

(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2005-530733

(P2005-530733A)

(43) 公表日 平成17年10月13日(2005.10.13)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 47/26
A61J 1/03
A61K 9/14
A61K 45/00
A61M 15/00

F 1

A 61 K 47/26
A 61 K 9/14
A 61 K 45/00
A 61 M 15/00
A 61 P 11/00

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6
4 C 0 8 4

Z

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-585695 (P2003-585695)
(86) (22) 出願日 平成15年4月10日 (2003.4.10)
(85) 翻訳文提出日 平成16年12月7日 (2004.12.7)
(86) 國際出願番号 PCT/GB2003/001542
(87) 國際公開番号 WO2003/088943
(87) 國際公開日 平成15年10月30日 (2003.10.30)
(31) 優先権主張番号 0208608.0
(32) 優先日 平成14年4月13日 (2002.4.13)
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(71) 出願人 397009934
グラクソ グループ リミテッド
GLAXO GROUP LIMITED
イギリス ミドルセックス ユービー6
Oエヌエヌ グリーンフォード パークレー
アベニュー グラクソ ウエルカム
ハウス (番地なし)
Glaxo Wellcome House,
Berkely Avenue Greenford,
Middlesex UB6 0NN, Great Britain
(74) 代理人 100091096
弁理士 平木 苞輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】乾燥粉末組成物

(57) 【要約】

改良された貯蔵安定性を有する乾燥粉末医薬組成物、その入った乾燥粉末吸入器、および吸入による呼吸器障害の治療においてその使用。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

吸入療法用乾燥粉末医薬組成物において安定性能を改良するための、微粒子状誘導体化炭水化物の使用。

【請求項 2】

吸入療法用乾燥粉末医薬組成物において該組成物の貯蔵時に引き起こされる微粒子用量に及ぼす有害作用を除去または軽減するための、微粒子状誘導体化炭水化物の使用。

【請求項 3】

医薬活性剤、賦形剤および微粒子形態の誘導体化炭水化物を含む、吸入療法用乾燥粉末医薬組成物。

10

【請求項 4】

前記誘導体化炭水化物が、その炭水化物の少なくとも1個のヒドロキシル基がエステル結合またはエーテル結合のいずれかを介して疎水性成分で置換された単糖または二糖である、請求項3に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項 5】

前記誘導体化炭水化物が、その炭水化物の少なくとも1個のヒドロキシル基が20個までの炭素原子を含む直線状または分枝状炭化水素鎖で置換されているフルクトース、グルコース、マンニトール、マルトース、マンニトール、トレハロース、セロビオース、ラクトース、およびスクロースから選択される炭水化物である、請求項3または4に記載の乾燥粉末医薬組成物。

20

【請求項 6】

前記誘導体化炭水化物が、セロビオースオクタアセテート、スクロースオクタアセテート、ラクトースオクタアセテート、グルコースペンタアセテート、マンニトールヘキサアセテート、およびトレハロースオクタアセテートよりなる群から選択される、請求項3～5のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項 7】

前記誘導体化炭水化物が-Dセロビオースオクタアセテートである、請求項3に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項 8】

前記誘導体化炭水化物が全組成物の10%未満の濃度で存在する、請求項3～7のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物。

30

【請求項 9】

前記誘導体化炭水化物が1～20μmの範囲の空気動力学的サイズを有する、請求項3～8のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項 10】

前記賦形剤の1つの成分が、15μmよりも小さい粒子サイズを有する細かい賦形剤成分であり、かつ前記賦形剤のもう1つの成分が、20μmよりも大きいが150μmよりも小さい粒子サイズを有する粗い賦形剤成分である、請求項3～9のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項 11】

前記細かいおよび粗い賦形剤成分が両方ともラクトースである、請求項10に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項 12】

呼吸器障害を治療または予防する方法であって、その必要のある患者に請求項3～11のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物を投与することを含む、上記方法。

【請求項 13】

呼吸器障害を治療するための医薬の製造における、請求項3～11のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物の使用。

【請求項 14】

請求項3～11のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物の入っている吸入器具。

50

【請求項 15】

前記乾燥粉末医薬組成物が計量済みの単位医薬パックから放出される、請求項14に記載の吸入器具。

【請求項 16】

吸入器具に使用するための医薬パックであって、長手方向に沿って離間して配置された複数の窪みを有するベースシートと、該ベースシートに気密にしあし剥離可能に封着されて複数の容器を規定するカバーシートと、から形成された細長いストリップを備え、各容器内に請求項3～11のいずれか1項に記載の吸入可能な組成物が含まれている、上記医薬パック。

【請求項 17】

前記ストリップが、ロール状に巻き取るのに十分な可撓性を有する、請求項16に記載の医薬パック。

【請求項 18】

前記カバーシートおよび前記ベースシートが、互いに封着されていない先端部分を有する、請求項16に記載の医薬パック。

【請求項 19】

前記先端部分の少なくとも一方が、巻取り手段に取り付けられるように構築されている、請求項18に記載の医薬パック。

【請求項 20】

前記ベースシートと前記カバーシートとの間の気密封着が、それらの幅全体にわたり延在する、請求項16に記載の医薬パック。

【請求項 21】

前記カバーシートが、前記ベースシートの第1の末端から長手方向に前記ベースシートから剥離可能である、請求項16に記載の医薬パック。

【請求項 22】

請求項3～11のいずれか1項に記載の吸入可能な組成物の入った請求項16～21のいずれか1項に記載の医薬パックとともに使用するための吸入器具であって、

(i) この吸入器具とともに使用される医薬パックの容器を受容するための開封ステーションと；

(ii) 該開封ステーション中に受容された容器の剥離可能なシートに係合し、該剥離可能なシートを引き剥がしてそのような容器を開封するように位置決めされた手段と；

(iii) 使用者がそのような開封された容器から粉末形態の医薬を吸入することを可能にする、開封された容器と連通するように配置された出口と；

(iv) この吸入器具とともに使用される医薬パックの容器を該出口と連通して間欠送りするための間欠送り手段と、
を備える、上記吸入器具。

【請求項 23】

円形キャリヤーディスクを備えた医薬パックであって、該ディスクが、それと一体化されて形成され、かつ円状に配置された複数の充填済み気密封着容器を有し、各容器が、請求項3～11のいずれか1項に記載の吸入可能な組成物を収容しており、各容器が、その両側に穴を形成することにより使用時に容器を通じて空気を流動させその中に収容されている粉末を連行しうるように、穴開け可能である、上記医薬パック。

【請求項 24】

請求項3～11のいずれか1項に記載の吸入可能な組成物を患者に投与することのできる吸入器具であって、ハウジングと、該ハウジング内に装着されかつ該ハウジング内をプランジャーを介して移動可能であり、請求項23に記載の円形キャリヤーディスク医薬パックを受容するように適合されているトレーと、空気がこの器具内に進入するのを可能にする空気入口と、患者が該組成物を吸入し取り込むことを可能にする空気出口と、を備える上記吸入器具。

【請求項 25】

10

20

30

40

50

請求項 3 ~ 11 のいずれか1項に記載の吸入可能な組成物の入った突刺し可能なカプセルを備える医薬パック。

【請求項 26】

請求項 3 ~ 11 のいずれか1項に記載の吸入可能な組成物を患者に投与することのできる吸入器具であって、前端にノズルを有しつつ後端で開口しているボディーシェルと、該ボディーシェルの外側に取り付けられかつ該ボディーシェルに対して回転可能であるスリーブと、該スリーブの後壁を貫通して該ボディーシェル中まで延在する、請求項 25 に記載の突刺し可能なカプセルを保持するための手段と、該スリーブを回転させたときに該カプセルを突き刺すための手段と、突き刺されたカプセルではなく組成物を確実に該ノズルに通すためのガードと、を備える、上記吸入器具。

10

【請求項 27】

請求項 3 ~ 11 のいずれか1項に記載の吸入可能な組成物を患者に投与することのできる吸入器具であって、ノズルと、吸入される空気を通過させるための、該ノズルに連結された空気路と、投薬量表示手段を備えていてもよい該組成物用の貯蔵チャンバーおよび該組成物を該貯蔵チャンバーから該空気路中に送出するための移動可能なエレメントを備える投薬ユニットと、該貯蔵チャンバーに対して該エレメントを移動させるための操作ユニットと、加速されたエアフローを提供するための場合により存在していてもよいデフレクターデバイスと、を備える、上記吸入器具。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、乾燥粉末医薬組成物、および吸入による呼吸器障害の治療におけるその使用に関する。本発明はまた、それを含む乾燥粉末吸入器に関する。より特定的には、本発明は、改良された安定性を有する乾燥粉末医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

ドライパウダー(乾燥粉末)吸入器(DPI)は、医薬活性剤を気道に投与するための周知の器具である。したがって、DPIは、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気腫、鼻炎などのような疾患の治療において活性剤の投与に使用する場合にとりわけ好適である。薬剤が標的器官に直接作用するので、活性成分はかなり少量で使用可能であり、それにより、可能性のある副作用が最小限に抑えられる。

30

【0003】

DPIで吸入可能な医薬として使用するための乾燥粉末組成物は、典型的には、過剰の製薬上許容される1種もしくは複数種の賦形剤(担体と呼ばれることも多い)と十分に混合された医薬活性剤を含む。そのような賦形剤は、各用量で投与される活性剤の量を希釈する役割を果たすだけでなく、粉末混合物の許容しうる製造を確立したり、薬剤のエーロゾル化を促進したりする役割も果たす。そのような高比率の賦形剤は、本質的に、粉末製剤の性質、とりわけ製造特性を決定するであろう。

【0004】

このタイプの乾燥粉末医薬組成物の使用に伴う問題は、湿気の進入によりその安定性能が劣化しやすくなる可能性があるという点である。たとえば、微粒子用量(fine particle dose、FPD)(すなわち、肺の下気道に進入する可能性のある用量)の有意な低下は、多くの場合、そのような組成物が高温多湿の条件に長期間暴露されたときに観察される。

40

【0005】

国際公開WO 00/28979号(SkyePharma)には、上記のよく知られた問題を克服するための一方法が記載されている。医薬活性剤と、吸入不能な粒子サイズの吸入媒体と、ステアリン酸マグネシウムとを含む乾燥粉末製剤が、極限(温度および湿度)条件下で、改良された保存安定性を有するとの主張がなされている。

【発明の開示】

【0006】

50

我々は、このたび、特定の誘導体化炭水化物を含有する乾燥粉末医薬組成物が驚くほど向上した安定性能を示すことを見いだした。したがって、そのような組成物は、上記のよく知られた問題に対する代替策となる。

【0007】

したがって、本発明は、第1の態様において、吸入療法用乾燥粉末医薬組成物における、安定性能を改良するための、微粒子状誘導体化炭水化物(particulate derivatised carbohydrates)の使用、を提供する。

【0008】

本発明はまた、吸入療法用乾燥粉末医薬組成物において該組成物の貯蔵により引き起こされる微粒子用量に及ぼす有害作用を除去または軽減するための、微粒子状誘導体化炭水化物の使用、を提供する。

【0009】

微粒子状誘導体化炭水化物は、アモルファス微粒子または結晶性微粒子の形態をとりうる。好ましくは、微粒子状誘導体化炭水化物は、結晶性の形態をとる。

【0010】

微粒子状誘導体化炭水化物を含む吸入療法用乾燥粉末医薬組成物は、新規であると考えられる。したがって、本発明はさらに、医薬活性剤と、賦形剤と、微粒子形態の誘導体化炭水化物と、を含む改良された貯蔵安定性能を有する吸入療法に好適な乾燥粉末医薬組成物を提供する。好適には、誘導体化(derivatised)炭水化物は、結晶性の形態をとる。

【0011】

当然のことながら、本発明に係る乾燥粉末医薬組成物には、成分が個別粒子として組み込まれた組成物だけでなく、2つ以上の成分のマトリックス粒子を含む組成物も含まれる。たとえば、医薬活性剤と誘導体化炭水化物とのマトリックス粒子、賦形剤と誘導体化炭水化物とのマトリックス粒子を利用しうる。そのようなマトリックス粒子は、固体ディスパージョン技術により、たとえば、当業者であれば熟知している共沈法や粒子コーティング法により、調製することができる。好適には、成分は、個別粒子として組み込まれる。

【0012】

「誘導体化炭水化物」という用語は、本明細書中では、炭水化物基の少なくとも1個のヒドロキシル基がエステル結合またはエーテル結合のいずれかを介して疎水性成分で置換された分子クラスを記述するために使用されている。異性体(純粋物およびそれらの混合物の両方)はすべて、この用語の範囲内に包含される。化学的に異なる誘導体化炭水化物の混合物を利用するこども可能である。

【0013】

好適には、炭水化物のヒドロキシル基は、20個までの炭素原子、より典型的には6個までの炭素原子を含む直線状または分枝状炭化水素鎖により置換可能である。誘導体化炭水化物は、単糖(たとえば、マンニトール、フルクトース、およびグルコース)または二糖(たとえば、マルトース、トレハロース、セロビオース、ラクトース、およびスクロース)の誘導体化により、形成することができる。誘導体化炭水化物は、市販されているかまたは当業者に自明な手順に従って調製しうるかのいずれかである。

【0014】

誘導体化炭水化物の例としては、セロビオースオクタアセテート、スクロースオクタアセテート、ラクトースオクタアセテート、グルコースペンタアセテート、マンニトールヘキサアセテート、およびトレハロースオクタアセテートが挙げられるが、これらに限定されるものではない。さらなる好適な例としては、特許出願WO 99/33853(Quadrant Holdings)に開示されているもの、とりわけ、トレハロースジイソブチレートヘキサアセテートが挙げられる。とりわけ好ましい誘導体化炭水化物は、セロビオースオクタアセテートであり、最も好ましくは-Dセロビオースオクタアセテートである。

【0015】

典型的には、誘導体化炭水化物の空気動力学的サイズは、0.1~50 μm、より特定的には

10

20

30

40

50

1~20 μmの間である。本発明に係る組成物の調製に使用するための誘導体化炭水化物は、典型的には、超微粉碎されるが、当業者であれば熟知している制御沈殿法、超臨界流体法、および噴霧乾燥法を利用することも可能である。

【0016】

誘導体化(derivitised)炭水化物は、全組成物の0.01~99重量%の濃度で存在可能である。好適には、誘導体化炭水化物は、全組成物の0.01~50重量%、好ましくは1~20%の濃度で存在する。

【0017】

医薬活性剤は、吸入により投与するのに好適な乾燥粉末形態の任意の治療用分子である。吸入療法の分野では、「吸入により投与するのに好適な」という用語は、0.1~10 μm、より特定的には1~5 μmの空気動力学的直径を有する治療用分子を意味するものと一般的には解釈される。吸入に供される所望の粒子サイズの粒子は、慣例的には、超微粉碎により作製される。そのような粒子を作製する他の方法も、当技術分野で知られている。したがって、そのような粒子はまた、制御沈殿法(たとえば、特許出願WO 00/38811およびWO 01/32125(Glaxo Group Limited)に記載されている方法)を用いて、超臨界流体法を用いて、または噴霧乾燥法により、作製することができる。本発明は、吸入により投与するのに好適な治療用分子の作製方法に対して制約を課すものではない。

【0018】

吸入療法に好適な医薬活性剤の例としては、鎮痛薬、たとえば、コデイン、ジヒドロモルフィン、エルゴタミン、フェンタニル、またはモルフィン;狭心症調剤、たとえば、ジルチアゼム;抗アレルギー剤、たとえば、クロモグリケート(たとえば、ナトリウム塩として)、ケトチフェン、またはネドクロミル(たとえば、ナトリウム塩として);抗感染剤、たとえば、セファロスボリン、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン、およびベンタミジン;抗ヒスタミン剤、たとえば、メタピリレンまたはロラタジン;抗炎症剤、たとえば、ベクロメタゾン(たとえば、ジブロピオネートエステルとして)、フルチカゾン(たとえば、プロピオネートエステルとして)、フルニソリド、ブデソニド、ロフレポニド、モメタゾン(たとえば、フロエートエステルとして)、シクレソニド、トリアムシノロン(たとえば、アセトニドとして)、6₁,9₂-ジフルオロ-11₃-ヒドロキシ-16₄-メチル-3-オキソ-17₅-プロピオニルオキシ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3-イル)エステル(6₁,9₂-ジフルオロ-17₃-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11₄-ヒドロキシ-16₅-メチル-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルとも命名される)、または6₁,9₂-ジフルオロ-11₃-ヒドロキシ-16₄-メチル-17₅-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル;鎮咳剤、たとえば、ノスカピン;気管支拡張剤、たとえば、アルブテロール(たとえば、遊離塩基またはスルフェートとして)、サルメテロール(たとえば、キシナホエートとして)、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール(たとえば、ヒドロプロミドとして)、ホルモテロール(たとえば、スマレートとして)、イソプレナリン、メタブロテレノール、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ピルブテロール(たとえば、アセテートとして)、レブロテロール(たとえば、ヒドロクロリドとして)、リミテロール、テルブタリン(たとえば、スルフェートとして)、イソエタリン、ツロブテロール、または4-ヒドロキシ-7-[2-[[2-[[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル]エチル]アミノ]エチル-2(3H)-ベンゾチアゾロン;PDE4阻害剤、たとえば、シロミラスト、ロフルミラスト;ロイコトリエンアンタゴニスト、たとえば、モンテルカスト、プランルカスト、およびザフィルルカスト;アデノシン2aアゴニスト、たとえば、2R,3R,4S,5R)-2-[6-アミノ-2-(1S-ヒドロキシメチル-2-フェニルエチルアミノ)-ブリン-9-イル]-5-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-テトラヒドロ-フラン-3,4-ジオール(たとえば、マレエートとして);iNOS阻害剤;₄インテグリン阻害剤、たとえば、(2S)-3-[4-([4-(アミノカルボニル)-1-ペリジニル]カルボニル)オキシ]フェニル]-2-[2S)-4-メチル-2-{[2-(2-メチルフェノキシ)アセチル]アミノ}ペンタノイル]アミノ]プロパン酸(たとえば、遊離酸またはカリ

10

20

30

40

50

ウム塩として)、利尿剤、たとえば、アミロライド;抗コリン作動剤、たとえば、イプラトロピウム(たとえば、プロミドとして)、チオトロピウム、アトロピン、またはオキシトロピウム;神経節興奮剤、たとえば、ニコチン;ホルモン、たとえば、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、またはプレドニゾロン;キサンチン、たとえば、アミノフィリン、コリンテオフィリネート、リシンテオフィリネート、またはテオフィリン;治療用タンパク質およびペプチド、たとえば、インスリンまたはグルカゴン;ワクチン、診断剤、および遺伝子治療剤が挙げられる。当業者には自明なことであろうが、しかるべき場合には、医薬の活性および/または安定性を最適化するために、医薬を、塩(たとえば、アルカリ金属塩もしくはアミン塩、または酸付加塩として)の形態で、またはエステル(たとえば、低級アルキルエステル)として、または溶媒和物(たとえば、水和物)として、使用することも可能である。10

【0019】

さらなる好適な製薬上許容される作用剤としては、長時間作用性₂-アドレノセプターAGONISTとして当技術分野で知られる化合物、とりわけ、特許出願WO 02/066422、WO 02/070490、WO 02/076933、PCT/GB02/004140、およびPCT/GB03/002301(すべてGlaxo Group Limited)に総称的かつ具体的に記載されている化合物が挙げられる。とりわけ好ましい長時間作用性₂-アドレノセプターアゴニストとしては、3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-フェニル]エチル}アミノ)ヘキシリ]オキシ)ブチル)ベンゼンスルホンアミドおよび3-(3-{[7-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}-アミノ)ヘプチル]オキシ)プロピル)ベンゼンスルホンアミドが挙げられる。20

【0020】

本明細書中で使用する場合、「医薬活性剤」という用語は、先に記載したタイプの2種以上の医薬活性剤を含有する組合せを包含するものと解釈することができる。活性成分の組合せを含有する好ましい製剤は、サルブタモール(たとえば、遊離塩基または硫酸塩として)、サルメテロール(たとえば、キシナホ酸塩として)、ホルモテロール(たとえば、フル酸塩として)、または長時間作用性₂-アドレノセプターアゴニストを、抗炎症性ステロイド、たとえば、ベクロメタゾンエステル(たとえば、ジプロピオネット)、フルチカゾンエステル(たとえば、プロピオネットとして)、または6₁,9₂-ジフルオロ-11₃-ヒドロキシ-16₄-メチル-3-オキソ-17₅-プロピオニルオキシ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3-イル)エステル)、またはブデソニドと組み合わせて、含有する。30

【0021】

活性剤のとりわけ好ましい組合せは、フルチカゾンプロピオネットとサルメテロール、または製薬上許容されるその塩(とりわけ、キシナホ酸塩)である。そのような組合せは、特許EP0416951B1(Glaxo Group Limited)に記載されている。

【0022】

とくに興味深いさらなる組合せは、ブデソニドとホルモテロール(たとえば、フル酸塩として)、さらにはサルメテロールまたは製薬上許容されるその塩(とりわけ、キシナホ酸塩)とイプラトロピウム(たとえば、プロミドとして)のような抗コリン作動剤である。40

【0023】

本発明に従って作製される組成物中の活性剤の量は、とりわけ、検討対象の特定の活性剤、患者の年齢および体重、ならびに症状の重症度に顕著に依存して変化するであろう。そのような考慮点は当業者によく知られている。活性剤は、0.01~99%の濃度で存在することができる。しかしながら、典型的には、活性剤は、組成物の全重量の0.05~50%、より典型的には0.1~15%の濃度で存在するであろう。

【0024】

賦形剤は、任意の薬理学的に不活性な物質の粒子または吸入に好適な物質の組合せの粒子から構成しうる。

【0025】

10

20

30

40

50

好ましい賦形剤としては、マンニトール、アラビノース、キシリトール、およびデキストロースのような単糖およびその一水和物、ラクトース、マルトース、およびスクロースのような二糖、ならびにデンプン、デキストリン、またはデキストランのような多糖が挙げられる。より好ましい賦形剤は、グルコース、フルクトース、マンニトール、スクロース、およびラクトースのような微粒子状結晶性糖を包含する。特に好ましい賦形剤は、無水ラクトースおよびラクトース一水和物である。

【0026】

一般的には、賦形剤粒子の粒子サイズは、吸入される活性剤の粒子サイズよりもかなり大きく、その結果として、気道中に進入しない。したがって、吸入可能な組成物用の賦形剤粒子は、典型的には $20\text{ }\mu\text{m}$ 超、より好ましくは $20\sim 150\text{ }\mu\text{m}$ の範囲の粒子サイズを有する。

10

【0027】

所望により、吸入可能な組成物は、2つ以上の賦形剤粒子サイズ範囲を含んでいてもよい。たとえば、良好な計量精度を保持しながら吸入医薬の比率を制御するために、多くの場合、 $15\text{ }\mu\text{m}$ よりも小さい粒子サイズを有する賦形剤の1つの成分(細かい賦形剤成分)と、 $20\text{ }\mu\text{m}$ よりも大きいが $150\text{ }\mu\text{m}$ よりも小さい、好ましくは $80\text{ }\mu\text{m}$ よりも小さい粒子サイズを有する賦形剤のもう1つの成分(粗い賦形剤成分)と、を使用することが望ましい。

【0028】

1種もしくは複数種の賦形剤は、所望の粒子サイズ範囲で市販品として入手可能であるか、または空気分級、篩分け、または当技術分野で公知の任意の他の分粒方法により分離が可能である。

20

【0029】

好ましくは、細かいおよび粗い賦形剤成分の重量比は、 $1:99\sim 50:50$ の範囲である。

【0030】

細かい賦形剤成分と粗い賦形剤成分は、化学的に同じ物質よりなるものであってもよいし、化学的に異なる物質よりなるものであってもよい。賦形剤混合物は、たとえば、1種の化学物質を細かい賦形剤として、異なる物質をより粗い賦形剤として、含有しうる。しかしながら、対象の細かいおよびより粗い賦形剤は、それ自体、異なる物質の混合物を構成しうる。好ましくは、細かいおよびより粗い賦形剤は、両方とも、ラクトースである。

30

【0031】

本発明の吸入可能な組成物に使用される賦形剤物質の比率は、特定の活性剤、投与のための粉末吸入器に応じて変化させうる。比率は、たとえば、全体として、組成物の約75~99.5重量%にしうる。

【0032】

当然のことながら、そのような吸入可能な組成物には、副次量の他の添加剤、たとえば、味マスキング剤または甘味剤が含まれていてもよい。さらに当然のことながら、本発明の吸入可能な組成物には、安定性能を改良するこのほかのさらなる添加剤(たとえば、ステアリン酸マグネシウム)が含まれていてもよい。そのような添加剤が存在する場合、それらは、一般的には、組成物の全重量の10重量%を超えることはない。

40

【0033】

本発明に係る乾燥粉末医薬組成物は、標準的な方法を用いて作製することができる。医薬活性剤、賦形剤、および誘導体化炭水化物は、高剪断ブレンダーのような任意の好適なブレンディング装置を用いて十分に混合することができる。製剤の特定の成分は、任意の順序で混合することができる。特定の状況において、特定の成分の予備混合が有利であることが見いだされる可能性もある。ブレンディングプロセスの進行は、内容物の均一性を調べることによりモニターすることができる。たとえば、ブレンディング装置を停止させ、サンプル採取器を用いて物質を取り出し、次に、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により均一性の分析を行いうる。

【0034】

本発明に従って調製された組成物に関連づけられる改良された安定性を調べるために、

50

こうして形成されたブレンドを加速安定性スクリーン(たとえば、40 /相対湿度75%)条件に配置し、カスケードインパクター(CI)またはツインステージインピングジャー(TSI)を用いて分析パラメーターとして測定される微粒子分率の減少(すなわち、前後の安定性FPFデータの比較)を測定することができる。当業者であれば、そのような手順を熟知している。

【0035】

本発明によれば、吸入可能な組成物は、制御量のそのような医薬組成物を患者に投与するように適合された任意の好適な吸入器具により送達することができる。好適な吸入器具は、乾燥粉末用量を追い出して分散させる患者自身の呼吸のエーロゾル化エネルギーに依存しうる。他の選択肢として、このエネルギーは、患者の吸入動作に依存しないエネルギー源により、たとえば、インペラー、患者/器具により形成された加圧ガス源、または物理的(たとえば、圧縮ガス)もしくは化学的に貯蔵されたエネルギー源により、提供可能である。好適な吸入器具はまた、リザーバータイプの形態をとりうる。すなわち、この場合には、好適に設計された計量供給装置を用いて貯蔵容器から用量を抜き取る。または他の選択肢として、ブリストー、カートリッジ、もしくはカプセルなどの計量済みユニットから薬剤を放出させる吸入器具の形態をとりうる。

【0036】

組成物のパッケージングは、単回用量または複数回用量の送達に適するように行いうる。複数回用量送達の場合、組成物は、計量済みであってもよいし(たとえば、US4811731およびUS5035237に記載のDiskhaler(登録商標))、または使用時に計量してもよい(たとえば、US4668218に記載のTurbuhaler(登録商標))。単回用量の器具の例は、Rotahaler(登録商標)(US4353365に記載)である。

【0037】

本発明の乾燥粉末医薬組成物にとりわけ好ましい吸入器具は、US 5873360に記載のブリストー(医薬)パックを充填しうるDiskus(登録商標)吸入器(米国特許5590645および5860149に記載されている)である。該米国特許の図面は、とくに、参照により組み入れられるものとする。

【0038】

したがって、本発明はまた、吸入器具に使用するための医薬パックを提供する。この医薬パックは、長手方向に沿って離間して配置された複数の窪みを有するベースシートと、それに気密にしかし剥離可能に封着されて複数の容器を規定するカバーシートと、から形成された細長いストリップを備え、各容器内に本発明に係る吸入可能な組成物が含まれている。

【0039】

好ましくは、ストリップは、ロール状に巻き取るのに十分な可撓性を有する。カバーシートおよびベースシートは、好ましくは、互いに封着されていない先端部分を有し、該先端部分の少なくとも一方は、巻取り手段に取り付けられるように構築されている。また、好ましくは、ベースシートとカバーシートとの間の気密封着は、それらの幅全体にわたり延在する。カバーシートは、該ベースシートの第1の末端から長手方向にベースシートから剥離可能である。

【0040】

また、本発明のこのほかのさらなる態様として、我々は、本発明に係る吸入可能な組成物の入った医薬パックとともに使用するための吸入器具を提供する。この吸入器具は、

(i) この吸入器具とともに使用される医薬パックの容器を受容するための開封ステーションと；

(ii) 該開封ステーション中に受容された容器の剥離可能なシートに係合し、該剥離可能なシートを引き剥がしてそのような容器を開封するように位置決めされた手段と；

(iii) 使用者がそのような開封された容器から粉末形態の医薬を吸入することを可能にする、開封された容器と連通するように配置された出口と；

(iv) この吸入器具とともに使用される医薬パックの容器を該出口と連通して間欠送り

10

20

30

40

50

するための間欠送り手段と、
を備える。

【0041】

また、本発明の他の態様として、我々は、円形キャリヤーディスクを備える医薬パックを提供する。該ディスクは、それと一体化されて形成され、かつ円状に配置された複数の充填済み気密封着容器を有し、各容器は、本発明に係る吸入可能な組成物を収容しており、各容器は、その両側に穴を形成することにより使用時に容器を貫通して空気を流動させその中に収容されている粉末を運行しうるように、穴開け可能である。

【0042】

本発明のさらなる態様として、本発明の組成物を患者に投与することのできる吸入器具もまた提供される。この吸入器具は、ハウジングと、該ハウジング内に装着されて移動可能であり(プランジャーを介して)、円形キャリヤーディスク医薬パックを受容するように適合されているトレーと、空気入口(これを介して空気はこの器具内に進入することができる)と、空気出口(これを介して患者は該組成物を吸入し取り込むことができる)と、を備える。

【0043】

また、本発明の他の態様として、我々は、本発明に係る吸入可能な組成物の入った突刺し可能なカプセルを備える医薬パックを提供する。

【0044】

本発明のさらなる態様として、本発明の組成物を患者に投与することのできる吸入器具もまた提供される。この吸入器具は、前端にノズルを有しつつ後端で開口しているボディーシェルと、該ボディーシェルの外側に取り付けられかつ該ボディーシェルに対して回転可能であるスリーブと、該スリーブの後壁を貫通して該ボディーシェル中まで延在する、突刺し可能なカプセルを保持するための手段と、スリーブを回転させたときに該カプセルを突き刺すための手段と、突き刺されたカプセルではなく吸入可能な組成物を確実に該ノズルに通すためのガードと、を備える。

【0045】

本発明のさらなる態様として、本発明の吸入可能な組成物を患者に投与することのできる吸入器具もまた提供される。この吸入器具は、ノズルと、吸入される空気を通過させるための、該ノズルに連結された空気路と、該吸入可能な組成物用の貯蔵チャンバー(投薬量表示手段を備えていてもよい)および該製剤を該貯蔵チャンバーから該空気路中に送出するための移動可能なエレメントとを備える投薬ユニットと、該貯蔵チャンバーに対して該エレメントを移動させるための操作ユニットと、加速されたエアフローを提供するための場合により存在していてもよいデフレクターデバイスと、を備える。

【0046】

また、さらなる態様または代替的態様において、本発明は、呼吸器障害を治療または予防する方法を提供する。この方法は、その必要のある患者に本発明に係る乾燥粉末医薬組成物を投与することを含む。

【0047】

他の態様によれば、本発明は、呼吸器障害を治療するための医薬の製造における、本発明に係る乾燥粉末医薬組成物の使用を提供する。

【0048】

呼吸器障害の好適な例としては、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気腫、および鼻炎が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0049】

好みしくは、呼吸器障害は喘息である。

【0050】

本明細書中で使用する場合、別段の記載がないかぎり、「吸入療法用乾燥粉末医薬組成物」および「吸入可能な組成物」という用語は、同義語として扱われるものとする。

【0051】

10

20

30

40

50

本明細書に引用されているすべての刊行物、たとえば、限定されるものではないが、特許および特許出願は、あたかも、個々の刊行物が具体的かつ個別的に表記されて、完全に明記されたがごとく参照により本明細書に組み入れられるように、参照により本明細書に組み入れられるものとする。

【0052】

以下の説明および特許請求の範囲全体にわたり、文脈上別途必要でないかぎり、「含む」という単語ならびに「含まれる」および「含んでいる」のような変化形は、当然のことながら、指定の整数もしくはステップまたは整数のグループを包含することを意味するものであるが、他の整数もしくはステップまたは整数のグループをなんら除外するものではない。

10

【0053】

次に、以下の実施例を単なる参考例として用いて本発明について詳細に説明するが、これらに限定されるものではない。

【実施例】

【0054】

実施例1

誘導体化炭水化物と、サルメテロールキシナホエートとフルチカゾンプロピオネートとの
50 μg:50 μgの組合せと、を含む乾燥粉末組成物

誘導体化炭水化物(Aldrich, Dorset, UK)はすべて、3.5バールの入口圧力および2.0バールの粉碎圧力を用いて窒素下で超微粉碎した(GEM -T, Glen Creston)。

20

【0055】

以下の表にまとめられているブレンドA~Eは、次の手順により調製した。これらのブレンドで利用した物質はすべて、大きな団粒を除去するために目開き500 μmのスクリーンを用いて篩い分けた。

【0056】

ブレンドA(対照)は、2.5L QMM(高剪断)ボウル中でラクトースと有効成分とを約10分間混合することにより形成する(いずれの活性物質についてもブレンド均一性は4%RSD未満である(それぞれ約25mgの10個のサンプル))。

30

【0057】

ブレンドB~Eでは、誘導体化炭水化物の約半分を活性成分と予備混合し、他の半分をラクトースと予備混合した。いずれの場合にも高剪断ブレンダーを用いた。次に、2つの予備混合物を合わせ、QMMブレンダーを用いて約10分間混合を継続させた。ブレンド均一性データは、いずれの活性物質についても1~3% RSDの範囲にあることが判明した。

【表1】

ブレンド	ブレンドの内容物	量 (g)	量 (%)
A	サルメテロールキシナホエート D(0.5) 1.6μm* フルチカゾンプロピオネート D(0.5) 2.0μm* ラクトース一水和物 11.8% 微粉, D (0.5) 60μm*	2.91 2.00 495.09	0.58 0.40 99.02
B	サルメテロールキシナホエート D(0.5) 1.6μm* フルチカゾンプロピオネート D(0.5) 2.0μm* α-D-スクロースオクタアセテート D(0.5) 10μm** ラクトース一水和物 6.5% 微粉, D (0.5) 84μm*	2.91 2.00 35.00 460.09	0.58 0.40 7.00 91.94
C	サルメテロールキシナホエート D(0.5) 1.6μm* フルチカゾンプロピオネート D(0.5) 2.0μm* α-D-セロビオースオクタアセテート D(0.5) 1.7μm** ラクトース一水和物 6.5% 微粉, D (0.5) 84μm*	2.91 2.00 35.00 460.09	0.58 0.40 7.00 91.94
D	サルメテロールキシナホエート D(0.5) 1.6μm* フルチカゾンプロピオネート D(0.5) 2.0μm* D-グルコースペニタアセテート D(0.5) 4.5μm** ラクトース一水和物 6.5% 微粉, D (0.5) 84μm*	2.91 2.00 35.00 460.09	0.58 0.40 7.00 91.94
E	サルメテロールキシナホエート D(0.5) 1.6μm フルチカゾンプロピオネート D(0.5) 2.0μm α-D-ラクトースオクタアセテート D(0.5) 18μm** ラクトース一水和物 6.5% 微粉, D (0.5) 84μm*	2.91 2.00 35.00 460.09	0.58 0.40 7.00 91.94

* Malvern Mastersizerを用いたレーザー回折、レシチン/イソオクタン中に分散させたサンプル(微粉=物質<15 μm)

** Sympatecを用いたレーザー回折、1バールの圧力でVibriサンプル導入

次に、こうして形成されたブレンドを、WO 00/71419(Glaxo Group Limited)に概説されている手順に準拠した充填法を用いて、特許US 5873360に記載されているタイプのプリスター・パックに添加した。各プリスターには、約12mgのブレンドが入っていた。

【0059】

各プリスターに穴を開けることにより、プリスター・パックのシール一体性を故意に劣化させた。次に、プリスター・パックをDiskus(登録商標)器具に装填した。

【0060】

ブレンドA~Eの入った装填済みDiskus(登録商標)器具を、72時間にわたり、40 /相対湿度75%の加速安定性条件に配置した。ガラスの代わりにUSPスロートを使用し、ゴムガスケットを用いてステージ1のジェット管に封着させたこと以外は英國薬局方(方法A)に詳述されている方法により、ツインステージインピンジャー解析(三重反復試験方式で)を行った(60 l/minで)。14個のプリスターの内容物をツインステージインピンジャー装置中に送り込むことにより、貯蔵の前後で器具を試験した。得られた結果を以下の表にまとめる。

【表2】

ブレンド	貯蔵前(μg/用量)		貯蔵後(μg/用量)	
	サルメテロール 基剤 (ステージ2 / 放出用量)	フルチカゾン プロピオネート (ステージ2 / 放出用量)	サルメテロール 基剤 (ステージ2 / 放出用量)	フルチカゾン プロピオネート (ステージ2 / 放出用量)
A	9.69 / 42.1	11.7 / 40.9	5.42 / 39.2	6.60 / 39.6
B	2.96 / 35.4	3.91 / 35.2	2.30 / 33.3	2.83 / 32.8
C	6.07 / 41.8	4.79 / 42.3	6.10 / 39.8	5.26 / 40.1
D	8.12 / 38.1	9.02 / 36.9	6.74 / 37.5	7.66 / 36.4
E	5.53 / 44.0	6.73 / 40.	3.87 / 48.2	4.53 / 43.8

【表3】

ブレンド	ステージ2平均 貯蔵前(%)		ステージ2平均 貯蔵後(%)	
	サルメテロール 基剤	フルチカゾン プロピオネート	サルメテロール 基剤	フルチカゾン プロピオネート
A	23.0	28.7	13.8	16.5
B	8.35	11.1	6.91	8.6
C	14.5	11.2	15.3	13.1
D	21.3	24.4	18.0	21.0
E	12.6	16.9	7.98	10.3

【0061】

これらのデータを図1および2にグラフで示す。

【0062】

図1は、サルメテロールキシナホエート/フルチカゾンプロピオネート50 μg/50 μgブレンドのフルチカゾンプロピオネート成分のツインインピンジャー性能に及ぼす誘導体化炭水化物の影響を示している(±標準偏差)。

【0063】

10

20

30

40

50

図2は、サルメテロールキシナホエート/フルチカゾンプロピオネート50 μg/50 μgブレンドのサルメテロールキシナホエート成分のツインインピンジャー性能に及ぼす誘導体化炭水化物の影響を示している(±標準偏差)。

【0064】

実施例2

誘導体化炭水化物と10 μgの(2R,3R,4S,5R)-2-[6-アミノ-2-(1S-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-テトラヒドロ-フラン-3,4-ジオールとを含む乾燥粉末組成物

特許出願WO 98/28319(Glaxo Group Limited)の実施例11に対して概説した手順に従って、医薬活性剤(2R,3R,4S,5R)-2-[6-アミノ-2-(1S-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-テトラヒドロ-フラン-3,4-ジオール(これ以降、化合物A)を調製した。特許出願WO 99/33853(Quadrant Holdings)に概説されている手順に従って、誘導体化炭水化物(トレハロースジイソブチレートヘキサアセテート)を調製した。すべての物質を超微粉碎した。

10

20

【0065】

実施例1に詳述したのと同じような手順を用いて、ブレンドF(対照として)ならびにブレンドGおよびHを調製した。

30

【表4】

ブレンド	ブレンドの内容物	量 (g)	量 (%)
F	化合物A D(0.5) 1.2μm* 超微粉碎ラクトースD(0.5) 6μm** ラクトース一水和物 6.5% 微粉, D(0.5) 84μm*	0.31 21.0 278.69	0.105 7.00 92.9
G	化合物A D(0.5) 2μm* トレハロースジイソブチレートヘキサアセテート D(0.5) 2.5μm** ラクトース一水和物 6.5% 微粉, D(0.5) 84μm*	0.31 21.0 278.7	0.105 7.00 92.9
H	化合物A D(0.5) 2μm* α-D-セロビオースオクタアセテート D(0.5) 1.7μm** ラクトース一水和物 6.5% 微粉, D(0.5) 84μm*	0.31 21.0 278.7	0.105 7.00 92.9

* Malvern mastersizerを用いたレーザー回折、レシチン/イソオクタン中に分散させたサンプル(微粉=物質<15 μm)

40

** Sympatecを用いたレーザー回折、1バールの圧力でVibriサンプル導入

【0066】

ブレンドFおよびGに対する劣化させたプリスター・パックを、TSIを用いて分析する前に33 /80%RHで72時間貯蔵したこと例外は実施例1に記載したのと同じように、ブレンドF、G、およびHを試験した。

【表5】

ブレンド	貯蔵前(μg/用量)	貯蔵後(μg/用量)
	化合物A 基剤 (ステージ2 / 放出用量)	化合物A 基剤 (ステージ2 / 放出用量)
F	3.47 / 8.36	1.09 / 7.52
G	2.01 / 6.48	1.87 / 6.35
H	2.40 / 8.65	2.66 / 8.83

10

【表6】

ブレンド	ステージ2平均 貯蔵前(%)	ステージ2平均 貯蔵後(%)
	化合物A	化合物A
F	41.5	14.4
G	31.0	29.4
H	27.7	30.2

20

【0067】

図3は、化合物A 10 μg/プリスターのツインインピンジャー性能に及ぼす誘導体化炭水化物の影響を示している(±標準偏差)。

【0068】

実施例3

誘導体化炭水化物と、サルメテロールキシナホエートとイプラトロピウムプロミドとの50 μg:160 μgの組合せと、を含む乾燥粉末組成物

実施例1に詳述したのと同じような手順を用いて、ブレンドI(対照として)およびブレンドJを調製した。 30

【表7】

ブレンド	ブレンドの内容物	量 (g)	量 (%)
I	サルメテロールキシナホエート D(0.5) 1.6μm* イプラトロピウムプロミド D(0.5) 1.74μm* ラクトース一水和物 10% 微粉, D (0.5) 68.97μm*	6.96 16.03 1177.01	0.58 1.34 98.08
J	サルメテロールキシナホエート D(0.5) 1.6μm* イプラトロピウムプロミド D(0.5) 2.0μm α-D-セロビオースオクタアセテート D (0.5) 1.7μm** ラクトース一水和物 10% 微粉, D (0.5) 68.97μm*	6.96 16.03 84.00 1093.01	0.58 1.34 7.00 91.08

* Malvern mastersizerを用いたレーザー回折、レシチン/イソオクタン中に分散させたサンプル(微粉=物質<15 μm)

10

20

30

40

【0069】

劣化させたプリスター パックを、TSIを用いて分析する前に40 /75%RHで48時間貯蔵したこと以外は実施例1に記載したのと同じように、ブレンドIおよびJを試験した。

【表8】

ブレンド	貯蔵前(μg/用量)		貯蔵後(μg/用量)	
	サルメテロール 基剤 (ステージ2 / 放出用量)	イプラトロピウム プロミド (ステージ2/ 放出用量)	サルメテロール 基剤 (ステージ2 / 放出用量)	イプラトロピウム プロミド (ステージ2/ 放出用量)
I	7.9 / 42.0	39.3 / 133.3	2.2 / 27.2	11.6 / 86.4
J	16.4 / 40.6	62.4 / 134.8	16.0 / 38.8	58.7 / 124.6

【表9】

ブレンド	ステージ2平均 貯蔵前(%)		ステージ2平均 貯蔵後(%)	
	サルメテロール 基剤	イプラトロピウム プロミド	サルメテロール 基剤	イプラトロピウム プロミド
I	18.8	29.4	8.0	13.3
J	40.3	46.3	41.4	47.1

【0070】

これらのデータを図4および5にグラフで示す。

【0071】

図4は、サルメテロールキシナホエート/イプラトロピウムプロミド50 μg/160 μgブレン

50

ドのサルメテロールキシナホエート成分のツインインピンジャー性能に及ぼす誘導体化炭水化物の影響を示している(±標準偏差)。

【0072】

図5は、サルメテロールキシナホエート/イプラトロピウムプロミド50μg/160μgブレンドのイプラトロピウムプロミド成分のツインインピンジャー性能に及ぼす誘導体化炭水化物の影響を示している(±標準偏差)。

【0073】

実施例1、2および3に示されるデータは、誘導体化炭水化物(とりわけ、セロビオースオクタアセテート)の組み込まれた乾燥粉末医薬組成物が高温多湿への暴露の後で微粒子分率の低下を有意に低減させることができることを示している。したがって、そのような組成物は、乾燥粉末吸入器製品に組み込まれた場合、かなり向上した安定性を示し、その結果、増大された貯蔵寿命を示すであろうと考えられる。この理論により拘束されることを望むものではないが、従来の乾燥粉末ブレンド(たとえば、活性剤とラクトースのような賦形剤とを含有するもの)は、環境の湿気に晒されると、細かいラクトース粒子(<15μm)上に液体皮膜が形成され、ラクトースの溶解が起こると我々は考えている。湿気を低下させた場合、ラクトース溶液は蒸発し、活性剤と細かいラクトース粒子との間に永久的結晶ブリッジが形成される。得られた活性剤/ラクトース団粒は、容易にはエーロゾル化されず、微粒子分率の減少を引き起こす。したがって、活性剤とラクトース粒子とのブレンド中に分散させて誘導体化炭水化物粒子を添加すれば、細かいラクトースと活性剤粒子との間の結晶ブリッジの形成が防止されるので、凝集が減少し、結果として微粒子分率の減少が低減される。10
20

【図面の簡単な説明】

【0074】

【図1】サルメテロールキシナホエート/フルチカゾンプロピオネート50μg/50μgブレンドのフルチカゾンプロピオネート成分のツインインピンジャー性能に及ぼす誘導体化炭水化物の影響を示すグラフである。

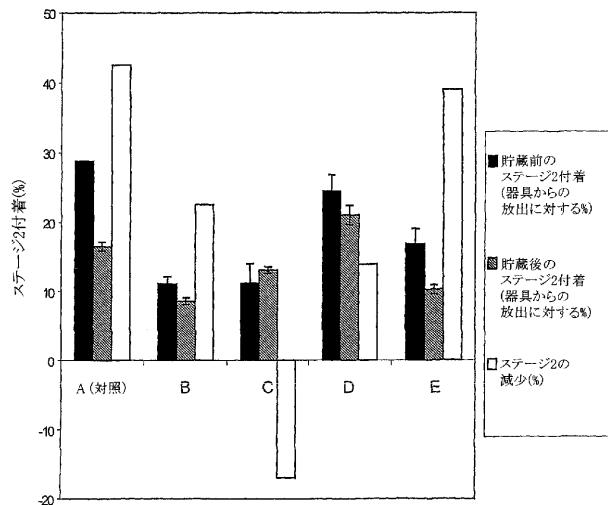
【図2】サルメテロールキシナホエート/フルチカゾンプロピオネート50μg/50μgブレンドのサルメテロールキシナホエート成分のツインインピンジャー性能に及ぼす誘導体化炭水化物の影響を示すグラフである。

【図3】化合物A 10μg/ブリスターのツインインピンジャー性能に及ぼす誘導体化炭水化物の影響を示すグラフである。30

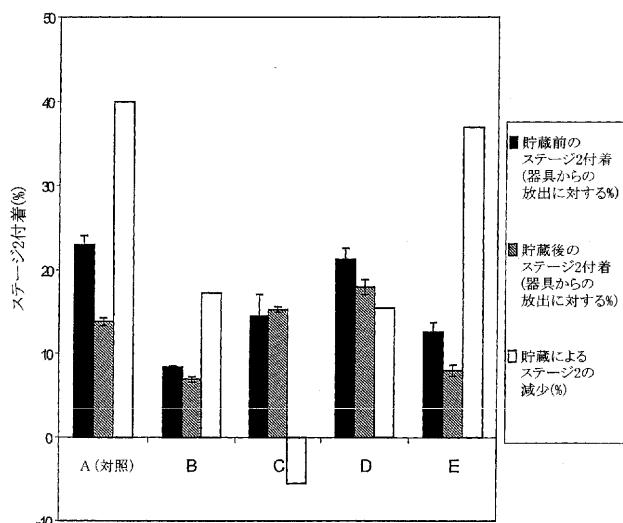
【図4】サルメテロールキシナホエート/イプラトロピウムプロミド50μg/160μgブレンドのサルメテロールキシナホエート成分のツインインピンジャー性能に及ぼす誘導体化炭水化物の影響を示すグラフである。

【図5】サルメテロールキシナホエート/イプラトロピウムプロミド50μg/160μgブレンドのイプラトロピウムプロミド成分のツインインピンジャー性能に及ぼす誘導体化炭水化物の影響を示すグラフである。

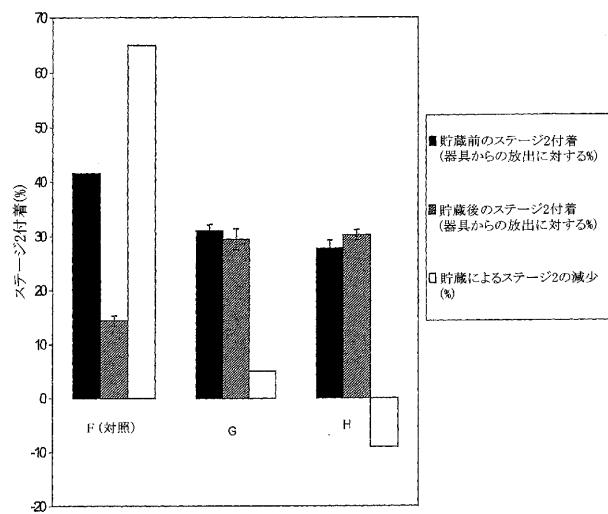
【図1】



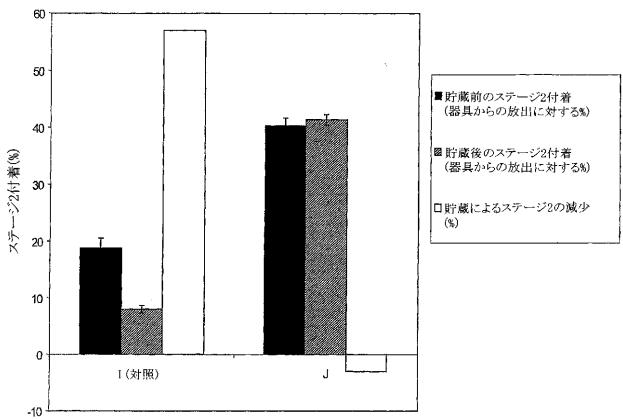
【図2】



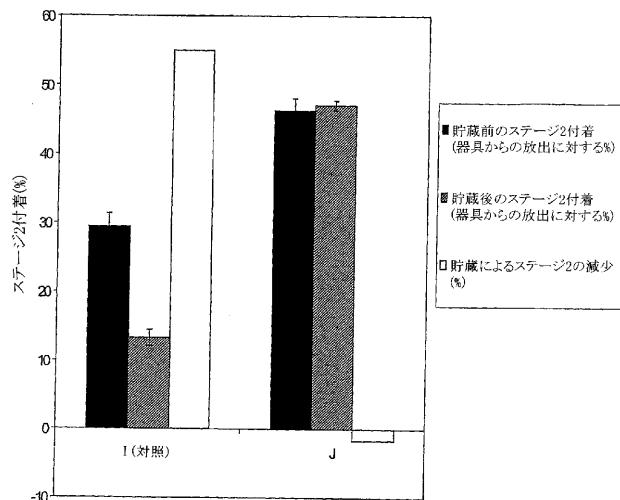
【図3】



【図4】



【図5】



【手続補正書】

【提出日】平成15年9月1日(2003.9.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

吸入療法用乾燥粉末医薬組成物において安定性能を改良するための、微粒子状誘導体化炭水化物の使用。

【請求項2】

吸入療法用乾燥粉末医薬組成物において該組成物の貯蔵時に引き起こされる微粒子用量に及ぼす有害作用を除去または軽減するための、微粒子状誘導体化炭水化物の使用。

【請求項3】

医薬活性剤、賦形剤および微粒子形態の誘導体化炭水化物を含む、吸入療法用乾燥粉末医薬組成物。

【請求項4】

前記誘導体化炭水化物が、その炭水化物の少なくとも1個のヒドロキシル基がエステル結合またはエーテル結合のいずれかを介して疎水性成分で置換された单糖または二糖である、請求項3に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項5】

前記誘導体化炭水化物が、その炭水化物の少なくとも1個のヒドロキシル基が20個までの炭素原子を含む直線状または分枝状炭化水素鎖で置換されているフルクトース、グルコース、マンニトール、マルトース、マンニトール、トレハロース、セロビオース、ラクト

ース、およびスクロースから選択される炭水化物である、請求項3または4に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項6】

前記誘導体化炭水化物が、セロビオースオクタアセテート、スクロースオクタアセテート、ラクトースオクタアセテート、グルコースペンタアセテート、マンニトールヘキサーセテート、およびトレハロースオクタアセテートよりなる群から選択される、請求項3～5のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項7】

前記誘導体化炭水化物が-Dセロビオースオクタアセテートである、請求項3に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項8】

前記誘導体化炭水化物が全組成物の10%未満の濃度で存在する、請求項3～7のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項9】

前記誘導体化炭水化物が1～20μmの範囲の空気動力学的サイズを有する、請求項3～8のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項10】

前記賦形剤の1つの成分が、15μmよりも小さい粒子サイズを有する細かい賦形剤成分であり、かつ前記賦形剤のもう1つの成分が、20μmよりも大きいが150μmよりも小さい粒子サイズを有する粗い賦形剤成分である、請求項3～9のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項11】

前記細かいおよび粗い賦形剤成分が両方ともラクトースである、請求項10に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項12】

前記医薬活性剤が6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルである、請求項3～11のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項13】

前記医薬活性剤が6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルである、請求項3～11のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項14】

前記医薬活性剤が3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-フェニル]エチル}アミノ)ヘキシリ]オキシ}ブチル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項3～11のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項15】

前記医薬活性剤が3-(3-{[7-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}-アミノ)ヘプチル]オキシ}プロピル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項3～11のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物。

【請求項16】

呼吸器障害を治療または予防する方法であって、その必要のある患者に請求項3～15のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物を投与することを含む、上記方法。

【請求項17】

呼吸器障害を治療するための医薬の製造における、請求項3～15のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物の使用。

【請求項18】

請求項3～15のいずれか1項に記載の乾燥粉末医薬組成物の入っている吸入器具。

【請求項19】

前記乾燥粉末医薬組成物が計量済みの単位医薬パックから放出される、請求項18に記載の吸入器具。

【請求項20】

吸入器具に使用するための医薬パックであって、長手方向に沿って離間して配置された複数の窪みを有するベースシートと、該ベースシートに気密にしかし剥離可能に封着され複数の容器を規定するカバーシートと、から形成された細長いストリップを備え、各容器内に請求項3～15のいずれか1項に記載の吸入可能な組成物が含まれている、上記医薬パック。

【請求項21】

前記ストリップが、ロール状に巻き取るのに十分な可撓性を有する、請求項20に記載の医薬パック。

【請求項22】

前記カバーシートおよび前記ベースシートが、互いに封着されていない先端部分を有する、請求項20に記載の医薬パック。

【請求項23】

前記先端部分の少なくとも一方が、巻取り手段に取り付けられるように構築されている、請求項22に記載の医薬パック。

【請求項24】

前記ベースシートと前記カバーシートとの間の気密封着が、それらの幅全体にわたり延在する、請求項20に記載の医薬パック。

【請求項25】

前記カバーシートが、前記ベースシートの第1の末端から長手方向に前記ベースシートから剥離可能である、請求項20に記載の医薬パック。

【請求項26】

請求項3～15のいずれか1項に記載の吸入可能な組成物の入った請求項20～25のいずれか1項に記載の医薬パックとともに使用するための吸入器具であって、

(i) この吸入器具とともに使用される医薬パックの容器を受容するための開封ステーションと；

(ii) 該開封ステーション中に受容された容器の剥離可能なシートに係合し、該剥離可能なシートを引き剥がしてそのような容器を開封するように位置決めされた手段と；

(iii) 使用者がそのような開封された容器から粉末形態の医薬を吸入することを可能にする、開封された容器と連通するように配置された出口と；

(iv) この吸入器具とともに使用される医薬パックの容器を該出口と連通して間欠送りするための間欠送り手段と、

を備える、上記吸入器具。

【請求項27】

円形キャリヤーディスクを備えた医薬パックであって、該ディスクが、それと一体化されて形成され、かつ円状に配置された複数の充填済み気密封着容器を有し、各容器が、請求項3～15のいずれか1項に記載の吸入可能な組成物を収容しており、各容器が、その両側に穴を形成することにより使用時に容器を通って空気を流動させその中に収容されている粉末を運行しうるように、穴開け可能である、上記医薬パック。

【請求項28】

請求項3～15のいずれか1項に記載の吸入可能な組成物を患者に投与することのできる吸入器具であって、ハウジングと、該ハウジング内に装着されかつ該ハウジング内をブランジャーを介して移動可能であり、請求項27に記載の円形キャリヤーディスク医薬パックを受容するように適合されているトレーと、空気がこの器具内に進入するのを可能にする空気入口と、患者が該組成物を吸入し取り込むことを可能にする空気出口と、を備える上記吸入器具。

【請求項29】

請求項3～15のいずれか1項に記載の吸入可能な組成物の入った突刺し可能なカプセル

ルを備える医薬パック。

【請求項 30】

請求項 3 ~ 15 のいずれか1項に記載の吸入可能な組成物を患者に投与することのできる吸入器具であって、前端にノズルを有しつつ後端で開口しているボディーシェルと、該ボディーシェルの外側に取り付けられかつ該ボディーシェルに対して回転可能であるスリーブと、該スリーブの後壁を貫通して該ボディーシェル中まで延在する、請求項 29 に記載の突刺し可能なカプセルを保持するための手段と、該スリーブを回転させたときに該カプセルを突き刺すための手段と、突き刺されたカプセルではなく組成物を確実に該ノズルに通すためのガードと、を備える、上記吸入器具。

【請求項 31】

請求項 3 ~ 15 のいずれか1項に記載の吸入可能な組成物を患者に投与することのできる吸入器具であって、ノズルと、吸入される空気を通過させるための、該ノズルに連結された空気路と、投薬量表示手段を備えていてもよい該組成物用の貯蔵チャンバーおよび該組成物を該貯蔵チャンバーから該空気路中に送出するための移動可能なエレメントを備える投薬ユニットと、該貯蔵チャンバーに対して該エレメントを移動させるための操作ユニットと、加速されたエアフローを提供するための場合により存在していてもよいデフレクターデバイスと、を備える、上記吸入器具。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB 03/01542
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/00		
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) IPC 7 A61K		
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 practical, search terms used) WPI Data, PAJ, CHEM ABS 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 02 15876 A (QUADRANT HEALTHCARE) 28 February 2002 (2002-02-28) claims examples page 3, line 11 - line 20 page 4, line 10 - line 14 ---	1-14
X	WO 99 33853 A (QUADRANT HOLDINGS CAMBRIDGE) 8 July 1999 (1999-07-08) claims page 22, line 4 - line 10 examples ---	1-14
X,P	WO 02 43750 A (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE) 6 June 2002 (2002-06-06) claims page 10, line 9 -page 11, line 6 ----	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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</p> <p>*&* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 14 July 2003	Date of mailing of the international search report 23/07/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Scarpioni, U	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 03/01542

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 12 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/GB 03/01542

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0215876	A	28-02-2002	AU WO	7862201 A 0215876 A2	04-03-2002 28-02-2002
WO 9933853	A	08-07-1999	AT AU CA DE EP WO JP US US ZA	235503 T 2062999 A 2316275 A1 69812711 D1 1042339 A2 9933853 A2 2001527087 T 2002058067 A1 6352722 B1 9811843 A	15-04-2003 19-07-1999 08-07-1999 30-04-2003 11-10-2000 08-07-1999 25-12-2001 16-05-2002 05-03-2002 24-06-1999
WO 0243750	A	06-06-2002	AU AU WO WO US US	3664102 A 4163902 A 0243695 A2 0243750 A2 2002102218 A1 2002110524 A1	11-06-2002 11-06-2002 06-06-2002 06-06-2002 01-08-2002 15-08-2002

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 11/00 A 6 1 J 1/00 3 7 0 B

(81) 指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74) 代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(72) 発明者 ロシュ , トレヴァー , チャールズ

イギリス国 エスジー 1 2 0 ディーピー ハートフォードシャー , ウェア , パーク ロード , グラクソスミスクライン

(72) 発明者 ブルサラ , パラヴ , アーヴィンド

イギリス国 エスジー 1 2 0 ディーピー ハートフォードシャー , ウェア , パーク ロード , グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C076 AA26 AA29 BB27 CC15 DD67Q DD68Q FF36 GG02 GG05

4C084 AA17 NA03 NA06 ZA591