

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-517560

(P2015-517560A)

(43) 公表日 平成27年6月22日 (2015.6.22)

| | | |
|-------------------------------------|----------------|-------------|
| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 31/439 (2006.01) | A 6 1 K 31/439 | 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 P 11/06 (2006.01) | A 6 1 P 11/06 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01) | A 6 1 P 11/00 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | 4 C 2 0 6 |
| A 6 1 K 31/137 (2006.01) | A 6 1 K 31/137 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2015-513219 (P2015-513219) | (71) 出願人 | 598032139 |
| (86) (22) 出願日 | 平成25年5月24日 (2013.5.24) | | アルミラル・ソシエダッド・アノニマ |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成26年10月31日 (2014.10.31) | | A l m i r a l l , S . A . |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2013/060808 | | スペイン、エー08022バルセロナ、ロ |
| (87) 国際公開番号 | W02013/175013 | | ンダ・デル・ヘネラル・ミトレ151番 |
| (87) 国際公開日 | 平成25年11月28日 (2013.11.28) | (74) 代理人 | 100101454 |
| (31) 優先権主張番号 | 12382211.6 | | 弁理士 山田 卓二 |
| (32) 優先日 | 平成24年5月25日 (2012.5.25) | (74) 代理人 | 100062144 |
| (33) 優先権主張国 | 欧州特許庁 (EP) | | 弁理士 青山 稜 |
| (31) 優先権主張番号 | 61/654, 224 | (74) 代理人 | 100106518 |
| (32) 優先日 | 平成24年6月1日 (2012.6.1) | | 弁理士 松谷 道子 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | (74) 代理人 | 100067035 |
| (31) 優先権主張番号 | 61/779, 578 | | 弁理士 岩崎 光隆 |
| (32) 優先日 | 平成25年3月13日 (2013.3.13) | (74) 代理人 | 100156144 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | 弁理士 落合 康 |
| | | 最終頁に続く | |

(54) 【発明の名称】 新規薬用量および製剤

(57) 【要約】

乾燥粉末形態のアクリジニウムの薬学的に許容される塩と薬学的に許容される乾燥粉末担体を混合含有してなり、約322マイクログラムのアクリジニウム遊離塩基に相当する送達薬用量のアクリジニウムを提供する吸入用の医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

乾燥粉末形態のアクリジニウムの薬学的に許容される塩とラクトース粉末とを混合して含む吸入用医薬組成物であって、約 322 μg のアクリジニウム遊離塩基に相当する送達薬用量のアクリジニウムおよび / または約 140 μg の臭化アクリジニウムに相当する微粒子薬用量のアクリジニウムを提供する、医薬組成物。

【請求項 2】

約 322 μg のアクリジニウム遊離塩基に相当する送達薬用量のアクリジニウムおよび / または約 140 μg の臭化アクリジニウムに相当する微粒子薬用量のアクリジニウムを提供する、単回投与乾燥粉末製剤形態の請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3】

約 322 μg のアクリジニウム遊離塩基に相当する送達薬用量のアクリジニウムおよび / または約 140 μg の臭化アクリジニウムに相当する微粒子薬用量のアクリジニウムを提供するように目盛りを付けた多回投与乾燥粉末吸入器中の、多回投与乾燥粉末製剤形態の請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

該アクリジニウムの薬学的に許容される塩が臭化アクリジニウムである、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

該ラクトースがアルファ - ラクトース一水和物の形態である、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 6】

アクリジニウムとラクトースの重量比が、1 : 25 ないし 1 : 75、好ましくは 1 : 25 ないし 1 : 50 である、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

該アクリジニウムの平均粒子直径が 2 ~ 5 μm 以内である、請求項 1 ないし 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

該ラクトース粒子が、90 ~ 160 μm の d10、170 ~ 270 μm の d50、および 290 ~ 400 μm の d90 を有する、請求項 1 ないし 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 9】

さらに、2 - アゴニスト、PDE IV インヒビター、およびコルチコステロイドから選択される 1 種以上の付加的活性薬剤の有効量を含有してなる、請求項 1 ないし 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

該付加的活性薬剤が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態のフォルモテロール、サルメテロール、ブデソニドおよびモメタゾンから選択されるものである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

該付加的活性薬剤が、1 計量公称薬用量につき約 5 ~ 25 μg の量のフマル酸フォルモテロールである、請求項 10 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 12】

該付加的活性薬剤が、1 計量公称薬用量につき約 6 μg の量のフマル酸フォルモテロールである、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

該付加的活性薬剤が、1 計量公称薬用量につき約 12 μg の量のフマル酸フォルモテロールである、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

喘息および慢性閉塞性肺疾患から選択される呼吸器系症状の処置方法であって、その処

50

置の必要な患者に、約 322 μ g のアクリジニウム遊離塩基に相当する送達薬用量のアクリジニウムおよび / または約 140 μ g の臭化アクリジニウムに相当する微粒子薬用量のアクリジニウムを 1 日 1 回投与することを含む、方法。

【請求項 15】

喘息および慢性閉塞性肺疾患から選択される呼吸器系症状の処置方法であって、その処置の必要な患者に、約 322 μ g のアクリジニウム遊離塩基に相当する送達薬用量のアクリジニウムおよび / または約 140 μ g の臭化アクリジニウムに相当する微粒子薬用量のアクリジニウムを 1 日 2 回投与することを含む、方法。

【請求項 16】

請求項 1 ないし 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む、請求項 14 または 15 に記載の方法。

10

【請求項 17】

2 - アゴニスト、PDE IV インヒビター、およびコルチコステロイドから選択される 1 種以上の付加的活性薬剤の有効量をさらに投与することを含む、請求項 14 ないし 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

該付加的活性薬剤が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態のフォルモテロール、サルメテロール、ブデソニドおよびモメタゾンから選択されるものである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

該付加的活性薬剤が、1 計量公称薬用量につき約 5 ~ 25 μ g の量のフマル酸フォルモテロールである、請求項 18 に記載の方法。

20

【請求項 20】

請求項 14 ないし 19 のいずれか一項に記載の方法に従い投与する医薬の製造における、遊離形態または薬学的に許容される塩形態のアクリジニウムの使用。

【請求項 21】

請求項 1 ないし 13 のいずれか一項による医薬組成物の製造における、遊離形態または薬学的に許容される塩形態のアクリジニウムの使用。

【請求項 22】

請求項 14 ないし 19 のいずれか一項に記載の方法において使用する、遊離形態または薬学的に許容される塩形態のアクリジニウム。

30

【請求項 23】

請求項 14 ないし 19 のいずれか一項に記載の方法において使用するための、請求項 1 ないし 13 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 24】

喘息および慢性閉塞性肺疾患から選択される呼吸器系症状の処置に使用する、請求項 1 ないし 13 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 25】

約 322 μ g のアクリジニウム遊離塩基に相当する送達薬用量のアクリジニウムおよび / または約 140 μ g の臭化アクリジニウムに相当する微粒子薬用量のアクリジニウムを作動時に送達するように目盛り付けした、乾燥粉末吸入器。

40

【請求項 26】

該吸入器が単回および / または多回投与乾燥粉末吸入器である、請求項 25 に記載の吸入器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アクリジニウムの新規薬用量およびアクリジニウムを用いる呼吸器系疾患、とりわけ喘息および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を処置するための新規方法および製剤に関する。

50

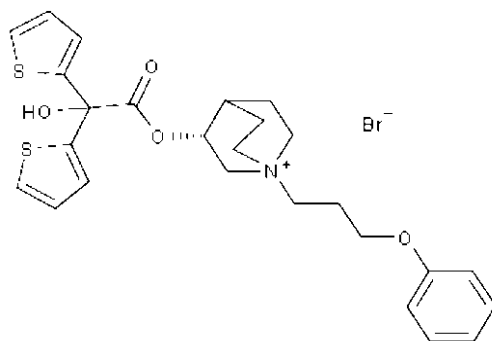
【背景技術】

【0002】

背景

臭化アクリジニウムは、3(R)-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(3-フェノキシプロピル)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイドであり、例えば、WO 01/04118に記載されている。臭化アクリジニウムの製造に最適な方法は、WO 2008/009397に記載されている。構造式は、

【化1】



10

20

である。

【0003】

臭化アクリジニウムは、分子式 $C_{26}H_{30}NO_4S_2Br$ および分子量 564.56 の白色粉末である。それは、水およびエタノールに極僅かに可溶性であり、メタノールに難溶性である。この化合物は呼吸器系疾患の処置に有用な長時間作用型の抗コリン作動薬であることが知られている。

【発明の概要】

【0004】

発明の概要

この度、驚くべきことに、成人における呼吸器系疾患、特に、喘息およびCOPDを処置するために、アクリジニウムは、約322 μg の送達薬用量（アクリジニウム遊離塩基、すなわち遊離アンモニウムカチオンに相当する量）および/または約140 μg の臭化アクリジニウムに相当する微粒子薬用量の吸入投与で最も有効であると判明した。典型的には、該用量は、1日1回または2回、好ましくは1日2回投与する。

30

【0005】

典型的に、約322 μg のアクリジニウム遊離塩基の送達薬用量は、約375 μg の臭化アクリジニウムの送達薬用量に相当する。

【0006】

従って、第一の態様において、本発明は乾燥粉末形態のアクリジニウムの薬学的に許容される塩、例えば、臭化アクリジニウムと、ラクトース粉末（すなわち、ラクトース粒子）とを混合含有してなる吸入用の医薬組成物を提供する；該組成物は、(i) 約322 μg のアクリジニウム遊離塩基に相当する送達薬用量のアクリジニウムおよび/または約140 μg の臭化アクリジニウムに相当する微粒子薬用量のアクリジニウムを（吸入投与毎に）提供するか、または(ii) 約322 μg のアクリジニウム遊離塩基に相当する送達薬用量のアクリジニウムおよび/または約140 μg の臭化アクリジニウムに相当する微粒子薬用量のアクリジニウムを（吸入投与毎に）提供するように目盛り付けした多回投与乾燥粉末吸入器中に含有してなる。該組成物は1日1回以上投与され得る。好ましくは、1日1回または2回である。

40

【0007】

第二の態様において、本発明は、呼吸器系症状、例えば、喘息および慢性閉塞性肺疾患

50

から選択される症状の処置方法であって、かかる処置を必要とする患者において、約 322 μg のアクリジニウム遊離塩基に相当する送達薬用量のアクリジニウム、例えば臭化アクリジニウムの薬用量、および / または約 140 μg の臭化アクリジニウムに相当する微粒子薬用量のアクリジニウムの薬用量を、典型的には 1 日 1 回または 1 日 2 回投与することを含む方法、例えば、上記の段落に記載した医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。さらに本発明は、かかる方法に使用する医薬、例えば、上記の段落に記載した医薬の製造におけるアクリジニウムの使用を提供する。

【0008】

アクリジニウムは単剤療法として、または 1 種以上の付加的抗炎症剤および / または気管支拡張剤、例えば、コルチコステロイド、PDE IV インヒビターおよび 2 - アゴニスト、例えば、フォルモテロール、サルメテロール、ブデソニド、およびモメタゾンと組み合わせて投与され得る。従って、本発明は、かかる薬剤の有効量を投与することをさらに含む上記の方法、ならびにかかる付加的薬剤をさらに含有してなる上記の医薬組成物をさらに提供する。

10

【0009】

発明の詳細な説明

典型的に、アクリジニウムはアニオン X (ここでは、X は薬学的に許容される一価または多価酸のアニオンである。) との塩の形態で投与される。さらに典型的には、X は無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸、または有機酸、例えば、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸またはマレイン酸などに由来するアニオンである。好ましくは、アクリジニウムは臭化アクリジニウムの形態である。

20

【0010】

アクリジニウムは、好ましくは吸入に適する好適な担体、例えば、ラクトース粉末 (すなわち、ラクトース粒子) と混合した乾燥粉末形態で投与する。好ましい態様において、ラクトースは、アルファ - ラクトース一水和物の形態、好ましくは結晶アルファ - ラクトース一水和物である。

【0011】

例えば、一態様において、アクリジニウムはラクトース粉末と混合した臭化アクリジニウムである。

【0012】

本発明の製剤および方法にて処置すべき呼吸器系疾患または症状は、典型的には、喘息、急性もしくは慢性の気管支炎、気腫、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気管支過敏症または鼻炎、特に、喘息または慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、とりわけ COPD である。

30

【0013】

誤解を避けるために、「送達薬用量」とは、吸入により口腔内で利用可能な薬剤の量 (吸入器のマウスピース (吸入口) から 1 回の作動毎に放出される用量) を意味する。送達薬用量は、当業者に公知の標準的技術を用いて計量され得る。活性薬剤の投与量に関する文脈において、本明細書で用いる用語 “約” は、欧州および米国薬局方により定義された $\pm 35\%$ の許容される変動の標準的限界内、または現在最も厳しい条件である吸入剤についての米国 FDA 草案による $\pm 25\%$ の許容される変動、または好ましくは、吸入剤および点鼻剤の製剤品質における CHMP ガイドライン (CHMP Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products) による $\pm 15\%$ 、およびとりわけ、分配システムの計量投与の精度内、例えば、 $\pm 10\%$ とすることを意味する。従って、“約 322 μg のアクリジニウム遊離塩基” の送達薬用量とは、分配システムの標準的受容限界内の変動、例えば、209 - 435 μg のアクリジニウム ($\pm 35\%$ 、欧州および米国薬局方により定義された許容される変動)、または好ましくは 241 - 403 μg のアクリジニウム ($\pm 25\%$ 、現在最も厳しい条件である吸入剤についての米国 FDA 草案により許容される変動)、またはより好ましくは、273 - 371 μg のアクリジニウム ($\pm 15\%$ 、吸入剤および点鼻剤の製剤品質における CHMP ガイドラインにより定義された許容される変動)、またはとりわけ 289 - 355 μg のアクリジニウム (または吸入器

40

50

の計量投与精度内)の変動を前提とする322 µgのアクリジニウムの目標薬用量を意味する。

【0014】

“約375 µgの臭化アクリジニウム”の送達薬用量とは、分配システムの標準的受容限界内の変動、例えば、242 - 507 µgの臭化アクリジニウム(±35%、欧州および米国薬局方により定義された許容される変動)、または好ましくは281 - 469 µgの臭化アクリジニウム(±25%、現在最も厳しい条件である吸入剤についての米国FDA草案により許容される変動)、またはより好ましくは、319 - 431 µgの臭化アクリジニウム(±15%、吸入剤および点鼻剤の製剤品質におけるCHMPガイドラインにより定義された許容される変動)、またはとりわけ337 - 413 µgの臭化アクリジニウム(または吸入器の計量投与精度内)の変動を前提とする375 µgの臭化アクリジニウムの目標薬用量を意味する。

10

【0015】

微粒子薬用量(微粒子薬用量 = 5マイクロメートルのカットオフ空気動学的閾値以下の送達薬用量のアクリジニウム/臭化アクリジニウム(µg))もまた、変動する。故に、“約140 µgの臭化アクリジニウム”の微粒子薬用量とは、79 - 206 µgの臭化アクリジニウム、好ましくは100 - 190 µgの臭化アクリジニウム、より好ましくは110 - 180 µgの臭化アクリジニウムの目標薬用量を意味する。微粒子薬用量は、当業者に公知の標準的技術を用いて計量され得る。典型的に、約140 µgの臭化アクリジニウムの微粒子薬用量は、約120 µgのアクリジニウムの微粒子薬用量に相当する。“約120 µgのアクリジニウム”の微粒子薬用量とは、67 - 139 µgのアクリジニウム、好ましくは86 - 163 µgのアクリジニウム、より好ましくは94 - 155 µgのアクリジニウムの目標薬用量を意味する。

20

【0016】

好ましい態様において、本発明は、乾燥粉末形態のアクリジニウムの薬学的に許容される塩、例えば、臭化アクリジニウムと、ラクトース粉末(すなわち、アルファ-ラクトース-水和物のラクトース粒子)とを混合含有してなる吸入用の医薬組成物であって、吸入投与毎に約140 µgの臭化アクリジニウムに相当する約120 µgのアクリジニウム(アクリジニウム遊離アンモニウムカチオン)、好ましくは吸入投与毎に100 - 190 µgの臭化アクリジニウムに相当する86 - 163 µgのアクリジニウム(アクリジニウム遊離アンモニウムカチオン)に相当する微粒子薬用量のアクリジニウムを提供する組成物に関する。典型的には、該用量は、1日1回または2回、好ましくは1日2回投与する。

30

【0017】

製剤の包装は単位薬用量または多回投与送達に適するものとし得る。多回投与送達の場合、製剤は、予め計量し得るか、または使用に際し計量し得る。従って、乾燥粉末吸入器は3つのグループに分類される:(a)単回投与装置、(b)多回単位薬用量装置、および(c)多回投与装置。

【0018】

製剤は一般に、本発明の化合物の吸入用粉末混合物およびラクトースなどの好適な粉末基剤(担体物質)を含有する。ラクトースの使用が好適である。カプセルまたはカートリッジはそれぞれ一般に2 µgないし400 µgの各治療有効成分を含有し得る。あるいは、活性成分は添加剤なしに提供し得る。

40

【0019】

第一のタイプの単回投与吸入器の場合、単回の薬用量は小型の容器に予め計量され、該容器はほとんどの場合、硬質ゼラチンカプセルである。カプセルは個別の箱または容器から取り出され、吸入器の収容領域に挿入されなければならない。次に、カプセルにピンまたは切刀により開口または穿孔を設け、吸入に際し、粉末浮遊同伴させるための吸入気流の一部がカプセルを通過するようにするか、または遠心力によりカプセルからこれらの穿孔を通して粉末が放出されるようにする必要がある。吸入後、空になったカプセルは再び吸入器から取り出さねばならない。ほとんどの場合、カプセルの挿入および取り出しのた

50

めに吸入器の分解が必要であるが、この分解は一部の患者にとって操作が難しく、また負担となり得る。吸入粉末用の硬質ゼラチンカプセルを使用する際の他の欠点は、(a) 周辺空気から取り込まれる湿気に対して防御が劣ること、(b) カプセルが極端な相対湿度に事前に曝される結果として、開口または穿孔が断片化またはへこみを形成するという問題のあること、および(c) カプセル断片を吸入する可能性のあること、である。さらに、多くのカプセル吸入器について、不完全排出が報告されている

【0020】

一部のカプセル吸入器は、WO 92 / 03175に記載されるように、個々のカプセルを受容チャンバーに移動させることのできるマガジンを有し、そこで穿孔と取り出しが行われる。他のカプセル吸入器は、薬用量排出用の空気流と同調させ得るカプセルチャンバーを備えた回転式マガジンを有する(例えば、WO 91 / 02558およびGB 2242134)。それらはプリスター型吸入器に加えて、多回単位薬用量吸入器のタイプを包含し、これらはディスクまたはストリップ上への供給に際しての単位薬用量の数が限定されている。

10

【0021】

プリスター型吸入器はカプセル型吸入器よりも医薬のより良好な水分防御を提供する。粉末へのアクセスは、カバーならびにプリスターホイルを穿孔することにより、またはカバーホイルを剥がすことにより達成される。ディスクの代わりにプリスターストリップを使用するとき、薬用量の数を増やすことができるが、患者にとっては空のストリップを置き換える方が不便である。それ故、かかる装置は、しばしば、ストリップを輸送し、プリスターポケットを開口するために使用される手段を包含して組み込まれた投与システムと共に使い捨てられる。

20

【0022】

多回投与吸入器は予め測定した量の粉末製剤を含んではいない。それらは比較的大きな容器と患者が操作しなければならない薬用量測定要素から構成されている。該容器は粉末のバルクから個々の容量置換的に分離される複数の薬用量を保持する。種々の薬用量測定要素が存在し、例えば、回転可能膜(例えば、EP 0069715)またはディスク(例えば、GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402およびEP 0674533)、回転可能なシリンダー(例えば、EP 0166294; GB 2165159およびWO 92 / 09322)および回転可能な円錐台(例えば、WO 92 / 00771)であり、それらすべてが該容器からの粉末を充填しなければならない空洞を有する。他の多回投与装置は測定スライド(例えば、US 5201308およびWO 97 / 00703)を有するか、または該容器から送達チャンバーもしくは空気導管に一定容量の粉末を移すための局所もしくは周囲に凹所をもつ測定プランジャーを有する(例えば、EP 0505321、WO 92 / 04068およびWO 92 / 04928)。

30

【0023】

再現性のある薬用量測定は、多回投与吸入装置についての主要な関心事の一つである。粉末製剤は、薬用量測定カップまたは空洞の充填が、ほとんどの場合に重力の影響下にあるため、良好かつ安定な流動性を示すものでなければならない。再装填単回投与および多回投与吸入器の場合、薬用量測定の精度および再現性は製造業者が保障し得る。他方、多回投与吸入器は相当多くの回数の薬用量を収容し、一方、薬用量の準備をする手作業の回数は一般に少ない。

40

【0024】

多回投与装置における吸入気流は、しばしば薬用量測定空洞を垂直に横切るため、また多回投与吸入器の大きくて重い柔軟性のない測定システムがこの吸入気流により攪拌されないため、粉末の塊が空洞から簡単に混入し、排出の際にもその集塊は殆ど崩壊されない。

【0025】

従って、個別の崩壊手段が必要である。しかし、実際のところ、それらが常に吸入器設計の一部である訳ではない。多回投与装置による多回数投与のために、空気導管内壁への

50

粉末の付着および集塊の崩壊手段を最小としなければならず、および／またはこれらの部品の通常の清浄化が、装置中の残りの薬用量に影響を与えずに可能でなければならない。一部の多回投与吸入器は、処方された回数の薬用量を服用した後に、取り替え得る廃棄可能な薬物容器を有する（例えば、WO 97 / 0 0 0 7 0 3）。廃棄可能な薬物容器を有するかかる半永久的多回投与吸入器の場合、薬剤蓄積を防止するための条件がさらに厳密なものとなる。

【 0 0 2 6 】

好ましい態様において、アクリジニウムは、200までの計量薬用量のアクリジニウムを取り外し不可能なカートリッジから送達する、呼吸駆動型多回投与乾燥粉末吸入器により投与する。この目的にとりわけ好ましい吸入装置は、ジェヌエア（Genuair；登録商標）（以前はノボライザー（Novolizer）SD 2 FLとして知られていた）であるか、またはWO 97 / 0 0 7 0 3、WO 0 3 / 0 0 0 3 2 5もしくはWO 2 0 0 6 / 0 0 8 0 2 7（これらの開示は、引用により本明細書中に包含される。）に記載されたものである。ジェヌエア（Genuair；登録商標）は、H. Chrystyn et al. Int J Clin Pract, March 2012, 66, 3, 309-317；および、H. Magnussen et al. Respiratory Medicine (2009) 103, 1832-1837にも記載されている。アクリジニウムの投与に適する別の呼吸駆動型多回投与乾燥粉末吸入器は、ノボライザ（Novolizer（登録商標））であり、C. Fenton et al., Drugs 2003; 63 (22): 2437-2445；および、D. Kohler, Respiratory Medicine (2004) Supplement A, S17-S21に記載されている。

10

【 0 0 2 7 】

別の態様において、アクリジニウムは、WO 2 0 0 5 / 1 1 3 0 4 2またはEP 1 2 7 0 0 3 4に記載される装置のような単回投与乾燥粉末吸入器によっても投与され得る。これらの装置は、低抵抗単位投与量形態吸入器（low resistance unit dosage form inhaler）である。乾燥粉末製剤の単位投与量形態は、典型的にゼラチン製または合成ポリマー、好ましくは、ヒプロメロースとしても公知のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）製のカプセルである。ヒプロメロースカプセルは、好ましくはブリスター中に充填されている。該ブリスターは、好ましくは、患者がカプセルを破損せずにそこに格納されたカプセルを取り出すのを可能にし、製品の安定性を最適化する、ピールホイルブリスター（peel foil blister）である。

20

【 0 0 2 8 】

乾燥粉末吸入器による適用の外に、本発明の組成物は噴射ガスにより操作するエアロゾルにて、またはいわゆる噴霧器もしくはネブライザーにより投与することが可能であり、これにより薬理学的に活性な物質の溶液または懸濁液を、吸入可能な粒子のミストが生じるように、高圧下で噴霧することができる。

30

【 0 0 2 9 】

吸入投与のための医薬では、望ましくは、粒子径を制御する。気管支系へ吸入するための最適な粒子径は、通常、1～10 μm 、好ましくは、2～5 μm である。20 μm を超える径を有する粒子は、一般に、小気道に到達するように吸入するには大きすぎる。これらの粒子径を達成するためには、製造に際しての活性成分の粒子を常套の手段により、例えば、微粉化または超臨界液体技法によりサイズ縮小してもよい。所望の画分はエア分級または篩い分けにより分離し得る。好ましくは、この粒子は結晶である。

40

【 0 0 3 0 】

微粉化粉末による高い薬用量再現性を達成することは、それらの流動性が乏しく、極端に凝集性の傾向があるために困難である。乾燥粉末組成物の効率を改善するためには、粒子が吸入器中では大きくても、呼吸気道に放出されたときには、小さくあるべきである。従って、添加剤としては、例えばラクトースが一般に使用される。添加剤の粒子径は、本発明内では吸入される医薬よりも通常かなり大きい。添加剤がラクトースであるとき、典型的に、ラクトース粒子は、好ましくは、結晶性アルファ-ラクトース一水和物として、例えば、平均粒子径が20 - 1000 μm の範囲、好ましくは、90 - 150 μm の範囲のものが存在し得る。中間の粒子径はおよそ平均に相当し、その直径は、粒子の50質量

50

%がより大きな相当直径 (equivalent diameter) を有し、他の 50 質量%がより小さな相当直径を有する。故に、平均の粒子径は、一般に、当技術分野において d 50 相当という。この前後の粒子径の分布は、流動性、かさ密度などに影響し得る。従って、粒子径を特性化するためには、他の相当直径が、d 50に加えて、d 10および d 90などを使用し得る。d 10は粒子の 10 質量%がより小さい直径を有する場合の相当直径である (従って、残りの 90 %はより粗い)。d 90は粒子の 90 質量%がより小さい直径を有する場合の相当直径である。一態様において、本発明の製剤にて使用するラクトース粒子は、90 - 160 μm の d 10、170 - 270 μm の d 50、および 290 - 400 μm の d 90を有する。

【0031】

本発明にて使用する好適なラクトース材料は市販されており、例えば、DMWインターナショナル (レスピトース (Respitose) GR - 001、レスピトースSV - 001、レスピトースSV - 003) ; メッグル (Meggle) (カプスラック (Capsulac) 60、インハラック (Inhalac) 70、カプスラック 60INH) ; およびボルキュロドーモ (Borculo Domo) (ラクトヘイル (Lactohale) 100 - 200、ラクトヘイル 200 - 300、およびラクトヘイル 100 - 300) から入手可能である。

【0032】

ラクトース粒子とアクリジニウムとの重量比は、使用する吸入装置によって変わるが、典型的には、例えば、5 : 1ないし 100 : 1、例えば、25 : 1ないし 75 : 1であり、好ましくは 25 : 1ないし 50 : 1であり、より好ましくは 30 : 1ないし 35 : 1である。

【0033】

好ましい態様において、アクリジニウムは、臭化アクリジニウムとラクトース、好ましくはアルファ - ラクトース一水和物とを混合した乾燥粉末製剤の形態で、乾燥粉末吸入器による投与に適するアクリジニウムとラクトースの重量比を 1 : 25ないし 1 : 50、好ましくは 1 : 30ないし 1 : 35として投与する。ここでは、アクリジニウム粒子は、直径 2ないし 5 μm 、例えば、直径が 3 μm 未満の平均粒子径を有し、ラクトース粒子は 90 - 160 μm の d 10、170 - 270 μm の d 50、および 290 - 400 μm の d 90を有する。

【0034】

付加的活性薬剤、例えば、2 - アゴニスト、PDE IVインヒビター、コルチコステロイド、ロイコトリエン D4アンタゴニスト、egfr - キナーゼのインヒビター、p38キナーゼインヒビターまたはNK1受容体アゴニストなどを、本発明の方法および製剤に利用し得る。例えば、本発明は、さらに 1種以上のかかる付加的活性剤の有効量を含むしてなる本明細書に記載のアクリジニウム製剤、例えば、2 - アゴニストおよび / または PDE IVインヒビターおよび / またはコルチコステロイドをさらに含有してなる製剤を提供する。本発明はまた、本明細書に記載の呼吸器系症状、例えば、喘息またはCOPDなどの処置方法であって、本明細書に記載のアクリジニウム製剤を投与することを含む方法、さらには 1種以上のかかる付加的活性薬剤の有効量を同時に投与することを含む方法、例えば、さらに 2 - アゴニストおよび / または PDE IVインヒビターおよび / またはコルチコステロイドの有効量を同時に投与することを含む方法を提供する。

【0035】

本発明においてアクリジニウムと共に使用するのに適する 2 - アゴニストは、例えば、アルフォルモテロール (arformoterol)、バンブテロール (bambuterol)、ビトルテロール (bitolterol)、プロキサテロール (broxaterol)、カルブテロール (carbuterol)、クレンブテロール (clenbuterol)、ドペキサミン (dopexamine)、フェノテロール (fenoterol)、フォルモテロール (formoterol)、ヘキサプレナリン (hexoprenaline)、イブテロール (ibuterol)、イソエタリン (isoetharine)、イソプレナリン (isoprenaline)、レボサルブタモール (levosalbutamol)、マブテロール (mabuterol)、メルアドリン (meluadrine)、メタプロテネロール (metaprotenerol)、ノロミロール (nolomiro

10

20

30

40

50

le)、オルシブレナリン (orciprenaline)、ピルブテロール (pirbuterol)、プロカテ
 ロール (procaterol)、レプロテロール (reproterol)、リトドリン (ritodrine)、リ
 モテロール (rimoterol)、サルブタモール (salbutamol)、サルメファモール (salmefa
 mol)、サルメテロール (salmeterol)、シベナデット (sibenadet)、ソテネロット (so
 tenerot)、スルホンテロール (sulfonterol)、テルブタリン (terbutaline)、チアラ
 ミド (tiaramide)、ツロブテロール (tulobuterol)、G S K - 5 9 7 9 0 1、ミルベテ
 ロール (milveterol)、G S K - 6 7 8 0 0 7、G S K - 6 4 2 4 4 4、G S K - 1 5 9
 8 0 2、H O K U - 8 1、アベジテロール (L A S 1 0 0 9 7 7)、K U L - 1 2 4 8、
 カルモテロール (carmoterol)、インダカテロール (indacaterol) および 5 - [2 - (10
 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 - 1 H - キノリン - 2 - オン、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 (3 H) - ベン
 ゾチアゾロン、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、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、1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 -
 オキソ - 4 H - 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、1 - [2 H - 5
 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 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、1 - [2 H 20
 - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 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
 、1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 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、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) - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - (4 H
) - オン、1 - (4 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - t
 e r t - ブチルアミノ) エタノールおよび 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 - (t e r t - ブチルアミノ) エタノールであり、選
 択肢としてそれらのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、およびその混合物を 30
 包含し、また選択肢としてそれらの薬理的に適合する酸付加塩を包含する。

【 0 0 3 6 】

本発明の組合せに使用するのに好ましい 2 - アゴニストは、アルフォルモテロール、
 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、クレンブテロー
 ル、ドベキサミン、フェノテロール、フォルモテロール、ヘキソブレナリン、イブテロー
 ル、イソブレナリン、レボサルブタノール、マブテロール、メルアドリン、ノロミロール
 、オルシブレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、(R , R) - フォルモテロール
 、レプロテロール、リトドリン、リモテロール、サルブタモール、サルメテロール、シベ
 ナデット、スルホンテロール、テルブタリン、ツロブテロール、G S K - 5 9 7 9 0 1、
 ミルベテロール、アベジテロール (L A S 1 0 0 9 7 7)、K U L - 1 2 4 8、カルモテ 40
 ロールおよびインダカテロールであり、選択肢としてそれらのラセミ体、エナンチオマー
 、ジアステレオマー、およびその混合物を包含し、また選択肢としてそれらの薬理的に
 適合する酸付加塩を包含する。

【 0 0 3 7 】

アクリジニウムは長期にわたり作用を示すので、長時間作用型の 2 - アゴニスト (L
 A B A としても知られる) と組み合わせるのが好ましい。従って、組合せ薬剤は 1 日 1 回
 または 2 回投与し得る。

【 0 0 3 8 】

特に好ましい L A B A は、フォルモテロール、サルメテロールおよび G S K - 5 9 7 9
 0 1、ミルベテロール、L A S 1 0 0 9 7 7 (5 - (2 - { [6 - (2 , 2 - ジフルオロ 50

- 2 - フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}-1(R)-ヒドロキシエチル)-8-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン)、KUL-1248、カルモテロールおよびインダカテロールであり、選択肢としてそれらのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、およびその混合物を包含し、また選択肢としてそれらの薬理的に適合する酸付加塩を包含する。より好ましいものは、サルメテロール、フォルモテロール、アベジテロール(LAS100977)およびインダカテロールである。さらにより好ましいものは、サルメテロール、フォルモテロール、およびLAS100977(5-(2-{[6-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}-1(R)-ヒドロキシエチル)-8-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン)であり、特に、キシナホ酸サルメテロールおよびフマル酸フォルモテロールおよびLAS100977(5-(2-{[6-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}-1(R)-ヒドロキシエチル)-8-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン)である。

10

20

30

40

50

【0039】

例えば、本発明は、アクリジニウムを薬学的に許容される塩、例えば、臭化物塩、の乾燥粉末形態で、ラクトース粒子と混合して、フマル酸フォルモテロールと共に含有してなる吸入用医薬組成物であって、(i)約322 μ gのアクリジニウム遊離塩基に相当するアクリジニウムの送達薬用量および/または約140 μ gの臭化アクリジニウムに相当する微粒子薬用量を、約5~25 μ gの単回計量公称薬用量(例えば、6、8、5、12、18または24 μ g、例えば、6または12 μ g)のフマル酸フォルモテロールと共に含有してなるか、または(ii)約322 μ gのアクリジニウム遊離塩基に相当するアクリジニウムの送達薬用量および/または約140 μ gの臭化アクリジニウムに相当する微粒子薬用量を提供する目盛り付けした多回投与乾燥粉末吸入装置中に、約5~25 μ gの計量公称薬用量(例えば、6、8、5、12、18または24 μ g、例えば、6または12 μ g)のフマル酸フォルモテロールと共に含有してなる医薬組成物を提供する。約6 μ gのフマル酸フォルモテロールの計量公称薬用量は、典型的に、約4.5 μ gのフマル酸フォルモテロールの送達薬用量に相当し、約12 μ gのフマル酸フォルモテロールの計量公称薬用量は、典型的に、約9 μ gのフマル酸フォルモテロールの送達薬用量に相当する。

【0040】

“約4.5 μ gのフマル酸フォルモテロール”の送達薬用量とは、分配システムの標準的受容限界内の変動、例えば、2.9-6.1 μ gのフマル酸フォルモテロール(\pm 35%、欧州および米国薬局方により定義された許容される変動)、または好ましくは3.3-5.6 μ gのフマル酸フォルモテロール(\pm 25%、現在最も厳しい条件である吸入剤についての米国FDA草案により許容される変動)、またはより好ましくは、3.8-5.2 μ gのフマル酸フォルモテロール(\pm 15%、吸入剤および点鼻剤の製剤品質におけるCHMPガイドラインにより定義された許容される変動)、またはとりわけ4.0-5.0 μ gのフマル酸フォルモテロール(または吸入器の計量投与精度内)の変動を前提とする4.5 μ gのフマル酸フォルモテロールの目標薬用量を意味する。

【0041】

“約9 μ gのフマル酸フォルモテロール”の送達薬用量とは、分配システムの標準的受容限界内の変動、例えば、5.8-12.2 μ gのフマル酸フォルモテロール(\pm 35%、欧州および米国薬局方により定義された許容される変動)、または好ましくは6.7-11.3 μ gのフマル酸フォルモテロール(\pm 25%、現在最も厳しい条件である吸入剤についての米国FDA草案により許容される変動)、またはより好ましくは、7.6-10.3 μ gのフマル酸フォルモテロール(\pm 15%、吸入剤および点鼻剤の製剤品質におけるCHMPガイドラインにより定義された許容される変動)、またはとりわけ8.1-9.9 μ gのフマル酸フォルモテロール(または吸入器の計量投与精度内)の変動を前提とする9 μ gのフマル酸フォルモテロールの目標薬用量を意味する。

【0042】

特定の態様において、約6 μ gのフマル酸フォルモテロールの計量公称薬用量は、典型的に、約5.8 μ gのフマル酸フォルモテロールの送達薬用量に相当する。

【 0 0 4 3 】

“ 約 5 . 8 μ g のフマル酸フォルモテロール ” の送達薬用量とは、分配システムの標準的受容限界内の変動、例えば、3 . 7 - 7 . 8 μ g のフマル酸フォルモテロール (\pm 3 5 %、欧州および米国薬局方により定義された許容される変動)、または好ましくは 4 . 3 - 7 . 3 μ g のフマル酸フォルモテロール (\pm 2 5 %、現在最も厳しい条件である吸入剤についての米国 F D A 草案により許容される変動)、またはより好ましくは、4 . 9 - 6 . 6 μ g のフマル酸フォルモテロール (\pm 1 5 %、吸入剤および点鼻剤の製剤品質における C H M P ガイドラインにより定義された許容される変動)、またはとりわけ 5 . 2 - 6 . 4 μ g のフマル酸フォルモテロール (または吸入器の計量投与精度内) の変動を前提とする 5 . 8 μ g のフマル酸フォルモテロールの目標薬用量を意味する。

10

【 0 0 4 4 】

別の特定の態様において、約 1 2 μ g のフマル酸フォルモテロールの計量公称薬用量は、典型的に、約 1 1 . 8 μ g のフマル酸フォルモテロールの送達薬用量に相当する。

【 0 0 4 5 】

“ 約 1 1 . 8 μ g のフマル酸フォルモテロール ” の送達薬用量とは、分配システムの標準的受容限界内の変動、例えば、7 . 6 - 1 5 . 9 μ g のフマル酸フォルモテロール (\pm 3 5 %、欧州および米国薬局方により定義された許容される変動)、または好ましくは 8 . 8 - 1 4 . 8 μ g のフマル酸フォルモテロール (\pm 2 5 %、現在最も厳しい条件である吸入剤についての米国 F D A 草案により許容される変動)、またはより好ましくは、1 0 . 0 - 1 3 . 6 μ g のフマル酸フォルモテロール (\pm 1 5 %、吸入剤および点鼻剤の製剤品質における C H M P ガイドラインにより定義された許容される変動)、またはとりわけ 1 0 . 6 - 1 3 . 0 μ g のフマル酸フォルモテロール (または吸入器の計量投与精度内) の変動を前提とする 1 1 . 8 μ g のフマル酸フォルモテロールの目標薬用量を意味する。

20

【 0 0 4 6 】

別の特定の態様において、約 1 2 μ g のフマル酸フォルモテロールの計量公称薬用量は、典型的に、約 1 2 μ g のフマル酸フォルモテロールの送達薬用量に相当する。

【 0 0 4 7 】

“ 約 1 2 μ g のフマル酸フォルモテロール ” の送達薬用量とは、分配システムの標準的受容限界内の変動、例えば、7 . 8 - 1 6 . 2 μ g のフマル酸フォルモテロール (\pm 3 5 %、欧州および米国薬局方により定義された許容される変動)、または好ましくは 9 . 0 - 1 5 . 0 μ g のフマル酸フォルモテロール (\pm 2 5 %、現在最も厳しい条件である吸入剤についての米国 F D A 草案により許容される変動)、またはより好ましくは、1 0 . 2 - 1 3 . 8 μ g のフマル酸フォルモテロール (\pm 1 5 %、吸入剤および点鼻剤の製剤品質における C H M P ガイドラインにより定義された許容される変動)、またはとりわけ 1 0 . 8 - 1 3 . 2 μ g のフマル酸フォルモテロール (または吸入器の計量投与精度内) の変動を前提とする 1 2 μ g のフマル酸フォルモテロールの目標薬用量を意味する。

30

【 0 0 4 8 】

アクリジニウムおよび 2 - アゴニスト、例えば、フォルモテロールまたはアベジテロール (L A S 1 0 0 9 7 7) を含有してなる吸入用医薬組成物は、1 日に 1 回以上投与し得る。好ましくは、1 日 1 回または 2 回である。

40

【 0 0 4 9 】

本発明においてアクリジニウムと組み合わせ得る適切な P D E 4 インヒビターの例は、ジマレイン酸ベナフェントリン (benafentrine dimaleate)、エタゾラート (etazolate)、デンプフィリン (denbufylline)、ロリプラム (rolipram)、シパフィリン (cipamfylline)、ザルダベリン (zardaverine)、アロフィリン (arofylline)、フィラミナスト (filaminast)、チペルカスト (tipelukast)、トフィミラスト (tofimilast)、ピクラミラスト (piclamilast)、トラフェントリン (tolafentrine)、メソプラム (mesopram)、塩酸ドロタバリン (drotaverine hydrochloride)、リリミラスト (lirimilast)、ロフルミラスト (roflumilast)、シロミラスト (cilomilast)、オグレミラスト (oglemilast)、アプレミラスト (apremilast)、6 - [2 - (3 , 4 - ジエトキシフェニル)

50

チアゾール - 4 - イル]ピリジン - 2 - カルボン酸 (テトミラスト; tetomilast)、(R) - (+) - 4 - [2 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - フェニルエチル]ピリジン (CDP - 840)、N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジニル) - 2 - [1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - 2 - オキソアセトアミド (GSK - 842470)、9 - (2 - フルオロベンジル) - N6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) アデニン (NCS - 613)、N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジニル) - 8 - メトキシキノリン - 5 - カルボキサミド (D - 4418)、N - [9 - メチル - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 3, 4, 6, 7 - テトラヒドロピロロ[3, 2, 1-jk][1, 4]ベンゾジアゼピン - 3(R) - イル]ピリジン - 4 - カルボキサミド、3 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシベンジル] - 6 - (エチルアミノ) - 8 - イソプロピル - 3H - プリン塩酸塩 (V - 11294A)、6 - [3 - (N, N - ジメチルカルバモイル)フェニルスルホニル] - 4 - (3 - メトキシフェニルアミノ) - 8 - メチルキノリン - 3 - カルボキサミド塩酸塩 (GSK - 256066)、4 - [6, 7 - ジエトキシ - 2, 3 - ビス(ヒドロキシメチル)ナフタレン - 1 - イル] - 1 - (2 - メトキシエチル)ピリジン - 2(1H) - オン (T - 440)、(-) - trans - 2 - [3' - [3 - (N - シクロプロピルカルバモイル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 1 - イル] - 3 - フルオロビフェニル - 4 - イル]シクロプロパンカルボン酸 (MK - 0873)、CDC - 801、UK - 500001、BLX - 914、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、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、5(S) - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 3(S) - (3 - メチルベンジル)ピペリジン - 2 - オン (IPL - 455903)、ONO - 6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) および PCT 特許出願番号 WO 03 / 097613、WO 2004 / 058729、WO 2005 / 049581、WO 2005 / 123693 および WO 2005 / 123692 に特許請求されている化合物である。

【0050】

本発明においてアクリジニウムと組み合わせ得る適切なコルチコステロイドおよびグルココルチコイドは、プレドニソロン、メチルプレドニソロン、デキサメタゾン、シベシル酸デキサメタゾン、ナフロコルト (naflocort)、デフラザコルト (deflazacort)、酢酸ハロプレドン (halopredone acetate)、ブデソニド (budesonide)、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、ピバリン酸クロコルトロン、アセボン酸メチルプレドニソロン、パルミチン酸デキサメタゾン、チプレダン (tipredane)、アセボン酸ヒドロコルチゾン、プレドニカルバート (prednicarbate)、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、プロピオン酸ブチキソコート (Butixocort propionate)、RPR - 106541、ハロメタゾン、スレブタン酸メチルプレドニソロン、フロ酸モメタゾン、リメキシロン (rimexolone)、ファルネシル酸プレドニソロン、シクレソニド、プロピオン酸デプロドン (depredone propionate)、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸フルチカゾン、プロピオン酸ハロベタゾール (halobetasol propionate)、エタボン酸ロテプレドノール (loteprednol etabonate)、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、フルニソリド、プレドニソン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、トリアムシノロン、17 - 吉草酸ベタメタゾン、ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、21 - クロロ - 11 ベータ - ヒドロキシ - 17 アルファ - [2 - (メチルスルファニル)アセトキシ] - 4 - プレグネン - 3, 20 - ジオン、デスイソブチリルシクレソニド、酢酸ヒドロコルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、NS - 126、リン酸プレドニソンナトリウム、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、メタスルホ安息香酸プレドニソロンナトリウム、およびプロピオン酸クロベタゾール、とりわけ、ブデソニドまたはモメタゾンである。

【0051】

例えば、本発明は、アクリジニウムを薬学的に許容される塩、例えば、臭化物塩、の乾燥粉末形態で、薬学的に許容される担体、例えば、ラクトース粒子と混合して、フロ酸モメタゾンと共に含有してなる吸入用医薬組成物であって、(i) 約 322 μg のアクリジニウム遊離塩基に相当する送達薬用量のアクリジニウムおよび / または約 140 μg の臭化アクリジニウムに相当する微粒子薬用量のアクリジニウムを約 100 ~ 900 μg の単回計量公称薬用量 (例えば、100、110、200、220、300、330、400、440、800 または 880 μg 、例えば、200 ~ 450 μg 、例えば、220 または 440 μg) のフロ酸モメタゾンと共に提供するか、または (ii) 約 322 μg のアクリジニウム遊離塩基に相当する送達薬用量のアクリジニウムおよび / または約 140 μg の臭化アクリジニウムに相当する微粒子薬用量のアクリジニウムを提供するように目盛り付けした多回投与乾燥粉末吸入器中に、約 100 ~ 900 μg の計量公称薬用量 (例えば、100、110、200、220、300、330、400、440、800 または 880 μg 、例えば、200 - 450 μg 、例えば、220 または 440 μg) のフロ酸モメタゾンと共に含有してなる医薬組成物を提供する。

10

【0052】

アクリジニウムおよびコルチコステロイド、例えば、フロ酸モメタゾンを含む吸入用医薬組成物は、1日1回以上投与され得る。好ましくは、1日1回または2回である。

【0053】

本発明はまた、アクリジニウム、上記の 2 - アゴニスト、および上記のコルチコステロイドを含む吸入用医薬組成物を提供する。最も好ましい 2 - アゴニストは、アベジテロール (LAS 100977) およびフォルモテロールから選択される。最も好ましいコルチコステロイドは、フロ酸モメタゾンである。これらの三重の併用剤は1日1回または2回の投与に適している。

20

【0054】

以下の実施例は、本発明を十分に明確に、かつ完全に説明するために提供されるが、本明細書の上記の一部に記載の通り、その対象とする本質的な面に限定されることを意図するものではない。

【実施例】

【0055】

実施例

実施例 1

1.1 臭化アクリジニウムおよびラクトースを含む吸入用医薬組成物

臭化アクリジニウムと 90 ~ 160 μm の d10、170 ~ 270 μm の d50、および 290 ~ 400 μm の d90 を有するアルファ - ラクトース水和物を含む、80 kg のバッチサイズの医薬組成物を製造した。

臭化アクリジニウム (2.462 Kg) およびアルファ - ラクトース水和物 (77.538 Kg) をボーレンブレンダー中で混合し、該混合物を篩分機 (Bohle BTS) に通し、最後に、混合物をボーレンブレンダー中で混合した。

ジェヌエア (Genuair; 登録商標) (H. Chrystyn et al. (2009)) カートリッジに該組成物を充填した。カートリッジを、30 または 60 回分を提供できるように設定した。ジェヌエア (Genuair; 登録商標) の 1 作動毎に、13 mg 定量の上記の組成物が提供された。

40

【0056】

1.2 送達薬用量の測定

1.1 に記載の医薬組成物の送達薬用量 (吸入により口腔内で利用可能な薬剤の量) の測定を、European Pharmacopoeia¹ 7th Edition (7.0), Chapter 2.9.18 および US Pharmacopoeia² USP36-NF31, Chapter 601 に基づき、“コレクションチューブ” 装置 (CT) を用いて行う。このため、ジェヌエア (Genuair; 登録商標) 吸入器は、アダプターを介してコレクションチューブに取り付けられ、ジェヌエア (Genuair; 登録商標) 吸入器の投与キ

50

ーを押して放し、次いで、2 Lまたは4 Lの空気が、吸入器（吸入器を通る吸気流速は、4 KPaの圧力降下でおおよそ65 L/分であった）およびコレクションチューブに吸い込まれる。その後、コレクションチューブに送達された吸入粉末を、溶媒を用いて抽出し、高速液体クロマトグラフィー装置(HPLC)を用いて分析する。

【0057】

1作動（吸入）あたりの平均送達薬用量は、322 μgのアクリジニウム（アクリジニウム遊離アンモニウムカチオン）であって、それは375 μgの臭化アクリジニウムに相当する。吸入剤および点鼻剤の製剤品質におけるCHMPガイドライン（CHMP Guideline³ on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products）により定義される許容される変動は、274 - 370 μgのアクリジニウム（アクリジニウム遊離アンモニウムカチオン）であって、それは、319 - 431 μgの臭化アクリジニウムに相当する。

10

【0058】

1.3 微粒子薬用量（FPD）の測定

吸入用粉末組成物の微粒子（FPD < 5 μm）の空気力学的評価試験をジェヌエア（Genair；登録商標）吸入器にて行う。1.1に記載の医薬組成物の微粒子薬用量を、European Pharmacopoeia¹ 7th Edition (7.0), Chapter 2.9.18 および US Pharmacopoeia² USP36-NF31, Chapter 601による微粒子の空気力学的評価の法則に基づき、改良型アンダーセン・カスケードインパクト（modified Andersen Cascade Impactor (ACI)）をプレセパレーターを含む60 L/分設定で、ステージ - 1、- 0、およびステージ 1 - 7（フィルターステージ）で用いる空気力学的影響分析を用いて、計算した。粒度分布測定器の各ステージにおける活性成分の含有量は、HPLCにより決定する。

20

【0059】

微粒子薬用量（FPD < 5 μm）は、European Pharmacopoeia¹ 7th Edition (7.0), Chapter 2.9.18 および US Pharmacopoeia² USP36-NF31, Chapter 601に従い、投与毎の2点間補間により計算された。線形2点間補間を、5 μmマークを含む対応する有効カットオフ直径を有するステージ間で行う。

【0060】

微粒子薬用量を得るため、データプロットラインが5 μmマークと交差する点での累積的パーセント値（y 値）を決定する。実測累積的パーセントを、ステージ - 1 ~ ステージ 7（フィルター）上の投与毎の活性成分の質量の和と乗じることで、微粒子薬用量（< 5 μm、μg）が得られるはずである。

30

$$FPD [\mu g] = y_{FPD} \cdot F / 100\%$$

$$FPD = \text{投与毎の活性成分の微粒子薬用量} < 5 \mu m [\mu g]$$

$$y_{FPD} = \text{線形2点間補間により評価される} 5 \mu m \text{ 粒子サイズでの質量の累積的パーセントの} y \text{ 値} [\%]$$

$$F = \text{投与毎のステージ - 1 ~ ステージ 7 (フィルター) 上の質量の和} [\mu g]。$$

【0061】

1作動（吸入）あたりの平均微粒子薬用量は、120 μgのアクリジニウム（アクリジニウム遊離アンモニウムカチオン）であり、140 μgの臭化アクリジニウムに相当した。許容される変動は、86 - 163 μgのアクリジニウム（アクリジニウム遊離アンモニウムカチオン）であり、100 - 190 μgの臭化アクリジニウムに相当した。

40

【0062】

[1] United States Pharmacopeial Convention. Chapter 601. Aerosols, metered-dose inhalers, and dry powder inhalers. In: USP36-NF31. Rockville, MD: USP; 2013:242-262

[2] European Pharmacopoeia. Section 2.9.18 - Preparations for inhalation: Aerodynamic assessment of fine particles, 7th Edition (7.0), Council of Europe, Strasbourg, 2010, pp 274-285

50

[3] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/493 13/2005 Corr, 2006。

【 0 0 6 3 】

本明細書に記載の医薬組成物の本質的な面を改変、変更、変化または修飾しない変更は、本発明の範囲内に包含される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/060808

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/46 A61M15/00 A61P11/06 A61P11/08 A61K31/573
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61M A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | WO 2009/112274 A2 (ALMIRALL SA [ES]; LAMARCA CASADO ROSA [ES]; DE MIQUEL SERRA GONZALO [E] 17 September 2009 (2009-09-17) the whole document in particular paragraphs [0004], [0008], [0009], [0014], [0025] - [0027], [0034] ----- | 1-26 |
| X | WO 2005/014044 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MEADE) 17 February 2005 (2005-02-17) the whole document in particular page 1 - page 3 page 6, line 29 - page 12, line 12 page 13, line 9 - line 21 Examples Claims ----- -/-- | 1-26 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2013

Date of mailing of the international search report

16/07/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hornich-Paraf, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/060808

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | H. CHRYSTYN ET AL: "The Genuair inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler", INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE, vol. 66, no. 3, 16 February 2012 (2012-02-16), pages 309-317, XP055039099, ISSN: 1368-5031, DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02832.x the whole document in particular 'Drug Delivery'; page 312 'Therapeutic trials'; page 314 - page 315; table 1 ----- | 1-26 |
| X | MAGNUSSEN H ET AL: "Peak inspiratory flow through the Genuair(>R) inhaler in patients with moderate or severe COPD", RESPIRATORY MEDICINE, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 103, no. 12, 1 December 2009 (2009-12-01), pages 1832-1837, XP026744970, ISSN: 0954-6111, DOI: 10.1016/J.RMED.2009.07.006 [retrieved on 2009-08-03] abstract the whole document in particular 'Discussion' ----- | 1-26 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/060808

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2009112274 A2 | 17-09-2009 | AR 070835 A1 | 05-05-2010 |
| | | AU 2009224895 A1 | 17-09-2009 |
| | | CA 2716724 A1 | 17-09-2009 |
| | | CN 102083416 A | 01-06-2011 |
| | | CO 6290636 A2 | 20-06-2011 |
| | | EC SP10010300 A | 30-07-2010 |
| | | EP 2100599 A1 | 16-09-2009 |
| | | EP 2265257 A2 | 29-12-2010 |
| | | JP 2011513451 A | 28-04-2011 |
| | | KR 20100126322 A | 01-12-2010 |
| | | NZ 585857 A | 28-09-2012 |
| | | PE 16722009 A1 | 04-11-2009 |
| | | RU 2010141333 A | 20-04-2012 |
| | | TW 200938232 A | 16-09-2009 |
| | | US 2011020412 A1 | 27-01-2011 |
| | | UY 31687 A1 | 31-08-2009 |
| | | WO 2009112274 A2 | 17-09-2009 |
| WO 2005014044 A1 | 17-02-2005 | AT 357258 T | 15-04-2007 |
| | | AU 2004262902 A1 | 17-02-2005 |
| | | BR P10413129 A | 03-10-2006 |
| | | CA 2534132 A1 | 17-02-2005 |
| | | CN 1829534 A | 06-09-2006 |
| | | DE 602004005462 T2 | 05-07-2007 |
| | | DK 1651270 T3 | 16-07-2007 |
| | | EP 1651270 A1 | 03-05-2006 |
| | | EP 1803469 A2 | 04-07-2007 |
| | | ES 2284025 T3 | 01-11-2007 |
| | | JP 2007500151 A | 11-01-2007 |
| | | KR 20060052911 A | 19-05-2006 |
| | | MX PA06001047 A | 24-04-2006 |
| | | NZ 545442 A | 28-05-2010 |
| | | PT 1651270 E | 30-04-2007 |
| | | RU 2375059 C2 | 10-12-2009 |
| | | SI 1651270 T1 | 31-08-2007 |
| | | WO 2005014044 A1 | 17-02-2005 |

フロントページの続き

| | | | |
|---------------------------------|--|----------------|-------------|
| (51) Int.Cl. | | F I | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 31/573 (2006.01) | | A 6 1 K 31/573 | |
| A 6 1 K 9/12 (2006.01) | | A 6 1 K 9/12 | |

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72) 発明者 ローサ・ラマルカ・カサド
 スペイン、エ - 0 8 9 8 0 パルセロナ、サント・フェリウ・デ・リョブレガト、カリエノラウレア
 ・ミロ 4 0 8 - 4 1 0 番

(72) 発明者 ゴンサロ・デ・ミケル・セラ
 スペイン、エ - 0 8 9 8 0 パルセロナ、サント・フェリウ・デ・リョブレガト、カリエノラウレア
 ・ミロ 4 0 8 - 4 1 0 番

F ターム (参考) 4C076 AA24 AA93 BB22 CC15 DD67 FF02
 4C084 AA19 MA59 NA10 ZB261 ZB262 ZC751 ZC752
 4C086 AA01 AA02 CB09 DA10 MA02 MA03 MA05 MA13 MA59 NA10
 ZA59
 4C206 FA14