

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 9 月 10 日 (2020.9.10)

【公表番号】特表 2019-527703 (P2019-527703A)

【公表日】令和 1 年 10 月 3 日 (2019.10.3)

【年通号数】公開・登録公報 2019-040

【出願番号】特願 2019-506145 (P2019-506145)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/40 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 31/405 (2006.01)

A 6 1 K 31/568 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/40

A 6 1 K 47/04

A 6 1 P 25/02 1 0 1

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 25/14

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 31/405

A 6 1 K 31/568

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 7 月 29 日 (2020.7.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

活性物質と、担体と、増粘剤、pH調整剤、糖アルコール、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも1種類のメンバーとを含む粒子を含む、鼻腔内薬学的粉末組成物であって、

該担体は結晶セルロースを含み；

粒子中の活性物質の少なくとも約20重量パーセントが、X線回折によって決定された場合、非晶質であり；

活性物質が結晶型を有する時、結晶型活性物質の水性液体への溶解度が、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ の温度の水において約 $0.1 \mu\text{g/mL}$ ～約 1mg/mL の範囲であり；

粒子が、レーザー回折によって測定された場合、約 $10 \mu\text{m}$ ～約 $300 \mu\text{m}$ の平均粒子サイズを有し；かつ

同一の方法によって測定された場合、鼻腔内投与された時の、結晶型活性物質を含む対応する組成物と比較して、該鼻腔内薬学的粉末組成物が投与された時に、活性物質の薬物動態パラメータが少なくとも約15%改善される、鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項2】

鼻腔内薬学的粉末組成物が、粒子のうちの少なくとも一部が、活性物質、増粘剤、担体、pH調整剤、および糖アルコールからなる群より選択される1種類の成分を実質的に含有している粒子をさらに含む；または

鼻腔内薬学的粉末組成物が、粒子のうちの少なくとも一部が、活性物質、増粘剤、担体、pH調整剤、および糖アルコールからなる群より選択される1種類の成分を含有している粒子をさらに含む；または

鼻腔内薬学的粉末組成物が、粒子のうちの少なくとも一部が、活性物質、増粘剤、担体、pH調整剤、および糖アルコールからなる群より選択される少なくとも2種類の成分を含有している粒子をさらに含む；または

鼻腔内薬学的粉末組成物が、活性物質を含みかつ増粘剤、担体、またはそれらの組み合わせを含まない粒子をさらに含む；または

粒子のうちの少なくとも一部が強凝集体（aggregate）である；または

粒子のうちの少なくとも一部が弱凝集体（agglomerate）である；または

それらの任意の組み合わせである、

請求項1に記載の鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項3】

活性物質が麦角アルカロイドである、請求項1または2に記載の鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項4】

活性物質がジヒドロエルゴタミンまたは薬学的に許容されるその塩である、請求項3に記載の鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項5】

活性物質がジヒドロエルゴタミンメシル酸塩である、請求項4に記載の鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項6】

活性物質がインドメタシンまたは薬学的に許容されるその塩である、請求項1または2に記載の鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項7】

活性物質がテストステロンまたは薬学的に許容されるその塩である、請求項1または2に記載の鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項8】

結晶セルロースが、レーザー回折によって測定された場合に、約20 μm ～約23 μm の平均粒子サイズを有する、請求項1～7のいずれか一項記載の鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項 9】

鼻腔内薬学的粉末組成物が増粘剤を含み、該増粘剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、アラビアゴム、グアーガム、ロカストビーンガム、トラガカントゴム、デンプン、カーボポール、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項1～8のいずれか一項記載の鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項 10】

鼻腔内薬学的粉末組成物が糖アルコールを含み、該糖アルコールが、マンニトール、グリセロール、ガラクトール、フシトール、イノシトール、ボレミトール、マルトトリイトール、マルトエテトライトール（maltoetetraitol）、ポリグリシトール、エリスリトール、トレイトール、リビトール、アラビトール、キシリトール、アリトール、ズルシトール、グルシトール、ソルビトール、アルトリトール、イジトール、マルチトール、ラクチトール、イソマルト、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項1～9のいずれか一項記載の鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項 11】

活性物質、結晶セルロースである担体、およびマンニトールである糖アルコールを含む、請求項1～10のいずれか一項記載の鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項 12】

- (1) 約1～約8mgのジヒドロエルゴタミンまたは薬学的に許容されるその塩；
- (2) 約5～約15mgのマンニトール；および
- (3) 約5～約15mgの結晶セルロース

を含む、請求項11記載の鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項 13】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である増粘剤をさらに含む、請求項1～12のいずれか一項記載の鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項 14】

結晶セルロースが、活性物質で少なくとも部分的にコーティングされている、請求項1～13のいずれか一項記載の鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項 15】

薬物動態パラメータが、 $AUC_{0-10\text{min}}$ 、 $AUC_{0-15\text{min}}$ 、 $AUC_{0-30\text{min}}$ 、 C_{max} 、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項1～14のいずれか一項記載の鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項 16】

頭痛を処置または防止する方法において使用するための、請求項1～15のいずれか一項記載の鼻腔内薬学的粉末組成物。

【請求項 17】

請求項1～16のいずれか一項記載の鼻腔内薬学的粉末組成物を含有している、装置。

【請求項 18】

担体、ならびに増粘剤、pH調整剤、糖アルコール、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも1種類のメンバーと共に活性物質を噴霧乾燥する工程、凍結乾燥する工程、または溶融押出する工程を含む、請求項1～15のいずれか一項記載の鼻腔内薬学的粉末組成物を作製する方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

[本発明1001]

活性物質と、増粘剤、担体、pH調整剤、糖アルコール、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1種類のメンバーとを含む粒子を含む、鼻腔内薬学的粉末組成物であって、

粒子中の活性物質の少なくとも約20重量パーセントが、X線回折によって決定された場合、非晶質であり；

活性物質が結晶型を有する時、結晶型活性物質の水性液体への溶解度が、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ の温度の水において約 $0.1 \mu\text{g/mL}$ ～約 1mg/mL の範囲であり；

粒子が、レーザー回折によって測定された場合、約10ミクロン～約300ミクロンの平均粒子サイズを有し；かつ

同一の方法によって測定された場合、鼻腔内投与された時の、結晶型活性物質を含む対応する組成物と比較して、該鼻腔内薬学的粉末組成物が投与された時に、活性物質の薬物動態パラメータが少なくとも約15%改善される、
鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1002]

活性物質、担体、および糖アルコールを含む、本発明1001の鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1003]

活性物質、増粘剤、担体、および糖アルコールを含む、本発明1001の鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1004]

粒子のうちの少なくとも一部が、活性物質、増粘剤、担体、pH調整剤、および糖アルコールからなる群より選択される1種類の成分を実質的に含有している；または

粒子のうちの少なくとも一部が、活性物質、増粘剤、担体、pH調整剤、および糖アルコールからなる群より選択される1種類の成分を含有している；または

粒子のうちの少なくとも一部が、活性物質、増粘剤、担体、pH調整剤、および糖アルコールからなる群より選択される少なくとも2種類の成分を含有している；または

鼻腔内薬学的粉末組成物が、活性物質を含みかつ増粘剤、担体、またはそれらの組み合わせを含まない粒子をさらに含む；または

粒子のうちの少なくとも一部が強凝集体（aggregate）である；または

粒子のうちの少なくとも一部が弱凝集体（agglomerate）である；または

それらの組み合わせである、

本発明1001～1003のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1005]

活性物質が非ペプチド/非タンパク質薬物である、本発明1001～1004のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1006]

活性物質が、麦角アルカロイド、5-ヒドロキシトリプタミン1（5-HT₁）受容体アゴニスト、CGRPアンタゴニスト、NK-1受容体アンタゴニスト、抗ヒスタミン薬、制吐剤、うっ血除去薬、オピオイド受容体アゴニスト、抗生物質、抗真菌剤、サルファ薬、抗結核薬、抗微生物剤、抗ウイルス剤、催眠鎮静薬、抗てんかん剤、麻薬性鎮痛薬、非麻薬性鎮痛薬、鎮静薬、精神治療剤、筋弛緩薬、抗アレルギー剤、抗リウマチ薬、強心薬、抗不整脈剤、降圧剤、利尿剤、冠拡張薬、抗認知症薬、脳活性化薬、脳循環寛解剤、抗パーキンソン病剤、抗高脂血症薬、抗潰瘍薬、肥満薬、糖尿病薬、止血薬、抗血栓剤、片頭痛薬、鎮咳薬、去痰薬、呼吸刺激薬、喘息薬、抗下痢薬、非ステロイド性抗炎症剤、抗痛風薬、尿路疾患治療剤、性機能改善薬、子宮用剤、ステロイド、プロスタグランジン、ビタミン、解毒薬、重金属中毒治療剤、禁煙剤、抗アナフィラキシー剤、抗腫瘍剤、免疫刺激薬、免疫抑制薬、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、本発明1001～1004のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1007]

活性物質が、ジダノシン、ジドブジン、ラミブジン、アシアタザナビル（acyatazanavi

r)、ネルフェナビル (nelfenavir)、サニルブジン、エムトリシタビン、ポリイノシン・ポリシチジン酸、オセルタミビル、ザナミビル、バルガンシクロビル、ペラミビル、ラニナミビル、ファビピラビル、アマンタジン、アンホテリシンB、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ケタミン、ペントバルビタールナトリウム、チオペンタール、アモペントバルビタール (amopentobarbital)、ヘキシバルビタール、リドカイン、トリアゾラム、ゾピクロン、ゾルピデム、エスゾピクロン、エチゾラム、クロチアゼパム、プロチゾラム、ロルメタゼパム、エスタゾラム、ミダゾラム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、ジアゼパム、クロルジアゼポキシドHCl、アルプラゾラム、ロラゼパム、ロフラゼプ酸エチル、プロマゼパム、リルマザホン、抱水クロラル、カルバマゼピン、クロナゼパム、ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、ガバペンチン、アヘン、モルヒネ、エチルモルヒネ、オキシコドン、ヒドロコドン、コデイン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、レミフェンタニル、ドロペリドール、レボルファノール、メサドン、メペリジン、ペチジン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、トラマドール、タペンタドール、ナルフラフィン、ペンタゾシン、塩酸ナルブフィン、ナロルフィン、エプタゾシン、レバロルファン、スルピリン、アスピリン、アセトアミノフェン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン (DHE)、スマトリプタン、エレトリプタン、ゾルミトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、アビトリプタン、ラスミディタン、オルセゲパント、テルカゲパント、ドネペジル、スキサメトニウム、パンクロニウム、シルデナフィル、バルデナフィル、アポモルヒネ、タダラフィル、アトロピン、スコボラミン、メチルホマトロピン臭化物、クロルプロマジン、ジギトキシン、レボメプロマジン、チオリダジン、アセプロマジン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、イソソルビド、ニトログリセリン、キニジン、ジソピラミド、ドパミン、ドブタミン、エピネフリン、エチレフリン、ノルエピネフリン、フェニレフリン、ジモルホラミン、ドキサプラム、ナロキソン、フルマゼニル、チベピジン、デキストロメトルファン、アンブロキシソール、ブロムヘキシン、サルブタモール、テルブタリン、プロカテロール、テオフィリン、エフェドリン、クロモグリク酸ナトリウム、ケトチフェン、オキサトミド、トラニラスト、グラニセトロン、アザセトロン、ラモセトロン、トロピセトロン、インジセトロン、パロノセトロン、シサブリド、ドンペリドン、メトクロプラミド、トリメブチン、ロペラミド、メフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プラノプロフェン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク、チアプロフェン酸、チアラミド、カルバゾクロムスルホン酸、トラネキサム酸、プラリドキシムヨウ化メチル、プロゲステロン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、エストロゲン、エストラジオール、レボノルゲストレル、プロタミン、ロイコボリン、ジメルカプロール、デフェロキサミン、チオ硫酸ナトリウム、ミフェプリストン、リスベリドン、オランザピン、サリドマイド、シバミド、アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル、ペンシクロビル、ロピナビル、リトナビル、サキナビル、ビダラビン、イドクスウリジン、ニフェジピン、ニモジピン、アミオダロン、ロラタジン、トレチノイン、カルムスチン、ベラプロストナトリウム、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、本発明1001~1004のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1008]

活性物質が低分子薬物である、本発明1001~1004のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1009]

活性物質が抗片頭痛薬である、本発明1001~1004のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1010]

活性物質が麦角アルカロイドである、本発明1001~1004のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1011]

活性物質がDHEまたは薬学的に許容されるその塩である、本発明1001～1004のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1012]

活性物質がDHEメシル酸塩である、本発明1001～1004のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1013]

活性物質がインドメタシンまたは薬学的に許容されるその塩である、本発明1001～1004のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1014]

活性物質がテストステロンまたは薬学的に許容されるその塩である、本発明1001～1004のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1015]

粒子が、レーザー回析によって測定された場合、約15～約200 μm の平均粒子サイズを有する、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1016]

粒子が、レーザー回析によって測定された場合、約20～約50 μm の平均粒子サイズを有する、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1017]

粒子が、噴霧乾燥、凍結乾燥、または溶融押出されたものである、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1018]

活性物質が、担体、増粘剤、またはそれらの組み合わせへ噴霧乾燥されたものである、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1019]

溶解度が、約6.8～約7.4の範囲のpHで測定される、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1020]

活性物質が、粒子または鼻腔内薬学的粉末組成物の重量に基づき約1～30重量%の量で存在する、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1021]

活性物質が、粒子または鼻腔内薬学的粉末組成物の重量に基づき約20重量%の量で存在する、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1022]

粒子が、粒子または鼻腔内薬学的粉末組成物の重量に基づき約0.05～10重量%の量で存在する増粘剤を含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1023]

粒子が、粒子または鼻腔内薬学的粉末組成物の重量に基づき約5重量%の量で存在する増粘剤を含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1024]

粒子が、粒子または鼻腔内薬学的粉末組成物の重量に基づき約10～75重量%の量で存在する糖アルコールを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1025]

粒子が、粒子または鼻腔内薬学的粉末組成物の重量に基づき約20重量%、約25重量%、約40重量%、または約60重量%の量で存在する糖アルコールを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1026]

粒子が、粒子または鼻腔内薬学的粉末組成物の重量に基づき約1～40重量%の量で存在するpH調整剤を含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1027]

粒子が、粒子または鼻腔内薬学的粉末組成物の重量に基づき約2.5重量%または約5重量

%の量で存在するpH調整剤を含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1028]

粒子が、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で少なくとも部分的に非水溶性である担体を含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1029]

非水溶性が、約6.8～約7.4の範囲のpHで測定される、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1030]

粒子が増粘剤をさらに含み、担体が増粘剤より低い水溶性を有する、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1031]

粒子が、少なくとも部分的に粘膜付着性である担体を含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1032]

粒子が、多糖、オリゴ糖、またはそれらの組み合わせを含む担体を含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1033]

担体が、結晶セルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デンプン、キトサン、 β シクロデキストリン、またはそれらの組み合わせを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1034]

担体が、約 $20\ \mu\text{m}$ の平均粒子サイズを有する結晶セルロースを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1035]

担体が、レーザー回折によって測定された場合に約 $20\ \mu\text{m}$ の平均粒子サイズを有する第1の結晶セルロースと、レーザー回折によって測定された場合に約 $50\ \mu\text{m}$ の平均粒子サイズを有する第2の結晶セルロースとを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1036]

粒子が、レーザー回折によって測定された場合に約 $5\sim 100\ \mu\text{m}$ の平均粒子サイズを有する担体を含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1037]

担体が、レーザー回折によって測定された場合、約 $23\ \mu\text{m}$ の平均粒子サイズを有する、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1038]

粒子が、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で少なくとも部分的に水溶性である増粘剤を含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1039]

水溶性が、約6.8～約7.4の範囲のpHで測定される、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1040]

粒子が担体をさらに含み、増粘剤が担体より高い水溶性を有する、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1041]

粒子が、活性物質に結合する増粘剤を含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1042]

粒子が担体をさらに含み、増粘剤が活性物質および担体に結合する、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1043]

粒子が、多糖を含む増粘剤を含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1044]

増粘剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、アラビアゴム、グアーガム、ロカストビーンガム、トラガカントゴム、デンプン、カーボポール、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、またはそれらの組み合わせを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1045]

粒子が、増粘剤を含み、かつレーザー回析によって測定された場合、約15～約200 μm の平均粒子サイズを有する、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1046]

粒子が、増粘剤、糖アルコール、および担体を含み、かつレーザー回析によって測定された場合、約15～約200 μm の平均粒子サイズを有する、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1047]

粒子が、レーザー回析によって測定された場合、約50～約150 μm の平均粒子サイズを有する、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1048]

粒子が、レーザー回析によって測定された場合、約20～約30 μm の平均粒子サイズを有する、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1049]

流動化剤をさらに含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1050]

流動化剤がリン酸カルシウムを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1051]

リン酸カルシウムが第三リン酸カルシウムを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1052]

鼻腔内投与された時の、結晶型活性物質を含む対応する組成物と比較して、前記鼻腔内薬学的粉末組成物が対象へ投与された時に、活性物質の薬物動態パラメータが少なくとも約20%、約25%、約30%、約40%、約45%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%、約150%、約200%、約250%、約300%、約400%、または約500%改善される、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1053]

薬物動態パラメータが、鼻腔内投与の2分後、5分後、10分後、15分後、20分後、30分後、45分後、60分後、120分後、または180分後である一つまたは複数の時点で収集された血液試料または血漿試料の分析によって決定される、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1054]

分析が、血液試料中または血漿試料中のDHE、8'-ヒドロキシ-DHE、またはそれらの組み合わせの血漿中濃度を測定する、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1055]

分析が、液体クロマトグラフィー（LC）、質量分析（MS）、またはそれらの組み合わせによって実施される、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1056]

分析が、LC/MS/MS法によって実施される、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1057]

改善された薬物動態パラメータが、より大きい0分～15分の相対的バイオアベイラビリティ ($rBA_{0-15min}$)、より大きい0分～30分の相対的バイオアベイラビリティ ($rBA_{0-30min}$)、より大きい0分～60分の相対的バイオアベイラビリティ ($rBA_{0-60min}$)、またはそれらの組み合わせを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1058]

改善された薬物動態パラメータが平均 $rBA_{0-15min}$ を含み、改善が少なくとも約100%である、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1059]

平均 $rBA_{0-15min}$ が、対象の血清において約120%～1500%である、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1060]

改善された薬物動態パラメータが平均 $rBA_{0-30min}$ を含み、改善が少なくとも約80%である、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1061]

改善された薬物動態パラメータが平均 $rBA_{0-60min}$ を含み、改善が少なくとも約60%である、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1062]

改善された薬物動態パラメータが、より高い最高血中濃度 (C_{max}) を含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1063]

改善された薬物動態パラメータが、より短い最高血中濃度到達時間 (T_{max}) を含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1064]

改善された薬物動態パラメータが、増加した血中濃度時間プロファイル曲線下面積 (AUC) を含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1065]

付加的な活性物質をさらに含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1066]

付加的な活性物質が、非晶質カフェイン、結晶カフェイン、少なくとも20重量%が非晶質であるカフェイン、またはそれらの組み合わせを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1067]

活性物質の少なくとも約25重量%、約30重量%、約40重量%、約45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%、約75重量%、約80重量%、約85重量%、約90重量%、約95重量%、または約98重量%が非晶質である、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1068]

少なくとも約30日、約60日、約120日、約180日、約360日、約720日、または約1080日の期間の後、密閉容器において、活性物質の少なくとも約80重量%、約85重量%、約90重量%、または約95重量%を保持している、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1069]

容器が、約20℃～約40℃、標準大気圧、約50%～約75%の相対湿度で維持される、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1070]

容器が、約25℃、標準大気圧、約50%の相対湿度で維持される、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1071]

活性物質が約5 μm 以上の平均粒子サイズを有する、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学

的粉末組成物。

[本発明1072]

粒子がpH調整剤を含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1073]

粒子が糖アルコールを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1074]

糖アルコールが、マンニトール、グリセロール、ガラクトース、フクトール、イノシトール、ボレニトール、マルトトリイトール、マルトエテトライトール (maltoetetraitol)、ポリグリシトール、エリスリトール、トレイトール、リビトール、アラビトール、キシリトール、アリトール、ズルシトール、グルシトール、ソルビトール、アルトリトール、イジトール、マルチトール、ラクチトール、イソマルト、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1075]

活性物質、結晶セルロースである担体、およびマンニトールである糖アルコールを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1076]

ジヒドロエルゴタミンまたは薬学的に許容されるその塩、マンニトール、および結晶セルロースを含む、本発明1075の鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1077]

HPMCである増粘剤をさらに含む、本発明1075または1076の鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1078]

(1) 鼻腔内薬学的粉末組成物の全重量の約20%で存在するジヒドロエルゴタミンまたは薬学的に許容されるその塩；

(2) 鼻腔内薬学的粉末組成物の全重量の約25%で存在するマンニトール；および

(3) 鼻腔内薬学的粉末組成物の全重量の約55%で存在する結晶セルロースを含む、かつ

約20～約100ミクロンの平均粒子サイズ直径を有する、
本発明1075の鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1079]

(1) 鼻腔内薬学的粉末組成物の全重量の約20%で存在するジヒドロエルゴタミンまたは薬学的に許容されるその塩；

(2) 鼻腔内薬学的粉末組成物の全重量の約5%で存在するHPMC；

(3) 鼻腔内薬学的粉末組成物の全重量の約25%で存在するマンニトール；および

(4) 鼻腔内薬学的粉末組成物の全重量の約50%で存在する結晶セルロースを含む、かつ

約20～約100ミクロンの平均粒子サイズ直径を有する、
本発明1075の鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1080]

(1) 約1～約8mgのジヒドロエルゴタミンまたは薬学的に許容されるその塩；

(2) 約5～約15mgのマンニトール；および

(3) 約5～約15mgの結晶セルロース

を含む、本発明1075の鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1081]

(1) 約4mgのジヒドロエルゴタミンまたは薬学的に許容されるその塩；

(2) 約5mgのマンニトール；および

(3) 約11mgの結晶セルロース

を含む、かつ

約20～約100ミクロンの平均粒子サイズ直径を有する、
本発明1075の鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1082]

(1) 約4mgのジヒドロエルゴタミンまたは薬学的に許容されるその塩；

(2) 約1mgのHPMC；

(3) 約5mgのマンニトール；および

(4) 約10mgの結晶セルロース

を含み、かつ

約20～約100ミクロンの平均粒子サイズ直径を有する、

本発明1075の鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1083]

インドメタシンまたは薬学的に許容されるその塩、結晶セルロース、およびマンニトールを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1084]

インドメタシンまたは薬学的に許容されるその塩、結晶セルロース、および第三リン酸カルシウムを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1085]

テストステロンまたは薬学的に許容されるその塩、結晶セルロース、およびマンニトールを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1086]

テストステロンまたは薬学的に許容されるその塩、結晶セルロース、および第三リン酸カルシウムを含む、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物。

[本発明1087]

前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物を対象へ鼻腔内投与する工程を含む、方法。

[本発明1088]

ヒト対象における疾患または状態の処置または防止において使用される、本発明1087の方法。

[本発明1089]

疾患または状態が頭痛、疼痛、ホルモン障害、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ストレス、不安、悪心、嘔吐症、攻撃性、疼痛、神経障害性疼痛、不眠、不眠症、下肢静止不能症候群、うつ、またはそれらの組み合わせである、本発明1088の方法。

[本発明1090]

処置が少なくとも1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、1ヶ月、または1年の間継続される、本発明1088または1089の方法。

[本発明1091]

投与が1日1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、または8回行われる、本発明1087～1090のいずれかの方法。

[本発明1092]

鼻腔内薬学的粉末組成物が単一単位用量である、本発明1087～1091のいずれかの方法。

[本発明1093]

鼻腔内薬学的粉末組成物が約5mg～約50mgの単位用量である、本発明1087～1092のいずれかの方法。

[本発明1094]

単位用量が約20mg～約30mgである、本発明1093の方法。

[本発明1095]

鼻腔内薬学的粉末組成物の単位投薬量が約0.1mg～約10mgの活性物質を含有している、本発明1093の方法。

[本発明1096]

活性物質が約4mgの量で存在する、本発明1095の方法。

[本発明1097]

対象が霊長類である、本発明1087～1096のいずれかの方法。

[本発明1098]

対象がヒトである、本発明1097の方法。

[本発明1099]

対象がサルである、本発明1097の方法。

[本発明1100]

粒子を作製するために、増粘剤、担体、pH調整剤、糖アルコール、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1種類のメンバーと共に活性物質を噴霧乾燥する工程を含む、鼻腔内薬学的粉末組成物を作製する方法であって、

粒子中の活性物質の少なくとも約20重量パーセントが、X線回折によって決定された場合、非晶質であり；

活性物質が結晶型を有する時、結晶型活性物質の水性液体への溶解度が、 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度の水において約 $0.1 \mu\text{g/mL}$ ～約 1mg/mL の範囲であり；かつ

粒子が、レーザー回折によって測定された場合、約10ミクロン～約300ミクロンの平均粒子サイズを有する、

方法。

[本発明1101]

粒子を作製するために、増粘剤、担体、pH調整剤、糖アルコール、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1種類のメンバーと共に活性物質を凍結乾燥する工程を含む、鼻腔内薬学的粉末組成物を作製する方法であって、

粒子中の活性物質の少なくとも約20重量パーセントが、X線回折によって決定された場合、非晶質であり；

活性物質が結晶型を有する時、結晶型活性物質の水性液体への溶解度が、 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度の水において約 $0.1 \mu\text{g/mL}$ ～約 1mg/mL の範囲であり；かつ

粒子が、レーザー回折によって測定された場合、約10ミクロン～約300ミクロンの平均粒子サイズを有する、

方法。

[本発明1102]

粒子を作製するために、増粘剤、担体、pH調整剤、糖アルコール、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1種類のメンバーと共に活性物質を溶融押出する工程を含む、鼻腔内薬学的粉末組成物を作製する方法であって、

粒子中の活性物質の少なくとも約20重量パーセントが、X線回折によって決定された場合、非晶質であり；

活性物質が結晶型を有する時、結晶型活性物質の水性液体への溶解度が、 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の温度の水において約 $0.1 \mu\text{g/mL}$ ～約 1mg/mL の範囲であり；かつ

粒子が、レーザー回折によって測定された場合、約10ミクロン～約300ミクロンの平均粒子サイズを有する、

方法。

[本発明1103]

粒子が活性物質および増粘剤を含む、本発明1100のいずれかの方法。

[本発明1104]

粒子が活性物質および担体を含む、本発明1100～1102のいずれかの方法。

[本発明1105]

粒子が活性物質、担体、および糖アルコールを含む、本発明1100～1102のいずれかの方法。

[本発明1106]

粒子が活性物質、担体、および増粘剤を含む、本発明1100～1102のいずれかの方法。

[本発明1107]

粒子を付加的な量の担体と混和する工程をさらに含む、本発明1100～1105のいずれかの方法。

[本発明1108]

粒子を付加的な担体、付加的な増粘剤、またはそれらの組み合わせと混和する工程をさ

らに含む、本発明1100～1107のいずれかの方法。

[本発明1109]

粒子が、活性物質を含みかつ増粘剤、担体、またはそれらの組み合わせを含まない、本発明1100～1108のいずれかの方法。

[本発明1110]

粒子が、レーザー回折によって測定された場合、約20～約50 μm の平均粒子サイズを有する、本発明1100～1109のいずれかの方法。

[本発明1111]

粒子が、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で少なくとも部分的に非水溶性である担体を含む、本発明1100～1110のいずれかの方法。

[本発明1112]

非水溶性が、約6.8～約7.4の範囲のpHで測定される、本発明1111の方法。

[本発明1113]

粒子が増粘剤をさらに含み、担体が増粘剤より低い水溶性を有する、本発明1111または1112の方法。

[本発明1114]

粒子が、少なくとも部分的に粘膜付着性である担体を含む、本発明1100～1113のいずれかの方法。

[本発明1115]

粒子が、オリゴ糖、多糖、またはそれらの組み合わせを含む担体を含む、本発明1100～1114のいずれかの方法。

[本発明1116]

担体が、結晶セルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デンプン、キトサン、 β シクロデキストリン、またはそれらの組み合わせを含む、本発明1115の方法。

[本発明1117]

粒子が、レーザー回折によって測定された場合、約15～約200 μm の平均粒子サイズを有する、本発明1100～1116のいずれかの方法。

[本発明1118]

担体が、レーザー回折によって測定された場合、約50～約150 μm の平均粒子サイズを有する、本発明1117の方法。

[本発明1119]

粒子が、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で少なくとも部分的に水溶性である増粘剤を含む、本発明1100～1118のいずれかの方法。

[本発明1120]

水溶性が、約6.8～約7.4の範囲のpHで測定される、本発明1119の方法。

[本発明1121]

粒子が担体をさらに含み、増粘剤が担体より高い水溶性を有する、本発明1119または1120の方法。

[本発明1122]

粒子が、活性物質に結合する増粘剤を含む、本発明1100～1121のいずれかの方法。

[本発明1123]

粒子が担体をさらに含み、増粘剤が活性物質および担体に結合する、本発明1122の方法。

[本発明1124]

粒子が、多糖を含む増粘剤を含む、本発明1100～1123のいずれかの方法。

[本発明1125]

増粘剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセ

ルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、アラビアゴム、グアーガム、ロカストビーンガム、トラガカントゴム、デンプン、カーボポール、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、またはそれらの組み合わせを含む、本発明1124の方法。

[本発明1126]

粒子が、増粘剤を含み、かつレーザー回析によって測定された場合、約15～約200 μm の平均粒子サイズを有する、本発明1100～1125のいずれかの方法。

[本発明1127]

粒子が、レーザー回析によって測定された場合、約50～約150 μm の平均粒子サイズを有する、本発明1126の方法。

[本発明1128]

活性物質が、噴霧乾燥または凍結乾燥の前にメタノールに懸濁される、本発明1100～1127のいずれかの方法。

[本発明1129]

活性物質が、約5 μm 以上の平均粒子サイズを有する、本発明1100～1128のいずれかの方法。

[本発明1130]

粒子がpH調整剤を含む、本発明1100～1129のいずれかの方法。

[本発明1131]

粒子が糖アルコールを含む、本発明1100～1130のいずれかの方法。

[本発明1132]

糖アルコールが、マンニトール、グリセロール、ガラクトール、フシトール、イノシトール、ボレミトール、マルトトリイトール、マルトエテトライトール、ポリグリシトール、エリスリトール、トレイトール、リビトール、アラビトール、キシリトール、アリトール、ズルシトール、グルシトール、ソルビトール、アルトリトール、イジトール、マルチトール、ラクチトール、イソマルト、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、本発明1131の方法。

[本発明1133]

鼻腔内薬学的粉末組成物が、活性物質、増粘剤、担体、および糖アルコールを含む、本発明1100～1102のいずれかの方法。

[本発明1134]

前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物を含有している、装置。

[本発明1135]

単回使用のための本発明1134の装置。

[本発明1136]

活性物質、担体、糖アルコール、またはそれらの組み合わせを含む、粒子。

[本発明1137]

増粘剤をさらに含む、本発明1136の粒子。

[本発明1138]

実質的に均一である、本発明1136または1137の粒子。

[本発明1139]

粒子の少なくとも約10重量%、約15重量%、約20重量%、約30重量%、約40重量%、約50重量%、約60重量%、約70重量%、約80重量%、約90重量%、または約95重量%が、弱凝集しているか、強凝集しているか、またはそれらの組み合わせである、本発明1136または1137の粒子。

[本発明1140]

実質的に弱凝集しているか、強凝集しているか、またはそれらの組み合わせである、本発明1139の粒子。

[本発明1141]

活性物質が担体、糖アルコール、またはそれらの組み合わせと共に強凝集しているかまたは弱凝集している、本発明1139の粒子。

[本発明1142]

糖アルコールが担体と共に強凝集しているかまたは弱凝集している、本発明1139の粒子。

[本発明1143]

活性物質がDHEまたは薬学的に許容されるその塩である、本発明1136～1142のいずれかの粒子。

[本発明1144]

増粘剤がHPMCである、本発明1136～1137のいずれかの粒子。

[本発明1145]

担体が結晶セルロースである、本発明1136～1144のいずれかの粒子。

[本発明1146]

糖アルコールがマンニトールである、本発明1136～1145のいずれかの粒子。

[本発明1147]

平均直径が約15ミクロン～約200ミクロンである、本発明1136～1146のいずれかの粒子。

[本発明1148]

平均直径が約50ミクロン～約150ミクロンである、本発明1147の粒子。

[本発明1149]

平均直径が約20ミクロン～約50ミクロンである、本発明1147の粒子。

[本発明1150]

粒子のうちの少なくとも一部が、活性物質、増粘剤、担体、および糖アルコールからなる群より選択される1種類の成分を実質的に含有している；または

粒子のうちの少なくとも一部が、活性物質、増粘剤、担体、および糖アルコールからなる群より選択される1種類の成分を含有している；または

粒子のうちの少なくとも一部が、活性物質、増粘剤、担体、および糖アルコールからなる群より選択される少なくとも2種類の成分を含有している；または

鼻腔内薬学的粉末組成物が、活性物質を含みかつ増粘剤、担体、もしくはそれらの組み合わせを含まない粒子をさらに含む；または

粒子のうちの少なくとも一部が強凝集体である；または

粒子のうちの少なくとも一部が弱凝集体である；または

それらの組み合わせである、

本発明1136～1149のいずれかの粒子。

[本発明1151]

活性物質が遊離塩基型、塩型、またはそれらの組み合わせである、前記本発明のいずれかの鼻腔内薬学的粉末組成物または粒子。

本開示の付加的な局面および利点は、本開示の例示的な態様のみが示され記載される以下の詳細な説明から、当業者に容易に明らかになるであろう。理解されるように、全て本開示から逸脱することなく、本開示は、他の異なる事例を有することができ、そのいくつかの詳細は、様々な明白な点で修飾され得る。従って、図面および説明は、例示的なものと見なされるべきであって、制限的なものと見なされるべきではない。