

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5154732号
(P5154732)

(45) 発行日 平成25年2月27日 (2013. 2. 27)

(24) 登録日 平成24年12月14日 (2012. 12. 14)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	9/72	(2006. 01)	A 6 1 K	9/72
A 6 1 K	9/10	(2006. 01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	31/167	(2006. 01)	A 6 1 K	31/167
A 6 1 K	31/57	(2006. 01)	A 6 1 K	31/57
A 6 1 M	15/00	(2006. 01)	A 6 1 M	15/00

Z

請求項の数 16 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-562324 (P2002-562324)
(86) (22) 出願日	平成14年2月5日 (2002. 2. 5)
(65) 公表番号	特表2004-523536 (P2004-523536A)
(43) 公表日	平成16年8月5日 (2004. 8. 5)
(86) 国際出願番号	PCT/GB2002/000480
(87) 国際公開番号	W02002/062317
(87) 国際公開日	平成14年8月15日 (2002. 8. 15)
審査請求日	平成17年2月4日 (2005. 2. 4)
審査番号	不服2009-25698 (P2009-25698/J1)
審査請求日	平成21年12月25日 (2009. 12. 25)
(31) 優先権主張番号	0102902. 4
(32) 優先日	平成13年2月6日 (2001. 2. 6)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)
(31) 優先権主張番号	0109215. 4
(32) 優先日	平成13年4月12日 (2001. 4. 12)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)

(73) 特許権者	500188761
	イノバータ・バイオメッド・リミテッド
	イギリス国、エイエル1 3エイチダブリ
	ュー セント・アルバンズ、グロスヴェナ
	ー・ロード、ザ・ジグラット
(74) 代理人	100099623
	弁理士 奥山 尚一
(74) 代理人	100096769
	弁理士 有原 幸一
(74) 代理人	100107319
	弁理士 松島 鉄男
(74) 代理人	100114591
	弁理士 河村 英文
(74) 代理人	100118407
	弁理士 吉田 尚美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第一の活性成分を含む空気力学的粒径が $4 \sim 12 \mu\text{m}$ である粗大フラクシオンと、第二の活性成分を含む空気力学的粒径が $1 \sim 4 \mu\text{m}$ である微細フラクシオンとの有効量を含むバイモーダル医薬組成物であって、該粗大フラクシオンは、該微細フラクシオンより大きいマスメジアン空気力学的粒径 (MMA D) を有し、該第一の活性成分が、患者の中央気道 / 上部気道で活性な気管支拡張薬であり、該第二の活性成分が、抗炎症剤であるバイモーダル医薬組成物。

【請求項 2】

前記粗大フラクシオンの少なくとも $50\% \text{ w/w}$ は、 $4 \sim 12 \mu\text{m}$ の空気力学的粒径を有することを特徴とする、請求項 1 に記載のバイモーダル医薬組成物。

【請求項 3】

前記微細フラクシオンの少なくとも $50\% \text{ w/w}$ は、 $1 \sim 4 \mu\text{m}$ の空気力学的粒径を有することを特徴とする、請求項 1 に記載のバイモーダル医薬組成物。

【請求項 4】

前記組成物は、フレーバー剤を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のバイモーダル組成物。

【請求項 5】

前記フレーバー剤は、前記粗大フラクシオンに含まれることを特徴とする、請求項 4 に記載のバイモーダル組成物。

10

20

【請求項 6】

前記フレーバー剤は、第一の活性成分より大きい空気力学的粒径を有することを特徴とする、請求項 5 に記載のバイモーダル組成物。

【請求項 7】

前記第二の活性成分は、肺末梢で活性であることを特徴とする、請求項 1 に記載のバイモーダル医薬組成物。

【請求項 8】

前記抗炎症剤はコルチコステロイドであることを特徴とする、請求項 1 に記載のバイモーダル医薬組成物。

【請求項 9】

前記組成物は、吸収促進剤を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のバイモーダル医薬組成物。

【請求項 10】

少なくとも 1 つの好適な噴射剤と混合された医薬組成物を含む、加圧エアロゾールにより投与するのに好適な、請求項 1 に記載のバイモーダル医薬組成物。

【請求項 11】

ドライパウダー式吸入器により投与するのに好適な、請求項 1 に記載のバイモーダル医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の医薬組成物を含有するドライパウダー式吸入器。

【請求項 13】

患者に投与可能な一回の投薬量として、 $3 \sim 200 \mu\text{g}$ の前記第一の活性成分と、 $20 \sim 1000 \mu\text{g}$ の前記第二の活性成分とを含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のバイモーダル医薬組成物。

【請求項 14】

ネブライザーにより投与するのに好適な懸濁液である、請求項 1 に記載のバイモーダル医薬組成物。

【請求項 15】

投薬量が、 $1 \mu\text{g} \sim 500 \text{mg}$ の範囲であることを特徴とする、請求項 14 に記載のバイモーダル医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1 に記載のバイモーダル医薬組成物の製造方法であって、前記粗大フラクションと前記微細フラクションとを混合するステップと、任意選択的に、製薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又はキャリアを同時に又は連続して混合するステップとを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規薬剤と、かかる薬剤を含む新規製剤と、新規治療法とに関する。

【背景技術】

【0002】

英国特許番号 1 2 4 2 2 1 1 は、活性成分として、クロモグリコ酸ナトリウムとイソプレナリンスルフェートとを含む組合せ医薬製品を記載し、その際、活性成分それぞれの粒径は、 $1 \sim 10 \mu\text{m}$ の範囲である。

【0003】

欧州特許番号 0 6 6 3 8 1 5 は、超微粉活性物質と製薬学的に許容可能な賦形剤とを含む吸入粉末を記載している。ここで、賦形剤は、平均粒径が $20 \mu\text{m}$ 以上の粗大フラクションと平均粒径が $10 \mu\text{m}$ 以下の微細フラクションとを含有する。

【0004】

中間公開 (intervening publication) である、国際特許出願番号 W O 0 1 / 6 0 3 4

10

20

30

40

50

1 には、吸入による投与用粉末製剤が記載されており、これは、 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ の粒径分布を有する活性物質と $15 \sim 500 \mu\text{m}$ の粒径分布を有する賦形剤との混合物を含む。

【0005】

もう1つの中間公開である、国際特許出願番号WO 01 / 51030 には、肺に供給するための微細粒子と胃腸管 (GI tract) に供給するための粗大粒子とを含む「バイモーダル (bimodal)」製剤が記載されている。しかしながら、そのようなバイモーダル組成物は、吸入治療自体になんら特別の改良を提供するものではない。

フランス国特許番号第2584604号には、微細な粉末 ($< 100 \mu\text{m}$) と粗い結晶 ($500 - 700 \mu\text{m}$) とを含む経口、経腸、投与のための新規な医薬投与形態が記載されている。しかし、このような組成物は、例えば吸入による投与には好適ではない。

10

国際特許出願番号WO 98 / 31352 には、例えば、微粉化したフマル酸フォルモテロール無水物 ($\text{MMD} < 3 \mu\text{m}$) と、微粉化したブデソニド (粒子サイズ $< 3 \mu\text{m}$) の混合物を含む吸入療法を記載している。

【発明の開示】

【0006】

我々は、それぞれ異なる粒径を有する活性成分を組合せての投与が好ましいことを意外にも発見した。特に、少なくとも2つの活性成分を含む組合せ治療が、呼吸障害の治療において特に有用であることが判明し、その場合、第一の活性成分は実質的に粗大なフラクシオンを含んでなり、第二の活性成分は実質的に微細なフラクシオンを含んでなる。

【0007】

20

従って、本発明により、実質的に粗大なフラクシオンを含んでなる第一の活性成分と、実質的に微細なフラクシオンを含んでなる第二の活性成分との有効量を含むバイモーダル医薬組成物が提供され、その際、粗大フラクシオンは、微細フラクシオンより大きなマスメジアン空気動学的粒径 (mass median aerodynamic diameter: M M A D) を有する。

【0008】

粒径は、通常、マスメジアン空気動学的粒径 (M M A D) を使用して定義される。従って、この後は、特定の粒径への任意の言及は、例えば空気力学的直径 (aerodynamic diameter) のように他に定義されているのでなければ、M M A D を意味すると解釈すべきである。粗大粒子及び微細粒子の粒径は変化しても良いが、粗大フラクシオンは微細フラクシオンより大きなM M A D を有すると理解すべきである。即ち、粗大フラクシオン中の粒子の、質量の大多数は、微細フラクシオンの大多数より大きな空気力学的直径を有するということである。

30

【0009】

組成物が、前記されたようなバイモーダルであるならば、粗大フラクシオンの空気力学的粒径 (aerodynamic particle size) は、 $4 \sim 20 \mu\text{m}$ 、好ましくは $4 \sim 12 \mu\text{m}$ 、例えば $6 \mu\text{m}$ であってよい。即ち、粒子の少なくとも $50\% \text{ w/w}$ は、 $6 \mu\text{m}$ の空気力学的粒径を有する。実質的に微細なフラクシオンの空気力学的粒径は、 $1 \sim 4 \mu\text{m}$ 、例えば $1 \mu\text{m}$ であってよい。即ち、粒子の少なくとも $50\% \text{ w/w}$ は、 $1 \mu\text{m}$ の空気力学的粒径を有する。

【0010】

40

更に、本発明の範囲内に、ポリモーダル組合せ組成物、例えばトリモーダル組合せ物を含む。

【0011】

実質的に粗大なフラクシオンは、好ましくは、患者の中央気道 / 上部気道、例えば咽喉及び / 又は口空洞内で活性である薬剤を含むが、他方、実質的に微細なフラクシオンは、肺末梢で活性な薬剤を含んでよい。

【0012】

本発明の一態様において、本発明の組成物は、コルチコステロイド及び / 又は アゴニスト類により影響されることが知られている任意の疾患の治療に利用することができる。従って、例えば、医薬組成物は、アレルギー、アナフィラキシー、動脈炎、膠原病、血液

50

障害、心臓血管障害、胃腸障害、高カルシウム血症、筋障害、視覚障害、腎臓障害、呼吸疾病、リウマチ性障害及び皮膚疾患を含む非内分泌疾患の治療に有用であり得る。

【 0 0 1 3 】

本発明の好ましい態様では、医薬組成物は、特に、呼吸障害の治療に有用である。そのような組成物において、実質的に微細なフラクシオンは、好ましくは抗炎症薬剤、例えばコルチコステロイドを含んでいてもよく、他方、実質的に粗大なフラクシオンは、気管支拡張薬を含んでいてもよい。

【 0 0 1 4 】

実質的に粗大なフラクシオンは、好ましくは、患者の中央気道 / 上部気道で活性な薬剤、例えば気管支拡張薬、粘液溶解剤、抗生物質を含む。

10

【 0 0 1 5 】

本発明の組成物に使用される気管支拡張薬は、 β_2 アゴニスト類（例えば、フェノテロール、ホルモテロール、ピルブテロール、レプロテロール (reproterol)、リミテロール (rimiterol)、サルブタモール、サルメテロール及びテルブタリン）；非選択的 刺激薬類（例えば、イソプレナリン）；キサンチン気管支拡張薬類（例えば、テオフィリン、アミノフィリン及びコリンテオフィリネート）；抗コリンアゴニスト類（例えば、イプラトロピウムブロミド）；これらの異性体及び / 又は組合せから選択することができるが、これらに限定はされない。

【 0 0 1 6 】

本発明の組成物中に使用されるコルチコステロイドは、ベクロメタゾンジプロピオネート、フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、シクレソニド、トリアムシノロン、例えばアセトニド、及びモメタゾン；これらの異性体及び / 又は組合せから選択できるが、これらに限定はされない。

20

【 0 0 1 7 】

記載できる薬剤の特定の組合せは、ステロイドの組合せ、例えば、ベクロメタゾンジプロピオネートとホルモテロール；ベクロメタゾンジプロピオネートとサルメテロール；フルチカゾンとホルモテロール；フルチカゾンとサルメテロール；ブデソニドとホルモテロール；ブデソニドとサルメテロール；フルニソリドとホルモテロール；及びフルニソリドとサルメテロールを含む。前記ステロイドの一以上と前記 β_2 アゴニストの一以上との組合せを含むものも本発明の範囲内である。

30

【 0 0 1 8 】

本発明の最も好ましい組合せは、フルチカゾン又はその製薬学的に許容可能なエステル、例えばプロピオネートエステルと、ホルモテロール又はその製薬学的に許容可能な塩との組合せを含むものである。

【 0 0 1 9 】

気管支拡張薬 / コルチコステロイドの組合せ組成物において、実質的に粗大なフラクシオンが気管支拡張薬を含み、実質的に微細なフラクシオンがコルチコステロイドを含むことが好ましい。

【 0 0 2 0 】

あるいは、本発明の組成物は、全身的に活性な薬剤 1 種以上を供給することができ、その場合、実質的に粗大なフラクシオンは、例えば気管支拡張薬を含んでよく、かつ微細フラクシオンが活性剤、例えば抗生物質又は大きい高分子 (macromolecule) を含んでもよい。そのような大きな高分子は、ポリペプチド、例えばインシュリン、成長ホルモン、ロイプロリド、インターフェロン及び上皮小体ホルモン (parathyroid hormone)；及び鎮痛性化合物（例えばモルフィネ、M 6 G 及びフェンタニール）を含むが、これらに限定はされない。

40

【 0 0 2 1 】

実質的に微細なフラクシオン及び / 又は実質的に粗大なフラクシオンは、例えば吸収促進剤も含む。

【 0 0 2 2 】

50

あるいは、又は補足的に、実質的に粗大なフラクションは、シグナル物質 (signaling agent)、例えばフレーバー剤を含んでもよい。フレーバー剤という用語は、甘味剤を含むと解釈すべきである。任意の慣用の公知フレーバー剤も使用してよい。そのようなフレーバー剤は、ペパーミント油、メントール、糖、アスパルテーム、チクロ、及びサッカリン及びこれらの塩又は前記の任意の組合せを含むが、これらに限定はされない。

【0023】

そのため、本発明のこの態様では、実質的に粗大なフラクションは、シグナル物質と、患者の中央気道 / 上部気道で活性な活性成分とを含み、他方、実質的に微細なフラクションは、肺末梢で活性な薬剤を含むことができる。

【0024】

従って、本発明のもう1つの特徴により、第一活性成分を含む実質的に微細なフラクションと、シグナル物質及び第二活性成分を含む実質的に粗大なフラクションとを含む、医薬組成物が提供される。

【0025】

実質的に粗大なフラクションがシグナル物質と第二活性成分とを含む場合は、シグナル物質と第二活性成分とは、実質的に類似の空気力学的粒径の粒子を含んでよい。

【0026】

あるいは、シグナル物質は、実質的に第二活性成分より大きい空気力学的粒径を有する粒子を含んでもよい。従って、絶対に不可欠ではないが、そのような組成物は任意選択的に、トリモーダル組成物の形態であってよい。

【0027】

本発明の好ましい医薬組成物は、呼吸障害、特に喘息及び慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) の治療に最も有利である。

【0028】

呼吸及び / 又は全身的疾患の治療において、医薬組成物を呼吸管へ供給することができる。例えば、呼吸管への供給は、頬側供給、鼻側供給又は吸入による供給を含んでもよい。呼吸管への好ましい供給形式は、肺への吸入である。従って、医薬組成物は、吸入器、例えば定量噴霧式吸入器又はドライパウダー式吸入器、注入器又はネブライザー又は吸入可能薬剤を投与する任意の他の慣用の公知方法により投与することができる。

【0029】

吸入による投与の際に、医薬組成物は、加圧エアロゾルの形態であってよい。従って、本発明のもう1つの特徴により、前記の医薬組成物を、少なくとも好適な噴射剤と、任意選択的に界面活性剤又は界面活性剤の混合物と混合して含む、加圧エアロゾルによる投与に好適な医薬製剤が提供される。噴射剤は、好ましくは、非CFC噴射剤、例えばヒドロフルオロアルカン (HFA) である。例えば、EP0372777、WO91/04011、WO91/11173、WO91/11495及びWO91/14422に開示されたものを含む、任意の慣用の公知HFA噴射剤を使用することができる。しかしながら、最も好ましいHFAは、フルオロアルカン、例えば、フルオロメタン又はフルオロエタン又はフルオロアルカンの混合物である。そのようなフルオロアルカンは、トリクロロフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、1,2-ジクロロテトラフルオロエタン、トリクロロトリフルオロエタン及びクロロペンタフルオロエタンを含むが、これらに限定はされない。最も好ましいのは、HFA134 (1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン) 又はHFA227である。存在する噴射剤の量は、変化させることができるが、一般に、医薬組成物と噴射剤との割合は、1:300~1:5であろう。噴射剤の混合物、例えばHFA134とHFA227との混合物も使用することができる。本発明のエアロゾル組成物は、噴射剤を有する活性成分の溶液又は懸濁液として存在することができる。

【0030】

本発明の加圧エアロゾル製剤は、任意の慣用の公知吸入装置で投与することができる。

【0031】

10

20

30

40

50

もう1つの態様では、医薬組成物は乾燥粉末製剤として投与することができる。従って、任意選択的に、好適なアジュバント、希釈剤又はキャリアと混合された前記の医薬製剤を含み、ドライパウダー式吸入器により投与するのに好適な医薬製剤が、本発明により提供される。製剤が、アジュバント、希釈剤又はキャリアを含む場合に、乾燥粉末製剤に使用される任意の慣用成分、例えば糖を使用でき、これらには、デキストラン、マンニトール及びラクトース（例えば - ラクトース-水和物）が挙げられるが、これらに限定はされない。好ましくは、医薬組成物とキャリアとの割合は、0.01 : 1 ~ 50 : 1である。

【0032】

本発明の乾燥粉末製剤は、任意の慣用の公知吸入装置で投与することができる。

10

【0033】

ドライパウダー式吸入器において、実質的に粗大なフラクシオンと実質的に微細なフラクシオンとは、同時に、連続的に又は別個に投与することができる。

【0034】

しかしながら、好ましい装置は、国際特許出願番号WO 92 / 00771に記載されているCLICKHALERとして市販されているもの及び/又は国際特許出願番号WO 93 / 16748に記載されているTECHNOHALERとして市販されているものである。

【0035】

あるいは、製剤は、慣用のネブライザーにより投与することができる。好適なネブライザー製剤は、本発明の医薬組成物が無菌等張溶媒中に微細に分配された形態の懸濁液からなる。懸濁液は、エアジェット、超音波振動板上への滴下、小さいオリフィスを押通らせることにより、又は他の公知タイプのネブライザーにより噴霧することができる。公知タイプのネブライザーは、単位用量ネブライザーをふくみ、これは、Dolovich, M. "New Propellant-free Technologies under Investigation", J. Aerosol Medicine, 1999; 12 (suppl 1) : S9 - S17に記載されるものを含み、例えば、Respimat (Boehringer Ingelheim社製)、AERX (登録商標: Aradigm社製) 及びAerodose (Aerogen社製) である。

20

【0036】

吸入治療のために、医薬組成物を、好ましくは他の認知された機構、例えばスプレー乾燥、同時微粉碎 (co-milling) により、微粉化するか又はサイズを減じる。

30

【0037】

患者に投与すべき医薬組成物の投薬量は、特に、治療される疾患の性質及び重症度及び投与方法に応じて変化させることができる。吸入治療により投与される組成物については、投与された医薬組成物の量は、特に、医薬品の性質、治療すべき疾患、投与の方法等に応じて変化させることができる。従って、例えば、医薬が抗生物質を含むか又は投与方法がネブライザーによる場合、投薬量は、好ましくは1 µg ~ 500 mgの範囲にある。これは、定量 (metered dose) 又は作動 (actuation) 当たり、1 µg ~ 500 mgであるか、又は複数の定量又は作動から1 µg ~ 500 mgであってよい。あるいは、特に他の投与方法が使用される場合は、投薬量は、1 µg ~ 300 mg、更に好ましくは1 µg ~ 20 mg、特に1 µg ~ 5 mgの範囲であってよい。

40

【0038】

特に好ましい態様では、吸入器の各定量又は作動は、一般に、3 µg ~ 200 µgの粗大フラクシオン（例えば好ましくは3 ~ 50 µgの気管支拡張薬）と、20 µg ~ 1000 µgの微細フラクシオン（例えば好ましくは20 ~ 500 µgのコルチコステロイド）とを含有する。本発明の医薬組成物の投与回数は、変化させてもよいが、最も好ましくは、医薬組成物は、毎日、1回又は2回投与される。

【0039】

実質的に粗大な活性成分との同時投与により、治療に有効な量の実質的に微細な活性成

50

分を患者の肺に供給する方法が、本発明により提供される。本発明の供給方法において、実質的に粗大なフラクシオンと実質的に微細なフラクシオンとは、同時に、連続して、又は別個に投与することができる。

【 0 0 4 0 】

好ましい態様では、実質的に粗大なフラクシオンは、患者の中央又は上部気道に供給され、実質的に微細なフラクシオンは肺末梢に供給される。最も好ましい態様では、粗大フラクシオンと微細フラクシオンとは、前記のように、単一の組成物として、同時に供給される。あるいは、特に、粗大フラクシオンが、例えば、気管支拡張薬を含むならば、粗大フラクシオンと微細フラクシオンとは、連続して供給することができる。従って、例えば本発明の方法は、粗大フラクシオンの投与と、その後の微細フラクシオンの連続投与とを含む。

10

【 0 0 4 1 】

本発明のもう1つの特徴により、呼吸障害の治療法が提供される。この治療法は、抗炎症剤の実質的に微細なフラクシオンと、気管支拡張薬の実質的に粗大なフラクシオンとの治療に有効な量を、そのような疾患の患者に、同時に、連続的に又は別個に投与するステップを含む。

【 0 0 4 2 】

本発明のもう1つの方法では、実質的に微細なフラクシオンは、前記の高分子、抗生物質、粘液溶解剤等を任意選択的に吸収促進剤と組合せて含むことができる。

【 0 0 4 3 】

20

シグナル物質を含む場合、シグナル物質は、活性成分と同時に、連続して又は別個に投与することができる。あるいは、シグナル物質は、粗大又は微細フラクシオンの一方又は他方と同時に供給できるが、残った方の粗大フラクシオン又は微細フラクシオンとは別個に又は連続して供給される。シグナル物質は、それ自体、好ましくは実質的に粗大な粒子からなるので、本発明の好ましい態様では、シグナル物質は、粗大フラクシオンと同時に投与することができる。

【 0 0 4 4 】

更に、コルチコステロイド及び気管支拡張薬の治療に有効な量を、COPDにかかっている患者に、同時に、連続して、又は別個に投与することを含む、COPDの治療法を提供する。

30

【 0 0 4 5 】

本発明の方法では、抗炎症剤と気管支拡張薬とは、別個の組成物として投与してよく、同時に、連続して、又は別個に又は単一の組合せ製品として投与してもよい。吸入器の各定量又は作動は、一般に、 $3\mu\text{g} \sim 50\mu\text{g}$ の気管支拡張薬と、 $20\mu\text{g} \sim 500\mu\text{g}$ の抗炎症剤とを含有する。本発明の医薬組成物の投与の回数は、変化させることができるが、最も好ましくは、医薬組成物は、例えば喘息の治療では、毎日、1回又は2回投与される。

【 0 0 4 6 】

好ましい態様では、本発明の治療法は、前記の医薬組成物として、コルチコステロイドと気管支拡張薬とを、治療に有効な量で投与するステップを含む。

40

【 0 0 4 7 】

前記医薬組成物の製造における抗炎症剤の使用も提供される。

【 0 0 4 8 】

あるいは、前記医薬組成物の製造における気管支拡張薬の使用が提供される。

【 0 0 4 9 】

特に、前記医薬組成物の製造における、抗炎症剤と気管支拡張薬との混合物の使用が提供される。

【 0 0 5 0 】

気管支拡張薬/コルチコステロイド組合せ治療において、本発明による組成物中の気管支拡張薬とコルチコステロイドとの割合は、変化させることができるが、好ましくは、1

50

: 0.4 ~ 1 : 167 の範囲内である。

【0051】

更に、実質的に粗大なフラクションの活性剤と実質的に微細なフラクションの活性剤とを混合し、任意選択的に、製薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤又はキャリアを、同時に又は連続的に混合するステップを含む医薬組成物の製造方法が提供される。

【0052】

種々の薬剤を、本発明の組成物と同時に、連続して又は別個に投与してもよい。そのような薬剤は、一般に、抗生物質、気管支拡張薬又は他の抗喘息薬である。そのような薬剤は、₂アゴニスト類（例えば、フェノテロール、ホルモテロール、ピルブテロール、レプロテロール、リミテロール、サルブタモール、サルメテロール及びテルブタリン）；非選択的 刺激薬類（例えば、イソプレナリン）；キサンチン気管支拡張薬類（例えば、テオフィリン、アミノフィリン及びコリンテオフィリネート）；抗コリンアゴニスト類（例えば、イプラトロピウムブロミド）；マスト細胞安定剤（例えば、クロモグリコ酸ナトリウム及びケトチフェン）；気管支抗炎症剤（例えばネドクロミルナトリウム）；及びステロイド類（例えばベクロメタゾンジプロピオネート、フルチカゾン、ブデソニド、シクレソニド、トリアムシノロン（例えばアセトニド）及びフルニソリド）、及びこれらの組合せを含むが、これらに限定はされない。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0053】

本発明を、以下に説明するが、本発明は以下の例に限定すべきものではない。

20

【0054】

[例1]

[製剤]

粗大フラクションとして、6 µg の粒径が 5 ~ 6 µm のフマル酸ホルモテロールと、微細フラクションとして、100 µg の粒径 2 ~ 3 µm のプロピオン酸フルチカゾンとを含むバイモーダル乾燥粉末吸入製剤を製造した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 11/00 (2006.01) A 6 1 P 11/00

(74)代理人 100125380

弁理士 中村 綾子

(74)代理人 100125036

弁理士 深川 英里

(74)代理人 100142996

弁理士 森本 聡二

(72)発明者 サンダーズ, マーク

イギリス国, エイエル1 3エイチダブリュー セント・アルバンズ, グロスヴェナー・ロード,
ザ・ジグラット, イノバータ・バイオミッド・リミテッド内

合議体

審判長 今村 玲英子

審判官 天野 貴子

審判官 淵野 留香

(56)参考文献 国際公開第00/48587(WO, A1)

国際公開第99/15182(WO, A1)

国際公開第99/51205(WO, A1)

国際公開第01/13893(WO, A1)

国際公開第93/25198(WO, A1)

国際公開第99/17800(WO, A1)

特開2002-161030(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K9/00-9/72

A61K47/00-47/48