

(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2016-512562
(P2016-512562A)

(43) 公表日 平成28年4月28日(2016.4.28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 31/216 (2006.01)	A 6 1 K 31/216	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 82 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-501962 (P2016-501962)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月13日 (2014. 3. 13)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年11月6日 (2015. 11. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/025773
 (87) 国際公開番号 WO2014/160079
 (87) 国際公開日 平成26年10月2日 (2014. 10. 2)
 (31) 優先権主張番号 61/784, 005
 (32) 優先日 平成25年3月14日 (2013. 3. 14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

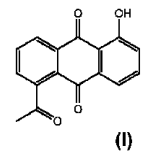
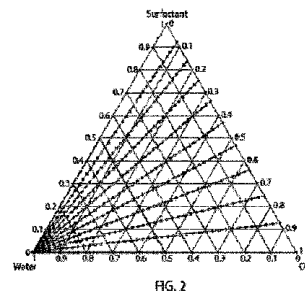
(71) 出願人 515249259
 アイクロ エルエルシー
 E Y E C R O , L L C
 アメリカ合衆国 オクラホマ州 7 3 1 0
 4 オクラホマ シティー リサーチ パ
 ークウェイ 8 0 0 スイート 3 6 0
 (74) 代理人 100073184
 弁理士 柳田 征史
 (74) 代理人 100090468
 弁理士 佐久間 剛
 (72) 発明者 ワッセル, ロナルド エイ
 アメリカ合衆国 オクラホマ州 7 3 1 0
 4 ガスリー オータム ブルック 1 2
 4 0 0

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロエマルジョン局所送達プラットフォーム

(57) 【要約】

水中油型マイクロエマルジョンに基づく適切な薬剤キャリア、およびその製造方法が提供される。本発明のキャリアおよび親油性薬剤有効成分 (API) を含む薬剤組成物、およびその製造方法も提供される。この薬剤組成物は、目への局所投与のための親油性APIの調製に用いるのに特に適している。APIとしてフェノフィブレートまたはフェノフィブリン酸を含む薬剤組成物が具体的に挙げられる。後眼部の疾患を治療する方法も提供される。目への局所投与のために処方されている式Iで示される化合物を含む薬剤組成物も提供される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピルおよび中鎖トリグリセリドからなる群より選ばれる油状物、

(i i) 二つのポリソルベート、ポリソルベートとプロピレングリコール、ポリソルベートとグリセロール、ポリソルベートと 1, 2, 3 - トリアセトキシプロパン、ポリエトキシ化ヒマシ油と 1, 2, 3 - トリアセトキシプロパン、およびポリエトキシ化ヒマシ油とプロピレングリコールからなる群より選ばれる一組の界面活性剤、ならびに

(i i i) 水

を含む水中油型マイクロエマルジョンを含んでなる、目への局所投与に適した薬剤キャリアであって、

前記水が前記薬剤キャリアの 50 から約 95 % (w / w) に相当し、

前記油状物と界面活性剤が、前記薬剤キャリアの残部の実質的に全てに相当し、

全界面活性剤の % (w / w) と油状物の % (w / w) との比が少なくとも約 10 : 1 である

ことを特徴とする薬剤キャリア。

【請求項 2】

前記油状物がミリスチン酸イソプロピルである、請求項 1 に記載の薬剤キャリア。

【請求項 3】

前記油状物がパルミチン酸イソプロピルである、請求項 1 に記載の薬剤キャリア。

【請求項 4】

前記油状物が中鎖トリグリセリドである、請求項 1 に記載の薬剤キャリア。

【請求項 5】

前記一組の界面活性剤が二つのポリソルベートである、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の薬剤キャリア。

【請求項 6】

前記一組の界面活性剤がポリソルベートとプロピレングリコールである、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の薬剤キャリア。

【請求項 7】

前記一組の界面活性剤がポリソルベートとグリセロールである、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の薬剤キャリア。

【請求項 8】

前記一組の界面活性剤がポリソルベートと 1, 2, 3 - トリアセトキシプロパンである、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の薬剤キャリア。

【請求項 9】

前記一組の界面活性剤がポリエトキシ化ヒマシ油と 1, 2, 3 - トリアセトキシプロパンである、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の薬剤キャリア。

【請求項 10】

前記一組の界面活性剤がポリエトキシ化ヒマシ油とプロピレングリコールである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の薬剤キャリア。

【請求項 11】

前記油状物と前記一組の界面活性剤とを組み合わせることで油状物 / 界面活性剤混合物を生成し、前記油状物 / 界面活性剤混合物を前記水と組み合わせることを含んでなる、請求項 1 に記載の薬剤キャリアを製造する方法。

【請求項 12】

親油性薬剤有効成分 (A P I) および請求項 1 に記載の薬剤キャリアを含んでなり、目への局所投与のために処方されている薬剤組成物。

【請求項 13】

前記親油性 A P I が、抗炎症薬、抗感染症薬、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、抗増殖薬、抗血管新生薬、抗酸化物質、抗高血圧薬、神経保護薬、細胞受容体作動薬、細胞受

10

20

30

40

50

容体拮抗薬、免役調節薬、免役抑制薬、眼圧降下薬、 2 - アドレナリン受容体作動薬、
1 - アドレナリン受容体拮抗薬、炭酸脱水酵素阻害薬、コリンエステラーゼ阻害薬縮瞳
薬、プロスタグランジン、プロスタグランジン受容体作動薬、肥満細胞脱顆粒阻害薬、ト
ロンボキサン A 2 模倣薬、プロテインキナーゼ阻害薬、プロスタグランジン F 誘導体、プ
ロスタグランジン F₂ 受容体拮抗薬、シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害薬、ムスカリン様
作用薬およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選ばれる、請求項 1 2 に記載の薬
剤組成物。

【請求項 1 4】

前記親油性 A P I が、マレイン酸アダプロロール、シクロスポリン A、フェノフィブレ
ート、フェノフィブリン酸、インドメタシン、ミコナゾール、ピロカルピン、ピロキシカ
ムおよび ⁸ - T H C からなる群より選ばれる、請求項 1 2 に記載の薬剤組成物。

10

【請求項 1 5】

前記親油性 A P I がフェノフィブレートである、請求項 1 2 に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 6】

前記親油性 A P I がフェノフィブリン酸である、請求項 1 2 に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 7】

点眼薬として処方されている、請求項 1 2 に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 8】

前記油状物と前記一組の界面活性剤と前記親油性薬剤有効成分 (A P I) とを組み合わ
せて油状物 / 界面活性剤 / A P I 混合物を生成し、前記油状物 / 界面活性剤 / A P I 混合
物を水と組み合わせることを含んでなる、請求項 1 2 に記載の薬剤組成物を製造する方法
。

20

【請求項 1 9】

(i) ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピルおよび中鎖トリグリセリ
ドからなる群より選ばれる油状物、

(i i) 二つのポリソルベート、ポリソルベートとプロピレングリコール、ポリソルベ
ートとグリセロール、ポリソルベートと 1 , 2 , 3 - トリアセトキシプロパン、ポリエ
トキシ化ヒマシ油と 1 , 2 , 3 - トリアセトキシプロパン、およびポリエトキシ化ヒマ
シ油とプロピレングリコールからなる群より選ばれる一組の界面活性剤、

(i i i) 水、および

30

(i v) 後眼部の疾患を治療するための治療有効量の親油性薬剤有効成分 (A P I)
を含む水中油型マイクロエマルジョンを含んでなる組成物であって、

前記 A P I が前記組成物の約 0 . 0 1 ~ 約 5 % (w / v) に相当し、

前記水が前記組成物の 5 0 ~ 約 9 5 % (w / w) に相当し、

前記油状物と界面活性剤が、前記組成物の残部の実質的に全てに相当し、

全界面活性剤の % (w / w) と油状物の % (w / w) との比が少なくとも約 1 0 : 1 で
あり、

目への局所投与のために処方されている

前記組成物を、それを必要としている被検者の目に局所投与することを含んでなる、後眼
部の疾患を治療する方法。

40

【請求項 2 0】

前記親油性 A P I が、マレイン酸アダプロロール、シクロスポリン A、フェノフィブレ
ート、フェノフィブリン酸、インドメタシン、ミコナゾール、ピロカルピン、ピロキシカ
ムおよび ⁸ - T H C からなる群より選ばれる、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記親油性 A P I がフェノフィブレートである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 2】

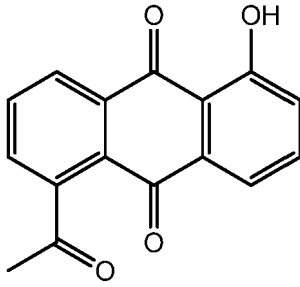
前記親油性 A P I がフェノフィブリン酸である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記親油性 A P I が、下記式により示される、請求項 1 9 に記載の方法。

50

【化 1】



【請求項 24】

10

後眼部の前記疾患が、炎症、血管新生、血管漏出、線維症またはそれらの任意の組み合わせを特徴とする、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 25】

後眼部の前記疾患が、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、後部ブドウ膜炎、網膜浮腫、黄斑浮腫および網膜静脈閉塞からなる群より選ばれる、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 26】

後眼部の前記疾患が加齢性黄斑変性症である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 27】

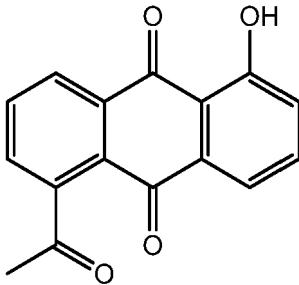
後眼部の前記疾患が糖尿病性網膜症である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 28】

20

後眼部の疾患の治療のための有効量の下記式で示される化合物および請求項 1 に記載の薬剤キャリアを含んでなり、目への局所投与のために処方されている薬剤組成物。

【化 2】



【請求項 29】

点眼薬として処方されている、請求項 28 に記載の薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【優先権】

【0001】

本出願は、2013年3月14日付け出願の米国仮特許出願第61/784,005号明細書の優先権を主張する。

【技術分野】

【0002】

本発明は、マイクロエマルジョン局所送達プラットフォームに関する。

【背景技術】

【0003】

目への薬剤有効成分 (API) の送達は、目への局所投与により最も都合良く達成することができる。しかしながら、目への API の局所投与は、一般的に、低滞留時間、標的組織への乏しい透過性と送達、および送達への生理学的障壁を含む多くの因子により制限される。これらの制限因子は後眼部に影響を与える疾患について特に著しく、この理由のために、API を後眼部に送達するための他の投与経路、例えば、眼内 (硝子体内) 注入および全身投与に訴えることが一般的である。

【0004】

50

もちろん、硝子体内注入は侵襲的であり、手術室での眼科医の能力を含む高度に特殊化された条件を必要とする。さらに、硝子体内注入には感染のリスク、および、硝子体内挿入の場合は、変位のリスクが付随する。

【0005】

一方、全身投与、例えば、静脈注射は、要求される技術は少ないが、成功を妨げる生理学的障壁がある。例えば、血液網膜関門（BRB）は、血液脳関門（BBB）のように、APIが目の内部に達することを制限する。さらに、全身投与は、目の中の有効薬物濃度を達成するためにAPIの受け入れ難いほどの高投与量を必要とする。

【0006】

マイクロエマルジョンは、極性相（例えば、水）、非極性相（例えば、油状物）、界面活性剤および補助界面活性剤からなる熱力学的に安定で等方性の製剤である。ナノエマルジョンとは異なり、マイクロエマルジョンはエネルギーの入力を必要とせずに形成される、すなわち、本質的に自発的に形成される。透明性、安定性および殺菌可能性を特徴とする特定のマイクロエマルジョンは、目に導かれるAPIのための局所送達プラットフォーム候補である。

10

【0007】

目は、前房および後房と呼ばれる二つの解剖学的区画に分けられる。より小さな前房は、水晶体を含むとともに水晶体の前方にある全ての構造物、例えば、角膜、房水、虹彩および水晶体を含む。かなりより大きな後部は、全ての残りの構造物、すなわち、水晶体の後方にある全ての構造物を含む。これらの構造物は、特に、硝子体液、網膜、網膜血管、黄斑、脈絡膜、強膜の一部および視神経を含む。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、マイクロエマルジョンの特定の処方およびマイクロエマルジョンを製造する方法、および、薬剤キャリアとして有用なマイクロエマルジョン製剤に関する。広義では、薬剤有効成分、特に親油性APIを任意の組織に局所送達するためにマイクロエマルジョンおよびマイクロエマルジョン製剤を用いることができる。例えば、本発明のマイクロエマルジョンおよびマイクロエマルジョン製剤は、治療的に意義のある量の特定のAPIを目の内部構造に送達するのに適していることが分かった。本発明のマイクロエマルジョンおよびマイクロエマルジョン製剤は、例えば、点眼薬として、目への局所投与に適している。驚くべきことに、本発明のマイクロエマルジョン製剤の局所送達は、後眼部の疾患でさえ治療するのに効果的である。

30

【0009】

本発明の一つの態様は、

(i) ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピルおよび中鎖トリグリセリドからなる群より選ばれる油状物、

(ii) 二つのポリソルベート、ポリソルベートとプロピレングリコール、ポリソルベートとグリセロール、ポリソルベートとトリアセチン（1, 2, 3 - トリアセトキシプロパン）、cremophor（登録商標）EL（ポリエトキシ化ヒマシ油）とトリアセチン（1, 2, 3 - トリアセトキシプロパン）、および「cremophor」EL（ポリエトキシ化ヒマシ油）とプロピレングリコールからなる群より選ばれる一組の界面活性剤、および

40

(iii) 水

を含む水中油型マイクロエマルジョンを含んでなる、目への局所投与に適した薬剤キャリアであって、

水が薬剤キャリアの50～約95%（w/w）に相当し、

油状物と界面活性剤が、薬剤キャリアの残部の実質的に全てに相当し、

全界面活性剤の%（w/w）と油状物の%（w/w）との比が少なくとも約10：1である

50

ことを特徴とする薬剤キャリアである。

【0010】

本発明の一つの態様は、本発明の薬剤キャリアを製造する方法である。その方法は、油状物と一組の界面活性剤とを組み合わせる油状物/界面活性剤混合物を生成するステップと、油状物/界面活性剤混合物を水と組み合わせるステップを含む。

【0011】

本発明の一つの態様は、親油性薬剤有効成分 (API) および本発明の薬剤キャリアを含んでなり、目への局所投与のために処方されている薬剤組成物である。

【0012】

本発明の一つの態様は、本発明の薬剤組成物を製造する方法である。その方法は、油状物と一組の界面活性剤と親油性薬剤有効成分 (API) とを組み合わせる油状物/界面活性剤/API混合物を生成するステップと、油状物/界面活性剤/API混合物を水と組み合わせるステップを含む。

10

【0013】

本発明の一つの態様は、後眼部の疾患を治療する方法である。その方法は、

(i) ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピルおよび中鎖トリグリセリドからなる群より選ばれる油状物、

(ii) 二つのポリソルベート、ポリソルベートとプロピレングリコール、ポリソルベートとグリセロール、ポリソルベートとトリアセチン (1, 2, 3 - トリアセトキシプロパン)、*「cremophor」* EL (ポリエトキシ化ヒマシ油) とトリアセチン (1, 2, 3 - トリアセトキシプロパン)、および *「cremophor」* EL (ポリエトキシ化ヒマシ油) とプロピレングリコールからなる群より選ばれる一組の界面活性剤、

20

(iii) 水、および

(iv) 後眼部の疾患を治療するための治療有効量の親油性薬剤有効成分 (API) を含む水中油型マイクロエマルジョンを含んでなる組成物であって、

API が組成物の約 0.01 から約 5% (w/w) に相当し、

水が組成物の 50 から約 95% (w/w) に相当し、

油状物と界面活性剤が、組成物の残部の実質的に全てに相当し、

全界面活性剤の % (w/w) と油状物の % (w/w) との比が少なくとも約 10 : 1 であり、

30

目への局所投与のために処方されている

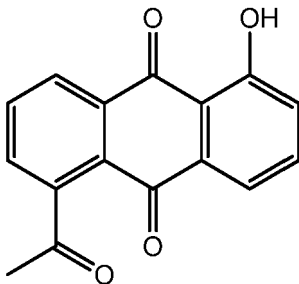
組成物を、それを必要としている被検者の目に局所投与するステップを含む。

【0014】

一つの実施形態において、API は下記式で示される。

【0015】

【化1】



40

【0016】

一つの実施形態において、後眼部の疾患は、炎症、血管新生、血管漏出、線維症またはそれらの任意の組み合わせを特徴とする。

【0017】

一つの実施形態において、後眼部の疾患は、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、後部

50

ブドウ膜炎、網膜浮腫、黄斑浮腫および網膜静脈閉塞からなる群より選ばれる。

【0018】

一つの実施形態において、後眼部の疾患は、加齢性黄斑変性症である。

【0019】

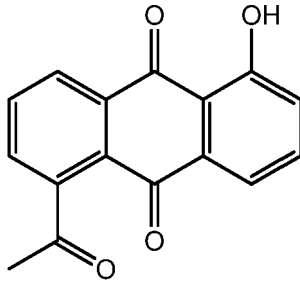
一つの実施形態において、後眼部の疾患は、糖尿病性網膜症である。

【0020】

本発明の一つの態様は、後眼部の疾患の治療のための有効量の下記式で示される化合物および本発明の薬剤キャリアを含んでなる、目への局所投与のために処方されている薬剤組成物である。

【0021】

【化2】



【0022】

一つの実施形態において、薬剤組成物は、点眼薬として処方されている。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1は、種々の処方の水、油状物および界面活性剤を含む20本の透明ガラスバイアルの一重列の一组の写真画像と、バイアル中の処方を示すマップである。上側写真の左端のバイアルはマップ位置A1に対応し、右側に続くバイアルはマップ位置A2、A3などに対応する。下側写真の左端のバイアルはマップ位置B1に対応し、右側に続くバイアルはマップ位置B2、B3などに対応する。バイアルA1は、(i)90%の3:1「cremophor」EL:プロピレングリコール界面活性剤/補助界面活性剤混合物/10%のミリスチン酸イソプロピルからなる油状物相500 μ L、および(ii)水500 μ Lを含む。バイアルA2は、(i)同じ油状物相475 μ L、および(ii)水525 μ Lを含む。この連続的希釈は、(i)同じ油状物相25 μ L、および(ii)水975 μ Lを含むバイアルB10に至るまで続ける。透明製剤はマイクロエマルジョンを示す。

【図2】図2は、水、油状物および界面活性剤とそれぞれ表示している頂点において水100%、油状物100%および全界面活性剤100%とする典型的擬三元相図である。太線で囲まれた領域は、潜在的水中油型マイクロエマルジョン領域(水>50%)を表す。各符号は、実施例で試験した異なる水/油状物/全界面活性剤の組み合わせの実際組み合わせに対するデータ点を表す(マイクロエマルジョンは、これらの点の一部にしか対応しない)。

【図3】図3は、目への局所投与の1時間後に測定したウサギ房水中のMSH-1001の定量化を示すグラフである。X軸は、個々のエマルジョン製剤中の薬剤の%(w/v)を表す。ED-007からED-017はマイクロエマルジョンであり、ED-002はナノエマルジョンである。AH=房水;IPM=ミリスチン酸イソプロピル。

【図4】図4は、マイクロエマルジョン寸法分布を示すひげプロット図である。上端および下端は、それぞれ、d90およびd10液滴寸法を示す。

【図5】図5は、マイクロエマルジョン寸法分布を示すひげプロット図である。上端および下端は、それぞれ、d90およびd10液滴寸法を示す。データは、各マイクロエマルジョンについて1日目および14日目に測定した値の組み合わせで示す。

【図6】図6は、1日目、14日目および379日目におけるMEM0043についての

10

20

30

40

50

マイクロエマルジョン寸法分布を示すひげプロット図である。

【図7】図7は、示されたマイクロエマルジョン（MEM0043およびMEM0044）中の0.5%フェノフィブレートまたは示されたナノエマルジョン（NEM001およびNEM002）中の3%フェノフィブレートとして調製されたフェノフィブレートの点眼薬を1日4回で5日間、目に投与した後に、LC/MSで測定した、ウサギの網膜（左側パネル）および網膜色素上皮（RPE）（右側パネル）におけるフェノフィブレートおよびフェノフィブリン酸の濃度を示す棒グラフである。

【図8】図8は、レーザーにより脈絡膜血管新生が誘発されたラットにおいて測定された病変寸法を示す棒グラフである。ビヒクル単独で、または、ナノエマルジョン（NEM-001）中の3%フェノフィブレートもしくはマイクロエマルジョン（MEM-0043）中の0.5%フェノフィブレートとして調製されたフェノフィブレートで、ラットを1日4回、連続して19日間処置した。ビヒクルと比較して $p < 0.001$ 。

【発明を実施するための形態】

【0024】

ここに記載のように、出願人は、可能な成分の多くの組み合わせの包括的試行錯誤分析を通して、特に眼科使用を含む、親油性薬剤の局所投与における使用に特によく適しているマイクロエマルジョン製剤のグループを確認した。マイクロエマルジョン製剤は、透明で、安定で、忍容性は良好で、目の中の部位を含む標的部に治療有効量の薬剤有効成分を送達することができる。驚くべきことに、本発明のマイクロエマルジョン製剤は、目への局所投与に続いて治療有効量の薬剤有効成分を後眼部に送達することができる。

【0025】

本発明の一つの態様は、

(i) ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、中鎖トリグリセリドおよびそれらの任意の組み合わせからなる群より選ばれる油状物、

(ii) 二つのポリソルベート、ポリソルベートとプロピレングリコール、ポリソルベートとグリセロール、ポリソルベートとトリアセチン（1, 2, 3-トリアセトキシプロパン）、「cremophor」EL（ポリエトキシ化ヒマシ油）とトリアセチン（1, 2, 3-トリアセトキシプロパン）、および「cremophor」EL（ポリエトキシ化ヒマシ油）とプロピレングリコールからなる群より選ばれる一組の界面活性剤、ならびに

(iii) 水

を含む水中油型マイクロエマルジョンを含んでなる、目への局所投与に適した薬剤キャリアであって、

水が薬剤キャリアの50から約95%（w/w）に相当し、

油状物と界面活性剤が、薬剤キャリアの残部の実質的に全てに相当し、

全界面活性剤の%（w/w）と油状物の%（w/w）との比が少なくとも約10:1である

ことを特徴とする薬剤キャリアである。

【0026】

ここで用いられる「水中油型マイクロエマルジョン」は、少なくとも50%（w/w）の水、通常は少なくとも実質的に水に不混和性である少なくとも一つの有機化学物質（すなわち、油状物）および少なくとも二つの界面活性剤（界面活性剤および補助界面活性剤と呼ぶことがある）を含むマイクロエマルジョンである。分散油状物相は連続（水）相中に液滴として分散し、液滴は、典型的には、平均直径が約300nm未満、例えば、約5nmから約200nmである。液滴は、可視波長の光を散乱するには小さ過ぎるので、マイクロエマルジョンは目視検査において透明または半透明の外観を有する特徴がある。マイクロエマルジョンは、典型的には、液晶より低い粘度を有する、例えば、約10~400mPa·sである。

【0027】

ここで用いられる「中鎖トリグリセリド」または「MCT」は、脂肪酸の少なくとも9

10

20

30

40

50

0%が8~10の炭素原子からなるトリグリセリドを表す。その例としては、Myglyol(登録商標)810または812(グリセロール、カプリン酸およびカプリル酸のトリエステル; Sasol Germany GmbH, Witten, Germany)およびヤシ油の加水分解、分別およびエステル化により得られる油状物が挙げられる。Bach, Aら著、(1982) Am J Clin Nutr 36:293。MCTは、長鎖トリグリセリドよりも水溶性であるが、大量の親油性薬剤を収容する。

【0028】

ここで用いられる「界面活性剤」という用語は通常の意味を有し、「一組の界面活性剤」は二つの界面活性剤、または同等に、一つの界面活性剤と一つの補助界面活性剤とを意味する。二つの界面活性剤は同じまたは異なる量で存在することができる。

10

【0029】

ここで用いられる「ポリソルベート」という用語は、通常、ソルビタン脂肪酸エステルポリオキシエチレン誘導体を意味する。ポリソルベートのよく見られる市販製剤はTween(登録商標)、AlkestまたはCanarcelの名で販売されている。ポリソルベートの命名において、ポリソルベート(すなわち「Tween」)に続く数値表示は親油性基に言及している。例えば、ポリソルベート20はモノラウリン酸エステルであり、ポリソルベート80はモノオレイン酸エステルである。

【0030】

「cremophor」EL(BASF SE)は、ポリエトキシ化ヒマシ油の化合物であり、その主要成分はリシノール酸グリセロールポリエチレングリコールである。さらなる成分として、遊離ポリエチレングリコールおよびエトキシ化グリセロールが挙げられる。これは、35モルのエチレンオキシドと各モルのヒマシ油を反応させることにより調製される。産物は、CAS番号61791-12-6が与えられた。

20

【0031】

一つの実施形態において、水は薬剤キャリアの50%(w/w)に相当する。

【0032】

一つの実施形態において、水は薬剤キャリアの少なくとも約55%(w/w)に相当する。

【0033】

一つの実施形態において、水は薬剤キャリアの少なくとも約60%(w/w)に相当する。

30

【0034】

一つの実施形態において、水は薬剤キャリアの少なくとも約65%(w/w)に相当する。

【0035】

一つの実施形態において、水は薬剤キャリアの少なくとも約70%(w/w)に相当する。

【0036】

一つの実施形態において、水は薬剤キャリアの少なくとも約75%(w/w)に相当する。

40

【0037】

一つの実施形態において、水は薬剤キャリアの少なくとも約80%(w/w)に相当する。

【0038】

一つの実施形態において、水は薬剤キャリアの少なくとも約85%(w/w)に相当する。

【0039】

一つの実施形態において、水は薬剤キャリアの少なくとも約90%(w/w)に相当する。

【0040】

50

ここで用いられる「w/w」という用語は、成分の重量（グラム）と溶液の重量（グラム）との比を意味し、溶液の重量は、油状物、水および界面活性剤の合計重量を意味する。一例として、1%（w/w）ミリスチン酸イソプロピルは、合計重量100g当たり1gのミリスチン酸イソプロピルを意味する。

【0041】

ここで用いられる「w/v」という用語は、重量（グラム）と体積（mL）との比を意味し、体積は最終的体積を意味する。一例として、1%（w/v）ミリスチン酸イソプロピルは、最終的体積100mL当たり1gのミリスチン酸イソプロピルを意味する。

【0042】

一つの実施形態において特定の数値についてここで用いられる「約」という用語は、特定の数値のプラスまたはマイナス5%であることを意味する。すなわち、例えば「約1%（w/w）」という用語は、0.95から1.05%（w/w）の値の範囲を含むと解することができる。同様に、「約10:1」という用語は、9.5:1から10.5:1の値の範囲を含むと解することができる。

10

【0043】

さらに、一つの実施形態において「少なくとも約10:1」という用語は、約10:1から約20:1を意味する。さらなる別の実施形態において、「少なくとも約10:1」という用語は、約10:1から約11:1、約10:1から約12:1、約10:1から約13:1、約10:1から約14:1および約10:1から約15:1を意味する。

【0044】

一つの実施形態において、「少なくとも約10:1」という用語は、約10:1を意味する。

20

【0045】

一つの実施形態において、油状物はミリスチン酸イソプロピルである。

【0046】

一つの実施形態において、油状物はパルミチン酸イソプロピルである。

【0047】

一つの実施形態において、油状物は中鎖トリグリセリドである。

【0048】

一つの実施形態において、一組の界面活性剤は二つのポリソルベートである。例えば、一つの実施形態において、一組の界面活性剤はポリソルベート20とポリソルベート80である。

30

【0049】

一つの実施形態において、一組の界面活性剤はポリソルベートとプロピレングリコールである。

【0050】

一つの実施形態において、一組の界面活性剤はポリソルベートとグリセロールである。

【0051】

一つの実施形態において、一組の界面活性剤はポリソルベートとトリアセチン（1, 2, 3-トリアセトキシプロパン）である。

40

【0052】

一つの実施形態において、一組の界面活性剤は「cremophor」EL（ポリエトキシ化ヒマシ油）とトリアセチン（1, 2, 3-トリアセトキシプロパン）である。

【0053】

一つの実施形態において、一組の界面活性剤は「cremophor」EL（ポリエトキシ化ヒマシ油）とプロピレングリコールである。

【0054】

本発明の一つの態様は、前述した薬剤キャリアを製造する方法、すなわち、本発明の薬剤キャリアを製造する方法である。この方法は、油状物と一組の界面活性剤とを組み合わせることで油状物/界面活性剤混合物を生成するステップと、油状物/界面活性剤混合物を水と

50

組み合わせるステップを含む。組み合わせられた成分は、本質的に自発的にマイクロエマルジョンを形成する。すなわち、全ての成分を接触させるのに十分な、例えば振動または穏やかな渦巻きにより十分に混合するだけで、マイクロエマルジョンの形成に充分である。

【0055】

好ましいマイクロエマルジョンは、視覚観察すると光学的に透明であり均質であり、熱力学的に安定である。

【0056】

薬剤キャリアを製造する方法は、任意に、例えば、滅菌濾過、または121 で20分間オートクレーブ処理することにより、形成された薬剤キャリアを滅菌するさらなるステップを含むことができる。

10

【0057】

薬剤キャリアを製造する方法は、任意に、液滴を寸法調整するさらなるステップを含むことができる。

【0058】

本発明の一つの態様は、親油性薬剤有効成分(API)および本発明の薬剤キャリアを含んでなり、目への局所投与のために処方されている薬剤組成物である。

【0059】

APIは任意の親油性APIであり得る。ここで用いられる「親油性」という用語は、室温において、水よりも脂質、油状物または脂肪に実質的により溶解性であることを意味する。一つの実施形態において、「親油性」という用語は、さらに、室温における水への溶解性が30mg/mL以下であることを意味する。一つの実施形態において、「親油性」という用語は、さらに、室温における水への溶解性が10mg/mL以下であることを意味する。一つの実施形態において、「親油性」という用語は、さらに、室温における水への溶解性が1mg/mL以下であることを意味する。一つの実施形態において、「親油性」という用語は、さらに、室温における水への溶解性が0.5mg/mL以下であることを意味する。一つの実施形態において、「親油性」という用語は、さらに、室温における水への溶解性が0.2mg/mL以下であることを意味する。一つの実施形態において、「親油性」という用語は、さらに、室温における水への溶解性が0.1mg/mL以下であることを意味する。一つの実施形態において、「親油性」という用語は、さらに、室温における水への溶解性が無視できる程度であることを意味する。

20

30

【0060】

一つの実施形態において、親油性APIは、抗炎症薬、抗感染症薬、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、抗増殖薬、抗血管新生薬、抗酸化物質、抗高血圧薬、神経保護薬、細胞受容体作動薬、細胞受容体拮抗薬、免疫調節薬、免疫抑制薬、眼圧降下薬、2-アドレナリン受容体作動薬、1-アドレナリン受容体拮抗薬、炭酸脱水酵素阻害薬、コリンエステラーゼ阻害薬縮腫薬、プロスタグランジン、プロスタグランジン受容体作動薬、肥満細胞脱顆粒阻害薬(肥満細胞安定化剤)、トロンボキサンA2模倣薬、プロテインキナーゼ阻害薬、プロスタグランジンF誘導体、プロスタグランジンF₂受容体拮抗薬、シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬、ムスカリン様作用薬およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選ばれる。

40

【0061】

一つの実施形態において、親油性APIは、マレイン酸アダプロロール、シクロスポリンA、フェノフィブレート、フェノフィブリン酸、インドメタシン、ミコナゾール、ピロカルピン、ピロキシカムおよび⁸-THCからなる群より選ばれる。

【0062】

一つの実施形態において、親油性APIはフェノフィブレートである。

【0063】

一つの実施形態において、親油性APIはフェノフィブリン酸である。

【0064】

50

一つの実施形態において、親油性 A P I は、前眼部の疾患の治療に有用な A P I である。

【 0 0 6 5 】

「前眼部の疾患」は、任意の前眼部の疾患を意味する。前眼部の疾患としては、例えば、白内障、角膜血管新生、ドライアイ（乾性角結膜炎）、フックス角膜変性症、緑内障、角膜炎（ヘルペス性角膜炎を含む）および円錐角膜が挙げられるが、これらに限定されない。一つの実施形態において、前眼部の疾患は、水晶体の疾患、例えば白内障は特に除外する。一つの実施形態において、前眼部の疾患は緑内障である。

【 0 0 6 6 】

一つの実施形態において、A P I は、後眼部の疾患の治療に有用な A P I である。

10

【 0 0 6 7 】

ここで用いられる「後眼部」という用語は、通常の意味を有し、水晶体および前部ヒアリン膜が前側に結合し、目の後部まで伸びている目の部分を意味する。これは、前眼部よりかなり大きく、硝子体液、網膜、網膜血管、黄斑、脈絡膜および視神経を含む。

【 0 0 6 8 】

「後眼部の疾患」は、任意の後眼部の疾患を意味する。特に興味深いのは、後眼部の炎症性、自己免疫、血管および特定の感染性疾患である。後眼部の疾患は、具体的には、加齢性黄斑変性症（A M D）、糖尿病性網膜症、後部ブドウ膜炎、網膜浮腫、黄斑浮腫および網膜静脈閉塞が挙げられるが、これらに限定されない。A M D は、具体的には、乾燥 A M D と湿潤 A M D の両方を含む。これらの疾患および症状の各々は当該分野で良く知られており、ここでさらに説明する必要はない。

20

【 0 0 6 9 】

一つの実施形態において、後眼部の疾患は、炎症、血管新生、血管漏出、線維症またはそれらの任意の組み合わせを特徴とする。

【 0 0 7 0 】

一つの実施形態において、後眼部の疾患は、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、後部ブドウ膜炎、網膜浮腫、黄斑浮腫および網膜静脈閉塞からなる群より選ばれる。

【 0 0 7 1 】

ここで用いられる「局所投与」は、組織の表面への局所投与を意味する。目への局所投与は、目の表面、例えば、通常は瞼の間で触れることのできる目の任意の外側部分への局所投与を意味する。目への局所投与は、通常は、例えば、液滴、洗浄液、軟膏または噴霧により達成することができる。

30

【 0 0 7 2 】

一つの実施形態において、本発明の薬剤組成物は点眼薬として処方されている。例えば、組成物は、ネジ蓋/球ピペット点滴蓋の組み合わせが取り付けられた硬質瓶中に提供することができる。一つの実施形態において、組成物は、点滴器として作用するように構成され配置された絞り具と、絞り具を覆うための取り外し可能な蓋とが取り付けられたスクイズボトル中に提供される。典型的実施形態において、点眼薬は、 $30\ \mu\text{l} \sim 300\ \mu\text{l}$ の単一液滴として投与される。

【 0 0 7 3 】

本発明の一つの態様は、前述の薬剤組成物を製造する方法である。この方法は、油状物と一組の界面活性剤と親油性薬剤有効成分（A P I）とを組み合わせる油状物/界面活性剤/A P I 混合物を生成するステップと、油状物/界面活性剤/A P I 混合物を水と組み合わせるステップを含む。

40

【 0 0 7 4 】

A P I は、薬剤組成物を用いて治療すべき特定の疾患を治療するための治療有効量で、薬剤組成物中に含まれる。

【 0 0 7 5 】

ここで用いられる「治療有効量」は、所望の治療効果を達成するのに十分な量である。例えば、後眼部の疾患を治療するための治療有効量は、後眼部の疾患を治療するために充

50

分な量である。

【0076】

治療すべき所定の疾患のための所定のAPIの治療有効量は、疾患を治療するためにAPIを用いる現在の臨床経験に基づいて、または、動物および/またはヒト被検者の生体外および/または生体内において行われる合理的量の実験によって決めることができる。

【0077】

APIの治療量は、マイクロエマルジョンの形成を妨げないように選択されるべきである。通常、APIは、薬剤組成物の約5% (w/v) 以下の量で存在する。種々の個々の実施形態において、APIの量は、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9および5.0% (w/v) から選択することができる。

10

【0078】

本発明の一つの態様は、後眼部の疾患を治療する方法である。この方法は、

(i) ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、中鎖トリグリセリドおよびそれらの任意の組み合わせからなる群より選ばれる油状物、

20

(ii) 二つのポリソルベート、ポリソルベートとプロピレングリコール、ポリソルベートとグリセロール、ポリソルベートとトリアセチン(1, 2, 3-トリアセトキシプロパン)、「cremophor」EL(ポリエトキシ化ヒマシ油)とトリアセチン(1, 2, 3-トリアセトキシプロパン)、および「cremophor」EL(ポリエトキシ化ヒマシ油)とプロピレングリコールからなる群より選ばれる一組の界面活性剤、

(iii) 水、および

(iv) 後眼部の疾患を治療するための治療有効量の親油性薬剤有効成分(API)を含む水中油型マイクロエマルジョンを含んでなり、

APIが組成物の約0.01から約5% (w/v) に相当し、

水が組成物の50から約95% (w/w) に相当し、

30

油状物と界面活性剤が、組成物の残部の実質的に全てに相当し、

全界面活性剤の% (w/w) と油状物の% (w/w) との比が少なくとも約10:1であり、および

目への局所投与のために処方されている

組成物を、それを必要としている被検者の目に局所投与するステップを含む。

【0079】

ここで用いられる「治療」または「治療する」という用語は、被検者における疾患または症状の進行を遅延させる、進行を停止させる、進行を戻す、または解消することを意味する。一つの実施形態において、「治療」または「治療する」は、さらに、被検者における疾患または症状を予防することを意味する。

40

【0080】

ここで用いられる「被検者」は、哺乳動物を意味する。一つの実施形態において、被検者はヒトである。

【0081】

被検者が組成物をそれ自体に投与することができる、または介護人が組成物を被検者の目に投与することができる。

【0082】

一つの実施形態において、投与は、1日1回の投与である。一つの実施形態において、投与は、1日2回以上の投与である。種々の実施形態において、投与は、1日2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回または12回の投与である。一

50

つの実施形態において、1日1回～6回の投与である。

【0083】

一つの実施形態において、投与は、組成物の一滴を治療すべき目に局所投与することを含む。そのような一滴投与は、1日1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回または12回の投与を含み得る。

【0084】

一つの実施形態において、親油性APIは、マレイン酸アダプロロール、シクロスポリンA、フェノフィレート、フェノフィブリン酸、インドメタシン、ミコナゾール、ピロカルピン、ピロキシカムおよび⁸-THCからなる群より選ばれる。

【0085】

一つの実施形態において、親油性APIはフェノフィレートである。

【0086】

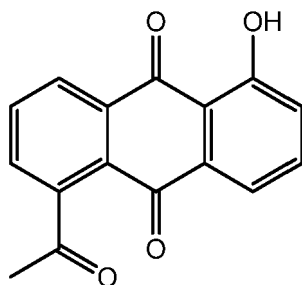
一つの実施形態において、親油性APIはフェノフィブリン酸である。

【0087】

一つの実施形態において、親油性APIは、下記式により示される1-アセチル-5-ヒドロキシアントラセン-9,10-ジオンである。

【0088】

【化3】



【0089】

CLT-005としても知られているこの化合物は、Farjoの米国特許第8,058,316号明細書に記載されており、その全ての内容がここで参照により援用される。

【0090】

一つの実施形態において、後眼部の疾患は、炎症、血管新生、血管漏出、線維症またはそれらの任意の組み合わせを特徴とする。

【0091】

一つの実施形態において、後眼部の疾患は、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、後部ブドウ膜炎、網膜浮腫、黄斑浮腫および網膜静脈閉塞からなる群より選ばれる。

【0092】

一つの実施形態において、後眼部の疾患は加齢性黄斑変性症である。

【0093】

一つの実施形態において、後眼部の疾患は乾燥加齢性黄斑変性症である。

【0094】

一つの実施形態において、後眼部の疾患は湿潤加齢性黄斑変性症である。

【0095】

一つの実施形態において、後眼部の疾患は糖尿病性網膜症である。

【0096】

本発明の一つの態様は、後眼部の疾患を治療するための有効量の下記式で示される化合物および本発明の薬剤キャリアを含んでなる、目への局所投与のために処方されている薬剤組成物である。

【0097】

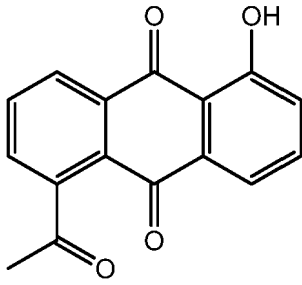
10

20

30

40

【化 4】



【0098】

一つの実施形態において、薬剤組成物は点眼薬として処方されている。

【0099】

ここに記載の組成物および方法への他の適切な修飾および適合が、通常の当業者への情報を考慮してここに含まれる本発明の記載から容易に明らかであり、本発明の範囲またはその実施形態から離れることなく設けることができることを当業者は理解する。本発明は、ここで詳細に記載したが、説明の目的のみでここに含まれており本発明を制限する意図のない以下の実施例を参照することにより、より明らかに理解される。

【実施例】

【0100】

実施例 1 マイクロエマルジョン製剤ライブラリー

本発明により有用である候補マイクログルーションを確認するために、異なる油状物および界面活性剤の異なる組み合わせを示す 2 万を超える製剤を調製し、特性を示した。試験した数万の製剤のうち、約千が候補マイクログルーションと確認された。油状物と界面活性剤の各特定の組み合わせについて得られたデータに基づいて擬三元相図を調製したまたは調製することができた。

【0101】

以下の実施例 2 ~ 4 に記載のように、(i) ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピルおよび中鎖トリグリセリドから選択される油状物および (i i) 「Twee n」20、「Twee n」80、ポリプロピレングリコール、グリセロール、トリアセチンおよび「cremophor」EL から選択される一組の界面活性剤からなる水中油型マイクログルーション製剤が確認された。

【0102】

さらに、各マイクログルーションを安定性について特性を示した。

【0103】

マイクログルーションの特性を示す作業を続ける際に、特定のマイクログルーションを、マウスにおける目の忍容性について試験した。

【0104】

マイクログルーションの特性を示す作業を続ける際に、5% (w / v) までの CLT - 005 と組み合わせてマイクログルーションを用いた。

【0105】

図 1 は、油状物と界面活性剤と水との一つの組み合わせの部分からの典型的結果を示す。

【0106】

図 2 は、この系統的研究に従って作製された典型的擬三元相図を示す。プロットにおける各黒丸は、マイクログルーションを表す。プロットにおける各白三角は、マイクログルーションではない透明混合物、例えば、液晶を表す。プロットにおける各白丸は、濁った混合物を表す。

【0107】

実施例 2 ミリスチン酸イソプロピルからなるマイクログルーション製剤

表 1 ~ 26 は、ミリスチン酸イソプロピルおよび、「Twee n」20 (「T20」)

10

20

30

40

50

、「Tween」80(「T80」)、ポリプロピレングリコール(「P」)、グリセロール(「G」)、トリアセチン(「TriAc」)および「cremophor」EL(「CEL」)から選択される一組の界面活性剤からなる典型的マイクロエマルジョン製剤を示す。数値は%(w/w)として表す。「界面活性剤」は各製剤における全界面活性剤の%(w/w)を示す。

【0108】

【表1】

表1

ミリスチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 1	MEM0078	0.473	0.040	0.487
	MEM0042	0.498	0.038	0.464
	MEM0043	0.523	0.036	0.440
	MEM0044	0.548	0.035	0.417
	MEM0045	0.574	0.033	0.394
	MEM0046	0.599	0.031	0.370
	MEM0047	0.625	0.029	0.346
	MEM0048	0.651	0.027	0.322
	MEM0079	0.972	0.002	0.026

10

20

【0109】

【表2】

表2

ミリスチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
2 to 1	MEM0080	0.484	0.041	0.475
	MEM0056	0.509	0.039	0.452
	MEM0057	0.534	0.037	0.429
	MEM0058	0.559	0.035	0.406
	MEM0059	0.584	0.033	0.383

30

【0110】

【表3】

表3

ミリスチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
3 to 1	MEM0081	0.477	0.041	0.482
	MEM0060	0.502	0.039	0.459
	MEM0061	0.527	0.037	0.436

40

【0111】

50

【表 4】

表 4

ミリスチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
4 to 1	MEM0082	0.475	0.040	0.485
	MEM0062	0.500	0.039	0.461
	MEM0063	0.525	0.037	0.438

10

【 0 1 1 2 】

【表 5】

表 5

ミリスチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
5 to 1	MEM0083	0.475	0.040	0.484
	MEM0064	0.500	0.039	0.461

20

【 0 1 1 3 】

【表 6】

表 6

ミリスチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 2	MEM0084	0.485	0.041	0.473
	MEM0085	0.510	0.039	0.450
	MEM0086	0.535	0.037	0.427
	MEM0087	0.561	0.035	0.404
	MEM0088	0.586	0.033	0.381
	MEM0089	0.611	0.031	0.358
	MEM0090	0.636	0.029	0.334
	MEM0091	0.662	0.027	0.311
	MEM0092	0.688	0.025	0.287
	MEM0093	0.713	0.023	0.264
	MEM0094	0.739	0.021	0.240
	MEM0095	0.974	0.002	0.024

30

40

MEM0084-MEM0089 は不安定であった。

【 0 1 1 4 】

【表 7】

表 7

ミリスチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 3	MEM0096	0.477	0.041	0.482
	MEM0097	0.502	0.039	0.459
	MEM0098	0.527	0.037	0.436
	MEM0099	0.552	0.035	0.413
	MEM0049	0.578	0.033	0.390
	MEM0027	0.603	0.031	0.366
	MEM0028	0.629	0.029	0.342
	MEM0050	0.654	0.027	0.319
	MEM0100	0.680	0.025	0.295
	MEM0101	0.706	0.023	0.271
	MEM0051	0.732	0.021	0.247
	MEM0102	0.758	0.019	0.223
	MEM0103	0.785	0.017	0.198
	MEM0104	0.811	0.015	0.174
	MEM0105	0.838	0.013	0.150
	MEM0106	0.865	0.010	0.125
	MEM0107	0.891	0.008	0.100
	MEM0108	0.918	0.006	0.075
MEM0109	0.945	0.004	0.050	
MEM0110	0.973	0.002	0.025	

MEM0096-MEM0099 は不安定であった。

【 0 1 1 5 】

10

20

30

【表 8】

表 8

ミリスチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 4	MEM0111	0.478	0.041	0.482
	MEM0112	0.503	0.039	0.459
	MEM0113	0.528	0.037	0.435
	MEM0114	0.553	0.035	0.412
	MEM0115	0.578	0.033	0.389
	MEM0116	0.611	0.031	0.358
	MEM0117	0.636	0.029	0.334
	MEM0052	0.662	0.027	0.311
	MEM0053	0.687	0.025	0.287
	MEM0054	0.713	0.023	0.264
	MEM0055	0.739	0.021	0.240
	MEM0118	0.765	0.019	0.217
	MEM0119	0.785	0.017	0.198
	MEM0120	0.812	0.015	0.174
	MEM0121	0.838	0.013	0.149
	MEM0122	0.865	0.011	0.125
MEM0123	0.892	0.008	0.100	
MEM0124	0.919	0.006	0.075	
MEM0125	0.946	0.004	0.050	
MEM0126	0.973	0.002	0.025	

MEM0111-MEM0115 は不安定であった。

【 0 1 1 6 】

10

20

30

【表 9】

表 9

ミリスチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 5	MEM0127	0.485	0.041	0.473
	MEM0128	0.510	0.039	0.450
	MEM0129	0.535	0.037	0.427
	MEM0130	0.561	0.035	0.404
	MEM0131	0.586	0.033	0.381
	MEM0132	0.611	0.031	0.358
	MEM0133	0.636	0.029	0.334
	MEM0134	0.662	0.027	0.311
	MEM0135	0.688	0.025	0.287
	MEM0136	0.713	0.023	0.264
	MEM0137	0.739	0.021	0.240
	MEM0138	0.765	0.019	0.217
	MEM0139	0.790	0.017	0.193
	MEM0140	0.816	0.015	0.169
	MEM0141	0.842	0.013	0.145
	MEM0142	0.868	0.011	0.121
MEM0143	0.895	0.008	0.097	
MEM0144	0.921	0.006	0.073	
MEM0145	0.947	0.004	0.049	
MEM0146	0.974	0.002	0.024	

MEM0127-MEM0131 は不安定であった。

【 0 1 1 7 】

10

20

30

【表 1 0】

表 10

ミリスチン酸イソプロピル				
T80:P	ID	水	油状物	界面活性剤
2 to 1	MEM0375	0.492	0.042	0.466
	MEM0376	0.517	0.040	0.443
	MEM0377	0.542	0.038	0.420
	MEM0378	0.567	0.036	0.397
	MEM0379	0.592	0.034	0.374
	MEM0380	0.618	0.032	0.351

10

【 0 1 1 8】

【表 1 1】

表 11

ミリスチン酸イソプロピル				
T80:P	ID	水	油状物	界面活性剤
3 to 1	MEM0381	0.492	0.042	0.466
	MEM0382	0.517	0.040	0.443
	MEM0383	0.542	0.038	0.420
	MEM0384	0.567	0.036	0.397
	MEM0385	0.592	0.034	0.374
	MEM0386	0.617	0.031	0.351
	MEM0387	0.642	0.029	0.328
	MEM0388	0.668	0.027	0.305
	MEM0389	0.693	0.025	0.282
	MEM0390	0.744	0.021	0.235
	MEM0391	0.769	0.019	0.212
	MEM0392	0.795	0.017	0.188
	MEM0393	0.820	0.015	0.165
	MEM0394	0.846	0.013	0.142
	MEM0395	0.871	0.011	0.118
	MEM0396	0.897	0.008	0.095
	MEM0397	0.923	0.006	0.071
	MEM0398	0.948	0.004	0.047
MEM0399	0.974	0.002	0.024	

20

30

40

【 0 1 1 9】

50

【表 1 2】

表 12

ミリスチン酸イソプロピル				
T80:P	ID	水	油状物	界面活性剤
4 to 1	MEM0400	0.567	0.036	0.398
	MEM0401	0.592	0.034	0.375
	MEM0402	0.617	0.031	0.352
	MEM0403	0.642	0.029	0.328
	MEM0404	0.667	0.027	0.305

MEM0400 は不安定であった。

【 0 1 2 0 】

【表 1 3】

表 13

ミリスチン酸イソプロピル				
T80:P	ID	水	油状物	界面活性剤
5 to 1	MEM0405	0.491	0.042	0.467
	MEM0406	0.516	0.040	0.444
	MEM0407	0.541	0.038	0.421
	MEM0408	0.566	0.036	0.398
	MEM0409	0.592	0.034	0.375
	MEM0410	0.617	0.031	0.352
	MEM0411	0.642	0.029	0.329
	MEM0412	0.667	0.027	0.305
	MEM0413	0.693	0.025	0.282
	MEM0414	0.718	0.023	0.259
	MEM0415	0.743	0.021	0.235
	MEM0416	0.769	0.019	0.212
	MEM0417	0.794	0.017	0.189
	MEM0418	0.820	0.015	0.165
	MEM0419	0.846	0.013	0.142
	MEM0420	0.871	0.011	0.118
	MEM0421	0.897	0.008	0.095
	MEM0422	0.923	0.006	0.071
	MEM0423	0.948	0.004	0.047
	MEM0424	0.974	0.002	0.024
MEM0425	0.949	0.008	0.042	
MEM0426	0.975	0.004	0.021	

MEM0405-MEM0408 は不安定であった。

【 0 1 2 1】

【表 1 4】

表 14

ミリスチン酸イソプロピル				
T80:G	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 1	MEM0578	0.472	0.040	0.488
	MEM0579	0.497	0.038	0.465

【 0 1 2 2】

【表 1 5】

表 15

ミリスチン酸イソプロピル				
T80:G	ID	水	油状物	界面活性剤
3 to 1	MEM0033	0.582	0.033	0.385
	MEM0580	0.608	0.031	0.361
	MEM0581	0.633	0.029	0.338
	MEM0582	0.659	0.027	0.314
	MEM0583	0.684	0.025	0.291

10

【 0 1 2 3 】

【表 1 6】

表 16

ミリスチン酸イソプロピル				
T80:G	ID	水	油状物	界面活性剤
4 to 1	MEM0034	0.483	0.041	0.476
	MEM0584	0.508	0.039	0.453
	MEM0585	0.533	0.037	0.429
	MEM0586	0.559	0.035	0.406
	MEM0587	0.584	0.033	0.383
	MEM0588	0.609	0.031	0.360
	MEM0589	0.635	0.029	0.336
	MEM0590	0.660	0.027	0.313
	MEM0591	0.686	0.025	0.289
	MEM0592	0.712	0.023	0.266
	MEM0593	0.737	0.021	0.242
	MEM0594	0.763	0.019	0.218
	MEM0595	0.789	0.017	0.194
	MEM0596	0.815	0.015	0.170
	MEM0597	0.841	0.013	0.146
	MEM0598	0.868	0.011	0.122
	MEM0599	0.894	0.008	0.098
	MEM0600	0.920	0.006	0.073
MEM0601	0.947	0.004	0.049	
MEM0602	0.973	0.002	0.025	

20

30

40

【 0 1 2 4 】

【表 17】

表 17

ミリスチン酸イソプロピル				
T80:G	ID	水	油状物	界面活性剤
5 to 1	MEM0603	0.485	0.041	0.474
	MEM0604	0.510	0.039	0.451
	MEM0605	0.535	0.037	0.428
	MEM0606	0.560	0.035	0.405
	MEM0607	0.585	0.033	0.382
	MEM0608	0.610	0.031	0.358
	MEM0609	0.636	0.029	0.335
	MEM0610	0.661	0.027	0.312
	MEM0611	0.687	0.025	0.288
	MEM0612	0.712	0.023	0.265
	MEM0613	0.738	0.021	0.241
	MEM0614	0.764	0.019	0.217
	MEM0615	0.790	0.017	0.193
	MEM0616	0.816	0.015	0.169
	MEM0617	0.842	0.013	0.145
	MEM0618	0.868	0.011	0.121
	MEM0619	0.894	0.008	0.097
	MEM0620	0.921	0.006	0.073
	MEM0621	0.947	0.004	0.049
	MEM0622	0.973	0.002	0.024

10

20

30

【 0 1 2 5 】

【表 18】

表 18

ミリスチン酸イソプロピル				
T80:TriAc	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 1	MEM0872	0.840	0.013	0.148
	MEM0873	0.866	0.011	0.123

40

【 0 1 2 6 】

【表 19】

表 19

ミリスチン酸イソプロピル				
T80:TriAc	ID	水	油状物	界面活性剤
2 to 1	MEM0874	0.661	0.027	0.312
	MEM0875	0.712	0.023	0.265
	MEM0876	0.738	0.021	0.242
	MEM0877	0.763	0.019	0.218
	MEM0878	0.789	0.017	0.194
	MEM0879	0.815	0.015	0.170
	MEM0880	0.842	0.013	0.146
	MEM0881	0.868	0.011	0.122
	MEM0882	0.894	0.008	0.098
	MEM0883	0.920	0.006	0.073
	MEM0884	0.947	0.004	0.049
	MEM0885	0.973	0.002	0.025

10

20

【 0 1 2 7 】

【表 2 0】

表 20

ミリスチン酸イソプロピル				
T80:TriAc	ID	水	油状物	界面活性剤
3 to 1	MEM0886	0.485	0.041	0.473
	MEM0023	0.510	0.039	0.450
	MEM0887	0.536	0.037	0.427
	MEM0888	0.561	0.035	0.404
	MEM0889	0.586	0.033	0.381
	MEM0890	0.611	0.031	0.358
	MEM0891	0.637	0.029	0.334
	MEM0892	0.662	0.027	0.311
	MEM0893	0.688	0.025	0.287
	MEM0894	0.713	0.023	0.264
	MEM0895	0.739	0.021	0.240
	MEM0896	0.765	0.019	0.216
	MEM0897	0.791	0.017	0.193
	MEM0898	0.816	0.015	0.169
	MEM0899	0.842	0.013	0.145
	MEM0900	0.868	0.011	0.121
	MEM0901	0.895	0.008	0.097
	MEM0902	0.921	0.006	0.073
	MEM0903	0.947	0.004	0.049
	MEM0904	0.974	0.002	0.024
MEM0905	0.491	0.083	0.426	
MEM0024	0.516	0.079	0.405	
MEM0906	0.541	0.075	0.384	

10

20

30

【 0 1 2 8 】

【表 2 1】

表 21

ミリスチン酸イソプロピル				
T80:TriAc	ID	水	油状物	界面活性剤
4 to 1	MEM0907	0.486	0.041	0.472
	MEM0908	0.511	0.039	0.449
	MEM0909	0.537	0.037	0.426
	MEM0910	0.562	0.035	0.403
	MEM0911	0.587	0.033	0.380
	MEM0912	0.612	0.031	0.357
	MEM0913	0.638	0.029	0.333
	MEM0914	0.663	0.027	0.310
	MEM0915	0.688	0.025	0.286
	MEM0916	0.714	0.023	0.263
	MEM0917	0.740	0.021	0.239
	MEM0918	0.765	0.019	0.216
	MEM0919	0.791	0.017	0.192
	MEM0920	0.817	0.015	0.168
	MEM0921	0.843	0.013	0.144
	MEM0922	0.869	0.011	0.121
MEM0923	0.895	0.008	0.097	
MEM0924	0.921	0.006	0.073	
MEM0925	0.947	0.004	0.048	
MEM0926	0.974	0.002	0.024	

10

20

30

【 0 1 2 9 】

【表 2 2】

表 22

ミリスチン酸イソプロピル				
T80:TriAc	ID	水	油状物	界面活性剤
5 to 1	MEM0927	0.487	0.041	0.471
	MEM0928	0.512	0.039	0.448
	MEM0929	0.537	0.037	0.425
	MEM0930	0.562	0.035	0.402
	MEM0931	0.588	0.033	0.379
	MEM0932	0.613	0.031	0.356
	MEM0933	0.638	0.029	0.333
	MEM0934	0.664	0.027	0.309
	MEM0935	0.689	0.025	0.286
	MEM0936	0.715	0.023	0.262
	MEM0937	0.740	0.021	0.239
	MEM0938	0.766	0.019	0.215
	MEM0939	0.792	0.017	0.192
	MEM0940	0.817	0.015	0.168
	MEM0941	0.843	0.013	0.144
	MEM0942	0.869	0.011	0.120
	MEM0943	0.895	0.008	0.096
MEM0944	0.921	0.006	0.072	
MEM0945	0.947	0.004	0.048	
MEM0946	0.974	0.002	0.024	

10

20

30

【 0 1 3 0 】

【表 2 3】
表 23

ミリスチン酸イソプロピル				
CEL:TriAc	ID	水	油状物	界面活性剤
3 to 1	MEM1009	0.588	0.033	0.379
	MEM1010	0.613	0.031	0.356
	MEM1011	0.638	0.029	0.333
	MEM1012	0.664	0.027	0.309
	MEM1013	0.689	0.025	0.286
	MEM1014	0.715	0.023	0.262
	MEM1015	0.740	0.021	0.239
	MEM1016	0.766	0.019	0.215
	MEM1017	0.792	0.017	0.192
	MEM1018	0.817	0.015	0.168
	MEM1019	0.843	0.013	0.144
	MEM1020	0.869	0.011	0.120
	MEM1021	0.895	0.008	0.096
	MEM1022	0.921	0.006	0.072
	MEM1023	0.947	0.004	0.048
	MEM1024	0.974	0.002	0.024
	MEM0032	0.618	0.063	0.319
	MEM1025	0.643	0.059	0.298
	MEM1026	0.668	0.055	0.277
	MEM1027	0.694	0.051	0.256
	MEM1028	0.719	0.046	0.235
	MEM1029	0.744	0.042	0.213
	MEM1030	0.770	0.038	0.192
	MEM1031	0.795	0.034	0.171
	MEM1032	0.821	0.030	0.150
	MEM1033	0.846	0.025	0.128
	MEM1034	0.872	0.021	0.107
	MEM1035	0.897	0.017	0.086
	MEM1036	0.923	0.013	0.064
	MEM1037	0.949	0.008	0.043
MEM1038	0.974	0.004	0.021	

10

20

30

40

【表 2 4】

表 24

ミリスチン酸イソプロピル				
CEL:P	ID	水	油状物	界面活性剤
2 to 1	MEM0022	0.081	0.077	0.842
	MEM1039	0.494	0.042	0.464
	MEM0016	0.503	0.039	0.458
	MEM1040	0.519	0.040	0.441
	MEM1041	0.544	0.038	0.418
	MEM1042	0.569	0.036	0.395
	MEM1043	0.594	0.034	0.372
	MEM1044	0.619	0.032	0.349
	MEM1045	0.644	0.029	0.326
	MEM1046	0.669	0.027	0.303
	MEM1047	0.695	0.025	0.280
	MEM1048	0.720	0.023	0.257
	MEM1049	0.745	0.021	0.234
	MEM0010	0.771	0.019	0.210
	MEM1050	0.796	0.017	0.187
	MEM1051	0.821	0.015	0.164
	MEM1052	0.847	0.013	0.141
	MEM1053	0.872	0.011	0.117
	MEM1054	0.898	0.008	0.094
MEM1055	0.923	0.006	0.070	
MEM1056	0.949	0.004	0.047	
MEM1057	0.974	0.002	0.024	

10

20

30

【 0 1 3 2 】

【表 2 5】

表 25

ミリスチン酸イソプロピル				
CEL:P	ID	水	油状物	界面活性剤
3 to 1	MEM1058	0.669	0.027	0.303
	MEM1059	0.694	0.025	0.280
	MEM1060	0.720	0.023	0.257
	MEM1061	0.745	0.021	0.234
	MEM1062	0.770	0.019	0.211
	MEM1063	0.796	0.017	0.187
	MEM1064	0.821	0.015	0.164
	MEM1065	0.847	0.013	0.141
	MEM1066	0.872	0.011	0.117
	MEM1067	0.898	0.008	0.094
	MEM1068	0.923	0.006	0.070
	MEM1069	0.949	0.004	0.047
	MEM1070	0.974	0.002	0.024

10

20

【 0 1 3 3 】

【表 2 6】
表 26

ミリスチン酸イソプロピル				
CEL:P	ID	水	油状物	界面活性剤
4 to 1	MEM1071	0.669	0.027	0.304
	MEM1072	0.694	0.025	0.280
	MEM1073	0.720	0.023	0.257
	MEM1074	0.745	0.021	0.234
	MEM1075	0.770	0.019	0.211
	MEM1076	0.796	0.017	0.187
	MEM1077	0.821	0.015	0.164
	MEM1078	0.847	0.013	0.141
	MEM1079	0.872	0.011	0.117
	MEM1080	0.898	0.008	0.094
	MEM1081	0.923	0.006	0.071
	MEM1082	0.949	0.004	0.047
	MEM1083	0.974	0.002	0.024
	MEM1084	0.548	0.076	0.376
	MEM1085	0.573	0.072	0.355
	MEM0031	0.598	0.068	0.334
	MEM1086	0.623	0.064	0.313
	MEM1087	0.648	0.059	0.292
	MEM1088	0.673	0.055	0.272
	MEM1089	0.698	0.051	0.251
	MEM1090	0.723	0.047	0.230
	MEM1091	0.749	0.042	0.209
	MEM1092	0.774	0.038	0.188
	MEM1093	0.799	0.034	0.167
	MEM1094	0.824	0.030	0.146
	MEM1095	0.849	0.025	0.126
	MEM1096	0.874	0.021	0.105
	MEM1097	0.899	0.017	0.084
	MEM1098	0.924	0.013	0.063
	MEM1099	0.950	0.008	0.042
MEM1100	0.975	0.004	0.021	

10

20

30

40

【 0 1 3 4】

実施例 3 パルミチン酸イソプロピルからなるマイクロエマルジョン製剤

表 2 7 - 4 5 は、パルミチン酸イソプロピルおよび、「Tween」20 (「T20」

50

)、「Tween」80(「T80」)、ポリプロピレングリコール(「P」)およびグリセロール(「G」)から選択される一組の界面活性剤からなる典型的マイクロエマルジョン製剤を示す。数値は%(w/w)として表す。「界面活性剤」は、各製剤における全界面活性剤の%(w/w)を示す。

【0135】

【表27】

表 27

パルミチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 1	MEM0147	0.486	0.041	0.472
	MEM0148	0.511	0.039	0.449
	MEM0149	0.536	0.037	0.426
	MEM0150	0.561	0.035	0.403
	MEM0151	0.587	0.033	0.380
	MEM0152	0.612	0.031	0.357

MEM0147-MEM0152 は不安定であった。

【0136】

【表28】

表 28

パルミチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
2 to 1	MEM0153	0.485	0.041	0.474
	MEM0154	0.510	0.039	0.451

MEM0153 and MEM0154 は不安定であった。

【0137】

【表29】

表 29

パルミチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
3 to 1	MEM0155	0.484	0.041	0.475
	MEM0156	0.509	0.039	0.452
	MEM0157	0.534	0.037	0.429
	MEM0030	0.559	0.035	0.406
	MEM0158	0.585	0.033	0.382
	MEM0159	0.610	0.031	0.359

【0138】

【表 3 0】

表 30

パルミチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
4 to 1	MEM0160	0.484	0.041	0.475
	MEM0161	0.509	0.039	0.452
	MEM0162	0.534	0.037	0.429
	MEM0163	0.559	0.035	0.406
	MEM0164	0.584	0.033	0.383
	MEM0165	0.978	0.019	0.003

10

【 0 1 3 9】

【表 3 1】

表 31

パルミチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
5 to 1	MEM0166	0.483	0.041	0.475
	MEM0167	0.508	0.039	0.452
	MEM0168	0.978	0.019	0.003
	MEM0169	0.973	0.002	0.025

20

【 0 1 4 0】

30

【表 3 2】

表 32

パルミチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 2	MEM0170	0.488	0.042	0.471
	MEM0171	0.513	0.040	0.448
	MEM0172	0.538	0.038	0.425
	MEM0173	0.563	0.035	0.402
	MEM0174	0.588	0.033	0.379
	MEM0175	0.613	0.031	0.355
	MEM0176	0.639	0.029	0.332
	MEM0177	0.664	0.027	0.309
	MEM0178	0.689	0.025	0.285
	MEM0179	0.948	0.004	0.048
	MEM0180	0.974	0.002	0.024

MEM0170-MEM0175 は不安定であった。

10

20

【 0 1 4 1 】

【表 3 3】

表 33

パルミチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 3	MEM0181	0.488	0.042	0.470
	MEM0182	0.513	0.040	0.447
	MEM0183	0.538	0.038	0.424
	MEM0184	0.563	0.036	0.401
	MEM0185	0.589	0.033	0.378
	MEM0186	0.614	0.031	0.355
	MEM0187	0.639	0.029	0.331
	MEM0188	0.665	0.027	0.308
	MEM0189	0.690	0.025	0.285
	MEM0190	0.716	0.023	0.261
	MEM0191	0.741	0.021	0.238
	MEM0192	0.767	0.019	0.214
	MEM0193	0.792	0.017	0.191
	MEM0194	0.818	0.015	0.167
	MEM0195	0.844	0.013	0.143
	MEM0196	0.870	0.011	0.120
	MEM0197	0.896	0.008	0.096
	MEM0198	0.922	0.006	0.072
	MEM0199	0.948	0.004	0.048
	MEM0200	0.974	0.002	0.024
	MEM0201	0.974	0.004	0.021

MEM0181-MEM0187 は不安定であった。

【 0 1 4 2 】

10

20

30

【表 3 4】

表 34

パルミチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 4	MEM0202	0.489	0.042	0.470
	MEM0203	0.514	0.040	0.447
	MEM0204	0.539	0.038	0.424
	MEM0205	0.564	0.036	0.401
	MEM0206	0.589	0.033	0.377
	MEM0207	0.614	0.031	0.354
	MEM0208	0.640	0.029	0.331
	MEM0209	0.665	0.027	0.308
	MEM0210	0.690	0.025	0.284
	MEM0211	0.716	0.023	0.261
	MEM0212	0.741	0.021	0.238
	MEM0213	0.767	0.019	0.214
	MEM0214	0.793	0.017	0.190
	MEM0215	0.818	0.015	0.167
	MEM0216	0.844	0.013	0.143
	MEM0217	0.870	0.011	0.119
	MEM0218	0.896	0.008	0.096
	MEM0219	0.922	0.006	0.072
	MEM0220	0.948	0.004	0.048
	MEM0221	0.974	0.002	0.024
	MEM0222	0.974	0.004	0.021

MEM0202-MEM0208 は不安定であった。

【 0 1 4 3 】

10

20

30

【表 3 5】

表 35

パルミチン酸イソプロピル				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 5	MEM0223	0.489	0.042	0.469
	MEM0224	0.514	0.040	0.446
	MEM0225	0.539	0.038	0.423
	MEM0226	0.564	0.036	0.400
	MEM0227	0.589	0.034	0.377
	MEM0228	0.615	0.031	0.354
	MEM0229	0.640	0.029	0.331
	MEM0230	0.665	0.027	0.307
	MEM0231	0.691	0.025	0.284
	MEM0232	0.716	0.023	0.261
	MEM0233	0.742	0.021	0.237
	MEM0234	0.767	0.019	0.214
	MEM0235	0.793	0.017	0.190
	MEM0236	0.819	0.015	0.167
	MEM0237	0.844	0.013	0.143
	MEM0238	0.870	0.011	0.119
	MEM0239	0.896	0.008	0.096
	MEM0240	0.922	0.006	0.072
	MEM0241	0.948	0.004	0.048
	MEM0242	0.974	0.002	0.024
MEM0243	0.974	0.004	0.021	

MEM0223-MEM0230 は不安定であった。

【 0 1 4 4 】

10

20

30

【表 3 6】

表 36

パルミチン酸イソプロピル				
T80:P	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 1	MEM0427	0.846	0.013	0.141
	MEM0428	0.872	0.011	0.117
	MEM0429	0.897	0.009	0.094
	MEM0430	0.923	0.006	0.071
	MEM0431	0.949	0.004	0.047
	MEM0432	0.974	0.002	0.024

10

【 0 1 4 5】

【表 3 7】

表 37

パルミチン酸イソプロピル				
T80:P	ID	水	油状物	界面活性剤
2 to 1	MEM0433	0.492	0.042	0.466
	MEM0434	0.542	0.038	0.420
	MEM0435	0.592	0.034	0.374
	MEM0436	0.948	0.004	0.047
	MEM0437	0.974	0.002	0.024
	MEM0438	0.975	0.004	0.021

20

30

【 0 1 4 6】

【表 3 8】

表 38

パルミチン酸イソプロピル				
T80:P	ID	水	油状物	界面活性剤
3 to 1	MEM0439	0.492	0.042	0.466
	MEM0440	0.517	0.040	0.443
	MEM0441	0.542	0.038	0.420
	MEM0442	0.567	0.036	0.397
	MEM0443	0.592	0.034	0.374
	MEM0444	0.617	0.032	0.351
	MEM0445	0.642	0.029	0.328
	MEM0446	0.693	0.025	0.282
	MEM0447	0.795	0.017	0.188
	MEM0448	0.846	0.013	0.142
	MEM0449	0.871	0.011	0.118
	MEM0450	0.897	0.008	0.095
	MEM0451	0.923	0.006	0.071
	MEM0452	0.948	0.004	0.047
	MEM0453	0.974	0.002	0.024
	MEM0454	0.924	0.013	0.063
MEM0455	0.949	0.009	0.042	
MEM0456	0.975	0.004	0.021	

10

20

30

【 0 1 4 7 】

【表 3 9】

表 39

パルミチン酸イソプロピル				
T80:P	ID	水	油状物	界面活性剤
4 to 1	MEM0041	0.491	0.042	0.467
	MEM0457	0.516	0.040	0.444
	MEM0458	0.542	0.038	0.421
	MEM0459	0.567	0.036	0.398
	MEM0460	0.592	0.034	0.375
	MEM0461	0.617	0.032	0.352
	MEM0462	0.642	0.029	0.328
	MEM0463	0.820	0.015	0.165
	MEM0464	0.846	0.013	0.142
	MEM0465	0.871	0.011	0.118
	MEM0466	0.897	0.008	0.095
	MEM0467	0.923	0.006	0.071
	MEM0468	0.948	0.004	0.047
	MEM0469	0.974	0.002	0.024

10

20

【 0 1 4 8 】

【表 4 0】

表 40

パルミチン酸イソプロピル				
T80:P	ID	水	油状物	界面活性剤
5 to 1	MEM0470	0.491	0.042	0.467
	MEM0471	0.516	0.040	0.444
	MEM0472	0.541	0.038	0.421
	MEM0473	0.566	0.036	0.398
	MEM0474	0.592	0.034	0.375
	MEM0475	0.617	0.032	0.352
	MEM0476	0.642	0.029	0.329
	MEM0477	0.667	0.027	0.305
	MEM0478	0.693	0.025	0.282
	MEM0479	0.718	0.023	0.259
	MEM0480	0.743	0.021	0.235
	MEM0481	0.769	0.019	0.212
	MEM0482	0.794	0.017	0.189
	MEM0483	0.820	0.015	0.165
	MEM0484	0.845	0.013	0.142
	MEM0485	0.871	0.011	0.118
	MEM0486	0.897	0.008	0.095
	MEM0487	0.923	0.006	0.071
	MEM0488	0.948	0.004	0.047
	MEM0489	0.974	0.002	0.024
	MEM0490	0.848	0.026	0.126
	MEM0491	0.873	0.021	0.105
	MEM0492	0.899	0.017	0.084
	MEM0493	0.924	0.013	0.063
MEM0494	0.949	0.009	0.042	
MEM0495	0.975	0.004	0.021	
MEM0496	0.900	0.026	0.074	
MEM0497	0.925	0.019	0.055	
MEM0498	0.950	0.013	0.037	
MEM0499	0.975	0.006	0.018	

MEM0470-MEM0473 は不安定であった。

【表 4 1】

表 41

パルミチン酸イソプロピル				
T80:G	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 1	MEM0623	0.472	0.040	0.488
	MEM0035	0.497	0.038	0.464
	MEM0624	0.522	0.036	0.441
	MEM0625	0.944	0.004	0.051
	MEM0626	0.972	0.002	0.026

10

【 0 1 5 0 】

【表 4 2】

表 42

パルミチン酸イソプロピル				
T80:G	ID	水	油状物	界面活性剤
2 to 1	MEM0036	0.478	0.041	0.481
	MEM0037	0.503	0.039	0.458
	MEM0627	0.529	0.037	0.435
	MEM0628	0.554	0.035	0.411
	MEM0629	0.579	0.033	0.388
	MEM0630	0.605	0.031	0.365
	MEM0631	0.630	0.029	0.341
	MEM0632	0.656	0.027	0.317
	MEM0633	0.733	0.021	0.246
	MEM0634	0.760	0.019	0.222
	MEM0635	0.786	0.017	0.197

20

30

【 0 1 5 1 】

【表 4 3】

表 43

パルミチン酸イソプロピル				
T80:G	ID	水	油状物	界面活性剤
3 to 1	MEM0038	0.481	0.041	0.477
	MEM0636	0.506	0.039	0.454
	MEM0637	0.532	0.037	0.431
	MEM0638	0.557	0.035	0.408
	MEM0639	0.582	0.033	0.385
	MEM0640	0.607	0.031	0.361
	MEM0641	0.633	0.029	0.338
	MEM0642	0.659	0.027	0.314
	MEM0643	0.684	0.025	0.291
	MEM0644	0.736	0.021	0.243
	MEM0645	0.762	0.019	0.219
	MEM0646	0.788	0.017	0.195
	MEM0647	0.814	0.015	0.171
	MEM0648	0.840	0.013	0.147
	MEM0649	0.867	0.011	0.123
	MEM0650	0.893	0.008	0.098
	MEM0651	0.920	0.006	0.074
	MEM0652	0.895	0.017	0.088
MEM0653	0.921	0.013	0.066	
MEM0654	0.948	0.009	0.044	
MEM0655	0.974	0.004	0.022	

10

20

30

【 0 1 5 2 】

【表 4 4】
表 44

パルミチン酸イソプロピル				
T80:G	ID	水	油状物	界面活性剤
4 to 1	MEM0656	0.483	0.041	0.476
	MEM0657	0.508	0.039	0.452
	MEM0658	0.533	0.037	0.429
	MEM0659	0.559	0.035	0.406
	MEM0660	0.584	0.033	0.383
	MEM0661	0.609	0.031	0.360
	MEM0662	0.635	0.029	0.336
	MEM0663	0.660	0.027	0.313
	MEM0664	0.686	0.025	0.289
	MEM0665	0.711	0.023	0.266
	MEM0666	0.737	0.021	0.242
	MEM0667	0.763	0.019	0.218
	MEM0668	0.789	0.017	0.194
	MEM0669	0.815	0.015	0.170
	MEM0670	0.841	0.013	0.146
	MEM0671	0.868	0.011	0.122
	MEM0672	0.894	0.008	0.098
	MEM0673	0.920	0.006	0.073
	MEM0674	0.947	0.004	0.049
	MEM0675	0.973	0.002	0.025
	MEM0676	0.665	0.055	0.280
	MEM0677	0.691	0.050	0.259
	MEM0678	0.716	0.046	0.238
	MEM0679	0.742	0.042	0.216
	MEM0680	0.767	0.038	0.195
	MEM0681	0.793	0.034	0.173
	MEM0682	0.819	0.030	0.152
	MEM0683	0.844	0.025	0.130
	MEM0684	0.870	0.021	0.109
	MEM0685	0.896	0.017	0.087
	MEM0686	0.922	0.013	0.065
	MEM0687	0.948	0.009	0.044
MEM0688	0.974	0.004	0.022	

10

20

30

40

【表 4 5】
表 45

パルミチン酸イソプロピル				
T80:G	ID	水	油状物	界面活性剤
5 to 1	MEM0689	0.484	0.041	0.474
	MEM0690	0.509	0.039	0.451
	MEM0691	0.535	0.037	0.428
	MEM0692	0.560	0.035	0.405
	MEM0693	0.585	0.033	0.382
	MEM0694	0.610	0.031	0.358
	MEM0695	0.636	0.029	0.335
	MEM0696	0.661	0.027	0.312
	MEM0697	0.687	0.025	0.288
	MEM0698	0.712	0.023	0.265
	MEM0699	0.738	0.021	0.241
	MEM0700	0.764	0.019	0.217
	MEM0701	0.790	0.017	0.193
	MEM0702	0.816	0.015	0.169
	MEM0703	0.842	0.013	0.145
	MEM0704	0.868	0.011	0.121
	MEM0705	0.894	0.008	0.097
	MEM0706	0.921	0.006	0.073
	MEM0707	0.947	0.004	0.049
	MEM0708	0.973	0.002	0.024
	MEM0709	0.666	0.055	0.279
MEM0710	0.692	0.051	0.258	
MEM0711	0.717	0.046	0.237	
MEM0712	0.742	0.042	0.215	
MEM0713	0.768	0.038	0.194	
MEM0714	0.794	0.034	0.173	
MEM0715	0.819	0.030	0.151	
MEM0716	0.845	0.025	0.130	
MEM0717	0.871	0.021	0.108	
MEM0718	0.896	0.017	0.087	
MEM0719	0.922	0.013	0.065	
MEM0720	0.948	0.009	0.043	
MEM0721	0.974	0.004	0.022	

10

20

30

40

実施例 4 中鎖トリグリセリドからなるマイクロエマルジョン製剤

表 46 - 68 は、中鎖トリグリセリド（「MCT」）および、「Tween」20（「T20」）、「Tween」80（「T80」）、ポリプロピレングリコール（「P」）、グリセロール（「G」）、トリアセチン（「TriAc」）および「cremophor」EL（「CEL」）から選択される一組の界面活性剤からなる典型的マイクロエマルジョン製剤を示す。数値は%（w/w）として表す。「界面活性剤」は、各製剤における全界面活性剤の%（w/w）を示す。

【0155】

【表46】

表 46

MCT				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 1	MEM0244	0.484	0.046	0.470
	MEM0245	0.509	0.044	0.448
	MEM0246	0.534	0.041	0.425
	MEM0065	0.559	0.039	0.402
	MEM0247	0.584	0.037	0.379
	MEM0248	0.610	0.035	0.356
	MEM0066	0.635	0.032	0.332
	MEM0249	0.661	0.030	0.309
	MEM0067	0.686	0.028	0.286
	MEM0250	0.712	0.026	0.262
	MEM0251	0.738	0.023	0.239
	MEM0252	0.764	0.021	0.215
	MEM0253	0.789	0.019	0.192
	MEM0254	0.816	0.016	0.168
	MEM0255	0.842	0.014	0.144
	MEM0256	0.920	0.007	0.073
MEM0257	0.973	0.002	0.024	
MEM0258	0.976	0.021	0.003	

【0156】

【表 4 7】

表 47

MCT				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
2 to 1	MEM0259	0.483	0.046	0.472
	MEM0260	0.508	0.043	0.449
	MEM0261	0.973	0.002	0.024
	MEM0262	0.928	0.064	0.008
	MEM0263	0.952	0.043	0.005
	MEM0264	0.976	0.021	0.003

MEM0259 and MEM0260 は不安定であった。

【 0 1 5 7】

【表 4 8】

表 48

MCT				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
3 to 1	MEM0265	0.482	0.046	0.473
	MEM0266	0.507	0.043	0.450
	MEM0267	0.532	0.041	0.427
	MEM0268	0.557	0.039	0.404
	MEM0269	0.582	0.037	0.381
	MEM0270	0.608	0.034	0.358
	MEM0271	0.928	0.064	0.008
	MEM0272	0.952	0.043	0.005
	MEM0273	0.976	0.021	0.003

【 0 1 5 8】

10

20

30

【表 4 9】

表 49

MCT				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剂
4 to 1	MEM0274	0.946	0.005	0.049
	MEM0275	0.973	0.002	0.025
	MEM0276	0.904	0.085	0.010
	MEM0277	0.928	0.064	0.008
	MEM0278	0.952	0.043	0.005
	MEM0279	0.976	0.021	0.003

10

【 0 1 5 9】

【表 5 0】

表 50

MCT				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剂
5 to 1	MEM0280	0.974	0.007	0.019
	MEM0281	0.948	0.019	0.033
	MEM0282	0.974	0.009	0.016
	MEM0283	0.928	0.064	0.008
	MEM0284	0.952	0.043	0.005
	MEM0285	0.976	0.021	0.003

20

30

【 0 1 6 0】

【表 5 1】

表 51

MCT				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 2	MEM0286	0.485	0.046	0.469
	MEM0287	0.510	0.044	0.446
	MEM0288	0.535	0.041	0.423
	MEM0289	0.561	0.039	0.400
	MEM0290	0.586	0.037	0.377
	MEM0291	0.611	0.035	0.354
	MEM0292	0.637	0.032	0.331
	MEM0293	0.662	0.030	0.308
	MEM0068	0.688	0.028	0.285
	MEM0069	0.713	0.026	0.261
	MEM0294	0.739	0.023	0.238
	MEM0295	0.765	0.021	0.214
	MEM0296	0.790	0.019	0.191
	MEM0297	0.816	0.016	0.167
	MEM0298	0.842	0.014	0.144
	MEM0299	0.868	0.012	0.120
	MEM0300	0.895	0.009	0.096
	MEM0301	0.921	0.007	0.072
	MEM0302	0.947	0.005	0.048
MEM0303	0.974	0.002	0.024	

MEM0286-MEM0292 は不安定であった。

【 0 1 6 1 】

10

20

30

【表 5 2】

表 52

MCT				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 3	MEM0304	0.486	0.046	0.468
	MEM0305	0.511	0.044	0.445
	MEM0070	0.536	0.041	0.422
	MEM0306	0.561	0.039	0.400
	MEM0071	0.587	0.037	0.377
	MEM0072	0.612	0.035	0.354
	MEM0307	0.637	0.032	0.330
	MEM0308	0.663	0.030	0.307
	MEM0309	0.688	0.028	0.284
	MEM0310	0.714	0.026	0.261
	MEM0311	0.739	0.023	0.237
	MEM0312	0.765	0.021	0.214
	MEM0313	0.791	0.019	0.190
	MEM0314	0.817	0.016	0.167
	MEM0315	0.843	0.014	0.143
	MEM0316	0.869	0.012	0.120
	MEM0317	0.895	0.009	0.096
	MEM0318	0.921	0.007	0.072
	MEM0319	0.947	0.005	0.048
	MEM0320	0.974	0.002	0.024
	MEM0321	0.793	0.037	0.170
	MEM0322	0.819	0.033	0.149
	MEM0323	0.844	0.028	0.128
	MEM0324	0.974	0.005	0.021

MEM0304 and MEM0305 は不安定であった。

【 0 1 6 2 】

10

20

30

40

【表 5 3】

表 53

MCT				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 4	MEM0325	0.486	0.046	0.468
	MEM0326	0.511	0.044	0.445
	MEM0327	0.537	0.041	0.422
	MEM0328	0.562	0.039	0.399
	MEM0329	0.587	0.037	0.376
	MEM0073	0.612	0.035	0.353
	MEM0074	0.638	0.032	0.330
	MEM0075	0.663	0.030	0.307
	MEM0076	0.688	0.028	0.284
	MEM0330	0.714	0.026	0.260
	MEM0331	0.740	0.023	0.237
	MEM0332	0.765	0.021	0.214
	MEM0333	0.791	0.019	0.190
	MEM0334	0.817	0.016	0.167
	MEM0335	0.843	0.014	0.143
	MEM0336	0.869	0.012	0.119
	MEM0337	0.895	0.009	0.096
	MEM0338	0.921	0.007	0.072
	MEM0339	0.947	0.005	0.048
	MEM0340	0.974	0.002	0.024
MEM0341	0.793	0.037	0.169	
MEM0342	0.819	0.033	0.148	
MEM0343	0.845	0.028	0.127	
MEM0344	0.948	0.009	0.043	
MEM0345	0.974	0.005	0.021	

MEM0325-MEM0327 は不安定であった。

【 0 1 6 3 】

10

20

30

40

【表 5 4】

表 54

MCT				
T20:T80	ID	水	油状物	界面活性剤
1 to 5	MEM0346	0.487	0.046	0.467
	MEM0347	0.512	0.044	0.444
	MEM0348	0.537	0.042	0.422
	MEM0349	0.562	0.039	0.399
	MEM0350	0.587	0.037	0.376
	MEM0351	0.613	0.035	0.353
	MEM0352	0.638	0.032	0.330
	MEM0077	0.663	0.030	0.306
	MEM0353	0.689	0.028	0.283
	MEM0354	0.714	0.026	0.260
	MEM0355	0.740	0.023	0.237
	MEM0356	0.766	0.021	0.213
	MEM0357	0.791	0.019	0.190
	MEM0358	0.817	0.016	0.166
	MEM0359	0.843	0.014	0.143
	MEM0360	0.869	0.012	0.119
	MEM0361	0.895	0.009	0.095
	MEM0362	0.921	0.007	0.072
	MEM0363	0.947	0.005	0.048
	MEM0364	0.974	0.002	0.024
	MEM0365	0.641	0.065	0.294
	MEM0366	0.666	0.061	0.273
	MEM0367	0.691	0.056	0.253
	MEM0368	0.717	0.051	0.232
	MEM0369	0.742	0.047	0.211
	MEM0370	0.768	0.042	0.190
MEM0371	0.793	0.037	0.169	
MEM0372	0.819	0.033	0.148	
MEM0373	0.845	0.028	0.127	
MEM0374	0.948	0.009	0.043	

MEM0346-MEM0352 は不安定であった。

【表 5 5】

表 55

MCT				
T80:P	ID	水	油状物	界面活性剂
2 to 1	MEM0500	0.540	0.042	0.418
	MEM0501	0.590	0.037	0.373
	MEM0502	0.641	0.033	0.327
	MEM0503	0.793	0.019	0.188
	MEM0504	0.819	0.016	0.164
	MEM0505	0.845	0.014	0.141
	MEM0506	0.871	0.012	0.118
	MEM0507	0.896	0.009	0.094
	MEM0508	0.922	0.007	0.071
	MEM0509	0.948	0.005	0.047
	MEM0510	0.974	0.002	0.024

10

20

【 0 1 6 5 】

【表 5 6】

表 56

MCT				
T80:P	ID	水	油状物	界面活性剂
3 to 1	MEM0511	0.489	0.046	0.464
	MEM0512	0.514	0.044	0.442
	MEM0513	0.540	0.042	0.419
	MEM0514	0.565	0.039	0.396
	MEM0515	0.590	0.037	0.373
	MEM0516	0.615	0.035	0.350
	MEM0517	0.640	0.033	0.327
	MEM0518	0.666	0.030	0.304
	MEM0519	0.691	0.028	0.281
	MEM0520	0.717	0.026	0.258
	MEM0521	0.742	0.023	0.235
	MEM0522	0.768	0.021	0.211
	MEM0523	0.793	0.019	0.188
	MEM0524	0.819	0.016	0.165
	MEM0525	0.845	0.014	0.141
	MEM0526	0.870	0.012	0.118
	MEM0527	0.896	0.009	0.094
	MEM0528	0.922	0.007	0.071
	MEM0529	0.948	0.005	0.047
	MEM0530	0.974	0.002	0.024

10

20

30

【 0 1 6 6 】

【表 5 7】

表 57

MCT				
T80:P	ID	水	油状物	界面活性剂
4 to 1	MEM0531	0.489	0.046	0.465
	MEM0532	0.514	0.044	0.442
	MEM0533	0.539	0.042	0.419
	MEM0534	0.564	0.039	0.396
	MEM0535	0.590	0.037	0.373
	MEM0536	0.615	0.035	0.350
	MEM0537	0.640	0.033	0.327
	MEM0538	0.691	0.028	0.281
	MEM0539	0.716	0.026	0.258
	MEM0540	0.742	0.023	0.235
	MEM0541	0.767	0.021	0.212
	MEM0542	0.793	0.019	0.188
	MEM0543	0.819	0.016	0.165
	MEM0544	0.844	0.014	0.142
	MEM0545	0.870	0.012	0.118
	MEM0546	0.896	0.009	0.095
	MEM0547	0.922	0.007	0.071
	MEM0548	0.948	0.005	0.047
	MEM0549	0.974	0.002	0.024

10

20

30

【 0 1 6 7 】

【表 5 8】

表 58

MCT				
T80:P	ID	水	油状物	界面活性剂
5 to 1	MEM0550	0.489	0.046	0.465
	MEM0551	0.514	0.044	0.442
	MEM0552	0.539	0.042	0.419
	MEM0020	0.564	0.039	0.396
	MEM0553	0.589	0.037	0.373
	MEM0554	0.615	0.035	0.350
	MEM0555	0.640	0.033	0.327
	MEM0556	0.665	0.030	0.304
	MEM0557	0.691	0.028	0.281
	MEM0558	0.716	0.026	0.258
	MEM0559	0.742	0.023	0.235
	MEM0560	0.767	0.021	0.212
	MEM0561	0.793	0.019	0.188
	MEM0562	0.819	0.016	0.165
	MEM0563	0.844	0.014	0.142
	MEM0564	0.870	0.012	0.118
	MEM0565	0.896	0.009	0.095
	MEM0566	0.922	0.007	0.071
	MEM0567	0.948	0.005	0.047
	MEM0568	0.974	0.002	0.024
	MEM0008	0.592	0.075	0.333
	MEM0569	0.642	0.065	0.292
	MEM0570	0.795	0.038	0.168
	MEM0571	0.820	0.033	0.147
	MEM0572	0.846	0.028	0.126
	MEM0573	0.871	0.024	0.105
	MEM0574	0.897	0.019	0.084
	MEM0575	0.923	0.014	0.063
MEM0576	0.948	0.009	0.042	
MEM0577	0.974	0.005	0.021	

10

20

30

40

【 0 1 6 8 】

【表 5 9】

表 59

MCT				
T80:G	ID	水	油状物	界面活性剂
1 to 1	MEM0722	0.495	0.042	0.463
	MEM0723	0.520	0.040	0.440
	MEM0724	0.546	0.038	0.416
	MEM0019	0.571	0.036	0.393
	MEM0725	0.597	0.034	0.370
	MEM0726	0.622	0.032	0.346
	MEM0727	0.648	0.029	0.322
	MEM0728	0.674	0.027	0.298
	MEM0729	0.701	0.025	0.274
	MEM0730	0.727	0.023	0.250
	MEM0731	0.753	0.021	0.226
	MEM0732	0.780	0.018	0.201
	MEM0733	0.807	0.016	0.177
	MEM0734	0.834	0.014	0.152
	MEM0735	0.861	0.012	0.127
	MEM0736	0.889	0.009	0.102
	MEM0737	0.916	0.007	0.077
	MEM0738	0.944	0.005	0.051
	MEM0739	0.972	0.002	0.026

10

20

30

【 0 1 6 9 】

【表 6 0】

表 60

MCT				
T80:G	ID	水	油状物	界面活性剤
2 to 1	MEM0740	0.476	0.045	0.479
	MEM0741	0.501	0.043	0.456
	MEM0742	0.526	0.041	0.433
	MEM0743	0.552	0.039	0.410
	MEM0744	0.577	0.036	0.387
	MEM0745	0.603	0.034	0.363
	MEM0746	0.628	0.032	0.340
	MEM0747	0.654	0.030	0.316
	MEM0748	0.680	0.028	0.293
	MEM0749	0.706	0.025	0.269
	MEM0750	0.732	0.023	0.245
	MEM0751	0.758	0.021	0.221
	MEM0752	0.784	0.019	0.197
	MEM0753	0.811	0.016	0.173
	MEM0754	0.838	0.014	0.149
	MEM0755	0.864	0.012	0.124
	MEM0756	0.891	0.009	0.100
	MEM0757	0.918	0.007	0.075
	MEM0758	0.945	0.005	0.050
	MEM0759	0.973	0.002	0.025
	MEM0760	0.866	0.023	0.111
	MEM0761	0.893	0.019	0.089
	MEM0762	0.919	0.014	0.067
	MEM0763	0.946	0.009	0.044
MEM0764	0.973	0.005	0.022	

10

20

30

40

【 0 1 7 0 】

【表 6 1】
表 61

MCT				
T80:G	ID	水	油状物	界面活性剂
3 to 1	MEM0765	0.479	0.045	0.475
	MEM0766	0.504	0.043	0.453
	MEM0767	0.529	0.041	0.430
	MEM0768	0.555	0.039	0.407
	MEM0769	0.580	0.037	0.383
	MEM0770	0.605	0.034	0.360
	MEM0771	0.631	0.032	0.337
	MEM0772	0.657	0.030	0.314
	MEM0773	0.682	0.028	0.290
	MEM0774	0.708	0.025	0.266
	MEM0775	0.734	0.023	0.243
	MEM0776	0.760	0.021	0.219
	MEM0777	0.786	0.019	0.195
	MEM0778	0.813	0.016	0.171
	MEM0779	0.839	0.014	0.147
	MEM0780	0.866	0.012	0.123
	MEM0781	0.892	0.009	0.098
	MEM0782	0.919	0.007	0.074
	MEM0783	0.946	0.005	0.049
	MEM0784	0.973	0.002	0.025
	MEM0785	0.558	0.078	0.364
	MEM0007	0.584	0.074	0.343
	MEM0786	0.609	0.069	0.322
	MEM0787	0.634	0.065	0.301
	MEM0013	0.660	0.060	0.280
	MEM0788	0.685	0.056	0.259
	MEM0789	0.711	0.051	0.238
	MEM0790	0.737	0.046	0.217
	MEM0791	0.763	0.042	0.195
	MEM0792	0.789	0.037	0.174
MEM0793	0.815	0.033	0.152	
MEM0794	0.841	0.028	0.131	
MEM0795	0.867	0.023	0.109	
MEM0796	0.894	0.019	0.088	
MEM0797	0.920	0.014	0.066	
MEM0798	0.947	0.009	0.044	
MEM0799	0.973	0.005	0.022	

10

20

30

40

【表 6 2】
表 62

MCT				
T80:G	ID	水	油状物	界面活性剤
4 to 1	MEM0800	0.481	0.045	0.473
	MEM0801	0.506	0.043	0.451
	MEM0802	0.531	0.041	0.428
	MEM0803	0.556	0.039	0.405
	MEM0804	0.582	0.037	0.382
	MEM0805	0.607	0.034	0.358
	MEM0806	0.633	0.032	0.335
	MEM0807	0.658	0.030	0.312
	MEM0808	0.684	0.028	0.288
	MEM0809	0.710	0.025	0.265
	MEM0810	0.736	0.023	0.241
	MEM0811	0.762	0.021	0.218
	MEM0812	0.788	0.019	0.194
	MEM0813	0.814	0.016	0.170
	MEM0814	0.840	0.014	0.146
	MEM0815	0.867	0.012	0.122
	MEM0816	0.893	0.009	0.098
	MEM0817	0.920	0.007	0.073
	MEM0818	0.946	0.005	0.049
	MEM0819	0.973	0.002	0.025
	MEM0039	0.560	0.078	0.362
	MEM0820	0.585	0.074	0.341
	MEM0821	0.610	0.069	0.320
	MEM0822	0.636	0.065	0.299
	MEM0823	0.661	0.060	0.278
	MEM0040	0.687	0.056	0.257
	MEM0824	0.713	0.051	0.236
	MEM0825	0.738	0.047	0.215
	MEM0826	0.764	0.042	0.194
	MEM0827	0.790	0.037	0.173
	MEM0828	0.816	0.033	0.151
	MEM0829	0.842	0.028	0.130
	MEM0830	0.868	0.023	0.108
	MEM0831	0.894	0.019	0.087
MEM0832	0.921	0.014	0.065	
MEM0833	0.947	0.009	0.044	
MEM0834	0.973	0.005	0.022	

10

20

30

40

MEM0800-MEM0802 は不安定であった。

【表 6 3】
表 63

MCT				
T80:G	ID	水	油状物	界面活性剤
5 to 1	MEM0835	0.482	0.046	0.472
	MEM0836	0.507	0.043	0.449
	MEM0837	0.532	0.041	0.426
	MEM0838	0.558	0.039	0.403
	MEM0839	0.583	0.037	0.380
	MEM0840	0.608	0.034	0.357
	MEM0841	0.634	0.032	0.334
	MEM0842	0.659	0.030	0.311
	MEM0843	0.685	0.028	0.287
	MEM0844	0.711	0.025	0.264
	MEM0845	0.736	0.023	0.240
	MEM0846	0.762	0.021	0.217
	MEM0847	0.788	0.019	0.193
	MEM0848	0.815	0.016	0.169
	MEM0849	0.841	0.014	0.145
	MEM0850	0.867	0.012	0.121
	MEM0851	0.893	0.009	0.097
	MEM0852	0.920	0.007	0.073
	MEM0853	0.947	0.005	0.049
	MEM0854	0.973	0.002	0.024
	MEM0855	0.561	0.078	0.361
	MEM0856	0.586	0.074	0.340
	MEM0857	0.611	0.069	0.319
	MEM0858	0.637	0.065	0.298
	MEM0859	0.662	0.060	0.277
	MEM0860	0.688	0.056	0.256
	MEM0861	0.713	0.051	0.235
	MEM0862	0.739	0.047	0.214
	MEM0863	0.765	0.042	0.193
	MEM0864	0.791	0.037	0.172
	MEM0865	0.817	0.033	0.151
MEM0866	0.843	0.028	0.129	
MEM0867	0.869	0.023	0.108	
MEM0868	0.895	0.019	0.086	
MEM0869	0.921	0.014	0.065	
MEM0870	0.947	0.009	0.043	
MEM0871	0.974	0.005	0.022	

10

20

30

40

MEM0835-MEM0838 は不安定であった。

【表 6 4】

表 64

MCT				
T80:TriAc	ID	水	油状物	界面活性剂
1 to 1	MEM0947	0.478	0.045	0.477
	MEM0948	0.503	0.043	0.454
	MEM0949	0.528	0.041	0.431
	MEM0021	0.553	0.039	0.408
	MEM0950	0.579	0.036	0.385
	MEM0951	0.604	0.034	0.361
	MEM0952	0.630	0.032	0.338
	MEM0953	0.656	0.030	0.315
	MEM0954	0.681	0.028	0.291
	MEM0955	0.707	0.025	0.267
	MEM0956	0.733	0.023	0.244
	MEM0957	0.759	0.021	0.220
	MEM0958	0.786	0.019	0.196
	MEM0959	0.812	0.016	0.172
	MEM0960	0.839	0.014	0.148
	MEM0961	0.865	0.012	0.123
	MEM0962	0.892	0.009	0.099
	MEM0963	0.919	0.007	0.074
MEM0964	0.946	0.005	0.050	
MEM0965	0.973	0.002	0.025	

10

20

30

【 0 1 7 4 】

【表 6 5】

表 65

MCT				
T80:TriAc	ID	水	油状物	界面活性剂
2 to 1	MEM0966	0.482	0.046	0.473
	MEM0009	0.507	0.043	0.450
	MEM0967	0.532	0.041	0.427
	MEM0015	0.557	0.039	0.404
	MEM0968	0.582	0.037	0.381
	MEM0969	0.608	0.034	0.358
	MEM0970	0.633	0.032	0.335
	MEM0971	0.659	0.030	0.311
	MEM0972	0.684	0.028	0.288
	MEM0973	0.710	0.025	0.265
	MEM0974	0.736	0.023	0.241
	MEM0975	0.762	0.021	0.217
	MEM0976	0.788	0.019	0.193
	MEM0977	0.893	0.009	0.097
	MEM0978	0.920	0.007	0.073
	MEM0979	0.946	0.005	0.049
MEM0980	0.973	0.002	0.025	

10

20

【 0 1 7 5 】

30

【表 6 6】

表 66

MCT				
T80:TriAc	ID	水	油状物	界面活性剂
3 to 1	MEM0981	0.483	0.046	0.471
	MEM0982	0.508	0.043	0.448
	MEM0983	0.533	0.041	0.425
	MEM0984	0.559	0.039	0.402
	MEM0985	0.584	0.037	0.379
	MEM0986	0.609	0.035	0.356
	MEM0987	0.635	0.032	0.333
	MEM0988	0.660	0.030	0.310
	MEM0989	0.686	0.028	0.287
	MEM0990	0.711	0.026	0.263
	MEM0991	0.737	0.023	0.240
	MEM0992	0.920	0.007	0.073
	MEM0993	0.947	0.005	0.049
	MEM0994	0.973	0.002	0.024

10

20

【 0 1 7 6】

【表 6 7】

表 67

MCT				
T80:TriAc	ID	水	油状物	界面活性剂
4 to 1	MEM0995	0.484	0.046	0.470
	MEM0996	0.509	0.044	0.447
	MEM0997	0.534	0.041	0.424
	MEM0998	0.559	0.039	0.401
	MEM0999	0.585	0.037	0.378
	MEM1000	0.610	0.035	0.355
	MEM1001	0.635	0.032	0.332
	MEM1002	0.661	0.030	0.309

30

40

【 0 1 7 7】

【表 6 8】

表 68

MCT				
T80:TriAc	ID	水	油状物	界面活性剤
5 to 1	MEM1003	0.485	0.046	0.469
	MEM1004	0.510	0.044	0.447
	MEM1005	0.535	0.041	0.424
	MEM1006	0.560	0.039	0.401
	MEM1007	0.636	0.032	0.332
	MEM1008	0.662	0.030	0.308

10

【0178】

実施例 5 ナノエマルジョンとの比較

新規所有権を有する高度に不溶性の小さな分子である MSH-1001 は、眼圧を下げることを示されている ATP-感受性 Kチャンネル開口薬である。

【0179】

種々の特定量の MSH-1001 を含んでいる 11 の異なるマイクロエマルジョンおよび一つのナノエマルジョンを調製した。ナノエマルジョン ED-002 は、8% (w/w) のヒマシ油、2.2% (w/w) のグリセリン、2% (w/w) のプロロニック (Pluronic) F68、1% (w/w) の大豆レシチン、0.002% (w/w) のトコフェロール、および 85.8% (w/w) の 1% カルボキシメチルセルロース (CMC) / 脱イオン水を含む。この実施例で用いたマイクロエマルジョンの組成を表 69 に示す。

20

【0180】

【表 6 9】

表 69

ID		界面活性剤	補助界面活性剤	% IPM	% 界面活性剤	MSH-1001	粘度
ED-007	3:1	Crem	PG	1.7	18.6	0.1%	30.8
ER-008	4:1	T80	PG	1.7	18.7	0.1%	29.1
ED-009	4:1	T80	PG	5.9	29.9	0.1%	29.7
ED-010	2:1	Crem	T20	1.7	19.3	0.1%	28.2
ED-011	3:1	Crem	T20	1.7	19.3	0.1%	31.7
ED-012	3:1	Crem	トリアセチン	1.4	18.6	0.1%	28.9
ED-013	3:1	Crem	トリアセチン	2.4	31.3	0.3%	20.5
ED-014	4:1	Crem	PG	2.5	27.9	0.3%	19.9
ED-015	3:1	T80	T20	3.0	39	0.3%	458.9
ED-016	3:1	Crem	PG	2.5	27.8	0.3%	15.6
ED-017	3:1	Crem	PG	3.3	37	0.3%	185.7

30

40

Crem=Cremophor ; PG=プロピレングリコール ; T20=Tween 20 ; T80=Tween 80

【0181】

点眼一滴 60 μL の投与の 1 時間後のウサギ房水 (AH) 中の MSH-1001 を、LC-MS/MS を用いて定量した。

50

【0182】

典型的結果を図3に示す。種々の点眼薬の局所投与後、0.5%MSH-1001マイクロエマルジョンが、3%ナノエマルジョンおよび10%微小化懸濁液と同じ水準の薬剤を房水に送達したことが観察された。

【0183】

図3に示すように、MSH-1001は、光学的に透明で熱力学的に安定なマイクロエマルジョン点眼薬に調製することができる。これらの点眼薬は、有効成分濃度が二桁低いが、より伝統的な点眼薬製剤と同じ濃度を房水に送達する性能を示した。これらの結果は、このマイクロエマルジョン点眼薬製剤プラットフォーム技術を、他の親油性薬剤有効成分の眼内送達を向上させるために適用することができることを示している。

10

【0184】

実施例6 マイクロエマルジョン液滴寸法

典型的マイクロエマルジョンを、エマルジョンの液滴寸法において特性を示した。図4は、この分析の結果を示している。寸法分布を、ひげプロットを用いてプロットしており、ここで、上端および下端はd90およびd10寸法分布を示す。D90およびd10は、それぞれ、粒子分布の最大の10%と最低の10%を排除する。図4から観察することができるように、d90からd10の分布にはばらつきがある。試験した製剤の大部分が、d90:d10比が約2であった。1日目および14日目に測定した選択製剤の寸法の比較である図5の展開において同じことを言うことができる。

【0185】

20

実施例7 フェノフィブレードのマイクロエマルジョン製剤

この実施例においては、ミリスチン酸イソプロピル(IPM)中にマイクロエマルジョンを形成するフェノフィブレードの性能を評価した。最初にスクリーニングした45のミリスチン酸イソプロピル製剤のうち、0.5%フェノフィブレードと適合性のある20の製剤が確認された。表70は、IPMおよび界面活性剤としての「Tween」80(T80)および補助界面活性剤としてのプロバンジオール(P)を用いて作った典型的製剤を示す。比較のために、界面活性剤としての「Tween」20(T20)および補助界面活性剤としての「Tween」80(T80)を用いた製剤も作った。この後のシステムにおいて、15のスクリーニングした製剤のうち6の製剤が、IPMとマイクロエマルジョンを形成した(表71)。

30

【0186】

【表 7 0】

表 70

0.5%フェノフィブレードのミリスチン酸イソプロピル(IPM)マイクロエマルジョン

MEM	水	油状物	界面活性剤	
		IPM	T80	P
MEM0401	0.592	0.034	0.3000	0.0750
MEM0402	0.617	0.031	0.2820	0.0704
MEM0403	0.642	0.029	0.2620	0.0656
MEM0409	0.592	0.034	0.3125	0.0625
MEM0410	0.617	0.031	0.2933	0.0587
MEM0381	0.492	0.042	0.3500	0.1165
MEM0382	0.517	0.040	0.3320	0.1108
MEM0383	0.542	0.038	0.3150	0.1050
MEM0384	0.567	0.036	0.2980	0.0992
MEM0385	0.592	0.034	0.2810	0.0935
MEM0386	0.617	0.031	0.2630	0.0878
MEM0387	0.642	0.029	0.2460	0.0820
MEM0375	0.492	0.042	0.3110	0.1553
MEM0376	0.517	0.040	0.2950	0.1477
MEM0377	0.542	0.038	0.2800	0.1400

10

20

【 0 1 8 7 】

【表 7 1】

表 71

さらなる 0.5%フェノフィブレードのミリスチン酸イソプロピル(IPM)マイクロエマルジョン

MEM	水	油状物	界面活性剤	
		IPM	T20	T80
MEM0042	0.498	0.038	0.232	0.232
MEM0043	0.523	0.036	0.220	0.220
MEM0044	0.548	0.035	0.209	0.209
MEM0045	0.574	0.033	0.197	0.197
MEM0053	0.687	0.025	0.057	0.230
MEM0054	0.713	0.023	0.053	0.211

30

【 0 1 8 8 】

実施例 8 フェノフィブレードのマイクロエマルジョン製剤の安定性

0.5%フェノフィブレードを含むマイクロエマルジョンMEM0043を実施例7と同様に調製し、室温で1年を超えて貯蔵した。液滴寸法を、実施例6と同様に1、14および379日目に評価した。結果を図6に示す。一元配置分散分析は、三つのグループの間に有意な差が無いことを示した($p > 0.05$)。

40

【 0 1 8 9 】

実施例 9 マウスへのフェノフィブレードおよびフェノフィブリン酸の生体内送達

C57BL/6マウスに、種々の投与経路によりフェノフィブレードの種々の製剤を投与し、次に、フェノフィブレードおよびフェノフィブリン酸の眼内濃度をLC/MSを用いて決めた。5連続日、フェノフィブレードを、三種の異なるナノエマルジョンNEM-

50

001、NEM-002およびNEM-003（各々0.5%および3.0%フェノフィブレートで調製）中において1日4回滴下し、200mg/kgの濃度で1日1回経口投与し、0.5%フェノフィブレートで三種のマイクロエマルジョン製剤（MEM0043、MEM0044およびMEM0045）を投与した。次に眼球を摘出し、全眼（色素上皮、角膜、網膜、強膜、別名PECS）を均質化し、フェノフィブレートおよびフェノフィブリン酸の濃度を測定した。LC/MS測定の結果は、三種のマイクロエマルジョンが同様の量のフェノフィブリン酸を送達したこと、全ての三種の0.5%ナノエマルジョンと比較して0.5%マイクロエマルジョンの場合はより多くのフェノフィブレートが測定されたことを示した。ナノエマルジョンは著しくクリーム化し、1週間を超えて安定とは考えられない。

10

【0190】

実施例10 ラットへのフェノフィブレートおよびフェノフィブリン酸の生体内送達
ブラウンノルフェラットに、フェノフィブレート点眼薬を、3%フェノフィブレートのナノエマルジョン（NEM-001）としてまたは0.5%フェノフィブレートのマイクロエマルジョン（MEM0043）として、1日4回で19日間投与した。次に眼球を摘出し、網膜をPECS（色素上皮、角膜および強膜）から分離し、硝子体と同様に別途測定した。PECSおよび網膜を均質化し、フェノフィブレートおよびフェノフィブリン酸の濃度をLC/MSを用いて測定した。結果（表72）は、網膜およびPECSの両方においてフェノフィブレートの濃度が、0.5%マイクロエマルジョンの場合よりも3%ナノエマルジョンの場合に著しく高いことを示した。しかしながら、フェノフィブリン酸の濃度は、スチューデントT検定で測定して、二種の製剤の間で有意に異ならなかった。

20

【0191】

【表 7 2】

表 72

フェノフィブレートおよびフェノフィブリン酸の眼内濃度の LC/MS 定量化

ID	治療	PECS		網膜		硝子体	
		フェノフィブレート (ng/g)	フェノフィブリン酸 (ng/g)	フェノフィブレート (ng/g)	フェノフィブリン酸 (ng/g)	フェノフィブレート (ng/mL)	フェノフィブリン酸 (ng/L)
1	NEM-001 3.0%	141.6	4.38	0.58	17.60	159.00	2.07
2	NEM-001 3.0%	3368.00	9.12	0.26	8.51	0.40	10.80
3	NEM-001 3.0%	72.8	4.17	0.31	2.93	0.67	0.76
4	NEM-001 3.0%	9.84	4.48	0.09	0.00	0.68	1.00
5	NEM-001 3.0%	3.70	10.56	457.71	3.84	0.39	1.55
6	NEM-001 3.0%	4.19	5.16	99.43	6.46	2.21	4.74
7	NEM-001 3.0%	3.07	4.66	18.11	3.54	0.77	0.71
8	NEM-001 3.0%	259.20	0.00	6.40	2.94	2.00	0.00
9	MEM0043 0.5%	2.21	0.00	2.37	4.37	0.52	2.80
10	MEM0043 0.5%	3.57	10.72	4.28	7.83	0.75	12.80
11	MEM0043 0.5%	4.62	0.00	1.27	7.83	0.70	0.61
12	MEM0043 0.5%	6.29	0.00	0.00	5.16	15.90	3.03
13	MEM0043 0.5%	34.32	0.00	6.51	7.09	0.33	8.99
14	MEM0043 0.5%	10.56	8.64	1.05	5.77	1440.00	6.53
15	MEM0043 0.5%	4.78	11.36	0.00	8.34	24.10	11.00
16	MEM0043 0.5%	6.15	13.68	2.23	8.63	2.06	3.83
17	MEM0043 0.5%	3.76	8.96	1.46	3.66	0.56	4.85
18	MEM0043 0.5%	5.34	4.34	1.14	2.82	0.11	0.50
19	MEM0043 0.5%	5.34	16.80	1.31	10.23	0.97	4.27
20	MEM0043 0.5%	31.60	11.92	0.47	12.29	0.43	1.51

【 0 1 9 2】

実施例 1 1 ウサギへのフェノフィブレートおよびフェノフィブリン酸の生体内送達
 ダッチベルテッドラビットに、フェノフィブレート点眼薬を、1日4回で5日間投与した。この研究のために、3%フェノフィブレートの二種のナノエマルジョン（NEM-001およびNEM-002）および0.5%フェノフィブレートの二種のマイクロエマルジョン（MEM0043およびMEM0044）を投与した。次に眼球を摘出し、組織を

10

20

30

40

50

切断した（網膜、網膜色素上皮（RPE）、硝子体液、房水、強膜、虹彩、角膜および結膜）。組織を均質化し、フェノフィブレートおよびフェノフィブリン酸の濃度をLC/MSを用いて測定した。表73は、これらLC/MS測定の結果を示し、図7は、全ての四種の製剤について網膜およびRPEにおけるフェノフィブレートおよびフェノフィブリン酸の濃度を示す。驚くべきことに、これら後部組織の両方において、0.5%マイクロエマルジョンは、3.0%ナノエマルジョンより高い薬剤濃度を有していた。網膜において、いずれかのナノエマルジョンが投与された眼中にフェノフィブレートまたはフェノフィブリン酸は実質的に無かった。マイクロエマルジョンが投与された眼中において、網膜サンプル中に、かなりの量のフェノフィブレートが存在したが、フェノフィブリン酸はほとんど存在しなかった。RPEにおいて、全ての四種の製剤においてかなり高い濃度のフェノフィブリン酸を観察することができたが、ナノエマルジョン中にフェノフィブレートは全く検出できず、MEM0043は、MEM0044よりも高濃度のフェノフィブレートおよびフェノフィブリン酸を示した。前部角膜組織において、マイクロエマルジョン製剤中に高濃度のフェノフィブリン酸が検出されたが、ナノエマルジョン中で測定したフェノフィブリン酸の濃度はほぼ二桁低かった。

10

【0193】

図7に示す結果は、マイクロエマルジョン製剤（ $137 \pm 40.3 \text{ nm}$ ）およびナノエマルジョン製剤（ $205 \pm 74.9 \text{ nm}$ ）について粒子寸法が類似であるにもかかわらず、処方に応じて目の組織中での薬剤分布が非常に異なっているため、驚くべきことである。

20

【0194】

【表73-1】

表 73

フェノフィブレートおよびフェノフィブリン酸の眼内濃度のLC/MS定量化

動物番号	治療グループ	組織型:		RPE	
		網膜	フェノフィブレート濃度	フェノフィブレート (ng/g)	フェノフィブリン酸 (ng/g)
1154R	NEM001	3.0%	0.00	0.00	12.30
1154L	NEM001	3.0%	0.00	0.00	12.90
1155R	NEM001	3.0%	113.10	0.00	9.70
1155L	NEM001	3.0%	0.90	0.00	9.30
1160R	NEM002	3.0%	0.00	0.00	11.50
1160L	NEM002	3.0%	0.00	0.00	3.00
1161R	NEM002	3.0%	0.00	0.00	5.70
1161L	NEM002	3.0%	0.00	0.00	8.70
1156R	MEM0043	0.5%	8.20	2.80	22.10
1156L	MEM0043	0.5%	6.20	8.20	62.90
1157R	MEM0043	0.5%	6.30	0.00	25.50
1157L	MEM0043	0.5%	6.10	0.00	19.20
1158R	MEM0044	0.5%	5.90	0.00	11.60
1158L	MEM0044	0.5%	5.00	0.00	8.00
1159R	MEM0044	0.5%	5.60	0.00	12.90
1159L	MEM0044	0.5%	4.70	0.00	6.90

30

40

【0195】

【表 7 3 - 2】

表 73

(続き)

動物番号	治療グループ	組織型:	網膜		RPE	
		フェノフィプレート濃度	フェノフィプレート (ng/g)	フェノフィブリン酸 (ng/g)	フェノフィプレート (ng/g)	フェノフィブリン酸 (ng/g)
1154R	NEM001	3.0%	0.00	0.00	0.00	5.53
1154L	NEM001	3.0%	40.50	0.00	0.00	2.78
1155R	NEM001	3.0%	0.00	0.00	0.00	2.15
1155L	NEM001	3.0%	0.00	0.00	0.00	1.52
1160R	NEM002	3.0%	0.00	0.00	0.00	5.14
1160L	NEM002	3.0%	0.00	0.62	0.00	6.22
1161R	NEM002	3.0%	0.00	0.00	0.00	3.56
1161L	NEM002	3.0%	0.00	0.00	0.00	26.60
1156R	MEM0043	0.5%	0.67	0.00	0.66	7.41
1156L	MEM0043	0.5%	0.55	0.00	1.01	8.63
1157R	MEM0043	0.5%	0.50	0.00	0.85	7.05
1157L	MEM0043	0.5%	0.71	0.00	0.67	4.33
1158R	MEM0044	0.5%	0.62	0.00	0.55	6.75
1158L	MEM0044	0.5%	0.71	0.00	0.82	3.42
1159R	MEM0044	0.5%	0.68	0.00	0.78	5.10
1159L	MEM0044	0.5%	0.75	0.00	0.78	2.22

10

20

【 0 1 9 6 】

【表 7 3 - 3】

表 73

(続き)

動物番号	治療グループ	組織型:	網膜		RPE	
		フェノフィプレート濃度	フェノフィプレート (ng/g)	フェノフィブリン酸 (ng/g)	フェノフィプレート (ng/g)	フェノフィブリン酸 (ng/g)
1154R	NEM001	3.0%	0.00	36.10	0.00	0.00
1154L	NEM001	3.0%	0.00	19.00	0.00	0.00
1155R	NEM001	3.0%	0.00	9.90	0.00	1.20
1155L	NEM001	3.0%	0.00	21.50	0.00	2.70
1160R	NEM002	3.0%	0.00	20.10	81.10	0.00
1160L	NEM002	3.0%	0.00	25.10	0.00	0.00
1161R	NEM002	3.0%	0.00	14.40	223.40	0.00
1161L	NEM002	3.0%	0.00	9.60	0.00	0.00
1156R	MEM0043	0.5%	35.70	81.70	273.10	164.60
1156L	MEM0043	0.5%	25.90	92.60	13.80	30.30
1157R	MEM0043	0.5%	16.20	73.70	13.70	0.70
1157L	MEM0043	0.5%	41.10	56.90	4.50	2.40
1158R	MEM0044	0.5%	6.90	54.70	4.70	0.40
1158L	MEM0044	0.5%	9.00	54.50	3.40	0.00
1159R	MEM0044	0.5%	21.60	80.60	2.80	1.20
1159L	MEM0044	0.5%	15.50	72.00	3.10	1.20

30

40

【 0 1 9 7 】

50

【表 73 - 4】

表 73

(続き)

動物番号	治療グループ	組織型:	網膜		RPE	
		フェノフィブレート濃度	フェノフィブレート (ng/g)	フェノフィブリン酸 (ng/g)	フェノフィブレート (ng/g)	フェノフィブリン酸 (ng/g)
1154R	NEM001	3.0%	0.00	256.60	0.20	161.10
1154L	NEM001	3.0%	0.00	205.70	0.00	110.90
1155R	NEM001	3.0%	0.00	76.60	0.00	49.10
1155L	NEM001	3.0%	0.00	102.30	0.00	49.90
1160R	NEM002	3.0%	0.00	98.30	0.00	85.10
1160L	NEM002	3.0%	0.00	173.70	0.00	81.10
1161R	NEM002	3.0%	0.00	113.70	0.00	42.30
1161L	NEM002	3.0%	0.00	70.30	1931.40	23.10
1156R	MEM0043	0.5%	5.30	7657.10	4.20	278.30
1156L	MEM0043	0.5%	8.60	8857.10	7.40	282.90
1157R	MEM0043	0.5%	7.80	8628.60	9.10	406.30
1157L	MEM0043	0.5%	5.60	10685.70	4.00	242.90
1158R	MEM0044	0.5%	4.80	10342.90	4.90	407.40
1158L	MEM0044	0.5%	14.00	11714.30	4.30	278.90
1159R	MEM0044	0.5%	12.90	15314.30	3.40	361.70
1159L	MEM0044	0.5%	6.20	13257.10	6.70	258.90

10

20

【0198】

実施例 12 フェノフィブレートマイクロエマルジョン製剤の生体内効能

フェノフィブレートおよびフェノフィブリン酸の濃度が治療的に関係していることを示すために、我々はレーザー誘発脈絡膜血管新生齧歯類モデルを用いた。この研究で用いたラットは、実施例 10 で用いた動物と同じであった。1 日目に、8 週齢雌ブラウンノルウェーラットの両目において 3 時、6 時および 9 時の位置に 3 箇所脈絡膜下血管新生病変 / 損傷が形成された。2 日目に、ラット 5 匹の群を無作為に治療グループに割り当て、0.0% (ビヒクル)、0.5% MEM0043 または 3% NEM-001 の点眼薬 25 μL を、1 日 4 回で 19 日間適用した。22 日目に、フルオレセインナトリウムの腹腔内投与および 488 nm 帯域通過フィルターに接続された眼底鏡の結像を用いて、全てのラットについて生体内フルオレセイン血管造影を行った。フルオレセインおよび眼底鏡カラー像の両方を各眼について撮影し、マスクを付けた観察者が病変面積を手作業で定量化した。図 8 は、漏出測定定の定量化の典型的結果を示している。ナノエマルジョンおよびマイクロエマルジョン製剤の両方における漏出は、ビヒクルと比較して有意に低下した ($p < 0.001$)。

30

【0199】

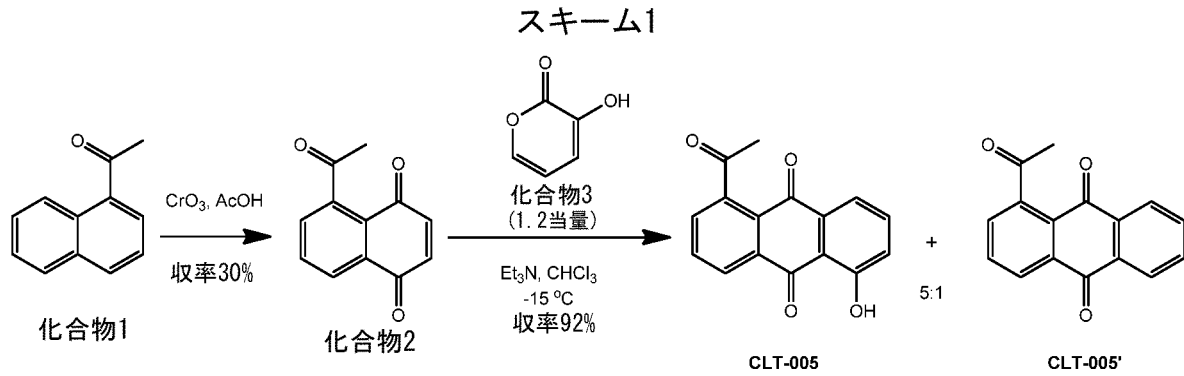
実施例 13 CLT-005 の合成

CLT-005 は、スキーム 1 に示すように、またはスキーム 2 に示すように合成することができる。

40

【0200】

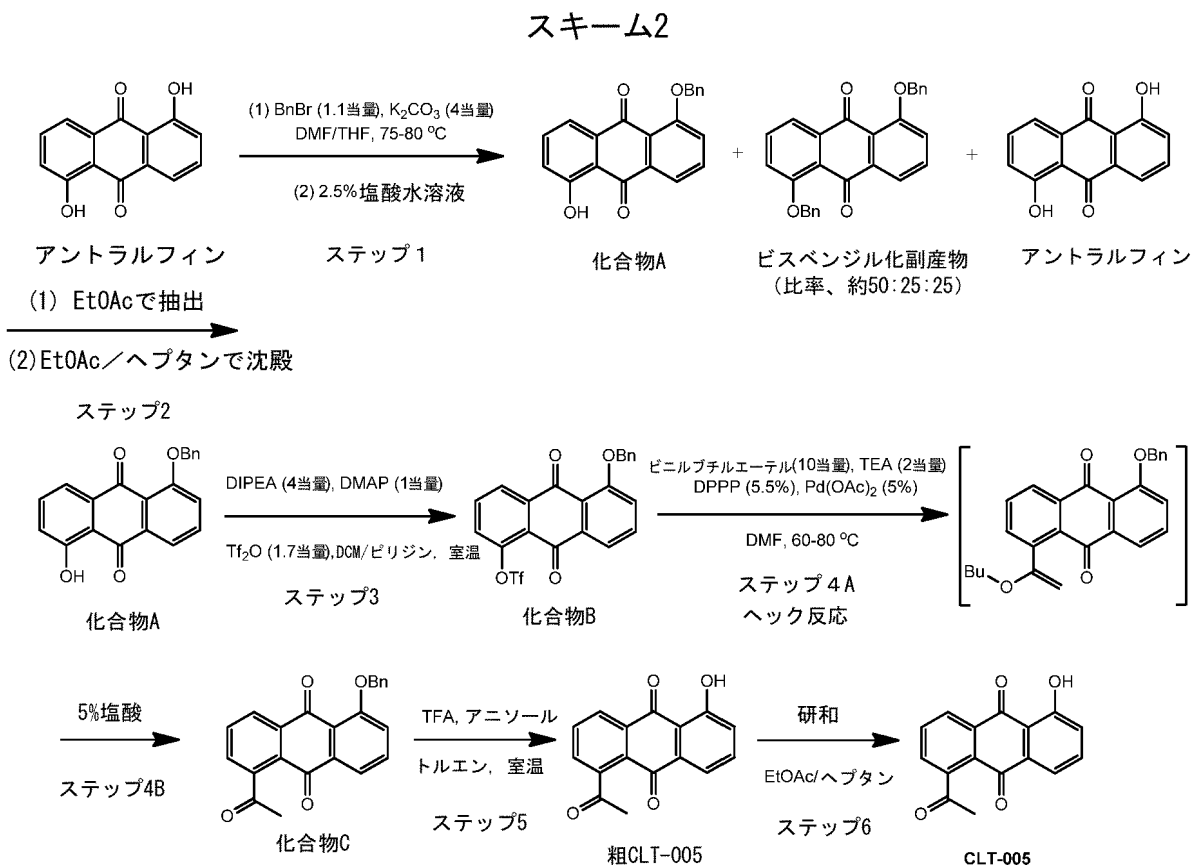
【化5】



10

【0201】

【化6】



20

30

【0202】

(均等)

40

理解明瞭の目的で説明および例として本発明をある程度詳細にここで十分に記載したが、当業者には、本発明の範囲またはその特定の実施形態に影響を与えることなく、広く均等の範囲の条件、組成および他のパラメータの中で本発明を修飾または変化させて同じことを行うことができること、およびそのような修飾および変化が添付の請求項の範囲内に含まれるとされることが明らかである。

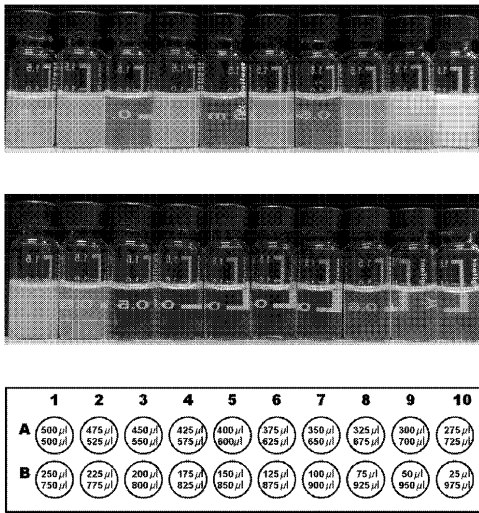
【0203】

(参照による援用)

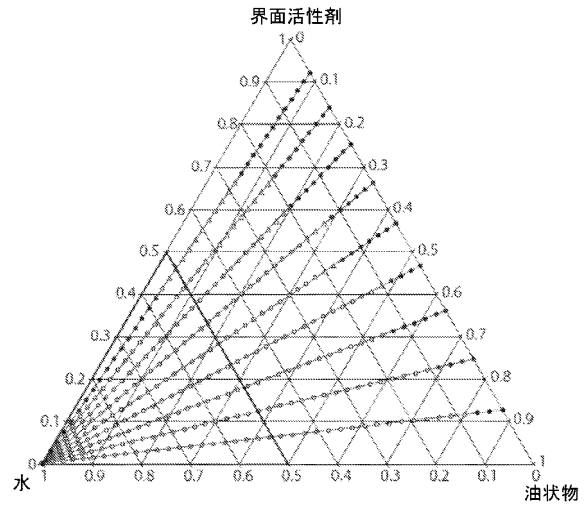
先の記載に述べた全ての特許および公開特許出願は、その全体が、ここで参照により援用される。

【 図 1 】

FIG. 1



【 図 2 】



【 図 3 】

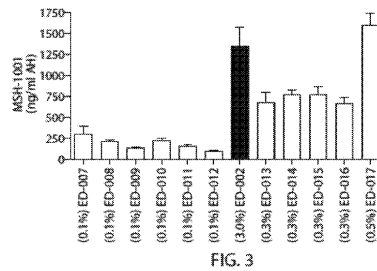
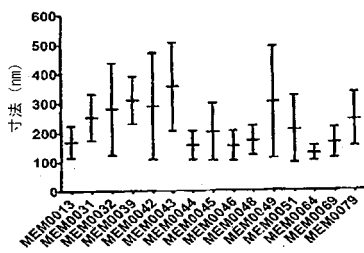
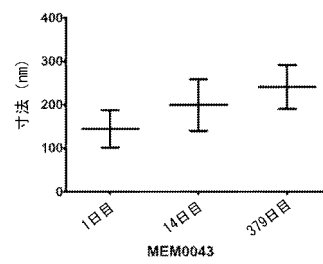


FIG. 3

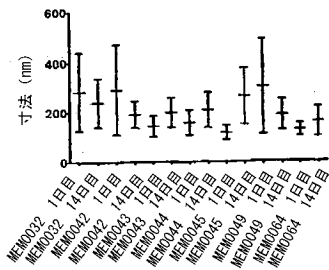
【 図 4 】



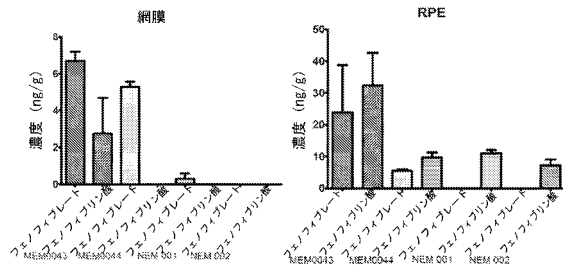
【 図 6 】



【 図 5 】

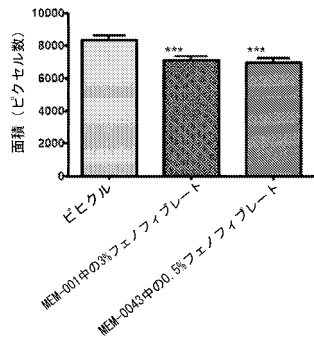


【 図 7 】



【 図 8 】

メリディアンレーザー 1250 mW, 200 ms
(レーザー3週間後病巣面積)



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/025773

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/107 A61P27/02 A61K31/122 A61K31/216 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, 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	RADOMSKA-SOUKHAREV ANNA ET AL: "Microemulsions as potential ocular drug delivery systems: phase diagrams and physical properties depending on ingredients", ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA - DRUG RESEARCH, POLISH PHARMACEUTICAL SOCIETY, WARZSAW, PL, vol. 62, no. 6, 1 November 2005 (2005-11-01), pages 465-471, XP009161936, ISSN: 0001-6837	1-3,5,7, 11,12, 14,17-19
Y	page 465, left-hand column, paragraph 1 - page 466, left-hand column, paragraph 1; figure 1 page 467, left-hand column, paragraph 3; table 1 page 468, left-hand column, paragraph 2 - page 469, left-hand column, paragraph 6 -/--	4,10, 13-16, 20-29
<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		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
20 June 2014	04/07/2014	
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 Marttin, Emmeline	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/025773

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>page 470, right-hand column, paragraph 2 -----</p> <p>HUSSEIN O. AMMAR ET AL: "Nanoemulsion as a Potential Ophthalmic Delivery System for Dorzolamide Hydrochloride", AAPS PHARMSCITECH, vol. 10, no. 3, 18 June 2009 (2009-06-18), pages 808-819, XP055123781, DOI: 10.1208/s12249-009-9268-4</p>	1,2,4,6, 8-13,19
Y	<p>page 808, right-hand column, paragraphs 2,3 page 809, left-hand column, paragraph 2 - right-hand column, paragraph 3 page 810, right-hand column, last paragraph - page 811, left-hand column, paragraph 4 page 811, left-hand column, paragraph 1 - paragraph 4 page 812; figure 1 page 813; table 1 page 816, left-hand column, paragraph 3 - page 817, left-hand column, paragraph 4 -----</p>	4,10,13
Y	<p>SILVIA LIGORIO FIALHO ET AL: "New vehicle based on a microemulsion for topical ocular administration of dexamethasone", CLINICAL & EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY, vol. 32, no. 6, 1 December 2004 (2004-12-01), pages 626-632, XP055123834, ISSN: 1442-6404, DOI: 10.1111/j.1442-9071.2004.00914.x page 626, right-hand column, paragraphs 1,2 page 627, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 2 page 628, right-hand column, paragraph 3 page 630, left-hand column, paragraph 6 - page 631, right-hand column, last paragraph; figure 1 ----- -/--</p>	14,20, 24,25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/025773

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	VANDAMME TH F: "Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges", PROGRESS IN RETINAL AND EYE RESEARCH, OXFORD, GB, vol. 21, no. 1, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 15-34, XP002630484, ISSN: 1350-9462 page 16, paragraphs 1.3, 1.4.1 page 16, paragraph 1.4.2 - page 18, paragraph 1.4.4 page 21; table 3 page 22, paragraph 2.1.1; table 4 page 28, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 2.3 page 29; tables 9,10 page 30; table 11 -----	14,20,24
A	US 2012/207682 A1 (ASHTON PAUL [US]) 16 August 2012 (2012-08-16) paragraph [0002] - paragraph [0006] paragraph [0072] paragraph [0074] - paragraph [0075]; claims 1-6 -----	15,16, 21,22
Y	US 8 058 316 B2 (FARJO RAFAL A [US]) 15 November 2011 (2011-11-15) cited in the application claims; examples 1,6,8,9,12 -----	23,28,29
Y,P	WO 2013/049621 A1 (UNIV OKLAHOMA [US]) 4 April 2013 (2013-04-04) page 1, lines 15-21 page 5, lines 1-30 page 6, line 33 - page 7, line 14 page 19, line 24 - page 20, line 2 page 21, line 30 - page 23, line 24; claims 1-3,8,23,24 -----	15,16, 21,22, 24-27
T	Anonymous: "Microemulsion", Wikipedia, the free encyclopedia 15 March 2014 (2014-03-15), pages 1-11, XP002726033, Retrieved from the Internet: URL: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Microemulsion&printable=yes [retrieved on 2014-06-19] page 1, last paragraph - page 2, last paragraph -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/025773

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2012207682 A1	16-08-2012	AU 2012214146 A1	29-08-2013
		CA 2827082 A1	16-08-2012
		CN 103402582 A	20-11-2013
		EP 2673049 A1	18-12-2013
		JP 2014508749 A	10-04-2014
		US 2012207682 A1	16-08-2012
		WO 2012109673 A1	16-08-2012
US 8058316 B2	15-11-2011	US 2009082470 A1	26-03-2009
		US 2011077306 A1	31-03-2011
		US 2012059067 A1	08-03-2012
		WO 2009042677 A2	02-04-2009
WO 2013049621 A1	04-04-2013	NONE	

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 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K 31/122 (2006.01)	A 6 1 K 31/122	

(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, RU, TJ, 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, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 モンダレク, ファディー ジョージ
 アメリカ合衆国 オクラホマ州 7 3 1 0 7 オクラホマ シティー エヌダブリュー セヴン
 イーンズ ストリート 2 7 1 4

(72) 発明者 ファージョ, ラファル エイ
 アメリカ合衆国 オクラホマ州 7 3 1 0 4 オクラホマ シティー ウッドブリッジ ロード
 1 1 2 0 5

(72) 発明者 キャンバオ, アレクサンダー ビー
 アメリカ合衆国 オクラホマ州 7 3 1 3 2 オクラホマ シティー エヌ バー アヴェニュー
 6 6 1 3

(72) 発明者 ヌーノ, ディディエ ジェイ
 アメリカ合衆国 オクラホマ州 7 3 1 1 2 オクラホマ シティー エヌ メリディアン アヴ
 ェニュー 6 1 2 2 アpartment 5 1 5

F ターム(参考) 4C076 AA17 BB24 CC10 DD08F DD09F DD38 DD45A DD46
 4C206 AA01 AA02 CB29 DA28 DA29 DB24 DB25 DB43 MA03 MA05
 MA42 MA78 NA10 NA13 ZA33