機担体材料でもない小さい有機材料であり得る。単純な有機糖類は、特に前述のポリマー性担体材料および/または界面活性剤である担体材料との混合物として適していることが見出されている。適切な

40

【0068】

本発明の改善された組成物は、2つ以上の担体材料を含むことができる。担体材料の混合物も、有利になり得る。好ましい混合物は、界面活性剤およびポリマーの組合せを含み、例えば、好ましくは以下の少なくとも1つを含む。

a) ポリビニルアルコール(PVA)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、アルギネート、ならびに

b) アルコキシル化非イオン性物質(特に、PEG/PPG Pluronic(商標)材料)、アルキルスルホン酸塩、アルキル硫酸塩(特に、SDS)、デオキシコール酸ナトリウム、ミリスチン酸ナト

50

リウム、ドクサートナトリウム、エステル界面活性剤(好ましくは、Span(商標)およびTween(商標)タイプのソルビタンエステル)およびカチオン性物質(特に、セチルトリメチルアンモニウム臭化物-CTAB)

の少なくとも1つ。

【0069】

溶媒

本発明では、使用する親水性溶媒は、好ましくは水であるが、以下の、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、メチルエチルケトン(MEK)、およびその混合物のいずれかを、(単独で、または水に加えて)使用することもできる。

【0070】

使用する非水性溶媒は、International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH)から利用可能な溶媒の一覧、より好ましくは前記一覧のクラスIIまたはクラスIIIから選択することができる。非水性溶媒は、特に以下の群、トルエン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、トリクロロメタン(クロロホルム)、酢酸エチル、2-ブタノンの1つまたは複数から選択される。

【0071】

乾燥

本発明では、乾燥ステップは、スプレー乾燥法、凍結乾燥法またはスプレー造粒法であり得る。好ましくは、乾燥ステップは、第1および第2の溶媒の両方を同時に除去する。誤解を避けるために、乾燥中の液体混合物(例えば、エマルジョンまたは単相溶液)から第1および第2の溶媒のすべて、または実質的にすべてを除去することを企図するが、微量が残り得ることが認められる。

【0072】

スプレー乾燥

混合物(例えば、エマルジョンまたは単相溶液)を乾燥するための最も好ましい方法は、スプレー乾燥である。スプレー乾燥は、水性および非水性の揮発性構成成分の両方を除去して、担体材料、活性剤および安定剤を粉末形態で残すのに特に有効である。

【0073】

有効なスプレー乾燥では、本発明者らは、Buchiから利用可能なB-290 Mini Spray Dryerが、実験室でのスプレー乾燥に適していることを見出した。大規模なスプレー乾燥では、GEA Niroから利用可能なPHARMASD(商標)スプレー乾燥機が適している。

【0074】

乾燥注入口温度は、好ましくは、使用時の活性剤の温度安定性に応じて、一般に40以上、可能であれば80を超え、ある環境では100を超えるべきである。

【0075】

凍結乾燥

しかし代替として、乾燥は、静脈内投与のための無菌製剤の調製物などにおけるように、または活性剤が、例えば普通ならば水の存在下で加水分解することがあり、酸化的分解を受けることがあり、もしくは温度感受性を示すことがあるストロビルリン殺菌剤である場合、それ自体特定の利益をもたらす凍結乾燥によって達成することができる。

【0076】

有効な凍結乾燥では、本発明者らは、VirTis卓上BT4K ZL凍結乾燥装置が、実験室での凍結乾燥に適しており、Biopharma Process Systems Ltdから利用可能なUsifroid凍結乾燥機が、大規模な凍結乾燥に適していることを見出した。

【0077】

スプレー造粒

さらに代替として、乾燥は、粉塵を含まない粒子を生成する能力などの、やはりそれ自体の特定の利益をもたらすスプレー造粒法、特に流動床スプレー造粒/凝集法を使用して

10

20

30

40

50

達成することができ、これらの粒子は、例えば円形ペレットであり得、良好な流動挙動を示し、したがって容易に投与することができる。さらに、スプレー造粒された粒子は、良好な分散性および可溶性、緻密構造、ならびに低い吸湿性を有する。

【0078】

有効なスプレー造粒では、本発明者らは、以下の方法条件、注入口温度40 から250、より好ましくは55 から130、出口温度20 から250、より好ましくは35 から100、供給濃度1~50wt%の溶解した固体、より好ましくは10~40wt%の溶解した固体が好ましいことを見出した。

【0079】

前述のことにもかかわらず、スプレー乾燥、凍結乾燥およびスプレー造粒は、当業者に周知の技術である。

10

【0080】

原料の乾燥

乾燥のための一般的な原料は、

- a) 0.1%wtを超える少なくとも1つの活性剤、例えば、水不溶性の活性剤、
- b) 活性剤のための非水性溶媒、
- c) 担体材料、例えば、水溶性ポリマー、
- d) 担体材料のための水性溶媒、一般に水、
- e) 界面活性剤、および
- f) 0.1%wtを超える少なくとも1つの安定剤、例えば、疎水性の安定剤を含むことができる。

20

【0081】

したがって、本発明では、好ましい原料は、

- a) 0.1%を超える少なくとも1つの水不溶性の活性剤、
- b) ジクロロメタン、クロロホルム、エタノール、アセトンおよびその混合物から選択される少なくとも1つの非水性溶媒、
- c) ポリエチレングリコール(PEG)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、アルギネートおよびその混合物から選択される水溶性ポリマー、
- d) 水、
- e) 非イオン性PEGコポリマー(特に、PEG/PPG Pluronic(商標)材料)、アルキルスルホン酸塩、アルキル硫酸塩(特に、SDS)、デオキシコール酸ナトリウム、ミスチン酸(mysristate)ナトリウム、ドクサートナトリウム、エステル界面活性剤(好ましくは、Span(商標)およびTween(商標)タイプのソルビタンエステル)およびカチオン性物質(特に、セチルトリメチルアンモニウム臭化物-CTAB)およびその混合物から選択される界面活性剤、ならびに
- f) 0.1%wtを超える少なくとも1つの疎水性の安定剤を含む。

30

【0082】

本発明で使用される乾燥原料は、好ましくはエマルションまたは単相溶液のいずれかであり、これらは、さらに好ましくは固体物質を含有せず、特に好ましくは溶解していない任意の活性剤または安定剤を含有しない。

40

【0083】

組成物中の活性剤のレベルは、特に好ましくは、乾燥させた組成物中の負荷が、30%以上、好ましくは40%以上、最も好ましくは50%以上になるようにすべきである。かかる組成物は、先に論じた通り、粒径が小さく、有効性が高いという利点を有する。同様に、組成物中の安定剤のレベルは、乾燥させた組成物の負荷が、5%以上、好ましくは15%以上、より好ましくは20%を超えるようにすべきである。

【0084】

好ましくは、乾燥ステップ後に生成された組成物は、活性剤および安定剤を、1:500から85:15(活性剤:安定剤として)~1:100から85:15、さらに好ましくは1:500から1:1~1:10

50

0から1:1の重量比で含む。スプレー乾燥、凍結乾燥およびスプレー造粒のそれぞれによって、最終生成物において約10%から85%の活性剤と安定剤のナノ共粒子に対して、90%から15%の担体材料の一般的なレベルを得ることができる。

【0085】

第2の態様

本発明によれば、本明細書で先に記載の方法を実施することによって得られた、担体材料中の活性剤と安定剤のナノ分散液の形態の、改善された組成物を提供することもできる。

【0086】

第3の態様

また本発明によれば、本発明の第2の態様に従って、液体を、改善された組成物と合わせることによって得られた、活性剤と安定剤および担体材料の改善された液体ナノ分散液を提供する。

【0087】

活性剤および安定剤のナノ共粒子は、担体材料が十分に微細な形態で前記液体に溶解し、したがって、安定した活性剤が多く、点で可溶性材料のように挙動するので、液体中にナノ分散している。

【0088】

乾燥生成物中の活性剤および安定剤のナノ共粒子の粒径は、好ましくは、前記粒子が液体に分散すると、本明細書に記載のマルバーン法によって決定される通り、1000nm未満のz平均粒径を有するような粒径である。乾燥固体粉末形態が液体媒体に分散しても、粒径は著しく低減しないと考えられる。

【0089】

好ましくは、活性剤および安定剤のナノ共粒子のナノ分散形態のz平均直径は、1000nm未満、好ましくは800nm未満、さらにより好ましくは500nm未満、特に200nm未満、最も具体的には100nm未満である。例えば、ナノ分散形態のz平均直径は、50nmから750nm、好ましくは75nmから600nmの範囲であり得る。

【0090】

前述のナノ分散液に関して、好ましい活性剤、安定剤および担体材料は、前述の通りである。

【0091】

本発明を適用することによって、普通ならば物理的な不安定化および粒子の成長に関連して観測される問題なしに、著しく高いレベルの活性剤を、真溶液とかなり等価な状態にすることができる。例えば、液体型の医薬品(一般に水不溶性)が必要である場合、乾燥生成物を水性媒体に溶解して、水不溶性の医薬品の最大20%(好ましくは1%超、好ましくは5%超、より好ましくは10%超)を含むナノ分散液を達成することができる。当然のことながら、分散液における医薬品の実際の量は、その分散液を、例えば注射可能な形態で、経口液体として、静脈内投与、直腸投与に適した形態で、鼻腔内スプレー等を介して投与する方法に応じて最終的に決まることを、当業者は理解されよう。

【0092】

本発明の改善された組成物は、活性剤として医薬品に組み込まれる場合、医薬品が企図される疾患または他の苦痛の治療または予防のために使用することができる。

【0093】

ここでより良好な理解のために、本発明を、単なる非限定的な例を用いることにより、添付の図を参照してより具体的に記載する。

【図面の簡単な説明】

【0094】

【図1】スプレーして10日後のギシギシ植物(dock)に対する平均毒性点数を示す図である。適用したスプレーを横軸に示し、平均点数(0から5の尺度)を縦軸に示した。

【図2】4ppmのアゾキシストロピン製剤を接種して3日後のフサリウム・クルモルム(Fusa

10

20

30

40

50

rium culmorum)の放射状の増殖を示す図である。適用したスプレーを横軸に示し、平均コロニー直径(ミリメートル)を縦軸に示した。

【図3】コムギ赤さび病に対するアゾキシストロビン製剤の治癒効率を示す図である。適用したスプレーを横軸に示し、赤さび病膿疱を有する葉の百分率を縦軸に示した。

【図4】コムギ赤さび病に対するアゾキシストロビン製剤の防止効率を示す図である。適用したスプレーを横軸に示し、赤さび病膿疱を有する葉の百分率を縦軸に示した。

【図5】増殖段階65で適用して21日後の赤さび病の制御に関するアゾキシストロビン製剤のフィールド効率を示す図である。適用したスプレーを横軸に示し、赤さび病膿疱を有する葉の平均面積(40個の試料に対する)を縦軸に示した。

【発明を実施するための形態】

【0095】

(実施例)

以下の実施例では、「MW」は、重量平均分子量を指す。すべての化学物質を、別段特定されない限りSigma-Aldrichから得た。超音波処理については、実施例1~28ではHielscher UP400S超音波処理器を使用し、実施例29~42ではHeat Systemsから利用可能なSonicator(商標)XLを使用して実施し、スプレー乾燥は、別段特定されない限りBuchi Mini-290スプレー乾燥機を使用した。得られたナノ分散液を、別段特定されない限りMalvern Nano NS粒径分析計を使用して特徴付けた。

【0096】

(実施例1)

ピフェントリン(活性剤)0.175gおよび35kg/モルのMWを有するポリスチレン(安定剤)0.525gを、ジクロロメタン(エマルションの油相を形成する)3mlに溶解し、8~9kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)(80%を加水分解した)0.30gを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)9mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、氷浴中、出力50%で40秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:105

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

【0097】

得られた乾燥粉末を、濃度2mg/mlで脱イオン水に分散させ、半透明なナノ分散液を形成した。ピフェントリン-ポリスチレンナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、138nmであった。

【0098】

(実施例2)

ピフェントリン(活性剤)0.175gおよび15kg/モルのMWを有するPMMA(安定剤)0.525gを、ジクロロメタン(エマルションの油相を形成する)3mlに溶解し、8~9kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)(80%を加水分解した)0.30gを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)9mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、氷浴中、出力50%で40秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:105

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

【0099】

得られた乾燥粉末を、濃度2mg/mlで脱イオン水に分散させ、半透明なナノ分散液を形成した。ピフェントリン-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、116nmであった。

【0100】

(実施例3)

10

20

30

40

50

アバメクチン(活性剤)0.227gおよび15kg/モルのMWを有するPMMA(安定剤)0.04gを、ジクロロメタン(エマルションの油相を形成する)2mlに溶解し、8~9kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)(80%を加水分解した)0.30gを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)12mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、氷浴中、出力50%で50秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:105

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:20%

【0101】

得られた乾燥粉末を、アバメクチン1500ppm(水1ml当たり)の濃度で脱イオン水に分散させ、乳白色のナノ分散液を形成した。アバメクチン-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、223nmであった。

【0102】

(実施例4)

アバメクチン(活性剤)0.227gおよび35kg/モルのMWを有するポリスチレン(安定剤)0.04gを、ジクロロメタン(エマルションの油相を形成する)2mlに溶解し、8~9kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)(80%を加水分解した)0.30gを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)12mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、氷浴中、出力50%で50秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:105

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:20%

【0103】

得られた乾燥粉末を、アバメクチン1500ppm(水1ml当たり)の濃度で脱イオン水に分散させ、乳白色のナノ分散液を形成した。アバメクチン-ポリスチレンナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、224nmであった。

【0104】

(実施例5)比較例

アバメクチン(活性剤)0.20gを、ジクロロメタン(エマルションの油相を形成する)2.0mlに溶解し、8~9kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)(80%を加水分解した)0.30gを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)12mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、氷浴中、出力50%で50秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:105

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:20%

【0105】

得られた乾燥粉末を、アバメクチン1500ppm(水1ml当たり)の濃度で脱イオン水に分散させ、乳白色のナノ分散液を形成した。アバメクチンのz平均ナノ粒径は、214nmであった。

【0106】

実施例3および4で形成したナノ分散液のそれぞれの安定性を、比較例5で形成したナノ分散液の安定性と比較した。すべての3つのナノ分散液を、z平均粒径の任意の変化について、30時間にわたって周囲温度および周囲圧力でしばしばモニターした。その結果を、以下のTable 1(表1)に示す。

【0107】

10

20

30

40

50

【表 1】

実施例	粒径(Z-平均)(nm)				粒径の増大 (%)
	最初	4 時間後	24 時間後	30 時間後	
3	223	214	212	210	0
4	224	218	220	218	0
5	214	209	312	328	53

【0108】

10

明示されている通り、実施例3および4(安定剤を添加した)を実施例5(任意の安定剤なし)と比較した場合、アバメクチンナノ共粒子およびアバメクチン単独の粒子の最初の粒径は、比較的類似している。しかし、本発明のナノ分散液の長期安定性は、わずか30時間枠で53%と大幅なz平均粒径の増大が観測される従来技術のナノ分散液と比較して、かなり改善されている。

【0109】

(実施例6)

テブコナゾール(活性剤)50mgおよびCAS番号8001-23-8を有するベニバナ種子油(安定剤)50mgを、トルエン(エマルションの油相を形成する)2mlに溶解し、9~10kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)355.6mおよびSDS(VWRから供給)44.4mgを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)20mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、出力100%で2分間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:150

-ポンプ率:15%

【0110】

得られた乾燥白色粉末を、濃度10mg/mlで脱イオン水に分散させた。テブコナゾール-ベニバナ種子油ナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、227nmであった。

【0111】

(実施例7)

テブコナゾール(活性剤)50mgおよびCAS番号8012-95-1を有するパラフィン油(安定剤)(Riedel-de Haenから供給)50mgを、トルエン(エマルションの油相を形成する)2mlに溶解し、9~10kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)355.6mおよびSDS(VWRから供給)44.4mgを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)20mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、出力100%で2分間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:150

-ポンプ率:15%

【0112】

得られた乾燥白色粉末を、濃度10mg/mlで脱イオン水に分散させた。テブコナゾール-パラフィン油ナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、189nmであった。

【0113】

(実施例8)

テブコナゾール(活性剤)50mg、ならびに400kg/モルのMWおよびCAS番号25322/6914を有するポリプロピレングリコール(安定剤)50mgを、トルエン(エマルションの油相を形成する)2mlに溶解し、9~10kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)355.6mおよびSDS(VWRから供給)44.4mgを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)20mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、出力100%で2分間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:150

50

-ポンプ率:15%

【0114】

得られた乾燥白色粉末を、濃度10mg/mlで脱イオン水に分散させた。テブコナゾール-ポリプロピレングリコールナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、235nmであった。

【0115】

(実施例9)

テブコナゾール(活性剤)50mgおよびCAS番号8002-74-2を有するパラフィンワックス(安定剤)(Flukaから供給)50mgを、トルエン(エマルションの油相を形成する)2mlに溶解し、9~10kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)355.6mおよびSDS(VWRから供給)44.4mgを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)20mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、出力100%で2分間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:150

-ポンプ率:15%

【0116】

得られた乾燥白色粉末を、濃度10mg/mlで脱イオン水に分散させた。テブコナゾール-パラフィンワックスナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、253nmであった。

【0117】

(実施例10)

テブコナゾール(活性剤)50mgおよび347kg/モルのMWを有するヘキサデシルトリメトキシシラン(安定剤)50mgを、トルエン(エマルションの油相を形成する)2mlに溶解し、9~10kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)355.6mおよびSDS(VWRから供給)44.4mgを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)20mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、出力100%で2分間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:150

-ポンプ率:15%

【0118】

得られた乾燥白色粉末を、濃度10mg/mlで脱イオン水に分散させた。テブコナゾール-ヘキサデシルトリメトキシシランナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、194nmであった。

【0119】

(実施例11)

フィプロニル(活性剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中100mg/ml)0.5mlを、30mlの試料バイアルに入れ、これに、230kg/モルのMWを有するポリスチレン(安定剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中100mg/ml)0.5mlを添加して、エマルションの油相を形成した。次に、PVP(担体材料)の溶液(脱イオン水中50mg/ml)7ml、SDSの溶液(脱イオン水中50mg/ml)1mlおよび脱イオン水1mlを、油相に逐次的に添加して、混合物を形成した。混合物を氷上で30分間冷却し、次に、出力50%で45秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥した。

-注入口温度:160

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

【0120】

得られた乾燥粉末を、脱イオン水に分散させて、ナノ分散液を形成した。フィプロニル-ポリスチレンナノ共粒子のz平均ナノ粒径は93nmであり、多分散指数は0.233であった。

【0121】

(実施例12)

フィプロニル(活性剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中100mg/ml)0.5mlを、30mlの試料バイアルに入れ、これに、67kg/モルのMWを有するPMMA(安定剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中100mg/ml)0.5mlを添加して、エマルションの油相を形成した。次に、PVP(担体材料)の溶液(脱イオン

10

20

30

40

50

水中50mg/ml)7ml、SDSの溶液(脱イオン水中50mg/ml)1mlおよび脱イオン水1mlを、油相に逐次的に添加して、混合物を形成した。混合物を氷上で30分間冷却し、次に、出力50%で45秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルジョンを、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥した。

-注入口温度:160

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

【0122】

得られた乾燥粉末を、脱イオン水に分散させて、ナノ分散液を形成した。フィブロンル-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は78nmであり、多分散指数は0.23であった。 10

【0123】

(実施例13)

フィブロンル(活性剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中100mg/ml)0.5mlを、30mlの試料バイアルに入れ、これに、337kg/モルのMWを有するPBMA(安定剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中100mg/ml)0.5mlを添加して、エマルジョンの油相を形成した。次に、PVP(担体材料)の溶液(脱イオン水中50mg/ml)7ml、SDSの溶液(脱イオン水中50mg/ml)1mlおよび脱イオン水1mlを、油相に逐次的に添加して、混合物を形成した。混合物を氷上で30分間冷却し、次に、出力50%で45秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルジョンを、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥した。 20

-注入口温度:160

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

【0124】

得られた乾燥粉末を、脱イオン水に分散させて、ナノ分散液を形成した。フィブロンル-PBMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は89nmであり、多分散指数は0.186であった。

【0125】

(実施例14)

フィブロンル(活性剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中100mg/ml)0.5mlを、30mlの試料バイアルに入れ、これに、83kg/モルのMWを有するPVAC(安定剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中100mg/ml)0.5mlを添加して、エマルジョンの油相を形成した。次に、PVP(担体材料)の溶液(脱イオン水中50mg/ml)7ml、SDSの溶液(脱イオン水中50mg/ml)1mlおよび脱イオン水1mlを、油相に逐次的に添加して、混合物を形成した。混合物を氷上で30分間冷却し、次に、出力50%で45秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルジョンを、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥した。 30

-注入口温度:160

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

【0126】

得られた乾燥粉末を、脱イオン水に分散させて、ナノ分散液を形成した。フィブロンル-PVACナノ共粒子のz平均ナノ粒径は105nmであり、多分散指数は0.179であった。

【0127】

(実施例15)比較例

フィブロンル(活性剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中100mg/ml)1mlを、エマルジョンの油相として、30mlの試料バイアルに入れた。次に、PVP(担体材料)の溶液(脱イオン水中50mg/ml)7ml、SDSの溶液(脱イオン水中50mg/ml)1mlおよび脱イオン水1mlを、油相に逐次的に添加して、混合物を形成した。次に混合物を、出力50%で15秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルジョンを、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥した。

-注入口温度:160

- 噴霧圧:3バール
- 吸引:100%
- ポンプ率:15%

【0128】

得られた乾燥粉末を、脱イオン水に分散させて、ナノ分散液を形成した。フィブロンル
ナノ粒子のz平均ナノ粒径は1037nmであり、多分散指数は0.701であった。

【0129】

(実施例16)比較例

フィブロンル(活性剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中100mg/ml)1mlを、エマルションの油相と
して、30mlの試料バイアルに入れた。次に、PVP(担体材料)の溶液(脱イオン水中50mg/ml)
7ml、SDSの溶液(脱イオン水中50mg/ml)1mlおよび脱イオン水1mlを、油相に逐次的に添加
して、混合物を形成した。次に混合物を、出力50%で15秒間、超音波処理にかけた。次に
、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥した。

- 注入口温度:90
- 噴霧圧:3バール
- 吸引:100%
- ポンプ率:15%

【0130】

得られた乾燥粉末を、脱イオン水に分散させて、ナノ分散液を形成した。フィブロンル
ナノ粒子のz平均ナノ粒径は643.5nmであり、多分散指数は0.419であった。

【0131】

(実施例17)

フィブロンル(活性剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中200mg/ml)0.5mlを、30mlの試料バイアル
に入れ、これに67kg/モルのMWを有するPMMA(安定剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中200mg/ml)0.5
mlを添加して、エマルションの油相を形成した。次に、PVP(担体材料)の溶液(脱イオン水
中50mg/ml)5ml、SDSの溶液(脱イオン水中50mg/ml)1mlおよび脱イオン水3mlを、油相に逐
次的に添加して、混合物を形成した。次に混合物を、出力50%で15秒間、超音波処理にか
けた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥し
た。

- 注入口温度:160
- 噴霧圧:3バール
- 吸引:100%
- ポンプ率:15%

【0132】

得られた乾燥粉末を、脱イオン水に分散させて、ナノ分散液を形成した。フィブロンル
-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は359.6nmであり、多分散指数は0.496であった。

【0133】

実施例17で形成したナノ分散液の安定性を、比較例15および16で形成したナノ分散液の
それぞれの安定性と比較した。すべての3つのナノ分散液を、z平均粒径の任意の変化につ
いて、一定期間にわたって周囲温度および周囲圧力でしばしばモニターした。その結果を
、以下のTable II(表2)に示す。

【0134】

10

20

30

40

【表 2】

実施例	粒径(Z-平均)(nm)		粒径の増大(%)
	最初	2.5 時間後	
15	1037	2041	97
16	643.5	1488	131
17	359.6	234.1	-35

【 0 1 3 5 】

10

明示されている通り、フィブロンルナノ共粒子の最初の粒径は、フィブロンル単独の粒子の最初の粒径よりもかなり小さい。さらに、本発明のナノ分散液(実施例17)の長期安定性は、わずか2.5時間枠でそれぞれ97%および131%と大幅なz平均粒径の増大が観測される従来技術のナノ分散液(比較例15および16)と比較して、かなり改善されている。実施例17では、フィブロンルナノ粒子のz平均粒径が、実際に最初の2.5時間で35%低減するが、このことは、粒子形成後にz平均を測定する時刻を正確に記録することの重要性を明示していることにも留意されたい。

【 0 1 3 6 】

(実施例18)比較例

フィブロンル(活性剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中100mg/ml)1mlを、エマルションの油相として、30mlの試料バイアルに入れた。次に、PVP(担体材料)の溶液(脱イオン水中50mg/ml)7ml、SDSの溶液(脱イオン水中50mg/ml)1mlおよび脱イオン水1mlを、油相に逐次的に添加して、混合物を形成した。次に、混合物を氷上で30分間冷却した後、出力50%で45秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥した。

-注入口温度:90

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

【 0 1 3 7 】

得られた乾燥粉末を、脱イオン水に分散させて、ナノ分散液を形成した。フィブロンルナノ粒子のz平均ナノ粒径は753.32nmであり、多分散指数は0.507であった。

【 0 1 3 8 】

(実施例19)

フィブロンル(活性剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中200mg/ml)0.5mlを、30mlの試料バイアルに入れ、これに67kg/モルのMWを有するPMMA(安定剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中200mg/ml)0.5mlを添加して、エマルションの油相を形成した。次に、PVP(担体材料)の溶液(脱イオン水中50mg/ml)5ml、SDSの溶液(脱イオン水中50mg/ml)1mlおよび脱イオン水3mlを、油相に逐次的に添加して、混合物を形成した。次に、混合物を氷上で30分間冷却した後、出力50%で45秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥した。

-注入口温度:160

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

【 0 1 3 9 】

得られた乾燥粉末を、脱イオン水に分散させて、ナノ分散液を形成した。フィブロンル-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は192.8nmであり、多分散指数は0.259であった。

【 0 1 4 0 】

実施例19で形成したナノ分散液の安定性を、比較例18で形成したナノ分散液の安定性と

50

比較した。両方のナノ分散液を、z平均粒径の任意の変化について、一定期間にわたって周囲温度および周囲圧力でしばしばモニターした。その結果を、以下のTable III(表3)に示す。

【0141】

【表3】

Table III

実施例	粒径(Z-平均)(nm)	
	最初	3時間後
18	753.2	737.0
19	192.8	192.8

10

【0142】

明示されている通り、フィブロンルナノ共粒子の最初の粒径は、フィブロンル単独の粒子の最初の粒径よりもかなり小さく(それぞれ約753nmと比較して約193nm)、粒径は、フィブロンルナノ共粒子については3時間後も一定のままであり、従来技術のナノ分散液についてはわずかに減少した。しかし、3時間後のフィブロンル単独の粒子の粒径は、フィブロンルナノ共粒子の粒径よりも、まだかなり大きい(ほぼ4倍)。

20

【0143】

(実施例20)比較例

フィブロンル(活性剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中40mg/ml)1mlを、エマルションの油相として、30mlの試料バイアルに入れた。次に、PVP(担体材料)の溶液(脱イオン水中50mg/ml)6.4ml、SDSの溶液(脱イオン水中50mg/ml)0.8mlおよび脱イオン水1.8mlを、油相に逐次的に添加して、混合物を形成した。次に混合物を、出力50%で15秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥した。

-注入口温度:90

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

30

【0144】

得られた乾燥粉末を、脱イオン水に分散させて、ナノ分散液を形成した。フィブロンルナノ粒子のz平均ナノ粒径は882.7nmであり、多分散指数は0.370であった。

【0145】

(実施例21)

フィブロンル(活性剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中200mg/ml)0.4mlを、30mlの試料バイアルに入れ、これに67kg/モルのMWを有するPMMA(安定剤)の溶液(7:3のDCM:MEK中66.6mg/ml)0.6mlを添加して、エマルションの油相を形成した。次に、PVP(担体材料)の溶液(脱イオン水中50mg/ml)5.6ml、SDSの溶液(脱イオン水中50mg/ml)0.8mlおよび脱イオン水2.6mlを、油相に逐次的に添加して、混合物を形成した。次に混合物を、出力50%で15秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥した。

40

-注入口温度:160

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

【0146】

得られた乾燥粉末を、脱イオン水に分散させて、ナノ分散液を形成した。フィブロンル-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は231.5nmであり、多分散指数は0.201であった。

【0147】

50

実施例21で形成したナノ分散液の安定性を、比較例20で形成したナノ分散液の安定性と比較した。両方のナノ分散液を、z平均粒径の任意の変化について、一定期間にわたって周囲温度および周囲圧力でしばしばモニターした。その結果を、以下のTable IV(表4)に示す。

【0148】

【表4】

Table IV

実施例	粒径(Z-平均)(nm)			粒径の増大(%)
	最初	3時間後	6.5時間後	
20	882.7	806.9	1023	16(6.5時間まで)
21	231.5	216.5	239.9	4(6.5時間まで)

10

【0149】

明示されている通り、フィプロニルナノ共粒子の最初の粒径は、フィプロニル単独の粒子の最初の粒径よりもかなり小さい(それぞれ約883nmと比較して約232nm)。どちらの場合も、粒径は、3時間後に測定した時にはわずかに減少しており、次に6.5時間後に測定した時には再度増大しているが、フィプロニル単独の粒子は、6.5時間までで16%の粒径の増大を示しており、フィプロニルナノ共粒子のみが、同じ期間にわたって4%の粒径の増大を示している。さらに、6.5時間後のフィプロニル単独の粒子の粒径は、フィプロニルナノ共粒子の粒径よりも、まだかなり大きい(ほぼ4倍)。

20

【0150】

(実施例22)

プロクロラツ(活性剤)の溶液(DCM中100mg/ml)4mlに、337kg/モルのMWを有するPBMA(安定剤)の溶液(DCM中100mg/ml)1.2mlを添加することによって、総体積を5.20mlにして、エマルションの油相を形成した。それと並行して、10kg/モルのMWを有するPVA(80%を加水分解した)の水溶液(脱イオン水中100mg/ml)4.8mlを、エマルションの水相のために、脱イオン水で最大25mlの体積にした。油相を、1:4.8(油相:水相)の比で水相に添加して、混合物を形成し、次に氷浴中で30分間冷却した。次に、冷却した混合物を、出力100%で90秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥した。

30

-注入口温度:102

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:10%

【0151】

得られた乾燥粉末を、粉末20mgを水2mlに添加することによって脱イオン水に分散させ、次いでその後、すべての大きい微粒子が分散してナノ分散液を形成するまで、ボルテックスミキサーを使用して攪拌した。プロクロラツ-PBMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、312nmであった。

40

【0152】

(実施例23)

プロクロラツ(活性剤)の溶液(DCM中100mg/ml)4mlに、35kg/モルのMWを有するポリスチレン(安定剤)の溶液(DCM中100mg/ml)1.2mlを添加することによって、総体積を5.20mlにして、エマルションの油相を形成した。それと並行して、10kg/モルのMWを有するPVA(80%を加水分解した)の水溶液(脱イオン水中100mg/ml)4.8mlを、エマルションの水相のために、脱イオン水で最大25mlの体積にした。油相を、1:4.8(油相:水相)の比で水相に添加して、混合物を形成し、次に氷浴中で30分間冷却した。次に、冷却した混合物を、出力100%で90秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件

50

ですぐにスプレー乾燥した。

-注入口温度:102

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:10%

【0153】

得られた乾燥粉末を、粉末20mgを水2mlに添加することによって脱イオン水に分散させ、次いでその後、すべての大きい微粒子が分散してナノ分散液を形成するまで、ボルテックスミキサーを使用して攪拌した。プロクロラツツ-ポリスチレンナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、264nmであった。

10

【0154】

(実施例24)

プロクロラツツ(活性剤)の溶液(DCM中100mg/ml)4mlに、15kg/モルのMWを有するPMMA(安定剤)の溶液(DCM中100mg/ml)1.2mlを添加することによって、総体積を5.20mlにして、エマルションの油相を形成した。それと並行して、10kg/モルのMWを有するPVA(80%を加水分解した)の水溶液(脱イオン水中100mg/ml)4.8mlを、エマルションの水相のために、脱イオン水で最大25mlの体積にした。油相を、1:4.8(油相:水相)の比で水相に添加して、混合物を形成し、次に氷浴中で30分間冷却した。次に、冷却した混合物を、出力100%で90秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥した。

20

-注入口温度:102

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:10%

【0155】

得られた乾燥粉末を、粉末20mgを水2mlに添加することによって脱イオン水に分散させ、次いでその後、すべての大きい微粒子が分散してナノ分散液を形成するまで、ボルテックスミキサーを使用して攪拌した。プロクロラツツ-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、217nmであった。

30

【0156】

(実施例25)

プロクロラツツ(活性剤)の溶液(DCM中100mg/ml)4mlに、120kg/モルのMWを有するPMMA(安定剤)の溶液(DCM中100mg/ml)1.2mlを添加することによって、総体積を5.20mlにして、エマルションの油相を形成した。それと並行して、10kg/モルのMWを有するPVA(80%を加水分解した)の水溶液(脱イオン水中100mg/ml)4.8mlを、エマルションの水相のために、脱イオン水で最大25mlの体積にした。油相を、1:4.8(油相:水相)の比で水相に添加して、混合物を形成し、次に氷浴中で30分間冷却した。次に、冷却した混合物を、出力100%で90秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥した。

40

-注入口温度:102

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

ポンプ率:10%

【0157】

得られた乾燥粉末を、粉末20mgを水2mlに添加することによって脱イオン水に分散させ、次いでその後、すべての大きい微粒子が分散してナノ分散液を形成するまで、ボルテックスミキサーを使用して攪拌した。プロクロラツツ-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、239nmであった。

50

【0158】

(実施例26)

プロクロラツ(活性剤)の溶液(DCM中100mg/ml)4mlに、230kg/モルのMWを有するポリスチレン140(安定剤)の溶液(DCM中100mg/ml)1.2mlを添加することによって、総体積を5.20mlにして、エマルションの油相を形成した。それと並行して、10kg/モルのMWを有するPVA(80%を加水分解した)の水溶液(脱イオン水中100mg/ml)4.8mlを、エマルションの水相のために、脱イオン水で最大25mlの体積にした。油相を、1:4.8(油相:水相)の比で水相に添加して、混合物を形成し、次に氷浴中で30分間冷却した。次に、冷却した混合物を、出力100%で90秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥した。

-注入口温度:102

-噴霧圧:3パール

-吸引:100%

-ポンプ率:10%

【0159】

得られた乾燥粉末を、粉末20mgを水2mlに添加することによって脱イオン水に分散させ、次いでその後、すべての大きい微粒子が分散してナノ分散液を形成するまで、ボルテックスミキサーを使用して攪拌した。プロクロラツ-ポリスチレンナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、315nmであった。

【0160】

(実施例27)比較例

9~10kg/モルのMWを有するPVA(担体材料)の水溶液(脱イオン水中50mg/ml)6mlに、脱イオン水4mlを添加することによって、総体積を10mlにした。この水溶液に、プロクロラツ(活性剤)の有機溶液(DMC中100mg/ml)2mlを添加した。次に、この2相の液体を、出力50%で35秒間、超音波処理にかけてエマルションを形成し、次に、以下のスプレー乾燥条件ですぐにスプレー乾燥した。

-注入口温度:100

-噴霧圧:3パール

-吸引:100%

-ポンプ率:10%

【0161】

得られた乾燥粉末を、粉末20mgを水2mlに添加することによって脱イオン水に分散させ、次いでその後、すべての大きい微粒子が分散してナノ分散液を形成するまで、ボルテックスミキサーを使用して攪拌した。プロクロラツナノ粒子のz平均ナノ粒径は、422nmであった。

【0162】

示され得る通り、プロクロラツだけのナノ粒子の最初のz平均粒径は、比較例27では422nmであるが、プロクロラツが活性剤である本発明のすべての実施例(実施例22~26)においては、プロクロラツ-安定剤ナノ共粒子の最初のz平均粒径は、320nm未満(最大で315nm)、一般に250nm未満である。

【0163】

(実施例28)

DCM(2.6ml)、ジフルフェニカン(活性剤)(0.2g)、および35kg/モルのMWを有するポリスチレン(安定剤)(0.06g)の有機溶液を、脱イオン水(12.5ml)、80%を加水分解したPVA(担体材料)(0.165g)、SDS0.025gおよびミリスチン酸ナトリウム(0.05g)の水溶液に添加した。2相溶液を、強度100%で20秒間、超音波処理にかけた。得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:100

-噴霧圧:3パール

-吸引:100%

-ポンプ率:10%

【0164】

10

20

30

40

50

得られた乾燥粉末を、脱イオン水(10mg/ml)に分散させ、次いでその後、すべての大きい微粒子が分散してナノ分散液を形成するまで、ボルテックスミキサーを使用して攪拌した。ジフルフェニカン-ポリスチレンナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、479nmであった。

【0165】

効率試験の結果

ジフルフェニカンのナノ懸濁液製剤(実施例28)を、市販のHurricane SC(商標)で生成した参照製剤(参照)と比較した。ギシギシ植物を、(a)1.0L ha⁻¹(完全フィールド率)の等価フィールド率^{*}、ならびにそれより低い等価率の(b)0.5L ha⁻¹および(c)0.25L ha⁻¹により参照製剤で処理して、疾患制御効率の任意の差異を強調した。ナノ懸濁液製剤を、これらの3種類の等価投与量で、Hurricane SC(商標)と同じ用量の活性成分になるように適用した。

10

【0166】

^{*}等価フィールド率は、完全フィールド率が、水道水200Lで構成したHurricane SC(商標)250mlと等価であることを基にして算出する。

【0167】

それぞれギシギシ植物の3つの種子を植えた6つの鉢の複製を、種子を播種した3週間後に、各製剤をスプレーで単回適用することによって処理した。次に、10日後に、評価の一助となる標準の視覚的な鍵を使用して、毒性評価を視覚的に実施した。平均毒性点数の結果を、図1に示す。

20

【0168】

【表5】

採点システム

葉の壊死(%)	平均毒性点数
0	0
1~20	1
21~40	2
41~60	3
61~80	4
81~100	5

30

【0169】

平均毒性点数の値が低いほど、特定の製剤は、ギシギシ植物を破壊する効果が高い。図1からわかる通り、実施例28の製剤は、Hurricane SC(商標)製剤(参照)で処理したギシギシ植物と比較して、植物の壊死を誘発するのにかなり有効である(より高い平均点によって証明される)。さらに、実施例28の製剤は、すべての3つの処理管理体制(a)、(b)および(c)で、Hurricane SC(商標)製剤(参照)よりも良好に機能することが明らかである。

【0170】

(実施例29)

アゾキシストロピン(ストロビルリン殺菌剤)0.225gおよび15kg/モルのMWを有するPMMA(安定剤)0.025gを、ジクロロメタン(エマルジョンの油相を形成する)2mlに溶解し、8~9kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)(80%を加水分解した)0.30gを、脱イオン水(エマルジョンの水相を形成する)9mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、氷浴中、レベル5で55秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルジョンを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

40

- 注入口温度:110
- 噴霧圧:3バール
- 吸引:100%
- ポンプ率:15%

50

【 0 1 7 1 】

得られた乾燥粉末を、アゾキシストロピン3,000ppmの濃度で脱イオン水に分散させ、半透明のナノ分散液を形成した。アゾキシストロピン-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、278nmであった。

【 0 1 7 2 】

(実施例30)

アゾキシストロピン(ストロビルリン殺菌剤)0.225gおよび34kg/モルのMWを有するPMMA-co-MAA(安定剤)0.025gを、ジクロロメタン(エマルションの油相を形成する)2mlに溶解し、8~9kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)(80%を加水分解した)0.30gを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)9mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、氷浴中、レベル5で55秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:110

-噴霧圧:3パール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

【 0 1 7 3 】

得られた乾燥粉末を、アゾキシストロピン3,000ppmの濃度で脱イオン水に分散させ、半透明のナノ分散液を形成した。アゾキシストロピン-PMMA-co-MAAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、288nmであった。

【 0 1 7 4 】

(実施例31)

アゾキシストロピン(ストロビルリン殺菌剤)0.225gおよび120kg/モルのMWを有するPMMA(安定剤)0.025gを、ジクロロメタン(エマルションの油相を形成する)2mlに溶解し、8~9kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)(80%を加水分解した)0.30gを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)9mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、氷浴中、レベル5で55秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:110

-噴霧圧:3パール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

【 0 1 7 5 】

得られた乾燥粉末を、アゾキシストロピン3,000ppmの濃度で脱イオン水に分散させ、半透明のナノ分散液を形成した。アゾキシストロピン-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、291nmであった。

【 0 1 7 6 】

(実施例32)

アゾキシストロピン(ストロビルリン殺菌剤)0.227gおよび35kg/モルのMWを有するポリスチレン(安定剤)0.04gを、ジクロロメタン(エマルションの油相を形成する)2.25mlに溶解し、8~9kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)(80%を加水分解した)0.30gを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)9mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、氷浴中、レベル5で55秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:110

-噴霧圧:3パール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

【 0 1 7 7 】

得られた乾燥粉末を、アゾキシストロピン3,000ppmの濃度で脱イオン水に分散させ、半

10

20

30

40

50

透明のナノ分散液を形成した。アゾキシストロピン-ポリスチレンナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、282nmであった。

【0178】

(実施例33)

アゾキシストロピン(ストロビルリン殺菌剤)0.227gおよび35kg/モルのMWを有するPBMA(安定剤)0.04gを、ジクロロメタン(エマルションの油相を形成する)2.25mlに溶解し、8~9kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)(80%を加水分解した)0.30gを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)9mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、氷浴中、レベル5で55秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:110

-噴霧圧:3パール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

【0179】

得られた乾燥粉末を、アゾキシストロピン3,000ppmの濃度で脱イオン水に分散させ、半透明のナノ分散液を形成した。アゾキシストロピン-PBMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、314nmであった。

【0180】

(実施例34)

アゾキシストロピン(ストロビルリン殺菌剤)0.40gおよび15kg/モルのMWを有するPMMA(安定剤)0.04gを、ジクロロメタン(エマルションの油相を形成する)3.0mlに溶解し、8~9kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)(80%を加水分解した)0.06gおよびPV P K25(Flukaから供給)0.30gを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)9mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、氷浴中、レベル5で55秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:110

-噴霧圧:3パール

吸引:100%

ポンプ率:15%

【0181】

得られた乾燥粉末を、アゾキシストロピン3,000ppmの濃度で脱イオン水に分散させ、半透明のナノ分散液を形成した。アゾキシストロピン-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、376nmであった。

【0182】

(実施例35)比較例

アゾキシストロピン(ストロビルリン殺菌剤)0.20gを、ジクロロメタン(エマルションの油相を形成する)2.0mlに溶解し、8~9kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)(80%を加水分解した)0.30gを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)9mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、氷浴中、レベル5で55秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:110

-噴霧圧:3パール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

【0183】

得られた乾燥粉末を、アゾキシストロピン3,000ppmの濃度で脱イオン水に分散させ、半透明のナノ分散液を形成した。アゾキシストロピンナノ粒子のz平均ナノ粒径は、315nmで

10

20

30

40

50

あった。

【0184】

(実施例36)比較例

アゾキシストロピン(ストロビルリン殺菌剤)0.36gを、ジクロロメタン(エマルションの油相を形成する)2.0mlに溶解し、8~9kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)(80%を加水分解した)0.06gおよびPVP K25(Flukaから供給)0.30gを、脱イオン水(エマルションの水相を形成する)9mlに溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、氷浴中、レベル5で55秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:110

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

【0185】

得られた乾燥粉末を、アゾキシストロピン3,000ppmの濃度で脱イオン水に分散させ、半透明のナノ分散液を形成した。アゾキシストロピンナノ粒子のz平均ナノ粒径は、339nmであった。

【0186】

実施例29から34で形成したナノ分散液のそれぞれの安定性を、比較例35および36で形成したナノ分散液の安定性と比較した。すべての8つのナノ分散液を、z平均粒径の任意の変化について、24時間にわたって周囲温度および周囲圧力でしばしばモニターした。その結果を、以下のTable V(表6)に示す。

【0187】

【表6】

Table V

実施例	粒径(Z-平均)(nm)			粒径の増大(%)
	最初	4時間後	24時間後	
29	278	286	337	21
30	288	281	320	11
31	291	283	320	10
32	282	289	345	22
33	314	373	755	140
34	376	423	402	7
35	315	422	3906	1140
36	339	392	4956	1362

【0188】

明示されている通り、実施例29から34(安定剤を添加した)を実施例35および36(任意の安定剤なし)と比較した場合、アゾキシストロピンナノ共粒子およびアゾキシストロピン単独の粒子の最初の粒径は、比較的類似している。しかし、全般的に、本発明のナノ分散液の長期安定性は、わずか24時間枠で>1000%と大幅なz平均粒径の増大が観測される従来技術のナノ分散液と比較して、かなり改善されている。

【0189】

(実施例37)

ジクロロメタン(2ml)、アゾキシストロピン(0.2g-ストロビルリン殺菌剤)、および15kg/モルのMWを有するPMMA(0.035g-安定剤)の有機溶液(エマルションの油相を形成する)を、脱イオン水(9ml)およびPVA(80%を加水分解した)(0.256g-担体材料)の水溶液(エマルションの水相を形成する)に添加した。2相溶液を、氷浴中、レベル5で55秒間、超音波処理に

10

20

30

40

50

かけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

- 注入口温度:110
- 噴霧圧:3バール
- 吸引:100%
- ポンプ率:15%

【0190】

得られた乾燥粉末を、半透明なナノ分散液が形成されるまで、ボルテックスミキサーを使用して、10mg/mlの濃度で脱イオン水に分散させた。アゾキシストロピン-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、199nmであった。

【0191】

(実施例38)

ジクロロメタン(3ml)、アゾキシストロピン(0.250g-ストロビルリン殺菌剤)、および15kg/モルのMWを有するPMMA(0.063g-安定剤)の有機溶液(エマルションの油相を形成する)を、脱イオン水(9ml)およびPVA(80%を加水分解した)(0.188g-担体材料)の水溶液(エマルションの水相を形成する)に添加した。2相溶液を、氷浴中、レベル5で55秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

- 注入口温度:110
- 噴霧圧:3バール
- 吸引:100%
- ポンプ率:15%

【0192】

得られた乾燥粉末を、半透明なナノ分散液が形成されるまで、ボルテックスミキサーを使用して、10mg/mlの濃度で脱イオン水に分散させた。アゾキシストロピン-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、191nmであった。

【0193】

(実施例39)

ジクロロメタン(3ml)、アゾキシストロピン(0.250g-ストロビルリン殺菌剤)、15kg/モルのMWを有するPMMA(0.056g-安定剤)、およびセチルアルコール(0.028g)の有機溶液(エマルションの油相を形成する)を、脱イオン水(9ml)およびPVA(80%を加水分解した)(0.167g-担体材料)の水溶液(エマルションの水相を形成する)に添加した。2相溶液を、氷浴中、レベル5で55秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

- 注入口温度:110
- 噴霧圧:3バール
- 吸引:100%
- ポンプ率:15%

【0194】

得られた乾燥粉末を、半透明なナノ分散液が形成されるまで、ボルテックスミキサーを使用して、10mg/mlの濃度で脱イオン水に分散させた。アゾキシストロピン-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、185nmであった。

【0195】

(実施例40)

アゾキシストロピン(ストロビルリン殺菌剤)1.30g、15kg/モルのMWを有するPMMA(安定剤)0.3g、およびセテアリル(cetaryl)アルコール0.15gを、ジクロロメタン9.0mlおよびイソプロピルアルコール3.0mlに溶解した(エマルションの油相を形成する)。8~9kg/モルのMWを有するポリビニルアルコール(担体材料)(80%を加水分解した)0.90gを、脱イオン水27mlに溶解した(エマルションの水相を形成する)。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、H7プローブを取り付けたHielscher UP400S 超音波処理器を使用して、混合物を、氷浴中、100%で65秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー

10

20

30

40

50

乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:140

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

【0196】

得られた乾燥粉末を、脱イオン水に分散させ、半透明なナノ分散液を形成した。アゾキシストロピン-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、197nmであった。

【0197】

(実施例41)

ジクロロメタン(3ml)、アゾキシストロピン(0.250g-ストロビルリン殺菌剤)、および15 kg/モルのMWを有するPMMA(0.056g-安定剤)の有機溶液(エマルションの油相を形成する)を、脱イオン水(9ml)、PVA(80%を加水分解した)(0.167g-担体材料)およびHPC 80(0.028g)(共に担体材料であり、エマルションの水相を形成する)の水溶液に添加した。2相溶液を、氷浴中、レベル5で55秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度:110

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

【0198】

得られた乾燥粉末を、脱イオン水に分散させ、半透明なナノ分散液を形成した。アゾキシストロピン-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、199nmであった。

【0199】

(実施例42)

ジクロロメタン(3ml)、アゾキシストロピン(0.250g-ストロビルリン殺菌剤)、15kg/モルのMWを有するPMMA(0.056g-安定剤)、およびSpan(商標)60(0.028g-界面活性剤)の有機溶液(エマルションの油相を形成する)を、脱イオン水(9ml)およびPVA(80%を加水分解した)(0.167g-担体材料)の水溶液(エマルションの水相を形成する)に添加した。2相溶液を、氷浴中、レベル5で55秒間、超音波処理にかけた。次に、得られたエマルションを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した。

-注入口温度。110

-噴霧圧:3バール

-吸引:100%

-ポンプ率:15%

【0200】

得られた乾燥粉末を、脱イオン水に分散させ、半透明なナノ分散液を形成した。アゾキシストロピン-PMMAナノ共粒子のz平均ナノ粒径は、193nmであった。

【0201】

実施例37から42で形成したナノ分散液のそれぞれの最初の粒径を、比較例35および36で形成したナノ分散液の最初の粒径と比較した。その結果を、以下のTable VI(表7)に示す。

【0202】

	10
	20
	30
	40

【表 7】

Table VI

実施例	粒径(Z-平均) (nm)
35	315
36	339
37	199
38	191
39	185
40	197
41	199
42	193

10

【0203】

明示されている通り、アゾキシストロピンナノ共粒子(実施例37から42)の最初の粒径は、すべての場合において、アゾキシストロピン単独の粒子(比較例35および36)の最初の粒径よりも、かなり小さい。

【0204】

効率試験の結果

第1試験

実施した第1の効率試験は、ストロビルリン殺菌剤であるアゾキシストロピンのナノ共粒子製剤を、改良型ジャガイモデキストロース寒天(PDA)に対してインビトロで評価することであった。特に、この試験を使用して、真菌病原体であるフサリウム・クルモルムに対するアゾキシストロピンのナノ懸濁液製剤の活性を評価した。

20

【0205】

12種類のアゾキシストロピンナノ懸濁液(本発明の実施例29~34および37~42から得た)の原液製剤および市販のアゾキシストロピンの従来原液製剤(Amistar(商標)-参照)を、それぞれ滅菌蒸留水中で無菌生成して、濃度200ppmの活性成分(AI)を得た。適切な体積の原液製剤のそれぞれを、溶融PDA(50%)に添加して、濃度4ppmのアゾキシストロピンを得、未処理PDAを対照として使用した。各試料を、ペニシリンおよびストレプトマイシンでも処理して、不可避の細菌汚染を防止した。一定分量(3mL)の各試料を、5×5マトリックスのウェルを備えた正方形のペトリ皿(プレート)にピペティングした。プレートの全体的な寸法は、100mm平方であり、各セルは、内側の長さが19.5mmであった。

30

【0206】

プレートに寒天を載せた後、各セルの中心に、F.クルモルムの孢子懸濁液の液滴2 μ L(10^6 個の孢子 mL^{-1})を接種した。次に、プレートを、制御環境室において20 $^{\circ}$ の一定温度でインキュベートした。

【0207】

F.クルモルムのコロニーの増殖を、接種後に間隔を設けて、デジタルキャリパーを使用して評価した。3日後に得られた結果を、以下のTable VII(表8)に示す。

40

【0208】

【表 8】

Table VII

実施例	平均コロニー直径(mm)
参照試料 (Amistar(商標))	9.1
29	9.225
30	7.175
31	9.175
32	8.925
33	9.325
34	7.775
37	7.675
38	9.125
39	9.375
40	7.825
41	9.375
42	8.850

10

20

【0209】

平均コロニー直径の値が小さいほど、特定の製剤は、真菌コロニーの増殖に対して効果が高い。示され得る通り、実施例30、32、34、37、40および42は、参照試料よりもすべて効果が高く、実施例30、34、37および40(Table VII(表8)の太字で強調)は、F.クルモルムの真菌コロニー増殖の量を低下するという著しい改善を示している。図2は、これらの結果をグラフで示したものである。

【0210】

第2試験

実施した第2の効率試験は、ストロビルリン殺菌剤であるアゾキシストロピンのナノ共粒子製剤を、コムギ病原体である赤さび病(ブッキニア・レコンディタ(*Puccinia recondita*))に対して、ガラス温室条件下で植物体において評価することであった。赤さび病は、絶対寄生菌(obligate biotroph)(培養できないことを意味する)であり、したがって必要に応じて実験室で増殖させることができない。したがって、接種(すなわちコムギ病原体である赤さび病の接種)を、感受性コムギ品種の供給植物に対して行なった。この試験では、コムギ品種「Solstice」を使用した。

30

【0211】

4種類のナノ懸濁液製剤(実施例30、34、37および40から得た)を、市販のAmistar(商標)で生成した参照製剤(参照)と比較した。コムギ植物を、(a)1.0L ha⁻¹(完全フィールド率)の等価フィールド率^{*}、ならびにそれより低い等価率の(b)0.5L ha⁻¹および(c)0.25L ha⁻¹により参照製剤で処理して、疾患制御効率の任意の差異を強調した。ナノ懸濁液製剤を、これらの3種類の等価投与量で、Amistar(商標)と同じ用量の活性成分になるように適用した。

40

【0212】

^{*}等価フィールド率は、完全フィールド率が、水道水200Lで構成したAmistar(商標)1Lと等価であり、Amistar(商標)1Lがアゾキシストロピン250gを含有することを基にして算出する。

【0213】

手持ち式の見盛り付き加圧スプレーガンを使用して、病原体を接種して4日後の増殖段階12の植物に、治癒処理を行なった。治癒段階では、真菌は内在していたが、植物は疾患症状を示していなかった。赤さび病の病原体を乾燥孢子として適用し、処理した植物を、

50

その後100%RHで24時間、袋に入れて感染症を生じやすくした。接種植物を、研究用のガラス温室に入れて維持した。それぞれ10本の植物を植えた3つの鉢の複製を、参照試料および4つの本発明の実施例のそれぞれに対して接種した。効率を、接種の14日後に疾患を評価することによって評価した。評価の一助となる標準の視覚的な鍵を使用して、無作為に選択した30枚の葉を、各処理について点数化した。平均疾患点数の結果を、以下のTable VIII(表10)に示す。

【0214】

【表9】

採点システム

目に見える赤さび病を示した 葉面積(%)	平均疾患点数
0	0
1(微量)	1
2~4	3
5~9	7
10~20	15
21~40	30
41~60	50

10

20

【0215】

【表10】

Table VIII

実施例	処理管理体制		
	(a) 1 L/ha	(b) 0.5L/ha	(c) 0.25L/ha
参照	8.80	10.20	16.43
30	8.87	11.17	13.27
34	3.67	4.43	6.90
37	9.00	10.37	14.77
40	3.23	4.30	10.67
未処理コムギ植物	24.67		

30

【0216】

平均疾患点数の値が低いほど、特定の製剤は、コムギ赤さび病を治療する効果が高い。示され得る通り、実施例のすべてが、未処理コムギ植物と比較して、かなり低い疾患点数を示す。しかし、実施例30、34、37および40のそれぞれを参照と比較すると、実施例34および40の製剤の両方が、すべての3つの処理管理体制(a)、(b)および(c)で、参照試料よりも良好に機能することが明らかである。さらに、実施例30および37の製剤は、(c)0.25L/haの等価率で、参照よりも良好に機能する。図3は、これらの結果をグラフで示したものである。

40

【0217】

第3試験

実施した第3の効率試験は、コムギ赤さび病に対する第2試験で使用したのと同じ実施例の製剤を、この場合は防止効率(第2試験で測定した治癒効率ではない)だけについて、別の植物体で評価することであった。したがって、第2試験と同じ方法論に従うが、病原

50

体の接種の1時間前に、増殖段階12の植物に、防止的な殺菌剤を適用した。平均疾患点数の結果を、以下のTable IX(表11)に示す。

【0218】

【表11】

Table IX

実施例	処理管理体制		
	(a) 1 L/ha	(b) 0.5L/ha	(c) 0.25L/ha
参照	7.60	10.57	14.80
30	7.33	11.40	14.17
34	2.80	3.50	5.60
37	7.03	9.13	13.80
40	3.47	5.53	7.17
未処理コムギ植物	26.43		

10

【0219】

平均疾患点数の値が低いほど、特定の製剤は、コムギ赤さび病を防止する効果が高い。示され得る通り、実施例のすべてが、未処理コムギ植物と比較して、かなり低い疾患点数を示す。しかし、実施例30、34、37および40のそれぞれを参照と比較すると、実施例の製剤のすべて((b)等価率0.5L/haの実施例30を除く)が、すべての3つの処理管理体制で、参照試料よりも良好に機能することが明らかである。図4は、これらの結果をグラフで示したものである。

20

【0220】

第4試験

最後に、フィールド試験である第4試験を、既存作物のコムギ品種「Duxford」の区画を使用して実施した。この特定品種は、一般に止め葉の時季遅れの感染症を引き起こす赤さび病(プッキニア・トリチキナ(*Puccinia triticina*))に対する感受性が高い。実施例40のナノ懸濁液製剤(第1、第2および第3試験では、特に有効な製剤であることが示されている)を、T3の殺菌剤の適用に合わせた時間枠内で、増殖段階65の植物に適用した。

30

【0221】

参照(前述の通り)および実施例40の製剤を、手持ち式の加圧スプレーを用いて、水200L ha⁻¹により(a)1.0L ha⁻¹、(b)0.5L ha⁻¹および(c)0.25L ha⁻¹のAmistar(商標)に等価な率で適用した。対照試料を、比較のために未処理のままにした。4つの複製ブロックの無作為化した区画で、処理を手配した。各区画は、1×2mであった。

【0222】

製剤の適用後、各区画から10枚の止め葉を無作為に選択し、下記の鍵を使用して赤さび病感染症を評価することによって、1週間間隔で疾患評価を行なった。したがって、各処理について各時点で40枚の葉を評価した。区画は、採点において不可避の先入観を除外するために、「盲検」で評価した。

40

【0223】

【表 1 2】

採点システム

目に見える赤さび病を示した 葉面積(%)	平均疾患点数
0	0
1 (微量)	1
2~4	3
5~9	7
10~20	15

10

【 0 2 2 4】

平均疾患点数の結果を、以下のTable X(表13)に示す。

【 0 2 2 5】

【表 1 3】

Table X

実施例	処理管理体制		
	(a) 1 L/ha	(b) 0.5L/ha	(c) 0.25L/ha
参照	1.85	3.48	4.28
40	1.28	2.33	2.83
未処理コムギ植物	5.55		

20

【 0 2 2 6】

平均疾患点数の値が低いほど、特定の製剤は、コムギ赤さび病を防止する効果が高い。示され得る通り、実施例のすべてが、未処理コムギ植物と比較して、かなり低い疾患点数を示す。しかし、実施例40を参照と比較すると、実施例の製剤40が、すべての3つの処理管理体制(a)、(b)および(c)で、参照試料よりも良好に機能することが明らかである。図5

30

【 0 2 2 7】

また、以下のさらなる実施例を、以下の処理条件に従って、形成されるエマルジョン中0.14%の活性剤を達成するために、10重量%の量の異なる活性剤、すなわちクレソキシム-メチルを用いて完結した。

【 0 2 2 8】

以下のTable XI(表14)に記載の通り、クレソキシム-メチルおよびある量の安定剤を、ある体積のジクロロメタン(エマルジョンの油相を形成する)に溶解し、ある量の担体材料を、ある体積の脱イオン水(エマルジョンの水相を形成する)に溶解した。油相(内部相)を水相(連続相)に添加し、混合物を、出力20%で30秒間、超音波処理にかけた。次に、総固体含量が100mgの得られたエマルジョンを、以下のスプレー乾燥条件でスプレー乾燥した

40

-注入口温度:110

-出口温度:68~83

-吸引:100%

-ポンプ率:10%

【 0 2 2 9】

得られた乾燥粉末を、1~2分ボルテックス混合して、濃度1mg/mlで脱イオン水に分散させると、不透明なナノ分散液が形成された。形成された粒子のz平均サイズ(分散の15分後に測定した)は、関連する比較例(アスタリスクで示した)と共にTable XI(表14)にも記載

50

されており、いくつかのこれらの実施例の時間依存性のz平均粒径を、Table XII(表15)に示す。

【 0 2 3 0 】

【 表 1 4 】

Table XI

実施例	A	B	C	D	E	F	G
43	85% PVA 4-88	5% PS (35k)	-	6:1.125	287	1.40	15~20分
44*	90% PVA 4-88	-	-	6:1	1300	1.43	10分
45	75% PVP k17	5% PS (35k)	10% AOT	6:1.125	165	1.40	15分
46*	80% PVP k17	-	10% AOT	6:1	263	1.43	15分
47	75% PVA 4-88	5% PS (35k)	10% AOT	6:1.125	225	1.40	15分
48	75% PVA 4-88	5% PMMA (15k)	10% AOT	6: 1.125	234	1.40	10分
49*	80% PVA 4-88	-	10% AOT	6:1	480	1.43	10分
50	75% PVP k17	5% PS (35k)	10% SDS	6:1.125	213	1.40	10分
51	75% PVP k17	5% PMMA (15k)	10% SDS	6:1.125	195	1.40	10分
52*	80% PVP k17	-	10% SDS	6:1	-	1.43	すぐに沈殿した
53	75% PVA 4-88	5% PS (35k)	10% SDS	6:1.125	230	1.40	15分
54	75% PVA 4-88	5% PMMA (15k)	10% SDS	6:1.125	233	1.40	15分
55*	80% PVA 4-B8	-	10% SDS	6:1	310	1.43	10分

A=エマルジョン中の親水性ポリマーの重量百分率

B=エマルジョン中の疎水性ポリマーの重量百分率

C=エマルジョン中の界面活性剤の量

D=ジクロロメタン(ml)と脱イオン水(ml)の比

E=得られた粒子のz平均粒径(粒子の分散の15分後に測定した)

F=エマルジョン中の材料(溶媒以外)の百分率

G=スプレー乾燥の前のエマルジョンの安定性

10

20

30

40

【 0 2 3 1 】

【表 15】

Table XII

実施例	粒径(z 平均)(nm)				
	3 分	7 分	11 分	15 分	19 分
43	295	289	288	287	285
44*	339	288	-	1300	2100
47	242	228	227	225	219
48	255	243	236	234	229
49*	335	401	564	480	494
50	221	216	216	213	211
51	212	204	196	195	197
52*	1500	2300	2700	-	-

10

【0232】

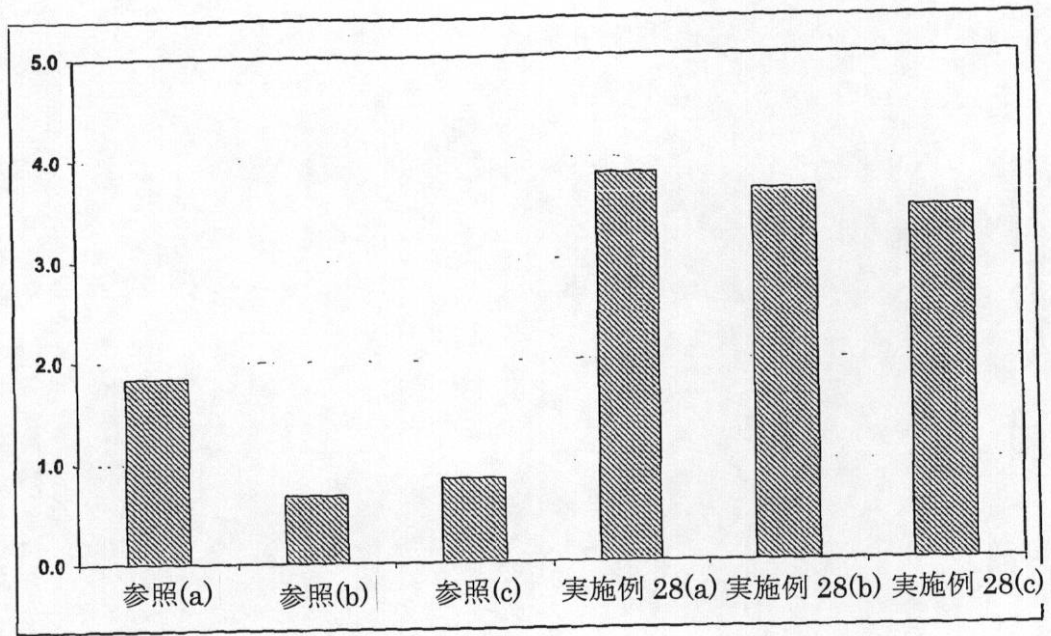
Table XI(表14)に明示されている通り、本発明のナノ共粒子(実施例43、45、47、48、50、51、53および54)の最初の粒径は、疎水性ポリマーを使用せずに形成された安定ではない粒子(実施例46、49、52および55)の対応する粒径よりもかなり小さい。

20

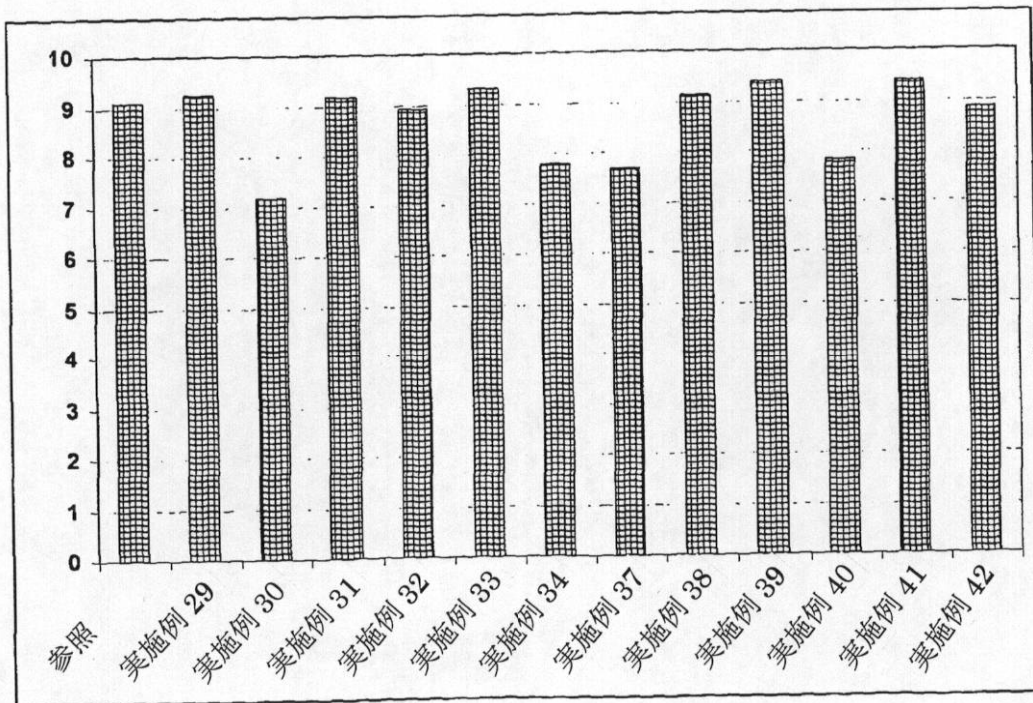
【0233】

さらに、Table XII(表15)に明示されている通り、本発明のナノ分散液の長期安定性は、従来技術のナノ分散液と比較してかなり改善されており、本発明に従って形成された粒径は、減少しなかったにしても少なくとも一定であり、一方、形成された従来技術の粒径は、経時的に増大している。比較例44および52については、特に、既に大きかった最初の粒径から大幅に増大したことが示されている。

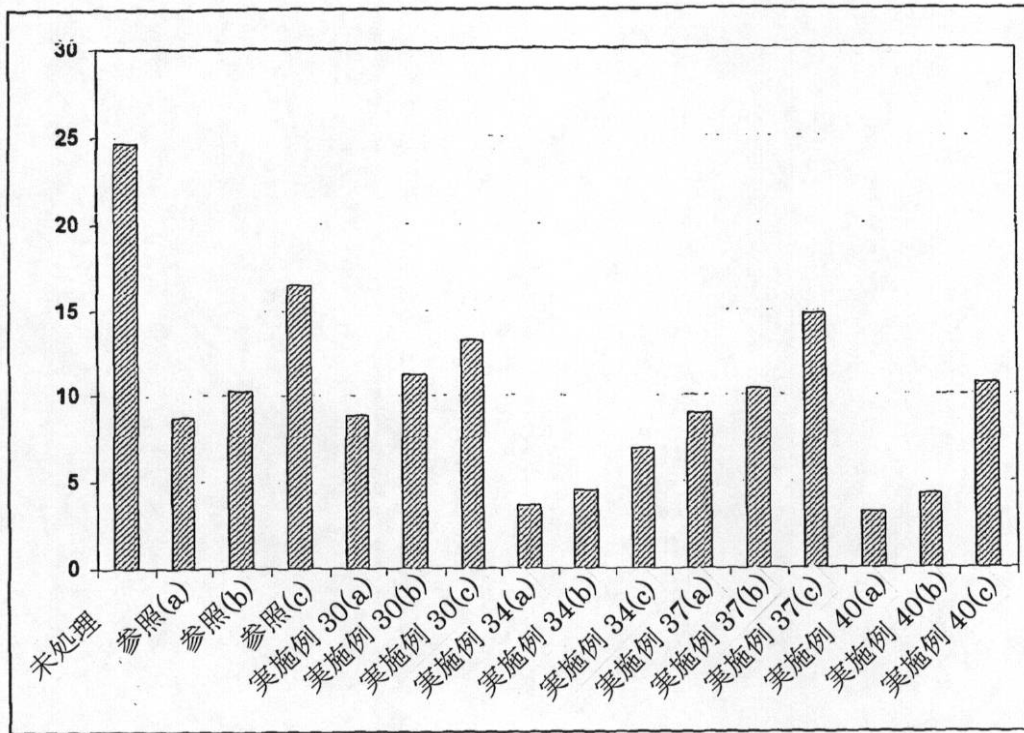
【 图 1 】



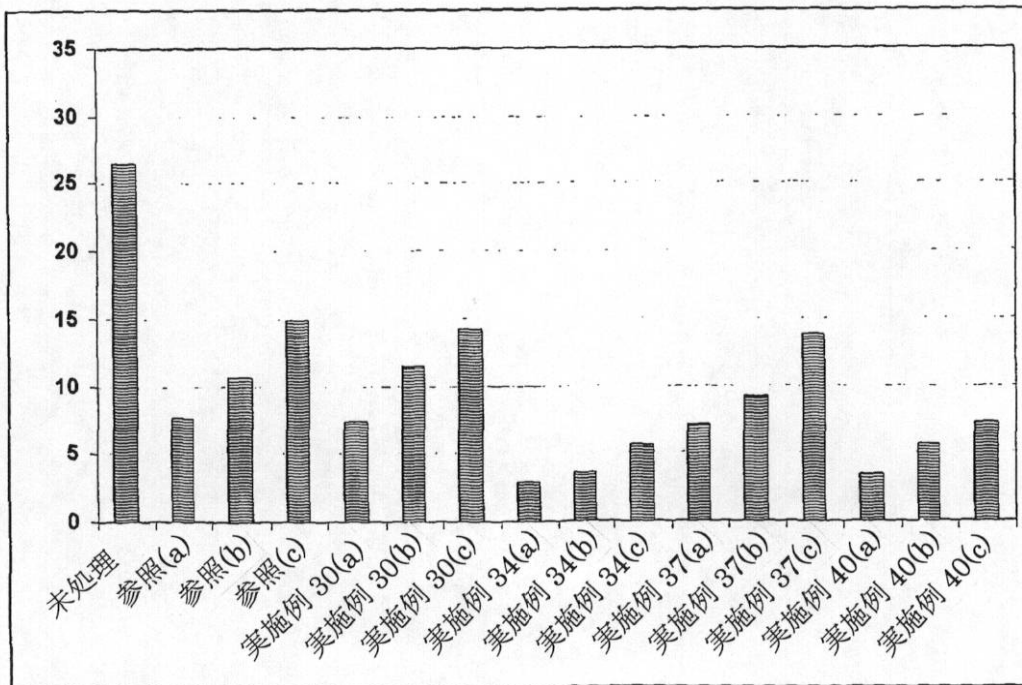
【 图 2 】



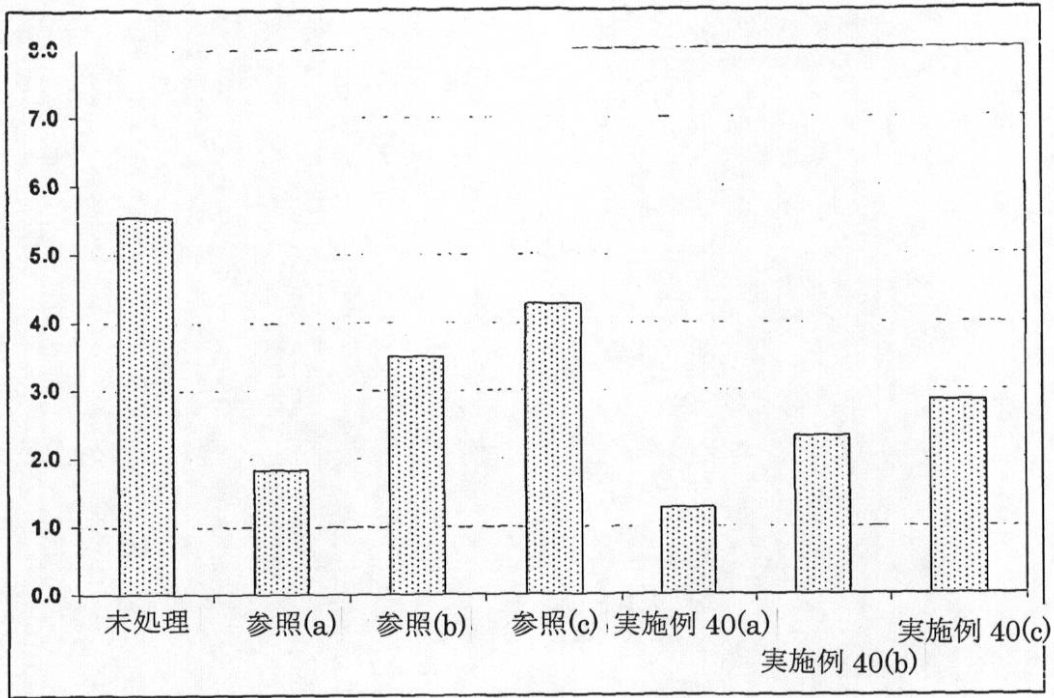
【 图 3 】



【 图 4 】



【 图 5 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2011/001441

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/51 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KATOU H ET AL: "Kinetics of solvent extraction/evaporation process for PLGA microparticle fabrication", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 364, no. 1, 19 November 2008 (2008-11-19), pages 45-53, XP025562418, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2008.08.015 [retrieved on 2008-08-22] the whole document abstract References cited ----- -/--	1-25
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 February 2012		08/03/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Felder, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2011/001441

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TAMBER H ET AL: "Formulation aspects of biodegradable polymeric microspheres for antigen delivery", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 57, no. 3, 10 January 2005 (2005-01-10), pages 357-376, XP025283915, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2004.09.002 [retrieved on 2005-01-10] the whole document abstract -----	1-25
X	FISCHER S ET AL: "One-step preparation of polyelectrolyte-coated PLGA microparticles and their functionalization with model ligands", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 111, no. 1-2, 10 March 2006 (2006-03-10), pages 135-144, XP024957439, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/J.JCONREL.2005.11.015 [retrieved on 2006-03-10] the whole document abstract -----	1-25
X	FREITAS S ET AL: "Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 102, no. 2, 2 February 2005 (2005-02-02), pages 313-332, XP004710961, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/J.JCONREL.2004.10.015 the whole document abstract -----	1-25
X	WO 00/40220 A1 (KOREA RES INST CHEM TECH [KR]; YUK SOON HONG [KR]; CHO SUN HANG [KR];) 13 July 2000 (2000-07-13) the whole document claims 1-10 -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2011/001441

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0040220	A1	13-07-2000	EP 1058539 A1	13-12-2000
			JP 2002534371 A	15-10-2002
			WO 0040220 A1	13-07-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/51 (2006.01)	A 6 1 K	9/51	4 G 0 6 5
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32	4 J 0 0 2
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 2 3 L 1/00 (2006.01)	A 2 3 L	1/00	D
C 0 8 J 3/02 (2006.01)	C 0 8 J	3/02	C E R A
C 0 8 J 3/12 (2006.01)	C 0 8 J	3/12	C E Z Z
C 0 8 L 101/00 (2006.01)	C 0 8 L	101/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI , NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72)発明者 スティーブン・ポール・ランナード
イギリス・L 6 9 ・ 7 Z B ・ リヴァプール・クラウン・ストリート・(番地なし)・マージーバイ
オ・イオタ・ナノソリューションズ・リミテッド内

(72)発明者 デイヴィッド・ダンカルフ
イギリス・L 6 9 ・ 7 Z B ・ リヴァプール・クラウン・ストリート・(番地なし)・マージーバイ
オ・イオタ・ナノソリューションズ・リミテッド内

(72)発明者 アリソン・ジェーン・フォスター
イギリス・L 6 9 ・ 7 Z B ・ リヴァプール・クラウン・ストリート・(番地なし)・マージーバイ
オ・イオタ・ナノソリューションズ・リミテッド内

(72)発明者 ジェームス・ロング
イギリス・L 6 9 ・ 7 Z B ・ リヴァプール・クラウン・ストリート・(番地なし)・マージーバイ
オ・イオタ・ナノソリューションズ・リミテッド内

(72)発明者 ドン・ワン
イギリス・L 6 9 ・ 7 Z B ・ リヴァプール・クラウン・ストリート・(番地なし)・マージーバイ
オ・イオタ・ナノソリューションズ・リミテッド内

Fターム(参考) 4B035 LC04 LE01 LG04 LG05 LG15 LG17 LG57 LK13 LK17 LK19
LP21 LP24
4C076 AA65 CC50 DD04 DD08 DD16 DD66 EE03 EE06 EE07 EE11
EE33 EE36 FF43 GG08 GG09
4C083 AD021 AD071 AD091 AD191 AD281 AD301 BB04 BB05 BB06 CC01
DD39 FF01
4C084 AA17 MA01 MA02 MA43 NA03
4F070 AA02 AA18 AA25 AA32 AA35 AA52 AA62 AA63 AC93 AE14
AE30 CA02 CA11 CA20 CB02 CB03 CB05 CB12 DA34
4G065 AA01 AB01Y AB02X AB03X AB06X AB10X AB11X AB11Y AB16X AB16Y
AB21X AB29X AB35Y AB38X AB38Y BA01 BA13 BA15 BB01 BB02
CA11 DA01 DA02 DA03 DA06 DA08 FA01
4J002 AB03W AD003 BC03X BE02W BF02X BG05X BG06X BG07X BJ00W BJ00X

CH02W DE237 DE257 EL087 FD096 FD186 FD206 FD31X FD317 GA00
GB00 GC00