(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5600101号
(P5600101)
(45)発行日　平成26年10月1日(2014.10.1)　(24)登録日　平成26年8月22日(2014.8.22)

(51)Int.Cl.　F I
A61M 11/00 (2006.01)　A61M 11/00 Z

請求項の数 14　(全 9 頁)

(21)出願番号	特願2011-512956 (P2011-512956)
(86)(22)出願日	平成21年6月8日 (2009.6.8)
(65)公表番号	特表2011-524757 (P2011-524757A)
(43)公表日	平成23年9月8日 (2011.9.8)
(86)国際出願番号	PCT/EP2009/057056
(87)国際公開番号	WO2009/150134
(87)国際公開日	平成21年12月17日 (2009.12.17)
審査請求日	平成24年6月7日 (2012.6.7)
(31)優先権主張番号	08104315.0
(32)優先日	平成20年6月9日 (2008.6.9)
(33)優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73)特許権者　503385923
ベーリンガー　インゲルハイム　インターナショナル　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
ドイツ連邦共和国　５５２１６　インゲルハイム　アム　ライン　ビンガー　シュトラーセ　１７３
(74)代理人　100078662
弁理士　津国　肇
(74)代理人　100131808
弁理士　柳橋　泰雄

最終頁に続く

(54)【発明の名称】エアロゾル製剤の特性を決定するためのデバイス及び方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
エアロゾル製剤の溶液速度及び放出動態を決定するためのデバイスであって、カスケードインパクター（３）に連結される吸入器（１）を含み、親水性膜（６）がカスケードインパクター（３）のフィルタープレート上に配置されている間、及びカスケードインパクターの中に粒子を負荷後、膜（６）を試験システムに属するフランツ型拡散セル（１３）中に置き、膜（６）の下に、液体放出媒質を受けるための第１の区画１１を配置し、
膜を放出媒質と接触させ、
膜６の上では、空気チェンバーが、第２の区画１２として形成され、
試験システムが測定データ取得用のデバイスを含み、膜（６）が、アクリルコポリマー、ポリエチレンスルホン、ポリスルホン、セルロース、セルロース誘導体、セルロースエステル、及び再生セルロースより選択される材料からなり、膜が最大厚１００μｍを有するデバイス。
【請求項２】
膜（６）がセルロースで作製されていることを特徴とする、請求項１記載のデバイス。
【請求項３】
ヒトの呼吸に対応するためにカスケードインパクター（３）を操作することができることを特徴とする、請求項１又は２記載の装置。
【請求項４】
膜（６）が毎分少なくとも２０リットル、特に毎分３９リットルの透過性、及び／又は

孔サイズ０．４５μｍを有することを特徴とする、請求項１～３のいずれか一項記載の装置。
【請求項５】
測定データ取得用のデバイスがＵＶ検出器又は蛍光検出器であることを特徴とする、請求項１～４のいずれか一項記載の装置。
【請求項６】
フランツ型拡散セル（１３）を温度制御することができることを特徴とする、請求項１～５のいずれか一項記載の装置。
【請求項７】
スターラーシステム、特に磁気スターラー（１４）がフランツ型拡散セル（１３）に関連することを特徴とする、請求項１～６のいずれか一項記載の装置。
【請求項８】
エアロゾル製剤の溶液速度及び放出動態を決定するためのプロセスであって、
（ｉ）カスケードインパクター（３）を用いて吸引器（２）から測定すべきエアロゾルを放出する工程であって、膜（６）がカスケードインパクター（３）中のフィルタープレート上に配置される、工程と、
（ｉｉ）アクリルコポリマー、ポリエチレンスルホン、ポリスルホン、セルロース、セルロース誘導体、セルロースエステル、及び再生セルロースより選択される材料で作製されている親水性膜（６）（当該膜は最大厚１００μｍを有する）を使用し、膜（６）の下に液体放出媒質を受けるための第１の区画１１が配置され、膜６の上に空気チェンバーが第２の区画１２として形成されたフランツ型拡散セル（１３）と、測定データ取得用のデバイスとを伴う試験システムを用いて膜（６）上で固定化された粒子を測定する工程と
を含むプロセス。
【請求項９】
セルロースで作製されている膜（６）を使用することを特徴とする、請求項８記載のプロセス。
【請求項１０】
ヒトの呼吸、例えば６．１５秒の期間にわたり毎分３９リットルの気流に対応するためにカスケードインパクター（３）が操作されることを特徴とする、請求項８又は９記載のプロセス。
【請求項１１】
膜（６）が毎分２０リットル、特に毎分３０リットルの最少透過性及び／又は孔サイズ０．４５μｍを伴い使用されることを特徴とする、請求項８～１０のいずれか一項記載のプロセス。
【請求項１２】
ＵＶ検出器又は蛍光検出器が測定データ取得用のデバイスとして使用されることを特徴とする、請求項８～１１のいずれか一項記載のプロセス。
【請求項１３】
フランツ型拡散セル（１３）が温度制御されることを特徴とする、請求項８～１２のいずれか一項記載のプロセス。
【請求項１４】
攪拌システム、特に磁気スターラー（１４）を使用して媒質を混合することを特徴とする、請求項８～１３のいずれか一項記載のプロセス。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、エアロゾル製剤の溶液速度及び放出動態を決定するためのデバイス及びそのための対応する方法に関する。
【０００２】
以下の説明は、インビトロでの吸入のための医薬的製剤のテストに関する。特に、それ

は、吸入後に肺において沈着する薬物の溶液又は放出特性の評価に関する。それは、また、存在する溶解形態の物質のよりも有意に長い時間にわたり肺組織において固形として持続する製剤の評価に関する。今まで、いわゆる「溶解テスト」が吸入剤のために使用されており、それは密封システム（ビーカー方法、回転バスケット方法、ブレードスターラー装置）又はオープンシステム（通過流方法）のいずれかとして操作される。使用する放出媒質は、一般的に、標的臓器の生理学的環境をシミュレートすることを意図した水溶液である。活性物質が、放出デバイスから定めた回数だけ回収され、分析的に決定される。

【０００３】

吸入後、粒子が、肺の異なる部位において、それらの空気力学的特性に依存して沈着する。主な影響変量は、粒子サイズ、粒子形態、及び粒子多孔度である。吸入による使用のために、１～５μmを測定する粒子が、例えば、肺胞部位における沈着のために産生される。

【０００４】

非水溶性固形製剤は、それらの濃度に依存して、放出媒質中で数分以内に凝集し、より大きな構造（～１００μmから数mm）を形成し、特定の状況において、追加の空気含有物を含む。これらは追加の拡散障壁を形成し、それにより製剤の溶液又は放出特性に影響を与える。放出の劇的な見掛け上の減速が結果である。本システムによって、吸入のための難溶性粒子の実際の放出特性について任意の表明を成すことは可能にならない。

【０００５】

さらに、大半の粒子製造方法が、比較的広範囲のサイズ分布を伴う粒子混合物をもたらす。混合物のいわゆる微細含量だけが吸入の間に肺において沈着し、混合物のかなりの割合（約３０～７０％）が咽頭に詰まり、肺への局所適用において治療効果がない。放出特性も粒子サイズによる影響を受けるため、治療的に不活性な部分は、活性物質のインビトロ放出における見掛け上の遅延を導く。現在使用されているシステムによって微細含量を粒子の全集団から分離することができず、それは、微細含量についての任意の情報を与えることが困難であることを意味する。

【０００６】

要約すると、現在、微細含量を考慮し、分散形態の粒子を放出媒質と接触させる吸入剤の放出特性を研究することを可能にする標準化テストシステムは存在しない。

【０００７】

さらに、活性物質の含量を決定するには、一般的に、面倒な分析が要求され、しばしば、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を使用する。

【０００８】

さらに、粒子は放出媒質中に浸される。肺において、しかし、粒子は、肺液と気相の間の界面（気相液相界面）上に留まる。最近発表された結果は、気相界面モデルにおける固形製剤の放出特性が、液相液相界面システムにおいてとは異なって挙動することを示す。

【０００９】

カンファレンス（ポスター）への寄稿として最近発表された以下の試験では、上に記載された不利点に対する提案された解決策が示される：

【００１０】

－ T. Riley et al., Respiratory Drug Delivery, 2008:フィルター膜をＮＧＩ（New Generation Impactor）のステージプレートに固定した。乾燥粉末製剤を、次に、ＭＤＩ（計量吸入器）を通してＮＧＩ中に排出した。ステージプレート及び気流条件を選択し、結果が膜上の４．４６μm粒子の沈着であるようにした。膜を次に溶解セル中に置き、シミュレートされた肺液を、それを通じて通過流方法により通過させた。放出された活性物質を、下流に提供されるサンプラー及び分析機器を使用して決定した。この設定によって、ステージプレート上での膜の留置がＮＧＩの操作を妨げないという条件で、微細含量を研究することが可能になる。

【００１１】

これの不利点は、装置を通過量様式でだけ操作することができることである。

【００１２】
－ Y. J. Son et al., Respiratory Drug Delivery, 2008：この設定はＮＧＩの使用も含む。この場合において、フィルター膜は沈着テスト後に容器中に置かれ、上に記載した密封された溶解テストにおいて活性物質の放出を測定するために使用された。
【００１３】
本発明の目的は、エアロゾル製剤の溶液速度及び放出動態を決定するための装置を提供することであり、それを用いて、活性物質の濃度を放出過程の間に連続的に測定することができる。また、対応する方法を提供すべきである。
【００１４】
本発明に従い、この目的は、請求項１の特徴に対応する装置及び請求項９の特徴を有する方法を用いて達成される。
【００１５】
装置において、最初に、好ましくは、標準的な市販吸入器が提供され、それを用いて、正常な操作において、人は活性物質を投与することができる。それは、例えば、商標HandiHaler（登録商標）下で公知の種類の携帯型吸入器でありうる。吸入器を使用し、乾燥粉末製剤を分散させ、ヒトにおける投与のために使用される種類の乾燥粉末エアロゾルを得る。
【００１６】
別の実施態様は、また、動物での適用のための吸入器、例えば、Penncentury社により作製されたDry Powder Insufflator DP4（登録商標）型の吸入器の使用を包含する。
【００１７】
例えば、Anderson Samplers（Atlanta, USA）により作製された種類のカスケードインパクターも提供される。カスケードインパクターにおいて、ノズル直径を低下させて一方を他方の後ろに配置されたノズルプレート、及びノズルプレートの間に配置されたインパクト表面を使用し、ダストを負荷した気体流をフィルターにかける。断面の低下によって気体の速度が増加する。微細粒子が低速で気体流に続くのに対し、より大きな粒子はフィルターディスク上に沈着する。このように、異なる粒子サイズを伴う個々の部分が得られる。最終的に、膜はまだ沈着していない残りの粒子を捕捉するのに役立ち、流れの方向で見た場合、膜はフィルタープレートの前に配置されている。このように、粒子の全集団からの特定サイズの粒子、好ましくは全集団の微細含量が、膜上で受け取られ、そして膜上に固定化される。理論上では、全ての粒子を分散形態で膜上に固定化することができうる。
【００１８】
吸入可能な部分の沈着は、好ましくは、このフィルターをAnderson Cascade Impactorのフィルタープレート上に置くことにより行われる。送達を、次に、Pharm. Eur. 2.9.18 (European Pharmacopoeia, 6th edition 2008, Apparatus D - Anderson Cascade Impactor)に従って行い、サイズ０～５μmの粒子の沈着のために使用されない沈着プレートだけをカスケードインパクター中に置き、５μmより小さい全ての粒子をフィルター上に沈着させる。
【００１９】
最終的に、気相液相モデルシステムを使用し、膜を放出媒質と接触させ、活性物質の濃度を、測定データを検出するためのデバイスを使用し、放出プロセスの間に連続的にモニターする。膜上に固定化された粒子は、放出媒質との接触の間に、それらがインビボで気相界面に留まる状況に依存し、任意の他の力、例えば剪断力、機械力などに暴露されない。
【００２０】
本発明の利点は、吸入器から実際に送達され、人の肺中に沈着されうる粒子部分を、その溶液又は放出特性についてテストすることができることである。気相液相モデルシステムは肺の沈着環境をシミュレートし、装置を使用した測定データの連続的検出があり、テストプロセスに関与する分析努力が先行技術よりも有意に少なくなる。例えば、医薬的エ

アロゾル製剤を研究開発段階及び製造の間にテストすることができ、肺圧での毒性テストを環境からの粒子を用いて実施することができる。

【００２１】

明らかに、原理上は、任意の所望の粒子もしくは薬用活性物質又は物質の混合物が研究されうる。さらに、カスケードインパクターを使用した吸入器から膜上への粒子の送達は、気相液相モデルを使用した、又は、例えば、カスケードインパクターから気相液相モデルへの膜の自動移動を伴う単一の結合装置における膜の実際の研究から空間的に分離することができる。

【００２２】

カスケードインパクターの使用は、種々のノズル又はステージ内での粒子分離プロセス中で妨げず、その結果として膜上に実際に沈着する粒子は影響を受けない。膜上での粒子の固定化は、モデルシステムにおける放出媒質中への放出プロセスの間でさえ維持される。なぜなら、粒子が任意の追加の力を受けないからである。気相液相モデルシステム内で、状態は、粒子が液相気相界面に留まる時、患者の肺中と同じであるようにシミュレートされる。このように、粒子は、放出媒質中での溶解の間に起こる変化以外の任意の変化を受けない。最終的に、連続測定データの取得が可能である。

【００２３】

粒子がカスケードインパクター中で沈着し、気相液相モデルシステムでの使用に適している膜は、水で湿らせることができる材料で作製されているということで特徴付けられる。特に、膜は、それが親水性特性を有し、水溶性ではない場合、本発明に従い適している。親水性フィルター材料により、水に高い親和性を有する材料を意味し、それは実質的に任意の液体で湿らせることができ、水溶液のために使用することができる。親水性フィルター材料は、好ましくは、アクリルコポリマー、ポリエチレンスルホン、ポリスルホン、セルロース、セルロース誘導体、セルロースエステル、及び再生セルロースより選択される。疎水性フィルター材料で作製されている膜は適していない。

【００２４】

膜は、さらに、それが最大厚１００μm、好ましくは８０μmを有することで特徴付けられる。さらに、膜は、それが水性媒質中で任意の固有の混濁を起こさないということで特徴付けられる。特に、膜は、繊維フラグメントが膜から離れないということで特徴付けられる。「水性媒質中で混濁を作る」特性により、フィルター材料と強力に接触している水を通過する光において低下があることを意味する。

驚くべきことに、疎水性材料から成るフィルター材料（膜）に加えて、ガラス繊維膜を構成するフィルター材料も不適であることが見出されている。

【００２５】

フィルター材料は、それらがガラス線維、テフロン（ＰＴＦＥ）、及びポリフッ化ビニリデンから作製されている場合、適さないことが見出されている。

【００２６】

適した膜は、それらが毎分８０リットルの気体透過性を有するということで特徴付けられる。

【００２７】

本発明に従い、膜を、一方では、カスケードインパクターにおいて粒子を沈着させるために、他方では、直接的な気相液相モデルシステムでの使用のために使用することができる。膜は、粒子が膜の表面上に沈着されるだけでなく、フィルター膜中で固定化されるということで特徴付けられる。膜における固定化形態の粒子の存在は、フィルター膜を任意のさらなる処置なしで直接的に気相液相モデルシステムに置くことができるという事実から明らかである。

【００２８】

好ましくは、膜のために使用される材料は、セルロース及びセルロース誘導体、特にセルロース及び再生セルロース、特に再生セルロースであり、それは通常提供されうるフィルターの代わりにカスケードインパクターのフィルタープレート上に配置される。このセ

ルロース材料によって、フィルター除去された粒子の実質的な全固定化が確実となる。
【００２９】
さらに、カスケードインパクターは、活性物質が吸入器から分散された、実際の吸入の間に呼吸された空気の量を可能な限り厳密にシミュレートするために、ヒトの呼吸に対応するように操作され、例えば、６．１５秒間にわたる毎分３９リットルの空気流を伴う。
【００３０】
この目的のために、有利な実施態様において、膜は、それが毎分少なくとも２０リットル、特に毎分３０リットル、より好ましくは毎分３９リットルの気流を可能にする。膜は、好ましくは孔径０．４５μmを伴う粒子を捕捉することを可能にする孔サイズを有する。この種類の膜材料は、容易に水溶液で湿らせることができ、水溶液中で化学的に不活性であり、通常は製剤との相互作用に入らない。
【００３１】
さらなる特徴によると、２チェンバーシステムを気相液相モデルシステム、好ましくはフランツ型拡散セルとして使用する。下の区画を、自由に選択することができる放出媒質で満たし、膜を媒質の表面上に置き、空気が放出媒質と膜の間に依然として捕捉されていないことを確実にする。セルの上の部分がシステムを閉じて、空気区画を形成する。
【００３２】
この実施態様において、下の区画が、測定データ取得用のデバイス、例えばＵＶ検出器又は蛍光検出器に媒質を運ぶチューブによりポンプに連結される。活性物質を、この種類の検出器を使用して定量的に検出することができる。言うまでもなく、装置全体が、好ましくは電子的に制御される。
【００３３】
さらに、気相液相モデルシステムは、好ましくは、肺内の体温をシミュレートするために、温度制御されるように設計される。
【００３４】
最終的に、放出媒質中に取り込まれた活性物質がチェンバー内でより均一に分布するように、放出媒質を攪拌システム、例えば磁気スターラーなどを用いて混合する。
【００３５】
上で言及した及び以下に記載する特徴は、指定された特定の組み合わせだけでなく、他の組み合わせで使用してよいことが理解されるであろう。本発明の範囲は、純粋に請求項により定義される。
【００３６】
本発明は、以下で、関連する図面を参照する実施態様の参照により詳細に説明されている：
【図面の簡単な説明】
【００３７】
【図１】図１は、本発明の装置のカスケードインパクターを伴う吸入器を示す。
【図２】図２は、装置のフランツセルを示す。
【図３】図３は、２つの測定ダイアグラムを示す。
【００３８】
エアロゾル製剤の溶液速度及び放出動態を決定するための装置１００は、吸入器１を含み、それは商標HandiHalerの下で市販されており、そのマウスピースは対応するソケット又はカスケードインパクター３のアダプター２に挿入される。種々の点線４はノズルを示し、実線５はカスケードインパクター３の連続ステージのノズルプレートを示す。カスケードインパクター３の最下ステージ上に、まだフィルター除去されていない任意の粒子が、好ましくは再生セルロースからなる膜６を用いて沈着又は固定化される。無論、対応する真空を、可能な限り人の呼吸と同じ容積を用いてカスケードインパクター３又は吸入器１を操作するために、真空連結部７を通して生成する。
【００３９】
膜６を、次に、図２に示す通り、フランツ拡散セル１３（装置１００の部分である）中

に配置し、膜６の下に、気泡のない液体放出媒質を受けるための第１の区画１１（コネクター８及び通過流の矢印Ｄにより示される通り、連続的に反応する）及び測定データ取得用のデバイス（例えばＵＶ又は蛍光検出器など）を配置する。膜６の上では、空気チェンバーが、第２の区画１２として形成され、拡散セル１３（フランツセル）全体が断熱材９により囲まれ、所望の様式でホットプレート１０を用いて温度制御することができる。放出媒質を、磁気スターラー１４を用いて混合する。

【００４０】

システムを特性付けするために、最初に、硫酸サルブタモールを、サンプル活性物質として、希釈溶液の形態で、放出媒質（ＰＢＳ、リン酸緩衝食塩水）に直接的に加え、光度計において２２５nmで測定した。図３中の左のダイアグラムは、約４分間のインキュベーション後に、活性物質の濃度がプラトーに達することを示す。膜６に適用される硫酸サルブタモールは、約１０分後に最高濃度に達する。これは、膜６が約６分間にわたり拡散隔壁を形成することを意味する。全システムは約１０分間の反応時間を有し、即ち、活性物質の放出により起こる濃度の変化が、１０分遅れで検出される。２４時間にわたる典型的な放出テストのタイムスケール上では、この遅れを無視することができる。

【００４１】

次に、硫酸サルブタモールの噴霧乾燥遅延放出性の粉末粒子を、追加のカスケードインパクターステージなしに、膜６上のテスト製剤として分散させ、放出システムにおける活性物質の放出を研究する。

【００４２】

図３の右手のダイアグラムから見ることができる通り、全部分の研究において、５０％のバースト薬物放出を測定し、遅延放出を２４時間にわたり観察した。適したカスケードインパクタープレートを挿入することにより、次に、右手のダイアグラムに図解される通り、制御放出のための粒子＜２μm及び＜５．８μmを研究することが可能であった。得られた結果は、放出動態における有意なサイズ依存性である：より小さな粒子が活性物質をより速く放出する。使用される噴霧乾燥器を用いた粒子製造の方法によってサイクロンの使用により１μm未満の粒子が除外されるため、部分＜５．８μmを集団の微細部分と同等に扱うことができる。

【００４３】

まとめると、結果は、この測定設定が、少なくとも２４時間にわたるオンライン測定に適しており、分散粒子が膜６上に固定化され、そして異なる空気動力学的直径の粒子混合物を区別することができることを示す。

【００４４】

測定データを取得するために、最初に、吸入器を、アダプター２を用いてカスケードインパクター３に連結し、そして研究されるエアロゾルがカスケードインパクター３中の膜６上に固定化させる。膜６を、断熱材９により囲まれたフランツ拡散セル１３中に置く。入口及び出口として形成されたコネクター９は、それらを通して、測定データを取得するための装置（例えばＵＶ検出器など）に通過する放出媒質を送達するのに有用である。

【図１】

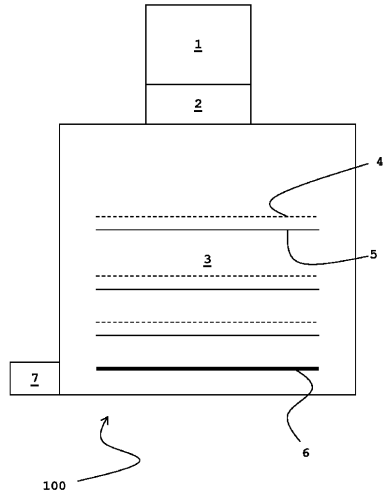


Fig. 1

【図２】

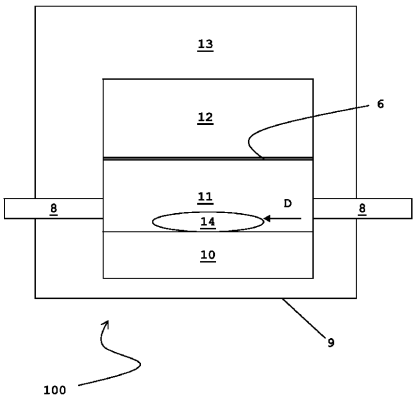
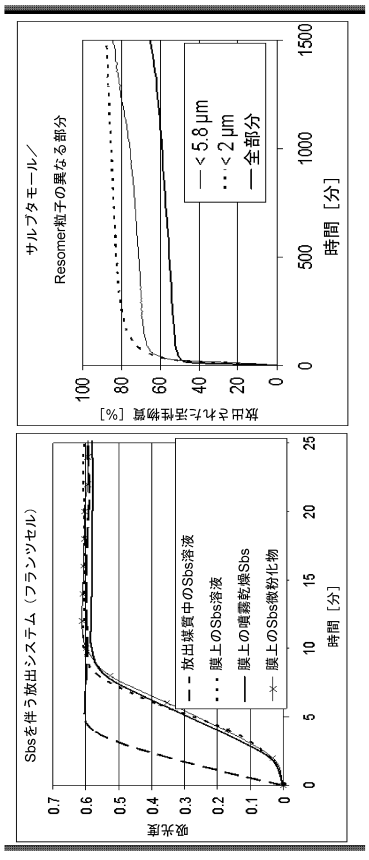


Fig. 2

【図３】



フロントページの続き

(72)発明者 エーゲン, マルク
ドイツ国、５５２１６ インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラーセ １７３、ベーリンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテンツ
(72)発明者 カルティエ, レジス
ドイツ国、５５２１６ インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラーセ １７３、ベーリンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテンツ
(72)発明者 クルーガー, ミヒャエル
ドイツ国、５５２１６ インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラーセ １７３、ベーリンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテンツ

審査官 上田 真誠

(56)参考文献 特開平０６－２５６１６８（ＪＰ，Ａ）
特表平１１－５１３３９３（ＪＰ，Ａ）
RILEY T, IN VITRO METHOD FOR DETERMINING THE DISSOLUTION RATE OF INHALATION AEROSOLS, RESPIRATORY DRUG DELIVERY, ２００８年 5月１５日, P541-544
R.O.SALAMA, PREPARATION AND CHARACTERISATION OF CONTROLLED RELEASE CO-SPRAY DRIED DRUG-POLYMER 以下備考, EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ２００８年 4月 7日, V70, 145-152, MICROPARTICLES FOR INHALATION 2:EVALUATION OF IN VITRO RELEASE PROFILING METHODOLOGIES
SIVADAS N, A COMPARATIVE STUDY OF A RANGE OF POLYMERIC MICROSPHERES AS POTENTIAL CARRIERS 以下備考, INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, NL, ELSEVIER, ２００８年 3月２２日, V358 N1-2, P159-167, FOR THE INHALATION OF PROTEINS
N.M.DAVIES, A NOVEL METHOD FOR ASSESSING DISSOLUTION OF AEROSOL INHALER PRODUCTS, INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ２００３年 1月２８日, V255, P175-187

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｍ １１／００－１９／００