

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5384776号
(P5384776)

(45) 発行日 平成26年1月8日(2014.1.8)

(24) 登録日 平成25年10月11日(2013.10.11)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	31/133	(2006.01)	A 6 1 K	31/133
A 6 1 K	31/44	(2006.01)	A 6 1 K	31/44
A 6 1 K	31/573	(2006.01)	A 6 1 K	31/573
A 6 1 K	31/58	(2006.01)	A 6 1 K	31/58

請求項の数 5 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-523968 (P2000-523968)
(86) (22) 出願日	平成10年11月20日(1998.11.20)
(65) 公表番号	特表2001-525354 (P2001-525354A)
(43) 公表日	平成13年12月11日(2001.12.11)
(86) 国際出願番号	PCT/GB1998/003488
(87) 国際公開番号	W01999/029296
(87) 国際公開日	平成11年6月17日(1999.6.17)
審査請求日	平成17年11月18日(2005.11.18)
審判番号	不服2010-17441 (P2010-17441/J1)
審判請求日	平成22年8月4日(2010.8.4)
(31) 優先権主張番号	9725984.0
(32) 優先日	平成9年12月8日(1997.12.8)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)

(73) 特許権者	590000422
	スリーエム カンパニー
	アメリカ合衆国, ミネソタ 55144-
	1000, セント ポール, スリーエム
	センター
(74) 代理人	100099759
	弁理士 青木 篤
(74) 代理人	100077517
	弁理士 石田 敬
(74) 代理人	100087413
	弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人	100093665
	弁理士 蛭谷 厚志
(74) 代理人	100111903
	弁理士 永坂 友康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬用エアロゾル組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬用エアロゾル製剤であって、C F C 噴射剤を含まない噴射剤と、この噴射剤中に懸濁された第 1 の薬剤の粒子と、前記薬用エアロゾル製剤中に完全に溶解した第 2 の薬剤とを含み、前記第 1 の薬剤が、サルブタモール、テルブタリン、ピルブテロールおよびこれらの塩から選択され、前記第 2 の薬剤がジプロピオン酸ベクロメタゾンおよびブデソニドから選択され、但し 0.132%w/w の遊離塩基としてのサルブタモールもしくは当量の塩、0.06%w/w のジプロピオン酸ベクロメタゾン、2.0%w/w のエタノールおよび 1,1,1,2-テトラフルオロエタンからなるものではない、エアロゾル製剤。

【請求項 2】

該噴射剤が、P 1 3 4 a、P 2 2 7 およびそれらの混合物から選択される、請求項 1 記載の薬用エアロゾル製剤。

【請求項 3】

炭化水素、ジメチルエーテルおよびアルコールから選択される補助剤をさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の薬用エアロゾル製剤。

【請求項 4】

界面活性剤を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の薬用エアロゾル製剤。

【請求項 5】

前記第 1 の薬剤がサルブタモールまたはその塩であり、前記第 2 の薬剤がジプロピオン酸ベクロメタゾンである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の薬用エアロゾル製剤。

10

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

発明の技術分野

本発明は薬用エアロゾル組成物、特に、複数の活性成分を含む薬用エアロゾル組成物に関する。

【0002】

発明の背景

一種類以上のエアロゾル噴射剤を含む自己噴射組成物の薬剤送達系としての利用は長年にわたって知られている。そのようなエアロゾル組成物は、局所施用および患者の呼吸器系への薬剤の送達に利用されている。定量薬用量吸入器(MDI)が1950年代半ばに導入されて以来、吸入が気管支疾患を治療するための薬剤を送達するための経路として、および気管支系とは本質的に無関係の疾患を治療するための薬剤を送達するための他の投与経路に代わる経路として幅広く利用されるようになった。

10

【0003】

MDI製剤は、一般に、一種類以上の噴射剤と、前記噴射剤中に溶解または懸濁している薬剤と、噴射剤中の薬剤の溶解または懸濁を補助し、バルブ用の潤滑剤として作用し、および/または製剤を安定化させるための界面活性剤とを含む。前記製剤は、噴射剤中の界面活性剤および/または薬剤を可溶化するために、助溶剤のような補助剤をさらに含むことが多い。前記薬剤が前記製剤に対して非常に可溶性であるかあるいは本質的に不溶性であることが重要である。部分的な溶解は結晶成長の問題を生じる可能性があり、吸入療法において粒子が肺の細気管支または肺部に貫入するには1~10 μ mの大きさである必要がある。

20

【0004】

入手可能な薬用エアロゾル製剤のほとんどが一種類だけの活性成分を含有している。しかしながら、二種類以上の薬剤を含有する一部の「複合」製剤が知られている。以下は、懸濁製剤中に二種類以上の薬剤を含有する市販の製品の例である。ボーリンジャーインゲルヘイム(Boehringer Ingelheim)社からコンビベント(Combivent)という商品名で商業的に入手可能なエアロゾル製剤は、臭化イプラトロピウムと硫酸サルブタモールとの混合物を含む。

30

【0005】

ボーリンジャーインゲルヘイム社からデュオベント(Duovent)という商品名で商業的に入手可能なエアロゾル製剤は、臭化水素酸フェノテロールと臭化イプラトロピウムとの混合物を含む。

【0006】

アレン&ハンブリーズリミテッド(Allen & Hanburys Limited)社からベントイド(Ventide)という商品名で商業的に入手可能なエアロゾル製剤は、ジプロピオン酸ベクロメタゾンとサルブタモールとの混合物を含む。

【0007】

フィゾンズ(Fisons)社からエアロクロム(Aerocrom)という商品名で商業的に入手可能なエアロゾル製剤は、クロモグリク酸ナトリウムと硫酸サルブタモールとの混合物を含む。

40

【0008】

フィゾンズアルツネイミッテルGmbH(Fisons Arzneimittel GmbH)社からアーラン(Aarane)という商品名で商業的に入手可能なエアロゾル製剤は、クロモグリク酸ナトリウムと塩酸レプロテロールとの混合物を含む。

【0009】

ボーリンジャーインゲルヘイム社からトビスプレー(Tobispray)という商品名で商業的に入手可能なエアロゾル製剤は、塩酸トラマゾリンとデキサメタゾン-21-イソニコチネートとの混合物を含む。

50

【 0 0 1 0 】

3 M U K p l c 社からデュオ - メディヘイラー (D u o - m e d i h a l e r) という商品名で商業的に入手可能なエアロゾル製剤は、塩酸イソプロテレノールと酒石酸水素フェニレフリンとの混合物を含む。

【 0 0 1 1 】

デグッサファーマグルッペ (D e g u s s a P h a r m a G r u p p e) 社からアレゴスバズミン (A l l e r g o s p a s m i n) という商品名で商業的に入手可能なエアロゾル製剤は、クロモグリク酸ナトリウムと塩酸レプロテロールとの混合物を含む。

【 0 0 1 2 】

チエジファーマセウティシィ (C h i e s i F a r m a c e u t i c i) 社からクレニルセムポシスタム (C l e n i l C e m p o s i s t u m) という商品名で商業的に入手可能なエアロゾル製剤は、ジプロピオン酸ベクロメタゾンとサルブタモールとの混合物を含む。

10

【 0 0 1 3 】

ボーリンジャーインゲルハイム社からベロデュアル (B e r o d u a l) という商品名で商業的に入手可能なエアロゾル製剤は、臭化イプラトロピウムと臭化水素酸フェノテロールとの混合物を含む。

【 0 0 1 4 】

他の複合製剤は U S - A - 3 3 2 0 1 2 5 および W O 9 3 / 1 1 7 4 5 に開示されている。

20

【 0 0 1 5 】

これらの公知の複合製剤のすべてにおいて、製剤中に存在する薬剤は共に同じ形態をとっており、例えば、共に懸濁液として又は共に溶液中に存在していたりする。

【 0 0 1 6 】

安定なエアロゾル製剤は、一方が懸濁液中に存在し、もう一方が溶液中に存在している二種類の薬剤を含むことで調製され得ることがこれまでに分かっている。

【 0 0 1 7 】

発明の開示

従って、本発明によれば、噴射剤中に懸濁された第 1 の薬剤の噴射剤粒子と、薬用エアロゾル製剤中に完全に溶解した第 2 の薬剤とを含む前記エアロゾル製剤が提供される。

30

驚くべきことに、前記成分を好適に選択することによって溶解した薬剤の存在が懸濁された薬剤粒子の安定性に悪い影響を与えることはないことが分かっている。

【 0 0 1 8 】

好ましい実施態様の説明

前記製剤に用いられる噴射剤は、例えばヒドロフルオロアルカン (H F A) のような非 C F C 噴霧剤であることが好ましい。最も好ましい噴射剤は P 1 3 4 a と P 2 2 7 であり、これらは単独で又は混ぜ合わせて使用することができる。

【 0 0 1 9 】

原則として、前記エアロゾル製剤に可溶性又は実質的に不溶性になり得るすべての薬剤が本発明の製剤に使用できる。薬剤の組み合わせば治療効果に依って選択される。好適な薬剤の非制限的な例としては、例えば血管収縮アミン、酵素、アルカロイドまたはステロイドのような、抗アレルギー薬、鎮痛薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、治療用タンパク質およびペプチド、鎮咳薬、狭心症用製剤、抗生物質、抗炎症用製剤、ホルモン、またはスルホンアミドが挙げられるが、使用され得るこれらの具体例すなわち薬剤の相助關係的な組み合わせとしては、イソプロテレノール[α - (イソプロピルアミノメチル) プロトカテキユイルアルコール]、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、グルカゴン、アドレノクロム、トリブシン、エピネフリン、エフェドリン、ナルコチン、コデイン、アトロピン、ヘパリン、モルフィン、ジヒドロモルフィノン、エルゴタミン、スコボラミン、メタピリレン、シアノコバラミン、テルブタリン、リミテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール、ブデソニド、イソプレナリン、フェノテロール、臭

40

50

化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、レプロテロール、プロピオン酸フルチカゾン (fluticasone propionate)、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、フロニ酸モメタゾン (mometasone furoate)、コルヒチン、ピルブテロール、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、オルシブレナリン、フェンタニール、およびジアモルフィンが挙げられる。他には、ネオマイシン、ストレプトマイシン、ペニシリン、プロカインペニシリン、テトラサイクリン、クロロテトラサイクリンおよびヒドロキシテトラサイクリンのような抗生物質、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾンおよびプレドニゾロンのような副腎皮質刺激ホルモンおよび副腎皮質ホルモン、クロモリンナトリウム、ネドクロミル (nedocromil)、インスリン、ペンタミジン、カルシトニン、アミロリド、インターフェロン、LHRH類似化合物、DNA分解酵素、ヘパリン等のタンパク質およびペプチド分子のような抗アレルギー化合物が挙げられる。

10

【0020】

上記で例示された薬剤は、遊離塩基として又は当該技術分野において公知の一種類以上の塩として用いられてもよい。遊離塩基または塩の選択は製剤中の薬剤の物理的な安定度に影響される。例えば、サルブタモールの遊離塩基は、エアロゾル製剤中の硫酸サルブタモールよりも高い分散安定度を示すことが確認されている。

【0021】

前述の薬剤の以下に示される塩、すなわち、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシラート、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩化水素化物、エデト酸塩、エディシレート、エストレート、エシレート、フマレート、フルセプテート (fluceptate)、グルコナート、グルタメート、グリコリルアルサニレート (glycollylarsanilate)、ヘキシルレゾルシナート、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート、ヨウ化水素酸塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクチオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシレート、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムケート (mucate)、ナプシレート、硝酸塩、パモエート (エンボナート)、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トリエチオダイドおよびキシナフォエートを使用してもよい。

20

30

【0022】

また、カチオン性塩を使用してもよい。好適なカチオン性塩として、例えばナトリウムやカリウムのようなアルカリ金属、および例えばグリシン、エチレンジアミン、コリン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、オクタデシルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、1-アミノ-2-プロパノール-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1-3-ジオールおよび1-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2イソプロピルアミノエタノールのような製薬的に許容範囲にあることが当該技術分野において知られているアンモニウム塩およびアミン類の塩が挙げられる。

【0023】

医薬用途の場合、薬剤が分散する際の粉末の粒径が100 μmよりも大きいと容器のバルブまたはオリフィスを塞いでしまう可能性があるため、粒径は望ましくは100 μm以下であるべきである。好ましくは、前記粒径は25 μmよりも小さい値であるべきである。望ましくは、超微粒子固体粉末の粒径は、生理学的な理由から、25 μmよりも小さい値、好ましくは約10 μmよりも小さい値であるべきである。吸入療法における粉末の粒径は、好ましくは2~10 μmの範囲にあるべきである。粒径の下限值は、製造されたエアロゾルが付される用途によって課されることを除けば、全く制限されない。

40

【0024】

各薬剤の濃度は所望の投与量に依存するが、一般に0.01~5質量%の範囲にある。

【0025】

上記懸濁される薬剤はエアロゾル製剤に不溶性であるべきである。薬剤の部分的な可溶

50

性は、オストワルト成長による結晶の成長を引き起こす可能性があるため、望ましくない。前記溶解した薬剤は、エアロゾル製剤が保管および使用される際に曝される可能性の高い温度範囲にわたって前記エアロゾル製剤に対して完全に可溶性であるべきである。

【0026】

本発明の製剤は、例えば溶かされる薬剤の溶解度あるいは安定度を向上させるために、補助剤を含んでいてもよい。好適な補助剤はEP-A-0372777に開示されており、それらには炭化水素、ジメチルエーテルおよびアルコールが含まれる。エタノールが好ましい補助剤であり、一般に製剤の2～20重量%の量で存在する。

【0027】

前記製剤は界面活性剤を含んでいてもよい。エアロゾル製剤のための好適な界面活性剤は公知であり、例えばEP0A-0372777に開示されている。好ましい界面活性剤として、オレイン酸およびトリオレイン酸ソルビタンが挙げられる。前記製剤が界面活性剤を含まないことが好ましい。

10

【0028】

上記噴霧剤はP134a、P227およびこれらを混ぜ合わせたものから選択されるのが好ましい。P134aとP227の混合物中の濃度を変動させることによって、懸濁された薬剤の濃度と整合するようにエアロゾル製剤の濃度が調整される。濃度の整合によって懸濁する粒子の沈降すなわちクリーム分離の速度が低下する可能性がある。任意の補助剤の濃度の変動も濃度の整合に影響がある。

【0029】

20

上記エアロゾル製剤に容易に溶解し得る好適な薬剤として、ジプロピオン酸ベクロメタゾンとブデソニドが挙げられる。これらの薬剤は、比較的低い濃度、例えば8重量%以下、のエタノールの存在下で、例えば1mg/mlの治療量で製剤中に完全に溶解し得る。フルニソリドやプロピオン酸ブチキソコート(butixocort propionate)のような薬剤の場合、上記よりも多い治療量、例えば6mg/ml、が必要となるため、安定した製剤を調製するにはエタノールの量を増やす必要があり得る。

【0030】

懸濁液に使用される好ましい薬剤として、サルブタモール塩基、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリンおよび酢酸ビルブテロールが挙げられる。

【0031】

30

特に好ましい製剤は、p134aおよび/またはp227と、懸濁液中の硫酸サルブタモールと、溶液中のジプロピオン酸ベクロメタゾンと、後者を溶液中に保持するのに十分なエタノールとを含む。前記製剤は界面活性剤を含まないのが好ましい。一般に、硫酸サルブタモールは2～5mg/mlの濃度で存在し、ジプロピオン酸ベクロメタゾンは1～5mg/mlの濃度で存在し、そして前記製剤は4～15質量%のエタノール、好ましくは約8質量%のエタノールを含む。

【0032】

これより本発明を以下の実施例に関して説明する。

【0033】

実施例1～21

40

以下の表1に示される製剤は、ジプロピオン酸ベクロメタゾンと硫酸サルブタモールとをトリムライン缶(100mlの容器)に添加することによって調製された。次にエタノールを添加し、シルバーソンミキサー(Silverson mixer)を用いて5分間均質化した。次に、定額バルブを上記缶にかしめて、噴射剤(p134aまたはp227)を添加した。その後、得られた製剤を低温浴(cryobath)で冷却し、上記バルブを取り外してから複数の10mlのアルミニウム製小瓶と10mlのPETボトルに移し、好適なバルブで密封した。

【0034】

【表 1】

表 1

実施例	硫酸サルブタモール mg/ml (%w/w)	BDP mg/ml (%w/w)	オレイン酸 mg/ml (%w/w)	エタノール %w/w	P134a %w/w	P227 %w/w	濃度 (g/ml)
1	4.37 (0.385)	3.93 (0.347)	0.330 (0.029)	14.5	85.5		1.134
2	4.37 (0.385)	3.93 (0.347)		14.5	85.5		1.134
3	2.19 (0.193)	1.96 (0.173)	0.159 (0.014)	14.5	85.5		1.134
4	2.19 (0.193)	1.96 (0.173)		14.5	85.5		1.134
5	2.19 (0.187)	1.98 (0.169)	0.164 (0.014)	8	92		1.17
6	2.19 (0.187)	1.98 (0.169)		8	92		1.17
7	2.22 (0.164)	2.0 (0.147)	0.165 (0.012)	5		95	1.356
8	2.22 (0.164)	2.0 (0.147)		5		95	1.356
9	2.35 (0.208)	1.96 (0.173)		15	85		1.131
10	2.36 (0.206)	1.96 (0.171)		12	88		1.148
11	2.37 (0.204)	1.97 (0.170)		10	90		1.16
12	2.36 (0.202)	1.98 (0.169)		8	92		1.17
13	2.38 (0.201)	1.98 (0.167)		6	94		1.183
14	2.40 (0.177)	2.0 (0.147)		5		95	1.356
15	2.40 (0.183)	2.0 (0.153)		10		90	1.309
16	2.40 (0.194)	2.0 (0.162)		10	45	45	1.235
17	2.40 (0.199)	2.0 (0.166)		10	65	25	1.205
18	2.36 (0.202)	0.98 (0.084)		8	92		1.17
19	2.40 (0.207)	1.0 (0.086)		10	90		1.16
20	2.40 (0.177)	1.0 (0.074)		5		95	1.356
21	2.40 (0.194)	1.0 (0.081)		10	45	45	1.235

【0035】

凝集速度および沈降/クリーム分離速度は、経時写真技術によって視覚的に評価された。

【0036】

実施例 1 ~ 8

実施例 1 と 2 は、存在する薬剤の濃度が他の実施例のものよりも高かったため、最も速い速度で凝集した。

【0037】

10

20

30

40

50

実施例 7 と 8 は、実質的に製剤濃度が整合しているため、最も遅い速度で綿状沈降物を形成する。実施例 3 ～ 6 の凝集速度は互いにほぼ同じであったが、実施例 5 と 6 は実施例 3 と 4 よりもわずかに速く凝集した。

【 0 0 3 8 】

実施例 1 ～ 8 のすべてが白色の懸濁液として出現したが、実施例 1 ～ 6 は徐々に沈降し、実施例 7 と 8 は徐々にクリーム分離した。

【 0 0 3 9 】

三日間放置した後に静かに攪拌すると、小瓶の底に凝集粒子すなわち沈殿物が全く付着せずに、すべての製剤が容易に再浮遊した。

【 0 0 4 0 】

実施例 9 ～ 1 3

すべての製剤が沈降した。エタノールの濃度が減少するにつれて沈降速度が増加する傾向が確認された。

【 0 0 4 1 】

実施例 1 4

薬剤が凝集し、1 . 5 分間懸濁の状態にいる間に、前記薬剤は液面に向かってクリーム分離し始める。5 分後、液面へ非常にゆっくりと浮上するさらに大きな綿状沈降物が形成された。

【 0 0 4 2 】

実施例 1 5

薬剤が凝集し、懸濁の状態で 1 分が経過すると、大きな綿状沈降物が形成され始める。薬剤の沈降は非常に遅く、5 分経っても始まらなかった。2 5 分後、非常に大きな綿状沈降物が形成されていたが、薬剤の一部はまだ懸濁した状態のままであり、沈降が起こり始めていた。

【 0 0 4 3 】

実施例 1 6

薬剤が凝集し、沈降するのと同時に大きな綿状沈降物を形成し始める。沈降は 1 分後に識別され、2 分後にははっきりと確認される。

【 0 0 4 4 】

実施例 1 7

薬剤が凝集し、沈降するのと同時に大きな綿状沈降物を形成する。沈降は 3 0 秒後に始まり、1 分後にははっきりと確認される。2 分後に、薬剤のほとんどすべてが底に沈殿した。実施例 1 7 の凝集および沈降の速度は、実施例 1 6 のものと非常によく似ており、視覚的に区別はできない。

【 0 0 4 5 】

実施例 1 8

薬剤が凝集し、1 分以内に沈降が同時進行する。2 分後、薬剤の大部分は沈降したが、少量はまだ浮遊した状態のままであった。

【 0 0 4 6 】

実施例 1 9

薬剤が凝集し、約 3 0 秒してから沈降が同時進行する。2 分後、薬剤の大部分が沈降した。この沈降工程は、実施例 1 8 のものと非常によく似ていた。1 0 % E t O H を含有する実施例 1 9 の沈降速度は、8 % E t O H を含有する実施例 1 8 のものよりわずかに速い。実施例 1 8 の濃度 (1 , 1 7 0 . 0 m g / m l) は、実施例 1 9 の濃度 (1 , 1 6 0 . 0 m g / m l) よりも硫酸サルブタモールの濃度の方に整合している。

【 0 0 4 7 】

実施例 2 0

薬剤が 3 0 秒後に凝集し、クリーム分離が始まる。1 分後、綿状沈降物が大きくなり始め、クリーム分離がゆっくりと起こり始める。3 . 5 分後、クリーム分離がはっきりと確認されるが、薬剤の一部はまだ懸濁した状態のままである。1 5 分後、薬剤の大部分は液

10

20

30

40

50

面へとクリーム分離した。観察結果は、実施例 20 と同じ噴霧剤系と濃度を有する実施例 14 の観察結果に匹敵し、類似している。しかしながら、(2 mg / ml という本実施例よりも大きな BDP 含有量を有する) 実施例 14 の方が、クリーム分離するの掛かる時間がわずかに長く、30 分経っても薬剤の一部がまだ懸濁した状態のままである。

【0048】

実施例 21

薬剤が凝集し、約 30 秒してから沈降が同時進行する。1 分後、大きな綿状沈降物が形成され、沈降が明らかに発生する。2 分後、薬剤の大部分が沈降した。観察結果は、同じ噴霧剤系と濃度を有する実施例 16 の製剤の観察結果に匹敵し、類似している。(BDP 含有量が 2 mg / ml である) 実施例 16 の沈降速度は、(BDP 含有量が 1 mg / ml である) 実施例 21 の沈降速度よりも速い。

10

【0049】

実施例 22 ~ 26

以下の表 2 に示される製剤を調製した。

【0050】

【表 2】

表 2

mg/ml	実施例			
	22	23	24	25
硫酸サルブタモール	—	—	—	2.40
BDP	2.00	2.00	1.00	—
硫酸テルブタリン	5.00	—	—	—
サルブタモール塩基	—	2.00	—	—
酢酸ピルブテロール	—	—	6.30	—
ブデソニド	—	—	—	1.00
エタノール (8%)	93.040	93.280	93.016	93.328
P134a (92%)	1,069.960	1,072.720	1,069.684	1,073.272
合計	1,170.00	1,170.00	1,170.00	1,170.00

【0051】

シルバーソンミキサーを用いて前述の5分間ではなく、10分間の均質化を行った実施例25を除いた上記表の製剤のすべてが前述の方法によって調製された。

【0052】

上記製剤のそれぞれを透明なプラスチックの小瓶に入れて振り混ぜると、薬剤の均一な白色均質懸濁液が得られた。

【0053】

実施例22

振り混ぜると薬剤が凝集し、沈降するのと同時に大きな綿状沈降物が形成され始める。

10

20

30

40

50

約 30 秒後に沈降が識別され、約 1 分が経過した頃にははっきりと確認される。

【 0054 】

実施例 23

振り混ぜると薬剤が凝集し、大きな綿状沈降物が形成され始め、クリーム分離が始まる。1 分後には綿状沈降物が大きくなり、ゆっくりと液面に向かって上昇する。クリーム分離は約 10 分後にははっきりと確認できる。約 30 分後に完全なクリーム分離が起こる。

【 0055 】

実施例 24

振り混ぜると薬剤が凝集し、沈降すると同時に大きな綿状沈降物が形成され始める。沈降は約 20 秒後に識別され、約 1 分が経過した頃にははっきりと確認される。

10

【 0056 】

実施例 25

振り混ぜると薬剤は沈降すると同時に凝集する。沈降は約 30 秒後に識別され、約 2 分が経過した頃にははっきりと確認される。浮遊した薬剤の大部分は 3 分以内に沈降するが、少量がまだ浮遊した状態のままであり、この少量の薬剤も最終的に約 45 分後には沈降する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/06	(2006.01)	A 6 1 K 47/06
A 6 1 K 47/08	(2006.01)	A 6 1 K 47/08
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00

(74)代理人 100128495

弁理士 出野 知

(72)発明者 キング, イボン メリー ピアトリス

イギリス国, ノッティンガム エヌジー 1 4 6 エーイー, エバーストーン, チャペル レーン,
ナイツ ロー, ハニーサックル コテージ

(72)発明者 クレア, カンワルジト シン

イギリス国, レスター エルイー 8 4 ディーエル, ブレイビー, ローレル ロード 2 1

合議体

審判長 内田 淳子

審判官 増山 淳子

審判官 大久保 元浩

(56)参考文献 特表平 7 - 5 0 2 0 3 3 (J P , A)

国際公開第 9 6 / 1 8 3 8 4 (W O , A 1)

特表平 6 - 5 0 1 7 1 0 (J P , A)

国際公開第 9 6 / 2 9 0 6 6 (W O , A 1)

国際公開第 9 8 / 1 1 4 7 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 9/00-9/72

A61K 47/00-47/48