

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3676674号

(P3676674)

(45) 発行日 平成17年7月27日(2005.7.27)

(24) 登録日 平成17年5月13日(2005.5.13)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 9/12

A 6 1 K 9/12

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 9/72

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/08

A 6 1 P 11/08

請求項の数 21 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-515604 (P2000-515604)
 (86) (22) 出願日 平成10年10月6日(1998.10.6)
 (65) 公表番号 特表2001-519397 (P2001-519397A)
 (43) 公表日 平成13年10月23日(2001.10.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1998/020480
 (87) 国際公開番号 W01999/018971
 (87) 国際公開日 平成11年4月22日(1999.4.22)
 審査請求日 平成12年4月10日(2000.4.10)
 (31) 優先権主張番号 08/948,118
 (32) 優先日 平成9年10月9日(1997.10.9)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 596129215
 シェーリング コーポレイション
 Schering Corporation
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 033-0530, ケニルワース, ギャロ
 ッピング ヒル ロード 2000
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (72) 発明者 ハリス, デイビッド
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 974, ニュー プロビデンス, ラッ
 カワナ プールバード 7

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 噴霧のためのモメタゾンフロエート懸濁液

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水、モメタゾンフロエート一水和物、非イオン性界面活性剤および塩化ナトリウムまたは塩化カリウムを含有する、ネブライザーのための懸濁液。

【請求項 2】

前記モメタゾンフロエート一水和物が、1ミリリットルあたり、50マイクログラム～5ミリグラムを占める、請求項1に記載の懸濁液。

【請求項 3】

前記界面活性剤が、ポリソルベート界面活性剤を包含する、請求項1に記載の懸濁液。

【請求項 4】

前記界面活性剤が、ポリソルベート80を包含する、請求項1に記載の懸濁液。

【請求項 5】

前記界面活性剤が、ポロキサマー界面活性剤を包含する、請求項1に記載の懸濁液。

【請求項 6】

前記界面活性剤が、1ミリリットルあたり、50マイクログラム～1ミリグラムを占める、請求項1に記載の懸濁液。

【請求項 7】

前記塩化ナトリウムまたは塩化カリウムが、0.2～2重量%を占める、請求項1に記載の懸濁液。

【請求項 8】

10

20

さらに、pH緩衝液を含有する、請求項1に記載の懸濁液。

【請求項9】

前記緩衝液が、クエン酸－クエン酸塩緩衝液を包含する、請求項8に記載の懸濁液。

【請求項10】

前記緩衝液が、3～7の水相pH値を維持する、請求項8に記載の懸濁液。

【請求項11】

前記緩衝液が、3～6の水相pH値を維持する、請求項8に記載の懸濁液。

【請求項12】

前記緩衝液が、4～5の水相pH値を維持する、請求項8に記載の懸濁液。

【請求項13】

固体粒子が、5 μm未満、かつ少なくとも0.5 μmの平均サイズを有する、請求項1に記載の懸濁液。

【請求項14】

固体粒子が、2 μm未満、かつ少なくとも0.5 μmの平均サイズを有する、請求項1に記載の懸濁液。

【請求項15】

ネブライザーのための懸濁液を生成する方法であって、水、モメタゾンフロエート一水和物、非イオン性界面活性剤および塩化ナトリウムまたは塩化カリウムを含有する成分を配合して配合物を生成する工程、および該配合物の粒径を、超音波処理法またはジェットミリング法により、低下させる工程を包含する、方法。

【請求項16】

前記配合物が、さらに、pH緩衝液を含有する、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記粒径の低下が、10 μm未満、かつ少なくとも0.5 μmのサイズを有する固体粒子を生成するように継続される、請求項15に記載の方法。

【請求項18】

前記粒径の低下が、5 μm未満、かつ少なくとも0.5 μmの平均サイズを有する固体粒子を生成するように、継続される、請求項15に記載の方法。

【請求項19】

前記粒径の低下が、2 μm未満、かつ少なくとも0.5 μmの平均サイズを有する固体粒子を生成するように、継続される、請求項15に記載の方法。

【請求項20】

気道障害を処置するシステムであって、該気道の表面に投与される請求項1に記載の懸濁液の処置有効量を含有する、ネブライザーを備える、システム。

【請求項21】

気道障害を処置するシステムであって、該気道の表面に投与される請求項15に記載の方法により調製された懸濁液の処置有効量を含有する、ネブライザーを備える、システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明への導入)

本発明は、水不溶性薬学的物質の水性懸濁液に関し、より詳細には、吸入療法を意図される物質の懸濁液に関する。

【0002】

吸入される治療用物質の使用は、気道障害の処置に一般的となっており、このような障害には、喘息、感染、気腫および種々の炎症状態が挙げられるが、これらに限定されない。経口吸入または鼻腔吸入により下気道表面（すなわち、気管、気管支および肺）に一般的に送達される物質には、気管支拡張剤、コルチコステロイド、抗感染薬および抗炎症薬が挙げられる。このような送達には、種々の方法が使用されており、これには、加圧定量噴霧吸入器、乾燥粉末吸入器および噴霧器が含まれる。

10

20

30

40

50

【0003】

噴霧器は、気体中に非常に細かい液体粒子を発生させる器具であるとみなされる。極めて周知であるように、下気道の処置を意図される粒子は、口または咽頭の表面での望ましくない付着を防止するために、最大寸法で、一般に、10マイクロメートル未満であり、そしてさらに好ましくは、5 μ m未満である。さらに、最大寸法で約0.5 μ mよりずっと小さい粒子は、しばしば、望ましい位置に容易に付着せず、それらの大部分は、患者により、単に、吐き出されてしまう。このような理由のために、好ましくは、約0.5 μ m未満のサイズまたは約10 μ mより大きいサイズのいずれかを有する粒子の生成を最小にしつつ、その最大寸法で、平均1～7 μ mの粒子を生成するのが一般的に望ましい。さらに好ましい平均粒径は、0.5～5 μ mの範囲である。

10

【0004】

噴霧は、他の薬物送達技術ほど頻繁には使用されていないものの、特定の患者群（例えば、幼い子供および非常に虚弱な人）には、特定の利点を有する。これには、いくらか扱いにくい設備が必要であり、そしてそれより一般的な送達技術の一部よりも厳しい洗浄要件があり得るものの、患者の特別な技術または協調は必要ではない；患者は、単に、この医薬を気道に導入するために、普通に息をすればよいすぎない。それゆえ、意識のない患者や乳児にさえ、処置を施すことができる。また、気道に多量の水分が導入されるということは、噴霧器の利点であると考えられている；これにより、分泌物の流動化を助け得、また、患者の快適性を高める傾向にある。

【0005】

20

典型的な噴霧医薬には、比較的希釈した水溶液を形成できる水溶性物質がある。これは、吸入した空気流れに取り込まれる溶液の容量が比較的に大きいため、および1回の処置で典型的に送達される薬物の量が非常に少量であるために、望ましい。薬物溶液の取り扱いは、極めて簡単である；所望容量の溶液（通常、水性）は、直接噴霧されるか、または噴霧用の大容量の無菌水に測定して入れられるか、いずれかである。

【0006】

しかしながら、一部の非常に有用な吸入薬物は、殆どまたは本質的に全く水溶性ではない。このような薬物の例には、コルチコステロイドがあり、典型的に、アルコール溶液中かまたは懸濁し微粉にした粒子として、いずれかで、加圧定量噴霧吸入器から、または種々の型の乾燥粉末吸入器から、吸入により喘息処置において投与される。

30

【0007】

噴霧のために、薬物粒子の水性懸濁液を形成することもまた、公知である。市販の製品（これらは、全ての国で入手できるわけではない）には、現在、ジプロピオン酸ベクロメタゾン（これは、BECOTIDEの商品名で、Glaxoから販売されている）およびブデソニド（これは、クエン酸塩－クエン酸緩衝液およびポリソルベート80界面活性剤と共に合わせられ、PULMICORTの商品名で、Astraから販売されている）が挙げられる。コルチコステロイドはまた、米国特許第5,192,528号のように、噴霧器送達用に、水性媒体中にて、リポソーム懸濁液で処方されている。

【0008】

下気道の障害を処置するためのコルチコステロイドモメタゾンフロエートの処置上の利点のために、この薬物は、噴霧による送達のための望ましい候補となる。この薬物は、水性媒体に可溶性ではないので、噴霧用の水性懸濁液の開発が必要である。

40

【0009】

（発明の要旨）

本発明は、微粉化したモメタゾンフロエート－水和物の水性懸濁液を包含し、これはまた、非イオン性界面活性剤、可溶性塩および必要に応じて、pH緩衝液を含有する。好ましい界面活性剤には、ポリソルベートとして公知のものがある。この可溶性塩は、溶液相を等張にするために必要とされる量の、塩化ナトリウムであり得る。この緩衝液が存在するとき、それは、好ましくは、約3と約7の間の溶液pHを維持するように、選択される。

【0010】

50

(発明の詳細な説明)

本明細書中で表されているパーセントは、文脈が他に明らかに指示しないかぎり、重量パーセントを示すことを意味する。

【0011】

本発明の懸濁液処方物は、通常の噴霧装置のいずれかを使用して、患者に送達され得る。典型的な市販の噴霧装置は、2つの方法のうちの1つにより、気体流れにおいて、小滴の分散体を生じる。ジェット噴霧器は、ヴェンチュリー作用により圧縮空気の供給源を使用して流体を引き上げ、そして流れている気体流れにそれを導入し、その後、この流体は、1枚またはそれ以上の定常バップルに衝突されて、過度に大きな小滴が取り除かれる。超音波噴霧器は、電氣的に駆動された変換器を使用して、流体を高周波数の振動にさらして、小滴の雲を発生させ、これは、移動している気体流れに取り込まれ得る；これらの装置は、懸濁液を送達するには、あまり好ましくない。この流体をスクイズバルブ空気供給源で微粒化する手動噴霧器があるが、さらに広く使用されている設備は、電氣的に動力を供給するコンプレッサーを備えるか、または圧縮気体のシリンダーに接続する。市販されている種々の装置は、所定の医薬について送達効率が相当に変わるものの、それらは全て、本発明の処置に有用である；これらの装置からの呼吸可能な小滴の各出力が全く異なっているもので、処方者は、各特定の装置に充填されない医薬処方物の正確な量を特定する必要がある。

10

【0012】

噴霧に適切な懸濁液処方物は、もちろん、呼吸可能なサイズの固体粒子を含有しなければならず（例えば、好ましくは、平均して、最大寸法で約5 μm未満、そしてさらに好ましくは、平均して、約2 μm未満）、また、保存中それらの懸濁粒径分布を維持しなければならない。さらに、これらの処方物の噴霧中に形成される粒子含有小滴は、呼吸器系の所望される領域に付着するのに適切なサイズを有しなければならない。

20

【0013】

本発明の処方物は吸入されるためにあるので、それらは、病原体生物を含まないことが必要である。それゆえ、それらは、無菌条件下にて、調製されかつ取り扱われ得るか、または包装前または後に、滅菌され得る。滅菌に加えて、または滅菌の代わりに、微生物汚染の可能性を最小にするために、防腐剤が含入され得る。さらに、これらの処方物の全ての成分は、処置した組織が刺激物に対して極めて敏感であるので、吸入安全性について選択されなければならない；一般的な防腐剤の多くは、刺激を引き起こす可能性が非常に高いことが一般に知られている。

30

【0014】

本発明の処方物は、水、モメタゾンフロエート一水和物、非イオン性界面活性剤、可溶性塩および必要に応じて、pH緩衝液を含有する。

【0015】

これらの処方物で使用する水は、吸入薬物で使用するために適用可能な規制要件を満たすかまたはそれ以上であるべきである。「Sterile Water for Injection」または「Sterile Water for Inhalation」用にthe United States Pharmacopoeiaが確立した仕様は、本発明の処方物を調製するために使用するのに適切な水の例である。

40

【0016】

モメタゾンフロエートは、9α, 21-ジクロロ-11β, 17-ジヒドロキシ-16α-メチルプレグナ(methylpregna)-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン17-(2-フロエート)の化学名を有するコルチコステロイドであり、そして現在、皮膚病の処置用のクリームおよびローション処方物で、Schering Corporationから販売されている。モメタゾンフロエートの調製および特性に関する情報は、米国特許第4, 472, 393号で示されている。この化合物は、本発明で使用するモメタゾンフロエート一水和物を調製するのに、使用され得る。モメタゾンフロエート一水和物の調製および特性に関する情報は、PCT国際出願WO 92/04365で示されて

50

いる。

【0017】

一般に、この懸濁液処方物に含有されるモメタゾンフロエートの濃度は、患者に送達する用量、その噴霧設備の取り扱いの容易さおよび特性（これらの装置は、その懸濁性能および噴霧効率が相当に変わるので）に依存する。典型的な懸濁液は、約 5 mg/mL 程度のモメタゾンフロエートを含有し得るが、それより低い濃度（例えば、 $50 \mu\text{g/mL} \sim 1 \text{ mg/mL}$ ）は、ほとんどの設備には、より一般的である。

【0018】

界面活性剤は、頻繁に、その化学的な性質（すなわち、カチオン性、アニオン性または非イオン性）に分類されている。カチオン性界面活性剤（例えば、セチルピリジニウムクロライド）およびアニオン性界面活性剤（例えば、ドキュセート（docusate）ナトリウム）は、これらの処方物中にて、粒子の適切な分散を生じないようである。

【0019】

多くの非イオン性界面活性剤は、本発明の微粒子懸濁液を維持するのに適切である。これらには、CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionaryにて、「ポリソルベート（polysorbates）」として同定される界面活性剤が挙げられる；このような界面活性剤は、ソルビトールおよびソルビトール無水物の脂肪酸エステル（主に、モノエステル）の混合物（エチレンオキシドで縮合したもの）である。これらの界面活性剤は、その親水性－親油性バランス（「HLB」）値が広く変わるものの、それらは、全て、本発明にて、良好に機能すると思われる。

【0020】

本発明で有用な市販のポリソルベートには、以下の表で列挙したものが挙げられ、この表は、CTFA名称（ポリソルベート数）、この物質を生じるのに使用される脂肪酸の素性および各モルのエステルと反応されるエチレンオキシドのモル数を示す。星印を付けた組成は、主として、トリエステルである。

【0021】

【表1】

<u>ポリソルベート</u>	<u>酸</u>	<u>E t Oモル</u>
20	ラウリン酸	20
21	ラウリン酸	4
40	パルミチン酸	20
60	ステアリン酸	20
61	ステアリン酸	4
65*	ステアリン酸	20
80	オレイン酸	20
81	オレイン酸	5
85*	オレイン酸	20

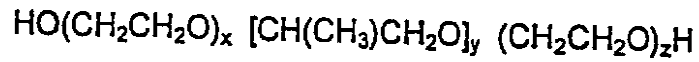
一般に、ポリソルベート界面活性剤は、処方物中にて、約 $50 \sim 500 \mu\text{g/mL}$ で存在する。この界面活性剤の濃度が約 $20 \mu\text{g/mL}$ より低いとき、上記粒子は、容易に再分散されないケーキを形成する傾向がある。

【0022】

有用な界面活性剤にはまた、「ポロキサマー (Poloxamers)」が挙げられ、これは、ポリオキシエチレンおよびポリオキシプロピレンのブロック重合体であり、一般に、以下の式に対応する：

【0023】

【化1】



代表的な市販のポロキサマー界面活性剤は、以下の表で列挙されており、ここで、その C T F A 名称（ポロキサマー数）および x、y および z の平均値が示されている。

10

【0024】

【表2】

<u>ポリオキサマー</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>	
101	2	16	2	
105	11	16	11	
108	46	16	46	
122	5	21	5	
123	7	21	7	
124	11	21	11	
181	3	30	3	10
182	8	30	8	
183	10	30	10	
184	13	30	13	
185	19	30	19	
188	75	30	75	
212	8	35	8	
215	24	35	24	
217	52	35	52	20
231	6	39	6	
234	22	39	22	
235	27	39	27	
237	62	39	62	
238	97	39	97	
282	10	47	10	
284	21	47	21	
288	122	47	122	30
331	7	54	7	
333	20	54	20	
334	31	54	31	
335	38	54	38	
338	128	54	128	
401	6	67	6	
402	13	67	13	
403	21	67	21	
407	98	67	98	40

ポリオキサマー界面活性剤は、ポリソルベートの濃度と類似した濃度で使用されるが、特定のメンバーは、約 1 mg / mL までの濃度で有用である。

【0025】

この噴霧プロセスの効率は粘度に特に敏感であるので、一般に、選択した界面活性剤は、実質的に、この懸濁液処方物の粘度を高めるべきではない。多くの非イオン性界面活性剤は、吸入および／または注射用薬物処方物を調製するのに有用であり、これらのうちのいずれも、本発明での使用に適切なはずである。

【0026】

これらの処方物は、さらに、可溶性塩を含有する。この塩は、少なくとも2つの機能を果

たす：気道細胞の正常な細胞流体バランスに対する吸入処方物の影響を最小にし、そしてまた、医薬の懸濁液を安定化する。第一の機能のためには、この処方物を等張性にするのに十分な塩濃度を使用するのが好ましい；この目的には、塩化ナトリウムおよび塩化カリウムが好ましい。適切な懸濁液安定性は、等張濃度（すなわち、約0.9重量%）の塩化ナトリウムにより生じるが、約0.2～約2重量%の濃度が有用であることが見出される。本発明では、任意の生理学的に適合性のアルカリ金属またはアルカリ土類金属可溶性塩が使用され得る。

【0027】

必要に応じて、これらの処方物は、その処方物pHを約3と約7の間に維持するために、pH緩衝液を含有する。この薬物の懸濁液中での安定性（これは、分解反応生成物の非存在によって測定される）は、pH状態を約6より低く維持することにより改善されることが分かっている。組織適合性の理由のために、過度に酸性の生成物は望ましくなく、そこで、このpHは、約3より低くすべきではない。本発明で使用する特定の緩衝液を特定するために、いくつかの実験が必要であり得る；1～50ミリモルの濃度のリン酸緩衝液は、可溶性塩を追加しないとき、この懸濁液中での微粒子のケーキ化を十分に防止するようではない。クエン酸塩－クエン酸緩衝液は、pHを約4と約5の間に維持するが、保存中のpHを維持するためおよび可溶性塩の非存在下での微粒子ケーキ化を防止するための両方を与えるために特に良好な効果を伴って、使用されている。

【0028】

このクエン酸塩－クエン酸緩衝液は、懸濁液処方物中にて、少なくとも約2ミリモルで、そして約50ミリモルまでの濃度で存在し得る。文献には、このような緩衝液系により誘発される咳の報告が一部にあるものの、これは、主として、150～200ミリモルのレベルで起こると思われる（しかし、1つの報告は、咳を、僅か35ミリモルの濃度のせいにしていた）。

【0029】

患者の保護には、最終包装処方物の無菌性または十分な抗菌防腐性が必要である。抗菌防腐剤の使用は、それらの一部が臨床的な副作用（例えば、気管支痙攣）に関係するので、それ程望ましくない。この薬剤は、ガンマ線照射の影響下および滅菌熱条件下にて、分解を受けることが分かっているので、無菌性を達成するのに考慮され得る代替的なプロセスは、通常、微粉化薬物物質または処方物の滅菌工程を包含しない。濾過による滅菌は、この処方物の懸濁液特性のために、通常、実現可能ではない。それゆえ、無菌条件下にて、このモメタゾンフロエート水和物を生成し、無菌環境にて、この薬剤の微粉化を行い、そして無菌包装操作を実施するのが好ましい。

【0030】

粒径をマイクロメーター範囲まで低下させる方法は公知であり、これには、機械的なミリング（milling）、超音波エネルギーの適用および他の手法が挙げられる。機械的なミリングは、頻繁には、これらの粒子において高い表面温度を生じ、そしてこれは、モメタゾンフロエート水和物（これは、高温の影響下にて、その水和の一部を失う傾向にある）には望ましくない。超音波技術は、その作用が極めて遅く、一般に、非常に長い処理時間を必要とするが、受容可能な懸濁液を生成できる。

【0031】

薬物粒子の懸濁液は、「ジェットミリング」（液体ミリングでの高圧粒子）技術にかけたとき、急速に、粒径低下を受けることができる。本発明の処方物を生成するために現在好ましいジェットミリング手順は、「Microfluidizer」システム（これは、Microfluidics International Corporation（Newton, Massachusetts, U. S. A.）により販売されている）の使用を包含する。この装置は、流体流れ（これは、2個の別個のマイクロチャンネル経路間にて、高圧（1平方インチあたり、約40,000ポンド、すなわち、 2.76×10^8 ニュートン／メートル²まで）下にて流れている）を分割し、次いで、一般に垂直な方向から、それらを再結合して、非常に高い剪断力、衝撃力および空洞化力を作り出す。所定

10

20

30

40

50

時間にわたって、このシステムに懸濁液を連続的に再循環することにより、ミクロンおよびサブミクロンの大きさの粒子の所望の分布を再現的に作り出すことが可能である。これらの粒子は、常に、完全に、液体に取り囲まれているので、それらの表面は、このサイズ低下力の影響下にて、そして高温を発生させず、この薬物結晶中の水和水は、完全に残る。関連した技術を利用する他の有用な設備は、Avestin Inc. (Ottawa, Ontario, Canada) から入手できる。

【0032】

以下の実施例は、本発明の特定の局面をさらに例示しかつ説明するために提供されており、そしていずれの様式でも、添付の請求の範囲により規定された本発明の範囲を限定する意図はない。

【0033】

(実施例1)

以下の工程を含む手順により、無菌モメタゾンフロエート一水和物を調製する：

(1) アセトン4250mLを含有する溶解容器に、モメタゾンフロエート250グラムを充填し、それらを混合して、透明な溶液を形成する；

(2) この溶液を、無菌フィルター（例えば、直径0.2 μ mを超えない細孔を有する濾過媒体）を通して、無菌沈殿容器（これは、これらの内容物を攪拌する手段および加熱する手段を備える）へとポンプ上げる（引き続く全ての工程には、無菌設備および無菌環境を使用しなければならないことに留意のこと）；

(3) この無菌溶液を約45～50℃まで加熱し、そしてこの温度を維持しつつ、約15分間にわたって、無菌精製水1000mLをゆっくりと添加する；

(4) この高温を維持しつつ、約30分間にわたって攪拌しつつ、この精製水のさらに750mLの水をゆっくりと添加する；

(5) さらに30分間にわたって、沈殿物が形成し始める間、この攪拌を継続し、そしてこの温度を維持する；

(6) 約60分間にわたって、さらに5250mLの水をゆっくりと添加し、この間、急速な攪拌およびこの高温を維持する；

(7) この高温にて、約60分間にわたって、攪拌を継続する；

(8) 攪拌を継続しつつ、この混合物を周囲温度まで冷却する；

(9) この沈殿物（モメタゾンフロエート一水和物）を濾過し、そして無菌精製水の500mL部分で2回洗浄する；そして

(10) 真空オーブン中で、30～35℃で、12～24時間にわたって、乾燥する。

【0034】

乾燥した無菌モメタゾンフロエート一水和物生成物は、3.3重量%の含水量（これは、標準的なカール・フィッシャー滴定により、測定される）を有し、そしてモメタゾンフロエート96.7重量%を含有する。

【0035】

(実施例2)

以下の手順を用いて、モメタゾンフロエート一水和物の滅菌水性懸濁液40リットルバッチを調製する：

(1) 攪拌のために備えられた容器にて、約1000グラムの精製水に、ポリソルベート80を2.0グラム、クエン酸一水和物7.24グラムおよびクエン酸ナトリウム二水和物13.4グラムを順次添加し、攪拌して、pH4.5±0.5を有する溶液を形成し、さらなる精製水を追加して、1315グラムの溶液にし、そしてこの溶液を、圧力下にて、0.2 μ m無菌フィルターを通して、攪拌のために備えられた無菌再循環容器へと濾過する；

(2) 約1800グラムの精製水に、塩化ナトリウム360グラムを添加し、攪拌して溶解し、さらなる精製水を追加して、2000グラムの溶液にし、そして圧力下にて、0.2 μ m無菌フィルターを通して、無菌容器へと濾過する；

(3) 工程(1)の無菌溶液に、実施例1で調製したモメタゾンフロエート一水和物21

10

20

30

40

50

． 73 グラムを添加し、そしてこの容器内容物の攪拌を開始して、懸濁液を形成する；

(4) 先の工程の混合物を、 40 ± 5 分間にわたって、無菌 Model 210B-EH パイロットスケール Microfluidizer (これは、1 平方インチあたり 17500 ± 500 ポンド (1.21×10^8 ニュートン/メートル² $\pm 3.45 \times 10^6$ ニュートン/メートル²) のゲージ圧で操作する) に通し、この間、この Microfluidizer の排出物は、攪拌した再循環容器に戻す；

(5) 微粉化したモメタゾンフロエート懸濁液を、この再循環容器から、工程 (2) の容器へと移動させる；

(6) この Microfluidizer を無菌精製水でリンスし、そしてこのリンス水を、先の工程で形成した懸濁液に添加し、次いで、40100 グラムの重量の懸濁液を形成するのに充分なさらなる量の水を追加する；そして

(7) 個々の無菌容器を、噴霧器で使用するための所望量の懸濁液 (これは、1 ミリリットルあたり、モメタゾンフロエート 0.5 mg を含有し、そして 1.003 g/cm^3 の比重を有する) で満たす。

【0036】

このモメタゾンフロエート一水和物の重量は、製造上の損失を補うために、5 パーセント過剰の充填量を含む。

【0037】

(実施例 3)

先の実施例の手順を使用して、以下の組成物および約 4.5 の pH を有する懸濁液を調製する；

【0038】

【表 3】

モメタゾンフロエート*	500 μg
ポリソルベート 80	50 μg
クエン酸一水和物	181 μg
クエン酸ナトリウム二水和物	335 μg
塩化ナトリウム	9 mg
1 mL にするための注入用の水、USP	

* モメタゾンフロエート一水和物に由来

この懸濁液について、レーザー光散乱技術により、粒径分布を測定する。Malvern 2600 装置 (これは、Malvern Instruments (Marvern, Worcestershire, United Kingdom) により製造された) に液体流れセルおよび 63 mm レンズを設け、そしてビヒクルとしての水 (これは、湿潤剤として、少量のポリソルベート 80 を含有する) を用いて、その「液体中粒子」モードで操作する。最適な光不明瞭化 (obscuration) が得られるまで、薬剤懸濁液を添加し、次いで、その測定値を得る。データを計算し、そして体積分布基準で表現し、グラフで表わす。この懸濁液は、 $1.24 \mu\text{m}$ の中央粒径および $1.34 \mu\text{m}$ の平均粒径を有する。

【0039】

(実施例 4)

10

20

30

40

50

先の実施例の懸濁液および2種の市販の懸濁液製品（BECOTIDEベクロメタゾン（beclomethasone）ジプロピオネート懸濁液（Glaxo）およびPULMICORTブデソニド懸濁液（Astra））の薬剤送達特性を測定するために、市販の噴霧器を使用する。これらの噴霧器は、WHISPER JET（Marquest Medical Products, Englewood, Colorado, U. S. A.）およびPARI JET（PARI Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia, U. S. A.）である。懸濁液を、これらの噴霧器に、3 mLの量で置き、そしてこの設備をコンプレッサーに接続し、そして製造業者の指示に従って、操作する。噴霧する薬剤を、500 mL分液漏斗（これは、1グラムの綿栓を含有する）の頂部へと導き、この漏斗の底部出口を真空ラインに接続する。この噴霧器が乾燥した後、この真空ラインを取り外し、そしてこの漏斗（この綿栓付き）を、この薬物用の溶媒（例えば、メタノール）25 mLで洗浄し、次いで、これを集めてこの薬物について高速液体クロマトグラフィーにより分析して、最初に充填した薬物のうちこの漏斗に送達したものの割合を決定する。

10

【0040】

以下のようにして、結果を得るが、この場合、これらの値は、4回の測定の平均である：

【0041】

【表4】

<u>生成物</u>	<u>送達された割合</u>	
	<u>Pari Jet</u>	<u>Whisper Jet</u>
実施例3	32.9	23.6
Becotide	23.5	13.4
Pulmicort	31.9	18.1

20

（実施例5）

先の実施例3と同様にして、以下の懸濁液処方物を調製するが、それぞれ、最終容量を1 mLにするのに十分な無菌水を含む：

30

【0042】

【表5】

<u>処方</u>	<u>5A</u>	<u>5B</u>	<u>5C</u>
モメタゾンフロエート、 μg	250	500	500
ポリソルベート80、 μg	50	500	50
クエン酸一水和物、 μg	181	181	80
クエン酸ナトリウム二水和物、 μg	335	335	470
塩化ナトリウム、mg	9	9	9

40

このモメタゾンフロエート含量は、モメタゾンフロエート一水和物により得られる。

【0043】

（実施例6）

先の実施例3と同様にして、以下の懸濁液処方物を調製するが、各々の処方物は、最終容量を1 mLにするのに十分な無菌水を含む：

【0044】

50

【表 6】

処方	<u>6A</u>	<u>6B</u>	<u>6C</u>
モメタゾンフロエート、 μg	500	500	750
ポリソルベート 80、 μg	50	50	50
クエン酸一水和物、 μg	294	181	181
クエン酸ナトリウム二水和物、 μg	174	335	335
塩化ナトリウム、mg	9	4.5	18

10

このモメタゾンフロエート含量は、モメタゾンフロエート一水和物により得られる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷ F I
// C 0 7 J 7/00 C 0 7 J 7/00

(72)発明者 セクエイラ, ジョエル エイ.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08820, エジソン, メアリー エレン ドライブ
6
(72)発明者 ショードリー, イミティアズ エイ.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07006, ノース カルドウェル, ローズ アベニュー
18

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 特表平05-506667 (JP, A)
特表平06-508149 (JP, A)
特表平06-511235 (JP, A)
特表平09-501700 (JP, A)
国際公開第95/031964 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
A61K 31/573
A61K 9/12
A61K 9/72
CA(STN)
REGISTRY(STN)