

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 12 月 19 日(19.12.2013)



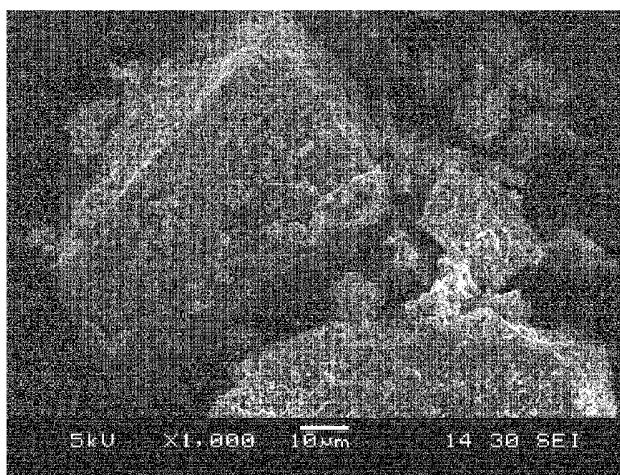
(10) 国際公開番号
WO 2013/187088 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 9/14 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61J 3/02 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01)
A61K 31/569 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/054710
- (22) 国際出願日: 2013 年 2 月 25 日(25.02.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-134171 2012 年 6 月 13 日(13.06.2012) JP
- (71) 出願人: クリニプロ株式会社 (CLINIPRO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1030027 東京都中央区日本橋三丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 小野 新一 (ONO Shinichi); 〒1030027 東京都中央区日本橋三丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 廣瀬 隆行 (HIROSE Takayuki); 〒1040042 東京都中央区入船 3-8-7 ザ・ロワイヤルビル 3 階 廣瀬国際特許事務所内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING POWDER FOR INHALATION

(54) 発明の名称: 吸入用パウダーの製造方法



(57) Abstract: [Problem] To provide a method for producing a powder for inhalation, said powder having an active ingredient that is uniformly distributed therein, while exhibiting excellent dispersibility. [Solution] The present invention relates to a method for producing a powder for inhalation, which comprises: a first mixing step wherein a first active ingredient and a carrier are stirred in the presence of a grinding medium so as to mix the first active ingredient with the carrier, while crushing the first active ingredient, thereby obtaining a mixture of the first active ingredient and the carrier; and a second mixing step wherein a fine powder is added to the mixture obtained in the first mixing step, and the resulting mixture is stirred and mixed in the presence of the grinding medium.

(57) 要約: 【課題】 有効成分が均一に分布し、しかも分散性に優れる吸入用パウダーの製造方法を提供する。 【解決手段】 本発明は、第 1 の有効成分と担体を粉碎媒体の存在下に攪拌し、第 1 の有効成分を粉碎しつつ、担体と混合することで担体及び第 1 の有効成分の混合物を得る第 1 の混合工程と、第 1 の混合工程で得られた混合物に、微粒粉体を添加し、粉碎媒体の存在下に攪拌混合する第 2 の混合工程と、を含む、吸入用パウダーの製造方法に関する。



WO 2013/187088 A1



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：吸入用パウダーの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、吸入用パウダーの製造方法に関する。より詳しく説明すると、本発明は、吸入用パウダーを製造するに当たり、凝集性の高い有効成分と担体とを攪拌混合した後に、微粒粉体を混合攪拌することで、有効成分の凝集を抑圧し、均一に有効成分を分布でき、分散性に優れた吸入用パウダーを得ることができるというものである。

背景技術

[0002] 特表2010-533697号公報（特許文献1）には、ドライパウダー薬剤及びその製造方法が開示されている。この製造方法は、複数種類の有効成分の粉末を分画した後に、キャリアと混合し、キャリアが混合された複数種類の有効成分をさらにブレンドするものである（特許文献1の段落[0021]、図1）。

[0003] 特表2006-515830号公報（特許文献2）には、乾燥粉末吸入組成物の製造方法が開示されている。この方法は、担体と第1粒状吸入医薬成分を混合し、その後に第2粒状吸入医薬成分を混合することで乾燥粉末吸入組成物を製造する。なお、特許文献2では、サルメテロールが第2粒状吸入医薬成分とされている。

[0004] 特表2004-507343号公報（特許文献3）には、微粉碎粒子が開示されている。特許文献3には、固体基材と複数の小粒状物を混合しつつビーズを用いて粉碎する方法が開示されている。

[0005] 特表2009-519972号公報（特許文献4）には、粒子ベースの経肺投与または経鼻投与用製薬の製造方法が開示されている。この方法は、製剤の粒子と賦形剤微粒子材料を混合し、混合物をボールミルにより粉碎することで薬剤を製造する。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特表2010-533697号公報

特許文献2：特表2006-515830号公報

特許文献3：特表2004-507343号公報

特許文献4：特表2009-519972号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 上記特許文献1～4に開示された方法に基づいて乾燥粉末吸入組成物を製造すると、有効成分の分布に偏りが生じ、得られた組成物は分散性に優れないという問題があった。

[0008] そこで、本発明は、分布に偏りが少なく、分散性に優れた吸入用パウダーの製造方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、1つ以上の有効成分を含む吸入用パウダーを製造するに当たり、第1の有効成分と担体とを攪拌混合し混合物を得た後に、混合物に微粒状の粉体を混合し攪拌することで、有効成分の凝集を抑圧し、有効成分を均一に分布させることができ、しかも分散性に優れた吸入用パウダーを得ることができるという知見に基づくものである。

[0010] 本発明の第1の側面は、吸入用パウダーの製造方法に関する。この製造方法は、第1の混合工程と、第2の混合工程とを含む。第1の混合工程は、第1の有効成分と担体を粉碎媒体の存在下に攪拌し、第1の有効成分を解砕しつつ、担体と混合する工程である。この工程により、担体及び第1の有効成分の混合物を得ることができる。第2の混合工程は、第1の混合工程で得られた混合物に、微粒粉体を添加し、粉碎媒体の存在下に攪拌混合する工程である。吸入用パウダーの製造方法は、上記の工程のほか、分級工程を含め、通常の吸入用パウダーの製造方法における公知の工程を適宜含んでもよい。

[0011] 上記の工程を経て製造された吸入用パウダーは、担体粒子表面に微粒粉体

が付着し、その微粒粉体を介して第1の有効成分が付着する構造や、微粒粉体及び第1の有効成分が凝集したものが担体に付着した構造をとる。このため、第1の有効成分の分布が極めて一様となるため分散性に極めて優れる。

[0012] 本発明の吸入用パウダーの好ましい態様は、前記第1の混合工程において、第1の有効成分と異なる第2の有効成分をさらに含む、吸入用パウダーの製造方法である。

[0013] 本発明の吸入用パウダーの好ましい態様は、前記第2の混合工程において、第1の有効成分と異なる第2の有効成分をさらに含む、吸入用パウダーの製造方法である。

[0014] 本発明の吸入用パウダーの好ましい態様は、第1の有効成分が、第2の有効成分に比べて自己凝集性が高い、吸入用パウダーの製造方法である。

[0015] 本発明の吸入用パウダーの好ましい態様は、第1の有効成分が、キシナホ酸サルメテロールであり、第2の有効成分は、プロピオン酸フルチカゾンである。

[0016] 本発明の吸入用パウダーの好ましい態様は、担体の平均粒径が、微粒粉体の平均粒径の $1/50$ 以上 $1/5$ 以下である。担体及び微粒粉体の組成は同一でも異なってもよく、糖類又は糖アルコールである。

[0017] 本発明の吸入用パウダーの好ましい態様は、粉碎媒体がビーズである。

発明の効果

[0018] 本発明によれば、分布に偏りが少なく、分散性に優れた吸入用パウダーの製造方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]図1は、実施例1により得られた吸入用パウダーの図面に替わるSEM写真である。

[図2]図2は、市販されている吸入用パウダーの図面に替わるSEM写真である。

発明を実施するための形態

[0020] 以下、本発明を実施するための形態を説明する。本発明は、吸入用パウダ

一の製造方法に関する。吸入用パウダーは、吸入可能な薬剤である。吸入用パウダーは、特表2011-503058号公報に開示されるように、吸入器を用いて、患者に投与される薬剤である。吸入器は、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気腫及び鼻炎を含む呼吸器疾患の治療のために使用される。また、吸入器は、鎮痛剤及びホルモンを含む医薬を経口又は経鼻投与するために使用される。吸入器の例は、乾燥粉末吸入器(DPI)、加圧式定量噴霧吸入器(pMDI)及びネブライザーである。本発明において好ましい吸入器は、乾燥粉末吸入器である。吸入用パウダーの例は、吸入器用乾燥粉末、及びドライパウダーである。

[0021] この製造方法は、第1の混合工程(ステップ101)と、第2の混合工程(ステップ102)とを含む。

[0022] 第1の混合工程は、第1の有効成分と担体を粉碎媒体の存在下に攪拌し、第1の有効成分を解砕しつつ、担体と混合する工程である。この工程により、担体及び第1の有効成分の混合物を得ることができる。この工程により、第1の有効成分を解砕しつつ、担体表面に付着させることができる。第1の混合工程は、第1の有効成分と担体の他、公知の薬学的に使用される剤が含まれていてもよい。そのような薬学的に使用される剤の例は、添加剤、滑剤、酸性度調整剤、色素、清涼剤、味遮断剤、甘味剤、帯電防止剤、吸収促進剤及び賦形剤である。これらの剤は、第2の混合工程で添加されてもよいし、第2の混合工程の後の工程で添加されてもよい。なお、第1の混合工程において、第2の有効成分が添加されてもよいし、第2の混合工程において第2の有効成分が添加されてもよい。さらに、第1又は第2の混合工程において第3又はそれ以降の有効成分が添加されてもよい。

[0023] 第1の有効成分は、乾燥粉末吸入器により投与される有効成分である。第1の有効成分は、例えば、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気腫及び鼻炎を含む呼吸器疾患の治療剤、又は鎮痛剤及びホルモンを含む。第1の有効成分の例は、ステロイド、 β_2 -アゴニスト、及び抗コリン化合物である。第1の有効成分は、 β_2 -アゴニスト、又は抗コリン化合物が好まし

い。β₂-アゴニストの例は、サルメテロール、フォルモテロール、バンブテロール、カルモテロール、インダカテロール、3-(4-{[6-({(2R)-2-[3-(ホルミルアミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-ヒドロキシエチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)-ベンゼンスルホンアミド、及び3-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)-ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンゼンスルホンアミドである。抗コリン化合物の例は、イプラトロピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、トルテロジン、アクリジニウム、及びグリコピロニウムである。これらの剤は、薬学的に許容される塩でもよいし、薬学的に許容される溶媒和物であってもよいし、薬学的に許容される誘導体であってもよい。薬学的に許容される塩の例は酸塩及びハロゲン化物（例えば、塩化物、臭化物、及びフッ化物）である。第1の有効成分の具体例は、キシナホ酸サルメテロールである。

[0024] 吸入用パウダーに含まれる第1の有効成分の粒子径は、例えば、0.1 μm以上10 μm以下であり、0.5 μm以上5 μm以下でもよく、1 μm以上4 μm以下でもよい。第1の工程の原料となる第1の有効成分の粒子径は、例えば、0.1 μm以上20 μm以下であり、1 μm以上10 μm以下でもよく、2 μm以上4 μm以下でもよい。

[0025] 第1の有効成分の含有量は、第1の有効成分が有効量含まれればよい。第1の有効成分の含有量の例は、吸入用パウダーの0.01重量%以上10重量%以下であり、0.1重量%以上5重量%以下でもよい。

[0026] 担体の例は、糖類、糖アルコール、糖類及び糖アルコールの混合物、これらの薬学的に許容される塩、これらの薬学的に許容される溶媒和物、及びこれらの薬学的に許容される誘導体である。糖類の例は、グルコース、ガラクトース、D-マンノース、アラビノース、ソルボース、ラクトース（乳糖）、マルトース、スクロース及びトレハロースである。糖アルコール類の例はマンニトール、マルチトール、キシリトール、ソルビトール、ミオイノシトールおよびエリスリトールである。糖類は、上記のとおり、単糖類、二糖類

、及び多糖類のいずれでもよい。担体の好ましい例は、乳糖である。

[0027] 吸入用パウダーに含まれる担体の粒子径は、例えば、 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $200\text{ }\mu\text{m}$ 以下であり、 $50\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $150\text{ }\mu\text{m}$ 以下でもよく、 $60\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下でもよいし、 $65\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $90\text{ }\mu\text{m}$ 以下でもよい。第1の工程における原料としての担体の粒子径は、例えば、 $15\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $300\text{ }\mu\text{m}$ 以下である。

[0028] 吸入用パウダーに含まれる担体の量は、吸入用パウダーの50重量%以上99重量%以下であり、60重量%以上99重量%以下でもよいし、80重量%以上95重量%以下でもよい。

[0029] 粉砕媒体は、粉砕装置に用いられる公知の媒体を適宜用いることができる。粉砕媒体の例は、ビーズである。ビーズの種類、形状及び大きさは適宜調整すればよい。粉砕媒体は、いずれかの工程の後に取り除かれてもよい。ビーズを取り除くためには、ビーズより目の細かい篩を用いて篩過すればよい。

[0030] 攪拌装置は、攪拌対象となる成分と粉砕媒体とを収容し、攪拌・混合する装置である。攪拌装置は公知なので、公知の攪拌装置を適宜用いることができる。攪拌装置の好ましい例は、せん断力を生じない攪拌装置である。そのような攪拌装置の例は、タンブルブレンダーである（例えば特開2009-215310号公報を参照）。具体的な攪拌装置の例は、3次元混合機(TURBULA MIXER)である。混合機の例は、特開2009-279558号に開示された、粉体材料を混合機に搬送する搬送路途中に、分級機が備えられたものである。攪拌装置及び分級装置は、例えば上記した特許文献に開示されたものを適宜用いることができる。本明細書における攪拌及び混合には、振盪により複数の成分を混合するものも含まれる。

[0031] 第1の混合工程は、例えば、混合容器に第1の有効成分及び担体を含む原料とビーズなどの粉砕媒体を収容する。振盪時間は、例えば、10秒以上10分以下である。攪拌速度の例は、5rpm以上500rpm以下であり、5rpm以上200rpm以下でもよいし、20rpm以上100rpm以

下でもよいし、30rpm以上80rpm以下でもよい。攪拌時間の例は、30秒以上6時間以下であり、1分以上6時間以下でもよく、10分以上2時間以下でもよい。

[0032] 第2の混合工程は、第1の混合工程で得られた混合物に、微粒粉体を添加し、粉碎媒体の存在下に攪拌混合する工程である。第2の混合工程において、第1の有効成分と異なる第2の有効成分をさらに添加して、攪拌混合を行ってもよい。先に説明したとおり、第2の有効成分は、第1の混合工程において添加されてもよい。さらに、第2の混合工程において、第3又はそれ以降の有効成分が添加されてもよい。さらに第2の混合工程の後に、第3又はそれ以降の有効成分が添加されて攪拌混合されてもよい。いずれの場合も、最終の混合工程において、混合物と微粒粉体を添加し、粉碎媒体の存在下に攪拌混合することが好ましい。以下では、第2の混合工程で、第2の有効成分及び微粒粉体が添加されたものを例にして説明する。

[0033] 第2の有効成分は、乾燥粉末吸入器により投与される有効成分である。第1の有効成分は、例えば、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気腫及び鼻炎を含む呼吸器疾患の治療剤、又は鎮痛剤及びホルモンを含む。第2の有効成分の例は、ステロイド、 β_2 -アゴニスト、及び抗コリン化合物である。第2の有効成分は、ステロイドが好ましく、特にグルココルチコステロイドが好ましい。第2の有効成分は、第1の有効成分に比べて自己凝集性が低いものが好ましい。有効成分の自己凝集性は、実施例に示した方法により比較することができる。

[0034] 第2の有効成分の例は、ブデソニド、フルチカゾン(例えばプロピオン酸エステルまたはフロ酸エステル)、モメタゾン(例えばフロ酸エステル)、ベクロメタゾン(例えば17-プロピオン酸エステルまたは17,21-ジプロピオン酸エステル)、シクレソニド、トリアムシノロン(例えばアセトニド)、フルニソリド、ゾチカゾン(zoticasone)、フルモキシニド(flumoxonide)、ロフレポニド、ロテプレドノール、エチプレドノール(etiprednol)(例えばジクロロアセテート)、ブチキソコート(例えばプロピオン酸エステル)、プレドニゾロ

ン、プレドニゾン、チプレダン(tipredane)、 $6\alpha, 9\alpha$ -ジフルオロ- 17α -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]- 11β -ヒドロキシー- 16α -メチル-3-オキソ-アンドロスター- $1,4$ -ジエン- 17β -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、 $6\alpha, 9\alpha$ -ジフルオロ- 11β -ヒドロキシー- 16α -メチル-3-オキソ- 17α -プロピオニルオキシ-アンドロスター- $1,4$ -ジエン- 17β -カルボチオ酸類-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-S-イル)エステル、及び $6\alpha, 9\alpha$ -ジフルオロ- 11β -ヒドロキシー- 16α -メチル- 17α -[(4-メチル- $1,3$ -チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスター- $1,4$ -ジエン- 17β -カルボチオ酸類-フルオロメチルエステルである。第2の有効成分の好ましい例は、プロピオン酸フルチカゾンである。

[0035] 吸入用パウダーに含まれる第2の有効成分の粒子径は、例えば、 $0.1\ \mu\text{m}$ 以上 $10\ \mu\text{m}$ 以下であり、 $0.5\ \mu\text{m}$ 以上 $5\ \mu\text{m}$ 以下でもよく、 $1\ \mu\text{m}$ 以上 $4\ \mu\text{m}$ 以下でもよい。第2の工程の原料となる第2の有効成分の粒子径は、例えば、 $0.1\ \mu\text{m}$ 以上 $20\ \mu\text{m}$ 以下であり、 $1\ \mu\text{m}$ 以上 $10\ \mu\text{m}$ 以下でもよく、 $2\ \mu\text{m}$ 以上 $4\ \mu\text{m}$ 以下でもよい。

[0036] 第2の有効成分の含有量は、第2の有効成分が有効量含まれればよい。第2の有効成分の含有量の例は、吸入用パウダーの 0.1 重量%以上 20 重量%以下であり、 1 重量%以上 10 重量%以下でもよい。

[0037] 微粒粉体は、通常有効成分以外の化合物（例えば生理活性が無い又は低いか生理活性が期待されていない化合物又は組成物）からなる粉体である。微粒粉体の例は、糖類、糖アルコール、糖類及び糖アルコールの混合物、これらの薬学的に許容される塩、これらの薬学的に許容される溶媒和物、及びこれらの薬学的に許容される誘導体である。微粒粉体と担体の組成は同一でも異なってもよい。微粒粉体の平均粒径は、担体の平均粒径の $1/50$ 以上 $1/5$ 以下であることが好ましい。微粒粉体の粒子径は、例えば、 $0.1\ \mu\text{m}$ 以上 $10\ \mu\text{m}$ 以下であり、 $0.5\ \mu\text{m}$ 以上 $5\ \mu\text{m}$ 以下でもよく、 $1\ \mu\text{m}$ 以上 $4\ \mu\text{m}$ 以下でもよい。第2の工程の原料となる微粒粉体の粒子径は、例えば

， $0.1\ \mu\text{m}$ 以上 $20\ \mu\text{m}$ 以下であり， $1\ \mu\text{m}$ 以上 $10\ \mu\text{m}$ 以下でもよく， $2\ \mu\text{m}$ 以上 $4\ \mu\text{m}$ 以下でもよい。

[0038] 第2の工程も第1の工程と同様の装置を用いて，同様の条件の下に行うことができる。

[0039] 上記の工程を経て製造された吸入用パウダーは，担体粒子表面に第1の有効成分，第2の有効成分及び微粒粉体の凝集体が付着した構造や，担体粒子表面に微粒粉体が付着し，その微粒粉体を介して第1の有効成分及び第2の有効成分が付着した構造をとる。このため，第1の有効成分及び第2の有効成分の分布が極めて一様となり，分散性に極めて優れる。

[0040] 吸入用パウダーの製造方法は，上記の工程のほか通常の吸入用パウダーの製造方法における公知の工程を適宜含んでもよい。上記2つの工程以外の例は，分級工程，乾燥工程，及び製品化工程である。製品化工程は，得られた吸入用パウダーを乾燥条件下に吸入器等に充填する工程である。吸入器等は，吸入器，吸入器用カートリッジ，ブリスター及びカプセルが含まれる。なお，第1の混合工程（ステップ101）と，第2の混合工程（ステップ102）との間に，第1の混合工程で得られた混合物を湿潤させた後に乾燥させ，その後に第2の混合工程（ステップ102）を行うようにしてもよい。このようにすることで薬剤の放出時間を制御できる。つまり，第1の有効成分が担体により強固に接着するため，第1の有効成分の生体内での放出速度を遅くすることができる。

[0041] 例えば，サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステルは，小児喘息，気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患(COPD)の治療に用いられる配合剤である。日本は「アドエア（登録商標）」(Adoair)，ドイツ以外のEU諸国で「セレタイド」(Seretide)，ドイツで「ヴィアーニ」(Viani)，アメリカで「アドベアー」(Advair)という商品名で販売されている。この配合剤は，サルメテロールキシナホ酸塩を $50\ \mu\text{g}$ ，フルチカゾンプロピオン酸エステルを $50\ \mu\text{g}$ ～ $500\ \mu\text{g}$ 含む。本発明の吸入用パウダーも例えば，アドエア（登録商標）と同様にして用いることができる。

実施例 1

[0042] 混合均一性の確認実験

HPLC（液体高速クロマトグラフィー）として、島津製作所製 Prominence（登録商標）を用いた。検出波長は、流速 228 nm，流速は 0.8 mL/min とし、移動相として CH₃CN:H₂O=7:1 のものを用い、内部標準としてトランススチルベン（trans-stilbene）10 μg/mL を用いた。サンプリング溶液は、メタノール：水：CH₃CN:H₂O=10:7:3 のものを用いた。カラムとして、東ソー社製 TSK gel ODS-80Ts 直径 4.6 mm 長さ 150 mm のものを用いた。

[0043] 分散性の確認実験（カスケードインパクション解析）

カスケードインパクターとしてティシュエンヴァイラメンタル（Tisch Environmental）社製シリーズ 290 マーブルパーソナルカスケードインパクターを用いた。流量は、2 l/分であり、サンプル量はブリスター換算で 5～10 回分であり、定量分析には、先に説明した HPLC を用いた。

[0044] 自己凝集性確認方法

ふるい目開きの異なる 3 種類のふるい（60, 100, 200 メッシュ）を順に重ね、底部に容器を装着する。粉体（例えば 200 メッシュ以下）を最上段（60 メッシュ）のふるいに 2g 供給し、一定時間ふるいを振動させる。

振動時間（T）は次式によって決める。

$$T = 20 + (1.6 - W) / 0.016 \quad [\text{sec}] \quad (2)$$

ここで、W は動のみかけ密度と呼ばれ、次式によって計算する。

$$W = \{(P - A)C / 100\} + A \quad [\text{g/cm}^3] \quad (3)$$

振動終了後、上段（60 メッシュ）のふるい残量 X [g]，中段（100 メッシュ）のふるい残量 Y [g]，下段（200 メッシュ）のふるい残量 Z [g] を測定し、次式により自己凝集度 G を算出する。

$$G = (X/2 + 3Y/10 + Z/10) \times 100 \quad (4)$$

この G が高いほど自己凝集性が高いことを示す。

[0045] 担体乳糖及び β 2-刺激剤を混合容器内に添加した。その後、容器内に添

加した粉体容積の半分程度の容積分のビーズを容器内に添加した。ビーズの直径は3 mmであった。混合容器を1分間振盪した。ターブラー混合機を用いて46 rpmの回転速度にて30分間混合を行った。細粒乳糖及びコルチゾール誘導体を混合容器内に添加した。その後、混合容器を1分間振盪した。ターブラー混合機を用いて46 rpmの回転速度にて1時間混合を行った。その後、ふるい（目開き250 μ m）を用いて篩過した。このようにして乾燥粉末組成物を得た。実施例1における成分の重量比は、 β 2-刺激剤が0.6重量%、コルチゾール誘導体が1.4重量%、担体乳糖が93重量%及び細粒乳糖が5重量%であった。

[0046] 細粒乳糖の粒径（D50）は、5 μ m以下であり、担体乳糖の粒径（D50）は、60 μ mであった。 β 2-刺激剤（キシナホ酸サルメテロール（SX））はメロディー社製のものであり、粒径（D50）が1.5 μ mであった。コルチゾール誘導体（プロピオン酸フルチカゾン（FP））は、シプラ社製のものであり、粒径（D50）が2.2 μ mであった。

[0047] [比較例1]

担体乳糖、 β 2-刺激剤、細粒乳糖及びコルチゾール誘導体を混合容器内に添加した。その後、混合容器を1分間振盪した。ターブラー混合機を用いて46 rpmの回転速度にて1時間混合を行った。

[0048] [比較例2]

担体乳糖、細粒乳糖を混合・攪拌した後に、 β 2-刺激剤及びコルチゾール誘導体を混合攪拌した以外は実施例1と同様にして乾燥粉末組成物を得た。

[0049] 実施例1、比較例1及び比較例2の混合均一性の検証結果は以下のとおりであった。混合均一性の検証は、HPLCを用いて行った。

[0050] 実施例1： 相対標準偏差 2.1%

比較例1： 相対標準偏差 10.5%

比較例2： 相対標準偏差 8.3%

[0051] 上記のとおり、同じ原材料を用いても本発明の製造方法により得られた乾

燥粉末組成物は混合均一性について比較例に比べて顕著な効果があった。

[0052] 図1は、実施例1により得られた吸入用パウダーのSEM写真である。図2は、市販されている吸入用パウダーであるアドエア（登録商標）のSEM写真である。

[0053] 図1から実施例1により得られた吸入用パウダーは、担体表面全体にわたり微粒粉末の凝集体が付着したり、担体表面に粉末が付着し、さらにその上に粉末が付着している様子がわかる。一方、図2から市販されている吸入用パウダーは、粉末が担体表面の一部に直接付着することがわかる。

実施例 2

[0054] 分散性の検討1

実施例2では、有効成分を変えた場合に、本発明が有効であるか否か検討した。実施例1においてキシナホ酸サルメテロール（SX）の代わりにテバAPI社製フマル酸ホルモテロール（FF）（粒径（D50）が $5\mu\text{m}$ 以下）を用い、プロピオン酸フルチカゾン（FP）の代わりにテバAPI社製ブデソニド（粒径（D50）が $5\mu\text{m}$ 以下）を用いた以外は実施例1と同様にして吸入用パウダーを製造した。そして、実施例1の吸入用パウダー及び実施例2の吸入用パウダーの分散性についてカスケードインパクト用いてFPF（Fine Particle Fraction）を評価した。

[0055] 実施例1の吸入用パウダーは、FPが13.9%，SXが12.4%のFPFを示した。実施例2の吸入用パウダーは、BDが21.0%，FFが14.8%のFPFを示した。すなわち、本発明の方法は、様々な有効成分について有効であることが示された。

実施例 3

[0056] 分散性に対する賦形剤物性の影響

実施例3-1. 実施例1において、担体乳糖に替えてロケット社製マンニトール（粒径（D50）が $60\mu\text{m}$ ）を用い、細粒乳糖に替えてロケット社製マンニトール（粒径（D50）が $5\mu\text{m}$ 以下）を用いた以外は実施例1と同様にして吸入用パウダーを製造した。

[0057] 実施例 3-2. 実施例 1 において、担体乳糖に替えて旭化成社製トレハロース（粒径（D50）が $60\ \mu\text{m}$ ）を用い、細粒乳糖に替えて旭化成社製トレハロース（粒径（D50）が $5\ \mu\text{m}$ 以下）を用いた以外は実施例 1 と同様にして吸入用パウダーを製造した。実施例 3-1 の吸入用パウダー及び実施例 3-2 の吸入用パウダーの分散性についてカスケードインパクトを用いて FPF（Fine Particle Fraction）を評価した。

[0058] 実施例 3-1 の吸入用パウダーは、FP が 14.7%，SX が 14.5% の FPF を示した。実施例 3-2 の吸入用パウダーは、FP が 11.5%，SX が 11.4% の FPF を示した。これにより、糖や糖アルコールを担体又は微粒粉体として用いた場合に、本発明が有効に機能することが示された。

実施例 4

[0059] 分散性に対する微粒粉体の影響

実施例 4-1. 実施例 1 において、細粒乳糖に替えてロケット社製マンニトール（粒径（D50）が $5\ \mu\text{m}$ 以下）を用いた以外は実施例 1 と同様にして吸入用パウダーを製造した。

[0060] 実施例 4-2. 実施例 1 において、細粒乳糖に替えて旭化成社製トレハロース（粒径（D50）が $5\ \mu\text{m}$ 以下）を用いた以外は実施例 1 と同様にして吸入用パウダーを製造した。

[0061] [比較例 3] 実施例 1 において、細粒乳糖を用いなかった以外は実施例 1 と同様にして吸入用パウダーを製造した。実施例 4-1，4-2 及び比較例 3 の吸入用パウダーの分散性についてカスケードインパクトを用いて FPF（Fine Particle Fraction）を評価した

[0062] 実施例 4-1 の吸入用パウダーは、FP が 16.0%，SX が 16.8% の FPF を示した。実施例 4-2 の吸入用パウダーは、FP が 12.5%，SX が 12.8% の FPF を示した。比較例 3 の吸入用パウダーは、FP が 4.2%，SX が 5.3% の FPF を示した。これにより、担体と微粒粉体とが同じ物質でなくても、本発明が有効に機能することが示された。一方、

第２の混合工程において、微粒粉体を加えない場合に、分散性が著しく低下することが示された。

産業上の利用可能性

[0063] 本発明は製薬産業において利用されうる。

請求の範囲

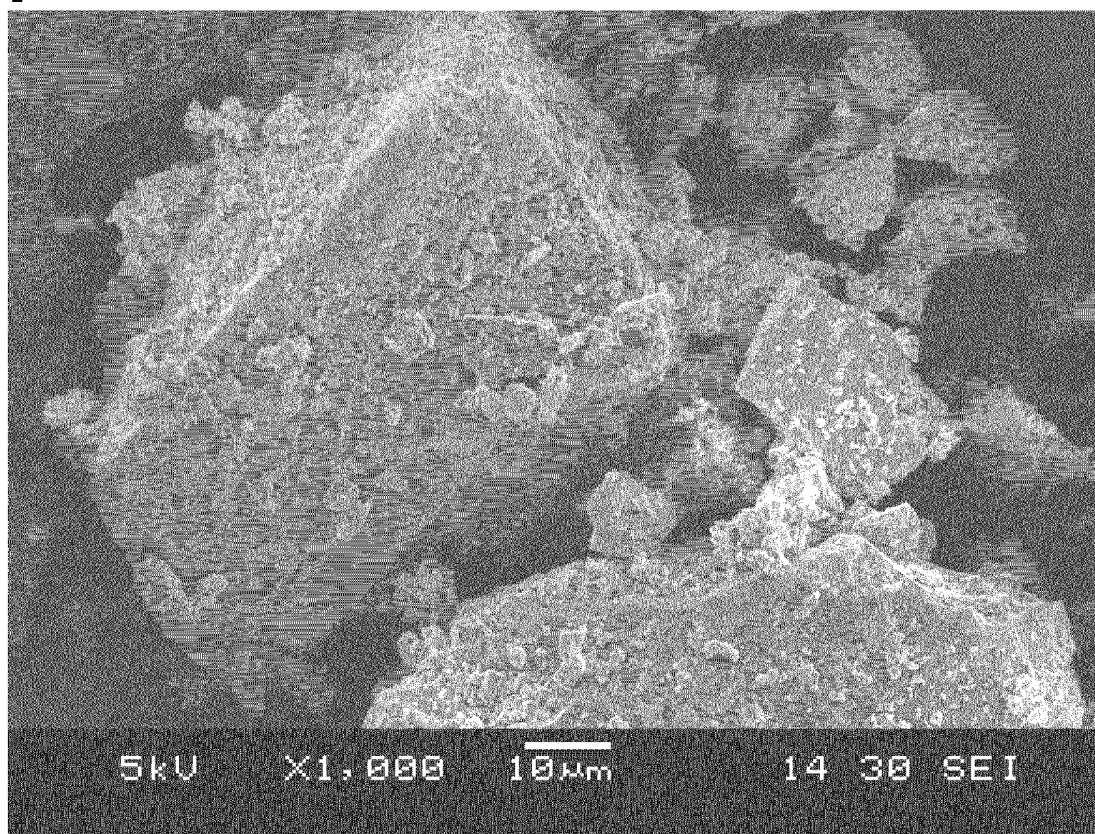
- [請求項1] 第1の有効成分と担体を粉碎媒体の存在下に攪拌し、第1の有効成分を解砕しつつ、担体と混合することで担体及び第1の有効成分の混合物を得る第1の混合工程と、
第1の混合工程で得られた混合物に、微粒粉体を添加し、粉碎媒体の存在下に攪拌混合する第2の混合工程と、
を含む、
吸入用パウダーの製造方法。
- [請求項2] 請求項1に記載の吸入用パウダーの製造方法であって、
前記第1の混合工程は、前記第1の有効成分と異なる第2の有効成分をさらに含む、
吸入用パウダーの製造方法。
- [請求項3] 請求項1に記載の吸入用パウダーの製造方法であって、
前記第2の混合工程は、前記第1の有効成分と異なる第2の有効成分をさらに含む、
吸入用パウダーの製造方法。
- [請求項4] 請求項2又は3に記載の吸入用パウダーの製造方法であって、
前記第1の有効成分は、前記第2の有効成分に比べて自己凝集性が高い、吸入用パウダーの製造方法。
- [請求項5] 請求項2又は3に記載の吸入用パウダーの製造方法であって、
前記第1の有効成分は、キシナホ酸サルメテロールであり、
前記第2の有効成分は、プロピオン酸フルチカゾンである、吸入用パウダーの製造方法。
- [請求項6] 請求項1に記載の吸入用パウダーの製造方法であって、
前記微粒粉体の平均粒径は、前記担体の平均粒径の $1/50$ 以上 $1/5$ 以下である、吸入用パウダーの製造方法。
- [請求項7] 請求項6に記載の吸入用パウダーの製造方法であって、
前記担体及び前記微粒粉体の組成は同一でも異なってもよく、糖類

又は糖アルコールである，吸入用パウダーの製造方法。

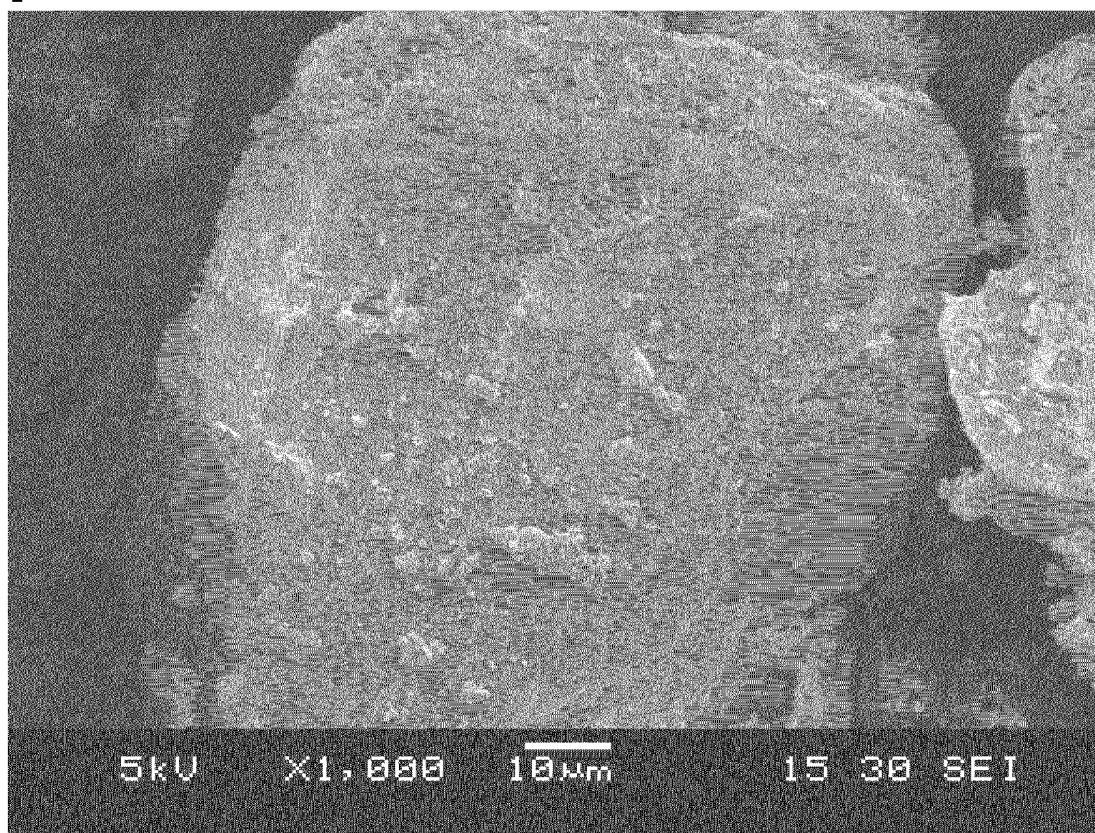
[請求項8]

請求項 1 に記載の吸入用パウダーの製造方法であって，
前記粉碎媒体は，ビーズである，吸入用パウダーの製造方法。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/054710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/14(2006.01)i, A61J3/02(2006.01)i, A61K9/72(2006.01)i, A61K31/137
(2006.01)i, A61K31/569(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61P11/00
(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P11/08(2006.01)i

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)

A61K9/00-9/72, A61K31/137, A61K31/569, A61K47/00-47/48, A61P11/00,
A61P11/06, A61P11/08, A61J1/00-19/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/26630 A1 (Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 April 2001 (19.04.2001), entire text; particularly, claims & US 7022311 B1 & EP 1238661 A1 & WO 2001/026630 A1 & AU 7685200 A & CA 2387212 A	1-8
A	JP 2001-151673 A (Nikken Chemicals Co., Ltd.), 05 June 2001 (05.06.2001), entire text; particularly, claims (Family: none)	1-8

☒ 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 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
16 May, 2013 (16.05.13)

Date of mailing of the international search report
28 May, 2013 (28.05.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/054710

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-519972 A (Acusphere, Inc.), 21 May 2009 (21.05.2009), entire text; particularly, claim 1 & US 2007/0178166 A1 & EP 1973523 A & WO 2007/070851 A2 & CA 2631493 A	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. A61K9/14(2006.01)i, A61J3/02(2006.01)i, A61K9/72(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/569(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P11/08(2006.01)i			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. A61K9/00-9/72, A61K31/137, A61K31/569, A61K47/00-47/48, A61P11/00, A61P11/06, A61P11/08, A61J1/00-19/06,			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2013年 日本国実用新案登録公報 1996-2013年 日本国登録実用新案公報 1994-2013年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
A	WO 01/26630 A1 (科研製薬株式会社) 2001.04.19, 文献全体、特に請求項 & US 7022311 B1 & EP 1238661 A1 & WO 2001/026630 A1 & AU 7685200 A & CA 2387212 A	1-8	
A	JP 2001-151673 A (日研化学株式会社) 2001.06.05, 文献全体、特に請求項 (ファミリーなし)	1-8	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 16.05.2013		国際調査報告の発送日 28.05.2013	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 伊藤 清子	4C 3779 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2009-519972 A (アキウスフィア, インコーポレイテッド) 2009.05.21, 文献全体、特に請求項 1 & US 2007/0178166 A1 & EP 1973523 A & WO 2007/070851 A2 & CA 2631493 A	1-8