

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3908269号
(P3908269)

(45) 発行日 平成19年4月25日(2007.4.25)

(24) 登録日 平成19年1月26日(2007.1.26)

(51) Int.C1.

F 1

A 6 1 K 9/12 (2006.01)
A 6 1 K 9/72 (2006.01)A 6 1 K 9/12
A 6 1 K 9/72

請求項の数 1 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願平5-511027
(86) (22) 出願日	平成4年12月11日(1992.12.11)
(65) 公表番号	特表平7-502275
(43) 公表日	平成7年3月9日(1995.3.9)
(86) 国際出願番号	PCT/US1992/010587
(87) 国際公開番号	W01993/011747
(87) 国際公開日	平成5年6月24日(1993.6.24)
審査請求日	平成11年12月13日(1999.12.13)
審判番号	不服2005-16025(P2005-16025/J1)
審判請求日	平成17年8月22日(2005.8.22)
(31) 優先権主張番号	809,791
(32) 優先日	平成3年12月18日(1991.12.18)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	810,401
(32) 優先日	平成3年12月18日(1991.12.18)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(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	100077517 弁理士 石田 敏
(74) 代理人	100092624 弁理士 鶴田 準一
(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(74) 代理人	100082898 弁理士 西山 雅也
(74) 代理人	100081330 弁理士 樋口 外治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】懸濁エアゾール製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

計量バルブの付いた計量型投与エアゾールキャニスターであって、吸入に適する医薬エアゾール製剤を含み、当該製剤が治療的に有効な量の懸濁状の粉碎化薬剤と、HFC 134a, HFC 227及びそれらの混合物から成る群から選ばれる噴射剤とを含んで成り、界面活性剤を含まず、当該製剤の重量に基づき 5 ~ 15 重量 %のエタノールを含むことを更なる特徴とし、そして当該薬剤がアルブテロールスルフェートである、計量型投与エアゾールキャニスター。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

10

発明の分野

本発明の薬理工エアゾール製剤に関する。本発明の別の観点において、噴射剤がHFC 134a又はHFC 227を含んで成る、薬理懸濁エアゾール製剤に関する。別の観点において、ピルブテロールを含む薬理懸濁エアゾール製剤に関する。別の観点において、アルブテロールスルフェートを含む薬理懸濁エアゾール製剤に関する。

関連技術の詳細

薬理懸濁エアゾール製剤は現状、噴射剤として液状クロロフルオロカーボンの混合物を使用する。フルオロトリクロロメタン、ジクロロジフルオロメタン及びジクロロテトラフルオロエタンは吸入投与のためのエアゾール製剤において最も一般的に利用されている噴射剤である。

20

しかしながら、クロロフルオロカーボン (CFC) はオゾン層の破壊に関係しており、従つてその生産は削減されている。ハイドロフルオロカーボン134a (HFC 134a; 1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン) 及びハイドロフルオロカーボン227 (HFC 227, 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン) は数多くのクロロフルオロカーボン噴射剤よりもオゾンに好適である見られている; 更に、それらはエアゾール中に利用するのに適する低い毒性及び蒸気圧を有する。

特許出願WO91/11495号及びWO91/11496号 (共にWeilによる) は、医薬品、任意的に界面活性剤、及び1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパンと、1又は数種の追加の成分、例えばベンタン、ブタン、噴射剤134a、噴射剤11、噴射剤125又は噴射剤152aとを含む噴射混合物を含んで成る薬理懸濁エアゾール製剤を述べている。 10

欧洲特許公報0,384,371号 (Heiskel) は、噴射剤として1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン又はそれとプロパン、ブタン、イソブタン、ジメチルエーテル又は1, 1 - ジフルオロエタンとの混合物が担っている溶液エアゾールを述べている。しかしながら、この出願は懸濁エアゾール又は薬理工エアゾール製剤を開示していない。

欧洲特許出願89.312270.5 (Purewalら) は特に、医薬品、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン、界面活性剤と、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタンより高い極性を有する少なくとも一の化合物とを含んで成るエアゾール製剤を開示している。

米国特許第2,868,691号 (Porushら) は、医薬品、ハロゲン化低級アルカン噴射剤、及びこの医薬品の噴射剤の中での溶解を助ける補助溶剤を含んで成るエアゾール製剤を開示している。その第二欄、第6 - 16行に示されている噴射剤についての化学式は一般にHFC 13 20 4a及びHFC 227を包括している。開示されている補助溶剤の例にはエタノール及びジエチルエーテルが含まれる。

米国特許第3,014,844号 (Thielら) は、超微粉医薬品、ハロゲン化低級アルカン噴射剤及びこの医薬品の噴射剤の中での懸濁を補助する界面活性剤を含んで成るエアゾール製剤を開示している。その第4欄、第17 - 28行に示されている噴射剤についての化学式はHFC 13 4a及びHFC 227を一般的に包括している。

特許出願WO90/01454号 (Greenleafら) は噴射剤としてHFC 134aを有し、且つ非過フッ素化界面活性分散剤でコートされた医薬品を含んで成るエアゾール組成物を開示している。この出願はHFC 134aのみと、0.866重量%の薬剤とを含むコントロール製剤を述べている。 30

アルブテロールスルフェートは比較的選択性なベータ-2アドレナリン作用気管支拡張薬である。これは錠剤、シロップ及び吸入に適する製剤を含む様々な投与形態のにおいて有用である。例えば、VENTOLIN (商標) 吸入エアゾール (Allen & Hansburysより市販) は噴射剤 (トリクロロモノフルオロメタンとジクロロジフルオロメタンとの混合物) とオレイン酸の中のアルブテロール (遊離塩基) の微結晶懸濁物を含む計量型投与エアゾールユニットである。吸入用VENTOLIN ROTOCAPS (商標) (Allen & Hansburysより市販) は超微粉アルブテロールスルフェートとラクトースとの混合物を含み、そして粉末を吸入するため特にデザインされた器具での利用を目的とする。吸入用VENTOLIN (商標) 溶液 (Allen & Hansburysより市販) は噴射器に利用することを目的とするアルブテロールスルフェートの水性溶液である。 40

ピルブテロールアセテートは比較的選択性なベータ-2アドレナリン作用気管支拡張剤である。MAXAIR (商標) 吸入器 (3M Pharmaceuticals, St. Paul, MNより市販) はトリクロロモノフルオロメタンとジクロロジフルオロメタンとの噴射混合物及びソルビタントリオレート中のピルブテロールアセテートの微粒子懸濁物を含む計量型投与エアゾールユニオンである。

発明の概要

本発明は、治療的に有効量の薬剤と、HFC 134a, HFC 227及びそれらの混合物より成る群から選ばれる噴射剤とより本質的に成るエアゾール投与に適する薬理懸濁製剤を提供し、ここで前記製剤は、それが、長期間にわたり薬剤の粒径における成長又は結晶形態における変化を実質的に示さず、実質的、且つ容易に再分散性であり、そして薬剤の再現性のあ 50

る投与を妨げるほど迅速に、再分散によって凝集 (floculate) しないことを更なる特徴とする。

本発明はまた、薬剤の複数回の治療的有効投与を供するのに十分な量において前述の製剤を含むエアゾールキャニスターも提供する。更に、前述の製剤を調製する方法も提供し、これは (i) 複数回の治療的有効投与を供するのに十分な量の薬剤と、エアゾールキャニスターから薬剤の数回の治療的有効投与を噴射せしめるのに十分な量における、HFC 134a, HFC 227及びそれらの混合物より成る群から選ばれる噴射剤とを組合せること；並びに (ii) この薬剤をこの噴射剤の中に分散せしめること；の段階を含んで成る。本発明は更に、吸入によって処置可能な症状を有する哺乳動物の処理方法を提供し、これは前述の製剤を哺乳動物に吸入により投与する段階を含んで成る。

別の観点において、本発明は治療的に有効な量の超微粉アルブテロールスルフェート及び実質的に唯一の噴射剤としてのHFC 227を含んで成る懸濁エアゾール製剤を提供する。本発明はまた、治療的に有効な量の超微粉アルブテロールスルフェート、約0.1～約15重量%のエタノール、及び実質的に唯一の噴射剤としてのHFC 227を含んで成る懸濁エアゾール製剤を提供する。本発明はまた、治療的に有効な量の超微粉アルブテロールスルフェート、約5～15重量%のエタノール、約0.05～約0.5重量%のオレイン酸及びソルビタントリオレエートより成る群から選ばれる界面活性剤、並びに実質的に唯一の噴射剤としてのHFC 227を含んで成る懸濁エアゾール製剤も提供する。

別の観点において、本発明は治療的に有効量の超微粉ピルブテロールアセテートと、HFC 227を含んで成る噴射剤、とを含んで成る懸濁エアゾール製剤を提供し、この製剤は過フッ素化界面活性剤を実質的に含まないことを更なる特徴とする。本発明はまた、治療的に有効量の超微粉ピルブテロールアセテート、約0.1～約12重量%のエタノール、及びHFCを含んで成る噴射剤、を含んで成る懸濁エアゾール製剤も提供する。本発明はまた、治療的に有効量の超微粉ピルブテロールアセテート、約5～約12重量%のエタノール、約0.05～約0.5重量%のオレイン酸、及びHFC 227を含んで成る噴射剤、を含んで成る懸濁エアゾール製剤も提供する。

本発明はまた、哺乳動物において気管支拡張を誘発する方法も提供し、これは哺乳動物に吸入によって前述の製剤を投与することを含んで成る。

発明の詳細な説明

本明細書で用いている語「懸濁エアゾール製剤」とは、その中の薬剤が粒状となっており、そして噴射剤の中で実質的に不溶性である製剤を意味する。

パーセントなる語で本明細書で表現している量は、製剤の総重量に基づく重量パーセントを意味する。

薬剤と噴射剤とより本質的に成る本発明の製剤は、薬剤及び噴射剤を、追加の成分を必要とせずにエアゾール投与にとって適當な製剤が獲得できるような相対量で含んでいる。かかる製剤は好ましくは効果的に安定化する量より少ない量の界面活性剤を含み、そしてより好ましくは界面活性剤及びその他の成分を実質的に含まない。

本発明の製剤は薬剤を治療的に有効な量、即ち、薬剤が慣用のバルブ、例えば計量型投与バルブからエアゾールとして投与され（例えば局所的に、又は経口もしくは経鼻吸入により）、そして1回又はあまり好適でないが数回の投与でその所望の治療効果を及ぼすことができる量で含んでいる。本明細書で用いている「量」とは、前後関係で適宜の量又は濃度を意味する。治療的に有効な量を構成する薬剤の量は、特定の薬剤の效能、薬効等、製剤の投与のルート、及び製剤を投与するのに用いた器具の如きの要因に応じて変わる。特定の薬剤の治療的に有効な量はかかる要因の考慮により、当業者により選ばれうる。特に、肺に至る経口吸入を目的とする本発明の製剤においては、その粒子が肺の中へと吸入されうることを確実にするために、薬剤を好ましくは超微粉碎化する、即ち、粒子の約90%以上が約10ミクロン未満の直径を有するようにする。

薬剤の再現性のある投与を可能とするのに十分な時間にわたって本発明の製剤の中に懸濁されたままとなるであろう薬剤の特定の量は、ある程度その特定の薬剤の性質、例えばその密度、及び製剤の中に用いた特定の噴射剤に依存する。しかしながら一般に、約0.1%

10

20

30

40

50

未満の薬剤濃度を本発明の製剤の中で利用したとき、その薬剤はある程度までは凝集するが、しかしながらその懸濁物が例えば計量型投与吸入器の中でのエアゾール製剤としての利用に不適切となるほど沈降又はクリーム化することがないのが一般的である。従って、薬剤濃度に関しては、かかる製剤は許容されるほどに均質である。

約0.1%以上、しかしながら約0.5%未満の薬剤濃度を本発明の製剤の中で用いたとき、製剤の中で薬剤がかなり凝集してしまうことが時折認められ、従ってクリーム化又は沈降する傾向が高まりうる。本発明の製剤の噴射成分に関連付けて下記に説明する通り、このような状況においては、薬剤濃度に関して製剤が許容されるほどに均質であることを確実にするため、薬剤のクリーム化及び沈降が最少限となる状況において噴射剤を選ぶことが好適である。

薬剤濃度を例えれば約0.5%を超えるほどに高めると、薬剤の凝集する傾向も高まるのが一般的である。しかしながら、凝集薬剤により占められる容積も上昇し、従って凝集薬剤は製剤の容積の実質的に全体を占め始めるようになる。かかる状況においては、凝集薬剤はしばしばクリーム化又は沈降しにくくなる傾向になる。薬剤濃度に関して、かかる製剤は許容されるほどに均質である。

一般に、本発明の製剤の中の薬剤濃度は好ましくは約0.1%未満、より好ましくは約0.08%未満、そして最も好ましくは約0.05%未満である。従って、本発明に従うと、約0.1%未満、より好ましくは約0.08%未満、そして最も好ましくは約0.05%未満の濃度が治療的に有効である効能を有する薬剤が好適である。従って、本発明の製剤の中での利用にとって好適な薬剤には、ホルモテロール、サルメトロール及びその薬理学的に許容される塩、特にホルモテロールフマレートが含まれる。本発明に従って製剤化されうる他の薬剤にはアルブテロール、ベクロメタソンジプロピオネット、クロモリン、ビルブテロール、並びにその薬理学的に許容される塩及びその溶媒和物、特にアルブテロールスルフェート、二ナトリウムクロモグリケート及びビルブテロールアセテートが含まれる。

本発明の製剤中の噴射剤はHFC 134a、HFC 227又は任意の比率でのその混合物でありうる。この噴射剤は計量型投与吸入器から多数の投与を噴射せしめるのに十分な量で存在している。HFC 134aの密度はHFC 227の密度と異なる。従って、噴射剤の密度は薬剤の密度に適合させるために、HFC 134aとHFC 227との混合物を利用することによって規定内に調節できうる。薬剤がクリーム化又は沈降する傾向を最少限にするため、噴射剤の密度を薬剤の密度にできるだけ近づけるように噴射剤を選ぶことが、特に薬剤濃度が0.1%より高いとき、又は薬剤濃度が約0.1%～約0.5%であるときに好適である。

本発明のビルブテロールアセテート製剤は治療的に有効な量のビルブテロールアセテートを含む。好ましくは、このビルブテロールアセテートは、このエアゾール製剤の約0.4～約1.0重量%、より好ましくは約0.45～約0.9重量%を構成する。好ましくは、このビルブテロールアセテートは超微粉碎されている。

本発明のビルブテロールアセテートエアゾール製剤の中にエタノールが任意的に含まれる。エタノールが存在しているとき、それはエアゾール製剤の約0.1～約12重量%、好ましくは約5～約12重量%を構成する。本発明の別の観点において、エタノールがこの製剤の約2～約8重量%を構成していることが好ましい。オレイン酸を、エタノールを含む本発明のビルブテロールアセテート製剤の中に任意的に含ませてよい。オレイン酸が存在しているとき、それはこの製剤の約0.01～約0.5重量%を構成している。

典型的には、この噴射剤は、ビルブテロールアセテート並びに任意のエタノール及びオレイン酸が占めるこの製剤の重量の残りを構成している。従って、噴射剤は一般にこの製剤の総重量を基礎として少なくとも約85重量%の量で存在している。本発明のビルブテロールアセテート製剤中の噴射剤はHFC 227を、好ましくは実質的に唯一の噴射剤として含んで成る。しかしながら、1又は数種のその他の噴射剤、例えば噴射剤142b(1-クロロ-1,1-ジフルオロエタン)、HFC 134a等が、エタノールを含む本発明のビルブテロールアセテート製剤の中で好適に利用されうる。

本発明の好適なビルブテロールアセテート製剤は、長期間にわたりビルブテロールアセテートの粒径における成長又は結晶形態における変化を実質的に示さず、実質的、且つ容易

に再分散性であり、そしてピルブテロールアセテートの再現性のある投与を妨げるほどに迅速に、再分散に基づいて凝集しない。

本発明のアルブテロールスルフェート製剤は治療的に有効な量の超微粉アルブテロールスルフェートを含む。好ましくは、超微粉アルブテロールスルフェートはエアゾール製剤の約0.2～約0.5重量%、より好ましくは約0.35～約0.42重量%を構成する。

エタノールを本発明のかかるアルブテロールスルフェート製剤の中に任意的に含ませてよい。エタノールが存在しているとき、それは製剤の約0.1～約20重量%、好ましくは約5～約15重量%を構成する。オレイン酸及びソルビタントリオレエートより成る群から選ばれた界面活性剤も、この製剤がエタノールも含んでいるとき、この製剤の中に任意的に含ませてよい。界面活性剤が存在しているとき、これはエアゾール製剤の約0.01～約0.5重量%を構成している。エタノールを含まない本発明のアルブテロールスルフェート製剤は好ましくは過フッ素化界面活性剤を実質的に含まない。10

本発明の一定の好適なアルブテロールスルフェート懸濁エアゾール製剤は実質的に唯一の噴射剤としてHFC 227を含んで成る。典型的には、この噴射剤は、アルブテロールスルフェート、並びに任意的な界面活性剤及び／又はエタノールが占めるこの製剤の重量の残りを構成する。従って、噴射剤はこの製剤の総重量を基礎として少なくとも約75重量%の量で存在していることが一般的である。

本発明の好適なアルブテロールスルフェート製剤は長時間にわたりアルブテロールスルフェートの粒径における成長又は結晶形態における変化を実質的に示さず、実質的、且つ容易に再分散性であり、そしてアルブテロールスルフェートの再現性のある投与を妨げるほどに迅速に、再分散に基づいて凝集しない。20

一般に、本発明の製剤は、(i)複数回の治療的に有効な投与を供するのに十分な量の薬剤と、(ii)エアゾールキャニスターからの複数回の投与を噴射せしめるのに十分な量の噴射剤、とを組合せ；次いでこの薬剤をこの噴射剤の中に分散せしめることにより調製されうる。この薬剤は常用のミキサーもしくはホモジナイザーを用いて、振騰により、又は超音波エネルギーにより分散されうる。バルク製剤を小さな個々のエアゾールバイアルに、バルブからバルブへの移し換え法を利用することにより、又は常用の低温充填法を利用することにより移し入れることができる。

本発明のピルブテロールアセテート懸濁エアゾール製剤は、ピルブテロールアセテートと噴射剤とを組合せ、次いでそのピルブテロールアセテートを常用のミキサー又はホモジナイザーを用いてこの噴射剤の中に分散せしめることによって調製できうる。しかしながら、ピルブテロールアセテートはエタノール単独の中では若干可溶性である。従って、この製剤の中にオレイン酸及び／又はエタノールが含まれているとき、ピルブテロールアセテートを最初にエアゾールバイアルの中に入れることが好適である。噴射剤、オレイン酸及び／又はエタノールの混合物を次に加え、そしてピルブテロールアセテートをこの混合物の中に分散させてよい。30

本発明のアルブテロールスルフェート懸濁エアゾール製剤は、アルブテロールスルフェートと噴射剤とを組合せ、次いでアルブテロールスルフェートを常用のミキサー又はホモジナイザーを用いて噴射剤の中に分散せしめることによって調製できうる。界面活性剤及び／又はエタノールが製剤の中に含まれているとき、それらをアルブテロールスルフェートと一緒に噴射剤に加えることができる。40

常用のバルブ、好適には計量型投与バルブの備ったエアゾールキャニスターが本発明の製剤を導入するのに利用できうる。しかしながら、エアゾール製剤に利用するための適切なバルブ集成具の選別は、使用した特定の界面活性剤もしくはアジュバント（あるとしたら）に、噴射剤に、及び使用する特定の薬剤に依存する。常用のCFC製剤を送出するための計量型投与バルブに用いられている常用のネオプレン及びブナバルブゴムはしばしば、HFC 134a又はHFC 227を含む製剤に用いたとき、最適よりも劣るバルブ送出特性及び操作のし易さを有する。更に、常用のCFC製剤は一般にバルブシステムのための潤滑剤として若干の界面活性剤を含む。しかしながら、本発明の一部の製剤は界面活性剤又は潤滑剤を含まない。従って、本発明の一定の製剤は、ダイヤフラムが熱可塑性弾性材料、例えばFLEXOM50

ER (商標) DFDA 1137 NT7ポリオレフィン、FLEXOMER (商標) DFDA 1138 NTポリオレフィン、FLEXOMER (商標) DEF 8923 NTポリオレフィン、FLEXOMER (商標) GERS 1085 NTポリオレフィン、FLEXOMER (商標) DFDA 1163 NT7ポリオレフィン、FLEXOMER (商標) 1491 NT7ポリオレフィン、FLEXOMER (商標) 9020 NT7ポリオレフィン、FLEXOMER (商標) 9042 NTポリオレフィン (Union Carbide)、C-FLEX (商標) 熱可塑性エラストマーR70-001, C-FLEX (商標) 熱可塑性エラストマーR70-051, C-FLEX (商標) 熱可塑性エラストマーR70-041, C-FLEX (商標) 熱可塑性エラストマーR70-085, C-FLEX (商標) 熱可塑性エラストマーR70-003, もしくはC-FLEX (商標) 熱可塑性エラストマーR70-026, (Concept Polymer Technologies)、又は2種以上のそれらのブレンドから押出、射出成形又は圧縮成形により形取られているバルブ集成具を介して分注されるのが好ましい。 10

常用のエアゾールキャニスター、例えば、アルミニウム、ガラス、ステンレススチール、又はポリエチレンテレフタレートのものが本発明の製剤を含ませるのに利用できうる。

本発明の製剤は、気管支拡張のために、又は吸入による処置に感受性な症状、例えば、ぜん息、慢性閉塞肺炎の処置のために、経口吸入もよって肺へと導入されうる。本発明の製剤は例えばアレルギー性鼻炎、鼻炎もしくは糖尿病を処置するために経鼻吸入により導入するか、又はそれらは例えばアルギナもしくは局所感染症を処置するうえでの局所的(例えば頬)投与を介して導入することができうる。

下記の実施例は本発明の例証のために提供する。何らかのことわりのない限り、全ての部及びパーセンテージは重量で示す。

例 1

20

HFC 134a中の製剤

下記の超微粉薬剤物質A - Gのそれぞれについて、製剤の、総重量に基づいて重量で0.017%, 0.039%, 0.083%, 0.41%及び1.6% (それぞれ0.20mg / ml, 0.50mg / ml, 1.0mg / ml, 5.0mg / ml及び20mg / mlに相当)の薬剤濃度において製剤を調製した。製剤は、超微粉薬剤を、密閉した15mlの透明PETバイアルの中でHFC 134a中で超音波エネルギーを利用して分散させることにより調製した。

薬剤 : A ベクロメタソン ジプロピネート

- B アルブテロール
- C アルブテロールスルフェート
- D ホルモテロールフマレート
- E ニナトリウムクロモグリケート
- F ピルブテロールアセテート

30

各薬剤に関して、最低の濃度の製剤 (0.017重量%) がよく分散し、そして放置後に容易に再分散した。この濃度ではどの製剤も迅速に凝集する傾向は示さなかつた。薬剤濃度が0.41%まで高まると、目視できる凝集塊が出現し始め、それぞれの薬剤は大なり小なり凝集する性質を有していた。濃度の上昇に伴う凝集性の上昇は、懸濁薬剤の沈降又はクリーム化速度の上昇をもたらした (関与する特定の薬剤に依存して)。 40

薬剤濃度を更に高めると、製剤は凝集したが、しかしより均質な状態を保ち、なぜなら凝集薬剤の製剤の容積占める量が大きくなり始めたからである。

搅拌して10及び30秒後での経時的写真撮影を利用し、製剤を下記の通りに評価した。

<u>濃度 (%)</u>	<u>薬 剤</u>					
	A	B	C	D	E	F
0.017	+	+	+	+	+	+
0.039	+	+	+	?	+	+
0.083	?	?	+	?	?	?
0.41	—	—	—	—	—	?
1.63	+	+	—	+	—	+

+= 視的許容製剤

-= 視的非許容製剤

?= ボーダーラインの許容製剤

これらの結果が示すには、評価した各薬剤物質はHFC 134a単独の中で製剤化されうる。これらの製剤は振騰後に均質性を保ち、計量型投与吸入器で用いるのに満足たる製剤を形成した。低濃度の製剤が特に均質であった。中濃度の製剤は許容性の程度が様々であった。1.6%ほどの高濃度では、噴射剤の密度に低い密度を有する薬剤（ベクロメタソンジプロピオネートとアルブテロール）は、凝集薬剤が製剤容積の実質的に全体に占めたことに基づき、特に均質な懸濁物を形成した。これらの懸濁物は計量型投与吸入器に利用するの満足たる製剤を形成するであろうことが予測される。

例 2

HFC中の製剤

二ナトリウムクロモグリケート(DSCG)の製剤を、例1で調製した製剤と同じ方法で噴射剤としてHFC 227を有する製剤の重量を基礎として、重量で0.015%, 0.035%, 0.070%, 0.35%及び1.4%の濃度で調製した（ここでも、それぞれ0.20, 0.50, 1.0, 5.0及び20mg/mlに相当する）。

製剤は重量で0.015%, 0.035%及び0.070%で特に物質であった。0.35%及び1.4%では、製剤は速めの凝集及び沈降化を示した。

これらの結果が示すには、二ナトリウムクロモグリケートの界面活性剤又はその他のアジュバント抜きでHFC 227の中で製剤化されうる。

比較例

CFSを有する製剤

界面活性剤又はアジュバント抜きで、アルブテロールスルフェートを2種の噴射剤混合物A及びBに製剤化せしめた。

噴射剤混合物A：噴射剤11 5%

噴射剤114 14.25 %

40

噴射剤12 80.75 %

噴射剤混合物B：噴射剤11 25%

噴射剤114 25%

噴射剤12 50%

各噴射剤混合物に関して、例1に用いた薬剤濃度の範囲を用いた。

0.20mg/ml, 0.50mg/ml及び1.0mg/mlでの製剤は許容されるほどに均質であった。5.0mg/ml及び20mg/mlでの製剤は比較的迅速な凝集化を示した。明らかに、これら全ての比較

50

製剤は、例 1 の HFC 134a 対応物に比して、容器の壁上へのより多くの薬剤のケーキ化を示した。

例 3

HFC 227 及び HFC 134 の混合物とのホルモテロールフマレートの製剤

例 1 に記載の通り、ホルモテロールフマレートを HFC 134a と HFC 227 との 1 : 1 の混合物 (w / w) の中で、0.015%, 0.038%, 0.076%, 0.38% 及び 1.5% (それぞれ 0.20, 0.50, 1.0, 5.0 及び 20mg / ml) の濃度で製剤化した。

ホルモテロールフマレートのこれらの製剤は低い凝集性及び遅めの沈降化を、HFC 134a 単独を包括する上記の例 1 の対応の製剤に比して示した。

製剤を攪拌して 10 及び 30 秒後での経時写真撮影を利用して下記の通りに評価した：

<u>薬剤濃度 (%)</u>	<u>評価</u>
0.015	+
0.038	+
0.076	?
0.38	?
1.5	+

10

これらの結果が示すには、噴射剤としての HFC 227 と HFC 134a との組合せの利用は、噴射剤として HFC 134a のみを有する対応の製剤に比して、低めの凝集性及び高めの均質性を有するホルモテロールフマレート懸濁物の提供した。

例 4

ベクロメタソンジプロピオネート (BDP) の製剤

BDP 製剤は HFC 227 中での 0.070 重量 % (1.0mg / ml) で、そして HFC 227 と HFC 134a との 1 : 1 の混合物中で 0.38 重量 % (5.0mg / ml) で調製した。

HFC 227 中での 0.070% の製剤はかなりよく分散した。振騰して約 10 秒後に凝集が、そして振騰の約 30 秒後にクリーム化が生じた。

HFC 134a / HFC 227 中での 0.38% の製剤は、噴射剤の密度にかなり一致した密度を有していた。凝集は迅速であったが (振騰のほとんど直後に小さな凝集塊が認められた)、その凝集塊は沈降もクリーム化もしなかった。

結果が示すには、製剤の凝集特性のみが均質性に影響するように、噴射剤混合物に薬剤の密度を一致させることが可能である。

例 5

HFC 134a 及び HFC 227 中でのサルメテロール製剤

0.02 重量 % 及び 0.05 重量 % のサルメテロール遊離塩基の製剤を、この薬剤及び 5 ml のガラスピーブを 15 ml のガラスバイアルの中に入れ、その上に連続式バルブをクリンプし、次いで適量の噴射剤を加えることにより、HFC 134a 及び HFC 227 の中で調製した。この薬剤も分散させるためにこの製剤をペイントシェーカーの上で 10 分間振騰させた。薬剤は両方の噴射剤の中でクリーム化することが認められ、HFC 134a 中よりも HFC 227 の中の方が多かった。凝集も認められた。しかしながら、その製剤は計量型投与吸入器に利用するのに適当であることが認められた。

例 6

HFC 227 中のホルモテロール製剤

HFC 227 の中で 0.01 重量 % のホルモテロールフマレートを含む製剤を、50 μl の SPRAYMISE R (商標) 加圧充填計量型投与バルブの付いたエアゾールキャニスターの中に調製した。

その製剤は、10mg のホルモテロールフマレート及び 30ml のガラスピーブを 120ml (4 オンス) のガラスバイアルの中に入れ、連続式バルブをその上にクリンプし、そして 100g の HFC 227 を加えることによって調製した。次にそのバイアルをペイントシェーカーの上で振

30

40

50

20

騰させ、冷し、そしてその中身を計量型投与バルブの付いた10mlのバイアルに移し入れた。その懸濁物は沈降及びクリーム化について許容されるほどに安定であった。バルブ送出量をその製剤の寿命にわたって計量した。その結果を下記の表に示す。

<u>ショット数 (μg / ショット)</u>					
	<u>1 - 4</u>	<u>54 - 57</u>	<u>107 - 110</u>	<u>160 - 163</u>	<u>173 - 177</u>
バイアル#1	3.0	4.7	4.2	4.8	3.1
バイアル#2	2.7	4.1	4.1	4.1	3.6
				<u>135 - 138</u>	<u>148 - 151</u>
バイアル#3	4.1	5.1	4.8	4.8	4.0

10

例 7

HFC 134a中のホルモテロール製剤

HFC 134aの中で0.02重量%のホルモテロールフマレートを含む製剤を調製し、そして50μlのSPRAYMISER (商標) 加圧充填計量型投与バルブを用いて試験した。試験法及び結果を下記に示す。

懸濁エアゾール粒径分析

エアゾール懸濁物中の薬剤の粒径分布を、ヘプタン中での0.01%のソルビタントリオレートの懸濁用媒体を用い、Malvern Mastersizer (商標) 粒径分析器によりアッセイした。

20

準備されたコネクターを用い、インジェクションアダプターを介し、懸濁用媒体を含むMalvernサンプルセルの中にショットを発射させた。適当なレベルの濁度 (8.5~9のレンジ) が得られたら、レーザー回折による分析を行った。

結果は10.7μm以下、5.07μm以下及び1.95μm以下の粒径を有する粒子の重量%で示す。「初期」の事項は3つの独立の測定値の平均を表わし、そして「25」、「CYC」及び「HHC」の事項は表示の貯蔵条件での1ヶ月後での一つの測定値を表わす。

粒径 (μm)	ユニット 1			ユニット 2		
	<10.7	<5.07	<1.95	<10.7	<5.07	<1.95
重量パーセント						

初期	99.6	93.4	32.2	98.0	92.6	30.5
----	------	------	------	------	------	------

25°C

1月	99.8	93.6	36.3	99.9	94.8	31.7
----	------	------	------	------	------	------

CYC

1月	99.8	92.9	36.1	99.8	92.5	32.5
----	------	------	------	------	------	------

HHC

1月	99.8	93.1	33.5	99.7	92.4	34.9
----	------	------	------	------	------	------

25°C : サンプルを25°Cで貯蔵

CYC : サンプルを15°Cと37°Cとのサイクルに付した;

1日当たり1サイクル; 各温度で12時間

HHC : サンプルを、約40°C及び85%の相対湿度の

高温キャビネットの中で貯蔵

バルブ送出量

この試験は、30個のキャニスターを用い20で実施した。各キャニスターは、測定の直前に10連続ショットを発射させることによって下準備した。30個のキャニスターそれぞれ由来の1ショットのmgにおける重量を計量した。30回の投与量の平均重量を計算し、そして平均値として記録した。下記に更に示しているのは、その平均重量から7.5%より大きく、及び15%より大きく相違した個々の投与量重量の数である。

<u>平均バルブ 送出量(mg)</u>	<u>平均から > 7.5 %</u>	<u>平均から > 15 %</u>
--------------------------	----------------------------	---------------------------

59.1	0	0
------	---	---

寿命にわたる送出量

バルブの外への薬剤の送出量を、液に浸したステンレススチール循環アダプターを介して10ショット発射させることにより決定した。試験すべきエアゾールキャニスターは使用前に下準備しておいた。ショット間で、キャニスターを振騰し、そして15秒間放置した。サンプル溶液をHPLCによりアッセイした。

上記の試験は、キャニスターの6 - 15, 46 - 55及び91 - 100ショット数で実施した。

10

20

30

40

ショット

6-15	46-55	91-100
------	-------	--------

(μ g / 投与)

初 期

ユニット 1	7.19	9.18	8.77
ユニット 2	6.55	9.20	11.77
ユニット 3	7.17	8.99	7.53

10

1月 (25°C)

ユニット 1	9.09	9.09	8.47
ユニット 2	8.99	9.71	7.77

1月 (CYC)

ユニット 1	8.58	7.86	6.82
ユニット 2	9.12	9.29	7.75

20

1月 (HHC)

ユニット 1	6.93	7.98	7.76
ユニット 2	9.83	9.27	8.80

25°C : サンプルを25°Cで貯蔵

CYC : サンプルを15°Cと37°Cとのサイクルに付した;

30

1日当たり1サイクル; 各温度で12時間

HHC : サンプルを、約40°C及び85%の相対湿度の

高温キャビネットの中で貯蔵

ツインステージ集塵装置

ガラス集塵装置A (BP198 Appendix XV11C)を用いた。発射投与物の堆積を決定するため、この装置を記載の通りに集成した。経口アダプターをこの装置のスロートピース (throat piece) に取付け、そして適当なポンプをこの装置の出口に接続した。この装置を通ずるエアー流速は、スロートの入口にて測定して 60 ± 5 リッター/分とした。試験すべきキャニスターを使用前に下準備し、振騰し、そしてショットの間ににおいて15秒間放置した。このキャニスターから装置へとアダプターを介して10ショットを発射させた。

40

次いでこの装置を分解し、そして各ステージを適量のメタノールで洗った。洗浄液をHPLCによりアッセイした、各ステージにおいて見い出せる薬剤の含有量及びマテリアルバランスを得た。

	% ステム/ アダプター	%ステージ1	%ステージ2	マテリアル バランス (%)	バルブ 送出量 (mg)
<u>初 期</u>					
ユニット 1	26.0	37.5	36.5	63.2	59.9
ユニット 2	24.7	35.3	40.0	81.0	59.7
ユニット 3	28.5	36.7	34.8	80.9	59.3
<u>1月 (25°C)</u>					
ユニット 1	52.5	23.9	23.6	80.5	58.8
ユニット 2	52.0	16.7	31.3	76.2	52.0
<u>1月 (CYC)</u>					
ユニット 1	16.8	53.6	29.7	70.9	57.9
ユニット 2	24.6	47.6	27.8	82.6	60.0
<u>1月 (HHC)</u>					
ユニット 1	33.9	37.0	29.0	82.2	59.6
ユニット 2	15.3	60.4	24.3	81.4	60.7
25°C : サンプルを25°Cで貯蔵					
CYC : サンプルを15°Cと37°Cとのサイクルに付した;					
1日当たり1サイクル; 各温度で12時間					
HHC : サンプルを、約40°C及び85%の相対湿度の 高温キャビネットの中で貯蔵					

例 8

1.35 g の部の超微粉ピルブテロールアセテート、15.0 g のエタノール及び30mlのガラスピーズを120ml(4オンス)のガラスエアゾールバイアルに入れた。このバイアルを連続式バルブで封をし、約133 g のHFC 227を加圧充填し、次いでペイントシェーカー上で10分間振騰した。得られた製剤は0.9重量%のピルブテロールアセテート及び10重量%のエタノールを含んだ。この分散体を10mlのエアゾールバイアルに移し入れ、これを25 μlのSprayiser(商標)エアゾールバルブ(Neotechnic Engineering Ltd.より入手可能)でシールした。

この製剤を、このエアゾールの「寿命」にわたって一定の投与量を送出できる能力について、1, 2, 101, 102, 201, 202, 301及び302ショット目でのショット当りの送出ピルブテロールアセテート量を決定することによって試験した。ショット当りの送出量を下記のアッセイを利用して決定した。その結果を下記の表に示す。

発射用(firing)ディスクを100mlのビーカーの中に入れ、そして約30mlの希釀液(55部のメタノール/45部の0.1%のリン酸、v/v)に浸した。このバイアルを振騰し、発射用ディスクに挿入し、そして作動させた。バルブ及びバルブシステムを更なる希釀液を有するビーカーの中ですすいだ。ビーカー中の溶液を100ml容量のフラスコに定量的に移し入れ、更なる希釀液でその容量にした。この溶液の中のピルブテロールアセテートの量を高

10

20

30

40

50

性能液体クロマトグラフィーを利用して決定した。

μg ピルブテロールアセテート			
ショットの#	バイアル1	バイアル2	バイアル3
1	415.4	379.3	360.1
2	378.7	361.0	322.1
101	404.0	380.4	374.7
102	352.0	389.1	337.9
201	376.8	380.6	337.5
202	371.5	357.8	328.6
301	288.2	408.8	361.1
302	193.4	364.5	341.0

例 9

11.7部のピルブテロールアセテートをビーカーに入れ、次いでドライアイス／トリクロロフルオロメタン槽の中で冷やした。一部の予備冷却HFC 227をこのビーカーに加え、そして得られるスラリーをVIRTIS（商標）モデル45ミキサーで高速で少なくとも3分間混合した。次いで分散濃縮物をガラスボトルに移し入れ、そして全体の正味の内容物重量が1300gとなるように十分な予備冷却HFC 227を加えた。得られる製剤は0.9重量%のピルブテロールアセテートを含んでいた。製剤を低温充填システムに移し、そして10mlのアルミニウムエアゾールバイアルに充填し、これを25 μl のバルブで封をした。その製剤は計量型投与吸収器に利用するのに適切であることが認められた。

例 10

11.7g部の超微粉ピルブテロールアセテート、3.0gのオレイン酸及び60gのエタノールをビーカーに入れ、そして少なくとも3分ホモジナイズした。得られるスラリーを、風袋を測定しておいたガラスボトルに移し、そしてその濃厚物の総重量を144.7gにするのに十分なエタノールを加えた。この濃厚物を冷やし、次いで1155gの予備冷却HFC 227と一緒に予備冷却充填システムに入れた。その製剤を10mlのアルミニウムエアゾールバイアルに充填し、これを25 μl のSpraymiser（商標）バルブで封をした。得られる製剤は、0.90重量%のピルブテロールアセテート、0.23重量%のオレイン酸及び10.0重量%のエタノールを含んだ。その製剤は計量型投与吸入器に利用するのに適することが認められた。

下記の例11-12において、下記の試験法を利用して呼吸可能分率を決定した。

呼吸可能分率

このアッセイにおいて、エアゾール懸濁物の呼吸可能分率（4.7ミクロン未満の空気力価粒径を有する粒子の重量%）をAndersonカスケード インパクター（Anderson Sampler Inc, ; Atlanta, GAより入手可能）を用いて決定した。

試験すべきエアゾールバイアルを5回下準備した。バルブ及びバルブシステムをメタノールで洗い、次いで圧縮エアーで乾かした。エアゾールバイアル及び清浄なドライアクチュエーターを、適当な発射用アダプターを用いてこのインパクターの上部に取付いたガラススロートに取付けた。このカスケードインパクターに取付いている較正済真空ポンプ（28.3 l/min）をオンにした。バイアルを繰り返し振騰し、それをアクチュエーターに装着し、そして直ち一回のスプレーを送出することにより、全部で20スプレーをカスケードの中に送出せしめた。スプレー間の時間は約30秒にした。このカスケードインパクターを分解し、そして各構成部品を別々に希釈液（55部のメタノールと45部の0.1%の水性リン酸の混

10

20

30

40

50

合物、v/v)ですすいだ。各溶液を高性能液体クロマトグラフィーを用いてピルブテロールアセテート含有量について分析した。呼吸可能分率は下記の通りに計算した：

$$\% \text{呼吸分率} = \frac{\text{プレート3-7より回収した薬剤}}{\text{総薬剤 - 回収したアクチュエーター} \\ \text{及びパルプから回収した薬剤}} \times 100$$

例11

1.35 g 部の超微粉ピルブテロールアセテート及び25mlのガラスピーズを120ml(4オンス)のガラスエアゾールバイアルに入れた。このバイアルを連続式バルブで封をし、約150gのHFC 227を加圧充填し、次いで自動シェーカーの上で少なくとも10分振騰した。得られる製剤は0.9重量%のピルブテロールアセテートを含んでいた。次に小さめのバイアルへの製品移し換えを助けるためにこのバイアルに150psiの窒素を入れた。この製剤を連続式バルブで封された10mlのアルミニウムエアゾールバイアルに、バルブ間移し換えボタンを利用して移し入れた。次にこのバイアルをドライアイスで冷やし、次いで連続式バルブを外し、そしてバイアルを25μlの計量用バルブで封をした。上記の方法を利用し、2本の別々のバイアルについてデュプリケートで呼吸可能分率を決定した。バイアル1に関して、59.1%及び54.8%の値が得られた。バイアル2に関して、53.9%及び49.3%の値が得られた。

例12

1.39 g 部の超微粉ピルブテロールアセテート、15.0 g のエタノール及び25mlのガラスピーズを120ml(4オンス)のガラスエアゾールバイアルに入れた。このバイアルを連続式バルブで封をし、約134 g のHFC 227を加圧充填し、次いで自動シェーカー上で少なくとも10分間振騰させた。得られる製剤は0.9重量%のピルブテロールアセテート及び10重量%のエタノールを含んでいた。個々の10mlのエアゾールバイアルを、例11に記載の方法を利用して充填及び25mlの計量用バルブでシールした。上記の試験法を利用し、2本の別々のバイアルについてデュプリケートで呼吸可能分率を決定した。バイアル1について34.9%及び32.5%の値が得られた。バイアル2について31.7%及び31.3%の値が得られた。

下記の例13-14において、呼吸可能分率を上記の試験方法を用いて決定したが、ただし45容量部のメタノールと55容量部の0.1%の水性リン酸との希釀液を利用した。

例13

0.60 g 部の超微粉アルブテロールアセテート及び25mlのガラスピーズを120ml(4オンス)のガラスエアゾールバイアルに入れた。このバイアルを連続式バルブで封をし、約150gのHFC 227を加圧充填した。アルブテロールスルフェートを分散させるためにこのバイアルを振騰した。得られる製剤は0.4重量%のアルブテロールアセテートを含んでいた。この製剤を連続式バルブで封された10mlのアルミニウムエアゾールバイアルに、バルブ間移し換えボタンを利用して移し入れた。次にこのバイアルをドライアイスで冷やし、次いで連続式バルブを外し、そしてバイアルを25μlの計量用バルブで封をした。上記の方法を利用し、2本の別々のバイアルについてデュプリケートで呼吸可能分率を決定した。バイアル1に関して、69.3%及び60.6%の値が得られた。バイアル2に関して、64.0%及び63.0%の値が得られた。

例14

0.60 g 部の超微粉アルブテロールアセテート、0.75 g のオレイン酸、22.5 g のエタノール及び25mlのガラスピーズを120ml(4オンス)のガラスエアゾールバイアルに入れた。このバイアルを連続式バルブで封をし、約126 g のHFC 227を加圧充填した。アルブテロールスルフェートを分散させるためにこのバイアルを振騰させた。得られる製剤は0.40重量%のピルブテロールアセテート、0.50重量%のオレイン酸及び15.0重量%のエタノールを含んでいた。個々のエアゾールバイアルを、例13に記載の方法を利用して充填及び25mlの計量用バルブでシールした。上記の試験法を利用し、2本の別々のバイアルについてデュプリケートで呼吸可能分率を決定した。バイアル1について28.0%及び22.0%の値が得られた。バイアル2について27.1%及び28.8%の値が得られた。

10

20

30

40

50

例15

0.37重量%のアルブテロールスルフェート、0.10重量%のソルビタントリオレエート（商標名Span85で市販）、9.95重量%のエタノール及び89.58重量%のHFC 227を含む懸濁エアゾール製剤を調製した。この製剤は計量型投与吸入器に利用するのに適することが認められた。

例16

4.5g部のエタノールを125mI（4オンス）のガラスエアゾールバイアルに入れた。このバイアルを連続式バルブで封をし、次いで147gのHFC 227を加圧充填した。数部（約225mg）の超微粉ピルブテロールアセテートを6本の個々のガラスエアゾールバイアルの中へと秤量した。5mI部のガラスピーブを各バイアルに加え、そしてこれらのバイアルを連続式バルブで封をした。次に各バイアルに約19.8gのエタノール/HFC 227溶液を加圧充填した。得られる製剤は3重量%のエタノール及び0.9重量%のピルブテロールアセテートを含んでいた。次にこれらのバイアルをペイントシューカー上で15分振騰させた。これらのバイアルをドライアイスで冷やし、連続式バルブを外し、そして内容物を別の15mIのアルミニウムエアゾールバイアルに注ぎ入れた。これらのアルミニウムバイアルを、C-Flex R-70-051より組立たダイアフラム及びDB218より組立たタンクシールの付いた25μmのバルブでシールした。上記の試験法を利用し、呼吸可能分率を2本の別々のバイアルに関して決定した。59.8%及び52.8%の値が得られた。上記の試験法を利用し、エアゾールの「寿命」にわたって一定の投与量を送出できるこの製剤の能力を決定した。その結果を下記の表に示す。値は表示のショットについての平均値である。

10

20

30

μg ピルブテロールアセテート／ショット		
ショット #	バイアル1	バイアル2
1 & 2	279.4	304.6
101 & 102	197.1	329.9
201 & 202	294.9	478.1
301 & 302	295.8	294.1
401 & 402	269.6	350.3

例17

例16の一般法を利用して、5重量%のエタノール及び0.9重量%のピルブテロールアセテートを含む製剤のバイアル6本を用意した。上記の方法を利用し、呼吸可能分率を2本の別々のバイアルについて決定した。48.2%及び43.5%の値が得られた。上記の方法を利用し、エアゾールの「寿命」にわたって一定の投与量を送出できるこの製剤の能力を決定した。その結果を下記の表に示す。

μ g ピルブテロールアセテート／ショット		
ショット #	バイアル1	バイアル2
1 & 2	263.9	288.5
101 & 102	283.5	325.4
201 & 202	300.6	367.2
301 & 302	330.7	306.6
401 & 402	312.8	270.5

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 878,039
(32)優先日 平成4年5月4日(1992.5.4)
(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 シュルツ, ロバート ケー。
アメリカ合衆国, ミネソタ 55133 3427, セントポール, ポスト オフィス ボックス
33427 (番地なし)
(72)発明者 シュルツ, デビッド ダブリュ。
アメリカ合衆国, ミネソタ 55133 3427, セントポール, ポスト オフィス ボックス
33427 (番地なし)
(72)発明者 オリバー, マーティン ジェイ。
イギリス国, ライセスター・シャー エルレー11 1ビージー, ローボロー, ピンフォールド ゲ
ート 51
(72)発明者 モーリス, ロバート エー。
アメリカ合衆国, ミネソタ 55133 3427, セントポール, ポスト オフィス ボックス
33427 (番地なし)
(72)発明者 ジンクス, フィリップ エー。
イギリス国, ライセスター・シャー エルレー12 7ディーエス, マウント ソーレル, ロックヒ
ル ドライブ 91

合議体

審判長 塚中 哲雄
審判官 谷口 博
審判官 弘實 謙二

(56)参考文献 国際公開第91/14422(WO, A1)
国際公開第91/11173(WO, A1)
特開平2-142729(JP, A)
特開平2-200627(JP, A)
国際公開第91/4011(WO, A1)
特開昭60-227805(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K9/00-72, A61K47/00-48