

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年12月30日(30.12.2020)



(10) 国際公開番号
WO 2020/261619 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2020/000711
- (22) 国際出願日: 2020年1月10日(10.01.2020)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2019-118289 2019年6月26日(26.06.2019) JP
- (71) 出願人(US を除く全ての指定国について):株式会社リコー(RICOH COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒1438555 東京都大田区中馬込 1 丁目 3 番 6 号 Tokyo (JP). 国立大学法人信州大学(SHINSHU UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒3908621 長野県松本市旭三丁目 1 番 1 号 Nagano (JP).

Takeshi [JP/JP]; 〒3994598 長野県上伊那郡南箕輪村 8 3 0 4 国立大学法人信州大学農学部内 Nagano (JP). 森谷 樹(MORITANI, TATSURU) [JP/JP]; 〒1438555 東京都大田区中馬込 1 丁目 3 番 6 号 株式会社リコー内 Tokyo (JP). 森永 匡彦(MORINAGA, Tadahiko) [JP/JP]; 〒1438555 東京都大田区中馬込 1 丁目 3 番 6 号 株式会社リコー内 Tokyo (JP). 佐藤 祐一(SATO, YUICHI) [JP/JP]; 〒1438555 東京都大田区中馬込 1 丁目 3 番 6 号 株式会社リコー内 Tokyo (JP). 小番 昭宏(KOTSUGAI, Akihiro) [JP/JP]; 〒1438555 東京都大田区中馬込 1 丁目 3 番 6 号 株式会社リコー内 Tokyo (JP).

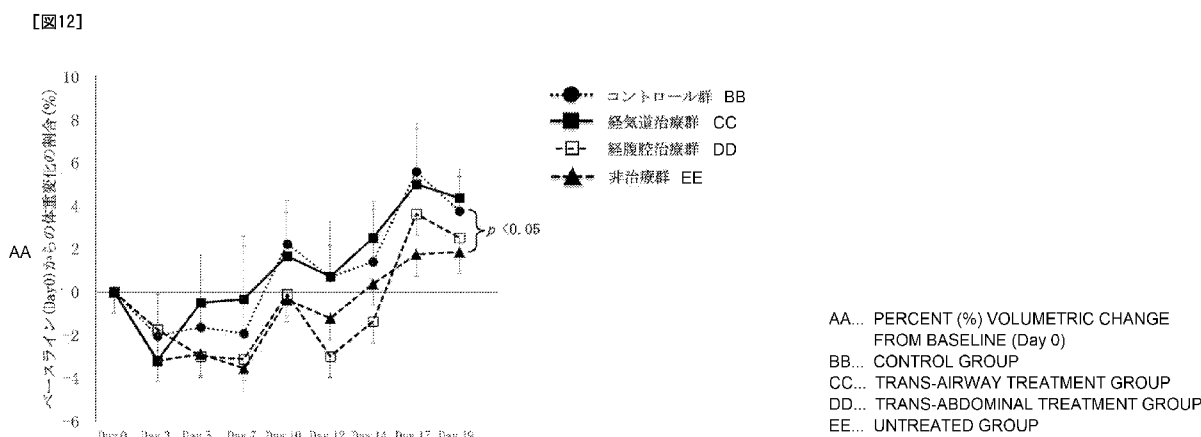
(74) 代理人: 廣田 浩一(HIROTA, Koichi); 〒1510053 東京都渋谷区代々木 1-24-10 TSビル4 階 山の手合同国際特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,

- (72) 発明者; および
- (71) 出願人 (US についてのみ): 佐藤 隆 (SATO, Takashi) [JP/JP]; 〒3994598 長野県上伊那郡南箕輪村 8 3 0 4 国立大学法人信州大学農学部内 Nagano (JP). 下里 剛士(SHIMOSATO,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 医薬組成物



(57) Abstract: A pharmaceutical composition that is characterized by including particles that include a water-soluble base material and a poorly water-soluble compound, wherein the water-soluble base material includes a rapidly water-soluble compound, and the poorly water-soluble compound is a kinase inhibitor and is present within the water-soluble base material in an amorphous condition.

(57) 要約: 水溶性基材と、難水溶性化合物とを含有する粒子を含み、前記水溶性基材が、迅速水溶性化合物を含有し、前記難水溶性化合物がキナーゼ阻害剤であり、非晶質状態で前記水溶性基材内に存在することを特徴とする医薬組成物である。

WO 2020/261619 A1

KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称： 医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 現在、新規に開発される薬物としての化合物において、水への溶解性が極めて乏しい、いわゆる難水溶性化合物が多く存在する。

[0003] このような難水溶性化合物を経口摂取した場合には、薬物としての難水溶性化合物が体内で十分に溶解せずに、結果としてバイオアベイラビリティが低くなることがある。これを回避するために、難水溶性化合物を溶解させる様々な取り組みが行われおり、例えば、難水溶性化合物である薬剤をナノ粒子化することにより、薬剤粒子の表面積を増大させて溶解速度を向上させることや、薬剤に対して可溶化作用を示す可溶化剤を併用することなどが検討されている。特に、不活性基材中に薬剤を封入することで溶解性を改善する粒子について多く検討されている。

[0004] 例えば、可溶化剤に医薬化合物を溶解させた状態で固体製剤中に封入することにより、溶解性の低い医薬化合物を即座に放出させる固体製剤が提案されている（例えば、特許文献1参照）。

また、例えば、水溶性高分子、水溶性糖、界面活性剤を用いることで難水溶性化合物の溶解性を向上させた固体分散体が提案されている（例えば、特許文献2参照）。

このように、難水溶性医薬化合物の溶解性を改善する取り組みは広く行われている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特許第2960169号公報

特許文献2：特許第5484910号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、難水溶性化合物を速やかに溶解させることができる医薬組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 課題を解決するための手段としての本発明の医薬組成物は、水溶性基材と、難水溶性化合物とを含有する粒子を含み、前記水溶性基材が、迅速水溶性化合物を含有し、前記難水溶性化合物がキナーゼ阻害剤であり、非晶質状態で前記水溶性基材内に存在する。

発明の効果

[0008] 本発明によると、難水溶性化合物を速やかに溶解させることができる医薬組成物を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]図1は、液滴形成手段の一例を示す断面図である。

[図2]図2は、液柱共鳴液滴吐出ユニットの一例を示す断面図である。

[図3A]図3Aは、吐出孔の構造の一例を示す概略図である。

[図3B]図3Bは、吐出孔の構造の他の一例を示す概略図である。

[図3C]図3Cは、吐出孔の構造の他の一例を示す概略図である。

[図3D]図3Dは、吐出孔の構造の他の一例を示す概略図である。

[図4A]図4Aは、 $N = 1$ 、片側固定端の場合の速度及び圧力変動の定在波を示す概略図である。

[図4B]図4Bは、 $N = 2$ 、両側固定端の場合の速度及び圧力変動の定在波を示す概略図である。

[図4C]図4Cは、 $N = 2$ 、両側開放端の場合の速度及び圧力変動の定在波を示す概略図である。

[図4D]図4Dは、 $N = 3$ 、片側固定端の場合の速度及び圧力変動の定在波を示す概略図である。

[図5A]図5 Aは、 $N = 4$ 、両側固定端の場合の速度及び圧力変動の定在波を示す概略図である。

[図5B]図5 Bは、 $N = 4$ 、両側開放端の場合の速度及び圧力変動の定在波を示す概略図である。

[図5C]図5 Cは、 $N = 5$ 、片側固定端の場合の速度及び圧力変動の定在波を示す概略図である。

[図6A]図6 Aは、液滴吐出時の液柱共鳴液室内の圧力波形と速度波形の一例を示す概略図である。

[図6B]図6 Bは、液滴吐出時の液柱共鳴液室内の圧力波形と速度波形の他の一例を示す概略図である。

[図6C]図6 Cは、液滴吐出時の液柱共鳴液室内の圧力波形と速度波形の他の一例を示す概略図である。

[図6D]図6 Dは、液滴吐出時の液柱共鳴液室内の圧力波形と速度波形の他の一例を示す概略図である。

[図6E]図6 Eは、液滴吐出時の液柱共鳴液室内の圧力波形と速度波形の他の一例を示す概略図である。

[図7]図7は、液滴形成手段での実際の液滴吐出の様子の一列を示す図である。

[図8]図8は、液滴吐出速度の駆動周波数に対する依存性を示すグラフである。

[図9]図9は、粒子の製造装置の一例を示す概略図である。

[図10]図10は、気流通路の一例を示す概略図である。

[図11]図11は、試験例1の溶解試験の結果を示す図である。

[図12]図12は、試験例2において、マウスの体重変化を検証した結果を示す図である。

[図13A]図13 Aは、試験例2において、呼吸機能検査（最大吸気量）を検証した結果を示す図-1である。

[図13B]図13 Bは、試験例2において、呼吸機能検査（肺胸郭コンプライア

ンス)を検証した結果を示す図-1である。

[図13C]図13Cは、試験例2において、呼吸機能検査(肺組織エラストランス)を検証した結果を示す図-1である。

[図13D]図13Dは、試験例2において、呼吸機能検査(静肺コンプライアンス)を検証した結果を示す図-1である。

[図14A]図14Aは、試験例2において、呼吸機能検査(最大吸気量)を検証した結果を示す図-2である。

[図14B]図14Bは、試験例2において、呼吸機能検査(肺胸郭コンプライアンス)を検証した結果を示す図-2である。

[図14C]図14Cは、試験例2において、呼吸機能検査(肺組織エラストランス)を検証した結果を示す図-2である。

[図14D]図14Dは、試験例2において、呼吸機能検査(静肺コンプライアンス)を検証した結果を示す図-2である。

発明を実施するための形態

[0010] (機能性粒子)

本発明の機能性粒子は、水溶性基材と、難水溶性化合物とを含有し、前記水溶性基材が、迅速水溶性化合物を含有し、前記難水溶性化合物が、非晶質状態で前記水溶性基材内に存在するものであり、典型的には水や生理食塩水に迅速に溶解する即溶性粒子である。本発明の機能性粒子は、必要に応じてさらに他の成分を含有してもよい。

本発明の機能性粒子、典型的には即溶性粒子は、後述する本発明の機能性粒子の製造方法により好適に製造することができる。

[0011] 本発明において、「機能性粒子」とは、基材及び生理活性物質を含む粒状組成物の集団であって、所定の機能を有するものを意味し、これに限定するものではないが、例えばDDS粒子、徐放性粒子、可溶化粒子などが挙げられる。機能性粒子は同時に複数の機能を有していてもよく、例えばDDS粒子かつ徐放性粒子などであり得る。本発明において、「即溶性粒子」とは、可溶化粒子の中でも特に、生理活性物質を即溶性化した粒子、すなわち即溶

性を有しない生理活性物質を即溶性とする機能性粒子を意味し、典型的には水や生理食塩水に加えたときに水や生理食塩水に迅速に溶解し、粒子に包含される生理活性物質の溶解液または分散液を得ることができる粒子を意味する。即溶性粒子に包含される生理活性物質は、典型的には難水溶性化合物である。「迅速に溶解する」又は「即溶性」とは、粒子の大きさや溶媒の温度、化合物の溶解性などにより異なり得るが、例えば、溶解時間の測定など、当該技術分野において公知の種々の手法を用いて評価することができる。具体的な評価方法の例としては、これに限定するものではないが、例えば、難水溶性化合物の濃度が所定の濃度（例えば、1質量%）となるように水又は生理食塩水等に添加し、一定（例えば、2回/秒）のペースで振とう又は攪拌を行って完全に溶解するまでの時間を測定し、例えば、30分以内、20分以内、10分以内、5分以内、3分以内、2分以内、1分以内、50秒以内、40秒以内、30秒以内、20秒以内、10秒以内等の時間で目視により粒子が確認できなくなる程度に完全に溶解するものを迅速に溶解する、すなわち即溶性と評価する、などが挙げられる。即溶性である場合、典型的には溶解のための特別な操作（例えば、数時間に亘って継続的に攪拌する、ホモジナイザーなどによって微粒子化するなど）を必要としない。なお、本発明において「完全に溶解する」または「完全溶解」とは、典型的には、目視等により残渣が確認できない状態を意味し、例えば目視により残渣が確認できず、かつ一定時間（例えば15分など）攪拌し続けても溶液の濃度に実質的な変化がない場合、完全に溶解したと認定することができる。

本発明において「迅速水溶性化合物」とは、水に加えた場合に溶解のための特別な操作をしなくても、例えば短時間の攪拌や振とうなどのみにより、例えば1分以内、50秒以内、40秒以内、30秒以内、20秒以内、10秒以内等の時間で速やかに溶解する性質を有する化合物を意味する。迅速水溶性化合物としては、これに限定するものではないが、例えば、単糖類や二糖類などの低分子糖、オリゴ糖、還元糖、糖アルコールなどが挙げられる。本発明に用い得る迅速水溶性化合物としては、常温において固体であること

が好ましい。

[0012] 本発明者らは、難水溶性を示す化合物を速やかに溶解させるために、鋭意検討を行ったところ、例えば、単糖類や二糖類などの水に迅速に溶解する物質を基材として用いて、難水溶性化合物を含有するマイクロ粒子を製造すると、かかるマイクロ粒子は水に迅速に溶解し、難水溶性化合物の水溶液を得られるとの知見を得た。

[0013] 本発明の機能性粒子は非晶質状態であり、特定の理論に拘束されるものではないが、非晶質化した水溶性基材中に非晶質化した難水溶性化合物が分散した固体分散体構造を有していると考えられる。そのため、本願の機能性粒子、典型的には即溶性粒子を水や生理食塩水に添加すると、周囲の水溶性基材が迅速に溶解し、分散状態の難水溶性化合物が速やかに水や生理食塩水に分散することになる。さらに水溶性基材及び難水溶性化合物が共に非晶質化しているため結晶状態よりもエネルギー的に不安定であり、そのためさらに迅速に水や生理食塩水に溶解することができるものと推測される。

[0014] ー水溶性基材ー

前記水溶性基材としては、それ自体が水に迅速に溶解し、前記難水溶性化合物と化学的に反応することなく基材内に分散させることができれば特に制限はなく、例えば、迅速水溶性化合物などが好ましい。

前記迅速水溶性化合物としては、例えば、単糖類、二糖類、オリゴ糖、還元糖、糖アルコールなどが挙げられる。

前記単糖類としては、例えば、グルコース、マンノース、イドース、ガラクトース、フコース、リボース、キシロースなどが挙げられる。

前記二糖類としては、例えば、ラクトース、スクロース、マルトース、トレハロースなどが挙げられる。

前記オリゴ糖としては、例えば、ラフィノース（三糖）、マルトトリオース（三糖）、アカルボース（四糖）などが挙げられる。

前記還元糖としては、例えば、ツラノースなどが挙げられる。

前記糖アルコールとしては、例えば、グリセリン、エリスリトール、キシ

リトール、ラクチトール、ソルビトール、マルチトール、マンニトールなどが挙げられる。

これらの中でも、単糖類及び二糖類の少なくともいずれかが好ましく、ラクトースが最も好ましい。

前記水溶性基材は、水和物を使用することもできる。

[0015] 本発明の機能性粒子は、前記水溶性基材を含有することにより、後述する難水溶性化合物の水に対する溶解性を向上させ、かつ、溶液化時の溶媒に対する即溶性粒子の濡れ性、更には機能性粒子中に含まれる難水溶性化合物の濡れ性を向上させることができる。

[0016] 前記水溶性基材の機能性粒子中の含有量としては、前記難水溶性化合物を水に迅速に溶解させることができる機能を発揮できる程度の量であれば特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、10質量%以上99.9質量%以下が好ましく、30質量%以上80質量%以下がより好ましく、50質量%以上80質量%以下がさらに好ましい。

[0017] ー難水溶性化合物ー

前記難水溶性化合物は、水／オクタノール分配係数（log P値）が3以上である化合物を意味する。

水／オクタノール分配係数とは、水とオクタノールの2相系において、ある化合物が水相に溶解している濃度とオクタノール相に溶解している濃度との比率を意味し、通常 \log_{10} （オクタノール相の濃度／水相の濃度）で表される。

前記水／オクタノール分配係数（log P値）の測定方法としては、当該技術分野において公知の任意の方法を用いることができ、例えば、JIS Z 7260-107に記載された方法などが挙げられる。

[0018] 前記難水溶性化合物としては、水／オクタノール分配係数（log P値）が3以上であれば特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。前記難水溶性化合物としては、例えば、生理活性物質などが好ましい。本発明において「生理活性物質」とは、生体に生理的効果を発揮させるために

用いられる有効成分を意味する。「生理的効果」とは、生理活性物質が目的部位で生理活性を発揮することにより生じる効果を意味し、「生理活性」とは生理活性物質が目的部位（例えば、標的組織等）に作用して変化、影響を与えることを意味する。

前記生理活性物質としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、医薬化合物、化粧品化合物、機能性食品化合物などが挙げられ、医薬化合物が好ましい。医薬化合物としては、医薬の有効成分として知られる任意の化合物であってよく、低分子医薬化合物のほか、ポリペプチド、核酸などを用いることができる。本発明において「ポリペプチド」とは、分子内に複数のペプチド結合（アミド結合）を有する物質を意味し、複数のアミノ酸がペプチド結合により連結したものだけでなく、グリコペプチド系抗生物質や環状ポリペプチド系抗生物質なども含まれる。またポリペプチドの中でも、特定の立体構造を有し、それにより所定の特性を有するポリペプチドを特に「タンパク質」と称する。低分子医薬化合物としては、特にチロシンキナーゼ阻害剤、セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤などを含むキナーゼ阻害剤が好ましい。ポリペプチドとしては、特に抗体、酵素などが好ましい。核酸としては、特にアンチセンス核酸などが好ましい。なお、本発明において医薬化合物を化合物名で記載する場合、当該化合物のみならず当該化合物の薬学的に許容可能な任意の形態、例えば塩、溶媒和物または立体異性体など、を包含することを意図している。

前記キナーゼ阻害剤としては、例えば、ニンテダニブ、アフアチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、ボスニチブ、バンデタニブ、アレクチニブ、ロルラチニブ、アベマシクリブ、チルホスチンAG494、ソラフェニブ、ダサチニブ、ラパチニブ、イマチニブ、モテサニブ、レスタウルチニブ、タンズチニブドルソモルヒン、アキシチニブ、4-ベンジル-2-メチル-1,2,4-チアジアゾリジン-3,5-ジオンなどが挙げられる。

前記ポリペプチドとしては、例えば、シクロスポリン、バンコマイシン、

テイコプラニン、ダプトマイシンなどが挙げられる。

前記医薬化合物としては、キナーゼ阻害剤又は抗生物質が好ましい。

その他の難水溶性化合物としては、例えば、ケルセチン、テストステロン、インドメタシン、トラニラスト、タクロリムス等が挙げられる。

[0019] 前記難水溶性化合物の機能性粒子中の含有量としては、前記難水溶性化合物の効果を十分に奏することができ、かつ水や生理食塩水に溶解させることができる範囲であれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。前記難水溶性化合物の含有量が増大すればそれに依じて溶解性は減少する。一態様において、前記難水溶性化合物の含有量は、例えば75質量%以下であり得、0.01質量%以上75質量%以下が好ましく、1質量%以上75質量%以下がより好ましく、10質量%以上70質量%以下がさらに好ましく、20質量%以上50質量%以下が特に好ましい。前記難水溶性化合物の含有量が、0.01質量%以上であると必要量の薬剤を投与するために要する即溶性粒子の溶解液の量を低減することができる。一方、前記難水溶性化合物の含有量が、75質量%以下であると、難水溶性化合物の高い即溶性性を担保することができる。

前記難水溶性化合物の含有量が0.01質量%未満であると服用時の薬剤濃度が低下し、より多量の溶液を服用せざるを得ず効率が悪い。反対に含有量が75質量%超の場合には、薬剤の即溶性効果が低下する。

上述のとおり、一態様において本発明の機能性粒子は医薬化合物を含むものであり、特に難水溶性の医薬化合物を速やかに水や生理食塩水に溶解することができる形態とするものである。したがって本発明の粒子は、特に水や生理食塩水に溶解して用いる投与形態の医薬組成物において好適に用いることができる。また、特に用時調製可能な医薬組成物として好適に用いることができる。

[0020] 前記機能性粒子の体積平均粒径 (D_v) としては、0.5 μm 以上50 μm 以下が好ましく、0.5 μm 以上20 μm 以下がより好ましい。前記機能性粒子の体積平均粒径 (D_v) が、0.5 μm 以上50 μm 以下であると、

機能性粒子中に含まれる難水溶性化合物が、非晶質状態で粒子中に包含されやすくなるため、難水溶性化合物の溶解性が向上する。

[0021] また、前記機能性粒子は、一態様においてRelative Span Factor (R. S. F) が、下記式(1)を満たす。

$$0 < (R. S. F) \leq 1.5 \quad \cdot \cdot \text{式(1)}$$

ここで、(R. S. F) は、 $(D90 - D10) / D50$ で定義される。

D90は、累積粒度分布の小粒子側からの累積90体積%を表し、D50は、累積粒度分布の小粒子側からの累積50体積%を表し、D10は、累積粒度分布の小粒子側からの累積10体積%を表す。R. S. F. の上限値は特に限定されないが、例えば1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5などが挙げられる。

[0022] 前記(R. S. F)は、動的光散乱法による濃厚系アナライザー(「FPAAR-1000」、大塚電子株式会社製)、レーザー回折・散乱式粒度分布測定装置(装置名:マイクロトラックMT3000II、マイクロトラック・ベル株式会社製)などを用いて測定することができる。

[0023] -その他の成分-

前記その他の成分としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、後述する(機能性粒子の製造方法及び機能性粒子の製造装置)の-その他の成分-の項目に記載のものなどが挙げられる。

[0024] (機能性粒子の製造方法及び機能性粒子の製造装置)

本発明の機能性粒子の製造方法は、迅速水溶性化合物と、難水溶性化合物とを含有する液体を、吐出孔から吐出して液滴を形成する液滴形成工程と、前記液滴を固化する造粒工程とを含み、更に必要に応じて、その他の工程を含む。

[0025] 本発明の機能性粒子の製造装置は、迅速水溶性化合物と、難水溶性化合物とを含有する液体を、吐出孔から吐出して液滴を形成する液滴形成手段と、前記液滴を固化する造粒手段とを有し、更に必要に応じて、粒子捕集手段を有し、その他の手段を有する。

[0026] <液滴形成工程及び液滴形成手段>

前記液滴形成工程は、前記迅速水溶性化合物と、前記難水溶性化合物とを含有する液体（以下、「粒子組成液」と称する場合がある）を、吐出孔から吐出して液滴を形成する工程であり、液滴形成手段により実施される。

[0027] ー粒子組成液ー

前記粒子組成液は、前記水溶性基材と、前記難水溶性化合物を溶媒中に含有し、更に必要に応じて、その他の成分を含有する。

[0028] ー溶媒ー

前記溶媒としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、前記水溶性基材及び前記難水溶性化合物、又は医薬的に許容され得るそれらの塩を溶解乃至分散可能なものが好ましい。前記水溶性基材及び前記難水溶性化合物を同時に溶解させる場合には、2種以上の溶媒を混合して使用することが好ましい。

[0029] 前記溶媒としては、例えば、水、脂肪族ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、アルコール類（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、ケトン類（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、1,4-ジオキサン等）、脂肪族炭化水素類（例えば、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン等）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、有機酸類（例えば、酢酸、プロピオン酸等）、エステル類（例えば、酢酸エチル等）、アミド類（例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等）、又はこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0030] 前記溶媒の含有量としては、前記液体の全量に対して、70質量%以上99.5質量%以下が好ましく、90質量%以上99質量%以下がより好ましい。前記溶媒の含有量が、前記液体の全量に対して、70質量%以上99.5質量%以下であると、前記難水溶性化合物の溶解性、及び前記液体の粘度を適正にできる点から、生産安定性を向上させることができる。

[0031] ー迅速水溶性化合物ー

前記迅速水溶性化合物は、本発明の機能性粒子に用いることができるものと同様である。

前記迅速水溶性化合物の含有量としては、前記粒子組成液の全量に対して、0.1質量%以上20.0質量%以下が好ましく、0.1質量%以上15.0質量%以下がより好ましい。

[0032] ー難水溶性化合物ー

前記難水溶性化合物は、本発明の機能性粒子に用いることができるものと同様である。

前記難水溶性化合物の含有量としては、前記粒子組成液の全量に対して、0.005質量%以上5.0質量%以下が好ましく、0.05質量%以上5.0質量%以下がより好ましく、0.1質量%以上3.0質量%以下がさらに好ましい。

[0033] ーその他の成分ー

前記その他の成分としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、従来、医薬に使用できるものが好ましい。

前記その他の成分としては、例えば、水、賦形剤、矯味剤、崩壊剤、流動化剤、吸着剤、滑沢剤、矯臭剤、界面活性剤、香料、着色剤、抗酸化剤、隠蔽剤、静電気防止剤、湿潤剤などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

[0034] 前記賦形剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、乳糖、ショ糖、マンニトール、ブドウ糖、果糖、麦芽糖、エリスリトール、マルチトール、キシリトール、パラチノース、トレハロース、ソルビトール、結晶セルロース、タルク、無水ケイ酸、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

[0035] 前記矯味剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、L-メントール、白糖、D-ソルビトール、キシリトール、

クエン酸、アスコルビン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスパルテーム、アセスルファミカリウム、ソーマチン、サッカリンナトリウム、グリチルリチンニカリウム、グルタミン酸ナトリウム、5'-イノシン酸ナトリウム、5'-グアニル酸ナトリウムなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

[0036] 前記崩壊剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルスターチ、トウモロコシデンプンなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

[0037] 前記流動化剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、タルクなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

前記軽質無水ケイ酸としては、市販品を用いることができる。軽質無水ケイ酸の市販品としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、アドソリダー101（フロイント産業株式会社製：平均細孔径：21nm）などが挙げられる。

[0038] 前記吸着剤としては、市販品を用いることができる。吸着剤の市販品としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、商品名：カープレックス（成分名：合成シリカ、DSL、ジャパン株式会社の登録商標）、商品名：アエロジル（日本アエロジル株式会社の登録商標）200（成分名：親水性フェームドシリカ）、商品名：サイリシア（成分名：非晶質二酸化ケイ素、富士シリシア化学株式会社の登録商標）、商品名：アルカマック（成分名：合成ヒドロタルサイト、協和化学株式会社の登録商標）などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

- [0039] 前記滑沢剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、ポリエチレングリコール、タルクなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。
- [0040] 前記矯臭剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、トレハロース、リンゴ酸、マルトース、グルコン酸カリウム、アニス精油、バニラ精油、カルダモン精油などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。
- [0041] 前記界面活性剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ポリソルベート80等のポリソルベート；ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合体；ラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。
- [0042] 前記香料としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、レモン油、オレンジ油、はっか油などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。
- [0043] 前記着色剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、酸化チタン、食用黄色5号、食用青色2号、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。
- [0044] 前記抗酸化剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、アスコルビン酸ナトリウム、レーシステイン、亜硫酸ナトリウム、ビタミンEなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。
- [0045] 前記隠蔽剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、酸化チタンなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

- [0046] 前記静電気防止剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、タルク、酸化チタンなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。
- [0047] 前記湿潤剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム、シヨ糖脂肪酸エステル、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。
- [0048] 前記粒子組成液としては、前記水溶性基材及び前記難水溶性化合物が溶解した状態のもの、前記難水溶性化合物が分散した状態のもの、又は吐出させる条件下で液体の状態のものであれば溶媒を含まなくてもよく、粒子成分が溶融している状態のものであってもよい。
- [0049] ー吐出孔ー
- 前記吐出孔としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ノズルプレートなどに設けられた開口部などが挙げられる。
- [0050] 前記吐出孔の数、断面形状、及び大きさについては適宜選択することができる。
- [0051] 前記吐出孔の数としては、特に制限はなく目的に応じて適宜選択することができ、例えば、2個以上3,000個以下が好ましい。吐出孔の数が2個以上3,000個以下であると、生産性を向上することができる。
- [0052] 前記吐出孔の断面形状としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、（1）：吐出孔の接液面（入口）から吐出孔（出口）に向かって開口径が小さくなるようなテーパ形状、（2）：吐出孔の接液面（入口）から吐出孔（出口）に向かってラウンド形状を持ちながら開口径が狭くなるような形状、（3）：吐出孔の接液面（入口）から吐出孔（出口）に向かって一定のノズル角度を持って開口径が狭くなるような形状、（4）：（1）の形状及び（2）の形状の組合せなどが挙げられる。これらの中でも、吐出孔において液にかかる圧力が最大となる点から、（3）：吐

出孔の接液面（入口）から吐出孔（出口）に向かって一定のノズル角度を持って開口径が狭くなるような形状が好ましい。

（３）の形状におけるノズル角度としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、 60° 以上 90° 以下が好ましい。ノズル角度が、 60° 以上であると、液に圧力がかかりやすく、更に加工もしやすくなる。ノズル角度が、 90° 以下であると、吐出孔において圧力がかかるため、液滴吐出を安定化することができる。したがって、ノズル角度としては、 90° を最大値とすることが好ましい。

[0053] 前記吐出孔の大きさとしては、製造する粒子の徐放性を考慮して適宜選択することができるが、例えば、吐出孔の直径が、 $12\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下が好ましく、 $15\mu\text{m}$ 以上 $30\mu\text{m}$ 以下がより好ましい。吐出孔の大きさが $12\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下であると、徐放性を奏するのに十分な大きさの粒径の粒子を得ることができる。

[0054] <<液滴形成手段>>

前記液滴形成手段としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜公知のものを用いることができ、例えば、スプレーノズル、１流体ノズル、２流体ノズル、膜振動タイプ吐出手段、レイリー分裂タイプ吐出手段、液振動タイプ吐出手段、液柱共鳴タイプ吐出手段などが挙げられる。

前記膜振動タイプ吐出手段としては、例えば、特開 $2008-29297$ 号公報に記載の吐出手段が、前記レイリー分裂タイプ吐出手段としては、例えば、特許第 4647506 号公報に記載の吐出手段が、前記液振動タイプ吐出手段としては、例えば、特開 $2010-102195$ 号公報に記載の吐出手段が挙げられる。

前記液滴の粒径分布を狭くし、かつ、即溶性粒子の生産性を確保するためには、前記液柱共鳴タイプ吐出手段を用いた、液滴化液柱共鳴を利用することができる。前記液滴化液柱共鳴では、液柱共鳴液室内の液体に振動を付与して液柱共鳴による定在波を形成し、該定在波の腹となる領域に形成された複数の吐出孔から液体を吐出すればよい。

本発明で液滴形成手段より吐出される液体としては、得ようとしている粒子の成分が溶解又は分散された状態にある「粒子成分含有液」である態様を挙げることができる。また、吐出させる条件下で液体であれば溶媒を含まなくてもよく、粒子成分が溶融している状態にある「粒子成分溶融液」の態様であってもよい。

[0055] <造粒工程>

前記造粒工程は、前記液滴形成工程において形成された液滴から溶媒を除去することにより粒子を造粒する工程である。

具体的には、前記液滴形成手段から気体中に吐出した前記迅速水溶性化合物と、前記難水溶性化合物とを含有する前記粒子組成液の液滴を固化する処理である。

前記造粒手段は、前記液滴を固化する手段である。

[0056] <<造粒手段>>

造粒するには、前記液滴から溶媒を除去できれば、特に手段に制限はなく、前記粒子組成液の性状により、適宜選択することができ、例えば、前記粒子組成液が固体原材料を揮発可能な溶媒に溶解乃至分散させたものであれば、液滴噴射後、搬送気流中に前記液滴を吐出して乾燥させる、即ち、前記液滴を前記搬送気流の中に吐出して前記液滴中の溶媒を揮発させることで達成することができる。溶媒の乾燥にあたっては、噴射する気体の温度や蒸気圧、種類などを適宜選定して乾燥状態を調整することができる。また、完全に乾燥していなくとも、捕集された粒子が固体状態を維持していれば、回収後に別工程で追加乾燥させても構わない。また、温度変化や化学的反応などを施すことにより、固化状態を形成させてもよい。

[0057] 前記搬送気流は、液滴を吐出した直後の前記液滴吐出速度の低下を防ぎ、前記液滴の合着（合体）を抑制するものである。前記搬送気流を設けるのは以下の理由によるものである。

吐出された前記液滴同士が乾燥前に接触すると、液滴同士が合体し一つの液滴になってしまう（以下、この現象を合一と称する）。均一な（狭い）粒

径分布を有する粒子を得るためには、吐出された前記液滴同士の距離を保つ必要がある。しかしながら、吐出された前記液滴は、一定の初速度を持っているが空気抵抗により、やがて失速する。失速した前記液滴に対して、後から吐出された液滴が追いついてしまい、結果として合一する。この現象は定常的に発生するため、この粒子の粒径分布は均一（狭い）でない。前記液滴同士の合一を抑制するためには、前記液滴吐出速度の低下を抑制し、前記液滴同士が接触しないように搬送気流によって合一を防ぎながら、前記液滴を固化させ、搬送する必要がある。

前記搬送気流を用いて液滴を固化する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、前記搬送気流の搬送方向を、前記液滴を吐出する方向に対して略垂直方向とする方法などが好ましい。なお、前記搬送気流を用いて乾燥する方法については、後述する図面の説明にて詳細に説明する。

前記溶媒の乾燥においては、前記搬送気流の温度、蒸気圧、気体の種類などを調整することが好ましい。

また、捕集された粒子が固体状態を維持していれば、完全に乾燥していなくとも、回収後に別工程で乾燥工程を追加で設けてもよい。

この他にも、温度変化や化学変化などの適用により、液滴を乾燥する方法を用いてもよい。

[0058] <その他の工程>

その他の工程としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、粒子捕集工程などが挙げられる。

前記粒子捕集工程は、乾燥した微粒子を捕集する工程であり、粒子捕集手段により好適に実施することができる。

前記粒子捕集手段としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、サイクロン捕集、バックフィルターなどが挙げられる。

[0059] 本発明の機能性粒子の製造方法は、機能性粒子の製造装置により好適に行

うことができる。

ここで、機能性粒子の製造装置について説明する。

[0060] 図1は、液滴形成手段11の概略断面図である。前記液滴形成手段11は、液共通供給路17及び液柱共鳴液室18を有する。前記液柱共鳴液室18は、長手方向の両端の壁面のうち一方の壁面に設けられた液共通供給路17と連通されている。また、前記液柱共鳴液室18は、両端の壁面と連結する壁面のうち一つの壁面に液滴21を吐出する吐出口19と、前記吐出口19と対向する壁面に設けられ、かつ液柱共鳴定在波を形成するために高周波振動を発生する振動発生手段20とを有する。なお、前記振動発生手段20には、図示していない高周波電源が接続している。図1中、符号9は弾性板を、符号12は気流通路を、符号14は液体を示す。

[0061] 図2は、液滴形成手段の他の一例を示す概略断面図である。図2は、図1に示す液滴形成手段を有する液柱共鳴液滴吐出ユニット10を示す。液体14は、図示されない液循環ポンプにより液供給管を通して、図2に示す液柱共鳴液滴形成ユニット10の液共通供給路17内に流入し、液共通供給路17から図1に示す液滴形成手段11の液供給路17aを通して、前記液柱共鳴液室18に供給される。そして、前記液体14が充填されている前記液柱共鳴液室18内には、前記振動発生手段20によって発生する前記液柱共鳴定在波により圧力分布が形成される。そして、前記液柱共鳴定在波において振幅の大きな部分であって圧力変動が大きい、定在波の腹となる領域に配置されている前記吐出口19から液滴21が吐出される。この液柱共鳴による定在波の腹となる領域は、定在波の節以外の領域であり、定在波の圧力変動が液を吐出するのに十分な大きさの振幅を有する領域が好ましく、圧力定在波の振幅が極大になる位置（速度定在波としての節）から極小になる位置に向かって±1/4波長の領域がより好ましい。

[0062] 定在波の腹になる領域であれば、吐出口が複数で開口されていても、それぞれからほぼ均一な液滴を形成することができ、更には効率的に前記液滴の吐出を行うことができ、吐出口の詰まりも生じ難くなる。なお、前記液共通

供給路 17 を通過した前記液体 14 は図示されない液戻り管を流れて原料収容器に戻される。前記液滴 21 の吐出によって前記液柱共鳴液室 18 内の前記液体 14 の量が減少すると、前記液柱共鳴液室 18 内の液柱共鳴定在波の作用による吸引力が作用し、前記液供給路 17 a から供給される前記液体 14 の流量が増加する。そして、前記液柱共鳴液室 18 内に前記液体 14 が補充される。そして、前記液柱共鳴液室 18 内に前記液体 14 が補充されると、前記液供給路 17 a を通過する前記液体 14 の流量が元に戻る。

[0063] 前記液滴形成手段 11 における前記液柱共鳴液室 18 は、金属やセラミックス、シリコンなどの駆動周波数において液体の共鳴周波数に影響を与えない程度の高い剛性を持つ材質により形成されるフレームが、それぞれ接合されて形成されている。また、図 1 に示すように、前記液柱共鳴液室 18 の長手方向の両端の壁面間の長さ L は、後述するような液柱共鳴原理に基づいて決定される。また、図 2 に示す前記液柱共鳴液室 18 の幅 W は、液柱共鳴に余分な周波数を与えないように、前記液柱共鳴液室 18 の長さ L の 2 分の 1 より小さいことが好ましい。更に、前記液柱共鳴液室 18 は、生産性を飛躍的に向上させるために 1 つの前記液滴形成ユニット 10 に対して複数配置されていることが好ましい。前記液柱共鳴液室 18 の数としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、操作性と生産性との両立の点から、100 個以上 2,000 個以下が好ましい。また、前記液柱共鳴液室 18 毎に、液供給のための前記液供給路 17 a が前記液共通供給路 17 から連通接続されており、前記液供給路 17 a には複数の前記液柱共鳴液室 18 と連通している。

[0064] また、前記液滴形成手段 11 における前記振動発生手段 20 は、所定の周波数で駆動できるものであれば特に制限はないが、圧電体を、弾性板 9 に貼りあわせた形態が好ましい。前記周波数としては、生産性の点から、150 kHz 以上が好ましく、300 kHz 以上 500 kHz 以下がより好ましい。前記弾性板は、圧電体が接液しないように液柱共鳴液室の壁の一部を構成している。前記圧電体は、例えば、チタン酸ジルコン酸鉛 (PZT) 等の圧

電セラミックスなどが挙げられ、一般に変位量が小さいため積層して使用されることが多い。この他にも、ポリフッ化ビニリデン（P V D F）等の圧電ポリマーや、水晶、 LiNbO_3 、 LiTaO_3 、 KNbO_3 等の単結晶などが挙げられる。更に、前記振動発生手段20は、1つの液柱共鳴液室毎に個別に制御できるように配置されていることが好ましい。また、上記の1つの材質のブロック状の振動発生手段を液柱共鳴液室の配置にあわせて、一部切断し、弾性板を介してそれぞれの液柱共鳴液室を個別制御できるような構成が好ましい。

[0065] 図2に示すように、吐出口19の開口を多数設けることができ、生産効率が高くなる点から、吐出口19を液柱共鳴液室18内の幅方向に設ける構成を採用することが好ましい。また、吐出口19の開口配置によって液柱共鳴周波数が変動するため、液柱共鳴周波数は液滴の吐出を確認して適宜決定することが望ましい。

[0066] 図3A～図3Dは、吐出孔の構造の一例を示す概略図である。図3A～図3Dに示すように、吐出孔の断面形状は吐出孔の接液面（入口）から吐出口（出口）に向かって開口径が小さくなるようなテーパ形状として記載されているが、適宜断面形状を選択することができる。

[0067] 図3Aに示すように、吐出孔19は、吐出孔の接液面から吐出口19に向かって、ラウンド形状を持ちながら開口径が狭くなるような形状を有している。このような形状とすることにより、吐出口において液にかかる圧力が最大となるため、吐出の安定化に際しては最も好ましい形状とすることができる。

また、図3Bに示すように、吐出孔19は、吐出孔の接液面から吐出口19に向かって、一定の角度を持って開口径が狭くなるような形状を有している。このような形状とすることにより、このノズル角度24は、適宜変更することができる。図3Bの形状は、図3Aの形状と同様に、このノズル角度によって吐出口付近において液にかかる圧力を高めることができる。

前記ノズル角度24としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択す

ることができるが、 60° 以上 90° 以下が好ましい。前記ノズル角度が、 60° 以上であると、液に圧力がかかりやすく、更に加工もしやすくなる。前記ノズル角度 24 が、 90° 以下であると、吐出孔の出口付近で圧力がかかるため、安定して液滴化を行うことができる。したがって、前記ノズル角度 24 としては、 90° （図 $3C$ に相当する）を最大値とすることが好ましい。

図 $3D$ は、図 $3A$ と図 $3B$ とを組み合わせた形状である。このように段階的に形状を変更してもよい。

[0068] 次に、液柱共鳴における液滴形成ユニットによる液滴形成のメカニズムについて説明する。

まず、図 1 の液滴形成手段 11 内の液柱共鳴液室 18 において生じる液柱共鳴現象の原理について説明する。

液柱共鳴液室内の液体の音速を c とし、振動発生手段 20 から媒質である液体に与えられた駆動周波数を f とした場合、液体の共鳴が発生する波長 λ は、下記式 1 で表される。

$$\lambda = c / f \quad \dots \text{(式 1)}$$

[0069] また、図 1 の液柱共鳴液室 18 において固定端側のフレームの端部から液共通供給路 17 側の端部までの長さを L とする。そして、液共通供給路 17 側のフレームの端部の高さ h_1 （約 $80 \mu\text{m}$ ）は連通口の高さ h_2 （約 $40 \mu\text{m}$ ）の約 2 倍あり、当該端部が閉じている固定端と等価であるとする。このような両側固定端の場合には、長さ L が波長 λ の 4 分の 1 の偶数倍に一致する場合に共鳴が最も効率的に形成される。つまり、下記式 2 で表される。

$$L = (N / 4) \lambda \quad \dots \text{(式 2)}$$

ただし、前記式 2 中、 L は、液柱共鳴液室の長手方向の長さを表し、 N は、偶数を表し、 λ は、液体の共鳴が発生する波長を表す。

[0070] 更に、両端が完全に開いている両側開放端の場合にも前記式 2 が成り立つ。

同様に、片方側が圧力の逃げ部がある開放端と等価で、他方側が閉じ

ている（固定端）の場合、つまり片側固定端又は片側開放端の場合には、長さ L が波長 λ の4分の1の奇数倍に一致する場合に共鳴が最も効率的に形成される。つまり、前記式2の N が奇数で表現される。

最も効率の高い駆動周波数 f は、前記式1及び前記式2より、下記式3が導かれる。

$$f = N \times c / (4L) \quad \dots \text{(式3)}$$

ただし、前記式3中、 L は、液柱共鳴液室の長手方向の長さを表し、 c は、液体の音波の速度を表し、 N は、自然数を表す。

しかし、実際には、液体は共鳴を減衰させる粘性を持つために無限に振動が増幅されるわけではなく、 Q 値を持ち、後述する式4、式5に示すように、前記式3に示す最も効率の高い駆動周波数 f の近傍の周波数でも共鳴は発生する。

[0071] 図4Aは、 $N = 1$ 、片側固定端の場合の速度及び圧力変動の定在波を示す概略図である。図4Bは、 $N = 2$ 、両側固定端の場合の速度及び圧力変動の定在波を示す概略図である。図4Cは、 $N = 2$ 、両側開放端の場合の速度及び圧力変動の定在波を示す概略図である。図4Dは、 $N = 3$ 、片側固定端の場合の速度及び圧力変動の定在波を示す概略図である。また、図5Aは、 $N = 4$ 、両側固定端の場合の速度及び圧力変動の定在波を示す概略図である。図5Bは、 $N = 4$ 、両側開放端の場合の速度及び圧力変動の定在波を示す概略図である。図5Cは、 $N = 5$ 、片側固定端の場合の速度及び圧力変動の定在波を示す概略図である。

図4及び図5において、実線は速度分布を表し、破線は圧力分布を表す。本来は、疎密波（縦波）であるが、図4A～図4D及び図5A～図5Cのように、表記することが一般的である。実線が速度定在波、点線が圧力定在波である。例えば、 $N = 1$ の片側固定端の場合を示す図4Aから分かるように、速度分布の場合閉口端において速度分布の振幅がゼロとなり、開口端で振幅が最大となり、直感的にわかりやすい。液柱共鳴液室の長手方向の両端の間の長さを L としたとき、液体が液柱共鳴する波長を λ とし、整数 N が1～

5の場合に定在波が最も効率よく発生する。また、両端の開閉状態によっても定在波パターンは異なるため、それらも併記した。後述するが、吐出口の開口や供給側の開口の状態によって、端部の条件が決まる。

[0072] なお、音響学において、開口端とは、媒質の移動速度が極大となり、逆に圧力はゼロとなる端を意味し、閉口端とは、長手方向の媒質（液）の移動速度がゼロとなり、逆に圧力は極大となる端を意味する。閉口端は音響的に硬い壁として考え、波の反射が発生する。理想的に完全に閉口、もしくは開口している場合は、波の重ね合わせによって図4 A～図4 D及び図5 A～図5 Cのような形態の共鳴定在波を生じる。しかし、吐出口の数や開口位置によっても定在波のパターンは変動し、前記式3より求めた位置からずれた位置に共鳴周波数が現れる。この場合には、適宜駆動周波数を調整することにより安定した液滴化条件を作り出すことができる。例えば、液体の音速 c が $1,200\text{ m/s}$ 、液柱共鳴液室の長さ L が 1.85 mm を用い、両端に壁面が存在して、両側固定端と完全に等価の $N=2$ の共鳴モードを用いた場合、前記式2より、最も効率の高い共鳴周波数は 324 kHz と導かれる。他の例では、液体の音速 c が $1,200\text{ m/s}$ 、液柱共鳴液室の長さ L が 1.85 mm と、上記と同じ条件を用い、両端に壁面が存在して、両側固定端と等価の $N=4$ の共鳴モードを用いた場合、前記式2より、最も効率の高い共鳴周波数は 648 kHz と導かれる。このように同じ構成の液柱共鳴液室においても、より高次の共鳴を利用することができる。

図1に示す液滴形成手段11における液柱共鳴液室は、両端が閉口端状態と等価であるか、吐出口の開口の影響で、音響的に軟らかい壁として説明できるような端部であることが周波数を高めるためには好ましいが、それに限らず開放端であってもよい。ここでの吐出口の開口の影響とは、音響インピーダンスが小さくなり、特にコンプライアンス成分が大きくなることを意味する。よって、図4 B及び図5 Aのような液柱共鳴液室の長手方向の両端に壁面を形成する構成は、両側固定端の共鳴モード、そして吐出口側が開口とみなす片側開放端の全ての共鳴モードが利用できる点から好ましい。

[0073] また、吐出口の開口数、開口配置位置、吐出口の断面形状も駆動周波数を決定する因子となり、駆動周波数はこれに応じて適宜決定することができる。例えば、吐出口の数を多くすると、徐々に固定端であった液柱共鳴液室の先端の拘束が緩くなり、ほぼ開口端に近い共鳴定在波が発生し、駆動周波数は高くなる。更に、最も液供給路側に存在する吐出口の開口配置位置を起点に緩い拘束条件となり、また吐出口の断面形状がラウンド形状となったりフレームの厚みによる吐出口の体積が変動したり、実際上の定在波は短波長となり、駆動周波数よりも高くなる。このように決定された駆動周波数で振動発生手段に電圧を与えたとき、振動発生手段が変形し、駆動周波数にて最も効率よく共鳴定在波が発生する。また、共鳴定在波が最も効率よく発生する駆動周波数の近傍の周波数でも液柱共鳴定在波は発生する。つまり、液柱共鳴液室の長手方向の両端間の長さを L 、液供給側の端部に最も近い吐出口までの距離を L_e とする。このとき、 L 及び L_e の両方の長さを用いて下記式4及び式5で決定される範囲の駆動周波数 f を主成分とした駆動波形を用いて振動発生手段を振動させ、液柱共鳴を誘起して液滴を吐出口から吐出して液滴化することが可能である。

$$N \times c / (4L) \leq f \leq N \times c / (4L_e) \quad \dots (式4)$$

$$N \times c / (4L) \leq f \leq (N+1) \times c / (4L_e) \quad \dots (式5)$$

ただし、前記式4及び前記式5中、 L は、液柱共鳴液室の長手方向の長さを表し、 L_e は、液供給路側の端部と、該端部に最も近い吐出孔の中心部との距離を表し、 c は、液体の音波の速度を表し、 N は、自然数を表す。

[0074] なお、液柱共鳴液室の長手方向の両端間の長さ L と、液供給側の端部に最も近い吐出口までの距離 L_e の比(L/L_e)が、下記式6を満たすことが好ましい。

$$L_e / L > 0.6 \quad \dots (式6)$$

[0075] 以上説明した液柱共鳴現象の原理を用いて、図1の液柱共鳴液室18において液柱共鳴圧力定在波が形成され、液柱共鳴液室18の一部に配置された吐出口19において連続的に吐出して液滴化する。なお、定在波の圧力が最

も大きく変動する位置に吐出口 19 を配置すると、液滴化効率が高くなり、低い電圧で駆動することができる点から好ましい。また、吐出口 19 の個数としては、1 つの液柱共鳴液室 18 に 1 つでもよいが、2 つ以上である（複数個配置する）ことが生産性の点から好ましく、具体的には、2 個以上 100 個以下が好ましい。前記吐出口の個数が、2 個以上であると、生産性を向上でき、100 個以下であると、吐出口 19 から所望の液滴を形成させる際に、振動発生手段 20 に与える電圧を低く抑えることができ、振動発生手段 20 としての圧電体の挙動を安定させることができる。

[0076] また、複数の吐出口 19 を有する場合、吐出口間のピッチ（隣接する吐出孔の中心部間の最短間隔）としては、 $20\ \mu\text{m}$ 以上、液柱共鳴液室の長さ以下が好ましい。前記吐出口間のピッチが、 $20\ \mu\text{m}$ 以上であると、隣り合う吐出口より放出された液滴同士が衝突して大きな滴になってしまう確率を低くすることができ、粒子の粒径分布を良好にすることができる。

[0077] 次に、液滴形成ユニットにおける液滴吐出ヘッド内の液柱共鳴液室で生じる液柱共鳴現象の様子について、図 6 A～図 6 E を用いて説明する。なお、図 6 A～図 6 E において、液柱共鳴液室内に記した実線は、液柱共鳴液室内の固定端側から液共通供給路側の端部までの間の任意の各測定位置における速度をプロットした速度分布を示し、液共通供給路側から液柱共鳴液室への方向を+とし、その逆方向を-とする。また、液柱共鳴液室内に記した点線は、液柱共鳴液室内の固定端側から液共通供給路側の端部までの間の任意の各測定位置における圧力値をプロットした圧力分布を示し、大気圧に対して正圧を「+」とし、負圧は「-」とする。また、正圧であれば図中の下方向に圧力が加わることになり、負圧であれば図中の上方向に圧力が加わることになる。更に、図 6 A～図 6 E において、上述したように液供給路側が開放されているが、液供給路 17 a と液柱共鳴液室 18 とが連通する開口の高さ（図 1 に示す高さ h_2 ）に比して固定端となるフレームの高さ（図 1 に示す高さ h_1 ）が約 2 倍以上である。このため、図 6 A～図 6 E では、液柱共鳴液室 18 がほぼ両側固定端であるという近似的な条件のもとでの速度分布及

び圧力分布の時間的なそれぞれの変化を示している。図6A～図6Eにおいて、実線は速度分布を表し、破線は圧力分布を表す。

[0078] 液滴形成手段の液柱共鳴流路で生じる液柱共鳴現象の様子の一例を示す概略図である。

図6Aは、液滴吐出時の液柱共鳴液室18内の圧力波形と速度波形を示している。また、図6Bは、液滴吐出直後の液引き込みを行った後再びメニスカス圧が増加してくる。これらの図6A、及び図6Bに示すように、液柱共鳴液室18における吐出口19が設けられている流路内での圧力は極大となっている。その後、図6Cに示すように、吐出口19付近の正の圧力は小さくなり、負圧の方向へ移行して液滴21が吐出される。

[0079] そして、図6Dに示すように、吐出口19付近の圧力は極小になる。このときから液柱共鳴液室18への液体（粒子組成液）14の充填が始まる。その後、図6Eに示すように、吐出口19付近の負の圧力は小さくなり、正圧の方向へ移行する。この時点で、液体14の充填が終了する。そして、再び、図6Aに示すように、液柱共鳴液室18の液滴吐出領域の正の圧力が極大となって、吐出口19から液滴21が吐出される。このように、液柱共鳴液室内には振動発生手段の高周波駆動によって液柱共鳴による定在波が発生する。そして、圧力が最も大きく変動する位置となる液柱共鳴による定在波の腹に相当する液滴吐出領域に吐出口19が配置されていることから、当該腹の周期に応じて液滴21が吐出口19から連続的に吐出される。

[0080] 次に、実際に液柱共鳴現象によって液滴が吐出された構成の一例について説明する。図7は、液滴形成手段での実際の液滴吐出の様子の一例を示す図である。この一例は、図1において液柱共鳴液室18の長手方向の両端間の長さLが1.85mm、 $N=2$ の共鳴モードであって、第一から第四の吐出口が $N=2$ モード圧力定在波の腹の位置に吐出口を配置し、駆動周波数を340kHzのサイン波で行った吐出をレーザーシャドウグラフィ法にて撮影した様子を図7に示す。同図から分かるように、非常に径の揃った、速度もほぼ揃った液滴の吐出が実現している。

[0081] また、図8は、駆動周波数290kHz以上395kHz以下の同一振幅サイン波にて駆動した際の、液滴吐出速度の駆動周波数に対する依存性を示すグラフである。同図から分かるように、第一～第四のノズルにおいて駆動周波数が340kHz付近では各ノズルからの吐出速度が均一となって、かつ最大吐出速度となっている。この特性結果から、液柱共鳴周波数の第二モードである340kHzにおいて、液柱共鳴定在波の腹の位置で均一吐出が実現していることが分かる。また、図8の特性結果から、第一モードである130kHzにおける液滴吐出速度ピークと、第二モードである340kHzにおける液滴吐出速度ピークの間では、液滴は吐出しないという液柱共鳴の特徴的な液柱共鳴定在波の周波数特性が、液柱共鳴液室内で発生していることが分かる。

[0082] 図9は、粒子の製造装置の一例を示す概略図である。粒子の製造装置1は、主に、液滴形成手段2、乾燥捕集ユニット60、搬送気流排出口65、及び粒子貯留部63を有する。液滴形成手段2には、液体14を収容する原料収容器13が液供給管16と液戻り管22で接続されている。液供給管16には、原料収容器13に収容されている液体14を液供給管16を通して液滴形成手段2に供給し、更に液戻り管22を通過して原料収容器13に戻すために液供給管16内の液体14を圧送する液循環ポンプ15とが連結されている。これにより、液体14を随時液滴形成手段2に供給できる。液供給管16にはP1、乾燥捕集ユニット60にはP2の圧力測定器が設けられており、液滴形成手段2への送液圧力および、乾燥捕集ユニット内の圧力は圧力計P1、P2によって管理される。このときに、P1の圧力測定値がP2の圧力測定値よりも大きい場合には、液体14が吐出孔から染み出すおそれがあり、P1の圧力測定値がP2の圧力測定値よりも小さい場合には、液滴形成手段2に気体が入り、吐出が停止する恐れがあるため、P1の圧力測定値とP2の圧力測定値とがほぼ同じあることが好ましい。

[0083] チャンバー61内では、搬送気流導入口64から作られる下降気流（搬送気流）101が形成されている。液滴形成手段2から吐出された液滴21は

、重力によってのみではなく、搬送気流101によっても下方に向けて搬送され、搬送気流排出口65を通り、捕集手段62によって捕集され、粒子貯留部63に貯留される。

[0084] 噴射された液滴同士が乾燥前に接触すると、液滴同士が合体し一つの粒子になってしまう（以下この現象を「合着」とも称することがある）。均一な粒径分布を有する粒子を得るためには、噴射された液滴どうしの距離を保つ必要がある。しかしながら、噴射された液滴は一定の初速度を持っているが空気抵抗により、やがて失速する。失速した粒子には後から噴射された液滴が追いついてしまい、結果として合着する。この現象は定常的に発生するため、この粒子を捕集すると粒径分布はひどく悪化することとなる。合着を防ぐためには液滴の速度低下を無くし、液滴同士を接触させないように搬送気流101によって合着を防ぎながら、液滴を乾燥（固化）させつつ搬送することが好ましく、最終的には捕集手段まで粒子を運ぶことが好ましい。

[0085] 図9に示されるように、搬送気流101は、その一部を第一の気流として液滴形成手段近傍に液滴吐出方向と同一方向に配置することにより、液滴吐出直後の液滴速度低下を防ぎ、合着を防止することができる。また、図10は、気流通路の一例を示す概略図である。図10に示すように、気流通路12において、吐出方向に対して横方向であってもよい。あるいは図示していないが角度を持っていてもよく、液滴形成手段より液滴が離れるような角度を持っていることが好ましい。図10のように液滴吐出に対して横方向から合着防止気流を与える場合は吐出口から合着防止気流によって液滴が搬送された際に軌跡が重ならないような方向であることが好ましい。

上記のように第一の気流によって合着を防いだ後に、第二の気流によって捕集手段まで乾燥粒子を運んでもよい。

[0086] 第一の気流の速度は、液滴噴射速度と同じかそれ以上であることが好ましい。液滴噴射速度より合着防止気流の速度が遅いと、合着防止気流本来の目的である液滴を接触させないという機能を発揮させることが難しくなることがある。

第一の気流の性状は、液滴同士が合着しないような条件を追加することができ、第二の気流と必ずしも同じでなくともよい。また、合着防止気流に粒子表面の乾燥を促進させるような化学物質を混入したり、物理的作用を期待して付与したりしてもよい。

搬送気流101は、特に気流の状態として限定されることはなく、層流や旋回流や乱流であってもよい。搬送気流101を構成する気体の種類は、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、空気を用いても、窒素等の不燃性気体を用いてもよい。また、搬送気流101の温度は、適宜調整可能であり、生産時において変動のないことが好ましい。また、チャンバ61内に搬送気流101の気流状態を変えるような手段を有していてもよい。搬送気流101は、液滴21同士の合着を防止だけでなく、チャンバ61に付着することを防止することに用いてもよい。

[0087] 図9で示された捕集手段によって得られた粒子に含まれる残留溶剤量が多い場合は、これを低減するために必要に応じて、二次乾燥を行うことが好ましい。二次乾燥としては、流動床乾燥や真空乾燥のような一般的な公知の乾燥手段を用いることができる。

[0088] (医薬組成物及びその使用方法)

本発明の医薬組成物は、本発明の機能性粒子、典型的には即溶性粒子を有効成分として含むものであり、必要に応じてその他の成分をさらに含有してもよい。

本発明の医薬組成物は、後述する本発明の医薬組成物の製造方法により好適に製造することができる。

[0089] 本発明において、「医薬組成物」とは、難水溶性化合物であるキナーゼ阻害剤を含み、水や生理食塩水に加えたときに水や生理食塩水に迅速に溶解し、前記キナーゼ阻害剤の溶解液または分散液を得ることができる本発明の機能性粒子、典型的には即溶性粒子を含み、特に傷病の処置に用いられる組成物を意味する。

[0090] 本発明者らは、鋭意検討を行ったところ、前記機能性粒子、典型的には即

溶性粒子を医薬組成物に含有せしめると、粒子化後に水や生理食塩水に迅速に溶解し、かつ前記キナーゼ阻害剤がその生理活性を保持しているとの知見を得た。

[0091] <機能性粒子>

本発明の医薬組成物における機能性粒子は、水溶性基材と、難水溶性化合物であるキナーゼ阻害剤と、必要に応じてその他の成分を含む。

[0092] -水溶性基材-

前記水溶性基材は、上記の（機能性粒子）の-水溶性基材-の項目に記載したものと同様である。

[0093] -キナーゼ阻害剤-

本発明の医薬組成物は、有効成分としてキナーゼ阻害剤を含む。本発明の医薬組成物に含有され得るキナーゼ阻害剤は、上記の（機能性粒子）の-難水溶性化合物-の項目に記載されたものと同様である。

[0094] 前記医薬組成物における機能性粒子の体積平均粒径（ D_v ）及びR、S、Fは、上記の（機能性粒子）の項目に記載の機能性粒子の体積平均粒径（ D_v ）、R、S、Fと同様である。

[0095] -その他の成分-

前記機能性粒子におけるその他の成分は、上記の（機能性粒子）の-その他の成分-の項目に記載したものと同様である。

[0096] なお、前記医薬組成物が、前記機能性粒子以外に、さらにその他の成分を含む場合における当該その他の成分としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、前記上記の（機能性粒子）の-その他の成分-の項目に記載したものの中から適宜選択することができ、その医薬組成物における含有量も適宜選択することができる。

[0097] 前記医薬組成物は、即溶性を有しており、用時調製可能である。本発明において、医薬組成物が「即溶性を有している」とは、投与時に水または生理食塩水に溶解して投与できる程度に、水または生理食塩水に迅速に溶解することを意味する。

医薬組成物が即溶性を有しているか否かを確認する方法としては、上記機能性粒子の項目において記載した方法などを用いることができる。別の確認方法としては、例えば日本薬局方に規定されている溶出試験に用いる溶解条件を用いて、薬学的に有効な濃度を与える量の有効成分を添加して所定の時間（例えば30分など）以内に所定量（例えば添加量の85%など）以上の溶出が認められれば即溶性と決定する、などの方法が挙げられる。かかる方法において、所定時間としては、これに限定するものではないが、例えば30分、25分、20分、15分、10分、5分、4分、3分、2分、1分、45秒、30秒、25秒、20秒、15秒、10秒、5秒などが挙げられる。所定量としては、これに限定するものではないが、例えば添加量の85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、100%などが挙げられる。「薬学的に有効な濃度」は添加される有効成分や投与経路によって異なるが、当業者であれば特定の投与経路で投与される特定の有効成分の薬学的に有効な濃度を算出可能である。

[0098] 本発明の医薬組成物は、典型的には粉末の形態で提供される。しかしながら本発明の医薬組成物は、機能性粒子を含むため、投与直前に水又は生理食塩水に溶解して用いることもできる。特に本発明の医薬組成物に含まれ得る医薬化合物は、難水溶性化合物を用いるため、水又は生理食塩水に溶解して用いられることが好ましく、水又は生理食塩水に溶解して用時調製して用いられることがより好ましい。用時調製して用いる場合、例えば水又は生理食塩水に溶解した溶液を飲用する経口用液剤、血管等に注入して用いる注射剤、霧化して口や鼻から投与する吸入剤などとして好適に投与することができる。

[0099] 一疾患一

前記医薬組成物が用いられる対象疾患としては、特に制限はなく、キナーゼ阻害剤の種類などに応じて、キナーゼの活性化に起因する疾患の中から適宜選択することができる。

前記キナーゼの活性化に起因する疾患としては、例えば、肺線維症、非小

細胞肺癌、膵がん、膵神経内分泌腫瘍、消化管間質腫瘍、腎細胞がん、肝細胞がん、甲状腺がん、甲状腺髄様がん、乳がん、結腸又は直腸がん、悪性軟部腫瘍、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性好酸球性白血病、好酸球増多症候群、マントル細胞リンパ腫などが挙げられる。

なお、本発明には、上記対象疾患に罹患した対象に本発明の医薬組成物を投与することを含む、対象疾患の処置方法が含まれる。

[0100] ー投与方法ー

本発明の医薬組成物を投与する場合、投与形態、投与経路、投与量、投与間隔、投与時期、投与期間、及び投与対象としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

本発明の医薬組成物の投与形態としては、経口剤、注射剤（用時溶解のものを含む）、外用剤などが挙げられる。本発明の医薬組成物は典型的には粉末の形状で提供されるが、投与前（投与直前を含む）に、例えば打錠し、または水若しくは生理食塩水に溶解してから投与してもよく、したがって固形剤、半固形剤、液剤のいずれの形態で投与されてもよい。

前記経口剤としては、例えば、錠剤（糖衣錠、舌下錠、口腔錠を含む）、カプセル、顆粒、散剤、細粒、シロップ（ドライシロップを含む）、腸溶剤、徐放性カプセル、カシュー（オブラート嚢を含む）、咀嚼錠、ドロップ、丸剤、内用液剤、菓子錠剤（トローチ、飴類など）、徐放錠、徐放性顆粒などが挙げられる。

前記外用剤としては、例えば、撒布粉剤、ローション、軟膏・クリーム、シャンプー、スプレー、外用液剤（リニメントを含む）、テープ剤（パップ剤を含む）、エアゾール、点耳剤、点眼剤、点眼軟膏、点鼻剤（点鼻スプレーを含む）、吸入剤（吸入麻酔剤、吸入用スプレーを含む）、スピンキャップ、含そう剤、肛門坐剤、挿入剤、浣腸剤、ゼリーなどが挙げられる。

[0101] 前記投与経路としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、局所投与、経腸投与、非経口投与などが挙げられる。

前記局所投与としては、例えば、経気道投与（気管内投与）、注腸投与、皮膚上投与、結膜上への点眼、点耳、経鼻投与、腔内投与などが挙げられる。

前記経腸投与としては、例えば、経口投与、経管投与、注腸投与などが挙げられる。

前記非経口投与としては、例えば、経静脈投与、経動脈投与、筋肉内投与、心臓内投与、皮下投与、骨内投与、皮内投与、くも膜下（腔）投与、腹腔内投与、膀胱内投与等の注射器又は注入ポンプによる非経口投与；経皮投与；経粘膜投与；吸入投与などが挙げられる。

本発明の医薬組成物は、難水溶性のキナーゼ阻害剤を速やかに水や生理食塩水に溶解することができるので、キナーゼ阻害剤が難水溶性化合物である場合には従来吸入粉末剤又は吸入エアゾール剤として投与する必要があった経気道投与などの局所投与に、吸入液剤として用いることができる。したがって特に好ましくは、本発明の医薬組成物は、例えばネブライザーなどにより、吸入液剤の形態で対象に投与される。

[0102] 前記投与量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。後述する試験例で示されるように、本発明の医薬組成物によれば、従来の投与量よりも少ない投与量で、所望の生理活性を得ることも可能になることがある。

[0103] 前記投与間隔としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0104] 前記投与時期としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、疾患が生じる前に予防的に投与してもよいし、疾患が生じた後に、症状を改善するため若しくは症状の進行を抑制するために投与することもできる。

本発明において、「治療」には、疾患が生じることを防ぐ予防、症状の進行の抑制、症状の改善のいずれもが含まれる。

[0105] 前記投与期間としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択すること

ができる。

[0106] 前記投与対象としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ヒト；サルなどの非ヒト霊長類、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラットなどの哺乳動物；トリなどの鳥類などが挙げられる。

[0107] (医薬組成物の製造方法及び医薬組成物の製造装置)

本発明の医薬組成物の製造方法は、迅速水溶性化合物と、難水溶性化合物であるキナーゼ阻害剤とを含有する液体を、吐出孔から吐出して液滴を形成する液滴形成工程と、前記液滴を固化する造粒工程とを含み、更に必要に応じて、その他の工程を含む。

本発明の医薬組成物の製造方法は、上記の(機能性粒子の製造方法及び機能性粒子の製造装置)の項目に記載した機能性粒子の製造方法と同様に行うことができる。

[0108] 本発明の医薬組成物の製造装置は、迅速水溶性化合物と、難水溶性化合物であるキナーゼ阻害剤とを含有する液体を、吐出孔から吐出して液滴を形成する液滴形成手段と、前記液滴を固化する造粒手段とを有し、更に必要に応じて、粒子捕集手段を有し、その他の手段を有する。

本発明の医薬組成物の製造装置は、上記の(機能性粒子の製造方法及び機能性粒子の製造装置)の項目に記載した機能性粒子の製造装置と同様である。

実施例

[0109] 以下、本発明の実施例及び試験例を説明するが、本発明は、これらの実施例及び試験例に何ら限定されるものではない。

[0110] (実施例1)

<液体Aの調製>

チルホスチン(東京化成工業社製)2質量部と、ラクトースー水和物(東京化成工業製)8質量部とを、水700質量部及びメタノール300質量部の混合溶媒に加えて溶解させ、液体Aを得た。

[0111] <即溶性粒子 1 の製造>

得られた液体 A を、図 1 において吐出口の開口数を液柱共鳴液室 1 つ当たり 1 個とした液柱共鳴液滴吐出装置（株式会社リコー製）を用いて、前記吐出口から吐出液滴化し、図 9 の装置を使用して、乾燥させて即溶性粒子 1 を得た。なお、粒子の造粒条件は下記の通りである。

[0112] ー粒子の造粒条件ー

ー液柱共鳴条件ー

- ・ 共鳴モード (N) : 2
- ・ 液柱共鳴液室の長手方向の両端間の長さ (L) : 1.8 mm
- ・ 液柱共鳴液室の液共通供給路側のフレームの端部の高さ (h1) : 80

μm

- ・ 液柱共鳴液室の連通口の高さ (h2) : 40 μm

ー液滴形成手段ー

- ・ 吐出口の形状 : 真円
- ・ 吐出口の直径 : 8.0 μm
- ・ 吐出口の開口数 : 1 個 (液柱共鳴液室 1 つ当たり)
- ・ 液柱共鳴液室の数 : 384 室
- ・ 印加電圧 : 12.0 V
- ・ 駆動周波数 : 310 kHz

ー粒子造粒手段ー

- ・ 搬送気流 : 乾燥窒素
- ・ 搬送気流温度 : 40 °C
- ・ 搬送気流流量 : 100 L / 分間

[0113] (実施例 2)

<液体 B の調製>

実施例 1 において、表 1 に記載の組成に変更した以外は、実施例 1 と同様にして、液体 B を調整した。

[0114] <即溶性粒子 2 の製造>

得られた液体Bを、噴霧乾燥装置（装置名：GS310、ヤマト科学社製）を用いて、液滴化した以外は、実施例1と同様にして、即溶性粒子2を得た。なお、粒子の造粒条件は下記の通りである。

[0115] ー粒子の造粒条件ー

ー液滴形成手段ー

- ・吐出口の形状：真円
- ・吐出口の直径：0.5 mm
- ・吐出口の開口数：1個
- ・噴射エア圧力：0.1 MPa

ー粒子造粒手段ー

- ・搬送気流：乾燥窒素
- ・搬送気流温度：75℃
- ・搬送気流流量：500 L/分間

[0116] （実施例3～6）

実施例1において、表1に記載の組成に変更した以外は、実施例1と同様にして、液体C～Fを調整し、即溶性粒子3～6を得た。

[0117] （実施例7）

<液体Gの調製>

実施例1において、表1に記載の組成に変更した以外は、実施例1と同様にして、液体Gを調整した。

[0118] <即溶性粒子7の製造>

得られた液体Gを、膜振動式ノズル（オプトニクス株式会社製）を備えた粒子の製造装置を用いて液滴化した以外は、実施例1と同様にして即溶性粒子7を得た。なお、粒子の造粒条件は下記の通りである。

[0119] ー粒子の造粒条件ー

ー液滴形成手段ー

- ・吐出口の形状：真円
- ・吐出口の直径：10 μm

- ・印加電圧：20.0V
- ・駆動周波数：100kHz

— 粒子造粒手段 —

- ・乾燥エア—温度：40℃
- ・乾燥空気流量：500L／分間

[0120] (実施例8)

実施例2において、表1に記載の組成に変更した以外は、実施例2と同様にして、液体Hを調整し、即溶性粒子8を得た。

[0121] (比較例1～2)

実施例1において、表1に記載の組成に変更した以外は、実施例1と同様にして、液体I～Jを調整し、粒子9～10を得た。

[0122]

[表1]

	難水溶性化合物 (医薬化合物)		水溶性基材 (迅速水溶性化合物)		溶媒1		溶媒2		
	名称	含有量 (質量部)	名称	含有量 (質量部)	名称	含有量 (質量部)	名称	含有量 (質量部)	
実施例	1	チルホスチン	2	ラクトース 一水和物	8	水	700	メタノール	300
	2	チルホスチン	2	ラクトース 一水和物	8	水	350	メタノール	150
	3	チルホスチン	7	ラクトース 一水和物	3	水	700	メタノール	300
	4	チルホスチン	2	マンニトール	8	水	350	メタノール	150
	5	ゲフィチニブ	5	グルコース	5	水	700	エタノール	300
	6	ゲフィチニブ	7	ラクトース 一水和物	3	水	700	エタノール	300
	7	ゲフィチニブ	2	マンニトール	8	水	700	エタノール	300
	8	シクロスポリン	2	グルコース	8	水	230	エタノール	100
比較例	1	チルホスチン	2	HPC-L	8	エタノール	700	—	—
	2	チルホスチン	2	Eudragit RL	8	メタノール	700	—	—

[0123] 次に、実施例1～8及び比較例1～2で得られた粒子1～10において、以下のようにして、「粒子中の難水溶性化合物の含有量」、及び「溶解性」を測定及び評価した。結果を表2に示す。

[0124] <粒子中の難水溶性化合物の含有量>

製造した粒子1～10中の難水溶性化合物の含有量は、液体クロマトグラフ（検出器：質量分析器）を用いて定量した。結果を表2に示す。

[0125] <溶解性評価>

生理食塩水 10 g に、造粒した粒子を薬剤濃度が 1 質量%となるように秤取りし添加した。添加後、2 回/秒のペースでハンドシェイクを行ったときの溶解状態を下記評価基準に基づき、評価した。ハンドシェイクの時間は 10 秒、20 秒、30 秒の 3 水準で行い、その時の溶解状態を確認した。臨床現場での実用性を考慮し、△までを許容範囲とした。結果を表 2 に示す。なお、完全溶解とは、目視で粒子が残っていないことが確認できる状態を意味する。

[評価基準]

- ◎ : 10 秒で完全溶解
- : 20 秒で完全溶解
- △ : 30 秒で完全溶解
- × : 30 秒を超える

[0126]

[表2]

	粒子 No.	粒子の 造粒条件	評価結果		
			粒子中の難水溶性 化合物の含有量 (質量%)	溶解性	
実施例	1	1	液中共鳴	20	◎
	2	2	2流体スプレー	20	○
	3	3	液中共鳴	70	△
	4	4	液中共鳴	20	◎
	5	5	液中共鳴	50	○
	6	6	液中共鳴	70	△
	7	7	膜振動	20	○
	8	8	2流体スプレー	20	○
比較例	1	9	液中共鳴	20	×
	2	10	液中共鳴	20	×

[0127] 実施例1から8においては、いずれの場合でも30秒以内で粉体制剤が完全溶解し、均一な透明溶液が得られた。一方、比較例1から2においては、30秒後においても水溶液全体に濁りが認められた。

[0128] 医薬化合物の一例として、チロシンキナーゼ阻害剤の1つであり、特発性肺線維症の治療薬の有効成分として知られているニンテダニブエタンシルホ

ン酸塩を医薬組成物とした場合の溶解性や生理活性などについて、以下のようにして試験した。

[0129] (試験例 1 : 溶解性)

<医薬組成物 (i) の製造>

実施例 1 における液体 A を下記組成の液体 (i) に変更した以外は、実施例 1 と同様にして、即溶性粒子である医薬組成物 (i) を得た。

—液体 (i) —

- ・ ニンテダニブエタンスルホン酸塩 (LC Laboratories 社製) . . . 0.1 質量部 (ニンテダニブとして、0.083 質量部)
- ・ ラクトース水和物 (東京化成工業製) . . . 9.9 質量部
- ・ 溶媒 . . . 1,000 質量部 (水 700 質量部及びメタノール 300 質量部の混合溶媒)

また、得られた医薬組成物 (i) 中のニンテダニブエタンスルホン酸塩の含有量を上記した<粒子中の難水溶性化合物の含有量>の項目に記載の方法と同様にして定量したところ、0.1 質量% (ニンテダニブとして、0.083 質量%) であった。

[0130] <溶解試験>

前記医薬組成物 (i) 及びニンテダニブエタンスルホン酸塩 (LC Laboratories 社製) について、ニンテダニブの量として 6 mg/mL となるようにして、生理食塩水 100 mL に添加し、液温度 20°C にて、スターラーを用いて攪拌しながら溶解試験を行った。

[0131] 経時での溶液中のニンテダニブの濃度を測定した結果を図 11 に示す。

図 11 に示したようにニンテダニブスルホン酸塩を溶解させた場合では、経時的に溶解度が低下し、不溶物の沈降が認められた。一方、前記医薬組成物 (i) を溶解させた場合は、速やかに溶解し、また、経時的に溶解度が上昇した。溶解時間 30 分では、前記医薬組成物 (i) は、ニンテダニブエタンスルホン酸塩と比較して、70 倍以上の溶解度の改善が認められた。

[0132] (試験例 2 : 動物実験)

本発明の医薬組成物が生理活性を有することの確認の一例として、ブレオマイシン肺線維症モデルマウスを用い、前記試験例1で製造した医薬組成物(i)の生理活性などを以下のようにして検証した。

[0133] <検証方法>

<<1. 群別設定>>

(1) コントロール群

ブレオマイシンの投与は行わず、生理食塩水を投与した群。投与経路は、経気道投与群のみ。

(2) 治療群

ブレオマイシン投与48時間前(以下、「Day -2」と称することがある。)に、前記医薬組成物(i)を、ニンテダニブの量として、20 μ g/マウス、60 μ g/マウス、又は120 μ g/マウスで投与した群。投与経路は、経気道投与群(以下、「経気道治療群」と称することがある。)、経腹腔投与群(以下、「経腹腔治療群」と称することがある。)の2通り行った。

(3) 非治療群

ブレオマイシンの投与のみ行った群。

[0134] <<2. 評価項目>>

(1) 全身状態観察

隔日又は週3日の体重測定、及び外観観察を行った。なお、20%以上の体重減少がみられた場合、安楽死を行った。

(2) 呼吸機能検査

小動物用精密呼吸機能測定装置(フレキシベント(Flexivent)、emka TECHNOLOGIES社製)を用いて、肺線維症が完成する21日目(ブレオマイシン投与日を0日目として21日目。以下、「Day 21」と称することがある。)に評価した。

[0135] <<3. マウス及び試薬等>>

(1) マウス

Balb/c 雌 8~10 週齢 (体重 18~22 g を想定) (6~7 週齢を購入し 1~2 週間順化後に使用)。

- (2) 薬剤 . . . 試験例 1 で製造した医薬組成物 (i)
- (3) ブレオマイシン (EMD-millipore Cat# 203401 Bleomycine Sulfate 10mg)
- (4) 麻酔 (鎮静鎮痛 3 種混合薬: 下記参照)

薬品名

- ・ 塩酸メドミジン: ドミツール (1 mg/mL)
 - ・ ミダゾラム (10 mg/mL)
 - ・ 酒石酸ブトルファノール: ベトルファール (5 mg/mL)
 - ・ キシラジン
 - ・ 滅菌 PBS
 - ・ 塩酸アチパメゾール: アンチセダン (5 mg/mL)
- (5) 経口気管挿管用テルモサーフロー留置針 (SR-OT 2225C 22G 1")
 - (6) 滅菌リン酸緩衝生理食塩水 (Phosphate-buffered saline: PBS)

[0136] <<4. 動物実験プロトコール>>

[麻酔]

(1) ドミツール (1.875 mg/1.875 mL) と、ミダゾラム (20 mg/2 mL) と、ベトルファール (12.5 mg/2.5 mL) と、キシラジン (25 mg 粉末) と、PBS 18.625 mL とを混合し、計 25 mL に調整した。

(2) 前記 (1) で調製した液を 0.22 μ m フィルター滅菌の後、マウスに体重 10 g 当たり 100 μ L で腹腔内投与した。

[0137] [動物モデルの作製]

本試験例では、治療群として、予防治療での検証を行った。

- Day - 2 : 医薬組成物 (i) 投与日 -

1) 全身麻酔下で気管挿管用スタンドを使用して経口気管挿管を行った。

2) (1) コントロール群及び(3) 非治療群では、PBS 50 μ Lを気管注入した。

(2) 治療群(経気道投与群)では、以下のようにして、投与直前に調整した医薬組成物(i) 溶解液50 μ Lを気管注入した。また、(2) 治療群(経腹腔投与群)では、以下のようにして、投与直前に調整した高濃度投与用(120 μ g/マウス)の医薬組成物(i) 溶解液50 μ Lを腹腔内投与した。

・ 医薬組成物(i) 240 mgを1,000 μ LのPBSに溶解した(ニンテダニブ 120 μ g/PBS 50 μ L)に相当)。これを、高濃度投与用(120 μ g/マウス)とし、一部を2倍希釈して中等濃度投与用(60 μ g/マウス)とし、更に希釈して低濃度投与用(20 μ g/マウス)に調整した。

3) 実験終了時にアンチセダン溶解液(アンチセダン0.15 mL(0.75 mg/0.15 mL)とPBS 9.85 mLとの合計10 mL)をマウスに体重10 g当たり100 μ Lで腹腔内投与し、保温パッド上で呼吸状態を確認しながら覚醒まで観察した。

[0138] - Day 0 : ブレオマイシン投与日 -

1) 全身麻酔下で気管挿管用スタンドを使用して経口気管挿管を行った。

2) (1) コントロール群では、PBS 50 μ Lを気管注入した。

(2) 治療群及び(3) 非治療群では、以下のようにして調整したブレオマイシン溶解液50 μ Lを気管注入した。

・ ブレオマイシンの投与量は1~3 U/1 kg体重である。マウスの平均体重を20 gとして投与前に20~60 mU/50 μ Lとなるように生理食塩水で最終調整した。なお、本試験では、3 U/体重1 kg = 60 mU/50 μ Lとして投与した。

3) 実験終了時にアンチセダン溶解液（組成は、「Day - 2」の項目の記載参照）をマウスに体重10g当たり100 μ Lで腹腔内投与し、保温パッド上で呼吸状態を確認しながら覚醒まで観察した。

[0139] - Day 21 : 呼吸機能測定日 -

全身麻酔下で頸部切開の後に、気管を露出し小切開の後に気管にフレキシベントカテーテルを挿入した。挿入遠位部を絹糸で結紮のうえ、フレキシベントに接続し、呼吸機能を測定した。

[0140] <結果>

図12に、コントロール群（生理食塩水投与群）、治療群（経気道治療群、経腹腔治療群：いずれも医薬組成物（i）の投与量は、ニンテダニブの量として120 μ g）、及び非治療群（ブレオマイシン肺線維症モデル）のマウスの体重変化を検証した結果を示す。体重変化は、特に炎症性疾患モデルでは病勢を反映すると考えられ治療効果を予測するうえで重要なパラメータであることが知られている。

図12に示されたように、全身麻酔下でのブレオマイシンの経気道投与による一時的な体重減少がいずれの群にも観察された。ブレオマイシン肺線維症モデル（非治療群）では、体重減少の遷延がみられ、投与後2週間以上経過して体重がベースラインに回復した。一方、経気道治療群では、コントロール群と比較して体重変化に差はなく、非治療群と比較して有意に体重減少が抑制された。経腹腔治療群では、経気道投与群と比較して体重減少は抑制されなかった。

なお、統計解析は、一元配置分散分析による有意差検定後にスチューデント-ニューマン-コイルス（Student-Newman-Keuls）解析を施行し、有意水準5%で有意差有りとした。

[0141] 図13A~図13Dに、ニンテダニブの投与量を変えた場合の有効性を検証した結果を示す。

図13Aに示されたように、ブレオマイシン肺線維症モデル（非治療群：ニンテダニブの投与量0 μ g）では、最大吸気量の著明な低下がみられ肺容積

の低下が反映された。一方、経気道治療群では、 $60\mu\text{g}$ 及び $120\mu\text{g}$ （ニンテタニブの量として）を投与した群で、非治療群と比較して最大吸気量の低下が有意に抑制された。

図13Bに示されたように、ブレオマイシン肺線維症モデル(非治療群：ニンテタニブの投与量 $0\mu\text{g}$)では、肺胸郭コンプライアンスの著明な低下がみられ肺（胸郭を含む）の弾性の低下が反映された。一方、経気道治療群では、 $120\mu\text{g}$ （ニンテタニブの量として）を投与した群で、非治療群と比較して肺胸郭コンプライアンスの低下が有意に抑制された。

図13Cに示されたように、ブレオマイシン肺線維症モデル(非治療群：ニンテタニブの投与量 $0\mu\text{g}$)では、肺組織エラスタンスの著明な増加がみられ肺の弾性抵抗の増加が反映された。一方、経気道治療群では、用量依存性に肺組織エラスタンスの改善がみられ、 $120\mu\text{g}$ （ニンテタニブの量として）を投与した群で、非治療群と比較して肺組織エラスタンスの増加が有意に抑制された。

図13Dに示されたように、ブレオマイシン肺線維症モデル(非治療群：ニンテタニブの投与量 $0\mu\text{g}$)では、静肺コンプライアンスの著明な低下がみられ肺の弾性の低下が反映された。一方、経気道治療群では、用量依存性に静肺コンプライアンスの改善がみられ、 $60\mu\text{g}$ あるいは $120\mu\text{g}$ （ニンテタニブの量として）を投与した群で、非治療群と比較して静肺コンプライアンスの低下が有意に抑制された。

なお、統計解析は、クラスカルーウォリス (Kruskal-Wallis) 検定による有意差検定後にボンフェローニ (Bonferroni) 後解析を施行し、有意水準5%で有意差有りとした。

[0142] 図14A～図14Dに、ニンテダニブの投与経路を変えた場合の有効性を検証した結果を示す。なお、経気道治療群及び経腹腔治療群ともに、医薬組成物(i)の投与量は、ニンテダニブの量で $120\mu\text{g}$ とした。

図14Aに示されたように、経気道治療群では、非治療群と比較して最大吸気量の低下が有意に抑制された。一方、経腹腔治療群では、非治療群と比

較して最大吸気量の低下の有意な抑制は得られなかった。

図14Bに示されたように、経気道治療群では、非治療群と比較して肺胸郭コンプライアンスの低下が有意に抑制された。一方、経腹腔治療群では、非治療群と比較して肺胸郭コンプライアンスの低下の有意な抑制は得られなかった。

図14Cに示されたように、経気道治療群では、非治療群と比較して肺組織エラスタンスの増加が有意に抑制された。一方、経腹腔治療群では、非治療群と比較して肺組織エラスタンスの増加の有意な抑制は得られなかった。

図14Dに示されたように、経気道治療群では、非治療群と比較して静肺コンプライアンスの低下が有意に抑制された。一方、経腹腔治療群では、非治療群と比較して静肺コンプライアンスの低下の有意な抑制は得られなかった。

なお、統計解析は、一元配置分散分析による有意差検定後にボンフェローニ (Bonferroni) 解析を施行し、有意水準5%で有意差有りとした。

[0143] 上記で示されたように、本発明の医薬組成物は、難水溶性の医薬化合物をその生理活性を有した状態で速やかに溶解させることができる。

また、従来、ニンテダニブの投与経路は経口投与に限られ、その低いバイオアベイラビリティから相対的に高用量での投与量が設定され、消化器症状などの有害事象から忍容性が得られずに減量や中断を余儀なくされるケースが多くみられるが、本発明の医薬組成物とすることで、経気道投与が可能となり、また、経口投与量の10分の1量でブレオマイシン肺線維症モデルにみられる各種呼吸機能パラメータの有意な改善が見出された。したがって、本発明の医薬組成物によれば、従来経口投与以外の投与経路とすることが困難であった難水溶性医薬化合物の新たな投与経路を提供することが可能となる。

[0144] 本発明の態様としては、例えば、以下のとおりである。

<1> 水溶性基材と、難水溶性化合物とを含有する粒子を含み、

前記水溶性基材が、迅速水溶性化合物を含有し、

前記難水溶性化合物がキナーゼ阻害剤であり、非晶質状態で前記水溶性基材内に存在することを特徴とする医薬組成物である。

<2> 用時調製可能である、前記<1>に記載の医薬組成物である。

<3> 前記迅速水溶性化合物が、単糖類及び二糖類の少なくともいずれかである、前記<1>から<2>のいずれかに記載の医薬組成物である。

<4> 投与時に、水又は生理食塩水に溶解して用時調製される、前記<1>から<3>のいずれかに記載の医薬組成物である。

<5> 前記医薬組成物を水又は生理食塩水に溶解した溶液を霧化して投与する、前記<1>から<4>のいずれかに記載の医薬組成物である。

<6> 投与経路が局所投与である、前記<1>から<5>のいずれかに記載の医薬組成物である。

<7> キナーゼの活性化に起因する疾患に対して用いられる、前記<1>から<6>のいずれかに記載の医薬組成物である。

<8> 水溶性基材と、難水溶性化合物とを含有し、

前記水溶性基材が、迅速水溶性化合物を含有し、

前記難水溶性化合物が、非晶質状態で前記水溶性基材内に存在することを特徴とする機能性粒子である。

<9>前記迅速水溶性化合物が、単糖類及び二糖類の少なくともいずれかである、前記<8>に記載の機能性粒子である。

<10> 前記難水溶性化合物の含有量が、75質量%以下である、前記<8>から<9>のいずれかに記載の機能性粒子である。

<11> 前記難水溶性化合物の含有量が、10質量%以上50質量%以下である、前記<8>から<10>のいずれかに記載の機能性粒子である。

<12> 体積平均粒径 (D_v) が、 $0.5 \mu m$ 以上 $50 \mu m$ 以下である、前記<9>から<11>のいずれかに記載の機能性粒子である。

<13> 前記体積平均粒径 (D_v) が、 $0.5 \mu m$ 以上 $20 \mu m$ 以下である、前記<8>から<12>のいずれかに記載の機能性粒子である。

<14> 迅速水溶性化合物と、難水溶性化合物とを含有する液体を、吐出孔から吐出して液滴を形成する液滴形成工程と、

前記液滴を固化する造粒工程とを含むことを特徴とする機能性粒子の製造方法である。

<15> 前記液滴形成工程が、液柱共鳴液室内に收容された組成液に振動を付与して液柱共鳴による定在波を形成し、前記定在波の腹となる領域に、前記定在波の振幅方向に形成された前記吐出孔から前記液体を吐出することを含む、前記<14>に記載の機能性粒子の製造方法である。

[0145] 前記<1>から<7>のいずれかに記載の医薬組成物によると、従来における前記諸問題を解決し、前記本発明の目的を達成することができる。

また、前記<8>から<13>のいずれかに記載の機能性粒子、前記<14>から<15>のいずれかに記載の機能性粒子の製造方法によると、従来における前記諸問題を解決し、難水溶性化合物を速やかに溶解させることができる。

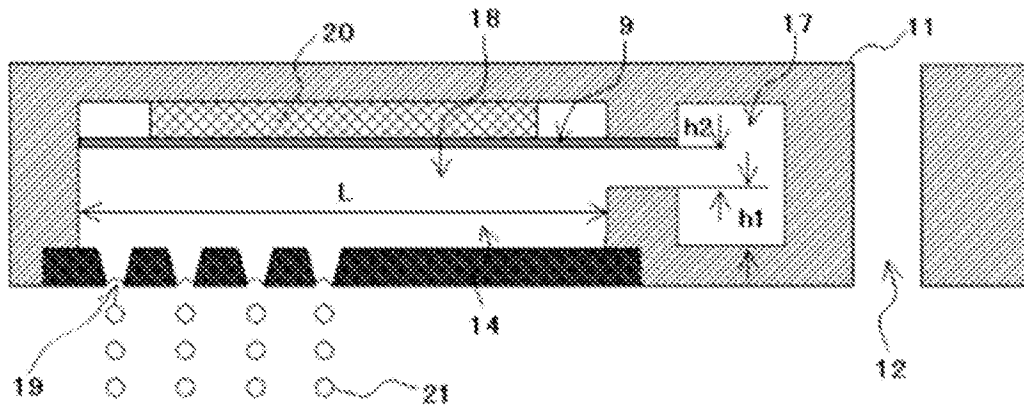
符号の説明

[0146]	1	機能性粒子の製造装置
	1 1	液滴形成手段
	1 2、1 0 1	搬送気流
	1 4	液体
	1 9	吐出孔
	2 1	液滴

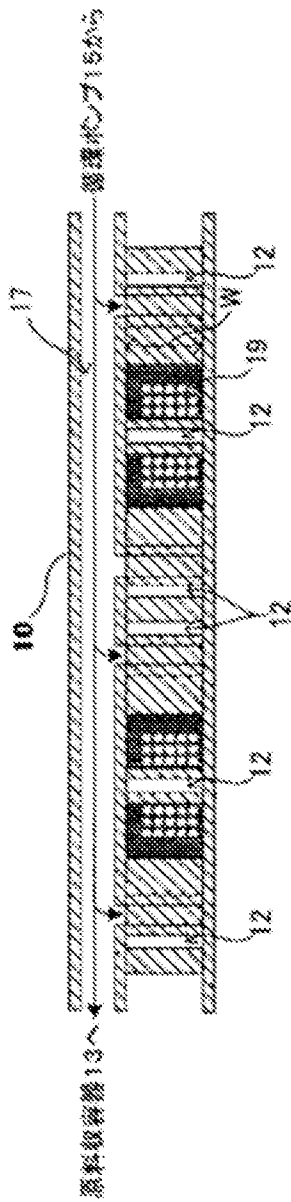
請求の範囲

- [請求項1] 水溶性基材と、難水溶性化合物とを含有する粒子を含み、前記水溶性基材が、迅速水溶性化合物を含有し、前記難水溶性化合物がキナーゼ阻害剤であり、非晶質状態で前記水溶性基材内に存在することを特徴とする医薬組成物。
- [請求項2] 用時調製可能である、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 前記迅速水溶性化合物が、単糖類及び二糖類の少なくともいずれかである、請求項1から2のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項4] 投与時に、水又は生理食塩水に溶解して用時調製される、請求項1から3のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項5] 前記医薬組成物を水又は生理食塩水に溶解した溶液を霧化して投与する、請求項1から4のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項6] 投与経路が局所投与である、請求項1から5のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項7] キナーゼの活性化に起因する疾患に対して用いられる、請求項1から6のいずれかに記載の医薬組成物。

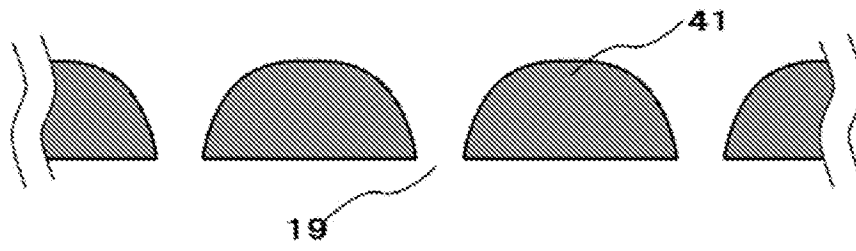
[図1]



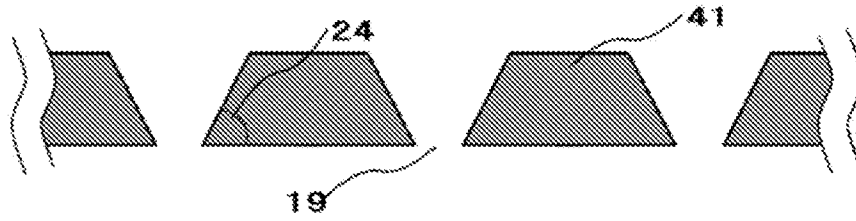
[図2]



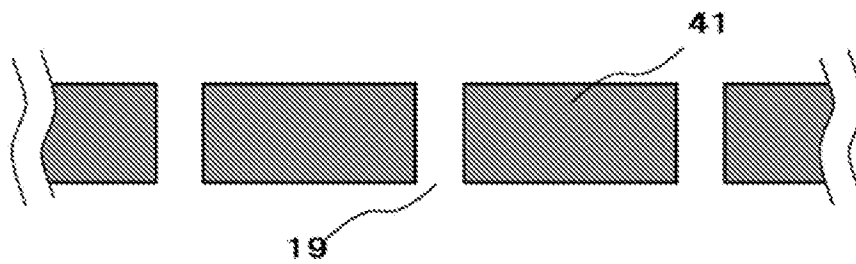
[図3A]



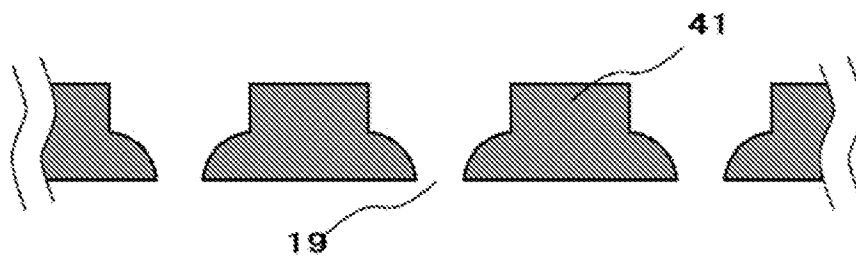
[図3B]



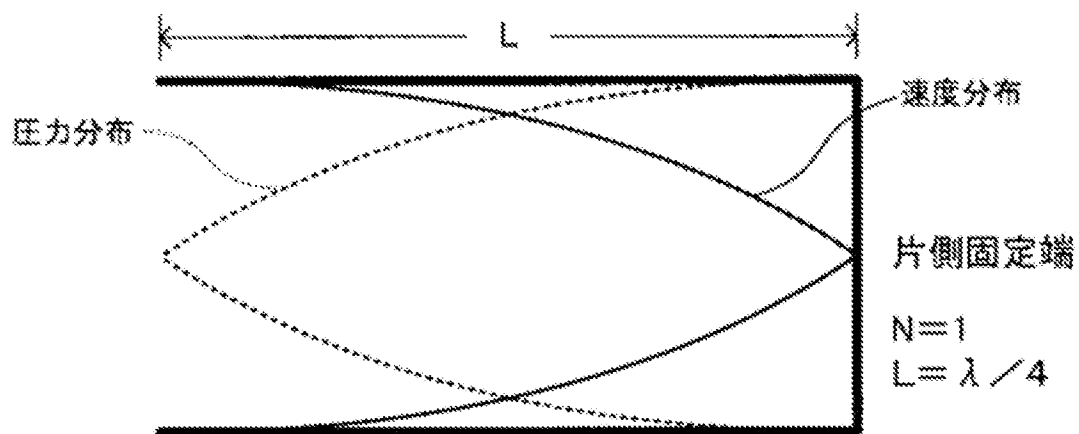
[図3C]



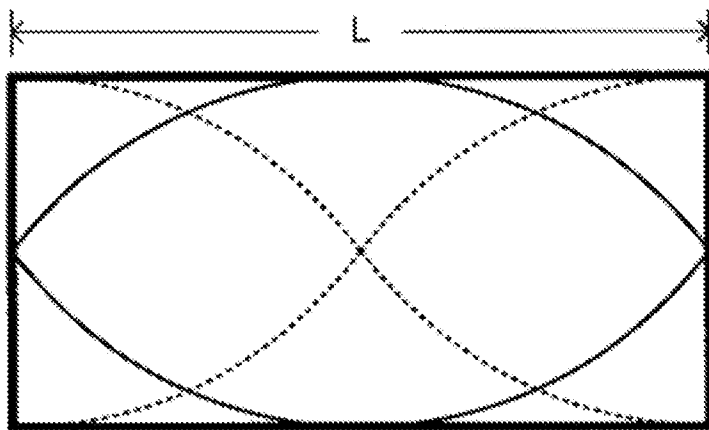
[図3D]



[図4A]



[図4B]

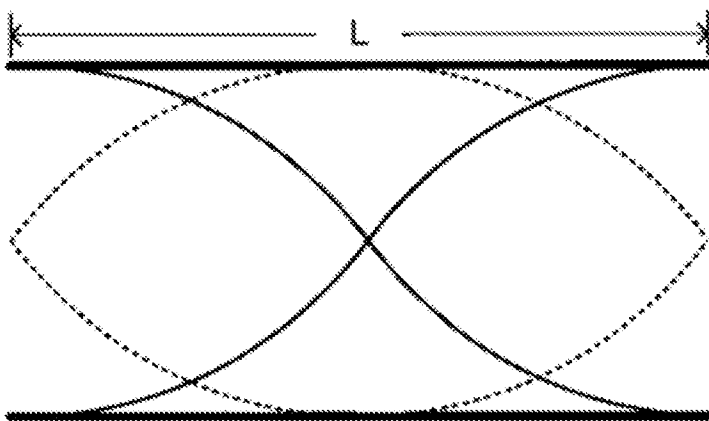


両側固定端

$$N=2$$

$$L=\lambda/2$$

[図4C]

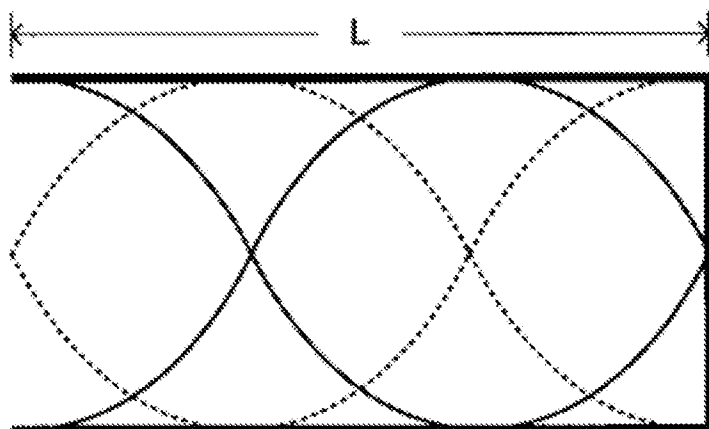


両側開放端

$$N=2$$

$$L=\lambda/2$$

[図4D]

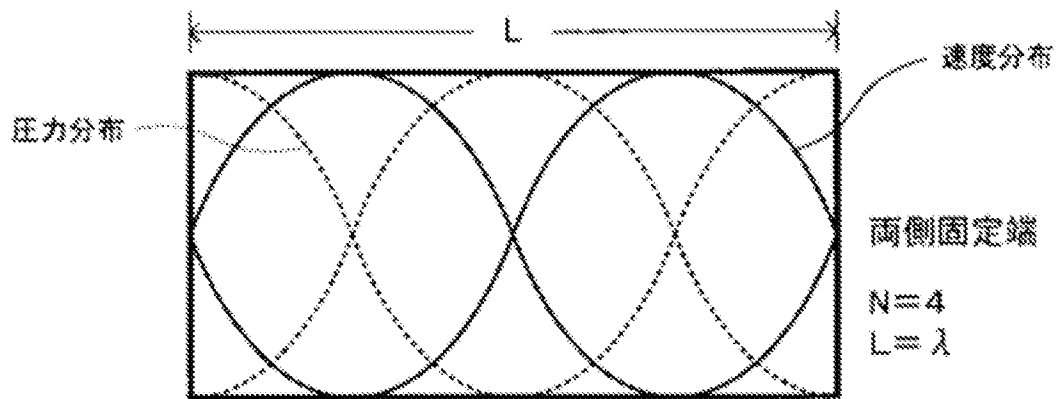


片側固定端

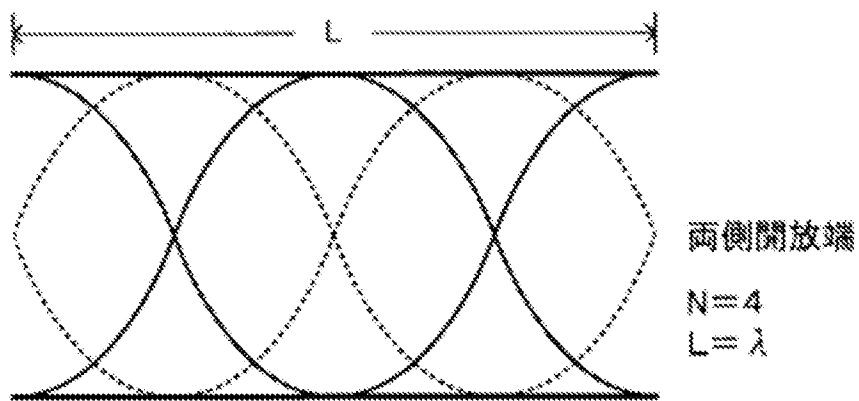
$$N=3$$

$$L=3\lambda/4$$

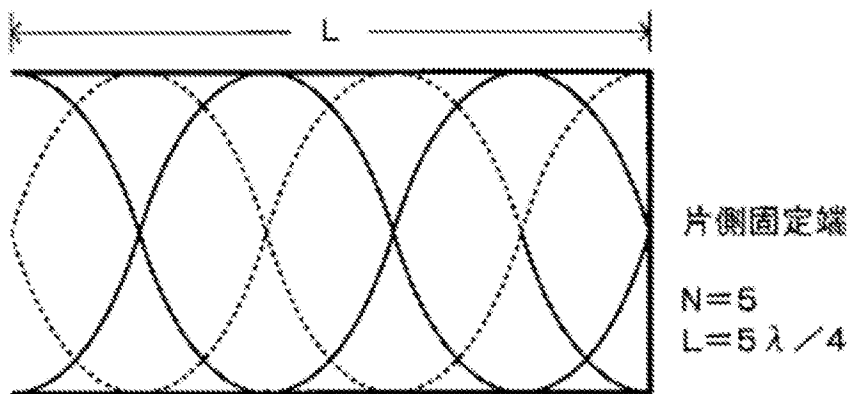
[図5A]



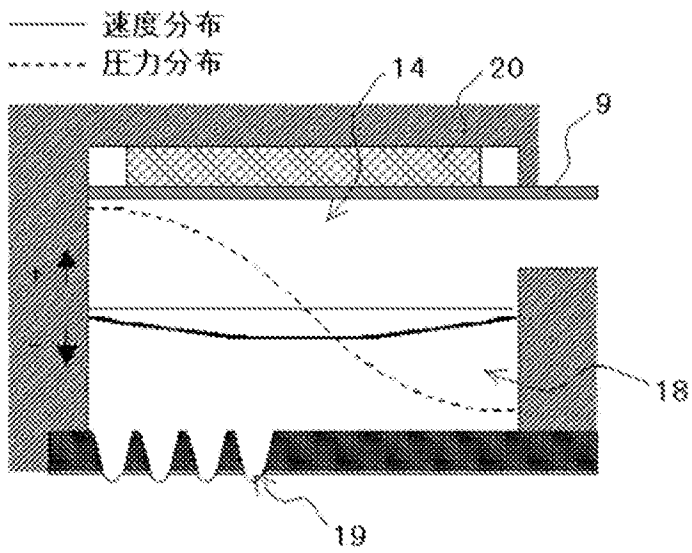
[図5B]



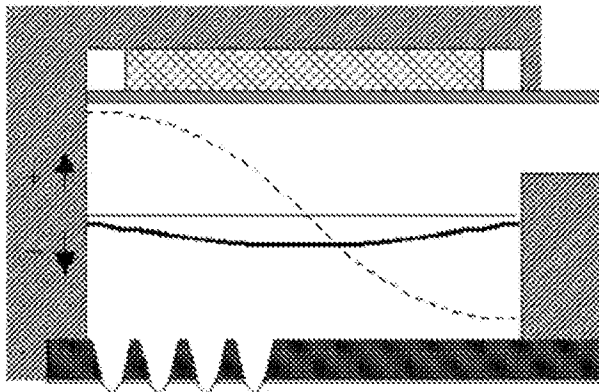
[図5C]



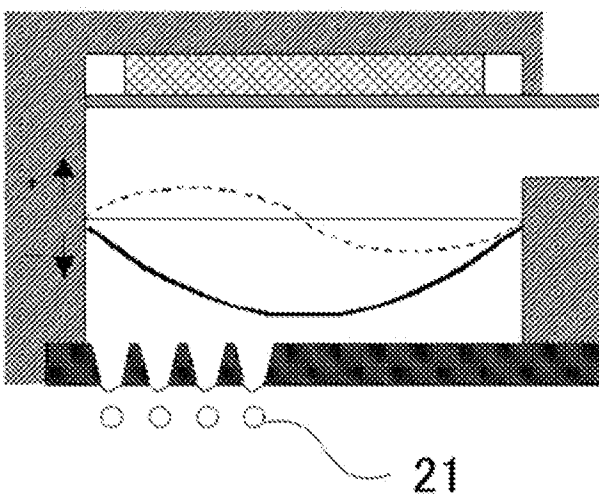
[図6A]



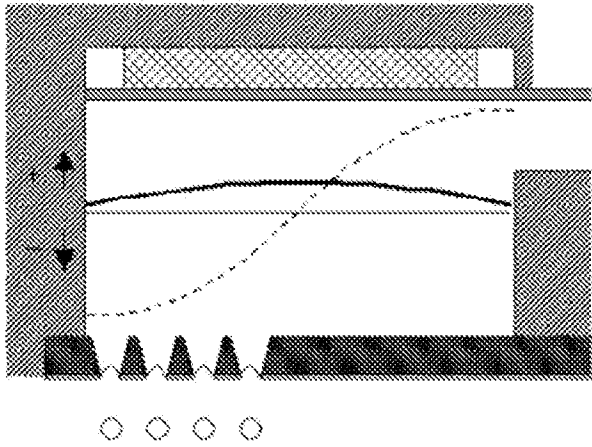
[図6B]



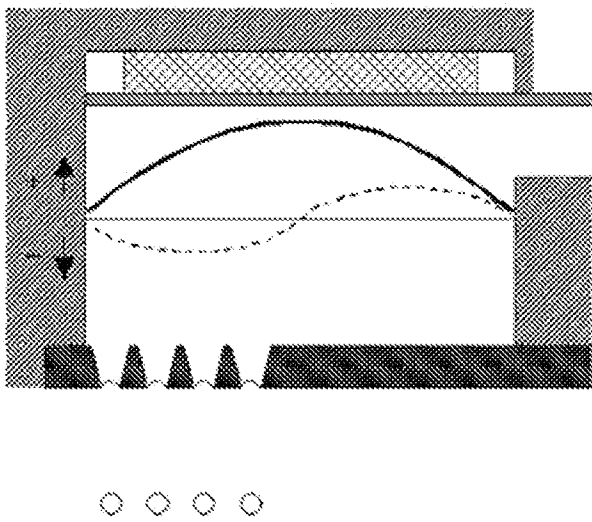
[図6C]



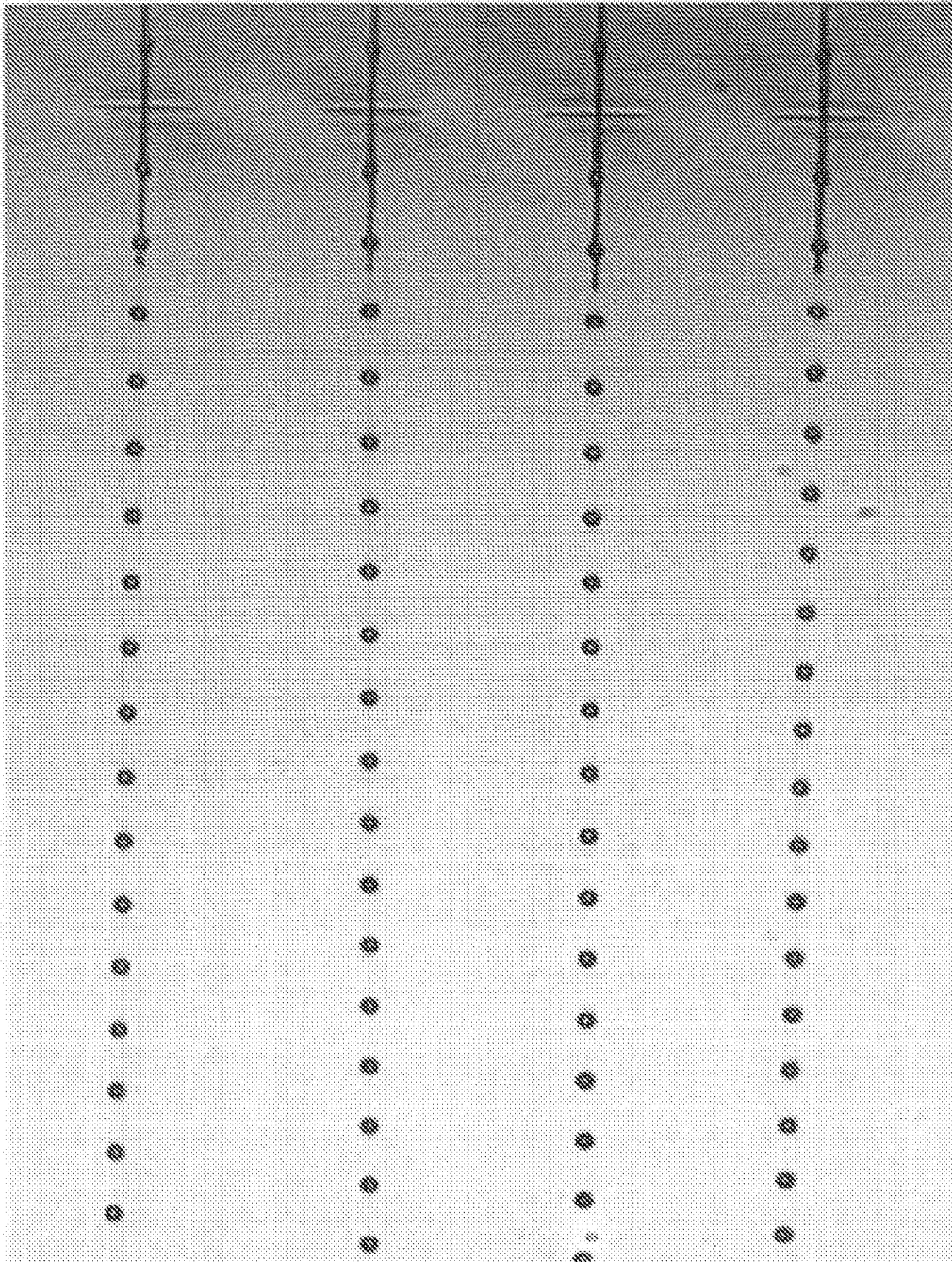
[図6D]



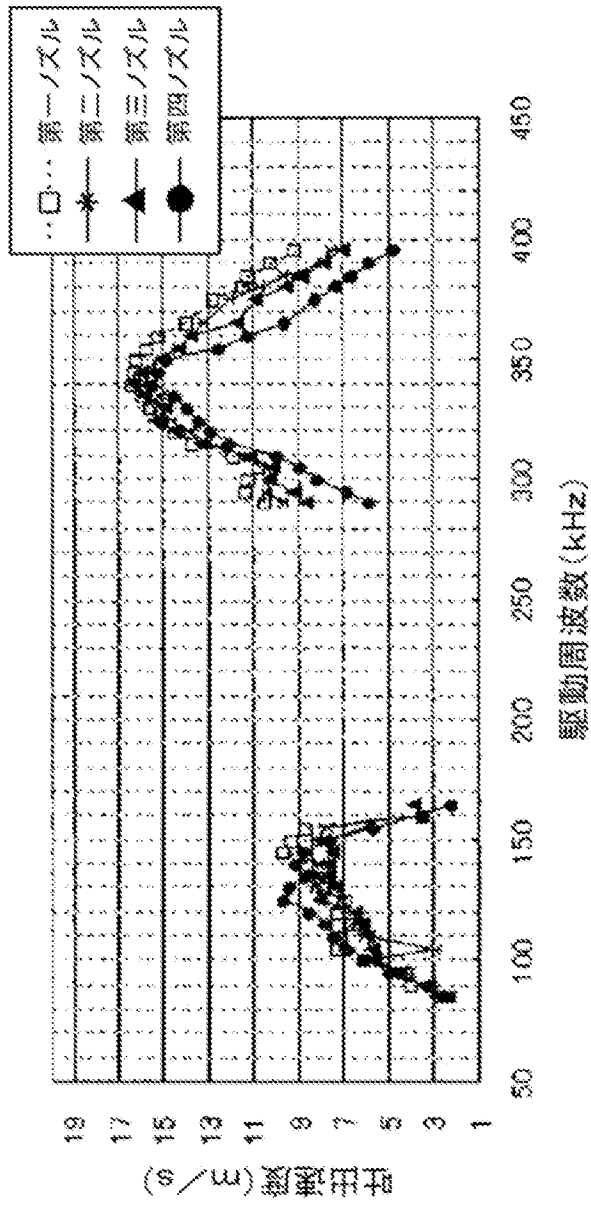
[図6E]



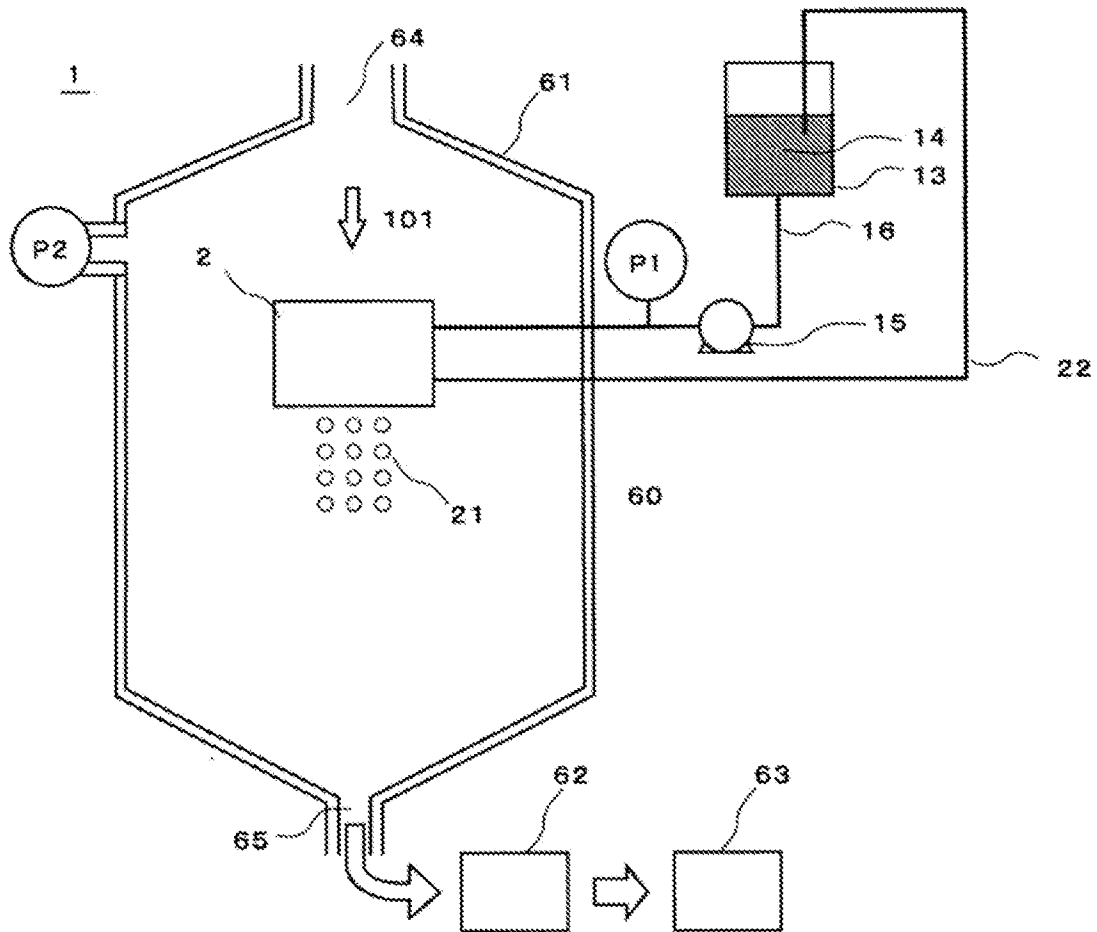
[図7]



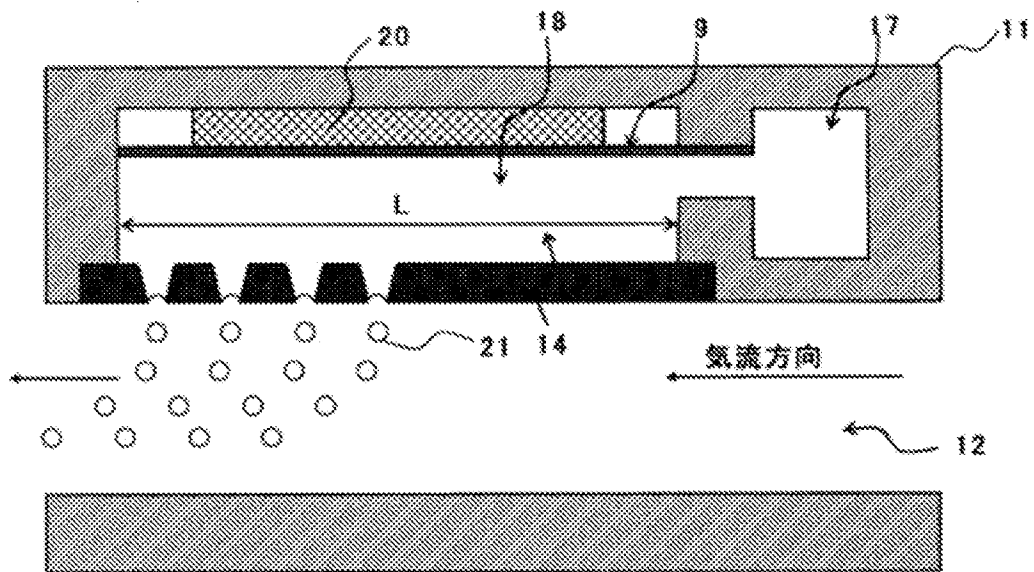
[図8]



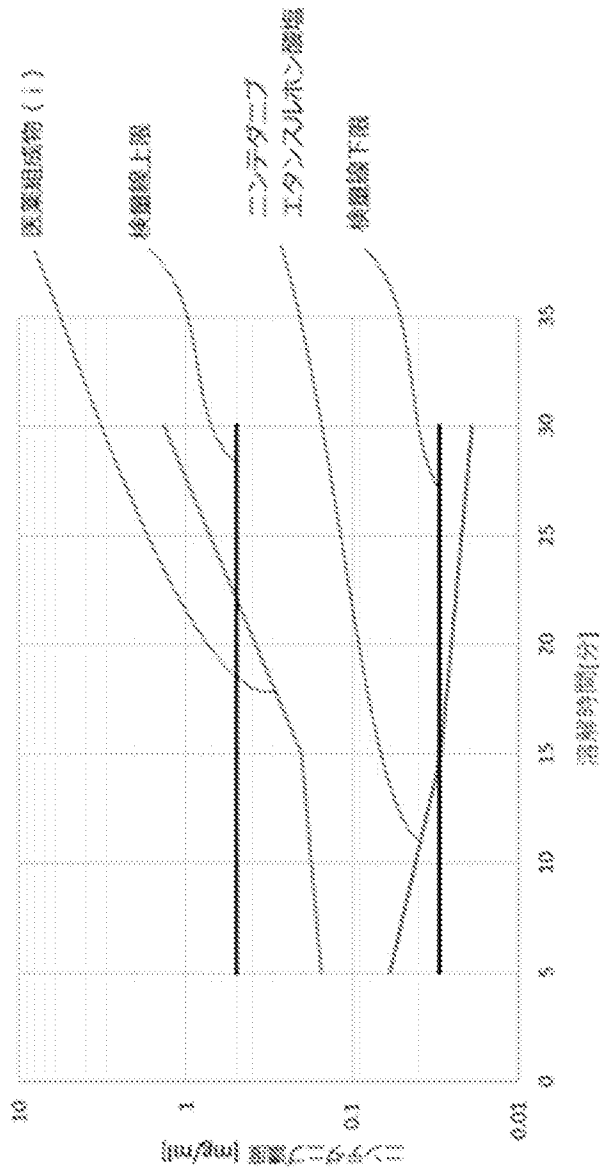
[図9]



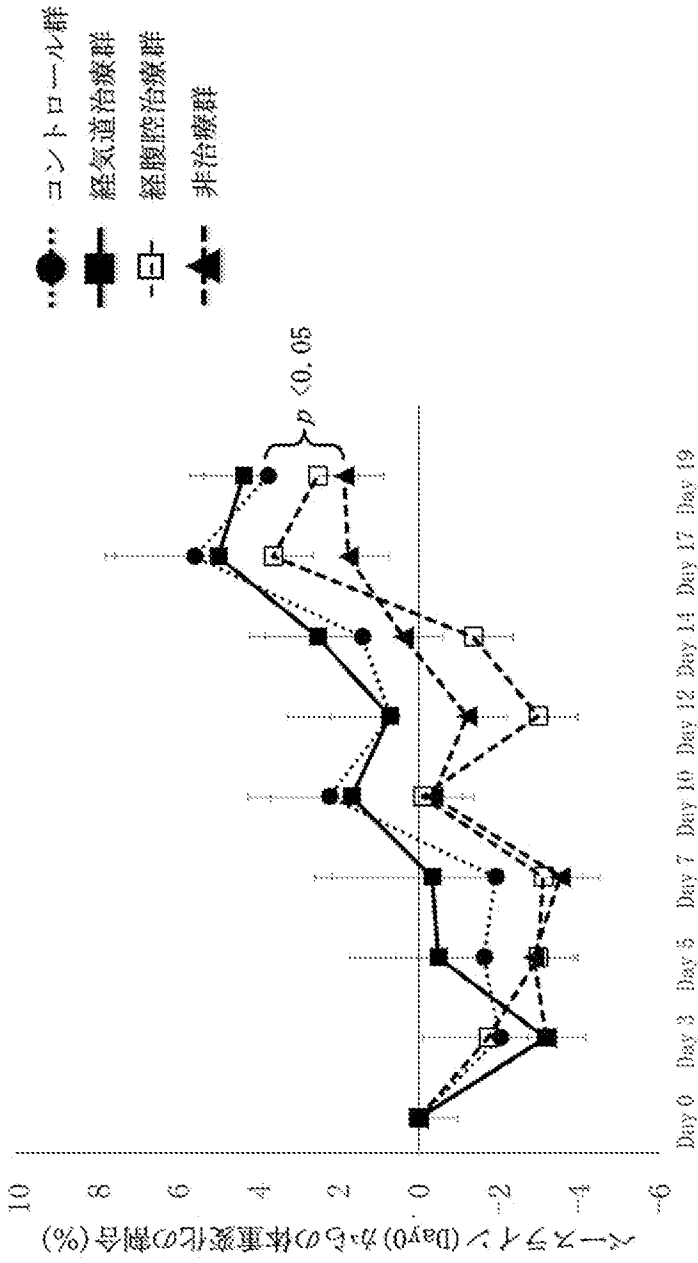
[図10]



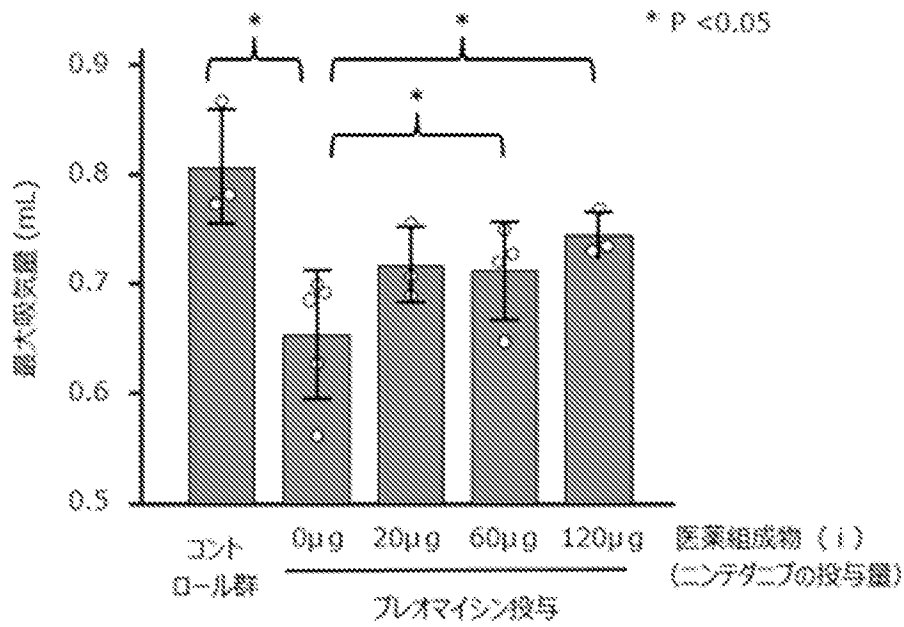
[図11]



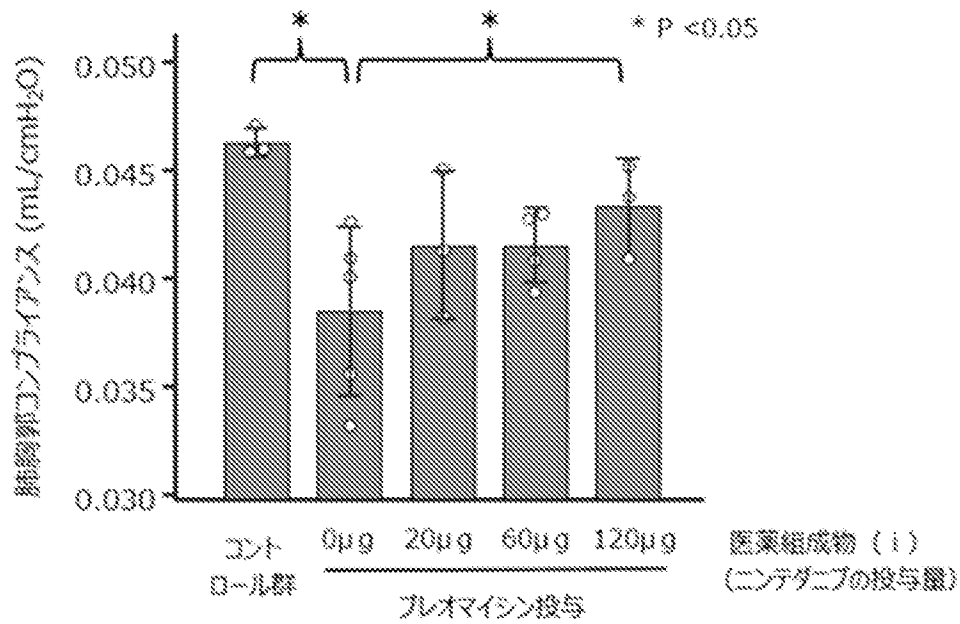
[図12]



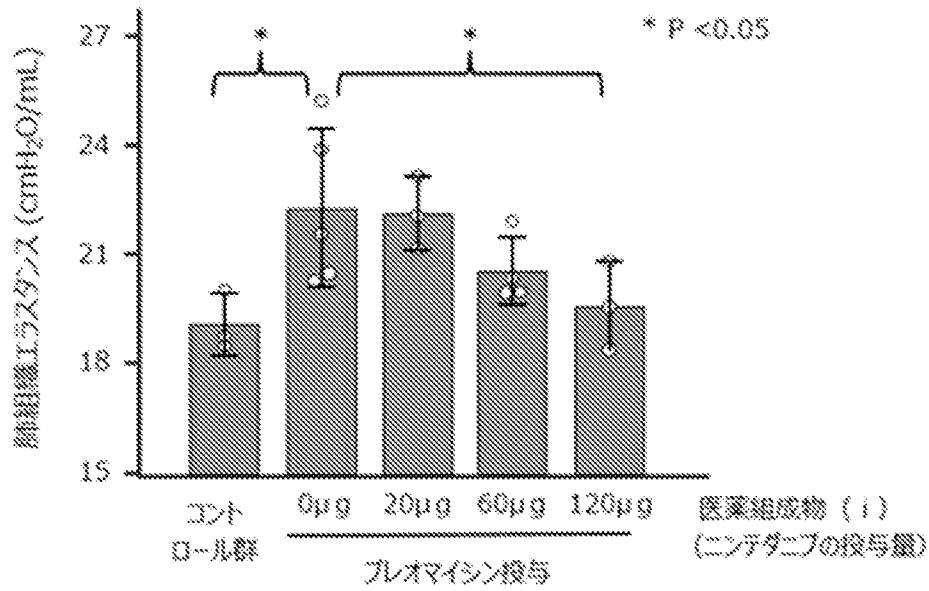
[図13A]



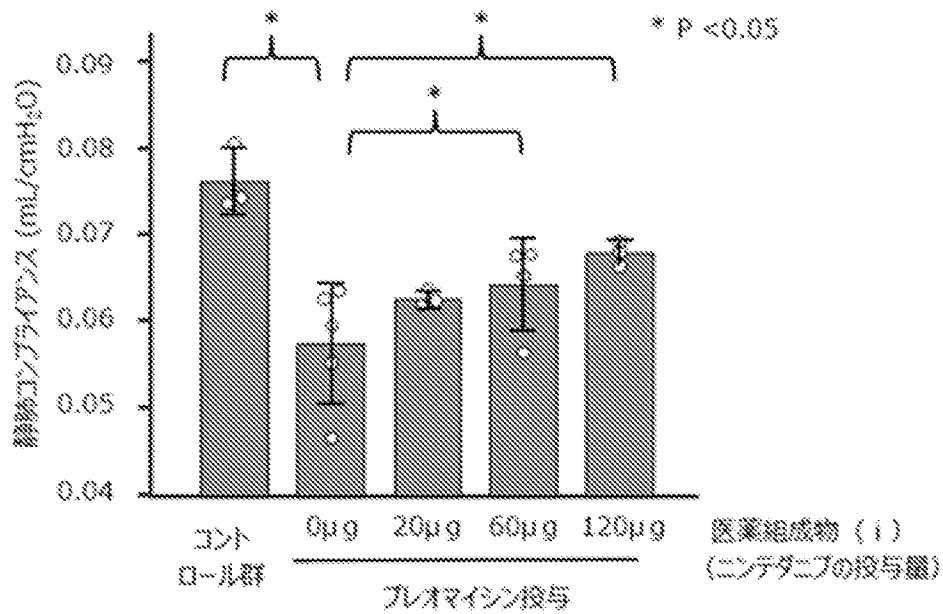
[図13B]



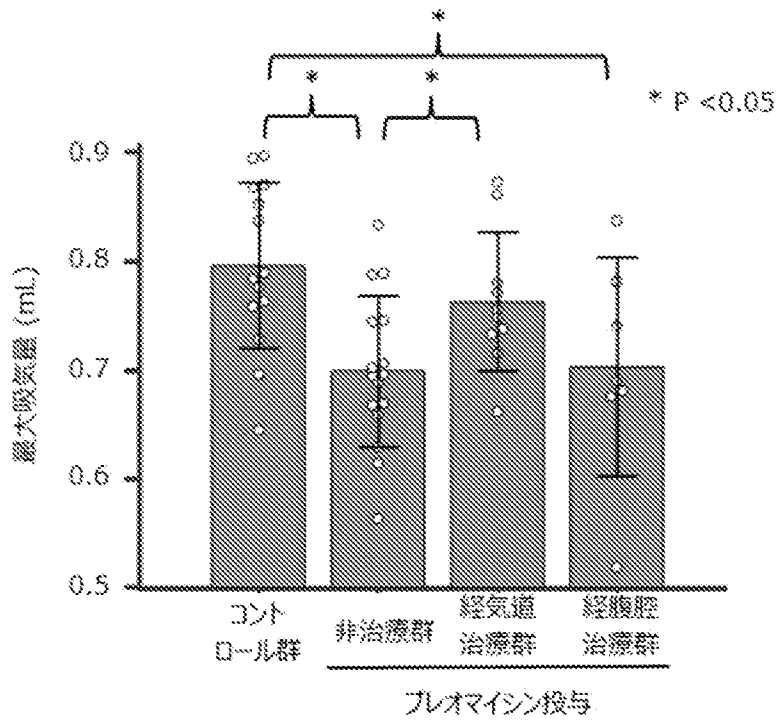
[図13C]



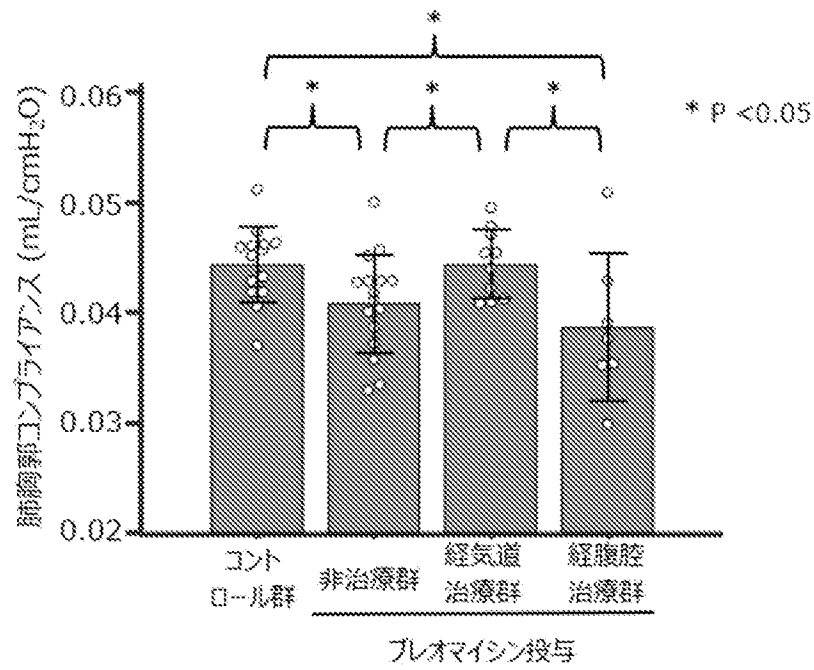
[図13D]



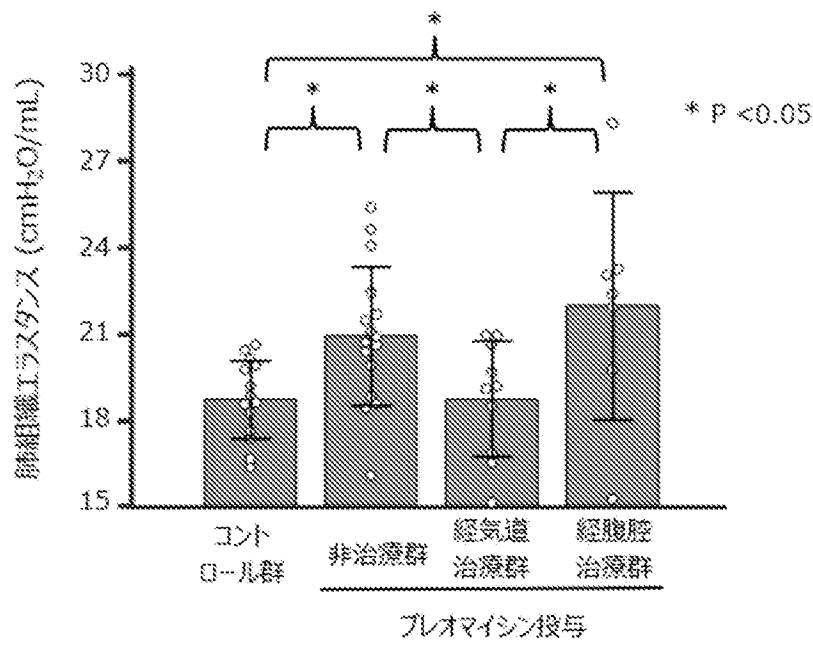
[図14A]



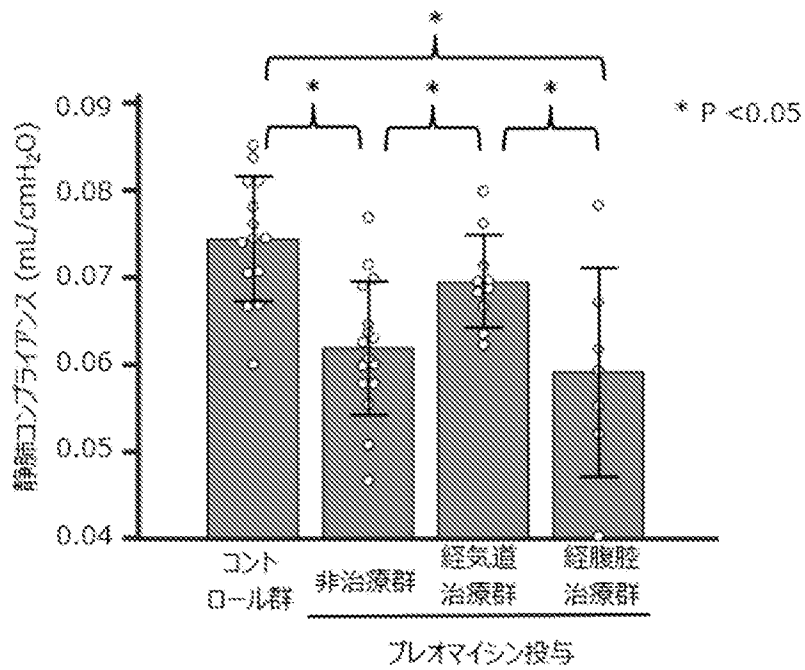
[図14B]



[図14C]



[図14D]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/000711

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl. A61K45/00 (2006.01) i, A61K9/12 (2006.01) i, A61K9/14 (2006.01) i,
 A61K47/26 (2006.01) i
 FI: A61K9/14, A61K9/12, A61K47/26, A61K45/00
 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)
 Int.Cl. A61K45/00, A61K9/12, A61K9/14, A61K47/26

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/ (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-509223 A (NOVARTIS AG) 17.08.1999 (1999-08-17), claims 1, 2, page 3, lines 9, 10, page 6, lines 26, 27, page 11, lines 14-16, page 14, lines 25-27, example 1	1-4, 7
X	JP 2010-280685 A (ELAN PHARMA INTERNATL LTD.) 16.12.2010 (2010-12-16), claims 1-4, 6-8, examples 8, 9	1-3, 6-7
X	JP 2017-31140 A (NIPPON KAYAKU CO., LTD.) 09.02.2017 (2017-02-09), claims 1-2, 7-9, paragraphs [0003], [0032], example 1	1-7
A	JP 2010-515753 A (BOARD OF REGENTS UNIV OF TEXAS SYSTEM) 13.05.2010 (2010-05-13), claims 1-44	1-7
A	JP 2017-160188 A (RICOH CO., LTD.) 14.09.2017 (2017-09-14), claims 1-5	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" 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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 11.03.2020	Date of mailing of the international search report 24.03.2020
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/000711

JP 11-509223 A	17.08.1999	WO 97/03654 A2 claims 1-2, page 1, line 10, page 4, lines 21, 22, page 9, line 26 to page 10, line 1, page 14, lines 3-5, example 1 EP 1281400 A2
JP 2010-280685 A	16.12.2010	US 2003/0181411 A1 claims 1-4, 6-8, exhibits 8, 9 WO 03/080024 A2
JP 2017-31140 A	09.02.2017	US 2018/0214423 A1 claims 1-2, 7-9, paragraphs [0002], [0003], [0138], example A1 EP 3329916 A1
JP 2010-515753 A	13.05.2010	WO 2008/127746 A1 claims 1-44
JP 2017-160188 A	14.09.2017	WO 2017/150692 A1 claims 1-5

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 45/00(2006.01)i; A61K 9/12(2006.01)i; A61K 9/14(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i FI: A61K9/14; A61K9/12; A61K47/26; A61K45/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K45/00; A61K9/12; A61K9/14; A61K47/26 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/ (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 11-509223 A (ノバルティス・アクチエンゲゼルシャフト) 17.08.1999 (1999-08-17) 請求項1、2、3頁9-10行、6頁26-27行、11頁14-16行、14頁25-27行、実施例1	1-4, 7
X	JP 2010-280685 A (エラン ファーマ インターナショナル, リミテッド) 16.12.2010 (2010-12-16) 請求項1-4、6-8、実施例8、9	1-3, 6-7
X	JP 2017-31140 A (日本化薬株式会社) 09.02.2017 (2017-02-09) 請求項1-2、7-9、段落0003、0032、実施例1	1-7
A	JP 2010-515753 A (ボード・オブ・リージェンツ, ザ・ユニバーシテイ・オブ・テキサス・システム) 13.05.2010 (2010-05-13) 請求項1-44	1-7
A	JP 2017-160188 A (株式会社リコー) 14.09.2017 (2017-09-14) 請求項1-5	1-7
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	11.03.2020	国際調査報告の発送日 24.03.2020
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 古閑 一実 4C 1193 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/000711

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 11-509223 A	17.08.1999	WO 97/03654 A2 Claims 1-2, Page 1 line 10, Page 4 lines 21-22, Page 9 line 26-Page 10 line 1, Page 14 lines 3-5, Example 1 EP 1281400 A2	
JP 2010-280685 A	16.12.2010	US 2003/0181411 A1 Claims 1-4, 6-8, Exhibits 8, 9 WO 03/080024 A2	
JP 2017-31140 A	09.02.2017	US 2018/0214423 A1 Claims 1-2, 7-9, Paragraphs 0002, 0003, 0138, Example A1 EP 3329916 A1	
JP 2010-515753 A	13.05.2010	WO 2008/127746 A1 Claims 1-44	
JP 2017-160188 A	14.09.2017	WO 2017/150692 A1 Claims 1-5	