

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5552118号

(P5552118)

(45) 発行日 平成26年7月16日 (2014. 7. 16)

(24) 登録日 平成26年5月30日 (2014. 5. 30)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 9/72 (2006. 01)	A 6 1 K 9/72
A 6 1 K 9/14 (2006. 01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 47/34 (2006. 01)	A 6 1 K 47/34

請求項の数 9 (全 33 頁)

(21) 出願番号	特願2011-512957 (P2011-512957)	(73) 特許権者	503385923
(86) (22) 出願日	平成21年6月8日 (2009. 6. 8)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(65) 公表番号	特表2011-522859 (P2011-522859A)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(43) 公表日	平成23年8月4日 (2011. 8. 4)		シュレンクテル ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/057059		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開番号	W02009/150136		ハイム アム ライン ビンガー シュト
(87) 国際公開日	平成21年12月17日 (2009. 12. 17)		ラーセ 1 7 3
審査請求日	平成24年6月7日 (2012. 6. 7)	(74) 代理人	100078662
(31) 優先権主張番号	08104316.8		弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成20年6月9日 (2008. 6. 9)	(74) 代理人	100116919
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 吸入用の新規な埋込み粒子

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性物質が、100mLあたり0.01gを超える水溶解度を有し、そして生分解性ポリマーが、PEG- [ラクチド-コグリコリド] 又はPEG- [ポリ-ラクチド] の分類より選択される物質であり、該ポリマーが、

(i) 1～15% (該生分解性ポリマーの総分子量に基づく質量%) のPEG部分を有し、

(ii) 37.5～150kDaの分子量を有し、

(iii) ジブロック構造を有し、

(iv) 0～5% (分子量に基づく質量%、100%は、コポリマーのポリマーブロックAの分子量を指す) のグリコリド部分を有し、

(v) 95～100% (分子量に基づく質量%、100%はコポリマーのポリマーブロックAの分子量を指す) のラクチド部分を有し、並びに

(vi) 該ラクチド部分が、構成要素L-ラクチド及びD-ラクチドを有することができ、そしてD-ラクチドは、L-ラクチドに対して最大でn:4の比で存在し、そしてnは1以下の数であり、そして場合により、該ラクチド部分がL-ラクチドのみから成るか、又は該ポリマーが、

(i) 1～15% (該生分解性ポリマーの総分子量に基づく質量%) のPEG部分を有し、

(ii) 37.5～150kDaの分子量を有し、

10

20

(i i i) トリブロック構造を有し、
 (i v) 0 ～ 1 5 % (分子量に基づく質量%、1 0 0 % はコポリマーのポリマーブロック A の分子量を指す) のグリコリド部分を有し、
 (v) 8 5 ～ 1 0 0 % (分子量に基づく質量%、1 0 0 % はコポリマーのポリマーブロック A の分子量を指す) のラクチド部分を有し、並びに
 (v i) 該ラクチド部分が、構成要素 L-ラクチド及び D-ラクチドを有することができ、そして D-ラクチドが、L-ラクチドに対して最大で n : 4 の比で存在し、そして n が 1 以下の数であり、そして場合により、該ラクチド部分が L-ラクチドのみから成ることを特徴とする、肺又は鼻孔吸入により投与するための吸入可能な粉末であって、最大で 3 0 分間に最大で 6 0 % の活性物質が放出され、そして最大で 1 0 時間に最大 8 0 % の活性物質が放出されることを特徴とする、一つ以上の活性物質が生分解性ポリマーの佐剤マトリックスに組込まれた微粒子を含有する吸入可能な粉末。

10

【請求項 2】

活性物質が、水と完全に混和性の有機溶媒に 1 0 0 mL あたり 0 . 0 1 g を超える溶解度を有し、そして生分解性ポリマーが、PEG- [ラクチド-コ-グリコリド] の分類より選択される物質であり、該ポリマーが、

(i) 1 0 ～ 1 5 % (該生分解性ポリマーの総分子量に基づく質量%) の PEG 部分を有し、
 (i i) 3 7 . 5 ～ 1 5 0 kDa の分子量を有し、
 (i i i) ジブロック構造又はトリブロック構造を有し、
 (i v) 2 0 ～ 5 0 % (分子量に基づく質量%、1 0 0 % はコポリマーのポリマーブロック A の分子量を指す) のグリコリド部分を有し、
 (v) 5 0 ～ 8 0 % (分子量に基づく質量%、1 0 0 % はコポリマーのポリマーブロック A の分子量を指す) のラクチド部分を有し、並びに
 (v i) 該ラクチド部分が、構成要素 L-ラクチド及び D-ラクチドを有することができ、そして D-ラクチドが、L-ラクチドに対して最大で n : 4 の比で存在し、そして n が 1 以下の数であり、そして場合により、該ラクチド部分が L-ラクチドのみから成ることを特徴とする、肺又は鼻孔吸入により投与するための吸入可能な粉末であって、最大で 3 0 分間に最大で 6 0 % の活性物質が放出され、そして最大で 1 0 時間に最大 8 0 % の活性物質が放出されることを特徴とする、一つ以上の活性物質が生分解性ポリマーの佐剤マトリックスに組込まれた微粒子を含有する吸入可能な粉末。

20

30

【請求項 3】

活性物質が、有機溶媒に 1 0 0 mL あたり 0 . 0 1 g を超える溶解度を有し、そして生分解性ポリマーが、PEG- [ラクチド-コ-グリコリド] の分類より選択される物質であり、該ポリマーが、

(i) 1 0 ～ 1 5 % (該生分解性ポリマーの総分子量に基づく質量%) の PEG 部分を有し、
 (i i) 1 5 ～ 1 5 0 kDa の分子量を有し、
 (i i i) ジブロック構造又はトリブロック構造を有し、
 (i v) 1 5 ～ 5 0 % (分子量に基づく質量%、1 0 0 % はコポリマーのポリマーブロック A の分子量を指す) のグリコリド部分を有し、
 (v) 5 0 ～ 8 5 % (分子量に基づく質量%、1 0 0 % はコポリマーのポリマーブロック A の分子量を指す) のラクチド部分を有し、並びに
 (v i) 該ラクチド部分が、構成要素 L-ラクチド及び D-ラクチドを有することができ、そして D-ラクチドが、L-ラクチドに対して最大で n : 4 の比で存在し、そして n が 1 以下の数であり、そして場合により、該ラクチド部分が L-ラクチドのみから成るか、又は

40

該ポリマーが、修飾された末端基を有する PLGA 分類からの物質であり、該ポリマーの該末端基が、-COOH 及び末端アルキル基より選択されることを特徴とする、肺又は鼻孔吸入により投与するための吸入可能な粉末であって、最大で 3 0 分間に最大で 6 0 % の

50

活性物質が放出され、そして最大で10時間に最大80%の活性物質が放出されることを特徴とする、一つ以上の活性物質が生分解性ポリマーの佐剤マトリックスに組込まれた微粒子を含有する吸入可能な粉末。

【請求項4】

スプレー乾燥工程により調製されることを特徴とする、請求項1～3の一項記載の吸入可能な粉末。

【請求項5】

100mLあたり0.01gを超える水溶解度を有する一つ以上の活性物質を含有する、請求項1記載の埋込み粒子の形態の微粒子の調製方法であって、

(i) 該一つ以上の活性物質が水に溶解しており、そしてポリマーが有機相に溶解している、(W/O) エマルジョンを調製する段階、

(ii) そのように得られた溶液を、7μm～25μmの特性値 X_{50} を有する液滴サイズのスプレーミストを得るように、従来法でスプレーする段階、

(iii) そのように得られた該スプレーミストを、乾燥用ガスを使用して以下のパラメータ：

— 30℃～350℃の該乾燥用ガスの入口温度、及び

— 30℃～120℃の該乾燥用ガスの出口温度

を適用しながら乾燥させる段階、並びに

(iv) 従来法で該乾燥用ガスの流動から乾燥固体粒子を分離する段階

を含む方法。

【請求項6】

水と無限の混和性を有する有機溶媒に100mLあたり0.01gを超える溶解度を有する一つ以上の活性物質を含有する、請求項2記載の埋込み粒子の形態の微粒子を、該溶媒に該活性物質を溶解させることによって調製する方法であって、

(i) 該一つ以上の活性物質及びポリマーを有機溶媒に溶解させることによって溶液を調製する段階、

(ii) 結果として得られた溶液を、7μm～25μmの特性値 X_{50} を有する液滴サイズのスプレーミストを得るように、従来法でスプレーする段階、

(iii) そのように得られた該スプレーミストを、乾燥用ガスを使用して以下のパラメータ：

— 30℃～350℃の該乾燥用ガスの入口温度、及び

— 30℃～120℃の該乾燥用ガスの出口温度

を適用しながら乾燥させる段階、並びに

(iv) 従来法で該乾燥用ガスの流動から乾燥固体粒子を分離する段階

を含む方法。

【請求項7】

有機溶媒に100mLあたり0.01gを超える溶解度を有する一つ以上の活性物質を含有する、請求項3記載の埋込み粒子の形態の微粒子の調製方法であって、

(i) 該活性物質及びポリマーを含有する溶液を調製する段階、

(ii) 結果として得られた溶液を、7μm～25μmの特性値 X_{50} を有する液滴サイズのスプレーミストを得るように、従来法でスプレーする段階、

(iii) そのように得られた該スプレーミストを、乾燥用ガスを使用して以下のパラメータ：

— 30℃～350℃の該乾燥用ガスの入口温度、及び

— 30℃～120℃の該乾燥用ガスの出口温度

を適用しながら乾燥させる段階、並びに

(iv) 従来法で該乾燥用ガスの流動から乾燥固体粒子を分離する段階

を含む方法。

【請求項8】

請求項5～7の一項記載の方法の一つにより得ることができる、吸入可能な粉末。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 4 又は 8 の一項記載の吸入可能な粉末を含有することを特徴とする医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、遅延放出性医薬を調製するための工程、及びこれらの工程により製造することができる吸入投与用医薬に関する。本発明は、特に、活性物質を遅延放出するポリマー [ラクチド-コ-グリコリド] に基づく乾燥粉末製剤に関する。本発明は、また、呼吸器の病訴の処置のための、特に COPD (慢性閉塞性肺疾患) 及び喘息の処置のための、これらの医薬の使用に関する。

10

【0002】

発明の背景

再現性のある活性物質の定常放出を達成するために、特別な製剤技法を用いて活性物質の放出を遅延させることが必要でありうる。特に吸入投与された後の活性物質が、肺表面に微小分割された形態で存在して吸収に供される吸入適用では、活性物質の急速な吸収が観察される。これは薬物動態挙動に反映され、その挙動は、静脈内投与後に観察されるものに対応する。経口製剤の分野から、特定の佐剤の使用が活性物質の放出工程に対して追加的な拡散障壁を形成しうること、又は活性物質の分布を妨害しうることが公知である (R. H. Mueller and G. E. Hildebrand: "Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1997, ISBN 3-8047-1504-4)。これは、

20

(i) 活性物質の粒子若しくは活性物質の微小コンパートメントのコーティングを形成する佐剤、又は

(ii) 活性物質が佐剤のマトリックス中に分子的に分散した形態で存在するように、活性物質と相互作用を開始する佐剤の結果として起こりうる。

【0003】

活性物質は、普通は経口投与により提供される。活性物質の特殊な性質又は投与になされる特定の要求によって、この経路が適切でないか、又は望ましくない場合に、物質を投与する様々な他の可能な方法が、当技術分野において公知である。

30

【0004】

粉末吸入剤型の製剤では、例えば適切なカプセルに充填された吸入可能な粉末 (インハレット (inhalette)) が、粉末吸入器により肺に送達される。同様に、投与されるべき粉末の量に予め分割された他のシステム (例えばブリストア) 及び多数回投与型粉末システムもまた知られている。又は、医薬は、例えば、噴霧剤ガスとして HFA 134a、HFA 227 又はその混合物に懸濁された、適切な吸入用粉末エアロゾルの吸入によって投与することができる。

粉末吸入の際、純粋な活性物質の微粒子は、従来は吸入過程により気道を通して肺表面に、例えば、肺胞の中に投与される。これらの粒子は表面に沈着し、溶解過程後に能動的輸送過程及び受動的輸送過程によって生体に直接吸収される。

40

【0005】

活性物質が、固体粒子の形態で担体としての適切な溶媒系中の微粒子化懸濁物として、又は乾燥粉末の形態のいずれかで存在する吸入システムが、文献から公知である。普通、例えば吸入用カプセルの形態の粉末吸入剤は、DE-A-1792207に記載されたように一般的な教示に基づいて調製される。この種の多物質系の重要な要素は、医薬が粉末混合物中に均一に分布していることである。

【0006】

粉末吸入剤の別の重要な局面は、活性物質の吸入投与の際に、特定の空気力学的サイズの粒子のみがターゲット臓器である肺に到達することである。これらの肺に結合した粒子 (吸入可能な部分) の平均粒子サイズは数ミクロンの領域にあり、典型的には 0.1 ～ 1

50

0 μm、好ましくは6 μm未満である。この種の粒子は、普通、微粒子化（エアジェット粉碎）によって製造される。

【0007】

数ミクロンの領域の粒子は、スプレー乾燥により調製できることが文献から公知である。従来、工業的に取り扱うことができ、医薬品の投与（吸入）のために十分に分散可能な製剤は、上記に言及した工程を用いて、この種のスプレー乾燥された粒子から調製される（DE-A-1792207）、[Y.-F. Maa, P.-A. Nguyen, J.D. Andya, N. Dasovich, T.D. Sweeney, S.J. Shire, C.C. Hsu, Pharmaceutical Research, 15, No. 5 (1998), 768-775; M. T. Vidgren, P.A. Vidgren, T.P. Paronen, Int. J. Pharmaceutics, 35 (1987), 139-144; R.W. Niven, F.D. Lott, A.Y. Ip, J.M. Cribbs, Pharmaceutical Research, 11, No. 8 (1994), 1101-1109]。

10

【0008】

吸入目的（粉末吸入）のための純粋な活性物質のスプレー乾燥は、また、先行技術に記載されている[例えば：EP 0072046 A1；WO 2000 000176 A1；米国特許第6 0 1 9 9 6 8号；A. Chawla, K.M.G. Taylor, J.M. Newton, M.C.R. Johnson, Int. J. Pharm, 108 (3), (1994), 233-240]。

【0009】

これらの例に加えて、特に製薬会社は、吸入可能な粉末の特別な製剤を記述する、スプレー乾燥法に基づく他の製造技法を利用する。これらの例として以下を挙げることができる：

20

トレハロースと共に同時スプレー乾燥されたβ-ガラクトシダーゼから成る粉末調製物[J. Broadhead, S.K. Edmond Rouan, C.T. Rhodes, Pharm Acta Helvetiae, 70 (1995), 125-131]（例えば他の生理学的に許容される賦形剤と共に混合することができる）；少なくとも二つの活性物質及び一つ以上の生理学的に許容される佐剤とを同時にスプレー乾燥することによって得られるスプレー微粒子化物から成る粉末調製物[国際公開公報第0 1 / 1 3 8 8 5号]；スプレー乾燥された、場合により塩と共スプレー乾燥されたr h D N a s eから成る粉末調製物であって、直接的に、又は生理学的に許容される佐剤、例えばラクトース、マンニトール若しくは塩化ナトリウムとの混合物の形態のいずれかで吸入投与用に調製される粉末調製物[H.K. Chan, A. Clark, I Gonda, M. Mumenthaler, C. Hsu, Pharm Research, 14 (1997), 431-437]；吸入投与用のスプレー乾燥されたI G F 1調製物[国際公開公報第9 9 5 5 3 6 2号]；吸入投与用の活性物質及び生理学的に許容される佐剤からの共スプレー微粒子化物[国際公開公報第9 9 5 2 5 0 6号]；生理学的に許容される担体物質中に、S L P Iタンパク質の共スプレー微粒子化物を含有する粉末調製物[国際公開公報第9 9 1 7 8 0 0号]；担体物質と共スプレー乾燥されたインターフェロン[国際公開公報第9 5 3 1 4 7 9号]；活性物質及びセルロース誘導体を含む共スプレー微粒子化物[国際公開公報第9 3 2 5 1 9 8号]；R h D N a s e及び生理学的に許容される佐剤、例えばラクトース（その後、再結晶化することにより結晶性α-ラクトースー水和物に変換される当初非晶質の佐剤）から成る共スプレー微粒子化物[H.-K. Chan, I. Gonda, J. Pharm. Sci., 87 (5), (1998) 647-654]。

30

【0010】

40

発明の目的

吸入投与用に埋め込み粒子を調製するための従来の製造技法は、生理学的に許容される佐剤の使用に基づく。先行技術では、粉末吸入剤に使用される佐剤は、主に均一な混合物、及び活性物質の希釈が、佐剤を使用して達成できることを確保するために役立つ。

【0011】

本発明の目的は、本発明による吸入可能な粉末を使用して活性物質の徐放を実施可能にすることである。したがって、本発明は、純粋な活性物質の粒子よりも時間的に遅延した溶解速度（遅延放出）を有する吸入用粉末を提供することを目指す。本発明の特定の目的は、最大で30分間に最大で60%の活性物質が放出され、また、最大で10時間に最大で80%の活性物質が放出されることを特徴とする遅延放出を有する吸入可能な粉末を提

50

供することである。

本明細書では、遅延放出によって本発明による粒子がフランチ型拡散セル中で遅延溶出特性を示すような放出特性を有することを意味する。結果として、本発明による吸入可能な粉末から、好ましくは5 μm未満の空気力学的サイズを有する粒子から、薬学的活性物質のより遅く、それと同時に長時間持続する放出が観察される。

【0012】

したがって、純粋な活性物質の粒子よりも遅延した溶出速度を有する、吸入可能な粉末及びそれらを調製するための工程を提供することが、本発明の目的である。本発明は、特に、低分子の活性物質及び水溶性活性物質用の、上記に言及した吸入可能な粉末を提供することを旨とする。

10

別の局面では、本発明は、化学的に修飾された生分解性ポリマーを含有する遅延放出型の吸入可能な粉末の調製及びその調製方法に関する。

【0013】

さらに本発明は、低分子活性物質及び生分解性ポリマーのみから成る、遅延放出型の吸入可能な粉末の調製並びにその調製方法に関する。

【0014】

本発明は、また、本発明による吸入可能な粉末を含有する医薬を提供することを目指す。

【図面の簡単な説明】

【0015】

20

【図1】フランチ型拡散セル

【図2】サルブタモール及びトリブロックコポリマーを含有する吸入可能な粉末の徐放

【図3】サルブタモール及びジブロックコポリマーを含有する吸入可能な粉末の徐放

【図4】実施例3の吸入可能な粉末（埋込み材：トリブロックコポリマーLGP t 8546）の徐放

【図5】実施例4の吸入可能な粉末（埋込み材：ジブロックコポリマーRGP d 5055）の徐放

【図6】実施例5の吸入可能な粉末（埋込み材：トリブロックコポリマーLP t 52; LRP t 7046及びLGP t 8546）の徐放

【図7】実施例6の吸入可能な粉末の徐放

30

【図8】実施例7の吸入可能な粉末の徐放

【0016】

発明の詳細な説明

本発明による吸入可能な粉末は、一つ以上の活性物質が生分解性ポリマーの佐剤マトリックスに組み込まれた微粒子を含有する。肺（又は鼻孔）吸入用の吸入可能な粉末を調製する際に、活性物質（又はその生理学的に許容される塩）は、佐剤（生分解性ポリマー）の固体マトリックス中の固体として物理的に安定な形態で組み込まれる。

【0017】

対応する佐剤の選択によって、本発明による製剤技法を用いて、遅延放出を行うように活性物質を固体マトリックスに組み込むことができる。本発明によると、これによって、フランチ型拡散セル中で決定された、放出媒質中の吸入可能な粒子の溶解特性が、純粋な活性物質の吸入可能な粒子よりも遅延していることを意味する。

40

【0018】

微粒子によって、吸入可能な粒子を意味する。本発明によると、微粒子は活性物質を含有し、その微粒子は、本発明の定義によると、活性物質を含有する吸入可能な微粒子（活性物質粒子）を構成する。

【0019】

吸入可能な部分は、欧州薬局方2.9.18 (European Pharmacopoeia, 6th edition 2008, Apparatus D - Andersen Cascade Impactor) 又はUSP30-NF25<601>に基づき決定することのできる、吸入可能な活性物質粒子（<5 μmの粒子）の量を示

50

【 0 0 2 0 】

10

したがって本発明のために、PEG修飾PLGA及びPEG修飾ポリラクチドから成る群には、PEG-〔ラクチド-コグリコリド〕の分類及びPEG-〔ポリラクチド〕の分類より選択されるブロックコポリマーが含まれる。本発明によるブロックコポリマーは、少なくとも一つの親水性ブロック及び一つの疎水性ブロックを有することを特徴とする。化学化合物PLGA（非PEG修飾）は、ブロックコポリマーを構成しないが、単純なコポリマーに対応する。

ブロックコポリマーによって、各モノマーのより長い配列又はブロックから成るポリマーを意味する（例えば：ブロックAは、 $a a a a a a a a a a a a a \cdots$ に対応し；ブロックBは $b b b b b b b b b b b b \cdots$ に対応する）。各小文字はモノマーユニットを表す。ブロックの数に応じて、ジブロックコポリマー及びトリブロックコポリマーもまた参照される。

20

ジブロック構造 (A-B) 又はトリブロック構造 (A-B-A) によって、そのポリマーが、分子レベルで規則的に繰り返す異なるユニットから作られ、それぞれ二つ又は三つのブロックから成ることを意味する。したがって、ブロック A は、第 1 のポリマーの連続するモノマーユニット a a a a a a a a a a … から成り、ブロック B は、第 2 のポリマーの連続するモノマーユニット b b b b b b b b b b … から成る。

30

例えば、本発明による吸入可能な粉末を調製するために、ポリマーは、ブロックコポリマーより選択することができる。これらは、少なくとも一つの水溶性ブロック（ブロックB）及び少なくとも一つの水不溶性ブロック（ブロックA）を有する。PEG（ポリエチレングリコール）は、特に水溶性ブロックBとして使用される。ポリエステル化合物は、特に水不溶性ブロックAとして使用される。例えば、ポリー（ラクチド-コ-グリコリド）のポリマークラスは、ポリエステルブロックとして使用される。結果として、ブロックAのモノマーユニットaは、

(i) PEG-〔ラクチド-コグリコリド〕の場合に、
ラクチドユニット a¹ 及びグリコリドユニット a² の両方を含むが、モノマーユニットで
ある「ラクチドユニット a¹」及び「グリコリドユニット a²」は、ブロック内にランダム
に分布しうるか、又はブロック内に交互に出現しうるかのいずれかであり、或いは

40

(i i) P E G - [ポリ-ラクチド] の場合に、
それらは、ラクチドユニット a¹ のみを含みうる。

ラクチドユニットは、D-ラクチド及びL-ラクチドの両方でありうる。

本発明の特定の一態様は、ジブロック構造を有するブロック-コポリマーの使用を含む

50

特に重要であるのは、本発明によるW/O（油中水）エマルション用の乳化剤としての、表1の番号2～9に示されるPEG-〔ラクチド-コグリコリド〕及びPEG-〔ポリラクチド〕であり、他方で番号1のポリマーは適切なポリマーではない。

【0028】

表1：本発明による吸入可能な粉末の調製に適した埋込み材（製造業者：Boehringer Ingelheim）； M_w ＝分子量[kD]（使用するモノマーの量に基づき、製造方法から理論的に計算）、 T_g ＝ガラス転移温度[℃]；組成という見出しの列に示したパーセンテージは、構成要素PEG、D/L-ラクチド及びグリコリドの質量関連％値であり、100％は、コポリマーの総質量を指す；「n. d.」は「決定せず」を示す。

【0029】

【表1】

番号	名称	構造	(重量又はモル) 組成	M_w	T_g
1	RGP d 5055	ジブロック	5kDa-PEG - [D,L-ラクチド/グリコリド] 5% / 47.5% / 47.5%	100	39
2	LRP d 7055	ジブロック	5kDa-PEG - [D-ラクチド / L-ラクチド] 5% / 15.2% / 79.8%	100	41
3	LGP d 8555	ジブロック	5kDa-PEG - [L-ラクチド/グリコリド] 5% / 77.9% / 17.1%	100	44
4	LRP t 7046	トリブロック	[D-ラクチド/L-ラクチド]-6kDa-PEG-[D-ラクチド/L-ラクチド] 7.68% / 40.32% / 4% / 7.68% / 40.32%	150	49
5	LRP t 7016	トリブロック	[D-ラクチド/L-ラクチド]-6kDa-PEG-[D-ラクチド/L-ラクチド] 6.93% / 42.57% / 1% / 6.93% / 42.57%	600	n.d.
6	LGP t 8546	トリブロック	[L-ラクチド/グリコリド]-6kDa-PEG-[L-ラクチド/グリコリド] 39.36% / 8.64% / 4% / 39.36% / 8.64%	150	45
7	LGP t 8516	トリブロック	[L-ラクチド/グリコリド]-6kDa-PEG-[L-ラクチド/グリコリド] 41.09% / 8.4% / 4% / 41.09% / 8.4%	600	n.d.
8	LP t 52	トリブロック	L-ラクチド - 2kDa-PEG - L-ラクチド 47.5% / 5% / 47.5%	40	n.d.
9	LGP t 5046	トリブロック	[L-ラクチド/グリコリド]-6kDa-PEG-[L-ラクチド/グリコリド] 23.52% / 24.48% / 4% / 23.52% / 24.48%	150	43

【0030】

本発明の目的は、最大で30分間に最大で60％の活性物質が放出され、最大で10時間に最大で80％の活性物質が放出されることを特徴とする吸入可能な粉末により達成されるが、その吸入可能な粉末は、一つ以上の活性物質が生分解性ポリマーの佐剤マトリックスに組込まれている微粒子を含有する。

【0031】

本発明によると、一つ以上の活性物質が生分解性ポリマーの佐剤マトリックスに組込まれている微粒子を含有する吸入可能な粉末は、さらなる態様では、最大で90％の活性物質が10時間後に溶液中に移動し、好ましくは最大で90％の活性物質が12時間後に溶解していることを特徴とする。

【0032】

本発明による吸入可能な粉末の吸入可能な部分の溶解特性は、活性物質の遅延放出の尺度として役立つ。これらの溶解特性は、フランチ型拡散セルを使用して決定することができる（図1参照）。自由に選択することのできる放出媒質（好ましくはPBS緩衝液）を下部区画に満たし、（フィルターメンブランの場合に）メンブランを媒質表面に載せ、放

10

20

30

40

50

出媒質とメンブランの間にまだ空気が閉じ込められていないことを確実にする。セルの上部は系を閉鎖し、空気区画を形成する。

【0033】

この態様では、下部区画は、測定データの取得用の装置、例えばUV検出器又は蛍光検出器に媒質を送る管によって、ポンプへ接続されている。活性物質は、この種の検出器を使用して定量的に検出することができる。最終的に、放出媒質に取り込まれた活性物質がチャンバー内に更に均等に分布するように、放出媒質を磁気スターラーなどのスターラーシステムで混合する。

【0034】

[次節の数値データについては図1を参照されたい] 本発明による吸入可能な粉末の吸入可能な部分は、フランツ型拡散セル中のフィルターメンブラン1の上に微細分割された形態で沈着する。メンブラン6の下に気泡を有さない液体放出媒質（コネクター3及び側方流の矢印Dで示すように、それは連続的に反応する）を入れるための第1の区画2、並びにUV検出器又は蛍光検出器などの測定データ取得のための装置が配置される。メンブラン1の上に、空気チャンバーが第2のコンパートメント4として形成され、拡散セル5（フランツ型セル）全体は、断熱材6に囲まれ、ホットプレート7により所望の方法で温度制御することができる。放出媒質は、磁気スターラー8により混合される。

【0035】

好ましくは、本発明による吸入可能な粉末の吸入可能な部分は、セルロースメンブランの上に沈着させることができる。吸入可能な部分の沈着は、好ましくは、Andersen Cascade Impactorのフィルタープレートの上にこのフィルターを載せることによって実施することができる。次に、送達は、欧州薬局方2.9.18（European Pharmacopoeia, 6th edition 2008、装置D - Andersen Cascade Impactor）に従って実施されるが、5 µmよりも小さな粒子が全てフィルターの上に沈着するように、サイズが0～5 µmの粒子の沈着のために使用されない沈着プレートだけが、カスケードインパクトターの中に入れられる。好ましくは、再生セルロース製のフィルターが使用される。

【0036】

活性物質の使用において、特定の態様が本発明の目的を果たす：

- 100 mLあたり0.01 gを超える水溶解度を有する（事例A）
- 完全に水と混和性の有機溶媒100 mLあたり0.01 gを超える溶解度を有する（事例B）
- 有機溶媒、好ましくはジクロロメタンに100 mLあたり0.01 gを超える溶解度を有する（事例C）

以下のデータによると、

【0037】

本発明による組成物 事例A：

特定の一態様において、微粒子を含有する吸入可能な粉末が、ポリマー、PEG- [ラクチド-コ-グリコリド] 又はPEG- [ポリ-ラクチド] の分類より選択される物質である生分解性ポリマーに埋込まれるならば、100 mLあたり0.01 gを超える水溶解度を有する活性物質を使用する場合に、本発明の目的が達成される。そのような物質は、Resomer（登録商標）（Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany）の名称で知られている。これら二つの物質分類のポリマーは、性質（a）、（b）、（c）、（d）及び（e）：

- （a）PEG含量が1～15 %（生分解性ポリマーの総分子量に基づく質量%）、
- （b）分子量が37.5～150 kDa、
- （c）ジブロック構造、
- （d）グリコリド含量が0～5 %、好ましくは0 %（分子量に基づく質量%、100 %はコポリマーのポリマーブロックAの分子量を指す）、
- （e）ラクチド含量が95～100 %、好ましくは100 %（分子量に基づく質量%、100 %はブロックコポリマーのポリマーブロックAの分子量に基づく）

を有する場合に特に適切であり、

そして、ラクチド内容物は、構成要素 L-ラクチド及び D-ラクチドを有することがあり、D-ラクチドは、L-ラクチドに対して最大で $n : 4$ の比で存在し、 n は 1 以下の数であり、場合によりラクチド内容物は、L-ラクチドのみから成る。

【0038】

特に特定の態様において、微粒子を含有する吸入可能な粉末が、ポリマー、PEG-〔ラクチド-コグリコリド〕又は PEG-〔ポリ-ラクチド〕の分類より選択される物質である生分解性ポリマーに埋込まれるならば、100mLあたり 0.01g を超える水溶解度を有する活性物質を使用する場合に、本発明の目的が達成される。そのような物質は、Resomer (登録商標) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany) の名称

10

で知られている。これら二つの物質分類からのポリマーは、性質 (f)、(g)、(h)、(i) 及び (j) :

(f) PEG 含量が 1 ~ 15 % (生分解性ポリマーの総分子量に基づく質量%)、

(g) 分子量が 37.5 ~ 150 kDa、

(h) トリブロック構造、

(i) グリコリド含量が 0 ~ 15 %、好ましくは 0 % (分子量に基づく質量%、100 % はコポリマーのポリマーブロック A の分子量を指す)、

(j) ラクチド含量が 85 ~ 100 %、好ましくは 100 % (分子量に基づく質量%、100 % はコポリマーのポリマーブロック A の分子量を指す)

を有する場合に特に適切であり、

20

そして、ラクチド部分は、L-ラクチド及び D-ラクチド構成要素を有することがあり、D-ラクチドは、L-ラクチドに対して最大で $n : 4$ の比で存在し、 n は 1 以下の数であり、場合によりラクチド部分は、L-ラクチドのみから成る。

【0039】

本発明による組成物 事例 B :

別の特定の態様において、微粒子を含有する吸入可能な粉末が、ポリマー、PEG-〔ラクチド-コグリコリド〕の分類より選択される物質である生分解性ポリマーに埋込まれるならば、水と完全に混和性の有機溶媒に 100mLあたり 0.01g を超える溶解度を有する活性物質を使用する場合に、本発明の目的が達成される。そのような物質は、Resomer (登録商標) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany) の名称で知

30

られている。この物質分類のポリマーは、性質 (k)、(l)、(m)、(n) 及び (o) :

(k) PEG 含量が 10 ~ 15 % (生分解性ポリマーの総分子量に基づく質量%)、

(l) 分子量が 37.5 ~ 150 kDa、

(m) ジブロック構造又はトリブロック構造、

(n) グリコリド部分が 20 ~ 50 % (分子量に基づく質量%、100 % はコポリマーのポリマーブロック A の分子量を指す)、

(o) ラクチド部分が 50 ~ 80 % (分子量に基づく質量%、100 % はコポリマーのポリマーブロック A の分子量を指す)

を有する場合に特に適切であり、

40

そして、ラクチド部分は、L-ラクチド及び D-ラクチド構成要素を有することがあり、D-ラクチドは、L-ラクチドに対して最大で $n : 4$ の比で存在し、 n は 1 以下の数であり、場合によりラクチド部分は、L-ラクチドのみから成る。

【0040】

本発明による組成物 事例 C :

別の特定の態様において、微粒子を含有する吸入可能な粉末が、ポリマー、PEG-〔ラクチド-コグリコリド〕の分類より選択される物質である生分解性ポリマーに埋込まれるならば、有機溶媒、好ましくはジクロロメタンに 100mLあたり 0.01g を超える溶解度を有する活性物質を使用する場合に、本発明の目的が達成される。そのような物質は、Resomer (登録商標) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany) の

50

名称で得ることができる。ポリマーは、性質 (p)、(q)、(r)、(s) 及び (t) :

(p) PEG 含量が 1 ~ 15 %、好ましくは 10 ~ 15 % 又は 1 ~ 9.9 % (生分解性ポリマーの総分子量に基づく質量%)、

(q) 分子量が 15 ~ 150 kDa、

(r) ジブロック構造又はトリブロック構造、

(s) グリコリド部分が 15 ~ 50 % (分子量に基づく質量%、100 % はコポリマーのポリマーブロック A の分子量を指す)、

(t) ラクチド部分が 50 ~ 85 % (分子量に基づく質量%、100 % はコポリマーのポリマーブロック A の分子量を指す)

を有する場合に特に適切である。

そして、ラクチド部分は、L-ラクチド及び D-ラクチド構成要素を有することがあり、D-ラクチドは、L-ラクチドに対して最大で n : 4 の比で存在し、n は 1 以下の数であり、場合によりラクチド部分は、L-ラクチドのみから成る。

【0041】

別の特定の態様において、微粒子を含有する吸入可能な粉末が、ポリマー、PLGA 及び修飾された末端基を含む PLGA ポリマー (そのポリマーの末端基は、-COOH 又は末端アルキル基より選択される) の分類より選択される物質である生分解性ポリマーに埋込まれるならば、有機溶媒、好ましくはジクロロメタンに 100 mL あたり 0.01 g を超える溶解度を有する活性物質を使用する場合に、本発明の目的が達成される。末端アルキル基により、構造 $-(CH_2)_n-CH_3$ (式中、n は、8、9、10、11、12、13、14、15 より選択される数でありうる) で示される末端基を意味する。好ましくは n = 11 である。-COOH 又は末端アルキル基から成る末端基を有するこれらのポリマーのポリマー混合物を埋込み材として使用することも可能である。

【0042】

別の特定の態様は、さらに、最大 18 時間に活性物質の最大 80 % が放出されることを特徴とする。これらの吸入可能な粉末は、ポリマー、すなわち PLGA 及び修飾された末端基を含む PLGA ポリマーの分類より選択される物質である生分解性ポリマーに埋め込まれた微粒子を含有することを特徴とし、そのポリマーの末端基は構造 -COOH に対応する。

【0043】

別の特定の態様は、さらに、最大 18 時間に活性物質の 80 % 超が放出されることを特徴とする。これらの吸入可能な粉末は、ポリマー、PLGA 及び修飾された末端基を含む PLGA ポリマーの分類より選択される物質である生分解性ポリマーに埋め込まれた微粒子を含有することを特徴とし、そのポリマーの末端基は構造 $-(CH_2)_n-CH_3$ (式中、n は、8、9、10、11、12、13、14、15 より選択される数でありうる) に対応する。好ましくは n = 11 である。

【0044】

本発明は、さらに、本発明による課題が解決される工程に関する。本発明は、本発明による吸入可能な粉末を製造するための対応する製造方法を含む。そのような粉末は、粉末吸入剤 (多回投与システム、予備計量された多回投与システム及び単回投与システム) として直接的に、及び他の (例えば粗粒の) 佐剤と混合された構成要素としても使用することができる。

【0045】

そのような粒子を製造するためには、通常 0.1 ~ 10 μm の、適切な粒子サイズの粒子を得るように、かつその粒子が旋回及び分散するのを容易にする表面性質を有するように、製造方法を制御することができる。まとめると、この製造方法に基づく製剤は、活性物質又はその生理学的に許容される塩を、遅延放出医薬として治療学的に有用な用量で患者に吸入投与できるようにする。

【0046】

本発明による工程により調製された、本発明による吸入可能な粉末の粒子は、高い物理安定性を特徴とする。それらの粒子を粉末吸入剤として使用する場合に、例えばカスケードインパクトを用いた測定によって技術的に決定された高い微粒子含量で送達されるならば、それらの粒子は特に適切である。典型的には、この方法によって製造された、 $5\text{ }\mu\text{m}$ 未満（空気力学的に）の粒子の比率は、 15% よりも大きく；好ましくは 30% を超え、特に好ましくは 50% を超える。

【0047】

このように製造された粉末は、例えばレーザ回折によって測定された粒子サイズ、すなわち $1\text{ }\mu\text{m}\sim 10\text{ }\mu\text{m}$ 、好ましくは $1\text{ }\mu\text{m}\sim 6\text{ }\mu\text{m}$ の範囲の平均粒子サイズ X_{50} を特徴とする。本明細書に使用する意味において、平均粒子サイズ X_{50} によって、レーザ回折計を用いた乾式分散法で測定された体積分布からの 50% 値を意味する。

10

【0048】

本発明による微粒子又は吸入可能な粉末の製造方法は、活性物質又はその生理学的に許容される塩の溶液又はエマルションが、適切に溶解又は加工され、PLGA（ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）型コポリマーを意味する）、PEG-修飾（ポリ〔ラクチド-コ-グリコリド〕）に基づくポリマー及びPEG-修飾（ポリ-ラクチド）より選択される佐剤と一緒にエマルションを形成し、次にそれがスプレーされ、スプレー塔の中で乾燥されることを特徴とする。その粒子／粉末は、適切な沈着工程（例えばサイクロン又は微粒子フィルター）によって得ることができる。したがって、調製された微粒子は、それらの粒子サイズに関する特殊な値を特徴とする。

20

【0049】

事例Aによる微粒子の具体的な製造方法：

100 mL に 0.01 g を超える水溶解度を有する活性物質について、本発明による吸入用粉末の埋込み粒子の形態の微粒子を調製する場合に、以下の段階：

（i）水に、場合により塩、好ましくはNaClを添加して、濃度 $10\sim 50\text{ mM}$ で活性物質を溶解させる段階、

（ii）有機相として好ましくはジクロロメタンを使用して、その中に生分解性ポリマーが溶解される、（W/O）エマルションを調製する段階（本発明の組成物「事例A」参照）、

（iii）結果として得られたエマルションを通常の方法でスプレーして、 $7\text{ }\mu\text{m}\sim 25\text{ }\mu\text{m}$ の特性値 X_{50} の液滴サイズを有するスプレーミストを得る段階、

30

（iv）そのように得られたスプレーミストを、以下のパラメータを適用しながら乾燥用ガスを使用して乾燥させる段階：

— $30^{\circ}\text{C}\sim 350^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $40^{\circ}\text{C}\sim 250^{\circ}\text{C}$ 、特に好ましくは $45^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ の乾燥用ガスの入口温度及び

— $30^{\circ}\text{C}\sim 120^{\circ}\text{C}$ の乾燥用ガスの出口温度並びに

（v）通常の方法で、乾燥された固体粒子を乾燥用ガスの流動から分離することを含む工程を使用することが適切であることが判明した。

【0050】

事例Bによる微粒子の具体的な製造方法：

40

完全に水混和性の有機溶媒に 100 mL あたり 0.01 g を超える溶解度を有する活性物質について、本発明による吸入可能な粉末の埋込み粒子形態で微粒子を調製する場合に、以下の段階：

（i）水と無限の混和性を有する有機溶媒に生分解性ポリマーと一緒に一つ以上の活性物質を溶解させることによって、その溶媒の溶液を調製する段階（本発明の「事例B」による組成物参照）、

（ii）結果として得られた溶液を通常の方法でスプレーして、 $7\text{ }\mu\text{m}\sim 25\text{ }\mu\text{m}$ の特性値 X_{50} の液滴サイズを有するスプレーミストを得る段階、

（iii）そのように得られたスプレーミストを、以下のパラメータを適用しながら乾燥用ガスを使用して乾燥する段階：

50

－ 30℃～350℃、好ましくは40℃～250℃、特に好ましくは145℃～150℃の乾燥用ガスの入口温度及び

－ 30℃～120℃の乾燥用ガスの出口温度、並びに

(iv) 通常の方法で、乾燥された固体粒子を乾燥用ガスの流動から分離する段階を含む工程を使用することが適切であることが判明した。

【0051】

事例Cによる微粒子の具体的な製造方法：

有機溶媒、好ましくはジクロロメタンに100mLあたり0.01gを超える溶解度を有する活性物質について、本発明による吸入可能な粉末の埋込み粒子の形態で微粒子を調製する場合に、以下の段階を含む工程：

(i) 溶媒に一つ以上の活性物質及び生分解性ポリマーが溶解した溶液を調製する段階（本発明の「事例C」による組成物参照）、

(ii) 結果として得られた溶液を通常の方法でスプレーして、7μm～25μmの特性値 X_{50} の液滴サイズを有するスプレーストを得る段階、

(iii) そのように得られたスプレーストを、以下のパラメータを適用しながら乾燥用ガスを使用して乾燥させる段階：

－ 30℃～350℃、好ましくは40℃～250℃、特に好ましくは145℃～150℃の乾燥用ガスの入口温度及び

－ 30℃～120℃の乾燥用ガスの出口温度、並びに

(iv) 通常の方法で、乾燥された固体粒子を乾燥用ガスの流動から分離する段階を使用することが適切であることが判明した。

【0052】

レーザ回折（フラウンホーファーの回折）によって、本発明の範囲内で粒子サイズを決定した。本明細書に使用した意味において、平均粒子サイズ X_{50} によって体積分布からの50%値を意味する。これに関するさらに詳細な情報は、本発明の実験の説明に見出すことができる。

【0053】

本発明によると、このように得られた吸入可能な粉末は、医薬の調製に使用することができる。好ましくは、それらは呼吸器の病訴を処置するための、特にCOPD及び／又は喘息を処置するための、医薬を調製するために使用される。本発明は、また、そのように得られた吸入器粉末を、吸入用途の医薬を調製するために、特に活性物質を遅延放出させる吸入用医薬を調製するために使用することに関する。本明細書下記に挙げる化学化合物（活性物質）は、それ自体で、又は本発明による吸入可能な粉末の医薬関連構成要素として組合せて使用することができる。

【0054】

後述の化合物において、Wは、薬理学的活性物質であり、（例えば）β模倣薬、抗コリン薬、コルチコステロイド、PDE4-阻害薬、LTD4-拮抗薬、EGFR-阻害薬、ドーパミン作動薬、H1-抗ヒスタミン薬、PAF-拮抗薬及びPI3-キナーゼ阻害薬より選択される。その上、Wの二成分又は三成分組合せを組合せることができ、本発明による装置に使用することができる。Wの組合せは、例えば：

－ Wは、抗コリン薬、コルチコステロイド、PDE4-阻害薬、EGFR-阻害薬又はLTD4-拮抗薬と組合せたβ模倣薬を示し、

－ Wは、β模倣薬、コルチコステロイド、PDE4-阻害薬、EGFR-阻害薬又はLTD4-拮抗薬と組合せた抗コリン薬を示し、

－ Wは、PDE4-阻害薬、EGFR-阻害薬又はLTD4-拮抗薬と組合せたコルチコステロイドを示し、

－ Wは、EGFR-阻害薬又はLTD4-拮抗薬と組合せたPDE4-阻害薬を示し、

－ Wは、LTD4-拮抗薬と組合せたEGFR-阻害薬を示す

でありうる。

【0055】

β 模倣薬として使用される化合物は、好ましくは、アルブテロール、アルホルモテロール、バンブテロール、ビトルテロール、プロキサテロール、カルブテロール、クレンプテロール、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキサプレナリン、イブテロール、イソエタリン、イソプレナリン、レボサルブタモール、マブテロール、メルアドリン、メタプロテレノール、オルシプレナリン、ピルブテロール、プロカタロール、レプロテロール、リミテロール、リトドリン、サルメファモール、サルメテロール、ソテレノール、スルホンテロール、テルブタリン、チアラミド、トルブテロール、ジントロール、CHF-1035、HOKU-81、KUL-1248 及び

- ー 3- (4- {6- [2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンジルスルホンアミド 10
- ー 5- [2- (5, 6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン

ー 4-ヒドロキシ-7- [2- { [2- { [3- (2-フェニルエトキシ) プロピル] スルホニル} エチル]-アミノ} エチル]-2 (3H)-ベンゾチアゾロン

ー 1- (2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2- [4- (1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ] エタノール

ー 1- [3- (4-メトキシベンジル-アミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2- [4- (1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ] エタノール

ー 1- [2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2- [3- (4-N, N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ] エタノール 20

ー 1- [2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2- [3- (4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ] エタノール

ー 1- [2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2- [3- (4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ] エタノール

ー 1- [2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2- {4- [3- (4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ} エタノール 30

ー 5-ヒドロキシ-8- (1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3- (4H)-オン

ー 1- (4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-tert.-ブチルアミノ] エタノール

ー 6-ヒドロキシ-8- {1-ヒドロキシ-2- [2- (4-メトキシフェニル)-1, 1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン

ー 6-ヒドロキシ-8- {1-ヒドロキシ-2- [2- (エチル 4-フェノキシ-アセタート)-1, 1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン 40

ー 6-ヒドロキシ-8- {1-ヒドロキシ-2- [2- (4-フェノキシ-酢酸)-1, 1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン

ー 8- {2- [1, 1-ジメチル-2- (2, 4, 6-トリメチルフェニル)-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン

ー 6-ヒドロキシ-8- {1-ヒドロキシ-2- [2- (4-ヒドロキシフェニル)-1, 1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン 50

- ー 6-ヒドロキシ-8- {1-ヒドロキシ-2- [2- (4-イソプロピル-フェニル) -1, 1ジメチル-エチルアミノ] -エチル} -4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン
- ー 8- {2- [2- (4-エチル-フェニル) -1, 1-ジメチル-エチルアミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン
- ー 8- {2- [2- (4-エトキシ-フェニル) -1, 1-ジメチル-エチルアミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン
- ー 4- (4- {2- [2-ヒドロキシ-2- (6-ヒドロキシ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-8-イル) -エチルアミノ] -2-メチル-プロピル} -フェノキシ) -酪酸
- ー 8- {2- [2- (3, 4-ジフルオロ-フェニル) -1, 1-ジメチル-エチルアミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン
- ー 1- (4-エトキシ-カルボニルアミノ-3-シアノ-5-フルオロフェニル) -2- (tert-ブチルアミノ) エタノール
- ー 2-ヒドロキシ-5- (1-ヒドロキシ-2- {2- [4- (2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ) -フェニル] -エチルアミノ} -エチル) -ベンズアルデヒド
- ー N- [2-ヒドロキシ-5- (1-ヒドロキシ-2- {2- [4- (2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ) -フェニル] -エチルアミノ} -エチル) -フェニル] -ホルムアミド
- ー 8-ヒドロキシ-5- (1-ヒドロキシ-2- {2- [4- (6-メトキシ-ビフェニル-3-イルアミノ) -フェニル] -エチルアミノ} -エチル) -1H-キノリン-2-オン
- ー 8-ヒドロキシ-5- [1-ヒドロキシ-2- (6-フェネチルアミノ-ヘキシルアミノ) -エチル] -1H-キノリン-2-オン
- ー 5- [2- (2- {4- [4- (2-アミノ-2-メチル-プロポキシ) -フェニルアミノ] -フェニル} -エチルアミノ) -1-ヒドロキシ-エチル] -8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン
- ー [3- (4- {6- [2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル) -エチルアミノ] -ヘキシルオキシ} -ブチル) -5-メチル-フェニル] -ウレア
- ー 4- (2- {6- [2- (2, 6-ジクロロ-ベンジルオキシ) -エトキシ] -ヘキシルアミノ} -1-ヒドロキシ-エチル) -2-ヒドロキシメチル-フェノール
- ー 3- (4- {6- [2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル) -エチルアミノ] -ヘキシルオキシ} -ブチル) -ベンジルスルホンアミド
- ー 3- (3- {7- [2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル) -エチルアミノ] -ヘブチルオキシ} -プロピル) -ベンジルスルホンアミド
- ー 4- (2- {6- [4- (3-シクロペンタンスルホニル-フェニル) -ブトキシ] -ヘキシルアミノ} -1-ヒドロキシ-エチル) -2-ヒドロキシメチル-フェノール
- ー N-アダマンタン-2-イル-2- (3- {2- [2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル) -エチルアミノ] -プロピル} -フェニル) -アセトアミド

10

20

30

40

より選択される、場合によりそのラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体の形態及び場合によりその薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態の化合物である。本発明によると、β模倣薬の酸付加塩は、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩及びp-トルエ

50

ンスルホン酸塩より選択される。

【0056】

使用される抗コリン薬は、好ましくは、チオトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、オキシトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、フルトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、イプラトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、グリコピロニウム塩、好ましくは臭化物塩、トロスピウム塩、好ましくは塩化物塩、トルテロジンより選択される化合物である。上記に挙げた塩の中で、陽イオンは薬理学的に活性な成分である。上記に挙げた塩は、陰イオンとして好ましくは塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、硝酸イオン、マレイン酸イオン、酢酸イオン、クエン酸イオン、フマル酸イオン、酒石酸イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオン、安息香酸イオン又はp-トルエンスルホン酸イオンを含有しうるが、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、メタンスルホン酸イオン又はp-トルエンスルホン酸イオンが対イオンとして好ましい。全ての塩のうち、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩及びメタンスルホン酸塩が特に好ましい。

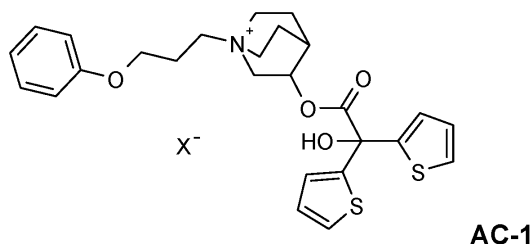
10

【0057】

他の好ましい抗コリン薬は、式AC-1

【0058】

【化1】



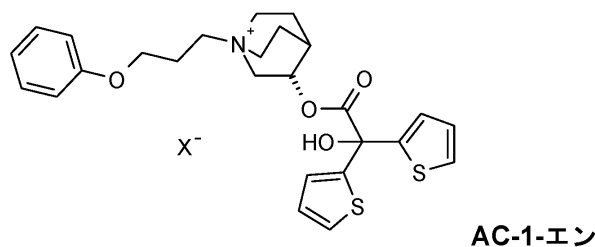
20

〔式中、 X^- は、1価の負荷電を有する陰イオン、好ましくはフッ化物イオン、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、硝酸イオン、マレイン酸イオン、酢酸イオン、クエン酸イオン、フマル酸イオン、酒石酸イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオン、安息香酸イオン及びp-トルエンスルホン酸イオンより選択される陰イオン、好ましくは1価の負荷電を有する陰イオン、特に好ましくはフッ化物イオン、塩化物イオン、臭化物イオン、メタンスルホン酸イオン及びp-トルエンスルホン酸イオン、特に好ましくは臭化物イオンより選択される陰イオンを示す〕で示される、場合によりそのラセミ体、鏡像異性体又は水和物の形態の塩より選択される。特に重要であるのは、式AC-1-エン

30

【0059】

【化2】

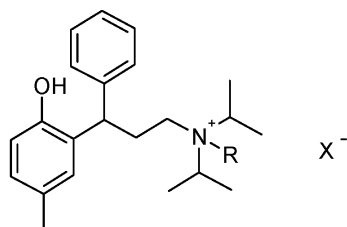


40

〔式中、 X^- は、上記に挙げた意味を有しうる〕で示される鏡像異性体を含有する薬学的組合せである。他の好ましい抗コリン薬は、式AC-2

【0060】

【化 3】

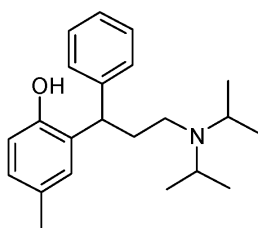


AC-2

〔式中、Rは、メチル又はエチルのいずれかを示し、 X^- は、上記に挙げた意味を有しうる〕で示される塩より選択される。代替の態様では、式AC-2で示される化合物は、また、遊離塩基であるAC-2-塩基

【0061】

【化 4】



AC-2-塩基

の形態で存在しうる。

【0062】

他の特定の化合物は：

- － トロペノール 2，2-ジフェニルプロピオナートメトブロミド
- － スコピン 2，2-ジフェニルプロピオナートメトブロミド
- － スコピン 2-フルオロ-2，2-ジフェニルアセタートメトブロミド
- － トロペノール 2-フルオロ-2，2-ジフェニルアセタートメトブロミド
- － トロペノール 3，3'，4，4'-テトラフルオロベンジラートメトブロミド
- － スコピン 3，3'，4，4'-テトラフルオロベンジラートメトブロミド
- － トロペノール 4，4'-ジフルオロベンジラートメトブロミド
- － スコピン 4，4'-ジフルオロベンジラートメトブロミド
- － トロペノール 3，3'-ジフルオロベンジラートメトブロミド
- － スコピン 3，3'-ジフルオロベンジラートメトブロミド
- － トロペノール 9-ヒドロキシフルオレン-9-カルボキシラートメトブロミド
- － トロペノール 9-フルオロフルオレン-9-カルボキシラートメトブロミド
- － スコピン 9-ヒドロキシフルオレン-9-カルボキシラートメトブロミド
- － スコピン 9-フルオロフルオレン-9-カルボキシラートメトブロミド
- － トロペノール 9-メチルフルオレン-9-カルボキシラートメトブロミド
- － スコピン 9-メチルフルオレン-9-カルボキシラートメトブロミド
- － シクロプロピルトロピンベンジラートメトブロミド；
- － シクロプロピルトロピン 2，2-ジフェニルプロピオナートメトブロミド
- － シクロプロピルトロピン 9-ヒドロキシキサンテン-9-カルボキシラートメトブロミド
- － シクロプロピルトロピン 9-メチルフルオレン-9-カルボキシラートメトブロミド
- － シクロプロピルトロピン 9-メチルキサンテン-9-カルボキシラートメトブロミド
- － シクロプロピルトロピン 9-ヒドロキシフルオレン-9-カルボキシラートメト

10

20

30

40

50

ブロミド

- － シクロプロピルトロピンメチル 4, 4' - ジフルオロベンジラートメトブロミド
- － トロペノール 9 - ヒドロキシキサンテン-9 - カルボキシラートメトブロミド
- － スコピン 9 - ヒドロキシキサンテン-9 - カルボキシラートメトブロミド
- － トロペノール 9 - メチルキサンテン-9 - カルボキシラートメトブロミド
- － スコピン 9 - メチルキサンテン-9 - カルボキシラートメトブロミド
- － トロペノール 9 - エチルキサンテン-9 - カルボキシラートメトブロミド
- － トロペノール 9 - ジフルオロメチルキサンテン-9 - カルボキシラートメトブロミド

－ スコピン 9 - ヒドロキシメチルキサンテン-9 - カルボキシラートメトブロミド
 である。上記に挙げた化合物は、また、本発明の範囲内の塩として使用することができ、その際、メトブロミドの代わりに塩であるメト-X [式中、Xは、X⁻について本明細書前記の意味を有しうる] が使用される。

【0063】

コルチコステロイドとして、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、ブチキソルト、シクレソニド、デフラザコート、デキサメタゾン、エチプレドノール、フルニソリド、フルチカゾン、ロテプレドノール、モメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ロフレボニド、トリアムシノロン、RPR-106541、NS-126、ST-26及び
 (S) - フルオロメチル 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-アンドロスター-1, 4 - ジエン-17 - カルボチオナート

- － (S) - (2 - オキソ-テトラヒドロフラン-3S - イル) 6, 9 - ジフルオロ-11 - ヒドロキシ-16 - メチル-3 - オキソ-17 - プロピニルオキシ-アンドロスター-1, 4 - ジエン-17 - カルボチオナート、
- － シアノメチル 6 α , 9 α - ジフルオロ-11 β - ヒドロキシ-16 α - メチル-3 - オキソ-17 α - (2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロピルカルボニル) オキシ-アンドロスター-1, 4 - ジエン-17 β - カルボキシラート

より選択される化合物を、場合によりそのラセミ体、立体異性体又はジアステレオ異性体の形態で、かつ場合によりその塩及び誘導体、その溶媒和物及び／又は水和物の形態で使用する事が好ましい。ステロイドの任意の参照には、存在しうるその任意の塩又は誘導体、水和物又は溶媒和物が含まれる。そのステロイドの可能な塩及び誘導体の例は、例えばナトリウム塩又はカリウム塩などのアルカリ金属塩、スルホ安息香酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、プロピオン酸塩、リン酸二水素塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩又はフロ酸塩でありうる。

【0064】

使用することのできるPDE4 - 阻害薬は、好ましくはエンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、アリフロ (シロミラスト)、トフィミラスト、プマフェントリン、リリミラスト、アロフィリン、アチゾラム、D-4418、Bay-198004、BY343、CP-325.366、D-4396 (Sch-351591)、AWD-12-281 (GW-842470)、NCS-613、CDP-840、D-4418、PD-168787、T-440、T-2585、V-11294A、Cl-1018、CDC-801、CDC-3052、D-22888、YM-58997、Z-15370及び

- － N - (3, 5 - ジクロロ-1 - オキソ-ピリジン-4 - イル) - 4 - ジフルオロメトキシ-3 - シクロプロピルメトキシベンズアミド
- － (-) p - [(4aR*, 10bS*) - 9 - エトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロ-8 - メトキシ-2 - メチルベンゾ [s] [1, 6] ナフチリジン-6 - イル] - N, N - ジイソプロピルベンズアミド
- － (R) - (+) - 1 - (4 - ブロモベンジル) - 4 - [(3 - シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 2 - ピロリドン

10

20

30

40

50

- ー 3-（シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-1-（4-N'-[N-2-シアノ-S-メチル-イソチオウレイド]ベンジル）-2-ピロリドン
 - ー cis [4-シアノ-4-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）シクロヘキサン-1-カルボン酸]
 - ー 2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-（3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル）シクロヘキサン-1-オン
 - ー cis [4-シアノ-4-（3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル）シクロヘキサン-1-オール]
 - ー (R) - (+) - エチル [4-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）ピロリジン-2-イリデン] アセタート
 - ー (S) - (-) - エチル [4-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）ピロリジン-2-イリデン] アセタート
 - ー 9-シクロペンチル-5, 6-ジヒドロ-7-エチル-3-（2-チエニル）-9H-ピラゾロ [3, 4-c] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン
 - ー 9-シクロペンチル-5, 6-ジヒドロ-7-エチル-3-（tert-ブチル）-9H-ピラゾロ [3, 4-c] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン
- より選択される化合物であり、場合によりそのラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形態並びに場合によりその薬理学的に許容される酸付加塩、その溶媒和物及び／又は水和物の形態の化合物である。本発明によると、PDE4阻害薬の酸付加塩は、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩より選択される。

10

20

【0065】

- 使用されるLTD4拮抗薬は、好ましくはモンテルカスト、プラニルカスト、ザフィルルカスト、MCC-847（ZD-3523）、MN-001、MEN-91507（LM-1507）、VUF-5078、VUF-K-8707、L-733321及び
- ー 1-（（（R）-（3-（2-（6, 7-ジフルオロ-2-キノリニル）エテニル）フェニル）-3-（2-（2-ヒドロキシ-2-プロピル）フェニル）チオ）メチルシクロプロパン-酢酸、
 - ー 1-（（（（1（R）-3（3-（2-（2, 3-ジクロロチエノ [3, 2-b] ピリジン-5-イル）-（E）-エテニル）フェニル）-3-（2-（1-ヒドロキシ-1-メチルエチル）フェニル）プロピル）チオ）メチル）シクロプロパン酢酸
 - ー [2-[[2-（4-tert-ブチル-2-チアゾリル）-5-ベンゾフラニル] オキシメチル] フェニル] 酢酸

30

より選択される化合物であり、場合によりそのラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形態並びに場合によりその薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形態の化合物である。本発明によると、これらの酸付加塩は、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩より選択される。LTD4拮抗薬が場合により形成することのできる塩又は誘導体によって、例えば、アルカリ金属塩、例えばナトリウム又はカリウム塩など、アルカリ土類金属塩、スルホ安息香酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、リン酸二水素塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩又はフロ酸塩を意味する。

40

【0066】

- 使用することのできるEGFR阻害薬は、好ましくは、セツキシマブ、トラスツズマブ、ABX-EGF、Mab ICR-62及び
- ー 4-[（3-クロロ-4-フルオロフェニル）アミノ]-6-{ [4-（モルホリン-4-イル）-1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

50

- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] - 6- { [4- (N, N-ジエチルアミノ) - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} - 7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] - 6- { [4- (N, N-ジメチルアミノ) - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} - 7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(R) - (1-フェニル-エチル) アミノ] - 6- { [4- (モルホリン-4-イル) - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} - 7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] - 6- { [4- ((R) - 6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル) - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} - 7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン 10
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] - 6- { [4- ((R) - 6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル) - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} - 7- [(S) - (テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ] - キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] - 6- { [4- ((R) - 2-メトキシメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル) - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} - 7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] - 6- [2- ((S) - 6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル) - エトキシ] - 7-メトキシ-キナゾリン 20
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] - 6- ({4- [N- (2-メトキシ-エチル) - N-メチル-アミノ] - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル} アミノ) - 7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] - 6- { [4- (N, N-ジメチルアミノ) - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} - 7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン
- ー 4- [(R) - (1-フェニル-エチル) アミノ] - 6- { [4- (N, N-ビス- (2-メトキシ-エチル) - アミノ) - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} - 7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン 30
- ー 4- [(R) - (1-フェニル-エチル) アミノ] - 6- ({4- [N- (2-メトキシ-エチル) - N-エチル-アミノ] - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル} アミノ) - 7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(R) - (1-フェニル-エチル) アミノ] - 6- ({4- [N- (2-メトキシ-エチル) - N-メチル-アミノ] - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル} アミノ) - 7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(R) - (1-フェニル-エチル) アミノ] - 6- ({4- [N- (テトラヒドロピラン-4-イル) - N-メチル-アミノ] - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル} アミノ) - 7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] - 6- { [4- (N, N-ジメチルアミノ) - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} - 7- ((R) - テトラヒドロフラン-3-イルオキシ) - キナゾリン 40
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] - 6- { [4- (N, N-ジメチルアミノ) - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} - 7- ((S) - テトラヒドロフラン-3-イルオキシ) - キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] - 6- ({4- [N- (2-メトキシ-エチル) - N-メチル-アミノ] - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル} アミノ) - 7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] - 6- { [4- (N-シクロプロピル-N-メチル-アミノ) - 1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} - 7- 50

シクロペンチルオキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -6- { [4- (N, N-ジメチルアミノ) -1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} -7- [(R) - (テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ] -キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -6- { [4- (N, N-ジメチルアミノ) -1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} -7- [(S) - (テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ] -キナゾリン

ー 4- [(3-エチニル-フェニル) アミノ] -6- 7- to- (2-メトキシ-エトキシ) -キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -7- [3- (モルホリン-4-イル) -プロピルオキシ] -6- [(ピニルカルボニル) アミノ] -キナゾリン 10

ー 4- [(R) - (1-フェニル-エチル) アミノ] -6- (4-ヒドロキシ-フェニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン

ー 3-シアノ-4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -6- { [4- (N, N-ジメチルアミノ) -1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} -7- エトキシ-キノリン

ー 4- { [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) -フェニル] アミノ} -6- (5- { [(2-メタンズルホニル-エチル) アミノ] メチル} -フラン-2-イル) キナゾリン

ー 4- [(R) - (1-フェニル-エチル) アミノ] -6- { [4- ((R) -6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル) -1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} -7- メトキシ-キナゾリン 20

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -6- { [4- (モルホリン-4-イル) -1-オキソ-2-ブテン-1-イル] -アミノ} -7- [(テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ] -キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -6- ({4- [N, N-ビス- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -1-オキソ-2-ブテン-1-イル} アミノ) -7- [(テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ] -キナゾリン

ー 4- [(3-エチニル-フェニル) アミノ] -6- { [4- (5, 5-ジメチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル) -1-オキソ-2-ブテン-1-イル] アミノ} -キナゾリン 30

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] -6- [2- (2, 2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル) -エトキシ] -7- メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] -6- [2- (2, 2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル) -エトキシ] -7- [(R) - (テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ] -キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] -7- [2- (2, 2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル) -エトキシ] -6- [(S) - (テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ] -キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] -6- {2- [4- (2-オキソ-モルホリン-4-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -7- メトキシ-キナゾリン 40

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] -6- [1- (tert. -ブチルオキシカルボニル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -7- メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] -6- (trans-4-アミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ) -7- メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] -6- (trans-4-メタンズルホニルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ) -7- メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] -6- (テトラヒドロピラン-3-イルオキシ) -7- メトキシ-キナゾリン 50

- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {1- [(モルホリン-4-イル) カルボニル] -ピペリジン-4-イルオキシ} - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {1- [(メトキシメチル) カルボニル] -ピペリジン-4-イルオキシ} - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (ピペリジン-3-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- [1- (2-アセチルアミノ-エチル) -ピペリジン-4-イルオキシ] - 7-メトキシ-キナゾリン 10
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (テトラヒドロピラン-4-イルオキシ) - 7-エトキシ-キナゾリン
- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- ((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ) - 7-ヒドロキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (テトラヒドロピラン-4-イルオキシ) - 7- (2-メトキシ-エトキシ) -キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {trans-4- [(ジメチルアミノ) スルホニルアミノ] -シクロヘキサン-1-イルオキシ} - 7-メトキシ-キナゾリン 20
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {trans-4- [(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] -シクロヘキサン-1-イルオキシ} - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {trans-4- [(モルホリン-4-イル) スルホニルアミノ] -シクロヘキサン-1-イルオキシ} - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (テトラヒドロピラン-4-イルオキシ) - 7- (2-アセチルアミノ-エトキシ) -キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (テトラヒドロピラン-4-イルオキシ) - 7- (2-メタンスルホニルアミノ-エトキシ) -キナゾリン 30
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {1- [(ピペリジン-1-イル) カルボニル] -ピペリジン-4-イルオキシ} - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (1-アミノカルボニルメチル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (cis-4- {N- [(テトラヒドロピラン-4-イル) カルボニル] -N-メチル-アミノ} -シクロヘキサン-1-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (cis-4- {N- [(モルホリン-4-イル) カルボニル] -N-メチル-アミノ} -シクロヘキサン-1-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン 40
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (cis-4- {N- [(モルホリン-4-イル) スルホニル] -N-メチル-アミノ} -シクロヘキサン-1-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (trans-4-エタンスルホニルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 7-エトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 7- (2-メトキシ-エトキシ) -キナゾリン 50

- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- [1- (2-メトキシ-アセチル) -ピペリジン-4-イルオキシ] - 7- (2-メトキシ-エトキシ) -キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (cis-4-アセチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-エチニル-フェニル) アミノ] - 6- [1- (tert. -ブチルオキシカルボニル) -ピペリジン-4-イルオキシ] - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-エチニル-フェニル) アミノ] - 6- (テトラヒドロピラン-4-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (cis-4- {N- [(ピペリジン-1-イル) カルボニル] -N-メチル-アミノ} -シクロヘキサン-1-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン 10
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (cis-4- {N- [(4-メチル-ピペラジン-1-イル) カルボニル] -N-メチル-アミノ} -シクロヘキサン-1-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {cis-4- [(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] -シクロヘキサン-1-イルオキシ} - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {1- [2- (2-オキソピロリジン-1-イル) エチル] -ピペリジン-4-イルオキシ} - 7-メトキシ-キナゾリン 20
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {1- [(モルホリン-4-イル) カルボニル] -ピペリジン-4-イルオキシ} - 7- (2-メトキシ-エトキシ) -キナゾリン
- ー 4- [(3-エチニル-フェニル) アミノ] - 6- (1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-エチニル-フェニル) アミノ] - 6- (1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-エチニル-フェニル) アミノ] - 6- (1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン 30
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 7- (2-メトキシ-エトキシ) -キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (1-イソプロピルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (cis-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {cis-4- [N- (2-メトキシ-アセチル) -N-メチル-アミノ] -シクロヘキサン-1-イルオキシ} - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-エチニル-フェニル) アミノ] - 6- (ピペリジン-4-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン 40
- ー 4- [(3-エチニル-フェニル) アミノ] - 6- [1- (2-メトキシ-アセチル) -ピペリジン-4-イルオキシ] - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-エチニル-フェニル) アミノ] - 6- {1- [(モルホリン-4-イル) カルボニル] -ピペリジン-4-イルオキシ} - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {1- [(cis-2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル) カルボニル] -ピペリジン-4-イルオキシ} - 7-メトキシ-キナゾリン
- ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {1- [(2-メチル-モルホリン-4-イル) カルボニル] -ピペリジン-4-イルオキシ} - 7-メトキシ 50

シーキナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {1- [(S, S)- (2-オキサ-5-アザ-ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタ-5-イル) カルボニル] - ピペリジン-4-イルオキシ} - 7-メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {1- [(N-メチル-N-2-メトキシエチル-アミノ) カルボニル] - ピペリジン-4-イルオキシ} - 7-メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (1-エチル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {1- [(2-メトキシエチル) カルボニル] - ピペリジン-4-イルオキシ} - 7-メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- {1- [(3-メトキシプロピル-アミノ) -カルボニル] - ピペリジン-4-イルオキシ} - 7-メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- [cis-4- (N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ) -シクロヘキサン-1-イルオキシ] - 7-メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- [cis-4- (N-アセチル-N-メチル-アミノ) -シクロヘキサン-1-イルオキシ] - 7-メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (trans-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- [trans-4- (N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ) -シクロヘキサン-1-イルオキシ] - 7-メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (trans-4-ジメチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (trans-4- {N- [(モルホリン-4-イル) カルボニル] - N-メチル-アミノ} -シクロヘキサン-1-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- [2- (2, 2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル) -エトキシ] - 7- [(S) - (テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ] - キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン

ー 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) アミノ] - 6- (1-シアノ-ピペリジン-4-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン

より選択される化合物であり、場合によりそのラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体の形態及び場合によりその薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態の化合物である。本発明によると、これらの酸付加塩は、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩より選択される。

【0067】

使用されるドーパミン作動薬は、好ましくはプロモクリプチン、カベルゴリン、 α -ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ペルゴリド、プラミペキソール、ロキシンドール、ロピニロール、タリペキソール、テルグリド及びピオザンより選択される化合物であり、場合によりそのラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体の形態及び場合によりその薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態の化合物である。本発明によると、これらの酸付加塩は、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、

10

20

30

40

50

リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩より選択される。

【0068】

使用することのできるH₁-抗ヒスタミン薬は、好ましくはエピナスチン、セチリジン、アゼラスチン、フェキソフェナジン、レボカバスタチン、ロラタジン、ミゾラスチン、ケトチフェン、エメダスチン、ジメチンデン、クレマスチン、バミピン、セクスクロルフェニラミン、フェニラミン、ドキシラミン、クロルフェノキサミン、ジメンヒドリネート、ジフェンヒドラミン、プロメタジン、エバスチン、デスロラチジン及びメクロジンより選択される化合物であり、場合によりそのラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体の形態及び場合によりその薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態の化合物である。本発明によると、これらの酸付加塩は、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩より選択される。

10

【0069】

使用される薬学的に有効な物質、製剤又は物質の混合物は、EP 1003478に開示されたように、例えば吸入可能な高分子もまた含めた、任意の吸入可能な化合物でありうる。好ましくは、吸入投与される、呼吸器の病訴を処置するための物質、製剤又は物質の混合物が使用される。

20

【0070】

加えて、その化合物は、麦角アルカロイド誘導体、トリプタン、CGRP-阻害薬、ホスホジエステラーゼ-V阻害薬の群由来の、場合によりそのラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形態並びに場合によりその薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形態でありうる。

【0071】

麦角アルカロイド誘導体の例は、ジヒドロエルゴタミン及びエルゴタミンである。

【0072】

実験の部

(1) 測定方法

30

a) レーザ回折による粒子サイズ（平均粒子サイズ X_{50} の決定）

測定装置及び設定：

製造業者の運転説明書に準じて装置を操作する。

測定装置：レーザ回折分光計（HELOS）、Sympatec

（粒子サイズはフラウンホーファーの回折によって測定）

分散ユニット：吸引漏斗を備えるRODOS乾式分散機、Sympatec

試料の量：200mg±150mg

製品の供給：Vibri振動チャネル、Sympatec製

振動チャネルの振動数：100%に上昇

試料供給の時間：15～25秒（200mgの場合）

40

焦点距離：100mm（測定範囲：0.9～175µm）

測定時間／待機時間：約15s（200mgの場合）

サイクル時間：20ms

開始／終了の切替：チャネル28で1%

分散用ガス：圧縮空気

圧力：3bar

真空：最大

評価法：HRLD

【0073】

試料の調製／製品の供給：

50

被験物質約200mgをカード片に秤量する。

別のカード片を使用して、大きな塊を全て砕く。次に、粉末を振動チャネルの前方半分に（前端から約1cmから始めて）細かくまき散らす。測定の開始後に、できるだけ連続的に試料が供給されるように振動チャネルの振動数を変動させる。しかし、十分な分散が達成されることを保証するように、製品の量は多すぎではない。

【0074】

b) レーザ回折による液滴サイズの決定（平均粒子サイズ X_{50} ）

測定法：液滴サイズを決定するために、ノズルのスプレー円錐を、レーザ測定ゾーン内で液滴サイズの分布に関して直接分析する。中央値 X_{50} によって、それに満たないと液滴の50%量が落下する液滴サイズを意味する。 H_2O は、適切なノズルパラメータを決定

10

するための被験溶液として使用する。

測定装置：レーザ回折分光計（HELOS）、Sympatec

ソフトウェア：WINDOXバージョン4

分散ユニット：RODOS／分散圧：3 bar

焦点長：100mm [測定範囲：0.9 175 μm]

評価法：Mie (V4)

【0075】

c) 光子相関分光法（Zetasizer, Malvern）によるエマルションの液滴サイズ（流体力学的直径）の決定

測定装置：Zetasizer、Malvern、型番Zetasizer Nano ZS

20

ソフトウェア：Dispersion Technology Software Version 4.10 (Malvern)

測定条件／測定パラメータ 方法：

測定方法は、製造業者の説明書に従う。測定装置は、懸濁液の流体力学的直径（ D_h ）を計算し、サイズ分布を与える（体積に関係する決定法）。下に挙げる測定結果は、決定されたサイズ分布のそれぞれの主ピークに対応する（本発明のために、主ピークの液滴サイズは流体力学的直径に対応する）。

【0076】

(2) 実施例

a) 水溶性活性物質を含有する乾燥粉末製剤

これらは、Buechi製B-290ミニスプレー乾燥機型のスプレー乾燥機を使用して製造した。表2に挙げた乾燥粉末製剤は、w/o（DCM中水型）エマルションを調製し、それをスプレー乾燥することによって得た。エマルションは、超音波装置（Sonics & Materilas Inc. 製、Vibra Cell型、3mmチップ装着）を使用して調製した。エマルションを調製するために、チップを溶液に0.5～2cm浸し、超音波装置を30%で運転した。

30

【0077】

【表 2】

表 2: 乾燥粉末製剤 (ID = 識別コード)

ID	ポリマー	活性物質 / ロード [%]	溶媒 / 添加剤	X ₅₀ [μm]
MP7/SR-1	LRP t 7046	硫酸サルブタモール / 20%	H ₂ O/DCM	3.5
SR-2	LGP t 8546	硫酸サルブタモール / 20%	H ₂ O/DCM	3.4
SR-2.7	LGP t 8546	硫酸サルブタモール / 20%	H ₂ O/DCM	2.2
SR-6.1	RGP d 5055	硫酸サルブタモール / 20%	H ₂ O/DCM	2.6
SR-11	LP t 52	硫酸サルブタモール / 20%	H ₂ O/DCM	2.5
SR-12	LGP d 8555	硫酸サルブタモール / 20%	H ₂ O/DCM	3.4
SR-13	LRP d 7055	硫酸サルブタモール / 20%	H ₂ O/DCM	3.3
SR-14	LGP t 5046	硫酸サルブタモール / 20%	H ₂ O/DCM	2.3
SBR-2.0	LGP t 8546	サルブタモール塩基 / 20%	アセトン	1.7
SBR-3.0	RGP d 5055	サルブタモール塩基 / 20%	アセトン	2.3
SRME-1.0	LGP t 8546	硫酸サルブタモール / 20%	H ₂ O/DCM/エタノール	0.95

【0078】

b) 水不溶性活性物質を含有する乾燥粉末製剤

表 3 に挙げる乾燥粉末製剤は、ポリマー及び活性物質ブデソニドのスプレー乾燥用溶液によって得られる。

【0079】

【表 3】

表 3: ブデソニドを有する乾燥粉末製剤

ID	ポリマー	溶媒	X ₅₀ [μm]
BR-1.2	LGP t 8546	DCM	2.00
BR2	LRP t 7046	DCM	2.27
BR3	LP t 52	DCM	1.39

【0080】

本発明による吸入可能な粉末の放出特性

サルブタモール又はブデソニドの徐放に関して、本発明による吸入可能な粉末の吸入可能な部分を溶出モデル (Franz型拡散セル) で検討した。(HandiHaler (登録商標) によるヒト適用において肺に沈着するであろう粒子部分を考慮するために、カスケードインパクターのステージ 0 及び 1 を使用することによって、> 5 μm の粒子を分粒した)。

【0081】

以下の実施例 1 ~ 5 に述べる吸入可能な粉末 (それぞれの識別コードにより識別可能) をスプレー乾燥法によって得た。それぞれの工程パラメータを表 4 に挙げる。

【0082】

【表 4】

表 4: 実施例 1～5 に述べた吸入可能な粉末についての工程パラメータ。

設定パラメータ	識別コード ID							
	SR 2.8	SR 11	SR 14	SR 1.3	SR 12.0	SR 13.0	SR 6.1	SBR 2.0
入口温度 [°C]	94-100	75-100	65-75	79-95	52-67	68-78	69-75	72-77
出口温度 [°C]	47-53	35-39	45	47-53	35-39	45	35-38	40-42
送液ポンプの性能 [%]	45	45	30	45	45	40	45	60
N ₂ スプレー流量 [NI/分]	29-30	29-31	29-30	29-30	29-30	29-30	29-30	29-30
ノズルガス [bar]	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4
アスピレータ [%]	100	100	100	100	100	100	100	100
差圧 [mbar]	60	60	60	60	60	60	60	60

10

設定パラメータ	識別コード ID				
	BR 1.2	SRME 1.0	SBR 3.0	BR 2.0	BR 3.0
入口温度 [°C]	85-89	59-65	60-66	80-116	47-72
出口温度 [°C]	46-49	35-37	35-38	43-47	35-39
送液ポンプの性能 [%]	100	60	60	100	80
N ₂ スプレー流量 [NI/分]	15-16	26	29-30	32-33	32-32
ノズルガス [bar]	2	3.5	4.5	4.5	4.5
アスピレータ [%]	100	100	100	100	100
差圧 [mbar]	60	60	60	60	60

20

30

【0083】

実施例 1（事例 A による調製方法）：

活性物質サルブタモールを異なるトリブロックコポリマーと一緒にスプレー乾燥することによって、埋込み粒子（識別コード SR 2.8；SR 11；SR 14；SR 1.3）を調製した。

図 2 は、本発明による吸入可能な粉末の吸入可能な部分中の活性物質の放出特性（37℃、放出媒質は PBS 緩衝液（リン酸緩衝溶液））を示す。LGP t 8546；LP t 52；LGP t 5046 及び LRP t 7046 をトリブロックコポリマーとして使用した。全ての粒子は、24 時間にわたり遅延放出を示した。

【0084】

実施例 2（事例 A による調製方法）：

活性物質サルブタモールを異なるジブロックコポリマーと一緒にスプレー乾燥することによって、埋込み粒子（識別コード SR 12.0；SR 13.0；SR 6.1）を調製した。

図 3 は、本発明による吸入可能な粉末の吸入可能な部分中の活性物質の放出特性（37℃、放出媒質は PBS 緩衝液（リン酸緩衝溶液））を示す。LGP d 8555；LRP d 7055 及び RGP d 5055 をジブロックコポリマーとして使用した。全ての粒子は、24 時間にわたり遅延放出を示した。

【0085】

実施例 3：

40

50

活性物質サルブタモールを異なるトリブロックコポリマーと一緒にスプレー乾燥することによって、埋込み粒子を調製した。識別コードSBR2.0の試料では、活性物質及びポリマー（埋込み材：トリブロックコポリマーLGP t8546）の均一アセトン溶液からスプレー乾燥を実施した。他方で、識別コードSR2.8の試料は、活性物質が水相に溶解し、有機相としてジクロロメタン（埋込み材として中に溶解したトリブロックコポリマーLGP t8546を含有する）を使用しているW/Oエマルジョンを製造することによって調製した。識別コードSRMEの試料は、W/Oエマルジョン（水/ジクロロメタン）が透明になるまでそのエマルジョンに更にエタノールを添加することによって調製した。Malvern製Zetasizer nano ZS型装置を用いて動的光分散を使用した測定は、マイクログラムエマルジョンについて特徴的な二重ピークが12nm及び300nmで観察され、少なくとも45分間安定に持続したことを示した。

10

図4は、本発明による吸入可能な粉末の吸入可能な部分中の活性物質の放出特性（37℃、放出媒質はPBS緩衝液（リン酸緩衝溶液））を示す。

【0086】

実施例4： 活性物質サルブタモールをジブロックコポリマーRGP d5055と一緒にスプレー乾燥することによって、他の吸入可能な埋込み粒子（識別コードSBR3.0；SR6.1）を調製した。

図5は、本発明による吸入可能な粉末の吸入可能な部分中の活性物質の放出特性（37℃、放出媒質はPBS緩衝液（リン酸緩衝溶液））を示す。

【0087】

20

実施例5：

活性物質ブデソニドをトリブロックコポリマーLP t52；LRP t7046及びLGP t8546と一緒にスプレー乾燥することによって、他の吸入可能な埋込み粒子（識別コードBR3.0；BR2.0；BR1.2；純粋なジェット粉砕ブデソニドに対応するBud-微粒子化物）を調製した。

図6は、本発明による吸入可能な粉末の吸入可能な部分中の活性物質の放出特性（37℃、放出媒質はPBS緩衝液（リン酸緩衝溶液））を示す。

【0088】

実施例6（事例Bによる調製方法）：

「事例B」の製造方法により、表5の情報による組成で埋込み粒子を調製した。これらの埋込み粒子の組成を表5に挙げる。

30

図7（識別コードSBR2.0、SBR3.0、SBR1.0）は、本発明による吸入可能な粉末の吸入可能な部分中の活性物質の放出特性（37℃、放出媒質はPBS緩衝液（リン酸緩衝溶液））を示す。

【0089】

実施例7（事例Cによる調製方法）：

「事例B」の製造方法により、表5の情報による組成で埋込み粒子を調製した。これらの埋込み粒子の組成を表5に挙げる。

図8は、本発明による吸入可能な粉末の吸入可能な部分中の活性物質の放出特性（37℃、放出媒質はPBS緩衝液（リン酸緩衝溶液））を示す。ポリマーRG503Hは、-COOH末端基を有するPLGAポリマーに対応し、ポリマーRG503Sは、アルキル基の末端基を有するPLGAポリマーに対応する。

40

【0090】

表5：実施例1、2、6及び7における微粒子の組成（%データは特定体積あたりのグラムで表した質量/体積（w/v）に対応する）。番号1～4は実施例1に対応し、番号5～7は実施例2に対応し、番号8～10は実施例6に対応し、番号11～15は実施例7に対応する。

【0091】

【表 5】

番号	ポリマー	活性物質
事例 A による調製方法:		
1	0.75% LGPt8546 100 ml DCM 中	0.75%硫酸サルブタモール 400 ml H2O 中
2	0.75% LPt52 100 ml DCM 中	0.75%硫酸サルブタモール 400 ml H2O 中
3	0.75% LGPt5046 100 ml DCM 中	0.75%硫酸サルブタモール 400 ml H2O 中
4	0.75% LRPt7046 100 ml DCM 中	0.75%硫酸サルブタモール 400 ml H2O 中
5	0.75% LGPd8555 100 ml DCM 中	0.75%硫酸サルブタモール 400 ml H2O 中
6	0.75% LRPd7055 100 ml DCM 中	0.75%硫酸サルブタモール 400 ml H2O 中
7	0.75% RGPd5055 100 ml DCM 中	0.75%硫酸サルブタモール 400 ml H2O 中
事例 B による調製方法:		
8	0.7% LGPt8546 plus 0.14% サルブタモール塩基 500 ml アセトン中	
9	0.7% RGPd5055 plus 0.14% サルブタモール塩基 500 ml アセトン中	
10	0.7% RG502H plus 0.14% サルブタモール塩基 500 ml アセトン中	
事例 C による調製方法:		
11	0.7% RG503H plus 0.14% ブデソニド 500 ml DCM	
12	0.525% RG503H plus 0.175% RG503S plus 0.14% ブデソニド 500 ml DCM 中	
13	0.35% RG503H plus 0.35% RG503S plus 0.14% ブデソニド 500 ml DCM 中	
14	0.525% RG503S plus 0.175% RG503H plus 0.14% ブデソニド 500 ml DCM 中	
15	0.7% RG503S plus 0.14% ブデソニド 500 ml DCM 中	

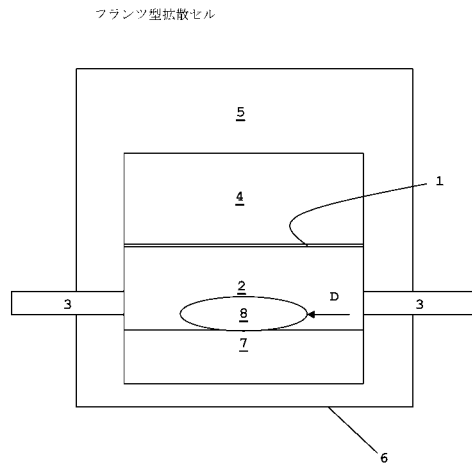
10

20

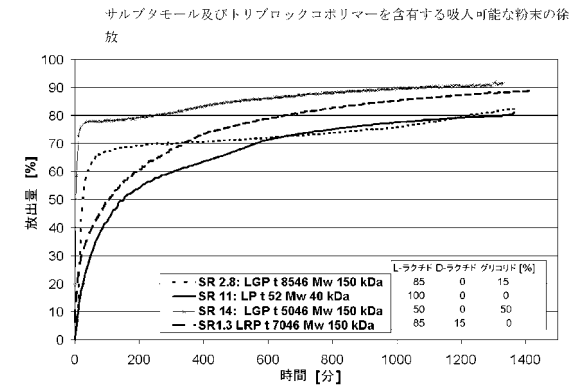
30

40

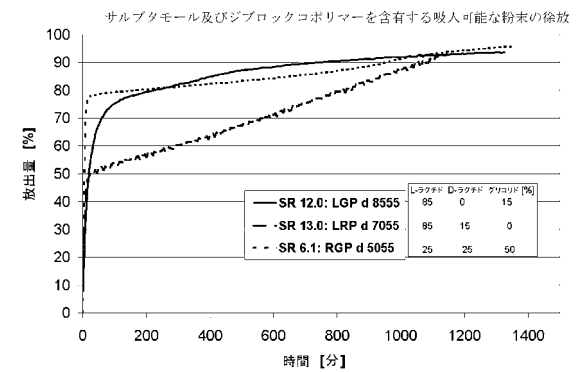
【図 1】



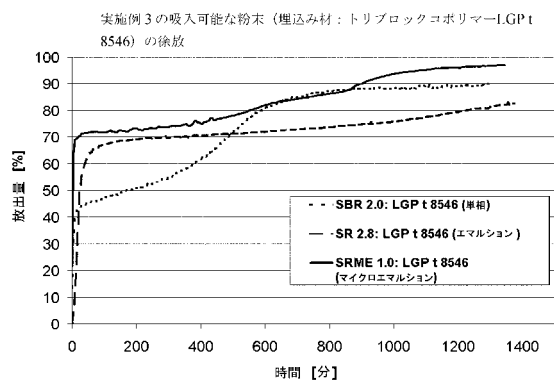
【図 2】



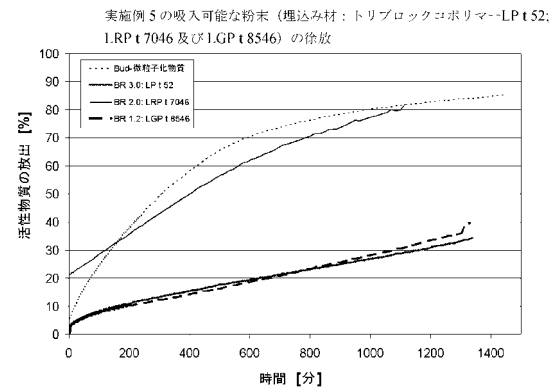
【図 3】



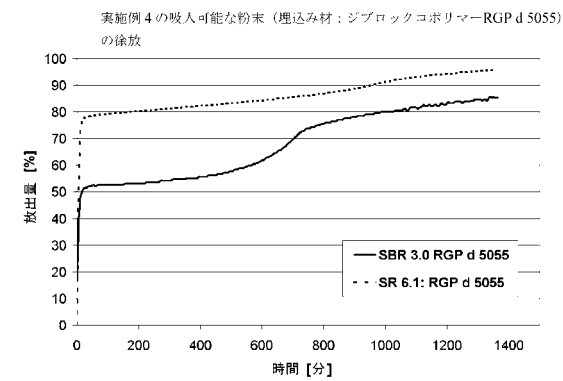
【図 4】



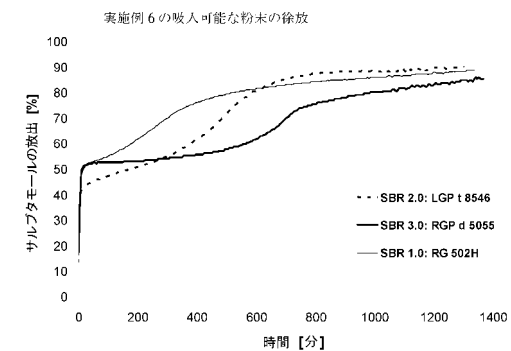
【図 6】



【図 5】

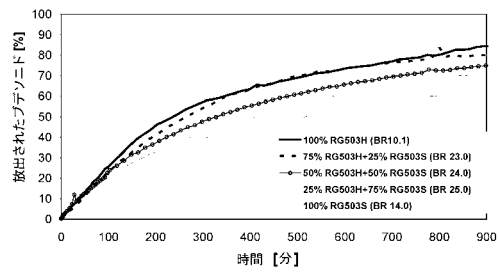


【図 7】



【図 8】

実施例 7 の吸入可能な粉末の徐放



フロントページの続き

- (72)発明者 クルーガー, ミヒャエル
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベ
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント
- (72)発明者 エーゲン, マルク
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベ
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント
- (72)発明者 ヤール, エルケ
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベ
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント
- (72)発明者 カルティエ, レジス
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベ
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント
- (72)発明者 エンデルレ, アンヤ
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベ
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント
- (72)発明者 ブイスー, ティエリー
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベ
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント

審査官 平井 裕彰

- (56)参考文献 特表2006-503865 (JP, A)
特表2008-507585 (JP, A)
国際公開第02/005785 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 9 / 0 0 ~ 9 / 4 7
4 7 / 0 0 ~ 4 7 / 4 8