

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4559221号
(P4559221)

(45) 発行日 平成22年10月6日(2010.10.6)

(24) 登録日 平成22年7月30日(2010.7.30)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/58 (2006.01) A 6 1 K 31/58
A 6 1 K 9/10 (2006.01) A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38

請求項の数 16 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2004-519234 (P2004-519234)	(73) 特許権者	505008051
(86) (22) 出願日	平成15年7月2日(2003.7.2)		ニコメド ゲゼルシャフト ミット ベシ ユレンクテル ハフツング
(65) 公表番号	特表2005-535656 (P2005-535656A)		ドイツ連邦共和国, 78467 コンスタ ンツ, ビク-グルデン-シュトラ-セ 2
(43) 公表日	平成17年11月24日(2005.11.24)	(74) 代理人	100099759
(86) 国際出願番号	PCT/JP2003/008410		弁理士 青木 篤
(87) 国際公開番号	W02004/004739	(74) 代理人	100077517
(87) 国際公開日	平成16年1月15日(2004.1.15)		弁理士 石田 敬
審査請求日	平成18年6月21日(2006.6.21)	(74) 代理人	100087871
(31) 優先権主張番号	特願2002-193399 (P2002-193399)		弁理士 福本 積
(32) 優先日	平成14年7月2日(2002.7.2)	(74) 代理人	100087413
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100108903
			弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シクレソニド含有無菌水性懸濁製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オートクレーブ滅菌の後のシクレソニドの濃度が、オートクレーブ滅菌の前のその濃度に比較して、95%又はそれ以上である、オートクレーブにより滅菌された、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、シクレソニド含有無菌水性懸濁製剤。

【請求項 2】

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910である請求項1に記載のシクレソニド含有無菌水性懸濁製剤。

【請求項 3】

オートクレーブ滅菌の後のシクレソニドの濃度が、オートクレーブ滅菌の前のその濃度に比較して、98%はそれ以上である、請求項1又は2に記載のシクレソニド含有無菌懸濁液。

10

【請求項 4】

保存剤を含まない、請求項1～3のいずれか1項に記載のシクレソニド含有無菌懸濁液。

【請求項 5】

シクレソニドの濃度が、0.01%w/w～10%w/wである、請求項1～4のいずれか1項に記載のシクレソニド含有無菌懸濁液。

【請求項 6】

前記シクレソニドの濃度が、0.01%w/w～3%w/wである、請求項5に記載のシクレソニ

20

ド含有無菌懸濁液。

【請求項 7】

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度が、0.01%w/w～5%w/wである、請求項 1～6のいずれか 1 項に記載のシクレソニド含有無菌懸濁液。

【請求項 8】

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースの濃度が、0.01%w/w～1%w/wである、請求項 7に記載のシクレソニド含有無菌懸濁液。

【請求項 9】

シクレソニド含有無菌水性懸濁剤の製造方法において、当該方法はシクレソニド含有水性懸濁剤をオートクレーブ滅菌することによる滅菌段階を含んで成り、オートクレーブ滅菌の後のシクレソニドの濃度が、オートクレーブ滅菌の前のその濃度に比較して、95%又はそれ以上であり、そして前記シクレソニド含有無菌水性懸濁剤が、さらに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、ことを特徴とする方法。

10

【請求項 10】

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910である請求項 9に記載のシクレソニド含有無菌水性懸濁剤の製造方法。

【請求項 11】

オートクレーブ滅菌が、115℃で30分間、121℃で20分間、又は126℃で15分間、実施される、請求項 9又は10に記載の方法。

【請求項 12】

オートクレーブ滅菌による滅菌工程の後、シクレソニド含有無菌水性懸濁液が微生物の汚染を回避する構造を有する容器 - 閉鎖システムにパッケージされる、請求項 9～11のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 13】

前記微生物が細菌である、請求項12に記載の方法。

【請求項 14】

シクレソニド含有水性懸濁液のオートクレーブ滅菌の前に、水性媒体中にシクレソニドを分散することを含んで成る、請求項 9～13のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記水性媒体が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び沈殿防止剤を含む、請求項 14に記載の方法。

30

【請求項 16】

前記懸濁液が、分散のために使用される容器と同じ容器において連続的にオートクレーブ滅菌される、請求項13又は14に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オートクレーブ滅菌された、シクレソニド含有無菌水性懸濁剤に関する。さらに、本発明は、シクレソニド含有水性懸濁剤をオートクレーブ滅菌することによる滅菌段階を含んで成る、シクレソニド含有無菌水性懸濁剤の製造方法にも関する。

40

【背景技術】

【0002】

本発明の医薬組成物は、懸濁剤である。懸濁剤は、水性媒体に均一に水難溶性薬物（活性成分）を懸濁することにより得られる。懸濁剤は特定の投与形で投与され得る。チキソトロピー性質を有する沈殿防止剤を用いることにより、貯蔵中の医薬組成物の安定性に加え、投与部位、例えば鼻腔での薬物の高い滞留性は、有用な投与形として認識されており、そして多くの懸濁剤は市場で入手できる。

その高い湿分環境のために水性懸濁剤においては、微生物、例えば菌類が実質的に容易に増殖する。

【0003】

50

従って、保存剤が、市場に供給するためには、そのような水性懸濁剤に添加される必要がある。一般的に、そのような保存剤として、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェニルエチルアルコール又はパラオキシ安息香酸エステル類が使用される。しかしながら、それらの保存剤は、粘膜、等に対する損傷が少数の文献等に報告されているために好ましくない。

水性製剤に保存剤を用いないで微生物の増殖を防ぐためには、現状では一般的に以下のいくつかの方法が使用される。

【 0 0 0 4 】

第1の方法は、無菌条件下で、滅菌された成分から水性製剤を調製することである。第2の方法は、滅菌されていない成分から水性製剤を調製し、そして次に、その得られる水性製剤を、容器に充填する前又は後で滅菌することである。懸濁剤の場合、第1の方法に関しては、Karlssonなど(WO99/25359号)が乾熱滅菌により滅菌されたステロイド含有組成物を開示している。しかしながら、無菌水性懸濁剤を供給するためには、その懸濁剤は滅菌された成分、例えばステロイドと共に、製造工程を通して無菌条件下で調製される必要があり、大掛かりな製造設備が必要になる。

10

【 0 0 0 5 】

他方では、装置の観点から、第1の方法よりも簡単である第2の方法として、いくつかの特定の方法が次の通りに提案されている。

第1に、濾過方法であるが、しかしながら、この滅菌方法は、懸濁剤が不溶性粒子を含むので、一般的に懸濁剤には適用できない。

20

【 0 0 0 6 】

第2は放射線滅菌であり、例えばIllumなど(Arch. Pharm. Chem. Sci., Ed. 2, 1974, pp.167-174)は、線照射又は線照射によるステロイド含有水性懸濁剤の滅菌処理を推薦している。しかしながら、線照射又は線照射によってステロイドをはじめ多くの薬物が分解することが知られており、またこの分解生成物の安全性を保証するのは困難であるため、医薬品の滅菌法として現実的ではない。

【 0 0 0 7 】

第3に、製剤の汎用的滅菌操作であるオートクレーブである。本方法は、通常121 に加熱されるため、水存在下で不安定な薬物に適用することは不可能である。しかし、この第3の方法は、そのような高温下での分解に対する薬物の問題をクリアできれば、最も有用な滅菌方法である。

30

しかしながら、さらに以下の解決されるべき2つの問題が存在する。

第1に、シクレソニドはステロイド類の一種であり16、17位にアセタール構造をもつため、そのような高温で化学的には安定とはいえない化合物である。

【 0 0 0 8 】

第2に、水難溶性薬剤を含む水性懸濁剤の薬剤含有均一性(この用語“薬剤含有均一性”とは、懸濁剤のいずれかの部分(例えば、上層部分、中層部分又は下層部分)からサンプリングされた薬剤濃度がほとんど同じであることを意味する)は、薬剤が化学的に安定であったとしても、オートクレーブ処理により低下する傾向があることが知られている。そのような現象、すなわち含量均一性の低下は、そのような高温下でより小さな粒子に溶解されるか又は溶解される水難薬剤における広範囲の粒子サイズを導くと説明されている。

40

【 0 0 0 9 】

O'Neilなどは、水難溶性薬剤の含量均一性の低下を防ぐために飽和濃度の塩化ナトリウムを添加する方法を提案している(US3,962,430号)。しかし、飽和濃度の塩化ナトリウムを添加する場合、水性懸濁剤の浸透圧が著しく高くなる。懸濁剤が不安定になるために、懸濁剤の物理的安定性を維持するための重要な要因は、高いイオン強度により容易に破壊される水素結合に主に起因するマトリックス構造である。Naganoなど(WO01/28562号)による特許出願は、シクレソニド及びヒドロキシプロピルメチルセルロース(この後、“HPMC”と称する)を含んで成る、290mOsm浸透圧以下の水性医薬組成物を記載し

50

ている。さらに、Naganoなど（W001/28563号）による特許出願は、シクレソニド及びHPMCを含んで成る水性医薬組成物を記載している。

【0010】

しかしながら、Naganoなどは、オートクレーブによる組成物の滅菌を言及しても又は示唆してもいない。さらに、Naganoなどは、保存剤が医薬組成物に添加されることを、それらの明細書において開示している。

従って、両明細書においては保存剤を含まない組成物に関する動悸づけは存在しない。

本発明の目的は、保存剤を有さない、シクレソニド含有無菌水性懸濁製剤を提供することである。

さらに、本発明の他の目的は、シクレソニドの含量均一性を維持できる、そのようなシクレソニド含有無菌水性懸濁製剤を提供することである。

10

【0011】

本発明の上記目的は、シクレソニド含有無菌水性懸濁製剤におけるシクレソニド含有率がオートクレーブ処理により低められない、すなわちシクレソニドがその水性懸濁製剤においてオートクレーブ処理により分離されない発現により達成された。

さらに、本発明の上記目的は、シクレソニド含有率の均一性が、オートクレーブによる滅菌の後でさえ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが同時存在する場合、維持され得ることを発現することにより達成された。

【発明の開示】

【0012】

20

本発明は、オートクレーブ滅菌の後のシクレソニドの濃度が、オートクレーブ滅菌の前のその濃度に比較して、95%又はそれ以上である、オートクレーブにより滅菌された、シクレソニド含有無菌水性懸濁製剤を提供する。

また、本発明は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、オートクレーブにより滅菌されたシクレソニド含有無菌水性懸濁製剤を提供する。

さらに、本発明は、シクレソニド含有水性懸濁製剤をオートクレーブ滅菌することによる滅菌段階を含んで成る、シクレソニド含有無菌水性懸濁製剤の製造方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明に使用されるシクレソニドは、化学名(11、16) - 16、17 - [シクロヘキシルメチレンビス(オキシ)] - 11 - ヒドロキシ - 21 - (2 - メチル - 1 - オキソプロボキシ) プレグナ - 1, 4 - ジエン - 3, 20 - ジオンにより表されるステロイドの一種である。オートクレーブ処理後のシクレソニドの濃度は、本発明におけるオートクレーブ処理の前のその濃度に比較して、95%又はそれ以上である。さらに、オートクレーブ処理の条件に従って、オートクレーブ処理後のシクレソニドの濃度は、オートクレーブ処理の前のその濃度に比較して、98%又はそれ以上であり得る。

30

【0014】

化学的に不安定な物質は通常、オートクレーブ処理又は加熱処理によってさえ分解される。例えば、ブデソニド(化学名: 16、17 - [(1RS) - ブチリデン - ビス(オキシ)] - 11、21 - ジヒドロオキシプレグナ - 1, 4 - ジエン - 3, 20 - ジオン)、すなわちステロイドの一種であると同じ種類のこの薬剤は、オートクレーブ工程により分離される。しかし、驚くべきことには、本発明のシクレソニドは、その16、17位にアセタール構造を有するが、オートクレーブ工程により分解されない。

40

本発明においてシクレソニドの濃度は特定されていない。好ましくは、シクレソニドの濃度は、懸濁製剤の合計量に対して0.01%w/w ~ 10%w/w、より好ましくは0.01%w/w ~ 3%w/wである。

【0015】

HPMCは湿潤剤の一種である。HPMCは、セルロース誘導体のメチル及びヒドロキシプロピルエーテルの混合物から成るヘテロポリマーである。HPMCは一般的に、医薬組成物の添加剤のために使用される。HPMCは、メトキシ基及びヒドロキシプロボキシル基の含有率に依

50

存して分類されるいくつかのグレードである。いずれのグレードでも本発明の懸濁剤のために使用され得るが、特定の例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906、又はヒドロキシプロピルメチルセルロース2910である。それらのHPMCグレードは、それぞれMetolose90SH、Metolose65SH又はMetolose 60SH (Shin-Etsu Chemical Co. による)として入手できる。好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、すなわちMetolose 60SHが適切である。

【0016】

前記HPMCはいずれの濃度でも存在することができるが、その濃度は好ましくは、懸濁剤の合計量に対して、0.01%w/w~5%w/wより好ましくは0.05%w/w~1%w/wである。

HPMCは、塩、例えば塩化ナトリウムの添加を必要としない、本発明におけるオートクレーブ処理によりシクレソニド含量均一性の低下を克服するために効果的である。下記に言及されるように、HPMCは、湿潤剤として使用される一般的な界面活性剤よりも、シクレソニド含量均一性の低下を克服することにおいて卓越する。

ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)又はカルメロースナトリウム(CMCNa)はセルロースエーテルとして例示され得るが、それらは次のことのために適切ではない。HPCは、オートクレーブ処理工程の間、ゲルを形成し、懸濁剤の外観を著しく損なうほかに、薬剤含量の均一性の低下をもたらす。

【0017】

沈殿防止剤は、所望により、本懸濁剤に添加され得る。いずれの沈殿防止剤でも本発明に適用できる。沈殿防止剤の例は、ポリビニルアルコール、ポビドン、セルロース、カルボマー、ポロキサマー、カルメロースナトリウム及びキサンタンガムを包含する。水難溶性物質の例は、微晶性セルロースを包含し、分散剤の例は、カルメロースナトリウム及びキサンタンガムを包含する。好ましくは、微晶性セルロース及びカルメロースナトリウムの複合体が本発明のために適切である。一般的に、微晶性セルロース-カルメロースナトリウムと呼ばれる複合体は、Asahi Kasei Co., LtdからAvicelTM RC-591NFとして入手できる。

【0018】

本発明の沈殿防止剤の濃度は、懸濁剤の合計量に対して、好ましくは0.1%w/w~10%w/w、より好ましくは0.5%w/w~5%w/wである。HPMC及び沈殿防止剤を任意には含む水性媒体にシクレソニドを分散するためのいずれの方法でも、本発明におけるシクレソニド含有水性懸濁剤の生成のために使用され得、その特定の例は、市販の装置、例えばミキサー及び乳化機を使用する方法である。好ましくは、真空乳化機が、分散工程において発生する気泡を除去するために適切である。良好な薬剤含量均一性及び最大のチキソトロピー性の両者を導く条件を設定することが好ましい。

【0019】

本発明のオートクレーブ処理は、高圧及び高温での蒸気によりオートクレーブ装置において滅菌する方法である。適切な条件は、使用される装置又は処理されるべき大量懸濁剤のスケールに依存して設定されるべきである。一般的に、オートクレーブ処理は、115で30分間、121で20分間、又は126で15分間、行われる。

懸濁剤は、分散のために使用された同じ容器において、又はもう1つの容器に充填した後、連続的にオートクレーブ処理され得る。前者の方法の場合、分散及び滅菌の両者を、特殊な機器を有する装置により行うことができる。

【0020】

オートクレーブによる滅菌工程の後、本発明のシクレソニド含有無菌水性懸濁剤は、微生物、例えば細菌の汚染を防ぐ構造を有する容器-クロージャースystemにパッケージングされるべきである。そのようなsystemのいくつかの例は提案されている。作動(噴霧又は滴下)の後、空気流に伴う微生物汚染の防止のための装置を備えた濾過systemが、そのようなsystemの1つの例である。もう1つの例は、製剤と接触する材料が銀により被覆されているそのような抗微生物systemである。または、上記systemの組合せが適切である。Pfeifferから得られた保存剤フリーsystemは、上記systemの例であるが

10

20

30

40

50

、但しそのPfeifferのシステムのみに制限されない。

【0021】

本発明のシクレソニド含有無菌水性懸濁剤は、鼻腔以外の経路、例えば、眼、経皮又は経口経路を通して投与され得る。上記の本発明によれば、保存剤を含まない、シクレソニド含有無菌水性懸濁剤が提供される。さらに、上記の本発明によれば、シクレソニドの卓越した含量均一性を有するシクレソニド含有無菌水性懸濁剤が提供される。従って、本発明は、保存剤により引き起こされる可能性ある副作用の克服の観点から極めて高い有意性を有する。

【実施例】

【0022】

以下に、本発明を実施例により説明する。

本発明に使用されるシクレソニドはAltana Pharma AGから得られ、微晶性セルロース - カルメロースナトリウムはAsahi Kasai Co., Ltd. (Avicel™ RC-A591NF)から得られ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910はShin - Etsu Chemical Co. Ltd., (TC-5RW™)から得られ、ブデソニド及びベクロメタゾンジプロピオネートはSigma-Aldrich Co. から得られ、Desk Autoclave IST-150はChiyoda Manufacturing Co., Ltd.から得られた。

【0023】

実施例1・比較例1 - 2：シクレソニド含有水性医薬懸濁剤の調製

下記成分を含む白色均一水性医薬懸濁剤を調製した。

組成：

シクレソニド	0.1%w/w
微晶性セルロース - カルメロースナトリウム	1.7%w/w
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	0.1%w/w
精製水	300ml

例1のシクレソニドの代わりにブデソニドを含む水性懸濁剤を、比較例1として調製した。例1のシクレソニドの代わりにベクロメタゾンジプロピオネートを含む水性懸濁剤を、比較例2として調製した。比較例1及び2の懸濁剤は、白色で且つ均一であった。

【0024】

実験1・水性懸濁剤中の薬剤のオートクレーブ処理に対する化学安定性の比較：

例1の懸濁剤を、スクリュウ蓋付の500mlガラス容器に入れ、そして121℃で20分間、オートクレーブ処理により滅菌した。続いて、ガラス容器内の懸濁剤を混合した後、シクレソニド濃度をHPLCにより定量化した。

オートクレーブ処理前のシクレソニド濃度を100%とした場合のオートクレーブ処理後のシクレソニドの残存率を計算した。オートクレーブ処理後のブデソニド及びベクロメタゾンジプロピオネートの残存率を、同じ方法により計算した。

それらの残存率を表1に示す。

【0025】

【表1】

表1

試料	残存率 (%)
例1	100.1
比較例1	26.3
比較例2	78.1

10

20

30

40

50

【 0 0 2 6 】

実験 2 . 種々の湿潤剤を含む水性懸濁剤のオートクレーブ処理前後でのシクレソニド濃度均一性の比較 :

ヒドロキシプロピルセルロース2910の代わりに下記湿潤剤を含むシクレソニド水性懸濁剤を、比較例 3 ~ 7 として調製した。本発明の使用されるTween 80はNikko Chemicals Co. (Nikkol TO-10M)から得られ、Tween 60はNikko Chemicals Co., Ltd. (Nikkol TS-10)からであり、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油60はNikko Chemicals Co., Ltd. (Nikkol HCO-60)からであり、ヒドロキシプロピルセルロースはShin-Etsu Chemical Co., Ltd. (ヒドロキシプロピルセルロース)からであり、そしてカルメロースナトリウムはDaiichi Kogyo Pharmaceutical Co., Ltd. (セロゲン)からであった。

10

【 0 0 2 7 】

比較例 3 : Tween 80 0.025 %w/w

比較例 4 : Tween 60 0.025 %w/w

比較例 5 : ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油60 0.2 %w/w

比較例 6 : ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 0.1 %w/w

比較例 7 : カルメロースナトリウム 0.15 %w/w

【 0 0 2 8 】

比較例 3 ~ 7 の湿潤剤の個々の濃度は、それぞれ、懸濁剤のための湿潤剤として最適な値であった。従って、例 2 及び比較例 3 ~ 7 と比較することによって、本発明者は、HP MCと他の湿潤剤 (Tween 80, Tween 60, ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油60、HPC及びカルメロースナトリウム) との間の差異を認識することができる。

20

上記懸濁剤の調製後 3 時間の放置後、懸濁剤中の固体粒子の分散状態を観察した。さらに、約2gの懸濁剤を、それぞれ、ガラス容器中の大量懸濁剤の上層、中層及び下層からサンプリングし、続いて、個々の部分におけるシクレソニド濃度を定量化した。

オートクレーブ処理の前のシクレソニド水性懸濁剤の外観及びシクレソニド濃度の均一性を、表 2 及び図 1 に示す。

【 0 0 2 9 】

【表 2】

表 2

試料	外観	シクレソニド濃度* (%) (対理論値)		
		大量懸濁製剤 の上層部分 (n=5)	大量懸濁製剤 の中層部分 (n=5)	大量懸濁製剤 の下層部分 (n=5)
実施例 2	白色の均一 な懸濁製剤	99.8, 100.9, 99.9 100.1, 100.1	99.9, 101.1, 99.8 99.8, 100.0	99.0, 100.2, 100.6 100.1, 101.0
比較例 3	同上	99.1, 99.9, 100.5 100.9, 99.8	100.3, 99.8, 101.2, 99.8, 99.2	100.1, 100.0, 100.6, 99.7, 100.2
比較例 4	同上	99.8, 100.3, 99.6 98.9, 100.2	99.7, 100.5, 99.9 99.8, 101.0	99.3, 100.2, 99.0 101.3, 99.8
比較例 5	同上	100.8, 101.2, 99.2 99.0, 100.6	100.2, 99.6, 99.4 100.2, 99.7	99.5, 99.4, 100.3 100.2, 101.7
比較例 6	同上	101.6, 99.0, 99.8 100.3, 100.2	99.8, 101.2, 100.0 99.8, 100.4	99.8, 102.0, 100.2 99.8, 100.3
比較例 7	同上	99.7, 99.9, 99.7 101.6, 100.2	100.2, 101.1, 100.8, 100.0, 99.3	99.4, 100.2, 99.9 100.3, 99.7

10

20

30

【 0 0 3 0 】

* : 適用されるサンプルの高性能液体クロマトグラフィー上のピーク領域から計算されたシクレソニド濃度の理論的シクレソニド濃度**に対する割合(%)。

** : 理論的シクレソニド濃度とは、製造における合計懸濁製剤の重量当たりのシクレソニドの重量を意味する。

次に、次の段階として、500mlのガラス容器における例 2 及び比較例 3 ~ 7 の懸濁製剤を、121 で20分間、オートクレーブにより滅菌した。続いて、ガラス容器を、オートクレーブ処理のために装置からの除いた。3時間尾放置後、懸濁製剤中の固体粒子の分散状態を観察した。さらに、約2gの懸濁製剤を、それぞれ、ガラス容器中の大量懸濁製剤の上層、中層及び下層からサンプリングし、続いて、個々の部分におけるシクレソニド濃度を定量化した。オートクレーブ処理の後のシクレソニド水性懸濁製剤の外観及びシクレソニド濃度の均一性を、表 3 及び図 2 に示す。

40

【 0 0 3 1 】

【表 3】

表 3

試料	外観	シクレソニド濃度* (%) (対理論値)		
		大量懸濁製剤 の上層部分 (n=5)	大量懸濁製剤 の中層部分 (n=5)	大量懸濁製剤 の下層部分 (n=5)
実施例 2	変化なし	100.0, 101.0, 99.9 99.8, 100.1	101.2, 98.9, 99.9 100.5, 100.3	99.0, 99.8, 101.2 100.4, 100.0
比較例 3	同上	92.2, 94.9, 89.5 95.9, 93.7	94.8, 103.5, 98.8 100.0, 92.9	109.9, 113.0, 98.6 106.6, 100.2
比較例 4	同上	90.2, 94.9, 92.2 85.9, 100.5	99.4, 106.5, 94.9 105.4, 93.0	100.9, 112.5, 98.8 109.3, 104.4
比較例 5	同上	93.8, 96.1, 88.8 95.9, 90.6	100.9, 92.6, 98.1 104.1, 99.9	110.5, 99.0, 98.6 115.5, 100.7
比較例 6	大きな固形物の出現	101.6, 100.0, 99.6 99.8, 100.0	100.2, 99.9, 99.7 100.5, 100.3	99.5, 99.0, 101.0 99.4, 100.9
比較例 7	変化なし	92.5, 96.6, 100.0 95.6, 83.2	94.3, 105.1, 93.8 101.8, 92.2	111.1, 123.1, 99.9 107.3, 100.3

* : 表 2 と同じである。

【図面の簡単な説明】

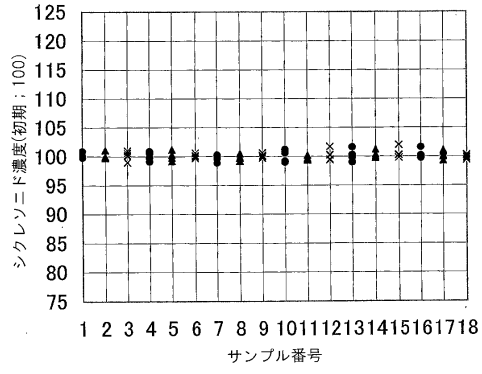
【 0 0 3 2 】

【図 1】図 1 は、オートクレーブ処理前のシクレソニド濃度を示し、そして表 2 に対応する。図 1 における記号は次の通りである： 1 の ○ : 例 1、下層、2 の黒三角形 : 例 1、中層、3 の × : 例 1、上層、4 の ○ : 比較例 3、下層、5 の黒三角形 : 比較例 3、中層、6 の × : 比較例 3、上層、7 の ○ : 比較例 4、下層、8 の黒三角形 : 比較例 4、中層、9 の × : 比較例 4、上層、10 の ○ : 比較例 5、下層、11 の黒三角形 : 比較例 5、中層、12 の × : 比較例 5、上層、13 の ○ : 比較例 6、下層、14 の黒三角形 : 比較例 6、中層、15 の × : 比較例 6、上層、16 の ○ : 比較例 7、下層、17 の黒三角形 : 比較例 7、中層、18 の × : 比較例 7、上層。

【図 2】図 2 は、オートクレーブ処理後のシクレソニド濃度を示し、そして表 3 に対応する。図 2 における記号は、図 1 におけるそれらと同じ意味である。

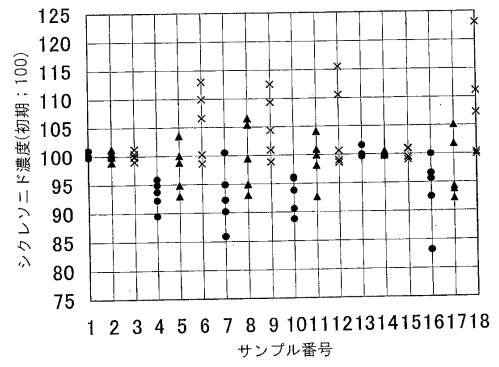
【 図 1 】

Figure 1



【 図 2 】

Figure 2



フロントページの続き

- (74)代理人 100082898
弁理士 西山 雅也
- (72)発明者 西部 義久
山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内
- (72)発明者 永野 篤弘
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内
- (72)発明者 高梨 一也
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内
- (72)発明者 上嶋 康秀
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

審査官 松波 由美子

- (56)参考文献 国際公開第01/028563(WO, A1)
特開昭62-192322(JP, A)
国際公開第99/025359(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/58
A61K 9/10
A61K 47/38
CA/REGISTRY(STN)