(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2007 年10 月4 日 (04.10.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/111163 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 47/34 (2006.01) *A61K 47/10* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 47/26* (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/055388

(22) 国際出願日: 2007 年3 月16 日 (16.03.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2006-075335 2006 年3 月17 日 (17.03.2006) JP
特願2007-011484 2007 年1 月22 日 (22.01.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 学校法人東京理科大学 (TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE EDUCATIONAL FOUNDATION ADMINISTRATIVE ORGANIZATION) [JP/JP]; 〒1628601 東京都新宿区神楽坂一丁目３番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 牧野 公子 (MAKINO, Kimiko) [JP/JP]; 〒1628601 東京都新宿区神楽坂一丁目３番地 学校法人東京理科大学内 Tokyo (JP). 寺田 弘 (TERADA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1628601 東京都新宿区神楽坂一丁目３番地 学校法人東京理科大学内 Tokyo (JP). 中嶋 武尚 (NAKAJIMA, Takehisa) [JP/JP]; 〒1628601 東京都新宿区神楽坂一丁目３番地 学校法人東京理科大学内 Tokyo (JP). 友田 敬士郎 (TOMODA, Keishiro) [JP/JP]; 〒1628601 東京都新宿区神楽坂一丁目３番地 学校法人東京理科大学内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 中島 淳, 外 (NAKAJIMA, Jun et al.); 〒1600022 東京都新宿区新宿４丁目３番１７号 ＨＫ新宿ビル７階 太陽国際特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) **Title:** NANOCOMPOSITE PARTICLE

(54) 発明の名称: ナノコンポジット粒子

(57) **Abstract:** Disclosed is a nanocomposite particle having good solubility and redispersibility in water. Specifically disclosed is a nanocomposite particle composed of a nanoparticle containing a drug to be delivered and a biodegradable polymer, and a sugar material. The sugar material is composed of a disaccharide, and the mass ratio between the nanoparticle and the disaccharide is within the range of from 40:60 to 60:40.

(57) 要約: 水に対する良好な溶解性と良好な再分散性とを有するナノコンポジット粒子を提供する。 被送達薬物及び生分解性ポリマーを含むナノ粒子と、糖物質とを含むナノコンポジット粒子であって、前記糖物質を二糖類とし、前記ナノ粒子と前記二糖類との質量比を４０：６０～６０：４０の範囲とする。

WO 2007/111163 A1

明 細 書

ナノコンポジット粒子

技術分野

[0001] 本発明は、被送達薬物を含有するナノ粒子と、糖物質とを含むナノコンポジット粒子に関する。

背景技術

[0002] 被送達薬物を含むナノ粒子は、DDS(Drug Delivery System)において種々の利点を有する。例えば、注射投与した場合、肝、肺、あるいは炎症部位等に選択的に集まり、薬物を放出するため、副作用が低減できる等の大きな利点を有する。また、経口投与した場合には、難吸収性生理活性物質の消化管吸収が増大することが期待できる。また、経皮投与した場合には、生理活性物質を局所的に投与することができる。更に、これらのナノ粒子を肺胞に直接投与した場合には、肺胞マクロファージによる捕捉を回避して、血中に直接的に薬物を移行させることができる等の種々の利点を有する。

[0003] しかしながら、ナノ粒子を直接取り扱う場合には付着凝集性、不安定性、飛散性等の種々の問題がある。また、ナノ粒子を分散液の状態で取り扱う場合には再凝集を起こす等分散液の安定性に問題がある。更に、経肺的に投与された粒子が肺胞に到達するには、その粒子の空気力学的粒子径が約1～5μmの範囲であることが必要と一般にいわれており、この範囲よりも粒子径が小さいナノ粒子を直接吸入しても、肺胞に沈着することなく再び呼気から排出されてしまうという問題点がある。これらの問題点を回避するために、ナノ粒子を被覆物質で被覆して粒子径をミクロサイズとしたナノコンポジット粒子が種々提案されているが、未だ上記問題点を十分に解決できるナノコンポジット粒子は提示されていない。

[0004] 例えば特許文献1には、ナノ粒子としてポリスチレンビーズ又はシリカコロイドビーズと、被覆物質としてリン脂質とラクトースとを含むナノコンポジット粒子が開示されている。このようなナノコンポジット粒子の幾何学的粒子径はナノ粒子濃度の増加に伴って増加するが、空気力学的粒子径はナノ粒子濃度に無関係であることが開示されて

いる。また、該ナノコンポジット粒子をエタノールに再溶解した場合には、ナノ粒子が溶出され得ることが開示されている。

[0005] また、特許文献2には、薬物とリン脂質とを含有するナノスフィア状のリポソームを、糖物質を核として流動層造粒法によって被覆して得られるプロナノスフィア(ナノコンポジット粒子)が開示されている。該ナノコンポジット粒子は水を加えることで、ナノコンポジット粒子調製前のリポソームとほぼ同じ平均粒子径を有するリポソーム分散液を与え得ることが開示されている。

[0006] 更に、特許文献3には、薬物と生体適合性高分子とからなる生体適合性ナノ粒子と、糖アルコールとを含む薬物含有複合粒子が開示されている。該薬物含有複合粒子は噴霧乾燥式流動層造粒法によって製造され、経肺投与に適した一次粒子からなる二次粒子である。

特許文献1:特表2005－511629号公報

特許文献2:特開平05－194196号公報

特許文献3:特開2004－262810号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 特許文献1に開示されているナノコンポジット粒子は、被覆物質としてリン脂質を多く含むため水に対する溶解性が不十分で、水に対する再分散性が十分であるとは言い難い。また、特許文献2に開示されているナノコンポジット粒子は流動層造粒法で調製されるため、製造できるナノコンポジット粒子の粒子径に制限があり、特に、飛翔性を有するナノコンポジット粒子を得ることは困難である。更に、水への再分散によって得られるナノ粒子分散液がリポソーム分散液であることから、得られるナノ粒子分散液の安定性が十分であるとは言い難い。一方、特許文献3に開示されている薬物含有複合粒子は、糖アルコールを含有するため吸湿性が高く、経肺吸収用製剤としての取り扱い性が不十分であった。また、噴霧乾燥式流動層造粒法により製造されるため、内包された薬物が長時間高温に曝されるため内包可能な薬物に制限があった。

[0008] 本発明の目的は、水に対して良好な溶解性を有し、水に接触させたときに良好な再分散性を示すナノコンポジット粒子を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明の第1の態様は、被送達薬物及び生分解性ポリマーを含むナノ粒子と、糖物質とを含むナノコンポジット粒子であって、前記糖物質が二糖類であり、前記ナノ粒子と前記二糖類との質量比が40:60～60:40の範囲であるナノコンポジット粒子である。

[0010] 本発明においては、前記ナノ粒子と前記二糖類との質量比が45:55～55:45の範囲であることがより好ましい。

[0011] また、本発明においては、前記生分解性ポリマーが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(乳酸－グリコール酸)及びポリシアノアクリレートからなる群から選択された少なくとも1種を含む生分解性ポリマーであることが好ましい。

[0012] また、本発明においては、前記二糖類がショ糖、麦芽糖、ラクトース、トレハロース及びセロビオースからなる群から選択された少なくとも1種であることが好ましい。

[0013] 更に、本発明においては、前記生分解性ポリマーが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(乳酸－グリコール酸)及びポリシアノアクリレートからなる群から選択された少なくとも1種を含む生分解性ポリマーであって、前記二糖類がショ糖、麦芽糖、ラクトース、トレハロース及びセロビオースからなる群から選択された少なくとも1種であることが好ましく、前記生分解性ポリマーが、ポリ(乳酸－グリコール酸)を含む生分解性ポリマーであって、前記二糖類がラクトース及び／又はトレハロースであることがより好ましい。

[0014] 本発明のナノコンポジット粒子は、前記ナノ粒子と前記二糖類とを含む溶液を、噴霧乾燥して得られるものであることが好ましい。更に、前記噴霧乾燥における噴霧乾燥機の入口温度が60℃～100℃の範囲であることがより好ましく、噴霧乾燥機の入口温度が60℃～90℃の範囲であることが特に好ましい。

[0015] また、本発明の第2の態様は、前記ナノ粒子と前記二糖類とを含む溶液を、噴霧乾燥する工程を含む、前記ナノコンポジット粒子の製造方法である。

[0016] 本発明の製造方法においては、前記噴霧乾燥における噴霧乾燥機の入口温度が60℃～100℃の範囲であることがより好ましく、噴霧乾燥機の入口温度が60℃～90℃の範囲であることが特に好ましい

発明の効果

[0017] 本発明によれば、水に対して良好な溶解性を有し、水と接触させたときに良好な再分散性を示すナノコンポジット粒子を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]サンプル(III－2)の空気力学的粒子径分布を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

[0019] 本発明は、被送達薬物及び生分解性ポリマーを含むナノ粒子と、糖物質とを含むナノコンポジット粒子であって、前記糖物質が二糖類であり、前記ナノ粒子と前記二糖類との質量比が40:60～60:40の範囲であるナノコンポジット粒子である。

[0020] 本発明でいうナノ粒子とは、その平均粒子径が1μm未満の微粒子である。ナノ粒子の平均粒子径は当該分野で公知の方法(例えば、市販の湿式粒子径測定装置)によって測定することができる。ナノ粒子の生体内への吸収性や生体内での滞留制御の点から、その平均粒子径が50nm～900nmの範囲であることが好ましく、250nm～900nmの範囲であることがより好ましい。前記ナノ粒子の粒子径はその使用目的に応じて変更することができる。また、一般にナノ粒子は平均粒子径が1μm未満であることから、経肺投与の場合に肺胞マクロファージの貪食を回避することができる。

[0021] 本発明におけるナノ粒子に含有される被送達薬物としては、生理活性物質と診断薬とを挙げることができる。生理活性物質の生物学的活性としては、例えば、治療、診断及び予防的活性を挙げることができる。これらの被送達薬物は単独又は2種以上を混合して用いることができる。

[0022] 生理活性物質の例としては、治療、診断及び／又は予防的活性を有する、無機化合物、有機化合物、ポリペプチド、核酸、多糖等を挙げることができる。また、生理活性物質の生物学的活性としては、血管作用、向神経作用、ホルモン作用、抗凝血作用、免疫調節作用、消炎鎮痛作用、抗菌作用、抗腫瘍作用、抗ウイルス作用、抗原作用、抗体作用、アンチセンス活性等を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0023] 「ポリペプチド」は、本発明においては、グリコシル化又はリン酸化などの翻訳後の

修飾の有無に関わらず、少なくとも2以上のアミノ酸を含む任意の大きさのものを意味する。ポリペプチドの例としては、インスリン、カルシトニン、免疫グロブリン、抗体、サイトカイン（例えば、リンフォカイン、モノカイン、ケモカイン）、インターロイキン、インターフェロン、エリスロポエチン、ヌクレアーゼ、腫瘍壊死因子、コロニー刺激因子、酵素（例えば、スーパーオキシドジスムターゼ、組織プラスミノゲン賦活剤）、腫瘍サプレッサー、血中タンパク質、ホルモン及びホルモンアナログ（例えば、成長ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン）、ワクチン（例えば、腫瘍抗原、細菌抗原、ウイルス抗原）、抗原、血液凝固因子、成長因子、顆粒球コロニー刺激因子等の完全なタンパク質、ムテイン及びその活性断片を挙げることができる。ポリペプチドの生理活性作用としては、タンパク質インヒビター、タンパク質アンタゴニスト、タンパク質アゴニストを挙げることができるが、これらに限定されない。本明細書で使用される「核酸」とは、任意の長さのDNA配列又はRNA配列を有するポリヌクレオチドを意味し、遺伝子（例えば、転写を阻害するために相補的なDNAに結合しうるアンチセンス分子等）及びリボザイムを挙げることができる。ヘパリンなどの多糖もまた用いることができる。

[0024] また、本発明のナノ粒子には、診断のために、分析対象物を検出するための生理活性物質を含有させることができる。例えば、抗原、抗体（モノクローナル又はポリクローナル）、レセプター、ハプテン、酵素、タンパク質、ポリペプチド、核酸（たとえば、DNA又はRNA）、ホルモン、ポリマーを挙げることができ、これらのうち少なくとも1種をナノ粒子に含有させることができる。また、前記ナノ粒子を容易に検出することができるように、前記ナノ粒子自体を標識することができる。標識の例としては、種々の酵素、蛍光物質、発光物質、生物発光物質及び放射性物質を挙げることができるが、これらに限定されない。適当な酵素の例には、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリ性ホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、及びアセチルコリンエステラーゼを挙げることができる。適当な蛍光物質の例としては、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアナート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリド及びフィコエリスリンを挙げることができる。発光物質の例としては、ルミノールを挙げることができる。生物発光物質の例としては、ルシフェラーゼ、ルシフェリ

ン及びエクオリンを挙げることができる。適当な放射性物質の例としては、^{125}I、^{131}I、^{35}S、及び^{3}Hを挙げることができる。

[0025] 特に有用な生理活性物質としては、全身性及び局所性治療の点から、各種のホルモン(例えば、インスリン、エストラジオール等)、喘息の治療薬(例えば、アルブテロール等)、結核の治療薬(例えば、リファンピシン、エタンブトール、ストレプトマイシン、イソニアジド、ピラジンアミド等)、癌の治療薬(例えば、シスプラチン、カーボプラチン、アドリアマイシン、5－FU、パクリタキセル等)及び高血圧の治療薬(例えば、クロニジン、プラゾシン、プロプラノロール、ラベタロール、ブニトロロール、レセルピン、ニフェジピン、フロセミド等)を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0026] 前記ナノ粒子には任意の診断薬を包含させることができる。ナノコンポジット粒子を患者に投与することでその診断薬を局所的又は全身的に送達することが可能となる。診断薬の具体的な例としては、造影剤を挙げることができるが、これに限定されない。造影剤としては、ポジトロン断層撮影法(PET)、コンピュータ連動断層撮影法(CT)、シングルフォトンエミッションコンピュータ断層撮影法、X線、X線透視、磁気共鳴画像法(MRI)に使用される市販の薬物を挙げることができる。診断薬は、当該分野で利用可能な標準技術及び市販の装置を用いて検出することができる。

[0027] 前記ナノ粒子には、ナノ粒子の安定性と被送達薬物の安定性との点から、ナノ粒子質量の1質量%～50質量%、好ましくは5質量%～20質量%の薬物を含有させることができる。所望の効果、被送達薬物の放出速度又は放出期間に依存して、薬物の含有量を変化させることができる。

[0028] 本発明におけるナノ粒子は生分解性ポリマーを含む。一般に生分解性ポリマーは、酵素的分解または生体中で水に曝されることで生体に無害な物質にまで分解される。前記生分解性ポリマーとしては、ポリエステル化合物、ポリアミド化合物、ポリカーボネート化合物、ポリビニル化合物及び多糖類を挙げることができるが、これらに限定されない。これらの生分解性ポリマーは単独又は2種以上を混合して用いることができる。

[0029] ポリエステル化合物の具体例としては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン及びこれらの共重合体、並びに、ポリブチレンサクシネート、ポリエチレンサクシネ

ート、ポリ(ブチレンサクシネート／アジペート)、ポリ(ブチレンサクシネート／カーボネート)、ポリ(ブチレンサクシネート／テレフタレート)、ポリ(ブチレンアジペート／テレフタレート)、ポリ(テトラメチレンアジペート／テレフタレート)及びポリ(ブチレンサクシネート／アジペート／テレフタレート)を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0030] ポリアミド化合物の具体例としては、ポリロイシンを挙げることができ、ポリビニル化合物の具体例としては、ポリシアノアクリレートを挙げることができ、多糖類の具体例としては、セルロースを挙げることができるが、これらに限定されない。

[0031] これらの生分解性ポリマーのうち、生体適合性、生分解性、水分散液中での安定性等の点から、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(乳酸－グリコール酸)(PLGA)及びポリシアノアクリレートから選ばれる少なくとも1種を用いることが好ましく、PLGAを用いることがより好ましい。

[0032] 前記生分解性ポリマーの種類及び分子量を適宜選択することで、ナノ粒子からの薬物の放出速度、生分解速度を制御することができる。例えば、前記生分解性ポリマーがPLGAである場合、好ましい分子量は1500～150000であり、より好ましくは1500～75000である。これにより生理活性物質を放出しやすいナノ粒子を提供することができる。また、前記生分解性ポリマーが共重合体である場合には、各モノマーの組成比率を適宜選択することでナノ粒子からの薬物の放出速度、生分解速度を制御することができる。

[0033] 更にナノ粒子からの薬物の放出速度、生分解速度を制御可能となるようにナノ粒子を修飾してもよい。

[0034] また、前記ナノ粒子には、必要に応じて各種の添加剤を含有させることができる。添加剤の具体例としては界面活性剤、水溶性高分子、脂質を挙げることができるが、これに限定されない。添加剤を含有させることによりナノ粒子の再分散性を更に向上させることができる。水溶性高分子の具体例としてはポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール及びポリエチレンオキシド等を挙げることができ、脂質の具体例としてはリン脂質及びコレステロール等を挙げることができる。これらの添加剤は単独又は2種以上を混合して用いることができる。

[0035] 本発明におけるナノ粒子は、当該分野で公知の方法、例えば、乾式粉砕、湿式粉

砕、エマルション重合、界面重合、噴霧乾燥、熱溶融マイクロカプセル化、エマルション溶媒拡散法等で調製することができるが、これらに限定されない。特に粒子径制御が容易にできる点から、超音波乳化によるエマルション溶媒拡散法が好ましく用いられる。

[0036] 本発明のナノコンポジット粒子はナノ粒子と二糖類とを含み、ナノ粒子と二糖類とがネットワークを形成している構造をしているものが大部分を占めている。前記ナノコンポジット粒子が、二糖類を含んでいることで、ナノ粒子の再分散性と取り扱い性とに優れるナノコンポジット粒子を得ることができる。

[0037] 前記二糖類は、単糖類(例えば、グルコース、フルクトース、ガラクトース等)の2分子がグリコシド結合したものであれば、特に制限無く用いることができる。前記単糖類の組合せには特に制限はないが、ナノ粒子の再分散性と取り扱い性との観点から、二分子のグルコース、グルコースとフルクトース、ガラクトースとグルコースのいずれかであることが好ましい。また、グリコシド結合の態様には制限はなく、α1,4結合、β1,4結合、1,1結合のいずれであってもよい。二糖類として、具体的には、ショ糖、麦芽糖、ラクトース、トレハロース及びセロビオース等を挙げることができる。

[0038] 本発明においては、これらの二糖類のうち、二糖類の水溶性とナノ粒子の再分散性とナノコンポジット粒子の取り扱い性との点から、ショ糖、麦芽糖、ラクトース、トレハロース及びセロビオースから選ばれる少なくとも1種を用いることが好ましく、トレハロース及びラクトースから選ばれる少なくとも1種を用いることがより好ましい。また、これらの二糖類は単独又は2種以上を混合して用いることができる。

[0039] 本発明のナノコンポジット粒子における、前記ナノ粒子の前記二糖類に対する質量比は、前記ナノ粒子の再分散性の点から、40:60～60:40の範囲である。この範囲外においては、ナノコンポジット粒子は完全には再分散されなくなる傾向がある。すなわち、部分的には含有するナノ粒子を放出するものの、その他の部分は凝集又は不溶化を起こし、再分散液の粒子径分布が多分散系を示すようになる。更に前記質量比を45:55～55:45の範囲とすることで更に良好な粒子径分布を与えることができ、より好ましい。

[0040] また、本発明のナノコンポジット粒子には、必要に応じて各種の添加剤を含有させ

ることができる。添加剤の例としては、緩衝塩、脂肪酸、脂肪酸エステル、リン脂質、無機化合物、リン酸塩等を挙げることができる。

[0041] 本発明のナノコンポジット粒子は、当該分野で公知の方法によって調製することができる。例えば、噴霧乾燥法、膜乳化法、凍結乾燥、転動造粒法、流動層造粒法等を用いることができるが、これらに限定されない。特に粒子径制御が容易に可能で、粒子の乾燥時間が短いという観点から、噴霧乾燥法によって調製することが好ましい。

[0042] 通常用いられる一般的な噴霧乾燥技術が、例えば、マスターズ(K. Masters)による「噴霧乾燥ハンドブック(Spray Drying Handbook)」, John Wiley & Sons, New York, 1984 に記載されている。一般に、噴霧乾燥法においては、加熱空気または加熱窒素等の熱ガス由来の熱を利用して、噴霧化装置によって形成された液滴から、噴霧化直後の入口温度と乾燥終了時の出口温度との温度勾配の下で、溶媒を蒸発させて噴霧乾燥粒子を得ることができる。

[0043] 噴霧化装置には、当該分野で公知の噴霧技術を用いることができる。例えば、液圧プレスノズル噴霧化装置、2流体噴霧化装置、音波噴霧化装置、回転盤又は車輪を含む遠心性噴霧化装置を用いることができるが、これらに限定されない。

[0044] 本発明のナノコンポジット粒子は、例えば、市販の噴霧乾燥装置を用いて調製することができる。このとき噴霧化直後の乾燥ゾーンの入口温度は使用する噴霧乾燥装置、噴霧乾燥するナノ粒子分散液の組成等に応じて適宜選択できるが、60℃～100℃の範囲で調製することが好ましく、60℃～90℃の範囲で調製することがより好ましい。入口温度が低い場合には、乾燥速度が不十分となるため生産性の低下や平均粒子径の増大がおきる傾向がある。また、入口温度が高すぎる場合には良好な再分散性が得られなくなる場合がある。これは、例えば、高温により二糖類が変性するためと推定することができる。

[0045] 特に、本発明のナノコンポジット粒子を経肺投与製剤として使用する場合には、肺胞到達に好適な空気力学的粒子径を有するナノコンポジット粒子を得るために、入口温度は70℃～120℃であることが好ましく、80℃～120℃であることがより好ましい。

[0046] 空気力学的粒子径は、当該分野で公知の方法によって測定又は算出することができる。例えば、空気力学的分級機構を利用したカスケードインパクターを用いて測定することができる。また、空気力学的粒子径(d_{aer})は幾何学的粒子径(d_s)と密度(ρ)とを用いて下式(1)で算出することができる。

[0047] $$d_{aer} = d_s \times \sqrt{\rho} \quad (1)$$

カスケードインパクターは、経肺吸収製剤の空気力学的粒子径分布を評価することに用いられ、アメリカ薬局方に準拠して評価することができる。例えば、アンダーセン型カスケードインパクターを用いる方法は、ポンプで吸引しつつ、装置上部から入れた微粉末がステージ0～7のどのステージまで到達するかを測定することで空気力学的粒子径分布を評価する方法である。上部のステージほどふるいの目開きが大きく、下部のステージに行くほど目開きは小さくなる。したがって上部のステージに沈積する粒子ほど空気力学的粒子径が大きいことになる。具体的にはステージ0～2には、4．7μmより大きい空気力学的粒子径を有する粒子が沈積し、ステージ3～7には0．13μm～4．7μmの空気力学的粒子径を有する粒子が沈積する。各ステージに沈積する粒子の質量を測定することで、空気力学的粒子径分布を評価することができる。

[0048] 噴霧乾燥に供するナノ粒子が分散した糖溶液の調製には、水又は緩衝液が溶媒として用いられるが、有機溶媒を含有することもできる。適切な有機溶媒としては、アルコール(例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等)、パーフルオロカーボン、ジクロルメタン、クロロホルム、エーテル、酢酸エチル、メチル－tert－ブチルエーテル、アセトン等を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0049] 本発明のナノコンポジット粒子は、肺胞到達に適切な空気力学的粒子径を有するように調製した場合には経肺吸収用製剤として有用である。また、高い水溶性を有することから注射用製剤、経口吸収製剤、経粘膜吸収製剤、経皮吸収製剤、点眼薬として有用である。

[0050] 以下に本発明の具体的な実施例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

[0051] (1)ナノ粒子の調製

リファンピシン0．05gとPLGA(乳酸:グリコール酸＝75:25、分子量10000)0．45gをジクロルメタン10mLに溶解し、2%(W／V)ポリビニルアルコール(和光純薬社製、重合度約500)水溶液100mL中に加えた。超音波発生器(BRANSON社製、S－250D)を用いて、超音波を出力110Wで20秒間照射した。得られたO／Wエマルションを室温で3時間撹拌し、ジクロルメタンを蒸散させた。得られたS／W分散液を10000rpmで10分間遠心分離後、沈殿したリファンピシン含有PLGAナノ粒子を回収した。このナノ粒子に蒸留水を加えて再分散し、再び10000rpmで10分間遠心分離後、沈殿したナノ粒子を回収した。この操作を3回繰り返した。

[0052] 得られたナノ粒子を蒸留水に分散して、湿式粒子径測定装置(MALVERN社製、ZETA SIZER HSA3000)を用いて、粒子径分布を測定した。得られたナノ粒子は、単分散の粒子径分布を示した。その平均粒子径は約500nmであった。

(2)ナノコンポジット粒子の調製

上述のナノ粒子調製方法によって得られたPLGAナノ粒子を表1～表6に示した質量用いて蒸留水100mLに再分散し、その分散液に表1～表6に示した質量のトレハロースを加えて溶解した。このナノ粒子が分散しているトレハロース水溶液を噴霧乾燥装置(BUCHI社製、ミニスプレードライヤーB290型)に供給して、ナノコンポジット粒子を調製した。噴霧乾燥の条件は、使用スプレーガン口径が0．75mm、入口温度が90℃、乾燥空気量が22m^3／hr、噴霧空気量が536L／hr、試料供給速度が1．2mL／minであった。

(3)ナノコンポジット粒子の乾式平均粒子径分布の測定

上記により得られたナノコンポジット粒子の粒子径分布を、乾式粒子径測定装置(東日コンピュータアプリケーションズ社製、LDSA－3500A)を用いて、空気中での粒子径分布を測定し、乾式平均粒子径(d_s)(μm)を算出した。

(4)ナノコンポジット粒子の比重の測定と空気力学的粒子径の算出

上記により得られたナノコンポジット粒子の比重(ρ)を、粒子比重計(Quantachrome Inc.製、ULTRAPYCOMETER1000)を用いて測定した。粒子の空気力学的粒子径

(d_{aer})(μm)を、乾式粒子径(d_s)(μm)と粒子密度(ρ)とを用いて次式(1)によって算出した。

[0053] $$d_{aer} = d_s \times \sqrt{\rho} \qquad (1)$$

(5)ナノコンポジット粒子の湿式粒子径分布の測定

次に、ナノコンポジット粒子0.005gを蒸留水10mlに再分散し、その湿式粒子径分布を湿式粒子径測定装置(MALVERN社製、ZETA SIZER HSA3000)を用いて測定した。測定は再分散直後に行ったが、必要に応じて再分散して10分後にも行った。

[0054] 用いたナノ粒子及びトレハロースの質量、得られたナノコンポジット粒子の乾式平均粒子径の測定結果及び湿式粒子径分布の測定結果を表1～表6に示す。

[0055] [表1]

サンプル番号		I-1		サンプル番号		I-2	
ナノ粒子(g)		0.2		ナノ粒子(g)		0.4	
トレハロース(g)		1.8		トレハロース(g)		1.6	
乾式平均粒子径(μm)		2.12		乾式平均粒子径(μm)		2.47	
比重		1.49		比重		1.44	
空気力学的粒子径(μm)		2.59		空気力学的粒子径(μm)		2.97	
湿式粒子径分布(直後)		湿式粒子径分布(10分後)		湿式粒子径分布(直後)		湿式粒子径分布(10分後)	
粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)
33	0.0	36	0.0	15	0.0	24	0.0
44	0.0	47	0.0	21	0.0	31	0.0
59	0.0	62	0.0	29	0.0	42	0.0
78	0.0	82	0.0	41	0.0	55	0.0
104	0.0	108	0.0	57	0.0	73	0.0
139	0.0	142	0.0	80	0.0	97	0.0
185	0.0	187	0.0	111	0.0	129	0.0
247	0.0	247	0.1	156	0.0	171	0.0
329	0.8	325	4.6	217	0.0	227	0.1
439	1.6	429	9.4	304	6.0	301	7.1
585	1.3	565	13.1	425	12.4	400	16.2
779	1.9	745	19.0	594	6.9	531	17.0
1038	2.9	981	18.4	831	0.5	704	13.2
1384	2.0	1293	13.9	1161	0.0	935	5.4
1844	1.0	1704	11.1	1623	0.0	1241	0.0
2458	0.6	2245	7.6	2269	0.0	1647	0.0
3277	0.2	2959	2.8	3172	0.0	2186	6.6
4367	0.2	3899	0.0	4434	3.4	2901	16.8
5820	0.7	5139	0.0	6199	22.0	3850	13.9
7758	2.5	6771	0.0	8666	33.8	5110	3.7
10339	23.4	8923	0.0	12115	15.2	6781	0.0
13781	41.1	11759	0.0	16937	0.0	9000	0.0
18367	19.7	15496	0.0	23677	0.5	11945	0.0
24480	0.0	20420	0.0	33100	0.0	15854	0.0
平均粒子径(nm)	12074.6	平均粒子径(nm)	1073.9	平均粒子径(nm)	6519.6	平均粒子径(nm)	1675.8
備考		比較例		備考		比較例	

[0056] [表2]

サンプル番号		I−3		サンプル番号		I−4	
ナノ粒子(g)		0.6		ナノ粒子(g)		0.8	
トレハロース(g)		1.4		トレハロース(g)		1.2	
乾式平均粒子径(μm)		2.07		乾式平均粒子径(μm)		1.77	
比重		1.43		比重		1.44	
空気力学的粒子径(μm)		2.48		空気力学的粒子径(μm)		2.12	
湿式粒子径分布(直後)		湿式粒子径分布(10分後)		湿式粒子径分布(直後)		湿式粒子径分布(10分後)	
粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)
7	0.0	21	0.0	70	0.0	14	0.0
11	0.0	28	0.0	82	0.0	19	0.0
16	0.0	37	0.0	97	0.0	26	0.0
23	0.0	49	0.0	114	0.0	35	0.0
34	0.0	65	0.0	134	0.0	48	0.0
50	0.0	86	0.0	157	0.0	66	0.0
73	0.0	115	0.0	185	0.0	91	0.0
107	0.0	153	0.0	217	0.0	125	0.2
157	0.1	203	0.3	255	0.0	172	0.7
230	1.1	270	3.9	300	1.4	237	1.7
337	4.7	358	15.9	353	22.7	326	19.6
495	9.4	477	22.2	415	44.9	448	38.1
726	8.7	633	10.9	488	27.3	616	24.5
1066	2.9	842	1.0	574	3.7	847	8.5
1563	0.0	1120	3.0	675	0.0	1165	5.2
2294	0.0	1488	14.5	794	0.0	1602	1.4
3365	0.0	1979	19.8	934	0.0	2202	0.0
4938	0.0	2631	8.4	1098	0.0	3028	0.0
7245	18.3	3497	0.0	1291	0.0	4164	0.0
10629	36.6	4649	0.0	1518	0.0	5725	0.0
15596	18.3	6181	0.0	1785	0.0	7871	0.0
22882	0.0	8218	0.0	2099	0.0	10823	0.0
33574	0.0	10925	0.0	2468	0.0	14881	0.0
49260	0.0	14524	0.0	2902	0.0	20460	0.0
平均粒子径(nm)	8229.3	平均粒子径(nm)	1113.5	平均粒子径(nm)	425.4	平均粒子径(nm)	546.2
備考		比較例		備考		実施例	

[0057] [表3]

サンプル番号		I−5		サンプル番号		I−6	
ナノ粒子(g)		0.9		ナノ粒子(g)		1.0	
トレハロース(g)		1.1		トレハロース(g)		1.0	
乾式平均粒子径(μm)		1.77		乾式平均粒子径(μm)		1.86	
比重		1.33		比重		1.31	
空気力学的粒子径(μm)		2.04		空気力学的粒子径(μm)		2.13	
湿式粒子径分布(直後)		湿式粒子径分布(10分後)		湿式粒子径分布(直後)		湿式粒子径分布(10分後)	
粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)
66	0.0	36	0.0	111	0.0	107	0.0
79	0.0	45	0.0	125	0.0	121	0.0
94	0.0	57	0.0	140	0.0	137	0.0
113	0.0	72	0.0	158	0.0	155	0.0
135	0.0	90	0.0	178	0.0	175	0.0
161	0.0	113	0.0	200	0.0	198	0.0
193	0.0	143	0.0	225	0.0	224	0.0
231	0.0	180	0.0	253	0.3	254	0.0
276	0.0	226	0.2	285	1.4	287	0.2
331	8.4	285	1.9	320	4.4	325	2.4
396	31.1	358	19.2	361	16.1	368	21.1
474	39.3	451	35.0	406	33.3	417	41.3
567	18.9	568	24.8	457	31.2	472	28.1
678	2.3	715	13.0	514	11.9	535	6.3
811	0.0	900	5.7	578	1.2	605	0.5
971	0.0	1133	0.0	650	0.1	685	0.0
1161	0.0	1427	0.0	732	0.0	776	0.0
1390	0.0	1796	0.0	824	0.0	878	0.0
1663	0.0	2261	0.0	927	0.0	994	0.0
1989	0.0	2846	0.0	1043	0.0	1126	0.0
2381	0.0	3583	0.0	1173	0.0	1275	0.0
2848	0.0	4511	0.0	1320	0.0	1443	0.0
3408	0.0	5678	0.0	1486	0.0	1634	0.0
4078	0.0	7148	0.0	1672	0.0	1849	0.0
平均粒子径(nm)	459.6	平均粒子径(nm)	517.8	平均粒子径(nm)	423.1	平均粒子径(nm)	427.8
備考		実施例		備考		実施例	

[0058] [表4]

サンプル番号		I−7		サンプル番号		I−8	
ナノ粒子(g)		1.1		ナノ粒子(g)		1.2	
トレハロース(g)		0.9		トレハロース(g)		0.8	
乾式平均粒子径(μm)		1.58		乾式平均粒子径(μm)		1.99	
比重		1.45		比重		1.39	
空気力学的粒子径(μm)		1.90		空気力学的粒子径(μm)		2.35	
湿式粒子径分布(直後)		湿式粒子径分布(10分後)		湿式粒子径分布(直後)		湿式粒子径分布(10分後)	
粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)
82	0.0	42	0.0	303	0.0	21	0.0
96	0.0	52	0.0	321	0.0	28	0.0
113	0.0	65	0.0	341	0.0	38	0.0
133	0.0	80	0.0	361	0.0	50	0.0
156	0.0	99	0.0	383	0.0	66	0.0
184	0.0	123	0.1	406	0.0	88	0.0
216	0.0	152	0.1	430	4.8	117	0.0
254	0.1	189	0.1	456	15.2	155	0.2
298	1.2	234	0.3	483	20.7	205	0.9
351	13.8	290	1.7	512	19.4	272	4.4
412	29.9	359	19.0	543	16.2	361	17.1
485	24.1	445	35.7	576	12.4	478	28.8
570	12.3	552	24.2	610	7.7	634	24.2
670	10.2	684	11.6	647	3.0	841	14.6
788	6.7	848	6.3	686	0.5	1116	7.8
927	1.7	1051	0.9	727	0.0	1480	2.1
1090	0.0	1303	0.0	770	0.0	1962	0.0
1281	0.0	1615	0.0	817	0.0	2602	0.0
1507	0.0	2002	0.0	866	0.0	3451	0.0
1772	0.0	2482	0.0	918	0.0	4577	0.0
2083	0.0	3076	0.0	973	0.0	6070	0.0
2449	0.0	3813	0.0	1031	0.0	8049	0.0
2880	0.0	4726	0.0	1093	0.0	10674	0.0
3386	0.0	5858	0.0	1158	0.0	14156	0.0
平均粒子径(nm)	499.5	平均粒子径(nm)	509.2	平均粒子径(nm)	518.5	平均粒子径(nm)	608.1
備考		実施例		備考		実施例	

[0059] [表5]

サンプル番号		I−9		サンプル番号		I−10	
ナノ粒子(g)		1.4		ナノ粒子(g)		1.6	
トレハロース(g)		0.6		トレハロース(g)		0.4	
乾式平均粒子径(μm)		2.52		乾式平均粒子径(μm)		1.91	
比重		1.38		比重		1.35	
空気力学的粒子径(μm)		2.96		空気力学的粒子径(μm)		2.22	
湿式粒子径分布(直後)		湿式粒子径分布(10分後)		湿式粒子径分布(直後)		湿式粒子径分布(10分後)	
粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)
23	0.0	24	0.0	1	0.0	17	0.0
31	0.0	32	0.0	2	0.0	23	0.0
42	0.0	43	0.0	4	0.0	32	0.0
57	0.0	58	0.0	7	0.0	44	0.0
76	0.0	77	0.0	11	0.0	61	0.0
102	0.0	104	0.0	20	0.0	84	0.0
138	0.0	139	0.0	34	0.0	115	0.0
185	0.0	186	0.0	59	0.0	158	0.2
248	0.4	249	0.4	102	0.0	217	0.5
334	12.8	333	12.9	177	0.5	299	6.9
448	25.7	446	26.1	307	10.7	411	13.9
602	15.7	597	16.7	532	34.7	565	14.3
809	4.4	799	6.0	923	39.3	776	19.6
1087	4.1	1070	4.4	1599	14.8	1068	21.6
1460	11.5	1432	8.5	2772	0.0	1468	12.4
1961	17.3	1918	14.6	4804	0.0	2018	6.1
2635	8.0	2568	9.0	8327	0.0	2774	3.5
3540	0.0	3438	1.3	14432	0.0	3814	0.9
4756	0.0	4604	0.0	25013	0.0	5244	0.0
6390	0.0	6164	0.0	43352	0.0	7210	0.0
8585	0.0	8254	0.0	75137	0.0	9912	0.0
11534	0.0	11052	0.0	130228	0.0	13628	0.0
15497	0.0	14798	0.0	225710	0.0	18736	0.0
20820	0.0	19814	0.0	391198	0.0	25760	0.0
平均粒子径(nm)	1051.4	平均粒子径(nm)	1032.5	平均粒子径(nm)	817.8	平均粒子径(nm)	979.1
備考		比較例		備考		比較例	

[0060] [表6]

サンプル番号		I−11		サンプル番号		I−12	
ナノ粒子(g)		1.8		ナノ粒子(g)		2.0	
トレハロース(g)		0.2		トレハロース(g)		0.0	
乾式平均粒子径(μm)		1.98		乾式平均粒子径(μm)		1.80	
比重		1.31		比重		1.34	
空気力学的粒子径(μm)		2.27		空気力学的粒子径(μm)		2.08	
湿式粒子径分布(直後)		湿式粒子径分布(10分後)		湿式粒子径分布(直後)		湿式粒子径分布(10分後)	
粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)
17	0.0	16	0.0	6	0.0	6	0.0
23	0.0	22	0.0	9	0.0	9	0.0
32	0.0	30	0.0	14	0.0	14	0.0
44	0.0	42	0.0	21	0.0	22	0.0
60	0.0	57	0.0	31	0.0	34	0.0
82	0.0	79	0.0	47	0.0	52	0.0
113	0.0	108	0.0	70	0.0	79	0.0
156	0.0	149	0.1	105	0.0	122	0.1
215	0.3	205	0.4	158	0.0	187	0.3
295	6.3	281	2.2	237	0.9	287	5.7
406	13.1	386	4.7	355	8.6	441	12.2
559	14.5	531	14.9	532	31.8	677	16.8
769	17.5	730	29.2	797	41.4	1039	26.5
1058	14.2	1003	26.0	1194	17.3	1596	25.8
1455	4.7	1379	13.7	1789	0.0	2449	11.0
2002	4.2	1895	6.7	2680	0.0	3760	1.6
2754	10.4	2605	1.9	4016	0.0	5772	0.0
3790	10.4	3581	0.0	6018	0.0	8861	0.0
5214	3.9	4921	0.0	9019	0.0	13602	0.0
7173	0.3	6764	0.0	13514	0.0	20881	0.0
9869	0.0	9297	0.0	20251	0.0	32054	0.0
13577	0.0	12778	0.0	30346	0.0	49207	0.0
18680	0.0	17563	0.0	45472	0.0	75539	0.0
25700	0.0	24140	0.0	68140	0.0	115961	0.0
平均粒子径(nm)	1496.1	平均粒子径(nm)	943.8	平均粒子径(nm)	738.0	平均粒子径(nm)	1201.2
備考		比較例		備考		比較例	

[0061] サンプル番号I−1～I−12のナノコンポジット粒子の乾式粒子径分布は単一のピークを与えた。その平均粒子径は、用いたナノ粒子とトレハロースの質量比に依存せず、約2μmであることがわかる。

[0062] 本発明によって得られるナノコンポジット粒子の湿式粒子径分布を測定することで、ナノ粒子の再分散性を評価することができる。湿式粒子径分布の測定を、水を加えた直後と水を加えて10分後との2回行い、その結果を比較することでナノ粒子分散液の分散安定性を評価することができる。

[0063] 表1～表6から、サンプル番号I−4～I−8のナノコンポジット粒子の湿式粒子径分布は単一のピークを与え、得られたナノ粒子分散液は単分散系であることがわかる。サンプル番号I−5～I−7のナノコンポジット粒子の湿式粒子径分布は、更に分布幅の狭い良好な再分散性を示すことがわかる。その平均粒子径は約500nmであり、ナ

ノコンポジット粒子調製前のナノ粒子とほぼ等しいことがわかる。また、10分後の測定において粒子径分布に大きな変化は認められないことからナノ粒子分散液が安定であることがわかる。

[0064] 一方、サンプル番号I－1～I－3、I－9～I－12のナノコンポジット粒子の湿式粒子径分布は2つのピークを与え、ナノ粒子が完全には再分散されないことがわかる。また、10分後の測定においても湿式粒子径分布に大きな変化はなく、完全には再分散されないことがわかる。

[0065] 以上をまとめると、ナノ粒子とトレハロースの質量比が40:60～60:40の範囲であるサンプル番号I－4～I－8のナノコンポジット粒子が良好な再分散性を示すことがわかる。また、ナノ粒子とトレハロースの質量比が45:55～55:45の範囲であるサンプル番号I－5～I－7のナノコンポジット粒子が更に良好な分散性を示すことがわかる。

実施例 2

[0066] (1)ナノ粒子の調製

超音波の照射条件を「出力110W、20秒間」から「出力20W、60秒間」に変更した以外は実施例1と同様にしてリファンピシン含有PLGAナノ粒子を調製した。

[0067] 得られたPLGAナノ粒子を蒸留水に分散して、湿式粒子径測定装置(MALVERN社製、ZETA SIZER HSA3000)を用いて、粒子径分布を測定したところ、平均粒子径が約800nmの単一ピークの粒子径分布を示した。

(2)ナノコンポジット粒子の調製と乾式及び湿式粒子径分布の測定

上記によって得られたナノ粒子(平均粒子径約800nm)を用いた以外は、実施例1と同様にしてナノコンポジット粒子を調製し、乾式粒子径分布と湿式粒子径分布とを測定した。結果を表7に示す。

[0068] [表7]

サンプル番号	II-1		II-2		II-3	
ナノ粒子(g)	0.9		1.0		1.1	
トレハロース(g)	1.1		1.0		0.9	
乾式平均粒子径(μm)	1.78		1.8		1.57	
比重	1.46		1.45		1.44	
空気力学的粒子径(μm)	2.15		2.16		1.88	
湿式粒子径分布(直後)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)
	120	0.0	6	0.0	5	0.0
	142	0.0	9	0.0	8	0.0
	168	0.0	14	0.0	12	0.0
	198	0.0	21	0.0	18	0.0
	233	0.0	33	0.0	29	0.0
	275	0.0	51	0.0	44	0.0
	325	0.0	78	0.0	69	0.0
	383	0.0	120	0.0	107	0.0
	452	0.4	184	0.0	167	0.0
	533	2.5	283	2.7	260	2.4
	629	24.5	436	9.3	404	10.7
	742	44.8	672	28.9	628	30.8
	875	24.5	1034	40.7	978	39.3
	1033	2.7	1592	18.4	1521	16.7
	1218	0.5	2451	0.0	2367	0.0
	1437	0.0	3773	0.0	3682	0.0
	1696	0.0	5809	0.0	5729	0.0
	2001	0.0	8943	0.0	8914	0.0
	2361	0.0	13767	0.0	13870	0.0
	2785	0.0	21195	0.0	21580	0.0
	3286	0.0	32630	0.0	33575	0.0
	3877	0.0	50234	0.0	52240	0.0
	4574	0.0	77336	0.0	81279	0.0
	5396	0.0	119060	0.0	126461	0.0
平均粒子径(nm)	749.9		956.2		881.3	
備考	実施例		実施例		実施例	

[0069] 平均粒子径が約800nmのナノ粒子を用いてナノコンポジット粒子を調製した場合でも、湿式粒子径分布の測定結果から、ナノ粒子とトレハロースの質量比が45:55～55:45の範囲で良好な再分散性を示すことがわかる。

実施例 3

[0070] (1)ナノ粒子の調製

超音波の照射時間を「20秒間」から「5分間」に変更し、遠心分離条件を「10000rpm、10分間」から「35000rpm、15分間」に変更した以外は実施例1と同様にしてリファンピシン含有PLGAナノ粒子を調製した。

[0071] 得られたPLGAナノ粒子を蒸留水に分散して、湿式粒子径測定装置(MALVERN社製、ZETA SIZER HSA3000)を用いて、粒子径分布を測定したところ、平均粒子径が約250nmの単一ピークの粒子径分布を示した。

(2)ナノコンポジット粒子の調製と乾式及び湿式粒子径分布の測定

上記によって得られたナノ粒子(平均粒子径約250nm)を用いた以外は、実施例1

と同様にして、ナノコンポジット粒子を調製し、乾式平均粒子径と湿式粒子径分布とを測定した。結果を表8に示す。

[0072] [表8]

サンプル番号	III-1		III-2		III-3	
ナノ粒子(g)	0.9		1.0		1.1	
トレハロース(g)	1.1		1.0		0.9	
乾式平均粒子径(μm)	2.08		2.16		2.22	
比重	1.48		1.43		1.39	
空気力学的粒子径(μm)	2.53		2.58		2.61	
湿式粒子径分布(直後)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)
	9	0.0	9	0.0	14	0.0
	12	0.0	12	0.0	18	0.0
	17	0.0	16	0.0	23	0.0
	23	0.0	22	0.0	30	0.0
	31	0.0	30	0.0	39	0.0
	42	0.0	41	0.0	50	0.0
	57	0.0	55	0.0	65	0.0
	77	0.7	74	0.0	84	0.5
	105	3.1	101	0.0	109	2.5
	143	6.5	136	10.2	142	5.7
	194	9.7	184	32.8	183	8.7
	264	17.4	249	37.4	237	11.2
	358	28.7	337	17.2	307	23.6
	487	25.2	456	2.4	398	31.8
	662	8.6	617	0.0	515	15.3
	899	0.2	835	0.0	666	0.8
	1222	0.0	1129	0.0	863	0.0
	1662	0.0	1527	0.0	1117	0.0
	2258	0.0	2066	0.0	1446	0.0
	3070	0.0	2794	0.0	1872	0.0
	4172	0.0	3780	0.0	2424	0.0
	5671	0.0	5114	0.0	3138	0.0
	7708	0.0	6918	0.0	4063	0.0
	10476	0.0	9358	0.0	5260	0.0
平均粒子径(nm)	361.9		236.4		336.7	
備考	実施例		実施例		実施例	

[0073] 平均粒子径が約250nmのナノ粒子を用いてナノコンポジット粒子を調製した場合でも、湿式粒子径分布の測定結果から、ナノ粒子とトレハロースの質量比が45:55～55:45の範囲で良好な再分散性を示すことがわかる。

[0074] 以上をまとめると、本発明のナノコンポジット粒子の水に対する再分散性は含有されるナノ粒子の平均粒子径には無関係であり、ナノ粒子と二糖類との質量比に依存してその質量比が45:55～55:45の範囲である場合に良好な再分散性を示すことがわかる。

実施例 4

[0075] 実施例1の(1)と同様にして調製したPLGAナノ粒子(平均粒子径約500nm)1．0gを蒸留水100mlに再分散し、分散液にトレハロース1．0gを溶解して試料分散液を

調製した。該試料分散液を用いて、「入口温度を60℃～120℃に変化」させて噴霧乾燥を行った以外は実施例1と同様にしてナノコンポジット粒子を調製した。

[0076] 実施例1と同様にして乾式粒子径分布と湿式粒子径分布を測定した。結果を表9、表10に示す。

[0077] [表9]

サンプル番号	IV-1		IV-2		IV-3		IV-4	
ナノ粒子(g)	1.0		1.0		1.0		1.0	
トレハロース(g)	1.0		1.0		1.0		1.0	
入口温度(℃)	60		70		80		90	
乾式平均粒子径(μm)	6.15		6.33		3.49		2.46	
湿式粒子径分布(直後)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)
	45	0.0	115	0.0	135	0.0	80	0.0
	54	0.0	128	0.0	148	0.0	93	0.0
	65	0.0	142	0.0	163	0.0	107	0.0
	79	0.0	157	0.0	179	0.0	124	0.0
	95	0.0	174	0.0	197	0.0	143	0.0
	114	0.0	193	0.0	217	0.0	165	0.0
	138	0.0	214	0.0	238	0.0	191	0.0
	166	0.2	237	0.0	262	0.0	220	0.2
	200	0.5	263	0.6	288	0.3	254	0.9
	242	1.2	292	2.6	317	1.8	294	2.5
	291	2.9	324	7.1	348	7.0	339	8.9
	351	21.2	359	17.1	383	25.9	392	26.9
	424	38.5	398	31.4	421	39.6	453	35.4
	511	22.0	441	30.2	463	22.4	523	18.0
	616	5.7	489	10.9	509	3.1	605	4.0
	743	5.4	542	0.0	560	0.0	699	2.4
	896	2.3	601	0.0	615	0.0	807	0.8
	1081	0.0	666	0.0	676	0.0	932	0.0
	1303	0.0	738	0.0	744	0.0	1077	0.0
	1572	0.0	818	0.0	818	0.0	1244	0.0
	1895	0.0	907	0.0	899	0.0	1437	0.0
	2286	0.0	1006	0.0	988	0.0	1660	0.0
	2756	0.0	1115	0.0	1087	0.0	1918	0.0
	3324	0.0	1236	0.0	1195	0.0	2216	0.0
平均粒子径(nm)	458.4		404.7		416.3		447.7	
備考	実施例		実施例		実施例		実施例	

[0078] [表10]

サンプル番号	IV-5		IV-6		IV-7	
ナノ粒子(g)	1.0		1.0		1.0	
トレハロース(g)	1.0		1.0		1.0	
入口温度(℃)	100		110		120	
乾式平均粒子径(μm)	2.23		2.38		2.65	
湿式粒子径分布(直後)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)
	86	0.0	5	0.0	15	0.0
	100	0.0	7	0.0	21	0.0
	117	0.0	11	0.0	30	0.0
	136	0.0	17	0.0	42	0.0
	159	0.0	27	0.0	58	0.0
	185	0.0	42	0.0	82	0.0
	215	0.0	65	0.0	116	0.0
	250	0.3	102	0.0	163	0.0
	291	1.3	158	0.3	230	0.3
	339	7.0	246	18.0	324	9.2
	395	21.3	382	40.8	456	20.0
	460	27.1	594	29.6	643	14.7
	536	15.0	923	7.8	905	4.9
	624	10.0	1435	2.0	1275	1.2
	727	12.3	2230	0.7	1796	2.0
	846	5.5	3467	0.0	2530	6.1
	985	0.1	5391	0.0	3564	14.4
	1147	0.0	8381	0.0	5020	18.8
	1336	0.0	13029	0.0	7071	8.4
	1556	0.0	20257	0.1	9959	0.0
	1811	0.0	31493	0.3	14028	0.0
	2109	0.0	48961	0.3	19759	0.0
	2456	0.0	76118	0.1	27831	0.0
	2860	0.0	118340	0.0	39200	0.0
平均粒子径(nm)	516.8		830.1		2517.1	
備考	実施例		実施例		実施例	

[0079] 表9、表10から入口温度が低下すると乾式平均粒子径が増加することがわかる。また、入口温度を60℃～100℃の範囲として調製することにより、良好な再分散性を示すナノコンポジット粒子が得られることがわかる。二糖類としてトレハロースを用いた場合、入口温度を100℃以下とすることでトレハロースの変性を防ぐことができ、ナノコンポジット粒子に良好な再分散性を付与することできる。

実施例 5

[0080] 実施例4において、「トレハロース」の代わりに「ラクトース」を用いた以外は実施例4と同様にしてナノコンポジット粒子を調製し、乾式粒子径分布と湿式粒子径分布とを測定した。結果を表11、表12に示す。

[0081] [表11]

サンプル番号	V-1		V-2		V-3		V-4	
ナノ粒子(g)	1.0		1.0		1.0		1.0	
ラクトース(g)	1.0		1.0		1.0		1.0	
入口温度(℃)	60		70		80		90	
乾式平均粒子径(μm)	5.69		2.37		2.37		1.88	
湿式粒子径分布(直後)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)
	43	0.0	53	0.0	52	0.0	51	0.0
	52	0.0	63	0.0	62	0.0	61	0.0
	62	0.0	74	0.0	74	0.0	72	0.0
	75	0.0	88	0.0	87	0.0	86	0.0
	90	0.0	104	0.0	103	0.0	103	0.0
	108	0.0	123	0.0	123	0.0	122	0.0
	130	0.1	146	0.0	146	0.0	146	0.0
	156	0.5	173	0.1	173	0.0	174	0.0
	188	1.2	205	0.6	205	0.0	207	0.0
	226	2.3	243	1.9	243	0.9	247	0.7
	273	4.3	287	4.8	288	10.0	294	4.6
	328	14.2	341	20.0	342	33.1	350	28.3
	395	28.7	403	36.8	406	40.0	417	45.4
	475	26.7	478	27.2	482	15.9	498	21.0
	571	13.2	566	7.8	571	0.0	593	0.0
	687	6.2	671	0.8	678	0.0	707	0.0
	827	2.5	795	0.0	804	0.0	843	0.0
	995	0.1	941	0.0	954	0.0	1004	0.0
	1198	0.0	1115	0.0	1132	0.0	1197	0.0
	1441	0.0	1321	0.0	1343	0.0	1427	0.0
	1734	0.0	1565	0.0	1593	0.0	1701	0.0
	2087	0.0	1854	0.0	1890	0.0	2027	0.0
	2511	0.0	2196	0.0	2242	0.0	2416	0.0
	3022	0.0	2602	0.0	2660	0.0	2880	0.0
平均粒子径(nm)	446.3		415.8		383.2		408.3	
備考	実施例		実施例		実施例		実施例	

[0082] [表12]

サンプル番号	V-5		V-6		V-7	
ナノ粒子(g)	1.0		1.0		1.0	
ラクトース(g)	1.0		1.0		1.0	
入口温度(℃)	100		110		120	
乾式平均粒子径(μm)	2.29		2.58		2.58	
湿式粒子径分布(直後)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)
	18	0.0	14	0.0	10	0.0
	24	0.0	19	0.0	15	0.0
	33	0.0	27	0.0	21	0.0
	45	0.0	37	0.0	31	0.0
	61	0.0	51	0.0	46	0.0
	82	0.0	70	0.0	68	0.0
	111	0.0	96	0.0	99	0.0
	151	0.1	132	0.0	146	0.1
	205	0.7	182	0.3	214	0.4
	278	4.4	251	5.0	314	3.9
	377	10.6	346	16.6	461	9.5
	511	20.3	476	19.7	677	13.3
	693	27.8	656	9.4	994	14.6
	940	21.6	903	14.4	1460	11.5
	1275	10.9	1244	23.6	2145	16.1
	1729	3.5	1713	11.0	3150	21.2
	2345	0.0	2359	0.0	4626	9.4
	3180	0.0	3249	0.0	6793	0.0
	4313	0.0	4474	0.0	9977	0.0
	5849	0.0	6161	0.0	14652	0.0
	7932	0.0	8485	0.0	21518	0.0
	10757	0.0	11685	0.0	31602	0.0
	14588	0.0	16091	0.0	46411	0.0
	19784	0.0	22160	0.0	68160	0.0
平均粒子径(nm)	752.8		838.0		1908.1	
備考	実施例		実施例		実施例	

[0083] 表11、表12から入口温度が低下すると乾式平均粒子径が増加することがわかる。また、入口温度を60℃～90℃の範囲として調製することにより、良好な再分散性を示すナノコンポジット粒子が得られることがわかる。二糖類としてラクトースを用いた場合、入口温度を90℃以下とすることでラクトースの変性を防ぐことができ、ナノコンポジット粒子に良好な再分散性を付与することできる。

[0084] 以上をまとめると、噴霧乾燥における噴霧乾燥機の入口温度が60℃～100℃の範囲のときに良好な再分散性を示すナノコンポジット粒子を調製することができる。

[0085] 一方、入口温度が70℃以上のときに、本発明のナノコンポジット粒子を肺胞到達に好適な空気力学的粒子径分布とすることができることがわかる。従って、噴霧乾燥機の入口温度を70℃～100℃の範囲とすることで再分散性と空気力学的粒子径分布の点で、経肺投与製剤として良好な特性を有するナノコンポジット粒子を調製できる

ことがわかる。更に噴霧乾燥機の入口温度が80℃～90℃の範囲のときに更に良好な特性が得られることがわかる。

比較例1

[0086] 実施例3の(1)と同様にして調製したPLGAナノ粒子(平均粒子径約250nm)1．0gを蒸留水100mlに再分散し、分散液にマンニトール1．0gを溶解して試料分散液を調製した。該試料分散液を用いた以外は実施例1と同様にして、ナノコンポジット粒子を調製し、乾式平均粒子径と湿式粒子径分布とを測定した。結果を表13に示す。尚、表13には比較のためトレハロースを用いたサンプル番号III－2の測定結果も併記した。

[0087] [表13]

サンプル番号		VI		サンプル番号		III-2	
ナノ粒子(g)		1.0		ナノ粒子(g)		1.0	
マンニトール(g)		1.0		トレハロース(g)		1.0	
乾式平均粒子径(μm)		2.47		乾式平均粒子径(μm)		2.16	
湿式粒子径分布(直後)		湿式粒子径分布(10分後)		湿式粒子径分布(直後)		湿式粒子径分布(10分後)	
粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)	粒子径(nm)	体積(%)
3	0.0	3	0	9	0.0	14	0
5	0.0	5	0	12	0.0	18	0
7	0.0	7	0	16	0.0	23	0
11	0.0	11	0	22	0.0	30	0
16	0.0	16	0	30	0.0	39	0
25	0.0	24	0	41	0.0	50	0
37	0.0	37	0	55	0.0	65	0
55	0.0	55	0	74	0.0	85	0
83	1.2	82	1.5	101	0.0	110	1.4
124	8.3	123	7.5	136	10.2	142	7.4
186	14.8	185	13.5	184	32.8	185	17
279	9.5	277	10.4	249	37.4	239	23.7
419	1.8	415	2.9	337	17.2	310	25.4
629	2.7	623	1.4	456	2.4	402	18.9
944	18.7	934	17.4	617	0.0	522	6.2
1416	29.5	1401	30.7	835	0.0	676	0
2125	13.4	2102	14.7	1129	0.0	877	0
3188	0.0	3153	0	1527	0.0	1137	0
4784	0.0	4730	0	2066	0.0	1474	0
7178	0.0	7095	0	2794	0.0	1911	0
10770	0.0	10643	0	3780	0.0	2478	0
16159	0.0	15964	0	5114	0.0	3213	0
24246	0.0	23946	0	6918	0.0	4166	0
36380	0.0	35920	0	9358	0.0	5402	0
平均粒子径(nm)	968.9	平均粒子径(nm)	986.7	平均粒子径(nm)	236.4	平均粒子径(nm)	287.3
備考		比較例		備考		実施例	

[0088] 表13から、二糖類であるトレハロースの代わりに、糖アルコールであるマンニトールを用いた場合には、湿式粒子径分布は2つのピークを与え、ナノ粒子が完全には再分散されないことが分かる。また、10分後の測定においても湿式粒子径分布に大きな変化はなく、依然として完全には再分散されないことがわかる。

実施例 6

[0089] 実施例3によって得られたサンプル番号(III—1)～(III—3)のナノコンポジット粒子について、アンダーセン型カスケードインパクターを用いて以下の手順で空気力学的粒子径分布をそれぞれ評価した。

(1)測定サンプルを真空乾燥機で2時間真空乾燥し、測定サンプル30mgを測定用カプセル内に秤量した。

(2)アンダーセン型カスケードインパクター(東京ダイレック(株)製、AN－200)とドライパウダー吸入器(DPI、(株)日立製作所製、Jethaler)を用いて、流速28．3l／minにて5秒間吸引した。

(3)各ステージの上の粒子沈積量を、沈積粒子をクロロホルムに溶解し、クロロホルム中におけるRFPの吸光度(波長475nm)を測定することにより、算出した。

(4)カプセル質量を再測定することでカプセル内粒子残量を算出し、充填量との差から粒子放出量を算出した。

(5)下部のステージであるステージ3～ステージ7に沈積した粒子質量の和の、全粒子質量に対する割合であるFPF(Fine Particle Fraction)(%)を算出した。

[0090] 表14に、各サンプルについて、カプセルからの粒子放出効率ED(%)、ステージ0～7の沈積粒子質量(mg)、FPF(%)を示した。また、図1にサンプル(III－2)の空気力学的粒子径分布を示した。

[0091] [表14]

サンプル番号		III-1	III-2	III-3
ナノ粒子 (g)		0.9	1.0	1.1
トレハロース (g)		1.1	1.0	0.9
充填量 (mg)		30.2	30.3	30.2
粒子放出量 (mg)		27.6	29.0	28.4
ED (%)		91.4	95.7	94.0
各ステージの沈積粒子質量 (mg)	0	0.60050	0.47062	0.36243
	1	0.44141	0.54229	0.45916
	2	1.38902	1.71840	4.79857
	3	3.03600	2.78857	1.58612
	4	2.95989	1.84334	2.52452
	5	1.04172	0.62610	0.93068
	6	0.16785	0.11715	0.15967
	7	0.00000	0.00000	0.00000
FPF (%)		23.9	17.7	17.2

[0092] 表14から、サンプル(III－1)～(III－3)のいずれも、良好な粒子放出効率を示すことが分かる。

[0093] 前記FPFは肺胞への到達度を評価するのに適した数値で、FPFが大きいほど肺胞到達性に優れていることを示す数値である。サンプル(III－1)～(III－3)のいずれもが、良好なFPFを示していることがわかる。すなわち空気力学的粒子径が0．13μm～4．7μmである肺胞到達に適する粒子の割合が多く良好な飛翔性を示すことがわかる。

[0094] 従って、本発明の被送達薬物及び生分解性ポリマーを含むナノ粒子と、糖物質とを含むナノコンポジット粒子であって、前記糖物質が二糖類であり、前記ナノ粒子と前記二糖類との質量比が40:60～60:40の範囲であるナノコンポジット粒子によれば

、水に対する良好な溶解性を有し、水と接触させたときに良好な再分散性を有するナノコンポジット粒子を提供することができる。

請求の範囲

[1] 被送達薬物及び生分解性ポリマーを含むナノ粒子と、糖物質とを含むナノコンポジット粒子であって、前記糖物質が二糖類であり、前記ナノ粒子と前記二糖類との質量比が40:60～60:40の範囲であるナノコンポジット粒子。

[2] 前記ナノ粒子と前記二糖類との質量比が45:55～55:45の範囲である請求項1記載のナノコンポジット粒子。

[3] 前記生分解性ポリマーが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(乳酸－グリコール酸)及びポリシアノアクリレートからなる群から選択された少なくとも1種を含む生分解性ポリマーである請求項1又は2に記載のナノコンポジット粒子。

[4] 前記二糖類が、ショ糖、麦芽糖、ラクトース、トレハロース及びセロビオースからなる群から選択された少なくとも1種である請求項1～3のいずれか1項に記載のナノコンポジット粒子。

[5] 前記生分解性ポリマーが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(乳酸－グリコール酸)及びポリシアノアクリレートからなる群から選択された少なくとも1種を含む生分解性ポリマーであって、前記二糖類が、ショ糖、麦芽糖、ラクトース、トレハロース及びセロビオースからなる群から選択された少なくとも1種である請求項1又は2に記載のナノコンポジット粒子。

[6] 前記生分解性ポリマーが、ポリ(乳酸－グリコール酸)を含む生分解性ポリマーであって、前記二糖類が、ラクトース及び／又はトレハロースである請求項1又は2に記載のナノコンポジット粒子。

[7] 前記ナノ粒子と前記二糖類とを含む溶液を、噴霧乾燥して得られる請求項1～請求項6のいずれか1項に記載のナノコンポジット粒子。

[8] 前記噴霧乾燥における噴霧乾燥機の入口温度が60℃～100℃の範囲である請求項7に記載のナノコンポジット粒子。

[9] 前記噴霧乾燥における噴霧乾燥機の入口温度が60℃～90℃の範囲である請求項7に記載のナノコンポジット粒子。

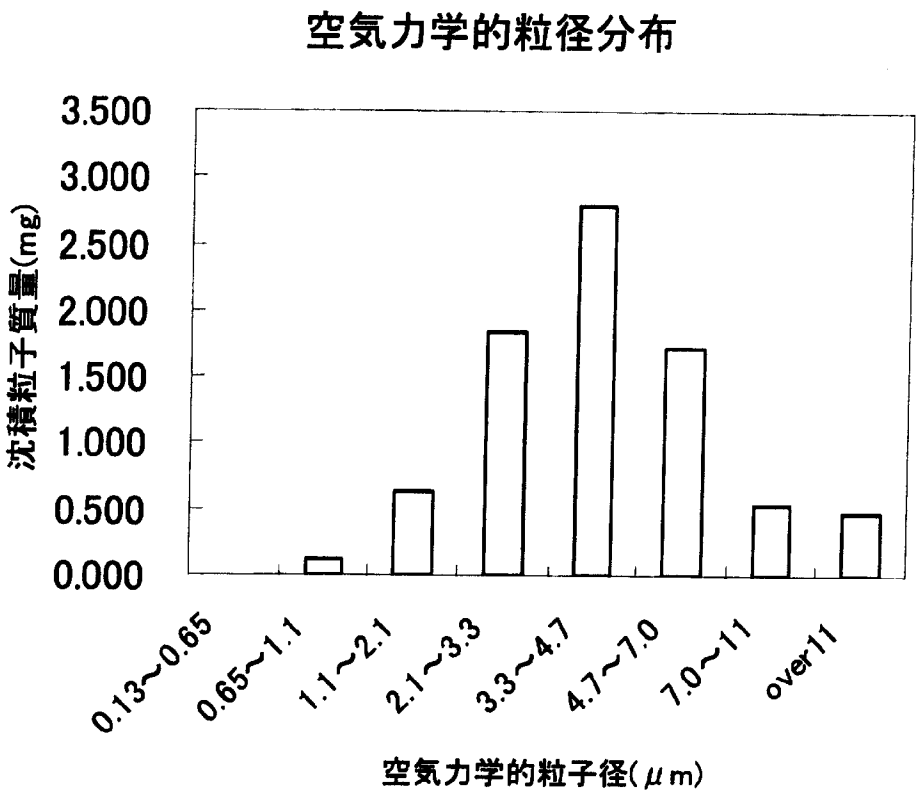
[10] 被送達薬物及び生分解性ポリマーを含むナノ粒子と二糖類とを含む溶液を噴霧乾燥する工程を含む請求項1～請求項6のいずれか1項に記載のナノコンポジット粒子

の製造方法。

[11] 前記噴霧乾燥における噴霧乾燥機の入口温度が60℃～100℃の範囲である請求項10に記載のナノコンポジット粒子の製造方法。

[12] 前記噴霧乾燥における噴霧乾燥機の入口温度が60℃～90℃の範囲である請求項10に記載のナノコンポジット粒子の製造方法。

[図1]


空気力学的粒径分布
3.500
3.000
2.500
2.000
1.500
1.000
0.500
0.000
沈積粒子質量(mg)
0.13~0.65
0.65~1.1
1.1~2.1
2.1~3.3
3.3~4.7
4.7~7.0
7.0~11
over11
空気力学的粒子径(μm)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/055388

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K47/34(2006.01)i, *A61K9/14*(2006.01)i, *A61K9/51*(2006.01)i, *A61K31/496*(2006.01)i, *A61K47/10*(2006.01)i, *A61K47/26*(2006.01)i, *A61K47/32*(2006.01)i, *A61P31/04*(2006.01)i
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)
A61K47/34, A61K9/14, A61K9/51, A61K31/496, A61K47/10, A61K47/26, A61K47/32, A61P31/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WPI, BIOSIS(STN), CA(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2005-213170 A (Hosokawa Powder Technology Research Institute), 11 August, 2005 (11.08.05), Claims; Par. Nos. [0044] to [0051]; examples & WO 2005/072707 A1	1-7,10 8,9,11,12
Y A	JP 2004-262810 A (Hosokawa Powder Technology Research Institute), 24 September, 2004 (24.09.04), Claims 1 to 4; Par. Nos. [0067] to [0068] (Family: none)	8,9,11,12 1-7,10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 June, 2007 (13.06.07)	26 June, 2007 (26.06.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/055388

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-518432 A (Advanced Inhalation Research, Inc.), 25 June, 2002 (25.06.02), & WO 1999/066903 A2 & EP 1089712 A2 & EP 1273290 A1 & EP 1089712 B1 & AU 9947068 A & AU 747231 B & DE 69907456 E & ES 2198922 T3 & AU 2002300591 A2 & AU 2002300591 A1	1-12
A	JP 2002-523360 A (Advanced Inhalation Research, Inc.), 30 July, 2002 (30.07.02), & US 6956021 B1 & US 2006/002996 A1 & WO 2000/010541 A1 & EP 1107743 A1 & AU 9957842 A & AU 758351 B & AU 2003204416 A1	1-12

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０５５３８８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K47/34(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/51(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K47/34, A61K9/14, A61K9/51, A61K31/496, A61K47/10, A61K47/26, A61K47/32, A61P31/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

WPI, BIOSIS(STN), CA(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	JP 2005-213170 A（株式会社ホソカワ粉体技術研究所）2005.08.11, 特許請求の範囲、段落【0044】－【0051】、実施例参照	1-7 及び 10
Y	& WO 2005/072707 A1	8, 9, 11 及び 12
Y	JP 2004-262810 A（株式会社ホソカワ粉体技術研究所）2004.09.24, 請求項１－４、段落【００６７】－【００６８】参照（ファミリーなし）	8, 9, 11 及び 12
A		1-7 及び 10

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー

「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１３．０６．２００７	２６．０６．２００７

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　３７６９
横井　宏理
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP 2002-518432 A（アドバンスト　インハレーション　リサーチ，インコーポレイテッド）2002.06.25 & WO 1999/066903 A2 & EP 1089712 A2 & EP 1273290 A1 & EP 1089712 B1 & AU 9947068 A & AU 747231 B & DE 69907456 E & ES 2198922 T3 & AU 2002300591 A2 & AU 2002300591 A1	1-12
A	JP 2002-523360 A（アドバンスト　インハレーション　リサーチ，インコーポレイテッド）2002.07.30 & US 6956021 B1 & US 2006/002996 A1 & WO 2000/010541 A1 & EP 1107743 A1 & AU 9957842 A & AU 758351 B & AU 2003204416 A1	1-12