

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-502160

(P2006-502160A)

(43) 公表日 平成18年1月19日(2006.1.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 K 9/72	4 C O 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 47/06 (2006.01)	A 6 1 K 47/06	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-534386 (P2004-534386)	(71) 出願人	503469762
(86) (22) 出願日	平成15年9月3日 (2003.9.3)		ケイオウエス ライフ サイエンスイズ,
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月13日 (2005.4.13)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/027245		アメリカ合衆国, フロリダ州 33131
(87) 国際公開番号	W02004/022035		, マイアミ, 25ス フロア, ブリッケル
(87) 国際公開日	平成16年3月18日 (2004.3.18)		ペイ ドライブ 1001
(31) 優先権主張番号	10/234,825	(74) 代理人	100088029
(32) 優先日	平成14年9月3日 (2002.9.3)		弁理士 保科 敏夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	アジェイ, アクウィート
			アメリカ合衆国, ニュージャージー州 O
			8807, ブリッジウォーター, ティルマ
			ン コート 15番地
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 水安定化エアゾル薬剤組成

(57) 【要約】

この発明は、懸濁エアゾル薬剤組成に関する。さらに詳しくは、粒子化した薬剤、すなわち、少なくとも2つの粒子化した薬剤と、プロペラント、および水付加を含む安定剤とから構成される薬剤組成である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

エアゾル薬剤組成を安定化させる方法であり、懸濁薬剤組成が、(a)治療上有効な量の微粒子化した薬剤と、(b)流体プロペラントとを備え、さらに、エアゾル薬剤組成の全重量の約300ppmから約2000ppmの水付加を含む安定剤を加えることによって、攪拌した後で、再現性のある薬剤投与を妨げるような速さで薬剤が沈殿せず、上かすが生ぜず、あるいは凝集が生じない方法。

【請求項 2】

前記薬剤が、アルブテロール、アトロピン、ブデゾニド、クロモリン、エピネフリン、エフェドリン、フェンタニール、フルニソリド、フォルモテロール、イプラトロピウム臭化物、イソプロテレノール、ピアブテロール(pirbuterol)、プレドニソロン、トリアムシノロンアセトニド、サルメテロール、アミロライド、フルチカゾン、(－)4－アミノ－3,5－ジクロロ－ α －[[－[6(2－ピリジニル)エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼン－メタノール、ならびに前記した医薬の調剤上許可能なエステル、水和物、および溶媒和物の中から選択される、請求項1の方法。

【請求項 3】

前記薬剤が、ブデソニド、フォルモテロール、あるいはフルチカゾンである、請求項2の方法。

【請求項 4】

前記薬剤が、フルチカゾンである、請求項1の方法。

【請求項 5】

前記薬剤が、フルチカゾンおよび抗コリン作用薬である、請求項1の方法。

【請求項 6】

前記プロペラントが、1,1,1,2－テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3－ヘプタフルオロプロパン、あるいはその混合物の中から選択される、請求項1の方法。

【請求項 7】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の約500ppmから約2000ppmの量存在する、請求項1の方法。

【請求項 8】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の約500ppmから約700ppmの量存在する、請求項7の方法。

【請求項 9】

前記エアゾル薬剤組成が、所定用量バルブをもつエアゾル容器に入っている、請求項1の方法。

【請求項 10】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の約500ppmから約2000ppmの量存在する、請求項1の方法。

【請求項 11】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の約500ppmから約700ppmの量存在する、請求項1の方法。

【請求項 12】

懸濁エアゾル薬剤組成であって、(a)治療上有効な量の微粒子化したものであり、ベクロメタゾン化合物の溶媒和物を含まない薬剤と、(b)流体プロペラントと、(c)組成中の発生期の水に加えて、エアゾル薬剤組成の全重量の約300ppmから約2000ppmの水を含む安定剤とから構成され、しかも、(イ)前記薬剤、プロペラント、および水を組み合わせるか、あるいは前記前記薬剤およびプロペラントを組み合わせた後、水を付加するかのいずれか一方、および(ロ)前記薬剤、プロペラントおよび水を分散させること、によって得る、エアゾル薬剤組成。

【請求項 13】

前記溶媒和物が、ジプロピオン酸ベクロメタゾン－水和物である、請求項 1 2 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 1 4】

前記薬剤が、アルブテロール、アトロピン、ブデゾニド、クロモリン、エピネフリン、エフェドリン、フェンタニール、フルニソリド、フォルモテロール、イプラトロピウム臭化物、イソプロテレノール、ピアブテロール (pirbuterol)、プレドニソロン、トリアムシノロンアセトニド、サルメテロール、アミロライド、フルチカゾン、フルチカゾンのエステル、(－) 4－アミノ－3, 5－ジクロロ－. α.－[[－[6 (2－ピリジニル) エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼン－メタノール、ならびに前記した医薬の調剤上許容可能な水和物、塩および溶媒和物の中から選択される、請求項 1 3 のエアゾル薬剤組成。 10

【請求項 1 5】

前記薬剤が、ブデソニド、フォルモテロール、あるいはフルチカゾンである、請求項 1 4 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 1 6】

前記薬剤が、フルチカゾンである、請求項 1 3 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 1 7】

前記薬剤が、フルチカゾンおよび抗コリン作用薬である、請求項 1 3 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 1 8】

20

前記プロペラントが、1, 1, 1, 2－テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3－ヘプタフルオロプロパン、あるいはその混合物の中から選択される、請求項 1 3 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 1 9】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の約 5 0 0 p p m から約 2 0 0 0 p p m の量存在する、請求項 1 3 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 2 0】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の約 5 0 0 p p m から約 7 0 0 p p m の量存在する、請求項 1 9 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 2 1】

30

前記エアゾル薬剤組成が、所定用量バルブをもつエアゾル容器に入っている、請求項 1 3 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 2 2】

経口あるいは経鼻による吸入で治療可能な動物の症状を治療する方法であって、請求項 1 2 のエアゾル薬剤組成を経口あるいは経鼻による吸入によって前記動物に投与する方法。

【請求項 2 3】

請求項 1 2 に記載するエアゾル薬剤組成が入っている、所定用量吸入器。

【請求項 2 4】

前記薬剤が、フルチカゾン、または、フルチカゾンおよび抗コリン作用薬である、請求項 2 3 の所定用量吸入器。 40

【請求項 2 5】

前記薬剤が、アルブテロール、アトロピン、ブデゾニド、クロモリン、エピネフリン、エフェドリン、フェンタニール、フルニソリド、フォルモテロール、イプラトロピウム臭化物、イソプロテレノール、ピアブテロール (pirbuterol)、プレドニソロン、トリアムシノロンアセトニド、サルメテロール、アミロライド、フルチカゾン、フルチカゾンのエステル、(－) 4－アミノ－3, 5－ジクロロ－. α.－[[－[6 (2－ピリジニル) エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼン－メタノール、ならびに前記した医薬の調剤上許容可能な水和物、塩および溶媒和物の中から選択される、請求項 2 3 の所定用量吸入器。

50

【請求項 26】

前記プロペラントが、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン、あるいはその混合物の中から選択される、請求項 23 の所定用量吸入器。

【請求項 27】

前記薬剤が、トリアムシノロンアセトニドを含む、請求項 26 の所定用量吸入器。

【請求項 28】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の約 500 ppm から約 700 ppm の量存在する、請求項 27 の所定用量吸入器。

【請求項 29】

エアゾル薬剤組成であって、(a) 治療上有効な量の微粒子化したものであり、ベクロメタゾン化合物の溶媒和物とは別の薬剤と、(b) プロペラントと、(c) 共溶媒と、(d) 組成中の発生期の水に加えて、エアゾル薬剤組成の全重量の約 300 ppm から約 2000 ppm の水を含む安定剤とから構成され、しかも、(イ) 前記薬剤、プロペラント、および水を組み合わせるか、あるいは前記前記薬剤およびプロペラントならびに共溶媒を組み合わせた後、水を付加するかのいずれか一方、および(ロ) 前記薬剤、プロペラント、共溶媒および水を分散させること、によって得る、エアゾル薬剤組成。

【請求項 30】

前記薬剤が、アルブテロール、アトロピン、ブデゾニド、クロモリン、エピネフリン、エフェドリン、フェンタニール、フルニソリド、フォルモテロール、イプラトロピウム臭化物、イソプロテレノール、ピアブテロール (pirbuterol)、プレドニソロン、トリアムシノロンアセトニド、サルメテロール、アミロライド、フルチカゾン、(−) 4-アミノ-3, 5-ジクロロ- α -[[-[6 (2-ピリジニル) エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼン-メタノール、ならびに前記した医薬の調剤上許容可能な塩、エステル、水和物、および溶媒和物の中から選択される、請求項 29 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 31】

前記薬剤が、アルブテロール、アトロピン、ブデゾニド、クロモリン、エピネフリン、エフェドリン、フェンタニール、フルニソリド、フォルモテロール、イプラトロピウム臭化物、イソプロテレノール、ピアブテロール (pirbuterol)、プレドニソロン、トリアムシノロンアセトニド、サルメテロール、アミロライド、フルチカゾン、(−) 4-アミノ-3, 5-ジクロロ- α -[[-[6 (2-ピリジニル) エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼン-メタノール、ならびに前記した医薬の調剤上許容可能なエステルおよび溶媒和物の中から選択される、請求項 29 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 32】

前記薬剤が、トリアムシノロンアセトニド、ブデゾニド、フォルモテロール、あるいはフルチカゾンを含む、請求項 29 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 33】

前記共溶媒が、エタノールである、請求項 29 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 34】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の 500 ppm から 2000 ppm の量存在する、請求項 29 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 35】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の 500 ppm から 700 ppm の量存在する、請求項 29 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 36】

経口あるいは経鼻による吸入で治療可能な動物の症状を治療する方法であって、請求項 29 のエアゾル薬剤組成を経口あるいは経鼻による吸入によって前記動物に投与する方法。

【請求項 37】

所定用量バルブをもつエアゾル容器に入っている、請求項 29 のエアゾル薬剤組成。

10

20

30

40

50

【請求項 38】

請求項 29 に記載するエアゾル薬剤組成が入っている、所定用量吸入器。

【請求項 39】

前記薬剤が、アルブテロール、アトロピン、ブデゾニド、クロモリン、エピネフリン、エフェドリン、フェンタニール、フルニソリド、フォルモテロール、イプラトロピウム臭化物、イソプロテレノール、ピアブテロール (pirbuterol)、プレドニソロン、トリウムシノロンアセトニド、サルメテロール、アミロライド、フルチカゾン、(－) 4－アミノ－3, 5－ジクロロー．α．－[[－[6 (2－ピリジニル) エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼン－メタノール、ならびに前記した医薬の調剤上許容可能な水和物、塩および溶媒和物の中から選択される、請求項 38 の所定用量吸入器。

10

【請求項 40】

前記プロペラントが、1, 1, 1, 2－テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3－ヘプタフルオロプロパン、あるいはその混合物の中から選択される、請求項 39 の所定用量吸入器。

【請求項 41】

前記薬剤が、トリウムシノロンアセトニド、ブデゾニド、フォルモテロール、あるいはフルチカゾンであり、しかも、前記共溶媒がエタノールである、請求項 40 の所定用量吸入器。

【請求項 42】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の 500 ppm から 700 ppm の量存在する、請求項 41 の所定用量吸入器。

20

【請求項 43】

エアゾル薬剤組成であって、(a) 治療上有効な量の微粒子化したものであり、ベクロメタゾン化合物の溶媒和物を含まない薬剤と、(b) プロペラントと、(c) 必要に応じて、共溶媒と、(d) 組成中の発生期の水に加えて、エアゾル薬剤組成の全重量の約 300 ppm から約 2000 ppm の水を含む安定剤とから構成される、エアゾル薬剤組成。

【請求項 44】

前記薬剤が、アルブテロール、アトロピン、ブデゾニド、クロモリン、エピネフリン、エフェドリン、フェンタニール、フルニソリド、フォルモテロール、イプラトロピウム臭化物、イソプロテレノール、ピアブテロール (pirbuterol)、プレドニソロン、トリウムシノロンアセトニド、サルメテロール、アミロライド、フルチカゾン、(－) 4－アミノ－3, 5－ジクロロー．α．－[[－[6 (2－ピリジニル) エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼン－メタノール、ならびに前記した医薬の調剤上許容可能な水和物、塩および溶媒和物の中から選択されるものであり、しかも、前記プロペラントが、1, 1, 1, 2－テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3－ヘプタフルオロプロパン、あるいはその混合物の中から選択されるものである、請求項 43 のエアゾル薬剤組成。

30

【請求項 45】

共溶媒が存在する、請求項 44 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 46】

前記薬剤が、トリウムシノロンアセトニド、ブデゾニド、フォルモテロール、あるいはフルチカゾンである、請求項 44 のエアゾル薬剤組成。

40

【請求項 47】

エアゾル薬剤組成であって、(a) 治療上有効な量の微粒子化したものであり、ベクロメタゾン化合物の溶媒和物を含まない、少なくとも 2 つの異なる薬剤と、(b) プロペラントと、(c) 組成中の発生期の水に加えて、エアゾル薬剤組成の全重量の約 300 ppm から約 2000 ppm の水を含む安定剤とから構成され、しかも、(イ) 前記薬剤、プロペラント、および水を組み合わせるか、あるいは前記前記薬剤およびプロペラントを組み合わせた後、水を付加するかのいずれか一方、および(ロ) 前記薬剤、プロペラントおよび水を分散させること、によって得る、エアゾル薬剤組成。

【請求項 48】

50

前記薬剤の一つが、アルブテロール、アトロピン、ブデゾニド、クロモリン、エピネフリン、エフェドリン、フェンタニール、フルニソリド、フォルモテロール、イプラトロピウム臭化物、イソプロテレノール、ピアブテロール (pirbuterol)、プレドニソロン、トリウムシノロンアセトニド、サルメテロール、アミロライド、フルチカゾン、(－) 4－アミノ－3, 5－ジクロロー．α．－[[－[6 (2－ピリジニル) エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼン－メタノール、ならびに前記した医薬の調剤上許容可能な水和物、塩および溶媒和物の中から選択される、請求項 47 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 49】

前記薬剤の組み合わせが、β 2－アドレナリン作用アゴニスト、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、ヒスタミンアンタゴニスト、非ステロイド炎症抑制剤、およびロイコトリエンモジュレータの中から選択される、請求項 47 のエアゾル薬剤組成。 10

【請求項 50】

前記 β 2－アドレナリン作用アゴニストが、アルブテロール、フォルモテロール、または、それらの治療上許容可能な塩、エステルあるいは光学的か幾何学的な異性体である、請求項 49 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 51】

前記コルチステロイドが、モメタゾン、ヒドロコチゾン、フルドロコチゾン、デksametaゾン、プレドニゾン、コルチゾン、アルドステロンヘミアセタール、ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリウムシノロンアセトニド、プロピオン酸ブデゾニド、プロピオン酸フルチカゾン、フラニソリド、ならびに前記した医薬の治療上許容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物および光学的か幾何学的な異性体である、請求項 49 のエアゾル薬剤組成。 20

【請求項 52】

前記抗コリン作用薬が、クロモリン、または、その治療上許容可能な塩あるいはエステルである、請求項 49 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 53】

前記ロイコトリエンモジュレータが、[1－ホルミル－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1－(ヒドロキシカルバモイル)－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1－((2－カルボキシエチル)カルバモイル－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1－((2－テトラゾリルエチル)カルバモイル－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1－(メチルフェニルカルバモイル)－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1－(ジフェニルカルバモイル)－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1－カルバモイル－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルトトリルスルフォニルベンズアミド、および[1－(ピロリジンカルボニル)－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルトトリルスルフォニルベンズアミド、ならびに、前記したものの塩であり調剤上許容されるもの、および以上のものの混合物の中から選択される、請求項 49 のエアゾル薬剤組成。 30 40

【請求項 54】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよび β 2－アドレナリン作用アゴニストを含む、請求項 47 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 55】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよび抗コリン作用薬を含む、請求項 47 の 50

エアゾル薬剤組成。

【請求項 5 6】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよびロイコトリエンモジュレータを含む、請求項 4 7 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 5 7】

前記の組み合わせに、コルチコステロイド、 β 2-アドレナリン作用アゴニストおよびロイコトリエンモジュレータを含む、請求項 4 7 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 5 8】

前記コルチコステロイドが、フルチカゾンあるいはプロピオン酸フルチカゾンである、請求項 5 4 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 5 9】

前記の組み合わせに、 β 2-アドレナリン作用アゴニストあるいはロイコトリエンモジュレータ、または β 2-アドレナリン作用アゴニストおよび抗コリン作用薬を含む、請求項 4 7 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 6 0】

前記の組み合わせに、非ステロイド炎症抑制剤あるいはヒスタミンアンタゴニストを含む、請求項 4 7 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 6 1】

前記プロペラントが、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン、あるいはその混合物の中から選択される、請求項 4 7 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 6 2】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の約 5 0 0 p p m から約 2 0 0 0 p p m の量存在する、請求項 4 7 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 6 3】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の 5 0 0 p p m から 7 0 0 p p m の量存在する、請求項 6 1 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 6 4】

所定用量バルブをもつエアゾル容器に入っている、請求項 4 7 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 6 5】

経口あるいは経鼻による吸入で治療可能な動物の症状を治療する方法であって、請求項 4 7 のエアゾル薬剤組成を経口あるいは経鼻による吸入によって前記動物に投与する方法。

【請求項 6 6】

請求項 4 7 に記載するエアゾル薬剤組成が入っている、所定用量吸入器。

【請求項 6 7】

前記プロペラントが、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン、およびその混合物の中から選択される、請求項 6 6 の所定用量吸入器。

【請求項 6 8】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の 5 0 0 p p m から 7 0 0 p p m の量存在する、請求項 6 6 の所定用量吸入器。

【請求項 6 9】

エアゾル薬剤組成であって、(a) 治療上有効な量の微粒子化したものであり、ベクロメタゾン化合物の溶媒和物を含まない薬剤と、(b) プロペラントと、(c) 共溶媒と、(d) 組成中の発生期の水に加えて、エアゾル薬剤組成の全重量の約 3 0 0 p p m から約 2 0 0 0 p p m の水を含む安定剤とから構成され、しかも、(イ) 前記薬剤、プロペラント、共溶媒および水を組み合わせるか、あるいは前記前記薬剤、プロペラントおよび共溶媒を組み合わせた後、水を付加するかのいずれか一方、および(ロ) 前記薬剤、プロペラント、共溶媒および水を分散させること、によって得る、エアゾル薬剤組成。

10

20

30

40

50

【請求項 70】

前記薬剤の一つが、アルブテロール、アトロピン、ブデゾニド、クロモリン、エピネフリン、エフェドリン、フェンタニール、フルニソリド、フォルモテロール、イプラトロピウム臭化物、イソプロテレノール、ピアブテロール (pirbuterol)、プレドニソロン、トリアムシノロンアセトニド、サルメテロール、アミロライド、フルチカゾン、(－) 4－アミノ－3, 5－ジクロロー．α．－[[－[6 (2－ピリジニル) エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼン－メタノール、ならびに前記したものの調剤上許容可能な塩、エステル、水和物および溶媒和物の中から選択される、請求項 69 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 71】

前記薬剤の組み合わせが、β 2－アドレナリン作用アゴニスト、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、ヒスタミンアンタゴニスト、非ステロイド炎症抑制剤、およびロイコトリエンモジュレータの中から選択される、請求項 69 のエアゾル薬剤組成。

10

【請求項 72】

前記薬剤の組み合わせが、β 2－アドレナリン作用アゴニスト、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、ヒスタミンアンタゴニスト、非ステロイド炎症抑制剤、およびロイコトリエンモジュレータの中から選択される、請求項 71 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 73】

前記薬剤の組み合わせが、β 2－アドレナリン作用アゴニスト、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、ヒスタミンアンタゴニスト、非ステロイド炎症抑制剤、およびロイコトリエンモジュレータの中から選択される、請求項 69 のエアゾル薬剤組成。

20

【請求項 74】

前記抗コリン作用薬が、クロモリン、または、その治療上許容可能な塩あるいはエステルである、請求項 71 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 75】

前記抗コリン作用薬が、クロモリン、または、その治療上許容可能な塩あるいはエステルである、請求項 71 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 76】

前記抗コリン作用薬が、クロモリン、または、その治療上許容可能な塩あるいはエステルである、請求項 71 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 77】

前記抗コリン作用薬が、クロモリン、または、その治療上許容可能な塩あるいはエステルである、請求項 71 のエアゾル薬剤組成。

30

【請求項 78】

前記ロイコトリエンモジュレータが、[1－ホルミル－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1－(ヒドロキシカルバモイル)－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1－((2－カルボキシエチル)カルバモイル－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1－((2－テトラゾリルエチル)カルバモイル－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1－(メチルフェニルカルバモイル)－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1－(ジフェニルカルバモイル)－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1－カルバモイル－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルトトリルスルフォニルベンズアミド、および[1－(ピロリジンカルボニル)－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルト

40

50

トリルスルフォニルベンズアミド、ならびに、前記したものの塩であり調剤上許容されるもの、および以上のものの混合物の中から選択される、請求項 69 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 79】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよび β 2-アドレナリン作用アゴニストを含む、請求項 69 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 80】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよび抗コリン作用薬を含む、請求項 69 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 81】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよびロイコトリエンモジュレータを含む、請求項 69 のエアゾル薬剤組成。 10

【請求項 82】

前記の組み合わせに、コルチコステロイド、 β 2-アドレナリン作用アゴニストおよびロイコトリエンモジュレータを含む、請求項 69 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 83】

前記コルチコステロイドが、フルチカゾンあるいはプロピオン酸フルチカゾンである、請求項 79 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 84】

前記の組み合わせに、 β 2-アドレナリン作用アゴニストあるいはロイコトリエンモジュレータ、または β 2-アドレナリン作用アゴニストおよび抗コリン作用薬を含む、請求項 69 のエアゾル薬剤組成。 20

【請求項 85】

前記の組み合わせに、非ステロイド炎症抑制剤あるいはヒスタミンアンタゴニストを含む、請求項 69 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 86】

共溶媒がエタノールである、請求項 69 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 87】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の約 500 ppm から約 2000 ppm の量存在する、請求項 69 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 88】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の 500 ppm から 700 ppm の量存在する、請求項 69 のエアゾル薬剤組成。 30

【請求項 89】

経口あるいは経鼻による吸入で治療可能な動物の症状を治療する方法であって、請求項 69 のエアゾル薬剤組成を経口あるいは経鼻による吸入によって前記動物に投与する方法。

【請求項 90】

請求項 69 に記載するエアゾル薬剤組成が入っている、所定用量吸入器。

【請求項 91】

前記プロペラントが、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン、およびその混合物の中から選択される、請求項 69 の所定用量吸入器。 40

【請求項 92】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の 500 ppm から 700 ppm の量存在する、請求項 69 の所定用量吸入器。

【請求項 93】

エアゾル薬剤組成であって、(a) 治療上有効な量の微粒子化したものであり、ベクロメタゾン化合物の溶媒和物を含まない、少なくとも 2 つの異なる薬剤と、(b) プロペラントと、(c) 必要に応じて、共溶媒と、(d) 組成中の発生期の水に加えて、エアゾル薬剤組成の全重量の約 300 ppm から約 2000 ppm の水を含む安定剤とから構成さ 50

れる、エアゾル薬剤組成。

【請求項 9 4】

前記薬剤の一つが、アルブテロール、アトロピン、ブデゾニド、クロモリン、エピネフリン、エフェドリン、フェンタニール、フルニソリド、フォルモテロール、イプラトロピウム臭化物、イソプロテレノール、ピアブテロール (pirbuterol)、プレドニソロン、トリアムシノロンアセトニド、サルメテロール、アミロライド、フルチカゾン、(－) 4－アミノ－3, 5－ジクロロー． α ．－[[－[6 (2－ピリジニル) エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼン－メタノール、ならびに前記したものの調剤上許容可能な塩、エステル、水和物および溶媒和物の中から選択され、しかも、前記プロペラントが、1, 1, 1, 2－テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3－ヘプタフルオロプロパン、およびその混合物の中から選択される、請求項 9 3 のエアゾル薬剤組成。 10

【請求項 9 5】

共溶媒が存在する、請求項 9 3 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 9 6】

前記薬剤の組み合わせが、 β 2－アドレナリン作用アゴニスト、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、ヒスタミンアンタゴニスト、非ステロイド炎症抑制剤、およびロイコトリエンモジュレータの中から選択される、請求項 9 3 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 9 7】

前記 β 2－アドレナリン作用アゴニストが、アルブテロール、フォルモテロール、または、それらの治療上許容可能な塩、エステルあるいは光学的か幾何学的な異性体である、請求項 9 6 のエアゾル薬剤組成。 20

【請求項 9 8】

前記コルチステロイドが、モメタゾン、ヒドロコチゾン、フルドロコルチゾン、デキサメタゾン、プレドニゾン、コルチゾン、アルドステロンヘミアセタール、ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、プロピオン酸ブデゾニド、プロピオン酸フルチカゾン、フラニソリド、ならびに前記した医薬の治療上許容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物および光学的か幾何学的な異性体である、請求項 9 6 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 9 9】

前記抗コリン作用薬が、クロモリン、または、その治療上許容可能な塩あるいはエステルである、請求項 9 6 のエアゾル薬剤組成。 30

【請求項 1 0 0】

前記ロイコトリエンモジュレータが、[1－ホルミル－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルト－トリルスルフォニルベンズアミド、[1－(ヒドロキシカルバモイル)－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルト－トリルスルフォニルベンズアミド、[1－((2－カルボキシエチル)カルバモイル－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルト－トリルスルフォニルベンズアミド、[1－((2－テトラゾリルエチル)カルバモイル－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルト－トリルスルフォニルベンズアミド、[1－(メチルフェニルカルバモイル)－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルト－トリルスルフォニルベンズアミド、[1－(ジフェニルカルバモイル)－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルト－トリルスルフォニルベンズアミド、[1－カルバモイル－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルト－トリルスルフォニルベンズアミド、および[1－(ピロリジンカルボニル)－5－(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ－1 H－インドール－3－イルメチル]－3－メトキシ－N－オルト－トリルスルフォニルベンズアミド、ならびに、前記したものの塩であり調剤上許容される 40 50

もの、および以上のものの混合物の中から選択される、請求項 9 6 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 1 0 1】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよび β 2-アドレナリン作用アゴニストを含む、請求項 9 3 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 1 0 2】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよび抗コリン作用薬を含む、請求項 9 3 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 1 0 3】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよびロイコトリエンモジュレータを含む、請求項 9 3 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 1 0 4】

前記の組み合わせに、コルチコステロイド、 β 2-アドレナリン作用アゴニストおよびロイコトリエンモジュレータを含む、請求項 9 3 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 1 0 5】

前記コルチコステロイドが、フルチカゾンあるいはプロピオン酸フルチカゾンである、請求項 1 0 2 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 1 0 6】

前記の組み合わせに、 β 2-アドレナリン作用アゴニストあるいはロイコトリエンモジュレータ、または β 2-アドレナリン作用アゴニストおよび抗コリン作用薬を含む、請求項 9 3 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 1 0 7】

前記の組み合わせに、非ステロイド炎症抑制剤あるいはヒスタミンアンタゴニストを含む、請求項 9 3 のエアゾル薬剤組成。

【請求項 1 0 8】

経口あるいは経鼻による吸入で治療可能な動物の症状を治療する方法であって、請求項 9 3 のエアゾル薬剤組成を経口あるいは経鼻による吸入によって前記動物に投与する方法。

【請求項 1 0 9】

請求項 9 3 に記載するエアゾル薬剤組成が入っている、所定用量吸入器。

【請求項 1 1 0】

前記プロペラントが、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン、およびその混合物の中から選択される、請求項 1 0 9 の所定用量吸入器。

【請求項 1 1 1】

懸濁エアゾル薬剤組成を安定化させる方法であって、(a) 治療上有効な量の微粒子化したものであり、ベクロメタゾン化合物の溶媒和物を含まない、少なくとも 2 つの異なる薬剤と、(b) プロペラントとを含み、さらに、その薬剤組成に対し安定剤を加えるものであり、その安定剤が、組成中の発生期の水に加えて、エアゾル薬剤組成の全重量の約 3 0 0 p p m から約 2 0 0 0 p p m の水を含み、さらには、前記薬剤組成を、(イ) 前記薬剤、プロペラントおよび水を組み合わせるか、あるいは前記前記薬剤とプロペラントを組み合わせた後、水を付加するかのいずれか一方をなし、そして、(ロ) 前記薬剤、プロペラントおよび水を分散させることによって、攪拌した後で、再現性のある薬剤投与を妨げるような速さで薬剤が沈殿せず、上かすが生ぜず、あるいは凝集が生じない方法。

【請求項 1 1 2】

前記薬剤の一つが、アルブテロール、アトロピン、ブデゾニド、クロモリン、エピネフリン、エフェドリン、フェンタニール、フルニソリド、フォルモテロール、イプラトロピウム臭化物、イソプロテレノール、ピアブテロール (pirbuterol)、プレドニソロン、トリアムシノロンアセトニド、サルメテロール、アミロライド、フルチカゾン、フルチカゾンエステル、(−) 4-アミノ-3, 5-ジクロロ- α -[[-[6 (2-ピリジニル) エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼン-メタノール、ならびに前記したものの調

10

20

30

40

50

剤上許容可能なエステルおよび溶媒和物の中から選択される、請求項 1 1 1 の方法。

【請求項 1 1 3】

前記薬剤の組み合わせが、 β 2-アドレナリン作用アゴニスト、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、ヒスタミンアンタゴニスト、非ステロイド炎症抑制剤、およびロイコトリエンモジュレータの中から選択される、請求項 1 1 1 の方法。

【請求項 1 1 4】

前記 β 2-アドレナリン作用アゴニストが、アルブテロール、フォルモテロール、または、それらの治療上許容可能な塩、エステルあるいは光学的か幾何学的な異性体である、請求項 1 1 3 の方法。

【請求項 1 1 5】

前記コルチステロイドが、モメタゾン、ヒドロコチゾン、フルドロコチゾン、デksametaゾン、プレドニゾン、コルチゾン、アルドステロンヘミアセタール、ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、プロピオン酸ブデゾニド、プロピオン酸フルチカゾン、フラニソリド、ならびに前記した医薬の治療上許容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物および光学的か幾何学的な異性体である、請求項 1 1 3 の方法。

【請求項 1 1 6】

前記抗コリン作用薬が、クロモリン、または、その治療上許容可能な塩あるいはエステルである、請求項 1 1 3 の方法。

【請求項 1 1 7】

前記ロイコトリエンモジュレータが、[1-ホルミル-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1-(ヒドロキシカルバモイル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1-((2-カルボキシエチル)カルバモイル-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1-((2-テトラゾリルエチル)カルバモイル-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1-(メチルフェニルカルバモイル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1-(ジフェニルカルバモイル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1-カルバモイル-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、および[1-(ピロリジンカルボニル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、ならびに、前記したものの塩であり調剤上許容されるもの、および以上のものの混合物の中から選択される、請求項 1 1 3 の方法。

【請求項 1 1 8】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよび β 2-アドレナリン作用アゴニストを含む、請求項 1 1 1 の方法。

【請求項 1 1 9】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよび抗コリン作用薬を含む、請求項 1 1 1 の方法。

【請求項 1 2 0】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよびロイコトリエンモジュレータを含む、請求項 1 1 1 の方法。

【請求項 1 2 1】

前記の組み合わせに、コルチコステロイド、 β 2-アドレナリン作用アゴニストおよび

10

20

30

40

50

ロイコトリエンモジュレータを含む、請求項 1 1 1 の方法。

【請求項 1 2 2】

前記コルチコステロイドが、フルチカゾンあるいはプロピオン酸フルチカゾンである、請求項 1 1 8 の方法。

【請求項 1 2 3】

前記の組み合わせに、 β 2-アドレナリン作用アゴニストあるいはロイコトリエンモジュレータ、または β 2-アドレナリン作用アゴニストおよび抗コリン作用薬を含む、請求項 1 1 1 の方法。

【請求項 1 2 4】

前記の組み合わせに、非ステロイド炎症抑制剤あるいはヒスタミンアンタゴニストを含む、請求項 1 1 1 の方法。 10

【請求項 1 2 5】

前記プロペラントが、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン、およびその混合物の中から選択される、請求項 1 1 1 の方法。

【請求項 1 2 6】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の約 5 0 0 p p m から約 2 0 0 0 p p m の量存在する、請求項 1 1 1 の方法。

【請求項 1 2 7】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の 5 0 0 p p m から 7 0 0 p p m の量存在する、請求項 1 2 5 の方法。 20

【請求項 1 2 8】

懸濁エアゾル薬剤組成を安定化させる方法であって、前記薬剤組成が、(a) 治療上有効な量の微粒子化したものであり、ベクロメタゾン化合物の溶媒和物を含まない薬剤を含み、その薬剤の少なくとも一つが、アルブテロール、アトロピン、ブデゾニド、クロモリン、エピネフリン、エフェドリン、フェンタニール、フルニソリド、フォルモテロール、イプラトロピウム臭化物、イソプロテレノール、ピアブテロール (pirbuterol)、プレドニソロン、トリアムシノロンアセトニド、サルメテロール、アミロライド、フルチカゾン、(一) 4-アミノ-3, 5-ジクロロ- α -[[-[6 (2-ピリジニル) エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼン-メタノール、ならびに前記したものの調剤上許可能な塩、エステル、水和物および溶媒和物の中から選択されるものであり、しかも、前記薬剤組成は、(b) プロペラントと、(c) 共溶媒とを含み、さらに、それらの混合物に対し、安定剤を加えるものであり、その安定剤が、組成中の発生期の水に加えて、エアゾル薬剤組成の全重量の約 3 0 0 p p m から約 2 0 0 0 p p m の水を含み、さらにまた、前記薬剤組成を、(イ) 前記薬剤、プロペラント、共溶媒および水を組み合わせるか、あるいは前記前記薬剤、プロペラントおよび共溶媒を組み合わせた後、水を付加するかのいずれか一方をなし、そして、(ロ) 前記薬剤、プロペラント、共溶媒および水を分散させることによって得る方法。 30

【請求項 1 2 9】

前記薬剤の組み合わせが、 β 2-アドレナリン作用アゴニスト、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、ヒスタミンアンタゴニスト、非ステロイド炎症抑制剤、およびロイコトリエンモジュレータの中から選択される、請求項 1 2 8 の方法。 40

【請求項 1 3 0】

前記薬剤の組み合わせが、 β 2-アドレナリン作用アゴニスト、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、ヒスタミンアンタゴニスト、非ステロイド炎症抑制剤、およびロイコトリエンモジュレータの中から選択される、請求項 1 2 9 の方法。

【請求項 1 3 1】

前記薬剤の組み合わせが、 β 2-アドレナリン作用アゴニスト、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、ヒスタミンアンタゴニスト、非ステロイド炎症抑制剤、およびロイコトリエンモジュレータの中から選択される、請求項 1 2 8 の方法。 50

【請求項 1 3 2】

前記抗コリン作用薬が、クロモリン、または、その治療上許容可能な塩あるいはエステルである、請求項 1 2 9 の方法。

【請求項 1 3 3】

前記抗コリン作用薬が、クロモリン、または、その治療上許容可能な塩あるいはエステルである、請求項 1 2 9 の方法。

【請求項 1 3 4】

前記抗コリン作用薬が、クロモリン、または、その治療上許容可能な塩あるいはエステルである、請求項 1 2 9 の方法。

【請求項 1 3 5】

前記抗コリン作用薬が、クロモリン、または、その治療上許容可能な塩あるいはエステルである、請求項 1 2 9 の方法。

【請求項 1 3 6】

前記ロイコトリエンモジュレータが、[1-ホルミル-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1-(ヒドロキシカルバモイル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1-((2-カルボキシエチル)カルバモイル-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1-((2-テトラゾリルエチル)カルバモイル-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1-(メチルフェニルカルバモイル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1-(ジフェニルカルバモイル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、[1-カルバモイル-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、および[1-(ピロリジンカルボニル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルトトリルスルフォニルベンズアミド、ならびに、前記したものの塩であり調剤上許容されるもの、および以上のものの混合物の中から選択される、請求項 1 2 8 の方法。

【請求項 1 3 7】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよび β 2-アドレナリン作用アゴニストを含む、請求項 1 2 8 の方法。

【請求項 1 3 9】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよび抗コリン作用薬を含む、請求項 1 2 8 の方法。

【請求項 1 4 0】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよびロイコトリエンモジュレータを含む、請求項 1 2 8 の方法。

【請求項 1 4 1】

前記コルチコステロイドが、フルチカゾンあるいはプロピオン酸フルチカゾンである、請求項 1 1 8 の方法。

【請求項 1 4 2】

前記の組み合わせに、 β 2-アドレナリン作用アゴニストあるいはロイコトリエンモジュレータ、または β 2-アドレナリン作用アゴニストおよび抗コリン作用薬を含む、請求項 1 2 8 の方法。

【請求項 1 4 3】

前記の組み合わせに、非ステロイド炎症抑制剤あるいはヒスタミンアンタゴニストを

10

20

30

40

50

含む、請求項 1 2 8 の方法。

【請求項 1 4 4】

前記共溶媒が、エタノールである、請求項 1 2 8 の方法。

【請求項 1 4 5】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の約 5 0 0 p p m から約 2 0 0 0 p p m の量存在する、請求項 1 2 8 の方法。

【請求項 1 4 6】

前記安定剤が、エアゾル薬剤組成の全重量の 5 0 0 p p m から 7 0 0 p p m の量存在する、請求項 1 2 8 の方法。

請求項 1 2 8 の方法。

10

【請求項 1 4 7】

エアゾル薬剤組成を安定化させる方法であって、前記薬剤組成が、(a) 治療上有効な量の微粒子化したものであり、ベクロメタゾン化合物の溶媒和物を含まない、少なくとも 2 つの異なる薬剤と、(b) プロペラントと、(c) 必要に応じて、共溶媒とを含み、さらに、その薬剤組成に安定剤を加えることからなり、その安定剤が、組成中の発生期の水に加えて、エアゾル薬剤組成の全重量の約 3 0 0 p p m から約 2 0 0 0 p p m の水を含む方法。

【請求項 1 4 8】

前記薬剤の一つが、アルブテロール、アトロピン、ブデゾニド、クロモリン、エピネフリン、エフェドリン、フェンタニール、フルニソリド、フォルモテロール、イプラトロピウム臭化物、イソプロテレノール、ピアブテロール (pirbuterol)、プレドニソロン、トリアムシノロンアセトニド、サルメテロール、アミロライド、フルチカゾン、(−) 4 − アミノ − 3, 5 − ジクロロ − α − [[−[6 (2 − ピリジニル) エトキシ]ヘキシル]アミノ]メチル]ベンゼン − メタノール、ならびに前記したものの調剤上許容可能な塩、エステル、水和物および溶媒和物の中から選択されるものであり、さらに、前記プロペラントが、1, 1, 1, 2 − テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 − ヘプタフルオロプロパン、およびその混合物の中から選択される、請求項 1 4 7 の方法。

20

【請求項 1 4 9】

共溶媒が存在する、請求項 1 4 7 の方法。

【請求項 1 5 0】

前記薬剤の組み合わせが、β 2 − アドレナリン作用アゴニスト、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、ヒスタミンアンタゴニスト、非ステロイド炎症抑制剤、およびロイコトリエンモジュレータの中から選択される、請求項 1 4 7 の方法。

30

【請求項 1 5 1】

前記 β 2 − アドレナリン作用アゴニストが、アルブテロール、フォルモテロール、または、それらの治療上許容可能な塩、エステルあるいは光学的か幾何学的な異性体である、請求項 1 4 8 の方法。

【請求項 1 5 2】

前記コルチステロイドが、モメタゾン、ヒドロコチゾン、フルドロコチゾン、デクサメタゾン、プレドニゾン、コルチゾン、アルドステロンヘミアセタール、ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、プロピオン酸ブデゾニド、フルチカゾン、フラニソリド、ならびに前記した医薬の治療上許容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物および光学的か幾何学的な異性体である、請求項 1 4 8 の方法。

40

【請求項 1 5 3】

前記抗コリン作用薬が、クロモリン、または、その治療上許容可能な塩あるいはエステルである、請求項 1 4 8 の方法。

【請求項 1 5 4】

前記ロイコトリエンモジュレータが、[1 − ホルミル − 5 − (シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ − 1 H − インドール − 3 − イルメチル] − 3 − メトキシ − N − オルトートリルスルフォニルベンズアミド、[1 − (ヒドロキシカルバモイル) − 5 − (シクロペンチルオ

50

キシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルト-トリルスルフォニルベンズアミド、[1-((2-カルボキシエチル)カルバモイル-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルト-トリルスルフォニルベンズアミド、[1-((2-テトラゾリルエチル)カルバモイル-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルト-トリルスルフォニルベンズアミド、[1-(メチルフェニルカルバモイル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルト-トリルスルフォニルベンズアミド、[1-(ジフェニルカルバモイル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルト-トリルスルフォニルベンズアミド、および[1-(ピロリジンカルボニル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルト-トリルスルフォニルベンズアミド、ならびに、前記したものの塩であり調剤上許容されるもの、および以上のものの混合物の中から選択される、請求項148の方法。

【請求項155】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよび β 2-アドレナリン作用アゴニストを含む、請求項147の方法。

【請求項156】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよび抗コリン作用薬を含む、請求項147の方法。

【請求項157】

前記の組み合わせに、コルチコステロイドおよびロイコトリエンモジュレータを含む、請求項147の方法。

【請求項158】

前記の組み合わせに、コルチコステロイド、 β 2-アドレナリン作用アゴニストおよびロイコトリエンモジュレータを含む、請求項147の方法。

【請求項159】

前記コルチコステロイドが、フルチカゾンあるいはプロピオン酸フルチカゾンである、請求項155の方法。

【請求項160】

前記の組み合わせに、 β 2-アドレナリン作用アゴニストあるいはロイコトリエンモジュレータ、または β 2-アドレナリン作用アゴニストおよび抗コリン作用薬を含む、請求項147の方法。

【請求項161】

前記の組み合わせに、非ステロイド炎症抑制剤あるいはヒスタミンアンタゴニストを含む、請求項147の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

この出願は、2000年7月19日出願の米国特許出願第09/619,183号の一部継続出願である。その一部継続出願は、1998年12月10日出願の米国特許出願09/209228号の一部継続出願であって、今では米国特許第6,261,539号になっている。参照によって、それらのすべてをここに組み入れる。

【背景技術】

【0002】

1. 技術分野

この発明は、エアゾル薬剤組成技術に関し、より詳しくは、水付加をもつ安定剤を備え

るエアゾル薬剤組成の技術に関する。

2. 関連技術の説明

【0003】

吸入によって薬剤を肺に送ることは、いろいろな症状を治療するための重要な方法である。症状としては、気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患のような通常の局所的な疾患、および、ホルモン置換、疼痛処理、嚢性繊維症などのくつかの全身的な症状がある。ステロイド、 β 2アゴニスト、抗コリン作用物質、非ステロイド炎症抑制剤、タンパク質およびポリペプチドは、そのような目的で肺に投与される薬剤の仲間である。そのような薬剤は、通常、吸入可能な大きさ（直径が約10 μ m以下）の粒子のエアゾル形態で肺に投与する。エアゾル組成（物）は、液体あるいは乾燥粉末として提供することができる。液体エアゾル（懸濁液）中の粒子の大きさを適性化するため、各粒子は吸入可能な大きさを調製した後、プロペラント（噴霧体）を含む懸濁液組成の中に組み入れる。その代わりに、薬剤組成を溶液形態で調製することによって、薬剤組成中の粒子の大きさを適性化することもできる。それでも、溶液の薬剤組成は、吸入可能な大きさの粒子あるいは小滴を生じるように分配しなければならない。

10

【0004】

エアゾル薬剤組成は、調整した後、所定用量バルブをもつエアゾル容器に満たす。患者の手中で、薬剤組成はその所定用量がアクチュエータを通してバルブから患者に向けて与えられる。

【0005】

所定用量のバルブから放出する加圧薬剤が再現性をもつために、エアゾル薬剤組成は安定であることが重要である。攪拌した後すぐにクリーム化すること、沈降することあるいは、凝集することが、分散した薬剤組成において、所定用量を再生産（再現）できない一般的な原因である。このことは、特に、薬剤とプロペラント（たとえば、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン）だけを含む2成分の薬剤組成を用いるとき、あるいはそのような薬剤組成が少量の界面活性剤をも含むときに当てはまる。バルブが動かなくなることも、また、所定用量を再現できない原因になりうる。それらの問題に打ち勝つために、エアゾル薬剤組成は、しばしば界面活性剤を含んでいる。界面活性剤は、懸濁助剤として働き、所定用量を再現するのに十分な時間、懸濁液を安定化させる。ある種の界面活性剤は、また、潤滑剤として機能し、バルブを潤滑して作動を滑らかにする。エアゾル薬剤組成の分散助剤として用いるため、無数の物質が知られ明らかになっている。しかし、物質の適合性については、薬剤組成に用いる薬物やプロペラント、あるいはプロペラントの種類次第である。

20

30

【0006】

たとえば、HFC-134aやHFC-227のようなハイドロフルオロカーボン（HFC）プロペラント中に、通常界面活性剤の十分な量を溶解することは時に困難である。米国特許第5, 225, 183号が示すように、この問題を解決するために、たとえばエタノールのような共溶媒（コソルベント）が用いられている。共溶媒を回避する別の方法として、ハイドロフルオロカーボンプロペラントに可溶、あるいは均一に分散可能であり、エアゾル薬剤組成中で界面活性剤あるいは分散助剤となる物質を用いる方法がある。そのような物質の中に、特定のフッ素化した界面活性剤やポリエトキシ界面活性剤（polyethoxysurfactants）がある。

40

【0007】

今までのエアゾル薬剤組成中に水が存在すると、しばしば多くの問題、たとえば薬剤組成の安定性、不規則な用量の分配、そして、場合によっては、プロペラントの遊離基反応などの問題が起こる可能性があると言われている。したがって、一般に、エアゾル薬剤組成を調製するときには、水が実質的に無いようにすべきであるとされている。そのようなエアゾル薬剤組成の製造および貯蔵の両方において、空気中の湿気（「発現」あるいは「発生期」の組成水）を厳密に排除しなければならない。そのために、薬物を含むエアゾルとして、十分に安定したものを調製することの困難さを増し、しかもまた、最終製品、特

50

には湿気バリア（たとえば、ホイル袋）をもつ場合の総合的なコストを高めている。

【0008】

一つの例外として、ジプロピオン酸ベクロメタゾン一水和物があることが知られている。この特定の薬物に対し、水和の水に加えてある量の水を組み合わせた組成が安定している、と報告されている。その点、米国特許第5,695,744号（「ニール」“NEALE”）を参照されたい。

【0009】

米国特許第5,695,744号（ニール）は、ジプロピオン酸ベクロメタゾン一水和物を吸入によって投与するためのエアゾル組成に関する。その組成では、薬物の一水和物形態で結合した結晶水に加えて、少なくとも0.015重量%の水を含んでいる。それは、その粒子サイズ特性を保護することに加えて、薬物の溶媒との結合形態を保護するためである。特にクレームされていることは、一水和物に結合する結晶水に加えて、組成が少なくとも0.015重量%の水を備えなければならない、ということである。その少なくとも0.015重量%の水によって、ジプロピオン酸ベクロメタゾン一水和物粒子の大きさを安定化させることができる。発明者であるニールには、他の米国特許第5,833,950号 [ジプロピオン酸ベクロメタゾン一水和物-1,1,1,2-テトラフルオロエタン溶媒和物を含むエアゾル組成]がある。ニールは、これらのジプロピオン酸ベクロメタゾン組成がプロペラント流体（特に、1,1,1,2-テトラフルオロエタン）中で安定しているためには、薬物が微小な結晶溶媒和形態でなければならないことを示している。また、好ましくは、その組成が溶媒和の他の種類（たとえば、クロロフルオロカーボン、酢酸エチル、アルカン、エーテル、アルコールや水）を実質的に含まないようにすることを示している。ニールが最も重要だとするのは、特に、ベクロメタゾン化合物の溶媒和物の組成が、実質的に水を含まないこと、水がたとえば250ppm以下、好ましくは200ppm以下、さらに好ましくは100ppm以下であり、たとえば50ppm以下にすることである（米国特許第5,833,950号、ニール）。

10

20

【0010】

ニールは、これらの特許の中で、ジプロピオン酸ベクロメタゾン一水和物だけのエアゾル組成技術について、組成中の結晶形状、形態、および他の表面エネルギー特性だけでなく、特定の溶媒和形態を実質的にそのまま維持することを示している。そして、特定の薬物の溶媒和形態をその粒子サイズ特性とともに維持すること、それがニール特許の本質的であり技術的にのみ説明可能なねらいである。

30

【0011】

しかし、理解しがたいことがある。それは、どのようにしたとして、エアゾル薬剤組成には、それを調製する間にある量の水が発現し、その水を排除することはできず、いつも存在する（「発現」あるいは「発生期」の組成水）ことである。非常に驚くべきことであり、思いがけないことであるが、発生期の組成水を含むそのような不安定な組成は、そのような薬剤組成を安定化する発現あるいは発生期の組成水に加えて、ある量の水が存在すると、安定化する。

【発明の開示】

【発明のサマリー】

40

【0012】

驚くべきことであるが、2成分の薬剤組成に加える、エタノールのような共溶媒やソルビタントリオレートのような界面活性剤のいずれかを用いることなく得ることができる、新しいエアゾル薬剤組成を見出した。安定したエアゾル薬剤懸濁組成は、水付加をすることによって得る。

【発明の詳細な説明】

【0013】

この発明は、加圧供給に適した安定な懸濁エアゾル組成に関する。その組成は、（1）特定の医薬あるいは薬剤、または少なくとも2つの医薬あるいは薬剤を配合したもの、（2）適正なプロペラント（噴射体）、および（3）水付加を含む安定剤を備える。

50

【0014】

適切な医薬あるいは薬剤は、吸入による投与に適したものである。吸入には、経口および経鼻による治療を用いる。治療に用いる薬剤あるいは医薬の種類として、血管薬、抗アレルギー薬、鎮痛薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、鎮咳薬、殺菌薬、抗ウイルス薬、抗生物質、痛み薬 (pain medicaments)、炎症抑制剤、ペプチド、タンパク質、およびステロイドがある。勿論、この発明の薬剤には、ベクロメタゾン化合物の溶媒和物は含まない。

【0015】

好適な医薬あるいは薬剤として、アルブテロール (サルブタモールとしても知られている)、アトロピン、ブデゾニド、クロモリン、エピネフリン、エフェドリン、フェンタニール、フルニソリド、フォルモテロール、イプラトロピウム臭化物、イソプロテレノール、ピアブテロール (pirbuterol)、プレドニソロン、モメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、サルメテロール、アミロライド、フルチカゾン、フルチカゾンエステル (たとえば、リンエステル、一水化物、フロエート)、(一) 4-アミノ-3, 5-ジクロロ- α - $-\text{[} -\text{[} 6 \text{ (2-ピリジニル) エトキシ] ヘキシル] アミノ] メチル] ベンゼン-メタノール}$ がある。また、前記した医薬の酸付加塩、それらの水和物、および他の溶媒和物も好適である。ここで、好適な酸付加塩には、たとえば酒石酸、クエン酸、酢酸、琥珀酸、マレイン酸、フマル酸、蔞酸などの有機酸だけでなく、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、過塩素酸などの無機酸から得る塩も含む。調剤上受け入れることができる好適な溶媒和物としては、エチルラクテート (ethyl lactate)、アルカン、エーテル、アルコールおよび水を有するものがある。

【0016】

この発明の好適な実施例によるエアゾル薬剤組成は、少なくとも2つ、最も好ましくは多くても4つの異なる薬剤を備える。薬剤としては、たとえば、血管薬、抗アレルギー薬、鎮痛薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、鎮咳薬、殺菌薬、抗ウイルス薬、抗生物質、痛み薬 (pain medicaments)、炎症抑制剤、ペプチド、タンパク質、およびステロイドがある。そして、それらの薬剤に関係する病状を治療するために、それらのエアゾル薬剤組成を用いる。それらの薬剤および特定の病状を治療するための用法は、その分野の専門家に良く知られている。

【0017】

特に好ましい組成は、たとえば、 β 2-アドレナリン作用アゴニスト、コルチコステロイド、抗コリン作用薬、およびロイコトリエンモジュレータのような少なくとも2つの異なる薬剤を含む組み合わせである。特に好ましいものは、たとえばアルブテロール、フォルモテロールのような β 2-アドレナリン作用アゴニスト、たとえばモメタゾン、ヒドロコチゾン、フルドロコチゾン、デクサメタゾン、プレドニゾン、コルチゾン、アルドステロンヘミアセタール、ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、プロピオン酸ブデゾニド、プロピオン酸フルチカゾン、フラニソリドのようなコルチコステロイド、たとえばイプラトロピウム臭化物、ヒスタミンアンタゴニスト (たとえばクロモリン) のような抗コリン作用薬、たとえばアセトアミノフェンあるいはイブプロフェンのような非ステロイド炎症抑制剤がある。

【0018】

この発明は、前述した薬物の誘導体も含む。それらの誘導体としては、前述した薬剤の幾何学および光学的な異性体 (キラル形態を含む) は勿論のこと、前述した薬剤のすべての塩、エステル、溶媒和物および水和物を含む。そのような誘導体については、この分野の専門家に良く知られている。

【0019】

この発明で意図するロイコトリエンは、気管支喘息およびリウマチ性関節炎に関係するアレルギー性炎症反応の媒介物質に関連するものである。その薬剤は、肺気道および小血管を劇的に収縮するものとして知られている。したがって、ロイコトリエンの阻害剤あるいは拮抗剤は、喘息を代表とするアレルギー反応の媒介物質として効果的であり、気管

10

20

30

40

50

支喘息や気道の炎症に関係する他の症状を治療するために用いることができる。

【0020】

この出願で意図するロイコトリエンモジュレータとして、次に示すものを含むが、それに限定されるわけではない。

【0021】

1. レコトリエン(lecotriene)の阻害剤あるいは拮抗体。PAF受容体アンタゴニストおよび5-リボキシネーズ阻害剤を含む。たとえば、2, 5-ジアリールテトラヒドロフラン、2, 5-ジアリールテトラヒドロチオフエン、2, 4-ジアリールテトラヒドロフラン、2, 4-ジアリールテトラヒドロチオフエン、1, 3-ジアリールシクロペンタン、2, 4-ジアリールピロリジン、および2, 5-ジアリールピロリジン、(4, 3-A) (1, 4)ベンゾジアゼピンおよびチエノ(3, 2F)(1, 2, 4)トリアゾロ(4, 3-A) (1, 4)ジアゼピン化合物、6-フェニル-4H-s-トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン(米国特許第5, 856, 323号、5, 358, 938号、4, 959, 361号、および3, 987, 052号参照)であり、光学的にピュアなものおよびラセミ体を含む(米国特許第5, 629, 337号)。このグループの化合物の例は、ジロートンRTM(アボット研究所)およびアコレートRTM(メルク社)である。

【0022】

2. SRS-A(遅反応アナフィラキシー物質(サミュエルソンほか、スウェーデン、ストックホルム、カロリンスカ研究所、化学部門、TIPS, 227, May, 1980; Med. Chem. 20371(1977))。たとえば、7-[3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-ピロピルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4-オキソ-8-プロピ-1-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸塩(FPL 55712)である。これは、他の阻害剤を評価する標準であると同様、SRA-Aの特徴的なアンタゴニスト(拮抗体)である。

【0023】

3. SRA-Aのアンタゴニスト(拮抗体)およびヒスタミン放出の阻害剤として、アリールオキシアリールオキシおよびアラアルキル-4-ヒドロキシ-3-ニトロクマリン(たとえば、バックルほか、J. Med. Chem. 22158(1979); 米国特許第4, 296, 237号; 欧州特許第0036663号; 米国特許第4, 296, 120号; および米国特許第4, 296, 129号)。また、SRS-Aの阻害剤として作用する他の化合物も同様である。そのような化合物として、オキシラン酪酸エステル、3-ヒドロキシ-4-置換-3-ピロリン-2, 5-ジオンあるいはカルボキシ-オキソ-ピロリジノ)フェニルアルケンアミドおよびエステルあるいは(カルボキシアシルアミノ)フェニルアルケンアミドおよびエステル、または、前述した化合物の置換誘導体を挙げることができる。置換誘導体には、限定するわけではないが、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、アルキルアミノメチルあるいはアルカノイルアミノメチルがある。その炭素数は1~12であり、-CN、-CONH置換2あるいは-CO置換2Mであり、Mは水素、アリール、フェニル、あるいはナフチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、あるいはフルオロメトキシの各基である。

【0024】

4. N-オルト-トリルスルフォニルベンズアミド化合物を含む、ロイコトリエンのアンタゴニスト(拮抗体)および阻害剤。

【0025】

前述したすべての先行文献の内容を参照によって、ここに組み入れる。それらの薬剤は、炎症性疾患を治療するものとして知られている。また、それらには、放出、生成、分泌その他の生化学作用をブロックする薬剤、アラキドン酸、プロスタグランジン、トロンボキサン、あるいは炎症反応に関与し、化学走性作用を示し、リソソーム酵素の放出を促し、即時型過敏症に重要なファクタとして働く他のロイコトリエンをブロックする薬剤がある。

【0026】

特に好ましい薬剤には、次に示すものがある。すなわち、[1-ホルミル-5-(シクロ

ペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルト-トリルスルフォニルベンズアミド、[1-(ヒドロキシカルバモイル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルト-トリルスルフォニルベンズアミド、[1-((2-カルボキシエチル)カルバモイル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルト-トリルスルフォニルベンズアミド、[1-((2-テトラゾリルエチル)カルバモイル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルト-トリルスルフォニルベンズアミド、[1-(メチルフェニルカルバモイル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルト-トリルスルフォニルベンズアミド、[1-(ジフェニルカルバモイル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルト-トリルスルフォニルベンズアミド、および[1-(ピロリジンカルボニル)-5-(シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-1H-インドール-3-イルメチル]-3-メトキシ-N-オルト-トリルスルフォニルベンズアミドのグループである。また、これらの薬剤の塩であり調剤上許容されるもの、有機あるいは無機の酸から誘導する付加塩がある。酸には、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタスルホン酸、硝酸、p(パラ)トルエンスルホン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、琥珀酸などがある。さらには、それらの遊離カルボン酸形態の化合物については、専門家に良く知られた通常の方法で、対応するアルカリ金属(たとえば、ナトリウムやカリウム)、アルカリ土類金属(カルシウムやマグネシウム)、アルミニウムあるいは一次、二次および三次のアルキルアミン塩に変換することができる。後者には、アルキル部分あるいはその調剤上許容される塩に炭素数1~6のものを含む。それらの化合物については、次に示す文献に知られ、説明されている。たとえば、ブラウンほか、J. Med. Chem., vol. 35(13), pp. 2419~2439(1992); ジャコブほか、J. Med. Chem., vol. 37(9), pp. 1282~1297(1994); オーストラリア特許第646587号、オーストラリア1993年3月; マクファデン、イー. アール. ジュニア、Am Rev. Resp. Dis., vol. 147, pp. 1306~1310(1993); グリーンベルガー、P. A., Chest, vol. 101, pp. 418S~421S(1992); リプワース、B. J. Pharmacol. Ther., vol. 58, pp. 173~209(1993); ブッセ、W. W., Chest, vol. 104, 1565~1571(1993); 著者不明、行政上のサマリー: 喘息の診断および処理についてのガイドライン、米国公衆衛生局、発行91-3042A, NIH, ベテスダ, Md., pp. 1~44(1991); イズリエル、イー. およびドレイデン、ジェイ. エム.、N. Engl. J. Med., vol. 331, pp. 737~739(1994); あるいは、バーンズ、ピー. ジェイ.、N. Engl. Med., vol. 332, pp. 868~875(1995)。これらの公知文献の内容のすべてを参照によって、ここに組み入れる。

【0027】

この発明の薬剤組成は、肺に吸入するものであり、そのために、薬剤あるいは薬物を微小化(微粉化)するのが好ましい。それによって、薬剤の治療上有効な量(たとえば、90%あるいはそれ以上)が微粒子である。粒子を呼吸路および/または肺の中に吸入可能にするため、通常、粒子の直径は約10 μm以下、より好ましくは、約5 μm以下である。

【0028】

この発明の薬剤組成には、微小化した薬剤あるいは薬物が治療上有効な量入っている。すなわち、薬剤は口あるいは鼻から局所的にエアゾルとして投与され、好ましくは一回あるいは数回の投与で有効な治療効果を得ることができる量である。微小化した薬剤は、通常のバルブ、たとえば所定用量バルブによってエアゾルとして供給し投与される。

【0029】

この中で用いる「量」という用語は、分量あるいは状況にふさわしい濃度を指す。治療上有効な量を構成する薬剤量は、用いる特定の薬剤の効力、薬剤組成の投与経路、および

薬剤組成の投与に用いる機械的なシステムなどの複数の要因に応じて変化する。特定の薬剤の治療上有効な量については、そのような要因を考慮して、その分野の専門家が選択することができる。一般的に、治療上有効な量は、プロペラントを100重量部として、約0.001重量部から約2重量部であろう。

【0030】

適切なプロペラントを選択すべきである。適切なプロペラントとして、たとえば1-4水素含有のフルオロカーボン（たとえば、CHF置換2CHF置換2、CF置換3CH置換2F、CH置換2F置換2CH置換3、およびCF置換3CHFCHF置換3）、たとえば1-4カーボン過フルオロカーボンのような過フルオロカーボン（たとえば、CF置換3CF置換3、CF置換3CF置換2CF置換3）、あるいは前述したものの混合物であり、十分な蒸気圧をもち、プロペラントとして有効に作用するものがある。適切なプロペラントの典型例は、たとえばプロペラント11、12および114の混合物のような通常のクロロフルオロカーボン（CFC）である。たとえば、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン（プロペラント134a）、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン（プロペラント227）、あるいはそれらの混合物のような非-CFCプロペラントが好ましい。プロペラントは十分な量が入っており、エアゾル容器から選択薬剤を複数回推進させることができるようにするのが好ましい。

10

【0031】

適切な安定剤を選択すべきである。適切な安定剤は、「水付加（water addition）」のものである。この中で用いるとき、「水付加（water addition）」とは、水の量である。それは、（1）エアゾル薬剤の他の成分（たとえば、薬剤およびプロペラント）とともに最初に加えるか、あるいは、他の成分（たとえば、薬剤、プロペラント）を組み合わせ加工した後で加えるもの、（2）常に存在する水およびエアゾル薬剤の加工および／または保存の間に生じる水（すなわち、「発現」あるいは「発生期」の組成水、および（3）発生期の組成水を含んで通常不安定なエアゾル薬剤分散組成を安定化させる量で存在するものである。

20

【0032】

エアゾル薬剤組成は、好ましくは、水付加を含まない同一の組成のもの（すなわち、発生の組成水だけを含む）に比べて、組成を安定化させる上で有効な量の水付加を備える。その水付加によれば、攪拌した後で、再現性のある薬剤投与を妨げるような速さで薬物が沈殿せず、上かす（あわ）が生ぜず、あるいは凝集が生じなくなる。攪拌した後、約2～3秒の間実質的に均一な薬剤濃度を保持するなら、再現性ある薬剤投与を達成することができる。

30

【0033】

有効な量となる水付加の特定量は、特定のプロペラントおよび組成に用いる特定の薬剤によって変わる。したがって、この発明の具体的な組成に用いる具体的な有効量を挙げることは実際に則してはいない。しかし、そのような量について、当業者は、上に述べたファクターを十分に考慮すればすぐに定めることができる。だが、一般的に、組成に存在すべき水付加は、発生期の組成水の濃度を越える。そのような発生期の組成水は、通常、エアゾル薬剤組成の全重量の1ppmから約300ppm程度である。したがって、この発生期の水濃度を越える水付加は、通常、エアゾル薬剤組成の全重量の約300ppmから約2000ppm程度である。さらに好ましくは、エアゾル薬剤組成の全重量の500ppmから約700ppmである。

40

【0034】

強調したい点は、この量が発生期あるいは発現の組成水の量を越える大きさであることである。また、この水付加の量は、薬剤（たとえば、トリウムシロノンアセトニド）やプロペラント（たとえば、1, 1, 1, 2-テトラヒドロフルオロエタン）など組成の他の成分にはじめから組み合わせておくこともできるし、追加して加えること、あるいは、これらの他の成分を処理した後の結果物に（たとえば、保管以前に、あるいは保管後に）加えることができることも強調したい。

50

【0035】

驚くべきことに、この発明の組成は、エタノールのような共溶媒、あるいは界面活性剤を用いることなく安定である。しかし、この発明のエアゾル組成に対し、通常の潤滑剤や界面活性剤、共溶媒、エタノールなどの他の成分を添加することもできる。それに適した量について、いわゆる当業者は、容易に定めることができるであろう。その点、米国特許第5,225,183号を参照されたい。その参照によって、その特許の全体をこの中に含める。

【0036】

好適なエアゾル薬剤組成は、薬剤、プロペラント、エタノール共溶媒および水付加を備え、たとえば、トリウムシロノンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、あるいはモメ

10

【0037】

一般には、次の(i)(ii)(iii)および(iv)のものを組み合わせることにより、この発明のエアゾル薬剤組成を調製する。すなわち、(i)治療に有効な投与を多数回提供することができるに十分な量の薬剤、(ii)各組成を安定化させるために有効な量の水付加、(iii)エアゾル容器から多数回噴射するのに十分な量のプロペラント、および(iv)選択的に(随意に)加える成分であり、たとえば、共溶媒としてのエタノールや分散剤。各成分は、通常のみキサーあるいはホモジェナイザーを用いて、振動あるいは超音波エネルギーによって、分散させることができる。大きな容積の組成については、バルブからバルブへの移送方法(valve to valve transfer methods)、圧力充填あるいは通常の

20

【0038】

この発明の組成を供給するために、通常バルブ(好ましくは、所定用量バルブ)付きのエアゾル容器を用いることができる。しかし、エアゾル組成に用いる適正なバルブ装置を選択するとき、特定の安定剤および他のアジャバント(それがあある場合)、プロペラント、ならびに用いる特定の薬剤が関係する。通常CFC組成を供給するとき、所定用量バルブのゴム材料がネオプレンブナであると、最適なバルブ供給特性や、HFC-134aあるいはHFC-227を含む組成の場合の操作性に比べるとしばしば劣った特性あるいは操作性を示す。したがって、この発明によるある組成については、ダイヤフラムが、たとえばDB-218(米国ガスケツト/ラバー、シラーパーク、III)のようなニトリル製、あるいはビスタロン(商品名Vistalon、エクソン)、ロイアレン(商品名Royale ne、)、ブナイーピー(bunaEP、バイエル)のようなEPDMゴム製のバルブ装置によって供給するのが好ましい。また、ダイヤフラムについては、フレクソマー(商品名FLEXOMER)ゲルス1085エヌティーポリオレフィン(ユニオンカーバイド)のような熱可塑性弾性材料から押出し、射出成形、あるいは圧縮成形によって形作るのが適切である。

30

【0039】

この発明のエアゾル薬剤組成を入れるためには、一般のエアゾル容器、被覆をしたもの、あるいは被覆をしないもの、陽極酸化をしたもの、あるいは陽極酸化をしないもの、たとえば、アルミニウム、ガラス、ステンレス鋼、ポリエチレンテレフタレート(PTT)の容器、さらには、エボン(epon)、エポキシなどで被覆した容器あるいは缶を用いることができる。

40

【0040】

この発明のエアゾル薬剤組成は、経口吸入で気道および/または肺に供給することにより、気管支拡張作用を得たり、あるいは、吸入による治療に敏感な体調(たとえば、喘息、慢性閉塞性肺疾患など)を治療をすることができる。また、この発明の組成は、経鼻吸入によって、たとえば、アレルギー性鼻炎、鼻炎、(局所)あるいは糖尿病(全身)を治療するために供給することができるし、また、それらの組成は、局所(たとえば頬)を通

50

して供給し、たとえば、狭心症あるいは局所感染を治療することもできる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/27245												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 9/12, 9/14, 31/16 US CL : 424/45; 46; 514/630 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/45; 46; 514/630 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST, STN (BIOSIS, CAPLUS), NPL (SCIRUS, PDR), PALM														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 6,261,539 B1 (ADJEI et al.) 17 July 2001(17.07.2001), see entire document.</td> <td>1-161</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,914,122 A (OTTERBECK et al.) 22 June 1999(22.06.1999), see entire document.</td> <td>1-3, 6-15, 18-23, 25-26, 28-54, 61-73, 78, 86-98, 100, 108-115, 117, 125-131, 136, 144-152, 154</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6,150,418 A (HOCHRAINER et al.) 21 November 2000(21.11.2000), see entire document.</td> <td>1-3, 7-11, 14-15, 19-23</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 6,261,539 B1 (ADJEI et al.) 17 July 2001(17.07.2001), see entire document.	1-161	Y	US 5,914,122 A (OTTERBECK et al.) 22 June 1999(22.06.1999), see entire document.	1-3, 6-15, 18-23, 25-26, 28-54, 61-73, 78, 86-98, 100, 108-115, 117, 125-131, 136, 144-152, 154	Y	US 6,150,418 A (HOCHRAINER et al.) 21 November 2000(21.11.2000), see entire document.	1-3, 7-11, 14-15, 19-23
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	US 6,261,539 B1 (ADJEI et al.) 17 July 2001(17.07.2001), see entire document.	1-161												
Y	US 5,914,122 A (OTTERBECK et al.) 22 June 1999(22.06.1999), see entire document.	1-3, 6-15, 18-23, 25-26, 28-54, 61-73, 78, 86-98, 100, 108-115, 117, 125-131, 136, 144-152, 154												
Y	US 6,150,418 A (HOCHRAINER et al.) 21 November 2000(21.11.2000), see entire document.	1-3, 7-11, 14-15, 19-23												
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.														
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 12 December 2003 (12.12.2003)		Date of mailing of the international search report 19 DEC 2003												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer M. Haghighatian Telephone No. (703) 308-0196												

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 M 11/00	(2006.01)	A 6 1 M	11/00	A
A 6 1 M 15/02	(2006.01)	A 6 1 M	15/02	Z

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 キューティ, アンソニー
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08807, ブリッジウォーター, ティルマン コート
10番地

Fターム(参考) 4C076 AA93 BB27 CC00 DD21 DD35 DD37 FF63
4C084 AA17 AA19 MA02 MA13 MA55 NA03 ZA011 ZA012 ZA591 ZA592
ZB111 ZB112 ZC031 ZC032