

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4838493号
(P4838493)

(45) 発行日 平成23年12月14日 (2011.12.14)

(24) 登録日 平成23年10月7日 (2011.10.7)

(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	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/18	(2006.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K	47/34

請求項の数 36 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-565449 (P2003-565449)
(86) (22) 出願日	平成15年2月4日 (2003.2.4)
(65) 公表番号	特表2005-521673 (P2005-521673A)
(43) 公表日	平成17年7月21日 (2005.7.21)
(86) 国際出願番号	PCT/GB2003/000504
(87) 国際公開番号	W02003/066024
(87) 国際公開日	平成15年8月14日 (2003.8.14)
審査請求日	平成17年10月12日 (2005.10.12)
(31) 優先権主張番号	10/067,020
(32) 優先日	平成14年2月4日 (2002.2.4)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者 397009934

グラクソ グループ リミテッド
GLAXO GROUP LIMITED
イギリス ミドルセックス ユービー6
Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
ー アベニュー グラクソ ウェルカム
ハウス (番地なし)
Glaxo Wellcome Hous
e, Berkeley Avenue G
reenford, Middlesex
UB6 ONN, Great Brita
in

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔

最終頁に続く

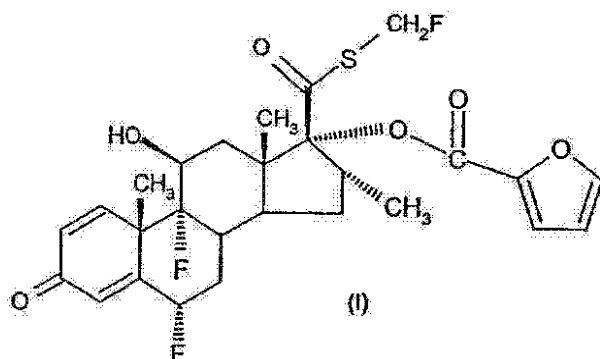
(54) 【発明の名称】 炎症性およびアレルギー性状態の治療のためのアンドロスタン誘導体の水性懸濁物を含む医薬製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

の化合物またはその溶媒和物の粒子の水性懸濁物を含む医薬製剤であって、微晶質セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムである懸濁化剤を含む医薬製剤。

【請求項 2】

懸濁化剤が、製剤の全重量に基づいて0.1~5% (重量/重量) の量で存在する、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 3】

20

1 種以上の防腐剤を含む、請求項 1 または 2 項記載の医薬製剤。

【請求項 4】

防腐剤が塩化ベンザルコニウムを含む、請求項 3 記載の医薬製剤。

【請求項 5】

塩化ベンザルコニウムが、製剤の全重量に基づいて 0.001 ~ 1% (重量 / 重量) の量で製剤中に存在する、請求項 4 記載の医薬製剤。

【請求項 6】

防腐剤がエデト酸 2 ナトリウムを含む、請求項 3 ~ 5 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 7】

1 種以上の湿潤剤を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

10

【請求項 8】

湿潤剤がポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレートを含む、請求項 7 記載の医薬製剤。

【請求項 9】

湿潤剤が、製剤の全重量に基づいて 0.001 ~ 0.05% (重量 / 重量) の量で製剤中に存在する、請求項 7 または 8 記載の医薬製剤。

【請求項 10】

1 種以上の等張性調節剤を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 11】

等張性調節剤がデキストロースを含む、請求項 10 記載の医薬製剤。

20

【請求項 12】

等張性調節剤が、製剤の全重量に基づいて 0.1 ~ 10% (重量 / 重量) の量で製剤中に存在する、請求項 10 または 11 記載の医薬製剤。

【請求項 13】

鼻腔の流体と等張であることを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 14】

pH が 5 ~ 7 に調整されている、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 15】

塩酸および / または水酸化ナトリウムを用いて pH を調整する、請求項 14 記載の医薬製剤。

30

【請求項 16】

式 (I) の化合物またはその溶媒和物が、製剤の全重量に基づいて 0.005 ~ 1% (重量 / 重量) の量で製剤中に存在する、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 17】

式 (I) の化合物の粒子が、0.5 ~ 10 μm の質量平均直径を有する、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 18】

式 (I) の化合物の粒子が、1 ~ 5 μm の質量平均直径を有する、請求項 17 記載の医薬製剤。

40

【請求項 19】

式 (I) の化合物が、 $18.9^\circ \pm 2^\circ$ にピークを有する X-線粉末回折 (XRPD) プロファイルを有する非溶媒和形態 1 多形体の形態である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 20】

式 (I) の化合物の粒径が、1 ~ 5 μm の質量平均直径の粒径となるように減ぜられた請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 21】

粒径が、1 ~ 5 μm の質量平均直径の粒径となるように微粉化 (micronisation) によって減ぜられた、請求項 20 記載の医薬組成物。

50

【請求項 2 2】

粒径が、1～5 μmの質量平均直径の粒径となるようにミクロ流動化 (microfluidisation) によって減ぜられた、請求項 2 0 または 2 1 記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

式 (I) の化合物が、粒径減少前に等方性 (equant) の粒子の形態であった、請求項 2 0 ～ 2 2 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 2 4】

式 (I) の化合物が、粒径減少前に正方晶系両錐体 (tetragonal bipyramidal) の形態であった、請求項 2 0 記載の医薬製剤。

【請求項 2 5】

式 (I) の化合物が針状 (acicular) 粒子の形態である、請求項 2 1 記載の医薬製剤。

【請求項 2 6】

(i) 微晶質セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムである懸濁化剤 ;

(ii) 1 種以上の防腐剤 ;

(iii) 1 種以上の湿潤剤 ; および

(iv) 1 種以上の等張性調節剤

を含む、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 2 7】

防腐剤が EDTA および塩化ベンザルコニウムであり、湿潤剤がポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレートであり、等張性調節剤がデキストロースである、請求項 2 6 記載の医薬製剤。

【請求項 2 8】

別の治療的に活性な薬剤を含む、請求項 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 2 9】

別の治療的に活性な薬剤が、抗ヒスタミン剤または抗アレルギー剤である、請求項 2 8 記載の医薬製剤。

【請求項 3 0】

鼻用スプレーの形態で送達するのに適当である、請求項 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項記載の医薬製剤を含む容器。

【請求項 3 1】

請求項 3 0 記載の容器を含む、医薬製剤の鼻内送達のために適合された装置。

【請求項 3 2】

炎症および / またはアレルギー状態を有する患者の治療において、ヒトまたは獣医学の薬において使用するための、請求項 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 3 3】

1 日 1 回の治療において使用するための、請求項 3 2 記載の医薬製剤。

【請求項 3 4】

炎症および / またはアレルギー状態を有する患者の治療のための医薬の製造のための、請求項 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項記載の製剤の使用。

【請求項 3 5】

前記医薬が 1 日 1 回の治療における使用のための医薬である、請求項 3 4 記載の使用。

【請求項 3 6】

1 日当たりの式 (I) の化合物の投与量が 50 ～ 100 μg である、アレルギー性鼻炎を有する患者の 1 日 1 回の治療のための鼻腔内投与のための医薬の製造のための、請求項 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項記載の製剤の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2000年8月5日に出願された英国特許出願No.GB0019172.6の優先権を主張する

10

20

30

40

50

、2001年8月3日に出願された国際特許出願No.PCT.GB01.03495が35 USC 371条の下で米国内に移行したものである、2001年10月2日に出願された米国特許出願番号No.09/958050の一部継続出願である。

【 0 0 0 2 】

本発明は、アンドロスタンシリーズの抗炎症性および抗アレルギー性の化合物を含む医薬製剤ならびにその製造方法に関する。本発明はまた、特に炎症性およびアレルギー性状態の治療のための、その治療的な使用に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

抗炎症特性を有するグルココルチコイドは公知であり、炎症性疾患または疾病、例えば喘息および鼻炎の治療のために広く使用される。例えばUS特許4,335,121は、6,9-ジフルオロ-17-(1-オキソプロボキシ)-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸(carbothioic acid)S-フルオロメチルエステル(プロピオン酸フルチカゾン(fluticasone propionate)の一般名により公知)およびその誘導体を開示する。グルココルチコイドの使用は一般に、特に子供においては、潜在的な副作用を心配して、しばらくの間限定されてきた。グルココルチコイドを用いて心配される副作用には、視床下部の下垂体-副腎(Hypothalamic Pituitary-Adrenal) (HPA)軸の抑圧、子供における骨成長への影響および年配者における骨密度への影響、目の合併症(白内障の形成および緑内障)ならびに皮膚萎縮症が含まれる。ある種のグルココルチコイド化合物はまた複雑な代謝経路を有し、ここでは、活性な代謝物の生成が、そのような化合物の薬力学および薬物動力学を理解し難いものにし得る。現代のグルココルチコイドは当初登場したものよりはるかに安全であるが、新しい分子を製造するための探求および、予想できる薬力学および薬物動力学的特性を有し、魅力的な副作用プロファイルを有し、かつ簡便な治療形態を有する優れた抗炎症特性を有する古い分子および新しい分子の処方という目的が残されている。

【 0 0 0 4 】

PCT.GB01.03495において、本発明者らは、実質的にこれらの目的に合う新規なグルココルチコイド化合物を有する。本発明者らはここで、新規なグルココルチコイド化合物、特に鼻腔内投与のために適当なものの製剤を明らかにした。

【 0 0 0 5 】

多数の人が世界中で、季節的および多年性のアレルギー性鼻炎を患っている。季節的および多年性のアレルギー性鼻炎の症状には、鼻の痒み、充血、鼻水を出す鼻、くしゃみおよび涙目が含まれる。季節的なアレルギー性鼻炎は、「枯草熱」として一般に知られている。それは、1年の特定の時期に空気中に存在するアレルゲン、例えば春と夏の間、木の花粉によって引き起こされる。多年性のアレルギー性鼻炎は、1年中環境に存在するアレルゲン、例えばチリダニ、カビ、白カビおよびペットの鱗屑によって引き起こされる。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 6 】

有効な医薬鼻腔組成物を処方するために、薬剤は、それが医薬機能を行なう鼻腔のすべての部分(目標となる組織)に容易に届けられなければならない。その上、薬剤は、比較的長時間、目標となる組織と接触したままでなければならない。薬剤が目標組織と長く接触すればするほど、薬剤は、鼻から粒子を除去するように機能する鼻の通路における力に抵抗することができなければならない。「粘膜纖毛浄化」と称されるそのような力は、急速に、例えば粒子が鼻に入ったときから10~30分以内に、鼻から粒子を除去するのに非常に有効であると認識される。

【 0 0 0 7 】

鼻用組成物の他の望まれる特性は、使用者を不快にする成分を含んではならないこと、十分な安定性および貯蔵寿命特性を有することならびに、環境に有害であると考えられる成分、例えばオゾン涸渇剤を含まないことである。グルココルチコイドの投与の場合には

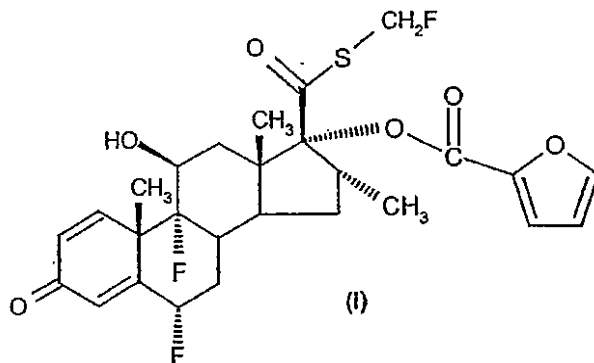
、あらゆる望ましくない副作用の可能性は、好ましくは最小にされなければならない。

【課題を解決するための手段】

【0008】

かくして本発明の1つの態様によれば、式(I)：

【化1】



10

【0009】

の粒子状化合物またはその溶媒和物の水性懸濁物を含む医薬製剤が提供される。

【0010】

好ましくはこの製剤は、1種以上の懸濁化剤を含む。

【0011】

好ましくはこの製剤は、1種以上の防腐剤を含む。

20

【0012】

好ましくはこの製剤は、1種以上の湿潤剤を含む。

【0013】

好ましくはこの製剤は、1種以上の等張性調節剤を含む。

【0014】

本発明の1つの特定の態様によれば、本発明者らは、

(i) 式(I)の粒子状化合物またはその溶媒和物の水性懸濁物；

(ii) 1種以上の懸濁化剤；

(iii) 1種以上の防腐剤；

30

(iv) 1種以上の湿潤剤；および

(v) 1種以上の等張性調節剤

を含む医薬製剤を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

本発明の製剤は、pHを適切に選択することによって安定化することができる。典型的にはpHは4.5~7.5に、好ましくは5.0~7.0に、特に6.0付近に調整される。

【0016】

製剤のpHを調整するために使用することができる製薬上許容される物質の例としては、塩酸および水酸化ナトリウムが挙げられる。好ましくは、製剤のpHは塩酸を用いて調整される。

40

【0017】

水性成分は好ましくは、高い等級品質の水、最も好ましくは精製水である。

【0018】

式(I)の活性化合物またはその溶媒和物は、適当には20 μm未満、好ましくは0.5~10 μm、特に1~5 μmの質量平均直径(MMD)を有する。粒径の減少が必要なら、これは、微粉化(micronisation)および/またはミクロ流動化(microfluidisation)のような技術によって達成することができる。

【0019】

特に好ましいMMDは2~4 μmである。

50

【 0 0 2 0 】

幾つかの好ましい実施態様においては、必要なら、粒径減少は、微粉化によって達成することができる。

【 0 0 2 1 】

他の好ましい実施態様においては、粒径減少は、ミクロ流動化によって達成することができる。

【 0 0 2 2 】

好ましくは粒子は、例えば、超音波放射の存在下で連続フローセル中にて、液体溶媒中の薬剤として式(1)の化合物またはその溶媒和物の流動溶液を、該薬剤のための流動液体アンチソルベントと混合することを含むプロセスによって製造された結晶である（国際特許出願PCT.GB99.04368に記載）。

10

【 0 0 2 3 】

製薬上有効な量の式(1)の粒子状化合物またはその溶媒和物は、製剤の全重量に基づいて0.005~1%（重量/重量）、好ましくは0.01~0.5%（重量/重量）、特に0.05~0.1%（重量/重量）である量で、製剤内に存在する。典型的には、50 μ lの懸濁物は、50 μ gの式(1)の化合物またはその溶媒和物を含む。

【 0 0 2 4 】

懸濁化剤の例としては、カルボキシメチルセルロース、ビーガム(veegum)、トラガカントガム、ベントナイト、メチルセルロースおよびポリエチレングリコールが挙げられる。好ましくは懸濁化剤は、微晶質セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムであり、最も好ましくは商標製品アピセルRC591（典型的には、87~91%の微晶質セルロースおよび9~13%のカルボキシメチルセルロースナトリウムを含む）として使用される。粒子状の微晶質セルロースは好ましくは、1~100 μ mの範囲の粒径を有する。本発明者らは、アピセルRC591は、製剤にチキソトロピー特性を与えることによって懸濁化剤としてふるまい、製剤は、攪拌されるか、振とうされるか、またはさもなければかき乱されると安定な懸濁物になり得ると考える。

20

【 0 0 2 5 】

好ましくは、懸濁化剤のチキソトロピーの性質は、製剤が、高粘度値によって特徴づけられる、粒子状の薬剤が実質的に均質に分散されかつ懸濁される、静止時にゲル様の概観をとることを保証する。噴霧前に、組成物が剪断力、例えば攪拌によって引き起こされる剪断力に供されると、製剤の粘度は好ましくは、噴霧装置中を容易に流れ、霧中の細かい粒子の噴霧として出されることを可能にするようなレベルまで減少する。これらの粒子は次に、鼻の前の領域（前部鼻腔）、前部洞、上顎洞および、鼻腔の甲介の上にある鼻甲介の粘膜表面に浸透することができる。一旦入れられると、製剤の粘度は好ましくは、そのゲル様形態をとり、鼻腔中に存在する固有の粘膜纖毛の力によって鼻の通路から一掃されるのに抵抗するのに十分なレベルまで増加する。

30

【 0 0 2 6 】

本発明の製剤が懸濁化剤を含むときには、望ましくはこの機能を達成するのに適当な量で添加され、好ましくは懸濁化剤は、製剤の全重量に基づいて0.1~5%（重量/重量）、特に1.5%（重量/重量）の量で、製剤内に存在する。

40

【 0 0 2 7 】

安定性の目的のために、本発明の製剤は、防腐剤の含有によって、微生物汚染および増殖から保護されるべきである。製剤に使用することができる製薬上許容される抗菌剤または防腐剤には、4級アンモニウム化合物（例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミドおよび塩化セチルピリジニウム）、水銀剤（例えば硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀およびチメロサル）、アルコール剤（例えばクロロブタノール、フェニルエチルアルコールおよびベンジルアルコール）、抗菌性エステル（例えばパラヒドロキシ安息香酸のエステル）、キレート剤、例えばエデト酸2ナトリウム(EDTA)および他の抗菌剤、例えばクロロヘキシジン、クロロクレゾール、ソルビン酸およびその塩ならびにポリミキシンが含まれる。

50

【0028】

好ましくは、防腐剤は、エデト酸 2 ナトリウム(EDTA)を含み、これは好ましくは、製剤の全重量に基づいて0.001~1% (重量/重量)、特に0.015% (重量/重量) 付近の量で製剤内に存在する。

【0029】

好ましくは防腐剤は、塩化ベンザルコニウム(BKC)を含み、これは好ましくは、製剤の全重量に基づいて0.001~1% (重量/重量)、特に0.015% (重量/重量) 付近の量で製剤内に存在する。

【0030】

より好ましくは防腐剤は、エデト酸 2 ナトリウムおよび塩化ベンザルコニウムまたはエデト酸 2 ナトリウムおよびソルビン酸カリウムを含み、特にエデト酸 2 ナトリウムおよび塩化ベンザルコニウムを含む。

10

【0031】

製剤、例えば懸濁された薬剤(例えば式(I)の化合物またはその溶媒和物)を含む鼻用製剤は好ましくは、薬剤の粒子を湿らせて、組成物の水相中でのその分散を促進するように機能する製薬上許容される湿潤剤を含む。好ましくは、使用される湿潤剤の量は、混合中に分散物の発泡を引き起こさない。

【0032】

粒子を湿らせるのに有効であり、製薬上許容される任意の剤を使用することができることが認識される。使用できる湿潤剤の例は、脂肪族アルコール、エステルおよびエーテルである。好ましくは湿潤剤は親水性の非イオン界面活性剤であり、最も好ましくは、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレート(商標製品ポリソルベート80として供給される)である。

20

【0033】

本発明の製剤が湿潤剤を含む場合には、望ましくはこの機能を達成するのに十分な量で添加され、好ましくは湿潤剤は、製剤の全重量に基づいて0.001~0.05% (重量/重量)、特に0.025% (重量/重量) の量で製剤内に存在する。

【0034】

等張性調節剤の存在は、体内の流体、例えば鼻腔の流体との等張性を達成するためであり、多くの鼻用製剤に関連する刺激(irritancy)のレベルを軽減する結果を生じる。適当な等張性調節剤の例は、塩化ナトリウム、デキストロースおよび塩化カルシウムである。好ましくは等張性調節剤はデキストロースであり、最も好ましくは、無水デキストロースとして使用される。

30

【0035】

本発明の製剤が等張性調節剤を含むときは、望ましくはこの機能を達成するのに十分な量で添加され、好ましくは等張性調節剤は、製剤の全重量に基づいて0.1~10% (重量/重量)、特に5.0% (重量/重量) の量で製剤内に存在する。

【0036】

本発明の医薬製剤においては、式(I)の化合物またはその溶媒和物は、製剤の全重量に基づいて0.005~1% (重量/重量) の量で製剤内に存在する。

40

【0037】

本発明の医薬製剤においては、好ましくは、懸濁化剤は微晶質セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムであり、防腐剤はEDTAおよび塩化ベンザルコニウムであり、湿潤剤はポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレートであり、かつ等張性調節剤はデキストロースである。

【0038】

式(I)の化合物またはその溶媒和物ならびにその製剤は、特に鼻へ局所投与すると、例えばグルココルチコイド受容体へ結合し、かつその受容体を介した応答を禁ずる(illicit)その能力によって証明された、潜在的に有益な抗炎症または抗アレルギー効果を、長期の作用効果をもって有する。それ故に、本発明の製剤は、鼻の炎症および/またはアレ

50

アレルギー疾患の治療において、特に1日1回の治療に有用である。

【0039】

本発明の製剤は、水中で成分を合わせることによって製造することができる。必要なら、最終段階としてpHを調整することができる。そのようなして製造された製剤は次に、容器に入れることができる。

【0040】

本発明の水性製剤はまた、直腸、耳(aural)、耳(otic)、口、局所もしくは非経口の投与または、他の局所的炎症状態(例えば皮膚炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)等)の治療のための吸入による投与のために使用することができる。例えば本発明の製剤は、噴霧によって肺に投与することができる。そのような製剤は、投与経路に適した賦形剤(例えば防腐剤、緩衝剤等)を使用することができる。

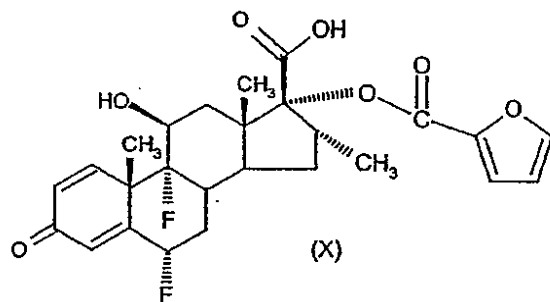
10

【0041】

式(I)の化合物の特に望ましい生物学的特性をここで以下に説明する：

式(I)の化合物は、ラットおよびヒトのin vitro系において、非常に効率的な肝臓の代謝を受けて、17-カルボン酸(X)を唯一の主代謝物として生じる。この代謝物は合成され、in vitroの機能的グルココルチコイドアッセイにおいて親化合物より>1000倍活性が低いと証明された。

【化2】



20

【0042】

この効率的な肝臓の代謝は、ラットにおけるin vivoデータによって反映されており、これは、拡張性第1工程代謝(extensive first-pass metabolism)と一致する、肝臓の血流に近い速度での血漿クリアランスおよび経口バイオアベイラビリティ<1%を証明した。

30

【0043】

ヒトの肝細胞でのin vitro代謝の研究は、式(I)の化合物がプロピオン酸フルチカゾン(fluticasone)と同様のやり方で代謝されるが、式(I)の不活性酸代謝物への転化は、プロピオン酸フルチカゾンより約5倍速く生じることを証明した。この非常に効率的な肝臓での不活化は、ヒトにおける全身暴露を最小にすると期待され、これは改善された安全性プロファイルにつながる。

【0044】

式(I)の化合物が有用性を有する疾病状態の例としては、鼻通路の炎症および/またはアレルギー状態、例えば鼻炎、例えば季節的および多年性の鼻炎ならびに他の局所的炎症状態、例えば喘息、COPDおよび皮膚炎が包含される。

40

【0045】

ここでの治療への言及は、予防ならびに確立した状態の治療に及ぶことは、当業者により認識されるであろう。

【0046】

本発明の製剤を鼻通路へ施用するための好ましい手段は、予備圧縮ポンプ、例えばValois SAによって製造されたモデル、VP3、VP7または変更物の使用による。このタイプのポンプの利点は、十分な力が施用されるまで製剤が放出されないかまたは霧状化されない、さもなければ、より少ない投与量が施用され得ることを保証するので、有益である。典型

50

的には、これらの予備圧縮ポンプは、8～50mlの製剤を保持することができるびん（ガラスまたはプラスチック）で使用され得る。各噴霧は典型的には、そのような製剤50～100 μ lを送達し、したがって、この装置は、少なくとも100回の計量された投与量を提供することができる。

【0047】

鼻に投与されるときの本発明の製剤のための適当な投与形態は、鼻腔が浄化された後、患者が鼻を通してゆっくりと吸入するものである。吸入中、製剤は一方の鼻孔に施用され、他方の鼻孔は手でふさがれる。この手順は次に、他方の鼻孔について繰り返される。

【0048】

典型的には、鼻孔当たり1回または2回の吸入が、1日3回まで、理想的には1日1回、上記の手順によって投与される。

10

【0049】

上記の投与形態は、患者の年齢、体重および/または症状の重篤さに従って調節すべきであると認識される。

【0050】

上記したように、式(1)の化合物またはその溶媒和物を含む製剤は、ヒトまたは獣医用の医薬品において、特に抗炎症および抗アレルギー剤として有用である。

【0051】

かくして、本発明のさらなる態様として、ヒトまたは獣医用の医薬品における使用、特に炎症および/またはアレルギー状態を有する患者の治療における使用のための、式(1)の化合物またはその溶媒和物を含む製剤が提供される。

20

【0052】

本発明の他の態様に従えば、炎症および/またはアレルギー状態を有する患者の治療のための薬剤の製造のために、式(1)の化合物またはその溶媒和物を含む製剤を使用することが提供される。

【0053】

さらなるまたは代替の態様においては、炎症および/またはアレルギー状態を有するヒトまたは動物対象の治療方法が提供され、この方法は、該ヒトまたは動物対象に有効量の式(1)の化合物またはその溶媒和物を含む製剤を投与することを含む。

【0054】

30

式(1)の化合物は長期に作用し、したがって好ましくは、化合物は1日1回放出され、投与量は、化合物が、呼吸器疾患（例えば鼻炎）の治療において24時間以上にわたって治療効果を有するように選択される。

【0055】

本発明の医薬組成物はまた、別の治療的に活性な剤、例えば抗ヒスタミンまたは抗アレルギー剤と組合せて使用することができる。かくして本発明は、さらなる態様において、式(1)の化合物またはその生理的に許容できる塩または溶媒和物を、別の治療的に活性な剤、例えば抗ヒスタミンまたは抗アレルギー剤と一緒に含む組合せを提供する。

【0056】

抗ヒスタミンの例としては、メタピリレンまたはロラタジン(loratadine)が含まれる。

40

【0057】

他の適当な組合せとしては、例えば他の抗炎症剤、例えばNSAID（例えばPDE4阻害剤、ロイコトリエン拮抗物質、iNOS阻害剤、トリプターゼおよびエラスターゼ阻害剤、ベータ-2インテグリン拮抗物質ならびにアデノシン2a作用物質）または抗感染剤（例えば抗生物質、抗ウィルス薬）を包含する。

【0058】

特に関心があるのは、式(1)の化合物のホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害剤と組合せた使用である。本発明のこの態様において有用なPDE4-特異的阻害剤は、PDE4酵素を阻害することが知られているか、またはPDE4阻害剤として作用することがわかっており、PDE4の阻害剤でのみある任意の化合物であって、PDE族の他の化合物ならびにPDE4を阻害する

50

化合物ではないことができる。一般に、低親和性でロリプラム(rolipram)を結合するPDE4触媒形についての IC_{50} で除した、高親和性でロリプラムを結合するPDE4触媒形についての IC_{50} に関して約0.1以上の IC_{50} 比を有するPDE4阻害剤を使用するのが好ましい。この開示の目的のためには、低親和性でRおよびSロリプラムを結合するcAMP触媒部位は、「低親和性」結合部位(LPDE4)と呼ばれ、高親和性でロリプラムを結合するこの触媒部位の他の形態は、「高親和性」結合部位(HPDE4)と呼ばれる。この「HPDE4」という語は、ヒトのPDE4を呼ぶのに使用される「hPDE4」という語と混同してはならない。

【0059】

本発明の医薬製剤はさらに、1種以上の賦形剤を含むことができる。本明細書で使用される「賦形剤」という語は、非毒性であり、有害な方法で組成物の他の成分と相互作用しない実質的に不活性な物質を意味することを意図するものであり、限定されることはないが、医薬等級の炭水化物、有機および無機塩、ポリマー、アミノ酸、リン脂質、湿潤剤、乳化剤、界面活性剤、ポロキサマー(poloxamer)、プルロニック(pluronic)およびイオン交換樹脂ならびにそれらの組み合わせを包含し、その例の網羅的なリストを以下に提供する：

以下を包含する炭水化物：単糖類例えば、限定されることはないが、果糖；二糖類例えば、限定されることはないが、乳糖ならびにそれらの組合せおよび誘導体；多糖類例えば、限定されることはないが、セルロースならびにそれらの組合せおよび誘導体；オリゴ糖類例えば、限定されることはないが、デキストリンならびにそれらの組合せおよび誘導体；ポリオール例えば、限定されることはないが、ソルビトール、ならびにそれらの組合せおよび誘導体；

限定されることはないが、リン酸ナトリウムまたはカルシウム、ステアリン酸マグネシウムを包含する有機および無機塩ならびにそれらの組合せおよび誘導体；

限定されることはないが、ゼラチンを含む天然の生物分解性タンパク質ポリマーを包含するポリマーならびにそれらの組合せおよび誘導体；

限定されることはないが、キチン質およびデンプン、架橋デンプンを包含する天然の生物分解性多糖ポリマーならびにそれらの組合せおよび誘導体；

限定されることはないが、キトサンの誘導体を包含する半合成生物分解性ポリマー；

限定されることはないが、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリ乳酸(PLA)を包含する合成生物分解性ポリマー、限定されることはないが、ポリビニルアルコールを包含する合成ポリマー、ならびにそれらの組合せおよび誘導体；

限定されることはないが、非極性アミノ酸、例えばロイシンを包含するアミノ酸ならびにそれらの組合せおよび誘導体；

レシチンを含むリン脂質ならびにそれらの組合せおよび誘導体；

アラビアゴム、コレステロール、脂肪酸を包含する湿潤剤/界面活性剤/乳化剤、ならびにそれらの組合せおよび誘導体；

限定されることはないが、ポロキサマー188、プルロニック(商標)F-108を包含するポロキサマー/プルロニック、ならびにそれらの組合せおよび誘導体；

限定されることはないが、アンバーライトIR120を包含するイオン交換樹脂、ならびにそれらの組合せおよび誘導体；

ならびに、記載した賦形剤の組合せ。

【0060】

さらには、成分を混合することを含む、そのような医薬組成物の製造方法が提供される。

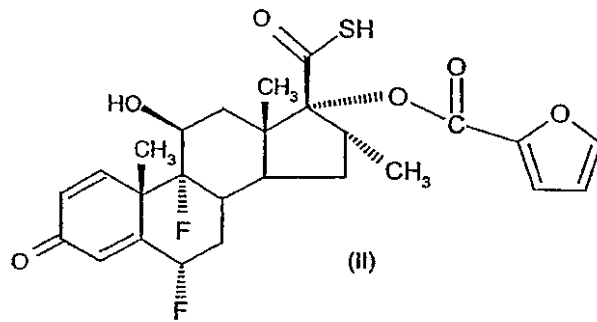
【0061】

そのような組合せの個々の化合物は、別々の医薬組成物で逐次に、ならびに合わせた医薬製剤で同時に投与することができる。好ましくは、追加的な治療活性成分が、式(1)の化合物と一緒に製剤中に懸濁される。公知の治療剤の適当な投与量を、当業者は容易に認識するであろう。

【0062】

式(I)の化合物の製造方法は、式(II)：

【化 3】



10

【0063】

のチオ酸またはその塩のアルキル化を含む。

【0064】

この方法においては、式(II)の化合物は、式FCH₂L（ここで、Lは脱離基（例えばハロゲン原子、メシルまたはトシル基等）を表す）の化合物、例えば適当なフルオロメチルハライドと、標準条件下で反応され得る。好ましくはフルオロメチルハライド試薬は、プロモフルオロメタンである。好ましくは式(II)の化合物は、塩として、特にジイソプロピルエチルアミンとの塩として使用される。

20

【0065】

式(I)の化合物の好ましい製造方法においては、式(II)の化合物またはその塩が、任意的に相間移動触媒の存在下で、プロモフルオロメタンで処理される。任意的に水の存在下で、好ましい溶媒は酢酸メチルであるか、またはより好ましくは酢酸エチルである。水の存在は、出発物質および生成物の両方の溶解性を改善し、相間移動触媒の使用は、反応速度を上げるという結果を生じる。使用できる相間移動触媒の例としては（限定されることはないが）、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリブチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド、メチルトリブチルアンモニウムクロリドおよびメチルトリオクチルアンモニウムクロリドが包含される。相間移動触媒の存在がまた有意に速い反応速度を提供する反応について、THFがまた溶媒として首尾よく使用された。好ましくは、有機相に存在する生成物は、アミン化合物、例えばトリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミンを除去するために水性の酸、例えば希HClでまず洗浄された後、未反応の式(II)の前駆体化合物を除去するために水性の塩基、例えば重炭酸ナトリウムで洗浄される。

30

【0066】

溶媒和していない形態の式(I)の化合物は、

(a) 溶媒和しない溶媒、例えばエタノール、メタノール、水、酢酸エチル、トルエン、メチルイソブチルケトンまたはそれらの混合物の存在下で、式(I)の化合物を結晶化すること；または

40

(b) 溶媒和形態（例えばアセトン、イソプロパノール、メチルエチルケトン、DMFまたはテトラヒドロフランでの溶媒和の形態）の式(I)の化合物を、例えば加熱によって脱溶媒和すること

を含む方法によって製造することができる。

【0067】

段階(b)においては、脱溶媒和は一般に、50 を超える温度、好ましくは100 を超える温度で行なわれる。一般に加熱は減圧下で行なわれる。

【0068】

溶媒和していない形態の式(I)の化合物は、3つの結晶多形形態、形態1、2および3で存在することが見出された。これらの形態は、そのX-線回折(XRPD)パターンによって特

50

徴づけられる。概して、それらの形態は、以下のようにそのXRPDプロファイルにおいて特徴づけられる：

形態 1：18.9°2θ 付近にピーク

形態 2：18.4および21.5°2θ 付近にピーク

形態 3：18.6および19.2°2θ 付近にピーク。

【0069】

溶媒和していない多形形態 1 は、おそらく熱力学的に最も安定な形態であると思われる。というのは、形態 2 および 3 は、加熱すると形態 1 に転化されるからである。多形形態 1 が好ましい。

【0070】

幾つかの実施態様においては、本発明者らは、溶媒和していない多形形態 1 の式(I)の化合物が実質的に、等方性(equant)または実質的に等方性の粒子の形態であることを好む。実質的に等方性の粒子は、長さが同様のX、YおよびZ次元の寸法を有する。

【0071】

本発明の別の態様は、実質的に、等方性または実質的に等方性の粒子の形態である式(I)の化合物を提供する。

【0072】

好ましくは、等方性の粒子は、正方晶系の両錐体または実質的に正方晶系の両錐体粒子の形態である。

【0073】

形態 1 多形の正方晶系の両錐体粒子は驚くべきことに、微粉化後に比較的一致する大きさの粒子を生じることがわかり、これは、微粉化の前の乾燥プロセスとは無関係であると思われる。正方晶系の両錐体粒子は良好な流れ特性、良好なかさ密度を有し、かつろ過によって容易に懸濁物から分離される。

【0074】

他の実施態様においては、本発明者らは、溶媒和していない多形形態 1 の式(I)の化合物が針状粒子の形態であることを好む。針状粒子は、針のような形である。

【0075】

本発明の別の態様は、実質的に針状粒子の形態である式(I)の化合物を提供する。

【0076】

形態 1 の針状粒子は驚くべきことに、微粉化後に比較的变化する粒径分布を生じ、その平均の粒径は、正方晶系の両錐体粒子の微粉化から生じるものより大きい。微粉化された生成物のこの大きさのプロファイルが好まれるある状況では、針状粒子が好ましい。それは、針状粒子から生じる微粉化された生成物は、活性化化合物に対してより低い全身暴露を生じることであり得る。

【0077】

溶媒和していない形態 1 多形としての式(I)の化合物の製造方法は、式(I)の化合物を、メチルイソブチルケトン、酢酸エチルまたは酢酸メチルに溶かすこと、および溶媒和しないアンチソルベント、例えばイソオクタンまたはトルエンの添加によって非溶媒和形態 1 としての式(I)の化合物を生じることを含む。

【0078】

この方法の第 1 の好ましい実施態様に従えば、式(I)の化合物は酢酸エチルに溶かすことができ、非溶媒和形態 1 多形としての式(I)の化合物を、アンチソルベントとしてのトルエンの添加によって得ることができる。収率を改善するために、好ましくは酢酸エチル溶液は熱溶液であり、トルエンが添加されたなら、混合物を蒸留して酢酸エチルの含量を減らす。

【0079】

この方法の第 2 の好ましい実施態様に従えば、式(I)の化合物はメチルイソブチルケトンに溶かすことができ、非溶媒和形態 1 多形としての式(I)の化合物を、アンチソルベントとしてのイソオクタンの添加によって得ることができる。

10

20

30

40

50

溶媒和した形態の式(1)の化合物は、溶媒和する溶媒、例えばアセトン、プロパン-2-オール、酢酸エチルまたはテトラヒドロフラン(THF)から、式(1)の化合物を結晶化させることによって製造することができる。

好ましくは本発明の製剤の製造方法においては、式(1)の化合物は、溶媒和していない形態、典型的には非溶媒和形態1で使用される。

かくして、本発明の別の態様に従えば、実質的に、等方性または実質的に等方性の粒子の形態である式(1)の化合物の製造方法が提供され、この方法は、式(1)の化合物を適当な溶媒和する溶媒に溶かすこと、および化合物を結晶化させることを含む。

好ましい溶媒和剤は、アセトン、プロパン-2-オール、酢酸エチルまたはテトラヒドロフランであり、好ましくはアセトンまたはプロパン-2-オールである。

式(1)の化合物は好ましくは、実質的に正方晶系の両錐体粒子の形態である。

式(II)の化合物は、例えばG. H. Phillipps ら(1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37 3717-3729に記載された方法を用いて、式(III)：

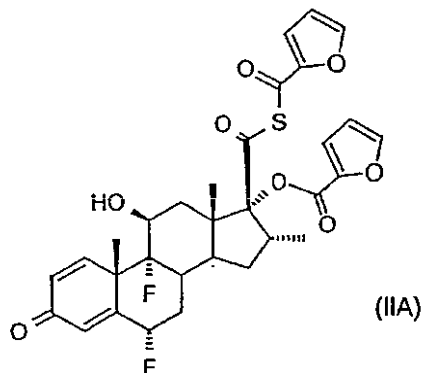
の対応する17-ヒドロキシル誘導体から製造することができる。例えば、この段階は典型的には、有機塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、エステル化を行なうのに適当な試薬、例えば2-フル酸の活性化された誘導体、例えば活性化されたエステルまたは好ましくは2-フロイルハライド、例えば2-フロイルクロリド（式(III)の化合物に対して少なくとも2倍モル量で使用される）の添加を含む。2-フロイルクロリドの第2のモル量が、式(III)の化合物中のチオ酸部分と反応し、例えばアミン、例えばジエチルアミンとの反応によって除去されることが必要とされる。

しかしながらこの方法は、得られる式(11)の化合物が、副生物2-フロイルジエチルアミドでの汚染が容易に精製されないということにおいて不都合がある。したがって本発明者らは、この転化を行なうための幾つかの改善された方法を発明した。

第1のそのような改善された方法において、本発明者らは、より極性のアミン、例えばジエタノールアミンを用いて、より水溶性の副生物が得られ（この場合には、2-フロイルジエタノールアミド）、これは、副生物が水洗によって効率的に除去できるので、式(II)の化合物またはその塩が高純度で製造されることを可能にすることを見出した。

かくして、本発明者らは、式(II)の化合物の製造方法を提供し、この方法は、
(a) 式(III)の化合物を、式(III)の化合物 1 モル当たり少なくとも 2 モルの量でフル酸の活性化された誘導体と反応させて、式(IIA)の化合物

【化5】



10

【0090】

を生じること；および

(b) 段階(a)の生成物と、水溶性2-フロイルアミドを形成することができる有機1級もしくは2級アミン塩基との反応によって、式(IIA)の化合物から、硫黄-結合した2-フロイル部分を除去することを含む。

【0091】

この方法の2つの特に便利な実施態様においては、本発明者らはまた、最終生成物の効率的な精製方法を提供し、この方法は、

20

(c1) 段階(b)の生成物が、実質的に水混和性でない有機溶媒に溶けるときには、水性の洗浄液で段階(b)からのアミド副生物を洗浄することによって、式(II)の化合物を精製すること、または

(c2) 段階(b)の生成物が、水混和性溶媒に溶けるときには、式(II)の純化合物またはその塩を析出させるように水性媒体で段階(b)の生成物を処理することによって、式(II)の化合物を精製することを含む。

【0092】

段階(a)においては、好ましくは2-フル酸の活性化された誘導体は2-フル酸の活性化されたエステルであることができるが、より好ましくは2-フロイルハライド、特に2-フロイルクロリドである。この反応のために適当な溶媒は、酢酸エチルまたは酢酸メチル（好ましくは酢酸メチル）（段階(c1)が次にくるとき）またはアセトン（段階(c2)が次にくるとき）である。普通は、有機塩基、例えばトリエチルアミンが存在する。段階(b)においては、好ましくは有機塩基はジエタノールアミンである。塩基は適当には、溶媒、例えばメタノールに溶解され得る。一般に、段階(a)および(b)は、温度を下げて、例えば0~5℃で行なわれる。段階(c1)においては、水性の洗浄液は水であることができるが、しかしながら、塩水の使用は高収率を生じ、したがって好ましい。段階(c2)においては、水性媒体は、例えば希水性酸、例えば希HClである。

30

【0093】

本発明者らはまた、式(II)の化合物の代替の製造方法を提供し、この方法は、

40

(a) 式(III)の化合物をフル酸の活性化された誘導体と、式(III)の化合物1モル当たり少なくとも2モルの活性化された誘導体の量で反応させて、式(IIA)の化合物を生じること；および

(b) 段階(a)の生成物と、さらなるモル量の式(III)の化合物とを反応させて、2モルの式(II)の化合物を与えることによって、式(IIA)の化合物から、硫黄-結合した2-フロイル部分を除去することを含む。

【0094】

段階(a)においては、好ましくは2-フル酸の活性化された誘導体は2-フル酸の活性化さ

50

れたエステルであることができるが、より好ましくは2-フロイルハライド、特に2-フロイルクロリドである。この反応のために適当な溶媒はアセトンである。普通は、有機塩基、例えばトリエチルアミンが存在する。段階(b)においては、適当な溶媒はDMFまたはジメチルアセトアミドである。普通は、有機塩基、例えばトリエチルアミンが存在する。一般に、段階(a)および(b)は、温度を下げて、例えば0~5℃で行なわれる。生成物は、酸で処理し、水で洗浄することによって分離され得る。

【0095】

この上記方法は、フロイルアミド副生物を生じない（かくして、とりわけ環境的な利点を与える）ということにおいて、非常に有効である。というのは、過剰モル量のフロイル部分は、さらなるモル量の式(II)の化合物との反応によって取り上げられて、追加的なモル量の式(II)の化合物を形成するからである。

【0096】

ここで記載した2つの方法における式(III)の化合物の式(II)の化合物への転化のためのさらなる一般的条件は、当業者によく知られている。

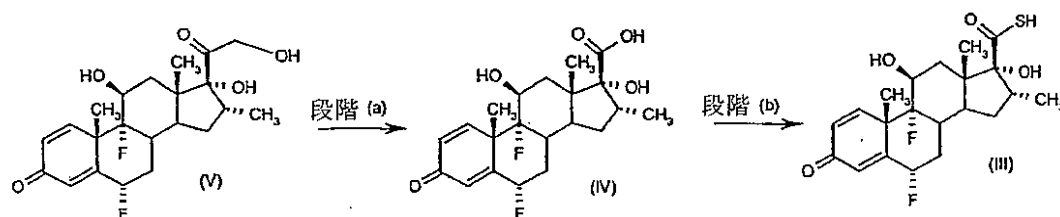
【0097】

しかしながら、好ましい1組の条件に従えば、本発明者らは、式(II)の化合物は、固体結晶塩の形態で有利に分離できることを見出した。好ましい塩は、塩基、例えばトリエチルアミン、2,4,6-トリメチルピリジン、ジイソプロピルエチルアミンまたはN-エチルピペリジンで形成された塩である。式(II)の化合物のそのような塩形態はより安定であり、より容易にろ過され、そして乾燥され、遊離のチオ酸より高い純度で分離することができる。最も好ましい塩は、ジイソプロピルエチルアミンで形成される塩である。トリエチルアミン塩がまた関心をもたれる。

【0098】

式(III)の化合物は、GB 2088877Bに記載された手順にしたがって製造することができる。式(III)の化合物はまた、以下の段階を含む方法によって製造することができる：

【化6】



【0099】

段階(a)は、式(V)の化合物を含む溶液の酸化を含む。好ましくは段階(a)は、メタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはジエチレングリコールジメチルエーテルを含む溶媒の存在下で行なわれる。収率および処理量を上げるように、好ましい溶媒は、メタノール、水またはテトラヒドロフランであり、より好ましくは水またはテトラヒドロフランであり、特に溶媒として水およびテトラヒドロフランである。ジオキサンおよびジエチレングリコールジメチルエーテルはまた、任意的に（かつ好ましくは）水と一緒に使用することができる好ましい溶媒である。好ましくは溶媒は、出発物質の量（1重量）に対して3~10体積、より好ましくは4~6体積、特に5体積の量で存在する。好ましくは酸化剤は、出発物質の量に対して1~9モル当量の量で存在する。例えば過ヨウ素酸の50%重量/重量水性溶液が使用されるときには、酸化剤は、出発物質の量（1重量）に対して1.1~10重量、より好ましくは1.1~3重量、特に1.3重量の量で存在する。好ましくは酸化工程は、化学的酸化剤の使用を含む。より好ましくは酸化剤は、過ヨウ素酸またはヨウ素酸またはその塩である。最も好ましくは酸化剤は、過ヨウ素酸または過ヨウ素酸ナトリウムであり、特に過ヨウ素酸である。あるいは（またはさらには）、酸化工程は、任意の適当な酸化反応、例えば空気および/または酸素を使用する反応を含むことができることがまた認識される。酸化反応が空気および/または酸素を使用するときには、該反応で使用され

る溶媒は、好ましくはメタノールである。好ましくは段階(a)は、室温または若干暖かい温度、例えば25 付近で、例えば2 時間、試薬をインキュベートすることを含む。式(IV)の化合物は、アンチソルベントの添加により、反応混合物から再結晶によって分離することができる。式(IV)の化合物のための適当なアンチソルベントは水である。驚くべきことに、本発明者らは、アンチソルベント、例えば水の添加により式(IV)の化合物が沈殿する条件を制御することが非常に望ましいことを見出した。再結晶が冷水(例えば0~5 の温度の水/氷混合物)を用いて行なわれるときには、より良いアンチソルベント特性が期待され得るが、本発明者らは、製造される結晶生成物が非常に多量であり、軟質ゲルに似ており、非常にろ過し難いことを見出した。理論により限定されることなく、本発明者らは、この低密度の生成物が、結晶格子内に大量の溶媒和した溶媒を含むと考える。それに対して、約10 以上の条件(例えば環境温度付近)を使用するときには、非常に容易にろ過される、砂のようなコンシステンシーを有する顆粒状生成物が製造される。これらの条件下では、結晶化は典型的には、約1 時間後に始まり、典型的には数時間(例えば2 時間)以内に完了する。理論によって限定されることなく、本発明者らは、この顆粒状生成物は、結晶格子内に溶媒和した溶媒をほとんどまたは全く含まないと考える。

10

【0100】

段階(b)は典型的には、適当な溶媒、例えばジメチルホルムアミドの存在下で、例えば、適当なカップリング剤、例えばカルボニルジイミダゾール(CDI)と一緒に硫化水素ガスを用いて、カルボン酸をカルボチオ酸に変換するのに適当な試薬の添加を含む。

【0101】

20

本発明の式(I)の化合物の製剤の利点は、この製剤が、予想できる薬物動力学および薬力学の挙動を有し、魅力ある副作用プロファイル、速い作用開始、作用の長い持続を有して、優れた抗炎症特性を証明し、かつヒトの患者における治療の便利な形態に適合する、特に1日1回の投与量に改められるという事実を含み得る。さらなる利点は、この製剤が、製造および貯蔵を容易にする望ましい物理的および化学的特性を有するという事実を含み得る。

【0102】

したがって、本発明の別の態様に従えば、本発明の医薬製剤を含む容器が提供される。

【0103】

そのような容器を含む医薬製剤の鼻腔内放出のために適当な装置がまた提供される。

30

【0104】

適当には、この製剤は、1 作動当たり50~100 μ l、好ましくは50 μ lの投薬に適合した、適当な予備圧縮ポンプおよび鼻腔作動器に適合された容器から投薬される。

【0105】

以下の限定されない実施例により本発明を説明する。

【実施例】

【0106】

一般

¹H-nmrスペクトルを400MHzで記録し、化学シフトをテトラメチルシランに対するppmで表した。シグナルの多重度を記載するために、以下の略語を使用する：s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、q(四重線)、m(多重線)、dd(二重線の二重)、ddd(二重線の二重の二重)、dt(三重線の二重)およびb(幅広)。Biotageは、フラッシュ12iクロマトグラフィーモジュールで作動するKP-Silを含む包装されたシリカゲルカートリッジをいう。LCMSは、水中の0.1% HCO_2H および0.01M酢酸アンモニウム(溶媒A)ならびに、アセトニトリル中の0.05% HCO_2H 5%水(溶媒B)で溶出し、3ml/分の流速で以下の溶出勾配：0~0.7分0%B、0.7~4.2分100%B、4.2~5.3分0%B、5.3~5.5分0%Bを使用する、Supelcosil LCABZ+PLUSカラム(3.3cm x 4.6 mm ID)で行なった。マスマスペクトルは、エレクトロスプレー正負モード(ES+veおよびES-ve)を用いて、Fisons VG Platform スペクトロメータで記録した。

40

【0107】

50

中間体

中間体 1 : 6 ,9 -ジフルオロ-17 -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸ジイソプロピルエチルアミン塩

6 ,9 -ジフルオロ-11 ,17 -ジヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸 (GB 2088877Bに記載された手順に従って製造した) (49.5g) の酢酸メチル (500ml) 中の撹拌された懸濁物を、0~5 の範囲に反応温度を維持して、トリエチルアミン (35ml) で処理する。2-フロイルクロリド (25ml) を添加し、混合物を0~5 で1時間撹拌する。ジエタノールアミン (52.8g) のメタノール (50ml) 溶液を添加し、混合物を0~5 で少なくとも2時間撹拌する。15 以下の反応温度を維持して希塩酸 (約1M、550ml) を添加し、混合物を15 で撹拌する。有機相を分離し、水相を酢酸メチル (2 x 250ml) で再び抽出する。有機相を全部合わせ、塩水 (5 x 250ml) で逐次洗浄し、ジイソプロピルエチルアミン (30ml) で処理する。反応混合物を大気圧での蒸留によって濃縮して約250mlの体積とし、25~30 に冷却する (蒸留/次の冷却中に、普通は所望の生成物の結晶化が生じる)。第3級ブチルメチルエーテル(TBME) (500ml) を添加し、スラリーをさらに冷却し、0~5 で少なくとも10分間熟成させる。生成物をろ別し、冷TBME (2 x 200ml) で洗浄し、減圧下で約40~50 の温度にて乾燥する (75.3g、98.7%)。NMR(CDCl₃) : 7.54-7.46(1H, m), 7.20-7.12(1H, dd), 7.07-6.99(1H, dd), 6.48-6.41(2H, m), 6.41-6.32(1H, dd), 5.51-5.28(1H, dddd²J_{H-F}50Hz), 4.45-4.33(1H, bd), 3.92-3.73(3H, bm), 3.27-3.14(2H, q), 2.64-2.12(5H, m), 1.88-1.71(2H, m), 1.58-1.15(3H, s), 1.50-1.38(15H, m), 1.32-1.23(1H, m), 1.23-1.15(3H, s), 1.09-0.99(3H, d)

10

20

中間体2 : 6 ,9 -ジフルオロ-17 -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル非溶媒和形態 1

酢酸エチル (230ml) および水 (50ml) 中の中間体 1 (12.61g、19.8ミリモル) の可動懸濁物を、相間移動触媒 (ベンジルトリブチルアンモニウムクロリド、10モル%) で処理し、3 に冷却し、プロモフルオロメタン (1.10ml、19.5ミリモル、0.98当量) で処理し、予備冷却した (0) 酢酸エチル (EtOAc) (20ml) で洗浄する。懸濁物を1晩撹拌して17 に加温する。水相を分離し、有機相を1M HCl (50ml)、1%w/vNaHCO₃ 溶液 (3 x 50ml) および水 (2 x 50ml) で逐次洗浄する。酢酸エチル溶液を大気圧下で、留出物が約73 の温度に達するまで蒸留し、その時点で、トルエン (150ml) を添加する。大気圧下で、全ての残留EtOAcが除去されるまで (留出物温度約103) 蒸留を続ける。得られた懸濁物を冷却し、<10 で熟成し、ろ別する。床をトルエン (2 x 30ml) で洗浄し、生成物を減圧下で60 にて、一定重量までオープン乾燥して、標記化合物を生じる (8.77g、82%)。LCMS保持時間3.66分、m/z 539 MH⁺、NMR (CDCl₃)は、7.60(1H, m), 7.18-7.11(2H, m), 6.52(1H, dd, J 4.2Hz), 6.46(1H, s), 6.41(1H, dd, J 10, 2Hz), 5.95および5.82(2H, dd, J 51, 9Hz), 5.48および5.35(1H, 2m), 4.48(1H, m), 3.48(1H, m), 1.55(3H, s), 1.16(3H, s), 1.06(3H, d, J 7Hz)を含む。

30

【 0 1 0 8 】

40

中間体3 : 6 ,9 -ジフルオロ-17 -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルの正方晶系の両錐体型での非溶媒和形態 1

中間体2(1重量)の試料を、プロパン-2-オール (2体積)、水 (1体積)、酢酸エチル (13体積) の混合物中に懸濁させる。懸濁物を加熱還流して溶液を得る。溶液を5-ミクロンのラインフィルターを通して澄明にし、次いで酢酸エチル (2体積) でライン洗浄する。溶液を、大気圧下の蒸留によって約10体積に濃縮する。プロパン-2-オール (10体積) を添加する。溶液に、プロパン-2-オール (約0.03体積) 中に懸濁された、6 ,9 -ジフルオロ-17 -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルのプロパン-2-オー

50

ル溶媒和物(0.01重量)の種晶を入れる。懸濁物を 50 ± 5 に調整し、約5分間(結晶化が定着するまで)熟成させる。懸濁物をもう一度濃縮して約10体積にする。さらなるプロパン-2-オール(10体積)を添加し、懸濁物を3回目に約10体積に濃縮する(記:この時点のポット温度は約80)。懸濁物を約120分間かけて0~5 に冷却し、少なくとも60分間熟成させる。減圧ろ過によって白色沈殿物を単離し、ろ過ケーキを冷プロパン-2-オールで洗浄し、減圧乾燥して、プロパン-2-オール溶媒和物をオフホワイトから灰色の固体として得る。

【0109】

式(I)の化合物:プロパン-2-オールの化学量論量=1:1、 $^1\text{Hnmr}(\text{CDCl}_3)$ から。

【0110】

プロパン-2-オールは、次のプロセスによって除去される:

生成物を減圧下で105~115 にて少なくとも12時間加熱して、活性化合物の非溶媒和形態1の正方晶系の両錐体粒子を得る。

【0111】

薬理活性

in vitro 薬理活性

薬理活性は、in vivoの抗炎症または抗アレルギー活性を一般的に予測できる、グルココルチコイド作用物質活性の機能的in vitroアッセイで評価した。

【0112】

この節における実験のために、式(I)の化合物は、非溶媒和形態1(中間体2)として使用した。

【0113】

機能的アッセイは、K. P. Rayら、Biochem J. (1997), 328, 707-715により記載されたものに基づくものとした。sPAP(分泌されたアルカリホスファターゼ)に結合したELAM遺伝子プロモーターからのNF- κ B応答要素を含むリポーター遺伝子で安定にトランスフェクトされたA549細胞を、37 にて1時間適当な投与量にて、試験化合物で処理した。次に細胞を、腫瘍壊死因子(TNF、10ng/ml)で16時間刺激し、そのときに、生成されたアルカリホスファターゼの量を、標準比色アッセイによって測定する。投与量応答曲線を描き、それから EC_{50} 値を見積もった。

【0114】

この試験において、式(I)の化合物は、 $<1\text{nM}$ の EC_{50} 値を示した。

【0115】

グルココルチコイド受容体(GR)は、遺伝子プロモーターにおける特異的断片へのGRの直接結合によって遺伝子発現を上方制御することによるもの、およびGRとのその直接相互作用によって他の転写因子(例えばNF- κ BまたはAP-1)により誘導されている遺伝子発現を下方制御することによるものの少なくとも2つの明確なメカニズムで機能し得る。

【0116】

上記方法の変形法においては、これらの機能を監視するために、2つの受容体プラスミドが生成され、トランスフェクションによって別々にA549ヒト肺上皮細胞へと導入された。第1の細胞系列は、TNF で刺激されたときに転写因子NF- κ Bの活性化に特異的に応答する合成プロモーターの制御下にホタルルシフェラーゼリポーター遺伝子を含む。第2の細胞系列は、コンセンサスグリココルチコイド応答要素の3コピーを含み、グルココルチコイドによる直接刺激に応答する合成プロモーターの制御下にレニラ(renilla)ルシフェラーゼリポーター遺伝子を含む。トランス活性化およびトランス抑制の同時測定は、96ウェルプレート(ウェル当たり40,000個の細胞)中で2つの細胞系列を1:1の比で混合し、37 で1晩増殖させることによって行なった。試験化合物をDMSOに溶かし、最終のDMSO濃度0.7%で細胞に添加した。1時間のインキュベーション後、0.5ng/mlのTNF (R&D Systems)を添加し、37 でさらに15時間後、ホタルおよびレニラ(renilla)のルシフェラーゼの濃度を、Packard Firelite キットを用いて、製造業者の指示に従って測定した。投与量応答曲線を描き、それから EC_{50} 値を決定した。

10

20

30

40

50

【表 1】

	トランス活性化(GR) ED ₅₀ (nM)	トランス抑制 (NFκB) ED ₅₀ (nM)
式(I)の化合物	0.06	0.20
代謝物(X)	>250	>1000
プロピオン酸フルチカゾン	0.07	0.16

【 0 1 1 7 】

in vivo薬理活性

in vivoでの薬理活性を、卵アルブミン感作したBrown Norway ラット好酸球増加症モデルで評価した。このモデルは、模擬アレルゲン誘導された肺好酸球増加症と呼ばれ、喘息における肺炎症の主要素である。

【 0 1 1 8 】

この節における実験のために、式(I)の化合物を非溶媒和形態1として使用した。

【 0 1 1 9 】

式(I)の化合物は、卵アルブミン感作の30分前に気管内(IT) の塩水中懸濁物として投与後このモデルにおける肺好酸球増加症の投与量依存性の障害を生じた。式(I)の化合物30 μgの単一投与後有意の障害が達成され、この応答は、同じ研究において同等の投与量のプロピオン酸フルチカゾンを用いて観察されるものより有意に大きかった (p=0.016) (式(I)の化合物での69%障害対プロピオン酸フルチカゾンでの41%障害)。

【 0 1 2 0 】

胸腺退化のラットモデルにおいて、100 μgの化合物(I)の毎日3回IT投与は、同じ研究において同等の投与量のプロピオン酸フルチカゾンより有意に少ない胸腺重量の減少を誘導した (p=0.004) (化合物(I)での胸腺重量の67%減少対プロピオン酸フルチカゾンでの78%減少)。

【 0 1 2 1 】

これらの結果を総合すると、プロピオン酸フルチカゾンに比べて化合物(I)について優れた治療指数が示される。

【 0 1 2 2 】

ラットおよびヒトの肝細胞におけるin vitro代謝

化合物(I)を、ラットまたはヒトの肝細胞と共にインキュベーションすることによって、化合物がプロピオン酸フルチカゾンと同一の方法で代謝されることが示され、17-カルボン酸(X)が、生成される唯一の重要な代謝物であった。化合物(I)のヒトの肝細胞と一緒のインキュベーション (37 °C、10 μMの薬剤濃度、3対象からの肝細胞、200,000および700,000個の細胞/mL) におけるこの代謝物の出現の速度の研究は、化合物(I)がプロピオン酸フルチカゾンより約5倍速く代謝されることを示す。

【表 2】

被験者番号	細胞密度 (百万個/mL)	17-β酸代謝物産生(pmol/h)	
		化合物(I)	プロピオン酸フルチカゾン
1	0.2	48.9	18.8
1	0.7	73.3	35.4
2	0.2	118	9.7
2	0.7	903	23.7
3	0.2	102	6.6
3	0.7	580	23.9

【 0 1 2 3 】

化合物(I)について中央値代謝物産生102~118ピコモル/時間および、プロピオン酸フルチカゾンについて18.8~23.0ピコモル/時間。

【0124】

ラットにおける静脈内(IV)および経口投与後の薬物動力学

化合物(I)を、オスのWistar Han ラットに経口投与(0.1mg/kg)およびIV(0.1mg/kg)投与し、薬物動力学パラメータを決定した。化合物(I)は、ごくわずかな経口バイオアベイラビリティ(0.9%)および肝臓の血流にほぼ等しい47.3mL/分/kgの血漿クリアランスを示した(プロピオン酸フルチカゾンの血漿クリアランス=45.2 mL/分/kg)。

【0125】

ブタにおける気管内乾燥粉末投与後の薬物動力学

麻酔したブタ(2)に、乳糖中の乾燥粉末ブレンド(10%重量/重量)として、化合物(I)(1mg)およびプロピオン酸フルチカゾン(1mg)の均質混合物を気管内投与した。投与後8時間までにつき逐次血液試料を取った。化合物(I)およびプロピオン酸フルチカゾンの血漿濃度を、LC-MS/MS法を用いた抽出および分析後に決定し、この方法の定量の下限は、化合物(I)およびプロピオン酸フルチカゾンについてそれぞれ10pg/mLおよび20 pg/mLであった。これらの方法を用いると、化合物(I)は投与後2時間まで定量可能であり、プロピオン酸フルチカゾンは投与後8時間まで定量可能であった。最大血漿濃度は、両方の化合物について投与後15分以内に観察された。IV投与(0.1mg/kg)から観察された血漿半減期データを使用して、化合物(I)についてAUC(0-inf)値を計算した。化合物(I)の血漿プロファイルについてのこの補正はIT投与後2時間までにのみ定義され、化合物(I)およびプロピオン酸フルチカゾン間の限られたデータによるいかなる偏向をも除去される。

【0126】

C_{max} およびAUC(0-inf)値は、プロピオン酸フルチカゾンに比べて著しく減少した化合物(I)に対する全身暴露を示す。

【表3】

	C_{max} (pg/mL)		AUC(0-inf)(hr·pg/mL)	
	ブタ1	ブタ2	ブタ1	ブタ2
式(I)の化合物	117	81	254	221
プロピオン酸フルチカゾン	277	218	455	495

【0127】

化合物(I)およびプロピオン酸フルチカゾンの両方についての薬物動力学パラメータは、2種の化合物の混合物を0.1mg/kgで静脈内投与した後の麻酔ブタにおいて同じであった。これら2種のグルココルチコイドのクリアランスは、この実験ブタモデルにおいて同様である。

【0128】

実施例

実施例1: 6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルを含む鼻用製剤

鼻腔内放出のための製剤を、以下のように成分:

6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル(中間体3にしたがって製造し、MMD3 μ mに微粉化した) 0.05%重量/重量

ポリソルベート80 0.025%重量/重量

アビセルRC591 1.5%重量/重量

デキストロース 5.0%重量/重量

BKC 0.015%重量/重量

EDTA 0.015%重量/重量

水 100%になるまで

を用いて、120回の作用のために適当な全重量で調製し、製剤を、適当な予備圧縮ポンプおよび鼻用作動装置を備え付け、1作動当たり50~100 μ l、好ましくは50 μ lを投薬するよ

うに適合されたびん（プラスチックまたはガラス）に入れた。

【0129】

製剤を、以下のプロトコールにしたがって調製した：

パートA

1. 精製水にデキストロースを溶かす
2. デキストロース溶液にEDTAを溶かす
3. 攪拌しながらアビセルRC591を添加する
4. 懸濁物を水和させる

パートB（別々に）

1. 50～60 にて精製水にポリソルベート80を溶かす
2. ポリソルベート80溶液中の薬剤のスラリーを製造する

パートC

1. 懸濁物A4と懸濁物B2を合わせ、攪拌する
2. 精製水中のBKCの溶液を添加し、攪拌する
3. 1N HClでpHを調整する
4. 精製水を添加して重量を修正する

実施例2：6,9 -ジフルオロ-17 -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルを含む鼻用製剤

鼻腔内放出のための製剤を、以下のように成分：

6,9 -ジフルオロ-17 -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル（中間体3にしたがって製造し、MMD3 μmに微粉化した） 0.1%重量/重量

ポリソルベート80 0.025%重量/重量
アビセルRC591 1.5%重量/重量
デキストロース 5.0%重量/重量
BKC 0.015%重量/重量
EDTA 0.015%重量/重量
水 100%になるまで

を用いて、120回の作用のために適当な全重量で調製し、製剤を、適当な予備圧縮ポンプおよび鼻用作動装置を備え付け、1作動当たり50～100 μl、好ましくは50 μlを投薬するように適合されたびん（プラスチックまたはガラス）に入れた。

【0130】

実施例3：6,9 -ジフルオロ-17 -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルを含む鼻用製剤

鼻腔内放出のための製剤を、以下のように成分：

6,9 -ジフルオロ-17 -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル（中間体3にしたがって製造し、MMD1.5 μmに微粉化した） 0.1%重量/重量

ポリソルベート80 0.025%重量/重量
アビセルRC591 1.5%重量/重量
デキストロース 5.0%重量/重量
BKC 0.015%重量/重量
EDTA 0.015%重量/重量
水 100%になるまで

を用いて、120回の作用のために適当な全重量で調製し、製剤を、適当な予備圧縮ポンプおよび鼻用作動装置を備え付け、1作動当たり50～100 μl、好ましくは50 μlを投薬するように適合されたびん（プラスチックまたはガラス）に入れた。

【0131】

10

20

30

40

50

製剤を、以下の異なるプロトコールにしたがって調製した：

パートA

5. 精製水にデキストロースを溶かす
6. デキストロース溶液にEDTAを溶かす
7. 攪拌しながらアピセルRC591を添加する
8. 懸濁物を水和させる

パートB（別々に）

3. 50～60 にて精製水にポリソルベート80を溶かす
4. 目標とするMMD、1.5 μm を達成するために適当な加工処理を確実にして、適当なマイクロ流動装置、例えばMicrofluidics 110Sを用いてポリソルベート80溶液中の薬剤のスラリーを製造する

10

パートC

5. 懸濁物A4と懸濁物B2を合わせ、攪拌する
6. 精製水中のBKCの溶液を添加し、攪拌する
7. 1N HClでpHを調整する
8. 精製水を添加して重量を修正する。

【0132】

実施例3の安定性の研究によって、40 で3ヶ月まで安定であることが示された（測定は、この期間を超えてなされることはなかった）。活性物質の粒径はまた、有意に変化しないことが観察された。

20

【0133】

本発明の装置をここで、添付の図面に関して、実施例としてのみ記載するが、ここで、図1は本発明に従って使用するために適当な鼻用吸入器の分解組立図を示し；

図1に関して、本体6、容器3および鼻用ポンプ8を含む鼻用吸入装置5が示される。この装置はさらに、本体6と合わせるための内表面4を有する保護端ふた7を含んで、投薬ノズル11を保護する。

【0134】

本体6はプラスチック材料でできており、ハウジング9および投薬ノズル11を規定する。ハウジング9は側壁および第1の端壁および第2の端壁14によって形成される空洞を規定する。投薬ノズル11は第2の端壁14に接続し、かつそれから離れて伸び、外へ先細になる形態を有する。

30

【0135】

投薬ノズル11は、空洞10へと伸びる出口管によって規定される長手方向に伸びるオリフィスを有する。出口管に沿ってオリフィス部分内に環状アバットメントが形成される。環状アバットメントは、使用時に流体が流れることができる小さい開口部を規定する。

【0136】

鼻用ポンプ8は、投薬されるべき流体鼻用製剤の数回の投与量を含む貯蔵器および中空のおおい30内にすべるように束縛されたプランジャーを規定する中空のおおい30を含む。適当な鼻用ポンプの1つの詳細な例は、US-A-4,964,069に記載され、これは引用することにより本明細書に組み入れられる。

40

【0137】

本明細書と特許請求の範囲を通じて、文脈によって特に他の意味を考える必要がない限りは、「含む（comprise）」という用語およびその変化した形、例えば「comprises」および「comprising」は、記載された整数もしくはは段階または整数の群が含まれることを意味しているがその他の何らかの整数もしくはは段階または整数もしくはは段階の群を排除するものではないと理解される。

【0138】

この出願において記載した特許および特許出願は、引用することによって本明細書に組み入れられる。

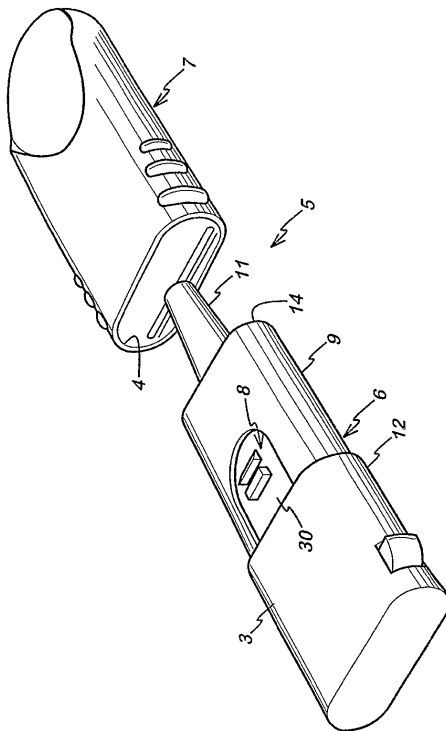
【図面の簡単な説明】

50

【 0 1 3 9 】

【図 1】 本発明に従って使用するために適当な鼻用吸入器の分解組立図を示す。

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/38

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/08

(74)代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74)代理人 100112346

弁理士 内藤 由美

(72)発明者 ビッガーダイク, キース

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 バクストン, イアン

カナダ国 エル5 エヌ 6 エル4 オンタリオ, ミシソーガ, ミシソーガ ロード ノース 7 3
3 3, グラクソスミスクライン インコーポレーテッド

(72)発明者 コーテ, スティーヴン, ジョン

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ナイス, ロザリン, ケイ

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 リード, ケントン, リュイス

カナダ国 エル5 エヌ 6 エル4 オンタリオ, ミシソーガ, ミシソーガ ロード ノース 7 3
3 3, グラクソスミスクライン インコーポレーテッド

(72)発明者 サヤニ, アミン

カナダ国 エル5 エヌ 6 エル4 オンタリオ, ミシソーガ, ミシソーガ ロード ノース 7 3
3 3, グラクソスミスクライン インコーポレーテッド

(72)発明者 シャルマ, アヴィナッシュ, チャンダー

カナダ国 エル5 エヌ 6 エル4 オンタリオ, ミシソーガ, ミシソーガ ロード ノース 7 3
3 3, グラクソスミスクライン インコーポレーテッド

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 特表2004-505989(JP, A)

特表2001-502350(JP, A)

国際公開第00/016814(WO, A1)

国際公開第02/005784(WO, A1)

国際公開第01/054664(WO, A1)

特表平11-511758(JP, A)

国際公開第01/010409(WO, A1)

松本 光雄, 薬剤学マニュアル, 南山堂, 1989年, 28

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/568

A61K 31/58

A61K 9/10
A61K 47/02
A61K 47/18
A61K 47/34
A61K 47/36
A61K 47/38
A61P 29/00
A61P 37/08
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)