

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-522154

(P2010-522154A)

(43) 公表日 平成22年7月1日(2010.7.1)

(51) Int.Cl.

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

F 1

A 61 K 9/14
A 61 K 31/56
A 61 K 31/137
A 61 P 11/00
A 61 P 29/00

テーマコード (参考)

4 C 076
4 C 086
4 C 206
4 H 006

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-554087 (P2009-554087)
(22) 出願日 平成20年3月18日 (2008.3.18)
(85) 翻訳文提出日 平成21年11月16日 (2009.11.16)
(86) 國際出願番号 PCT/GB2008/050191
(87) 國際公開番号 WO2008/114052
(87) 國際公開日 平成20年9月25日 (2008.9.25)
(31) 優先権主張番号 0705159.2
(32) 優先日 平成19年3月19日 (2007.3.19)
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(71) 出願人 506315848
プロソニックス リミテッド
英國 オックスフォードシャー オーエッ
クス4 4ジーエイ オックスフォード
オックスフォード サイエンス パーク
ロビンソン アベニュー マグダレン セ
ンター
(74) 代理人 100082005
弁理士 熊倉 賢男
(74) 代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
(74) 代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
(74) 代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治

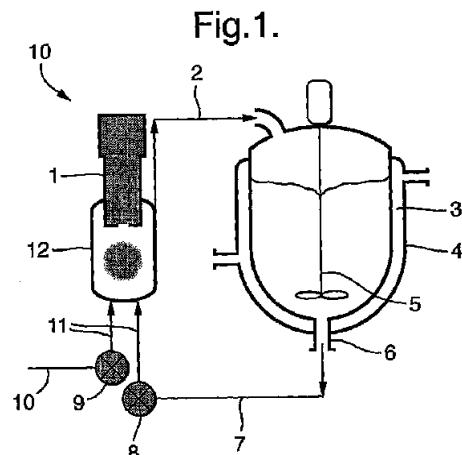
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】結晶の製造方法

(57) 【要約】

活性成分の結晶粒子を超音波照射の存在下で調製するための方法であって、第一の流れにおける少なくとも1種の溶質の溶媒溶液と第二の流れにおける反溶媒とを該反溶媒:溶媒の流速比を20:1より高く接触させてそれらを混合させる工程、及び生成した結晶を回収する工程を含む、方法。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

活性成分の結晶粒子を超音波照射の存在下で調製するための方法であって、第一の流れにおける少なくとも1種の溶質の溶媒溶液と第二の流れにおける反溶媒とを該反溶媒:溶媒の流速比を20:1より高く接触させてそれらを混合させる工程、及び生成した結晶を回収する工程を含む、方法。

【請求項 2】

前記溶質が少なくとも1種の活性成分又はその前駆体を含む、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

前記溶質が少なくとも1種の活性成分を含む、請求項1又は2記載の方法。 10

【請求項 4】

前記溶質が2種の活性成分の混合物を含む、請求項1又は2記載の方法。

【請求項 5】

前記活性成分がプロピオン酸フルチカゾンである、請求項3記載の方法。

【請求項 6】

前記活性成分がサルブタモールである、請求項3記載の方法。

【請求項 7】

液体である前記反溶媒が液体である前記溶媒と混和性である、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8】

液体である前記反溶媒及び溶媒が同一のものであり、該反溶媒が該溶媒と異なる温度で保持される、請求項7記載の方法。 20

【請求項 9】

液体である前記反溶媒及び溶媒の温度が-10～+120であり、該溶媒及び反溶媒の温度が少なくとも50の温度差で分けられる、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 10】

前記溶質が吸入治療に好適な活性成分又はキャリア物質である、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 11】

前記反溶媒:溶媒の流速比が1000:1以下である、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。 30

【請求項 12】

前記流速比が20:1～900:1である、請求項11記載の方法。

【請求項 13】

前記流速比が20:1～500:1である、請求項12記載の方法。

【請求項 14】

前記流速比が20:1～400:1である、請求項13記載の方法。

【請求項 15】

前記流速比が20:1～380:1である、請求項14記載の方法。

【請求項 16】

前記流速比が約333:1である、請求項15記載の方法。 40

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、小さな結晶を調製するための方法に関する。特に、本発明は、約10μm以下のサイズの小さな結晶を調製するための方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

結晶及び沈殿粒子サイズの制御は、いくつかの場合、特に関心のある活性成分の最終生成物形態が微細粉末の形態であるような医薬及び農薬産業で非常に重要である。活性成分

が生物システムで挙動する場合は、特に粒子及び結晶形態のサイズなど多くの要因に依存する。小さな粒子はミリングなどの方法で製造されるが、そのような方法は材料特性に有害な効果を有し、所望の使用に不適当な有意な割合の粒子を製造することもあり、例えば小さ過ぎたり不適切な形状となったりする。そのような粒子は形態学的变化を受け、次々にアモルファス構造の形成を生じ得る望ましくない表面多形態学的变化となり得る。粒子は非常に帯電しており、流速を弱らせることがある。また、エアロゾルにおける使用のための粒子は非常に帯電している場合は諦めることもある。所望のサイズ範囲で結晶を溶液から直接結晶化させるのが望ましい。

長年、結晶化される活性成分を含有する溶媒を反溶媒と混合し、混合後に該溶液が過飽和して結晶化を起こすことによって結晶化を引き起こすことが知られている。混合は超音波照射や超音波照射が用いられない別の様式、例えば流体渦混合の存在下で行われ得る。"反溶媒"という用語は、関心のある活性成分(又は活性成分の前駆体)の溶媒からの沈殿を促進する流体を意味する。反溶媒は、冷却ガスや、化学反応で沈殿を促進するか又は溶媒における関心のある活性成分の溶解度を下げる流体を含み得る。それは異なる温度ではあるが溶媒と同じ液体であるか、又は溶媒と異なる液体であり得る。

【0003】

欧洲特許第1144065号明細書は、結晶化される活性成分を含む反溶媒と溶媒の混合を、10:1以下の反溶媒:溶媒の流速比を用いることによって超音波照射の存在下の連続的なフローセルで達成されるシステムを記載している。温かい溶媒を冷たい混和性の反溶媒と混合することを記載しているが、該冷たい反溶媒の正確な温度は開示されていない。

欧洲特許第1469938号明細書は、結晶化される活性成分を含む反溶媒と溶媒の混合の流速が、10:1以下、典型的に2:1～5:1の流速比で溶媒の流速を超えるシステムを記載している。混合は超音波照射の存在下で行われる。

先行技術の方法は、一般的に20:1未満(すなわち、10:1から低くても1:1の流速比)である反溶媒:溶媒の流速比で結晶の製造を可能にする。

【発明の開示】

【0004】

本発明では、超音波照射の存在下で物質の結晶質粒子を調製するための方法であって、第一の流れにおける溶媒中の少なくとも1種の溶質を第二の流れにおける反溶媒とを反溶媒:溶媒の流速比が20:1より高く接触させる工程、及び生成した結晶を回収する工程を含む方法が提供される。

反溶媒の流れは典型的に再循環され、例えば、連続的に再循環する流れ、すなわち、ここに記載される第二の流れとなる。典型的には、本発明の方法は、第二の流れは溶媒において加えられた溶質も含み得る連続的に循環する反溶媒の流れであり、該第二の流れ(すなわち反溶媒):溶媒の流速比が20:1より高い。

本発明に方法において反溶媒と溶媒の流速比を操作することにより、本発明はサイズが約10 μm以下である所望のサイズの関心ある活性成分の結晶を提供する。本発明の方法によって達成される粒子の平均直径サイズは、500nm～10 μm、好ましくは約600nm～約5 μm及び最も好ましくは650nm～約2 μm、例えば700nm～L μmの範囲にある。

【0005】

溶質は活性成分又はその所望の前駆体にすることができる、例えば本発明の方法で結晶を形成することのできる関心のある薬剤又は農薬である。第一の流れに含まれる1種以上の溶質があり、例えば関心のある2種以上の溶質の混合物、例えば関心のある2種以上活性成分、例えば2種以上の薬剤又は2種以上の農薬が、前記溶質の意図される最終使用に依存して存在し得る。本発明の方法条件下で結晶化することのできる好適な溶質は、本発明の方法で結晶質粒子に形成され得る活性成分又は薬剤を含み、例えばコルチコステロイド、b2-作用剤、抗コリン剤、ロイコトリエン拮抗剤、吸入可能蛋白質又はペプチド、モメタゾンフル酸エステル；ベクロメタゾンジプロピオネート；ブデソニド；フルチカゾン；デキサメタゾン；フルニソリド；トライアムシナロン；サルブタモール；アルブテロール；テルブタリン；サルメテロール；ビトルテロール；イプラトロピウムプロマイド；オキシトロピウムプロ

マイド;クロモグリク酸ナトリウム;ネドクロミルナトリウム;ザフィルルカスト;プランルカスト;ホルモテロール;エホルモテロール;バンブテロール;フェノテロール;クレンブテロール;プロカテロール;プロキサテロール;(22R)-6a、9a-ジフルオロ-LLb、21-ジヒドロキシ-16a、17a-プロピルメチレンジオキシ-4-プレグネン-3、20-ジオン;TA-2005;チブレダン;インスリン;インターフェロン;カルシトニン;パラ甲状腺ホルモン;及び顆粒球コロニー刺激因子である。

【0006】

本発明で製造され得る他の粒子は吸入によって有効に送達される任意の薬剤又は活性成分を含み、例えば、鎮痛剤、例えば、コデイン、ジヒドロモルヒネ、エルゴタミン、フェンタニル又はモルヒネ;狭心症製剤、例えば、ジルチアゼム;抗アレルギー剤、例えば、クロモグリケート、ケトチフェン又はネドクロミル;抗感染症剤、例えば、セファロスボリン、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン又はペンタミジン;抗ヒスタミン剤、例えば、メタピリレン;抗炎症剤、例えばベクロメタゾン、フルニソニド、ブデソニド、チブレダン、トライアムシナロンアセトニド又はフルチカゾン鎮咳剤、例えば、ノスカピン;気管支拡張剤、例えば、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、ホルモテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ピルブテロール、レプロテロール、リミテロール、サルブタモール、サルメテロール、テルブタリン;イソエタリン、トルブテロール、オルシプレナリン又は(-)-4-アミノ-3,5-ジクロロ-a[[[6-[2-(2-イリジニル)エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼンメタノール;利尿剤、例えば、アミロライド;抗コリン性剤、例えば、イプラトロピウム、アトロピン又はオキシトロピウム;ホルモン、例えば、コルチゾン、ヒドロコルチゾン又はブレドニゾロン;キサンチン、例えば、25アミノフィリン、コリンテオフィリネット、リシンテオフィリネット又はテオフィリン;及び、治療用蛋白質及びペプチド、例えば、インスリン又はグルカゴンである。当業者は、適切な場合には活性成分又は薬剤を含む医薬品を、塩(例えば、アルカリ金属又はアミン塩又は酸添加塩として)、エステル(例えば、低級アルキルエステル)、又は溶媒和物(例えば、水和物)の形態で用いられ、該医薬品の活性及び/又は安定性を最適化してよいことを理解する。

【0007】

本発明の方法で得られた粒子による調製のために特に好適な薬剤は、吸入治療による喘息など呼吸器系障害の治療において使用する抗アレルギー性剤、気管支拡張剤及び抗炎症性ステロイドを含み、例えばクロモグリケート(例えば、ナトリウム塩として)、サルブタモール(例えば、遊離塩基又は硫酸塩の塩として)、サルメテロール(例えば、キシナホ酸塩)、テルブタリン(例えば、硫酸塩として)、レプロテロール(例えば、塩酸塩として)、ニプロピオン酸ベクロメタゾン(例えば、一水和物として)、プロピオン酸フルチカゾン又は(-)-4-アミノ-3,5-ジクロロ- -[[[6-[2-(2-ピリジニル)エトキシ]ヘキシル]アミノ]-メチル]ベンゼンメタノール及びその生理学的に許容される塩及び溶媒和物である。

【0008】

当業者は、本発明の方法で製造される粒子が2種以上の活性成分の組み合わせを含有し得ることを理解する。活性成分は上記活性成分の好適な組み合わせから選択され得る。従って、気管支拡張剤の好適な組み合わせは、エフェドリン及びテオフィリン、フェノテロール及びイプラトロピウム、及びイソエタリン及びフェニレフリンを含む。

本発明の方法で製造される活性成分の粒子のさらなる好適な組み合わせは、コルチコステロイド、例えばブデソニド、ニプロピオン酸ベクロメタゾン及びプロピオン酸フルチカゾンと、b2-作用剤、例えばサルブタモール、テルブタリン、サルメテロール及びフルチカゾン、サルメテロール及びホルモテロール及びその生理学的に許容される誘導体、特に硫酸塩を含む塩を含む。

【0009】

本発明の方法で得られる粒子の他の例は、クロモグリク酸ナトリウム又はネドクロミルでよいクロモンを含むか、又は炭水化物、例えばヘパリンを含み得る。本発明の方法で製造される粒子は吸入に好適な活性成分を含むか、全身性の使用のための薬理学的に活性な

10

20

30

40

50

薬剤でよい。例えば、そのような活性粒子は、ペプチド又はポリペプチド又は蛋白質、例えばDase、ロイコトリエン又はインスリン(プロ-インスリンを含む)、シクロスボリン、インターロイキン、サイトカイン、抗サイトカイン及びサイトカイン受容体、ワクチン、成長ホルモン、ロイプロリド及び関連する類似物、インターフェロン、デスマブレシン、免疫グロブリン、エリスロボエチン及びカルシトニンを含み得る。

あるいは、本発明の方法で製造される活性成分は経口投与に好適となり得る。経口投与用の薬剤は上記全身性薬剤の1種でよい。活性成分は、消化管で低い溶解度を示す物質、例えば、トリケイ酸マグネシウム、炭酸カルシウム及び次硝酸ビスマスでよい。有機化合物は、例えば、コンビナトリアルケミストリーの全ての生成物、ロシグリタゾン及び他の関連するグリタゾン薬剤、ヒドロクロロチアジド、グリセオフルビン、ラミブジン及び他のヌクレアーゼ逆転者酵素阻害剤、シンバスタチン及び他のスタチン薬剤、ベンザフィブレート及び他のフィブレート薬剤及びロラチジン、及びその任意の他の生理学的に容認される塩及び誘導体を含み得る。

【0010】

本発明の方法で製造された粒子に加えるのに好適な医薬賦形剤は、例えば炭水化物、特に单糖類、例えばフルクトース、グルコース及びガラクトース;非還元性二糖類、例えばスクロース、ラクトース及びトレハロース;非還元性オリゴ糖類、例えばラフィノース及びメレジトース;ポリサッカライド生成物由来の非還元性スター^チ、例えばマルトデキストリン、デキストラン及びシクロデキストリン;及び非還元性アルジトール、例えばマンニトール及びキシリトールを含む。

本発明の方法で調製される活性成分の粒子が農薬活性の場合、活性成分は、例えば、植物成長調整剤、除草剤、及び/又は殺菌剤、例えば殺虫剤、防カビ剤、ダニ駆除剤、抗線虫剤、ダニ殺虫剤、殺鼠剤、殺バクテリア剤、軟体動物駆除剤又は鳥駆除剤でよい。

【0011】

本発明の方法で製造される有機不水溶性農薬活性成分の例は、例えばカルバメートからなる群から選択される殺虫剤、例えばメトミル、カルバリール、カルボフラン、又はアルジカルブ;有機チオリン酸塩、例えばEPN、イソフェンホス、イソキサチオン、クロルピリホス、又はクロルメホス;有機リン酸塩、例えばテルブホス、モノクロトホス、又はテラクロルビンホス;過塩素化有機物、例えばメトキシクロール;合成ピレスロイド、例えばフェンバレレート;線虫駆除剤カルバメート、例えばトリアジンからなる群から選択されるオキサミル除草剤、例えばメトリブジン、ヘキサキシノン、又はアトラジン;スルホニル尿素、例えば2-クロロ-N-[(4-メトキシ-6-メチル-L,3,5-トリアジン-2-イル)アミノカルボニル]-ベンゼンスルホニアミド;ウラシル(ピリミジン)、例えばレナシル、プロマシル、又はテルバシル;尿素、例えばリヌロン、ジウロン、シデュロン、又はネブロン;アセトアニリド、例えばアラクロール、又はメトラクロール;チオカルバメート、例えばベンチオカルブ(SATURN)、トリアレート;オキサジアゾール-オン、例えばオキサジアゾン;フェノキシ酢酸、例えば2,4-D;ジフェニルエーテル、例えばフルアジホップ-ブチル、アシフルオルフェン、ビフェノックス、又はオキシフルオルフェン;ジニトロアニリン、例えばトリフルラリン;グリシンホスホネート、例えばグリホサート塩及びエステル;ジハロベンゾニトリル、例えばプロモキシニル、又はアイオキシニル;例えばニトリルオキシムからなる群から選択される殺菌剤、例えばシモキサニル(カーゼート);イミダゾール、例えばベノミル、カルベンダジム、又はチオファネート-メチル;トリアゾール、例えばトリアジメホン;スルフェンアミド、例えばカブタン;ジチオカルバメート、例えばマネブ、マンコゼブ、又はチラム;塩素化芳香族、例えばクロロネブ;ジクロロアニリン、例えばイブロジョン;例えばカルバメートからなる群から選択される殺虫剤、例えばピリミカルブ;例えば亜硫酸プロピニルからなる群から選択されるダニ殺虫剤、例えばプロパルギット;トリアザペンタジエン、例えばアミトラズ;塩素化芳香族、例えばクロロベンジレート、又はテトラジファン;及びジニトロフェノール、例えばビナパクリルを含む。

【0012】

有機不水溶性農薬活性成分は、本発明で製造される粒子に数種の成分の混合物として含

10

20

30

40

50

まれ得る。特に好ましい有機不水溶性農薬活性成分は、アトラジン、シモキサニル、クロロタラニル、シプロコナゾール、及びテブコナゾールである。

溶質を含む溶媒(すなわち、'溶液')の流れ及び反溶媒の流れは接触又は混合され、該2種の流れが単路又は軸に沿って同方向に、例えば、好適な送達手段の内腔内で、好適な容器又はチャンバー、例えば超音波連続的フローセル内に流れる。前記各流れは、予め決定されている流速で最初の供給源貯蔵器から送達手段にポンプされ得る。好適な送達手段は、直線又は曲線の導管などの管状手段、例えばパイプを含み、該2種の流れは同軸でそこで混合され得る。あるいは、該2種の流れは容器又はチャンバー、例えば超音波連続的フローセル内にポンピングによって分離送達手段、例えば2つの分離管状手段、例えば2つのパイプを介して導入され得る。

10

【0013】

本発明の反溶媒:溶媒の流速比(以下では“流速比”)は20:1より高く、本発明の方法で得られた結晶のデザイン及び最終目的に依存していかなる流速比でもよい。本発明の方法で用いられる流速比は、関心のある物質、所定の目的に必要な結晶の所望のサイズ、及びどのようにして結晶が対象に、例えば哺乳類(例えば、ヒト;ウマ;ウシ;又はヒツジ)に好適な薬剤の形態で、又は植物に好適な農薬、例えば殺虫剤、除草剤、殺菌剤、殺細菌剤、又は殺ウイルス剤の形態で投与されるかを考慮して決定され得る。本発明の方法における使用に好適な流速比は、第二の流れ:第一の流れの任意の流速比、1000:1以下、例えば、900:1、800:1、700:1、600:1、500:1、400:1、300:1、200:1、100:1、50:1、40:1又は30:1、又はそれらの間の任意の流速比、例えば380:1、330:1、333:1、165:1、80:1などでよい。流速比は、所定の最終目的に必要な結晶のサイズ及び対象有機体に用いられる提案された送達媒体に支配される。

20

【0014】

典型的には、結晶質粒子を本発明の方法で製造するのに好適な装置を通る反溶媒流の流速が、時間当たりのリットル(1/時間)[例えば、20L/時間]、あるいは時間当たりのミリリットル(mL/時間)の範囲であり、反溶媒の流速が溶媒システム(すなわち、溶媒中の溶質)よりも少なくとも20:1の値だけ高く、ここで定義されているより高い限りは当該最終目的に好適な任意の流速でよい。例えば、ベンチトップ装置では、本発明の第一の流れの流速は20L/時間でよく、第二の流れは60mL/時間でよい。該方法がより大きな装置、例えば、100リットル(100L)の容器で用いられる場合、第一の流れの処理流速は2400L/時間であり、第二の流れは120L/時間でよい。

30

当然に、当業者は前記各流れの流速は所望の任意の流速にできることを理解するが、該2種の流れの流速比は本発明に記載のものである。

【0015】

小さなスケールの装置、例えば1リットル容量、5リットル容量又は10リットル容量を有するものにおける反溶媒の流速は、50L/時間以下、典型的には40L/時間、30L/時間、20L/時間、10L/時間又は5L/時間以下、又はその間の任意の値、例えば4L/時間、8L/時間、15L/時間などでよい。流速は、特定の最終目的のために関心のある部位に対して選択された管理ルートに必要な粒子のサイズに依存して当業者に決定され得る。従って、溶媒における溶質の加えられた溶液の流速は、接触して配置される反溶媒の少なくとも20倍である。本発明に用いられる流速比(333:1)の例は実施例で見出され、反溶媒は20L/時間で、溶媒中の溶質は60mL/時間で流れる。

40

反溶媒及び溶媒は、特定の活性成分又はその活性前駆体に好適となるように選択すべきであると理解される。反溶媒及び溶媒の対は互いに混和性でよい。混和性の対の例は、水及び2-プロパノール;及びエタノール及び水を含む。あるいは、反溶媒及び溶媒の対は、異なる温度ではあるが同一の液体でよい。典型的には、該液体の温度は-10 ~+120 にあるが、実質的な温度差は2 内である。該温度は50 以上の異なる温度で分離され、例えば、溶媒は温水(例えば、80)であり、反溶媒は冷水(例えば、10)である。適切な溶媒及び反溶媒の選択は、結晶化される物質に従わなければならない。

【0016】

50

貯蔵器、例えば連続的な超音波フローセル内で一度、反溶媒及び溶媒の混合流を超音波照射に付し、所望の平均サイズの結晶を形成する。超音波エネルギーは、反溶媒中の溶質の核生成及びそれに続く結晶化を、用いられていれば超音波プローブ、又はそのような配置が用いられていれば超音波エネルギー変換機、例えば巻き付き超音波エネルギー変換機の操作周辺で引き起こす。超音波エネルギーは連続的又は不連続的な様式、例えばパルス適用で適用され得る。任意の好適な供給源の超音波照射が用いられ得る。超音波プローブは例えば混合用容器、例えば連続的な超音波フローセルに挿入されるか、超音波照射体が混合容器に含有されるか、又は混合容器が超音波浴に収納されるか又は該混合用容器の外壁に固定されている超音波変換機を有し得る。超音波の振幅及び周波数は、核生成及び結晶成長の速度に影響する。超音波の周波数は、例えば20kHz～1MHz、好ましくは10-500kHz、さらに好ましくは10-100kHz、例えば10、20、40、60、80、又は100kHz又はそれらの間の任意の周波数、例えば20kHz又は40kHzでよい。

超音波照射は、予め決められた用途に所望のサイズの結晶の形成に適切な振幅で用いられる。例えば80cm²の放射面を有する実験室プローブシステムでは、選択される振幅は約1-30μm、典型的に3-20μm、好ましくは5-10μm、例えば、5μmでよい。8cm²のプローブ面表面積及び5-80Wの電力要求を有するプローブが、2-15μmの振幅を用いて0.6-12.5W/cmの電力密度を提供する。該フローセルに接続されている変換機を含むより大きなシステム、例えば6リットルのフローセルでは、用いられる変換機の電力密度が150-600W/L、好ましくは250-600W/L、及びさらに好ましくは300-600W/L、例えば250W/L又は450W/Lでよい。

【0017】

超音波フローセルにおける混合成分の滞留時間は、10m秒～約10秒でよい。再循環システムでは、滞留時間をデザインによって長くすることができる。当業者は、そこに配置される流体の各体積に対する超音波フローセル内の滞留時間は、デザインに依存して10m秒～10秒のオーダーであると理解される。

該方法は、当技術分野で用いられている反応器、例えばバッチ供給反応器又は連続的フロー反応器でデザインに依存して用いられ得る。当業者は、そのような反応器タイプ及びそれらの操作に精通している。生成した結晶は、該バッチチャンバーから当技術分野で従来からある手段、例えばWO 03/092851に記載の方法で結晶を取り除くことによって収集又は収穫され得る。

本発明は添付される実施例及び図面を参照して記載される。実施例及び図面がいかなる様式でも本発明の範囲を限定するとは解釈しないと理解される。

本発明の方法は、従来の設備を用いて添付される図面に示されているように行われ得る。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】図1は、そこに配置される超音波プローブを有する超音波連続的フローセルに通じる溶媒及び反溶媒のための2種の分かれたフィード流送達手段を組み込んでいる結晶化装置の縦断面図を示している。

【図2】図2は、単独のフィード流送達手段を組み込んでいる結晶化装置の縦断面図を示しており、溶媒及び反溶媒は同軸で導入され、混合され、及び単流でその上に接続されている超音波変換装置を有する超音波連続的フローセルに運ばれる。

【図3】図3は実施例1の結果を示している。

【図4】図4は実施例2の結果を示している。

【図5】図5は実施例3の結果を示している。

【図6】図6は実施例4の結果を示している。

【0019】

図1を参照すると、閉ループ結晶化装置10が第一のフィードチャンバー4(熱ジャケット3で囲まれている)にインペラ-5を含み、軸方向出口6を有してそこから液体反溶媒が送達手段7に流れ第一の流速でポンプ8を介して超音波フローセルチャンバー12にポンプされる。同時に、溶媒中の液体溶質はポンプ9を介して反溶媒と異なる流速で、第二チャンバ

10

20

30

40

50

ー(示さず)から送達手段10を介して送達手段11及び超音波フローセルチャンバー12へ通り、そこで該2種の液体が混合される。超音波プローブ1は該混合物を超音波エネルギーで照射し、該混合物は出口2を通って第一のフィードチャンバー4に流れ、連続的な閉フローループを完成する。フローサイクルは所望なサイズの結晶化粒子が達成されるまで繰り返す。装置10における使用では、飽和溶液が反溶媒と十分且つ迅速に混合され、チャンバー4の体積及び流速は超音波フローセルチャンバー12における滞留時間が例えれば10秒となるようになる。プローブ1からの超音波エネルギーはチャンバー12の全体積に十分な強度で高周波の音波を与えて分散及び核生成を引き起こし、顕微鏡スケールで起こる局所的キャビテーションが核生成を引き起こす(及び安定な多形体の形成も促進する)流体温度及び圧力における変化を促進する。超音波の出力及びチャンバー12内の滞留時間を調整することにより、核生成の程度を制御することができる。超音波は、チャンバー12内の全ての結晶沈殿物を表面から除去する傾向にあるというさらなる利益を有する。

10

【0020】

当業者は、図1の閉ループ結晶化装置10が、例えば送達手段11を単独の送達手段で置き換えることによって異なって配置され得ることを理解し、この場合、送達手段7及び10のための液体フィードが超音波フローセルチャンバー12に単独の入口を介して供給される前にそこに同軸で接触され得る。

20

図2によれば、閉ループ結晶化装置20は図1と同じ配置であるが、チャンバー22がその外表面に配置された巻き付き超音波変換機23を有する。巻き付き変換機23はチャンバー22の全体積に十分な強度で高周波の音波を与えて核生成を引き起こし、超音波の出力及びチャンバー22内の滞留時間を調整することによって核生成の程度を制御することができる。超音波は、チャンバー22内の全ての結晶沈殿物を表面から除去する傾向にあるというさらなる利益を有する。

【0021】

図2と図1の配置のさらなる違いは、送達手段7及び10からの2種の液体フィードが単一の送達手段21内にて同軸で接触され、単一の入口を介して超音波チャンバー22に供給されることである。

当業者は、超音波フローチャンバー22への送達手段も図1の装置の配置に従うことを探求する。

30

当業者は、熱ジャケットがデザインに依存して反溶媒の温度を所望の温度に保持するように設計されることを理解する。

【0022】

実施例1

2-プロパノール(0.7L)を、熱調整ジャケットを備えた1Lの攪拌型結晶機(200rpm)に入れた。温度は16℃に調整した。2-プロパノールを、再循環ループの周りに隔膜ポンプ(20L/時間で操作する)及び30mmの直径の20kHz超音波プローブを備えた60mLの熱調整ガラス超音波フローセルを用いてポンプした。該プローブは該フローセルの最も高い位置に保持され、ゼロ振動の点(節点)で密閉/クランプした。フローセルは16℃に熱調整した。連続的な超音波を15W出力、5μmの振幅で適用した。L-バリン(1.5g)を水(35mL)に溶解させ、超音波フローセルに第二の入口から該フローセルの底部に60mL/時間の速度でポンプした。L-バリン溶液の添加終了後、微結晶質生成物を精密濾過又は噴霧乾燥で単離した。

40

結果を図3に示す。

【0023】

実施例2

2-プロパノール(1L)を、熱調整ジャケットを備えた1Lの攪拌型結晶機に入れた。温度は16℃に調整した。2-プロパノールを、再循環ループの周りに隔膜ポンプ(20L/時間で操作する)及び30mmの直径の20kHz超音波プローブを備えた60mLの熱調整ガラス超音波フローセルを用いてポンプした。該プローブは該フローセルの最も高い位置に保持され、ゼロ振動の点(節点)で密閉/クランプした。フローセルは16℃に熱調整した。連続的な超音波を15W出力、5μmの振幅で適用した。L-グルタミン酸(4.5g)を水(100mL)に溶解させて飽和溶液

50

を形成し、超音波フローセルに第二の入口から該フローセルの底部に60mL/時間の速度でポンプした。L-グルタミン酸塩溶液を完全に添加し、微結晶質生成物を精密濾過又は噴霧乾燥で単離した。

結果を図4に示す。

【0024】

実施例3

ヘプタン(0.75L)を、熱調整ジャケットを備えた1Lの攪拌型結晶機(250rpm)に入れた。温度は5℃に調整した。ヘプタンを、再循環ループの周りに隔膜ポンプ(20L/時間で操作する)及び30mmの直径の20kHz超音波プローブを備えた60mLの熱調整ガラス超音波フローセルを用いてポンプした。該プローブは該フローセルの最も高い位置に保持され、ゼロ振動の点(節点)で密閉/クランプした。フローセルは5℃に熱調整した。連続的な超音波を15W出力、5μmの振幅で適用した。ブデソニド(1.5g)をメタノール(100mL)に溶解させ、超音波フローセルに第二の入口から該フローセルの底部に20mL/時間の速度でポンプした。ブデソニド溶液を完全に添加し、混合物を再循環にさらに30分間保持した。微結晶質生成物を超臨界二酸化炭素による乾燥(無極性溶媒を除去するため)、精密濾過又は噴霧乾燥のいずれかで単離した。

10

結果を図5に示す。

【0025】

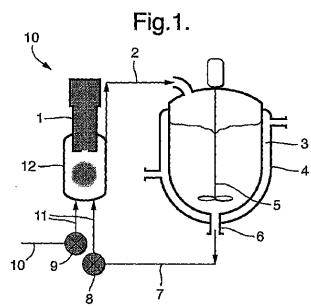
実施例4

水(0.7L)を、熱調整ジャケットを備えた1Lの攪拌型結晶機(200rpm)に入れた。温度は16℃に調整した。2-プロパノールを、再循環ループの周りに隔膜ポンプ(20L/時間で操作する)及び30mmの直径の20kHz超音波プローブを備えた60mLの熱調整ガラス超音波フローセルを用いてポンプした。該プローブは該フローセルの最も高い位置に保持され、ゼロ振動の点(節点)で密閉/クランプした。フローセルは16℃に熱調整した。連続的な超音波を15W出力、5μmの振幅で適用した。オルメサルタン(2.1g)をブタノン(70mL)に溶解させ、超音波フローセルに第二の入口から該フローセルの底部に20mL/時間の速度でポンプした。オルメサルタン溶液を完全に添加し、微結晶質生成物を精密濾過又は噴霧乾燥で単離した。

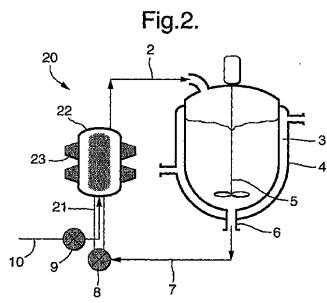
20

結果を図6に示す。

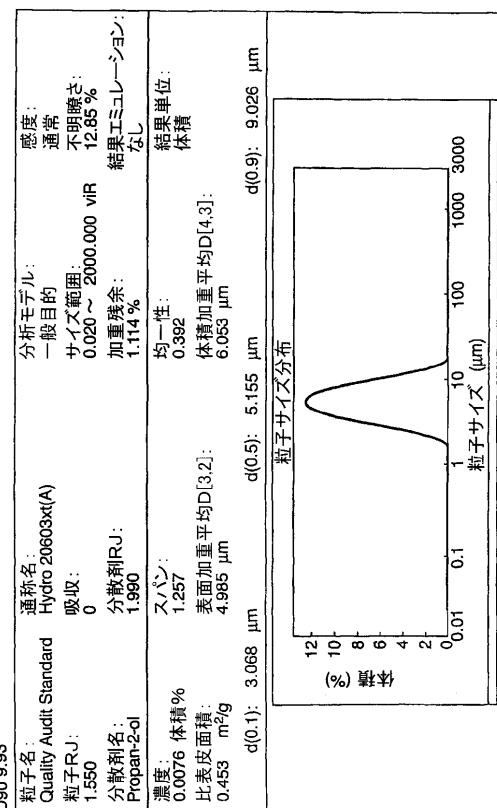
【図1】



【図2】

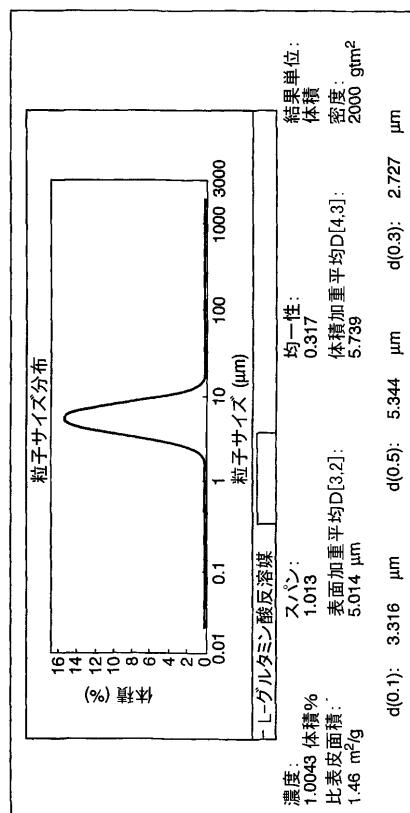


【図3】

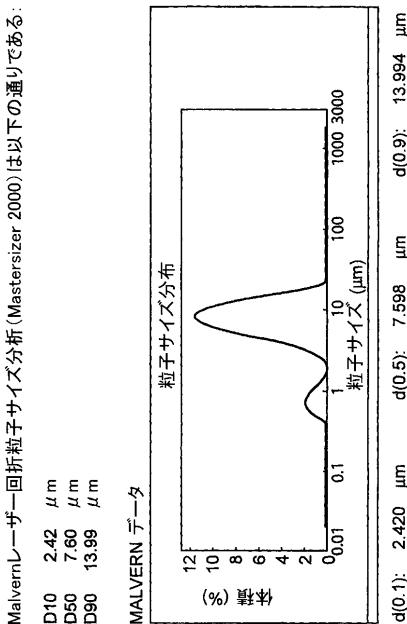


【図4】

Fig.4.
Malvernレーザー回折粒子サイズ分析 (MasterSizer 2000) の結果である:
D10 3.32
D50 5.34
D90 8.73



【図5】

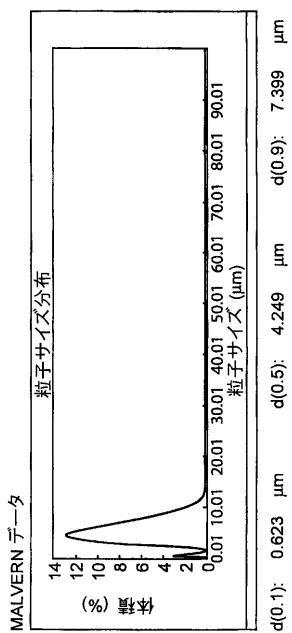


【図 6】

Fig.6.

Malvernレーザー回折粒子サイズ分析(Mastersizer 2000)は以下の通りである:

D₁₀ 0.62 μm
D₅₀ 4.25 μm
D₉₀ 7.40 μm



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050191

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. B01J2/02 B01J2/18 A61K9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) B01J A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/061816 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; SINGH HARDEV [GB]) 31 July 2003 (2003-07-31) cited in the application page 5, paragraph 4; claims 1,18,20	1-16
X	WO 00/38811 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; LANCASTER ROBERT WILLIAM [GB]; SINGH HARDEV [GB]) 6 July 2000 (2000-07-06) cited in the application example 2	1-16
A	WO 2006/108572 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; CROSS WENDY ISABEL [GB]; HANNAN MATTHEW LAWRENCE) 19 October 2006 (2006-10-19) page 9, paragraph 1; claims 1,10-14 page 10, paragraphs 4,5	1 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>'E' earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>'L' document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 25 July 2008	Date of mailing of the international search report 04/08/2008	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Gilliquet, J	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2008/050191

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/000681 A1 (GUPTA RAM B [US] ET AL) 3 January 2002 (2002-01-03) claims 1-9; figure 7	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/GB2008/050191

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03061816	A 31-07-2003	AT 312661 T BR 0306738 A CA 2473059 A1 CN 1620333 A DE 60302765 T2 EP 1469938 A1 ES 2253656 T3 IS 7335 A JP 2005525216 T MX PA04007073 A US 2006096522 A1 ZA 200405143 A		15-12-2005 28-12-2004 31-07-2003 25-05-2005 06-07-2006 27-10-2004 01-06-2006 28-06-2004 25-08-2005 29-10-2004 11-05-2006 28-09-2003
WO 0038811	A 06-07-2000	AU 759880 B2 AU 1877100 A BR 9916587 A CA 2356897 A1 CN 1335787 A CZ 20012331 A3 EP 1144065 A1 HU 0104855 A2 IL 143811 A JP 3588050 B2 JP 2002533205 T NO 20013039 A NZ 512400 A PL 349345 A1 TR 200101845 T2 US 6482438 B1 ZA 200105070 A		01-05-2003 31-07-2000 25-09-2001 06-07-2000 13-02-2002 13-03-2002 17-10-2001 29-04-2002 19-06-2005 10-11-2004 08-10-2002 22-08-2001 28-02-2003 15-07-2002 22-10-2001 19-11-2002 20-09-2002
WO 2006108572	A 19-10-2006	EP 1866325 A2		19-12-2007
US 2002000681	A1 03-01-2002	US 2004026804 A1		12-02-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 07C 215/34	(2006.01)	C 07C 215/34
A 61P 11/06	(2006.01)	A 61P 11/06
A 61P 37/08	(2006.01)	A 61P 37/08
A 61P 11/08	(2006.01)	A 61P 11/08

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(72)発明者 ロビンソン ジェームズ

イギリス オックスフォードシャー オーエックス4 3エスイー オックスフォード コーリー
チャーチル ロード 32

(72)発明者 リュークロフト グラハム

イギリス オックスフォードシャー オーエックス10 0エルジー ウオリンフォード ネルソン
クローズ 24

F ターム(参考) 4C076 AA24

4C086 AA01	DA10	GA15	MA02	MA04	MA13	ZB11	ZC75
4C206 AA01	FA14	KA16	MA02	MA04	MA61	ZB11	ZC75
4H006 AA02	AD15	BB11	BB14				