

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4838514号  
(P4838514)

(45) 発行日 平成23年12月14日(2011.12.14)

(24) 登録日 平成23年10月7日(2011.10.7)

(51) Int. Cl.		F I
<b>A 6 1 K 31/57</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/57
<b>A 6 1 K 9/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/10
<b>A 6 1 P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00
<b>A 6 1 K 47/38</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38

請求項の数 20 (全 30 頁)

(21) 出願番号	特願2004-570751 (P2004-570751)	(73) 特許権者	500370883
(86) (22) 出願日	平成15年4月23日(2003.4.23)		エラン ファーマ インターナショナル、 リミテッド
(65) 公表番号	特表2006-510726 (P2006-510726A)		アイルランド国、カウンティ ウェストミ ス、アスロン、モンクスランド
(43) 公表日	平成18年3月30日(2006.3.30)	(74) 代理人	100102978
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/012660		弁理士 清水 初志
(87) 国際公開番号	W02004/050059	(74) 代理人	100119507
(87) 国際公開日	平成16年6月17日(2004.6.17)		弁理士 刑部 俊
審査請求日	平成18年4月7日(2006.4.7)	(74) 代理人	100128048
(31) 優先権主張番号	60/430, 348		弁理士 新見 浩一
(32) 優先日	平成14年12月3日(2002.12.3)	(74) 代理人	100128048
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 新見 浩一
(31) 優先権主張番号	10/412, 669	(74) 代理人	100129506
(32) 優先日	平成15年4月14日(2003.4.14)		弁理士 小林 智彦
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100130845
			弁理士 渡邊 伸一
前置審査			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低粘度液体剤形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

剤形の粘度がずり速度0.1(1/s)で2000 mPa・s未満である、以下を含む低粘度液体剤形：

(a) 有効平均粒子径が2ミクロン未満である、少なくとも一つの活性物質の粒子であって、該活性物質が、酢酸メゲストロルである、粒子；

(b) 該活性物質の粒子の表面に会合した少なくとも一つの表面安定化剤であって、該表面安定化剤は分子間クロスリンクを含まない；および

(c) 少なくとも一つの薬学的に許容される賦形剤、担体、またはその組み合わせ。

【請求項 2】

(a) ずり速度0.1(1/s)において、粘度が、2000 mPa・sから1 mPa・sである、請求項1記載の剤形。

【請求項 3】

(b) 剤形の粘度が、活性物質1mlあたりほぼ同じ濃度において同じ活性物質の標準的な通常の液体剤形の粘度の1/10未満である、請求項1または2記載の剤形。

【請求項 4】

(c) 剤形の粘度が、活性物質1mlあたりほぼ同じ濃度において同じ活性物質の標準的な通常の液体剤形の粘度の90%未満である、請求項1または2記載の剤形。

【請求項 5】

活性物質の濃度が、同じ活性物質からの標準的な通常の液体剤形の活性物質の濃度に等

10

20

しいまたはそれより大きい、請求項1～4のいずれかに記載の剤形。

【請求項6】

(a) 経口、肺内、直腸内、点眼、結腸内、非経口、槽内、静脈内、腔内、腹腔内、局所、口腔内、鼻腔内、および局所投与からなる群より選択される投与のために調製され、かつ/または

(b) 徐放性投与、即時融解投与、およびエアロゾル投与からなる群より選択される剤形での投与に適した、

請求項1～5のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項7】

活性物質の有効平均粒子径が、1900 nm未満である、請求項1～6のいずれか一項に記載の剤形。 10

【請求項8】

活性物質粒子の少なくとも70%が有効平均粒子径より小さい粒子径を有する、請求項1～7のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項9】

活性物質が水溶性または水に難溶性である、請求項1～8のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項10】

活性物質が、結晶粒子、半結晶粒子、アモルファス粒子、またはその混合物の形である、請求項1～9のいずれか一項に記載の剤形。 20

【請求項11】

(a) 活性物質が、他の賦形剤を含まない少なくとも一つの活性物質と少なくとも一つの表面安定化剤との合計総重量に基づいて、重量で99.5%～0.001%の量で存在し、かつ/または

(b) 少なくとも一つの表面安定化剤が、他の賦形剤を含まない、少なくとも一つの活性物質と少なくとも一つの表面安定化剤との合計総乾燥重量に基づいて、重量で0.5%～99.999%の量で存在する、

請求項1～10のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項12】

少なくとも二つの表面安定化剤を含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の剤形。 30

【請求項13】

少なくとも一つの表面安定化剤が、陰イオン性表面安定化剤、陽イオン性表面安定化剤、イオン性表面安定化剤、および両イオン性表面安定化剤からなる群より選択される、請求項1～12のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項14】

少なくとも一つの表面安定化剤が、塩化セチルピリジニウム、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセロール、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセロール、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化剤、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド状二酸化ケイ素、ホスフェート、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、非結晶セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチレンオキサイドおよびホルムアルデヒドとの4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー、ポロキサマー、ポロキサミン、荷電リン脂質、ジオクチルスルホスクシネート、スルホコハク酸ナトリウムのジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリアルポリ 40 50

エーテルスルホネート、ステアリン酸シヨ糖とジステアリン酸シヨ糖の混合物、p-イソ  
 ニルフェノキシポリ-(グリシドール)、デカノイル-N-メチルグルカミド、n-デシル -D-  
 グルコピラノシド、n-デシル -D-マルトピラノシド、n-ドデシル -D-グルコピラノシド  
 、n-ドデシル -D-マルトシド、ヘプタノイル-N-メチルグルカミド、n-ヘプチル- -D-グ  
 ルコピラノシド、n-ヘプチル -D-チオグルコシド、n-ヘキシル -D-グルコピラノシド、  
 ノナノイル-N-メチルグルカミド、n-ノイル -D-グルコピラノシド、オクタノイル-N-メ  
 チルグルカミド、n-オクチル- -D-グルコピラノシド、オクチル -D-チオグルコピラノ  
 シド、ライソザイム、PEG-誘導体化リン脂質、PEG誘導体化コレステロール、PEG-誘導体  
 化コレステロール誘導体、PEG-誘導体化ビタミンA、PEG-誘導体化ビタミンE、酢酸ビニル  
 とビニルピロリドンとのランダムコポリマー、陽イオンポリマー、陽イオンバイオポリマ  
 ー、陽イオン多糖類、陽イオンセルロース誘導体、陽イオンアルギン酸塩、陽イオン非ポ  
 リマー化合物、陽イオンリン脂質、両イオン性安定化剤、ポリ-n-メチルピリジニウム、  
 塩化アンスリユル (anthryul) ピリジニウム、キトサン、ポリリジン、ポリビニルイミダ  
 ゴール、ポリブレン、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムブロミドプロミ  
 ド (PMMTMABr)、ヘキシルデシルトリメチルアンモニウムブロミド (HDMAB)、ポリビニ  
 ルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチルスルフェート、1,2ジパル  
 ミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[アミノ(ポリエチレングリコール)2  
 000] (ナトリウム塩)、ポリ(2-メタクリルオキシエチルトリメチルアンモニウムプロミ  
 ド)、ポロキサミン、ライソザイム、アルギン酸、カラゲニン、POLYOX、陽イオン脂質、  
 スルホニウム、ホスホニウム、四級アンモニウム化合物、塩化ステアリルトリメチルアン  
 モニウム、臭化ベンジル-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウム、塩化ココナッツトリ  
 メチルアンモニウム、臭化ココナッツトリメチルアンモニウム、塩化ココナッツメチルジ  
 ヒドロキシエチルアンモニウム、臭化ココナッツメチルジヒドロキシエチルアンモニウム  
 、塩化デシルトリエチルアンモニウム、塩化デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウ  
 ム、臭化デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウム、塩化C<sub>12-15</sub>ジメチルヒドロキシ  
 エチルアンモニウム、臭化C<sub>12-15</sub>ジメチルヒドロキシエチルアンモニウム、塩化ココナツ  
 ツジメチルヒドロキシエチルアンモニウム、臭化ココナッツジメチルヒドロキシエチルア  
 ンモニウム、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチルスルフェート、塩化ラウリルジメ  
 チルベンジルアンモニウム、臭化ラウリルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ラウリル  
 ジメチル(エテノキシ)<sub>4</sub>アンモニウム、臭化ラウリルジメチル(エテノキシ)<sub>4</sub>アンモニウム  
 、塩化N-アルキル(C<sub>12-18</sub>)ジメチルベンジルアンモニウム、塩化N-アルキル(C<sub>14-18</sub>)ジメ  
 チルベンジルアンモニウム、塩化N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム一水和物  
 、塩化ジメチルジデシルアンモニウム、塩化N-アルキルおよび(C<sub>12-14</sub>)ジメチル1-ナフチ  
 ルメチルアンモニウム、ハロゲン化トリメチルアンモニウム、アルキル-トリメチルアン  
 モニウム塩、ジアルキル-ジメチルアンモニウム塩、塩化ラウリルトリメチルアンモニウ  
 ム、エトキシ化アルキルアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩、エトキシ化トリ  
 アルキルアンモニウム塩、塩化ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウム、塩化N-ジデ  
 シルジメチルアンモニウム、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化物一水  
 和物、塩化N-アルキル(C<sub>12-14</sub>)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウム、塩化ドデシルジ  
 メチルベンジルアンモニウム、塩化ジアルキルベンゼンアルキルアンモニウム、塩化ラウ  
 リルトリメチルアンモニウム、塩化アルキルベンジルメチルアンモニウム、臭化アルキル  
 ベンジルジメチルアンモニウム、臭化C<sub>12</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>17</sub>トリメチルアンモニウム、塩化ドデ  
 シルベンジルトリエチルアンモニウム、塩化ポリジアルキルジメチルアンモニウム (DADM  
 AC)、塩化ジメチルアンモニウム、ハロゲン化アルキルジメチルアンモニウム、塩化トリ  
 セチルメチルアンモニウム、臭化デシルトリメチルアンモニウム、臭化ドデシルトリエチ  
 ルアンモニウム、臭化テトラデシルトリメチルアンモニウム、塩化メチルトリオクチルア  
 ンモニウム、POLYQUAT 10 (商標)、臭化テトラブチルアンモニウム、臭化ベンジルトリ  
 メチルアンモニウム、コリンエステル、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアラルコニウム  
 化合物、臭化セチルピリジニウム、塩化セチルピリジニウム、四級ポリオキシエチルアル  
 キルアミンのハロゲン塩、MIRAPOL (商標)、ALKAQUAT (商標)、アルキルピリジニウム

10

20

30

40

50

塩、アミン、プロトン化四級アクリルアミド、メチル化四級ポリマー、陽イオングアー、塩化ベンザルコニウム、カルボニウム化合物、ホスホニウム化合物、オキソニウム化合物、ハロニウム化合物、陽イオン有機金属化合物、四級リン化合物、ピリジニウム化合物、アニリニウム化合物、アンモニウム化合物、ヒドロキシアンモニウム化合物、一級アンモニウム化合物、二級アンモニウム化合物、三級アンモニウム化合物、塩化ベヘナルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベントリモニウム、塩化ラウラルコニウム、塩化セタルコニウム、臭化セトリモニウム、塩化セトリモニウム、フッ化水素セチルアミン、塩化クロロアリルメテナミン(クアテルニウム-15)、塩化ジステアリルジモニウム(クアテルニウム-5)、塩化ドデシルジメチルエチルベンジルアンモニウム(クアテルニウム-14)、クアテルニウム-22、クアテルニウム-26、クアテルニウム-18ヘクトライト、塩酸ジメチルアミノエチルクロリド、塩酸システイン、ジエタノールアンモニウムPOE(10)オレチルエーテルホスフェート、ジエタノールアンモニウムPOE(3)オレチルエーテルホスフェート、塩化タロウアルコニウム、ジメチルジオクタデシルアンモニウムベントナイト、塩化ステアラルコニウム、臭化ドミフェン、安息香酸デナトニウム、塩化ミリスタルコニウム、塩化ラウルトリモニウム、エチレンジアミン二塩酸、塩酸グアニジン、塩酸ピリドキシン、塩酸イオフエタミン、塩酸メグルミン、塩化メチルベンゼトニウム、臭化ミルトリモニウム、塩化オレイルトリモニウム、ポリクアテルニウム-1、塩酸プロカイン、ココベタイン、ステアラルコニウムベントナイト、ステアラルコニウムヘクトナイト、ステアリルトリヒドロキシエチルプロピレンジアミンジヒドロフルオリド、塩酸タロウトリモニウム、および臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムからなる群より選択される、請求項1~1.3のいずれか一項記載の剤形。

10

20

【請求項15】

アミンが、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アルカノールアミン、ポリエチレンポリアミン、N,N-ジアルキルアミノアルキルアクリレート、ビニルピリジン、アミン塩、ラウリル酢酸アミン、ステアリル酢酸アミン、アルキルピリジニウム塩、アルキルイミダゾリウム塩、アミノオキシド、およびイミドアゾリニウム塩からなる群より選択される、請求項1.4記載の剤形。

【請求項16】

剤形が生体接着剤である、請求項1~1.5のいずれか一項記載の剤形。

【請求項17】

薬物を製造するための、請求項1~1.6のいずれか一項記載の剤形の使用。

30

【請求項18】

薬物が、HIV消耗、癌の消耗、偏頭痛、カヘキシア、食欲不振、去勢、および経口避妊薬からなる群より選択される状態を治療するのに有用である、請求項1.7記載の使用。

【請求項19】

以下を含む、活性物質の通常の固体剤形または液体剤形を改善する方法であって、該活性物質が、酢酸メゲストロールである、方法：

(a) 用量の均一性の不良、低い用量ローディングまたは用量ローディングの不良、大きい大きさ、生物学的利用率の不良、遅い活性の発現、血液および腫瘍における不良な活性物質保持、有意な絶食時変動、高い粘度、まずい味、砂のような感じ、濃化剤の存在、経口、静脈内、皮下、または筋肉内注射に関する動作特性不良、有機溶媒の存在、極端なpHの存在、高い投与容量、非経口投与の適格性不良、ならびに濾過滅菌できないことからなる群より選択される、少なくとも一つの望ましくない特性を有する活性物質の通常の固体剤形または液体剤形を同定する段階；および

40

(b) 剤形の粘度がずり速度0.1(1/s)で2000 mPa・s未満である、以下を含む低粘度液体剤形に活性物質を調製する段階：

(i) 有効平均粒子径が2ミクロン未満である、少なくとも一つの活性物質の粒子；

(ii) 該活性物質の粒子の表面に会合した少なくとも一つの表面安定化剤であって、該表面安定化剤は分子間クロスリンクを含まない；および

(iii) 少なくとも一つの薬学的に許容される賦形剤、担体、またはその組み合わせ。

50

## 【請求項20】

少なくとも一つの活性物質の粒子を、活性物質のナノ微粒子組成物を提供するために十分な時間および条件で、少なくとも一つの表面安定化剤および少なくとも一つの薬学的に許容される賦形剤、担体、またはその組み合わせと接触させることを含み、該活性物質が、酢酸メゲストロルである、液体剤形を作製する方法であって、

(a) 活性物質の粒子の有効平均粒子径が2ミクロン未満であり、該活性物質の粒子はその表面に表面安定化剤が会合し、該表面安定化剤は分子間クロスリンクを含まず、および  
(b) 液体剤形の粘度がずり速度0.1 (1/s) で2000 mPa・s未満である、方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

10

## 【0001】

## 発明の分野

本発明は、ナノ微粒子活性物質を含む低粘度液体剤形に関する。

## 【0002】

## 関連出願の相互参照

本出願は、2003年4月14日に提出された「メゲストロルのナノ微粒子製剤」に関する米国実用新案出願番号不明および2002年12月3日に提出された米国特許出願第60/430,438号の利益を主張する。

## 【背景技術】

## 【0003】

20

## 発明の背景

## A. 液体剤形に関する背景

治療および診断に関する液体剤形は、様々な治療および投与経路において有用である。液体剤形は飲み込むことができない、または嚥下困難な患者にとって特に有用である。そのような患者には、幼児、小児、老人、何人かの精神医学患者、および経腸栄養を必要とする患者が含まれる。

## 【0004】

多くの活性物質は水に難溶性であるために、そのような物質を経口および非経口投与するための液体製剤を開発することは問題となりうる。経口および非経口投与のための液体組成物を調製する従来の方法には、非水性溶媒での溶解および乳剤、リポソームまたはポリマーへの薬物の封入、溶解度を得るために高いまたは低いpHの利用、および濃化剤（レオロジー改変剤）の添加が含まれる。しかし、これらの方法はそれぞれ有意な問題を有する。

30

## 【0005】

例えば、水に難溶性の薬剤の微粒子浮遊液を作製する一つの方法は、 $\alpha$ -トコフェロールとポリエチレングリコール(PEG)のような、水相と親油相とを有する乳剤を用いることが含まれる。溶解度が低い化合物を可溶化するもう一つの手段は、アルコール、ジメチルスルホキシド、またはトリアセチンのような非水性媒体における直接可溶化である。例えば、エタノールおよび免疫抑制剤であるシクロスポリンと併用してビタミンEおよびビタミンE誘導体TPGSを用いることを記述する国際公開公報第95/11039号を参照されたい。

40

他の代表的な製剤は、米国特許第5,891,845号および第6,458,373号に提供される。

## 【0006】

アルコール含有溶液は注意して投与することができるが、典型的に、ある程度の血管の刺激および毒性が起こる。さらに、非水性溶媒およびアルコール(エタノール、イソプロパノール、ベンジルアルコール等)のような溶解剤を用いた薬学的製剤は、可塑剤のような毒性物質をその容器から抽出する傾向がある。例えば、抗癌剤であるパクリタキセルの現在の市販の製剤は、硬化ヒマシ油とエタノールの混合物からなる。この製剤は、一般的に用いられる静脈内注入用チューブおよびバッグからジ-(2-エチルヘキシル)-フタレートのような可塑剤を急速に抽出する。呼吸窮迫症を含む可塑剤に対する重篤な有害反応が報告されている。Waughら、Am. J. Hosp. Pharmacists、48:1520(1991)。このように、

50

そのような製剤を用いる場合には、さらなる出費と時間がかかる特別な注入システムを必要とする。

【0007】

水に難溶性である活性物質の通常の液体製剤はしばしば、非常に粘度が高く、砂のようであり、比較的容積の大きい用量を必要とする。これは部分的に、活性物質粒子の大きさが比較的大きいこと、および通常の製剤を調製するために用いられる分散剤の不安定性のためである。水の粘度が低すぎて、水に難溶性の活性物質粒子を支持することができない場合、活性物質分散液の安定性を増強するために活性物質粒子の凝集およびケーキングを防止する濃化剤を加えなければならない。さらに、通常の液体製剤は、調製の際に活性物質粒子の大きさのために、保存の際には凝集および沈殿のために、混濁して「砂状」となりうる。

10

【0008】

例えば、米国特許第6,379,692号は、水に難溶性の薬剤の液体製剤の調製においてヒドロキシアシルキルセルロース、ヒアルロン酸、およびポリビニルピロリドン、またはその混合物を含む濃化剤を用いることを記述する。これらの組成物の粘度は1000~約3500 cPの範囲である。しかし、粘度が高い液体の活性物質製剤は、投与が難しく、摂取するには不快であることから、望ましくない。

【0009】

さらに、酢酸メゲストロルの通常の液体製剤 (MEGACE (登録商標) ブリストルマイヤーズスクイブ (Bristol Myers Squibb, Co) およびPARファーマシューティカルズインク (PAR Pharmaceuticals, Inc.) による酢酸メゲストロル) は、顕著に砂のような構造を有し、非常に粘度が高い。微小化した酢酸メゲストロル分散剤は、沈降の際に酢酸メゲストロルの再浮遊を補助する凝集剤成分と共に調製しなければならない。酢酸メゲストロルは、プロゲステロンと類似の妊娠前効果を有する合成プロゲスチンである。これはしばしば、HIVによる消耗、癌による消耗、または食欲不振のような消耗状態の患者にとって食欲増強剤として処方される。

20

【0010】

水に難溶性の活性物質の通常の液体製剤は、濃化剤および他の製剤成分の添加を必要とすることから、これらの製剤の味をよくすることは難しい。多数の成分を必要とすることによって、活性物質に関連した不快な味または臭いのマスキングが不十分となりうる。同様に、粘度の高い溶液は口の中により長く留まることから、粘度の高い剤形にとって、快い味および臭いを有する液体剤形が重要である。

30

【0011】

粘度が低く、活性物質の粒子径が小さい液体剤形も同様に非経口投与にとって望ましい。粘性の液体は、これらの溶液がシリンジをゆっくり押す必要があり、チューブに粘着しうることから、非経口投与の場合に問題となりうる。さらに、一般的に、粒子径が約2000 nmより大きい静脈内製剤を投与することは安全ではない。

【0012】

非常に粘度が高い溶液はまた、分配することも困難である。粘度の高い溶液は、特に製剤が冷蔵されている場合には、注ぐことが難しくなりうる。非常に粘度が高い溶液は静脈内に用いることができない。

40

【0013】

B. 通常の固体剤形

固体を錠剤に調製すると、大きく、飲み込むことが難しい錠剤となりうる。そのような固体剤形は、粘度が低い液体に再調製することが望ましいであろう。そのような再調製された剤形は、幼児、小児、および高齢者のような、錠剤を飲み込むことが困難な患者集団にとって特に有用となるであろう。

【0014】

小児患者は、約10~16歳の年齢に達するまで飲み込むことが難しい。より小さい小児患者は一般的に、噛むことができる錠剤を服用する、粉碎する、および通常の錠剤を食物/

50

ジュースと共に混合するか、または液体剤形を服用する。嚙むことができる錠剤は一般的に、よい剤形であるが、活性成分の味を必ずしも十分にマスクしない。通常の錠剤を食物またはジュースと共に粉碎および混合することは、時間がかかり、厄介で、必ずしも実際的ではない。実際的な新しい剤形があれば、これらの患者にとって貴重となるであろう。

【 0 0 1 5 】

医科学の進歩および健康なライフスタイルに対する注目から、米国および海外で高齢者集団は突出して増加している。現在、処方される医薬品のほぼ30%をアメリカの年齢65歳またはそれ以上の集団が受け取っている。その上、高齢者による薬剤の需要は上昇する可能性があるとして予想される。高齢者における処方医薬品に対する需要は不釣り合いなほど大きいにもかかわらず、この年齢群の独自の薬物治療での需要を満たすことにはあまり関心が向けられていなかった。

10

【 0 0 1 6 】

多くの高齢患者が、錠剤またはカプセル剤を飲み込むことが難しいにもかかわらず、高齢者に投与される剤形の大多数が錠剤またはカプセル剤である。非コーティング錠剤は製造が簡便で経済的であるが、しばしば飲み込むことが難しく、喉に「引っかかる」ことによって不快感を生じることが多い。コーティング錠およびカプセル剤を飲み込むことはいくぶん容易であるが、年齢と共に、そして1人に投与される医薬品の数が増加するにつれて、これは懸念源となる。通常の液体剤形は、投与が比較的容易であるが、しばしば味が悪く、単位用量あたりに大きい空間容積を占め、安定性の問題を有する。実際的な新しい剤形は、これらの患者のみならず、他の患者にも価値があるであろう。

20

【 0 0 1 7 】

C. ナノ微粒子活性物質組成物に関するバックグラウンド

これまでに提案されている水に難溶性の活性物質を調製する問題に対する一つの解決策は、参照として本明細書に特に組み入れられる、米国特許第5,145,684号(第'684号の特許)に記述されるように、サブミクロンの大きさの範囲の活性物質粒子を提供することである。そのような粒子は、粒子間の誘引力により認識できるほどに綿状沈殿または凝集しない。第'684号の特許は、低い粘度を有する液体剤形を教示していない。

【 0 0 1 8 】

ナノ微粒子組成物を作製する方法は、例えばいずれも「Method of Grinding Pharmaceutical Substances」に関する、米国特許第5,518,187号および第5,862,999号；「Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances」に関する米国特許第5,718,388号；および「Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles」に関する米国特許第5,510,118号に記述される。

30

【 0 0 1 9 】

ナノ微粒子組成物はまた、その全てが参照として本明細書に組み入れられる、例えば「Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization」に関する米国特許第5,298,262号、「Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization」に関する米国特許第5,302,401号；「X-ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging」に関する米国特許第5,318,767号；「Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants」に関する米国特許第5,326,552号；「Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates」に関する米国特許第5,328,404号；「Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation」に関する米国特許第5,336,507号；「Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability.」に関する米国特許第5,340,564号；「Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization」に関する米国特許第5,346,702号；「Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles」に関する米国特許第5,349,957号；「Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization.」に関する米国特許第5,352,459号；その双方が「Surface Modified Anticancer Nanoparticles

40

50

.」に関する米国特許第5,399,363号および第5,494,683号：「Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents.」に関する米国特許第5,401,492号；「Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer.」に関する米国特許第5,429,824号；「Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants.」に関する米国特許第5,447,710号；「X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging.」に関する米国特許第5,451,393号；「Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays」に関する米国特許第5,466,440号；「Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation.」に関する米国特許第5,470,583号 10  
；「Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging.」に関する米国特許第5,472,683号；  
「Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging.」に関する米国特許第5,500,204号；「Nanoparticulate NSAID Formulations」に関する米国特許第5,518,738号；「Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents.」に関する米国特許第5,521,218号；「Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging.」に関する米国特許第5,525,328号；「Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles.」に関する米国特許第5,543,133号；「Surface Modified NSAID Nanoparticles.」に関する米国特許第5,552,160号 20  
；「Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids.」に関する米国特許第5,560,931号；「Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles.」に関する米国特許第5,565,188号；「Sulfated Non-ionic Block Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions.」に関する米国特許第5,569,448号；「Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids.」に関する米国特許第5,571,536号；「Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging.」に関する米国特許第5,573,749号；「Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents.」に関する米国特許第5,573,750号；「Redispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats.」に関する米国特許第5,573,783号；「Site-Specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide)Polymers.」に関する米国特許第5,580,579号；「Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays.」に関する米国特許第5,585,108号；「Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions.」に関する米国特許第5,587,143号；「Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer.」に関する米国特許第5,591,456号；「Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers.」に関する米国特許第5,593,657号；  
「Sugar Based Surfactant for Nanocrystals」に関する米国特許第5,622,938号；「Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents.」に関する米国特許第5,628,981号；「Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging.」に関する米国特許第5,643,552号；「Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances.」に関する米国特許第5,718,388号；  
「Nanoparticles Containing the R(-)Enantiomer of Ibuprofen.」に関する米国特許第5,718,919号；「Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions.」に関する米国特許第5,747,001号；「Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions.」に関する米国特許第5,834,025号；「Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (H 40 50

IV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers.」に関する米国特許第6,045,829号：「Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers.」に関する米国特許第6,068,858号；「Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen.」に関する米国特許第6,153,225号；「New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen.」に関する米国特許第6,165,506号；「Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors.」に関する米国特許第6,221,400号；「Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions.」に関する米国特許第6,264,922号；「Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions.」に関する米国特許第6,267,989号；「Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions.」に関する米国特許第6,270,806号；「Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form.」に関する米国特許第6,316,029号；「Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate」に関する米国特許第6,375,986号；「Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers.」に関する米国特許第6,428,814号；「Small Scale Mill」に関する米国特許第6,431,478号；「Methods for Targeting Drug Delivery to the Upper and/or Lower Gastrointestinal Tract.」に関する米国特許第6,432,381号に記述されている。さらに、2002年1月31日に公表された「Controlled Release Nanoparticulate Compositions.」に関する米国特許出願第20020012675 A1号は、ナノ微粒子組成物に関して記述し、参照として特に本明細書に組み入れられる。

#### 【0020】

無晶形の小さい粒子組成物は、例えば「Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent.」に関する米国特許第4,783,484号；「Method of Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds.」に関する米国特許第4,826,689号；「Method of Making Uniformly-Sized Particles from Insoluble Compounds.」に関する米国特許第4,997,454号；「Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods」に関する米国特許第5,741,522号；および「Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter.」に関する米国特許第5,776,496号に記述されている。

#### 【0021】

高用量をローディングすることができ、なおも粘度が低く、それによって水様の組成物が得られる液体剤形が当技術分野において必要である。そのような組成物があれば、大きい錠剤または大きい容積および粘性の液体型として示される活性成分と比較して、より良好な患者のコンプライアンスが得られる可能性がある。本発明は、これらの要求を満たす。

#### 【発明の開示】

#### 【0022】

##### 発明の概要

本発明は、ナノ微粒子活性物質を含む、高用量をローディングすることができる低粘度液体剤形に向けられる。本発明の低粘度液体剤形は：(1)少なくとも一つの活性物質の粒子を(2)少なくとも一つの表面安定化剤と共に、および(3)好ましくは少なくとも一つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。活性物質粒子は、有効平均粒子径が約2ミクロン未満であり、液体剤形の粘度は、ずり速度は0.1(1/s)で約2000 mPa・s未満である。本発明の他の態様において、液体剤形は、水の粘度に近い粘度、すなわち粘度1 mPa・sを有する。

#### 【0023】

本発明のさらにもう一つの局面は、活性物質の通常の固体または液体剤形を改善する方法に向けられる。そのような方法は、大きさが大きい錠剤のような少なくとも一つの望ま

10

20

30

40

50

しくない傾向を有する通常の剤形を同定した後に、剤形を本発明に従う液体剤形に再調製することを含んでもよい。同様に、そのような方法は、高い粘度のような少なくとも一つの望ましくない傾向を有する通常の液体剤形を同定した後に、剤形を本発明に従う液体剤形に再調製することを含んでもよい。

【0024】

本発明はまた、ナノ微粒子活性物質を含む低粘度の液体剤形を作製する方法を含む。方法は、少なくとも一つの活性物質の粒子を、ずり速度が0.1 (1/s) で粘度が約2000 mPa・s未満である液体剤形を形成するために十分な時間および条件で、少なくとも一つの表面安定化剤および好ましくは少なくとも一つの薬学的に許容される賦形剤または担体に接触させることを含む。本発明の他の態様において、液体剤形は、水の粘度に近い粘度、すなわち粘度1 mPa・sを有する。活性物質粒子は、約2ミクロン未満の有効平均粒子径を有する。

10

【0025】

本発明のさらなる局面は、本発明の低粘度液体剤形を必要とする被験者を治療する方法である。方法は、本発明に従う低粘度液体剤形の有効量を被験者に投与することを含む。

【0026】

好ましい態様の詳細な説明

本発明は、低い粘度を有するナノ微粒子活性物質の液体剤形に関する。活性物質に応じて、本発明の液体剤形は、高濃度の活性物質を必要とする剤形（液体または固体）において水に難溶性の活性物質のための剤形として特に有用となる可能性がある。水に難溶性の活性物質は、循環中に吸収される前に消化管から排泄される傾向がある。

20

【0027】

本発明の液体剤形は、容易に調製することができ、粒子間吸引力のために認識可能に綿状沈殿または凝集しない一つまたはそれ以上のナノ微粒子活性物質を含む。活性物質は好ましくは、低い粘度および/または高用量ローディング液体剤形を必要とする物質である。

【0028】

本発明の液体剤形は、通常の粘度の液体剤形または大きい固体剤形に対して有意な長所を提供する。ナノ微粒子活性物質の液体剤形は低い粘度およびつややかな構造であることから、調製および使用のいずれの場合にも長所が得られる。活性物質に応じて、これらの長所には例えば以下が含まれてもよい：（1）高い用量ローディング；（2）経口、静脈内、皮下、または筋肉内注射の動作特性の改善；（3）有機溶媒または極端なpHの回避；（4）いくつかの活性物質に関しては血液および腫瘍におけるより長い活性物質の用量保持；（5）絶食効果の消失；（6）活性物質のより急速な吸収；（7）消費および消化がより容易であるより軽い製剤の識別によるより良好な患者のコンプライアンス；（7）低い粘度による分配の容易さおよび正確さ；（8）活性物質成分のより高い濃度および患者が摂取する容量がより少ないことに起因するおそらくより低い投与容量；（9）よりゆるやかな全体的な製剤の懸念；（10）非経口投与に適した液体剤形；（11）液体剤形は濾過滅菌することができる；ならびに（12）活性物質の生物学的利用率の増加。

30

【0029】

本発明において、液体剤形は、低い粘度を有し、および好ましくは粘度はニュートン流体の挙動を示す。典型的に、ナノ微粒子活性物質は、ブラウン運動が粒子を浮遊し続けると考えられる大きさの範囲で産生され、沈降またはケーキングを防止するための濃化剤および添加剤を使用する必要がない。このように、特に好ましい態様は、液体剤形を安定にするために濃化剤または凝集剤を必要としない態様である。

40

【0030】

本発明のもう一つの重要な局面は、液体剤形が「水様」で「つややか」である点である。そのため、本発明の好ましい態様は、同じ活性物質の通常の液体剤形より実質的に砂のような液体剤形を含む。本明細書において用いられる「砂のような」とは、裸眼で認められうる、または「砂のようである」と感じられうる微粒子物質の特性を指す。本発明

50

の液体剤形は、水と同じように容易に容器から注ぐまたは抽出することができるが、同じ活性物質ローディングの通常の（すなわち非ナノ微粒子または可溶化活性化物質）液体剤形は、顕著により「流動性が低い」。

【0031】

美味しく、きめがつややかで高用量ローディングレベルで低い粘度を有する経口投与のための液体剤形を有することが望ましい。そのような水のような製剤は、大きい固体剤形（「ウマ用の丸剤」）または非常に粘性の液体剤形と比較して、摂取するにはより好ましいことから、患者のコンプライアンスは増加しうる。これらの特性は、若年患者、終末期患者、および消化管機能障害または悪心および嘔吐が症状である他の疾患を有する患者を検討する場合には、特に重要である。例えば、癌またはAIDS関連合併症を有する患者は、一般的に代謝亢進状態にあり、疾患の様々な段階で消化管機能障害を示す。さらに、これらの疾患を治療するために用いられる薬剤はしばしば悪心および嘔吐を引き起こす。粘性または砂のような製剤、および比較的大きい投与容積を必要とする製剤は、製剤が悪心を悪化させて嘔吐を促進しうることから、これらの疾患に関連した消耗を有する患者集団には認容されない。

10

【0032】

本発明の液体剤形は、安定なナノ微粒子活性物質を含む。酢酸メゲストロルのような活性物質の典型的に有用な濃度は、約50 mg/mL ~ 約250 mg/mLである。この範囲は、用いる活性物質および必要な用量に応じて変化するであろう。本発明の剤形の最大用量ローディングは、同じ活性物質の通常の調製された製剤によって提供される最大用量ローディングより有意に高い。同じ活性物質の通常の液体剤形において用いられる場合の二倍またはそれより大きい用量ローディングは有用であると期待される。

20

【0033】

本発明の液体剤形は、任意の容量での投与のために調製することができるが、好ましくは、同じ活性物質に関する既存の通常の液体剤形（すなわち、非ナノ微粒子または可溶化活性物質製剤）と同等またはそれより小さい容量で調製される。例えば、本発明は、同じ活性物質の既存の通常の液体剤形の少なくとも半分である容量に調製された液体剤形を含む。さらにより小さい投与容量も同様に可能である。

【0034】

低い粘度および小さい活性物質粒子径を有する液体剤形は、非経口投与にとって望ましい。粘性の溶液は、そのような溶液はシリンジをゆっくり押す必要があり、チューブに粘着しうることから非経口投与において問題となりうる。さらに、粒子径が約2000 nmより大きい静脈内製剤を投与することは安全ではない。その上、水に難溶性の活性物質の通常の製剤は、非常に水溶性が高い物質と共に主に用いられる静脈内投与技術の場合には安全でない傾向がある。

30

【0035】

非常に粘性で混濁した溶液はまた、正確に配分することが難しい。粘性の液体は、特に製剤が冷蔵されている場合には、注ぐことが難しい。

【0036】

ナノ微粒子活性物質の低粘度液体剤形は、濾過滅菌することができ、多くの活性物質に害を及ぼすまたは分解する可能性があるのみならず、結晶の生長および粒子の凝集が起こりうる熱滅菌の必要がない。組成物の必要な小さい粒子径のために濾過滅菌は難しくなりうる。0.2ミクロンフィルターは、本質的に全ての細菌を除去するために十分であることから、濾過は、メンブレンフィルターの孔の大きさが約0.2ミクロン（200 nm）未満またはそれに等しい場合に均一な溶液を滅菌する有効な方法である。活性物質の粒子がメンブレンの孔を通過するには大きすぎることから、ミクロンの大きさの活性物質の通常の浮遊液を滅菌する場合には、濾過滅菌は通常用いられない。滅菌液体剤形は、これらの患者群は非滅菌液体剤形によって引き起こされる感染症に対して最も感受性が高いことから、免疫無防備状態の患者、幼児または若年患者、および高齢者を治療するために特に有用である。

40

50

## 【 0 0 3 7 】

本発明の液体剤形によって提供されるさらなる長所は、生物学的利用率の増強であってもよく、これは胃のうっ滞のような不適切な消化管機能を含む疾患を治療するために特に有用である。生物学的利用率は、活性物質が投与後に標的組織に利用されるようになる程度である。活性物質の剤形および解離速度を含む多くの要因が生物学的利用率に影響を及ぼしうる。生物学的利用率の不良は、薬学的組成物、特に水に難溶性の活性物質を含む薬学的組成物を開発する際に遭遇する重要な問題である。水に難溶性の活性物質は、患者の循環中に吸収される前に消化管から消失される傾向がある。

## 【 0 0 3 8 】

解離速度によって制限される生物学的利用率を有する活性物質の場合、より速い解離速度はより大きい生物学的利用率に関連して、より遅い解離速度はより低い生物学的利用率に関連する。そのような場合、生物学的利用率は、投与された活性物質の表面積に関連し、したがって、生物学的利用率は、分散された活性物質の粒子径が減少すれば増加する。活性物質の解離速度の増加は、それによってインピボでの吸収速度の増加、生物学的利用率の増加、および活性物質の吸収の変動の減少が起こりうることから、しばしば望ましい。

10

## 【 0 0 3 9 】

特に明記していない限り、全ての科学技術用語は共通の技術的用途に従うように用いられる。分析化学、有機合成化学、化学合成、化学分析、および製剤および輸送に関して標準的な技術が用いられる。その逆であることを示していない限り、疑問となる技術および技法は通常の方法論に従って行われる。

20

## 【 0 0 4 0 】

本明細書において用いられるように、「約」は、当業者によって理解され、それが用いられる文脈においてある程度変化するのであろう。用いられる文脈が示される当業者に明確でない用語を用いる場合、「約」は、特定の用語のプラスマイナス10%までを意味するのであろう。

## 【 0 0 4 1 】

本明細書において用いられるように、「安定な」とは、当業者によって理解され、それが用いられる程度に応じて、ある程度変化するのであろう。用いられる文脈に示される当業者には明確でない用語を用いる場合、「安定な」とは、粒子間吸引力またはそうでなければ粒子径の増加により、粒子が認識可能に綿状沈殿しない、または凝集しないことを意味するのであろう。

30

## 【 0 0 4 2 】

本明細書において用いられるように、「標準的な液体剤形」、「通常の液体剤形」、またはその変化形は、可溶化したまたは微粒子活性物質のいずれかの液体剤形を指す。

## 【 0 0 4 3 】

## A. 組成物

本発明の液体剤形は、ナノ微粒子活性物質の安定な分散液を含む。安定な分散液は、均一性および一貫した流動学挙動を維持しながら大量の固体のローディングを可能にする。分散液の場合、安定性は、本発明の粒子がブラウン運動によって支配されることを意味するが、慣性および重力は、同じ活性物質の通常の液体剤形の場合のように、より大きい粒子の浮遊液の挙動に対してより大きい効果を有する。

40

## 【 0 0 4 4 】

本発明の液体剤形は、少なくとも一つのナノ微粒子活性物質および活性物質の表面に会合した少なくとも一つの表面安定化剤を含む。本明細書において有用な表面安定化剤は、ナノ微粒子活性物質の表面に会合するが、活性物質またはそのものとは化学反応しない。表面安定化剤の個々に吸着された分子は、分子間クロスリンクを本質的に含まない。

## 【 0 0 4 5 】

本発明の液体剤形にはまた、集合的に「賦形剤」と呼ばれる、一つまたはそれ以上の非毒性の生理的に許容される賦形剤、担体、アジュバント、または溶媒が含まれうる。組成

50

物は、非経口注射（例えば、静脈内、筋肉内、または皮下）、経口投与、膻内、鼻腔内、直腸内、点眼、局所（軟膏または滴剤）、口腔内、槽内、腹腔内、または局所投与等のために製剤化することができる。好ましくは、本発明の液体剤形は、経口または注射可能な投与のために製剤化される。

【0046】

#### 1. 液体剤形の粘度

本発明は、低い粘度を有する液体剤形を提供する。粘度は、濃度および温度依存的である。典型的に、より高い濃度によってより高い粘度が得られるが、温度がより高ければ粘度はより低くなる。本明細書において定義される粘度は、約20で行った測定を指す。（20での水の粘度は1 mPa・sである）。本発明は、異なる温度で測定した同等の粘度を含む。

10

【0047】

低い粘度は、嚥下困難な患者または悪心および嘔吐を含む症状を有する患者を治療する場合に、液体を経口投与するために重要な特徴である。低い粘度は、注射可能製剤において特に重要な特徴である。典型的に、本発明の液体剤形の粘度は、0.1 (1/s) のずり速度で、約2000 mPa・sから約1 mPa・s、約1900 mPa・sから約1 mPa・s、約1800 mPa・sから約1 mPa・s、約1700 mPa・sから約1 mPa・s、約1600 mPa・sから約1 mPa・s、約1500 mPa・sから約1 mPa・s、約1400 mPa・sから約1 mPa・s、約1300 mPa・sから約1 mPa・s、約1200 mPa・sから約1 mPa・s、約1100 mPa・sから約1 mPa・s、約1000 mPa・sから約1 mPa・s、約900 mPa・sから約1 mPa・s、約800 mPa・sから約1 mPa・s、約700 mPa・sから約1 mPa・s、約600 mPa・sから約1 mPa・s、約500 mPa・sから約1 mPa・s、約400 mPa・sから約1 mPa・s、約300 mPa・sから約1 mPa・s、約200 mPa・sから約1 mPa・s、約175 mPa・sから約1 mPa・s、約150 mPa・sから約1 mPa・s、約125 mPa・sから約1 mPa・s、約100 mPa・sから約1 mPa・s、約75 mPa・sから約1 mPa・s、約50 mPa・sから約1 mPa・s、約25 mPa・sから約1 mPa・s、約15 mPa・sから約1 mPa・s、約10 mPa・sから約1 mPa・s、および約5 mPa・sから約1 mPa・sである。

20

【0048】

本発明の液体剤形の粘度は、好ましくは活性物質のほぼ同じ濃度で、同じ活性物質の標準的または通常の液体剤形の粘度より低い。好ましくは、本発明の液体剤形の粘度は、活性物質1mlあたりほぼ同じ濃度において同じ活性物質の通常の液体剤形の粘度の約1/200未満、約1/100未満、約1/50未満、約1/25未満、または約1/10未満である。

30

【0049】

本発明の他の態様において、好ましくは本発明の液体剤形の粘度は、活性物質1mlあたりほぼ同じ濃度において同じ活性物質の標準的な通常の液体剤形の粘度の約5%未満、約10%未満、約15%未満、約20%未満、約25%未満、約30%未満、約35%未満、約40%未満、約45%未満、約50%未満、約55%未満、約60%未満、約65%未満、約70%未満、約75%未満、約80%未満、約85%未満、または約90%未満である。

【0050】

本発明はまた、濃化剤を必要としないナノ微粒子活性物質の低粘度液体剤形を提供する。

40

【0051】

#### 2. 薬物粒子

本発明の低粘度液体剤形には、「薬物」、「活性成分」、「治療物質」、または「診断物質」とも呼ばれる少なくとも一つの活性物質が含まれる。活性物質は、薬剤、または造影剤もしくは他の任意のタイプの診断材料のような診断薬となりうる。治療または診断薬は、個々の結晶相、半結晶相、アモルファス相、半アモルファス相、またはその混合物として存在する。

【0052】

本発明は、広く多様な活性物質によって実践することができる。活性物質は好ましくは本質的に純粋な形で存在し、少なくとも一つの液体培地における溶解性および分散性が不

50

良である。本明細書において用いられるように、「難溶性の活性物質」または「難溶性の薬剤」は、室温での条件で液体分散培地において約30 mg/ml未満の溶解度を有する物質を意味する。本発明の他の態様において、活性物質は、液体分散培地において約10 mg/ml未満または約1 mg/ml未満の溶解度を有する。好ましい液体分散培地は水である。しかし、本発明は、活性成分の溶解性および分散性が不良である、例えば水性の塩溶液、ヒマワリ油、ならびにエタノール、t-ブタノール、ヘキサン、およびグリコールのような溶媒を含む他の液体培地について実践することができる。水性分散培地のpHは、当技術分野で既知の技術によって調節することができる。

#### 【0053】

活性物質は好ましくは、最適にするには大きすぎる錠剤の大きさが得られる種類である。好ましい活性物質はまた、水の粘度が水に難溶性の活性物質粒子を支持するには低すぎて、このように活性物質粒子の安定性を増強して、凝集およびケーキングを防止するために通常の液体剤形に濃化剤を添加する必要がある物質となりうる。

10

#### 【0054】

活性成分は、例えばCOX-2阻害剤、抗癌剤、NSAIDs、タンパク質、ペプチド、栄養剤、抗肥満剤、コルチコステロイド、エラスターゼ阻害剤、鎮痛剤、抗真菌剤、腫瘍治療剤、制吐剤、鎮痛剤、心血管剤、抗炎症剤、駆虫薬、抗不整脈剤、抗生物質、抗凝固剤、抗うつ剤、抗糖尿病剤、抗てんかん剤、抗ヒスタミン剤、降圧剤、抗ムスカリン剤、抗マイコバクテリウム剤、抗新生物剤、免疫抑制剤、抗甲状腺剤、抗ウイルス剤、抗不安剤、鎮静剤、収斂剤、 $\alpha$ -アドレナリン遮断薬、血液製剤および代用品、心変力剤、造影媒体、鎮咳剤、診断薬、診断造影剤、利尿剤、ドーパミン作動薬、止血剤、免疫薬、脂質調節剤、筋弛緩剤、副交感神経作動薬、副甲状腺カルシトニンおよびピホスホネート、プロスタグランジン、放射性薬剤、性ホルモン、抗アレルギー剤、刺激剤および食欲減退薬、交感神経作動薬、甲状腺薬、血管拡張剤、キサンチン、ニキピ薬、ヒドロキシ製剤、嚢胞性線維症治療薬、喘息治療薬、肺気腫治療薬、呼吸窮迫症候群治療薬、慢性気管支炎治療薬、慢性閉塞性肺疾患治療薬、臓器移植拒絶治療薬、結核および肺の他の感染症の治療薬、後天性免疫不全症候群に関連した呼吸器疾患治療薬を含む多様な既知のクラスの薬剤から選択することができる。

20

#### 【0055】

例としての栄養剤には、栄養補助剤、ビタミン、無機質、ハーブ、体に対して医学または薬学的作用を有する治癒物質、葉酸、脂肪酸、果物および植物抽出物、ビタミン補助剤、ミネラル補助剤、ホスファチジルセリン、リポ酸、メラトニン、グルコサミン/コンドロイチン、アロエベラ、グググル(Guggul)、グルタミン、アミノ酸、緑茶、リコペン、自然食品、食品添加剤、ハーブ、植物栄養素、抗酸化剤、果物のフラボノイド成分、オオマツヨイグサ油、亜麻仁、魚および海洋動物油、およびプロバイオティクスが含まれるがこれらに限定されない。

30

#### 【0056】

これらのクラスの活性物質の説明および各クラス内の種の一覧は、特に参照として本明細書に組み入れられる、Martindale、「The Extra Pharmacopoeia」、第31版(ファーマシューティカルプレス(Pharmaceutical Press)、ロンドン、1996)に認めることができる。薬物は市販されうる、および/または当技術分野で既知の技術によって調製することができる。

40

#### 【0057】

### 3. 表面安定化剤

本発明において用いることができる有用な表面安定化剤には、既知の有機および無機薬学的賦形剤が含まれるがこれらに限定されない。そのような化合物には、様々なポリマー、低分子量オリゴマー、天然物、および界面活性剤が含まれる。表面安定化剤には、非イオン性、陰イオン性、陽イオン性、および両イオン性界面活性剤が含まれる。

#### 【0058】

表面安定化剤の代表的な例には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシブ

50

ロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホスクシネート、ゼラチン、カゼイン、レシチン（ホスファチド）、デキストラン、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセロール、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化剤、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル（例えば、セトマクロゴール1000のようなマクロゴールエーテル）、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Tween 20（登録商標）およびTween 80（登録商標）（ICIスペシャルティケミカルズ（ICI Speciality Chemicals））のような市販のTween（登録商標））、ポリエチレングリコール（例えば、Carbowax 3550（登録商標）および934（登録商標）（ユニオンカーバイド（Union Carbide））、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、非結晶セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（PVA）、エチレンオキサイドおよびホルムアルデヒドとの4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー（チロキサポル、スペリオン、およびトライトンとしても知られる）、ポロキサマー（例えば、エチレンオキサイドとプロピレンオキサイドとのブロックコポリマーであるPluronic F68（登録商標）およびF108（登録商標））；ポロキサミン（例えば、プロピレンオキサイドとエチレンオキサイドをエチレンジアミンに連続的に付加することに由来する四官能基ブロックコポリマーであるPoloxamin 908（登録商標）（BASFワイアンドットコーポレーション（BASF Wyandotte Corporation）、パルシッパニー、ニュージャージー州）としても知られるTetronic 908（登録商標））；Tetronic 1508（登録商標）（T-1508）（BASFワイアンドットコーポレーション）、アルキルアリアルポリエーテルスルホネートであるTritons X-200（登録商標）（ローム&ハース（Rohm and Haas））；ステアリン酸ショ糖とジステアリン酸ショ糖の混合物であるCrodestas F-110（登録商標）（クロダインク（Croda Inc.））；Olin-IOG（登録商標）またはSurfactant 10-G（登録商標）（オーリンケミカルズ（Olin Chemicals）、スタムフォード、コネチカット州）としても知られるp-イソノニルフェノキシポリ-(グリシドール)；Crodestas SL-40（登録商標）（クロダインク）；および $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ （イーストマンコダック（Eastman Kodak Co.））であるSA90HCO；デカノイル-N-メチルグルカミド；n-デシル -D-グルコピラノシド；n-デシル -D-マルトピラノシド；n-ドデシル -D-グルコピラノシド；n-ドデシル -D-マルトシド；ヘプタノイル-N-メチルグルカミド；n-ヘプチル -D-グルコピラノシド；n-ヘプチル -D-チオグルコシド；n-ヘキシル -D-グルコピラノシド；ノナノイル-N-メチルグルカミド；n-ノイル -D-グルコピラノシド；オクタノイル-N-メチルグルカミド；n-オクチル -D-グルコピラノシド；オクチル -D-チオグルコピラノシド；PEG-リン脂質；PEG-コレステロール、PEG-コレステロール誘導体、PEG-ビタミンA、PEG-ビタミンE、ライソザイム、ビニルピロリドンと酢酸ビニルとのランダムコポリマー等が含まれる。

【0059】

有用な陽イオン性表面安定化剤の例には、ポリマー、バイオポリマー、多糖類、セルロース誘導体、アルギン酸塩、リン脂質、および両イオン性安定化剤のような非ポリマー化合物、ポリ-n-メチルピリジニウム、塩化アンスリユル（anthryul）ピリジニウム、陽イオンリン脂質、キトサン、ポリリジン、ポリビニルイミダゾール、ポリブレン、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムプロミドプロミド（PMMTMABr）、ヘキシルデシルトリメチルアンモニウムプロミド（HDMAB）、およびポリビニルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチルスルフェートが含まれるがこれらに限定されない。

【0060】

他の有用な陽イオン安定化剤には、陽イオン脂質、スルホニウム、ホスホニウム、ならびに塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、臭化ベンジル-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウム、塩化または臭化ココナッツトリメチルアンモニウム、塩化または臭化ココ

10

20

30

40

50

ナッツメチルジヒドロキシエチルアンモニウム、塩化デシルトリエチルアンモニウム、塩化または臭化デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウム、塩化または臭化 $C_{12-15}$ ジメチルヒドロキシエチルアンモニウム、塩化または臭化ココナッツジメチルヒドロキシエチルアンモニウム、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチルスルフェート、塩化または臭化ラウリルジメチルベンジルアンモニウム、塩化または臭化ラウリルジメチル(エテノキシ) $_4$ アンモニウム、塩化 $N$ -アルキル( $C_{12-18}$ )ジメチルベンジルアンモニウム、 $N$ -アルキル( $C_{14-18}$ )ジメチル-ベンジルアンモニウム、塩化 $N$ -テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム-水和物、塩化ジメチルジデシルアンモニウム、塩化 $N$ -アルキルおよび( $C_{12-14}$ )ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウム、ハロゲン化トリメチルアンモニウム、アルキル-トリメチルアンモニウム塩およびジアルキル-ジメチルアンモニウム塩、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム、エトキシ化アルキルアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩および/またはエトキシ化トリアルキルアンモニウム塩、塩化ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウム、塩化 $N$ -ジデシルジメチルアンモニウム、 $N$ -テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化物-水和物、塩化 $N$ -アルキル( $C_{12-14}$ )ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムおよび塩化ドデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ジアルキルベンゼンアルキルアンモニウム、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム、塩化アルキルベンジルメチルアンモニウム、臭化アルキルベンジルジメチルアンモニウム、臭化 $C_{12}$ 、 $C_{15}$ 、 $C_{17}$ トリメチルアンモニウム、塩化ドデシルベンジルトリメチルアンモニウム、塩化ポリジアルキルジメチルアンモニウム (DADMAC)、塩化ジメチルアンモニウム、ハロゲン化アルキルジメチルアンモニウム、塩化トリセチルメチルアンモニウム、臭化デシルトリメチルアンモニウム、臭化ドデシルトリエチルアンモニウム、臭化テトラデシルトリメチルアンモニウム、塩化メチルトリオクチルアンモニウム (ALIQAT 336 (商標))、POLYQUAT 10 (商標)、臭化テトラブチルアンモニウム、臭化ベンジルトリメチルアンモニウム、コリンエステル(脂肪酸のコリンエステルのような)、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアラルコニウム化合物(塩化ステアリルトリモニウムおよび塩化ジ-ステアリルジモニウムのような)、臭化または塩化セチルピリジニウム、四級ポリオキシエチレンアルキルアミンのハロゲン塩、MIRAPOL (商標) および ALKAQUAT (商標) (アルカリルケミカル社 (Alkaryl Chemical Company))、アルキルピリジニウム塩のような四級アンモニウム化合物；アルキルアミン、ジアルキルアミン、アルカノールアミン、ポリエチレンポリアミン、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルアミノアルキルアクリレート、およびビニルピリジンのようなアミン、ラウリル酢酸アミン、ステアリル酢酸アミン、アルキルピリジニウム塩、およびアルキルイミダゾリウム塩のようなアミン塩、ならびにアミンオキッド；イミドアゾリニウム塩；プロトン化四級アクリルアミド；ポリ[塩化ジアリルジメチルアンモニウム]およびポリ-[塩化 $N$ -メチルビニルピリジニウム]のようなメチル化四級ポリマー；ならびに陽イオングア-が含まれるがこれらに限定されない。

【0061】

そのような例としての陽イオン表面安定化剤および他の有用な陽イオン表面安定化剤は、J. Cross and E. Singer、「Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation」、マーセルデッカー (Marcel Dekker)、1994；P. and D. Rubingh (編)、「Cationic Surfactants: Physical Chemistry」(マーセルデッカー) 1991；および J. Richmond、「Cationic Surfactants: Organic Chemistry」(マーセルデッカー)、1990に記述されている。

【0062】

特に好ましい非ポリマー一次安定化剤は、塩化ベンザルコニウム、カルボニウム化合物、ホスホニウム化合物、オキシニウム化合物、ハロニウム化合物、陽イオン有機金属化合物、四級リン化合物、ピリジニウム化合物、アニリニウム化合物、アンモニウム化合物、ヒドロキシアニモニウム化合物、一級アンモニウム化合物、二級アンモニウム化合物、三級アンモニウム化合物、および式 $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$ の四級アンモニウム化合物のような任意の非ポリマー化合物である。式 $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$ の化合物に関して：

(i)  $R_1 \sim R_4$ のいずれも $CH_3$ ではない；

10

20

30

40

50

- (ii)  $R_1 \sim R_4$ の一つは $CH_3$ である；  
 (iii)  $R_1 \sim R_4$ の三つは $CH_3$ である；  
 (iv)  $R_1 \sim R_4$ の全てが $CH_3$ である；  
 (v)  $R_1 \sim R_4$ の二つが $CH_3$ であって、 $R_1 \sim R_4$ の一つが $C_6H_5CH_2$ であって、 $R_1 \sim R_4$ の一つが、炭素原子7個またはそれ未満のアルキル鎖である；  
 (vi)  $R_1 \sim R_4$ の二つが $CH_3$ であって、 $R_1 \sim R_4$ の一つが $C_6H_5CH_2$ であって、 $R_1 \sim R_4$ の一つが、炭素原子19個またはそれより多いアルキル鎖である；  
 (vii)  $R_1 \sim R_4$ の二つが $CH_3$ であって、 $R_1 \sim R_4$ の一つが $C_6H_5(CH_2)_n$ であって、 $n > 1$ である；  
 (viii)  $R_1 \sim R_4$ の二つが $CH_3$ であって、 $R_1 \sim R_4$ の一つが $C_6H_5CH_2$ であって、 $R_1 \sim R_4$ の一つが、少なくとも一つのヘテロ原子を含む；  
 (ix)  $R_1 \sim R_4$ の二つが $CH_3$ であって、 $R_1 \sim R_4$ の一つが $C_6H_5CH_2$ であって、 $R_1 \sim R_4$ の一つが、少なくとも一つのハロゲンを含む；  
 (x)  $R_1 \sim R_4$ の二つが $CH_3$ であって、 $R_1 \sim R_4$ の一つが $C_6H_5CH_2$ であって、 $R_1 \sim R_4$ の一つが、少なくとも一つの環状断片を含む；  
 (xi)  $R_1 \sim R_4$ の二つが $CH_3$ であって、 $R_1 \sim R_4$ の一つがフェニル環である；または  
 (xii)  $R_1 \sim R_4$ の二つが $CH_3$ であって、 $R_1 \sim R_4$ の二つが純粋に脂肪族の断片である。

10

## 【0063】

そのような化合物には、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベントリモニウム、塩化ラウラルコニウム、塩化セタルコニウム、臭化セトリモニウム、塩化セトリモニウム、フッ化水素セチルアミン、塩化クロロアシルメタナミン（クアテルニウム-15）、塩化ジステアリルジモニウム（クアテルニウム-5）、塩化ドデシルジメチルエチルベンジルアンモニウム（クアテルニウム-14）、クアテルニウム-22、クアテルニウム-26、クアテルニウム-18、ヘクトライト、塩酸ジメチルアミノエチルクロリド、塩酸システイン、ジエタノールアンモニウムPOE（10）オレチルエーテルホスフェート、ジエタノールアンモニウムPOE(3)オレイルエーテルホスフェート、塩化タロウアルコニウム、ジメチルジオクタデシルアンモニウムベントナイト、塩化ステアラルコニウム、臭化ドミフェン、安息香酸デナトニウム、塩化ミリスタルコニウム、塩化ラウルトリモニウム、エチレンジアミン二塩酸、塩酸グアニジン、塩酸ピリドキシン、塩酸イオフェタミン、塩酸メグルミン、塩化メチルベンゼトニウム、臭化ミルトリモニウム、塩化オレイルトリモニウム、ポリクアテルニウム-1、塩酸プロカイン、ココベタイン、ステアラルコニウムベントナイト、ステアラルコニウムヘクトナイト、ステアリルトリヒドロキシエチルプロピレンジアミンジヒドロフルオリド、塩酸タロウトリモニウム、および臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムが含まれるがこれらに限定されない。

20

30

## 【0064】

これらの表面安定化剤のほとんどは既知の薬学的賦形剤であり、特に参照として本明細書に組み入れられる、全米製薬工業会および全英製薬工業会の合同出版（ザファーマシューティカルプレス（The Pharmaceutical Press）2000）である「Handbook of Pharmaceutical Excipients.」に詳細に記述されている。表面安定化剤は市販されており、および/または当技術分野で既知の技術によって調製することができる。

## 【0065】

## 4. 他の薬学的賦形剤

本発明に従う薬学的組成物はまた、一つまたはそれ以上の結合剤、充填剤、潤滑剤、懸濁剤、甘味料、着香料、保存剤、緩衝液、湿潤剤、崩壊剤、発泡剤、および他の賦形剤を含んでもよい。そのような賦形剤は当技術分野で既知である。

## 【0066】

甘味料の例は、ショ糖、キシリトール、サッカリンナトリウム、シクラメート、アスパルテーム、およびアクスルフェームのような任意の天然または人工の甘味料である。着香料の例はMagnasweet（登録商標）（MAFCOの商標）、バブルガム香料、フルーツ香料等である。

## 【0067】

40

50

保存剤の例は、ソルビン酸カリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸およびその塩、ブチルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸の他のエステル、エチルまたはベンジルアルコールのようなアルコール、フェノールのようなフェノール化合物、または塩化ベンザルコニウムのような四級化合物である。

【0068】

適した希釈剤には、微結晶セルロース、乳糖、第二リン酸カルシウム、糖質のような薬学的に許容される不活性充填剤、および/または上記の任意の混合物が含まれる。希釈剤の例には、Avicel（登録商標）PH101およびAvicel（登録商標）PH102のような微結晶セルロース、乳糖一水和物、無水乳糖およびPharmatose（登録商標）DCL21のような乳糖、Emc ompress（登録商標）のような第二リン酸カルシウム、マンニトール、デンプン、ソルビ 10  
トール、ショ糖、およびグルコースが含まれる。

【0069】

適した崩壊剤には、軽くクロスリンクしたポリビニルピロリドン、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、および改変デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、およびその混合物が含まれる。

【0070】

発泡剤の例は、有機酸および炭酸塩または重炭酸塩のような発泡性対である。適した有機酸には、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸、コハク酸、およびアルギン酸ならびに無水物および酸の塩が含まれる。適した炭酸塩および重炭酸塩には、例えば、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸 20  
マグネシウム、炭酸グリシンナトリウム、炭酸L-リジン、および炭酸アルギニンが含まれる。または、発泡剤対の重炭酸ナトリウム成分のみが存在してもよい。

【0071】

本発明の重要な局面は、液体剤形が低い粘度を有することである。本発明の好ましい態様は、液体組成物の有意な濃化が起こる濃化剤または他の賦形剤を含まない組成物である。

【0072】

5. ナノ微粒子活性物質の粒子径

本発明の液体剤形は、約2ミクロン（すなわち、2000 nm）未満の有効平均粒子径を有するナノ微粒子活性物質を含む。本発明の他の態様において、活性物質は、光散乱法、顕微鏡、または他の適当な方法によって測定した場合に、有効平均粒子径約1900 nm未満、約1 30  
800 nm未満、約1700 nm未満、約1600 nm未満、約1500 nm未満、約1400 nm未満、約1300 nm未満、約1200 nm未満、約1100 nm未満、約1000 nm未満、約900 nm未満、約800 nm未満、約700 nm未満、約600 nm未満、約500 nm未満、約400 nm未満、約300 nm未満、約250 nm未満、約200 nm未満、約150 nm未満、約100 nm未満、約75 nm未満、または約50 nm未満を有しうる。

【0073】

注射可能な液体剤形の場合、一つまたはそれ以上の活性物質は好ましくは有効平均粒子径わずか250 nmを有する。

【0074】

「有効平均粒子径約2ミクロン未満（または1900 nm、1800 nm等）」とは、粒子の重量の少なくとも50%が、上記の技術によって測定した場合に約2ミクロン未満（または1900 nm、1800 nm等）の粒子径を有することを意味する。本発明の他の態様において、活性物質粒子の少なくとも約70%、約90%、または約95%が有効平均粒子径より小さい粒子径、例えば約2ミクロン未満、約1900 nm未満、約1800 nm未満、約1700 nm未満等を有する。

【0075】

6. ナノ微粒子活性物質および表面安定化剤の濃度

一つまたはそれ以上の活性物質および一つまたはそれ以上の表面安定化剤の相対量は大きく変化する。個々の化合物の最適な量は、例えば選択した特定の活性物質、親水性親 50

油性バランス (HLB)、融点、および表面安定化剤の水溶液の表面張力、所定の化合物が組成物の粘度を増加させることができるか否か等に依存しうる。

【0076】

一つまたはそれ以上の活性物質の濃度は、他の賦形剤を含まない、一つまたはそれ以上の活性物質と少なくとも一つの表面安定化剤との合計総乾燥重量に基づいて、重量で約99.5%～約0.001%、約95%～約0.1%、または約90%～約0.5%まで変化しうる。

【0077】

少なくとも一つの表面安定化剤の濃度は、他の賦形剤を含まない、一つまたはそれ以上の活性物質と少なくとも一つの表面安定化剤との合計総乾燥重量に基づいて、重量で約0.5%～約99.999%、約5.0%～約99.9%、または約10%～約99.5%まで変化しうる。

10

【0078】

B. 通常の固体または液体剤形を改善する方法

本発明はまた、活性物質の通常の固体または液体剤形を改善する方法を含む。

【0079】

通所の固体剤形は、用量の均一性不良、低い用量ローディング、大きいサイズ(「ウマ用の丸剤」)、生物学的利用率の不良、活性の遅い発現、血液および腫瘍における活性物質滞留の不良、有意な絶食時変動等のような一つまたはそれ以上の望ましくない傾向を有する可能性がある。

【0080】

同様に、通常の液体剤形は、高い粘度、まずい味、砂のような感じ、生物学的利用率の不良、活性の遅い発現、濃化剤の存在、用量ローディングの不良、経口、静脈内、皮下、または筋肉内注射の動作特性不良、有機溶媒の存在、極端なpHの存在、血液および腫瘍における活性物質滞留の不良、有意な絶食時変動、高い投与容量、非経口投与の適格性不良、濾過滅菌できない等のような、一つまたはそれ以上の望ましくない傾向を有する可能性がある。そのような通常の液体剤形はまた、水に難溶性の活性物質粒子を支持するには水の粘度が低すぎて、このように活性物質粒子の安定性を増強して凝集およびケーキングを防止するためには通常の液体剤形に濃化剤を加える必要がある剤形であってもよい。

20

【0081】

通常の固体または液体経口剤形を改善する方法は、少なくとも一つの望ましくない傾向を有する通常の固体または液体剤形を同定した後に、通常の剤形を本発明に従う液体剤形に再調製することを含む。

30

【0082】

C. ナノ微粒子活性物質組成物の低粘度液体剤形を作製する方法

本発明の液体剤形に存在する一つまたはそれ以上のナノ微粒子活性物質は、例えば、粉碎、ホモジナイゼーション、または沈殿技術を用いて作製することができる。ナノ微粒子活性物質を作製する例としての方法は、第'684号の特許に記述されている。ナノ微粒子活性物質組成物を作成する方法はまた、その全てが特に参照として本明細書に組み入れられる、「Method of Grinding Pharmaceutical Substances」に関する米国特許第5,518,187号、「Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances」に関する米国特許第5,718,388号、「Method of Grinding Pharmaceutical Substances」に関する米国特許第5,862,999号、「Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers.」に関する米国特許第5,665,331号、「Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers.」に関する米国特許第5,662,883号、「Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents.」に関する米国特許第5,560,932号、「Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles.」に関する米国特許第5,543,133号、「Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles」に関する米国特許第5,534,270号、「Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles.」に関する米国特許第5,510,118号、および「Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation」に関する米国特許第5,470,583号

40

50

に記述されている。

【0083】

いくつかの態様において、活性物質の大きさを減少させた直後に得られたナノ微粒子活性物質分散液は、濃度が高すぎて一貫した投与単位を提供するために測定することが困難である。そのような場合、ナノ微粒子活性物質の分散液は典型的に希釈される。投与単位の最終容量は、患者に投与される容量が測定可能で有用であるように、必要な活性物質の用量に依存する。好ましくは、ナノ微粒子組成物の投与容量は、同等の治療有効性を有する通常の製剤の投与容量より小さい。

【0084】

得られた液体剤形（下記の任意の方法を用いて作製した）のそれぞれは、経口、肺内、直腸内、点眼、結腸内、非経口、槽内、静脈内、腔内、腹腔内、局所、口腔内、鼻腔内、および局所投与のような任意の適した投与方法において利用することができる。

10

【0085】

1. ナノ微粒子活性物質の低粘度液体剤形を得るための粉碎

ナノ微粒子活性物質粒子の分散液を得るために活性物質を粉碎することは、活性物質が難溶性である液体分散培地に活性物質の粒子を分散させた後に、活性物質の粒子径を所望の有効平均粒子径まで減少させるために、粉碎媒体の存在下で機械的手段を適用することを含む。分散媒体は、例えば水、ヒマワリ油、エタノール、t-ブタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール（PEG）、ヘキサソール、またはグリコールとなりうる。好ましい分散媒体は水である。

20

【0086】

活性物質粒子は、少なくとも一つの表面安定化剤の存在下で大きさを減少させることができる。または、活性物質粒子を、摩耗させた後に一つまたはそれ以上の表面安定化剤に接触させることができる。希釈剤のような他の化合物を、サイズ減少プロセスにおいて活性物質/表面安定化剤組成物に加えることができる。分散液は、連続的にまたはバッチ毎に製造することができる。

【0087】

活性物質のサイズ減少後、ずり速度0.1 (1/s)での粘度が約2000 mPa・s未満の液体剤形を得るために、任意の所望の賦形剤をナノ微粒子活性物質分散液に加えることができる。薬学的に許容される賦形剤は、活性物質粒子が粉碎される分散媒体となりうる。

30

【0088】

2. ナノ微粒子活性物質の低粘度液体剤形を得るための調製

本発明の液体剤形に存在する一つまたはそれ以上のナノ微粒子活性物質を調製するもう一つの方法は、微小沈殿による。これは、如何なる微量の毒性溶媒または可溶化重金属不純物も含まない、一つまたはそれ以上の表面安定化剤および一つまたはそれ以上のコロイド安定性増強表面活性物質の存在下で、難溶性の活性物質の安定な分散液を調製する方法である。そのような方法は、例えば以下を含む：(1) 適した溶媒に活性物質を溶解する段階；(2) 段階(1)からの調製物を少なくとも一つの表面安定化剤を含む溶液に加える段階；および(3) 適当な非溶媒を用いて段階(2)からの製剤を沈殿させる段階。方法の後に、存在すれば任意の形成された塩を透析またはディアフィルトレーションによって除去すること、および通常的手段によって分散液の濃縮を行うことができる。得られたナノ微粒子分散液を全ての液体剤形において用いることができる。

40

【0089】

活性物質の大きさを減少させた後、ずり速度0.1 (1/s)で約2000 mPa・s未満の粘度を有する液体剤形を得るために、任意の望ましい賦形剤をナノ微粒子活性物質分散液に加えることができる。

【0090】

3. ナノ微粒子活性物質の低粘度液体剤形を得るためのホモジナイゼーション

ナノ微粒子活性物質を調製する例としてのホモジナイゼーション法は、「Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles.」に関する米国特許第5

50

,510,118号に記述される。そのような方法は、活性物質が難溶性である液体分散媒体に活性物質の粒子を分散させる段階の後に、活性物質の粒子径を所望の有効平均粒子径まで減少させるために、分散液にホモジナイゼーションを行う段階を含む。活性物質粒子は、少なくとも一つの表面安定化剤の存在下で大きさを減少させることができる。または活性物質を摩耗の前後いずれかに一つまたはそれ以上の表面安定化剤に接触させることができる。希釈剤のような他の化合物を、サイズ減少プロセスの前、あいだ、または後に活性物質/表面安定化剤組成物に加えることができる。分散液は連続的またはバッチ毎に製造することができる。得られたナノ微粒子分散液を全ての液体投与製剤において用いることができる。

#### 【0091】

活性物質の大きさを減少させた後、ずり速度0.1(1/s)で約2000 mPa・s未満の粘度を有する液体剤形を得るために、任意の望ましい賦形剤をナノ微粒子活性物質分散液に加えることができる。薬学的に許容される賦形剤は、活性物質粒子が粉碎される分散培地となりうる。

#### 【0092】

#### D. 本発明の低粘度液体剤形を用いる方法

本発明の液体剤形は、経口、直腸内、点眼、非経口(例えば、静脈内、筋肉内、または皮下)、槽内、肺内、膈内、腹腔内、局所(例えば、軟膏または滴剤)が含まれるがこれらに限定されない任意の通常の方法によって、または口腔内もしくは鼻腔内スプレーとして被験者に投与することができる。本明細書において用いられるように、「被験者」という用語は、動物、好ましくはヒトまたはヒト以外を含む哺乳類を意味するために用いられる。「患者」および「被験者」という用語は互換的に用いてもよい。

#### 【0093】

本発明のなめらかな低粘度液体剤形は、悪心および嘔吐のような症状を有する被験者を治療するための活性物質の経口投与において特に有用である。そのため、本発明の一つの態様において、液体剤形は、例えば、乗り物酔い、細胞障害剤に関連した嘔吐、胃炎、潰瘍、消化不良、大腸炎および食中毒を含む胃腸炎、炎症性腸疾患、クローン病、偏頭痛、疼痛および/または炎症、ならびに悪心および嘔吐の症状を伴う任意の他の疾患を治療するために用いられる。

#### 【0094】

例えば、COX-2阻害剤およびNSAIDは、炎症および関節炎の際に存在する疼痛および疼痛を媒介することが知られている。関節炎の二つの最も一般的な形である変形性関節炎とリウマチ性関節炎は、関節炎基金によれば公衆衛生上最も大きく関係している。他の一般的な型の関節炎および関連疾患には、若年性関節炎、痛風、強直性脊椎炎、全身性紅斑性狼瘡、滑液囊炎、腱炎および筋筋膜痛、手根管症候群、線維筋痛症候群、感染性関節炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、ならびに強皮症が含まれる。さらに、COX-2酵素は、癌、腎疾患、骨粗鬆症、アルツハイマー病、および家族性線腫様ポリポーシスにおいて重要な役割を有すると考えられている。本発明に従うナノ微粒子COX-2阻害剤およびNSAIDのなめらかな低粘度液体剤形は、そのような疾患を治療するために用いることができる。

#### 【0095】

本発明のもう一つの好ましい態様は、微粒子または可溶化活性物質の通常の製剤が典型的に、鎮咳剤および液体の風邪およびインフルエンザ調製物のような不快な味を有するナノ微粒子活性物質の液体剤形を含む。

#### 【0096】

本発明の液体剤形のナノ微粒子活性物質の有効量は、経験的に決定することができ、純粋な形で、またはそのような剤形が存在する場合には、薬学的に許容される塩、エステル、またはプロドラッグ型で用いることができる。本発明の液体剤形におけるナノ微粒子活性物質の実際の用量レベルは、特定の組成物、投与方法、および治療すべき疾患に関して望ましい治療反応を得るために有効である活性物質の量を得るために変化させてもよい。したがって、選択された用量レベルは、望ましい治療効果、投与経路、投与された活性物

10

20

30

40

50

質の効力、治療の所望の期間、および他の要因に依存する。

【0097】

投与単位組成物は、1日量を構成するために用いられる場合のような約数の量を含んでもよい。しかし、任意の特定の患者に関する特定の用量レベルは、様々な要因：得られる細胞または生理的反応のタイプおよび程度；用いられる特定の成分または組成物の活性；用いられる特定の成分または組成物；患者の年齢、体重、全身健康、性別、および食事；投与時期、投与経路、および物質の排泄速度；治療期間；特定の活性物質と併用してまたは同時に用いられる薬剤；ならびに医学の技術分野において周知の類似の要因、に依存するであろうと理解されるであろう。

【0098】

本明細書において活性物質の用量単位に関して用いられる「治療の有効量」は、それに対して活性物質がそのような治療を必要とする有意な数の被験者に投与される特定の薬理的反応、すなわち治療的または予防的反応を提供する活性物質の量を意味するであろう。特定の例において特定の被験者に投与される「治療の有効量」は、そのような用量が当業者によって「治療の有効量」であると思われるとしても、本明細書に記述の疾患を予防または治療するために必ずしも有効ではないであろうと強調される。さらに、活性物質の用量は、特定の場において、経口用量として、または血液中に測定される活性物質レベルを参照して測定されると理解される。

【0099】

非経口注射に適した組成物には、生理的に許容される滅菌水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液、または乳液および滅菌注射用溶液もしくは分散液に溶解するための滅菌粉末が含まれてもよい。例えば、レシチンのようなコーティングを用いることによって、分散液の場合には必要な粒子径を維持することによって、および界面活性剤を用いることによって、適切な流動性を維持することができる。

【0100】

液体剤形はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤のような補助剤を含んでもよい。微生物の増殖の予防は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等のような様々な抗菌剤および抗真菌剤によって確実にすることができる。同様に、糖、塩化ナトリウム等のような等張剤を含めることが望ましいかも知れない。注射可能な薬学的製剤の持続的な吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような吸収を遅らせる物質を用いることによって得ることができる。

【0101】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、溶液、懸濁液、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。活性物質および表面安定化剤の他に、液体剤形には、水または他の溶媒のような当技術分野において一般的に用いられる不活性希釈剤、溶解剤、および乳化剤が含まれてもよい。例としての乳化剤は、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油のような油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、またはこれらの物質の混合物等である。そのような不活性希釈剤の他に、液体剤形にはまた、湿潤剤、乳化剤、および懸濁剤、甘味料、着香料、および香料のような補助剤が含まれる。好ましい態様において、濃化剤は用いない。もう一つの好ましい態様において、液体剤形は、有効な味のマスキングを可能にするために最小量の成分を含む。

【0102】

以下の実施例は、本発明を説明するために示される。しかし、本発明は本実施例において記述された特定の条件または詳細に限定されないと理解すべきである。明細書を通して、米国特許を含む公共に入手できる文書に対する如何なるおよび全ての引用も参照として本明細書に組み入れられる。

【0103】

10

20

30

40

50

以下の実施例における製剤は、光学顕微鏡を用いて調べた。本明細書において「安定な」ナノ微粒子分散液（均一なブラウン運動）は、「凝集した」分散液（運動のない比較的大きい、均一でない粒子）とは容易に区別することができた。当技術分野で既知であって本明細書において用いられるように、安定とは、粒子が実質的に凝集しないまたは熟成（基本的な粒子径の増加）しないことを意味する。

【0104】

実施例1

本実施例の目的は、同じ活性物質である酢酸メゲストロルの通常の液体剤形と比較して、本発明の液体剤形の特徴である改善された粘度を証明するためであった。

【0105】

酢酸メゲストロルはプリストルマイヤーズスクイブ社（Megace（登録商標））およびパーファーマシューティカルズインク（Par Pharmaceuticals Inc）によって現在販売されている。製剤は容量が比較的大きい。例えば、BMSのMegace（登録商標）およびパーファーマシューティカルズの酢酸メゲストロル経口懸濁液はいずれも微小酢酸メゲストロル40 mg/mlを含み、添付文書は成人の初回用量として酢酸メゲストロルの経口懸濁液800 mg/日（20 ml/日）を推奨している。酢酸メゲストロルの市販の製剤は非常に粘度が高い懸濁液であり、これは口の中およびチューブの中に比較的長く留まる。非常に粘度の高い物質は、患者集団、特に消耗を有する患者および挿管患者には容認されない。

【0106】

ナノ微粒子酢酸メゲストロル粒子の三つの液体剤形を調製した。三つの液体剤形は、ナノ微粒子酢酸メゲストロルの同じ相対的組成であるが異なる濃度で含んだ：30、50、および90 mg/ml酢酸メゲストロル。

【0107】

三つの液体剤形は、安息香酸ナトリウム、クエン酸一水和物、およびクエン酸ナトリウム二水和物からなる保存剤/緩衝液システムの存在下で、2 L再循環ミル（タイプ：LMZ 2； Netzsch, Inc）（エクストン、ペンシルバニア州）を用いて高エネルギー粉砕条件で酢酸メゲストロルをまず粉砕することによって調製した。粉砕後、得られた分散液を水、ショ糖、香料、およびさらなる保存剤/緩衝液によって希釈し、3%（w/w）、5%（w/w）、または9%（w/w）酢酸メゲストロルを含む分散液を調製した。得られた調製物を下記の表に示す。次に、製剤の物理的安定性を、25、40、および50 でモ

【0108】

（表1）

10

20

30

	酢酸 メゲストロルの 濃縮 ナノ微粒子 分散液	希釈して香料を加えた分散液		
		3% 分散液	5% 分散液	9% 分散液
API および賦形剤	g/kg	g/kg	g/kg	g/kg
酢酸メゲストロル, USP	325.000	30.000	50.000	90.000
ヒドロキシプロピルメチルセルロース, USP	65.000	6.000	10.000	18.000
ドキュセートナトリウム, USP	3.250	0.300	0.500	0.900
安息香酸ナトリウム, USP	1.214	1.826	1.777	1.681
クエン酸ナトリウム二水和物, USP	0.910	0.091	0.089	0.084
クエン酸一水和物, USP	0.061	1.369	1.333	1.260
ショ糖, USP		50.000	50.000	50.000
天然および人工レモン香料		0.400	0.400	0.400
人工ライム香料		0.400	0.400	0.400
精製水, USP	604.600	909.614	885.500	837.280

10

20

## 【0109】

粒子径の測定を用いて物理的安定性を評価した。測定の結果は、25 または40 のいずれかでの平均粒子径にほぼ増加を示さず、50 で平均粒子径のごくわずかな増加を示した。5%および9%分散液に関して126日間の安定性測定値を得て、後の日に調製した3%分散液について33日間の安定性を得た。安定性試験の結果を下記に示す。

## 【0110】

(表2)

	3% 分散液			5% 分散液			9% 分散液		
	25°C	40°C	50°C	25°C	40°C	50°C	25°C	40°C	50°C
0日	148	148	148	169	169	169	169	169	169
30日				172	171	187	172	170	179
33日	141	144	173						
126日				171	174	188	168	175	182

30

## 【0111】

ナノ微粒子酢酸メゲストロルの三つの液体剤形および市販の酢酸メゲストロルの二つの製剤（プリストルマイヤーズスクイブ社によるMegace（登録商標）とパーファーマシューティカルズインクによって販売されている酢酸メゲストロル）の粘度を、レオメーター（モデルCVO-50、ボーリンインストルメンツ（Bohlin Instruments））を用いて決定した。測定は、二重ギャップ（40/50）幾何学を用いて温度20 で行った。

40

## 【0112】

ナノ微粒子酢酸メゲストロルの三つの液体剤形の粘度は、ほぼニュートン（すなわち、ずり速度とは無関係である粘度）であることが判明し、30、50、および90 mg/ml濃度に関してそれぞれ、1.5、2.0、および3.5 mPa・sであった。下記の表3および図1を参照されたい。濃度に及ぼす粘度の依存性も同様に図1に示す。

50

## 【0113】

市販の試料は本質的にずり減粘であった。そのような試料は、単一の粘度によって特徴を示すことができず、異なるずり速度で測定した一連の粘度を特徴とすることができる。これは、粘度 - ずり速度曲線として最も簡便に示される。図2は、市販の二つの試料BMSおよびPARのいずれも活性濃度40 mg/mlでの粘度 - ずり速度曲線を示す。

## 【0114】

酢酸メゲストロルの市販の二つの試料、BMSおよびPAR、およびナノ微粒子酢酸メゲストロルの三つの液体剤形の粘度を表3において比較する。粘度の単位はmPa・sである。1～100のずり速度は、かむおよび飲み込む際に起こる速度を近似する。

## 【0115】

(表3)

ずり速度 $s^{-1}$	市販の試料		低粘度液体投与剤形		
	BMS (40 mg/ml) (mPa·s)	PAR (40mg/ml) (mPa·s)	30 mg/mL (mPa·s)	50 mg/mL (mPa·s)	90 mg/mL (mPa·s)
0.1	4010	2860	1.5	2.0	3.5
1	929	723	"	"	"
10	215	183	"	"	"
100	49.9	46.3	"	"	"

\* これらの試料は0.1および1  $s^{-1}$ ずり速度では測定しなかった(ずり速度の範囲は約2～100  $s^{-1}$ ) が、これらがニュートン流動特性を示すという評価からこの表記は正当化である。

## 【0116】

結果は、薬物が市販の製剤において認められる濃度の2倍より高い濃度で存在する場合であっても、本発明の液体剤形の粘度が同じ薬剤の市販の製剤の粘度より劇的に低いことを示している。特に、90 mg/mlでは、本発明の液体剤形は、ずり速度0.1  $s^{-1}$ で3.5 mPa・sという無限に小さい粘度を有し、これに対しBMSおよびPAR液体剤形はそれぞれ4010および2860 mPa・sであった。

## 【0117】

実施例2

本実施例の目的は、同じ活性成分であるナプロキセンの通常の液体剤形と比較した場合に本発明の液体剤形の改善された粘度特徴を示すことであった。

## 【0118】

ナプロキセンの二つの水溶性ナノ微粒子製剤を調製して、これらの二つの製剤の粘度を通常型のナプロキセンの液体剤形(すなわち、非ナノ微粒子) - NAPROSYN(登録商標)(ホフマン-ラロシュイック(Hoffman-La Roche Inc.))(ナトリー、ニュージャージー州)と比較した。

## 【0119】

第一のナノ微粒子であるナプロキセン製剤は、表面安定化剤としてポリビニルピロリドン(PVP)を含んだ。3重量%のPVP K29/32および30重量%ナプロキセンの水性分散液を2L再循環ミルに加えた(タイプ:LMZ 2;Mfg:ネツシュイック、エクストン、ペンシルバニア州)。粉碎媒体はPolyMill(商標)500ポリマー媒体(ダウケミカル社(Dow Chemical Co))からなった。総バッチサイズは15 kgであった。ミルは約3000 rpmで操作した。バッチを操作の15時間後に回収して、その時点でのナプロキセン粒子の平均直径は、ホリパLA-910粒子径アナライザ(アーバイン、カリフォルニア州)を用いて測定すると105 nmであった。

## 【0120】

第二のナノ微粒子ナプロキセン製剤は、表面安定化剤としてライソザイムを含んだ。7.

5重量%のライソザイムおよび30重量%のナプロキセンの水性分散液を2 L再循環ミルに加えた(タイプ: LMZ 2; Mfg: ネットシュリンク、エクストン、ペンシルバニア州)。粉碎媒体はPolyMill(商標)500ポリマー媒体(ダウケミカル社)からなった。総バッチサイズは15 kgであった。ミルは約3000 rpmで操作した。バッチを操作の11時間後に回収して、その時点でのナプロキセン粒子の平均直径は、ホリバLA-910粒子径アナライザ(アーバイン、カリフォルニア州)を用いて測定すると93 nmであった。

【0121】

ナノ微粒子ナプロキセンの二つの分散液の粘度を、下記の表4に示すように、NAPROSYN(登録商標)の粘度と比較した。

【0122】

(表4)

ずり速度	NAPROSYN®	ナプロキセン /PVP*	ナプロキセン/ ライソザイム
s <sup>-1</sup>	mPa s	mPa s	mPa s
0.1	7982	17	777
1	1095	17	195
10	150	17	49
100	21	17	12

\* 試料は0.1および1 s<sup>-1</sup>ずり速度では測定しなかった(ずり速度は約2~100 s<sup>-1</sup>) が、ニュートン流動特性からこの表記は正当である。

【0123】

表4に示した結果は、液体ナノ微粒子ナプロキセン組成物が、通常为非ナノ微粒子ナプロキセン組成物の液体剤形と比較して劇的に低い粘度を有することを証明する。同様に、表4に示した粘度の値のグラフによる比較を示す図3も参照されたい。

【0124】

実施例3

本実施例の目的は、同じ活性物質、すなわちCOX-2阻害剤であるコンパウンドAの通常の液体剤形と比較して、本発明の液体剤形の改善された粘度特徴を証明することであった。

【0125】

25% (w/w) コンパウンドA、5% コポリドン (w/w)、および0.357% ドキユセートナトリウム (DOSS) (w/w) を有するコンパウンドAのナノ微粒子分散液を、300 cc再循環室を備えたDYNO(登録商標)-ミルKDL(ウィリーA.バクロフェンAG、マシネンファブリック、バーゼル、スイス)を用いて、500 μmポリマー摩耗培地(ダウケミカル社)を利用して、高エネルギー粉碎条件で4.5時間粉碎した。粉碎後、コンパウンドA粒子の最終的な平均粒子径は117 nmであった。粒子径の分析は、ホリバLA-910粒子径アナライザ(アーバイン、カリフォルニア州)によって行った。

【0126】

粉碎したナノ微粒子コンパウンドA分散液240 gを、ショ糖20 g、メチルパラベン0.8 g、プロピルパラベン0.04 g、クエン酸一水和物0.6 g、グリセロール1500 g、および水238 gを含む溶液に加えた。この組成物の平均粘度は54 mPa・sであった。図4は、ずり速度と比較してコンパウンドA分散液の粘度を示し、結果は一貫して均一で低い粘度を示している。

【0127】

次に分散液を四つの少量に分けて、様々な香料および着色剤を各少量に加えた。各試料の組成を下記の表5、6、7、および8に示す。

【0128】

(表5) コンパウンドA (COX-2阻害剤) のナノ微粒子分散液を利用した試料#1の組成

10

20

30

40

果物風味混合エキス	重量 %	g / kg
コンパウンド A	3.000%	30.000
<b>Plasdone</b> (登録商標) <b>S-630*</b>	0.600%	6.000
ドキュセートナトリウム (DOSS)	0.043%	0.429
グリセロール	75.000%	750.000
メチルパラベンナトリウム	0.040%	0.400
プロピルパラベンナトリウム	0.005%	0.050
クエン酸一水和物	0.030%	0.300
ショ糖	1.000%	10.000
果物風味混合香料 (ファーマニッヒ	0.010%	0.100
<b>501040 A)</b>		
赤色 40号	0.004%	0.040
青色 1号	0.000%	0.000
<b>SWFI</b>	20.271%	202.681
	全量	1,000

10

\* 酢酸ビニルとビニルピロリドンとのランダムコポリマー

【 0 1 2 9 】

(表 6)

コンパウンドA (COX-2阻害剤) のナノ微粒子分散液を利用した試料#2の組成

20

サクランボ	重量 %	g / kg
コンパウンド A	3.000%	30.000
<b>Plasdone</b> (登録商標) <b>S-630</b>	0.600%	6.000
ドキュセートナトリウム	0.043%	0.429
グリセロール	75.000%	750.000
メチルパラベンナトリウム	0.040%	0.400
プロピルパラベンナトリウム	0.005%	0.050
クエン酸一水和物	0.030%	0.300
ショ糖	1.000%	10.000
人工サクランボ香料 (ファーマニッヒ	0.010%	0.100
<b>501467 A)</b>		
赤色 40号	0.004%	0.040
青色 1号	0.000%	0.000
<b>SWFI</b>	20.271%	202.681
	全量	1,000

30

【 0 1 3 0 】

(表 7) コンパウンドA (COX-2阻害剤) のナノ微粒子分散液を利用した試料#3の組成

ブドウ	重量%	g / kg	
コンパウンドA	3.000%	30.000	
Plasdone(登録商標) S-630	0.600%	6.000	
ドキュセートナトリウム	0.043%	0.429	
グリセロール	75.000%	750.000	
メチルパラベンナトリウム	0.040%	0.400	
プロピルパラベンナトリウム	0.005%	0.050	
クエン酸一水和物	0.030%	0.300	
ショ糖	1.000%	10.000	
ブドウ香料(ファーマニッヒ 501040 A)	0.050%	0.100	10
赤色 40号	0.001%	0.010	
青色 1号	0.002%	0.020	
SWFI	20.271%	202.691	
	全量	1,000	

## 【 0 1 3 1 】

(表 8) コンパウンドA (COX-2阻害剤) のナノ微粒子分散液を利用した試料#4の組成

バブルガム	重量%	g / kg	
コンパウンド A	3.000%	30.000	20
Plasdone(登録商標) S-630	0.600%	6.000	
ドキュセートナトリウム	0.043%	0.429	
グリセロール	75.000%	750.000	
メチルパラベンナトリウム	0.040%	0.400	
プロピルパラベンナトリウム	0.005%	0.050	
クエン酸一水和物	0.030%	0.300	
ショ糖	1.000%	10.000	
バブルガム香料( NA # 815.065 / WNの香料)	0.150%	0.150	
赤色 40号	0.004%	0.040	
青色 1号	0.000%	0.000	
SWFI	20.271%	202.631	30
	全量	1,000	

## 【 0 1 3 2 】

本発明の方法および組成物に様々な改変および変更を行うことができるが、それらも本発明の趣旨または範囲に含まれることは当業者に明らかであろう。このように、本発明は、それらが添付の請求の範囲およびその同等物の範囲に入る限り、本発明の改変および変更を含むと意図される。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 1 3 3 】

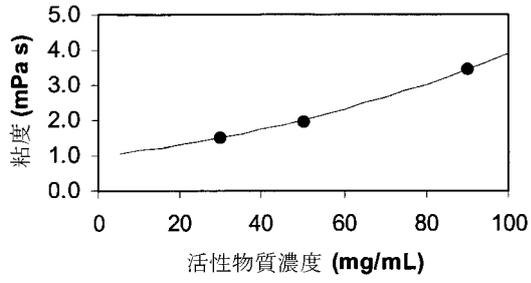
【 図 1 】 本発明の低粘度剤形の濃度の関数としてのmPa・sの単位で表す粘度を示す。丸印は実験値を示し、線は予想される傾向を示す。 40

【 図 2 】 メゲストロルの市販の二つの試料、40 mg/ml (ブリストルマイヤーズスクイブ) (黒四角) および40 mg/mL (PARファーマシューティカルズ) (黒菱形) の粘度-ずり速度曲線を示す。

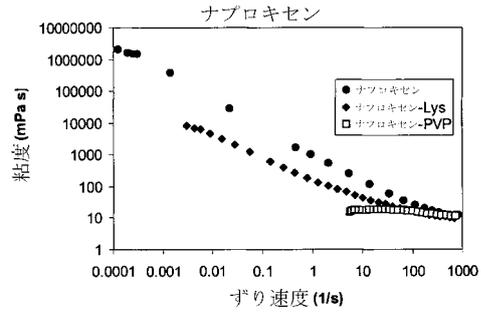
【 図 3 】 市販のナプロキセン試料 (NAPROSYN (登録商標)) およびナノ微粒子ナプロキセンの二つの分散液の粘度-ずり速度曲線を示す。

【 図 4 】 COX-2阻害剤であるコンパウンドAのナノ微粒子分散液の粘度-ずり速度曲線を示す。

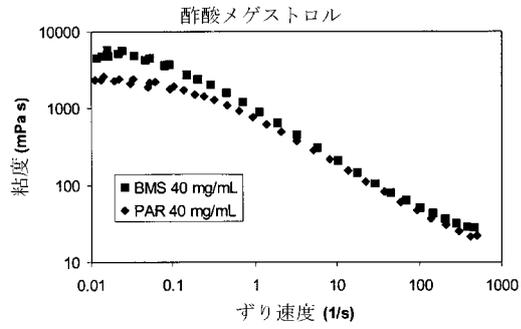
【 図 1 】



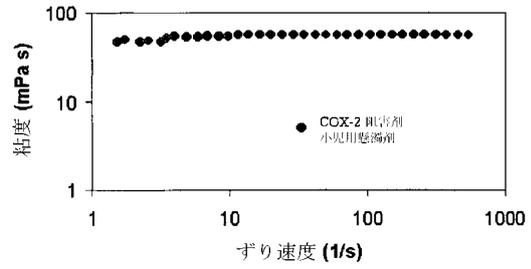
【 図 3 】



【 図 2 】



【 図 4 】



## フロントページの続き

- (74)代理人 100142929  
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人
- (72)発明者 ライド トゥーラ  
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 マルバーン ロイド アベニュー 54
- (72)発明者 ライド ニルス  
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 マルバーン ロイド アベニュー 54
- (72)発明者 ボッシュ ウィリアム エイチ.  
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 プリン モア ロドニー サークル 237
- (72)発明者 プルート ジョン ディー.  
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 カレッジピラ パイヤーズ ロード 603
- (72)発明者 ワルツ クリスチャン エフ.  
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 ブルックハイブン スコラ ロード 308

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 国際公開第97/010814(WO, A1)  
国際公開第01/097779(WO, A1)  
国際公開第01/012229(WO, A1)  
特開平04-295420(JP, A)  
国際公開第01/091750(WO, A1)  
特表2002-540080(JP, A)  
特開2001-316274(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00-9/72  
A61K 47/00-47/48