(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-525567
(P2024-525567A)
(43)公表日　令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61K	*9/72*	*(2006.01)*	A61K	9/72		4C076
A61M	*15/00*	*(2006.01)*	A61M	15/00	Z	4C086
A61K	*47/24*	*(2006.01)*	A61K	47/24		4C206
A61K	*47/02*	*(2006.01)*	A61K	47/02		
A61K	*47/06*	*(2006.01)*	A61K	47/06		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全84頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-500250(P2024-500250)
(86)(22)出願日　令和4年7月8日(2022.7.8)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月1日(2024.3.1)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/036542
(87)国際公開番号　WO2023/283438
(87)国際公開日　令和5年1月12日(2023.1.12)
(31)優先権主張番号　63/220,362
(32)優先日　令和3年7月9日(2021.7.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/282,356
(32)優先日　令和3年11月23日(2021.11.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　513094387
アストラゼネカ・ファーマシューティカルズ・リミテッド・パートナーシップ
ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ ＬＰ
アメリカ合衆国デラウェア州、ウィルミントン、コンコード・パイク１８００番
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　ジョシ，ヴィドヤ
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード１２１
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　エアロゾル薬物送達のための組成物、方法および系

(57)【要約】
定量吸入器による活性剤の肺送達のための組成物、方法および系が提供される。ある実施態様において、組成物は、ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)懸濁媒体、活性剤粒子および懸濁粒子を含む。活性剤粒子は、長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(ＬＡＭＡ)、長時間作用型β２－アゴニスト(ＬＡＢＡ)、短時間作用型ベーター－アゴニスト(ＳＡＢＡ)、吸入コルチコステロイド(ＩＣＳ)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される、１個、２個、３個または４個の活性剤を含み得る。

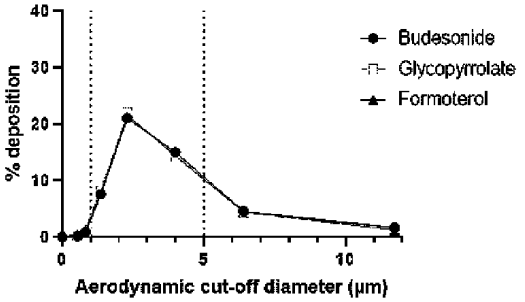


FIG.7

【特許請求の範囲】
【請求項１】
定量吸入器から送達可能な医薬組成物であって、
少なくとも約９９.９０％の純度を有する医薬グレード(１Ｅ)－１,３,３,３－テトラフルオロ－１－プロペン(ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ))の噴射剤；
１種以上の活性剤の複数の粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子
を含み、ここで、１以上の活性剤は、長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(ＬＡＭＡ)、長時間作用型β_2－アゴニスト(ＬＡＢＡ)、短時間作用型ベーター－アゴニスト(ＳＡＢＡ)、吸入コルチコステロイド(ＩＣＳ)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される、医薬組成物。
【請求項２】
グリコピロレート、デクスピロニウム、チオトロピウム、トロスピウム、アクリジニウム、ウメクリジニウムおよびダロトロピウムから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であるＬＡＭＡである１種類目の活性剤の複数の粒子；および
バンブテロール、クレンブテロール、フォルモテロール、サルメテロール、カルモテロール、ミルベテロール、インダカテロール、ビランテロールおよびサリゲニンまたはインドール含有およびアダマンチル由来β_2アゴニストから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であるＬＡＢＡである２種類目の活性剤の複数の粒子
を含む、請求項１の医薬組成物。
【請求項３】
ＬＡＭＡがグリコピロレートまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、ＬＡＢＡがフォルモテロールまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項２の医薬組成物。
【請求項４】
グリコピロレート、デクスピロニウム、チオトロピウム、トロスピウム、アクリジニウム、ウメクリジニウムおよびダロトロピウムから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であるＬＡＭＡである１種類目の活性剤の複数の粒子；
バンブテロール、クレンブテロール、フォルモテロール、サルメテロール、カルモテロール、ミルベテロール、インダカテロール、ビランテロールおよびサリゲニンまたはインドール含有およびアダマンチル由来β_2アゴニストから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であるＬＡＢＡである２種類目の活性剤の複数の粒子；および
ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フルニソリド、フルチカゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、プレドニゾンおよびトリアムシノロンから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であるＩＣＳである３種類目の活性剤の複数の粒子
を含む、請求項１の医薬組成物。
【請求項５】
ＬＡＭＡがグリコピロレートまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、ＬＡＢＡがフォルモテロールまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、ＩＣＳがブデソニドまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項４の医薬組成物。
【請求項６】
ＬＡＭＡが約０.０４ｍｇ／ｍＬ～約２.２５ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で存在する、請求項１～５の何れかの医薬組成物。
【請求項７】
ＬＡＢＡが約０.０１ｍｇ／ｍＬ～約１ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で存在する、請求項１～５の何れかの医薬組成物。
【請求項８】
ＩＣＳが約０.１ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で存在する、請求項１～５の

何れかの医薬組成物。
【請求項９】
有孔微細構造が１,２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン(ＤＳＰＣ)を含むおよび塩化カルシウム、請求項１～８の何れかの医薬組成物。
【請求項１０】
リン脂質粒子が約０.１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で存在する、請求項１～９の何れかの医薬組成物。
【請求項１１】
少なくとも約９９.９０％の純度を有する医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の噴射剤；
複数のグリコピロレート粒子；
複数のフォルモテロール粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子
を含む、請求項１～１０の何れかの医薬組成物。
【請求項１２】
少なくとも約９９.９０％の純度を有する医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の噴射剤；
複数のグリコピロレート粒子；
複数のフォルモテロール粒子；
複数のブデソニド粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子
を含む、請求項１～１０の何れかの医薬組成物。
【請求項１３】
グリコピロレート粒子が作動あたり約５μｇ～約５０μｇ、作動あたり約２μｇ～約２５μｇおよび作動あたり約６μｇ～約１５μｇから選択される、定量吸入器の作動あたりのグリコピロレートの送達用量を提供するのに十分な濃度で噴射剤中にある、請求項１１または１２の医薬組成物。
【請求項１４】
グリコピロレート粒子が微粒子化および結晶のグリコピロニウム臭化物を含む、請求項１１～１３の何れかの医薬組成物。
【請求項１５】
フォルモテロール粒子が定量吸入器の作動あたり約１μｇ～約３０μｇ、約０.５μｇ～約１０μｇ、約２μｇ～５μｇ、約３μｇ～約１０μｇ、約５μｇ～約１０μｇおよび３μｇ～約３０μｇから選択されるフォルモテロールの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる、請求項１１または１２の医薬組成物。
【請求項１６】
フォルモテロール粒子が微粒子化および結晶のフォルモテロールフマル酸塩を含む、請求項１１、１２および１５の何れかの医薬組成物。
【請求項１７】
ブデソニド粒子が定量吸入器の作動あたり約５０μｇ～約４００μｇ、約２０μｇ～約６００μｇ、約３０μｇ～１００μｇ、約５０μｇ～約２００μｇおよび約１５０μｇ～約３５０μｇから選択されるブデソニドの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる、請求項１２の医薬組成物。
【請求項１８】
ブデソニド粒子が微粒子化ブデソニドを含む、請求項１１、１２および１７の何れかの医薬組成物。
【請求項１９】
リン脂質粒子が約５０μｇ～約４００μｇから選択されるリン脂質粒子の送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる、請求項１１、１２および１７の何れかの医薬組成物。

【請求項２０】
医薬グレードＨＦＡ－１３４ａの噴射剤を含む対照医薬組成物の１以上の活性剤のC_{max}、AUC_{inf}またはAUC_{last}の約８０％～約１２５％である、何れか１以上の活性剤のC_{max}、AUC_{inf}またはAUC_{last}を示す、請求項１～１８の何れかの医薬組成物。
【請求項２１】
請求項１～２０の何れかの医薬組成物の計量された量を分配するためのアクチュエーターを含む出口弁を伴うキャニスターを含む定量吸入器であって、キャニスターが該医薬組成物を含む、定量吸入器。
【請求項２２】
出口弁がネックガスケットおよび少なくとも１個のシートガスケットを含み、ネックガスケットまたは少なくとも１個のシートガスケットがブロモブチル材からなる、請求項２１の定量吸入器。
【請求項２３】
キャニスターが空になるまでの間、作動あたり射出重量の約１０％、９％、８％、７％、６％または５％未満の減少を示す、請求項２１または２２の定量吸入器。
【請求項２４】
１年あたり、２５℃／６０％ＲＨで約１.０％、０.５％、０.４％、０.３％、０.２％または０.１％未満の重量減少を示す、請求項２１～２３の何れかの定量吸入器。
【請求項２５】
医薬製剤についての送達用量均一性(ＤＤＵ)が、キャニスターが空になるまでの間、±２０％またはそれより良好なＤＤＵ、±１５％またはそれより良好なＤＤＵおよび±１０％またはそれより良好なＤＤＵから選択される、請求項２１～２４の何れかの定量吸入器。
【請求項２６】
患者における肺疾患または障害を処置する方法であって、請求項１～２０の何れかの医薬組成物を定量吸入器の作動により患者に投与することを含み、ここで、該定量吸入器が該医薬組成物を含む、方法。
【請求項２７】
肺疾患または障害が喘息またはＣＯＰＤである、請求項２６の方法。
【請求項２８】
定量吸入器が請求項２１～２５の何れかに記載されている、請求項２６または２７の方法。
【請求項２９】
肺疾患または障害の処置用医薬の製造において使用するための、請求項１～２０の何れかの医薬組成物。
【請求項３０】
肺疾患または障害の処置において使用するための、請求項１～２０の何れかの医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２１年７月９日出願の米国仮出願６３／２２０,３６２および２０２１年１１月２３日出願の米国仮出願６３／２８２,３５６の、35 U.S.C. §119(e)の下の利益を請求する。上に挙げた出願の各々は、全ての目的のためにその全体として本明細書に包含させる。
【背景技術】
【０００２】
背景

活性剤を作用部位に送達する標的化薬物送達の方法が、しばしば望まれる。例えば、活性剤の標的化送達は、望ましくない副作用を低減し、必要投与量を減少させ、かつ治療費を減少することができる。呼吸器送達の状況において、吸入器は、活性剤を対象の気道に投与するための周知デバイスであり、数種の異なる吸入器系が市販されている。３種の一般的吸入器系は、乾燥粉末吸入器、ネブライザーおよび加圧定量吸入器(ｐＭＤＩ)としても知られる定量吸入器(ＭＤＩ)を含む。

【０００３】

ＭＤＩは、可溶化形態または懸濁液として医薬を送達するために使用され得る。典型的に、ＭＤＩは、ＭＤＩが起動されたとき、比較的高い蒸気圧の噴射剤を使用して、活性剤含有エアロゾル化液滴を呼吸管に発射する。乾燥粉末吸入器は、一般に乾燥粉末形態の医薬を呼吸管に導入するための患者の吸気努力を利用する。ネブライザーは、液体溶液または懸濁液にエネルギーを付与することにより、吸入すべき医薬エアロゾルを形成する。ＭＤＩは、信頼でき、即座に利用でき、かつ使用が容易な医薬エアロゾル送達系を６０年を超えて提供している。乾燥粉末吸入器およびネブライザーはいずれも気道および実質疾患の管理に重要な役割を有しているが、ＭＤＩに代わる何らかの汎用エアロゾル産生および送達系はまだない。

【０００４】

ＭＩＤは、噴射剤により作られる圧力を利用する能動的送達デバイスである。噴射剤は、患者への使用に安全かつ薬学的に許容されるものでなければならない。ＭＤＩにより送達される活性剤は、典型的に１個の噴射剤または２以上の噴射剤の組み合わせ(すなわち、噴射剤「系」)内に分散された微粒子の懸濁液として提供される。しかしながら、噴射剤または噴射剤系に懸濁された活性剤の微粒子は、迅速に凝集または凝結する傾向がある。次に、これら微粒子の凝集または凝結は、活性剤の送達を複雑にし得る。このような懸濁液ＭＤＩ製剤に付随する他の課題は、このようなＭＤＩのエアロゾル性および送達用量均一性の経時的な減少をもたらす、貯蔵中の薬物の結晶成長に関連する。故に、ＭＤＩに適する安定な懸濁液を形成するために、活性剤と添加物および噴射剤を適切に製剤することが重要である。噴射剤の性質は、ＭＤＩのための懸濁液製剤の製造に重要な役割を有する。例えば、噴射剤の液体密度、蒸気圧および水溶解度は、懸濁液安定性、用量均一性、エアロゾル性能および湿気進入に影響する。噴射剤の双極子モーメント、表面張力、沸点、液体粘性、潜熱などの他の性質も、懸濁液製剤の製剤化時に考慮すべき因子である。歴史的に、オゾン破壊性薬剤であるクロロフルオロカーボン(ＣＦＣ)噴射剤の段階的廃止により、ヒドロフルオロアルカン(ＨＦＡ)噴射剤を用いるＭＤＩの再製剤化が必要となった。オゾン破壊性ではないものの、ＨＦ噴射剤は地球温暖化係数(ＧＷＰ)が高い温室効果ガスであり、よって、環境への影響が低減された別のＭＤＩ噴射剤がまだ必要とされる。しかしながら、ＭＤＩ噴射剤の再製剤化は単純作業ではない　－　種々の添加物の物理化学的性質およびこれらの添加物の添加がどのように全体的ＭＤＩ性能に影響し得るかの考察により、ＭＤＩにおいてＣＦＣをＨＦＡに切り替えることを可能にするために、相当な新しい技術を開発しなければならなかった。例えば、主要な課題の一つは、ＣＦＣベースのＭＤＩで使用していた慣用の界面活性剤がＨＦＡに適さないことであった。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

新しい環境にやさしいＭＤＩを開発する要望があるため、革新的懸濁液ＭＤＩ製剤を研究し、開発する必要性がまだある。

【課題を解決するための手段】

【０００６】

概要

本発明は、１以上の活性剤の呼吸器送達のための組成物、方法および系を提供する。

【０００７】

ある実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩを介する１以上の活性剤の肺

送達のために製剤化される。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩを介する経鼻送達のために製剤化され得る。ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(１Ｅ)－１,３,３,３－テトラフルオロプロペン(ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ))の噴射剤、複数の活性剤粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、複数の活性剤粒子は、長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(ＬＡＭＡ)、長時間作用型β_2－アゴニスト(ＬＡＢＡ)、短時間作用型ベーター－アゴニスト(ＳＡＢＡ)、吸入コルチコステロイド(ＩＣＳ)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される、１種、２種、３種または４種の活性剤を含む。

【０００８】

ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(１Ｅ)－１,３,３,３－テトラフルオロプロペン(ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ))の噴射剤、複数のＬＡＭＡ粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(１Ｅ)－１,３,３,３－テトラフルオロプロペン(ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ))の噴射剤、複数のＬＡＢＡ粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(１Ｅ)－１,３,３,３－テトラフルオロプロペン(ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ))の噴射剤、複数のＳＡＢＡ粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(１Ｅ)－１,３,３,３－テトラフルオロプロペン(ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ))の噴射剤、複数のＩＣＳ粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(１Ｅ)－１,３,３,３－テトラフルオロプロペン(ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ))の噴射剤、複数の非コルチコステロイド抗炎症剤粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。

【０００９】

ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(１Ｅ)－１,３,３,３－テトラフルオロプロペン(ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ))の噴射剤、１種以上の活性剤の複数の粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(１Ｅ)－１,３,３,３－テトラフルオロプロペン(ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ))の噴射剤、１種類目の活性剤の複数の粒子、２種類目の活性剤の複数の粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、１種類目の活性剤の粒子は第一活性剤を含み、２種類目の活性剤の粒子は第二活性剤を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物はさらに３種類目の活性剤の複数の粒子を含み、ここで、３種類目の活性剤の粒子は第三活性剤を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物はさらに４種類目の活性剤の複数の粒子を含み、ここで、４種類目の活性剤の粒子は第四活性剤を含む。ある実施態様において、活性剤は、長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(ＬＡＭＡ)、長時間作用型β_2－アゴニスト(ＬＡＢＡ)、短時間作用型ベーター－アゴニスト(ＳＡＢＡ)、吸入コルチコステロイド(ＩＣＳ)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される。ある実施態様において、第一および第二活性剤は、長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(ＬＡＭＡ)、長時間作用型β_2－アゴニスト(ＬＡＢＡ)、短時間作用型ベーター－アゴニスト(ＳＡＢＡ)、吸入コルチコステロイド(ＩＣＳ)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される。さらなる実施態様において、第三活性剤は長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(ＬＡＭＡ)、長時間作用型β_2－アゴニスト(ＬＡＢＡ)、短時間作用型ベーター－アゴニスト(ＳＡＢＡ)、吸入コルチコステロイド(ＩＣＳ)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される。なおさらなる実施態様において、第四活性剤は長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(ＬＡＭＡ)、長時間作用型β_2－アゴニスト(ＬＡＢＡ)、短時間作用型ベーター－アゴニスト(ＳＡＢＡ)、吸入コルチコステロイド(ＩＣＳ)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される。

【００１０】

ここに記載する方法は、ここに記載する組成物を含む定量吸入器を作動させることにより、患者における肺疾患または障害を処置する方法を含む。

【００１１】

またここに記載されるのは、１以上の活性剤の肺送達のための系である。ある実施態様において、このような系は、ここに記載する組成物の計量された量を分配するためのアクチュエーター(例えば、押し下げ可能バルブ軸)を含む出口弁を備えたキャニスターを含むＭＤＩを含む。ある実施態様において、出口弁は、少なくとも一部ブロモブチル材からなる。例えば、出口弁の内部ネックガスケットはブロモブチル材を含むかまたはそれからなり得る。さらに、出口弁の１以上の内部シートガスケットはブロモブチル材を含むかまたはそれからなり得る。

【００１２】

ある実施態様において、本発明は、定量吸入器から送達可能な医薬組成物であって、少なくとも約９９.９０％の純度を有する医薬グレード(１Ｅ)－１,３,３,３－テトラフルオロ－１－プロペン(ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ))の噴射剤；１種以上の活性剤の複数の粒子；および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含み、ここで、１以上の活性剤は、長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(ＬＡＭＡ)、長時間作用型β_2－アゴニスト(ＬＡＢＡ)、短時間作用型ベーター－アゴニスト(ＳＡＢＡ)、吸入コルチコステロイド(ＩＣＳ)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される、医薬組成物を提供する。

【００１３】

ある実施態様において、医薬組成物は、グリコピロレート、デクスピロニウム、チオトロピウム、トロスピウム、アクリジニウム、ウメクリジニウムおよびダロトロピウムから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であるＬＡＭＡである１種類目の活性剤の複数の粒子；およびバンブテロール、クレンブテロール、フォルモテロール、サルメテロール、カルモテロール、ミルベテロール、インダカテロール、ビランテロールおよびサリゲニンまたはインドール含有およびアダマンチル由来β_2アゴニストから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であるＬＡＢＡである２種類目の活性剤の複数の粒子を含む。

【００１４】

医薬組成物のある実施態様において、ＬＡＭＡはグリコピロレートまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、ＬＡＢＡはフォルモテロールまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【００１５】

ある実施態様において、医薬組成物は、グリコピロレート、デクスピロニウム、チオトロピウム、トロスピウム、アクリジニウム、ウメクリジニウムおよびダロトロピウムまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択されるＬＡＭＡである１種類目の活性剤の複数の粒子；バンブテロール、クレンブテロール、フォルモテロール、サルメテロール、カルモテロール、ミルベテロール、インダカテロール、ビランテロールおよびサリゲニンまたはインドール含有およびアダマンチル由来β_2アゴニストから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であるＬＡＢＡである２種類目の活性剤の複数の粒子；およびベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フルニソリド、フルチカゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、プレドニゾンおよびトリアムシノロンから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であるＩＣＳである３種類目の活性剤の複数の粒子を含む。

【００１６】

医薬組成物のある実施態様において、ＬＡＭＡはグリコピロレートまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、ＬＡＢＡはフォルモテロールまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、ＩＣＳはブデソニドまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【００１７】

医薬組成物のある実施態様において、ＬＡＭＡは約０.０４ｍｇ／ｍＬ～約２.２５ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で存在する。

【００１８】

医薬組成物のある実施態様において、ＬＡＢＡは約０.０１ｍｇ／ｍＬ～約１ｍｇ／ｍＬの

範囲の濃度で存在する。
【００１９】
医薬組成物のある実施態様において、ＩＣＳは約０.１ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で存在する。
【００２０】
医薬組成物のある実施態様において、有孔微細構造は１,２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン(ＤＳＰＣ)を含む。他の実施態様において、有孔微細構造はさらに塩化カルシウムを含む。
【００２１】
医薬組成物のある実施態様において、リン脂質粒子は約０.１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で存在する。
【００２２】
ある実施態様において、医薬組成物は、少なくとも約９９.９０％の純度を有する医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の噴射剤複数のグリコピロレート粒子；複数のフォルモテロール粒子；および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。
【００２３】
ある実施態様において、医薬組成物は、少なくとも約９９.９０％の純度を有する医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の噴射剤複数のグリコピロレート粒子；複数のフォルモテロール粒子；複数のブデソニド粒子；および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。
【００２４】
医薬組成物のある実施態様において、グリコピロレート粒子は、作動あたり約５μｇ～約５０μｇ、作動あたり約２μｇ～約２５μｇおよび作動あたり約６μｇ～約１５μｇから選択される、定量吸入器の作動あたりのグリコピロレートの送達用量を提供するのに十分な濃度で噴射剤中にある。
【００２５】
医薬組成物のある実施態様において、グリコピロレート粒子は、微粒子化および結晶のグリコピロニウム臭化物を含む。
【００２６】
医薬組成物のある実施態様において、フォルモテロール粒子は、定量吸入器の作動あたり約１μｇ～約３０μｇ、約０.５μｇ～約１０μｇ、約２μｇ～５μｇ、約３μｇ～約１０μｇ、約５μｇ～約１０μｇおよび３μｇ～約３０μｇから選択されるフォルモテロールの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる。
【００２７】
医薬組成物のある実施態様において、フォルモテロール粒子は、微粒子化および結晶のフォルモテロールフマル酸塩を含む。
【００２８】
医薬組成物のある実施態様において、ブデソニド粒子は、定量吸入器の作動あたり約５０μｇ～約４００μｇ、約２０μｇ～約６００μｇ、約３０μｇ～１００μｇ、約５０μｇ～約２００μｇおよび約１５０μｇ～約３５０μｇから選択されるブデソニドの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる。
【００２９】
医薬組成物のある実施態様において、ブデソニド粒子は、微粒子化ブデソニドを含む。
【００３０】
医薬組成物のある実施態様において、リン脂質粒子は約５０μｇ～約４００μｇから選択されるリン脂質粒子の送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる。
【００３１】
ある実施態様において、医薬組成物は、医薬グレードＨＦＡ－１３４ａの噴射剤を含む対照医薬組成物の１以上の活性剤のC_{max}、AUC_{inf}またはAUC_{last}の約８０％～約１２５％である、何れか１以上の活性剤のC_{max}、AUC_{inf}またはAUC_{la}

ｓｔを示す。
【００３２】
ある実施態様において、本発明は、上記実施態様の何れかの医薬組成物の計量された量を分配するためのアクチュエーターを含む出口弁を伴うキャニスターを含む定量吸入器であって、該キャニスターが医薬組成物を含む、定量吸入器を提供する。
【００３３】
定量吸入器のある実施態様において、出口弁はネックガスケットおよび少なくとも１個のシートガスケットを含み、ネックガスケットまたは少なくとも１個のシートガスケットはブロモブチル材からなる。
【００３４】
ある実施態様において、定量吸入器は、キャニスターが空になるまでの間、作動あたりの射出重量の減少が約１０％、９％、８％、７％、６％または５％未満である。
【００３５】
ある実施態様において、定量吸入器は、２５℃／６０％ＲＨで１年あたりの重量減少が約１.０％、０.５％、０.４％、０.３％、０.２％または０.１％未満である。
【００３６】
ある実施態様において、定量吸入器は、医薬製剤についての送達用量均一性(ＤＤＵ)が、キャニスターが空になるまでの間、±２０％またはそれより良好なＤＤＵ、±１５％またはそれより良好なＤＤＵおよび±１０％またはそれより良好なＤＤＵから選択される。
【００３７】
ある実施態様において、本発明は、患者における肺疾患または障害を処置する方法であって、上記実施態様の何れかの定量吸入器の作動により、上記実施態様の何れかの医薬組成物を患者に投与することを含み、ここで、該定量吸入器が医薬組成物を含む、方法を提供する。
【００３８】
方法のある実施態様において、肺疾患または障害は喘息またはＣＯＰＤである。
【００３９】
ある実施態様において、本発明は、肺疾患または障害の処置用医薬の製造に使用するための、上記実施態様の何れかの医薬組成物を提供する。
【００４０】
ある実施態様において、本発明は、肺疾患または障害の処置に使用するための、上記実施態様の何れかの医薬組成物を提供する。
【図面の簡単な説明】
【００４１】
【図１】ある例示的実施態様による、ＭＤＩの形態におけるエアロゾル送達ユニットの等角図である。
【００４２】
【図２】図１のエアロゾル送達ユニットの組立分解等角図である。
【００４３】
【図３Ａ】排出通路が乾燥剤に曝されている、スタンバイまたは貯蔵時構成におけるユニットを示す、図１のエアロゾル送達ユニットの側面図と横断面で示すその一部である。
【００４４】
【図３Ｂ】排出通路が、エアロゾル化物質が使用者への送達のためにキャニスターから吸入通路に排出されることにより、排出通路が一時的に分離する排出構成におけるユニットを示す、図１のエアロゾル送達ユニットの側面図と横断面で示すその一部である。
【００４５】
【図４】図１～３Ｂのエアロゾル送達ユニットと関連して使用するのに適するキャニスターの出口弁の透視図である。
【００４６】
【図５】ここに記載する製剤を分配するためにＭＤＩが繰り返し使用されているにも関わ

らず、ＭＤＩのノズルに実質的に沈着物または蓄積物がないことを示す、本発明のある態様による、ＭＤＩの排出通路のＣＴ走査像である。

【００４７】

【図６】ＨＦＯ噴射剤を含む製剤を充填したときの、種々の材料の内部ガスケットを備えた出口弁を含む多様なＭＤＩキャニスターの経時的製剤重量減少を説明する、チャートである。

【００４８】

【図７】リン脂質懸濁粒子と共にＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロール活性剤粒子の三重共懸濁液を含むＭＤＩから分配された活性剤粒子の個々の沈着分布を示す。

【００４９】

【図８】いくつかの異なる相対湿度レベルで、リン脂質懸濁粒子と共にＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロール活性剤粒子の三重共懸濁液を含むＭＤＩから分配されたフォルモテロール活性剤粒子の沈着分布を示す。

【００５０】

【図９】いくつかの異なる相対湿度レベルで、リン脂質懸濁粒子と共にＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロール活性剤粒子の三重共懸濁液を含むＭＤＩから分配されたブデソニド活性剤粒子の沈着分布を示す。

【００５１】

【図１０Ａ】示す期間、２５℃および６０％相対湿度下のＭＤＩの貯蔵後に測定した、ブデソニド、フォルモテロールまたはグリコピロレート活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むＭＤＩの作動による送達用量に存在する微粒子画分(ＦＰＦ)を示す。

【００５２】

【図１０Ｂ】示す期間、４０℃および７５％相対湿度下のＭＤＩの貯蔵後に測定した、ブデソニド、フォルモテロールまたはグリコピロレート活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むＭＤＩの作動による送達用量に存在する微粒子画分(ＦＰＦ)を示す。

【００５３】

【図１０Ｃ】示す期間、３０℃および６５％相対湿度でのＭＤＩの貯蔵後に測定した、ブデソニド、フォルモテロールまたはグリコピロレート活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むＭＤＩの作動による送達用量に存在する微粒子画分(ＦＰＦ)を示す。

【００５４】

【図１１Ａ】示す期間、２５℃および６０％相対湿度でのＭＤＩの貯蔵後に測定した、ブデソニドおよびリン脂質粒子を含むＭＤＩの作動による送達用量に存在する微粒子質量(ＦＰＭ)を示す。

【００５５】

【図１１Ｂ】示す期間、４０℃および７５％相対湿度でのＭＤＩの貯蔵後に測定した、ブデソニドおよびリン脂質粒子を含むＭＤＩの作動による送達用量に存在する微粒子質量(ＦＰＭ)を示す。

【００５６】

【図１１Ｃ】示す期間、３０℃および６５％相対湿度でのＭＤＩの貯蔵後に測定した、ブデソニドおよびリン脂質粒子を含むＭＤＩの作動による送達用量に存在する微粒子質量(ＦＰＭ)を示す。

【００５７】

【図１２Ａ】示す期間、２５℃および６０％相対湿度でのＭＤＩの貯蔵後に測定した、活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むＭＤＩキャニスターにおけるブデソニド活性剤粒子の分解を示す。

【００５８】

【図１２Ｂ】示す期間、４０℃および７５％相対湿度でのＭＤＩの貯蔵後に測定した、活

性剤粒子およびリン脂質粒子を含むＭＤＩキャニスターにおけるブデソニド活性剤粒子の分解を示す。

【００５９】

【図１２Ｃ】示す期間、３０℃および６５％相対湿度でのＭＤＩの貯蔵後に測定した、活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むＭＤＩキャニスターにおけるブデソニド活性剤粒子の分解を示す。

【００６０】

【図１３Ａ】示す期間、２５℃および６０％相対湿度でのＭＤＩの貯蔵後に測定した、活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むＭＤＩキャニスターにおけるグリコピロレート活性剤粒子の分解を示す。

【００６１】

【図１３Ｂ】示す期間、４０℃および７５％相対湿度でのＭＤＩの貯蔵後に測定した、活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むＭＤＩキャニスターにおけるグリコピロレート活性剤粒子の分解を示す。

【００６２】

【図１３Ｃ】示す期間、３０℃および６５％相対湿度でのＭＤＩの貯蔵後に測定した、活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むＭＤＩキャニスターにおけるグリコピロレート活性剤粒子の分解を示す。

【００６３】

【図１４Ａ】示す基間、２５℃および６０％相対湿度でのＭＤＩ貯蔵後のブデソニド活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むＭＤＩの作動による送達用量均一性(ＤＤＵ)を示す。

【００６４】

【図１４Ｂ】示す基間、４０℃および７５％相対湿度でのＭＤＩ貯蔵後のブデソニド活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むＭＤＩの作動による送達用量均一性(ＤＤＵ)を示す。

【００６５】

【図１４Ｃ】示す基間、３０℃および６５％相対湿度でのＭＤＩ貯蔵後のブデソニド活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むＭＤＩの作動による送達用量均一性(ＤＤＵ)を示す。

【００６６】

【図１５】ＢＦＦ－１２３４ｚｅ[２２３４５－ＰＴ００９－１２３４ｚｅ]のＮＧＩによるＢＤ、ＦＦおよびＤＳＰＣ空気力学的粒子径分布を示す。

【００６７】

【図１６】ＢＦＦ－１２３４ｚｅ[赤色]とＢＦＦ－１３４ａ[青色]製剤を比較する、ＢＤのＮＧＩによる空気力学的粒子径分布を示す。

【００６８】

【図１７】ＢＦＦ－１２３４ｚｅ[赤色]とＢＦＦ－１３４ａ[青色]製剤を比較する、ＦＦのＮＧＩによる空気力学的粒子径分布を示す。

【００６９】

【図１８】ＢＦＦ－１２３４ｚｅ、２５℃／６０％ＲＨのＮＧＩ安定性データによるＢＤ空気力学的粒子径分布を示す　－　バルブ閉、保護で初期(青色)、６カ月(赤色)および１２カ月(緑色)。

【００７０】

【図１９】ＢＦＦ－１２３４ｚｅ、２５℃／６０％ＲＨのＮＧＩ安定性データによるＦＦ空気力学的粒子径分布を示す　－　バルブ閉、保護で初期(青色)、６カ月(赤色)および１２カ月(緑色)。

【００７１】

【図２０】ＢＦＦ－１２３４ｚｅ、２５℃／６０％ＲＨのＮＧＩ安定性データによるＤＳＰＣ空気力学的粒子径分布を示す　－　バルブ閉、保護で初期(青色)、６カ月(赤色)および１２カ月(緑色)。

【００７２】

【図２１】ＢＦＦ－１２３４ｚｅ、２５℃／６０％ＲＨＢＤおよびＦＦ送達用量均一性安

定性データを示す　－　バルブ閉、保護。
【００７３】
【図２２】ＢＤＡ－１２３４ｚｅのＮＧＩによるＢＤ、ＡＢおよびＤＳＰＣ空気力学的粒子径分布を示す。
【００７４】
【図２３】ＢＤＡ－１２３４ｚｅ[赤色]とＢＤＡ－１３４ａ[青色]製剤を比較する、ＢＤのＮＧＩによる空気力学的粒子径分布を示す。
【００７５】
【図２４】ＢＤＡ－１２３４ｚｅ[赤色]とＢＤＡ－１３４ａ[青色]製剤を比較する、ＡＢのＮＧＩによる空気力学的粒子径分布を示す。
【００７６】
【図２５】ＢＤＡ－１２３４ｚｅ、２５℃／６０％ＲＨのＮＧＩ安定性データによるＢＤ空気力学的粒子径分布を示す　－　バルブ閉、保護で初期(青色)、６カ月(赤色)および１２カ月(緑色)。
【００７７】
【図２６】ＢＤＡ－１２３４ｚｅ、２５℃／６０％ＲＨのＮＧＩ安定性データによるＡＢ空気力学的粒子径分布を示す　－　バルブ閉、保護で初期(青色)、６カ月(赤色)および１２カ月(緑色)。
【００７８】
【図２７】ＢＤＡ－１２３４ｚｅ、２５℃／６０％ＲＨのＢＤおよびＡＢ送達用量均一性安定性データを示す　－　バルブ閉、保護。
【００７９】
【図２８】ＧＦＦ－１２３４ｚｅのＮＧＩによるＧＰおよびＦＦ空気力学的粒子径分布を示す。
【００８０】
【図２９】ＢＧＦＲ－１２３４ｚｅのＮＧＩによるＢＤ、ＧＰ、ＦＦおよびＲＦ空気力学的粒子径分布を示す。
【００８１】
【図３０】リン脂質懸濁粒子と共にＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニド、フォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むＭＤＩから分配されたブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の沈着分布を示す。
【００８２】
【図３１Ａ】加速安定性を代表ずる安定性貯蔵条件下(４０℃／７５％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月および実時間安定性を代表ずる安定性貯蔵条件下(２５℃／６０％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月後、作動によるリン脂質懸濁粒子と共にＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むＭＤＩから分配されたロフルミラスト活性剤粒子の沈着分布を示す。
【００８３】
【図３１Ｂ】加速安定性を代表ずる安定性貯蔵条件下(４０℃／７５％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月および実時間安定性を代表ずる安定性貯蔵条件下(２５℃／６０％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月後、作動によるリン脂質懸濁粒子と共にＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むＭＤＩから分配されたブデソニド活性剤粒子の沈着分布を示す。
【００８４】
【図３１Ｃ】加速安定性を代表ずる安定性貯蔵条件下(４０℃／７５％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月および実時間安定性を代表ずる安定性貯蔵条件下(２５℃／６０％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月後、作動によるリン脂質懸濁粒子と共にＨＦＯ－１２３４

ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むＭＤＩから分配されたグリコピロレート活性剤粒子の沈着分布を示す。

【００８５】

【図３１Ｄ】加速安定性を代表ずる安定性貯蔵条件下(４０℃／７５％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月および実時間安定性を代表ずる安定性貯蔵条件下(２５℃／６０％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月後、作動によるリン脂質懸濁粒子と共にＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むＭＤＩから分配されたフォルモテロール活性剤粒子の沈着分布を示す。

【００８６】

【図３２】リン脂質懸濁粒子と共にＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むＭＤＩから寿命初期および寿命後期に分配されるロフルミラスト、フォルモテロール、ブデソニドおよびグリコピロレート活性剤粒子の送達用量均一性(ＤＤＵ)を示す。

【００８７】

【図３３Ａ】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(４０℃／７５％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(２５℃／６０％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月後のリン脂質懸濁粒子と共にＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むＭＤＩからの寿命初期および寿命後期に分配されたロフルミラスト活性剤粒子の送達用量均一性(ＤＤＵ)を示す。

【００８８】

【図３３Ｂ】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(４０℃／７５％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(２５℃／６０％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月後のリン脂質懸濁粒子と共にＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むＭＤＩからの寿命初期および寿命後期に分配されたフォルモテロール活性剤粒子の送達用量均一性(ＤＤＵ)を示す。

【００８９】

【図３３Ｃ】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(４０℃／７５％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(２５℃／６０％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月後のリン脂質懸濁粒子と共にＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むＭＤＩからの寿命初期および寿命後期に分配されたブデソニド活性剤粒子の送達用量均一性(ＤＤＵ)を示す。

【００９０】

【図３３Ｄ】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(４０℃／７５％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(２５℃／６０％ＲＨ　－　バルブ閉、保護)に３カ月後のリン脂質懸濁粒子と共にＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むＭＤＩからの寿命初期および寿命後期に分配されたグリコピロレート活性剤粒子の送達用量均一性(ＤＤＵ)を示す。

【００９１】

【図３４】ＨＦＡ－１３４ａ(ＢＦＦ－１３４ａ)およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(ＢＦＦ－１２３４ｚｅ)の次世代インパクター(ＮＧＩ)によるブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩の空気力学的粒子径分布を示す。

【００９２】

【図３５】ＨＦＡ－１３４ａ(ＢＦＦ結晶－１３４ａ)およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(ＢＦ

Ｆ結晶－１２３４ｚｅ)の次世代インパクター(ＮＧＩ)によるブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩の空気力学的粒子径分布を示す

【００９３】

【図３６】ＨＦＡ－１３４ａ(ＢＧＦ－１３４ａ)およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(ＢＧＦ－１２３４ｚｅ)の次世代インパクター(ＮＧＩ)によるブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールフマル酸塩の空気力学的粒子径分布を示す。

【００９４】

【図３７】ＨＦＡ－１３４ａ(ＢＧＦ結晶－１３４ａ)およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(ＢＧＦ－１２３４ｚｅ)の次世代インパクター(ＮＧＩ)によるブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールフマル酸塩の空気力学的粒子径分布を示す。

【発明を実施するための形態】

【００９５】

詳細な記載

定義

他に具体的に定義しない限り、ここで使用する技術用語は、当分野で理解されている通常の意味を有する。次の用語は、明確性を目的として、特に定義する。

【００９６】

用語「活性剤」は、治療剤、薬剤、薬理学的薬剤、診断剤、化粧用薬剤および予防剤ならびに免疫調節剤を含むあらゆる目的でヒトまたは動物に使用または投与され得る、あらゆる薬剤、薬物、化合物、組成物または他の物質を含むためにここで使用する。活性剤は、用語薬物、医薬、医薬、薬物物質または治療と相互交換可能に使用され得る。ここで使用する活性剤は、一般に治療剤とはみなされない、天然製品またはホメオパシー製品も含み得る。

【００９７】

用語「結合する」、「と結合する」または「結合」は、他の化学物質、組成物または構造の表面などの表面の近位の条件における化学物質、組成物または構造間の相互作用または関係をいう。結合は、例えば、吸着、接着、共有結合、水素結合、イオン結合および静電気引力、リフシッツ－ファン・デア・ワールス相互作用および極性相互作用を含む。用語「接着する」または「接着」は、結合の形態をいい、粒子または塊を表面に引き付けさせる全ての力についての一般的用語として使用する。接着はまた、通常の条件下で、噴射剤中の浮力が異なることによる分離が実質的に目に見えないような粒子を互いに接触させるまたはそれを維持することもいう。ある実施態様において、表面に置かれたまたは結合した粒子は用語接着に包含される。通常の条件は、室温または重力による加速力下での貯蔵を含み得る。ここに記載する活性粒子は、懸濁粒子と結合して共懸濁液を形成し得て、ここで、噴射剤内の浮力の差による懸濁粒子と活性剤粒子の間の眼に見える分離または凝結は実質的にない。

【００９８】

「懸濁粒子」は、呼吸器送達に許容され、活性剤粒子の媒体として作用する物質または複数物質の組み合わせをいう。懸濁粒子は、活性剤粒子と相互作用して、反復投薬、送達または活性剤の送達標的部位、すなわち、呼吸管への輸送を促進する。ここに記載する懸濁粒子は噴射剤または噴射剤系を含む懸濁媒体内に分散され、所望の懸濁液安定性または活性剤送達性能を達成するために任意の形、サイズまたは表面特性により構成され得る。懸濁粒子の例は、活性剤の呼吸器送達を促進する粒子径を示し、ここに記載する安定化懸濁液の製剤および送達に適する物理構成を有する、粒子を含む。

【００９９】

用語「共懸濁液」は、懸濁媒体中の異なる組成を有する２以上のタイプの粒子の懸濁液であって、一タイプの粒子が他の粒子タイプの１以上の少なくとも一部結合しているものをいう。結合により、懸濁媒体に懸濁した個々の粒子タイプの少なくとも１個の特徴の１以上の観察可能な変更がもたらされる。結合により修飾される特徴は、例えば、凝集または凝結の速度、分離、すなわち、沈降またはクリーミングの速度および性質、クリームま

たは沈降層の密度、コンテナ壁への接着、バルブ部品への接着ならびに撹拌による分散の速度およびレベルの１以上を含み得る。用語共懸濁液は、少なくとも２粒子タイプの大部分が互いに結合しているが、該少なくとも２粒子タイプの一部分離(すなわち、大部分未満)が観察され得る、共懸濁液を含む。

【０１００】

用語「計量された用量」または「作動用量」は、ＭＤＩの作動によりキャニスターから排出される製剤体積に含まれる活性剤の量をいう。用語「送達用量」は、アクチュエーターノズルから排出され、患者の肺に吸い込まれるために利用可能である製剤体積に含まれる活性剤の量をいう。ある実施態様において、送達用量は、計量された用量の約８５％～約９５％である。

【０１０１】

ここに記載する組成物などの吸入可能凝集体、粒子、液滴などを含むまたは提供する組成物の文脈において、用語「微粒子用量」または「ＦＰＤ」は吸入可能範囲内の名目用量または計量された用量の総質量または画分での、用量をいう。吸入可能範囲内の用量は、３０ｌ／分の流速で操作する次世代インパクターにおいてステージ３～マイクロオリフィスコレクターで送達された用量の合計としてインビトロで測定される。

【０１０２】

ここに記載する組成物などの吸入可能凝集体、粒子、液滴などを含むまたは提供する組成物の文脈において、用語「微粒子画分」または「ＦＰＦ」は、吸入可能範囲内である、送達用量(すなわち、ＭＤＩなどの送達デバイスのアクチュエーターを出る量)に対する、送達物質の比率をいう。吸入可能範囲内の送達物質の量は、３０ｌ／分の流速で操作する次世代インパクターにおいてステージ３～マイクロオリフィスコレクターで送達された物質の合計としてインビトロで測定される。

【０１０３】

ここで使用する用語「阻害」は、現象、症状もしくは状態が起こる傾向または現象、症状もしくは状態が起こる程度の測定可能な低減をいう。用語「阻害」またはそのあらゆる形態は、その最も広い意味で使用し、最小化、予防、低減、抑止、抑圧、抑制、制約、制限、進行遅延などを含む。

【０１０４】

ここで使用する「質量中央空気力学的直径」または「ＭＭＡＤ」は、エアロゾルの質量の５０％がＭＭＡＤより小さい空気力学的直径を有する粒子からなるエアロゾルの空気力学的直径をいい、ＭＭＡＤは米国薬局方(「ＵＳＰ」)のモノグラフ６０１に従い計算される。

【０１０５】

ここでいうとき、用語「光学直径」は、乾燥粉末ディスペンサーを備えたレーザー回折粒子径分析器(例えば、Sympatec GmbH, Clasthal-Zellerfeld, Germany)を使用して、フラウンホーファー回折モードにより測定した粒子のサイズを指す。

【０１０６】

用語「溶液介在変換」は、より可溶性の形態の固体物質(すなわち、小さい曲率半径(オストヴァルト熟成の駆動力)の粒子または非晶質物質)が溶解し、飽和噴射剤溶液と平衡で併存できるより安定な結晶形態に再結晶する現象をいう。

【０１０７】

「患者」は、ここに記載する活性剤の１以上が治療効果を有する、動物をいう。ある実施態様において、患者はヒトである。

【０１０８】

「有孔微細構造」は、Weers, et al.の米国特許６,３０９,６２３(その方法を引用により本明細書に包含させる)ならびに米国特許８,８１５,２５８、米国特許９,４６３,１６１および米国特許出願公開２０１１／０１３５７３７に記載の物質および調製物などの、周囲の懸濁媒体が微細構造に浸透、充填または充満することを可能とする隙間、細孔、欠陥、空洞、空間、間質腔、開口部、穿孔または穴部を示す、定義するまたは含む、構造マ

トリックスを含む懸濁粒子をいう。有孔微細構造の基本形態は、一般に必須ではなく、所望の製剤特徴を提供するあらゆる全体的構成がここで意図される。従って、ある実施態様において、有孔微細構造は、空洞、多孔性、噴霧乾燥マイクロスフェアなどのほぼ球状形態を含み得る。しかしながら、あらゆる基本形態または縦横比の崩壊、波形、変形または破砕粒子も適合性であり得る。

【０１０９】

ここに記載する懸濁粒子に当てはまるが、有孔微細構造は、選択懸濁媒体中で実質的に分解または溶解しない任意の生体適合性物質の形であり得る。多種多様な物質を粒子の形成に使用できるが、ある実施態様において、構造マトリックスは、リン脂質またはフッ素化界面活性剤などの界面活性剤と結合するかまたはそれを含む。

【０１１０】

ここで使用する用語「懸濁媒体」は、活性剤粒子および懸濁粒子が分散して共懸濁液製剤を提供できる連続相を提供する物質をいう。ここに記載する製剤で使用する懸濁媒体は、噴射剤を含む。ここで使用する用語「噴射剤」は、ＭＤＩの計量バルブの作動によりＭＤＩのキャニスターから患者に医薬を推進させるために通常の室温で十分に高い蒸気圧をかける、１以上の薬理学的に不活性な物質をいう。それ故に、用語「噴射剤」は、単一噴射剤および「噴射剤系」を形成する２種以上の異なる噴射剤の組み合わせの両方をいう。

【０１１１】

用語「吸入可能」は、一般に、吸入され、肺の気道に到達できるようなサイズの粒子、凝集体、液滴などをいう。

【０１１２】

ここに記載する組成物について使用するとき、用語「物理的安定性」および「物理的に安定な」は、溶液介在変換による凝集、凝結および粒子径変化の１以上に抵抗性であり、懸濁粒子のＭＭＡＤおよび微粒子用量を実質的に維持できる組成物をいう。ある実施態様において、物理的安定性を、組成物を、温度サイクルによるなどの加速分解条件に付すことにより評価し得る。

【０１１３】

活性剤を参照するとき、用語「強力」は約０.０１mg／kg～約１mg／kg以下の用量で治療的に有効である活性剤を指す。強力な活性剤の典型的用量は、一般に約１００μg～約１００mgの範囲である。

【０１１４】

活性剤を参照するとき、用語「非常に強力」は約１０μg／kg以下の用量で治療的に有効である活性剤を指す。非常に強力な活性剤の典型的用量は、一般に約１００μgまでの範囲である。

【０１１５】

用語「懸濁液安定性」および「安定な懸濁液」は、一定時間活性剤粒子および懸濁粒子の共懸濁液の性質を維持できる懸濁液製剤をいう。ある実施態様において、懸濁液安定性は、ここに記載する組成物により達成される送達用量均一性を介して測定され得る。

【０１１６】

用語「実質的に不溶性」は、組成物が特定の溶媒に完全に不溶性であるか、その特定の溶媒に難溶性であることを意味する。実質的に不溶性は、特定の溶質が、溶媒１００部あたり１部未満の溶解度を有することを意味する。用語実質的に不溶性は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, p. 212の表１６－１に示す「溶けにくい」(溶質１部あたり溶媒１００～１０００部)、「極めて溶けにくい」(溶質１部あたり溶媒１０００～１０,０００部)および「ほとんど溶けない」(溶質１部あたり溶媒１０,０００部超)の定義を含む。

【０１１７】

ここで使用する用語「界面活性剤」は、水と有機ポリマー溶液の間の界面、水／空気界面または有機溶媒／空気界面などの２つの非混和性相間の界面に優先的に吸着するあらゆる薬剤をいう。界面活性剤は、一般に、微粒子への吸着により、同様に被覆された粒子を

引き寄せない連続相の部分を提示する傾向があり、故に、粒子凝集を減少させるように、親水性部分および親油性部分を有する。

【０１１８】

「治療有効量」は、患者における疾患または障害の阻害または疾患または障害の発症の予防的阻害もしくは予防による治療効果を達成する化合物の量である。治療有効量は、患者における疾患または障害の症状の１以上をある程度軽減する；疾患または障害と関連するまたは原因である生理学的または生化学的パラメータの１以上を部分的にまたは完全に正常に戻す；および／または疾患または障害の発症の可能性を低減する量であり得る。

【０１１９】

用語「化学的に安定な」および「化学的安定性」は、活性剤の個々の分解産物がヒト使用のための製品の保存可能期間の間規制上の要件に明記された限度より低いままである(例えば、ＩＣＨガイダンスＱ３Ｂ(Ｒ２)に従う総クロマトグラフピーク面積の１％)および活性剤アッセイと総分解産物の間の質量バランスが許容される(例えば、ＩＣＨガイダンスＱ１Ｅにより定義)、製剤をいう。

【０１２０】

組成物

ここに記載する組成物は、噴射剤、活性剤粒子および懸濁粒子を含む懸濁媒体を含む。所望により、ここに記載する組成物は、１以上のさらなる成分を含み得る。さらに、ここに記載する組成物の成分のバリエーションおよび組み合わせが使用され得る。例えば、組成物に含まれる活性剤粒子は２以上の活性剤を含み得る；または各活性剤粒子が異なる種の活性剤を含む、２以上の異なる種の活性剤粒子を使用し得る。ある実施態様において、２以上の種の懸濁粒子を、２以上の活性剤または活性剤粒子の送達のための組成物に使用し得る。ある実施態様において、２以上の活性剤粒子が存在するとき、本組成物は固定用量組み合わせの形態である。「固定用量組み合わせ」により、２以上の活性剤が一定量吸入器中の製剤などの、一用量形態であることを意味する。

【０１２１】

一般に、別の種の粒子とそれが懸濁されている媒体(例えば、噴射剤または噴射剤系)の密度差により、浮力は、噴射剤より低密度の粒子のクリーミングおよび噴射剤より高密度の粒子の沈降をもたらす。それ故に、異なる密度または異なる凝結傾向の異なるタイプの粒子の混合物からなる懸濁液において、沈降またはクリーミング挙動は異なる粒子タイプの各々および使用する特定の懸濁媒体に特異的であり、懸濁媒体内の異なる粒子タイプの分離に至ることが予測される。

【０１２２】

しかしながら、ここに記載する噴射剤、活性剤粒子および懸濁粒子の組み合わせは、活性剤粒子および懸濁粒子が噴射剤内に併置される、共懸濁液を提供する(すなわち、懸濁粒子および活性剤粒子が、クリームまたは沈降層の形成に十分な時間経過後でも、異なる沈降またはクリーミングによるなど、互いに実質的な分離を示さないように、活性剤粒子が懸濁粒子と結合する)。特に、活性剤粒子は、典型的な患者使用条件下、懸濁媒体により形成される連続相内の活性剤粒子および懸濁粒子の実質的分離がないように、懸濁粒子と結合する。

【０１２３】

本発明の噴射剤、活性剤粒子および懸濁粒子の組成物は、望ましい化学的安定性、懸濁液安定性および活性剤送達特徴を提供する。例えば、ある実施態様において、ＭＤＩキャニスター内に存在するとき、ここに記載する組成物は次の１以上を阻害または低減できる：活性剤物質の凝結；活性剤粒子および懸濁粒子の示差的沈降またはクリーミング；活性剤物質の溶液介在変換；およびコンテナ封鎖系、特に計量バルブ部品の表面への活性剤の喪失。このような品質は、望ましい微粒子画分、微粒子用量および送達用量均一性特徴が、製剤が含まれるＭＤＩキャニスターが空になるまでの間達成され、実質的に維持されるように、製剤がＭＤＩから送達されるため、エアロゾル性能を達成し、かつ保持するように作用する。さらに、本発明の組成物は、例えば、共溶媒、貧溶媒、可溶化剤またはアジ

ュバントの添加により修飾する必要がない、比較的単純なＨＦＯ懸濁媒体を使用しながら、強力および非常に強力な活性剤でも、一貫した投薬特徴を提供する安定な製剤を提供できる。さらに、具体的実施態様において、ここに記載する医薬組成物は、貧溶媒、可溶化剤、共溶媒またはアジュバントを実質的に含まず、ＨＦＯ噴射剤または噴射剤系を用いて製剤化できる

【０１２４】

ある実施態様において、本教示により製剤化した組成物は、それに含まれる活性剤の物理的および／または化学的分解を阻害する。例えば、具体的実施態様において、ここに記載する組成物は、組成物に含まれる活性剤の化学的分解、凝結、凝集および溶液介在変換の１以上を阻害し得る。ここに記載する組成物により提供される化学的安定性および懸濁液安定性は、慣用の製剤と比較して、模擬使用試験(ＳＵＴ)のロバストネスの増強を提供する。模擬使用試験は、デバイスを毎週洗浄することなく５週間、２５℃および７５％相対湿度(ＲＨ)でのＭＤＩキャニスターの貯蔵および２５℃および５０％ＲＨでのＭＤＩからの組成物の分配を含む。ロバストネスの増強は、送達すべき活性剤が非常に強力であり、極低用量で送達するときでも、射出重量(すなわち、ＭＤＩの活性化により分配される組成物重量)の一貫性、低レベルの噴射剤漏出およびＭＤＩキャニスターが空になるまでの間の望ましい送達用量均一性(「ＤＤＵ」)の形をとり得る。例えば、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、ＳＵＴにおいてＭＤＩにより送達されたとき、射出重量の減少が約１０％未満、約９％未満、約８％未満、約７％未満、約６％未満または約５％未満である。さらなる実施態様において、ここに記載する組成物は、２０℃および６０％ＲＨで、１年あたりＭＤＩにおける重量減少が約１.０％未満、約０.５％未満、約０.４％未満、約０.３％未満、約０.２％未満または約０.１％未満である。なおさらなる実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩキャニスターが空になるまでの間、±２０％またはそれより良好、±１５％またはそれより良好または±１０％またはそれより良好なＤＤＵを示す。さらに、本発明の組成物は、加速分解条件に付した後でも、ＭＤＩキャニスターが空になるまでの間、ＦＰＦおよびＦＰＤ性能を実質的に保持することによりロバストネスの増強を示す。例えば、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、初期ＦＰＦの約８５％以内または約９５％以内に維持されたＦＰＦで、ＭＤＩから分配される。ここに記載する組成物は、ＨＦＯ噴射剤を使用して製剤化しながら、このような性能を達成するさらなる利益を提供する。具体的実施態様において、ここに記載する組成物は、１以上のＨＦＯ噴射剤のみを含む懸濁媒体で、例えば、１以上の共溶媒、貧溶媒、可溶化剤、アジュバントまたは他の噴射剤修飾物質の添加によるなど、噴射剤の特徴を修飾する必要がなく、製剤化しながら、標的化ＤＤＵ、ＦＰＦまたはＦＰＤの１以上を達成する。

【０１２５】

懸濁媒体

ここに記載する組成物に含まれる懸濁媒体は、１以上の噴射剤を含む。一般に、懸濁媒体としての使用に適する噴射剤は、室温で圧力下に液化でき、吸入または局所使用に際し、安全かつ毒性学的に無害である噴射剤ガスである。さらに、選択した噴射剤が懸濁粒子または活性剤粒子と比較的非反応性であることが望ましい。過去、ＭＤＩによる送達のための組成物は、典型的にクロロフルオロカーボン(ＣＦＣ)噴射剤、ヒドロフルオロアルカン(ＨＦＡ)またはペルフルオロ化合物(ＰＦＣ)を使用して、製剤化されていた。ヒドロフルオロオレフィン(ＨＦＯ)を含む噴射剤はより環境にやさしいと考えられるが、ＨＦＯと他の噴射剤の間の顕著な差異を考えると、ＭＤＩ製剤におけるＨＦＯの使用にはいくつかの関門が存在した。例えば、１,１,１,２－テトラフルオロエタン(ノルフルラン、ＨＦＡ－１３４ａまたはＨＦＣ－１３４ａとしても既知)は、冷媒または噴射剤として工業製品、消費者製品および医薬品に広く使用されているが、ＨＦＯとＨＦＡ－１３４ａの熱力学的差異により、ＨＦＯはＨＦＡ－１３４ａの当座の代替として使用できないことが示されている。また、工業使用または消費者使用のためのＨＦＯは製造管理及び品質管理に関する基準(ＧＭＰ)規制を順守せず、患者使用に安全とは考えられていない。さらに、ｐＭＤ

Ｉの性能は、噴射剤性質が懸濁液安定性、懸濁液噴霧化、エアロゾル液滴直径などに影響するため、噴射剤に高度に依存する。例えば、細菌の試験では、同じ懸濁粒子が、ＨＦＡ－１３４ａおよびＨＦＡ－２２７ｅａと比較して、ＨＦＯ－１２３４ｚｅで懸濁液安定性が低いことが示されている(Wang, H., et al., Respiratory Drug Delivery, Lisbon, Portugal, 2019)。故に、望ましいＤＤＵおよび一巻したＦＰＦ値で所望の用量の活性剤粒子を送達するであろう製剤の特定には相当な実験が必要である。下表Ａに示すとおり、物理化学的性質は、噴射剤が異なれば広範に変わる。

【０１２６】

【表１】

表Ａ．噴射剤性質：

噴射剤	ＨＦＡ－１３４ａ	ＨＦＡ－２２７ｅａ	ＨＦＣ－１５２ａ	ＨＦＯ－１２３４ｚｅ	ＨＦＯ－１２３４ｙｆ
化学的式	$C_2H_2F_4$	C_3HF_7	$C_2H_4F_2$	$C_3H_2F_4$	$C_3H_2F_4$
分子量(ｇ／mol)	１０２	１７０	６６	１１４	１１４
２０℃での液体密度(ｇ／mL)	1.23	1.41	0.91	1.18	1.11
双極子モーメント(デバイ)	2.06	1.46	2.30	1.44	2.54
２０℃での表面張力(mN／m)	8.09	7.50	１０.４	8.9	6.8
沸点(℃)	－２６.１	－１６.５	－２４.７	－１９.０	－２９.５
２０℃での液体粘性(mPa・S)	０.２１１	０.２６７	０.１７１	０.２０６[3]	０.１６４
２０℃での蒸気圧(kPa)	５７０	３９０	５１０	４２７	５９２
噴射剤中の水溶解度(ppm)	１１００@２５	６１０@２５	２１００@２５	２２５@２０	２００@２４
２５℃での潜熱(kJ／kg)	１７７.７	１１０.９７	２７９.１	１６６.８	１４５.４
沸点での潜熱(kJ／kg)	２１６.７	１３１.４	３１８.４	１９５.４３	１８０.５

【０１２７】

驚くべきことに、ここに記載する活性剤粒子および懸濁粒子を含む組成物について、ＨＦＯ噴射剤を含むＭＤＩ製剤が、ＨＦＯと他の噴射剤、例えば、ＨＦＡが顕著に異なる構造および性質を有しているにも関わらず、吸入薬としての使用に適することが判明した。

【０１２８】

ある実施態様において、ＨＦＯ噴射剤は、ＨＦＯ－１２３４ｚｅとも称する１,３,３,３－テトラフルオロプロペンである。ＨＦＯ－１２３４ｚｅは、ｔｒａｎｓ形態((１Ｅ)－１,３,３,３－テトラフルオロプロペン、ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)とも称する)およびｃｉｓ形態((１Ｚ)－１,３,３,３－テトラフルオロプロペン、ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｚ)

とも称する)を有する。ある実施態様において、ＨＦＯ噴射剤は、ｔｒａｎｓ－１,３,３,３－テトラフルオロプロプ－１－エンとしても知られるＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)である。ある実施態様において、噴射剤は、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)などの医薬グレードＨＦＯである。ここで使用する用語「医薬グレード噴射剤」は、ヒトにおける使用についてＧＭＰ規制に準拠した噴射剤であることを示す。例えば、医薬グレード噴射剤は、ＦＤＡまたはＥＭＡの吸入／経鼻投与薬の医薬品品質ガイドラインなどの主要保健機関のガイドラインに準拠しており、医薬品使用のための噴射剤、例えば、ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の品質および安全性を確実にするための賦形剤としての仕様が確立されている。規格試験は、噴射剤同一性、見かけ、アッセイ、酸性、総残留物、湿気含量、関連不純物および非関連不純物を含む。安定性試験は、長期物理化学的安定性を示すためにも実施される。ある実施態様において、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)は少なくとも約９９.９０％の純度を有する。ある実施態様において、噴射剤は、少なくとも約９９.９０％、少なくとも約９９.９１％、少なくとも約９９.９２％、少なくとも約９９.９３％、少なくとも約９９.９４％、少なくとも約９９.９５％の純度を有する医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)である。医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)は、その全体的純度および特定の不純物の非存在または低濃度により、噴射剤としての使用に適する。ある実施態様において、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)は約１０ｐｐｍ以下、約９ｐｐｍ以下、約８ｐｐｍ以下、約７ｐｐｍ以下、約６ｐｐｍ以下または約５ｐｐｍ以下の次の不純物の何れかを含む：ＨＦＯ－１２３４ｙｆ、ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｚ)、ＨＦＣ－１２５、ＣＦＣ－１１、ＨＦＣ－２４５ｃｂ、ＨＦＯ－１２２５ｙｅ(Ｚ)またはＨＦＯ－１２２５ｙｅ(Ｅ)、ＣＦＣ－１１３およびＣＦＣ－１１４。ある実施態様において、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)は約１０ｐｐｍ以下、約９ｐｐｍ以下、約８ｐｐｍ以下、約７ｐｐｍ以下、約６ｐｐｍ以下または約５ｐｐｍ以下のＨＦＯ－１２３４ｙｆを含む。ある実施態様において、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)は約１０ｐｐｍ以下、約９ｐｐｍ以下、約８ｐｐｍ以下、約７ｐｐｍ以下、約６ｐｐｍ以下または約５ｐｐｍ以下のＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｚ)を含む。ある実施態様において、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)は約１０ｐｐｍ以下、約９ｐｐｍ以下、約８ｐｐｍ以下、約７ｐｐｍ以下、約６ｐｐｍ以下または約５ｐｐｍ以下のＨＦＣ－１２５を含む。ある実施態様において、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)は約１０ｐｐｍ以下、約９ｐｐｍ以下、約８ｐｐｍ以下、約７ｐｐｍ以下、約６ｐｐｍ以下、約５ｐｐｍ以下のＣＦＣ－１１を含む。ある実施態様において、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)は約１０ｐｐｍ以下、約９ｐｐｍ以下、約８ｐｐｍ以下、約７ｐｐｍ以下、約６ｐｐｍ以下または約５ｐｐｍ以下のＨＦＣ－２４５ｃｂを含む。ある実施態様において、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)は約１０ｐｐｍ以下、約９ｐｐｍ以下、約８ｐｐｍ以下、約７ｐｐｍ以下、約６ｐｐｍ以下または約５ｐｐｍ以下のＨＦＯ－１２２５ｙｅ(Ｚ)を含む。ある実施態様において、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)は約１０ｐｐｍ以下、約９ｐｐｍ以下、約８ｐｐｍ以下、約７ｐｐｍ以下、約６ｐｐｍ以下または約５ｐｐｍ以下のＨＦＯ－１２２５ｙｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)は約１０ｐｐｍ以下、約９ｐｐｍ以下、約８ｐｐｍ以下、約７ｐｐｍ以下、約６ｐｐｍ以下または約５ｐｐｍ以下のＣＦＣ－１１３を含む。ある実施態様において、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)は約１０ｐｐｍ以下、約９ｐｐｍ以下、約８ｐｐｍ以下、約７ｐｐｍ以下、約６ｐｐｍ以下または約５ｐｐｍ以下のＣＦＣ－１１４を含む。ある実施態様において、医薬グレードＨＦＯ－１２４３ｚｅ(Ｅ)は約１５０ｐｐｍ以下、約１４０ｐｐｍ以下、約１３０ｐｐｍ以下、約１２０ｐｐｍ以下、約１１０ｐｐｍ以下または約１００ｐｐｍ以下のＨＣＦＣ－１２４を含む。ある実施態様において、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)は約４００ｐｐｍ以下、約３７５ｐｐｍ以下、約３５０ｐｐｍ以下、約３２５ｐｐｍ以下または約３００ｐｐｍ以下のＨＦＣ－１５２ａを含む。

【０１２９】

ある実施態様において、懸濁媒体は、一噴射剤、例えば、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の形であり得る。ある実施態様において、ある蒸気圧化合物が比較的低レベルで存在する。このような化合物は懸濁粒子と結合し得る。

【０１３０】
ある実施態様において、懸濁媒体は、例えば、貧溶媒、可溶化剤、安定化剤、共溶媒またはアジュバントを含むさらなる物質を実質的に含まない、噴射剤または噴射剤系の形であり得る。
【０１３１】
ある実施態様において、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の噴射剤；複数の活性剤粒子；および複数のリン脂質粒子を含む本医薬組成物は、医薬グレードＨＦＡ－１３４ａの噴射剤；複数の活性剤粒子；および複数のリン脂質粒子を含む対照医薬組成物と比較して、類似のまたは同等な活性剤のバイオアベイラビリティを示す。ここで使用する「対照医薬組成物」は、噴射剤以外、本医薬組成物と同じ活性剤粒子および同じ懸濁粒子を含む、別の医薬組成物を意味する。例えば、医薬組成物および対照医薬組成物は同じ活性剤粒子および同じリン脂質粒子を含むが、対照医薬組成物は、医薬グレードＨＦＡ－１３４ａの噴射剤を含み、一方本医薬組成物は、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の噴射剤を含む。ＨＦＡ－１３４ａは、化学名１,１,１,２－テトラフルオロエタンを有するハイドロフルオロカーボンである。ＨＦＡ－１３４ａは、定量吸入器における噴射剤として使用されている。ここで使用する「バイオアベイラビリティ」は、肺を介して体内に導入されたとき、循環に入る活性剤の割合を意味する。ある実施態様において、類似のまたは同等なバイオアベイラビリティは、２製品(例えば、本医薬組成物と対照医薬組成物)の対数変換C_{max}、AUC_{inf}またはAUC_{last}の幾何平均の比が、９０％信頼区間(ＣＩ)限界を伴いまたは伴わずに約０.８０～約１.２５であるとき、示され得る。
【０１３２】
ある実施態様において、本医薬組成物は、幾何平均で対照医薬組成物の活性剤の１以上のC_{max}、AUC_{inf}またはAUC_{last}の約８０％～約１２５％である、任意の１以上の活性剤のC_{max}、AUC_{inf}またはAUC_{last}を示す。ある実施態様において、本医薬組成物は、医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の噴射剤；複数の活性剤粒子；および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含み、一方対照医薬組成物は、医薬グレードＨＦＡ－１３４ａの噴射剤；複数の活性剤粒子；および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、本医薬組成物および対照医薬組成物は、いずれも定量吸入器の作動により投与され、ここで、本医薬組成物の各作動は、対照医薬組成物の各作動と同じ送達用量の活性剤を提供する。ある実施態様において、活性剤粒子は、ここに記載するとおり長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(ＬＡＭＡ)、長時間作用型β_2－アゴニスト(ＬＡＢＡ)、短時間作用型ベーターアゴニスト(ＳＡＢＡ)、吸入コルチコステロイド(ＩＣＳ)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される活性剤を含む。
【０１３３】
ここで使用するC_{max}、AUC_{inf}およびAUC_{last}は、活性剤投薬の決定に使用する薬物動態指標である。ここで使用するC_{max}は、例えば、吸入による、一定用量投与後の血中の活性剤の最高濃度を意味する。ここで使用する曲線下面積(ＡＵＣ)は、時間の関数としての血漿中の活性剤濃度の変動を示す曲線の定積分である。ここで使用するAUC_{inf}は、投薬時から最後の測定可能な濃度までかつ無限大まで外挿された曲線下面積を意味する。ここで使用するAUC_{last}は、投薬時から最後の測定可能な濃度までの曲線下面積を意味する。
【０１３４】
ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のブデソニドのC_{max}の約８０％～約１２５％である、ブデソニドのC_{max}を示す。ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のグリコピロレートのC_{max}の約８０％～約１２５％である、グリコピロレートのC_{max}を示す。ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のフォルモテロールのC_{max}の約８０％～約１２５％である、フォルモテロールのC_{max}を示す。ある実施態様において、ブデソニドのC_{max}は、対数変換値の幾何平均である。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニドおよびフォルモテ

ロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニドおよびアルブテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、グリコピロレートおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニド、グリコピロレートおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラストの活性剤粒子の組み合わせを含む。

【０１３５】

ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のブデソニドのＡＵＣ$_{inf}$の約８０％～約１２５％である、ブデソニドのＡＵＣ$_{inf}$を示す。ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のフォルモテロールのＡＵＣ$_{inf}$の約８０％～約１２５％である、フォルモテロールのＡＵＣ$_{inf}$を示す。ある実施態様において、ブデソニドのＡＵＣ$_{inf}$は、対数変換値の幾何平均である。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニドおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニドおよびアルブテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、グリコピロレートおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニド、グリコピロレートおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラストの活性剤粒子の組み合わせを含む。

【０１３６】

ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のブデソニドのＡＵＣ$_{last}$の約８０％～約１２５％である、ブデソニドのＡＵＣ$_{last}$を示す。ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のグリコピロレートのＡＵＣ$_{last}$の約８０％～約１２５％である、グリコピロレートのＡＵＣ$_{last}$を示す。ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のフォルモテロールのＡＵＣ$_{last}$の約８０％～約１２５％である、フォルモテロールのＡＵＣ$_{last}$を示す。ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のブデソニドおよびフォルモテロールのＡＵＣ$_{last}$の約８０％～約１２５％である、ブデソニドおよびフォルモテロールのＡＵＣ$_{last}$を示す。ある実施態様において、ブデソニドのＡＵＣ$_{last}$は、対数変換値の幾何平均である。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニドおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニドおよびアルブテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、グリコピロレートおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニド、グリコピロレートおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラストの活性剤粒子の組み合わせを含む。

【０１３７】

活性剤粒子

ここに記載する組成物に含まれる活性剤粒子は、懸濁媒体内に分散および懸濁できる物質から形成され、組成物からの吸入可能粒子の送達を促進するような大きさである。ある実施態様において、それ故に、活性剤粒子は、活性剤粒子の体積で少なくとも９０％が約７μｍ以下の光学直径を示す、微粒子として提供される。ある実施態様において、活性剤粒子の体積で少なくとも９０％は約５μｍ以下の光学直径を示す。他の実施態様において、活性剤粒子の体積で少なくとも９０％は約７μｍ～約１μｍ、約５μｍ～約２μｍおよび約３μｍ～約２μｍの範囲から選択される光学直径を示す。さらなる実施態様において、活性剤粒子の体積で少なくとも９０％は６μｍ以下、５μｍ以下、４μｍ以下または３μｍ以下から選択される光学直径を示す。他の実施態様において、活性剤粒子は、活性剤粒子の体積で少なくとも５０％が約４μｍ以下の光学直径を示す、微粒子として提供され

る。さらなる実施態様において、活性剤粒子は、活性剤粒子の体積で少なくとも５０％が約３μｍ以下、約２μｍ以下、約１.５μｍ以下および約１μｍ以下から選択される光学直径を示す、微粒子として提供される。なおさらなる実施態様において、活性剤粒子は、活性剤粒子の体積で少なくとも５０％が約４μｍ～約１μｍ、約３μｍ～約１μｍ、約２μｍ～約１μｍ、約１.３μｍおよび約１.９μｍの範囲から選択される光学直径を示す、微粒子として提供される。

【０１３８】

ある実施態様において、活性剤粒子はグリコピロレートを含み、活性剤粒子の体積で少なくとも９０％は約７μｍ以下の光学直径を示す。ある実施態様において、活性剤粒子はブデソニドを含み、活性剤粒子の体積で少なくとも９０％は約７μｍ以下の光学直径を示す。ある実施態様において、活性剤粒子はフォルモテロールを含み、活性剤粒子の体積で少なくとも９０％は約５μｍ以下の光学直径を示す。ある実施態様において、活性剤粒子はアルブテロールを含み、活性剤粒子の体積で少なくとも９０％は約５μｍ以下の光学直径を示す。

【０１３９】

活性剤粒子は完全に活性剤から形成されていてよくまたは１以上の活性剤と１以上の添加物またはアジュバントの組み合わせを含むよう製剤化されてよい。具体的実施態様において、活性剤粒子に存在する活性剤は完全にまたは実質的に結晶であり得る。他の実施態様において、活性剤粒子は、結晶および非晶質状態両方で存在する活性剤を含み得る。さらに他の実施態様において、活性剤粒子は、結晶および非晶質状態両方で存在する活性剤を含み得る。なおさらなる実施態様において、活性剤粒子に２以上の活性剤が存在するとき、少なくとも１個のこのような活性剤は結晶または実質的に結晶形態で存在してよく、少なくとも１個の他の活性剤は非晶質状態で存在してよい。さらに他の実施態様において、活性剤粒子に２以上の活性剤が存在するとき、各このような活性剤は結晶または実質的に結晶形態で存在し得る。ここに記載する活性剤粒子が、１以上の活性剤と１以上の添加物またはアジュバントの組み合わせを含むとき、添加物およびアジュバントは、使用する活性剤の化学的および物理的性質に基づき、選択され得る。活性剤粒子の製剤に適する添加物は、例えば、脂質、リン脂質、炭水化物、アミノ酸、有機塩、ペプチド、タンパク質、アルジトール、合成もしくは天然ポリマーまたは界面活性剤物質を含む。

【０１４０】

ここに記載する組成物に微粒子化活性剤粒子を包含させるために、任意の適当な方法が用いられ得る。製粉または粉砕処理による微粉化、結晶化または再結晶処理、超臨界または臨界点近傍溶媒からの沈殿を使用する処理、噴霧乾燥、噴霧凍結乾燥または凍結乾燥を含むが、これらに限定されない多様な処理を使用して、ここに記載する製剤に使用するのに適する活性剤粒子を作り得る。微粒子化活性剤粒子を得るための適当な方法を教示する特許参考文献は、例えば、米国特許６,０６３,１３８、米国特許５,８５８,４１０、米国特許５,８５１,４５３、米国特許５,８３３,８９１、米国特許５,７０７,６３４および国際特許公開ＷＯ２００７／００９１６４を含む。活性剤粒子が１以上の添加物またはアジュバントと製剤化された活性剤物質を含むとき、微粒子化活性剤粒子を、前記処理の１以上を使用して形成でき、そのような処理を使用して、所望のサイズ分布および粒子形状を有する活性剤粒子を達成できる。

【０１４１】

活性剤粒子は、任意の適当な濃度で懸濁媒体内に提供され得る。活性剤粒子に含まれる活性剤は、懸濁媒体に実質的に不溶性である。ある実施態様において、活性剤は、実質的に不溶性であるにも関わらず、懸濁媒体に測定可能な溶解度を示す。しかしながら、活性剤が懸濁媒体に測定可能な溶解度を示すときでも、ここに記載する組成物はこのような活性剤の物理的安定性を保持するように働く。特に、具体的実施態様において、ここに記載する組成物に含まれる活性剤は、活性剤総質量の最大５％が懸濁媒体に溶解するように、懸濁媒体に十分な溶解度を示し得る。あるいは、活性剤の溶解度は、活性剤総質量の最大１％が懸濁媒体に溶解することを可能とする。他の実施態様において、活性剤の溶解度は

、活性剤総質量の最大０.５％が懸濁媒体に溶解することを可能とする。さらに他の実施態様において、活性剤の溶解度は、活性剤総質量の最大０.０５％が懸濁媒体に溶解することを可能とする。さらに他の実施態様において、活性剤の溶解度は、活性剤総質量の最大０.０２５％が懸濁媒体に溶解することを可能とする。

【０１４２】

多様な治療または予防剤を、ここに開示する共懸濁液組成物に取り込み得る。活性剤の例は、エアロゾル化医薬の形態で投与し得るものを含み、ここに記載する組成物における使用に適する活性剤は、選択した懸濁媒体内に分散可能である形態で存在するかまたはそのような方法で製剤化でき(例えば、実質的に不溶性であるかまたは懸濁媒体に実質的に共懸濁液製剤を維持する溶解度を示す)、懸濁粒子と共懸濁液を形成でき、かつ生理学的有効量で吸入による取り込みに付されるものを含む。ここに記載する活性剤粒子の形成に利用し得る活性剤は、多様な生物学的活性を有し得る。

【０１４３】

本発明の組成物に包含され得る特定の活性剤の例は、例えば、短時間作用型ベータアゴニスト(ＳＡＢＡ)、例えば、ビトルテロール、カルブテロール、フェノテロール、ヘキソプレナリン、イソプレナリン(イソプロテレノール)、レボサルブタモール、オルシプレナリン(メタプロテレノール)、ピルブテロール、プロカテロール、リミテロール、サルブタモール(アルブテロール)、テルブタリン、ツロブテロール、レプロテロール、イプラトロピウムおよびエピネフリン；長時間作用型β_2アドレナリン受容体アゴニスト(「ＬＡＢＡ」)、例えば、バンブテロール、クレンブテロール、フォルモテロールおよびサルメテロール；超長時間作用型β_2アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、カルモテロール、ミルベテロール、インダカテロールおよびサリゲニンまたはインドール含有およびアダマンチル由来β_2アゴニスト；コルチコステロイド、例えば、ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フルニソリド、フルチカゾン、メチル－プレドニゾロン、モメタゾン、プレドニゾンおよびトリアムシノロン；抗炎症剤、例えばプロピオン酸フルチカゾン、二プロピオン酸ベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニド、トリペダン、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、デキサメサゾン、ベタメタゾンまたはトリアムシノロンアセトニド；鎮咳剤、例えば、ノスカピン；気管支拡張剤、例えば、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、フォルモテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、サルブタモール、アルブテロール、サルメテロール、テルブタリン；および長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(「ＬＡＭＡ」)、例えば、グリコピロレート、デクスピロニウム、スコポラミン、トロピカミド、ピレンゼピン、ジメンヒドリナート、チオトロピウム、ダロトロピウム、アクリジニウム、トロスピウム、イプラトロピウム、アトロピン、ベンズアトロピンまたはオキシトロピウムを含むムスカリンアンタゴニストであり得る。

【０１４４】

ここに具体的に記載するものを含むが、それらに限定されない組成物に提供される活性剤は、適切であれば、塩(例えば、アルカリ金属またはアミン塩または酸付加塩)の形態またはそのエステル、溶媒和物(例えば、水和物)、誘導体もしくは遊離塩基として使用し得る。さらに、活性剤は、任意の結晶形態または異性形態もしくは異性形態の混合物、例えば、純粋エナンチオマー、エナンチオマー混合物ラセミ体またはその混合物であり得る。これに関し、活性剤の形態は、活性剤の活性および／または安定性を最適化するようおよび／または懸濁媒体への活性剤の溶解度を最小化するよう、選択され得る。

【０１４５】

ここに開示する組成物が、極低用量の活性剤の再現性のある送達を可能とするため、ある実施態様において、ここに記載する組成物に含まれる活性剤は、１以上の強力または非常に強力な活性剤から選択され得る。例えば、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩの作動あたり、約１００μｇ～約１００ｍｇ、約１００μｇ～約１０ｍｇおよび約１００μｇ～１ｍｇから選択される用量で送達されるべき１以上の強力な活性剤を含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩの作動あたり最大約８０μｇ、最大約４０μｇ、最大約２０μｇ、約１０μｇ～約１００μｇ、約５μｇ～約５０

μｇおよび約１μｇ～約１０μｇから選択される用量で送達されるべき１以上の強力または非常に強力な活性剤を含み得る。さらに、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩの作動あたり約０.１～約２μｇ、約０.１～約１μｇおよび約０.１～約０.５μｇから選択される用量で送達されるべき１以上の非常に強力な活性剤を含み得る。

【０１４６】

ここに記載する組成物は、所望により、２以上の活性剤の組み合わせを含み得る。例えば、２以上の種の活性剤粒子の組み合わせは、１種の懸濁粒子と共懸濁され得る。あるいは、組成物は、２以上の異なる種の懸濁粒子と共懸濁した２以上の種の活性剤粒子を含み得る。なおさらに、ここに記載する組成物は、１種の活性剤粒子内に組み合わされた２以上の活性剤を含み得る。例えば、活性剤粒子が活性剤物質に加えて１以上の添加物またはアジュバントを使用して製剤化されるとき、そのような活性剤粒子は、２以上の異なる活性剤を含む個々の粒子を含み得る。

【０１４７】

ある実施態様において、ここに記載する組成物に含まれる活性剤はＬＡＭＡ活性剤である。組成物がＬＡＭＡ活性剤を含むとき、具体的実施態様において、ＬＡＭＡ活性剤は、例えば、グリコピロレート、デクスピロニウム、チオトロピウム、トロスピウム、アクリジニウム、ウメクリジニウムおよびダロトロピウムから、その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含み、選択され得る。ある実施態様において、ＬＡＭＡ活性剤は約０.０４ｍｇ／ｍＬ～約２.２５ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で存在する。

【０１４８】

グリコピロレートは、例えば、ここに記載するような、炎症性または閉塞性肺疾患および障害の処置に使用され得る。抗コリン剤として、グリコピロレートは気管支拡張剤として作用し、粘液分泌増加により特徴づけられる肺疾患および障害の治療における使用に利益がある、抗分泌効果を提供する。グリコピロレートは、４級アンモニウム塩である。グリコピロレートは、適切であれば、塩(例えば、アルカリ金属またはアミン塩または酸付加塩)の形態またはエステルまたは溶媒和物(水和物)として使用され得る。さらに、グリコピロレートは、任意の結晶形態または異性形態または異性形態混合物、例えば純粋エナンチオマー、エナンチオマー混合物、ラセミ体またはその混合物であり得る。これに関し、グリコピロレートの形態は、グリコピロレートの活性および／または安定性を最適化するようおよび／またはグリコピロレートの懸濁媒体への活性剤の溶解度を最小化するよう、選択され得る。適当なカウンターイオンは、例えば、フルオライド、クロライド、ブロマイド、アイオダイド、ニトレート、スルフェート、ホスフェート、ホルメート、アセテート、トリフルオロアセテート、プロピオネート、ブチレート、ラクテート、シトレート、タートレート、マレート、マレアート、スクシネート、ベンゾエート、ｐ－クロロベンゾエート、ジフェニル－アセテートまたはトリフェニルアセテート、ｏ－ヒドロキシベンゾエート、ｐ－ヒドロキシベンゾエート、１－ヒドロキシナフタレン－２－カルボキシラート、３－ヒドロキシナフタレン－２－カルボキシラート、メタンスルホネートおよびベンゼンスルホネートを含む、薬学的に許容されるカウンターイオンである。ここに記載する組成物の具体的実施態様において、グリコピロレートの臭化物塩、すなわち、(ＲＳ)－[３－(ＳＲ)－ヒドロキシ－１,１－ジメチルピロリジニウムブロマイド]α－シクロペンチルマンデラートとも称される３－[(シクロペンチル－ヒドロキシフェニルアセチル)オキシ]－１,１－ジメチルピロリジニウムブロマイドを使用し、米国特許２,９５６,０６２に示す方法により製造できる。

【０１４９】

ここに記載する組成物がグリコピロレートを含むとき、ある実施態様において、組成物は、ＭＤＩの作動あたり約１μｇ～約２００μｇ、ＭＤＩの作動あたり約５μｇ～約１５０μｇ、ＭＤＩの作動あたり約１０μｇ～１００μｇ、ＭＤＩの作動あたり約５μｇ～約５０μｇ、ＭＤＩの作動あたり約２μｇ～約２５μｇおよびＭＤＩの作動あたり約６μｇ～約１５μｇから選択される標的送達用量を提供するための十分なグリコピロレートを含み得る。他のこのような実施態様において、製剤は、作動あたり最大約２００μｇ、最大約１５

０μｇ、最大約７５μｇ、最大約４０μｇ、最大約２０μｇまたは最大約１０μｇから選択される用量を提供するための十分なグリコピロレートを含む。なおさらなる実施態様において、製剤は、作動あたり約２μｇ、作動あたり約５μｇ、作動あたり約７μｇ、作動あたり約９μｇ、作動あたり約１８μｇ、作動あたり３６μｇまたは作動あたり約７２μｇから選択される用量を提供するための十分なグリコピロレートを含む。ここに記載する組成物が活性剤としてグリコピロレートを含むとき、ここに記載する標的送達用量を達成するために、具体的実施態様において、組成物に含まれるグリコピロレートの量は、例えば、約０.０４ｍｇ／ｍＬ～約２.２５ｍｇ／ｍＬから選択され得る。

【０１５０】

他の実施態様において、チオトロピウム(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)は、ここに記載する組成物に包含させるＬＡＭＡ活性剤として選択され得る。チオトロピウムは、ここに記載するような肺炎症または閉塞に関連する疾患または障害の処置に使用するのに適する、既知の、長時間作用型抗コリン作動性薬物である。チオトロピウムは、チオトロピウムの結晶および薬学的に許容される塩形態を含み、例えば、米国特許５,６１０,１６３、米国特許ＲＥ３９,８２０、米国特許６,７７７,４２３および米国特許６,９０８,９２８に記載される。ここに記載する組成物がチオトロピウムを含むとき、ある実施態様において、組成物は、作動あたり約２.５μｇ～約５０μｇ、約４μｇ～約２５μｇおよびＭＤＩの作動あたり約２.５μｇ～約２０μｇ、約１０μｇ～約２０μｇおよび約２.５μｇ～約１０μｇから選択される送達用量を提供するための十分なチオトロピウムを含み得る。他のこのような実施態様において、製剤は、ＭＤＩの作動あたり最大約５０μｇ、最大約２０μｇ、最大約１０μｇ、最大約５μｇまたは最大約２.５μｇから選択される送達用量を提供するための十分なチオトロピウムを含む。なおさらなる実施態様において、製剤は、ＭＤＩの作動あたり約３μｇ、６μｇ、９μｇ、１８μｇおよび３６μｇから選択される送達用量を提供するための十分なチオトロピウムを含む。ここに記載する組成物が活性剤としてチオトロピウムを含むとき、ここに記載する送達用量を達成するために、具体的実施態様において、組成物に含まれるチオトロピウムの量は、例えば、約０.０１ｍｇ／ｍＬ～約０.５ｍｇ／ｍＬから選択され得る。

【０１５１】

ある実施態様において、ここに記載する組成物は、ＬＡＢＡ活性剤を含む。このような実施態様において、ＬＡＢＡ活性剤は、例えば、バンブテロール、クレンブテロール、フォルモテロール、サルメテロール、カルモテロール、ミルベテロール、インダカテロール、ビランテロールおよびサリゲニンまたはインドール含有およびアダマンチル由来β_2アゴニストおよびその任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物から選択され得る。ある実施態様において、ＬＡＢＡ活性剤は約０.０１ｍｇ／ｍＬ～約１ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で存在する。

【０１５２】

あるこのような実施態様において、フォルモテロールがＬＡＢＡ活性剤として選択される。フォルモテロールは、例えば、ここに記載するような、炎症性または閉塞性肺疾患および障害の処置に使用できる。フォルモテロールは、化学名(±)－２－ヒドロキシ－５－[(１ＲＳ)－１－ヒドロキシ－２－[[(１ＲＳ)－２－(４－メトキシフェニル)－１－メチルエチル]－アミノ]エチル]ホルムアニリドを有し、一般にラセミフマル酸二水和物塩として医薬組成物で使用される。適切であれば、フォルモテロールは、塩(例えばアルカリ金属またはアミン塩または酸付加塩)の形態またはエステルまたは溶媒和物(水和物)として使用され得る。さらに、フォルモテロールは、任意の結晶形態または異性形態または異性形態混合物、例えば純粋エナンチオマー、エナンチオマー混合物、ラセミ体またはその混合物であり得る。これに関し、フォルモテロールの形態は、フォルモテロールの活性および／または安定性を最適化するようおよび／またはフォルモテロールの懸濁媒体への活性剤の溶解度を最小化するよう、選択され得る。フォルモテロールの薬学的に許容される塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの無機酸ならびにフマル酸、マレイン酸、酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、コハク酸、グルタル酸、グ

ルコン酸、トリカルバリル酸、オレイン酸、安息香酸、ｐ－メトキシ安息香酸、サリチル酸、ｏ－およびｐ－ヒドロキシ安息香酸、ｐ－クロロ安息香酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸および３－ヒドロキシ－２－ナフタレンカルボン酸などの有機酸の塩を含む。フォルモテロールの水和物は、例えば、米国特許３,９９４,９７４および米国特許５,６８４,１９９に記載される。フォルモテロールおよび他のβ$_2$アドレナリン受容体アゴニストの特定の結晶形態は、例えば、ＷＯ９５／０５８０５に記載され、フォルモテロールの特定の異性体は、米国特許６,０４０,３４４に記載される。

【０１５３】

具体的実施態様において、フォルモテロール粒子の形成に利用されるフォルモテロール材料はフォルモテロールフマル酸塩であり、あるこのような実施態様において、フォルモテロールフマル酸塩は二水和物形態で存在する。フォルモテロールフマル酸塩は、化学名Ｎ－[２－ヒドロキシ－５－[(１ＲＳ)－１－ヒドロキシ－２－[[(１ＲＳ)－２－(４－メトキシフェニル)－１－メチルエチル]－アミノ]エチル]フェニル]ホルムアミド(Ｅ)－２－ジオエート二水和物により表され得る。ここに記載する組成物がフォルモテロールを含むとき、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩの作動あたり約１μｇ～約３０μｇ、約０.５μｇ～約１０μｇ、約１μｇ～約１０μｇ、約２μｇおよび５μｇ、約２μｇ～約１０μｇ、約３μｇ～約１０μｇ、約５μｇ～約１０μｇおよび３μｇ～約３０μｇから選択される標的送達用量を達成する濃度でフォルモテロールを含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、作動あたり最大約３０μｇ、最大約１０μｇ、最大約５μｇ、最大約２.５μｇ、最大約２μｇまたは最大約１.５μｇから選択される標的送達用量を提供するための十分な量でフォルモテロールを含み得る。なおさらなる実施態様において、製剤は、作動あたり約２μｇ、作動あたり約４.５μｇ、作動あたり約４.８μｇ、作動あたり約５μｇ、作動あたり約１０μｇ、作動あたり約２０μｇまたは作動あたり約３０μｇから選択される用量を提供するための十分なフォルモテロールを含む。ここに記載する組成物が活性剤としてフォルモテロールを含むとき、ここに記載する標的送達用量を達成するために、具体的実施態様において、組成物に含まれるフォルモテロールの量は、例えば、約０.０１ｍｇ／ｍＬ～約１ｍｇ／ｍＬ、約０.０１ｍｇ／ｍＬ～約０.５ｍｇ／ｍＬおよび約０.０３ｍｇ／ｍＬ～約０.４ｍｇ／ｍＬから選択され得る。

【０１５４】

ここに記載する医薬組成物がＬＡＢＡ活性剤を含むとき、ある実施態様において、活性剤は、その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む、サルメテロールであり得る。サルメテロールは、例えば、ここに記載するような、炎症性または閉塞性肺疾患および障害の処置に使用できる。サルメテロール、サルメテロールの薬学的に許容される塩およびその製造方法は、例えば、米国特許４,９９２,４７４、米国特許５,１２６,３７５および米国特許５,２２５,４４５に記載される。

【０１５５】

サルメテロールがＬＡＢＡ活性剤として含まれるとき、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩの作動あたり約２μｇ～約１２０μｇ、約４μｇ～約４０μｇ、約８μｇ～２０μｇ、約８μｇ～約４０μｇ、約２０μｇ～約４０μｇおよび約１２μｇ～約１２０μｇから選択される送達用量を達成する濃度でサルメテロールを含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、サルメテロールを、ＭＤＩの作動あたり最大約１２０μｇ、最大約４０μｇ、最大約２０μｇ、最大約１０μｇ、最大約８μｇまたは最大約６μｇから選択される送達用量を提供するための十分な量で含み得る。ここに記載する組成物が活性剤としてサルメテロールを含むとき、ここに記載する標的送達用量を達成するために、具体的実施態様において、組成物に含まれるサルメテロールの量は、例えば、約０.０４ｍｇ／ｍＬ～約４ｍｇ／ｍＬ、約０.０４ｍｇ／ｍＬ～約２.０ｍｇ／ｍＬおよび約０.１２ｍｇ／ｍＬ～約０.８ｍｇ／ｍＬから選択され得る。

【０１５６】

ここに記載する医薬組成物がＳＡＢＡ活性剤を含むとき、ある実施態様において、活性剤は、ビトルテロール、カルブテロール、フェノテロール、ヘキソプレナリン、イソプレ

ナリン(イソプロテレノール)、レボサルブタモール、オルシプレナリン(メタプロテレノール)、ピルブテロール、プロカテロール、リミテロール、アルブテロール(サルブタモール)、テルブタリン、ツロブテロール、レプロテロールおよびエピネフリン(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)であり得る。あるこのような実施態様において、アルブテロールがＳＡＢＡ活性剤として選択される。アルブテロールは、化学名α^{1}－[(ｔｅｒｔ－ブチルアミノ)メチル]４－ヒドロキシ－ｍ－キシレン－α,α’－ジオールを有し、$C_{13}H_{21}NO_3$の実験式を有する。アルブテロールは、例えば、ここに記載するような、炎症性または閉塞性肺疾患および障害の処置に使用できる。アルブテロール、アルブテロールの薬学的に許容される塩(例えば硫酸アルブテロール)およびその製造方法は、例えば、米国特許３,７０５,２３３に記載される。

【０１５７】

アルブテロールがＳＡＢＡ活性剤として含まれるとき、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩの作動あたり約１０μg～約２００μg、約２０μg～約３００μg、約３０μg～１５０μg、約５０μg～約２００μg、約３０μg～約１００μgおよび約１μg～約３００μgから選択される送達用量を達成する濃度で、アルブテロールを含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩの作動あたり最大約３００μg、最大約２００μg、最大約１５０μg、最大約１００μg、最大約５０μg、最大約３０μg、最大約２０μgまたは最大約１０μgから選択される送達用量を提供するための十分な量でアルブテロールを含み得る。なおさらなる実施態様において、製剤は、作動あたり約２０μg、約３０μg、約４０μg、約５０μg、約６０μg、約７０μg、約８０μg、約９０μg、約１００μg、約１１０μg、約１２０μg、約１３０μg、約１４０μgまたは約１５０μgから選択される用量を提供するための十分なアルブテロールを含む。ここに記載する組成物が活性剤としてアルブテロールを含むとき、ここに記載する標的送達用量を達成するために、具体的実施態様において、組成物に含まれるアルブテロールの量は、例えば、約０.１mg／mL～約１０mg／mL、約０.１mg／mL～約５mg／mLおよび約０.３mg／mL～約４mg／mLから選択され得る。

【０１５８】

さらに他の実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入コルチコステロイド(ＩＣＳ)などのコルチコステロイドを含む。このような活性剤は、例えば、ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フルニソリド、フルチカゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、プレドニゾンおよびトリアムシノロンおよびそのあらゆる薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物から選択され得る。ある実施態様において、ＩＣＳ活性剤は約０.１mg／mL～約１０mg／mLの範囲の濃度で存在する。

【０１５９】

組成物がＩＣＳ活性剤を含むとき、具体的実施態様において、モメタゾンが選択され得る。モメタゾン、フロ酸モメタゾンなどのモメタゾンの薬学的に許容される塩およびそのような物質の製造は知られ、例えば、米国特許４,４７２,３９３、米国特許５,８８６,２００および米国特許６,１７７,５６０に記載される。モメタゾンは、ここに記載するような、肺炎症または閉塞と関連する疾患または障害の処置における使用に適する(例えば、米国特許５,８８９,０１５、米国特許６,０５７,３０７、米国特許６,０５７,５８１、米国特許６,６７７,３２２、米国特許６,６７７,３２３および米国特許６,３６５,５８１参照)。

【０１６０】

ここに記載する組成物がモメタゾンを含むとき、具体的実施態様において、組成物は、ＭＤＩの作動あたり約２０μg～約４００μg、約２０μg～約２００μg、約５０μg～約２００μg、約１００μg～約２００μg、約２０μg～約１００μgおよび約５０μg～約１００μgから選択される標的送達用量を提供するための十分な量でモメタゾン(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含む。さらに他の実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩの作動あたり最大約４００μg、最大約２００μgまたは最大約１００μgから選択される標的送達用量を提供するため

の十分な量で、モメタゾン(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。

【０１６１】

他の実施態様において、ここに記載する組成物は、フルチカゾンおよびブデソニドから選択されるコルチコステロイドを含む。フルチカゾンおよびブデソニドの両方とも、ここに記載するような、肺炎症または閉塞が関連する状態の処置における使用に適する。フルチカゾン、プロピオン酸フルチカゾンなどのフルチカゾンの薬学的に許容される塩およびそのような物質の製造は知られ、例えば、米国特許４,３３５,１２１、米国特許４,１８７,３０１およびＵ米国特許公開ＵＳ２００８１２５４０７に記載される。化学名ブチルアルデヒドとの(ＲＳ)－１１β,１６α,１７,２１－テトラヒドロキシプレグナ－１,４－ジエン－３,２０－ジオン環状１６,１７－アセタールを有するブデソニドも周知であり、例えば、米国特許３,９２９,７６８に記載される。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩの作動あたり約２０μg～約２００μg、約５０μg～約１７５μgおよび約８０μg～約１６０μgから選択される標的送達用量を提供するための十分な量でフルチカゾン(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩの作動あたり最大約１７５μg、最大約１６０μg、最大約１００μgまたは最大約８０μgから選択される標的送達用量を提供するために十分な量で、フルチカゾン(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ここに記載する組成物がブデソニドを含むとき、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩの作動あたり約３０μg～約２４０μg、約３０μg～約１２０μg、約３０μg～約１００μg、約５０μg～約４００μg、約２０μg～約６００μg、約５０μg～約２００μg、約１５０μg～約３５０μgおよび約３０μg～約５０μgから選択される標的送達用量を達成する濃度で、ブデソニド(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩの作動あたり最大約２４０μg、最大約１６０μg、最大約１２０μg、最大約８０μgまたは最大約５０μgから選択される標的送達用量を提供するための十分な量で、ブデソニド(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。なおさらなる実施態様において、製剤は、作動あたり約２０μg、作動あたり約４０μg、作動あたり約８０μg、作動あたり約１００μg、作動あたり約１６０μg、作動あたり約２００μgまたは作動あたり約３００μgから選択される用量を提供するための十分なブデソニドを含む。ここに記載する組成物が活性剤としてブデソニドを含むとき、ここに記載する標的送達用量を達成するために、具体的実施態様において、組成物に含まれるブデソニドの量は、例えば、約０.１mg／mL～約２０mg／mL、約０.１mg／mL～約５mg／mLおよび約０.３mg／mL～約６mg／mLから選択され得る。

【０１６２】

なおさらなる実施態様において、ここに記載する組成物は、ホスホジエステラーゼ－４(ＰＤＥ－４)阻害剤およびヤヌスキナーゼ(ＪＡＫ)阻害剤などの非コルチコステロイド抗炎症剤を含む。このような抗炎症剤は、例えば、ロフルミラスト、アプレミラスト、クリサボロール、ルキソリチニブ、トファシチニブ、オクラシチニブ、バリシチニブ、ペフィシチニブ、フェドラチニブおよびウパダシチニブ；またはそのあらゆる薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物から選択され得る。ロフルミラスト、ロフルミラストの薬学的に許容される塩およびそのような物質の製造は知られ、例えば、例えば、米国特許８,６０４,０６４、米国特許９,１４５,３６５および米国特許９,３２１,７２６に記載される。ロフルミラストは、ここに記載されるような、肺炎症または閉塞と関連する肺炎症または閉塞の処置における使用に適する。ロフルミラストは、ＣＯＰＤ、特に重度ＣＯＰＤの処置に使用されることがあり、経口医薬として入手可能である。消化器副作用は、ロフルミラストの経口投与で一般的である。

【０１６３】

ここに記載する組成物がロフルミラストを含むとき、ある実施態様において、ここに記

載する組成物は、ＭＤＩの作動あたり約１μｇ～約１００μｇ、約５μｇ～約８０μｇ、約５μｇ～約５０μｇ、約５μｇ～約２５μｇ、約１０μｇ～２５μｇ、約３０μｇ～約２４０μｇ、約３０μｇ～約１２０μｇ、約３０μｇ～約１００μｇ、約５０μｇ～約４００μｇ、約２０μｇ～約６００μｇ、約５０μｇ～約２００μｇ、約１５０μｇ～約３５０μｇおよび約３０μｇ～約５０μｇから選択される標的送達用量を達成する濃度で、ロフルミラスト(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩの作動あたり最大約２４０μｇ、最大約１６０μｇ、最大約１２０μｇ、最大約８０μｇまたは最大約５０μｇから選択される標的送達用量を提供するのに十分な量で、ロフルミラスト(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。なおさらなる実施態様において、製剤は、作動あたり約２０μｇ、作動あたり約４０μｇ、作動あたり約８０μｇ、作動あたり約１００μｇ、作動あたり約１６０μｇ、作動あたり約２００μｇまたは作動あたり約３００μｇから選択される用量を提供するための十分なロフルミラストを含む。ここに記載する組成物が活性剤としてロフルミラストを含むとき、ここに記載する標的送達用量を達成するために、具体的実施態様において、組成物に含まれるロフルミラストの量は、例えば、約０.１ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬ、約０.１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬおよび約０.３ｍｇ／ｍＬ～約６ｍｇ／ｍＬから選択され得る。

【０１６４】

ここに記載する組成物は、単一活性剤を含む(および送達)するように製剤化され得る。あるいは、ここに記載する組成物は２以上の活性剤を含み得る。２以上の活性剤が含まれる具体的実施態様において、ここに記載する組成物は、ＬＡＭＡとＬＡＢＡ活性剤の組み合わせ、ＬＡＭＡとコルチコステロイド活性剤の組み合わせ、ＬＡＭＡとＳＡＢＡ活性剤の組み合わせ、ＬＡＭＡと非コルチコステロイド抗炎症性活性剤の組み合わせ、ＬＡＢＡとＳＡＢＡ活性剤の組み合わせ、ＬＡＢＡと非コルチコステロイド抗炎症性活性剤の組み合わせ、ＳＡＢＡとコルチコステロイド活性剤の組み合わせ、ＳＡＢＡと非コルチコステロイド抗炎症性活性剤の組み合わせおよびＬＡＢＡとコルチコステロイド活性剤の組み合わせから選択される活性剤の組み合わせを含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、３以上の活性剤を含み得る。あるこのような実施態様において、組成物は、ＬＡＭＡ、ＬＡＢＡ、コルチコステロイドおよび非コルチコステロイド抗炎症性活性剤の組み合わせから選択される活性剤の組み合わせを含む。例えば、ここに記載する組成物は、グリコピロレートとフォルモテロールの組み合わせ、フォルモテロールとブデソニドの組み合わせ、ブデソニドとアルブテロールの組み合わせ、グリコピロレート、フォルモテロールおよびブデソニドの組み合わせならびにグリコピロレート、フォルモテロール、ブデソニドおよびロフルミラストの組み合わせから選択される活性剤の組み合わせを含み得る。

【０１６５】

本発明の助けを借りて、多種多様な活性剤をここに開示する懸濁液に組み込み得ることは当業者には明らかである。活性剤の上記一覧は例示であり、限定ではない。

【０１６６】

懸濁粒子

ここに記載する組成物に含まれる懸濁粒子は、該組成物に含まれる活性剤の安定化および送達の促進に働く。種々の形態の懸濁粒子が使用され得るが、懸濁粒子は典型的に吸入のために許容され、選択噴射剤に実質的に不溶性である薬理学的に不活性な物質から形成される。一般に、懸濁粒子の大部分は、吸入可能範囲内のサイズである。具体的実施態様において、それ故に、懸濁粒子のＭＭＡＤは約１０μｍを超えず、しかし、約５００ｎｍより低くない。別の実施態様において、懸濁粒子のＭＭＡＤは約５μｍ～約７５０ｎｍである。さらに他の実施態様において、懸濁粒子のＭＭＡＤは約１μｍ～約３μｍである。ＭＤＩからの経鼻送達の実施態様において使用するとき、懸濁粒子のＭＭＡＤは１０μｍ～５０μｍである。

【０１６７】

記載するＭＭＡＤ範囲内の吸入可能懸濁粒子を達成するために、懸濁粒子は、典型的に体積中央光学直径約０.２μｍ～約５０μｍを示す。ある実施態様において、懸濁粒子は約２５μｍを超えない体積中央光学直径を示す。他の実施態様において、懸濁粒子は約０.５μｍ～約１５μｍ、約１.５μｍ～約１０μｍおよび約２μｍ～約５μｍから選択される体積中央光学直径を示す。

【０１６８】

本発明の組成物に含まれる懸濁粒子の濃度は、例えば、使用する活性剤粒子および懸濁媒体の量に応じて、調節され得る。ある実施態様において、懸濁粒子は約０.１ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬ、約０.１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬ、約３ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬ、５ｍｇ／ｍＬ～約８ｍｇ／ｍＬおよび約６ｍｇ／ｍＬから選択される濃度で懸濁媒体に含まれる。他の実施態様において、懸濁粒子は、最大約３０ｍｇ／ｍＬの濃度で懸濁媒体に含まれる。さらに他の実施態様において、懸濁粒子は、最大約２５ｍｇ／ｍＬの濃度で懸濁媒体に含まれる。

【０１６９】

懸濁粒子対活性剤粒子の相対量は、ここで意図される共懸濁液を達成するよう、選択される。共懸濁液組成物は、質量で測定して、懸濁粒子の量が活性剤粒子を超えるとき、達成され得る。例えば、具体的実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約３：１～約１５：１または約２：１および８：１であり得る。あるいは、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は、使用する懸濁粒子および活性剤粒子の性質により、約１を超える、例えば、最大約１.５、最大約５、最大約１０、最大約１５、最大約１７、最大約２０、最大約３０、最大約４０、最大約５０、最大約６０、最大約７５、最大約１００、最大約１５０および最大約２００であり得る。さらなる実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約１０～約２００、約６０～約２００、約１５～約６０、約１５～約１７０、約１５～約６０、約１６、約６０および約１７０から選択され得る。

【０１７０】

他の実施態様において、懸濁粒子の量は、質量により測定して、活性剤粒子未満である。例えば、具体的実施態様において、懸濁粒子の質量は、活性剤粒子の総質量の２０％程度であり得る。しかしながら、ある実施態様において、懸濁粒子の総質量はなた、活性剤粒子の総質量に近似または等しくてもよい。

【０１７１】

ここに記載する組成物における使用に適する懸濁粒子は、吸入送達に適し、懸濁媒体に実質的に分解または溶解しない、１以上の薬学的に許容される物質または添加物から形成され得る。ある実施態様において、ここで定義する有孔微細構造は、懸濁粒子として使用され得る。懸濁粒子として使用するための懸濁粒子および有孔微細構造およびその製造方法は、米国特許８,８１５,２５８および米国特許９,４６３,１６１および米国特許出願公開２０１１／０１３５７３７に記載される。

【０１７２】

天然および合成源両方からのリン脂質を、ここに記載する組成物における使用に適する有孔微細構造を含む懸濁粒子の製造に使用し得る。具体的実施態様において、選択されるリン脂質は約４００℃を超えるゲルから液体結晶相転移を有する。リン脂質の例は比較的長鎖(すなわち、Ｃ１６－Ｃ２２)飽和脂質であり、１６Ｃまたは１８Ｃ(パルミトイルおよびステアロイル)のアシル鎖長を有する飽和ホスファチジルコリンなどの飽和リン脂質を含み得る。リン脂質の例は、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステロイルホスファチジルコリン、ジアラキドイルホスファチジルコリン、ジベヘノイルホスファチジルコリン、ジホスファチジルグリセロール、短鎖ホスファチジルコリン、長鎖飽和ホスファチジルエタノールアミン、長鎖飽和ホスファチジルセリン、長鎖飽和ホスファチジルグリセロールおよび長鎖飽和ホスファチジルイノシトールなどのホスホグリセリドを含む。さらなる添加物は、国際特許公開ＷＯ９６／３２１４９および米国特許６,３５８,５３０、６,３７２,２５８および６,５１８,２３９に開示される。ある実施態様において、懸濁粒

子は、１,２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン(ＤＳＰＣ)を含むリン脂質粒子である。

【０１７３】

他の態様において、ここに記載する組成物で使用する懸濁粒子は、国際特許公開ＷＯ２００５／０００２６７に開示のものに類似して、選択した活性剤の貯蔵安定性を増加するよう選択され得る。例えば、ある実施態様において、懸濁粒子は、少なくとも５５℃、少なくとも７５℃または少なくとも１００℃のＴｇを有する、薬学的に許容されるガラス安定化添加物を含み得る。ここに記載する組成物における使用に適するガラス形成剤は、トリロイシン、ナトリウムシトレート、ナトリウムホスフェート、アスコルビン酸、イヌリン、シクロデキストリン、ポリビニルピロリドン、マンニトール、スクロース、トレハロース、ラクトースおよびプロリンの１以上を含むが、これらに限定されない。さらなるガラス形成添加物の例は、米国特許ＲＥ３７,８７２、５,９２８,４６９、６,２５８,３４１および６,３０９,６７１に開示される。具体的実施態様において、懸濁粒子は、例えば、米国特許７,４４２,３８８に記載のとおり、塩化カルシウムなどのカルシウム塩を含み得る。

【０１７４】

ある実施態様において、懸濁粒子は、ＤＳＰＣおよび塩化カルシウムを含む有孔微細構造である。ある実施態様において、有孔微細構造は約９３％以上のＤＳＰＣおよび約７％以下の塩化カルシウムを含む。ある実施態様において、有孔微細構造は約９４％のＤＳＰＣおよび約６％の塩化カルシウムを含む。ある実施態様において、有孔微細構造は約９５％のＤＳＰＣおよび約５％の塩化カルシウムを含む。

【０１７５】

懸濁粒子は、望ましい安定性および活性剤送達特徴を提供するために望ましいように設計され、サイズ指定され、形作られ得る。ある例示的実施態様において、懸濁粒子は、ここに記載する有孔微細構造を含む。有孔微細構造をここに記載する組成物において懸濁粒子として使用するとき、次の少なくとも１個を含み得る：脂質、リン脂質、非イオン性界面活性剤、非イオン性ブロックコポリマー、イオン性界面活性剤、生体適合性フッ素化界面活性剤およびそれらの組み合わせ、特に肺使用に承認されたもの。有孔微細構造の製造に使用し得る具体的界面活性剤は、ポロキサマー１８８、ポロキサマー４０７およびポロキサマー３３８を含む。他の具体的界面活性剤は、オレイン酸またはそのアルカリ塩を含む。ある実施態様において、有孔微細構造は約１０％ｗ／ｗを超える界面活性剤を含む。

【０１７６】

さらに、ここに記載する懸濁粒子は、ポリマー粒子などの充填剤を含み得る。ポリマーポリマーは、生体適合性および／または生分解性ポリマー、コポリマーまたはブレンドから形成され得る。ある実施態様において、官能化ポリエステルグラフトコポリマーおよび生分解性ポリ無水物などの、空気力学的に軽い粒子を形成できるポリマーを使用し得る。例えば、ポリ(ヒドロキシ酸)を含むポリエステルに基づくバルク浸食ポリマーを使用できる。ポリグリコール酸(ＰＧＡ)、ポリ乳酸(ＰＬＡ)またはそれらのコポリマーを、懸濁粒子の形成に使用し得る。ポリエステルは、アミノ酸などの荷電または官能基を含み得る。例えば、懸濁粒子は、ＤＰＰＣなどの界面活性剤を組み込んだ、ポリ(Ｄ,Ｌ－乳酸)および／またはポリ(Ｄ,Ｌ－乳－共グリコール酸)(ＰＬＧＡ)の形であり得る。

【０１７７】

懸濁粒子での使用のための他の可能性のあるポリマー候補は、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリアルキレン、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(エチレンテレフタレート)、ポリビニル化合物、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテルおよびポリビニルエステル、アクリル酸およびメタクリル酸のポリマー、セルロースおよび他の多糖およびペプチドまたはタンパク質またはコポリマーまたはそれらのブレンドを含み得る。ポリマーは、異なる制御薬物送達適用のためにインビボで適切な安定性および分解速度を有するよう選択するかまたは修飾され得る。

【０１７８】
活性剤としてグリコピロレート、フォルモテロール、ブデソニドおよびアルブテロールの１以上を含むここに記載する組成物の実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約１～約２０、約１～約１５、約１.５～約１０、約２.５～約１５、約２.５～約１０、約２.５～約８、約１０～約３０、約１５～約２５、約１０～約２００、約５０～約１２５および約５～約５０から選択され得る。
【０１７９】
ある実施態様において、懸濁粒子は、長鎖飽和リン脂質などの界面活性剤を使用して乳化され得る、フッ化炭素油(例えば、ペルフルオロオクチルブロマイド、ペルフルオロデカリン)を使用する水中油型エマルジョンの形成により製造され得る。次いで、水エマルジョンの得られたペルフッ化炭素を高圧ホモジナイザーを使用して、油滴サイズを減少するよう処理し得る。ペルフッ化炭素エマルジョンを、噴霧乾燥機に供給し得る。周知のとおり、噴霧乾燥は、供給された液体を乾燥粒子径に変換する一工程処理である。噴霧乾燥は、吸入を含む種々の投与経路のための粉末医薬物質の提供に使用されている。噴霧乾燥に際し、上記のようなフッ化炭素油は、発泡剤として機能し得る。噴霧乾燥機の操作条件(例えば注入口および排出口温度、供給速度、噴霧化圧、乾燥空気の流速およびノズル構成)を、得られた乾燥微細構造の収率をもたらす所望の粒子径を生ずるよう調節できる。例示的有孔微細構造を製造するこのような方法は、米国特許８,８１５,２５８、米国特許９,４６３,１６１および米国特許出願公開２０１１／０１３５７３７に開示される。
【０１８０】
ここに記載する組成物は、２以上の種の懸濁粒子を含み得る。例えば、ここに記載する組成物は、１種の活性剤粒子および２以上の種の懸濁粒子を含み得る。あるいは、他の実施態様において、ここに記載する組成物は、２以上の種の懸濁粒子と組み合わせた２以上の種の活性剤粒子を含み得る。
【０１８１】
組成物の実施態様
ある実施態様において、ここに記載する２以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてブデソニド、グリコピロレートおよびフォルモテロールを含み得る。活性剤としてブデソニド、グリコピロレートおよびフォルモテロールを含むここに記載する組成物の実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約１～約２０、約１～約１５、約１.５～約１０、約２.５～約１５、約２.５～約１０、約２.５～約８、約１０～約３０、約１５～約２５、約１０～約２００、約５０～約１２５および約５～約５０から選択され得る。全実施態様において、活性剤対懸濁粒子比は、活性剤の遊離形態(例えば、遊離酸または遊離塩基形態)に基づく。ある実施態様において、組成物は、経口吸入により投与される。ある実施態様において、活性剤としてブデソニド、グリコピロレートおよびフォルモテロールを含むここに記載する組成物は、定量吸入(ＭＤＩ)デバイスのリザーバーに含まれ得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約７０μg～約１７０μg、約７５μg～約１６５μgおよび約８０μg～約１６０μgのブデソニドから選択される標的送達用量を達成する濃度で、ブデソニド(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約５μg～約１０μgおよび約５μg～約１５μgのグリコピロレートから選択される標的送達用量を達成する濃度で、グリコピロレート(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約１μg～約５μgおよび約２μg～約４μgのフォルモテロールから選択される標的送達用量を達成する濃度で、フォルモテロール(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、組成物を、１日２回、１回あたり２吸入として投与し得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.２４０％～約０.３６０重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.０１０％～約０.０１６重量％(ｗ／ｗ)グリコピロニウム臭化物、約０.００７％～約０.０１１重量％(ｗ／ｗ)フォルモテロールフ

マル酸塩、約０.４１０％～約０.６１５重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.２６８％～約０.３２８重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.０１２％～約０.０１５重量％(ｗ／ｗ)グリコピロニウム臭化物、約０.００８％～約０.０１０重量％(ｗ／ｗ)フォルモテロールフマル酸塩、約０.４６１％～約０.５６４重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.２８３％～約０.３１４重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.０１３％～約０.０１４重量％(ｗ／ｗ)グリコピロニウム臭化物、約０.００８％～約０.０１０重量％(ｗ／ｗ)フォルモテロールフマル酸塩、約０.４８７％～約０.５３８重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。表１は、活性剤としてグリコピロレート、フォルモテロールおよびブデソニドを含む２以上の活性剤の組み合わせを含む組成物の例示的実施態様を示す。ある実施態様において、表１の例示的組成物は、定量吸入器の作動あたり、約１６０μｇブデソニド、約９μｇグリコピロニウム臭化物および約４.８μｇフォルモテロールフマル酸塩の送達用量を提供できる。

【０１８２】

【表２】

表１．ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤を伴うブデソニド、グリコピロニウム臭化物およびフォルモテロールフマル酸塩加圧吸入懸濁液

成分	機能	量(キャニスターあたり)	重量％
ブデソニド、微粒子化	ＡＰＩ	３１.０５mg	０.２９８６
グリコピロニウム臭化物、微粒子化	ＡＰＩ	１.４０mg	０.０１３４
フォルモテロールフマル酸塩、微粒子化	ＡＰＩ	０.９３mg	０.００９０
ＤＳＰＣの多孔性粒子	懸濁粒子	５３.３０mg	０.５１２５
ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)	噴射剤	１０.３１ｇ	９９.１６６５

【０１８３】

ある実施態様において、ここに記載する２以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてグリコピロレートおよびフォルモテロールを含み得る。活性剤としてグリコピロレートおよびフォルモテロールを含むここに記載する組成物のある実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約１～約２５、約１～約２０、約１.５～約１０、約２.５～約１５、約２.５～約１０、約２.５～約８、約１０～約３０、約１５～約２５、約１０～約２００、約５０～約１２５および約５～約５０から選択され得る。全実施態様において、活性剤対懸濁粒子比は、活性剤の遊離塩基形態に基づく。ある実施態様において、組成物は、経口吸入により投与される。ある実施態様において、活性剤としてグリコピロレートおよびフォルモテロールを含むここに記載する組成物は、定量吸入(ＭＤＩ)デバイスのリザーバーに含まれ得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約５μｇ～約１０μｇおよび約５μｇ～約１５μｇのグリコピロレートから選択される標的送達用量を達成する濃度で、グリコピロレート(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約１μｇ～約５μｇのフォルモテロールから選択される標的送達用量を達成する濃度で、フォルモテロール(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、組成物を、１日２回、１回あたり２吸入として投与し得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.０１１％～約０.０１６重量％(ｗ／ｗ)グリコピロニウム臭化物、約０.００７％～約０.０１１重量％(ｗ／ｗ)フォルモテロールフマル酸塩、約０.

４１１％～約０.６１７重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.０１２％～約０.０１５重量％(ｗ／ｗ)グリコピロニウム臭化物、約０.００８％～約０.０１０重量％(ｗ／ｗ)フォルモテロールフマル酸塩、約０.４１１％～約０.６１７重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.０１３％～約０.０１４重量％(ｗ／ｗ)グリコピロニウム臭化物、約０.００８％～約０.０１０重量％(ｗ／ｗ)フォルモテロールフマル酸塩、約０.４８８％～約０.５４０重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。表２は、活性剤としてグリコピロレートおよびフォルモテロールを含む組成物の例示的実施態様を示す。ある実施態様において、表２の例示的組成物は、定量吸入器の作動あたり、表２の送達用量を提供できる。

【０１８４】

【表３】

表２．ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤を伴うグリコピロニウム臭化物およびフォルモテロールフマル酸塩加圧吸入懸濁液

成分	機能	量(キャニスターあたり)	重量％
グリコピロニウム臭化物、微粒子化	ＡＰＩ	１.４０mg	０.０１３５
フォルモテロールフマル酸塩、微粒子化	ＡＰＩ	０.９３mg	０.００９０
ＤＳＰＣの多孔性粒子	懸濁粒子	５３.３０mg	０.５１４２
ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)	噴射剤	１０.３１ｇ	９９.４６３３

【０１８５】

ある実施態様において、ここに記載する２以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてブデソニドおよび硫酸アルブテロールを含み得る。活性剤としてブデソニドおよび硫酸アルブテロールを含むここに記載する組成物のある実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約１～約２５、約１～約２０、約１.５～約１０、約２.５～約１５、約２.５～約１０、約２.５～約８、約１０～約３０、約１５～約２５、約１０～約２００、約５０～約１２５および約５～約５０から選択され得る。全実施態様において、活性剤対懸濁粒子比は、活性剤の遊離塩基形態に基づく。ある実施態様において、組成物は、経口吸入により投与される。ある実施態様において、活性剤としてブデソニドおよび硫酸アルブテロールを含むここに記載する組成物は、定量吸入(ＭＤＩ)デバイスのリザーバーに含まれ得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約３５μg～約９０μgおよび約４０μg～約８５μgおよび約４５μg～約８０μgのブデソニドから選択される標的送達用量を達成する濃度で、ブデソニド(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約７５μg～約９５μgおよび８０μg～約９０μgの硫酸アルブテロールから選択される標的送達用量を達成する濃度で、硫酸アルブテロール(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、組成物を、１日２回、１回あたり２吸入として投与し得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.０５８％～約０.０８８重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.１３１％～約０.１９７重量％(ｗ／ｗ)硫酸アルブテロール、約０.２６７％～約０.４０１重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子および

ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.０６５％～約０.０８０重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.１４７％～約０.１８０重量％(ｗ／ｗ)硫酸アルブテロール、約０.３０１％～約０.３６７重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.０６９％～約０.０７７重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.１５６％～約０.１７２重量％(ｗ／ｗ)硫酸アルブテロール、約０.３１７％～約０.３５１重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.１１６％～約０.１７５重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.１３１％～約０.１９７重量％(ｗ／ｗ)硫酸アルブテロール、約０.２６６％～約０.４００重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.１３１％～約０.１６１重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.１４７％～約０.１８０重量％(ｗ／ｗ)硫酸アルブテロール、約０.３００％～約０.３６６重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.１３８％～約０.１５３重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.１５６％～約０.１７２重量％(ｗ／ｗ)硫酸アルブテロール、約０.３１６％～約０.３５０重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。表３Ａおよび３Ｂは、活性剤としてブデソニドおよび硫酸アルブテロールを含む組成物の２つの例示的実施態様を示す。ある実施態様において、表３Ａの例示的組成物は、定量吸入器の作動あたり約４０μｇブデソニドおよび約９０μｇ硫酸アルブテロールの送達用量を提供できる。ある実施態様において、表３Ｂの例示的組成物は、定量吸入器の作動あたり約８０μｇブデソニドおよび約９０μｇ硫酸アルブテロールの送達用量を提供できる。

【０１８６】

【表４】

表３Ａ．ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤を伴うブデソニドおよび硫酸アルブテロール加圧吸入懸濁液

成分	機能	量(キャニスターあたり)	重量%
ブデソニド、微粒子化	ＡＰＩ	７.６０mg	０.０７３
硫酸アルブテロール、微粒子化	ＡＰＩ	１７.０mg	０.１６４
ＤＳＰＣの多孔性粒子	懸濁粒子	３４.６０mg	０.３３４
ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)	噴射剤	１０.３１ｇ	９９.４２９

【０１８７】

【表５】

表３Ｂ．ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤を伴うブデソニドおよび硫酸アルブテロール加圧吸入懸濁液、作動あたり８０／９０μｇ

成分	機能	量(キャニスターあたり)	重量%
ブデソニド、微粒子化	ＡＰＩ	１５.１mg	０.１４６
硫酸アルブテロール、微粒子化	ＡＰＩ	１７.０mg	０.１６４
ＤＳＰＣの多孔性粒子	懸濁粒子	３４.６０mg	０.３３３
ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)	噴射剤	１０.３１ｇ	９９.３５７

【０１８８】

ある実施態様において、ここに記載する２以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてブデソニドおよびフォルモテロールを含み得る。活性剤としてブデソニドおよびフォルモテロールを含むここに記載する組成物のある実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約１～約２５、約１～約２０、約１.５～約１０、約２.５～約１５、約２.５～約１０、約２.５～約８、約１０～約３０、約１５～約２５、約１０～約２００、約５０～約１２５および約５～約５０から選択され得る。全実施態様において、活性剤対懸濁粒子比は、活性剤の遊離塩基形態に基づく。ある実施態様において、組成物は、経口吸入により投与される。ある実施態様において、活性剤としてブデソニドおよびフォルモテロールを含むここに記載する組成物は、定量吸入(ＭＤＩ)デバイスのリザーバーに含まれ得る。

【０１８９】

ある実施態様において、組成物は、吸入あたり約７０μｇ～約１７０μｇ、約７５μｇ～約１６５μｇおよび約８０μｇ～約１６０μｇのブデソニドから選択される標的送達用量を達成する濃度で、ブデソニド(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、組成物は、吸入あたり約１μｇ～約５μｇ～約２μｇ～約４μｇのフォルモテロールから選択される標的送達用量を達成する濃度で、フォルモテロール(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、組成物を、１日２回、１回あたり２吸入として投与し得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.２３８％～約０.３５８重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.００７％～約０.０１１重量％(ｗ／ｗ)フォルモテロールフマル酸塩、約０.４１０％～約０.６１５重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.２６８％～約０.３２９重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.００８％～約０.０１０重量％(ｗ／ｗ)フォルモテロールフマル酸塩、約０.４６１％～約０.５６４重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.２８３％～約０.３１４重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.００８％～約０.０１０重量％(ｗ／ｗ)フォルモテロールフマル酸塩、約０.４８７％～約０.５３８重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.１１９％～約０.１８０重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.００７％～約０.０１１重量％(ｗ／ｗ)フォルモテロールフマル酸塩、約０.４１０％～約０.６１６重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.１３４％～約０.１６５重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.００８％～約０.０１０重量％(ｗ／ｗ)フォルモテロールフマル酸塩、約０.４６２％～約０.５６５重量％(ｗ／ｗ)ＤＳ

ＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.１４２％～約０.１５７重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.００８％～約０.０１０重量％(ｗ／ｗ)フォルモテロールフマル酸塩、約０.４８７％～約０.５３９重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。表４Ａおよび４Ｂは、活性剤としてブデソニドおよびフォルモテロールを含む組成物の２つの例示的実施態様を示す。ある実施態様において、表４Ａの例示的組成物は、定量吸入器の作動あたり、表４Ａの送達用量を提供できる。ある実施態様において、表４Ｂの例示的組成物は、定量吸入器の作動あたり、表４Ｂの送達用量を提供できる。

【０１９０】

【表６】

表４Ａ．ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤を伴うブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩加圧吸入懸濁液

成分	機能	量(キャニスターあたり)	%重量
ブデソニド、微粒子化	ＡＰＩ	３１.０５	０.２９８７
フォルモテロールフマル酸塩、微粒子化	ＡＰＩ	０.９３mg	０.００８９
ＤＳＰＣの多孔性粒子	懸濁粒子	５３.３０mg	０.５１２７
ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)	噴射剤	１０.３１ｇ	９９.１７９７

【０１９１】

【表７】

表４Ｂ．ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤を伴うブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩加圧吸入懸濁液

成分	機能	量(キャニスターあたり)	%重量
ブデソニド、微粒子化	ＡＰＩ	１５.５２５mg	０.１４９６
フォルモテロールフマル酸塩、微粒子化	ＡＰＩ	０.９３mg	０.００９０
ＤＳＰＣの多孔性粒子	懸濁粒子	５３.３０mg	０.５１３５
ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)	噴射剤	１０.３１ｇ	９９.３２７９

【０１９２】

ある実施態様において、ここに記載する２以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラストを含み得る。活性剤としてブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラストを含むここに記載する組成物のある実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約１～約２０、約１～約１５、約１.５～約１０、約２.５～約１５、約２.５～約１０、約２.５～約８、約１０～約３０、約１５～約２５、約１０～約２００、約５０～約１２５および約５～約５０から選択され得る。全実施態様において、活性剤対懸濁粒子比は、活性剤の遊離塩基形態に基づく。ある実施態様において、組成物は、経口吸入により投与される。ある実施態様において、活性剤としてブデソニド、グリコピ

ロレート、フォルモテロールおよびロフルミラストを含むここに記載する組成物は、定量吸入(ＭＤＩ)デバイスのリザーバーに含まれ得る。ある実施態様において、組成物は、吸入あたり約７０μg～約１７０μg、約７５μg～約１６５μgおよび約８０μg～約１６０μgのブデソニドから選択される標的送達用量を達成する濃度で、ブデソニド(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約５μg～約１０μgおよび約５μg～約１５μgのグリコピロレートから選択される標的送達用量を達成する濃度で、グリコピロレート(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約１μg～約５μgおよび約２μg～約４μgのフォルモテロールから選択される標的送達用量を達成する濃度で、フォルモテロール(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約１μg～約２５μg、約５μg～約２０μgおよび約１０μg～約１５μgのロフルミラストから選択される標的送達用量を達成する濃度で、ロフルミラスト(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、組成物を、１日２回、１回あたり２吸入として投与し得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.０２４％～約０.０３６重量％(ｗ／ｗ)ロフルミラスト、約０.２３８％～約０.３５８重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.０１０％～約０.０１６重量％(ｗ／ｗ)グリコピロニウム臭化物、約０.００７％～約０.０１１重量％(ｗ／ｗ)フォルモテロールフマル酸塩、約０.４１０％～約０.６１５重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.０２６％～約０.０３３重量％(ｗ／ｗ)ロフルミラスト、約０.２６８％～約０.３２９重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.０１２％～約０.０１５重量％(ｗ／ｗ)グリコピロニウム臭化物、約０.００８％～約０.０１０重量％(ｗ／ｗ)フォルモテロールフマル酸塩、約０.４６１％～約０.５６４重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約０.０２８％～約０.０３１重量％(ｗ／ｗ)ロフルミラスト、約０.２８３％～約０.３１４重量％(ｗ／ｗ)ブデソニド、約０.０１３％～約０.０１４重量％(ｗ／ｗ)グリコピロニウム臭化物、約０.００８％～約０.０１０重量％(ｗ／ｗ)フォルモテロールフマル酸塩、約０.４８６％～約０.５３８重量％(ｗ／ｗ)ＤＳＰＣ多孔性粒子およびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)を含む。表５は、活性剤としてブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラストを含む組成物の例示的実施態様を示す。

【０１９３】

【表８】

表５．ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤を伴うブデソニド、グリコピロニウム臭化物、フォルモテロールフマル酸塩およびロフルミラスト加圧吸入懸濁液

成分	機能	量(キャニスターあたり)	重量%
ロフルミラスト、微粒子化	ＡＰＩ	３.１１mg	０.０２９９
ブデソニド、微粒子化	ＡＰＩ	３１.０５mg	０.２９８６
グリコピロニウム臭化物、微粒子化	ＡＰＩ	１.４０mg	０.０１３５
フォルモテロールフマル酸塩、微粒子化	ＡＰＩ	０.９３mg	０.００８９
ＤＳＰＣの多孔性粒子	懸濁粒子	５３.３０mg	０.５１２５
ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)	噴射剤	１０.３１ｇ	９９.１３６６

【０１９４】

ある実施態様において、ここに記載する２以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてウメクリジニウム臭化物、ビランテロールトリフェニル酢酸塩およびフルチカゾンフランカルボン酸エステルを含み得る。他の実施態様において、ここに記載する２以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてウメクリジニウム臭化物およびビランテロールトリフェニル酢酸塩を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する２以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてグリコピロニウム臭化物、インダカテロール酢酸塩およびモメタゾンフランカルボン酸エステルを含み得る。他の実施態様において、ここに記載する２以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてグリコピロニウム臭化物およびインダカテロール酢酸塩を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する２以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてグリコピロニウム臭化物、フォルモテロールおよびベクロメタゾンプロピオン酸エステルを含み得る。本教示により製剤化した組成物は、その中に含まれる活性剤の分解を阻害できる。例えば、具体的実施態様において、ここに記載する組成物は、組成物に含まれる活性剤物質の凝結、凝集および溶液介在変換の１以上を阻害する。ここに記載する医薬組成物は、強力かつおよび非常に強力な活性を含む組み合わせでも、２以上の活性剤の組み合わせに含まれる各活性剤の望ましい送達用量均一性(「ＤＤＵ」)を達成する方法で、ＭＤＩを介して呼吸器送達するのに適する。本明細書に含まれる実施例に詳述するとおり、極低用量の２以上の活性剤を送達するときでも、ここに記載する組成物は、ＭＤＩキャニスターが空になるまでの間、各活性剤について±３０％またはそれより良好なＤＤＵを達成できる。あるこのような実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩキャニスターが空になるまでの間、各活性剤について、±２５％またはそれより良好なＤＤＵを達成する。他のこのような実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩキャニスターが空になるまでの間、各活性剤について、±２０％またはそれより良好な活性剤のＤＤＵを達成する。さらなる実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩキャニスターが空になるまでの間、各活性剤について、±１５％またはそれより良好な活性剤のＤＤＵを達成する。なおさらなる実施態様において、ここに記載する組成物は、ＭＤＩキャニスターが空になるまでの間、各活性剤について、±１０％またはそれより良好な活性剤のＤＤＵを達成する。

【０１９５】

ここに記載する医薬組成物はまた、加速分解条件に付された後でも、ＭＤＩキャニスタ

ーが空になるまでの間、ＦＰＦおよびＦＰＤ性能の実質的保持に役立つ。例えば、本発明の組成物は、加速分解条件に付された後でも、ＭＤＩキャニスターが空になるまでの間、元のＦＰＦおよびＦＰＤ性能の８０％、８５％、９０％、９５％以上を維持する。ここに記載する組成物は、非ＣＦＣおよび非ＨＦ噴射剤を使用して製剤化され、複数活性剤を組み込んだ組成物でしばしば経験される組み合わせ効果を排除または実質的に回避しながら、このような性能を達成する付加的利益を提供する。具体的実施態様において、ここに記載する組成物は、ＨＦＯ噴射剤のみを含む懸濁媒体で、例えば、１以上の共溶媒、貧溶媒、可溶化剤、アジュバントまたは他の噴射剤修飾物質の付加によるなどのＨＦＯ噴射剤の特徴を修飾する必要なく製剤化されながら、標的化ＤＤＵ、ＦＰＦおよびＦＰＤ性能の１個または全てを達成する。

【０１９６】

方法

本教示により製剤化した組成物は、そこに含まれる活性剤の分解を阻害できる。例えば、具体的実施態様において、ここに記載する組成物は、組成物に含まれる活性剤の凝結、凝集およびオストヴァルト熟成の１以上を阻害する。ここに記載する組成物により提供される安定性は、送達される活性剤が非常に強力であり、活性剤の送達用量が、例えば、ＭＤＩの作動あたり１００μｇ、８０μｇ、４０μｇ、２０μｇ、１０μｇ、９μｇ、８μｇ、７μｇ、６μｇ、５μｇ、４μｇ、３μｇ、２μｇ、１μｇ、０.５μｇおよび０.１μｇの何れか未満であっても、ＭＤＩキャニスターが空になるまでの間望ましい送達用量均一性(「ＤＤＵ」)を達成する方法で、組成物の分配を可能とする。本明細書に含まれる実施例に詳述するとおり、非常に強力な活性剤の極低用量でも、ここに記載する組成物は、組成物に含まれる各活性剤の、±３０％またはそれより良好なＤＤＵを達成できる。別の実施態様において、ここに記載する組成物は、組成物に含まれる各活性剤の、±２５％またはそれより良好なＤＤＵを達成する。なおさらなる実施態様において、ここに記載する組成物は、組成物に含まれる各活性剤の、±２０％またはそれより良好、±１５％またはそれより良好または±１０％またはそれより良好なＤＤＵを達成する。

【０１９７】

さらに、本発明の組成物は、加速分解条件に付された後でも、ＭＤＩキャニスターが空になるまでの間、ＦＰＦおよびＦＰＤ性能の実質的保持に役立つ。例えば、本発明の組成物は、複数活性剤が組み込まれていても、元のＦＰＦおよびＦＰＤ性能の８０％、８５％、９０％、９５％以上を維持する。ここに記載する組成物は、非ＣＦＣおよび非ＨＦ噴射剤を使用して製剤化されながら、このような性能を達成するさらなる利益を提供する。具体的実施態様において、ここに記載する組成物は、１以上のＨＦＯ噴射剤のみを含む懸濁媒体で、例えば、１以上の共溶媒、貧溶媒、可溶化剤、アジュバントまたは他の噴射剤修飾物質の付加によるなどのＨＦＯ噴射剤の特徴を修飾する必要なく製剤化されながら、所望の標的化ＤＤＵ、ＦＰＦおよびＦＰＤ性能の１個または全てを達成する。

【０１９８】

ここに記載する組成物の安定性および物理的特徴は、いくつかの方法を支持する。例えば、ある実施態様において、活性剤の呼吸器送達のための医薬組成物を製剤化する方法が、ここに提供される。方法は、ここに記載するＨＦＯ噴射剤、１以上の種の活性剤粒子および１以上の種の懸濁粒子を含む懸濁媒体を提供し、このような構成要素を合わせて、ここに記載する共懸濁液が形成されるように、活性剤粒子が懸濁粒子と結合する組成物を形成する工程を含む。あるこのような実施態様において、活性剤粒子と懸濁粒子の結合は、噴射剤における異なる浮力により分離しないようなものである。認識されるとおり、ここに記載する医薬組成物の製剤化方法は、１以上の種の懸濁粒子と組み合わせた２以上の種の活性剤粒子の提供を含む。あるいは、方法は、１以上の種の活性剤粒子と組み合わせた２以上の懸濁粒子の提供を含み得る。

【０１９９】

さらなる実施態様において、ここに記載する組成物は、例えば、肺送達のための活性剤の安定化製剤を形成する方法、ＭＤＩキャニスターが空になるまでの間ＦＰＦおよび／ま

たはＦＰＤを保持する方法、強力または非常に強力な活性剤の肺送達の方法および肺送達を介して投与される強力および非常に強力な薬物の±３０％またはそれより良好、±２５％またはそれより良好、±２０％またはそれより良好、±１５％またはそれより良好および±１０％またはそれより良好から選択されるＤＤＵを達成する方法を支持する。

【０２００】

ここに記載する組成物を使用する活性剤の肺送達を含む方法において、組成物はＭＤＩにより送達され得る。それ故に、このような方法の具体的実施態様において、ここに記載する組成物を充填したＭＤＩを得て、所望の活性剤は、ＭＤＩの作動を通じて、肺送達を介して患者に投与される。例えば、ある実施態様において、ＭＤＩデバイスを振った後、マウスピースを、患者の口に唇と歯の間に入れる。患者は、典型的に肺を空にするため深く息を吐き、その後ＭＤＩのカードリッジを作動させながらゆっくり、深い呼吸をする。作動したら、特定の体積の製剤が、膨張室からアクチュエーターノズルを出て、患者肺に吸い込まれる高粘性スプレーに移動する。ある実施態様において、ＭＤＩキャニスターが空になるまでの間に送達される活性剤の用量は、平均送達用量の２０％超より多くなくかつ平均送達用量の２０％未満より少なくない。ある実施態様において、ＭＤＩキャニスターが空になるまでの間に送達される活性剤の用量は、平均送達用量の１５％を上回るまたは下回るものではない。ある実施態様において、ＭＤＩキャニスターが空になるまでの間に送達される活性剤の用量は、平均送達用量の１０％を上回るまたは下回るものではない。

【０２０１】

肺送達のための活性剤の安定化製剤を提供する方法の具体的実施態様において、本発明は、肺送達のための医薬組成物における活性剤の溶液介在変換を阻害する方法を提供する。ある実施態様において、ＨＦＯ噴射剤により形成される懸濁媒体などのここに記載する懸濁媒体が得られる。懸濁粒子はまたここに記載するとおり得られまたは製造される。ここに記載する１以上の種の活性剤粒子も得られ、懸濁媒体、懸濁粒子および活性剤粒子を合わせて、活性剤粒子が、懸濁粒子と懸濁媒体により形成される連続相内で結合する共懸濁液を形成する。懸濁粒子非存在下で同じ懸濁媒体に含まれる活性剤と比較したとき、本発明の共懸濁液は溶液介在変換および不可逆性結晶凝集に対する高い耐容性を示すことが判明し、故に、懸濁媒体単独では幾分物理的に不安定な活性剤の製剤を可能にする、安定性および投薬均一性の改善に至り得る。

【０２０２】

ここに記載する吸入可能共懸濁液の肺送達のための医薬製剤により提供されるＦＰＦおよび／またはＦＰＤを保持する方法の具体的実施態様において、ＭＤＩキャニスターが空になるまでの間、初期ＦＰＤおよび／またはＦＰＦのそれぞれ±２０％、±１５％、±１０％または±５％内のＦＰＤおよび／またはＦＰＦの維持が可能である、製剤が提供される。このような性能は、共懸濁液が加速分解条件に付された後でも達成され得る。ある実施態様において、ＨＦＯ噴射剤により形成される懸濁媒体などのここに記載する懸濁媒体が得られる。懸濁粒子はまたここに記載するとおり得られまたは製造される。ここに記載する１以上の種の活性剤粒子も得られ、懸濁媒体、懸濁粒子および活性剤粒子を合わせて、活性剤粒子が、懸濁媒体内で懸濁粒子と結合する共懸濁液を形成する。Ｅこのような組成物を１以上の温度サイクル事象に暴露した後でも、共懸濁液は、組成物を１以上の温度サイクル事象に暴露する前に測定した各値の±２０％、±１５％、±１０％または±５％以内のＦＰＤまたはＦＰＦを維持する。

【０２０３】

炎症性または閉塞性肺疾患または状態を有する患者を処置する方法がここに提供される。具体的実施態様において、このような方法は、治療有効量のここに記載する医薬組成物の肺送達を含み、あるこのような実施態様において、医薬組成物の肺投与は、ＭＤＩを使用する組成物の送達により達成される。ある実施態様において、ここに記載する組成物、方法および系を、喘息、慢性閉塞性肺疾患(ＣＯＰＤ)、他の薬物療法の結果としての気道過敏性増悪、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、肺血管収縮、炎症、アレルギー、呼吸障害、

呼吸器窮迫症候群、肺高血圧、肺血管収縮および例えば、ＬＡＭＡ、ＬＡＢＡ、ＳＡＢＡ、ＩＣＳ、非コルチコステロイド抗炎症剤またはここに記載する他の活性剤の、単独であれ他の治療との組み合わせであれ、投与に応答し得るあらゆる他の呼吸器疾患、状態、形質、遺伝子型または表現型から選択される疾患または障害を有する患者の処置に使用できる。ある実施態様において、組成物、系およびここに記載する方法を、嚢胞性線維症に付随する肺炎症および閉塞の処置に使用できる。炎症性または閉塞性肺疾患または状態を有する患者を処置する方法の具体的実施態様において、肺疾患または状態は、ここに具体的に記載されるものから選択され、方法は、本発明の組成物の患者へのＭＤＩを介する肺送達を含み、ここで、このような組成物の肺送達は、ここに記載する組成物と関連して、ここに記載する用量または用量範囲での１以上の活性剤の投与を含む。

【０２０４】

定量吸入器系

ここに提供する方法と関連して記載するとおり、ここに開示する組成物を、ＭＤＩ系で使用し得る。ＭＤＩは、特定量の医薬をエアロゾル形態で送達するよう構成される。ある実施態様において、ＭＤＩ系は、マウスピースと共に形成されたアクチュエーターに構成される加圧、液相製剤充填キャニスターを含む。ＭＤＩ系は、ＨＦＯ噴射剤、少なくとも１個の種の活性剤粒子および少なくとも１個の種の懸濁粒子を含む懸濁媒体を含む、ここに記載する製剤を含み得る。ＭＤＩで使用するキャニスターは、任意の適当な構成であり、ある例示的実施態様において、キャニスターは約５ｍｌ～約２５ｍｌの範囲の体積を有し、例えば１９ml体積を有するキャニスターであり得る。デバイスを振った後、マウスピースを、患者の口に唇と歯の間に入れる。患者、典型的に肺を空にするため深く息を吐き、その後カートリッジを作動させながらゆっくり、深い呼吸をする。

【０２０５】

例示的カートリッジの内側は、作動時バルブ軸の遠位端で膨張室に放出される、規定量(例えば、６３μｌまたは市販計量バルブで利用可能な任意の他の適当な体積)の製剤を保持できる計量チャンバーを含む計量バルブである。アクチュエーターはキャニスターを保持し、計量バルブのバルブ軸を受けるアクチュエーターノズルを備えたポートも含み得る。作動したら、特定の体積の製剤が、膨張室からアクチュエーターノズルを出て、患者肺に吸い込まれる高粘性スプレーに移動する。

【０２０６】

適当なＭＤＩの例は、全体として引用により本明細書に包含させる国際出願公開ＷＯ２０１９／０７４７９９に示され、記載される。適当なＭＤＩは、例えば、図１～３Ｂに示すエアロゾル化物質の１用量を選択的に送達するためのエアロゾル送達ユニット１００を含み得て、これは、少なくとも吸入器を貯蔵する間、吸入器の排出通路を乾燥剤に曝すための構造および関連機能性を含む。

【０２０７】

図１～３Ｂを参照して、エアロゾル送達ユニット１００は、ベースハウジング１０４およびベースハウジング１０４に収容されるキャニスター１１０を含み、キャニスター１１０は、使用者により吸入される１用量のエアロゾル化物質を選択的に排出するために、図３Ａに示す初期位置Ｉから、図３Ｂに示す排出位置Ｄまで動かすことができる。キャニスター１１０は、排出すべき物質を含むキャニスター本体１１６およびキャニスター本体１１６から伸びるバルブ軸１１４を含む出口弁１１２を含む。バルブ軸１１４は、キャニスター本体１１６からエアロゾル送達ユニット１００に設置されたノズル１２２に伸びる排出通路１２０の一部を規定し、これは、続いて、吸入事象の間、使用者により吸入されるために、マウスピース開口部１２８を介して排出される前にエアロゾル化物質が通過する吸入通路１２６に至る。排出通路１２０および吸入通路１２６を、まとめて薬物送達管と称し得る。関連分野の当業者には認識されるとおり、図３Ｂに示すとおり、バルブ軸１１４がキャニスター本体１１６に対して移動されたとき、キャニスター本体１１６に含まれる物質の定量が、使用者による吸入のために、吸入通路１２６を介して排出オリフィス１２２から排出される。

【０２０８】
図１を参照して、エアロゾル送達ユニット１００は、キャニスター１１０の下上部に固定された残量計部品１０７をさらに含み得て、残量計数機能を提供し、かつキャニスター１１０を押し下げるためのユーザーインターフェースを提供する。エアロゾル送達ユニット１００は、ユニット１００の貯蔵時、エアロゾル送達ユニット１００のマウスピース開口部１２８を覆うためのキャップ１０５も含み得る。キャップ１０５は、ベースハウジング１０４と完全に分離していても、ベースハウジング１０４となお連結したまま、マウスピース開口部１２８からカバー１０５を除くことを可能とするテザー１０６によりベースハウジング１０４に連結されていてもよい。
【０２０９】
図３Ａおよび３Ｂを参照して、エアロゾル送達ユニット１００は、少なくともエアロゾル送達ユニット１００が貯蔵構成にあり、エアロゾル化物質を能動的に排出しないとき、排出通路１２０と流体連通にある乾燥剤１５２を含む乾燥剤チャンバー１５０をさらに含む。例えば、図３Ａおよび３Ｂに示す例示的実施態様により、乾燥剤チャンバー１５０は、キャニスター本体１１６の下端と、キャニスター１１０の端に連結した別の乾燥剤ハウジング１５４およびステムシール１５６の間のキャニスター１１０の端に提供される。乾燥剤１５２は、半円環形態(図２に示すとおり)で提供され得て、中央通路１５３を含み得て、それを通ってキャニスター１１０のバルブ軸１１４が伸びる。ステムシール１５６は、例えば、マルチショット射出成形処理などにより、乾燥剤ハウジング１５４と一体化して形成された環状シールであってよく、またはそうでなければ、乾燥剤ハウジング１５４に連結した別のシール要素として提供され得る。ある例において、ステムシール１５６は、吸入事象の間キャニスター１１０が移動するにつれて、ステムシール１５６が変形するために体積が変わる乾燥剤チャンバー１５０を提供する、バルブ軸１１４と乾燥剤ハウジング１５４の間に固定されたベローズ型シールとして提供されてよい。図３Ａおよび３Ｂに示す例示的実施態様などの他の例において、乾燥剤チャンバー１５０は、固定体積を有し得る。
【０２１０】
図３Ａから認識され得るとおり、乾燥剤チャンバー１５０内の乾燥剤１５２は、バルブ軸１１４が吸入事象の間移動するとき、キャニスター本体１１６に含まれる物質を排出オリフィス１２２に向けて通過させるのに使用する、バルブ軸１１４の側面の開口部１２４を通して排出通路１２０と流体連通される。この方法で、排出通路１２０は、ユニット１００の貯蔵時などのキャニスター１１０が初期位置Ｉにあるとき、乾燥剤１５２に暴露されたままである。ある例において、乾燥剤は、実質的に排出すべき物質のキャニスターの全製品寿命について、使用の間排出通路の乾燥を維持する(例えば、＜２５％ＲＨ)のに十分であり得る。
【０２１１】
有利に、乾燥剤ハウジング１５４は、キャニスター１１０の端またはカラーに連結して、ベースハウジング１０４から容易に除去できるカートリッジ１６０(図２)を形成し得る。この方法で、乾燥剤ハウジング１５４およびキャニスター１１０は、所望により乾燥剤１５２が無くなったときおよび／または交換するとき、キャニスター１１０を移動するためにベースハウジング１０４から容易に除去され得る。乾燥剤ハウジング１５４は、弾性バンド、クリップ、戻り止めまたは摩擦ばめもしくは締りばめ構成を含む他のデバイスもしくは技術により、キャニスター１１０の端またはカラーに連結され得る。図３Ａおよび３Ｂの例示的実施態様では、乾燥剤チャンバー１５０はキャニスター１１０の下端またはカラーに連結されているとして示しているが、他の実施態様において、乾燥剤チャンバーを、キャニスター１１０と別のベースハウジング１０４に連結した別の乾燥剤ハウジングに提供してよく、乾燥剤チャンバーを完全にベースハウジング自体に形成してよくまたは乾燥剤チャンバーをベースハウジング１０４に付着した別の要素に提供してよいことは認識される。さらに、乾燥剤は、ゲル形態、粉末形態、顆粒形態または成形体などの多様な異なる形態で提供されてよく、シリカ、活性化炭、硫酸カルシウムまたは塩化カルシウム

などの異なる物質からなるかまたはそれを含んでよい。

【０２１２】

図１～３Ｂの例示的実施態様により、乾燥剤ハウジング１５４を、キャニスター１１０の端またはカラーに連結して、その中にあるステムシート／ノズルブロック１３２を嵌め込むためにベースハウジング１０４に実装可能なカートリッジ１６０を形成し得る。カートリッジ１６０およびステムシート／ノズルブロック１３２の要素のさらなる詳細は図２の組立分解図に見られ得る。図２に示すとおり、乾燥剤ハウジング１５４は、キャニスター１１０の下端を受けるようなサイズおよび形状である一般に円筒状側壁を有するカップ様構造を形成し得る。乾燥剤１５２は成形体で提供され得る。乾燥剤１５２は、乾燥剤ハウジング１５４の下端に位置するよう構成され得る。乾燥剤ハウジング１５４は、乾燥剤１５２を乾燥剤ハウジング１５４内に連結または他の方法構成させることを助ける１以上の位置決めまたは連結特性を含み得る。乾燥剤１５２は、キャニスター１１０のバルブ軸１１４を受けるための乾燥剤ハウジング１５４に提供されるステムシール１５６のバルブ軸開口部を塞がないように成形される。例えば、乾燥剤１５２は、バルブ軸１１４のための中央通路１５３または他の隙間と半環状形状を有し得る。図１～３Ｂに示す例示的実施態様におけるなどのある例において、乾燥剤１５２は、バルブ軸１１４を一部取り囲んでよく、かつバルブ軸１１４の末端を超えて伸びてよい。乾燥剤ハウジング１５４および乾燥剤１５２も対応して形作られてよく、各々バルブ軸１１４の末端を超えて伸びてよい。この方法で、乾燥剤１５２は乾燥剤チャンバー１５０を実質的に満たし、キャニスター１１０に含まれる物質(例えば、薬物製剤)の使用可能期間にわたり、少なくともバルブ軸１１４の通路から湿気を連続して除去するのに適する、比較的大量の乾燥剤を提供することができる。

【０２１３】

図３Ａおよび３Ｂを参照して、キャニスターシール１１７は、キャニスター１１０および乾燥剤ハウジング１５４が一体となって連結されたとき、圧縮され得るキャニスター本体１１６と乾燥剤ハウジング１５４の間の弾性メンバーを提供するために、キャニスター本体１１６の周囲、例えばネック下部部分の周囲などに構成され得る。キャニスターシール１１７は、エアロゾル送達ユニット１００が完全に組み立てられたとき、乾燥剤チャンバー１５０を分離させ、排出通路１２０以外から湿気が該乾燥剤チャンバー１５０に入ることを阻止することを助ける、シール位置を提供し得る。類似の方法で、ステムシール１５６は、エアロゾル送達ユニット１００が完全に組み立てられたとき、乾燥剤チャンバー１５０を分離させ、該乾燥剤チャンバー１５０に湿気が入ることを阻止することを助ける、シール位置を提供し得る。この方法で、乾燥剤チャンバー１５０は、マウスピースキャップ１０５がベースハウジング１０４から移動したとき、吸入通路１２６を介して外部環境にさらされ得る排出通路１２０とは別に、外部環境から効率的に分離される。

【０２１４】

図３Ａおよび３Ｂのレビューにより認識され得るとおり、バルブ軸１１４が拡張位置にあるとき、バルブ軸１１４により規定される排出通路１２０の一部は、バルブ軸１１４側面の開口部１２４を介して、乾燥剤チャンバー１５２と流体連通する。逆に、キャニスター１１０のバルブ軸１１４が十分に押し下げられたとき、乾燥剤チャンバー１５２は、バルブ軸１１４により規定される排出通路１２０から一時的に分離される。

【０２１５】

同様に、乾燥剤ハウジング１５４にキャニスター１００が装填されると、バルブ軸１１４はその下端から突き出て、その後ベースハウジング１０４に提供されるステムシート／ノズルブロック１３２に受容される。図２の例示的実施態様によると、ステムシート／ノズルブロック１３２は、ベースハウジング１０４と連結可能であり、使用者にエアロゾル化物質を送達するための吸入通路１２６およびマウスピース開口部１２８を含む、マウスピースユニット１３１に提供され得る。図示のとおり、カートリッジ１６０が設置されたとき、乾燥剤１５２は、ステムシート／ノズルブロック１３２の排出オリフィス１２２の上の位置から排出オリフィス１２２の下の位置まで伸びてよく、乾燥剤ハウジング１５４

内の乾燥剤チャンバー１５０を実質的に満たし、キャニスター１１０に含まれる物質(例えば、薬物製剤)の使用可能期間にわたり、少なくともバルブ軸１１４の通路から湿気を連続して除去するのに適する、比較的大量の乾燥剤を提供し得る。この方法で、実施態様は、吸入事象の間、物質の排出後に排出通路１２０が外部環境から完全に分離されていないときでも、排出通路１２０における湿気の存在を排除、低減または最小化し、それに付随するあらゆる汚損を排除、低減または最小化するのに特に良好に適し得る。

【０２１６】

ある実施態様により、出口弁１１２の１以上の内部成分が少なくとも一部ブロモブチル材(例えば、ブロモブチルゴム)からなる、図１～３Ｂに示すエアロゾル送達ユニット１００などのＭＤＩが提供される。

【０２１７】

例えば、図４は、出口弁２００がブロモブチル材(例えば、ブロモブチルゴム)を含むまたはそれからなる１以上の内部成分を備える、排出すべき製剤を含むＭＤＩのキャニスター２０１の出口弁２００を図示する。例えば、出口弁２００は、ＭＤＩデバイスの操作の間、バルブボディ２０６および出口弁２００の排出通路２０５を介して製剤の計量された量を分配するための計量チャンバー２０８に対して移動可能に動かすことが可能な内部コア２０２およびバルブ軸２０４を含む。内部コア２０２およびバルブ軸２０４は、バネ要素２０７により拡張位置に向かって傾き、製剤の定量を分配するよう選択的に押し下げ可能である。

【０２１８】

一貫した定量の製剤の排出の確立を助けるために、出口弁２００は、さらにバルブボディ２０６およびキャニスター２０１に対して計量チャンバー２０８の内部空洞をシールおよび分離するためにならびに外部環境からキャニスター２０１の内部製剤空洞をシールおよび分離するために、複数のガスケットを含む。より具体的に、バルブボディ２０６およびキャニスター２０１に対して計量チャンバー２０８の内部空洞をシールおよび分離するために、スライド可能に内部コア２０２およびバルブ軸２０４を嵌め込む、上部および下部シートガスケット２１２ａ,ｂが提供される。図４に示すとおり、上部シートガスケット２１２ａは計量チャンバー２０８とバルブボディ２０６の間に提供され、移動可能内部コア２０２の一部を取り囲み、シールする。下部シートガスケット２１２ｂは計量チャンバー２０８とキャニスター２０１の間に提供され、キャニスター２０１から突出する移動可能バルブ軸２０４の一部を取り囲み、シールする。有利に、シートガスケット２１２ａ,ｂの１以上は、ブロモブチル材(例えば、ブロモブチルゴム)を含むかまたはそれからなり得る。さらに、図４にさらに示されるとおり、ネックガスケット２１４は、バルブボディ２０６とキャニスター２０１の間に提供され、さらに外部環境から内部製剤空洞をシールおよび分離することを助ける。有利に、ネックガスケット２１４は、ブロモブチル材(例えば、ブロモブチルゴム)を含むかまたはそれからなり得る。

【０２１９】

出口弁２００の内部ガスケットの１以上、すなわち、シートガスケット２１２ａ,ｂおよび／またはネックガスケット２１４の１以上をブロモブチル材(例えば、ブロモブチルゴム)を含むまたはそれからなるように形成することで、出口弁２００は、長期にわたり操作を介する製剤の一貫した定量の排出および維持ならびにＭＤＩデバイスのノズルの汚損または目詰まりの回避に特に有効であることが示される。さらに、出口弁２００は、他の適当なガスケット材と比較して、経時的な製剤重量減少の回避に特に有効である。従って、このような構成のＭＤＩは、使用者への製剤の送達に特に良好に適する。

【０２２０】

一例として、図５は、ブロモブチル材(例えば、ブロモブチルゴム)からなる内部シートおよびネックガスケットを含む出口弁を備えた製剤キャニスターを有するＭＤＩの排出通路のＣＴ走査像を示し、ここで、ＭＤＩを使用して、制御環境条件(２５℃／６０％ＲＨ)下、製剤が反復的に排出された。顕著なことに、図５は、ＭＤＩがここに記載する製剤の分配に繰り返し使用されたにも書か合わらず、ＭＤＩのノズルに沈着または蓄積した物質

が実質的にないことを示す。

【０２２１】

図６は、異なるバルブシートガスケットおよびバルブネックガスケット剤について、経時的な製剤重量減少の比較を提供する。図６から認識され得るとおり、バルブネックガスケットがブロモブチル材(例えば、ブロモブチルゴム)からなる構成は、対照構成(チャートの最も左のカラム)と比較して、一貫して顕著な経時的な重量減少の低減を示した。さらに、バルブシートガスケットもブロモブチル材、例えば、ブロモブチルゴムからなるとき(チャートの最も右のカラム)、経時的重量減少は０％に近づいた。すなわち、ブロモブチル材(例えば、ブロモブチルゴム)からなる内部ガスケットの提供は、予期されない性能を示した。

【０２２２】

次の略語を、図面および実施例を含む本明細書をとおして使用する：

・ＡＢ：アルブテロール
・ＡＳ：硫酸アルブテロール
・ＢＤ：ブデソニド
・ＦＦ：フォルモテロールフマル酸塩
・ＧＰ：グリコピロレート
・ＲＦ：ロフルミラスト
・ＢＤＡ：ブデソニド／アルブテロール(組み合わせ)
・ＢＧＦ：ブデソニド／グリコピロレート／フォルモテロール(組み合わせ)
・ＧＦＦ：グリコピロレート／フォルモテロールフマル酸塩(組み合わせ)
・ＢＦＦ：ブデソニド／フォルモテロールフマル酸塩(組み合わせ)
・ＢＧＦＲ：ブデソニド／グリコピロレート／フォルモテロールフマル酸塩／ロフルミラスト(組み合わせ)
・ＢＤＡ－１２３４ｚｅ：ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)製剤中のブデソニド／アルブテロール(組み合わせ)
・ＢＤＡ－１３４ａ：ＨＦＡ－１３４ａ製剤中のブデソニド／アルブテロール(組み合わせ)
・ＢＦＦ－１２３４ｚｅ：ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)製剤中のブデソニド／フォルモテロールフマル酸塩(組み合わせ)
・ＢＦＦ－１３４ａ：ＨＦＡ－１３４ａ製剤中のブデソニド／フォルモテロールフマル酸塩(組み合わせ)
・ＣＦＣ－１１：トリクロロフルオロメタン
・ＣＦＣ－１１３：１,１,２－トリクロロ－１,２,２－トリフルオロエタン
・ＣＦＣ－１１４：１,２－ジクロロテトラフルオロエタン
・ＨＣＦＣ－１２４：１－クロロ－１,２,２,２－テトラフルオロエタン
・ＨＦＡ－２２７ｅａ：１,１,１,２,３,３,３－ヘプタフルオロプロパン
・ＨＦＣ－１２５：ペンタフルオロエタン、別名１,１,１,２,２－ペンタフルオロエタン
・ＨＦＣ－１５２ａ：１,１－ジフルオロエタン
・ＨＦＣ－２４５ｃｂ：１,１,１,２,２－ペンタフルオロプロパン
・ＨＦＯ－１２２５ｙｅ(Ｚ)：ｃｉｓ－１,２,３,３,３－ペンタフルオロプロペン
・ＨＦＯ－１２２５ｙｅ(Ｅ)：ｔｒａｎｓ－１,２,３,３,３－ペンタフルオロプロペン
・ＨＦＯ－１２３４ｙｆ：２,３,３,３－テトラフルオロプロペン
・ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｚ)：ｃｉｓ－１,３,３,３－テトラフルオロプロプ－１－エン
・ＰＰ：リン脂質の多孔性粒子

【０２２３】

具体的実施態様

ある態様において、本発明は次の具体的実施態様を提供する：

実施態様１．定量吸入器から送達可能な医薬組成物であって、

医薬グレード(１Ｅ)－１,３,３,３－テトラフルオロ－１－プロペン(ＨＦＯ－１２３４ｚ

ｅ(Ｅ))の噴射剤；
複数の活性剤粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子
を含み、ここで、活性剤粒子が長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(ＬＡＭＡ)、長時間作用型β_2－アゴニスト(ＬＡＢＡ)、短時間作用型ベーター－アゴニスト(ＳＡＢＡ)、吸入コルチコステロイド(ＩＣＳ)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される活性剤を含む、医薬組成物。
【０２２４】
実施態様２．複数の活性剤粒子が２以上の種の活性剤粒子を含み、ここで、各種の活性剤粒子が長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(ＬＡＭＡ)、長時間作用型β_2－アゴニスト(ＬＡＢＡ)、短時間作用型ベーター－アゴニスト(ＳＡＢＡ)、吸入コルチコステロイド(ＩＣＳ)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される異なる活性剤を含む、実施態様１の医薬組成物。
【０２２５】
実施態様３．定量吸入器から送達可能な医薬組成物であって、
医薬グレード(１Ｅ)－１,３,３,３－テトラフルオロ－１－プロペン(ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ))の噴射剤；
１種類目の活性剤の複数の粒子；
２種類目の活性剤の複数の粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子
を含み、ここで、１種類目の活性剤の粒子が第一活性剤を含み、２種類目の活性剤の粒子が第二活性剤を含み、ここで、第一および第二活性剤が長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(ＬＡＭＡ)、長時間作用型β_2－アゴニスト(ＬＡＢＡ)、短時間作用型ベーター－アゴニスト(ＳＡＢＡ)、吸入コルチコステロイド(ＩＣＳ)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される、医薬組成物。
【０２２６】
実施態様４．さらに３種類目の活性剤の複数の粒子を含み、ここで、第三種の活性剤粒子が長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(ＬＡＭＡ)、長時間作用型β_2－アゴニスト(ＬＡＢＡ)、短時間作用型ベーター－アゴニスト(ＳＡＢＡ)、吸入コルチコステロイド(ＩＣＳ)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される第三活性剤を含む、実施態様３の医薬組成物。
【０２２７】
実施態様５．さらに複数の第四種の活性剤粒子を含み、ここで、第四種の活性剤粒子が長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(ＬＡＭＡ)、長時間作用型β_2－アゴニスト(ＬＡＢＡ)、短時間作用型ベーター－アゴニスト(ＳＡＢＡ)、吸入コルチコステロイド(ＩＣＳ)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される第四活性剤を含む、実施態様４の医薬組成物。
【０２２８】
実施態様６．ＬＡＭＡが約０.０４ｍｇ／ｍＬ～約２.２５ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で存在する、実施態様１～５の何れかの医薬組成物。
【０２２９】
実施態様７．ＬＡＢＡが約０.０１ｍｇ／ｍＬ～約１ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で存在する、実施態様１～５の何れかの医薬組成物。
【０２３０】
実施態様８．ＩＣＳが約０.１ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で存在する、実施態様１～５の何れかの医薬組成物。
【０２３１】
実施態様９．非コルチコステロイド抗炎症剤が約０.１ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で存在する、実施態様１～５の何れかの医薬組成物。
【０２３２】

実施態様１０．リン脂質粒子が約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で存在する、実施態様１～９の何れかの医薬組成物。

【０２３３】

実施態様１１．有孔微細構造が１,２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン(ＤＳＰＣ)を含むおよび塩化カルシウム、実施態様１～１０の何れかの医薬組成物。

【０２３４】

実施態様１２．リン脂質粒子が約０．２μｍ～約５０μｍ、約０．５μｍ～約１５μｍ、約１．５μｍ～約１０μｍおよび約２μｍ～約５μｍから選択される体積中央光学直径を示す、実施態様１～１１の何れかの医薬組成物。

【０２３５】

実施態様１３．リン脂質粒子の総質量が、

ｉ)実施態様１の複数の活性剤粒子；

ii)１種類目、２種類目、３種類目および４種類目の活性剤粒子の何れか；または

iii)１種類目、２種類目、３種類目および４種類目の活性剤粒子の何れか２個の組み合わせ

の総質量を超える、実施態様１～１２の何れかの医薬組成物。

【０２３６】

実施態様１４．第一活性剤がＬＡＭＡであり；そして第二活性剤がＬＡＢＡである、実施態様３～１３の何れかの医薬組成物。

【０２３７】

実施態様１５．第一活性剤がＬＡＭＡであり；第二活性剤がＬＡＢＡであり；そして第三活性剤がＩＣＳである、実施態様４～１３の何れかの医薬組成物。

【０２３８】

実施態様１６．第一活性剤がＬＡＭＡであり；第二活性剤がＬＡＢＡであり；第三活性剤がＩＣＳであり；そして第四活性剤が非コルチコステロイド抗炎症剤である、実施態様５～１３の何れかの医薬組成物。

【０２３９】

実施態様１７．第一活性剤がＳＡＢＡであり；そして第二活性剤がＩＣＳである、実施態様３～１３の何れかの医薬組成物。

【０２４０】

実施態様１８．第一活性剤がＬＡＢＡであり；そして第二活性剤がＩＣＳである、実施態様３～１３の何れかの医薬組成物。

【０２４１】

実施態様１９．ＬＡＭＡがグリコピロレート、デクスピロニウム、チオトロピウム、トロスピウム、アクリジニウム、ウメクリジニウムおよびダロトロピウムから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【０２４２】

実施態様２０．ＬＡＢＡがバンブテロール、クレンブテロール、フォルモテロール、サルメテロール、カルモテロール、ミルベテロール、インダカテロール、ビランテロールおよびサリゲニンまたはインドール含有およびアダマンチル由来β_2アゴニストから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【０２４３】

実施態様２１．ＳＡＢＡがビトルテロール、カルブテロール、フェノテロール、ヘキソプレナリン、イソプレナリン(イソプロテレノール)、レボサルブタモール、オルシプレナリン(メタプロテレノール)、ピルブテロール、プロカテロール、リミテロール、アルブテロール(サルブタモール)、テルブタリン、ツロブテロール、レプロテロールおよびエピネフリンから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【０２４４】
実施態様２２．ＩＣＳがベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フルニソリド、フルチカゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、プレドニゾンおよびトリアムシノロンから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２４５】
実施態様２３．非コルチコステロイド抗炎症剤がロフルミラストまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２４６】
実施態様２４．模擬使用試験(ＳＵＴ)で増強されたロバストネスを示す、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２４７】
実施態様２５．１年あたり、２５℃／６０％ＲＨで定量吸入器における約１．０％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％または０．１％未満の重量減少を示す、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２４８】
実施態様２６．
医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の噴射剤；
複数のグリコピロレート粒子；
複数のフォルモテロール粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子
を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２４９】
実施態様２７．
医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の噴射剤；
複数のグリコピロレート粒子；
複数のフォルモテロール粒子；
複数のブデソニド粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子
を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２５０】
実施態様２８．
医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の噴射剤；
複数のアルブテロール粒子；
複数のブデソニド粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子
を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２５１】
実施態様２９．
医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の噴射剤；
複数のフォルモテロール粒子；
複数のブデソニド粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子
を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２５２】
実施態様３０．
医薬グレードＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の噴射剤；
複数のグリコピロレート粒子；
複数のフォルモテロール粒子；
複数のブデソニド粒子；

複数のロフルミラスト粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子
を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２５３】
実施態様３１．グリコピロレート活性剤粒子が作動あたり約５μｇ～約５０μｇ、作動あたり約２μｇ～約２５μｇおよび作動あたり約６μｇ～約１５μｇから選択される、定量吸入器の作動あたりのグリコピロレートの送達用量を提供するのに十分な濃度で噴射剤中にある、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２５４】
実施態様３２．噴射剤におけるグリコピロレートの濃度が約０．０４ｍｇ／ｍｌ～約２．２５ｍｇ／ｍｌである、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２５５】
実施態様３３．体積でグリコピロレート活性剤粒子の少なくとも９０％が７μｍ以下の光学直径を示す、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２５６】
実施態様３４．フォルモテロール活性剤粒子が定量吸入器の作動あたり約１μｇ～約３０μｇ、約０．５μｇ～約１０μｇ、約２μｇ～５μｇ、約３μｇ～約１０μｇ、約５μｇ～約１０μｇおよび３μｇ～約３０μｇから選択されるフォルモテロールの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２５７】
実施態様３５．噴射剤におけるフォルモテロールの濃度が約０．０１ｍｇ／ｍｌ～約１ｍｇ／ｍｌ、約０．０１ｍｇ／ｍｌ～約０．５ｍｇ／ｍｌおよび約０．０３ｍｇ／ｍｌ～約０．４ｍｇ／ｍｌから選択される、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２５８】
実施態様３６．体積でフォルモテロール活性剤粒子の少なくとも９０％が５μｍ以下の光学直径を示す、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２５９】
実施態様３７．ブデソニド活性剤粒子が定量吸入器の作動あたり約５０μｇ～約４００μｇ、約２０μｇ～約６００μｇ、約３０μｇ～１００μｇ、約５０μｇ～約２００μｇおよび約１５０μｇ～約３５０μｇから選択されるブデソニドの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２６０】
実施態様３８．噴射剤におけるブデソニドの濃度が約０．１ｍｇ／ｍｌ～約２０ｍｇ／ｍｌ、約０．１ｍｇ／ｍｌ～約５ｍｇ／ｍｌおよび約０．３ｍｇ／ｍｌ～約６ｍｇ／ｍｌから選択される、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２６１】
実施態様３９．体積でブデソニド活性剤粒子の少なくとも９０％が７μｍ以下の光学直径を示す、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２６２】
実施態様４０．アルブテロール活性剤粒子が定量吸入器の作動あたり約１０μｇ～約２００μｇ、約２０μｇ～約３００μｇ、約３０μｇ～１５０μｇおよび約５０μｇ～約２００μｇから選択されるアルブテロールの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２６３】
実施態様４１．噴射剤におけるアルブテロールの濃度が約０．１ｍｇ／ｍｌ～約１０ｍｇ／ｍｌ、約０．１ｍｇ／ｍｌ～約５ｍｇ／ｍｌおよび約０．３ｍｇ／ｍｌ～約４ｍｇ／ｍｌから選択される、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２６４】
実施態様４２．体積でアルブテロール活性剤粒子の少なくとも９０％が５μｍ以下の光学直径を示す、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【０２６５】
実施態様４３．ロフルミラスト活性剤粒子が定量吸入器の作動あたり約５０μｇ～約４００μｇ、約２０μｇ～約６００μｇ、約３０μｇ～１００μｇ、約５０μｇ～約２００μｇおよび約１５０μｇ～約３５０μｇから選択されるロフルミラストの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２６６】
実施態様４４．噴射剤におけるロフルミラストの濃度が約０．１ｍｇ／ｍｌ～約２０ｍｇ／ｍｌ、約０．１ｍｇ／ｍｌ～約５ｍｇ／ｍｌおよび約０．３ｍｇ／ｍｌ～約６ｍｇ／ｍｌから選択される、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２６７】
実施態様４５．体積でロフルミラスト活性剤粒子の少なくとも９０％が５μｍ以下の光学直径を示す、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２６８】
実施態様４６．グリコピロレート粒子がグリコピロレートまたはその薬学的に許容される塩を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２６９】
実施態様４７．グリコピロレートまたはその薬学的に許容される塩が結晶および／または微粒子化形態である、実施態様４６の医薬組成物。
【０２７０】
実施態様４８．フォルモテロール粒子がフォルモテロールまたはその薬学的に許容される塩を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２７１】
実施態様４９．フォルモテロールまたはその薬学的に許容される塩が結晶および／または微粒子化形態である、実施態様４８の医薬組成物。
【０２７２】
実施態様５０．アルブテロール粒子がアルブテロールまたはその薬学的に許容される塩を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２７３】
実施態様５１．アルブテロールまたはその薬学的に許容される塩が結晶および／または微粒子化形態である、実施態様５０の医薬組成物。
【０２７４】
実施態様５２．ブデソニド粒子が結晶および／または微粒子化形態であるブデソニドを含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２７５】
実施態様５３．ロフルミラスト粒子がロフルミラストまたはその薬学的に許容される塩を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。
【０２７６】
実施態様５４．ロフルミラストまたはその薬学的に許容される塩が結晶および／または微粒子化形態である、実施態様５３の医薬組成物。
【０２７７】
実施態様５５．実施態様１～５４の何れかの医薬組成物の計量された量を分配するためのアクチュエーターを含む出口弁を伴うキャニスターを含む定量吸入器であって、キャニスターが該医薬組成物を含む、定量吸入器。
【０２７８】
実施態様５６．模擬使用試験(ＳＵＴ)で増強されたロバストネスを示す、実施態様５５の定量吸入器。
【０２７９】
実施態様５７．キャニスターが空になるまでの間、作動あたり射出重量の約１０％、９％、８％、７％、６％または５％未満の減少を示す、実施態様５５または５６の定量吸入器。

【０２８０】
実施態様５８．１年あたり、２５℃／６０％ＲＨで約１．０％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％または０．１％未満の重量減少を示す、実施態様５５～５７の何れかの定量吸入器。
【０２８１】
実施態様５９．出口弁の少なくとも１個の内部ガスケットが少なくとも一部ブロモブチル材からなる、実施態様５５～５８の何れかの定量吸入器。
【０２８２】
実施態様６０．出口弁がネックガスケットおよび少なくとも１個のシートガスケットを含み、ネックガスケットおよび／または少なくとも１個のシートガスケットがブロモブチル材からなる、実施態様５５～５９の何れかの定量吸入器。
【０２８３】
実施態様６１．医薬製剤についての送達用量均一性(ＤＤＵ)が、キャニスターが空になるまでの間、±２０％またはそれより良好なＤＤＵ、±１５％またはそれより良好なＤＤＵおよび±１０％またはそれより良好なＤＤＵから選択される、実施態様５５～６０の何れかの定量吸入器。
【０２８４】
実施態様６２．初期微粒子画分で医薬組成物を分配し、定量吸入器から分配される初期微粒子画分が、キャニスターが空になるまでの間、定量吸入器からの微粒子画分送達が初期微粒子画分の８５％以内に維持されるように、実質的に維持される、実施態様５５～６１の何れかの定量吸入器。
【０２８５】
実施態様６３．定量吸入器からの微粒子画分送達が初期微粒子画分の９５％以内で維持される、実施態様６２の定量吸入器。
【０２８６】
実施態様６４．患者における肺疾患または障害を処置する方法であって、実施態様１～５４の何れかの医薬組成物を定量吸入器の作動により患者に投与することを含み、ここで、該定量吸入器が該医薬組成物を含む、方法。
【０２８７】
実施態様６５．肺疾患または障害が喘息、慢性閉塞性肺疾患(ＣＯＰＤ)、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、肺血管収縮、炎症、アレルギー、呼吸障害、呼吸器窮迫症候群、肺高血圧、嚢胞性線維症に付随する肺炎症および嚢胞性線維症に付随する肺閉塞の少なくとも１個から選択される、実施態様６４の方法。
【０２８８】
実施態様６６．肺疾患または障害が喘息またはＣＯＰＤである、実施態様６４または６５の方法。
【０２８９】
実施態様６７．定量吸入器が実施態様５４～６３の何れかに記載されている、実施態様６４～６６の何れかの方法。
【０２９０】
実施態様６８．肺疾患または障害の処置用医薬の製造において使用するための、実施態様１～５４の何れかの医薬組成物。
【０２９１】
実施態様６９．肺疾患または障害の処置において使用するための、実施態様１～５４の何れかの医薬組成物。
【０２９２】
実施態様７０．対照医薬組成物の活性剤の１以上のC_{max}、AUC_{inf}またはAUC_{last}の約８０％～約１２５％である、活性剤のC_{max}、AUC_{inf}またはAUC_{last}の何れか１以上を示す、実施態様１～５４の何れかの医薬組成物。
【０２９３】

実施態様７１．医薬組成物が対照医薬組成物の活性剤の１以上のＣmax、ＡＵＣinfまたはＡＵＣlastの約８０％～約１２５％である、活性剤のＣmax、ＡＵＣinfまたはＡＵＣlastの何れか１以上を示す、実施態様５５～６３の何れかの定量吸入器。

【０２９４】

実施態様７２．医薬組成物が対照医薬組成物の活性剤の１以上のＣmax、ＡＵＣinfまたはＡＵＣlastの約８０％～約１２５％である、活性剤のＣmax、ＡＵＣinfまたはＡＵＣlastの何れか１以上を示す、実施態様６４～６７の何れかの方法。

【０２９５】

ここに含まれる具体例は、説明の目的のみであり、本発明を限定するとして解釈されてはならない。さらに、ここに開示する組成物、系および方法は、そのある実施態様に関連して記載されており、多くの詳細を説明の目的で示しているが、本発明はさらなる実施態様が可能であり、ここに記載する特定の詳細は、本発明の原則から逸脱することなく変え得ることは当業者には認識される。次の実施例で使用するあらゆる活性剤および試薬は、市販されているか、ここに提供される教示を利用して、当業者により標準的文献法により製造できる。ここに引用される全刊行物、特許および特許出願の内容全体を、引用により本明細書に包含させる。

【実施例】

【０２９６】

実施例１

懸濁粒子を、ＤＳＰＣ(１,２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン)により安定化したＰＦＯＢ(ペルフルオロオクチルブロマイド)および水のエマルジョンの噴霧乾燥により製造した。製造法の詳細は、引用によりその内容を全体として本明細書に包含させるＷＯ２０１０／１３８８６２、ＷＯ２０１０／１３８８６８およびＷＯ２０１０／１３８８８４に見ることができる。懸濁粒子の粒子径分布をレーザー回折により決定した。懸濁粒子の５０体積％は２.９μｍより小さく、分布の幾何標準偏差は１.８であった。

【０２９７】

グリコピロレート(ピロリジニウム、３－((シクロペンチルヒドロキシフェニルアセチル)オキシ)－１,１－ジメチル－、ブロマイド)から形成される活性剤粒子を、ジェットミルを使用する微粉化により形成した。微粒子化グリコピロレート(ＧＰ)の粒子径分布をレーザー回折により決定した。微粒子の５０体積％が２.１μｍより小さい光学直径を示し、９０体積％が５μｍより小さかった。

【０２９８】

フォルモテロールフマル酸塩、(±)－２－ヒドロキシ－５－[(１Ｒ)－１－ヒドロキシ－２－[[(１Ｒ)－２－(４－メトキシフェニル)－１－メチルエチル]－アミノ]エチル]ホルムアニリドフマラート、別名(±)－２’－ヒドロキシ－５－[(Ｒ)－１－ヒドロキシ－２－[[Ｒ)－ｐ－メトキシ－α－メチルフェネチル]－アミン]エチル]ホルムアニリドフマラート二水和物は、製造業者(Inke)により微粉化されて受領し、活性剤粒子として使用した。微粒子化フォルモテロールフマル酸塩(ＦＦ)の粒子径分布をレーザー回折により決定した。微粒子の５０体積％は１.６μｍより小さい光学直径を示し、９０体積％は３.９μｍより小さい光学直径を示した。

【０２９９】

ブデソニド、１６,１７－(ブチリデンビス(オキシ))－１１,２１－ジヒドロキシ－(１１－β,１６－α)－プレグナ－１,４－ジエン－３,２０－ジオンから形成される活性剤粒子を、ジェットミルを使用するブデソニドの微粉化により形成した。ブデソニド(ＢＤ)の粒子径分布をレーザー回折により決定した。微粒子の５０体積％は１.９μｍより小さい光学直径を示し、９０体積％は４.３μｍより小さい光学直径を示した。

【０３００】

アルブテロールから形成される活性剤粒子を、ジェットミルを使用する硫酸アルブテロールの微粉化により形成した。硫酸アルブテロール(ＡＳ)の粒子径分布をレーザー回折に

より決定した。微粒子の５０体積％は１.５μｍより小さい光学直径を示し、９０体積％は３.３μｍより小さい光学直径を示した。

【０３０１】

ロフルミラストから形成される活性剤粒子を、ジェットミルを使用するロフルミラストの微粉化により形成した。ロフルミラスト(ＲＦ)の粒子径分布をレーザー回折により決定した。微粒子の５０体積％は１.０μｍより小さい光学直径を示し、９０体積％は２.４μｍより小さい光学直径を示した。

【０３０２】

定量吸入器を、まず、添加容器(ＡＶ)に適切な量の懸濁粒子および活性剤粒子を言分配し、適切な量のＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)(１,３,３,３－テトラフルオロプロペン)噴射剤を添加することにより調製した。混合物を、粉末の湿潤を促進するため撹拌し、次いで、加圧用機に移し、そこで懸濁液を混合する。５０μＬ計量チャンバー(BK357, Bespak, King's Lynn, UK)からなるバルブをフッ素化エチレンポリマー(ＦＥＰ)被覆アルミニウム缶(Presspart, Blackburn, UK)に圧着し、次いで、バルブを通して圧力を充填する。キャニスターを、０.３２ｍｍオリフィス(# 10024269, Bespak, King's Lynn, UK)を備えたポリプロピレンアクチュエーターに適合させた。

【０３０３】

実施例２

グリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロール活性剤粒子を含む三重共懸濁液組成物を含む定量吸入器を調製し、各タイプの活性剤粒子は微粒子化、結晶ＡＰＩ物質として提供された。活性剤粒子を、リン脂質粒子存在下または非存在下、ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁させた。リン脂質粒子含有製剤において、図７に示すとおり、３タイプの活性剤粒子は均一沈着分布を示した。リン脂質粒子不含製剤において、３タイプの活性剤粒子は個々の沈着分布を示した。

【０３０４】

実施例３

グリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロール活性剤粒子を含む三重共懸濁液組成物を含む定量吸入器を調製し、各タイプの活性剤粒子は微粒子化、結晶ＡＰＩ物質として提供された。活性剤粒子を、リン脂質粒子非存在下、ＨＦＡ－１３４噴射剤またはＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁した。各製剤におけるブデソニドの沈着分布を、０％および５０％相対湿度で試験した。ＨＦＡ－１３４噴射剤製剤は、沈着分布に対してＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤より大きな相対湿度の影響を示した。

【０３０５】

実施例４

ブデソニドおよびフォルモテロール活性剤粒子を含む二重共懸濁液組成物を含む定量吸入器を調製し、各タイプの活性剤粒子は微粒子化、結晶ＡＰＩ物質として提供された。活性剤粒子を、リン脂質粒子存在下または非存在下、ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁させた。図１５に示すとおり、２タイプの活性剤粒子および懸濁粒子は、均一沈着分布を示した。表６は、ＮＧＩ(次世代インパクター)により特徴づけられるＦＰＦ(微粒子画分)、ＦＰＤ(微粒子用量)、ＭＭＡＤ(質量中央空気力学的直径)および喉沈着を提供する。図１６および１７に示すとおり、ブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩は、それぞれ、ＨＦＡ－１３４ａにおけるとおり、ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)でＮＧＩにより類似のａＰＳＤ(空気力学的粒子径分布)をもたらした。表７は、ＮＧＩ(次世代インパクター)により特徴づけられるＦＰＦ(微粒子画分)、ＦＰＤ(微粒子用量)、ＭＭＡＤ(質量中央空気力学的直径)および喉沈着を提供する。図１８、１９および２０に示すとおり、ＤＳＰＣとして表したブデソニド、フォルモテロールフマル酸塩および懸濁粒子のａＰＳＤは、それぞれ、バルブ閉で貯蔵し、２５℃／６０％ＲＨで保護したとき、１２カ月間安定であった。表８は、ＮＧＩ(次世代インパクター)により特徴づけられるＦＰＦ(微粒子画分)、ＦＰＤ(微粒子用量)、ＭＭＡＤ(質量中央空気力学的直径)および喉沈着を提供する。図２１に示すとおり、ブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩は、％ＬＣ(ラベル表

記のパーセント)で表して一巻した送達用量を示し、バルブ閉で貯蔵し、２５℃／６０％ＲＨで保護したとき、１２カ月間安定であった。

【０３０６】

【表９】

表６．ＢＦＦ－１２３４ｚｅのＢＤ、ＦＦおよびＤＳＰＣ微粒子画分(ＦＰＦ)、微粒子用量(ＦＰＤ)、質量中央空気力学的直径(ＭＭＡＤ)および喉沈着

活性	ＦＰＦ、＜6.4μm(%)	ＦＰＤ、＜6.4μm(μg／作動)	ＭＭＡＤ(μm)	喉沈着(%)
ＢＤ	５０	７９.３	３.８７	３５.４
ＦＦ	５１	２.４	３.７３	３４.８
ＤＳＰＣ	５０	１３１.７	３.６４	３６.３

【０３０７】

【表１０】

表７．ＮＧＩにより特徴づけられるＢＦＦ－１２３４ｚｅおよびＢＦＦ－１３４ａ製剤のＢＤおよびＦＦ微粒子画分(ＦＰＦ)、微粒子用量(ＦＰＤ)、質量中央空気力学的直径(ＭＭＡＤ)および喉沈着

活性	製剤	ＦＰＦ、＜6.4μm(%)	ＦＰＤ、＜6.4μm(μg／作動)	ＭＭＡＤ(μm)	喉沈着(%)
ＢＤ	ＢＦＦ－１３４ａ	５２	８１.８	３.５４	６６.７
	ＢＦＦ－１２３４ｚｅ	５０	７９.３	３.８７	６５.６
ＦＦ	ＢＦＦ－１３４ａ	５３	２.５	３.３８	２.０
	ＢＦＦ－１２３４ｚｅ	５１	２.４	３.７３	１.９

【０３０８】

【表１１】

表８．ＢＦＦ－１２３４ｚｅのＢＤ、ＦＦおよびＤＳＰＣ微粒子画分(ＦＰＦ)、微粒子用量(ＦＰＤ)、質量中央空気力学的直径(ＭＭＡＤ)および喉沈着安定性データ

活性	貯蔵	ＦＰＦ、＜６.４μｍ(%)	ＦＰＤ、＜６.４μｍ(μｇ／作動)	ＭＭＡＤ(μｍ)	喉沈着(%)
ＢＤ	初期	５０	７９.３	３.８７	６５.６
	６カ月 ２５℃／６０％ＲＨ	５２	７０.５	３.７２	５５.１
	１２カ月 ２５℃／６０％ＲＨ	５３	８６.８	３.５８	６４.４
ＦＦ	初期	５１	２.４	３.７３	１.９
	６カ月 ２５℃／６０％ＲＨ	５４	２.１	３.５３	１.５
	１２カ月 ２５℃／６０％ＲＨ	５６	２.６	３.３６	１.８
ＤＳＰＣ	初期	５０	１３１.７	３.６４	１０７.３
	６カ月 ２５℃／６０％ＲＨ	５５	１２２.１	３.４７	７９.０
	１２カ月 ２５℃／６０％ＲＨ	５７	１５０.９	３.３３	６４.３

【０３０９】

リン脂質粒子不含製剤において、２タイプの活性剤粒子は個々の沈着分布を示し、一方、リン脂質粒子含有製剤において、２タイプの活性剤粒子は均一沈着分布を示した。

【０３１０】

実施例５

ブデソニドおよびアルブテロール活性剤粒子を含む二重共懸濁液組成物を含む定量吸入器を調製しており、各タイプの活性剤粒子は微粒子化、結晶ＡＰＩ物質として提供された。活性剤粒子を、リン脂質粒子存在下または非存在下、ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁させた。図２２に示すとおり、２タイプの活性剤粒子および懸濁粒子は、均一沈着分布を示した。表９は、ＮＧＩ(次世代インパクター)により特徴づけられるＦＰＦ(微粒子画分)、ＦＰＤ(微粒子用量)、ＭＭＡＤ(質量中央空気力学的直径)および喉沈着を提供する。図２３および２４に示すとおり、ブデソニドおよびアルブテロールは、それぞれ、ＨＦＡ－１３４ａにおけるとおり、ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)でＮＧＩにより類似のａＰＳＤ(空気力学的粒子径分布)をもたらした。表１０は、ＮＧＩ(次世代インパクター)により特徴づけられるＦＰＦ(微粒子画分)、ＦＰＤ(微粒子用量)、ＭＭＡＤ(質量中央空気力学的直径)および喉沈着を提供する。図２５および２６に示すとおり、ブデソニドおよびアルブテロールのａＰＳＤは、バルブ閉で貯蔵し、２５℃／６０％ＲＨで保護したとき、１２カ月間安定であった。表１１は、ＮＧＩ(次世代インパクター)により特徴づけられる

ＦＰＦ(微粒子画分)、ＦＰＤ(微粒子用量)、ＭＭＡＤ(質量中央空気力学的直径)および喉沈着を提供する。図２７に示すとおり、ブデソニドおよびアルブテロールは、％ＬＣ(ラベル表記のパーセント)で表して一巻した送達用量を示し、バルブ閉で貯蔵し、２５℃／６０％ＲＨで保護したとき、１２カ月間安定であった。

【０３１１】

【表１２】

表９．ＢＤＡ－１２３４ｚｅのＢＤ、ＡＢおよびＤＳＰＣ微粒子画分(ＦＰＦ)、微粒子用量(ＦＰＤ)、質量中央空気力学的直径(MMAD)および喉沈着

活性	ＦＰＦ、＜6.4μm(%)	ＦＰＤ、＜6.4μm(μg／作動)	MMAD(μm)	喉沈着(%)
ＡＢ	４８	４２.５	３.６７	３６.５
ＢＤ	４３	３５.３	４.１８	３７.８
ＤＳＰＣ	４６	８０.０	３.８９	７７.４

【０３１２】

【表１３】

表１０．ＮＧＩにより特徴づけられる、ＢＤＡ－１２３４ｚｅおよびＢＤＡ－１３４ａ製剤のＢＤおよびＡＢ微粒子画分(ＦＰＦ)、微粒子用量(ＦＰＤ)、質量中央空気力学的直径(MMAD)および喉沈着

活性	製剤	ＦＰＦ、＜6.4μm(%)	ＦＰＤ、＜6.4μm(μg／作動)	MMAD(μm)	喉沈着(%)
ＢＤ	ＢＤＡ－１３４ａ	４２	３３.０	４.００	３８.２
	ＢＤＡ－１２３４ｚｅ	４３	３５.３	４.１８	３７.８
ＡＢ	ＢＤＡ－１３４ａ	４５	３８.４	３.６４	３８.６
	ＢＤＡ－１２３４ｚｅ	４８	４２.５	３.６７	３６.５

【０３１３】

【表１４】

表１１．ＢＤＡ－１２３４ｚｅのＢＤおよびＡＢ微粒子画分(ＦＰＦ)、微粒子用量(ＦＰＤ)、質量中央空気力学的直径(ＭＭＡＤ)および喉沈着安定性データ

活性	貯蔵	ＦＰＦ、＜６.４μｍ(%)	ＦＰＤ、＜６.４μｍ(μｇ／作動)	ＭＭＡＤ(μｍ)	喉沈着(%)
ＢＤ	初期	４３	３５.３	４.１８	３７.８
	６カ月 ２５℃／６０%ＲＨ	４１	３５.１	４.１７	４１.５
	１２カ月 ２５℃／６０%ＲＨ	４０	３３.８	４.３９	３９.９
ＡＢ	初期	４８	４２.５	３.６７	３６.５
	６カ月 ２５℃／６０%ＲＨ	４５	４２.３	３.７０	４１.５
	１２カ月 ２５℃／６０%ＲＨ	４３	３９.１	４.０１	３９.８

【０３１４】

リン脂質粒子不含製剤において、２タイプの活性剤粒子は個々の沈着分布を示し、一方、リン脂質粒子含有製剤において、２タイプの活性剤粒子は均一沈着分布を示した。

【０３１５】

実施例６

グリコピロレートおよびフォルモテロール活性剤粒子を含む二重共懸濁液組成物を含む定量吸入器を調製しており、各タイプの活性剤粒子は微粒子化、結晶ＡＰＩ物質として提供された。活性剤粒子を、リン脂質粒子存在下または非存在下、ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁させた。図２８に示すとおり、２タイプの活性剤粒子および懸濁粒子は、リン脂質粒子含有製剤において均一沈着分布を示した。

【０３１６】

実施例７

グリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロール活性剤粒子を含む三重共懸濁液組成物を含む定量吸入器を調製し、各タイプの活性剤粒子は微粒子化、結晶ＡＰＩ物質として提供された。活性剤粒子をＨＦＡ－１３４ａまたはＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁し、リン脂質粒子存在下または非存在下製剤化した。

【０３１７】

フォルモテロール活性剤粒子の沈着分布を、０%～１００%の範囲の数種の異なる環境湿度(ＲＨ)レベルで試験した。リン脂質粒子不含製剤のフォルモテロール活性剤粒子は、ＨＦＡ－１３４ａと比較して、ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)で喉およびステージ３沈着の増加を示した。しかしながら、リン脂質粒子を含む製剤ではこの差は観察されず、ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)(図８、下部パネル)およびＨＦＡ－１３４ａ(図８、上部パネル)で類似のフォルモテロール沈着分布を示した。

【０３１８】

ブデソニド活性剤粒子の沈着分布を、０%～１００%の範囲の数種の異なる環境湿度(ＲＨ)レベルで試験した。リン脂質粒子不含ＨＦＡ－１３４ａ製剤におけるブデソニド沈着分布は、リン脂質粒子不含ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)製剤より、ＲＨレベルに感受性であった。リン脂質粒子存在下、ＨＦＡ－１３４ａおよびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)製剤両

者は、リン脂質粒子不含製剤と比較してＲＨにより感受性であり、両製剤ともＲＨレベルに基づき沈着分布の類似の変化を示した(図９)。

【０３１９】

グリコピロレート活性剤粒子の沈着分布を、０％～１００％の範囲の数種の異なる環境湿度(ＲＨ)レベルで試験した。リン脂質粒子存在下、ＨＦＡ－１３４ａおよびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)製剤両者は、リン脂質粒子不含製剤と比較してＲＨにより感受性であり、両製剤ともＲＨレベルに基づき沈着分布の類似の変化を示した。

【０３２０】

実施例８

ブデソニド、フォルモテロールまたはグリコピロレート活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むＭＤＩの作動時の送達用量に存在する微粒子画分(ＦＰＦ)を、期間を種々に変えて、種々の温度および相対湿度条件下、ＭＤＩの貯蔵後に測定した(図１０Ａ、１０Ｂ、１０Ｃ)。

【０３２１】

ブデソニドおよびリン脂質粒子を含むＭＤＩの作動時の送達用量に存在する微粒子画分(ＦＰＭ)を、期間を種々に変えて、種々の温度および相対湿度条件下、ＭＤＩの貯蔵後に測定した(図１１Ａ、１１Ｂ、１１Ｃ)。

【０３２２】

実施例９

活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むＭＤＩキャニスターにおけるブデソニド(図１２Ａ、１２Ｂ、１２Ｃ)およびグリコピロレート(図１３Ａ、１３Ｂ、１３Ｃ)活性剤粒子の分解を、期間を種々に変えて、種々の温度および相対湿度条件下、ＭＤＩの貯蔵後に測定した。

【０３２３】

実施例１０

ブデソニド活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むＭＤＩの作動時の送達用量均一性を、期間を種々に変えて、種々の温度および相対湿度条件下、ＭＤＩの貯蔵後に測定した(図１４Ａ、１４Ｂ、１４Ｃ)。

【０３２４】

実施例１１

グリコピロレート、ブデソニド、フォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子を含む四重共懸濁液組成物を含む定量吸入器を調製しており、各タイプの活性剤粒子は微粒子化、結晶ＡＰＩ物質として提供された。活性剤粒子をＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤に懸濁し、リン脂質粒子と製剤化した。各タイプの活性剤粒子の沈着分布を、新たに調製したＭＤＩ、２５℃および７５％相対湿度で３カ月間貯蔵後および４０℃および７５％相対湿度で３カ月間貯蔵後に試験した。四重製剤は、各４タイプの活性剤粒子について一貫したエアロゾル分布を示し、この分布は試験した温度および相対湿度レベルで３カ月間の貯蔵後も一貫する。

【０３２５】

実施例１２

健常対象で、ＢＧＦ　ＭＤＩ　ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)およびＢＧＦ　ＭＤＩ　ＨＦＣ－１５２ａの相対的バイオアベイラビリティをＢＧＦ　ＭＤＩ　ＨＦＡ－１３４ａと比較して評価するために、無作為化、一重盲検式、３期間、３処置、単回投与、クロスオーバー試験を実施した。

【０３２６】

治験医薬品は、(１)ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)噴射剤と製剤化したブデソニド／グリコピロニウム／フォルモテロール(ＢＧＦ)定量吸入器(ＭＤＩ)の試験品および(２)ＨＦＡ－１３４噴射剤と製剤化したブデソニド／グリコピロニウム／フォルモテロール(ＢＧＦ)定量吸入器(ＭＤＩ)の対照品を含む。試験する適応症は慢性閉塞性肺疾患(ＣＯＰＤ)であり、開発相はフェーズ１である。

【０３２７】
試験目標：
一次目標：
３種の異なる噴射剤を用いて、ブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロール(ＢＧＦ)定量吸入器(ＭＤＩ)として投与したときの、ブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールの固定用量組み合わせ(ＦＤＣ)について試験製剤と対照製剤間の相対的バイオアベイラビリティを評価するため。
【０３２８】
二次目標：
３種の異なる噴射剤製剤として投与したときの、ＢＧＦの薬物動態(ＰＫ)パラメータを決定するため。健常対象における３つの異なる噴射剤製剤を単回投与で投与したときの、ＢＧＦの組み合わせの安全性および忍容性を評価するため。
【０３２９】
試験設計：
この試験は、無作為化、一重盲検式、３期間、３処置、単回投与、一施設、クロスオーバー試験であった。試験は、ヒドロフルオロオレフィン(ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)) － 処置Ａ(試験)、ハイドロフルオロカーボン(ＨＦＣ－１５２ａ) － 処置Ｂ(試験)およびヒドロフルオロアルカン(ＨＦＡ－１３４ａ) － 処置Ｃ(対照)の３種の異なる噴射剤と製剤化したＢＧＦ ＭＤＩのＰＫ性質の評価を含んだ。
【０３３０】
試験は次のものからなる：
・スクリーニング期間：最初の投与前最大２８日間。
・各最大３日間の３処置期間：対象は、処置期間１のＢＧＦ ＭＤＩの最初の投薬前日(－１日目)の朝から全処置およびウォッシュアウト期間をとおし、処置期間３の２日目の退院まで入院した。
・フォローアップ：ＢＧＦ ＭＤＩの最後の投与後３～７日以内。各投与間に３～７日間のウォッシュアウト期間があった。各対象は、少なくとも８時間の一夜絶食後、ＢＧＦ ＭＤＩ(単回ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)[処置Ａ]；単回ＨＦＣ－１５２ａ[処置Ｂ]および単回ＨＦＡ－１３４ａ[処置Ｃ])の３単回投与を受けた。
【０３３１】
主要編入基準：
挿管または静脈穿刺に適する静脈がある、１８～６０歳の健常、非喫煙男性対象。対象は、肥満度指数(ＢＭＩ)１８～３０kg／m^2(両端を含む)であり、体重は少なくとも５０kgかつ１００kgを超えてはならない(両端を含む)。対象は、スクリーニング来院時の年齢、身長および民族に関する１秒間努力呼気容量(ＦＥＶ１)の予測値の≧８０％を有しなければならない。
【０３３２】
治験医薬品：
処置Ａ(試験)：作動あたり１６０／７.２／４.８μgの強度／濃度のＢＧＦ ＭＤＩ ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)。
処置Ｂ(試験)：作動あたり１６０／７.２／４.８μgの強度／濃度のＢＧＦ ＭＤＩ ＨＦＣ－１５２ａ。
処置Ｃ(対照)：作動あたり１６０／７.２／４.８μgの強度／濃度のＢＧＦ ＭＤＩ ＨＦＡ－１３４ａ。
【０３３３】
試験期間：
各対象は最大５３日間試験に参加すべきであった。
【０３３４】
処置コンプライアンス：
投薬は、ロサンジェルスのParexel Early Phase Clinical Unitで実施した。全治

験医薬品(ＩＭＰ)の投与を、Parexelの電子原データ収集および情報管理システム(CLINBASE™)に記録した。コンプライアンスを、ＩＭＰ投与の直接監督および立ち合いにより確認した。

【０３３５】

評価基準：

薬物動態パラメータ：

・一次ＰＫパラメータ：試験および対照処置のC_{max}、AUC_{inf}およびAUC_{last}。

・二次ＰＫパラメータ：t_{max}、$t1/2\lambda z$、ＭＲＴ、λz、ＣＬ／Ｆ、Ｖｚ／Ｆ、TRC_{max}、$TRAUC_{inf}$および$TRAUC_{last}$。

【０３３６】

安全性変数：

・有害事象(ＡＥ)／重度有害事象(ＳＡＥ)。

・バイタルサイン(収縮期および拡張期血圧、脈拍数、体温、酸素飽和度および呼吸数)。

・１２誘導安全性およびデジタル心電図(ＥＣＧ)および心電図テレメトリー

・身体検査。

・臨床検査評価(血液学、臨床化学および尿検査)

・肺活量測定。

・味覚評価。

【０３３７】

統計学的方法：

サンプルサイズ決定：

これは、ＢＧＦ　ＭＤＩの２種の試験製剤を、慣用の製剤と比較して相対的バイオアベイラビリティを決定するパイロットＰＫ試験であった。それ故に、サンプルサイズ計算は実施しなかった。

【０３３８】

４８名の健常対象(対象数は最初の２３名の対象が関与する投薬逸脱による対象の置き換えのためのプロトコール補正２に従い、２４名から４８名に増加した)を、処置機関の最後に、少なくとも２０名の対象が確実に評価可能となるために、ＡＢＣ、ＢＣＡ、ＣＡＢ、ＡＣＢ、ＢＡＣおよびＣＢＡの３期間および３処置の６シーケンス・ウィリアムズ設計に無作為化したと予測された。

【０３３９】

対象は、ＰＫプロファイルが評価可能であるならば、すなわち、(１)活性剤処置を受けた、(２)プロトコール参入または除外基準に顕著に逸脱せずまたはプロトコールからの顕著な逸脱はなかったおよび(３)ＰＫ分析、提示および薬物動態データ解析に影響し得る利用できないまたは不完全なデータがないならば、評価可能とみなした：

特に断らない限り、ＰＫ解析セットについて、全ＰＫ濃度、パラメータ概要および統計解析が提供された。安全性解析セットについて、ＰＫ濃度およびパラメーター一覧が提供され、全ての報告可能な個々のＰＫ結果が含まれた。ＰＫ解析セットに含まれないまたは記述的概要表、図および／または推論的統計解析から除外したあらゆる対象の個々のＰＫ濃度およびパラメータデータは、一覧に含め、適切な脚注によりフラグを付けた。

【０３４０】

試験処置、処置ＡおよびＢ(それぞれＢＧＦ　ＭＤＩ　ＨＦＯおよびＢＧＦ　ＭＤＩ　ＨＦＣ)を、各検体について、対照処置、処置Ｃ(ＢＧＦ　ＭＤＩ　ＨＦＡ)と別々に比較した。統計解析を、応答変数としてC_{max}、AUC_{inf}およびAUC_{last}、固定効果として処置のシーケンスおよび期間、そして無作為効果としてシーケンス内で入れ子の対象を使用して、線形混合効果分散分析モデルを使用して実施した。対数スケールから逆変換し、C_{max}、AUC_{inf}およびAUC_{last}の対象内変動係数信頼区間(ＣＩ)(２側９５％)と共に幾何平均を推定し、提示した。さらに、ＣＩ(２側９０％)と共に幾何平均の比を推定し、提示した。

【０３４１】
さらに、各検体について試験処置と対照処置の間の未変換t_{max}の中央偏差および各検体について中央偏差の対応する９０％ＣＩを、ノンパラメトリックホッジス・レーマン法を使用して、計算した。
【０３４２】
安全性および適格性データの提示および解析：
安全性データ(予定されたおよび予定外)をデータ一覧に示した。連続変数を、処置による記述統計学(ｎ、平均、標準偏差[ＳＤ]、最小、中央、最大)を使用して、要約した。カテゴリー変数を、適用可能であれば、処置による頻度表(頻度および割合)で要約した。安全性変数の解析は、安全性解析セットに基づいた。
【０３４３】
有害事象を、医薬規制用語集(ＭｅｄＤＲＡ)語彙集を使用する基本語(ＰＴ)および器官別大分類(ＳＯＣ)により要約した。さらに、中断に至ったＳＡＥおよびＡＥの一覧を作成し、中断に至った何らかのＡＥ、ＳＡＥ、ＡＥを有した対象数およびＡＥを重症度強度と共に要約した。投薬前に生じた有害事象は、別途報告した。
【０３４４】
バイタルサイン、臨床検査、デジタルＥＣＧおよび１２誘導安全性ＥＣＧ(一覧のみ)、テレメトリー(一覧のみ)および肺活量測定のデータの表および一覧を示した。味覚評価結果は、別途一覧のみにのみ示した。ベースライン評価と比較して、何らかの新規なまたは悪化した臨床的に関連する異常な身体検査所見をＡＥとして報告した。データを、各予定された評価時の観察値として、ベースラインが規定されているとき、ベースラインからの対応する変化と共に要約した。臨床検査データは、安全審査委員会(ＳＲＣ)会議のために臨床検査から提供された単位および治験総括報告書(ＣＳＲ)における国際単位系(ＳＩ)で報告した。
【０３４５】
安全性臨床検査評価のための範囲外値は、個々の一覧でフラグを付け、合意された標準対照範囲および／または拡張対象範囲(例えば、AstraZeneca、プログラムまたは研究室範囲)を使用して、記述的に要約した。
【０３４６】
プロトコール逸脱：
重要なプロトコール逸脱が、試験中計２６名(５５.３％)の対象で報告された：
・処置Ａ(ＨＦＯ噴射剤)について：２３名(４８.９％)の対象が、他の重要なプロトコール逸脱と共に報告された(対象は、プロトコールに概説したとおり吸入器で自己投与しなかった。看護師が投与した)。
・処置Ｂ(ＨＦＣ噴射剤)について：２３名(４８.９％)の対象が、他の重要なプロトコール逸脱と共に報告され(対象は、プロトコールに概説したとおり吸入器で自己投与しなかった。看護師が投与した)、２名(４.３％)の対象は、吸入中の問題により、予測した全量が受容されなかった。
・処置Ｃ(ＨＦ噴射剤)について：２３名(４８.９％)の対象が、他の重要なプロトコール逸脱と共に報告され(対象は、プロトコールに概説したとおり吸入器で自己投与しなかった。看護師が投与した)、１名(２.１％)の対象は、吸入中の問題により、予測した全量が受容されなかった。
【０３４７】
対象数は最初の２３名の対象が関与する投薬逸脱による対象の置き換えのためのプロトコール補正２に従い、２４名から４８名に増加した。
【０３４８】
プロトコール逸脱の報告により、２３名の対象がＰＫ解析セットから除外された。試験中、ＣＯＶＩＤ－１９に関連する重要なプロトコール逸脱は報告されなかった。
【０３４９】
薬物動態結果：

・ＢＧＦ　ＭＤＩ　ＨＦＯからのブデソニドの全身暴露はＢＧＦ　ＭＤＩ　ＨＦＡと同等であり、それぞれC_{max}、AUC_{inf}およびAUC_{last}について１１１.７％(９１.０１％、１３７.１％)、１０４.７％(９１.９５％、１１９.２％)および１０７.２％(９４.５３％、１２１.９％)のＧＭＲおよび９０％ＣＩであった。
・ＢＧＦ　ＭＤＩ　ＨＦＯからのグリコピロニウムの全身暴露はＢＧＦ　ＭＤＩ　ＨＦＡと同等であり、それぞれC_{max}およびAUC_{last}について１０８.３％(８５.５０％、１３７.３％)および１０６.１％(８６.１８％、１３０.６％)のＧＭＲおよび９０％ＣＩであった。
・ＢＧＦ　ＭＤＩ　ＨＦＯからのフォルモテロールの全身暴露はＢＧＦ　ＭＤＩ　ＨＦＡと同等であり、それぞれC_{max}、AUC_{inf}およびAUC_{last}について１０９.１％(９７.０２％、１２２.７％)、９６.００％(７０.３３％、１３１.０％)および９８.１３％(８６.４４％、１１１.４％)のＧＭＲおよび９０％ＣＩであった。

【０３５０】

安全性結果：

・この試験中、ＩＭＰの中断に至る死亡、ＳＡＥまたはＡＥの報告はなかった。
・Ｎ新規安全性シグナルは観察されず、バイタルサイン、身体検査、臨床検査結果、肺活量測定および味覚評価で臨床的に関連する傾向は観察されず、異常な臨床的に顕著な１２誘導安全性およびデジタルＥＣＧならびに心電図テレメトリー所見は報告されなかった。
・ブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールの組み合わせは、３個の異なる噴射剤製剤で単回投与として投与したとき、治験集団で許容される安全性プロファイルが示され、忍容性が良好であった。

【０３５１】

この臨床試験の観点から、ブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールの全身暴露は、対照製品、ＢＧＦ　ＭＤＩ　ＨＦＡ－１３４ａと比較して、ＢＧＦ　ＭＤＩ　ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)で同等であった。この味覚評価において、製品間の有意な差異は示されなかった。ブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールの組み合わせは、ＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)およびＨＦＡ－１３４ａ製剤で単回投与として投与したとき、治験集団で許容される安全性プロファイルが示され、忍容性が良好であった。

【０３５２】

実施例１３

図３４は、リン脂質懸濁粒子を伴うＨＦＡ－１３４ａ(製剤はＢＦＦ－１３４ａと称する)またはＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)(製剤はＢＦＦ－１２３４ｚｅと称する)噴射剤に懸濁したブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩活性剤粒子の二重固定用量組み合わせ共懸濁液を含むＭＤＩから作動させたブデソニド(ＢＤ)およびフォルモテロールフマル酸塩(ＦＦ)活性剤粒子の、総回収質量のパーセントとして表す、次世代インパクター(ＮＧＩ)により測定されるエアロゾル粒子径分布(ａＰＳＤ)を記載する。プロファイルは、両活性剤粒子について、ＨＦＡ－１３４ａおよびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)間の類似のエアロゾル分布を示した。

【０３５３】

図３５は、リン脂質懸濁粒子不含ＨＦＡ－１３４ａ(ＢＦＦ結晶－１３４ａと称する製剤)またはＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)ＢＦＦ結晶－１２３４ｚｅと称する製剤)噴射剤に懸濁したブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩活性剤粒子の三重固定用量組み合わせ共懸濁液を含むＭＤＩから作動させたブデソニド(ＢＤ)およびフォルモテロールフマル酸塩(ＦＦ)活性剤粒子の、総回収質量のパーセントとして表す、ＮＧＩにより測定されるａＰＳＤを記載する。プロファイルは、両活性剤粒子について、ＨＦＡ－１３４ａおよびＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)間の独特なエアロゾル分布を示した。

【０３５４】

表１２は、ＢＦＦ－１３４ａ、ＢＦＦ－１２３４ｚｅ、ＢＦＦ結晶－１３４ａおよびＢＦＦ結晶－１２３４ｚｅのＮＧＩデータセットから計算した、ブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩の微粒子画分、＜６.４μｍ(ＦＰＦ)、微粒子用量、＜６.４μｍ(ＦＰ

Ｄ)、質量中央空気力学的直径(ＭＭＡＤ)および喉沈着の概要を提供する。

【０３５５】

【表１５】

表１２．ＢＦＦ－１３４ａ、ＢＦＦ－１２３４ｚｅ、ＢＦＦ結晶－１３４ａおよびＢＦＦ結晶－１２３４ｚｅのＢＤおよびＦＦ微粒子画分(ＦＰＦ)、微粒子用量(ＦＰＤ)、質量中央空気力学的直径(ＭＭＡＤ)および喉沈着

製剤	活性	ＦＰＦ、＜6.4μm(%)	ＦＰＤ、＜6.4μm(μg／作動)	ＭＭＡＤ(μm)	喉沈着(%)
ＢＦＦ－１３４ａ	ＢＤ	５４	８３.３	３.４５	３３.６
	ＦＦ	５６	２.７	３.２４	３２.１
ＢＦＦ－１２３４ｚｅ	ＢＤ	５０	８２.６	３.６８	３５.２
	ＦＦ	５３	２.５	３.４７	３２.９
ＢＦＦ結晶－１３４ａ	ＢＤ	６７	１６３.４	３.０１	２４.３
	ＦＦ	５３	３.８	３.８５	３４.７
ＢＦＦ結晶－１２３４ｚｅ	ＢＤ	６２	９３.１	２.８０	２９.６
	ＦＦ	５８	２.６	３.１８	３０.１

【０３５６】

実施例１４

図３６は、リン脂質懸濁粒子含有ＨＦＡ－１３４ａ(ＢＧＦ－１３４ａと称する製剤)またはＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)(ＢＧＦ－１２３４ｚｅと称する製剤)噴射剤に懸濁したブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールフマル酸塩活性剤粒子の三重固定用量組み合わせ共懸濁液を含むＭＤＩから作動されたブデソニド(ＢＤ)、グリコピロニウム(ＧＰ)およびフォルモテロールフマル酸塩(ＦＦ)活性剤粒子の、総回収質量のパーセントとして表す、次世代インパクター(ＮＧＩ)により測定されるエアロゾル粒子径分布(ａＰＳＤ)を記載する。プロファイルは、全活性剤粒子について、ＨＦＡ－１３４ａとＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の間で類似するエアロゾル分布を示す。

【０３５７】

図３７は、リン脂質懸濁粒子不含ＨＦＡ－１３４ａ(ＢＧＦ結晶－１３４ａと称される製剤)またはＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)(ＢＧＦ結晶－１２３４ｚｅと称される製剤)噴射剤に懸濁したブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールフマル酸塩活性剤粒子の三重固定用量組み合わせ共懸濁液を含むＭＤＩから作動されるブデソニド(ＢＤ)、グリコピロニウム(ＧＰ)およびフォルモテロールフマル酸塩(ＦＦ)活性剤粒子の、総回収質量のパーセントとして表す、ＮＧＩにより測定されるａＰＳＤを記載する。プロファイルは、全活性剤粒子について、ＦＡ－１３４ａとＨＦＯ－１２３４ｚｅ(Ｅ)の間の独特なエアロゾル分布を示す。

【０３５８】

表１３は、ＢＧＦ－１３４ａ、ＢＧＦ－１２３４ｚｅ、ＢＧＦ結晶－１３４ａおよびＢＧＦ結晶－１２３４ｚｅのＮＧＩデータセットから計算した、ブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールフマル酸塩の微粒子画分、＜６.４μｍ(ＦＰＦ)、微粒子用量、＜６.４μｍ(ＦＰＤ)、質量中央空気力学的直径(ＭＭＡＤ)および喉沈着の概要を提供する。

【０３５９】

【表１６】

表１３．ＢＧＦ－１３４ａ、ＢＧＦ－１２３４ｚｅ、ＢＧＦ結晶－１３４ａおよびＢＧＦ結晶－１２３４ｚｅのＢＤ、ＧＰおよびＦＦの微粒子画分、＜６．４μｍ(ＦＰＦ)、微粒子用量、＜６．４μｍ(ＦＰＤ)、質量中央空気力学的直径(ＭＭＡＤ)および喉沈着

製剤	活性	ＦＰＦ、＜６．４μｍ(%)	ＦＰＤ、＜６．４μｍ(μｇ／作動)	ＭＭＡＤ(μｍ)	喉沈着(%)
ＢＧＦ－１３４ａ	ＢＤ	５６	９３．９	３．８３	３．３３
	ＧＰ	５９	４．５	３．６８	３．１５
	ＦＦ	５９	３．０	３．６９	３．１８
ＢＧＦ－１２３４ｚｅ	ＢＤ	５２	８２．４	３．８７	３．６１
	ＧＰ	５４	３．８	３．７０	３．５０
	ＦＦ	５４	２．６	３．７３	３．４８
ＢＧＦ結晶－１３４ａ	ＢＤ	６４	１０７．２	３．３２	２．６９
	ＧＰ	７１	５．２	３．５０	２．６１
	ＦＦ	６６	３．３	４．１０	２．９０
ＢＧＦ結晶－１２３４ｚｅ	ＢＤ	６１	１７９．２	３．３２	３．３２
	ＧＰ	７０	８．２	３．５０	３．５１
	ＦＦ	５２	４．７	４．１０	４．１０

【０３６０】

上記の種々の実施態様を組み合わせて、さらなる実施態様を提供し得る。本明細書に記載するおよび／または出願データシートに列記する米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許文献の全てを、ここで他に特定しない限り、引用により全体として本明細書に包含させる。実施態様の特徴を、必要であれば、種々の特許、出願および刊行物で用いた概念を用いるために修飾して、さらなる実施態様を提供できる。

【０３６１】

上記詳細な記載に照らして、これらおよび他の変更を実施態様になし得る。一般に、次の特許請求の範囲において、私用する用語は、明細書および特許請求の範囲に開示される具体的実施態様まで特許請求の範囲を限定すると解釈してはならず、そのような特許請求の範囲により付与される、均等物の完全な範囲と共に、全ての可能性のある実施態様を含むと解釈されるべきである。従って、特許請求の範囲は、本開示により限定されない。

【図面】

【図１】

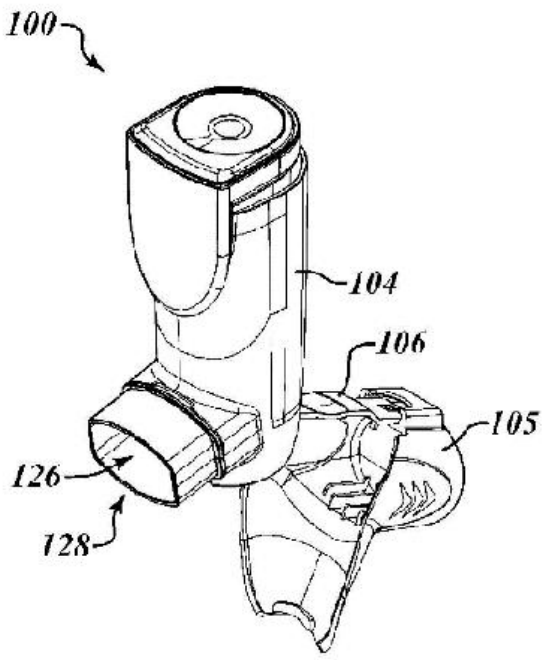


FIG.1

【図２】

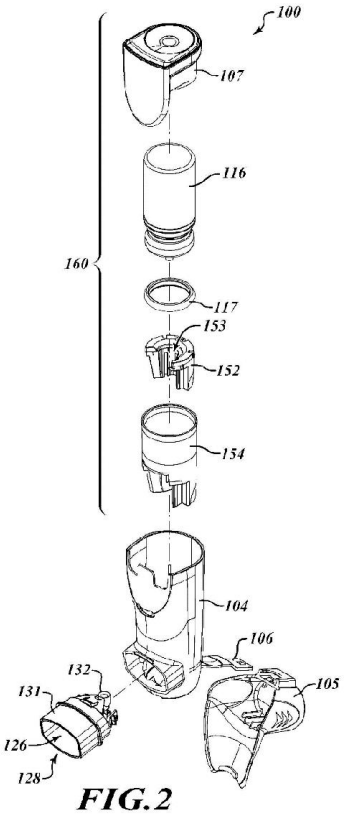


FIG.2

【図３Ａ】

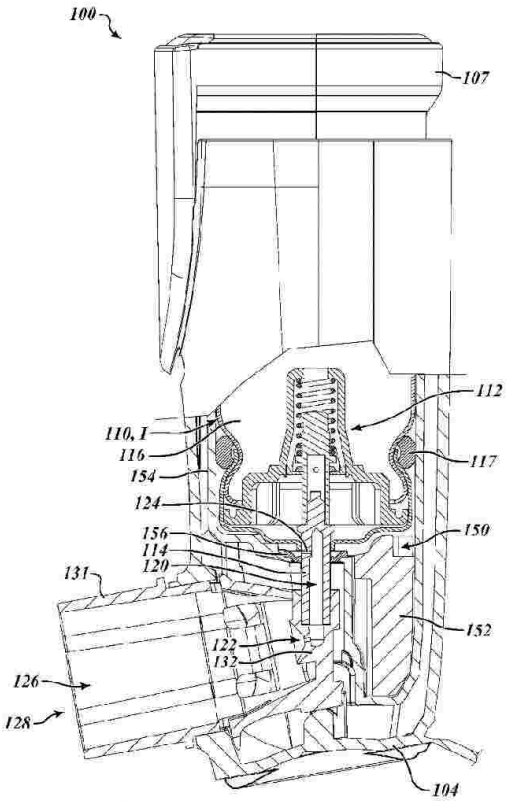


FIG.3A

【図３Ｂ】

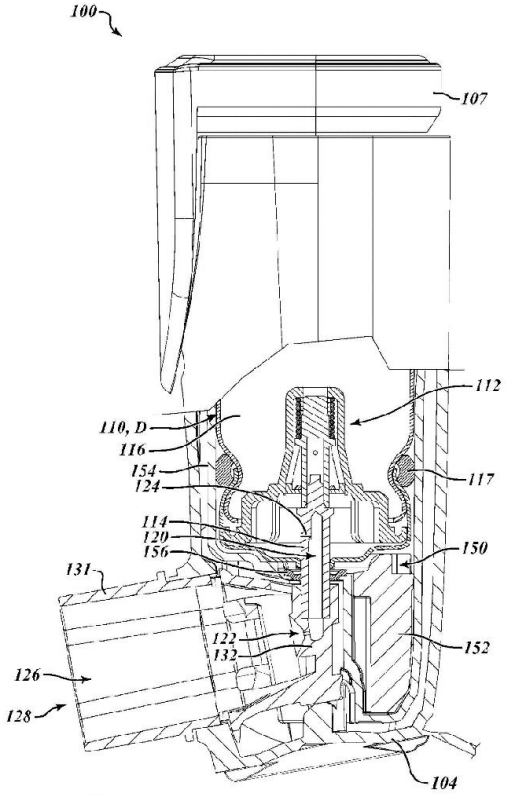


FIG.3B

【図４】

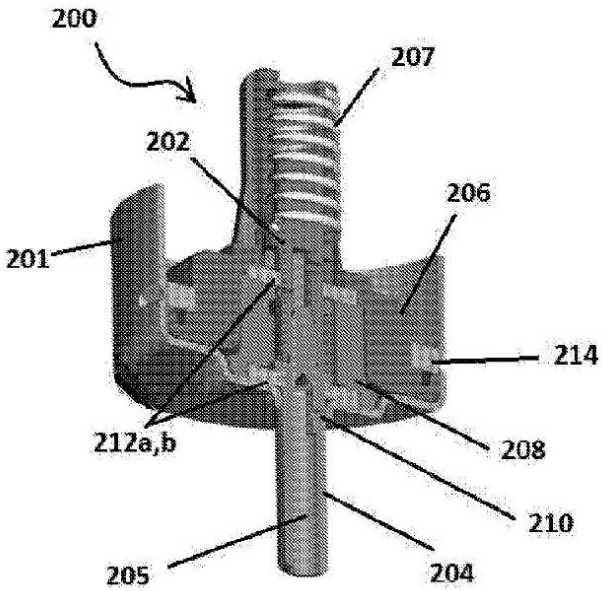


FIG. 4

【図５】

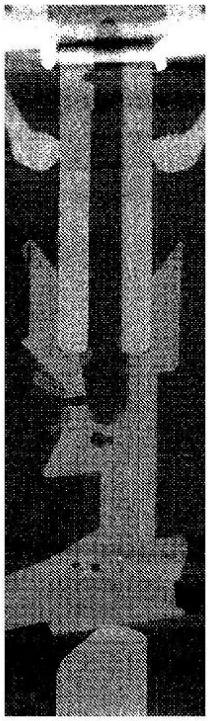


FIG. 5

【図６】

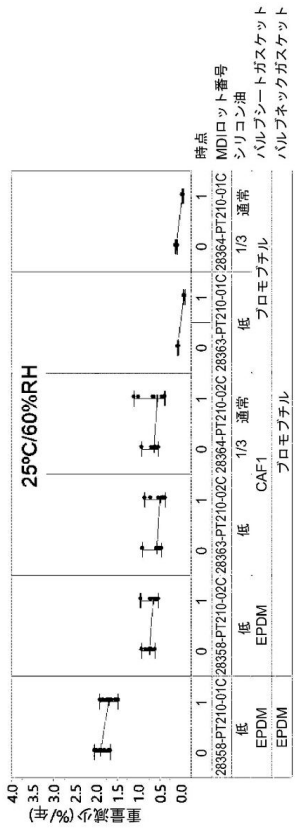


FIG. 6

【図７】

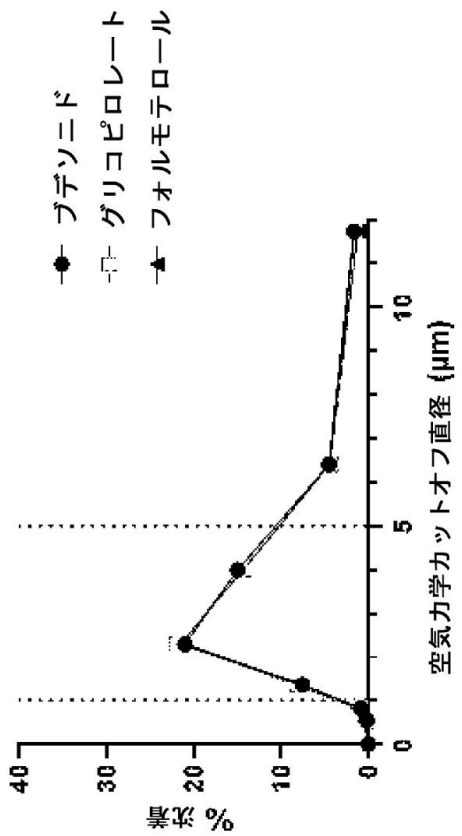


FIG.7

【図８】

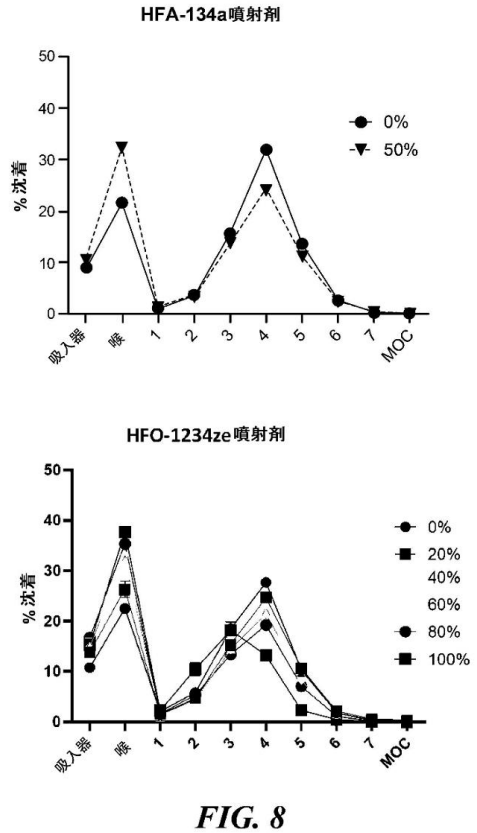


FIG. 8

【図９】

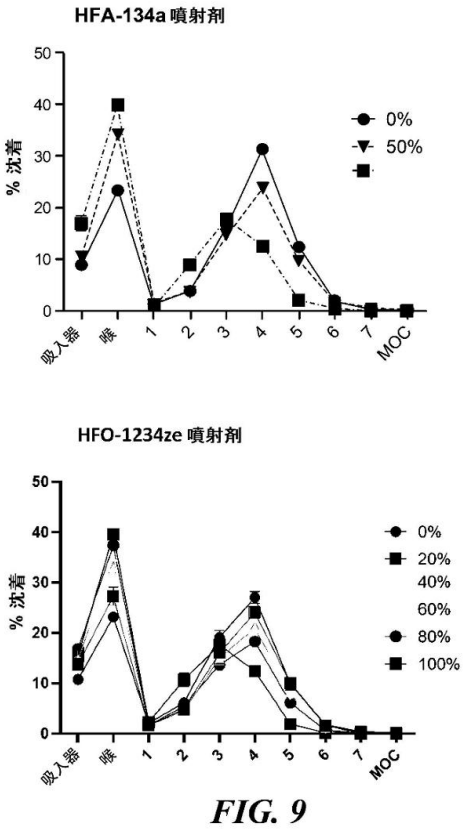


FIG. 9

【図１０Ａ】

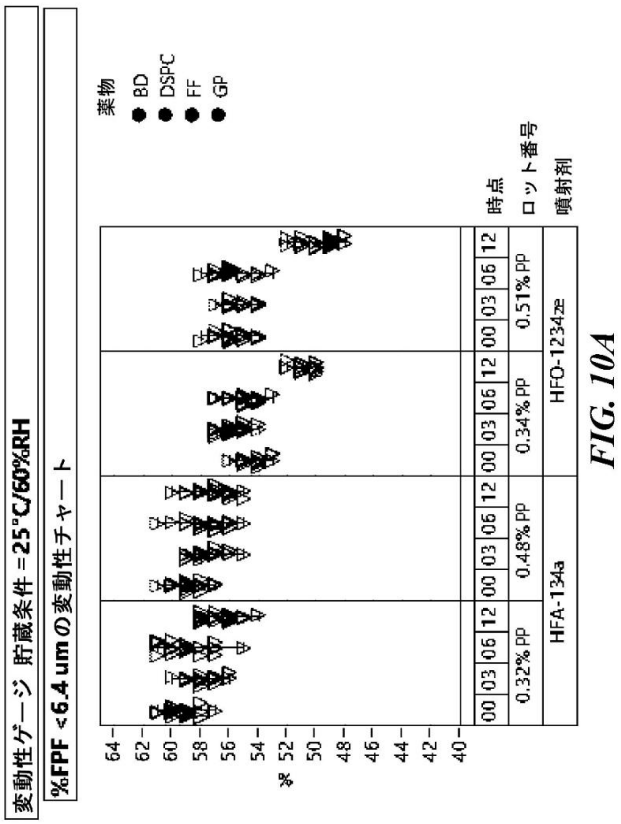


FIG. 10A

【図１０Ｂ】

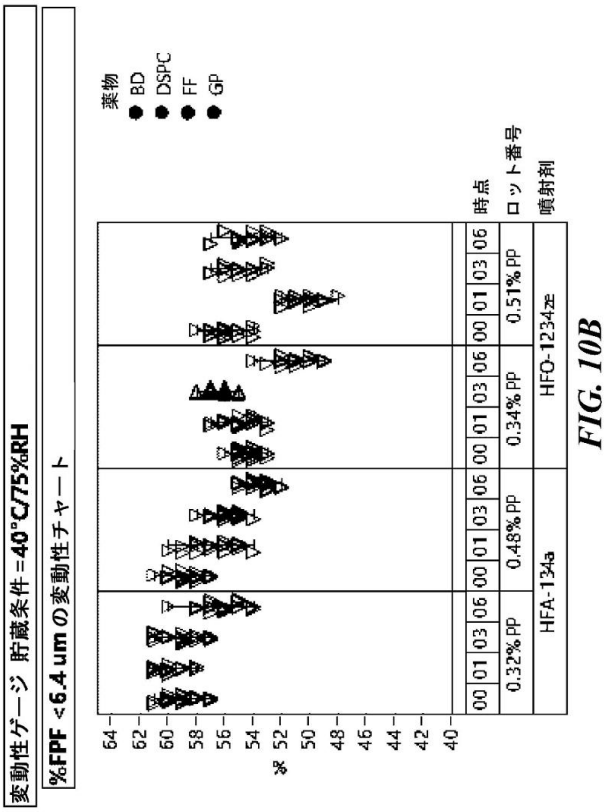


FIG. 10B

【図１０Ｃ】

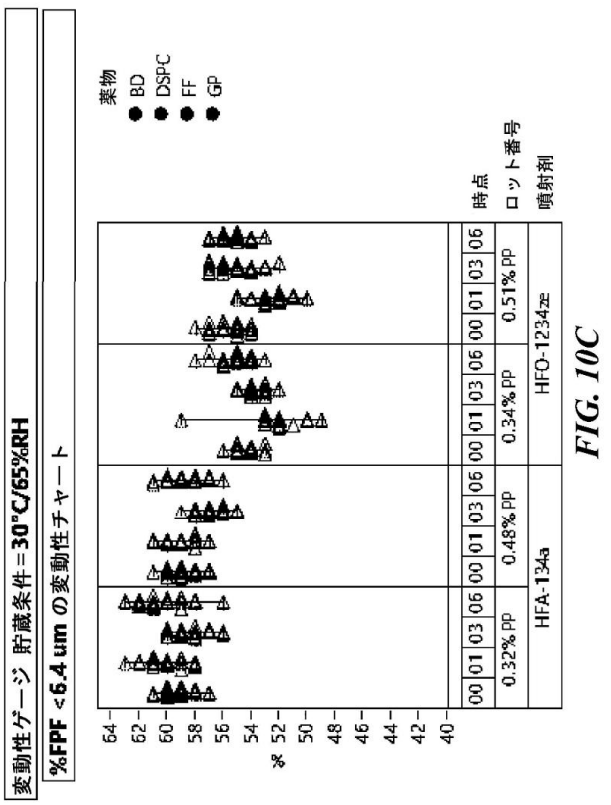


FIG. 10C

【図１１Ａ】

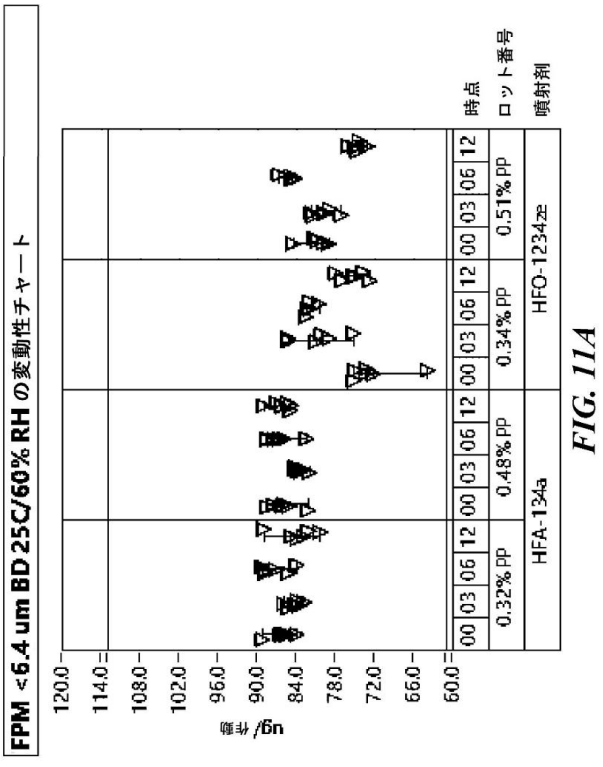


FIG. 11A

【図１１Ｂ】

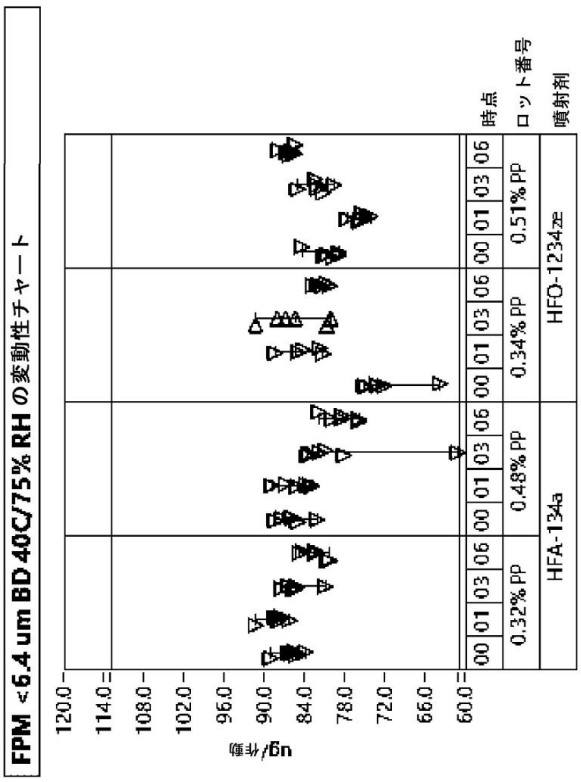


FIG. 11B

【図１１Ｃ】

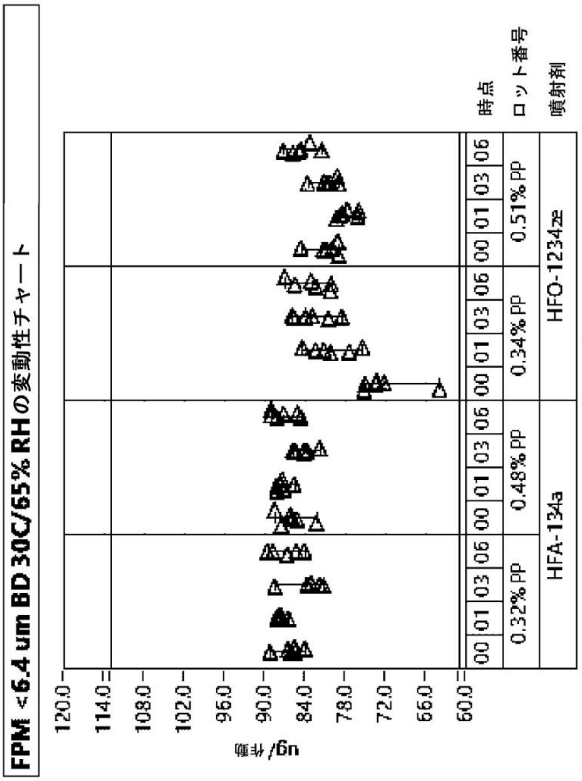


FIG. 11C

【図１２Ａ】

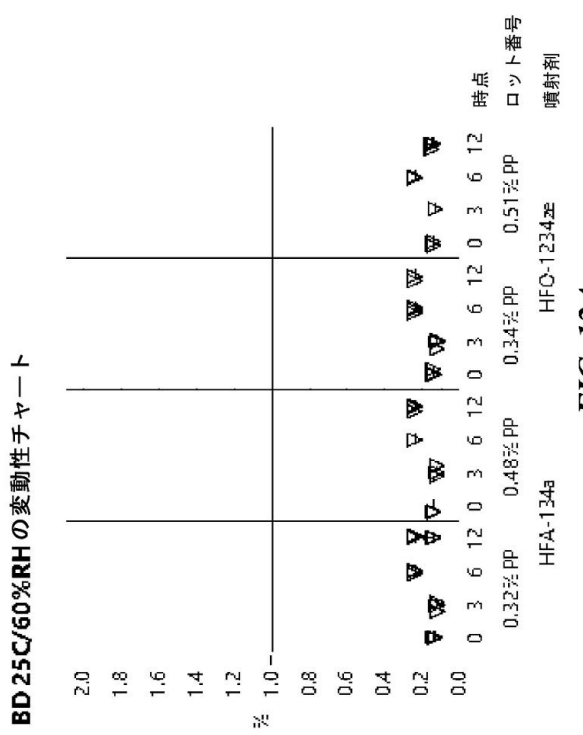


FIG. 12A

【図１２Ｂ】

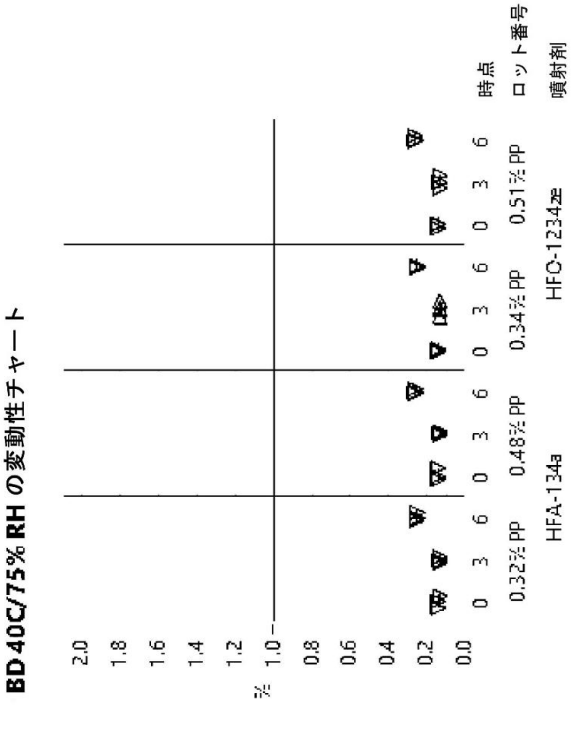


FIG. 12B

【図１２Ｃ】

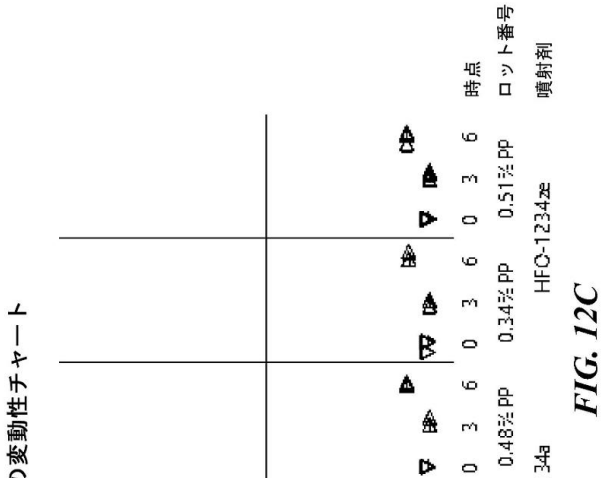


FIG. 12C

【図１３Ａ】

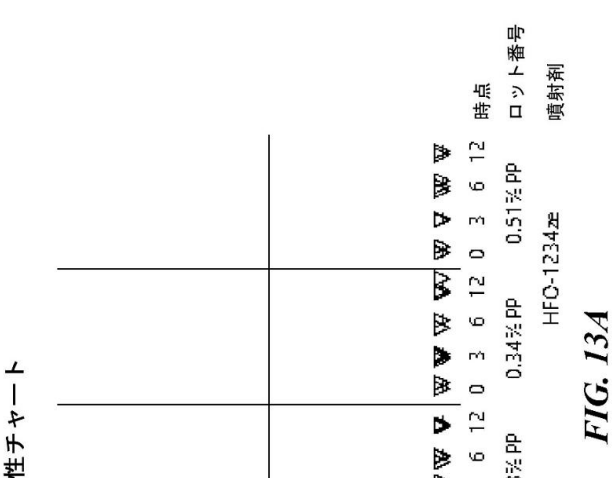


FIG. 13A

【図１３Ｂ】

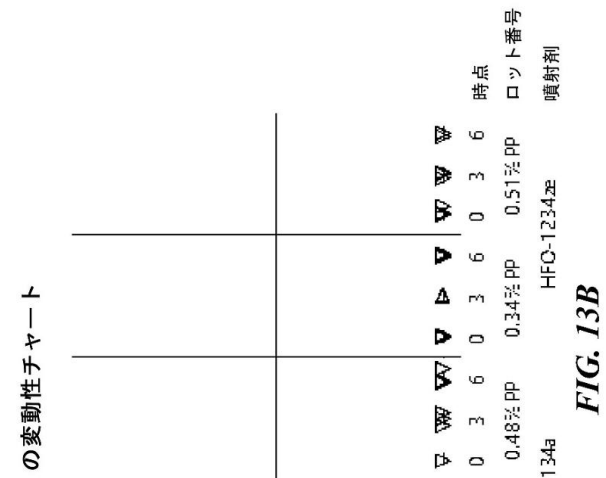


FIG. 13B

【図１３Ｃ】

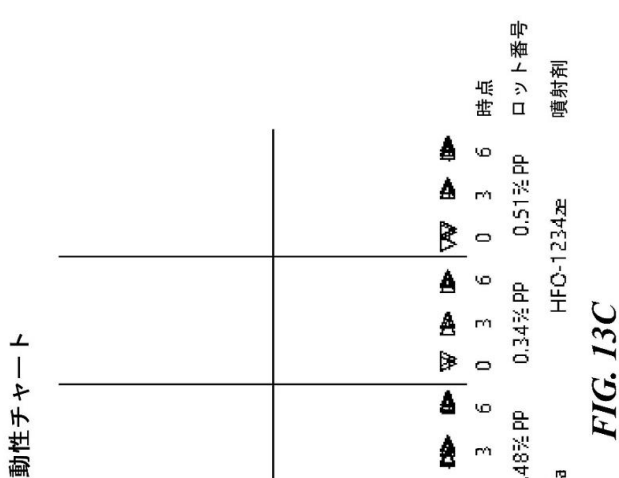


FIG. 13C

【図１４Ａ】

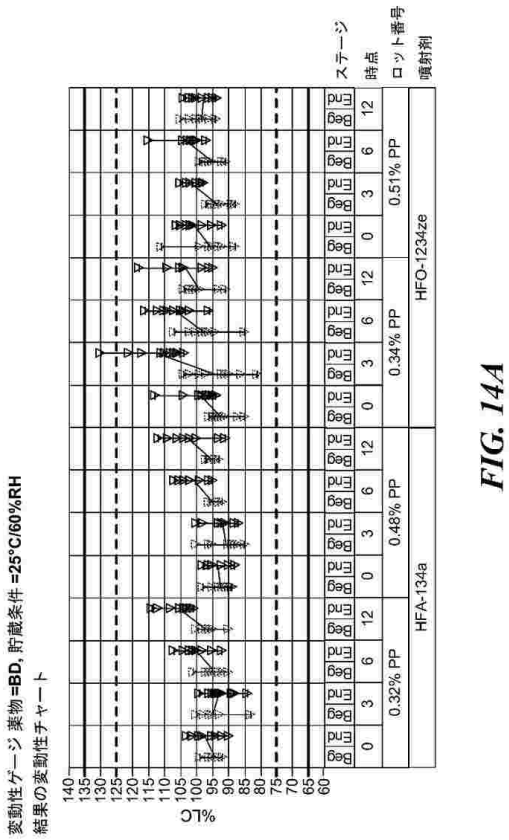


FIG. 14A

【図１４Ｂ】

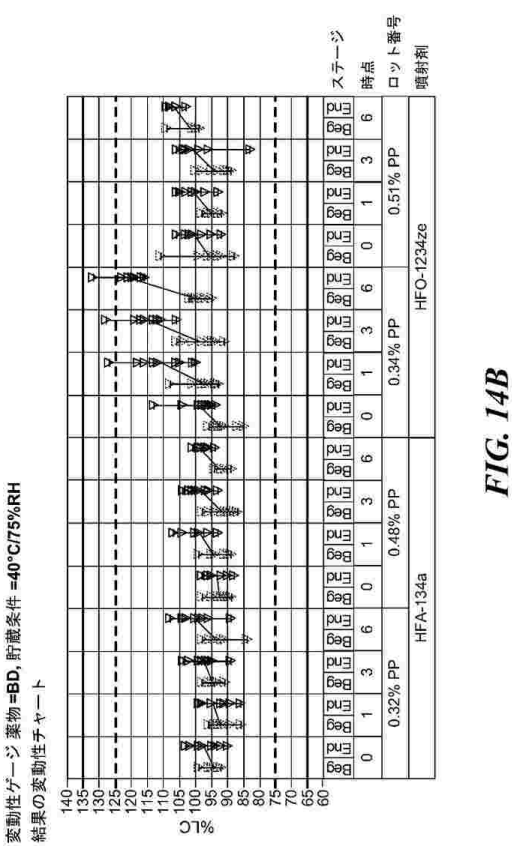


FIG. 14B

【図１４Ｃ】

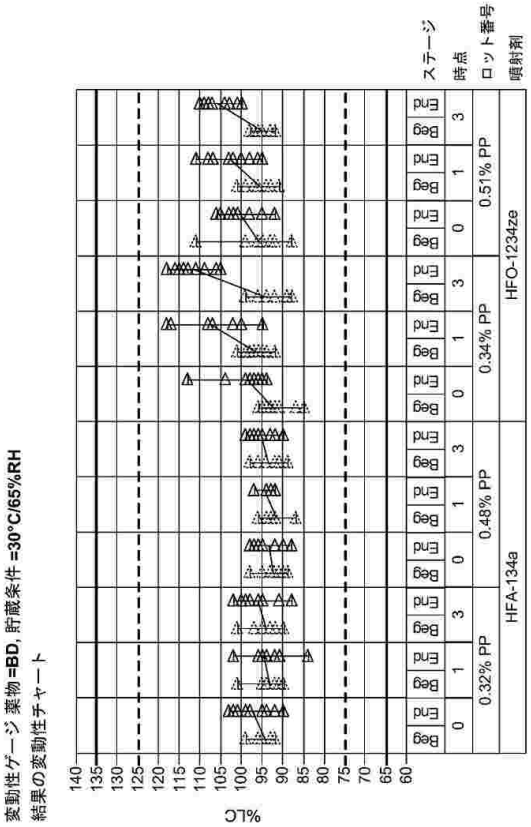


FIG. 14C

【図１５】

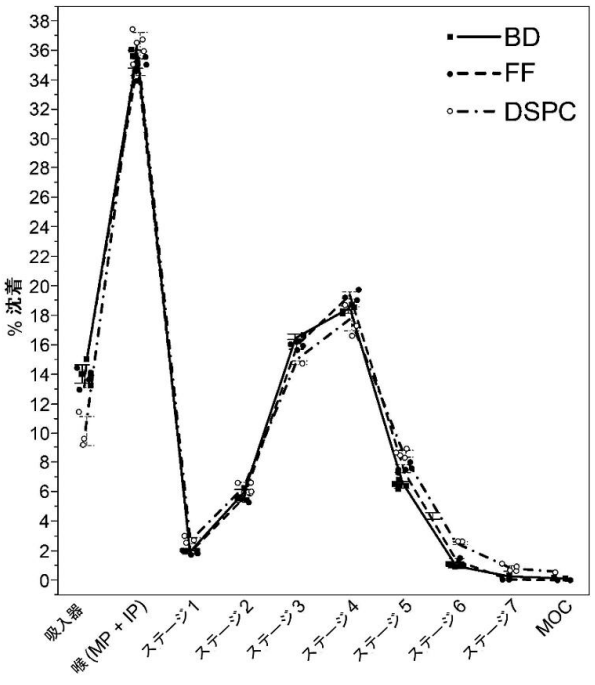


FIG. 15

【図１６】

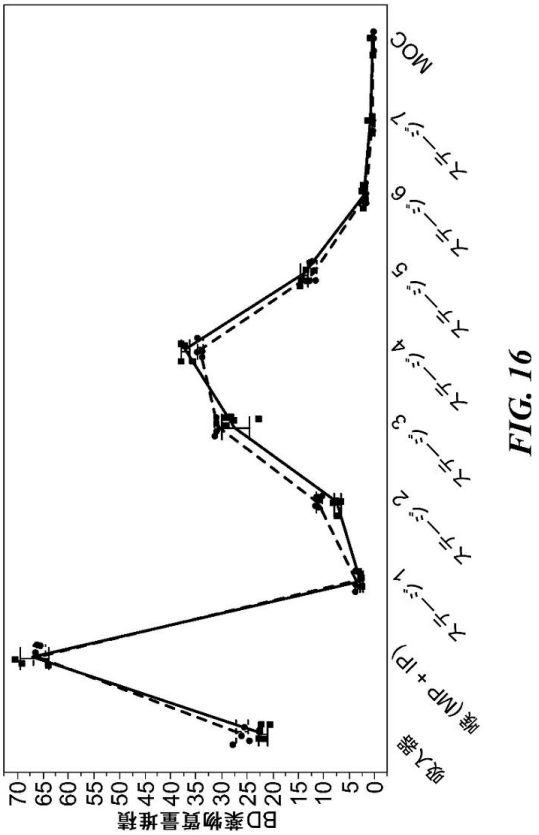


FIG. 16

【図１７】

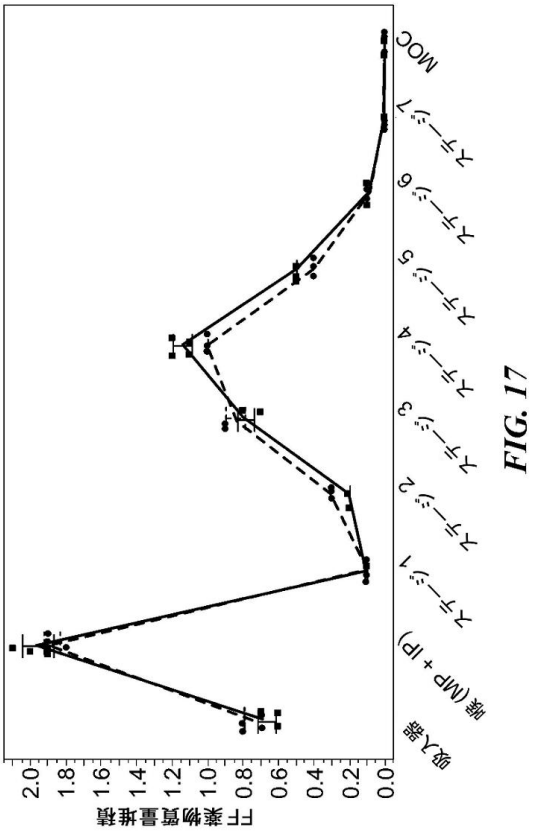


FIG. 17

【図１８】

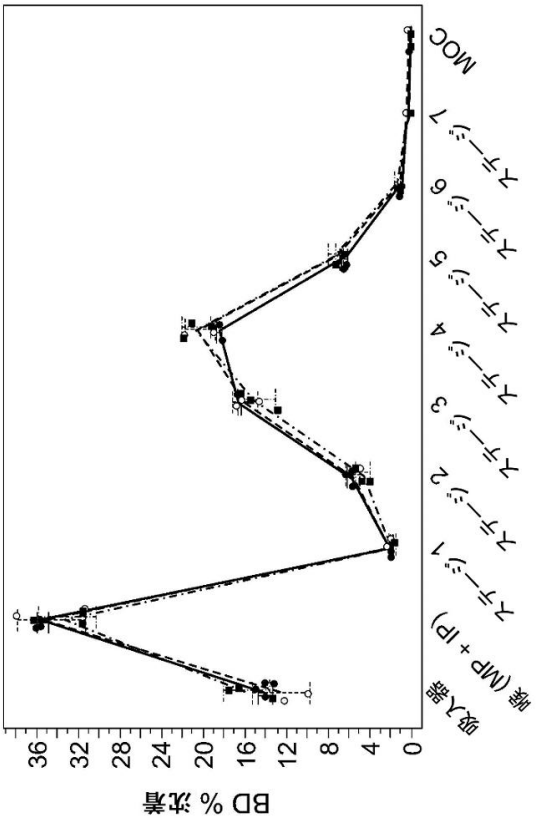


FIG. 18

【図１９】

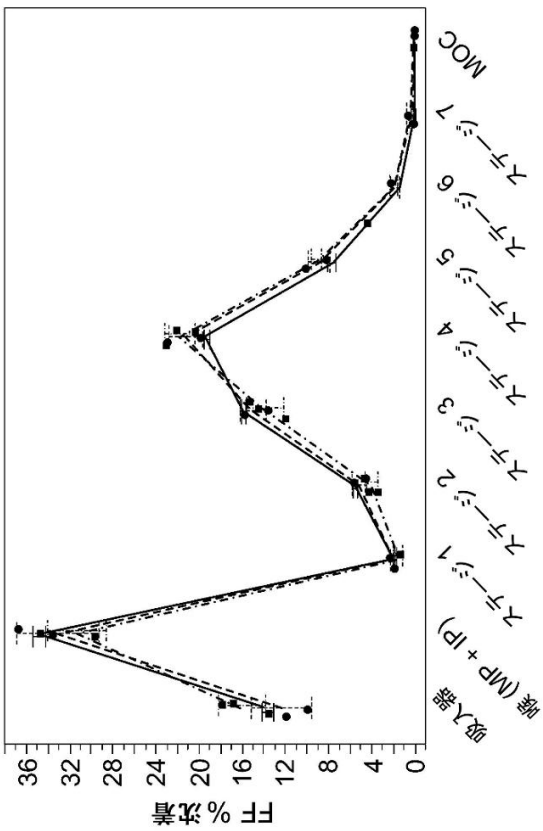


FIG. 19

【図２０】

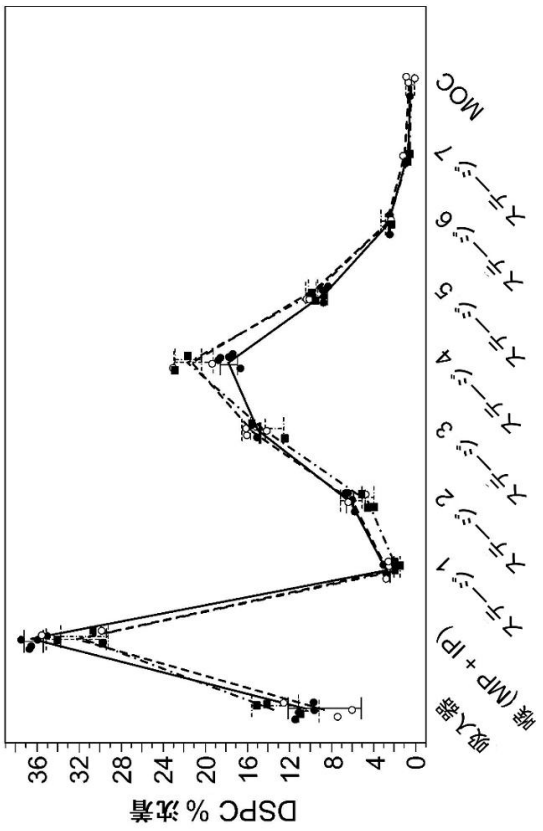


FIG. 20

【図２１】

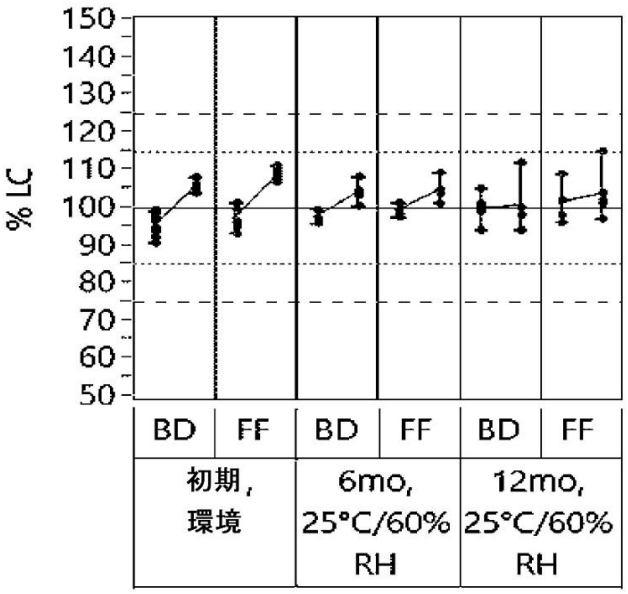


FIG. 21

【図２２】

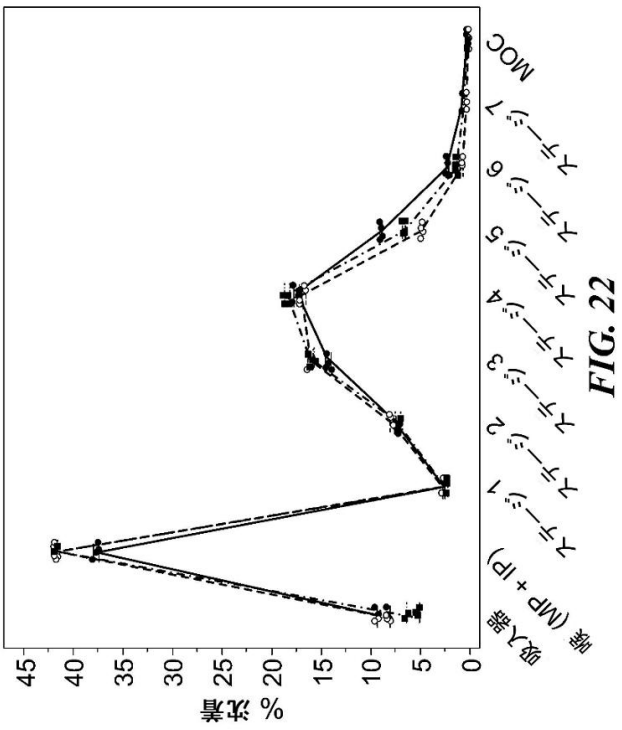


FIG. 22

【図２３】

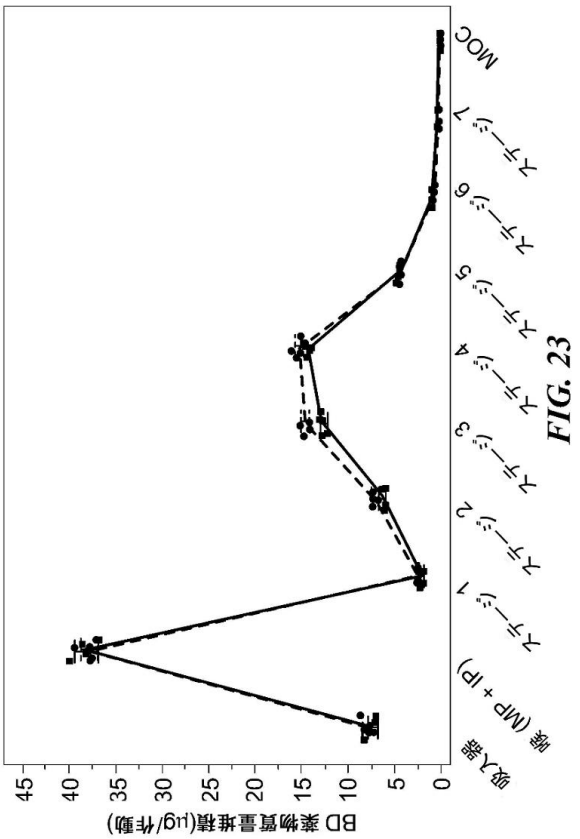


FIG. 23

【図２４】

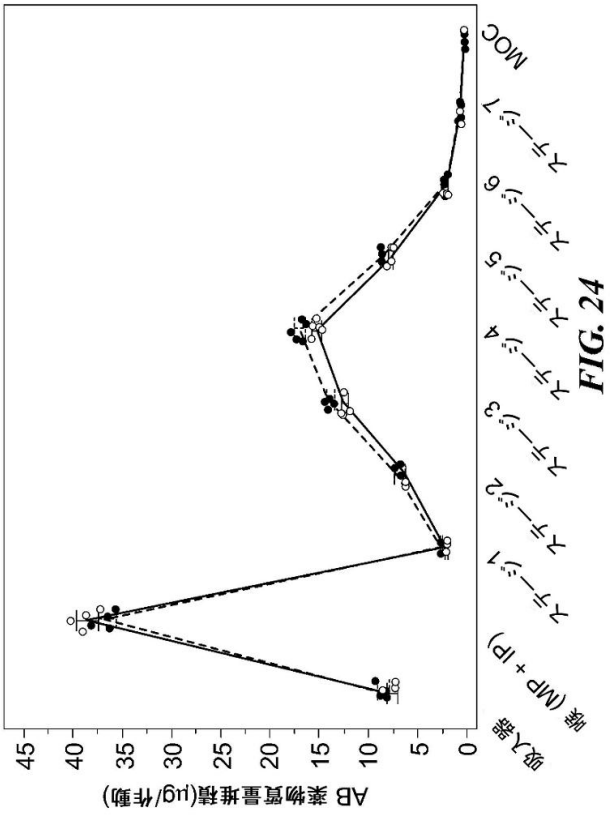


FIG. 24

【図２５】

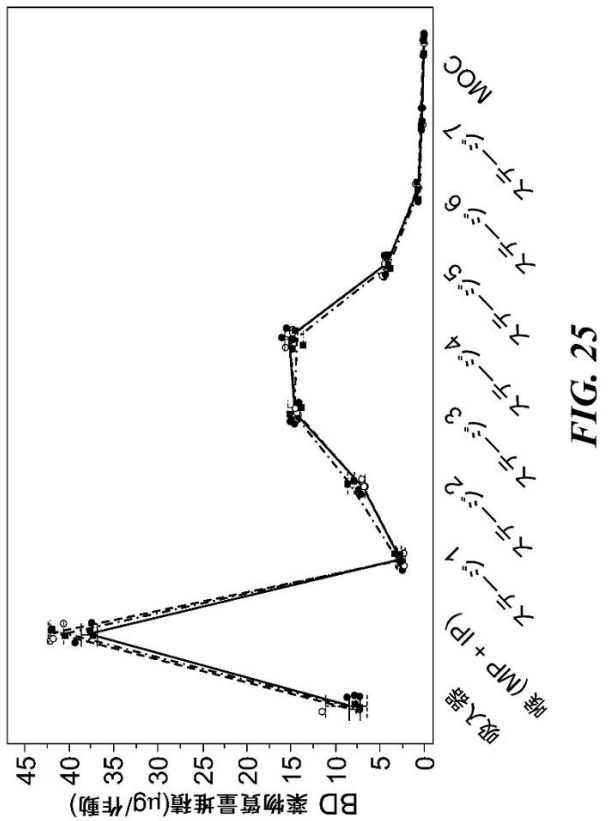


FIG. 25

【図２６】

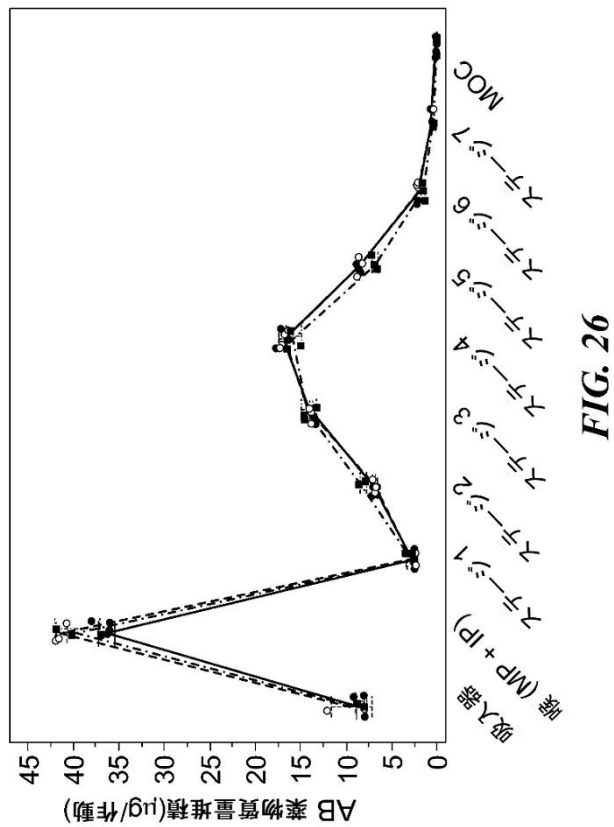


FIG. 26

【図２７】

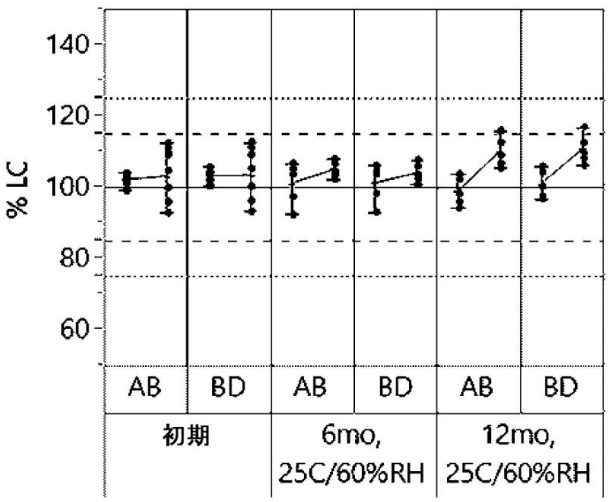


FIG. 27

【図２８】

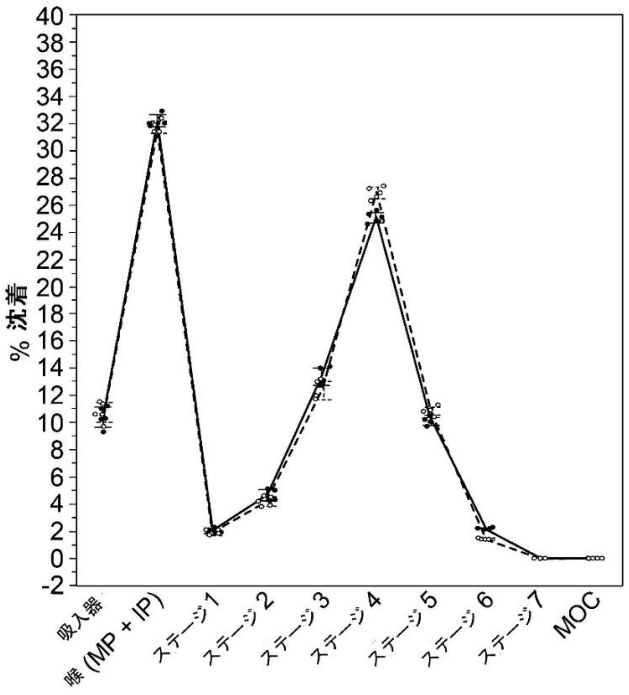


FIG. 28

【図２９】

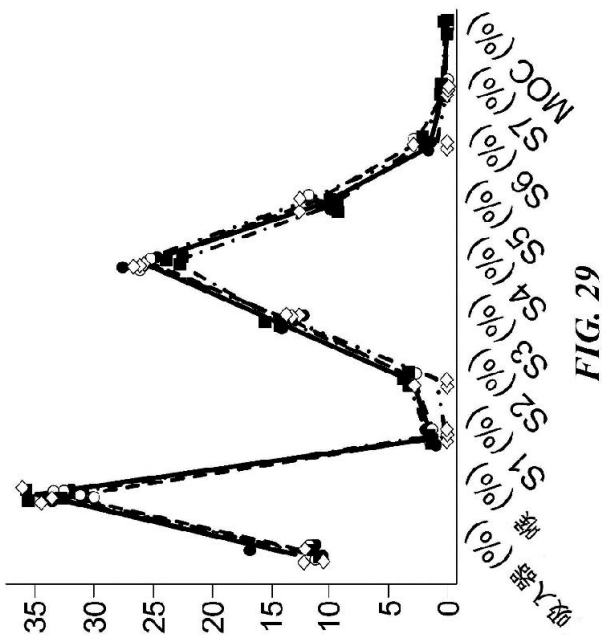


FIG. 29

【図３０】

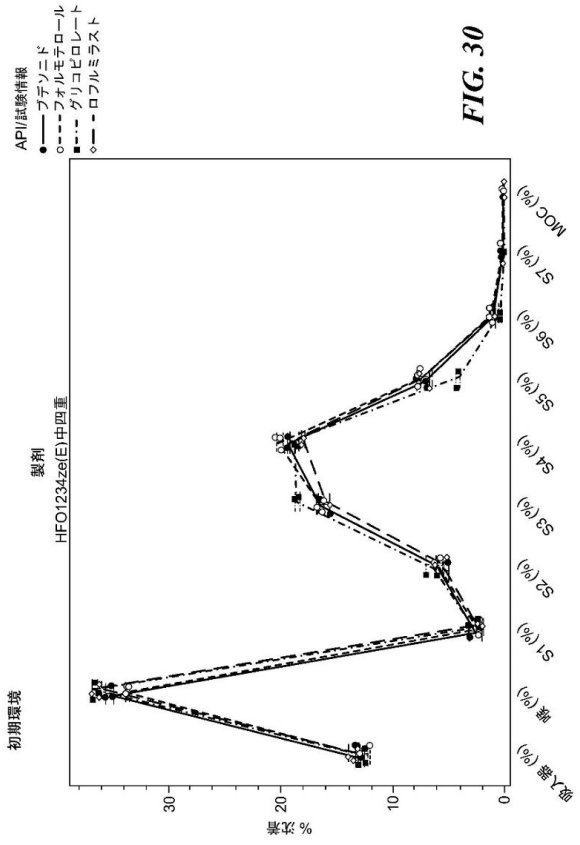


FIG. 30

【図３１Ａ】

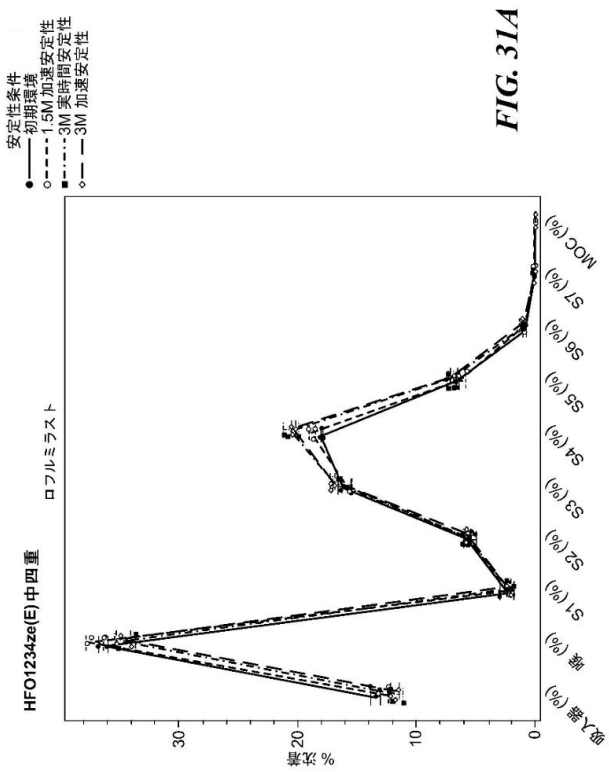


FIG. 31A

【図３１Ｂ】

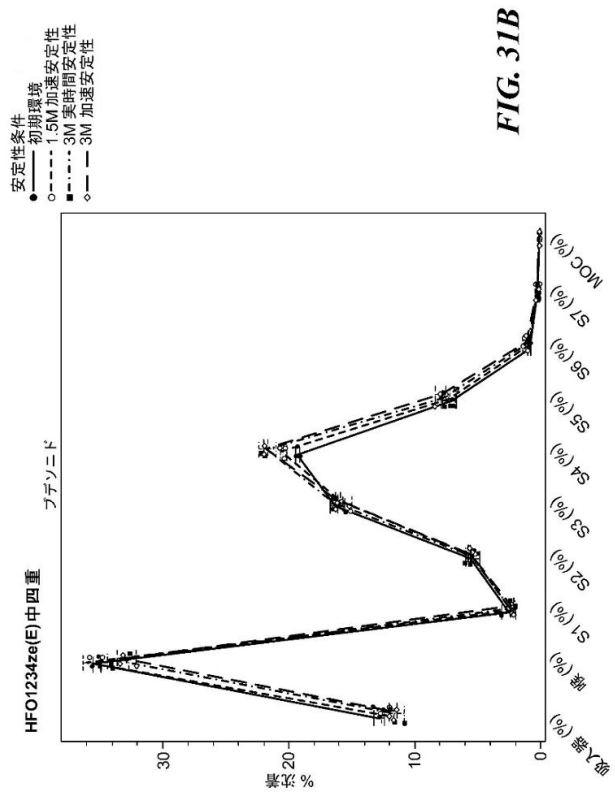


FIG. 31B

【図３１Ｃ】

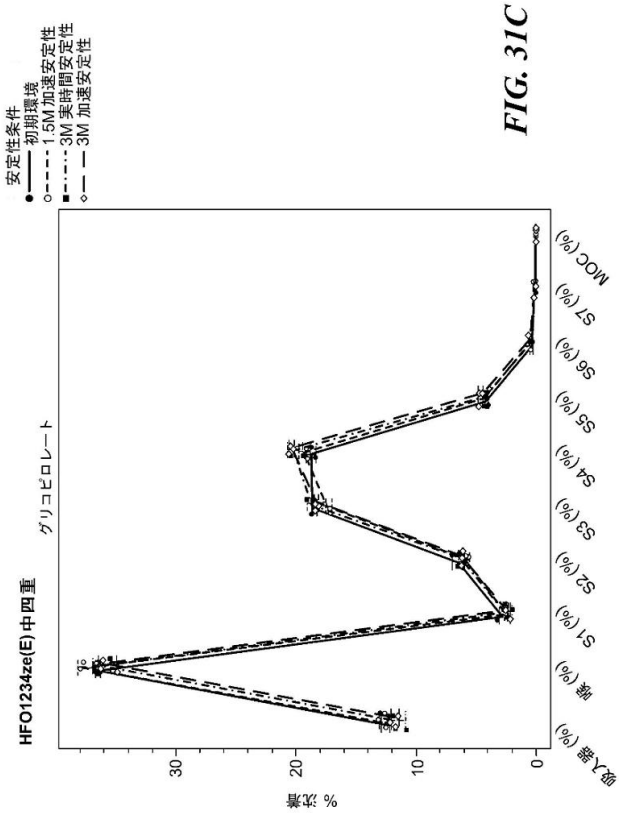


FIG. 31C

【図３１Ｄ】

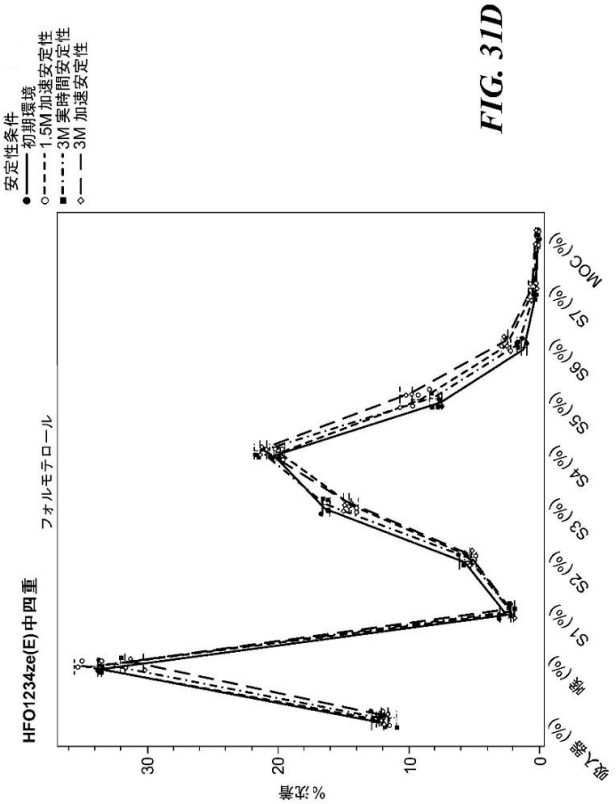


FIG. 31D

【図３２】

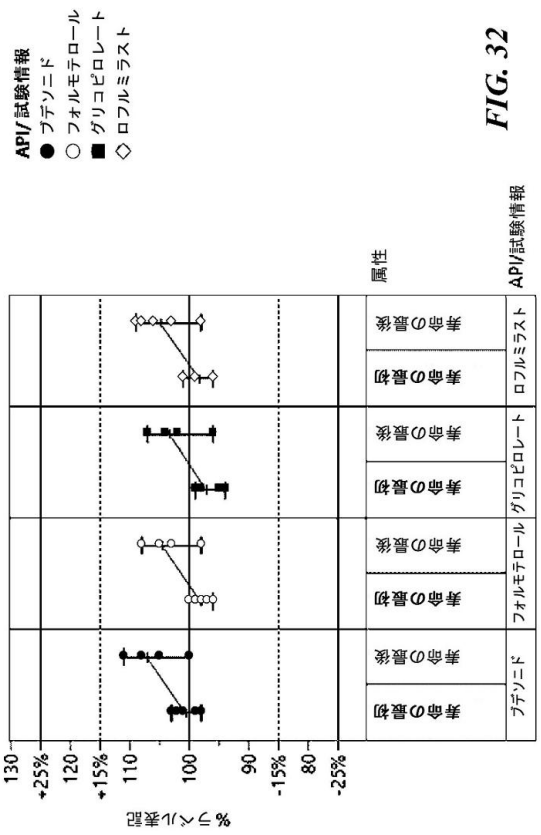


FIG. 32

【図３３Ａ】

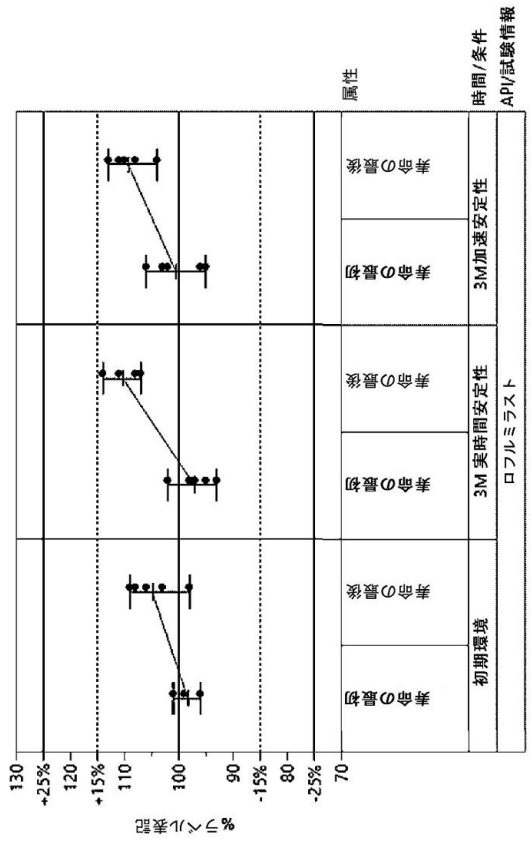


FIG. 33A

【図３３Ｂ】

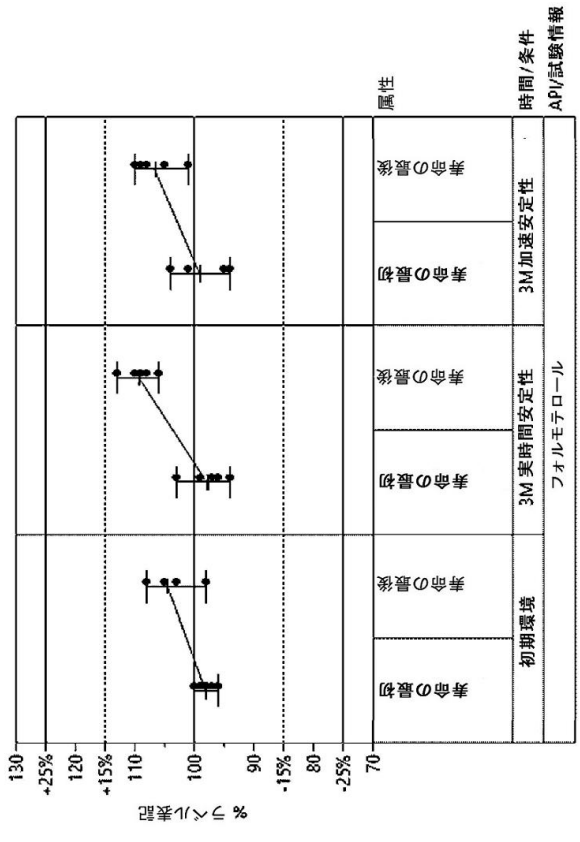


FIG. 33B

【図３３Ｃ】

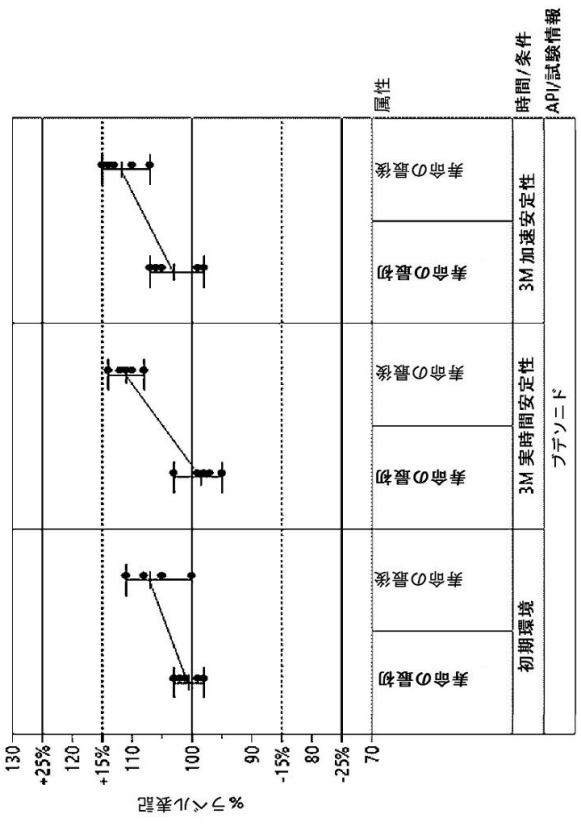


FIG. 33C

【図３３Ｄ】

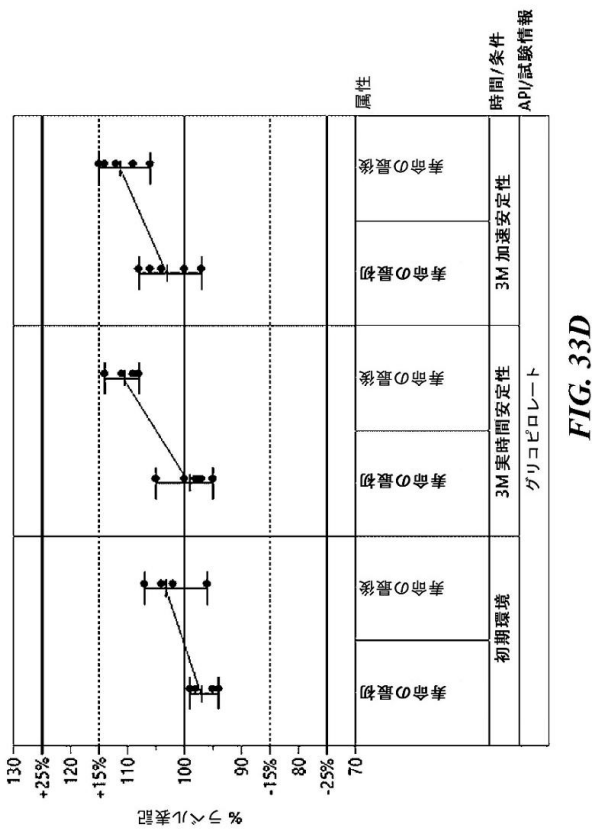


FIG. 33D

【図３４】

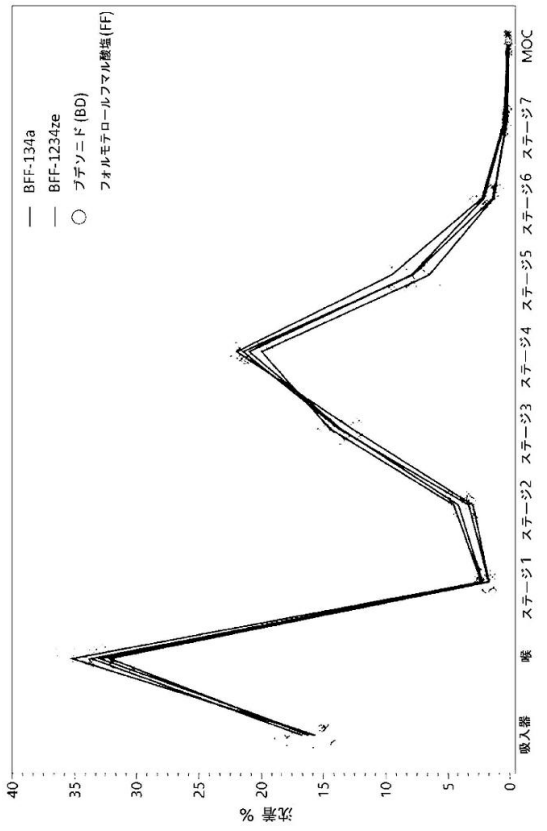


FIG. 34

【図３５】

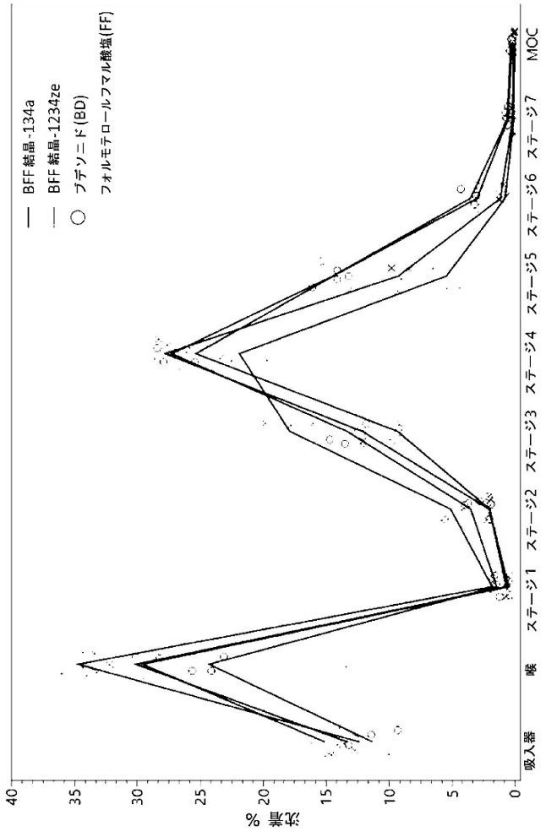


FIG. 35

【図３６】

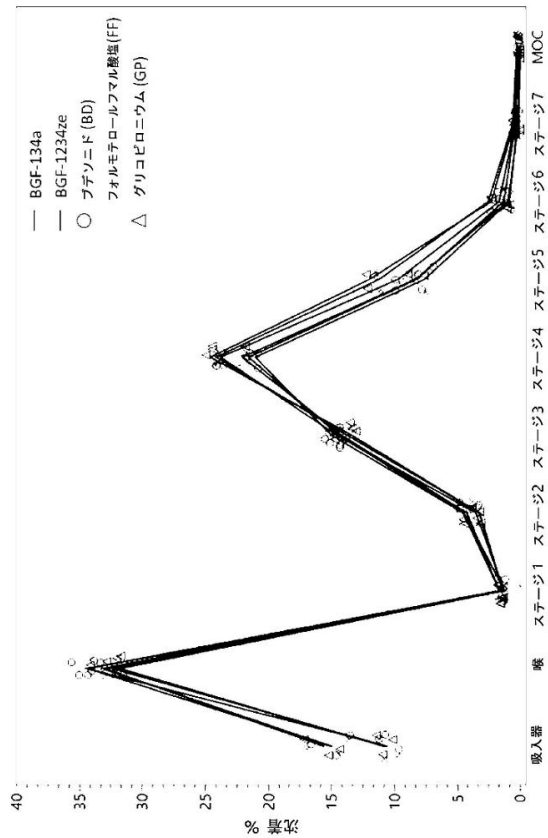


FIG. 36

【図３７】

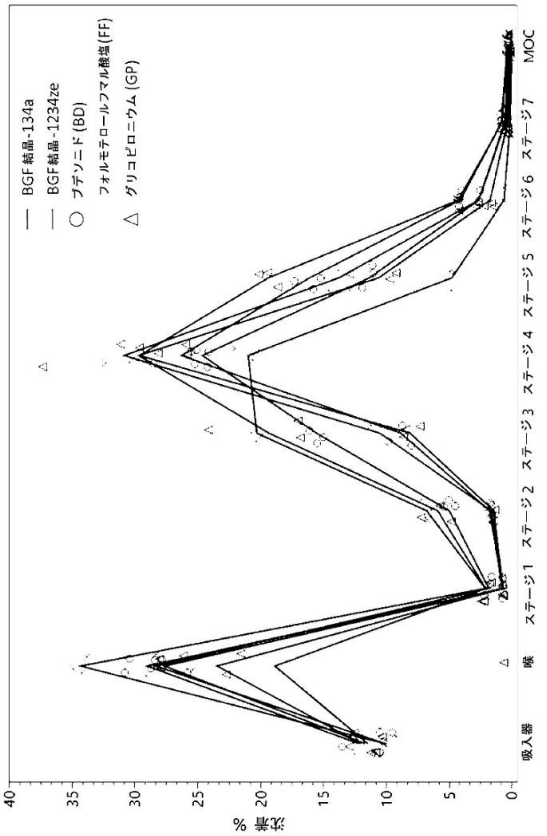


FIG. 37

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/036542

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00
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

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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2012/039817 A1 (VEHRING REINHARD [CA] ET AL) 16 February 2012 (2012-02-16) the whole document	1-30
A	WO 2014/190204 A1 (PEARL THERAPEUTICS INC [US]; REISNER COLIN [US] ET AL.) 27 November 2014 (2014-11-27) the whole document	1-30

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 September 2022	04/10/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Felder, Christian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/036542

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	Anonymous: "AstraZeneca progresses Ambition Zero Carbon programme with Honeywell partnership to develop next-generation respiratory inhalers", , 22 February 2022 (2022-02-22), XP055961867, Retrieved from the Internet: URL:https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2022/astrazeneca-progresses-ambition-zero-carbon-programme-with-honeywell-partnership-to-develop-next-generation-respiratory-inhalers.html#! [retrieved on 2022-09-16] the whole document -----	
A	MYRDAL PAUL B. ET AL: "Advances in Metered Dose Inhaler Technology: Formulation Development", AAPS PHARMSCITECH , vol. 15, no. 2 23 January 2014 (2014-01-23), pages 434-455, XP055795960, DOI: 10.1208/s12249-013-0063-x Retrieved from the Internet: URL:http://link.springer.com/article/10.1208/s12249-013-0063-x/fulltext.html [retrieved on 2022-09-16] the whole document -----	1-30

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/036542

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2012039817 A1	16-02-2012	US 2012039817 A1	16-02-2012
		US 2012039952 A1	16-02-2012
		US 2013092160 A1	18-04-2013
		US 2014377190 A1	25-12-2014
		US 2015017104 A1	15-01-2015
		US 2017000725 A1	05-01-2017
		US 2019358150 A1	28-11-2019
		US 2021267881 A1	02-09-2021
WO 2014190204 A1	27-11-2014	AU 2014268482 A1	07-01-2016
		BR 112015028964 A2	25-07-2017
		CA 2912927 A1	27-11-2014
		CL 2015003422 A1	02-09-2016
		CN 105392471 A	09-03-2016
		CR 20150645 A	10-02-2016
		DO P2015000284 A	29-04-2016
		EP 2999460 A1	30-03-2016
		HK 1221653 A1	09-06-2017
		HK 1221654 A1	09-06-2017
		JP 2016519160 A	30-06-2016
		KR 20160013134 A	03-02-2016
		NI 201500163 A	06-01-2016
		PE 20160155 A1	01-04-2016
		PH 12015502593 A1	29-02-2016
		RU 2015154720 A	27-06-2017
		SG 11201509543Y A	30-12-2015
		US 2015150787 A1	04-06-2015
		WO 2014190204 A1	27-11-2014
		ZA 201509016 B	25-07-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*11/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*31/167(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/167		
Ａ６１Ｋ	*31/137(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/137		
Ａ６１Ｋ	*31/40 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/40		
Ａ６１Ｋ	*31/58 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/58		
Ａ６１Ｋ	*31/44 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/44		

,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　アーチベル，ジェイムズ
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード１２１
(72)発明者　ラハチュ，ケリサ
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード１２１
(72)発明者　ランパ，チャリナ
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード１２１
(72)発明者　メロ，ローレン
アメリカ合衆国２７７０３ノースカロライナ州ダーラム、エンペラー・ブールバード４２２２、スウィート２５０
(72)発明者　グティエレス，ガートルード
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード１２１
(72)発明者　レチューガ－バレステロス，デイビッド
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード１２１
(72)発明者　タン，ペニー
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード１２１
(72)発明者　リーブ，マイケル
アメリカ合衆国９４０８０カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブールバード１２１

Ｆターム（参考）　4C076　AA93 BB27 CC15 DD23A DD35 DD63A FF68
4C086　AA01 AA02 BC07 BC17 DA12 MA03 MA05 MA43 MA55 NA05 ZA59 ZC75
4C206　AA01 AA02 FA14 GA01 GA31 MA03 MA05 MA63 MA75 NA05 ZA59 ZC75