

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成24年6月7日 (2012.6.7)

【公表番号】特表2011-518155(P2011-518155A)

【公表日】平成23年6月23日 (2011.6.23)

【年通号数】公開・登録公報2011-025

【出願番号】特願2011-505027(P2011-505027)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)
A 6 1 K	31/517	(2006.01)
A 6 1 K	31/472	(2006.01)
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/502	(2006.01)
A 6 1 K	31/381	(2006.01)
A 6 1 K	9/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/06	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/20	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/72	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	11/08	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/08	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/10	(2006.01)
A 6 1 P	17/14	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/14	(2006.01)
A 6 1 P	27/04	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/4725
A 6 1 K	31/517
A 6 1 K	31/472
A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	31/496

A 6 1 K	31/502	
A 6 1 K	31/381	
A 6 1 K	9/12	
A 6 1 K	47/06	
A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/20	
A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	9/72	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/08	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/10	
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	27/14	
A 6 1 P	27/04	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成24年4月12日(2012.4.12)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

L F A - 1 アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、エアゾール噴射剤とを含み、前記 L F A - 1 アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約 2 m L / 分 / k g を超える全身クリアランス速度を有する医薬製剤。

【請求項 2】

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約 3 0 分以内に、約 1 μ M を超える局所組織濃度を達成する、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 3】

前記 L F A - 1 アンタゴニストの前記局所組織濃度が、被験体に投与された場合に少なくとも約 8 時間は約 1 0 n M を超える濃度で維持される、請求項 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 4】

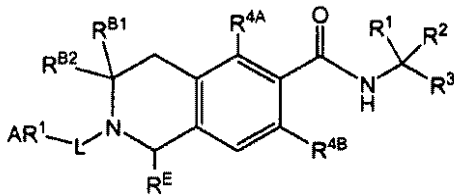
前記 L F A - 1 アンタゴニストが、直接競合アンタゴニストである、請求項 1 に記載の

医薬製剤。

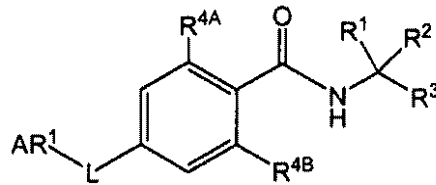
【請求項 5】

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、下記の構造を有する式 I または II の化合物および / または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを含む、請求項 1 に記載の 医薬製剤 :

【化 1 3】



(I)



(II)

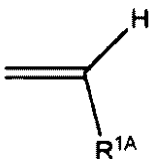
[式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素、アミノ酸側鎖、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-(CH_2)_m$ アリール、 $-(CH_2)_m$ ヘテロアリール (ここで、 m は 0 ~ 6 である)、 $-CH(R^{1A})(OR^{1B})$ 、 $-CH(R^{1A})(NHR^{1B})$ 、 $U-T-Q$ 、または $U-T-Q$ で場合により置換されている脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族もしくはヘテロ脂環式部分であり、

U は、存在しないか、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-SO_2N(R^{1A})-$ 、 $-N(R^{1A})-$ 、 $-N(R^{1A})C(=O)-$ 、 $-N(R^{1A})C(=O)-O-$ 、 $-N(R^{1A})C(=O)-N(R^{1B})-$ 、 $-N(R^{1A})-SO_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、 $-C(=O)-N(R^{1A})-$ 、 $-OC(=O)N(R^{1A})-$ 、 $-C(=N-R^{1E})-$ 、 $-C(=N-R^{1E})-O-$ 、 $-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-$ 、 $-O-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-$ 、 $-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-$ 、 $-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-O-$ 、 $-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-N(R^{1B})-$ 、 $-P(=O)(OR^{1A})-O-$ または $-P(=O)(R^{1A})-O-$ であり；

T は、存在しないか、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり；

Q は、水素、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、 $-OR^{1B}$ ； $-SR^{1B}$ ； $-N(R^{1B})_2$ 、 $-NHC(=O)OR^{1B}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{1B})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{1B}$ 、 $-NH-SO_2R^{1B}$ 、 $-NH-SO_2N(R^{1B})_2$ 、 $-NH-SO_2NHC(=O)OR^{1B}$ 、 $-NHC(=O)NH-SO_2R^{1B}$ 、 $-C(=O)NHC(=O)OR^{1B}$ 、 $-C(=O)NHC(=O)N(R^{1B})_2$ 、 $-C(=O)NH-SO_2R^{1B}$ 、 $-C(=O)NH-SO_2N(R^{1B})_2$ 、 $-C(=S)N(R^{1B})_2$ 、 $-SO_2R^{1B}$ 、 $-SO_2OR^{1B}$ 、 $-SO_2N(R^{1B})_2$ 、 $-SO_2-NHC(=O)OR^{1B}$ 、 $-OC(=O)-N(R^{1B})_2$ 、 $-OC(=O)R^{1B}$ 、 $-OC(=O)NHC(=O)R^{1B}$ 、 $-OC(=O)NH-SO_2R^{1B}$ 、 $-OSO_2R^{1B}$ または脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、または R^1 および R^2 は一緒になって、脂環式または複素環式部分である、または一緒に、

【化 1 4】



であり、

R^{1A} および R^{1B} の各々の出現は独立に、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部

分、 $-C(=O)R^{1C}$ 、または $-C(=O)NR^{1C}R^{1D}$ であり；ここで、 R^{1C} および R^{1D} の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり； R^{1E} は、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分、 $-CN$ 、 $-OR^{1C}$ 、 $-NR^{1C}R^{1D}$ または $-SO_2R^{1C}$ であり；

R^3 は、 $-C(=O)OR^{3A}$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CH_2OR^{3A}$ 、 $-CH_2OC(=O)-$ アルキル、 $-C(=O)NH(R^{3A})$ 、 $-CH_2X^0$ であり； R^{3A} の各々の出現は独立に、水素、保護基、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール、ヘテロアルキルヘテロアリール部分であるか、または薬学的に許容される塩もしくはエステルであるか、または R^{3A} は、 R^1 および R^2 と一緒にあって、複素環式部分を形成し；ここで、 X^0 は、F、BrまたはIから選択されるハロゲンであり；

R^{4A} および R^{4B} は独立に、F、Cl、BrまたはIから選択されるハロゲンであり； R^{B1} 、 R^{B2} および R^E は独立に、水素または置換もしくは非置換低級アルキルであり；

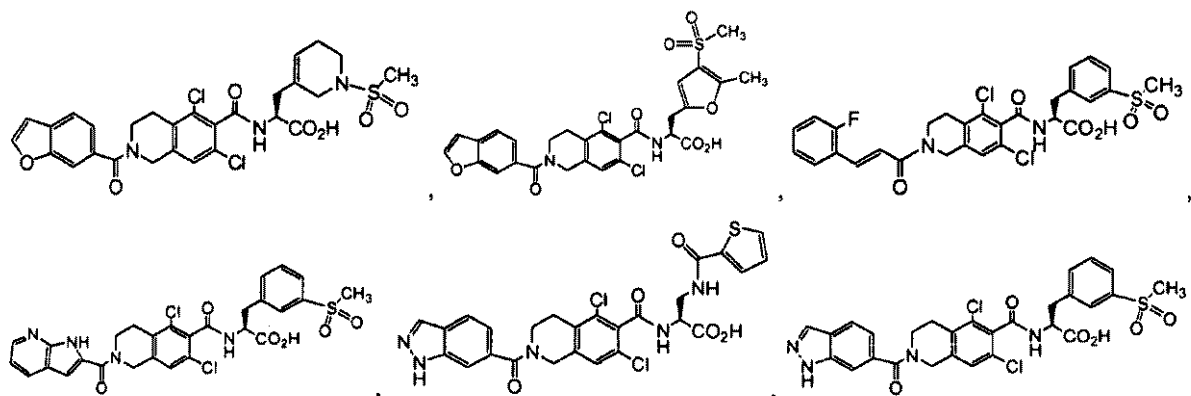
AR^1 は、単環式または多環式アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、脂環式または複素環式部分であり；

Lは、存在しないか、またはV-W-X-Y-Zであり、ここで、V、W、X、YおよびZの各々の出現は独立に、存在しないか、 $C=O$ 、 NR^{L1} 、 $-O-$ 、 $-C(R^{L1})=$ 、 $=C(R^{L1})-$ 、 $-C(R^{L1})(R^{L2})$ 、 $C(=N-OR^{L1})$ 、 $C(=NR^{L1})$ 、 $-N=$ 、 $S(O)_0-2$ ；置換もしくは非置換 C_1-6 アルケニリデンまたは C_2-6 アルケニリデン鎖であり、ここで、2個までの非隣接メチレン単位は独立に、場合により $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(C=O)NR^{L3}$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L3}$ 、 $-NR^{L3}NR^{L4}$ 、 $-NR^{L3}NR^{L4}C(=O)-$ 、 $-NR^{L3}C(=O)-$ 、 $NR^{L3}CO_2-$ 、 $NR^{L3}C(=O)NR^{L4}$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L3}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L3}$ 、 $-NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{L3}-$ により置き換えられており； R^{L3} および R^{L4} の各々の出現は独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシル；または脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分であり； R^{L1} および R^{L2} の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、アミノ、保護アミノ、チオ、保護チオ、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、カルボキシ、カルボキシアルキル、ホルミル、ホルミルオキシ、アジド、ニトロ、ウレイド、チオウレイド、チオシアナト、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、スルホンアミド、ベンズアミド、トシルまたは脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であるか、または R^{L1} および R^{L2} の1つまたは複数の出現は、一緒にあって、またはV、W、X、YまたはZの1つと一緒にあって、脂環式または複素環式部分を形成しているか、またはアリールまたはヘテロアリール部分を形成している]。

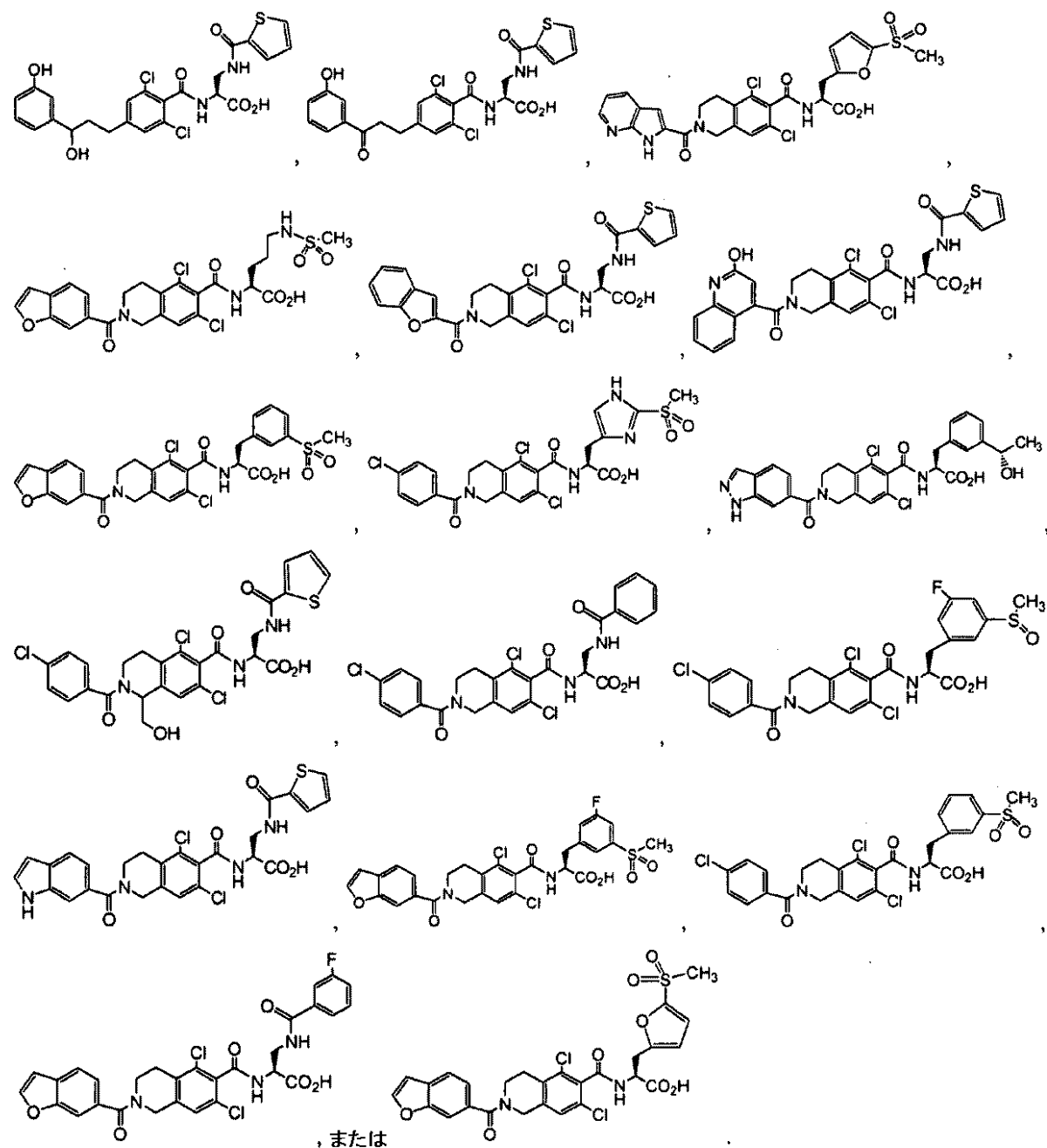
【請求項6】

前記LFA-1アンタゴニストが下記式のうちの1つを有する、請求項5に記載の医薬製剤。

【化 1 5】



【化 1 6】



【請求項 7】

前記 L F A - 1 アンタゴニストがナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛またはカルシウム塩である、請求項 5 または 6 に記載の医薬製剤。

【請求項 8】

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、T - 細胞と I C A M - 1 との結合を、約 1 0 0 n M の濃度で約 5 0 % 以上阻害する、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 9】

前記噴射剤が、フルオロカーボン、アルカンガス、気体エーテル、ハロゲン化物含有ガス、希ガス、圧縮空気、不活性ガス、乾燥空気、通常の空気または泡である、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 10】

前記フルオロクロロカーボンが、トリクロロ - モノフルオロメタン (F 1 1)、ジクロロジフルオロメタン (F 1 2)、モノクロロトリフルオロメタン (F 1 3)、ジクロロ - モノフルオロメタン (F 2 1)、モノクロロジフルオロメタン (F 2 2)、モノクロロモノフルオロメタン (F 3 1)、1, 1, 2 - トリクロロ - 1, 2, 2 - トリフルオロエタン (F 1 1 3)、1, 2 - ジクロロ - 1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエタン (F 1 1 4)、1 - クロロ - 1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエタン (F 1 1 5)、2, 2 - ジクロロ - 1, 1, 1 - トリフルオロエタン (F 1 2 3)、1, 2 - ジクロロ - 1, 1, 2 - トリフルオロエタン (F 1 2 3 a)、2 - クロロ - 1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン (F 1 2 4)、2 - クロロ - 1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエタン (F 1 2 4 a)、1, 2 - ジクロロ - 1, 1 - ジフルオロエタン (1 3 2 b)、1 - クロロ - 1, 2, 2 - トリフルオロエタン (F 1 3 3)、2 - クロロ - 1, 1, 1 - トリフルオロエタン (F 1 3 3 a)、1, 1 - ジクロロ - 1 - フルオロエタン (F 1 4 1 b) または 1 - クロロ - 1, 1 - ジフルオロエタン (F 1 4 2 b) である、請求項 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 11】

前記アルカンが、プロパン、ブタン、イソブタン、オクタフルオロプロパン (F 2 1 8)、ジフルオロメタン (H F A 3 2)、ペンタフルオロエタン (H F A 1 2 5)、1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエタン (H F A 1 3 4)、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン (H F A 1 3 4 a)、1, 1, 2 - トリフルオロエタン (H F A 1 4 3)、1, 1, 1 - トリフルオロエタン (H F A 1 4 3 a)、ジフルオロエタン (H F A 1 5 2 a) または 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン (H F A 2 2 7) である、請求項 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 12】

前記噴射剤が、0 . 1 重量 % から 5 0 重量 % の範囲の割合で存在する、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 13】

前記医薬製剤が、4 . 5 から 7 . 5 の範囲の p H を有する、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 14】

賦形剤をさらに含む、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 15】

前記賦形剤が、水、緩衝水溶液、界面活性剤、揮発性液体、デンプン、ポリオール、造粒剤、微晶性セルロース、希釈剤、滑沢剤、酸、塩基、塩、乳剤、油、湿潤剤、キレート剤、抗酸化剤、滅菌溶液、錯化剤または崩壊剤である、請求項 1 4 に記載の医薬製剤。

【請求項 16】

前記界面活性剤が、オレイン酸、塩化セチルピリジニウム、大豆レシチン、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレン - エチレンジアミンブロックコポリマー、ポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンブロックコポリマーまたはヒマシ油エトキシレートである、請求項 1 5 に記載の医薬製剤。

【請求項 17】

前記揮発性液体が、エタノール、メタノール、イソプロパノールまたはその混合物である請求項 15 に記載の医薬製剤。

【請求項 18】

局所浸透増強剤をさらに含む、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 19】

前記局所浸透増強剤が、スルホキシド、エーテル、界面活性剤、アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、ポリオール、アミド、テルペン、アルカノンまたは有機酸である、請求項 18 に記載の医薬製剤。

【請求項 20】

前記医薬製剤の中央粒径が約 1.0 から約 5.0 μm である、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 21】

少なくとも 1 種の追加的な治療剤をさらに含む、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 22】

前記追加的な治療剤が、抗酸化剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗脈管形成剤、抗アポトーシス剤、血管内皮成長因子阻害剤、抗ウイルス剤、カルシニューリン阻害剤、コルチコステロイドまたは免疫調節剤である、請求項 21 に記載の医薬製剤。

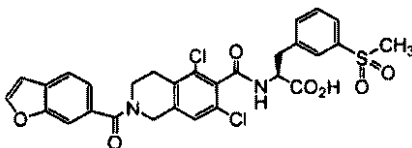
【請求項 23】

前記医薬製剤が、メチルパラベン約 0.4 % w / w ; プロピルパラベン約 0.02 % w / w ; および前記 LFA - 1 アンタゴニスト約 0.1 % から約 10 % w / w を含む水溶液である、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 24】

前記 LFA - 1 アンタゴニストが、下記式を有する化合物である、請求項 6 に記載の医薬製剤。

【化 17】



【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

一態様では、LFA-1アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、エアゾール噴射剤とを含み、ここで、前記LFA-1アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約2mL/分/kgを超える全身クリアランス速度を有する医薬製剤を提供する。一実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体に投与された場合に約30分以内に約1μMを超える局所組織濃度に達する。一実施形態では、LFA-1アンタゴニストの局所組織濃度は、被験体に投与された場合に、少なくとも約8時間は、約10nMを超える濃度で維持される。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

LFA-1アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、エアゾール噴射剤とを含み、前記LFA-1アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約2mL/分/kgを超える全身クリアランス速度を有する医薬製剤。

(項目2)

前記LFA-1アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約30分以内に、約1μMを超える局所組織濃度を達成する、項目1に記載の製剤。

(項目3)

前記LFA-1アンタゴニストの前記局所組織濃度が、被験体に投与された場合に少なくとも約8時間は約10nMを超える濃度で維持される、項目2に記載の製剤。

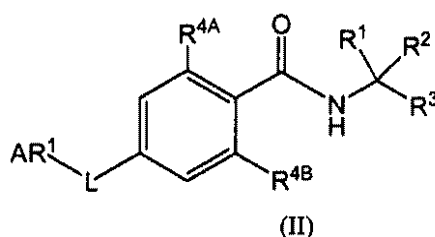
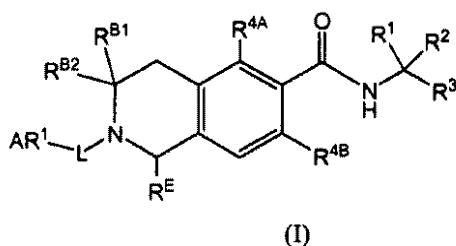
(項目4)

前記LFA-1アンタゴニストが、直接競合アンタゴニストである、項目1に記載の製剤。

(項目5)

前記LFA-1アンタゴニストが、下記の構造を有する式IまたはIIの化合物および/または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを含む、項目1に記載の製剤：

【化13】



[式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素、アミノ酸側鎖、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-(CH_2)_m$ アリール、 $-(CH_2)_m$ ヘテロアリール（ここで、 m は0～6である）、 $-CH(R^{1A})(OR^{1B})$ 、 $-CH(R^{1A})(NHR^{1B})$ 、U-T-Q、またはU-T-Qで場合により置換されている脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族もしくはヘテロ脂環式部分であり、

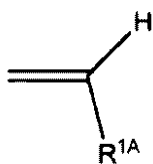
Uは、存在しないか、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-SO_2N(R^{1A})-$ 、 $-N(R^{1A})-$ 、 $-N(R^{1A})C(=O)-$ 、 $-N(R^{1A})C(=O)-O-$ 、 $-N(R^{1A})C(=O)-N(R^{1B})-$ 、 $-N(R^{1A})-SO_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、 $-C(=O)-N(R^{1A})-$ 、 $-OC(=O)N(R^{1A})-$ 、 $-C(=N-R^{1E})-$ 、 $-C(=N-R^{1E})-O-$ 、 $-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-$ 、 $-O-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-$ 、 $-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-$ 、

$^1 E$) -、-N($R^1 A$)C(=N- $R^1 E$)-O-、-N($R^1 A$)C(=N- $R^1 E$)
)-N($R^1 B$)-、-P(=O)(OR $^1 A$)-O-または-P(=O)($R^1 A$)-
O-であり；

Tは、存在しないか、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり；

Qは、水素、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、-OR $^1 B$ ；-SR $^1 B$ ；-N($R^1 B$)₂、-NHC(=O)OR $^1 B$ 、-NHC(=O)N($R^1 B$)₂、-NHC(=O)R $^1 B$ 、-NH₂SO₂R $^1 B$ 、NH₂SO₂N($R^1 B$)₂、-NH₂SO₂NHC(=O)OR $^1 B$ 、-NHC(=O)NH₂SO₂R $^1 B$ 、-C(=O)NHC(=O)OR $^1 B$ 、C(=O)NHC(=O)R $^1 B$ 、-C(=O)NHC(=O)N($R^1 B$)₂、-C(=O)NH₂SO₂R $^1 B$ 、-C(=O)NH₂SO₂N($R^1 B$)₂、C(=S)N($R^1 B$)₂、-SO₂R $^1 B$ 、-SO₂OR $^1 B$ 、-SO₂N($R^1 B$)₂、-SO₂-NHC(=O)OR $^1 B$ 、-OC(=O)-N($R^1 B$)₂、-OC(=O)R $^1 B$ 、-OC(=O)NHC(=O)R $^1 B$ 、-OC(=O)NH₂SO₂R $^1 B$ 、-OSO₂R $^1 B$ または脂肪族ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、またはR 1 およびR 2 は一緒になって、脂環式または複素環式部分である、または一緒に、

【化14】



であり、

R $^1 A$ およびR $^1 B$ の各々の出現は独立に、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分、-C(=O)R $^1 C$ 、または-C(=O)NR $^1 C$ R $^1 D$ であり；ここで、R $^1 C$ およびR $^1 D$ の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり；R $^1 E$ は、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分、-CN、-OR $^1 C$ 、-NR $^1 C$ R $^1 D$ または-SO₂R $^1 C$ であり；

R 3 は、-C(=O)OR $^3 A$ 、-C(=O)H、-CH₂OR $^3 A$ 、-CH₂OC(=O)-アルキル、-C(=O)NH(R $^3 A$)、-CH₂X 0 であり；R $^3 A$ の各々の出現は独立に、水素、保護基、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール、ヘテロアルキルヘテロアリール部分であるか、または薬学的に許容される塩もしくはエステルであるか、またはR $^3 A$ は、R 1 およびR 2 と一緒に、複素環式部分を形成し；ここで、X 0 は、F、BrまたはIから選択されるハロゲンであり；

R $^4 A$ およびR $^4 B$ は独立に、F、Cl、BrまたはIから選択されるハロゲンであり；R $^B 1$ 、R $^B 2$ およびR E は独立に、水素または置換もしくは非置換低級アルキルであり；

AR 1 は、単環式または多環式アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、脂環式または複素環式部分であり；

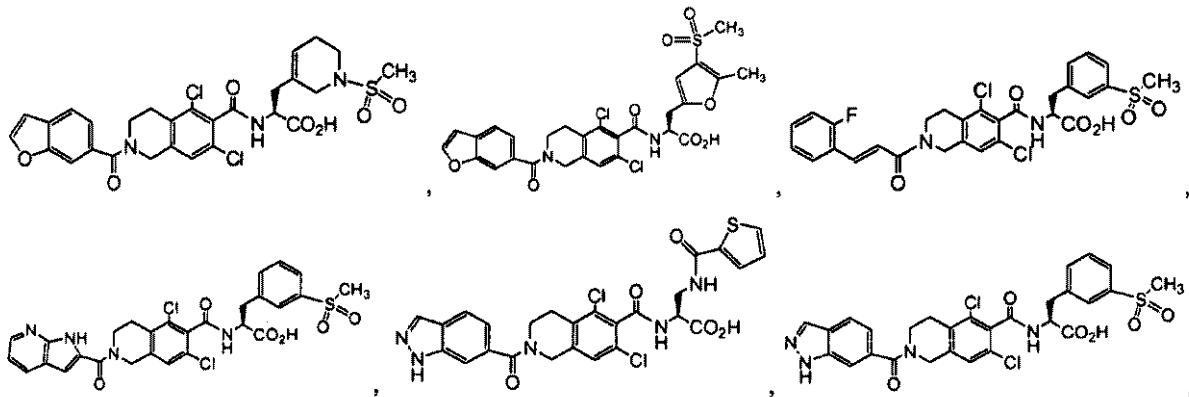
Lは、存在しないか、またはV-W-X-Y-Zであり、ここで、V、W、X、YおよびZの各々の出現は独立に、存在しないか、C=O、NR $^L 1$ 、-O-、-C(R $^L 1$)=、=C(R $^L 1$)-、-C(R $^L 1$)(R $^L 2$)、C(=N-OR $^L 1$)、C(=NR $^L 1$)、-N=、S(O)₀₋₂；置換もしくは非置換C₁₋₆アルケニリデンまたはC₂₋₆アルケニリデン鎖であり、ここで、2個までの非隣接メチレン単位は独立に、場合により-C(=O)-、-CO₂-、-C(=O)C(=O)-、-C(C=O)NR L

3 -、-OC(=O)-、-OC(=O)NR L 3 -、-NR L 3 NR L 4 -、-NR L 3 NR L 4 C(=O)-、-NR L 3 C(=O)-、NR L 3 CO $_2$ -、NR L 3 C(=O)NR L 4 -、-S(=O)-、-SO $_2$ -、-NR L 3 SO $_2$ -、-SO $_2$ NR L 3 、-NR L 3 SO $_2$ NR L 4 、-O-、-S-または-NR L 3 -により置き換えられており；R L 3 およびR L 4 の各々の出現は独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシル；または脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分であり；R L 1 およびR L 2 の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、アミノ、保護アミノ、チオ、保護チオ、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、カルボキシ、カルボキシアルキル、ホルミル、ホルミルオキシ、アジド、ニトロ、ウレイド、チオウレイド、チオシアナト、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、スルホンアミド、ベンズアミド、トシルまたは脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であるか、またはR L 1 およびR L 2 の1つまたは複数の出現は、一緒になって、またはV、W、X、YまたはZのいずれかと一緒になって、脂環式または複素環式部分を形成しているか、またはアリールまたはヘテロアリール部分を形成している]。

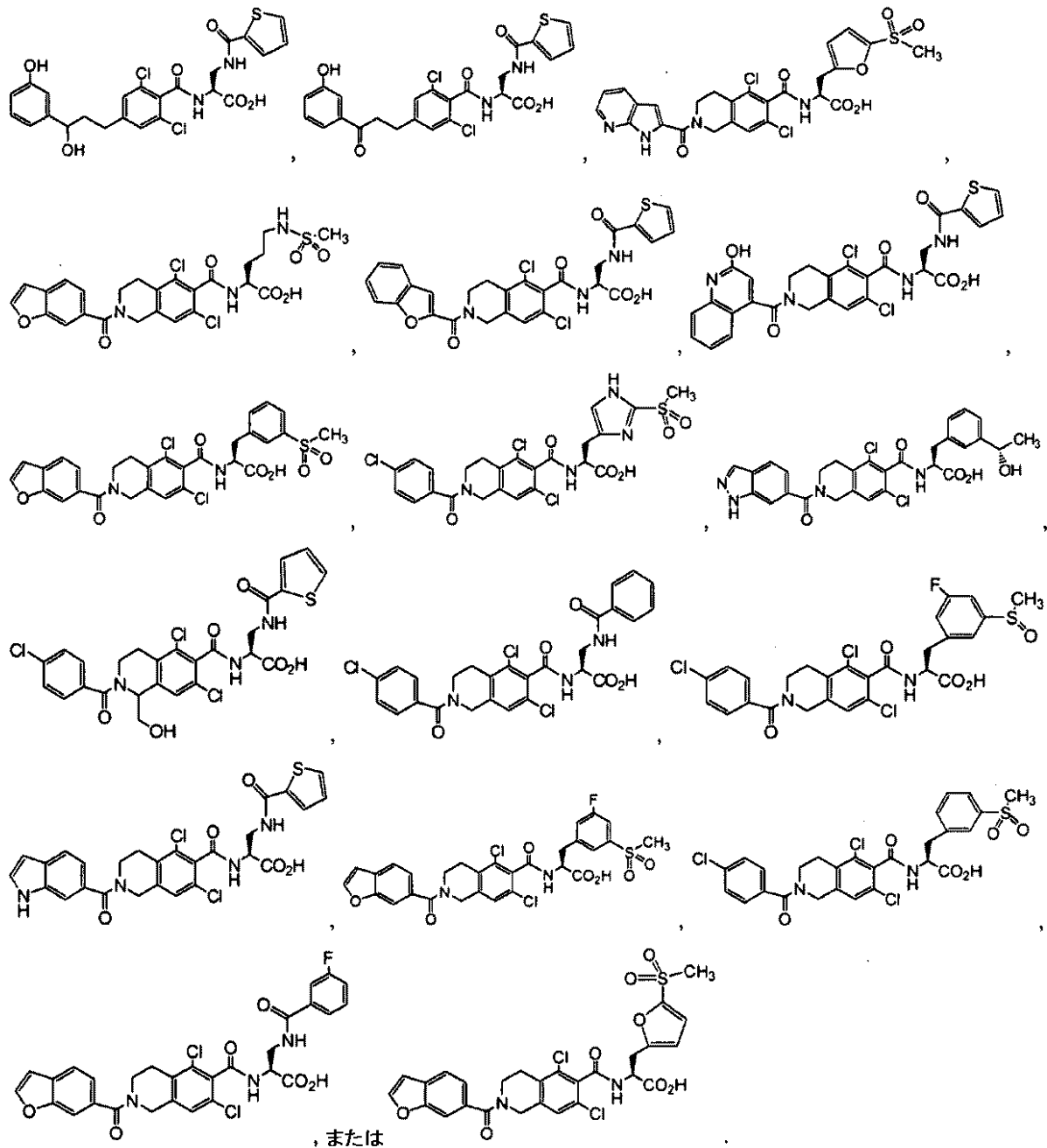
(項目6)

前記LFA-1アンタゴニストが下記式の1つを有する、項目5に記載の製剤。

【化15】



【化 16】



(項目 7)

前記 L F A - 1 アンタゴニストがナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛またはカルシウム塩である、項目 5 または 6 に記載の製剤。

(項目 8)

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、T - 細胞と I C A M - 1 との結合を、約 1 0 0 n M の濃度で約 5 0 % 以上阻害する、項目 1 に記載の製剤。

(項目 9)

前記噴射剤が、フルオロカーボン、アルカンガス、気体エーテル、ハロゲン化物含有ガス、希ガス、圧縮空気、不活性ガス、乾燥空気、通常の空気または泡である、項目 1 に記載の製剤。

(項目 10)

前記フルオロクロロカーボンが、トリクロロ - モノフルオロメタン (F 1 1)、ジクロ

ロジフルオロメタン (F 1 2)、モノクロロトリフルオロメタン (F 1 3)、ジクロロ - モノフルオロメタン (F 2 1)、モノクロロジフルオロメタン (F 2 2)、モノクロロモノフルオロメタン (F 3 1)、1, 1, 2 - トリクロロ - 1, 2, 2 - トリフルオロエタン (F 1 1 3)、1, 2 - ジクロロ - 1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエタン (F 1 1 4)、1 - クロロ - 1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエタン (F 1 1 5)、2, 2 - ジクロロ - 1, 1, 1 - トリフルオロエタン (F 1 2 3)、1, 2 - ジクロロ - 1, 1, 2 - トリフルオロエタン (F 1 2 3 a)、2 - クロロ - 1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン (F 1 2 4)、2 - クロロ - 1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエタン (F 1 2 4 a)、1, 2 - ジクロロ - 1, 1 - ジフルオロエタン (1 3 2 b)、1 - クロロ - 1, 2, 2 - トリフルオロエタン (F 1 3 3)、2 - クロロ - 1, 1, 1 - トリフルオロエタン (F 1 3 3 a)、1, 1 - ジクロロ - 1 - フルオロエタン (F 1 4 1 b) または 1 - クロロ - 1, 1 - ジフルオロエタン (F 1 4 2 b) である、項目 9 に記載の製剤。

(項目 1 1)

前記アルカンが、プロパン、ブタン、イソブタン、オクタフルオロプロパン (F 2 1 8)、ジフルオロメタン (H F A 3 2)、ペンタフルオロエタン (H F A 1 2 5)、1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエタン (H F A 1 3 4)、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン (H F A 1 3 4 a)、1, 1, 2 - トリフルオロエタン (H F A 1 4 3)、1, 1, 1 - トリフルオロエタン (H F A 1 4 3 a)、ジフルオロエタン (H F A 1 5 2 a) または 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン (H F A 2 2 7) である、項目 9 に記載の製剤。

(項目 1 2)

前記噴射剤が、0 . 1 重量 % から 5 0 重量 % の範囲の割合で存在する、項目 1 に記載の製剤。

(項目 1 3)

前記製剤が、4 . 5 から 7 . 5 の範囲の pH を有する、項目 1 に記載の製剤。

(項目 1 4)

賦形剤をさらに含む、項目 1 に記載の製剤。

(項目 1 5)

前記賦形剤が、水、緩衝水溶液、界面活性剤、揮発性液体、デンプン、ポリオール、造粒剤、微晶性セルロース、希釈剤、滑沢剤、酸、塩基、塩、乳剤、油、湿潤剤、キレート剤、抗酸化剤、滅菌溶液、錯化剤または崩壊剤である、項目 1 に記載の製剤。

(項目 1 6)

前記界面活性剤が、オレイン酸、塩化セチルピリジニウム、大豆レシチン、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレン - エチレンジアミンブロックコポリマー、ポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンブロックコポリマーまたはヒマシ油エトキシレートである、項目 1 5 に記載の製剤。

(項目 1 7)

前記揮発性液体が、エタノール、メタノール、イソプロパノールまたはその混合物である項目 1 5 に記載の製剤。

(項目 1 8)

局所浸透増強剤をさらに含む、項目 1 に記載の製剤。

(項目 1 9)

前記局所浸透増強剤が、スルホキシド、エーテル、界面活性剤、アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、ポリオール、アミド、テルペン、アルカノンまたは有機酸である、項目 1 8 に記載の製剤。

(項目 2 0)

前記分散製剤の中央粒径が約 1 . 0 から約 5 . 0 μ m である、項目 1 に記載の製剤。

(項目 2 1)

少なくとも１種の追加的な治療剤をさらに含む、項目１に記載の製剤。

(項目２２)

前記追加的な治療剤が、抗酸化剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗脈管形成剤、抗アポトーシス剤、血管内皮成長因子阻害剤、抗ウイルス剤、カルシニューリン阻害剤、コルチコステロイドまたは免疫調節剤である、項目２１に記載の製剤。

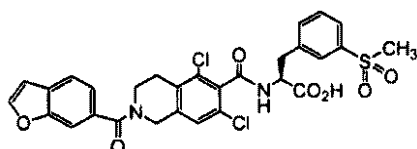
(項目２３)

前記製剤が、メチルパラベン約０．４％ｗ／ｗ；プロピルパラベン約０．０２％ｗ／ｗ；および前記ＬＦＡ－１アンタゴニスト約０．１％から約１０％ｗ／ｗを含む水溶液である、項目１に記載の製剤。

(項目２４)

前記ＬＦＡ－１アンタゴニストが、下記式を有する化合物である、項目６に記載の製剤。

【化１７】



(項目２５)

前記ＬＦＡ－１アンタゴニストが、項目２４に記載の化合物の形態Ａ、形態Ｂ、形態Ｃ、形態Ｄ、形態Ｅ、非晶質形態またはこれらの組合せのいずれかである、項目２４に記載の製剤。

(項目２６)

前記ＬＦＡ－１アンタゴニストが、項目２４に記載の化合物の形態Ａである、項目２５に記載の製剤。

(項目２７)

被験体における炎症性障害または免疫関連障害を治療する方法であって、それを必要とする前記被験体に、ＬＦＡ－１アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、エアゾール噴射剤とを含んでおり、被験体に投与された場合に、前記ＬＦＡ－１アンタゴニストが約２ｍＬ／分／ｋｇを超える全身クリアランス速度を有する、エアゾール製剤を投与することを含む方法。

(項目２８)

投与後に、投与後約３０分以内は、前記ＬＦＡ－１アンタゴニストが、前記製剤が適用された上皮表面の約１０ｍｍ内に治療有効濃度で存在し、血漿中では治療有効レベル未満で存在する、項目２７に記載の方法。

(項目２９)

前記ＬＦＡ－１アンタゴニストが、前記被験体に投与された場合に投与時点から約３０分以内は、約１０ｎＭより高い局所組織濃度を有する、項目２７に記載の方法。

(項目３０)

前記ＬＦＡ－１アンタゴニストが、前記被験体に投与された場合に投与時点から約３０分以内は、約１μＭより高い局所組織濃度および血漿中で測定して約１００ｎＭ未満の全身濃度を有する、項目２７に記載の方法。

(項目３１)

前記ＬＦＡ－１アンタゴニストの前記局所組織濃度が、被験体に投与された場合に少なくとも約８時間は、約１０ｎＭより高く維持される、項目２９に記載の方法。

(項目３２)

前記ＬＦＡ－１アンタゴニストの前記局所組織濃度は、前記製剤が適用された上皮表面の約１０ｍｍ内である、項目２９に記載の方法。

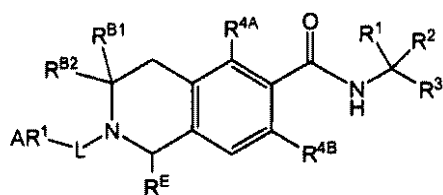
(項目３３)

前記 L F A - 1 アンタゴニストが直接競合アンタゴニストである、項目 27 に記載の方法。

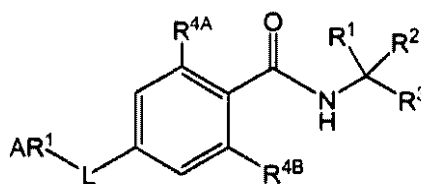
(項目 34)

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、下記の構造を有する式 (I) または (II) の化合物および / または薬学的に許容されるその塩またはエステルである、項目 27 に記載の方法：

【化 18】



(I)



(II)

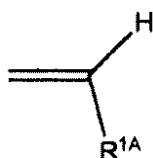
[式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素、アミノ酸側鎖、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-(CH_2)_m$ アリール、 $-(CH_2)_m$ ヘテロアリール (ここで、 m は 0 ~ 6 である)、 $-CH(R^{1A})(OR^{1B})$ 、 $-CH(R^{1A})(NHR^{1B})$ 、U - T - Q、または U - T - Q で場合により置換されている脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族もしくはヘテロ脂環式部分であり、

U は、存在しないか、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-SO_2N(R^{1A})-$ 、 $-N(R^{1A})-$ 、 $-N(R^{1A})C(=O)-$ 、 $-N(R^{1A})C(=O)-O-$ 、 $-N(R^{1A})C(=O)-N(R^{1B})-$ 、 $-N(R^{1A})-SO_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、 $-C(=O)-N(R^{1A})-$ 、 $-OC(=O)N(R^{1A})-$ 、 $-C(=N-R^{1E})-$ 、 $-C(=N-R^{1E})-O-$ 、 $-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-$ 、 $-O-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-$ 、 $-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-$ 、 $-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-O-$ 、 $-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-N(R^{1B})-$ 、 $-P(=O)(OR^{1A})-O-$ または $-P(=O)(R^{1A})-O-$ であり；

T は、存在しないか、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり；

Q は、水素、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、 $-OR^{1B}$ ； $-SR^{1B}$ ； $-N(R^{1B})_2$ 、 $-NHC(=O)OR^{1B}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{1B})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{1B}$ 、 $-NHOSO_2R^{1B}$ 、 $-NHOSO_2N(R^{1B})_2$ 、 $-NHOSO_2NHC(=O)OR^{1B}$ 、 $-NHC(=O)NHOSO_2R^{1B}$ 、 $-C(=O)NHC(=O)OR^{1B}$ 、 $-C(=O)NHC(=O)N(R^{1B})_2$ 、 $-C(=O)NHOSO_2R^{1B}$ 、 $-C(=O)NHOSO_2N(R^{1B})_2$ 、 $-C(=S)N(R^{1B})_2$ 、 $-SO_2R^{1B}$ 、 $-SO_2OR^{1B}$ 、 $-SO_2N(R^{1B})_2$ 、 $-SO_2-NHC(=O)OR^{1B}$ 、 $-OC(=O)-N(R^{1B})_2$ 、 $-OC(=O)R^{1B}$ 、 $-OC(=O)NHC(=O)R^{1B}$ 、 $-OC(=O)NHOSO_2R^{1B}$ 、 $-OSO_2R^{1B}$ または脂肪族ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、または R^1 および R^2 は一緒になって、脂環式または複素環式部分であるか、または一緒に、

【化 19】



であり、

R^{1A} および R^{1B} の各々の出現は独立に、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分、 $-C(=O)R^{1C}$ 、または $-C(=O)NR^{1C}R^{1D}$ であり；ここで、 R^{1C} および R^{1D} の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり； R^{1E} は、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分、 $-CN$ 、 $-OR^{1C}$ 、 $-NR^{1C}R^{1D}$ または $-SO_2R^{1C}$ であり；

R^3 は、 $-C(=O)OR^{3A}$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CH_2OR^{3A}$ 、 $-CH_2OC(=O)-$ アルキル、 $-C(=O)NH(R^{3A})$ 、 $-CH_2X^0$ であり； R^{3A} の各々の出現は独立に、水素、保護基、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール、ヘテロアルキルヘテロアリール部分であるか、または薬学的に許容される塩もしくはエステルであるか、または R^{3A} は、 R^1 および R^2 と一緒になって、複素環式部分を形成し；ここで、 X^0 は、F、Br または I から選択されるハロゲンであり；

R^{4A} および R^{4B} は独立に、F、Cl、Br または I から選択されるハロゲンであり； R^{B1} 、 R^{B2} および R^E は独立に、水素または置換もしくは非置換低級アルキルであり；

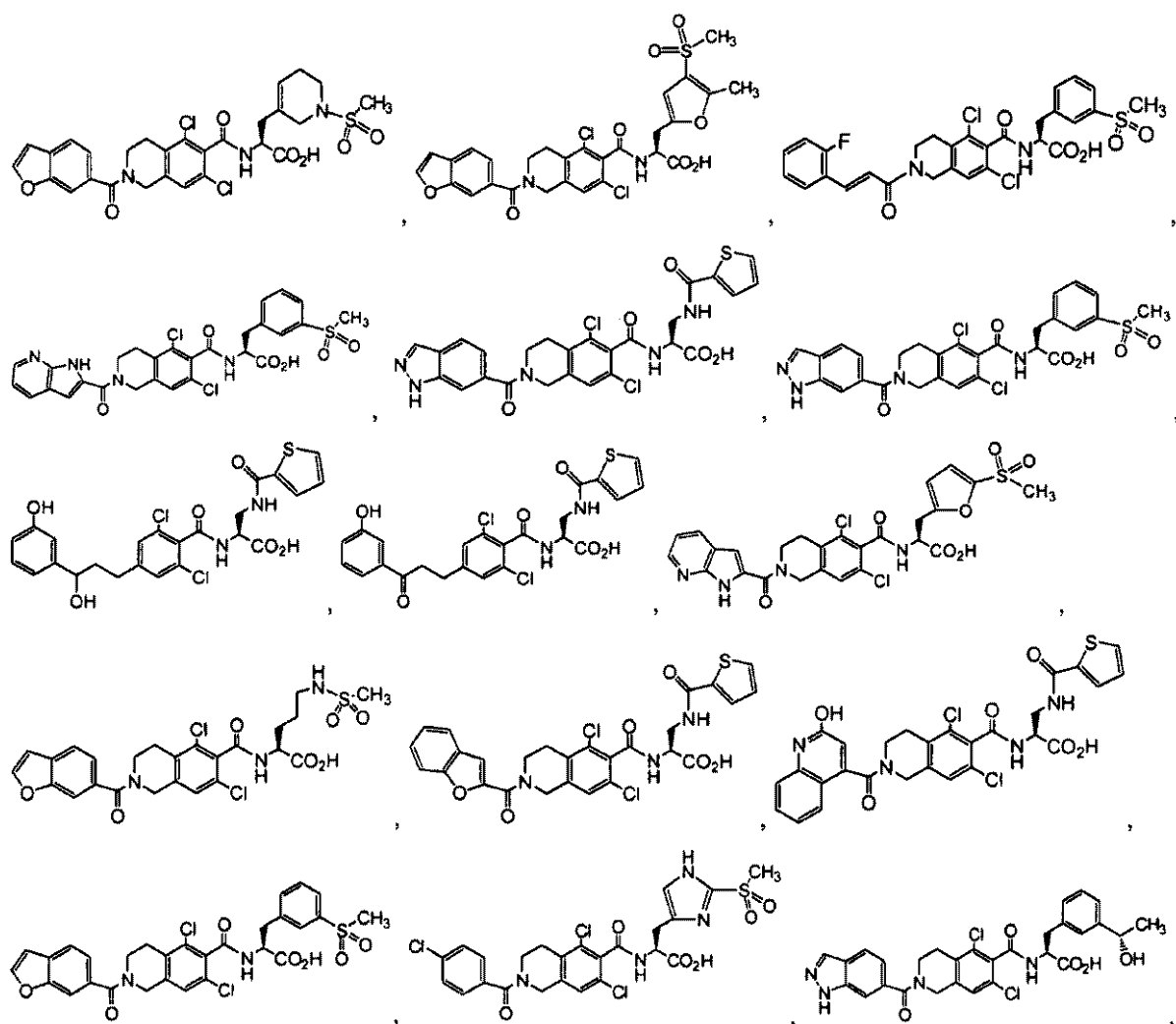
AR^1 は、単環式または多環式アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、脂環式または複素環式部分であり；

L は、存在しないか、または V - W - X - Y - Z であり、ここで、V、W、X、Y および Z の各々の出現は独立に、存在しないか、 $C=O$ 、 NR^{L1} 、 $-O-$ 、 $-C(R^{L1})=$ 、 $=C(R^{L1})-$ 、 $-C(R^{L1})(R^{L2})$ 、 $C(=N-OR^{L1})$ 、 $C(=NR^{L1})$ 、 $-N=$ 、 $S(O)_0-2$ ；置換もしくは非置換 C_1-6 アルケニリデンまたは C_2-6 アルケニリデン鎖であり、ここで、2 個までの非隣接メチレン単位は独立に、場合により $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(C=O)NR^{L3}$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L3}$ 、 $-NR^{L3}NR^{L4}$ 、 $-NR^{L3}NR^{L4}C(=O)-$ 、 $-NR^{L3}C(=O)-$ 、 $-NR^{L3}CO_2-$ 、 $NR^{L3}C(=O)NR^{L4}$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L3}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L3}$ 、 $-NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{L3}-$ により置き換えられており； R^{L3} および R^{L4} の各々の出現は独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシル；または脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分であり； R^{L1} および R^{L2} の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、アミノ、保護アミノ、チオ、保護チオ、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、カルボキシ、カルボキシアルキル、ホルミル、ホルミルオキシ、アジド、ニトロ、ウレイド、チオウレイド、チオシアナト、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、スルホンアミド、ベンズアミド、トシル、または脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であるか、または R^{L1} および R^{L2} の 1 つまたは複数の出現は、一緒になって、または V、W、X、Y または Z のいずれかと一緒になって、脂環式または複素環式部分を形成しているか、またはアリールまたはヘテロアリール部分を形成している]。

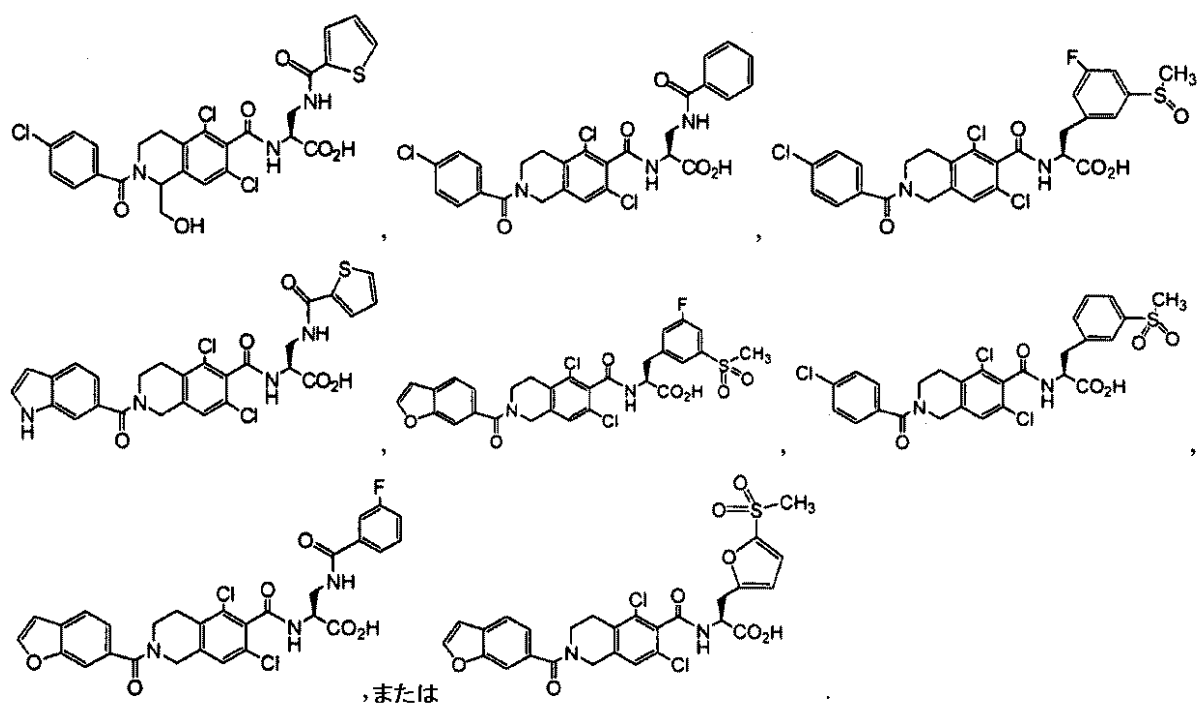
(項目 35)

前記 LFA - 1 アンタゴニストが下記式の 1 つを有する、項目 34 に記載の方法。

【化 2 0】



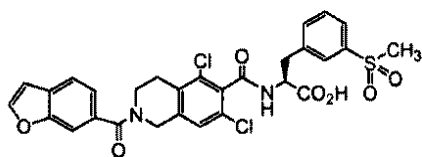
【化 2 1】



(項目 3 6)

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、下記式を有する化合物である、項目 3 5 に記載の方法。

【化 2 2】



(項目 3 7)

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、項目 3 6 に記載の化合物の形態 A、形態 B、形態 C、形態 D、形態 E または非晶質形態のいずれかである、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、項目 3 7 に記載の化合物の形態 A である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、T 細胞と I C A M - 1 との結合を、約 1 0 0 n M の濃度で約 5 0 % 以上阻害する、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記分散剤の中央粒径が約 1 . 0 から約 5 . 0 μ m である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記製剤を、皮膚、眼、口、鼻、腔粘膜または肛門粘膜に適用する、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記噴射剤が、フルオロカーボン、アルカンガス、気体エーテル、ハロゲン化物含有ガス、希ガス、圧縮空気、不活性ガス、乾燥空気、通常の空気または泡である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記フルオロクロロカーボンが、トリクロロ - モノフルオロメタン (F 1 1)、ジクロロジフルオロメタン (F 1 2)、モノクロロトリフルオロメタン (F 1 3)、ジクロロ - モノフルオロメタン (F 2 1)、モノクロロジフルオロメタン (F 2 2)、モノクロロモノフルオロメタン (F 3 1)、1 , 1 , 2 - トリクロロ - 1 , 2 , 2 - トリフルオロエタン (F 1 1 3)、1 , 2 - ジクロロ - 1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエタン (F 1 1 4)、1 - クロロ - 1 , 1 , 2 , 2 , 2 - ペンタフルオロエタン (F 1 1 5)、2 , 2 - ジクロロ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロエタン (F 1 2 3)、1 , 2 - ジクロロ - 1 , 1 , 2 - トリフルオロエタン (F 1 2 3 a)、2 - クロロ - 1 , 1 , 1 , 2 - テトラフルオロエタン (F 1 2 4)、2 - クロロ - 1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエタン (F 1 2 4 a)、1 , 2 - ジクロロ - 1 , 1 - ジフルオロエタン (1 3 2 b)、1 - クロロ - 1 , 2 , 2 - トリフルオロエタン (F 1 3 3)、2 - クロロ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロエタン (F 1 3 3 a)、1 , 1 - ジクロロ - 1 - フルオロエタン (F 1 4 1 b) または 1 - クロロ - 1 , 1 - ジフルオロエタン (F 1 4 2 b) である、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記アルカンガスが、プロパン、ブタン、イソブタン、オクタフルオロプロパン (F 2 1 8)、ジフルオロメタン (H F A 3 2)、ペンタフルオロエタン (H F A 1 2 5)、1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエタン (H F A 1 3 4)、1 , 1 , 1 , 2 - テトラフルオロエタン (H F A 1 3 4 a)、1 , 1 , 2 - トリフルオロエタン (H F A 1 4 3)、1 , 1 , 1 - トリフルオロエタン (H F A 1 4 3 a)、ジフルオロエタン (H F A 1 5 2 a) または 1 , 1 , 1 , 2 , 3 , 3 , 3 - ヘプタフルオロプロパン (H F A 2 2 7) である、

項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記噴射剤が、0 . 1 重量 % から 5 0 重量 % の範囲の割合で存在する、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 4 6)

賦形剤をさらに含む、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記賦形剤が、水、緩衝水溶液、界面活性剤、揮発性液体、デンプン、ポリオール、造粒剤、微晶性セルロース、希釈剤、滑沢剤、酸、塩基、塩、乳剤、油、湿潤剤、キレート剤、抗酸化剤、滅菌溶液、錯化剤または崩壊剤である、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記製剤が、オレイン酸、塩化セチルピリジニウム、大豆レシチン、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレン - エチレンジアミンブロックコポリマー、ポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンブロックコポリマーまたはヒマシ油エトキシレートである界面活性剤を含む、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記揮発性液体が、エタノール、メタノール、イソプロパノールまたはその混合物である、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記エアゾール製剤が少なくとも 1 種の追加的な治療剤をさらに含む、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記追加的な治療剤が、抗酸化剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗脈管形成剤、抗アポトーシス剤、血管内皮成長因子阻害剤または抗ウイルス剤である、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記製剤がネブライザーにより投与される、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記ネブライザーが、噴霧式、ジェット、超音波、電子または振動多孔性プレートネブライザーである、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記製剤が、加圧定量噴霧ユニットにより投与される、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記炎症性障害または免疫障害が、眼内炎症、眼周囲炎症、眼表面炎症、角結膜炎、乾性角結膜炎 (K C S 、 別 名 ド ラ イ ア イ) 、 シ ェ ー グ レ ン 症 候 群 の 患 者 で の K C S 、 ア レ ル ギ ー 性 結 膜 炎 、 プ ド ウ 膜 炎 、 コ ン タ ク ト レ ン ズ の 装 着 に よ る 眼 の 炎 症 、 コ ン タ ク ト レ ン ズ の 装 着 に よ る 角 膜 の 炎 症 、 コ ン タ ク ト レ ン ズ の 装 着 に よ る 眼 周 囲 組 織 の 炎 症 、 手 術 後 の 眼 の 炎 症 、 眼 内 炎 症 、 網 膜 炎 、 浮 腫 、 網 膜 障 害 、 角 膜 炎 症 、 グ レ ー ブ ス 病 (バ セ ド ウ 病) ま た は グ レ ー ブ ス 眼 症 で あ る 、 項 目 2 7 に 記 載 の 方 法 。

(項目 5 6)

前記炎症性障害または免疫障害が、乾癬、刺激性接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、免疫学的に媒介される障害の皮膚発現、脱毛症、円形脱毛症、成人呼吸窮迫症候群、肺線維症、水腫性硬化症 (s c l e r e d o m a) 、 癬 痕 形 成 、 慢 性 閉 塞 性 肺 疾 患 (C O P D) 、 ア ト ピ ー 性 皮 膚 炎 、 腎 臓 移 植 に よ る 炎 症 、 喘 息 、 化 膿 性 汗 腺 炎 、 関 節 リ ウ マ チ 、 乾 癬 性 関 節 炎 、 シ ェ ー グ レ ン 症 候 群 、 プ ド ウ 膜 炎 、 移 植 片 対 宿 主 疾 患 (G V H D) 、 口 腔 扁 平 苔 癬 、 関 節 痛 ま た は 臍 島 細 胞 移 植 炎 症 で あ る 、 項 目 2 7 に 記 載 の 方 法 。

(項目 5 7)

項目 1 に記載の製剤を含有する密閉コンテナを含むエアゾールデバイス。

(項目 5 8)

前記デバイスが定量噴霧吸入器である、項目 5 7 に記載のエアゾールデバイス。

(項目 5 9)

前記デバイスがネブライザーである、項目 5 7 に記載のエアゾールデバイス。

(項目 6 0)

項目 1 に記載の製剤を含有するバイアル。

(項目 6 1)

項目 6 0 に記載のバイアルを含有する定量噴霧吸入器。