

(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2020-502121

(P2020-502121A)

(43) 公表日 令和2年1月23日 (2020.1.23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 K 9/72	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 64 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-531750 (P2019-531750)
 (86) (22) 出願日 平成29年12月14日 (2017.12.14)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年8月9日 (2019.8.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/066519
 (87) 国際公開番号 W02018/112258
 (87) 国際公開日 平成30年6月21日 (2018.6.21)
 (31) 優先権主張番号 62/434, 185
 (32) 優先日 平成28年12月14日 (2016.12.14)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 513143320
 レスピラ セラピューティクス インコー
 ポレイテッド
 RESPIRA THERAPEUTIC
 S, INC.
 アメリカ合衆国 87110 ニューメキ
 シコ州 アルバカーキ インディアン ス
 クール ロード エヌイー 5901 ナ
 ンバー107
 (74) 代理人 100105957
 弁理士 恩田 誠
 (74) 代理人 100068755
 弁理士 恩田 博宣
 (74) 代理人 100142907
 弁理士 本田 淳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肺高血圧症および他の肺障害の処置のための方法および組成物

(57) 【要約】

本出願で提供されるのは、肺高血圧症を処置する方法である。この方法は、血管拡張剤の有効な量を、必要とする対象に投与することを含み、必要に応じて携帯型吸入器を使用して、吸入により対象に血管拡張剤を投与する。いくつかの実施形態では、この血管拡張剤は P D E 5 阻害剤である。必要に応じた血管拡張剤の投与のための医薬組成物も説明されている。

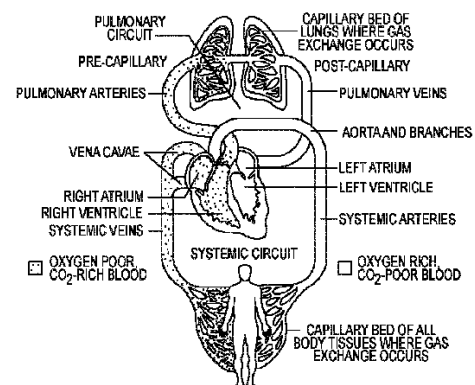


FIG.1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

肺高血圧症を処置する方法であって、血管拡張剤の有効な量を、必要とする対象に投与することを含み、必要に応じて携帯型吸入器を使用して、吸入により前記対象に前記血管拡張剤を投与する、方法。

【請求項 2】

前記血管拡張剤は、 $\log P > 0$ 、20%未満の経口バイオアベイラビリティ、90%超の、前記対象の体循環路中における標的タンパク質結合、および8時間未満の全身半減期のうちの1つまたは複数の特性を特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記血管拡張剤は、30分超の、肺動脈中における標的レセプター上での半減期を特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記方法は、肺高血圧症の1つまたは複数の症状を急激に改善する、運動耐容能を改善する、前記対象の生活の質を改善する、またはこれらの組合わせである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記携帯型吸入器は、ドライパウダー吸入器または定量噴霧式吸入器である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

身体運動の少なくとも3～60分前に前記血管拡張剤を投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

液体エアロゾルまたは乾燥粉末エアロゾルとして前記血管拡張剤を投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記血管拡張剤を投与することは、前記血管拡張剤の標的を前記対象の肺の小気道に定めることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

放出用量の25%超の $F_{PF_{S4-F}}$ を有するエアロゾルとして前記血管拡張剤を投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

微粉化血管拡張剤粒子と粉末基剤とを含む担体ベースの組成物として前記血管拡張剤を投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記微粉化血管拡張剤粒子の D_{v50} は $2.5 \mu m$ 未満である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記粉末基剤は、ラクトース、マンニトール、トレハロース、およびデンプンからなる群から選択される1種または複数種のメンバーを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

前記粉末基剤は、粗大結晶性ラクトース一水和物粒子を含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

前記粗大結晶性ラクトース一水和物粒子の D_{v50} は $50 \mu m$ 以下である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記粉末基剤は、微細結晶性ラクトース一水和物担体粒子を含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

前記微細結晶性ラクトース一水和物担体粒子の D_{v50} は $10\mu m$ 未満である、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記粉末基剤は、微細結晶性ラクトース一水和物粒子と、粗大結晶性ラクトース一水和物粒子とを含む、請求項13に記載の方法。

【請求項18】

前記微細結晶性ラクトース一水和物粒子対粗大結晶性ラクトース一水和物粒子の比は、重量で約5：95～約10：90の範囲である、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記担体ベースの組成物は力制御剤をさらに含む、請求項10に記載の方法。

10

【請求項20】

力制御剤は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ロイシン、ロイシン誘導体、レシチン、ヒト血清アルブミン、ポリリシン、ポリアルギニン、およびこれらの組合わせからなる群から選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

エアロゾル化により、前記対象に前記血管拡張剤の約 $0.01mg$ ～約 $5mg$ の吸入用量を送達する、請求項10に記載の方法。

【請求項22】

エアロゾル化により、前記対象に前記血管拡張剤の治療上有効な経口用量の約 $1/10$ ～ $1/200$ の吸入用量を送達する、請求項10に記載の方法。

20

【請求項23】

エアロゾル化により、前記対象に前記血管拡張剤の治療上有効な経口用量の約 $1/10$ ～ $1/50$ の吸入用量を送達する、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

エアロゾル化により、前記対象に前記血管拡張剤の治療上有効な経口用量の約 $1/40$ ～ $1/200$ の吸入用量を送達する、請求項22に記載の方法。

【請求項25】

前記血管拡張剤は、PDE5阻害剤、グアニル酸シクラーゼ刺激剤(sGCs)、プロスタサイクリン、プロスタサイクリン類似体、プロスタサイクリンレセプターアゴニスト、またはこれらの組合わせを含む、請求項1に記載の方法。

30

【請求項26】

前記血管拡張剤はPDE5阻害剤である、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記PDE5阻害剤は、バルデナフィル、シルデナフィル、タダラフィル、アバナフィル、ベンズアミデナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、ウデナフィル、もしくはザプリナスト、またはこれらの薬学的に許容される塩もしくはエステルの中の少なくとも1種である、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記血管拡張剤はバルデナフィルである、請求項25に記載の方法。

【請求項29】

前記血管拡張剤はトレプロスチニルである、請求項25に記載の方法。

40

【請求項30】

前記担体ベースの組成物は、前記担体ベースの組成物全体の総重量に対して、重量で、約 0.1 重量%～約 10 重量%のPDE5阻害剤またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはそのエステルを含む、請求項10に記載の方法。

【請求項31】

前記担体ベースの組成物は、少なくとも約 0.1 重量%～約 10 重量%のバルデナフィルまたはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはそのエステルを含む、請求項10に記載の方法。

【請求項32】

50

前記担体ベースの組成物は、少なくとも約 0.5 重量%～約 3 重量%のバルデナフィルまたはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはそのエステルを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 33】

前記対象に第 2 の薬物の有効な量を投与することをさらに含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 34】

必要に応じて携帯型吸入器を使用して、吸入により前記対象に前記第 2 の薬物を投与する、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記第 2 の薬物は血管拡張剤である、請求項 33 に記載の方法。

10

【請求項 36】

前記第 2 の薬物は可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記 sGC 刺激剤はリオシグアトである、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

エアロゾル化により、前記対象に前記 sGC 刺激剤の治療上有効な経口用量の約 1/10～1/20 の吸入用量を送達する、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 39】

前記第 2 の薬物は気管支拡張剤である、請求項 33 に記載の方法。

20

【請求項 40】

入口および出口を有する分散チャンバを含む吸入器を準備することであって、前記分散チャンバは、前記分散チャンバの長手方向軸に沿って移動自在に往復運動可能である作動装置を含む、準備すること、ならびに

前記出口の流路を通して空気流を導入して、空気と担体ベースの組成物とを前記入口から前記分散チャンバ中に入れ、前記分散チャンバ内で前記作動装置を振動させて、前記出口を通じた対象への送達のための前記出口からの前記担体ベースの組成物の分散を補助すること

により、前記担体ベースの組成物として前記血管拡張剤を投与する、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 41】

入口および出口を有する分散チャンバを含む吸入器を準備することであって、前記分散チャンバは、前記分散チャンバの長手方向軸に沿って移動自在に往復運動可能である作動装置を含む、準備すること、ならびに

前記出口の流路を通して空気流を導入して、空気と担体ベースの組成物とを前記入口から前記分散チャンバ中に入れ、前記分散チャンバ内で前記作動装置を振動させて、前記出口を通じた対象への送達のための前記出口からの前記担体ベースの組成物の分散を補助すること

により、前記担体ベースの組成物として前記第 2 の薬物を投与する、請求項 33 に記載の方法。

40

【請求項 42】

前記対象は肺動脈性肺高血圧症を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 43】

前記対象は間質性肺疾患を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 44】

前記対象は特発性肺線維症を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 45】

前記身体運動は日常生活の動作を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 46】

前記投与により症状が 2 時間以上軽減される、請求項 1 に記載の方法。

50

【請求項 47】

1 日当たり最大 8 回、前記組成物を投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 48】

医薬担体ベースの組成物であって、a) 前記組成物の総重量に対して、重量で、約 0.1 重量%～約 10 重量%の PDE5 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはそのエステルのと、b) 粉末基剤とを含む医薬担体ベースの組成物。

【請求項 49】

前記 PDE5 阻害剤は、バルデナフィル、シルデナフィル、タダラフィル、アバナフィル、ベンズアミデナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、ウデナフィル、もしくはザプリナスト、またはこれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくはそのエステルのうちの少なくとも 1 種である、請求項 48 に記載の医薬担体ベースの組成物。

10

【請求項 50】

前記 PDE5 阻害剤は、バルデナフィル、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはそのエステルである、請求項 48 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【請求項 51】

前記 PDE5 阻害剤は微粉化薬物粒子の形態で存在する、請求項 48 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【請求項 52】

前記微粉化血管拡張剤粒子の Dv50 は 2.5 μm 未満である、請求項 51 に記載の医薬担体ベースの組成物。

20

【請求項 53】

前記粉末基剤は、ラクトース、マンニトール、トレハロース、およびデンプンからなる群から選択される 1 種または複数種のメンバーを含む、請求項 51 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【請求項 54】

前記粉末基剤は、粗大結晶性ラクトース一水和物粒子を含む、請求項 51 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【請求項 55】

前記粗大結晶性ラクトース一水和物粒子の Dv50 は 50 μm 以下である、請求項 54 に記載の医薬担体ベースの組成物。

30

【請求項 56】

前記粉末基剤は、微細結晶性ラクトース一水和物担体粒子を含む、請求項 51 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【請求項 57】

前記微細結晶性ラクトース一水和物担体粒子の Dv50 は 10 μm 未満である、請求項 56 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【請求項 58】

前記粉末基剤は、微細結晶性ラクトース一水和物粒子と、粗大結晶性ラクトース一水和物粒子とを含む、請求項 54 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【請求項 59】

前記微細結晶性ラクトース一水和物粒子対粗大結晶性ラクトース一水和物粒子の比は、重量で約 5:95～約 10:90 の範囲である、請求項 58 に記載の医薬担体ベースの組成物。

40

【請求項 60】

前記担体ベースの組成物は力制御剤をさらに含む、請求項 51 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【請求項 61】

力制御剤は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ロイシン、ロイシン誘導体、レシチン、ヒト血清アルブミン、ポリリシン、ポリアルギニン、およびこれらの組合わせからなる群から選択される、請求項 60 に記載の医薬担体ベースの組成物。

50

【請求項 6 2】

第 2 の薬物をさらに含む請求項 4 8 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【請求項 6 3】

前記第 2 の薬物は血管拡張剤である、請求項 6 2 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【請求項 6 4】

前記第 2 の薬物は可溶性グアニル酸シクラーゼ (s G C) 刺激剤である、請求項 6 3 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【請求項 6 5】

前記 s G C 刺激剤はリオシグアトである、請求項 6 4 に記載の医薬担体ベースの組成物。

10

【請求項 6 6】

前記第 2 の薬物は気管支拡張剤である、請求項 6 2 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【請求項 6 7】

前記 P D E 5 阻害剤および前記第 2 の薬物は 1 つの製剤中に組み合わされている、請求項 6 2 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【請求項 6 8】

前記 P D E 5 阻害剤および前記第 2 の薬物は別々の製剤である、請求項 6 2 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【請求項 6 9】

肺高血圧症の必要に応じた処置での使用のための請求項 4 8 に記載の医薬担体ベースの組成物。

20

【請求項 7 0】

前記組成物は、携帯型吸入器により放出された前記医薬担体ベースの組成物の 2 5 % 超の F P F_{S 4 - F} を有する、請求項 6 9 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【請求項 7 1】

携帯型吸入器と、血管拡張剤と、必要に応じて血管拡張剤の使用説明書とを含むキット。

【請求項 7 2】

前記携帯型吸入器はドライパウダー吸入器または定量噴霧式吸入器である、請求項 7 1 に記載のキット。

30

【請求項 7 3】

前記血管拡張剤は、P D E 5 阻害剤、グアニル酸シクラーゼ刺激剤 (s G C S)、プロスタサイクリン、プロスタサイクリン類似体、プロスタサイクリンレセプターアゴニスト、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 7 1 に記載のキット。

【請求項 7 4】

前記血管拡張剤はバルデナフィルであり、前記携帯型吸入器は、ドライパウダー脱凝集器を含むドライパウダー吸入器である、請求項 7 1 に記載のキット。

【請求項 7 5】

0. 1 m g ~ 3 m g の範囲の量でのバルデナフィルと、容器とを含む単位用量パッケージ。

40

【請求項 7 6】

前記容器は、肺内投与用のブリスターパッケージである、請求項 7 5 に記載の単位用量パッケージ。

【請求項 7 7】

必要に応じて単位投与量パッケージの使用説明書をさらに含む請求項 7 5 に記載の単位用量パッケージ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、肺高血圧症および他の肺障害の処置のための方法および組成物に関する。

50

【背景技術】

【0002】

世界保健機関（WHO）は、肺高血圧症（安静時に25mmHg超の平均肺動脈圧または運動時に30mmHg超の平均肺動脈圧と定義される）の患者を、この疾患の病因に応じて5つのグループに分類している。WHOグループ1ー肺動脈性肺高血圧症（PAH：pulmonary arterial hypertension）は、小さい肺動脈および肺細動脈での血管内皮細胞および平滑筋細胞の増殖およびリモデリングを特徴とする慢性疾患である。これは動脈の物理的狭窄を引き起こし、そのため肺血管抵抗の漸進的增加、肺動脈圧の上昇、右心不全を引き起こし、最終的には死に至る。PAH患者で最も一般的に報告されている症状は、呼吸困難、疲労、脱力感、および運動能力の低下である。患者は、この疾患の重症度に応じて、4つの機能クラスの中の1つにさらに分類される。WHOクラスI患者は、通常の活動では症状を示さない。WHOクラスII患者は、安静時には症状を示さないが、通常の活動（例えば、階段を上がる、食料品の買い物、またはベッドメイキング）では不快であるか、または息切れする。WHOクラスIII患者は、安静時には症状を有しないかもしれないが、この患者の活動は、息切れ、疲労、または失神寸前により大きく制限される。このクラスの患者は、通常の日常活動を行なうのが困難である。最後に、WHOクラスIV患者は、安静時には症状を有し、任意の活動で重度の症状を有する。

10

【0003】

現在、PAHの治療選択肢は、経口の、吸入の、または静脈内もしくは皮下での連続投与の血管拡張剤療法である。現在のPAH処置は全て、特定の処置レジメンに従って行なわれる維持療法であり、処置に関連する転帰は、12週間以上の慢性使用の期間にわたり生成物標識に関して測定される。

20

【0004】

PAHの経口療法として血管拡張剤が挙げられ、例えば、ホスホジエステラーゼ5酵素阻害剤（PDE5i）、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、プロスタサイクリン類似体、およびプロスタサイクリンレセプターアンタゴニスト、ならびに可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤（sGCs）が挙げられる。現在の処置レジメンは、これらの活性剤を1日に1～3回経口投与することを必要とする。

【0005】

PAHの慢性注入療法は、WHOクラスIIIまたはWHOクラスIVの症状が継続しているか進行している患者で主に使用される。静脈内療法は慢性静脈内カテーテルの留置を必要とし、この留置は、薬物送達中断という付随するリスクを有し、最も重要なことは感染という付随するリスクを有する。この薬物の皮下注入は、相当な膨張、時々局所感染、および高い頻度で相当な局所部位の痛みを伴うことが多い。皮下方法および静脈内方法の両方とも、患者が運ばなければならない連続注入ポンプ（例えば、一組のカードのサイズからペーパーバックの本体サイズまで）を必要とする。非経口投与されたプロスタサイクリンは一般に、重大な全身性副作用を有する。このプロスタサイクリンは肺血管を標的とするが、このプロスタサイクリンはまた、全身の動脈血管を拡張させ、その結果、全身性低血圧を引き起こされる。

30

40

【0006】

PAHは肺血管床の疾患であるが、唯一の承認された吸入療法は、処置目標には達していないが注入処置を必要とする程度までは悪化していない患者の追加維持療法として処方されるプロスタサイクリン類似体の吸入である。あるいは、プロスタサイクリン類似体の吸入は、非経口療法に不耐容な、より重度の患者に使用される。この類似体の迅速なクリアランスに起因して、プロスタサイクリン類似体の吸入に関する現在の処置レジメンは、1日当たり4～9回の投与を必要とする。さらに、この薬物を送達するために使用される噴霧器の複雑さは、大きな処置負担の一因となる。

【0007】

今日では広く使用されていないが、血管拡張剤は、他の形態の肺高血圧症（PH：p u

50

lmonary hypertension) の処置でも有用であり、特に、WHOグループ3 PHまたはグループ4 PHの患者にも有用である。WHOグループ3 PHは、閉塞性もしくは間質性の肺疾患および／または低酸素血症の患者を含む。これには、慢性閉塞性肺疾患(COPD: chronic obstructive pulmonary disease)の患者および特発性肺線維症(IPF: idiopathic pulmonary fibrosis)の患者が含まれる。WHOグループ4は、慢性血栓塞栓性PH(CTEPH: chronic thromboembolic PH)を有するPH患者を含む。

【0008】

経口および非経口の血管拡張剤はWHOグループ3 PH患者で非常に慎重に使用され、今日まで、これらの適応症での使用が承認された血管拡張剤はない。1つの懸念は、WHOグループ3 PH患者での血管拡張剤の経口投与または非経口投与は、換気灌流ミスマッチおよび低酸素血症を引き起こす可能性があり、最終的には組織低酸素症を引き起こす可能性があるということである。この患者の死因は、この患者の原発性呼吸器疾患ではあるが、この患者の運動努力の制限および生活の質の低下は一般的に、この患者の疾患の特徴である血行動態の悪化および肺血管抵抗の増加に関連すると考えられる。

【0009】

最近まで、PAH特異的薬物療法(例えば、上述したもの)は、CTEPHを有するWHOグループ4の患者での使用は承認されていなかった。経口可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化剤／刺激剤であるリオシグアト(アデムパス(ADEMPAS)(登録商標))は現在、WHOグループ4の患者およびWHOグループ1の患者での使用が承認されている。

【0010】

PHは患者の日々の機能に深刻な影響を及ぼし、この患者の生活の質(QoL)に壊滅的な影響を及ぼす。患者によれば、PHの症状により、患者が家庭での活動に参加すること、または家の外で仕事することがますます困難になる。かつては簡単であった課題(例えば、階段を上がる、運動すること、家を掃除すること)は、より困難になり、「息切れ」したままになることが多い。患者は、自立および目的の喪失を感じる。多くが、助けがなく一人でいること、および公でPH症状を経験することを恐れている。これらの要因は、患者の人間関係に悪影響を及ぼすことが多い。疾患の影響は別として、有害事象および現在の処置選択肢の負担も患者のQoLに悪影響を及ぼす。様々な血管拡張剤(例えば、上記で列挙したもの)が挙げられるがこれらに限定されない維持療法で処置されているにもかかわらず、多くのPH患者は、薬物活性がなくなるにつれて日中に「日没(sundowning)」現象を経験し、身体運動を必要とする日常の機能を実行することが困難になる。このことも同様に、患者の生活の質に悪影響を及ぼす。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

必要に応じて(prorenata(PRN)と称され、状況が生じる、または指示することを意味する)使用され得る、PHの処置のためにFDAにより承認された薬物療法は、現在は存在しない。加えて、PH療法を送達するための現在の吸入およびIV送達装置は、患者が使用するには都合がよくなく、または既に説明したように、この装置は携帯が容易ではない。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本明細書で提供されるのは、運動耐容能を急激に改善し、症状を軽減し、PH患者が日常生活においてより正常に機能することを可能にするという、処置に関する重要な必要性を満たす方法および組成物である。この方法および組成物は、現在の治療法と併せて、PH患者により頻繁に言及される弱点を軽減するか、または排除しつつ、PHの広範な症状を対象とし、本明細書で提供される方法および組成物は、これまでの治療法と比べ侵襲性

10

20

30

40

50

が低く、より好都合な投与スケジュールを有し、且つ副作用がより少ない。

【0013】

本明細書で提供されるのは、肺高血圧症を処置する方法である。この方法は、血管拡張剤の有効な量を、必要とする対象に投与することを含み、必要に応じて（即ち、*pro re nata*またはPRN）携帯型吸入器を使用して、吸入により対象に血管拡張剤を投与する。粉末組成物で、この血管拡張剤を投与し得る。いくつかの実施形態では、この血管拡張剤はPDE5阻害剤である。背景の経口療法への追加として、本方法を使用し得る。PRN血管拡張剤は、運動に対する耐容能および日常生活の活動を改善するために、必要に応じてPHの急性処置が意図されている。本明細書で提供される方法は、これらのニーズを満たすために、患者の能力および（*ability*）および能力（*capacity*）を改善し、このことは、患者により報告された生活の質の改善に大きく寄与する。

10

【0014】

関連する態様では、PDE5阻害剤を含む医薬担体ベースの組成物が提供される。この組成物は、この組成物全体の総重量に対して、重量で、少なくとも約0.1%のPDE5阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルと、b)粉末基剤とを含む。いくつかの実施形態では、この担体は、結晶性ラクトースおよび任意選択の力制御剤（*force control agent*）を含む。本明細書で説明するように、ネクスト・ジェネレーション・インパクト（*Next Generation Impactor*）のステージ4からフィルタ上の微粒子率（ FPF_{S4-F}/ED ）が放出用量の25%超である組成物は、肺動脈へのターゲティングに特に有利である。

20

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】循環系の略図を示す図。

【図2A】本開示の一実施形態に係る粉末分散機構を示す図。

【図2B】本開示の一実施形態に係る粉末分散機構を示す図。

【図3A】本開示のある特定の実施形態に係るパッケージング製剤用の例示的なブリスターパックを示す図。

【図3B】本開示のある特定の実施形態に係るパッケージング製剤用の例示的なブリスターパックを示す図。

【図3C】本開示のある特定の実施形態に係るパッケージング製剤用の例示的なブリスターパックを示す図。

30

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明で提供されるのは、ドライパウダー吸入器を介して最小限の全身曝露で肺血管床に送達される、PAHおよび他の形態のPHまたは他の肺障害の患者のための肺標的療法を提供する方法である。そのような適切な吸入型薬剤は、良好な肺耐容能、および全身曝露がほとんどまたは全くないことを特徴とすることになり、且つ1日当たり1回、2回、3回またはより多い回数で送達される標的慢性維持療法およびPRN（*pro re nata*；状況に応じて）使用の可能性の両方に適していることになる。慢性療法に使用される全ての薬物は、時間内に効力のピークおよびトラフを有し、利益が持続する長時間作用型薬物であっても、時間と共に効果の低下を経験する。

40

【0017】

PH用のPRN投与型薬剤は、使用に好都合で携帯可能である場合には、患者が、短期間の機能および運動耐容能を増強して、日常生活の日々の活動（*ADL: activities of daily living*）を達成するのを容易に可能にする、または他のより活発な活動を実施したいと望む場合に、短期間の機能および運動耐容能を増強するのを容易に可能にする。肺血管拡張剤の全身（経腸または非経口）投与と関連する換気／灌流ミスマッチの可能性および用量を制限する全身性副作用を回避することにより、簡単に使用される携帯型吸入器により送達される吸入型肺血管拡張剤の本方法は、PHおよび／または間質性肺疾患（*ILD: interstitial lung disease*）

50

）に起因する努力制限を有する患者の機能および生活の質の改善をもたらす。

【0018】

いくつかの実例では、慢性の背景療法に加えて、PRN療法として、吸入により、より低い用量の薬物（例えば、バルデナフィル等の吸入型PDE5i）を自己投与すると、全身性副作用のリスクを最小限に抑えつつ、一日を通して患者の運動耐容能が改善される可能性がある。そのようなPRN投与では、全身血圧の低下の一因となる体循環中の薬物濃度を最低限に抑えつつ標的を肺および肺血管に効率的に定める薬品が必要である。エアロゾル投与はまた、経口投与と比較して作用が迅速に発現する（注射に匹敵する）。

【0019】

血管拡張剤の吸入によるPRN投与は、背景療法の効力を増大させるための活性の増加の準備として、薬物のより低い名目上の用量の自己投与により、日常生活の機能を最適化する機会をPH患者に提供し、生活の質の指標および日常の機能の尺度の安全で効果的な改善を提供するだろう。

【0020】

I. 定義

単数形「a」、「an」および「the」は、文脈がそうではないと明らかに示さない限り、複数の言及を含む。そのため、例えば、化合物への言及は、1つもしくは複数の化合物、または少なくとも1つの化合物を指す。従って、用語「a」（または「an」）、「1つまたは複数」および「少なくとも1つ」は、本明細書では互換的に使用され得る。

【0021】

語句「約」は、本明細書で使用される場合、所与の値が、異なる機器、試料、および試料調製物の間で行なわれた測定で見られる可能性がある変動を説明する「わずかに上」または「わずかに下」の終点であり得ることを付与することにより、数値範囲の終点に柔軟性を付与するために使用される。

【0022】

本明細書で使用される場合、用語「肺高血圧症」は、肺の動脈による血圧の上昇を指す。肺動脈性肺高血圧症（PAH: pulmonary arterial hypertension）は、小さい肺動脈および肺細胞脈での血管内皮細胞および平滑筋細胞の増殖およびリモデリングを特徴とする慢性疾患であり、動脈の物理的狭窄を引き起こし、そのため肺血管抵抗の漸進的増加、肺動脈圧の上昇、右心不全を引き起こし、最終的には死に至る。

【0023】

本明細書で使用される場合、用語「間質性肺疾患」（肺線維症とも称される）は、肺の空気嚢周囲の組織および空間（例えば、肺胞上皮組織、肺毛細血管内皮組織、基底膜組織、血管周囲組織、およびリンパ管周囲組織）に影響を及ぼす疾患を指す。用語「特発性肺線維症」は、通常は特定の原因なしで起こる肺の進行性瘢痕化を特徴とする状態を指す。

【0024】

本明細書で使用される場合、用語「肺動脈」は、脱酸素化された血液を心臓の右側から肺へ運ぶ動脈を指す。

本明細書で使用される場合、用語「小気道」は、小気管支および細気管支を指す。用語「気管支」は、気管より遠位の気道を指し、この気管支の壁は、軟骨、平滑筋、および粘膜下腺を含む。気管支は、気管支樹に沿って複数の分割を経験し、用語「小気管支」は一般に、葉気管支と細気管支との間の気管支を指す。用語「細気管支」は、粘膜下組織中に軟骨または腺を含まない、気管支の枝を指す。本開示の文脈では、小気道は肺の肺胞まで延びていない。

【0025】

用語「治療薬」、「活性剤」、「活性医薬成分」、「API」、「薬学的に活性な薬剤」、および「医薬品」、および「薬物」は、本明細書では、薬学的な、薬理的な、心身医学的なまたは治療学的な効果を有する物質を指すために互換的に使用される。さらに、これらの用語が使用される場合、または特定の活性剤が名前またはカテゴリーにより具体

10

20

30

40

50

的に識別される場合、そのような列挙は、活性剤自体およびその薬学的に許容される薬理学的に活性な誘導体、またはこれらに有意に関連している化合物（例えば、限定されないが、塩、薬学的に許容される塩、N-オキシド、プロドラッグ、活性代謝産物、異性体、断片、溶媒和物（例えば水和物）、多形体、偽多形体、およびエステル）を含むように意図されていることが理解される。

【0026】

本明細書で使用される場合、用語「log P」は、オクタノール-水分配係数を指し、これは、特定の物質に関する疎水性／親水性の尺度である。

本明細書で使用される場合、用語「経口アベイラビリティ」は、最終的には体循環に達する、摂取された微量栄養素の総量のうちの割合を指す。そのため、20%の経口アベイラビリティは、微量栄養素の摂取量のわずか20%が体循環に達することを意味する。

10

【0027】

本明細書で使用される場合、用語「全身半減期」は、体循環中の物質のレベルが50%減少するのに必要な時間の量を指す。

本明細書で使用される場合、用語「血管拡張剤」は、血管の拡張を引き起こす活性剤を指す。血管拡張剤の例として、本明細書で説明されたPDE5阻害剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤、ニトログリセリンおよび有機亜硝酸塩が挙げられるがこれらに限定されない。

【0028】

本明細書で使用される場合、用語「気管支拡張剤」は、気管支の気道の拡張を引き起こす活性剤を指す。この拡張により、呼吸気道での抵抗が減少して肺への気流が増加し得る。気管支拡張剤の例として、 β_2 -アゴニストおよび抗コリン薬が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0029】

本明細書で使用される場合、用語「製剤」および「組成物」は互換的に使用され、少なくとも1種の化合物、成分または分子の混合物を指す。いくつかの態様では、用語「製剤」および「組成物」は、1種または複数種の活性剤と、1種または複数種の薬学的に許容される添加剤との混合物を指すために使用され得る。

【0030】

本明細書で使用される場合、用語「担体ベースの組成物」は、微粉化薬物粒子と粗大担体粒子とを含む接着性混合物を指す。微細担体粒子、または粗大担体粒子と微細担体粒子との組み合わせもまた、この接着性混合物に含まれる。

30

【0031】

本明細書で使用される場合、用語「人工粒子」は、意図される用途に有利である特定の物理化学的特性を達成するように設計されている粒子を指す。吸入の文脈では、人工粒子は、粒子サイズ、密度、凹凸度および表面の組成を制御し、その結果として肺のターゲティングおよび用量一貫性が改善されるボトムアップ噴霧乾燥プロセスにより調製されることが多い。

【0032】

本明細書で使用される場合、用語「携帯型吸入器」は、シャツのポケットまたは財布に容易に収まるか、または別の方法で身に付けて運ぶのに好都合である吸入装置（例えば、ドライパウダー救急器または定量噴霧式吸入器）を指す。

40

【0033】

本明細書で使用される場合、用語「添加剤」は、生物学的活性を実質的に有さず且つ対象への活性剤の投与を助けるために組成物の実質的な部分を構成する、あらゆる不活性で薬学的に許容される物質を指す。「薬学的に許容される」は、添加剤が組成物の他の成分と相溶性であり、この組成物のレシピエントに対して有害ではないことを意味する。本発明で有用な医薬用添加剤として、担体、充填剤、および力制御剤が挙げられるがこれらに限定されない。

【0034】

50

本明細書で使用される場合、用語「力制御剤」は、粒子と粒子との間の粒子間凝集力を制御するために利用される添加剤を指す。力制御剤は典型的には疎水性であり、この力制御剤として、ステアリン酸マグネシウム、ロイシン、および長鎖飽和リン脂質（例えば、ジパルミトイルホスファチジルコリン）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0035】

本明細書で使用される場合、用語「名目上の用量」および「ND」は、単一用量で投与される薬物の質量を指す。

本明細書で使用される場合、用語「処置する」は、病気を患っている対象に適切な用量の治療薬を与えることを指す。「急性」処置（および／またはそのような処置の急性効果）は、急激な作用発現および短時間の作用（例えば1日未満）を有するが、「慢性」処置は、より長い期間にわたり持続する（例えば3ヶ月超）。 10

【0036】

本明細書で使用される場合、用語「毎日の処置負担」は、毎日、必需品を集め、送達システムを準備し、薬品を吸入し、次いでこの送達システムを洗浄するに必要とされる時間を指す。これは、送達システムの性質および処置レジメン（即ち、薬物が1日に何回投与されるか）の影響を大きく受ける。

【0037】

本明細書で使用される場合、用語「投与時間」は、吸入療法に必要とされる時間を指す。

本明細書で使用される場合、用語「状態」は、処置するために本開示の化合物、組成物および方法が使用される病状を指す。 20

【0038】

本明細書で使用される場合、「対象」は、本発明の薬物組成物または方法の投与から利益を受け得る哺乳動物を指す。対象の例としてヒトが挙げられ、他の哺乳動物（例えば、ウマ、ブタ、ウシ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、および水性哺乳動物）も挙げられ得る。具体的な一態様では、対象はヒトである。

【0039】

本明細書で使用される場合、薬物の「有効な量」または「治療上有効な量」は、無毒であるが、この薬物が有効であることが既知である状態の処置で治療結果を達成するのに十分な量の薬物を指す。様々な生物学的要因が、物質の、この物質の意図された仕事を実施する能力に影響を及ぼし得ることが理解される。従って、「有効な量」または「治療上有効な量」は、いくつかの実例ではそのような生物学的要因に依存し得る。さらに、治療効果の達成は、当分野で既知の評価を使用して、医師または他の有資格の医療関係者により測定され得るが、個体の変動および処置への反応により、治療効果の達成はやや主観的判断となり得ることが認識される。有効な量の決定は、十分に、薬学および医学の分野における通常の技術の範囲内である。例えば、参照により本明細書に組み込まれる、メイナーおよびトナシア（Meinert and Tonascia）著、「臨床試験：設計、遂行、および解析（Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis）」、疫学および生物統計学でのモノグラフ（Monographs in Epidemiology and Biostatistics）、第8 30 40 巻（1986年）を参照されたい。

【0040】

本明細書で使用される場合、用語「投与」および「投与する」は、対象に活性剤を提示する様式を指す。様々な当分野で既知の経路（例えば、経口、非経口、経皮、吸入、移植等）により、投与を達成し得る。

【0041】

用語「肺内投与」は、エアロゾル化液体形態または粉末形態を（経鼻的にまたは経口的に）吸入することにより、肺経路を通して活性剤を投与し得る、あらゆる投与方法を表す。従来、そのようなエアロゾル化液体形態または粉末形態は、肺の上皮に活性剤を実質的に放出することおよびまたは送達することが意図されている。ある特定の実施形態では、 50

この活性剤は粉末形態である。

【0042】

「充填質量」とも称される用語「名目上の負荷」または「総負荷」は、対象への投与のために包装されたまたは分割された製剤の総量を指す。例えば、名目上の負荷とは、吸入器と共に使用するためにカプセルに封入されている粉末組成物の総量のことである。

【0043】

用語「名目上の用量」または「総用量」は、対象への投与のために包装されたまたは分割された活性剤の総量または総質量を指す。例えば、名目上の用量とは、吸入器と共に使用するためにカプセルに封入されている活性剤の総量のことである。

【0044】

用語「放出用量 (emitted dose)」(ED(%)) は、名目上の用量質量の百分率としての、携帯型吸入器のエアロゾル化装置から放出される活性剤の質量を指す。

【0045】

用語「微粒子率」(%FPF(ED)) は、放出用量の百分率として表される、5 μm 未満の空気力学的直径を有する活性剤の質量を指す。このFPFは、エアロゾル解凝集の効率を評価するために使用されることが多い。

【0046】

この空気力学的直径(d_a)は球相当径であり、下記式：

【0047】

【数1】

$$d_a = d_g \sqrt{\frac{\rho}{\chi \rho_0}} \quad (\text{方程式1})$$

【0048】

のように同じ速度で沈降する吸入粒子と単位密度(ρ_0)の球との間の等価性から導き出され、この式中、 d_g は体積相当の幾何学的直径であり、 ρ は粒子密度であり、 χ は動的形状係数である。従って、空気力学的挙動は、粒子の形状、密度および体積直径に依存し、高密度で小さい球形粒子は、より大きい粒子として空気力学的に振る舞い、下気道中では輸送され難い。様々なプロセスにより、粒子の体積直径および密度を減少させることにより、または粒子の形状係数を増加させることによって、 d_a を改善し得る。

【0049】

用語「質量メジアン空気力学的直径」(MMAD: mass median aerodynamic diameter) は、質量で粒子の50%がより大きく50%がより小さい浮遊粒子の質量メジアン空気力学的直径を指す。換言すると、MMADは、粒子質量の関数としての空気力学的粒度分布の中央値である。規定の空気力学的直径対空気力学的直径未満の質量の百分率は、対数的にプロットされている。対数正規分布の場合、MMADは、直線と50%累積パーセントとの交点と見なされる。計算方法も適用され得る。

【0050】

用語「体積加重メジアン直径 (volume weighted median diameter)」および「Dv50」は粒子の集団の直径を指し、この集団の半分は指定の値よりも上にあり、この集団の半分は、指定の値よりも下にある。

【0051】

本明細書で使用される場合、複数の項目、即ち構造要素、組成要素、および／または材料が、便宜上共通のリストで提示される場合がある。しかしながら、これらのリストは、このリスの各メンバーが別々の且つ唯一のメンバーとして個々に識別されるように解釈されるべきである。従って、そのようなリストの個々のメンバーは、反対の指示がない限り、共通グループ中での提示に単に基づいて同じリストの任意の他のメンバーの事実上の等価物として解釈されるべきではない。

【0052】

10

20

30

40

50

本明細書では、範囲形式で、濃度、量および他の数値データを表現し得るか、または提示し得る。そのような範囲形式は、単に便宜上および簡潔さのために使用されており、そのため、この範囲の限界として明示的に列挙された数値を含むように柔軟に解釈されるだけでなく、各数値および部分範囲が明示的に列挙されているかのように、全ての個々の数値またはこの範囲に含まれる部分範囲も含むように柔軟に解釈されるべきであることを理解しなければならない。例として、数値範囲「約 1 ～ 約 5」は、約 1 ～ 約 5 の明示的に列挙された値だけでなく、示された範囲内の個々の値および部分範囲も含むと解釈されるべきである。そのため、この数値範囲には、2、3 および 4 等の個々の値、ならびに 1 ～ 3、2 ～ 4 および 3 ～ 5 等の部分範囲、さらには 1、2、3、4 および 5 が個々に含まれる。

10

【0053】

これと同じ原則が、最小値または最大値として 1 つのみの数値を列挙している範囲に適用される。さらに、そのような解釈は、範囲の幅または説明されている特性に関係なく適用されるべきである。

【0054】

I I. 肺高血圧症を処置する方法

本明細書で提供されるのは、PAH および他の形態の PH の患者に肺標的療法を提供する方法であって、携帯型吸入器を介して最小限のオフターゲット曝露で肺血管床に血管拡張剤を到達させる方法である。本明細書で提供される吸入型薬剤は、良好な肺耐容能、および胃腸または全身の曝露がほとんどまたは全くないことを特徴とし、そのため、PRN (pro re nata; 状況に応じて) 使用に特に有利である。慢性維持療法に使用される全ての薬物が時間内に効力のピークおよびトラフを有することから、ならびに利益が持続する長時間作用型薬物であっても時間と共に効果の低下を経験することから、本明細書で開示された方法および組成物は、慢性維持療法が既に処方されている PH 患者に利益をもたらす。

20

【0055】

PH 用の PRN 投与型薬剤は、使用に好都合で携帯可能である場合には、患者が、短期間の機能を増強して（身体活動レベルを急激に改善して）、および運動耐容能を増強して、日々の活動（例えば、限定されないが日常生活の活動（ADL））を達成できるようにするのを容易に可能にするか、または他のより活発な活動を実施したいと望む場合に、短期間の機能および運動耐容能を増強するのを容易に可能にする。

30

【0056】

いくつかの実例では、慢性の背景療法に加えて、PRN 療法として（経口投与に対して）吸入により、より低い用量の薬物を自己投与すると、全身性副作用のリスクを最小限に抑えつつ、一日を通して時折急激に、患者の運動耐容能が改善される可能性がある。本明細書で提供される医薬品は、全身血圧の低下の一因となる体循環中の薬物濃度を最小限に抑えつつ、標的を肺および肺血管に効率的に定める。エアロゾル投与はまた、作用が迅速に発現し（静脈内注射に匹敵する）、このことは経口投与では概してもたらされない。

【0057】

吸入による血管拡張剤の PRN 投与は、背景療法の効力を増大させるための活性の増加の準備において、（経口投与または IV 投与に対して）薬物のより低い用量の自己投与により、日常生活の機能を最適化する機会を PH 患者に提供する。従って、PRN 治療薬は、患者の生活の質の指標ならびに日常の活動および機能の尺度を安全に且つ効果的に改善するための手段を提供する。

40

【0058】

この患者が肺疾患を併発している場合、血管拡張剤のエアロゾル投与により、全身（腸内もしくは非経口）送達または経口投与と関連することが多い換気／灌流ミスマッチも改善される。これにより、閉塞性および／または間質性の肺疾患の WHO グループ 3 患者では、PRN 血管拡張剤が安全に使用される。加えて、PRN 血管拡張剤と短期作用型気管支拡張剤との共投与により、気道閉塞の影響が軽減されて、呼吸困難が軽減されつつ最大

50

吸気量および心拍出量が改善される場合がある。

【0059】

本明細書で説明された方法は、肺高血圧症等の肺の状態の処置に有用である。この方法は概して、血管拡張剤の有効な量を、必要とする対象に投与することを含み、必要に応じて（PRN）携帯型吸入器を使用して、吸入により対象に血管拡張剤を投与する。本明細書で提供された肺高血圧症または他の肺障害の処置方法は概して、必要とする患者への吸入によるPRN方式での血管拡張剤（例えば、ホスホジエステラーゼ5阻害剤（PDE5i）または別の血管拡張剤）の送達を含む。同様に提供されるのは、そのような使用に適した低用量の血管拡張剤製剤である。血管拡張剤を製剤化し、この組成物を可能な限り低い有効用量で肺へと選択的に送達させ（全身薬物濃度が最小限に抑えられる）、最小限の量の薬物が口および喉にオフターゲットで送達され、この最小限の量の薬物は飲み込まれて、胃腸系により体循環に入り得る（オフターゲット送達）。より特異的に肺へと標的を定めた送達により、およびオフターゲット送達を最小限に抑えることにより、患者に送達される全用量を最小限に抑え得、薬物の局所肺濃度を最大化し得、且つ体循環中の肺の濃度を最小限に抑え得る。

【0060】

本明細書で開示された組成物および方法で処置される対象は、肺高血圧症または別の肺障害を有する。例えば、この対象は、肺動脈性肺高血圧症、間質性肺疾患、または両方を有し得る。いくつかの実例では、この対象は、WHOグループ1の肺動脈性肺高血圧症（PAH：pulmonary arterial hypertension）を有し得る。例えば、この対象は、突発性PAH（IPAH；WHOグループ1.1）または家族性／遺伝性PAH（FPAH；WHOグループ1.2）を有し得る。別の例では、この対象は、薬物または毒素により誘発されたWHOグループ1.3 PAHを有し得る。別の例では、この対象は、障害（例えば、結合組織疾患、ヒト免疫不全ウイルス（HIV：human immunodeficiency virus）感染、門脈圧亢進、先天性心疾患（CHD：congenital heart disease）、住血吸虫症、または慢性溶血性貧血）と関連するWHOグループ1.4 PAHを有し得る。別の例では、この対象は、肺静脈閉塞症（PVOD：pulmonary veno-occlusive disease）または肺毛細血管腫症（PCH：pulmonary capillary hemangiomatosis）と関連するWHOグループ1.6（またはWHOグループ1'）PAHを有し得る。いくつかの実例では、この対象は、肺疾患および／または低酸素血症に起因するグループ3肺高血圧症を有し得、例えば、慢性閉塞性肺疾患（COPD：chronic obstructive pulmonary disease）、間質性肺疾患（ILD：interstitial lung disease）（特発性肺線維症（IPF：idiopathic pulmonary fibrosis）等）、拘束性パターンと閉塞性パターンとが混在する他の肺疾患、および／または高地への慢性曝露を有し得る。別の例では、この対象は、WHOグループ4の慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH：chronic thromboembolic pulmonary hypertension）を有し得る。別の例では、この対象は、不明瞭な多因子メカニズムを伴うWHOグループ5の肺高血圧症を有し得、例えば、血液障害（例えば、骨髄増殖性疾患および脾臓摘出）、全身性障害（例えば、サルコイドーシス、肺ランゲルハンス細胞の組織球増殖症、リンパ脈管筋腫症、神経線維腫症、血管炎）、代謝性障害（例えば、グリコーゲン貯蔵障害、ゴーシェ病、甲状腺障害）、ならびに他の状態、例えば、腫瘍閉塞、線維化縦隔炎、透析での慢性腎不全を有し得る。

【0061】

患者の生活の質は、この患者の、彼または彼女のニーズを満たす能力（ability）および能力（capacity）に応じて改善する。本明細書で説明されているのは、特定の活動（例えば、洗濯を行なうこと、子供と遊ぶこと、または店もしくはコンサートに行くこと）を実施するために患者が「血行力学的ブースト」を必要とを感じる場合に投与されるように設計されている、薬物／装置の組合わせ製品である。この製品は、既存の背

景療法に加えた場合に、運動耐容能、身体活動レベルおよび症状の急激な改善を通じて患者の生活の質を改善し得る。本明細書で開示されたPRN剤形は、下記のような、満たされていない患者のニーズと一致するように設計されている：より好都合な投与スケジュール；作用の迅速な発現；作用の適切な持続時間；現在の維持療法と比較して優れた安全性および耐容性プロファイル；ならびに毎日の処置負担が低い、非侵襲的、携帯可能、且つ好都合な送達システム。

【0062】

本製品および本方法は、厳密な処置レジメンなしに用量投与を提供する。さらに、「必要に応じて」使用されるように設計された薬剤は、慢性薬物療法レジメンをあまり厳守しない患者を、またはたとえ完全に遵守していても、処置レジメンの結果として一日の様々な時点で運動耐容能に欠陥がある患者を、大いに後押しし得る。これに関して、PRN治療薬は、投与し忘れていた患者が、この患者の予定された処置レジメンを維持するのを可能にしつつ、この患者の症状を軽減し得るか、または別の方法で改善し得る。PRN治療薬の使用により、スキップされた用量についての投薬カウンセリングが単純化され得、例えば、投与し忘れた場合には、患者は、PRN治療薬の用量を投与し、次いでこの患者の慢性薬物療法の通常の処置スケジュールを再開するように助言され得る。

10

【0063】

PRN剤形を投与すると、患者はすぐに症状の軽減を感じ始め、場合によっては、軽減は基本的に直ちに感じられる。本明細書で提供されるPRN剤形は作用の迅速な発現を有し、15分未満で循環中における薬物の最大濃度が達成され、例えば、10分未満または5分未満で達成される。さらに、薬学的効果（例えば、血行動態の改善、ガス交換、および症状の改善）は30分未満で生じ、投与後15分または10分以下で改善が測定可能である。本明細書で説明されているように、吸入による血管拡張剤の投与は、血管拡張剤に関する $t_{\text{最大}}$ 値が1時間をはるかに下回る迅速な作用の発現をもたらす。例えば、吸入されたバルデナフィルは、肺内投与後2分以下の $t_{\text{最大}}$ を有する。対照的に、一般的な経口血管拡張剤の $t_{\text{最大}}$ 値は典型的には、2～8時間の範囲である。静脈内注射剤は、循環中における即時薬物レベルをもたらすが、PRN治療薬としてはあまり適切ではなく、なぜならば、用量送達が非常に侵襲的であり、重大な有害事象を引き起こす高い全身薬物レベルを生じ、且つこの処置は、複雑なポンプシステムを使用することなく必要に応じて患者により投与されるには不便だからである。

20

30

【0064】

重要なことに、本明細書で開示されたPRN治療薬により、標的の活動を完了するのに十分長い持続時間にわたり、症状が軽減され、運動耐容能が改善される。一般に、作用の持続時間は少なくとも1時間であり、2時間超にまで、3時間超にまで、またはより長い期間にまで及ぶ。

【0065】

本明細書で開示されたPRN治療薬は、安全性および耐容性の問題を最小限に抑えるために、薬物のオフターゲット送達（例えば、胃腸送達および全身送達）を最小限に抑えつつ、肺動脈に送達される薬物の量を最大化する。肺に標的を定めた送達は、経口吸入によるエアロゾルの投与により最大化される。優れた有害事象プロファイルは、本薬物が背景療法に加えて投与されることを考慮すると、PRN治療薬の特に重要な利点である。注射剤は、高い全身性薬物レベルおよびPRN投与にあまり適さなくなる重大な有害事象を引き起こす。

40

【0066】

A. 活性剤

本明細書で開示された血管拡張剤の治療標的は、肺動脈内のおよび肺細動脈内の平滑筋細胞である。PRN治療薬の主要な目標は、安全性および耐容性の問題を最小限に抑えるために、薬物を飲み込んだ口および喉への薬物のオフターゲット送達を最小限に抑えつつ、肺動脈に送達される薬物を最大化することである。吸入治療薬の場合、肺へのターゲティングの改善は、肺へのより効果的な薬物送達により達成されるだけでなく、送達される

50

薬物の合理的な設計および／または選択によっても達成される。

【0067】

肺へのターゲティングに焦点を当てたPRN治療薬の主要な目標は、経口治療薬とは正反対である。経口投与される治療薬の場合、この目標は、体循環中における薬物の濃度を最大化して維持することである。このことは、経口バイオアベイラビリティを最大化し、次いでタンパク質結合および全身クリアランスを最小限に抑えることにより「遊離」薬物の全身濃度を維持することによって達成される。対照的に、肺PRN治療薬は、レセプターへの結合時間を延ばすことにより、上皮被覆液 (epithelial lining fluid) への薬物の溶解を遅延させることにより、または制御放出剤形 (例えばリポソーム) を開発することにより、肺中での滞留時間を最大化しようとする。体循環へと吸収されると、この目標は、可能な限り早く薬物を除去することにより、および／または血漿タンパク質に結合させることにより、全身性効果を最小限に抑えることである。さらに、経口バイオアベイラビリティを最小限に抑えることは、吸入後に上気道中に沈着する薬物から生じる薬物の全身レベルを最小限に抑えるためにも重要である。

10

【0068】

好ましい実施形態では、本血管拡張剤は、細胞膜を横切る迅速な吸収を促進するために、オクタノール-水分配係数がゼロを超える (即ち、 $\log P > 0$) 親油性である。いくつかの実施形態では、本血管拡張剤は、20%未満の経口バイオアベイラビリティを示す。いくつかの実施形態では、本血管拡張剤は、90%超の、体循環路中におけるタンパク質結合を示す。いくつかの実施形態では、本血管拡張剤は、6時間未満の、体循環路中における半減期を示す。いくつかの実施形態では、本血管拡張剤は、30分超の、肺動脈中における標的レセプター上での半減期を示す。

20

【0069】

上記で説明したように、経口送達 PRN 血管拡張剤療法に不利であり、経口投与と関連する遅い吸収時間に起因して、体循環中におけるピーク濃度までの時間は一般に1時間を超え、はるかに長いことが多い。経口治療薬の遅い吸収時間は、初回通過効果が大きいことに主に起因する。対照的に、小分子薬は一般に、肺投与後に体循環へと迅速に吸収される。親油性薬物 ($\log P > 0$) は、細胞間経路を介した吸収に特に有利であり、吸収時間は約1分であるが、オクタノール-水分配係数がゼロ未満 (即ち $\log P < 0$) の親水性薬物は典型的には、傍細胞経路を介して肺を通じて吸収され、吸収時間は約1時間である。例えば、吸入されたバルデナフィル ($\log P = 1.4$) は、肺投与後に2分以下の $t_{\text{最大}}$ (試験した最初の時点でのピーク) を有する。そのため、ある特定の実施形態では、バルデナフィルおよび他の好ましい血管拡張剤 (シルデナフィル、 $\log P = 1.9$; タダラフィル、 $\log P = 1.7$; アバナフィル、 $\log P = 2.6$; エボプロステノール、 $\log P = 2.9$; イロprost、 $\log P = 4.8$; トレプロスチニル、 $\log P = 4.1$; ボセンタン、 $\log P = 3.7$) は、肺の上皮膜および血管内皮を迅速に横断して肺動脈に達し得る。

30

【0070】

肺中での滞留時間は、レセプターへの結合時間が長い活性剤を選択することにより最大化され得る。PDE5阻害剤の場合、シルデナフィルは、ちょうど3分の、PDE酵素上の触媒部位での半減期を有し、タダラフィルは7分である。対照的に、バルデナフィルは約2時間の半減期を有する。運動耐容能および数時間かかるPRN療法の症状の急性の改善への要望を考慮すると、レセプター上でのバルデナフィルの2時間半減期は特に有利である。バルデナフィルのレセプターへの強い結合は、バルデナフィルの全身濃度が治療レベル以下である場合であっても、効果が所望の持続期間にわたり維持されることを確実にする。

40

【0071】

PHの処置のために現在市販されている他の血管拡張剤のほとんど (例えば、プロスタサイクリン、PDE5i) はレセプターへの結合時間が短く、そのため、作用の所望の持続期間にわたり全身薬物レベルを治療レベルで維持することが必要とされる。この状況下

50

において体循環で必要とされるより高い薬物レベルは、有害事象の可能性を高める。好ましい実施形態では、本血管拡張剤はバルデナフィルであり、バルデナフィルは、PDE5 酵素上の触媒結合部位への結合時間が長い。

【0072】

体循環に吸収されると、薬物を可能な限り速く除去することを確実にすることにより、および／または血漿タンパク質に結合させることにより、全身性効果を最小限に抑え得る。吸入された治療薬の場合、上気道で沈着した薬物は飲み込まれ、最終的には、オフターゲット効果を引き起こし得る体循環に吸収される。従って、経口バイオアベイラビリティが低い（最低である）活性剤を選択することにより、全身性の薬物レベルを最小限に抑え得る。血漿タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン、 α -グロブリン、 β -グロブリン、免疫グロブリン）が強く結合する活性剤を選択することにより、オフターゲット効果も最小限に抑え得る。これらの考察は、経口投与により送達される治療薬と著しく対照的である。経口投与される治療薬の場合、目標は、体循環中における薬物の濃度を最大化して維持することである。このことは、経口バイオアベイラビリティを最大化し、次いでタンパク質結合およびクリアランス速度を最小限に抑えることにより「遊離」薬物の全身濃度を維持することによって達成される。血管拡張剤の様々なクラスの全てが、体循環路中において広範なタンパク質結合を示し（シルデナフィル（96%）、タダラフィル（94%）、バルデナフィル（93~95%）、アバナフィル（99%）、セレキシパグ（>99%）、ボセンタン（98%）およびマシテンタン（>99%））、そのため、これらは全て、PRN治療薬としての使用に関して有利である。血管拡張剤の多くはまた、経口バイオアベイラビリティも低く（例えば、バルデナフィル（15%）およびトレプロスチニル（18%））、そのため、これらは、PRN治療薬としての使用に関して特に適している。

10

20

【0073】

いくつかの実例では、吸入型PDE5阻害剤等の血管拡張剤のPRN使用は、患者が、PHを処置するために、併用療法で同時に複数種の経口薬または経口薬とIV送達薬もしくは皮下送達薬とを服用する場合にも有利である。吸入型血管拡張剤に起因する、より低い全身血中レベルは、低酸素症のリスクを最小限に抑えつつ、併用療法レジメンに加えて服用する場合には、経口血管拡張剤と比較して、副作用プロファイルにほとんど付け加えることなく治療の投与安全性を増加させる。

30

【0074】

関連する実施形態では、対象に第2の薬物の有効な量を投与することをさらに含む方法が提供される。いくつかの実例では、この第2の薬物は、作用機序が異なる血管拡張剤であり得る。そのような薬物は、肺高血圧症の処置のために吸入により組み合わせて送達される場合に、相補的にまたは相乗的に有益な効果を局所的に有し得る。例えば、第1の薬物がPDE5阻害剤である場合には、第2の薬物は、少なくとも1種の可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤、プロスタサイクリン、プロスタサイクリン類似体、プロスタサイクリンレセプターアゴニスト、またはこれらの組み合わせを含み得る。

【0075】

例えば、これらの薬物を組み合わせて投与し得、各薬物を別々に製剤化して投与するか、あるいは、これらの薬物を、固定された用量の組み合わせで共製剤化し得る。現在では、全身性低血圧に関する懸念に起因して、PDE5iおよびsGCSの共投与は禁忌である。ある特定の実施形態では、PRN PDE5iに対する選択性の改善により、これらの薬物の共投与が可能となり得る。

40

【0076】

吸入型血管拡張剤と吸入型気管支拡張剤（ β_2 -アゴニストまたは抗コリン薬のいずれか）との固定された用量の組み合わせを投与することも有利であり得る。これらの製剤は、PH患者の呼吸困難の軽減および症状の改善で相乗的な利益を有すると期待される。特に好ましい気管支拡張剤は、ペアとなる血管拡張剤と一致する薬物動態学的特性および薬力学的特性を有するものである。特に好ましいのは、短期作用型気管支拡張剤（例えば、ア

50

ルブテロールおよびイプラトロピウム)である。

【0077】

1. PDE5阻害剤

ホスホジエステラーゼ5型阻害剤(PDE5i)は、環状グアノシンーリン酸(cGMP)の分解に関与するホスホジエステラーゼ5型(PDE5)酵素を阻害する。肺動脈性肺高血圧症は、血管内皮による一酸化窒素(NO)の放出障害、およびその結果として生じる肺血管平滑筋中におけるcGMP濃度の減少と関連する。PDE5は、肺血管系での優性なホスホジエステラーゼである。PDE5阻害剤によるPDE5の阻害によってcGMPの濃度が増加し、その結果、肺血管の平滑筋細胞が弛緩し、且つ肺血管床が血管拡張する。本発明での使用に適したPDE5iクラスの薬物として、シルденаフィル、タダラフィル、バルденаフィル、アバナフィル、ベンズアミデナフィル(benzamidenafil)、ロデナフィル(lodenafil)、ミロデナフィル(miroadenafil)、ウデナフィル、ザプリナスト、および同類のものが挙げられる。シルденаフィルおよびタダラフィルは、PAHの処置での使用に関してアメリカ食品医薬品局により承認されている。

【0078】

いくつかの実施形態では、このPDE5i薬は、ピラゾロピリミジノン、ピリアジノ(ピリド)インドール、アザプリノン、アミノ(ベンジルアミノ)ピリミジンカルボキサミド、およびイミダゾトリアジノンから選択される。シルденаフィル(即ち、1-[[3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル]-4-メチルピペラジンおよびその塩(例えばクエン酸塩))、ならびに他のピラゾロピリミジノンが、例えば米国特許第5,250,534号明細書;同第5,346,901号明細書;および同第5,719,283号明細書で説明されており、これらは、その全体が参照に本明細書に組み込まれる。タダラフィル(即ち、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-ピラジノ[1',2':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオンまたはその塩)、および他のピラジノ(ピリド)インドールが、例えば米国特許第5,859,006号明細書;同第6,140,329号明細書;同第6,821,975号明細書;同第6,943,166号明細書;および同第7,182,958号明細書で説明されており、これらは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。ザプリナスト(即ち、5-(2-プロポキシフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7(4H)-オンまたはその塩)、および他のアザプリノンは、例えば米国特許第3,987,160号明細書および同第4,039,544号明細書で説明されており、これらは、その全体が参照により組み込まれる。アバナフィル(即ち、(S)-4-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]-2-[2-(ヒドロキシメチル)-1-ピロリジニル]-N-(2-ピリミジニルメチル)-5-ピリミジンカルボキサミドまたはその塩)、および他のアミノ(ベンジルアミノ)ピリミジンカルボキサミドは、例えば米国特許第6,656,935号明細書および同第7,501,409号明細書で説明されており、これらは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、このPDE5i薬は、シルденаフィル、タダラフィル、ザプリナスト、アバナフィル、およびバルденаフィルから選択される。

【0079】

好ましい実施形態では、PDE5i薬は、バルденаフィル(即ち、1-[[3-(1,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-プロピルイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル]-4-エチルピペラジンまたはその薬学的に許容される塩(例えば一塩酸塩)である。バルденаフィルおよび他の2-フェニル置換イミダゾトリアジノンは、例えば、米国特許第6,890,922号明細書;同第7,122,540号明細書;同第7,314,871号明細書;同第7,704,999号明細書;および同第7,696,206号明細書で説明されてお

り、これらは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。バルデナフィルは、5 mgの用量にてPAHのヒト患者において安全であり且つ有効であることが分かっており、1日当たり2回（b. i. d.）経口投与される（ジン（Jing）著、2009年；ジン（Jing）著、2011年）。バルデナフィルは、吸入剤としての使用に関してシルデナフィルおよびタダラフィルよりも優れた特徴を有することが分かっており、乾燥散剤へと製剤化されて、国際公開第2015/089105号パンフレットおよび米国特許出願第2016/0317542号明細書（これらは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）で説明されているようなドライパウダー吸入器により送達されている。バルデナフィルは、勃起不全の研究において、正常な患者に吸入されて十分に耐受性が示されていることが報告されている（ベリー（Berry）著、2009年；ベリー（Berry）著、2016年）。

10

【0080】

2. sGC刺激剤

いくつかの実施形態では、本血管拡張剤はsGC刺激剤であり得る。このsGC刺激剤は、ヘテロアリアル融合ピラゾール（例えばリオシグアト（即ち、メチル4, 6-ジアミノ-2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イル]-5-ピリミジニル（メチル）カルバメートまたはその塩）であり得る。リオシグアトおよび他のヘテロアリアル融合ピラゾールは、例えば米国特許第6, 743, 798号明細書および同第7, 173, 037号明細書で説明されている。

【0081】

グアニル酸シクラーゼ刺激剤（sGCS）は、心肺系の酵素であり且つ一酸化窒素（NO）のレセプターである可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）に作用する。NOがsGCに結合すると、この酵素は、シグナル伝達分子である環状グアノシンリン酸（cGMP）の合成を触媒する。細胞内cGMPは、血管緊張、増殖、線維化および炎症に影響を及ぼすプロセスの調節において重要な役割を果たす。肺高血圧症は、内皮機能障害、一酸化窒素の合成障害、およびNO-sGC-cGMP経路の不十分な刺激を伴う。例示的なsGCSはリオシグアトである。リオシグアトは下記の二重の作用機序を有し、リオシグアトは、NO-sGC結合を安定化させることによりsGCを内在性NOに感作させ、同様に、NOとは無関係に、異なる結合部位を介してsGCを直接刺激する。リオシグアトはNO-sGC-cGMP経路を刺激し、後の血管拡張を伴うcGMA Pの生成の増加を引き起こす。

20

30

【0082】

sGC薬の有効性は、環状GMPの生成に関連している。GMPは、ホスホジエステラーゼ（ホスホジエステラーゼの中でも肺中で最も一般的なものは、ホスホジエステラーゼ-5（PDE5）である）により、肺中で分解される。PDE5の阻害は環状GMPの作用を増強し、これは、PAHの処置に承認されている全ての経口PDE5 i薬（例えば、タダラフィルおよびシルデナフィル）の作用機序である。しかしながら、同時に服用すると、これらの薬物の全身性効果により、深刻な症候性低血圧が引き起こされる。説明した方法では、PDE5 iの効果（従って環状GMPの増強）は、吸入送達経路を介して肺に選択的に投与することにより肺血管床に限定され、血管拡張剤効果は増強され得る。この処置は、PAH患者およびCTEPH患者の両方に利益を与えるだろう。重要なことに、リオシグアトは、可溶性グアニル酸シクラーゼをNO依存性様式およびNO非依存性様式の両方で活性化させるが、このリオシグアトの作用は、ホスホジエステラーゼ5の阻害により増強されるはずである。全身性低血圧のリスクにより、経口sGCおよび経口PDE5 iは、推奨経口用量での同時服用が禁忌である。いくつかの実例では、これらの薬物は、いずれかの薬物の経口用量濃度の1/10~1/20またはより低い用量で、吸入により同時にまたは連続的に送達され、それにより相乗効果が生じ、（環状GMPを増加させるsGCSにより）より多くのcGMPが利用可能となり、PDE5 iにより、（PDE5 iによる）cGMPの分解が予防される。結果として、肺血管系における後の血管平滑筋の弛緩が、単剤療法として服用されるいずれかの薬物のより低い濃度で起こり得る。同

40

50

様の相乗活性が、他の薬物の組合わせによっても同様に企図される。一般に、両方の薬物が吸入される場合には、経口送達経路またはI V送達経路または皮下送達経路を介して服用される場合と比較して、これらの薬物のさらに低い用量が必要とされる。

【0083】

3. プロスタサイクリンおよびプロスタサイクリン類似体

別の例では、本血管拡張剤は、エポプロステノール（即ち、(5Z, 9α, 11α, 13E, 15S) - 6, 9-エポキシ-11, 15-ジヒドロキシプロスター-5, 13-ジエン-1-オイック酸）とも称される、天然に存在するプロスタグランジンであるプロスタサイクリンであり得る。エポプロステノールおよび関連する化合物が、例えば米国特許第4, 883, 810号明細書；同第4, 883, 812号明細書；同第8, 318, 802号明細書；および同第8, 598, 227号明細書で説明されており、これらは、その全体が参照に本明細書に組み込まれる。

10

【0084】

別の例では、本血管拡張剤はプロスタサイクリン類似体であり得る。このプロスタサイクリン類似体は、ベンジンデンプロスタグランジン (benz indene prostaglandin)（例えば、トレプロスチニル（即ち、(1R, 2R, 3aS, 9aS) - [[2, 3, 3a, 4, 9, 9a-ヘキサヒドロ-2-ヒドロキシ-1-[(3S) - 3-ヒドロキシオクチル] - 1H-ベンズ[f]インデン-5-イル]オキシ]酢酸またはその塩））であり得る。トレプロスチニル (Tresprostini l) および他のベンジンデンプロスタグランジンが、例えば米国特許第4, 306, 075号明細書；同第6, 521, 212号明細書；同第6, 756, 033号明細書；同第6, 765, 117号明細書；同第8, 497, 393号明細書；同第9, 339, 507号明細書；同第9, 358, 240号明細書；同第9, 593, 066号明細書；および同第9, 604, 901号明細書で説明されており、これらは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0085】

このプロスタサイクリン類似体は、アルキン部分を含むアセチレンプロスタサイクリン類似体であり得、例えば、イロプロスト（即ち、(E) - (3aS, 4R, 5R, 6aS) - ヘキサヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[(E) - (3S, 4RS) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-6-インイル] - Δ² (1H), Δ - ペンタレン吉草酸もしくはその塩（例えばナトリウム塩）、またはベラプロスト（即ち、2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-1- (3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-6-イン-1-イル) - 1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-5-ブタン酸もしくはその塩））であり得る。イロプロスト、ベラプロスト、および他のアセチレンプロスタサイクリン類似体が、例えば米国特許第4, 474, 802号明細書；同第5, 124, 267号明細書で説明されている。

30

【0086】

4. プロスタサイクリンレセプターアゴニスト

別の例では、本血管拡張剤はプロスタサイクリンレセプターアゴニストであり得る。このプロスタサイクリンレセプターアゴニストは、ジフェニルピラジン（例えば、セレキシパグ（即ち、2- {4- [(5, 6-ジフェニルピラジン-2-イル) (イソプロピル) アミノ] ブトキシ} - N- (メチルスルホニル) アセトアミド) またはその塩））であり得る。セレキシパグおよび他のジフェニルピラジンが、例えば米国特許第7, 205, 302号明細書；同第8, 791, 122号明細書；同第9, 173, 881号明細書；および同第9, 284, 280号明細書で説明されており、これらは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。このプロスタサイクリンレセプターアゴニストは、ピリドピラジン（例えば、QCC374（即ち、7, 8-ジヒドロ-2, 3-ビス (4-メチルフェニル) -ピリド[2, 3-b]ピラジン-5 (6H) -ヘブタン酸またはその塩））であり得る。QCC374および他のピリドピラジンが、例えば米国特許第8, 754, 085号明細書および同第9, 132, 127号明細書で説明されており、これらは、その全

40

50

体が参照により本明細書に組み込まれる。このプロスタサイクリンレセプターアゴニストは、シクロヘキサン誘導体（例えば、ラリネパグ（ralinepag）（即ち、2-[[trans-4-[[[（4-クロロフェニル）フェニルアミノ]カルボニル]オキシ]メチル]-シクロヘキシル]メトキシ]酢酸またはその塩））であり得る。ラリネパグおよび他のシクロヘキサン誘導体は、例えば、米国特許第8,895,776号明細書および国際公開第2011/037613号パンフレットで説明されており、これらは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0087】

5. 気管支拡張剤

本明細書で提供される組成物および方法では、気管支拡張剤（例えば、ベータアゴニストおよび抗コリン薬）も使用し得る。いくつかの実施形態では、肺高血圧症を処置する方法は、血管拡張剤と、短期作用型ベータアゴニスト、長期作用型ベータアゴニスト、短期作用型抗コリン薬、および長期作用型抗コリン薬からなる群から選択される1種または複数種の気管支拡張剤とを投与することを含む。短期作用型ベータアゴニストの例として、アルブテロール、レブアルブテロール、ピルブテロール、テルブタリン、およびメタプロテラノール（metaproteranol）が挙げられるがこれらに限定されない。長期作用型ベータアゴニストとして、ホルモテロール、サルメテロール、ビランテロール、インダカテロール、バンブテロール、クレブテロール、およびオラダテロール（oladaterol）が挙げられるがこれらに限定されない。短期作用型抗コリン薬として、イプラトロピウムが挙げられるがこれに限定されない。長期作用型抗コリン薬として、チオトロピウム、グリコピロレート、アクリジニウム、およびウメクリジニウムが挙げられるがこれらに限定されない。

【0088】

B. 投与

本方法では、患者が身体運動（例えば、運動、散歩、買い物、または他の活動）を予期している場合に、この対象は、吸入により、血管拡張剤（例えばPDE5i薬）を単独でまたは第2の薬物（共製剤化されているか、または別々に包装されている）と組み合わせて含むPRN製剤を投与する。典型的には、この患者は、そのような活動を始める2〜30分前に、この製剤を投与する。この患者は、この患者が服用しているあらゆる慢性治療薬に加えて、この用量を投与する。血管拡張剤または上記で説明した薬物の組合わせの用量は、この患者が服用しているベースラインの薬物レジメンに重大な付加的副作用を引き起こさないように十分に低いはずであるが、少なくとも30分から最大6時間にわたり肺血管を一時的に拡張させるのには十分であり、患者が運動耐容能を増強して所望するADLを完了させることを可能にする。

【0089】

いくつかの実施形態では、本PRN治療薬は、0.1〜5.0mg（例えば0.15〜0.5mg）の名目上の用量範囲で、PDE5阻害剤、sGC刺激剤、プロスタサイクリン、プロスタサイクリン類似体、およびプロスタサイクリンレセプター類似体（上記した具体的な物質のうちのいずれかを含む）からなる群から選択される1種または複数種の活性剤を含む。いくつかの実施形態では、本PRN治療薬は、0.02〜1.0mg（例えば0.04〜0.1mg）の名目上の用量範囲で、PDE5阻害剤、sGC刺激剤、プロスタサイクリン、プロスタサイクリン類似体、およびプロスタサイクリンレセプター類似体（上記した具体的な物質のうちのいずれかを含む）からなる群から選択される1種または複数種の活性剤を含む。非限定的な例として、担体ベースの製剤で製剤化されてカプセルベースのドライパウダー吸入器で送達される吸入型PRN治療薬に関するバルデナフィル（塩基形態）の名目上の用量は典型的には、約0.1mg〜約2.0mg（例えば0.15〜0.50mg）の範囲である。充填質量は典型的には12.5mg〜25mgである。カプセルベースのドライパウダー吸入器による、バルデナフィルの担体ベース組成物の放出用量は典型的には、名目上の用量の70%超（例えば、名目上の用量の80%超）である。非限定的な例として、担体ベースの製剤で製剤化されてカプセルベースのドライ

パウダー吸入器で送達される吸入型 P R N 治療薬に関するトレプロスチニルまたは Q C C 3 7 4 の名目上の用量は典型的には、約 0. 0 2 m g ～ 約 1. 0 m g （例えば 0. 0 4 ～ 0. 1 0 m g ）の範囲である。

【0090】

本開示の別の態様では、微粉化薬物および担体を含む薬物組成物の総肺用量（T L D : t o t a l l u n g d o s e ）は、送達用量の 2 0 % 超であり、例えば、送達用量の 3 5 % 超であり、送達用量の 4 0 % 超であり、送達用量の 5 0 % 超であり、送達用量の 6 0 % 超であり、またはより高い。いくつかの実例では、この組成物の T L D は、送達用量の少なくとも 2 5 % 、 3 0 % 、 3 5 % 、 4 0 % 、 4 5 % 、 5 0 % 、 5 5 % 、 6 0 % 、 6 5 % 、 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 5 % または 9 9 % である。いくつかの実例では、この組成物の T L D は、送達用量の少なくとも 2 5 % 、 3 0 % 、 3 5 % 、 4 0 % 、 4 5 % 、 5 0 % 、 5 5 % または 6 0 % である。4 k P a の吸入装置を横切る圧力低下でアルベルタ理想化咽喉（A I T : A l b e r t a I d e a l i z e d T h r o a t ）モデルを使用して、総肺用量を決定し得る。この A I T モデルは、T L D に関して優れたインピトロからインピボへの相関をもたらすことが実証されている。例えば、デハン（D e H a a n ）著、2 0 0 4 年；フィンリー（F i n l a y ）著、2 0 1 0 年；オルソン（O l s s o n ）著、2 0 1 3 年；デルバディア（D e l v a d i a ）著、2 0 1 3 ；ウィーズ（W e e r s ）著、2 0 1 5 年を参照されたい。現在市販されているラクトースブレンド組成物（力制御剤を含まない）は、薬物および送達装置の性質に応じて、5 % ～ 4 0 % の T L D を有する。肺ターゲティングの改善と相関する T L D の改善により、用量が減少し、全身送達に寄与する胃腸吸収が最小限に抑えられる。

【0091】

いくつかの実施形態では、携帯型ドライパウダー吸入器により投与されるバルデナフィルの担体ベースの組成物が提供され、総肺用量（T L D ）は、放出用量の 3 5 % （重量／重量）超（例えば、放出用量の 4 0 % （重量／重量）超、または放出用量の 5 0 % （重量／重量）超）である。

【0092】

いくつかの実施形態では、携帯型ドライパウダー吸入器により投与される、添加された力剤を含むバルデナフィルの担体ベースの組成物が提供され、総肺用量（T L D ）は、放出用量の 4 0 % （重量／重量）超（例えば放出用量の 5 0 重量／重量% 超）である。

【0093】

別の非限定的な例として、バルデナフィルの低密度人工粒子製剤は、約 1 m g ～ 約 1 0 m g （例えば 3 m g ）の範囲の充填質量、約 8 0 % ～ 約 9 5 % （例えば 9 0 % 超）の範囲の放出用量を有し得る。低密度人工粒子製剤の T L D は、担体ベースの製剤と比べて 2 倍高い（または多い）ことがあり得、同一のカプセルベースの吸入器による担体ベースの製剤と比べて 2 倍低い（または少ない）名目上の用量がもたらされる。

【0094】

別の非限定的な例として、溶液ベースの製剤として製剤化されて携帯型スマートミスト吸入器により送達される吸入型 P R N 治療薬に関するトレプロスチニルの名目上の用量は典型的には、約 1 0 μ g ～ 約 1 0 0 μ g （例えば 2 0 ～ 5 0 μ g ）の範囲である。このスマートミスト吸入器内の計量体積は約 1 0 ～ 2 0 μ L であり、溶解トレプロスチニル濃度は最大 1 0 m g / m l である。

【0095】

いくつかの実例では、そのような組合わせ製剤および処置方法での各薬物に、経口血管拡張剤（例えば経口 P D E 5 i 薬）または他の薬物に概して使用される経口用量の 1 / 1 0 ～ 1 / 5 0 またはより少ない用量を使用し得る。このような低用量は、肺を介して送達された場合には、同じくらい効果的であり得るか、またはより効果的であり得、特に、これらの作用機序が相乗的である場合には、副作用がより少なくなり得る。薬物が混合物として共製剤化されるかまたは別々に製剤化されて包装されるかにかかわらず、そのような用量が望ましい。

【0096】

いくつかの実例では、本明細書で説明された肺高血圧症または他の肺疾患のヒト患者において効力を達成するのに必要とされる吸入用量は、経口用量の約 $1/10 \sim 1/50$ であり得る。製剤は、この製剤の $5 \sim 20 \text{ mg}$ またはより高い充填質量を有するように包装され得る。様々な異なる投与量の製剤（例えば、肺に送達される PDE5i の活性剤の $0.01 \text{ mg} \sim 5 \text{ mg}$ の吸入投与量を有する製剤）が企図される。いくつかの実例では、第2の薬物は sGCs 薬である場合、この製剤は、肺に送達された活性 sGCs 薬の $0.001 \text{ mg} \sim 0.5 \text{ mg}$ の sGCs 吸入用量を有し得る。

【0097】

例えば、本 PDE5i の吸入用量は、 $0.01 \text{ mg} \sim 0.5 \text{ mg}$ 、 $0.01 \text{ mg} \sim 1 \text{ mg}$ 、 $0.01 \text{ mg} \sim 2 \text{ mg}$ 、 $0.025 \text{ mg} \sim 0.5 \text{ mg}$ 、 $0.025 \text{ mg} \sim 1 \text{ mg}$ 、 $0.025 \text{ mg} \sim 2 \text{ mg}$ 、 $0.05 \text{ mg} \sim 0.5 \text{ mg}$ 、 $0.05 \text{ mg} \sim 1 \text{ mg}$ 、 $0.05 \text{ mg} \sim 2 \text{ mg}$ 、 $0.075 \text{ mg} \sim 0.5 \text{ mg}$ 、 $0.075 \text{ mg} \sim 1 \text{ mg}$ 、 $0.075 \text{ mg} \sim 2 \text{ mg}$ 、 $0.1 \text{ mg} \sim 0.25 \text{ mg}$ 、 $0.1 \text{ mg} \sim 0.5 \text{ mg}$ 、 $0.1 \text{ mg} \sim 1 \text{ mg}$ 、 $0.1 \text{ mg} \sim 2 \text{ mg}$ 、 $0.1 \text{ mg} \sim 3 \text{ mg}$ 、 $0.1 \text{ mg} \sim 4 \text{ mg}$ 、 $0.25 \text{ mg} \sim 0.5 \text{ mg}$ 、 $0.25 \text{ mg} \sim 0.75 \text{ mg}$ 、 $0.25 \text{ mg} \sim 1 \text{ mg}$ 、 $0.25 \text{ mg} \sim 1.5 \text{ mg}$ 、 $0.25 \text{ mg} \sim 2 \text{ mg}$ 、 $0.25 \text{ mg} \sim 3 \text{ mg}$ 、 $0.25 \text{ mg} \sim 4 \text{ mg}$ 、 $0.5 \text{ mg} \sim 0.75 \text{ mg}$ 、 $0.5 \text{ mg} \sim 1 \text{ mg}$ 、 $0.5 \text{ mg} \sim 2 \text{ mg}$ 、 $0.5 \text{ mg} \sim 1 \text{ mg}$ 、 $0.5 \text{ mg} \sim 2 \text{ mg}$ 、 $0.5 \text{ mg} \sim 3 \text{ mg}$ 、 $0.5 \text{ mg} \sim 4 \text{ mg}$ 、 $0.75 \text{ mg} \sim 1 \text{ mg}$ 、 $0.75 \text{ mg} \sim 2 \text{ mg}$ 、 $0.75 \text{ mg} \sim 3 \text{ mg}$ 、 $0.75 \text{ mg} \sim 4 \text{ mg}$ 、 $1 \text{ mg} \sim 1.5 \text{ mg}$ 、 $1 \text{ mg} \sim 2 \text{ mg}$ 、 $1 \text{ mg} \sim 2.5 \text{ mg}$ 、 $1 \text{ mg} \sim 3 \text{ mg}$ 、 $1 \text{ mg} \sim 3.5 \text{ mg}$ 、 $1 \text{ mg} \sim 4 \text{ mg}$ 、 $2 \text{ mg} \sim 3 \text{ mg}$ 、 $2 \text{ mg} \sim 4 \text{ mg}$ 、 $0.5 \text{ mg} \sim 4.5 \text{ mg}$ 、 $2 \text{ mg} \sim 5 \text{ mg}$ の範囲、およびこれらの範囲の 25% 内の用量であり得る。いくつかのそのような実施形態では、この PDE5i 薬はバルデナフィルである。

【0098】

いくつかの実例では、本 PDE5i 組成物は、 0.01 mg 、 0.25 mg 、 0.05 mg 、 0.075 mg 、 0.1 mg 、 0.125 mg 、 0.15 mg 、 0.175 mg 、 0.2 mg 、 0.225 mg 、 0.25 mg 、 0.275 mg 、 0.3 mg 、 0.325 mg 、 0.35 mg 、 0.375 mg 、 0.4 mg 、 0.425 mg 、 0.45 mg 、 0.5 mg 、 0.525 mg 、 0.55 mg 、 0.575 mg 、 0.6 mg 、 0.625 mg 、 0.65 mg 、 0.675 mg 、 0.7 mg 、 0.725 mg 、 0.75 mg 、 0.775 mg 、 0.8 mg 、 0.825 mg 、 0.85 mg 、 0.875 mg 、 0.9 mg 、 0.925 mg 、 0.95 mg 、 0.975 mg 、 1.0 mg 、 1.1 mg 、 1.15 mg 、 1.2 mg 、 1.25 mg 、 1.3 mg 、 1.35 mg 、 1.4 mg 、 1.45 mg 、 1.5 mg 、 1.55 mg 、 1.6 mg 、 1.65 mg 、 1.7 mg 、 1.75 mg 、 1.8 mg 、 1.85 mg 、 1.9 mg 、 1.95 mg 、 2.0 mg 、 2.1 mg 、 2.15 mg 、 2.2 mg 、 2.25 mg 、 2.3 mg 、 2.35 mg 、 2.4 mg 、 2.45 mg 、 2.5 mg 、 2.55 mg 、 2.6 mg 、 2.65 mg 、 2.7 mg 、 2.75 mg 、 2.8 mg 、 2.85 mg 、 2.9 mg 、 2.95 mg 、 3.0 mg 、 3.1 mg 、 3.15 mg 、 3.2 mg 、 3.25 mg 、 3.3 mg 、 3.35 mg 、 3.4 mg 、 3.45 mg 、 3.5 mg 、 3.55 mg 、 3.6 mg 、 3.65 mg 、 3.7 mg 、 3.75 mg 、 3.8 mg 、 3.85 mg 、 3.9 mg 、 3.95 mg 、 4.0 mg 、 4.1 mg 、 4.15 mg 、 4.2 mg 、 4.25 mg 、 4.3 mg 、 4.35 mg 、 4.4 mg 、 4.45 mg 、 4.5 mg 、 4.55 mg 、 4.6 mg 、 4.65 mg 、 4.7 mg 、 4.75 mg 、 4.8 mg 、 4.85 mg 、 4.9 mg 、 4.95 mg 、 5.0 mg の吸入用量、またはこれらの用量のいずれかの 25% 内の用量を有し得る。いくつかのそのような実施形態では、この PDE5i 薬はバルデナフィルである。

【0099】

いくつかの実例では、本 PDE5i 組成物は、少なくとも約 0.01 mg 、 0.02 mg

g、0.03mg、0.04mg、0.05mg、0.06mg、0.07mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3mg、3.1mg、3.2mg、3.4mg、3.5mg、3.6mg、3.7mg、3.8mg、3.9mg、4mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.9mg、または5mgの吸入用量を有し得る。いくつかの実例では、本PDE5i組成物は、約0.1mg以下、約0.01mg以下、0.02mg、0.03mg、0.04mg、0.05mg、0.06mg、0.07mg、0.08mg、0.09mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3mg、3.1mg、3.2mg、3.4mg、3.5mg、3.6mg、3.7mg、3.8mg、3.9mg、4mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.9mg、または5mgの吸入用量を有し得る。いくつかの実例では、対象に、0.25mg～1mg、0.1mg～4mg、0.1mg～2mg、1mg～4mgのPDE5i組成物の1日吸入用量、またはこれらの範囲の25%内の用量を投与し得る。いくつかのそのような実施形態では、このPDE5i薬はバルデナフィルである。

【0100】

場合によって、本PDE5i組成物は、少なくとも約0.001mg、0.0025mg、0.005mg、0.0075mg、0.01mg、0.0125mg、0.015mg、0.0175mg、0.02mg、0.025mg、0.0275mg、0.03mg、0.0325mg、0.035mg、0.0375mg、0.04mg、0.0425mg、0.05mg、0.0525mg、0.055mg、0.0575mg、0.06mg、0.0625mg、0.065mg、0.0675mg、0.07mg、0.0725mg、0.075mg、0.0775mg、0.08mg、0.0825mg、0.085mg、0.0875mg、0.09mg、0.0925mg、0.095mg、0.0975mg、0.1mg、0.125mg、0.15mg、0.175mg、0.2mg、0.225mg、0.25mg、0.275mg、0.3mg、0.325mg、0.35mg、0.375mg、0.4mg、0.425mg、0.45mg、0.475mg、0.5の吸入用量、またはこれらの用量のいずれかの25%内の用量を有し得る。いくつかのそのような実施形態では、このPDE5i薬はバルデナフィルである。

【0101】

いくつかの実例では、本PDE5i組成物は、約0.001mg、0.0025mg、0.005mg、0.0075mg、0.01mg、0.0125mg、0.015mg、0.0175mg、0.02mg、0.025mg、0.0275mg、0.03mg、0.0325mg、0.035mg、0.0375mg、0.04mg、0.0425mg、0.05mg、0.0525mg、0.055mg、0.0575mg、0.06mg、0.0625mg、0.065mg、0.0675mg、0.07mg、0.0725mg、0.075mg、0.0775mg、0.08mg、0.0825mg、0.085mg、0.0875mg、0.09mg、0.0925mg、0.095mg、0.0975mg、0.1mg、0.125mg、0.15mg、0.175mg、0.2mg、0.225mg、0.25mg、0.275mg、0.3mg、0.325mg、0.35mg、0.375mg、0.4mg、0.425mg、0.45mg、0.475mg、0.5以下の吸入用量、またはこれらの用量のいずれかの25%内の用量を有し得る。いくつかの実例では、対象に、0.003mg～1mg、0.015～0.75m

g、0.075mg~0.375mg、0.075~0.75mgの1日吸入用量、またはこれらの範囲内の25%内の用量を投与し得る。いくつかのそのような実施形態では、PDE5i薬物はバルデナフィルである。

【0102】

例えば、sGCS薬の吸入用量は、0.001mg~0.5mg、0.001mg~0.05mg、0.001mg~0.025mg、0.001mg~0.05mg、0.001mg~0.075mg、0.001mg~0.1mg、0.001mg~0.15mg、0.001mg~0.2mg、0.001mg~0.25mg、0.001mg~0.3mg、0.001mg~0.35mg、0.001mg~0.4mg、0.001mg~0.5mg、0.01mg~0.05mg、0.01mg~0.025mg、0.01mg~0.05mg、0.01mg~0.075mg、0.01mg~0.1mg、0.01mg~0.15mg、0.01mg~0.2mg、0.01mg~0.25mg、0.01mg~0.3mg、0.01mg~0.35mg、0.01mg~0.4mg、0.01mg~0.5mg、0.025mg~0.05mg、0.025mg~0.075mg、0.025mg~0.1mg、0.025mg~0.15mg、0.025mg~0.2mg、0.025mg~0.25mg、0.025mg~0.3mg、0.025mg~0.35mg、0.025mg~0.4mg、0.025mg~0.5mg、0.05mg~0.075mg、0.05mg~0.1mg、0.05mg~0.15mg、0.05mg~0.2mg、0.05mg~0.25mg、0.05mg~0.3mg、0.05mg~0.35mg、0.05mg~0.4mg、0.05mg~0.5mg、0.075mg~0.1mg、0.075mg~0.15mg、0.075mg~0.2mg、0.075mg~0.25mg、0.075mg~0.3mg、0.075mg~0.35mg、0.075mg~0.4mg、0.075mg~0.5mg、0.1mg~0.2mg、0.1mg~0.25mg、0.1mg~0.3mg、0.1mg~0.35mg、0.1mg~0.4mg、0.1mg~0.5mgの範囲、およびこれらの範囲の25%内の用量であり得る。

【0103】

いくつかの実例では、sGSC薬は、0.001mg、0.002mg、0.003mg、0.004mg、0.005mg、0.006mg、0.007mg、0.008mg、0.009mg、0.01mg、0.015mg、0.02mg、0.025mg、0.03mg、0.035mg、0.04mg、0.045mg、0.05mg、0.055mg、0.06mg、0.065mg、0.07mg、0.075mg、0.08mg、0.085mg、0.09mg、0.095mg、0.1mg、0.125mg、0.15mg、0.2mg、0.25mg、0.3mg、0.35mg、0.4mg、0.45mg、0.5mgの吸入用量、またはこれらの用量のいずれかの25%内の用量を有し得る。

【0104】

血管拡張剤を互いに、および気管支拡張剤等の他の種類の薬剤と共投与し得る。非限定的な例として、担体ベースの製剤で製剤化されてカプセルベースのドライパウダー吸入器で送達される吸入型PRN治療薬に関するバルデナフィル（塩基形態）の名目上の用量は典型的には、約0.1mg~約2.0mg（例えば0.15~0.50mg）の範囲である。同じ製剤において、アルブテロール（塩基形態）の名目上の用量は0.05mg~0.3mgである。例えば、固定された用量の組み合わせでは、バルデナフィルの用量は0.2mgであり、アルブテロールの用量は0.1mgである。充填質量は12.5~25mgである。カプセルベースのDPIによる、バルデナフィルおよびアルブテロールの担体ベースの組成物の放出用量は典型的には、名目上の用量の70%超（例えば、名目上の用量の80%超）である。

【0105】

エアロゾル投与により、肺血管の拡張における同等のまたは優れた治療効果のために投与される用量は、経口投与と比較して有意に低い。本発明の薬物-装置組み合わせ製品は

10

20

30

40

50

、飲み込まれて全身性副作用の一因となり得る、中咽頭への薬物のオフターゲット送達を制限する。全身送達に対する胃腸吸収の寄与は15%未満（例えば、10%未満または5%未満）であると予想され、ここで、全身送達への胃腸吸収の寄与は、経口活性炭による薬物動態研究で決定される。

【0106】

いくつかの実例では、本方法は、低酸素症のリスクを最小限に抑える、経口投与と比べてはるかに低い全身薬物濃度レベルにて十分な持続期間の肺血管拡張を引き起こす濃度で血管拡張剤の吸入可能な乾燥粉末組成物を送達するための高効率ドライパウダー吸入器の使用を含む。いくつかの実例では、薬物送達は、経口投薬またはIV投薬と比べてさらに低い全体用量で肺の換気領域まで肺へと薬物を選択的に送達する小型で携帯可能である受動的な（患者の吸入努力によってのみ動力が供給される）高効率のドライパウダー吸入器により達成され得る。PH患者では、決定的に、このことは、吸入型PDE5i薬が、換気されていると同時に灌流もしている肺の領域に送達されるであろうことを意味する。そうすることにより、後述するように、V/Q比をより良く維持し得ることになり、患者の生活の質を向上させつつ、この患者での低酸素症のリスクを最小限に抑える。

【0107】

C. 治療転帰

吸入型PRN治療薬による処置は、運動耐容能およびPH関連症状を急激に改善し、それにより、さらなる活動を実施する機会を患者に与えることにより、患者の生活の質を改善することが意図されている。心血管の健康の指標をモニタリングすることにより、毎日の課題および運動に関する対象の能力（もしくは、毎日の課題および運動のレベル）を測定することにより、ならびに／または対象の健康に関連する生活の質を等級付けることにより、本明細書で開示されたPRN法の転帰を評価し得る。

【0108】

1. 血行動態の尺度

典型的には、侵襲的右心カテーテル法により肺の血行動態を測定する。右心カテーテル法では、肺動脈（PA）カテーテル（スワンガンツ（Swan-Ganz）カテーテルとも称される）を心臓の右側に導いて、肺動脈へと入れる。心臓を通る血流（例えば心拍出量）を測定し、さらには心臓内部の血圧（左心房充満圧または毛細血管楔入圧）および肺動脈（平均肺動脈圧（mPAP））も測定し、肺血管抵抗を算出する。

【0109】

肺動脈性肺高血圧症（PAH）の血行動態的定義は、15mmHg以下の肺毛細血管楔入圧の存在下で25mmHg以上の安静時での平均肺動脈圧である。肺結構動態測定を使用して、本明細書で開示された方法の転帰を評価し得る。いくつかの実施形態では、例えば、平均肺動脈圧（mPAP）の10%以上の改善が吸入から10分以内に観察される、PAHを処置する方法が提供される。いくつかの実施形態では、mPAPの10%以上の改善が、吸入から20分以内に観察される。いくつかの実施形態では、mPAPの20%以上の改善が、吸入から10分以内に観察される。いくつかの実施形態では、mPAPの20%以上の改善が、吸入から20分以内（例えば、吸入から15分以内）に観察される。いくつかの実施形態では、mPAPのこれらの改善は、血管拡張剤の投与後少なくとも1時間の期間（例えば、2時間超または3時間超）にわたり観察される。

【0110】

心拍出量は、単位時間中に心臓から排出される血液の量を指し、通常は1分当たりのリットルの単位で表される。PAH患者の有酸素運動能力は、主に心拍出量により制限される。本明細書で開示されたPRN製剤および方法は一般に、プラセボと比較して心拍出量を改善する。いくつかの実施形態では、本PRN製剤および方法は、プラセボ対照臨床試験においてプラセボと比較して心拍出量を統計的に有意に改善し、p値は0.05未満（例えば0.01未満）である。

【0111】

肺血管抵抗（PVR）は、肺循環路中の血流に対する抵抗を指し、心拍出量で除算した

10

20

30

40

50

、平均肺動脈圧と左心房充滿圧（または毛細血管楔入圧）との間の差を表す。いくつかの実施形態では、平均 P V R の 10 % 以上の改善が吸入から 10 分以内に観察される、P A H を処置する方法が提供される。いくつかの実施形態では、P V R の 20 % 以上の改善が、吸入から 20 分以内に観察される。いくつかの実施形態では、P V R の改善は、血管拡張剤の投与後少なくとも 1 時間の期間（例えば、2 時間超または 3 時間超）にわたり観察される。

【0112】

全身血管抵抗（S V R）は、体循環路の血流に対する抵抗を指す。特定の血管拡張剤の投与時に観察される P F V : S V R 比は、肺循環路対体循環路への血管拡張剤の選択的作用の指標として機能する。いくつかの実施形態では、血管拡張剤の投与時に -10 % 超の P V R : S V R 比の変化が観察される、P A H を処置する方法が提供される。いくつかの実施形態では、P C R : S V R 比の変化は -20 % 超である。一般に、血管拡張剤の投与時には、全身血圧の臨床的に有意な変化は観察されない。

【0113】

2. 運動耐容能および症状

本明細書で開示された吸入型 P R N 治療薬の重要な利点は、この P R N 治療薬は運動耐容能および症状（例えば呼吸困難）の急性の改善において有効であるということである。本明細書で開示された P R N 組成物および方法は、運動耐容能と日々の活動に関する能力とを定量可能に改善する。検証された 6 分歩行テスト（6 M W T）の改善を含む様々なエンドポイントにより、運動耐容能の改善を評価し得る。あるいは、着用可能な装置（例えば活動モニター）により、1 日当たりの歩数または M E T S の他の関連するエンドポイントの改善を評価し得る。

【0114】

連続 6 M W T により、血管拡張剤の投与に起因する運動耐容能の急激な改善を評価し得る。このシナリオでは、対象は、6 M W T を完了するように求められる。次いで、最初の 6 M W T の完了から 5 分以内に P R N 血管拡張剤またはプラセボを投与し、最初の歩行から 30 分以内に 2 番目の 6 M W T を開始する。本明細書で説明された P R N 製剤および方法は一般に、例えば、間に血管拡張剤の用量が投与される 2 種の歩行の間の歩行距離の差により定量されるように、プラセボと比較して連続 6 M W T を改善する。いくつかの実施形態では、本 P R N 製剤および方法は、プラセボ対照臨床試験においてプラセボと比較して連続 6 M W T を統計的に有意に改善し、p 値は 0.05 未満（例えば 0.01 未満）である。いくつかの実施形態では、プラセボと比較して連続 6 M W T の最中に達成される 5 メートル超（例えば、10 メートル超または 15 メートル超）の距離の増加により、運動耐容能の改善を評価する。

【0115】

別の例として、アクティグラフ活動モニター（A c t i G r a p h a c t i v i t y m o n i t o r）は、ソリッドステート 3 軸加速度計を使用して、30 H z の周波数で、3 軸（垂直方向、前後方向、および内外方向）のデータを収集する。3 軸全てが、合成ベクトルの大きさ（V M）を算出するために活動カウントを提供する。データは、平均的な強度の（座りがちな、低い、中程度の、活発な、または非常に活発な）身体活動の観点で提示される。P A H 患者は、そのほとんどの時間で座りがちで過ごし、約 400 カウント／分の平均 V M 活動を示す（マトゥーラ（M a t u r a）著、2016 年）。本明細書で開示された P R N 製剤および方法は一般に、プラセボと比較して、活動モニターにより測定されるように、V M カウントを有意に改善する。いくつかの実施形態では、本 P R N 製剤および方法は、プラ瀬戸比較臨床試験においてプラセボと比較して活動モニターを測定するように、V M カウントを統計的に有意に改善し、p 値は 0.05 未満（例えば 0.01 未満）である。

【0116】

P H の呼吸困難および他の症状は、複雑で多面的な、高度に個別化された感覚的経験であり、その原因および機序は完全には理解されていない。P H の症状はボルグ指数を用い

10

20

30

40

50

て評価されることが多く、これは、リッカートベースの自覚的運動（R P E）スケールにより R P E を格付ける。ボルグ指数は、労作と関連する息切れ、呼吸困難、胸痛、および筋骨格痛の評価で特に有用である。本明細書で開示された P R N 製剤および P R N 方法は一般に、ボルグ指数により格付けされた場合に、プラセボと比較して P H 症状の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書で開示された P R N 製剤および P R N 方法は、ボルグ指数により格付けされた場合に、0.05 未満（例えば 0.01 未満）の p 値で、プラセボ対照臨床試験においてプラセボと比較して統計的に有意な改善をもたらす。

【0117】

1 分での心拍数回復（H R R 1）は、改善を評価するために使用され得る別の尺度である。H R R 1 は、6 分歩行テスト（6 M W T）の 6 分での対象の心拍数と、6 M W T の完了後 1 分での対象の心拍数との差異を表す。従って、本明細書で開示された P R N 製剤および P R N 方法はまた、プラセボと比較して H R R 1 の改善ももたらし得る。いくつかの実施形態では、本 P R N 製剤および本 P R N 方法は、0.05 未満（例えば 0.01 未満）の p 値で、プラセボ対照臨床試験においてプラセボと比較して H R R 1 の統計的に有意な改善をもたらす。

【0118】

P A H は肺動脈および肺細動脈に影響を及ぼし得るだけでなく、小動脈の血管周囲および血管肥大により引き起こされる小気道の閉塞または圧迫も存在し得るという証拠がある。あるいは、局所的な炎症事象により小気道の閉塞が引き起こされる場合がある。任意の特定の理論に拘束されることを望むものではないが、小気道閉塞は P A H 患者に共通しており（即ち、対象の最大 80 %）、重症の疾患でより顕著であると考えられる。これらの特徴により、空気室空間の膨張性が低下する場合があります、最終的には、P A H 患者が感じる呼吸困難の主要素となる可能性がある。

【0119】

気道閉塞は、肺機能検査における圧力-容積曲線の測定により評価されることが多い。平均吸気流（M E F）は、対象が空気を吐き出す能力をモニタリングするために使用される小型のハンドヘルド装置であるピークフローメーターで測定される、対象の吸気の平均速度を指す。M E F₂₅ および M E F₅₀ は、肺活量（即ち、可能な限り深く息を吸った後に肺から排出され得る空気の最大容積）の 25 % または 50 % での平均吸気流量である。M E F₂₅ および M E F₅₀ の減少は、末梢気道閉塞を有する患者を示す。本明細書で開示された P R N 製剤および P R N 方法は一般に、プラセボと比較して M E F₂₅ および／または M E F₅₀ の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、本 P R N 製剤および本 P R N 方法は、0.05 未満（例えば 0.01 未満）の p 値で、プラセボ対照臨床試験においてプラセボと比較して M E F₂₅ および／または M E F₅₀ の統計的に有意な改善をもたらす。

【0120】

最大吸気量（I C）は、総肺気量と機能的残気量（即ち、呼気の終了時に肺中に存在する空気の量）との間の差を指し、空気流の制限または動的過膨張の存在下で増加する。平均最大吸気量が 89 % 超である P A H 患者は、5 年生存率が有意に改善されると予測される（94.1 % 対 75.1 %、p = 0.036）。従って、最大吸気量は、P A H での予後の関連性を有するマーカーである。本明細書で開示された P R N 製剤および P R N 方法は一般に、プラセボと比較して最大吸気量が改善される。いくつかの実施形態では、本 P R N 製剤および本 P R N 方法は、0.05 未満（例えば 0.01 未満）の p 値で、プラセボ対照臨床試験においてプラセボと比較して I C の統計的に有意な改善をもたらす。

【0121】

血液中での酸素欠乏（即ち低酸素血症）には、下記の 5 つの主な原因が存在する：（1）高地での存在、（2）低換気、（3）短絡（shunting）、（4）肺胞膜を横切る拡散の障害、および（5）換気-灌流のミスマッチ。後者 2 つのプロセスは、P H 患者において潜在的に重要である。低酸素血症は、呼吸筋を疲労させることにより呼吸困難の感覚の一因となり得、この患者で観察される呼吸筋の強度の低下により悪化する。

【0122】

一酸化炭素の拡散能力（DLCO：diffusing capacity for carbon monoxide）の低下は、PAHで観察される共通の異常である。DLCOの低下は、運動能力の低下およびより高い（即ち、より重度の）機能クラスと相関することが分かっている。DLCOの低下はまた、ガス交換能力の低下も反映する。本明細書で開示されたPRN製剤およびPRN方法は一般に、プラセボと比較してDLCOの低下からも明らかなように、ガス交換（低酸素血症）の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、本PRN製剤および本PRN方法は、0.05未満（例えば0.01未満）のp値で、プラセボ対照臨床試験においてプラセボと比較してDLCOの統計的に有意な低下から明らかなように、ガス交換（低酸素血症）の改善をもたらす。

10

【0123】

PH患者での末梢気道閉塞は、換気－灌流ミスマッチ（V/Qミスマッチ）を引き起こす場合がある。このシナリオでは、肺の閉塞領域では、換気が不十分であるが依然として灌流しており（即ち、低V/Q）、他の領域では、灌流しており且つより効果的に換気されている（即ち、より高いV/Q）。飽和度が低い低V/Q領域が全体的な酸素飽和度に大きな影響を及ぼすことから、このV/Qミスマッチにより低酸素血症が引き起こされる。V/Qミスマッチは低酸素血症の最も一般的な原因であり、多くの疾患（例えば、肺炎、肺塞栓症、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、喘息、および肺高血圧症）で観察される。患者の肺内での空気および血液の循環を評価するために、医療用同位体によるガンマシンチグラフィを使用する医療撮像を含む換気／灌流スキャンにより、V/Qミスマッチを測定し得る。本明細書で開示されたPRN製剤およびPRN方法は一般に、プラセボと比較してV/Qミスマッチの減少をもたらす。いくつかの実施形態では、本PRN製剤および本PRN方法は、0.05未満（例えば0.01未満）のp値で、プラセボ対照臨床試験においてプラセボと比較してV/Qミスマッチの統計的に有意な減少をもたらす。

20

【0124】

低酸素血症は、最終的には（例えば動脈血中での）全身酸素分圧の低下を引き起こす場合がある。動脈血酸素分圧は、動脈血中における酸素の分圧（即ち P_aO_2 ）を指す。動脈穿刺（例えば、橈骨動脈または大腿動脈）後の動脈血中で P_aO_2 を測定する。本明細書で開示されたPRN製剤およびPRN方法は一般に、プラセボと比較して動脈血酸素分圧の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、本PRN製剤および本PRN方法は、0.05未満（例えば0.01未満）のp値で、プラセボ対照臨床試験においてプラセボと比較して動脈血酸素分圧の統計的に有意な改善をもたらす。

30

【0125】

3. 患者報告転帰（patient-reported outcomes）

5点リッカート尺度で、時間と共にPAH患者がどのように感じるかの変化の大きさを評価する、単純な患者報告転帰ツールを利用し得る。本明細書で開示されたPRN製剤およびPRN方法は一般に、プラセボと比較して、患者の印象の変化ツール（例えば、5点リッカート型尺度に基づく満足度測定基準）を使用する患者満足度の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、本PRN製剤および本PRN方法は、0.05未満（例えば0.01未満）のp値で、プラセボ対照臨床試験においてプラセボと比較して、患者の印象の変化ツール（例えば、5点リッカート型尺度に基づく満足度測定基準）を使用する患者満足度の臨床的におよび／または統計的に有意な改善をもたらす。

40

【0126】

いくつかの実施形態では、ボルグ指数により評価される改善は、血管拡張剤の投与後少なくとも1時間の期間（例えば、2時間超または3時間超）をかけて観察される。

多くの他の患者報告転帰（PRO：patient reported outcome）ツールを使用して、本明細書で提供されるPRN方法の結果を評価し得る。下記で詳述するものに加えて、SF-36、特に呼吸器疾患を有するPH患者において有用性を有し得るセイントジョージ呼吸質問表（SGRQ：St. Georges Respiratory Questionnaire）等の多くの呼吸特有の尺度が存在する。

50

【0127】

例えば、(ピーエーエイテーションパクト (PAH-SYMPACT) (登録商標) 評価は、PAH患者のために特別に開発されたPROツールであり、症状およびこの症状の影響に対応する質問が含まれる。マクコリスター (McCollister) ら著、リスパイア・レス (Respir Res.) 2016年、第17巻：p. 72を参照されたい。米国ケンブリッジ肺高血圧症転帰概説 (CAMPHOR: Cambridge Pulmonary hypertension Outcome Review) ツールは、PH患者の症状、機能、および生活の質を評価するために設計された3つの別々の下位尺度を含む。この評価の生活の質部分は、患者が、彼または彼女のニーズを満たす能力 (ability) および能力 (capacity) を改善することにより、彼または彼女の生活の質を改善するという概念に基づく。CAMPHORの生活の質の下位尺度は0~25の範囲であり、スコアが低いほど生活の質がよいことを表す。マクケナ (McKenna) ら著、クアル・ライフ・レス (Qual Life Res.) 2006年、第15巻：p103を参照されたい。心不全のあるミネソタ生活 (Minnesota Living With Heart Failure) (MLWHF) 質問表は、6点リッカート尺度で生活の質の重要な身体的、感情的、社会的および精神的な側面を評価する。レクター (Rector) ら著、アメリカン・ジャーナル・オブ・カーディオロジー (Am J Cardiol.)、1993年、第71巻：p. 1106を参照されたい。

10

【0128】

薬物療法に関する処置満足度質問表 (TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) は、薬物療法による処置満足度の一般的な尺度として設計された14項目の質問表である。レグナール (Regnault) ら著、ジェイ・スイスト・フィブロス (J Cyst Fibros.) 2012年、第11巻：p. 494を参照されたい。TSQMの質問は、5点または7点のリッカート型尺度で回答される。この試験は、患者の処置に対する満足度 (有効性、副作用、利便性、および包括的な満足度) に関連する明確な側面に対応する4つの領域を網羅する。各ドメインに関して0~100の尺度でスコアが得られ、より高いスコアは、満足度の高さに対応する。より高い包括的な満足度を示す患者は一般に、処置に対するより高い順守も示す。

20

【0129】

多次元疲労目録 (MFI) は、疲労、一般的疲労、身体的疲労、活動の低下、意欲の低下、および精神的疲労の次元を網羅する5つの下位尺度を測定する20項目を含む自己管理型道具である。スメッツ (Smetts) ら著、ジャーナル・オブ・サイコスOMATIC・リサーチ (J Psychosomatic Res.)、1995年、第39巻：p. 315を参照されたい。下位尺度はそれぞれ、4つの項目を含む。回答は、「はい、そうである」からいいえ、そうではない」までの範囲のリッカート尺度で行なわれる。対象は、「最近の気分はどのようなものか」に最も似ているボックスをマークする。各項目は1~5の尺度である。下位尺度の合計は4~20の範囲であり、より高いスコアは疲労の増加を示す。

30

【0130】

一般に、本明細書で開示されたPRN製剤およびPRN方法は、プラセボと比較して、患者報告転帰ツールを使用して改善をもたらす。いくつかの実施形態では、本PRN製剤および本PRN方法は、0.05 (例えば0.01未満) のp値で、プラセボ対照臨床試験においてプラセボと比較して、患者報告転帰ツールを使用して臨床的におよび/または統計的に有意な改善をもたらす。いくつかの実施形態では、本製剤および本方法は、PAH-SYMPACTツール、CAMPHORツール、MLWHF質問表、TSQM、およびMFIから選択される1種または複数種のツールにより評価した場合に改善をもたらす。

40

【0131】

4. 有害事象

50

上記で論じたように、本発明の P R N 方法および P R N 製剤によりもたらされる肺ターゲティングの改善により、有害事象が減少し且つ耐受性が改善され得る。プロスタサイクリン類似体等の血管拡張剤と関連する副作用として、悪心、潮紅、下痢、顎の不快感、筋骨格痛、頭痛、発疹、および血小板減少が挙げられるがこれらに限定されない。これらの有害事象は、経口送達および非経口送達の場合に特に顕著であり得る。吸入による投与は、点滴ポンプを必要とし且つ感染症および点滴部位反応のリスクを伴う非経口療法を管理し得ないまたは許容し得ない、より重症の患者に特に有利であり得る。例えば、全身性低血圧に関する問題を最小限に抑える手段として、全身療法中の急性疾患患者に吸入療法を適応させ得る。一般に、本明細書で開示された P R N 方法および P R N 製剤は、背景療法と比較して深刻な有害事象を増加させない。全体の有害事象が全く増加しない場合、そのような増加は一般に、背景療法と比較して 20 % 以下（例えば 10 % 未満）である。

10

【0132】

I I I . 局所的肺ターゲティング用の組成物

P A H 処置の文脈では、血管拡張剤（例えば、アンブリセンタン、ボセンタン、エボプロステノール、イロprost、リオシグアト、セレキシパグ、シルденаフィル、タダラフィル、バルデナフィル、トレプロスチニル）の治療標的は、肺動脈内のおよび肺細動脈内の平滑筋細胞である。吸入された P R N 治療薬は、肺動脈を効果的に標的とし、肺内での薬物の局所的沈着をもたらす。図 1 は、心血管系における血流の概略であり、2 つの異なる循環路（即ち、肺循環路および体循環路）を強調している。肺循環路は、脱酸素化された血液を心臓の右心房および右心室から肺動脈を介して肺へと運び、肺毛細血管中で酸素化された血液を心臓の左心房および左心室に戻す。体循環路は、左心室から大動脈およびその分枝を介して組織中の毛細血管への酸素化された血系の流れを含み、この毛細血管でガス交換が起きる。次いで、脱酸素化された血液は、大動脈を介して心臓の右心房に戻される。

20

【0133】

肺純回路内の血流は、毛細血管前および毛細血管後にさらに細分化される。肺動脈を通った毛細血管への脱酸素化された血液の流れは、毛細血管前と定義され、毛細血管から肺静脈へと出る、酸素化された血液は、毛細血管後と定義される。様々な形態の肺高血圧症が、この疾患が毛細血管前か毛細血管後かどうかに基づいて分類される。WHO 肺高血圧症分類システムは、平均肺動脈圧 (m P A P) および肺動脈楔入圧 (P W P) の定量的尺度に主に依存する。肺高血圧症の患者は、 $m P A P \geq 25 \text{ mmHg}$ を有する。毛細血管前疾患の患者 (WHO グループ 1、3、4 および 5) は $P W P \leq 15 \text{ mmHg}$ を有し、毛細血管後疾患の患者 (WHO グループ 2) は $P W P > 15 \text{ mmHg}$ を有する。

30

【0134】

肺胞と、この肺胞の壁中に位置する毛細血管との間の肺中で、ガス交換が起こる。肺胞では、空気側を覆う上皮細胞および毛細血管の内皮細胞は、それぞれ 1 個の細胞厚である。これら 2 種の細胞を連結する細胞外基底膜（即ち間質）も非常に薄い。従って、血液ガスが循環に達するために拡散しなければならない距離は非常に短く、酸素のような小分子ガスの場合には、このことは非常に迅速に起こる。酸素が肺中の毛細血管床に吸収されると、血流は、肺静脈を介して左心房への、そして最終的には組織とのガス交換が起こる体循環への正常な「毛細血管後」経路をたどる。脱酸素化された血液は体循環路を出て肺循環路中の右心房に入り、最終的には、肺動脈を介して肺の「毛細血管前」に入る。

40

【0135】

吸息の最中での肺胞への送達が非常に効率的である低分子量呼吸ガスとは対照的に、肺内でのより高い分子量薬物の局所的沈着は、吸入された粒子の空気力学的粒度分布、患者の吸气流プロファイル、およびそれらの気道の特定の解剖学的特徴に依存する可能性がある。ガス交換の場合に観察される状況とは対照的に、吸入により、毛細血管前循環路中の小さい動脈および細動脈への薬物の直接送達が可能である。細気管支上皮と細動脈内皮との間の間質腔は、肺胞で観察される場合と比べてはるかに大きい、このことは、細動脈への薬物送達に関する有意な障壁を提示しない。

50

【0136】

「毛細血管前」循環路への送達は、体循環路中で血漿タンパク結合する傾向を前提として、吸入された血管拡張剤にとって特に重要であり得る。実際には、体循環路中に存在する20個のバルデナフィル分子中の1個のみが、PDE5酵素に結合し得る。対照的に、小気道中に沈着する全ての分子は、肺動脈に利用可能であり得る。従って、小気道、気管支、および細気管支へのエアロゾルの局所的ターゲティング、可能な限り最小限に抑えつつ上気道、太い気道、および肺胞での沈着が望ましい。患者間の解剖学的差異および肺内での換気への肺疾患の影響の結果として、肺内の特定の領域へのターゲティングは困難である。それにもかかわらず、小気道へのある程度のターゲティングは、空気力学的粒度分布の変化を通して可能である。

10

【0137】

質量メジアン空気力学的直径(MMAD: mass median aerodynamic diameter)が $3.5\mu\text{m}$ 未満であるエアロゾルは、小気管支および細気管支の効果的なターゲティングに特に有利である。例えば、MMADは $3.0\mu\text{m}$ 未満または $2.5\mu\text{m}$ 未満であり得る。MMADが $1.5\mu\text{m}$ 超であるエアロゾルは、肺胞中での沈着および粒子呼気の制限に有利である。

【0138】

粒子の小気道への送達を叙述するためにMMADを使用することの1つの制限は、気道中での粒子の沈着への患者の吸気流速の影響を説明できないことである。慣性衝突は、気道中で粒子を沈着させる主な機構である。慣性衝突は、粒子の空気力学的直径(d_a)と吸気流速(Q)との両方に依存し、慣性衝突パラメータ

20

【0139】

【数2】

$$d_a^2 Q$$

【0140】

に比例する。薬学的インパクト(pharmaceutical impactor)は、その慣性衝突パラメータに従って粒子を分離する。このインパクトの様々な段階のカットオフ値は流速により変化するが、慣性インパクション(inertial impaction)パラメータは一定のままである。

30

【0141】

本発明の目的のために、小気道へのエアロゾルの局所的ターゲティングは、ステージ4からフィルタまでの次世代インパクトによるステージ分類と関連している。これは、 $Q = 60\text{ L/分}$ の場合の $2.8\mu\text{m}$ のカットオフ直径に対応し、さらに重要なことに $467\mu\text{m}^2\text{ L/分}$

【0142】

【数3】

$$d_a^2 Q$$

40

【0143】

に対応する。

いくつかの実例では、本方法は、ステージ4-Fのステージ分類までの高効率で、血管拡張剤の吸入可能な乾燥粉末組成物を送達するための、高効率ドライパウダー吸入器の使用を含み、この薬物-装置の組合わせは、 $467\mu\text{m}^2\text{ L/分}$ 未満の

【0144】

【数 4】

$$d_a^2 Q$$

【0145】

を達成する。

乾燥粉末製剤のエアロゾル性能を評価するために使用され得る、いくつかの慣性サンプリング装置が存在する。（＜601＞エアロゾル、ネイザルスプレー、定量吸入器、およびドライパウダー吸入器のモノグラフ（Aerosols, Nasal Sprays, Metered-Dose Inhalers, and Dry Powder Inhalers Monograph）、USP 29-NF 24 米国薬局方および国民医薬品集（The United States Pharmacopoeia and The National Formulary）：標準の公式概要（The Official Compendia of Standards）、2006年、ユナイテッド・ステーツ・ファーマコピア・コンベンション・インコーポレイテッド（The United States Pharmacopeia Convention, Inc.）：ロックビル（Rockville），MD. p. 2617～2636（「USP <601>」）。）これらの機器は、粒子の空気力学的直径に基づいてエアロゾル粒子を分類する。ネクスト・ジェネレーション・インパクト（Next Generation Impactor（登録商標）（「NGI」）（コプリー・サイエンティフィック（Copley Scientific）、ショアビュー（Shoreview）、MN）は、そのような機器の1つである。このインパクトの各ステージは、特定のカットオフサイズを有する単一のまたは一連のノズルを含む。粒子は、この装置中に引き込まれる。十分な慣性を有するものは、その特定のステージ回収プレートに衝突し、慣性が不十分な、より小さい粒子は、空気流に同調したままであり、プロセスが繰り返される次のステージに進む。沈着したAPI質量を回収することにより、APIの空気力学的サイズ分布を評価し得、API沈着パターンから、ED%、RF%、FPF%、およびMMAD（μm）を算出し得る。放出用量率（ED（%）；方程式2）は、カプセル中の総用量（名目上の用量）（TD）に対する最初の投与チャンバ／カプセルから放出される粉末質量の百分率として決定される。放出用量（ED）は、吸入装置に残っているAPI質量と、装置のステージ上に沈着したAPI質量との合計を含む。微粒子率（FPF（%）；方程式3）は、EDに対する、ある特定の空気力学的カットオフサイズ未満の微粒子用量（FPD）の百分率として表される。呼吸可能率（RF（%）；方程式4）は、総用量（TD）に対するFPDの百分率として定義される。

【0146】

【数 5】

$$\text{放出用量率 (ED(\%))} = \left(\frac{ED}{TD} \right) \times 100\% \quad (\text{方程式2})$$

$$\text{微粒子率 (FPF(\%))} = \left(\frac{FPD}{ED} \right) \times 100\% \quad (\text{方程式3})$$

$$\text{呼吸可能率 (RF(\%))} = \left(\frac{FPD}{TD} \right) \times 100\% \quad (\text{方程式4})$$

【0147】

いくつかの実施形態では、ドライパウダー吸入器による投与のためのバルデナフィルの担体ベースの組成物が提供され、5 μm未満の微粒子率（ $FPF < 5 \mu m$ ）は、この組成物の放出用量の35%（重量／重量）超であり、例えば、この組成物の放出用量の40%（重量／重量）超または50%（重量／重量）超である。

【0148】

いくつかの実施形態では、ドライパウダー吸入器による投与のための、バルデナフィル

および力制御剤を含む担体ベースの組成物が提供され、 $F P F < 5 \mu m$ は、この組成物の放出用量の 45 %（重量／重量）超であり、例えば、この組成物の放出用量の 50 %（重量／重量）超または 60 %（重量／重量）超である。

【0149】

$F P F_{S4-F}$ が放出用量の 25 % 超であるエアロゾルは、小さい気管支および細気管支のターゲティングに有利である。例えば、 $F P F_{S4-F}$ は、放出用量の 30 % 超または 35 % 超であり得る。このことは、

【0150】

【数6】

$$d_a^2 Q$$

10

【0151】

が約 $467 \mu m^2 L / 分$ 未満である粒子に対応する。

いくつかの実施形態では、ドライパウダー吸入器による投与のための、血管拡張剤および力制御剤を含む担体ベースの組成物が提供され、 $F P F_{S4-F}$ は、この組成物の放出用量の 30 %（重量／重量）超であり、例えば、この組成物の放出用量の 35 %（重量／重量）超または 40 %（重量／重量）超である。

【0152】

Q 指数（Q Index）は、医薬エアロゾルの流速依存の尺度である。Q 指数は、6 kPa の圧力降下で測定した総肺用量と 1 kPa の圧力降下で測定した総肺用量との間の差を、これら 2 つの総肺用量値のうちの高い方で除算して 100 % を乗算したものとして定義される。いくつかの実施形態では、担体ベースのバルデナフィル組成物が提供され、Q 指数は 45 % 未満であり、例えば、35 % 未満または 25 % 未満または 15 % 未満である。

20

【0153】

いくつかの実施形態では、ドライパウダー吸入器による投与のためのバルデナフィルの担体ベースの組成物が提供され、 $3 \mu m$ 未満（ $F P F < 3 \mu m$ ）の微粒子率は、この組成物の放出用量の 25 %（重量／重量）超であり、例えば、この組成物の放出用量の 35 %（重量／重量）超または 40 %（重量／重量）超である。

30

【0154】

いくつかの実施形態では、ドライパウダー吸入器による投与のための、バルデナフィルおよび力制御剤を含む担体ベースの組成物が提供され、 $F P F < 3 \mu m$ は、この組成物の放出用量の 35 %（重量／重量）超であり、例えば、この組成物の放出用量の 40 %（重量／重量）超または 45 %（重量／重量）超である。

【0155】

好ましい実施形態では、活性剤の送達に、担体ベースの組成物を使用する。担体ベースの組成物は、微粉化薬物粒子と粗大担体粒子との接着性混合物である。凝集力および／または接着力を制御するために、他の成分（例えば、微細ラクトース粒子または力制御剤）が添加され得る。担体ベースの組成物は、微粉化薬物のみと比較して粉末流動特性の有意な改善をもたらし、それにより、容器中への薬物の正確な（accurate）および精密な（precise）計量、および粉末分散の改善をもたらされる。肺高血圧症の患者に投与される血管拡張剤（例えば、PDE5 阻害剤）のある特定の担体ベースの組成物は、国際公開第 2015/089105 号パンフレットおよび米国特許出願第 2016/0317542 号明細書で説明されており、これらは両方とも、全ての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0156】

一般に、この担体ベースの組成物は、直径が $20 \mu m$ 未満である微粉化血管拡張剤粒子を含む。ある特定の実施形態では、この微粉化血管拡張剤粒子（例えば微粉化バルデナフィル）の $Dv50$ は、 $2.5 \mu m$ 未満である。例えば、この $Dv50$ は、 $2 \mu m$ 未満また

50

は1.5 μm 未満であり得る。いくつかの実施形態では、この微粉化血管拡張剤粒子のDv50は、約0.1 μm ～約1.5 μm の範囲である。いくつかの実施形態では、この微粉化血管拡張剤粒子のDv50は、約0.1 μm ～約2 μm の範囲である。いくつかの実施形態では、この微粉化血管拡張剤粒子のDv50は、約0.1 μm ～約2.5 μm の範囲である。

【0157】

乾燥粉末組成物は、活性成分と適切な粉末基剤（例えば、単糖、二糖、または多糖（例えば、ラクトース、マンニトール、トレハロース、またはデンプン））との吸入用の粉末混合物を含み得る。ある特定の場合では、この粉末基剤は、この組成物の重量で約1%～約99.9%を形成し得る。いくつかの実施形態では、この粉末基剤は、総組成物重量の70%～99.9%を構成する。いくつかの実例では、この粉末基剤は、担体、活性剤の分配を助ける希釈剤、および活性剤の分散を促進する流動化剤として作用し得る。

【0158】

いくつかの実例では、ラクトースは、血管拡張剤乾燥粉末組成物と共に使用するのに適した粉末基剤であり得る。いくつかの実例では、ラクトースは、血管拡張剤と反応しないことから、肺投与用の血管拡張剤組成物に適した粉末基剤である。場合によっては、ラクトースが血管拡張剤中の官能基（例えば、バルデナフィル中のアミン基）とメイラード化学反応を介して反応する可能性がある還元糖であるにもかかわらず、血管拡張剤-ラクトースブレンドは化学的に安定である。ラクトースは、例えば、アルファ-ラクトース一水和物、無水アルファ-ラクトース、無水ベータ-ラクトース、またはこれらのブレンド（例えば、無水ベータ-ラクトース70～80%および無水アルファ-ラクトース20～30%）であり得る。場合によっては、ラクトース（または他の粉末基剤）は、篩いかけられてもよいし、粉碎されてもよいし、微粉化されてもよいし、これらのいくつかの組合せであってもよい。

【0159】

いくつかの実施形態では、この担体は粗大結晶性ラクトースを含む。この粗大ラクトース粒子のDv50は典型的には、30～200 μm または50～100 μm の範囲である。いくつかの実施形態では、この担体は、Dv50が約60 μm であり、Dv10が約30 μm であり、且つDv90が約100 μm である粗大結晶性ラクトース一水和物粒子（例えば、レスピトゼ・エスブイ003（RESPITOSE SV003）、ディーエフイー・ファルマ（DFE Pharma））を含む。場合によっては、乾燥粉末組成物中で、サイズ画分が異なるラクトースを組み合わせて得る。例えば、本接着性混合物はまた、微細ラクトース画分も含み得る。この微細ラクトース画分は、Dv50が10 μm 未満であり、Dv10が1 μm 超であるが5 μm 未満であり、且つDv90が約40 μm 未満であるラクトースの画分として定義される。いくつかの実施形態では、この担体は、Dv50が10 μm 未満であり、Dv10が1 μm ～3 μm であり、且つDv90が30 μm 未満である微細結晶性ラクトース一水和物粒子（例えば、ラクトハレ・エルエイチ230（LACTOHALE LH230）、ディーエフイー・ファルマ（DFE Pharma））を含む。等体積球相当径（equivalent volume diameter）が得られるレーザ回折により、粒径を測定し得る。この担体は、本製剤中のラクトースの総重量を基準として、約1%（重量/重量）～約30%（重量/重量）の範囲の量で微細ラクトースを含み得る。例えば、この担体は、本組成物中のラクトースの総重量を基準として、約3%（重量/重量）～15%（重量/重量）、または約5%（重量/重量）～約15%（重量/重量）、または約5%（重量/重量）～約9%（重量/重量）、または約5%（重量/重量）～約8%（重量/重量）の範囲の量で微細ラクトースを含み得る（例えば、7.5%（重量/重量））。

【0160】

微細ラクトースは、粉末分散を改善することにより、ラクトースブレンドを含む吸入製品のエアロゾル性能を改善するのに役立つ。微細ラクトースの有益な効果のために2つの機構が提案されている。活性部位仮説によれば、担体表面は、表面エネルギーがより高い

部位を有する。これにより、この部位で薬物に対する接着力がより大きくなる。原薬の添加前の微細ラクトースの添加により、この部位への吸着が阻害され、それによりエアロゾル化中での薬物粒子のより容易な分離が促進される。対照的に、凝集体仮説は、薬物と微細ラクトースとが互いに付着し、エアロゾル化によって、より容易に同伴されて分散する凝集体を形成することを示唆する。

【0161】

本開示の担体ベースの乾燥粉末組成物はまた、活性成分および粉末基剤に加えて、さらなる添加剤（例えば、単糖、二糖または多糖およびこれらの誘導体、ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸マグネシウム、ロイシンおよびその誘導体、レシチン、ヒト血清アルブミン、ポリリジン、ならびにポリアルギニン）も含み得る。いくつかの実施形態では、この担体ベースの製剤は、力制御剤を含む。力制御剤の例として、ステアリン酸マグネシウム、ロイシン、トリロイシン、レシチン、飽和ホスファチジルコリン、例えばジバルミトイルホスファチジルコリンまたはジステアロイルホスファチジルコリンが挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実例では、この組成物中にステアリン酸マグネシウムが存在する場合、ステアリン酸マグネシウムは、この組成物の総重量を基準として、約0.2重量/重量%～5重量/重量%（例えば、0.6重量/重量%～2重量/重量%、または0.5重量/重量%～1.75重量/重量%、または0.6重量/重量%、0.75重量/重量%、1重量/重量%、1.25重量/重量%、または1.5重量/重量%）の量で存在し得る。いくつかの実施形態では、この担体ベースの組成物は、約0.1%（重量/重量）～約2%（重量/重量）の範囲の量で、ステアリン酸マグネシウム（または別の力制御剤）を含む。例えば、この担体ベースの組成物は、この担体ベースの組成物の総重量を基準として、約0.1%（重量/重量）～約0.2%（重量/重量）、または約0.2%（重量/重量）～約0.3%（重量/重量）、または約0.3%（重量/重量）～約0.4%（重量/重量）、または約0.4%（重量/重量）～約0.5%（重量/重量）、または約0.5%（重量/重量）～約0.6%（重量/重量）、または約0.6%（重量/重量）～約0.7%（重量/重量）、または約0.7%（重量/重量）～約0.8%（重量/重量）、または約0.8%（重量/重量）～約0.9%（重量/重量）、または約0.9%（重量/重量）～約1%（重量/重量）、または約1%（重量/重量）～約1.1%（重量/重量）、または約1.1%（重量/重量）～約1.2%（重量/重量）、または約1.2%（重量/重量）～約1.3%（重量/重量）、または約1.3%（重量/重量）～約1.4%（重量/重量）、または約1.4%（重量/重量）～約1.5%（重量/重量）、または約1.5%（重量/重量）～約1.6%（重量/重量）、または約1.6%（重量/重量）～約1.7%（重量/重量）、または約1.7%（重量/重量）～約1.8%（重量/重量）、または約1.8%（重量/重量）～約1.9%（重量/重量）、または約1.9%（重量/重量）～約2%（重量/重量）の範囲の量で、ステアリン酸マグネシウムまたは別の力制御剤を含み得る。この担体ベースの組成物は、この担体ベースの組成物の総重量を基準として、約0.2%（重量/重量）～約1.8%（重量/重量）、または約0.4%（重量/重量）～約1.6%（重量/重量）、または約0.6%（重量/重量）～約1.4%（重量/重量）、または約0.8%（重量/重量）～約1.2%（重量/重量）の範囲の量で、ステアリン酸マグネシウムまたは別の力制御剤を含み得る。ステアリン酸マグネシウムは、粒径が1 μ m～50 μ mの範囲であり得、より具体的には1 μ m～20 μ mの範囲であり得る。高剪断混合またはメカノフュージョンにより、ステアリン酸マグネシウムと、ブレンドの他の成分とを組み合わせ得る。

【0162】

上記で説明したように、本担体ベースの乾燥粉末組成物は、1種または複数種の追加の薬物と共製剤化された血管拡張剤を含み得る。共製剤化された乾燥粉末の吸入可能組成物の一例は、微粉化（1～3ミクロンの平均粒径）PDE5i化合物またはその適切な塩0.1～5%（重量/重量）と、微粉化SGC刺激剤化合物またはその適切な塩0.05～10%とを含む。ある特定の実施形態では、この組成物は、バルデナフィルおよびリオシグアトの乾燥粉末の吸入可能組成物である。この組成物はまた、ラクトースもしくは他の

適切な粉末基剤、および／または他の添加剤も含む。

【0163】

上記で説明したように、本担体ベースの乾燥粉末組成物は、気管支拡張剤と共製剤化された血管拡張剤を含み得る。血管拡張剤および気管支拡張剤の共製剤化された担体ベースの乾燥粉末の吸入可能な組成物の一例は、微粉化（1～3 mmの平均粒径）バルデナフィル塩酸塩0.5%～2.0%（重量／重量）と、微粉化アルブテロールまたはその適切な塩0.25～1.0%（重量／重量）とを含む。この組成物はまた、担体ベースの製剤に関して上記で説明した粉末基剤も含む。充填質量が約25 mgである場合、適切な薬物負荷は、バルデナフィルに関して約0.8%（重量／重量）およびアルブテロールに関して0.4%（重量／重量）である。

10

【0164】

いくつかの実施形態では、血管拡張剤（例えばバルデナフィル）およびラクトース一水和物を含む担体ベースの組成物（携帯型のカプセルベースのドライパウダー吸入器により送達される）の粉末充填質量は、製剤化された粉末のカプセル中への正確な（accurate）および精密な（precise）充填に有利な質量である10 mg～30 mg（例えば12.5 mg～25 mg）である。

【0165】

典型的には、担体ベースの組成物は、約0.1%（重量／重量）～約10%（重量／重量）（例えば、0.5%（重量／重量）から3.0%（重量／重量））の範囲の量で、バルデナフィルを含む。この組成物は、この担体ベースの組成物の総重量を基準として、約0.1%（重量／重量）～約0.4%（重量／重量）、または約0.4%（重量／重量）～約0.8%（重量／重量）、または約0.8%（重量／重量）～約1.2%（重量／重量）、または約1.2%（重量／重量）～約1.6%（重量／重量）、または約1.6%（重量／重量）～約2.0%（重量／重量）、または約2.0%（重量／重量）～約2.4%（重量／重量）、または約2.4%（重量／重量）～約2.8%（重量／重量）、または約2.8%（重量／重量）～約3.2%（重量／重量）、または約3.2%（重量／重量）～約3.6%（重量／重量）、または約3.6%（重量／重量）～約4.0%（重量／重量）、または約4.0%（重量／重量）～約4.4%（重量／重量）、または約4.4%（重量／重量）～約5%（重量／重量）、または約5%（重量／重量）～約5.4%（重量／重量）、または約5.4%（重量／重量）～約5.8%（重量／重量）、または約5.8%（重量／重量）～約6.2%（重量／重量）、または約6.2%（重量／重量）～約6.6%（重量／重量）、または約6.6%（重量／重量）～約7.0%（重量／重量）、または約7.0%（重量／重量）～約7.4%（重量／重量）、または約7.4%（重量／重量）～約7.8%（重量／重量）、または約7.8%（重量／重量）～約8.2%（重量／重量）、または約8.2%（重量／重量）～約8.6%（重量／重量）、または約8.6%（重量／重量）～約9.0%（重量／重量）、または約9.0%（重量／重量）～約9.4%（重量／重量）、または約9.4%（重量／重量）～約10%（重量／重量）の範囲の量で、バルデナフィルを含み得る。

20

30

【0166】

この組成物は、この担体ベースの組成物の総重量を基準として、約0.1%（重量／重量）～約0.2%（重量／重量）、または約0.2%（重量／重量）～約0.4%（重量／重量）、または約0.4%（重量／重量）～約0.6%（重量／重量）、または約0.6%（重量／重量）～約0.8%（重量／重量）、または約0.8%（重量／重量）～約1%（重量／重量）、または約1%（重量／重量）～約1.2%（重量／重量）、または約1.2%（重量／重量）～約1.4%（重量／重量）、または約1.4%（重量／重量）～約1.6%（重量／重量）、または約1.6%（重量／重量）～約1.8%（重量／重量）、または約1.8%（重量／重量）～約2%（重量／重量）、または約2%（重量／重量）～約2.2%（重量／重量）、または約2.2%（重量／重量）～約2.4%（重量／重量）、または約2.4%（重量／重量）～約2.6%（重量／重量）、または約2.6%（重量／重量）～約2.8%（重量／重量）、または約2.8%（重量／重量）

40

50

～約 3 % (重量/重量)、または約 3 % (重量/重量)～約 3. 2 % (重量/重量)、または約 3. 2 % (重量/重量)～約 3. 4 % (重量/重量)、または約 3. 4 % (重量/重量)～約 3. 6 % (重量/重量)、または約 3. 6 % (重量/重量)～約 3. 8 % (重量/重量)、または約 3. 8 % (重量/重量)～約 4 % (重量/重量)の範囲の量で、バルデナフィルを含み得る。この組成物は、この担体ベースの組成物の総重量を基準として、約 0. 4 % (重量/重量)～約 3. 0 % (重量/重量)、または約 0. 6 % (重量/重量)～約 2. 8 % (重量/重量)、または約 0. 8 % (重量/重量)～約 2. 6 % (重量/重量)、または約 1 % (重量/重量)～約 2. 4 % (重量/重量)、または約 1. 2 % (重量/重量)～約 2. 2 % (重量/重量)、または約 1. 4 % (重量/重量)～約 2. 0 % (重量/重量)、または約 1. 6 % (重量/重量)～約 1. 8 % (重量/重量)の範囲の量で、バルデナフィル塩酸塩三水和物の分子量を使用して表す場合には、この薬物付加は約 1. 2 倍増加することを当業者は認識するだろう。

10

【0167】

いくつかの実施形態では、本担体ベースの組成物は、約 0. 1 % (重量/重量)～約 2 % (重量/重量)の範囲の量で、トレプロスチニル (または別のプロスタサイクリン類似体) を含む。例えば、この担体ベースの組成物は、この担体ベースの組成物の総重量を基準として、約 0. 1 % (重量/重量)～約 0. 2 % (重量/重量)、または約 0. 2 % (重量/重量)～約 0. 3 % (重量/重量)、または約 0. 3 % (重量/重量)～約 0. 4 % (重量/重量)、または約 0. 4 % (重量/重量)～約 0. 5 % (重量/重量)、または約 0. 5 % (重量/重量)～約 0. 6 % (重量/重量)、または約 0. 6 % (重量/重量)～約 0. 7 % (重量/重量)、または約 0. 7 % (重量/重量)～約 0. 8 % (重量/重量)、または約 0. 8 % (重量/重量)～約 0. 9 % (重量/重量)、または約 0. 9 % (重量/重量)～約 1 % (重量/重量)、または約 1 % (重量/重量)～約 1. 1 % (重量/重量)、または約 1. 1 % (重量/重量)～約 1. 2 % (重量/重量)、または約 1. 2 % (重量/重量)～約 1. 3 % (重量/重量)、または約 1. 3 % (重量/重量)～約 1. 4 % (重量/重量)、または約 1. 4 % (重量/重量)～約 1. 5 % (重量/重量)、または約 1. 5 % (重量/重量)～約 1. 6 % (重量/重量)、または約 1. 6 % (重量/重量)～約 1. 7 % (重量/重量)、または約 1. 7 % (重量/重量)～約 1. 8 % (重量/重量)、または約 1. 8 % (重量/重量)～約 1. 9 % (重量/重量)、または約 1. 9 % (重量/重量)～約 2 % (重量/重量)の範囲の量で、トレプロスチニルまたは別のプロスタサイクリン類似体を含み得る。この担体ベースの組成物は、この担体ベースの組成物の総重量を基準として、約 0. 2 % (重量/重量)～約 1. 8 % (重量/重量)、または約 0. 4 % (重量/重量)～約 1. 6 % (重量/重量)、または約 0. 6 % (重量/重量)～約 1. 4 % (重量/重量)、または約 0. 8 % (重量/重量)～約 1. 2 % (重量/重量)の範囲の量で、トレプロスチニルまたは別のプロスタサイクリン類似体を含み得る。

20

30

【0168】

いくつかの実施形態では、本担体ベースの組成物は、約 0. 1 % (重量/重量)～約 2 % (重量/重量)の範囲の量で、QCC374 (または別のプロスタサイクリンレセプターアゴニスト) を含む。例えば、この担体ベースの組成物は、この担体ベースの組成物の総重量を基準として、約 0. 1 % (重量/重量)～約 0. 2 % (重量/重量)、または約 0. 2 % (重量/重量)～約 0. 3 % (重量/重量)、または約 0. 3 % (重量/重量)～約 0. 4 % (重量/重量)、または約 0. 4 % (重量/重量)～約 0. 5 % (重量/重量)、または約 0. 5 % (重量/重量)～約 0. 6 % (重量/重量)、または約 0. 6 % (重量/重量)～約 0. 7 % (重量/重量)、または約 0. 7 % (重量/重量)～約 0. 8 % (重量/重量)、または約 0. 8 % (重量/重量)～約 0. 9 % (重量/重量)、または約 0. 9 % (重量/重量)～約 1 % (重量/重量)、または約 1 % (重量/重量)～約 1. 1 % (重量/重量)、または約 1. 1 % (重量/重量)～約 1. 2 % (重量/重量)、または約 1. 2 % (重量/重量)～約 1. 3 % (重量/重量)、または約 1. 3 % (重量/重量)～約 1. 4 % (重量/重量)、または約 1. 4 % (重量/重量)～約 1. 5

40

50

%（重量／重量）、または約 1.5 %（重量／重量）～約 1.6 %（重量／重量）、または約 1.6 %（重量／重量）～約 1.7 %（重量／重量）、または約 1.7 %（重量／重量）～約 1.8 %（重量／重量）、または約 1.8 %（重量／重量）～約 1.9 %（重量／重量）、または約 1.9 %（重量／重量）～約 2 %（重量／重量）の範囲の量で、QCC374 または別のプロスタサイクリンレセプターアゴニストを含み得る。この担体ベースの組成物は、この担体ベースの組成物の総重量を基準として、約 0.2 %（重量／重量）～約 1.8 %（重量／重量）、または約 0.4 %（重量／重量）～約 1.6 %（重量／重量）、または約 0.6 %（重量／重量）～約 1.4 %（重量／重量）、または約 0.8 %（重量／重量）～約 1.2 %（重量／重量）の範囲の量で、QCC374 または別のプロスタサイクリンレセプターアゴニストを含み得る。

10

【0169】

他の実施形態では、非担体ベースの乾燥粉末組成物が企図される。この組成物では、薬物および添加剤が人工粒子中で互いに密接に会合している。そのような組成物は、噴霧乾燥により調製され得る。噴霧乾燥によりコアシェル粒子が生じることが多く、この粒子のコアは、薬物と、安定化添加剤（例えば、緩衝剤、塩、ガラス形成剤（例えば、トレハロース、スクロース、クエン酸ナトリウム））とを含み、シェルは、表面形態、表面エネルギー、および結果として粒子間凝集力を制御する疎水性添加剤（例えば、長鎖飽和ホスファチジルコリン、ロイシン、トリロイシン、ステアリン酸マグネシウム）で構成されている。コアシェル粒子はタップ密度が低いことが多く、その結果、担体ベースの組成物で観察されるよりも充填質量が低い。本発明の血管拡張剤のような強力な薬物の充填質量は、典型的には約 1 mg～10 mg の範囲であり、より典型的には 2～5 mg の範囲である。充填質量は、あらゆる他のパラメータよりも、充填プロセスの正確さおよび制度を制御したいという願望により選択される。充填質量がより低いと、担体ベースの組成物で典型的に観察されるよりも薬物負荷が約 5～10 倍高くなる。非担体ベースの組成物の TLD は典型的には、名目上の用量の 40 %（重量／重量）～90 %（重量／重量）であり、例えば 50 %（重量／重量）～70 %（重量／重量）である。送達用量は典型的には、名目上の用量の 80 %（重量／重量）超であり、より多くは 90 %（重量／重量）超である。この組成物のタップ密度は、乳濁液ベースの原料中での発泡剤の使用により（例えば、米国特許第 6,565,885 号明細書で説明されているプルモスフェア（PulmoSphere）（商標）技術）、および乾燥条件の制御により、原料の組成を制御することにより制御され得る。このタップ密度は、典型的には 0.01～0.50 g/cm³ の範囲であり、より典型的には 0.05～0.30 g/cm³ の範囲である。低密度の多孔質粒子を生成するための他の乾燥プロセス（例えば噴霧凍結乾燥）、または様々な超臨界流体ベースのプロセスも企図される。レーザ回折により測定した場合の、この粒子のメジアン幾何学的サイズは典型的には、0.5 μm～10 μm の範囲であり、より典型的には 1～5 μm の範囲である。MMAD 値は 1～5 μm の範囲であり、1.5～2.5 μm の範囲の粒子が小気道および肺動脈のターゲティングに好ましい。

20

30

【0170】

患者の投与のために、様々な適切な容器に本組成物を包装し得る。例えば、カプセルに本組成物を充填し得る。いくつかの実例では、本組成物は個々のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）カプセルに包装されており、各カプセルは投与のための総用量を含む。このカプセルは、患者が、既に上述したような高効率ドライパウダー吸入器装置を容易に使用するために使用することにより、肺内投与のためのプリスター包装で包装されて供給され得る。プリスターストリップまたはリザーバーシステム等の他の剤形／包装の使用も企図される。本組成物を、単位剤形で都合よく調製し得る、および／または包装し得る。

40

【0171】

ある特定の実施形態は、上述したように、2 種（またはより多くの）薬物を含む併用療法製品を提供する。第 2 の薬物（1 種または複数種）も可能な限り低い有効用量で提供され、肺への投与時に全身薬物濃度を最小限に抑え、その結果として、第 2 の薬物が飲み込

50

まれて胃腸系により体循環に入り得る（オフターゲット送達）口および喉にオフターゲットで送達される薬物の量が最少になる。肺へのより特異的な送達のターゲティングにより、およびオフターゲットを最小限に抑えることにより、患者に送達される総用量が最小限に抑えられ得、薬物の局所的肺濃度が最大化され得、且つ体循環中の薬物の濃度が最小限に抑えられ得る。いくつかの実例では、吸入により組合わせて送達される各成分薬物のより低い用量により、副作用が低減されるか、全身毒性が低下するか、または両方である。いくつかの実例では、この併用製剤は、組合わせでの薬物の送達が、いずれかの薬物を別々に服用する場合と比べて大きい効力をもたらし得、且つ両方の薬物を経口で服用する場合と比べて患者にとってより安全であるだろうという相乗効果を有するだろう。いくつかの実例では、薬物の共投与により、一方または両方の薬物の作用の持続時間が延長され得、それにより、対象に投与される1日当たりの総用量および用量の数が減少する。

10

【0172】

これらの2種（またはより多くの）薬物は、1回の吸入／パフで吸入されるように単一のカプセルへと共製剤化されてもよいし、別々のカプセル（または他の用量リポジトリ）へと製剤化されて、同時にまたは順次に吸入されるために患者に提供されてもよい。一例では、これらの薬剤を別々に製剤化して包装し得（例えば、プリスター包装で別々のカプセルの各々を包装する）、その結果、患者は、適切に設計されたドライパウダー吸入器で同時に両方の用量を吸入し得るか、または本明細書で説明された単回用量吸入器により別々に吸入し得るか、または多数回用量吸入器中のプリスターストリップにより直列で吸入し得る。担体粒子上に1種の薬物を有する担体ベースの組成物を別々に調製し、次いでこれらの別々の調製物を混合することにより、併用製品を製造し得る。あるいは、同一の担体粒子上に二種以上の薬物を有する担体ベースの組成物を調製することにより、併用製品を製造し得る。

20

【0173】

加圧型定量噴霧式吸入器およびスマートミスト吸入器の場合には、代替組成物が企図される。

pMDI送達システムの場合には、溶液ベースまたは懸濁液ベースの製剤が企図される。溶液ベースの製剤の場合には、薬物は、噴射剤およびまたは噴射剤と共溶媒（例えばエタノール）との混合物に溶解している。本発明の非常に強力な血管拡張剤の場合には、薬物、噴射剤、および必要な名目上の用量を送達するために必要な共溶媒の様々な組合わせの相挙動を評価することにより、過度に実験することなく溶液の組成を決定し得る。

30

【0174】

あるいは、薬物が噴射剤中に分散している、懸濁液ベースのpMDI製剤を製造し得る。乾燥粉末組成物に関して詳述された人工粒子は、推進剤中の薬物懸濁液の安定化を助けるために、ここでも有用であり得る（例えばプルモスフェア（PulmoSphere）（商標）技術）。好ましい実施形態では、微粉化薬物と小さい多孔質脂質担体粒子との共懸濁液が企図される。好ましい脂質粒子は、2：1のモル比のジステアロイルホスファチジルコリン対塩化カルシウムを含む。水中ペルフルオロオクチルプロミド型乳濁液を噴霧乾燥することにより、脂質粒子を調製する。好ましい噴射剤として、HFA-134aおよびHFA-227eaが挙げられるがこれらに限定されない。噴射剤中の薬物の濃度は、必要な治療用量により決まるだろう。本発明の強力な血管拡張剤の場合には、薬物負荷は約1mg/ml～約20mg/mlであり、例えば2mg/ml～10mg/mlである。

40

【0175】

ソフトミスト吸入器の場合には、水ベースの溶液が企図される。この水ベースの溶液は、薬物の溶解度を高めるために追加の共溶媒（例えばエタノールまたはプロピレングリコール）を含み得る。この製剤は典型的には無菌であり、血管拡張剤の現在市販されている非経口製剤と類似の組成を有し得る。経口吸入の最中の耐容性のために、この水溶液は、150～350mOsm/kgの範囲の重量モル浸透圧濃度である2.5～9.5の範囲のpHを有すべきである。塩化ナトリウム等の塩で浸透圧を調整し得る。

50

【0176】

関連する態様では、本明細書で提供されるのは、ドライパウダー吸入と共に使用するためのバルデナフィルを含む単位用量パッケージである。一般に、この単位用量パッケージは、適切な溶液中に0.1mg～3mgの範囲の量でバルデナフィルを含む。例えば、バルデナフィルは、肺内投与用のブリスターパッケージ（例えば、図3に示すブリスターパッケージ）に含まれ得る。いくつかの実施形態では、この単位用量パッケージは、0.125mg～2.5mgの範囲の量でバルデナフィルを含む。いくつかの実施形態では、この単位用量パッケージは、0.5mg～1mgの範囲の量でバルデナフィルを含む。いくつかの実施形態では、この単位用量パッケージの全充填質量（例えば、バルデナフィルおよび担体をベースとする組成物の質量）は、約10mg～約30mg（例えば約12.5mg～約25mg）の範囲である。いくつかの実施形態では、必要に応じて単位用量パッケージの使用説明書も含まれる。この説明書は、身体運動前（例えば、身体運動の3～60分前）に吸入により血管拡張剤を自己投与するように、使用者に指示し得る。

10

【0177】

I V. 携帯型吸入器

肺内投与により、肺中の作用部位への直接的な血管拡張剤の非侵襲的な標的化送達もたらされ、それにより肺選択性が増強され、オフターゲット送達に関連する有害事象が減少する。携帯型エアロゾル送達システムは、血管拡張剤のPRN投与に特に有利である。本発明の目的のために、「携帯型」吸入器は、ポケットまたは財布に容易に収まる吸入器を指す。公共の場で、投与時間が短い携帯型吸入器を慎重に使用し得る。本明細書で提供される方法および組成物は、携帯可能であり、単純であり、および使用に好都合である（電源が不要であり、活性剤の再構成工程がなく、清掃が不要である）薬物送達装置を用い、短い投与時間および低い毎日の処置負担を可能にする。

20

【0178】

様々なクラスの携帯型吸入器（例えば、ドライパウダー吸入器、加圧型定量噴霧式吸入器、およびスマートミスト吸入器）により、本明細書で開示された組成物の投与を実行し得る。

【0179】

いくつかの実例では、抗効率ドライパウダー吸入器（DPI：dry powder inhaler）を使用して、患者に血管拡張剤を送達し得る。いくつかの実例では、この吸入器は、米国特許第8,651,104号明細書；同第8,561,609号明細書；米国特許出願第2013/0213397号明細書、同第2015/0246189号明細書、同第2013/0340747号明細書；および同第2015/0314086号明細書で説明されているものであり、これらはそれぞれ、全ての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。そのような吸入器は、多くの薬物の乾燥粉末組成物の送達を増強し、場合によっては、純粋な微粉化薬物（例えば、バルデナフィル、PDE5阻害剤）の送達も増強する。特に、この吸入器はFPF_{S4-F}を増強し、肺動脈への薬物の効率的な送達を容易にする。

30

【0180】

ある特定の態様では、乾燥粉末組成物をエアロゾル化する方法が提供される。第1の工程として、血管拡張剤（例えば、PDE5阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはエステル）を含む担体ベースの粉末医薬組成物を準備する。第2の工程では、吸入器を準備し得、この吸入器は、入口および出口を有する分散チャンバを含み、この分散チャンバは、この分散チャンバの長手方向軸に沿って移動自在に往復運動可能である作動装置を含む。第1の工程および第2の工程を、任意の順序で実施してもよいし、同時に実施してもよい。第3の工程では、出口の流路を通して空気流を導入して、空気と粉末医薬組成物とを入口から分散チャンバ中に入れ、分散チャンバ内で作動装置を振動させて、出口を通った対象への送達のための出口からの粉末医薬組成物の分散を補助する。いくつかの実例では、この粉末薬物は、（この吸入器の）貯蔵区画内に貯蔵されていてもよく、この粉末医薬組成物は、この貯蔵区画から入口を通して分散チャンバ中に移される。あ

40

50

る特定の場合では、この入口は初期チャンバと流体連絡していてもよく、この粉末医薬組成物は、この入口を通して分散チャンバに入る前に、この初期チャンバに受け入れられる。

【0181】

実際には、患者は、本製剤を保持する容器（例えばカプセルまたはブリスター）を穿刺することにより、エアロゾル化装置を準備してもよいし、患者は、粉末リザーバから装置の吸入部へと薬物を移し、次いで吸入してもよい。患者による吸入によって、吸入装置を通して粉末が吸い込まれ、粉末同伴により流動化し、解凝集した粉末が呼吸に適した粒子へと凝集する。このアプローチは、二成分または三成分の両方の担体ベースの組成物、および人工粒子を含む製剤を効果的に分散させるのに有用であり得る。

10

【0182】

本乾燥粉末組成物の投与での使用のための例示的な装置として、ドライパウダー吸入器および定量噴霧式吸入器が挙げられ、これらとして下記が挙げられるがこれらに限定されない：ツイスヘトラー（TWISTHALER）（登録商標）（メルク（Merck））、ディスクス（DISKUS）（登録商標）（ジーエスケイ（GSK））、ハンディヘラー（HANDIHALER）（登録商標）（ビーアイ（BI））、エアロライザー（AEROLIZER）（登録商標）、タービューヘイラ（TURBUHALER）（登録商標）（アストラゼネカ（AstraZeneca））、フレックスヘイラー（FLEXHALER）（登録商標）（アストラゼネカ（AstraZeneca））、ネオヘイラー（NEOHALER）（登録商標）（ブリーズヘイラー（登録商標））（ノバルティス（Novartis））、ポダヘイラー（PODHALER）（登録商標）（ノバルティス（Novartis））、イージーヘイラ（EASYHALER）（登録商標）（オリオン（Orion））、ノバライザー（NOVOLIZER）（登録商標）（メダ・ファルマ（Meda Pharma））、ロタヘイラー（ROTAHALER）（登録商標）（ジーエスケイ（GSK））および同類のもの。当業者に知られているように、装置が異なると、数ある因子の中でも、装置の抵抗、脱凝集の機構、内部の流路への薬物の付着、ならびに患者の吸入を調整する能力に基づいて、性能特性が異なるだろう。

20

【0183】

いくつかの実施形態では、粉末分散機構とも称される乾燥粉末解凝集装置を含むドライパウダー吸入器を使用して、本乾燥粉末組成物を投与し得る。例示的な粉末分散機構が米国特許出願公開第2013/0340754号明細書および同第2013/0340747号明細書で説明されており、これらは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実例では、そのような粉末分散機構は、チャンバ内に位置するビーズを含み得、このビーズは、流れがチャンバに入ると突発的に、迅速にまたは他の方法で急激に膨張するように配置されて構成されている。一般に、このチャンバは、粉末状活性剤をこのチャンバ中に供給する任意の形態または種類の用量格納システムまたは供給源に連結され得る。ここで図2Aを参照すると、本開示の原理に従って、入口102および分散チャンバ104を有する例示的な管状体100の断片が示されている。この例では、入口102の流体（空気）流路は第1の内径106により定義され、チャンバ104の流体（空気）流路は第2の内径108により定義されている。図2Aではほぼ一定に示されているが、第1の内径106および第2の内径108の少なくとも一方は、管状体100の長手方向軸Lに関して定義されているように寸法が異なり得る。望ましい流体のフロー特性を提供することに加えて、下記でさらに論じるように、これらの設定可能な寸法は、射出成形の抜け勾配を提供するように定義され得る。

30

40

【0184】

例えば、ここでさらに図2Bを参照すると、ビーズ302は、図2Aの管状体100のチャンバ104内に位置し得る。この例では、ビーズ302は、少なくともマクロスケールで、ほぼ球体であり得、米国特許第8,651,104号明細書で説明されているものと同様の方法で振動し得、この明細書は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。さらに、ビーズ302の直径304と、入口102の第1の内径106と、チャンバ1

50

04の第2の内径108との関係は、米国特許出願公開第2013/0340754号明細書および同第2013/0340747号明細書で説明されている通りであり得、これらは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0185】

いくつかの実例では、この粉末分散機構は、市販の装置等のドライパウダー吸入器に連結され得る。この分散機構（分散チャンバ）は、例えば米国特許出願公開第2013/0340754号明細書で説明されているように、入口の流路からエアロゾル化粉末状活性剤を受け取るように適合され得、この明細書は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。粉末分散機構（乾燥粉末解凝集装置）は、吸入器の第1のチャンバからエアロゾル化粉末状活性剤の少なくとも一部を受け取るように適合され得る。この粉末分散機構は、長手方向軸に沿って分散チャンバ内で移動自在な作動装置を保持し得る分散チャンバを含み得る。このドライパウダー吸入器は出口の流路を含み得、この出口の流路を通して、空気および粉末状活性剤がこの吸入器を出て対象に送達される。この吸入器の幾何学的形状は、分散チャンバ内に、長手方向軸に沿って作動装置を振動させるフロープロファイルが生成されるようなものであり得、振動する作動装置が、分散チャンバに受け取られた粉末状薬物を効果的に分散させて出口の流路を通して患者に送達させることを可能にする。

【0186】

一例では、この粉末分散機構は、約2.72mmの入口直径と、それぞれ約10mmおよび約5.89mmの振動チャンバの長さおよび直径とを有し得る。いくつかの実例では、この粉末分散機構は、このチャンバ中に約0.5mm～約15mm（例えば4mm）の範囲内の直径を有するビーズを含み得る。ある特定の実例では、ビーズ302の直径304と、入口102の第1の内径106と、チャンバ104の第2の内径108との間の関係は、式：

$d_{\text{ビーズ}}^2$ （ $d_{\text{入口}}$ ）（ $d_{\text{チャンバ}}$ ）であり得る。一般に、この関係は、 $d_{\text{ビーズ}}$ と、 $d_{\text{入口}}$ と、 $d_{\text{チャンバ}}$ とが同様の大きさであるシナリオでも成り立ち得る。いくつかの実例では、このビーズは、約0.9mg/mm³の密度を有し得る。いくつかの実例では、このビーズは、ポリプロピレンで作られていてもよいし、同様の材料で作られていてもよい。いくつかの実例では、この粉末分散機構と、市販の吸入器または他の構成要素とを連結させて、本乾燥粉末組成物のエアロゾル化のための送達システムを形成し得る。場合によっては、この送達システムは、対象に対する通常の生理学的吸入の範囲内の様々な空気流量および圧力降下（例えば、約40～約60L/分および約2～約4kPa）で効果的に機能し得る。

【0187】

ある特定の実例では、ドライパウダー吸入器システムを使用して、本乾燥粉末組成物をエアロゾル化して投与し得る。このドライパウダー吸入器システムは、ある量の粉末状活性剤を含む容器を含み得る。このドライパウダー吸入器システムは、この容器から空気および粉末状活性剤を受け取るのに適している入口の流路を含み得る。このドライパウダー吸入器システムは、入口の流路から空気および粉末状活性剤を受け取るのに適している第1のチャンバを含み得る。第1のチャンバの容積は、入口の流路の容積と比べて大きくてもよい。このドライパウダー吸入器システムは、第1のチャンバから空気および粉末状薬物を受け取るのに適した分散チャンバを含み得る。この分散チャンバは、長手方向軸に沿って、この分散チャンバ内で移動自在である作動装置を保持し得る。このドライパウダー吸入器システムは出口の流路を含み得、この出口の流路を通して、空気および粉末状活性剤が分散チャンバを出て患者に送達される。このシステムの幾何学的形状は、このシステム内に、長手方向軸に沿って作動装置を振動させるフロープロファイルが生成されるようなものであり得、振動する作動装置が、分散チャンバに受け取られた粉末状薬物を効果的に分散させて出口の流路を通して患者に送達させることを可能にする。

【0188】

本明細書で開示された方法および組成物と併せた携帯型吸入器の使用により、既に既知である方法および組成物と比較して、吸入療法に対する患者の利便性および処置満足度が

改善される。例えば、PAHの装置に承認された最初の吸入治療薬は、ベントビス（VENTAVIS）（登録商標）（噴霧型イロプロスト）であった。イロプロストは作用の持続時間が非常に短く（約30分）、頻繁な投与（1日当たり6～9回）を必要とする。ベントビス（VENTAVIS）（登録商標）は現在、アイネブ（登録商標）アダプティブエアロゾルデリバリ（Ineb（登録商標）Adaptive Aerosol Delivery）（エーエーディ（AAD）（登録商標））システム（（フィリップス（Philips））で投与される。アイネブ（Ineb）（登録商標）は、エーエーディ（AAD）（登録商標）システムに連結された振動メッシュネブライザプラットフォームをベースとする。エーエーディ（AAD）（登録商標）システムのソフトウェアは患者の呼吸パターンを分析し、薬物のパルス患者の吸息の最中のみの送達に適合させる。呼息の最中の低デッド容積および薬物放出の欠如は、1%未満の呼息率をもたらす。必需品を集め、ネブライザを準備し、用量を投与し、次いでネブライザを洗浄するのに必要とされる時間を含む毎日の処置負担を臨床的に決定し、約2時間/日であることが分かった。2番目の吸入型プロスタサイクリン（ティバソ（TYVASO）（登録商標）、吸入型トレプロスチニル）が後に開発され、処置回数が1日4回まで減少し、処置負担が39分/日まで減少した。ティバソ（TYVASO）（登録商標）による処置の利便性の改善にもかかわらず、現在の吸入療法では報告されている欠点が残っている。これとして下記が挙げられる：（a）使用するのに厄介で時間がかかる送達システム；（b）厄介な処置レジメン；（c）軽度から中断に至る難治性と説明されている気道への刺激効果（咳、気管支痙攣、咽喉刺激）；（d）プロスタサイクリン関連の副作用；（e）非常に高価な処置。これらの因子は全て、患者の治療遵守、そして最終的には製品の有効性への悪影響を有する可能性がある。本明細書で開示された組成物および方法でPAHを処置することにより、これらの悪影響を最小限に抑え得るか、または完全に回避し得る。本明細書で説明された携帯型吸入器の使用と関連する利点として、下記が挙げられるがこれらに限定されない：2分以下の投与時間；15分/日未満の毎日の処置負担（例えば、10分/日未満または5分/日未満）；および薬物送達装置のための正式な清掃の必要性がないこと。

【0189】

加圧型定量噴霧式吸入器（pMDI：pressurized metered dose inhalers）は、本明細書で提供される方法および組成物と併せて使用され得る別の種類の携帯用機器である。pMDIは、医療グレードの噴射剤（例えば、HFA-134aまたはHFA-227ea）の溶液または懸濁液のいずれかとして製剤化される。この推進剤中の薬物または添加剤の溶解度を上昇させるために、またはエアロゾルのエアロゾル性能をCFCベースのpMDIに適合させるために、エタノール等の共溶媒を添加し得る。溶液ベースのpMDIは、噴射剤/共溶媒混合物に溶解した薬物を含む。溶液ベースのpMDIは、懸濁液ベースの製剤と比較して薬物を高効率で肺に送達する。懸濁液ベースの製剤は、多くは界面活性剤またはポリマーの助けを借りて噴射剤中に分散された薬物を含む。より最近では、粒子間の凝集力を制御するために、粒子形態を頼りにして粒子エンジニアリング戦略が進められている。例えば、共懸濁技術は、噴霧乾燥された小さい多孔質脂質粒子と微粉化薬物との混合物を利用して、安定した噴射剤懸濁液を形成する。小さい多孔質粒子をそれ自体薬物と共に製剤化してもよいし、安定した薬物の噴射剤懸濁液を形成してもよい。

【0190】

溶液ベースの製剤は、噴射剤中の溶解度が十分であれば、より高い用量（最大数mg）の薬物を肺に送達し得る。pMDIの利点として、携帯可能で非侵襲的な送達、および単一の装置中で最大200用量を含む能力が挙げられる。pMDIは、世界で最も頻繁に販売されている携帯型吸入器である。ソフトミスト吸入器（SMI）は、マイクロフルイデイクスの原理を利用して、呼吸可能なサイズの液滴を含む液体噴霧を作る。SMIは、水性液滴で水溶性薬物を送達するのに特に有利であるが、共溶媒または他の溶媒ベースのシステムが可能である。SMIの主な利点は、SMIが環境に優しく、肺への高い送達効率を有する、ゆっくり動く噴霧を送達する。SMIは、複数回の投与フォーマットで利用可

能である。クラス初の S M I 装置は、レスピマット (R E S P I M A T) (登録商標) (ベーリンガーインゲルハイム (B o e h r i n g e r I n g e l h e i m)) であった。レスピマット (R E S P I M A T) は元々、慢性閉塞性肺疾患の息切れの処置でのチオトロピウムの投与のために開発された。開発中の新たな S M I として、メドスプレー (M e d S p r a y) (エンスヘデー (E n s c h e d e) 、オランダ)、ソファール (S o f t h a l e) (ハッセルト (H a s s e l t) 、ベルギー)、およびプネウマ・レスピラトリ (P n e u m a R e s p i r a t o r y) (ブーン (B o o n e) 、 N C) の吸入器が挙げられる。

【0191】

関連する態様では、本明細書で提供されるのは、携帯型吸入器と、血管拡張剤と、必要に応じて血管拡張剤の使用説明書とを含むキットである。いくつかの実施形態では、この携帯型吸入器はドライパウダー吸入器または定量噴霧式吸入器である。ある特定の実施形態では、このドライパウダー吸入器は、上記で説明した乾燥粉末解凝集装置／分散機構 (例えば、振動して担体ベースの組成物を分散させるように配置された球状ビーズ) を備えている。ある特定の実施形態では、この吸入器はドライパウダー吸入器であり、血管拡張剤は、上記で説明したように製剤化されたバルデナフィルである。この説明書は、身体運動前 (例えば、子供と遊ぶ、使いに行く、運動ルーチンを実施する等の活動の 3 ～ 6 0 分前) に、ユーザが吸入により血管拡張剤を自己投与することを指示し得る。

【0192】

V. 実施例

下記は、P A H の患者および他の形態の P H の患者のための P R N 療法としての吸入型 P D E 5 i 製剤の独特の適用を説明する患者症例の非網羅的なリストである。P D E 5 i 製剤の 1 回投与は、下記では「パフ」と概して称され、肺内投与のための製剤の吸入を指す。好ましい実施形態では、この P D E 5 i 製剤はバルデナフィル製剤である。

【0193】

実施例 1

肺高血圧症に起因する症状の管理および運動制限のために、P A H または他の形態 P H の患者に、P R N で 1 日当たり複数回のパフを処方する。1 日当たり最大 8 回のパフ (上記で説明した吸入用量での各パフ) が、推奨される最大値におそらくなるだろう。例えば、このようにして投与されたバルデナフィル製剤の場合、吸入用量は、5 m g b . i . d . の 1 / 1 0 ～ 1 / 2 0 で合計は 1 0 m g / 日の 1 / 1 0 ～ 1 / 2 0 (即ち、0 . 0 5 ～ 0 . 2 5 m g b . i . d . ; 合計 0 . 5 ～ 1 m g / 日) であるだろう。

【0194】

実施例 2

P H を伴うことが多い結合組織疾患である強皮症の患者は、散歩 (例えば、彼または彼女の子供または孫と一緒に遊ぶために公園へと歩く) を計画している場合に、P R N でこの製剤を投与し得る。P D E 5 i 製剤の 1 回吸入用量 (パフ) の投与後、適用範囲は 5 ～ 1 0 分以内に予想され、2 時間以上の対症的利益をもたらすだろう。

【0195】

実施例 3

ニューヨーク心臓協会 (N Y H A : N e w Y o r k H e a r t A s s o c i a t i o n) 機能クラス 2 として特徴付けられる P A H と最近診断された、若くて妊娠中の女性患者は、P D E 5 i 製剤の投与なしには彼女は成功裏に完了し得ないであろうジョギングに出発する前に、P D E 5 i 製剤の表示用量に応じて、パフまたは 2 回服用するだろう。

【0196】

実施例 4

継続的な酸素療法中の N Y H A 機能クラス 4 の P A H 患者は、彼または彼女が、P D E 5 i 製剤の定期的なパフを服用して運動耐容能を増強したり酸素使用を低減したりし得ることから、扱いにくい酸素タンクを運ぶことなく、店に行ったり、空港に行ったりしてチェック

インシフライトを完了したりし得るだろう。

【0197】

実施例 5

より若い P A H 患者は、P D E 5 i 製剤のパフを服用して、友達とサッカー、バスケットボールまたは野球の試合をし得るだろう。

【0198】

実施例 6

P H W H O グループ 3. 1 またはグループ 3. 2 の患者の場合、全身性低酸素症リスクのために、経口 P D E i 5 療法は、この疾患の P H 成分を処置するための処置ガイドライン（マクラフリン（M c L a u g h l i n）、2009 年）では推奨されていない。P D E 5 i 薬の局所肺送達は、経口用量と比べて $1/10 \sim 1/20$ またはより低い用量で、換気および灌流の両方が行なわれる肺の領域に送達されるであろうことから、P R N でこの患者において P D E 5 i 製剤を使用でき、V Q ミスマッチが全身性低酸素症を誘発するリスクがほとんどまたは全くなり、このことにより、より活発なもしくはより持続的な活動、または患者の不快感の実質的な減少を伴う同じ活動が可能になるだろう。

【0199】

実施例 7

P H と診断されていない特発性肺線維症（I P F : i d i o p a t h i c p u l m o n a r y f i b r o s i s）の患者は、運動能力を増加させることにより、および／または（[www. webmd. com / lung / copd / borg - scale - of - perceived - exertion - with - exercise](http://www.webmd.com/lung/copd/borg-scale-of-perceived-exertion-with-exercise) で説明されたボルグ呼吸困難指数（B o r g D y s p n e a I n d e x）により測定した）呼吸困難を軽減させることにより、および／または酸素の使用を低減させることにより、P R N で投与された P D E 5 i 製剤から利益を得ることができる。彼らが定期的に運動し得ないことで、体調不良となり、且つさらなる努力が制限される。呼吸器症状を無効にすることなく合理的な努力を行なう能力は、機能と幸福感との両方を改善するだろう。

【0200】

実施例 8

現在はリオシグアト（このクラスで現在唯一の F D A 承認薬）または他の s G C S 薬を P D E 5 i 薬と一緒に服用し得ない C T E P H の患者は、経口 s G C S、および吸入型 P D E 5 i 製剤、または通常の経口用量と比べてはるかに低い用量で s G C S および P D E 5 i の両方からなる吸入型併用療法のいずれかが処方されるだろう。これらの薬物は、上記で説明したように、共製剤化されるか、または共投与のために別々に製剤化される可能性がある。これらの薬物の組み合わせは、単剤療法として経口服用されたいずれの薬物よりも少ない副作用で同等以上に有効であるだろう。そのような有効性の増強により、6 M W T を介した運動耐容能の増加、呼吸困難の症状の低下、および酸素使用の潜在的な減少がもたらされるだろう。

【0201】

実施例 9

妊娠しており、且つ胎児毒性のリスクに起因して慢性的にリオシグアトまたは他の s G C S 薬を服用し得ない女性の P A H 患者または C T E P H 患者は、非常に低用量の s G C S および低用量の P D E 5 i 製剤の吸入型併用療法が処方されるだろう。低用量の P D E 5 i と組み合わせられた低用量の s G C S は、経口用量の s G C S と同等以上に効果的であり、胎児毒性のリスクを引き起こさないほど低い用量である。そのような併用療法は、計画された A D L を患者が完了することを可能にするために、そのような A D L の 3 ～ 30 分前に患者に服用されるだろう。

【0202】

実施例 10

この実施例は、微粉化バルデナフィル塩酸塩と、結晶性ラクトース一水和物担体粒子との接着性混合物の製造を説明する。

10

20

30

40

50

【0203】

微粉化バルデナフィル塩酸塩三水和物、USP、EP原薬の2つのバッチを、102mm（4インチ）のパイロット規模のスパイラルジェットミルで処理して、この原薬の粒径を本発明の呼吸可能な範囲まで縮小した。得られた粗原薬を、圧力がより高い（P_{vent}）ベンチュリ管を通して、圧縮空気流により粉碎チャンバ内に強制的に送り、所望の速度（F_{feed}）でミル中へと計量した。粉碎ガスとして窒素を使用し、所望の圧力（P_{grind}）まで調整して薬物粒子を粉碎した。重力測定によりプロセス収量に関して、レーザ回折（マルバーンマスタサイザ（Malvern Mastersizer））により粒度分布（PSD）に関して、およびカールフィッシャ（KF）分析により含水量に関して、この微粉化物質の特徴を明らかにした。より低い圧力（約P_{vent} = 550kPa（5.5bar）およびP_{grind} = 450kPa（4.5bar））で操作したジェットミルを使用した場合の約1μmのやや粗いPSDによるバッチと比較して高いベンチュリ（P_{vent} = 750kPa（7.5bar））および粉碎圧（P_{grind} = 600kPa（6bar））を使用して、より小さい体積加重メジアン直径（D_{v50} = 1.8μm）および90パーセントの線形補間サイズ（D_{v90} = 4.5μm）で証明されるように、より細かい微粉化原薬PSDを得た（表1）。両方のバッチは、微粉化後に同等の含水量を有した。

10

【0204】

【表1】

表1. 担体ベースのバルデナフィル組成物のジェット粉碎条件および分析結果

プロセス パラメータ/特徴		微粉化原薬バッチ	
		バッチ1	バッチ2
スパイラルジェットミルプロセス条件			
P _{Vent}	bar	7.5	5.5
P _{Grind}	bar	6	4.5
F _{Feed}	g/h	200	200
プロセス収量	g	473.89	270.77
担体ベースの組成物の物理的特性			
レーザ 回折による PSD	D _{v10}	μm	0.5
	D _{v50}	μm	1.8
	D _{v90}	μm	4.5
	Span	-	2.2
KFによる含水量		重量/重量%	3.8
			3.7

20

30

【0205】

12種の製剤ブレンド（各微粉化原薬バッチに関して6種）を製造し、微細ラクトースの百分率、微粉化原薬のメジアン直径（D_{v50}）、および力制御剤（FCA）ステアリン酸マグネシウムの付加の製造可能性および製品性能への効果を評価した。微細結晶性ラクトース一水和物粒子に関しては、ラクトール（LACTOHALLE）LH230（DFEファルマ（DFE Pharma））を使用した。各ブレンド150グラムを、原薬（DS）2%、2.5%～15%の範囲の微細ラクトースパーセント、ならびに微細ラクトース5%およびステアリン酸マグネシウム（MgSt）1%を含む1種の製剤を含むように製剤化した。この製剤組成物の残部は、レスピトース（RESPITOSE）SV003（DFEファルマ（DFE Pharma））粗大結晶性ラクトース一水和物担体粒子で構成された。各製剤の組成を表2に列挙する。

40

【0206】

【表 2】

表2. バルデナフィル吸入粉末ブレンド製剤

ロット#	% DS	%微細ラクトース	% MgSt	Dv50微粉化原薬(μm)	バッチ#
4	2	2.5	0	1.8	バッチ1
5		5			
6		7.5			
7		10			
8		15			
9		5	1		
10	2	2.5	0	2.9	バッチ2
11		5			
12		7.5			
13		10			
14		15			
15		5	1		

10

【0207】

相対湿度（RH＜40％）および温度（T＜25度）をモニタリングした環境中で操作するディオスナ（Diosna）高剪断ミキサ（HSM：high shear mixer）で、バルデナフィル吸入粉末ブレンドを製造した。12バッチのブレンド手順は、2つのグレードのラクトースの予備ブレンドを調製し、続いてDSを添加することからな

製剤化したブレンドの製造を下記のように行なった：両方のラクトースのグレードを、450 μm の篩に通した。必要とされる微細ラクトースおよび粗大ラクトースの総量を秤量し、HSM上の容器に入れ、主インペラでは5分にわたり450RPMで混合し、次いでチョッパーでは500RPMで混合した。ブレンドしたラクトースを取り出して取

っておいた。必要とされる原薬の総量を秤量して篩にかけた。0.5Lの容器中で原薬の半分をラクトースグレードのブレンドの1／3と混合し、主インペラでは450RPMで

およびチョッパーでは500RPMで操作するHSMを使用して5分にわたり混合した。ラクトースグレードのブレンドの最後の2／3と一緒に原薬の残り半分を0.5Lの容器

に入れ、主インペラでは450RPMでおよびチョッパーでは500RPMで操作するHSMを使用して5分にわたり組成物を混合した。ポリエチレンバッグに、製剤化したブレ

ンドを移し、インプロセスキャラクタリゼーションのために試料を集めた、またはクアントス（Quantos）カプセル充填剤（メトラートレド（Mettler Toledo））を使用して、10mgまたは30mgの充填質量でサイズ#3 HPMCカプセル

に充填した。直接RP-HPLC-UV分析により、ブレンドの均一性（BU）およびカプセルの均一性（CU）を決定した。USP＜905＞に従って許容値（AV）を決定

した。外部標準との比較により、試料のバルデナフィル含有量の定量およびアッセイ値を達成した。様々なバッチにわたり一貫して、優れたブレンド均一性を観察した。

20

30

【0208】

【表 3】

表3. 2重量/重量%の微粉化バルデナフィル塩酸塩およびラクトース水和物担体ブレンド製剤ならびに充填カプセル(200 μ gおよび600 μ gの名目上の用量)のブレンド均一性および含有量均一性。

ロット番号	%微細ラクトース	ブレンド均一性	含有量均一性			
		アッセイ(%RSD)	10 mg充填質量カプセル (名目上の用量= 200 μg)		30 mg充填質量カプセル (名目上の用量= 600 μg)	
			アッセイ(% RSD)	AV	アッセイ(% RSD)	AV
バルデナフィル Dv50 = 1.8 μm						
4	2.5	107.1 (2.0)	100.0 (2.0)	5	103.7 (1.0)	5
5	5.0	100.8 (8.0)	101.5 (1.7)	4	102.3 (0.8)	3
6	7.5	102.6 (0.8)	96.8 (1.5)	5	100.6 (0.9)	2
7	10	100.2 (0.8)	97.3 (1.2)	4	97.6 (0.9)	3
8	15	98.1 (1.5)	92.8 (1.5)	9	98.1 (1.1)	3
9	5/1 (FCA)	97.4 (1.6)	95.6 (2.4)	8	97.9 (0.6)	2
バルデナフィル Dv50 = 2.9 μm						
10	2.5	101.8 (0.4)	102.1 (1.2)	3	101.7 (0.8)	2
11	5.0	101.3 (0.5)	100.3 (1.2)	3	101.6 (0.8)	2
12	7.5	103.1 (0.7)	107.0 (17.5)	50	85.1 (20.6)	56
13	10	104.5 (0.6)	96.5 (2.8)	8	97.9 (5.1)	13
14	15	102.2 (1.4)	102.8 (3.3)	9	102.0 (0.6)	2
15	5/1 (FCA)	98.1 (1.2)	95.6 (2.4)	9	96.0 (1.4)	6

【0209】

実施例 11

初期の臨床開発に適したバルデナフィル塩酸塩の担体ベースの乾燥粉末製剤を得るために、実験計画 (DOE: design of experiments) 研究を行なった。この研究では、2種の異なるサイズの微粉化バルデナフィル ($Dv50 = 1.8 \mu m$; $Dv50 = 2.9 \mu m$) を調査した。微細ラクトースの百分率が異なる (2.5重量/重量%~15重量/重量%) 一連のロットを製造した。微細ラクトース5重量/重量%およびステアリン酸マグネシウム (力制御剤) 1重量/重量%を含む追加のロットも製造した。ヒプロメロースカプセルに充填した後、これらのロットのエアロゾル性能を、10mgおよび30mgの充填質量で研究した。

【0210】

中程度の抵抗 ($R = 0.99 \sqrt{cm} H_2O L^{-1} 分$) のRS01モデル7ドライパウダー吸入器 (プラスチック (Plastiape)、Italy) でエアロゾルを投与した。約60L/分の流速 (4kPaの圧力低下) にて、ネクスト・ジェネレーション・インパクト (Next Generation Impactor) で空気力学的粒度分布を評価した。上記で説明したRP-HPLC-UVを使用する同一のアッセイ法を使用して、エアロゾル試料のバルデナフィル含有量の定量を実施した。

【0211】

放出用量 (ED) 値は、製剤、API粒径および充填質量の範囲にわたり72.3%から90.6%まで変動した (表4、表5)。微細ラクトースの%の増加により粉末の流動性が低下し、その結果、EDが減少する。このことは、より高い充填質量でのより小さいサイズの薬物粒子の場合に特に顕著である。充填質量の減少はまた、EDの減少も引き起

こし、なぜならば、装置内の粒子堆積に起因する粉末の一定の損失が、より低い充填質量の場合により大きな影響を及ぼすからである。

【0212】

標準的な5 μ mカットオフ直径を使用し、且つステージ4からフィルタまで（S4-F）のステージ分類により、空気力学的粒度分布（APSD）を評価した。60L/分の流速では、これは2.8 μ mのサイズカットオフに相当する。インパクトは、慣性衝突に従って粒子を分離する。S4以下に堆積する粒子は、（467） μ m²L/分未満の慣性衝突パラメータ

【0213】

【数7】

10

$$d_a^2 Q$$

【0214】

に相当する。微細ラクトースの%の増加と共に微粒子率の増加を観察し、約7.5重量/重量%で最大となり、その後減少する。従って、開発のために、微細ラクトース7.5重量/重量%を含む製剤を選択した。力制御剤の添加により、微粒子率がさらに増加する。より微細な薬物粒子はエアロゾル性能が改善されており、特により高い充填質量でエアロゾル性能が改善されている。従って、Dv50<2 μ mの微粉化薬物粒子を有することは有利であった。装置内での一定損失の影響を最小限に抑えるために、充填質量を約30mgの範囲にすることがさらに有利であった。約25mgの充填質量が特に有利であった。力制御剤の添加によりFPFS4-Fが有意に増加し、このことは、肺深部送達の実質的な改善を示す。

20

【0215】

【表4】

表4. 中程度の抵抗のS01 DPI (30 mg充填質量; Q = 60 L/分)で投与された、微粉化バルデナフィル塩酸塩およびラクトース-水和物担体粒子の接着剤混合物のエアロゾル性能

ロット番号	%微細ラクトース	ED (RSD) (%)	FPD _{<sum} (μ g)	FPF _{<sum} /ED (%)	MMAD (μ m)	FPD _{S4-F} (μ g)	FPD _{S4-F} /ED (%)
バルデナフィル Dv50 = 1.8 μ m							
4	2.5	90.6 (2.0)	161.7	28.6	2.6	101.6	17.9
5	5.0	88.4 (3.3)	176.2	32.2	2.5	112.2	20.5
6	7.5	86.1 (2.0)	186.5	35.9	2.5	122.4	23.6
7	10	84.8 (1.8)	185.7	35.9	2.7	111.2	21.5
8	15	81.4 (2.0)	174.8	36.1	3.2	90.3	18.6
9	5/1 (FCA)	84.5 (6.4)	204.9	45.1	2.0	148.3	32.7
バルデナフィル Dv50 = 2.6 μ m							
10	2.5	81.1 (1.0)	160.1	32.1	2.6	98.5	19.7
11	5.0	82.9 (6.9)	166.5	33.0	3.0	87	17.2
12	7.5	84.6 (2.6)	187	36.6	2.8	112.7	22.1
13	10	82.4 (4.9)	181.7	37.3	3.3	97.4	20.0
14	15	78.0 (4.2)	179.1	37.4	3.3	90.8	19.0
15	5/1 (FCA)	85.8 (2.0)	199.4	41.1	2.8	119.7	24.7

30

【0216】

40

【表 5】

表5. 中程度の抵抗のS01 DPI (10 mg充填質量; Q = 60 L/分)で投与された、
微粉化バルデナフィル塩酸塩およびラクトース水和物担体粒子の接着剤混合物のエアロゾル性能

ロット番号	%微細 ラクトース	ED (RSD) (%)	FPD _{<5μm} (μg)	FPF _{<5μm} /ED (%)	MMAD (μm)	FPD _{S4-F} (μg)	FPF _{S4-F} /ED (%)
バルデナフィル Dv50 = 1.8 μm							
4	2.5	78.6 (4.2)	50	29.6	2.5	33.0	19.5
5	5.0	79.6 (2.7)	51.1	32.0	2.3	34.4	21.5
6	7.5	79.4 (6.9)	55.2	30.3	2.4	37.6	23.2
7	10	75.5 (2.3)	54.0	35.7	2.4	35.8	23.7
8	15	72.3 (4.4)	52.0	37.7	2.9	30.9	22.4
9	5/1 (FCA)	75.7 (1.7)	70.1	50.0	2.0	51.4	36.7
バルデナフィル Dv50 = 2.6 μm							
10	2.5	75.7 (1.9)	51.4	33.0	2.6	32.8	21.0
11	5.0	76.5 (2.4)	47.9	32.1	2.6	30.5	20.3
12	7.5	77.2 (3.6)	53.4	33.7	3.1	27.8	17.5
13	10	77.1 (4.1)	51.2	35.2	2.8	30.9	21.3
14	15	72.7 (3.7)	56.8	38.1	3.1	31.7	21.3
15	5/1 (FCA)	76.4 (2.1)	65.9	45.3	2.5	43.6	29.9

【0217】

実施例 12

この実施例は、RS01 モノドースドライパウダー吸入器 (Monodose Dry Powder Inhaler) (プラスチック エス. ピー. エー (Plastiape S. p. A.)) (「RS01」) のみを使用して、または米国特許第 8, 651, 104 号明細書ならびに米国特許出願公開第 2013/0340754 号明細書および同第 2013/0340747 号明細書で説明されているように AOS (商標) ドライパウダー吸入器技術 (レスピラ セラピューティクス インコーポレイテッド (Respira Therapeutics, Inc.)) (“AOS”) で改造された RS01 を使用して、選択したマレイン酸インダカテロール接着性混合物のエアロゾル特性の比較を説明する。

【0218】

2 種のカプセルベースのドライパウダー吸入器のエアロゾル性能の評価に、オンブレスブリーズヘラー (Onbrez Breezhaler) 製剤 (担体ベースのマレイン酸インダカテロール製剤) を使用した。

【0219】

RS01 は、中程度の抵抗のカプセルベースの吸入器である。RS01 は、カプセルが装填されて吸入への準備ができている基本単位を含む。このカプセルは、金属製の穿孔針を前進させる 2 つのバネ仕掛けのボタンを押すことにより、いずれかの端部によって穿孔される。この針は、このカプセルの両側に単一の穴を開ける。カプセルシートを通る空気流がカプセルを持ち上げ、このカプセルの主軸の周りを高速ですりこぎ運動する。その結果生じるカプセル内での遠心力は、粉末の流動化およびこのカプセルからの粉末の放出を駆動する。この遠心力はまた、粒子間のならびにカプセルおよびレースウェイ壁との衝突も引き起こし、この衝突により、担体からの微粉化薬物の分散が引き起こされる。同伴される粒子は、グリッドを通して、ベースから煙突のように延びる長いマウスピースへと引き込まれる。粉末凝集体とグリッドとの衝突は、担体からの微粉化薬物のさらなる分散に役立つ。

【0220】

AOS は、RS01 と同じベースを利用する。AOS 機関は、RS01 のマウスピース内に配置されている。この AOS 機関は、開口部と、軸方向に振動する球体を含むチャンバとで構成されている。この設計はまた、装置の抵抗を制御するためにバイパス流も任意選択で含む。この AOS 機関は、粉体分散を助けるための追加要素を提供する。この装置にバイパス空気を追加することにより、この AOS 装置の抵抗を変更し得る (以下、AOS + バイパス)。バイパス空気流路が遮断されるように、この AOS 装置を構成すること

もできる（以下、AOS－バイパス）。

【0221】

表6で、2種の装置（RS01、ならびにバイパス流路を有するおよび有しないAOS）のエアロゾル性能を比較する。RS01マウスピース中へのAOSの追加により、粉末分散の有意な増加を観察した。このことは、NGIステージ4からフィルタに堆積する微細粒子の場合に特に当てはまり、このことは、肺動脈を標的とするための粒子の重要な部分と見なされる。この場合、局所ターゲティングの改善により、名目上の用量が50～70%減少する。表6に示す結果から、AOS機関の追加により FPF_{S4-F} の大幅な増加が達成されることが実証される。局所ターゲティングでのこの増加は、カプセルベースのDPIにおける担体ベース製剤に関する肺ターゲティングの有意な改善を示す。このことは、PRN治療薬によるオフターゲット効果を最小限に抑えるのに特に有利である。

10

【0222】

【表6】

表6. 2種のカプセルベースの装置における担体ベースのマレイン酸インダカテロール製剤のエアロゾル性能

装置	抵抗 ¹ (cm H ₂ O ^{0.5} L ⁻¹ 分)	Q (L/分) ²	ED (%)	FPF _{S3-F} (%ED)	Δ _{S3-F} (%)	FPF _{S4-F} (%ED)	Δ _{S4-F} ¹⁰ (%)
RS01 (モデル7)	0.09	71	82	39	---	22	---
AOS+バイパス	0.14	50	77	49	+26	34	+55
AOS－バイパス	0.22	31	75	49	+26	39	+72

20

【0223】

V I . 例示的实施形態

本開示の主題に従って提供される例示的实施形態として、特許請求の範囲および下記の実施形態が挙げられるがこれらに限定されない。

【0224】

1. 肺高血圧症を処置する方法であって、血管拡張剤の有効な量を、必要とする対象に投与することを含み、必要に応じて携帯型吸入器を使用して、吸入により前記対象に前記血管拡張剤を投与する、方法。

【0225】

2. 前記血管拡張剤は、log P > 0、20%未満の経口バイオアベイラビリティ、90%超の、前記対象の体循環路中における標的タンパク質結合、および8時間未満の全身半減期のうちの1つまたは複数の特性を特徴とする、実施形態1に記載の方法。

30

【0226】

3. 前記血管拡張剤は、30分超の、肺動脈中における標的レセプター上での半減期を特徴とする、実施形態1または2に記載の方法。

4. 前記方法は、肺高血圧症の1つまたは複数の症状を急激に改善する、運動耐容能を改善する、前記対象の生活の質を改善する、またはこれらの組み合わせである、実施形態1～3のいずれか一つに記載の方法。

【0227】

5. 前記携帯型吸入器は、ドライパウダー吸入器または定量噴霧式吸入器である、実施形態1～4のいずれか一つに記載の方法。

40

6. 身体運動の少なくとも3～60分前に前記血管拡張剤を投与する、実施形態1～5のいずれか一つに記載の方法。

【0228】

7. 液体エアロゾルまたは乾燥粉末エアロゾルとして前記血管拡張剤を投与する、実施形態1～6のいずれか一つに記載の方法。

8. 前記血管拡張剤を投与することは、前記血管拡張剤の標的を前記対象の肺の小気道に定めることを含む、実施形態1～7のいずれか一つに記載の方法。

【0229】

50

9. 放出用量の25%超のFPF_{S4-F}を有するエアロゾルとして前記血管拡張剤を投与する、実施形態1～8のいずれか一つに記載の方法。

10. 微粉化血管拡張剤粒子と粉末基剤とを含む担体ベースの組成物として前記血管拡張剤を投与する、実施形態1～9のいずれか一つに記載の方法。

【0230】

11. 前記微粉化血管拡張剤粒子のD_{v50}は2.5μm未満である、実施形態10に記載の方法。

12. 前記粉末基剤は、ラクトース、マンニトール、トレハロース、およびデンプンからなる群から選択される1種または複数種のメンバーを含む、実施形態10または11に記載の方法。

【0231】

13. 前記粉末基剤は、粗大結晶性ラクトース一水和物粒子を含む、実施形態10～12のいずれか一つに記載の方法。

14. 前記粗大結晶性ラクトース一水和物粒子のD_{v50}は50μm以下である、実施形態13に記載の方法。

【0232】

15. 前記粉末基剤は、微細結晶性ラクトース一水和物担体粒子を含む、実施形態10～14のいずれか一つに記載の方法。

16. 前記微細結晶性ラクトース一水和物担体粒子のD_{v50}は10μm未満である、実施形態15に記載の方法。

【0233】

17. 前記粉末基剤は、微細結晶性ラクトース一水和物粒子と、粗大結晶性ラクトース一水和物粒子とを含む、実施形態13～16のいずれか一つに記載の方法。

18. 前記微細結晶性ラクトース一水和物粒子対粗大結晶性ラクトース一水和物粒子の比は、重量で約5:95～約10:90の範囲である、実施形態17に記載の方法。

【0234】

19. 前記担体ベースの組成物は力制御剤をさらに含む、実施形態10～18のいずれか一つに記載の方法。

20. 力制御剤は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ロイシン、ロイシン誘導体、レシチン、ヒト血清アルブミン、ポリリシン、ポリアルギニン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態19に記載の方法。

【0235】

21. エアロゾル化により、前記対象に前記血管拡張剤 約0.01mg～約5mgの吸入用量を送達する、実施形態10～20のいずれか一つに記載の方法。

22. エアロゾル化により、前記対象に前記血管拡張剤の治療上有効な経口用量の約1/10～1/200の吸入用量を送達する、実施形態10～21のいずれか一つに記載の方法。

【0236】

23. エアロゾル化により、前記対象に前記血管拡張剤の治療上有効な経口用量の約1/10～1/50の吸入用量を送達する、実施形態22に記載の方法。

24. エアロゾル化により、前記対象に前記血管拡張剤の治療上有効な経口用量の約1/40～1/200の吸入用量を送達する、実施形態22に記載の方法。

【0237】

25. 前記血管拡張剤は、PDE5阻害剤、グアニル酸シクラーゼ刺激剤(sGCS)、プロスタサイクリン、プロスタサイクリン類似体、プロスタサイクリンレセプターアゴニスト、またはこれらの組み合わせを含む、実施形態1～24のいずれか一つに記載の方法。

【0238】

26. 前記血管拡張剤はPDE5阻害剤である、実施形態25に記載の方法。

27. 前記PDE5阻害剤は、バルデナフィル、シルデナフィル、タダラフィル、アバ

10

20

30

40

50

ナフィル、ベンズアミデナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、ウデナフィル、もしくはザプリナスト、またはこれらの薬学的に許容される塩もしくはエステルの中の少なくとも1種である、実施形態26に記載の方法。

【0239】

28. 前記血管拡張剤はバルデナフィルである、実施形態25に記載の方法。

29. 前記血管拡張剤はトレプロスチニルである、実施形態25に記載の方法。

30. 前記担体ベースの組成物は、前記担体ベースの組成物全体の総重量に対して、重量で、PDE5阻害剤またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはエステル 約0.1重量%～約10重量%を含む、実施形態10～27のいずれか一つに記載の方法。

【0240】

31. 前記担体ベースの組成物は、バルデナフィルまたはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはエステル 少なくとも約0.1重量%～約10重量%を含む、実施形態10～30のいずれか一つに記載の方法。

【0241】

32. 前記担体ベースの組成物は、バルデナフィルまたはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはエステル 少なくとも約0.5重量%～約3重量%を含む、実施形態10～31のいずれか一つに記載の方法。

【0242】

33. 前記対象に第2の薬物の有効な量を投与することをさらに含む実施形態1～32のいずれか一つに記載の方法。

34. 必要に応じて携帯型吸入器を使用して、吸入により前記対象に前記第2の薬物を投与する、実施形態33に記載の方法。

【0243】

35. 前記第2の薬物は血管拡張剤である、実施形態33または34に記載の方法。

36. 前記第2の薬物は可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤である、実施形態35に記載の方法。

【0244】

37. 前記sGC刺激剤はリオシグアトである、実施形態36に記載の方法。

38. エアロゾル化により、前記対象に前記sGC刺激剤の治療上有効な経口用量の約1/10～1/20の吸入用量を送達する、実施形態36または37に記載の方法。

【0245】

39. 前記第2の薬物は気管支拡張剤である、実施形態33または34に記載の方法。

40. 入口および出口を有する分散チャンバを含む吸入器を準備することであって、前記分散チャンバは、前記分散チャンバの長手方向軸に沿って移動自在に往復運動可能である作動装置を含む、準備すること、ならびに

前記出口の流路を通して空気流を導入して、空気と担体ベースの組成物とを前記入口から前記分散チャンバ中に入れ、前記分散チャンバ内で前記作動装置を振動させて、前記出口を通じた対象への送達のための前記出口からの前記担体ベースの組成物の分散を補助すること

により、前記担体ベースの組成物として前記血管拡張剤を投与する、実施形態1～32のいずれか一つに記載の方法。

【0246】

41. 入口および出口を有する分散チャンバを含む吸入器を準備することであって、前記分散チャンバは、前記分散チャンバの長手方向軸に沿って移動自在に往復運動可能である作動装置を含む、準備すること、ならびに

前記出口の流路を通して空気流を導入して、空気と担体ベースの組成物とを前記入口から前記分散チャンバ中に入れ、前記分散チャンバ内で前記作動装置を振動させて、前記出口を通じた対象への送達のための前記出口からの前記担体ベースの組成物の分散を補助すること

により、前記担体ベースの組成物として前記第2の薬物を投与する、実施形態33～39

10

20

30

40

50

のいずれか一つに記載の方法。

【0247】

42. 前記対象は肺動脈性肺高血圧症を有する、実施形態1～41のいずれか一つに記載の方法。

43. 前記対象は間質性肺疾患を有する、実施形態1～42のいずれか一つに記載の方法。

【0248】

44. 前記対象は特発性肺線維症を有する、実施形態1～43のいずれか一つに記載の方法。

45. 前記身体運動は日常生活の動作を含む、実施形態1～44のいずれか一つに記載の方法。

【0249】

46. 前記投与により症状が2時間以上軽減される、実施形態1～45のいずれか一つに記載の方法。

47. 1日当たり最大8回前記組成物を投与する、実施形態1～46のいずれか一つに記載の方法。

【0250】

48. 医薬担体ベースの組成物であって、a) 前記組成物の総重量に対して、重量で、PDE5阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはエステル 約0.1重量%～約10重量%と、b) 粉末基剤とを含む医薬担体ベースの組成物。

【0251】

49. 前記PDE5阻害剤は、バルデナフィル、シルデナフィル、タダラフィル、アバナフィル、ベンズアミデナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、ウデナフィル、もしくはザプリナスト、またはこれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくはエステルのうちの少なくとも1種である、実施形態48に記載の医薬担体ベースの組成物。

【0252】

50. 前記PDE5阻害剤は、バルデナフィル、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはエステルである、実施形態48または49に記載の医薬担体ベースの組成物。

【0253】

51. 前記PDE5阻害剤は微粉化薬物粒子の形態で存在する、実施形態48～50のいずれか一つに記載の医薬担体ベースの組成物。

52. 前記微粉化血管拡張剤粒子のDv50は2.5μm未満である、実施形態51に記載の医薬担体ベースの組成物。

【0254】

53. 前記粉末基剤は、ラクトース、マンニトール、トレハロース、およびデンプンからなる群から選択される1種または複数種のメンバーを含む、実施形態51または52に記載の医薬担体ベースの組成物。

【0255】

54. 前記粉末基剤は、粗大結晶性ラクトース一水和物粒子を含む、実施形態51～53のいずれか一つに記載の医薬担体ベースの組成物。

55. 前記粗大結晶性ラクトース一水和物粒子のDv50は50μm以下である、実施形態54に記載の医薬担体ベースの組成物。

【0256】

56. 前記粉末基剤は、微細結晶性ラクトース一水和物担体粒子を含む、実施形態51～55のいずれか一つに記載の医薬担体ベースの組成物。

57. 前記微細結晶性ラクトース一水和物担体粒子のDv50は10μm未満である、実施形態56に記載の医薬担体ベースの組成物。

【0257】

58. 前記粉末基剤は、微細結晶性ラクトース一水和物粒子と、粗大結晶性ラクトース

10

20

30

40

50

一水和物粒子とを含む、実施形態 54～57 のいずれか一つに記載の医薬担体ベースの組成物。

【0258】

59. 前記微細結晶性ラクトース一水和物粒子対粗大結晶性ラクトース一水和物粒子の比は、重量で約 5 : 95～約 10 : 90 の範囲である、実施形態 58 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【0259】

60. 前記担体ベースの組成物は力制御剤をさらに含む、実施形態 51～59 のいずれか一つに記載の医薬担体ベースの組成物。

61. 力制御剤は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ロイシン、ロイシン誘導体、レシチン、ヒト血清アルブミン、ポリリシン、ポリアルギニン、およびこれらの組合わせからなる群から選択される、実施形態 60 に記載の医薬担体ベースの組成物。

10

【0260】

62. 第 2 の薬物をさらに含む実施形態 48～61 のいずれか一つに記載の医薬担体ベースの組成物。

63. 前記第 2 の薬物は血管拡張剤である、実施形態 62 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【0261】

64. 前記第 2 の薬物は可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤である、実施形態 63 に記載の医薬担体ベースの組成物。

20

65. 前記 sGC 刺激剤はリオシグアトである、実施形態 64 に記載の医薬担体ベースの組成物。

【0262】

66. 前記第 2 の薬物は気管支拡張剤である、実施形態 62 に記載の医薬担体ベースの組成物。

67. 前記 PDE5 阻害剤および前記第 2 の薬物は 1 つの製剤中に組み合わされている、実施形態 62～66 のいずれか一つに記載の医薬担体ベースの組成物。

【0263】

68. 前記 PDE5 阻害剤および前記第 2 の薬物は別々の製剤である、実施形態 62～66 のいずれか一つに記載の医薬担体ベースの組成物。

30

69. 肺高血圧症の必要に応じた処置での使用のための実施形態 48～68 のいずれか一つに記載の医薬担体ベースの組成物。

【0264】

70. 前記組成物は、携帯型吸入器により放出された前記医薬担体ベースの組成物の 25% 超の $F_{PF_{S4-F}}$ を有する、実施形態 69 に記載の医薬担体ベースの組成物。

71. 携帯型吸入器と、血管拡張剤と、必要に応じて血管拡張剤の使用説明書とを含むキット。

【0265】

72. 前記携帯型吸入器はドライパウダー吸入器または定量噴霧式吸入器である、実施形態 71 に記載のキット。

40

73. 前記血管拡張剤は、PDE5 阻害剤、グアニル酸シクラーゼ刺激剤 (sGCS)、プロスタサイクリン、プロスタサイクリン類似体、プロスタサイクリンレセプターアゴニスト、またはこれらの組合わせからなる群から選択される、実施形態 71 または 72 に記載のキット。

【0266】

74. 前記血管拡張剤はバルデナフィルであり、前記携帯型吸入器は、ドライパウダー脱凝集器を含むドライパウダー吸入器である、実施形態 71～74 のいずれか一つに記載のキット。

【0267】

50

75. 0. 1 mg ~ 3 mg の範囲の量でのバルデナフィルと、容器とを含む単位用量パッケージ。

76. 前記容器は、肺内投与用のブリスターパッケージである、実施形態 75 に記載の単位用量パッケージ。

【0268】

77. 必要に応じて単位投与量パッケージの使用説明書をさらに含む実施形態 75 または 76 に記載の単位用量パッケージ。

V I I . 参考文献

【0269】

【表 7】

10

1. Berry, B., *et al.*, Comparison of pharmacokinetics of vardenafil administered using an ultrasonic nebulizer for inhalation vs. a single 10-mg oral tablet. J. Sexual Medicine, published online ahead of print July 28, 2009.
2. Berry, B., *et al.*, Comparison of pharmacokinetics of vardenafil administered using an ultrasonic nebulizer for inhalation vs. a single 10-mg oral tablet, J. Sexual Medicine, Vol. 13, No. 7, pp. 1111-1118, 2016.
3. DeHaan, W.H., Finlay W.H., Predicting extrathoracic deposition from dry powder inhalers. J. Aerosol Sci. 35:309-331, 2004.
4. Delvadia, R., *et al.*, *In vitro* tests for aerosol deposition II: IVIVCs for different dry powder inhalers in normal adults. J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv. 26:138-144, 2013.
5. Finlay, W.H., *et al.*, Choosing 3-D mouth-throat dimensions: a rational merging of medical imaging and aerodynamics. Respir. Drug Deliv. 1:185-194, 2010.
6. Jing, Z-C, *et al.*, Vardenafil treatment for patients with pulmonary arterial hypertension: a multicenter, open-label study, Heart, Vol. 95, pp. 1531-1536, 2009.
7. Jing, Z-C, *et al.*, Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 183, No. 12, pp 1723-1729, 2011.
8. McLaughlin, V.V., *et al.*, ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents, J. Amer. College of Cardiology, Vol. 53, No. 17, pp. 1573-1619, 2009.
9. Olsson, B., *et al.*, Validation of a general *in vitro* approach for prediction of total lung deposition in healthy adults for pharmaceutical inhalation products. J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 26:355-369, 2013.
10. Weers, J.G., *et al.*, *In vitro-in vivo* correlations observed with indacaterol-based formulations delivered with the Breezhaler®. J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 28:268-280, 2015.

20

30

【0270】

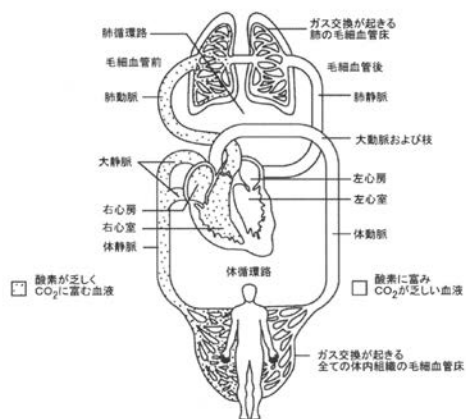
40

例示された実施形態を含む、ある特定の態様および特徴の上述の説明は、例示および説明の目的でのみ提示されており、網羅的であること、または本開示を開示された詳細な形態に限定することは意図されていない。本開示の範囲から逸脱することなく、多数の改変、適合、およびそれらの使用が当業者に明らかであるだろう。別々の実施形態の文脈にて本明細書で説明されている特定の特徴はまた、単一の実行において組み合わせて実行され得る。逆に、単一の実行の文脈で説明されている様々な特徴はまた、別々に、または任意の適切な部分組合わせにて、複数の方法で実行され得る。さらに、特徴は特定の組合わせで作用するとして上述されている場合があるが、組合わせからの 1 つまたは複数の特徴は、場合によっては、この組合わせから切り外され得、この組合わせは、部分組合わせまたは部分組合わせのバリエーションを対象とし得る。そのため、特定の実施形態が説明され

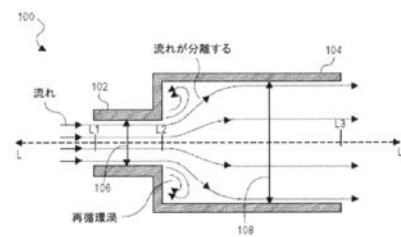
50

ている。他の実施形態は、本開示の範囲内である。

【図 1】



【図 2 A】



【図 2 B】

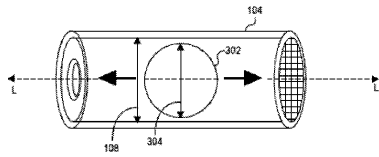


FIG. 2B

【図 3 A】

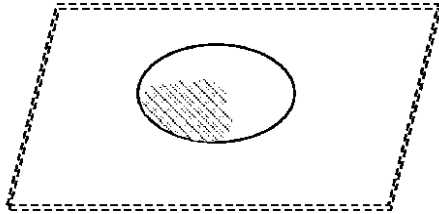


FIG. 3A

【図 3 B】

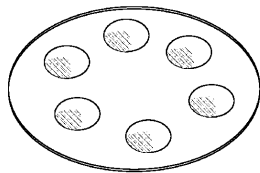
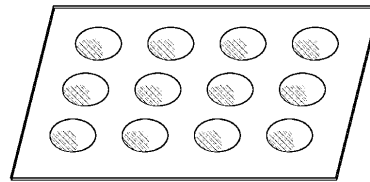


FIG. 3B

【図 3 C】

FIG. 3C



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/066519

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/53 A61K31/506 A61K31/5575 A61K45/06 A61P11/00
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 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, 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 2015/089105 A1 (RESPIRA THERAPEUTICS INC [US]) 18 June 2015 (2015-06-18) cited in the application	48-77
Y	paragraph [0076] - paragraph [0079]; claims 1-34; examples 3-7	1-47
X	WO 2007/134292 A2 (UNITED THERAPEUTICS CORP [US]; OLSCHESKI HORST [DE]; ROSCIGNO ROBERT) 22 November 2007 (2007-11-22) cited in the application paragraph [0009] - paragraph [0013]; claims 1-51; examples 1,2	71-73
	----- -/--	

☒ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 March 2018

Date of mailing of the international search report

20/03/2018

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

Ganschow, Silke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/066519

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PATEL R ET AL: "Treatment of pulmonary hypertension", MEDICAL SCIENCE MONITOR, MEDISCIENCE PUBLIKACJE NAUKOWE, WARZAW, PL, vol. 18, no. 4, 1 January 2012 (2012-01-01), pages RA31-RA39, XP009503950, ISSN: 1234-1010 page RA34, right-hand column, paragraph 4 -----	1-47
Y	DAOUD F S ET AL: "Isoproterenol as a potential pulmonary vasodilator in primary pulmonary hypertension", AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, CAHNERS PUBLISHING CO., NEWTON, MA, US, vol. 42, no. 5, 1 November 1978 (1978-11-01), pages 817-822, XP026341656, ISSN: 0002-9149 [retrieved on 1978-11-01] page 820, right-hand column, last paragraph -----	1-47
Y	HSU ANDREW R ET AL: "Sildenafil improves cardiac output and exercise performance during acute hypoxia, but not normoxia", JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, vol. 100, no. 6, 1 June 2006 (2006-06-01), pages 2031-2040, XP009503977, ISSN: 8750-7587, DOI: 10.1152/JAPPLPHYSIOL.00806.2005 abstract -----	1-47
A	MEIS T ET AL: "Pulmonary hypertension: Role of combination therapy", CURRENT VASCULAR PHARMACOLOGY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHER, HILVERSUM, NL, vol. 9, no. 4, 30 June 2011 (2011-06-30), pages 457-464, XP009503951, ISSN: 1570-1611, DOI: 10.2174/157016111796197242 the whole document -----	1-77
A	JOACHIM MITTENDORF ET AL: "Discovery of Riociguat (BAY 63-2521): A Potent, Oral Stimulator of Soluble Guanylate Cyclase for the Treatment of Pulmonary Hypertension", CHEMMEDCHEM, WILEY-VCH, vol. 4, no. 5, 11 May 2009 (2009-05-11), pages 853-865, XP002622814, ISSN: 1860-7179, DOI: 10.1002/CMDC.200900014 [retrieved on 2009-03-04] the whole document -----	1-77

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/066519

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015089105 A1	18-06-2015	EP 3082428 A1 US 2016317542 A1 WO 2015089105 A1	26-10-2016 03-11-2016 18-06-2015
WO 2007134292 A2	22-11-2007	CA 2654492 A1 CN 101495122 A EP 2026816 A2 JP 5797376 B2 JP 2009537246 A JP 2014114269 A JP 2016006066 A KR 20090007797 A US 2008200449 A1 US 2010076083 A1 US 2012216801 A1 US 2016143868 A1 WO 2007134292 A2	22-11-2007 29-07-2009 25-02-2009 21-10-2015 29-10-2009 26-06-2014 14-01-2016 20-01-2009 21-08-2008 25-03-2010 30-08-2012 26-05-2016 22-11-2007

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 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 K 31/5575 (2006.01)	A 6 1 K 31/5575	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, 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, KM, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100152489

弁理士 中村 美樹

(72)発明者 ウィアーズ、ジェフリー

アメリカ合衆国 9 4 0 1 9 カリフォルニア州 ハーフ ムーン ベイ ベルビル ブルバード
4 1 4

(72)発明者 ロメロ、アラン

アメリカ合衆国 9 4 0 0 5 カリフォルニア州 ブリズベーン ゴールデン アスター コート
7 1

(72)発明者 スミス、ヒュー

アメリカ合衆国 7 8 7 4 6 テキサス州 ウェスト レイク ヒルズ ベイシン レッジ 1 8
0 2

(72)発明者 カーティス、ロバート

アメリカ合衆国 8 7 5 0 6 ニューメキシコ州 サンタ フェ ブラック メサ ドライブ 1
2

(72)発明者 フロスト、アダーニ

アメリカ合衆国 7 7 0 0 5 テキサス州 ヒューストン カーネギー 3 0 2 0

(72)発明者 シュー、ジェン

アメリカ合衆国 2 0 8 5 0 メリーランド州 ロックビル トラビル ゲートウェイ ドライブ
9 6 0 0 アpartment 2 0 4

(72)発明者 シュリニワス、リパティ

アメリカ合衆国 9 4 3 0 3 カリフォルニア州 パロ アルト サター アベニュー 8 1 9

(72)発明者 ドノバン、マーティン

アメリカ合衆国 7 8 7 5 3 テキサス州 オースティン センター レイク ドライブ 1 2 8
0 0 ナンバー 2 1 8

Fターム(参考) 4C076 AA25 AA26 AA30 AA93 BB27 CC15 DD38A DD41 DD51 DD63

DD67A EE26 EE38A EE41 FF02 FF67 FF68

4C086 AA01 AA02 AA10 CB05 DA02 MA03 MA05 MA13 MA56 NA06

NA10 ZA42 ZA59 ZC20 ZC41