(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2011-68668
(P2011-68668A)
(43)公開日　平成23年4月7日(2011.4.7)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 9/50	(2006.01)	A61K 9/50		4C076
A61K 47/42	(2006.01)	A61K 47/42		4C084
A61K 38/00	(2006.01)	A61K 37/02		
A61K 38/43	(2006.01)	A61K 37/465		
A61K 38/48	(2006.01)	A61K 37/547		

審査請求 有　請求項の数 18　ＯＬ　外国語出願　（全 9 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2010-267387 (P2010-267387)
(22)出願日　平成22年11月30日 (2010.11.30)
(62)分割の表示　特願2000-525078 (P2000-525078) の分割
原出願日　平成10年12月21日 (1998.12.21)
(31)優先権主張番号　9727102.7
(32)優先日　平成9年12月22日 (1997.12.22)
(33)優先権主張国　英国(GB)

(71)出願人　502409606
クアドラント、ドラッグ、デリバリー、リミテッド
ＱＵＡＤＲＡＮＴ　ＤＲＵＧ　ＤＥＬＩＶＥＲＹ　ＬＩＭＩＴＥＤ
イギリス、エヌジー１１・６ジェイエス、ノッティンガム、ルディントン、メア・ウェイ１番
(74)代理人　100117787
弁理士　勝沼　宏仁
(74)代理人　100091487
弁理士　中村　行孝
(74)代理人　100107342
弁理士　横田　修孝

最終頁に続く

(54)【発明の名称】マイクロ粒子およびそれらの治療または診断使用

(57)【要約】　（修正有）
【課題】治療または診断使用に適したマイクロカプセルの提供。
【解決手段】５００ｎｍ以下の壁厚および０．２ｇ．ｃｍ$^{-3}$以下の嵩密度を有したマイクロカプセル。上記マイクロカプセルは空気力学的に軽く、肺へのデリバリーまたは超音波による診断に適する。上記マイクロカプセルは、吸入器での処方用に非常に適している。それらが治療剤を含んでいるならば、いかなる徐放性処方とも全く対照的に、それらは肺で速やかな放出およびその後で薬物の取込みを行って、薬物封入を避けられる。更に、そのマイクロカプセルが壁形成物質のみを含有して、治療剤自体が含有されていないならば、それらは超音波画像化向けに特に適している。マイクロカプセルの比較的薄い壁は、見掛け上改善されたエコー源性を発揮する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療または診断用の、５００ｎｍ以下の壁厚および０．２ｇ．ｃｍ$^{-3}$以下の嵩密度を有しているマイクロカプセル。
【請求項２】
中位径が１～２０μｍである、請求項１に記載のマイクロカプセル。
【請求項３】
壁厚が１０～２５０ｎｍである、請求項１または２に記載のマイクロカプセル。
【請求項４】
壁厚が１００～１５０ｎｍである、請求項３に記載のマイクロカプセル。
【請求項５】
嵩密度が０．０１～０．１５ｇ．ｃｍ$^{-3}$である、請求項１～４のいずれか一項に記載のマイクロカプセル。
【請求項６】
嵩密度が０．０４～０．１ｇ．ｃｍ$^{-3}$である、請求項５に記載のマイクロカプセル。
【請求項７】
壁が少くとも主にアルブミンから構成されている、請求項１～６のいずれか一項に記載のマイクロカプセル。
【請求項８】
発泡剤と共に壁形成物質をスプレードライすることにより得られる、請求項１～７のいずれか一項に記載のマイクロカプセル。
【請求項９】
治療剤を含んでいる、請求項１～８のいずれか一項に記載のマイクロカプセル。
【請求項１０】
コトランスサイトーシス因子を含んでいる、請求項９に記載のマイクロカプセル。
【請求項１１】
フィブリノーゲンまたはトロンビンを含んでいる、請求項９に記載のマイクロカプセル。
【請求項１２】
インシュリン、成長ホルモン、カルシトニン、α‐抗トリプシン、ＦＳＨ、α‐インターフェロン、β‐インターフェロン、ヘパリン、因子VIII、因子IX、インターロイキンおよび血液凝固因子から選択される活性剤を含んでいる、請求項９に記載のマイクロカプセル。
【請求項１３】
可溶性である、請求項９～１２のいずれか一項に記載のマイクロカプセル。
【請求項１４】
請求項１３に記載されたマイクロカプセルの吸入処方剤を含んでいる吸入器。
【請求項１５】
処方剤がその唯一または主要成分としてマイクロカプセルを含んでいる、請求項１４に記載の吸入器。
【請求項１６】
肺に投与されたときに治療剤が活性である症状の治療向け薬剤の製造に関する治療剤の使用であって、
その薬剤が請求項９～１３のいずれか一項に記載された治療剤のマイクロカプセルを含んでいる、使用。
【請求項１７】
不溶性である、請求項１～８のいずれか一項に記載のマイクロカプセル。
【請求項１８】
超音波画像化による診断向け薬剤の製造に関する、請求項１７に記載されたマイクロカプセルの使用。

【発明の詳細な説明】
【発明の分野】
【０００１】
本発明はマイクロ粒子およびそれらの治療または診断使用に関する。更に詳しくは、本発明は、吸入による肺への活性剤のデリバリー、および超音波を用いた診断画像化に関する。
【発明の背景】
【０００２】
Edwards et al.Science 276:1868-71(1997)では、肺薬物デリバリーで使う小さな質量密度および大きなサイズの粒子の生産について報告している。その目的は、徐放性錠剤と同様に、持続的薬物放出用のリザーバーとして作用する不溶性マトリックスを提供することであった。多孔質および非孔質粒子が製造されたが、多孔質粒子がそれらの“高効率”のために好ましい。これら粒子の“粒子質量密度”値は各々約０．１ｇ．ｃｍ$^{-3}$および０．８ｇ．ｃｍ$^{-3}$であった。多孔質粒子は孔を有する固体マトリックスから見掛け上造られており、そのマトリックスは本質的には治療剤（その例はテストステロンおよびインシュリンである）をマトリックス内に保つためのキャリアである。
【０００３】
Edwards et alの注釈１４では、密度が非水銀ポロシメトリーまたはタップ密度測定により調べられると述べている。少くとも後者は真の粒子密度を示せないであろう。レファレンス１５（French et al,J.Aerosol Sci.27:769(1996)）では明らかに嵩密度を示している。注釈１４はVidgren et al,Int.J.Pharm.35:139(1987)に関し、そこでは“有効密度”を用いている。そのため、“粒子質量密度”の意味についてはほとんど結論がだせないのである。
【０００４】
ＷＯ９８／３１３４６は、見掛け上、Edwards et alにより開示されたものと似た製品に関する。粒子は空気力学的に軽く、通常多孔質である。
【０００５】
多くの徐放性吸入療法に伴う困難さは、固体（またはそれより緻密な）粒子がクリアランスメカニズムをうけやすいため、リザーバーとして働けないことである。気管または気管支に付いたこのような粒子は、粘膜繊毛クリアランスメカニズムで速やかに除去されてしまう。同様に、肺深部の非繊毛領域に達した粒子もマクロファージ活性で速やかに排除されてしまう。Edwards et alにより報告された物質では、マクロファージによる食作用を避けながら、空気力学的に小さくて（即ち、幾何学的直径からみて低密度）、肺深部の非繊毛領域に達するような、比較的大きな幾何学的直径（＞５μｍ）の粒子を供することにより、これら双方の問題を避けている。徐放性は、物質の不溶性マトリックスの使用により行われている。
【０００６】
Edwards et alにより開示された粒子は、ダブル‐およびシングル‐エマルジョン溶媒蒸発技術により製造された。治療剤および製薬賦形剤を含んだ多孔質粒子はスプレードライで容易に形成されることも述べられており、この関係ではSacchetti and Van Oort,”Inhalation Aerosols”(May 1996),A.J.Hickey ed.,Dekker NY pub.,pages 337-384の論文が参照される。低密度の粒子がスプレードライでどのようにして得られるかについて、特別な指示はなされていない。吸入療法において、乾燥粉末は、標準用量の制御された再現的な投与を確保するために、個別粒子として気流中に分散されねばならない。これを行うために、粉末は、混和することで、ラクトースのようなキャリア上に通常担持される。その目的は、薬物粉末がキャリア上に均一に個別粒子として分配された混和物を生産することである。これが行えずに、粒子が凝集物であるならば、空気力学的なサイズの見掛け上の増加、および投薬効率の低下が生じる。
【０００７】
キャリアなしで投与できる化合物、例えばクロモグリク酸ナトリウムおよびテルブタリ

ンが知られているが、これらは通常極めて安全または比較的不活性であって、膨大な量の物質の非効率的な投与の結果として治療効果を出している。更に、キャリアの使用は薬物処方上の困難さを別に引き起こすことがある。例えば、この目的のために最も常用される物質、ラクトースは、還元糖であって、タンパク質およびペプチドのような一部の薬物と化学的に反応することがある。

【０００８】

混和および篩分けのようなラクトースのメカニカル操作は、キャリアの表面上で“高エネルギースポット”をもたらす。これは、薬物を分散させる上で追加エネルギーを要することから、、吸入効率の低下を招く。

【０００９】

製薬工程でスプレードライの使用は新しくはない。しかしながら、良流動性の粉末を得る目的にとり、粒子を一緒に結合させることが通常行われている。

【００１０】

ＵＳ‐Ａ‐５２０２１５９では、ジクロフェナック、賦形剤、メタクリル酸‐アクリル酸エチルコポリマーおよびポリエチレングリコールのスラリーをスプレードライさせて、生成物を錠剤に処方することを記載している。ＵＳ‐Ａ‐４９７１７８７は、薬剤を糖でスプレードライし、生成物を特定のガムベースで処方して、チューインガム組成物を得ることを開示している。

【００１１】

ＵＳ‐Ａ‐４１８０５９３は、嵩密度をコントロールするために、食材を発泡剤でスプレードライしてから、それを止めることにより、易流動性の吹込みビーズ食品を生産することを開示している。唯一の例で報告された嵩密度は約０．１ｇ．ｃｍ$^{-3}$（６ｌｂ／ｆｔ^{3}）である。

【発明の要旨】

【００１２】

薬剤で粒子を一緒に結合させる上で、スプレードライの事前使用とは対照的に、本発明では大きな軽い粒子の生産にスプレードライを用いている。更に詳しくは、超音波診断操作および吸入による治療剤のデリバリー向けに特に適した、即ち非孔質である性質を有したマイクロカプセルは、スプレードライされる処方中に発泡剤を含有させるという、単純な手段により製造できることがわかったのである。結果的に、０．２ｇ．ｃｍ$^{-3}$以下の嵩密度を有したマイクロカプセルが得られる。

【００１３】

本発明のマイクロカプセルは、吸入器での処方用に非常に適している。それらが治療剤を含んでいるならば、いかなる徐放性処方とも全く対照的に、それらは肺で速やかな放出およびその後で薬物の取込みを行って、薬物封入を避けられる。更に、本発明の製品では肺への効果的な投与のためにキャリアを要しない。したがって、本発明のマイクロカプセルを含有した吸入器では、吸入処方物の唯一または主要成分としてそのマイクロカプセルを含有している。

【００１４】

そのため、本発明では、キャリア物質の必要性なしに、よく効くおよび／または高価な薬剤について少量で制御された再現的な投与を行える。ラクトースの使用に伴う問題は避けられるのである。

【００１５】

更に、そのマイクロカプセルが壁形成物質のみを含有して、治療剤自体が含有されていないならば、それらは超音波画像化向けに特に適している。マイクロカプセルの比較的薄い壁は、見掛け上改善されたエコー源性を発揮する。

【発明の説明】

【００１６】

スプレードライによりマイクロ粒子を製造するための操作、適切な壁形成物質（例えばアルブミン）、および例えば熱または化学的にマイクロ粒子を安定化させるためのプロセ

スは、特にＷＯ９２／１８１６４およびＷＯ９６／１５８１４で詳しく記載されており（現在好ましいプロセスについて記載している）、その内容は参考のため本明細書に組み込まれる。本発明によると、これらの操作はスプレードライ用供給原料への発泡剤の含有により修正される。

【００１７】

発泡剤は、スプレードライプロセスに際してガスを放出する、揮発性物質である。発泡剤は、中空マイクロカプセルを生産するために、本発明で用いられる。適切な発泡剤には、酢酸アンモニウム、水酸化アンモニウム、炭酸アンモニウム、重炭酸アンモニウム、酢酸、ギ酸および塩酸がある。これらの発泡剤が用いられるｐＨは様々である；これはｐＨ依存溶解性の化合物が適切な発泡剤を加えてスプレードライできることを意味している。

【００１８】

例として、アルブミンマイクロカプセルの生産に用いられる発泡剤は炭酸アンモニウムであって、これはアンモニア、二酸化炭素および水蒸気を放出する。スプレードライに際して、これら３種のガスは噴霧される小滴中で膨張して、その小滴の大きさを増し、より大きくてより薄い壁のマイクロカプセルを形成させる。

【００１９】

本発明の製品は、それらの製造条件に応じて、様々な特徴を有するようになる。例えば、それらの中位径は１～２０μｍであり、それらの壁厚は５００ｎｍ以下、例えば１０～２５０ｎｍ、更に好ましくは１００～１５０ｎｍである。それらの嵩密度は０．０１～０．１５ｇ．ｃｍ$^{-3}$、更に好ましくは０．０４～０．１ｇ．ｃｍ$^{-3}$である。

【００２０】

本発明のマイクロカプセルは、壁形成物質および所望であれば治療剤（同一であってもよい）から構成される。壁形成物質および治療剤が異なるならば、マイクロカプセルは同時スプレードライにより形成してもよい。

【００２１】

前記のように、マイクロカプセルはアルブミン、好ましくはヒト血清アルブミンから作製してもよい。アルブミンは治療剤自体として、または治療剤と一緒にさせた壁形成物質として用いられる。本発明で使う他の活性剤は、望まれる効果を考慮して選択される。使える活性剤の例には、コトランスサイトーシス(cotranscytosis)因子、フィブリノーゲン、トロンビン、インシュリン、成長ホルモン、カルシトニン、α‐抗トリプシン、ＦＳＨ、α‐インターフェロン、β‐インターフェロン、ヘパリン、因子VIII、因子IX、インターロイキンおよび血液凝固因子がある。使える他の壁形成物質はＷＯ９２／１８１６４で記載されている。

【００２２】

好ましい投与経路で、スプレードライにより得られる可溶性マイクロカプセルが用いられる。前記のように、安定化は、別な投与経路が必要とされるとき、および／または診断目的に用いられる。投与されるマイクロカプセルの量は熟練者により容易に決められる。

下記例は本発明について説明している。

【００２３】

例１

炭酸アンモニウム６０ｇを含有するダイアフィルトレーションされた(diafiltered)１０％w/w ＨＳＡ溶液２１２ｍｌを標準Mobile Minorスプレードライヤー上にスプレードライした。条件は下記の通りであった：

入口温度‐２２０℃
噴霧圧力‐２．０barg
供給速度‐２１．４g/min
噴霧タイプ‐２流体ノズル
液体インサート‐０．５ｍｍ

可溶性である、スプレードライにより得られる非固定マイクロカプセルは、粉末としてふるまい、液体流動性を示した。それらは吸入器でそのまま使用に適している。

【００２４】
試験目的で、スプレードライにより得られたマイクロカプセル４ｇを熱風オーブンにおいて１７６℃で５５分間かけて熱安定化させた。熱安定化後も、マイクロカプセルはそれらの流動性を留めていた。
熱安定化マイクロカプセルの一部５０ｍｇを脱イオン水に分散させた（エタノール中での音波処理は不要であった）。次いでその懸濁液を顕微鏡検査して、５０μｍ開口チューブを備えたCoulter Counterを用いてサイズ分けした。
顕微鏡検査では区別しうる２集団のマイクロカプセルの存在を示した。第一の集団は大きさ約５μｍの中空空気含有マイクロカプセルからなり、第二の集団は懸濁流体を含有した大きな吹込みマイクロカプセルからなっていた。両集団のマイクロカプセルは、独立してまたは組合せでも、本発明による使用に適している。
【００２５】
そのマイクロカプセルは非常に薄い壁を有していた。それらは自己流動性であって、約０．０７ｇ／ｃｍ^{3}の密度を有していた。したがって、それらは肺経路によるデリバリー用の製品として試験すると適していた。これらマイクロカプセルの容量による中位径分布は、Coulter Counterサイジングによると１０．７μｍであることが示された。
【００２６】
多段階液体インピンジャー（ＭＬＳＩ）およびDinkihalerを用いて、そのマイクロカプセルの空気力学径を調べた。
３つのゼラチンカプセルにそのマイクロカプセル１０ｍｇを各々充填した。各段階のＭＬＳＩに精製水２０ｍｌを充填し、気流を６０Ｌ/minに設定した。
１つのゼラチンカプセルに両末端で穴をあけ、Dinkihalerに入れた。気流を３０秒間出してから、止めた。
その装置およびスロート(throat)を精製水２０ｍｌで各々洗浄した。各段階において全部で２５ｍｌの精製水で洗浄し、フィルターを精製水１０ｍｌで洗浄した。次いでそれらを標準方法でタンパク質についてアッセイした。
【００２７】
ＭＬＳＩをよく洗浄し、前記のように２回目のラン向けに調製した。３回のランを行った。結果は下記表で示されている。

段　階	蓄積率		
	ラン１	ラン２	ラン３
装置	１７．０２	８．８５	１４．２７
スロート	２２．６２	１１．５７	１８．０８
１（＞１３．４μｍ）	４．７８	２．６６	５．３１
２（１３．４～６．８μｍ）	１４．５８	１８．３０	１２．９９
３（６．８～３．１μｍ）	２５．９２	３２．６３	２３．５６
４（３．１～１．７μｍ）	７．９６	１５．９５	１１．０９
フィルター（＜１．７μｍ）	１．３８	４．６４	７．５８
全回収（％）	９４．３０	９４．２３	９２．８７

【００２８】
ラン１～３で（６．８μｍ以下の粒子として規定される）呼吸しうるフラクションは、各々３３％、５３％および４２％であった。その結果は、非安定化マイクロカプセルも表しており、このタイプのマイクロカプセルが肺デリバリー用に適することを示唆している。
【００２９】
例２
炭酸アンモニウム１０ｇを含有するダイアフィルトレーションされた２０％w/w ＨＳＡ溶液１００ｍｌをNiro Mobile Minorスプレードライヤー上にスプレードライした。下記条件を用いた：
入口温度‐２２０℃

噴霧圧力‐７．５barg
供給速度‐３．９６g/min
噴霧タイプ‐２流体ノズル
液体インサート‐０．５ｍｍ

こうして得たスプレードライされたマイクロカプセル５ｇを熱風オーブンにおいて１７７℃で５５分間かけて熱安定化させた。次いで安定化されたマイクロカプセルを、Fritsch遠心ピンミルを用いて、等量のグルコースで解凝集させた。

１００μｍオリフィスチューブを備えたCoulter Counterを用いてマイクロカプセルをサイズ分けしたところ、そのマイクロカプセルの容量中位径は１０．１μｍであることがわかった。エコー源性をＷＯ９６／１５８１４の例５で記載されたように特徴づけた。既知のマイクロカプセルは約２６ＶＤＵのエコー源性を有することがわかり、発泡剤を含有したこの例のマイクロカプセルでは、対応値が６９ＶＤＵであった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			ＦＩ			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	37/26		
Ａ６１Ｋ	*38/27*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	37/36		
Ａ６１Ｋ	*38/21*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	37/66	Ｈ	

(74)代理人　100111730
弁理士　伊藤　武泰
(74)代理人　100113365
弁理士　高村　雅晴
(72)発明者　チェリル、バネッサ、ロジャーソン
イギリス国ノッティンガム、ラディントン、ミアー、ウェイ、１、クウォドラント、ヘルスケアー、（ユーケー）、リミテッド内
(72)発明者　ニコラス、デイビッド、オズボーン
イギリス国ノッティンガム、ラディントン、ミアー、ウェイ、１、クウォドラント、ヘルスケアー、（ユーケー）、リミテッド内

Ｆターム(参考)　4C076 AA61 AA64 AA93 BB27 CC29 EE41 FF32
4C084 AA03 BA44 DA12 DA22 DA23 DB22 DB26 DB31 DB34 DC10
DC15 DC16 DC34 MA05 MA38 MA70 NA11

【外国語明細書】
2011068668000001.pdf

专利名称(译)	微粒及其治疗或诊断用途		
公开(公告)号	JP2011068668A	公开(公告)日	2011-04-07
申请号	JP2010267387	申请日	2010-11-30
[标]申请(专利权)人(译)	象限给药有限公司 QUADRANT药物输送		
申请(专利权)人(译)	象限，拖，送货，限		
[标]发明人	チェリルバネッサロジャーソン ニコラスデイビッドオズボーン		
发明人	チェリル、バネッサ、ロジャーソン ニコラス、デイビッド、オズボーン		
IPC分类号	A61K9/50 A61K47/42 A61K38/00 A61K38/43 A61K38/48 A61K38/28 A61K38/27 A61K38/21 A61B8/00 A61K9/00 A61K9/16 A61K38/23 A61K38/24 A61K49/00 A61K49/22		
CPC分类号	A61K9/5052 A61K9/0073 A61K49/225 Y10T428/2984 Y10T428/2985 Y10T428/2989		
FI分类号	A61K9/50 A61K47/42 A61K37/02 A61K37/465 A61K37/547 A61K37/26 A61K37/36 A61K37/66.H A61K38/00 A61K38/20 A61K38/21 A61K38/24 A61K38/27 A61K38/28 A61K38/36 A61K38/37 A61K38/43 A61K38/48 A61K38/48.100		
F-TERM分类号	4C076/AA61 4C076/AA64 4C076/AA93 4C076/BB27 4C076/CC29 4C076/EE41 4C076/FF32 4C084/AA03 4C084/BA44 4C084/DA12 4C084/DA22 4C084/DA23 4C084/DB22 4C084/DB26 4C084/DB31 4C084/DB34 4C084/DC10 4C084/DC15 4C084/DC16 4C084/DC34 4C084/MA05 4C084/MA38 4C084/MA70 4C084/NA11		
代理人(译)	中村KoTakashi		
优先权	1997027102 1997-12-22 GB		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供适合治疗或诊断用途的微胶囊。 一种微囊，壁厚为500 nm或更小，堆积密度为0.2 g.cm-3或更小。 微胶囊是空气动力学轻的，并且适合于肺部递送或通过超声诊断。 微胶囊非常适合吸入剂制剂。 与其中包含治疗剂的任何缓释制剂形成鲜明对比的是，它们可快速释放药物，并随后在肺部吸收药物，从而避免药物封装。 此外，如果微囊仅包含壁形成物质而不包含治疗剂本身，则它们特别适合于超声成像。 微胶囊的相对薄的壁提供了明显改善的回声性。 [选择图]无