

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4959919号

(P4959919)

(45) 発行日 平成24年6月27日(2012.6.27)

(24) 登録日 平成24年3月30日(2012.3.30)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 9/12 (2006.01)
A 6 1 K 47/06 (2006.01)
A 6 1 K 47/10 (2006.01)
A 6 1 K 47/12 (2006.01)
A 6 1 K 47/18 (2006.01)

請求項の数 8 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-559480 (P2003-559480)
(86) (22) 出願日 平成14年12月20日(2002.12.20)
(65) 公表番号 特表2006-502086 (P2006-502086A)
(43) 公表日 平成18年1月19日(2006.1.19)
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/041299
(87) 国際公開番号 W02003/059317
(87) 国際公開日 平成15年7月24日(2003.7.24)
審査請求日 平成17年12月9日(2005.12.9)
(31) 優先権主張番号 60/342,787
(32) 優先日 平成13年12月21日(2001.12.21)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505005049
スリーエム イノベイティブ プロパティ
ズ カンパニー
アメリカ合衆国, ミネソタ州 55133
-3427, セント ポール, ポスト オ
フィス ボックス 33427, スリーエ
ム センター
(74) 代理人 100099759
弁理士 青木 篤
(74) 代理人 100077517
弁理士 石田 敬
(74) 代理人 100087413
弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人 100111903
弁理士 永坂 友康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 官能基を有するポリエチレングリコール賦形剤を用いた医薬用エアロゾル組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

噴射剤と、

構造式 $R_1 - (O - CH_2 - CH_2)_n - X$

(式中、

X が、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O_2)OH$ 、 $-OS(O_2)OH$ 、 $-P(OH)_2O$ 、 $-OP(OH)_2O$ 、 $-N(R_2)(R_2)$ 、 $-OC(R_2)(R_2)-C(O)-Z$ 、 $-OC(O)-R_2-C(O)-Z$ 、 $-O-R_3-C(O)-Z$ 、および $-OC(O)CH(R_3)-N(R_2)(R_2)$ からなる群から選択され、

Z が、 $-OH$ 、 $-N(R_2)(R_2)$ 、アミノ酸残基、アミノ酸 2 ~ 8 個を有するペプチド残基、またはヒドロキシ酸から選択され、

n が、1 ~ 250 であり、

 R_1 が、メチルまたはエチルであり、

R_2 がそれぞれ独立して、水素、または炭素 1 ~ 6 個を有する線状、分枝、もしくは環状炭化水素から選択され、

R_3 が独立して、水素、または炭素 1 ~ 6 個を有する線状、分枝、もしくは環状炭化水素から選択され、あるいは R_2 および R_3 が一緒に結合して炭素 2 ~ 4 個のアルキレンブリッジを形成する。) の化合物を含む賦形剤と、

薬剤と、を含む医薬用エアロゾル組成物。

【請求項 2】

Xが $-OC(R_2)(R_2)-C(O)-Z$ である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

Zが $-OH$ である、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

Zが、グリシン、グリシンアミド、アラニン、プロリン、タウリン、およびサルコシンからなる群から選択されるアミノ酸残基である、請求項2に記載の組成物。

【請求項5】

nが2～45である、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

前記噴射剤が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、およびそれらの混合物からなる群から選択されるヒドロフルオロカーボンを含む、請求項1に記載の医薬用エアロゾル組成物。

【請求項7】

前記薬剤、賦形剤、および噴射剤が溶液を形成する、請求項1または6に記載の医薬用エアロゾル組成物。

【請求項8】

前記組成物が前記噴射剤中の懸濁液を含む、請求項1または6に記載の医薬用エアロゾル組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬用エアロゾル組成物および製品、特にこのような組成物および製品に用いられる賦形剤に関する。

【背景技術】

【0002】

治療学的活性を有する化合物（すなわち薬剤）を生体に送達する場合、一般にその薬剤の実際の化学的独自性および薬理学的活性を越えて複数のパラメータの影響を受ける。

【0003】

医薬用エアロゾルは口または鼻からの吸入を介して肺器官系に薬剤を導入する効果的な方法であることができるが、それらの働きに影響を及ぼす医薬用エアロゾル組成物を左右する複数の重要なパラメータがある。これらのパラメータの相対的重要性は、使用される剤形のタイプ（例えばメーター付き用量吸入器すなわちMDI、乾燥粉末吸入器、ネブライザー）および送達される薬剤の種類に応じて変わる可能性があるが、一般には剤形中の薬剤濃度、生体に送達されるエアロゾルの粒径、その組成物の物理化学的安定性、および肺器官系に送達される粒子の体による吸収性のようなものが含まれるはずである。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

いくつかの望ましい特性または特性の許容しうるバランスを達成するために時として様々な賦形剤を医薬用エアロゾル組成物に取り込むことが望ましいことがある。本出願で用いられる「賦形剤」は広く、主要な活性薬部分以外の製剤のいくつかの局面を改善するために用いられる任意の調合添加剤を意味する。薬剤の可溶化、薬剤粒子の物理的安定化または分散、放出される粒径の大型化などものについて多くの様々な賦形剤が、医薬用エアロゾルに用いられるように提案されてきた。しかし提案された多くの賦形剤は、1つまたは複数の利点を多分提供するが、毒物学的な問題、製造の困難さ、溶解度の制約、または他の製品成分との有害な相互作用などの他の点でそれらの使用を望ましくないものにするという欠点をもつ。したがって医薬用エアロゾル、特にHFC-134aやHFC-227などのヒドロフルオロカーボン噴射剤を用いた加圧式医薬用エアロゾルに役立つ新しいかつ効果的な賦形剤に対する必要性がずっと存在している。巨大な研究投資が過去10年間にわたってなされてきたが、きびしい機能上および治療上の要求基準の点で好適なCFCを

10

20

30

40

50

使用しない加圧式のメーター付き用量吸入器の考案の重要性が今日大きくなり続けている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

賦形剤としてポリエチレングリコール（PEG）を使用することが知られているが、ポリエチレングリコールの有用性は、本明細書で述べるようにそれを官能基化した場合、改善することができる。本発明は、噴射剤、構造式 $R_1 - (O - CH_2 - CH_2)_n - X$ の化合物を含む賦形剤、および薬剤を含む医薬用エアロゾル組成物を提供する。Xは、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O_2)OH$ 、 $-OS(O_2)OH$ 、 $-P(OH)_2O$ 、 $-OP(OH)_2O$ 、 $-N(R_2)(R_2)$ 、 $-OC(R_2)(R_2)-C(O)-Z$ 、 $-OC(O)-R_2-C(O)-Z$ 、 $-O-R_3-C(O)-Z$ 、および $-OC(O)CH(R_3)-N(R_2)(R_2)$ からなる群から選択される。Zは、 $-OH$ 、 $-N(R_2)(R_2)$ 、 $-NH-R_2-NH-$ 、アミノ酸残基、アミノ酸を2～8個を有するペプチド残基、またはヒドロキシ酸から選択される。R₁は、メチルまたはエチルである。R₂はそれぞれ独立して、水素、または炭素1～6個を有する線状、分枝、もしくは環状炭化水素から選択される。R₃は、水素、または炭素1～6個を有する線状、分枝、もしくは環状炭化水素から選択され、場合により、R₂とR₃は一緒に結合して炭素2～4個のアルキレンブリッジを形成することができる。

10

【0006】

好ましい実施形態において本発明の組成物は、ヒドロフルオロカーボン噴射剤、最も好ましくはHFC-134aおよび/またはHFC-227を含有する溶液である。別の好ましい実施形態において本発明の組成物は、ヒドロフルオロカーボン噴射剤を含有する懸濁液である。

20

【0007】

別の態様において本発明は、薬剤と構造式 $R_1 - (O - CH_2 - CH_2)_n - X$ の化合物を含む賦形剤とが組み込まれた粒子を含む粒状医薬用組成物を提供し、この粒子は約10 μm未満、好ましくは約5 μm未満の質量平均空気動力学的直径を有する。Xは、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O_2)OH$ 、 $-OS(O_2)OH$ 、 $-P(OH)_2O$ 、 $-OP(OH)_2O$ 、 $-N(R_2)(R_2)$ 、 $-OC(R_2)(R_2)-C(O)-Z$ 、 $-OC(O)-R_2-C(O)-Z$ 、 $-O-R_3-C(O)-Z$ 、および $-OC(O)CH(R_3)-N(R_2)(R_2)$ からなる群から選択される。Zは、 $-OH$ 、 $-N(R_2)(R_2)$ 、 $-NH-R_2-NH-$ 、アミノ酸残基、アミノ酸を2～8個を有するペプチド残基、またはヒドロキシ酸から選択される。R₁は、メチルまたはエチルである。R₂はそれぞれ独立して、水素、または炭素1～6個を有する線状、分枝、もしくは環状炭化水素から選択される。R₃は独立して、水素、または炭素1～6個を有する線状、分枝、もしくは環状炭化水素から選択され、場合により、R₂とR₃は一緒に結合して炭素2～4個のアルキレンブリッジを形成することができる。

30

【0008】

本発明のこの態様の好ましい実施形態において薬剤と賦形剤は、親水性イオン対錯体を形成する。本発明のこの態様の別の好ましい実施形態において薬剤と賦形剤は、薬学的塩を形成する。本発明のこの態様のさらに別の好ましい実施形態において薬剤および賦形剤は、蠟状の固体を形成する。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明は、噴射剤と、構造式 $R_1 - (O - CH_2 - CH_2)_n - X$ の化合物を含む賦形剤と、薬剤とを含む医薬用エアロゾル組成物を提供する。

【0010】

好適な噴射剤には、例えばトリクロロフルオロメタン（噴射剤11とも呼ばれる）、ジクロロジフルオロメタン（噴射剤12とも呼ばれる）、および1,2-ジクロロ-1,1,2,2-テトラフルオロエタン（噴射剤114とも呼ばれる）などのクロロフルオロカ

50

ーボン (CFC)、ヒドロクロロフルオロカーボン (HCFC)、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン (噴射剤 134a、HFC-134a、または HFA-134a と呼ばれる) および 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン (噴射剤 227、HFC-227、または HFA-227 と呼ばれる) などのヒドロフルオロカーボン (HFC)、二酸化炭素、ジメチルエーテル、またはブタンおよびプロパンなどの炭化水素、または上記のいずれかの混合物がある。好ましくは噴射剤には、ヒドロクロロフルオロカーボン、ヒドロフルオロカーボン、またはそれらの混合物がある。より好ましくはヒドロフルオロカーボンが噴射剤として用いられる。最も好ましくは HFC-227 および / または HFC-134a が噴射剤として用いられる。噴射剤はエアロゾルカニスター、好ましくはメーター付き用量吸入器から薬剤の複数回分の用量を噴射させるのに十分な量が

10

【0011】

好適な噴射剤は、構造式 $R_1 - (O - CH_2 - CH_2)_n - X$ の化合物を含む。

【0012】

X は、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O_2)OH$ 、 $-OS(O_2)OH$ 、 $-P(OH)_2O$ 、 $-OP(OH)_2O$ 、 $-N(R_2)(R_2)$ 、 $-OC(R_2)(R_2)-C(O)-Z$ 、 $-OC(O)-R_2-C(O)-Z$ 、 $-O-R_3-C(O)-Z$ 、および $-OC(O)CH(R_3)-N(R_2)(R_2)$ からなる群から選択される。Z は、 $-OH$ 、 $-P(OH)_2O$ 、 $-OP(OH)_2O$ 、アミノ酸残基、アミノ酸を 2 ~ 8 個を有するペプチド残基、またはヒドロキシ酸から選択される。

20

【0013】

このような実施形態の一つにおいて Z は、ポリエチレングリコール鎖のカルボニル末端と結合したアミノ酸残基である。Z はまた、ポリエチレングリコール鎖のカルボニル末端と結合したペプチド残基であってもよく、この場合ペプチドはアミノ酸 2 ~ 8 個を含む。

【0014】

好ましいアミノ酸残基には、 $-$ アミノ酸残基および内因性アミノ酸由来のものが含まれる。好ましい $-$ アミノ酸残基には、式 $-NH-R_4-C(O)OH$ のものが含まれる。上式で R_4 は、1 個のカテナリーの炭素原子および合計で 1 ~ 約 12 個の炭素原子を含有し、場合により、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、カルボキシ、メルカプト、ヒドロキシ、フェニル、ヒドロキシフェニル、インドリル、グアニジニル、カルバミド (すなわち $-NHC(O)NH_2$)、イミダゾリル、またはアシルアミノ (すなわち $-C(O)NH_2$) の 1 つまたは複数種によって置換された直鎖、分枝鎖、または環状アルキレンである。

30

【0015】

より好ましいアミノ酸残基は、グリシン、グリシンアミド、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、アルギニン、シトルリン、ヒスチジン、プロリン、およびヒドロキシプロリンなどの内因性アミノ酸またはそれらのエステル由来のものである。タウリン、 $-$ アミノスルホン酸、および p-アミノ安息香酸もまた適している。グリシン、アラニン、プロリン、タウリン、およびサルコシンが最も好ましい。

40

【0016】

好ましいヒドロキシ酸にはイセチオン酸がある。

【0017】

R_1 はメチルまたはエチルである。 R_2 はそれぞれ独立して水素、または 1 ~ 6 個の炭素を有する線状、分枝、もしくは環状炭化水素から選択される。 R_3 は独立して、水素、または炭素 1 ~ 6 個を有する線状、分枝、もしくは環状炭化水素から選択され、場合により、 R_2 と R_3 は一緒に結合して炭素 2 ~ 4 個のアルキレンブリッジを形成することができる。

【0018】

50

反復単位の数 n は 1 ~ 250、好ましくは 2 ~ 100、より好ましくは 2 ~ 45、また最も好ましくは 6 ~ 20 である。

【0019】

これらの賦形剤の利点には HFA 噴射剤系中の酸またはアミン含有薬の溶解度を増すことができることがある。メーター付き用量吸入器において多量の低揮発性または半揮発性の共溶媒を加えることを必要とせずにこれらの賦形剤が薬剤の溶解度を増すことができることはまた、高い呼吸可能な分率および大きな呼吸可能な質量の送達を可能にすることができる。これらの賦形剤は、懸濁型医薬製剤において改良された懸濁特性を提供することができる。

【0020】

本発明による医薬製剤は、その製剤中に分散または溶解した薬剤を治療に有効な量で含有する。本明細書で用いられる用語「治療に有効な量」とは、気管支拡張または抗ウィルス活性などの治療効果を誘発するのに十分な量を意味する。この量は、特定の薬剤の薬理学的活性、治療される状態、投与の頻度、治療部位、および共投与される任意の他の治療薬などの当業者に周知の要因により変わるはずである。

【0021】

本明細書で用いられる用語「薬剤」には、その同義語「生理活性物質」および「医薬」が含まれ、また診断、医療、鎮静、治療、もしくは疾患の予防に使用することを意図した物質、または体の構造もしくは機能に作用する物質を含めたその広い意味を持つものである。これらの薬剤は中性またはイオン性であることができる。これらは口および/または鼻からの吸入に適していることが好ましい。気管支を拡張するために、また喘息および慢性閉塞性肺疾患などの状態の治療のために気道および/または肺へ送達するには、好ましくは経口吸入による。あるいは鼻炎またはアレルギー性鼻炎などの状態を治療するには、鼻からの吸入により送達することが好ましい。

【0022】

好適な薬剤には例えば、抗アレルギー薬、鎮痛薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、抗ウィルス薬、鎮咳薬、アンギナ製剤、抗生物質、抗炎症薬、免疫調節薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、ロイコトリエン拮抗薬、ホスホリパーゼ A₂ 阻害薬、ホスホジエステラーゼ IV 阻害薬、ペプチド、タンパク質、ステロイド、およびワクチン製薬が含まれる。好ましい薬剤のグループには、アドレナリン、アルブテロール、アトロピン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸ブチキソコート、クレマスチン、クロモリン、エピネフリン、エフェドリン、フェンタニル、フルニソリド、フルチカゾン、フォルモテロール、臭化イプラトロピウム、イソプロテレノール、リドカイン、モルヒネ、ネドクロミル、ペンタミジンイセチオナート、ピルブテロール、プレドニゾロン、サルメテロール、テルブタリン、テトラサイクリン、4-アミノ-
2-トリメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-エタノール、2,5-ジエチル-10-オキソ-1,2,4-トリアゾロ[1,5-c]ピリミド[5,4-b][1,4]チアジン、1-(1-エチルプロピル)-1-ヒドロキシ-3-フェニル尿素、およびそれらの薬剤として許容される塩および溶媒和化合物、およびそれらの混合物がある。特に好ましい薬剤には、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸ブチキソコート、ピルブテロール、4-アミノ-
2-トリメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-エタノール、2,5-ジエチル-10-オキソ-1,2,4-トリアゾロ[1,5-c]ピリミド[5,4-b][1,4]チアジン、1-(1-エチルプロピル)-1-ヒドロキシ-3-フェニル尿素、およびそれらの薬剤として許容される塩および溶媒和化合物、およびそれらの混合物がある。タンパク質およびペプチドもまた特に好ましい薬剤である。

【0023】

口および/または鼻からの吸入の場合、製剤は一般に薬剤が溶液であることが好ましいが、懸濁液を用いる場合はその薬剤を好ましくは微粉（すなわち径がミクロンオーダーの粒子の形態）にする。より好ましくは薬剤の治療に有効な部分（一般に約 90% 以上）については径が約 10 μm 未満、最も好ましくは約 5 μm 未満の粒子の形態である。これら

10

20

30

40

50

の粒径はまた、薬剤とアミドおよび／またはエステル含有賦形剤とからなる乾燥粉末吸入器に用いられる製剤にも適用される。これは、薬剤を確実に気道および／または肺に吸い込むことができるようにするのを助ける。このような制約は鼻からの吸入の場合には必ずしも存在しないことが理解されるはずである。

【0024】

好ましくは本発明による医薬製剤は、エアロゾルとして投与することができるような量および形態の薬剤を含む。より好ましくはこの薬剤は、メーター付き用量弁などの通常の弁を備えた従来のエアロゾルカニスターからの1回分の用量でその所望の治療効果を生むことができるような量が含まれる。本明細書で用いられる薬剤の「量」は、数量または濃度を基準として表すことができる。薬剤の治療に有効な量は、その特定の薬剤の効能、その製剤の投与経路、その製剤の投与方式、およびその製剤を投与するために用いられる機械的システムなどの様々な要因によって変わる可能性がある。ある特定の薬剤の治療に有効な量は、普通の当業者がこれらの要因を考慮して選定することができる。一般に治療に有効な量は、その医薬製剤100重量部に対して約0.02～約2重量部、より好ましくは約0.1～約1重量部である。

10

【0025】

本発明による医薬製剤は、場合により用いられる共溶媒または共溶媒の混合物を含むことができる。共溶媒は、その薬剤および／または賦形剤を溶解するのに有効な量を用いることができる。好ましくは共溶媒は、その製剤の総重量に対して約0.01～約25重量%、より好ましくは約0.01～約15重量%、最も好ましくは約0.01～約6重量%の量が用いられる。好適な共溶媒の例には、エタノールおよびイソプロパノールがある。エタノールは好ましい共溶媒である。

20

【0026】

潤滑剤、界面活性剤、および味覚マスキング成分などの他の添加剤（すなわち賦形剤）もまた、本発明の医薬製剤中に含まれてもよい。

【0027】

使用する官能基を有するポリエチレングリコール賦形剤の量は、使用される薬剤の種類と量および所望の治療効果を含めた複数の要因に左右されるであろう。好ましい実施形態において官能基を有するポリエチレングリコール賦形剤と薬剤のモル比は、約5:1～1:5、より好ましくは約2:1～1:2、最も好ましくは約1:1であろう。賦形剤および薬剤は、好ましくは薬学的塩またはイオン対錯体として存在するが、また蠟状混合物として存在してもよい。

30

【0028】

アルミニウム、ガラス、ステンレススチール、またはポリエチレンテレフタレート製のものなど従来のエアロゾルカニスターを本発明による医薬製剤を容れるために使用することができる。通常の弁、好ましくはメーター付き用量弁を備えたエアロゾルカニスターを本発明の製剤を送達するために使用することができる。適切なバルブアセンブリの選択は、一般にその医薬製剤中の成分に左右される。

【0029】

組成物の調製は、様々な通常の方法によって行うことができる。共溶媒を使用する場合は、薬剤、賦形剤、および共溶媒の混合物を調製し、続いてメーター付き用量吸入器を調製するためにこれに噴射剤を加えることができる。別法では薬剤および賦形剤をプロセス溶媒中に溶解し再結晶化して薬学的塩を調製することができる。官能基を有するポリエチレングリコール賦形剤は実質的に水溶性であり、タンパク質などの水溶性薬剤を本発明の組成物中に取り込む場合に有利なこともある。

40

【0030】

別の態様において本発明は、薬剤と構造式 $R_1 - (O - CH_2 - CH_2)_n - X$ の化合物を含む賦形剤とが組み込まれた粒子を含む粒状医薬用組成物を含む。ただし上式でXおよび R_1 は上述のとおりであり、またこれらの粒子の質量平均空気動力学直径(MMAD)は約10 μm 未満、より好ましくは約5 μm 未満である。これら粒子の平均直径は好まし

50

くは約 5 μm 未満である。好ましい実施形態においてこの薬剤および賦形剤は薬学的塩を形成する。

【0031】

一実施形態において官能基を有するポリエチレングリコールは、活性を低下させることなく、または新しい化学的部分を生み出すことなく溶解度の改良、抗原性の低減、および循環時間の改良など、ポリエチレングリコールを薬剤に共有結合により直接付着させる利点の多くを達成するように薬剤と非共有結合により結合する。

【0032】

本発明の粒状医薬用組成物は、特に乾燥粉末吸入器内に使用することができる。

【0033】

別の態様において本発明は、水性分散媒と、薬剤と、構造式 $R_1 - (O - CH_2 - CH_2)_n - X$ (ただし X および R_1 は上述のとおり) の化合物を含む賦形剤とを含む水性医薬用組成物を含む。水性医薬系には例えば、ネブライザー、ポンプ噴霧薬、注射可能薬、および局所作用ゲル、クリーム、およびローションが含まれる。

【実施例】

【0034】

実施例 1 ~ 9

連続弁で蓋をしたカニスターに、薬剤 (4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - , - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - エタノール)、分子量 350 のカルボン酸官能基を有するポリエチレングリコール (a P E G 350)、およびエタノールを加えた。このカルボン酸官能基を有するポリエチレングリコールは、モノメチルポリエチレングリコールを t - ブトキシドで処理し、続いてプロモ酢酸エチルを加え、その後 HCl で加水分解することによって調製した。HFA - 134 a 噴射剤をカニスターに加え、混ぜ合わせて溶液状調合物を形成した。賦形剤とエタノールの相対重量比を下記の表 1 に示す。多量の薬剤が得られた。カニスターを少なくとも 2 日間振とうした。連続弁を第二の空のカニスター上にクリンプし、ドライアイス上に置いて冷やした。第一のカニスターから得られる調合物を 0.22 μm のフィルターを通過させ、両方の連続弁を押し下げて第二のカニスター中に移した。第一のカニスター中の調合物の蒸気圧により調合物はフィルターを通過して流れた。薬剤の溶解度は、フィルターを通過し第二のカニスター中に移る溶液中の薬剤濃度として得られる。溶液薬剤濃度は、外部標準の定量化および 247 nm での UV 検出によるイオン交換 HPLC 法を用いて薬剤濃度を分析した。

【0035】

薬剤の溶解度を次の表 1 に示す。

【0036】

10

20

30

【表 1】

表 1			
実施例番号	aPEG 350 (%w/w)	エタノール(%w/w)	薬剤溶解度 (%w/w)
1	0.5	2.2	0.26
2	0.5	5.4	0.31
3	0.5	10.6	0.39
4	1.1	2.2	0.44
5	1.1	5.4	0.63
6	1.0	10.5	0.73
7	2.1	2.1	0.79
8	2.1	5.3	1.21
9	2.1	10.5	1.52

【 0 0 3 7 】

実施例 10 ~ 18

分子量 350 のカルボン酸官能基を有するポリエチレングリコールの代わりに分子量 550 のカルボン酸官能基を有するポリエチレングリコール (a P E G 550) を用いたことを除いては実施例 1 ~ 9 の方法に従って一連の製剤を調製した。各成分の相対的重量比および薬剤溶解度を次の表 2 に示す。

【 0 0 3 8 】

【表 2】

表 2			
実施例番号	aPEG 550 (%w/w)	エタノール(%w/w)	薬剤溶解度 (%w/w)
10	0.5	2.2	0.16
11	0.5	5.4	0.26
12	0.5	10.6	0.33
13	1.1	2.1	0.30
14	1.1	5.3	0.40
15	1.1	10.6	0.56
16	2.2	2.1	0.60
17	2.1	5.3	0.82
18	2.1	10.6	1.03

【 0 0 3 9 】

実施例 19 ~ 27

分子量 350 のカルボン酸官能基を有するポリエチレングリコールの代わりに分子量 750 のカルボン酸官能基を有するポリエチレングリコール (aPEG 750) を用いたことを除いては実施例 1 ~ 9 の方法に従って一連の製剤を調製した。各成分の相対的重量比および薬剤溶解度を次の表 3 に示す。

【 0 0 4 0 】

【表 3】

表 3			
実施例番号	aPEG 750 (%w/w)	エタノール (%w/w)	薬剤溶解度 (%w/w)
19	0.6	2.2	0.12
20	0.5	5.3	0.22
21	0.5	10.6	0.30
22	1.1	2.1	0.22
23	1.1	5.3	0.40
24	1.0	10.6	0.54
25	2.1	2.1	0.54
26	2.1	5.3	0.67
27	2.1	10.6	0.83

【 0 0 4 1 】

実施例 28 ~ 35

連続弁で蓋をしたカニスターに、薬剤 (4 - アミノ - 2 - エトキシメチル - , - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - エタノール)、分子量 350 のカルボン酸官能基を有するポリエチレングリコール、およびエタノールを加えた。このカルボン酸官能基を有するポリエチレングリコールは、官能基をもたないモノポリエチレングリコールを t - ブトキシドで処理し、続いてプロモ酢酸エチルを加え、その後 HCl で加水分解することによって調製した。HFA - 134a 噴射剤をカニスターに加え、混ぜ合わせて溶液状調合物を形成した。各成分の相対重量比を下記の表 4 に示す。このカニスターの内容物を冷やし、15 mL カニスターに移し、50 マイクロリットルスプレーマイザー (Spraymiser) (3M 社の商標) の弁をこのカニスター上にクリンプした。このカニスターを約 0.30 mm のオリフィス径をもつ標準溶液の MDI アクチュエータ中に配置した。

【 0 0 4 2 】

アメリカ合衆国薬局方 (U.S. Pharmacopeia) 推奨の吸入口 (USP 1995、第 601 項、Aerosols、1764 頁中に記載されている) および 4.7 μ m カットポイントステージをもつインパクトを用いて慣性インパクト測定を行った。試験は、1 分当たり 28.3 リットルの流量で操作する慣性インパクト装置中で MDI を 5 回作動させることにより行った。慣性インパクト装置の各コンポーネント上に付着する薬剤は、薬剤を溶解するためにこのコンポーネントを 10.0 M HCL が 1 部、メタノールが 99 部 (v : v) からなる溶液で洗浄し、次いで 321 nm を検出する UV 吸光度法を用いてその溶液中の薬剤濃度を求めることによって決定した。呼吸可能な質量は、4.7 μ m カットポイント段階を越える、インパクト装置のすべてのコンポーネント上に付

着した作動 1 回当たりの物質の重量（単位マイクログラム）と定義する。呼吸可能な分率は、呼吸可能な薬剤をアクチュエータから送られた薬剤の合計量で除した重量比と定義する。呼吸可能な質量および呼吸可能な分率の結果を次の表 4 に示す。

【 0 0 4 3 】

【表 4】

表 4						
実施例 番号	薬剤 (%w/w)	aPEG350 (%w/w)	エタノール (%w/w)	HFA-134a (%w/w)	呼吸可能な 質量 (mcg/作動)	呼吸可能な 分率 (%)
28	0.16	0.5	2.2	97.1	80.7	73.8
29	0.26	0.5	5.4	93.8	98.8	60.9
30	0.33	0.5	10.6	88.5	86.0	42.2
31	0.30	1.1	2.1	96.5	147.5	68.0
32	0.40	1.1	5.3	93.2	150.3	59.4
33	0.56	1.1	10.6	87.8	130.6	41.5
34	0.82	2.1	5.3	91.8	240.4	45.9
35	1.03	2.1	10.6	86.3	171.8	30.0

【 0 0 4 4 】

実施例 3 6

微粉化した酢酸ピルブテロール（30 mg）、分子量 750 のカルボン酸官能基を有するポリエチレングリコール（50 mg）、およびエタノール（100 mg）をエアロゾル用 15 mL ガラス瓶に加えた。連続弁をこのガラス瓶上にクリンプし、ガラス瓶に HFA-134a 噴射剤（10 g）を圧力充填した。まず薬剤を分散し調合物を混合するためにこのガラス瓶を 2 分間音波処理した。このガラス瓶を手で振とうし、視覚によって観察した。振りまぜを停止した 60 秒後、凝結はまったく観測されなかった。

【 0 0 4 5 】

比較例 1

微粉化した酢酸ピルブテロール（30 mg）およびエタノール（100 mg）をエアロゾル用 15 mL ガラス瓶に加えた。連続弁をこのガラス瓶上にクリンプし、ガラス瓶に HFA-134a 噴射剤（10 g）を圧力充填した。まず薬剤を分散し調合物を混合するためにこのガラス瓶を 2 分間音波処理した。このガラス瓶を手で振とうし、視覚によって観察した。振りまぜを停止した直後に凝結が観測された。

【 0 0 4 6 】

実施例 3 7

微粉化した酢酸ピルブテロール（30 mg）、分子量 1100 のカルボン酸官能基を有するポリエチレングリコール（50 mg）、およびエタノール（100 mg）をエアロゾル用 15 mL ガラス瓶に加えた。連続弁をこのガラス瓶上にクリンプし、ガラス瓶に HFA-134a 噴射剤（10 g）を圧力充填した。まず薬剤を分散し調合物を混合するためにこのガラス瓶を 2 分間音波処理した。このガラス瓶を手で振とうし、視覚によって観察した。振りまぜを停止した 60 秒後、凝結はまったく観測されなかった。

【 0 0 4 7 】

実施例 3 8

微粉化した酢酸ピルブテロール (3 0 m g)、分子量 1 1 0 0 のグリシン官能基を有するポリエチレングリコール (5 0 m g)、およびエタノール (1 0 0 m g) をエアロゾル用 1 5 m L ガラス瓶に加えた。グリシン官能基を有する P E G 酸は、グリシン t - ブチルエステル H C 1、トリエチルアミン、およびカップリング剤 E D C の各 1 . 2 モル過剰量を、実施例 3 7 の酸官能基を有するポリエチレングリコールのジクロロメタン溶液に加えることによって調製した。アンバーリスト 1 5 酸性樹脂の存在下、ジクロロメタン中で反応物を還流させることによって t - ブチル基を除去した。濾過とその後続く溶媒の除去により所望のグリシン官能基を有するポリエチレングリコールが得られた。連続弁をこのガラス瓶上にクランプし、ガラス瓶に H F A - 1 3 4 a 噴射剤 (1 0 g) を圧力充填した。まず薬剤を分散し調合物を混合するためにこのガラス瓶を 2 分間音波処理した。このガラス瓶を手で振とうし、視覚によって観察した。振りまぜを停止した 6 0 秒後、凝結はまったく観測されなかった。

10

【 0 0 4 8 】

実施例 3 9

微粉化した酢酸ピルブテロール (3 0 m g)、分子量 2 0 0 0 のカルボン酸官能基を有するポリエチレングリコール (5 0 m g)、およびエタノール (1 0 0 m g) をエアロゾル用 1 5 m L ガラス瓶に加えた。連続弁をこのガラス瓶上にクランプし、ガラス瓶に H F A - 1 3 4 a 噴射剤 (1 0 g) を圧力充填した。まず薬剤を分散し調合物を混合するためにこのガラス瓶を 2 分間音波処理した。このガラス瓶を手で振とうし、視覚によって観察した。振りまぜを停止した 6 0 秒後、凝結はまったく観測されなかった。

20

【 0 0 4 9 】

実施例 4 0

微粉化したジプロピオン酸ベクロメタゾン (4 0 m g)、分子量 1 1 0 0 のカルボン酸官能基を有するポリエチレングリコール (5 0 m g)、およびエタノール (1 0 0 m g) をエアロゾル用 1 5 m L ガラス瓶に加えた。連続弁をこのガラス瓶上にクランプし、ガラス瓶に H F A - 1 3 4 a 噴射剤 (1 0 g) を圧力充填した。まず薬剤を分散し調合物を混合するためにこのガラス瓶を 2 分間音波処理した。このガラス瓶を手で振とうし、視覚によって観察した。振りまぜを停止した 6 0 秒後、凝結はまったく観測されなかった。

【 0 0 5 0 】

実施例 4 1

アルブテロールのフリーベース (4 0 m g)、分子量 1 1 0 0 のカルボン酸官能基を有するポリエチレングリコール (5 0 m g)、およびエタノール (1 0 0 m g) をエアロゾル用 1 5 m L ガラス瓶に加えた。連続弁をこのガラス瓶上にクランプし、ガラス瓶に H F A - 1 3 4 a 噴射剤 (1 0 g) を圧力充填した。まず薬剤を分散し調合物を混合するためにこのガラス瓶を 2 分間音波処理した。このガラス瓶を手で振とうし、視覚によって観察した。振りまぜを停止した 6 0 秒後、凝結はまったく観測されなかった。

30

【 0 0 5 1 】

本発明をそのいくつかの実施形態に関して記述した。前述の詳細な説明および実施例は理解を容易にするためにのみ提供され、それらからどのような不必要な限定も推定されるべきではない。本発明の精神および範囲から逸脱することなく記述した実施形態に対して多くの変更をなすことができることは当業者には明らかなはずである。したがって本発明の範囲は、本明細書で記述した組成物および構造式の厳密な詳細によって限定されるべきではなく、むしろ別添の特許請求の範囲の文言によって限定されるべきである。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 ステフリー, ジェイムス エス.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 2 5, ウッドベリー, ナイトン ロード 9 3 4 8

(72)発明者 デュアン, ダニエル シー.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 1 9, セント ポール, モーニングサイド ドライブ 7 7

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 特表2004-535401(JP, A)

特表2001-507357(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/12

A61K 47/06

A61K 47/10

A61K 47/12

A61K 47/18

A61K 47/20

A61K 47/24

A61K 47/34

A61K 47/42