

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5154078号  
(P5154078)

(45) 発行日 平成25年2月27日 (2013. 2. 27)

(24) 登録日 平成24年12月14日 (2012. 12. 14)

(51) Int. Cl.	F I
<b>A 6 1 K 9/14 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 9/14
<b>A 6 1 K 9/72 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 9/72
<b>B 0 1 D 9/02 (2006. 01)</b>	B 0 1 D 9/02 6 0 1 J
<b>A 6 1 P 11/06 (2006. 01)</b>	B 0 1 D 9/02 6 0 2 F
<b>A 6 1 K 31/137 (2006. 01)</b>	B 0 1 D 9/02 6 0 2 Z
請求項の数 19 (全 20 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2006-502296 (P2006-502296)	(73) 特許権者	501198523
(86) (22) 出願日	平成16年2月19日 (2004. 2. 19)		ザ ユニヴァーシティ オブ バース
(65) 公表番号	特表2006-519780 (P2006-519780A)		イギリス, エイヴォン, バース, クラヴァ
(43) 公表日	平成18年8月31日 (2006. 8. 31)		ートン ダウン (番地なし)
(86) 国際出願番号	PCT/GB2004/000654	(74) 代理人	100104581
(87) 国際公開番号	W02004/073827		弁理士 宮崎 伊章
(87) 国際公開日	平成16年9月2日 (2004. 9. 2)	(72) 発明者	ロバート プライス
審査請求日	平成18年12月18日 (2006. 12. 18)		イギリス国 エヌビー16 6 LW モン
(31) 優先権主張番号	0304037.5		マウスシャア、ランヴェア ディスコウド
(32) 優先日	平成15年2月21日 (2003. 2. 21)		、コート ハウス ロード 12、タイ
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		メイリオグ
(31) 優先権主張番号	0313129.9	(72) 発明者	ヨーグ セバスチャン ケイガー
(32) 優先日	平成15年6月6日 (2003. 6. 6)		ドイツ国 D-04420 マルクランシ
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		ユタッド、アホーンウェグ 10
前置審査			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粒子の製造プロセス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

i) 適切な溶剤中に所望の物質 (substance) の溶液を作製 (formation) するステップ  
 i i) 前記物質の溶液からエアロゾル (aerosol) を生成するステップ  
 i i i) 前記物質の非溶剤 (a non-solvent of said substance) が収容された容器にエアロゾルの液滴 (droplet) を回収するステップ  
 i v) 前記物質の結晶化をもたらすために、前記非溶剤の中に分散された液滴に超音波を印加するステップを含む粒子の製造プロセス。

【請求項 2】

前記エアロゾルの生成と前記非溶剤中への前記エアロゾル液滴の回収との間で、前記溶剤は前記エアロゾルの液滴から気化する請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

前記溶剤の気化の程度は、非溶剤中への液滴の回収において、各液滴の少なくとも 80 重量% が前記所望の物質の分子である請求項 2 に記載のプロセス。

【請求項 4】

前記プロセスの i) で形成された溶液中の製薬的に受け入れられる物質の濃度は、50 mg / ml から 200 mg / ml までである請求項 1 乃至 3 のいずれかの項に記載のプロセス。

【請求項 5】

前記溶液は、前記所望の物質の飽和溶液である請求項 4 に記載のプロセス。

## 【請求項 6】

エアロゾルの生成方法は、高空気圧噴霧器 (high air pressure atomiser) 又は電気流体力学的なスプレー噴霧器 (electrohydrodynamic spray atomiser) である請求項 1 乃至 5 のいずれかの項に記載のプロセス。

## 【請求項 7】

エアロゾル発生器により生成される液滴は、 $1\ \mu\text{m}$  から  $50\ \mu\text{m}$  の間の初期直径を有する請求項 1 乃至 6 のいずれかの項に記載のプロセス。

## 【請求項 8】

エアロゾル発生器により生成される液滴は、 $10\ \text{nm}$  から  $1\ \mu\text{m}$  の間の初期直径を有する請求項の 1 乃至 6 のいずれかに記載のナノメートルサイズの粒子を製造するプロセス。

10

## 【請求項 9】

エアロゾルの液滴が回収される非溶剤は、乳化剤を含む請求項 1 乃至 8 のいずれかの項に記載のプロセス。

## 【請求項 10】

前記所望の物質は、製薬的に受け入れられる物質又は農薬的に活性な物質である請求項 1 乃至 9 のいずれかの項に記載のプロセス。

## 【請求項 11】

前記所望の溶質は、薬剤である請求項 10 に記載のプロセス。

## 【請求項 12】

前記薬剤は、吸入製剤 (inhalation formulation) の用途に適した請求項 11 に記載のプロセス。

20

## 【請求項 13】

前記薬剤は、サルブタモール (salbutamol) である請求項 12 に記載のプロセス。

## 【請求項 14】

請求項 1 乃至 13 のいずれかに記載のプロセスにより得られた結晶粒子 (crystalline particles) で、医薬又は農薬の製剤に適した粒子であって、

前記粒子は、機械的な微粒化によって製造された1粒子の形状に比較して、単分散で  $1\ \mu\text{m}$  と  $5\ \mu\text{m}$  の間の粒度分布を有する実質的に球状であり、

前記粒子は結晶構造で球状の粒子の表面にはナノメートルスケール (nanometre scale) の波打ち表面 (surface corrugations) を有する

30

ことを特徴とする結晶粒子。

## 【請求項 15】

前記粒子は、薬剤の粒子である請求項 14 に記載の結晶粒子。

## 【請求項 16】

請求項 1 乃至 13 のいずれかに記載のプロセスにより作製可能な結晶粒子であって、

前記粒子は、機械的な微粒化によって製造された1粒子の形状に比較して、単分散で  $1\ \mu\text{m}$  と  $5\ \mu\text{m}$  の間の粒度分布を有する実質的に球状であり、

前記粒子は結晶構造で球状の粒子の表面には、ナノメートルスケール (nanometre scale) の波打ち表面 (surface corrugations) を有する結晶粒子。

40

## 【請求項 17】

i) エアロゾル発生器

ii) 物質の非溶媒が収容されたエアロゾルの液滴を回収する回収容器

iii) 回収されたエアロゾルの液滴に超音波を印加する手段

を含む装置。

## 【請求項 18】

請求項 14 乃至 16 のいずれかに記載の粒子を含む医薬又は農薬組成物。

## 【請求項 19】

薬品の製造のための請求項 14 乃至 16 のいずれかに記載の結晶粒子の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

50

## 【0001】

本発明は、粒子の製造プロセス及びその粒子自体に関するものである。本発明は特定用途である医薬品製剤分野の特に吸入式製剤や、農薬製剤分野の特に懸濁液に用いられる。

## 【背景技術】

## 【0002】

多くの薬が、喘息や他の呼吸器疾患の患者の治療に用いられる。そのような薬の投与方法として好ましい方法の一つは吸入によるものであり、多くの異なったタイプの吸入器、具体的には、定量吸入器、噴霧器、ドライパウダー(dry powder)吸入器が利用されている。

## 【0003】

医薬品製剤に使用される粒子の大きさと表面の性質は、その粒子の挙動に重大な影響を及ぼし得る。加圧型の定量吸入器とドライパウダー吸入製剤の懸濁液の治療効果は、吸収されている粒子の物理的性質に非常に依存する。概して、比較的小さなサイズの薬の粒子は、はるかに大きな粒子サイズの担体粒子に運ばれる。吸入において、当該小さな粒子は担体粒子から剥がされ、肺の中に運ばれる。固形有効成分の粒径範囲は、特に製剤の有効性に影響を及ぼす。例えば、 $\beta_2$ 作動薬( $\beta_2$ -agonist)の運搬に最適な粒子サイズは $6\mu\text{m}$ であり、ペプチド作動薬では、 $0.5$ から $2\mu\text{m}$ である。粒径は経口投与する難溶解性薬の粒子の溶解特性を変化させるので、粒径は医薬固形剤の治療効果に影響を与えることができる。それゆえに、医薬品製剤に用いる薬粒子を治療効果に最適な狭い粒径分布で製造することが望ましい。

## 【0004】

概して、吸入器のための薬粒子は、粒子を他の生成しつつある小さい粒子と衝突させるために圧縮空気の噴流に対向させることによる機械的な微細化によって製造される。機械的な微細化によって製造された粒子はこのような高いエネルギーのプロセスにより悪影響が及ぼされ、得られた粒子は、表面のしわ、表面の自由エネルギー、電荷、そして最も著しく一定の結晶状態の乱れの増加が見られる。この乱れの領域は、主に粒子表面上であると考えられており、準安定である。一定の条件下で、特に温度と湿度を上げた条件の場合、粒子表面上の非結晶の領域は再結晶化の過程を受け、場合によっては、粒子の凝集が起こり得る。従って、貯蔵中と取り扱い中の薬粒子の安定性と性能は、機械的な微粒子化の過程の影響の作用を受ける。さらに、機械的な微粒子化が粒子の表面特性のコントロール

## 【0005】

薬粒子の製造の代替技術は、薬の溶液の液滴のエアロゾルの生成と、それに続いて粒子に固めるために液滴を噴霧乾燥させることを含む。噴霧乾燥技術の不利な点は、固化が急速であったとき、粒子が結晶ではなく、100%非結晶となる傾向があることである。エアロゾルの液滴の凍結乾燥も、粒子を得るために用いられるが、この場合もやはり急速な固形化は非結晶の粒子の発生を導く。

## 【0006】

農薬製剤は、普通、スプレーで利用され、通常、水性スプレー処方である。ひとつの処方タイプは液状媒質中の農薬活性(通常、水不溶性活性)を有する固形粒子の懸濁液であり、普通、スプレーとして使用する前に希釈される濃縮物(濃縮懸濁液)として、初めは処方される。

## 【発明の開示】

## 【0007】

本発明は、  
i) 適切な溶剤中に所望の物質の溶液を作製すること、  
ii) 前記物質溶液からエアロゾルを生成すること、  
iii) 前記物質の非溶剤(a non-solvent of said substance)を収容された容器にエアロゾルの液滴(droplet)を回収すること、そして

iv) 前記物質を結晶化させるために、前記非溶剤の中に分散された液滴に超音波を印加すること、

のステップを含む粒子の製造プロセスを提供するものである。

【0008】

本発明のプロセスは、目的とするいかなる可溶性の物質の粒子を作製するためにでも利用できる。例えば、医薬的に許容される可溶性の物質で薬理的な活性成分と医薬品賦形剤の両方を含むものなど、医薬製剤に用いるのに適した粒子を用意するのに利用できるだろうし、特に薬粒子の製造に利用できる。さらに好ましい態様においては、本発明によるプロセスは、農薬製剤への利用に用いるのに適した粒子を作製するために利用される。いかなる可溶性の農薬的活性物質の粒子にも用いられ、特に上記の農薬製剤に利用される。従って、他のタイプの物質も利用され得るが、その粒子が本発明のプロセスを利用するのに用意される物質は、医薬的に許容される物質や農薬的に活性のある物質であることが好ましい。

10

【0009】

エアロゾルに基づいた微粒化システムはエアロゾルの生成に利用できる。エアロゾルを生成させる様々なシステムがよく知られている。例えば、あるエアロゾルは適切な溶媒に溶解された所望の物質から、電気流体力学的なスプレー、高空気圧の噴霧機又は、圧縮空気のシステム、ロータリー型（スピントップ）システム、スプレーノズル、噴霧器、高圧蒸発システム、圧電変換器、超音波振動子を含んだその他のエアロゾル生成器により作製される。

20

【0010】

本発明においては、エアロゾルの特性をコントロールすることで、作製される粒子の性質のコントロールを可能とする。エアロゾルは通常マイクロメートルサイズのエアロゾルであり、エアロゾルの液滴が所望の目的に適した粒子を作製するのに適切なサイズ範囲となるように、エアロゾルの生成がコントロールされる。一方、ナノサイズのエアロゾルの液滴が作製される場合には、ナノサイズの粒子の作製にもまた利用できる。

【0011】

エアロゾルの液滴の大きさと分散度は、本発明のプロセスにより製造された粒子、例えば薬粒子の大きさと分散度に大きく影響する。液滴の大きさは、好ましくは10nmから1mm、特に好ましくは1 $\mu$ mから200 $\mu$ m、さらに最も好ましくは1 $\mu$ mから50 $\mu$ mであり、例えば、液滴が噴出して通過する様々なノズルの径でコントロールされ得る。ナノメートルサイズの粒子が求められる時は、10nmから1 $\mu$ mのエアロゾルの液滴が好ましい。また、液滴の多分布が、所望の結晶性粒子に要求される分布範囲中にあることが好ましい。適切な分布測定は、レーザー光散乱測定法などの標準的な技術により実施することができる。

30

【0012】

エアロゾル生成器からの液滴の噴出から、非溶剤の表面に液滴が届く時までの間に液滴から溶剤が気化する。従って、液滴の生成と非溶剤中での液滴の回収の間に液滴の組成は変化する。溶剤の気化によって目的の物質の液滴中での濃度が高くなり、その液滴は、非溶剤の表面に到達するまでに、薬剤の超冷却溶解物(super-cooled melt)となり得る。通常は、液滴が非溶剤に到達するまでに、100%の薬分子となる等、目的の物質が100%となり得、一方、液滴の残りは目的の物質の分子と溶剤の分子の両者を含むこととなる。所望の物質濃度の高い液滴は、過飽和溶液から結晶成長を経て結晶として得られる粒子に比して、より球状の形の粒子を産出することができる。好ましくは、非溶剤の表面に到達している各々の液滴の少なくとも80質量%が目的とする物質であるように、更に好ましくは、各々の液滴の少なくとも90質量%が目的物質の分子であるように、最も好ましくは、各々の液滴の少なくとも95質量%が目的物質の分子であるように、プロセスのパラメータはコントロールされる。

40

【0013】

本発明のこのプロセスのステップ(i)で作製される溶液中の所望物質濃度の変化は、得られる粒子サイズに影響を及ぼす。濃度が高くなるに従って、液滴中の目的とする物質

50

分子の数も増加するので、得られる粒子のサイズは濃度とともに増加する。従って、製造される粒子のサイズの調節のために、濃度は選択することができる。好ましくは、エアロゾルの生成のために利用される溶液中の目的の物質の濃度は、少なくとも0.1mg/ml、更に好ましくは、濃度は10mg/mlから500mg/mlそして、最も好ましくは、濃度は50mg/mlから200mg/mlである。

【0014】

濃度を高くすることで、液滴の中の溶剤の量が減り、回収時に完全にその溶剤が気化される液滴の比率が高くなる。

【0015】

溶剤の気化の度合いは、溶剤の温度、ノズルの温度、気化中の温度、液滴の噴出点と非溶剤の表面間の距離、そして用いられる溶剤のタイプによって決まる。温度の上昇は溶剤気化の度合いを高める。液滴の噴出場所と非溶剤の表面の間の距離が広がると、溶剤の気化量も増える。従って、溶剤の気化の度合いは分離距離を変えることにより変化させることができる。

【0016】

それゆえ、適切な気化のための適合した条件を得るために、温度、溶剤、分離距離のそれぞれに関して選択される。

【0017】

当然、実際の溶剤は溶剤の気化の速度により決定される。適切な溶剤は各々の溶剤中での重要な物質の溶解度によって決まり、表1に記載されているものを含有している。

【0018】

【表1】

溶 剤	蒸 気 圧 (単位 Pa 又は $\text{Nm}^{-2}$ )
エタノール	5.8 kPa
メタノール	12.3 kPa
アセトン	24 kPa
シクロヘキサン	12.7 kPa
アセトニトリル	9.6 kPa
ジエチルエーテル	58.6 kPa
アセトアルデヒド	99 kPa
ジエチルエステル	10 kPa

表 1

【0019】

他の適切な溶剤は、工業用変性アルコール、イソプロパノール、ジメチルスルホキシド、そして、n-ブタン、プロパン、イソブタン、ジメチルエーテル、クロロフルオロカーボン12、ハイドロフルオロカーボン134a、ハイドロフルオロカーボン227、HFC-22、HFC-123、HFC-124や、HFA-125(ペンタフルオロエタン)、HFA-152(ジフルオロエタン)などのハイドロフルオロアルカンを含有する高揮発性液化高圧ガスを含むことができる。高揮発性溶剤は、完全に気化する可能性が高く、到達する非溶剤(the non-solvent)の表面上で、所望の物質100%の液滴が高い割合で生成する。これらの溶剤の混合物であれば、いかなるものも用いられる。例えば、混合物は溶剤中でのドラッグ(drug)など所望物質の溶解性を上げることや、溶剤の蒸気圧、すなわち液滴からの溶剤の気化の度合いを調節することに用いられる。また、超臨界二酸化炭素(supercritical  $\text{CO}_2$ )のような超臨界溶媒も用いることができる。

## 【 0 0 2 0 】

溶剤の気化に影響を及ぼす様々な要因は、液滴の粘度にも影響を及ぼし、温度、分離距離、使用される溶剤の操作は、ある程度の、液滴の粘度特性のコントロールを可能とする。エアロゾル液滴の粘度は、入念なコントロールが必要である。なぜなら、液滴が非溶剤 (the non-solvent) の表面に衝突したときに、液滴が飛び散ったり、小さな液滴に壊れたり、全体に球状であるその形が変形したりすることの無いように、粘度は十分に高くなくてはならないからである。もし非溶剤中で液滴を回収する前の溶剤の気化が不十分であればその液滴は、非溶剤中で液滴を回収する時まで完全に溶剤が気化されたより完全な球状の液滴と比較して、平たくなるであろう。一方、反対に、超音波エネルギーを受けた微粒子が、律速運動核生成障壁 (the rate limiting kinetic nucleation barrier) を克服できるようにするために、液滴の中で目的とする物質の分子の自由な拡散が可能となるよう、粘度は十分に低くする必要がある。液滴の粘度が、目的とする物質のガラス転移点での粘度よりも上にある場合は、非結晶の部分をも有する粒子が結果的に生じる。溶剤の混合物は回収された液滴を適切な粘度とするために用いられる。

10

## 【 0 0 2 1 】

エアロゾル液滴は、所望の物質の非溶剤の中に回収される。好ましくは、所望の物質の非溶剤への溶解度は0.1%w/w以下である。好ましくは、非溶剤は低揮発性の非溶剤である。好ましくは、非溶剤中に回収されたエアロゾルの液滴から全ての溶剤が気化しない場合は、その溶剤は非溶剤と混和するものである。適切な混和性溶剤と非溶剤の組み合わせの例を表2に一覧する。

20

## 【 0 0 2 2 】

## 【表2】

好ましい溶剤 (非溶剤としても可)	好ましい非溶剤 (溶剤としても可)
メタノール	水
アセトン	水
エタノール	水
エタノール	シクロヘキサン
メタノール	シクロヘキサン
エタノール	イソプロパノール
メタノール	イソプロパノール
アセトン	イソオクタン
ジメチルスルホキシド	水
工業用変性アルコール	水
ジメチルアセトアミド	水

30

40

表2

## 【 0 0 2 3 】

記載された溶剤のいずれもが個々の物質に非溶剤として利用するのも適切であり、記載された非溶剤のいずれもが適切な溶剤でもある。非溶剤は、溶剤の混合物でもよい。

## 【 0 0 2 4 】

非溶剤中へのエアロゾル液滴の分散を助けるために乳化剤を非溶剤に加えることもできる。好ましくは1.0%以下の乳化剤を非溶剤中に加える、更に好ましくは0.5%以下の乳化剤

50

を非溶剤中に加える、最も好ましくは0.1%以下の乳化剤が用いられる。例えば、適切な乳化剤は表3に記載されているものを含む。

【0025】

【表3】

乳化剤	親水性・親油性 バランス	エマルション型
コレステロール	HLB 3	(w/o)
ドデシルスルホン酸 ナトリウム	HLB 40	(o/w)
ソルビタンモノオレエート	HLB 4.3	(w/o)
ツイン	HLB 15-17	(o/w)
スパン	HLB 2-8	(w/o)

表3

【0026】

w/oは油中水型エマルションを示し、o/wは水中油型エマルションを示す。

【0027】

回収容器は、温度制御された回収容器であってもよい。回収されたエアロゾルの中の微粒子の拡散の度合いをコントロールするために、温度を変化してもよい。

【0028】

エアロゾル液滴からの溶剤の気化は、所望の物質分子の過飽和液滴を生成することができるが、超音波エネルギーがないときは、物質は結晶化しない。通常、従前の技術では、粒子を得るのに凍結乾燥やスプレー乾燥が用いられている。前述のように、これらの手法は結晶性の粒子よりも非結晶のものを生成する。本発明のプロセスでは、適切な非溶剤中の液滴の一群上の液滴に超音波エネルギーを印加し、結晶核生成とそれに続く液滴の結晶化、すなわち所望のサイズの結晶化粒子の生成を起こさせる。

【0029】

超音波エネルギーは、連続的な又はパルス印加 (pulsed application) のような断続的な方法で印加することができる。あらゆる適切な超音波振動の発生源を用いることができる。例えば、超音波プローブ (probe) が回収容器に挿入されていてもよいし、超音波エミッター (emitter) が回収容器に含まれていてもよいし、あるいは、回収容器が超音波バス (bath) の中に収容されていてもよい。

【0030】

超音波の振幅および周波数は、結晶核形成および結晶成長の速度に影響する。例えば、超音波の周波数は20kHzから5MHzまでの間であってもよい。

【0031】

本発明のプロセスは、各粒子が1つ以上の物質を含む粒子を作るために利用することができる。例えば、2つ以上のドラッグ (drug) の溶液からエアロゾルを生成することによって、2つ以上のドラッグ (drug) を含む粒子を作ることができる。その際には、両方の

ドラッグ (drug) について使用する溶剤、使用する非溶剤、温度などのような、プロセス上の他の面を調整することが必要である。

【 0 0 3 2 】

本発明のプロセスによって作製される粒子は結晶構造で、その全体的形状は機械的な微粒子化によって作製される粒子の形態と比較して実質的に球状である。しかしながら、粒子の表面は完全に滑らかではない。基本的には球状の粒子の表面にはナノメートルスケールの波打ちがある。本発明のプロセスによって作製された粒子の形状と表面の形態においては、2つの粒子の表面の間の接触域は従来技術の粒子の接触域とは相違している。粒子の球体の形と波打ちのきめは粒子付着を低減するのに有益である。本発明のプロセスによって製造された粒子では、スプレーまたは凍結乾燥のプロセスによって製造された粒子の非結晶性や微粒子化によって製造された粒子の表面で通常見られる無定形領域が無い。そして、その結果、粒子間相互作用は減少を示し、粒子は凝集しにくい。したがって、当該粒子は保存中及び取り扱い中において、従来技術方法で作製された粒子よりもより良好な安定性を有する。本発明のプロセスによって作製される粒子は、より大きい粒径に向う歪度の度合いと粒径分布における尖度の大きいピーク (leptokurtic) の増大の点からみると、先行技術粒子よりも更に、特徴的に単分散している。

【 0 0 3 3 】

したがって本発明は、特に医薬や農薬の製剤に利用するのに適切な粒子であり、結晶性で実質的に球状であることを特徴とする粒子を更に提供するものである。前記粒子は、ナノメートルスケールの表面の波打ちを有することが好ましい。本発明の粒子は、例えば、医薬品賦形剤であってもよいが、好ましくはドラッグ (drug) の粒子が農薬活性粒子、特に吸入療法での使用に適したドラッグ (drug) の粒子、または懸濁液、特に濃縮懸濁液への使用に適した農薬活性粒子であることが好ましい。

【 0 0 3 4 】

本発明のプロセスによって結晶性粒子を作ることができる典型的なドラッグ (drug) は例えば、副腎皮質ホルモン、 $\beta_2$ 作動薬、抗コリン作用薬、ロイコトリエン拮抗薬そして吸入可能タンパクまたはペプチドである、フランカルボン酸モメタゾン；ジプロピオン酸ベクロメタゾン；ブデソニド；フルチカゾン；デキサメタゾン；フルニソリド；トリアムシノロン；サルブタモール；アルブテロール；テルブタリン；サルメテロール；ビトルテロール；臭化イプラトロピウム；臭化オキシトロピウム；クロモグリク酸ナトリウム；ネドクロミルナトリウム；ザフィルルカスト；ブランルカスト；フォルモテロール；エフォルモテロール (eformoterol)；バンブテロール (bambuterol)；フェノテロール；クレンプテロール；プロカテロール；プロキサテロール (broxaterol)；(22R)-6,9-ジフルオロ-11,21-ジヒドロキシ-16,17-プロピルメチレンジオキシ-4-プレグネン-3,20-ジオン；TA-2005；チプレダン (tipredane)；インスリン；インターフェロン；カルシトニン；副甲状腺ホルモン；および顆粒球コロニー刺激因子である。

【 0 0 3 5 】

本発明による粒子の作製に適切であると思われるその他の薬剤は、吸入により投与されるいかなる薬をも含んでいる。例えば、コデイン、ジヒドロモルヒネ、エルゴタミン、フェンタニールまたはモルヒネなどの鎮痛剤、ジルチアゼムなどの狭心症の製剤、クロモグリク酸 (cromoglycate)、ケトチフェンまたはネドクロミルなどの抗アレルギー性物質、セファロスポリン、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリンまたはペンタミジンなどの抗感染薬、メタピリレンなどの抗ヒスタミン剤、ベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニド、チプレダン、トリアムシノロン・アセトニドまたはフルチカゾンなどの抗炎症剤、ノスカピンなどの鎮咳剤、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、フォルモテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン (phenylpropanolamine)、ピルブテロール、レプロテロール (reproterol)、リミテロール、サルブタモール、サルメテロール、テルブタリン (terbutalin)、イソエタリン、ツロブテロール、オルシプレナリンまたは(-)-4-アミノ3,5-ジクロロ-1-[[[6-[2(2-ピリジニル)エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチ

ル]ベンゼンメタノールなどの気管支拡張剤、アミロライドなどの利尿薬、イプラトロピウム、アトロピンまたはオキシトロピウムなどの抗コリン作用薬、コーチゾン、ヒドロコルチゾンまたはプレドニゾロンなどのホルモン類、アミノフィリン、コリンテオフィリネート(choline theophyllinate)、リジンテオフィリネート(lysine theophyllinate)またはテオフィリンなどのキサンチン、そして、インシュリンまたはグルカゴンなどの治療用タンパク質およびペプチドなどである。当該技術に熟達した者にはよく知られるように、必要に応じて薬剤の活性および/または、安定性を最適化するために、薬剤は、塩(例えばアルカリ金属またはアミンの塩類として、あるいは酸付加塩類として)、あるいはエステル(例えば低アルキル基のエステル)の形として、あるいは溶媒化合物(例えば水和物)として使用されてもよい。

10

## 【0036】

本発明による粒子の作製に特に好ましい薬剤は、喘息など呼吸器疾患の吸入療法による治療に用いられる抗アレルギー物質、気管支拡張剤および抗炎症ステロイド剤を含んでおり、例えばクロモグリク酸(例えばナトリウム塩として)、サルブタモール(例えば遊離塩基、または硫酸塩として)、サルメテロール(例えばキシナホ酸塩として)、テルブタリン(例えば硫酸塩として)、レプロテロール(例えば塩酸塩として)、ジプロピオン酸ベクロメタゾン(例えば一水和物として)、プロピオン酸フルチカゾンあるいはまたは(-)-4-アミノ3,5-ジクロロ-2-[[[6-[2(2-ピリジニル)エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼンメタノールである。サルメテロール、サルブタモール、プロピオン酸フルチカゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾンと、それらの生理的に許容される塩および溶媒化合物が特に好ましい。

20

## 【0037】

本発明の粒子が2以上の有効成分の組み合わせを含み得ることは認識されるであろう。薬物は、前述した薬物の適当な組み合わせから選択することができる。したがって、気管支拡張剤の適当な組み合わせはエフェドリンとテオフィリン、フェノテロールとイプラトロピウム、及びイソエタリンとフェニレフリンの処方を含む。

## 【0038】

さらに適切なドラッグ(drugs)の組み合わせは、ブデソニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾンそしてプロピオン酸フルチカゾンのような副腎皮質ホルモンと、サルブタモール、テルブタリン、サルメテロールそしてフォルモテロールのような<sub>2</sub>作動薬との組み合わせを含み、また生理的に許容されるそれらの誘導體、特に硫酸塩を含む塩との組み合わせも含む。作用物質は、イプラトロピウム臭化物と上記物質、特にサルブタモール硫酸塩との組み合わせであってよい。

30

## 【0039】

本発明で使用される他の適切なドラッグ(drug)の構成は、サルブタモール(例えば遊離塩基、または硫酸塩として)、サルメテロール(例えばキシナホ酸塩として)または、イソプレナリンのような気管支拡張剤とベクロメタゾンエステル(例えばジプロピオン酸塩)またはフルチカゾンエステル(例えばプロピオン酸塩)のような抗炎症ステロイド剤との組み合わせや、気管支拡張剤とクロモグリク酸(例えばナトリウム塩)のような抗アレルギー性物質との組み合わせを含んでもよい。イソプレナリンとクロモグリク酸ナトリウム、サルメテロールとプロピオン酸フルチカゾン、またはサルブタモールとジプロピオン酸ベクロメタゾンとの組み合わせが特に好ましい。

40

## 【0040】

また、活性物質は、クロモンであってもよく、クロモンは、クロモグリク酸ナトリウムやネドクロミルであってもよい。

## 【0041】

また、活性物質は炭水化物、例えば、ヘパリンであってもよい。

## 【0042】

活性物質は、吸入に適したドラッグ(drug)であってもよく、薬理的活性のある体内吸収用の薬剤であってもよい。例えば、活性粒子はデオキシリボヌクレアーゼ(Dnase)、

50

ロイコトリエンかインシュリン(プロインスリンを含む)、サイクロスポリン、インターロイキン、サイトカイン、抗サイトカインとサイトカイン受容体、ワクチン、成長ホルモン、ロイプロリドと関連類似体、インターフェロン、デスモプレシン、免疫グロブリン、エリスロポイエチン、カルシトニンなどのペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質を含んでもよい。

【0043】

またあるいは、活性物質は経口投与に適したものであってもよい。経口投与のためのドラッグは前記の体内吸収薬の1つであってもよい。活性物質は、消化器官では低溶解性を示す物質、例えば三ケイ酸マグネシウム、炭酸カルシウム、次硝酸ピスマスであってもよい。有機化合物は、例えば、組み合わせ化学(コンビナトリアル・ケミストリー)のすべての製品、ロジグリタゾンや他の関連するグリタゾン(glitazone)薬、ヒドロクロロチアジド、グリセオフルビン、ラミブジンや他のヌクレアーゼ逆転写酵素阻害剤、シムバスタチンや他のスタチン系の薬剤、ベンザフィブラート(benzafibrate)や他のフィブラート系薬剤、そしてロラチジン(loratidine)、と、その他の生理学的に許容できる塩類およびそれらの誘導体との組み合わせを含んでもよい。

10

【0044】

本発明による粒子の作製に適切な医薬品賦形剤として、例えば炭水化物、特に果糖、ブドウ糖やガラクトースなどの単糖類；蔗糖、乳糖やトレハロースなどの非還元二糖；ラフィノースやメレジットーゼ(melezitose)などの非還元オリゴ糖；マルトデキストリン(maltodextrins)、デキストリンやサイクロデキストリンなどの非還元でんぷん由来の多糖類生産物；そしてマンニトールやキシリトールなどの非還元アルジトールが含まれる。

20

【0045】

本発明のプロセスによって作製された粒子が農薬的に活性である場合は、その活性成分は植物成長調整剤、除草剤および/または農薬、例えば殺虫剤、殺菌剤、ダニ駆除剤、抗線虫剤、ダニ駆除剤、殺鼠剤、殺菌剤、軟体動物駆除剤、鳥忌避剤などである。通常、その活性は水に不溶か、または非混和性の物質となる。

【0046】

有機水不溶性農薬活性成分の例としては、例えばメトミル、カルバリル、カルボフランあるいはアルジカルブなどのカーバメート剤から成るグループ；EPN、イソフェンホス、イソキサチオン、クロルピリホスあるいはクロルメホスなどの有機チオ燐酸塩から成るグループ；テルブホス(terbufos)、モノクロトホスあるいはテラクロピンホス(terachlorvinphos)などの有機燐酸塩から成るグループ；メトキシクロルなどの過塩化有機物から成るグループ；フェンバレートなどの合成ピレスロイドから成るグループから選択される殺虫剤を含み、オキサミルなどのカーバメート系線虫駆除剤を含み、例えばメトリブジン、ヘキサキノン(hexaxinone)あるいはアトラジンなどのトリアジン誘導体から成るグループ；2-クロロ-N-[(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノカルボニル]ベンゼンスルホンアミドなどのスルホニル尿素から成るグループ；レナシル、プロマシルあるいはターバシルなどのウラシル(ピリミジン類)から成るグループ；リニユロン、ジウロン、シデュロンあるいはネブロン(neburon)などの尿素から成るグループ；アラクロールあるいはメトラクロールなどのアセトアニリドから成るグループ；ベンチオカーブ(SATURN)、トリアレート(triallate)などのチオカーバメート(thiocarbamates)から成るグループ；オキサジアゾンなどのオキサジアゾンから成るグループ；2,4-Dなどのフェノキシ酢酸から成るグループ；フルアジホップブチル、アシフルオルフェン(acifluorfen)、ピフェノックスあるいはオキシフルオルフェン(oxyfluorfen)などのジフェニル・エーテルから成るグループ；トリフルラリンのようなジニトロアニリンから成るグループ；グリホサートの塩およびエステルなどのホスホン酸グリシンから成るグループ；プロモキシニルあるいはイオキシニルなどのジハロベンゾニトリル(dihalobenzonitriles)から成るグループから選択される除草剤を含み、例えばサイクモサニル(cymoxanil)(クルゼート(curzate))などのニトリロオキシムから成るグループ；ベノミル、カルベンダジムあるいはチオフアネートメチルなどのイミダゾールから成るグループ；トリア

30

40

50

ジメホンなどのトリアゾールから成るグループ；キャプタンなどのサルフェナミド（sulfenamides）から成るグループ；マンネブ、マンコゼブあるいはサイラムなどのジチオカーバメートから成るグループ；クロロネブなどの塩素化芳香族化合物から成るグループ；イプロジオンなどのジクロロアニリンから成るグループから選択される殺菌剤を含み、例えばピリミカーブなどのカーバメート剤から成るグループから選択されるアブラムシ駆除剤を含み、例えばダニ駆除剤は、プロパルガイト（propargite）などのプロピニルの亜硫酸塩から成るグループ；アミトラズなどのトリアザペンタジエン（triazapentadienes）から成るグループ；クロルベンジレートあるいはテトラジファン（tetradifan）などの塩素化芳香族化合物から成るグループ；ピナパクリルなどのジニトロフェノールから成るグループから選択されるダニ駆除剤を含む。

10

## 【0047】

有機水不溶性農薬活性成分はいくつかの成分の混合物として粒子に含まれてもよい。特に好ましい有機水不溶性農薬活性成分はアトラジン、サイクモサニル（cymoxanil）、クロロサラニル（chlorothalanil）、シプロコナゾールおよびテブコナゾールである。

## 【0048】

図1で示された本発明の実施例では、電気流体力学的なスプレーシステムは、エアロゾルを生成するのに使用される。電気流体力学的スプレー分散システムは、単一のステンレス製キャピラリ(2)、又は、無溶剤のドラッグなどの物質を収容する回収容器(3)の上に垂直に置かれたステンレス製キャピラリの配列を含んでおり、物質の溶液は、シリンジ・ポンプ(1)を介して各キャピラリを通じて一定の体積流量率で送り込まれる。各キャピラリ

20

## 【0049】

必要な単分散エアロゾルを製造するために、体積流量率とキャピラリ針に適用されたバイアスを慎重に選択しテイラーコーンジェット（Taylor cone-jet）を発生させる必要がある。キャピラリの溶質濃度と内径を変えることによって、単分散液滴のサイズを調整することができる。

また、液滴の粘性性を調整するために液滴がキャピラリから放出されるポイントと非溶剤の表面の間の分離距離を調整することができる。表4は可変パラメータの適切な範囲を示す。

30

## 【0050】

高帯電し、エアロゾル化された液滴は続いて非溶剤の中に回収される。非溶剤はテイラーコーン（Taylor cone）の安定性とそれに続く液滴の放出を確実にするためにアースされた金属電極(5)によって接地される。低濃度の乳化剤は、帯電した液滴の分散を補助するために加えられる。過飽和液滴の結晶化は超音波槽（9）中の反応装置の底部に位置する超音波エミッタ(6)を介した超音波の印加によって達成される。

## 【0051】

## 【表4】

パラメータ	範囲
流速	3 $\mu$ l/min から 300 $\mu$ l/min まで
印加高電圧	3.8kV から 15kV まで
キャピラリ内径	200 $\mu$ m から 2mm まで
ドラッグ濃度	0.1% から 最大溶解度まで
キャピラリ — 溶液 分離距離	2 から 10cm まで
乳化剤	<0.1%

40

表4

## 【0052】

図2に例示した本発明のさらなる実施例では、高圧噴霧システムは、エアロゾルを生成

50

するのに使用される。ドラッグなどの物質の適切な溶剤の溶液は、高圧サプライ(12)によって供給され、適切にサポートされた気流率で開口部(10)を通してスプレーされる。溶剤の流速はシリンジ・ポンプ(1)によって制御される。電気流体力学的なスプレー方法では、エアロゾル液滴は非溶剤物質の連続相(3)に回収される。エアロゾル液滴が排出されるポイントと非溶剤表面との標準的な分離距離は約15cmである。全体のシステムは、フラスコに取り付けられ、システムを通る空気の流路を提供しているサイドアーム(11)で通常は、密閉シールされている。結晶容器に集められた液滴の核生成は超音波エネルギーで引き起こされる。

【0053】

実施例1 結晶パラセタモール粒子の作製

【0054】

方法

前述の本発明の電気流体力学的なスプレーの実施例は、パラセタモールの粒子の製造に使用された。管を介してキャピラリニードル(capillary needles)と接続されたシリンジを満たすために、7.5% w/wパラセタモールのエタノール溶液が使用された。当該シリンジは、適切なシリンジドライバー(ハーバードPHD2000)によってコントロールされた流量率の下で作動された。キャピラリからのスプレーが安定したコーンジェットの形となるまで、高電圧は強められた。エアロゾル液滴は結晶容器中の連続相に回収された。連続相は低濃度の乳化剤を添加したシクロヘキサンとした。

乳化剤が分散相の擬性乳化を安定させるために加えられた。エアロゾル液滴の核生成は結晶容器にかけられた超音波エネルギーによって引き起こされた。結晶化した粒子は0.22  $\mu$ mフィルタを通して、濾過により回収され、非溶剤を用いて洗浄された後、40 で乾燥された。パラセタモールの粒子の生成のために用いられる実験条件を表5に要約する。

【0055】

【表5】

パラメータ	実験条件
流速	70 $\mu$ l/min
印加高電圧	9.5kV
キャピラリ内径	2001 $\mu$ m - 1.6mm
ドラッグ濃度	7.5% w/w
キャピラリ - 溶液 分離距離	5cm
乳化剤	0.01% スパン 80
非溶剤	シクロヘキサン

表5

【0056】

図3aは、7.5%w/wの溶液の作製に用いた元のパラセタモール粒子の累積粒度分布を示している。元のパラセタモール粒子は明らかに多分散している。図3bは電気流体力学的なスプレーと音響結晶化(sonocrystallisation)によって製造された粒子の累積粒度分布を示している。電気流体力学的なスプレーと音響結晶化によって作り出された粒子は1  $\mu$ mと5  $\mu$ mの間の狭い粒度分布を有している。電気流体力学的なスプレーと音響結晶化によって製造された粒子の結晶度は示差走査熱量測定と粉末X線回折によって確かめられた。図4は、元のパラセタモール粒子の走査電子顕微鏡写真を示し、図5は電気流体力学的なスプレーと音響結晶化によって製造されたものを示す。本発明のプロセスで製造された粒子は実質的に球状である。そして、元の粒子との差異は明らかに見られる。

【0057】

実施例2 結晶パラセタモール粒子およびジプロピオン酸ベクロメタゾン(BDP)粒子の作製

【0058】

上述の高圧噴霧システムは、パラセタモール粒子とジプロピオン酸ベクロメタゾン(BDP)粒子の製造に使用された。

【0059】

パラセタモールのエタノール溶液は、直径0.7mmの開口部を通して、サポートされた気流率600l/hでスプレーされた。溶剤の流速は、シリンジ・ポンプによって制御され、16ml/hに設定された。エアゾール液滴は円錐形の結晶容器を介してシクロヘキサン中に回収された。開口部と回収容器の間の距離は、特定の分離距離に事前に設定された。標準的な分離距離はおよそ15cmとした。全体のシステムは密閉してシールされた。フラスコに取り付けられたサイドアームがシステムを通る空気の流路を提供した。結晶容器に回収された液滴の核生成は超音波エネルギーによって引き起こされた。結晶化した粒子は0.22  $\mu$ mフィルタを通して、濾過により回収され、非溶剤を用いて洗浄された後、乾燥された。図6は、濃度を増大させながらの空気圧力噴霧システムにより製造されたパラセタモール粒子の走査電子顕微鏡写真を示す(各々、1% w/w, 5% w/w and 10% w/w)。

10

【0060】

また、高圧噴霧システムの利用はジプロピオン酸ベクロメタゾン粒子の製造にも用いられた。図7は、2% w/wBDP-エタノール溶液から製造された粒子の走査電子顕微鏡写真を示す。高圧噴霧システムの実験条件はパラセタモールと同じであった。

【0061】

実施例3 微細化粒子と本発明のプロセスにより製造された粒子との統計分析比較

【0062】

統計分析の目的のために、累積パーセントを、粒径の対数(横軸)に対する確率目盛(縦座標)にプロットする。ほとんどの場合、累積度数分布は、対数正規分布に従う傾向がある。粒径分布の差は、各分布の特定のパーセンタイル値の比較により得られたパラメータによって特徴付けられた。計算された分布パラメータは、分離エネルギー中央値(median separation energy)、ひずみと、尖度である。

20

【0063】

各分布の中心傾向は、分離エネルギー中央値(median separation energy)、即ち、付着した粒子の50%を分離するのに必要なエネルギーによって特徴付けられている。ひずみのユール(Yule)係数は分布の対称からの偏差の程度を示す。無次元の値(non-dimensional quantity)は、-1と1の間のいずれの値もとることができる。ひずみがゼロであるときは、中央値の1つの標準偏差の辺りのデータの均等な分布が示される。非ゼロの測定値が強度であれば、非対称の、ひずんだ分布が示唆される。プラスのひずみのある分布は、高粒径テール方向にひずむが、マイナスのひずみがある分布は、低粒径テール方向にひずむ。尖度は中心の分布の形を示す。尖度の係数は正規分布(mesokurtic)のときは、0.99と1.11の間の値となり、一方、よりマイナスの値は、度数分布の扁平の増大(緩尖)を示し、よりプラスの値は、粒径分布の頂点(peakeness)の増大(leptokurtic)を示す。統計的パラメータの計算に用いられる各種の式は以下に提供される。

30

【0064】

【数 1】

ひずみ

$$Sk = \frac{(e_{84.1\%} - 2e_{50\%} + e_{15.9\%})}{(e_{84.1\%} - e_{15.9\%})}$$

10

尖度

$$ku = \sqrt{\frac{e_{15.9\%} / e_{84.1\%}}{e_{75\%} / e_{25\%}}}$$

20

【0065】

【表 6】

表 6：微細化されたパラセタモール 及びパラセタモールの制御下の噴霧と音響結晶化の分析

	微細化	EHD 噴霧	高圧噴霧
メジアン径 /μm	2.74	2.31	3.05
ひずみ	0.381	0.250	
尖度	0.260	0.425	

30

【0066】

40

## 【表 7】

表 7：ジプロピオン酸 ベクロメタゾンの微細化 及び 制御下の噴霧と結晶化の分析

	微細化	高圧噴霧
メジアン径 /μm	3.33	1.20
ひずみ	0.326	0.266
尖度	0.321	0.401

10

## 【 0 0 6 7 】

結果は、本発明のプロセスにより製造された粒子は、先行技術プロセスにより製造された粒子よりも低いひずみ(対称度合いの高い分布など)及び高い尖度(分散度の低い分布)を有することを明白に示す。これらのパラメータは医薬組成における実用の改善につながる。

20

## 【 0 0 6 8 】

実施例 4 結晶化ブデソニド粒子の作製

## 【 0 0 6 9 】

高圧噴霧システムは、前述したように特定の粒径範囲内のブデソニド粒子の製造に用いられた。

図8は、8% w/wブデソニドのジクロロメタン溶液を、流速600l/hのサポート気流と共に直径0.7mmの開口部を通して、スプレーすることで製造された粒子の走査電子顕微鏡写真を示す。溶剤の流速は40ml/hに設定された。エアロゾル液滴は20cmの分離距離にあるヘキサンに回収された。

30

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 7 0 】

一例として、本発明のひとつの実施例を添付図面に示す。

【図 1】図 1 は、電気流体力学的なスプレーシステムの略図である。

【図 2】図 2 は、高圧微粒子化システムの略図である。

【図 3】図 3 は、電気流体力学的なスプレーと音響結晶化の前後でのパラセタモールの粒子の粒径分布を示す。

【図 4】図 4 は、本発明のプロセスにかけられる前のパラセタモールの粒子を示す。

【図 5】図 5 は、本発明のプロセスにかけられた後のパラセタモールの粒子を示す。

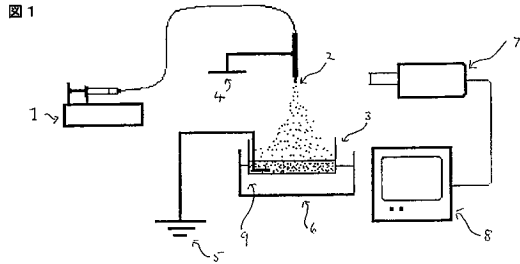
【図 6】図 6 は、本発明の、ドラッグの濃度を増大させながらの空気圧力噴霧実施例により製造されたパラセタモール粒子の走査電子顕微鏡写真を示す(各々、A-B 1% w/w, C-D 5% w/w, E-F 10% w/w)。

40

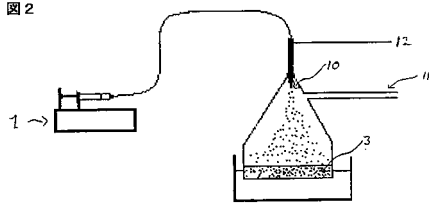
【図 7】図 7 は、本発明の、高圧噴霧実施例により2% w/w BDP-エタノール溶液から製造されたBDP粒子の走査電子顕微鏡写真を示す。

【図 8】図 8 は、本発明の、高圧噴霧実施例によりジクロロメタン中の8% w/wブデソニド溶液から製造された結晶性ブデソニド粒子の走査電子顕微鏡写真を示す。

【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】

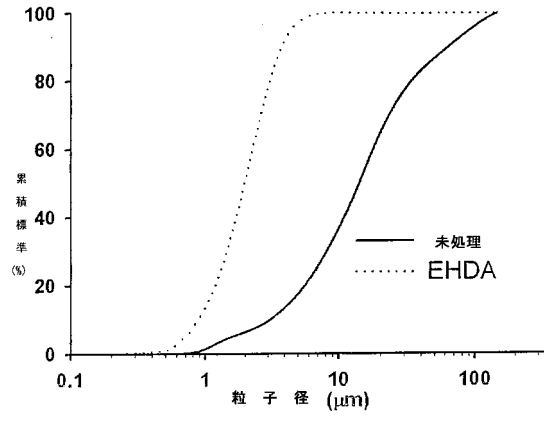
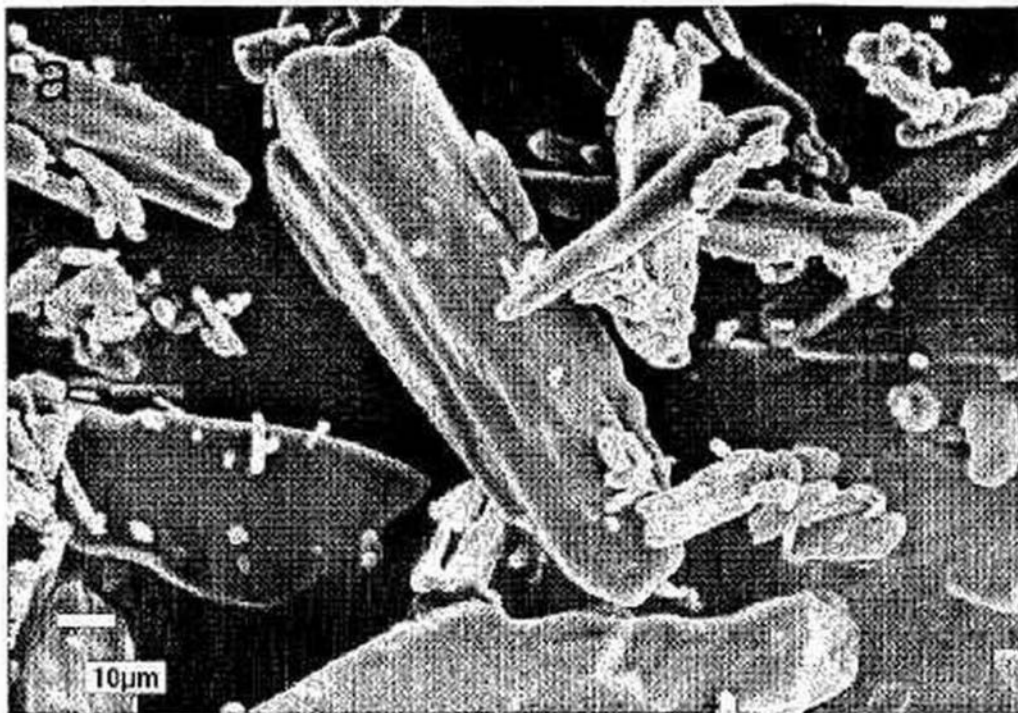


図 3

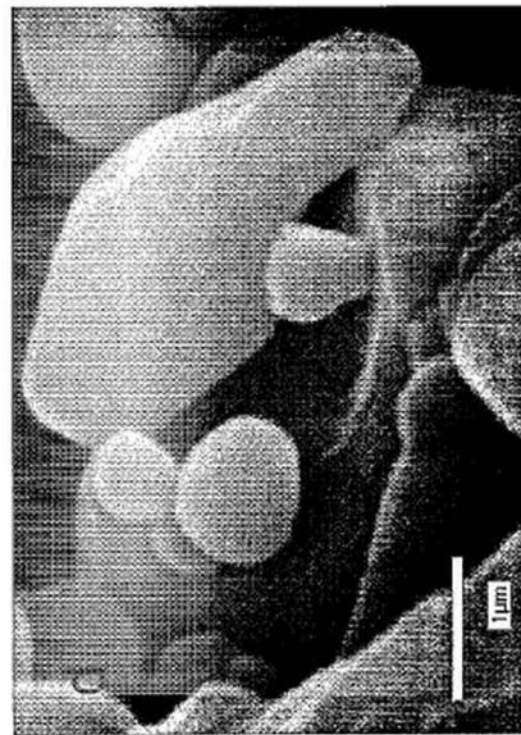
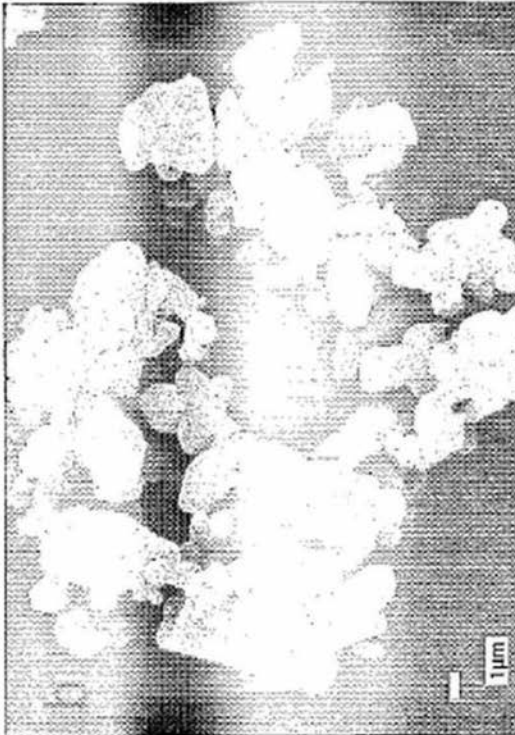
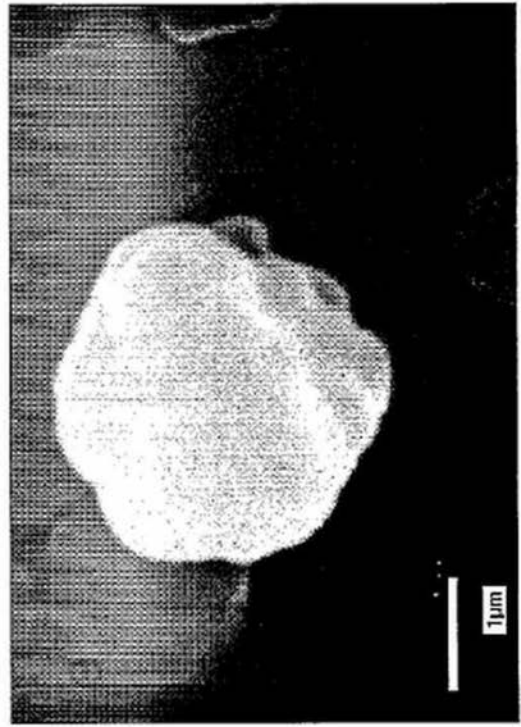
【 図 4 】

図 4



【 図 5 】

5  
図



【 図 6 】

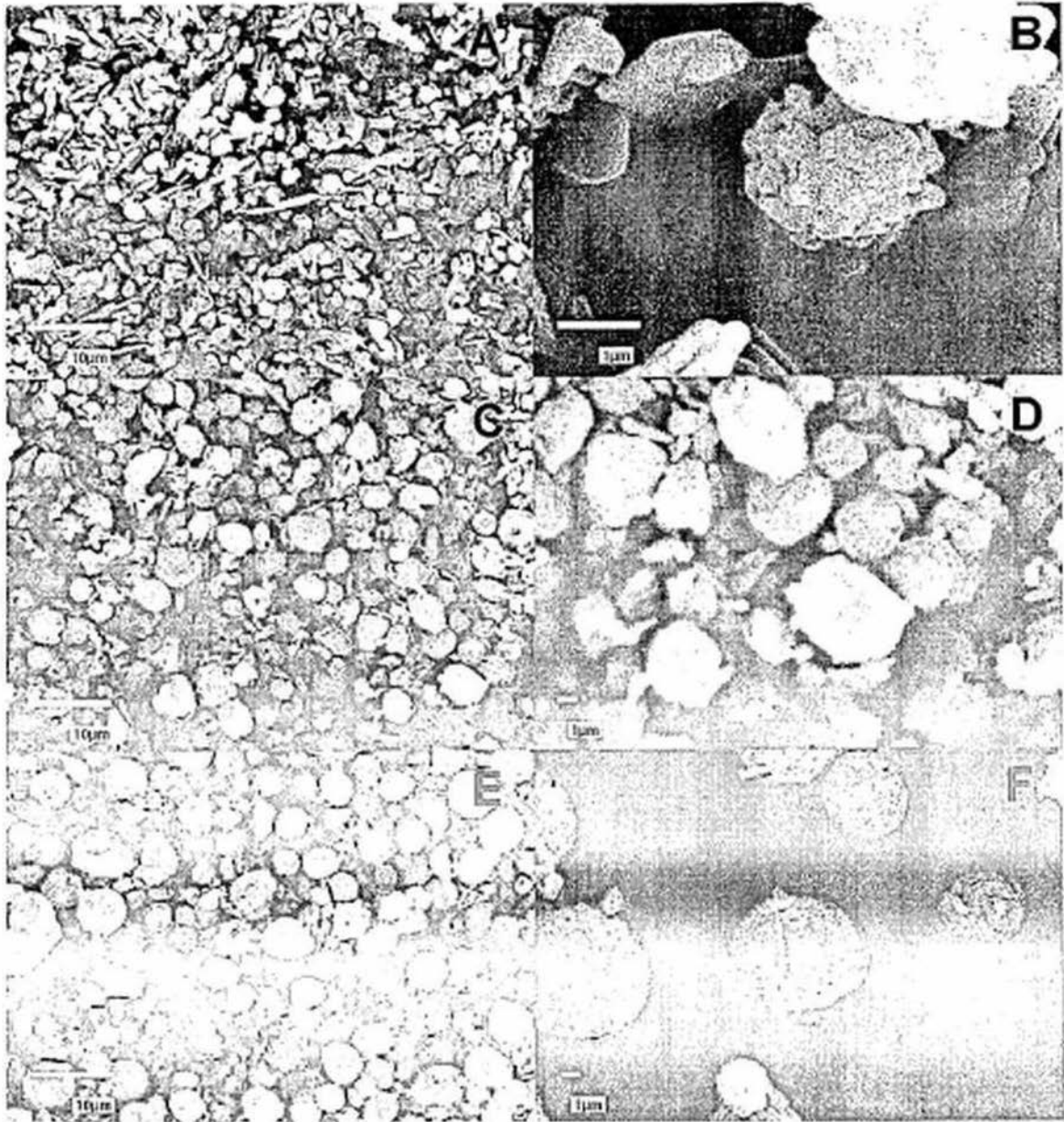


図 6

【 図 7 】



図 7

【 図 8 】

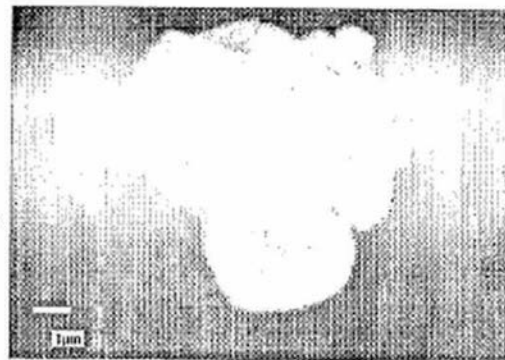
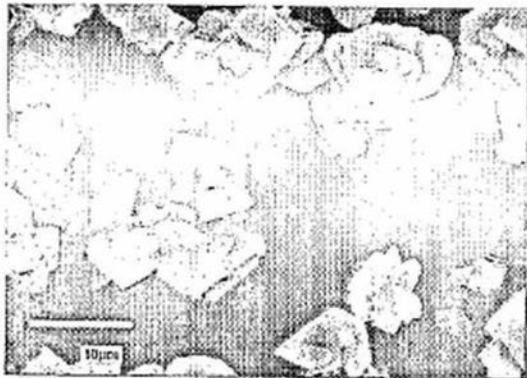


図 8

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		
A 0 1 N 25/12	(2006.01)	B 0 1 D	9/02	6 0 4
A 0 1 N 25/06	(2006.01)	B 0 1 D	9/02	6 2 5 E
		A 6 1 P	11/06	
		A 6 1 K	31/137	
		A 0 1 N	25/12	1 0 1
		A 0 1 N	25/06	

審査官 福井 悟

(56) 参考文献 国際公開第 0 1 / 0 1 4 3 9 3 ( W O , A 1 )  
 国際公開第 0 1 / 0 7 4 3 3 2 ( W O , A 1 )  
 特開 2 0 0 0 - 2 5 8 5 9 6 ( J P , A )  
 特開平 1 1 - 0 9 2 4 0 3 ( J P , A )  
 特開平 0 5 - 0 8 5 9 4 0 ( J P , A )  
 国際公開第 0 2 / 0 8 9 9 4 2 ( W O , A 1 )  
 特開平 1 0 - 0 4 3 5 0 2 ( J P , A )  
 特表平 1 1 - 5 0 3 4 4 8 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 2 - 5 3 3 2 0 5 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 5 - 5 2 4 5 1 9 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 5 - 5 2 3 8 1 1 ( J P , A )

(58) 調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

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