

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6460562号
(P6460562)

(45) 発行日 平成31年1月30日(2019.1.30)

(24) 登録日 平成31年1月11日(2019.1.11)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36

請求項の数 31 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-541920 (P2015-541920)
(86) (22) 出願日	平成25年11月8日 (2013.11.8)
(65) 公表番号	特表2016-503411 (P2016-503411A)
(43) 公表日	平成28年2月4日 (2016.2.4)
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/069128
(87) 国際公開番号	W02014/074808
(87) 国際公開日	平成26年5月15日 (2014.5.15)
審査請求日	平成28年11月4日 (2016.11.4)
(31) 優先権主張番号	61/725,301
(32) 優先日	平成24年11月12日 (2012.11.12)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	509349510 ニュー ジャージー インスティテュート オブ テクノロジー アメリカ合衆国, ニュージャージー州 O 7 1 0 2 - 1 9 8 2, ニューアーク, ユニ バーシティー ハイッ, ドクター マーテ ィン ルーサー キング ジュニア ブー ルバード 3 2 3
(74) 代理人	100104411 弁理士 矢口 太郎
(72) 発明者	トゥー、ダニエル アメリカ合衆国、1 9 4 5 4 ペンシルバ ニア州、ノース ウェルズ、1 3 1 チャ ーチ アベニュー、アパートメント 1 4 B

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬コアシェル複合粉末、及びそれを作成するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2 0 μ m ~ 2 0 0 μ m の容積粒子サイズ中央値を有する粒子であるコアと、
摂取可能な物質のナノ粒子及び少なくとも 1 つのマトリクス形成性物質を有する外層と

、
前記コアと前記外層との間に位置する流動化用物質層であって、シリカ、アルミナ、チ
タニア、カーボンブラック、ケイ酸アルミニウムカルシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸
マグネシウム、ケイ酸カリウム、ケイ酸ナトリウム、アルミノケイ酸ナトリウム、アルミ
ノケイ酸ナトリウムカルシウム、ケイ酸三カルシウム、シリカエアロゲル、タルク、酸化
鉄、他の金属酸化物、及びこれらの組み合わせから選択される物質のナノ粒子を有する、

10

前記流動化用物質層と
を有し、前記摂取可能な物質は、少なくとも 1 つの医薬品有効成分を有する、複合粒子

【請求項 2】

請求項 1 記載の複合粒子において、前記摂取可能な物質は、可溶性が乏しい物質を有す
る、複合粒子。

【請求項 3】

請求項 1 記載の複合粒子において、前記コアが、デンプン、ラクトース、スクロース、
セルロース、セルロースエーテル、及びこれらの混合物から選択される物質を有する、複
合粒子。

20

【請求項 4】

請求項 1 記載の複合粒子において、前記流動化用物質が、 60 mJ/m^2 より小さい分散表面エネルギー、及び $5 \text{ nm} \sim 100 \text{ nm}$ の容積粒子サイズ中央値を有する、複合粒子。

【請求項 5】

請求項 4 記載の複合粒子において、前記流動化用物質がシリカナノ粒子を有する、複合粒子。

【請求項 6】

請求項 1 記載の複合粒子において、前記摂取可能な物質が、 $0.01 \sim 50$ 重量% の範囲にある少なくとも 1 つの医薬品有効成分を有する、複合粒子。

10

【請求項 7】

請求項 6 記載の複合粒子において、前記摂取可能な物質の粒子が、 $10 \text{ nm} \sim 1000 \text{ nm}$ の範囲にあるサイズを有する、複合粒子。

【請求項 8】

請求項 7 記載の複合粒子において、前記摂取可能な物質の粒子が、 $10 \text{ nm} \sim 200 \text{ nm}$ の範囲にあるサイズを有する、複合粒子。

【請求項 9】

請求項 1 記載の複合粒子において、前記マトリクス形成性物質が少なくとも 1 つのポリマーを有する、複合粒子。

【請求項 10】

20

請求項 9 記載の複合粒子において、少なくとも 1 つのポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルピロリドン)、アンモニオメタクリル酸共重合体、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム塩、アカシアゴム、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、複合粒子。

【請求項 11】

請求項 10 記載の複合粒子において、前記マトリクス形成性物質は、硫酸ドデシルナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸、エチレンオキシド/プロピレンオキシド共重合体、臭化セチルトリメチルアンモニウム、ポリエチレンソルビトールエステル、アルギン酸ナトリウム、レシチン、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸、モノラウリン酸、モノステアリン酸、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、チロキサポール、ポリエトキシ化ヒマシ油、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 つの界面活性剤を有する、複合粒子。

30

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の複合粒子を調製する方法であって、
摂取可能な物質のナノ粒子と少なくとも 1 つのマトリクス形成性物質との懸濁液を調製する工程と、

前記懸濁液を担体物質粒子上に流動層塗布する工程と、

前記流動層塗布する工程の前に、前記担体物質粒子を前記流動化用物質で乾式被覆する工程と、

40

を有する、方法。

【請求項 13】

請求項 12 記載の方法において、前記摂取可能な物質は、可溶性が乏しい物質を有する、方法。

【請求項 14】

請求項 13 記載の方法において、前記担体物質粒子が、デンプン、ラクトース、スクロース、セルロース、セルロース誘導体、及びこれらの混合物から選択される物質を有する、方法。

【請求項 15】

50

請求項 1 3 記載の方法において、前記ナノ粒子が、5 nm ~ 100 nm の範囲にある容積粒子サイズ中央値を有する、方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 3 記載の方法において、前記流動化用物質は、5 nm ~ 100 nm の容積粒子サイズ中央値を有するナノ粒子を有する、方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 記載の方法において、前記乾式被覆する工程が、前記担体物質の表面積被覆率が 35% ~ 約 100% となるのを達成するのに十分な時間をかけて実施される、方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 2 記載の方法において、前記流動化用物質が、前記流動化用物質と担体物質粒子との合計重量の 0.1% ~ 10% を有する、方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 3 記載の方法において、前記医薬品有効成分が、前記懸濁液の合計重量の 5 重量 / 体積% ~ 50 重量 / 体積% を有する、方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 3 記載の方法において、前記医薬品有効成分を含有する粒子が、約 10 nm ~ 約 1000 nm の範囲にあるサイズを有する、方法。

【請求項 2 1】

請求項 1 3 記載の方法において、前記懸濁液に使用される溶剤が、第三ブチルアルコール (TBA)、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、メタノール、及びこれらの混合物から選択される、方法。

【請求項 2 2】

請求項 1 3 記載の方法において、前記懸濁液に使用される溶剤が水を有する、方法。

【請求項 2 3】

請求項 2 2 記載の方法において、前記懸濁液が、少なくとも 1 つのマトリクス形成性物質と界面活性剤とを有する、方法。

【請求項 2 4】

請求項 1 3 記載の方法において、前記少なくとも 1 つのマトリクス形成性物質がポリマーを有する、方法。

【請求項 2 5】

請求項 2 4 記載の方法において、前記ポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリ (ビニルアルコール)、ポリ (ビニルピロリドン)、ポリ (ビニルピロリドン) - K360、ポリ (ビニルピロリドン) - K30、アンモニオメタクリル酸共重合体、エチルセルロース、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、方法。

【請求項 2 6】

請求項 2 4 記載の方法において、前記懸濁液がさらに非イオン性界面活性剤を有する、方法。

【請求項 2 7】

請求項 2 4 記載の方法において、前記界面活性剤が、硫酸ドデシルナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸、ポロキサマー 188、臭化セチルトリメチルアンモニウム、ポロキサマー 407、ポリエチレンソルビトールエステル、アルギン酸ナトリウムからなる群から選択される、方法。

【請求項 2 8】

請求項 1 3 記載の方法において、前記少なくとも 1 つのマトリクス形成性物質が、前記ナノ懸濁液の 5 重量 / 体積% ~ 50 重量 / 体積% を有する、方法。

【請求項 2 9】

請求項 1 3 記載の方法において、前記流動層塗布する工程が、1 cm / 秒 ~ 10 cm / 秒の範囲にある流動化速度を使用する、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 30】

請求項 13 記載の方法において、前記流動層塗布する工程が、 $0.1\text{ cfm} \sim 5\text{ cfm}$ の範囲にある流動化用流速を使用する、方法。

【請求項 31】

請求項 13 記載の方法において、前記懸濁液を微粒子化するために、前記流動層塗布する工程が、 $5\text{ psig} \sim 35\text{ psig}$ の範囲にある微粒子化圧を使用する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

10

本発明は、水溶性が乏しい物質の経口送達のための送達組成物に関する。とくに、本発明は、ナノサイズの薬剤または活性物質を経口剤形で送達するための、微細な担体粒子を使用した個別の非凝集複合粒子から構成される粒子状組成物、及びそれらを作成するための方法を対象とする。

【背景技術】

【0002】

関連技術の開示

水中で可溶性が乏しい医薬有効成分は低いバイオアベイラビリティを有し、この結果として、患者への投与後、その医薬品のごく小さな一部分しか標的組織に利用可能とならない。乏しいバイオアベイラビリティは、医薬組成物の開発において直面する顕著な問題である。水溶性が乏しい医薬品、例えば約 10 mg/ml より低い水溶性を有するものは、循環血へと吸収される前に胃腸管から排除される傾向にある。

20

【0003】

粒子状医薬成分の溶出速度は、表面積の増加、例えば粒子サイズの減少に伴い、増加することが知られている。この結果、微細に分割された医薬組成物を作成する方法が研究され、医薬組成物における粒子のサイズ及びサイズ範囲を制御するための努力がなされてきた。例えば、乾式粉碎技法は、粒子サイズを減少させ、ゆえに薬剤吸収に影響を与えるために用いられてきた。湿式研削もまた粒子サイズをさらに減少させるのに有益でありうるが、凝集/凝塊または凝析が粒子サイズの最小限界をしばしば約 $10\text{ ミクロン} (10,000\text{ nm})$ にまで制限する。

30

【0004】

医薬組成物を調製するための他の技法は、リボソームまたはポリマーへの薬剤の搭載を含み、例えば乳化重合である。しかしながら、そのような技法は問題及び限界を有する。例えば、適切なりボソームの調製には脂溶性薬剤がしばしば必要となる。さらに、単位薬剤用量を調製するのに、許容不可能に大量のリボソームまたはポリマーがしばしば必要となる。なおさらには、そのような医薬組成物を調製するための技法は、複雑である傾向がある。乳化重合で直面する主要な技術的難点は、製造過程の最後における混入物の除去である。混入物とは未反応のモノマーまたはイニシエータなどであり、これらは有毒でありうる。

【0005】

40

ナノ薬剤粒子を含有する乾式剤形の調製への需要もまた、存在する。単純な噴霧乾燥、フリーズドライ、または凍結乾燥は、流動性が乏しく、容積密度が低い産物を生成しうる。代替的な技法は、コアシェル複合粒子の形成であり、好ましくはより微細な担体粒子を用いるものである。しかしながら、より微細な粒子はよく流動せず、また間違いなくよく流動化しない。したがって、粒子の流動性及び流動化可能性を改善するための方法が望まれる。

【0006】

Yang らは、粘着性のとうもろこしデンプン粉末を異なるサイズのシリカ粒子で被覆するためのいくつかの乾式加工技法を開示する (Yang, J., Sliva, A., Banerjee, A., Dave, R.N., and Pfeffer

50

, R., "Dry particle coating for improving the flowability of cohesive powders," Powder Technology, vol. 158 (2005) 21-22)。被覆されたとうもろこしデンプンの流動可能性は、場合によってはナノサイズのシリカ被覆の使用により影響されうる。

【0007】

Chenら、"Fluidization of Coated Group C Powders," AIChE Journal, vol. 54 (2008) 104-121は、粘着性のGeldartグループC粉末を非常に少量のナノサイズ粒子で乾式被覆する方法を開示する。乾式被覆は、粉末の流動化可能性を向上させると述べられている。

10

【0008】

Chenら、"Fluidized bed film coating of cohesive Geldart group C powders," Powder Technology, vol. 189 (2009) 466-480は、粒子間力を減少させかつ微細な粉末の流動化挙動を向上させるための、粘着性GeldartグループC粉末を乾式被覆する方法を開示する。市販の噴出流動層(Mini Glatt)において、これらのプレコート微細粉末上に、個々の粒子レベルでのポリマー膜被覆が達成される。

【0009】

20

米国特許第7,276,249号は、大きい担体粒子上へとナノ懸濁液を噴霧塗布する方法を開示する。被覆されたフィブラート組成物では、薬物動態特性が向上し、また摂食/絶食変動性が低下したと述べられている。その組成物のフィブラート粒子は、約2000nmに近い有効平均粒子サイズを有する。しかしながら、これらの大きい担体粒子は、産物の単位重量あたりの表面積が比較的小さく、十分な薬物搭載を可能にしない。このことは、より厚い被覆層を必要とし、それは有効成分の溶出速度を低下させうる。

【0010】

先行技術についての顕著な問題は、しばしば、一般に100μmよりずっと大きい粒子サイズを生じる粗末な乾燥方法により引き起こされる、被覆された医薬粒子の不可逆的な凝塊である。本発明は、不可逆的な凝塊及び粒子増大を最小化し、かつ水溶性が乏しい医薬品有効成分(API)の溶出を促進する適切に再分散可能なナノ粒子を達成する、API複合粉末を生成する方法を提供する。

30

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある(国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む)。

(先行技術文献)

(特許文献)

(特許文献1) 米国特許出願公開第2004/0058009号明細書

(特許文献2) 国際公開第2008/066899号

(特許文献3) 国際公開第2014/062446号

(非特許文献)

40

(非特許文献1) European Search Report; Mailed 2016-07-19 for EP Application No. EP13852722.1

(非特許文献2) CHEN, Y. et al., 'Granulation of cohesive Geldart group C powders in a Mini-Glatt fluidized bed by pre-coating with nanoparticles', Powder Technology, 2009, Vol. 191, pages 206-217.

(非特許文献3) CHEN, Y. et al., 'Fluidized bed film coating of cohesive Geldart group C

50

powders', Powder Technology, 2009, Vol. 189, pages 466 - 480.

(非特許文献4) WATANO, S. et al., 'Fine particle coating by a novel rotating fluidized bed coater', Powder Technology, 2004, Vol. 141, pages 172 - 176.

(非特許文献5) CHEN, Y. et al., 'Fluidization of coated group C powders', AIChE Journal, 2008, Vol. 54, No. 1, pages 104 - 121.

(非特許文献6) HEMATI, M. et al., 'Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical properties on the growth kinetics', Powder Technology, 2003, Vol. 130, pages 18 - 34.

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

1つ目の態様においては、本発明は、少なくとも1つの担体物質を有するコアと、例えば医薬品有効成分ナノ粒子などの粒を使用する活性物質などの送達されるべき物質、及びマトリクス形成材を有する外層とを含む、複合粒子を対象とする。

20

【0012】

本発明の別の1つの態様は、1)微細な担体粒子を、一般には非有効成分であるナノ粒子物質で流動化を向上させるために乾式被覆する工程、2)有効成分含有性ナノ粒子の安定なナノ懸濁液を調製する工程、及び3)ナノ懸濁液に含まれる有効成分含有性ナノ粒子を含む組成物を伴う方法で担体粒子を被覆する工程を有する、医薬複合粒子を調製するための方法を対象とする。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1は、本発明における方法の1つの実施形態の略図である。

30

【図2】図2は、本発明において用いられうる湿式攪拌溶媒粉碎法の略図である。

【図3】図3は、本発明において用いられうる液逆溶剤沈殿法の略図である。

【図4】図4は、本発明において用いられうる溶融乳化法の略図である。

【図5】図5は、本発明において用いられうる流動層被覆法を描写する。

【図6】図6は、本発明の複合粒子の略図である。

【図7】図7は、実施例1において用いられる、いくつかの担体粒子の粒子サイズ分布を示す。

【図8】図8A - 8Bは、実施例7に従って実施される、1%ナノシリカM5P(図8A)及び0.17%ナノシリカM5P(図8B)での乾式被覆後の、担体粒子表面の走査型電子顕微鏡(SEM)画像である。

40

【図9】図9は、粒子サイズ中央値を、実施例10に従いフェノフィブラートを乳化するのに用いられるマトリクス形成性安定剤の量の関数として表わす。

【図10】図10は、ナノ懸濁液中のフェノフィブラートナノ粒子の粒子サイズ中央値を、実施例10に従いフェノフィブラートを乳化するのに用いられる薬剤搭載量の関数として表わす。

【図11】図11は、実施例12に従い調製された、じゃがいもデンプンの複合粒子PS-70のSEM画像を示す。

【図12】図12A - 12Bは、実施例12に従い調製された、ラクトースの複合粒子L-89のSEM画像を示す。

【図13】図13は、実施例13に従い調製された複合粒子についての、凝塊比とマトリ

50

クス形成性ポリマー搭載量との関係のプロット図である。

【図 1 4】図 1 4 は、実施例 1 5 に従うフェノフィブラートナノ懸濁液の調製における、流動層被覆前に粒子のナノ懸濁液に硫酸ドデシルナトリウム (S D S) を追加した後の、フェノフィブラートナノ粒子の粒子サイズ中央値の経時的な進化を示す。

【図 1 5】図 1 5 は、実施例 1 6 に従い薬剤を動物に送達するのに用いられる 3 つの異なる送達システムについて、動物における A P I の血漿濃度を時間の関数として示す。

【図 1 6】図 1 6 は、実施例 1 7 に従う溶出試験における、異なるパドル速度での、市販のフェノフィブラート T r i C o r e 錠剤及び P S - 7 0 複合錠剤の溶出特性のプロット図である。

【図 1 7】図 1 7 は、実施例 1 8 に従う溶出試験における、複合粒子の 2 つの異なるマトリクス形成性ポリマーの、複合粒子の溶出特性に対する影響を示す。

10

【図 1 8】図 1 8 は、実施例 1 9 に従う溶出試験における、サイズの、錠剤の溶出特性に対する影響を示す。

【図 1 9】図 1 9 は、実施例 2 0 に従う溶出試験における、グリセオフルビン及びイブプロフェン含有複合性粒子の溶出特性のプロット図である。

【図 2 0】図 2 0 は、実施例 2 1 に従う溶出試験における、担体粒子及びその塊形成の、複合粒子の溶出特性に対する影響を示す。

【図 2 1】図 2 1 は、実施例 2 2 に従う溶出試験における、複合粒子の 2 つの異なる乾式被覆用物質の、複合粒子の溶出特性に対する影響を示す。

【図 2 2】図 2 2 は、実施例 2 3 に従う溶出試験における、バックグラウンド溶媒の、複合粒子の溶出特性に対する影響を示す。

20

【図 2 3】図 2 3 は、実施例 2 4 に従う溶出試験における、複合粒子中のポリマー搭載量の、複合粒子の溶出特性に対する影響を示す。

【図 2 4】図 2 4 は、実施例 2 5 に従う溶出試験における、複合粒子作成方法へのマンニトール追加の、複合粒子の溶出特性に対する影響を示す。

【図 2 5】図 2 5 は、実施例 2 6 に従う溶出試験における、担体粒子サイズの、複合粒子の溶出特性に対する影響を示す。

【図 2 6】図 2 6 は、実施例 2 7 に従う篩い分けにより決定される、 L - 8 9 複合粒子の粗大及び微細分画の粒子サイズ分布を示す。

【図 2 7】図 2 7 は、実施例 2 7 に従う溶出試験における、 L - 8 9 複合粒子の粗大及び微細分画の溶出特性を示す。

30

【図 2 8】図 2 8 は、実施例 2 8 に従う分散試験後における、複合粒子からの再分散後のフェノフィブラート (F N B) の粒子サイズ分布を示す。

【図 2 9】図 2 9 は、実施例 2 8 における手順に従う水中での再分散後における、 L - 8 9 (2 9 A) 及び P S - 7 5 (2 9 B) の複合粒子の S E M 画像を示す。

【図 3 0】図 3 0 は、実施例 2 9 に従う溶出試験における、錠剤へと圧縮された様々な複合粒子の溶出特性を示す。

【図 3 1】図 3 1 は、実施例 3 4 に従う溶出試験における、異なる担体粒子を有する 2 つの複合粒子の溶出特性を示す。

【図 3 2】図 3 2 は、実施例 3 5 に従う溶出試験における、マンニトールが追加された複合粒子の溶出特性を示す。

40

【図 3 3】図 3 3 は、実施例 3 6 に従う溶出試験における、複合粒子 P S - 7 2 及び L - 8 6 の溶出特性を示す。

【図 3 4】図 3 4 は、実施例 3 7 に従う溶出試験における、異なる追加物質を有する複合粒子の溶出特性を示す。

【図 3 5】図 3 5 は、実施例 3 8 に従う溶出試験における、異なるマトリクス形成性物質を有する複合粒子の溶出特性を示す。

【図 3 6】図 3 6 は、凝塊比を決定するのに用いられる、流動層被覆の前後における担体粒子のサイズ分布曲線を示す。

【図 3 7】図 3 7 は、実施例 4 1 に従って実施される溶出試験における、異なる複合粉末

50

の錠剤の溶出の比較を示す。

【図38】図38A - 38Bは、実施例42に従って実施される、図38Aにおいては試料L - 87b & L - 89の複合粉末及び錠剤についての、並びに図38BにおいてはSDS溶媒中での試料L - 87b & L - 89複合粉末の錠剤のTricor錠剤との、溶出特性の比較を示す。

【図39】図39は、実施例43に従って実施される、10mM SDS溶液を有する緩衝溶液中での、試料L - 87b、CS - 96、及びTricor錠剤の溶出の比較を示す。

【図40】図40は、試料L - 87b複合体の錠剤の溶出特性を示す。実施例45に従い、作成された錠剤の分解を調べるため、いくつかの異なる期間の保管後に錠剤溶出が測定された。

【図41】図41は、実施例46に従って作成された試料L - 87b複合体を有するカプセル剤の、溶出特性の比較を示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

好ましい実施形態の詳細な開示

例証の目的で、本発明の原理が様々な代表的な実施形態を参照することにより開示される。本明細書においては本発明のいくつかの実施形態が特に開示されるが、当業者は、同じ原理が他のシステム及び方法に対して同等に応用可能であり、かつ用いられうることを容易に認識するだろう。本発明の開示される実施形態を詳細に説明する前に、本発明はその応用において、示されるいかなる特定の実施形態の詳細にも限定されないことが理解されるべきである。さらに、本明細書において使用される用語は、限定ではなく開示の目的である。さらに、いくつかの方法は、本明細書において一定の順序で示される工程を参照しながら開示されるが、多くの場合、これらの工程は当業者により認識されうるいかなる順で実施されてもよい。従って、この新規の方法は、本明細書で開示される工程の特定の順序に限定されない。

【0015】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が明らかに別に規定しない限り複数形の参照対象を含むことが留意されなければならない。従って、用語「a」（または「an」）、「one or more」、及び「at least one」は、本明細書においては互換的に使用されうる。用語「comprising」、「including」、「having」、及び「constructed from」もまた、互換的に使用されうる。

【0016】

1つ目の態様においては、本発明は、経口剤形で送達されるべき成分を含有する複合粒子を作成する方法に関する。その方法は一般に、1)送達されるべき成分のナノ懸濁液を調製する工程、及び2)複合粒子を生成するために、担体粒子を、そのナノ懸濁液を使用して、送達されるべき物質を含む組成物で被覆する工程を含む。本発明に従う方法の代表的な実施形態が、図1に描写される。

【0017】

図1の方法の工程1において、担体粒子は、担体粒子の流動可能性を向上させ、かつ/または担体の凝塊する傾向を低下させる目的で、必要に応じて被覆用物質で乾式被覆される。

【0018】

担体粒子は、ヒトまたは動物による摂取に安全であるいかなる物質から作成されてもよく、一般に薬剤的に許容可能な物質から作成される。そのような物質は一般に薬剤的に不活性、低コストであり、結晶質または無定形であってもよい。担体粒子は通常、好ましくは親水性であり、より好ましくは可溶性または膨潤性である、不活性物質から作成される。好ましくは、担体粒子は、FDA GRAS（概ね安全と見なされている）リストにあり、また内服及び/または医薬用途が許可されていて、かつ一般的な賦形剤のリストに通

常見られる、1つまたはそれより多い物質を有する。担体粒子に使用されうる物質の包括的なリストは、米国特許第6,475,523号に開示され、その特許はその全体が本参照により組み込まれる。担体粒子としての使用に適切な物質の例は、デンプン、加工デンプン、ラクトース、スクロース、ポリオール類、セルロース類、少なくともエチルセルロース、メチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロースを含むセルロースエーテルなどのセルロース誘導体、並びにこれらの混合物を含む。あるいは、その物質はまた、GRAS無機物質の一部類からであってもよく、例えばリン酸二カルシウムである。適切な担体物質の特定の例は、じゃがいもデンプン、とうもろこしデンプン、小麦デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、及び他の類似物質を含む。

10

【0019】

担体粒子は一般に、約20 µmから約200 µm、または約20 µmから約50 µmの範囲にある、粒子サイズ中央値を有する。微細及び粗大の両方の粒子を含む幅広いサイズ分布を有する担体粒子は、混合及び被覆する工程の間により凝塊しやすいため、いくらかの実施形態においては、担体粒子は狭い粒子サイズ分布を有する複数の粒子から構成される。より微細な担体粒子は、被覆層中に十分な薬剤搭載量を提供することができるという点で、最大の有益性を提供しうる。

【0020】

許容可能なサイズ範囲は粒子サイズ分布の幅に応じて選択されてもよく、その幅は($d_{90} - d_{10}$) / d_{50} として定義されるスパンに基づいて特定されてもよい。ここで、 d_{90} はその下に90%の容積測定分布が存在するサイズを示し、同様に、 d_{50} は容積測定サイズ分布の中央値であり、また d_{10} はその下に10%の容積測定分布が存在するサイズである。スパンは約3より小さい、より好ましくは約2より小さいべきである。微細または粗大分画が非常に裾の長い分布を有さないならば、最大4のスパンもまた許容可能でありうる。特に d_{50} が小さい場合は、好ましくは、 d_{90} 粒子サイズは300 µmより小さく、また d_{10} 粒子サイズは5 µmより大きい。

20

【0021】

図1の代表的な実施形態における被覆された担体粒子を形成するための、担体物質を被覆するのに用いられる流動化用物質は、例えばシリカなどのナノ粒子でありうる。この被覆用物質は、保管や取り扱いに際し、またさらなる加工工程において、担体粒子の凝塊が最小限にしか起こらないことを同時に保証しながら、例えばそれに続く被覆用工程における流動化を容易にすべく、担体粒子の流動可能性を向上させるために用いられる。例えば60 mJ / m²より小さいまたは40 mJ / m²より小さい比較的低い分散表面エネルギーと、例えば5 nmから100 nmの粒子サイズ中央値とを有する材料を例えば含む、他のナノ粒子物質もまた用いられうる。ナノ粒子は、好ましくは、米国食品医薬品局のGRAS（概ね安全と見なされている）リストにあり、かつ内服及び／または医薬用途が許可されている1つまたはそれより多い物質を有する。担体粒子を被覆するのに適切なナノ粒子物質の例は、シリカ、アルミナ、チタニア、カーボンブラック、ケイ酸アルミニウムカルシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カリウム、ケイ酸ナトリウム、アルミノケイ酸ナトリウム、アルミノケイ酸ナトリウムカルシウム、ケイ酸三カルシウム、シリカエアロゲル、タルク、酸化鉄、他の金属酸化物、及びこれらの組み合わせのナノ粒子を含む。

30

40

【0022】

本発明において使用されるシリカナノ粒子は、疎水処理シリカまたはヒュームドシリカなどのいかなる種類のものであってもよい。適切なシリカの例は、Aerosil R972シリカ(Evonik)、CAB-O-SIL EH-5シリカ(Cabot)、CAB-O-SIL M-5Pシリカ(Cabot)、CAB-O-SIL M-5DPシリカ(Cabot)、AEROSIL（登録商標）200 Pharma(Evonik)、AEROSIL（登録商標）200 VV Pharma(Evonik)、AEROPERL（登録商標）300 Pharma(Evonik)、OX-50シリカ(E

50

vonik)、COSMO55(Catalyst & Chemical Ind. Co. Ltd (日本))、P-500親水性シリカ(Catalyst & Chemical Ind. Co. Ltd (日本))、及びTS530シリカ(Cabot)を含む。概して、約 $100\text{m}^2/\text{g}$ より大きい比表面積を有するヒュームド無定形シリカが好ましい。一般に、これらのヒュームド無定形シリカは、気相合成により生成され、またその疎水性を変化させるために表面改変がなされる。いくつかの実施形態においては、1種類より多いシリカが組み合わせて用いられうる。例えば、シリカTS5及びシリカR972が、それらが意図する医薬応用について許容可能である限り、一緒に使用されてもよい。

【0023】

親水性シリカは、シリカを疎水性にする疎水処理により得られうる。1つの実施形態においては、親水性シリカの疎水処理は、親水性シリカをジクロロジメタノールシランで処理することにより達成されうる。シリカを疎水性シリカへと改変可能であることが当業者に既知の、あらゆる他の適切な方法が用いられうる。疎水性シリカは、流動性及び流動化特性の向上に加え、被覆されたAPIの湿潤を遅延させ、またその初期放出を遅延させるのに役立つ。

【0024】

担体粒子上のナノ粒子物質の重量は、乾式被覆された担体粒子の総重量の0.1から10重量%の範囲にある。あるいは、0.1重量%から1.5重量%、または1から5重量%のナノ粒子物質が用いられてもよい。高濃度のナノ粒子物質(例えば、表面積被覆率(SAC)100%よりずっと大きい)の使用は、担体粒子を乾式被覆し、かつ流動層被覆工程の間に利用できるシリカ粒子を残しうるということが信じられている。この余分なナノ粒子物質は、乾式被覆された担体粒子から除去され、次の流動層被覆工程において医薬複合粉末を乾式被覆するのに利用できる。

【0025】

担体粒子上へのナノ粒子物質塗布は、担体粒子の粘着性を低下させる。そのような微細な担体粒子は通常粘着性で、流動化されることができない。担体粒子が流動化されうるかを調べる最も確かな方法は実際にそれを流動化してみることによるが、流動化可能性の向上の間接的な指標は、安息角(AoR)の低下、または流関数係数(FFC)の増加によってもまた収集されうる。AoRを十分に低下させ、またはFFCを十分に増加させ、かつ、次いで被覆された粒子が流動化用ガスに触れると被覆された粒子の流動化の向上を示す、あらゆるGRASナノ粒子物質が、本発明における被覆用物質として許容可能である。ナノ粒子での被覆は、粉末の流動性特性を変化させるかもしれない、またAoRは45度より小さく、またより好ましくは40度より小さい、もしくは更に小さいことが予期される。一方で、FFCは6まで、または例えば8より大きいなど更に大きい値まで増加しうる。

【0026】

図1の方法の工程1は、好ましくは乾式被覆工程として実施される。図1の工程1の乾式被覆を実施するための器機は、当業者に既知のいかなる適切な器機でもよい。適切な器機は、Comil(U3 Quadro Comil of Quadro、米国ペンシルバニア州)、LabRAM(Resodyne、米国ミネソタ州)、Magnetically Assisted Impact Coater(MAIC、Aveka、米国ミネソタ州)、超音波混合装置、及びFluid Energy Mill(FEM、Qualification Micronizer of Sturtevant、米国マサチューセッツ州)を含むがこれに限定されない。乾式被覆装置の他の例は、HybridizerまたはOmnitex(Nara Machinery、日本、東京)、MechanofusionまたはNobilita及びNanocularなどのより新しいバージョン(Hosokawa Micron Powder Systems、日本、大阪)、Thetaコンポーザ(Tokujin Corporation、日本、東京)、並びに、ある程度は、例えば、攪拌バー付きのV-blender(PK Ble

10

20

30

40

50

nd Master (登録商標) Lab Blender、Patterson-Kelly、East Stroudsburg、ペンシルバニア州) 及び (Cyclomix、Hosokawa Micron Powder Systems、日本、大阪) などのあらゆる高強度混合装置を含む。

【0027】

担体粒子の乾式被覆は、乾式被覆を実行するように設計された装置の中で、比較的短時間で達成されうる。これに対し、低強度混合装置のうちのいくつかは使用されうるが、より長い加工時間を要する。全ての場合において、より大規模な装置は、加工時間を著しく変化させることなく、より大きい生産速度を与えるであろう。当業者は、適切なスケールアップの方法を開発することができるであろう。

10

【0028】

乾式被覆のための作動条件は、当業者により、例えば粒子凝塊を考慮し、また被覆された担体粒子に対して低い安息角 (AOR) を提供しながら、確立されうる。粒子凝塊の程度は、SEM画像中の被覆された粒子のサイズを測定することにより決定されうる。凝塊の程度はまた、Rodos/Helosシステム (Rodos and Helos、Sympatec、Lawrenceville、米国ニュージャージー州) での分散圧設定を用いても推定されうる。圧力設定の議論は、Han, X., Ghoroi, C., To, D., Chen, Y., Dave, R., "Simultaneous micronization and surface modification for improvement of flow and dissolution of drug particles (2011)." International Journal of Pharmaceutics, vol. 415, pp. 185 - 195において見つけられよう。本文献は、その全体が本参照により組み込まれる。AORは、ASTM D6393-99、"Bulk Solids Characterization by CARR Indices"の手順を用いて測定されうる。例えば、Comilが使用される場合、攪拌翼の速度が速いほど乾式被覆された担体粒子の凝塊サイズは増加するため、攪拌翼の速度は凝塊を減らすように最適化されうる (図3)。

20

【0029】

乾式被覆後の産物は、図1に例証的に描写される被覆された担体粒子を含む。表面上の粒子は、粒子数個の厚さでありうる。API-シリカ複合粒子の表面上のナノ粒子物質は、ナノサイズの表面隆起の形での改変された表面特性、及び改変された表面エネルギーを導入することにより、凝塊を最小化するのに役立つ。担体粒子はしばしば粘着性であるが、被覆された担体粒子は優れた流動性特性を有し、また流動化可能である。

30

【0030】

担体粒子のナノ粒子物質での表面積被覆率 (SAC) は、乾式被覆された担体粒子のSEM画像の画像解析により推定されうる。いくつかの実施形態においては、乾式被覆された担体粒子のSACは、15%から100%の範囲、25%から100%の範囲、または35%から100%の範囲にありうる。いくつかの実施形態においては、SACは100%に近いかもしれない。

40

【0031】

さもなければ流動化不可能な担体粒子の流動化は、乾式被覆ベースの表面改変にあたり減少した粘着性による。一般に、粒子間引力、ゆえにそのような粉末の粘着力に貢献する要因は2つある。1つ目の要因は、一般にその表面エネルギーにより、またはHamaker定数により表わされる、物質表面特性である。一般に、より小さいHamaker定数、またはより小さい表面エネルギーの分散成分は、他の全ては等しいままで、粒子間引力の減少を、ゆえに粘着力の低下をもたらすことになる。

【0032】

2つ目の要因もまた表面特性であり、それは2つの粒子間の接触表面における粗度である。他の全ては等しいままで、非常に粗い、つまり約100nmもしくはより大きい粗度

50

、または非常に平滑な、つまり例えば5 nmなどの数nmより小さい原子平滑度もしくは粗度は、ナノ粗と呼ばれうるもの、つまり5から100 nmの間の表面粗度を有するものより大きい粒子間引力を有する。これらは例えば原子間力顕微鏡を用いて測定される。より好ましくは、7 - 30 nmの間の表面粗度が用いられる。5 - 100 nmの粒子サイズ、より好ましくは10 - 50 nmの粒子サイズ、また最も好ましくは20 - 50 nmを有するナノ粒子物質での乾式被覆は、従って、与えられたナノスケールの表面粗度ゆえに粘着性の低下をもたらす。ナノ粒子の表面エネルギーの分散成分が一般的に低い($<60 \text{ mJ/m}^2$ 、好ましくは $<40 \text{ mJ/m}^2$)、あるいは代わりに当初の医薬粉末よりも低い場合は、粘着性の低下の追加の効果があるかもしれない。

【0033】

粘着性の低下は上に挙げた要素の1つまたは両方により起こりうるため、ナノ粒子を使用して被覆する代わりに、はがれやすい性質を有しかつ混合に際しこすれる、より柔らかく変形可能な物質もまた使用されうる。そのような被覆はまた、被覆された産物の低い分散表面エネルギーを生じる。従って、被覆はまた、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ロイシン、アミノ酸、並びに、疎水性及び/または低粘着性物質により分散性を与えるために吸入剤応用において一般に使用される他の物質などの物質を用いても行われうる。例えば、表面活性分子の包括的なリストを含有する米国特許第6,475,523号を参照せよ。その開示は、本参照により本明細書に組み込まれる。従って、そのような物質は、シリカ、または変形可能な/はがれやすい物質を伴うナノサイズの個別の粒子の代わりとなるであろう。粘着性の低下は、より低い分散表面エネルギーによって起こり、また、粗い表面における空所中のより柔らかい物質の充填によってより平滑な表面が生じたことの結果である、表面粗度の低下にも起因しうる。

【0034】

乾式被覆された担体粒子の流動性特性は、FT4 Powder Rheometer (Freeman Technology, Tewkesbury, 英国)、及びAngle of Response (AoR) 測定 (Powder tester, Hosokawa Micron, Ltd., mm) を用いる剪断試験を使用して評価されうる。流動数係数 (FFC) は粉末の流動可能性の指標として用いられ、最大主応力の単軸崩壊応力に対する比として定義される。FFCは、本研究においては、標準的な応力3 kPaを用いて得られてきた。Schulzeによれば、FFC値は異なる状態に分けられうる。つまり、 $\text{FFC} < 1$ は流動しない、 $1 < \text{FFC} < 2$ は非常に粘着性、 $2 < \text{FFC} < 4$ は粘着性、 $4 < \text{FFC} < 10$ は容易に流動する、及び $\text{FFC} > 10$ は自由に流動する、である。

【0035】

本発明の方法において用いられうる別の1つの工程は、図1において工程2と呼ばれ、送達されるべき成分を含有する安定なナノ懸濁液の調製を伴う。工程2のための出発物質は、送達されるべき物質、溶剤、及び1つまたはそれより多いマトリクス形成性物質である。懸濁液にマトリクス形成性物質を含めると、液体中の物質のナノ懸濁液が懸濁液中で保管及びそれに続く被覆工程における使用のために十分に安定のままであることを保証するべく、送達されるべき物質のナノ懸濁液を安定化させる傾向があるため、マトリクス形成性物質は、本明細書では「安定剤」と時々呼ばれる。この意味で、安定なナノ懸濁液は、保管及び使用の間に懸濁された物質の著しい沈殿、及び/または懸濁された物質の著しい凝塊が起こらない、ナノ懸濁液をさす。

【0036】

送達されるべき物質は、一般に水溶性が乏しい粒子状物質である。いくつかの実施形態においては、2つまたはそれより多いこれらの物質が本発明において使用されうる。工程2は、特定の物質に対する必要性に応じて、複数の工程を含みうる。例えば、いくつかの場合においては、ナノ懸濁液を形成する前に、送達されるべき物質の粒子サイズを減少させることが必要となりうる。工程2は、ナノ懸濁液を形成するために送達されるべき物質を適切な液体物質中に懸濁させる工程を常に取り込み、従って工程2の産物は、送達されるべ

き物質を含有する粒子が液体物質中に懸濁している安定なナノ懸濁液である。

【0037】

送達されるべきあらゆる物質は、ナノ粒子の形で提供されうる限り、本発明に適切でありうる。本発明は、10mg/mlより小さい、または5mg/mlより小さい水溶性を有する物質に特に有用である。送達されるべき物質の量は、ナノ懸濁液の容積に基づき、約5重量/体積%から約50重量/体積%、または約15重量/体積%から約40重量/体積%、または約10重量/体積%から約30重量/体積%の範囲の送達されるべき物質の量を含有する、ナノ粒子を提供するように選択される。送達されるべき物質はまた、本明細書においては活性物質とも呼ばれ、例えば、医薬品有効成分(API)、または本明細書の至る所で開示される他の適切な物質を含みうる。

10

【0038】

いくつかの実施形態においては、懸濁工程の前に、予粉碎、または別の1つの適切な送達されるべき物質の粒子縮小処理が必要となりうる。例えば、物質は、懸濁工程には大きすぎる、つまりミリメートルまたはより大きい範囲の、当初の粒子サイズを有するかもしれない。

【0039】

予粉碎工程の1つの実施例は、ジェットミルを用いる。代表的な実施形態においては、受け取ったままの状態のフェノフィブラート(FNB)が、ミリメートルスケールである当初の粒子サイズを減少させるため、流体エネルギーミル(Micronizer、Sturtevant、Hanover、マサチューセッツ州)中で予粉碎される。流体エネルギーミルにおいては、FNB粒子は圧縮空気の流れにより加速される。粒子-粒子、及び粒子-研削用チャンバ壁の衝突により、FNB粒子はより微細な断片へと分断される。研削及びフィード圧は、それぞれ40psi及び45psiに設定される。FNB粒子は、約12g/分の速度でスクリュフィードにより流体エネルギーミルへと送り込まれる。予粉碎の後、FNB粒子サイズは、サイズ中央値(d50)が11µm、及び90%通過サイズ(d90)が34µmまで減少していた(Rodos/Helos system、Sympatec、米国ニュージャージー州、分散方法:0.1パール)。

20

【0040】

懸濁工程で使用される溶剤は、水、脱イオン(DI)水、または蒸留水などの水性溶剤であってもよく、そのような水性溶剤は、薬剤物質が水中でほぼ不溶である場合に適切である。いくつかの実施形態においては、薬剤が使用される溶剤において明らかな可溶性を有さない限り、本発明の懸濁液を作成するための使用に、アセトンまたはエタノールなどの有機溶剤が適切でありうる。特に有用な溶剤は、摂取された際に安全であり、かつ/またはヒト及び/または動物の消費が認められている物質である。使用されうる溶剤の他の例は、第三ブチルアルコール(TBA)、テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド(DMF)、メタノール、及びこれらの混合物を含む。

30

【0041】

本発明のマトリクス形成性物質は、ナノ懸濁液を安定化させる目的で使用される。マトリクス形成性物質は、ポリマー類、及び任意で界面活性剤を含みうる。適切なマトリクス形成性ポリマー類のいくつかの例は、様々な重合度のヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリ(ビニルアルコール)(PVA)、ポリ(ビニルピロリドン)(PVP)、PVP-K360、PVP-K30、アンモニオメタクリル酸共重合体、エチルセルロース、Plasdone S630、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、メチルセルロース(MC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム塩、Povidone K15、アカシアゴム、及びこれらの組み合わせを含む。

40

【0042】

適切な界面活性剤の例は、硫酸ドデシルナトリウム(SDS)、ジオクチルスルホコハク酸(DOSS)、非イオン性エチレンオキシド/プロピレンオキシド共重合体、Plu

50

ronic F-68 (PF-68、ポロキサマー188)、臭化セチルトリメチルアンモニウム (CTAB)、Pluronic F-127 (PF-127、ポロキサマー407)、Tween 80 (T-80、ポリエチレンソルビトールエステル類)、アルギン酸ナトリウム (SA)、Tween-20、レシチン、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸、モノラウリン酸、モノステアリン酸、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、チロキサポール、Cremophorなどのポリエトキシ化ヒマシ油、及びこれらの組み合わせを含む。ナノ懸濁液において使用される界面活性剤は、好ましくは非イオン性界面活性剤である。

【0043】

1つまたはそれより多い界面活性剤と1つまたはそれより多いマトリクス形成性ポリマー類との組み合わせは、表面張力の低下、及び懸濁の粘性の上昇を引き起こす傾向がある。表面張力の低下は核生成速度を上昇させ、結果として粒子サイズは減少する。同様に、粘性の上昇は衝突数を減少させ、ゆえに溶液から成長中の固体-液体境界面への物質移動速度を減少させる。この傾向は、凝塊を減少させるが、沈殿時間も増加させうる。成長中の固体境界面におけるポリマー及び界面活性剤の吸着は、境界面の表面エネルギーを減少させ、粒子の増大を阻害する。従って、溶液中における適切なマトリクス形成性物質の存在は、実質的な粒子の増大を防ぎ、これは懸濁液中のナノ粒子を凝塊に対抗して安定化させる。

【0044】

工程2におけるマトリクス形成性物質の量は、ナノ懸濁液の合計体積の5重量/体積%から50重量/体積%、または10重量/体積%から35重量/体積%、または15重量/体積%から30重量/体積%の範囲を有するマトリクス形成性物質を生じる。いくつかの実施形態においては、マトリクス形成性物質は、マンニトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、Avicel PH101、Inutec SP1、微結晶性セルロース、ソルビトール、デキストロース、Pharmatose、マルトデキストロース、キシリトール、糖類、及び他のポリオール類などのマトリクス増強性物質をさらに有しうる。

【0045】

マトリクス増強性物質の機能は、担体粒子の表面上に、APIナノ粒子を結合するためのマトリクスを1つの層へと形づくるのを増強することである。マンニトールの追加はまた、塊が形成し始める前により多くの薬剤が放出されるように、溶出の初めにおいてAPIナノ粒子の複合粒子からの溶出を速くもさせる。

【0046】

図1の代表的な実施形態において、工程2は、攪拌溶媒粉碎のサブ工程を含む。これは湿式攪拌溶媒粉碎とも呼ばれる。適切な攪拌溶媒粉碎法の略図が、図2に描写される。図2の実施形態においては、攪拌溶媒粉碎に用いられる器機は、再循環ミルMicro Cer (Netzsch, Exton、米国ペンシルバニア州)であり、ピンロータが装備されている。研削用チャンバは、80mlの容積を有し、ジルコニアで裏張りされている。研削用チャンバ及び攪拌槽の両方が、研削処理中に生成された熱を放散するための外部冷却装置 (M1-25A-11HFx, Advantage, Greenwood、米国インディアナ州) に接続されている。望ましい量のマトリクス形成性物質を脱イオン水溶液に加え、予懸濁液が均質になるまで混合することにより、予懸濁液が調製される。これは送達されるべき物質を攪拌しながら予懸濁液へ加える前に行う。攪拌溶媒粉碎の間、懸濁液は溶媒ミルと攪拌槽との間を循環させられる。試料は研削用チャンバの出口で採取される。攪拌溶媒粉碎のための適切な条件は、研削用チャンバの溶媒充填率が62.5% (v/v)、懸濁液流速が120ml/分、及びミル中のロータの回転速度が3200rpmであり、これは最大スターラ先端速度11.8m/秒に等しい。

【0047】

攪拌溶媒粉碎の経過は、粒子のサイズをサンプリングすることにより監視されうる。少量の試料が研削用チャンバの試料出口から回収されうる。その試料は、粒子サイズ測定の

10

20

30

40

50

ために脱イオン水で希釈される。粒子サイズ分布は、レーザ回折装置LS 13320 (Coulter Beckman、Brea、カリフォルニア州)で測定される。偏光強度微分散乱(PIDS)オブスキュレーション水光学モデルが用いられてもよい。粒子サイズ分布は、例えばフェノフィブラート粒子に対しては1.55、測定溶媒(水)に対しては1.33などの適切な屈折率(RI)の値を採用することにより、ミー散乱理論を用いてソフトウェアにより計算されうる。

【0048】

いくつかの実施形態においては、図1の工程2はまた、超音波作動性のT型ミキサーにおいて、液体逆溶剤沈殿(LASP)を用いても達成されうる。T型ミキサーに加え、他の器機もまたLASPSub工程のために用いられうる。例は、混合チャンバ、Y型ミキサー、スタティックミキサー、及び回転充填層を含む。LASPは、比較的迅速で、エネルギー消費が少なく、また対費用効果が高いなどの、いくつかの利点を提供する。これに加え、その沈殿経路は、マトリクス形成性物質を用いて溶液及び抗溶剤相の生理化学的特性を操作することにより、粒子サイズ及び分布を制御する柔軟性を提供する。

【0049】

図3に描写される実施形態においては、T型ミキサーはミクロ混合を促進しうる。T型ミキサーにおいては、API懸濁液の流れと逆溶剤が混合ゾーンで衝突し、ここで短時間のうちに高度な過飽和が達成される。高度の過飽和の生成は、超音波処理を用いることによりさらに改善されうる。超音波処理により発生する空洞化現象が、(i)効率良い混合を保証する、システム内における乱流条件の生成、(ii)水性安定剤溶液への追加の際の、薬剤の有機溶液の非常に微細な液滴への微粒子化、及び(iii)新たに形成された粒子の凝塊の減少という、複数の理由によりナノ粒子の形成を引き起こすと仮説が立てられている。

【0050】

この実施形態において用いられるT型ミキサーは、2インチID(内径)かける2インチ長の円筒形デルリン(McMaster Carr、Santa Fe Springs、米国カリフォルニア州より)を有する。逆溶剤(DI水に溶解されたマトリクス形成性物質)及び有機溶液(アセトン中のAPI)のための注入口を作成するため、2つの0.0787インチOD(外径)の側孔が空けられる。0.1875インチODのT型ミキサー出口もまた、逆溶剤及び溶媒の排出流のために空けられる。超音波プローブ(Omnisonic International Inc.、米国による、Omni-ruptor 250)の挿入のために超音波ポケットも空けられ、これは0.5インチIDを有する。液体を保持するための、特定の超音波シールは用いられない。T型ミキサー開口部は、最適な流体-ノズル接触を保証するため、超音波プローブにフィットするように設計される。溶剤及び逆溶剤溶液は、HPLCポンプ(Model CP、Laballiance、米国ペンシルバニア州)を用いて、ステンレス鋼ノズル(0.01インチID)を通じてそれぞれ16.5~17及び55.1ml/分の流速で、T型ミキサーへと送り込まれる。図3参照。

【0051】

T型混合の間の逆溶媒の温度は、1 に保たれた。API溶液は室温に保たれた。バッチサイズは80mlであった。80mlの懸濁液中、10mlはAPI溶液で、70mlは逆溶剤である。沈殿の前に、逆溶剤20mlはクエンチングのために回収チャンバに入れられ、残りの50mlはT型混合の間にポンプで送り込まれた。回収チャンバは超音波槽(VWR-B2500A-MTH、ultrasonic cleaner、VWR International、West Chester、ペンシルバニア州)中に配置され、超音波処理はT型混合Sub工程の間、継続された。それから、沈殿後に観察される存在しうる塊を廃棄するため、懸濁液は25µmの篩を用いてフィルタ処理された。

【0052】

いくつかの他の実施形態においては、図1の工程2はまた、溶融乳化のSub工程を用いても達成されうる。その略図は図4に描写される。溶融乳化Sub工程は、以下のステップ

を含みうる。第一に、微粒子化された粒子及びマトリクス形成性物質が水中に分散させられ、懸濁液は送達されるべき物質の融点より高い温度まで加熱される。確実に完全に融解させるため、かつ溶融物の粘性を低下させるため、送達されるべき物質の融点より少なくとも10 高い温度が達成される。その加熱工程の間、マグネチックスターラを用いる穏やかな攪拌が適用される。第二に、超音波プローブ(Vibra Cell VC 750、Sonics & Materials, Inc.、Newtown、コネチカット州)を用いて、適切な時間尺度で、かつ適切な強度で、乳化が実行される。乳化工程の間、溶融物の固化を回避するために、懸濁液は高温(10 - 15 + Tm)で維持される。第三に、API懸濁液が10 より低い温度に達するまで、熱い乳化物は4 の恒温槽(NESLAB TRE 10、Thermo Electron Corporation、Newington、ニューハンプシャー州)中で急激に冷却される。

10

【0053】

マトリクス形成性物質(一般にポリマー類、及び任意で界面活性剤)の選択は、ナノ懸濁液の安定性に重要でありうる。超音波槽は、送達されるべき特定の物質に対して効果的なポリマー類及び/または界面活性剤、並びにそれらの濃度を選択するために、用いられうる。超音波工程においては、送達されるべき物質はアセトンに溶解され、透明の溶液を形成する。マトリクス形成性物質は、マグネチック攪拌によりDI水に溶解される。送達されるべき物質の溶液は、超音波槽(VWR-B2500A-MTH、ultrasonic cleaner、VWR International、West Chester、ペンシルバニア州)中における超音波処理の間に、マトリクス形成性物質の水溶液へと素早く加えられる。超音波処理の持続時間は、初めの溶剤追加の時間を含めて1分でありうる。それから、存在しうる塊を廃棄するため、懸濁液は25 µmの篩を用いてフィルタ処理される。懸濁液は室温で2日間保管される。2日後でもなお懸濁されている懸濁液に対しては、サイズ決定解析が行われる。サイズ決定の前に、懸濁液はボルテクスミキサーまたはマグネチックスターラを用いて1分間、適切に混合される。サイズは、レーザ回折サイズ解析器Beckmann Coulter LS 13-320(Miami、米国フロリダ州)で測定されうる。本発明では、最小限の粒子増大及び沈殿を生じる、マトリクス形成性物質及び濃度が用いられうる。

20

【0054】

懸濁液中の粒子サイズは、LS 13 320(Coulter Beckmann, Inc.、Brea、カリフォルニア州)などのレーザ回折装置により監視されうる。さらに、粒子の形態的評価が、走査型電子顕微鏡(LEO 1530 SVMP、Carl Zeiss、Peabody、マサチューセッツ州)により実施されうる。デジタル画像は、2 kVの加速電圧にて、インレンズ検出器を用いて得られうる。SEM試料は、懸濁液を脱イオン水中に希釈し、続いて希釈された試料をきれいなSiウェーハ上に塗布することにより調製されうる。ウェーハはそれから、デシケータ中でダストフリー条件下で乾燥され、イメージング中の帯電効果を低下させるため、BAL-TEC MED 020(BAL-TEC AG、Balzers、スイス)中で炭素で被覆される。

30

【0055】

図1の工程2の産物は、マトリクス形成性物質により安定化された送達されるべき物質を含有する、懸濁液である。安定な懸濁液とは、粒子の凝塊が最小限にしか起こらない懸濁液であると考えられる。懸濁液の安定性は、その懸濁液を室温で2日間保管することにより、評価されうる。粒子は、2日の保管期間の前と後に試料採取される。粒子サイズの顕著な増大がなければ、その懸濁液は安定とみなされる。

40

【0056】

図1の工程3においては、例えば流動層被覆法を用いて、工程1からの担体粒子を被覆するのに、工程2からの懸濁液が用いられる。適切な流動層被覆法のより詳細な略図が、図5に描写される。図5の方法において、被覆された担体粒子は流動層被覆用チャンバへと供給される。チャンバ内で粒子を循環させるため、チャンバには加熱空気が吹入れられる。送達されるべき物質を含有する懸濁液は、それからノズルへと送り込まれ、ノズルは

50

微粒子化された懸濁液を流動層被覆用チャンバへと噴霧する。流動層被覆は、上部噴霧被覆、下部噴霧被覆、接線噴霧被覆、またはあらゆる他の適切な方法により、達成されうる。米国ニュージャージー州のG l a t tにより製造されるMini - G l a t t 9 5 5 0が、流動層被覆法のための適切な器機として使用されうる。Mini - G l a t t 9 5 5 0は、図2に示され、上部噴霧流動層被覆に適するように設計されている。

【0057】

懸濁液は、微粒子化された後、微細な液滴として流動層被覆用チャンバ内へと噴霧される。その微細な液滴は、担体粒子の表面に付着し、懸濁液から溶剤が蒸発した後、送達されるべき物質の粒子とマトリクス形成性物質とを有する層を形成する。

【0058】

いくつかの実施形態においては、少量のシリカを流動層被覆用チャンバに、場合によっては定期的な間隔で、混合することが望ましいかもしれない。ここで、シリカは安定化されたシリカでもよい。シリカは、流動層被覆工程の間、凝塊を減少させ、または防止するように機能しうる。この目的にふさわしいシリカは、100 nmから500 nmの範囲にある粒子サイズ中央値を有していてもよく、また好ましくは無定形のコロイド状シリカである。180 nmまたはそれより大きい直径を有するシリカ粒子は、周知のStober法(例えば、"Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range," Journal of Colloid and Interface Science, Volume 26, Issue 1, January 1968, Pages 62 - 69, Werner Stober, Arthur Fink, Ernst Bohn doi:10.1016/0021-9797(68)90272-5参照)を用いて調製されうる。この工程において用いられるシリカは、担体粒子を被覆するために使用される、より小さい粒子サイズ中央値を有するシリカとは異なる。この工程において用いられるシリカは、好ましくは凝塊に対して安定化されている。シリカ粒子を安定化させるには、従来型の技法が用いられうる。その技法は、NaOHを用いて、またはシリカ溶液のpHを調節することにより、イオン強度を増加させることを含む。

【0059】

A P Iナノ懸濁液の噴霧と混合するために用いられうるシリカは、A e r o s i l R 9 7 2 P (または医薬グレードのR 9 7 2 P)から選択されてもよく、また他の例は、C A B - O - S I L E H - 5シリカ(C a b o t)、C A B - O - S I L M - 5 Pシリカ(C a b o t)、C A B - O - S I L M - 5 D Pシリカ(C a b o t)、A E R O S I L (登録商標)200 P h a r m a (E v o n i k)、A E R O S I L (登録商標)200 V V P h a r m a (E v o n i k)、A E R O P E R L (登録商標)300 P h a r m a (E v o n i k)を含む。

【0060】

噴霧される懸濁液の液滴サイズは、流動層被覆の性能、及び最終複合粒子の質に重要でありうる。大きい液滴は、乾燥の際に困難を生じ、続いて望ましくない凝塊の形成をもたらしうる。一方、小さい液滴は、液滴が乾式被覆される担体粒子の表面に到達する前に溶剤が素早く蒸発するために、送達されるべき物質の損失を引き起こしうる。噴霧される懸濁液の液滴サイズは、M a l v e r n S p r a y t e cシステム(M a l v e r n I n s t r u m e n t I n c .、英国)を使用して、レーザ光線から15 cmの距離に、かつ焦点レンズから15 cmの位置にある、0.5 nmのオリフィスを有するノズル上で測定されうる。

【0061】

噴霧される懸濁液の液滴サイズは、懸濁液中のポリマー濃度により影響されうる。高濃度のポリマーを含有する懸濁液は、非常に粘性の高い物質を形成し、微細な液滴へと微粒子化されるためにはより多くのエネルギーを必要とするため、液滴サイズ平均はポリマー濃度に伴い非線形的に増加する。従って、懸濁液中の高いポリマー濃度(ゆえにより粘性

10

20

30

40

50

の高い懸濁液)は、十分に小さい液滴を生成するように溶液を微粒子化するためには、より大きい入力エネルギーを必要としうる。

【0062】

好ましい液滴サイズは、担体粒子のサイズよりも小さい。いくつかの実施形態においては、好ましい液滴サイズは、 $5\text{ }\mu\text{m}$ から $15\text{ }\mu\text{m}$ の範囲、または $7\text{ }\mu\text{m}$ から $12\text{ }\mu\text{m}$ の範囲にある。また、いくつかの実施形態においては、均質な粒子層の形成を促進するためには、噴霧される懸濁液の液滴が確実に狭い液滴サイズ分布を有するようになるすと、有利でありうる。 $d_{90} - d_{10}$ と d_{50} との比が、2に等しいまたは2より小さいことが好まれる。より広い分布は微細分画の噴霧乾燥を起こし、一方で粗大分画は凝塊を促進しうる。

10

【0063】

APIナノ懸濁液を噴霧する噴霧速度もまた、流動層被覆の性能に影響しうる。APIナノ懸濁液中のより低いポリマー濃度は、より大きい噴霧速度の使用を許容しうる。しかしながら、噴霧速度は、流動化速度と釣り合いが取られなければならない。流動化速度は、粉末が十分に流動化されるように選択されうる。大きい噴霧速度は凝塊を促進しうる多湿状態を生じるかもしれない、一方で、小さい噴霧速度は、噴霧乾燥を促進する乾燥状態を生じうる。噴霧速度は液滴サイズ分布と相関するかもしれない、一般に液滴サイズ分布は噴霧速度に応じて線形的に変化し、圧力の2乗に反比例する。

【0064】

流動層被覆中の凝塊を減少させるための、Mini-glatt器械における適切な流動化速度は、 1 cm/秒 から 10 cm/秒 、または好ましくは3から 7 cm/秒 の範囲にある。噴霧速度は、流動層内の環境条件が25 - 40% RH及び25 - 30 の制限内となるように、制御されるべきである。

20

【0065】

層内の環境条件を望まれる制限内におさめながら、流動層の規模に応じて、流動化用流速(空塔気体速度と層の断面積との積)、噴霧速度、及び微粒子化圧は、空塔気体速度及び液滴サイズ分布を望まれる制限内におさめるように制限されうる。

【0066】

より小さいサイズの担体粒子は、より大きい担体粒子よりも、より小さい流動化速度を要しうる。これは、流動層被覆の間に用いられうる流動化用流速を低下させる。さらに、気体速度の変化を補うために、噴霧速度は低下されなければならないかもしれない。最終的に、これは著しくより長い加工時間をもたらしうる。

30

【0067】

いくつかの実施形態においては、懸濁液の噴霧は、間欠噴霧技法を用いて達成されてもよい。間欠噴霧は、周期的に定められた間隔の間ポリマー溶液を噴霧し、それから、いくらかの乾燥が起こるであろう期間である定められた間隔の間噴霧を中断することにより達成される。1つの適切な間欠噴霧サイクルは、120秒間の噴霧期間と120秒間の非噴霧期間とを採用しうる。他の適切な噴霧期間は20秒間から3分間の範囲であってもよく、これに同様に20秒間から3分間の範囲の非噴霧期間が伴い、噴霧期間及び非噴霧期間の両者が等しいことは必要としない。

40

【0068】

乾式被覆された担体粒子の表面上の懸濁液液滴は、溶剤が蒸発すると、送達されるべき物質及びマトリクス形成性物質の層を形成する。本発明の方法の最終産物は、図6に描写されるような複合粒子である。その複合粒子は、担体粒子に由来するコアを有する。その担体粒子の表面上に、例えばシリカなどの、担体粒子の流動性特性を向上させる物質の、不完全または完全な層が存在する。この層の外側上に、送達されるべき物質の粒子とマトリクス形成性物質との組み合わせから形成される、層が存在する。

【0069】

外側の物質層は、担体粒子の表面全体を覆う必要はない。担体粒子の外層による表面積被覆率(SAC)は、15%から100%の範囲、25%から100%の範囲、または3

50

5 % から 1 0 0 % の範囲にありうる。いくつかの実施形態においては、S A C は 1 0 0 % に近くてもよく、一般に、送達されるべき物質の最大搭載量を提供するためには、より高い S A C が望ましいだろう。外層は、約 1 μ m から約 1 0 μ m、または約 2 μ m から約 7 μ m、または約 2 μ m から約 5 μ m の範囲にある厚さを有する。送達されるべき物質は、いかなる適切な物質であってもよい。いくつかの実施形態においては、送達されるべき物質は乏しい水溶性を示す物質である。代表的な物質は、医薬品有効成分 (A P I)、栄養補給剤、ビタミン類、ミネラル類、または他の摂取可能物である。代表的な A P I は、フェノフィブラート、グリセオフルビン、イブプロフェン、イトラコナゾール、ナプロキセン、スルファメトキサゾール、フェニルブタゾン、アゾジカルボンアミド、ダナゾール、アルベンダゾール、ニフェジピン、シロスタゾール、ケトコナゾール、ブデノシド、ロピリド、グリメピリド、ピフェニルジカルボン酸ジメチル、ジギトキシン、パクリタキセル、酢酸プレドニゾロン、酢酸ヒドロコルチゾン、及びあらゆる適切なこれらの混合物を含む。

10

【 0 0 7 0 】

本発明は、保護、粒子粘着性の低下、及び / または制御放出のために、複合粒子を任意の層でさらに被覆する、任意の工程を含みうる。本発明においては、望ましい場合は、複合粒子をこの任意の層で被覆するために、あらゆる従来型の方法及び / または物質が用いられうる。その任意の層は、1 μ m から 5 μ m、または 1 μ m から 3 μ m の範囲にある厚さを有しうる。

【 0 0 7 1 】

20

複合粒子は、送達されるべき物質を粒子から迅速に放出しうる。複合粒子の分散は、溶剤へと分散させられた粒子のサイズ測定により評価されうる。例えば、複合粒子 1 0 0 m g がバイアル瓶中の D I 水 8 m l に加えられた。そのバイアル瓶は、手での振盪により 3 0 秒間穏やかに混合された。それからバイアル瓶を 2 分間休ませたままにした。溶液中の粒子のサイズ分布は、レーザ回折により測定された。複合粒子は、送達されるべき物質を含有する粒子の少なくとも 9 0 % を、1 0 分間で、好ましくは 5 分間で、また最も好ましくは 2 分間で放出しうる。

【 0 0 7 2 】

本発明の複合粒子は、医薬品有効成分 (A P I)、栄養補給剤、ビタミン類、または他の摂取可能なミネラル類、及びこれらの混合物などの摂取可能物を送達するように設計される。複合粒子は、そのように使用されてもよく、あるいは、錠剤、ハードカプセル剤、ソフトカプセル剤、チュアブル剤、パウチまたは小袋、口腔内崩壊錠剤またはトローチ剤、カシェ剤、及び丸剤などのあらゆる適切な剤形へと配合されてもよい。複合粒子はまた、ゲルまたはチューイングガムなどの他の摂取可能な物質へと組み込まれてもよい。

30

【 0 0 7 3 】

本発明は、幅広い薬剤物質を用いて実践されうる。その薬剤物質は、好ましくは実質的に純粋形で存在している。薬剤物質は、可溶性が乏しくてもよく、少なくとも 1 つの液体溶媒に可溶でなければいけない。「可溶性が乏しい」とは、薬剤物質が、約 1 0 m g / m l より小さい、また好ましくは約 1 m g / m l より小さい、水性溶媒中での可溶性を有することを意味する。

40

【 0 0 7 4 】

適切な薬剤物質は、例えば、鎮痛剤、抗炎症剤、駆虫剤、抗不整脈剤、抗生剤 (ペニシリンを含む)、抗凝血剤、抗うつ剤、抗糖尿病剤、抗てんかん剤、抗ヒスタミン剤、抗高血圧剤、抗ムスカリン剤、抗マイコバクテリア剤、抗腫瘍剤、免疫抑制剤、抗甲状腺剤、抗ウィルス剤、抗不安鎮静剤 (催眠薬及び神経遮断薬)、収斂剤、 α -アドレナリン受容体遮断剤、血液製剤及び代用品、心臓変力剤、造影剤、コルチコステロイド、鎮咳剤 (去痰薬及び粘液溶解薬)、診断剤、画像診断用薬剤、利尿剤、ドパミン作動性薬剤 (抗パーキンソン病薬)、止血剤、免疫学的薬剤、脂質制御剤、筋弛緩剤、副交感神経様作用剤、副甲状腺カルシトニン及びビスホスホネート類、プロスタグランジン類、放射線医薬品、性ホルモン類 (ステロイド類を含む)、抗アレルギー剤、興奮剤及び食欲抑制剤、交感神

50

経様作用剤、甲状腺剤、血管拡張剤、及びキサンチン類を含む、種々の既知の薬剤分類から選択されうる。好まれる薬剤物質は、経口投与向けのものを含む。これらの薬剤分類の開示、及び各分類内の種の一覧は、Martindale, the extra Pharmacopoeia, Twenty-ninth Edition, the Pharmaceutical Press, London, 1989で見ることができ、その開示は、本参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。薬剤物質は、市販されており、かつ/または当技術分野において既知の技法により調製されてもよい。

【0075】

複合粒子は、例えば、約0.01から50重量%または0.1から40重量%の活性物質または送達されるべき物質、約0.5-4重量%のマトリクス形成性物質、約0.05から約0.3重量%の界面活性剤、約1.0-3.0重量%の流動化用物質、及び約68-91重量%の担体物質を含有しうる。

【実施例1】

【0076】

担体物質であるじゃがいもデンプン(PS)が、シリカナノ粒子(親水性シリカであるCAB-O-SIL(登録商標)M5P、及び疎水性シリカであるAerosil R972P)で乾式被覆された。担体物質の粒子サイズ分布は、レーザ回折により分散圧0.5バールにて測定された(Helos、Symphathec)。担体粒子の粒子サイズ分布は、図7に示される。この実施例及びそれに続く実施例において用いられた出発物質は、表1に掲載される。

【0077】

【表1】

表1- 乾式被覆用物質

物質	商標名	製造者	ザウター平均粒径
じゃがいもデンプン(PS)	-	Bob's Red Mill	28 μ m
とうもろこしデンプン(CS)	-	Argo	14 μ m
ラクトース	Granulac 200、Granulac 230	Meggle	20 μ m、14 μ m
ヒュームドシリカ(親水性)	CAB-O-SIL(登録商標) M5P	Cabot Corporation	~15 nm
ヒュームドシリカ(疎水性)	Aerosil R972P	Evonik	~25 nm

【0078】

じゃがいもデンプン粉末は、V-blender(Patterson KellyからのBlend Master)中でシリカナノ粒子と均質に混合された。V-blenderは、約40%の充填レベルにて、速度27rpmで5分間作動された。乾式被覆は、磁気支援衝撃被覆(MAIC)法またはComilのいずれかで実施された。MAICのための装置は、発明者により自ら構築された。30gのじゃがいもデンプン及びシリカナノ粒子が装置に供給され、装置は、10分間にわたり電圧約36V、36Hzで磁石対粉末比2:1を有した。

【0079】

Comilについては、篩サイズ457 μ mを有するU3 QUADRO COMIL(Quadro)であった。攪拌翼は、回転速度2600rpmで回転させられた。30gのじゃがいもデンプン及びシリカナノ粒子が、Comilにスクリーフィードを用いて供給速度20g/分で供給された。Comilを用いた乾式被覆は、1回の通過に対し

てのみであった。

【0080】

乾式被覆された担体粒子の流動性特性が、測定された。流動数係数 (FFC) が、Freeman Technology からの Powder Rheometer FT4 により測定された。安息角 (AoR) は、Hosokawa からの Powder tester により測定された。じゃがいもデンプン上の 0.17% M5P が、理論的表面積被覆率 (SAC) 100% と関連づけられうると判断された。乾式被覆されたじゃがいもデンプンの流動性特性は、表 2 に与えられる。

【0081】

【表 2】

10

表 2- 乾式被覆された担体粒子の流動性特性

シリカ M5 P 含有量 (%)	被覆法	容積密度 (g/cc)	FFC	安息角 (°)
0	--	0.63	3	--
0.1	Comil	0.87	>10	29.2
0.17		0.85	>10	29.1
1		0.73	8	32.3
0.1	MAIC	0.89	>10	28.3
0.17		0.89	>10	28.8
1		0.81	>10	29.2

20

【0082】

MAIC 及び Comil の両者が、じゃがいもデンプンに対して優れた流動性特性をもたらした。PS の表面は、ナノシリカで均質に覆われている (図 8A - 8B)。より高いシリカ含有量は、より優れた PS 表面の被覆率をもたらす (図 8A の 1% M5P 対、図 8B の 0.17% シリカ)。

【実施例 2】

【0083】

担体物質であるとうもろこしデンプン (CS) が、シリカナノ粒子 (親水性シリカである、CAB-O-SIL (登録商標) M5P) で乾式被覆された。担体粒子サイズ、及びナノシリカ粒子サイズは、表 1 に与えられる。

30

【0084】

とうもろこしデンプン粉末は、V-blender (Patterson Kelly からの Blend Master) 中でシリカナノ粒子と均質に混合された。V-blender は、約 40% の充填レベルにて、速度 27 rpm で 5 分間作動された。乾式被覆は、Comil 中で実施された。Comil は、篩サイズ 457 µm 及び 152 µm を有する U3 QUADRO COMIL (Quadro) であった。攪拌翼は、回転速度 1300 rpm で回転させられた。とうもろこしデンプンとシリカナノ粒子との混合物が、Comil にスクリーフィードを用いて供給速度 5 g/分または 10 g/分で供給された。Comil を用いた乾式被覆は、通過 1 回または 2 回に対して行われた。乾式被覆されたとうもろこしデンプンの流動性特性は、表 3 に与えられる。

40

【0085】

【表 3】

表 3- 乾式被覆された担体粒子の流動性特性

シリカ M5 P 含有量	攪拌翼速度	メッシュサイズ	供給速度	通過 #	A o R * [°]
被覆されていないとうもろこしデンプン					66.5
0.1%	1300rpm	457 μ m	~10g/分	2回	52.4
0.56%	1300rpm	457 μ m	~10g/分	2回	41.4
1.12%	1300rpm	457 μ m	~10g/分	2回	40.5
0.56%	1300rpm	152 μ m	~5g/分	1回	41.1
0.56%	1300rpm	152 μ m	~5g/分	2回	40.7
1.12%	1300rpm	152 μ m	~5g/分	1回	42.8
1.12%	1300rpm	152 μ m	~5g/分	2回	41.1

10

【実施例 3】

【0086】

担体物質であるとうもろこしデンプン(CS)が、シリカナノ粒子(親水性シリカであるCAB-O-SIL(登録商標)M5P)で乾式被覆された。担体粒子サイズ、及びナノシリカ粒子サイズは、表1に与えられる。

20

【0087】

とうもろこしデンプン粉末は、V-blender(Patterson KellyからのBlend Master)中でシリカナノ粒子と均質に混合された。V-blenderは、約40%の充填レベルにて、速度27rpmで5分間作動された。乾式被覆は、LabRam(Resodyn Acoustic Mixers, Inc)中で実施された。LabRamを用いた乾式被覆は、担体粒子とシリカナノ粒子との混合物50gを用いて、瓶容積500mlを有するLabRam中で実施された。LabRam作動条件、及び乾式被覆されたとうもろこしデンプンの流動性特性は、表4及び表5に与えられる。

【0088】

30

【表 4】

表 4- とうもろこしデンプンの乾式被覆

シリカ M5 P 含有量	強度	加速度 [G]	時間	A o R [°]	容積密度	FFC
0.1%	70%	72	5分	48.6		
0.25%	70%	72	5分	42.1		
0.56%	70%	72	5分	40.8		
1.12%	70%	72	5分	41.6		
0.56%	70%	72	5分	40.8	0.705g /cm ³	>10
0.56%	50%	55	5分	42.3		
0.56%	100%	102	5分	37.9		
0.56%	70%	72	10分	41.2		

40

【0089】

バッチサイズ、及び(同じ加速度における)LabRamの強度は、A o Rに影響する。両者を増加させると、A o Rの低下(より優れた流動性特性)をもたらすことが観察された。表5を参照。より高い強度は、ホスト及びゲスト粒子間により激しい衝突/より

50

高い剪断応力をもたらし、これが被覆の質を向上させる。より大きいバッチサイズの使用は、同じ期間内に粒子から粒子への衝突がより多く起こるのであるゆえ、流動性特性を向上させるかもしれない。

【 0 0 9 0 】

【表 5】

表 5- とうもろこしデンプンの乾式被覆

バッチサイズ	充填レベル	強度	加速度 [G]	時間	A o R [°]
5 0 g	1 5 %	7 0 %	7 2	1 0 分	4 1 . 2
1 5 0 g *	4 5 %	1 0 0 %	7 1	1 0 分	3 4 . 5

10

【実施例 4】

【 0 0 9 1 】

担体物質であるラクトース (Granulac 200) が、シリカナノ粒子 (親水性シリカである CAB-O-SIL (登録商標) M5P) で乾式被覆された。担体粒子サイズ、及びナノシリカ粒子サイズは、表 1 に与えられる。

【 0 0 9 2 】

ラクトース粉末は、V-blender (Patterson Kelly からの Blend Master) 中でシリカナノ粒子と均質に混合された。V-blender は、約 40 % の充填レベルにて、速度 27 rpm で 5 分間作動された。乾式被覆は、Lab Ram (Resodyn Acoustic Mixers, Inc) 中で実施された。Lab Ram を用いた乾式被覆は、担体粒子とシリカナノ粒子との混合物 150 g を用いて、Lab Ram 中で実施された。Lab Ram 作動条件、及び乾式被覆されたとうもろこしデンプンの流動性特性は、表 6 に与えられる。

【 0 0 9 3 】

【表 6】

表 6- とうもろこしデンプンの乾式被覆

ラクトース	シリカ M5P 含有量	時間	強度/加速度	FFC	流動化可能?
Granulac 200	-	-	-	2.5	No
Granulac 200	1 %	10 分	100 % / 68 G	5.2	Yes
Granulac 200	1.5 %	10 分	100 % / 68 G	6.0	Yes
Granulac 230	1 %	10 分	100 % / 68 G	4.7	No

20

30

40

【実施例 5】

【 0 0 9 4 】

受け取ったままの状態のフェノフィブラート物質が、湿式溶媒粉碎のために、当初の API 粒子サイズを減少させるため、流体エネルギーミル (Micronizer, Sturtevant, Hanover, マサチューセッツ州) 中で予粉碎された。流体エネルギーミル中では、粒子は圧縮空気の流れにより加速された。粒子の粒子上への衝撃、並びに研削用チャンバ壁との衝突により、粒子はより微細な断片へと分断される。本実験にお

50

いては、研削圧は40 psiに設定され、スクリュフィードを用いて約12 g/分の供給速度が実現した。流体エネルギー粉碎の後、フェノフィブラート粒子サイズは、 $d_{50} = 16 \mu\text{m}$ 、及び $d_{90} = 29 \mu\text{m}$ まで減少していた。本実施例、及び以降の実施例において使用された物質のいくつかは、表7に掲載される。

【0095】

【表7】

表7- 湿式攪拌溶媒粉碎のための物質

物質	略称	機能	製造者
フェノフィブラート	FNB	API	Jai Radhe Sales, Ahmedabad, インド
脱イオン水	DI水	分散溶媒	-
ヒドロキシプロピルメチルセルロース E3	HPMC E3	ポリマー安定剤	Dow Chemicals
硫酸ドデシルナトリウム	SDS	界面活性剤安定剤、湿潤剤	Fisher Scientific
D- マンニトール	-	マトリクス形成材	Acros Organics

10

20

【実施例6】

【0096】

フェノフィブラートの湿式攪拌溶媒粉碎が、ピンロータが装備されている再循環ミル MicroCer (Netzsch, Exton, ペンシルバニア州) 中で実施された。研削用チャンバは、80 mlの容積を有し、ジルコニアで裏張りされている。研削用チャンバ及び攪拌槽の両方が、研削工程中に生成される熱を放散するための外部冷却装置 (M1 - 25A - 11 HFX, Advantage, Greenwood, インディアナ州) に接続されていた。ジルコニアはイットリウムで安定化されており、イットリウムは研削用溶媒として機能する。研削用溶媒サイズは $400 \mu\text{m}$ で、50 mlの容積を有した。スターラの回転速度は3200 rpm ($\sim 11.4 \text{ m/s}$) であった。作動温度は、35

30

【0097】

粉碎用懸濁液を調製するため、API粉末が激しい剪断混合下に加えられる前に、マトリクス形成性物質の全てがDI水中に溶解させられた。剪断混合は15分間継続し、試料を完全に湿潤かつ均質化させた。泡沫形成の量に応じ、試料は一定の期間、泡沫を減少させるために冷蔵庫に入れられた。粉碎後、マンニトールはAPI懸濁液へと加えられ、完全に溶解するまで溶媒ミル中でさらに10分かけて混合された。

【0098】

APIナノ粒子サイズは、粉碎の直後、及び懸濁液を室温で2日間 (2 - d) 休ませた後の2つの時点において、試料がDI水で希釈された後に、レーザ回折 (LS 13320, Coulter Beckman) を用いて測定された。

40

【0099】

【表 8】

表 8- 湿式攪拌溶媒粉碎後の A P I ナノ粒子

FNB (重量 /体積)	HPM C- E 3 [w r t F NB]	SDS [w r t F NB]	マンニ トール [w r t F NB]	粉碎時間	粒子サイズ (粉碎後)		粒子サイズ (周囲温度で 2 日間放置後)	
					d 5 0	d 9 0	d 5 0	d 9 0
3 0 %	5 %	0 . 7 5 %	-	6 分	8 2 7 n m	2 5 2 4 n m	8 9 1 n m	2 4 5 2 n m
2 0 %	5 %	0 . 7 5 %	-	1 0 分	4 9 7 n m	1 6 0 2 n m	N / A	N / A
1 0 %	2 5 %	0 . 7 5 %	-	2 時間	1 5 7 n m	2 3 5 n m	1 5 8 n m	3 2 6 n m
1 0 %	1 0 %	0 . 7 5 %	-	2 時間	1 6 3 n m	3 5 1 n m	1 5 9 n m	3 8 5 n m
2 0 %	5 %	0 . 7 5 %	-	2 時間	1 6 3 n m	3 5 2 n m	1 8 6 n m	4 2 3 n m
2 0 %	5 % P V P	0 . 7 5 %		2 時間	2 6 3 n m	7 4 5 n m	7 5 4 n m	1 8 4 3 n m
2 0 %	2 5 %	5 %	-	2 . 5 時 間	1 6 3 n m	2 6 0 n m	2 6 8 n m	6 4 5 n m
2 0 %	5 %	0 . 7 5 %	5 0 %	2 時間	1 6 6 n m	3 4 7 n m	1 6 8 n m	3 3 0 n m
3 0 %	5 %	0 . 7 5 %	5 0 %	2 時間	1 7 1 n m	3 8 2 n m	1 7 1 n m	3 6 9 n m
3 0 %	1 0 %	0 . 7 5 %	-	2 時間	1 6 0 n m	2 4 8 n m	1 7 3 n m	4 0 1 n m

10

20

30

【実施例 7】

【0100】

本実施形態は、適切なマトリクス形成性物質、及びその濃度を見極めるための方法を説明する。全ての沈殿実験は、室温にて実施された。FNB はアセトンまたは E t - O H のいずれかに溶解され、透明の溶液を生成した。マトリクス形成性物質は、攪拌により D I 水に溶解された。FNB に対し、ポリマーまたは界面活性剤の濃度は、10、25、及び 50 % (重量 / 重量) の間で変化した。薬剤溶液は、超音波処理の間に素早く水相へと加えられた。超音波処理の持続時間は、初めの溶剤追加の時間を含めて 1 分であった。沈殿の後、懸濁液は室温で 2 日間保管された。2 日後に沈殿物を形成した懸濁液は廃棄され、また、まだ懸濁されていた懸濁液は、サイズ解析のために調製された。サイズ決定の前に、懸濁液はボルテクスミキサーまたはマグネチックスターラで 1 分間、混合された。サイズは、レーザ回折サイズ解析器 L S 13 - 320 で測定された。懸濁液中の最終薬剤濃度は、0 . 32 % (重量 / 体積) であった。

40

【実施例 8】

【0101】

本実施例は、A P I ナノ懸濁液を作成するための、T 型混合の使用を説明する。本実施例及びそれ以降の実施例のために使用された、いくつかの物質が、表 9 に掲載される。

【0102】

【表 9】

表 9- T型混合に使用される物質

物質	略称	機能	製造者
フェノフィブラート	FNB	API	Jai Radhe Sales, Ahmedabad, インド
脱イオン水	DI水	逆溶剤	-
アセトン	Acetone	溶剤	Sigma Aldrich
エタノール	Et-OH	溶剤	Sigma Aldrich
ヒドロキシプロピルメチルセルロース E3 (メトセル E3 プレミアム LV)	HPMC E3	ポリマー安定剤	Dow Chemicals
ヒドロキシプロピルセルロース SL	HPC-SL	ポリマー安定剤	Nisso America Inc.
硫酸ドデシルナトリウム	SDS	界面活性剤安定剤、湿潤剤	Sigma Aldrich
Pluronic F-68	P-68	ポリマー界面活性剤安定剤	Sigma Aldrich
Pluronic F-127	P-127	ポリマー界面活性剤安定剤	Sigma Aldrich
ポリソルベート-80	Tween-80	非イオン性界面活性剤	Sigma Aldrich
臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム	CTAB	カチオン性界面活性剤	Sigma Aldrich
アルギン酸ナトリウム (食品グレード)	Na-Alg	アニオン性多糖類	N/A

10

20

30

【0103】

T型ミキサーは、2インチID（内径）かける2インチ長のデルリン円筒から作られた。そのデルリン円筒は、McMaster Carr（Santa Fe Springs、カリフォルニア州）から購入された。逆溶剤及び溶剤流のための注入口を作成するため、円筒の側面に2つの穴が空けられた。両注入口は、0.0787インチOD（外径）を有する。0.1875インチODのT型ミキサー出口もまた、沈殿した懸濁液の排出流のために空けられた。超音波プローブのために、直径0.5インチを有するもう1つ別の穴が、T型ミキサーの上部に空けられた。超音波プローブのための特別なシールは用いられなかった。T型ミキサー開口部は、最適な流体-ノズル接触を保証するため、超音波プローブにフィットするように設計された。

40

【0104】

有機溶液及び逆溶剤溶液は、HPLCポンプ（Lab Alliance Model CP）を用いて、16.5～17及び55.1～52ml/分で、T型ミキサーへと送り込まれた。流れの向きは、図5に描写される。逆溶媒の温度は1 に保たれ、有機溶液は室温に保たれた。文献によれば、逆溶剤温度の低下は、溶液中の薬剤の平衡溶解度を低下させ、過飽和の量を増加させることが分かっている。過飽和が増加するにつれ、核生成速度は増加し、粒子サイズは減少する。バッチサイズ合計は80mlであった。80mlの懸濁液のうち、10mlは溶剤で、70mlは逆溶剤であった。沈殿の前に、逆溶剤20

50

m l はクエンチングのために回収槽に入れられ、他の 5 0 m l は T 型ミキサーじゅうにポンプで送り込まれた。回収チャンバは超音波槽中に配置され、超音波処理は T 型混合実験の間、継続された。沈殿後、沈殿の間に観察された塊を除去するため、懸濁液は 2 5 μ m フィルタを用いてフィルタ処理された。懸濁液は室温にて 2 日間保管され、レーザ回折によりサイズ決定された。懸濁液中の最終薬剤濃度は、固体損失を含めて 0 . 3 2 % であった。

【 0 1 0 5 】

T 型ミキサーを用いて生成された F N B 懸濁液は、3 つのグループに分けられうる。完全に安定な懸濁液、中程度に安定な懸濁液、及び不安定な懸濁液である。完全に安定な懸濁液は、室温での 2 日間の保管後、粒子サイズのいかなる増加も示さない。中程度に安定な懸濁液は、形成後の最初の 1 0 分以内に、F N B の粒子サイズ増加を示す。不安定な懸濁液は、直ちに凝塊する。

【 0 1 0 6 】

【表 1 0】

表 1 0- 完全に安定な A P I ナノ懸濁液

溶剤&配合	形成後			2 日後 (周囲温度)		
	d 1 0	d 5 0	d 9 0	d 1 0	d 5 0	d 9 0
アセトン ; H PMC、2 5 %+ SDS、 2 5 %	0 . 3 1 0	0 . 8 0 0	2 . 3 4 5	0 . 3 1 3	0 . 8 4 4	2 . 4 1
アセトン ; H PMC、2 5 %+ P- 6 8 、5 0 %	0 . 3 3 5	1 . 0 1 6	2 . 4 0	0 . 3 3 4	1 . 0 1 5	2 . 3 2
E t OH ; H PC- SL、 2 5 %+ Na - Al g、5 0 %	0 . 3 3 5	1 . 2 0 6	3 . 3 6	0 . 3 4 4	1 . 2 7 3	3 . 9 7

【 0 1 0 7 】

【表 1 1】

表 1 1- 中程度に安定な A P I ナノ懸濁液

溶剤&配合	形成後			1 0 分後			2 日後 (周囲温度)		
	D 1 0	D 5 0	D 9 0	D 1 0	D 5 0	D 9 0	D 1 0	D 5 0	D 9 0
アセトン ; H PMC、2 5 %+ Na- A l g、5 0 %	0 . 4 9 5	1 . 6 1	3 . 8 5	1 . 5 0	2 . 5 3	5 . 0	1 . 4 8	2 . 5 4	5 . 3 3
E t OH ; H PC- SL、 2 5 %+ P- 6 8、1 0 %	0 . 1 9 9	0 . 3 9 3	2 . 7 3	0 . 3 1 0	3 . 4 0 7	6 . 7 0	0 . 2 7 4	3 . 0 8	5 . 5 2

【実施例 9】

【 0 1 0 8 】

本実施例においては、懸濁液の安定性に対する影響を立証するため、T 型混合における

懸濁液中の薬剤搭載量（FNB）が0.32%（重量／体積）から4%（重量／体積）の範囲で変化させられた。懸濁液（T型混合の10分後、及び2日後）は、懸濁液から有機溶剤を除去するため、Sorvall RC28S遠心分離機（DuPont Instruments、Sorvall、Miami、フロリダ州）中で、20,000rpmにて0.5時間、または10,000rpmにて1時間、遠心分離された。大容量の上清が廃棄された。固形物は、ピペットでの穏やかな混合により、残りの上清中に再懸濁された。このようにして、FNBの濃度は1%～4%から10%～27%（重量／体積）へと増加させられた。

【0109】

懸濁液についての安定性の結果は、表12に与えられる。

10

【0110】

【表12】

表12- 薬剤搭載量、及びAPIナノ懸濁液の安定性

薬剤搭載量	ポリマー	界面活性剤	合計固体含有量	固体損失 %wrt TS	PSD t～10分		PSD t～2日	
					d50	d90	d50	d90
0.32%	HPMC-25%	SDS-10%	0.35g	3.73	1.275	2.60	1.28	2.83
1%	HPMC-25%	SDS-10%	1.08g	18.24	0.803	3.558	1.089	5.145
0.32%	HPMC-25%	P-68-50%	0.35g	1.14	0.457	1.855	0.445	1.705
1%	HPMC-25%	P-68-50%	1.4g	6.50	1.192	3.015	1.211	3.299
2%	HPMC-25%	P-68-50%	2.8g	5.07	0.669	1.833	0.640	1.826
4%	HPMC-25%	P-68-50%	5.6g	9.66	2.403	10.07	2.511	10.84

20

30

【0111】

本実施例からは、いくつかの興味深い観察がなされた。最大4%の薬剤搭載量が、マトリクス形成性物質としてHPMC及びP-68を、また溶剤としてアセトンを用いて、T型ミキサー中で生じうる。しかしながら、より濃縮された懸濁液は安定化させるのがより難しい（より高い衝突頻度）ため、薬剤搭載量の増加はAPIナノ粒子サイズの増加を引き起こす。さらに、より高い薬剤搭載量はより高濃度のマトリクス形成性物質を必要とし、これは逆溶剤の粘性の増加を引き起こす。薬剤搭載量は、遠心分離及び再懸濁により、粒子サイズを顕著に変化させることなく、最大27%まで増加させられうる。

40

【実施例10】

【0112】

本実施例においては、懸濁液を生成するために溶融乳化法が用いられた。その溶融乳化法は図4に示され、以下の工程を含んだ。

【0113】

1) 微粒子化された薬剤粒子及び安定剤が水に分散させられ、その懸濁液はその薬剤の

50

融点より高い温度まで加熱された。確実に完全に溶融させ、かつその溶融物の粘性を低下させるため、薬剤の融点より少なくとも10 は高い温度が用いられた。加熱工程の間、マグネチックスターラを用いて穏やかに攪拌された。

【0114】

2) 乳化が、超音波プローブ (Vibra Cell VC 750、Sonic & Materials, Inc., Newtown、コネチカット州) を用いて、様々な時間をかけて、また様々な強度で行われた。乳化工程の間、溶融物の固化を回避するために、試料は高温 (10 - 15 + Tm) に保たれた。

【0115】

3) 熱い乳化物の、4 の恒温槽 (NESLAB TRE 10、Thermo Electron Corporation、Newington、ニューハンプシャー州) 中における、10 より低い温度までの急激な冷却は、薬剤粒子の固化を引き起こす。最終産物は、FNBナノ懸濁液である。冷却後、粒子サイズ分布がレーザ回折 (LS-13320、Coulter Beckman) で測定された。本実施例は、懸濁液体積50 mlを使用し、超音波処理の振幅は100% (~95W) である。

【0116】

【表13】

表13- 溶融乳化に使用される物質

使用される安定剤	略称	機能	製造者
Pluronic F-68	P68	ポリマー界面活性剤	Sigma Aldrich
Pluronic F-127	P127	ポリマー界面活性剤	Sigma Aldrich
ポリソルベート-80	Tween 80	非イオン性界面活性剤	Sigma Aldrich
ポリビニルアルコール	PVA	ポリマー	Sigma Aldrich
ポリビニルピロリドン K30	PVP-K30	ポリマー	Sigma Aldrich
ポリビニルピロリドン K360	PVP-K360	ポリマー	Sigma Aldrich

【0117】

様々な安定剤、及び安定剤濃度が、形成後の粒子サイズに基づき、調べられかつ評価された。液滴の融合及び粒子凝塊に対する安定化には、薬剤粒子を望ましいサイズ範囲内に得ることが必要であった。APIナノ粒子サイズは、図9に示される。

【0118】

懸濁液の薬剤搭載量を増加させた場合の、粒子サイズ中央値への影響が、図10に示される。測定は界面活性剤P-127の存在下で行われた。

【実施例11】

【0119】

本実施例においては、担体粒子をAPIナノ懸濁液で被覆するには、流動層被覆 (FBC) が用いられた。本実施例のための器機は、上部噴霧ノズルを有するMiniGlat 9550であった。微粒子化圧は、0.8 - 1.0バールであった。流速は、PSについては1.4 - 1.6 cfm、CS及びGranulac 200については0.8 - 1.2 cfm、またPharmatoseについては3.4 - 3.6 cfmであった。噴霧速度は0.25 - 1.5 ml / 分であった。注入口温度は68 に保たれた。流動層の最大湿度は、PS / CSについては<40%、またラクトースについては<25%であった

。使用された層質量は 1 5 0 g であった。

【実施例 1 2】

【0 1 2 0】

本実施例においては、一定の量のマンニトール（FNB に対して 5 0 %）、及び SDS（FNB に対して 5 %）が、流動層被覆の前に API ナノ懸濁液に加えられた。API ナノ懸濁液の安定性を向上させるため、粉碎工程は、低い SDS 濃度（FNB に対して 0 . 7 5 %）にて行われた。API ナノ懸濁液を FBC 中に配置する直前に、残りのより大きい分量の SDS 及びマンニトールが API ナノ懸濁液に加えられた。API ナノ懸濁液は、両方の賦形剤が分散溶媒中に完全に溶解するまで、剪断混合下で均質化された。

【0 1 2 1】

乾式被覆された担体粒子は、流動層被覆の間に凝塊しうる。本発明は、流動層被覆（FBC）の間の担体粒子の凝塊の程度を定量化するために、凝塊比（AR）を用いる。それは、流動層被覆された粒子の粒子サイズ分布曲線下面積から、流動層被覆工程の前に測定された同粒子の粒子サイズ分布曲線の下にあたる面積を引いたものとして定義される。凝塊比は、例えば、図 3 6 における面積 A により表わされうる。

【0 1 2 2】

そのような API ナノ懸濁液を使用した結果は、表 1 4 に与えられる。後の実施例において用いられる参照名が、表 1 4 の最左列に与えられる。

【0 1 2 3】

【表 14】

表 14- SDS/マンニトール追加ありのAPIナノ懸濁液を使用した流動層被覆

実験	流動層懸濁					AR	分析	コメント
	FNB	HPM C	SDS	マンニ トール	～d 5 0			
PS- 70	20%	5%	0.75%	-	165 nm	5.7 %	13. 5%	最初の動物実験に 使用された
PS- 72	20%	5%	0.75%	50%	165 nm	83%	11. 9%	マンニトール有り
PS- 74	10%	-	20%P- 68	-	740 nm	62%	8.2 %	溶融乳化から
PS- 75	20%	5%	0.75%	-	165 nm	37%	1.3 1%	PS-70と同じ
PS- 76	20%	5%	0.75%	-	500 nm	6%	13. 5%	より大きい粒子サ イズ
PS- 77	30%	5%	0.75%	-	830 nm	9.8 %	17. 6%	より大きい粒子サ イズ
PS- 80	20%	5%	0.75%	-	165 nm	50. 9%	13%	より高い湿度(最大 ～67%)
PS- 82	20%	5%P VP	0.75%	-	～30 0nm	5.3 %	14. 5%	ポリマーとしてP VPとともに
CS- 83	20%	5%	0.75%	-	165 nm	63. 3%	29. 6%	最大の薬剤搭載量
CS- 84	20%	5%	0.75%	50%	165 nm	39. 2%	11. 2%	
L-8 5	20%	5%	0.75%	50%	165 nm	22. 7%	15. 6%	R972Rで乾式 被覆
L-8 6	20%	5%	0.75%	50%	165 nm	28. 4%	13. 3%	
L-8 7	30%	5%	0.75%	50%	170 nm	26. 9%	14. 3%	
L-8 8	20%	25%	5%	-	～20 0nm	37%	15. 3%	完全な再分散
L-8 9	30%	10%	5%	50%	165 nm	25. 6%	14. 2%	完全な再分散、速い 溶解
L-9 1	30%	10%	5%	50%	170 nm	31. 8%	14. 7%	より大きい担体粒 子*
L-9 2	～10 %	25%	50%P- 68	-	～1.1 μm	12. 4%	5.8 %	P-68を用いる LASPからの懸 濁液
L-9 3	30%	10%	5%	-	210 nm	24. 5%	15. 6%	
L-9 4	14.8 %	20%	8%	50%	～3μ m	7.2 %	11. 6%	SDSを用いるL ASPからの懸濁 液

*L-91については、より大きい担体粒子サイズが使用された。当初の担体物質 (pharmatose) のサイズ分布は、図 27 に与えられる。粒子は乾式被覆無しに流動化された。

【0124】

2つの異なる複合粉末のSEM画像が、図 11 及び 12A - 12B に与えられる。図 11 においては、被覆されたじゃがいもデンプン (PS) 粒子が示される。PS の表面は、ポリマーマトリクス混合物中に埋め込まれた API 粒子の層で覆われていた。PS 粒子は個々の粒子として得られ、これは、わずか 5.7% という測定された凝塊比とよく一致する。PS 粒子に加え、試料中には、いくらかのより微細な球形の噴霧乾燥された粒子を見ることができる。

【0125】

図 12A - 12B においては、被覆されたラクトース粒子が示される。図 12A においては、試料の形態の概観が与えられる。ラクトースの幅広いサイズ分布及び不規則な形が、明らかに見られる。試料中には、担体粒子の凝塊もまた見られうる。図 12B は、流動

10

20

30

40

50

層被覆後のラクトース表面の接近図である。ナノサイズのFNB粒子から構成される均質な被覆層が、ラクトース粒子を包囲する。FNB粒子のサイズは、ナノ懸濁液中での測定サイズと良く一致し、これにより流動層中での噴霧の間に、粒子の著しい増大が起らなかったことを確認する。

【実施例 13】

【0126】

本実施例においては、ポリマー搭載量の、流動層被覆（FBC）への影響が立証された。FBCの間、担体粒子の凝塊が起こりうる。図13においては、ポリマー搭載量（ここでは粉碎懸濁液からのHPMC）の関数としての凝塊比が与えられる。担体粒子の凝塊がなくても、約5%の最小限の凝塊比が存在し、これは、FBC器機のフィルタによる微細

10

【0127】

制限的な搭載ポリマーの上に、担体粒子の凝塊が起こる。APIナノ懸濁液が同じ濃度である限り、凝塊比とポリマー搭載量との間には、線形的依存関係が存在するようである。

【実施例 14】

【0128】

本実施例においては、長期保管後のAPIナノ懸濁液の安定性が調べられた。APIナノ懸濁液試料は、冷蔵条件（～8℃）下で保管された。サイズ決定の前には、試料を均質化するために、ピペットを用いた穏やかな混合のみが行われた。粒子サイズの変化は、表15に記載される。

20

【0129】

【表 15】

表 15- API ナノ懸濁液の長期安定性

配合組成	保管期間前の粒子サイズ		保管期間	保管期間後の粒子サイズ	
	d 50	d 90		d 50	d 90
20% FNB、5% HPMC、0.75% SDS、50% マンニトール	166 nm	398 nm	8週間	165 nm	364 nm
30% FNB、10% HPMC、0.75% SDS	160 nm	248 nm	4週間	196 nm	472 nm

30

【実施例 15】

【0130】

本実施形態においては、マンニトール及びSDSの追加後のAPIナノ懸濁液の安定性が調べられた。APIナノ懸濁液は、粉碎後、30%FNB、10%HPMC、及び0.75%SDSを有する。粉碎の直後、4.25%SDS及び50%マンニトールが、APIナノ懸濁液に加えられた。図14に示されるように、粒子サイズはわずかに増大した。これはおそらくSDS含有量がFNBの可溶性を増加させたためで、これはオストワルド成熟及びそれに続く粒子サイズ増大を促進する。

40

【実施例 16】

【0131】

製剤PS-70（ばらの粉末及び圧縮錠剤）を用いて、犬を使用した動物実験が行われた。製剤PS-70の錠剤が、Catalentプレス、ENTERPAC、モデル：MTCM-1、ツールNATOLI-12-02-3750付き（標準凹型）を使用して作成された。錠剤は、0.375インチの直径を有する。プレスは、複合粉末を錠剤へと圧縮するため、約2秒間、2500psiに設定された。錠剤質量は355mgで、これはFNB含有量48mgに等しい。図15では、6匹の犬のうち1匹におけるFNB血漿濃

50

度の進展がしめされる。本実験の3部門は、1) TriCore錠剤(48mg、市販のフェノフィブラート錠剤)、2) PS-70錠剤、3) PS-70のばらの粉末であった。観察された傾向は、すべての犬で類似していた。

【0132】

TriCore錠剤は微粒子化されたFNBより6倍高いバイオアベイラビリティを示し、製剤PS-70はわずか2倍のバイオアベイラビリティを示し、これはまた剤形(錠剤または粉末)への依存が少ない。

【実施例17】

【0133】

API複合粒子からのAPIの素早い放出が、溶出試験において示された。溶出試験は、Distek 2100 Cシリーズ、USP II(パドル法)を用いて実施された。溶出試験の条件は、バックグラウンド溶媒は25mMのSDS溶液、槽容積は900mL、温度は37℃、パドル速度は0から100rpmで変化、試料サイズは~48g、シンク条件は常に満たされていた(溶解度FNB/cFNB>3)。溶出試験の間および後の試料が、シリンジを用いて手動の試料採取により採取され、試料は直ちにフィルタ処理された(フィルタサイズ0.45μm)。試料中の薬剤含有量は、分光測定器により波長290nmにて測定された。この溶出試験の手順は、実施例18-26に対しても用いられた。

【0134】

本実施例及び他の実施例において用いられる略称は、PSはジャがいもデンプン、Biはとうもろこしデンプン、Lはラクトース、LPはばらの粉末、Tは錠剤である。

【0135】

ジャがいもデンプンを担体として有するAPI複合粒子は、図16に描写される溶出特性を示した。PS-70-Tは、大きいパドル速度(100rpm)では速い溶出を示すが、50rpmでは低い性能を示す。

【実施例18】

【0136】

本実施例は、被覆用ポリマーの溶出試験に対する影響を立証する。図17に示されるように、PVPを含有する複合粉末の溶出速度は、HPMを使用したものよりわずかに遅い。この理由は、粉碎用懸濁液中のナノ粒子が、HPMC製剤と比べてよく安定化されていなかったことである。その結果、FNB粒子の凝塊が起こり、溶出速度を遅くしたのである。

【実施例19】

【0137】

本実施例は、APIナノ粒子のサイズの、錠剤溶出に対する影響を立証する。錠剤は、異なるサイズのFNBナノ粒子を含有する異なるFNB複合粉末から圧縮された。錠剤圧縮圧は108MPaであり、3分の保留時間を伴った。錠剤直径は1/2インチ、質量は~220gであった。固化効果を排除するため、溶出実験におけるパドル速度は100rpmに設定された。

【0138】

溶出結果は、図18に示される。より小さいAPIナノ粒子サイズは、より速い溶出をもたらした。

【実施例20】

【0139】

本実施例は、グリセオフルビン(GF)及びイブプロフェン(Ibu)複合粒子の溶出特性を比較する。GF複合粒子、及びIbu複合粒子を生成するには、本発明の手順が用いられた。より具体的には、GF複合粒子は以下の条件を用いて作成された。GFナノ懸濁液は20%GF、5%HPMC、及び0.75%SDSを含有した。粉碎時間は1時間で、 $d_{50} = 219\text{ nm}$ 、及び $d_{90} = 460\text{ nm}$ を有するナノ粒子を生じた。担体粒子は、M5Pで乾式被覆されたジャがいもデンプンであった。APIナノ粒子の凝塊比は8

10

20

30

40

50

%であった。溶出溶媒は18.7 mM SDS溶液であった。

【0140】

Ibu複合粒子は、以下の条件を用いて作成された。Ibuナノ懸濁液は20% GF、5% HPMC、及び0.75% SDSを含有した。粉碎時間は2時間で、 $d_{50} = 303$ nm、及び $d_{90} = 484$ nmを有するナノ粒子を生じた。担体粒子は、M5Pで乾式被覆されたじゃがいもデンプンであった。APIナノ粒子の凝塊比は10.2%であった。溶出溶媒はpH 7.2を有するリン酸緩衝溶液であった。

【0141】

両方の場合について、パドル速度は100 rpmで、粉末質量は~220 mgであった。溶出特性は図19に示され、その溶出曲線は100%に正規化されている。

10

【実施例21】

【0142】

本実施例は、PSまたはCSを担体粒子として用いる、FNB複合粒子の溶出特性を比較する。パドル速度は50 rpmであった。溶出特性は図20に与えられる。とうもろこしデンプンを有するAPI複合粒子は、溶出槽中に分散させられたナノ粒子を、より多く有する。これは、PSと比較してCSの粒子サイズがより小さくかつ密度がより低いことに起因し、これは重力の粒子に対する影響を小さくする。この結果、塊はずっと小さく、また薬剤を「閉じ込める」効果は減少したが完全には排除されなかった。

【実施例22】

【0143】

20

本実施形態は、異なる乾式被覆用物質を使用する、FNB複合粒子の溶出特性を比較する。使用された乾式被覆用物質とは、M5P(1.2%、親水性、L-86)、及びR972P(1.85%、疎水性、L-85)であった。パドル速度は50 rpmであった。溶出特性は図21に与えられる。乾燥被覆用物質の性質は、溶出特性に顕著には影響しなかった。ラクトースは疎水性シリカで被覆されるとずっとゆっくり溶出したが、外側のAPIポリマー層は影響されず、他の乾燥被覆用物質と類似した溶出挙動を示した。

【実施例23】

【0144】

本実施例は、異なる溶出溶媒を用いたFNB複合粒子の溶出特性を比較する。使用された溶媒とは、25 mM SDS溶液、及び25 mM SDSを有する0.01 M HCl溶液(pH ~ 2)であった。溶出特性は図22に与えられる。pH値の低下は、溶出挙動に影響しなかった。FNBは非イオン性化合物であるため、本結果は予期されていた。1分より後の最初の試料採取点は、粉末がまだ溶出槽中で均質に分布していないため上下した。

30

【実施例24】

【0145】

本実施例は、異なる濃度のポリマーをマトリクス形成性物質として用いる、FNB複合粒子の溶出特性を比較する。その濃度は、10%及び25%のHPMCであった。ここで、FNB複合粒子L-88は25% HPMC 5% SDSの噴霧された懸濁液を用い、FNB複合粒子L-93は10% HPMC 5% SDSの噴霧された懸濁液を用いた。溶出特性は、図23に与えられる。より大きいポリマー搭載量は、溶出速度を遅延させる。より厚いポリマー膜を溶解してAPIナノ粒子を放出するには、より長い時間を要した。

40

【実施例25】

【0146】

本実施例は、マンニトールの、FNB複合粒子の溶出特性に対する影響を立証する。溶出特性は図24に与えられる。マンニトール有りでも無しでも、溶出特性は類似している。しかしながら、これは、マンニトール無しの製剤(L-93)が、その高いSDS含有量(5%)及び低いポリマー含有量(10%)ゆえ、既に即時の溶出を示すからであるかもしれない。

【実施例26】

50

【 0 1 4 7 】

本実施例は、担体粒子サイズの、FNB複合粒子の溶出特性に対する影響を立証する。2種類の担体粒子は、Pharamtose: $d_{10} = 43.7 \mu\text{m}$ 、 $d_{50} = 112.0 \mu\text{m}$ 、 $d_{90} = 198.1 \mu\text{m}$ 、及びGranulac 200: $d_{10} = 4.2 \mu\text{m}$ 、 $d_{50} = 28.9 \mu\text{m}$ 、 $d_{90} = 99.3 \mu\text{m}$ である。溶出特性は、図25に示される。大きい及び微細な担体粒子間では、溶出速度は類似している。しかしながら、微細な担体粒子サイズを有するAPI複合粒子は、再分散に関してより高い性能を示す。

【実施例27】

【 0 1 4 8 】

本実施例は、API複合粒子(L-89)の均質性を立証する。L-89複合粒子は、2つの分画に分けられた。微細分画: $x < 45 \mu\text{m}$ 、及び粗大分画: $x > 90 \mu\text{m}$ である。微細及び粗大のL-98複合粒子の粒子サイズ分布は、図26に示される。微細分画は、 $x_{10} = 9.2 \mu\text{m}$ 、 $d_{50} = 30.9 \mu\text{m}$ 、 $x_{90} = 59.7 \mu\text{m}$ の分布を有した。粗大分画は、 $x_{10} = 63.5 \mu\text{m}$ 、 $d_{50} = 117.3 \mu\text{m}$ 、 $x_{90} = 172.1 \mu\text{m}$ の分布を有した。微細及び粗大分画の両者の溶出特性は、図27に示される。

【実施例28】

【 0 1 4 9 】

本実施例は、API複合粒子からのAPIナノ粒子の、再分散挙動を立証する。本実施例で使用された担体粒子は、ラクトースペースである。水溶性であるためである。API複合粒子100mgが、DI水8ml中に分散させられた。バイアル瓶は、手での振盪により30秒間穏やかに攪拌された。それからバイアル瓶を、2分間休ませた。粒子のサイズは、レーザ回折により測定された。分散結果は、表16に示される。

【 0 1 5 0 】

【表16】

表16- API複合粒子の分散

試料番号	噴霧された配合組成 [w r t FNB]			コメント	完全な再分散、yesまたはno?
	HPMC	SDS	マンニトール		
PS-70	5%	0.75%	-		no
L-87	5%	0.75%	50%		no
L-88	25%	5%	-		yes
L-89	10%	5%	50%		yes
L-91	10%	5%	50%	大きい担体粒子	no
L-92	25%	50% P-68	-	LASPから	no
L-93	10%	5%	-		no
L-94	25%	8%	50%	LASPから	yes

【 0 1 5 1 】

再分散挙動はSDSバックグラウンド溶媒中での方がずっと優れており、これが溶出試験においては使用された。ナノ粒子の完全な再分散を達成するには、高いレベルのSDS、及びより高いHPMCまたはマンニトール含有量が必要とされた。さらに、より大きい担体粒子は、示した再分散挙動が乏しかった。API複合粒子からの分布後のFNBの粒子分布は、図28に示される。分散した粒子のSEM画像は、図29A-29Bに示される。

【実施例29】

【 0 1 5 2 】

いくつかのAPI複合粉末(粒子)が、錠剤へと圧縮された。打錠には、水圧式Car

verプレス（モデル：3851-0、Carver Inc.）が使用された。錠剤の形は円筒形で、平坦な表面を有した。錠剤は1/2インチの直径を有した。水で満たされたビーカー上に配置された小さい篩（篩サイズ2mm）の上に錠剤を置くことにより、錠剤崩壊試験が実施された。ビーカーはマグネチックスターラ上に載せられ、錠剤の最後の部分が篩を通過するまで時間が測定された。

【0153】

A P I 複合粒子 L - 89 は、クロスボビドン（C P）、微結晶性セルロース（M C C）、及びステアリン酸マグネシウム（M g S t）などの異なる賦形剤と手動で混合された。錠剤サイズは～310mgであった。これらの錠剤についての分散時間は、表17に示される。

【0154】

【表17】

表17- FNB錠剤についての分散時間

番号	C P [w r t c o m p]	M C C [w r t c o m p]	M g S t [w r t c o m p]	圧力 [M P a]		崩壊時間
1	-	-	-	58		10:55分
2	5%	-	-	58		11:38分
3	-	5%	-	58		9:54分
4	5%	5%	-	58		11:06分
5	10%	10%	-	58		10:55分
6	15%	15%	-	58		9:40分
7	15%	15%	0.2%	58		10:30分
8	15%	15%	0.2%	39		12:28分
9	15%	15%	0.2%	39	L a b R a m 1分、60G	11:13分
10	15%	15%	0.2%	39	+1% M5P 、L a b R a m 1分、60G	5:35分

【0155】

異なるA P I 複合粉末の崩壊及び溶出挙動が、調べられた。打錠条件は、圧縮圧77.4MPa（負荷：1t）、保留時間2秒、及び錠剤質量～310mgであった。結果は表18に与えられる。

【0156】

10

20

30

【表 18】

表 18- 異なる A P I 複合粉末の崩壊及び溶出挙動

実験	流動層懸濁液					A R	分析	崩壊時間	コメント
	F N B	H P M C	S D S	マン ニト ール	~ d 5 0			77.4 M P a、 2 秒	
L- 87	30%	5%	0.7 5%	50 %	170 n m	26. 9%	14. 3%	~7分	
L- 88	20%	25%	5%	-	~20 0 n m	37 %	15. 3%	~29分	完全な再 分散
L- 89	30%	10%	5%	50 %	165 n m	25. 6%	14. 2%	~12分	完全な再 分散、速 い溶出
L- 91	30%	10%	5%	50 %	170 n m	31. 8%	14. 7%	~10分	より大き い担体粒 子
L- 93	30%	10%	5%	-	210 n m	24. 5%	15. 6%	~29 分	
P S - 7 0	20%	5%	0.7 5%	-	165 n m	5.7 %	13. 5%	16秒	

10

20

【0157】

これらの A P I 複合粒子の溶出特性は、図 30 に示される。

【実施例 30】

【0158】

本実施例においては、異なる乾式被覆法が比較される。乾式被覆された担体粒子は、それらが流動化可能であるかどうかを判定するために研究された。結果は表 19 に与えられる。

【0159】

【表 19】

30

表 19- 流動化可能性が増強された乾式被覆された担体粒子

担体の種類	(d 50) mm	シリカ の種類	シリカ 搭載量	被覆法	F F C	流動化 可能?
とうもろこしデンプン	15	--	--	--	--	N o
		M5 P	0.56	L a b R A M	>10	Y e s
じゃがいもデンプン	34	--	--	--	3	N o
		M5 P	0.17	C o m i l	>10	Y e s
ラクトース G r a n u l a c 230	18	--	--	--	--	N o
		M5 p	1.00	L a b R A M	4.7	N o
ラクトース G r a n u l a c 200	28	--	--	--	2.5	N o
		M5 p	1.00	L a b R A M	5.2	Y e s

40

【実施例 31】

【0160】

本実施例においては、流動層被覆後の担体粒子についてのサイズ変化が研究された。乾式被覆されたとうもろこしデンプン、じゃがいもデンプン、及びラクトースが、20%または30%の F N B、A P I に対して5%の H P M C、及び A P I に対して0.75%の S L S を含有する攪拌溶媒ミル中で調製された、フェノフィブラートナノ懸濁液で流動層被覆された。結果は、表 20 に示される。

50

【 0 1 6 1 】

【表 2 0】

表 2 0- 流動層被覆後の粒子サイズの変化

試料	担体	粒子サイズ		分析 (%)
		当初 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90}	最終 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90}	
PS- 7 0	PS	1 7、3 6、6 0	2 0、3 7、5 8	1 3. 5
CS- 8 3	CS	8、1 5、2 3	1 0、2 8、7 2	2 9. 6
L- 8 5	ラクトース	4、3 0、9 8	3 2、6 4、1 1 4	1 5. 6

10

【実施例 3 2】

【 0 1 6 2 】

本実施例においては、流動層被覆後の担体粒子についてのサイズ変化が研究された。乾式被覆されたとうもろこしデンプン、じゃがいもデンプン、及びラクトースが、20%のFNB、APIに対して5%のHPMC、及びAPIに対して0.75%のSLSを含有する攪拌溶媒ミル中で調製された、フェノフィブラートナノ懸濁液で流動層被覆された。結果は、表 2 1 に示される。

【 0 1 6 3 】

サイズ結果は、凝塊サイズに著しい変化を生じることなく、ラクトースが、20%及び30%両方のフェノフィブラートナノ懸濁液で噴霧されうること示す。これらの高濃度は、有害効果なしに大きい薬剤搭載量が噴霧されうことを示唆し、これは、粉碎及び流動層被覆に関して加工時間の著しい減少をもたらすであろう。

20

【 0 1 6 4 】

【表 2 1】

表 2 1- 流動層被覆後の粒子サイズ変化

試料	FNB濃度 (%)	粒子サイズ		分析 (%)
		当初 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90}	最終 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90}	
L- 8 5	2 0	4、3 0、9 8	3 2、6 4、1 1 4	1 5. 6
L- 8 7	3 0	4、3 0、9 8	3 1、6 5、1 0 5	1 4. 3

30

【実施例 3 3】

【 0 1 6 5 】

本実施例においては、乾式被覆されたラクトース、じゃがいもデンプン、及びとうもろこしデンプンが、フェノフィブラートナノ懸濁液で流動層被覆された。流動層被覆された粉末の試料が、様々な異なる担体粒子と関連する含量均一性を明らかにするため、アセトン中で分析された。結果は表 2 2 に示される。流動層被覆された複合粒子は優れた含量均一性を有することが観察された。

40

【 0 1 6 6 】

【表 2 2】

表 2 2- 流動層被覆後の粒子サイズの変化

担体	当初 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90}	実験 #	最終 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90}	分析平均 (%)	RSD (%)	試料数
じゃがいもデンプン	17、36、60	PS-75	--	13.1	3.8	8
とうもろこしデンプン	8、15、23	CS-84	11、22、41	9.75	2.0	3
ラクトース、Granulac 200	4、30、98	L-89	18、69、123	14.2	1.6	7

10

【実施例 3 4】

【0167】

本実施例においては、異なる担体粒子 PS 及び CS を有する API 複合粒子が、それらの溶出特性について試験された。結果は図 3 1 に示される。とうもろこしデンプン粒子の小さいサイズ及び大きい表面積が、じゃがいもデンプンについての場合よりもずっと速いフェノフィブラート粒子の溶出を可能にした。

【実施例 3 5】

20

【0168】

本実施例においては、流動層被覆の前に API ナノ懸濁液にマンニトールが加えられた。マトリクス形成材としてのマンニトールは、フェノフィブラートの初期溶出を向上させ、不完全な溶出を防ぐことができる。API 複合粒子の溶出特性は、図 3 2 に示される。とうもろこしデンプン及びじゃがいもデンプン両者が担体粒子として使用された場合、マンニトールの存在は、複合粒子の溶出を顕著に向上させる。マンニトール存在下でのとうもろこしデンプン担体粒子からのフェノフィブラートの溶出は、フェノフィブラートが 1 分より短い時間で完全に溶出することを可能にした。

【実施例 3 6】

【0169】

30

本実施例においては、微細で可溶性担体粒子を使用することにより溶出が向上しうかどうかを調べるため、マンニトールを含有するフェノフィブラートナノ懸濁液が、ラクトース及びじゃがいもデンプン粒子上に流動層塗布された。被覆条件は、表 2 3 に掲載される。

【0170】

【表 2 3】

表 2 3- 異なる担体粒子を用いた流動層被覆

実験	流動層懸濁液				担体サイズ	分析
	FNB	HPMC	SDS	マンニトール	d_{50}	
PS-72	20%	5%	0.75%	50%	34	11.9%
L-86	20%	5%	0.75%	50%	28	13.3%

40

【0171】

溶出結果は、水溶性担体が、複合粒子からのフェノフィブラートの溶出を向上させることができたことを示す。図 3 3。ラクトース (28 mm) 及びじゃがいもデンプン (35 mm) 粒子は、初期には同等の特性を示した。水溶性のラクトース粒子は、溶出槽の底部で固化せず、完全な溶出を可能にした。

【実施例 3 7】

【0172】

50

本実施例においては、異なる方法により調製されたフェノフィブラートナノ懸濁液が、それらの、以下により調製されたFNB懸濁液で流動層被覆されたラクトースの溶出特性に対する影響を決定するために、比較された。

【0173】

攪拌溶媒ミル：L-88：20%FNB、25%HPMC、5%SDS、~160nm

攪拌溶媒ミル：L-89：30%FNB、10%HPMC、5%SDS、50%マンニトール、~160nm

LASP：L-94：14.8%FNB、19.2%HPMC、7.7%SDS、50%マンニトール、d50~3μm

生じたFNB複合粒子の溶出特性が、図34に示される。本溶出結果は、LASP（L-94、3mm）法で生成されたフェノフィブラート粒子は攪拌溶媒粉碎（L-88/L-89、0.16mm）により生成されたものよりずっと大きいにもかかわらず、なおもフェノフィブラートの85%が5分より短い時間で溶出することを示す。本溶出結果は、LASPにおいて必要となる高いポリマー濃度がフェノフィブラートの溶出を制限することを示唆する。

【実施例38】

【0174】

本実施例においては、LAPS配合組成の、FNB複合粒子（ラクトース担体）の溶出に対する影響が研究された。2つのLAPS配合組成が使用された。

【0175】

配合組成1、L-92：9.3%FNB、25%HPMC、50%P-68、d50~1.1μm

配合組成2：14.8%FNB、19.2%HPMC、7.7%SDS、50%マンニトール、d50~3μm

本API複合粒子の溶出特性は、図35に示される。P-68の使用は著しくより小さい粒子を生じるにもかかわらず、このポリマー界面活性剤は、API複合粒子におけるフェノフィブラートの溶出を著しく遅延させる。

【実施例39】

【0176】

本実施例においては、超音波混合装置LabRAM中で、ラクトース粒子（Granulac 200）の乾式被覆が実施された。ホスト及びゲスト粒子の両方が、予混合なしに混合チャンバへと入れられた。合計バッチサイズ150gの粉末が、混合装置中で加工された。この質量は、500mlの混合用瓶において約50%の充填レベルをもたらす。加工条件、及び生じるFFCが、異なるシリカ搭載量について表24に要約される。

【0177】

【表24】

表24- 乾式被覆前及び後のGranulac 200の流動性特性

シリカ含有量 (%)	時間 (分)	強度 (%)	加速度 (G)	FFC
0	-	-	-	2.5
1	10	100	68	5.2
1.5	10	100	68	6.0

【0178】

シリカ含有量が増加するにつれ、流動性特性の向上が観察される。1%及び1.5%M5Pでの被覆は、ラクトース粒子の流動化を可能にする。1%M5Pの含有量においては理論的SAC350%が、また1.5%M5Pの含有量においては理論的SAC530%が、それぞれ達成された。Granulac 200の不規則な形、及び幅広いサイズ分布は、流動可能性の向上を制限する。

【実施例40】

【0179】

本実施例においては、窒素パージを伴う TGA / DSC 1、Star^e システム (Mettler-Toledo、Columbus、オハイオ州) を使用した熱重量分析により、複合体の水含有量が調べられた。試料は、10 / 分の一定速度で 110 °C まで加熱された。続いて、水の蒸発に起因するパーセントでの重量損失が計算され、水分含有量として定義された。流動層被覆された複合体の水分含有量は、表 25 に要約される。

【0180】

【表 25】

表 25- 流動層被覆された複合体の水分含有率

複合体番号	配合組成	水分含有率 (%)
PS- 70	20% FNB、5% HPMC、0.75% SDS	10.91
PS- 72	20% FNB、5% HPMC、0.75% SDS、50% マンニトール	8.05
CS- 84	20% FNB、5% HPMC、0.75% SDS、50% マンニトール	5.54
L- 89	30% FNB、10% HPMC、5% SDS、50% マンニトール	1.61
L- 87b	30% FNB、5% HPMC、0.75% SDS、50% マンニトール	0.41

10

20

【0181】

ラクトース担体を有する複合体は、他の複合体と比較して低い水分含有量を有する。より低い水分含有量をもたらす方法及び物質を有することは、有利である。医薬品の質、硬度、圧縮度、貯蔵寿命は、概して、水分含有量に依存する。高い水分含有量は、粘着、乏しい流動性、及び安定性の問題を引き起こしうる。複合体が高い水分含有量を有するならば、その複合体から作成される錠剤もまた、高い水分含有量を有するであろう。水分の存在下では、固体の剤形はその色または物理的統合性を失いうる。ときどき、錠剤が高い水分含有量を有すると、錠剤中の賦形剤が微生物の成長のための栄養培地として働きうる。水分含有量が低すぎると、これはキャッピング / ラミネーション、及び / または錠剤粗度を引き起こしうる。

30

【実施例 41】

【0182】

本実施例においては、追加の賦形剤無しに複合体から錠剤が作成された。本実施例は、特許請求の範囲に記載の方法を用いて形成された複合体からの錠剤形成の容易性を例証し、またそれらの代表的な性能を例証する。打錠には、Carver 水圧式プレス (モデル: 3851-0、Carver Inc.) が使用された。錠剤の形は円筒形で、平坦な表面を有した。錠剤は 1 / 2 インチの直径を有した。保留時間は 2 秒であった。異なる 2 つの負荷 (77.4 MPa & 38.7 MPa) が使用された。崩壊時間が測定され、溶出が実施された。錠剤崩壊試験は、600 ml の脱イオン (DI) 水で満たされたビーカー上に配置された小さい篩 (篩サイズ 2 mm) の上に錠剤を置くことにより、実施された。ビーカーはマグネチックスターラ上に載せられ、錠剤の最後の部分が篩を通過するまで時間が測定された。異なる複合体の錠剤の崩壊時間が測定され、表 26 に与えられる。錠剤溶出は USP II 中で行われ、SDS 溶液が溶出溶媒として使用された。使用されたフィルタのサイズは、0.45 µm であった。異なる複合粉末から作成された錠剤の溶出の比較が、図 37 に示される。

40

【0183】

【表 2 6】

表 2 6－流動層被覆された異なる担体の複合体から作成された錠剤の崩壊時間

複合体番号	FNB	HPMC	SDS	マンニ トール	負荷 [MPa]	崩壊時間
L- 8 9	3 0 %	1 0 %	5 %	5 0 %	7 7 . 4	1 0 : 5 5 分
L- 8 9	3 0 %	1 0 %	5 %	5 0 %	3 8 . 7	6 : 5 0 分
C S- 8 4	2 0 %	5 %	0 . 7 5 %	5 0 %	3 8 . 7	2 : 5 分
P S- 7 2	2 0 %	5 %	0 . 7 5 %	5 0 %	3 8 . 7	4 4 秒
P S- 7 0	2 0 %	5 %	0 . 7 5 %	-	3 8 . 7	1 4 秒

10

【 0 1 8 4 】

ラクトース錠剤についての崩壊時間は、ラクトース錠剤を、溶出特性に関して、錠剤を形成する前の当初の複合粉末と同等にするように、さらに向上させられうる。P S & C S についての短い崩壊時間は、初めの 1 0 分では、ラクトースよりも有利である（図 3 7）。しかしながら、その時点より後では、複合体からのナノ粒子のより速い放出が支配する。さらなる界面活性剤は、薬剤粒子のより速い放出をもたらす（試料 L - 8 9 は 5 % 界面活性剤を有し、これに対し C S & P S 複合体については 0 . 7 5 % であった）。さらに、試料 L - 8 9 については、ラクトースなどの水溶性担体においては固化の問題はなかったが、これらは P S & C S の場合では起こった。

20

【実施例 4 2】

【 0 1 8 5 】

本実施例においては、錠剤がラクトース複合体から作成された。崩壊時間を向上させるために、超粒状の超崩壊剤粉末が使用された。超崩壊剤の濃度、または使用される超崩壊剤の量が、最適化された。錠剤溶出は U S P I I 中で行われ、S D S 溶液が溶出溶媒として使用された。異なる複合粉末の錠剤の溶解の比較は、図 3 8 A に示される。複合体（試料 L - 8 7 b & L - 8 9）からの錠剤の溶出特性が、現在市販の T r i c o r 錠剤と比較された。その比較は、図 3 8 B に示される。

【 0 1 8 6 】

C C S (1 %) を有する L - 8 7 b 複合体から作成された錠剤は、L - 8 9 複合体から作成された錠剤よりも優れた溶出特性を有した。L - 8 7 b 複合体から作成された錠剤については、薬剤の約 8 0 % が 1 0 分より短い時間で溶出した。C C S を用いた L - 8 9 複合体から作成された錠剤については、溶出の向上は見られなかった。1 % C C S を有する L - 8 7 b 複合体から作成された錠剤の溶出特性は、T r i c o r 錠剤と同等である。

30

【実施例 4 3】

【 0 1 8 7 】

本実施例においては、錠剤が L - 8 7 b 及び C S - 9 6 複合体から作成された。錠剤は、(F N B に対し) 1 % C C S 及び 6 . 2 5 % S D S を有する複合体を用いて調製された。追加の S D S は複合体には含まれなかったが、錠剤を作成する前に混合物に加えられた。追加の S D S は、合計 S D S 濃度を T r i c o r 錠剤についてと同じである（FNB に対し）7 % とした。その錠剤の溶出が、市販の T r i c o r 錠剤と比較された。溶出溶媒は、1 0 m M S D S を有する 0 . 0 1 M リン酸ナトリウム緩衝液であった。全 3 つの錠剤の溶出特性が比較され、図 3 9 に示される。L - 8 7 b 複合体から作成された錠剤及び T r i c o r 錠剤の両方の溶出は、同等であった。特に、溶出時間 2 0 分より後では、溶出速度は、L - 8 7 b 複合体から作成された錠剤についての方が好ましかった。

40

【実施例 4 4】

【 0 1 8 8 】

本実施例においては、複合体から作成された錠剤の硬度が測定された。1 つ目のパッチにおいては、錠剤は賦形剤を加えずにナノ複合粉末から作成された。錠剤重量は、3 2 8 - 4 1 8 m g (~ 4 8 m g F N B) の範囲にあった。錠剤を作成するには、C a r v e

50

r プレスが使用された。保留時間は 2 秒であった。試験は、Dr. Schleuniger (モデル 6 D) 硬度試験器を使用して行われた。試験結果は、表 2 7 に要約される。2 つ目のパッチにおいては、錠剤は、ナノ複合粉末に 1 % Mg - St 及び 1 % CCS を加えることにより調製された。打錠の間に適用された負荷は、38.7 MPa であった。これらの試験結果は、表 2 8 に要約される。

【0189】

【表 2 7】

表 2 7- 異なる複合体から追加の賦形剤無しで調製された錠剤の硬度

複合体番号	硬度 (Kp)		
	打錠の際に加えられた負荷 (MPa)		
	77.4	38.7	19.35
L- 87b	5.63	3.03	2.30
L- 89	4.8	3.80	2.25
CS- 84	3.7	2.25	0.90
PS- 72	3.0	1.63	0.75
PS- 70	2.2	0.55	0.40

10

【0190】

【表 2 8】

表 2 8- 複合体から賦形剤を用いて作成された錠剤の硬度

複合体番号	硬度 (Kp)	
	賦形剤無し	賦形剤有り
L- 89	3.80	2.95
L- 87b	3.03	3.5
CS- 84	2.25	1.85
PS- 72	1.63	1.2

20

【0191】

表 2 7 のデータからは、より低い圧縮負荷が錠剤のより低い硬度をもたらしたことが観察される。すべての複合体について、類似の観察がなされた。PS 複合体は最も錠剤硬度が低い。この効果は、崩壊試験においても観察された。PS 錠剤が最も短い崩壊時間を有した。複合体に賦形剤を加えると、L - 87b 複合体から作成された錠剤を除き、さらに錠剤硬度を低下させる (表 2 8)。

30

【実施例 4 5】

【0192】

本実施例においては、保管の間にナノ複合体に起こりうる分解の度合いを調べるため、L - 87b 複合体から作成された錠剤が、分解について調べられた。L - 87b 複合体から作成された錠剤が、室温におけるしばらくの間の保管中の分解について調べられた。錠剤はまた、Carver プレスを使用して作成された。打錠及び溶出条件は、実施例 4 4 におけるものと同じであった。溶出溶媒は、25 mM SDS 溶液であった。錠剤の分解は、当初の溶出特性と比較した、保管後の溶出特性における変化の調査に基づいて評価され、これらの結果は図 4 0 に示される。ここから分かるように、10 及び 55 日後には、観察される溶出挙動の違いはなかった。ゆえに、これらのナノ複合粉末は、錠剤中にいかなる分解も示さない。

40

【実施例 4 6】

【0193】

本実施例においては、ラクトース複合体で充填されたカプセル剤の溶出が調べられた。この目的で、「0」サイズのゼラチンカプセルが使用された。カプセルは、FNB 用量 48 mg に等しい複合粉末で充填された。各カプセルは、手動で充填された。溶出試験は U

50

S P I I 中で行われた。カプセル剤溶出には、アダプタ付き 40 メッシュバスケットが使用された。パドル速度は 50 r p m (錠剤溶出試験と等しい)、及び 100 r p m (一般に文献で広く用いられる) に保たれた。使用された溶出溶媒は、25 m M S D S 溶液であった。他の作動条件は、上で開示の錠剤溶出試験についてと同じに保たれた。溶出特性は、図 4 1 に示される。

【0194】

50 r p m のパドル速度が用いられた場合、得られたカプセル剤溶出は錠剤溶出よりも遅いことが分かった。しかしながら、100 r p m のパドル速度が用いられた場合、錠剤溶出と比べてカプセル剤溶出は向上した。カプセル剤のシェル分画がアダプタの底表面上にくっつき、粉末の溶出を妨げたことが観察された。これにより、ナノ複合粉末の潜在的な溶出を妨害したのである。

【0195】

本発明の多数の性質及び長所が、本発明の構造及び機能の詳細とともに、前述の開示において述べられてきたが、本開示はしかしながら例証的のみであり、また変更は、特に要素の形、サイズ、及び配置の事柄において、本発明の原理内で、添付の特許請求の範囲が表現される用語の広く一般的な意味により示される全範囲にわたって、詳細になされうることが理解されるべきである。

10

【図 1 - 1】

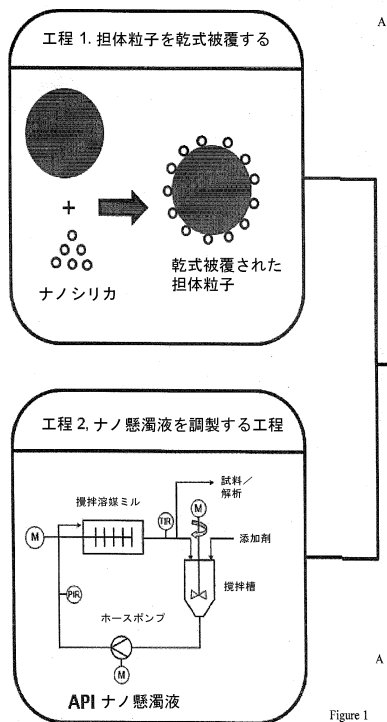


Figure 1

【図 1 - 2】

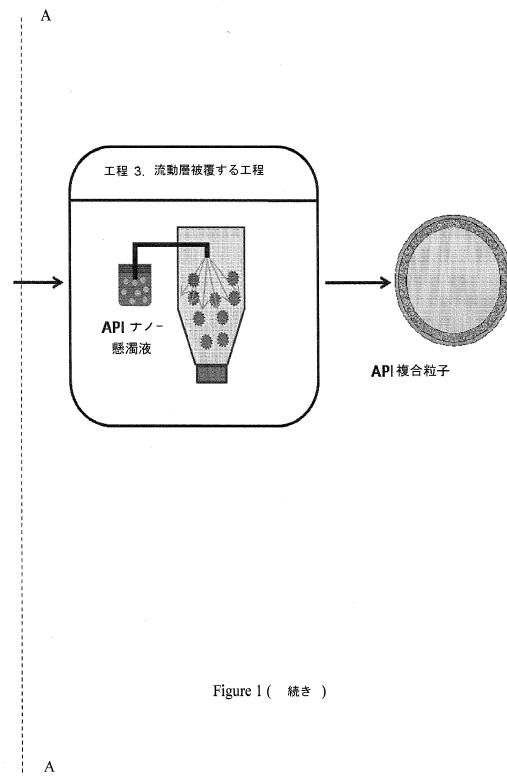


Figure 1 (続き)

【圖 2】

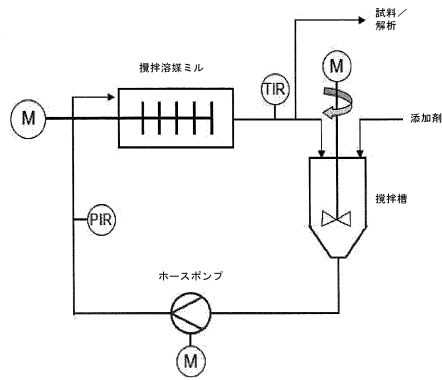


Figure 2

【 図 3 】

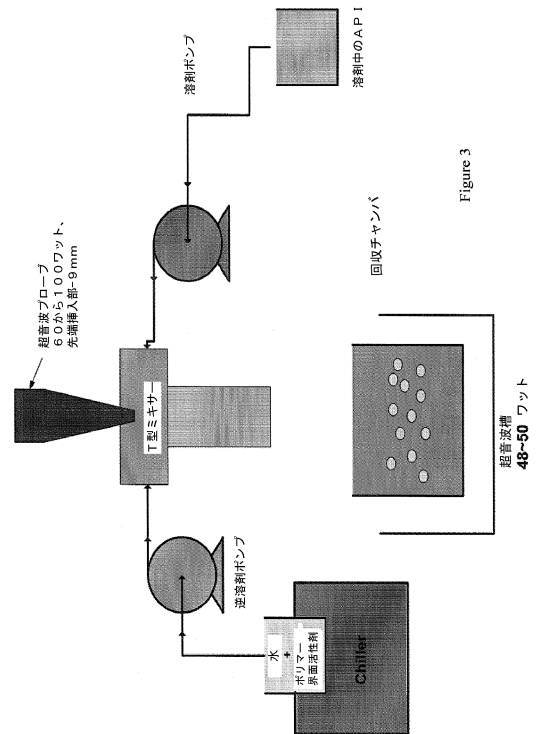


Figure 3

【圖 4】

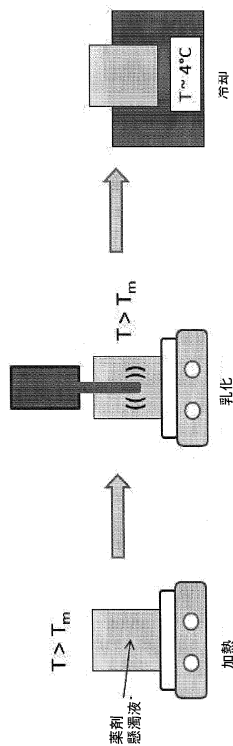


Figure 4

【 図 5 】

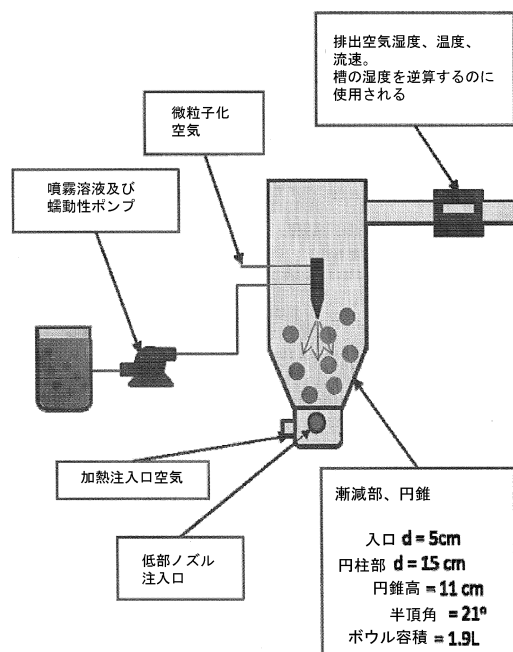


Figure 5

【図 6】

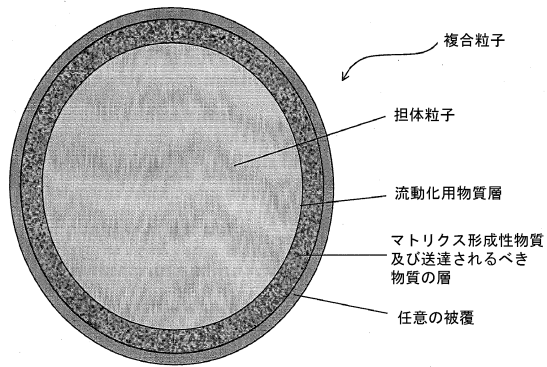


Figure 6

【図 7】

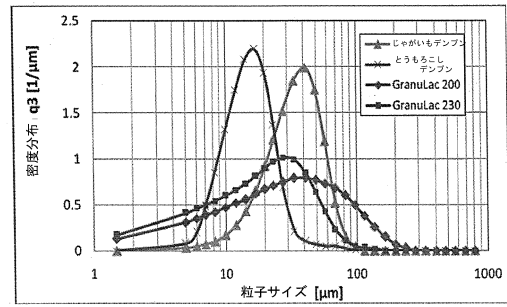


Figure 7

【図 8】

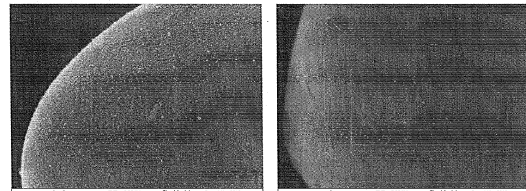


Figure 8A

Figure 8B

【図 9】

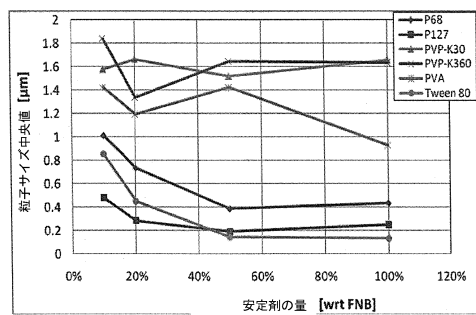


Figure 9

【図 10】

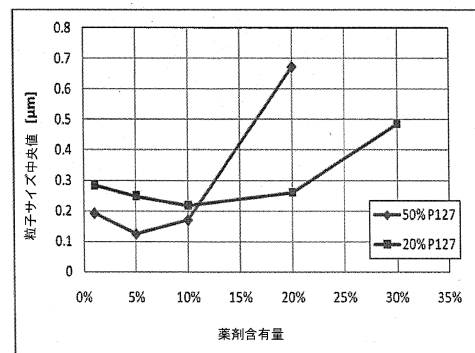


Figure 10

【図 11】

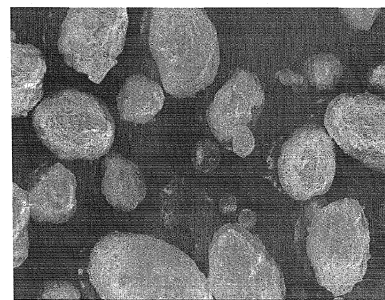


Figure 11

【図 12】

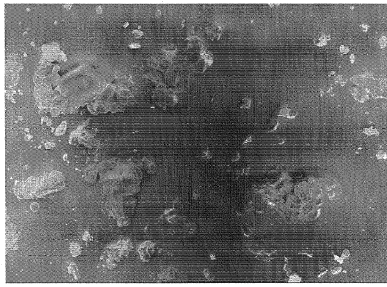


Figure 12A

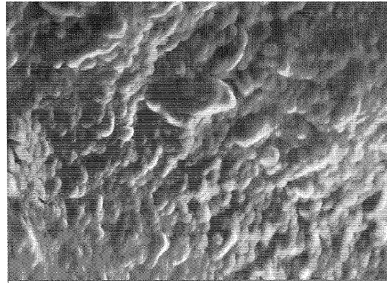


Figure 12B

【図 13】

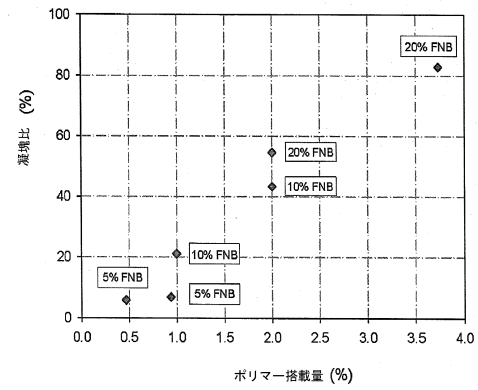


Figure 13

【図 14】

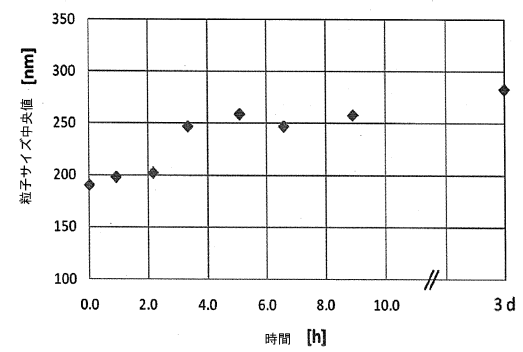


Figure 14

【図 15】

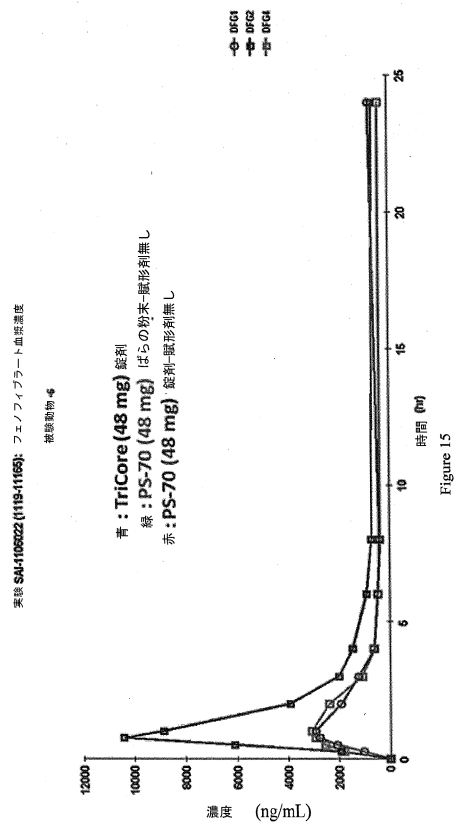


Figure 15

【図 16】

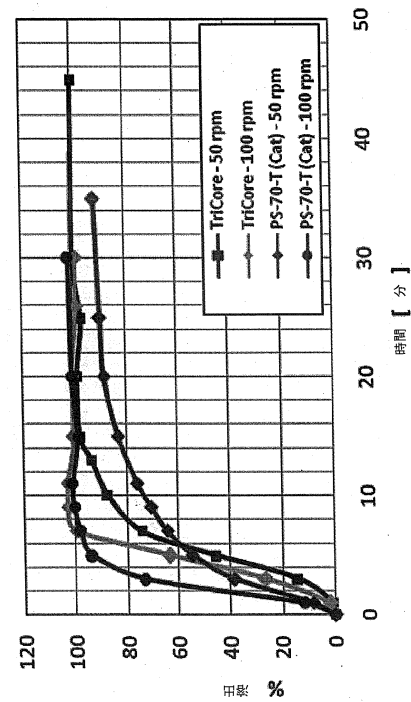


Figure 16

【図 17】

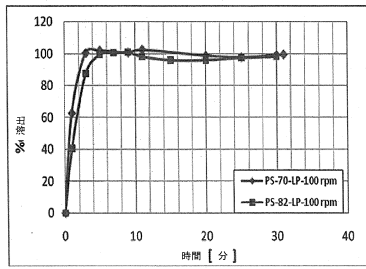


Figure 17

【図 19】

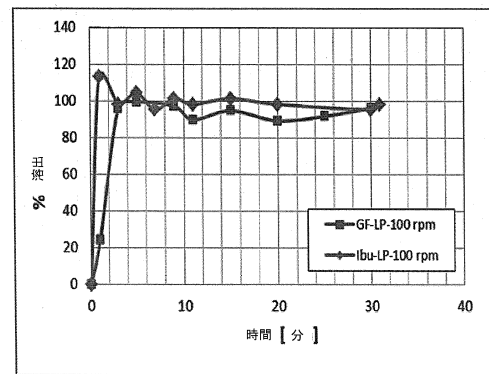


Figure 19

【図 18】

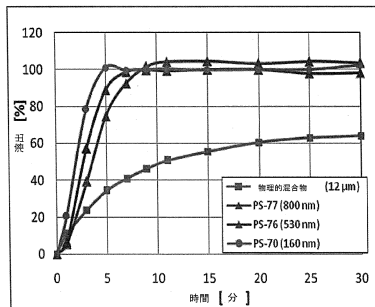


Figure 18

【図 20】

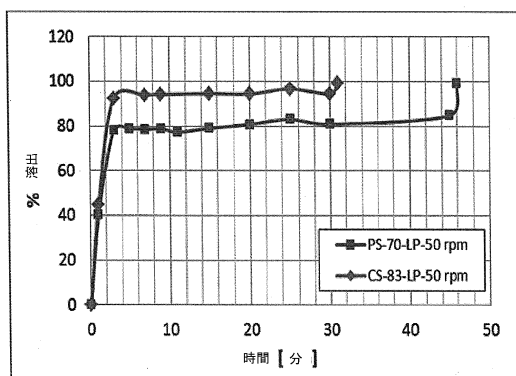


Figure 20

【図 21】

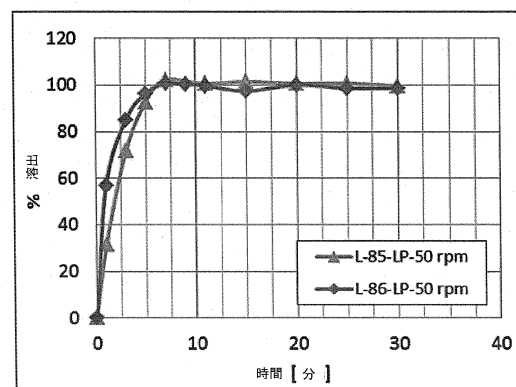


Figure 21

【図 22】

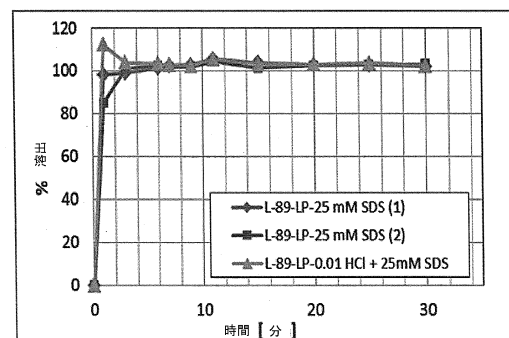


Figure 22

【図 23】

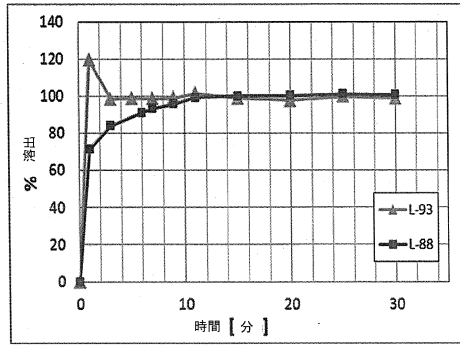


Figure 23

【図 25】

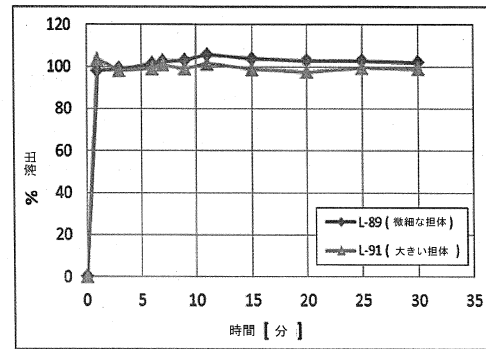


Figure 25

【図 24】

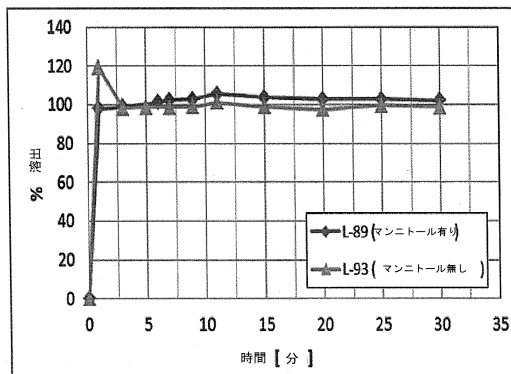


Figure 24

【図 26】

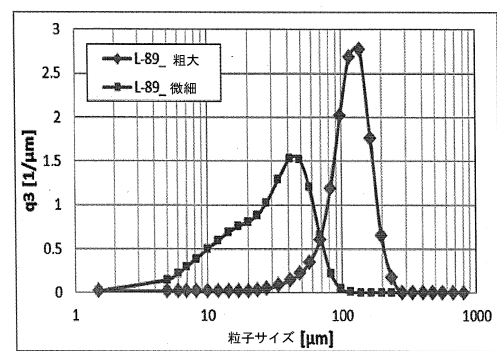


Figure 26

【図 27】

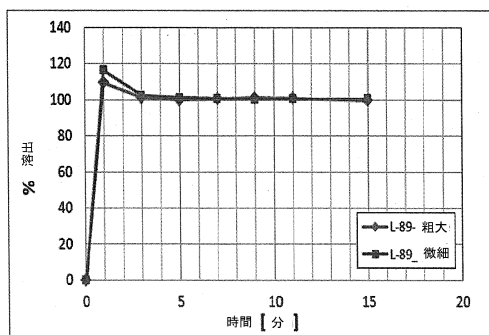


Figure 27

【図 29】

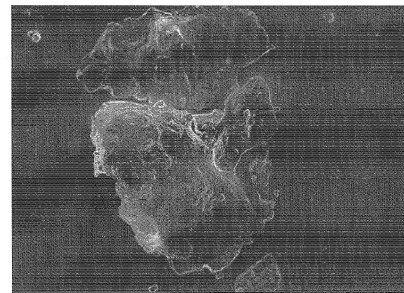


Figure 29A

【図 28】

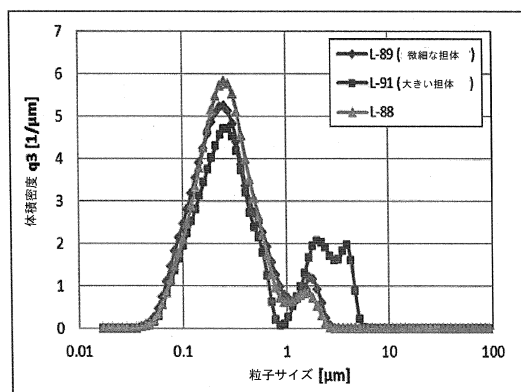


Figure 28

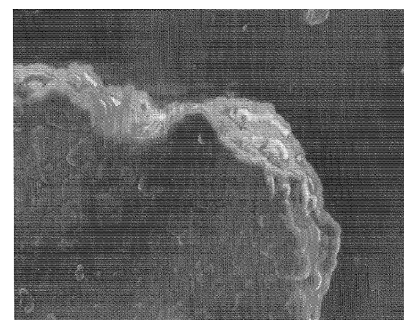


Figure 29B

【図 30】

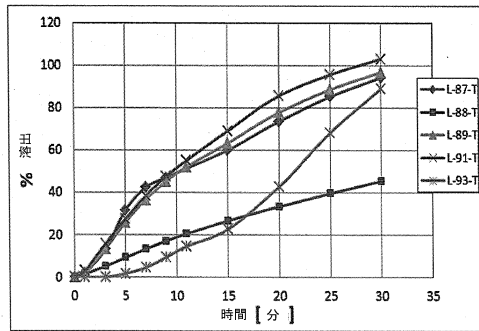


Figure 30

【図 31】

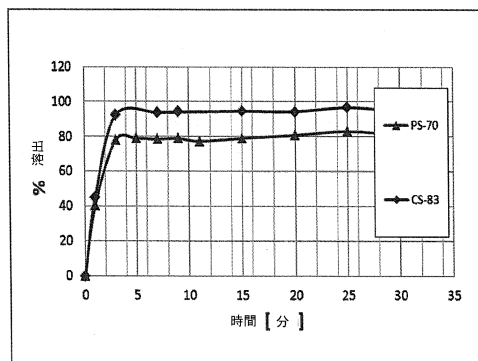


Figure 31

【図 32】

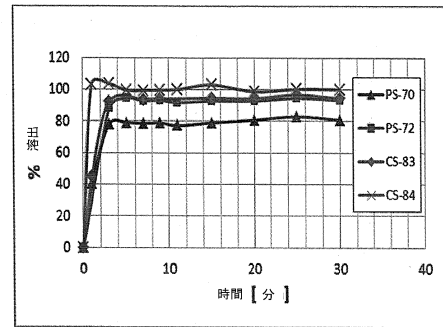


Figure 32

【図 33】

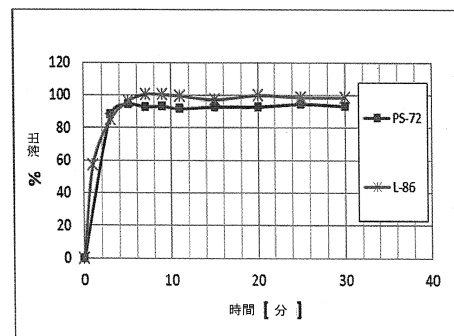


Figure 33

【図 34】

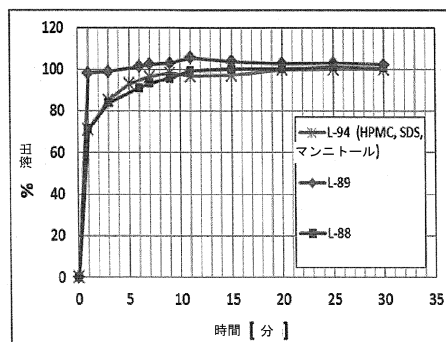


Figure 34

【図 35】

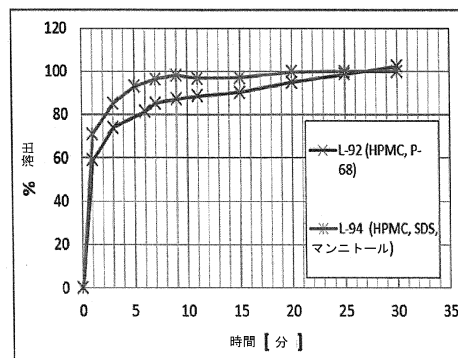


Figure 35

【図 36】

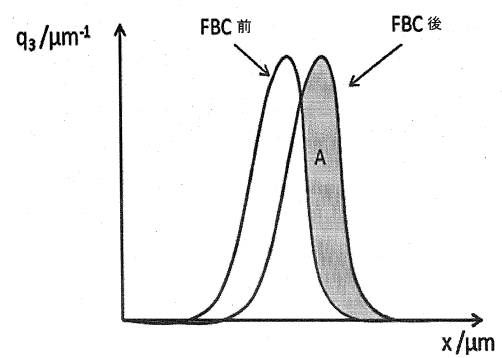


Figure 36

【図 37】

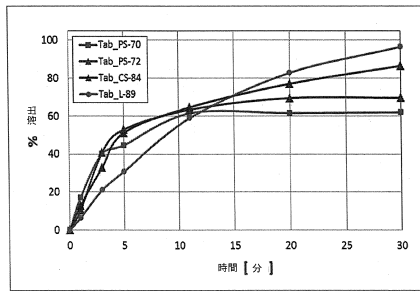


Figure 37

【図 38 A】

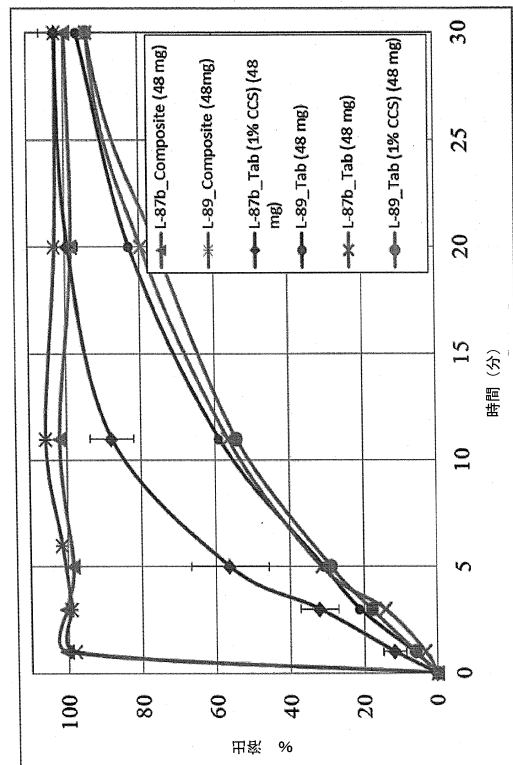


Figure 38A

【図 38 B】

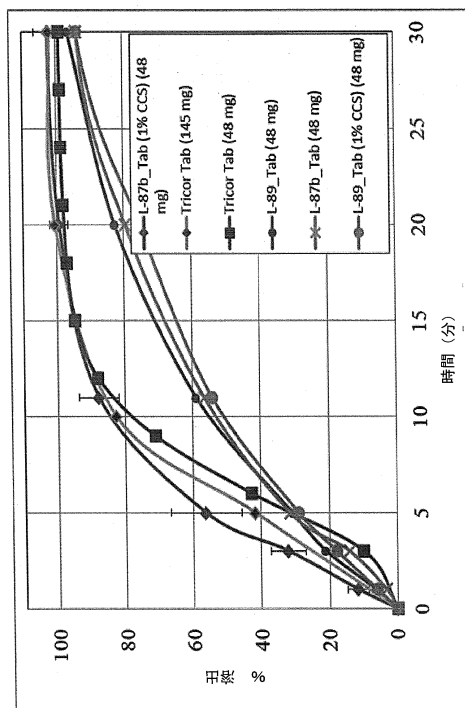


Figure 38 B

【図 39】

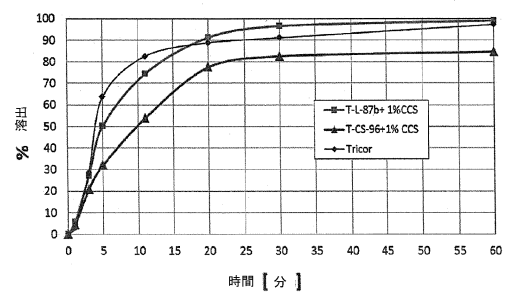


Figure 39

【図 40】

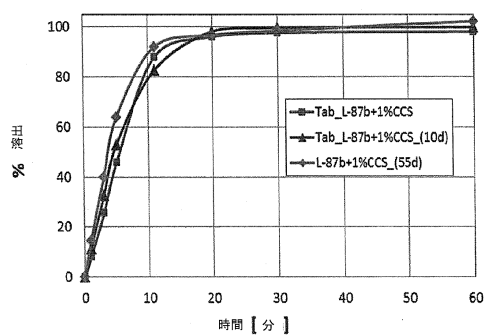


Figure 40

【図 41】

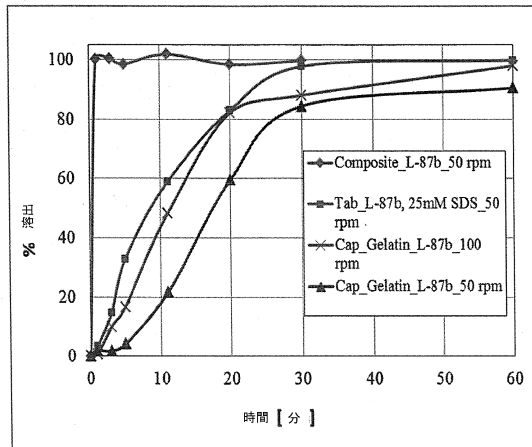


Figure 41

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/34	(2017.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10

- (72)発明者 デーヴ、ラジェッシュ
アメリカ合衆国、08540 ニュージャージー州、プリンストン、27 キャロライン ドライブ
- (72)発明者 ニーク、キャサリーナ
ドイツ連邦共和国、67069 ルートヴィヒスハーフェン、ギーゼルヘルブラッツ 1
- (72)発明者 ビルギリ、エジェヴィト エー.
アメリカ合衆国、07095 ニュージャージー州、ウッドブリッジ、2204 ブラザードライブ
- (72)発明者 アザド、モハメド エー.
アメリカ合衆国、07029 ニュージャージー州、ハリソン、323 ウィリアム ストリート、1スト フロアー

審査官 高橋 樹理

- (56)参考文献 特表2009-541485(JP,A)
特表2010-501511(JP,A)
特表2009-538315(JP,A)
特開2005-112825(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9