

(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2009-533652

(P2009-533652A)

(43) 公表日 平成21年9月17日 (2009.9.17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 21/35 (2006.01)	GO 1 N 21/35	Z 2 G O 5 9
GO 1 N 21/27 (2006.01)	GO 1 N 21/27	A 4 C O 7 6
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2008-555510 (P2008-555510)
(86) (22) 出願日 平成19年2月16日 (2007.2.16)
(85) 翻訳文提出日 平成20年10月14日 (2008.10.14)
(86) 国際出願番号 PCT/US2007/062294
(87) 国際公開番号 W02007/098392
(87) 国際公開日 平成19年8月30日 (2007.8.30)
(31) 優先権主張番号 60/775,395
(32) 優先日 平成18年2月21日 (2006.2.21)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 397009934
グラクソ グループ リミテッド
GLAXO GROUP LIMITED
イギリス ミドルセックス ユービー6
Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
ー アベニュー グラクソ ウェルカム
ハウス (番地なし)
Glaxo Wellcome Hous
e, Berkeley Avenue G
reenford, Middlesex
UB6 ONN, Great Brita
in
(74) 代理人 100091096
弁理士 平木 祐輔

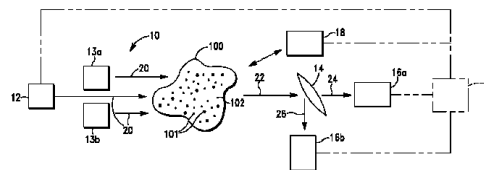
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学特異的スペクトル解析の方法及びシステム

(57) 【要約】

医薬組成物の化学特異的スペクトル解析方法であって、該方法は、800～2500nmの範囲の波長を有する光を医薬組成物に送達させるステップ（これにより医薬組成物は送達された光と相互作用し、該相互作用は第一光の放出を包含する）、前記第一光を第一多光学素子に方向付けるステップ（前記素子は、該素子を介して所定の第一光フラクションを選択的に通すように構成されており、前記第一光フラクションは前記医薬組成物に含まれる活性物質の吸光度スペクトルに一致する）、及び前記第一光フラクションを、第一光フラクションを受け取り、医薬組成物の第一NIR画像を提供するように構成されている第一NIRカメラに方向付けるステップ、を含む。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ある吸光度スペクトルをもつ少なくとも 1 つの活性物質を有する医薬組成物の化学特異的スペクトル解析のための方法であって、

約 800～2500nm の範囲の波長を有する光を前記医薬組成物に当てることにより該医薬組成物をその当てられた光と相互作用させるステップであり、該相互作用は該医薬組成物からの第一の光の放出を含んでいるステップと、

前記第一の光を第一の多光学素子に向けるステップであり、該第一の多光学素子は前記第一の光の所定の第一の部分を選択的に通すように構成されており、該第一の光の部分は前記活性物質の吸光度スペクトルに対応するしているステップと、

前記第一の光の部分を第一の NIR カメラに向けるステップであり、該第一の NIR カメラは医薬試料の第一の NIR 画像を提供するように構成されているステップとを含む前記方法。

【請求項 2】

前記医薬組成物に当てられる光が約 1100～2400nm の範囲の波長を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記医薬組成物に当てられる光が約 1600～2300nm の範囲の波長を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第一の NIR 画像が前記光との相互作用後の医薬組成物の NIR 画像からなる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記医薬組成物がエアロゾル化された微粒子状医薬組成物からなる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記第一の多光学素子がさらに、前記第一の光の第二の部分を分離しその方向を変えるように構成されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記第二の光の部分を第二の NIR カメラに付け、該第二の NIR カメラは前記医薬試料の第二の NIR 画像を提供するように構成されている、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記医薬組成物の白色光画像を提供するように配置され構成された白色光カメラを備える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

医薬組成物の化学特異的スペクトル解析のための方法であって、

第一の吸光度スペクトルをもつ少なくとも第一の活性物質を有する微粒子状医薬組成物を用意するステップと、

約 800～2500nm の範囲の波長を有する光を前記医薬組成物に当てることにより前記医薬組成物をその当てられた光と相互作用させるステップであり、該相互作用は該医薬組成物からの第一の光の放出を含んでいるステップと、

前記第一の光を第一の多光学素子に向けるステップであり、該第一の多光学素子は前記第一の光の所定の第一の部分を選択的に通すように構成されており、該第一の光の部分は前記第一の活性物質の前記第一の吸光度スペクトルに対応するステップと、

前記第一の光の部分を第一の NIR カメラに向けるステップであり、該第一の NIR カメラは前記医薬組成物の第一の NIR 画像を提供するように構成されており、該第一の NIR 画像は前記医薬組成物における前記第一の活性物質の位置を反映するステップとを含む前記方法。

【請求項 10】

前記医薬組成物に当てられる光が約 1100～2400nm の範囲の波長を有する、請求項 9 に記

10

20

30

40

50

載の方法。

【請求項 1 1】

前記医薬組成物に当てられる光が約1600～2300nmの範囲の波長を有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記医薬組成物がエアロゾル化された微粒子状医薬組成物からなる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記第一の多光学素子がさらに、前記第一の光の第二の部分を分離しその方向を変えるように構成されている、請求項 9 に記載の方法。

10

【請求項 1 4】

前記第二の光の部分を第二のNIRカメラに向け、該第二のNIRカメラは前記医薬組成物の第二のNIR画像を提供するように構成されており、該第二のNIR画像が前記医薬組成物の前記第一の活性物質の位置を反映する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記医薬組成物の白色光画像を提供するように配置され構成された白色光カメラを備える、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記医薬組成物が第二の吸光度スペクトルを有する第二の活性物質を含む、請求項 9 に記載の方法。

20

【請求項 1 7】

前記第一の光を第二の多光学素子に向け、該第二の多光学素子は前記第一の光の所定の第三の部分を選択的に通すように構成されており、該第三の光の部分は前記第二の活性物質の第二の吸光度スペクトルに対応する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記第三の光の部分を第三のNIRカメラに向け、該第三のNIRカメラは前記医薬組成物の第三のNIR画像を提供するように構成されており、該第三のNIR画像が前記医薬組成物の前記第二の活性物質の位置を反映する、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

800～2500nmの範囲の波長を有する光を提供するように構成されたエネルギー源と、
該エネルギー源の光の所定の第一の部分を選択的に通すように構成された第一の多光学素子であって、該第一の光の部分が少なくとも 1 つの活性物質の吸光度スペクトルに対応する、前記第一の多光学素子と、

30

前記第一の光の部分を受け取り第一のNIR画像を提供するように構成された少なくとも第一のNIRカメラと
を含んでなる、光学解析システム。

【請求項 2 0】

前記エネルギー源が約1100～2400nmの範囲の波長を有する光を提供する、請求項 1 9 に記載の光学解析システム。

【請求項 2 1】

前記エネルギー源が約1600～2300nmの範囲の波長を有する光を提供する、請求項 1 9 に記載の光学解析システム。

40

【請求項 2 2】

前記第一の多光学素子がさらに、前記第一の光の第二の部分を分離しその方向を変えるように構成されている、請求項 1 9 に記載の光学解析システム。

【請求項 2 3】

第二のNIRカメラを含む、請求項 2 2 に記載の光学解析システム。

【請求項 2 4】

前記第二のNIRカメラが、前記第二の光の部分を受け取り第二のNIR画像を提供するように構成されている、請求項 2 3 に記載の光学解析システム。

50

【請求項 25】

白色光画像を提供するように構成された白色光カメラを含む、請求項 19 に記載の光学解析システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬組成物の分光分析の分野に関する。より具体的には、本発明は、微粒子状医薬組成物の化学特異的スペクトル解析のための方法及びシステムに関する。

【背景技術】

【0002】

1970年代初頭に、いくつかの医薬組成物が乾燥粉末形態で経口又は鼻からの吸気を介した吸入によって直接肺に投与できることがわかった。この方法により、医薬組成物が消化器系を迂回できるようになり、場合によっては、より少ない投与量を用いても、経口的に摂取された医薬組成物と同様の望ましい結果を達成することができる。

【0003】

当該分野では、医薬組成物の吸入可能な霧を提供する様々な定量パウダー吸入器 (metered dose powdered inhalers : MDPI) 又は噴霧器が知られている。一例として、米国特許第3,507,277号、第4,147,166号、及び第5,577,497号に開示された装置がある。

【0004】

先行技術のほとんどのMDPI装置は、ゼラチンカプセルに収容されたパウダー化された又は微粒子状の医薬組成物を使用する。これらのカプセルは、通常、穴が開けられており、パウダー化された定量の医薬組成物が、部分的な真空下でのユーザの強制吸気によって、又は遠心力によって吸引される。

【0005】

当該分野で周知であるように、多くのMDPI装置は、ホイルブリスターストリップ (テープ状気室箔) を使用している。ホイルブリスターストリップは、パウダー化された薬剤を包み込んだ複数の個別に密封されたブリスター (又はポケット) を有する。これらのブリスターは、使用時に同様に穴が開いて、パウダー化された定量の医薬組成物を放出する。

【0006】

当業者であれば理解できるように、各カプセル又はブリスター中の医薬組成物の正確な用量の提供が不可欠である。実際、米国政府は、製剤が所定の活性物質又は薬剤の適正な量を確実に含むように、MDPI製剤の100%検査を義務付けている。

【0007】

また、微粒子状医薬組成物内の活性物質の位置を知ることが有利であろう。当業者であれば理解できるように、微粒子状医薬組成物における活性物質の位置を知ることが、混合中の組成物の均質性、また何よりも、エアロゾル化中の、すなわち、経口吸入又は鼻腔吸気を介した投与中の活性物質の分散特性について貴重な見識をもたらすであろう。

【0008】

様々な技術が医薬組成物の解析に使用されている。よく使用される周知の技術はスペクトル解析である。

【0009】

流体その他の物質 (例えば、活性物質) による波長の関数としての光の吸収は分光分析の基礎を形成する。本解析は、分子が電子遷移に起因して光を吸収する紫外線及び可視光域から、光の吸収が振動遷移に対応する赤外線域に及ぶ多くのスペクトル域で行うことができる。

【0010】

一例として、近赤外線 (near infra-red : NIR) 域において、吸収が水素原子と分子の残りの部分との間の結合 (X-H結合と呼ばれる) における振動遷移に対応することは周知である。これらのX-H結合が吸収する光の正確な波長は、その分子の構造に依存する。このことがNIR解析の基礎を成す。すなわち、芳香族化合物、脂肪族化合物、及びオレフィン

10

20

30

40

50

等の異なる分子は異なる吸収スペクトルを有するからである。

【0011】

多くの装置が、試料のスペクトル解析に使用され、引き続き使用されている。これらの装置は、通常、「オンライン」試料からの反射、透過、蛍光、又は光散乱を測定するために使用される。具体例として、特許文献4及び5で開示された「オンライン」装置がある。

【特許文献1】米国特許第3,507,277号

【特許文献2】米国特許第4,147,166号

【特許文献3】米国特許第5,577,497号

【特許文献4】米国特許第5,044,755号

10

【特許文献5】米国特許第5,442,437号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

従来の分光システム及びそれを使用する方法の欠点は、ほとんどのシステムが微粒子状医薬組成物、特にプルーム又はミスト（霧）中に分散した微粒子状医薬組成物中の選択的活性物質の位置を決定できないことである。さらに、ほとんどのシステムは、遠隔環境、近付き難い環境、又は有害な環境から試料を回収する必要がある、及び／又は多大な時間と非常に高い費用を要する大規模なサンプリングを必要とする。さらなる欠点は、活性成分や薬剤を含む極少量の微量元素の検出がしばしば困難か、又は不可能であることである。

20

【0013】

それ故、微粒子状医薬組成物における選択的な活性物質の位置を測定できる光学的分析方法及びシステムを提供することができれば望ましいであろう。

【0014】

従って、本発明の目的は、微粒子状医薬組成物における選択的な活性物質の位置を測定するための費用効果の高い信頼性のある手段を提供することである。

【0015】

本発明の他の目的は、微粒子状医薬組成物における微量な活性物質の存在及び位置を測定するための光学的分析方法及びシステムを提供することである。

30

【0016】

本発明の他の目的は、微粒子状医薬組成物中に含まれる活性物質の量を測定するための光学的分析方法及びシステムを提供することである。

【0017】

本発明の他の目的は、エアロゾル化された微粒子状医薬組成物中の選択的活性物質の位置及び／又は量を測定するための光学的分析方法及びシステムを提供することである。

【0018】

本発明のさらなる他の目的は、微粒子状医薬組成物の化学特異的スペクトル解析を実行するための光学的分析システムを提供することである。

【課題を解決するための手段】

40

【0019】

上記目的、並びに以下で言及され、かつ明らかになるであろう目的に基づき、一の実施形態において、医薬組成物の化学特異的スペクトル解析方法は、通常、以下のステップ、すなわち、(i) 第一吸光度スペクトルを持つ第一活性物質を少なくとも有する微粒子状医薬組成物を提供するステップ、(ii) 約800~2600nmの範囲の波長を有する光を医薬組成物に送達させる（または、当てる）ステップ、これにより医薬組成物が送達された光と相互作用し、その相互作用が第一光の放出を含み、(iii) 第一多光学素子に第一光を方向付けるステップ、ここで、第一多光学素子は第一光の所定の第一フラクション（部分）を選択的に通すように構成されており、第一光フラクションは第一活性物質の第一吸光度スペクトルに一致（対応）し、及び(iv) 第一光フラクションを医薬組成物の第一NIR画

50

像を提供するように構成された第一NIRカメラに方向付けるステップ、を含む。

【0020】

本発明の一の実施形態において、送達される光の波長は、約1100～2400nmの範囲である。

【0021】

本発明の他の実施形態において、送達される光の波長は、約1600～2300nmの範囲である。

【0022】

第一NIR画像は、送達された光と相互作用した後の医薬組成物のNIR画像からなることが好ましい。

【0023】

第一NIR画像は、医薬組成物における第一活性物質の位置を示す（反映する）ことが好ましい。

【0024】

医薬組成物は、エアロゾル化された微粒子状医薬組成物からなることが好ましい。

【0025】

本発明の一の実施形態で、第一多光学素子は、さらに第一光の第二フラクシオンを分離し、再方向付けする（すなわち、方向を変える）ように構成されている。

【0026】

本発明の好ましい実施形態において、第二光フラクシオンは、送達された光と相互作用した後の医薬組成物の第二NIR画像を提供するように構成された第二NIRカメラに方向付けられる。

【0027】

本発明の一の実施形態では、白色光カメラも備えられる。白色光カメラは、医薬組成物の白色画像を提供するように配置され、かつ構成されている。

【0028】

本発明の一の実施形態において、医薬組成物は、第二吸光度スペクトルを有する第二活性物質を含む。

【0029】

本発明の好ましい実施形態において、第一光は、この第一光の所定の第三フラクシオンを選択的に通すように構成されている第二多光学素子に方向付けられる。この第三光フラクシオンは、第二吸光度スペクトルに一致する。

【0030】

本発明の好ましい実施形態において、第三光フラクシオンは、医薬試料の第三NIR画像を提供するように構成される第三NIRカメラに方向付けられる。

【0031】

第三NIR画像は、医薬組成物における第二活性物質の位置を示すことが好ましい。

【0032】

本発明の一の実施形態によれば、光学解析システムは、通常 (i) 少なくとも1つのエネルギー源が約800～2500nmの範囲の波長を有する光を提供するように構成されており、(ii) 第一多光学素子が前記光の所定の第一フラクシオンを選択的に通すように構成されており、第一光フラクシオンが少なくとも1つの活性物質の吸光度スペクトルに一致し、(iii) 少なくとも第一NIRカメラが第一光フラクシオンを受け取り、かつ第一NIR画像を提供するように構成されている。

【0033】

本発明の一の実施形態において、エネルギー源は、約1100～2400nmの範囲の波長を有する光を提供するように構成されている。

【0034】

他の実施形態において、エネルギー源は、約1600～2300nmの範囲の波長を有する光を提供するように構成されている。

10

20

30

40

50

【0035】

本発明の一の実施形態において、第一多光学素子は、さらに第一光の第二フラクシオンを分離し、かつ再方向付けするように構成されている。

【0036】

本発明の一の実施形態において、前記システムは、第二光フラクシオンを受け取り、第二NIR画像を提供するように構成されている第二NIRカメラを含む。

【0037】

本発明の一の実施形態において、前記システムは、白色光画像を提供するように構成されている白色光カメラを含む。

【0038】

さらなる特徴と利点が、以下から、及び添付の図面で説明されるように本発明の好ましい実施形態のより具体的な説明から、明らかとなるであろう。全図を通じて類似の参照符号は、同一の部分又は同一の要素を示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0039】

本発明を詳細に説明する前に、本発明は、具体的に例示された材料、方法、又は構造に限定されるものではなく、それ自体は、当然に変わり得ることに留意されたい。したがって、本明細書に記載したものと類似又は同等の多くの材料、及び方法を本発明の実施に使用することができるが、好ましい材料及び方法について、本明細書で記載する。

【0040】

また、本明細書で使用される技術は、本発明の特定の実施形態を記載することのみを目的としたものであり、限定を目的としているのではないことに留意されたい。

【0041】

別段の定めがない限り、本明細書で使用する技術的及び科学的用語の全ては、本発明に関する分野において通常の知識を有する者に一般に理解されているものと同じ意味を持つ。

【0042】

さらに、上記又は以下において、本明細書で引用する全ての出版物、特許、及び特許出願は、参照によりその全てを本明細書に援用する。

【0043】

最後に、本明細書および特許請求の範囲で使用する場合、単数形は、前後関係から明らかでない限り、複数の場合も包含する。

【0044】

<定義>

本明細書で使用する場合、「医薬組成物」とは、生物（ヒト又は動物）に投与したときに、局所的及び／又は全身的作用による望ましい薬理及び／又は生理学的効果を誘発するあらゆる化合物又は組成物を意味し、包含することを意図する。それ故、本用語は、伝統的に活性物質又は薬剤と考えられている化合物又は化学物質及びそれらの混合物（担体のような他の物質を含んでいてもよい）、並びに、例えば、ペプチド、ホルモン、核酸、遺伝子構築物等の分子を含む生物医薬品を包含する。

【0045】

本明細書で使用する場合、「微粒子状医薬組成物」、及び「パウダー化された医薬組成物」とは、実質的に微細な分離した固体粒子から成る医薬組成物を意味し、包含することを意図する。当該分野で周知のように、「微粒子状医薬組成物」は、通常、乾燥状態である。

【0046】

「医薬組成物」及び「微粒子状医薬組成物」は、単独で又は他の活性物質（又は作用剤）との組み合わせで、通常、一以上の添加物質（例えば、担体、媒体、及び／又は賦形剤等）を含む。「担体」、「媒体」、及び「賦形剤」は、通常、無毒であり、かつ組成物の他の成分と有害な相互作用をしない実質的に不活性な物質をいう。これらの物質を使用し

10

20

30

40

50

て、微粒子状医薬組成物中の固体量を増加することができる。

【0047】

担体の例には、例えば、水、フルオロカーボン、シリコーン、ゼラチン、ワックス等の物質が含まれる。

【0048】

一般に使用される「賦形剤」の例には、例えば、炭水化物（単糖、二糖、シクロデキストリン及び多糖（例えば、グルコース、スクロース、ラクトース、ラフィノース、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、デキストリン、及びマルトデキストリン）、デンプン、セルロースを含む）、塩（例えば、リン酸ナトリウム若しくはリン酸カルシウム、硫酸カルシウム、硫酸マグネシウム）、クエン酸、酒石酸、グリシン、低分子量、中分子量若しくは高分子量ポリエチレングリコール（PEG）、プルロニック、界面活性剤等の医薬級品、及びそれらの組み合わせを含む。

【0049】

本明細書で使用する場合、「ブルーム」とは、「医薬組成物」又は「微粒子状医薬組成物」を含むガス状混合物又はミスト（霧）、すなわち、ガス（例えば、大気）によって層状に分離されている「医薬組成物」又は「微粒子状医薬組成物」を意味し、かつ包含することを意図する。

【0050】

「光フラクシオン（部分）」及び「光信号」は、本明細書で相互に交換可能に使用され、透過した又は放出されたエネルギー（例えば、光）の一部分を意味する。

【0051】

本明細書で使用する場合、「相互作用」とは、医薬組成物と送達されるエネルギー、特に光による及びそれらの間の相互作用を意味する。例えば、相互作用は、限定はしないが、医薬組成物による光、及び／又はそのフラクシオンの吸収、反射、及び／又は放出を包含する。

【0052】

本発明は、実質的に、従来の分光方法及びシステムに関連する不都合な点や欠点を減らし又は排除する。以下で詳細に論じるように、本発明の光学解析システムは、通常、エネルギー、好ましくは光を提供するように構成されている少なくとも1つのエネルギー源、透過する光の所定のフラクシオンを選択的に通すように構成されている多光学素子、その光フラクシオンを受け取り、かつ医薬組成物の画像を提供するように構成されている少なくとも1つのNIRカメラを含む。

【0053】

当業者であれば理解できるように、本発明の光学解析システムは、微粒子状医薬組成物の多数の「オンライン」及び「オフライン」定性及び定量評価と併用して、容易に使用することができる。それ故、可能性のある適用として、例えば、以下のものが含まれる。

【0054】

- ・ 医薬組成物の均質性を評価するための混合操作及びそれと関連した混合器、
- ・ 医薬組成物中に含まれる活性物質の分散特性を測定するためのエアロゾル化の研究、及び、
- ・ 医薬組成物のかさ密度の研究。

【0055】

以下、現時点で好ましい本発明の実施形態について詳細に説明するが、その一以上の例を添付の図面に示す。上記のように、本明細書及び図面における参照文字の反復使用は、本発明の同一又は類似の特徴又は要素を表すことを意図する。

【0056】

まず、図1について、本図は、本発明の「送達」光学解析システム（図中10で示される）の一の実施形態を示している。図1に示されているように、システム10は、約800～2500nmの範囲、より好ましくは約1100～2400nmの範囲、より一層好ましくは約1600～2300nmの範囲の波長を有するNIR光を提供するように構成されている少なくとも1つのエネルギー

10

20

30

40

50

源12を含む。さらに、他の実施形態において、前記光は、約1700~2600nmの範囲の波長を有していてもよい。図1に示されているように、光は、医薬試料101（本例では、ブルーム100（以下、「試料噴霧」とする）中に分散されている）に送達される。医薬試料101は、少なくとも1つの活性物質102を有する微粒子状医薬組成物を含むことが好ましい。

【0057】

本発明の好ましい実施形態において、光学解析システム10はまた、少なくとも1つの多光学素子（MOE）14、すなわち波長特異的光フィルタも含んでいる。当該分野では公知であるように、MOEは、本発明によれば、少なくとも1つの活性物質（すなわち、標的要素又は元素）の吸光度スペクトルに一致（又は、対応）する所定の光フラクションを選択的に通すように設計することができる。またMOEは、光再方向付け装置、すなわちビームスプリッター（分割器）として使用することもできる。MOEのさらなる詳細については、米国特許第6,529,276号、及び第6,198,531号に記載されている。これらの文献は、参照によりその全てを本明細書に援用する。上記に加えて、多変数光学演算用を使用することができる装置の例として、サウスカロライナ州コロンビアのOmetric Corporationから市販されているSpectrInline Processware（登録商標）がある。

【0058】

他の実施形態において（図示せず）、システム10は、二色性フィルタ、帯域通過フィルタ、及びロングパスフィルタのような一連の光学フィルタを含む。これらのフィルタは、通過する標的吸光度スペクトルに一致する所定の光フラクションを選択的に通すように同様に設計されている。本系で使用されるフィルタの数は、所望のスペクトル分解能及び試料又は目的の活性物質の吸光度に基づく。

【0059】

図1に説明を戻すと、光学解析システム10は、さらに少なくとも1つ、好ましくは2つのNIRカメラ16a、16b、及び少なくとも1つの従来型白色光カメラ18を含んでいる。NIRカメラ16aは、MOE 14を透過した24で示される所定の光フラクション（又は第一光信号）を受け取り、医薬試料101の第一NIR画像を提供するように構成されている。NIRカメラ16bは、MOE 14から反射された26で示される光フラクション（又は第二光信号）を受け取り、医薬試料101の第二NIR画像を提供するように構成されている。白色光カメラ18は、試料噴霧100の単なる「白色光」画像を提供するように構成され、かつ配置されている。

【0060】

当業者であれば理解できるように、従来の様々なNIRカメラ及び白色光カメラを本発明の範囲内で使用することができる。具体例としては、商標名Alpha NIRでFLIR Systems, Inc.により製造されているNIRカメラ、及び日立社製のモデル番号HV-C20の白色光カメラが挙げられる。

【0061】

同様に、当業者であれば、エネルギー源12が公知の分光法で使用されるエネルギー源を含む種々の適当なエネルギー源からなり得ることを理解できるであろう。例えば、エネルギー源12は、実質的に可視光若しくは近可視光スペクトルにわたる多波長光を提供するランプ、フィラメント、LEDその他の装置のような広帯域光源からなることができる。一例として、5Wの広帯域光源を使用することができる。

【0062】

本発明によれば、医薬組成物101は、エネルギー源12から提供される光が本組成物に送達された時に、その光と相互作用する。上記のように、本明細書で使用する場合、「相互作用」とは、限定はしないが、医薬組成物101による光及び／又はそのフラクションの吸収、反射、並びに／或いは放出を意味し、かつ包含する。

【0063】

それ故、本発明の一の実施形態において、エネルギー源12により提供される光は、医薬組成物101と相互作用し（又はそれを励起し）、それによって光が、前記組成物から放出される。エネルギー源12は、レーザー、ランプ、又は他の電源からなり得る。

【0064】

また、当業者には理解できるように、2つ以上のエネルギー源（13a及び13bで示すが、他は図示せず）を使用して、所望の光を提供することもできる。

【0065】

好ましい実施形態において、エネルギー源12は、ランプからなる。図1に示したように、エネルギー源、すなわちランプ12は、好ましくは試料噴霧100に近接して配置される。

【0066】

本発明によれば、光学システム10は、さらに、エネルギー源12及びカメラ16a、16b、18と連通して光学システム（10）を制御し、所望であればこれらのカメラ16a、16b、18から提供される一以上の画像を表示するマイクロプロセッサ又はコンピュータのような破線で示されている処理手段19を含み得る。

10

【0067】

光学システム10の作動について、ここで詳細に説明をする。本発明の一の実施形態において、第一活性物質102を含む分散した（又はエアロゾル化された）微粒子状医薬組成物101を有する試料噴霧100が提供される。また、第一（又は標的）活性物質102の吸光度スペクトルに一致する「フィンガープリント」を有するMOE 14も備えられており、すなわち、標的活性物質102の吸光度スペクトルに一致する所定の光フラクシヨンのみが通過することが可能である。以下で詳細に説明されるように、記載する実施形態において、MOE 14はまた光の反射フラクシオンを再方向付けするようにも構成され、かつ配置されている。

【0068】

分散した医薬組成物101を有する試料噴霧100は、エネルギー源12とMOE 14との間に配置される（又は備えられる）。図2に示され、全体を30で示すような約800～2500nmの範囲の波長を有するNIR光が、エネルギー源12により提供され、試料噴霧100に送達され（20）、それを貫通する。

20

【0069】

他の実施形態において、約1100～2400nmの範囲の波長を有するNIR光が、エネルギー源12から提供される。さらに他の実施形態においては、約1600～2300nmの範囲の波長を有するNIR光が、エネルギー源12から提供される。

【0070】

本発明によれば、医薬試料101は、送達された光と相互作用する。この相互作用は、医薬試料101からの光の放出（図中22で示される）を含む。放出光22はMOE 14に方向付けられる。当業者であれば理解できるであろうが、図3に示すように、この放出光22は図中32で示すような第二波長を有し得る。

30

【0071】

図1に示すように、標的活性物質102の吸光度スペクトルに一致する放出光22のフラクシオン又は第一光信号24は、MOE 14を通してNIRカメラ16aに送られる。放出光22の一フラクシオン、すなわち、標的活性物質102の吸光度スペクトルに一致しない光は、MOE 14で反射される。反射光フラクシオン又は第二光信号26は、NIRカメラ16bに方向付けられる。

【0072】

図示された実施形態、及び本明細書で例証され、かつ論じられる全ての実施形態において、医薬試料101又は試料噴霧100への光及びそれからの光は、空気を通して送られるものとして示されている。しかし、また、光ファイバー素子のような他の光送達媒体を使用して、光を医薬試料又は試料噴霧に、またそれらから同様に本発明のMOE及びNIRカメラへと送ることができる。

40

【0073】

ここで、図4～6を参照して、白色光カメラ18及びNIRカメラ16a、16bにより提供される画像について説明する。まず図4は、白色光カメラ18によって提供され得る非拡大像の例（図中40aで表される）を示している。それ故、非拡大像40aは、実質的に裸眼で見ることのできるものからなる。当該分野では公知のように、本画像は拡大することもできる。

【0074】

次に、図5を参照して、第一光信号24、すなわち、MOE 14を透過する光フラクシオン又

50

は信号24（図中40bで表される）を受け取るNIRカメラ16aによって提供される画像は、標的活性物質102の位置を示す暗領域又は点42を含んでいる。

【0075】

また、図6を参照すると、反射された第二光信号26（図中40cで表される）を受け取るNIRカメラ16bによって提供される画像は、同様に標的活性物質102の位置を示す明領域又は点44を含んでいる。それ故、反射光信号26を受け取るNIRカメラ16bにより提供される像40cは、第一光信号24を受け取るNIRカメラ16aにより提供される像40bの実質的にネガティブな像となるであろう。

【0076】

当業者には理解できるように、図示した画像40b、40cを、例えばプロセッサ19によって組み合わせ、医薬試料101の合成NIR像を提供することができる。

10

【0077】

本発明のさらに想定される実施形態において、複数のMOE及びNIRカメラを使用して、非分散の及び分散された微粒子状医薬組成物における複数の活性物質の位置を検出し、表示することができる。

【0078】

図7は、本発明の「透過型」光学解析システム（図中11で表される）の他の実施形態を示している。図7で示すように、システム11は、同様に、約800~2500nm、より好ましくは約1100~2400nm、さらにより好ましくは約1600~2300nmの範囲の波長を有するNIR光を提供するように構成されている少なくとも1つのエネルギー源12、及び少なくとも1つの多光学素子（MOE）14を含む。

20

【0079】

さらに、この光学解析システム11は、1つのNIRカメラ16a及び少なくとも1つの従来型白色光カメラ18を含んでいる。本実施形態において、NIRカメラ16aは、MOE 14を透過し（21で表される）、試料噴霧100を通過した所定の光フラクシオン（23で表される）を受け取り、かつ医薬試料101のNIR画像を提供するように構成されている。白色光カメラ18は、同様に、単に試料噴霧100の「白色光」画像を提供するように構成され、かつ配置されている。

【0080】

エネルギー源12は、同様に、広帯域光源（例えば、ランプ、フィラメント、若しくはLED）、又は実質的に可視光及び近可視光スペクトルにわたる多波長光を提供する他の装置のような種々の適当なエネルギー源からなることができる。

30

【0081】

図7で示される実施形態において、同様に2つ以上のエネルギー源を使用して、所望の光を提供することができる。

【0082】

好ましい実施形態で、エネルギー源12はランプからなる。図7で示すように、エネルギー源、すなわちランプ12は、好ましくは試料噴霧100に近接して配置される。

【0083】

本発明によれば、光学システム11は、同様に、点線で示され19と表示された処理手段（例えば、エネルギー源12及びカメラ16a、18と連通して、光学システム11を制御し、所望であればこれらのカメラ16a、18から提供される一以上の画像を表示するマイクロプロセッサ又はコンピュータ）を含むことができる。

40

【0084】

本光学システム11の作動について、ここで詳細に説明をする。本発明の一の実施形態において、第一活性物質102を含む分散した微粒子状医薬組成物101を有する試料噴霧100が提供される。また、第一（又は標的）活性物質102の吸光度スペクトルと一致する「フィンガープリント」を有するMOE 14も提供される。

【0085】

本発明の一の実施形態において、約800~2500nmの範囲の波長を有するNIR光が、エネル

50

ギー源12から提供され、MOE 14に向けて（図中20で表される）、及びMOE 14を通して伝達される。他の実施形態で、約1100～2400nmの範囲の波長を有するNIR光が、エネルギー源12から提供される。さらに他の実施形態において、約1600～2300nmの範囲の波長を有するNIR光が、エネルギー源12から提供される。

【0086】

MOE 14から放出された光（図中21で表される）は、試料噴霧100を通るように方向付けられる。これにより、医薬試料101はMOE 14から放出された光と相互作用する。この相互作用は、医薬試料101からの光の放出を包含する。医薬試料からの放出光（図中23で表される）は、その後、NIRカメラ16aに送達される。

【0087】

本発明によれば、医薬試料101から放出された光、すなわち光信号23を受け取るNIRカメラ16aによって提供される画像は、図5で示した画像40bと類似しており、標的活性物質102の位置を示す暗領域若しくは点42を有する。白色光カメラ18によって提供される画像も、図4で示す画像40aに類似する。

【0088】

図8は、本発明の「反射型」光学解析システムの一実施形態（図中50で表される）を示している。図8で示すように、本システム50は、好ましくは、2つのエネルギー源13a、13b、及び少なくとも1つの多光学素子（MOE）14を含んでいる。ここで、各エネルギー源13a、13bは、約800～2500nmの範囲の、より好ましくは約1100～2400nmの範囲の、一層好ましくは約1600～2300nmの範囲の波長を有するNIR光を提供するように構成されている。当業者であれば理解できるように、1つのエネルギー源を使用して、試料101に光を照射することもできる。

【0089】

さらに、光学解析システム50は、少なくとも1つの、好ましくは2つのNIRカメラ16a、16bと少なくとも1つの従来型白色光カメラ18を含んでいる。NIRカメラ16aは、MOE 14を透過した29で表される所定の光フラクション又は第一光信号を受け取り、医薬試料101の第一NIR画像を提供するように構成されている。NIRカメラ16bは、MOE 14から反射した31で表される光フラクション又は第二光信号を受け取り、医薬試料101の第二NIR画像を提供するように構成されている。白色光カメラ18は、同様に、単に試料噴霧100の「白色光」画像を提供するように構成され、かつ配置されている。

【0090】

エネルギー源13a、13bは、同様に、広帯域光源（例えば、ランプ、フィラメント、若しくはLED）、又は実質的に可視光及び近可視光スペクトルにわたる多波長光を提供する他の装置等の種々の適当なエネルギー源からなることができる。

【0091】

好ましい実施形態において、エネルギー源13a、13bは、ランプからなる。図7で示すように、エネルギー源、すなわちランプ13a、13bは、好ましくは試料噴霧100に近接して配置される。

【0092】

本発明によれば、本光学システム50は、同様に、点線で示され19と表示された処理手段（例えば、エネルギー源13a、13b及びカメラ16a、16b、18と連絡して、本光学システム（50）を制御し、所望であればこれらのカメラ16a、16b、18から提供される一以上の画像を表示するマイクロプロセッサ又はコンピュータ）を含んでいることができる。

【0093】

本光学システム50の作動について、ここで詳細に説明をする。本発明の一の実施形態において、第一活性物質102を含む分散した微粒子状医薬組成物101を有する試料噴霧100が提供される。また、第一（又は標的）活性物質102の吸光度スペクトルに一致する「フィンガープリント」を有するMOE 14も提供される。MOE 14はまた、光の反射フラクションを再方向付けするようにも設計され、かつ配置されている。

【0094】

10

20

30

40

50

800～2500nm波長の範囲のNIR光は、エネルギー源13a、13bのそれぞれから提供され、試料噴霧100に送達される（25aで表される）。それによって、医薬試料は、送達された光と相互作用する。この相互作用は、医薬試料からの光の放出（27で表される）を包含する。放出光27は、MOE 14に方向付けられる。

【0095】

図8で示すように、標的活性物質102の吸光度スペクトルに一致する第一光信号29は、MOE 14を通過してNIRカメラ16aに送られる。MOE 14から反射された第二光信号（31で表される）は、NIRカメラ16bに方向付けられる。

【0096】

本発明によれば、第一光信号29を受け取るNIRカメラ16aにより提供される画像は、標的活性物質102の位置を示す暗領域又は点42を有する、図5で示した画像40bに類似するであろう。反射光信号31を受け取るNIRカメラ16bにより提供される画像は、標的活性物質102の位置を示す明領域又は点44を有する、図6で示した画像40cに類似するであろう。白色光カメラ18により提供される画像は、図4で示した画像40aに類似するであろう。

【0097】

図9は、本発明の「反射型」光学解析システム（図中52で表される）の他の実施形態を示している。図9で示すように、本システム52は、同様に、2つのエネルギー源13a、13b、及び少なくとも1つの多光学素子（MOE）14を含んでいる。ここで、各エネルギー源13a、13bは、好ましくは、少なくとも約800～2500nmの範囲の、より好ましくは約1100～2400nmの範囲の、さらに好ましくは約1600～2300nmの範囲の波長を有するNIR光を提供する。

【0098】

光学解析システム52は、さらに、1つのNIRカメラ16a及び少なくとも1つの従来型白色光カメラ18を含んでいる。本実施形態で、NIRカメラ16aは、医薬試料101から放出された光フラクシオン（27で表される）を受け取り、かつ試料101のNIR画像を提供するように構成されている。白色光カメラ18は、同様に、単なる試料噴霧100の「白色光」画像を提供するように構成され、かつ配置されている。

【0099】

エネルギー源13a、13bは、同様に、広帯域光源（例えば、ランプ、フィラメント、若しくはLED）、又は実質的に可視光及び近可視光スペクトルにわたる多波長光を提供する他の装置等の種々の適当なエネルギー源からなることができる。

【0100】

好ましい実施形態において、エネルギー源13a、13bは、ランプからなる。図9で示すように、エネルギー源、すなわちランプ13a、13bは、好ましくは試料噴霧100に近接して配置される。

【0101】

本発明によれば、光学システム52は、同様に、点線で示され19と表される処理手段（例えば、エネルギー源13a、13b及びカメラ16a、18と通信して、光学システム52を制御し、所望であればこれらのカメラ16a、18から提供される一以上の画像を表示するマイクロプロセッサ又はコンピュータ）を含んでいることができる。

【0102】

光学システム52の作動について、ここで詳細に説明をする。本発明の一の実施形態において、第一活性物質102を含む分散した微粒子状医薬組成物101を有する試料噴霧100が提供される。また、第一（又は標的）活性物質102の吸光度スペクトルに一致する「フィンガープリント」を有するMOE 14も提供される。

【0103】

800～2500nm波長の範囲のNIR光が、エネルギー源13a、13bから提供され、試料噴霧100に送達される（25aで表される）。それによって、医薬組成物は、送達された光と相互作用する。この相互作用は、医薬組成物からの光の放出を包含する。医薬試料101から放出された光は、同様に、MOE 14に方向付けられる。標的活性物質の吸光度スペクトルに一致する光信号29は、MOE 14を通過してNIRカメラ16aに方向付けられる。

【0104】

本発明によれば、NIRカメラ16aにより提供される画像は、標的活性物質102の位置を示す暗領域又は点42を有する、図5で示した画像40bに類似するであろう。白色光カメラ18により提供される画像は、図4で示した画像40aに類似するであろう。

【実施例】

【0105】

以下の実施例は、当業者が本発明をより明確に理解し、実施できるようにするためのものである。本実施例は、本発明の範囲を制限するものとして捉えるべきではなく、単にその代表的な例を説明しているに過ぎない。

【0106】

10

(実施例1)

250mcgのプロピオン酸フルチカゾン、50mcgのサルメテロール及び残部スクロースからなる微粒子状医薬組成物を用意する。また、プロピオン酸フルチカゾンの吸光度スペクトルに一致するフィンガープリントを有する多光学素子(MOE)も用意する。

【0107】

約800~2500nmの範囲の波長を有するNIR光を医薬組成物のエアロゾル化した試料に当てて、それによって医薬組成物と当たった光とを相互作用させる。この相互作用は、医薬組成物による光の放出を包含する。前記組成物から放出された光は、MOEに向けられる。プロピオン酸フルチカゾンの吸光度スペクトルに対応する放出光の一部を、MOEを通して透過させて、NIRカメラに向ける。これにより、NIRカメラは、エアロゾル化された試料中のプロピオン酸フルチカゾンの位置を示す画像を提供する。

20

【0108】

以上の記載から、当業者であれば、本発明の光学解析システムが数多くの利点を提供することを容易に理解できる。利点には、以下のものがある。

【0109】

- ・微粒子状医薬組成物中の選択的活性物質の位置及び／又は量を決定するための費用効果的で、信頼性があり、かつ正確な手段、
- ・微粒子状医薬組成物中の微量な選択的活性物質の検出手段、及び、
- ・エアロゾル化された微粒子状医薬組成物中の選択的活性物質の位置及び／又は量を決定するための手段。

30

【0110】

本発明の精神と範囲を逸脱することなく、当業者は、本発明を様々な使用及び条件に合わせるために、様々な変化、及び改変を行うことができる。これらの変化や改変は、特許請求の範囲と同等の全範囲において、適切で、公平であり、かつ、その範囲にあることを目的としている。

【図面の簡単な説明】

【0111】

【図1】本発明の化学特異的光学解析システムにおける一の実施形態の概略図。

【図2】医薬試料に照射するための本発明のエネルギー源により供給されるエネルギーの一の実施形態を説明する強度対波長のグラフ。

40

【図3】本発明のエネルギー源からの照射後に医薬組成物から放出されるエネルギー（すなわち、光）を説明する強度対波長のグラフ。

【図4】本発明の白色光カメラによって提供される画像の概略図。

【図5】本発明の波長特異的光フラクシヨンの受け取り後、NIRカメラにより提供される画像の概略図。

【図6】本発明の反射光フラクシヨンの受け取り後、NIRカメラにより提供される画像の概略図。

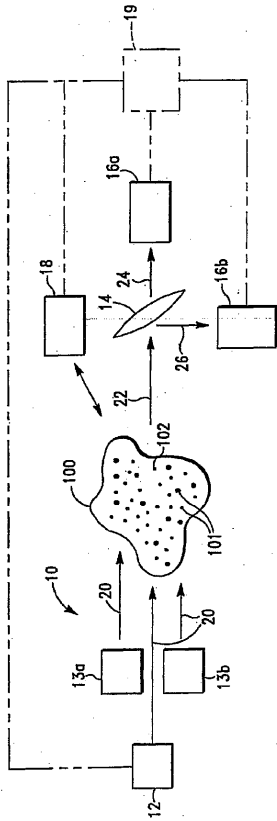
【図7】本発明の化学特異的光学解析システムの他の実施形態の概略図。

【図8】本発明の化学特異的光学解析システムの他の実施形態の概略図。

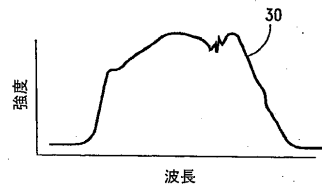
【図9】本発明の化学特異的光学解析システムのさらなる他の実施形態の概略図。

50

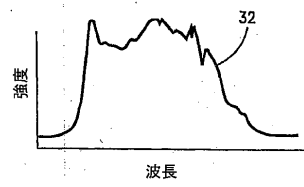
【図 1】



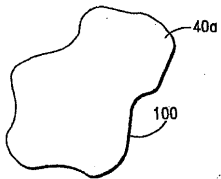
【図 2】



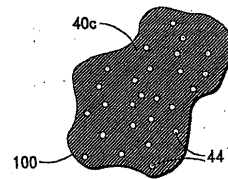
【図 3】



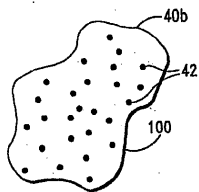
【図 4】



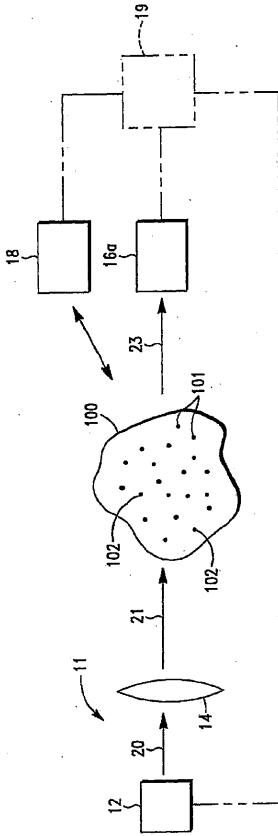
【図 6】



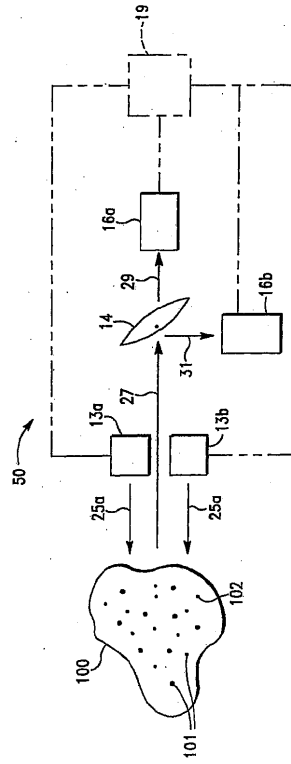
【図 5】



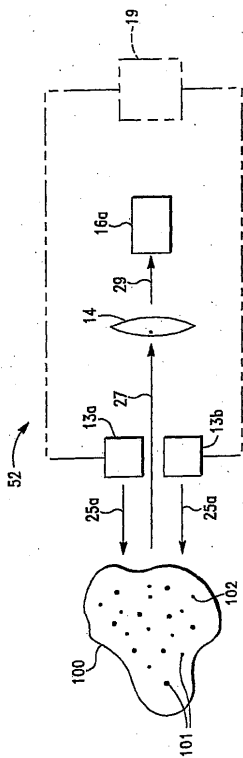
【図 7】



【図 8】



【図 9】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US07/62294
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: G01J 5/02(2006.01) USPC: 250/339.12,339.13,343 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) U.S. : 250/339.12,339.13,343		
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 practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y --- A	US 6,316,772 B1 (EGELBERG) 13 November 2001 (13.11.2001), figure 1, column 1 line 11 - column 6 line 37.	1-15,19-25 ----- 16-18
Y --- A	US 2005/0092941 A1 (CHRISTIANSEN et al) 05 May 2005 (05.05.2005), paragraphs 0021 & 0024.	1-3,5,9-12,19-21 ----- 16-18
Y	US 2002/0164267 A1 (KRASNER) 07 November 2002 (07.11.2002), paragraph 0009.	5,12
Y	US 2005/0285038 A1 (FRANGIONI) 29 December 2005 (29.12.2005), paragraphs 0026 & 0029.	6-8,13-15,22-25
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "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) "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 "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 June 2008 (22.06.2008)		Date of mailing of the international search report 21 JUL 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Dave Porter <i>[Signature]</i> Telephone No. 571-272-1550

フロントページの続き

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, 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 100096183

弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74)代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

(72)発明者 ウォーカー, ドワイト, シェロッド

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオー
ー ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, コーポレート インテレクチュアル
プロパティ デパートメント, グラクソスミスクライン

Fターム(参考) 2G059 AA01 CC19 EE01 EE02 EE06 EE12 GG01 GG02 HH01 JJ02

JJ03 KK03 KK04 MM01 MM05 MM10

4C076 AA24 AA31