

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号
特許第4187724号
(P4187724)

(45) 発行日 平成20年11月26日(2008.11.26)

(24) 登録日 平成20年9月19日(2008.9.19)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

A 6 1 J 3/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/12

A 6 1 J 3/02

A

請求項の数 6 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2005-14000 (P2005-14000)	(73) 特許権者	391008788
(22) 出願日	平成17年1月21日 (2005.1.21)		アボット・ラボラトリーズ
(62) 分割の表示	特願平7-526342の分割		ABBOTT LABORATORIES
原出願日	平成7年3月14日 (1995.3.14)		アメリカ合衆国、イリノイ州 60064
(65) 公開番号	特開2005-194280 (P2005-194280A)		、アボット・パーク、アボット・パーク・
(43) 公開日	平成17年7月21日 (2005.7.21)		ロード 100、エービー6エー1 0
審査請求日	平成17年1月21日 (2005.1.21)		377
(31) 優先権主張番号	08/226, 132	(74) 代理人	100062007
(32) 優先日	平成6年4月11日 (1994.4.11)		弁理士 川口 義雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	アクウエト・エル・アドジェイ
			アメリカ合衆国、イリノイ・60035、
			ワズワース、レッド・オーク・テラス・
			38770

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エアゾル噴射剤中のエアゾル製剤処方 of 連続粉碎のための方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) エアゾル製剤処方の固体成分を液体噴射剤と混合し、(b) 段階(a) で形成された混合物を、混合物に含まれる固体の粒度が所定の最大値に減少するまで、第一冷却供給タンクと第二冷却受容タンク間を粉碎器を介して繰り返し通過させ、(c) 固体成分と液体噴射剤との粉碎混合物をエアゾル缶に充填することを含む、固体成分を含むエアゾル製剤処方の調製方法。

【請求項 2】

前記噴射剤が、低沸点低級アルカン類、低沸点ハロゲン化低級アルカン類、低沸点低級シクロアルカン類、低沸点ハロゲン化低級シクロアルカン類、低沸点ジ(低級アルキル)エーテル類、低沸点ハロゲン化ジ(低級アルキル)エーテル類、低沸点ジ(低級アルキル)チオエーテル類および低沸点ハロゲン化ジ(低級アルキル)チオエーテル類からなる群から選択される請求の範囲第 1 項に記載の方法。

【請求項 3】

前記噴射剤が、クロロジフルオロメタン、クロロトリフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、テトラフルオロエタン、1、2-ジクロロテトラフルオロエタン、トリクロロフルオロエタン、クロロペンタフルオロプロパン、クロロヘプタフルオロプロパン、ヘプタフルオロプロパン、パーフルオロシクロプロパン、パーフルオロプロパン、パーフルオロ- n -ブタン、パーフルオロイソブタン、パーフルオロシクロブタン、パーフルオロジメチルエーテル、パーフルオロフラン、パーフルオロメチ

ルアミン、b i s—(トリフルオロメチル)スルホン、b i s—(トリフルオロメチル)スルフィドおよびトリフルオロメチルペンタフルオロスルフィドからなる群から選択される請求の範囲第1項に記載の方法。

【請求項4】

前記噴射剤がテトラフルオロエタンである請求の範囲第1項に記載の方法。

【請求項5】

前記噴射剤がヘプタフルオロプロパンである請求の範囲第1項に記載の方法。

【請求項6】

固体の粒度が所定の最大値に減少したことを工程の流れを連続的に監視することによって決定する請求の範囲第1項に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は製剤処方調製のための製造方法および装置に関する。さらに詳しくは、本発明はエアゾル噴射剤中で製剤処方を粉砕することによってエアゾル製剤処方を調製する装置および方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ある種の治療薬は、エアゾルスプレーの形態で患者に投与することが望ましい。この投与方式は投薬部位が上気道にある状況、あるいは全身投与が望まれる状況であって、治療薬は経口投与できない状況に特に適している。たとえば、ペプチド治療薬は一般に口中および消化管中の酵素で分解されるので非経口経路あるいはエアゾルスプレーによって直接患者の肺に届けなければならない。後者の投与経路がより便利かつ快適で苦痛が少ないので患者に好まれる。

20

【0003】

エアゾル製剤処方は液体あるいは適当な担体および噴射剤中に懸濁あるいは溶解した固体の治療薬の形態をとることができる。活性成分が液体であるエアゾルを調製するのはむしろ簡単である。しかし、固体治療薬の場合、エアゾル投与形態の調製は多少複雑になる。

【0004】

30

固体治療薬を含むエアゾル製剤処方の調製の代表的工程は多段階工程を含み、エアゾル投与形態の固体成分が空気中あるいは液体粉砕媒体中でまず所要の粒度に粉砕される。固体が液体媒体中で粉砕された第二段階では粉砕媒体は口過あるいは蒸発によって除去されて固体のケーキが残る。どちらの場合でも、粉砕段階の結果できる固体のケーキは更に破砕され適当な粗さの篩を通して、固まりがあったらそれを濾す。その後、できあがった所要粒度範囲の微粉はエアゾル噴射剤および所要の液体担体すなわち添加剤と混合され、患者が使用するためのエアゾル缶に充填される。

【0005】

空気中での粉砕工程は、固体が湿気を吸う(ケーキングや凝固を伴う)可能性があり、粉体爆発や作業員が粉体にさらされるのを防ぐ封じ込め設備を要するという不利益がある。液体粉砕工程も同様の不利益がある。固体の粒度を効率よく減少する補助として液体粉砕媒体を使用すると、その除去およびその結果生ずる固体ケーキの処置が余分に必要となる。更に、粉砕した固体をふるいにかける段階は、同様に乾燥した固体を湿気や粉体爆発の危険から守り、作業員が治療薬にさらされるのを防ぐために特別な装置あるいは封じ込めに対する注意を必要とする。多くの場合、ふるい分けの段階で除去される固体の固まりはこの工程でリサイクルすることができるが、治療薬が高価な場合は、許容不能の製造コストをもたらす損失となる場合がある。更に、液体粉砕媒体はエアゾル製剤処方工程中完全には最終製品から除去できないので、それ自体最終製品の汚染の原因となる。

40

【0006】

最後に、空気中および液体中での粉砕は熱を発生し、治療薬の品質低下の原因となる場

50

合がある。

【発明の開示】

【0007】

本発明は固体成分を含むエアゾル製剤処方調製のための装置および方法を提供してこれらの不利益を克服する。工程実施例において、本発明は最終エアゾル製剤処方中の噴射剤となる物質中で製剤処方の固体成分を直接粉碎する段階を含む。こうしてこの工程は液体媒体中で粉碎する利点を保有するが、エアゾル製剤処方の固体成分を噴射剤と混合する前に除去しなければならない別の液体粉碎媒体を使用する必要を排除する。

【0008】

装置実施例において、本発明はエアゾル噴射剤中でエアゾル製剤処方を連続的に粉碎するための装置を含み、これは：a) エアゾル製剤処方の供給を確保するための冷却手段を有する第一供給タンク；b) 冷却手段を有する第二受容タンク；c) 前記エアゾル製剤処方の固体粒度を減少させるための前記供給および受容タンクを相互に連結する粉碎装置；d) 前記第一供給タンクから前記粉碎機械を通して前記第二受容タンクへ前記エアゾル製剤処方を送るポンプ手段；e) 前記第一供給タンクと前記第二受容タンクの冷却手段を通して冷却剤を循環させる冷凍手段を含む。

10

【0009】

詳細な説明

本明細書および添付の請求の範囲を通じて、「噴射 / 粉碎媒体」という用語をエアゾル製剤処方の固体治療薬および付加固体成分の液体粉碎のための粉碎工程に使用され、エアゾル製剤処方中に残留して最終的に噴射剤の機能をする物質を表すのに使用する。

20

【0010】

この噴射 / 粉碎媒体は、治療薬が最終的に分割粒状化した形態で懸濁している最終エアゾル製剤処方を生産するため、所要の治療薬が不溶である物質から選択される。ある状況の下では二つあるいはそれ以上の治療薬を最終エアゾル製剤処方の一部とする。これらの場合、異なる治療薬をこの噴射 / 粉碎媒体中で一緒に粉碎してもよいし、あるいはこれらの治療薬を同一あるいは異なった噴射 / 粉碎媒体中で所要のサイズにあるいはそれぞれの所要のサイズに別々に粉碎し、その結果できた懸濁液をエアゾル缶に充填する前に混合してもよい。後者の代替案は、二つあるいはそれ以上の治療薬が所要の粒度範囲が異なるような場合に有用である。

30

【0011】

同様に、噴射 / 粉碎媒体として二つあるいはそれ以上の物質を混合物状態で使用することができる。あるいは、この治療薬あるいは治療薬の混合物を単一の噴射 / 粉碎媒体中で粉碎し、一つあるいはそれ以上の噴射物質を工程のより後の段階で添加することができる。しかし、注意すべきことは、上記の工程の変形例すべてにおいて、本発明の工程は工程段階で加えられたいかなる物質の除去も含まないことである。即ち、工程中エアゾル処方に加えられた各成分は最終処方的一部分となり、最終処方中に存在する。このようにして、本発明の工程は、粉碎段階で加えられた粉碎媒体をエアゾルの最終形成前に除去しなければならない固体エアゾル処方調製用の先行技術工程と異なる。

【0012】

40

本発明の工程中噴射 / 粉碎媒体として使用するのに適した物質は室温で高い蒸気圧を持ち、エアゾル処方に含まれる治療薬と化学的に相容性であり、その治療薬が溶けない物質である。本発明の工程に使用する代表的噴射 / 粉碎媒体は低沸点の低級アルカン類、低沸点のハロゲン化低級アルカン類、低沸点の低級シクロアルカン類、低沸点のハロゲン化低級シクロアルカン類、低沸点のジ（低級アルキル）エーテル類、低沸点のハロゲン化ジ（低級アルキル）エーテル類、低沸点のジ（低級アルキル）チオエーテル類、および低沸点のハロゲン化ジ（低級アルキル）チオエーテル類などである。これらの物質はたとえば次の化合物を含む：クロロジフルオロメタン、クロロトリフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、テトラフルオロエタン、1, 2 - ジクロロテトラフルオロエタン、トリクロロフルオロエタン、クロロペンタフルオロプロパン、クロロ

50

ヘプタフルオロプロパン、ヘプタフルオロプロパン、パーフルオロシクロプロパン、パーフルオロプロパン、パーフルオロ - n - ブタン、パーフルオロイソブタン、パーフルオロシクロブタン、パーフルオロジメチルエーテル、パーフルオロフラン、パーフルオロメチルアミン、bis - (トリフルオロメチル) スルホン、bis - (トリフルフルオロメチル) スルフィド、トリフルオロメチルペンタフルオロスルフィド等。

【0013】

「低級アルカン類」および「低級シクロアルカン類」という用語は一個から十個の炭素原子の線状、分岐状あるいは環状飽和炭化水素を意味する。「低沸点」という用語は体温以下の沸点を意味する。好ましい噴射 / 粉碎媒体は約 25 °

C 以下の沸点を有する物質である。

10

【0014】

クロロフルオロ炭素物質は本発明の工程に使用するのに有利な物質であるが、環境に有害な影響を与える理由で工業の趨勢は塩素を含むこのような物質を使用しない方向にある。したがって、本発明の工程に使用するのに好ましい噴射 / 粉碎媒体は、部分的あるいは完全にフッ素化された (即ちパーフルオロ) 炭化水素である。

【0015】

特に好ましい噴射 / 粉碎媒体はテトラフルオロエタンおよびヘプタフルオロプロパンである。

【0016】

本発明の工程は、エアゾル投与が好ましい投与経路である固体治療薬のための固体エアゾル処方を調製するのに使用できる。具体例としては、ペプチド、蛋白質、および経口投与に向かない他の治療薬、たとえばインターフェロンおよび他のマクロファージ賦活ファクタ、エリスロポイエチンおよび他の糖蛋白質、オピオイドペプチド、神経ペプチド、エンケファリン、エンドルフィン、ダイノルフィン、ペプチドおよびブソイドペプチドレニン阻害剤、セルリタイド (cerulitide) およびエドイシンなどのコレシストキニン、ロイコトリエン類 (leukotrienes) およびプロスタグランジン類、ペプチドミメティックス、インシュリン、オキシトシン、抗喘息剤および前記のそれぞれの薬学的に許容できる塩類、エステル類およびプロドラッグである。

20

【0017】

前述の一般クラスに属する治療薬の特有例は、黄体ホルモン分泌促進ホルモン (LHRH) 作用薬および拮抗薬を含むがそれに限定されるものではない。LHRH 作用薬および拮抗薬は、ロイプロライド (leuprolide) およびその塩 (特に酢酸塩)、N - ヒドロキシ - N - (1 - (ベンゾ [b] チエン - 2 - イル) エチル) 尿素 (その一般名「ジロイトン (zileuton)」でも知られている) などの抗アレルギーおよび抗喘息剤、ベクロメタゾン、アルブテロール、イソプロテレノール、イプラトロピウム、フルニソライド、ターブタリン、ビルブテロール、トリアムシノロンなどの消炎剤およびそれらの薬学的に受容可能な塩、エステル、あるいはプロドラッグなどである。

30

【0018】

本発明の工程で製造されたエアゾル製剤処方中、噴射 / 粉碎媒体物質は混合物の 99.9 % までを占め得る。本発明の工程で製造されたエアゾル処方の付加成分は処方中の一部位となっている治療薬に相容性であり、かつ溶けない表面活性剤を含む。適当な表面活性剤はこれに限定されるものではないが、次のものを含む。すなわち、一オレイン酸ソルビタン、三オレイン酸ソルビタン、一ラウリン酸ソルビタン、一オレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン、一ラウリン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン、ラウリル硫酸ナトリウム、コレステロール、天然および合成レシチン、オレイルポリオキシエチレン、ステアリルポリオキシエチレン、ラウリルポリオキシエチレン、オキシエチレンとオキシプロピレンのブロック共重合体、オレイン酸、二オレイン酸ジエチレングリコール、オレイン酸テトラヒドロフル、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、三オレイン酸グリセリル、一ラウリン酸グリセリル、一ステアリン酸グリセリル、セチルアルコール、ポリエチレングリコール 440、セチルピリジニウムクロリド、及びとうもろこし

40

50

、オリーブ、木綿の種、ひまわりの種などから採取した天然油脂である。処方中、表面活性剤成分の割合は一般に処方の約3%までになる。

【0019】

噴射/粉碎媒体の沸点は室温に近いかそれ以下なので、粉碎工程中冷却しなければならない。典型的には約-80℃

℃から約10℃

℃の温度範囲である。この冷却は粉碎中の混合液を冷して熱によって劣化しやすい治療薬を保護する利益もある。本発明の工程の好ましい実施例においては、噴射/粉碎媒体の混合物を、交互に供給タンクと受容タンクとなり、両方とも二重壁でタンクの壁の間の冷却ジャケットあるいはタンク内部の冷却コイルを通して冷却剤を流す装備のある二つのタンク間の粉碎器中を連続的に通過させることによってこれが成就される。

10

【0020】

この混合物はその中の固体が所望の粒度になるまで粉碎器のなかを往復する。粒度は周期的にシステムから部分サンプルを取り出して従来の方法の粒度分析をするか、もっと便利な方法としては、工程の流れに組み込まれたレーザ光散乱粒度分析器などの光学的手段を用いた流れ中(in-stream)の連続的粒度分析によって監視する。流れ中の粒度分析には、たとえば、Lasentec, Duluth, GAから入手できるPartec(登録商標)モデル100レーザ光後方拡散粒度分析器を使用すると便利である。

【0021】

20

粉碎は、たとえば、W.A. Bachofen AG, Basel, Switzerland製の「Dyno-Mill Type KDL」あるいは「Dyno-Mill Type KDL Special」装置などの、製剤処方技術で従来使用されたタイプのビードミルを使って行われる。粉碎器はその回転軸のメカニカルシールを囲む冷却ジャケットを備え付けて粉碎操作中の発熱に対処することができる。本発明の工程の特に独特な特徴は、冷却液がタンク冷却ジャケットと粉碎器機械的封止ジャケットの両方を循環し、粉碎工程での噴射/粉碎媒体として採用した物質と全く同じ物質が選択されていることである。こうすると、粉碎器のメカニカルシールで起きる可能性のある冷却剤の製剤処方への漏れがあっても、粉碎されるバッチを汚染する結果とならない。

【0022】

30

この工程の好ましい実施例に採用される装置の略図を第1図に示す。第1図中、工程供給配管と冷却液供給配管は二重線で表し、電線あるいは電子信号線は一端に信号の流れの方向を示す矢印をつけた細線で表している。

【0023】

この好ましい実施例においては、製薬工程技術で周知のタイプの迅速脱着取付け用具で相互に結合したモジュールで構成した装置を使用して本発明の工程が実行される。タンク10および20は車輪の上に搭載されて粉碎工程の位置に移動し、その後エアゾル缶封入操作では供給容器となる位置に移動できるようになっている。タンクは二重壁となっていて、冷凍液あるいは冷却液が必要に応じて内側と外側の壁の間の冷却ジャケットを循環してタンクの中身を冷却できるようになっており、また大気圧以上の内圧に耐えるよう構成されている。別の実施例では、タンクの二重壁構造は断熱のために機能し、タンクの中身はタンクの内部に位置するコイルに冷却液を循環させることによって冷却される。

40

【0024】

ビードミル40、ジャケット付きメカニカルシール50、およびそれに関連した配管、弁、電子センサアレーは粉碎工程中は定位置に移動し、清掃あるいは必要な修理のために片づけるのに便利のように単一台に装着してある。

【0025】

電子的にプログラム可能な制御装置70はシステム中に配置された種々のセンサからの電気信号を受け取って処理し、冷凍液の流れを制御し、必要に応じて弁を開閉し、流れ中の運転中粒度分析器からの信号などの他の信号を処理する。

50

【 0 0 2 6 】

熱交換機 3 0 は冷却水あるいはフレオン（登録商標）などの他の市販冷凍液を弁 3 5 0 及び配管 1 8 0 を通って受け取り、冷却液供給配管 2 0 0 を通ってタンク 1 0 の冷却ジャケットへ、冷却液供給配管 2 1 0 を通ってタンク 2 0 の冷却ジャケットへ、冷却液供給配管 2 2 0 を通ってビードミル 4 0 のメカニカルシール 5 0 へ循環する冷凍液あるいは冷却液を冷却する。制御フィードバックループにおいて、タンク 1 0 の中身に浸された温度センサは信号線 4 0 0 を通って電気信号をコントローラ 7 0 に送り、コントローラ 7 0 は電気駆動弁 5 2 0 に制御信号を送り、電気駆動弁 5 2 0 は冷却液供給配管 2 0 0 中の冷凍液の流れを制御してタンクの中身の温度を制御する。同様に、タンク 2 0 内の温度センサは信号線 4 1 0 および 4 2 0 および電気駆動弁 5 1 0 を通して制御器 7 0 と連動して動作し配管 2 1 0 を通して冷却液を供給してタンクの中身の温度を制御する。

10

【 0 0 2 7 】

粉碎工程中ビードミル 4 0 のメカニカルシール 5 0 内で発生し、噴射 / 粉碎媒体の蒸気圧を容認できないところまで上昇させるであろう機械的発熱は、冷却液供給配管 2 2 0 からメカニカルシール 5 0 を囲む冷却ジャケットへの冷却液の循環によって同様に制御される。メカニカルシール 5 0 内の温度センサは信号線 4 4 0 を通って制御器 7 0 と交信し制御器 7 0 は電気制御弁 5 0 0 に信号線 4 5 0 を通じて信号を送りメカニカルシール 5 0 への冷却液の流れを制御する。

【 0 0 2 8 】

本発明の工程に独特な特徴は、タンク 1 0 および 2 0 とメカニカルシール 5 0 の中身を冷却するのに採用された冷却液が噴射 / 粉碎媒体として採用された液体と同じであることである。こうして、粉碎中圧力差のため冷却液がメカニカルシール 5 0 の冷却ジャケットからビードミル 4 0 へはといったとしても、システム中の物質を汚染する結果にはならない。

20

【 0 0 2 9 】

本発明の工程および装置を採用したエアゾル製剤処方の代表的バッチの粉碎中、噴射 / 粉碎媒体は供給配管 1 0 0 および弁 3 0 0 を通ってタンク 1 0 に充填される。その後、粉碎しようとする固体は表面活性剤などの処方の他の成分と共に窒素ガスあるいは他の適当な乾燥した不活性ガス中で噴射 / 粉碎媒体と混合される。タンク 1 0 あるいは 2 0 のいずれかの中で物質を混合するには、磁気攪拌器をタンクに入れて混合するのがもっとも便利である。このやりかたでは、タンクの壁を軸が通らなければならない機械的攪拌器を使用するとき起きる可能性のある汚染や圧力漏れの問題がなくなる。

30

【 0 0 3 0 】

固体とタンク 1 0 内の噴射 / 粉碎媒体の混合物は次に弁 3 1 0、供給配管 1 1 0 および三方弁 3 2 0 を通ってポンプ 8 0 へ転送され、ポンプ 8 0 はこの混合物を供給配管 1 3 0 を通してビードミル 4 0 へ送り込む。この物質はビードミル 4 0 を出て供給配管 1 5 0 を通り、ここで配管中 (i n - l i n e) の粒度分析器 6 0 を通過する。ここからこの物質は三方弁 3 4 0 および供給配管 1 7 0 を通り、粉碎工程を通して物質の第一パスのための受容タンクとなるタンク 2 0 に達する。タンク 1 0 に充填していた製剤処方が空になると、工程は逆行する。即ち、粉碎器を通る物質の第二パスに対してタンク 2 0 が今度は供給タンクとなり、タンク 1 0 は受容タンクとなる。この場合、物質はタンク 2 0 を出て弁 3 3 0 および供給配管 1 4 0 を通り、更に三方弁 3 2 0 およびポンプ 8 0 を通るが、ポンプ 8 0 はこの混合体をビードミル 4 0 を通して送る。ビードミル 4 0 を出た物質は配管中粒度分析器 6 0 および三方弁 3 4 0 を通過するが、今度は受容タンクとなるタンク 1 0 へ配管 1 6 0 を通って向かう。この工程は固体の粒度の所要の減少が達成されるまで何度もビードミル 4 0 を通過して繰り返される。所要の粒度に達すると、配管中粒度分析器 6 0 は信号線 4 3 0 を通して制御器 7 0 へ信号を送り、制御器 7 0 は粉碎工程の停止信号を発する。

40

【 0 0 3 1 】

所要の粒度が達成されたとき製剤処方を最後に保有しているタンクはその後システムか

50

ら切り離されて次のエアゾル缶充填作業のため供給タンクとなる場所へ車輪によって移動する。

【 0 0 3 2 】

以下の実施例は本発明の工程によって調製できる典型的エアゾル処方であって、当業者が本発明を実行できるように提供される。この実施例は本発明の単なる説明のためと見なされるべきであって、添付の請求の範囲に定義されているようにその範囲を限定するものとして読むべきではない。各実施例において、治療薬、表面活性剤、および噴射/粉碎媒体は乾燥した窒素ガスのもとで工程の装置の初期の供給タンクの中で混合される。所望の粒度を、一般に約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下であるが、達成するまで、混合物は受容タンクへ、また再び供給タンクへ粉碎器の中を通過させられる。達成された時点で、粉碎された製剤処方を保有しているタンクはシステムから切り離され、製剤処方をエアゾル缶に充填する場所に移動して現行技術で周知の従来手段でキャップ弁アセンブリが取り付けられる。

10

【実施例 1】

【 0 0 3 3 】

酢酸ロイプロライド (leuprolide) を含む固体エアゾル製剤処方を、24 - 28 重量部のトリクロロフルオロメタン、72 - 76 重量部のジクロロジフルオロメタン、0.3 - 0.6 重量部の三オレイン酸ソルビタンおよび 10 mg/ml の酢酸ロイプロライド (leuprolide) を混合し、この混合物を約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粒度まで破碎し、その結果できた破碎混合物をエアゾル圧力缶に充填し、キャップ及び弁軸アセンブリをその缶に取り付けて密封することによって調製する。

20

【実施例 2】

【 0 0 3 4 】

酢酸ロイプロライド (leuprolide) を含む固体エアゾル製剤処方を、24 - 28 重量部のトリクロロフルオロメタン、72 - 76 重量部のジクロロジフルオロメタン、0.3 - 0.6 重量部の三オレイン酸ソルビタンおよび 20 mg/ml の酢酸ロイプロライド (leuprolide) を混合し、この混合物を約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粒度まで破碎し、その結果できた破碎混合物をエアゾル圧力缶に充填し、キャップ及び弁軸アセンブリをその缶に取り付けて密封することによって調製する。

【実施例 3】

【 0 0 3 5 】

酢酸ロイプロライド (leuprolide) を含む固体エアゾル製剤処方を、25 重量部のトリクロロフルオロメタン、74 重量部のジクロロジフルオロメタン、0.3 重量部の三オレイン酸ソルビタンおよび 10 mg/ml の酢酸ロイプロライド (leuprolide) を混合し、この混合物を約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粒度まで破碎し、その結果できた破碎混合物をエアゾル圧力缶に充填し、キャップ及び弁軸アセンブリをその缶に取り付けて密封することによって調製する。

30

【実施例 4】

【 0 0 3 6 】

酢酸ロイプロライド (leuprolide) を含む固体エアゾル製剤処方を、25 重量部のトリクロロフルオロメタン、99 重量部のテトラフルオロエタン、0.1% 重量部のラウリル硫酸ナトリウム、0.1 重量部のコレステロールおよび 10 mg/ml のジロイトン (zileuton) を混合し、この混合物を約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粒度まで破碎し、その結果できた破碎混合物をエアゾル圧力缶に充填し、キャップ及び弁軸アセンブリをその缶に取り付けて密封することによって調製する。

40

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 7 】

【図 1】本発明の工程と装置の概略を表す。

フロントページの続き

(72)発明者 デニス・ワイ・リー

アメリカ合衆国、イリノイ・６００３５、ハイランド・パーク、ハイムア・ロード・２５６０

(72)発明者 アントニー・ジェイ・フリナツク

アメリカ合衆国、イリノイ・６００４６、リンデンハースト、ロングメドウ・ドライブ・１８０３

審査官 清野 千秋

(56)参考文献 特開昭６３－２１１２３７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

A 6 1 K 9 / 1 2

A 6 1 J 3 / 0 2