

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4262086号  
(P4262086)

(45) 発行日 平成21年5月13日 (2009. 5. 13)

(24) 登録日 平成21年2月20日 (2009. 2. 20)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/7036 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7036

A 6 1 K 9/12 (2006. 01)

A 6 1 K 9/12

A 6 1 K 9/72 (2006. 01)

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 47/02 (2006. 01)

A 6 1 K 47/02

請求項の数 3 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2003-510016 (P2003-510016)  
 (86) (22) 出願日 平成14年6月14日 (2002. 6. 14)  
 (65) 公表番号 特表2004-535454 (P2004-535454A)  
 (43) 公表日 平成16年11月25日 (2004. 11. 25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/006544  
 (87) 国際公開番号 W02003/004005  
 (87) 国際公開日 平成15年1月16日 (2003. 1. 16)  
 審査請求日 平成17年1月14日 (2005. 1. 14)  
 (31) 優先権主張番号 01116071.0  
 (32) 優先日 平成13年7月2日 (2001. 7. 2)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591095465  
 キエシ・ファルマチエウテイチ・ソチエタ  
 ・ペル・アチオニ  
 イタリア・パルマ・ピアパレルモ26/エイ  
 (74) 代理人 110000741  
 特許業務法人小田島特許事務所  
 (72) 発明者 マルボルテイ, キアラ  
 イタリア・アイー43100パルマ・ピア  
 パレルモ26/エイ  
 (72) 発明者 ガルツイア, ラファエラ  
 イタリア・アイー43100パルマ・ピア  
 パレルモ26/エイ

審査官 金子 亜希

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エーロゾル化用に至適化されたトブラマイシン製剤

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

0.45重量/容量%の塩化ナトリウム水溶液に溶解した75mg/mlのトブラマイシンからなるエーロゾル製剤であって、pHが4.0から5.5の間からなり、そして容量オスモル濃度が250から450mosm/lの範囲である上記エーロゾル製剤。

## 【請求項 2】

pHが5.2であり、そして容量オスモル濃度が280から350mosm/lの間である、請求項1に記載のエーロゾル製剤。

## 【請求項 3】

請求項1に記載のエーロゾル製剤の調製法であって、上記方法が：

- i) 0.45重量/容量%の塩化ナトリウムを含有する水溶液を調製し；
  - ii) pHを濃強酸で調整し；
  - iii) 有効成分を加え、そして混合して完全に溶解し；
  - iv) pHを所望の値に再調整し；
  - v) 溶液を好ましくは予め濾過滅菌して適当な容器に充填する、
- 工程を含む上記方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明はエーロゾル化により送達するためのトブラマイシン (t o b r a m y c i n )

製剤に関する。

#### 発明の要約

本発明は室温で十分な寿命を確実にするためにpHが最適化された、添加物を含まない、等張性溶液状態でエーロゾル化により送達するためのトブラマイシン製剤を提供する。

#### 【0002】

該製剤は急性および慢性の気管支内感染、特に嚢胞性線維症のような肺疾患に関連する細菌である緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) により引き起こされる感染の処置および予防に有利に使用することができる。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

#### 従来技術

加圧された計量供給型の適用量吸入器 (MDIs) および乾燥粉末吸入器 (DPIs) は最も普通に使用されている吸入薬剤送達系であるが、ネブライザーが気道閉塞、特に喘息をもつ幼児および重度な喘息または慢性の気流閉塞を有する患者の処置に益々広く使用されるようになった。ネブライザーは液体、通常は薬剤の水溶液または懸濁液から呼吸可能な範囲のエーロゾルの液滴 (1 ~ 5 μm) を生成するために超音波または圧縮ガスを使用する。ネブライザーは薬剤が通常の呼吸中にマウス - ピースまたはフェイス - マスクを通して吸入できる点でMDIsおよびDPIsよりも有利である。すなわちそれらは他のデバイスを使用することが経験的に難しい子供のような患者に、エーロゾル化された薬剤を送達するために使用できる。

#### 【0004】

2 - アゴニスト、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、抗アレルギー薬、粘液溶解剤および抗生物質を含む数種の治療に有用な薬剤はネブライザーにより送達することができる。エーロゾル化された抗生物質が試験された治療における主な臨床的状況は、嚢胞性線維症 (cystic fibrosis: CF) 患者の管理である。

#### 【0005】

CFは肺組織の炎症および進行性の破壊を特徴とする普通の遺伝的疾患である。CF患者の肺の消耗は特に緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) により引き起こされる気管支内感染の結果として生産される膿からなる痰の蓄積に関連する。緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) はCF患者の罹病率および死亡率

の主な原因である。

#### 【0006】

トブラマイシンは緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) に対して特異的に活性なアミノグリコシド系抗生物質である。これは気管支内分泌物 (痰) にはあまり浸透せず、感染部位で効果的な濃度を達成にするためには大量の静脈内用量が必要である。この高い用量により患者は腎毒性および耳毒性効果の危険性に置かれる。エーロゾル投与による下気道へのトブラマイシンの直接的送達は、感染部位に高濃度の抗生物質を生じるので魅力的である。循環への吸収が限られているという観点から、トブラマイシンのエーロゾル送達には付随する全身的毒性が最少であるべきである。これにより安全で長期の治療の開発が可能となる。

#### 【0007】

これに関して、トブラマイシンの治療的用量は極めて大きくなり、これをMDIsまたはDPIに配合することが不可能であるために、噴霧化 (nebulisation) は大変便利であることが判明した。

#### 【0008】

文献に報告されている臨床実験は、CFの患者にエーロゾル化したトブラマイシンから得られる利益という意味で相反する結果を示す。これらの実験結果の間の変動性は、一部には患者群、治療のモダリティ、ネブライザー、配合およびそれらの投与様式における差異からもたらされる。さらにほとんどの実験が市販されている注入可能な溶液の瞬時の使用を通して行われた。これらの調製物は通常、気管支痙攣および咳のような普通でない反

10

20

30

40

50

応を引き起こすことが知られている酸化防止剤および保存剤を含む（非特許文献 1；非特許文献 2）。

【 0 0 0 9 】

すべてのこれらの理由から、C F 患者へのトブラマイシンのような抗生物質のエーロゾル投与には標準化法ならびに改善が必要である。

【 0 0 1 0 】

したがって概略したすべての問題を考慮して、気管支内空間へエーロゾル化により送達され得る治療に有用な濃度のトブラマイシン製剤を提供することは高度に有利であり、これは：

i ) ジェットおよび超音波ネブライザーの両方を使用して比較的短時間に効果的に噴霧化でき； i i ) 患者が十分に耐容できるエーロゾルの生成を可能とし； i i i ) 治療の標的領域に効率的に到達することができるエーロゾル粒子を生成することができ； i v ) 望ましくない副作用を生じ得る物質（保存剤およびその他）を省き； v ) 特に室温で可能な限り長い寿命を保証し得る。

【 0 0 1 1 】

したがってトブラマイシンのエーロゾル投与用に至適化された製剤を得るために、以下のパラメーターを注意深く調整する必要がある：

- ・ 用量 / 容量比。エーロゾル送達用の製剤は、出来る限り少容量の溶液に配合された最少だが効力的な量のトブラマイシンを含むべきである。実際に最少容量が最短の噴霧化時間である。次に短い噴霧化時間は患者のコンプライアンスの重要な決定因子であり、そして病院内ではスタッフにかかる時間と重要な関係を有する（非特許文献 3）。

- ・ 容量オスモル濃度。吸入療法に対する悪い反応が薬剤溶液の低 - または高 - 容量オスモル濃度により生じ得ることは周知である。対照的に等張溶液は逆説的な気管支収縮および咳の危険性を除く（非特許文献 2；非特許文献 4）。容量オスモル濃度は出力速度および粒子サイズ分布という意味でネブライザーの性能にも影響を及ぼす（v i d e u l t r a）。

- ・ 噴霧化の粒子サイズ分布。臨床的なエーロゾルの効力は、気道を浸透するその能力に依存する。周辺領域に浸透するために、エーロゾルは  $0.8 \sim 5 \mu\text{m}$  のサイズが必要であり、約  $3 \mu\text{m}$  のサイズが肺胞蓄積には好ましい。 $0.5 \mu\text{m}$  よりも小さい粒子は主に吐き出される。治療的目的の外に、エーロゾル粒子のサイズは薬剤の副作用に関しても重要である。上気道に蓄積するより大きな液滴は、実際には粘液線毛クリアランスプロセスにより肺から急速に排除され、薬剤の効果は全身的な吸収に利用されるようになり、そして潜在的な副作用の効果がある。何人かの著者（非特許文献 5；非特許文献 6；非特許文献 7）は、周辺気道への浸透が特に望ましいので、C F の抗生物質による処置のためにエーロゾル化した薬剤の液滴サイズに周到的な注意を払うことを示唆した。

- ・ 製剤の p H。許容され得る製剤に重要な要件は、商業用、分配、保存および使用に適するその十分な寿命である。一般にトブラマイシンの静脈内用溶液は効力を維持し、そして溶液を着色し得る分解産物の形成を最少にするフェノールおよび他の保存剤および酸化防止剤を含む。しかしすでに指摘したように、該物質は C F のような肺の疾患を持つ患者に望ましくない反応を誘導するかもしれない。トブラマイシンの安定性は p H に厳密に依存する。したがって製剤の p H は保存剤および / または酸化防止剤の援助無しで分解産物の形成の遅らせるか、または防止するために慎重に調整される必要がある；色の深さが酸化の程度の信頼できる表示ではないが、出来る限り変色を防止するように、p H を調整することも有利である。従来技術の調製物の室温での安定性にはあまり満足できないので、周囲の保存条件下（室温および場合により遮光して）で十分な寿命を提供する製剤は特に好適である。使用中、T o b i（商標）の登録名で市販されている特許文献 1 に従い調製した製剤は実際、室温で 28 日間維持できただけであった。

【特許文献 1】

欧州特許第 7 3 4 2 4 9 号明細書

【非特許文献 1】

10

20

30

40

50

Nikolaizik et al Eur J Pediatr  
1996, 155, 608 - 611

【非特許文献2】

Nikolaizik et al The Lancet, July 23rd 1988, 202

【非特許文献3】

McCallion et al Int J Pharm 1996, 130, 1 - 11

【非特許文献4】

Mann et al Br Med J 1984, 289, 469

10

【非特許文献5】

Newman et al Thorax 1998, 43, 318 - 322

【非特許文献6】

Smaldone et al J Aerosol med, 1988, 1, 113 - 126

【非特許文献7】

Thomas et al. Eur Respir J 1991, 4, 616 - 622

20

【発明の開示】

【0012】

発明の目的

本発明は緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) および / または CF のような肺疾患に関連する他の感受性 (susceptible) 細菌感染を処置するために、気管支内空間でトブラマイシンの良好な耐容および効率的送達に適する噴霧化により投与される製剤を提供することを目的とする。

【0013】

特に本発明は噴霧化により投与される水溶液状態の製剤を提供することを目的とし、ここでトブラマイシン濃度、張性および pH が患者のより良いコンプライアンス、最大の耐容および効力ならびに室温で出来る限り長期の寿命を保証するために至適化された。

30

【0014】

本発明に従い、4.0 から 5.5 の間の pH および 250 から 450 mOsm / l の間の容量オスモル濃度 (mOsm / kg にほぼ等しい) を有する 0.45% 重量 / 容量の塩化ナトリウム水溶液中 に 7.5 重量 / 容量 % のトブラマイシンから構成された製剤を提供する。

【0015】

本発明の好適な態様では、280 ~ 350 mOsm / l の範囲の容量オスモル濃度を有し、そして 5.2 の pH を有するために、製剤は 4 ml の半食塩水溶液 (0.45% の塩化ナトリウム) 中に 300 mg の硫酸トブラマイシンを含む。

40

【0016】

従来技術では吸入用の幾つかのトブラマイシン製剤が、CF および緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 感染の患者の処置に提案された。

【0017】

注入用に市販されているトブラマイシン溶液のほとんどは吸入するために瞬時に使用した時、それらが保存剤を含まないのではなく、EDTA ナトリウムおよび / またはメタ重亜硫酸ナトリウムのような酸化防止剤およびフェノールのような保存剤を含むので、有意な気管支閉塞を導く可能性がある。

【0018】

Wall et al (The Lancet, 1983, June 11<sup>th</sup>, 13

50

25) は手で持つネブライザーから1日に2回、80 mg のトブラマイシンに加えて1 g のチカルシリン (ticarcillin) を吸入した時の臨床実験の結果を報告した。彼らの認めるところにより、この処方 of 1 つの欠点は吸入に時間を要する点である (約 30 分間)。

【0019】

Ramsey et al (New Eng J Med 1993, 328, 1740 - 1746) は、エローゾル化したトブラマイシンの安全性および効力を評価するために徹底的な実験を行った。目標濃度 (1 グラムの痰あたり  $\geq 400 \mu\text{g}$ ) を達成するために、彼らは 6.85 から 7.05 の pH に調整した 30 ml の半濃度生理食塩水に溶解した 600 mg の保存剤を含まない硫酸トブラマイシンを使用した。大容量が使用する超音波ネブライザー (Devilbiss) により必要とされた。吸入に長時間を要する上に、pH も最適ではない。安定性の観点から、中性付近の pH でトブラマイシンは加水分解に対して大変安定であるが急速に酸化されることが知られている (Brandl et al Drug Dev Ind Pharm 1992, 18, 1423 - 1436)。共通する要約では (martindale, Physician Desk Reference)、トブラマイシン溶液を 3.0 から 6.5 の間からなる pH で維持することを正に薦めている。

【0020】

欧州特許第 734249 号は 0.225 % の塩化ナトリウム (1/4 の標準食塩水 - NS) を含み、そして 5.5 から 6.5 の間の pH を有する約 5 ml の溶液に溶解した 200 mg ~ 400 mg のアミノグリコシドを含んでなる製剤を特許請求する。発明者によれば、この製剤は患者に十分に耐容されるが気管支痙攣および咳のような副次的な望ましくない効果の発生を防止するアミノグリコシドエローゾルの生成を可能とするように調整された塩濃度を有する、出来る限り少容量の生理学的に許容され得る溶液中に配合された最少量ではあるが効力がある量のアミノグリコシドを含む (第 4 頁、51 ~ 54 行)。1 ml の 1/4 NS あたり 60 mg のトブラマイシンを含む 1/4 NS を含有する (6 重量 / 容量 % に等しい) 好適なトブラマイシン製剤は、約 6.0 の pH を有し、そして 165 ~ 190 mOsm / l の範囲の容量オスモル濃度を有する。発明者に従い容量オスモル濃度範囲は嚥病性線維症の患者に投与するエローゾルの安全な範囲内であり、そしてさらに四分の 1 の標準食塩水、すなわち 0.225 % の塩化ナトリウムおよび 60 mg / ml のトブラマイシンを含む塩溶液の利点は、この製剤が 0.9 % 標準食塩水の溶液中に配合されたトブラマイシンに比べて、超音波ネブライザーにより良い効率で噴霧される点である (第 5 頁、50 ~ 54 行)。発明者はより濃縮された溶液 (ml あたり 60 mg に比べて) は溶液の容量オスモル濃度を上げ、これによりジェットおよび超音波ネブライザーの両方を用いた製剤の出力を下げると述べている。あるいはより少量のより濃縮された溶液は、ネブライザーに典型的なデットスペース容積 (1 ml) により不利であり；これは少なくとも 1 ml の溶液はネブライザーが完全に機能しないので廃棄されることを意味している (第 6 頁、35 ~ 38 行)。特許請求された pH 範囲は、保存およびより長期の寿命と言った観点から至適であることが判明したが (第 7 頁、2 ~ 3 行)、実際には 5 で完全に安定な溶液を、そして室温で 6 カ月間、効果的に安定な溶液を可能とし；さらに特許請求する製剤は袋で保存して得られる許容される範囲内の色を保持するが (遮光して)、袋の外でその挙動に関するデータは無い。

【0021】

発明者の意見では 4.5 未満の pH のエローゾルが通常は感受性の個体に気管支痙攣を誘導し、そして 4.5 から 5.5 の間の pH のエローゾルが場合によりこの問題を生じるので (第 5 頁、58 行 ~ 第 6 頁、1 行)、5.5 から 6.5 の間の pH が特許請求された。Le Brun et al Int J Pharm 1999, 189, 205 ~ 214 は、7.5 の pH を有する吸入用の 10 重量 / 容量 % のトブラマイシン溶液を開示した。同じ著者 (Int J Pharm 1999, 189, 215 ~ 225) が高度に濃縮された溶液を開発する目的のさらなる実験で、5 ~ 30 重量 / 容量 % の範囲の数種

10

20

30

40

50

のトブラマイシン溶液のエローゾル化特性を研究した。この文献に開示されたすべての溶液は中性付近のpHを有し、そして等張性値(282mOsm/l)からかなり離れた容量オスモル濃度を表す。

【0022】

上述の技術文献のいずれにおいても、生理学的値に近い張性を持つより少容量のエローゾルにより送達される濃縮溶液を提供するために、本発明の製剤の特徴を開示せず、そしてその中に開示されているいずれの教示も発明の基にある問題の解決に全く貢献していない。

【0023】

従来技術で最適と報告され溶液に対してより濃縮された溶液の使用は(7.5%対6.0重量/容量%)、より少容量のバイアルの使用を可能とし、これが次に噴霧化時間の低減を可能とする。ネブライザーの中には1mlのデットスペース容積を有するものもあるというのも真実ではあるが、他は小さいデットスペース容積を有するので(0.5ml以下)、4mlのバイアルを使用した時の廃棄はわずかに約10%以下となるだろう。

【0024】

本発明に従い、製剤の容量オスモル濃度は等張性と考えられる溶液の範囲内であり、一方、欧州特許第734249号およびRamsey et alの両方の製剤は低張性と考えられる典型的な溶液、すなわち165~190mOsm/lの容量オスモル濃度を有する(Derbracher et al Atemweges und Lung 1994, 20, 381-382)。従来技術の製剤が安全であるとは判明したが、等張性溶液のみが逆説的な気管支収縮の危険性を完全に防ぐことができる。さらに実施例2で報告する結果は、欧州特許第734249号明細書で述べられているものとは対照的に、特許請求する範囲の容量オスモル濃度を有する製剤がそれらの高濃度にもかかわらず効率的に噴霧されることを報告した。

【0025】

4.0から5.5の間、好ましくは5.2のpHが、室温での保存および寿命という意味で最適であることが分かった。長期安定性実験は、本発明の製剤中のトブラマイシンが9カ月にわたり安定であることを示す。さらにその全期間中、製剤の色は有意に変化せず、そしてホイルをかけた袋中で保存しなくても許容され得る範囲内に留まる。

【0026】

本発明のさらなる態様に従い、そのような製剤の調製法を提供し、該方法には：

- i) 0.45重量/容量%の塩化ナトリウムを含む水溶液を調製し；
- ii) pHを濃強酸で調整し；
- iii) 有効成分を加え、そして混合して完全に溶解し；
- iv) pHを所望の値に再調整し；
- v) 溶液を好ましくは予め濾過滅菌して適当な容器に充填する、工程を含む。

【0027】

本発明のエローゾル製剤は、グラム陽性およびグラム陰性細菌による肺感染、嚢胞性線維症のような肺の疾患、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)に感染した非-CF気管支拡張症および他の慢性の肺臓疾患、特に気管支拡張症、COPDおよび気管支喘息のような増悪期における処置のための、トブラマイシンおよびその塩の7.5重量/容量%水溶液を指す。

【0028】

製剤の容量オスモル濃度は、250から450mOsm/lの間、好ましくは260から400の間、より一層好ましくは280から350mOsm/lの間の範囲であるべきであり；そしてこれは生理学的に許容される塩または非揮発性化合物を使用して調整することができ；好ましくはトブラマイシンは0.45%重量/容量の塩化ナトリウム水溶液に溶解する。

【0029】

pHは濃強酸、好ましくは硫酸を使用して調整することができ、そして4.0～5.5、好ましくは5.0～5.4の範囲であるべきである。

#### 【0030】

本発明の製剤は、治療的指示に依存して2または4mlの多用量バイアルまたは前滅菌単位用量バイアルのような適当な容器に分配することができる；あるいはバイアルを「吹き込み、充填および密閉」技術を使用して無菌的に充填することができる。充填は好ましくは不活性な雰囲気下で行う。溶液製剤は濾過により有利に滅菌され得る。

#### 【0031】

本発明を以下の実施例により具体的に説明する。

#### 【実施例1】

#### 【0032】

pH 5.2での7.5重量/容量%トブラマイシン溶液の調製および安定性実験

組成は1単位用量のバイアル(2ml)に関する

#### 【0033】

#### 【表1】

材料	量
トブラマイシン	150 mg
塩化ナトリウム	9 mg
硫酸2N	加えてpH 5.2 ± 0.2とする
水酸化ナトリウム1M*	加えてpH 5.2 ± 0.2とする
精製水	加えて2 mlとする

\* 必要な場合のみ加える。

#### 【0034】

塩化ナトリウムを40リットルの精製水に溶解する(15分間攪拌して、NaClが完全に溶解したことを保証する)。次いで30リットルの硫酸(2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)を食塩溶液に加える；操作中、溶液の温度を監視する。溶液の温度が約25÷30である時、N<sub>2</sub>を吹き込んで1mg/l未満の溶存O<sub>2</sub>値を得る。その後、トブラマイシンを加え、そして混合して完全に溶解し(15分以上)、その間、温度は25～30未満に維持する。pH値を検査し、そして必要ならば硫酸2Nまたは水酸化ナトリウム1Mを加えて5.2±0.2のpH値を得る。溶液温度が25±2である時、精製水を加えて最終容量とする。生成した溶液は15分間混合する。pH値を再検査し、そして必要ならば硫酸2Nまたは水酸化ナトリウム1Mを加えて5.2±0.2のpH値を得る。溶液は1枚の0.45μmナイロンフィルター、および2枚の0.2μmのナイロンフィルターを通して濾過する。

#### 【0035】

溶液は窒素のパーキング下で2mlのポリエチレン製の無色の単位用量バイアルに分配する。

#### 【0036】

バイアルの安定性は、長期(25、60% R.H.)および加速条件(40、75% R.H.) [R.H. = 相対湿度] 下の両方で評価した。結果を表1および2にそれぞれ報告する。トブラマイシンおよびその主要な関連物質(分解産物)のアッセイは、HPLCにより決定した。残存酸素、pHおよび容量オスモル濃度もアッセイした。容量オスモル濃度は、凍結点抑制浸透圧計を使用して測定した。

#### 【0037】

本発明の製剤は室温で少なくとも9カ月間、そして加速条件下で6カ月間安定であることが分かる。室温で本発明の製剤の色は有意に変化せず、そしてたとえホイルをかぶせた袋に保存しなくても許容され得る範囲内に留まる。

【 0 0 3 8 】

【表 2】



表 1- 長期条件下での安定性 (25°C, 60% R.H.)

分析	技術的制御			化学的制御		
	溶液の外観	酸素 mg/l	容量オスモル濃度 mOsm/l	トブラマイシン mg/ml (%)	pH	関連物質 %
仕様範囲	透明な淡黄色溶液	(a)	260-350	67.5-82.5	4.5-5.5	(a)
t= 0	透明な淡黄色溶液	2.8	321	75.8 (100)	5.2	6.39
t= 3 ヶ月	透明な淡黄色溶液	2.9	314	76.6 (101.1)	5.2	6.35
t= 6 ヶ月	透明な淡黄色溶液	3.0	304	75.4 (99.5)	5.0	5.84
t= 9 ヶ月	透明な淡黄色溶液	2.8	293	76.5 (100.9)	5.1	6.27

(a) 確定されず

表2 - 実施例1の溶液 - 加速された条件下での安定性 (40°C, 75% R.H.)

分析	技術的制御			化学的制御		
	溶液の外観	酸素 mg/l	容量オスモル濃度 mOsm/l	トブラマイシン mg/ml (%)	pH	関連物質 %
仕様範囲	透明な淡黄色溶液	(a)	260-350	67.5-82.5	4.5-5.5	(a)
t=0	透明な淡黄色溶液	2.8	321	75.8 (100)	5.2	6.39
t=1ヶ月	透明な淡黄色溶液	2.7	n.d.	78.3 (103.3)	5.1	6.42
t=3ヶ月	透明な淡黄色溶液	2.8	311	75.3 (99.3)	5.1	5.48
t=6ヶ月	透明な淡黄色溶液	3.2	292	77.1 (101.7)	4.7	6.17

(a) 確定されず; (n.d.) 測定せず

【実施例2】

【0040】

噴霧化した有効成分の割合として表した実施例1の吸入用溶液の噴霧化効率、市販のジェットネブライザー (PARI-BOY) を使用して5分間の噴霧時間について評価し

10

20

30

40

50

た。溶液の噴霧化により生じた液滴のサイズプロファイルはそれぞれ 10 %、50 % および 90 % の液滴が含まれる直径 (  $\mu\text{m}$  ) 未満として表し、そして Malvern 分析により特徴付けた。

【 0 0 4 1 】

欧州特許第 7 3 4 2 4 9 号の好適態様の教示に従い調製した製剤 ( すなわち 1 m l の 0 . 2 2 5 % の塩化ナトリウム水溶液あたり 6 0 m g の有効成分を含み、そして約 6 の p H を有する ) を比較のために噴霧化した。両製剤を 2 m l の単位用量バイアルに充填した。結果は 2 回の測定の前平均として表 3 に報告する。

【 0 0 4 2 】

【 表 4 】

10

表3

	容量オスモル濃度 (mOsm/l)	Malvern分析 ( $\mu\text{m}$ )			効率 (%)
		10%	50%	90%	
実施例1 の製剤	295	1.61	6.26	13.46	47.4
欧州特許 第734249号 の製剤	222	1.78	6.24	13.46	42.2

20

【 0 0 4 3 】

この結果は、等張に近い容量オスモル濃度を有する実施例 1 による製剤が効率的に噴霧化されることを示す。

【 0 0 4 4 】

噴霧により生成される液滴のサイズプロファイルは実際にはむしろ同じである。

---

フロントページの続き

(56)参考文献 特表平09-511254(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A61K 31/7036

A61K 9/12

A61K 9/72

A61K 47/02

CA(STN)

JMEDPlus/JST7580/JSTPlus(JDreamII)