

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4103939号
(P4103939)

(45) 発行日 平成20年6月18日(2008.6.18)

(24) 登録日 平成20年4月4日(2008.4.4)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 9/14	(2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/72	(2006.01)	A 6 1 K 9/72
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42

請求項の数 25 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願平9-506460	(73) 特許権者	ヴェクトウラ リミテッド
(86) (22) 出願日	平成8年7月24日(1996.7.24)		イギリス, ロンドン エスタブリッシュ1ワ
(65) 公表番号	特表平11-509546		イ 4アールビー, セント ジェームズズ
(43) 公表日	平成11年8月24日(1999.8.24)		スクエア 12
(86) 国際出願番号	PCT/GB1996/001783	(74) 代理人	弁理士 橋本 剛
(87) 国際公開番号	W01997/003649	(74) 代理人	弁理士 富岡 潔
(87) 国際公開日	平成9年2月6日(1997.2.6)	(72) 発明者	スタニフォース, ジョン ニコラス
審査請求日	平成15年6月5日(2003.6.5)		イギリス, バース ビーエイ2 2エステ
(31) 優先権主張番号	9515182.5		イー, ブルームフィールド ロード 17
(32) 優先日	平成7年7月24日(1995.7.24)		O, ハイ トリーズ (番地なし)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	審査官	新留 素子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ドライパウダー吸入器に用いられるパウダー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ドライパウダー吸入器に用いられるパウダーであって、該パウダーは、活性材料と、添加材料とを含有し、前記添加材料は、アミノ酸、及びアミノ酸誘導体、ペプチド及び0.25から1000kDaの分子量のポリペプチド及びそれらの誘導体から構成される群から選択される少なくとも1種の化合物を含有し、かつ、該パウダーは、該パウダーを基準として少なくとも60wt%の活性材料を含有していることを特徴とするパウダー。

【請求項2】

前記添加材料は、前記活性材料粒子表面に少なくとも部分的コーティングを形成していることを特徴とする請求項1に記載のパウダー。

【請求項3】

前記添加材料は、アミノ酸を含有していることを特徴とする請求項1又は2に記載のパウダー。

【請求項4】

前記パウダーは、該パウダーを基準として10wt%以下の添加材料を含有していることを特徴とする請求項1～3のいずれか一つに記載のパウダー。

【請求項5】

前記パウダーは、該パウダーを基準として少なくとも80wt%の活性材料を含有していることを特徴とする請求項1～4のいずれか一つに記載のパウダー。

【請求項6】

前記パウダー粒子の少なくとも90wt%は、63 μ m未満の粒径であることを特徴とする請求項1～5のいずれか一つに記載のパウダー。

【請求項7】

前記パウダー粒子の少なくとも90wt%は、10 μ m未満の粒径であることを特徴とする請求項1～6のいずれか一つに記載のパウダー。

【請求項8】

前記添加材料は、ロイシンを含有していることを特徴とする請求項1～7のいずれか一つに記載のパウダー。

【請求項9】

前記添加材料は、少なくとも1種の水溶性化合物を含有していることを特徴とする請求項1～8のいずれか一つに記載のパウダー。

10

【請求項10】

前記添加材料は、極性イオンを含有していることを特徴とする請求項1～9のいずれか一つに記載のパウダー。

【請求項11】

前記添加材料は、ツピッターイオンを含有することを特徴とする請求項10に記載のパウダー。

【請求項12】

前記添加材料は、潤滑性材料を含有していることを特徴とする請求項1～11のいずれか一つに記載のパウダー。

20

【請求項13】

前記活性材料は、 α_2 -作用薬を含有することを特徴とする請求項1～12のいずれか一つに記載のパウダー。

【請求項14】

前記パウダーは、活性材料粒子と、添加材料粒子と、を含有していることを特徴とする請求項1～13のいずれか一つに記載のパウダー。

【請求項15】

前記添加材料粒子の少なくとも90wt%は、63 μ m未満の粒径であることを特徴とする請求項14に記載のパウダー。

【請求項16】

前記添加材料粒子の少なくとも90wt%は、10 μ m未満の粒径であることを特徴とする請求項15に記載のパウダー。

30

【請求項17】

前記パウダーは、該パウダーを基準として少なくとも0.1wt%の添加材料を含有していることを特徴とする請求項1～16のいずれか一つに記載のパウダー。

【請求項18】

前記パウダーは、該パウダーを基準として5wt%以下の添加材料を含有していることを特徴とする請求項1～17のいずれか一つに記載のパウダー。

【請求項19】

前記活性材料粒子の少なくとも95wt%は、10 μ m未満の粒径を有していることを特徴とする請求項1～18に記載のパウダー。

40

【請求項20】

前記活性材料粒子の少なくとも95wt%は、0.1 μ m～5 μ m未満の粒径を有していることを特徴とする請求項19に記載のパウダー。

【請求項21】

前記パウダーは、前記活性材料及び前記添加材料以外の材料を20wt%未満で含有していることを特徴とする請求項1～20のいずれか一つに記載のパウダー。

【請求項22】

請求項1～21のいずれか一つに記載のパウダーを含むドライパウダー吸入器。

【請求項23】

50

前記吸入器は、10mg未満のパウダー投与量を放出するように駆動しうる請求項22に記載のドライパウダー吸入器。

【請求項24】

前記投与量は、パウダー1mg以下であることを特徴とする請求項23に記載のドライパウダー吸入器。

【請求項25】

ドライパウダー吸入器に用いられるパウダーに、添加材料を用いて前記パウダーの流動特性を改善する方法であって、前記添加材料は、アミノ酸、及びアミノ酸誘導体、ペプチド及び0.25から1000kDaの分子量のポリペプチド及びそれらの誘導体から構成される群から選択される少なくとも1種の化合物を含有し、前記パウダーは、該パウダーの少なくとも60wt%の活性材料を含有していることを特徴とする方法。

10

【発明の詳細な説明】

本発明は、ドライパウダー吸入器に使用されるパウダーに関するものである。

吸入器は、吸入により呼吸管に薬剤を投与するための装置として良く知られている。吸入器は、特に上記呼吸管の病変を治療するために広く用いられている。

今日では、用いることのできる吸入器として、多くの型のものが知られている。最も汎用されている型のものは、加圧型計量投与吸入器(metered dose inhaler)(MDI)であり、この装置は、上記吸入管に上記薬剤を含有する液滴を放出させるような促進剤を使用する。上記装置は、CFCを促進剤として使用することから、環境問題と言った点で不都合があり、また、上記装置の吸入特性に関連して、治療上の不都合がある。

20

上記MDIを代替するための装置としては、ドライパウダー吸入器を挙げることができる。薬剤であるドライパウダー粒子を呼吸管にデリバリーするには、それなりの問題がある。上記吸入器は、肺に対して活性粒子を可能な限り最大効率でデリバリーしなければならない。さらに肺下部に対しても十分な割合でデリバリーすることが必要である。これは、特に喘息等の吸入能の低下した患者に対して必要とされるものである。しかしながら、現在用いることのできるドライパウダー吸入装置は、多くのものが吸入に際して上記装置から吸入される活性粒子の約10%しか肺下部に到達させることができるにすぎない。従ってより効率的なドライパウダー吸入器によれば、大きな療法上の効果が期待される。

用いるドライパウダー吸入器の型は、エアフロー条件の範囲にわたって上記呼吸管に活性粒子をデリバリーする効率に対して極めて重要である。また、用いられる上記活性粒子の物理的特性は、上記活性粒子のデリバリー効率とデリバリーの再現性、及び上記呼吸管内に付着するサイトに影響を与える。

30

上記吸入装置から排出されると、上記活性粒子は、物理的、化学的に安定なエアロコロイド(aerocolloid)を形成し、このエアロコロイドは、肺下部の気管支や肺内部のその他の吸着サイトに到達するまで凝集状態を維持するようになっていることが好ましい。上記吸着サイトに到達すると、上記活性粒子は、上記吸着サイトから活性粒子が無駄なく、かつ効率よく肺粘膜に吸収されることが必要である。

上記活性粒子のサイズは、特に重要である。活性粒子を肺深部に効率よくデリバリーするには、上記活性粒子は、微小であり、かつ、実質的なイクイバレントアエロダイナミックダイアメタ(equivalent aerodynamic diameter)が $0.1\mu\text{m} \sim 5\mu\text{m}$ の範囲とされ、上記呼吸管内でほぼ球形で一つ一つに分散されていなければならない。しかしながら、微小粒子は、その体積に対して大きな表面積を有していることから、熱力学的に不安定である。体積に対して表面積が大きいことは、表面自由エネルギーを高くしてしまい、粒子の凝集を促進してしまうためである。上記吸入器では、微小粒子の凝集化と、上記吸入器の壁への粒子の付着は、上記吸入器から排出される上記活性粒子を大きな凝集体としてしまったり、上記吸入器から排出することができずに、上記吸入器の内部に付着したまま残されると言った問題を生じさせることになる。

40

上記吸入器を起動する度、また、吸入器が異なった場合でも、異なった粒子バッチ間でも安定に形成される凝集体の形成が不安定であることから、投与の再現性が低かった。

この問題点を改善するべく、ドライパウダー吸入器に用いられるドライパウダーは、多く

50

の場合粗なキャリア粒子と、活性成分の微細な粒子とを、混合することによって得られている。上記活性粒子は、上記吸入器では、上記キャリア粒子の表面に付着するが、呼吸管内に吸入されると分散されて、微細な懸濁物を与えるようになっている。キャリア粒子は、多くの場合90 μmよりも大きな粒子とされ、上述したように良好な流動性を与える。10 μmよりも小さな粒径の粒子は、上記デリバリー装置の壁を被覆してしまい、流動性が低く、かつ、その凝集特性のために、投与の均一性が低くなってしまうためである。

しかしながら、上記ドライパウダーに活性粒子を添加するには問題があり、この問題としては例えば、吸入に際して上記キャリア粒子の表面から上記活性粒子が放出される際の効率にある。さらに、ある場合には、投与するパウダーには、キャリア粒子を用いない場合が好ましいこともある。これまで知られているドライパウダー吸入器は、活性粒子のみを含有するパウダーを投与すべく放出を行うようになっている。

キャリア粒子、又はその他の粒子を用いないパウダーは、その総投与量が1 mgよりも通常少なくされている。上記投与量は、体積で約6.5 μlである。

活性粒子のみしか含まないパウダーを排出させる際の問題点としては、以下の問題点を挙げることができる。

(i) 上記微小粒子の安定な凝集体が形成され、これらの凝集体は、その粒子が吸入されるに際して、多くの場合空気流中で個々の粒子に破壊することができず、従って、微細な個々の活性粒子に比較して、粒子の吸入に際して肺下部へと到達しないこと、

(ii) 上記パウダーの流動性が低く、凝集体が不均一のため、上記吸入器のリザーバから計量されるパウダー量の変動し、上記装置の規格投与量に対し、±50%程度も変動してしまうこと、

(iii) 上記装置からの投与物が、上記粒子が上記装置の壁に付着することにより、完全には除去できないので、投与再現性が低くなってしまうこと、を挙げることができる。本発明の目的は、ドライパウダー吸入器に用いられる上記欠点の少なくとも1つを克服または、改善したパウダーを提供することを目的とする。

本発明に従えば、ドライパウダー吸入器に用いられるパウダーが提供できる。このパウダーは、活性材料及び添加材料を含んでおり、この添加材料は、抗接着性材料を含み、上記パウダーは、パウダーの重量を基準として少なくとも60%の活性材料を有している。

上記添加材料の目的は、上記パウダー中において上記活性材料が安定な凝集物を形成しない様にあることにある。上述したように、公知のパウダーにおける上記活性粒子の安定な凝集体は、肺下部への上記活性材料の到達を減少させる共に、投与の不均一性を与えることになる。このことは、上記微少な粒子が凝集すると、その凝集体は、100 μm以上の粒径となってしまうためである。これらの凝集体が吸入時に分解できない場合には、そのサイズの故に肺下部には到達しないのである。

上記抗付着材料の添加は、上記活性材料を含有する上記パウダー粒子間の会合性を減少させる。このことは、上記添加材料は、弱い接着力、すなわちファンデルワールス力及びクーロン力を持って、上記微小粒子の間の界面に介在し、上記粒子を分離させておくと共に、上記粒子間の連結を弱めるもの、すなわち“鎖切断剤”と考えることができるためである。又、上記デバイスの壁に上記粒子が付着することも低減できる。粒子間の凝集体が形成される場合には、上記添加材料の添加により、上記凝集体の安定性を低減させ、吸入中に発生する乱流気流内でこれらの凝集体が分解され易くさせることで肺下部に、より到達しうる微小な個別の粒子を形成できる。

上記粒子が互いに強力に接着することや、装置自体に接着する傾向を低減させることは、パウダーの会合や付着を低減させ、流動性を向上させて、上記装置を出て行く上記活性材料が、患者の肺下部に到達されるようにすることばかりではなく、各投与毎に計量されるパウダー量の変動を抑え、上記装置からの放出性を改善することによって投与再現性が改善されることにもなる。

上記吸入器装置内にパウダーがある場合には、上記パウダーは不安定な凝集体として存在することが好ましいと考えられる。上記したように、吸入器装置からパウダーを、効率よく、かつ再現性良く放出されるようにするためには、上記パウダーは、45 μmよりも大

10

20

30

40

50

きいことが好ましい。このようなパウダーは、個々が45 μm以上の粒径を有するか、又はより微細な粒子の45 μm以上の粒径の凝集体とされているか、あるいはそれら双方とすることができる。形成される上記凝集体は、100 μm程度の粒径でも良く、上記添加材料の添加によって、吸入に際して形成される乱流気流内で効率よく分解するようにされても良い。従って、粒子の不安定凝集体の形成は、実質的に凝集体を形成しないような粉体に比較してより好ましい。

活性粒子の上記会合及び付着の低減は、凝集体の寸法を低減させても等価な特性、すなわち個々の粒子としての特性を与えることを可能とする。

抗付着材料についていえば、上記粉体粒子間の会合性を減少させる材料を挙げることができる。これらの材料としては、通常に抗付着性材料として考えられている材料を挙げることができ、これらとしては例えば、ロイシンの他にも、レシチンを挙げることができ、これらは通常では抗付着剤とは考えられていないが、上記パウダー粒子間の会合性を減少させる効果を有している。これら以外の材料であっても吸入器に用いられる粉体が通常のように添加できる。これらの粉体としては、例えばラクトース、及びこれ以外の種々のキャリア粒子を挙げることができ、それ自体では抗付着剤とはならないものの、例えばロイシンといった本願中における好適な抗付着剤としても添加することができる。これについては後述する。

さらに、多くの材料は、抗付着剤としては好適ではないが、この理由は、これらの材料が粘着性を有し、粒子間の会合性を増大させてしまうためである。例えば、脂肪酸は、粒子間の粘着性を増大させてしまうので、上記添加材料としては適切ではないと考えられる。また、ソルビタンエステル類（例えばSPAN 85）及びシクロデキストリンと言った他の材料は、抗付着剤として適切ではない。

活性材料の一つの形態としても機能するような抗付着材料で、異なったタイプの抗付着剤となるものはない。添加材料が、抗付着剤として適切かどうかを判定する好適な試験を下記に説明する。

アムヘルストプロセスインスツルメンツインコーポレイテッド（Amherst Process Instrument Incorporated）、マウンテンファームズテクノロジーパーク（Mountain Farms Technology Park）、ハードレイ（Hadley）、MA01035-9547U.S.A.を、材料が抗付着剤として適切か否かを判断するために用いた。

上記エアフロー装置は、粉体のフロー特性を測定するために用いられた。パウダーサンプルは、ベルスペックス（登録商標）製のシリンダに配置し、このシリンダを約5 rpmの速度で水平軸を中心として回転させた。上記シリンダが回転すると、上記パウダーが、上記回転シリンダによって円形に運搬されて、上記シリンダの内側面の回りにパウダーの柱状体を形成するようになる。上記柱状体の高さが所定のレベルに達すると、上記柱状体の先端部からパウダー材料が、上記柱状体の下部へと崩壊する。このようにして、上記シリンダが回転すると、上記パウダーは、上記パウダー特性に応じた周期で崩壊することになる。自由に流動するパウダー材料では、上記崩壊の時間は短い、会合性材料では上記崩壊の間の時間は長くなる。

上記テストは、一般的に、次の手法に従って行われる。

(a) テストするパウダーは、下記の(i)又は(ii)で説明するように、活性材料及び添加材料を混合することによって製造し、試験する上記パウダーを基準として重量濃度で示した添加材料を含有するパウダーを製造する。上記パウダー粒子は、ターブラブレンダ、好ましくはターブラミキサ内で相対湿度55%においてこれらの粒子を10分間混合して凝集させた。

(i) 上記添加材料が粒子状であれば、上記活性材料と上記添加材料とをブレンドする。
(ii) 上記添加材料が下記のように上記活性粒子の表面上にコーティングされている場合には、上記添加材料は、懸濁物から又は溶液から上記活性粒子へと添加され、得られたパウダーが乾燥及び粉碎される。

(b) 上記(a)で得られたパウダーサンプル200gを上記エアフロー装置内に設置し、上記シリンダの回転に伴って、崩壊するまでの平均時間を測定した。

10

20

30

40

50

(c) 上記(b)を、添加材料を加えないことを除き、(a)で製造した活性材料のサンプルについて繰り返した。

本発明において抗付着剤と認められている材料について言えば、崩壊するまでの平均時間は、それら添加材料を含んでいる材料について短い結果が得られた。これは、フロー特性が改善され、より会合性が無いことを示している。

脂肪酸を含有する添加材料については、崩壊の平均間隔は、当該脂肪酸を加えることによって増大した。従って、脂肪酸は、上記抗付着剤として用いるには不適切であった。

材料が抗付着剤ではないと判断される場合であっても、この材料は例えば希釈剤として添加する場合もあり、さらに好適な抗付着剤を添加することで、添加材料及び希釈剤に対して抗付着性を与えることができる。上記活性材料と上記抗付着性材料以外の更なる成分を上記パウダー中に添加して、上記パウダーが上記テストを通過するようにしても良く、このようにすることで上記各成分の複合的効果を上記活性成分に加味した抗付着性材料とできる。

10

また、上記パウダーは、上記パウダーの重量を基準として、少なくとも70%以上、好ましくは約80%以上の活性材料を有していることが効果的である。より好適には、上記パウダーは、上記パウダーの重量を基準として、少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%以上、最も好ましくは少なくとも97%の活性材料を含有していることが好ましい。これは、肺には、活性成分以外に導入される特定材料であるパウダーを可能な限り少なく導入することが医薬学的に好ましいと考えられているためである。従って、上記添加材料の添加量は、可能な限り少なくすることが好ましい。最も好ましいパウダーでは、従って活性材料が99wt%以上を占めるようにされているものである。

20

さらには、上記パウダー粒子の少なくとも90%以上が63µm未満であること、さらに好ましくは30µm未満であること、より好ましくは10µm未満の粒径とされていることが好ましい。上述したように、上記パウダー粒子のサイズは、肺下部にまで効果的にデリバリーするためには0.1µmから5µmの範囲であることが必要である。上記添加材料が材料粒子と言った形態である場合には、後述するように上記添加材料の粒径が肺下部にまでデリバリーされないような粒径とすることが効果的である。

上述したように、ある場合には、上記パウダー内で凝集した形態となった粒子とすることが好ましい場合もある。この場合には、上述の上記粒子サイズは、上記凝集体を形成する個々の粒子に対して適用される。

30

上記添加材料の上記化学組成は、特に重要であることが認められよう。

特に、上記添加材料は、医薬学的に許容できる材料であることが要求される。明らかに上記添加材料は、肺下部へと安全に吸入される材料であることが極めて好ましいが、この理由は、肺下部において、血液中に吸収されることになるためである。上記添加材料は、従って、吸入を行った患者に安全であることが要求される。上記添加材料は、1種又はそれ以上の材料の混合物とすることもできる。

また、上記添加材料は、アミノ酸、及びそれらの誘導体、ペプチド及び約0.25~100kDaの分子量のポリペプチド及びそれらの誘導体から選択される1種又はそれ以上の化合物を挙げることができる。アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及びそれらの誘導体は、医薬学的に許容可能であり、上記活性材料に添加された場合には、抗付着剤として機能するようになっている。上記添加材料は、アミノ酸を含有していることが特に好ましい。アミノ酸は、添加材料として用いた場合には、上記活性材料の高い吸収性を与え、また、上記パウダーに対して高いフロー特性を付与できる。好適なアミノ酸としては、ロイシン、特にL-ロイシンを挙げることができる。L-型アミノ酸が、例示するものとしては好ましいが、D-型及びDL-型のアミノ酸もまた使用することができる。上記添加材料は、アミノ酸の1種若しくはそれ以上のいかなる混合物であっても良い。これらのアミノ酸としては、ロイシン、イソロイシン、リシン、バリン、メチオニン、システイン、フェニルアラニンを挙げることができる。

40

上述したように、上記添加材料は、アミノ酸又はペプチドの誘導体とすることもできる。例えば、上記添加材料は、塩又はエステルとすることもでき、具体的にはアスパルテーム

50

、又はNアセチル-Lシステインとすることもできる。上記添加材料は、アセスルフェームK (acesulfame K) 又は別の甘味料、例えばサッカリンナトリウム又はシクラーメートと言った塩を挙げることができる。

上記添加材料としては、1種又はそれ以上の水溶性化合物を挙げることができる。これらの化合物としては、肺深部に進入することができた場合に血流中に吸収される化合物を挙げることができ、又そのような化合物であることが効果的である。

上記添加材料としては、水溶性の1種又はそれ以上の界面活性剤材料を挙げることができる。具体的には、レシチン、特にダイズレシチンを挙げることができる。レシチンは、特にとりわけ好適な添加材料というわけではない。この理由としては、この材料は、上記パウダー材料中において、ある場合には会合性を高めてしまうためである。

上記添加材料は、極性イオン、例えばツピッターイオン (zwitterions) であっても良い。

また、上記添加材料は、潤滑性材料であっても良い。ここで、潤滑性材料とは、上記粒子間の滑り抵抗を減少させるような材料をいう。上記潤滑性材料の添加は従って、上記吸入装置からの上記パウダーの放出性を改善し、従ってより良好な投与均一性を与えることになる。このような効果を有する上記潤滑性材料としては、通常潤滑剤として認められている材料の他にも、上記活性材料に添加した場合に潤滑性を発揮するような潤滑剤も含むものである。上述した抗付着性材料は、その多くが潤滑性材料でもある。上記潤滑性材料は、従って上記抗付着性材料と同一の化合物とすることもできるし、異なった材料とすることもでき、さらにはこれらの混合物とすることもできる。

上記活性材料とは、本明細書中では、医薬学的製造物のうちの1種又はそれらの混合物を含む材料をいう。従って、用語“活性材料”には、生物学的に活性な材料を挙げることができると共に、これらの材料は、生物環境に応じてプロセスの速度を高めたり、低めたりさせるようになっている材料である。上記医薬学的製造物としては、吸入によって疾病、具体的には呼吸管に疾病を有する患者に通常経口投与される製造物を挙げることができ、例えば - 作用薬であるサルブタモール及びそれらの塩、又はサルメテロール (salmeterol) 及びそれらの塩を挙げることができる。これらとは別のドライパウダー吸入器に用いられる投与可能な医薬学的製造物としては、DNアーゼ、ロイコトリエン類、及びインシュリンを挙げることができる。

上記活性材料としては、 β_2 -作用薬を挙げることができ、これらには、サルブタモール、サルブタモールの塩、又はこれらの混合物を挙げることができる。サルブタモール及びその塩は、呼吸管の疾病治療に対して広く用いられている。このような活性材料としては、サルブタモールスルフェート (サルブタモール硫酸) を挙げることができる。上記活性材料としては、テルブタリン、テルブタリンの塩、例えばテルブタリンスルフェート (テルブタリン硫酸)、又はこれらの混合物を挙げることができる。テルブタリン硫酸は、特に重要である。上記活性材料としては、イプラトロピウムブロマイド (臭化イプラトロピウム) を挙げることができる。

上記活性材料としては、ベクロメタゾンジイソプロピオネート (プロピオン酸ベクロメタゾン)、又はフルチカゾン (fluticasone) と言ったステロイドを挙げることができる。

上記活性材料としては、また、クロモグリク酸ナトリウムと言ったクロモン (cromone) 又はネドクロミル (nedocromil) 又はその塩を挙げることができる。さらに、活性材料としては、ロイコトリエンレセプターキック抗薬を挙げることができる。

上記活性材料としては、炭水化物、具体的には、ヘパリンを挙げることができる。

さらには、上記パウダーは、活性材料粒子と、添加材料粒子とを、含有していても良い。上記添加材料粒子が用いられる場合には、下記のように特定の上記添加材料粒子のサイズを選択して、肺下部に侵入する添加材料を最低化させることもできる。また、上記パウダーに添加される上記添加材料は、例えば血流中への上記活性材料の吸収を阻害するように、上記粒子の周りに行われるコーティングとすることが好ましい。

さらには、上記添加粒子の少なくとも90wt%は、63 μ m未満、好ましくは30 μ m未満、最も好ましくは10 μ m未満の粒径であることが好ましい。上記添加材料粒子は、

10

20

30

40

50

通常、上記活性粒子の粒子サイズよりも僅かに大きな粒子サイズとされており、上記上部空気通路内に上記活性粒子が放出され易くしている。吸入により肺深部に侵入する上記添加材料の量を制限するために、添加材料は、 $5\ \mu\text{m}$ よりも大きなサイズを有していることが効果的である。上記粒子サイズは、レーザ散乱や、空力的に上記粒子径を測定するような別の方法によって測定することができる。

上記添加粒子は、その形状が非球形であっても良い。上記添加粒子は、ロイシン粒子のように板状粒子であっても良い。これとは別に、上記添加粒子は、鋭角的な、例えばアスパルテーム粒子のように、プリズム状の又は樹枝状の形状をしていても良い。板状粒子は、表面相互作用を向上させ、上記活性粒子との間の潤滑性を改善し、上記活性材料との結合性を低減させることで、安定な凝集体を低減させる。

10

これとは別に、例えば、微少粒子が容易に形成できないと言った上記添加材料の性質、又は治療上の理由から、上記添加材料を上記活性材料粒子の表面に少なくともコーティングすることができる。上記添加材料が大量に上記活性材料に添加された場合であっても、当業界において通常に用いられるような上記活性粒子のコーティング、すなわち上記活性粒子の周りに連続的な形状を形成するものではない。そのかわり、不連続的な被覆を、上記活性粒子上に形成するのである。上記のような連続コーティングではなく、上記不連続コーティングの存在は、本発明においては重要であると考えられる。

添加材料は、上記パウダー中に微少粒子の形態として添加されていても良く、又、上記活性材料粒子の表面にコーティングされた形態として添加されていても良い。

上記添加材料が、上記活性粒子の表面にコーティングされた形態とされている場合には、上記添加材料は、上記活性材料に懸濁物又は溶液の形態で添加される。上記添加材料は、上記活性材料に共結晶化 (co-crystallisation)、共スプレードライ (co-spray drying) 法、共グラニュレーション (co-granulation) 法、及びこれらの類似した方法によって添加することができる。

20

上記添加材料が、粒子形状をしている場合には、上記パウダーは、例えば微細化した活性材料と、微細化した添加材料とを、互いにブレンドすることによって製造することができる。これとは別に、上記粉末成分を、共に微細化して上記パウダー材料を形成するようにされていても良い。

上記パウダー内に存在する上記添加材料と上記活性材料の比は、用いる吸入器のタイプ、用いる活性材料のタイプ、及び要求される投与量に依存する。通常では、上記パウダーは、上記パウダーの重量に対して少なくとも $0.1\ \text{wt}\%$ の添加材料を有している。上記パウダーは、好ましくは、上記活性材料の重量に対して約 $0.1\ \text{wt}\% \sim 40\ \text{wt}\%$ 、より好ましくは約 $0.25\ \text{wt}\% \sim 5\ \text{wt}\%$ の添加材料で含有されていることが好ましい。

30

より多く添加材料を添加しても、必ずしも得られるパウダーの特性を大きく改善することにはならないことが見出された。例えば、上記添加材料がロイシンである場合には、後述する実施例 8 ではロイシン $1\ \text{wt}\%$ の添加で、良好な結果を与えるが、 $5\ \text{wt}\%$ 又は $10\ \text{wt}\%$ のロイシン添加では、より良好な結果を得ることにはならず、吸入割合は、ロイシン添加量が増加するとともに減少するのが見出された。

さらに、上記添加材料は、多くの場合肺まで吸入されるので、上記添加材料は、少量添加することが好ましい。

40

上記パウダーの上記添加材料の最適量は、上記活性材料及び用いる添加材料に依存する。このパウダーは、上記添加材料が $8\ \text{wt}\%$ 以下、好ましくは $5\ \text{wt}\%$ 以下で添加されていることが好ましい。

ある場合には、上記パウダーは、約 $1\ \text{wt}\%$ の添加材料を含有していても良い。

さらには、上記活性粒子の少なくとも $95\ \text{wt}\%$ は、 $10\ \mu\text{m}$ 未満の粒径とされていることが好ましい。さらに言えば、上記活性粒子の少なくとも $95\ \text{wt}\%$ は、約 $0.1\ \mu\text{m} \sim 10\ \mu\text{m}$ 、より好ましくは約 $0.1\ \mu\text{m} \sim 5\ \mu\text{m}$ であることが好ましい。上記粒子は、従って上記吸入器装置から良好な凝集物として放出されて、上記呼吸管内の深部へと上記活性粒子をデリバリーするようになっている。上記粒子サイズは、上記添加粒子についてしたと同様にして測定することができる。

50

上記パウダーは、又例えば香料、着色剤、希釈剤を含んでいても良い。さらには、上記パウダーは、20wt%、より好ましくは10wt%未満、最も好ましくは1wt%未満の活性材料及び抗付着剤以外の成分を含有していても良い。

本発明によれば、又ドライパウダー吸入器に用いられるパウダーを提供することができ、上記パウダーは、活性粒子及び添加材料を含有し、上記パウダー粒子の少なくとも90wt%は63 μ m以下の粒子を有しており、さらに上記パウダーは、上記パウダーの少なくとも60wt%の活性粒子を含有しているものである。

さらに、上記パウダー粒子の少なくとも90wt%は、30 μ m未満の粒子サイズであり、さらには約10 μ m未満であることが好ましい。さらに、上記パウダーは、上記パウダーの少なくとも80wt%、さらには少なくとも90wt%の活性材料粒子を含有していることがより好ましい。

また、上記パウダーは、上記パウダーの8wt%、より効果的には5wt%以下の添加材料を含有していることが好ましい。上述したように、ある場合には上記パウダーが添加材料の約1wt%で含有されていても良い。

上述したように、上記添加材料は、粒子形状を有していても良い。

又、本発明は、ドライパウダー吸入器に用いるパウダーを提供するものであり、このパウダーは、活性粒子と、添加材料とを、含有し、上記添加材料は、少なくとも上記活性材料の表面に部分的コーティングを形成し、上記パウダーは、さらに少なくとも上記パウダーを基準として少なくとも60wt%の上記活性材料を含有しているものであって、少なくとも上記パウダー粒子の90wt%が、63 μ m未満の粒径を有するものである。

上記パウダーは、該パウダーを基準として少なくとも80wt%、より好ましくは少なくとも90wt%の活性材料を含有する。

本発明に従えば、上述のパウダーを含有するドライパウダー吸入器を提供することができる。

又、上記吸入器は、上記パウダーの投与量が10mg未満、より好ましくは5mg未満、最も好ましくは1mgであっても運転させることができる。明らかに、上記投与量は、デリバリーされる上記活性材料及び用いる吸入器に依存するようになっている。

本発明は、又パウダーの投与方法にも関し、上記投与方法は、上述のパウダーを5mg以下、より好ましくは、上記パウダー1mg以下で投与する場合に用いることが好適である。

本発明は、また、ドライパウダー吸入器用のパウダー中に抗付着剤を用いることに関し、この様な使用により、上記パウダーの流動特性を改善させることができ、このパウダーは、上記パウダーを基準として対して少なくとも60wt%の活性材料を含有している。上記材料が、抗付着性材料であるかどうかについての試験については、上述したように行う。

明細書の記載で規定しない限り、粒子サイズの範囲、粒子サイズの基準は、関連する粒子の大部分がその範囲内にある場合の平均値であるか、又はそのサイズとされていることを意味する。関連する粒子の少なくとも約90wt%は、上記範囲内にあるか、又はそのサイズであることが好ましく、より好ましくは少なくとも95wt%が上記範囲とされていることが好ましい。

上記粒子のサイズは、シープ法を用いて選別又は測定或いはそれらの双方を行うことができる。それ以外には、上記粒子のサイズは、レーザ光線の散乱により決定されるか、又は上記粒子の空力的直径を、例えばマイクロスコープ画像分析によって決定できる。

本発明の目的のうちの一つは、粒子、特に上記パウダー中の活性粒子の安定凝集体の形成を防止することにある。しかしながら、上述したように上記パウダー内に形成される不安定な凝集体は、好ましくもあり、これらの凝集体のサイズは、100 μ m程度に大きくなる場合もある。上記パウダーの粒子サイズは、このような凝集体を考慮する場合であっても、上記凝集体を形成している個々の粒子のサイズをいうものとする。上記個々の粒子のサイズは、マイクロスコープ画像解析によって決定できる。

以後、本発明の実施例を、添付の図面によって例示的に説明するが、これらの図面は、図1は、ドライパウダー吸入器の断面図であり、

10

20

30

40

50

図2は、ツインステージインピンジャ (twin stage impinger) の断面図である。

図1は、ターボハーラー (Turbohaler) (登録商標) として知られているドライパウダー吸入器である。このターボハーラーは、呼気によって駆動される吸入器であって、少量のドライパウダーを計量・デリバリーするようになっている。各吸入によってデリバリーされるパウダーの重量は、1 mg よりも少ない場合もある。

図1に示してあるように、上記ターボハーラーは、外側円筒形ボディ2を有し、このボディ2は、一端に配設されたマウスピース3と、これとは別の端部に配設された回転ベース4と、を有している。上記ボディ2は、ストレージチャンバ5を収容しており、このストレージチャンバ5は、放出するためのドライパウダーを貯蔵するようになっている。さらに上記ボディ2は、上記ストレージチャンバ5の下流側に、投与ディスク6を備えている。この投与ディスク6は、その縁部に複数の同一形状のキャビティを有している。

上記ベース4を回転させると、上記ディスク6が回転し、上記ストレージチャンバ5の下流側の上記キャビティを通して上記ドライパウダー材料の体積分だけ充填される。上記キャビティに強制的に充填させる際、上記キャビティに充填されるパウダー量の変動を抑えるのは、上記キャビティ上部、かつ、上記投与ディスク6の下流側に設けられたスクレーパ及び圧力プレートによって、上記ディスク6を上記ストレージチャンバ5に向けて押圧させることによって行う。上記ベース4は、前後に回転して、上記キャビティ内に上記パウダーを放出する。

上記ディスク6の回転は、また、上記ディスク6から上記マウスピース3へと、チャンネル8の連通をオンオフさせる。

上記パウダーを投与する者は、充填されたキャビティを上記チャンネル8とアライメントし、患者は、上記マウスピース3を通して吸入を行うようになっている。空気は、インレット7から上記ボディ2へと(及び他のインレットを通して)導入され、上記空気は、上記圧力プレート内のホール及び上記キャビティの底部の複数のホールを通して、上記チャンネル8に上記キャビティの内容物を放出する。上記パウダーは、上記マウスピース3を介して吸入される。

上記デバイス内の乱流特性を向上させ、上記パウダーのどのような凝集も崩壊させ易くするため、上記デバイスは、上記ボディ2に、別のインレットを有している。上記マウスピースは、乱流特性を向上させるためのチャンネル9を有している。

上記ストレージチャンバは、通常上記パウダーを約200投与分だけ収容しておく容量を有しており、空になった場合には再度充填されるか又は廃棄されるようになっている。本発明によるターボハーラーに用いられる好適なパウダーの実施例は、以下に示すものである。この実施例では、上記パウダーは、ターボハーラーに用いられる様に記載してあるが、本発明のパウダーは、別の好適なデバイス、例えばMIAT-ハーラー(Haler)においても用いることができる。

実施例1

ロイシン粉末2gを198gのテルブタリン硫酸粉末とターブラミキサ内で約15分間混合した。混合前には、上記テルブタリン硫酸の粉末は、 $2.1\ \mu\text{m}$ の質量平均エアロダイナミック直径(MMAD: Mass median aerodynamic diameter)を有しており、上記ロイシン粉末の95wt%は、 $150\ \mu\text{m}$ 未満の粒子径を有していた(少なくとも $150\ \mu\text{m}$ メッシュシブを95wt%が通過したことを意味する)。

得られた粉末に粉碎プロセスを用いて凝集状態を生じさせた。粉末サンプル50gを、約 $150\ \text{mm}$ の直径の磁性ボールミル(パスカルエンジニアリング社: Pascal Engineering Company製)を用いてスチール製ボールで粉碎した。上記粉碎は、約6時間行った。上記凝集パウダーを、上記ターボハーラーに周知の方法で充填した。

上記ターボハーラーからの吸入に際する各計量投与量は、概ね下記のようにされた。

500 μg テルブタリン硫酸

5 μg ロイシン

計量投与量のおおよその体積は、 $6.5\ \mu\text{l}$ と見積られた。

実施例2

2 g のロイシン粉末を 198 g のテルブタリン硫酸粉末と実施例 1 のように混合した。この粉体混合物をターボハーラーに充填した。

ターボハーラーからの各吸入の計量投与量は、概ね下記のようにされた。

500 μ g テルブタリン硫酸
5 μ g ロイシン

計量投与量のおおよその体積は、6.5 μ l と見積られた。

実施例 3

4 g のロイシン粉末を 196 g のテルブタリン硫酸粉末と実施例 1 のように混合した。この粉体を実施例 1 で記載した粉碎プロセスによって凝集させ、上記ターボハーラーに充填した。

10

ターボハーラーからの各吸入の計量投与量は、概ね下記のようにされた。

500 μ g テルブタリン硫酸
10 μ g ロイシン

実施例 4

1 g のダイズレシチン (710 μ m 未満の粒子が 95 wt %) を水 10 g 及び 10 g の IMS (すなわち 20 g の 95 % エタノール) に溶解させ、これをテルブタリン硫酸粉末 199 g (MMD 2.1 μ m) に高剪断力ミキサ内で添加した。上記混合物を 4 分間ブレンドした後、トレー上で 40 °C で 6 時間乾燥させた。上記粉末を 500 μ m シーブを通して選別した後、実施例 1 で示したようにボールミルでスチールボールを用いて 6 時間粉碎して、凝集体を形成した。この様な凝集体を、ターボハーラーに充填した。

20

ターボハーラーからの各吸入の計量投与量は、概ね下記のようにされた。

500 μ g テルブタリン硫酸
2.5 μ g ダイズレシチン

実施例 5

4 g のダイズレシチン (710 μ m 以下の粒子が 95 wt % 未満) を 10 g の水及び 10 g の IMS に溶解して、196 g のテルブタリン硫酸 (MMD 2.1 μ m) 粉末に添加したことを除き、凝集パウダーを上記実施例 3 と同様にして形成した。上記凝集パウダーをターボハーラーに充填した。

ターボハーラーからの各吸入の計量投与量は、概ね下記のようにされた。

500 μ g テルブタリン硫酸
10 μ g ダイズレシチン

30

実施例 6

100 μ m 未満のサイズを有する粒子が 95 wt % である固体ダイズレシチン 1 g を 199 g のテルブタリン硫酸 (MMD 2.1 μ m) に添加し、ターブラミキサ内で約 15 分間混合した。得られた粉末を実施例 1 で記載したと同様にしてボールミルによって凝集させた。上記凝集パウダーを、ターボハーラー内に充填した。

ターボハーラーからの各吸入の計量投与量は、概ね下記のようにされた。

500 μ g テルブタリン硫酸
2.5 μ g ダイズレシチン

実施例 7

40

ターボハーラーに用いる吸入用パウダーを、ブテソニド 199 g と L - ロイシン 1 g を混合することによって実施例 1 のように製造した。このパウダーを実施例 1 と同様にして凝集させ、周知の方法によりターボハーラー内に充填した。

ターボハーラーからの各吸入の計量投与量は、概ね下記のようにされた。

100 μ g ブテソニド
0.5 μ g L - ロイシン

上述したターボハーラー装置は、本発明のパウダーを放出させることが可能なドライパウダー吸入器の例示として示したものであり、これとは異なったドライパウダー吸入器であっても用いることができる。

上記吸入器によって患者の肺へとデリバリーされる上記活性粒子及び達成できる投与再現

50

性は、下記のツインステージインピンジャ（TSI）を用いて試験することができる。

図2は、TSIの概略配置を示した図である。上記TSIは、経口吸入器の試験に用いられる、2段に分離された装置である。上記装置の第1ステージは、図2のラインABの右側に示されており、これは、上部呼吸管のシミュレーションとなっている。上記ラインの左側は、第2ステージであり、下部呼吸管をシミュレーションしたものである。

上記TSIは、ポリジメチルシロキサン製の上記吸入器の上記マウスピースに適合するように成形されたアダプタを備えたマウス21と、上記上部呼吸管をシミュレートし、上部チュービング22及び液体24が溜められている上部インピンジャ23と、深部呼吸管をシミュレートし、下部チュービング25及び液体27が溜められている下部インピンジャ26と、を有している。上記下部インピンジャ26は、アウトレットパイプ28を通してポンプ29へと連結されており、このポンプ29は、所定の速度で上記TSI装置を通して空気を導入している。上記下部チュービング25の基部は、上記液体27のレベルとされており、上記TSIに導入された空気は全て上記下部液体27にバブルされるようになっている。上記上部インピンジャ及び下部インピンジャ内に用いられている上記液体は、蒸留水である。

用いるに当たっては、上記吸入器は、TSIのマウス21に配置される。空気は、ポンプ29によって上記装置を通して流され、このポンプ29は、上記TSIの第2ステージに連結されている。空気は、上記マウス21から上記装置を通して吸引され、上記上部インピンジャ23へとチュービング22を通して流され、さらに上記下部インピンジャ26へと上記下部チュービング25を介して流されていて、液体27内でバブルされた後、アウトレットパイプ28を介して排出される。上記上部インピンジャ23内の上記液体24は、上記TSIの第2のステージに達しないような粒径の粒子をトラップするようにされている。上記した呼吸管内の肺深部にまで達するようなさらに細かな粒子は、上記TSIの第2のステージにまで通過することができるが、この第2のステージでは、これらの粒子は、上記下部インピンジャ液体27に流れ込むようになっている。

蒸留水30mlを上記下部インピンジャ26内に導入し、蒸留水7mlを、上記上部インピンジャ23に導入した。上記下部チュービング25を、その低い方の端部が、上記下部インピンジャ26内の蒸留水レベルになるように配置した。上記ポンプ29は、上記装置内で60l/minの空気流量を与えるように調節した。

このターボハーラー吸入器を秤量した。上記吸入器のマウスピース3を上記TSIのマウス21に連結した。上記ベース4を回転させて、パウダーの投与を行うように排出させ、上記ポンプを20秒間起動した。上記ポンプをその後停止させ、上記ターボハーラーを上記TSIから取り外し、再度秤量して、上記吸入器から失われたパウダー量を算出した。上記TSIの第1のステージを構成する装置部分を洗浄して第2のフラスコに溶出させ、蒸留水で250mlとした。上記TSIの第2のステージを構成する部分を洗浄して、第3のフラスコに溶出させ、蒸留水で100mlとした。

上記テストを数回繰り返して行い、投与再現性を試験した。

上記TSIの各領域内での上記活性物質の量を、各テストについて測定した。例えば、上記活性物質が例えば下記のようにブデソニドの場合には、次の方法を用いることができた。

上記TSIの各ステージから溶出された上記各フラスコの内容物を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析を用いて、上記ブデソニド分を分離して、 $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 及び $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ のブデソニドを含有する標準溶液と比較した。

上記TSIの各ステージでのブデソニドの割合は、各試験の標準的な結果に基づいて算出され、上記各試験の平均値を計算して、上記TSI装置の上記第2のステージに達する上記活性粒子の割合を得、患者の肺下部に達する活性物質の割合の指標とした。

各試験に対する上記測定値の偏差は、上記吸入器及び用いているドライパウダーの投与再現性を与える。

実施例8

微粉化したブデソニドを微粉化したL-ロイシンと混合して、次の方法によってパウダー

10

20

30

40

50

を製造した。

ブデソニドとL-ロイシンを混合して、ロイシンが1wt%の濃度となるようにし、この混合物をターブラミキサ内で30分間ブレンドした。上記混合物を355 μ mの目開きのシーブを通過させ、混合性を改善し、かつ安定凝集体を崩壊させて、粒子が弱く凝集したパウダーを得た。

得られたパウダーを秤量し、ターボハーラー吸入器に充填して、約200 μ gのパウダーを放出させるように起動させた。

この方法をロイシン5wt%及び10wt%のパウダーとして繰り返して適用し、各パウダーを製造した。

上記各パウダーに対する上記吸入器による上記活性材料のデリバリー効率は、上述したようにしてTSIを用いて試験した。

下記の表1は、ロイシンの異なった重量割合に対する各TSI試験結果を示す。吸入割合は、上記装置から放出され、患者の肺深部に相当する上記TSIの第2のステージに達した薬剤量の割合として算出した。また、同時に標準偏差及び変動係数を示している。

表1

	1%ロイシン	5%ロイシン	10%ロイシン
吸入割合 (%)	67.3	59.1	54.9
標準偏差 (%)	2.2	6.8	4.8
変動係数 (%)	3.3	11.6	8.7

全くロイシンが上記活性パウダーに添加されていない場合には、

上記吸入割合は、約55%であった。

加えて、上記変動係数は、特に1wt%のロイシンが含有されているパウダーについて小さくなっており、再現性の良い結果が得られていることが示されている(投薬した薬剤の均一な投与を可能とすることに対応する)。このことは、上記投与の均一性が、又現時点でターボハーラー製品用に市販されているパウダーより著しく改善されていることを示している。この市販のパウダーは、上記ロイシン添加材料を含有するものではない

実施例9

実施例8と同様の方法により、微粉碎したブデソニドと、微粉碎したL-ロイシン5wt%と、ソルボラック(Sorbolac)(メグルミルヒインダストリー(Meggle Milchindustrie), レイトメーリング(Reitmehring), ドイツ)社製の63 μ mの粒径の小さなラクトース粉末である)15wt%と、を混合してパウダーを製造した。得られたパウダーについて上記TSI試験を行った。

下記の表2は、上記TSI試験の結果を示すものであり、吸入割合と、その標準偏差と、変動係数と、を示している。

表2

5%ロイシン及び15%ラクトース	
吸入割合 (%)	74.0
標準偏差 (%)	3.1
変動係数 (%)	4.2

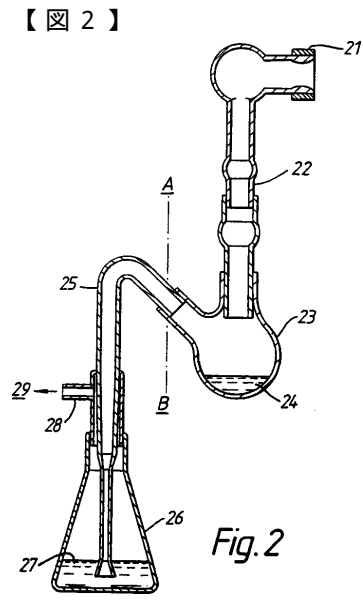
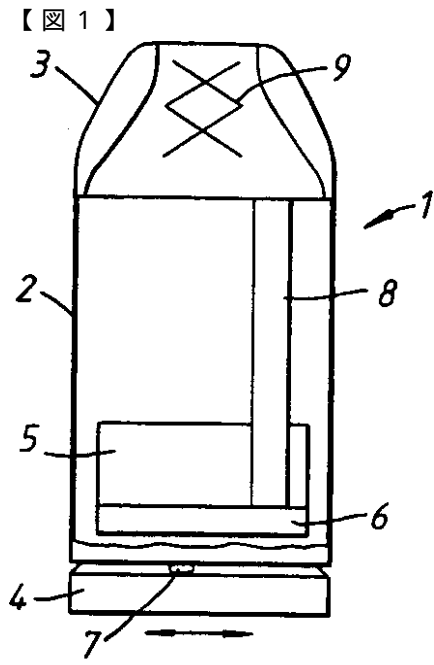
上記ラクトース希釈剤を添加することによって、吸入割合が著しく増加し、投与均一性が改善されているのがわかる。

10

20

30

40



フロントページの続き

- (56)参考文献 国際公開第95/000127(WO, A1)
国際公開第95/008984(WO, A1)
特表平06-501963(JP, A)
ZA 9400155 A, 1992年 6月11日

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 9/00 - 9/72
A61K 47/00 - 47/48