

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5196701号  
(P5196701)

(45) 発行日 平成25年5月15日(2013.5.15)

(24) 登録日 平成25年2月15日(2013.2.15)

(51) Int.Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/352</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/352</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/10</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/10</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/48</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/48</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/16</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/16</b>

請求項の数 31 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-546836 (P2003-546836)
(86) (22) 出願日	平成14年11月29日(2002.11.29)
(65) 公表番号	特表2005-510535 (P2005-510535A)
(43) 公表日	平成17年4月21日(2005.4.21)
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/038247
(87) 国際公開番号	W02003/045331
(87) 国際公開日	平成15年6月5日(2003.6.5)
審査請求日	平成17年11月28日(2005.11.28)
審判番号	不服2010-7346 (P2010-7346/J1)
審判請求日	平成22年4月7日(2010.4.7)
(31) 優先権主張番号	60/334, 395
(32) 優先日	平成13年11月29日(2001.11.29)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/384, 916
(32) 優先日	平成14年5月24日(2002.5.24)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	504209183
	エミスフィアー テクノロジーズ インコーポレイテッド
	Emisphere Technologies, Inc.
	アメリカ合衆国07927ニュージャージー州 シダー・ノールズ、スウィート200、シダー・ノールズ・ロード240番
(74) 代理人	100082005
	弁理士 熊倉 禎男
(74) 代理人	100084009
	弁理士 小川 信夫
(74) 代理人	100084663
	弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クロモリンナトリウムの経口投与用製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ある用量のクロモリンナトリウムと、送達剤とを含んでなり、経口投与すると、肥満細胞からのヒスタミン及びノルアドレナリンの放出を阻害するのに有効な量の前記クロモリンナトリウムの全身吸収を与える経口製剤であって、前記送達剤が、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)であり、クロモリンナトリウムと送達剤の比が1:7.5(質量/質量)である、経口製剤。

【請求項 2】

クロモリンナトリウム(クロモグリク酸ナトリウム又は2ナトリウム)と、製剤中に含まれるクロモリンの用量の2%より多くのクロモリンの胃腸管からの吸収を与えるのに有効な量のアシル化アミノ酸送達剤とを含み、前記製剤が、全身的な治療効果を与えるのに必要な量の前記クロモリンナトリウムを含有し、前記送達剤が、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)であり、クロモリンナトリウムと送達剤の比が1:7.5(質量/質量)である、経口製剤。

【請求項 3】

前記経口製剤が、固体である、請求項1、又は2記載の経口製剤。

【請求項 4】

前記経口製剤が、錠剤、カプセル剤又は経口懸濁液の形態である、請求項1、2又は3記載の経口製剤。

【請求項 5】

1日1回、1日2回、1日3回、又は1日4回投与するのに適した請求項1～4のいずれか1項記載の経口製剤。

【請求項6】

前記クロモリンナトリウムの用量が、40mg～240mgである、請求項1～4のいずれか1項記載の経口製剤。

【請求項7】

前記送達剤の用量が、100mg～1200mgである、請求項1～4のいずれか1項記載の経口製剤。

【請求項8】

経口投与後0.1～1.5時間で、クロモリンナトリウムの $T_{max}$ を与える、請求項1～4のいずれか1項に記載の経口製剤。

10

【請求項9】

15～60ng・h/mLのクロモリンナトリウムのAUCを与える、請求項1～4のいずれか1項記載の経口製剤。

【請求項10】

投与間隔中に、4 ng/ml～1700ng/mlのクロモリンの平均血漿レベルを与える、請求項1～4のいずれか1項記載の経口製剤。

【請求項11】

22ng/ml～1700ng/mlのクロモリンナトリウム $C_{max}$ を与える、請求項1～4のいずれか1項記載の経口製剤。

20

【請求項12】

アレルギー性鼻炎、喘息、及びリウマチ性関節炎から選択される炎症性疾患の経口治療薬物の製造におけるクロモリンナトリウムと送達剤の使用であって、前記送達剤が、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)であり、クロモリンナトリウムと送達剤の比が1:7.5(質量/質量)である、使用。

【請求項13】

ヒト以外の対象における、アレルギー性鼻炎、喘息、及びリウマチ性関節炎から選択される炎症性疾患の治療方法であって、40mg～1 gの量のクロモリンナトリウムを、100mg～2500mgの量の送達剤と共に経口投与する工程を含み、前記送達剤が、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)であり、クロモリンナトリウムと送達剤が1:7.5(質量/質量)の比で投与される、方法。

30

【請求項14】

ヒト以外の対象における、アレルギー性鼻炎、喘息、及びリウマチ性関節炎から選択される炎症性疾患の治療方法であって、治療的に有効量のクロモリンナトリウムを、送達剤と共に経口投与する工程を含み、前記送達剤が、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)であり、クロモリンナトリウムと送達剤の比が1:7.5(質量/質量)である方法。

【請求項15】

ヒト以外の対象におけるアレルギー性鼻炎の治療方法であって、予防的基礎として、治療的に有効量のクロモリンナトリウムを、送達剤と共に経口投与する工程を含み、前記送達剤が、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)であり、クロモリンナトリウムと送達剤の比が1:7.5(質量/質量)である方法。

40

【請求項16】

ヒト以外の対象における喘息の治療方法であって、予防的基礎として、治療的に有効量のクロモリンナトリウムを、送達剤と共に経口投与する工程を含み、前記送達剤が、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)であり、クロモリンナトリウムと送達剤の比が1:7.5(質量/質量)である方法。

【請求項17】

ヒト以外の対象におけるリウマチ性関節炎の治療方法であって、予防的基礎として、治療的に有効量のクロモリンナトリウムを、送達剤と共に経口投与する工程を含み、前記送達

50

剤が、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)であり、クロモリンナトリウムと送達剤の比が1:7.5 (質量/質量)である方法。

【請求項 1 8】

ヒト以外の対象における、自己免疫疾患の治療方法であって、予防的基礎として、治療的に有効量のクロモリンナトリウムを、送達剤と共に経口投与する工程を含み、前記送達剤が、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)であり、クロモリンナトリウムと送達剤の比が1:7.5 (質量/質量)である方法。

【請求項 1 9】

クロモリンナトリウムと送達剤の用量が、錠剤及びカプセル剤から成る群より選択される、製薬的に許容性の大きさの経口固体製剤に分割される、請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれか 1 項記載の方法。

10

【請求項 2 0】

クロモリンナトリウムと送達剤の用量が、80mgのクロモリンナトリウム / 600mgの送達剤である、請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 2 1】

クロモリンナトリウムの  $T_{max}$  が、経口投与後 1 時間未満の時間で生じる、請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 2 2】

クロモリンナトリウムの  $T_{max}$  が、経口投与後 0.1 ~ 1.5 時間で生じる、請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれか 1 項記載の方法。

20

【請求項 2 3】

16 ~ 60ng.h/mLのクロモリンナトリウムのAUCが達成される、請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 2 4】

20 ~ 250ng/mLのクロモリンナトリウム  $C_{max}$  が達成される、請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 2 5】

クロモリンナトリウムのAUCが、少なくとも16.5ng.h/mLである、請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 2 6】

30

前記クロモリンナトリウムと前記アシル化アミノ酸送達剤が、経時的に投与される、請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 2 7】

クロモリンナトリウムと、経口投与すると、治療的に有効なクロモリンの血漿レベルを与えるのに有効量の製薬的に許容性の吸収促進送達剤とを含んでなる経口製剤であって、前記送達剤が、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)であり、クロモリンナトリウムと送達剤の比が1:7.5 (質量/質量)であり、前記製剤が、経口投与後 0.2 ~ 0.5 時間でクロモリンの  $T_{max}$  を与える、経口製剤。

【請求項 2 8】

クロモリンナトリウムと、経口投与すると、治療的に有効なクロモリンの血漿レベルを与えるのに有効量の製薬的に許容性のバイオアベイラビリティ促進送達剤とを含んでなる経口製剤であって、前記送達剤が、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)であり、クロモリンナトリウムと送達剤の比が1:7.5 (質量/質量)であり、前記製剤が、4 ng/ml ~ 250ng/mlのクロモリンの  $C_{max}$  を与える、経口製剤。

40

【請求項 2 9】

前記送達剤が、200 ~ 800mgの量で前記製剤中に含まれる、請求項 2 8 記載の経口製剤。

【請求項 3 0】

ヒト以外の対象における、治療的に有効量の経口投与可能な用量のクロモリンナトリウムを与える方法であって、40mg ~ 1 g のクロモリンを、100mg ~ 2500mgの、前記対象の胃腸管からの前記クロモリンの吸収を促進する製薬的に許容性の送達剤と混合する工程と、前

50

記単位用量を前記対象に経口投与して治療効果を与える工程を含み、前記送達剤が、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)であり、クロモリンナトリウムと送達剤の比が1:7.5(質量/質量)である、方法。

【請求項31】

ヒト以外の対象における、喘息、アレルギー性鼻炎、自己免疫疾患及びリウマチ性関節炎の治療方法であって、治療が必要な前記対象に、ある用量のクロモリンナトリウムを、該クロモリンナトリウムの胃腸管からの吸収を促進してクロモリンナトリウムの治療的に有効な全身用量を与える送達剤と共に経口投与する工程を含み、前記送達剤が、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)であり、クロモリンナトリウムと送達剤の比が1:7.5(質量/質量)である、方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の技術分野)

この発明は、生物が利用可能かつ生物活性な形態の治療的極性有機化合物の送達に関する。さらに、この発明は、治療的養生法の一部として活性剤としての極性有機化合物の経口投与に関する。この発明は、さらに喘息、アレルギー及びウイルス感染の治療のための生物が利用可能かつ生物活性な形態のクロモリンの経口投与に関する。

【0002】

この発明は、経口投与用の送達剤とクロモリンの製剤に関する。この発明は、さらに喘息、アレルギー及びウイルス感染の治療のために生物が利用可能かつ生物活性なクロモリンを放出する経口投与用の送達剤とクロモリンの製剤に関する。

20

【0003】

この発明は、経口投与用の送達剤とクロモリンを含んでなる製剤の造粒及びカプセル封入の供給方法に関する。さらに、この発明は、アレルギー及び喘息の治療のために生物が利用可能かつ生物活性なクロモリンを放出する経口投与用の吸収剤分子とクロモリンを含む製剤の造粒及びカプセル封入の供給方法に関する。

【背景技術】

【0004】

(発明の背景)

活性な薬剤を送達するための従来手段は、生物学、化学、及び物理的関門(barriers)によって厳しく制限されることが多い。典型的には、これら関門は送達が生じる環境、送達の標的の環境、又はその標的自体によって課される。

30

【0005】

生物学的又は化学的に活性な薬剤は、このような関門に特に弱い。例えば、ヒト及び動物への薬理的及び治療的薬剤の送達では、その体によって関門が課される。物理的関門の例は、標的に到達する前に横断しなければならない皮膚及び種々の器官の膜である。化学的関門としては、限定するものではないが、pH変化、脂質二重層、及び分解酵素が挙げられる。これら関門は、経口送達システムの設計において特に重要である。もし胃腸(GI)管内のpH変化、強力な消化酵素、及び胃腸膜に不透過性の活性薬剤のような生物、化学、及び物理的関門がないなら、多くの生物学的又は化学的に活性な薬剤の経口送達が、ヒト及び動物への投与で選択される経路だろう。通常経口投与に適用できない多くの薬剤の中に、クロモリン、抗生物質及び他の有機物質のような生物学的又は化学的に極性の有機化合物がある。これら薬剤は、急速に部分的又は全体的に無効にされ、部分的又は全体的に吸収されずに通過し、或いは胃腸管内で酸加水分解、酵素などによって部分的又は全体的に破壊される。

40

【0006】

極性有機化合物及び生物巨大分子のような弱い薬物を経口投与する以前の方法は、腸壁の透過性を人工的に高めるためのアジュバント(例えば、レゾルシノール及びポリオキシエチレンオレイルエーテルやn-ヘキサデシルポリエチレンエーテルのような非イオン性

50

界面活性剤)の共投与、並びに酵素的分解を阻害するための酵素インヒビター(例えば、膵臓トリプシンインヒビター、ジイソプロピルフルオロホスフェート(DFF)及びアプロチニン)の共投与に依存していた。

【0007】

非経口投与を必要とする治療薬の経口投与は、大いに患者のコンプライアンスを高め、かつ注射に伴う費用と危険を減らすだろう。しかし、胃腸(GI)管による薬物の吸収は、胃内における酸誘導加水分解、GI管のいたる所での酵素的分解、腸環境内での乏しい溶解性、及び上皮細胞を通る透過性の欠如を含む自然の関門によって妨げられる。後者は、大きさ、電荷及び/又は親油性に基づいて、組織を横断する化合物の通過を排除し得るので特に問題である。この障壁を克服する通常の戦略は、一般的な透過エンハンサー及び/又は非特異的なプロテアーゼインヒビターの使用である。しかし、これらの系は、ほとんど無効であり、かつ一過性の膜損傷から長期的な膜損傷を引き起こすことが分かっている。このような膜の影響は、毒性物質の非選択的輸送を許容するという欠点を追加する。

10

【0008】

現在の実務では、クロモリンナトリウムは、軽症から中程度の喘息の治療で予防薬として、季節的な気管支喘息を治療するための鼻吸入剤として、及びアレルギー性又は春季カタルの治療のための点眼剤として吸入によって使用される。クロモリンは肥満細胞安定剤であり、結果として喘息及びアレルギー性鼻炎を含むアレルギーの症状となるカスケードの初期段階をこのように攻撃する。クロモリンの作用のメカニズムは、肥満細胞からのヒスタミンとロイコトリエンの放出を阻害することによる。クロモリンは、安全なプロフィルを有するが、胃腸管からの不十分な吸収という徴候を示す。この薬物は主として吸入薬として利用でき、かつ改善が現れるまでに数週間の治療を要するので、この薬物の臨床的実用性及び患者のコンプライアンスが低減する。経口的に与えた場合、クロモリンは非脂溶性かつ主としてイオン化されるので、胃腸管からほとんど吸収されない。

20

【0009】

クロモリンは、Pharmaceuticals, Inc. から商標名Gastrocrom(登録商標)で米国内で商業的に入手可能な経口濃縮物を除き、吸入薬としてしか入手できない。Gastrocrom(登録商標)は、純水中に100mgのクロモリンナトリウム、USPを含有する5mlのアンブルで提供される。Gastrocrom(登録商標)は、肥満細胞症の患者の管理で必要とされ、かつこの製品の使用は、患者によっては下痢、顔面紅潮、頭痛、嘔吐、じんま疹(urticaria)、腹痛、吐き気及びかゆみの改善に関連すると言われている。経口投与後、投与した用量の1%のGastrocrom(登録商標)しかヒトによって吸収されない(Physician's Desk Reference(登録商標)2001, 1840-1841ページ)。

30

【0010】

多くの研究者は、クロモリンが経口形態で利用でき、かつ胃腸管から良く吸収されれば、クロモリンはアレルギー性喘息及び鼻炎の治療で広い用途を有する価値のある添加剤になると考えている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

40

(発明の目的)

本発明の目的は、経口的に生物が利用可能かつ生物活性形態の極性有機化合物を提供することである。

本発明の目的は、生物が利用可能かつ生物活性形態のクロモリンを提供することである。

また、本発明の目的は、治療的養生法の一部として活性剤としての生物が利用可能なクロモリンを提供することである。

本発明の他の目的は、経口投与用の送達剤とクロモリンの製剤を提供することである。

本発明のさらに他の目的は、アレルギー及び喘息の治療のために生物が利用可能かつ生物活性である形態のクロモリンを与える、経口投与用の送達剤とクロモリンの製剤を提供

50

することである。

【0012】

本発明のさらに別の目的は、経口投与用の送達剤とクロモリンを含んでなる製剤の造粒及びカプセル封入の方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、肥満細胞からのサイトカイン及び/又はヒスタミンの放出に關与する炎症プロセスの治療用経口剤形のクロモリンナトリウムを提供することである。

本発明のさらなる目的は、炎症性疾患の治療に好適なクロモリンナトリウムの経口剤形を提供することである。

本発明のなおさらなる目的は、アレルギー鼻炎、喘息、リウマチ性関節炎などを含むアレルギーの予防的治療に好適なクロモリンナトリウムの経口剤形を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0013】

(発明の概要)

次の用語は、本出願全体で以下に定義するように使用される。

有効量の薬物 - 経時的に投与される生体の状態を治療又は予防するために有効である、例えば、所望の投与間隔中治療効果を与える、薬物（例えば、クロモリンナトリウム）の量。

有効量の送達剤 - 胃腸管からの所望量の薬物の吸収を促進する送達剤の量。

有機溶剤 - 液体ポリマー及びその混合物を含む非水起源の溶剤。本発明に好適な有機溶剤としては、アセトン、メチルアルコール、メチルイソブチルケトン、クロロホルム、1-プロパノール、イソプロパノール、2-プロパノール、アセトニトリル、1-ブタノール、2-ブタノール、エチルアルコール、シクロヘキサン、ジオキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジクロロエタン、ヘキサン、イソオクタン、塩化メチレン、tert-ブチルアルコール、トルエン、四塩化炭素、又はそれらの混合物が挙げられる。

【0014】

患者 - 本出願で開示される方法による製剤及び組成物で治療されるいずれの動物をも意味する。

ペプチド - 小～中間の分子量のポリペプチド、通常2個以上のアミノ酸残基、必ずではないが、より大きいタンパク質の断片を表すことが多い。

タンパク質 - 炭素、酸素、窒素及び通常イオウを含有し、かつペプチド結合で連結されたアミノ酸の鎖で構成されている複雑な高分子物質。この出願のタンパク質は、糖タンパク質、抗生物質、非酵素タンパク質、酵素、ホルモン及びペプチドを意味する。タンパク質の分子量範囲は、1000ダルトンのペプチドから600～100キロダルトンの糖タンパク質を包含する。

【0015】

予防的に有効量 - ある期間にわたって投与される生体において、ある状態の発生を妨げ、或いは重大度を低減するのに有効な製剤又は組成物の量。

再構成 - 適切な緩衝液又は医薬製剤中での製剤又は組成物の溶解。

貯蔵性 - 経時的に活性の低減をもたらす、特定条件下で温置された特定の活性の損失。

単位剤形 - ヒト及び動物被験者に適し、かつ技術的に周知なように個々に包装された物理的に別個の単位を意味する。治療的に有効量のクロモリンを含む本発明の剤形が、治療効果を達成するために1又は複数単位用量（例えば、錠剤、カプセル剤）を含んでよいことは、本発明の目的のために考慮される。

【0016】

本明細書で使用する場合、用語“治療的に有効”は、薬物（例えば、クロモリン）の血液（例えば、血漿）濃度（レベル）が治療範囲内（最小有効濃度、つまり“MEC”）より多いが、投与間隔にわたって毒性レベル未満に維持される程度までの該剤形からの薬物の放出及び薬物の吸収を意味する。

本明細書で使用する場合、用語“ $C_{max}$ ”は、投与間隔内に達成される薬物の最高血漿濃度を意味する。

10

20

30

40

50

本明細書で使用する場合、用語“ $T_{max}$ ”は、投与間隔内に薬物の血漿濃度が $C_{max}$ を達成する、該剤形の投与後に経過する期間を意味する。

本明細書で使用する場合、用語“ $K_{el}$ ”は、対数濃度対時間曲線の終端直線部の線形回帰によって計算される終端排出速度定数を意味する。

本明細書で使用する場合、用語“ $t$ ”は、終端排出速度定数を意味する。

#### 【0017】

本明細書で使用する場合、用語“ $AUC$ ”は、完全な投与間隔、例えば24時間間隔にわたって台形公式で計算される、血漿濃度 - 時間曲線下の面積を意味する。

本明細書で使用する場合、用語“ $AUC_{(0-t)}$ ”は、時間ゼロから投与後時間 $t$ までの線形台形加算による血漿濃度 - 時間曲線下の面積を意味し、 $t$ は最後の測定可能濃度( $C_t$ )の時間である。

本明細書で使用する場合、用語“ $AUC_{(0-inf)}$ ”は、時間ゼロから無限までの血漿濃度 - 時間曲線下の面積を意味し、 $AUC_{(0-inf)} = AUC_{(0-t)} + C_t / K_{el}$ である。

#### 【0018】

本明細書で使用する場合、用語“単用量”は、ヒト患者が単用量の薬物製剤を受け、その薬物の血漿濃度が定常状態を達成しなかったことを意味する。

本明細書で使用する場合、用語“複数用量”は、ヒト患者が、当該製剤の投与間隔に従って少なくとも2用量の薬物製剤を受けたことを意味する。

“単用量”として又は“定常状態”で特に指定しない限り、本明細書で開示かつ請求される薬物動態学パラメーターは、単用量及び定常状態条件の両方を包含する。

薬物動態学値に先行する場合、用語“平均”(例えば、平均 $T_{max}$ )は、特定しない限り、その薬物動態学値の算術平均値を表す。

#### 【0019】

本明細書で使用する場合、用語“ $CL/F$ ”は、用量/ $AUC_{(0-inf)}$ として計算される見かけの全身クリアランスを意味する。

本明細書で使用する場合、用語“ $MRT$ ”は、血漿濃度 - 時間曲線( $AUMC$ )の第1積率下の面積と、血漿濃度 - 時間曲線下の面積との比、( $AUMC$ )/ $AUC_{(0-inf)}$ として計算される平均滞留時間を意味する。

本明細書で使用する場合、用語“ $T_{1/2}$ ”は、 $\ln(2)/K_{el}$ として計算される終端半減期を意味する。

本明細書で使用する場合、用語“ $T_{1/2}(t)$ ”は、薬物の終端排出半減期を意味する。

本明細書で使用する場合、用語“ $V_d/F$ ”は、( $CL/F$ )/ $K_{el}$ として計算される分布の見かけ量を意味する。

本明細書で使用する場合、用語“% $Extr.$ ”は、無限に外挿された $AUC_{0-inf}$ のパーセンテージを意味する。

#### 【0020】

本明細書で使用する場合、用語“ $-GTP$ ”は、 $-$ グルタミルトランスペプチダーゼを意味する。

本明細書で使用する場合、用語“ $PNIF$ ”は、ピーク経鼻吸気流を意味する。

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する場合、単一形の“ $a$ ”、“ $an$ ”、及び“ $the$ ”は、その文脈が明らかにそうでないと示さない限り、複数の対象を包含する。さらに、“方法”に対する言及は、本明細書で述べる方法を修正又は代替し得る本技術の当業者に周知の同等の工程及び方法に対する言及を包含する。

#### 【0021】

上記及び他の目的に従い、本発明は、部分的に、極性有機化合物、特にクロモリンナトリウムと、胃腸管からのクロモリンの良い吸収を与えるのに有効量の送達剤又はその塩とを含む経口剤形に関する。

さらに詳細には、本発明は、経口剤形であって、クロモリンナトリウム(クロモグリク酸ナトリウム又は2ナトリウム)と、胃腸管から該剤形に含まれるクロモリンの用量の約2質量%より多くのクロモリンの吸収を与えるのに有効な量の送達剤とを含んでなる剤形

10

20

30

40

50

に関し、前記剤形は、治療効果を与えるのに必要な量の前記クロモリンナトリウムを含有する。

【0022】

さらに、本発明は、クロモリンナトリウムと、経口投与すると、治療的に有効な血漿レベルのクロモリンを与えるのに有効量の製薬的に許容性の送達剤とを含んでなる経口剤形であって、経口投与後約1時間未満、特定の実施形態では、好ましくは約0.2～約0.5時間の $T_{max}$ を与える剤形に関する。

【0023】

さらに、本発明は、クロモリンナトリウムと、経口投与すると、治療的に有効な血漿レベルのクロモリンを与えるのに有効量の製薬的に許容性の送達剤とを含んでなる経口剤形であって、約10ng/ml～約1700ng/mlのクロモリンの $C_{max}$ を与える剤形に関する。本発明の一実施形態では、該剤形は、約22.3ng/ml～約200ng/mlのクロモリンの $C_{max}$ を与える。本発明の別の実施形態では、該剤形は、約20ng/ml～約100ng/mlのクロモリンの $C_{max}$ を与える。本発明のさらに別の実施形態では、該剤形は、約25ng/ml～約80ng/mlのクロモリンの $C_{max}$ を与える。本発明のさらに別の実施形態では、該剤形は、約40ng/ml～約60ng/mlのクロモリンの $C_{max}$ を与える。

【0024】

さらに、本発明は、経口剤形であって、クロモリンナトリウムと、経口投与後約0.2～0.5時間で、該剤形の経口投与後クロモリンの $T_{max}$ 、及び約10ng/ml～約1700ng/ml、特定の実施形態では約4ng/ml～約250ng/mlのクロモリンの $C_{max}$ を与えるのに有効量の製薬的に許容性の吸収促進送達剤とを含んでなる経口剤形に関する。

【0025】

本発明の特定の実施形態では、本明細書で述べる経口剤形は、投与間隔中に約4ng/ml～約250ng/mlのクロモリンの平均血漿レベルを与える。他の実施形態では、本経口剤形は、投与間隔中に約10ng/ml～約60ng/mlのクロモリンの平均血漿レベルを与える。さらに他の実施形態では、本経口剤形は、投与間隔中に約30ng/ml～約60ng/mlのクロモリンの平均血漿レベルを与える。

本発明の特定の実施形態では、本明細書で述べる経口剤形は、約10ng/ml～約250ng/mlの平均 $C_{max}$ を与える。

【0026】

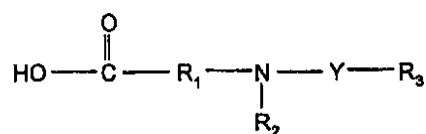
本発明の特定の実施形態では、本経口剤形は、約40mg～約1gのクロモリンナトリウム（1単位用量又は複数単位用量、例えば、錠剤又はカプセル剤のどちらかで）を含有し、特定の実施形態では、本経口剤形は、約40mg～約800mgのクロモリンナトリウムを含有し、他の実施形態では、本経口剤形は、240mgのクロモリンナトリウムを含有し；かつさらに約100mg～約2500mgの送達剤（1単位用量又は複数単位用量、例えば、錠剤又はカプセル剤のどちらかで）を含有し、特定の実施形態では、約200mg～約1200mgの送達剤を含有する。特定の好ましい実施形態では、送達剤は、該剤形中に約200～約800mgの量で含まれる。さらに他の実施形態では、送達剤は、該剤形中に約500～約700mgの量で含まれる。

代わりに、本発明の方法によって、治療が必要な動物に、当該同量の送達剤を別に投与してもよい。

【0027】

本発明の特定の実施形態では、本明細書で述べる経口剤形及び方法で使用する送達剤は下記式又はその塩を有する。

【化1】



式中、Yは、カルボニル(CO)又はSO<sub>2</sub>であり；R<sub>1</sub>は、C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキン、シクロアルキル、又は芳香族であり；R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、又

10

20

30

40

50



は $C_2$ - $C_4$ アルケニルであり；かつ $R_3$ は、 $C_1$ - $C_7$ アルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、アリール、チエニル、ピロロ、又はピリジルであり、ここで、 $R_3$ は、任意に、1個以上の $C_1$ - $C_5$ アルキル基、 $C_2$ - $C_4$ アルケニル基、ハロゲン、好ましくはCl、OH、 $SO_2$ 、 $COOH$ 、又は $SO_3H$ で置換されている。【0028】

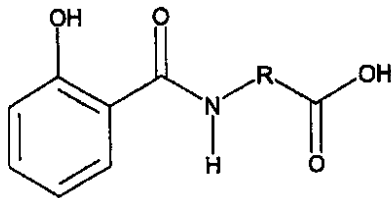
好ましい実施形態では、 $R_1$ は、 $C_3$ - $C_{12}$ アルキル、さらに好ましくは $C_3$ - $C_9$ アルキル、さらに好ましくは $C_5$ - $C_7$ アルキル、さらに好ましくは $C_7$ アルキルである。

好ましい実施形態では、 $R_2$ は、2OH置換フェニル、又は好ましくはさらにF、若しくはClのようなハロゲンでさらに置換されている2OH置換フェニルである。

【0028】

他の好ましい実施形態では、本明細書で述べる経口剤形及び方法で使用する送達剤は、下記式又はその塩を有する。

【化2】



式中、 $R$ は、 $C_3$ - $C_{24}$ アルキル、 $C_2$ - $C_{20}$ アルケニル、 $C_2$ - $C_{20}$ アルキン、シクロアルキル、又は芳香族である。

本発明の特定の好ましい実施形態では、送達剤は、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)又はその塩である。

特定の実施形態では、クロモリンナトリウムと送達剤を同時に投与する。他の実施形態では、クロモリンナトリウムと送達剤を経時的に投与する。

特定の好ましい実施形態では、送達剤は、胃腸管から、該剤形中に含まれるクロモリンの用量の約3.5%より多くのクロモリンの吸収を与えるのに有効な量である。

【0029】

また、少なくとも1種の生物活性剤を、上述したような少なくとも1種の送達剤と、任意に、投薬媒体（例えば、製薬賦形剤）と混合する工程を含む、これら組成物の製造方法も考慮される。

代替実施形態では、これら無毒送達剤は、投与前に該送達剤を生物活性剤とブレンド又は混合することによって、送達システムの一部として動物に経口投与される。また、本発明では、これら組成物を含む単位剤形も考慮される。

【0030】

本発明により、単一のアミノ酸又は2種以上のアミノ酸の混合物を、該アミノ酸中に存在する遊離アミノ成分と反応して、それぞれアミド又はスルホンアミドを生成するアシル化剤又はスルホン化剤と反応させることによって、修飾アミノ酸を調製する。次いで、修飾アミノ酸を混合物から回収する。

修飾アミノ酸は無毒であり、投与前に該修飾アミノ酸を活性剤と単に混合することで薬物送達システムとして哺乳類に経口投与することができる。代わりに、薬物と送達剤を経時的に投与してもよい。

【0031】

特定の実施形態では、本発明は、ある用量のクロモリンナトリウムと、経口投与すると、肥満細胞からのヒスタミン及び/又はサイトカインの放出を阻害するのに有効な量の該クロモリンナトリウムの全身吸収を与える送達剤とを含んでなる経口剤形を提供する。送達剤は、約1:30~約3:4の比でN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)を含むことができる。

【0032】

他の実施形態では、本発明は、経口剤形であって、クロモリンナトリウム（クロモグリク酸ナトリウム又は2ナトリウム）と、胃腸管から該剤形中に含まれるクロモリンの用量

10

20

30

40

50

の約2質量%より多くのクロモリンの吸収を与えるのに有効な量のアシル化アミノ酸送達剤とを含んでなり、前記剤形が、全身的な治療効果を与えるのに必要な量の前記クロモリンナトリウムを含有する、経口剤形を提供する。

【0033】

特定の実施形態では、本経口剤形は固体である。本経口剤形は、二者択一的に錠剤、カプセル剤又は経口懸濁液の形態でよい。特定の実施形態では、本経口剤形は、1日1回、1日2回、1日3回又は1日4回投与するのに適する。

特定の実施形態では、本経口剤形は、約40mg～約240mgのクロモリンナトリウムの用量を含む。特定の実施形態では、本経口剤形は、約50mg～約100mgのクロモリンナトリウムの用量を含む。

10

特定の実施形態では、本経口剤形は、約100mg～約1200mgの送達剤の用量を含む。特定の実施形態では、本経口剤形は、約200mg～約800mgの送達剤の用量を含む。

【0034】

特定の実施形態では、本経口剤形は、経口投与後約0.1～約1.5時間でクロモリンナトリウムの $T_{max}$ を与える。特定の実施形態では、本経口剤形は、経口投与後約0.2～約0.5時間でクロモリンナトリウムの $T_{max}$ を与える。

特定の実施形態では、本経口剤形は、約15～約60ng.h/mLのクロモリンナトリウムのAUCを与える。特定の実施形態では、本経口剤形は、約30～約40ng.h/mLのクロモリンナトリウムのAUCを与える。

【0035】

20

特定の実施形態では、本経口剤形は、投与間隔中に約4 ng/ml～約1700ng/mlのクロモリンの平均血漿レベルを与える。特定の実施形態では、本経口剤形は、投与間隔中に約10 ng/ml～約60ng/mlのクロモリンの平均血漿レベルを与える。特定の実施形態では、本経口剤形は、投与間隔中に約30ng/ml～約60ng/mlのクロモリンの平均血漿レベルを与える。

特定の実施形態では、本経口剤形は、約22ng/ml～約1700ng/mlのクロモリンナトリウム $C_{max}$ を与える。特定の実施形態では、本経口剤形は、約22～約77ng/mLのクロモリンナトリウム $C_{max}$ を与える。特定の実施形態では、本経口剤形は、約40～約65ng/mLのクロモリンナトリウム $C_{max}$ を与える。

特定の実施形態では、本経口剤形は、経口投与後約0.2～約1時間以内に約22～約77ng/mLのクロモリンナトリウム $C_{max}$ を与える。

30

【0036】

特定の実施形態では、本発明は、肥満細胞からのヒスタミン及び/又はサイトカインの放出によって起こり、或いは悪化する炎症性疾患の経口治療用薬物の製造におけるクロモリンナトリウムの使用を提供する。特定の実施形態では、本発明は、肥満細胞からのヒスタミン及び/又はサイトカインの放出によって起こり、或いは悪化する炎症性疾患の治療のための経口療法用クロモリンナトリウムを提供する。

特定の実施形態では、本発明は、肥満細胞からのヒスタミン及び/又はサイトカインの放出によって起こり、或いは悪化する炎症性疾患の経口治療用の、クロモリンナトリウムと送達剤を含んでなる薬物の製造におけるクロモリンナトリウムの使用を提供し、前記送達剤は、約1:30～約3:4(質量/質量)の比で、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)を含む。

40

【0037】

特定の実施形態では、本発明は、肥満細胞からのヒスタミン及び/又はサイトカインの放出によって起こり、或いは悪化する炎症性疾患の治療方法であって、約40mg～約1gの量のクロモリンナトリウムを、約100mg～約2500mgの量、又は約1:30(質量/質量)～約3:4(質量/質量)の比の送達剤と共に経口投与する工程を含む方法を提供する。

【0038】

特定の実施形態では、本発明は、肥満細胞からのヒスタミン及び/又はサイトカインの放出によって起こり、或いは悪化するアレルギー性鼻炎、喘息、リウマチ性関節炎、又は自己免疫疾患の治療方法であって、予防的基礎として、治療的に有効量のクロモリンナト

50

リウムを、約 1 : 30 (質量 / 質量) ~ 約 3 : 4 (質量 / 質量) の比の送達剤と共に経口投与する工程を含む方法を提供する。

【 0 0 3 9 】

特定の実施形態では、本発明は、肥満細胞からのヒスタミン及び / 又はサイトカインの放出によって起こり、或いは悪化するアレルギー性鼻炎、喘息、リウマチ性関節炎、又は自己免疫疾患の治療方法において、クロモリンナトリウムと薬物送達剤の用量が、約 40 mg のクロモリンナトリウム / 約 1200mg の送達剤、約 80mg のクロモリンナトリウム / 約 1200 mg の送達剤、約 80mg のクロモリンナトリウム / 約 600mg の送達剤、約 80mg のクロモリンナトリウム / 約 1200mg の送達剤、約 120mg のクロモリンナトリウム / 約 200mg の送達剤、約 120mg のクロモリンナトリウム / 約 400mg の送達剤、約 120mg のクロモリンナトリウム / 約 500 mg の送達剤及び約 150mg のクロモリンナトリウム / 約 200mg の送達剤から成る群より選択される方法を提供する。

10

【 0 0 4 0 】

特定の実施形態では、本発明は、肥満細胞からのヒスタミン及び / 又はサイトカインの放出によって起こり、或いは悪化するアレルギー性鼻炎、喘息、リウマチ性関節炎、又は自己免疫疾患の治療方法において、経口投与後約 1 時間未満の時間でクロモリンナトリウムの  $T_{max}$  が生じる方法を提供する。特定の実施形態では、クロモリンナトリウムの  $T_{max}$  は、経口投与後約 0.1 ~ 約 1.5 時間で生じる。特定の実施形態では、クロモリンナトリウムの  $T_{max}$  は、経口投与後約 0.2 ~ 約 0.5 時間で生じる。

【 0 0 4 1 】

20

特定の実施形態では、本発明は、肥満細胞からのヒスタミン及び / 又はサイトカインの放出によって起こり、或いは悪化するアレルギー性鼻炎、喘息、リウマチ性関節炎、又は自己免疫疾患の治療方法において、約 16 ~ 約 400ng.h/mL の AUC が達成される方法を提供する。特定の実施形態では、本発明は、肥満細胞からのヒスタミン及び / 又はサイトカインの放出によって起こり、或いは悪化するアレルギー性鼻炎、喘息、リウマチ性関節炎、又は自己免疫疾患の治療方法において、約 25 ~ 約 40ng.h/mL の AUC が達成される方法を提供する。特定の実施形態では、本発明は、肥満細胞からのヒスタミン及び / 又はサイトカインの放出によって起こり、或いは悪化するアレルギー性鼻炎、喘息、リウマチ性関節炎、又は自己免疫疾患の治療方法において、約 30 ~ 約 35ng.h/mL の AUC が達成される方法を提供する。

30

【 0 0 4 2 】

特定の実施形態では、本発明は、肥満細胞からのヒスタミン及び / 又はサイトカインの放出によって起こり、或いは悪化するアレルギー性鼻炎、喘息、リウマチ性関節炎、又は自己免疫疾患の治療方法において、約 20 ~ 約 250ng/mL のクロモリンナトリウム  $C_{max}$  が達成される方法を提供する。特定の実施形態では、本発明は、肥満細胞からのヒスタミン及び / 又はサイトカインの放出によって起こり、或いは悪化するアレルギー性鼻炎、喘息、リウマチ性関節炎、又は自己免疫疾患の治療方法において、約 22 ~ 約 77ng/mL のクロモリンナトリウム  $C_{max}$  が達成される方法を提供する。特定の実施形態では、本発明は、肥満細胞からのヒスタミン及び / 又はサイトカインの放出によって起こり、或いは悪化するアレルギー性鼻炎、喘息、リウマチ性関節炎、又は自己免疫疾患の治療方法において、約 40 ~ 約 65ng/mL のクロモリンナトリウム  $C_{max}$  が達成される方法を提供する。

40

【 0 0 4 3 】

特定の実施形態では、本発明は、肥満細胞からのヒスタミン及び / 又はサイトカインの放出によって起こり、或いは悪化するアレルギー性鼻炎、喘息、リウマチ性関節炎、又は自己免疫疾患の治療方法において、経口投与後約 0.2 ~ 約 1 時間以内に約 22.3 ~ 約 76.7ng/mL のクロモリンナトリウム  $C_{max}$  が達成される方法を提供する。

特定の実施形態では、本発明は、肥満細胞からのヒスタミン及び / 又はサイトカインの放出によって起こり、或いは悪化するアレルギー性鼻炎、喘息、リウマチ性関節炎、又は自己免疫疾患の治療方法において、クロモリンナトリウムとアシル化アミノ酸送達剤を、経時的に投与する方法を提供する。

50

## 【 0 0 4 4 】

特定の実施形態では、本発明は、クロモリンナトリウムと、経口投与すると、クロモリンの治療的に有効な血漿レベルを与えるのに有効量の、製薬的に許容性の吸収促進送達剤とを含んでなる経口剤形を提供し、前記剤形は、経口投与後約0.2～約0.5時間でクロモリンの $T_{max}$ を与える。

特定の実施形態では、本発明は、クロモリンナトリウムと、経口投与すると、クロモリンの治療的に有効な血漿レベルを与えるのに有効量の、製薬的に許容性のバイオアベイラビリティ促進送達剤とを含んでなる経口剤形を提供し、前記剤形は、約4 ng/ml～約250ng/mlのクロモリンの $C_{max}$ を与える。特定の実施形態では、該送達剤は、前記剤形中に約200～約800mgの量で含まれる。特定の実施形態では、該送達剤は、前記剤形中に約500～約700mgの量で含まれる。

10

## 【 0 0 4 5 】

特定の実施形態では、本発明は、治療的に有効な経口投与可能用量のクロモリンナトリウムを与える方法であって、約40mg～約1 gの無修飾クロモリンを、約100mg～約2500mgの、ヒト患者の胃腸管からの前記クロモリンの吸収を促進する製薬的に許容性の送達剤と混合する工程と、前記単位用量をヒト患者に経口投与して治療効果を与える工程を含む方法を提供する。

特定の実施形態では、本発明は、喘息、アレルギー性鼻炎、自己免疫疾患及びリウマチ性関節炎の治療方法であって、治療が必要な患者に、用量のクロモリンナトリウムを、該クロモリンナトリウムの胃腸管からの吸収を促進してクロモリンナトリウムの治療的に有効な全身用量を与える送達剤と共に経口投与する工程を含む方法を提供する。

20

## 【 発明を実施するための最良の形態 】

## 【 0 0 4 6 】

( 詳細な説明 )

本発明の特定の組成物は、活性剤と修飾アミノ酸を含む。この組成物を用い、種々の生物学、化学、及び物理的関門を貫いて種々の活性剤を送達することができ、かつ特に環境的分解を受けやすい活性剤を送達するのに適している。本主題の発明の組成物は、鳥類のような動物、霊長類、特にヒトのような哺乳類、及び昆虫に生物学的又は化学的に活性な薬剤を送達又は投与するのに特に有用である。

本発明の他の利点としては、調製しやすい使用法、安価な原材料が挙げられる。本発明の組成物及び製剤法は、費用有効であり、実施が簡単で、かつ商業生産用に工業規模に適用できる。

30

## 【 0 0 4 7 】

本発明用に好適な活性剤は、生物学的に活性な薬剤と化学的に活性な薬剤を包含し、限定するものではないが、薬理学的物質及び治療剤、特に極性有機化合物及びそれ自体胃腸粘膜を通過せず（或いはその投与した用量のわずかなだけが通過する）及び／又は胃腸管内で酸や酵素によって化学的に切断されやすく、かつ少ない活性しか与えず、或いは不活性である化合物；又はそれらのいずれかの組合せが挙げられる。

## 【 0 0 4 8 】

本発明の好ましい実施形態では、クロモリンと送達剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。本発明の目的では、用語“クロモリン”は、該薬物の製薬的に許容性のいずれの形態としても定義される。抗アレルギー薬であるクロモリンナトリウムを含有する医薬組成物は、喘息、花粉症又はアレルギーのような呼吸性苦痛を患う哺乳類に有用である。

40

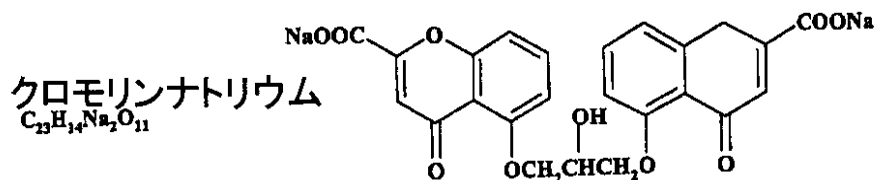
## 【 0 0 4 9 】

クロモリンは、最初は気管支拡張薬改良の研究でもたらされた合成化合物であり、商業的に入手可能である。クロモリンは気管支拡張薬活性を持たないが、抗原誘発気管支痙攣を阻害することが分かった。現在、その主な用途は、軽い喘息から中程度の喘息の治療における予防薬としてである。クロモリンは、季節的なアレルギー性鼻炎を治療するための鼻吸入薬として、アレルギー性又は春季カタルを治療するための点眼剤として、また全身性肥満細胞症及び潰瘍性大腸炎を経口的に治療するためにも使用されている。クロモリン

50

ナトリウムの化学構造は、以下のとおりである。

【化 3】



【 0 0 5 0 】

クロモリン、つまり5,5'-[(2-ヒドロキシ-1,3-プロパンジイル)ビス-(オキシ)]4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸は、実験式 $C_{23}H_{16}O_{11}$ で、468.38の分子量を有する。

クロモリンは、クロモリンナトリウム又はクロモグリク酸 2 ナトリウムとしても知られ、241-241 の融点を有し、水に自由に溶ける。Merck Index, 第11版, 化合物番号2594, 406ページを参照せよ。このテキストは、参照によって本明細書に取り込まれる。

【 0 0 5 1 】

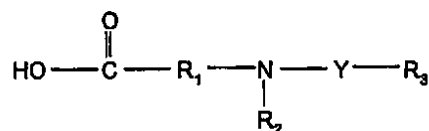
#### 修飾アミノ酸送達剤化合物

本発明は、治療化合物の経口送達で有用な化合物及び組成物を提供する。さらに、本発明は、クロモリンの造粒及びカプセル封入において、下記式を有する化合物、又はその塩、又はその混合物を利用する。このような製剤は、経口投与されると、クロモリンを生物が利用でき、かつ生物活性にさせるのに役立つ。

【 0 0 5 2 】

特定の実施形態では、送達剤化合物は下記式及びその塩を有する。

【化 4】



式中、Yは、カルボニル(CO)又は $SO_2$ であり； $R_1$ は、 $C_3$ - $C_{24}$ アルキル、 $C_2$ - $C_{20}$ アルケニル、 $C_2$ - $C_{20}$ アルキン、シクロアルキル、又は芳香族であり； $R_2$ は、水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、又は $C_2$ - $C_4$ アルケニルであり；かつ $R_3$ は、 $C_1$ - $C_7$ アルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、アリール、チエニル、ピロロ、又はピリジルであり、ここで、 $R_3$ は、任意に、1個以上の $C_1$ - $C_5$ アルキル基、 $C_2$ - $C_4$ アルケニル基、F、Cl、OH、 $SO_2$ 、COOH、又は $SO_3H$ で置換されていてもよい。

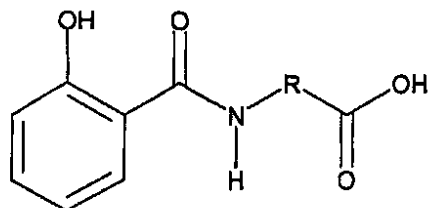
好ましい実施形態では、 $R_1$ は、 $C_3$ - $C_{12}$ アルキル、さらに好ましくは $C_3$ - $C_9$ アルキル、さらに好ましくは $C_5$ - $C_7$ アルキル、さらに好ましくは $C_7$ アルキルである。

好ましい実施形態では、Yはカルボニル(CO)である。

【 0 0 5 3 】

特定の好ましい実施形態では、送達剤化合物は、下記式及びその塩を有する。

【化 5】



式中、Rは、 $C_3$ - $C_{24}$ アルキル、 $C_2$ - $C_{20}$ アルケニル、 $C_2$ - $C_{20}$ アルキン、シクロアルキル、又は芳香族である。

本発明の特定の好ましい実施形態では、送達剤は、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)ア

ミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)又はその塩である。この化合物、及びその調製方法は、米国特許第5,650,386号公報(Leone-Bayら)に記載されており、この公報は参照によって本明細書に取り込まれる。

【0054】

用語修飾アミノ酸、修飾ポリアミノ酸及び修飾ペプチドは、存在する少なくとも1個の遊離アミン基と反応するアシル化又はスルホン化剤で少なくとも1個の遊離アミン基をアシル化又はスルホン化することによって修飾されたアミノ酸、少なくとも1個のアミノ酸が修飾されたポリアミノ酸及びペプチドを包含することを意味する。

修飾型のアミノ酸、ポリアミノ酸及びペプチドを用いて、限定するものではないが、例えば薬理的及び治療的薬剤のような生物学的又は化学的に活性な薬剤を含む活性剤を送達し得る。アミノ酸は、少なくとも1個の遊離アミン基を有するカルボン酸であり、天然に存在するアミノ酸及び合成アミノ酸を包含する。

10

【0055】

ポリアミノ酸は、ペプチド又は結合し得る他の基、例えばエステル、無水物若しくは無水物連鎖で形成される結合によって連結された2個以上のアミノ酸のどちらかである。ペプチドは、ペプチド結合でつながれた2個以上のアミノ酸である。ペプチドは、2個のアミノ酸を有するジペプチドから数百個のアミノ酸を有するポリペプチドまで長さが変化し得る。Chambers Biological Dictionary, Peter M. B. Walker編集, Cambridge, England: Chambers Cambridge, 1989, 215ページを参照せよ。特にジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド及びペンタペプチドについて言及されている。修飾アミノ酸は、典型的には、アミノ酸又はそのエステルを修飾して調製される。

20

これら化合物の多くは、例えば、下記式を有する薬剤でアシル化又はスルホン化することによって調製することができる。



式中、 $R^4$ は、最終生成物で必要とされる修飾を生じさせる適切な基であり、Yはカルボニル(CO)又は $SO_2$ であり、かつXは脱離基である。典型的な脱離基としては、限定するものではないが、例えば、塩素、臭素及びヨウ素のようなハロゲンが挙げられる。さらに、対応する無水物は修飾剤である。

【0056】

本発明に好適な多くの他の化合物は、Leone-Bayらに対する米国特許第5,650,386号(その開示は参照によってその全体が本明細書に取り込まれる)の開示に基づき、本技術の当業者のスキル内の方法によってアミノ酸から容易に調製することができる。例えば、アミノ酪酸由来の化合物及びアミノカプロン酸由来の化合物は、本発明に好適である。例えば、上記修飾アミノ酸化合物は、単一のアミノ酸を、該アミノ酸中に存在する遊離アミノ成分と反応してアミドを生成する適切な修飾剤と反応させて調製し得る。本技術の当業者には周知のように、保護基を用いて望ましくない副反応を回避することができる。

30

【0057】

アミノ酸は、水酸化金属、例えば、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムの水性アルカリ溶液に溶かし、約5 ~ 約70、好ましい約10 ~ 約40の範囲の温度で、約1時間 ~ 約4時間、好ましくは約2.5時間の範囲の時間加熱することができる。アミノ酸中の $NH_2$ 基1当量当たりを使用するアルカリの量は、通常1当量の $NH_2$ 当たり約1.25 ~ 約3ミリモル、好ましくは約1.5 ~ 約2.25ミリモルである。溶液のpHは、通常約8 ~ 約13の範囲、好ましくは約10 ~ 約12の範囲である。

40

【0058】

その後、アミノ酸溶液に攪拌しながら適切なアミノ修飾剤を添加することができる。混合物の温度は、通常約5 ~ 約70、好ましくは約10 ~ 約40の範囲の温度で、約1 ~ 約4時間の範囲の時間維持することができる。アミノ酸の量に関して使用するアミノ酸修飾剤の量は、アミノ酸中の全遊離 $NH_2$ のモル数に基づく。一般に、アミノ修飾剤は、アミノ酸中の全 $NH_2$ 基のモル当量当たり約0.5 ~ 約2.5モル当量、好ましくは約0.75 ~ 約1.25当量の範囲の量で使用される。

50

## 【 0 0 5 9 】

好適な酸、例えば濃塩酸で、混合物のpHが約2～約3になるまで混合物のpHを調整することによって反応をクエンチする。室温で静置すると混合物が分離して透明な上層と白色又はオフホワイトの沈殿が生じる。上層を捨て、ろ過又はデカンテーションによって下層から修飾アミノ酸を収集する。この粗修飾アミノ酸を約9～約13、好ましくは約11～約13の範囲のpHの水に溶かす。不溶物質をろ過で除き、ろ液を真空乾燥させる。修飾アミノ酸の収率は、通常約30～約60%の範囲、普通は約45%である。

## 【 0 0 6 0 】

所望により、アミノ酸化合物の例えばベンジル、メチル又はエチルエステルのようなアミノ酸エステルを用いて本発明の修飾アミノ酸を調製することができる。ジメチルホルムアミド、ピリジン又はテトラヒドロフランのような適切な有機溶剤に溶かしたアミノ酸エステルを約5～約70の範囲の温度、好ましくは約25で、約7～約24時間の範囲の時間、適切なアミノ修飾剤と反応させる。アミノ酸エステルに関して使用するアミノ修飾剤の量は、アミノ酸について上述したのと同様である。この反応は、例えば、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンのような塩基と共に又は塩基無しで遂行し得る。

## 【 0 0 6 1 】

その後、負圧下で反応溶剤を除去し、約50～約80の範囲の温度、好ましくは約70で、エステル基を加水分解して除き、かつ遊離カルボキシル基を有する修飾アミノ酸を生成するのに十分な時間、適切なアルカリ溶液、例えば1N水酸化ナトリウムで該修飾アミノ酸エステルを加水分解することによってエステル官能基を除去する。この加水分解混合物を室温に冷まし、例えば、25%塩酸水溶液で約2～約2.5の範囲のpHになるまで酸性化する。修飾アミノ酸が溶液から沈殿したら、ろ過又はデカンテーションのような従来の手段で回収する。ベンジルエステルは遷移金属触媒を用いて有機溶剤中の水素化で除去することができる。

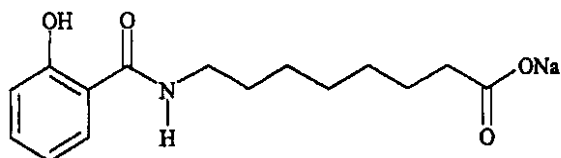
## 【 0 0 6 2 】

修飾アミノ酸は、再結晶又は固体カラム担体上の分留によって精製することができる。好適な再結晶溶剤系としては、アセトニトリル、メタノール及びテトラヒドロフランが挙げられる。分留は、移動相としてメタノール/n-プロパノール混合物を用いるアルミナのような適切な固体カラム担体上；移動相としてトリフルオロ酢酸/アセトニトリル混合物を用いる逆相カラム担体上；移動相として水を用いるイオン交換クロマトグラフィーで行うことができる。アニオン交換クロマトグラフィーを行う場合、好ましくは、次に0～500mM塩化ナトリウム勾配を利用する。

## 【 0 0 6 3 】

特定の好ましい実施形態では、送達剤は、以下の化学構造を有するN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カプリル酸ナトリウム(SNAC)である。

## 【 化 6 】



この送達剤、SNACは、実施例1、及びGashneidnerらによる国際特許出願公開番号WO 00/46182(2000)(参照によって本明細書に取り込まれる)に記載されているような技術的に周知の方法で合成することができる。

この送達剤化合物は、カルボン酸又はその塩の形態でよい。好適な塩としては、限定するものではないが、有機及び無機塩、例えば、ナトリウム、カリウム及びリチウムのようなアルカリ金属塩；マグネシウム、カルシウム又はバリウムのようなアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；リジン又はアルギニンのような塩基性アミノ酸；及びジメチルアミン又はピリジンのような有機アミンが挙げられる。好ましくは、塩はナトリウム塩である。塩は、ナトリウム塩及び2ナトリウム塩のように1価又は多価塩でよい。塩は、エタノー

ル溶媒和化合物を含む溶媒和化合物、及び水和物でよい。

【0064】

本発明の特定の実施形態では、本明細書で述べる経口剤形は、投与間隔中に約4 ng/ml ~ 約250 ng/mlのクロモリンの平均血漿レベルを与える。他の実施形態では、本経口剤形は、投与間隔中に約10 ng/ml ~ 約200 ng/mlのクロモリンの平均血漿レベルを与える。さらに他の実施形態では、本経口剤形は、投与間隔中に約30 ng/ml ~ 約70 ng/mlのクロモリンの平均血漿レベルを与える。さらに他の実施形態では、本経口剤形は、投与間隔中に約40 ng/ml ~ 約60 ng/mlのクロモリンの平均血漿レベルを与える。

【0065】

送達剤は、投与前に1種以上の該薬剤を活性剤と簡単に混合することによって直接使用することができる。送達剤と活性剤は、乾燥粉末形態で混合でき、或いは一緒に湿式造粒することができる。この混合物に他の製薬的に許容性の賦形剤を添加してもよい。混合物を錠剤にし、或いは単位用量の活性剤と送達剤を含有するカプセル中に入れることができる。代わりに、送達剤/活性剤混合物を経口溶液又は懸濁液として調製し得る。送達剤と活性剤は、投与前に一緒に混合する必要はない。すなわち、特定の実施形態では、活性剤の単位用量（他の製薬的に許容性の賦形剤と共に又は無しで）をこの発明の送達剤無しで経口投与し、活性剤の投与前、後又は同時に送達剤（製薬的に許容性の賦形剤と共に又は無しで）を別個に経口投与する。さらに別の代替実施形態では、送達剤を用いて活性剤を含有するマイクロスフェアを形成する。

【0066】

投与混合物は、例えば、投与直前に送達剤と活性成分の水溶液を混合することによって、調製することができる。代わりに、送達剤と生物学的及び化学的に活性な成分を製造過程で混合することができる。溶液は、任意に、リン酸緩衝塩、クエン酸、酢酸、ゼラチン及びアカシアゴムのような添加剤を含んでよい。

送達剤溶液中に安定化添加剤を組み込むことができる。薬物によっては、このような添加剤の存在が溶液中の薬剤の安定性及び分散性を高める。安定化添加剤は、約0.1 ~ 5 % (W/V)の範囲、好ましくは約0.5 % (W/V)の濃度で使用できる。限定するものではないが、好適な安定化添加剤の例としては、アカシアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、カルボン酸及びその塩、ポリリジンが挙げられる。好ましい安定化添加剤は、アカシアゴム、ゼラチン及びメチルセルロースである。

【0067】

活性剤、例えばクロモリンナトリウムの量は、その特定活性剤の目的を達成するのに有効な量である。組成物中の量は、典型的には、薬理的又は生物学的に有効な量である。しかし、カプセル剤、錠剤又は液体のような単位剤形で組成物を使用する場合、単位剤形は複数の送達剤/薬理的又は生物学的に活性な薬剤組成物を含み、或いは分割された薬理的又は生物学的に有効な量を含み得るので、その量は薬理的又は生物学的に有効な量より少なくてもよい。全体で、薬理的又は生物学的又は化学的に活性な量の生物学的又は薬理的に活性な薬剤を含有する累積単位で全有効量を投与することができる。

【0068】

本技術の当業者は、使用すべき活性剤、特にクロモリンナトリウムの全量を決定することができる。しかし、驚くべきことに、生物学的又は化学的に活性な薬剤によっては、以前に開示した送達剤の使用が極端に効率的な送達を与えることが分かった。

本組成物中の送達剤の量は、送達有効量であり、本技術の当業者に周知の方法によっていずれの特定送達剤/活性剤の組合せについても決定することができる。

【0069】

活性剤、例えば、クロモリンナトリウムと、送達剤、例えば、SNACの混合物を含有するか、或いは活性剤と送達剤を別々に含有する本発明の経口剤形は、製薬賦形剤として本技術の当業者に周知のさらなる物質を含んでよい。製薬成分又は賦形剤を含むいずれの賦形剤又は成分でもよい。このような製薬賦形剤としては、例えば、以下が挙げられる：酸性化剤（酢酸、氷酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、希塩酸、リンゴ酸、硝酸、リン酸、希

10

20

30

40

50



リン酸、硫酸、酒石酸)；エアゾール噴霧剤(ブタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、イソブタン、プロパン、トリクロロモノフルオロメタン)；空気置換剤(二酸化炭素、窒素)；アルコール変性剤(安息香酸デナトニウム、メチルイソブチルケトン、8 酢酸スクロース)；アルカリ化剤(強アンモニウム溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トロラミン)；抗ケーキング剤(glidant参照)；消泡剤(ジメチコン、シメチコン)；抗菌保存剤(塩化ベンザルコニウム、塩化ベンザルコニウム液、塩化ベンゼトニウム、安息香酸、ベンジルアルコール、ブチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、プロピルパラベンナトリウム、安息香酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸、チメロサル、チモール)；抗酸化剤(アスコルビン酸、パルミチン酸アコルビル(acorbyl)、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、プロピルガレート、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、二酸化イオウ、トコフェロール、トコフェロール賦形剤)；緩衝剤(酢酸、炭酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸、クエン酸カリウム、メタリン酸カリウム、1 塩基リン酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム液、2 塩基リン酸ナトリウム、1 塩基リン酸ナトリウム)；カプセル潤滑剤(錠剤及びカプセル潤滑剤を参照せよ)；キレート剤(エデト酸2ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸及び塩、エデト酸)；コーティング剤(カルボキシメチルセルロースナトリウム、酢酸セルロース、セルロースアセテートフタレート、エチルセルロース、ゼラチン、医薬油、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルフタルセルロース、メタクリル酸コポリマー、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアセテートフタレート、シェラック、スクロース、二酸化チタン、カルナウバロウ、微細結晶性ロウ、ゼイン)；着色剤(カラメル、赤、黄色、黒又はブレンド、酸化第2鉄)；錯化剤(エチレンジアミン四酢酸及び塩(EDTA)、エデト酸、ゲンチジン酸エタノールメイド(ethanolmaide)、硫酸オキシキノリン)；乾燥剤(塩化カルシウム、硫酸カルシウム、二酸化ケイ素)；乳化及び/又は可溶化剤(アカシア、コレステロール、ジエタノールアミン(アジュバント)、モノステアリン酸グリセリル、ラノリンアルコール、レシチン、モノ-及びジ-グリセリド、モノエタノールアミン(アジュバント)、オレイン酸(アジュバント)、オレイルアルコール(安定剤)、ポリキサマー、ポリオキシエチレン50ステアレート、ポリオキシ35キャスター(caster)油、ポリオキシ40水素化キャスター油、ポリオキシ10オレイルエーテル、ポリオキシ20セトステアリルエーテル、ポリオキシ40ステアレート、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール二酢酸、ポリエチレングリコールモノステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリン酸、トロールアミン、乳化ロウ)；ろ過助剤(粉末セルロース、精製ケイソウ土)；フレーバー及び香料(アネトール、ベンザルアルデヒド、エチルバニリン、メントール、サリチル酸メチル、グルタミン酸1ナトリウム、オレンジフレーバー油、ペパーミント、ペパーミント油、ペパーミント酒精剤、ローズ油、強ローズ水、チモール、トルーバルサムチンキ剤、バニラ、バニラチンキ剤、バニリン)；滑剤及び/又は抗ケーキング剤(ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、コロイド性二酸化ケイ素、タルク)；湿潤剤(グリセリン、ヘキシレングリコール、プロピレングリコール、ソルビトール)；可塑剤(キャスター油、ジアセチル化モノグリセリド、フタル酸ジエチル、グリセリン、モノ-及びジ-アセチル化モノグリセリド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル)；ポリマー(例えば、酢酸セルロース、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、アクリルポリマー及びコポリマー)；溶剤(アセトン、アルコール、希釈アルコール、抱水アミレン水和物、安息香酸ベンジル、ブチルアルコール、四塩化炭素、クロロホルム、コーン油、綿実油、酢酸エチル、グリセリン、ヘキシレング

10

20

30

40

50

リコール、イソプロピルアルコール、メチルアルコール、塩化メチレン、メチルイソブチルケトン、鉱油、ピーナッツ油、ポリエチレングリコール、プロピレンカーボネート、プロピレングリコール、ゴマ油、注射用水、注射用無菌水、洗浄用無菌水、精製水）；吸収剤（粉末セルロース、木炭、精製ケイソウ土）；二酸化炭素吸収剤（水酸化バリウムライム、ソーダライム）；剛化剤（水素化キャスト油、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、セチルエステルロウ、硬質脂肪、パラフィン、ポリエチレン賦形剤、ステアリルアルコール、乳化ロウ、白ロウ、黄ロウ）；懸濁及び／又は増粘剤（アカシアゴム、アルギニン酸、モノステアリン酸アルミニウム、ベントナイト、精製ベントナイト、マグマベントナイト、カルボマー934p、カルシウムカルボキシメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、12ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カラギーナン、微細結晶及びカルボキシメチルセルロースナトリウムセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、メチルセルロース、ペクチン、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、ポビドン、アルギン酸プロピレングリコール、二酸化ケイ素、コロイド性二酸化ケイ素、アルギン酸ナトリウム、トラガカントゴム、キサンタンゴム）；甘味剤（アスパルテム、デキストレート、デキストロース、賦形剤デキストロース、フルクトース、マンニトール、サッカリン、サッカリンカルシウム、サッカリンナトリウム、ソルビトール、ソルビトール液、スクロース、圧縮性糖、粉砂糖、シロップ）；錠剤バインダー（アカシア、アルギニン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微細結晶性セルロース、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、液体グルコース、ガーゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、ポビドン、アルファ化デンプン、シロップ）；錠剤及び／又はカプセル剤希釈剤（炭酸カルシウム、二価リン酸カルシウム、三価リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、微細結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート、デキストリン、デキストロース賦形剤、フルクトース、カオリン、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、スクロース、圧縮性糖、粉砂糖）；錠剤崩壊剤（アルギニン酸、微細結晶性セルロース、クロスカルメロース(croscarmellose)ナトリウム、コルスポビドン(corspovidone)、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン）；錠剤及び／又はカプセル剤潤滑剤（ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸マグネシウム、軽油、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、精製ステアリン酸、タルク、水素化植物油、ステアリン酸亜鉛）；強壮剤（デキストロース、グリセリン、マンニトール、塩化カリウム、塩化ナトリウム）；媒体：香味及び／又は甘味をつけた（芳香族エリキシル剤、化合物ベンズアルデヒドエリキシル剤、イソアルコール性エリキシル剤、ペパーミント水、ソルビトール液、シロップ、トルーバルサムシロップ）；媒体：油性（アーモンド油、コーン油、綿実油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、軽油、ミリスチルアルコール、オクチルドデカノール、オリーブ油、ピーナッツ油、杏仁油、ゴマ油、大豆油、スクアラン）；媒体：固体キャリアー（砂糖球）；媒体：無菌（注射用静菌水、静菌塩化ナトリウム注射剤）；増粘剤（懸濁剤参照）；撥水剤（シクロメチコン、ジメチコン、シメチコン）；及び湿潤剤及び／又は可溶化剤（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、ドクサートナトリウム、ノノキシノール9、ノノキシノール10、オクトキシノール9、ポロキサマー、ポリオキシシル35キャスト油、ポリオキシシル140、水素化キャスト油、ポリオキシシル50ステアレート、ポリオキシシル10オレイルエーテル、ポリオキシシル20、セトステアリルエーテル、ポリオキシシル40ステアレート、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、チロキサポール）。このリストは、排他的であることを意味せず、単に本発明の経口剤形で使用し得る賦形剤の分類及び特定の賦形剤の代表にすぎない。

【 0 0 7 0 】

（臨床適用）

10

20

30

40

50

活性剤がクロモリンナトリウムである好ましい実施形態では、肥満細胞の脱顆粒と媒介物の放出がアレルギー反応の生成で果たす中心的な役割と、炎症カスケードのトップで免疫応答を修正するというクロモリンの潜在的な役割は、この薬物を経口形で利用することに対する論理的根拠である。クロモリンが最も適する状態は、軽い～中程度の喘息及びアレルギー性鼻炎である。

#### 【 0 0 7 1 】

喘息は、米国内で推定1400～1500万の人々が発症している重大な、慢性的かつ生命を脅かす可能性のある状態である。毎年5000人以上の人々が喘息で死亡しており、これら死のほとんどすべてが予防可能である。最近10年間で罹患率が29%、入院は300%まで、喘息死亡率は30%まで増加している。喘息は、毎年1億日以上症状によって活動を制限し、1年に700万人の外来患者が喘息関連の症状で通院する。喘息ケアの費用は莫大であり、1年に60億ドルに達する。

#### 【 0 0 7 2 】

アレルギー性鼻炎は、鼻炎の診断と治療に関する統合任務部隊(the Joint Task Force on the Diagnosis and Treatment of Rhinitis)によれば米国で5番目に多い慢性病であり、アレルギー性鼻炎は、米国で毎年10%～30%の成人と40%までの子供を含め、2000～4000万の人々が発症している。この病気は、風媒性花粉及びカビの季節に、或いは年間を通じて、ダストダニ、屋内ペット、ゴキブリ及びカビのような室内アレルゲンによって引き起こされる。アレルギー性鼻炎は、通常子供時代、平均約10歳で始まる。喘息の罹患率のように、その罹患率は、理由は不明であるが、特に都市部で上昇している。アレルギー性鼻炎の重症度は、軽い～重篤に衰弱させるまでの範囲があり、発症した患者の生活の質に大きな影響を及ぼす。多くの人々は、アレルギー性鼻炎は臨床的に重大な健康の問題より厄介であると考えているが、アレルギー性鼻炎は、米国における毎年60億ドルの健康ケア費用の原因であり、かつアレルギー性鼻炎は、仕事及び学校で欠席又は不十分な成績をもたらすことが多い。

#### 【 0 0 7 3 】

アレルギー性鼻炎及び喘息は、IgE媒介疾患を意味するアトピー性疾患である。アトピーを有する個体は、一般の環境アレルゲンに対してIgE抗体を産生するための遺伝的素因を持っており、かつしばしば1種以上のアトピー性疾患を持っている。花粉、ハウスダストダニ、及びネコのフケ由来の空気アレルゲンを吸入すると、アトピーの無い個体は低度の免疫応答を開始し；彼らはアレルゲン - 特異的なIgG1とIgG4抗体を産生し、かつ生体外でそれらT細胞が、中程度の増殖性を有するアレルゲンと1型ヘルパーT(Th1)細胞によるインターフェロンの産生に応答する。対照的に、アトピーを有する人は、アレルゲン - 特異的なIgE抗体の産生を特徴とする誇張応答を有し；彼らはIgE抗体の血清レベルを高め、皮膚を刺す試験で共通の空気アレルゲンの抽出物に対して正の反応を示す。彼らの血液からのT細胞は、Th1細胞で産生されるサイトカイン(インターフェロン-及びインターロイキン-2)ではなく、2型ヘルパーT(Th2)細胞で産生されるサイトカイン(すなわち、インターロイキン-4、5、及び13)を誘発することによって生体外のアレルゲンに応答する。アレルギー性疾患の免疫病理学的な特徴は、Th2細胞が作用した組織の浸潤である。

#### 【 0 0 7 4 】

特異的なアレルギー性疾患の発生は、標的器官の変化に関連し得る。例えば、喘息攻撃に必要な補因子は、呼吸器ウイルス感染及びアレルゲン、タバコの煙及び空気汚染への露出を包含し得る。これら因子は、単独又は組合せでTh2媒介アレルギー性炎症反応を促す様式で粘膜表面の免疫調節メカニズムを変え得る。急性アレルギー反応は、高親和性IgG受容体の鎖で肥満細胞又は好塩基球に結合しているIgEとアレルゲンが相互作用するときの既製顆粒関連媒介物、膜誘導脂質、サイトカイン及びケモカインの放出から起こる。

#### 【 0 0 7 5 】

IgEの産生の最も重要な誘導物質はインターロイキン-4とインターロイキン-13である。これらサイトカインは、免疫グロブリン重鎖の定常部(C)のイプシロンクラスの遺伝子の転写を開始する。IgEの産生は、2つの転写因子、核因子BとSTAT-6を必要とし；前者

10

20

30

40

50

の経路は補助的刺激分子CD40とCD40リガンド（CD154）に関与し、後者はインターロイキン-4がインターロイキン-4受容体の高親和性鎖に結合すると活性化される。

【0076】

アトピーの人では、単用量のアレルゲンへの気道の露出が、数分以内のくしゃみと鼻水、又は喘鳴としてそれ自体を示す即時過敏性反応を引き起こす。アレルゲンの量によって、この即時過敏性反応後に、遅発相反応が起こり、アレルゲンに対する露出後6～9時間でピークに達してからゆっくり回復する。

【0077】

即時過敏症が急性アレルギー反応の基本である。それは、アレルゲンが膜結合型IgEと相互作用したときに肥満細胞によって放出される分子によって引き起こされる。肥満細胞の表面上のアレルゲン、IgE及びFc RIの複合体が、既製の顆粒関連ヒスタミン及びトリプターゼと、膜誘導型脂質媒介物ロイコトリエン、プロスタグランジン、及び血小板活性化因子の無細胞毒性のエネルギー依存性放出を引き起こす。（トリプターゼは、内皮及び上皮細胞上のプロテアーゼ活性型受容体を活性化する4本鎖の中性プロテアーゼである）。脂肪細胞で産生されるロイコトリエンは、3つのシステニルロイコトリエンC<sub>4</sub>、D<sub>4</sub>及びE<sub>4</sub>であり、それらが特異的な受容体に結合すると、平滑筋の収縮、血管拡張、血管透過性の上昇及び粘液の分泌過多を生じさせる。特異的な受容体の活性化は、選択的に好酸球と好塩基球を誘引する付着分子の上方制御を含む事象のカスケードを開始する。肥満細胞媒介物は、アナフィラキシー、鼻結膜炎及びじんま疹で重大な役割がある。

【0078】

遅発相の喘息性及び鼻の反応では、好酸球と好中球、次いでCD4+ T細胞が蓄積する（皮膚の遅発相応答でも好塩基球が該部位を浸潤する）。標的器官によっては、肥満細胞又はT細胞の活性化で遅発相反応を引き起こされ得る。遅発相反応は、肥満細胞に関与する即時過敏症の無いアトピー性喘息の患者で誘発され得る。

【0079】

（薬物動態学）

経口クロモリン（本発明の送達剤無しで投与された）の全身バイオアベイラビリティは約1%である。それにもかかわらず、クロモリンは全身性肥満細胞症及び炎症性腸疾患を治療するために経口投与されている。鼻腔内又は点眼使用後は最小の全身吸収が生じる。吸入された用量のほぼ5～10%が肺に到達する。吸入後肺に到達する量は、存在する気管支収縮の程度によって影響される。クロモリンは、高度に脂質不溶性であり、かつ主としてイオン化されるので、細胞膜壁を十分に横断しない。改善が明らかになるまで数週間の治療が必要である。該薬物はほとんど胎盤を通過せず、或いは母乳中に分布しない。用量のほぼ98%が不変状態で大便中に排泄される。

【0080】

（作用のメカニズム）

粘膜の炎症は、初期及び遅発相で特徴づけされる。初期相は、IgE媒介肥満細胞の脱顆粒から起こる。クロモリンは、肥満細胞の表面で作用し、その脱顆粒を阻害する。これが順次、ヒスタミン、アナフィラキシーの緩徐反応性物質（SRS-A）、I型アレルギー反応の媒介物の放出を阻害する。クロモリンは炎症性ロイコトリエンの放出をも減少させ得る。クロモリンがカルシウム流入を阻害することによってこれら効果を生じさせると想定されるが、その作用の正確なメカニズムは不明である。クロモリンは、肥満細胞へのIgEの結合、又はIgEへの抗原の結合を妨げない。クロモリンは、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬又は血管収縮薬でないで、その喘息の治療における効果は、主として予防的である。クロモリンは、抗原攻撃（例えば、冷たい空気、アレルゲン、環境汚染）又は運動に対する喘息反応を阻害する。

【0081】

遅発相喘息の気管支けいれん応答は、気道の間質性浮腫、粘膜糖タンパク質放出、及び好酸球浸潤を特徴とする。ロイコトリエンは、上皮損傷、神経メカニズムの異常、気道平滑筋応答性の増加及び気道妨害を生じさせる細胞浸潤を誘引する。クロモリンは、カルシ

ウム流入を阻害することによって、これら効果を生じさせると推論されているが、その作用のメカニズムは明かでない。誇張気管支収縮反応、気道応答性亢進は、冷たい空気、アレルゲン、環境汚染又は運動を含むいろいろな原因によって誘発され得る。クロモリンは、気管支の反応性亢進を低減し、抗原攻撃に対する喘息反応を阻害することができる。

喘息の診断及び管理の指針は、病気の重症度と患者の年齢、どの治療を始めるかを定める因子によって決まる。慢性の軽い喘息を有する大人も子供もクロモリンで喘息の攻撃を予防できる。クロモリンは、わずかな副反応を示すが十分に耐えられるので、第1線の予防療法である。中程度の喘息の慢性的な治療では、クロモリンは、許容できる見解として吸入又は経口コルチコステロイドと共に呼吸器の抗炎症薬として継続的に選択される。

#### 【0082】

病気の重症度が進行するにつれて、療法はより強くなる。大人も子供もクロモリン又は他の薬剤と共に又は無しで吸入コルチコステロイドが第1線の薬剤である。症状を有効に制御しない場合、経口コルチコステロイドのショートバースト又は慢性的な代替デイ療法を考慮すべきである。子供の症状がかなり重症の場合、全身的なコルチコステロイド療法が考えられ；この療法の決定では危険と利益を比較検討すべきである。静脈内コルチコステロイドの使用は、救急室内の患者又は入院患者における喘息の急な悪化の治療に限定される。

上述したように、クロモリンナトリウムは、感作された肥満細胞からの媒介物の抗原誘発放出を阻害する。クロモリンナトリウムは、肥満細胞膜を安定化し、部分的には、肥満細胞膜に結合することによって作用すると考えられる。

#### 【0083】

100mgのアンブルで利用でき、かつ経口投与すると投与した用量の1%しか吸収されないこれまでの利用可能な低用量クロモリンナトリウム（すなわち、Gastrocrom(登録商標)）と対照的に、本発明の経口剤形は、クロモリンナトリウムの経口吸収を大いに高め、かつこの高い吸収をより迅速に達成することができる。この理由のため、本明細書で述べたようなクロモリンナトリウムプラス送達剤の経口用量は、肥満細胞の増殖又は浸潤と、この肥満細胞の脱顆粒によって媒介され或いは悪化し、ひいては炎症状態を引き起こし得る広範な病気状態での使用が考慮される。加えて、本発明の製剤を抗炎症製剤として用い、感作された肥満細胞からのレベーター(leviator)の放出を妨げることができる。本発明の製剤による治療で想定される炎症状態は、本技術の当業者に周知のいずれの全身性炎症状態をも包含し、限定するものではないが、自己免疫疾患、リウマチ性関節炎、及び循環器病が挙げられる。感作された肥満細胞からの媒介物の放出によって生じる炎症状態によって引き起こされ或いは悪化する多くの他の病気状態も本発明の経口剤形を利用して治療することができる。

#### 【0084】

本発明の経口剤形が、現在までの他のいずれの治療と比較してもクロモリンナトリウムの高い吸収を与えるという事実によって、以前可能だったより高レベルで発症患者の体循環にクロモリンナトリウムを送達することができる。クロモリンナトリウムが肥満細胞に結合し、かつこの様式で作用するという事実を考慮すると、クロモリンナトリウムの作用の時速時間は、吸収される量によって決まるだろう。従って、本発明の経口剤形は、より長い作用の製品を提供し、かつより長い間隔（すなわち、1日1回）で投与でき、なおかつ所望の治療効果を達成し得ると考えられる。

#### 【0085】

さらに、一般的に認められている治療規則に比し、クロモリンナトリウムの全身投与は、特定の病気状態において、クロモリンナトリウム形態の喘息の局所治療（例えば、用量計量吸入器(metered dose inhaler(MDI))よりも効率的に局所炎症状態（例えば、喘息）を治療することができる。これは、喘息のような病気状態では、最も病的な気道は最高の範囲に限定され、それゆえに最小の気流を有し、一方、最少の病的な気道は最高の気流を有するからである。従って、MDIによるクロモリンナトリウムの局所投与は、最大量の薬物が、最少の治療を必要とする部位に流れるという結果になる。対照的に、本発明の経口

10

20

30

40

50

剤形によるクロモリンナトリウムの全身投与では、局部（例えば、肺）を、全部位を横断して等しく治療できるので、確実に十分なレベルのクロモリンナトリウムが肺の最も制限された通路に達する。

#### 【0086】

本発明のさらなる実施形態では、本発明の経口剤形を使用して、炎症プロセスが少なくとも部分的に肥満細胞からのサイトカイン又はヒスタミンの放出に関する炎症状態を治療し得ることが考慮される。

さらに、本発明の経口剤形は、限定するものではないが、アレルギー性鼻炎を含む機敏なアレルギーを治療するために使用し得ることが考慮される。季節的なアレルギーのため、本発明の経口剤形を、その季節の初期に開始する定期的な基礎として投与し、アレルギー季節の間中予防的に継続することが考慮される。非常に重症なアレルギーでは、本発明の経口剤形を4時間毎に1回を基礎として投与することが考慮される。しかし、本発明の経口剤形は、アレルギー治療のため多くの状況で1日1回を基礎としても投与することができる。

10

#### 【0087】

本発明の経口剤形は、アレルギー性結膜炎の治療で利用できることも考慮される。このよな実施形態では、経口投与によってクロモリンナトリウムの十分な血漿濃度が得られ、患部に達し、有効な治療を与えられとされる。

特定の好ましい実施形態では、本発明の経口剤形は、約200mg～約2500mgの量の薬物送達剤（例えば、SNAC）と共に、約40mg～約1gの量、さらに好ましくは約80mg～約100mgの量の未修飾形態のクロモリンナトリウムを含む。

20

#### 【0088】

添付の実施例で実証されるように、特定の好ましい実施形態の本発明の経口剤形は、以前に報告されているよりも有意に高い割合で全身的なクロモリンナトリウムの迅速な吸収を与える。特定の好ましい実施形態では、この迅速な吸収は、該剤形の経口投与後約1時間以内の最大血漿濃度への時間 $T_{max}$ を特徴とし、かつ特定の実施形態では、本発明の経口剤形の投与後約0.2～約0.5時間の時点で $T_{max}$ が生じる。

#### 【0089】

クロモリンナトリウムと送達剤を含有する本発明の経口剤形は、該用量の経口投与後のクロモリンナトリウムの $C_{max}$ とAUCによって述べられる。これら薬物動態学パラメータは本発明の経口剤形の特定実施形態の特徴であるが、現在までヒトにおける血漿レベルと活性又は本発明の治療で想定される病気状態との間の絶対的な関係の関する研究が報告されていないように、本技術の当業者には、クロモリンナトリウムの測定血漿濃度は、該経口剤形の効能又は活性に直接関係づけられないことが分かるだろう。

30

#### 【0090】

本発明の経口剤形によってクロモリンナトリウムに与えられる全身吸収の高レベルのため、作用の持続時間は、胃腸管から吸収される薬物の全量によって決まると考えられる。従って、本発明の経口剤形は、現在まで使用されている他のクロモリンナトリウム治療に比し、クロモリンナトリウムの活性を延長させ得ると考えられる。しかし、特定の状況、例えば、重症な炎症状態の治療では、本発明の経口剤形をヒト患者に4時間毎程度に頻繁に投与することも考えられる。さらに、本発明の経口剤形は、より少ない頻回基礎、例えば1日4回、1日3回、1日2回、また1日1回で投与し得ることが考えられる。

40

#### 【0091】

本発明の特に好ましい実施形態では、本経口剤形は、有効量のクロモリンナトリウムと共に、経口投与すると、胃腸管からの該クロモリンナトリウムの吸収率を適切に向上させるのに必要な比で本発明の薬物送達剤を含有する固体剤形である。相対的に大量のクロモリンナトリウムを必要量の薬物送達剤と共に投与するか、或いは必要な吸収率を与えるために大量の薬物送達が必要な場合の本発明の実施形態では、該用量を複数のカプセル剤又は錠剤に分割し、同時に患者に投与し得ることが考えられる。この様式では、大量の薬物/送達剤の組合せでさえ、その用量を飲み込むという患者の経験を問題にせずに患者に投

50

与することができる。本明細書で考えられる本発明のさらに他の実施形態では、クロモリンナトリウム/薬物送達剤の組合せは、使用前に経口投与用の液体に懸濁させる乾燥粉末の形態で調製することができ、それによって薬物の所望用量レベルを得るため、複数単位用量の本発明の剤形を投与する必要性を打ち消すことができる。

#### 【0092】

特に定義しない場合、本明細書で使用するすべての技術及び科学用語は、本発明が属する技術の当業者によって普通に理解されるのと同じの意味を有する。本明細書で述べるのと同様又は均等ないずれの方法、組成物、試薬、細胞も本発明の実施又は試験で使用する  
10

ことができるが、本明細書では好ましい方法及び材料について述べる。本明細書で言及するすべての出版物は、特有の知識を述べ、かつ開示するために該引用文献と関連するすべての図、グラフ、式、説明、及び図面を含め、本明細書に取り込まれる。

上記出版物は、本出願の出願日前のその開示のためだけに提供されている。本発明が、  
前の発明によるこのような開示を事前日付にするために権利を与えられないという承認として解釈すべきでない。この説明を通じて、示される好ましい実施形態及び実施例は、本  
発明についての限定としてではなく、例示とみなすべきである。

#### 【0093】

(好ましい実施形態の詳細な説明)

この発明をより良く理解できるように、以下に実施例を示して本発明の種々の局面を説明する。これら実施例は、説明の目的のためのみであり、いかなる方法でも、本発明の範囲又はクレームの範囲を制限するものと解釈すべきでない。  
20

#### 【実施例1】

#### 【0094】

体重225~275gのオスのスプレーグドローリー(Sprague-Dawley)ラットを24時間絶食させた。ラットに筋肉内注射によってケタミン及びトラジンで麻酔をかけた。実験グループに経口胃管栄養又は静脈内注射によって投与した。尾動脈経由で血液試料を連続的に収集した。全血から得た血清を酸性にし、酢酸エチルでクロモリンを抽出した。酢酸エチルをクロモリンのバック抽出用リン酸緩衝液に加えた。HPLCで抽出した血清から薬物動態学パラメーターを決定した。腹腔内投与したクロモリン(1.5mg/kg)では、血清濃度-時間曲線下の面積(AUC)、ピーク血清濃度( $C_{max}$ )及びピーク血清濃度の時間( $T_{max}$ )は、それぞれ20.4  $\mu$ g-分/ml、1.3  $\mu$ g/ml及び0分だった。送達剤とクロモリン(30mg/kg)を経  
30

口的に共投与した場合、AUC、 $C_{max}$ 及び $T_{max}$ は、それぞれ18.3  $\mu$ g-分/ml、0.65  $\mu$ g/ml及び15分だった。送達剤のみ及びクロモリンのみの対照グループでは、検出可能な血清クロモリン濃度は観察されなかった。ラットでは、4.5%という絶対的な経口アベイラビリティが達成された。クロモリンのラットへの投与の結果を表1に示す。

#### 【0095】

#### 【表1】

クロモリンのラットへの投与

用量		投与の経路	n	薬物動態学パラメーター		
送達剤 (mg/kg)	クロモリン (mg/kg)			平均 $C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	$T_{max}$ (分)	平均 AUC ( $\mu$ g-分/ml)
	1.5	IV	5	1.3	0	20.4
	30	P.O.	5	0.04	15	1.03
200		P.O.	5	0.10	30	9.03
	30	P.O.	5	0.65	120	18.3

#### 【実施例2】

#### 【0096】

オス及びメスのカニクイザルを24時間絶食させた。送達剤とクロモリンの溶液でサルに胃管栄養を与えた。全血から得た血清を酸性にし、酢酸エチルでクロモリンを抽出した。酢酸エチルをクロモリンのバック抽出用リン酸緩衝液に加えた。HPLCで抽出した血清から  
50

薬物動態学パラメーターを決定した。送達剤及びクロモリン（25mg/kg）を含有する経口投与カプセル剤から得たAUC、 $C_{max}$ 及び $T_{max}$ は、それぞれ48.8  $\mu$ g-分/ml、0.30  $\mu$ g/ml及び130分だった。

【実施例3】

【0097】

ヒツジへのクロモリンの経口投与の生体内評価を得るため、送達剤とクロモリンの製剤を調製し、アスカリスによるチャレンジ15分前に絶食ヒツジに経口胃管栄養によって投与した。クロモリンの無い対照製剤も追加グループに投与した。アスカリスによるチャレンジ後の該ヒツジの気道抵抗の変化を用いてクロモリンの生物学的効果を評価した。

【0098】

10

一研究では、クロモリンと送達剤の経口用量をアスカリスチャレンジの15分前に投与した。結果を図5に示し、アスカリスチャレンジ後のヒツジにおける気道抵抗の割合を経時的に示すグラフである。図5に示されるように、この研究では、経口クロモリンが気道抵抗の変化を200%まで減らした。クロモリンを受けない動物では、気道抵抗の変化は、アスカリスチャレンジ後500%増し、クロモリンを受ける動物では、気道抵抗の変化は300%だった。15分以内にアスカリスチャレンジを与えた場合でさえ、アレルギー症状が実質的に軽減した。

【0099】

第2の研究では、クロモリンと送達剤の経口用量をアスカリスチャレンジの60分前に投与した。結果を図6に示し、アスカリスチャレンジ後のヒツジの気道抵抗の割合を経時的に示すグラフである。図6に示されるように、この研究では、経口クロモリンが気道抵抗の変化を約350~400%減らした。クロモリンを受けない動物では、気道抵抗の変化は、アスカリスチャレンジ後440%増し、クロモリンを受ける動物では、気道抵抗の変化は約60%だった。従って、本発明のクロモリン製剤をアスカリスチャレンジの約1時間前に与えれば、アレルギー症状は実質的に除去される。

20

【0100】

第3の研究では、アスカリスチャレンジの12時間前に100mg/kgのクロモリンと300mg/kgの送達剤の経口用量を絶食ヒツジに経口胃管栄養で投与した。クロモリンの無い対照製剤も追加グループに投与した。アスカリスによるチャレンジ後のヒツジにおける気道抵抗を用いてクロモリンの生物学的効果を評価した。結果を下表2にまとめ、かつ図8に示し、アスカリスチャレンジ後のヒツジにおける気道抵抗の割合を経時的に示すグラフである。

30

【0101】



【表 2】

クロモリンのヒツジへの投与、アスカリスチャレンジ 12 時間前：

化合物：CR-1 & クロモリン 用量：300mg/kg の CR-1 & 100mg/kg のクロモリンを Ag.チャレンジ 12 時間前に経口投与 アスカリス急性研究							
ヒツジ#	基線	P-Acaris		+1 時間		+2 時間	
	RL	RL	%	RL	%	RL	%
対照試験:							
2067	0.98	7.77	693%	3.55	262%	2.10	114%
2080	0.94	7.33	680%	5.10	442%	3.00	219%
平均:	0.96	7.55	687%	4.33	352%	2.55	167%
S.D. :	0.03	0.31	9%	1.10	127%	0.64	74%
S.E. :	0.02	0.22	6%	0.78	90%	0.45	53%
薬物試験:							
2067	0.95	1.64	73%	1.04	9%	0.97	2%
2080	0.98	3.33	240%	1.54	57%	0.98	0%
平均:	0.97	2.49	157%	1.29	33%	0.98	1%
S.D. :	0.02	1.20	118%	0.35	34%	0.01	1%
S.E. :	0.01	0.85	84%	0.25	24%	0.01	1%

10

## 【0102】

クロモリンを受けない動物では、気道抵抗の変化は、アスカリスチャレンジ後678%増し、クロモリンを受ける動物では、気道抵抗の変化は約157%だった。このキャリアーによる平均保護対ピーク対照応答は77%だった。従って、本発明のクロモリン製剤をアスカリスチャレンジの約12時間前に与えれば、アレルギー症状は実質的に除去される。

## 【実施例 4】

## 【0103】

カプセル剤として送達剤SNACと組み合わせて経口投与する種々の用量のクロモリンに従って安全性、耐容性、経口吸収及び薬物動態学データを評価するために設計される研究では、クロモリンナトリウムを健康なヒト被験者に経口投与した。規定用量のクロモリンナトリウムと、例えば、Gschneiderらに対する国際公開番号WO 00/46182(2000)の実施例 1 及び 8 ~ 11 で記述されているように合成したN-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]カブリル酸ナトリウム(SNAC)とを含有するカプセル剤を用いて経口投与を行った。この研究は、健康な絶食した志願者における無作為化したオープンラベルの経口的な単一の段階的に増大する用量投与研究である。

30

志願者は、すべて健康で、体重/(身長)<sup>2</sup>として計算した体格指数(BMI)が18.0~28.0kg/m<sup>2</sup>になる体重の18~50歳の男性だった。スクリーニング中に得られたすべての実験値(心電図、血液学、血清化学、及び尿検査)は正常範囲内だった。

## 【0104】

研究は2部で行った。第1臨床部では、10人の被験者は4段階増大する単用量のクロモリン/SNACを受け、2人の被験者は2回の他の処置(第1処置としてクロモリンだけ80mgと、第2処置としてSNACだけ2000mg)を受けた。投与療法を下表3に示す。8人の被験者(被験者番号11~18)は第2臨床部に含まれ、表4に示されるように投与した。安全性及び薬物動態学測定値を集め、各用量に従って評価した。観察されたクロモリン濃度が所望濃度(すなわち、約10~20ng/mlの範囲)より高い場合、次の用量を修正した。

40

## 【0105】

【表 3】

被験者番号 1～10 の投与療法

処置 期間	クロモリン/SNAC (mg/mg) (被験者番号 1～8)	クロモリン/SNAC alone (mg/mg) (被験者番号 9 及び 10)
期間 1	40/1200	80/0
期間 2	80/1200	0/2000
期間 3	80/600	ND
期間 4	120/200	ND

ND：それ以上投与せず

【 0 1 0 6 】

【表 4】

追加の被験者番 11～18 の投与療法

処置 期間	クロモリン /SNAC (mg/mg) (7 被験者)	クロモリン/SNAC (mg/mg) (1 被験者)
期間 1	120/400	150/0
期間 2	120/500	150/0
時期 3	150/200	150/0

【 0 1 0 7 】

40mgという最初のクロモリン用量は、前臨床試験とクロモリン治療濃度レベルに基づいて選択した。クロモリンの臨床治療濃度は、約0.01 µg/mlだった。医師用添付文書集には、クロモリンの治療レベルは、約8%のクロモリン絶対的バイオアベイラビリティを有する20mgの吸入用量で達成されたと述べられている。ラットにおけるクロモリン/SNACによる前臨床試験は、約4%のクロモリン絶対的バイオアベイラビリティを実証した。ラットとヒトで絶対的バイオアベイラビリティが同様であると仮定して、初期用量を1200mg/kgのSNACと併用した40mgのクロモリンと選択した。1200mg～2000mgというSNAC用量の段階的な増大は、非臨床試験と、臨床的な安定性及び耐受性試験の結果に基づいて選択した。

【 0 1 0 8 】

各研究の処置期間の日1に、8時間の終夜絶食後に薬物（カプセル剤）を投与した。立位の被験者に120mLまでの水でカプセル剤を飲み込ませた。各投与後、安全性、薬物動態学測定を行い、クロモリン濃度を評価した。現用量の安全性測定とクロモリン血漿濃度の精査後、責任者と研究者が一緒に次の用量を決定した。観察されたクロモリン濃度が治療濃度（すなわち、約10～20ng/mLの範囲）より高い場合、次の用量を減らすか或いは現用量を繰り返した。

【 0 1 0 9 】

可変のクロモリン/SNAC比を含むクロモリン/SNACカプセル製剤は、研究現場で即座に調製した。プロセスを以下にまとめる：まず、スクリーンを通してSNAC粉末をふるい、或いは乳棒／乳鉢で脱塊した。次いで、正確なSNAC粉末（脱塊された）の用量を秤量し、乳鉢又は適切な容器に加え、クロモリンの正確な用量を秤量し、容器内の先に秤量したSNACに添加した。クロモリン/SNAC粉末を慎重に混ぜ合わせ、提供されるカプセルシェル内にすべての粉末を詰める。クロモリンのみを受ける被験者のため、適量のクロモリンを不活性賦形剤、METHOCEL E15 PREMIUM LVとブレンドし、4つの硬質ゼラチンカプセルに入れた。各カプセルは、約2100mgの固体（SNACとクロモリンナトリウムUSP）を含む。以下の用量でカプセル剤を調製した(mgクロモリン/mgSNAC)：0/2000、40/1200、80/0、80/600、80

/1200、120/200、120/400、120/150、150/0及び150/200。

【 0 1 1 0 】

投与直前( 0 )、及び投与 5、10、15、20、30、45分後、及び 1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、6 及び 8 時間後に、すべての処置グループのクロモリンとSNAC測定用の血液試料(クエン酸 3 ナトリウム管内に 5 mL)を採った(処置毎に16試料)。

ヒト被験者におけるSNACだけ又はクロモリンだけの経口投与の効果を評価した。クロモリンナトリウムとSNAC用量の異なる組合せの単回投与後の血漿中クロモリンから誘導される平均薬物動態学パラメーターを下表 5 にまとめて示す。

処置番号 1 を与えた個別被験者のクロモリンの血漿レベルを図 4 に示す。処置番号 2 を与えた個別被験者のクロモリンの血漿レベルを図 5 に示す。処置番号 3 を与えた個別被験者のクロモリンの血漿レベルを図 6 に示す。処置番号 4 を与えた個別被験者のクロモリンの血漿レベルを図 7 に示す。

クロモリン/SNAC(mg/mg)として表される異なる組合せのクロモリンナトリウムとSNAC用量の単回経口投与後の平均血漿クロモリン濃度対時間分布を図 8 (元の値)と、図 9 (クロモリン100mg用量に正規化後)に示す。これら図では、値は算術平均である。

10

20

30

【 0 1 1 1 】

【表 5】

クロモリン/SNAC [mg/mg]	$C_{max}$ [ng/mL]	$T_{max}$ [h]	$AUC_{(0-t)}$ [ng·h/mL]	$MRT_{(0-t)}$ [h]	$C_{max}/D^*$ [ng/mL]	$AUC_{(0-t)}/D^*$ [ng·h/mL]
40/1200 (N=8)	22.3 ± 12.3	0.33 - 0.33	16.5 ± 7.9	1.31 ± 0.57	55.8 ± 30.7	41.2 ± 19.8
80/1200 (N=8)	42.3 ± 21.3	0.25 - 0.33	31.4 ± 15.7	1.22 ± 0.44	52.9 ± 26.6	39.2 ± 19.6
80/600 (N=8)	45.9 ± 24.7	0.25 - 0.37	33.4 ± 14.2	1.41 ± 0.23	57.3 ± 30.9	41.8 ± 17.8
120/200 (N=8)	33.8 ± 28.0	0.33 - 0.75	34.9 ± 22.4	2.23 ± 0.83	28.2 ± 23.3	29.1 ± 18.7
80/0 (N=2)	2.33 ± 0.87	2.00 - 3.00	7.97 ± 0.24	3.65 ± 0.37	2.91 ± 1.09	9.96 ± 0.30
120/400 (N=8)	65.5 ± 52.5	0.25 - 0.50	52.7 ± 37.1	1.94 ± 0.64	54.5 ± 43.7	43.9 ± 30.9
120/500 (N=7)	76.7 ± 75.5	0.33 - 0.50	59.7 ± 60.9	1.64 ± 0.40	64.0 ± 62.9	49.8 ± 50.7
150/200 (N=7)	51.1 ± 29.3	0.33 - 0.52	48.5 ± 25.1	2.14 ± 0.46	34.1 ± 19.5	32.3 ± 16.7
150/0 (N=3)	2.06 ± 0.85	4.00 - 8.00	8.53 ± 2.94	5.06 ± 0.57	1.37 ± 0.56	5.69 ± 1.96

\* クロモリンナトリウムの 100-mg 用量に正規化した

値は、 $T_{max}$  の範囲以外、平均±SD である。

## 【0112】

SNACとクロモリンを含有するカプセル剤の経口投与によって吸収されるクロモリンは、生物が利用でき、かつ生物活性である。表4に示されるように、SNACと共に造粒され、カプセル封入されたクロモリンは、ヒト被験者内において30分未満で最大血漿レベルを達成する。表5に示されるように、この経口製剤を用いて、約22.3ng/ml～約76.7ng/mlの範囲の平均血漿レベルが達成される。

2000mgのSNACの用量を有する被験者にクロモリンを投与しなかった。ピーク( $C_{max}$ )とクロモリンに対する露出の程度( $AUC_{(0-t)}$ )に関しては、他の処置はこれらのグループ内に分類できた。

## 【0113】

患者にSNAC無しでクロモリンを投与した場合(すなわち、80/0及び150/0)、血漿クロモリン濃度は非常に低く、正規化した3ng/mL/100mg未満の $C_{max}$ と10ng·h/mL/100mgを超えない $AUC_{(0-t)}$ だった。投与後2～8時間でピーククロモリン濃度に達し、血漿濃度は治療レベル(すなわち、少なくとも10ng/mL)に到達しなかった。クロモリンを本発明の送達剤無しで投与すると、クロモリンは有意には吸収されず、或いは生物が利用できない。図8及び9を参照せよ。

200mgのSNACと共にクロモリンを患者に投与すると(すなわち、120/200及び150/200)、血漿クロモリン濃度は急速に上昇し、正規化 $C_{max}$ は約30ng/mL/100mg、正規化 $AUC_{(0-t)}$ は約30ng·h/mL/100mgだった。全被験者で、投与後45分以内でピーク濃度が観察された。被験者番号3及び7では、120mgのクロモリンの投与後では治療的なクロモリン血漿レベルに達しなかったが、150mgの投与後少なくとも30分間ですべての被験者に到達した。

## 【0114】

より高用量のSNAC(400～1200mg)と共にクロモリンを患者に投与した場合、クロモリンの吸収はさらに高く、53～64ng·h/mL/100mgの正規化 $C_{max}$ と39～50ng·h/mL/100mgの正規化 $AUC_{(0-t)}$ だった。全被験者で、投与後30分以内でピーク濃度が観察された。40mgのクロモリンナトリウムと1200mgのSNACを併用して投与した被験者番号7と、120mgのクロモリンナトリウムと400mgのSNACを投与した被験者番号14では投与後治療的なクロモリン血漿レベルに到達しなかった。120mgのクロモリンと400及び500mgのSNACを併用した被験者番号13では投与後高いクロモリン血漿濃度が見られた( $C_{max}$ はそれぞれ172及び229ng/mLに達した)。

## 【0115】

これら製剤で達成されるクロモリンの血漿レベルは、治療用量のクロモリンの肺送達で見られるよりも有意に高かった。

本発明に従って調製した経口クロモリンのバイオアベイラビリティのさらなる証拠は、経口投与後のクロモリンの血漿濃度 - 時間曲線下の面積 (AUC) によって実証される。表 5 に示されるように、AUCは16.5 ~ 59.7ng-hr/mlの範囲だった。

クロモリン/SNAC(mg/mg)として表される異なる組合せのクロモリンナトリウムとSNAC用量の単回経口投与後の時間に対する平均SNAC血漿濃度の分布を図10 (元の値) と図11 (100mgのSNAC用量に正規化後) に示す。

異なる組合せのクロモリンナトリウムとSNAC用量の単回経口投与後の血漿中SNACについて導かれる平均薬物動態学パラメーターを下表 6 にまとめて示す。

【 0 1 1 6 】

【表 6】

クロモリン/SNAC [mg/mg]	$C_{max}$ [μg/mL]	$T_{max}$ [h]	$AUC_{(0-t)}$ [μg. h/mL]	$MRT_{(0-t)}$ [h]	$C_{max}/D^*$ [μg/mL]	$AUC_{(0-t)}/D^*$ [μg. h/mL]
40/1200 (N=8)	8.64 ± 5.54	0.33 - 2.00	5.16 ± 1.44	1.26 ± 0.77	7.20 ± 4.62	4.30 ± 1.20
80/1200 (N=8)	6.91 ± 2.88	0.25 - 0.50	4.56 ± 1.50	1.28 ± 0.42	5.76 ± 2.40	3.80 ± 1.25
80/600 (N=8)	3.73 ± 1.59	0.25 - 0.75	1.98 ± 0.69	0.94 ± 0.23	6.22 ± 2.66	3.30 ± 1.15
120/200 (N=8)	0.93 ± 0.87	0.25 - 0.33	0.52 ± 0.24	1.00 ± 0.45	4.65 ± 4.35	2.58 ± 1.18
0/2000 (N=2)	13.8 ± 9.2	0.33 - 0.33	10.1 ± 2.9	1.18 ± 0.12	6.89 ± 4.61	5.05 ± 1.41
120/400 (N=8)	1.86 ± 1.01	0.25 - 1.00	1.12 ± 0.29	1.07 ± 0.36	4.66 ± 2.53	2.79 ± 0.72
120/500 (N=7)	2.05 ± 1.13	0.33 - 1.50	1.34 ± 0.45	1.10 ± 0.21	4.09 ± 2.25	2.67 ± 0.91
150/200 (N=7)	1.25 ± 0.83	0.33 - 0.52	0.51 ± 0.15	0.72 ± 0.21	6.23 ± 4.13	2.57 ± 0.75

\* 1000-mg 用量の SNAC に正規化した

値は、 $T_{max}$  以外、平均±SD である。

【 0 1 1 7 】

上述したようにSNACだけを投与すると、SNACはヒト被験者に対していかなる有意な効果をも示さなかった。

クロモリンだけを投与した対照被験者では、SNACは見いだされなかった (80/0 : 2 人の被験者、150/0 : 1 人の被験者)。

観察される被験者間の大きな可変性 (42 ~ 94% の CV) と比較した場合、1000-mg 用量の SNAC に正規化した SNAC  $C_{max}$  (4.09 ~ 7.20 μg/mL の平均) で観察される相異は関連性がなかった。対照的に、1000-mg 用量の SNAC に正規化した  $AUC_{(0-t)}$  は、より低い被験者間の可変性を示し (26 ~ 46% の CV)、SNAC 用量、特に 500mg 超えの SNAC 用量で上昇した。

この研究の設計のため、高い SNAC 用量 (> 500mg) はクロモリンの低用量 (80mg) を伴うが、より低い SNAC 用量は、少なくとも 120mg のクロモリンを伴った。調査の統計分析は、用量正規化  $AUC_{(0-t)}$  で観察される増加は、クロモリンの影響 ( $p = 0.11$ ) というよりも SNAC 用量の増加 ( $p = 0.025$ ) に起因することを示した。

【 0 1 1 8 】

(薬物動態学)

80 又は 150mg のクロモリンを SNAC 無しで投与すると、クロモリンの吸収は非常に低く、血漿濃度は治療レベル (すなわち、少なくとも 10mg/mL) に達しなかった。しかし、SNAC と共に投与すると、クロモリンの経口吸収が向上した。120 又は 150mg のクロモリンを 200mg の SNAC と組み合わせて投与すると、用量正規化  $C_{max}$  及び  $AUC_{(0-t)}$  がそれぞれ 30ng/mL/100mg 及び 30ng.h/mL/100mg に達した。

40 ~ 120mgのクロモリンを400 ~ 1200mgのSNACと組合せて投与すると、クロモリンの経口吸収はさらに高く、用量正規化  $C_{max}$  及び  $AUC_{(0-t)}$  がそれぞれ53 ~ 64ng/mL/100mg及び39 ~ 50ng.h/mL/100mgに達した。しかし、400 ~ 1200mgのSNAC用量を増やしてもクロモリンの用量正規化パラメーターの顕著な増加は観察されなかった。

#### 【 0 1 1 9 】

600mgのSNACと組み合わせた80mgのクロモリンの投与後、すべての被験者が少なくとも30分間治療レベル（すなわち、少なくとも10ng/mL）に達した。80/1200、120/500及び150/200(mg/mg)クロモリン/SNAC組合せでもすべての被験者で治療レベルに達したが、数人の被験者では30分間未満だった。それぞれ他の処置では、2 ~ 3人の被験者が治療レベルに到達し損ねた。

10

SNAC吸収は、クロモリンナトリウムの共投与によって影響を受けなかった。そのより大きい個体間の可変性（42 ~ 94%のCV）を考えると、SNACのピーク吸収は、用量 - 比例性から目に見えては異ならず、4.09 ~ 7.20  $\mu$ g/mL/1000mgの範囲の用量正規化  $C_{max}$  だった。200 ~ 500mgの用量では、SNACの吸収程度も用量に比例したが（2.58 ~ 2.79  $\mu$ g.h/mL/1000mgの用量正規化  $AUC_{(0-t)}$ ）、より高用量では用量比例的よりも増加した（SNAC用量が600 ~ 2000mg増えた場合、3.30 ~ 5.50  $\mu$ g.h/mL/1000mg）。

この実施例は、クロモリンと共にSNACを投与すると、クロモリンの経口吸収を明らかに高めることを示す。最良の組合せは、600mgのSNACと共に投与する80mgのクロモリンであり、全被験者を少なくとも30分間10-ng/mLの治療レベルに到達させる。すべての試験したクロモリンナトリウム/SNAC組合せは、十分に耐性があり、かつ被験者の臨床状態のいかなる臨床的に関連した変化をも生じさせなかった。

20

#### 【実施例 5】

#### 【 0 1 2 0 】

前の実施例では、単用量研究が、クロモリンが体循環内に迅速に吸収され、投与後約20分で最大血漿濃度に達し、かつ1 ~ 2時間の平均排出半減期で6 ~ 8時間以内に体から迅速に排出されることを実証した。さらに、SNAC用量が1200から600mgに減少してもクロモリン血漿濃度レベルは影響されなかった。クロモリンの体からの迅速なクリアランスが、クロモリンの複数回投与後にクロモリンの蓄積は生じないことを示している前の実施例で示される単用量の安全性、耐受性及び薬物動態学研究の結果に基づき、健康な患者とアレルギーの患者における複数用量研究では80mgのクロモリンと600mgのSNACの1日2回投与を選択した。

30

#### 【 0 1 2 1 】

この研究の目的は、健康な被験者とアレルギーの被験者において、SNACと組み合わせて与えたとき、経口クロモリンの複数回投与後の安全性、耐受性、経口吸収、薬物動態学及び薬力学を評価することである。クロモリンと薬物に無関係な他の問題とを区別できるように、研究をプラシーボコントロールした。クロモリンの吸収を評価するため、クロモリンの吸収を高めると予想される規則で、SNACと一緒に又はSNAC無しでクロモリンを与えた。薬力学を評価するためには、健康な被験者とアレルギーの被験者（標的集団）との間でクロモリンの効果を比較することが重要だった。

従って、二重盲検で、無作為化し、プラシーボコントロールした、複数用量研究を行い、SNACと組み合わせて10日間1日2回カプセル剤として与えたときの安全性、耐受性、経口吸収、及び薬物動態学を評価した。さらに、この研究を行い、健康な男性被験者におけるコデイン及びヒスタミンの皮内注射後の膨疹-潮紅反応に及ぼす経口クロモリンの効果を評価した。第3に、この研究を行い、アレルギーを有する男性被験者におけるアレルギーの皮内注射後の膨疹-潮紅反応に及ぼすクロモリンの効果を評価した。

40

#### 【 0 1 2 2 】

志願者は、すべて18 ~ 45歳の健康なMetropolitan Life Insurance Co.の表に基づいた正常範囲の15%以内の体重の男性だった。スクリーニング中に得られたすべての実験値（心電図、血液学、血清化学及び尿検査）は正常範囲内だった。

2グループの男性を定義した：グループ1は12人の健康な男性志願者から成り、グルー

50

プ2は、12人のアレルギーの男性志願者を有した。グループ1及び2のそれぞれから8人の志願者が80mgのクロモリン/600mgのSNACを受け；各グループから2人の志願者は、対照として80mgのクロモリン/0mgのSNACを受け、各グループから2人の志願者は、0mgのクロモリン/0mgのSNACを有する対照カプセル剤を受けた。投与療法を下表7に示す。

クロモリン/SNACカプセル剤、クロモリン対照カプセル剤、及びプラシーボカプセル剤は、研究現場で即時調製した。カプセル剤の組成は、施される処置によって変えた。クロモリン/SNAC組合せを含む各カプセル剤は、約340mgの固体を含んでいた（SNACとクロモリンナトリウムUSP）。

【0123】

【表7】

投与療法

被験者 番号	グループ1 用量毎の mg-クロモリン/mg- SNAC	グループ2 用量毎の mg-クロモリン/mg- SNAC
8	80/600 (2 カプセル)	80/600 (2 カプセル)
2	80/プラシーボ (2 カプセル)	80/プラシーボ (2 カプセル)
2	プラシーボ (2 カプセル)	プラシーボ (2 カプセル)

【0124】

各被験者は9日間、1日2回試験薬物の経口投与を受けた。最後の日（すなわち日10）は、朝だけ投与された。立位の被験者に200mLまでの水でカプセル剤を投与した。各日の最初の用量は終夜絶食後に投与し、各日の2番目の用量は食前少なくとも1時間又は食後少なくとも4時間で投与した。経口投与の少なくとも4時間前は食物を許容しなかった。

クロモリンとSNACの薬物動態学用の血液試料は（4.5mL×2、1管はクロモリン用で1管はSNAC用、冷蔵したクエン酸3ナトリウム管内）両処置グループで、日2、3、4、5、6、7、8、9には、朝投与15分前と朝投与後20分に、日1及び10には、朝投与15分前と朝投与後5、10、15、20、30、45分、及び1、1.5、2、3、4、6、8時間後に採った。

【0125】

文献には、鼻及び肺の肥満細胞はクロモリンに感受性であると示されている。従って、アレルギー被験者には、アレルゲンによる鼻腔内誘発によって誘導される鼻粘膜内における肥満細胞の脱顆粒によって生じる症状に及ぼすクロモリン/SNACの効果を決定することを提唱した。健康な被験者はコデイン/ヒスタミンを受けて膨疹-潮紅反応を誘発し、アレルギー被験者はアレルゲン/ヒスタミンを受けて膨疹-潮紅反応を誘発した。

膨疹-潮紅反応は、コデイン/ヒスタミン又はアレルゲン/ヒスタミンの注射15分後に判断し、透明セロファン上をペンでトレースし、反応の長さと幅を測定した。グループ1（健康な被験者）では、コデイン/ヒスタミンの皮内注射後、日1には朝投与前に、日1、2、4、6、8、10には朝投与後45分に、日2、4、10には朝投与後4及び8時間で膨疹-潮紅反応を測定した。グループ2（アレルギーのある被験者）では、アレルゲン/ヒスタミンの注射後、日1には朝投与前に、日4及び10には朝投与後60分に、日4には朝投与8時間後に膨疹-潮紅反応を測定した。

【0126】

グループ2のアレルギー被験者は、アレルゲン（花粉、木、ハウスダストダニ、ネコ又はイヌ）に対する応答についても試験し、該アレルゲンチャレンジ媒体を鼻腔内投与する経鼻誘発試験を用いた。手順は、希釈流体（アレルゲンチャレンジで使用されるような；1mlの水中炭酸水素ナトリウム2.5mg、フェノール5mg、塩化ナトリウム5mg、HSA 0.3mg）を各鼻孔内に噴霧することで開始し、15分後に1チャレンジパフ、それぞれ10,000BU/m

10

20

30

40

50

L濃度のアレルゲンの0.089ml容量で各鼻孔を噴霧した。この結果鼻孔毎の全用量は1780BU、890BUとなり、軽い誘発とみなされる。

#### 【 0 1 2 7 】

以下の鼻耐容性の評価は、アレルゲンチャレンジ後に行った：VASスコアとPNIF測定（各時間三通り）。経鼻誘発試験は日1に行い（基線）、日9の投与60分後に行った。媒体による投与直前と、媒体チャレンジ（＝前アレルゲンチャレンジ）15分後、及びチャレンジ後0.25、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.5、4.5、23時間で鼻耐容性を評価した。

薬物動態学を評価する判定基準は、クロモリン及びSNACの  $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $AUC_{0-12}$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $K_{el}$ 、 $t_{1/2}$ 、MRT、CL/F、 $V_d/F$  だった。膨疹-潮紅反応の長さと幅を測定することでグループ1及び2について薬力学を測定し、透明テープ上に表して、及び/又は写真によって

永久的な記録を作成した。グループ2だけ、経鼻誘発試験の前後にVASスコアとPNIF測定によって薬力学も測定した。

#### 【 0 1 2 8 】

（薬物動態学）

日1及び日10の血漿クロモリンから誘導した薬物動態学パラメーターの概要統計を下表8に示す。80mgのクロモリン/600mgのSNACについて日1及び日10のクロモリンの平均血漿濃度対時間分布を図12に示し、かつ80mgのクロモリン/プラシーボについて日1及び日10のクロモリンの平均血漿濃度対時間分布を図13に示す。

#### 【 0 1 2 9 】

【表8】

処置	日	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (時間)	$AUC_{0-12}$ (ng.h/mL) 平均(SD)	$AUC_{最後}$ (ng.h/mL)	$AUC_{無限}$ (ng.h/mL)
80mg クロモリン/600mgSNAC	1	63.0 (41.2)	0.34 (0.07)	40.3 (26.4)	39.7(26.3)	40.3 (26.4)
N = 16	10	71.3 (46.4)	0.35 (0.10)	48.8 (26.1)	-	-
80mg クロモリン/プラシーボ	1	1.1 (0.3)	1.83 (0.29)	-	4.7 (0.1)*	-
N = 3	10	2.3 (0.7)	3.17 (2.47)	-	-	-

\* N = 2

#### 【 0 1 3 0 】

示されるように、絶食男性志願者（アレルギー及び健康）において、SNACと組み合わせて経口的に与えられたクロモリンは迅速に吸収され、かつ薬物投与後約20分でピーク濃度が見られた。2つの化合物の短い血漿半減期（クロモリン ± 45分、SNAC ± 25分）のため、複数用量処置中に蓄積がなかった。実際に、各薬物投与後4時間以内に血漿濃度は無視できるレベルまで減少した。4時間後には血漿濃度はほとんどゼロに戻り、 $AUC_{0-12}$ と $AUC_{無限}$ の間には差がなかった。

#### 【 0 1 3 1 】

SNACと組み合わせたクロモリンで処置した被験者（N=16）では、日1より日10で、平均 $C_{max}$ がいくらか高かった。しかし、被験者間の可変性が大きく、大きなSDにも反映されている。日10対日1の結果を比較すると被験者内の可変性ほとんど目立たないようである。

クロモリンをSNAC無しで投与した場合、経口吸収は極僅か（<2.3ng/mL）起こった。クロモリンを600mgのSNACと組み合わせて与えた場合、65ng/mLまでの平均血漿濃度に到達した。

日1及び日10の血漿SNAC濃度から導かれた薬物動態学パラメーターの記述統計学の概要を下表9に示す。日1及び日10について、80mgのクロモリン/600mgのSNACの投与後の平均血漿濃度 - 時間データを図14に示す。



【 0 1 3 2 】

【表 9】

血漿 SNAC 薬物動態学パラメーターの概要統計学

処置	日	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (時間)	$AUC_{0-12}$ (ng.h/mL) 平均(SD)	$AUC_{最後}$ (ng.h/mL)	$AUC_{無限}$ (ng.h/mL)
80mg クロ モ リ ン /600mg SNAC N = 16	1	2861 (2021)	0.50 (0.37)	2030 (567)	2013 (563)	2032 (568)
	10	3416 (1473)	0.41 (0.32)	2285 (692)	-	-

10

【 0 1 3 3 】

SNACの平均分布は、日 1 と日10でかなり類似すると思われる。SNACと共に処置した被験者 (N=16) では、SNACの平均  $C_{max}$  が日 1 におけるより日10でいくらか高かった。被験者間で、SNAC濃度 - 時間分布の変動はかなり大きかった。しかし、被験者内可変性は制限されていた (日10対日 1)。

約30分で  $T_{max}$  に達した。AUCは日 1 と日10で同様だった。

クロモリン及びSNACの血漿濃度の分析後、血漿SNAC及びクロモリン濃度の被験者内及び被験者間の大きな可変性が見られた。図15に示される個々のSNAC対クロモリン濃度の関係は、SNACとクロモリンとの間の相対的なバイオアベイラビリティの関係が弱い、すなわち個々のクロモリン濃度間の大きな可変性は、同一被験者のSNAC濃度の可変性に起因しないことを示した。日 1 と日10について、SNACとクロモリン血漿濃度との間には直接的な関係は見いだされなかった。

20

【 0 1 3 4 】

(薬力学)

図16は、時間点毎の基線からの平均変化としてのPNIF結果を示す (日 9 の値マイナス日 - 1 の値)。すべての被験者で、コデイン (健康被験者) 又はアレルゲン (アレルギー被験者) によるチャレンジ後、基線の膨疹-潮紅反応が見られた。しかし、健康被験者 (コデイン/ヒスタミン) 及びアレルギー被験者 (アレルゲン/ヒスタミン) の膨疹-潮紅試験は、いかなる処置効果をも示さなかった。全体的に、健康及びアレルギーの両被験者は、膨疹-潮紅反応について基線 (投与前) から何ら明白な変化を示さなかった。

30

【 0 1 3 5 】

アレルギー被験者のみから得た処置間のPNIFスコアの基線からの平均変化 (日 9 の値マイナス日 - 1 の値) には、何も明白な相異は無かった。すべての被験者で、日 - 1 よりも誘発後日 9において、PNIFスコアの減少が小さかった。被験者間の大きな可変性もあり、クロモリン/SNACと、クロモリンのみ又はプラシーボとの間には何ら相異は見られなかった。

すべての被験者が経鼻誘発後にVASスコアの変化を示した。しかし、VASスコアは、いずれの処置によっても影響されなかった。クロモリン/SNACによる投与後、鼻と咽頭はほとんど痛まなかった。残りの尺度では、クロモリン/SNACによる投与前後で、VASスコアの明白な相異は見られなかった。

40

【 0 1 3 6 】

(結論)

SNACとクロモリンの 2 つの化合物を組み合わせると、SNACがクロモリンの吸収を高めることは明かである。クロモリンを単独、すなわちSNAC無しで投与した場合、経口吸収は実用的に無視できる。結果として、1日 2 回の投与は、クロモリン/SNAC併用処置の間、クロモリンに対する連続的な露出を達成するために十分でなかったかもしれない、このことが薬力学パラメーターについて処置の明かな効果が観察されなかった理由を説

50

明できるだろう。

【0137】

個体間では、AUC値に関してクロモリンとSNACの露出に大きな変化があった。しかし、個体内では、変化はほとんど目立たなかった。投与後20分に測定した日2～日9における血漿クロモリン濃度の大きな可変性は、おそらく被験者間の $T_{max}$ の大きな可変性に起因するだろう。

SNAC及びクロモリンの血漿濃度間には、相関関係は見られなかった。クロモリンの相対的なバイオアベイラビリティ（AUC）が血漿SNAC濃度を独立的に変える、すなわち、血漿中のクロモリンの大きな可変性は血漿SNAC濃度の可変性によっては説明できないようである。

10

【0138】

膨疹-潮紅反応、VASスコア及びPNIFスコアについては、グループ又は処置に関係なく、与えられた各チャレンジ後に明かな効果が生じたので、該チャレンジは全く十分に強かったと堅固に結論できる。膨疹-潮紅反応は、与えられた処置に無関係であり、かつ基線（投与前）から明確には変化しなかった。明らかに、コデインで刺激された場合、経口クロモリンは、皮膚肥満細胞の脱顆粒に有意な効果を及ぼさなかった。しかし、結果は、アレルギー被験者のみから得た処置間のPNIFスコアの基線からの平均変化（日9の値マイナス日1の値）には何ら明白な相異を示さない。

ほとんどのVASスコアでは、被験者間の可変性が大き過ぎてこのグループの一般的結論を引き出せなかった。経鼻誘発試験の結果から、クロモリン/SNAC投与の効果に関する結論を引き出すことはできなかった。

20

【0139】

この研究では、チャレンジ後比較的早く膨疹-潮紅反応及びVASスコアを測定した。このことがクロモリン投与後の臨床的に有意な相異の非存在の説明になるかもしれない。SNAC無しで投与するのに比べて有意に血漿レベルが上昇しているにもかかわらず、薬力学パラメーターに及ぼすクロモリンの効果が極小であることの別の説明は、達成された血漿レベルが、クロモリンによる経口投与に対して局所応答を生じさせるにはまだ低すぎたということかもしれない。クロモリンの吸入後、クロモリンの局所バイオアベイラビリティは、SNACと組み合わせて経口投与した後のクロモリンの局所バイオアベイラビリティより、おそらくずっと高いだろう。

30

【0140】

実施例及び図面中のデータによって実証されるように、本件発明の組成物の使用は、生物学的に活性な薬剤の送達に有意な利点を示す。

以上、この発明の多くの実施形態について述べたが、我々の基本的構成を変えて、この発明の方法及び組成物を利用する他の実施形態を提供できることは明白である。従って、この発明の範囲は、例として前述した特定の実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されるべきことは明白である。

【図面の簡単な説明】

【0141】

【図1】アスカリスチャレンジ15分前にクロモリン又は対照組成物を経口投与したヒツジにおけるアスカリスチャレンジ後の気道抵抗の割合を示す。

40

【図2】アスカリスチャレンジ60分前にクロモリン又は対照組成物を経口投与したヒツジにおけるアスカリスチャレンジ後の気道抵抗の割合を示す。

【図3】アスカリスチャレンジ12時間前にクロモリン又は対照組成物を経口投与したヒツジにおけるアスカリスチャレンジ後の気道抵抗の割合を示す。

【図4】実施例4で治療期間1を与えた各個患者の経時的に達成されたクロモリンの血漿レベルを示す。

【図5】実施例4で治療期間2を与えた各個患者のクロモリンの血漿レベルを示す。

【図6】実施例4で治療期間3を与えた各個患者のクロモリンの血漿レベルを示す。

【図7】実施例4で治療期間3を与えた各個患者のクロモリンの血漿レベルを示す。

50

【図 8】異なる組合せのクロモリンナトリウムとSNAC用量の単一経口投与後の血漿クロモリン濃度対時間分布を示す。

【図 9】100mg用量のクロモリンナトリウムに規準化した、異なる組合せのクロモリンナトリウムとSNAC用量の単一経口投与後の血漿クロモリン濃度対時間分布を示す。

【図 10】異なる組合せのクロモリンナトリウムとSNAC用量の単一経口投与後の血漿SNAC濃度対時間分布を示す。

【図 11】異なる組合せのクロモリンナトリウムとSNAC用量の単一経口投与後の1000mg用量のSNACに正規化した血漿SNAC濃度対時間分布を示す。

【図 12】クロモリンナトリウムとSNAC用量の組合せの経口投与後の日 1 と日10のクロモリンの平均血漿濃度対時間分布を示す。

【図 13】クロモリンナトリウムとプラシーボの組合せの経口投与後の日 1 と日10のクロモリンの平均血漿濃度対時間分布を示す。

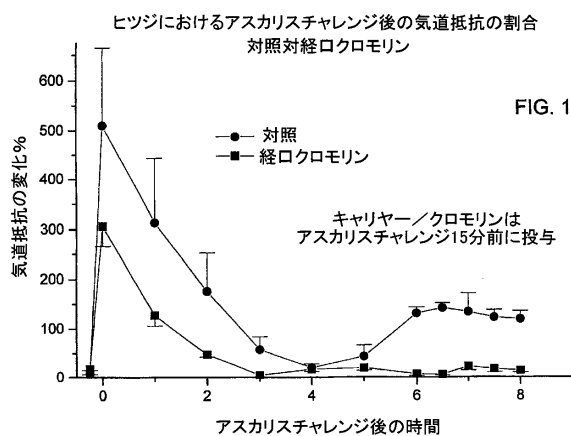
【図 14】クロモリンナトリウムとSNACの組合せの投与後日 1 と日10のSNACの平均血漿濃度対時間分布を示す。

【図 15】SNACとクロモリンの血漿濃度についてAUC値の関係を示す。

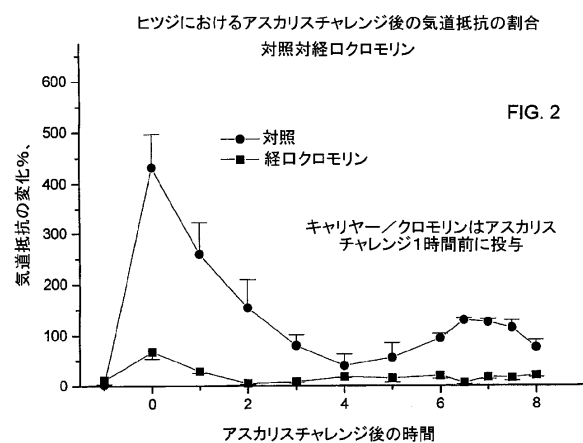
【図 16】時間点毎の基線からの平均変化としてのPNIF結果を示す。

10

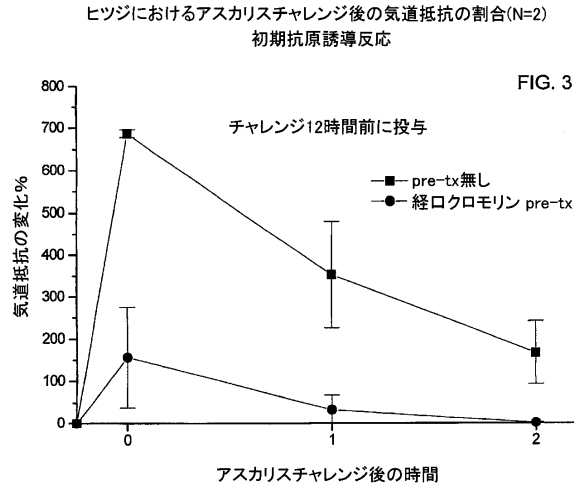
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【図 4】

Figure 4: 処置グループ1(40mgのクロモリン/120mgのSNAO)ヒト血漿中のクロモリン濃度 (ng/mL)

試料 ID	時間 時間	被験者														
		S001	S002	S003	S004	S005	S006	S007	S008	S009	S010					
P0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000					
P1	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083					
P2	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167					
P3	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250					
P4	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333					
P5	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500					
P6	0.750	0.501	0.231	0.186	0.135	0.082	0.028	0.021	0.110	0.930	0.930					
P7	1.000	4.007	12.612	11.786	5.501	1.618	0.859	0.688	0.376	0.963	0.836					
P8	1.25	2.48	9.99	4.98	1.99	0.81	0.44	0.44	1.72	2.58	1.31					
P9	1.50	2.01	5.94	3.71	1.18	0.389	0.255	0.236	1.75	1.16	0.64					
P10	2.00	1.02	3.02	1.50	0.879	0.383	0.143	1.82	0.928	1.30	0.94					
P11	2.50	0.723	2.15	0.863	0.453	0.661	0.948	0.884	0.771	1.26	1.99					
P12	3.00	0.430	1.47	0.407	0.364	0.636	0.659	0.570	0.701	1.24	1.24					
P13	4.00	0.624	0.47	0.392	0.352	0.538	0.393	0.490	0.692	0.500	0.500					
P14	6.00	0.61	0.47	0.554	1.13	0.484	0.61	0.463	1.01	0.535	0.535					
P15	8.00	0.61	0.47	0.554	1.13	0.484	0.61	0.463	1.01	0.535	0.535					

NC 計算せず  
実験番号: 01106-S043, 01106-S044, 01106-S045, 01106-S046, 01106-S047, 01106-S048, 01106-S049

【図 5】

Figure 5: 処置グループ2(80mgのクロモリン/1200mgのSNAO)ヒト血漿中のクロモリン濃度 (ng/mL)

試料 ID	時間 時間	被験者														
		S001	S002	S003	S004	S005	S006	S007	S008	S009	S010					
P0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000					
P1	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083					
P2	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167					
P3	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250					
P4	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333					
P5	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500					
P6	0.750	0.636	0.750	0.636	0.750	0.636	0.750	0.636	0.750	0.636	0.750					
P7	1.000	0.472	1.000	0.472	1.000	0.472	1.000	0.472	1.000	0.472	1.000					
P8	1.25	0.292	1.25	0.292	1.25	0.292	1.25	0.292	1.25	0.292	1.25					
P9	1.50	0.204	1.50	0.204	1.50	0.204	1.50	0.204	1.50	0.204	1.50					
P10	2.00	0.106	2.00	0.106	2.00	0.106	2.00	0.106	2.00	0.106	2.00					
P11	2.50	0.083	2.50	0.083	2.50	0.083	2.50	0.083	2.50	0.083	2.50					
P12	3.00	0.067	3.00	0.067	3.00	0.067	3.00	0.067	3.00	0.067	3.00					
P13	4.00	0.050	4.00	0.050	4.00	0.050	4.00	0.050	4.00	0.050	4.00					
P14	6.00	0.036	6.00	0.036	6.00	0.036	6.00	0.036	6.00	0.036	6.00					
P15	8.00	0.028	8.00	0.028	8.00	0.028	8.00	0.028	8.00	0.028	8.00					

NC 計算せず  
実験番号: 01106-S043, 01106-S044, 01106-S045, 01106-S046, 01106-S047, 01106-S048, 01106-S049

【図 6】

Figure 6: 処置グループ3(80mgのクロモリン/600mgのSNAO)ヒト血漿中のクロモリン濃度 (ng/mL)

試料 ID	時間 時間	被験者														
		S001	S002	S003	S004	S005	S006	S007	S008							
P0	0	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003							
P1	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083							
P2	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167							
P3	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25							
P4	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333	0.333							
P5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5							
P6	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75							
P7	1	1	1	1	1	1	1	1	1							
P8	1.25	6.38	14.08	21.23	10.13	5.71	5.18	6.06	5.11							
P9	1.50	4.45	9.25	11.61	7.24	4.10	4.10	3.89	3.68							
P10	2.00	2.46	5.07	5.98	5.11	2.32	1.99	2.06	1.97							
P11	2.50	1.25	3.00	3.12	4.13	1.38	1.05	0.990	1.38							
P12	3.00	1.01	2.07	1.77	3.05	0.954	1.15	0.903	0.917							
P13	4.00	0.406	1.03	1.93	1.22	0.672	0.701	0.538	0.719							
P14	6.00	0.839	0.567	1.86	1.23	0.495	0.423	0.600	0.546							
P15	8.00	0.399	0.01	1.01	0.906	1.06	0.359	0.445	0.437							

NC 計算せず  
実験番号: 01106-S043, 01106-S044, 01106-S045, 01106-S046, 01106-S047, 01106-S048, 01106-S049

【図 7】

Figure 7: 処置グループA(120mgのクロモリン/200mgのSNAC)ヒト血漿中のクロモリン濃度 (ng/mL)

試料 ID	時間 時間	被験者					
		S001*	S002	S003	S004	S005*	S006*
P0	0.000	bql	bql	bql	bql	bql	bql
P1	0.083	0.374	bql	1.02	bql	3.67	0.333
P2	0.167	2.90	bql	1.90	0.551	7.28	bql
P3	0.250	11.11	82.26	1.73	10.46	41.48	3.72
P4	0.333	29.59	85.90	2.18	46.05	45.16	12.61
P5	0.500	36.07	55.25	2.74	54.53	26.54	13.22
P6	0.750	28.46	27.32	3.38	31.78	13.46	7.85
P7	1.00	19.53	15.75	3.14	17.70	8.50	5.46
P8	1.25	13.74	11.39	2.86	12.77	4.02	3.01
P9	1.50	10.05	8.11	2.66	10.86	5.72	1.87
P10	2.00	7.00	9.90	2.80	8.01	3.14	1.48
P11	2.50	5.90	4.25	3.08	7.18	2.15	0.941
P12	3.00	3.67	6.21	2.47	5.54	1.49	0.694
P13	4.00	2.87	6.11	2.78	2.71	1.30	0.760
P14	6.00	2.25	1.76	2.84	2.05	0.943	0.963
P15	8.00	1.25	0.461	2.18	1.26	0.686	1.44
P16	10.00	0.3123 ng/mL				0.524	0.912

NC 計算せず  
実験番号: 01106-S00及び 01106-S09  
\* O及び0.083時間の試料は、最初の試料処理中に交換され、再試験で確認した。

【図 8】

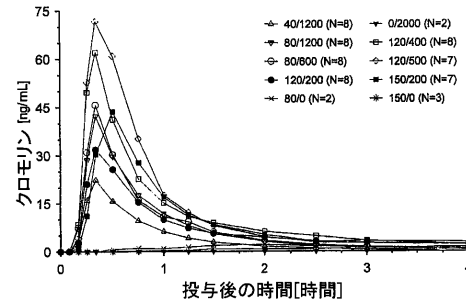


FIG. 8

【図 9】

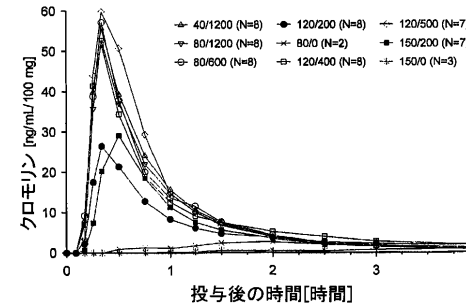


FIG. 9

【図 10】

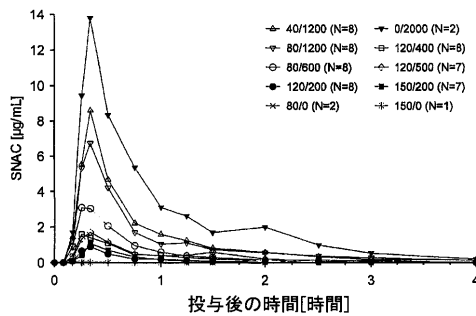


FIG. 10

【図 12】

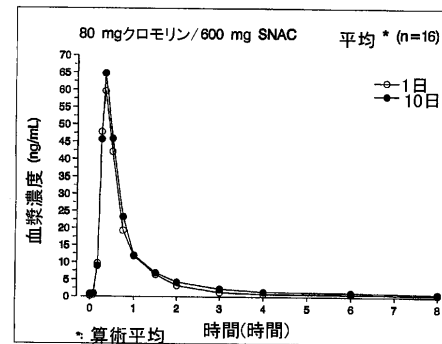


FIG. 12

【図 11】

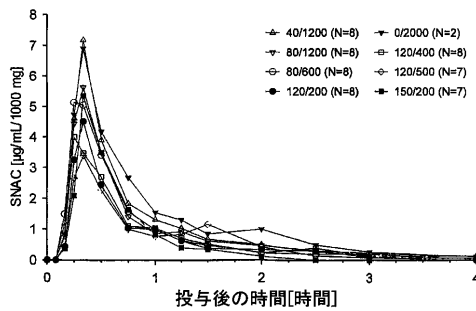


FIG. 11

【図 13】

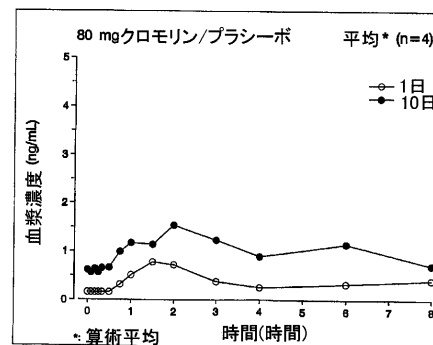


FIG. 13

【図 14】

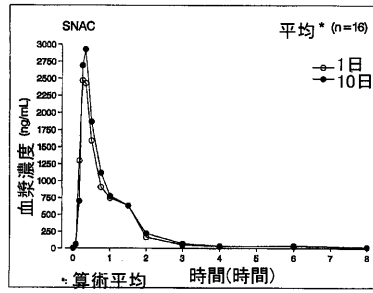


FIG. 14

【図 15】

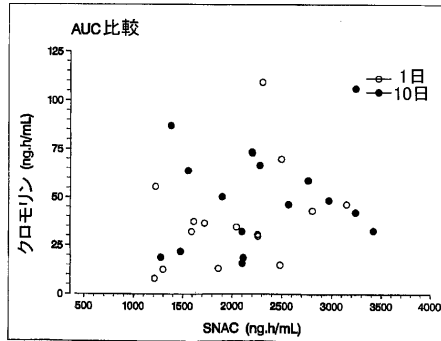


FIG. 15

【図 16】

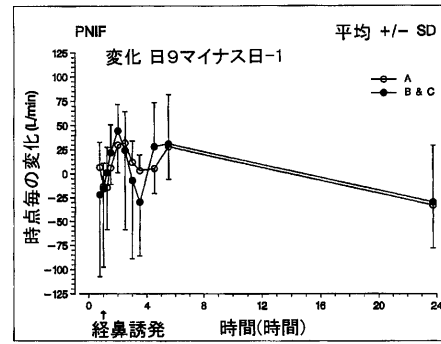


FIG. 16

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(72)発明者 アップス リチャット

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 5 4 7 モーガン レイク マーシー ストリート 3 7  
0 5

(72)発明者 アービット エウド

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 5 9 1 タリータウン オールド ソー ミル リヴァー  
ロード 7 6 5

(72)発明者 ゴールドバーグ マイケル

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 5 9 1 タリータウン オールド ソー ミル リヴァー  
ロード 7 6 5

(72)発明者 ウォン ヴィヴィアン

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 5 9 1 タリータウン オールド ソー ミル リヴァー  
ロード 7 6 5

(72)発明者 サラッピ ドナルド ジェイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 7 4 0 ボルトン ダンフォース レーン 1 8

## 合議体

審判長 今村 玲英子

審判官 穴吹 智子

審判官 岩下 直人

(56)参考文献 特表平9 - 5 0 4 3 0 0 ( J P , A )

特表平8 - 5 0 9 4 7 4 ( J P , A )

国際公開第9 6 / 3 0 0 3 6 ( W O , A 1 )

国際公開第0 0 / 5 9 8 6 3 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K31/352-33/44

A61K9/00-9/72

A61K47/00-47/48

A61P1/00-43/00

CAPLUS

REGISTRY

MEDLINE

BIOSIS

EMBASE

JSTPLUS

JMEDPLUS

JST7580