

(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2015-516950**(P2015-516950A)**(43) 公表日 **平成27年6月18日(2015.6.18)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 K 9/72	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 45 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-502460 (P2015-502460)	(71) 出願人	510119784
(86) (22) 出願日	平成25年3月28日 (2013.3.28)		ベクトゥラ・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成26年10月2日 (2014.10.2)		イギリス・S N 1 4・6 F H・ウィルトシ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2013/050847		ャー・チップペンハム・プロスペクト・ウエ
(87) 国際公開番号	W02013/144655		スト・1
(87) 国際公開日	平成25年10月3日 (2013.10.3)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	1205632.1		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成24年3月30日 (2012.3.30)	(74) 代理人	100064908
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 志賀 正武
		(74) 代理人	100089037
			弁理士 渡邊 隆
		(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 方法と装置

(57) 【要約】

経肺投与のための医薬組成物を作製するための方法が開示され、この方法は吸入可能な薬理活性のある材料が共振音響ブレンダー内で音響ブレンダーされる段階を含む。本発明は、方法によって調製される吸入用の組成物に関するものである。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

経肺投与のための医薬組成物を作製するための方法であって、吸入可能な薬理活性のある材料が共振音響ブレンダー内で音響ブレンダーされる段階を含む方法。

【請求項 2】

前記音響ブレンダーする段階は、5Hzから約1,000Hzまでの範囲、好ましくは15Hzから約1,000Hzまでの範囲、より好ましくは20Hzから約800Hzまでの範囲、より好ましくは30Hzから700Hzまでの範囲、より好ましくは40Hzから600Hzまでの範囲、より好ましくは50Hzから500Hzまでの範囲、より好ましくは55Hzから400Hzまでの範囲、より好ましくは60Hzから300Hzまでの範囲、より好ましくは60Hzから200Hzまでの範囲、より好ましくは60Hzから100Hzまでの範囲、より好ましくは60Hzから80Hzまでの範囲、より好ましくは60Hzから75Hzまでの範囲、最も好ましくは約60から61Hzまでの範囲で実施される、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記音響ブレンダーする段階は、少なくとも1分間、少なくとも2分間、少なくとも3分間、少なくとも4分間、少なくとも5分間、少なくとも6分間、少なくとも7分間、少なくとも8分間、少なくとも9分間、少なくとも10分間、少なくとも11分間、少なくとも12分間、少なくとも13分間、少なくとも14分間、少なくとも15分間、少なくとも16分間、少なくとも17分間、少なくとも18分間、少なくとも19分間、少なくとも20分間、少なくとも21分間、少なくとも22分間、少なくとも23分間、少なくとも24分間、少なくとも25分間、少なくとも26分間、少なくとも27分間、少なくとも28分間、少なくとも29分間、もしくは最大30分間、または最大60分間実行される、請求項1または2に記載の方法。

20

【請求項 4】

前記医薬組成物は、局所的経肺投与用であり、好ましくは前記薬理活性のある材料は局所効果用であり、代替的に前記薬理活性のある材料は全身的效果用である、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記医薬組成物は、賦形剤材料を含む、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記医薬組成物は、添加剤材料をさらに含む、請求項1から5のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記薬理活性のある材料は、粒子状物質である、請求項1から6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記薬理活性のある材料は、長時間作用型ムスカリン性拮抗薬および/または長時間作用型βアドレナリン受容体作動薬および/または吸入コルチコステロイドから選択される、請求項1から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記薬理活性のある材料は、ブデソニド、フマル酸フォルモテロール、臭化グリコピロニウム、マレイン酸インダカテロール、臭化ウメクリジニウム、ピランテロールトリフェナレート、臭化チオトロピウム、キシナホ酸サルメテロール、またはプロピオン酸フルチカゾンから選択される、請求項9に記載の方法。

40

【請求項 10】

前記薬理活性のある材料は、臭化グリコピロニウムおよびマレイン酸インダカテロールである、請求項8に記載の方法。

【請求項 11】

前記薬理活性のある材料は、フロ酸フルチカゾンおよびピランテロールトリフェナレートである、請求項8に記載の方法。

【請求項 12】

前記薬理活性のある材料は、臭化チオトロピウムである、請求項8に記載の方法。

50

【請求項 13】

前記薬理活性のある材料は、臭化ウメクリジニウムおよびピランテロールトリフェナレートである、請求項8に記載の方法。

【請求項 14】

前記薬理活性のある材料は、臭化グリコピロニウムである、請求項8に記載の方法。

【請求項 15】

前記賦形剤材料は、粒子状物質である、請求項5から14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記賦形剤は、ラクトースである、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

前記賦形剤は、 α -ラクトース水和物であり、好ましくは D_{10} 250 μ m、 D_{50} 500 μ m、および D_{90} 800 μ mであり、より好ましくは D_{10} 5~15 μ m、 D_{50} 60~80 μ m、および D_{90} 120~160 μ mであり、最も好ましくは D_{10} 15 μ m、 D_{50} 80 μ m、および D_{90} 160 μ mである、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

前記添加剤材料は、粒子状物質である、請求項6に記載の方法。

【請求項 19】

前記添加剤材料は、アミノ酸を含む、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

前記添加剤材料は、リン脂質を含む、請求項18に記載の方法。

【請求項 21】

前記添加剤材料は、ステアリン酸金属塩を含む、請求項18に記載の方法。

【請求項 22】

前記ステアリン酸金属塩は、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウムのいずれかであり、好ましくは、添加剤はステアリン酸マグネシウムである、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

前記音響ブレンドする段階は、液体の存在下で実行される、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記液体は、加圧定量式吸入器デバイスで使用するのに適している噴射剤を含む、請求項23に記載の方法。

【請求項 25】

前記組成物は、前記音響ブレンド時に調節される、請求項1から24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記薬理活性のある材料は、前記音響ブレンド時に調節される、請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

前記薬理活性のある材料は、周囲条件と比較して高いレベルの相対湿度によって調節される、請求項26に記載の方法。

【請求項 28】

前記薬理活性のある材料は、時間の経過による相対湿度を約60~80%RH、好ましくは約75%まで高めることによって調節される、請求項26または27に記載の方法。

【請求項 29】

前記薬理活性のある材料は、最低温度で調節される、請求項25に記載の方法。

【請求項 30】

前記最低温度は、少なくとも10、少なくとも20、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、好ましくは少なくとも60である、請求項29に記載の方法。

【請求項 31】

10

20

30

40

50

前記薬理活性のある材料は、長時間作用型ムスカリン性拮抗薬、長時間作用型 β アドレナリン受容体作動薬および/または吸入コルチコステロイドから選択される、請求項26に記載の方法。

【請求項32】

前記薬理活性のある材料は、ブデゾニド、フマル酸フォルモテロール、臭化グリコピロニウム、マレイン酸インダカテロール、臭化ウメクリジニウム、ピランテロールトリフェナレート、臭化チオトロピウム、キシナホ酸サルメテロール、またはプロピオン酸フルチカゾンから選択される、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記薬理活性のある材料は、臭化グリコピロニウムおよびマレイン酸インダカテロールである、請求項31に記載の方法。

10

【請求項34】

前記薬理活性のある材料は、フロ酸フルチカゾンおよびピランテロールトリフェナレートである、請求項31に記載の方法。

【請求項35】

前記薬理活性のある材料は、臭化チオトロピウムである、請求項31に記載の方法。

【請求項36】

前記薬理活性のある材料は、臭化ウメクリジニウムおよびピランテロールトリフェナレートである、請求項31に記載の方法。

【請求項37】

前記薬理活性のある材料は、臭化グリコピロニウムである、請求項31に記載の方法。

20

【請求項38】

前記薬理活性のある材料は、音響ブレンドの前にメカノフュージョンの作用に供する、請求項1から37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項39】

前記薬理活性のある材料は、音響ブレンドの前に微粉化される、請求項1から38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

微粉化は、インパクトミリングまたはジェットミリング、好ましくはエアジェットミリングによるものである、請求項39に記載の方法。

30

【請求項41】

音響ブレンドする段階の後に、前記薬理活性のある材料は、レセプタクルまたは送達デバイス内にパッケージされる、請求項1から40のいずれか一項に記載の方法。

【請求項42】

請求項1から41のいずれか一項に記載の前記方法を使用して得られる活性材料を含む、医薬組成物。

【請求項43】

賦形剤材料および適宜添加剤活性材料をさらに含む、請求項42に記載の医薬組成物。

【請求項44】

前記賦形剤は、ラクトースであり、好ましくは α -ラクトース一水和物である、請求項43に記載の医薬組成物。

40

【請求項45】

請求項1から41のいずれか一項に記載の前記方法を使用して得られる組成物を含む、吸入器デバイス。

【請求項46】

医薬品において使用するための、請求項1から41のいずれか一項に記載の前記方法によって得られる医薬組成物。

【請求項47】

経肺投与のため医薬組成物中で使用する複合活性粒子を調製するための方法であって、活性材料の粒子が、吸入器の作動後に複合活性粒子の分散の促進に適している添加剤材料

50

の粒子の存在下で音響ブレンダーされる段階を含む方法。

【請求項 48】

経肺投与のための医薬組成物を作製するための方法であって、前記医薬組成物の粒子と一緒に音響ブレンダーされて複合粒子を形成する段階を含む方法。

【請求項 49】

薬理活性のある材料は、添加剤材料の粒子の存在下で、前記添加剤材料が前記活性粒子をコーティングするように音響ブレンダーされ、前記添加剤材料は、アミノ酸、ステアリン酸金属塩、またはリン脂質を含む、請求項48に記載の方法。

【請求項 50】

医薬組成物を作製するための方法であって、前記方法は吸入可能な薬理活性のある材料が賦形剤材料と音響ブレンダーされる段階を含み、前記音響周波数動作範囲は、少なくとも2分間の期間5Hzから約1,000Hzまでの範囲であり、好ましくは、前記賦形剤材料はラクトースを含む方法。

10

【請求項 51】

吸入可能な医薬組成物の前記調製のための共振音響ブレンダーの使用。

【請求項 52】

前記組成物は、呼吸器疾患の治療用の吸入可能な組成物である、請求項51に記載の使用。

【請求項 53】

経肺投与のための医薬組成物中の添加剤材料であって、前記添加剤材料が存在しない場合のブレンダーにおいて示されるブレンダー温度と比較してブレンダー時にブレンダー温度の上昇を最低限に抑えるために好適である添加剤材料の使用。

20

【請求項 54】

前記添加剤材料は、アミノ酸、リン脂質、またはステアリン酸金属塩から選択される、請求項53に記載の使用。

【請求項 55】

前記添加剤材料は、ステアリン酸金属塩である、請求項54に記載の使用。

【請求項 56】

前記添加剤材料は、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウムであり、好ましくは、前記添加剤材料はステアリン酸マグネシウムである、請求項55に記載の使用。

30

【請求項 57】

前記添加剤材料は、前記医薬組成物の約0.1から約5%(w/w)、好ましくは約1から約5%(w/w)、好ましくは約0.1から4%(w/w)、好ましくは約0.1から3%(w/w)、好ましくは約0.1から2%(w/w)、好ましくは約0.1から1%(w/w)、より好ましくは約0.1から0.5%(w/w)の量で存在する、請求項53に記載の使用。

【請求項 58】

ブレンダーする前記段階は、共振音響混合装置、高剪断混合装置、好ましくはDiosna、またはより好ましくはTRV高速混合装置、または低剪断混合装置、好ましくはターブラから選択される装置で実行される、請求項53から57のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 59】

前記音響ブレンダーする段階は、共振音響混合装置で実施される、請求項58に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般的に、混合の分野、特に粉体を混合するための音響混合装置(acoustic mixers)に関係する。この装置は、セラミックス、噴射剤、化学薬品、食品および飲料、または化粧品の産業において使用される粉体を効率よくブレンダーするのに特に適している。より具体的には、本発明は、医薬品の分野、特に吸入の分野を対象とする。

50

【背景技術】

【0002】

吸入は、全身に作用する薬物の送達、さらには肺それ自体に局所的に作用するように製剤された薬物のための非常に魅力的な、高速で患者に優しいルート of の代表である。予測可能な再現性のある様式で薬物を肺に送達するための技術を開発することが特に望ましく、都合がよい。

【0003】

吸入を有用な薬物送達ルートにする重要な特徴は、発現が高速であること、非侵襲的な全身ルートに対する患者の承諾および順守の改善、副作用の低減、製品寿命の延命、送達の改善された整合性、より高い用量、より高い効率、およびターゲティングの正確さを含む、新しい治療形態の利用、および肺疾患を治療するために使用されるような、局所投与される薬物に対する作用部位の直接的ターゲティングである。

10

【0004】

しかし、成功している乾燥粉体およびドライパウダー式吸入器(DPI)または加圧定量式吸入器(pMDI)製品の背景となる粉体技術は、この投与ルートを成功させて、著しい製品機会を活かすことを望んでいる人々にとって相変わらず大きな技術的障害である。好適な配合は、粉体の製造および計量を可能にし、信頼性の高い、予測可能な再懸濁および流動化をもたらし、分注デバイス内の粉体の過剰な滞留を回避する特性を有していなければならない。再懸濁および流動化を得る一方法は、DPIまたはpMDIで使用されるべき配合物の混合またはブレンドを伴う。

20

【0005】

粉体の混合またはブレンドは、攪拌してその結果不均質または均質のいずれかの粒子を分布させ最終的な配合物を形成する段階を伴う。混合過程は、薬物粒子などの粒子状物質を担体粒子上に均一に分布させることを試みる際に要求される。

【0006】

従来から、混合は、さまざまな方法で達成され得る。1つは、流体混合物中に浸漬されている回転シャフト装着羽根車を回転させる方法。もう1つは、コンテナ容器内の流体混合物をタンプリングさせる方法、または最終的に流体混合物を振動させる方法。混合は、連続的であるか、または間欠的であるものとしてよい。

【0007】

タンブラーおよびチューブブレンダーなどの機器は業界でよく使用されており、多くの場合、長いブレンド時間の後に均一なブレンドを達成する。しかし残念なことに、これらのブレンドの偏析は、特にその後のブレンドの取り扱いまたは移送において容易に生じ得る。偏析の悪影響として、一様でない粒子径または薬物分布、流動性の減少、性能の低下、さらにはブレンドの色、味、または外観の変化が挙げられる。偏析は、粒子がその径、形状、または密度の差により分離するときに特によく見られる。従来のブレンド手順、特に羽根車ブレンド過程に向けられたさらなる批判は、ブレンドの実質的割合部分が内面に対して失われているという点である。これは、高価な薬物を含むブレンドについては特に不利である。従来の羽根車プロセッサは、ブレンド内に熱を発生することが知られており、このことはブレンド特性に悪影響を及ぼし得る。

30

40

【0008】

羽根車ブレンド過程とは対照的に、従来の振動混合装置は、均質ブレンドを生じる可動部分を含まない。振動機械は、コンクリート混合物と粉体のスクリーニングおよび圧密化、土壌およびアスファルトの突き固め、鋳型のシェイクアウト、ならびに粉体の鋳造、粉碎、ミリング、および混合を含む、多数の異なる用途に対して長年にわたって周知のものである。このような機械には、建設産業、建築材料の製造、原材料の処理、採掘、冶金、機械工学、鋳物工場に関連する用途、セラミックスおよび粉体の製造、食品産業、医薬品、および化学薬品を含む、複数の分野における用途がさらにある。

【0009】

上述のすべての過程全体を通して、振幅および周波数は、重要なパラメータである。し

50

ばらくの間、ブレンドを混合装置の固有共振周波数で混合する段階は、機構の付随する摩擦を回避するために回避されるべきであることは理解される。

【0010】

配合装置に生じる大きな問題として、均一なブレンドを生じさせるのに時間がかかることが多いという点が挙げられる。このアプローチは、ブレンドの均一性の悪さおよび構成要素の望ましくない発熱などの問題に関連する。配合物の過剰処理がブレンド分散特性を変化させ、これにより望ましくないバッチ間のバラツキが生じ得るため、配合装置は微妙な均衡に直面する。逆に、処理不足は、API「ホットスポット」の発生につながり、これは従来のブレンド均一性検査では検出できない。これは、均一なブレンドが適切な配合の前提条件となるだけでなく、患者に治療用量を送達するために担体からの活性物の解離が特定の時刻に行われなければならない吸入の分野ではさらに複雑なものとなる。均一なブレンドは、従来の機械を使用して達成され得るが、これは、多くの場合、高エネルギーのブレンドおよび混合手順を伴い、高速な回転速度が例えば、熱、静電気、または粒子の望ましくないミリングなどの、望ましくない影響を粉体に及ぼす。

10

【0011】

要約すると、背景技術では、吸入に適した配合物を生成するのに適したシステムを教示しないということである。必要なものは、医薬配合物内の脆弱な薬物および賦形剤材料の物理的構造をそのまま維持しながら変えられる様式で粒子状物質を均一に混合するための高速な方法である。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】WO2002/43701

【特許文献2】WO2002/000197

【特許文献3】WO1997/03649

【特許文献4】米国特許第6,257,233号

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Pharmaceutical Research、第25巻、第5号、2008年5月

【発明の概要】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

上で概要を述べた問題に関して、本出願では、有利なブレンドの均質性およびエアロゾルの性能を伴う粉体の混合のための共振音響混合装置の使用を教示する。

【0015】

本発明の目的は、例えば、複数の流動体の密接な処理の方法を提示することである。これらの流体は、液体-液体相、固体-固体相、液体-固体相、または2つより多い流体相を含み得る。一つの用途は、固形物、特に小さな粒子の混合および分散である。他の用途としては、化学薬品および医薬品の用途のためのエマルジョンの調製、物理的および化学的反応、例えば、酵素過程などの生体反応の加速、流体中の微粒子の懸濁が挙げられる。上で言及されている流体は、連行されている固体粒子を含んでいても含んでいなくてもよい。一つの用途は、流体、例えば、固形物、特に小さな固体粒子の混合および分散である。

40

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明は、広範な用途における混合に対する微制御をもたらす材料を混合するための方法を提供する。用途の範囲は、ベンチ規模の配合(最大450gまで)から医薬品の大規模製造(最大420kgまで)に及ぶ。一実施形態では、本発明は、混合過程の制御を可能にするように適合された、電子制御可能な1つまたは複数のモーターによって駆動される、振動混合装置を実現する。

【0017】

50

本発明のさらに別の実施形態は、選択された周波数、振幅、または加速度によって混合を容易にするための過程である。本発明の別の実施形態は、配合ブレンド全体を通して均一に微粒子を分散させるものである。

【0018】

一実施形態では、前記組成物は、複数の粒子を含み、前記混合段階は、前記組成物を約15ヘルツから約1,000ヘルツまでの範囲の周波数、および約0.01mmから約50mmまでの範囲の振幅を有する振動環境に曝し、それにより、前記組成物の微小混合を達成する段階をさらに含む。

【0019】

高レベルの混合均一性を達成し得る音響エネルギーを反応器容積に印加するためのシステムおよび過程が開示される。達成される「微小混合」および本明細書で開示されている周波数範囲、変位範囲、および加速範囲の組合せの効果は、改善された物理的性質、例えば、エアロゾルの性能および/または安定性を示す許容可能なブレンドの均一性および構成要素によって定義されるように、非常に高品質のブレンドを生成する。これは、微妙な担体系を調製するときには本質的に顕著である。

【0020】

本明細書で開示されている方法は、本明細書で開示されているシステムで、また単一質量振動装置、二重質量振動装置、ならびに圧電および磁歪変換器を使って実施され得る。

【0021】

いくつかの実施形態が、特定の特徴的機能を備えるように図示されているけれども、出願人(複数)は、本明細書で開示されている特徴的機能が一緒に、または本発明の実施形態の他の特徴的機能と組み合わせて使用され得ることを特に企図している。また、本発明の実施形態から、特徴的機能を特に除外し得ることも企図されている。

【0022】

本発明は、一態様において、医薬組成物を作るための方法に関係し、この方法は、薬理活性のある材料の粒子が賦形剤材料の粒子の存在下で音響ブレンドされる段階を含む。

【0023】

薬理活性のある材料は、医薬品有効成分(API)とも称され、生物学的活性のある医薬組成物中の物質である。APIと賦形剤との区別は、医薬品参考文献を参照することによって決定され得る。さらに、吸入可能なAPIは、 D_{10} 6 μ m、 D_{50} 7 μ m、および D_{90} 10 μ mである粒子径分布も有しなければならない。

【0024】

理論によって拘束されるものではないが、本出願による音響ブレンドする方法は、音響混合方法による材料の均質混合を実現する。配合物は、配合物中の粒子の共振を引き起こす振幅および周波数の振動の作用を受ける。音響エネルギーは、配合物に集束されると、分離しているときには比較的大きくはない粒子の運動エネルギーに変わる。音響エネルギーが粒子の集団に集束されると、影響を受けるエネルギーを与えられた粒子のポケットは、たちまち、周囲の粒子と混合する。この共振は、巨視的および微視的乱流をブレンド内に引き起こし、均一な混合を可能にする。したがって、音響ブレンダーを使用して混合する段階は、羽根車、ブレード、ローター、パドル、または収容容器の回転を使用せずに迅速に達成される。医薬組成物の均質混合は、約5%未満のパーセンテージの変動係数によって決定され得る。

【0025】

同様に、懸濁または二相性配合物が、液体配合物の共振を引き起こす振幅および周波数の振動の作用を受ける場合。音響エネルギーは、液体配合物に集束されると、液体の表面に影響を及ぼし、さざ波を立てる。エネルギーが増大すると、さざ波は、液体表面に突出または陥入が生じるまで大きくなって行く。最終的に、これらの突出は広範囲に及び、液体配合物から完全に離脱し、他の液相と結合し、それにより、新しい液体-液体表面を形成し、したがって、この過程は、明確に区別できる液体-液体表面がもはや存在しなくなるが、巨視的レベルでは、「二相性」液体配合物が均一な見かけになるまで繰り返される

10

20

30

40

50

。したがって、混合は、羽根車、ブレード、ローター、またはパドルを使用せずに素早く達成される。

【発明を実施するための形態】

【0026】

本発明の一実施形態は、2つまたはそれ以上の固形物の音響混合を円滑にするものである。本発明の別の実施形態は、1つまたは複数の固形物と1つまたは複数の気体との音響混合を円滑にするものである。本発明の別の実施形態は、1つまたはそれ以上の固形物と1つまたは複数の液体粒子との音響混合を円滑にするものである。本発明のさらなる実施形態は、1つまたは複数の固体と1つまたは複数の液体粒子と1つまたは複数の気体との音響混合を円滑にするものである。

10

【0027】

グラム(g)単位からキログラム(kg)単位までの量の医薬組成物を混合する段階が、すべての実施形態により企図される。ミリグラム(mg)単位、ナノグラム(ng)単位、およびそれより少ない量の医薬組成物を混合する段階は非実用的であり、したがって、容器壁への成分の喪失があるので適当でない。同様に、トン単位の医薬組成物を混合する段階も、均質なブレンドを日常的に得る段階に付随する困難のため、非実用的である。ブレンドの均質性は、薬物の肺送達分野では特に重要である。

【0028】

固形物は、微細混合が達成されるように音響エネルギーを加えることによって混合される。約15Hzから約1,000Hzまでの範囲の周波数、約0.01mmから約50mmまでの範囲の振幅で動作する振動環境は、固形物を混合するために要求される必要な音響エネルギーをもたらす。固形物のサイズは、かなり大きい粒子に合わせてナノサイズ、例えば、マイクロメートルのサイズとすることができる。粒子に与えられる音響エネルギーは、配合物に直接作用して混合を生じる。他の過程では、渦流を通じて流体運動を引き起こして媒質を混合するプロペラなどのコンポーネントを使用する。これらの渦流は、媒質によって減衰され、そのため、混合は、例えば、ブレード、ローター、またはパドルなどの、それらを引き起こすコンポーネントの近くで局在化される。媒質に供給される音響エネルギーは、混合容器の容積全体が同時にエネルギーの作用を受けるので上述の入力の局在化の作用を受けない。

20

【0029】

音響ブレンダーを動作させるための特定の周波数範囲は、約5Hzから約1,000Hzまでの範囲、好ましくは15Hzから約1,000Hzまでの範囲、より好ましくは20Hzから約800Hzまでの範囲、より好ましくは30Hzから700Hzまでの範囲、より好ましくは40Hzから600Hzまでの範囲、より好ましくは50Hzから500Hzまでの範囲、より好ましくは55Hzから400Hzまでの範囲、より好ましくは60Hzから300Hzまでの範囲、より好ましくは60Hzから200Hzまでの範囲、より好ましくは60Hzから100Hzまでの範囲、より好ましくは60Hzから80Hzまでの範囲、より好ましくは60Hzから75Hzまでの範囲、最も好ましくは約60から61Hzまでの範囲、を含む。共振周波数の選択は、加速度、振幅、および強度がしかるべく修正され得るので最も重要な基準である。以下の例10に示されているようなエネルギーがより低いパラメータの選択は、音響ブレンドの持続時間の延長または以下の例15に示されているようなエネルギーがより高いパラメータの選択のいずれかを必要とする。

30

40

【0030】

音響ブレンダーを動作させるための特定の時間範囲は、少なくとも10秒間、少なくとも30秒間、少なくとも1分間、少なくとも約2分間、少なくとも約3分間、少なくとも約4分間、少なくとも約5分間、少なくとも約6分間、少なくとも約7分間、少なくとも約8分間、少なくとも約9分間、少なくとも約10分間、少なくとも約11分間、少なくとも約12分間、少なくとも約13分間、少なくとも約14分間、少なくとも約15分間、少なくとも約16分間、少なくとも約17分間、少なくとも約18分間、少なくとも約19分間、少なくとも約20分間、少なくとも約21分間、少なくとも約22分間、少なくとも約23分間、少なくとも約24分間、少なくとも約25分間、少なくとも約26分間、少なくとも約27分間、少なくとも約28分間、少

50

なくとも約29分間、もしくは最大60分まで、または最大30分まで、を含む。疑念を回避するために、30秒間より短い期間でブレンドする段階は、均質なブレンドが10秒で例4に示されているように達成され得るが、約5%より大きいパーセンテージの変動係数によって決定されるように日常的に達成可能であるわけではないため、あまり好ましくない。本明細書で開示されている特定の期間は、共振が医薬組成物に伝えられる期間を指す。共振ブレンドは、例えば、医薬組成物の含量均一性が確定している間に中断することが可能である。含量均一性の評価が完了した後、共振ブレンドが再開され得る。医薬組成物またはその成分の医薬組成物の共振ブレンドの総持続時間は、本明細書で開示されている特定の期間であるものと理解されるであろう。4%未満、または3%未満、または2%未満、または1%未満の変動係数が望ましい場合に音響ブレンドはその後停止されるか、または詳しく監視されるべきであるため5%未満の変動係数が達成された後に確定することが重要である。大きすぎる音響エネルギーを長すぎる時間にわたって伝え、約5%より大きいパーセンテージの変動係数によって決定されるようにブレンドが均質でない(再偏析のせい)配合物を生成することが可能である。音響ブレンド段階においてブレンドの含量均一性の詳細な監視により、これ(つまり、CV>5%)が生じないことが保証される。

10

20

30

40

50

【0031】

一実施形態では、医薬組成物を作るための方法が開示され、この方法は吸入可能な薬理活性材料が賦形剤材料と音響ブレンドされる段階を含み、音響周波数動作範囲は、少なくとも2分間の期間に5Hzから約1,000Hzまでの範囲である。好ましくは、その場合、賦形剤材料はラクトースを含む。

【0032】

一実施形態では、医薬組成物を作るための方法が開示され、この方法は吸入可能な薬理活性材料が賦形剤材料と音響ブレンドされる段階を含み、音響周波数動作範囲は、5%未満の変動係数が達成されるまで、少なくとも2分間の期間に5Hzから約1,000Hzまでの範囲である。好ましくは、その場合、賦形剤材料はラクトースを含む。

【0033】

一実施形態では、医薬組成物を作るための方法が開示され、この方法は吸入可能な薬理活性材料が賦形剤材料および添加剤材料と音響ブレンドされる段階を含み、音響周波数動作範囲は、少なくとも2分間の期間に5Hzから約1,000Hzまでの範囲である。好ましくは、その場合、賦形剤材料はラクトースを含む。

【0034】

一実施形態では、医薬組成物を作るための方法が開示され、この方法は吸入可能な薬理活性材料が賦形剤材料および添加剤材料と音響ブレンドされる段階を含み、音響周波数動作範囲は、5%未満の変動係数が達成されるまで、少なくとも2分間の期間に5Hzから約1,000Hzまでの範囲である。好ましくは、その場合、賦形剤材料はラクトースを含む。

【0035】

一実施形態では、医薬組成物を作るための方法が開示され、この方法は吸入可能な薬理活性材料が賦形剤材料およびステアリン酸マグネシウムと音響ブレンドされる段階を含み、音響周波数動作範囲は、少なくとも2分間の期間に5Hzから約1,000Hzまでの範囲である。好ましくは、その場合、賦形剤材料はラクトースを含む。

【0036】

一実施形態では、医薬組成物を作るための方法が開示され、この方法は吸入可能な薬理活性材料が賦形剤材料およびステアリン酸マグネシウムと音響ブレンドされる段階を含み、音響周波数動作範囲は、5%未満の変動係数が達成されるまで、少なくとも2分間の期間に5Hzから約1,000Hzまでの範囲である。好ましくは、その場合、賦形剤材料はラクトースを含む。

【0037】

一実施形態では、医薬組成物を作るための方法が開示され、この方法は吸入可能な薬理活性材料が賦形剤材料およびステアリン酸マグネシウムと音響ブレンドされる段階を含み、音響周波数動作範囲は、少なくとも2分間の期間に約30Hzから75Hzまでの範囲である。

好ましくは、その場合、賦形剤材料はラクトースを含む。

【0038】

一実施形態では、医薬組成物を作るための方法が開示され、この方法は吸入可能な薬理活性材料が賦形剤材料およびステアリン酸マグネシウムと音響ブレンドされる段階を含み、音響周波数動作範囲は、5%未満の変動係数が達成されるまで、少なくとも2分間の期間に30Hzから約75Hzまでの範囲である。好ましくは、その場合、賦形剤材料はラクトースを含む。

【0039】

一実施形態では、医薬組成物を作るための方法が開示され、この方法は吸入可能な薬理活性材料が賦形剤材料およびステアリン酸マグネシウムと音響ブレンドされる段階を含み、音響周波数動作範囲は、少なくとも2分間の期間に約60Hzから75Hzまでの範囲である。好ましくは、その場合、賦形剤材料はラクトースを含む。

10

【0040】

一実施形態では、医薬組成物を作るための方法が開示され、この方法は吸入可能な薬理活性材料が賦形剤材料およびステアリン酸マグネシウムと音響ブレンドされる段階を含み、音響周波数動作範囲は、5%未満の変動係数が達成されるまで、少なくとも2分間の期間に約60Hzから75Hzまでの範囲である。好ましくは、その場合、賦形剤材料はラクトースを含む。

【0041】

一実施形態では、固体を液体中に混和する段階は、固体と液体とを約15Hzから約1,000Hzまでの範囲の周波数、0.01mmから約50mmまでの範囲の振幅で組合せを振動させるように動作可能である振動環境に曝すことによって高められる。混和は、理論的最大値に近づくにつれ完全なものとなり得る。この効果は、流体と固形物とを振動環境に置き、その結果、音響エネルギーを媒質に与え得ることによって、混合物を流動化する効果である。この過程において、微小混合は、生成物の巨視的混合を行いながら容器全体にわたり遂行される。完全な徹底した混合は、以前には達成不可能であった固形物負荷で音響エネルギーを使用することによって遂行される。

20

【0042】

本発明の一実施形態は、2つまたはそれ以上の液体、例えば、2つまたはそれ以上の混和性液体(リンクタス剤)、または例えば、2つまたはそれ以上の不混和性液体(エマルジョンまたはクリーム)の音響混合を円滑にするものである。本発明の別の実施形態は、1つまたは複数の液体と1つまたは複数の気体との音響混合を円滑にするものである。本発明の別の実施形態は、1つまたはそれ以上の液体と1つまたは複数の固体粒子との音響混合を円滑にするものである。本発明のさらなる実施形態は、1つまたは複数の液体と1つまたは複数の固体粒子と1つまたは複数の気体との音響混合を円滑にするものである。

30

【0043】

液体-液体混合は、複数の液体を含む組成物が、約15Hzから約1,000Hzまでの範囲の周波数、約0.01mmから約50mmまでの範囲の振幅で組成物を振動させる振動環境に曝されたときに高められる。混和性を有しない液体は、この条件を適用されたときに容易に混合する。混合を妨げる通常の境界層は壊され、液体は自由に、また均一に互いの中に分布する。この振動環境において、ミクロンから100ミクロンまでの範囲の液滴の生成とともに微小混合が達成される。液滴のサイズおよび分布の均一性は、この振動過程によって高められ、それによって、より大きな質量輸送を達成するが、混合物は、振動攪拌が行われなくなると容易に分離する。この過程を約15Hzから約1,000Hzまでの範囲の周波数、約0.01mmから約50mmまでの範囲の振幅にチューニングすることにより、流体中への音響エネルギーの伝達最適化される。次いで、このエネルギーは、互いに衝突して一方の液滴から他方の液滴への物質移動に影響を及ぼす液滴の均一な分布(典型的な関係する過程により生成されるものより大きい)を生じる。音響エネルギーが取り除かれた後、液体は容易に、素早く分離して、エマルジョンを形成することなく高い物質移動を生じる。

40

【0044】

50

本発明の一実施形態は、2つまたはそれ以上のペーストまたは懸濁液の音響混合を円滑にするものである。本発明の別の実施形態は、1つまたは複数のペーストと1つまたは複数の気体との音響混合を円滑にするものである。本発明の別の実施形態は、1つまたはそれ以上のペーストと1つまたは複数の固体粒子との音響混合を円滑にするものである。本発明のさらなる実施形態は、1つまたは複数のペーストと1つまたは複数の固体粒子と1つまたは複数の気体との音響混合を円滑にするものである。単一または複数の医薬品有効成分(API)を含むペーストの音響混合は、ミリングと、その後の微粉末化された生成物の最終配合物への添加の前に乾燥させるものとしてよい。音響混合の明確に区別できる利点は、1cPから1,000,000cP超までの粘度のものが効果的に混合され得るという点にある。

【0045】

上で説明されているようなエマルジョンを形成するために、音響ブレンダーが使用され、この装置は、噴霧乾燥システムまたは噴霧システムに容易に接続することができ、これにより、噴霧乾燥粒子を生成することができる。一実施形態では、揮発性材料が、活性材料、例えば、薬理活性のある材料を含む第2の材料と音響ブレンドされる。噴霧乾燥中に、揮発性材料は活性材料を含む液滴の表面に移動する。噴霧乾燥過程において揮発性材料が揮発した後、表面に複数のくぼみ(ゴルフボールのような)または連結された穴(練習用ゴルフボールのような)またはこれらの組合せを有する粒子が残る。音響ブレンダーは、揮発性材料のサイズを最小にする点で非常に効率がよく、延いては、最終生成物における穴またはくぼみのサイズを決定する。揮発性材料は、当業者に知られているものであり、重要なのは、噴霧乾燥するときに十分な注意の下で選択し、使用し、処理することである。

【0046】

上で説明されているような懸濁液を形成するために、音響ブレンダーが使用され、この装置は、噴霧乾燥システムまたは噴霧システムに容易に接続することができ、これにより、噴霧乾燥粒子を生成することができる。揮発性材料が、活性を有する材料、例えば、薬理活性のある材料を含む第2の材料と音響ブレンドされる。噴霧乾燥中に、揮発性材料は活性材料を含む液滴の表面に移動する。噴霧乾燥過程において揮発性材料が揮発した後、表面に複数のくぼみ(ゴルフボールのような)または連結された穴(練習用ゴルフボールのような)またはこれらの組合せを有する粒子が残る。音響ブレンダーは、揮発性材料のサイズを最小にする点で非常に効率がよく、延いては、最終生成物における穴またはくぼみのサイズを決定する。揮発性材料は、当業者に知られているものであり、重要なのは、噴霧乾燥するときに十分な注意の下で選択し、使用し、処理することである。

【0047】

一実施形態では、pMDIで使用する上で説明されているような懸濁液を形成するために、音響ブレンダーが使用され得る。

【0048】

代替的一実施形態では、音響混合装置は、複数の固定解凝集装置、例えば、複数の固定篩いを解凝集室内に収容する。篩いは、例えば、63 μm 、90 μm 、125 μm 、150 μm 、212 μm などの可変メッシュサイズを有するものとしてよい。大半の医薬品粉末は、標準の篩いを使って素早く篩いにかけることができるが、しかし、医薬品粉末によっては、不規則形状の粒子を有するか、または凝集性を有し、このため、問題のある粒子がメッシュの開口を塞ぐことでメッシュの目詰まりを生じ得る。網の目詰まりは、難しい粉体、典型的には、サイズが175 μm 以下の粒子を篩いにかけるときに生じる一般的な問題である。網の目詰まりは、問題のある粒子のいずれか1つまたは組合せがメッシュの開口に載るか、または入り込むと発生し、そこに留まるか、または粒子が単純にメッシュワイヤに付着して開口を塞ぐ。網の目詰まりが生じた場合、次のスタックに落ちる粒子のサイズが小さくなる。あるいは、完全に塞がった場合、これは粒子がこれらの開口部を通過するのを完全に妨げる。網の目詰まりが生じた場合、使用可能な網領域は縮小され、したがって、篩い能力は低下する。この実施形態に従って粉体が混合される場合、篩いの網は、特定の粒子の混合を防ぐバリアとして働くか、または網は解凝集およびブレンド過程を円滑にするように働く

。

【0049】

別の実施形態では、篩いにかけていないラクトースが音響混合装置内の篩いの網の上に加えられ得る。薬物粒子および添加剤は、篩いの網の下に置かれ、この過程の結果として、一段階篩いかけおよびブレンド過程が行われる。網の高さは、網によって保持される篩いにかけていないラクトースに薬物が入るのを回避するように操作され得る。

【0050】

代替的一実施形態では、音響混合装置は、音響混合装置の室の長さに沿って壁を共有する複数の区画を収容する。それぞれの区画は、関連する篩いの網のサイズを有するその区画固有の配合物成分を保持するように設計される。例えば、第1の区画は、それ専用の網のサイズを有する篩いにかけていない担体粒子を収容することができ、第2の区画は、それ専用の網のサイズを有する篩いにかけていない賦形剤粒子を収容することができ、第3の区画は、それ専用の固有の網のサイズを有する篩いにかけていない薬物粒子を収容することができる。代替的一実施形態では、音響混合装置の室の区画は、これらの材料の組合せを収容することができる。

10

【0051】

代替的一実施形態では、音響混合装置は、同時に混合される別々の配合物とともに複数の容器を収容することができる。これは、二次汚染を回避するうえで都合がよい。同様に、配合物成分が別々の状態調節を必要とする場合、これは、最終配合物がまとめられる必要が生じるまで達成され得る。

20

【0052】

従来のブレンドアプローチは、 $n/m/n/m/n$ などを形成するために一方の層(n)を他方の層(m)の上に置く材料の層の存在を必要とする。一実施形態では、生成されるブレンドは、変動係数および許容可能なエアロゾル性能衝突分析(acceptable aerosol performance impaction analysis)によって決定されるような均質ブレンドを達成するために材料の秩序層化(サンドイッチのように挟む)を必要としない。

【0053】

粒子の熱伝達、物質移動、および懸濁などの物理的反応は、反応物を約15Hzから約1,000Hzまでの範囲の好ましい周波数、約0.01mmから約50mmまでの範囲の振幅で反応物を振動させることができる振動環境に曝すことによって大きく加速される。反応物を含む媒質をそのような環境内に置くことによって、これらの反応を発生する物理的力がより高い速度で駆動される。同様に、化学反応は、接触および微小混合が高められるため速度が増大する。媒質の接触および境界層の破壊または減少の速度が増加することで、反応の速度が高まる。

30

【0054】

一実施形態では、本発明の方法は、音響混合装置が適切に配置構成されている場合に、複合活性粒子を生成する。吸入可能な複合活性粒子は、活性材料の非常に微細な粒子であり、その表面上に、一定量の添加剤材料を有する。一実施形態では、添加剤材料は、活性材料の粒子の表面上のコーティングの形態をとる。コーティングは、不連続なコーティングであってよい。添加剤材料は、活性材料の粒子の表面に付着している粒子の形態をとり得る。

40

【0055】

音響混合中に、活性および添加剤材料の粒子が互いに激しくぶつかり合い、十分なエネルギーを生じて、添加剤粒子を局所的に加熱し、柔らかくして、破壊し、歪ませ、平たくし、中心の活性粒子の周りを包み、活性粒子上に添加剤の粒子コーティングを形成する。エネルギーは、一般的に凝集粒子を壊す十分な量のエネルギーであるが、両方の構成要素のサイズ減少は無視できるくらい小さくなり得る。ブレンドまたは混合過程とは異なり、一実施形態では、方法は、粒子同士の高エネルギー衝突の回数を最大化し、その結果、活性粒子上に添加剤の特定のコーティングを生じる限定空間内に組み合わせられた高エネルギーパラメータを伴う。

50

【 0 0 5 6 】

本明細書で開示されているブレンドまたは混合過程とは異なり、一実施形態では、経肺投与のため医薬組成物中で使用する複合活性粒子を作るための方法が開示され、この方法は添加剤材料の粒子の存在下で活性材料の粒子を音響ミリングする段階を含む。この過程では十分なエネルギーを粒子に与えて、活性材料と添加剤材料の両方の凝集粒子を十分に破碎し、活性材料上の微粒子状添加剤材料の均一な分布を保証し、これにより、添加剤材料の粒子は、活性材料の粒子の表面に融合され、添加剤材料は、吸入器の作動の後に複合活性粒子の分散の促進に適しているものとしてよく、音響ミリング段階は、添加剤材料の付着粒子と、これらを活性材料の粒子とブレンドする段階とを含む。

【 0 0 5 7 】

あるいは、複合活性粒子は、活性材料を中空微小球と音響ブレンドすることによって作られ得る。この中空微小球は、Pharmaceutical Research、第25巻、第5号、2008年5月において言及されているものであってよい。中空微小球は、2 μm 未満、1 μm 未満、0.5 μm 未満、および0.25 μm 未満の活性粒子と音響ブレンドされる。一実施形態では、複合粒子が経肺投与のための医薬組成物で使用され、複合粒子は活性粒子を包む中空多孔質微小球粒子を含み、複合粒子は10 μm 以下の空気動学的粒子径を有する。中空多孔質微小球粒子を活性粒子と音響ブレンドする利点は、音響混合装置が、微小球に活性であるが中空多孔質微小球の構造を破壊しないよう十分にデリケートな粒子を充填する段階において効率的であり、それにより、これらの空気動学的に軽い粒子の利点を保持するという点にある。中空微小球が近接近している活性粒子の振動は、微細活性粒子が微小球の表面上に配置されている穴と係合し、中空微小球内に浸透することを可能にする。

【 0 0 5 8 】

あるいは、複合活性粒子は、活性材料を含むペーストを中空微小球と音響ブレンドすることによって形成され得る。ペーストは、音響ブレンド段階の助けにより中空微小球に浸透する。一実施形態では、複合粒子が経肺投与のための医薬組成物で使用され、複合粒子はペーストまたは懸濁液を包む中空多孔質微小球粒子を含み、複合粒子は10 μm 以下の空気動学的粒子径を有する。

【 0 0 5 9 】

あるいは、複合活性粒子は、活性材料を複数の添加剤と音響ブレンドすることによって作られ得る。一実施形態では、複合活性粒子は、活性粒子の均一なコーティングが達成されるまで添加剤をブレンドに連続的に加えることによって形成される。一実施形態では、複合粒子が経肺投与のため医薬組成物中で使用され、複合粒子は添加剤粒子の層で包まれた活性粒子を含み、複合粒子は10 μm 以下の空気動学的粒子径を有し、これらの層は、添加剤の1つの層、添加剤の少なくとも1つの層、添加剤の2つの層、添加剤の3つの層、または活性粒子上の添加剤の少なくとも3つの層である。

【 0 0 6 0 】

この強い過程は、経肺投与のため医薬組成物中で使用するための複合活性粒子を形成し、それぞれの複合活性粒子は活性材料の粒子と活性材料のその粒子の表面上の添加剤の粒子とを含み、複合活性粒子は、15 μm 以下、10 μm 以下、7 μm 以下、または5 μm 以下の空気動学的粒子径を有し、添加剤材料は、送達デバイスの作動後に複合活性粒子の分散を促進する。一実施形態では、添加剤粒子は、活性粒子よりも柔らかい。

【 0 0 6 1 】

一実施形態では、添加剤粒子は、活性粒子と同等のサイズを有する。あるいは、添加剤粒子は、活性粒子よりも小さなサイズであるか、あるいは、添加剤粒子は、活性粒子よりも大きなサイズである。上で言及されているサイズは、空気動学的粒子径であってよい。

【 0 0 6 2 】

あるいは、強いミリング技術を使用して作られる複合活性粒子が音響混合装置に加えられ、最終ブレンドに組み込まれ得る。好適なミリング方法は、メカノフュージョン、ハイブリダイザー、およびサイクロミックスの機器を伴うものである。一実施形態では、ミリ

ング段階は、固定された所定の幅の間隙(またはニップ)内の活性粒子と添加剤粒子との混合物の圧縮を伴う(例えば、WO 2002/43701において開示されているように)。

【0063】

あるいは、強いミリング技術を使用して作られる複合賦形剤粒子が音響混合装置に加えられ、最終ブレンドに組み込まれ得る。好適なミリング方法は、メカノフュージョン、ハイブリダイザー、およびサイクロミックスの機器を伴うものである。一実施形態では、ミリング段階は、固定された所定の幅の間隙(またはニップ)内の賦形剤粒子と添加剤粒子との混合物の圧縮を伴う(例えば、WO 2002/000197において開示されているように)。

【0064】

低剪断混合用途は、医薬配合物の損傷を防ぐか、または低減するために必要である。これは、医薬配合物を約5Hzから約1,000Hzまでの範囲の周波数、約0.01mmから約50mmまでの範囲の振幅で医薬配合物を振動させるように動作可能である振動環境に置くことによって達成される。医薬配合物は、剪断力が低く、粒子-粒子衝突が最小である環境内で気体、固形物、および液体と物理的に混合される。粒子は、大きな凝集粒子に凝集するのを妨げられる。

【0065】

一実施形態では、音響混合装置は、配合物内でダンパーを収容する。これらのダンパーは、配合物内に入るエネルギーを修正し、吸収するように設計され、これにより、配合物内のデリケートな粒子、例えば、融合された顆粒状担体粒子の損傷が回避される。これらのダンパーは、バルーン、中空のボール、軽いポリスチレン粒子、または類似の粒子とすることができる。これらのダンパーは、必要な場合に篩にかけることによって配合物から回収され得る。

【0066】

固体媒質中に巻き込まれる気体の侵入または注入は、固体媒質を約5Hzから約1,000Hzまでの範囲の周波数、0.01mmから約50mmまでの範囲の振幅で固体媒質を振動させるように動作可能である環境に置くことによって高められる。境界層は破壊され、気体は、強制的に、粒子構造内に入れられ、出され、通される。

【0067】

本発明の別の実施形態は、蒸気を流動化粉体床に浸潤させるものである。一実施形態では、音響混合装置が調節装置に接続され、これにより配合物(または配合物を構成する前のその成分)をブレンドし、調節する。一態様では、有効成分は、音響混合装置が動作している間に低い相対湿度の条件の下で調節され得る。一実施形態では、有効成分は、音響混合装置が動作している間に10%未満相対湿度の条件の下で処理される。一実施形態では、有効成分は、0.5%から10%までの範囲の相対湿度、一実施形態では2%から9%までの範囲の相対湿度、一実施形態では3%から8%までの範囲の相対湿度、一実施形態では4%から7%までの範囲の相対湿度、一実施形態では4%から6%までの範囲の相対湿度、または一実施形態では5%未満の相対湿度の条件の下で、音響混合装置が動作している間に処理される。

【0068】

一態様では、医薬組成物を作るための方法が開示され、この方法は吸入可能な薬理活性材料が周囲条件と比較して低いレベルの相対湿度に曝すことによって音響ブレンドされる段階を含み、音響周波数動作範囲は、少なくとも2分間の期間に5Hzから約1,000Hzまでの範囲である。許容可能な調節は、1週間を超えて、好ましくは1ヶ月を超えて、好ましくは3ヶ月を超えて、またはより好ましくは9ヶ月を超えて持続される D_{90} 。20 μ mによって決定され得る。

【0069】

一態様では、有効成分は、音響混合装置が動作している間に湿った雰囲気の下で調節され得る。一実施形態では、有効成分は、5から90%までの範囲の相対湿度の下で調節される。より高い湿度の条件の下で処理することを意図している場合、50から90%、55から87%、60から84%、60から80%、65から80%、70から75%、または70から80%までの範囲の相対湿度が好ましい。一態様では、有効成分は、高い湿度の条件の下で調節することができ、51か

10

20

30

40

50

ら100%、61から100%、71から100%、81から100%、または91から100%までの範囲の相対湿度が好適な実施形態である。低い湿度の条件の下で処理することを意図している場合、範囲は、5から50%、7.5から40%、10から30%、12.5から20%まであり、一実施形態では、15%未満の相対湿度が好適である。極低温で調製する場合、例えば、液体窒素を使用した場合、低い湿度範囲は5%未満となる。

【0070】

一態様では、医薬組成物を作るための方法が開示され、この方法は吸入可能な薬理活性材料が周囲条件と比較して高いレベルの相対湿度に曝すことによって音響ブレンドされる段階を含み、音響周波数動作範囲は、少なくとも2分間の期間に5Hzから約1,000Hzまでの範囲である。許容可能な調節は、1週間を超えて、好ましくは1ヶ月を超えて、好ましくは3ヶ月を超えて、またはより好ましくは9ヶ月を超えて持続される D_{90} 20 μm によって決定され得る。

10

【0071】

一態様では、有効成分は、音響混合装置が動作している間に有機溶媒などの溶媒含有雰囲気中で調節され得る。溶媒としては、アルコールおよび/またはアセトンが挙げられる。当業者であれば、そのような環境の下で処理する段階に得るリスクの性質を評価するであろう。好適な環境が含むエタノール/窒素の比は、5:95%(w/w)、一実施形態では、2.5:97.5%(w/w)、一実施形態では、1:99%(w/w)である。あるいは、メタノール/窒素の場合には、5:95%(w/w)、一実施形態では、2.5:97.5%(w/w)、一実施形態では、1:99%(w/w)の比が使用され得る。あるいは、アセトン/窒素の場合には、5:95%(w/w)、一実施形態では、2.5:97.5%(w/w)、一実施形態では、1:99%(w/w)の比が使用され得る。溶媒は、音響混合装置にガス管路内の蒸気として導入され得る。溶媒は、一定時間の間に周囲の量から量を増やしつつ蒸気として導入されるものとしてよく、例えば、初期ベースラインから、5%(w/w)以下、10%(w/w)以下、15%(w/w)以下、20%(w/w)以下、あるいは25%(w/w)以下だけ増加させるか、または減少させ、次いで、適宜、蒸気の量をベースラインに戻すことができ、その間音響混合装置は動作している。あるいは、溶媒は、一定時間の間に、0%から量を増やしつつ蒸気として導入されるものとしてよく、例えば、音響混合装置が動作している間に、所望の蒸気濃度が達成されるまで、1%(w/w)増分で増加させることができる。あるいは、定常気相状態に達した後、溶媒蒸気は、音響混合装置の動作中またはその後に処理時間とともに容器内で減少し得る。湿度も、有効成分の処理中に時間の経過とともに変化し得る。粒子がこの湿度に曝される時間の長さも変化し得る。

20

30

【0072】

「水」は、本明細書で使用されるときは、賦形剤でも添加剤材料でもない。

【0073】

配合物またはその構成要素の調節は、音響混合装置の動作前、動作中、および/または動作後に実施され得る。

【0074】

別の態様では、音響混合は、真空中で行われ得る。別の態様では、音響混合は、加圧環境の下で行われ得る。

【0075】

本発明の別の実施形態は、物理的反応および化学反応を加速するものである。本発明のさらなる実施形態は、感熱材料から離れる熱伝達を加速するものである。本発明の別の実施形態は、物質移動を加速するものである。本発明のさらに別の実施形態は、粒子を懸濁し、分配するものである。本発明のさらなる実施形態は、粒子を分配するものである。本発明の別の実施形態は、微小混合を引き起こすものである。

40

【0076】

別の態様では、有効成分は、音響混合装置が動作している間に最低温度に調節される。一実施形態では、温度は、少なくとも30 であり、一態様では35 であり、一態様では40 であり、一態様では50 であり、または50 より高い。処理温度は、外部の、または一体化された冷却ジャケットを介して制御され得る。あるいは、処理温度は、適切に加熱さ

50

れた、または冷却された雰囲気を通して制御することもできる。あるいは、温度は、有効成分の処理中に時間の経過とともに変えることもできる。例えば、加熱された雰囲気は、所望の温度に達するまで処理時間とともに温度を上昇させることによって導入され得る。あるいは、定常加熱状態に達した後に、温度は、処理時間とともに容器内で減少し得る。

【0077】

音響混合装置でブレンドする段階に特に有利な点は、処理期間が延長された後でも、配合物処理の後の温度の上昇が最低限に抑えられる点である。一実施形態では、ブレンド後の温度上昇は、5 以下であり、一態様では10 以下であり、一態様では15 以下であり、一態様では20 以下であり、または一態様では30 以下である。これらの態様のうちのそれぞれにおいて、ブレンド完了は、5%未満のCVによって決定される。一実施形態では、経肺投与のため医薬組成物中で添加剤材料が使用され、添加剤材料は、添加剤材料が存在しない場合の同じブレンドおよび過程と比較してブレンド時にブレンド温度の上昇を最低限に抑えるために好適である。この目的に適した添加剤材料として、ステアリン酸マグネシウムが挙げられる。

10

【0078】

初期均質性を決定するために、それぞれの試料における薬物の量(例えば、HPLCによって決定されるような)は、粉体試料の元の記録された重量のパーセンテージとして表される。その後、すべての試料に対する値の平均を取って、平均値が生成され、この平均値を中心とする変動係数(CV)が計算される。変動係数は、混合の均質性の直接的尺度である。パーセンテージの変動係数として測定される均質性が約5%未満である粉体は、許容可能であるとみなすことができ、2%の変動係数は、優れている。

20

【0079】

一態様では、添加剤材料は、有効成分の間、および有効成分と医薬組成物中に存在する他の粒子との間の凝集力を減少させる傾向のある付着防止剤材料である。

【0080】

添加剤材料は減摩剤(流動促進剤)とすることができ、これにより、例えば、ドライパウダー式吸入器内で医薬組成物の流れを良くし、より良好な用量再現性をもたらすのに適している。

【0081】

付着防止剤材料、または減摩剤に言及する場合、この言及は、通常は付着防止剤材料または減摩剤と称され得ないけれども、粒子同士の間凝集力を減少することができるか、または吸入器内の粉体の流れを改善する傾向のある材料を含む。例えば、ロイシンは、本明細書で定義されているように付着防止剤材料であり、一般的に付着防止剤材料とみなされるが、レシチンも、一般的には付着防止剤とみなされないけれども、有効成分の間、および有効成分と医薬組成物中に存在する他の粒子との間の凝集力を減少させる傾向があるため、本明細書で定義されているような付着防止剤材料である。

30

【0082】

添加剤材料は、WO1997/03649において開示されているように、有効成分の表面に付着する傾向のある粒子の形態をとり得る。あるいは、WO2002/43701で開示されているように、添加剤材料が共ミリング法によって有効成分の表面にコーティングされ得る。したがって、本発明の一態様において、この方法は、有効成分の表面を添加剤材料でコーティングする(例えば、共ミリング法によって)追加段階をさらに含み得る。

40

【0083】

添加剤材料は、アミノ酸およびその誘導体、ならびにペプチドおよびその誘導体から選択された1つまたは複数の化合物を含み得る。アミノ酸、ペプチド、およびペプチドの誘導体は適切に生理学的に許容可能であり、吸入時に有効成分の許容可能な放出を行う。

【0084】

添加剤は、アミノ酸類である、ロイシン、イソロイシン、リシン、バリン、メチオニン、およびフェニルアラニンのいずれかのうちの1つまたは複数を含み得る。添加剤は、アミノ酸の塩または誘導体、例えば、アスパルタムまたはアセスルファムKであってよい。

50

あるいは、添加剤は、実質的にアミノ酸からなるか、またはロイシン、有利にはL-ロイシンからなる。L-、D、およびDL-形態のアミノ酸も使用され得る。上で示されているように、ロイシンは、吸入時に有効成分の特に効率的な分散をもたらすことが判明している。

【0085】

添加剤は、1つまたは複数の水溶性物質を含むことができる。水溶性物質は、水に完全に、または一部溶解することができる、水に完全に不溶性ではない、物質とすることができる。これは、下肺に達した場合に身体による添加剤の吸収を助けることができる。添加剤は、双極子イオンを含むことができ、双性イオン性であり得る。また、拡散剤を添加剤として含めることも有益であり、肺の中への組成物の分散を助ける。好適な拡散剤として、リン脂質、例えば、DPPC(ジパルミトイルホスファチジルコリン)とPG(ホスファチジルグリセロール)の混合物を含む知られている肺表面活性剤(例えば、ALEC(商標))などの界面活性剤が挙げられる。他の好適な界面活性剤として、例えば、ジパルミトイルホスファチジルザンオーラミン(DPPE)、ジパルミトイルホスファチジルイノシトール(DPPI)が挙げられる。

10

【0086】

添加剤は、ステアリン酸金属塩またはその誘導体、例えば、フマル酸ステアリルナトリウム、またはステアリル乳酸ナトリウムを含むことができる。有利には、ステアリン酸金属塩、例えば、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、またはステアリン酸リチウムを含む。一実施形態では、添加材料は、ステアリン酸マグネシウム、例えば、植物のステアリン酸マグネシウム、または植物もしくは動物いずれかに由来するものであってよく、パルミテートもしくはオレートなどの他の脂肪酸成分も含み得る、任意の形態の市販のステアリン酸金属塩を含む。

20

【0087】

添加剤は、1つまたは複数の表面活性材料を含み、または1つまたは複数の表面活性材料からなっていてよい。表面活性材料は、それが溶解される液体の表面張力を低減する能力がある物質であってよい。表面活性材料は、特に、固体状態において表面活性である材料であってよく、これは水溶性もしくは水分散性であるもの、例えば、レシチン、特にダイズレシチン、または本質的に水不溶性であるもの、例えば、オレイン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、エルカ酸、ベヘン酸、またはベヘン酸グリセリルなどのそれらの誘導体(エステルおよび塩など)などの固体状態の脂肪酸であってよい。このような材料の特定の例として、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ならびに天然および合成の肺表面活性剤の他の例、ラウリン酸およびその塩、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、Dynsan 118 およびCutina HRなどのトリグリセリド、ならびに一般的に糖エステルが挙げられる。あるいは、添加剤はコレステロールであってもよい。

30

【0088】

他の可能な添加材料としては、安息香酸ナトリウム、室温で固体である硬化油、タルク、二酸化チタン、二酸化アルミニウム、二酸化ケイ素、およびデンプンが挙げられる。添加剤としてやはり有用なものには、フィルム形成剤、脂肪酸およびその誘導体、さらには脂肪および脂肪様材料がある。

40

【0089】

一態様では、添加剤粒子はラクトースからなる。添加剤粒子はラクトース細粒であってよい。添加剤のラクトースは、製剤構築のさまざまな段階に加えることができ、または添加剤のラクトースはより大きなラクトース担体粒子の処理の結果として形成されてもよい。前記処理は、突出する凹凸を切断し、より大きな担体粒子に接着することがあるより小さなラクトース粒子を生成し、または組成物のさまざまな成分と組み合わせさせてよい。

【0090】

音響粉体ブレンド段階におけるステアリン酸マグネシウムの特に有利な点は、それが、ステアリン酸マグネシウムが存在しない場合に実験によって決定されるような音響混合装置による処理の際に配合物の温度の上昇を最小限度に抑えるという点である。ブレンド中

50

にステアリン酸マグネシウムが存在する場合も、変動係数によって決定されるような許容可能なブレンド均質性およびエアロゾル衝突分析によって決定されるような許容可能なエアロゾル性能が維持される。ブレンド段階の完了後に、ブレンド時間がさらに延長されており、これらの延長された処理期間の後であっても、配合物の温度の無視できる上昇が観察された。一態様では、添加剤粒子は、ステアリン酸マグネシウムを含む。

【0091】

一態様では、複数の異なる添加剤材料が使用され得る。一実施形態では、添加剤材料の組合せとして、ラクトース細粒とステアリン酸マグネシウムとが挙げられる。一実施形態では、ラクトース細粒とステアリン酸マグネシウムとは緩く会合している。あるいは、ステアリン酸マグネシウムは、ラクトース細粒の粒子の上に塗沫または融合される。

10

【0092】

担体粒子は、任意の許容可能な不活性賦形剤材料または材料の組合せであってよい。例えば、従来技術において頻繁に用いられる担体粒子は、糖アルコール、多価アルコール、および結晶の糖から選択される1つまたは複数の材料からなるものとしてよい。他の適切な担体としては、塩化ナトリウムおよび炭酸カルシウムなどの無機塩、乳酸ナトリウムなどの有機塩、ならびに多糖およびオリゴ糖などの他の有機化合物が挙げられる。有利には、担体粒子は多価アルコールを含む。特に、担体粒子は、結晶の糖、例えば、マンニトール、デキストロース、またはラクトースの粒子であってよい。一実施形態では、担体粒子は、ラクトースからなる。このような賦形剤の適切な例として、LactoHale 300 (Friesland Foods Domo)、LactoHale 200 (Friesland Foods Domo)、LactoHale 100 (Friesland Foods Domo)、PrismaLac 40 (Meggler)、InhaLac 70 (Meggler)が挙げられる。

20

【0093】

あるいは、複合担体粒子は、担体材料を添加剤と音響ブレンドすることによって作られ得る。一実施形態では、複合担体粒子は、担体粒子のコーティングが達成されるまで添加剤をブレンドに連続的に加えることによって形成される。一実施形態では、複合担体粒子が経肺投与のため医薬組成物中で使用され、複合粒子は添加剤粒子の層で包まれた担体粒子を含み、複合粒子は63 μm より大きい直径を有し、これらの層は、添加剤の1つの層、添加剤の少なくとも1つの層、添加剤の2つの層、添加剤の3つの層、または担体粒子上の添加剤の少なくとも3つの層である。この実施形態の範囲に収まる粒子を含む組成物は、63 μm の篩いの網を介してこれらの粒子を容易に回収する。

30

【0094】

あるいは、複合担体粒子は、担体材料を活性材料と音響ブレンドすることによって作られ得る。一実施形態では、複合担体粒子は、担体粒子のコーティングが達成されるまで活性材料をブレンドに連続的に加えることによって形成される。一実施形態では、複合担体粒子が経肺投与のため医薬組成物中で使用され、複合粒子は添加剤粒子の層で包まれた担体粒子を含み、複合粒子は63 μm より大きい直径を有し、これらの層は、活性材料の1つの層、活性材料の少なくとも1つの層、活性材料の2つの層、活性材料の3つの層、または担体粒子上の活性材料の少なくとも3つの層である。この実施形態の範囲に収まる粒子を含む組成物は、63 μm の篩いの網を介してこれらの粒子を容易に回収する。一実施形態では、層は、活性材料の交互に並ぶ層を含み得る。例えば、添加剤1が添加剤2によってコーティングされ、これは、次いで、添加剤1によってコーティングされる。

40

【0095】

担体粒子(存在する場合)と有効成分とを混合する割合は、使用される吸入器デバイスのタイプ、使用される活性粒子のタイプ、および必要とされる用量に依存する。担体粒子は、有効成分および担体粒子および添加剤が存在すれば添加剤の合計の重量に基づいて、少なくとも50%、少なくとも70%、少なくとも90%、少なくとも95%の量で存在し得る。

【0096】

湿式造粒法は、粉体の混合体が液体結合剤で凝集され、より大きな粒子または顆粒を形成する過程である。これらの顆粒は、通常、100 μm から2000 μm までの範囲のサイズ分布を有し、もっぱら、錠剤圧密化およびカプセル充填に使用される。湿式造粒法は、典型的

50

には、固体投薬形態を生成するために使用される混合物の流動性、圧縮性、および均質性を改善するために使用される。造粒のために最も広く使用されている賦形剤は、微結晶性セルロース、ラクトース、および第二リン酸カルシウムである。主要な3種類の湿式造粒過程は、(i)プラネタリーミキサーを使用する低剪断造粒、(ii)羽根車とチョッパーとともに高速混合装置を使用する高剪断造粒、および(iii)流動床乾燥機を使用する流動床造粒である。

【0097】

これらの造粒ラクトース粒子は、多数の裂け目および割れ目を有し、薬物粒子がその中に入り込むことができるので、吸入可能配合物において特に有用である。しかし、これらは、脆弱な構造を損傷するのを回避するためにデリケートなブレンドアプローチを必要とする。これは、現在まで、これらの剪断に敏感な造粒ラクトース粒子がその物理的構造を維持するためにより低いエネルギー準位で長時間ブレンドする必要があることを意味していた。驚いたことに、われわれは、変動係数によって決定されるような許容可能なブレンド均質性、エアロゾル衝突分析によって決定されるような許容可能なエアロゾル性能を有し、顕微鏡使用および粒子径分析によって決定されるような物理的サイズをそのまま維持しながら造粒ラクトース粒子を含むブレンドがかなり短い期間に達成され得ることを見いだした。

10

【0098】

一実施形態では、医薬組成物の調製に音響ブレンダーを使用し、医薬組成物は、TRVブレンダーによって処理される同じ開始配合物と比較して少なくとも同等の、またはそれよりよいブレンド均質性、少なくとも同等の、またはそれよりよいエアロゾル性能を有するが、ブレンド均質性は、TRVブレンダーが必要とするブレンド時間の90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、または10%未満で得られ、組成物は、呼吸器疾患の治療用の吸入可能な組成物である。

20

【0099】

一実施形態では、医薬組成物の調製に音響ブレンダーを使用し、医薬組成物は、Diosnaによって処理される同じ開始配合物と比較して少なくとも同等の、またはそれよりよいブレンド均質性、少なくとも同等の、またはそれよりよいエアロゾル性能を有するが、ブレンド均質性は、Diosnaが必要とするブレンド時間の90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、または10%未満で得られ、組成物は、呼吸器疾患の治療用の吸入可能な組成物である。

30

【0100】

あるいは、複合担体粒子は、活性材料を担体粒子上に音響ブレンドすることによって作られ得る。一実施形態では、第1の活性材料、それに続く第2の活性材料、それに続く第1の活性材料という交互に並ぶ層が、担体粒子をコーティングするために使用され得る。

【0101】

一実施形態では、複合担体粒子は、担体粒子の均一なコーティングが達成されるまで添加剤をブレンドに連続的に加えることによって形成される。一実施形態では、複合粒子が経肺投与のため医薬組成物中で使用され、複合粒子は添加剤粒子の層で包まれた担体粒子を含み、複合担体粒子は50 μm より大きい直径を有し、これらの層は、添加剤の1つの層、一実施形態では添加剤の少なくとも1つの層、一実施形態では添加剤の2つの層、一実施形態では添加剤の3つの層、または一実施形態では活性粒子上の添加剤の少なくとも3つの層である。

40

【0102】

代替的实施形態では、医薬組成物、吸入用の医薬組成物、一実施形態ではドライパウダー式吸入器用の粉体で使用するため有効成分を提供する。一実施形態では、有効成分は、加圧定量式吸入器(pMDI)用の医薬組成物で使用するためのものであってよい。

【0103】

本発明の別の実施形態において、本発明による粉体は、能動的または受動的デバイスを使用して投与され得る。本発明の一実施形態では、吸入器デバイスは、圧縮ガス源または

50

代替的エネルギー源が使用される能動的デバイスである。適切な能動的デバイスの例として、Aspirair(商標)(Vectura)、Microdose(商標)、およびNektar Therapeutics社によって生産されている能動的吸入器デバイス(米国特許第6,257,233号に記載されている)が挙げられる。

【0104】

代替的一実施形態では、吸入器デバイスは、患者の息がデバイス内の原動力を提供する唯一のガス源である受動的デバイスである。「受動的」ドライパウダー式吸入器デバイスの例として、Rotahaler(商標)およびDiskhaler(商標)(GlaxoSmithKline)およびTurbohaler(商標)(AstraZeneca)、Monohaler(商標)(Miat)、GyroHaler(商標)(Vectura)およびNovolizer(商標)(Viatris GmbH)が挙げられる。

10

【0105】

用量のサイズは、有効成分、送達デバイス、および処置する疾患に応じて、マイクログラムからミリグラムまで変わり得る。適切には、用量は、有効成分1ngから50mgまでの範囲、一実施形態では10mgから20mgまでの範囲、一実施形態では100 μ gから10mgまでの範囲である。当業者であれば、有効成分の用量は、医薬品有効成分の性質によるものであり、したがって1mgから10mg、一実施形態では2mgから8mg、一実施形態では3mgから7mg、一実施形態では4mgから5mgの用量が必要とされることを理解するであろう。あるいは、5mgから15mg、6mgから14mg、一実施形態では7mgから13mg、一実施形態では8mgから12mgの用量が必要とされる。あるいは、10mgから20mg、一実施形態では12mgから18mg、一実施形態では14mgから16mg、一実施形態では14.5mgから15.5mgの用量が必要とされる。あるいは、20mgから25mg、より好ましくは一実施形態では21mgから24mg、一実施形態では22mgから23mg、一実施形態では22.5mgの用量が必要とされる。上記で言及する用量は名目上の用量である。これらの量は、調製される医薬組成物の総量と混同されるべきでない。

20

【0106】

本明細書における用量への言及は、一般に、計量用量(MD)(または名目上の用量(ND)、この2語は交換可能に用いられ得る)に対する言及である。MDは、プリスターもしくはカプセル、またはレセプタクルを維持する配合物における医薬品有効成分の用量である。

【0107】

放出用量(ED)または送達用量(DD)(この2語は交換可能に用いられ得る)は、作動後にデバイスから放出される有効薬剤の合計質量である。これは、デバイスの内部表面または外部表面上に、または例えばカプセルもしくはプリスターを含む計量システム中に残された材料を含まない。EDは用量均一サンプリング装置(DUSA)として頻繁に確認される器具において、装置から放出される合計質量を収集し、これを確認されている定量的な湿式化学アッセイ(重量法が可能であるが、これはあまり正確ではない)によって回収することによって測定される。

30

【0108】

微粒子用量(FPD)は、規定される限度よりも小さな空気力学的粒子径で存在する、作動後にデバイスから放出される有効薬剤の合計質量である。この限度は、3 μ m、2 μ m、または1 μ mなどの、代替的限度であると明確に記述されなければ、一般に、5 μ m MMADであると理解される。

40

【0109】

微粒子分画(FPF)は、通常、FPD(<5 μ m MMADである用量)をデバイスから出る用量である送達用量(DD)で割った値として定義される。FPFはパーセンテージで表される。本明細書において、DDのFPFはFPF(DD)と称され、 $FPF(DD) = (FPD/DD) \times 100\%$ として算出される。

【0110】

微粒子分画(FPF)は、FPDを計量用量(MD)で割った値と定義することもでき、MDはプリスターまたはカプセル中の用量であり、パーセンテージで表される。本明細書において、MDのFPFはFPF(MD)と称され、 $FPF(MD) = (FPD/MD) \times 100\%$ として算出され得る。

【0111】

本発明の一実施形態によると、本発明により調製される有効成分の用量を保持するレセ

50

ブタクルが提供される。レセブタクルは、カプセルまたはプリスターであってよく、またはホイルプリスターである。

【0112】

本発明により、適切には粉体の形態である有効成分は、予め計量されていてよい。粉体は、化学的および物理的な保護を提供するが、全体の性能に有害ではない、ホイルプリスター中に保持されるものとしてよい。実際、このようにパッケージされている製剤は、長期間にわたって安定である傾向があり、これは特に商業的および経済的観点から非常に有益である。

【0113】

一実施形態において、本発明による組成物は、単一用量の粉末を含むレセブタクル中に保持されており、その内容は前記のデバイスの1つを使用して分配され得る。貯蔵デバイスも使用することができる。

【0114】

本発明は、有効成分を音響処理する方法にも関係し、この方法は、別の粉体材料が存在しない場合に有効成分を振動処理に送る段階と、適宜、次いで、有効成分を別の有効成分、賦形剤もしくは添加剤などの別の薬剤と組み合わせる段階と、次いで、有効成分をレセブタクルまたは薬物送達デバイス内にパッケージする段階とを含む。

【0115】

成分は、有効成分または賦形剤などの、医薬組成物の他の成分と組み合わせることができる。一態様では、そのような他の成分は、別の粉体材料が存在しない場合に圧縮力および剪断力の作用をすでに受けていてもよい。

【0116】

本発明の一実施形態では、添加剤、担体、および/または香味剤もしくは他の賦形剤などの追加の成分と組み合わせる本発明による方法によって作られる有効成分を含む、組成物、一実施形態では、医薬組成物が提供される。

【0117】

配合物ブレンドの文脈における音響混合装置の使用には、多くの明確に区別できる利点がある。第1に、攪拌機のブレードまたは羽根車が混合室内に存在しないため、ブレンド内のデリケートな構造の破壊を最小限度に抑えられる。ブレードおよび羽根車によってもたらされる局所的混合とは異なり、音響混合装置は、混合室全体において均一な剪断場を提供する。音響混合装置を使用することで、効率的な混合が行われない混合室内の「デッドゾーン」が回避される。これは、均一なブレンドを取得しようとするときに特に有用である。音響混合室は、出荷用容器として使用され得る。これは、一方の場所で混合過程を実施し、例えば、粉体充填ラインが異なる国に置かれ得る場合に、ブレンド全体を全く新しい場所に出荷するという利点をもたらす。このメリットは、ブレンドがカプセルまたはプリスターに充填されなければならないときに特に有用であるが、それは、プリスター/カプセル充填過程において間欠的攪拌が採用され得るからである。この間欠的攪拌は、粉体ブレンド内の「ラットホール」によって引き起こされるホッパーのブロッキングなどの問題を回避する。「ラットホール」という用語は、粉体粒子が一時的な橋を形成し、それにより橋の上にある配合物を適所に保持し、橋の下にある配合物がつぶれて配合物の空洞を生じる現象を記述するものである。粉体ブレンドを製造する際の重要な技術的問題の1つは、実験室ベンチ規模から商業規模に移行することができないという点である。この障害は、実験室ベンチ規模に関連する粒子物理学が商業規模の配置構成に適用されないため、生じる。使用される規模に関係なく混合室体を通しての均一な剪断場には利点があるため、規模拡大手順はより直截的である。最後に、音響混合装置の最も明確に区別できる利点は、従来のTurbulaまたはTumble混合装置に匹敵するより短いブレンド時間が得られるという利点である。

【0118】

一実施形態では、医薬組成物を作るための方法が開示され、この方法は吸入可能な薬理活性材料が賦形剤材料と音響ブレンドされる段階を含み、音響周波数動作範囲は、5%未満

10

20

30

40

50

の変動係数が達成されるまで、少なくとも2分間の期間に5Hzから約1,000Hzまでの範囲であり、ブレンドされた医薬組成物を収容する音響ブレンド容器は、次いで、自動充填装置に取り付けることができる。好ましくは、その場合、賦形剤材料はラクトースを含む。

【0119】

音響混合によって処理されるべき配合物中で使用され得る薬物として、以下のものが挙げられる。

気管支拡張薬(例えば、 β 2-アゴニスト、バンブテロール、ビトルテロール、プロキサテロール、カルモテロール、クレンブテロール、フェノテロール、フォルモテロール、インダカテロール、レバルブテロール、メタプロテレノール、オルシブレナリン、ピクメテロール、ビルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、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、ピランテロール、など)、

抗ムスカリン薬(例えば、イプラトロピウム、臭化イプラトロピウム、オキシトロピウム、チオトロピウム、およびグリコピロレート)、

抗生物質および抗細菌薬(例えば、ベータラクタム系、フルオロキノロン系、ケトライド系、マクロライド系、スルホンアミド系およびテトラサイクリン系、アクラルピシン、アモキシシリン、アムホテリシン、アジスロマイシン、アズトレオナム、クロルヘキシジン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、コリスチメテート、ダクチノマイシン、ジリスロマイシン、ドリペナム、エリスロマイシン、フサファンギン、ゲンタマイシン、メトロニダゾール、ムピロシン、ナタマイシン、ネオマイシン、ナイスタチン、オレアンドマイシン、ペンタミジン、ピマリシン、プロベネシド、ロキシスロマイシン、スルファダイアジン、およびトリクロサンを含む)、

抗感染薬(例えば、アシクロビル、アデフォビル、アマンタジン、シドフォビル、エファビレンツ、ファムシクロビル、フォスカネット、ガンシクロビル、イドクスウリジン、インジナビル、イノシンブラノベクス、ラミブジン、ネルフィナビル、ネビラピン、オセルタミビル、パリビズマブ、ペンシクロビル、プレコナリル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、ルプリントリビル、サキナビル、スタブジン、バラシクロビル、ザルシタビン、ザナミビル、ジドブジン、およびインターフェロンを含む抗ウイルス薬(ヌクレオシドおよび非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬およびプロテアーゼ阻害薬を含む))、

アミノグリコシド(例えば、トブラマイシン、抗真菌薬、例えば、アムホテリシン、カスポファンギン、クロトリマゾール、硝酸エコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、ナイスタチン、テルビナフィン、およびボリコナゾール、抗結核薬、例えば、カプレオマイシン、シプロフロキサシン、エタンブトール、メロベナム、ピペラシリン、リファンピシン、およびバンコマイシン、セファゾリン、セフメタゾール、セフォペラゾン、セフォキシチン、セファセトリル、セファレキシン、セファログリシン、およびセファロリジンを含むベータ-ラクタム系、セファロスポリンCおよびセファロチンを含むセファロスポリン系、セファマイシンA、セファマイシンB、セファマイシンC、セファピリン、およびセフラジンなどのセファマイシン系)、

抗ハンセン病薬(例えば、クロファジミン、アモキシリン、アンピシリン、アミルペニシリン、アジドシリン、ベンジルペニシリン、カルペニシリン、カルフェシリン、カリндаシリン、クロメトシリン、クロキサシリン、シクラシリン、ジクロキサシリン、ジフェニシリン、ヘプチルペニシリン、ヘタシリン、メタンピシリン、メチシリン、ナフシリン、2-ペンテニルペニシリン、ペニシリンN、ペニシリンO、ペニシリンS、およびペニシリンVを含むペニシリン系、シプロフロキサシン、クリナフロキサシン、ジフロキサシン、グレパフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、およびテマフロキサシンを含むキノロン系)、ドキシサイクリンおよびオキシテトラサイクリンを含むテトラサイクリン系、

種々の抗感染薬、例えば、リネゾリド、トリメトプリム、およびスルファメトキサゾール。

非ステロイド性抗炎症薬(例えば、アセクロフェナク、アセトアミノフェン、アルミノプロフェン、アンフェナク、アミノプロピロン、アミキセトリン、アスピリン、ベノキサブ

ロフェン、ブロムフェナク、ブフェキサマック、カルプロフェン、セレコキシブ、コリン、シンコフェン、シンメタシン、クロメタシン、クロブリアク、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、エテンザミド、エトドラク、エトリコキシブ、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラック、ロキソプロフェン、マジブレドン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナブロキセン、ニメスリド、パレコキシブ、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピルプロフェン、ロフェコキシブ、サリチル酸塩、スリンダク、チアプロフェン酸、トルフェナメート、トルメチン、およびバルデコキシブ)、他の抗炎症薬(例えば、B細胞阻害薬、p38 MAPキナーゼ阻害薬、特にADS115398、およびTNF阻害薬)、

10

PDE4阻害薬(例えば、シロミラスト、エタゾレート、ロリブラム、オグレミラスト、ロフルミラスト、ONO 6126、トラフェントリン、およびザルダベリン)、キナゾリンジオン(例えば、ニトラクアゾンおよびニトラクアゾン類似体、デンプフィリンおよびアロフィリンなどのキサンチン誘導体、アチゾラムなどのテトラヒドロピリミドン、ならびにフィリミナストなどのオキシムカルバメート)、

ステロイド薬(例えば、アルクロメタゾン、ベクロメタゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、ブチクソコルト、シクレソニド、クロベタゾール、デフラザコルト、ジフルコルトロン、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、フルニソリド、フルオシノロン、フルオメトロン、フルチカゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、デカン酸ナンドロロン、硫酸ネオマイシン、プレドニゾロン、リメキソロン、ロフレボニド、トリアムシノロン、およびトリアムシノロンアセトニド)、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害薬(例えば、アダマリシン、セラリシン、およびアスタシン)、

20

上皮性ナトリウムチャンネル(ENaC)阻害薬(例えば、P-680およびデヌホゾール)

CFTR増強薬(例えば、VX-809)、

メチルキサンチン(例えば、カフェイン、テオブロミン、およびテオフィリン)、

嚢胞性線維症マネージメントのための薬物(例えば、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)感染用ワクチン(例えば、Aerugen(商標))、 α 1-アンチトリプシン、アミカシン、セファドロキシル、デヌフォゾール、デュラマイシン、グルタチオン、マンニトール、およびトブラマイシン)。

30

【0120】

本発明は上述の方法を使用して取得可能な、または取得される有効成分にさらに関係する。

【0121】

本発明は、本発明の方法によって取得可能な、もしくは取得される有効成分、または必要な場合に医薬品として許容可能な形態にさらに処理された有効成分を含む吸入器デバイスにさらに関係する。

【0122】

本発明は、本発明の方法によって取得可能な、もしくは取得される有効成分、または必要な場合に医薬品として許容可能な形態にさらに処理された有効成分の1回分の用量を含む、プリスターまたはカプセルなどのレセプタクルにさらに関係する。

40

【0123】

本明細書で説明されている特定の実施形態は、例示として示され、本発明を制限するものとして示されてはいないことは理解されるであろう。本発明の主要な特徴は、本発明の範囲から逸脱せずにさまざまな実施形態において使用され得る。当業者であれば、単なる決まり切った調査を用いて、本明細書で説明されている本発明の特定の手順と同等の多数の手順を認識するか、または確認することができるであろう。このような同等物は、本発明の範囲内にあるとみなされ、特許請求の対象である。本明細書において言及する出版物および特許出願はすべて、本発明が関係する技術分野における当業者のレベルを示すものである。すべての出版物および特許出願は、それぞれの個別の出版物または特許出願が、

50

本明細書に参照により組み込まれることが特に、また個別に指示されている場合と同じ範囲にわたって参照により本明細書に組み込まれる。英文の請求項および/または明細書において、「a」または「an」(日本語で「ある(1つの)」)という語は「comprising」(日本語で「含む」、「備える」)という語と併せて使用されている場合に「1つの」を意味するものとしてよいが、「1つまたは複数の」、「少なくとも1つの」、および「1つまたは1つよりも多い」の意味とも矛盾しない。請求項における「または」の語の使用は、代替物のみ、または代替物が相互に排他的であることを意味すると明確に指示しなければ、「および/または」を意味するのに用いられるものであるが、本開示は、唯一の代替、および「および/または」に言及する定義を支持するものである。本出願全体を通して、「約」の語は、値が、測定に対する誤差の固有の変動を含むことを指示するために用いられ、方法は、値、または試験対象間に存在する変動を決定するのに使用される。

10

【0124】

本明細書および請求項において使用されているように、英文中の「comprising」(日本語で「含む」、「備える」)(および英文における「comprise」、「comprises」などの他の活用形)、「having」(日本語で「有する」)(および英文における「have」、「has」などの他の活用形)、「including」(日本語で「含む」、「備える」)(および英文における「include」、「includes」などの他の活用形)、または「containing」(日本語で「含む」、「含有する」、「収納する」、「入れる」、「収納する」)(および英文における「contain」、「contains」などの他の活用形)は、包括的または非限定的であり、追加の、引用されていない要素、または方法段階を除外しない。

20

【0125】

本明細書で使用されているような「またはこれらの組み合わせ」という言い回しは、その語に先行する列挙した項目のすべての順列および組み合わせを意味する。例えば、「A、B、C、またはこれらの組み合わせ」は、A、B、C、AB、AC、BC、またはABCの少なくとも1つを含むことを意図するものであり、特定の文脈において順番が重要である場合、BA、CA、CB、CBA、BCA、ACB、BAC、またはCABも含むことを意図するものである。この例に続けて、BB、AAA、BBC、AAABCCCC、CBAAAA、CABABBなどの1つまたは複数の項目または語の繰返しを含む組合せも明示的に含まれる。当業者であれば、文脈から他の方法が明らかでなければ、あらゆる組合せのアイテムまたは語の数に対して典型的に制限が存在しないことを理解するであろう。

30

【0126】

本明細書に開示され、請求されている組成物および/または方法はすべて、本開示に鑑みて過度の実験なしに作製され、実施され得る。本発明の組成物および方法を好ましい実施形態に関して記載してきたが、当業者であれば、組成物および/または方法に対して、ならびに本明細書に記載されている方法の段階または一連の段階において、本発明の概念、精神、および範囲から逸脱することなく、変形を適用することができることが明らかであろう。このような同様の代替物および修正はすべて当業者には明らかであり、付属の請求項によって定義される通り、本発明の精神、範囲、および概念に含まれるとみなされる。

40

【0127】

本発明のいくつかの実施形態は、上で詳細に説明されているが、本発明の範囲はそのような開示によって制限されるものとみなされるべきでなく、実施例と請求項とによって証明されるように本発明の精神から逸脱することなく修正形態も可能である。

【0128】

本発明は、以下に記載する実験データによって説明されるが、これは本発明に対する制限とはならない。

【図面の簡単な説明】

【0129】

【図1】マゼンタトナー500mgを使用するLH200、100gのブレンドの温度の上昇を示す図である。実施例3を参照のこと。

50

【図2】ブレンド均質性を達成する混合の強さと時間との関係を示す図である。実施例4を参照のこと。

【図3】Diosnaで処理した後のPrismalac 355-600ブレンドの体積分布を示す図である。 D_{10} 85.63 μm 、 D_{50} 153.7 μm 、および D_{90} 216.2 μm 。表7を参照のこと。

【図4】処理前のPrismalac 355-600ブレンドの体積分布を示す図である。 D_{10} 454.2 μm 、 D_{50} 570.7 μm 、および D_{90} 684 μm 。

【図5】LabRAMで処理した後のPrismalac 355-600ブレンドの体積分布を示す図である。 D_{10} 500.6 μm 、 D_{50} 551.1 μm 、および D_{90} 776.0 μm 。

【図6】ラクトースの結晶の無傷の連結構造を示すLabRAM処理の後のPrismalac 355-600粒子を示す図である。

【図7】微粉化APIの大気中への放出がないようにするためにフィルターも組み込める出口を組み込んだ粉体調節セルを示す図である。

【0130】

(実施例)

本発明の選択された実施形態について、実施例および図面を参照しつつ説明する。当業者には、本開示から、実施形態の以下の説明は、例示のみを目的としており、付属の請求項および等価物によって定義されるように本発明を制限することを目的としていないことは明らかであろう。

【0131】

(実施例1)

ラクトースのさまざまなグレードおよび篩画分をマゼンタトナー(Hewlett Packard、Laser Printカートリッジから抽出)の一部とともにWAB Turbulaを使用してタンブル混合し、混合能力を目で見て評価することができた。

1.1. Sorbalac 400(100g)をターブラ内でマゼンタトナー500mgと30rpmの速さで2分間混合した。外観検査で判定して、配合物は混合しなかった。配合物中に、マゼンタの白とさまざまな色合いのピンクの明確に区別できる領域が残った。

1.2. Sorbalac 400(100g)をターブラ内でマゼンタトナー500mgと90rpmの速さで10分間混合した。外観検査で判定して、配合物は混合しなかった。内部の成分は、ある程度の混合、壁への析出を示し、明らかに均質でなかった。

1.3. LactoHale 230(100g)をターブラ内でマゼンタトナー500mgと、30rpmの速さで2分間混合した。外観検査で判定して、配合物は混合しなかった。

1.4. LactoHale 230(100g)をターブラ内でマゼンタトナー500mgと90rpmの速さで10分間混合した。外観検査で判定して、配合物は混合しなかった。内部の成分は、ある程度の混合、壁への析出を示し、明らかに均質でなかった。

1.5. サイズ範囲が63~90 μm であるLactoHale 200(100g)をターブラ内でマゼンタトナー500mgと30rpmの速さで2分間混合した。外観検査で判定して、配合物はよく混合した。

1.6. サイズ範囲が90~150 μm であるLactoHale 200(100g)をターブラ内のマゼンタトナー500mgと、30rpmの速さで2分間混合した。外観検査で判定して、配合物はよく混合した。

1.7. サイズ範囲が150~212 μm であるLactoHale 200(100g)をターブラ内でマゼンタトナー500mgと30rpmの速さで2分間混合した。外観検査で判定して、配合物はよく混合した。

【0132】

上記の結果は、より微細なグレードのラクトース(つまり、Sorbalac 400およびLactoHale230)は、トナーと混合しなかったことを示している。

【0133】

APIを含む実験との比較のため、実験で使用するHewlett Packardのマゼンタトナーについて粒子径分析を実施した。表1のデータは、代表的な吸入可能な成分として使用することに対してこのマゼンタトナーの適切性、つまり、 D_{10} 6 μm 、 D_{50} 7 μm 、および D_{90}

10 μm を確認するものである。マゼンタトナーの投与は、ヒトまたは動物の対象への投与に関していっさい企図されていない。

【0134】

10

20

30

40

50

【表 1】

Table 1: Hewlett Packard マゼンタトナー(Laser Print カートリッジから抽出)の Malvern Morphologi G3 による粒子径分析

	数値分布			体積分布		
	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
平均	4.35	5.88	7.72	5.094	6.748	8.604
SD	0.08	0.08	0.02	0.060	0.041	0.112
%RSD	1.93	1.43	0.27	1.17	0.600	1.296

10

【 0 1 3 5 】

(実施例2)

2.1. ラクトース(Sorbalac 400)100gをガラスジャー内でMagenta Printer Toner(Hewlett Packard、Laser Printカートリッジから抽出)500mgと混合し、LabRAM(Resodyn)内に押し込んだ。ジャーのサイズ、形状、粉体装填に応じて変化するように共振点を決定した。初期共振は、61Hzで達成された。LabRAMを「Auto」モードに設定し、ジャーおよび粉体の共振を追跡し、維持した。これは、60.67Hzと判定された。強さを、15%から45%に引き上げると、加速を6Gから50Gに高めた(おおよそ、混合出力の半分)。これを2分間計時し、停止した。粉体を外観検査すると、上述の配合物1.1とは対照的によく混合していることがわかった。

20

2.2. 共振点を見つけるために上の2.1と同じ方法を使用して以下の条件の下でラクトース(Sorbalac 400)100gをガラスジャー内でMagenta Printer Toner(Hewlett Packard、Laser Printカートリッジから抽出)500mgと混合し、LabRAM(Resodyn)内に押し込んだ。共振は、60.64Hzで達成され、強さは、45%に設定され、加速度は、50G(混合出力のおおよそ半分)であった。これを10分間計時し、停止した。粉体を外観検査すると、上述の配合物1.2とは対照的によく混合していることがわかった。

【 0 1 3 6 】

(実施例3)

90~125 μmの篩いにかけたラクトース(LactoHale 200)100gをMagenta Printer Toner(Hewlett Packard、Laser Printカートリッジから抽出)500mgと混合した。RS 206-3738温度プローブをジャーの蓋に刺し通して粉体内に挿入した。処理条件は、以下のように60.35Hz、45%の強さ、および31Gの加速度であった。粉体中の温度は、1分おきに記録され、図1および以下の表2に報告されている。

30

【 0 1 3 7 】

【表 2】

Table 2: 音響ブレンド段階の 0～30 分後の配合物における温度利得

時間(分)	温度(℃)	時間(分)	温度(℃)
0	20.3	16	28.5
1	20.5*	17	28.8
2	21.1	18	29.1
3	21.8	19	29.5
4	22.6	20	29.7
5	23.2	21	30.3
6	23.8	22	30.4
7	24.5	23	30.6
8	25.0	24	30.8
9	25.5	25	31.1
10	26.0	26	31.3
11	26.5	27	31.5
12	27.0	28	31.7
13	27.3	29	31.9
14	27.7	30	32.1
15	28.1	..	..

10

20

【0138】

*外観検査で判定して、粉体とトナーはよく混合された。30分間の処理後の配合物の温度上昇は11.8 であった。比較のため、市販の高剪断混合装置における同じ配合物に対する温度利得は、以下のとおりであった。

【0139】

【表 3】

Table 3: 市販の高剪断混合装置(GEAによって製造されている、TRV)に対する温度利得

速度(rpm)	冷却	時間(分)	温度(℃)	時間(分)	温度(℃)
800	無し	0	19.9	20	45.8
800	有り	0	18.5	20	26.5
1000	無し	0	23.9	20	61.6
1000	有り	0	17.5	20	31.4
1500	無し	0	25.0	17**	88.8
1500	有り	0	16.7	20	43.5

30

【0140】

LabRAMによる30分間の処理後の11.8 の温度上昇は、冷却装置が取り付けられた市販の高速混合装置(TRV)上での中処理速度(1000rpm)に匹敵した。

40

【0141】

温度利得に関して、共振音響混合装置(LabRAM)を使用した30分間のブレンド段階は、TRVでの20分間に相当したことは特筆すべきである。これは、共振音響混合装置(LabRAM)が温度上昇による悪影響を被ることなく長期間にわたって処理する能力を有することを実証している。

【0142】

**温度の急速な上昇により、温度上昇評価は、17分と早くに行われた。

【0143】

(実施例4)

以下の実験は、LabRAMを使用して均質なブレンドを達成するのにどれくらいかかるかを

50

判定するために実施された。ラクトース(12%の微粉を含むLH200)をマゼンタトナー(Hewlett Packard、Laser Printカートリッジから抽出)に加えた。RS 206-3738温度プローブをジャーの蓋に刺し通して粉体内に挿入した。それぞれのブレンドに対して、60.52Hzの周波数を設定した。配合物ブレンドの均一性を外観検査で判定した。すべての実験と同様に、均一なピンク色が均一のブレンドを示していた。

【 0 1 4 4 】

【表 4】

Table 4 混合の強さと加速との関係の調査

ブレンド数	ラクトース(g)	トナー(g)	強さ(%出力)	加速度(G)	時間(分秒)	開始(°C)	終了(°C)
1	100.32	0.5169	15	16	8' 11"	18.2	19.0
2	100.18	0.5031	25	26	4' 41"	18.0	18.6
3	100.25	0.5058	34	36	3' 40"	19.9	20.4
4	100.25	0.5149	45	46	1' 55"	20.3	20.6
5	100.26	0.5057	55	56	1' 10"	20.2	20.5
6	100.39	0.5007	65	66	0' 36"	19.4	19.7
7	100.31	0.5000	75	76	0' 14"	19.6	19.8
8	100.08	0.5028	85	86	0' 10"	19.3	19.4
9	100.11	0.5021	95	96	0' 10"	19.6	19.7

10

20

【 0 1 4 5 】

(実施例5)

以下の実験は、LabRAMを使用して均質なブレンドを達成するために実施された。ラクトース(12%の微粉を含むLH200)をマゼンタトナー(Hewlett Packard、Laser Printカートリッジから抽出)に加えた。RS 206-3738温度プローブをジャーの蓋に刺し通して粉体内に挿入した。60.52Hzの周波数、45%の強さ、44Gの加速度、10分のブレンド時間が、それぞれのブレンドについて設定された。

【 0 1 4 6 】

【表 5】

30

Table 5: ステアリン酸マグネシウム分の増加とともにブレンド温度が低下することを示すデータ

ブレンド数	ラクトース(g)	ステアリン酸マグネシウム(g)	開始(°C)	終了(°C)	温度上昇(°C)
1	95.00	5.0020	17.0	20.4	3.4
2	95.99	4.0084	17.2	20.6	3.4
3	97.00	3.0015	17.4	20.7	3.3
4	98.00	2.0028	17.6	22.6	5.0
5	99.00	1.0057	17.6	23.0	5.4
6	99.51	0.4753	17.6	23.3	5.7

40

【 0 1 4 7 】

外観検査で判定して、すべてのブレンドはよく混合した。より高いステアリン酸マグネシウム分を含む配合物がより低い処理温度上昇を示したことは特筆すべきである。これは、90~125 μ mの篩いかけ、Magenta Printer Toner(Hewlett Packard、Laser Printカートリッジから抽出)500mgと混合した、ラクトース(LactoHale 200)100gからなる(ステアリン酸マグネシウムなしの)含有する対照配合物と対比したときに特に顕著である。処理条件は、以下のように60.35Hz、45%の強さ、および31Gの加速度であった。初期ブレンド温

50

度は20.3、10分における最終ブレンド温度は26.0であり、その結果、温度上昇は5.7となった。

【0148】

(実施例6)

以下の実験は、LabRAMを使用してラクトース(LH200)のさまざまな篩画分を使用したときのブレンド過程の効率を調べるために実施された。マゼンタトナー(Hewlett Packard、Laser Printカートリッジから抽出)を配合物に加えた。60.45Hzの周波数、45%の強さ、2分のブレンド時間が、それぞれのブレンドについて設定された。

【0149】

【表6】

10

Table 6: 音響ブレンドされた配合物中に使用される篩画分の変動の調査

ブレンド数 (篩)	ラクトース (g)	ステアリン酸 マグネシウム (g)	トナー(g)	加速度(G)	結果
1 0-63 μm	95.00	5.0020	0.4937	48	よく混ざった
2 63-90 μm	95.99	4.0084	0.5091	41	よく混ざった
3 90-125 μm	97.00	3.0015	0.5150	37	よく混ざった
4 125-150 μm	98.00	2.0028	0.5129	36	よく混ざった
5 150-212 μm	99.00	1.0057	0.4977	34	よく混ざった

20

【0150】

外観検査で判定して、すべてのブレンドは、1分以内に均質になるように見えた。LH200の異なるサイズ画分の結果、同じ質量周波数および強さで処理したときに加速度値が異なる。

30

【0151】

(実施例7)

Diosna混合装置で加湿凝集ラクトース(Prismalac 355-600 μm)を処理すると、その結果、粒子径の劇的減少が生じ、これは一部のラクトースグレードが剪断力に対して敏感であることを示唆している。

【0152】

剪断力に敏感な粉体に対する音響混合の影響について調査を実施した。Prismalac(355-600 μm)101.23gをLabRAM音響混合装置内で、45%の強さ、60.73Hz、42Gの加速度の条件下で、10分間処理した。

【0153】

40

外観検査は、粉体凝集物が壊れていないように見えることを示していた。

【0154】

【表 7】

Table 7: 未処理 Primalac(355-600 μm)、Diosna 処理 Primalac(355-600 μm)、および LabRAM 処理 Primalac(355-600 μm)の体積分布

	未処理	Diosna 処理	LabRAM 処理
体積分布(μm)			
最小	12.50	12.43	12.43
最大	777.33	279.15	786.51
D ₁₀	454.2	85.63	500.6
D ₅₀	570.7	153.7	551.1
D ₉₀	684.0	216.2	776.0

10

【 0 1 5 5 】

LabRAM処理Primalac(355-600 μm)の粒度分布は、未処理材料のものとよく一致している。逆にDiosna処理材料は、より小さな粒子径範囲を示している。LabRAM処理材料のモフォロギG3画像(図6)は、凝集粒子構造が壊れていないことを示している。これらの結果は、剪断力に敏感な粒子の粒度分布に悪影響を及ぼすことなく音響混合装置を使用して剪断力に敏感な粉体を処理することが可能であることを実証している。

【 0 1 5 6 】

(実施例8)

本明細書で開示されている実施例は、ターブラがある種のラクトース、特にLactohale 230($d_{10}=1.4\mu\text{m}$ 、 $d_{50}=8.5\mu\text{m}$ 、 $d_{90}=24\mu\text{m}$)を適切に処理しないことを示している。

20

【 0 1 5 7 】

2パッチのLactohale 230(80.05gおよび80.17g)をガラスジャー内でMagenta Printer Toner(Hewlett Packard、Laser Printカートリッジから抽出)(0.5181gおよび0.5101g)と混合し、LabRAM(Resodyn)内に押し込んだ。周波数は60.67Hzに設定された。強さは、45%に設定された。

【 0 1 5 8 】

試料を、47Gの加速度で、2分間および10分間処理した。

【 0 1 5 9 】

凝集性粉体を外観検査したところ、2分以内によく混合し、より長い処理時間(例えば、最大10分まで)では偏析が生じないことがわかった。

30

【 0 1 6 0 】

(実施例9)

以下の手順を使用して、Lactohale 300のパッチをMagenta Printer Toner(Hewlett Packard、Laser Printカートリッジから抽出)と混合し、ターブラまたはLabRAM (Resodyn)のいずれかを使用してブレンドした。

1. ターブラ、2分間、30rpm。
2. ターブラ、10分間、90rpm。
- 3a. LabRAM、2分間、45%の強さ、60.68HZ、51G。
- 3b. LabRAM、10分間、45%の強さ、60.68HZ、51G。
4. LabRAM、30分間、15%の強さ、60.68HZ、17G。

40

【 0 1 6 1 】

結果:

1. 混合しなかった。
2. ある程度の内部混合、未混合のラクトースが壁に衝突した。
- 3a. 内部材料がよく混合した、未混合のラクトースがジャーの壁に衝突した。
- 3b. 内部材料がよく混合した、未混合のラクトースがジャーの壁に衝突した。
4. 材料はよく混合し、均質になった。

【 0 1 6 2 】

50

(実施例10)

ステアリン酸マグネシウム(MgSt)を45 μ mの篩に通し、ガラスジャーに入れて秤量した。ミリングされた塩酸アポモルヒネ(Apo)およびラクトース(LH200)を個別に秤量して、同じガラスジャーに入れ、成分を音響混合した。

【0163】

【表8】

Table 8: アポモルヒネ、ステアリン酸マグネシウム、およびラクトースを含む配合物の実験計画

ブレンド数	ラクトース(g)	アポモルヒネ(g)	ステアリン酸マグネシウム(g)	強さ(%出力)	加速度(G)	周波数(Hz)	時間(分)
1	94.77	4.7513	0.4750	45	47	60.63	10
2	94.77	4.7526	0.4749	15	16	60.63	10

10

【0164】

結果(含量均一性):

【0165】

【表9】

Table 9: 音響ブレンドされたアポモルヒネ、ステアリン酸マグネシウム、およびラクトースを含む配合物の含量均一性

ブレンド数	平均	SD	%RSD	最小	最大
1	100.72	1.83	1.82	98.61	104.39
2	96.83	19.92	20.57	84.37	148.7

20

【0166】

上記の配合物は、異なるパラメータで処理され、これにより均一なブレンドは、適切な音響ブレンドパラメータが特定の粉体成分について選択された場合に得られることを示している。

30

【0167】

したがって45%の強さの方法では、許容可能なブレンド均質性(%RSD=1.82)のブレンドを生成したが、15%の強さの方法では、許容可能でないブレンド均質性(%RSD=20.57)のブレンドを生成した。

【0168】

20%の含量均一性は、ブレンドが偏析しないことを確認するために音響ブレンド段階においてブレンドの含量均一性の念入りな監視によって回避することが可能である。

【0169】

許容可能なブレンド(「45%の強さの方法」)は、60L/分でGyroHaler(Trade Mark)を使用してエアロゾル性能について評価された。

40

【0170】

【表 10】

Table 10: エアロゾル性能(「45%の強さの方法」)

FSI	射出重量 (mg)	計量用量 (μ g)	送達用量 (μ g)	FPM ($<5\mu$ m)	FPF	質量平衡
1	19.7	951.21	881.18	476.83	54.1	100.1
2	19.6	920.31	850.28	459.80	54.1	96.9
3	19.7	904.90	834.87	463.80	55.6	95.3
平均	19.7	925.47	855.44	466.81	54.6	97.4
SD	0.1	23.58	23.58	8.9	0.8	2.5
%RSD	0.3	2.5	2.8	1.9	1.5	2.5

10

【0171】

「45%の強さの方法」で、GyroHaler(Trade Mark)吸入器デバイスから優れたエアロゾル性能を持つ吸入可能配合物を生成した。

【0172】

(実施例11)

ラクトース+トナー。45%の強さでLabRAM運転パラメータ60.35Hz。温度利得0.8 を使用して2分以内に均一なブレンドを得た。30分後、温度上昇は11.8 になった。比較すると、TRV(ブレード混合装置)は、17分間、1500rpmの速度で運転し、冷却ジャケットを使用せずに、ラクトースを処理したときに63.8 の温度利得を有した。

20

【0173】

冷却ジャケットを使用するTRV過程は、20分間、1500rpmで運転したときに、温度利得は26.8 になった。

【0174】

(実施例12)

凝集ラクトース(最大未加工粒子径777 μ m)をDiosna (800rpm、2分間)を処理した。結果として得られる粒子径は、279 μ mであり、この材料が混合容器内のパドル/ローターの動作に敏感であることを示している。

【0175】

この材料をLabRAM(45%の強さおよび加速度42G、10分、60.73Hz)で処理したときに、粒子径(最大786 μ m)の減少はなく、この音響混合方法は、脆い/衝突/剪断力に敏感な材料を処理するのに適していることを示している。

30

【0176】

(実施例13)

アポモルヒネ(4.75%)、ステアリン酸マグネシウム(0.475%)、およびラクトース(94.775%)を、「サンドイッチ状に挟むこと」なしで1つのポットにおいてLabRAM(45%の強さ、60.63 Hz、47G、10分間)で処理した、つまり、ラクトースをポットに入れ、その後、アポモルヒネを入れ、その後、ステアリン酸マグネシウムを入れた。サンドイッチ状に挟んだブレンドは、例えば、ラクトース、それに続けて、APIおよびステアリン酸マグネシウム、それに続けて、さらに多くのラクトースの層(またはこのようにして形成された複数の層)を有する。これにより、1.82の含量均一性%RSDが与えられ、これは均質ブレンドが達成可能であることを示している。空気動学的性能(FSIを介してFPF=54.6%)は優れており、同じ材料の標準Diosnaブレンドに匹敵していた。

40

【0177】

さらなるブレンドを、成分を層化する必要なく上記のように製造した。

【0178】

プロピオン酸フルチカゾン(0.4%)およびラクトース(99.6%)を、成分をサンドイッチ状に挟むことなく1つのポットでLabRAM (45%の強さ、60.51Hz、46G、10分間)で処理した。これにより、4.06の含量均一性%RSDが与えられ、これは均質ブレンドが達成可能であるこ

50

とを示している。空気動力的性能(FSIを介してFPF=22.81%)は同じ材料の標準Diosnaブレンドに匹敵していた。

【0179】

プロピオン酸フルチカゾン(4.0%)およびラクトース(96%)を、成分を「サンドイッチ状に挟む」ことなく1つのポットでLabRAM (45%の強さ、60.51Hz、47G、10分間)で処理した。これにより、5.35の含量均一性%RSDが与えられ、これは均質ブレンドが達成可能であることを示している。空気動力的性能(FSIを介してFPF=32.4%)は同じ材料の標準Diosnaブレンドに匹敵していた。

【0180】

キシナホ酸サルメテロール(0.5182%)およびラクトース(99.4188%)を、成分を「サンドイッチ状に挟む」ことなく1つのポットでLabRAM (45%の強さ、60.50Hz、47G、10分間)で処理した。これにより、5.51の含量均一性%RSDが与えられ、これは均質ブレンドが達成可能であることを示している。空気動力的性能(FSIを介してFPF=18.38%)は同じ材料の標準Diosnaブレンドに匹敵していた。

【0181】

(実施例14)

アポモルヒネ4.75%w/wとLH200 95.25w/wとのブレンドを強さ45%、加速度47G、周波数60.63Hzを用いて音響混合装置で混合した。このブレンドを10分間混合した。

【0182】

【表11】

Table 11: 含量均一性

	平均	SD	%RSD	最小	最大
45%の強さ(ステアリン酸マグネシウムなし)	98.14	2.79	2.85	94.87	104.76

【0183】

この許容可能なブレンドは、60L/分でGyroHaler(Trade Mark)を使用してエアロゾル性能について評価された。

【0184】

【表12】

Table 12: エアロゾル性能

	射出重量	計量用量	送達用量	FPM <5 μ m	FPF
FSI	(mg)	(μ g)	(μ g)	(μ g)	(%)
1	14.0	783.67	650.45	258.84	39.8
2	20.6	1049.15	915.92	296.08	32.3
3	19.8	992.86	859.63	304.80	35.5
平均	18.1	941.89	808.67	286.57	35.9
SD	3.6	139.88	139.88	24.41	3.8
%RSD	19.9	14.9	17.3	8.5	10.5

【0185】

この代替的方法でも、GyroHaler(Trade Mark)吸入器デバイスから許容可能なエアロゾル性能を持つ吸入可能配合物を生成した。実施例10(上記)と対比したときに、エアロゾル性能を改善するためのステアリン酸マグネシウムの有利な効果は、全く明らかである、つまり、35.9%のFPF(ステアリン酸マグネシウムなし)と比較して54.6%のFPF(ステアリン酸マグネシウムあり)である。

【 0 1 8 6 】

(実施例15)

上で言及された「15%の強さの方法」のブレンド(実施例10)は、さらに45%の強さ、47Gの加速度、および60.63Hzの周波数の作用を受け、10分間ブレンドされた。

【 0 1 8 7 】

【表 1 3】

Table 13: 含量均一性

	平均	SD	%RSD	最小	最大
45%の強さでやり直した15%の初期の強さ(ステアリン酸マグネシウムあり)	100.17	2.19	2.18	97.28	104.72

10

【 0 1 8 8 】

この許容可能なブレンドは、含量均一性によって決定されるように、60L/分でGyroHaler(Trade Mark)を使用してエアロゾル性能について評価された。

【 0 1 8 9 】

【表 1 4】

Table 14: エアロゾル性能

	射出重量	計量用量	送達用量	FPM <5 μ m	FPF
FSI	(mg)	(μ g)	(μ g)	(μ g)	(%)
1	19.70	896.02	831.76	491.71	59.1
2	20.30	885.82	821.56	475.07	57.8
3	19.40	856.11	791.85	434.40	54.9
平均	19.8	879.32	815.06	467.06	57.3
SD	0.5	20.7	20.7	29.5	2.2
%RSD	2.3	2.4	2.5	6.3	3.8

30

【 0 1 9 0 】

そこで、この代替的方法は、15%の強さの音響ブレンド段階から許容不可能な結果を最初に生み出すにも関わらず、GyroHaler(Trade Mark)吸入器デバイスから許容可能なエアロゾル性能を持つ吸入可能配合物を生成した。

【 0 1 9 1 】

この方法は、例えば、許容不可能な含量均一性が得られるときに、代替的音響ブレンド方法が選択されている間に共振ブレンドを中断することが可能であることも示している(実施例10、配合物2、15%の強さを使用する)。含量均一性の評価が完了し、パラメータの新しいセットを選択した後、共振ブレンドが再開され得る。

40

【 0 1 9 2 】

(実施例16)

ジェットミル(AS50ジェットミル)(0.942 μ m(D_{10}), 2.534 μ m(D_{50}), および5.817 μ m(D_{90}))を使用して、バルクグリコピロレート(2.388 μ m(D_{10}), 23.926 μ m(D_{50}), および188.69 μ m(D_{90}))を微粉化し、20gの微粉化したグリコピロレート粉体を生成した。ジェットミルの条件は、ベンチュリ5パール、グラインド圧力3パール、供給速度2g/分⁻¹であった。結果として得られる配合物を2つの別々の試料に分割した。1つの試料は、大気環境条件の下で120mLの軟膏つぼ内に入れられた対照であった。この試料は、すぐに凝結し、粒度分布は困難であることが判明した。

50

【 0 1 9 3 】

残りの微粉化グリコピロレート試料を、LabRAMを使用して、湿度条件(60～80%RH)、室温(約22℃)に曝すことによって調節し、その一方で、低周波(約60Hz)、高強度音響エネルギー(10%または30%の強さ)を調節セル(図7)を使用して適用した。セルは、空気ポンプを使用してセルを通る加湿された空気を常時フラッシングするバージングシステムを組み込んだ。調節持続時間は、10分以内であった。グリコピロレート調節試料を大気環境条件の下で120mLの軟膏つぼに貯蔵した。

【 0 1 9 4 】

条件付きグリコピロレート試料を、Malvern Mastersizer 2000を使用して、0、24、および168時間(1週間)の事後調節で分析した。粒子径の結果の要約は、表15に示されている。

10

【 0 1 9 5 】

【 表 1 5 】

Table 15: 0、24、および 168 時間の事後調節の粒子径分析

試料のタイプ	μm	PSD (0、24、または 168 時間の事後調節)		
		0	24	168
LabRAM @10 %in(60-80%RH)	D ₁₀	0.902	0.934	0.904
	D ₅₀	2.619	2.725	2.601
	D ₉₀	5.817	6.119	5.348
LabRAM @30 %in(60-80%RH)	D ₁₀	0.902	0.895	0.911
	D ₅₀	2.619	2.664	2.592
	D ₉₀	5.817	5.981	5.139

20

【 0 1 9 6 】

(実施例17)

次いで調節したグリコピロレート(0時間、24時間、または168時間の事後調節を使用して生成される)を副試料にさらに分割することができる。0時間から168時間までのデータ範囲(上記)は、この範囲内で生成された調節済みグリコピロレートが、吸入可能配合物で使用するのに著しく適していることを示している。次いで、調節されたグリコピロレートのこれらの副試料は、1%または0.5%または0.1%(最終配合物のw/w)のステアリン酸マグネシウムを用いて45%の強さおよび60.52Hzで、10分間、音響ブレンドされ得る。音響混合装置で均質にブレンドされた後、ラクトース(LH200、LH300、またはML001 98% (最終配合物のw/w))を加えて、その後、45%の強さ、60.52Hzで、10分間、または変動係数が5%未満になるまで、音響ブレンドすることができる。

30

【 0 1 9 7 】

あるいは、ブレンド成分グリコピロレート(好ましくは、臭化グリコピロニウム)、ステアリン酸マグネシウム、ラクトース、および適宜、マレイン酸インダクテロールを、配合物成分の連続追加なしで一緒にブレンドすることができる。変動係数が5%未満になるまでブレンドを行う。

40

【 0 1 9 8 】

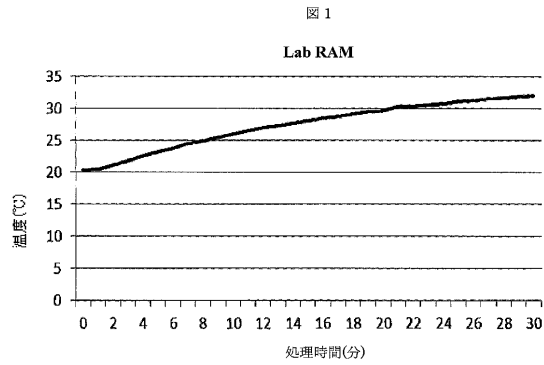
単一APIまたは両方のAPIについて変動係数が5%未満になった後、均質ブレンドを吸入器デバイスで使用するために粉体レセプタクル、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)カプセルまたはホイルブリスター(ホイルストリップまたはホイルパック)に充填することができる。

【 0 1 9 9 】

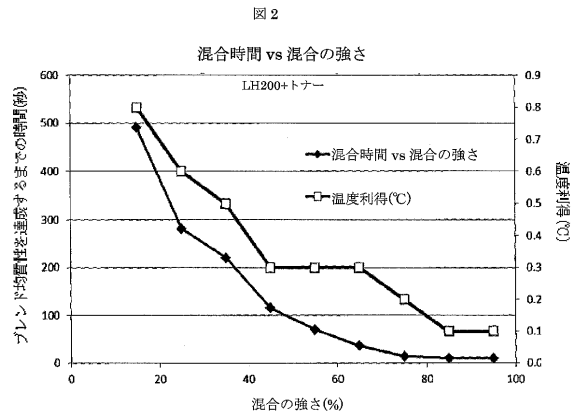
上述の薬理活性のある材料を含む医薬組成物の安定性は、少なくとも1ヶ月間、好ましくは6ヶ月間、好ましくは12ヶ月間、より好ましくは18ヶ月間、または最も好ましくは24ヶ月間の期間にわたって少なくとも30%の一貫した粉粒体画分によって決定され得る。

50

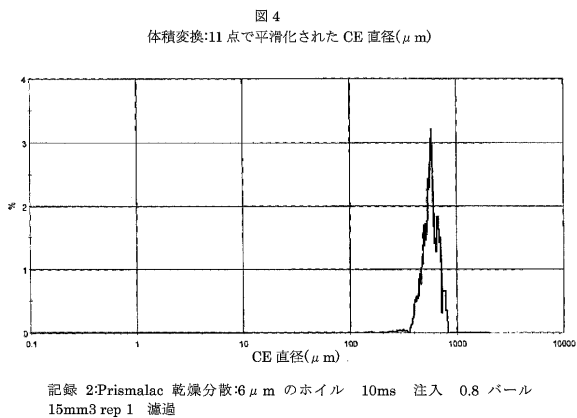
【 図 1 】



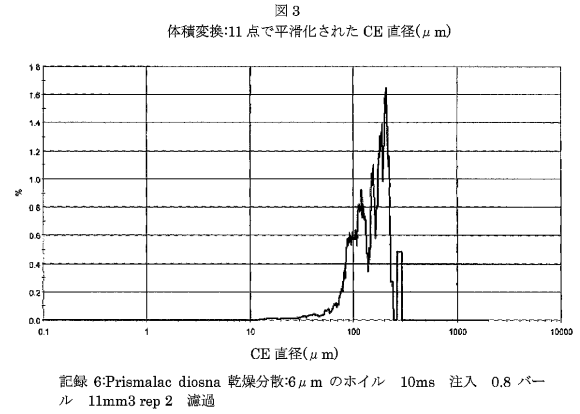
【 図 2 】



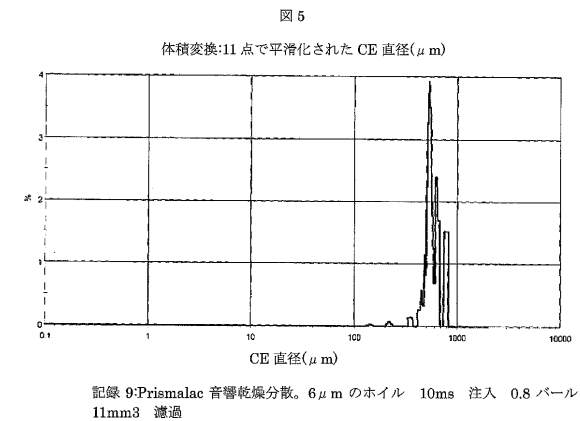
【 図 4 】



【 図 3 】



【 図 5 】



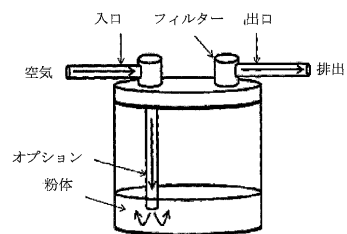
【 図 6 】

Figure 6



【 図 7 】

図 7



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2013/050847

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. B01F11/02 A61K9/00 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) B01F 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) EP0-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Polizzi M A, Mullarney M P, Beach L E, Langdon B A: "Applying dry powder coatings", 2 October 2011 (2011-10-02), XP002699285, Retrieved from the Internet: URL: http://www.pharmtech.com/pharmtech/Peer-Reviewed+Research/Applying-Dry-Powder-Coatings/ArticleStandard/Article/detail/742128 [retrieved on 2013-06-20] the whole document	1-3,48, 50-59
Y	----- US 7 188 993 B1 (HOWE HAROLD W [US] ET AL) 13 March 2007 (2007-03-13) column 1, lines 35,36; claims ----- -/-	25-37
X		1
☒ 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 20 August 2013		Date of mailing of the international search report 28/08/2013
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 Zattoni, Federico

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2013/050847

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/158300 A1 (3M INNOVATIVE PROPERTIES CO [US]; CANTOR ADAM S [US]; GANSER JACQUELIN) 30 December 2009 (2009-12-30) example 1 -----	48
X	WO 03/090717 A1 (TALTON JAMES D [US]; MCCONVILLE CHRISTOPHER [US]) 6 November 2003 (2003-11-06) examples 1,3 -----	1-3,48, 50
Y	HAK-KIM CHAN ET AL: "Novel alternative methods for the delivery of drugs for the treatment of asthma", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, vol. 55, no. 7, 1 July 2003 (2003-07-01), pages 793-805, XP055075721, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/S0169-409X(03)00078-4 paragraph [2.3.1] -----	25-28
Y	WO 03/074537 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; LOOKER BRIAN EDGAR [GB]; LUNNISS CHRISTOPHER JAM) 12 September 2003 (2003-09-12) page 22, lines 13-16 -----	25,26
Y	WO 96/25918 A1 (NANOSYSTEM LLC [US]) 29 August 1996 (1996-08-29) page 11, lines 15-35 -----	25,26, 29,30
Y,P	MARC DECRAMER ET AL: "Bronchodilation of umeclidinium, a new long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients", RESPIRATORY PHYSIOLOGY & NEUROBIOLOGY, vol. 185, no. 2, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 393-399, XP055075710, ISSN: 1569-9048, DOI: 10.1016/j.resp.2012.08.022 the whole document -----	31,32,36
Y	M. CAZZOLA ET AL: "Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)", DRUGS OF TODAY, vol. 46, no. 3, 1 January 2010 (2010-01-01), page 139, XP055075709, ISSN: 1699-3993, DOI: 10.1358/dot.2010.46.3.1450070 page 147, column 2, paragraph 3 - page 148, column 1, paragraph 3 ----- -/--	31-33,37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2013/050847

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	J. LOTVALL ET AL: "Efficacy and safety of 4 weeks' treatment with combined fluticasone furoate/vilanterol in a single inhaler given once daily in COPD: a placebo-controlled randomised trial", BMJ OPEN, vol. 2, no. 1, 19 January 2012 (2012-01-19), pages e000370-e000370, XP055075755, ISSN: 2044-6055, DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000370 the whole document	31,32,34
Y	----- WO 02/087737 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; ROBERTS WILLIAM LEROY II [US]; VAN OORT MICHEL) 7 November 2002 (2002-11-07) page 12, line 17 - page 13, line 14 -----	31,32,35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/GB2013/050847

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
 1-3, 25-37, 48, 50-59

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ GB2013/ 050847

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3, 48, 50-52

Method for making a pharmaceutical composition for pulmonary administration by using an acoustic blender.

2. claims: 4-24, 38-47, 49

Pharmaceutical compositions for pulmonary administration

3. claims: 25-37, 53-59

Use of conditioning during blending and use of an additive in a pharmaceutical composition wherein the additive is suitable for minimising an increase in blend temperature.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2013/050847

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 7188993	B1	13-03-2007	US 7188993 B1 13-03-2007
		US 2010254212 A1	07-10-2010
WO 2009158300	A1	30-12-2009	EP 2309978 A1 20-04-2011
		US 2011076336 A1	31-03-2011
		WO 2009158300 A1	30-12-2009
WO 03090717	A1	06-11-2003	AU 2003263024 A1 10-11-2003
		US 2005175707 A1	11-08-2005
		WO 03090717 A1	06-11-2003
WO 03074537	A1	12-09-2003	AT 309253 T 15-11-2005
		AU 2003212509 A1	16-09-2003
		DE 60302222 D1	15-12-2005
		DE 60302222 T2	01-06-2006
		EP 1480990 A1	01-12-2004
		ES 2250874 T3	16-04-2006
		JP 2005519119 A	30-06-2005
		US 2005287076 A1	29-12-2005
		WO 03074537 A1	12-09-2003
WO 9625918	A1	29-08-1996	AT 274341 T 15-09-2004
		AU 4990696 A	11-09-1996
		CA 2213638 A1	29-08-1996
		DE 69633222 D1	30-09-2004
		DE 69633222 T2	08-09-2005
		EP 0810853 A1	10-12-1997
		JP 4484247 B2	16-06-2010
		JP 2001502291 A	20-02-2001
		JP 2007314581 A	06-12-2007
		US 6264922 B1	24-07-2001
		US 2004057905 A1	25-03-2004
		US 2008171091 A1	17-07-2008
		US 2008274044 A1	06-11-2008
		US 2009074873 A1	19-03-2009
		US 2012183476 A1	19-07-2012
		WO 9625918 A1	29-08-1996
WO 02087737	A1	07-11-2002	EP 1383594 A1 28-01-2004
		JP 2004533917 A	11-11-2004
		WO 02087737 A1	07-11-2002

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 45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K 31/137	(2006.01)	A 6 1 K	31/137	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K 31/46	(2006.01)	A 6 1 K	31/46	
A 6 1 K 31/569	(2006.01)	A 6 1 K	31/569	
A 6 1 K 31/58	(2006.01)	A 6 1 K	31/58	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/08	
A 6 1 K 31/4704	(2006.01)	A 6 1 K	31/4704	
A 6 1 K 31/439	(2006.01)	A 6 1 K	31/439	

(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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 マシュー・グリーン

イギリス・S N 1 4・6 F H・ウィルトシャー・チップペンハム・プロスペクト・ウエスト・1・ベクトゥラ・リミテッド内

Fターム(参考) 4C076 AA29 AA93 BB27 CC15 DD41 DD51 DD63 DD67A FF36 GG01
 4C084 AA17 MA55 NA10 ZC411 ZC412
 4C086 AA01 AA02 BC07 BC28 CB17 CB22 DA08 DA12
 4C206 AA01 AA02 FA14 MA03 MA05 MA75 NA10 ZA59