

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3776124号

(P3776124)

(45) 発行日 平成18年5月17日(2006.5.17)

(24) 登録日 平成18年3月3日(2006.3.3)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 9/12 (2006.01) A 6 1 K 9/12
A 6 1 K 47/26 (2006.01) A 6 1 K 47/26
A 6 1 M 13/00 (2006.01) A 6 1 M 13/00

請求項の数 25 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願平8-520196	(73) 特許権者	397009934
(86) (22) 出願日	平成7年12月22日(1995.12.22)		グラクソ グループ リミテッド
(65) 公表番号	特表平10-511376		GLAXO GROUP LIMITED
(43) 公表日	平成10年11月4日(1998.11.4)		イギリス ミドルセックス ユービー6
(86) 国際出願番号	PCT/EP1995/005085		Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
(87) 国際公開番号	W01996/019968		ー アペニュー グラクソ ウェルカム
(87) 国際公開日	平成8年7月4日(1996.7.4)		ハウス (番地なし)
審査請求日	平成11年6月25日(1999.6.25)		Glaxo Wellcome Hous
審判番号	不服2003-8925(P2003-8925/J1)		e, Berkeley Avenue G
審判請求日	平成15年5月19日(2003.5.19)		reenford, Middlesex
(31) 優先権主張番号	9426252.4		UB6 ONN, Great Brita
(32) 優先日	平成6年12月24日(1994.12.24)		in
(33) 優先権主張国	英国(GB)	(74) 代理人	100064285
			弁理士 佐藤 一雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 少なくとも一種の糖を含んでなる医薬用エアゾール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 粒状医薬と、
 (b) 少なくとも1種類の糖と、そして
 (c) 1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロ-n-プロパン、またはそれらの混合物である噴射剤と
 を含んでなる、医薬用エアゾール処方物であって、
 界面活性剤を実質的に含まず、かつ
 処方物の総重量に対して0.0001～50% (w/w) の前記糖を含んでなる、医薬用
 エアゾール処方物。

【請求項2】

界面活性剤を含まないか、または医薬の0.0001重量%未満の界面活性剤を含んでなる、請求の範囲第1項に記載の処方物。

【請求項3】

(a) 粒状医薬と、
 (b) 少なくとも1種類の糖と、そして
 (c) 1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロ-n-プロパン、またはそれらの混合物である噴射剤と
 を含んでなる医薬用エアゾール処方物であって、
 界面活性剤を実質的に含まず、

前記処方物がヒトインシュリン、大豆レシチン S 1 0 0、ラクトースおよびヘプタフルオロプロパンからなるときには、医薬対ラクトースの重量対重量比は 1 : 1 以外であり、前記処方物がサルブタモール、大豆レシチン S 1 0 0、ラクトースおよびヘプタフルオロプロパンからなるときには、医薬対ラクトースの重量対重量比が 2 0 0 : 1 7 9 8 以外であり、かつ

処方物の総重量に対して 0 . 0 0 0 1 ~ 5 0 % (w / w) の前記糖を含んでなる、医薬用エアゾール処方物。

【請求項 4】

界面活性剤を含まないか、または医薬の 0 . 0 0 0 1 重量 % 未満の界面活性剤を含んでなる、請求の範囲第 3 項に記載の処方物。

10

【請求項 5】

医薬：糖の比率が 1 : 0 . 1 ~ 1 : 1 0 の範囲内にある、請求の範囲第 1 ~ 4 項のいずれか一項に記載の処方物。

【請求項 6】

処方物の総重量に対して糖 0 . 0 0 1 ~ 2 0 % (w / w) を含んでなる、請求の範囲第 1 ~ 4 項のいずれか一項に記載の処方物。

【請求項 7】

医薬が、抗アレルギー薬、気管支拡張薬、または抗炎症ステロイドである、請求の範囲第 1 ~ 6 項のいずれか一項に記載の処方物。

【請求項 8】

20

医薬がサルメテロールキナフォエートである、請求の範囲第 1 ~ 7 項のいずれか一項に記載の処方物。

【請求項 9】

医薬がサルブタモール硫酸塩である、請求の範囲第 1 ~ 7 項のいずれか一項に記載の処方物。

【請求項 1 0】

医薬がフルチカゾンプロピオネートである、請求の範囲第 1 ~ 7 項のいずれか一項に記載の処方物。

【請求項 1 1】

医薬がベクロメタゾンジプロピオネートまたはその生理学的に許容可能な溶媒和物である、請求の範囲第 1 ~ 7 項のいずれか一項に記載の処方物。

30

【請求項 1 2】

医薬がホルモテロール、クロモグリケート、ターブタリン、レプロテロールまたは (-) - 4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロ - α - [[[6 - [2 - (2 - ピリジニル) エトキシ] ヘキシル] アミノ] メチル] ベンゼンメタノールブデソニド、トリアンシノロンアセトニド、またはそれらの生理学的に許容可能な塩または溶媒和物である、請求の範囲第 1 ~ 7 項のいずれか一項に記載の処方物。

【請求項 1 3】

医薬が、処方物の総重量に対して 0 . 0 0 5 ~ 1 0 % (w / w) の量で含まれる、請求の範囲第 1 ~ 1 2 項のいずれか一項に記載の処方物。

40

【請求項 1 4】

医薬が、処方物の総重量に対して 0 . 0 1 ~ 1 % (w / w) の量で含まれる、請求の範囲第 1 3 項に記載の処方物。

【請求項 1 5】

2 種類以上の粒状医薬を含んでなる、請求の範囲第 1 ~ 1 4 項のいずれか一項に記載の処方物。

【請求項 1 6】

サルブタモールまたはサルメテロールまたはそれらの生理学的に許容可能な塩を、抗炎症性ステロイドまたは抗アレルギー薬と組み合わせて含んでなる、請求の範囲第 1 5 項に記載の処方物。

50

【請求項 17】

サルメテロールまたはサルブタモールまたはそれらの生理学的に許容可能な塩を、フルチカゾンプロピオネートまたはベクロメタゾンジプロピオネートまたはそれらの生理学的に許容可能な溶媒和物と組み合わせて含んでなる、請求の範囲第16項に記載の処方物。

【請求項 18】

噴射剤より高い極性および／または沸点を有するアジュバントを含んでなる、請求の範囲第1～17項のいずれか一項に記載の処方物。

【請求項 19】

噴射剤より高い極性を有するアジュバントを、噴射剤に対して0.05～5% (w/w)の量含んでなる、請求の範囲第18項に記載の処方物。

10

【請求項 20】

使用噴射剤の蒸気圧に耐えることができ、計量弁で閉じられ且つ請求の範囲第1～19項のいずれか一項に記載の医薬エアゾール処方物を含有してなる、医薬エアゾール処方物の送出に適した容器。

【請求項 21】

容器が金属缶である、請求の範囲第20項に記載の容器。

【請求項 22】

容器がアルミニウム缶である、請求の範囲第21項に記載の容器。

【請求項 23】

容器がプラスチックコーティングを施されてなる、請求の範囲第21項または22項に記載の容器。

20

【請求項 24】

適当な導管装置に取り付けられた請求の範囲第20～23項のいずれか一項に記載の容器を含んでなる、計量投与量吸入装置。

【請求項 25】

呼吸器疾患の治療に用いるための、請求の範囲第1～19項のいずれか一項に記載の医薬エアゾール処方物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、吸入により医薬を投与するために使用するエアゾール処方物に関する。

医薬を投与するためのエアゾールの使用は、数十年来知られてきた。このようなエアゾールは、一般には医薬、1種類以上のクロロフルオロカーボン噴射剤、および界面活性剤またはエタノールのような溶媒を含んでなる。医薬に対して最も普通に用いられるエアゾール噴射剤は、噴射剤11 (CCl_3F) および／または噴射剤114 ($\text{CF}_2\text{Cl} \cdot \text{CF}_2\text{Cl}$) を噴射剤12 (CCl_2F_2) と混合したものである。しかしながら、これらの噴射剤は、成層圏のオゾンの分解を誘発すると考えられており、従っていわゆる「オゾンに優しい」噴射剤を用いる医薬のエアゾール処方物を提供する必要がある。

30

従来のクロロフルオロカーボンと比較してオゾン枯渇作用が極めて少ないと考えられる噴射材の種類は、フルオロカーボン、および水素を含むクロロフルオロカーボンを含んでおり、このような噴射剤系を用いる多数の医薬エアゾール処方物は、例えばEP0372777号明細書、WO91/04011号明細書、WO91/11173号明細書、WO91/11495号明細書、およびWO91/14422号明細書に開示されている。これらの出願明細書は、総て医薬を投与するため加圧したエアゾールの製造に関係しており、新規な種類の噴射剤の使用に伴う問題点、特に製造された医薬処方物に伴う安定性の問題点を解決しようとするものである。これらの出願明細書では、総てアルコール、アルカン、ジメチルエーテル、界面活性剤（フッ素化および非フッ素化界面活性剤、カルボン酸、ポリエトキシレートなど）、および従来のクロロフルオロカーボン噴射剤のような1種類以上のアジュバントを少量添加してオゾンの損傷の可能性を最小限にすることが提案されている。

40

意外なことには、本出願人らは、特定の糖類が新規なエアゾール処方物の製造に有利に用いられることを見いだした。

50

従って、本発明の一つの態様は、

- a) 粒状医薬と、
 - b) 少なくとも1種類の糖と、そして
 - c) フルオロカーボンまたは水素を含むクロロフルオロカーボン噴射剤と
- を含んでなるエアゾール処方物を提供する。

もう一つの態様では、本発明は、前記処方物が本質的にヒトインシュリン、大豆レシチン S 1 0 0、ラクトースおよびヘプタフルオロプロパンからなるときには、医薬対ラクトースの重量対重量比は1：1以外であり、かつ前記処方物が本質的にサルブタモール、大豆レシチン S 1 0 0、ラクトースおよびヘプタフルオロプロパンからなるときには、医薬対ラクトースの重量対重量比が200：1798以外であるという条件で、前記の医薬用エアゾール処方物を提供する。

10

粒状（例えば、超微粉碎した）医薬の粒度は、粉末組成物の投与時に実質的に総ての粒子を肺へ吸入することができるようにすべきである。従って、例えば粒子の少なくとも90重量%、好ましくは少なくとも95重量%は、直径が15 μm未満であり、好ましくは1～10 μmの範囲であり、例えば1～5 μmである。

最終的なエアゾール処方物は、処方物の総重量に対して医薬0.005～10%（w/w）、好ましくは0.005～5%（w/w）、特に0.01～1.0%（w/w）を含むのが望ましい。

本発明によるエアゾール処方物で投与することができる医薬としては、選択された噴射剤系に実質的に完全に不溶性である形態で提供することができる吸入治療に用いられる総ての薬剤が挙げられる。従って、適当な医薬は、例えば鎮痛薬、例えばコデイン、ジヒドロモルフィン、エルゴタミン、フェンタニルまたはモルフィン；狭心症製剤、例えばジルチアゼム；抗アレルギー薬、例えばクロモグリケート、ケトチフェンまたはネドクロミル；抗感染薬、例えばセファロスポリン、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリンまたはペンタミジン；抗ヒスタミン薬、例えばメタピリレン；抗炎症薬、例えばベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニド、ティプレダン、トリアンシノロンアセトニドまたはフルチカゾン；鎮咳薬、例えばノスカピン；気管支拡張薬、例えばエフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、ホルモテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ピルブテロール、レプロテロール、リミテロール、サルブタモール、サルメテロール、ターブタリン、イソエタリン、テュロブテロール、オルシブレナリンまたは（-）-4-アミノ-3,5-ジクロロ- α -[[[6-[[2-(2-ピリジニル)エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼンメタノール；利尿薬、例えばアミロリド；抗コリン作動薬、例えばイプラトロピウム、アトロピンまたはオキシトロピウム；ホルモン、例えばコルチゾン、ヒドロコルチゾンまたはプレドニゾロン；キサンチン、例えばアミノフィリン、コリンテオフィリネート、リシンテオフィリネートまたはテオフィリン；および治療用タンパク質およびペプチド、例えばインシュリンまたはグルカゴンから選択することができる。適当な場合には、これらの医薬は、塩の形態で（例えば、アルカリ金属またはアミン塩として、または酸付加塩として）、またはエステルとして（例えば、低級アルキルエステルとして）、または溶媒和物（例えば、水和物）として用いて、この医薬の活性および/または安定性を最適にし、および/または噴射剤中での医品の溶解度を最小限にすることができることは、当業者には明らかであろう。

20

30

40

本発明によるエアゾール処方物を用いる特に好ましい医薬としては、吸入療法による喘息などの呼吸器疾患の治療に用いられる抗アレルギー薬、気管支拡張薬および抗炎症薬ステロイド、例えばクロモグリケート（例えば、ナトリウム塩として）、サルブタモール（例えば、遊離塩基または硫酸塩として）、サルメテロール（例えば、キナフォエート塩として）、ターブタリン（例えば、硫酸塩として）、レプロテロール（例えば、塩酸塩として）、ベクロメタゾンエステル（例えば、ジプロピオネート）、フルチカゾンエステル（例えば、プロピオネート）、または（-）-4-アミノ-3,5-ジクロロ- α -[[[6-[[2-(2-ピリジニル)エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼンメタノール

50

が挙げられる。サルメテロール、特にサルメテロールキナフォエート、サルブタモール、フルチカゾンプロピオネート、ベクロメタゾンジプロピオネート、およびそれらの生理学的に許容可能な塩および溶媒和物が、特に好ましい。

本発明によるエアゾール処方物は、所望ならば、二種類以上の活性成分を含むことができることは、当業者であれば理解するであろう。（従来の噴射剤系において）二種類の活性成分を含むエアゾール組成物は、例えば喘息のような呼吸器系疾患の治療に知られている。従って、本発明は、二種類以上の粒状医薬を含む本発明によるエアゾール処方物をまた提供する。従って、気管支拡張薬の好適な組み合わせとしては、エフェドリンおよびテオフィリン、フェノテロールおよびイプラトロピウム、およびイソエタリンおよびフェニレフリンエアゾール処方物が挙げられる。

10

本発明による好ましいエアゾール処方物は、(a)粒状の気管支拡張性医薬の有効量、(b)粒状の抗炎症性、好ましくはステロイド性の抗炎症性医薬の有効量、(c)フルオロカーボンまたは水素を含むクロロフルオロカーボン噴射剤、および(d)少なくとも1種類の糖を含んでいる。特に好ましいエアゾール処方物は、サルブタモール（例えば、遊離塩基として、または硫酸塩として）、サルメテロール（例えば、キサフォエート塩として）またはイソプレナリンのような気管支拡張薬をベクロメタゾンエステル（例えば、ジプロピオネート）またはフルチカゾンエステル（例えば、プロピオネート）のような抗炎症性ステロイドと組み合わせて含む。あるいは、エアゾール処方物は、気管支拡張薬をクロモグリケート（例えば、ナトリウム塩）のような抗アレルギー薬と組み合わせて含むことができる。イソプレナリンおよびクロモグリケートナトリウム、サルメテロールおよびフルチカゾンプロピオネート、またはサルブタモールおよびベクロメタゾンジプロピオネートの組み合わせが、特に好ましい。

20

本発明によるエアゾール処方物は、処方物の総重量に対して0.0001～50%（w/w）、好ましくは0.001～20、例えば0.001～1%を含むのが望ましい。一般に、医薬：糖の比率は、1：0.01～1：100、好ましくは1：0.1～1：10の範囲内にある。

本発明の処方物に用いられる糖の粒度は、微粉碎または超微粉碎のような通常の手法を用いて所望な通りに選択することができる。しかしながら、糖の粒度は、約70ミクロン未満、例えば20ミクロン未満のような約100ミクロン未満であるのが好ましい。処方物に用いることができる典型的な糖としては、例えばスクロース、ラクトース、およびデキストロース、好ましくはラクトース、およびマンニトールおよびソルビトールのような還元糖が挙げられる。

30

本発明で用いられる噴射剤は、噴射剤として有効にするのに十分な蒸気圧を有する任意のフルオロカーボンまたは水素を含むクロロフルオロカーボンまたはその混合物でよい。好ましくは、噴射剤は、医薬に対して非溶媒となるのが好ましい。好適な噴射剤としては、例えば $C_1 \sim 4$ 水素を含むクロロフルオロカーボン、例えば CH_2ClF 、 $CClF_2$ 、 $CHClF$ 、 CF_3CHClF 、 CHF_2CClF_2 、 $CHClFCHF_2$ 、 CF_3CH_2Cl および $CClF_2CH_3$ ； $C_1 \sim 4$ 水素を含むクロロフルオロカーボン、例えば CHF_2CHF_2 、 CF_3CH_2F 、 CHF_2CH_3 、および CF_3CHF_2 ；および過フルオロカーボン、例えば CF_3CF_3 および $CF_3CF_2CF_3$ が挙げられる。

40

フルオロカーボンまたは水素を含むクロロフルオロカーボンの混合物を用いる場合には、前記に定義した化合物または混合物、好ましくは二元混合物と、他のフルオロカーボンまたは水素を含むクロロフルオロカーボン、例えば

$CHClF_2$ 、 CH_2F_2 および CF_3CH_3 との混合物であることができる。単一のフルオロカーボンまたは水素を含むクロロフルオロカーボンを噴射剤として用いるのが好ましい。噴射剤として特に好ましいものは、 $C_1 \sim 4$ の水素を含むフルオロカーボン、例えば1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン

(CF_3CH_2F) および1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロ-n-プロパン

50

($\text{CF}_3\text{CHF}\text{CF}_3$)である。

本発明による処方物は、成層圏オゾンの分解を誘発する可能性がある成分を含まないことが望ましい。特に、処方物は CCl_3F 、 CCl_2F_2 および

CF_3CCl_3 のようなクロロフルオロカーボンを実質的に含まないことが望ましい。

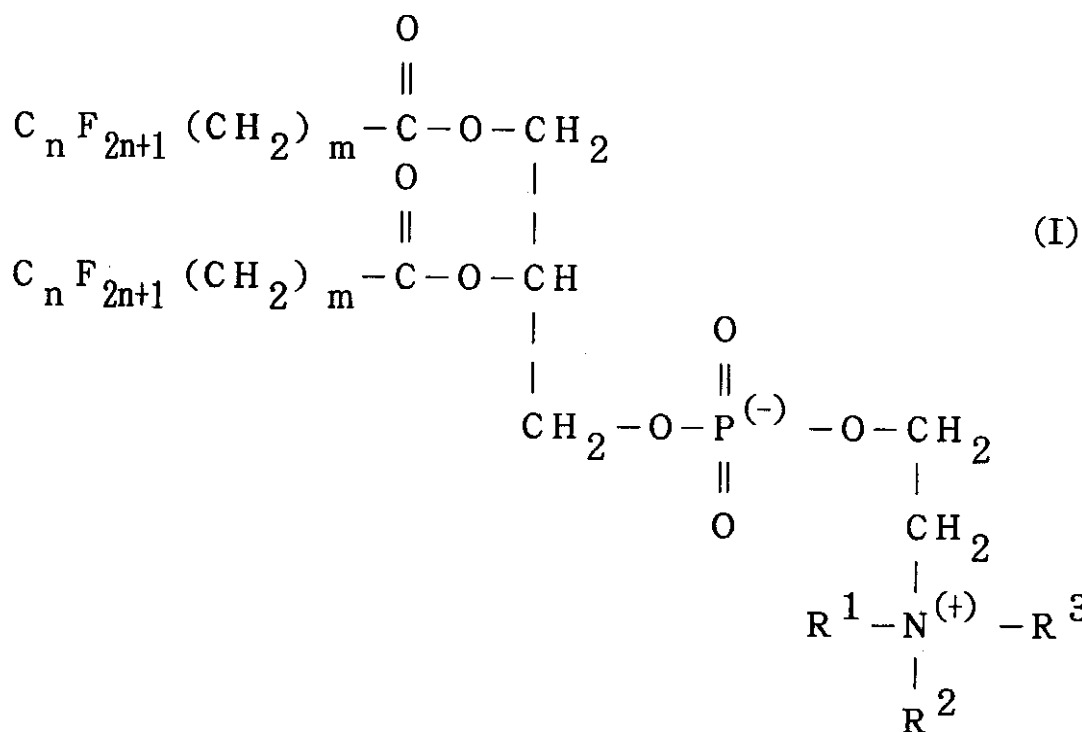
噴射剤は、場合によっては噴射剤より高い極性および／または高い沸点を有するアジュバントを含んでいてもよい。用いることができる極性アジュバントとしては、(例えば、 $\text{C}_{2\sim 6}$)脂肪族アルコールおよびポリオール、例えばエタノール、イソプロパノールおよびプロピレングリコール、好ましくはエタノールが挙げられる。一般に、分散液の安定性を改良するには、ごく少量の極性アジュバント(例えば、噴射剤に対して0.05~3.0% (w/w))を必要とするのみであり、5% (w/w)過剰量を使用すると、医薬を溶解しやすくなることがある。本発明による処方物は、極性アジュバントの含量が1% (w/w)未満、例えば約0.1% (w/w)であるのが好ましいことがある。しかしながら、本発明の処方物は、極性アジュバント、特にエタノールを実質的に含まないのが好ましい。好適な揮発性アジュバントとしては、プロパン、n-ブタン、イソブタン、ペンタンおよびイソペンタンのような飽和炭化水素、およびジメチルエーテルのようなアルキルエーテルが挙げられる。一般に、噴射剤50% (w/w)までは、揮発性アジュバントを含むことができ、例えば揮発性の飽和 $\text{C}_{1\sim 6}$ 炭化水素1~30% (w/w)を含むことができる。

場合によっては、本発明によるエアゾール処方物は、1種類以上の界面活性剤を含むこともできる。この界面活性剤は、吸入による投与時に生理学的に許容可能なものでなければならない。この範疇には、オレイン酸、ソルビタントリオレエート(Span(商品名)85)、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート、天然レシチン、オレイルポリオキシエチレン(2)エーテル、ステアシルポリオキシエチレン(2)エーテル、ラウリルポリオキシエチレン(4)エーテル、オキシエチレンとオキシプロピレンとのブロックコポリマー、合成レシチン、ジエチレングリコールジオレエート、テトラヒドロフルフリルオレエート、エチルオレエート、イソプロピルミリステート、グリセリルモノオレエート、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノリシノレエート、セチルアルコール、ステアシルアルコール、ポリエチレングリコール400、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、オリーブ油、グリセリルモノラウレート、トウモロコシ油、綿実油、およびヒマワリ種子油のような界面活性剤が挙げられる。好ましい界面活性剤は、レシチン、オレイン酸、およびソルビタントリオレエートである。もう一つの種類の界面活性剤は、EPO478686号明細書に記載されており、特に式(I)

10

20

30



(上記式中、
 n は 1 ～ 18 の整数、特に 2 ～ 12 であり、
 m は 0 ～ 17 の整数、特に 0 ～ 11 であり、
 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して水素原子または $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル基である)
 の界面活性剤である。

式(I)の特に好ましい化合物は、フッ素化したホスファチジルコリンであって、 R^1 、 R^2 および R^3 がそれぞれメチルであり、 n が 4 ～ 8 の整数、特に 4 または 6 であり、 m は 4 ～ 10 の整数、特に 4 または 6 であるものである。

所望ならば、界面活性剤を粒状医薬の表面コーティングの形態でエアゾール処方物に配合することができる。この場合には、実質的に無極性の溶媒に合理的な溶解度を有する実質的に非イオン性の界面活性剤を使用すると、医薬の溶解度が限定されているかまたは極めて低い無極性溶媒に界面活性剤を溶解したものをを用いて医薬粒子のコーティングが容易になるので、有利なことが多い。

粒状医薬のコーティングに用いられる界面活性剤の量は、医薬に対して 0.1 ～ 10% (w/w) の範囲にあり、好ましくは 1 ～ 約 10% (w/w) の範囲である。界面活性剤が表面コーティングとして含まれる場合には、その量を界面活性剤の実質的に単分子コーティングが形成されるように選択するのが有利であることがある。しかしながら、本発明の処方物が界面活性剤を実質的に含まない、すなわち有効安定化量未満の界面活性剤、例えば医薬の 0.0001 重量% 未満を含むのが好ましい。

本発明の処方物は、場合によっては医薬エアゾール処方物の技術分野において従来から用いられている更に 1 種類上の賦形剤またはキャリアを含むこともできる。このような任意の賦形剤としては、風味マスキング剤、緩衝剤、酸化防止剤、水および化学安定剤が挙げられるが、これらに限定されない。

本発明の特に好ましい態様では、本質的に 1 種類以上の粒状医薬、粒状ラクトース、および 1 種類以上のフルオロカーボンまたは水素を含むクロロフルオロカーボン噴射剤からなる医薬エアゾール処方物が提供される。

本発明の処方物は、適当な容器中で医薬および糖（例えばラクトース）を、選択された噴射剤に、例えば混合によって分散することによって製造することができる。あるいは、糖を、エアゾール処方物の送出に適する容器に予め充填した後、医薬を、選択された噴射剤に加えたものを充填することができる。この方法は、懸濁液の安定性に対する水分の悪影響を未然に防ぐため無水条件下で行なうのが望ましい。

本発明によるエアゾール処方物の化学的および物理的安定性および薬学上の許容可能性は、当業者に周知の手法によって決定することができる。従って、例えば、成分の化学的安定性は、例えば、生成物を長期間保存の後にHPLC分析によって決定することができる。物理安定性テストは、例えば、漏れ試験、バルブ・デリバリー分析（作動当たりの平均ショット重量）、用量再現性分析（作動当たり活性成分）、および噴霧分布分析などの他の通常の分析の手法から得ることができる。

本発明によるエアゾール処方物の懸濁液安定性は特に顕著であり、通常的手法により、例えばバック・ライト散乱装置を用いて凝集粒度分布を測定することによって、または多段式インパクション（cascade impaction）または「ツイン・インピンジャー（twin impinger）」分析法によって粒度分布を測定することによって測定することができる。本明細書で用いられる「ツイン・インピンジャー」分析法とは、英国薬局方1988年、A204～207頁、補遺XVII Cに定義されている「装置Aを用いる加圧吸入における放出用量の付着の決定」を意味する。

本発明による処方物は、医薬エアゾール処方物を送出するのに好適な容器に充填することができる。容器は一般には、使用噴射剤の蒸気圧に耐えることができる容器、例えばプラスチック、またはプラスチックコーティングしたガラスボトル、または好ましくは金属缶、例えばアルミニウム缶であって、場合によっては、陽極化し、ラッカーコーティングしおよび／またはプラスチックコーティングすることができ、この容器は計量弁で閉じられる。計量弁は、作動当たり処方物の一定量を送出するように設計され、弁を介する噴射剤の漏れを防止するガスケットを組み込んでいる。ガスケットは、任意の好適なエラストマー材料、例えば低密度ポリエチレン、クロロブチル、黒および白ブタジエン・アクリロニトリルゴム、ブチルゴムおよびネオプレンを含んでなることができる。好適な弁は、例えばValois、フランス国（例えば、DF10、DF30、DF60）Bespak plc、英国（例えば、BK300、BK357）、および3M-Neotechnic Ltd、英国（例えば、Spraymiser（商品名））などのエアゾール工業で周知の製造業者から発売されている。

医薬エアゾール製造の当業者に周知の通常バルク製造法および装置を用いて、充填した容器の商業的生産のための大規模バッチを製造することができる。従って、例えば、一つのバルク製造法では、計量弁をアルミニウム缶にかしめて、空の容器を形成する。粒状医薬および糖を予備混合しまたはせず、次いで1個以上の充填容器に加える。液化噴射剤を、（複数の）充填容器を介して製造容器に加圧充填する。医薬および糖の懸濁液を、充填装置に再循環する前に混合して、次に、医薬および糖の懸濁液の一部を容器の計量弁を介して充填する。

あるいは、糖を適当な容器中で選択された噴射剤と混合した後、医薬懸濁液を容器に添加する前または後に容器に添加することができる。

あるいは、糖および場合によっては医薬を空の容器に予備充填した後、噴射剤を容器に充填してもよい。

あるいは、糖を適当な液体、例えば水またはメタノールのような糖用の溶媒、またはアセトンまたはヘキサンのような糖用の非溶媒に溶解または分散させ、空の容器に添加することによって、糖を空の容器にコーティングしてもよい。位置を確定して、溶液または分散液が容器の内部表面を覆うようにした後、液体を蒸発させて、糖の被膜が容器の内部表面上に残るようにすることができる。

典型的には、医薬使用の目的で製造したバッチでは、それぞれの充填した容器を重量チェックして、バッチ番号でコード化し、梱包してトレイに入れて保存した後、放出試験を行なう。

それぞれの充填した容器を好適な導管装置に取り付けた後、患者の肺または鼻腔中に医薬を投与するための計量投与量吸入装置を形成するのに使用するのが好都合である。好適な導管装置は、例えば弁作動装置、および円筒状または円錐状の通路であって、これを通して医薬を充填された容器から計量弁を介して患者の鼻または口に送り込むことができるもの、例えばマウスピース作動装置からなっている。計量投与量吸入装置は、作動または「一吹き」当たり一定単位投与量の医薬を、例えば一吹き当たり10～5000 μgの医薬

10

20

30

40

50

を送出するように設計されている。

医薬の投与は、軽度、中位または重度の、急性または慢性の症状の治療のために、または予防治療のために指示することができる。精確な投与量は、患者の年齢および状態、使用される特定の粒状医薬、および投与頻度によって変わり、最終的には担当医の裁量によって決められる。医薬の組み合わせを用いるときには、組み合わせの各成分の投与量は、一般には単独で使用する時の各成分について用いられる投与量となる。典型的には、投与は、1日当たり1回以上、例えば1～8回であり、それぞれの投与時に例えば1、2、3または4吹き行なう。

好適な一日投与量は、疾病の重篤度によって、例えばサルメテロール50～200 μg 、サルブタモール100～1000 μg 、フルチカゾンプロピオネート50～2000 μg 、またはベクロメタゾンジプロピオネート100～2000 μg の範囲とすることができる。

10

従って、例えばそれぞれの弁の作動により、25 μg のサルメテロール、100 μg のサルブタモール、25、50、125または250 μg のフルチカゾンプロピオネート、または50、100、200または250 μg のベクロメタゾンジプロピオネートを送出することができる。典型的には、計量投与量吸入装置で用いるそれぞれの充填した容器は、医薬を一定量で50、80、100、120、160または240回投与または吹く量を含んでいる。

本明細書に記載の充填した容器および計量投与量吸入装置は、本発明のもう一つの態様である。

20

本発明の更にもう一つの態様は、例えば喘息のような呼吸器系障害治療法であって、本明細書記載の処方物の有効量を吸入することによって投与することを含んでなる方法である。

下記の非限定的な実施例を用いて、本発明を説明する。

実施例 1

粒状ラクトースを清浄な乾燥したガラス瓶に入れた。計量弁を瓶に取り付け、1、1、1、2-テトラフルオロエタンと混合した超微粉化したフルチカゾンプロピオネートを、計量弁を介して容器に加圧充填した。得られた吸入装置は、作動当たりフルチカゾンプロピオネート25 μg (ex-valve)を送出した。医薬：ラクトースの比率は1：10であった。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.33%であった。

30

実施例 2

粒状ラクトースを清浄な乾燥したアルミニウムエアゾール容器に入れた。計量弁を容器に取り付け、1、1、1、2-テトラフルオロエタンと混合した超微粉化したフルチカゾンプロピオネートを、計量弁を介して容器に加圧充填した。次に、1、1、1、2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填した。得られた吸入装置は、作動当たりフルチカゾンプロピオネート50 μg (ex-valve)を送出した。医薬：ラクトースの比率は1：1であった。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.067%であった。

実施例 3

粒状ラクトースを清浄な乾燥したアルミニウムエアゾール容器に入れた。計量弁を容器に取り付け、1、1、1、2-テトラフルオロエタンと混合した超微粉化したフルチカゾンプロピオネートを、計量弁を介して容器に加圧充填した。次に、1、1、1、2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填した。得られた吸入装置は、作動当たりフルチカゾンプロピオネート500 μg (ex-valve)を送出した。医薬：ラクトースの比率は1：5であった。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.33%であった。

40

実施例 4

粒状ラクトースおよび超微粉化したフルチカゾンプロピオネートを1、1、1、2-テトラフルオロエタンと混合し、計量弁を取り付けた清浄な乾燥したアルミニウム容器に加圧充填した。次に、1、1、1、2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧

50

充填した。得られた吸入装置は、作動当たりフルチカゾンプロピオネート $25 \mu\text{g}$ (ex-valve) を送出した。医薬：ラクトースの比率は 1 : 5 であった。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の 0.167 % であった。

実施例 5

粒状ラクトースおよび超微粉化したフルチカゾンプロピオネートを 1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合し、計量弁を取り付けた清浄な乾燥したアルミニウム容器に加圧充填した。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填した。得られた吸入装置は、作動当たりフルチカゾンプロピオネート $50 \mu\text{g}$ (ex-valve) を送出した。医薬：ラクトースの比率は 1 : 1 であった。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の 0.067 % であった。

10

実施例 6

粒状ラクトースおよび超微粉化したフルチカゾンプロピオネートを 1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合し、計量弁を取り付けた清浄な乾燥したアルミニウム容器に加圧充填した。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填した。得られた吸入装置は、作動当たりフルチカゾンプロピオネート $50 \mu\text{g}$ (ex-valve) を送出した。医薬：ラクトースの比率は 1 : 5 であった。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の 0.333 % であった。

実施例 7

粒状ラクトースおよび超微粉化したフルチカゾンプロピオネートを 1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合し、計量弁を取り付けた清浄な乾燥したアルミニウム容器に加圧充填した。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填した。得られた吸入装置は、作動当たりフルチカゾンプロピオネート $50 \mu\text{g}$ (ex-valve) を送出した。医薬：ラクトースの比率は 1 : 8 であった。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の 0.533 % であった。

20

実施例 8

粒状ラクトースおよび超微粉化したフルチカゾンプロピオネートを 1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合し、計量弁を取り付けた清浄な乾燥したアルミニウム容器に加圧充填した。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填した。得られた吸入装置は、作動当たりフルチカゾンプロピオネート $25 \mu\text{g}$ (ex-valve) を送出した。医薬：ラクトースの比率は 1 : 5 であった。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の 0.167 % であった。

30

実施例 9

粒状ラクトースを清浄な乾燥したアルミニウムエアゾール容器に入れた。計量弁を容器に取り付け、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合した超微粉化したサルメテロールキナフォエートを、計量弁を介して容器に加圧充填した。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填した。得られた吸入装置は、作動当たりサルメテロール $25 \mu\text{g}$ (ex-valve) を送出した。医薬：ラクトースの比率は 1 : 1 であった。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の 0.053 % であった。

実施例 10

粒状ラクトースを清浄な乾燥したアルミニウムエアゾール容器に入れた。計量弁を容器に取り付け、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合した超微粉化したサルメテロールキナフォエートを、計量弁を介して容器に加圧充填した。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填した。得られた吸入装置は、作動当たりサルメテロール $25 \mu\text{g}$ (ex-valve) を送出した。医薬：ラクトースの比率は 1 : 5 であった。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の 0.266 % であった。

40

実施例 11

粒状スクロースを清浄な乾燥したアルミニウムエアゾール容器に入れた。計量弁を容器に取り付け、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合した超微粉化したサルメテロールキナフォエートを、計量弁を介して容器に加圧充填した。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填した。医薬：スクロースの比率は 1

50

：1であった。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.266%であった。

実施例 1 2

粒状デキストロースを清浄な乾燥したアルミニウムエアゾール容器に入れた。計量弁を容器に取り付け、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合した超微粉化したサルメテロールキナフォエートを、計量弁を介して容器に加圧充填した。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填した。医薬：デキストロースの比率は1：5であった。デキストロースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.266%であった。

実施例 1 3

粒状マンニトールを清浄な乾燥したアルミニウムエアゾール容器に入れた。計量弁を容器に取り付け、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合した超微粉化したサルメテロールキナフォエートを、計量弁を介して容器に加圧充填した。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填した。医薬：マンニトールの比率は1：5であった。マンニトールの割合は、吸入装置の総充填重量の0.266%であった。

10

実施例 1 4

粒状ラクトースをサルメテロールキナフォエートと混合し、この混合物を1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合し、計量弁を取り付けた清浄な乾燥したアルミニウム容器に計量弁を介して加圧充填する。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填する。医薬：ラクトースの比率は1：1であった。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.053%であった。

20

実施例 1 5

粒状ラクトースをサルメテロールキナフォエートと混合し、この混合物を1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合し、計量弁を取り付けた清浄な乾燥したアルミニウム容器に計量弁を介して加圧充填する。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填する。医薬：ラクトースの比率は1：5であった。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.266%であった。

実施例 1 6

粒状ラクトースをサルメテロールキナフォエートと混合し、この混合物を1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合し、計量弁を取り付けた清浄な乾燥したアルミニウム容器に計量弁を介して加圧充填する。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填する。医薬：ラクトースの比率は1：10であった。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.532%であった。

30

実施例 1 7

粒状ラクトースを超微粉化フルチカゾンプロピオネートと混合し、この混合物を1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合し、計量弁を取り付けた清浄な乾燥したアルミニウム容器に計量弁を介して加圧充填する。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填する。得られる吸入装置は、作動当たりフルチカゾンプロピオネート25 μg (ex-valve)を送出する。医薬：ラクトースの比率は1：1である。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.033%である。

40

実施例 1 8

粒状ラクトースを1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合し、計量弁を取り付けた清浄な乾燥したアルミニウム容器に加圧充填する。超微粉化したフルチカゾンプロピオネートを1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合し、計量弁を介して容器に加圧充填する。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填する。得られる吸入装置は、作動当たりフルチカゾンプロピオネート25 μg (ex-valve)を送出する。医薬：ラクトースの比率は1：1である。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.033%である。

実施例 1 9

粒状ラクトースを清浄な乾燥したアルミニウムエアゾール容器に入れる。計量弁を容器に

50

取り付け、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合した超微粉化したフルチカゾンプロピオネートを、計量弁を介して容器に加圧充填する。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填する。得られる吸入装置は、作動当たりフルチカゾンプロピオネート $25 \mu\text{g}$ (ex-valve) を送出する。医薬：ラクトースの比率は1:1である。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.033%である。

実施例 20

粒状ラクトースを、水／エタノール／メタノールまたはそれらの混合物に溶解し、清浄な乾燥したアルミニウムエアゾール容器に加える。容器の壁が溶液でコーティングされるようにする。溶媒を蒸発させ、容器の壁上にラクトースのコーティングを残す。1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合した超微粉化したフルチカゾンプロピオネートを、計量弁を介して容器に加圧充填する。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填する。得られる吸入装置は、作動当たりフルチカゾンプロピオネート $25 \mu\text{g}$ (ex-valve) を送出する。医薬：ラクトースの比率は1:1である。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.033%である。

10

実施例 21

粒状ラクトースを、ラクトース用の適当な非溶媒、例えばアセトンに分散させ、清浄な乾燥したアルミニウムエアゾール容器に加える。容器の壁が溶液でコーティングされるようにする。溶媒を蒸発させ、容器の壁上にラクトースのコーティングを残す。1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと混合した超微粉化フルチカゾンプロピオネートを、計量弁を介して容器に加圧充填する。次に、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを、計量弁を介して容器に加圧充填する。得られる吸入装置は、作動当たりフルチカゾンプロピオネート $25 \mu\text{g}$ (ex-valve) を送出する。医薬：ラクトースの比率は1:1である。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.033%である。

20

実施例 22～41

エアゾールを、フルチカゾンプロピオネートの代わりに作動当たり $50 \mu\text{g}$ のフルチカゾンプロピオネート（実施例 22～26）、作動当たり $25 \mu\text{g}$ のサルメテロール（実施例 27～31）、作動当たり $100 \mu\text{g}$ のサルブタモール（実施例 32～36）、または作動当たり $50 \mu\text{g}$ のベクロメタゾンジプロピオネート（実施例 37～41）を含むとしたこと以外は、実施例 17～21に記載した方法で製造する。

実施例 42～46

エアゾールを、医薬：ラクトースの比率を1:5としたこと以外は、実施例 17～21に記載の方法で製造する。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.167%である。

30

実施例 47～51

エアゾールを、医薬：ラクトースの比率を1:10としたこと以外は、実施例 17～21に記載の方法で製造する。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.33%である。

実施例 52～56

エアゾールを、医薬：ラクトースの比率を1:0.1としたこと以外は、実施例 17～21に記載の方法で製造する。ラクトースの割合は、吸入装置の総充填重量の0.0033%である。

40

実施例 57～104

エアゾールを、作動当たり $50 \mu\text{g}$ のフルチカゾンプロピオネート（実施例 57～72）、作動当たり $25 \mu\text{g}$ のサルメテロール（実施例 73～88）、および作動当たり $100 \mu\text{g}$ のサルブタモール（実施例 89～104）、または作動当たり $50 \mu\text{g}$ のベクロメタゾンジプロピオネート（37～41）を含むとしたこと以外は、実施例 42～56に記載した方法で製造する。

実施例 105～129

エアゾールを、噴射剤として1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロ-n-プロパンを1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンの代わりに含むとしたこと以外は、実施例 1

50

7～41に記載の方法で製造する。

実施例130～144

エアゾールを、ラクトースの代わりにデキストロース（実施例130～134）、スクロース（135～139）またはマンニトール（実施例140～144）を含むとしたこと以外は、実施例7～21に記載の方法で製造する。

フロントページの続き

(74)代理人 100094640

弁理士 紺野 昭男

(72)発明者 グリーン, アレクサンダー ピーター

イギリス国ハートフォードシャー、ウェア、パーク、ロード、グラクソ、リサーチ、アンド、ディ
ベロップメント、リミテッド内

合議体

審判長 森田 ひとみ

審判官 横尾 俊一

審判官 弘實 謙二

(56)参考文献 特開平6-16539 (JP, A)

特表平6-506474 (JP, A)

特開平7-187996 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K9/12, A61K47/26, A61M13/00