

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4838494号
(P4838494)

(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 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24

請求項の数 12 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-565451 (P2003-565451)
 (86) (22) 出願日 平成15年2月4日(2003.2.4)
 (65) 公表番号 特表2005-523267 (P2005-523267A)
 (43) 公表日 平成17年8月4日(2005.8.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2003/000469
 (87) 国際公開番号 W02003/066026
 (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11日(2005.10.11)
 (31) 優先権主張番号 10/066,951
 (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

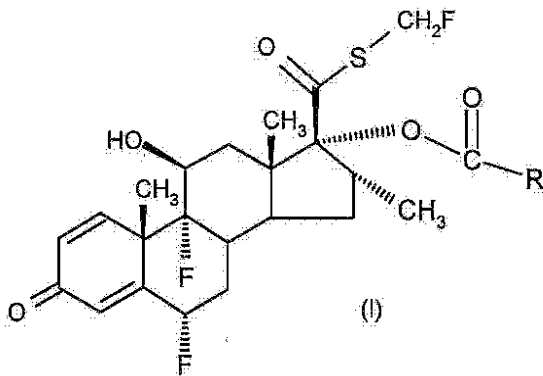
(54) 【発明の名称】 水性液体担体中にアンドロスタン誘導体及び可溶化剤を含有する医薬製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 医薬としての、式(1)のグルココルチコイド

【化1】



[式中、Rはフラン-2-イルを示す。]

またはその溶媒和物、及び

(b) -[4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニル]- -ヒドロキシポリ(オキシ-1,2-エタンジール)ポリマー(オクチルフェノキシポリエトキシエタノールとしても知られている)、ならびにホルムアルデヒド及びオキシランとの4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)

フェノールポリマーからなる群から選択される、水中への医薬の溶解を補助する可溶化剤、
を溶解した水を含む医薬製剤。

【請求項 2】

可溶化剤がホルムアルデヒド及びオキシランとの4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノールポリマーである、請求項 1 記載の医薬製剤。

【請求項 3】

更にエタノール、グリコール及び糖からなる群から選択されるヒドロキシ含有有機共溶媒和剤またはホスファチジルコリンを溶解した、請求項 1 または 2 記載の医薬製剤。

【請求項 4】

ヒドロキシ含有有機共溶媒和剤がデキストロースである、請求項 3 記載の医薬製剤。

【請求項 5】

塩化ナトリウム、デキストロース及び塩化カルシウムからなる群から選択される等張性調節剤を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 6】

抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤及び抗感染剤からなる群から選択される別の治療的活性剤を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 7】

計量バルブを備え、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の医薬製剤を含む容器。

【請求項 8】

請求項 7 記載の容器を含む、医薬製剤の鼻内送達に適した装置。

【請求項 9】

炎症及び/またはアレルギー状態にある患者の治療のためのヒトまたは動物用医薬において使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の医薬製剤。

【請求項 10】

炎症及び/またはアレルギー状態にある患者の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の製剤の使用。

【請求項 11】

1 日 1 回の治療のための、請求項 10 記載の使用。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の医薬製剤の調製方法であって、
(a) 60-70 °C の高温で、希釈していない前記界面活性剤中に式(1)のグルココルチコイドを溶解し、
(b) 他の製剤成分と共に60-70 °C の熱水を添加して活性成分の所望の濃度を達成し、
(c) 必要であれば最終溶液のpHを調整し、
(d) 熱溶液を濾過して残った粒子状物質を除去する、
ことを含む、上記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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、2001年8月3日に出願された国際特許出願No.PCT.GB01.03495に基づく、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。

【0002】

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】

【0003】

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

10

20

30

40

50

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-オキソプロポキシ)-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。

10

【0004】

本発明者等は、これらの目的に実質的にかなう新規なグルココルチコイド化合物及びその製剤を同定した。特に、本発明者等は、式(1)の新規なグルココルチコイド化合物及びプロピオン酸フルチカゾンを含む他のグルココルチコイド類の鼻内投与及び吸入投与に適した新規な製剤を発明した。

20

【0005】

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】

【0006】

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。薬剤が目標組織と接触を続けるためには、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。「粘膜繊毛浄化」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。

30

【0007】

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、例えばオゾン潤滑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。

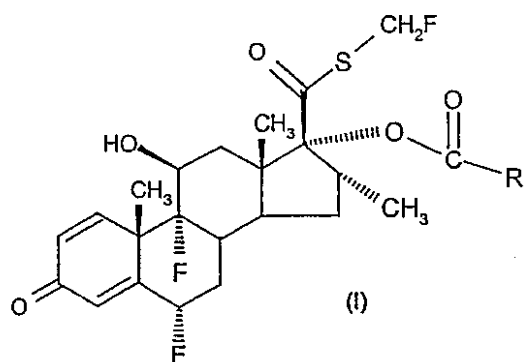
40

【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、
(a) 医薬としての、式(1)のグルココルチコイド

【化1】



10

【0009】

[式中、Rはエチル、またはO、N及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員のヘテロサイクリック芳香環を示し、場合によって1以上のメチルまたはハロゲン原子で置換されていても良い。]

またはその塩若しくは溶媒和物、及び

(b) 水性担体液中への医薬の溶解を補助する可溶化剤、
を溶解した水性担体液を含有する医薬製剤が提供される。

20

【0010】

式(I)のグルココルチコイドの溶媒和物には、例えば水和物等の製薬上許容し得る溶媒との溶媒和物が挙げられる。

【0011】

式(I)の化合物の塩の例としては、塩基性化合物とで形成され得る生理的に許容できる塩、例えば酢酸塩、安息香酸塩、ultrate、コハク酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩及びマレイン酸塩が挙げられる。以後、式(I)の化合物についての言及は、式(I)の化合物、及びその塩及び溶媒和物、特に製薬上許容し得る塩及び溶媒和物を含む。

【0012】

本発明の製剤の利点は、鼻腔または肺の気管支領域の生理的流体に溶解させる必要性を克服することである。生理的流体への溶解がゆっくりであれば、製剤のより多くが粘膜繊毛作用によって鼻腔または肺の気管支領域から除去されることにつながり得る。従って、本発明の製剤によって溶解が不要となったことは好都合である。

30

【0013】

本発明の第一の実施形態において、好ましくはRはエチルであり、式(I)の化合物はプロピオン酸フルチカゾンである。

【0014】

本発明の第二の実施形態において、好ましくはRはフラン-2-イルであり、式(I)の化合物は化学名：6,9-ジフルオロ-17-[(2-フランイルカルボニル)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有する。

40

【0015】

本発明の第三の実施形態において、好ましくはRは4-メチル-1,3-チアゾール-5-イルであり、式(I)の化合物は化学名：6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-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有する。

【0016】

従来、グルココルチコイド化合物の鼻用製剤、特にグルココルチコイド化合物の水溶性製剤は通常、懸濁液の形態で使用されてきた。こうした懸濁液の製品において、活性成分は微細に分割された粒子、典型的には質量メディアン直径(MMD)1-5ミクロンの形態で水性

50

担体中に懸濁している。この大きさの粒子は典型的には不経済で危険な工程であり得る微粉化 (micronisation) によって製造される。

【 0 0 1 7 】

溶液の製剤は、微粉化工程の使用を避けることができ、また、作用してその抗炎症効果を発揮する細胞に薬剤が侵入する前に溶解工程が起こる必要がないために作用の開始がより早くなり得るという点で有利である。しかしながら、式(1)のグルココルチコイドは水に非常に溶けにくく(典型的には1 µg/ml未満)、そのため希釈された液では治療効果を出すために多量を投与する必要があり、非実用的であると考えられた。本発明者等は、驚くべきことに、好ましくは界面活性剤、特に -[4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニル]- -ヒドロキシポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)ポリマー(これはオクチルフェノキシ
10
ポリエトキシエタノールとしても知られている)及びホルムアルデヒド及びオキシランとの4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノールポリマーからなる群から選択される界面活性剤である可溶化剤の存在によって、式(1)のグルココルチコイドの水への溶解性が顕著に増大し、許容し得る程度に濃縮した溶液ができることを発見した。このような界面活性剤の存在下における式(1)のグルココルチコイドの水への溶解性は、本発明の特定の態様を形成する後記の特定の方法で製剤を調製した場合に最大になる。

【 0 0 1 8 】

驚くべきことに、本発明者等はまた、式(1)のグルココルチコイドの溶解性が、ヒドロキシル含有有機共溶媒和剤またはホスファチジルコリンの水性担体液中への溶解によって更に上昇しうることを発見した。従ってこの更なる成分を含む製剤は更に有利であり、好ましい。
20

【 0 0 1 9 】

-[4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニル]- -ヒドロキシポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)ポリマー界面活性剤の例としては、Tritonシリーズのもの、例えばTriton X-100、Triton X-114及びTriton X-305が挙げられる。ここでXの数は、ポリマー中のエトキシ反復単位の平均数を大まかに示す。例えば、Triton X界面活性剤シリーズのエトキシ反復単位の平均数は以下の通りである。

【表1】

Triton	エトキシ単位の平均数
X-45	5
X-114	7-8
X-100	9-10
X-102	12-13
X-165	16
X-305	30
X-405	40
X-705	70

30

40

【 0 0 2 0 】

好ましくは、-[4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニル]- -ヒドロキシポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)ポリマー中の反復単位の数は約7-70であり、好ましくは約7-30、特に約7-10である。

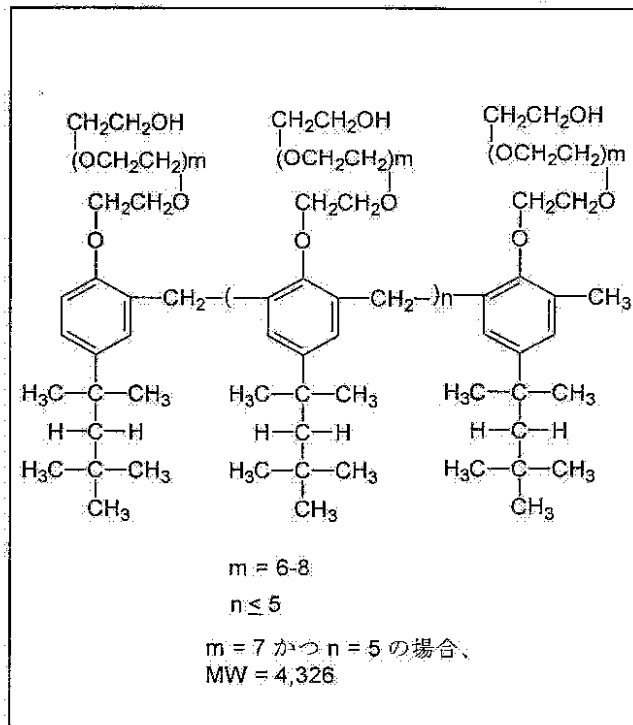
【 0 0 2 1 】

ホルムアルデヒド及びオキシランとの4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノールポリ

50

マーは典型的には3500-5000、特に4000-4700の相対分子量を有する。その構造の一例を以下に示す。

【化2】



10

20

【0022】

記載したように、 m は6-8、例えば7を示し、 n は1-5、特に3-5、例えば5を示し得る。好ましい例はTyloxapolである。

【0023】

好ましくは、界面活性剤はTriton X-100またはTyloxapolである。これらの界面活性剤は最も高い可溶化能を有し、従って最も低い濃度で使用できるからである。最も好ましい界面活性剤はTyloxapolである。

30

【0024】

種々の界面活性剤中のプロピオン酸フルチカゾンの、有機共溶媒和剤またはホスファチジルコリンを含む水及び含まない水への溶解性を以下の表に示す。

【表 2】

界面活性剤	濃度 (% w/w)	溶解度 (µg/ml)
Triton X-100	2	69
Tyloxapol	2	41
Tyloxapol	5	133
Tyloxapol 及び ホスファチジルコリン	5 1	197
Tyloxapol 及び PEG200	5 10	207
Labrasol	10	検出されず
ケノデスオキシコール酸 ナトリウム	5	5.9
Triton X-45	5	検出されず
コール酸ナトリウム	20 2	140 11
なし	0	<1

10

20

【0025】

Labrasol、ケノデスオキシコール酸ナトリウム、Triton X-45及びコール酸ナトリウムは、本発明の製剤における使用に適していると考えられなかった。このような界面活性剤は、式(1)のグルココルチコイドを十分な程度まで溶解するのに過度な高濃度を用いる必要があるからである。

30

【0026】

種々の界面活性剤中の、Rがフラン-2-イルである式(1)の化合物の水への溶解性を以下の表に示す。

【表3】

界面活性剤	濃度 (% w/w)	溶解度 (µg/ml)
Triton X-100	0.5	18
“	2	266
“	5	549
Triton X-100 及び PEG200	5 10	840
Tyloxapol	2	95
“	5	307
“	6	346
“	7.5	576
“	10	585
Triton X-305	5	204
なし	0	<1

10

20

【0027】

本発明の製剤において、界面活性剤は典型的には製剤の重量に基づいて約0.5-10重量%、好ましくは約2-5重量%の濃度で用いられる。選択される正確な濃度はグルココルチコイドの性質及び濃度に依存する。界面活性剤は、使用される濃度で製剤中に溶解している必要がある。

【0028】

ヒドロキシル含有有機共溶媒和剤の例としては、ポリエチレングリコール（例えばPEG 200）及びプロピレングリコール等のグリコール類、デキストロース等の糖類、及びエタノールが挙げられる。デキストロース及びポリエチレングリコール（例えばPEG 200）が好ましく、特にデキストロースが好ましい。プロピレングリコールは、好ましくは20%以下、特に10%以下の量で用い、最も好ましくは全く用いない。エタノールも好ましくは用いない。

30

【0029】

ヒドロキシル含有有機共溶媒和剤は、典型的には製剤の重量に基づいて1-20重量%、例えば5-10重量%、例えば約5重量%の濃度で用いる。

【0030】

ホスファチジルコリンを用いる場合には、典型的には製剤の重量に基づいて0.1-10重量%、例えば0.5-5%、例えば約1重量%の濃度で用いる。

40

【0031】

種々の界面活性剤中のRがフラン-2-イルである式(1)の化合物の水への溶解度に対するヒドロキシル含有有機共溶媒和剤の添加効果を以下の表に示す。

【表 4】

界面活性剤／共溶媒和剤	濃度 (% w/w)	溶解度 (µg/ml)
Tyloxapol	5	344
Tyloxapol PEG200	5 10	836
Tyloxapol プロピレングリコール	5 10	422
Tyloxapol デキストロース	5 4	526

10

【0032】

水性担体液は水を必須に含有する。

【0033】

上記の薬剤に加え、本発明者等は驚くことに、他のクラスの薬剤を式(1)のグルコシルチコイド、特にプロピオン酸フルチカゾン、またはRがフラン-2-イルである式(1)の化合物を可溶化するために使用し得ることを見出した。

20

【0034】

そのような好適な可溶化剤としては、ポリソルベート、グリセリン、ベンジルアルコール、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリエチレングリコール及びポリオキシエチレンアルキルエーテル（例えばCremophors、Brij）が挙げられる。

【0035】

これらの薬剤は安全であると考えられ、監督官庁の許容リストに載っており、そしてより重要なこととして水溶性であり、製造工程において使用が容易である。一連の薬剤が（下記の表に記載のように）単独または組み合わせで評価されている。これらの製剤において、デキストロースを等張化剤として0.9重量%の塩化ナトリウムで置き換えることができる。

30

【表 5】

潜在的界面活性剤／共溶媒和剤

単独	組み合わせ
ポリソルベート80 グリセリン ベンジルアルコール Cremophor EL 35, RH40 PEG 3350, 8000 Brij 97, 58	PEG 200／Cremophor EL 35 PEG 200／Cremophor RH 40 PEG 200／グリセリン Cremophor／Brij PEG 3350／プロピレングリコール ¹⁰

40

【0036】

これらの薬剤のうち、4種が式(1)の双方のグルコシルチコイドを可溶化するのに特に価値があり、経時的に安定であることが見出され、そのため好ましい。これらはポリソルベート80、ポリオキシ35ヒマシ油（例えばCremophor EL 35）、ポリオキシ40水素添加ヒマシ油（例えばCremophor RH 40）、Cremophor EL 35／ポリエチレングリコール200であ

50

る。これらの溶液は沈殿がなく、標準的な凍結融解試験下で安定であることが見出された。

【0037】

Brij 58はポリオキシ20セチルエーテルであり、Brij 97はポリオキシ20オレイルエーテルである。

【0038】

Rがフラン-2-イルである式(1)の化合物の水への溶解度に対するこれらの可溶化剤の添加効果を以下の表に示す。

【表6】

Rがフラン-2-イルである式(1)の
化合物の温度サイクル後の含量

界面活性剤/ 共溶媒和剤系	含量(重量%) (目標: 0.005 重量%)		
	初期	1週間後の 予備評価	4週間後 凍結融解サイクル
ポリソルベート 80	0.0052	0.0052	0.0052
Cremophor EL 35	0.0049	0.0053	0.0052
Cremophor RH 40	0.0052	0.0051	0.0051
Cremophor 35/PEG 200	0.0052	0.0051	0.0051

【0039】

これらの薬剤及びその製剤は、水にわずかにまたは完全に不溶性である医薬物質の製剤の可溶化において特に価値がある。次いでこれらの製剤を、吸入、鼻内、及び皮膚用(例えば局所及び経皮)経路を介して医薬の送達のために使用することができる。

【0040】

しかしながら、鼻内投与のためには、製剤中に1種以上の以下の成分を溶解させても良い。

【0041】

- 増粘剤
- 防腐剤
- 等張性調節剤。

【発明を実施するための最良の形態】

【0042】

本発明の製剤は、塩酸を用いて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6.0~6.5付近に調整される。

【0043】

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。

【0044】

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。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 5 】

添加し得る増粘剤の例としては、カルボキシメチルセルロース、ビーガム、トラガカントガム、ベントナイト、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポロキサマー（例えばポロキサマー407）、ポリエチレングリコール、アルギン酸塩、キサンタンガム、カラギーナン及びカーボポールが挙げられる。好ましくは、増粘剤はカルボキシメチルセルロースナトリウムである。

【 0 0 4 6 】

好ましくは、増粘剤はチキソトロピー性を有し、製剤が、高粘度値によって特徴づけられる、静止時にゲル様の外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、細かい霧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一時的に減少する。この霧は次に、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繊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。

【 0 0 4 7 】

本発明の製剤が増粘剤を含むときには、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、好ましくは増粘剤は、製剤の全重量に基づいて0.1~5%（重量/重量）、例えば1.5%（重量/重量）の量で、製剤内に存在する。

【 0 0 4 8 】

安定性の目的のために、本発明の製剤は、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、例えばクロルヘキシジン、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。

【 0 0 4 9 】

好ましくは、防腐剤は、エデト酸2ナトリウムを含み、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。

【 0 0 5 0 】

好ましくは、防腐剤は、ソルビン酸カリウムを含み、これは好ましくは、製剤の全重量に基づいて0.01~1%（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。

【 0 0 5 1 】

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。

【 0 0 5 2 】

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を含む。

【 0 0 5 3 】

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。

【 0 0 5 4 】

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

10

20

30

40

50

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。

【0055】

式(1)のグルココルチコイド、例えば式(1)の化合物（特にRがフラン-2-イルを示すもの）及びその製剤は、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。

【0056】

本発明の製剤は、水中で成分を溶解す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。一般に、残った粒子状物質を除去するために溶液をろ過することが望ましい。そのようにして製造された製剤は次に、容器に入れることができる。

【0057】

しかしながら本発明者等は、本発明の製剤を調製する改良方法を発明した。該方法は、
 (a) 高温（典型的には60-70）で希釈していない界面活性剤中に式(1)のグルココルチコイドを溶解し、
 (b) 他の製剤成分と共に熱水（典型的には60-70）を添加して活性成分の所望の濃度を達成し、
 (c) 必要であれば最終溶液のpHを調整し、
 (d) 熱溶液を濾過して残った粒子状物質を除去する、
 ことを含む。

【0058】

好ましくは、段階(a)及び(b)における液体の温度、及び段階(c)において濾過された液体の温度は45以上、好ましくは55以上、特に65以上である。この温度は好ましくは80以下、例えば例えば70以下である。

【0059】

上記のように、この改良方法によって、従来技術で可能であったよりも高い濃度の溶液を調製することができる。例えば、60-70でこの方法を行った場合、室温で行った場合と比較して、プロピオン酸フルチカゾンの溶解度は5%Tyloxapol中で87 µg/mlから133 µg/mlに増大し、Rがフラン-2-イルである式(1)の化合物の溶解度は5%Tyloxapol中で233 µg/mlから344 µg/mlに増大する。

【0060】

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。

【0061】

Rがフラン-2-イルである式(1)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：

Rがフラン-2-イルである式(1)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。

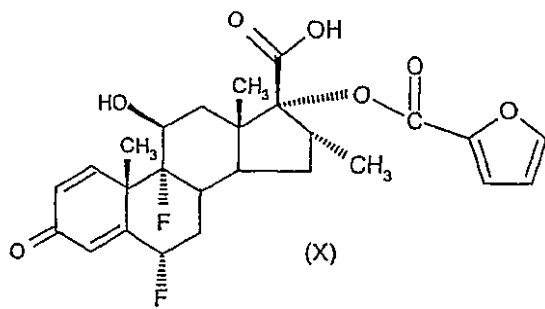
10

20

30

40

【化3】



10

【0062】

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。

【0063】

ヒトの肝細胞でのin vitro代謝の研究は、式(1)の化合物がプロピオン酸フルチカゾンと同様のやり方で代謝されるが、式(1)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。

20

【0064】

吸入されたグルココルチコイドも肺から吸収され、この吸収経路は全身暴露に顕著に寄与する。従って、肺からの吸収を低減させることは、改善された安全性プロファイルを提供し得る。式(1)の化合物を用いた研究から、麻酔したブタの肺への乾燥粉末の送達後のプロピオン酸フルチカゾンの場合よりも式(1)の化合物への暴露が有意に低いことが示された。

【0065】

式(1)のグルココルチコイド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。

30

【0066】

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。

【0067】

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、予備圧縮ポンプの使用による。最も好ましくは、予備圧縮ポンプはValois SAによって製造されたモデル、VP3、VP7または変更物である。このようなポンプは、十分な力が施用されるまで製剤が放出されない、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。予備圧縮ポンプのもう一つの利点は、スプレーの噴霧が、効果的に噴霧するための閾値圧が達成されるまで製剤を放出しないようにするよう保証されることである。典型的には、VP7モデルは、10~50mlの製剤を保持することができるびんで使用され得る。各噴霧は典型的には、そのような製剤50~100μlを送達し、したがって、VP7モデルは、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。

40

【0068】

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、患者が鼻を通して深く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。

50

【0069】

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、好ましくは1日1回または2回、特に1日1回、上記の手順によって投与される。

【0070】

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。

【0071】

上記したように、式(1)のグルココルチコイドを含む製剤は、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。

【0072】

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)のグルココルチコイドまたはその生理的に許容できる溶媒和物を含む製剤が提供される。

【0073】

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)のグルココルチコイドまたはその生理的に許容できる溶媒和物を含む製剤を使用することが提供される。

【0074】

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)のグルココルチコイドまたはその製薬上許容し得る溶媒和物を含む製剤を投与することを含む。

【0075】

特に、式(1)のグルココルチコイドまたはその生理的に許容できる溶媒和物を含有する有効量の製剤をヒトまたは動物被験体に投与することを含む、炎症及び/またはアレルギー状態の治療方法が提供される。

【0076】

更に、成分を混合することを含む、こうした医薬組成物の調製方法が提供される。

【0077】

本発明の局所用組成物における式(1)の活性グルココルチコイドの比率は、調製すべき製剤の厳密な型に依存するが、一般には約0.001-12重量%、より好ましくは0.001-10重量%の範囲内である。しかしながら一般に、ほとんどの型の製剤において、用いる比率が0.001-1%、より好ましくは0.001-0.5%、特に約0.005-0.1%の範囲内であるのが有利である。

【0078】

Rがフラン-2-イルを示す式(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。

【0079】

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。

【0080】

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。

【0081】

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(例えばクロモグリケートナトリウム、ネドクロミルナトリウム、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

10

20

30

40

50

【0082】

また、特に重要なものは、ホスホジエステラーゼ4 (PDE4) 阻害剤、例えばシロミラスト (cilomilast) またはその塩と組み合わせての式(1)のグルコシルコイドまたは生理的に許容できるその溶媒和物の使用である。

【0083】

肺への投与のために、本発明の医薬組成物は β_2 アドレナリン受容体作用物質と組み合わせて使用することもできる。 β_2 アドレナリン受容体作用物質の例として、サルメテロール (例えばラセミ体若しくはs-エナンチオマー等の単独のエナンチオマーとして)、サルブタモール、ホルモテロール、フェノテロールまたはテルブタリン及びこれらの塩、例えばサルメテロールのキシナホ酸塩 (xinafoate)、サルブタモールの硫酸塩若しくは遊離塩基、あるいはホルモテロールのフマル酸塩が挙げられる。長期作用性 β_2 アドレナリン受容体作用物質が好ましく、特に24時間にわたって治療効果を有するものが好ましい。

【0084】

いくつかの実施形態において、好ましい長期作用性 β_2 アドレナリン受容体作用物質として、W002066422、W002070490及びW002076933に記載されたものが挙げられる。

【0085】

式(1)の化合物は長期作用性であり、そのため式(1)の化合物及び長期作用性 β_2 アドレナリン受容体作用物質を含有する組成物が1日1回送達され、各投与量が、組成物が24時間以上にわたって呼吸器疾患の治療 (例えば喘息またはCOPD、特に喘息の治療) における治療効果を有するように選択されるのが好ましい。

【0086】

医薬製剤は更に、1以上の賦形剤を含有し得る。

【0087】

本明細書において「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がこれらに限定されない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；

レシチンを含むが限定されることはないリン脂質ならびにそれらの組合せおよび誘導体

；

10

20

30

40

50

アラビアゴム、コレステロール、脂肪酸を包含する湿潤剤、界面活性剤及び/または乳化剤、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及び/またはプルロニック、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。

【0088】

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。

10

【0089】

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(I)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。

【0090】

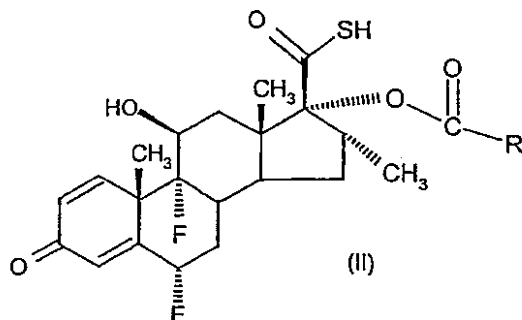
式(I)のグルココルチコイドは一般に、GB2088877B及びPhillipsら、(1994) J. Med. Chem., 37, 3717-3729の方法に従って調製することができる。

【0091】

例えば、式(I)の化合物及び他の式(I)のグルココルチコイド類を調製する方法は、式(I)：

20

【化4】



30

【0092】

のチオ酸またはその塩のアルキル化を含む。

【0093】

この方法においては、式(II)の化合物は、式 FCH_2L （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。

40

【0094】

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

50

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。

【0095】

溶媒和していない形態のRがフラン-2-イルである式(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
- (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。

10

【0096】

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。

【0097】

Rがフラン-2-イルである式(I)の化合物は、そのX-線粉末回折(XRPD)プロファイルによって識別可能な形態1、形態2および形態3と名付けられる3つの結晶多形形態で調製された。形態3は形態2の不安定な変異体であると思われる。形態1は熱力学的に最も安定な形態であると思われ、従って好ましい。

20

【0098】

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、プロパン-2-オー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。

【0099】

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。

30

【0100】

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。

【0101】

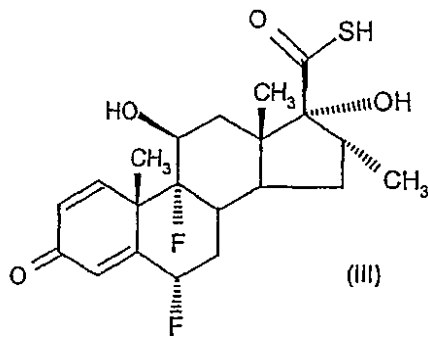
溶媒和した形態の式(I)の化合物は、溶媒和する溶媒、例えばアセトンまたはテトラヒドロフラン(THF)から、式(I)の化合物を結晶化させることによって製造することができる。

40

【0102】

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)：

【化5】



10

【0103】

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RCOOH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酸ハライド、例えばRCOOCI（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。RCOOCI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。

20

【0104】

しかしながらこの方法は、得られる式(II)の化合物が、副生物RCON(Et)₂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。

【0105】

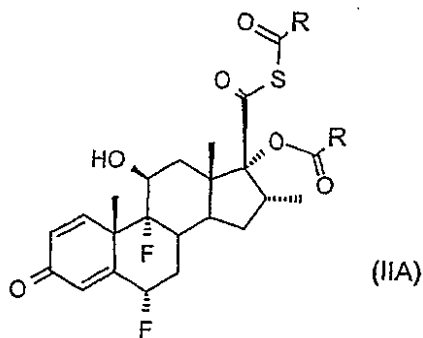
第1のそのような改善された方法において、本発明者らは、より極性のアミン、例えばジエタノールアミンを用いて、より水溶性の副生物が得られ（この場合には、RCO-ジエタノールアミド）、これは、副生物が水洗によって効率的に除去できるので、式(II)の化合物またはその塩が高純度で製造されることを可能にすることを見出した。

30

【0106】

式(II)の化合物の製造方法は、
 (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RCOOHの活性化された誘導体と反応させて、式(IIA)の化合物

【化6】



40

【0107】

を生じること；および
 (b) 段階(a)の生成物と、水溶性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R-CO-部分を除去すること

50

を含む。

【0108】

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、

(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。

【0109】

段階(a)においては、好ましくはRCOOHの活性化された誘導体はRCOOHの活性化されたエステルであることができるが、より好ましくは酸ハライド、特にRCOOCl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。

【0110】

式(II)の化合物の代替の製造方法は、

(a) 式(III)の化合物をRCOOH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RCO部分を除去すること

を含む。

【0111】

段階(a)においては、好ましくはRCOOHの活性化された誘導体はRCOOHの活性化されたエステルであることができるが、より好ましくは酸ハライド、特にRCOOCl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。

【0112】

この上記方法は、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、過剰モル量のエステル部分は、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。

【0113】

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。

【0114】

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

10

20

30

40

50

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。

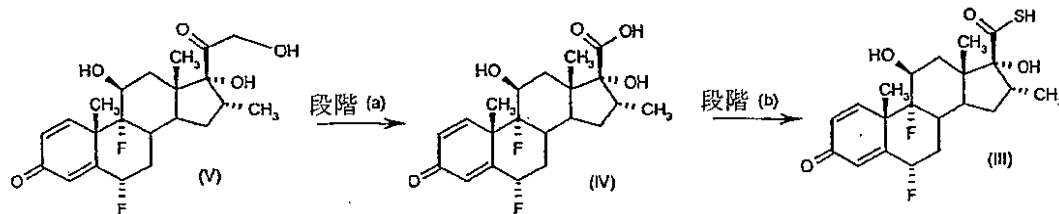
【0115】

式(III)の化合物は、GB 208877Bに記載された手順にしたがって製造することができる。

【0116】

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7】



【0117】

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倍以上の条件(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。

【0118】

10

20

30

40

50

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。

【0119】

本発明の式(1)のグルココルチコイドの製剤の利点は、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。

10

【0120】

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】

【0121】

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ム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% HCO₂H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% HCO₂H 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。

20

【0122】

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

30

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)中の攪拌された懸濁物を、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時間攪拌する。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時間攪拌する。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で攪拌する。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)

40

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-

50

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 晩攪拌して 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, d, 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。

10

【 0 1 2 3 】

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。

20

【 0 1 2 4 】

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。

【 0 1 2 5 】

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- 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 EC₅₀ 値を見積もった。

30

【 0 1 2 6 】

この試験において、式 (I) の化合物は、<1nM の EC₅₀ 値を示した。

【 0 1 2 7 】

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- 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。

【 0 1 2 8 】

40

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- 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 Syst

50

ems) 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EC₅₀値を決定した。

【表7】

	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

10

【0129】

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。

【0130】

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。

【0131】

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阻害を生じた。式(I)の化合物30 μgの単一投与後有意の阻害が達成され、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%阻害対プロピオン酸フルチカゾンでの41%阻害)。

20

【0132】

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)。

【0133】

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。

30

【0134】

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、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。

40

【表8】

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

50

【0135】

化合物(1)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。

【0136】

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(1)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(1)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)。

【0137】

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(1)(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(1)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(1)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(1)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(1)についてAUC(0-inf)値を計算した。化合物(1)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(1)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。

【0138】

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(1)に対する全身暴露を示す。

【表9】

	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

【0139】

化合物(1)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。

【0140】

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

- 0.005% 重量/重量
- Tyloxapol 2% 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

10

20

30

40

50

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、計量バルブを備え付け、1作動当たり50または100 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。

【0141】

装置を、鼻内作動装置（Valois、例えばVP3、VP7若しくはVP7DまたはPfeiffer標準ポンプ）に取り付けた。

【0142】

製剤は以下のようにして調製した。

【0143】

まず界面活性剤Tyloxapolを60-70 に加熱して粘度を下げた。次いで、界面活性剤がまだ熱い間に、適当なプロペラミキサーを用いて攪拌しながら中間体2を非常にゆっくりと添加した。これとは別に、水の量の約80%を同様に60-70 に加熱し、プロペラミキサーを用いてデキストロースを完全に溶解させた。まだ熱いこの溶液を薬剤/Tyloxapol溶液に攪拌しながら非常にゆっくりと添加した。この調製物を、少なくとも30分間、あるいは全ての薬剤が完全に溶解したことが観察されるまで混合し続けた。残りの水に、BKC及びEDTAを溶解し、最終の製剤にゆっくりと添加し、透明になるまで更に混合した。更に必要であれば、水のみを用いて製剤を最終重量とする。pHを測定し、必要であればpH6.5に調整する。

【0144】

同様にして以下の別の製剤を調製した。

【0145】

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

	0.05% 重量 / 重量	
Triton X-100	5 % 重量 / 重量	
デキストロース	4 % 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、計量バルブを備え付け、1作動当たり50または100 μ lを投薬するように適合されたびんに入れた。

【0146】

装置を鼻内作動装置（ValoisまたはPfeiffer）に取り付けた。

【0147】

実施例3：プロピオン酸フルチカゾンを含む鼻用製剤

鼻腔内放出のための製剤を、以下のように成分：

プロピオン酸フルチカゾン	0.05% 重量 / 重量	
Triton X-100	5 % 重量 / 重量	
デキストロース	4 % 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、計量バルブを備え付け、1作動当たり50または100 μ lを投薬するように適合されたびんに入れた。

【0148】

装置を鼻内作動装置（ValoisまたはPfeiffer）に取り付けた。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 9 】

実施例 4 : プロピオン酸フルチカゾンを含む鼻用製剤

鼻腔内放出のための製剤を、以下のように成分：

プロピオン酸フルチカゾン	0.0125% 重量 / 重量
Tyloxapol	5 % 重量 / 重量
デキストロース	5 % 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、計量バルブを備え付け、1作動当たり50または100 μ lを投薬するように適合されたびんに入れた。

10

【 0 1 5 0 】

装置を鼻内作動装置 (ValoisまたはPfeiffer) に取り付けた。

【 0 1 5 1 】

実施例 5 : 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	0.005% 重量 / 重量
Cremophor EL 35	2.5% 重量 / 重量
PEG200	2.5% 重量 / 重量
NaCl	0.9% 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、計量バルブを備え付け、1作動当たり50または100 μ lを投薬するように適合されたびんに入れた。

20

【 0 1 5 2 】

装置を鼻内作動装置 (ValoisまたはPfeiffer) に取り付けた。

30

【 0 1 5 3 】

実施例 6 : 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	0.005% 重量 / 重量
PEG200	5.0% 重量 / 重量
NaCl	0.9% 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、計量バルブを備え付け、1作動当たり50または100 μ lを投薬するように適合されたびんに入れた。

40

【 0 1 5 4 】

装置を鼻内作動装置 (ValoisまたはPfeiffer) に取り付けた。

【 0 1 5 5 】

実施例 7 : 6 ,9 -ジフルオロ-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-17 -(4-メチル-1,3-チ

50

アゾール-5-カルボニル)オキシ]-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-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-17 -[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-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

	0.005% 重量 / 重量
PEG200	5.0% 重量 / 重量
NaCl	0.9% 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

10

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、計量バルブを備え付け、1作動当たり50または100 μ lを投薬するように適合されたびんに入れた。

【0156】

装置を鼻内作動装置 (ValoisまたはPfeiffer) に取り付けた。

【0157】

実施例5、6及び7の製造方法は先の製剤と非常に類似している。しかしながら、界面活性剤の特殊性質を反映して、界面活性剤を加熱し得る程度が異なり得る。

20

【0158】

安定性試験

実施例1及び2の化合物の化学的安定性を、サンプルを5、25及び40に4週間おくことによって試験し、必要に応じてサンプリングした。薬剤含量についてのサンプルの分析はHPLCによって行った。

【表10】

実施例	条件	薬剤量 (%標識)	EDTA (%w/w)	BKC (%w/w)	pH
実施例1	初期	97.1	0.0151	0.0146 (97.0)	6.70
	25°C/60% RH	94.2	0.0149	0.0144 (95.6)	6.20
	40°C/75% RH	92.3	0.0145	0.0150 (99.8)	5.82
実施例2	初期	100.4	0.0157	0.0161 (107.3)	6.52
	25°C/60% RH	96.4	0.0151	0.0135 (90.3)	5.93
	40°C/75% RH	95.4	0.0149	0.0144 (96.1)	5.40

30

40

【0159】

このデータから、実施例の化合物は加速条件下で1ヶ月間安定であったことが示唆される。

【0160】

本発明の装置をここで、添付の図面に示すように、またこれを参照して、実施例としてのみ記載するが、ここで、

50

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。

【0161】

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。

【0162】

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。

【0163】

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。

【0164】

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慮す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段階または整数もしくは段階の群を排除するものではないと理解される。

【0165】

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】

【0166】

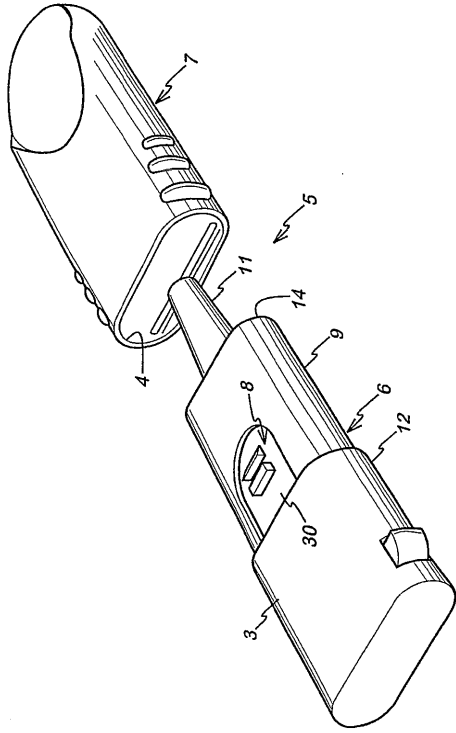
【図1】本発明に従って使用するために適当な鼻用吸入器の分解組立図を示す。

10

20

30

【図1】



フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
- | | |
|-------------------------|---------------|
| A 6 1 K 47/34 (2006.01) | A 6 1 K 47/34 |
| A 6 1 K 47/36 (2006.01) | A 6 1 K 47/36 |
| 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 ダレイ - イェイツ, ピーター, テレンス
イギリス国 ユービー 6 0 エイチイー ミドルセックス, グリーンフォード, グリーンフォード
ロード, ビルディング 6, ルーム 1 0 1, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 フォング, ベッティーナ
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 ホー, エリータ, ワイ.
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 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

審査官 磯部 洋一郎

- (56)参考文献 国際公開第00/000181 (WO, A1)
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)
特開2001-231861 (JP, A)
特表平10-500420 (JP, A)
国際公開第02/012265 (WO, A1)
特表2004-505989 (JP, A)
国際公開第02/039879 (WO, A1)
特表2004-513899 (JP, A)
国際公開第01/078745 (WO, A1)

国際公開第02/007767(WO, A1)

国際公開第99/025359(WO, A1)

日本医薬品添加剤協会, 医薬品添加物事典, 薬事日報社, 1994年, 112, 123

日本医薬品添加剤協会, 医薬品添加物事典, 薬事日報社, 1994年, 112

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/58

A61K 9/08

A61K 47/04

A61K 47/10

A61K 47/24

A61K 47/34

A61K 47/36

A61P 29/00

A61P 37/08

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)