

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5698423号

(P5698423)

(45) 発行日 平成27年4月8日(2015.4.8)

(24) 登録日 平成27年2月20日(2015.2.20)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K	47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K	47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26

請求項の数 25 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2002-504979 (P2002-504979)	(73) 特許権者	510119784
(86) (22) 出願日	平成13年6月27日(2001.6.27)		ベクトウラ・リミテッド
(65) 公表番号	特表2004-501183 (P2004-501183A)		イギリス・SN14・6FH・ウィルトシャー・チッペンハム・プロスペクト・ウエスト・1
(43) 公表日	平成16年1月15日(2004.1.15)	(74) 代理人	100065248
(86) 国際出願番号	PCT/GB2001/002860		弁理士 野河 信太郎
(87) 国際公開番号	W02002/000197	(72) 発明者	スタニフォース, ジョン, ニコラス
(87) 国際公開日	平成14年1月3日(2002.1.3)		イギリス、バス ビーエー2 2エステー
審査請求日	平成20年5月26日(2008.5.26)		ー、ブルームフィールド ロード、ハイ
審判番号	不服2013-1444 (P2013-1444/J1)		ツリーズ
審判請求日	平成25年1月25日(2013.1.25)		
(31) 優先権主張番号	00113608.4		
(32) 優先日	平成12年6月27日(2000.6.27)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
(31) 優先権主張番号	0029263.1		
(32) 優先日	平成12年11月30日(2000.11.30)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物で使用するための粒子の製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性成分の添加に先立って、賦形剤材料の粒子を付加材料の粒子の存在下で微粉碎する微粉碎工程であって、前記微粉碎工程が、メカノフュージョン、超遠心分離ミル、ジェットミル、高圧ホモジナイザー、ピーズミル攪拌、高エネルギーメディアミル、ハイブリダイゼーション、エアージェットミル、ピンミル、ハンマーミルまたはナイフミルを含み、前記付加材料が付着防止剤であり、前記微粉碎工程が賦形剤粒子の表面に分散・付着した付加粒子をもたらず、吸入用医薬組成物で使用するための複合賦形剤粒子を製造する方法。

【請求項 2】

賦形剤材料の粒子の空気力学的粒径が、微粉碎工程中に少なくとも20%減少する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

賦形剤材料の粒子の空気力学的粒径(MMAD)が、微粉碎工程中に少なくとも50%まで減少する請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

微粉碎工程後、複合賦形剤粒子の空気力学的粒径が50 μm未満である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

微粉碎工程が、液体の存在下で行われる請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

【請求項 6】

微粉碎工程後、液体を除去する工程からなる請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

液体を噴霧乾燥で除去する請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

微粉碎工程後、複合賦形剤粒子が、凝集した粒子を形成するために凝集される凝集工程からなる請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

凝集工程が、噴霧乾燥工程である請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

賦形剤材料が、結晶糖である請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 11】

付加材料が、アミノ酸からなる請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

付加材料が、リン脂質からなる請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

付加材料が、ステアリン酸金属塩からなる請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

医薬組成物で使用するための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項の方法で製造された複合賦形剤粒子。

20

【請求項 15】

各複合賦形剤粒子が、賦形剤材料からなる粒子と賦形剤材料の粒子の表面に分散・付着した付加材料の粒子とを含み、20 μm 未満の空気動学的粒径を有する、吸入用医薬組成物で使用するための複合賦形剤粒子。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項の方法で製造されるか、または請求項 15 に記載の複合賦形剤粒子および活性粒子からなる医薬組成物。

【請求項 17】

乾燥粉末であり、かつ、乾燥粉末吸入器で使用するのに適した請求項 16 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 18】

担体粒子からなる請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

担体粒子の重量に対して1~40%の量の複合賦形剤粒子からなる請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

担体粒子が、亀裂表面を有する請求項 18 または請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

担体粒子が、0.75g/cm³未満のタップ密度を有する結晶糖の粒子である請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 22】

担体粒子が、水銀注入多孔度測定法で測定された0.6g/cm³未満のかさ密度を有する請求項 18 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

担体粒子が、少なくとも175 μm のMMADを有する請求項 18 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

噴射剤からなり、かつ、加圧計測付吸入器で使用するのに適した請求項 16 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 25】

活性粒子、活性粒子を担持するための担体粒子、および請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法で製造されるか、または請求項 15 に記載の複合賦形剤粒子からなり、各々の複合賦形剤粒子が賦形剤材料の粒子の表面に分散・付着した付加材料の粒子を有する賦形剤材料の粒子からなり、付加材料が吸入器の操作で担体粒子からの活性粒子の放出の促進に適した、乾燥粉末吸入器で使用するための乾燥粉末。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、粒子および粒子の製造法に関するものである。特に、本発明は、医薬用の賦形剤材料からなる複合賦形剤粒子の製造方法に関するものである。

10

【0002】

患者に微細な粒子の形態で薬剤を投与することは、公知のことである。例えば、肺投与における粒状医薬品組成物は、患者にて吸入される。肺投与は、喘息のような呼吸障害の治療または緩和用の医薬品、ならびに何らかの生物学的に巨大な分子の経口摂取に適さない医薬品で特に適している。薬剤の呼吸器系への投与で公知な装置は、加圧計測付吸入器 (pMDI's) および乾燥粉末吸入器 (DPI's) を含む。

【0003】

粒子を肺の深くに運ぶため、粒子は、例えば 10 μm 未満の空気力学的粒径を有する大変微細なものでなければならない。

【0004】

しかし、そのような小さな粒子は、容量に対する表面積の値が高いため、熱力学的に不安定であり、極めて過剰な表面自由エネルギーを提供し、そして粒子が凝集するのを促進する。小さな粒子の凝集および粒子の吸入器の壁面への付着は、吸入器で、活性粒子が大きな凝集として吸入器から出るか、または吸入器から出られずに吸入器の内部に付着したままとなることが課題である。

20

【0005】

そのような事態を改善するため、乾燥粉末吸入器で使用する乾燥粉末は、しばしば、活性材料の微細な粒子と混合された賦形剤材料の粒子を含む。そのような賦形剤材料の粒子は、きめが粗く、例えば 90 μm より大きい空気力学的粒径 (そのような粗い粒子は、担体粒子として引用される) を有しているか、または、それらは微粒子であってもよい。

30

【0006】

存在するとすれば、吸入用の微細な活性粒子のエーロゾルを形成するため、他の活性粒子および担体粒子からの活性粒子を分散させる工程は、肺呼吸で望ましい部位に達する活性材料の用量の割合の決定で重要である。そのような分散効果を改善するため、付加材料を組成物に組み込むことは公知である。そのような付加材料は、粒子間の引力を減少し、それによって粒子の分散を促進すると考えられる。

【0007】

WO 97/23485 は、担体粒子と、担体粒子からの活性粒子の分散を促進する付加材料からなる吸入用の粉末を開示している。活性粒子が、表面エネルギーが高く、吸入器の操作で放出されない担体粒子に大変しっかりと結合される部位であると考えられる表面の凹凸を除去するため、直径 90 ~ 125 μm の担体粒子の緩やかな微粉碎の使用も開示されている。ある場合、担体粒子は、付加材料の存在下で緩やかに微粉碎される。しかし、全ての場合、微粉碎処理は、担体粒子の大きさが、実質的に変化しないように緩やかなものである。

40

【0008】

本発明は、賦形剤材料の粒子が付加材料の存在下で微粉碎される微粉碎工程からなる、医薬組成物で使用するための複合賦形剤粒子の製造方法を提供する。

【0009】

付加材料は、吸入用の乾燥粉末製剤に含まれている場合、吸入器の操作でエーロゾルを形成する粒子、特に活性粒子の分散を促進する材料である。付加材料および付加材料を含む乾燥粉末製剤は、WO 97/23485 で開示されている。付加材料は、活性粒子、担体粒子お

50

よび付加材料からなる乾燥粉末が、乾燥粉末吸入器を経由して投与した場合、(吸入器の操作で)担体粒子からの活性粒子の放出の促進に特に適している。

【0010】

付加材料が、賦形剤とは異なる材料であることが、理解されるであろう。

【0011】

賦形剤材料の粒子の微粉碎は、付加材料の存在下で極めて小さな粒子を製造し、および/または、付加材料が存在しないで行った同等の工程よりも短い時間で少ないエネルギーを必要とすることが判明した。本発明の方法を使うと、1 μ m未満の空気動学的粒径(MMAD)または体積平均径(volume median diameter)(VMD)を有する複合賦形剤粒子を製造することができる。他の微粉碎方法では、しばしばそのような小さな粒子を製造することはできない。さらに、複合賦形剤粒子が医薬組成物に含まれている場合、付加材料は、その組成物の患者への投与、例えば乾燥粉末吸入器の操作を通して活性粒子の分散を促進する。(「乾燥粉末吸入器の操作」とは、通常、粉末の用量が、患者の吸入によって吸入器の残余場所から排除される間の工程を引用している。その工程は、粉末を用時調節の乾燥粉末吸入器に装填した後にあたる。)分散の促進の程度は、ほぼ同じ大きさの賦形剤材料の粒子と付加材料との単純な混合で製造される組成物と比べて向上していることが判明した。このことは、本発明の方法が賦形剤粒子の表面で付加材料の分散を向上させたためであると思われる。

10

【0012】

賦形剤材料の粒子は、賦形剤材料の50重量%以上、好ましくは80重量%以上、さらに好ましくは賦形剤の95重量%以上からなってもよい。好ましくは、賦形剤材料の粒子は、本質的に賦形剤材料からなる。

20

【0013】

本発明の方法は、複合賦形剤粒子を製造する。

【0014】

複合賦形剤粒子は、それらの表面上にある量の付加材料を有する賦形剤材料の粒子である。付加材料の量は、例えば、付加材料が溶液として存在し、微粉碎工程後に除去され、活性または賦形剤の粒子の表面に付加材料の残渣のみを残す場合には、ごく少なくてもよい。

【0015】

付加材料は、賦形剤材料の粒子の表面をコートした形態であってもよい。コーティングは、不連続なコーティングであってもよい。付加材料は、賦形剤材料の粒子の表面に付着する粒子の形態でもよい。

30

【0016】

医薬組成物は、小さな粒子、例えば50 μ m未満の空気動学的粒径の粒子の形態の賦形剤材料からなる医薬組成物でもよい。

【0017】

この中で使用される「微粉碎」という用語は、粗い粒子(例えば、100 μ mより大きな空気動学的粒径の粒子)を、50 μ m以下の空気動学的粒径の微細な粒子にまで破壊しえる十分な力を、賦形剤材料の粒子に適用する何れかの機械的な工程を意味する。例えば、微粉碎工程は、賦形剤粒子を150~200 μ mのMMADを有する同等の重さのラクトースに置き換えると、ラクトースのMMADを50 μ m未満に減少できる工程であってもよい。その力の程度を適用しない方法は、本発明の方法に効果がないことが判った。それは、付加材料の賦形剤粒子の表面への効果的な混合と効果的な適用を達成されるように、賦形剤材料の個々の粒子を分割するのに、力の程度が必要とされるためと思われる。しかし、賦形剤材料の粒子が既に微粒子で、例えば、微粉碎工程前に60 μ m未満の空気動学的粒径を有する場合、これらの粒子の大きさは、有意に減少しないであろうと理解すべきである。重要なことは、その微粉碎工程が粒子に対して有意に高い程度の力またはエネルギーを付すということである。

40

【0018】

50

広範囲の微粉碎装置および条件が、本発明の方法で使用するのに適している。要求される力の程度を供給するための適切な微粉碎条件、例えば微粉碎強度および継続時間の選択は、上記のように、微粉碎が粗い粒子を破壊しえるような微粉碎条件をどのようにして取り決めるかを理解した当業者の能力の範囲内にある。ボールミル微粉碎は、好ましい方法である。あるいは、粒子を含む液体が高いせん断および乱流の条件を生み出す高圧で、バルブを介して押し通される高圧ホモジナイザーを使用してもよい。粒子へのせん断力、粒子と機械表面または他の粒子との間での衝撃、および液体の加速によるキャピテーションが全て粒子の破断に寄与できる。そのようなホモジナイザーは、複合賦形剤粒子の大規模な製造での使用には、ボールミルよりも適しているであろう。適したホモジナイザーは、4000 Barまで加圧できるEmulsiFlexの高圧ホモジナイザー、Niro Soaviの高圧ホモジナイザー(2000 Barまで加圧できる)およびMicrofluidics Microfluidiser(最大圧2750 Bar)を含む。あるいは、微粉碎工程は、ビーズミル攪拌器、例えば、DYNOMIL(Willy A. Bachfen AG、スイス)またはNetzsch高エネルギーメディアミルを含んでいてもよい。Mechano-Fusion方式(細川ミクロン社)およびHybridizer(奈良)も、本発明での使用に適している。その他の可能性のある微粉碎装置は、エアージェットミル、ピンミル、ハンマーミル、ナイフミルおよび超遠心分離ミルを含む。好ましくは、微粉碎工程は、付加材料が微細な粒子または蒸気として漏れるのを防ぐ密閉工程である。ジェット微粉碎が使用できるか、ある場合、例えば付加材料が非常に小さい粒子、例えば直径が1 μm未満である場合、ジェットミルから付加材料が損失される可能性がある。

【0019】

賦形剤材料が微粉碎工程の前に粗い粒子形態である場合、それらの大きさは、微粉碎工程の間で実質的に減少されるであろう。

【0020】

賦形剤材料の粒子の空気動学的粒径は、微粉碎工程の間に、実質的に減少されるであろう。より好ましくは、微粉碎工程の間に、賦形剤材料の粒子の空気動学的粒径(MMAD)が10%、有利には少なくとも20%まで、好ましくは少なくとも50%まで、より好ましくは少なくとも70%まで減少される。

【0021】

微粉碎工程後の複合賦形剤粒子の空気動学的粒径は、好ましくは50 μm未満、有利には20 μm未満、より好ましくは15 μm未満、および特に好ましくは10 μm未満である。さらに、複合賦形剤粒子の90重量%は、50 μm未満、有利には20 μm未満、より好ましくは15 μm未満、および特に好ましくは10 μm未満の直径を有していてもよい。複合賦形剤粒子の空気動学的粒径は、通常、0.1 μm以上であろう。

【0022】

微粉碎工程は、密閉容器内、例えばボールミル内で行ってもよい。密閉容器の使用は、ジェットミルまたは他の開放系工程で起こるのがみられる付加材料の極めて微細な粒子または蒸気の損失を防ぐ。微粉碎は、乾燥、すなわち、液体が存在せず、かつ、微粉碎される混合物が乾燥微粒子の形態の状態でもよい。微粉碎は、好ましくは湿式であり、つまり、微粉碎工程は液体の存在下で行われる。液体媒体は、水性または非水性、高または低揮発性で、賦形剤粒子を有意な程度に溶解しない限りの何らかの固体含有のもでもよく、その粘度は、ボールの運動を妨げる程高くはない。付加材料は、液体には溶解されず、粒子の形態で存在するのが好ましい。しかし、付加材料が液体媒体に溶解してもよく、その場合、微粉碎工程の間に溶液として存在し、粒子表面で吸収されるであろう。液体媒体の存在は、賦形剤材料粒子の容器の壁面での密集を妨げるのに役立つ、さらに、乾燥微粉碎と比べ、付加材料が賦形剤材料粒子の表面上により均一に拡散させることができる。好ましくは、本方法は、微粉碎工程後、液体を除去する工程からもなる。そのことは、ふるいにかけた後、噴霧乾燥または液体の蒸発(必要に応じて、材料の大きな凝集または塊を壊す微粉碎や凍結乾燥を伴う)によって行われてもよい。液体は、噴霧乾燥にて除かれるのが好ましい。

【0023】

上記の通り微粉碎工程後に製造される複合賦形剤粒子は、医薬組成物、例えば吸入用の粉末または懸濁液での使用に適した大きさであってもよい。しかし、複合賦形剤粒子をより小さく、かつ、微粉碎工程後、複合材料粒子を、凝集した粒子を形成するために凝集される凝集工程を有することが望ましい。その場合、要求に応じて作られた大きさの凝集体が製造されるであろう。好ましくは、凝集工程は、噴霧乾燥工程である。噴霧乾燥条件は、1000 μm ~ 0.5 μm の範囲で望ましい大きさを有する小滴を製造すべく選択できる。製造される凝集体の大きさは、主として噴霧供給材料中の複合賦形剤粒子の濃度および小滴の大きさに依存するであろう。別の材料、例えば結合剤は、噴霧供給材料に含まれてもよい。微粉碎工程が湿式微粉碎である場合、懸濁液またはスラリーが、微粉碎工程直後に噴霧乾燥されてもよい。凝集は、流動床乾燥機または造粒機で行われてもよい。

10

【0024】

付加材料の最適量は、付加材料の化学組成および他の特性ならびに賦形剤材料の性状に依存しているであろう。通常、複合粒子中の付加材料の量は、賦形剤の重量に対して60重量%未満であろう。しかし、ほとんどの付加材料において、付加材料の量は、微粉碎される付加材料および賦形剤材料の総重量に対して40% ~ 0.25%、好ましくは30% ~ 0.5%、さらに好ましくは20% ~ 2%の範囲とされるべきであると考えられる。通常、付加材料の量は、微粉碎される付加材料および賦形剤材料の総重量に対して少なくとも0.01重量%である。

【0025】

例えば液体微粉碎媒体を濾去する際に、粒子が濾液で運び去られるように付加材料が工程中で損失される場合、複合賦形剤粒子で望まれるよりも多くの付加材料を、微粉碎工程の開始時に加える必要があるであろう。

20

【0026】

有利には、付加材料は、付着防止材であり、複合賦形剤粒子同士および複合賦形剤粒子と医薬組成物に存在する他の粒子との間の粘着性を減少させるであろう。

【0027】

有利には、付加材料は、抗摩擦剤(glidant)であり、例えば、乾燥粉末吸入器で医薬組成物により良好な流動性を与え、より良好な投与再現性を導くであろう。

【0028】

抗付着防止材または抗摩擦剤で言及される場合、たとえそれらが通常抗付着防止材または抗摩擦剤とされなくとも、粒子同士での粘着性を減少させることができるか、または吸入器で粉末の流動性を改善するものが含まれるべきである。例えば、ロイシンは、ここで定義される抗付着防止材であり、通常、抗付着防止材とみなされるが、しかし、レシチンは、複合賦形剤粒子同士、および複合賦形剤粒子と医薬組成物で存在する他の何れかの粒子との粘着を減少させる傾向があるので、たとえ通常抗付着剤であるとしてみなされなくとも、この中で抗付着防止材であると定義される。

30

【0029】

有利には、付加材料は、生理学的に受容な材料からなる。

【0030】

付加材料は、1つ以上の材料の組み合わせを含んでいてもよい。

40

【0031】

付加材料の化学組成は、特に重要であると理解されるであろう。好ましくは、付加材料は、天然に存在する動物または植物の物質である。

【0032】

有利には、付加材料は、アミノ酸とその誘導体、ならびにペプチドと0.25 ~ 1000Kdaの分子量を有するポリペプチドおよびその誘導体から選択される1つ以上の化合物を含む。アミノ酸、ペプチドまたはポリペプチド、ならびにペプチドおよびポリペプチドの誘導体は、生理学的に受容されることができ、かつ、吸入で活性粒子の受容しうる放出を与える。

【0033】

50

付加材料は、アミノ酸からなるのが特に有利である。付加材料は、1つ以上の次の何れかのアミノ酸：ロイシン、イソロイシン、リジン、バリン、メチオニン、フェニルアラニンからなってもよい。付加物は、塩またはアミノ酸の誘導体、例えばアスパルテームまたはアセスルフェームKでもよい。好ましくは、付加粒子は、実質的に、アミノ酸、より好ましくはロイシン、有利にはL-ロイシンからなる。D-およびDL-型を使用してもよい。上で示したように、ロイシンは、活性粒子を吸入により特に効果的に分散することが判った。

【0034】

付加材料は、1つ以上の水溶性物質を含んでいてもよい。これは、付加物が肺のより下方に到達すると、体での物質の吸収を助ける。付加材料は、双極性イオンを含んでもよく、それらは両性イオンでもよい。

10

あるいは、付加材料は、リン脂質またはその誘導体からなってもよい。レシチンは、付加材料にとって良好な材料であることが判明した。

【0035】

付加材料は、ステアリン酸金属塩あるいはその誘導体、例えば、ステアリルフマル酸ナトリウム塩またはステアリルラクトースナトリウム塩からなるのが好ましい。有利には、付加材料がステアリン酸金属塩からなる。例えば、ステアリン酸マグネシウム塩、ステアリン酸カルシウム塩、ステアリン酸ナトリウム塩またはステアリン酸リチウム塩。好ましくは、付加材料はステアリン酸マグネシウム塩からなる。

【0036】

20

付加材料は、1つ以上の界面活性材料、特に固体状態で、界面活性剤である材料を含んでいるか、または、それからなっているもよく、それは水溶性、例えばレシチン、特に大豆レシチン、または実質的に非水溶性、例えばオレイン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、エルカ酸、ベヘン酸またはベヘン酸グリセリンのようなそれらの誘導体(例えばエステル類および塩類)のような固体状態の脂肪酸でもよい。そのような材料の具体的な例は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロールならびに天然の他の例および合成肺界面活性剤；リポソーム製剤；ラウリン酸およびその塩、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム；Dynsan 118およびCutina HRのようなトリグリセリド；および一般的な糖エステル類である。

【0037】

30

他の可能性のある付加材料は、タルク、二酸化チタン、二酸化アルミニウム、二酸化ケイ素および澱粉を含む。

【0038】

付加材料は、アミノ酸、レシチン、リン脂質およびステアリン酸金属塩(特にステアリン酸マグネシウム塩)からなる群から選択される1つ以上の材料からなるのが好ましい。

【0039】

付加材料の上記の議論は、本来、乾燥粉末吸入器用の医薬組成物で、これら付加材料の使用に関するものである一方、本発明の複合賦形剤粒子は、活性材料の小さな粒子をエーロゾルクロード(cload)に分散させる必要がある何れかの医薬組成物で使用するのに適していることを理解すべきである。それゆえ、複合賦形剤粒子は、エーロゾルまたはクロードとして投与される医薬組成物で使用するのに特に適している。そのような組成物は、乾燥粉末吸入器用の粉末、加圧計測付吸入器で使用するための懸濁液を含む。

40

【0040】

「活性粒子」および「活性材料の粒子」という用語は、この中で互換的に使われる。明細書を通して引用される活性粒子は、1つ以上の薬理活性剤からなる。活性粒子は、有利には、本質的に1つ以上の薬理活性剤から構成される。適した薬理活性剤は、治療および/または予防で使用するための材料である。製剤に含まれてもよい活性剤は、呼吸器疾患のような疾患の治療のため、通常、吸入器にて経口で投与されるこれらの製造物、例えば-アゴニストを含む。

【0041】

50

活性粒子は、少なくとも1つの β_2 -アゴニスト、例えばターブタリン、サルブタモール、サルメテロールおよびホルモテロールから選択される1つ以上の化合物からなってもよい。望ましくは、活性粒子は、それらが貯蔵および使用条件下で互いに適合することを条件とし、これら活性剤の1つ以上からなってもよい。好ましくは、活性粒子は、硫酸サルブタモールの粒子である。この中で活性剤に対する言及は、生理学的に受容な誘導体を含むことを理解すべきである。上記の β_2 -アゴニストの場合、生理学的に受容な誘導体は、特に硫酸塩を含む塩を含む。

【0042】

活性粒子は、臭化イパトロピウムの粒子でもよい。

【0043】

活性粒子は、ベクロメタソンジプロピオネート、またはフルチカソンのようなステロイドを含んでもよい。活性成分は、ナトリウムクロモグリケートまたはネドクロミルであってもよいクロモンを含んでもよい。活性成分は、ロイコトリエン受容体アンタゴニストを含んでもよい。

【0044】

活性粒子は、炭水化物、例えばヘパリンを含んでもよい。

【0045】

活性粒子は、有利には、肺を経由する循環系統で、都合よく吸収されることができる全身的な使用で、治療上、活性な薬剤からなってもよい。例えば、活性粒子は、ペプチドまたはポリペプチドあるいはDNase、ロイコトリエンまたはインスリン(代用インスリンおよびプロ-インスリンを含む)、シクロスポリン、インターロイキン、サイトカイン、抗サイトカインおよびサイトカイン受容体、ワクチン(インフルエンザ、麻疹、「抗麻酔薬」抗体、髄膜炎を含む)、成長ホルモン、ロイプロリドおよび関連する類似体、インターフェロン、デスモプレシン、免疫グロブリン、エリスロポエチン、カルシトニンならびに副甲状腺ホルモンのようなタンパク質からなってもよい。本発明の医薬組成物は、特に、インスリンの糖尿病患者への投与、つまり、それらの薬剤を使用した通常の侵襲性の投与技術を回避する用途を有していてもよい。

【0046】

本発明の複合賦形剤粒子は、有利には、痛み除去に使用するためのものであってもよい。痛み除去剤として含まれるであろう非オピオイド鎮痛剤は、例えば、アルプラゾラム、アミトリプチリン、アスピリン、バクロフェン、ベンゾジアゼピン、ビスホスホン酸エステル、カフェイン、カルシトニン、カルシウム抑制剤、カルバマゼピン、クロニジン、コルチコステロイド、ダントロレン、デキサメタゾン、パミドロン酸二ナトリウム塩、エルゴタミン、フレカイニド、ヒドロキシジン、ヒオスシン、イブプロフェン、ケタミン、リグノカイン、ロラゼパム、メトトリメプラジン、メチルプレドニゾロン、メキシレチン、ミアンセリン、ミダゾラム、NSAID、ニモジピン、オクトレオチド、パラセタモール、フェノチアジン、プレドニゾロン、ソマトスタチンである。適したオピオイド鎮痛剤は、アルフェentanil塩酸塩、アルファプロジン塩酸塩、アニレリジン、ベジトラミド、ブレンオルフィン塩酸塩、ブトルファノール酒石酸塩、カーフェentanilクエン酸塩、シラマドール、コデイン、デキストロモラミド、デキストロプロキシフェン、デゾシン、ジアモルヒネ塩酸塩、ジヒドロコデイン、ジピパノン塩酸塩、エナドリン、エプタゾシン臭化水素酸塩、エトヘプタジクエン酸塩、エチルモルヒネ塩酸塩、エトルフィン塩酸塩、フェンタニルクエン酸塩、ヒドロコドン、ヒドロモルホン塩酸塩、ケトベミドン、レボメサドン塩酸塩、レボメタジル酢酸塩、レボルファノール酒石酸塩、メブタジノール塩酸塩、メタドン塩酸塩、モルヒネ、ナルブフィン塩酸塩、ニコモルヒネ塩酸塩、アヘン、混合されたアヘンアルカロイドの塩酸塩、パパベレタム、オキシコドン、オキシモルホン塩酸塩、ペンタモルホン、ペンタゾシン、ペチジン塩酸塩、フェナゾシン臭化水素酸塩、フェノペリジン塩酸塩、ピセナドール塩酸塩、ピリトラミド、プロピラムフマル酸塩、レミフェentanil塩酸塩、スピラドリンメシレート、サフェentanilクエン酸塩、チリデート塩酸塩、トナゾシンメシレート、トラマドール塩酸塩、トレフェentanilである。痛み除去用

10

20

30

40

50

の製剤に関連する本発明の用途の例は、鎮痛剤としてのクエン酸フェンタニール塩または偏頭痛の治療のための薬剤、例えばジヒドロエルゴタミンメシレートからなる複合粒子を含む製剤である。

【0047】

複合粒子は、例えば抗がん活性、抗ウイルス、抗生物質、筋弛緩、抗鬱、抗痙攣用の薬剤またはワクチンの局所投与用の製剤にも使用できる。

【0048】

この中で使用されている賦形剤という用語は、医薬製剤での含有が受容な固体で、一般的な医薬的に不活性な材料を意味する。賦形剤材料は、糖アルコール類；ポリオール類、例えばソルビトール、マニトールとキシリトール、および単糖類および二糖類を含む結晶糖類；塩化ナトリウムおよび炭酸カルシウムのような無機塩類；ナトリウム乳酸塩のような有機塩類；ならびに尿素、多糖類、例えば澱粉のような他の有機化合物およびその誘導体；オリゴ糖類、例えばシクロデキストリンおよびデキストリン；から選択される1つ以上の材料で構成されてもよい。有利には、賦形剤材料は、結晶糖、例えば、グルコースまたはアラビノースのような単糖類あるいはマルトース、サッカロース、ブドウ糖またはラクトースのような二糖類である。賦形剤材料は、ラクトースであるのが好ましい。

【0049】

本発明は、医薬組成物、好ましくは吸入用医薬組成物、さらに好ましくは乾燥粉末吸入器用の粉末で使用するための複合賦形剤粒子をも提供する。

【0050】

本発明は、さらに、各々の複合賦形剤粒子が20 μm 未満の空気動力学的粒径を有し、賦形剤材料の粒子表面に、賦形剤材料および付加材料の粒子からなる医薬組成物で使用する複合賦形剤粒子を提供する。好ましくは、複合賦形剤粒子は、15 μm 未満、有利には10 μm 未満、より好ましくは5 μm 未満のMMADを有する。さらに複合賦形剤粒子の90重量%は、50 μm 未満、有利には20 μm 未満、より好ましくは15 μm 未満、より有利には10 μm 未満、特に有利には5 μm 未満の直径を有していてもよい。

【0051】

当業者が、基本とされる質量、容量、空気力学、表面、数と他の直径との間で、似通る方法に変換できることは理解されるであろう。

【0052】

MMADをインピンジャ、例えば、多段液体インピンジャを使って測定してもよい。体積平均径およびある値未満の直径を有する粒子の割合の測定を、マルベルンレーザー光散乱法にて測定してもよい。

【0053】

本発明は、さらに、複合賦形剤粒子からなる医薬組成物を提供する。好ましくは、医薬組成物は乾燥粉末であり、乾燥粉末吸入器で使用するのに適している。そのような医薬組成物は、本質的に、複合賦形剤粒子および活性粒子のみからなるか、または、担体粒子および香味剤のような付加成分からなってもよい。担体粒子は、あらゆる受容しえる賦形剤材料または材料の組み合わせでもよい。例えば、担体粒子は、糖アルコール類、ポリオール類および結晶糖類から選択される1つ以上の材料からなってもよい。その他の適した担体は、塩化ナトリウムおよび炭酸カルシウムのような無機塩類、ナトリウム乳酸塩のような有機塩類、ならびに多糖類およびオリゴ糖類のような他の有機化合物を含む。有利には、担体粒子は、ポリオールである。特に、担体粒子は結晶糖、例えばマニトール、ブドウ糖またはラクトースの粒子であろう。好ましくは、担体粒子はラクトースである。

【0054】

有利には、担体粒子の実質的に全て(重量による)が、20 μm ~1000 μm の間、より好ましくは50 μm ~1000 μm の間にある直径を有する。好ましくは、担体粒子の実質的に全て(重量による)の直径が355 μm 未満で、20 μm ~250 μm にある。好ましくは、担体粒子の少なくとも90重量%は、60 μm ~180 μm の直径を有する。担体粒子の比較的大きな直径は、小さな粒子が担体粒子の表面へ付着し、そして良好な流動性ならびに同調特性を生じ、肺の低

10

20

30

40

50

部で活性粒子の堆積が増えるよう気道で活性粒子の放出を改善する機会を改善する。

【0055】

(存在するとすれば)担体粒子、複合賦形剤粒子および活性粒子が混合される比率は、もちろん、使用される吸入器の型、使用される活性粒子の型および必要とされる投与量に依存するであろう。

【0056】

担体粒子が医薬組成物に含まれる場合、担体粒子の重量に対して複合賦形剤粒子は、好ましくは1%~40%、より好ましくは5%~20%の量で存在する。担体粒子は、活性粒子、複合粒子および担体粒子の混合重量に対して少なくとも50%、より好ましくは60%、有利には75%の量で存在する。

10

【0057】

担体粒子は、好ましくは、この中で一括して亀裂として引用される比較的大きな亀裂、つまり溝と谷および他の凹領域がある表面を有している。亀裂は、好ましくは少なくとも幅5 μm で少なくとも深さ5 μm に及び、好ましくは少なくとも幅10 μm で深さ10 μm 、最も好ましくは少なくとも幅20 μm で深さ20 μm であるべきである。亀裂が入った担体粒子は、わずかに凝離しているか、またはほとんど凝離していない亀裂で、比較的多量の微粒子(「微粒子」という用語は、活性粒子と複合賦形剤とを組合したものを引用している)を保持することができるという特に有益な点を提供する。そのことは、製剤の使用で生成される良好な呼吸に適した分画の基礎となると考えられる。

【0058】

有利には、微粒子の含量は、微粒子および担体粒子の総重量に対して50重量%未満であり、より好ましくは20重量%未満である。微粒子の含量は、微粒子および担体粒子の総重量に対して少なくとも5重量%であることが好ましい。本発明は、各々の場合で微粒子および担体粒子の総重量に対して少なくとも10%、例えば、微粒子の10~20重量%または少なくとも20%、例えば微粒子の20~50重量%を含む製剤の場合に特に利点を生じる。微粒子の含量は、微粒子の総重量に対して各々の場合で、活性粒子の0.1~90重量%、複合賦形剤粒子の0.1~99重量%を含んでいてもよい。しかし、多くの場合には、活性粒子は微粒子の総重量の半分未満からなる。

20

【0059】

多数の方法が、担体粒子が、実質的に凝離することなく比較的多くの微粒子含量を保持する上記能力を提供する亀裂表面を有するかどうかを測定するのに使用できる：

30

【0060】

1. タップ密度の測定

亀裂が入った担体粒子のタップ密度は、約6%以上、好ましくは15%以上であり、同一材料で、および吸入用粉末の製造で従来使用されているある種の典型的な担体粒子に特有な粒子のタップ密度より低い。結晶糖類、例えばラクトースの亀裂が入った担体粒子の場合、亀裂が入った粒子のタップ密度は、0.75g/cm³未満、好ましくは0.70 g/cm³未満である。市販のDPI製剤の製造で従来使われている等級のラクトースのタップ密度は、一般に約0.8g/cm³である。この中で引用されているタップ密度を、次のようにして測定できる：

【0061】

測定シリンダーを、上皿天秤(2ヶ所)で秤量する。凡そ50gの粉末を測定シリンダーに導入し、そして重量を記録する。粉末を含んだ測定シリンダーを、衝撃容量計(jolting volumeter)(Jel Stampfvolumeter)に取り付ける。衝撃容量計を200回タップするようにセットする。各々のタップの間に、測定シリンダーを引き上げ、規定した距離を落下させる。200回のタップ後、粉末の容量を測定する。タップを繰り返し、そして新たな容量を測定する。粉末がこれ以上沈降しなくなるまでタップを続ける。タップ密度を、粉末の重量/最終タップ容量として算出する。測定される各々の粉末につき、本工程を(各回新しい粉末で)3回行い、そしてタップ密度の平均をこれら3回の最終タップ容量の値から算出する。

40

【0062】

50

2. 水銀注入多孔度測定法(mercury intrusion porosimetry)。水銀注入多孔度測定法は、粒子の表面の孔の大きさの分布および表面と孔構造の性質を評価する。多孔度測定法のデータは、例えばAutopore 9200 II Porosimeter(Micromeritics、Norcross、アメリカ)を使うと、3.2kPa～8.7MPaの圧力の範囲にわたって適度に収集される。空気および緩やかに結合されている表面水を除去するため、サンプルを分析前に5Pa未満まで排気すべきである。適したラクトースは、0.65 g/cm³未満、好ましくは0.6 g/cm³未満のかさ密度で特徴付けられる。適したラクトースは、少なくとも0.8 cm³g⁻¹、好ましくは少なくとも0.9 cm³g⁻¹の水銀注入多孔度測定法にて測定された総注入容量で特徴付けられる。(水銀注入多孔度測定法で測定されるように、0.6 g/cm³のかさ密度を有するラクトースは、約0.7 g/cm³のタップ密度を有するが、密度が低い二つの方法の間での食い違いは少ないことが判った。)

10

【0063】

3. 「亀裂指数」。この中で使われている「亀裂指数」という用語は、粒子の抱絡(envelope)から算出される、粒子の理論抱絡容量値の担体粒子の実際上の容量、つまり抱絡の亀裂を省いた容量に対する割合を意味する。適した担体粒子は、少なくとも1.25の亀裂指数を有する。理論抱絡容量は、光学的に、例えば電子顕微鏡を使った粒子のわずかなサンプルを試験することで測定できる。粒子の理論抱絡容量は、次の方法から評価してもよい。サンプルの電子顕微鏡写真を、各々を、粒子の代表的なサンプルを含む凡そ等しい集団の幾つかのグリッド区画に分割する。そこで、1つ以上のグリッドの集団を試験し、各々の粒子を包含する抱絡を、次のように目視で調べた。グリッド内の粒子のFeret直径を、画像の固定した軸に対して測定する。一般に、少なくとも10粒子が、それらのFeret直径で測定される。Feret直径を、対照線に対して垂直な、最も左と右との接線間の距離として所定の対照線に沿った粒子の投影図の長さとして定義する。Feret直径の平均を導き出す。そして、理論平均抱絡容量を、全てのグリッドのマス目、つまり総サンプルに典型的な値を得るため、この平均直径から算出する。粒子数でその値を割ると、粒子あたりの平均値が得られる。さらに、粒子の実際の容量を次のように算出してもよい。初めに、粒子の平均質量を算出する。凡そ50mgのサンプルを得、そうして、その正確な重量を0.1mgまで記録した。そして、光学顕微鏡にてサンプル中の粒子の正確な数を測定する。そして、1つの粒子の平均質量を測定することができる。それから、その工程をこの平均の平均値を得るために5回繰り返す。第二に、粒子の固定した質量(一般に50g)を正確に秤量し、そして、この質量内での粒子の数を上記の1つの粒子の平均質量値を使って算出する。最後に、粒子のサンプルを、粒子が不溶性の液体に浸し、そして、タップした空気を除去するために攪拌した後、置き換わった液体の量を測定する。このことから、1つの粒子の平均的な実際容量を算出することができる。亀裂指数は、有利には、1.5以上であり、例えば2以上である。

20

30

【0064】

4. 「しわ係数(rugosity coefficient)」。しわ係数は、「凸状外皮(convex hull)」の全周に対する粒子の輪郭の全周の割合を意味するのに使用される。この測定は、粒子の輪郭で、滑らかさが欠けていることを表すのに使用される。「凸状外皮」は、どこにも凹状がない粒子の輪郭に適合した最小抱絡境界として定義される。("The Shape of Powder-Particle Outline" A.E.Hawkins、Wileyを参照。)"しわ係数」は、光学的には、次のように算出されるであろう。粒子のサンプルを、上記で同定されたような電子顕微鏡図から同定すべきである。各々の粒子について、粒子の輪郭の全周および「凸状外皮」の関連全周を測定し、しわ係数を得る。このことを少なくとも10粒子で繰り返し、平均値を得るべきである。平均しわ係数は、少なくとも1.25である。

40

【0065】

凝離を有さないか、ごくわずかに有する比較的多量な微細な材料を保持する上記の能力を有する担体粒子は、通常、上記方法1～4の全てに適合するであろうし、疑わしいと思う以外は、方法1～4の少なくとも1つに適合する何れかの担体粒子は、亀裂が入った粒子であると考えられる。

50

【0066】

担体粒子は、有利には、互いに融合される多数の結晶からなる凝集物、担体粒子が吸入装置からの排出で実質的に分解する傾向を有さないような凝集物の固着した形態である。ラクトースのような結晶糖類の場合、そのような構造物は、湿式顆粒法で得ることができ、凝離内の結晶が固体架橋によって互いに融合され、得られた構造物は、比較的深い場合もある多数の溝および谷を含む大変不規則で、および/または高度なフラクタル次元の複雑な形を有する。各々の凝集物は、一般には少なくとも3つの特徴的なトマホーク型のラクトース一次結晶類を含んでいるであろう。

【0067】

そのような凝集物は、吸入器からの排出で分塊化する傾向がある、粒子の凝集で粉末製剤を形成するある種の凝集物とははっきりと区別される。

10

【0068】

担体粒子が亀裂の入った担体粒子である場合、それらは少なくとも175 μm、より好ましくは少なくとも200 μmのMMADを有するのが好ましいであろう。

【0069】

錠剤製造で使用するために適切に形作られた単体粒子は、US 4349542で開示されている型の樹枝状球顆も含む。

【0070】

医薬組成物が、乾燥粉末吸入器で使用するための粉末であり、担体粒子を含まない場合、複合賦形剤粒子は、複合賦形剤粒子および活性粒子を合わせた重量に対して少なくとも1重量%、より好ましくは少なくとも5重量%、有利には少なくとも10重量%、最も好ましくは少なくとも20重量%の量が存在することが好ましい。複合賦形剤粒子は、複合賦形剤粒子および活性粒子を合わせた重量に対して好ましくは95%未満、さらに好ましくは90%未満、特に有利には70%未満の量で存在するであろう。

20

【0071】

医薬組成物は、噴射剤からなってもよく、加圧計測付投与吸入器で使用するのに適している。

【0072】

本発明は、賦形剤材料の粒子の微粉碎で、微粉碎補助としての付加材料の使用も提供している。微粉碎補助という用語は、賦形剤材料の粒子を微粉碎するのに必要とされるエネルギー量を減少させる物質を意味すると理解されるべきである。

30

【0073】

本発明の具体例を、ここで、例示目的のためにのみ記載する。

【0074】

多段液体インピンジャ(MSLI)での微粒子分画の評価は、European Pharmacopoeia, Supplement 2000、2.9.18節に示される方法に従って実行した。

【0075】

二段液体インピンジャ(TSI)を使った微粒子の分画の評価は、WO 96/23485第29~33頁の方法に従って実行した。方法は、上記で引用したEuropean PharmacopoeiaおよびJ.Pharm. Pharmacol、1987、33、966~972でも記載されている。

40

全ての割合は、特に示さない限り重量によるものである。

【0076】

複合賦形剤粒子

方法1

98gのMicrofine(MMAD凡そ8 μm)ラクトース(Borculoにて製造)を、ステンレススチールの微粉碎容器に入れた。直径が10~3mmにわたる300gのステンレススチールの微粉碎ボールを加えた。2gの付加材料を加え、そして、容器をRetsch S100 Centrifugal Millに設置した。粉末を580 rpmで30分間微粉碎し、そして、ふるいにかけて微粉碎ボールを除去した。次の付加材料の各々を順番に用いた：ステアリン酸マグネシウム塩、ステアリン酸カルシウム塩、ステアリン酸ナトリウム塩、ステアリン酸リチウム塩、ステアリン酸、ステ

50

アリルアミン、大豆レシチン、ステアリルフマル酸ナトリウム塩、L-ロイシン、L-イソロイシン、オレイン酸、澱粉、ジホスファチジルコリン、ベヘン酸、ベヘン酸グリセリンおよび安息香酸ナトリウム塩。医薬的に受容な脂肪酸ならびに誘導體、ワックスおよびオイルも使用してもよい(これらの材料が粘性であるときには、これらは、粘性が粉末の流動性を抑制しないレベルで使われるべきである)。

【0077】

方法2

95gのMicrofineラクトース(Borculo)を、セラミックの微粉碎容器(Pascall Engineering Companyにて製造)に入れた。5gの付加材料およびセラミックの微粉碎ボールを加えた。ボールミルを60rpmで5時間回転させた。これを、ラクトースの%として、0.25~20%に変化させた量の付加材料を用いて数回繰り返した。使用した付加材料は、L-ロイシンおよびステアリン酸マグネシウム塩であった。

10

【0078】

粉末をふるいにかけて回収し、微粉碎ボールを除去した。

【0079】

方法3

実験を、Gem-Tジェットミルで微細なラクトースおよび付加材料(L-ロイシン)の同時処理される粉末を製造するために行った。L-ロイシンの量は、ラクトースの重量に対して0.5~10%にわたった。使用したラクトースは、Lactochem Regular(1~200 μ mより大きい粒径の広い分散を有している)およびMicrofine(Borculo)を含む。ミルを、通常通り操作した。

20

【0080】

方法4

方法3を、L-ロイシンの代わりにステアリン酸マグネシウム塩を使って繰り返した。

【0081】

方法5

方法3および4の実験を、Retsh ZM 100 Ultra-Centrifugal Millを使って繰り返した。

【0082】

方法6

ロイシンをジェットミルで微粉にし、高せん断ミキサー(Morphy Richards food processor)またはRetsch ZM 100 UltraCentrifugal millでMicrofineラクトース(Borculo)と混ぜた。L-ロイシンの量は、ラクトースの重量に対して0.5~10%にわたった。

30

【0083】

粉末が、しばしば、修飾されていないラクトースからなる等価な粉末よりもほんのわずかに良好に作用したため、方法3、5および6(ロイシンが使用されている場合は、それほど好ましい方法ではない。このことは、使用したミルが密閉されておらず、ロイシンを微細な粒子または蒸気として排出したためであると思われる。粉末は、(ロイシンほどの揮発性がないステアリン酸マグネシウム塩を使用した)方法4で、十分に作用した。

【0084】

方法1および2に従ったボールミルの場合、微細な粉末が製造されないことが幾つかの場合で観察された。その代わりに、ミルの作用によって、粉末をミルの壁面に密集させた。そのことは、微粉碎作用を抑制し、複合賦形剤粒子の製造を妨げた。その課題は、付加材料がわずかな割合(一般に2%未満)で存在する場合、微粉碎ボールが比較的小さい場合(一般に3mm未満)、微粉碎速度が大変遅い場合、および原料であるラクトースが大変微粒子である場合に、特定の活性材料を使ったときに特に起こった。この発生を防止するため、液体媒体で微粉碎を行うことが有益である。液体媒体は、密集する傾向を減少させ、付加材料とラクトースとの分散を補佐し、そして、何れかの微粉碎作用を改善する。

40

【0085】

方法7

2gのロイシンと98gの超微粒子化したラクトース(質量平均径(mass median diameter)凡

50

そ3 μm)を、ステンレススチールの微粉碎容器に入れた。直径が10~3mmにわたる300gのステンレススチールの微粉碎ボールを加えた。容器をRetsch S100 Centrifugal Millに設置した。粉末を580rpmで10分間微粉碎したところ、容器の側面に密集するのが判り、結果として、同時微粉碎は不可能であった。密集は、ステアリン酸マグネシウム塩を付加材料として使用したときにも起こった。十分なシクロヘキサンを容器に加え、ゆるいペーストを作り、そして同時微粉碎をその液体媒体で連続して続けた。ペーストを乾燥させ、粉末を2分間微粉碎し、ふるいにかけて賦形剤粉末を回収した。

【0086】

方法8

10gのマイクロファインラクトース(Borculo)を1gのステアリン酸ナトリウム塩および10 cm^3 のシクロヘキサンと混ぜ合わせた。50gの5mmのボールを加え、混合物を90分間微粉碎した。シクロヘキサンを蒸発させるため、ペーストを換気フード中に一晩置き、粉末を回収し、そして1分間ボールミルを行った。ステアリン酸ナトリウム塩の代わりにレシチン、PVP、Span 80、ステアリン酸マグネシウム塩およびロイシンを有する粉末を、この方法にて製造した。付加材料の量は、ラクトースの重量に対して通常は10重量%であるが、1%~60%にもわたった。また、実験を、液体媒体としてジクロロメタンを使って繰り返した。

10

【0087】

方法9

47.5gのSorbalac 400(Meggler)を、2.5gのステアリン酸マグネシウム塩および50 cm^3 のジクロロメタンと混ぜ合わせた。620gの3mmステンレススチールのボールを混合物に加え、そして、混合物をRetsch S 100 Centrifugal millで500rpm、90分間250 cm^3 のステンレススチールのつぼの中で微粉碎した。

20

【0088】

ペーストを乾燥させ、2分間粉末を微粉碎し、そしてスチールのボールを除去するためにふるいにかけて、賦形剤粉末を回収した。

【0089】

この方法を、ステアリン酸マグネシウム塩の代わりにロイシンを使って繰り返した。

【0090】

複合賦形剤粒子からなる医薬組成物

30

組成物1

Microfineラクトースに、5%のL-ロイシンを含む方法2で製造された0.9gの複合賦形剤粒子を、手動モーターで0.6gの小さくされたブデソニドと混合した。このブレンドは、例えば、高せん断ブレンダーあるいはボールミルまたは遠心分離ミルで行うこともできる。この実施例では、粉末流動特性を改善させるため、転回させることでこの粉末のサンプルを粗い担体ラクトース(355~600 μm)と混合したが、得られた粉末を吸入器に直接使ってもよい。粉末を、多段液体インピンジャで、1分あたり60リットルの流量で、Cyclohalerから噴射した。微粒子の粒子分画(5 μm 未満)は、45%であった。

【0091】

組成物2

40

1gの小さくされた硫酸サルブタモールを、2%のレシチンを含む方法1で製造された1gの複合賦形剤粒子および8gの粗い担体ラクトースに加えた。混合物を42rpmで30分間転回させた。得られた粉末を、1分あたり60リットルの流出率で、cyclohalerから二段インピンジャに噴射し、約44%の微細な粒子分画(5ミクロン未満)を得た。2%ロイシン前駆体を使った同様な実施例は、52%の微細な粒子分画(5 μm 未満)を提供した。

【0092】

組成物3

湿式微粉碎した複合賦形剤粒子は、特に良好な結果を示した。

【0093】

0.5gの小さくされた硫酸サルブタモールを、10%のステアリン酸マグネシウム塩を含む

50

方法7で製造された0.5gの複合賦形剤粒子および4gの粗い担体ラクトースに加えた。これを62rpmで30分間転回させた。得られた粉末を、1分あたり60リットルの流出率で、Cyclohalerから二段インピンジャに噴射し、57%の微細な粒子分画(5ミクロン未満)を得た。本実験を、20%のステアリン酸マグネシウム塩を含む複合賦形剤粒子を用いて繰り返して同様な結果を得た。

組成物4

0.5gの小さくされた硫酸サルブタモール、10gのステアリン酸マグネシウム塩を含む方法7で製造された0.25gの複合賦形剤粒子、10%のロイシンを含む方法7で製造された0.25gの複合賦形剤粒子および4gの粗い担体ラクトースを全て混ぜた。混合物を62rpmで30分間転回させた。得られた粉末を、1分あたり60リットルの流出率で、Cyclohalerから二段インピンジャに噴射し、65%までの微粒子の粒子分画(5 μ m未満)を得た。

【0094】

組成物5

0.5gの小さくされた硫酸サルブタモール、10gのレシチンを含む方法7で製造された0.25gの複合賦形剤粒子、10%のロイシンを含む方法7で製造された0.25gの複合賦形剤粒子および4gの粗い担体ラクトースを混ぜた。混合物を62rpmで30分間転回させた。得られた粉末を、1分あたり60リットルの流出率で、Cyclohalerから二段インピンジャに噴射し、68%の微細の粒子分画(5 μ m未満)を得た。

【0095】

組成物6

0.5gの小さくされた硫酸サルブタモール、10gのレシチンを含む方法7で製造された0.25gの複合賦形剤粉末粒子、10%のステアリン酸ナトリウム塩を含む方法7で製造された0.25gの複合賦形剤粒子粉末および4gの粗い担体ラクトースを混ぜた。混合物を62rpmで30分間転回させた。得られた粉末を、1分あたり60リットルの流出率で、Cyclohalerから二段インピンジャに噴射し、65%の微粒子の粒子分画(5 μ m未満)を得た。

【0096】

組成物7

0.25gの小さくされたフェンタニルクエン酸塩、方法9で製造された5gの複合賦形剤粒子および44.75gのPrismalac(Maggle) 355~600 μ mのふるい分画ラクトースを、60 rpmで30分間Turbulaミキサーで混合した。得られた粉末を、90リットル分⁻¹の流出率で、Cyclohalerから多段インピンジャに噴射し、凡そ50%の微粒子の粒子分画(5 μ m未満)を得た。

【0097】

組成物8

組成物7を、クエン酸フェンタニール塩を小さくされたブデソニドに置き換え、各々の材料の二倍量を使って繰り返した。微粒子の粒子分画は、凡そ50%であった。

【0098】

組成物9

組成物8を、ブデソニドの代わりに小さくされたジヒドロエルガタミンメシレートを使って繰り返した。微細の粒子分画は、凡そ60%であった。

【0099】

粗い担体ラクトースとして、Prismalacの355~600 μ mのふるい分画を使うのが特に好ましいことが判った。凝離は、10~20%の(すなわち、最終組成物で2%まで)ステアリン酸マグネシウム塩を含む製剤でさえ、この配合では観察されなかった。

【0100】

賦形剤材料を微粉碎する場合、微細な微粉碎ボールを多数使う方が、少数の大型のボールを使うよりも好ましいことが判った。ボールが微細であればあるほど同時微粉碎作用がより効率的となる。好ましくは、ボールは、直径5mm未満、有利には2mm未満を有する。液体媒体は、賦形剤材料を溶解せず、素早く、かつ、十分に気化する、例えばシクロヘキサン、エタノール、イソプロパノールまたはジクロロメタンのような非水性の液体媒体が好ましい。液体媒体は、不燃性、例えばジクロロメタンおよびフッ素化炭化水素、特に吸入

10

20

30

40

50

器で噴射剤として使うのに適したフッ素化炭化水素が好ましい。

【0101】

特に好ましい方法は、例えばボール同士の衝突が汚染を生じさせるであろうボールミルと比べて汚染を減少させる高圧ホモジナイザーを使った微粉碎である。

【0102】

湿式微粉碎工程で、付加材料は、幾つかの利点を授与するようである：微粉碎工程をより効率的にし、生産される粒子をより小さくし、および密集を減少し、粒子が懸濁液中および乾燥時に安定化され、第三の薬剤が粒子の周辺をコートするようにして留まり、分散を補助し、その後の粒子の溶解特性を改良する。

【0103】

活性材料がタンパク質である場合、単一または付加材料および/または高分子安定化剤と組み合わせたタンパク質の凍結乾燥化(凍結乾燥)を微粉碎に先行してもよい。凍結乾燥は、それらをより砕けやすくし、より簡単に微粉碎されるようにするであろう。微粉碎は、材料のもろさを増大させるため、低温(冷えた)条件下で行われる必要があるであろう。

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 PCT/GB01/01732

(32)優先日 平成13年4月17日(2001.4.17)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(72)発明者 モートン, デイヴィッド, アレクサンダー, ヴォッデン
イギリス、バス ビーエー2 4キューアール、ビーチェン クリフ ロード、セカンド フロア
ー フラット、リンスレイ ハウス(番地なし)

(72)発明者 ミュサ, ロッセツラ
イタリア、アイ - 43100 パルマ、ヴィア パレルモ 26 / エー、チェシ ファーマセウテ
ィシ エスピーエー

合議体

審判長 星野 紹英

審判官 小川 慶子

審判官 松浦 新司

- (56)参考文献 特表平10 - 513174 (JP, A)
特表平01 - 500668 (JP, A)
特開平03 - 017014 (JP, A)
国際公開第99 / 49863 (WO, A1)
国際公開第00 / 28979 (WO, A1)
国際公開第00 / 33789 (WO, A2)
国際公開第00 / 33811 (WO, A2)
国際公開第98 / 31346 (WO, A1)
特表昭63 - 502895 (JP, A)
特表平8 - 500109 (JP, A)
特表平11 - 509546 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00-9/72, A61K 47/00-47/48