

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-18491

(P2004-18491A)

(43) 公開日 平成16年1月22日(2004.1.22)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A61K 31/5575  
A61K 9/14  
A61K 47/26  
A61K 47/32  
A61K 47/38

F I

A61K 31/5575  
A61K 9/14  
A61K 47/26  
A61K 47/32  
A61K 47/38

テーマコード(参考)

4C076  
4C086

審査請求 未請求 請求項の数 13 O L (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-178361(P2002-178361)

(22) 出願日 平成14年6月19日(2002.6.19)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社  
東京都豊島区高田3丁目24番1号

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造

(72) 発明者 阿部 賢一

東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬  
株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA29 AA93 BB25 CC01 DD37  
DD67 EE16 EE32 GG09  
4C086 DA04 MA01 MA05 MA43 MA59  
NA03 ZA05

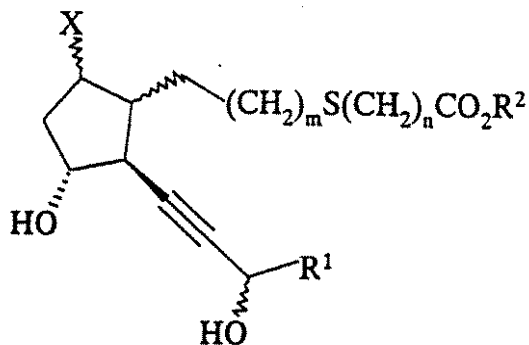
(54) 【発明の名称】 プロスタグランジン含有経鼻投与製剤組成物

(57) 【要約】

【課題】 プロスタグランジン含有経鼻投与製剤の製造適性検討にあたり、スケールアップを図ることによって著しくなった水溶性高分子同士の付着・凝集化現象を防止すること。

【解決手段】 式(I)

【化1】



(I)

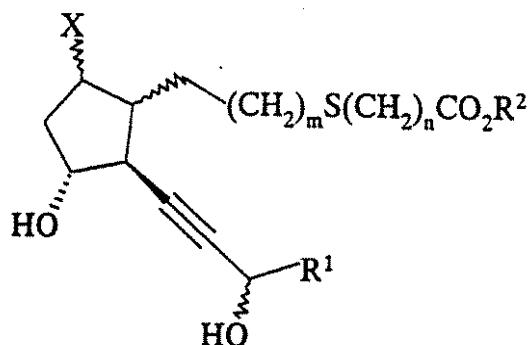
(式中、Xはハロゲン原子を示し、R<sup>1</sup>はC<sub>3</sub>-<sub>10</sub>のシクロアルキル基、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>のアルキル基で置換されたC<sub>3</sub>-<sub>10</sub>のシクロアルキル基又はC<sub>4</sub>-<sub>13</sub>のシクロアルキルアルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>のアルキル基又はC<sub>3</sub>-<sub>10</sub>のシクロアル

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 1】



(I)

10

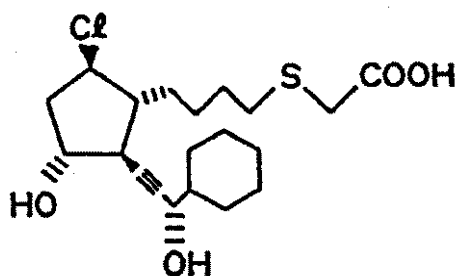
(式中、Xはハロゲン原子を示し、R<sup>1</sup>はC<sub>3</sub>-<sub>10</sub>のシクロアルキル基、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>のアルキル基で置換されたC<sub>3</sub>-<sub>10</sub>のシクロアルキル基又はC<sub>4</sub>-<sub>13</sub>のシクロアルキルアルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>のアルキル基又はC<sub>3</sub>-<sub>10</sub>のシクロアルキル基を示し、mは0~3の整数、nは1~4の整数を示す。)で表されるプロスタグランジン誘導体及び水溶性糖類を溶媒に溶解させ、該溶液を流動又は攪拌流動中の水溶性高分子に噴霧し、式(I)で表されるプロスタグランジン誘導体を水溶性高分子の表面に担持させたことを特徴とする経鼻投与製剤組成物。

20

## 【請求項 2】

式(A)で表されるプロスタグランジン誘導体及び水溶性糖類を溶媒に溶解させ、該溶液を流動又は攪拌流動中の水溶性高分子に噴霧し、式(A)で表されるプロスタグランジン誘導体を水溶性高分子の表面に担持させたことを特徴とする経鼻投与製剤組成物。

## 【化 2】



(A)

30

## 【請求項 3】

請求項1記載の式(I)又は請求項2記載の式(A)で表されるプロスタグランジン誘導体を塩基性溶媒に溶解させ、該溶液を流動又は攪拌流動中の水溶性高分子に噴霧し、式(I)又は(A)で表されるプロスタグランジン誘導体を水溶性高分子の表面に担持させたことを特徴とする経鼻投与製剤組成物。

40

## 【請求項 4】

式(I)又は(A)で表されるプロスタグランジン誘導体の1質量部に対して、水溶性糖類が1~20質量部、水溶性高分子が90~998質量部である請求項1又は2記載の経鼻投与製剤組成物。

## 【請求項 5】

水溶性糖類がマンニトール、キシリトール、エリスリトール及び乳糖の少なくとも1種である請求項1又は2記載の経鼻投与製剤組成物。

## 【請求項 6】

溶媒がエタノールと水の混液である請求項1又は2記載の経鼻投与製剤組成物。

50

**【請求項 7】**

塩基性溶媒が pH 7 以上の水 - エタノール溶液である請求項 3 記載の経鼻投与製剤組成物。

**【請求項 8】**

水溶性高分子が架橋ビニル重合体及び水溶性セルロースエーテルの少なくとも 1 種である請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の経鼻投与製剤組成物。

**【請求項 9】**

水溶性高分子がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン及びメチルセルロースの少なくとも 1 種である請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の経鼻投与製剤組成物。

10

**【請求項 10】**

水溶性高分子がヒドロキシプロピルセルロースである請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の経鼻投与製剤組成物。

**【請求項 11】**

平均粒子径が 25 ~ 500  $\mu\text{m}$ 、かつ、比重が 0.4 ~ 0.6  $\text{g/mL}$  である請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項に記載の経鼻投与製剤組成物。

**【請求項 12】**

睡眠誘発剤である請求項 1 ~ 11 の何れか 1 項に記載の経鼻投与製剤組成物。

**【請求項 13】**

請求項 1 記載の式 (I) 又は請求項 2 記載の式 (A) で表されるプロスタグランジン誘導体及び水溶性糖類を溶媒に溶解させ、該溶液を流動又は攪拌流動中の水溶性高分子に噴霧し、式 (I) 又は (A) で表されるプロスタグランジン誘導体を水溶性高分子の表面に担持させたことを特徴とする経鼻投与製剤組成物の製造方法。

20

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、プロスタグランジン誘導体を有効成分として含有する経鼻投与製剤組成物に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

プロスタグランジンは微量で種々の薬理的・生理学的作用を発揮し、医薬への応用を企図して多くの誘導体が合成され、その生物活性が検討されてきた。そして、ある種のプロスタグランジン(以下、PGと略記する。)は睡眠誘発作用を有し、これを経鼻投与した場合に優れた作用を奏することから、当該PGを有効成分として含有する経鼻投与製剤が開発された(PCT/JPO0/083293)。

30

**【0003】****【発明が解決しようとする課題】**

前記PG含有経鼻投与製剤は睡眠誘発剤として十分な効果を発揮したが、その後の製造適性の検討に至り、製造中に水溶性高分子の粒子同士が付着・凝集するという問題を生じる場合のあることがわかった。この粒子同士の付着・凝集という現象は、製造機器が大型化するにつれ、すなわち、製造スケールが大きくなるにつれて発生の頻度が多くなった。

40

**【0004】****【課題を解決するための手段】**

本発明者は上記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、当該PG及び水溶性糖類をこれを溶解しうる溶媒中に溶解させ、該溶液を造粒機中に流動又は攪拌流動させたヒドロキシプロピルセルロース等の水溶性高分子の粉体に噴霧してPGを水溶性高分子の粒子に付着・担持させ、これを必要に応じ乾燥するという方法により、製造中に粉体同士の付着・凝縮を生ずることなく、PG含有経鼻投与製剤を製造しうることを見出した。

**【0005】**

また、当該PGを塩基性の溶媒に溶解させ、該溶液を造粒機中に流動又は攪拌流動させた

50

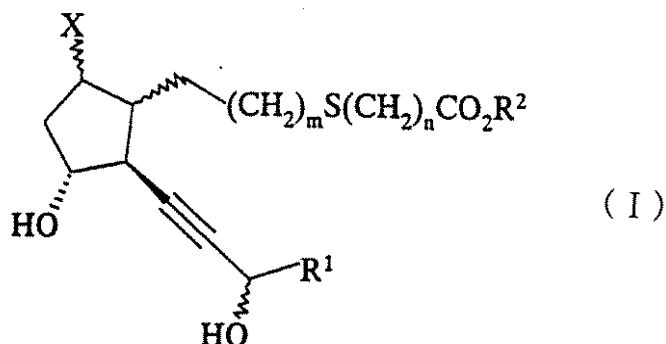
ヒドロキシプロピルセルロース等の水溶性高分子の粉体に噴霧してPGを水溶性高分子の粒子に付着・担持させ、これを必要に応じ乾燥するという方法により、製造中に粉体同士の付着・凝縮を生ずることなく、PG含有経鼻投与製剤を製造しうることを見出した。

【0006】

すなわち、かかる知見をもとに完成した本発明の一つの態様は、式(I)

【0007】

【化3】



10

(式中、Xはハロゲン原子を示し、R<sup>1</sup>はC<sub>3</sub>-<sub>10</sub>のシクロアルキル基、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>のアルキル基で置換されたC<sub>3</sub>-<sub>10</sub>のシクロアルキル基又はC<sub>4</sub>-<sub>13</sub>のシクロアルキルアルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>のアルキル基又はC<sub>3</sub>-<sub>10</sub>のシクロアルキル基を示し、mは0~3の整数、nは1~4の整数を示す。)で表されるプロスタグランジン誘導体及び水溶性糖類を溶媒に溶解させ、該溶液を流動又は攪拌流動中の水溶性高分子に噴霧し、式(I)で表されるプロスタグランジン誘導体を水溶性高分子の表面に担持させたことを特徴とする経鼻投与製剤組成物である。

20

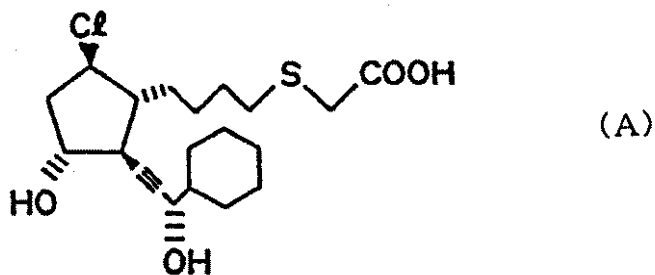
【0008】

本発明の他の態様は、式(A)で表されるプロスタグランジン誘導体及び水溶性糖類を溶媒に溶解させ、該溶液を流動又は攪拌流動中の水溶性高分子に噴霧し、式(A)で表されるプロスタグランジン誘導体を水溶性高分子の表面に担持させたことを特徴とする経鼻投与製剤組成物である。

30

【0009】

【化4】



40

本発明の他の態様は、前記式(I)又は(A)で表されるプロスタグランジン誘導体を塩基性溶媒に溶解させ、該溶液を流動又は攪拌流動中の水溶性高分子に噴霧し、式(I)又は(A)で表されるプロスタグランジン誘導体を水溶性高分子の表面に担持させたことを特徴とする経鼻投与製剤組成物である。

【0010】

本発明の他の態様は、前記式(I)又は(A)で表されるプロスタグランジン誘導体の1質量部に対して、水溶性糖類が1~20質量部、水溶性高分子が90~998質量部である前記経鼻投与製剤組成物である。

【0011】

50

本発明の他の態様は、溶媒がエタノールと水の混液である前記経鼻投与製剤組成物である。

【0012】

本発明の他の態様は、塩基性溶媒がpH7以上の水-エタノール溶液である前記経鼻投与製剤組成物である。

【0013】

本発明の他の態様は、水溶性高分子が架橋ビニル重合体及び水溶性セルロースエーテルの少なくとも1種である前記経鼻投与製剤組成物である。

【0014】

本発明の他の態様は、水溶性高分子がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン及びメチルセルロースの少なくとも1種である前記経鼻投与製剤組成物である。 10

【0015】

本発明の他の態様は、水溶性高分子がヒドロキシプロピルセルロースである前記経鼻投与製剤組成物である。

【0016】

本発明の他の態様は、平均粒子径が25~500 $\mu$ m、かつ、比重が0.4~0.6g/mLである前記経鼻投与製剤組成物である。

【0017】

本発明の他の態様は、睡眠誘発剤である前記経鼻投与製剤組成物である。 20

【0018】

さらに、本発明の他の態様は、前記式(I)又は(A)で表されるプロスタグランジン誘導体及び水溶性糖類を溶媒に溶解させ、該溶液を流動又は攪拌流動中の水溶性高分子に噴霧し、式(I)又は(A)で表されるプロスタグランジン誘導体を水溶性高分子の表面に担持させたことを特徴とする経鼻投与製剤組成物の製造方法である。

【0019】

本発明において用いられる式(I)化合物の製造方法は、PCT/JP00/08239に詳述されている。

【0020】

次に、本発明の式(I)化合物の置換基の意義を説明する。 30

【0021】

Xで表される「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。好ましいXの例は、塩素原子及び臭素原子であり、さらに好ましいXの例は、塩素原子である。

【0022】

R<sup>1</sup>の意義を説明する。

【0023】

「C<sub>3-10</sub>のシクロアルキル基」及びC<sub>1-4</sub>のアルキル基で置換されたC<sub>3-10</sub>のシクロアルキル基の「C<sub>3-10</sub>のシクロアルキル基」の例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などを挙げることができる。 40

【0024】

C<sub>1-4</sub>のアルキル基で置換されたC<sub>3-10</sub>のシクロアルキル基の「C<sub>1-4</sub>のアルキル基」は、直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などを挙げることができる。

【0025】

「C<sub>1-4</sub>のアルキル基で置換されたC<sub>3-10</sub>のシクロアルキル基」の例としては、メチルシクロプロピル基、メチルシクロヘキシル基、エチルシクロヘキシル基などを挙げることができる。 50

## 【0026】

「 $C_{4-13}$ のシクロアルキルアルキル基」の例としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルメチル基などを挙げることができる。

## 【0027】

$R^1$ の好ましい例は、 $C_{5-7}$ のシクロアルキル基であり、さらに好ましくは、シクロヘキシル基である。

## 【0028】

$R^2$ の定義における「 $C_{1-10}$ のアルキル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などである。

10

## 【0029】

$R^2$ の好ましい例は、水素原子、メチル基である。

## 【0030】

m及びnの好ましい組み合わせは、 $m = 3$ 及び $n = 1$ 、又は、 $m = 0$ 及び $n = 4$ である。

## 【0031】

本発明の式(I)で表されるプロスタグランジン誘導体には「薬学的に許容される塩」が包含される。「薬学的に許容される塩」とは、例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルキル土類金属との塩、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノメチルモノエタノールアミン、トロメタミン、リジン、テトラアルキルアンモニウム、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどとの塩である。

20

## 【0032】

本発明において用いられる式(A)化合物(以下、適宜に「薬物A」と呼ぶ。)の製造方法は、特開平7-233144に記載されている。式(A)化合物には「薬学的に許容される塩」が包含される。

30

## 【0033】

本発明における「水溶性糖類」としては、例えば、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、乳糖が挙げられ、少なくとも1種が用いられる。

## 【0034】

水溶性糖類の配合量は、式(I)又は(A)で表されるプロスタグランジン誘導体(以下、適宜に「薬物」と呼ぶ。)1質量部に対して1~20質量部であり、1~5質量部であることが好ましく、さらに1.5~2.5質量部であることが好ましい。

## 【0035】

本発明において用いられる「溶媒」は、薬物及び水溶性糖類を溶解させることができる溶媒であれば特に限定はないが、例えば、エタノールと水の混液が挙げられる。

40

## 【0036】

本発明において用いられる「塩基性溶媒」は、pH7以上の塩基性溶媒で前記式(I)又は(A)で表されるプロスタグランジン誘導体を溶解することができるものをいう。例えば、水-エタノール溶液にリン酸二水素ナトリウム水和物及びリン酸水素ナトリウムを溶解させてpHを8に調整した液が該当する。

## 【0037】

本発明において「水溶性高分子」とは、水に溶ける高分子を意味し、例えば、架橋ビニル重合体及び水溶性セルロースエーテルが挙げられ、少なくとも1種が用いられる。

## 【0038】

「水溶性高分子」の配合量は、薬物1質量部に対して90~998質量部であり、92~

50

98質量部であることが好ましく、さらに95～97質量部であることが好ましい。

【0039】

「架橋ビニル重合体」は、架橋ポリビニルアルコール（例えば、ポリビニルアルコール）、架橋ポリアクリル酸及びその塩（例えば、ポリアクリルアミド）、ポリビニルピロリドンを含む。

【0040】

「水溶性セルロースエーテル」とは、具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カチオン性セルロースエーテルを含む。

10

【0041】

製剤上の簡便さ及び経鼻投与製剤の薬効の点で、好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン及びメチルセルロースの少なくとも1種が用いられる。特に好ましいのは、ヒドロキシプロピルセルロースである。

【0042】

ここで用いる「水溶性高分子」は、経鼻投与製剤組成物の製造原料として用いるという点から、その平均粒子径は、15～700 $\mu\text{m}$ 、かつ比重は0.4～0.6 $\text{g/mL}$ であることが好ましく、さらに75～250 $\mu\text{m}$ 、かつ比重は0.5～0.6 $\text{g/mL}$ であることが好ましい。この条件を充たすものであれば、市販品でも合成品でもよく、医薬製剤に使用可能な純度を満たす限り、任意に選択できる。

20

【0043】

ここに、平均粒子径は、マイクロトラック粒度分布計（日機装社製）で測定した値であり、比重は、A・B・D・粉体特性測定器（筒井理化学器械社製）で測定した値である。また、鼻腔内に付着滞留させるためには、高粘度のもの、例えば、2%水溶液の粘度が約400 $\text{cps}$ （400 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ ）以上のものが好ましく、約1000 $\text{cps}$ （1000 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ ）以上のものがさらに好ましい。

【0044】

ここで、粘度とは、動粘度のことであり、37℃において、ウベローデ粘度計（柴田科学機械工業社製）によって求めた値である。

30

【0045】

その表面に「担持」とは、薬物が、薬物吸収部位で吸収されるように水溶性高分子によって支持されている状態をいい、付着している状態も包含する。

【0046】

薬物が水溶性高分子に「付着」しているとは、薬物が直接水溶性高分子に付着している場合だけでなく、結合剤などを介して間接的に付着している場合も含まれる。このときの結合剤としては、粒子同士の付着を生じないようにするため、前記と異なり、比較的低粘度のものが好ましい。例えば、2%水溶液の粘度が約400 $\text{cps}$ （400 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ ）未満のヒドロキシプロピルセルロースが該当する。

40

【0047】

本発明の経鼻投与製剤組成物の平均粒子径は25～500 $\mu\text{m}$ であり、75～300 $\mu\text{m}$ が好ましく、150～250 $\mu\text{m}$ がさらに好ましい。なぜなら、25 $\mu\text{m}$ 未満では、鼻腔内に付着・滞留せず、肺にまで達することが懸念され望ましくないからであり、500 $\mu\text{m}$ を超えると粒子が大きすぎて鼻腔内壁に付着せず落下してしまうからである。

【0048】

経鼻投与製剤組成物の比重は0.4～0.6 $\text{g/mL}$ であり、0.45～0.6 $\text{g/mL}$ が好ましく、0.5～0.58 $\text{g/mL}$ がさらに好ましい。なぜなら、0.4 $\text{g/mL}$ 未満では、鼻腔内に付着・滞留せず、肺にまで達することが懸念され好ましくないからであり、0.6 $\text{g/mL}$ を超えると粒子が大きすぎて鼻腔内壁に付着せず落下してしまうから

50

である。

【0049】

薬物の水溶性高分子への「担持」は、薬物及び水溶性糖類を溶解させた溶液を、造粒機中を流動又は攪拌している水溶性高分子の粉体にスプレーノズル等を介して噴霧し、必要に応じて乾燥工程により溶媒を除去することによって行うことができる。

【0050】

水溶性高分子を「流動」させる機器としては、流動層造粒機を用いることができ、「攪拌流動」させる機器としては、攪拌流動層造粒機を用いることができる。重質の粒子を形成する点でマルチプレックス（パウレック社製）やスパイラフロー（フロイント産業社製）のような攪拌流動層造粒機が好ましい。

10

【0051】

【発明の実施の形態】

本発明の経鼻投与製剤組成物は、発明の効果に支障がない限り、一般的に用いられている添加剤を任意に加えて経鼻投与製剤とすることができる。

【0052】

一般的に用いられている添加剤としては、例えば、香料、着色剤、保存剤などが挙げられる。

【0053】

本発明の経鼻投与製剤組成物は、例えば、ゼラチン製の硬カプセルに充填して、本願の経鼻投与製剤の1態様とすることができる。

20

【0054】

本発明の製剤中の有効成分は、製剤全質量あたり、好ましくは、約0.05～約3質量%、より好ましくは、0.1～2質量%含有する。

【0055】

本願製剤は、一般に、薬物を含有した溶液及び粉末（粉末をカプセルに充填したものを含む。）を適当な投与器、例えば、点鼻器あるいは噴霧器（例えば、投与用デバイス）を用い、鼻腔内に定量的に噴霧して投与することができる。具体的には、粉剤を充填したカプセルを、針を備えた専用のスプレーにセットして針を貫通させ、それにより、カプセルの上下に微小な孔を開け、次いで空気をゴム球などで送り込んで粉剤を噴出させる方法などがある。

30

【0056】

投与量は、患者の年齢、体重、症状などにより異なるが、成人に対し、有効成分の量として50 $\mu$ g～1mg/日が好ましい。

【0057】

【実施例】

以下に実施例及び試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

【0058】

（実施例1）

薬物A 3g及びマンニトール（東和化成工業社製）6gを40%エタノール溶液150gに溶解させる。60～100メッシュの範囲で分級したヒドロキシプロピルセルロース（HPC-H；日本曹達社製）291gを攪拌流動層造粒機（MP-01；パウレック社製）に仕込み、流動するHPC-Hの粉体に前記エタノール水溶液を毎分3gの液流量で20秒噴霧、40秒乾燥の設定で間欠スプレーを行い、経鼻投与製剤組成物を調製した。

40

【0059】

（実施例2）

マンニトールを乳糖に置き換え、実施例1と同様にして経鼻投与製剤組成物を調製した。

【0060】

（実施例3）

リン酸二水素ナトリウム二水和物0.2g及びリン酸水素ナトリウム3gを30%エタノール水溶液70gに溶解させ、さらに薬物Aを3g溶解させる。60～100メッシュの

50

範囲で分級した H P C - H 295 g を攪拌流動層造粒機に仕込み、流動する H P C - H の粉体に前記エタノール溶液を毎分 3 g の液流量で 30 秒噴霧、40 秒乾燥の設定で間欠スプレーを行い、経鼻投与製剤組成物を調製した。

【0061】

(実施例 4)

薬物 A 3 g、マンニトール 5.5 g 及びヒドロキシプロピルセルロース (H P C - L ; 日本曹達社製) 0.5 g を 40 % エタノール水溶液 150 g に溶解させた。実施例 1 に準拠して、経鼻投与製剤組成物を調製した。

【0062】

(試験例 1)

下表 1 記載の処方で造粒液を調製し、H P C - H 291 g に噴霧して経鼻投与製剤組成物の製造を試み、その造粒状態を観察した。製造機器、製造条件は次の通りである。

【0063】

製造機器：攪拌流動層造粒機 (MP-01 ; パウレック社製)

製造条件：風量：30 m<sup>3</sup>/h

吸気温度：40℃

排気温度：25℃

スプレーガン×1

給液流量：3 g/min

スプレー：20 sec

ドライ：30 sec

【0064】

【表 1】

処方	実験例 1	実験例 2	実験例 3	対照例 1	対照例 2
薬物 A	3 g	3 g	3 g	3 g	—
マンニトール	6 g	—	—	—	—
乳糖	—	6 g	—	—	—
40%エタノール水溶液	150 g	150 g	—	150 g	150 g
塩基性エタノール水溶液(*)	—	—	70 g	—	—
造粒状態	良好	良好	良好	造粒不可	良好

\* 30%エタノール水溶液にリン酸二水素ナトリウム 0.2g, リン酸水素ナトリウム 3g を溶解させて pH を 8 に調整した。

【0065】

(試験例 2)

前記試験例 1 で調整した実験例 1 ~ 3 の経鼻投与製剤組成物の含量均一性を日本薬局方第十四改正・一般試験法・含量均一性試験法を参考にして以下の試験方法により調べた。

【0066】

製剤から 10 ポイントずつサンプリングした検体の P G 含量を液体クロマトグラフ法により測定した。また、比重、粒度分布も併せて測定した。結果を表 2 に示す。

【0067】

判定値 =  $|M - X| + ks$ ,  $X = (X_1 + X_2 + \dots + X_n) / n$

M : 表示量 (100%)

X<sub>n</sub> : 試料に含まれる主薬含量

n : 検体の個数

10

20

30

40

50

k : 判定係数 (  $k = 2.2$  )

s : 標準偏差

【 0 0 6 8 】

【 表 2 】

	実験例 1	実験例 2	実験例 3
1	98.0%	98.3%	96.4%
2	97.1%	97.7%	96.1%
3	94.8%	96.9%	91.9%
4	106.3%	99.2%	98.6%
5	97.2%	98.5%	98.6%
6	104.7%	97.4%	93.7%
7	103.2%	99.8%	99.3%
8	101.6%	99.3%	92.5%
9	102.9%	98.5%	98.7%
10	103.6%	94.7%	96.8%
平均値	100.9%	98.0%	96.3%
判定値	9.5	5.3	9.6
比重 (g/mL)	50.6	51.2	49.5
75~250 $\mu$ m の存在比率	77.0%	72.5%	72.6%

10

20

【 0 0 6 9 】

【 発明の効果 】

本発明により、製造過程で水溶性高分子同士の付着・凝集を生じることなく、含量均一性が良好なプロスタグランジン含有経鼻投与製剤を提供することが可能となった。

---

フロントページの続き

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 P 25/20

F I

A 6 1 P 25/20

テーマコード(参考)

【要約の続き】

キル基を示し、 $m$ は0～3の整数、 $n$ は1～4の整数を示す。)で表されるプロスタグランジン誘導体及び水溶性糖類を溶媒に溶解させ、該溶液を流動又は攪拌流動中の水溶性高分子に噴霧し、式(I)で表されるプロスタグランジン誘導体を水溶性高分子の表面に担持させたことを特徴とする経鼻投与製剤組成物。

【選択図】 なし