

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4327394号  
(P4327394)

(45) 発行日 平成21年9月9日(2009.9.9)

(24) 登録日 平成21年6月19日(2009.6.19)

(51) Int.Cl.	F 1		
A 6 1 J 3/02	(2006.01)	A 6 1 J 3/02	A
B 0 1 D 1/18	(2006.01)	B 0 1 D 1/18	
F 2 6 B 3/06	(2006.01)	F 2 6 B 3/06	
F 2 6 B 21/08	(2006.01)	F 2 6 B 21/08	
F 2 6 B 21/10	(2006.01)	F 2 6 B 21/10	A

請求項の数 10 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2001-506011 (P2001-506011)
(86) (22) 出願日	平成12年6月30日 (2000.6.30)
(65) 公表番号	特表2003-503122 (P2003-503122A)
(43) 公表日	平成15年1月28日 (2003.1.28)
(86) 國際出願番号	PCT/US2000/018087
(87) 國際公開番号	W02001/000312
(87) 國際公開日	平成13年1月4日 (2001.1.4)
審査請求日	平成19年5月18日 (2007.5.18)
(31) 優先権主張番号	60/141,719
(32) 優先日	平成11年6月30日 (1999.6.30)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	60/141,670
(32) 優先日	平成11年6月30日 (1999.6.30)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	597148884 ネクター セラピューティクス アメリカ合衆国・94070・カリフォルニア州・サンカルロス・インダストリアルロード・201
(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人	100102990 弁理士 小林 良博

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】乾燥粉末を調製するための噴霧乾燥法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

乾燥粉末組成物の製造方法であって、該製造方法が、液体小滴の噴霧組成物を状態調節ゾーンに導入し、小滴の表面に向かう表面活性構成成分の動きを可能にするのに十分な滞留時間の間、状態調節ゾーン内に噴霧組成物を懸濁させ、

噴霧組成物を乾燥ゾーンに移し、ここで乾燥ゾーンは状態調節ゾーンよりも低い相対湿度を有しており、そして

加熱ガスを乾燥ゾーンに導入して噴霧組成物を乾燥し、乾燥粉末組成物を生成して、そして

乾燥粉末組成物を収集する過程を包含する、乾燥粉末組成物の製造方法。

## 【請求項 2】

滞留時間が約1秒～約20秒の範囲である請求項1記載の方法。

## 【請求項 3】

状態調節ゾーン中の温度が約35～約120の範囲である請求項1又は2記載の方法。

## 【請求項 4】

状態調節ゾーン中の相対湿度が約10%～約99%の範囲である請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 5】

10

20

乾燥粉末組成物が約  $1 \mu m$  ~ 約  $5 \mu m$  質量中央値空気力学的直径の範囲のサイズを有する粒子を含む請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 6】**

乾燥粉末組成物が約  $0.5 \mu m$  ~ 約  $10 \mu m$  質量中央値直径の範囲のサイズを有する粒子を含む請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 7】**

表面活性構成成分が活性作用物質または賦形剤から成る群から選択される請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 8】**

組成物が状態調節ゾーンの長尺状管に組成物を通すことにより懸濁される請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。 10

**【請求項 9】**

組成物が状態調節ゾーンのタンク中で組成物を循環させることにより懸濁される請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 10】**

組成物が少なくとも 1 % 固体内容物を含み、乾燥粒子が少なくとも約 60 % の放出用量を有する請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】**

**【0001】**

**産業上の利用分野**

20

本発明は一般的に、乾燥粉末組成物の製造のための装置および方法に関する。特に本発明は、製剤用途に適した、好ましくは吸入により投与される乾燥粉末に適した噴霧乾燥粉末の製造のための装置および方法を提供する。本発明によれば、噴霧乾燥方法の乾燥動力学は、例えば、乾燥粉末組成物の製造中の表面活性構成成分の表面分散を促しました非晶質 - 結晶質転移を促すよう制御され得る。

**【0002】**

**発明の背景**

長年に亘って、ある種の薬剤は、ヒトにおける種々の症状を治療するための肺送達に適した組成物として販売されてきた。このような薬剤肺送達組成物は、患者により吸入されて活性作用物質が肺の肺胞領域に達し得るエーロゾル化薬組成物を含む。 30

**【0003】**

薬剤肺送達は、例えば深部肺への乾燥粉末組成物の送達により成し遂げられ得る。これらの粉末は、WO96/32149, WO99/16419 および米国特許第5,976,574号、第5,985,248号、第6,001,336号および第6,051,256号（これらの記載内容は、参照により本明細書中に含まれる）に記載されているような噴霧乾燥により調製されてきた。しかしながら、噴霧乾燥による安定乾燥粉末としての製剤組成物の調製は、多数の課題を抱えている。噴霧乾燥法を拡大するためには、供給流の総固体含量を増大するのが望ましい。しかしながら、より多い総固体含量、即ち約 1% (w/v) より多い供給流から調製される粉末の放出用量は有意に減少することが判明した。

**【0004】**

40

さらに、乾燥粉末として製剤組成物を送達する能力は、多くの課題を呈示する。例えば、結晶および非晶質相の両方を含有する粒子は、物理的または化学的不安定性を示し得る。非晶質から結晶質への貯蔵中の物質の転移は、粒子融合およびその他の物理的变化の結果としてこのような不安定性を生じ得る。さらに、結晶化は、残留非晶質相中の含水量を増大し、それにより物質のガラス転移温度 ( $T_g$ ) を低減する傾向がある。非晶質領域の含水量増大は分子移動度を増大し、そして化学分解反応速度（即ち加水分解、凝集等）を増大し得る。高いパーセンテージの結晶化度を有する組成物ほど、貯蔵中に分解しにくいと思われる。

**【0005】**

乾燥動力学の何らかの制御を提供するためには、異なる温度に保持される乾燥ゾーンを有 50

する噴霧乾燥機を提供することが知られている。例えば、米国特許第4,257,799号は、約100~500 μの外径を有する小中空ガラス球の製造方法であって、ガラス形成溶液の水性小滴を長型垂直滴下炉または種々の温度領域を有する炉に導入する過程を包含する方法を開示する。

#### 【 0 0 0 6 】

米国特許第5,632,100号、第5,924,216号および第4,281,024号も、所望の含水量を達成するため大型粒子が典型的には二次乾燥に付される多乾燥ゾーンによる噴霧乾燥を開示する。

#### 【 0 0 0 7 】

米国特許第6,051,257号は、所望の物理的特性を粒子に付与するための、それらが噴霧乾燥法により生成された後の構造的改良粒子を開示する。粒子改質装置は、典型的には噴霧乾燥機炉とは無関係な温度制御を有する炉であり、それらが噴霧乾燥機炉を出た後に生成粒子を受容するよう配置される。10

#### 【 0 0 0 8 】

米国特許第5,874,063号(Briggner等)は、すでに製造された微細粒子を蒸気相中で溶媒で処理し、次に余分量の溶媒を除去することにより慣用的微細粒子の結晶化度を増大するための方法を記載する。溶媒は、有機溶媒であり得るし、あるいはそれは水であり得る。

#### 【 0 0 0 9 】

吸入ようの乾燥粉末の調製のような製剤用途のための所望の物理的特性を有する粒子を生成するために、噴霧乾燥工程の乾燥動力学の制御を提供する必要性が依然として存在する。許容可能な肺送達特徴を有する乾燥粉末を提供する装置および方法を提供するのが望ましい。本発明は、従来技術における前記の欠点を克服する。20

#### 【 0 0 1 0 】

##### 発明の要約

本発明は、一局面において、乾燥粉末薬剤の生成中に表面活性構成成分の表面拡散を助長し、したがって肺送達に関する放出用量改善を示す乾燥粉末組成物を生成するための好例の装置および方法を提供する。本発明の別の局面において、完成微細粒子を水、溶媒または熱の附加処理に曝すことなく、乾燥中の非晶質・結晶質転移を助長するために噴霧乾燥法の乾燥動力学の制御改善を提供することができる、ということを我々は見出した。したがって、その保存期間を通して、微細粒子組成物の潜在的不安定性を低減するかまたは最小限にすることができる。30

#### 【 0 0 1 1 】

本発明の一実施態様は、表面活性構成成分を含有する製剤組成物の噴霧乾燥に向けられる。乾燥粉末を生成するための装置であって、アトマイザー、ならびに噴霧組成物が液体状態のままである滞留時間の間噴霧組成物を懸濁するようアトマイザーと連結された少なくとも1つの状態調節ゾーン(conditioning zone)を包含する装置が提供される。乾燥機は、状態調節ゾーンを出た組成物を乾燥するために状態調節ゾーンと連結される。さらに、収集器は、粉末形態の乾燥組成物を収集する。このように、状態調節ゾーン中の滞留時間、温度および相対湿度を制御することにより、小滴が熱力学的平衡に達する方法で噴霧組成物は懸濁されるが、この場合、表面活性構成成分は小滴の表面に拡散して、その平衡配向に達する。本発明のこの局面によれば、状態調節ゾーン中の温度および相対湿度は、噴霧直後の期間中の状態調節ゾーンにおける小滴の乾燥を最小限にするレベルに、好ましくは本発明の溶媒蒸発をすべて一緒に防止するレベルに保持される。40

#### 【 0 0 1 2 】

本発明はさらに、粒子の表面に高濃度の表面活性構成成分を有する粉末化組成物の製造方法を提供する。本発明の一方において、液体小滴の噴霧組成物は状態調節ゾーン中に導入される。噴霧組成物は、滞留時間の間状態調節ゾーン内に懸濁されるが、この間、組成物は、小滴が熱力学的平衡に達するのを可能にし、そして表面活性構成成分を小滴の表面に拡散させるために、液体状態のままである。本方法は、状態調節化組成物を乾燥機に移して、乾燥機中に加熱ガスを導入し、状態調節化組成物を乾燥させて、乾燥粒子を生成し50

、乾燥粒子を収集する過程を包含する。

**【0013】**

別の局面では、本発明は、製造中にこのような組成物の非晶質・結晶質転移を促して、貯蔵中の安定性増大をもたらす乾燥粉末組成物の製造のための好例の装置および方法を提供する。本発明は、少なくとも一部は、粉末化組成物の貯蔵安定性が粉末の製造条件により大いに影響されるという予期せぬ観察に基づく。本発明のこの局面によれば、乾燥粉末を生成するための多ゾーン噴霧乾燥機装置および使用方法が提供される。本装置は、状態調節ゾーン中に噴霧組成物を導入するための流入口を有する少なくとも1つの状態調節ゾーンを包含する。状態調節ゾーン中への空気流は、温度および相対湿度を制御するよう制御される。

10

**【0014】**

噴霧組成物は、噴霧小滴中の水の活性が状態調節ゾーンの環境と平衡になるのを可能にするために、予定温度および相対湿度出滞留時間の間、状態調節ゾーン中に残存する。この水活性（または含水量）の平衡は、小滴の部分的乾燥を生じ、そして噴霧組成物中の非晶質・結晶質転移を促す。乾燥機は、噴霧組成物を完成乾燥粒子に乾燥するために状態調節ゾーンに連結される。さらに、収集器は、乾燥粒子を収集する。このように、状態調節ゾーン中の温度および相対湿度を制御することにより、そして滞留時間を制御することにより、噴霧組成物は状態調節され、非晶質・結晶質転移を促進するように乾燥される。本発明のこの局面によれば、部分的乾燥粒子は状態調節ゾーンから出るが、この場合、粒子はさらに乾燥を必要とする十分高い含水量を保持する。部分的乾燥粒子中のこの余分量水分は、可塑剤として作用して結晶化を可能にする。部分的乾燥粒子は次に、2~3秒の滞留時間内に非晶質物質を転換する速度で結晶化を起こさせる温度および相対湿度レベルに曝される。

20

発明の詳細な説明

定義

「活性（作用）物質(active agent)」とは、本明細書中で記載する場合、何らかの薬理学的な、しばしば有益な作用を提供する作用物質(剤/agent)、薬剤(drug)、化合物、組成物またはそれらの混合物を包含する。この例としては、食料、食料サプリメント、栄養剤、薬剤、ワクチン、ビタミンおよびその他の有益な作用物質が挙げられる。本明細書中で用いる場合、本用語はさらに、患者における局在性または全身性作用を生じる任意の生理学的または薬理学的に活性な物質を包含する。送達され得る活性作用物質としては、抗生物質、抗ウイルス薬、抗てんかん薬、鎮痛薬、抗炎症薬および気管支拡張薬ならびにウイルスが挙げられ、そして無機および有機化合物、例えば末梢神経、アドレナリン作動性受容体、コリン作動性受容体、骨格筋、心臓血管系、平滑筋、血液循環系、シナプス部位、ニューロエフェクター接合部位、内分泌およびホルモン系、免疫系、生殖系、骨格系、オータコイド系、栄養および排泄系、ヒスタミン系ならびに中枢神経系に作用する薬剤であり得る。適切な作用物質は、例えば多糖、ステロイド、催眠薬および鎮静薬、精神興奮薬、トランキライザー、鎮痙薬、筋弛緩薬、抗パーキンソン病薬、鎮痛薬、抗炎症薬、筋収縮薬、抗微生物薬、抗マラリア薬、ホルモン薬、例えば避妊薬、交感神経様作用薬、生理学的作用を引き出し得るタンパク質およびポリペプチド、利尿薬、脂質調節薬、抗男性ホルモン薬、駆虫薬、新生物形成薬、抗新生物薬、低血糖薬、栄養剤およびサプリメント、成長補助剤、脂肪、抗腸炎薬、電解質、ワクチンおよび診断薬が挙げられるが、これらに限定されない。

30

**【0015】**

本発明に有用な活性作用物質の例としては、インスリン、カルシトニン、エリスロポエチン(EPO)、VII因子、IX因子、セレダーゼ、セレザイム、シクロスボリン、顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)、-1プロテイナーゼ阻害剤、エルカトニン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、成長ホルモン、ヒト成長ホルモン(HGH)、成長ホルモン放出ホルモン(GH-RH)、ヘパリン、低分子量ヘパリン(LMWH)、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、インターロ

40

50

イキン - 2、黄体形成ホルモン放出ホルモン (L H R H)、ソマトスタチン、ソマトスタチン類似体、例えばオクトレオチド、バソプレッシン類似体、卵胞刺激ホルモン (F S H)、インスリン様成長因子、インスリントロピン、インターロイキン - 1 受容体アンタゴニスト、インターロイキン - 3、インターロイキン - 4、インターロイキン - 6、マクロファージコロニー刺激因子 (M - C S F)、神経成長因子、上皮小体ホルモン (P T H)、チモシン 1、I I b / I I I a 阻害剤、- 1 アンチトリプシン、呼吸器シンシチウムウイルス抗体、囊胞性纖維症膜貫通調節剤 (C F T R) 遺伝子、デオキシリボヌクレアーゼ (D N Aーゼ)、殺細菌性 / 透過性増大タンパク質 (B P I)、抗 C M V 抗体、インターロイキン - 1 受容体、13 - シスレチノイン酸、パンタミジンイセチオネート、天然または合成肺表面活性作用物質、ニコチン、アルブテロールスルフェート、メタプロテレノールスルフェート、ベクロメタソンジプロピオネート、トリアムシノロンアセトアミド、ブデソニドアセトニド、イプラトロピウムプロミド、フルニソリド、フルチカソソ、クロモリンナトリウム、エルゴタミンタートレート、ならびに前記の類似体、アゴニストおよびアンタゴニスト、シプロフロキサシン、トブラミシン、ゲンタマイシンおよびアジトロマイシンが挙げられるが、これらに限定されない。活性作用物質はさらに、裸核酸分子として存在する核酸、ウイルスベクター、関連ウイルス粒子、関連するかまたは脂質または脂質含有物質内に組み入れられる核酸、細胞、特に肺の肺胞領域の細胞のトランスフェクションまたは形質転換に適した種類のプラスミド D N A または R N A あるいはその他の核酸構築物を包含する。活性作用物質は、種々の形態、例えば可溶性および不溶性の荷電または非荷電の分子、分子錯体の成分または薬理学的に許容可能な塩であり得る。活性作用物質は天然分子であり得るし、あるいはそれらは組換え的に生成され得るか、またはそれらは付加または欠失された 1 つ又はそれ以上のアミノ酸を有する天然または組換え的生成活性作用節の類似体であり得る。さらに活性作用物質は、ワクチンとして用いるのに適した生弱毒化または死ウイルスを包含し得る。

## 【0016】

本発明の活性作用物質は、任意に、呼吸器および肺投与に適した製剤担体または賦形剤と併合され得る。このような担体または賦形剤は、患者に送達されている粉末中の活性作用物質濃度を低減するのが望ましい場合に增量剤として単に役立ち得るか、または加工処理前に活性作用物質に付加されて、粉末分散装置内の粉末の安定性および / または分散可能性を改良し得る。他の実施態様では、賦形剤は、例えばプラセボとして臨床試験において、活性作用物質を含有せずに肺経路により送達され得る。このような賦形剤としては、(a) 炭水化物、例えば单糖、例えばフルクトース、ガラクトース、グルコース、D - マンノース、ソルボース等；二糖、例えばラクトース、トレハロース、セルロビオース等；シクロデキストリン、例えば 2 - ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン；ならびに多糖、例えばラフィノース、マルトデキストリン、デキストラン等、(b) アミノ酸、例えばグリシン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、リシン等、(c) 有機酸および塩基から調製される有機塩、例えばクエン酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸ナトリウム、塩酸トロメタミン等、(d) ペプチドおよびタンパク質、例えばアスパルテーム、ヒト血清アルブミン、ゼラチン等、ならびに (e) アルジトール、例えばマンニトール、キシリトール等が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい群の担体としては、ラクトース、トレハロース、ラフィノース、マルトデキストリン、グリシン、クエン酸ナトリウム、ヒト血清アルブミンおよびマンニトールが挙げられる。

## 【0017】

「乾燥粉末」とは、易流動性であり、ならびに (i) 吸入器装置中で容易に分散され、そして (ii) 粒子の一部が肺に達して肺胞中への浸透を可能にするよう被験者により吸入され得る、微細分散固体粒子からなる組成物を示す。このような粉末は、「呼吸の際に吸い込まれ得る(respirable)」かまたは肺送達に適していると考えられる。乾燥という用語は、粉末に関連して、組成物が吸入器装置中で粒子を容易に分散させて、エーロゾルを生成させうる含水量を有することを意味する。乾燥粉末は、典型的には約 10% 未満の水分を

、好ましくは5%未満の水分を含有し、さらに好ましくは約3%未満の水分を含有する。

【0018】

「放出用量(emitted dose)」または「ED」とは、粉末ユニットまたは貯蔵器からの放出または分散事象後の適切な吸入器装置からの乾燥粉末の送達の指標を指す。EDは、送達用量対表示用量(即ち、放出前に適切な吸入器装置中に入れられる単位用量当たりの粉末の質量)の比と定義される。EDは実験的確定量であり、典型的には患者投与を模したin vitro用具構成を用いて確定される。ED値を確定するために、表示用量の乾燥粉末(前記のような)を適切な吸入器装置に入れ、次にこれを作動させ、粉末を分散させる。その結果生じたエーロゾル雲を次に装置から真空中で引き抜くが、この場合、それは装置マウスピースに取り付けられた恒量化されたフィルター上に捕獲される。フィルターに達する粉末の量は、送達用量と事実上等しい。例えば、吸入装置中に置かれた5 mg乾燥粉末含有プリスターパックに関しては、粉末の分散が前記のように引裂フィルター上に4 mgの粉末の回収を生じた場合には、乾燥粉末組成物に関するEDは4 mg(送達用量)/5 mg(表示用量)=80%である。10

【0019】

「質量中央値直径(mass median diameter)」または「MMD」とは、本発明の粉末は一般に多分散性である(即ち、一連の粒子サイズから成る)ため、中央値粒子サイズの測定値である。MMD値は、本明細書中で報告される場合、遠心沈降により確定されるが、しかし任意の数の一般的に用いられる技法が中央値粒子サイズを測定するために用いられ得る。20

【0020】

「質量中央値空気力学的直径(mass median aerodynamic diameter)」または「MMAD」20とは、分散化粒子の空気力学的サイズの測定値である。空気力学的直径は、その沈降行動に関してエーロゾル化粉末を記載するために用いられ、粒子と同様の、一般的に空气中での沈降速度を有する単位密度球の直径である。空気力学的直径は、粒子形状、密度および粒子の物理的サイズを包含する。本明細書中で用いる場合、MMADは、カスケードインパクションにより測定されるエーロゾル化粉末の空気力学的粒子サイズ分布の中点または中央値を指す。

【0021】

「粉末化組成物」とは、肺送達に適した組成物または胚送達に適した賦形剤中の前記のような活性作用物質、あるいは活性作用物質および賦形剤の組合せを意味する。粉末化組成物は乾燥粉末形態で送達され得るか、またはそれは適切な低沸点高揮発性噴射剤との混合物中に存在し得る。1つより多い活性作用物質または賦形剤が粉末化組成物中に混入され得るし、「作用物質」または「賦形剤」という用語の使用は、どの点においても、2つまたはそれ以上のこのような作用物質または賦形剤の使用を排除しない、と理解されるべきである。30

【0022】

「表面活性構成成分」とは、小滴の表面張力を低減するよう作用する本発明の装置および方法とともに用いられる組成物の任意の構成成分を指し、インスリンのような表面活性タンパク質を含めた活性作用物質であり得るし、または組成物に付加される賦形剤であり得る。40

【0023】

図1は、本発明により乾燥粉末を生成するための装置の一例を示す模式図である。図1は、状態調節ゾーン12を有する装置10を示す。供給原料18は、アトマイザー20を通して状態調節ゾーン12中に注入される。状態調節ゾーン12に進入する空気流の相対湿度および温度を制御するために作動する相対湿度制御器14および温度制御器16が含まれる。相対湿度制御器14は、状態調節ゾーン12への空気流入口流に水を注入して、その中の湿度を増大し得る。温度制御器16は、状態調節ゾーン12に付加される空気の温度を制御することにより状態調節ゾーン12内の温度を制御する。

【0024】

表面活性構成成分の表面濃度増大を包含する乾燥粉末を生成するための装置および方法に向けられる本発明の第一の局面によれば、活性作用物質、賦形剤または活性作用物質／賦形剤組合せは、0.01% (w/v) ~ 10% (w/v)、通常は0.1% ~ 5.0% (w/v)、しばしば1.0% ~ 3.0% (w/v) の濃度で供給原料中に溶解または懸濁される。組成物は噴霧され、次に状態調節ゾーン12に進入する。噴霧組成物は、蒸発を最小限にし、小滴を熱力学的平衡に達成させるために制御された相対湿度および温度レベルで状態調節ゾーン中に残存するが、この場合、表面活性構成成分は小滴表面でその平衡配向に達する。本発明のこの局面によれば、状態調節ゾーンを出る小滴が溶媒の大多数を保持し、したがって以下で詳細に考察するように、液体状態のままである。

## 【0025】

10

本発明のこの局面によれば、状態調節ゾーン12は、前記のような乾燥粒子「皮膚」の形成前に小滴表面への表面活性構成成分、例えばタンパク質、例えばインスリンの拡散増大を促すために、遅い乾燥速度を最小限にするよう作動される。好ましくは、状態調節ゾーン12中の温度は、噴霧直後の期間の小滴乾燥を最小限にするよう下げられる。初期小滴乾燥は、中等度温度で状態調節ゾーン12内の高相対湿度環境を保持することにより制限される。状態調節ゾーン12中の温度は、60 未満、好ましくは50 未満、最も好ましくは25 ~ 50 であり、10%より高い、好ましくは20%より高い、最も好ましくは25%より高く100%までの相対湿度が状態調節ゾーン中で保持される。本発明のこの局面による状態調節ゾーン12中の小滴滞留時間は、好ましくは約0.1秒 ~ 約20秒、さらに好ましくは約2秒 ~ 約5秒である。しかしながら、特定滞留時間は、供給原料18の特定の組成物によって変わり得る。滞留時間中、噴霧組成物18は、好ましくは液体小滴のままである。状態調節ゾーン中の滞留時間および条件は、状態調節ゾーン12を出る噴霧組成物が液体形態のままであるよう保持される。

## 【0026】

20

状態調節ゾーン12に付加される空気の温度、相対湿度の制御、ならびに状態調節ゾーン12内の滞留時間の制御は、表面活性構成成分の表面濃厚化増大を促すのに十分な継続時間の間液体形態で噴霧供給原料18を懸濁することによる例示的乾燥粉末の生成を促進する。標準噴霧乾燥装置、例えばBuchi、Niro、APV、Yamato Chemical Company、Okawara Kakoki Company等により製造されるものと比較した場合の最小化乾燥速度での液体小滴の状態調節は、小滴が熱力学的平衡に達するのを、そして小滴表面への表面活性構成成分の拡散を促す。このようにして、表面活性構成成分により、生成された乾燥粉末の表面を濃厚化しながら、噴霧供給原料中の固体含量増大が処理され得る。したがって、そのように生成された乾燥粉末は、標準BuchiまたはNiro噴霧乾燥機で生成されるものと比較した場合、より高い放出用量を有する（図2参照）。

## 【0027】

30

噴霧乾燥組成物の非晶質 - 結晶質転移を促すことに向けられる本発明の別の局面によれば、本発明は、従来生成された噴霧乾燥粉末より安定である乾燥粉末を生成するための装置および方法を提供する。乾燥粉末は、好ましくは、しばしば混合非晶質および結晶質粉末を生じる条件下での噴霧乾燥により調製される。通常は結晶形態の大量活性作用物質は、生理学的に許容可能な水性緩衝液、典型的には約2~9のpH範囲を有するクエン酸塩緩衝液中に溶解される。賦形剤は、活性作用物質と組合せて、あるいは活性作用物質が送達されない場合はそれ自体が、溶液に付加され得る。活性作用物質は、典型的には0.01% (w/v) ~ 3% (w/v)、通常は0.2% ~ 2.0% (w/v) の濃度で供給原料中に溶解または懸濁される。供給原料中の活性作用物質のより高い濃度は本発明の範囲内である、と理解されるべきである。本発明のこの局面によれば、噴霧組成物は、組成物の非晶質 - 結晶質転移を提供するよう温度および相対湿度が制御される少なくとも1つの状態調節ゾーンを通過する。本発明のこの局面によれば、状態調節ゾーンに進入する小滴が部分的乾燥粒子として出るよう、最終乾燥過程の前に噴霧組成物から液相の大多数が蒸発される。部分的乾燥粒子は、可塑剤として作用し、結晶化を可能にするのに十分な水分を保持する。

## 【0028】

40

50

本発明のこの局面によれば、部分的乾燥粒子は有意に増大された相対湿度に延長滞留時間の間、曝露される。本発明のこの局面によれば、状態調節ゾーン12中の温度は35~120

内であり、状態調節ゾーン12中の相対湿度は10~99%であり、そして滞留時間は、実質的にさらなる結晶化が起きない程度に非晶質・結晶質転移を可能にするのに十分な時間である。滞留時間は、好ましくは約1秒~約60秒、さらに好ましくは約2秒~約20秒である。しかしながら、特定滞留時間は、供給原料18の特定組成物によって変わり得る。本発明のこの局面によれば、部分乾燥粒子は、収集前に、さらなる状態調節および/または最終乾燥のために状態調節ゾーン12を出る。大多数の液体は、最終乾燥段階に入る前に、状態調節ゾーン(または多数の状態調節ゾーンが用いられる場合には最終状態調節ゾーン)を出る噴霧組成物から蒸発されていた。

10

#### 【0029】

図1を再び参照すると、アトマイザー20は状態調節ゾーン12への流入口として作動する。特に供給原料組成物18はアトマイザー20により噴霧され、状態調節ゾーン12中に注入され、そこではそれは前記のように滞留時間の間、残留する。吸入用に意図された乾燥粉末の調製のために、アトマイザー20は直径50 $\mu\text{m}$ 未満、好ましくは30 $\mu\text{m}$ 未満、最も好ましくは20 $\mu\text{m}$ 未満の小滴を生成する。噴霧組成物18が状態調節ゾーン12中に残留する時間は、状態調節ゾーン(単数または複数)12のサイズ、型および数によって変わる。好ましくは状態調節ゾーン12は、前記のより迅速な乾燥環境と比較して、状態調節ゾーン12内で組成物の長期滞留時間を提供するよう形造される。

#### 【0030】

装置10は、種々の供給原料18を伴って用いられて、乾燥粉末30を生成し得る。例えば供給原料18は、前記の活性作用物質を単独でまたは前記のいずれかの賦形剤と組合せて含み得るか、あるいは供給原料18は、活性作用物質の非存在下で賦形剤を含み得る。1つ又はそれ以上の活性作用物質および1つ又はそれ以上の賦形剤が、供給原料組成物中に含まれ得る。供給原料組成物は、溶媒または補助溶媒装置も含み得る。溶媒は、水、エタノール、アセトン、イソプロパノールおよびメタノールまたはそれらの組合せであり得るが、これらに限定されない。

20

#### 【0031】

一実施態様では、状態調節ゾーン12はプラグフロー状態調節ゾーン12、即ちファースト-イン-ファースト-アウト(FIFO)状態調節ゾーンを包含する。あるいは、状態調節ゾーン12は、バックミキシング状態調節ゾーン12、即ち再循環状態調節ゾーンであり得る。さらに、FIFOおよび再循環(連続攪拌タンク反応器)形状の組合せを含めた、1つより多い状態調節ゾーン12が用いられ得る。このようにして、滞留時間は、状態調節ゾーン12内の所望の温度/相対湿度環境で供給原料18が費やす時間を制御することにより、制御され得る。一実施態様では、状態調節ゾーン12は、約2m~約6mの長さを有する長尺状断熱管(例えばガラス管)を包含する。

30

#### 【0032】

相対湿度制御器14を用いる実施態様に関しては、制御器14はその相対湿度を少なくとも10%、好ましくは約20%~約99%に制御するために状態調節ゾーン12中に十分な湿潤空気を入れる。

40

#### 【0033】

作動中、装置10内の温度を監視するのが好ましい。相対湿度環境中の有効温度の概算は、示差走査熱量計(DSC)、熱活性モニター(TAM)、水分収着およびX線粉末回析から概算され得る。一実施態様では、状態調節ゾーン12中の温度は、個々の試験のために選択される温度/相対湿度の組合せによって、約35~約110の範囲である。

#### 【0034】

一実施態様では、既知の組成および固体含量の供給原料組成物は、実験室規模工程に関しては約2.5~約100.0ミリリットル/分(ml/min)、しばしば約2.5~7.0ml/minの、そしてパイロット商業規模工程に関しては約10.0~100.0ml/minの液体速度で、双頭式流体アトマイザー20を通してポンプ輸送される。アトマイザー20ガス圧および流量は、実験

50

室規模工程に関してはそれぞれ約30ポンド／平方インチ(psig)～約100 psiおよび約0.5～1.3 scfm、パイロット商業規模工程に関しては約30～130 psigおよび5～20 scfmである。

#### 【0035】

図1に示したように、供給原料18は状態調節ゾーン12を出て乾燥機24に入る。乾燥機24は、噴霧供給源量18を乾燥組成物にさらに乾燥するよう作動し、典型的には状態調節ゾーン12の相対湿度より有意に低い相対湿度で作動する。乾燥機24は、状態調節か供給原料22を受容する流入口と乾燥空気を受容する流入口を有する。さらに、加熱空気(例えば約4～9 scfm)は、状態調節ゾーン12および乾燥機24間の装置10空気流に付加され得る。特殊な一実施態様では、空気の温度は、装置10中の水の量ならびに下流での所望の相対湿度／温度組合せによって、約90～約180である。10

#### 【0036】

乾燥機24は、本発明の範囲内の種々の形状を有し得る。例えば、一実施態様では、乾燥機24は、長さ約2m～約6mの断熱ガラス小室または管である。一実施態様では、乾燥ゾーン24は、長さ約1m～約3mの断熱ガラス小室または管である。結晶性を促すための特定の一実施態様では、乾燥ゾーン24における粒子滞留時間は約0.4秒である。

#### 【0037】

装置10を流れる総空気流は、装置10の形状、収集装置および処理されている供給原料18によって変わる。一例では、総空気流は、アトマイザー空気、供給原料18および状態調節ゾーン12中に注入される空気ならびに乾燥機24中に注入される加熱空気を考慮に入れて、約19 scfm～約23 scfmである。20

#### 【0038】

乾燥組成物は、収集器28中に収集される乾燥粉末30を含む。収集器28は、例えばサイクロンまたはバッグハウス収集器を包含し得る。本発明の範囲内のその他の収集器も用いられ得る、と当業者には理解される。乾燥粉末30は、好ましくは約0.5μ～約10.0μの質量中央値直径(MMD)、および約1～5μの質量中央値空気力学的直径(MMAD)を有する。

#### 【0039】

本発明はさらに、装置10を用いる粉末化組成物の製造方法の例を提供する。図3に示したように、例示的一方法(100)は、供給原料(102)を噴霧し、噴霧供給原料を状態調節ゾーン(104)に導入する過程を包含する。30

#### 【0040】

本方法は、状態調節ゾーン内の温度を制御する(106)ことを包含し、そしてさらに状態調節ゾーン内の湿潤空気を付加する(108)ことを包含し得る。小滴表面への表面活性構成成分の移動を促すために滞留時間の間、溶液は状態調節ゾーン中に懸濁される(110)。次に本方法は、供給原料組成物を乾燥し(112)、そして乾燥粉末を収集する(114)過程を包含する。

#### 【0041】

一局面では、状態調節ゾーンは、約0.1秒～約20秒の範囲の滞留時間の間、噴霧小滴を懸濁するよう形造される。別の局面では、状態調節ゾーンは、少なくとも約1mの長さを有する長尺状断熱管を包含する。とりわけ状態調節ゾーンサイズおよび状態調節ゾーンを通り抜ける供給原料組成物流量を制御することにより、滞留時間が制御され得る。一局面では、状態調節ゾーンは供給原料組成物を懸濁し得るタンクを包含する。一局面では、給湿器は、その中の相対湿度を制御するために状態調節ゾーンに連結される。同様に、別の局面では、装置は、状態調節ゾーンへの進入時に供給原料組成物の温度を制御するための温度制御器を包含する。組成物温度および状態調節ゾーン相対湿度の制御は、一部は状態調節ゾーン中で液体状態に噴霧組成物を保持することにより、表面活性粒子の拡散を助長する。40

#### 【0042】

一局面では、状態調節ゾーンの長尺状管に組成物を通すことにより、組成物は状態調節ゾ50

ーン 1 2 中に懸濁される。あるいは、状態調節ゾーンのタンク中で組成物を循環させることにより、組成物は懸濁される。それゆえ、本発明の範囲内の種々の状態調節ゾーンが用いられ得る。

#### 【 0 0 4 3 】

ここで図 4 を参照すると、本発明の代替的方法により乾燥粉末を生成するための代替的装置 5 0 が記載されている。装置 5 0 は、噴霧供給原料組成物 5 8 の受容のための一次状態調節ゾーン 5 2 を有する。前記のように、一次状態調節ゾーン 5 2 は、状態調節ゾーン 5 2 に進入する空気流の温度および / または相対湿度を制御するための制御器の他に、温度および / または相対湿度を監視するためのモニターを包含し得る。図 4 に示されているように、噴霧組成物 5 8 が導入される環境を制御するために、複数の状態調節ゾーンが一列に連結される。図 4 は、二次状態調節ゾーン 6 2 から N 次状態調節ゾーン 6 4 までを図示する。多数の状態調節ゾーン 5 2 、 6 2 ~ 6 4 を用いることにより、温度、相対湿度および状態調節時間が制御され得る。このような環境は、噴霧組成物の非晶質 - 結晶質転移を可能にする。多数の状態調節ゾーン 5 2 、 6 2 ~ 6 4 の使用は、状態調節ゾーン 5 2 、 6 2 ~ 6 4 の数を変えることにより、異なる組成物の生成に必要であり得る場合に、单一装置 5 0 が状態調節時間を変更するのも可能にする。

10

#### 【 0 0 4 4 】

多数状態調節ゾーン 5 2 、 6 2 ~ 6 4 の使用はさらに、適切な位置での装置 5 0 の流れの中への種々の構成要素の導入を可能にする。例えば、ある環境では、装置 5 0 中に溶媒および溶媒蒸気のような付加的物質を導入するのが望ましい。このような物質の導入は、装置 5 0 内の、特に所望の状態調節ゾーン 5 2 、 6 2 ~ 6 4 内の適切な位置に生じ得る。図 4 に示されているように、一次物質 7 0 は状態調節ゾーン 5 2 中に挿入され、二次物質 7 2 は状態調節ゾーン 6 2 中に導入され、そして N 次物質 7 4 は状態調節ゾーン 6 4 中に導入される。装置 5 0 に導入される物質 7 0 ~ 7 4 の数および種類は、もちろん、一部は加工処理される組成物 5 8 によって変わる。

20

#### 【 0 0 4 5 】

例えば、多数状態調節ゾーンは、異なる蒸気圧を有する補助溶媒を用いることにより、組成物 5 8 内の構成要素の逐次転移および乾燥を可能にする。一実施態様では、組成物 5 8 は、エタノール / 水補助溶媒中に活性作用物質および賦形剤を含有する。一補助溶媒、例えばエタノールの蒸発は、その中に溶解された構成成分の凝固を引き起こして、それらの構成成分により濃厚化されるべき小滴の乾燥表面の組成物を生じる。次に、残りの溶媒、例えば水の蒸発は、エタノール可溶性構成成分の凝固を生じる。水およびエタノールの使用は、装置 5 0 において加工処理され得る多数の補助溶媒および多溶媒の一例に過ぎない、と当業者には理解される。例えば前記の活性作用物質エタノール / 水補助溶媒組成物 5 8 に、余分量のエタノールを含む一次物質 7 0 、および加熱乾燥空気を含む二次物質 7 2 が付加され得る。前記のように、エタノールが先ず蒸発し、次に水が蒸発する。しかしながら、エタノールは余分量で付加されているため、二次物質 7 2 が付加された後まで、エタノール溶解構成成分は依然として溶解したままである。その溶媒中に溶解した構成成分は最初に凝固するため、蒸発する一次溶媒が乾燥粒子の表面を決定する。残りの溶媒（単数または複数）は、乾燥皮膚を通して蒸発し、そしてそれらの溶解構成成分は乾燥皮膚の内側に凝固する。

30

#### 【 0 0 4 6 】

一実施態様では、二次物質 7 2 または N 次物質 7 4 は、組成物 5 8 の部分を構成する分散粒子の表面構成成分と反応し得る試薬を含む。このような試薬は、例えば組成物 5 8 のコーティングを提供し得る。このような試薬としては、リン脂質、サッカリン、ロイシンおよびコレステロールが挙げられるが、これらに限定されない。物質 7 0 ~ 7 4 はさらに、昇華物質を含有する加熱ガス流を含み得る。状態調節ゾーン 5 2 、 6 2 ~ 6 4 を通してガスおよび組成物 5 8 の流れに付加される場合、昇華物質は固体コーティングとして粒子周囲に沈着され得る。

40

#### 【 0 0 4 7 】

50

図4に示されているように、装置50はさらに、組成物を乾燥するための乾燥機66を包含する。乾燥機66は、好ましくは装置50を通る組成物58流への加熱乾燥空気の導入を可能にする。収集器68は、前記のように乾燥粒子を収集するよう作動する。装置50では、状態調節ゾーン52、62～64内の温度、相対湿度および状態調節時間の制御は、組成物58の非晶質・結晶質転移を促して、高結晶パーセンテージを有する乾燥粒子を生成する。

#### 【0048】

ここで図5を参照すると、本発明の装置100の代替的実施態様が記載されている。図5に示されているように、装置100は、次に乾燥機116に連結される二次状態調節ゾーン114に連結された一次状態調節ゾーン102を包含する。収集器118は乾燥機116に連結されて、乾燥粒子120を収集するよう作動する。表面活性構成成分の拡散を可能にするために、噴霧供給源量組成物108は前記のようにアトマイザー110を通って状態調節ゾーン102に導入される。状態調節ゾーン102内の湿度は、給湿器104を用いて制御される。状態調節ゾーン114は、前記のように非晶質・結晶質転移を可能にするよう作動する。状態調節ゾーン102中の特定時間の間の小滴乾燥を最小限にし、そして所定温度に関して部分的乾燥粒子の含水量を制御することにより、粒子構成成分の配向的平衡および所望の結晶性のための小滴乾燥が得られ、より大きい粒子安定性が達成され得る。

#### 【0049】

同様に、図6に示されているように、装置200は、二次状態調節ゾーン210に連結された一次状態調節ゾーン202を有する。この実施態様では、アトマイザー206は状態調節ゾーン202中に噴霧供給原料組成物を挿入する。いくつかの形状においては、状態調節ゾーン202中に加熱乾燥空気208を挿入するのも好ましい。状態調節ゾーン202のサイズ、形状および種類は、装置200内で生成されている粉末によって変わり得る。状態調節ゾーン202内で予定時間後、組成物は、物質212が状態調節ゾーン210に挿入される時点で状態調節ゾーン210に移される。物質212は、前記と同様に、昇華物質、試薬等を含み得る。物質212は、例えば組成物204内の粒子上にコーティングを形成するために用いられ得る。次に噴霧組成物204は乾燥機214中で乾燥されて、前図においても記載されていたように、収集器216中に収集される。

#### 【0050】

特定の一局面では、組成物は少なくとも約1%の固体内容物を含み、そして乾燥粒子は少なくとも約60%の放出用量を有する。本発明はさらに、特許請求された方法により生成される乾燥粉末組成物を含む。

#### 【0051】

粉末化組成物中の活性作用物質の量は、所望の結果を達成するための治療的有効量の活性作用物質を送達するのに必要な量である。実際、これは、特定の作用物質、症状の重症度および所望の治療効果によって広範に変わる。しかしながら、肺送達は一般に、0.001 mg / 日～100 mg / 日、好ましくは0.01 mg / 日～50 mg / 日の用量で送達されねばならない活性作用物質に関して実用的である。

#### 【0052】

本発明に用いるのに適した粉末化組成物としては、乾燥粉末および噴射剤内に懸濁または溶解された粒子が挙げられる。粉末化組成物は、肺の肺胞中への浸透を可能にするよう選択された粒子サイズ、即ち好ましくは10 μm未満の質量中央値直径(MMD)、好ましくは7.5 μm未満、最も好ましくは5 μm未満の、そして通常は0.1 μm～5 μmの範囲の直径を有する。これらの粉末の放出用量(ED)は、>30%、通常は>40%、好ましくは>50%、しばしば>60%であり、エーロゾル粒子サイズ分布は約1.0～5.0 μm質量中央値空気力学的直径(MMAD)、好ましくは1.5～4.0 μmMMADである。これらの乾燥粉末は、約10重量%より低い、通常は約5重量%より低い、好ましくは約3重量%より低い含水量を有する。このような粉末は、WO 95/24183、WO 96/32149およびWO 99/16419(これらの記載内容は、参照により本明細書中に含まれる)に記載されている。

10

20

30

40

50

**【 0 0 5 3 】**

乾燥粉末は、好ましくは噴霧乾燥により調製される。活性作用物質、賦形剤または活性作用物質と賦形剤の組合せは、生理学的に許容可能な水性緩衝液、典型的には約2~9のpH範囲を有するクエン酸塩緩衝液中に溶解または懸濁される。

**【 0 0 5 4 】**

乾燥粉末は、米国特許第5,740,794号、第5,785,049号、WO 96/09085および米国特許出願60/136,418および60/141,793（これらの記載内容は、参照により本明細書中に含まれる）に記載されているようなInhale Therapeutic Systemsの乾燥粉末吸入器を用いて送達され得る。乾燥粉末は、米国特許第5,320,094号（この記載内容は、参照により本明細書中に含まれる）においてLaube等により記載されたような計量用量吸入器を用いても送達され得る。10

**【 0 0 5 5 】**

本発明のその他の特徴および利点は、添付の図面とともに、好ましい実施態様が詳細に記載されている以下の説明から明らかになる。

**【 0 0 5 6 】****実施例 1**

図1にしたがって多ゾーン噴霧乾燥機（MZD）を構築し、60%インスリン（I-016）組成物を生成するために試験した。以下の表1に示したように、状態調節ゾーン1~2中の特定の条件を達成するよう、流入空気の温度および相対湿度を制御した。乾燥空気流量は約10標準立方フィート/分（scfm）～約14 scfmであった。20

**【 0 0 5 7 】**

脱イオン水中にヒト亜鉛インスリン、マンニトール、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウムおよびグリシンを表1に列挙したような総固体濃度について溶解することにより、60%インスリン組成物を調製した。滞留時間は3.6～3.8秒で、インスリンタンパク質分子の表面拡散を促すのに十分な長さであるよう意図した。総固体の関数として放出用量（ED）を比較することにより、本実施例の成功を確認した。3%固体を含有する溶液を用いた4つの試験実行に関する結果及び操作条件を以下の表1に示す。その値は図2に示したグラフ上に三角形としてプロットし、標準噴霧乾燥機を用いた1%～4%固体の溶液に関する放出用量の値と比較する。30

**【 0 0 5 8 】****【表1】**

表1. I-016粉末の噴霧時硬に関するMFD操作条件

組成物溶液		状態調節ゾーン		乾燥ゾーン		サイクロン		收率	MMD	含水量
Lot #	soln  pump (%)	temp. / RH (°C) / (%)	time (sec)	temp. / RH (°C) / (%)	time (sec)	temp. / RH (°C) / (%)	time (sec)	(%)	(μm)	(%, w/w)
97322	3 5	50 / 45	3.8	63 / 19	0.4	60 / 19		85	2.20	2.8
97387	3 7	35 / 43	3.7	68 / 6	0.4	66 / 6		80	1.48	3.4
97382	3 7	41 / 31	3.6	68 / 6	0.4	66 / 6		80	1.67	2.3
97383	3 7	44 / 27	3.6	67 / 6	0.4	65 / 6		90	1.66	2.3

10

20

30

40

## 【0059】

状態調節ゾーンは長さ約2.1 mの断熱ガラス管であり、乾燥ゾーンは長さ約0.6 mの断熱ガラス小室であった。状態調節ゾーン温度は、熱乾燥空気流入口位置の直前の位置で監視した。温度は状態調節ゾーンの長さに沿ってほぼ一定であった(±約2°)。監視温度を用いて、装置相対湿度を算定した。

## 【0060】

表1に前記したように、一つの試験(ロット番号97322)では、約3%固体を有する60%インスリン組成物を、5 ml / 分の速度で状態調節ゾーン中にポンプ輸送した。約50%および約45%相対湿度で、状態調節ゾーンを作動させた。組成物は、乾燥機に進行する前に、約3.8秒間、状態調節ゾーン中に残留した。ここで部分的に乾燥された粒子は約0.4秒で乾燥

50

機を通過したが、乾燥機は約63 および約19% 相対湿度で作動した。約60 および約19% 相対湿度で作動するサイクロン収集器により、乾燥粒子を収集した。85% の収率を生じ、M M D は約2.20  $\mu$  であった。重量 - 重量 % での乾燥粉末中の含水量は、約2.8% であった。

#### 【 0 0 6 1 】

図2に示すように、60% インスリン試験に関する放出用量 ( E D ) は、同一% 固体組成を有する標準NiroおよびBuchiロットに関するE D と比較して、3% 固体組成物に関して、すべて大きかった。このようにして、本発明の装置および方法は、標準NiroおよびBuchi装置と比較して、E D の低減を伴わずに固体含量の増大を可能にする。

#### 【 0 0 6 2 】

10

#### 実施例 2

図1にしたがって多ゾーン噴霧乾燥機 ( M Z D ) を構築し、本発明の状態調節粒子を生成するために試験した。2つのBuchi噴霧乾燥機を、引き続いて作動するよう改作した。一次Buchi ( Buchi 1 ) は給湿器として作動した。二次Buchi ( Buchi 2 ) はアトマイザーとして作用した。状態調節ゾーン ( 長さ2.1 mの断熱ガラス管 ) をBuchi 2の出口に取り付けた。乾燥ゾーンは、状態調節ゾーンの末端に取り付けられた長さ約0.6 mの断熱ガラス小室であった。熱圧縮乾燥空気流入口は、状態調節ゾーンおよび乾燥ゾーンの分離を明示した。サイクロン収集器を用いて、生成された乾燥粉末を収集した。

#### 【 0 0 6 3 】

20

1.5% P T H ( 1-34上皮正体ホルモン ) およびマンニトールを含有する水性溶液を、以下の手法にしたがって、表2に示した濃度で、M Z D 中で乾燥させた。約9 mL / 分 ~ 約22.5 mL / 分の速度でBuchi 1中に水をポンプ輸送した。Buchi 1の入口温度を、約200 ~ 215 に設定した。乾燥空気流量は約10標準立方フィート / 分 ( scfm ) ~ 約14 scfmであった。アトマイザーガス圧および流量は35 psiおよび0.7 ~ 1.0 scfmに設定した。Buchi 1からの湿潤空気の流出口温度は、約52 ~ 約72 の範囲であった。

#### 【 0 0 6 4 】

Buchi 1からの湿潤空気をBuchi 2に供給した。活性作用物質組成物供給溶液を、約2.5 ~ 7 mL / 分の速度でBuchi 2中にさらに噴霧した。アトマイザー圧および流量はそれぞれ80 ~ 100 psiおよび1.0 ~ 1.3 scfmに設定した。付加される湿潤空気の容積および温度により、状態調節ゾーンに達した噴霧組成物の温度を制御した。状態調節ゾーン温度は組成物噴霧直後の位置および熱乾燥空気流入口位置で監視した。温度は状態調節ゾーンの長さに沿ってほぼ一定であった (  $\pm$  約2 ) 。監視温度を用いて、装置相対湿度を算定した。相対湿度算定は、装置に進入する水の総量、状態調節ゾーン温度および装置中の漏出の非可能性に基づいていた。

30

#### 【 0 0 6 5 】

状態調節ゾーンから、組成物は乾燥ゾーンに進入し、そこで約0.4秒 ~ 0.5秒間残留した。乾燥ゾーンの温度はサイクロン収集器の直前で測定し、40 ~ 80 であった。乾燥空気の温度は90 ~ 180 であった。粉末収集のためにサイクロン収集器を用いた。表2は、本発明にしたがって調製されたP T H / マンニトール組成物の操作条件および生成物特性を示す。

40

#### 【 0 0 6 6 】

表3は、組成物の放出用量を示す。

#### 【 0 0 6 7 】

#### 【表2】

【0068】  
【表3】

表2. PTH/マシンニートルロットのMZD操作条件および生成物特性

組成物溶液			状態調節ゾーン		乾燥ゾーン		サイクロン		収率		MMD	含水量
lot #	PTH/ man	Isoln/ pump	temp. / (°C) / (%)	RH / (%)	time (sec)	temp. /RH (°C) / (%)	time (sec)	temp. /RH (°C) / (%)	time (sec)	(%)	(μm)	(%, w/w)
97320	60/40	1.5	2.5	67 / 22	3.3	72 / 13	0.5	70 / 13	22	2.11	0.6	
97366	45/55	1.5	3.0	89 / 11	2.5	83 / 10	0.4	81 / 11	41	1.71	1.9	
97367	—	1.5	5.0	65 / 30	2.7	74 / 16	0.4	72 / 16	67	1.58	1.4	
97360	—	1.5	5.0	52 / 57	2.0	75 / 16	0.4	73 / 16	75	2.15	2.1	
97319B	30/70	1.5	2.5	72 / 20	2.6	72 / 11	0.4	70 / 11	n. d.	n. d.	n. d.	
97319C	—	1.5	2.5	66 / 19	2.6	72 / 11	0.4	70 / 13	86	2.06	0.8	

n. d. = 測定せず\*

表3. MZDを用いて調製したPTH／マンニトールロットに関する放出用量

ロット番号	PTH／ マンニトール (w/w)	n	残留% (±SD)	収集% (±SD)	ED (%) (±SD)
97366	45/55	5	5 (2)	75 (4)	70.9 (4.4)
97367	—	5	7 (6)	69 (4)	64.4 (6.2)
97368	—	5	5 (2)	68 (4)	64.5 (3.3)
97320	60/40	5	9 (5)	56 (8)	50.5 (7.6)
97319B	30/70	10	3 (6)	66 (3)	64.3 (4.0)
97319C	—	10	7 (4)	67 (4)	62.3 (2.8)

n. d. =測定せず

10

20

## 【0069】

本発明にしたがって(MZD)調製した粒子と慣用的噴霧乾燥装置により調製した粒子に関する示差走査熱量計(DSC)により得られた結晶化のエンタルピー( $H_c$ )の比較により、結晶化可能構成成分の量を概算した。

## 【0070】

BuchiまたはNiro装置により加工処理した同様の組成物と比較して、本発明の多ゾーン乾燥機による組成物は、非常に低い $H_c$ を生じた(表4参照)。これは、本発明による加工処理の結果として非常に高レベルの結晶化が起きたということを示す。本発明の装置および方法の結果として観察された結晶性の増大に関しては、結果的に生じた粒子は、慣用的方法で加工処理したものより高率の非晶質・結晶質転移を加工処理中に有し、したがって非常に大きい貯蔵安定性を示す。

30

## 【0071】

## 【表4】

表4. PTH／マンニトール粉末に関する熱分析結果

ロット番号	PTH／ マンニトール (w/w)	噴霧乾燥機	流出口／ 乾燥ゾーン温度	$\Delta H_c^1$ ( $\sigma$ / g)
97320	60/40	MZD	72	6.9
97040	—	Buchi	65	49.6
97366	45/55	MZD	83	4.6
97367	—	MZD	74	7.6
97368	—	MZD	75	8.3
97189	—	Buchi	60	11.5
97319B	30/70	MZD	72	11.5
97319C	—	MZD	72	10.5
97141	—	Buchi	56	9.1
B1104-4	—	Niro	75	8.6

## 【0072】

## 実施例3

実施例5のMZDを用いて、85%マンニトールおよび15%ケエン酸塩の1.5%溶液を噴霧乾燥した。操作条件および生成物特性を表5に示す。粒子サイズ（質量中央値直径、MM D）は遠心沈降法（Horiba）により確定し、含水量はKarl Fisher滴定により確定した。

## 【0073】

## 【表5】

10

20

30

表5. プラセボ(X-001)ロットのMZD操作条件および生成物特性

Lot #	溶液 (%)	pump (ml/min)	状態調節ゾーン		乾燥ゾーン		サイクロン		収率 (%)	MMD (μm)	含水量 (%, w/w)
			温度 / 相対湿度 (°C) / (%)	時間 (秒)	temp. / RH (°C) / (%)	time (sec)	temp. / RH (°C) / (%)	(%)			
97321	1.5	2.5	66 / 23	2.6	72 / 11	0.4	70 / 11	42	2.45	1.2	
97369	1.5	5	54 / 51	2.8	76 / 15	0.4	74 / 16	84	5.96 <sup>1</sup>	n. d.	
97370	1.5	7	46 / 76	2.9	67 / 22	0.4	65 / 23	n. d.	5.50 <sup>1</sup>	n. d.	
97371	1.5	5	41 / 99	2.9	68 / 21	0.4	66 / 22	n. d.	4.71 <sup>1</sup>	n. d.	

<sup>1</sup> これらのロットに関して観察された粒子融合 ; n. d. = 測定せず

## 【0074】

乾燥ボックス中に5ヶ月間貯蔵した一次ロットの放出用量は、慣用的噴霧乾燥により生成した粉末に関する25%より大きい低下と比較して、10%未満の低下を示した。これはさらに、多ゾーン乾燥機で生成した粉末の安定性を示す。

## 【0075】

本発明をここに詳細に説明してきた。しかしながら、ある種の変更および修正が成され得ると理解される。したがって、本発明の範囲および内容は、前記の説明に限定されず、むしろ本発明の範囲および内容は、以下の特許請求の範囲により定義される。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の方法により乾燥粉末を生成するための本発明の装置の一実施態様を示す図である。

【図2】 本発明の装置および方法に起因する放出用量改善を示すグラフである。

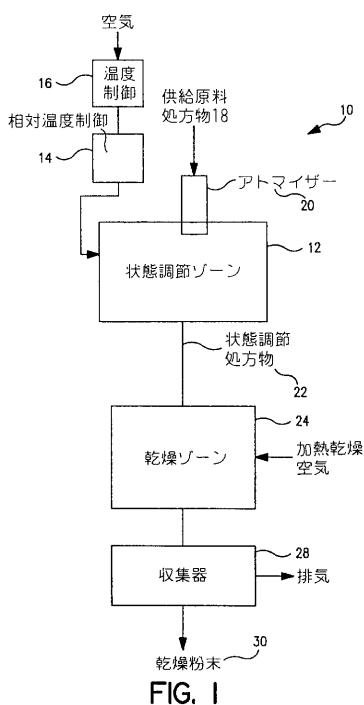
【図3】 図1に図示した装置を用いた本発明の方法を示すフローチャートである。

【図4】 本発明の方法により乾燥粉末を生成するための本発明の装置の代替的実施態様を示す略図である。

【図5】 本発明の方法により乾燥粉末を生成するための本発明の装置の代替的実施態様を示す略図である。

【図6】 本発明の方法により乾燥粉末を生成するための本発明の装置の代替的実施態様を示す略図である。 10

【図1】



【図2】

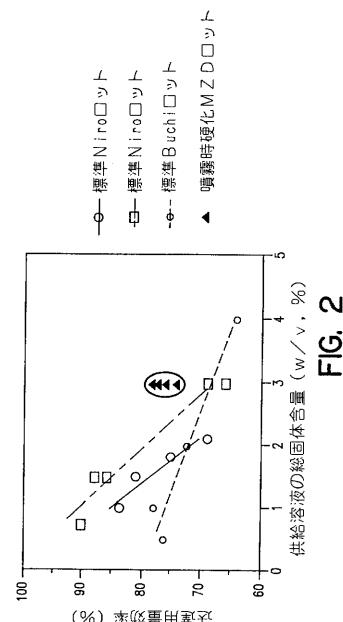
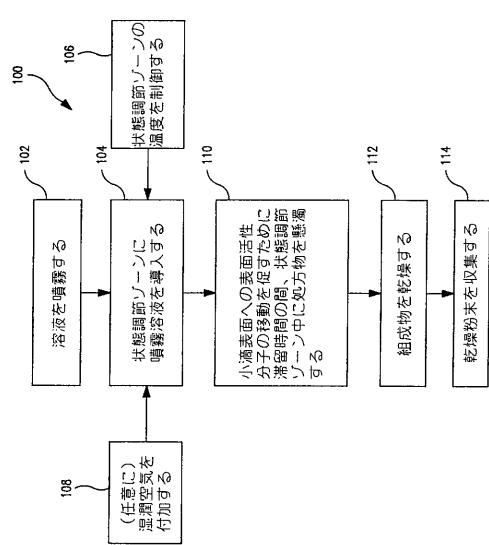
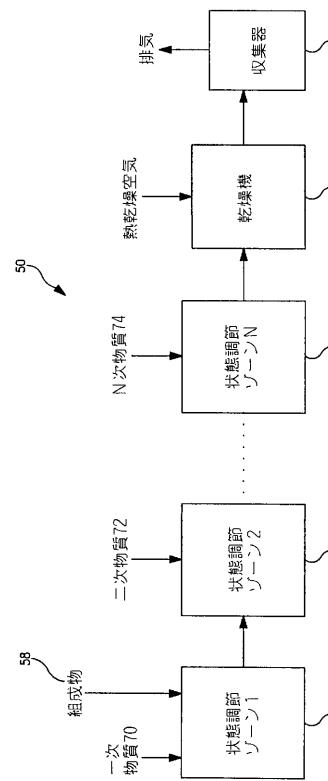


FIG. 2

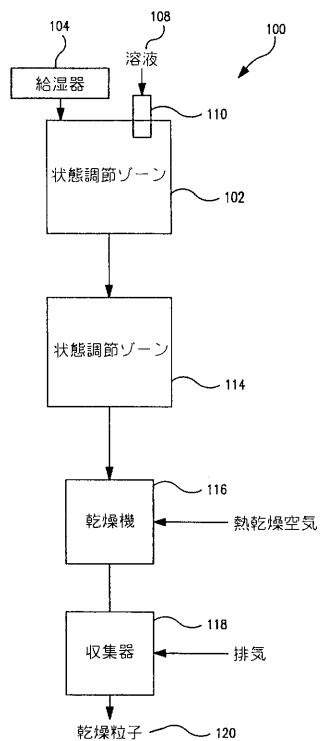
【図3】



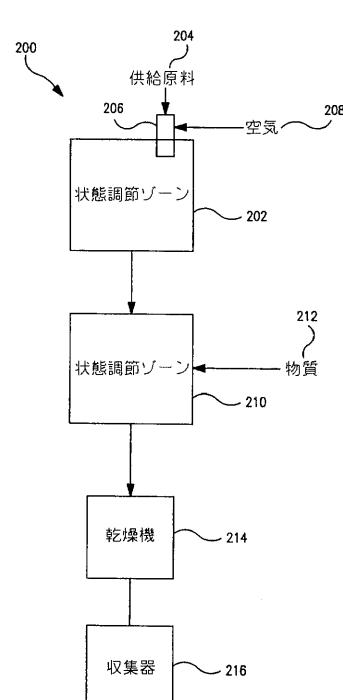
【図4】



【図5】



【図6】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ベネット , デイビッド ピー .  
アメリカ合衆国 , カリフォルニア 95129 , サンホセ , クイーン アン ドライブ 1098  
(72)発明者 ブリューワー , トマス ケー .  
アメリカ合衆国 , カリフォルニア 95415 , ブーンビル , ピー . オー . ボックス 119  
(72)発明者 プラツ , ロバート エム .  
アメリカ合衆国 , カリフォルニア 94019 , ハーフ ムーン ベイ , バルデツ ブルバニユ  
324

審査官 佐藤 智弥

(56)参考文献 特表2001-513697 (JP, A)  
国際公開第98/036888 (WO, A1)  
国際公開第95/013864 (WO, A1)  
国際公開第98/029098 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61J 3/02