

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成20年9月18日(2008.9.18)

【公表番号】特表2008-509727(P2008-509727A)

【公表日】平成20年4月3日(2008.4.3)

【年通号数】公開・登録公報2008-013

【出願番号】特願2007-525641(P2007-525641)

【国際特許分類】

A 6 1 F 9/007 (2006.01)

A 6 1 F 2/14 (2006.01)

A 6 1 M 37/00 (2006.01)

A 6 1 L 27/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 F 9/00 5 5 0

A 6 1 F 2/14

A 6 1 M 37/00

A 6 1 L 27/00 D

【手続補正書】

【提出日】平成20年7月23日(2008.7.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0119

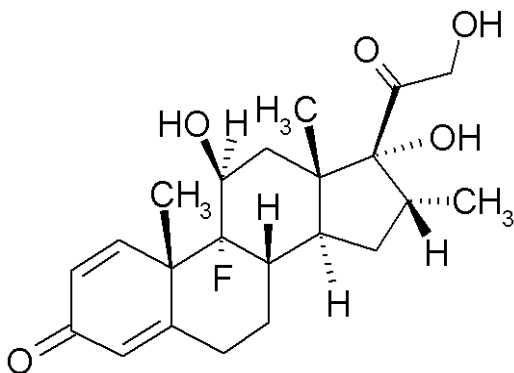
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0119】

デキサメタゾンは、Aventis Pharma, Montvale, New Jersey, U.S.A.から得られる。デキサメタゾンの化学名は、プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン-9-フルオロ-11,17,21-トリヒドロキシ-16-メチル-, (11__,16__)であり、その化学構造は、下記のような概略図で表すことができる：

【化1】



デキサメタゾンの他の特徴は以下の通りである：

分子式： $C_{22}H_{29}FO_5$

分子量：392.47

キラリティー/立体化学 デキサメタゾンは8個のキラル中心を有し、光学活性である。

性状：白色またはほぼ白色、結晶性粉末

pHおよびpKa：デキサメタゾンはイオン化基を有していない。

融点：253 ~ 255

溶解性：水：実質的に不溶

エタノール： やや不溶
塩化メチレン： 僅かに可溶

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0143

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0143】

インプラントを作製するのに使用した両50:50ポリPLGAエステル¹の3バッチの好ましい基準を、表Aに示す。インプラントを作製するのに使用した両50:50ポリPLGA酸²の3バッチの好ましい基準を、表Bに示す。

【表A】

50:50PLGAエステルの好ましい基準				
試験	基準	1001933	1004907	1004925
外見：色および形	白色～灰色がかった 白色	灰色がかった 白色	灰色がかった 白色	灰色がかった 白色
匂い	無臭～ほぼ無臭	ほぼ無臭	ほぼ無臭	ほぼ無臭
同定	¹ H-NMRスペクトル 基準への適合	適合	適合	適合
ポリマー組成				
DL-ラクチド単位	48～52%	51	51	51
グリコリド単位	52～48%	49	49	49
固有粘度	0.16～0.24 dl/g	0.24	0.19	0.19
水	≦0.5%	適合	適合	適合
残留モノマー				
DL-ラクチド	≦0.5%	適合	適合	適合
グリコリド	≦0.5%	適合	適合	適合
残留溶媒				
アセトン	≦0.1%	適合	適合	適合
トルエン	≦0.089%	適合	適合	適合
合計	≦0.1%	適合	適合	適合
スズ	≦100ppm	30	31	35
重金属	≦10ppm	適合	適合	適合
硫酸灰分	≦0.1%	適合	適合	適合

【表 B】

50:50PLGA酸の好ましい基準

試験	基準	1006825	1008386	1009848
外見：色および形	白色～ほぼ白色	白色	白色	灰色がかった白色
匂い	無臭～ほぼ無臭	無臭	無臭	ほぼ無臭
同定	$^1\text{H-NMR}$ スペクトル 基準への適合	適合	適合	適合
ポリマー組成				
DL-ラクチド単位	48～52%	51	51	51
グリコリド単位	52～48%	49	49	49
固有粘度	0.16～0.24 dl/g	0.19	0.19	0.19
水	$\leq 0.5\%$	適合	適合	適合
残留モノマー				
DL-ラクチド	$\leq 0.5\%$	適合	適合	適合
グリコリド	$\leq 0.5\%$	適合	適合	適合
残留溶媒				
アセトン	$\leq 0.1\%$	適合	適合	適合
トルエン	$\leq 0.089\%$	適合	適合	適合
スズ	$\leq 200\text{ppm}$	149	83	141
重金属	$\leq 10\text{ppm}$	適合	適合	適合
硫酸灰分	$\leq 0.1\%$	適合	適合	適合
酸価	$\leq 6.5 \text{ mg}_{\text{KOH}}/\text{g}$	11	9	12

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0153

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0153】

本発明に使用されるデキサメタゾンが、__0.50%の酢酸デキサメタゾン、__0.25%のベタメタゾン、__0.25%の3ケトデルタ4誘導体、および__0.10%の任意の他の不純物を包含する__1%の全不純物を含んで成ることも好ましい。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0172

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0172】

(j) DEX PS DDSアプリケーションのラベリング

一段および二段押出インプラントは、それぞれ表DおよびEに示される好ましい特性を有していた。

【表 D】

第一押出に関する工程内管理結果

バッチ番号		03J001	03H004	03M001
バッチサイズ		80g	80g	80g
パラメータ	基準			
フィラメント 密度	0.85~1.14g/cm ³	1.03	1.01	1.04
均質性	85.0~115.0% ⁽¹⁾	99.3	100.5	98.7
有効性	97.0~103.0%ラベル強度	100.1	100.0	99.8
分解生成物	≦1.5%合計	0.2	0.2	0.2
	≦0.75%酸	検出せず	検出せず	検出せず
	≦0.75%ケトン	≦0.08	≦0.10	≦0.13
	≦0.75%アルデヒド	≦0.15	≦0.10	≦0.12

⁽¹⁾ 目的重量のパーセント

【表 E】

第二押出に関する工程内管理結果

バッチ番号		03J001	03H004	03M001
バッチサイズ		80g	80g	80g
パラメータ	基準	合格	合格	合格
外見	白色～灰色がかった白色	合格	合格	合格
フィラメント 密度	1.10～1.30 g/cm ³	1.18	1.13	1.19
直径	≦80% 0.0175～0.0185インチ	100	100	100
破壊力	≦2g	9.88	9.38	9.52
破壊エネルギー	≦0.9μJ	5.88	4.54	4.64
湿分	≦1.0%	0.4	0.4	0.4
異物粒子	可視異物なし	合格	合格	合格
不溶物（単なる 参考として）	粒子数 直径≦10μm 直径≦25μm	17 0.5	26 1	26 0
デキサメタゾン 同一性	デキサメタゾンに関して肯定	肯定	肯定	肯定
有効性	95.0～105.0%ラベル強度	98.5	101.2	99.9
分解生成物	2%合計 ≦0.5%酸 ≦1.0%ケトン ≦1.0%アルデヒド	1.1 検出せず 0.4 0.7	0.6 検出せず 0.2 0.4	1.0 検出せず 0.4 0.5
デキサメタゾン 放出	表2.1.P.5.1-1参照	合格	合格	合格
バッチ番号		03J001	03H004	03M001
バッチサイズ		80g	80g	80g
パラメータ	基準			
均質性	85.0～115.0%ラベル強度（LS）	97.0%	97.1%	98.0%
	段階1 (n=10)： 1単位が範囲外であり、75%～125%LSまたはRSD≧6.0%であれば、さらに20単位を試験する。	全ての数値 が範囲内	全ての数値 が範囲内	全ての数値 が範囲内
	段階2 (n=20)： 1を超えない単位が範囲外であり、75%～125%LS、RSD≦7.8%であれば合格。			

表Fは、DEX PS DDSインプラントおよびアプリケータの両方に関する付加的な好ましい基準を示す。

【表 F】
好ましい基準

属性		基準
		白色～灰色がかった白色、細長状薬剤送達システム (DDS)、実質的に異物不含
破壊	力	最低2.0g
	エネルギー	最低0.85 μ ジュール
湿分		1%以下
異物粒子		可視異物なし
不溶物		単なる参考として粒子数を記録 (直径 $\geq 10\mu\text{m}$ および $\geq 25\mu\text{m}$)
デキサメタゾン同一性		デキサメタゾンに関して肯定
デキサメタゾン有効性		90.0～110.0%LC
不純物		デキサメタゾン酸 0.5%HPLC領域以下 デキサメタゾンケトン 1.0%HPLC領域以下 デキサメタゾンアルデヒド 1.0%HPLC領域以下 全分解 2%HPLC領域以下
重量範囲		700 μg 用量 : 1.050mg～1.284mg (1.167mg \pm 10%) 350 μg 用量 : 0.525mg～0.642mg (0.583mg \pm 10%)
含量均一性		85%～115%ラベルクレーム
属性		基準
生体外溶解試験 (放出されたデキサメタゾン合計量の%)		範囲 : 24時間 : 10.0%以下 7日間 : 30.0%以下 14日間 : 25.0%～85.0% 21日間 : 50%以上
必要とされるアプリケータ作動力		5.0lbs以下

前記のように作製したインプラントおよびアプリケータが、好ましい基準のパラメータ内にあることが分かった。