

(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2017-532337
(P2017-532337A)

(43) 公表日 平成29年11月2日(2017.11.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	4 C 0 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 5/40 (2006.01)	A 6 1 P 5/40	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-519931 (P2017-519931)
 (86) (22) 出願日 平成27年10月5日 (2015.10.5)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年6月2日 (2017.6.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2015/057601
 (87) 国際公開番号 W02016/067132
 (87) 国際公開日 平成28年5月6日 (2016.5.6)
 (31) 優先権主張番号 62/073, 878
 (32) 優先日 平成26年10月31日 (2014.10.31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

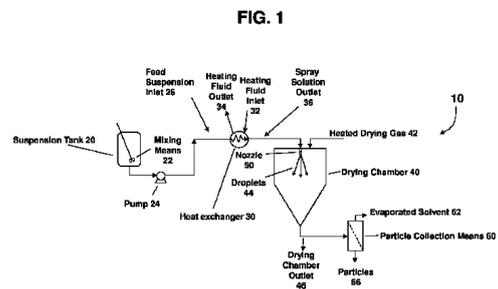
(71) 出願人 515066047
 ベンド リサーチ, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 オレゴン 97701,
 ベンド, リサーチ ロード 6455
 O
 (74) 代理人 100113376
 弁理士 南条 雅裕
 (74) 代理人 100179394
 弁理士 瀬田 あや子
 (74) 代理人 100185384
 弁理士 伊波 興一朗
 (74) 代理人 100137811
 弁理士 原 秀貢人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マトリックス中に分散された活性薬剤ドメインを形成するためのプロセス

(57) 【要約】

活性薬剤及びマトリックス材料の小ドメインを含む組成物を形成するためのプロセス及びかかるプロセスを使用する方法が開示される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性薬剤とマトリックス材料と提供する組成物を形成するためのスプレードライブプロセスであって、

a) 温度 T_1 にて、前記活性性薬剤と、前記マトリックス材料と、第 1 の溶媒と、第 2 の溶媒とを含む懸濁液を形成することと、

b) 前記活性薬剤と前記マトリックス材料のそれぞれが溶解してスプレー溶液を形成するよう、前記懸濁液を、 T_1 より高い温度 T_2 及び圧力 P_1 に加熱することと、

c) 前記スプレー溶液を噴霧して液滴を形成することと、

d) 前記第 1 の溶媒の少なくとも部分と、前記第 2 の溶媒の少なくとも部分とを除去することにより前記液滴を乾燥し、固形粒子を形成することと、

e) 前記活性薬剤が豊富なドメインと前記活性薬剤に乏しいドメインとを有する前記固形粒子を捕集することと、

を含み、

前記マトリックス材料は、温度 T_2 にて、前記第 2 の溶媒に対する溶解度よりも高い溶解度を前記第 1 の溶媒に対して有し、

前記活性薬剤は、温度 T_2 にて、前記第 1 の溶媒に対する溶解度よりも高い溶解度を前記第 2 の溶媒に対して有し、

前記第 1 の溶媒の前記周囲圧下沸点は、前記第 2 の溶媒の周囲圧下沸点よりも高い、プロセス。

【請求項 2】

最初はマトリックスが沈殿する速度よりも速い速度で、前記活性薬剤が前記液滴の前記乾燥中に沈殿するよう、前記第 2 の溶媒が第 1 の溶媒よりも急速に前記液滴から蒸発し、その結果として前記固体粒子において、前記活性薬剤が豊富なドメインと、前記活性薬剤が乏しいドメインとが生じる、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

前記第 1 の溶媒の前記周囲圧下沸点が、前記第 2 の溶媒の前記周囲圧下沸点よりも少なくとも 10 超高い、請求項 1 又は 2 に記載のプロセス。

【請求項 4】

前記第 1 の溶媒の前記周囲圧下沸点が、前記第 2 の溶媒の前記周囲圧下沸点よりも少なくとも 20 高い、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 5】

前記マトリックス材料が、前記第 1 の溶媒に対し、前記第 2 の溶媒に対する溶解度の少なくとも 2 倍の溶解度を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 6】

前記マトリックス材料が、前記第 1 の溶媒に対し、第 2 の溶媒に対する溶解度の少なくとも 5 倍の溶解度を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 7】

前記活性薬剤が豊富なドメインが、 $30 \mu\text{m} \sim 5 \mu\text{m}$ の平均直径を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のプロセス

【請求項 8】

前記活性薬剤が豊富なドメインが、 $10 \mu\text{m} \sim 1 \mu\text{m}$ の平均直径を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 9】

前記マトリックス材料の少なくとも 80 重量%が、 $10,000$ ダルトン未満の分子量を有する構成成分を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 10】

前記マトリックス材料の少なくとも 80 重量%が、 5000 ダルトン未満の分子量を有する構成成分を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 11】

10

20

30

40

50

前記マトリックス材料が、糖類、糖アルコール類、ポリオール類、ポリエーテル類、アミノ酸類、アミノ酸の塩類、ペプチド類、有機酸類、有機酸の塩類、及びこれらの混合物から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 12】

前記マトリックス材料が、フルクトース、グルコース、ラクトース、マンニトール、トレハロース、スクロース、ラフィノース、マルチトール、ラクチトール、ソルビトール、キシリトール、エリトリトール、キシロース、アコルボース、メレジットース、ガラクトース、メリブロース、イソマルトース、マルトビート糖 (malt beet sugar)、コーンシュガー、高フルクトースコーンシロップ、ポリデキストロース、10,000ダルトン未満の分子量を有するデキストラン類、グリセロール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオール、グリシン、ロイシン、セリン、アラニン、イソロイシン、トリロイシン、オレイン酸、クエン酸、酒石酸、エデト酸、リンゴ酸、クエン酸ナトリウム、10,000ダルトン未満の分子量を有する低分子量ポリエチレングリコール、ポリアミノ酸類、ポリエチレングリコール/ポリプロピレングリコールコポリマー類、ポロキサマー類、及びこれらの混合物から選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のプロセス。

10

【請求項 13】

前記活性薬剤の、前記第2の溶媒に対する溶解度が、前記第1の溶媒に対する前記活性薬剤の溶解度の少なくとも2倍である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のプロセス。

20

【請求項 14】

前記活性薬剤の、前記第2の溶媒に対する溶解度が、前記第1の溶媒に対する溶解度の少なくとも5倍である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 15】

前記活性薬剤が豊富なドメインが、前記固形粒子において非晶質である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

活性薬剤及びマトリックス材料の小ドメインを含む組成物を形成するためのプロセス、及びかかるプロセスを使用する方法を開示する。

30

【背景技術】

【0002】

薬剤と、濃度を高めるポリマーとの固形非晶質分散体を形成した後、この分散体を、(1)この分散体を加熱すること、(2)この分散体を流動性向上剤に曝露すること、及び/又は(3)(1)及び(2)の組み合わせ、で処理することにより、セミオーダー式の低溶解性薬剤と濃度を高めるポリマーとからなる固形組成物を製造できる。

【発明の概要】

【0003】

活性薬剤及びマトリックス材料からなる組成物を形成するスプレードライブプロセスが開示される。プロセスは、(a)温度 T_1 にて、前述の活性薬剤と、前述マトリックス材料と、第1の溶媒と、第2の溶媒と、を含む懸濁液を形成することと、(b)前述の活性薬剤と前述のマトリックス材料とが第1の溶媒及び第2の溶媒に溶解してスプレー溶液を形成するよう、前述の懸濁液を、 T_1 よりも高温である温度 T_2 及び圧力 P_1 に加熱することと、を含む。スプレー溶液は噴霧され、液滴を形成する。固体粒子を形成し、活性薬剤が豊富なドメインと活性薬剤が乏しいドメインとを有するこの固体粒子を回収するため、第1の溶媒及び第2の溶媒の少なくとも一部は除去される。 T_2 下での第1の溶媒に対するマトリックス材料の溶解度は、 T_2 下での第2の溶媒に対するマトリックス材料の溶解度よりも高く、 T_2 下での第2の溶媒に対する活性薬剤の溶解度は、 T_2 下での第1の溶媒に対する活性薬剤の溶解度よりも高い。第1の溶媒の周囲圧力下沸点は、第2の溶媒の

40

50

周囲圧力下沸点よりも高い。

【0004】

一実施形態において、最初はマトリックスの沈殿する速度よりも速い速度で、前述の活性薬剤が前述の液滴の乾燥中に沈殿するよう、第2の溶媒は第1の溶媒よりも急速に液滴から蒸発し、活性薬剤が豊富なドメインと活性薬剤が乏しいドメインとをもたらす。

【0005】

独立した実施形態において、第1の溶媒の周囲圧力下沸点は、第2の溶媒の周囲圧力下沸点よりも少なくとも10 高い。別の実施形態において、第1の溶媒の周囲圧力下沸点は、第2の溶媒の周囲圧力下沸点よりも少なくとも20 高い。

【0006】

上記の実施形態のいずれか又は全てにおいて、マトリックス材料は、第1の溶媒に対し、第2の溶媒に対する溶解度の少なくとも2倍の溶解度を有する。上記の実施形態のいずれか又は全てにおいて、マトリックス材料は、第1の溶媒に対し、第2の溶媒に対する溶解度の少なくとも5倍の溶解度を有する。

【0007】

上記の実施形態のいずれか又は全てにおいて、活性薬剤が豊富なドメインは、 $30\ \mu\text{m}$ ~ $5\ \mu\text{m}$ の平均直径を有する。上記の実施形態のいずれか又は全てにおいて、活性薬剤が豊富なドメインは、 $10\ \mu\text{m}$ ~ $1\ \mu\text{m}$ の平均直径を有する。

【0008】

上記の実施形態のいずれか又は全てにおいて、前述のマトリックス材料のうち少なくとも80重量%は、 $10,000$ ダルトン未満の分子量を有する成分を構成し得る。上記の実施形態のいずれか又は全てにおいて、前述のマトリックス材料のうち少なくとも80重量%は、 5000 ダルトン未満の分子量を有する成分を構成し得る。

【0009】

上記の実施形態のいずれか又は全てにおいて、マトリックス材料は、糖類、糖アルコール類、ポリオール類、ポリエーテル類、アミノ酸類、アミノ酸の塩類、ペプチド類、有機酸類、有機酸の塩類、及びこれらの混合物から選択され得る。上記の実施形態のいずれか又は全てにおいて、マトリックス材料は、フルクトース、グルコース、ラクトース、マンニトール、トレハロース、スクロース、ラフィノース、マルチトール、ラクチトール、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、キシロース、アコルボース (acorbose)、メレチトース、ガラクトース、メリブロース (melibrose)、イソマルトース、マルトピート糖、コーンシュガー、高フルクトースコーンシロップ、ポリデキストロース、 $10,000$ ダルトン未満の分子量を有するデキストラン、グリセロール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオール、グリシン、ロイシン、セリン、アラニン、イソロイシン、トリロイシン、オレイン酸、クエン酸、酒石酸、エドト酸、リンゴ酸、クエン酸ナトリウム、低分子量ポリエチレングリコール、ポリアミノ酸類、ポリエチレングリコール/ポリプロピレングリコールコポリマー、ポロキサマー、及びこれらの混合物から選択され得る。

【0010】

上記の実施形態のいずれか又は全てにおいて、第2の溶媒に対する活性薬剤の溶解度は、第1の溶媒に対する活性薬剤の溶解度の少なくとも2倍である。上記の実施形態のいずれか又は全てにおいて、第2の溶媒に対する活性薬剤の溶解度は、第1の溶媒に対する活性薬剤の溶解度の少なくとも5倍である。

【0011】

一実施形態において、活性薬剤が豊富なドメインは、固体粒子において非晶質である。
一実施形態において、活性薬剤が豊富なドメインは、固体粒子において結晶質である。

【0012】

別の実施形態において、粒子は、変調型示差走査熱量測定 (m D S C) により測定したときに、活性薬剤に関係する吸熱性の不可逆性の熱流に耐え得る。

【0013】

10

20

30

40

50

本開示は、プロセスについての上記の実施形態のいずれか、又は全てにより製造された製品も対象にする。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】特許請求される組成物を形成するのに使用される概略的なプロセスの一実施形態を示す。

【図2】フラッシュノズルの概略図を示す。

【図3】実施例1～3：(1)100%ラクトース、(2)90%フルチカゾン、(3)50%フルチカゾン、(4)10%フルチカゾン、(5)フルチカゾンについての粉末X線回折(PXR D)のパターンを示す。

10

【図4】実施例1～3についての走査電子顕微鏡像を示す。

【図5】実施例4～6：(1)100%ラクトース、(2)90%フェノフィブラート、(3)50%フェノフィブラート、(4)10%フェノフィブラート、(5)フェノフィブラートについてのPXR Dパターンを示す。

【図6】実施例4～6についての走査電子顕微鏡像を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

スプレードライプロセス中、液滴がスプレーノズルから離れるにつれ蒸発冷却及び溶媒蒸発が生じる。この蒸発及びそれに伴う冷却により、少なくとも一部には、液滴における温度が低下することにより活性薬剤又はマトリックスのいずれか又は両方が過飽和状態になる。一実施形態において、活性薬剤は、(1)液滴の冷却による、第1の溶媒及び第2の溶媒に対する活性薬剤の溶解度の低下、(2)溶媒の一部が蒸発することによる、活性薬剤濃度の上昇、及び/又は(3)第1の溶媒の第2の溶媒に対する比の増加による、溶媒に対する活性薬剤の溶解度の低下、により、乾燥液滴において過飽和となる。ひいては、第2の溶媒が優先的に液滴から蒸発されるにつれ、液滴中の溶液は活性薬剤に関し過飽和となる。過飽和状態は、活性薬剤、あるいは活性薬剤及びマトリックスの両方の沈殿をもたらす。その結果として、活性薬剤が豊富なドメインと、活性薬剤が乏しいドメインとを有する粒子が形成される。

20

【0016】

活性薬剤を動物又は患者に送達するための組成物の処方において、活性薬剤が小粒子又はドメインとして存在する組成物を形成することは多くの場合望ましい。活性薬剤の送達、分散、及び溶解の安定性を向上させるため、多くの場合、活性薬剤の小粒子をマトリックスに分散させることが望ましい。マトリックスは、典型的には1種以上の医薬的に許容され得る賦形剤を含む。このような処方は、例えば気道に、乾燥粉末として送達され得るものであり、注入又は経口送達用のビヒクルに分散され得るものであり、あるいは錠剤又はカプセル剤などの固形剤に組み込まれ得る。

30

【0017】

活性薬剤は、典型的には、相対的に大きく、多くの場合多分散性の粒子又は結晶として得られる。このような組成物を形成するには、非常に難しい加工が必要とされる。典型的には、粒子径及び多くの場合には活性薬剤の状態は、乾式製粉、湿式製粉、溶解後にスプレーレイヤリング(spray layering)又はスプレードライするなどといったユニットプロセスにより、あるいはその他のこのような機械的、熱的、又は化学的エネルギーの適用により、調整される必要がある。処方される具体的な活性薬剤、並びに具体的な送達対象をもとに、小さな活性ドメインを、非晶質状態、結晶質状態、あるいはこれらの両極端の間の状態にすることが望ましい場合もある。嵩高く、低エネルギーな結晶質の状態と、非晶質状態との間の中間の状態は、高エネルギー結晶質、ナノ結晶質、又は「半秩序的状态」を含む様々な用語により言及される。

40

【0018】

活性薬剤をその最も化学的に及び物理的に活性な状態にするのが望ましい場合、小さなドメイン中の活性薬剤を本質的に結晶質の状態にすることが一般に望ましい。例えば、乾

50

燥粉末として気道に送達される医薬品に関して、活性薬剤は、空気動学的直径（AD）の制御された乾燥粉末として処方される。下気道に関しては、粉末は、一般に1～5 μmの範囲のADを有するのに対し、上気道に関しては、粉末は、一般に10～100 μmの範囲のADを有する。多くの場合、気道に結晶質の活性薬剤を送達することが望ましいものの、従来のスプレードライ加工、沈殿加工、及びミリング加工により、このような粒子径の制御された結晶質の活性薬剤粉末を製造することは難しい。

【0019】

低可溶性活性薬剤を処方する場合、活性薬剤は、多くの場合、生物学的利用能が乏しく、又は一様でない吸収を示し、生物学的利用能の乏しさ、又は一様でない吸収の度合いは、投与量、患者の空腹度合い、及び薬剤の剤形などの因子により影響を受ける。低可溶性活性薬剤の生物学的利用能の向上は、更なる研究の課題となっている。生物学的利用能の向上は、吸収を向上させる溶液における活性薬剤の溶解速度又は濃度の増大にかかっている。

10

【0020】

溶解速度は、活性粒子又はドメインの大きさを低減することにより増大させることができる。ドメインの大きさ又は粒子径を減少させることで、適切な溶解速度が得られる場合、その化学的及び物理的安定性から、結晶質形態の活性薬剤が好ましいものであり得る。活性薬剤の溶解度を増大させることが求められる場合、高エネルギー結晶質若しくはナノ結晶質形態あるいは非結晶質形態を選択できる。結晶質形態又は非晶質形態のいずれかで存在し得る非晶質形態の低可溶性活性薬剤は、活性薬剤の水性濃度を、使用環境下において結晶質活性薬剤の溶解により得られる平衡濃度よりも高くし得る。このような活性薬剤の非晶質は、結晶形態よりも急速に溶解することができ、多くの場合、活性薬剤は、溶液から沈殿するよりも迅速に溶解し得る。結果として、非晶質形態は、一時的に、溶液における活性薬剤の平衡濃度よりも高くなり得る。

20

【0021】

このような非晶質形態は最初から使用環境下において活性薬剤の濃度を高めることができるものの、この濃度の増大は、多くの場合長続きしない。典型的には、最初に増大された活性薬剤濃度は、ごく一時的なものであり、急速に低平衡濃度に戻ってしまう。

【0022】

非晶質形態の活性薬剤を使用することにまつわる課題の1つに、固形の活性薬剤は、非晶質形態において物理的に安定でない場合があるというものがある。多くの場合、結晶質形態の活性薬剤は自由エネルギーが低く、ひいては非晶質薬剤は経時的に結晶化する傾向がある。結晶加速度は温度及び湿度などの保管条件、並びに組成物の構成成分により影響を受ける可能性がある。結果として、活性薬剤は、溶解の遅い固体として結晶化又は沈殿し、ひいては生物学的利用能を低下させる恐れがある。

30

【0023】

活性薬剤を小ドメイン又はナノサイズの新晶質又は晶質粒子又はドメインとして処方しようとしたときに、しばしば直面する課題の1つに、加工中、保管時、又は送達及び溶解中に、より大きな粒子径へと凝集する傾向がある活性薬剤の大きさを小さいまま維持するというものがある。この課題は、活性薬剤粒子を適切なマトリックスに分散させることにより克服できる。本開示の課題の一つは、マトリックスに分散させた小さな活性薬剤ドメインを製造することのできる方法、プロセス、処方を提供することである。

40

【0024】

定義

本明細書において様々な実施形態が開示される。以下の発明の詳細な説明は事実上例示的なものであり、発明の範囲、適用性、又は構成を何らかの方法により限定することを意図するものではない。記載の実施形態には、発明の範囲から逸脱することなく、本明細書に記載の構成要素の機能及び配置という点で様々な変更をなすことができる。

【0025】

本出願及び本明細書で使用する時、単数冠詞「a」、「an」、及び「The」は、

50

文脈において明記されない限り、複数形を包含する。更に、用語、「含む (includes)」は、「含む (comprises)」を意味する。更に、用語「接続された」は、一般に、電氣的、電磁氣的、及び/又は物理的 (例えば、機械的又は化学的) に接続されていること、又は連結されていることを意味し、これと反する事柄の記載なく、接続されている又は関連する項目間に中間要素が存在することを排除するものではない。

【0026】

別途記載のない限り、本明細書及び特許請求の範囲において使用されるとき、原料の量、例えば、分子量、パーセンテージ、測定値、比などを表す全ての数は、用語「約」により修飾されているものと理解されたい。したがって、別途記載のない限り、暗に、あるいは明確に、設定された数値パラメータは、求められる所望の特性をもとにした、及び/又は当業者に知られる標準的な試験条件/方法下での検出限界をもとにした近似値であり得る。実施形態が、言及した先行技術とは率直に及び明確に区別されるとき、語「約」が引用されない限り、実施形態の数は、近似のものではない。

10

【0027】

本開示のプロセスの実施形態は、活性薬剤とマトリクス材料とを含む。

【0028】

活性薬剤

本開示のプロセスの実施形態は、活性薬剤を必要としている患者に投与することが望ましい、任意の生物学的に活性な化合物との併用に好適である。組成物は、1種以上の活性薬剤を含有し得る。本明細書で使用するとき、「活性薬剤 (active又はactive agent)」は、身体に投与することが望まれ得る薬剤、薬物、医薬品、治療薬、ニュートラシューティカル、又は他の化合物を意味する。活性薬剤は、一般に、3000ダルトン以下の分子量を有する「小分子」であってよい。

20

【0029】

活性薬剤は、高水溶性 (すなわち、25 にて30 mg/mL超)、難水溶性 (すなわち、5~30 mg/mL)、又は低溶性活性薬剤 (すなわち、5 mg/mL未満) であってよい。一実施形態において、活性薬剤は、「低溶性活性薬剤」であり、活性薬剤は、水 (25) において5 mg/mL未満の溶解度を有する。別の実施形態において、活性薬剤は、例えば、pH 6.5かつ25 にて、1 mg/mL未満、0.1 mg/mL (100 µg/mL) 未満、0.01 mg/mL (10 µg/mL) 未満、及び更には0.005 mg/mL (5 µg/mL) 未満など、更に低水溶性であり得る。

30

【0030】

一実施形態において、活性薬剤は、温度 T_2 にて、第2の溶媒に対し、第1の溶媒に対する溶解度を超える溶解度を有する。一実施形態において、活性薬剤は、温度 T_2 にて、第2の溶媒に対し、第1の溶媒に対する溶解度の少なくとも1.25倍の溶解度を有する。一実施形態において、活性薬剤は、温度 T_2 にて、第2の溶媒に対し、第1の溶媒に対する溶解度の少なくとも2倍の溶解度を有する。温度 T_2 が、第2の溶媒の周囲圧下沸点よりも高い場合、以下の手順を使用して、温度 T_2 での活性薬剤の溶解度を求めることができる。第2の溶媒の周囲圧下沸点未満の沸点温度 T_1 にて、典型的には、温度 T_1 の第2の溶媒中の活性薬剤粒子懸濁物として、ある量の活性薬剤を第2の溶媒に加える。次に、圧力容器の内容物を観察するためののぞき窓の付いた、適切な圧力容器内にこの混合物を配置する。次に、圧力容器を温度 T_2 に加熱し、内容物を視覚的に、又は濁度測定用の分析装置などといった分析装置を使用して観察した。圧力容器内に固形粒子が観察されなかった場合、活性薬剤が第2の溶媒に対して有する溶解度は、 T_1 下よりも T_2 下の方が高い。これと同じ手順を、活性薬剤の、温度 T_2 下での第1の溶媒に対する溶解度を試験する際に使用できる。

40

【0031】

一実施形態において、第2の溶媒に対する活性薬剤の溶解度は、第1の溶媒に対する活性薬剤の溶解度の少なくとも1.25倍である。別の実施形態において、第2の溶媒に対する活性薬剤の溶解度は、第1の溶媒に対する活性薬剤の溶解度の少なくとも2倍である

50

。別の実施形態において、第2の溶媒に対する活性薬剤の溶解度は、第1の溶媒に対する活性薬剤の溶解度の少なくとも3倍である。別の実施形態において、第2の溶媒に対する活性薬剤の溶解度は、第1の溶媒に対する活性薬剤の溶解度の少なくとも5倍である。更に別の実施形態において、第2の溶媒に対する活性薬剤の溶解度は、第1の溶媒に対する活性薬剤の溶解度の少なくとも10倍である。

【0032】

活性薬剤は、非イオン化形態の活性薬剤、活性薬剤の医薬的に許容され得る塩、又は活性薬剤の任意のその他の医薬的に許容され得る形態を含むものとして理解されたい。「医薬的に許容され得る形態」は、立体異性体、立体異性体混合物、光学異性体、溶媒和物、水和物、同形体、多形体、仮像、中性形、塩形態、共結晶、及びプロドラッグを含む、任意の医薬的に許容され得る誘導体又はパリエーションを意味する。

10

【0033】

活性薬剤のクラスの例としては、以下の治療領域において使用するための化合物：降圧剤、抗不安薬、抗不安薬、抗凝固薬、抗けいれん薬、血糖降下薬、うっ血除去薬、抗ヒスタミン薬、鎮咳薬、抗悪性腫瘍薬、遮断薬、抗炎症薬、統合失調症治療薬、向知性薬、抗アテローム性動脈硬化、コレステロール降下薬、コレステリルエステル転送タンパク質阻害剤、トリグリセリド降下薬、抗肥満薬、自己免疫疾患薬、性的不能治療薬、抗菌薬、駆虫薬、駆虫薬 (antihelminthics)、抗真菌薬、催眠薬、抗パーキンソン薬、抗アルツハイマー症薬、抗生物質、高血管新生薬、抗緑内障薬、抗うつ薬、気管支拡張薬、グルココルチコイド、ステロイド、及びこれらの混合物が、挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0034】

様々な実施形態において、本開示のプロセス及び製品に使用するための活性薬剤は、対象とする事柄の状態によって異なる。一実施形態において、小さな活性薬剤ドメインは、実質的に非晶質の状態である。一実施形態において、少なくとも60重量%の活性薬剤ドメインは非晶質である。別の実施形態において、少なくとも80重量%の活性薬剤ドメインは非晶質である。更に別の実施形態において、少なくとも90重量%の活性薬剤ドメインは非晶質である。尚更に別の実施形態において、本質的に全ての活性薬剤ドメインは非晶質である。本実施形態において、非晶質形態の活性薬剤は相対的に安定であり得る。別の実施形態において、活性薬剤は、結晶状態が観察されていないものである。本実施形態では、結晶状態が判明していてもよく、ただしある程度イオン化した状態及びイオン対が結晶性であることが判明していなくてもよい。他の場合では、非晶質形態は、結晶化の自由エネルギーが非常に低いことから安定であり得る。このような化合物は、一般に、非晶質形態のガラス転移温度 (T_g) よりもほんのわずかに高い融点 T_m を有する。したがって、一実施形態において、化合物は、 $T_m - T_g$ が80未満であるか、更には60未満であるものである。他の実施形態において、非晶質形態は、 T_g が非常に高いことから安定であり得る。したがって、非晶質の活性薬剤ドメインを有する組成物を形成するための化合物は、80超、又は更には60超の T_g を有するものである。

30

【0035】

多くの実施形態において、粉末を形成することは望ましく、粉末において小さな活性薬剤ドメインは実質的に結晶状態である。このような場合、結晶状態の活性薬剤は非晶質状態と比較して安定でありかつ動力学的に利用され得る。一実施形態において、活性薬剤は、1つ以上の結晶状態を有する。いくつかの実施形態において、活性薬剤は、少なくとも1つの結晶質状態を有し、かかる結晶は、少なくとも50超、又は更には70超の融点を有する。

40

【0036】

更に、一実施形態において、結晶質ドメインを形成するための活性薬剤は、少なくとも1つの結晶質状態についての融点 T_m が、活性薬剤の非晶質状態のガラス転移温度 T_g よりも実質的に高いものである。一実施形態において、 T_m は T_g よりも少なくとも40高く、あるいは T_g よりも少なくとも60高い。

50

【0037】

一実施形態において、非晶質の活性薬剤は、その T_g を超える温度に曝露されたときに結晶化する。実際には、このような活性薬剤は、示差走査熱量測定(DSC)試験を実施することにより同定できる。一般的に、サンプル温度を定速で上昇させて - 典型的には1 ~ 10 /分 - 非晶質活性薬剤のサンプルを試験したときに、最初に熱容量における T_g の相対的に鋭い増加が観測されることが判明している。次に、いくつかの化合物 - 非晶質状態から容易に結晶化する傾向を有する活性薬剤 - に関しては、化合物が結晶化されたことを示す発熱ピークが観察される。このような化合物に関し、温度を更に上昇させるに伴い、結晶質形態の化合物の融解温度、 T_m にて吸熱性ピークが観察される。多くの化合物に関し、この T_g 超での結晶化が観察されない。

10

【0038】

したがって、一実施形態において、化合物は、温度 T_g を超える T_c にて発熱結晶化イベントを示す。

【0039】

いくつかの実施形態において、液滴中の固形分の、活性薬剤が豊富なドメイン及び活性薬剤が乏しいドメインへの分離を容易にするため、活性薬剤が第2の溶媒に高溶解性であるよう、活性薬剤と第2の溶媒との組み合わせを選択することが一般に望ましい。いくつかの実施形態において、液滴中の固形分の、活性薬剤が豊富なドメイン及び活性薬剤が乏しいドメインへの分離を容易にするため、活性薬剤が第2の溶媒に対し相対的に高溶解性を有するよう、活性薬剤と第2の溶媒との組み合わせを選択することが一般に望ましい。特に、活性薬剤は、第2の溶媒における溶解性と比較して、第1の溶媒における溶解性が相対的に低い。一実施形態において、活性薬剤が第2の溶媒に対し有する溶解度は、第1の溶媒に対する溶解度の少なくとも2倍である。他の実施形態では、活性薬剤は、第2の溶媒に対し、第1の溶媒に対する溶解度の少なくとも2.5倍、少なくとも3倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4倍、少なくとも4.5倍、又は少なくとも5倍の溶解度を有する。

20

【0040】

マトリクス材料

本開示のプロセスは、少なくとも1種のマトリクス材料を含む。「マトリクス材料」は、一般に、小さな活性薬剤ドメインが混合又は分散される1種以上の医薬的に許容され得る賦形剤からなる材料を意味する。一般的に、マトリクス材料は、本発明のプロセスにより形成された小さな活性薬剤ドメインが所望の大きさ及び物理的状态を有するよう選択される。更に、マトリクス材料は、小さな活性薬剤ドメインの凝集を防ぎ、投与するビヒクル中での、又は胃腸管(GI)液、肺液、又は血漿などといった使用環境中での溶解を保持するよう役立つものであり、あるいはマトリクス材料は、溶解プロセスに役立つ。マトリクス材料は、活性薬剤及びマトリクス材料の総質量の0.1重量% ~ 99重量%を構成する。活性薬剤ドメインがより大きな凝集塊に凝集するのを予防することがマトリクス材料にとって望ましい場合、マトリクス材料は、活性薬剤と、マトリクス材料との総質量の20%超、更には40%超を構成する。いくつかの実施形態において、マトリクス材料は、総質量の20%未満、又は更には10%未満の大きな粒子及び構成要素を共に形成する活性薬剤ドメインを単に保有することが望ましい。

30

40

【0041】

一実施形態において、マトリクス材料は、分子量が10,000ダルトン未満、5000ダルトン未満、又は更には2000ダルトン未満である構成成分を含む。

【0042】

スプレー溶液中の固形分を、活性薬剤が豊富なドメイン及び活性薬剤が乏しいドメインへとドメイン分離するのを容易にするため、第1の溶媒に対し高溶解度を有するマトリクス材料を選択することは一般に望ましい。特に、 T_2 下での、マトリクス材料の第1の溶媒に対する溶解度は、 T_2 下での第2の溶媒に対する溶解度よりも高くなければならない。したがって、スプレードライヤーにおいて第2の溶媒は第1の溶媒の蒸発よりも急

50

速に液滴から蒸発するため、液滴では第1の溶媒が富化される。これにより、一般的に、溶媒混合物は、マトリックス材料にとってより良好であり、活性薬剤にとってはより溶解性の低い溶媒になる。T₂下でのマトリックス材料の溶解度を測定する手順は、前述のとおり、活性薬剤の溶解度の測定同様に実施できる。

【0043】

一実施形態において、マトリックス材料は、第1の溶媒に対し、第2の溶媒に対する溶解度の少なくとも2倍の溶解度を有する。他の実施形態では、マトリックス材料は、第1の溶媒に対し、第2の溶媒に対する溶解度の少なくとも2.5倍、少なくとも3倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4倍、少なくとも4.5倍、又は少なくとも5倍の溶解度を有する。

10

【0044】

一般に、第1の溶媒は、周囲圧力下沸点が第2の溶媒よりも低いことから、第2の溶媒よりも揮発性が低い。一実施形態において、第1の溶媒は、第2の溶媒の周囲圧力下沸点よりも少なくとも10 高い周囲圧力下沸点を有する。別の実施形態において、第1の溶媒は、第2の溶媒の周囲圧力下沸点よりも少なくとも20 高い周囲圧力下沸点を有する。

【0045】

例えば、第1の溶媒として水が選択された場合、マトリックス材料は、水よりも第2の溶媒に対しより可溶性のものとする必要がある。更に、マトリックス材料は、活性薬剤が、液滴として、活性薬剤が豊富な小ドメインへと分離され、粒子形態になるのを阻害してはならない。したがって、マトリックス材料は、液滴又は粒子を乾燥する条件下で条件下で高流動性を有するものである。一般的に、「高流動性」マトリックス材料は、低T_g値と、低分子量とを有する。更に、マトリックス材料は、活性薬剤の溶解性が乏しいものである。すなわち、液滴又は粒子を乾燥する条件下での、マトリックス材料に対する活性薬剤の溶解度は、一般に、活性薬剤とマトリックス材料との総質量に対する活性薬剤の質量%よりも低い。高分子量ポリマーの流動性は典型的には低く、かつ高分子量ポリマーのT_gは典型的には高いことから、マトリックス材料は典型的には低分子量を有する。具体的には、一実施形態において、少なくとも80%のマトリックス材料は、10,000ダルトン未満、5000ダルトン未満、2000ダルトン未満、又は更には1000ダルトン未満の平均分子量を有する構成成分からなる。

20

30

【0046】

したがって、再度、例示的に第1の溶媒として水を使用するとき、マトリックス材料は、第1の溶媒よりも高溶解度を有し、かつ一般に10,000ダルトン未満の分子量を有するものである。マトリックス材料のクラスの例としては、糖類、糖アルコール類、ポリオール類、ポリエーテル類、アミノ酸類、アミノ酸の塩類、ペプチド類、有機酸類、有機酸の塩類、及びこれらの混合物が挙げられる。糖類及び糖アルコール類の具体例としては、フルクトース、グルコース、ラクトース、マンニトール、トレハロース、スクロース、ラフィノース、マルチトール、ラクチトール、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、キシロース、アコルボース (acorbosc)、メレチトース、ガラクトース、メリブロース (melibrose)、イソマルトース、及びこれらの混合物が挙げられるがこれらに限定されない。天然の糖抽出物としては、マルトビート糖、コーンシュガー、高フルクトースコーンシロップ、及びポリデキストロース、10,000ダルトン未満の分子量を有するデキストランなどといった糖オリゴマー類、並びにこれらの混合物が挙げられるがこれらに限定されない。例示的なポリオール類としては、グリセロール、ソルビトール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオール、及びその他のオリゴマーが挙げられる。例示的なアミノ酸類及びアミノ酸の塩類としては、グリシン、ロイシン、セリン、アラニン、イソロイシン、トリロイシン、及びこれらの混合物が挙げられる。有機酸類及び有機酸の塩類の例としては、オレイン酸、クエン酸、酒石酸、エデト酸、リンゴ酸、クエン酸ナトリウム、及びこれらの混合物が挙げられる。ポリエチレングリコール、ポリアミノ酸類、又はペプチド類及びコポリマー（例えば、ポリエチレングリコール/ポリブ

40

50

ロピレングリコールコポリマー、ポロキサマー、及びこれらの混合物など)といった、低分子量オリゴマーが好適である。一実施形態において、マトリックス材料は、フルクトース、グルコース、ラクトース、マンニトール、トレハロース、スクロース、ラフィノース、マルチトール、ラクチトール、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、キシロース、アコルボース (acorbse)、メレチトース、ガラクトース、メリブロース (melibrose)、イソマルトース、マルトビート糖、コーンシュガー、高フルクトースコーンシロップ、ポリデキストロース、10,000ダルトン未満の分子量を有するデキストラン、グリセロール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオール、グリシン、ロイシン、セリン、アラニン、イソロイシン、トリロイシン、オレイン酸、クエン酸、酒石酸、エドト酸、リンゴ酸、クエン酸ナトリウム、10,000ダルトン未満の分子量を有する低分子量ポリエチレングリコール、ポリアミノ酸類、ポリエチレングリコール/ポリプロピレングリコールコポリマー、ポロキサマー、及びこれらの混合物から選択される。別の実施形態において、マトリックス材料は、フルクトース、グルコース、ラクトース、マンニトール、トレハロース、スクロース、ラフィノース、マルチトール、ラクチトール、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、キシロース、アコルボース (acorbse)、メレチトース、ガラクトース、メリブロース (melibrose)、イソマルトース、マルトビート糖、コーンシュガー、高フルクトースコーンシロップ、ポリデキストロース、10,000ダルトン未満の分子量を有するデキストラン、及びこれらの混合物から選択される。更に別の実施形態において、マトリックス材料は、グリシン、ロイシン、セリン、アラニン、イソロイシン、トリロイシン、オレイン酸、クエン酸、酒石酸、エドト酸、リンゴ酸、クエン酸ナトリウム、及びこれらの混合物から選択される。

10

20

【0047】

高分子量ポリマー(5000~10,000ダルトン)は、一般に、マトリックス材料の大部分を構成することはないものの、最終的な粉末特性を改良するために、最大でマトリックス材料の20重量%までで添加されてもよい。

【0048】

任意選択的に、得られる粉末の特性を改良するため、マトリックス材料には他の材料が添加されてもよい。任意選択的な添加物としては、界面活性剤類、脂質類、結合剤類、及び崩壊剤類などが挙げられ得る。

30

【0049】

組成物の形成プロセス

用語「スプレードライ」は、液体混合物を小液滴に分裂させ(噴霧化)、液滴から溶媒を蒸発させるための強力な駆動力が存在する容器(乾燥チャンバ)内で混合物から溶媒を急速に除去することを含むプロセスを慣例的に及び広範に指すのに使用される。溶媒蒸発のための強力な駆動力は、一般に、液滴を乾燥させる温度にて、スプレードライ装置内の溶媒の分圧を溶媒の蒸気圧よりも十分低く維持することにより提供される。これは、(1)液滴を高温の乾燥ガスと混合すること、(2)スプレードライ装置内の圧力を部分真空で維持すること(例えば、0.01atm~0.50atm)、又は(3)両方により達成される。

40

【0050】

一般に、乾燥気体の温度及び流速は、スプレー溶液の液滴が、装置の壁に達するまでの時間で十分乾燥されるよう選択される。液滴は乾燥により本質的に固体となり、微粉を形成し、装置壁を明らかに被覆することはない、あるいは装置壁に対し固着することはない。本明細書で使用するとき、用語「本質的に固形」は、粒子の総重量に対し10重量%未満の溶媒を含む粒子を指す。この乾燥度を達成するための実際の時間長は、液滴の大きさ、及びプロセスが実施される条件によって異なる。平均的な液滴の大きさは、直径1µm~500µmの範囲であってよく、この大きさは、スプレードライ粉末に所望される粒子径によって異なる。

【0051】

図面を参照するとき、同じ数字は同様の構成要素を指す。図1に示す装置10は、本開

50

示のプロセスの実施形態を実施するのに好適である。以下の議論はスプレードライ装置が円筒形のものであることを想定している。しかしながら、ドライヤーは、スプレー溶液をスプレードライするのに好適な任意の他の断面形状、なかでも、正方形、長方形、及び八角形などであってもよい。スプレードライ装置は、同様にして1つのノズルを有するものとして描画されている。しかしながら、スプレー溶液についてより高いスループットを達成するため、スプレードライ装置には、複数のノズルが含まれていてもよい。

【0052】

図1に示す装置は、フィード懸濁物槽20、熱交換器30、乾燥チャンバ40、ノズル50、及び粒子捕集手段60を含む。一実施形態において、プロセスは以下のとおり実施される。フィード懸濁物槽20において、活性薬剤及びマトリックス材料が、第1の溶媒及び第2の溶媒と組み合わせられ、フィード懸濁液を形成する。フィード懸濁液は、最初にかかる溶媒の周囲圧力下沸点未満の温度 T_1 である。温度 T_1 も、 T_A 、すなわち活性薬剤の溶解度が溶媒中の活性薬剤濃度に等しい温度、あるいは T_M 、すなわちマトリックス材料の溶解度が溶媒中のマトリックス材料濃度に等しい温度、のいずれよりも低い。 T_1 にて、活性薬剤の少なくとも部分、マトリックス材料の少なくとも部分、又は活性薬剤及びマトリックス材料の両方が、溶媒に懸濁（溶解ではない）される。一実施形態において、 T_1 は80 未満である。一実施形態において、 T_1 は70 未満である。一実施形態において、 T_1 は60 未満、又は50 未満、又は40 未満である。

10

【0053】

任意選択的な混合手段22は、加工中にフィード懸濁物をより均一に維持するために使用できる。溶媒が可燃性であるとき、通常、乾燥装置の全ての部材から酸素が排出される。特に、安全上の理由から、多くの場合、フィード懸濁物槽内の空間を満たすべく窒素、ヘリウム、及びアルゴンなどの活性ガスが使用される。

20

【0054】

本明細書で使用するとき、用語「フィード懸濁物」は、活性薬剤と、マトリックス材料と、第1の溶媒と、第2の溶媒と、を含む組成物を意味し、活性薬剤の少なくとも一部、マトリックス材料の一部、並びに/又は活性薬剤及びマトリックス材料の両方の一部が溶媒に懸濁されており、又は溶解はされていない。一実施形態において、フィード懸濁物は、活性薬剤と、マトリックス材料と、溶媒とから本質的になる。更に別の実施形態において、フィード懸濁物は、活性薬剤と、マトリックス材料と、溶媒とからなる。このようなフィード懸濁物において、活性薬剤及びマトリックス材料の一部は、フィード懸濁物の温度にて、最大でそれらの溶解限度まで溶解されることは認識されたい。

30

【0055】

フィード懸濁物は、第1の溶媒と第2の溶媒とを含む。一般に、第1の溶媒は、第2の溶媒の周囲圧力下沸点よりも高い周囲圧力下沸点を有する。一実施形態において、第1の溶媒は、第2の溶媒の周囲圧力下沸点よりも少なくとも10 高い周囲圧力下沸点を有する。他の実施形態において、第1の溶媒は、第2の溶媒の周囲圧力下沸点よりも少なくとも20 高い周囲圧力下沸点を有する。第1の溶媒は、例えば、第2の溶媒の周囲圧力下沸点よりも30 超、又は40 超、又は更には50 超など、更に高い周囲圧力下沸点を有し得る。

40

【0056】

第2の溶媒の例としては、メタノール、アセトン、テトラヒドロフラン（THF）、エタノール、イソプロピルアルコール（IPA）、塩化メチレン、四塩化炭素、トリクロロエタン、ヘキサン、ヘプタン、n-プロパノール、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、並びにそれらの混合物及び組み合わせが挙げられる。

【0057】

第1の溶媒の例としては、水、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルアセトアミド（DMAc）、n-メチルピロリドン（NMP）、エチレングリコール、プロピレングリコール、ヘプタン、n-プロパノール、イソプロピルアルコール、トルエン、ベンジルアルコール、並びにこれらの混合物及び組み合わせが挙げられる。

50

【 0 0 5 8 】

I P A などのいくつかの溶媒は、条件によって第 2 の溶媒又は第 1 の溶媒のいずれかとして提供され得る。例えば、水（沸点 1 0 0 ）が第 1 の溶媒であるとき、I P A（沸点 8 2 ）は、第 2 の溶媒として提供され得る。例えば、アセトン（沸点 5 6 ）が第 2 の溶媒であるとき、I P A は、第 1 の溶媒として提供され得る。

【 0 0 5 9 】

一実施形態において、第 1 の溶媒及び第 2 の溶媒の少なくとも一部が液滴から除去され、固形組成物が形成される。別の実施形態において、固形粒子を形成するのに十分な量の第 1 の溶媒及び第 2 の溶媒が除去される。別の実施形態において、固形粒子が形成されるよう、溶媒の大部分が除去される。更に別の実施形態において、固形粒子が形成されるよう、溶媒の実質的に全てが除去される。一実施形態において、第 2 の乾燥プロセスを用い、残留溶媒が粒子から除去され得る。

10

【 0 0 6 0 】

スプレー溶液の温度 T_2 は、フィード懸濁物温度 T_1 よりも高い。一実施形態において、フィード懸濁物は、ポンプ 2 4 を介し熱交換器 3 0 に移送されるまで、温度 T_1 にてフィード懸濁物槽内に維持される。スプレー溶液中の溶媒の望ましくない蒸発 / 沸騰を防止するため、ポンプ 2 4 は、スプレー溶液排出口 3 6 にて、スプレー溶液の圧力を、温度 T_2 下での溶媒の蒸発圧よりも高く増大させる。スプレー溶液がノズル 5 0 に入るとき、スプレー溶液の温度は一般に T_2 付近である。一実施形態において、 T_2 は $T_1 + 4 0$ 超である。一実施形態において、 T_2 は $T_1 + 5 0$ 超である。一実施形態において、 T_2 は $T_1 + 6 0$ 超、又は $T_1 + 7 0$ 超、又は $T_1 + 8 0$ 超である。一実施形態において、 T_2 は T_A 超である。

20

【 0 0 6 1 】

一実施形態において、活性薬剤及びマトリックス材料は、いずれも温度 T_2 にて溶媒に可溶性である。「可溶性」は、平衡下で、本質的に全ての活性薬剤及びマトリックス材料が、温度 T_2 にて溶媒に溶解することを意味する。活性薬剤の場合、用語「溶解した」は、活性薬剤が固形として存在しておらず、溶液に含められていることを示す、慣習的な意味を有する。マトリックス材料の場合において、用語「可溶性」は、広範な定義をもち得る。ポリマーなどのいくつかのマトリックス材料に関しては、用語「溶解した」は、ポリマーが溶液中に溶け込むことができることを意味し、あるいはポリマーが分散されていること、又は溶媒により、あたかも溶液中にあるものとしてふるまう高度に膨潤していることを意味し得る。

30

【 0 0 6 2 】

スプレードライブプロセス中、液滴がノズルから離れるにつれ蒸発冷却及び溶媒蒸発が生じる。この蒸発及びそれに伴う冷却により、液滴における温度が低下することにより活性薬剤又はマトリックスのいずれか又は両方が過飽和状態になる。一実施形態において、活性薬剤は、(1) 液滴の冷却による、溶媒における活性薬剤の溶解度の低下、(2) 溶媒の一部が蒸発することによる、活性薬剤濃度の上昇、(3) 第 1 の溶媒の第 2 の溶媒に対する比の増加による、溶媒における活性薬剤の溶解度の低下、により、乾燥液滴において過飽和となる。ひいては、第 2 の溶媒及び活性薬剤にとって良好な溶媒が優先的に液滴から蒸発されるにつれ、液滴中の溶液は活性薬剤に関し更により過飽和となる。過飽和状態は、活性薬剤、あるいは活性薬剤及びマトリックスの両方の沈殿をもたらす。その結果として、活性薬剤が豊富なドメインと、活性薬剤が乏しいドメインとを有する粒子が形成される。

40

【 0 0 6 3 】

一実施形態において、 T_2 下での第 1 の溶媒におけるマトリックス材料の溶解度は、 T_2 下での第 2 の溶媒におけるマトリックス材料の溶解度よりも高く、 T_2 下での第 2 の溶媒における活性薬剤の溶解度は、 T_2 下での第 1 の溶媒における活性薬剤の溶解度よりも高い。

【 0 0 6 4 】

50

一実施形態において、ポンプ24は、スプレー溶液の圧を、 $2\text{ atm} \sim 400\text{ atm}$ の範囲の圧力に増大させる。別の実施形態において、スプレー溶液の圧力は、スプレー溶液が熱交換器30から出るときに 10 atm を超える。

【0065】

熱交換器30は、熱がフィード懸濁物に伝播され、結果として温度が上昇する、任意のデザインのものであってよい。一実施形態において、熱交換器30は間接熱交換器であり、加熱流体は伝熱表面を介しフィード懸濁物と接触している。間接熱交換器の例としては、いずれも当該技術分野で知られるチューブ・イン・チューブデバイス、及びチューブ・イン・シェルデバイスが挙げられる。熱交換器30は、蒸気などの加熱流体がフィード懸濁物に直接注入され、フィード懸濁物の温度が上昇する直接熱交換器であってもよい。更に別の実施形態において、フィード懸濁物は抵抗発熱体などの熱表面上を流動し、その結果フィード懸濁物の温度は上昇する。フィード懸濁物の温度を上昇させ得る電子レンジ及び超音波装置などの他の加熱源も使用され得る。

10

【0066】

スプレー溶液中の活性薬剤及びマトリックス材料の濃度は、スプレードライブプロセスの実務を可能にする、実質的に任意の値であってよい。実際、マトリックス材料及び活性薬剤の濃度は、噴霧ノズルへと向かう流体を約 $500\text{ }\mu\text{m}$ 以下の液滴へと変換させるのに十分な低粘度をかかると同時に有させるのに十分低くする必要があり得る。一実施形態において、溶媒中の総固形分（すなわち、活性薬剤とマトリックス材料）の濃度は少なくとも 0.5 重量%である。溶媒中の総固形分濃度は、少なくとも 1 重量%、少なくとも 5 重量%、又は更には少なくとも 10 重量%以上であり得る。別の実施形態において、溶媒中の活性薬剤の濃度は、温度 T_1 の溶媒における活性薬剤の溶解度の少なくとも 1.25 倍である。溶媒中の活性薬剤の濃度は、温度 T_1 の溶媒における活性薬剤の溶解度の少なくとも 1.5 倍、少なくとも 2.0 倍、又は更には 2.5 倍以上であり得る。

20

【0067】

一実施形態において、熱交換器30におけるフィード懸濁物の滞留時間は、懸濁物/溶液が高温に曝露されるのを制限するべく最小限に抑えられる。高温への曝露を制限することは、例えば、活性薬剤又はマトリックス材料が不安定であり、かつ高温下で分解される場合などのいくつかの例において有益である。熱交換器における懸濁液/溶液の滞留時間は、 10 分未満、 1 分未満、 40 秒未満、 30 秒未満、又は更には 5 秒未満であり得る。

30

【0068】

スプレー溶液排出口36において、スプレー溶液は、直接乾燥チャンバ40に入る液滴44としてスプレー溶液を噴霧するノズル50に向かう。ノズル50に入るときのスプレー溶液の温度を、スプレー温度とし、 T_3 と表記する。活性薬剤とマトリックス材料とをスプレー溶液に溶解させたまま保持することが望ましい場合、多くの場合、 T_3 が T_2 と等しいか、あるいは T_2 付近であることが望ましい。しかしながら、場合により、 T_2 よりも顕著に低い T_3 を有することは有益である。例えば、活性薬剤の分解が低減され、あるいは T_3 が T_2 よりも大幅に低い場合に、ある種のノズルにおける噴霧はより効果的なものとなり得る。いくつかの場合において、更には、 T_3 が、活性薬剤、マトリックス材料、又は活性薬剤及びマトリックス材料の両方が溶媒に完全に溶解しなくなる程度にまで十分に低くされることが望ましい。このような場合において、溶液が噴霧される間、全ての溶質が溶液中に保持されるよう、十分な短時間にわたって、溶液が、溶質が完全に可溶性となる温度未満であってもよい。あるいは、溶液から1種以上のマトリックス材料又は活性薬剤が少なくとも一部沈殿する又は結晶化するのに十分な長時間にわたって、溶液が、溶質が完全に可溶性となる温度未満であってもよい。一実施形態において、温度 T_3 は T_2 よりも最大で 5 低い。別の実施形態において、温度 T_3 は T_2 よりも最大で 20 低い。別の実施形態において、温度 T_3 は T_2 よりも最大で 50 低い。更に別の実施形態において、温度 T_2 及び T_3 のいずれもが T_A 及び T_M よりも高い。一実施形態において、温度 T_2 及び T_3 は、 T_A 及び T_M よりも少なくとも 5 高い。別の実施形態において、温度 T_2 及び T_3 は、 T_A 及び T_M よりも少なくとも 20 高い。更に別の実施形態

40

50

において、温度 T_2 及び T_3 は、 T_A 及び T_M よりも少なくとも 50 高い。

【0069】

一実施形態において、装置 10 は、スプレー溶液が T_3 超の温度である時間が最小に抑えられるように設計される。スプレー溶液が T_3 超の温度になる時間を短く抑えることは、活性薬剤又はマトリクス材料が不安定であり、高温下で分解し得るときに有益であり得る。このような時間の短縮は、可能な限りノズル 50 に近づけてスプレー溶液排出口 36 を配置することにより達成され得る。あるいは、スプレー溶液の体積が最小になり、スプレー溶液が T_3 超の温度である時間が短縮されるよう、スプレー溶液排出口 36 及びノズル 50 間の配管又は流体連通の大きさが小さくされてもよい。スプレー溶液が T_3 超の温度である時間は、10 分未満、1 分未満、40 秒未満、30 秒未満、10 秒未満、又は更には 2 秒未満とすることができる。

10

【0070】

一実施形態において、圧力ノズルは、本開示のプロセスの実施形態において有効である。別の実施形態において、2 液ノズルが使用される。更に別の実施形態において、下記のとおりフラッシュノズルが使用される。

【0071】

乾燥チャンバ 40 も、乾燥チャンバ 40 内で液滴 44 と組み合わせられる乾燥ガス 42 源を有する。乾燥チャンバ 40 内で、液滴から溶媒の少なくとも一部が除去され、活性薬剤とマトリクス材料とを含む複数の粒子が形成される。一般に、液滴が、乾燥チャンバ表面に接触するまでの時間で十分に乾燥し、液滴がチャンバ表面を被覆することはなく、あるいはチャンバ表面に対し明らかに固着することはないことが望ましい。

20

【0072】

粒子は、蒸発した溶媒及び乾燥ガスとともに排出口 46 にて乾燥チャンバから排出され、粒子捕集手段 60 に送り込まれる。好適な粒子捕集手段としては、サイクロン類、フィルター類、静電気による粒子捕集装置類などが挙げられる。粒子捕集手段 60 において、高温の溶媒及び乾燥ガス 62 が複数の粒子 66 から分離され、粒子の捕集が可能になる。

【0073】

粒子は、何らかの所望の大きさのものであってよい。一実施形態において、粒子は、0.5 μm ~ 500 μm の範囲の平均直径を有する。別の実施形態において、粒子は、0.5 μm ~ 100 μm の範囲の平均直径を有する。別の実施形態において、粒子は、10 μm 超の平均直径を有する。更に別の実施形態において、粒子は、20 μm 超の平均直径を有する。更に別の実施形態において、粒子は、30 μm 超の平均直径を有する。更に別の実施形態において、粒子は、0.5 μm ~ 10 μm の範囲の空気動学的質量中央径を有する。更に別の実施形態において、粒子は、1 μm ~ 5 μm の範囲の空気動学的質量中央径を有する。

30

【0074】

一実施形態において、捕集されたときに固形粒子に残存する溶媒濃度（すなわち、残留溶媒濃度）は、粒子の総重量に対し 10 重量% 未満である。別の実施形態において、捕集されたときに粒子に残存する溶媒濃度は、5 重量% 未満である。更に別の実施形態において、粒子に残存する溶媒濃度は、3 重量% 未満である。別の実施形態において、粒子から残留溶媒を除去するため、乾燥プロセスに続いてスプレードライプロセスが使用されてもよい。プロセスの例としては、トレードライ、流動床乾燥、真空乾燥、並びに国際公開第 2006/079921 号及び同第 2008/012617 号に記載の乾燥プロセスが挙げられる。

40

【0075】

一実施形態において、ノズル 50 はフラッシュノズル 50 a である。図 2 に、フラッシュノズル 50 a の断面図を示す。フラッシュノズル 50 a は、中央チューブ 51 及び外側チューブ 53 からなる。中央チューブ 51 が、流入するスプレー液 55 と流体連通しているのに対し、外側チューブ 53 は、スイープガス 52 と流体連通する。フラッシュノズル 50 a は、A として表される取り込み端と、B として表される排出端とを有する。スプレ

50

一液 55 は、熱交換器 30 (図 2 には非掲載) から A にて中央チューブ 51 に取り込まれる。スイープガス 52 は A にて外側チューブ 53 に導入される。スプレー液 55 が中央チューブ 51 内をとって排出口 B に輸送されるにつれ、圧力損失により圧力は低下する。取り込み口 A 及び排出口 B 間で、スプレー液 55 の圧力は、スプレー液中の溶媒の蒸気圧未満の値に減少し、結果として溶媒の蒸気泡を形成する (このプロセスはキャビテーションとして知られる) 。スプレー液 55 は中央チューブ 51 の排出口 B に到達するまでに、スプレー液及び蒸気相の溶媒の液滴を含む流体 56 になる。一実施形態において、中央チューブ 51 は非粘着性のコーティングでコーティングされる。別の実施形態において、外側チューブ 53 は、非粘着性のコーティングでコーティングされる。更に別の実施形態において、中央チューブ 51 及び外側チューブ 53 は、非粘着性のコーティングでコーティングされる。非粘着性のコーティングとしては、例えば、ポリテトラフルオロエチレン (P T F E) コーティング又は他の好適な非粘着性のコーティングが挙げられる。

10

【 0 0 7 6 】

外側チューブ排出口 58 をとって排出されるスイープガス 52 は、中央チューブ 51 をとって排出される流体 56 と流体連通する。スイープガス 52 は、中央チューブ 51 又は外側チューブ 53 の排出口にて固形材料が形成されるおそれを低減する。

【 0 0 7 7 】**組成物の特性評価**

本開示のプロセスの実施形態により作製される組成物は、活性薬剤が豊富なドメイン及び活性薬剤が乏しいドメインを含む。一実施形態において、組成物は、固形粒子 (例えば、粒子の総重量に対し 10 重量 % 未満の溶媒を含む粒子) を含み、粒子のそれぞれは、活性薬剤が乏しいドメイン中に分散された活性薬剤が豊富なドメインを複数含む。一般に、これらの活性薬剤が乏しいドメインはマトリクス材料を含む。別の実施形態において、活性薬剤が乏しいドメインは、本質的にマトリクス材料からなる。本明細書で使用するとき、「から本質的になる」は、活性薬剤が乏しいドメインが、少なくとも 90 重量 % のマトリクス材料、最大 10 重量 % の活性薬剤、及び / 又は溶媒を含むことを意味する。更に別の実施形態において、活性薬剤が乏しいドメインは、マトリクス材料からなる。

20

【 0 0 7 8 】

一実施形態において、活性薬剤が豊富なドメインの大きさは、 $50\ \mu\text{m}$ 未満の平均直径を有する。別の実施形態において、活性薬剤が豊富なドメインの平均的な大きさは、 $30\ \mu\text{m}$ 未満である。別の実施形態において、活性薬剤が豊富なドメインの平均的な大きさは、 $20\ \mu\text{m}$ 未満、 $10\ \mu\text{m}$ 未満、 $5\ \mu\text{m}$ 未満である。別の実施形態において、活性薬剤が豊富なドメインの平均的な大きさは、 $2\ \mu\text{m}$ 未満、 $1\ \mu\text{m}$ 未満、又は更には $0.7\ \mu\text{m}$ 未満であり得る。別の実施形態において、活性薬剤が豊富なドメインの平均的な大きさは、 $30\ \mu\text{m} \sim 5\ \mu\text{m}$ である。更に別の実施形態において、活性薬剤が豊富なドメインの平均的な大きさは、 $20\ \mu\text{m} \sim 1\ \mu\text{m}$ である。更に別の実施形態において、活性薬剤が豊富なドメインの平均的な大きさは、 $10\ \mu\text{m} \sim 1\ \mu\text{m}$ である。更に別の実施形態において、活性薬剤が豊富なドメインの平均的な大きさは、 $5\ \mu\text{m} \sim 0.7\ \mu\text{m}$ である。

30

【 0 0 7 9 】

一実施形態において、活性薬剤が豊富なドメインは結晶質である。結晶質材料及び結晶質の活性薬剤が豊富なドメインの大きさは、変調型示差走査熱量測定 (m D S C) 、粉末 X 線回折 (P X R D) 、透過電子顕微鏡法 (T E M) 、又は走査電子顕微鏡法 (S E M) を用い同定され得る。

40

【 0 0 8 0 】

一実施形態において、活性薬剤が豊富なドメインは非晶質である。活性薬剤が豊富なドメインの非晶質の特性は、P X R D パターンをもとに求めることができる。非晶質活性薬剤が豊富なドメインは、一般に、非晶質ハローと記載されるブロードな回折ピークのみを示す。活性薬剤が豊富なドメイン中の非晶質薬剤の量は、m D S C 実験を用い定量することもできる。いくつかの場合では、生成物の m D S C スキャンにより、非晶質形態の薬剤に帰属されるガラス転移温度が示される。適切な対照 (例えば、非晶質活性薬剤) を使用

50

することにより、ガラス転移温度中に観察される熱容量を定量し、総組成物の質量と紐付けることができ、結果として、組成物中の非晶質活性薬剤の量が定量的に測定される。非晶質活性薬剤が豊富なドメインの活性薬剤成分が、純粋な活性薬剤に近づくとつれ、これらのドメインの T_g は純粋な非晶質の活性薬剤の T_g に近づくことになり、すなわち、純粋な非晶質活性薬剤の T_g から30以内になる。非晶質活性薬剤が豊富なドメインは、活性薬剤の非晶質な性質に帰属される不可逆的な熱流を示す。非晶質活性薬剤が豊富なドメインの大きさを測定するのに使用できる、マジック角回転(MAS)固相核磁気共鳴(NMR)などのその他の手法も使用できる。TEM及びmDSCも、非晶質活性薬剤が豊富なドメインの大きさの測定に使用できる。

【0081】

他の実施形態において、活性薬剤が豊富なドメインは結晶質である。「結晶質」により、1)組成物のPXRDが、非晶質活性薬剤により示されるものよりもシャープで幅の狭い散乱ピークを示すこと、あるいは2)組成物のmDSCスキャンは、活性薬剤が豊富なドメインに帰属される不可逆的な吸熱性熱流を示すこと、のいずれかを意味する。

【0082】

一実施形態において、組成物中の活性薬剤は、結晶質形態の活性薬剤のPXRDパターンとは異なる粉末X線回折(PXRD)パターンを示す。別の実施形態において、組成物のPXRDパターンは、ピーク高さの半分にて、かかる薬剤により示される相当するピークの少なくとも1.1倍の半値幅を有する、少なくとも1つのピークを有する。更に別の実施形態において、組成物は、活性薬剤のガラス転移温度とは異なるガラス転移温度を有する。更に別の実施形態において、組成物は、低温にて、結晶質形態のかかる活性薬剤の溶解時の吸熱の発生又は最高吸熱よりも高い、融解時の吸熱の発生又は最高吸熱を示す。

【0083】

投与方法

一実施形態において、治療を必要としているヒトなどの動物と治療する方法は、活性薬剤とマトリックス材料とを含む組成物を、経口、頬側、粘膜、舌下、静脈内、動脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、関節内、点滴、くも膜下腔内、尿道内、局所、皮下、経皮、経鼻腔、吸入、経肺管、気管内、眼球内、眼球、耳内、経膈、及び経直腸からなる群から選択される経態様によりかかる動物に投与することを含む。

【0084】

一実施形態において、活性薬剤とマトリックス材料とを含む組成物は、経口送達、口腔送達、経粘膜送達、又は舌下送達を意図される。本実施形態では、組成物は、錠剤、カプセル剤、タブレット、マルチパーティクル、フィルム、ロッド、懸濁物、及び懸濁物用の粉末などの好適な経口剤形に組み込まれる粉末形態であり得る。あるいは、組成物は、好適な投与剤形に組み込まれる前に粒状であってよい。

【0085】

別の実施形態において、活性薬剤とマトリックス材料とを含む組成物は、静脈内、動脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、関節内、点滴、くも膜下腔内、眼球内、又は尿道内を経由する送達が意図される。本実施形態において、組成物は、注射による注入に好適であり、静注バッグ又はボトルに組み込むための懸濁物又は溶液の形態であってよく、あるいは適切なカテーテルにより目的とされる送達部位に送達されてよい。一実施形態において、組成物は、乾燥粉末又は固体として処方され、これは次に送達前に懸濁物又は溶液に再構成される。乾燥粉末又は固形としての組成物の処方、典型的には、組成物の化学的及び/又は物理的安定性を向上する。乾燥粉末又は固体は、次に例えば水又はその他の液体などの注入に好適な液体と混合され、以降に選択された経路を介し送達され得る懸濁物又は溶液を形成する。更に別の実施形態において、組成物は、徐放剤からの活性薬剤の放出速度を制御するか、さもなければ調整する徐放剤の形態で送達される。徐放剤は、送達前に形成されてよく、あるいは送達後にインサイチュで形成され得る。このような徐放剤は、懸濁物の形態であってよく、あるいはフィルム又はロッドなどのモノリス形態であってよい。可溶性又は腸溶性又は分散性の形態のマトリックスが使用されたとき、活性薬剤は組成物

10

20

30

40

50

の溶解により非常に急速に放出され得る。あるいは、水溶性の乏しいマトリックスを利用することで、活性薬剤は、数時間、数日、又は更には数カ月にわたって放出され得る。

【0086】

別の実施形態において、活性薬剤とマトリックス材料とを含む組成物は、局所送達を意図される。本実施形態において、組成物は、当該技術分野で知られる適切なクリーム及び経皮パッチなどに処方され得る。

【0087】

別の実施形態において、活性薬剤とマトリックス材料とを含む組成物は吸入を意図される。本明細書で使用する時、用語「吸入」は、経口及び経鼻による患者への送達を指す。一実施形態において、吸入に好適な乾燥粉末は、「上気道」に送達される。用語「上気道」は、鼻、口腔、咽頭、並びに／あるいは鼻、口、上咽頭、中咽頭、及び／又は咽頭を含む咽頭経路への送達を指す。別の実施形態において、吸入に好適な乾燥粉末は、「下気道」に送達される。用語「下気道」は、気管、気管支、細気管支、肺胞管、肺胞嚢、及び／又は肺胞への送達を指す。

【0088】

乾燥粉末として気道に送達される医薬品に関し、活性薬剤は、多くの場合、空気力学的直径(AD)を備えた乾燥粉末として処方される。下気道への送達に関し、粉末は、一般に1~5µmの範囲のADを有する。一実施形態において、粒子は、5~100µmのADを有する。別の実施形態において、粒子は、10~70µmのADを有する。更に別の実施形態において、粒子は50µmの平均直径を有する。一実施形態において、このような粒子は、上気道に粒子を送達するよう設計された装置に使用される。別の実施形態において、このような粒子は、経鼻的に粒子を送達するよう設計された装置に使用される。

【0089】

一実施形態において、組成物は、一般的な乾燥粉末吸入器などの好適な吸入装置において使用するための乾燥粉末として処方され得る。別の実施形態において、粉末は、乾燥粉末吸入器に挿入するためのパッケージに包装され得る。好適な乾燥粉末吸入器は、典型的には、所望の位置に粉末を送達させるため、ユニットを通して引き込まれた吸気を破裂させることによるものである。別の実施形態において、組成物は、水性溶液若しくは懸濁物として投与されてよく、又は例えば、軽量式吸入器を用い、プロペラントに含まれる溶液若しくは懸濁物として投与されてよい。本実施形態では、溶液又は懸濁物は、水圧式又は超音波式噴霧化のいずれかを利用する液体噴霧器によりエアロゾル化される。好適なプロペラントを使用できる、圧縮器により駆動された噴霧器も利用される。

【0090】

別の実施形態において、活性薬剤とマトリックス材料とを含む組成物は、眼球若しくは耳内送達が意図される。本実施形態では、組成物は、適切な懸濁液、クリーム、流体、液滴、又は投与に好適なその他の形態に処方され得る。

【実施例】

【0091】

活性薬剤

以下の構造を有し、(6S, 8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) - 6, 9 - ジフルオロ - 17 - ((フルオロメチル)チオ)カルボニル) - 11 - ヒドロキシ - 10, 13, 16 - トリメチル - 3 - オキソ - 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - ドデカヒドロ - 3H - シクロペンタ[a]フェナントレン - 17 - イルプロピオネートとしても知られるプロピオン酸フルチカゾンを実施例において使用した。

【0092】

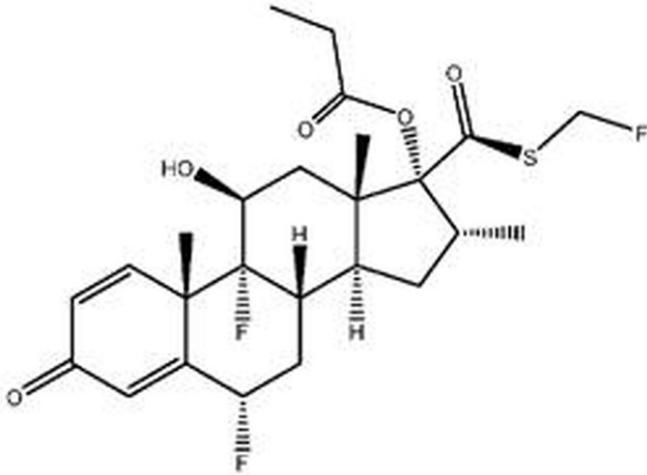
10

20

30

40

【化 1】



10

【 0 0 9 3 】

フルチカゾン は、272 の融点、及び 3.8 の $CLo g P$ 値を有する。これは実質的に水に不溶性である。

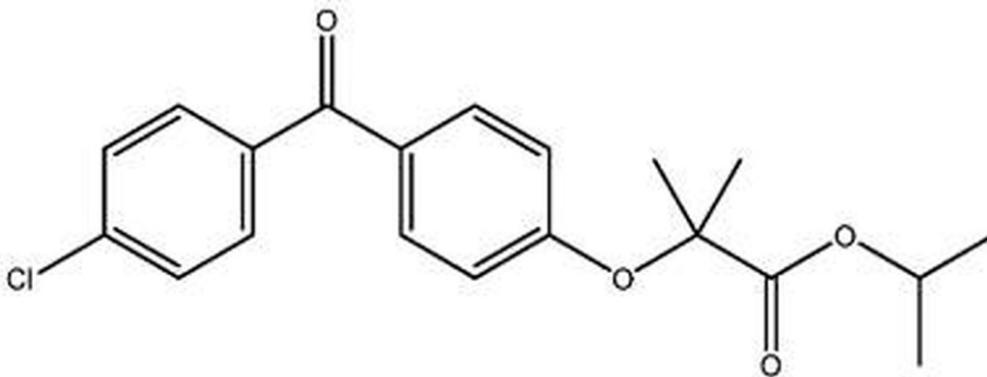
【 0 0 9 4 】

以下の構造を有し、プロパン - 2 - イル 2 - { 4 - [(4 - クロロフェニル) カルボニル] フェノキシ } - 2 - メチルプロパノエートとしても知られるフェノフィブラートを実施例に使用した。

20

【 0 0 9 5 】

【化 2】



30

【 0 0 9 6 】

フェノフィブラートは、80 の融点、及び 5.2 の $CLo g P$ 値を有する。これは実質的に水に不溶性である。

【 0 0 9 7 】

(実施例 1)

50 : 50 アセトン : 水 (重量 : 重量) の溶媒を使用して、温度 20 ~ 25 にて、4.43 重量%フルチカゾン / ラクトースの懸濁液を調製した。すなわち、容器に 1.8 g フルチカゾンと 0.21 g ラクトースとを入れ、90 / 10 フルチカゾン / ラクトース溶液を形成するのに適切な量の溶媒を加えた。本実施例では、水が第 1 の溶媒であり、アセトンが第 2 の溶媒である。フルチカゾンが活性薬剤であり、マトリックス材料は完全にラクトースから構成される。25 下でのフルチカゾンの水への溶解度は $1 \mu g / mL$ 未満である。ラクトースは、25 下で水に可溶性である。フルチカゾンのアセトンへの溶解度は、25 下で $9 mg / mL$ である。最初は 20 ~ 25 であった懸濁液は、熱交換器により 131 超の温度に加熱され、20 g / 分の流速で 400 psig にて Schlick 1.5 気圧のノズルに送り込まれて液滴を形成した。ノズル直前の熱交換器の排出口の温度は表 1 に示すとおりのもので測定された。懸濁液を流速 500 g / 分の乾燥ガスと混合した。溶液の熱交換器中滞留時間は 1 分未満とした。液滴はノズルから乾燥

40

50

チャンバ内に排出された。蒸発した溶媒及び粉末は乾燥チャンバから排出され、粒子はサイクロンを用い捕集された。粒子の湿式収量は86重量%であった。得られた粉末を、室温で終夜減圧乾燥した。その他の実施例1に関する具体的な詳細を表1に要約する。

【0098】

(実施例2及び3)

表1に示すとおり、フルチカゾン及びラクトースの濃度を変更したことを除き、実施例1の手順を行った。スプレー条件も表1に示す。式中、ガス取り込み口温度は乾燥ガスの温度であり、溶液温度は温度 T_3 であり、ガス排出口温度は排出口46にて測定される(図1)。

【0099】

【表1】

表1.

実施例	組成	固形含量 (重量%)	バッチ サイズ (g)	湿式収量 (重量%)	ガス 取り込み口 温度 (°C)	溶液温度 (°C)	ガス 排出口 温度 (°C)
1	90/10フルチカゾン/ ラクトース	4.43	2	86	163	131	60
2	50/50フルチカゾン/ ラクトース	8	3	69	148	131	63
3	10/90フルチカゾン/ ラクトース	29.4	10	57	140	131	60

10

20

【0100】

得られた粉末の解析

Brucker AXS D8 Advance回折計を使用して、実施例1~3の材料を粉末X線回折(PXRD)により評価した。カップの底としてSiC511)プレートを取り付けたLuciTeサンプルカップにサンプル(約100mg)を充填したところ、バックグラウンドシグナルは現れなかった。サンプルを30rpmの速度で面に回転させて、結晶の配向性による影響を最小限に抑えた。x線源(KCu, $\lambda = 1.54$)を、電圧45kVかつ電流40mAにて作動させた。27分の期間にわたり、1.8秒/ステップの速度かつステップサイズ 0.04° /ステップにて、連続的検出スキャンモードで各サンプルについてデータを収集した。 $4^\circ \sim 40^\circ$ の 2θ 範囲にわたりディフракグラムを収集した。図3が、回折パターンを示す。見て取れるとおり、フルチカゾンに帰属する全ての主要な結晶質ピークが実施例において存在し、50%のフルチカゾンサンプルにおいて、ピークのブロードが観察された。

30

【0101】

走査電子顕微鏡法(SEM)でも粉末を評価した。サンプルは以下のとおりに調製した: スプレードライした粒子の形態研究には、走査電子顕微鏡(Hitachi S-3400Ne、倍率4000倍でソフトウェアS-3400を使用)を使用した。SEMによる観察前に、両面テープを使用して粉末をアルミニウムポストに固定し、AuPdによりスパッタコート(Hummer 6.2)した。加速電圧20kVでSEM解析を実施した。SEM画像を図4に示す。これらの図では、粉末が、不規則的な形状をした様々な大きさの粒子を形成したことが示される。

40

【0102】

(実施例4)

50:50アセトン:水(重量:重量)の溶媒を使用して、3.99重量%フェノフィブラート/ラクトース懸濁物を調製した。すなわち、容器に1.8gフェノフィブラートと0.21gラクトースとを入れ、90/10フェノフィブラート/ラクトース溶液を形成するのに適切な量の溶媒を加えた。フェノフィブラートは活性であり、マトリックス材料は完全にラクトースから構成された。25°C下でのフェノフィブラートの水溶解度は、 $250 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満である。ラクトースは25°Cにて水溶性である。フェノフィブラー

50

トは 25 にてアセトンに可溶性である。熱交換器を用い、最初は周囲温度であった懸濁液を 131 超に加熱した後、400 psig にて 20 g / 分の流速にて Schlick 1.5 気圧ノズルに送り込み、液滴を形成した。ノズル直前にある熱交換器の排出口の温度は、表 2 に示すとおりのもので測定された。懸濁液を流速 500 g / 分の乾燥ガスと混合した。液滴はノズルから乾燥チャンバに排出された。蒸発した溶媒及び粉末は乾燥チャンバから排出され、粒子はサイクロンを用い捕集される。粒子の湿式収量は 7.4 重量%であった。得られた粉末を室温で終夜真空乾燥した。実施例 4 についてのその他の具体的な詳細を表 2 に要約する。

【0103】

(実施例 5 及び 6)

フェノフィブラート及びラクトースの濃度を変更したことを除き、表 2 に示すとおりに実施例 4 の手順を行った。表 2 にはスプレー条件も示す。

【0104】

【表 2】

表 2.

実施例	組成	バッチの 大きさ (g)	固形含量 (重量%)	湿式収量 (重量%)	ガス 排出口 温度 (°C)	溶液温度 (°C)	ガス 排出口 温度 (°C)
4	90/10フェノフィブラート/ ラクトース	2	4.43	7.4	150	131	60
5	50/50フェノフィブラート/ ラクトース	4	8	11	148	132	60
6	10/90フェノフィブラート/ ラクトース	20	29.4	36	162	128	60

【0105】

粉末の解析

実施例 1 ~ 3 に記載のものと同じ手順を用い、粉末 X 線回折 (PXRD) により実施例 4 ~ 6 を評価した。図 5 に回折パターンを示す。見て取れるとおり、フェノフィブラートに帰属する全ての主要な結晶質ピークが実施例において存在し、90%及び50%のフェノフィブラートサンプルにおいて、ピークのブロードが観察された。

【0106】

走査電子顕微鏡法でも粉末を評価した。サンプルは実施例 1 ~ 3 に記載のとおり調製した。SEM 画像を図 6 に示す。これらの図では、不規則的な形状及び大きさを有する、相対的になめらかな粒子が示される。

【0107】

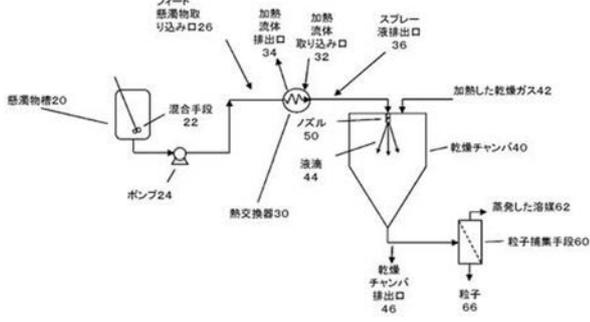
本明細書において記載された用語及び表現は、説明目的として使用され、限定するためのものではなく、並びにかかる用語及び表現の使用により、提示及び記載の特徴又はその一部の均等物を排除することを意図するものではなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ定義されかつ限定されるものと認識されたい。

10

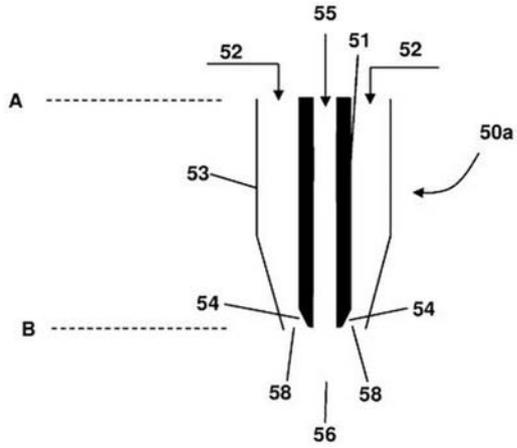
20

30

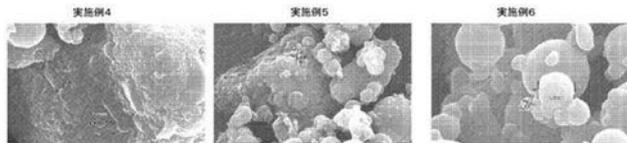
【 図 1 】



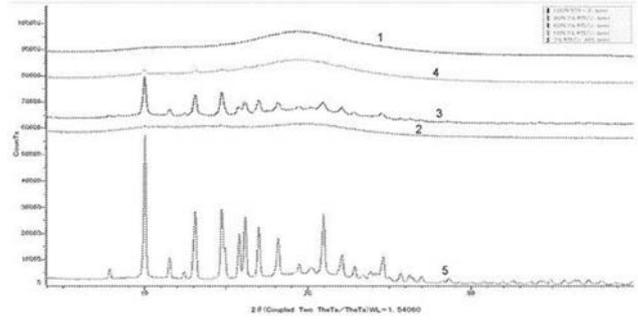
【 図 2 】



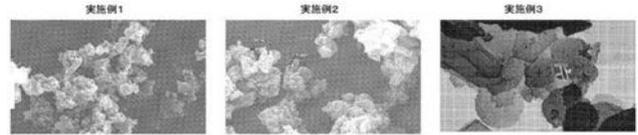
【 図 6 】



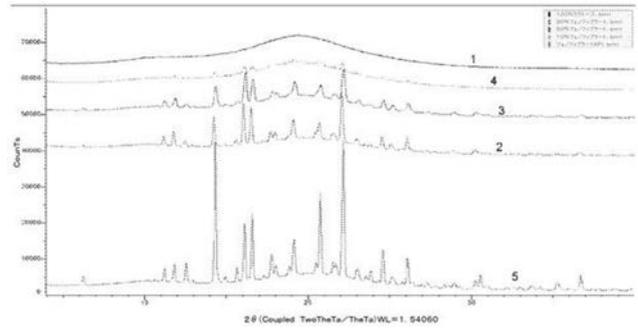
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2015/057601

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/16 ADD.		
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) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/012617 A1 (PFIZER PROD INC [US]; DOBRY DANIEL ELMONT [US]; KETNER RODNEY JAMES [U] 31 January 2008 (2008-01-31) cited in the application page 22, lines 8-15 -----	1-15
X	WO 03/099290 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; BROWN ANDREW BRUCE [US]; FERRITER MATHEW SKELLY) 4 December 2003 (2003-12-04) page 16, lines 8-14; example 3 -----	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 but 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		Date of mailing of the international search report
8 December 2015		15/12/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Schwald, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/057601

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008012617 A1	31-01-2008	EP 2043610 A1	08-04-2009
		PT 2043610 E	22-10-2015
		US 2010028440 A1	04-02-2010
		WO 2008012617 A1	31-01-2008

WO 03099290 A1	04-12-2003	AU 2003251303 A1	12-12-2003
		WO 03099290 A1	04-12-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/42	(2017.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 31/216	(2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 K 31/56	(2006.01)	A 6 1 K 31/56	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 ヴォダック デイビッド トーマス

アメリカ合衆国 97702 オレゴン州 ベンド, ワード ロード 61713

(72) 発明者 フリーセン ドウェイン トーマス

アメリカ合衆国 97702 オレゴン州 ベンド, カラント ウェイ 60779

F ターム(参考) 4C076 AA29 CC04 CC21 CC30 DD09 DD09A DD38 DD38A DD41 DD41A
DD43 DD43A DD49 DD49A DD51 DD51A DD67 DD67A EE23 EE23A
EE30 EE30A EE41 EE41A EE48 EE48A FF01 FF33 FF34 FF36
FF63 GG09
4C086 AA01 AA02 DA08 GA16 MA02 MA05 NA02 NA03 NA11 ZB11
ZC08 ZC33 ZC41
4C206 AA01 AA02 DB25 DB43 KA01 MA02 MA05 NA02 NA03 NA11
ZB11 ZC08 ZC33 ZC41