(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-501302
(P2025-501302A)
(43)公表日　令和7年1月17日(2025.1.17)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/47 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/47	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*9/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*9/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/12	
Ａ６１Ｋ	*47/26 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全241頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-539894(P2024-539894)
(86)(22)出願日　令和4年12月28日(2022.12.28)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月27日(2024.8.27)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/087955
(87)国際公開番号　WO2023/126438
(87)国際公開日　令和5年7月6日(2023.7.6)
(31)優先権主張番号　21218160.6
(32)優先日　令和3年12月29日(2021.12.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　524246229
バイエル アクツィエンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国 ５１３７３ レバークーゼン カイザー－ヴィルヘルム－アレ １
(71)出願人　524246230
バイエル ファーマ アクツィエンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国 １３３５３ ベルリン ミュラーシュトラーセ １７８
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　薬学的乾燥粉末吸入製剤

(57)【要約】
本発明は、式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、その塩または溶媒和物または水和物のうちの１つの形態でのもの、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物（Ｉ）または式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物（ＩＩ）を、粗ラクトース及び微細ラクトースの混合物としてのラクトース一水和物を含むラクトース担体との組み合わせで含む薬学的乾燥粉末製剤に関し、そのような薬学的乾燥粉末製剤を製造するプロセスと、心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療における使用のためのその適用と、に関する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
吸入のための製剤であって、
前記製剤が、
（ａ）０．７５％（ｗ／ｗ）～２０％（ｗ／ｗ）の重量による濃度での、活性成分としての式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸であって、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉのｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２として示される少なくとも以下の反射：６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２を示す、前記（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸と、
（ｂ）９９．２５％（ｗ／ｗ）～８０％（ｗ／ｗ）の重量による濃度でのラクトース担体と
の組み合わせからなる乾燥粉末ブレンドを含有すること
を特徴とし、
（ｃ）式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での前記活性成分である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸が、１～３μｍのＸ５０である粒子サイズを有すること、
（ｄ）前記ラクトース担体が、吸入のためのラクトース一水和物であること
をさらに特徴とし、
（ｅ）前記ラクトースが、５０μｍ以上のＸ５０である粒子サイズを有すること
をさらに特徴とする、前記吸入のための製剤。
【請求項２】
前記製剤が、
（ａ）０．７５％（ｗ／ｗ）～２０％（ｗ／ｗ）の重量による濃度での、活性成分としての式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸であって、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉのｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２を示す、前記（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸と、
（ｂ）９９．２５％（ｗ／ｗ）～８０％（ｗ／ｗ）の重量による濃度でのラクトース担体と
の組み合わせからなる乾燥粉末ブレンドを含有すること
を特徴とし、
（ｃ）式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での前記活性成分である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸が、１～３μｍのＸ５０である粒子サイズを有すること、

（ｄ）前記ラクトース担体が、粗ラクトース及び微細ラクトースからなる吸入のためのラクトース一水和物であること
をさらに特徴とし、
（ｅ）前記粗ラクトースが、５０μｍ以上のＸ５０である粒子サイズを有すること、
（ｆ）前記微細ラクトースが、１０μｍ未満のＸ５０である粒子サイズを有すること、
（ｇ）前記乾燥粉末ブレンドの粗ラクトース含有量が、９８．２５％～７０％であること
をさらに特徴とする、請求項１に記載の吸入のための製剤。
【請求項３】
前記乾燥粉末ブレンド中の前記微細ラクトースの含有量が、１％～１０％であることを特徴とする、請求項２に記載の吸入のための製剤。
【請求項４】
活性成分対粗ラクトースの比が、１：１２６～１：３．８であることを特徴とする、請求項１、２または３に記載の吸入のための製剤。
【請求項５】
活性成分対微細ラクトースの比が、１：１３～１：０．１であることを特徴とする、請求項２～４のいずれか１項以上に記載の吸入のための製剤。
【請求項６】
粗ラクトース対微細ラクトースの比が、４４５：５～７５：５であることを特徴とする、請求項２～５のいずれか１項以上に記載の吸入のための製剤。
【請求項７】
前記微細ラクトースが、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）３００またはＬａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）２３０である、請求項２～６のいずれか１項以上に記載の吸入のための製剤。
【請求項８】
前記粗ラクトースが、１２５～１４５μｍのＸ５０である粒子サイズを有する、請求項１～７のいずれか１項以上に記載の吸入のための製剤。
【請求項９】
前記微細ラクトースが、５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有する、請求項２～８のいずれか１項以上に記載の吸入のための製剤。
【請求項１０】
４８０～４０００μｇの名目用量の式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含有することを特徴とする、請求項１～９のいずれか１項以上に記載の吸入のための製剤。
【請求項１１】
カスケードインパクション及び用量単位サンプリング装置（ＤＵＳＡ）によって測定された場合、活性成分の、２０％以上の微細粒子分率（＝ＦＰＦ）（活性の名目用量の％、４．５μｍ未満）及び３０％以上のＦＰＦ（活性のＤＤの％　４．５μｍ未満）を有することを特徴とする、請求項１～１０のいずれか１項以上に記載の吸入のための製剤。
【請求項１２】
請求項１～１１のいずれか１項以上に記載の吸入のための製剤を含む空洞であって、その必要がある患者に、乾燥粉末吸入器を介して投与され得る、前記空洞。
【請求項１３】
１０～２０ｍｇの充填質量の前記吸入のための製剤を収容することを特徴とする、請求項１～１２のいずれか１項以上に記載の吸入のための製剤を含む空洞。
【請求項１４】
請求項１～１３のいずれか１項以上に記載の吸入のための製剤を製造するための製造プロセスであって、

第１のステップ（１）において、
両方のラクトース構成要素の混合の開始前に、微細ラクトースが、秤量され、２つの層の粗ラクトース間に層化されること、
ｂ．第２のステップ（２）において、
２つの前記構成要素をブレンドすることが、タンブルミキサーにおいて、２回（２サイクル）、７２ｒｐｍ、６７ｒｐｍまたは３４ｒｐｍまたは３２ｒｐｍまたは３０ｒｐｍで２０分間実施され、プレブレンドが、前記サイクル間に５００μｍのふるいに通してふるい分けされること、
ｃ．第３のステップ（３）において、式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉが、５００μｍのふるいに通して事前にふるい分けされ、前記ステップ（１）及び（２）において生成されたラクトースプレブレンドに添加され、混合の開始前に、１０個の層のラクトースプレブレンドと９つの層の活性成分、６つの層のラクトースプレブレンドとそれらの間の５つの層の活性成分（実施例４）または４つの層のラクトースプレブレンドとそれらの間の３つの層の活性成分（実施例４）または２つの層のラクトースプレブレンドとそれらの間の１つの層の活性成分（実施例４）、好ましくは、６／５つの層で、交互にして層化されること、
ｄ．第４のステップ（４）において、
ステップ（３）において得られた事前に層化されたブレンドが、容器（ガラスまたはステンレス鋼）において、３～５サイクル、好ましくは、３サイクルにおいて、７２ｒｐｍ、６７ｒｐｍ、３４ｒｐｍまたは３２ｒｐｍ、好ましくは、３２ｒｐｍで２０～３０分間、好ましくは３０分間（９０分の全混合時間）、混合サイクル間の１０分の静止時間を伴って混合されることであって、
ステップ（４）で得られた生成物が、ステンレス鋼容器において混合され、
前記ブレンドが、各々の混合サイクル間にふるい分けされるか、または好ましくは、前記ブレンドが、混合サイクル間にふるい分けされないこと
を特徴とする、前記混合されること、
ｅ．第５のステップ（５）において、ステップ（４）で得られた前記生成物が、ステンレス鋼容器において、室温（１５～２５℃）及び３５～６５％の相対湿度で、ある特定の期間にわたって、好ましくは、２４～７２時間、より好ましくは、４８時間静置され、その後、ブレンド均一性サンプリング及び最終カプセル充填が実行されること、
ｆ．第６のステップ（６）において、ステップＥにおいて得られた前記乾燥粉末ブレンドが、最後に、カプセル内に充填されること
を特徴とする、前記製造プロセス。
【請求項１５】
心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療における使用のための医薬の製造のための、請求項１～１３のいずれか１項以上に記載の吸入のための製剤の使用。
【発明の詳細な説明】
【発明の概要】
【０００１】
本発明は、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸

、好ましくは、その塩または溶媒和物または水和物のうちの１つの形態でのもの、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物ＩＩを、粗ラクトース及び微細ラクトースの混合物としてのラクトース一水和物を含むラクトース担体との組み合わせで含む薬学的乾燥粉末製剤に関し、そのような薬学的乾燥粉末製剤を製造するプロセスと、心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療における使用のためのその適用と、に関する。

【０００２】

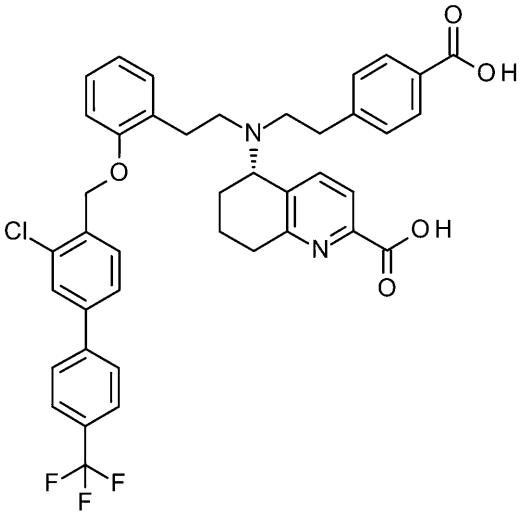
本発明は、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物ＩＩを、化学的に安定した形態で、すなわち、水分に対抗する形態で含む薬学的乾燥粉末製剤を作製するための特定の製造プロセスにさらに関し、吸入中に活性成分吸入粒子を、１単位用量当たりの名目薬物含有量に関して高い分率で製剤から遊離し、ラクトース担体マトリックスにおける活性成分の安定した適切な分布を示す。

【０００３】

本発明は、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療における使用のための、式（Ｉ）、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の化合物をラクトース担体との組み合わせで含む薬学的乾燥粉末製剤の、使用にさらに関し、より具体的には、本発明は、心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、ＰＨ－ＣＯＰＤ及びＰＨ－ＩＩＰを治療する方法に関する。

【０００４】

（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸は、式（Ｉ）に対応する。

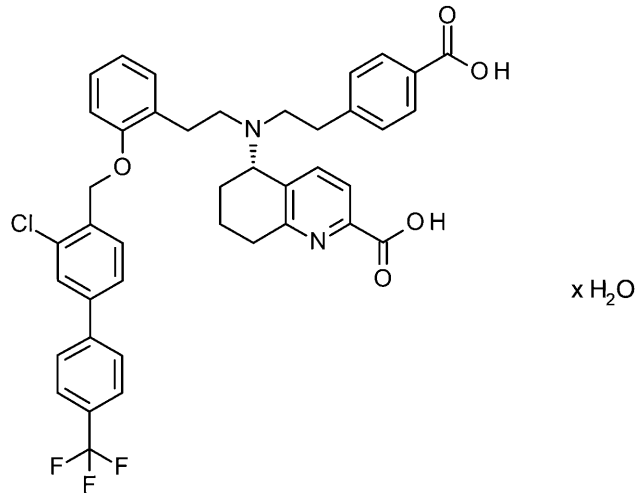


（Ｉ）

本発明の文脈において、（Ｉ－Ａ）とは、非晶質形態での式（Ｉ）の化合物を指し、結晶変態Ｉである一水和物Ｉは、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）と称され、結晶変態ＩＩである一水和物ＩＩは、（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）と称される。さらなる区別を有することなく、式（Ｉ）の化合物は、１つ以上の変態で存在するかまたは溶媒和物、特に、水和物として存在する。

【０００５】

新規の結晶形態の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸は、とりわけ、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）、（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）に対応する擬多形形態一水和物Ｉ（Ｉ－Ｍ－Ｉ）または擬多形形態一水和物ＩＩ（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）である、



（Ｉ－Ｍ－Ｉ）、（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）。

【０００６】

式（Ｉ）、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の化合物は、可溶性グアニル酸シクラーゼの活性化剤として機能し、肺、心肺及び心血管疾患の予防及び／または治療、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療における使用のための医薬として

使用され得、より具体的には、それは、心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、ＰＨ－ＣＯＰＤ及びＰＨ－ＩＩＰを治療する方法に関する。

【背景技術】

【０００７】

肺高血圧症（ＰＨ）は、未治療の場合、診断の数年後以内に死亡をもたらす進行性肺障害である。肺高血圧症は、平均肺動脈圧（ｍＰＡＰ）（静止時で２０ｍｍＨｇ未満の正常値）の上昇によって定義される。肺高血圧症の病態生理は、肺血管の血管収縮及び再構築によって特徴付けられる。慢性ＰＨにおいて、主に、筋性化されていない肺血管の新筋性化があり、既に筋性化された血管の血管筋肉が、周囲において増加する。肺循環のこの増加する閉塞は、右心臓への漸進的ストレスをもたらし、これは、右心臓からの低減された出力をもたらし、最終的に、右心不全をもたらす［Ｍ．Ｈｕｍｂｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．２００４，４３，１３Ｓ－２４Ｓ（非特許文献１）］。特発性（原発性）肺動脈性肺高血圧症（ＩＰＡＨ）は、非常に希少な障害であり、二次性肺高血圧（非ＰＡＨ　ＰＨ）は、非常に一般的であり、二次性肺高血圧は、現在、冠動脈性心疾患及び全身性高血圧症に続いて３番目に最も一般的な群の心血管障害であると考えられている。２００８年以来、肺高血圧症は、Ｄａｎａ　Ｐｏｉｎｔ分類に従って、それぞれの病因に従って様々な亜群に分類されている［Ｍ．Ｈｕｍｂｅｒｔ ａｎｄ Ｖ．Ｖ．ＭｃＬａｕｇｈｌｉｎ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．２００９，５４（１），Ｓ１－Ｓ２（非特許文献２）、Ｄ．Ｍｏｎｔａｎａ ａｎｄ Ｇ．Ｓｉｍｏｎｎｅａｕ，ｉｎ：Ａ．Ｊ．Ｐｅａｃｏｃｋ ｅｔ ａｌ．（Ｅｄｓ．），Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ．Ｄｉｓｅａｓｅｓ ａｎｄ ｔｈｅｉｒ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｈｏｄｄｅｒ Ａｒｎｏｌｄ Ｐｕｂｌ．，２０１１，ｐｐ．１９７－２０６（非特許文献３）；ｕｐｄａｔｅｄ Ｎｉｚｚａ ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｇｅｒａｌｄ Ｓｉｍｏｎｎｅａｕ，Ｄａｖｉｄ Ｍｏｎｔａｎｉ，Ｄａｖｉｄ Ｓ．Ｃｅｌｅｒｍａｊｅｒ，Ｃｈｒｉｓｔｏｐｈｅｒ Ｐ．Ｄｅｎｔｏｎ，Ｍｉｃｈａｅｌ Ａ．Ｇａｔｚｏｕｌｉｓ，Ｍｉｃｈａｅｌ Ｋｒｏｗｋａ，Ｐａｕｌ Ｇ．Ｗｉｌｌｉａｍｓ，Ｒｏｇｅｒｉｏ Ｓｏｕｚａ：Ｈａｅｍｏｄｙｎａｍｉｃ ｄｅｆｉｎｉｔｉｏｎｓ ａｎｄ ｕｐｄａｔｅｄ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ，ｉｎ：Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｊｏｕｒｎａｌ，２０１８；ＤＯＩ：１０．１１８３／１３９９３００３．０１９１３－２０１８（非特許文献４）］。

【０００８】

ＰＨの療法における全ての進展にもかかわらず、依然として、この重篤な障害の治癒の展望がない。市販されている標準療法（例えば、プロスタサイクリン類似体、エンドセリン受容体拮抗剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤）は、患者の生活の質、運動耐容能及び予後を改善することができる。これらは、主に、（吸入トレプロスチニル、及び吸入イロプロスト（Ｉｌｏｐｒｏｓｔ）またはＮＯに加えて）全身投与され、主に、血管緊張を調節することによって血行動態的に作用する治療原理である。これらの医薬の適用性は、いくつかが重篤である副作用及び／または複雑な投与形態に起因して制限されている。患者の臨床状況が特定の単独療法によって改善または安定化され得る期間は（例えば、耐容能の発生に起因して）制限されている。最終的に、療法は増大し、したがって、併用療法が適用され、併用療法において、複数の医薬が同時に与えられなければならない。現在、これらの標準治療薬は、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）の治療のためにのみ認可されている。肺疾患に関連する二次性形態のＰＨ（３群ＰＨ）、例えば、ＰＨ－ＣＯＰＤまたはＰＨ－ＩＩＰの場合、これらの治療原理（例えば、シルデナフィル、ボセンタン）は、非選択的血管拡張の結果として、患者における動脈血酸素含有量の低減（飽和度低下）をもたらすため、臨床研究において失敗している。この理由は、おそらく、非選択的血管拡張剤の全身投与に起因する、不均一な肺障害における肺における換気灌流適応への不都合な効果である［Ｉ．Ｂｌａｎｃｏ ｅｔ ａｌ．，

Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｒｉｔ．Ｃａｒｅ　Ｍｅｄ．２０１０，１８１，２７０－２７８（非特許文献５）、Ｄ．Ｓｔｏｌｚ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｊ．２００８，３２，６１９－６２８（非特許文献６）］。

【０００９】

新規の併用療法は、肺高血圧症の治療のための最も有望な将来の治療選択肢のうちの１つである。これに関連して、ＰＨの治療のための新規の薬理学的機構の知見は、特に興味深いものである［Ｇｈｏｆｒａｎｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｅｒｚ　２００５，３０，２９６－３０２（非特許文献７）、Ｅ．Ｂ．Ｒｏｓｅｎｚｗｅｉｇ，Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ．Ｅｍｅｒｇｉｎｇ　Ｄｒｕｇｓ　２００６，１１，６０９－６１９（非特許文献８）、Ｔ．Ｉｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００７，１４，７１９－７３３（非特許文献９）］。特に、既に市販されている療法の概念と組み合わされ得る新規の治療手法は、より効率的な治療の基礎を形成し得、したがって、患者に大きい利点のものであり得る。加えて、そのような新規の作用原理の選択的肺適用性は、それをＰＡＨのために使用する選択肢を提供することができるのみでなく、吸入適用を介する肺の換気領域への標的適用によって非選択的全身性血管拡張を回避するため、二次性形態のＰＨ（３群ＰＨ）を患う患者のための第１の療法選択肢も提供することができる。

【００１０】

多くの心肺疾患に関連する酸化ストレスは、一酸化窒素／可溶性グアニル酸シクラーゼシグナル伝達経路における機能障害をもたらし、これは、天然可溶性グアニル酸シクラーゼをヘム不含アポ可溶性グアニル酸シクラーゼに移行させる。このＮＯ非感受性形態のｓＧＣを特異的に標的にすることは、様々な心肺疾患を治療するためのその前例のない治療機会を概説する潜在性を提供する。重要なｃＧＭＰシグナル伝達を酸化ストレス条件下で回復させることによる固有の作用様式を介するｓＧＣ活性化剤は、新規の局所及び肺選択的適用との組み合わせで、増強された有効性及びより少ない有害作用の両方を有する、肺高血圧症患者のための強力な新しい治療選択肢になることができる。

【００１１】

肺高血圧症の動物モデルにおいて、微粒子の形態でのｓＧＣ活性化剤であるＢＡＹ　５８－２６６７（シナシグアト）の吸入投与が、肺動脈圧の用量依存性選択的低減をもたらすことが実証された。このモデルにおいて、ｓＧＣのヘム補欠分子族を酸化させる１Ｈ－１，２，４－オキサジアゾロ［４，３－ａ］キノキサリン－１－オン（ＯＤＱ）の静脈内投与は、吸入ＮＯ（ｉＮＯ）の血管拡張効果を低減し、これは、ＢＡＹ　５８－２２６７によって増加した。これらの結果は、特に、ｉＮＯ及び／またはＰＤＥ５阻害剤への肺高血圧症を患う患者の応答が、ＮＯの欠如またはｓＧＣの酸化の結果として低減される場合、ｓＧＣ活性化剤の吸入投与が、これらの患者のための新規の有効な治療方法を表し得るという仮説をもたらした［Ｏ．Ｖ．Ｅｖｇｅｎｏｖ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｒｉｔ．Ｃａｒｅ　Ｍｅｄ．２００７，１７６，１１３８－１１４５（非特許文献１０）］。しかしながら、このモデルにおいて、シナシグアトは、それ自体として、十分な作用持続時間を有せず、加えて、より高い投薬量は、望ましくない全身性副作用をもたらした。

【００１２】

Ｍｅｒｃｋ　Ｓｈａｒｐ　Ｄｏｈｍｅは、ＰＡＨのための乾燥粉末としてのｓＧＣ刺激剤吸入適用（ＭＫ５４７５；ＮＣＴ０４６０９９４３）を開発している。しかしながら、ＰＨ及び他の肺疾患において、吸入一酸化窒素（ｉＮＯ）及びｓＧＣ刺激剤への応答性は、ｓＧＣの酸化によって損なわれ得る。肺を標的とする吸入ｓＧＣ活性化剤は、この制限を克服し得る。

【００１３】

心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の分野において、基礎肺疾患に起因するＰＨ（３群ＰＨ）を有す

る患者は、第一に、関連する肺疾患（例えば、ＣＯＰＤ）のために開発された薬物の投与によって治療される。特定のＰＨ薬物（例えば、ＩＰアゴニスト、ＰＤＥ５阻害剤、エンドセリン拮抗剤及びｓＧＣ刺激剤）は、ＰＡＨ及びＣＴＥＰＨのためにのみ認可されており、これらの全身適用血管拡張剤の飽和度低下効果が観察されたことに起因して、３群ＰＨの形態において実験的にのみ使用されている。

【００１４】

経口適用は、しばしば、活性薬物のための好ましい投与経路である。心肺適応症に関しては、標的器官である肺への薬物の局所適用は、局所薬物濃度の増加によって有効性を改善し、全身性アベイラビリティによって引き起こされる薬物の全身性副作用を回避するために好ましい。概して、より少ない頻度の用量レジメンは、例えば、療法への患者の固守（患者の遵守）を改善するために望ましいが、２４時間の適用範囲が、投薬間隔中の血行動態的に活性薬物の持続的有効性のために確認される必要がある。多くの肺標的吸入薬物（例えば、イロプロスト／ベンテイビス）は、例えば、それらの短い半減期及び／または肺滞留時間に起因して頻繁な適用スキームを必要とし、これは、２４時間の適用範囲のために複数の毎日の適用を必要とする。特に、１日１回の適用が、患者及び遵守のために好都合な利便性に起因して好ましい。しかしながら、この目標は、しばしば、薬物物質の特定の挙動及び特性、特に、その肺選択性及び肺滞留時間に依存して達成することが困難である。

【００１５】

全身投与のさらなる様式である注射は、尚さらに、多くの欠点（例えば、臨床来診が必要とされる不便さ、不快感、針ベースの送達方法への患者の嫌悪、投与部位での薬物反応）に関連しており、全てが、代替投与経路をさらに必要とする。

【００１６】

吸入による肺送達は、経口及び注射投与よりもいくつかの利点を提供することができる１つのそのような代替投与経路である。これらの利点は、特に、増加した局所濃度によるより高い有効性及び低減された全身性薬物副作用についての潜在性であり、また、患者自己投与の利便性、吸入による送達の容易さ及び針の排除などを含む。

【００１７】

アジュバントを必要としない吸入のための薬学的調製物について、特に、懸濁液吸入のための固体調製物の場合、調製物は、活性成分単独からなり得る。しかしながら、実用的な理由から、例えば、非常に低い用量の活性成分の薬物送達を容易にするために、調製物は、しばしば、活性成分に加えて、１つ以上の薬理学的に不活性な生理学的に許容される賦形剤または担体を含有する医薬である。様々な好適な調製物及び対応する吸入薬物送達技術の概説は、例えば、Ｐａｏｌｏ Ｃｏｌｏｍｂｏ，Ｄａｎｉｅｌａ Ｔｒａｉｎｉ ａｎｄ Ｆｒａｎｃｅｓｃａ Ｂｕｔｔｉｎｉ“Ｉｎｈａｌａｔｉｏｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ－Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ”（Ｗｉｌｅｙ－Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ ２０１３によって出版）（非特許文献１１）からの本及びそれに記載されている文献において見出され得る。２０１９年に、Ｍｏｏｎ ｅｔ ａｌは、経口吸入製品のための送達技術についての最新の概説を公開した（Ｍｏｏｎ ｅｔ ａｌ．，ＡＡＰＳ ＰｈａｒｍＳｃｉＴｅｃｈ（２０１９）２０：１１７ ｐｐ １－１７（非特許文献１２））。

【００１８】

先行技術

様々な５－アミノ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびに心血管及び心肺疾患、例えば、ＰＡＨにおけるそれらの薬学的使用が、特許出願第ＷＯ１４／０１２９３４－Ａ１号（特許文献１）に開示されている。

【００１９】

内部薬理学的研究は、驚くべきことに、ＷＯ２０１４／０１２９３４（特許文献１）の実施例２３、すなわち、式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル

］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸が、ＷＯ２０１４／０１２９３４（特許文献１）にまた開示されている同様の５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸と比較して改善された薬理学的特性、例えば、より長い作用持続時間を有することを明らかにした。したがって、式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸は、心肺疾患の治療における使用に好適である。

【００２０】

（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸の乾燥粉末製剤と、ラクトース担体と、を含む、心肺疾患、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療における使用のための具体的な担体ベースの吸入医薬の開示はない。

【００２１】

心肺疾患の治療における使用のための新規の好適な吸入剤形を提供するために、活性成分としての（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含む吸入剤形が必要とされる。好ましい製剤選択肢として、乾燥粉末吸入剤形が、それらの適合性、利便性、ならびに患者遵守及び固守に起因して選択された。乾燥粉末吸入剤形は、式（Ｉ）の活性成分である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸が単一の定義された結晶形態で提供される必要があることを必要とする。

【００２２】

しかしながら、ＷＯ１４／０１２９３４－Ａ１（特許文献１）の実施例２３に開示されているように、式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸は、非晶質形態でのみ得られ得、これは、乾燥粉末吸入器によって適用される吸入剤形における使用に好適でない。

【００２３】

したがって、心肺疾患の治療における使用、特に、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療における使用のための乾燥粉末ベースの新規の好適な吸入剤形を提供する必要があった。

【００２４】

肺送達のための製剤

吸入療法のために、概して、３つの薬物製品製剤選択肢が、入手可能であり、必要とされる用量、患者集団及び関連する特性、活性成分安定性に基づいて選択され得る。活性成分の溶解度及び安定性が可能とする場合、製剤の１つの形態は、噴霧される溶液である。噴霧される薬物の不利点は、しばしば、乏しい送達効率（５μｍ未満の吸入液滴の低い部分の生成）、１治療当たりの延長した適用時間、オンデマンド療法のためのポータブルデバイス選択肢の欠如（及び電源の必要性）である。

【００２５】

第２の選択肢は、加圧式計量吸入器（ｐＭＤＩ）であり、ｐＭＤＩは、増強されたポータビリティを提供し、電源を必要とせず、低い用量を送達する機会を提供する（より高い用量は、しばしば、実現可能でない）。不利点は、有機溶媒（噴霧剤）の使用、特別な製造技術の要件、及び非常に重要なことに、呼吸法とデバイスの作動との整合の必要性を含む。これは、しばしば、不適切な薬物送達（及び療法）及び低い患者遵守をもたらす。

【００２６】

乾燥粉末吸入器（ＤＰＩ）は、重要な利点、例えば、小型ポータブル設計、広範囲の用量にわたって薬物を送達する可能性、薬物溶解度からの独立性及び呼吸法とデバイス作動（受動的デバイス）との整合の非存在を有する。したがって、多くの用途及び療法選択肢のために、ＤＰＩは、選択される好ましい技術を構成する。

【００２７】

乾燥粉末吸入器（ＤＰＩ）は、肺疾患、例えば、喘息及び肺感染症を治療するために一般的に使用され、下気道内に吸入され得るデバイス内の粉末製剤から構成されている。吸入を魅力的な薬物送達様式にする重要な特徴は、作用部位への薬物の直接標的による最適化された薬物送達、全身性副作用の低減、作用の迅速な開始、この薬物投与経路の非侵襲性に起因する改善された患者認容性、固守及び遵守である。吸入のための乾燥粉末製品の送達効率は、薬物製剤、吸入デバイス及び吸入技法に依存する。

【００２８】

肺送達のための薬学的製剤を使用するときの一般的目標は、用量単位の名目含有量に対する送達される薬物量が可能な限り高いことである。対照的に、肺内の不活性成分の沈着は、正当化される可能な限り最も低い量に最小化されるべきである。吸入可能製剤への異なる一般的製剤戦略があり、これらの全ては、不活性成分への曝露を最小化しつつ、５μｍ未満の薬物粒子の活性成分微細粒子沈着を最適化し増加させるための戦略に従う。

【００２９】

ＤＰＩについて、この目標に対処するための最も簡単な手法は、いずれもの担体を有することなく、微粒子化された形態での活性成分を単独で送達することであるが、この戦略は、薬物の性質、より重要なことに、典型的に非常に低い量の目標ヒト用量に起因して制限されている。しかしながら、ＤＰＩ製剤について、この手法は、低い実用的重要性のものである。

【００３０】

別の戦略は、微粒子化された薬物粒子または溶解された薬物を操作された粒子に製剤化することであり、薬物は、不活性成分で製剤化され、成形された粒子をもたらし、成形された粒子は、深部肺及び気道内に送達される薬物量を増加させるように５μｍ以下のある程度均質なまたは狭い粒子サイズ分布を有するコーティングされた薬物微粒子または多孔質粒子またはマトリックス粒子であり得る。これらの製剤の１つの不利点は、担体及び薬物が、一緒に結合しており、作用部位に一緒に送達されることである。非担体ベースの乾燥粉末吸入製剤（操作された粒子）の包括的な概要は、Ｈｅａｌｙ ｅｔ ａｌ（Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｒｅｖｉｅｗｓ ７５（２０１４）ｐｐ ３２－５２（非特許文献１３）によって公開されている。

【００３１】

接着性薬物担体混合物における可変要素の効果を調査するいくつかの公開された研究があるが、基本的な理解は依然として制限されている。同時に発生し、競合的または相乗的または拮抗的な潜在性を有し得る多くの潜在的効果があるため、全体的に、所与の混合物についてのエアロゾル性能を予測することが依然として困難であり、これは、特に、活性成分化合物粒子自体の特定の表面及び物理的特性に起因する。

【００３２】

長年の研究開発が、吸入のための担体ベースの混合物の製剤化及び分散に関与する機構を調査するために行われてきた。[ｄｅ Ｂｏｅｒ ｅｔ ａｌ．ｉｎ：Ａ ｃｒｉｔｉｃａｌ ｖｉｅｗ ｏｎ ｌａｃｔｏｓｅ－ｂａｓｅｄ ｄｒｕｇ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｄｅｖｉｃｅ ｓｔｕｄｉｅｓ ｆｏｒ ｄｒｙ ｐｏｗｄｅｒ ｉｎｈａ

lation：Which are relevant and what interactions to expect? Advanced Drug Delivery Reviews ６４（２０１２）２５７－２７４（非特許文献１４），Grasmejier et al：Recent Advances in the Fundamental Understanding of Adhesive Mixtures for Inhalation；Current Pharmaceutical Design ２１（２０１５），５９００－５９１４（非特許文献１５）］。

【００３３】

しかしながら、異なる因子及び成分が、互いに影響し、追加的に、薬物物質特性に高度に依存するため、現在、どのようにして新規の薬物物質についての吸入のための新規の担体ベースの混合物を設計するかについての既存の導出可能な明確なガイダンス及びガイドラインはない。結果として、薬物製品開発における当業者は、吸入のための新規の担体ベースの混合物を開発する課題に直面したときに、各新しい活性成分のための新規の設計及び開発手法に従う必要がある。

【００３４】

全体的な最も一般的な戦略は、不活性担体化合物を有する活性成分を乾燥粉末ブレンドに製剤化することであり、乾燥粉末ブレンドにおいて、微粒子化された薬物粒子は不活性担体に接着し、不活性担体は、ほとんどの場合、ラクトースまたは他の糖関連化合物、例えば、糖アルコール、例えば、マンニトールである。ここでは、薬物送達の基本的な機構は、より大きい不活性担体材料粒子上への微粒子化された薬物粒子の一時的接着、及び製剤の適用のために使用される乾燥粉末吸入器内で生成された気流エネルギーによって影響される担体からの微粒子化された活性薬物粒子の後続の脱凝集または遊離である。担体材料の大部分は、吸入されることは意図されておらず、そのサイズに起因して、上気道内、主に、口及び喉内に定着する。吸入中に、薬物粒子を担体から遊離するために接着力を克服する必要があり、したがって、深部肺内への薬物送達のために可用になる用量の高い部分の最適な遊離を可能にするように、担体上の薬物の接着力を制御することが極めて重要である。

【００３５】

ＤＰＩ製品の大部分は、通常ラクトース一水和物である粗担体粒子と混合された微細に粉砕された薬物粒子からなる担体ベースの製剤である。しかしながら、ラクトースは、ＤＰＩのための賦形剤として使用されるときにいくつかの不利点を有するため、代替担体、例えば、グルコース、トレハロース、ソルビトール及び（凍結乾燥）マンニトールがまた使用される。例えば、ラクトースは、一級アミン基を有する薬物と不適合性であり、したがって、感受性薬物を含む次世代の吸入可能製品にあまり好適でない。

【００３６】

ラクトースは、２つの基本的な異性体形態、すなわち、α及びβラクトース、または非晶質形態のいずれかで得られ得る。αラクトースは、一水和物及び無水形態の両方で存在し、一水和物形態は、最も熱力学的に安定した形態である。αラクトース一水和物は、９３．５℃未満での過飽和溶液からの結晶化によって調製される。その結晶形状は、角柱、角錐またはおの状であり得、析出及び結晶化方法に依存する。無水ラクトース（典型的には、７０～８０％の無水βラクトース及び２０～３０％の無水αラクトースを含有する）は、最も頻繁に、ラクトース溶液を９３．５℃超でローラー乾燥させることによって生成される。次に、両方の得られた生成物は、粒子サイズを減少させるために粉砕され、適切な粒子サイズ分布を選択するためにふるい分けされる。噴霧乾燥ラクトースは、ラクトース溶液中の水中のαラクトース一水和物結晶の懸濁液を噴霧乾燥させることによって得られる。９３．５℃超の温度で、無水βラクトースが形成され、この温度未満で、αラクトース一水和物が得られる。［Ｇ．Ｐｉｌｃｅｒ，Ｎ．Ｗａｕｔｈｏｚ，Ｋ．Ａｍｉｇｈｉ，Ｌａｃｔｏｓｅ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓｔｉｃｓ ａｎｄ ｔｈｅ ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ａｅｒｏｓｏｌ，Ａｄｖ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ ６４（２０１２）２３３－２５６（非特許文献１６）］

【００３７】
ＤＰＩ製剤において使用され得る異なる物理化学的特性を有する多種多様なラクトースが存在する。ラクトースは、粉砕、ふるい分け、噴霧乾燥または顆粒化のいずれかによって加工されて、異なる特性がもたらされ得る。したがって、ラクトース賦形剤は、様々なグレードで市販されており、異なる物理化学的特性、とりわけ、粗度、形状、粒子サイズ、粒子サイズ分布、水含有量、圧縮性または表面積に関連する異なる物理化学的特性を有する。粉末のエアロゾル性能は、ラクトース特徴、例えば、粒子サイズ分布及び形状及び表面特性に高度に依存する。［Ｇ．Ｐｉｌｃｅｒ，Ｎ．Ｗａｕｔｈｏｚ，Ｋ．Ａｍｉｇｈｉ，Ｌａｃｔｏｓｅ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓｔｉｃｓ ａｎｄ ｔｈｅ ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ａｅｒｏｓｏｌ，Ａｄｖ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ ６４（２０１２）２３３－２５６（非特許文献１６）］

【００３８】
ラクトース粒子操作、例えば、播種、結晶化、コーティング、成形、凝縮及び沈殿のための追加のプロセスが、報告されており、また、異なる物理化学的特性、例えば、粒子サイズ、サイズ分布、微細含有量、形状、表面粗度、流動特性、静電荷、固体状態変化に関連する異なる物理化学的特性を有する材料をもたらす。［Ｘ．Ｋｏｕ，Ｌ．Ｗａｈ Ｃｈａｎ，Ｈ．Ｓｔｅｃｋｅｌ，Ｐ．Ｗ．Ｓ．Ｈｅｎｇ，Ｐｈｙｓｉｃｏ－ｃｈｅｍｉｃａｌ ａｓｐｅｃｔｓ ｏｆ ｌａｃｔｏｓｅ ｆｏｒ ｉｎｈａｌａｔｉｏｎ，Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌ．Ｒｅｖｉｅｗｓ ６４（２０１２）２２０－２３２（非特許文献１７）］

【００３９】
吸入のための担体ベースの混合物において、適切なバランスが、貯蔵及び取り扱い中のブレンドの安定性及び吸入中の分散性間で確立される必要がある。これらのプロセスに関連する可変要素が、異なる様式で互いに影響し得、１つの可変要素を変更することによって、いくつかの他の可変要素の効果が逆転され得ることが示されている。これは、なぜ反対の結論が単一可変要素の効果に関する文献において導出されたかを説明し得る。［ＤｅＢｏｅｒ，２０１２］

【００４０】
出発材料の選択または製造と、混合プロセスと、吸入デバイスにおける分散及び脱凝集と、最後に、エアロゾル特徴付けと、を含む、一連の後続のプロセスが、有益なインビトロ沈着結果をもたらす好適な製剤を特定するために必要であることに同意がある。

【００４１】
必要とされる担体特性は、加工される薬物のタイプ、混合物中の薬物濃度（％ｗ／ｗ）、ならびに投薬システムによって（または投薬システム内に）計量される決定された薬物用量及び粉末の量、ならびに使用されることが意図されている混合プロセスのタイプに依存する。［Ｄｅ Ｂｏｅｒ，２０１２］

【００４２】
薬物及び担体間の界面力は、薬物と担体との相互作用に直接影響し得る異なる粒子表面特性をもたらす粒子調製技法、例えば、粉砕、凝縮、噴霧乾燥、沈殿及び結晶化とともに考察されている。［Ｄｅ Ｂｏｅｒ，２０１２］

【００４３】
主な課題は、乾燥粉末吸入器（ＤＰＩ）システムからの粒子沈着を決定する以下の３つのタイプの力、混合物中の粒子間力、吸入中に吸入デバイスによって生成される分散力、及び呼吸器気道内のエアロゾル粒子についての沈着力間の最適なバランスを見出すことである。［Ｄｅ Ｂｏｅｒ，２０１２］

【００４４】
ＤＰＩの設計は、デバイスにおける粉末脱凝集を制御する。全ての市販されている受動的ＤＰＩは、以下の３つの共通の設計特徴、マウスピース、空気入口、及び粉末貯蔵／分注システムを有する。また、他の特徴、例えば、グリッド及び回転カプセルが、粉末の脱凝集を容易にするために存在し得る。［Ｄｅ Ｂｏｅｒ，２０１２］

【００４５】

追加の因子は、回転カプセルの役割及びデバイスにおける空気流量の影響であり得る。Ｄｅ　Ｂｏｅｒ　ｅｔ　ａｌ．は、吸入のための担体ベースの製剤の調製及び分散プロセスへの効果を有し、追加的に、互いに相互作用する可変要素を示し、いくつか挙げると、薬物特性、担体表面特性、担体バルク特性、担体表面ペイロード、混合プロセス、混合物特性、吸入プロセス、貯蔵及び調節を示した。［ｄｅ　Ｂｏｅｒ　ｅｔ　ａｌ．ｉｎ：Ｄｒｙ　ｐｏｗｄｅｒ　ｉｎｈａｌａｔｉｏｎ：ｐａｓｔ，ｐｒｅｓｅｎｔ　ａｎｄ　ｆｕｔｕｒｅ．Ｅｘｐｅｒｔ　ｏｐｉｎｉｏｎ　ｏｎ　ｄｒｕｇ　ｄｅｌｉｖｅｒｙ，２０１７　Ｖｏｌ．１４，Ｎｏ．４，４９９－５１２（非特許文献１８）］

【００４６】

したがって、実用において、（ａ）吸入のための混合物の薬学的製剤、及び（ｂ）好適な担体の選択、及び（ｃ）吸入デバイスの選択または設計は、依然として、十分な安定性及び優れたエアロゾル性能特性を有する、それぞれの薬物物質についてのカスタマイズされた製剤を得るためにある特定のパラメータの開発及び適応及び操作を必要とする経験的プロセスである。

【００４７】

これらは、先行技術の参照文献から予測可能でない重要な特性を構成する。

【００４８】

したがって、心肺疾患の治療における使用、特に、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療における使用のための乾燥粉末ベースの新規の好適な吸入剤形を提供する必要があった。

【００４９】

ＤＰＩ担体ベースの粉末の製造は、概して、様々なステップ、例えば、好適なサイズ範囲の薬物及び担体粒子の製造（ふるい分け、粉砕、噴霧乾燥などによる製造）、最適化されたパラメータを有する適切なブレンド条件での様々な構成要素の混合、ならびに必要な場合、エアロゾル性能を増強するための粒子の表面特性の修正を含む。

【００５０】

特に、微粒子化された薬物粒子を含有する低薬物用量製剤について、最適な混合が、薬物均一性を得るために必要とされる。凝集性粉末、例えば、吸入のための乾燥粉末製剤において遭遇するものの場合、粗ラクトース粒子との組み合わせでの小さい薬物粒子の存在は、安定した秩序のある混合の形成を促進し、この混合において、薬物粒子は、担体として作用するより大きい粒子に接着する。しかしながら、ある特定の割合の微細賦形剤が添加されている三成分混合物の場合、いくつかの混合問題、例えば、凝集（これらの小さい粒子の凝集特性に起因する微細及び／または薬物クラスターの形成）及び分離（または脱混合、これは、粒子サイズ、形状及び密度における差によって、または粒子の凝集によって誘導される微細粒子からの粗粒子の分離によって特徴付けられる）に遭遇する。実際に、微細賦形剤は、担体の活性部位よりも低いエネルギーを有する部位への薬物粒子の接着を促進することによってエアロゾル性能を改善する。これは、活性成分接着を減少させ、したがって、薬物均一性及び再分散に影響する。最適な乾燥粉末製剤のために、薬物均一性を保証するのに十分である接着力、及び取り扱い中に安定しているが、吸入中に薬物粒子を担体から迅速に遊離するのに十分に弱いブレンド間のバランスが必要である。結果として、混合中に発生する分離は、吸入のための乾燥粉末製剤の開発における追加の支障であり得る。

【００５１】

最適な混合は、粉末床の十分な拡張、ミキサー及び粉末特徴、ならびに混合条件を保証するための容器充填の最適化に依存する。ミキサーは、以下の機構、（１）ブレンド中の１つの場所から別の場所への隣接する粒子の群の移動である対流、（２）粉末床内の滑り面または剪断ひずみの形成を介する成分の構成における変化である剪断、及び（３）互いに対する個々の粒子のランダムな移動によるそれらの再分配である拡散のうちの１つ以上

に基づく。ミキサーは、分離型ミキサー及び非分離型ミキサーに分類され得る。ミキサーの選択は、粉末ブレンドが分離し凝集体を形成する傾向に依存する。粒子分離を促進する粉末ブレンドを含有する混合物については、非分離型ミキサーが使用されなければならず、脱混合を被らない混合物については、いずれかのタイプのミキサーが使用され得る。より小さい構成要素の凝集性に起因する凝集の場合、追加の応力（剪断）が、混合中に凝集体を破壊するために必要とされる。したがって、高剪断ミキサーが、凝集性薬物物質のプレミックスを調製するために頻繁に使用される。最適な混合時間が、均質なブレンドを得るために必要とされる。混合時間を増加させることは、非分離型混合物の均質性を改善し得るが、分離型混合物のものを必ずしも改善しない。プレブレンドステップ、すなわち、薬物が少量の賦形剤とブレンドされるステップの使用は、総混合時間を低減することができる。対照的に、多構成要素混合物の達成は、均質性に到達するための混合時間を増加させ得る。［Ｇ．Ｐｉｌｃｅｒ，Ｎ．Ｗａｕｔｈｏｚ，Ｋ．Ａｍｉｇｈｉ，Ｌａｃｔｏｓｅ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓｔｉｃｓ ａｎｄ ｔｈｅ ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ａｅｒｏｓｏｌ，Ａｄｖ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ ６４（２０１２）２３３－２５６（非特許文献１６）］。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００５２】

【特許文献１】ＷＯ２０１４／０１２９３４

【非特許文献】

【００５３】

【非特許文献１】Ｍ．Ｈｕｍｂｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．２００４，４３，１３Ｓ－２４Ｓ

【非特許文献２】Ｍ．Ｈｕｍｂｅｒｔ ａｎｄ Ｖ．Ｖ．ＭｃＬａｕｇｈｌｉｎ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．２００９，５４（１），Ｓ１－Ｓ２

【非特許文献３】Ｄ．Ｍｏｎｔａｎａ ａｎｄ Ｇ．Ｓｉｍｏｎｎｅａｕ，ｉｎ：Ａ．Ｊ．Ｐｅａｃｏｃｋ ｅｔ ａｌ．（Ｅｄｓ．），Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ．Ｄｉｓｅａｓｅｓ ａｎｄ ｔｈｅｉｒ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｈｏｄｄｅｒ Ａｒｎｏｌｄ Ｐｕｂｌ．，２０１１，ｐｐ．１９７－２０６

【非特許文献４】Ｎｉｚｚａ ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｇｅｒａｌｄ Ｓｉｍｏｎｎｅａｕ，Ｄａｖｉｄ Ｍｏｎｔａｎｉ，Ｄａｖｉｄ Ｓ．Ｃｅｌｅｒｍａｊｅｒ，Ｃｈｒｉｓｔｏｐｈｅｒ Ｐ．Ｄｅｎｔｏｎ，Ｍｉｃｈａｅｌ Ａ．Ｇａｔｚｏｕｌｉｓ，Ｍｉｃｈａｅｌ Ｋｒｏｗｋａ，Ｐａｕｌ Ｇ．Ｗｉｌｌｉａｍｓ，Ｒｏｇｅｒｉｏ Ｓｏｕｚａ：Ｈａｅｍｏｄｙｎａｍｉｃ ｄｅｆｉｎｉｔｉｏｎｓ ａｎｄ ｕｐｄａｔｅｄ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ，ｉｎ：Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｊｏｕｒｎａｌ，２０１８；ＤＯＩ：１０．１１８３／１３９９３００３．０１９１３－２０１８

【非特許文献５】Ｉ．Ｂｌａｎｃｏ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｒｉｔ．Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．２０１０，１８１，２７０－２７８

【非特許文献６】Ｄ．Ｓｔｏｌｚ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｊ．２００８，３２，６１９－６２８

【非特許文献７】Ｇｈｏｆｒａｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｈｅｒｚ ２００５，３０，２９６－３０２

【非特許文献８】Ｅ．Ｂ．Ｒｏｓｅｎｚｗｅｉｇ，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｅｍｅｒｇｉｎｇ Ｄｒｕｇｓ ２００６，１１，６０９－６１９

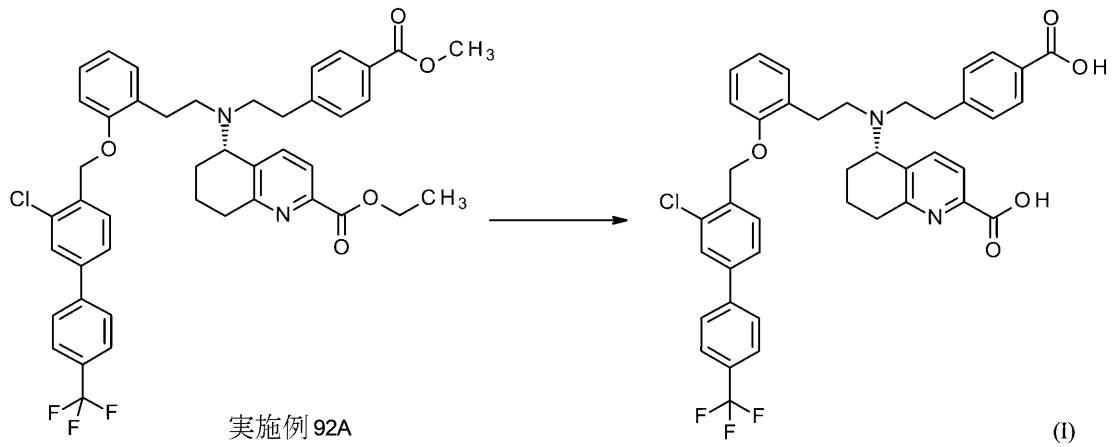
【非特許文献９】Ｔ．Ｉｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００７，１４，７１９－７３３

【非特許文献１０】Ｏ．Ｖ．Ｅｖｇｅｎｏｖ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｒｉｔ．Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．２００７，１７６，１１３８－１１４５

【非特許文献１１】Ｐａｏｌｏ Ｃｏｌｏｍｂｏ，Ｄａｎｉｅｌａ Ｔｒａｉｎｉ ａｎ

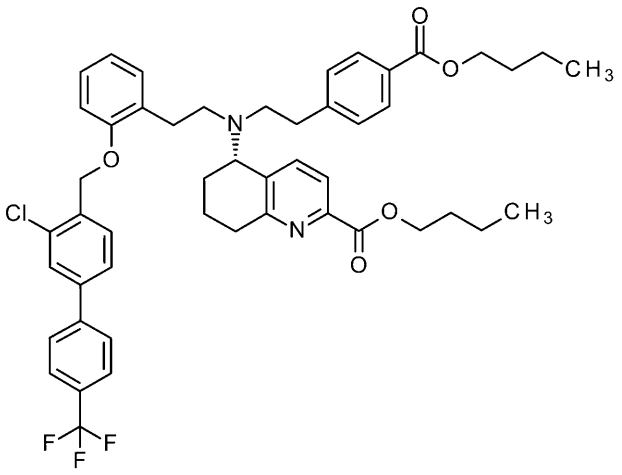
d Francesca Buttini“Inhalation Drug Delivery－Techniques and Products”（Wiley－Blackwell ２０１３によって出版）
【非特許文献１２】Moon et al.，AAPS PharmSciTech（２０１９）２０：１１７ pp １－１７
【非特許文献１３】Healy et al（Advanced Drug Delivery reviews ７５（２０１４）pp ３２－５２
【非特許文献１４】de Boer et al.in：A critical view on lactose－based drug formulation and device studies for dry powder inhalation：Which are relevant and what interactions to expect? Advanced Drug Delivery Reviews ６４（２０１２）２５７－２７４
【非特許文献１５】Grasmejier et al：Recent Advances in the Fundamental Understanding of Adhesive Mixtures for Inhalation；Current Pharmaceutical Design ２１（２０１５），５９００－５９１４
【非特許文献１６】G．Pilcer，N．Wauthoz，K．Amighi，Lactose characteristics and the generation of the aerosol，Adv Drug Del Reviews ６４（２０１２）２３３－２５６
【非特許文献１７】X．Kou，L．Wah Chan，H．Steckel，P．W．S．Heng，Physico－chemical aspects of lactose for inhalation，Adv．Drug Del．Reviews ６４（２０１２）２２０－２３２
【非特許文献１８】de Boer et al.in：Dry powder inhalation：past，present and future．Expert opinion on drug delivery，２０１７ Vol．１４，No．４，４９９－５１２

【発明を実施するための形態】
【００５４】
発明の詳細な説明
式（Ｉ）の酸の固体形態
式（Ｉ）の化合物の調製は、ＷＯ２０１４／０１２９３４（実施例２３を参照されたい）に開示されており、前駆体であるエチル－５－（［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］｛２－［４－（メトキシカルボニル）－フェニル］エチル－｝アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（ＷＯ２０１４／０１２９３４における実施例９２Ａ）から開始し、以下のスキーム１に概説される。
スキーム１：ＷＯ２０１４／０１２９３４に開示されている式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸の合成



実施例92A (I)

【００５５】
しかしながら、このプロセスによって、式Ｉの化合物は、非晶質形態のみで得られる（比較例１１を参照されたい）。
【００５６】
式（Ｉ）の化合物の別の前駆体、すなわち、エチル－５－（［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］｛２－［４－（メトキシカルボニル）フェニル］エチル｝アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリンカルボキシレート（化合物ＸＩＩ）

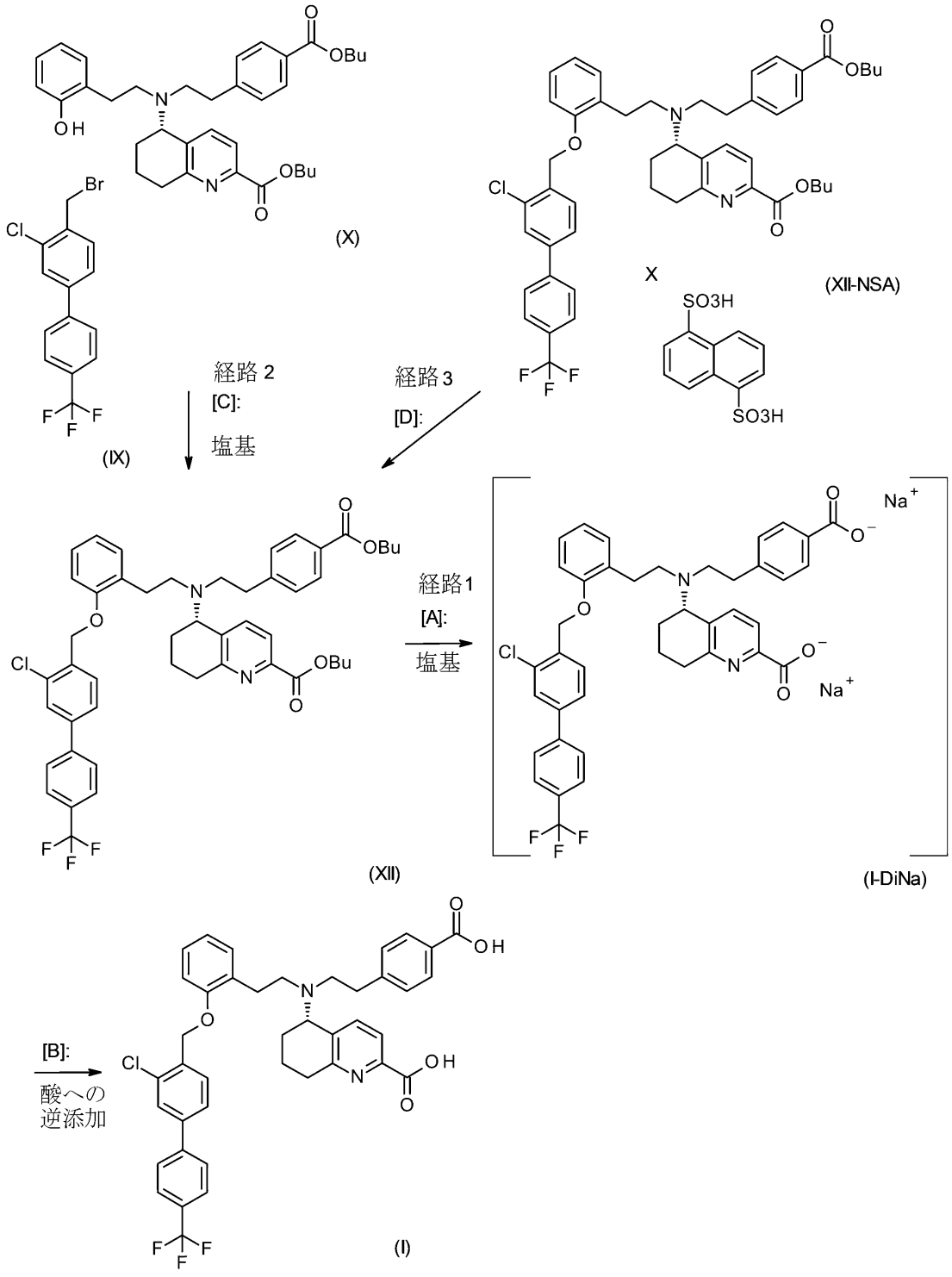


（ＸＩＩ）

の改善された合成が、ＷＯ２０２１／２３３７８３に開示されている。しかしながら、式（Ｉ）の化合物の合成手法自体は、この参照文献に開示されていない。
【００５７】
スキーム２に示される新規の未公開のプロセスは、中間体の精製ステップが、塩形成／抽出／清澄化濾過を介して行われ、それによって、クロマトグラフィー精製ステップが回避されることを特徴とする。追加的に、本発明によるプロセスは、高い柔軟性を提供し、これは、式（Ｉ）の目標化合物が、以下の３つの経路、
（Ａ）経路１が、式（ＸＩＩ）のエステルから開始すること（プロセスステップ［Ａ］及び［Ｂ］＝経路１）、
（Ｂ）経路２が、テレスコーピングプロセスの式（Ｘ）の中間体（ＷＯ２０２１／２３３７８３）から開始すること（プロセスステップ［Ｃ］、［Ａ］及び［Ｂ］＝経路２）、
（Ｃ）経路３が、式（ＸＩＩ－ＮＳＡ）の固体ＮＳＡ塩から開始すること（プロセスステ

ップ［Ｄ］、［Ａ］及び［Ｂ］＝経路３）によって作製され得るためである。

スキーム２：プロセス経路１、２及び３を含む、式（Ｉ）の化合物を作製する新規の未公開のプロセス



【００５８】

ステップ［Ａ］及び［Ｂ］を含むコアプロセス（経路１）は、全ての３つの代替経路において使用される。本発明によるこのプロセスは、ＷＯ２０１４／０１２９３４に開示されている先行技術のプロセスよりもいくつかの利点を有する。先行技術の手順に従って作製された場合、式Ｉの生成物中に必然的に含まれたいくつかの副生成物が、回避され得るかまたは少なくとも分離することがより容易であり得る。本発明者らは、ステップ［Ｂ］

における式（Ｉ－ｄｉＮａ）の二ナトリウム塩からの式（Ｉ）の目標酸の形成を主な問題として特定した。このステップを、反応混合物のｐＨを制御する逆の様式で実行することが重要である（３．８～４．２のｐＨ値の枠内に留まるように慎重に監視される）。したがって、プロセスステップ［Ｂ］は、式（Ｉ－ＤｉＮａ）の二ナトリウム塩中間体を等モル量の酸当量に逆添加することを必要とする。この逆添加によって、式（Ｉ）の化合物の難溶性一ナトリウム塩の形成が、先行技術のプロセスと比較して顕著に低減される（比較例１１を参照されたい）。しかしながら、主に形成された少量の一ナトリウム塩及び他の難溶性不純物は、二ナトリウム塩溶液の清澄化濾過によって分離され得る。追加的に、さらなる副生成物、例えば、塩酸塩は、逆添加によって回避される。

【００５９】

代替的に、式（Ｉ）の化合物は、中間体を単離することなく、カップリングによって化合物（Ｘ）及び（ＸＩ）から開始し、その後、ジエステルを切断し、酸を遊離することによって調製され得る（例として、プロセスステップ［Ｃ］、［Ａ］及び［Ｂ］に示され、スキーム２（経路２）を参照されたい）。

【００６０】

代替経路（３）において、式（Ｉ）の化合物は、そのＮＳＡ塩を介して調製され得、第１のステップ［Ｄ］において、ジブチルエステルが、式（ＸＩＩ－ＮＳＡ）のＮＳＡ塩から遊離される必要があり、次いで、これが、２つのステップ（ジブチルエステルを、塩基性けん化し（ステップ［Ａ］）、その後、酸に逆添加して、式（Ｉ）の遊離酸を遊離する（ステップ［Ｂ］））を介して遊離酸にさらに転換されることを特徴とする。

【００６１】

固体形態での式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含む医薬形態、特に、乾燥粉末吸入形態の開発のために、１つの定義された結晶形態での式（Ｉ）の化合物の再現可能な製造及び単離への高い要求がある。

【００６２】

多くの試みが、最後に式Ｉの化合物を定義された固体形態に結晶化するために必要とされた。

【００６３】

驚くべきことに、式Ｉの化合物は、いくつかの擬多形形態で得られ、無水結晶形態は見出されなかった。

【００６４】

しかしながら、いくつかの特定された擬多形形態のうち、最も好適な安定した形態が、いくつかの段階中に特定される必要があった。

【００６５】

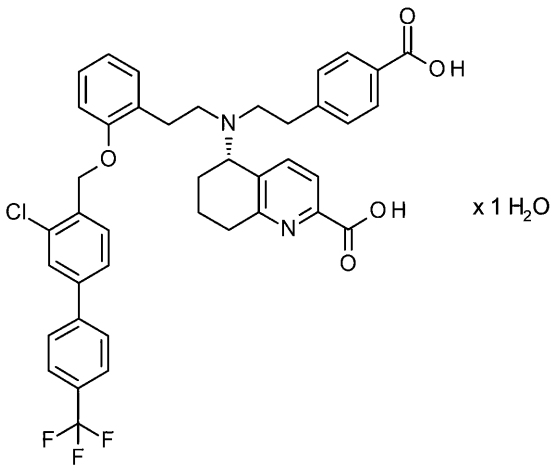
二水和物は、乾燥プロセス中に非晶質化することが見出された（図１０ａを参照されたい）。半水和物の結晶格子は、無秩序を示し（図５を参照されたい）、これは、機械的加工、例えば、製剤化プロセスにおける相転移及び／または非晶質化を支持することができる。セスキ水和物の結晶化は、非常に長い撹拌手順のため、規模拡大のために実現可能でなかった。

【００６６】

両方の一水和物は、異なる擬多形形態のこれらの望ましくない特性を克服することが見出された。

【００６７】

ある特定の研究によって、式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸が、特定の多形形態、特に、一水和物形態Ｉ（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び一水和物形態ＩＩ（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）で存在することが見出された。



（Ｉ－Ｍ－Ｉ）、（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）。

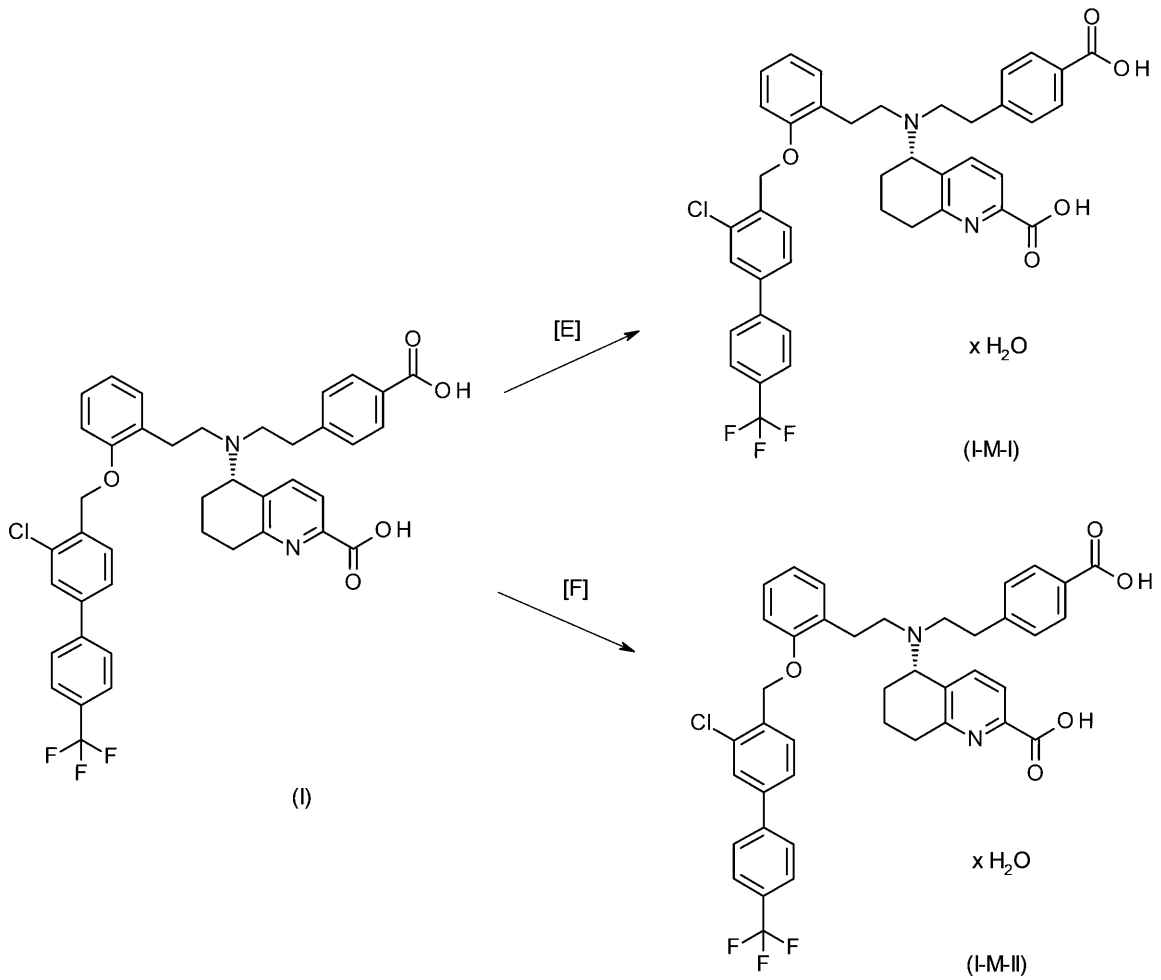
【００６８】

しかしながら、最後に、これらの一水和物形態のうちの１つのみが、微粒子化中に安定しており、したがって、例えば、吸入医薬、特に、乾燥粉末ベースの吸入医薬の製造における使用に最も好適な形態であることが判明された。驚くべきことに、微粒子化中に、一水和物ＩＩが、微粒子化条件に依存して、部分非晶質化（実施例８ｂ、図４２を参照されたい）またはそれに加えて、一水和物Ｉへの転換（実施例８ａ、図４３を参照されたい）のいずれかを示したことが見出された。さらに、一水和物ＩＩが、貯蔵中にも一水和物Ｉへの転換を示したことが観察された（実施例７ｂ、図４０及び４１を参照されたい）。したがって、疑似多形形態一水和物Ｉは、薬学的分野における使用に好適であり、式Ｉの化合物の他の固体形態よりも好ましく、特に、薬学的組成物、特に、乾燥粉末吸入剤形に好適である。

【００６９】

擬多形形態、特に、水和物、好ましくは、形態Ｉ及びＩＩでの一水和物は、式（Ｉ）の酸の結晶化によって作製され得る（スキーム３を参照されたい）。

スキーム３：一水和物の形態を得るための、式（Ｉ）の酸の選択的結晶化



【００７０】
使用される溶媒に依存して、一水和物（Ｉ－Ｍ－Ｉ）または一水和物（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）のいずれかが形成される。驚くべきことに、メタノール、アセトン及び水、またはメタノール及び水の混合物からの結晶化は、化合物（Ｉ－Ｍ－Ｉ）を選択的にもたらし、アセトン水からの結晶化は、形態ＩＩ（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）での一水和物を選択的にもたらす。

【００７１】
さらに、驚くべきことに、一水和物（Ｉ－Ｍ－Ｉ）は、式（Ｉ）の化合物の別の形態への望ましくない変換及び上記の特性における関連する変化が防止されることを確実にすることが見出された。したがって、一水和物Ｉ形態は、式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸の最も好ましい結晶形態である。

【００７２】
（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸の一水和物Ｉは、Ｘ線粉末回折法によって、それぞれの回折図に基づいて特徴付けられ得、これらの回折図は、２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１放射線（１．５４０６Å）を用いて記録される。本発明による一水和物Ｉは、少なくとも３、しばしば、少なくとも５、特に、少なくとも７、さらに特に、少なくとも１０、特に、以下で値として示される反射の全てを示す。

【００７３】
式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、Ｘ線粉末ディ

フラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：１２．８及び２９．２、もしくは少なくとも６．９、７．２及び７．３、もしくは少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２、もしくは少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、２９．２、２３．０及び１５．２、または少なくとも以下の反射：６．９、７．２、７．３、１２．８、２９．２、２３．０、１５．２、２５．８及び２５．１、または少なくとも以下の反射：６．９、７．２、７．３、１２．８、２９．２、２３．０、１５．２、２５．８、２５．１、１７．７及び２３．７、または少なくとも以下の反射：６．９、７．２、７．３、１２．８、２９．２、２３．０、１５．２、２５．８、２５．１、１７．７、２３．７、９．９、５．７及び１１．５を示すことによって特徴付けられ得る。

【００７４】

別の実施形態において、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：１２．８、１６．０及び２５．８、または少なくとも６．９、７．２及び７．３、または少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、１６．０及び２５．８、または少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、１６．０、２５．８、１５．２及び２５．１、または少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、１６．０、２５．８、１５．２、２５．１及び２３．７、または少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、１６．０、２５．８、１５．２、２５．１、２３．７、９．９、５．７及び１１．５を示すことによって特徴付けられ得る。

【００７５】

別の実施形態において、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：１２．８、２０．５及び２５．８、または少なくとも６．９、７．２及び７．３、または少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、２０．５、２５．８、１５．２及び２５．１、または少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、２０．５、２５．８、１５．２、２５．１及び２３．７、または少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、２０．５、２５．８、１５．２、２５．１、２３．７、９．９、５．７及び１１．５を示すことによって特徴付けられ得る。

【００７６】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される以下の反射：５．７、６．９、７．２、７．３、９．９、１０．４、１０．６、１１．１、１１．５、１２．０、１２．３、１２．４、１２．８、１３．７、１４．１、１４．３、１５．２、１５．６、１６．０、１６．９、１７．２、１７．５、１７．７、１８．０、１８．４、１８．８、１９．２、１９．９、２０．２、２０．５、２０．７、２１．３、２１．９、２２．２、２２．５、２３．０、２３．４、２３．７、２４．１、２５．１、２５．８、２６．０、２６．４、２８．９、２９．２、２９．４、３０．６、３１．１、３２．２、３５．３を示すことによって特徴付けられ得る。

【００７７】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：３．１及び９．３を示さないことによって特徴付けられ得る。

【００７８】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いての

もの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：６．１及び８．５を示さないことによって特徴付けられ得る。

【００７９】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：８．５及び／または３０を示さないことによって特徴付けられ得る。

【００８０】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：７．９及び／または３１．６を示さないことによって特徴付けられ得る。

【００８１】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：７．６を示さないことによって特徴付けられ得る。

【００８２】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：１４．８を示さないことによって特徴付けられ得る。

【００８３】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：１２．８及び２９．２、もしくは少なくとも６．９、７．２及び７．３、もしくは少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２、もしくは少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、２９．２、２３．０及び１５．２、または少なくとも以下の反射：６．９、７．２、７．３、１２．８、２９．２、２３．０、１５．２、２５．８及び２５．１、または少なくとも以下の反射：６．９、７．２、７．３、１２．８、２９．２、２３．０、１５．２、２５．８、２５．１、１７．７及び２３．７、または少なくとも以下の反射：６．９、７．２、７．３、１２．８、２９．２、２３．０、１５．２、２５．８、２５．１、１７．７、２３．７、９．９、５．７及び１１．５を示し、同時に少なくとも以下の反射：６．１及び８．５を示さないことによって特徴付けられ得る。

【００８４】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：１２．８、１６．０及び２５．８、または少なくとも６．９、７．２及び７．３、または少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、１６．０及び２５．８、または少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、１６．０、２５．８、１５．２及び２５．１、または少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、１６．０、２５．８、１５．２、２５．１及び２３．７、または少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、１６．０、２５．８、１５．２、２５．１、２３．７、９．９、５．７及び１１．５を示し、同時に少なくとも以下の反射：６．１及び８．５を示さないことによって特徴付けられ得る。

【００８５】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：１２．８、２０

．５及び２５．８、または少なくとも６．９、７．２及び７．３、または少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、２０．５、２５．８、１５．２及び２５．１、または少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、２０．５、２５．８、１５．２、２５．１及び２３．７、または少なくとも６．９、７．２、７．３、１２．８、２０．５、２５．８、１５．２、２５．１、２３．７、９．９、５．７及び１１．５を示し、同時に少なくとも以下の反射：６．１及び８．５を示さないことによって特徴付けられ得る。

【００８６】

多形形態である一水和物Ｉでの式（Ｉ）の化合物はまた、図６に示されるＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）によって明確に特徴付けられ得る。

【００８７】

式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、ラマン分光法が、少なくとも以下の最大バンド、３０７３、２９５０、２９３７、１６８５、１６１６、１５２７、１２９３、１２７８、１２５９ｃｍ－１。

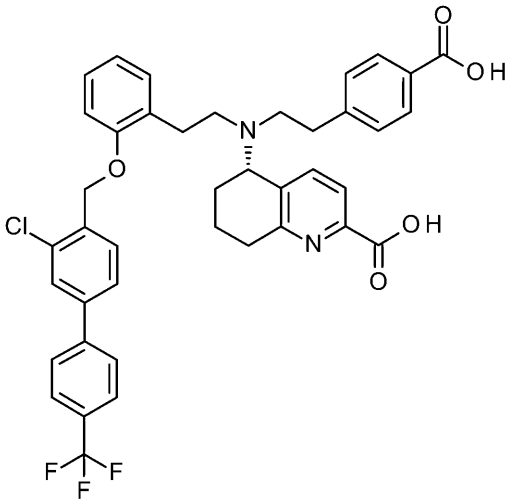
【００８８】

式（Ｉ）の化合物の擬多形形態一水和物Ｉは、ＩＲ分光法が、少なくとも以下の最大バンド、２９３３、１５９５、１３７５、１３２７、１２７２、１２４２、１１６７、１１１０ｃｍ－１。

【００８９】

実施形態７（式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉ）

本発明は、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶形態一水和物Ｉでの式（Ｉ）の化合物であって、



$\times H_2O$

（Ｉ－Ｍ－Ｉ）、

化合物のｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：１２．８及び２９．２を示すことを特徴とする、化合物を提供する。

【００９０】

本発明は、実施形態７による式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの結晶形態での式（Ｉ）の化合物であって、化合物のｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：６．９、７．２及び７．３を示すことを特徴とする、化合物を提供する。

【００９１】

本発明は、実施形態７による式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの結晶形態での式（Ｉ）の化合物であって、化合物のｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反

射：６．９、７．２、７．３、１２．８、２９．２、２３．０及び１５．２を示すことを特徴とする、化合物をさらに提供する。

【００９２】

本発明は、実施形態７及び上記の１つ以上のさらなる実施形態による式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの結晶形態での式（Ｉ）の化合物であって、

化合物のｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：６．９、７．２、７．３、１２．８、２９．２、２３．０、１５．２、２５．８、２５．１、１７．７及び２３．７を示すことを特徴とする、化合物をさらに提供する。

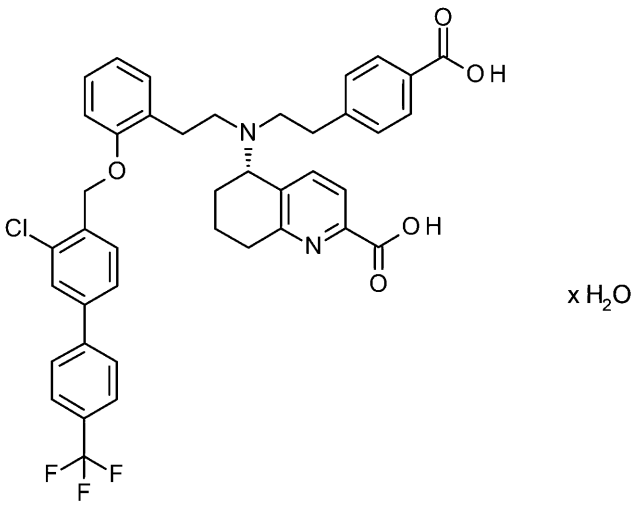
【００９３】

本発明は、実施形態７及び上記の１つ以上のさらなる実施形態による式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶形態一水和物Ｉでの式（Ｉ）の化合物であって、

化合物のｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：６．９、７．２及び７．３、１２．８、２９．２、２３．０、１５．２、２５．８、２５．１、１７．７、２３．７、９．９、５．７及び１１．５を示すことを特徴とする、化合物をさらに提供する。

【００９４】

代替的に、本発明は、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶形態一水和物Ｉでの式（Ｉ）の化合物であって、



$x H_2O$

（Ｉ－Ｍ－Ｉ）、

化合物のｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：１２．８、１６．０及び２５．８を示すことを特徴とする、化合物を提供する。

【００９５】

本発明は、実施形態７による式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの結晶形態での式（Ｉ）の化合物であって、化合物のｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：１２．８、１６．０、２５．８、６．９、７．２及び７．３を示すことを特徴とする、化合物をさらに提供する。

【００９６】

本発明は、実施形態７による式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの結晶形態での式（Ｉ）の化合物であって、化合物のｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反

射：６．９、７．２及び７．３、１２．８、２９．２、２３．０及び１５．２を示すことを特徴とする、化合物をさらに提供する。

【００９７】

本発明は、実施形態７及び上記の１つ以上のさらなる実施形態による式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの結晶形態での式（Ｉ）の化合物であって、

化合物のｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：６．９、７．２、７．３、１２．８、２９．２、２３．０、１５．２、２５．８及び２５．１を示すことを特徴とする、化合物をさらに提供する。

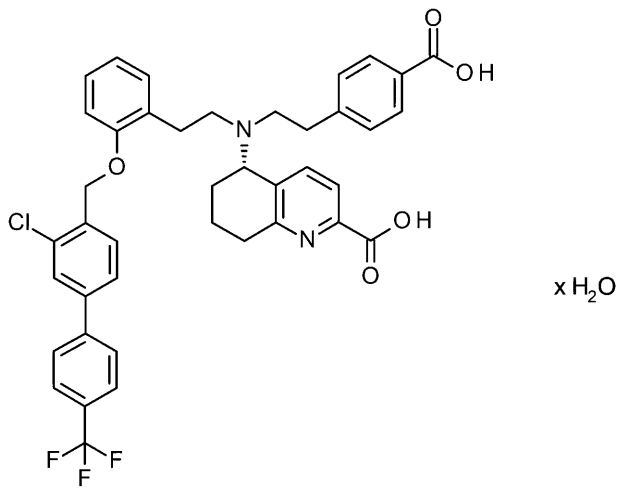
【００９８】

本発明は、実施形態７及び上記の１つ以上のさらなる実施形態による式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶形態一水和物Ｉでの式（Ｉ）の化合物であって、

化合物のｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：６．９、７．２及び７．３、１２．８、２９．２、２３．０、１５．２、２５．８、２５．１、１７．７、２３．７、９．９、５．７及び１１．５を示すことを特徴とする、化合物をさらに提供する。

【００９９】

本発明は、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶形態一水和物Ｉでの式（Ｉ）の化合物であって、

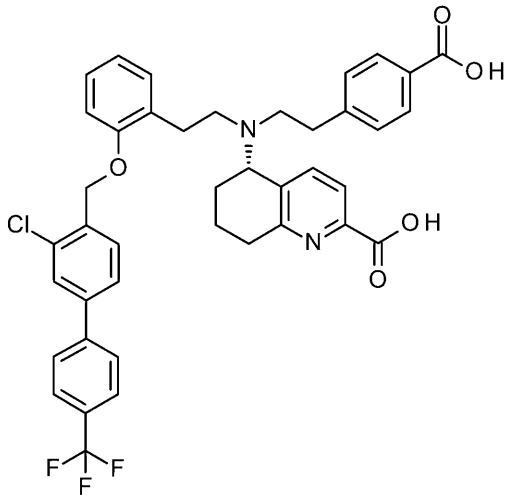


（Ｉ－Ｍ－Ｉ）、

化合物のＩＲスペクトルが、２９３３、１５９５、１３７５、１３２７、１２７２、１２４２、１１６７、１１１０ｃｍ－１ｃｍ－１での最大バンドを示すことを特徴とする、化合物をさらに提供する。

【０１００】

本発明は、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶形態一水和物Ｉでの式（Ｉ）の化合物であって、



x H_2O

（Ｉ－Ｍ－Ｉ）、

化合物のラマンスペクトルが、３０７３、２９５０、２９３７、１６８５、１６１６、１５２７、１２９３、１２７８、１２５９ｃｍ－１での最大バンドを示すことを特徴とする、化合物をさらに提供する。

【０１０１】

式（Ｉ）の化合物の他の異なる形態は、Ｘ線粉末回折、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）、ＩＲ及びラマン分光法によって区別され得る。

【０１０２】

一水和物Ｉに加えて、さらなる擬多形形態である一水和物ＩＩ、半水和物、１，２５－水和物、セスキ水和物及び二水和物（実施例６、図２～２９を参照されたい）が特定されており、これらは、以下でさらに特徴付けられる。

【０１０３】

（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸の擬多形形態である一水和物ＩＩ、半水和物、１，２５－水和物、セスキ水和物及び二水和物は、Ｘ線粉末回折法によって、それぞれの回折図に基づいて特徴付けられ得、これらの回折図は、２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１放射線（１．５４０６Å）を用いて記録される。擬多形形態である一水和物ＩＩ、半水和物、１，２５－水和物、セスキ水和物及び二水和物は、少なくとも３、しばしば、少なくとも５、特に、少なくとも７、さらに特に、少なくとも１０、特に、以下で値として示される反射の全てを示す。

【０１０４】

式（Ｉ）の化合物の擬多形形態一水和物ＩＩは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：６．１及び８．５、また、少なくとも６．１、８．５、１２．７、２３．９及び１３．９、好ましくは、少なくとも以下の反射：６．１、８．５、１２．７、２３．９、１３．９、２３．０及び１２．２、より好ましくは、少なくとも以下の反射：６．１、８．５、１２．７、２３．９、１３．９、２３．０、１２．２、１０．８及び１５．３、最も好ましくは、少なくとも以下の反射：６．１、８．５、１２．７、２３．９、１３．９、２３．０、１２．２、１０．８、１５．３、１７．３、２１．７及び２２、また、最も好ましくは、少なくとも以下の反射：６．１、８．５、１２．７、２３．９、１３．９、２３．０、１２．２、１０．８、１５．３、１７．３、２１．７及び２２を示すことによって明確に特徴付けられ得る。

【０１０５】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される以下の反射：５．７、６．１、７．１、８．５、９．９、１０．２、１０．８、１１．４、１１．６、１１．８、１２．０、１２．２、１２．７、１３．０、１３．９、１４．２、１５．２、１５．３、１５．７、１６．４、１７．３、１７．７、１７．９、１８．３、１８．５、１８．８、１９．２、１９．８、２０．２、２０．８、２１．１、２１．７、２２．０、２２．４、２２．８、２３．１、２３．４、２３．９、２４．２、２４．４、２５．１、２５．５、２５．７、２６．２、２６．４、２６．８、２７．２、２７．５、２８．９、３０．０、３０．１、３０．６、３２．２、３２．４を示すことによって特徴付けられ得る。

【０１０６】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：３．１及び９．３を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１０７】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：６．９、７．２及び７．３を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１０８】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：２９．２を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１０９】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：７．９及び／または３１．６を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１１０】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：７．６を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１１１】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：１４．８を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１１２】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：６．１及び８．５、また、少なくとも６．１、８．５、１２．８、２３．０及び１５．２、好ましくは、少なくとも以下の反射：６．１、８．５、１２．８、２３．０、１５．２、２５．８及び２５．１、より好ましくは、少なくとも以下の反射：６．１、８．５、１２．８、２３．０、１５．２、２５．８、２５．１、１７．７及び２３．７、最も好ましくは、少なくとも以下の反射：６．１、８．５、１２．８、２３．０、１５．２、２５．８、２５．１、１７．７、２３．７、９．９、５．７及び１１．５、また、最も好ましくは、少なく

とも以下の反射：１２．８、２３．０、１５．２、２５．８、２５．１、１７．７、２３．７、９．９、５．７、６．１、８．５及び１１．５を示し、同時に少なくとも以下の反射：６．９、７．２及び７．３を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１１３】

擬多形形態一水和物ＩＩでの式（Ｉ）の化合物はまた、図７に示されるＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）によって明確に特徴付けられ得る。

【０１１４】

式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の化合物の擬多形形態一水和物ＩＩは、ラマン分光法が、少なくとも以下の最大バンド、３０７３、２９５０、２９３６、１６８５、１６１５、１５２６、１２９４、１２７９、１２５９ｃｍ－１。

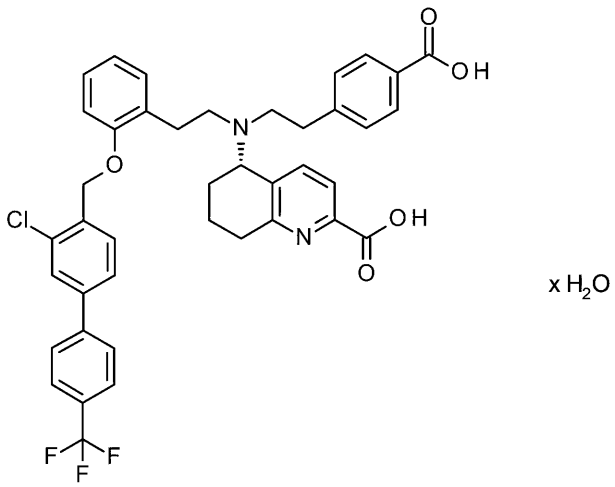
【０１１５】

式（Ｉ）の化合物の擬多形形態一水和物Ｉは、ＩＲ分光法が、少なくとも以下の最大バンド、２９３４、１５９５、１３７５、１３２７、１２７２、１２４２、１１６７、１１１０ｃｍ－１。

【０１１６】

実施形態８（式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩ）

本発明は、式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の結晶形態一水和物ＩＩでの式（Ｉ）の化合物であって、



（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）、

化合物のｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：６．１及び８．１、好ましくは、６．１、８．１、１２．７、２３．９及び１３．９、好ましくは、少なくとも以下の反射：６．１、８．１、１２．７、２３．９、１３．９、２３．１及び１２．２、より好ましくは、少なくとも以下の反射：６．１、８．１、１２．７、２３．９、１３．９、２３．１、１２．２、１０．８及び１５．３、最も好ましくは、少なくとも以下の反射：６．１、８．１、１２．７、２３．９、１３．９、２３．１、１２．２、１０．８、１５．３、１７．３、２１．７及び２２．０を示すことを特徴とする、化合物をさらに提供する。

【０１１７】

擬多形形態一水和物ＩＩでの式（Ｉ）の化合物はまた、図７に示されるＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）によって明確に特徴付けられ得る。

【０１１８】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：３．１及び９．３を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１１９】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：６．９、７．２及び７．３を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１２０】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：２９．２を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１２１】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：７．９及び／または３１．６を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１２２】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：７．６を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１２３】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩは、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：１４．８を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１２４】

実施形態９（式（Ｉ）の化合物の半水和物）

式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である半水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される以下の反射：３．１、５．３、６．７、７．１、９．３、１０．６、１２．４、１４．３、１６．１、１９．７、２０．８、２４．０、３１．１を示すことによって明確に特徴付けられ得る。

【０１２５】

式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である半水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：３．１、５．３、６．７、７．１、９．３及び３１．１を示すことによって明確に特徴付けられ得る。

【０１２６】

擬多形形態半水和物での式（Ｉ）の化合物はまた、図５に示されるＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）によって明確に特徴付けられ得る。

【０１２７】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である半水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：６．９、７．２及び７．３を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１２８】
追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である半水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：２９．２を示さないことによって特徴付けられ得る。
【０１２９】
追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である半水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：８．５及び／または３０．０を示さないことによって特徴付けられ得る。
【０１３０】
追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である半水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：７．９及び／または３１．６を示さないことによって特徴付けられ得る。
【０１３１】
追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である半水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：７．６を示さないことによって特徴付けられ得る。
【０１３２】
追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である半水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：１４．８を示さないことによって特徴付けられ得る。
【０１３３】
実施形態１０（式（Ｉ）の化合物の１．２５水和物）
式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である１．２５水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される以下の反射：５．９、６．１、７．９、１０．５、１１．９、１２．２、１２．５、１３．２、１３．６、１３．７、１４．４、１５．２、１５．３、１５．４、１５．７、１５．９、１６．５、１６．９、１７．２、１７．４、１７．６、１７．８、１８．３、１８．６、１８．７、１９．０、１９．５、１９．６、１９．８、２０．５、２０．７、２１．０、２１．４、２２．０、２３．２、２３．８、２４．０、２４．４、２４．６、２５．０、２５．２、２５．６、２６．１、２６．８、２７．４、２７．６、２８．４、２８．８、３０．２、３０．７、３１．１、３１．６、３２．３を示すことによって明確に特徴付けられ得る。
【０１３４】
式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である１．２５水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：７．９、１０．５、１２．２、１２．５、１３．６、１５．２、１６．９、１９．０、２４．０、２４．４、２４．６、３１．６を示すことによって明確に特徴付けられ得る。
【０１３５】
擬多形形態１．２５水和物での式（Ｉ）の化合物はまた、図８に示されるＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）によって明確に特徴付けられ得る。
【０１３６】
追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である１．２５水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ

値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：３．１及び９．３を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１３７】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である１．２５水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：６．９、７．２及び７．３を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１３８】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である１．２５水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：２９．２を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１３９】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である１．２５水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：８．５及び／または３０．０を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１４０】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である１．２５水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：７．９及び／または３１．６を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１４１】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である１．２５水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：７．６を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１４２】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である１．２５水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：１４．８を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１４３】

実施形態１１（式（Ｉ）の化合物のセスキ水和物）

式（Ｉ）の化合物の擬多形形態セスキ水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：１２．２、２５．１及び１４．５、好ましくは、少なくとも１２．２、２５．１、１４．５、１８．７及び２６．４、好ましくは、少なくとも以下の反射：１２．２、２５．１、１４．５、１８．７、２６．４、１８．３及び２３．４、より好ましくは、少なくとも以下の反射：最も好ましくは、少なくとも以下の反射：１２．２、２５．１、１４．５、１８．７、２６．４、１８．３、２３．４、２１．５、８．６及び５．１及び７．６を示すことによって明確に特徴付けられ得る。

【０１４４】

式（Ｉ）の化合物の擬多形形態であるセスキ水和物はまた、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：５．１、７．６、８．６、１２．２、１４．５、１８．３、１８．７、２１．５、２３．４、２４．７、２５．１、２６．４を示すことによって明確に特徴付けられ得る。

【０１４５】

式（Ｉ）の化合物の擬多形形態であるセスキ水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（

２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される以下の反射：５．１、６．３、７．６、８．６、１１．４、１２．２、１２．５、１２．９、１３．３、１４．３、１４．５、１５．２、１５．５、１５．８、１６．２、１６．４、１６．７、１７．３、１７．５、１７．７、１８．３、１８．７、１９．４、２０．５、２０．７、２０．８、２１．４、２１．５、２１．８、２２．４、２２．９、２３．４、２４．０、２４．７、２５．１、２６．１、２６．４、２７．０、２７．４、２８．５、３２．２、３６．５を示すことによって明確に特徴付けられ得る。

【０１４６】

擬多形形態セスキ水和物での式（Ｉ）の化合物はまた、図９に示されるＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）によって明確に特徴付けられ得る。

【０１４７】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態であるセスキ水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：３．１及び９．３を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１４８】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態であるセスキ水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：６．９、７．２及び７．３を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１４９】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態であるセスキ水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：２９．２を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１５０】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態であるセスキ水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：８．５及び／または３０．０を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１５１】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態であるセスキ水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：７．９及び／または３１．６を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１５２】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態であるセスキ水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：１４．８を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１５３】

実施形態１２（式（Ｉ）の化合物の二水和物）

式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である二水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：１０．１、１０．５、１１．２、１２．５、１３．６、１４．８、１５．５、２０．２、２０．５、２１．１、２２．２、２３．２、２５．１、２９．６を示すことによって明確に特徴付けられ得る。

【０１５４】

式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である二水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される以下の反射：６．１、６．８、１０．１、１０．５、１１．２、１１．３、１２．３、１２．５、１３．１、１３．６、１４．６、１４．８、１５．５、１６．２、１６．４、１６．８、１７．１、１７．３、１７．９、１８．５、１８．８、１９．５、２０．２、２０．５、２１．１、２１．４、２２．２、２３．２、２４．３、２５．１、２５．４、２５．６、２６．３、２６．９、２７．４、２８．５、２８．７、２９．６を示すことによって明確に特徴付けられ得る。

【０１５５】

擬多形形態二水和物での式（Ｉ）の化合物はまた、図１０に示されるＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）によって明確に特徴付けられ得る。

【０１５６】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である二水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：３．１及び９．３を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１５７】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である二水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：６．９、７．２及び７．３を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１５８】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である二水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：２９．２を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１５９】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である二水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：８．５及び／または３０．０を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１６０】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である二水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：７．９及び／または３１．６を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１６１】

追加的に、式（Ｉ）の化合物の擬多形形態である二水和物は、Ｘ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として各々示される少なくとも以下の反射：７．６を示さないことによって特徴付けられ得る。

【０１６２】

治療方法

本発明による式（Ｉ）の化合物の結晶形態、好ましくは、一水和物Ｉ（Ｉ－Ｍ－Ｉ）または一水和物ＩＩ（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）、より好ましくは、一水和物Ｉ（Ｉ－Ｍ－Ｉ）は、有用な薬理学的特性を有し、ヒト及び動物における障害の予防及び治療のために用いられ得る。本発明による式（Ｉ）の化合物の形態は、さらなる代替治療を広げることができ、したがって、薬学の富化であり得る。

【０１６３】

本発明の文脈において、「治療」または「治療する」という用語は、疾患、状態、障害、傷害もしくは健康機能障害の、そのような状態の発症、経過もしくは進行の、及び／またはそのような状態の症状の阻害、遅延、停止、寛解、減弱、制限、低減、抑制、逆転または治癒を含む。ここで、「療法」という用語は、「治療」という用語と同義であると理解される。

【０１６４】

本発明の文脈において、「予防（ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ）」、「予防（ｐｒｏｐｈｙｌａｘｉｓ）」または「予防（ｐｒｅｃａｕｔｉｏｎ）」という用語は、同義語として使用され、疾患、状態、障害、傷害もしくは健康機能障害になる、それに罹患する、それを患うもしくはそれを有するリスク、そのような状態の発症もしくは進行、及び／またはそのような状態の症状の回避または低減を指す。

【０１６５】

疾患、状態、障害、傷害または健康機能障害の治療または予防は、部分的にまたは完全に行われ得る。

【０１６６】

本発明の文脈内での「治療有効性」という用語は、治療有効量の式（Ｉ）の化合物、特に、比較例１１のもの、または式（Ｉ）の化合物の塩、溶媒和物もしくは多形形態もしくは溶媒和物もしくは塩の結晶変態、または式（Ｉ）の化合物の代謝物、特に、その擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）を含む薬学的乾燥粉末製剤を投与することによって、患者の平均肺動脈圧を、全身性血圧を同時に臨床的に関連して変化させることなく低減することとして定義される。

【０１６７】

本発明の文脈内での「肺血管抵抗性（ＰＶＲ）」という用語は、（１）肺高血圧の重症度を、肺動脈における血圧を測定する侵襲的方法によって分析された主肺血管における壁張力として特徴付けるためのパラメータ、及び（２）新しい薬物の効果を評価するためのパラメータであって、肺動脈における血圧に直接関連するこのパラメータを実質的に低下させることによってそれを評価する、パラメータとして定義される（Ｄ．Ｓｉｎｇｈ，Ｒ．Ｔａｌ－Ｓｉｎｇｅｒ，Ｉ．Ｆａｉｆｅｒｍａｎ，Ｓ．Ｌａｓｅｎｂｙ，Ａ．Ｈｅｎｄｅｒｓｏｎ，Ｄ．Ｗｅｓｓｅｌｓ，Ａ．Ｇｏｏｓｅｎ，Ｎ．Ｄａｌｌｏｗ，Ｒ．Ｖｅｓｓｅｙ＆Ｍ．Ｇｏｌｄｍａｎ，Ｐｌｅｔｈｙｓｍｏｇｒａｐｈｙ ａｎｄ ｉｍｐｕｌｓｅ ｏｓｃｉｌｌｏｍｅｔｒｙ ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ ｔｉｏｔｒｏｐｉｕｍ ａｎｄ ｉｐｒａｔｒｏｐｉｕｍ ｂｒｏｍｉｄｅ；ａ ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ，ｄｏｕｂｌｅ－ｂｌｉｎｄ，ｐｌａｃｅｂｏ－ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ，ｃｒｏｓｓ－ｏｖｅｒ ｓｔｕｄｙ ｉｎ ｈｅａｌｔｈｙ ｓｕｂｊｅｃｔｓ，Ｂｒ．Ｊｏｕｒｎａｌ Ｃｌｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，２００６，６１，３９８－４０４を参照されたい）。

【０１６８】

本発明の文脈内での改善された６分間歩行試験結果は、患者が６分の時間枠内に歩行することができる距離における改善であって、治療下の重症疾患を有する患者の増加した身体的能力に対応する、改善として定義される。

【０１６９】

本発明の文脈内での「ＮＹＨＡクラス」における移行は、ＮＹＨＡ分類のより高いクラスからより低いクラス番号への改善であって、より良好な心能力を有する改善された心臓機能に対応する、改善として定義される。

【０１７０】

肺の生理学的機能は、肺機能試験、例えば、肺活量測定または体プレチスモグラフィーにおいて、標準化された条件下で評価されて、パラメータ、例えば、１秒間の努力呼気肺活量（ＦＥＶ１）についての標準化及び検証された測定が得られ、これらの測定は、薬物効果、例えば、気管支収縮を有する肺疾患、例えば、ＣＯＰＤまたは喘息における肺機能の改善のために異なる薬物によって治療的に使用される効果である気管支拡張の直接的評価を可能にする。

【０１７１】
本発明の文脈内での「改善された血行動態効果」という用語は、肺動脈圧を減少させ、肺の換気領域における血液の循環を改善し、全身性副作用を有することなく肺機能を改善し、それによって個々の患者についての身体能力及び全般的な状況の臨床的に関連する改善を引き起こすための薬物の血管拡張効果として定義される。
【０１７２】
本発明の文脈内での「肺内選択性」という用語は、吸入活性成分が、血管拡張のその薬力学的特性を、肺の換気領域においてのみ展開し、非換気領域において展開しない特性を意味する。これは、活性成分が非換気領域にも到達した場合に起こり得る（非換気領域における灌流の増加による）換気及び灌流間のミスマッチの悪化を防止するためである。肺内選択性は、特に、患者の能動的吸入によって実施される吸入適用経路によって確実にされる。
【０１７３】
本発明の文脈内での「気管支拡張効果」という用語は、パラメータ、例えば、例えば、カルバコール事前収縮モルモット気管の弛緩、肺抵抗性（ＲＬ）及び動的コンプライアンス（Ｃｄｙｎ）、ヒトにおける特異的気道抵抗性（Ｅ－２．１）、ヒトにおけるＦＥＶ１、または換気における改善を示す他のパラメータにおける改善として定義される。
【０１７４】
本発明の文脈内での「慢性治療／使用」という用語は、少なくとも連続２日、好ましくは、少なくとも連続２～７日の期間にわたる、好ましくは、少なくとも連続１４日の期間にわたる、特に、治療の開始後から疾患の全経過にわたる、また任意選択で、標準治療（ＳｏＣ、例えば、エンドセリン拮抗剤、例えば、ボセンタン、ＰＤＥ５阻害剤、例えば、シルデナフィル、ＩＰアゴニスト、例えば、Ｉｌｏｍｅｄｉｎまたはトレプロスチニル、カルシウムチャネル遮断剤、ソタテルセプト、及びｓＧＣ刺激剤、例えば、リオシグアト）との組み合わせでの、患者の１日１回または２回の吸入治療として定義される。
【０１７５】
「１日１回」という用語は、当業者によって周知であり、薬物の１日１回の投与を意味し、１つの剤形の投与、及び２つ以上の剤形の同時投与または短期間内の連続投与を含む。
【０１７６】
「１日１回または２回」という用語は、当業者によって周知であり、薬物の１日１回または１日２回の投与を意味し、一日の各対応する時点での薬物の投与は、１つの剤形の投与、及び２つ以上の剤形の同時投与または短期間内の連続投与を含む。
【０１７７】
「連続日」という用語は、介在する日を有することなく次々に発生する日の期間を意味し、逐次的日または周期的日を意味しない。
【０１７８】
「吸入剤形」という用語は、薬物物質の組み合わせ、すなわち、活性成分、好ましくは、１つの結晶形態でのもの、例えば、一水和物Ｉまたは一水和物ＩＩまたはセスキ水和物の形態でのもの、好ましくは、一水和物Ｉまたは一水和物ＩＩの形態でのもの、より好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態でのものと、吸入のための薬学的に好適な担体との組み合わせを意味する。薬物物質と吸入のための薬学的に好適な担体との組み合わせは、乾燥粉末の形態でのものある。好ましくは、乾燥粉末は、空洞内に充填されており、より好ましくは、カプセル内に充填されている。好ましくは、薬学的に好適な担体は、吸入のためのラクトースである。
【０１７９】
「反射（複数可）」または「ピーク（複数可）」という用語は、同義語であり、Ｘ線値及びディフラクトグラムに関連して同じ意味を有する。結晶形態は、最も一般的に、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）によって特徴付けられる。反射（典型的には、°２シータで表されるピーク）のＸＲＰＤパターンは、一般的に、特定の結晶形態のフィンガープリントと考

えられる。
【０１８０】
「呼吸器官」（または呼吸器系）という用語は、本発明の目的で、機能器官系としての、鼻、口腔及び咽頭、喉頭、気管、気管支、ならびに肺を含む気道を指す。
【０１８１】
心肺障害に関連して、「局所投与」または「局所制御」とは、本発明の目的で、血流を介する全身性薬物分布をもたらす、胃腸管を介する吸収に意図された剤形の経口投与及び静脈内投与とは対照的に、主に、標的器官としての肺をカバーするための吸入可能剤形での活性成分の吸入による投与であって、より低い用量を必要とし、より低い全身性薬物曝露を引き起こす、投与を意味する。本発明により使用される粉末形態でのまたは粉末含有懸濁液中の調製物は、吸入される調製物である。
【０１８２】
「吸入」または「吸入による投与」という用語は、この関連で、作用部位としての気管支及び肺への活性成分の沈着を達成するための呼吸器官内への導入、特に、気道内への及び／またはそれを介する導入、好ましくは、鼻腔または口腔内への及び／またはそれを介する導入、特に、口腔を介する導入を指す。
【０１８３】
「気管内」または「気管内投与」という用語は、本発明の目的で、気管内への化合物の吸入によらない導入、特に、投与のモデルとしての実験動物、例えば、ラットまたは子ブタ及びイヌにおける肺疾患制御のためのその導入（例えば、乾燥粉末、ならびに薬物溶液及び懸濁液に適用可能なＰｅｎｎＣｅｎｔｕｒｙデバイスを介する気管内適用）を指す。
【０１８４】
本発明による化合物、例えば、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）は、可溶性グアニル酸シクラーゼの強力な活性化剤である。これらは、血管弛緩、血小板凝集の阻害及び血圧の低下、ならびに増加した冠動脈血流及び微小循環をもたらす。さらに、これらは、気管支拡張効果を有する。これらの活性は、可溶性グアニル酸シクラーゼの直接的ヘム非依存性活性化及び細胞内ｃＧＭＰレベルにおける増加を介して媒介される。
【０１８５】
加えて、本発明による化合物、特に、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）は、特に、（全身性作用とは対照的に）それらの肺選択的作用、それらの肺滞留時間及び／またはそれらの肺内投与後の作用持続時間（Ｅ－１）に関してさらなる有利な薬理学的特性を有する。
【０１８６】
また、本発明による化合物、特に、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の良好な治療有効性及び標的会合が、臨床的に示され得る。吸入適用後に、低減された総特異的気道抵抗性（Ｅ－２．１）、肺における薬物濃度の代替としての血漿中ｃＧＭＰ濃度における増加（標的会合を示す）（Ｅ－２．１、Ｅ－２．２）、ならびに肺動脈圧及び肺血管抵抗性における選択的減少（Ｅ－２．４）が臨床的に示され得る。
【０１８７】
さらに、吸入適用のための薬物物質の好適な薬物動態学的特性が示され得る。薬物物質

の経口、静脈内及び吸入投与後の血漿中濃度の分析は、吸入適用後の活性成分の最も長い半減期を示した（Ｅ－２．３）。

【０１８８】

最後に、放出用量は、ヒトにおける１０００μｇの吸入後に７２０μｇであると決定されている。この調査からの結果は、沈着した肺用量を確認し、半減期が、肺における薬物物質の十分な２４時間の薬物適用範囲のための１日１回の治療（実施例４について示される）を可能にする吸入乾燥粉末投与に適切であることを確認する。

【０１８９】

結論として、全ての結果は、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）、特に、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉが、特に、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療に好適であり、肺における薬物物質の十分な２４時間の薬物適用範囲のための１日１回の治療（実施例４について示される）を可能にする吸入乾燥粉末投与に適切であることを示す。

【０１９０】

本発明による化合物である式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）は、特に、心血管、心肺及び肺障害、好ましくは、心肺障害の治療及び／または予防に好適である。

【０１９１】

したがって、本発明による化合物、特に、（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）は、心血管及び心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）、ならびに肺障害、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）または肺線維症の治療及び／または予防のための医薬において使用され得る。

【０１９２】

本発明の文脈において、「ｓＧＣ調節剤」という用語は、ｓＧＣを調節することが可能である２つの異なる化合物クラスであるｓＧＣ刺激剤及びｓＧＣ活性化剤を包含する（Ｓａｎｄｎｅｒ Ｐ，Ｂｅｃｋｅｒ－Ｐｅｌｓｔｅｒ ＥＭ，Ｓｔａｓｃｈ ＪＰ．Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ａｎｄ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ｓＧＣ ｓｔｉｍｕｌａｔｏｒｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ ａｎｄ ｒａｒｅ ｄｉｓｅａｓｅｓ．Ｎｉｔｒｉｃ Ｏｘｉｄｅ ２０１８；７７：８８－９５．、Ｈｏｅｎｉｃｋａ Ｍ，Ｂｅｃｋｅｒ ＥＭ，Ａｐｅｌｅｒ Ｈ，Ｓｉｒｉｃｈｏｋｅ Ｔ，Ｓｃｈｒｏｄｅｒ Ｈ，Ｇｅｒｚｅｒ Ｒ，Ｓｔａｓｃｈ ＪＰ．Ｐｕｒｉｆｉｅｄ ｓｏｌｕｂｌｅ ｇｕａｎｙｌｙｌ ｃｙｃｌａｓｅ ｅｘｐｒｅｓｓｅｄ ｉｎ ａ ｂａｃｕｌｏｖｉｒｕｓ／Ｓｆ９ ｓｙｓｔｅｍ：ｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ ｂｙ ＹＣ－１，ｎｉｔｒｉｃ ｏｘｉｄｅ，ａｎｄ ｃａｒｂｏｎ ｍｏｎｏｘｉｄｅ．Ｊ Ｍｏｌ Ｍｅｄ（Ｂｅｒｌ）１９９９；７７：１４－２３、Ｅｖｇｅｎｏｖ ＯＶ，Ｋｏｈａｎｅ ＤＳ，Ｂｌｏｃｈ ＫＤ，Ｓｔａｓｃｈ ＪＰ，Ｖｏｌ

pato GP, Bellas E, Evgenov NV, Buys ES, Gnoth MJ, Graveline AR, Liu R, Hess DR, Langer R, Zapol WM. Inhaled agonists of soluble guanylate cyclase induce selective pulmonary vasodilation. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:1138-1145）。両方のクラスの化合物は、アロステリック調節剤としてsGCに直接結合する。sGC刺激剤は、二重作用モードを有し、NOと独立して天然sGCを直接刺激し、また、NO-sGC結合を安定化させることによってsGCを低いレベルのNOに対して感作させる。対照的に、sGC活性化剤は、非占有のヘム結合ドメインに結合し、それによって、NO結合ヘムを模倣し、病理学的に変化したNO非応答性apo-sGCを活性化する。最近の証拠は、多くの心肺疾患に関連する酸化ストレスが、細胞内レベルの天然sGCをapo-sGC形態に移行させることを示しており（Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, Hasko G, Schmidt HH, Stasch JP. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. Nat Rev Drug Discov 2006;5:755-768、Munzel T, Genth-Zotz S, Hink U. Targeting heme-oxidized soluble guanylate cyclase: solution for all cardiorenal problems in heart failure? Hypertension 2007;49:974-976）、これは、様々な心血管病態生理学的状態、例えば、PHにおけるsGC活性化剤についての理論的根拠を提供する（Wood KC, Durgin BG, Schmidt HM, Hahn SA, Baust JJ, Bachman T, Vitturi DA, Ghosh S, Ofori-Acquah SF, Mora AL, Gladwin MT, Straub AC. Smooth muscle cytochrome b5 reductase 3 deficiency accelerates pulmonary hypertension development in sickle cell mice. Blood Adv 2019;3:4104-4116.、Rahaman MM, Nguyen AT, Miller MP, Hahn SA, Sparacino-Watkins C, Jobbagy S, Carew NT, Cantu-Medellin N, Wood KC, Baty CJ, Schopfer FJ, Kelley EE, Gladwin MT, Martin E, Straub AC. Cytochrome b5 Reductase 3 Modulates Soluble Guanylate Cyclase Redox State and cGMP Signaling. Circ Res 2017;121:137-148.、Durgin BG, Hahn SA, Schmidt HM, Miller MP, Hafeez N, Mathar I, Freitag D, Sandner P, Straub AC. Loss of smooth muscle CYB5R3 amplifies angiotensin II-induced hypertension by increasing sGC heme oxidation. JCI Insight 2019;4:e129183.、Sandner P, Zimmer DP, Milne GT, Follmann M, Hobbs A, Stasch JP. Soluble guanylate cyclase stimulators and activators. Handb Exp Pharmacol 2019;doi:10.1007/164_2018_197）。

【0193】

本発明の文脈において、「肺高血圧症」という用語は、その原発性及び二次性サブ形態の両方を包含し、その原発性及び二次性サブ形態は、Dana Point/Nizza分類によって、それらのそれぞれの病因に従って以下に定義される［D. Montana

and G. Simonneau, in：A. J. Peacock et al.（Eds.）, Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, pp. 197－206、M. M. Hoeper et al., J. Am. Coll. Cardiol. 2009, 54（1）, S85－S96］updated Nizza classification Gerald Simonneau, David Montani, David S. Celermajer, Christopher P. Denton, Michael A. Gatzoulis, Michael Krowka, Paul G. Williams, Rogerio Souza：Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension, in：European Respiratory Journal, 2018；DOI：10.1183／13993003.01913－2018］。これらは、特に、１群肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）を含み、１群ＰＡＨは、とりわけ、特発性及び家族性形態（それぞれ、ＩＰＡＨ及びＦＰＡＨ）を包含する。さらに、ＰＡＨはまた、新生児遷延性肺高血圧症、ならびに膠原病に関連する肺動脈性肺高血圧症（ＡＰＡＨ）、先天性系統動脈肺動脈吻合損傷、門脈圧亢進症、ＨＩＶ感染症、ある特定の薬物及び医薬の摂取（例えば、食欲抑制薬の摂取）に関連する肺動脈性肺高血圧症、著しい静脈／毛細血管構成要素を有する障害、例えば、肺静脈閉塞性障害及び肺毛細血管腫症に関連する肺動脈性肺高血圧症、または他の障害、例えば、甲状腺の障害、糖原病、ゴーシェ病、遺伝性毛細血管拡張症、異常ヘモグロビン症、骨髄増殖性疾患及び脾摘出術に関連する肺動脈性肺高血圧症を包含する。２群は、原因となる左心臓障害、例えば、心室、心房または心臓弁障害を有するＰＨ患者を含む。３群は、肺障害に関連する形態の肺高血圧症、例えば、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、間質性肺疾患（ＩＬＤ）、肺線維症（ＩＰＦ）及び／または低酸素血症（例えば、睡眠時無呼吸症候群、肺胞低換気、慢性高所病、遺伝性奇形）に関連する形態の肺高血圧症を含む。４群は、例えば、慢性血栓性及び／または塞栓性障害を有するＰＨ患者、例えば、近位及び／または遠位肺動脈の血栓塞栓性閉塞症（ＣＴＥＰＨ）あるいは非血栓性塞栓症（例えば、腫瘍障害、寄生虫、異物の結果としてのもの）の場合のＰＨ患者を含む。より一般的でない形態の肺高血圧症、例えば、サルコイドーシス、組織球症Ｘまたはリンパ管腫症を患う患者におけるものが、５群において要約される。

【０１９４】

本発明による化合物、特に、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）はまた、肺障害、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）及び肺線維症の治療及び／または予防に好適である。

【０１９５】

本発明の文脈において、「喘息」という用語は、肺の気道の不均一慢性炎症性疾患を包含する。喘息は、気管支の過敏性によってしばしば引き起こされる可逆性気流閉塞から気管支痙攣までの可変性及び再発性症状によって特徴付けられる。症状は、喘鳴、咳、胸部絞扼感及び息切れのエピソードを含む。これらは、１日数回または１週数回発生し得る。ヒトによって、喘息症状は、夜間にまたは運動とともに悪化し得る。喘息は、遺伝的及び環境因子の組み合わせによって引き起こされると考えられる。環境因子は、大気汚染及びアレルゲンへの曝露を含む。他の潜在的なトリガーは、薬物療法、例えば、アスピリン及びベータ遮断剤を含む。診断は、通常、症状のパターン、経時的な療法への応答、及び肺活量測定肺機能試験に基づく。喘息は、症状の頻度、１秒間の努力呼気肺活量（ＦＥＶ１）及び最大呼気流量に従って分類される。喘息はまた、アトピー性または非アトピー性として分類され得、アトピー性とは、１型過敏症反応を発症する素因を指す。喘息のための

既知の治癒はなく、喘息は、体系的に治療可能である。症状は、トリガー、例えば、アレルゲン及び呼吸器刺激物質を回避することによって予防され得、吸入コルチコステロイドの使用で抑制され得る。喘息症状が依然として制御されない場合、長時間作用性ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）及び他の物質、例えば、抗ロイコトリエン剤が、吸入コルチコステロイドに加えて使用され得る。急性悪化症状の治療は、通常、吸入短時間作用性ベータ２アゴニスト、例えば、サルブタモール及びコルチコステロイドで実行される。重症例において、全身性コルチコステロイド、硫酸マグネシウム及び入院が必要とされ得る。喘息患者のサブセットは、重症形態の疾患を発症し、重症形態の病因は、依然として不定の固有のドライバーとともに気道炎症を含む。これに対処するために、本発明者らは、ヒト気道平滑筋細胞（ＨＡＳＭＣ）であって、その弛緩が、気道気管支拡張を駆動し、その機能障害が、重症喘息における気道閉塞及び過敏症に寄与する、ＨＡＳＭＣを研究した。ＨＡＳＭＣ弛緩は、ＮＯ可溶性グアニリルシクラーゼ（ｓＧＣ）－ｃＧＭＰシグナル伝達経路によって駆動され得るため、重症喘息ドナーからのＨＡＳＭＣは、重症喘息ドナーのｓＧＣにおけるまたはｓＧＣ機能を支持する酸化還元酵素における固有の欠陥を有し得る。重症喘息ドナーＨＡＳＭＣ（１２／１７）及び肺試料の大部分は、主に、機能障害性ｓＧＣを発現し、機能障害性ｓＧＣは、ＮＯ非応答性であり、低いヘテロ二量体含有量及び高いＨｓｐ９０会合を有した。このｓＧＣ表現型は、支持する酸化還元酵素であるシトクロムｂ５レダクターゼ、カタラーゼ及びチオレドキシン１のより低い発現レベル、ならびにヘムオキシゲナーゼ１及び２のより高い発現と相関し、これは、重症喘息患者が、固有のｓＧＣ機能障害に起因して、重症喘息患者の気道平滑筋における欠陥ＮＯ－ｓＧＣ－ｃＧＭＰシグナル伝達の素因を有し、次いで、これが、ｓＧＣ成熟及び機能に影響する細胞酸化還元酵素における固有の変化に関連するという仮説を示唆した。したがって、ｓＧＣ活性化剤は、これらの病態生理学的条件下での最適化された気管支拡張に関して、これらの患者のための新しい標的選択肢であり得る（例えば、以下の参照文献、Ａｒｎａｂ Ｇｈｏｓｈ，Ｃｙｎｔｈｉａ Ｊ．Ｋｏｚｉｏｌ－Ｗｈｉｔｅ，Ｗｉｌｌｉａｍ Ｆ．Ｊｅｓｔｅｒ Ｊｒ．，Ｓｅｒｐｉｌ Ｃ．Ｅｒｚｕｒｕｍ，Ｋｅｗａｌ Ａｓｏｓｉｎｇｈ，Ｒｅｙｎｏｌｄ Ａ．Ｐａｎｅｔｔｉｅｒｉ Ｊｒ．Ｄｅｎｎｉｓ Ｊ．Ｓｔｕｅｈｒ：Ａｎ ｉｎｈｅｒｅｎｔ ｄｙｓｆｕｎｃｔｉｏｎ ｉｎ ｓｏｌｕｂｌｅ ｇｕａｎｙｌｙｌ ｃｙｃｌａｓｅ ｉｓ ｐｒｅｓｅｎｔ ｉｎ ｔｈｅ ａｉｒｗａｙ ｏｆ ｓｅｖｅｒｅ ａｓｔｈｍａｔｉｃｓ ａｎｄ ｉｓ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｗｉｔｈ ａｂｅｒｒａｎｔ ｒｅｄｏｘ ｅｎｚｙｍｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ａｎｄ ｃｏｍｐｒｏｍｉｓｅｄ ＮＯ－ｃＧＭＰ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ｉｎ Ｒｅｄｏｘ Ｂｉｏｌｏｇｙ ３９（２０２１）１０１８３２、Ｍａｇｇｉｅ Ｌａｍ，Ｊａｎｅ Ｅ．Ｂｏｕｒｋｅ，Ｐｈ．Ｄ．，Ａ Ｎｅｗ Ｐａｔｈｗａｙ ｔｏ Ａｉｒｗａｙ Ｒｅｌａｘａｔｉｏｎ：Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｔｈｅ“Ｏｔｈｅｒ”Ｃｙｃｌａｓｅ ｉｎ Ａｓｔｈｍａ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｃｅｌｌ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ Ｖｏｌｕｍｅ ６２ Ｎｕｍｂｅｒ １｜Ｊａｎｕａｒｙ ２０２０、Ｃｙｎｔｈｉａ Ｊ．Ｋｏｚｉｏｌ－Ｗｈｉｔｅ，Ａｒｎａｂ Ｇｈｏｓｈ，Ｐｅｔｅｒ Ｓａｎｄｎｅｒ，Ｓｅｒｐｉｌ Ｅ．Ｅｒｚｕｒｕｍ，Ｄｅｎｎｉｓ Ｊ．Ｓｔｕｅｈｒ，ａｎｄ Ｒｅｙｎｏｌｄ Ａ．Ｐａｎｅｔｔｉｅｒｉ，Ｊｒ．：Ｓｏｌｕｂｌｅ Ｇｕａｎｙｌａｔｅ Ｃｙｃｌａｓｅ Ａｇｏｎｉｓｔｓ Ｉｎｄｕｃｅ Ｂｒｏｎｃｈｏｄｉｌａｔｉｏｎ ｉｎ Ｈｕｍａｎ Ｓｍａｌｌ Ａｉｒｗａｙｓ，Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ Ｖｏｌ ６２，Ｉｓｓ １，ｐｐ ４３－４８，Ｊａｎ ２０２０を参照されたい）。

【０１９６】

本発明による化合物の活性プロファイルによって、本発明による化合物、特に、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）は、特に、血管及び心肺障害、例え

ば、原発性及び二次性形態の肺高血圧症の治療及び／または予防に好適である。

【０１９７】

本発明は、障害、特に、心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療及び／または予防のための、本発明による化合物、特に、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の、使用をさらに提供する。

【０１９８】

本発明は、障害、特に、心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療及び／または予防のための医薬を調製するための、本発明による化合物、特に、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の使用をさらに提供する。

【０１９９】

本発明は、障害、特に、心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療及び／または予防における使用のための、本発明による化合物のうちの少なくとも１つ、特に、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）を含む、医薬をさらに提供する。

【０２００】

本発明は、障害、特に、心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療及び／または予防方法における、本発明による化合物、特に、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の、使用をさらに提供する。

【０２０１】

本発明は、障害、特に、心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療及び／または予防方法であって、方法が、その必要がある患者に、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、特に、比較例１１、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ

）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）を、乾燥粉末製剤の形態での吸入剤形、例えば、乾燥粉末吸入器において、２日以上、好ましくは、少なくとも連続２～７日の期間にわたって、好ましくは、少なくとも連続１４日の期間にわたって、特に、治療の開始後から疾患の全経過にわたって１日１回または２回投与することを含み、当該ｓＧＣ活性化剤が、その必要がある患者に吸入投与されたときに、２４時間の期間にわたる持続的有効性を有する、方法をさらに提供する。

【０２０２】

本発明は、心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療のための医薬の製造のための、式ＩのｓＧＣ活性化剤、特に、比較例１１である式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の吸入剤形の、使用であって、吸入剤形が、２日以上、好ましくは、少なくとも連続２～７日の期間にわたって、好ましくは、少なくとも連続１４日の期間にわたって、特に、治療の開始後から疾患の全経過にわたって１日１回または２回投与され、当該ｓＧＣ活性化剤が、その必要がある患者に吸入投与されたときに、２４時間の期間にわたる持続的有効性を有する、使用をさらに関する。

【０２０３】

本発明は、乾燥粉末吸入器（＝ＤＰＩ）と、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）を含む薬学的製剤と、を収容する、容器を含む、パッケージ化された薬学的組成物であって、当該容器が、当該乾燥粉末の使用についての説明書、例えば、１回の深い吸息後に対象が約２秒間にわたって息をこらえる必要があり、これにより、乾燥粉末薬物が、気流からより深部の肺領域の表面上に凝縮し、その意図された薬理学的作用部位の近くに沈着して、心肺障害、好ましくは、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）を治療することについての説明書をさらに収容する、パッケージ化された薬学的組成物にさらに関する。

【０２０４】

好ましい実施形態において、本発明は、乾燥粉末吸入器（＝ＤＰＩ）と、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）を含む薬学的製剤と、を収容する、容器を含む、パッケージ化された薬学的組成物であって、当該パッケージ化された薬学的組成物が、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）を含む乾燥粉末を収容する容器を含み、当該容器が、当該乾燥粉末を１日１回または２回の頻度で投与して、心肺障害、好ましくは、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）、さらに、肺障害を治療することについての説明書をさらに収容す

る、パッケージ化された薬学的組成物にさらに関する。

【０２０５】

本発明は、本発明による少なくとも１つの化合物を、通常、１つ以上の不活性無毒性の薬学的に好適な賦形剤と一緒に含有する医薬、及び上記の目的でのそれらの使用にさらに関する。

【０２０６】

本発明による化合物、特に、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）は、単独で使用されてもよく、または必要な場合、他の活性化合物との組み合わせで使用されてもよい。本発明は、本発明による化合物のうちの少なくとも１つ、特に、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）と、１つ以上のさらなる活性化合物と、を含有する、特に、上記の疾患の治療及び／または予防のための医薬にさらに関する。好適な組み合わせ活性化合物として、本発明者らは、例えば、好ましくは、

・有機ニトレート及びＮＯ供与体、例えば、ニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、モルシドミンまたはＳＩＮ－１、及び吸入ＮＯ、

・維持された血管応答性を有するＰＡＨ患者のために使用されるＣａチャネル遮断剤、

・環状グアノシン一リン酸（ｃＧＭＰ）及び／または環状アデノシン一リン酸（ｃＡＭＰ）の分解を阻害する化合物、例えば、ホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）１、２、３、４及び／または５の阻害剤、特に、ＰＤＥ　３阻害剤、例えば、エンシフェントリン、ＰＤＥ４阻害剤、例えば、ロフルミラスト、タニミラストまたはレバミラスト、及びＰＤＥ　５阻害剤、例えば、シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル、ウデナフィル、ダサンタフィル、アバナフィル、ミロデナフィルまたはロデナフィル、

・グアニル酸シクラーゼのＮＯ非依存性ヘム依存性刺激剤、特に、リオシグアト、ならびにＷＯ００／０６５６８、ＷＯ００／０６５６９、ＷＯ０２／４２３０１、ＷＯ０３／０９５４５１、ＷＯ２０１１／１４７８０９、ＷＯ２０１２／００４２５８、ＷＯ２０１２／０２８６４７、ＷＯ２０１２／０５９５４９及びＷＯ２０１４／０６８０９９に記載されている化合物、

・プロスタサイクリン類似体及びＩＰ受容体アゴニスト、例えば、好ましくは、イロプロスト、ベラプロスト、トレプロスチニル、エポプロステノールまたはＮＳ－３０４、

・エンドセリン受容体拮抗剤、例えば、好ましくは、ボセンタン、ダルセンタン、アンブリセンタンまたはシタクスセンタン、

・ヒト好中球エラスターゼ（ＨＮＥ）阻害剤、例えば、好ましくは、シベレスタットまたはＤＸ－８９０（レルトラン）、

・シグナル伝達カスケードを阻害する化合物、特に、チロシンキナーゼ阻害剤の群からのもの、例えば、好ましくは、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、セジラニブ、アキシチニブ、テラチニブ、イマチニブ、ブリバニブ、パゾパニブ、バタラニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、カネルチニブ、レスタウルチニブ、ペリチニブ、セマキサニブ、マシチニブまたはタンズチニブ、

・アクチビン、ＧＤＦを含むＴＧＦベータスーパーファミリー内の複数のタンパク質への高い選択性を有するリガンド捕捉として作用する化合物、及びＴＧＦベータスーパーファミリーシグナル伝達経路を遮断し、それによって、骨形成タンパク質受容体ＩＩ型（ＢＭＰＲ－ＩＩ）シグナル伝達のリバランシングを促進することができ、潜在的に、血管恒常性を回復させることができる能力を有すると考えられる他のもの、例えば、ソタテルセプト、

・Ｒｈｏキナーゼ阻害剤、例えば、好ましくは、ファスジル、Ｙ－２７６３２、ＳＬｘ－２１１９、ＢＦ－６６８５１、ＢＦ－６６８５２、ＢＦ－６６８５３、ＫＩ－２３０９５またはＢＡ－１０４９、
・抗閉塞剤、例えば、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）または気管支喘息の療法のために使用されるもの、例えば、好ましくは、吸入または全身投与ベータ受容体模倣物（例えば、サルブタモール、サルメテロール）または吸入投与抗ムスカリン作用物質（例えば、イプラトロピウム、チオトロピウム）、
・抗炎症及び／または免疫抑制剤、例えば、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、気管支喘息または肺線維症の療法のために使用されるもの、例えば、好ましくは、全身または吸入投与コルチコステロイド、フルティフォーム、ピルフェニドン、アセチルシステイン、アザチオプリンもしくはＢＩＢＦ－１１２０、ニンテダニブ、またはトレプロスチニル、
・肺障害の全身性及び／または吸入治療のために使用される活性化合物、例えば、嚢胞性線維症のためのもの（アルファ１アンチトリプシン、アズトレオナム、アイバカフトール、ルマカフトール、アタルレン、アミカシン、レボフロキサシン）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）のためのもの（チオトロピウム、ＬＡＢＡ／ＬＡＭＡ、ＬＡＳ４０４６４、ＰＴ００３、ＳＵＮ－１０１）、急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）及び急性肺傷害（ＡＬＩ）のためのもの（インターフェロンベーター１ａ、トラウマキン、ＰＥＧ－アドレノメデュリン、吸入ｓＧＣ調節剤、例えば、ＢＡＹ１２１１１６３）、閉塞性睡眠時無呼吸のためのもの（ＶＩ－０５２１、ＴＡＳＫチャネル遮断剤及びＡＤＲＡ２Ｃ拮抗剤）、気管支拡張症のためのもの（マンニトール、シプロフロキサシン）、閉塞性細気管支炎のためのもの（シクロスポリン、アズトレオナム）、
・抗血栓剤、例えば、好ましくは、血小板凝集阻害剤、抗凝血剤または線維素溶解促進性物質の群からのものを挙げることができる。

【０２０７】

抗血栓剤は、好ましくは、血小板凝集阻害剤、抗凝血剤または線維素溶解促進性物質の群からの化合物として理解される。

【０２０８】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、血小板凝集阻害剤、例えば、好ましくは、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジンまたはジピリダモールとの組み合わせで投与される。

【０２０９】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、トロンビン阻害剤、例えば、好ましくは、キシメラガトラン、メラガトラン、ダビガトラン、ビバリルジンまたはＣｌｅｘａｎｅとの組み合わせで投与される。

【０２１０】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、ＧＰＩＩｂ／ＩＩＩａ拮抗剤、例えば、好ましくは、チロフィバンまたはアブシキシマブとの組み合わせで投与される。

【０２１１】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、第Ｘａ因子阻害剤、例えば、好ましくは、リバーロキサバン、アピキサバン、フィデキサバン、ラザキサバン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、ＤＵ－１７６ｂ、ＰＭＤ－３１１２、ＹＭ－１５０、ＫＦＡ－１９８２、ＥＭＤ－５０３９８２、ＭＣＭ－１７、ＭＬＮ－１０２１、ＤＸ９０６５ａ、ＤＰＣ　９０６、ＪＴＶ　８０３、ＳＳＲ－１２６５１２またはＳＳＲ－１２８４２８との組み合わせで投与される。

【０２１２】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、ヘパリンまたは低分子量（ＬＭＷ）ヘパリン誘導体との組み合わせで投与される。

【０２１３】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、ビタミンＫ拮抗剤、例え

ば、好ましくは、クマリンとの組み合わせで投与される。
【０２１４】
肺血圧を低下させるための薬剤は、好ましくは、カルシウム拮抗剤、ＰＤＥ５阻害剤、ｓＧＣ刺激剤及び活性化剤、プロスタサイクリン類似体及びＩＰ受容体アゴニスト、ならびにエンドセリン受容体拮抗剤の群からの化合物として理解される。
【０２１５】
本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、カルシウム拮抗剤、例えば、好ましくは、ニフェジピン、アムロジピン、ベラパミルまたはジルチアゼムとの組み合わせで投与される。
【０２１６】
本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、エンドセリン受容体拮抗剤、例えば、好ましくは、ボセンタン、ダルセンタン、アセンタンまたはシタクスセンタンとの組み合わせで投与される。
【０２１７】
技術的目的
背景及び現状技術を考慮して、本発明の技術的目的は、心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療における使用のための好適な吸入医薬を得るために、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物ＩＩを、ラクトース担体との組み合わせで含む、好適な担体ベースの乾燥粉末製剤を提供することであった。
【０２１８】
心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療における使用のための好適な吸入医薬を開発するために、薬物物質及び薬物製品に関するある特定の技術的及び医学的必要性及び要件が満たされる必要がある。
【０２１９】
第一に、活性成分（薬物物質）は、好適な物理化学的、薬物動態学的及び薬力学的特性を有する必要がある。例えば、薬物物質は、吸入治療に好適である必要があり、心肺障害を治療するのに十分な有効性を有する必要がある。さらに、活性成分は、また、標準治療（ＳｏＣ、例えば、エンドセリン拮抗剤、例えば、ボセンタン、ＰＤＥ５阻害剤、例えば、シルデナフィル、ＩＰアゴニスト、例えば、Ｉｌｏｍｅｄｉｎ、カルシウムチャネル遮断剤及びｓＧＣ刺激剤、例えば、リオシグアト）に加えて、企図されるＰＨ形態における明確な有効性を有するべきである。追加的に、活性成分は、特に、（全身性作用と対照的に）その肺選択的作用、例えば、高い肺選択性、低～無ＶＱミスマッチ、その肺滞留時間及び／または肺内投与後のその作用持続時間に関するさらなる有利な特性を有するべきである。薬物物質は、慢性治療レジメン／使用に好適であるべきである。さらに、薬物物質は、改善された換気、例えば、気管支拡張効果、及び／または気道過敏症及び炎症への阻害効果を示すべきであり、したがって、特に、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓

塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療に好適であるべきである。

【０２２０】

式（Ｉ）の薬物物質である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびに式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）のその擬多形形態は、吸入投与されたときに、１２時間超～最大２４時間の期間にわたる持続的血管拡張及び気管支拡張有効性を有するべきであり、持続的血管拡張及び気管支拡張有効性は、例えば、肺血行動態の改善によって特徴付けられ、肺血行動態の改善は、より低い肺血管抵抗性（ＰＶＲ）、６分間歩行試験における改善された歩行距離、ＮＹＨＡ（Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ　Ｈｅａｌｔｈ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ）患者分類における移行、または改善された肺機能、例えば、より高いＦＥＶ１（ヒトが努力呼吸の最初の１秒間中に呼息することができる努力呼気肺活量）及び健常な肺における気管支拡張活性を示すパラメータであるより低い特異的気道抵抗性（ｓＲａｗ）をもたらす。

【０２２１】

さらに、活性成分（薬物物質）は、乾燥粉末薬学的製剤に好適であるように、かつ心肺障害の治療のための特定の最適化された吸入投薬レジメンにおいて投与されるように、定義された安定した結晶形態で提供される必要がある。

【０２２２】

追加的に、最終薬物製品（製剤）は、薬物物質を、患者への低～無有害作用を有して、標的器官、例えば、肺に十分な量で送達するために、好適な特性、例えば、十分な化学的安定性及び十分なエアロゾル性能を有する必要がある。活性成分をその化学構造に保ち、許容できない分解または立体化学的変換を回避するために、適切な物理化学的安定性が必要である。さらに重要なことには、活性成分の薬物動態的挙動に影響を与える生物医薬特性を変化させないように、物理的で形状的な形態を維持する必要がある。安定した適切なエアロゾル性能とは、平均送達用量及び送達用量の均一性の意味での再現可能な薬物送達、ならびに作用部位への最終剤形における可用な名目薬物用量の望ましい高い部分の再現可能な薬物送達を意味する。実用的には、カスケードインパクションによる空気力学的粒度分布などの適切な分析方法によって試験されると、微粒子化された有効成分の粒子の大部分は、送達されたものに対する微粒子用量（代替的に、微粒子の質量）及び微粒子画分％として回収されるべきである。用量及び／または名目用量を含む。

【０２２３】

本発明者らは、驚くべきことに、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）を発見した。エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸は、改善された化学プロセスにより、より大量かつ信頼できる方法で製造することができる。

【０２２４】

追加的に、本発明者らは、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸が、安定した結晶形態、例えば、（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸の式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩ、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉで存在することを見出した。

【０２２５】

さらに、本発明者らは、驚くべきことに、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸の結晶形態が、新規の選択的結晶化プロセスによって入手可能にされ得、好ましくは、一水和物形態Ｉ（Ｉ－Ｍ－Ｉ）が、メタノール及び水、またはメタノール、アセトン及び水からの結晶化によって選択的に得られ得ることを見出した。

【０２２６】

したがって、薬物物質５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝式Ｉの－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸は、吸入剤形、薬剤、及び吸入剤形、好ましくはＤＰＩに好適な形式で最初に利用可能になる。

【０２２７】

驚くべきことに、前臨床実験は、式ＩのｓＧＣ活性化剤である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）（Ｅ－１を参照されたい）について、ＰＡＨ動物モデルにおける改善された肺選択性及び延長した作用持続時間（吸入適用後の全身性血圧（＝ＢＰ）低減効果を有しない延長した選択的肺動脈圧（＝ＰＡＰ）低減）を明らかにした（実験部Ｅ－１を参照されたい）。さらに、作用持続時間の予測及びヒト用量の予測が調査されている。１００μｇ／ｋｇをミニブタモデルにおける有効用量として考慮して、３００～１３７０μｇの肺沈着用量が、異なる種間タンパク質結合の考慮に依存して、有効用量として推論される。

【０２２８】

最後に、活性成分の異なる擬多形形態の薬理学的効果が調査されている。比較例１１の結晶形態、例えば、セスキ水和物である実施例６ｅを含む全ての乾燥粉末製剤は、急性ＰＡＨのこのモデルにおいて、吸入適用後にＰＡＰを選択的かつ用量依存的に低減し、少なくとも４時間の長い作用持続時間を有した。明確な用量反応曲線が、増加する適用用量について観察された（Ｅ－１を参照されたい）。

【０２２９】

これらの知見は、心肺疾患、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療における使用のための２４０～４０００μｇ、好ましくは、４８０～２０００μｇの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含む１日１回または２回の吸入治療レジメンへの式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、及びその擬多形形態一水和物Ｉ（実施例４）または一水和物ＩＩ（実施例２）の適合性を支持する。

【０２３０】

本発明による式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸（比較例１１）、ならびに比較例３、４及び５は、ミニブタモデルにおける肺選択性及び作用持続時間を評価するために試験された（Ｅ－１）。３つの化合物は全て、好適な

肺選択性を示すが、比較例１１及び比較例４のみが十分な作用持続時間を示している。比較例１１は、２４０分の全観察間隔にわたる最大効果を有する選択的ＰＡＰ効果を示すが、比較例３は、吸入適用の３０分後にＰＡＰへのその最大効果を示し、これは、１２０分後に再び完全に解消された。比較例１１及び比較例４は、意識下の低酸素曝露イヌモデルにおける作用持続時間に関して評価された。このモデルにおいて、比較例４とは対照的に、比較例１１は、最大１７時間の一貫した長い効果持続時間（ＰＡＰ低減）を示した。したがって、比較例３、４及び５（ＷＯ１４／０１２９３４－Ａ１に実施例２、３７及び３９として開示されている）とは対照的に、本発明に対応する比較例１１は、１日１回～２回の治療レジメンに最も好適である。

【０２３１】

さらに、本発明者らは、ｓＧＣ活性化剤である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、特に、その一水和物Ｉの形態でのもの（実施例４）について、第１の臨床研究（実験部Ｅ－２．１を参照されたい）において、肺における薬物濃度の代替としてのｓＧＣ活性化の第２のメッセンジャー分子としての増加したｃＧＭＰレベル（標的会合を示す）及び乾燥粉末適用後の１２時間超～最大２４時間の期間にわたる健常なボランティアにおける有益な気管支拡張特性、例えば、肺における気管支拡張活性を示すパラメータである総特異的気道抵抗性（ｓＲａｗ）の減少を見出し、これは、長い肺滞留時間を臨床的に支持し、心肺疾患の治療における使用の成功への（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、特に、その一水和物Ｉの形態でのもの（実施例４）の適合性を支持した。最大４０００μｇの用量まで、全身性血圧への臨床的に有意な効果は、健常なボランティアにおいて観察されなかった。

【０２３２】

また、本発明者らは、最大４０００μｇ（４０００μｇを含む）の用量で、全身性血圧への臨床的に関連する効果を有することなく、肺高血圧症を有する患者における肺動脈圧及び肺血管抵抗性における選択的減少を見出した。この効果は、３時間の測定期間の終了まで応答が減少することなく持続した（３時間超の測定期間は技術的に実現不可能であった）。３時間の測定を超える（おそらく、乾燥粉末適用後の１２時間超～最大２４時間の期間にわたる）肺滞留時間は、この研究において測定された実施例４の長い血漿中半減期から結論され得る（実験部Ｅ－２．４を参照されたい）。

【０２３３】

追加的に、薬物物質（実施例４）の経口、静脈内及び吸入投与後の血漿中濃度の分析は、吸入投与後の活性成分の最も長い半減期を示した（Ｅ－２．３）。放出（肺）用量は、ヒトにおける１０００μｇの吸入後に７２０μｇであると決定されている。この調査からの結果は、肺用量を確認し、半減期が、肺における実施例４の十分な２４時間の薬物適用範囲のための１日１回の治療を可能にする吸入乾燥粉末投与に適切であることを確認する。

【０２３４】

結論として、全ての結果は、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態、例えば、（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）、特に、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉが、特に、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療に好適であり、肺における実施例４の十分な２４時間の薬物適用範囲のための１日１回の治療を可能にする吸入乾

燥粉末投与に適切であることを示す。

【０２３５】

また、これらの知見は、心肺疾患、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療における使用のための２４０～４０００μｇ、好ましくは、４８０～２０００μｇの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含む、２日以上、好ましくは、少なくとも連続２～７日の期間にわたる、好ましくは、少なくとも連続１４日の期間にわたる、特に、治療の開始後から疾患の全経過にわたる１日１回または２回の吸入治療レジメンへの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、特に、その一水和物Ｉの形態でのもの（実施例４）の適合性を支持する。

【０２３６】

追加的に、本発明者らは、（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、特に、その一水和物Ｉ（実施例４）の形態でのものが、有益な物理化学的特性、例えば、タンパク質結合及びＣＡＣＯ流動（実験部Ｅ－３．１（Ｃａｃｏ透過性）及びＥ－３．２（タンパンパク質結合）を参照されたい）を有し、これが、（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、特に、その一水和物Ｉ（実施例４）の形態でのものを、肺への乾燥粉末吸入による心肺疾患の局所治療に好適な化合物にすることを見出した。また、本発明者らのデータは、（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、特に、その一水和物Ｉ（実施例４）（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の形態でのものが、肺における選択的血管拡張を介するＰＡＰの有効な低減を示すのみでなく、シナシグアトと比較してより長く持続する気管支拡張特性も示したこと示し、これは、慢性肺疾患を有するＰＨ（３群ＰＨ）患者の１日１回もしくは２回の吸入治療において有益であり得るか、またはさらには、制限された肺機能を有する患者、例えば、喘息患者の治療における潜在性を有し得る。

【０２３７】

したがって、本発明による薬物物質、例えば、式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）は、以下の優れた主要な薬理学的特性を有する。

・（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸は、強力な選択的ｓＧＣ活性化剤であり、吸入後にＰＨの治療における新しい手法を提供する。

・（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸は、異なる疾患関連動物モデル（トロンボキサン及び低酸素曝露ラット、ブタ及びイヌ）における吸入適用

後に、上昇したＰＡＰを選択的に減少させ、長い作用持続時間を有し、これは、１日２回の適用を示唆した。
・ＶＱミスマッチの代替としての一側性換気ミニブタモデルにおいて、吸入適用後の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸は、全身適用血管拡張剤とは対照的に、酸素化への負の効果を有することなくＰＡＰを低下させた。
・ＰＡＨ標準治療（ＳｏＣ）（例えば、ボセンタン、シルデナフィル、Ｉｌｏｍｅｄｉｎ及びリオシグアト）に加えて、（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸は、ＰＡＨミニブタモデルにおける吸入適用後に、上昇したＰＡＰを選択的に減少させた。
・（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸の有効性は、酸化ストレスの実験条件（可溶性グアニリルシクラーゼの高度に選択的な不可逆的ヘム部位阻害剤である１Ｈ－［１，２，４］オキサジアゾロ［４，３－ａ］キノキサリン－１－オン［ＯＤＱ］、Ｌ－Ｎω－ニトロアルギニンメチルエステル［Ｌ－ＮＡＭＥ］治療）下で増強された。
・換気に関して、（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸は、気管支拡張効果（アセチルコリン［ＡＣｈ］ラットモデル）、ならびに気道過敏性及び炎症への阻害効果（慢性卵白アルブミン喘息マウスモデル）を示した。
・（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、特に、その一水和物Ｉの形態でのもの（実施例４）の血漿中濃度が、３つのタイプの投与（経口、静脈内、吸入）後に測定され、吸入適用後に、最も長い排出半減期を明らかにした。
・放出（肺）用量は、ヒトにおける１０００μｇの吸入後に７２０μｇであると決定されている。
・式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉの形態（実施例４）でのｓＧＣ活性化剤である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸でのヒトにおける第１の研究は、ｓＧＣの活性化及び長い肺滞留時間を、気管支拡張特性、ならびに肺動脈圧の選択的減少、ならびに４０００μｇ（４０００μｇを含む）の最高試験用量までの良好な局所及び全身性耐容性での肺血管抵抗性との組み合わせで示した。

【０２３８】

したがって、本発明による薬物物質、例えば、式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、ならびにその擬多形形態（Ｉ－Ｍ－Ｉ）及び（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）は、患者における優れた主要な薬理学的及び薬力学的特性を有し、主要な薬理学的及び薬力学的特性は、肺動脈圧（ｍＰＡＰ）及び肺血管抵抗性（ＰＶＲ）の低減、気管支拡張、例えば、ＦＥＶ１によって測定された場合の気管支拡張、低～無全身性有害作用を有する肺選択性（特に、全身性血行動態への有害作用、例えば、血圧または心拍数における臨床的に関連する変化）、ならびに関連する飽和度低下を回避するためのＶＱミスマッチの低～無増加、さらに、肺内投与後の十分な肺滞留時間及び／または十分な作用

持続時間を含む。

【０２３９】

驚くべきことに、（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、特に、一水和物Ｉの局所投与、特に、吸入適用は、心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の制御に成功する潜在性を有することが見出された。肺内の活性成分濃度は、最適な治療にとって医学的な観点から望ましいレベルで長期間維持され得る。疾患の部位におけるより高い長く持続する活性成分レベルに加えて、活性成分の比較的低い全身性濃度を同時に達成することが可能であり、これにより、薬物療法の副作用が回避され得、例えば、臨床的に関連する全身性血圧減少がない。

【０２４０】

驚くべきことに、薬物物質は、単一の、結晶性の、化学的に安定した形態、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉで提供され得る。この形態もまた、微粒子化条件下で安定している。

【０２４１】

驚くべきことに、本発明による薬学的乾燥粉末製剤は、優れたエアロゾル性能（例えば、高い微細粒子用量、高い微細粒子分率及び名目用量に対する高い送達用量）及び十分な化学的安定性を特徴とする。さらに、本発明による薬学的乾燥粉末製剤は、新規のプロセス（例えば、ブレンド均一性）によって技術的に確実な様式で作製され得る。

【０２４２】

驚くべきことに、塩または溶媒和物または水和物のうちの１つの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉを、粗ラクトース及び微細ラクトースの混合物としてのラクトース一水和物を含むラクトース担体との組み合わせで含む薬学的乾燥粉末製剤は、心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の吸入治療に好適である。

【０２４３】

先行技術に鑑みて、これらの知見は、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸の優れた主要な薬理学的及び薬力学的特性として予見可能でなく、特に、同様の５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、例えば、比較例３、４及び５と比較してそのより長い作用持続時間は、公知でなく予見可能でなかった。

【０２４４】

また、これらの知見は、擬多形形態として予見可能でなく、特に、安定した結晶水和物は公知でなかった。

【０２４５】

驚くべきことに、一水和物形態Ｉ（Ｉ－Ｍ－Ｉ）（実施例４）は、微粒子化及び安定性研究後に、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェ

ニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸の安定した擬多形形態として特定された。

【０２４６】

さらに、修飾Ｉ（Ｉ－Ｍ－Ｉ）が、メタノール、アセトン水から選択的に結晶化によって利用可能であったことは驚くべきことであった。

【０２４７】

さらに、式（Ｉ）の酸を含む吸入固体担体製剤、及びその結晶形態、例えば、一水和物形態Ｉ（Ｉ－Ｍ－Ｉ）または一水和物形態ＩＩ（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）のうちのいずれもが既知でなかった。

【０２４８】

したがって、本発明の技術的目的は、心肺障害の治療のための新規の好適な薬学的乾燥粉末製剤であって、薬学的乾燥粉末製剤が、塩または溶媒和物または水和物のうちの１つの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉを含み、優れたエアロゾル性能（例えば、微細粒子用量、微細粒子分率及び名目用量に対する送達用量の高い結果）及び十分な化学的安定性を有し、これらの属性が、塩または溶媒和物または水和物のうちの１つの形態での微粒子化された式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉを、粗粒子部分及び微細粒子部分からなる粒子ラクトース担体とブレンドすることによって達成される、薬学的乾燥粉末製剤を提供することであった。

【０２４９】

驚くべきことに、本発明者らは、塩または溶媒和物または水和物のうちの１つの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉを含む新規の好適な薬学的乾燥粉末製剤が、活性成分を担体と組み合わせることであって、担体が、ラクトース担体であり、ラクトース担体が、粗ラクトース及び微細ラクトースの混合物としてのラクトース一水和物を含む、組み合わせることによって製造され得ることを見出した。

【０２５０】

本発明による薬学的乾燥粉末製剤を得るために、（ａ）薬物物質及びラクトース担体間の特定の比を調整すること、ならびに（ｂ）粗ラクトース及び微細ラクトースの混合物としてのラクトース一水和物を含む操作及びカスタマイズされたラクトース担体を使用すること、ならびに（ｃ）特定の粒子サイズ、特に、以下の仕様を有する薬物物質及び粗ラクトース及び微細ラクトースを使用することが重要である。

（Ａ）６μｍ以下のＸ９０及び／または１．０～３．０μｍのＸ５０である粒子サイズを有する式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－

４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉ、
（Ｂ）少なくとも１１５μｍ以上もしくは少なくとも１２０μｍ以上もしくは少なくとも２００μｍ以上のＸ９０である粒子サイズを有する粗ラクトース、及び／または少なくとも５０μｍ以上もしくは少なくとも７５μｍ以上もしくは少なくとも１２５μｍ以上のＸ５０である粒子サイズを有する粗ラクトース、
（Ｃ）３０μｍ未満もしくは１０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有する微細ラクトース、及び／または５μｍ以下もしくは１０μｍ未満のＸ５０である粒子サイズを有する微細ラクトース、
ならびに製剤／乾燥粉末ブレンドの粗ラクトース含有量が、９４．２５％～７５％であり、また、９８．２５％～７５％であること。

【０２５１】

薬物物質と、特定の比のラクトース担体構成要素、すなわち、粗ラクトース及び微細ラクトースとの特定の組み合わせ、特定の粒子サイズを有する全ての構成要素、ならびにさらに、製剤／乾燥粉末ブレンドの定義された粗ラクトース含有量は、基礎となる薬学的乾燥粉末製剤が、優れたエアロゾル性能（例えば、高い微細粒子用量、高い微細粒子分率及び名目用量に対する高い送達用量の結果）を示し、ある特定の期間にわたって十分に化学的に安定しているという技術的効果を引き起こす。

【０２５２】

優れたエアロゾル性能は、薬物粒子が、一時的に担体粒子に結合するが、その後、吸入中に、吸入されたエアロゾル流においてそれらから遊離される必要があり、それによって、深部肺領域に到達することができるという効果からもたらされる。ラクトース担体粒子上への微粒子化された薬物粒子の強い結合は、特に、化合物、例えば、Ｉ－Ｍ－Ｉで発生し得、Ｉ－Ｍ－Ｉについて、多数のタイプの表面（例えば、分析ガラス器具及び医薬品製造機器の表面、硬カプセル及び乾燥粉末吸入デバイスの表面）への強い接着特性を有することが観察されている。ラクトース微細粒子は、ラクトース担体粒子上の活性部位を占有することができ、それによって、接着性混合物中の強く結合した薬物粒子の比を低減し、吸入の条件下で遊離される部分（微細粒子用量／微細粒子分率）を増加させる。本発明による担体ベースの乾燥粉末製剤の優れたエアロゾル性能は、深部肺送達のために設計されている微粒子化された活性成分粒子の最適な一時的結合からの結果であり、一時的結合は、乾燥粉末吸入デバイスにおける気流のエネルギーによって克服され得、薬物粒子が、担体から分離され脱凝集することができる。

【０２５３】

この結果、微粒子化された活性成分粒子の最適な一時結合は、以下の技術的パラメータ、
ラクトース担体構成要素、すなわち、粗ラクトース及び微細ラクトースの特定の比、
全ての構成要素についての特定の粒子サイズの選択、
ならびに製剤／乾燥粉末ブレンドの定義された粗ラクトース含有量を最適化及びカスタマイズすることによって達成されている。

【０２５４】

これらのパラメータは、優れたエアロゾル性能を有する本発明による担体ベースの乾燥粉末製剤を得るために重要である。

【０２５５】

本発明による心肺障害の治療のための改善された吸入投薬レジメンを提供するために、特定の投薬量の定義された吸入可能形式での特定の薬物物質を提供することが重要であり、名目投薬量は、企図される心肺疾患を治療するのに十分である。

【０２５６】

十分なヒト用量を決定するために、ＰＡＨのための最も予測可能な動物モデルを選択し、最小有効用量を決定し、第１の臨床研究において評価される投薬範囲（最小有効用量、有効用量及び最大耐容用量）を定義する必要があった。

【０２５７】
したがって、活性成分は、その必要がある患者に、２４０～４０００μｇ、好ましくは、４８０～２０００μｇを含む吸入剤形で、少なくとも２日以上の期間にわたって、好ましくは、少なくとも連続５～７日間、１日１回または２回投与されるべきである。
【０２５８】
したがって、本発明による薬学的乾燥粉末製剤は、心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療における使用に好適な医薬である。
【０２５９】
ヒト用量推定
本発明による製剤は、フィルター収集チューブ方法によって決定される送達用量（ＤＤ）及びカスケードインパクションによって決定される微細粒子用量（ＦＰＤ）に関して特徴付けられ得る。送達用量及び微細粒子用量を決定するための分析方法は、概して、これらが、吸入可能剤形、例えば、乾燥粉末吸入製剤のために調和しており、例えば、臨床使用のためのＤＰＩ製品の放出についての品質管理のための規則を構成するように薬局法に記載されている。
【０２６０】
異なる名目用量を有する異なる製剤は、異なる送達用量をもたらし、より重要なことに、ある特定の微細粒子用量をもたらし、微細粒子用量は、有効用量を、これが深部肺内に作用部位に送達されていることとして特徴付けることが発見されている。理論的には、送達用量、ならびに微細粒子用量及び分率は、充填粉末用量と相関して線形関係を有するが、いくつかの相互作用因子に起因して、これは、確実に予測可能でなく、実用的に異なり得、関連する研究を必要とする。送達用量が、名目用量に可能な限り近いことが望ましい。実用において、残渣が、常に、吸入カプセルの表面上及び使用される乾燥粉末吸入器のエアロゾル経路上にいくらかの程度残るため、送達用量は、名目用量と１００％一致しない。当然のことながら、この特性は、活性成分の物理化学的特性及び粉末ブレンドからのその遊離挙動に高度に依存している。類似して、微細粒子用量及び微細粒子分率は、可用な薬物量を可能な限り良好に活用するために、かつ、（例えば、より大きい薬物粒子の口腔衝撃を介する嚥下によって）活性成分の損失を低減するためにまたは深部肺以外の区画に送達される部分を減少させるために、充填名目活性成分含有量に関して可能な限り高いことが望まれる。
【０２６１】
吸入可能製剤の性質に起因して、例えば、経口固体製剤とは対照的に、名目含有量の全ては、肺内に送達されない。いくつかの分率が、定義され得、インビトロでの特定の分析方法によって特徴付けられ、吸入中に患者に送達される用量分率（送達用量または放出用量）、ならびに深部気道及び肺胞に到達すると予想される微細粒子の分率、例えば、５μｍまたは４．５μｍ未満（μｍでのサイズカットオフは、ＦＰＤの定義に依存している）の微細粒子の分率（微細粒子用量）の推定を支持する。概要について、以下の表１を参照されたい。
【０２６２】

【表１】

表１：吸入薬物製品の投薬量に関する用語の定義

用語	略称	定義	同義語または同等の用語
名目用量	ND	カプセル(臨床研究)またはネブライザー(薬理学的動物実験)内に充填されたAPIの総用量。	カプセル用量、カプセル強度、カプセル上に標識される薬物物質の量。
放出用量	ED	定義された実験試験条件下でデバイス内にマウスピースにおいて実際に残る用量。	送達用量に対応する
送達用量	DD	1用量当たりベースでの、動物によって(鼻/口の先端から肺胞まで)吸入されると推定もしくは計算される用量、またはヒトに可用であるデバイス外の薬物物質の量。	放出用量に対応する
肺沈着用量	LDD / LD	それぞれの動物またはヒトの肺(気管気管支及び肺沈着)に到達すると考えられる用量。	FPD(インビトロで測定されたもの)は、ヒトにおける肺沈着用量に対応していると考えられる。
微細粒子用量	FPD	インビトロカスケードインパクション分析によって決定される空気力学的粒子サイズ分布(ASPD)関数から計算されるパラメータである、4.5~5μmよりも微細な粒子内に含有された、吸入器の1作動または1用量送達当たりの活性薬学的成分(API)の質量(例えば、欧州薬局方に従うもの)。	DPIについて、FPDは、基本的に、ヒト肺沈着用量と同等であると想定される。
微細粒子分率	FPF	ED/DDまたは名目用量に関連するFPDによる微細粒子質量の(%での)分率	

【０２６３】

薬物動態学的／薬力学的（ＰＫ／ＰＤ）関係の評価

麻酔されたトロンボキサンＡ２曝露ＰＡＨミニブタモデル（実験部Ｅ－１を参照されたい）は、ヒト最小有効及び有効用量（ＭＥＤ、ＥＤ）の予測のための最も関連する感受性モデルであると考えられる。有効ＬＤを決定するために、実験は、吸収フィルターが、沈着肺用量を決定するためにチューブの端部において取り付けられているという差異を有して繰り返された。比較例１１の噴霧は、名目適用用量の５％の平均噴霧効率をもたらし、これは、約０．１５μｇ／ｋｇ（３μｇ／ｋｇのＮＤ）、０．５μｇ／ｋｇ（１０μｇ／ｋｇのＮＤ）、１．５μｇ／ｋｇ（３０μｇ／ｋｇのＮＤ）及び５μｇ／ｋｇ（１００μｇ／ｋｇのＮＤ）のＬＤをもたらした。３μｇ／ｋｇの最小有効ＮＤ（ＰＡＰにおいて５％の低減）を想定して、最小有効沈着ＬＤは、０．１５μｇ／ｋｇとして考えられる（図１を参照されたい）。

【０２６４】

ミニブタモデルの３、１０、３０及び１００μｇ／ｋｇの名目用量に、５％のフィルタ

ー沈着係数を掛けて、ミニブタにおける０．１５、０．５、１．５及び５μｇ／ｋｇの肺沈着用量をもたらした。これらの値に、６０ｋｇを掛けて、ヒトにおける肺用量を達成した。したがって、６０ｋｇのヒトについてのＰＡＰ低減を反映するＦＰＤは、９、３０、９０及び３００μｇであると計算される。

【０２６５】

したがって、ミニブタからの直接的規模拡大を介して、６０ｋｇの体重に基づくヒトについての予測ＭＥＤ（５％のＰＡＰ低減）は、気道内のタンパク質結合を考慮することなく、９μｇのＬＤＤであると計算される。肺における可能性がある活性濃度である非結合濃度の代替として、本発明者らは、ミニブタ及びヒトの血漿中非結合型分率におけるそれぞれの差を考慮した。この考慮は、想定されるＰＡＰにおける５％の低減について、４１μｇのＬＤＤの６０ｋｇの参加者についての最小有効肺用量（ＬＤ）をもたらす。結果として、予測最小ヒト有効用量は、６０ｋｇの体重に基づいて、９μｇのＬＤＤ～４１μｇのＬＤＤの範囲である（図２を参照されたい）。

【０２６６】

【表２】

表２：タンパク質結合における種間差の考慮を有する及びそれを有しない有効肺用量

ミニブタにおける相対肺沈着用量 [μg/kg]	60kg のヒトの総肺沈着量 [μg]	
	タンパク質結合における種間差が考慮されていない a	タンパク質結合における種間差が考慮されている b
0.15μg/kg (3μg/kg 名目用量)	9	41
0.50μg/kg (10μg/kg 名目用量)	30	137
1.5μg/kg (30μg/kg 名目用量)	90	410
5.0μg/kg (100μg/kg 名目用量)	300	1370

a 計算(ミニブタにおける相対肺沈着用量×60kg)

b 計算(ミニブタにおける相対肺沈着用量×60kg×4.55(ミニブタ非結合型分率(0.348%の血漿中 fu)/ヒト(0.0764%の血漿中 fu)の比)

【０２６７】

この変換はまた、表２に列挙されるミニブタにおける相対肺沈着用量に基づいて、有効用量（最大４時間の完全観察期間までのより長い期間にわたる５超～最大３５パーセントの有効ＰＡＰ低減）について行われた。

【０２６８】

したがって、ミニブタデータに基づくヒトにおける有効肺沈着用量は、９μｇ～１３７０μｇの範囲と予想された。

【０２６９】

１００μｇ／ｋｇを全身性副作用（ＢＰ低減）を有しないミニブタモデルにおける最高

有効用量として考慮して、１３７０μｇの対応する最大有効ヒトＬＤＤで、９～１３７０μｇの肺沈着用量が、異なる種間タンパク質結合に依存して、有効用量として推論される（表２を参照されたい）。ＤＰＩ製品について、微細粒子用量（ＦＰＤ）は、基本的に、ヒト肺沈着用量と同等であると想定される。

【０２７０】

広範囲の肺沈着用量の必要性に対処し、それらを製造される乾燥粉末吸入カプセルの微細粒子用量（ＦＰＤ目標）についての技術的仕様に変換するために、いくつかの計算及び近似が行われた。概して、粉末ブレンド担体製剤に基づく吸入可能製品は、名目用量の２０％超の微細粒子分率が達成される場合、優れた性能を有すると考えられる。さらに、送達用量に関連するより高いＦＰＦ（％）が、高性能吸入製品のために所望される。ＦＰＦ（％）は、３０％以上を目標とした。技術的及び実用的な考慮事項（粉末ブレンド中の活性濃度及びブレンドのカプセル充填質量）を考慮して、その後、ＦＰＤ目標は、最終乾燥粉末吸入カプセルについての定義された名目用量を確立するために使用された。ＦＰＤ及びＤＤ目標、ならびに対応する名目用量は、以下の２つの表３及び４に概説される。

【０２７１】

【表３】

表３：名目用量目標、ならびに微細粒子用量及び%分率（ｄｓ）についての目標

カプセル名目用量[μg]	平均 FPF (FPD 名目%)	平均 FPF (DD の FPD%)	4.5μm 未満の平均 FPD(目標 a)[μg]	4.5μm 未満の最小 FPD(目標 b の 65%) [μg]
60	≧20%	≧30%	12	8
75	≧20%	≧30%	15	10
120	≧20%	≧30%	24	16
480	≧20%	≧30%	96	62
500	≧20%	≧30%	100	65
1000	≧20%	≧30%	200	130
2000	≧20%	≧30%	400	260
3000	≧20%	≧30%	600	390
6000	≧20%	≧30%	1200	780
9000	≧20%	≧30%	1800	1170

ａ）名目目標のＦＰＦ%から計算された目標値

ｂ）最小目標は、製造及び分析決定における予想される可変性に起因して確立された。

【０２７２】

送達及び名目用量間の関係について、これは、異なる特性を有する異なる活性成分及びそれらの製造された薬学的製剤の非常に異なる性質に起因して定義可能でないため、一般的な結合（例えば、公定の）要件はない。むしろ、送達用量の均一性は、用量対用量の一貫性を保証するように薬局法によって定義されている。目標送達用量は、標準化された条件下の定義された乾燥粉末吸入デバイスでの定義された剤形の複数の決定からもたらされる経験的パラメータである。予想平均送達用量は、目標ＤＤの８５～１１５％以内であるべきである。最小送達用量要件は、平均送達用量範囲の８５％の下限を占める。目標送達

用量百分率（名目の５０％以上～６５％以上）は、全ての名目用量について定義され、これは、線形でなく、特に、より低い名目充填用量で、例えば、カプセル及びデバイス表面上への比較的より高い含有量の活性成分接着を考慮する必要がある。

【０２７３】

【表４】

表４：名目用量、ＤＤ目標及び関連する最小送達用量

カプセル名目用量[μg]	平均 DD (名目%)	平均 DD (目標 A)[μg]	最小 DD(目標の 85%)[μg]
60	≧50%	30	26
75	≧50%	38	32
120	≧60%	72	61
480	≧60%	288	245
500	≧60%	300	255
1000	≧65%	650	553
2000	≧65%	1300	1105
3000	≧65%	1950	1658
6000	≧65%	3900	3315
9000	≧65%	5850	4973

【０２７４】

したがって、本発明による薬学的乾燥粉末製剤は、心肺障害、例えば、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）の治療に好適な医薬である。

【０２７５】

発明の詳細な説明

吸入のための製剤

活性成分

乾燥粉末吸入のための本発明による固体調製物は、約２０％以下の量の活性成分（すなわち、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸または式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、特に好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル

）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸）を、活性化合物のための好適な吸入グレードの担体のマトリックス内に含有する。通常、活性成分の量は、０．５％～２０％、好ましくは、０．７５％～１０％である。マトリックス中の活性成分の量は、通常、使用準備済の調製物に基づいて、少なくとも０．７５重量％または少なくとも３重量％または少なくとも５重量％または少なくとも１０重量％である。３％、１０％または２０％の含有量の活性成分を有する粉末ブレンドが非常に好ましい。

【０２７６】

乾燥粉末吸入のための本発明による固体調製物は、活性成分（すなわち、式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸または式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、特に好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸）を、吸入適用に好適なある特定の粒子サイズで含有する。

【０２７７】

本発明による活性成分である（（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸または式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、特に好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸）についての粒子サイズ分布は、以下の表に定義される。

【０２７８】

【表５】

表５：活性成分、例えば、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の化合物の粒子サイズ分布

粒度上限 X90	最大 6μm
粒度平均 X50	1～3μm
粒度下限 X10	最大 1μm

【０２７９】
吸入薬物製品について、深部肺区画への送達を確実にするために、５μｍ未満の定義された粒子サイズを有する均質な薬物物質を保証することが重要である。この技術的要件は、薬物物質粒子の微粒子化によって達成され得る（実験部Ｂ、実施例８を参照されたい）。
【０２８０】
この要件を達成するための活性成分の粒子サイズ分布についての適切な仕様を、表５に指定されるように設定した。
【０２８１】
したがって、標的部位、特に、深部気道及び肺胞における活性の好適な送達を確実にするために、本発明者らは、式Ｉの活性成分である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態でのまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態でのものを、最大６μｍのＸ９０及び／または１～３μｍのＸ５０及び／または最大１μｍのＸ１０である粒子サイズで提供することが重要であることを見出した。
【０２８２】
ラクトース担体
乾燥粉末吸入のための本発明による固体調製物は、概して、活性化合物のための約９９．２５％以下の量の好適な担体を含有する。通常、吸入グレードの担体の量は、９９．２５％～８０％、好ましくは、９９．２５％～９０％である。固体調製物中の担体の量は、通常、乾燥粉末ブレンドに基づいて、少なくとも９９．２５重量％または少なくとも９７重量％または少なくとも９５重量％または少なくとも９０重量％である。
【０２８３】
吸入グレードの担体の異なる材料が、主に可用である。
【０２８４】
本発明者らは、本発明による吸入のための製剤の優れたエアロゾル性能が、ラクトースを担体材料として選択することによって達成されることを見出した。
【０２８５】
吸入のためのラクトースは、異なる粒子サイズ範囲及び異なる特徴において入手可能である。
【０２８６】
活性成分と比較してより高い粒子サイズを中心とした粒子サイズ分布を有する粗ラクトース担体単独は、粗担体粒子の活性部位への微細薬物粒子の比較的強い結合に起因して、乏しいエアロゾル性能をもたらし得ると予想される（Ｐａｏｌｏ Ｃｏｌｏｍｂｏ，Ｄａｎｉｅｌａ Ｔｒａｉｎｉ ａｎｄ Ｆｒａｎｃｅｓｃａ Ｂｕｔｔｉｎｉ“Ｉｎｈａｌａ

ｔｉｏｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ－Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ”（Ｗｉｌｅｙ－Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ ２０１３によって出版）。高度なエアロゾル性能は、増加した微細粒子用量及び分率、ならびに名目用量に関して増加した送達用量によって特徴付けられる。これは、担体への薬物の接着と、粉末がエアロゾル化された際の担体からの薬物の後続の分離との間の平衡によって予想され、後続の分離は、しばしば、粉末または薬物分散としても記載される。また、エアロゾル性能挙動は、微細担体粒子の添加で改善されるか、または固有の微細ラクトース部分を含有するラクトース材料の使用によって改善すると予想され得るが、程度は予測可能でない（ｄｅ Ｂｏｅｒ ｅｔ ａｌ ２０１２，Ｇｒａｓｍｅｊｉｅｒ ｅｔ ａｌ ２０１５）。担体からの薬物分散及び遊離の改善を表すものとして、カスケードインパクタによる測定は、微細粒子用量（代替的に、微細粒子質量）及び微細粒子分率（単一投薬量単位の送達用量または名目用量に関する、定義された粒子サイズ上限、例えば、５μｍまたは４．５μｍを有する薬物質量の百分率分率）のための選択される確立された方法である。これらの方法はまた、現在の薬局法（例えば、欧州薬局法（Ｐｈａｒｍ Ｅｕｒ．）または米国薬局法（ＵＳＰ））における吸入製品のための必須の品質管理方法として確立されたものである。

【０２８７】

しかしながら、微細ラクトースの添加の潜在的な効果及びその程度は、微細ラクトース効果に重なる、乾燥粉末接着性混合物内の他の主な効果があり得るため、予測可能でない。非常に重要なことに、微粒子化された薬物自体の特性は、特定の薬物分子の粒子の二成分または三成分混合物の接着及び凝集特性（例えば、凝集性：接着性バランス（ＣＡＢ）または表面エネルギー）への影響を有し得、これは、予測をさらにより困難にする。

【０２８８】

本発明者らは、本発明による吸入のための製剤の優れたエアロゾル性能が、微細ラクトース及び粗ラクトースを、特定の粒子サイズを有する担体材料として選択することによって達成されることを見出した。

【０２８９】

本発明による粗ラクトース材料は、低い微細粒子含有量を有するふるい分けまたは粉砕された結晶αラクトース一水和物である（例えば、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）１００またはＬａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）２０６として市販されている）。

【０２９０】

同様の粒子サイズ分布を有する本発明による粗ラクトースはまた、他のブランド、例えば、Ｍｅｇｇｌｅ Ｉｎｈａｌａｃ（登録商標）１２０またはＤＦＥ Ｒｅｓｐｉｔｏｓｅ（登録商標）ＳＶ０１０から選択され得る。

【０２９１】

主要粗担体を選択するために、活性成分のＸ９０と比較して少なくとも１０倍より大きいＸ９０である粒子サイズ及び低い固有微細含有量を有するラクトース品質が、担体の大部分の一貫した品質を可能にするために選択された。

【０２９２】

微細ラクトースは、エアロゾル性能を改善するために選択された。本発明者らは、活性成分と同様の粒子サイズが、粗い担体粒子への活性成分粒子の一時的結合を制御するのに好適であり得ると想定したが、また、他の微細ラクトース粒子サイズ仕様が潜在的に好適であった。したがって、１０μｍ未満のＸ９０、または３０μｍ未満のＸ９０、または５μｍ以下もしくは１．０～３．０μｍのＸ５０である粒子サイズを有する微細ラクトース製品の選択は、ラクトース担体を構成するのに適切であると考えられた。

【０２９３】

本発明による微細ラクトース材料は、１０μｍ以下のＸ９０（例えば、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）３００として市販されている）、または３０μｍ未満のＸ９０、または５μｍ以下もしくは１．０～３．０μｍのＸ５０（例えば、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）２３０として市販されている）の低い粒子サイズを有する粉砕または微粒子化された結晶αラクトース一水和物（「微細ラクトース」）である。また、同様の特性及び粒子サ

イズを有する粉砕または微粒子化された微細ラクトースは、例えば、Ｍｅｇｇｌｅ Ｉｎｈａｌａｃ（登録商標）５００から選択され得る。材料及び粉末混合物の粒子サイズ分布は、通常、レーザー回折分光法、顕微鏡技法、または従来のふるい分析及び分類原因論によって測定される［Ｂ．Ｙ．Ｓｈｅｋｕｎｏｖ，Ｐ．Ｃｈａｔｔｏｐａｄｈｙａｙ，Ｈ．Ｈ．Ｙ．Ｔｏｎｇ ａｎｄ Ａ．Ｈ．Ｌ．Ｃｈｏｗ，Ｐａｒｔｉｃｌｅ ｓｉｚｅ ａｎａｌｙｓｉｓ ｉｎ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，Ｐｈａｒｍ．Ｒｅｓ．２００７，２４（２），Ｓ２０３－Ｓ２２７］（Ｄ．４も参照されたい）。

【０２９４】

本発明による吸入品質のための市販のラクトース（例えば、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）１００、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）３００）についての粒子サイズ分布は、以下の表６に要約される。

【０２９５】

【表６】

表６：本発明による吸入のためのラクトースについての粒子サイズ分布（仕様）

	粗ラクトース	微細ラクトース
商品名	Lactohale(登録商標)100	Lactohale(登録商標)300
粒度上限 X90	200~250μm	≦10μm
粒度平均 X50	125~145μm	≦5μm
粒度下限 X10	45~65μm	定義されていない
商品名	Lactohale(登録商標)200	
粒度上限 X90	120~160μm	
粒度平均 X50	50~100μm	
粒度下限 X10	5~15μm	
商品名	Lactohale(登録商標)206	Lactohale(登録商標)230
粒度上限 X90	115~170μm	≦30μm
粒度平均 X50	75~95μm	≦10μm
粒度下限 X10	20~50μm	1.0~3.0μm

【０２９６】

乾燥粉末吸入のための本発明による固体調製物は、粗ラクトース（例えば、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）１００）及び微細ラクトース（例えば、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）３００）の混合物を含有する。

【０２９７】

本発明者らは、粗ラクトース粒子サイズが、本発明による担体ベースの製剤のエアロゾル性能またはブレンド均一性を損なうことなく、ある特定の範囲にわたって変動することができることを見出した。

【０２９８】

本発明によれば、粗ラクトースは、２００～２５０μｍまたは１２０～１６０μｍまたは１１５～１７０μｍまたは１１５～２５０μｍのＸ９０である粒子サイズを有する。さらに、本発明によれば、粗ラクトースは、２５０μｍ以下または１７０μｍ以下または１６０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有する。さらに、本発明によれば、粗ラクトースは、少なくとも１１５μｍ以上または少なくとも１２０μｍ以上または少なくとも２００μｍ以上のＸ９０である粒子サイズを有する。

【０２９９】

本発明によれば、粗ラクトースは、１２５～１４５μｍまたは５０～１００μｍまたは

７５～９５μｍまたは５０～１４５μｍのＸ５０である粒子サイズを有する。さらに、本発明によれば、粗ラクトースは、１４５μｍ以下または１００μｍ以下または９５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有する。さらに、本発明によれば、粗ラクトースは、少なくとも５０μｍ以上もしくは少なくとも７５μｍ以上もしくは少なくとも１２５μｍ以上のＸ５０、及び／または４５～６５μｍもしくは５～１５μｍもしくは２０～５０μｍのＸ１０である粒子サイズを有する。

【０３００】

本発明によれば、微細ラクトースは、１０μｍ以下または３０μｍ未満のＸ９０、５μｍ以下または１．０～３．０μｍのＸ５０である粒子サイズを有する。固有含有量の微細粒子を有するＬａｃｔｏｈａｌｅ２００（登録商標）を使用することによって、いずれものさらなる微細ラクトース粒子をラクトース担体に添加する必要はない。したがって、本担体ベースの製剤は、固有微細ラクトース含有量を有するＬａｃｔｏｈａｌｅ　２００（登録商標）または同様のラクトース製品で製剤化され得る。

【０３０１】

本発明によれば、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ　１００（登録商標）及びＬａｃｔｏｈａｌｅ　３００（登録商標）が好ましい。

【０３０２】

さらに、本発明者らは、本発明による吸入のための製剤の優れたエアロゾル性能が、乾燥粉末ブレンド中の微細ラクトースの特定の含有量及び粗ラクトースの特定の含有量を調整することによって達成されることを見出した。

【０３０３】

本発明者らは、ラクトース担体の微細ラクトース含有量を、重要な決定的なパラメータとして特定した。優れたエアロゾル性能を特徴とする本発明による吸入のための製剤を得るために、微細ラクトースの含有量は、ある特定の範囲内で選択されるべきである。例えば、粉末ブレンド／ラクトース担体中の微細ラクトースのより高い含有量、例えば、２０％以上の含有量が、ブレンド均一性への負の影響を有するが見出された（例えば、比較例２０を参照されたい）。本発明による粉末ブレンド及び製剤は、１％～１０％、また、５％～１０％の範囲内の様々な含有量の微細ラクトースを有することができ、微細ラクトース含有量はまた、エアロゾル性能を損なうことなく、吸入のためのラクトースの固有部分、すなわち、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ　２０００（登録商標）の場合、５～１５μｍのＸ１０として計算される部分であり得る（実施形態３４を参照されたい）ことが示された。

【０３０４】

本発明によれば、粉末ブレンド中の微細ラクトースの含有量は、１％～１０％、好ましくは、５％～１０％、好ましくは、２．５％～７．５％、好ましくは、５％～７．５％、より好ましくは、５％である。

【０３０５】

しかしながら、本発明者らは、微細粒子含有量が、エアロゾル性能を損なうことなく、最大１５％に調整され得ることを見出した。したがって、この範囲はまた、本発明によって網羅されることが意図されている。

【０３０６】

本発明者らは、粉末ブレンドの粗ラクトース含有量もまた重要なパラメータとして特定した。優れたエアロゾル性能を特徴とする本発明による吸入のための製剤を得るために、粗ラクトースの含有量は、ある特定の範囲内で選択されるべきである。

【０３０７】

本発明によれば、粉末ブレンド中の粗ラクトースの含有量は、９８．２５％～７５％、好ましくは、９４．２５％～７５％、好ましくは、９２．００％～７５％、より好ましくは、９０．００％～７５％、特に好ましくは、９０％～８５％である。

【０３０８】

本発明による乾燥粉末ブレンドは、三成分混合物であるため、全ての３つの構成要素は、定義された最大粒子サイズの形態及びある特定の比で提供される必要がある。

【０３０９】
本発明者らは、本発明による吸入のための製剤の優れたエアロゾル性能が、微細ラクトース及び粗ラクトース及び活性成分の特定の比を選択することによって達成されることを見出した。
【０３１０】
本発明によれば、粉末ブレンド中の粗ラクトース対微細ラクトースの比は、４４５：５～６５：５、好ましくは、９４．２５：５～６５：５、好ましくは、９４．２５：５～７５：５、９１．７５：７．５～８９．２５：１０、好ましくは、９２：５～７５：５であり、９２：５、８５：５及び７５：５の比が特に好ましい。
【０３１１】
本発明によれば、粉末ブレンド中の式（Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分対粗ラクトースの比は、１：１２６～１：３．８、好ましくは、１：３１～１：３．８。
【０３１２】
本発明によれば、粉末ブレンド中の式（Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分対微細ラクトースの比は、１：１３～１：０．１、好ましくは、１：１３～１：０．２５、好ましくは、１：１．６７～１：０．２５。
【０３１３】
さらなる賦形剤
本発明による調製物は、概して、さらなる薬理学的に許容される賦形剤を含有することができ、さらなる薬理学的に許容される賦形剤は、とりわけ、担体（例えば、吸入グレードのラクトース、ラクトース一水和物、マンニトール）、分散剤、湿潤剤、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）、表面活性化合物（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアロイルホスファチジルコリン）、イオン化合物（例えば、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム）、合成及び自然ポリマー（例えば、カラゲナン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン）またはｐＨ調節剤（例えば、水酸化ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸塩、クエン酸三ナトリウム）、着色剤（例えば、無機顔料、例えば、鉄または酸化チタン）を含む。
【０３１４】
空洞
本発明によれば、一水和物形態Ｉ－Ｍ－ＩまたはＩ－Ｍ－ＩＩの形態での活性成分、及びラクトースを含む乾燥粉末ブレンドは、乾燥粉末吸入器、例えば、単一単位用量吸入器であって、各用量が使用前にデバイス内にロードされる、単一単位用量吸入器、複数単位用量吸入器であって、いくつかの単一用量が、個々に密封（事前計量）されており、各作動前に投薬チャンバ内に排出され得る、複数単位用量吸入器、またはザーバ複数単位用量吸入器であって、バルク供給の薬物が、デバイス内に事前ロードされており、各作動前に投薬チャンバ内に排出（デバイスによって計量）される、リザーバ複数単位用量吸入器を介して投与され得る。好ましくは、本発明による乾燥粉末ブレンドは、乾燥粉末ブレンドを含む空洞、例えば、カプセルまたはブリスターが装備／ロードされた単一単位用量吸入器を介して投与される。好ましくは、空洞は、個々のカプセル、好ましくは、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースの硬カプセル、最も好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルである。
【０３１５】
活性成分、例えば、実施例２または４による微粒子化された式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩを含む乾燥粉末ブレンドは、硬カプセル（ヒドロキシプロピルメチルセルロース＝ヒプロメロース＝ＨＰＭＣ、例えば、サイズ３）、または硬ゼラチンもしくは他の好適な材料からの代替カプセル内に充填されている。薬学的硬カプセルのサイズは、定義された尺度によって標準化され特徴付けられ、例えば、サイズ３のカプセルは、１５７ｍｍの長さ及び５７ｍｍの直径を有し、サイズ２のカプセルは、１７６ｍｍの長さ及び６２ｍｍの直径を有し、サイズ１のカプセルは、１９４ｍｍの長さ及び６８ｍｍの直径を有する。

【０３１６】
充填重量及び活性成分濃度に応じて、異なる名目用量が達成され得る。異なる名目用量の活性成分、例えば、実施例２または４による式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩを有する、カプセルのための例示的な組成物は、例示的な実施形態１～３に記載され、以下の表７に示される。
【０３１７】
【表７】

表７：定義された名目用量を有する本発明による製剤の例（硬カプセル内に充填された粉末）。

	例示的な実施形態 1	例示的な実施形態 2	例示的な実施形態 3
名目用量	120µg	480µg	1000µg
粉末ブレンド中の活性成分(実施例 4)の濃度	0.75%	3%	10%
充填重量	16 mg	16mg	10mg

【０３１８】
肺内投与において、活性成分である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉ（実施例４を参照されたい）の量（名目用量）は、１吸入当たり約１０μｇ～５００００μｇ、好ましくは、１吸入当たり約１００μｇ～１００００μｇ、さらに好ましくは、１吸入当たり約１００～６０００μｇ、さらに好ましくは、１吸入当たり約１２０～４０００μｇ、さらに好ましくは、１吸入当たり約２００～４０００μｇ、非常に特に好ましくは、約２４０μｇ～４０００μｇ、非常に特に好ましくは、約２４０μｇ～２０００μｇ、非常に特に好ましくは、約２４０μｇ～１０００μｇ、非常に特に好ましくは、約２４０μｇ～４８０μｇ、非常に特に好ましくは、約４８０μｇ～４０００μｇ、非常に特に好ましくは、約４８０μｇ～２０００μｇ、非常に特に好ましくは、約４８０μｇ～１０００μｇ、非常に特に好ましくは、約１０００μｇ～４０００μｇ、非常に特に好ましくは、約１０００ｍｇ～２０００μｇ、非常に特に好ましくは、約１０００μｇ、非常に特に好ましくは、約２０００μｇ、非常に特に好ましくは、約４０００μｇである。
【０３１９】
本発明による空洞、好ましくは、硬カプセル、非常に好ましくは、サイズ３のＨＭＰＣベースの硬カプセルは、８～４０ｍｇの充填質量の吸入のための製剤、好ましくは、１０～３０ｍｇの充填質量の吸入のための製剤、より好ましくは、１０～２０ｍｇの充填質量の吸入のための製剤、より好ましくは、１６～２０ｍｇの充填質量の吸入のための製剤を収容する。
【０３２０】
本発明によれば、以下の組成物が最も好ましい。
【０３２１】

【表８】

表８：乾燥粉末ブレンドを含む本発明による最終カプセル製剤、百分率ベース

名目用量	カプセル､例えば､HMPC	粉末充填質量	粉末ブレンド中のAPI含有量(%)	粗ラクトース含有量(%)	微細ラクトース含有量(%)	API:粗ラクトース比	API:微細ラクトース比
480μg	サイズ3	16mg	3%	92%	5%	1:31	1:1.67
1000μg	サイズ3	10mg	10%	89%	1%	1:8.9	1:0.1
1000μg	サイズ3	10mg	10%	87.5%	2.5%	1. 8.75	1:0.25
1000μg	サイズ3	10mg	10%	85%	5%	1:8.5	1:0.5
2000μg	サイズ3	20mg	10%	85%	5%	1:8.5	1:0.5
3000μg	サイズ3	30mg	10%	85%	5%	1:8.5	1:0.5
4000μg	サイズ3	40mg	10%	85%	5%	1:8.5	1:0.5
2000μg	サイズ3	10mg	20%	75%	5%	1:3.8	1:0.25
3000μg	サイズ3	15mg	20%	75%	5%	1:3.8	1:0.25
4000μg	サイズ3	20mg	20%	75%	5%	1:3.8	1:0.25

【０３２２】
本発明によれば、粉末ブレンド中の３％の含有量の式（Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分を有する粉末ブレンドは、４８０μｇの式（Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分、９２％の粗ラクトース、及び５％の微細ラクトースを含み、１６ｍｇの質量の粉末ブレンドとして、硬カプセル、好ましくは、サイズ３のＨＭＰＣカプセル内に充填され得、次いで、これは、「単一単位用量」吸入器、例えば、好ましくは、Ｐｌａｓｔｉａｐｅ（Ｂｅｒｒｙ）ＲＳ０１低抵抗性デバイスを介して投与され得る。
【０３２３】
本発明によれば、粉末ブレンド中の１０％の含有量の式（Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分を有する粉末ブレンドは、１０００μｇ、２０００μｇ、３０００μｇまたは４０００μｇの式（Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分、８５％の粗ラクトース、及び５％の微細ラクトースを含み、（１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇまたは４０ｍｇの対応する質量の粉末ブレンドとして）硬カプセル、好ましくは、サイズ３のＨＭＰＣカプセル内に充填され得、次いで、これが、「単一単位用量」吸入器、例えば、好ましくは、Ｐｌａｓｔｉａｐｅ（Ｂｅｒｒｙ）ＲＳ０１低抵抗性デバイスを介して投与され得る。
【０３２４】
本発明によれば、粉末ブレンド中の２０％の含有量の式（Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分を有する粉末ブレンドは、２０００μｇ、３０００μｇまたは４０００μｇの式（Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分、７５％の粗ラクトース、及び５％の微細ラクトースを含み、（１０ｍｇ、１５ｍｇまたは２０ｍｇの対応する質量の粉末ブレンドとして）硬カプセル、好ましくは、サイズ３のＨＭＰＣカプセル内に充填され得、次いで、これが、「単一単位用量」吸入器、例えば、好ましくは、Ｐｌａｓｔｉａｐｅ（Ｂｅｒｒｙ）ＲＳ０１低抵抗性デバイスを介して投与され得る。
【０３２５】

【表９】

表９：乾燥粉末ブレンドを含む本発明による最終カプセル製剤、質量ベースの特徴付け：

名目用量	カプセル	粉末充填質量	粉末ブレンド中のAPI含有量(mg/g)	粗ラクトース含有量(mg)	微細ラクトース含有量(mg)	API:粗ラクトース比	API:微細ラクトース比
480μg	サイズ3	16mg	30mg/g	14.72mg	0.8mg	1:31	1:1.67
1000μg	サイズ3	10mg	100mg/g	8.9mg	0.1mg	1:8.9	1:0.1
1000μg	サイズ3	10mg	100mg/g	8.75mg	0.25mg	1. 8.75	1:0.25
1000μg	サイズ3	10mg	100mg/g	8.5mg	0.5mg	1:8.5	1:0.5
2000μg	サイズ3	20mg	100mg/g	17.0mg	1.0mg	1:8.5	1:0.5
3000μg	サイズ3	30mg	100mg/g	25.5mg	1.5mg	1:8.5	1:0.5
4000μg	サイズ3	40mg	100mg/g	34.0mg	2.0mg	1:8.5	1:0.5
2000μg	サイズ3	10mg	200mg/g	7.5mg	0.5mg	1:3.8	1:0.25
3000μg	サイズ3	15mg	200mg/g	11.25mg	0.75mg	1:3.8	1:0.25
4000μg	サイズ3	20mg	200mg/g	15.0mg	1.0mg	1:3.8	1:0.25

【０３２６】
本発明によれば、粉末ブレンド中の３０ｍｇ／ｇの含有量の式（Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分を有する粉末ブレンドは、４８０μｇの式（Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分、１４．７２ｍｇの粗ラクトース、及び０．８ｍｇの微細ラクトースを含み、１６ｍｇの質量の粉末ブレンドとして、硬カプセル、好ましくは、サイズ３のＨＭＰＣカプセル内に充填され得、次いで、これが、「単一単位用量」吸入器、例えば、好ましくは、Ｐｌａｓｔｉａｐｅ（Ｂｅｒｒｙ）ＲＳ０１低抵抗性デバイスを介して投与され得る。

【０３２７】
本発明によれば、粉末ブレンド中の１００ｍｇ／ｇの含有量の式（Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分を有する粉末ブレンドは、１０００μｇ、２０００μｇ、３０００μｇまたは４０００μｇの式（Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分、８．９ｍｇ、８．７５ｍｇ、８．５ｍｇ、１７．０ｍｇ、２５．５ｍｇまたは３４．０ｍｇの粗ラクトース、及び０．１ｍｇ、０．２５ｍｇ、０．５ｍｇ、１．０ｍｇ、１．５ｍｇまたは２．０ｍｇの微細ラクトースを含み、（１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇまたは４０ｍｇの対応する質量の粉末ブレンドとして）硬カプセル、好ましくは、サイズ３のＨＭＰＣカプセル内に充填され得、次いで、これが、「単一単位用量」吸入器、例えば、好ましくは、Ｐｌａｓｔｉａｐｅ（Ｂｅｒｒｙ）ＲＳ０１低抵抗性デバイスを介して投与され得る。

【０３２８】
本発明によれば、粉末ブレンド中の２００ｍｇ／ｇの含有量の式（Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分を有する粉末ブレンドは、２０００μｇ、３０００μｇまたは４０００μｇの式（Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分、７．５ｍｇ、１１．２５ｍｇまたは１５．０ｍｇの粗ラクトース、及び０．５ｍｇ、０．７５ｍｇまたは１．０ｍｇの微細ラクトースを含み、（１０ｍｇ、１５ｍｇまたは２０ｍｇの対応する質量の粉末ブレンドとして）硬カプセル、好ましくは、サイズ３のＨＭＰＣカプセル内に充填され得、次いで、これが、「単一単位用量」吸入器、例えば、好ましくは、Ｐｌａｓｔｉａｐｅ（Ｂｅｒｒｙ）ＲＳ０１低抵抗性デバイスを介して投与され得る。

【０３２９】
製造プロセス

本発明による調製物は、概して、粉末形態での吸入可能自由流動医薬の製造において通例のように、活性成分を微粒子化することと、任意選択で、微粒子化された活性成分を不活性担体化合物とブレンドすることとによって製造され得る。

【０３３０】

本発明による化合物は、記載される投与形態に変換され得る。これは、それ自体既知の様式で、不活性非毒性薬学的に好適な賦形剤と混合することによって行われ得る。

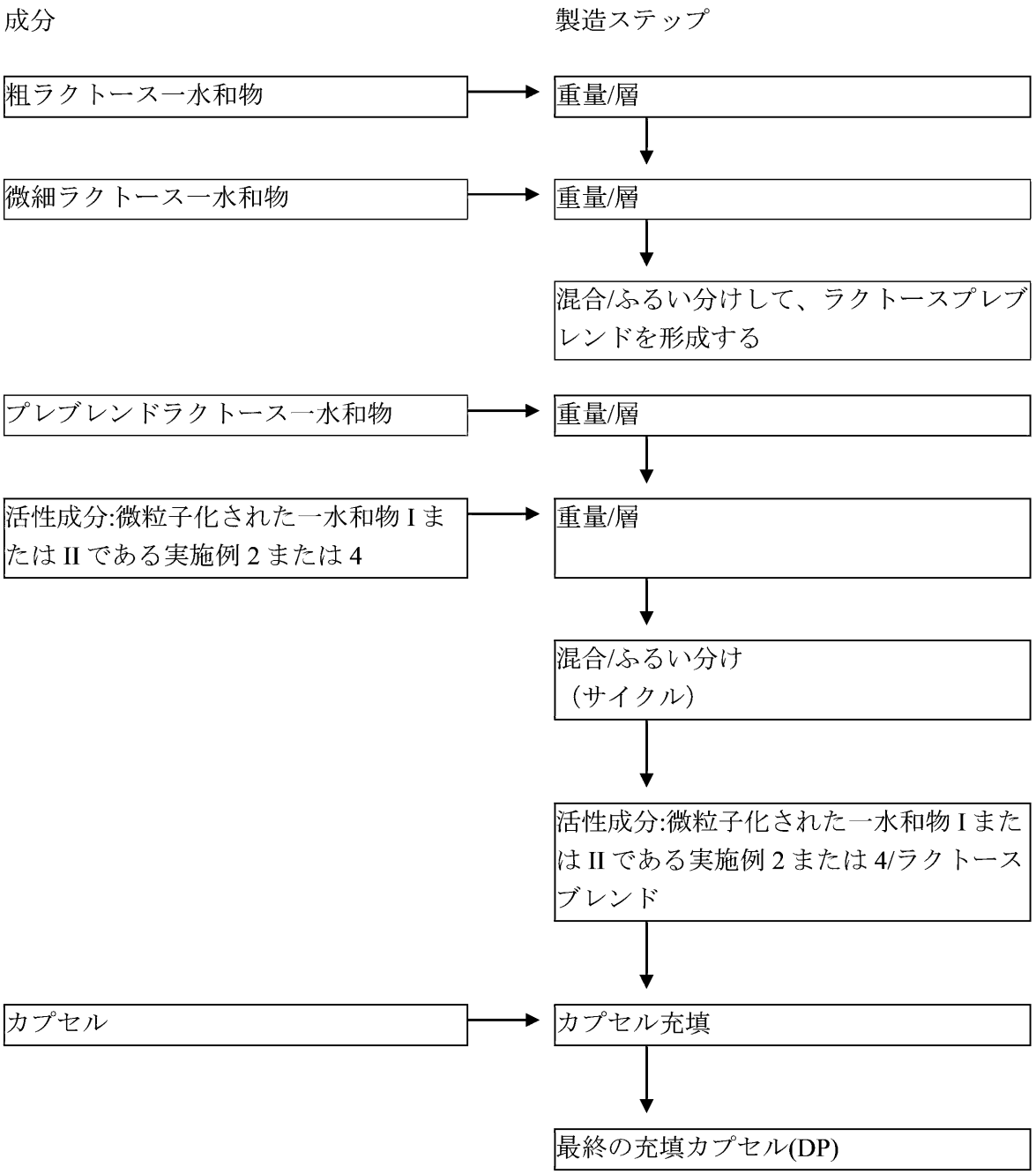
【０３３１】

乾燥粉末製剤及び最終製品（乾燥粉末ブレンド充填硬カプセル）は、以下のフローチャート及び説明に従って製造される。

【０３３２】

【表１０】

表１０：



【０３３３】

ステップ１：
混合の開始前に、微細ラクトース部分が、秤量され、２つの層の粗ラクトース間に層化される。
【０３３４】
ステップ２：
ラクトースプレブレンドの混合は、タンブルミキサーにおいて、２回（２サイクル）、７２ｒｐｍ、６７ｒｐｍまたは３４ｒｐｍまたは３２ｒｐｍまたは３０ｒｐｍ、好ましくは、３２ｒｐｍで２０分間実行される。ラクトースプレブレンドは、サイクル間に５００μｇのふるいに通してふるい分けされる。
【０３３５】
ステップ３：
活性成分である微粒子化された一水和物ＩまたはＩＩである実施例２または４は、５００μｍのふるいに通してふるい分けされ、プレブレンドされたラクトースに添加される。混合サイクルの開始前に、ラクトースプレブレンドと活性成分は、６つの層のラクトースプレブレンドとそれらの間の５つの層の活性成分（一水和物ＩまたはＩＩである実施例２または４）で交互にして層化される。
【０３３６】
ステップ４：
構成要素は、タンブルミキサー、例えば、ガラスまたはステンレス鋼タンブルミキサー、好ましくは、ステンレス鋼タンブルミキサーにおいて、サイクルにおいて、例えば、３～５サイクル、好ましくは、３サイクルにおいて混合される。各サイクルは、７２ｒｐｍ、６７ｒｐｍ、３４ｒｐｍまたは３２ｒｐｍ、好ましくは、３２ｒｐｍで２０～３０分間、好ましくは、３０分間（９０分の全混合時間）、好ましくは、３２ｒｐｍで３０分間行われ、混合サイクル間の１０分の静止時間を伴う。必要な場合（例えば、目視での凝集体）、ブレンドを、それぞれ、ブレンドサイクル間にふるい分けし得る。
【０３３７】
ステップ５：
ブレンドは、ステンレス鋼容器において、室温（１５～２５℃）及び３５～６５％の相対湿度で、ある特定の期間にわたって、好ましくは、２４～７２時間、より好ましくは、４８時間静置される。
【０３３８】
ステップ６：
カプセル充填器（例えば、ＭＧ２　Ｆｌｅｘａｌａｂ）を使用して、ブレンドは、所望の充填重量でカプセル内に充填される。
【０３３９】
吸入デバイス
本発明の文脈において、ｓＧＣ活性化剤、例えば、実施例２または４は、乾燥粉末または乾燥粉末製剤として、乾燥粉末吸入デバイスによって適用される。
【０３４０】
本発明の文脈内で好ましい乾燥粉末吸入デバイスは、事前計量吸入デバイスであるカプセルベースの単一単位用量吸入器として定義される（図３ａ及び３ｂを参照されたい）。本発明の文脈において、用量は、Ｐｌａｓｔｉａｐｅ（Ｂｅｒｒｙ）ＲＳ０１低抵抗性デバイスを使用して適用された。このデバイス（より高い抵抗性タイプでのもの）は、他の患者集団、例えば、嚢胞性線維症（ＣＦ）または非ＣＦ気管支拡張症の治療に関する出版物（ＥＬＫＩＮＳ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｆｌｏｗｓ ａｎｄ Ｖｏｌｕｍｅｓ ｉｎ Ｓｕｂｊｅｃｔｓ ｗｉｔｈ Ｃｙｓｔｉｃ Ｆｉｂｒｏｓｉｓ Ｕｓｉｎｇ ａ Ｎｅｗ Ｄｒｙ Ｐｏｗｄｅｒ Ｉｎｈａｌｅｒ Ｄｅｖｉｃｅ，Ｔｈｅ Ｏｐｅｎ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ Ｊｏｕｒｎａｌ，２０１４，８，１－７及びＥＬＫＩＮＳ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｆｌｏｗｓ ａｎｄ Ｖｏｌｕｍｅｓ ｉｎ Ｓｕｂｊｅｃｔｓ ｗｉｔｈ Ｎｏｎ－ＣＦ Ｂｒｏｎｃｈｉｅ

ｃｔａｓｉｓ Ｕｓｉｎｇ ａ Ｎｅｗ Ｄｒｙ Ｐｏｗｄｅｒ Ｉｎｈａｌｅｒ Ｄｅｖｉｃｅ，Ｔｈｅ Ｏｐｅｎ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ Ｊｏｕｒｎａｌ，２０１４，８，８－１３）に開示及び記載されている。

【０３４１】

吸入器は、乾燥粉末製剤が充填された単一カプセルをデバイス内に挿入することによって動作する。２つのボタン（押しボタン）が押されて、カプセルが穿刺され、ユーザーは、口をマウスピースの周りに置き、深く力強く吸入する。吸入からのエネルギーは、薬物調製物をカプセルから引き出し、粉末をエアロゾルとして分散させ、活性成分粒子は、ラクトース担体粒子から遊離され、気道内に運ばれる。使用されたカプセルは、除去及び廃棄される。デバイスは、患者の療法要件及び臨床デバイスの対応する標識に依存して再使用され得る。投与されるカプセルの数は、薬物療法の用量を決定する。

【０３４２】

また、他の事前計量乾燥粉末吸入デバイス、例えば、ブリスターストリップベースの複数単位用量デバイスが、好ましい適用方法のために使用され得、エアロゾル経路が同様の設計または特性（例えば、定義された流量でのデバイス抵抗性及び圧力降下）を有する場合、同等の結果をもたらし得る。

【０３４３】

また、本発明の文脈において、実施例４を含有する調製物を収容するか、またはカプセルもしくはブリスター内のこれらの調製物を組み込むための受器を有することができ、固体形態での調製物の吸入による投与に好適であるデバイス、すなわち、エアロゾライザーであって、活性成分、例えば、一水和物ＩまたはＩＩである実施例２または４を含有する調製物を、固体形態での吸入（粉末吸入器）によって投与することができる、デバイスが開示される。

【０３４４】

肺内投与において、活性化合物である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸は、１日１回または２回、好ましくは、１日２回、特に好ましくは、１日１回投与される。

【０３４５】

しかしながら、適切な場合、特に、体重、投与経路、活性化合物への個々の応答、調製のタイプ、及び投与が行われる時間または間隔の関数として、記載される量から逸脱することが必要であり得る。したがって、いくつかの場合、上記の最小量未満を使用することで十分であり得、他の場合、記載される上限超でなければならない。比較的大きい量が投与される場合、これらを複数の単一用量で一日にわたって分配することが賢明であり得る。

【０３４６】

本発明の具体的な実施形態（製剤）

１．吸入のための製剤であって、前記製剤が、

（ａ）塩または溶媒和物または水和物のうちの１つの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸と、

（ｂ）９９．２５％（ｗ／ｗ）～８０％（ｗ／ｗ）の重量による濃度でのラクトース担体と

の組み合わせからなる乾燥粉末ブレンドを含有すること

を特徴とし、

（ｃ）前記塩または溶媒和物または水和物のうちの１つの形態での活性成分である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミ

ノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸が、６μｍ以上のＸ９０及び／または１～３μｍのＸ５０である粒子サイズを有すること、
（ｄ）前記ラクトース担体が、吸入のためのラクトース一水和物であること
をさらに特徴とし、
（ｅ）前記ラクトースが、１２０μｍ以上のＸ９０及び／または５０μｍ以上のＸ５０及び／または５～１５μｍのＸ１０である粒子サイズを有すること
をさらに特徴とする、前記吸入のための製剤。
【０３４７】
２．前記製剤が、前記結晶変態のうちの１つの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含有し、前記結晶変態が、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩまたはセスキ水和物からなるリストから選択され、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．８及び２９．２、好ましくは、６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２でのピークを含むか、または前記式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、少なくとも１２．７、５．７、６．１及び７．１、もしくは１２．７、５．７及び８．５でのピークを含むか、または前記セスキ水和物の形態での化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．２及び７．６、代替的に、１２．２、８．６及び１４．５でのピークを含むことを特徴とする、請求項１に記載の吸入のための製剤。
【０３４８】
３．前記製剤が、
（ａ）０．７５％（ｗ／ｗ）～２０％（ｗ／ｗ）の重量による濃度での、前記活性成分としての式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩ、好ましくは、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸であって、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物形態Ｉのｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：１２．８及び２９．２、好ましくは、６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２を示す、前記（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸と、
（ｂ）９９．２５％（ｗ／ｗ）～８０％（ｗ／ｗ）の重量による濃度でのラクトース担体と
の組み合わせからなる乾燥粉末ブレンドを含有すること
を特徴とし、
（ｃ）前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩの形態での活性成分である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸が、６μｍ以上のＸ９０及び／または１～３μｍのＸ５０である粒子サイズを有すること、
（ｄ）前記ラクトース担体が、粗ラクトース及び微細ラクトースからなる吸入のためのラクトース一水和物であること

をさらに特徴とし、
（ｅ）前記粗ラクトースが、５０μｍ以上または７５μｍ以上または１２５μｍ以上のＸ５０である粒子サイズを有すること
（ｆ）前記微細ラクトースが、１０μｍ未満または５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有すること
（ｇ）前記乾燥粉末ブレンドの前記粗ラクトース含有量が、９８．２５％～７５％、好ましくは、９４．２５％～７５％であること
をさらに特徴とする、請求項１～２のいずれかに記載の吸入のための製剤。
【０３４９】
４．
（ｅ）前記粗ラクトースが、１４５μｍ以下または１００μｍ以下または９５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有し、
（ｆ）前記微細ラクトースが、１０μｍ未満または５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～３のいずれかに記載の吸入のための製剤。
【０３５０】
５．
（ｅ）前記粗ラクトースが、１１５μｍ以上または少なくとも１２０μｍ以上または少なくとも２００μｍ以上のＸ９０である粒子サイズを有し、
（ｆ）前記微細ラクトースが、３０μｍ未満または１０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～４のいずれかに記載の吸入のための製剤。
【０３５１】
６．
（ｅ）前記粗ラクトースが、２５０μｍ以下または１７０μｍ以下または１６０μｍ以下の粒子サイズを有し、
（ｆ）前記微細ラクトースが、３０μｍ未満または１０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～５のいずれかに記載の吸入のための製剤。
【０３５２】
７．前記製剤を製造するためのプロセスが、
（ｊ）混合サイクル間のふるい分けを含むかまたはそれを含まず、好ましくは、ふるい分けを含まず、混合サイクル間の少なくとも１０分の静止時間を含むことを特徴とする、請求項１～６のいずれかに記載の吸入のための製剤。
【０３５３】
８．前記製剤を製造するための前記プロセス中に、
（ｋ）ガラス容器が使用されず、ステンレス鋼容器が使用されることを特徴とする、請求項１～６のいずれかに記載の吸入のための製剤。
【０３５４】
９．前記乾燥粉末ブレンド中の前記微細ラクトースの含有量が、１％～最大１５％、１％～１０％または５％～１０％であることを特徴とする、請求項１～８のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３５５】
１０．前記活性成分対前記粗ラクトースの比が、１：１２６～１：３．８であることを特徴とする、請求項１～９のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３５６】
１１．前記活性成分対前記粗ラクトースの比が、１：３１～１：３．８であることを特徴とする、請求項１～１０のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３５７】
１２．前記活性成分対前記粗ラクトースの比が、１：３１であることを特徴とする、請求項１～１１のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３５８】
１３．前記活性成分対前記粗ラクトースの比が、１：８．５であることを特徴とする、

請求項１～１２のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３５９】
１４．前記活性成分対前記粗ラクトースの比が、１：３．８であることを特徴とする、請求項１～１３のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３６０】
１５．前記活性成分対前記微細ラクトースの比が、１：１３～１：０．１であることを特徴とする、請求項１～１４のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３６１】
１６．前記活性成分対前記微細ラクトースの比が、１：１．６７～１：０．２５であることを特徴とする、請求項１～１５のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３６２】
１７．前記活性成分対前記微細ラクトースの比が、１：１．６７であることを特徴とする、請求項１～１６のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３６３】
１８．前記活性成分対前記微細ラクトースの比が、１：０．５であることを特徴とする、請求項１～１７のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３６４】
１９．前記活性成分対前記微細ラクトースの比が、１：０．２５または１：０．１であることを特徴とする、請求項１～１８のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３６５】
２０．前記粗ラクトース対前記微細ラクトースの比が、４４５：５～６５：５または９４．２５：５～６５：５であることを特徴とする、請求項１～１９のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３６６】
２１．前記粗ラクトース対前記微細ラクトースの比が、９２：５であることを特徴とする、請求項１～２０のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３６７】
２２．前記粗ラクトース対前記微細ラクトースの比が、８５：５であることを特徴とする、請求項１～２１のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３６８】
２３．前記粗ラクトース対前記微細ラクトースの比が、７５：５であることを特徴とする、請求項１～２２のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３６９】
２４．前記活性成分が、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸であることを特徴とする、請求項１～２３のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３７０】
２５．前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉが、１～３μｍのＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～２４のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３７１】
２６．前記活性成分が、前記式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸であることを特徴とする、請求項１～２５のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。

【０３７２】
２７．前記式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩの形態での活性成分である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸が、１～３μｍのＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～２６のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３７３】
２８．前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉが、最大１μｍのＸ１０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～２７のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３７４】
２９．前記微細ラクトースが、１０μｍ以下のＸ５０または５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～２８のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３７５】
３０．前記微細ラクトースが、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）３００またはＬａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）２３０であることを特徴とする、請求項１～２９のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３７６】
３１．前記粗ラクトースが、ふるい分けまたは粉砕された結晶ラクトースの形態であることを特徴とする、請求項１～３０のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３７７】
３２．前記粗ラクトースが、２００～２５０μｍまたは１２０～１６０μｍまたは１１５～１７０μｍのＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～３１のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３７８】
３３．前記粗ラクトースが、１２５～１４５μｍまたは５０～１００μｍまたは７５～９５μｍのＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～３２のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３７９】
３４．前記粗ラクトースが、４５～６５μｍまたは５～１５μｍまたは２０～５０μｍのＸ１０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～３３のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３８０】
３５．前記微細ラクトースが、１０μｍ以下または３０μｍ未満のＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～３４のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３８１】
３６．前記微細ラクトースが、５μｍ以下または１０μｍ未満のＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～３５のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３８２】
３７．前記粗ラクトースが、１～３μｍのＸ１０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～３６のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３８３】
３８．前記粗ラクトースが、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）１００、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）２００またはＬａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）２０６であることを特徴

とする、請求項１～３７のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３８４】
３９．前記吸入のための製剤が、６０μｇ～６０００μｇの名目用量の前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含有することを特徴とする、請求項１～３８のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３８５】
４０．前記吸入のための製剤が、２４０～４０００μｇの名目用量の前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含有することを特徴とする、請求項１～３９のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３８６】
４１．前記吸入のための製剤が、４８０～４０００μｇの名目用量の前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含有することを特徴とする、請求項１～４０のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３８７】
４２．前記吸入のための製剤が、４８０～２０００μｇの名目用量の前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含有することを特徴とする、請求項１～４１のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３８８】
４３．前記吸入のための製剤が、４８０～１０００μｇの名目用量の前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含有することを特徴とする、請求項１～４２のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３８９】
４４．前記吸入のための製剤が、２４０μｇ、４８０μｇ、１０００μｇ、２０００μｇまたは４０００μｇの名目用量の前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含有することを特徴とする、請求項１～４３のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３９０】
４５．前記乾燥粉末ブレンド中の前記粗ラクトース含有量が、９８．２５％～７５％、または好ましくは、９４．２５％～７５％、またはより好ましくは、９０．００％～７５％、またはより好ましくは、９０％～８５％であり、前記乾燥粉末ブレンド中の前記微細ラクトースの含有量が、１．０．％～最大１５％、または好ましくは、１％～最大１０％、好ましくは、５％～１０％、またはより好ましくは、２．５％～７．５％、好ましくは、５％～７．５％、またはより好ましくは、３～７％、またはより好ましくは、４％～６

％であることを特徴とする、請求項１～４４のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３９１】
４６．前記吸入のための製剤が、９０～１１０％、好ましくは、９５～１０５％（ｍ／ｍ）のブレンドアッセイ、及び１０％、好ましくは、７．５％、より好ましくは、５％ＮＭＴ（＝以下）のＲＳＤ（＝相対標準偏差）（ｎ＝１０）のブレンド均一性を有することを特徴とする、請求項１～４５のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３９２】
４７．前記吸入のための製剤が、カスケードインパクション及び用量単位サンプリング装置（ＤＵＳＡ）によって測定された場合、活性成分の、２０％以上のＦＰＦ（前記活性の名目用量の％、４．５μｍ未満）及び３０％以上のＦＰＦ（前記活性のＤＤの％　４．５μｍ未満）を有することを特徴とする、請求項１～４６のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３９３】
４８．硬カプセル内に充填された前記吸入のための製剤が、前記活性成分の濃度及びカプセル充填質量に依存して、８～７８０μｇの最小微細粒子用量を有することを特徴とする、請求項１～４７のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３９４】
４９．前記硬カプセル内に充填された吸入のための製剤が、前記活性成分の濃度及びカプセル充填質量に依存して、２６～３３１５μｇの最小送達用量を有することを特徴とする、請求項１～４８のいずれか１項に記載の吸入のための製剤。
【０３９５】
５０．請求項１～４９のいずれか１項に記載の吸入のための製剤を含む空洞であって、その必要がある患者に、乾燥粉末吸入器を介して投与され得る、前記空洞。
【０３９６】
５１．カプセルまたはブリスターストリップである、請求項５０に記載の空洞。
【０３９７】
５２．カプセルである、請求項５０に記載の空洞。
【０３９８】
５３．前記空洞が、８～４０ｍｇの充填質量の乾燥粉末ブレンドを収容することを特徴とする、請求項５０～５２のいずれか１項に記載の空洞。
【０３９９】
５４．前記空洞が、１０～３０ｍｇの充填質量の前記吸入のための製剤を収容することを特徴とする、請求項５０～５２のいずれか１項に記載の空洞。
【０４００】
５５．前記空洞が、１０～２０ｍｇの充填質量の前記吸入のための製剤を収容することを特徴とする、請求項５０～５２のいずれか１項に記載の空洞。
【０４０１】
５６．前記空洞が、１６～２０ｍｇの充填質量の前記吸入のための製剤を収容することを特徴とする、請求項５０～５２のいずれか１項に記載の空洞。
【０４０２】
５７．請求項１～４９のいずれか１項に記載の吸入のための製剤を製造するための製造プロセスであって、
ａ．第１のステップ（１）において、
両方のラクトース構成要素の混合の開始前に、微細ラクトースが、秤量され、２つの層の粗ラクトース間に層化されること、
ｂ．第２のステップ（２）において、
２つの構成要素をブレンドすることが、タンブルミキサーにおいて、２回（２サイクル）、７２ｒｐｍ、６７ｒｐｍまたは３４ｒｐｍまたは３２ｒｐｍまたは３０ｒｐｍで２０分間実施され、プレブレンドが、前記サイクル間に５００μｍのふるいに通してふるい分けされること、

ｃ．第３のステップ（３）において、式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉが、５００μｍのふるいに通して事前にふるい分けされ、前記ステップＡ及びＢにおいて生成されたラクトースプレブレンドに添加され、混合の開始前に、１０個の層の前記ラクトースプレブレンドと９つの層の前記活性成分、６つの層の前記ラクトースプレブレンドとそれらの間の５つの層の前記活性成分（実施例４）または４つの層の前記ラクトースプレブレンドとそれらの間の３つの層の前記活性成分（実施例４）または２つの層の前記ラクトースプレブレンドとそれらの間の１つの層の前記活性成分（実施例４）、好ましくは、６／５つの層で交互にして層化されること、

ｄ．第４のステップ（４）において、

ステップ（３）において得られた事前に層化されたブレンドが、容器（ガラスまたはステンレス鋼）において、３～５サイクル、好ましくは、３サイクルにおいて、７２ｒｐｍ、６７ｒｐｍ、３４ｒｐｍまたは３２ｒｐｍ、好ましくは、３２ｒｐｍで２０～３０分間、好ましくは３０分間（９０分の全混合時間）、前記混合サイクル間の１０分の静止時間を伴って混合されることであって、

ステップ（４）で得られた生成物が、ステンレス鋼容器において混合され、

前記ブレンドが、各々の混合サイクル間にふるい分けされるか、または好ましくは、前記ブレンドが、混合サイクル間にふるい分けされないことを特徴とする、前記混合されること、

ｅ．第５のステップＥにおいて、前記ステップ４）で得られた前記生成物が、ステンレス鋼容器において、室温（１５～２５℃）及び３５～６５％の相対湿度で、ある特定の期間にわたって、好ましくは、２４～７２時間、より好ましくは、４８時間静置され、その後、ブレンド均一性サンプリング及び最終カプセル充填が実行されること、

ｆ．第６のステップ（６）において、前記ステップＥにおいて得られた前記乾燥粉末ブレンドが、最後に、カプセル内に充填されることを特徴とする、前記製造プロセス。

【０４０３】

５８．心肺障害の治療における使用のための医薬の製造のための、請求項１～４９のいずれか１項以上に記載の吸入のための製剤の、使用であって、前記医薬が、２４０～４０００μｇの式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含む吸入剤形を含み、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物形態Ｉのｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２を示し、前記医薬が、その必要がある患者に、少なくとも連続２日の期間にわたって１日１回または２回投与されることを特徴とする、前記使用。

【０４０４】

５９．心肺障害の治療における請求項１～４９のいずれか１項以上に記載の吸入のための製剤の使用であって、２４０～４０００μｇの式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含み、前記化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくと

も１２．８及び２９．２、好ましくは、６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２でのピークを含む、吸入剤形が、その必要がある患者に、少なくとも連続２日の期間にわたって１日１回または２回投与されることを特徴とする、前記使用。

【０４０５】

６０．心肺障害を治療する方法における請求項１～４９のいずれか１項以上に記載の吸入のための製剤の使用であって、２４０～４０００μｇの式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含み、前記化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．８及び２９．２、好ましくは、６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２でのピークを含む、吸入剤形が、その必要がある患者に、少なくとも連続２日の期間にわたって１日１回または２回投与されることを特徴とする、前記使用。

【０４０６】

６１．心肺障害の吸入治療における使用のための医薬であって、前記医薬が、２４０～４０００μｇの結晶変態のうちの１つの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含む吸入剤形を含み、前記結晶変態が、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩまたはセスキ水和物からなるリストから選択され、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．８及び２９．２、好ましくは、６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２でのピークを含むか、または前記式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、少なくとも１２．７、５．７、６．１及び７．１、もしくは１２．７、５．７及び８．５でのピークを含むか、または前記セスキ水和物の形態での化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．２及び７．６、代替的に、１２．２、８．６及び１４．５でのピークを含み、前記吸入剤形が、活性成分を、乾燥粉末の形態で含むことを特徴とする、前記医薬。

【０４０７】

６２．心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物であって、前記パッケージ化された薬学的組成物が、乾燥粉末吸入器及び乾燥粉末製剤を収容し、前記乾燥粉末製剤が、２４０～４０００μｇの結晶変態のうちの１つの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含み、前記結晶変態が、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩまたはセスキ水和物からなるリストから選択され、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．８及び２９．２、好ましくは、６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２でのピークを含むか、または前記式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、少なくとも１２．７、５．７、６．１及び７．１、もしくは１２．７、５．７及び８．５でのピークを含むか、または前記セスキ水和物の形態での化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．２及び７．６、代替的に、１２．２、８．６及び１４．５でのピークを含

み、前記パッケージが、少なくとも連続２日の期間にわたる１日１回または２回の頻度での前記乾燥粉末製剤の投与についての説明書を収容することを特徴とする、前記パッケージ化された薬学的組成物。

【０４０８】

本発明のさらなる具体的な実施形態（投薬レジメン）

１．心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸であって、２４０～４０００μｇの塩または溶媒和物または水和物のうちの１つの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含む吸入剤形が、その必要がある患者に、少なくとも連続２日の期間にわたって１日１回または２回投与されることを特徴とする、前記（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４０９】

２．心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸であって、２４０～４０００μｇの結晶変態のうちの１つの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含む吸入剤形が、その必要がある患者に、少なくとも連続２日の期間にわたって１日１回または２回投与され、前記結晶変態が、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩまたはセスキ水和物からなるリストから選択され、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．８及び２９．２、好ましくは、６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２でのピークを含むか、または前記式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、少なくとも１２．７、５．７、６．１及び７．１、もしくは１２．７、５．７及び８．５でのピークを含むか、または前記セスキ水和物の形態での化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．２及び７．６、代替的に、１２．２、８．６及び１４．５でのピークを含むことを特徴とする、前記（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４１０】

３．２４０～４０００μｇの前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含み、前記化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．８及び２９．２、好ましくは、６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２でのピークを含む、吸入剤形が、その必要がある患者に、少なくとも連続２日の期間にわたって１日１

回または２回投与されることを特徴とする、請求項１または２に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４１１】

４．２４０～４０００μｇの前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含み、前記化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．８、１６．０及び２５．８、好ましくは、６．９、７．２、７．３、１２．８、１６．０及び２５．８でのピークを含む、吸入剤形が、その必要がある患者に、少なくとも連続２日の期間にわたって１日１回または２回投与されることを特徴とする、請求項１～３のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４１２】

５．２４０～４０００μｇの前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含む吸入剤形が、その必要がある患者に、少なくとも連続２日の期間にわたって１日１回または２回投与され、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸が、ｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）において、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：１２．８、２０．５及び２５．８、好ましくは、６．９、７．２、７．３、１２．８、２０．５及び２５．８を示すことを特徴とする、請求項１～４のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４１３】

６．２４０～４０００μｇの前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含む吸入剤形が、その必要がある患者に、少なくとも連続２日の期間にわたって１日１回または２回投与され、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸が、ｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）において、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：１２．８、５．７、６．９、７．２、７．３及び９．９を示すことを特徴とする、請求項１～５のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル

］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４１４】

７．２４０～４０００μｇの前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含む吸入剤形が、その必要がある患者に、少なくとも連続２日の期間にわたって１日１回または２回投与され、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸が、ｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）において、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：１２．８、５．７及び１６．０、好ましくは、１２．８、５．７、６．９、７．２、７．３及び１６．０を示すことを特徴とする、請求項１～６のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４１５】

８．２４０～４０００μｇの前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含む吸入剤形が、その必要がある患者に、少なくとも連続２日の期間にわたって１日１回または２回投与され、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸が、ｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）において、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：１２．８、５．７及び２０．５、好ましくは、１２．８、５．７、６．９、７．２、７．３及び２０．５を示すことを特徴とする、請求項１～７のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４１６】

９．２４０～４０００μｇの前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含む吸入剤形が、その必要がある患者に、少なくとも連続２日の期間にわたって１日１回または２回投与され、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸が、ｘ線ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いてのもの）において、２θ値±０．２°として示される少なくとも以下の反射：１２．８、５．７及び２９．２、好ましくは、１２．８、５．７、６．９、７．２、７．３及び２９．２を示すことを特徴とする

、請求項１～８のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４１７】

１０．前記ｘ線粉末ディフラクトグラムが、２３．０、１５．２、２５．８及び２５．１でのピークをさらに含むことを特徴とする、請求項１～９のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４１８】

１１．前記一水和物Ｉの形態での化合物が、図６に示されるＸ線粉末回折パターン（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）を有することを特徴とする、請求項１～１０のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４１９】

１２．前記一水和物ＩＩの形態での化合物が、図７に示されるＸ線粉末回折パターン（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）を有することを特徴とする、請求項１～１１のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４２０】

１３．前記セスキ水和物の形態での化合物が、図９に示されるＸ線粉末回折パターン（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）を有することを特徴とする、請求項１～１２のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４２１】

１４．前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の結晶変態一水和物Ｉでの化合物が、微粒子化中に安定していることを特徴とする、請求項１～１３のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４２２】

１５．前記化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°の回析角での少なくとも１２．８でのピークを含み、２７．２及び２７．５でのピークを欠くことを特徴とする、請求項１～１４のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４２３】

１６．前記化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°の回析角での少なくとも１

２．８及び５．７でのピークを含み、８．５及び６．１でのピークを欠くことを特徴とする、請求項１～１５のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４２４】

１７．活性成分が、少なくとも連続２～７日の期間にわたって投与されることを特徴とする、請求項１～１６のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４２５】

１８．前記活性成分が、少なくとも連続１４日の期間にわたって、特に、前記治療の開始後から疾患の全経過にわたって投与されることを特徴とする、請求項１～１７のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４２６】

１９．前記吸入剤形が、前記活性成分を、乾燥粉末の形態で含むことを特徴とする、請求項１～１８のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４２７】

２０．前記吸入剤形が、前記活性成分を、カプセル内の乾燥粉末の形態で含むことを特徴とする、請求項１～１９のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４２８】

２１．前記吸入剤形が、乾燥粉末吸入器を介して投与されることを特徴とする、請求項１～２０のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４２９】

２２．前記吸入剤形が、前記活性成分を、薬学的に好適な担体との組み合わせで含むことを特徴とする、請求項１～２１のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４３０】

２３．前記吸入剤形が、ラクトース一水和物を担体として含み、好ましくは、前記担体が、粗ラクトース及び微細ラクトースの混合物を含むことを特徴とする、請求項１～２２のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４３１】

２４．前記粗ラクトースが、５０μｍ以上または７５μｍ以上または１２５μｍ以上のＸ５０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、１０μｍ未満または５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～２３のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４３２】

２５．前記粗ラクトースが、１４５μｍ以下または１００μｍ以下または９５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、１０μｍ未満または５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～２４のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４３３】

２６．前記粗ラクトースが、１１５μｍ以上または少なくとも１２０μｍ以上または少なくとも２００μｍ以上のＸ９０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、３０μｍ未満または１０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～２５のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４３４】

２７．前記粗ラクトースが、２５０μｍ以下または１７０μｍ以下または１６０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、３０μｍ未満または１０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～２６のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４３５】

２８．前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉが、６μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～２７のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４３６】

２９．前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉが、１～３μｍのＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項１～２８のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４３７】

３０．前記吸入剤形が、４８０～４０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特徴

とする、請求項１～２９のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４３８】

３１．前記吸入剤形が、４８０～２０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特徴とする、請求項１～３０のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４３９】

３２．前記吸入剤形が、４８０～１０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特徴とする、請求項１～３１のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４４０】

３３．前記吸入剤形が、２４０μｇ、４８０μｇ、１０００μｇ、２０００μｇまたは４０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特徴とする、請求項１～３２のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４４１】

３４．前記心肺障害が、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）からなる群から選択されることを特徴とする、請求項１～３３のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸。

【０４４２】

３５．心肺障害を治療する方法であって、２４０～４０００μｇの結晶変態のうちの１つの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含む吸入剤形を、少なくとも連続２日間にわたって１日１回または２回投与することを含み、前記結晶変態が、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩまたはセスキ水和物からなるリストから選択され、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源とし

て用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．８及び２９．２、好ましくは、６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２でのピークを含むか、または前記式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、少なくとも１２．７、５．７、６．１及び７．１、もしくは１２．７、５．７及び８．５でのピークを含むか、または前記セスキ水和物の形態での化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．２及び７．６、代替的に、１２．２、８．６及び１４．５でのピークを含む、前記方法。

【０４４３】

３６．前記一水和物Ｉの形態での化合物が、図６に示されるＸ線粉末回折パターン（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）を有することを特徴とする、請求項３５に記載の心肺障害を治療する方法。

【０４４４】

３７．前記化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°の回析角での少なくとも１２．８でのピークを含み、２７．２及び２７．５でのピークを欠くことを特徴とする、請求項３５または３６に記載の心肺障害を治療する方法。

【０４４５】

３８．前記化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°の回析角での少なくとも１２．８及び５．７でのピークを含み、８．５及び６．１でのピークを欠くことを特徴とする、請求項３５～３７のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。

【０４４６】

３９．前記一水和物ＩＩの形態での化合物が、図７に示されるＸ線粉末回折パターン（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）を有することを特徴とする、請求項３５～３８のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。

【０４４７】

４０．前記セスキ水和物の形態での化合物が、図９に示されるＸ線粉末回折パターン（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）を有することを特徴とする、請求項３５～３９のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。

【０４４８】

４１．活性成分が、少なくとも連続２～７日の期間にわたって投与されることを特徴とする、請求項３５～４０のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。

【０４４９】

４２．前記活性成分が、少なくとも連続１４日の期間にわたって、特に、前記治療の開始後から疾患の全経過にわたって投与されることを特徴とする、請求項３５～４１のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。

【０４５０】

４３．前記吸入剤形が、前記活性成分を、乾燥粉末の形態で含むことを特徴とする、請求項３５～４２のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。

【０４５１】

４４．前記吸入剤形が、前記活性成分を、カプセル内の乾燥粉末の形態で含むことを特徴とする、請求項３５～４３のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。

【０４５２】

４５．前記吸入剤形が、前記活性成分を、薬学的に好適な担体との組み合わせで含むことを特徴とする、請求項３５～４４のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。

【０４５３】

４６．前記吸入剤形が、ラクトース一水和物を担体として含み、好ましくは、前記担体が、粗ラクトース及び微細ラクトースの混合物を含むことを特徴とする、請求項３５～４

５のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。
【０４５４】
４７．前記粗ラクトースが、５０μｍ以上または７５μｍ以上または１２５μｍ以上のＸ５０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、１０μｍ未満または５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項４６に記載の心肺障害を治療する方法。
【０４５５】
４８．前記粗ラクトースが、１４５μｍ以下または１００μｍ以下または９５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、１０μｍ未満または５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項４６または４７に記載の心肺障害を治療する方法。
【０４５６】
４９．前記粗ラクトースが、１１５μｍ以上または少なくとも１２０μｍ以上または少なくとも２００μｍ以上のＸ９０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、３０μｍ未満または１０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項４６～４８のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。
【０４５７】
５０．前記粗ラクトースが、２５０μｍ以下または１７０μｍ以下または１６０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、３０μｍ未満または１０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項４６～４９のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。
【０４５８】
５１．前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉが、６μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項３５～５０のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。
【０４５９】
５２．前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉが、１～３μｍのＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項３５～５１のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。
【０４６０】
５３．前記吸入剤形が、４８０～４０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特徴とする、請求項３５～５２のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。
【０４６１】
５４．前記吸入剤形が、４８０～２０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特徴とする、請求項３５～５３のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。
【０４６２】
５５．前記吸入剤形が、４８０～１０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特徴とする、請求項３５～５４のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。
【０４６３】
５６．前記吸入剤形が、２４０μｇ、４８０μｇ、１０００μｇ、２０００μｇまたは４０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシ

フェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特徴とする、請求項３５～５５のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。

【０４６４】

５７．前記心肺障害が、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）からなる群から選択されることを特徴とする、請求項３５～５６のいずれか１項に記載の心肺障害を治療する方法。

【０４６５】

５８．心肺障害の吸入治療における使用のための医薬であって、前記医薬が、２４０～４０００μｇの結晶変態のうちの１つの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含む吸入剤形を含み、前記結晶変態が、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩまたはセスキ水和物からなるリストから選択され、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．８及び２９．２、好ましくは、６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２でのピークを含むか、または前記式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、少なくとも１２．７、５．７、６．１及び７．１、もしくは１２．７、５．７及び８．５でのピークを含むか、または前記セスキ水和物の形態での化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．２及び７．６、代替的に、１２．２、８．６及び１４．５でのピークを含み、前記医薬が、その必要がある患者に、少なくとも連続２日間にわたって１日１回または２回投与されることを特徴とする、前記医薬。

【０４６６】

５９．前記一水和物Ｉの形態での化合物が、図６に示されるＸ線粉末回折パターン（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）を有することを特徴とする、請求項５８に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。

【０４６７】

６０．前記化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°の回析角での少なくとも１２．８でのピークを含み、２７．２及び２７．５でのピークを欠くことを特徴とする、請求項５８または５９に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。

【０４６８】

６１．前記化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°の回析角での少なくとも１２．８及び５．７でのピークを含み、８．５及び６．１でのピークを欠くことを特徴とする、請求項５８～６０のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。

【０４６９】

６２．前記一水和物ＩＩの形態での化合物が、図７に示されるＸ線粉末回折パターン（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）を有することを特徴とする、請求項５８～６１のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。

【０４７０】

６３．前記セスキ水和物の形態での化合物が、図９に示されるＸ線粉末回折パターン（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）を有することを特徴とする、請求項５８～６２のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。

【０４７１】

６４．活性成分が、少なくとも連続２～７日の期間にわたって投与されることを特徴とする、請求項５８～６３のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。

【０４７２】

６５．前記活性成分が、少なくとも連続１４日の期間にわたって、特に、前記治療の開始後から疾患の全経過にわたって投与されることを特徴とする、請求項５８～６４のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。

【０４７３】

６６．前記吸入剤形が、前記活性成分を、乾燥粉末の形態で含むことを特徴とする、請求項５８～６５のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。

【０４７４】

６７．前記吸入剤形が、前記活性成分を、カプセル内の乾燥粉末の形態で含むことを特徴とする、請求項５８～６６のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。

【０４７５】

６８．前記吸入剤形が、前記活性成分を、薬学的に好適な担体との組み合わせで含むことを特徴とする、請求項５８～６７のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。

【０４７６】

６９．前記吸入剤形が、ラクトース一水和物を担体として含み、好ましくは、前記担体が、粗ラクトース及び微細ラクトースの混合物を含むことを特徴とする、請求項５８～６８のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。

【０４７７】

７０．前記粗ラクトースが、５０μｍ以上または７５μｍ以上または１２５μｍ以上のＸ５０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、１０μｍ未満または５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項５８～６９のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。

【０４７８】

７１．前記粗ラクトースが、１４５μｍ以下または１００μｍ以下または９５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、１０μｍ未満または５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項５８～７０のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。

【０４７９】

７２．前記粗ラクトースが、１１５μｍ以上または少なくとも１２０μｍ以上または少なくとも２００μｍ以上のＸ９０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、３０μｍ未満または１０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項５８～７１のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。

【０４８０】

７３．前記粗ラクトースが、２５０μｍ以下または１７０μｍ以下または１６０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、３０μｍ未満または１０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項５８～７２のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。

【０４８１】

７４．前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉが、６μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項５８～７３のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療

における使用のための医薬。
【０４８２】
７５．前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉが、１～３μｍのＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項５８～７４のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。
【０４８３】
７６．前記吸入剤形が、４８０～４０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特徴とする、請求項５８～７５のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。
【０４８４】
７７．前記吸入剤形が、４８０～２０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特徴とする、請求項５８～７６のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。
【０４８５】
７８．前記吸入剤形が、４８０～１０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特徴とする、請求項５８～７７のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。
【０４８６】
７９．前記吸入剤形が、２４０μｇ、４８０μｇ、１０００μｇ、２０００μｇまたは４０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特徴とする、請求項５８～７８のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。
【０４８７】
８０．前記心肺障害が、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）からなる群から選択されることを特徴とする、請求項５８～７９のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のための医薬。
【０４８８】
８１．心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物であって、前記パッケージ化された薬学的組成物が、乾燥粉末吸入器及び乾燥粉末製剤を収容し、前記乾燥粉末製剤が、２４０～４０００μｇの結晶変態のうちの１つの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含み、前記結晶変態が、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩまたはセスキ水和物からなるリストから選択され、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．８及び２９．２、好まし

くは、６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２でのピークを含むか、または前記式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、少なくとも１２．７、５．７、６．１及び７．１、もしくは１２．７、５．７及び８．５でのピークを含むか、または前記セスキ水和物の形態での化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．２及び７．６、代替的に、１２．２、８．６及び１４．５でのピークを含み、前記パッケージが、少なくとも連続２日の期間にわたる１日１回または２回の頻度での前記乾燥粉末製剤の投与についての説明書を収容することを特徴とする、前記パッケージ化された薬学的組成物。

【０４８９】

８２．前記心肺障害が、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）、ならびに慢性肺疾患に関連する肺高血圧症（ＰＨ）（３群ＰＨ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧症（ＰＨ－ＣＯＰＤ）及び特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（ＰＨ－ＩＩＰ）からなるリストから選択されることを特徴とする、請求項８１に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。

【０４９０】

８３．前記パッケージが、心肺障害を吸入によって治療するための前記乾燥粉末製剤の使用についての説明書をさらに収容し、吸入手順が、カプセルを前記乾燥粉末吸入器内に入れ、次いで、１回の深い吸息後に患者が約２秒間にわたって息をこらえるべきであり、これにより、乾燥粉末薬物が、気流からより深部の肺領域の表面上に凝縮し、その意図された薬理学的作用部位の近くに沈着すると説明されることを特徴とする、請求項８１または８２に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。

【０４９１】

８４．前記乾燥粉末吸入器が、カプセルベースの単一単位用量吸入器（図３ａを参照されたい）であることを特徴とする、請求項８１～８３のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。

【０４９２】

８５．前記パッケージ化された薬学的組成物が、乾燥粉末製剤を含有し、前記乾燥粉末製剤が、２４０～４０００μｇの結晶変態のうちの１つの形態での式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含み、前記結晶変態が、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉまたは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩまたはセスキ水和物からなるリストから選択され、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．８及び２９．２、好ましくは、６．９、７．２、７．３、１２．８及び２９．２でのピークを含むか、または前記式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、少なくとも１２．７、５．７、６．１及び７．１、もしくは１２．７、５．７及び８．５でのピークを含むか、または前記セスキ水和物の形態での化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°として示される少なくとも１２．２及び７．６、代替的に、１２．２、８．６及び１４．５でのピークを含み、前記パッケージ化された薬学的組成物が、前記乾燥粉末吸入器を収容しないことを特徴とする、請求項８１～８４のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。

【０４９３】

８６．前記乾燥粉末製剤が、前記（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチ

ル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物形態Ｉの形態でのものまたは前記式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物形態ＩＩの形態でのものを、担体としてのラクトース一水和物との組み合わせで含み、前記担体が、粗ラクトース及び微細ラクトースの混合物を含むことを特徴とする、請求項８１～８５のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。

【０４９４】

８７．前記一水和物Ｉの形態での化合物が、図６に示されるＸ線粉末回折パターン（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）を有することを特徴とする、請求項８１～８６のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。

【０４９５】

８８．前記化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°の回析角での少なくとも１２．８でのピークを含み、２７．２及び２７．５でのピークを欠くことを特徴とする、請求項８１～８７のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。

【０４９６】

８９．前記化合物のＸ線粉末ディフラクトグラム（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）が、２θ値±０．２°の回析角での少なくとも１２．８及び５．７でのピークを含み、８．５及び６．１でのピークを欠くことを特徴とする、請求項８１～８８のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。

【０４９７】

９０．前記一水和物ＩＩの形態での化合物が、図７に示されるＸ線粉末回折パターン（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）を有することを特徴とする、請求項８１～８９のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。

【０４９８】

９１．前記セスキ水和物の形態での化合物が、図９に示されるＸ線粉末回折パターン（２５℃でかつＣｕ－Ｋアルファ１を放射線源として用いて測定されたもの）を有することを特徴とする、請求項８１～９０のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。

【０４９９】

９２．活性成分が、少なくとも連続２～７日の期間にわたって投与されることを特徴とする、請求項８１～９１のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。

【０５００】

９３．前記活性成分が、少なくとも連続１４日の期間にわたって、特に、前記治療の開始後から疾患の全経過にわたって投与されることを特徴とする、請求項８１～９２のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。

【０５０１】

９４．前記吸入剤形が、前記活性成分を、乾燥粉末の形態で含むことを特徴とする、請求項８１～９３のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。

【０５０２】

９５．前記吸入剤形が、前記活性成分を、カプセル内の乾燥粉末の形態で含むことを特徴とする、請求項８１～９４のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用の

ためのパッケージ化された薬学的組成物。
【０５０３】
９６．前記粗ラクトースが、５０μｍ以上または７５μｍ以上または１２５μｍ以上のＸ５０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、１０μｍ未満または５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項８１～９５のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。
【０５０４】
９７．前記粗ラクトースが、１４５μｍ以下または１００μｍ以下または９５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、１０μｍ未満または５μｍ以下のＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項８１～９６のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。
【０５０５】
９８．前記粗ラクトースが、１１５μｍ以上または少なくとも１２０μｍ以上または少なくとも２００μｍ以上のＸ９０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、３０μｍ未満または１０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項８１～９７のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。
【０５０６】
９９．前記粗ラクトースが、２５０μｍ以下または１７０μｍ以下または１６０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有し、前記微細ラクトースが、３０μｍ未満または１０μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項８１～９８のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。
【０５０７】
１００．前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉが、６μｍ以下のＸ９０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項８１～９９のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。
【０５０８】
１０１．前記式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉが、１～３μｍのＸ５０である粒子サイズを有することを特徴とする、請求項８１～１００のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。
【０５０９】
１０２．前記吸入剤形が、４８０～４０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特徴とする、請求項８１～１０１のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。
【０５１０】
１０３．前記吸入剤形が、４８０～２０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特徴とする、請求項８１～１０２のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。
【０５１１】
１０４．前記吸入剤形が、４８０～１０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特

徴とする、請求項８１～１０３のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。

【０５１２】

１０５．前記吸入剤形が、２４０μｇ、４８０μｇ、１０００μｇ、２０００μｇまたは４０００μｇの前記結晶形態一水和物Ｉの形態での（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を含むことを特徴とする、請求項８１～１０３のいずれか１項に記載の心肺障害の吸入治療における使用のためのパッケージ化された薬学的組成物。

【０５１３】

以下の例示的な実施形態は、本発明を例証する。本発明は、実施例に限定されない。

【０５１４】

以下の試験及び実施例における百分率データは、別途示されない限り、重量百分率であり、部は、重量部である。液体／液体溶液の溶媒比、希釈比及び濃度データは、各場合、体積に基づく。

【０５１５】

実験部

略称及び頭字語：

CI	化学イオン化(MS において)
D	日(複数可)
DC	薄膜クロマトグラフィー
DMSO	ジメチルスルホキシド
o.th.	理論の(収量)
ee	エナチオマー過剰率
EI	電子衝撃イオン化(MS において)
Ent	エナンチオマー/エナンチオマー的に純粋
wt.-%	重量パーセント
h	時間(複数可)
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
iPrOAc	酢酸イソプロピル
iPrOH	イソプロパノール
conc.	濃縮
l	リットル
LC-MS	液体クロマトグラフィー結合質量分析
分	分(複数可)
MS	質量分析
pTsOH	p-トルエンスルホン酸
Rf	保持指数(bei DC)
RP-HPLC	逆相高速液体クロマトグラフィー
RRT	相対保持時間
Rt	保持時間
RT	室温
THF	テトラヒドロフラン
v/v	(溶液中の)体積対体積比
Tinternal	内部温度
Tsheath	シース温度
abs.	絶対
acac	アセチルアセトナト
BINAP	(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)
cat.	触媒
CI	化学イオン化(MS において)
coe	シクロオクテン
d	日(複数可)
TLC	薄層クロマトグラフィー
DCM	ジクロロメタン
DMA	ジメチルアセトアミド
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド

	リットル
ee	エナンチオマー過剰率
EI	電子衝撃イオン化(MS において)
ent	エナンチオマー/エナンチオマー的に純粋
eq	当量(複数可)
ESI	エレクトロスプレーイオン化(MS において)
EtOAc	酢酸エチル
GC-MS	ガスクロマトグラフィー結合質量分析
重量%	重量パーセント
h	時間(複数可)
HPLC	高圧高速液体クロマトグラフィー
ID	内径
iPrOAc	酢酸イソプロピル
iPrOH	イソプロパノール
conc.	濃縮
LC-MS	液体クロマトグラフィー結合質量分析
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
min	分(複数可)
MS	質量分析
MTBE	2-メトキシ-2-メチルプロパン
NMR	核磁気共鳴分光法
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
Ph	フェニル
pTsOH	p-トルエンスルホン酸
R_f	保持指標(TLC において)
RP-HPLC	逆相高速液体クロマトグラフィー
RRT	相対保持時間
R_t	保持時間
RT	室温
TESCl	クロロトリエチルシラン
THF	テトラヒドロフラン
v/v	(溶液の)体積対体積比
$T_{internal}$	内部温度
T_{sheath}	シース温度

【０５１６】

分析方法

ＤＳＣ／ＴＧ

ＤＳＣサーモグラムを、Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒからの示差走査熱量計（モデルＤＳＣ７、Ｐｙｒｉｓ－１またはＤｉａｍｏｎｄ）を使用して記録した。測定を、非気密アルミニウムパンを使用して、２０Ｋ分－１の加熱率で実行した。フローガスは窒素であった。試料の調製は行わなかった。

【０５１７】

ＴＧＡサーモグラムを、Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒからのサーモバランス（モデルＴＧ

Ａ７及びＰｙｒｉｓ　１）を使用して記録した。測定を、オープン白金パンを使用して、１０Ｋ分－１の加熱率で実行した。フローガスは窒素であった。試料の調製は行わなかった。

【０５１８】

ＸＲＰＤ

Ｘ線回折パターンを、ＸＲＤ回折計Ｘ’Ｐｅｒｔ　ＰＲＯ（ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ）及びＳＴＯＥ　ＳＴＡＤＩ－Ｐ（放射線Ｃｕ　Ｋアルファ１、波長１．５４０６Å）を使用して、室温で記録した。試料の調製は行わなかった。全てのＸ線反射を、±０．２°の分解能を有する°２θ（シータ）値（最大ピーク）として示す。

【０５１９】

ラマン

ラマンスペクトルを、ＢｒｕｋｅｒからのＦＴ－ラマン分光光度計（モデルＲＦＳ　１００及びＭｕｌｔｉＲａｍ）を使用して、室温で記録した。分解能は、２ｃｍ－１であった。測定を、ガラスバイアルまたはアルミニウムディスクにおいて実行した。試料の調製は行わなかった。

【０５２０】

ＩＲ

ＩＲ－ＡＴＲスペクトルを、ＢｒｕｋｅｒからのユニバーサルダイヤモンドＡＴＲデバイスを有するＦＴ－ＩＲ分光光度計Ｔｅｎｓｏｒ　３７を使用して、室温で記録した。分解能は、４ｃｍ－１であった。試料の調製は行わなかった。

【０５２１】

ＬＣ－ＭＳ方法

方法Ａ

機器：Ｗａｔｅｒｓ　ＡＣＱＵＩＴＹ　ＳＱＤ　ＵＰＬＣシステム；カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＨＳＳ　Ｔ３　１．８μｍ　５０×１ｍｍ；溶離剤Ａ：１ｌのＷａｓｓｅｒ＋０．２５ｍｌの９９％のギ酸、溶離剤Ｂ：１ｌのアセトニトリル＋０．２５ｍｌの９９％のギ酸；勾配：０．０分　９０％のＡ→１．２分　５％のＡ→２．０分　５％のＡ；オーブン：５０℃；流量：０．４０ｍｌ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【０５２２】

ＨＰＬＣ方法

方法Ｂ

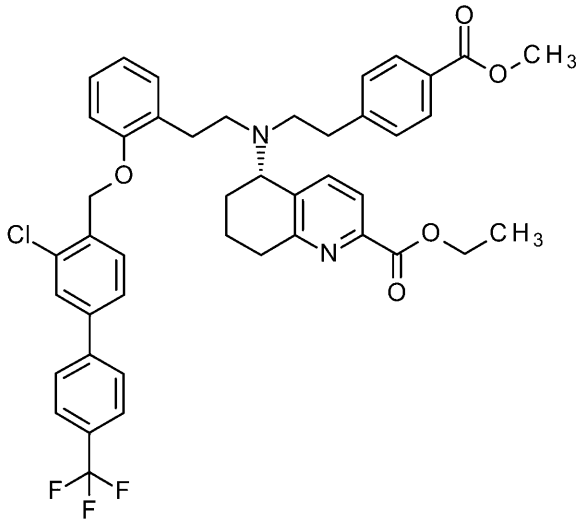
サーモスタットカラムオーブン、ＵＶ検出器及びデータ評価システムを有する高速液体クロマトグラフ、測定波長：２０６ｎｍ、バンド幅：６ｎｍ、オーブン温度：３０℃、カラム：ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、長さ：２５０ｍｍ、内径：４．６ｍｍ、粒径：５μｍ、移動相：Ａ：Ｎ－ヘプタン、Ｂ：エタノール＋０．１％のジエチルアミン、勾配プログラム：開始１ｍｌ／分　７０％の溶離剤ａ、３０％の溶離剤Ｂ；１２分　１ｍｌ／分　４０％の溶離剤Ａ、６０％の溶離剤Ｂ。サンプル溶媒：エタノール＋０．１％のジエチルアミン、試験溶液：サンプル溶媒で溶解されたおよそ１．０ｍｇ／ｍｌの物質、注入体積：５μｌ、ＲＴ：エナンチオマー１：５．８分（ＲＲＴ　１．００）、エナンチオマー２：７．２分　ＲＲＴ　１．２５

【０５２３】

方法Ｃ

サーモスタットカラムオーブン、ＵＶ検出器及びデータ評価システムを有する高速液体クロマトグラフ、測定波長：２０４ｎｍ、バンド幅：６ｎｍ、オーブン温度：４５℃、カラム：ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、長さ：２５０ｍｍ、内径：４．６ｍｍ、粒径：５μｍ、移動相：Ａ：Ｎ－ヘプタン、Ｂ：エタノール＋０．２％のトリフルオロ酢酸＋０．１％のジエチルアミン、勾配プログラム：１．５ｍｌ／分　６０％の溶離剤ａ、４０％の溶離剤ｂ；サンプル溶媒：エタノール、試験溶液：サンプル溶媒で溶解されたおよそ１．０ｍｇ／ｍｌの物質、注入体積：１０μｌ、ＲＴ：エナンチオマー１：２．９分　ＲＲＴ　１．００、エナンチオマー２：３．７分　ＲＲＴ　１．２８

【０５２４】
方法Ｌ
デバイスタイプＭＳ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｎａｐｔ　Ｇ２Ｓ；デバイスタイプＵＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　Ｉ－ＣＬＡＳＳ；カラム：Ｗａｔｅｒｓ、ＨＳＳＴ３、２．１×５０ｍｍ、Ｃ１８　１．８μｍ；溶離剤Ａ：１ｌの水＋０．０１％のギ酸；溶離剤Ｂ：１ｌのアセトニトリル＋０．０１％のギ酸；勾配：０．０分　２％のＢ→２．０分　２％のＢ→１３．０分　９０％のＢ→１５．０分　９０％のＢ；オーブン：５０℃；流量：１．２０ｍｌ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ
【０５２５】
方法Ｍ
サーモスタットカラムオーブン、ＵＶ検出器及びデータ評価システムを有する高速液体クロマトグラフ、測定波長：２２６ｎｍ、バンド幅：４０ｎｍ。カラム：Ｚｏｒｂａｘ　Ｂｏｎｕｓ－ＲＰ、長さ：１５０ｍｍ、内径：３．０ｍｍ、粒径：３．５μｍ、移動相：Ａ　：水＋０．１％のＴＦＡ、Ｂ：ＡＣＮ＋０．１％のＴＦＡ／メタノール＝２＋１、勾配プログラム：０．０分　５０％のＢ→１２．０分　７０％のＢ→１７．０分　９０％のＢ→２５．０分　９０％のＢ；流量：０．６０ｍｌ／分；サンプル溶媒：イソプロパノール＋０．１％のジエチルアミン、試験溶液：およそ３５ｍｇの物質を２５ｍｌのＡＣＮ中に溶解し、最大５０ｍｌまで水＋０．１％のＴＦＡ（０．７ｍｇ／ｍＬ）で充填する；注入体積：３　μＬ
【０５２６】
新しい方法Ｍ
サーモスタットカラムオーブン、ＵＶ検出器及びデータ評価システムを有する高速液体クロマトグラフ、測定波長：２２６ｎｍ、バンド幅：４０ｎｍ。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｈｅｎｙｌ、長さ：５０ｍｍ、内径：４．６ｍｍ、粒径：２．５μｍ；カラムオーブン温度：２２℃
移動相：Ａ：ｐＨ７の緩衝液（０．６６ｇ／Ｌの（ＮＨ４）２ＨＰＯ４及び０．５８ｇ／ＬのＮＨ４Ｈ２ＰＯ４）；Ｂ：ＡＣＮ
勾配プログラム：０．００分＝９５％のＡ、５％のＢ；時間８．３～１１＝２０％のＡ、８０％のＢ
流量：１．２ｍＬ／分；ＵＶランプ：２１０ｎｍ
【０５２７】
方法Ｎ
サーモスタットカラムオーブン、ＵＶ検出器及びデータ評価システムを有する高速液体クロマトグラフ、測定波長：２１０ｎｍ。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｐｈｅｎｙｌ、長さ：５０ｍｍ、内径：４．６ｍｍ、粒径：２．５μｍ、移動相：Ａ：１ｌのｍｉｌｉｐｏｒｅ水中の０．６６ｇの（ＮＨ４）２ＨＰＯ４及び０．５８ｇの（ＮＨ４）Ｈ２ＰＯ４；Ｂ：ＡＣＮ、勾配プログラム：０．００分　９５％のＢ→８．３分　８０％のＢ→１１．０分　８０％；流量：１．２ｍｌ／分；サンプル溶媒：ＡＣＮ＋水、注入体積：３μＬ。
【０５２８】
Ａ－化学実施例
出発材料及び中間体
実施例１Ａ
（５Ｓ）－５－（［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］｛２－［４－（メトキシカルボニル）フェニル］エチル｝アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（エナンチオマー２）

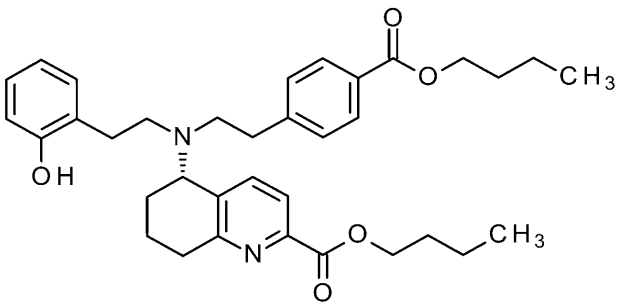


化合物を、ＷＯ２０１４／０１２９３４の実施例９２Ａに開示されている手順に従って合成した。

【０５２９】

実施例２Ａ

ブチル－（５Ｓ）－５－（｛２－［４－（ブトキシカルボニル）フェニル］エチル｝［２－（２－ヒドロキシフェニル）エチル］アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート

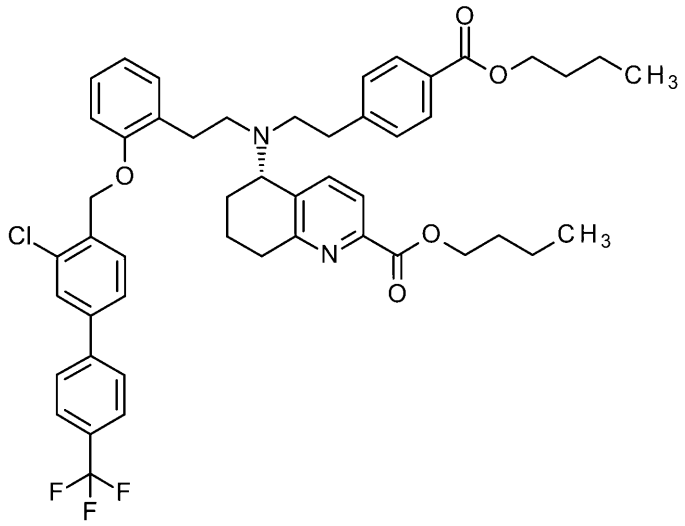


化合物を、ＷＯ２０２１／２３３７８３の実施例１０に開示されている手順に従って合成した。

【０５３０】

実施例３Ａ

ブチル－（５Ｓ）－５－（｛２－［４－（ブトキシカルボニル）フェニル］エチル｝［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート



化合物を、ＷＯ２０２１／２３３７８３の実施例１１に開示されている手順に従って合成した。

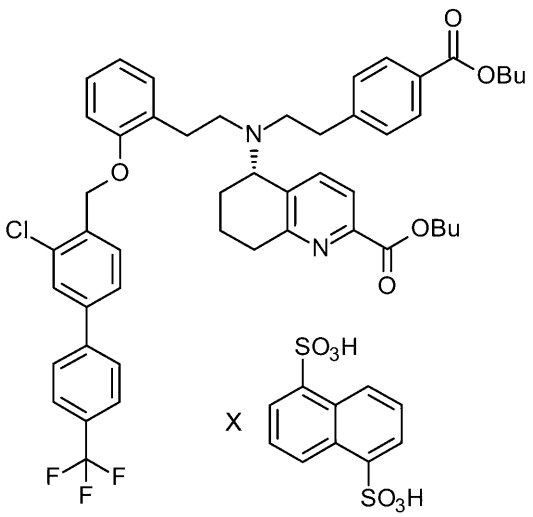
【０５３１】

さらなる出発材料である４－（ブロモメチル）－３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］（式ＸＩの化合物）は、市販されている。

【０５３２】

実施例４Ａ

ナフタレン－１，５－ジスルホン酸－ブチル－（５Ｓ）－５－（｛２－［４－（ブトキシカルボニル）フェニル］エチル｝［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（１：１）付加物



３Ｌのフラスコにおいて、８８９．１ｇ（１．０６ｍｏｌ）のブチル－（５Ｓ）－５－（｛２－［４－（ブトキシカルボニル）フェニル］エチル｝［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（油）を、１８５０ｍｌのテトラヒドロフラン中に溶解した。３０４．６ｇ（１．０６ｍｏｌ）の

ナフタレン－１，５－ジスルホン酸を、室温で添加し、混合物を、完全に溶解されるまで撹拌した。その後、溶液を、ロータリーエバポレーターにおいて４０℃で濃縮した。残渣（固体）を、真空乾燥キャビネットにおいて、４０℃で窒素流中で１１２６．３ｇまで乾燥させた。
収量（粗生成物）：１１２６．３ｇ；理論収量の９４．４％
エナンチオマー純度（ＨＰＬＣ　方法Ｂ）：９５．３％　ｅｅ
純度（面積）：８１．８％（方法Ｎ）、１６．１１のＲｔ（ＢＰ－ジエステル）
【０５３３】
実施例４Ｂ～４Ｅ
　ブチル－（５Ｓ）－５－（｛２－［４－（ブトキシカルボニル）フェニル］エチル｝［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレートの安定した塩を、異なる酸で形成するための試行
【０５３４】
４Ｂ：（＋）－ジ－ｐ－トルオイル－Ｄ－酒石酸の添加
　４ｇ（０．００５ｍｏｌ）のブチル－（５Ｓ）－５－（｛２－［４－（ブトキシカルボニル）フェニル］エチル｝［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（油）を、７５ｍｌの総量のメタノール中に、５０℃の温度で徐々に溶解した。２．５ｍｌのメタノール中の１．８ｇ（０．００５ｍｏｌ）の（＋）－ジ－ｐ－トルオイル－Ｄ－酒石酸の温かい溶液を添加した。最後に、混合物を、週末にわたって撹拌した。
【０５３５】
　反応混合物のより小さい部分に、異なる溶媒を添加して、結晶化を開始した。以下の溶媒、ＭＴＢＥ、ＭＩＢＫ、塩化メチレン、トルエンを、いずれもの効果を有することなく試行した。シクロヘキサン、ｎ－ヘキサン及びメチルシクロヘキサンの混合物の添加後に、２つの層が形成された。
【０５３６】
　いくつかの液滴の反応混合物を、時計皿上で乾燥させ、得られた乾燥集塊を、こすり落とし、最後に、シクロヘキサン、ｎ－ヘキサン及びメチルシクロヘキサンの混合物中で撹拌した。得られた固体が融解した。
【０５３７】
　メチルシクロヘキサンで固体を分離した。固体のＨＰＬＣ分析は、酒石酸であることを明らかにした。
【０５３８】
　水を反応混合物の別の部分に添加した後に、固体を分離した。固体は、分離するのが困難であった。
【０５３９】
　反応混合物から、溶媒を除去した。３．１ｇの黄色泡結晶を得た。
【０５４０】
　泡結晶に、３１ｍｌのメチルシクロヘキサンを添加し、４時間撹拌した。２．８ｇの淡黄色固体を得た。
【０５４１】
　定義された塩は検出可能でなかった。
【０５４２】
４Ｃ：トリフルオロ酢酸（＝ＴＦＡ）の添加
　０．２１ｇ（０．２ｍｍｏｌ）のブチル－（５Ｓ）－５－（｛２－［４－（ブトキシカルボニル）フェニル］エチル｝［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（油）を、２ｍｌのアセトニトリル中

に溶解した。０．１ｍｌのＴＦＡを添加した。オレンジ色溶液が形成された。溶媒を、真空中で蒸発させて、オレンジ色油を得た。

【０５４３】

塩形成は観察可能でなかった。

【０５４４】

４Ｄ：メタンスルホン酸の添加

０．２６ｇ（０．３ｍｍｏｌ）のブチル－（５Ｓ）－５－（｛２－［４－（ブトキシカルボニル）フェニル］エチル｝［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（油）を、１．５ｍｌのジクロロメタン中に溶解した。２０．１μｌのメタンスルホン酸を添加した。オレンジ色溶液が形成された。１時間室温で撹拌した後に、結晶化しなかった。

【０５４５】

その溶媒を４０℃で真空蒸発させて、黄色泡状結晶を得た。

【０５４６】

結晶化または精製のいずれかを開始するために、いくつかの溶媒をスクリーニングした。

【０５４７】

ジクロロメタン、ＭＩＢＫ、ＭＴＢＥ、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジオキサン、ｎ－ブタノール、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、トルエンは、室温で溶液をもたらした。

【０５４８】

ジイソプロピルエーテル、水、ジエチルエーテル、シクロヘキサンは、粘着性集塊をもたらした。

【０５４９】

ｎヘキサン中で室温でさらに撹拌し、粘着性集塊を再び得た。

【０５５０】

単離可能な塩なし。

【０５５１】

４Ｅ：カンファースルホン酸の添加

０．２９ｇ（０．３４ｍｍｏｌ）のブチル－（５Ｓ）－５－（｛２－［４－（ブトキシカルボニル）フェニル］エチル｝［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（油）を、１．５ｍｌのジクロロメタン中に溶解した。８０．０５μｇのカンファースルホン酸を添加した。オレンジ色溶液が形成された。

【０５５２】

その溶媒を４０℃で真空蒸発させて、黄色泡状結晶を得た。

【０５５３】

結晶化または精製のいずれかを開始するために、いくつかの溶媒をスクリーニングした。

【０５５４】

ジクロロメタン、ＭＩＢＫ、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジオキサン、ｎ－ブタノール、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、トルエンは、室温で溶液をもたらした。

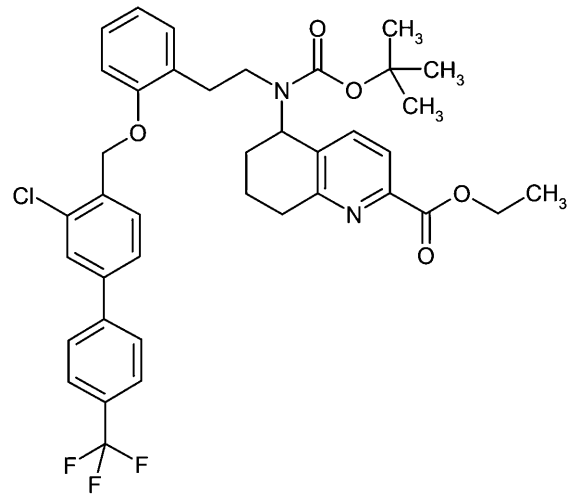
【０５５５】

ＭＴＢＥを添加し、油液滴が形成された。

【０５５６】

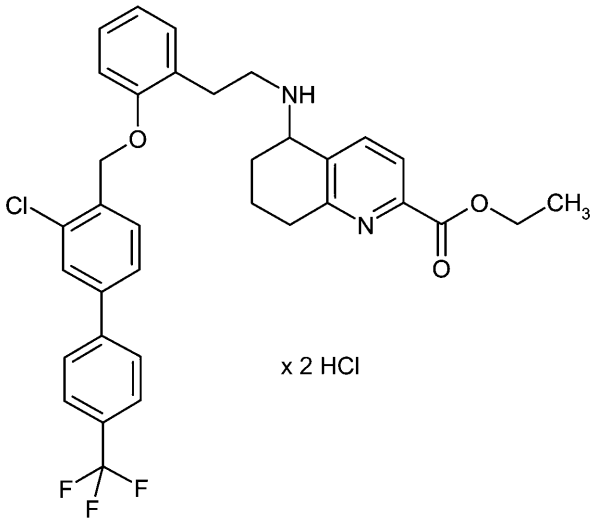
水、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテル、シクロヘキサン及びｎヘプタンは全て、粘着性集塊のみをもたらした。

【０５５７】
単離可能な塩なし。
【０５５８】
実施例５Ａ及び実施例６Ａ
エチル５－｛（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（エナンチオマー１及び２）



１５ｇ（２１．４２ｍｍｏｌ）のラセミエチル５－｛（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）－ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（実施例２２Ａ）を、超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）によってキラル相上でエナンチオマーに分離した［カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＤ－Ｈ、２０μｍ、４００ｍｍ×５０ｍｍ；移動相：７０：３０（ｖ／ｖ）の二酸化炭素／イソプロパノール；流量：４００ｍｌ／分；圧力：８０バール；ＵＶ検出：２２０ｎｍ；温度：３７℃］。
【０５５９】
実施例５Ａ（エナンチオマー１）：
収量：５８３０ｍｇ
Ｒｔ＝２．８３分；９９．９％超の化学純度；９９％超のｅｅ
［カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＤ－Ｈ、５μｍ、２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：７０：３０（ｖ／ｖ）の二酸化炭素／イソプロパノール；流量：３ｍｌ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ］。
【０５６０】
実施例６Ａ（エナンチオマー２）：
収量：６３３０ｍｇ
Ｒｔ＝５．３０分；９９％超の化学純度；９８％超のｅｅ
［カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＤ－Ｈ、５μｍ、２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：７０：３０（ｖ／ｖ）の二酸化炭素／イソプロパノール；流量：３ｍｌ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ］。
【０５６１】
実施例７Ａ
エチル５－｛［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－

４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレートジヒドロクロリド（エナンチオマー１）



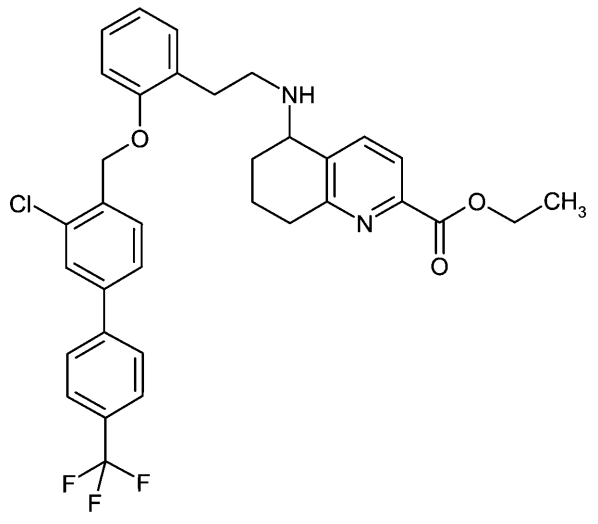
ジオキサン中の３２０８ｍｌの４Ｎの塩化水素溶液を、さらなる２２４０ｍｌのジオキサンで希釈し、４５５ｇ（６４１．５６ｍｍｏｌ）のエチル５－｛（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）－ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（エナンチオマー１、実施例１Ａ）に添加し、混合物を、室温で一晩撹拌した。次いで、反応溶液を、乾燥するまで濃縮し、残渣を、高真空下で一晩乾燥させた。これにより、４４８．７ｇ（６４１．５９ｍｍｏｌ、理論の約１００％）の目標生成物を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法Ａ）：Ｒｔ＝１．０６分；ｍ／ｚ＝６０９／６１１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０５６２】

実施例８Ａ

エチル５－｛［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（エナンチオマー１）



４４８．７ｇ（６４１．５９ｍｍｏｌ）のエチル５－｛［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレートジヒドロクロリド（エナンチオマー１、実施例３Ａ）を、６８６９ｍｌのＴＨＦ中に取り込み、２６８ｍｌのトリエチルアミンを添加し、混合物を、室温で１時間撹拌した。次いで、沈殿した塩化トリエチルアンモニウム結晶を、濾過除去し、ＴＨＦで洗浄した。得られた濾液を、乾燥するまで蒸発させた。残渣を、酢酸エチル中に溶解し、１０％強度の塩化ナトリウム水溶液で２回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、乾燥するまでもう１回蒸発させた。これにより、３９１ｇ（６２０．５９ｍｍｏｌ、理論の９７％）の目標化合物を得た。

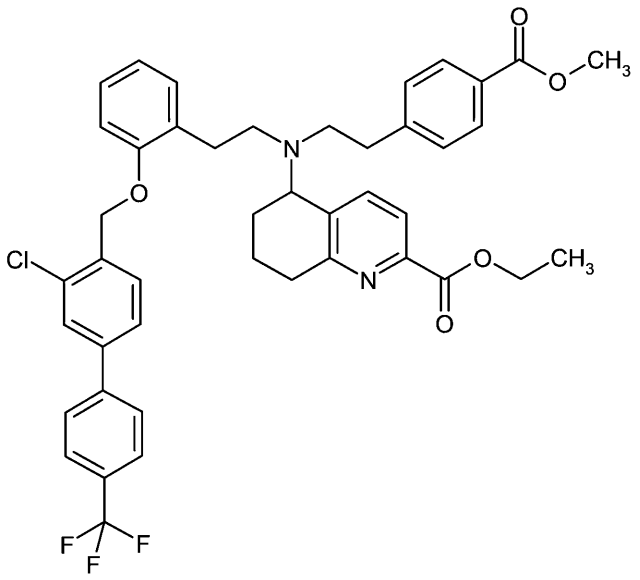
ＬＣ－ＭＳ（方法Ａ）：Ｒｔ＝１．０８分；ｍ／ｚ＝６０９／６１１（Ｍ＋Ｈ）＋。

１Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６，δ／ｐｐｍ）：１．２７（ｔ，３Ｈ），１．５７－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．９５－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．８８（ｍ，６Ｈ），３．７５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），４．２８（ｑ，２Ｈ），５．１９（ｓ，２Ｈ），６．９２（ｔ，１Ｈ），７．０８（ｄ，１Ｈ），７．１６－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．７７（ｍ，３Ｈ），７．８４（ｄ，３Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，２Ｈ）．

【０５６３】

実施例９Ａ

エチル５－（［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］｛２－［４－（メトキシ－カルボニル）フェニル］エチル｝アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（エナンチオマー１）



８１９１ｍｌの乾燥アセトニトリル中の３７８ｇ（６２０．５９ｍｍｏｌ）のエチル５－｛［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（エナンチオマー１、実施例４Ａ）、３６０ｇ（１２４１．１９ｍｍｏｌ）のメチル４－（２－ヨードエチル）ベンゾエート及び９８．６６ｇ（９３０．８９ｍｍｏｌ）の無水炭酸ナトリウムの懸濁液を、１１０℃の浴温で一晩撹拌した。次いで、さらなる３６０ｇ（１２４１．１９ｍｍｏｌ）のメチル４－（２－ヨードエチル）ベンゾエート及び１２８．６５ｇ（９３０．８９ｍｍｏｌ）の粉末炭酸カリウムを添加し、混

合物を、還流下でさらに７２時間加熱した。反応混合物を冷却した後に、無機塩を濾過除去し、得られた濾液を、乾燥するまで蒸発させた。得られた残渣を、酢酸エチル中に取り込み、１０％強度の塩化ナトリウム水溶液で２回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで、乾燥するまでもう１回蒸発させた。得られた残渣を、クロマトグラフィーによって、シリカゲル（９ｋｇ）上で２回に分けて精製した（移動相：石油エーテル／酢酸エチル８：２→７：３）。これにより、３９７ｇ（５５１．３２ｍｍｏｌ、理論の８９％）の目標化合物を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法Ａ）：Ｒｔ＝１．６７分；ｍ／ｚ＝７７１／７７３（Ｍ＋Ｈ）＋。

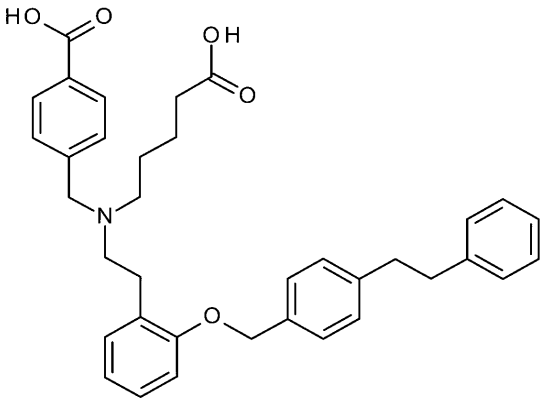
１Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６，δ／ｐｐｍ）：１．２７（ｔ，３Ｈ），１．３７－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．８０（ｍ，１０Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．９７－４．０９（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｑ，２Ｈ），５．０７（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｔ，１Ｈ），７．０１－７．１６（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｔ，１Ｈ），７．３５－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｄ，１Ｈ），７．６１（ｄ，１Ｈ），７．７４（ｄ，２Ｈ），７．７７－７．８９（ｍ，５Ｈ）．

【０５６４】

比較例

比較例１（シナシグアト）

４－［（（４カルボキシブチル）－｛２－［（４－フェネチルベンジル）オキシ］フェネチル｝アミノ）メチル］安息香酸

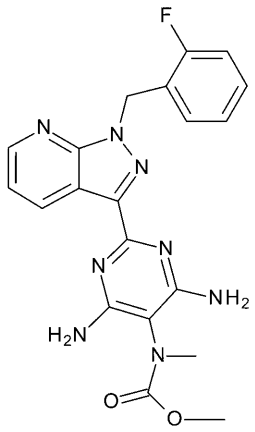


化合物を、ＷＯ０１／０１９７８０－Ａ１の実施例８Ａに類似して合成した。

【０５６５】

比較例２リオシグアト

メチル－４，６－ジアミノ－２－［１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］－５－ピリミジニル（メチル）カルバメート

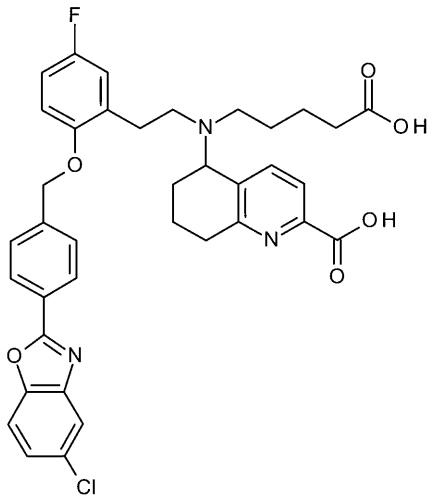


化合物を、ＷＯ０３／０９５４５１－Ａ１の実施例８に類似して合成した。

【０５６６】

比較例３

（５）－｛（４－カルボキシブチル）［２－（２－｛［４－（５－クロロ－１，３－ベンゾキサゾール－２－イル）ベンジル］オキシ｝－５－フルオロフェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸（エナンチオマー２）

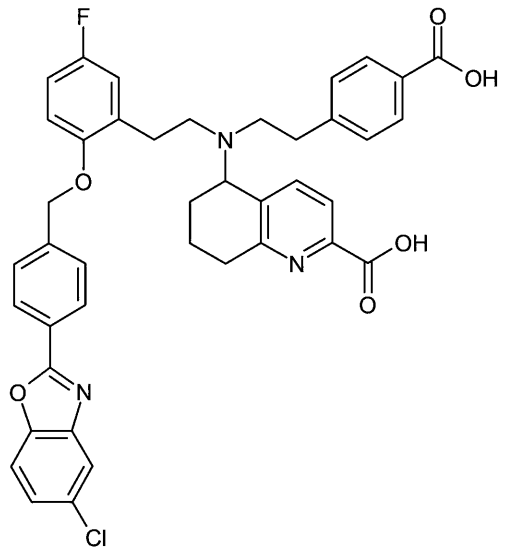


化合物を、ＷＯ２０１４／０１２９３４－Ａ１の実施例３７に類似して合成した。ＬＣ－ＭＳ（方法Ａ）：R_t＝１．１０分；ｍ／ｚ＝６７２／６７４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０５６７】

比較例４

５－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［４－（５－クロロ－１，３－ベンゾキサゾール－２－イル）ベンジル］オキシ｝－５－フルオロフェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸（エナンチオマー２）

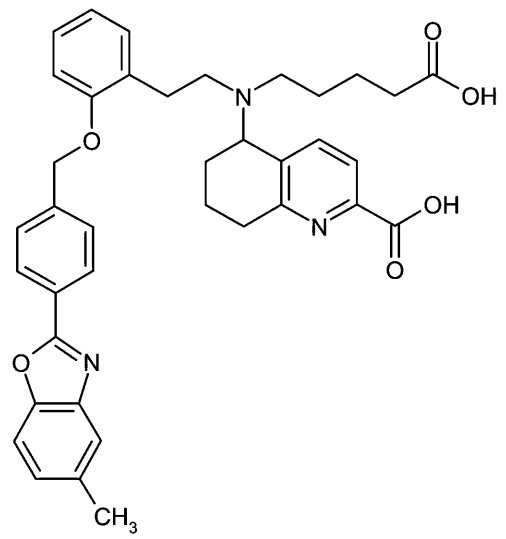


化合物を、ＷＯ２０１４／０１２９３４－Ａ１の実施例３９に類似して合成した。
ＬＣ－ＭＳ（方法Ａ）：Ｒｔ＝１．２８分；ｍ／ｚ＝７２０／７２２（Ｍ＋Ｈ）＋．
１Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ［ｐｐｍ］＝１．４０－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．８８－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．８４（ｍ，１０Ｈ），４．０２－４．１３（ｍ，１Ｈ），５．００－５．１４（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｄ，１Ｈ），７．０２（ｄ，２Ｈ），７．１３（ｄ，２Ｈ），７．４１－７．５７（ｍ，５Ｈ），７．７５（ｄ，２Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），７．９３（ｄ，１Ｈ），８．１１（ｄ，２Ｈ），１２．０５－１３．４１（ｂｒ．ｓ，約２Ｈ）．
［α］Ｄ２０＝＋５８．７７°，ｃ＝０．４０５，ＤＭＳＯ．

【０５６８】

比較例５

（＋）－５－｛（４－カルボキシブチル）［２－（２－｛［４－（５－メチル－１，３－ベンゾキサゾール－２－イル）ベンジル］オキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸（エナンチオマー２）

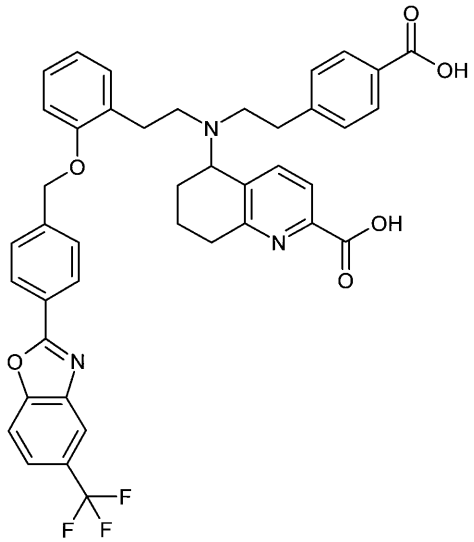


化合物を、ＷＯ２０１４／０１２９３４－Ａ１の実施例２に類似して合成した。
ＬＣ－ＭＳ（方法Ａ）：R_t＝１．０３分；ｍ／ｚ＝６３４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１．３２－１．７０（ｍ，７Ｈ），１．８９－２．０３（ｍ，２Ｈ），２．０７－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．６４（ｍ，３Ｈ，シグナルにより部分的に不明瞭），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．６５－２．８７（ｍ，４Ｈ），３．９５－４．０３（ｍ，１Ｈ），５．０８（ｑ，２Ｈ），６．８７（ｔ，１Ｈ），６．９９（ｄ，１Ｈ），７．１３（ｄ，１Ｈ），７．１８（ｔ，１Ｈ），７．２５（ｄ，１Ｈ），７．５２（ｄ，２Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，２Ｈ），７．８５（ｄ，１Ｈ），８．１６（ｄ，２Ｈ），１１．３０－１２．９７（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）．
［α］$_D^{20}$＝＋６２．８９°、ｃ＝０．３８０、メタノール。

【０５６９】

比較例６

５－（［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］｛２－［２－（｛４－［５－（トリフルオロメチル）－１，３－ベンゾキサゾール－２－イル］ベンジル｝オキシ）フェニル］－エチル｝アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸（エナンチオマー２）

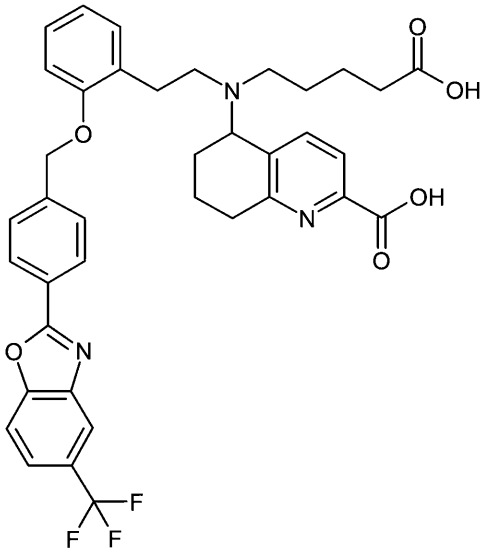


化合物を、ＷＯ２０１４／０１２９３４－Ａ１の実施例２４に類似して合成した。
ＬＣ－ＭＳ（方法Ａ）：R_t＝１．３２分；ｍ／ｚ＝７３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１．４１－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．８８－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．８９（ｍ，１０Ｈ），４．０１－４．１４（ｍ，１Ｈ），５．０３－５．１６（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｔ，１Ｈ），６．９９－７．１０（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄ，２Ｈ），７．２１（ｔ，１Ｈ），７．４６（ｄ，１Ｈ），７．４９－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．７２－７．８６（ｍ，３Ｈ），８．０３（ｄ，１Ｈ），８．１４（ｄ，２Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），１２．０１－１３．４２（ｂｒ．ｓ，約２Ｈ）．

【０５７０】

比較例７

５－［（４－カルボキシブチル）｛２－［２－（｛４－［５－（トリフルオロメチル）－１，３－ベンゾキサゾール－２－イル］ベンジル｝オキシ）フェニル］エチル｝アミノ］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸（エナンチオマー２）

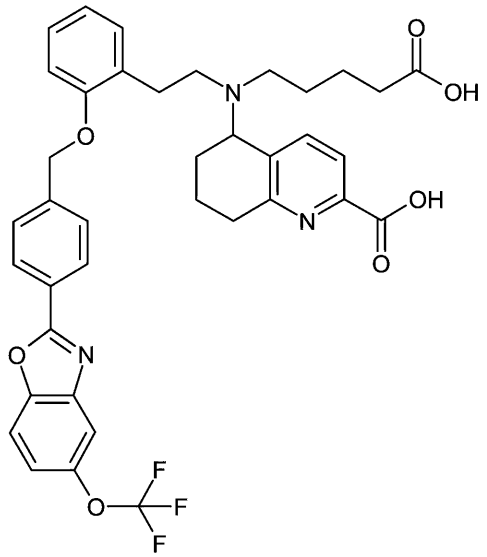


化合物を、ＷＯ２０１４／０１２９３４－Ａ１の実施例２５に類似して合成した。
ＬＣ－ＭＳ（方法Ａ）：R_t＝１．０７分；ｍ／ｚ＝６８８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１．３０－１．７１（ｍ，６Ｈ），１．９０－２．０４（ｍ，２Ｈ），２．０７－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．６５（ｍ，４Ｈ，ＤＭＳＯシグナルにより部分的に不明瞭），２．６５－２．９１（ｍ，４Ｈ），３．８７－４．０７（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｑ，２Ｈ），６．８７（ｔ，１Ｈ），７．００（ｄ，１Ｈ），７．１０－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｄ，２Ｈ），７．６６（ｄ，１Ｈ），７．８５（ｄ，２Ｈ），８．０４（ｄ，１Ｈ），８．１６－８．３０（ｍ，３Ｈ），１１．１０－１３．３１（ｂｒ．ｓ，約２Ｈ）．

【０５７１】

比較例８

５－［（４－カルボキシブチル）｛２－［２－（｛４－［５－（トリフルオロメトキシ）－１，３－ベンゾキサゾール－２－イル］ベンジル｝オキシ）フェニル］エチル｝－アミノ］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸（エナンチオマー２）

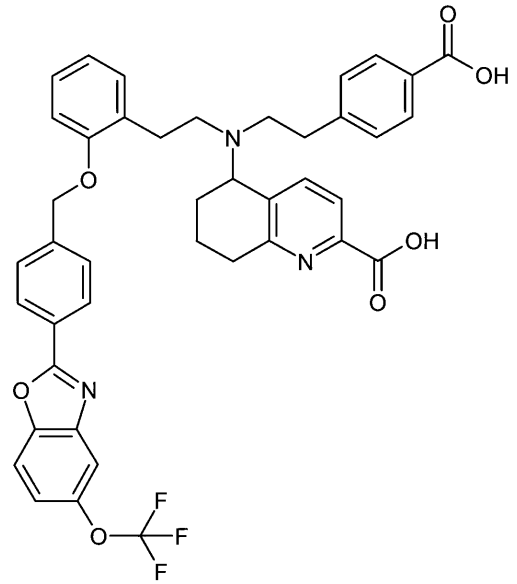


化合物を、ＷＯ２０１４／０１２９３４－Ａ１の実施例２８に類似して合成した。
ＬＣ－ＭＳ（方法Ａ）：R_t＝１．０９分；ｍ／ｚ＝７０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１．３２－１．７１（ｍ，６Ｈ），１．８８－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．０７－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．６４（ｍ，４Ｈ，ＤＭＳＯシグナルにより部分的に不明瞭），２．６４－２．８８（ｍ，４Ｈ），３．９３－４．０５（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｑ，２Ｈ），６．８７（ｔ，１Ｈ），６．９９（ｄ，１Ｈ），７．０９－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｄｄ，１Ｈ），７．５４（ｄ，２Ｈ），７．６６（ｄ，１Ｈ），７．８５（ｄ，１Ｈ），７．８９－７．９８（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｄ，２Ｈ），１１．１０－１３．０４（ｂｒ．ｓ，約２Ｈ）．

【０５７２】

比較例９

５－（［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］｛２－［２－（｛４－［５－（トリフルオロメトキシ）－１，３－ベンゾキサゾール－２－イル］ベンジル｝オキシ）－フェニル］エチル｝アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸（エナンチオマー２）

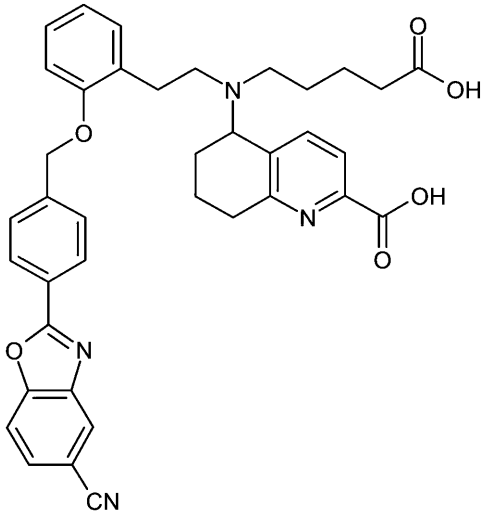


化合物を、ＷＯ２０１４／０１２９３４－Ａ１の実施例２９に類似して合成した。
ＬＣ－ＭＳ（方法Ａ）：R_t＝１．３４分；ｍ／ｚ＝７５２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１．４２－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．８８－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．８７（ｍ，１０Ｈ），３．９９－４．１３（ｍ，１Ｈ），５．０９（ｑ，２Ｈ），６．８８（ｔ，１Ｈ），６．９８－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，２Ｈ），７．２０（ｔ，１Ｈ），７．４１－７．５８（ｍ，５Ｈ），７．７７（ｄ，２Ｈ），７．８７－７．９６（ｍ，２Ｈ），８．１２（ｄ，２Ｈ），１１．８９－１３．６３（ｂｒ．ｓ，約２Ｈ）．

【０５７３】

比較例１０

５－｛（４－カルボキシブチル）［２－（２－｛［４－（５－シアノ－１，３－ベンゾキサゾール－２－イル）ベンジル］オキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸（エナンチオマー２）

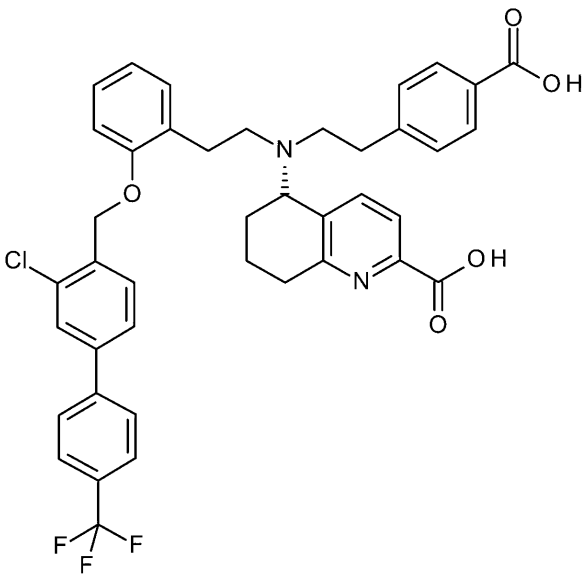


化合物を、ＷＯ２０１４／０１２９３４－Ａ１の実施例３１に類似して合成した。
ＬＣ－ＭＳ（方法Ａ）：Ｒ$_t$＝０．９３分；ｍ／ｚ＝６４５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１．３１－１．７７（ｍ，６Ｈ），１．９０－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．０５－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．６４（ｍ，４Ｈ，ＤＭＳＯシグナルにより部分的に不明瞭），２．６５－２．８８（ｍ，４Ｈ），３．９２－４．０５（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｑ，２Ｈ），６．８７（ｔ，１Ｈ），６．９９（ｄ，１Ｈ），７．１０－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．５５（ｄ，２Ｈ），７．６７（ｄ，１Ｈ），７．８５（ｄ，１Ｈ），７．９３（ｄ，１Ｈ），８．０４（ｄ，１Ｈ），８．１９（ｄ，２Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），１１．３８－１２．７９（ｂｒ．ｓ，約２Ｈ）．

【０５７４】

比較例１１

（５Ｓ）－５－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸



２４５０ｍｇ（３．１８ｍｍｏｌ）のエチル（５Ｓ）－５－（［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］｛２－［４－（メトキシカルボニル）フェニル］エチル｝アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（実施例１Ａ、エナンチオマー２）を、２５ｍｌのジオキサン中に溶解し、９．５ｍｌの１Ｎの水酸化ナトリウム水溶液を添加し、次いで、混合物を、室温で一晩撹拌した。反応が完了した後に、ジオキサンを、ロータリーエバポレーターにおいて除去し、残存した混合物を、約５０ｍｌの水で希釈した。次いで、混合物を、酢酸を使用してｐＨ４～５に酸性化した。沈殿した固体を、吸引で濾過除去し、水（合計約５０ｍｌの水）で繰り返し洗浄した。次いで、固体を、５０ｍｌの水中に取り込み、室温で一晩撹拌した。吸引での別の濾過後に、固体を、水で再び洗浄し、次いで、高真空下で４０℃で一晩乾燥させた。このようにして、２３００ｍｇ（２．９ｍｍｏｌ、９３％の純度、未知の量のーナトリウム塩を含有し、同じ保持時間を有する）の表題化合物を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法Ａ）：Ｒｔ＝１．３７分；ｍ／ｚ＝７２９／７３１（Ｍ＋Ｈ）＋。

１Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ［ｐｐｍ］＝１．３８－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．８４－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．８４（ｍ，１０Ｈ），３．９７－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．９９－５．１６（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｔ，１Ｈ），７．０５（ｂｒ．ｄ，２Ｈ），７．１２（ｂｒ．ｄ，２Ｈ），７．２３（ｂｒ．ｔ，１Ｈ），７．３８－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｄ，１Ｈ），７．６２（ｄ，１Ｈ），７．７１－７．９１（ｍ，７Ｈ），１１．９０－１３．６０（ｂｒ．ｓ，約２Ｈ）．

【０５７５】

ＸＲＰＤ：非晶質相、図３３を参照されたい。

ＶＣＤ分光法を介する比較例１１の絶対配置の決定：

振動円二色性（ＶＣＤ）は、キラル分子の絶対配置を決定するための確立された方法である（Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａｌ Ｃｏｎｖｅｎｔｉｏｎ（ＵＳＰ）及びＴｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｒｙ（ＵＳＰ－ＮＦ），ｓｅｃｏｎｄ ｓｕｐｐｌ．ＵＳＰ－ＮＦ ３４，ｃｈａｐｔｅｒｓ ７８２ ａｎｄ １７８２，Ｊｕｎｅ １，２０１６及びＡｂｓ．ｃｏｎｆｉｇ．ｂｙ ＶＣＤ，ｗｈｉｔｅ ｐａｐｅｒ ＢｉｏＴｏｏｌｓ，２０１７を参照されたい）。

【０５７６】

決定に関与するステップは、以下のとおりである。

１．実験ＶＣＤスペクトルを、ＤＭＳＯを使用して測定した。試料である実施例１を、５．５ｍｇ／０．１５ｍｌの濃度で測定した。

【０５７７】

２．エナンチオマーのうちの一方のＶＣＤを、第一原理計算を使用して、Ｇａｕｓｓｉａｎ０９（商標）（市販のソフトウェアパッケージ）を使用して計算する。次いで、他方のエナンチオマーのＶＣＤスペクトルを、全てのバンドの符号を反転させることによってまたは鏡像構造のＶＣＤを計算することによって得る。

【０５７８】

３．最終のステップは、実験スペクトルを２つの計算されたスペクトルと比較して、符号及び信号強度間の最良の相関をもたらすエナンチオマーを決定することである。このような２つのスペクトル間の重複の信頼レベルを、ＣｏｍｐａｒｅＶＯＡ（商標）ソフトウェアを使用して計算することができる。

ＶＣＤ分光計：ＣｈｉｒａｌｌＲ－２Ｘ ｗ／ ＤｕａｌＰＥＭ

濃度：ＤＭＳＯ中の５．５ｍｇ／０．１５ｍｌの実施例１

分解能：４ｃｍ－１

ＰＥＭ設定：１４００ｃｍ－１

スキャンの回数／測定時間：２０時間

サンプルセル：ＢａＦ２

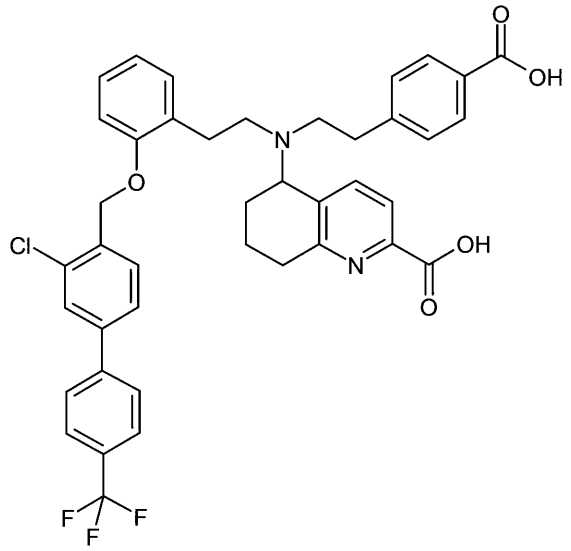
路長：１００μｍ
計算の詳細：
Ｇａｕｓｓｉａｎバージョン：Ｇａｕｓｓｉａｎ　０９
ボルツマン和のために使用される総低エネルギー配座異性体：９２
ＤＦＴ計算のための方法及び基礎セット：Ｂ３ＬＹＰ／６－３１Ｇ（ｄ）
計算された絶対配置：Ｓ
比較例１１の絶対配置を、ＶＣＤスペクトルの一致に基づいて、（Ｓ）－エナンチオマーとして割り当てた。割り当ての信頼レベルは、９４％であった。
【０５７９】
比較例１１の熱安定性の決定：
０．３ｍｇの比較例１１を、０．１ｍｌのジメチルスルホキシド及び０．４ｍｌのアセトニトリル中に溶解した。次に、水を１．０ｍｌ添加した。完全に溶解させるために、ＨＰＬＣバイアルを振盪し、超音波処理した。この溶液を、ＨＰＬＣによって直ちに分析した（ｔ０での参照）。０．３ｍｇの試験化合物を、秤量して別のＨＰＬＣバイアル内に入れた。バイアルのキャップを閉め、バイアルを、加熱ブロックにおいて９０℃で７日間貯蔵した。
【０５８０】
この時間後に、バイアルのキャップを外し、０．１ｍｌのジメチルスルホキシド及び０．４ｍｌのアセトニトリルを、ストレス化合物に添加した。次に、水を１．０ｍｌ添加した。完全に溶解させるために、ＨＰＬＣバイアルを振盪し、超音波処理した。試料を、ＨＰＬＣによって分析した（１週間後の試料）。百分率でのピーク面積を、定量化のために使用した。
【０５８１】
【表１１】

表１１

HPLC 方法								
溶離剤:	A=5ml の HClO4/L 水 B= ACN				勾配:	時間(分)	%B	流量(mL/分)
カラム:	Nucleodur 100 C18ec 3µm 50×2mm					0,00	2,0	0,750
温度:	30	℃				1,00	2,0	0,750
UV WL.:	210	nm				9,00	98,0	0,750
HPLC 流量:	0,750	mL/分				13,00	98,0	0,750
						13,50	2,0	0,750
						15,00	2,0	0,750

【０５８２】
比較例１１は、試験期間中に安定していることが見出された。
【０５８３】
加えて、ＷＯ１４／０１２９３４－Ａ１に開示されているいくつかの実施例、例えば、実施例２（比較例５、実験部）、２４（比較例６、実験部）、２５（比較例７、実験部）、２８（比較例８、実験部）、２９（比較例９、実験部）及び実施例３１（比較例１０、実験部）は、制限された熱安定性（９０℃、７日間）のみを示す。
【０５８４】
比較例１２
（５Ｒ）－５－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロ

ロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸（エナンチオマー１）



２９１ｇ（３７７．２９ｍｍｏｌ）のエチル５－（［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］｛２－［４－（メトキシカルボニル）フェニル］エチル｝アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（エナンチオマー１、実施例５Ａ）を、３０００ｍｌのジオキサン中に溶解し、１１３２ｍｌの１Ｎの水酸化ナトリウム水溶液を添加し、次いで、混合物を、室温で一晩撹拌した。反応が完了した後に、ジオキサンを、ロータリーエバポレーターにおいて除去し、残存した混合物を、約６０００ｍｌの水で希釈した。次いで、混合物を、酢酸を使用してｐＨ４～５に酸性化した。沈殿した固体を、吸引で濾過除去し、水（合計約３０００ｍｌの水）で繰り返し洗浄した。次いで、固体を、乾燥剤である五酸化リンを使用して、高真空下で３日間室温で乾燥させた。次いで、乾燥剤を除去し、固体を、４０℃でさらに４８時間乾燥させた。このようにして、２４９ｇ（３４２．１５ｍｍｏｌ、理論の９１％）の表題化合物を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法Ａ）：Ｒｔ＝１．３３分；ｍ／ｚ＝７２９／７３１（Ｍ＋Ｈ）＋。

１Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ［ｐｐｍ］＝１．３７－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．８４－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．８１（ｍ，１０Ｈ），３．９８－４．０８（ｍ，１Ｈ），５．０１－５．１４（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｔ，１Ｈ），７．０５（ｄ，２Ｈ），７．１２（ｄ，２Ｈ），７．２３（ｔ，１Ｈ），７．３９－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｄ，１Ｈ），７．６２（ｄ，１Ｈ），７．７１－７．９０（ｍ，７Ｈ），１１．６０－１３．８５（ｂｒ．ｓ，約２Ｈ）．

【０５８５】

比較例１１について、絶対配置は（５Ｓ）であると決定した。比較例１２の対応する絶対配置は、反対、すなわち、（５Ｒ）であるべきである。

【０５８６】

比較例１３

ーナトリウム（５Ｒ）－５－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（エナンチオマー１）

容器に、６０ｇの非晶質（５Ｒ）－５－（［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリ

フルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］｛２－［４－（メトキシカルボニル）フェニル］エチル｝アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（比較例１２）及び８００ｇのアセトンを投入した。容器を、還流温度に加熱した。還流温度下で形成された固体を、室温に冷却した後に濾過した。

収量：８ｇの乾燥生成物、理論の１３％

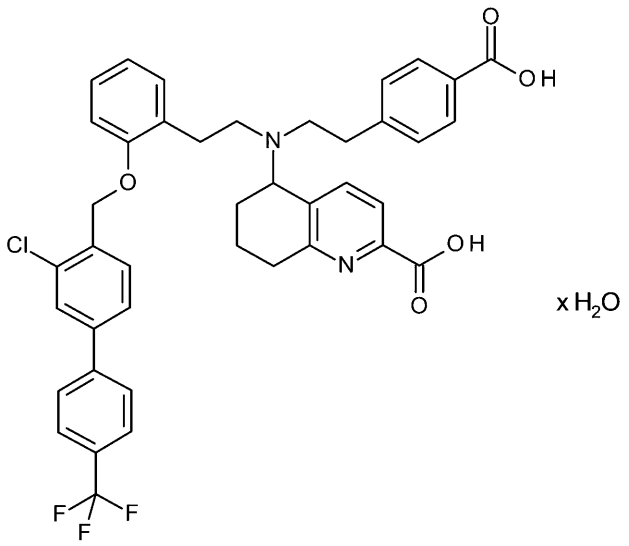
エナンチオマー純度（ＨＰＬＣ　方法Ｃ）：１００％　ｅｅ

（ＩＣＰ）：ナトリウム含有量：３．１％のナトリウム

【０５８７】

比較例１４

（５Ｒ）－５－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物ＩＩ（エナンチオマー１）



１７４．２ｇの比較例１２を、還流下で２００３．３ｇのアセトンとともに撹拌した。混合物を、２０℃に冷却し、不溶性固体（乾燥後に１９．５ｇ）を濾過除去した。２７３ｇのアセトンを、濾液に添加し、それを、５７℃に加熱し、１１０１．４ｇの水及び０．４ｇの一水和物ＩＩの種結晶であるＲエナンチオマー（小さい規模の事前実験から本手順に類似して調製されたもの）を添加した。さらなる１１０１．４ｇの水を添加し、それを、室温で一晩撹拌した。生成物を、濾過除去し、５５℃で真空（３０ｍｂａｒ）中で１４３．８ｇに乾燥させた。

【０５８８】

さらなる２０．３ｇを、同じ手順に従って調製された２１．０ｇの比較例１２から得た。

【０５８９】

固体を組み合わせて１６４．１ｇにし、１６１．０ｇのこれらの固体を、還流下で１９９３．０ｇのアセトンとともに撹拌した。この温度で、９３０．０ｇの水及び０．８ｇの一水和物ＩＩの種結晶であるＲエナンチオマー（小さい規模の事前実験から本手順に類似して調製されたもの）を添加し、それを、５０℃に冷却した。さらなる２００．０ｇの水及び４００．０ｇのアセトンを添加して、撹拌性を改善した。それを、１時間５０℃で撹拌し、１２６３．０ｇの水を添加し、それを、３０分間撹拌し、２時間以内に２０℃に冷却し、室温で一晩撹拌した。生成物を、濾過除去し、５５℃で真空（３０ｍｂａｒ）中で

１５４．４ｇに乾燥させた。

【０５９０】

固体（９５．０ｇ）の一部分を、４０℃で９１６．７ｇのアセトン中に溶解し、室温に冷却し、溶液を、清澄化のために濾過した。１７０．１ｇの水を添加し、３０分後に、一水和物ＩＩの種結晶であるＲエナンチオマー（小さい規模の事前実験から本手順に類似して調製されたもの）を添加し、それを一晩撹拌した。希薄な懸濁液を、５０℃に加熱し、得られた溶液を、室温に冷却し、一水和物ＩＩの種結晶であるＲエナンチオマー（小さい規模の事前実験から本手順に類似して調製されたもの）を播種し、一晩撹拌した。固体を、濾過除去し、７６．０ｇのアセトン及び１９．０ｇの水（８：２）の混合物で洗浄し、吸引し、６８．４ｇに乾燥させた。

【０５９１】

濾液を、４０℃／２５０～１５ｍｂａｒで濃縮し、沈殿した固体を濾過除去した。２８．２ｇの固体を、１５７．２ｇのアセトン水混合物（９：１ｗ／ｗ）中に５５℃で溶解し、１５℃に冷却した。１０ｇの水を添加した後に、それに、一水和物ＩＩの種結晶であるＲエナンチオマー（小さい規模の事前実験から本手順に類似して調製されたもの）を播種し、１５℃で一晩撹拌した。懸濁液を、５０℃に加熱し、３０分間撹拌し、４時間以内に２０℃に冷却した。それを、１時間以内に５０℃に再び加熱し、４．５時間以内に１５℃に冷却し、１５℃で一晩撹拌した。固体を、濾過除去し、２８ｇのアセトン水（８：２ｗ／ｗ）混合物で洗浄し、吸引し、２０．６ｇに乾燥させた。

【０５９２】

固体を組み合わせて、８７．０ｇの目標化合物を得た。

エナンチオマー純度（ＨＰＬＣ　方法Ｃ）：９９．８％ｅｅ

純度（方法Ｍ、面積）：９９．７％、９．３３分のＲｆ

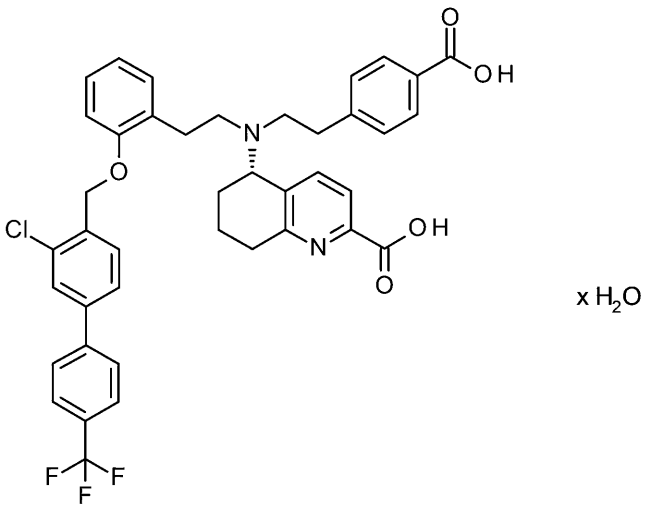
ＸＲＰＤ：一水和物ＩＩ

【実施例】

【０５９３】

実施例１

（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物ＩＩ（種結晶）



（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）

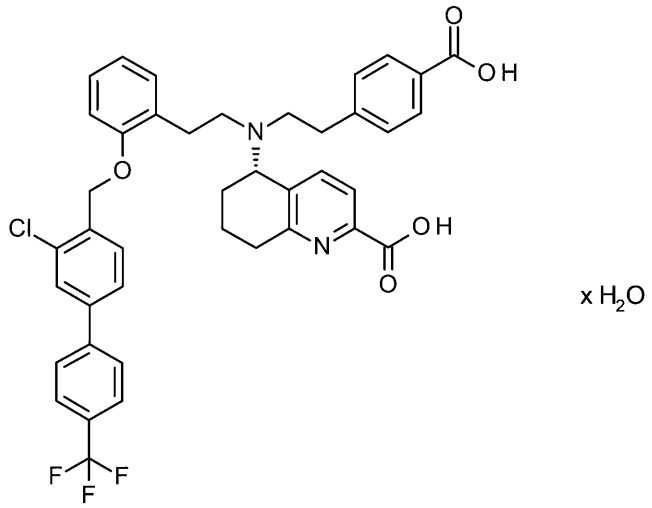
２．０ｇの式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ

}－フェニル）エチル］アミノ}－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸（比較例１１に類似して製造されたもの）を、１６．２ｇのアセトン及び１．８ｇの水（８：１の混合物）中に溶解し、さらなる１．８ｇの水を添加した。透明な溶液を一晩撹拌し、結晶化が、１．５時間後に開始した。固体を、吸引で濾過除去し、２ｇのアセトン／水（８：２）で洗浄し、６０℃で真空中で窒素空気で一晩乾燥させた。
収量：１．５ｇの白色固体、理論の７５％
ＸＲＰＤ：一水和物ＩＩ、Ｘ線粉末ディフラクトグラムを、図３４に示す。

反射(最大ピーク)[°２シータ]
5.7
6.1
7.1
8.5
9.4
9.9
10.2
10.8
11.4
11.6
11.7
12.2
12.7
13.0
13.9
14.2
14.5
15.1
15.3
15.7
15.9
16.1
16.4
17.1
17.3
17.7
17.9
18.3
18.5
18.7
19.1
19.7
19.8
20.2
20.4
20.8
21.1
21.2
21.6
22.0
22.3
22.8

23.0
23.4
23.8
24.2
24.4
24.4
25.1
25.5
26.2
26.4
27.1
27.4
27.7
28.0
28.5
28.9
29.2
29.5
29.7
30.0
30.4
30.6
31.2
31.6
32.2
32.4
32.8

【０５９４】
実施例２
一水和物ＩＩとしての（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸
（経路３、アセトン、メタノール及び水からの結晶化）



１０６７ｇのテトラヒドロフランを、６Ｌのガラス撹拌装置内に置き、３３３ｇ（０．３９６ｍｏｌ）のナフタレン－１，５－ジスルホン酸－ブチル（５Ｓ）－５－（｛２－［４－（ブトキシカルボニル）フェニル］エチル｝［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（１：１）付加物（実施例４Ａ）を、撹拌しながら少しずつ添加した。１３３５ｍｌの水、次いで、アンモニア水溶液（２７％）を、７．８～８．２のｐＨが到達される（およそ４６ｇ）まで、２０℃～２５℃で添加した。１４４０ｇのジイソプロピルエーテルを添加し、水相を分離除去し、有機相を、１３３５ｍｌの水／１ｍｌの２７％のアンモニア水、次いで、１３３５ｍｌの水で再び洗浄した。有機相を、２００ｇの硫酸ナトリウム（無水）でカバーされたＳｅｉｔｚフィルタープレートに通して濾過し、それを、２００ｇのジイソプロピルエーテルでリンスし、濾液を、真空中で４０℃で濃縮して、２６７ｇの蒸発残渣を得た。

【０５９５】

蒸発後の残渣を、８４８ｇのジオキサン中に溶解し、１５８３ｇの１Ｎの水酸化ナトリウム溶液を添加し、混合物を、６０℃で５．５時間撹拌した。次いで、１４８０ｇの酢酸エチルを、２０℃で添加し、水性生成物相（二ナトリウム塩溶液）を、分離除去し、１４８０ｇの酢酸エチルで洗浄し、残渣酢酸エチルを、最大４０℃で真空中で蒸留除去した。残渣を、２５００ｇの水で希釈し、二ナトリウム塩溶液の一部分（１１７８ｇ）を、４．０のｐＨが到達されるまで、１０９５ｇのテトラヒドロフラン及び１３７ｇの１０％の塩酸の混合物に滴加した。

【０５９６】

二ナトリウム塩溶液の消費量を、提出された塩酸の量に関連して設定し、さらなる部分量を変換するための塩酸の量を計算する。二ナトリウム塩溶液の第２のアリコート（１７８９ｇ）を、４．０のｐＨが到達されるまで、計算された量のテトラヒドロフラン（１７８９ｇ）及び１０％強度の塩酸（２０８ｇ）に滴加した。

【０５９７】

二ナトリウム塩溶液の第３のアリコート（１５１０ｇ）を、４．０のｐＨが到達されるまで、計算された量のテトラヒドロフラン（１５０５ｇ）及び１０％強度の塩酸（１７５ｇ）に滴加した。

【０５９８】

組み合わされた有機相を、溶媒不含水が還流凝縮器において凝縮するまで、真空中で最大４０℃で濃縮した。沈殿した固体を、吸引で濾過除去し、７５０ｇの水で洗浄した。

【０５９９】

同じ手順を使用して、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸ブチル－（５Ｓ）－５－（｛２－［４－（ブトキシカルボニル）フェニル］エチル｝［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（１：１）付加物（実施例４Ａ）の第２及び第３の部分を各々３３３ｇ、上記の手順に従って変換した。

【０６００】

組み合わされた湿潤生成物を、６０℃で窒素流中で真空下で乾燥させて、５８７ｇ（約９１％のｏ．ｔｈ．）の式Ｉの目標化合物を得た。

【０６０１】

結晶化：

固体（５８７ｇ）を、３６７４ｇのアセトン及び４７０ｇの水の混合物とともに５０℃に加熱した。得られた溶液を、Ｓｅｉｔｚフィルタープレートに通して濾過し、４０℃に加熱した。濾液を、１．５ｇの（５Ｓ）－５－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物ＩＩ（実施例１）の種子結晶と混合し、２時間内で２０℃に冷却し、０．５時間撹拌し、２時間以内に５０℃に再び加熱した。混合物を、０．５時間撹拌し、３時間内で２０℃に冷却し、０．５時間撹拌し、２時間の経過にわたって５０℃に再び加熱した。それを、３時間内で２０℃に冷却し、０．５時間撹拌し、固体を、吸引で濾過除去した。湿潤生成物を、８００ｇのアセトン及び９０ｇの水の混合物で洗浄し、２５℃で窒素流中で真空下で、３６１ｇの一定重量に乾燥させた。

【０６０２】

得られた生成物の品質及び変態のプロセス内管理は、要件を満たさなかった。したがって、それを再び再結晶化した。

【０６０３】

固体（３６１ｇ）を、１９４９ｇのアセトン及び２１７ｇの水の混合物とともに５０℃に加熱した。得られた溶液を、Ｓｅｉｔｚフィルタープレートに通して濾過し、５０℃に加熱した。それを、１．５ｇの（５Ｓ）－５－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物ＩＩ（実施例１）の種子結晶と混合し、３時間内で２０℃に冷却し、０．５時間撹拌し、３時間以内に５０℃に再び加熱した。混合物を、０．５時間撹拌し、３時間内で２０℃に冷却し、０．５時間撹拌し、３時間にわたって５０℃に再び加熱し、０．５時間撹拌した。それを、３時間内で２０℃に冷却し、０．５時間撹拌し、固体を、吸引で濾過除去した。湿潤生成物を、２５℃で窒素流中で真空下で、２７１ｇの一定重量に乾燥させた。

【０６０４】

プロセス内管理は、十分な品質を確認したが、得られた生成物の所望の変態は確認しなかった。したがって、それを再び再結晶化した。

【０６０５】

固体（２７１ｇ）を、１６６８ｇのアセトン及び７５ｇの水の混合物とともに５０℃に加熱した。得られた溶液を、Ｓｅｉｔｚフィルタープレートに通して濾過し、５０℃に加熱した。それを、４５℃に冷却し、１．５ｇの（５Ｓ）－５－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物ＩＩ（実施例１）の種結晶を、３時間内で２０℃に冷却し、０．５時間撹拌し、１時間以内に４０℃に加熱した。懸濁液を、０．５時間撹拌し、３時間内で２０℃に冷却し、撹拌し、固体を、吸引で濾過除去した。湿潤生成物を、２５℃で窒素流中で真空下で、一定重量に乾燥させた。

【０６０６】
　プロセス内管理は、要件に従う生成物の品質及び変態を確認した。
収量：１１７ｇの一水和物ＩＩ；理論収量の１８％。
エナンチオマー純度（ＨＰＬＣ　方法Ｃ）：９９．６％　ｅｅ
純度（面積）：９９．８％（方法Ｍ、９．３３分のＲｔ）
ＸＲＰＤ：一水和物ＩＩ、Ｘ線粉末ディフラクトグラムを、図３５に示す。
微粒子化後：
エナンチオマー純度（ＨＰＬＣ　方法Ｃ）：１００．０％　ｅｅ
純度（面積）：９９．７％（方法Ｍ、９．３５分のＲｔ）
ＸＲＰＤ：部分非晶質化を有する一水和物ＩＩ、Ｘ線粉末ディフラクトグラムを、図３６に示す。
微粒子化前の一水和物ＩＩ：図３５を参照されたい。

反射(最大ピーク)[°２シータ]
5.7
6.1
6.3
7.1
8.5
9.9
10.1
10.2
10.8
11.4
11.6
11.8
12.2
12.7
13.0
13.9
14.3
14.5
15.1
15.3
15.7
15.9
16.2
16.4
17.1
17.3
17.7
17.9
18.3
18.5
18.8
19.2
19.8
20.3
20.5
20.8
21.1
21.3
21.6
22.0
22.4
22.8

23.1
23.3
23.5
23.8
24.2
24.5
25.1
25.4
25.6
26.2
26.4
26.7
27.1
27.4
27.7
28.1
28.3
28.5
28.9
29.2
29.5
29.8
30.0
30.6
30.7
31.2
31.7
32.2
32.4
32.8
34.8
35.3
36.3

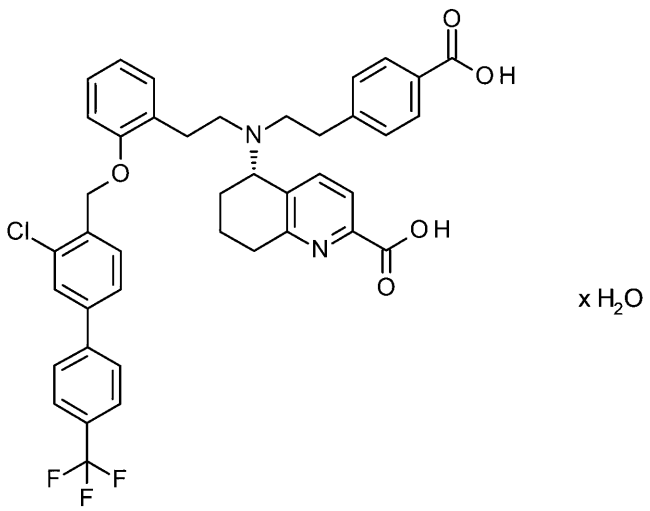
【０６０７】

微粒子化後の一水和物ＩＩ（部分非晶質化）、図３６

反射(最大ピーク)[°２シータ]
5.7
6.1
7.1
8.5
9.9
10.1
10.8
11.5
11.6
12.2
12.7
13.0
13.9
14.2
15.2
15.3
15.7
16.4
17.2
17.3
17.7
18.0
18.3
18.5
18.8
19.1
19.8
20.2
20.8
21.1
21.3
21.6
22.1
22.4
23.1
23.4
23.5
23.9
24.3
24.5
25.2
25.4

25.6
26.3
27.1
27.5
28.9
29.5
30.6
32.4

【０６０８】
実施例３
（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉ（種結晶）



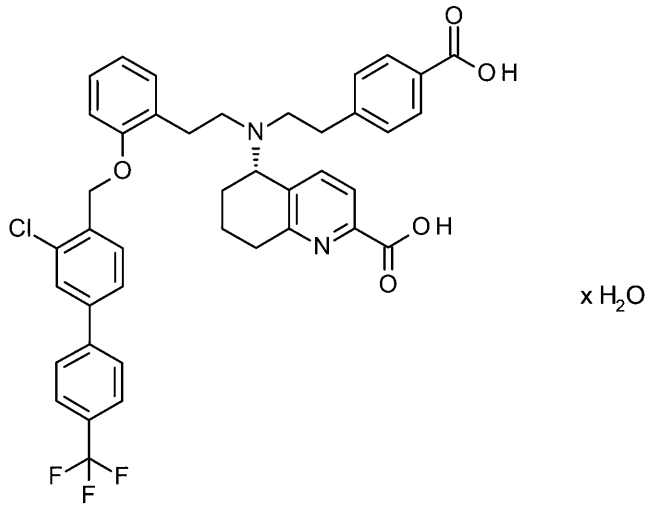
２．０ｇの式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸（比較例１１に類似して製造されたもの）を、８．１ｇのメタノール中に溶解し、１．８ｇの水、８．１ｇのアセトン及びさらなる１．８ｇの水を添加した。それを一晩撹拌した。固体を、吸引で濾過除去し、２ｇのアセトン／水（８：２）で洗浄し、６０℃で真空中で窒素空気で一晩乾燥させた。
収量：１．８ｇの白色固体、理論の９０％。
エナンチオマー純度（ＨＰＬＣ　方法Ｃ）：９２．０％　ｅｅ
純度（面積）：９７．３％（方法Ｍ、８．９４分のＲｔ）
ＸＲＰＤ：一水和物Ｉ、図３７を参照されたい。

反射(最大ピーク)[°２シータ]
5.7
7.1
9.9
10.2
10.7
11.4
12.2
12.8
14.0
15.1
15.6
15.9
17.2
17.7
19.2
19.5
19.8
20.2
20.3
20.7
21.0
22.2
22.9
23.4
23.8
24.2
24.5
25.0
25.7
26.0
26.4
28.8
29.1
30.5
32.1

【０６０９】

実施例４

一水和物Ｉとしての（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸



ＮＳＡ塩からのジブチルエステルの遊離：
　８００ｇのテトラヒドロフランを、６Ｌのガラス撹拌装置内に置き、２５０ｇ（０．３０ｍｏｌ）のナフタレン－１，５－ジスルホン酸－ブチル－（５Ｓ）－５－（｛２－［４－（ブトキシカルボニル）フェニル］エチル｝［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（１：１）（実施例４Ａ）を、撹拌しながら少しずつ添加した。１Ｌの水、次いで、２７％のアンモニア水を、７．８～８．２のｐＨが到達される（およそ２７ｇ）まで、２０℃～２５℃で添加した。１０８０ｇのジイソプロピルエーテルを添加し、水相を分離除去し、有機相を、１Ｌの水／０．８ｍｌの２７％のアンモニア水で再び抽出し、次いで、１Ｌの水で洗浄した。有機相を、１５０ｇの硫酸ナトリウム（無水）でカバーされたＳｅｉｔｚフィルタープレートに通して濾過し、それを、１５０ｇのジイソプロピルエーテルでリンスし、濾液を、４０℃で真空中で濃縮して、１９２ｇの蒸発残渣を得た。
【０６１０】
ジブチルエステルのけん化：
　蒸発残渣を、６１０ｇのテトラヒドロフラン中に溶解し、１１３９ｇの１Ｎの水酸化ナトリウム溶液を添加し、混合物を、６０℃で２４時間撹拌した。次いで、８７５ｇの酢酸エチルを、２０℃で添加し、水性生成物相（二ナトリウム塩溶液）を分離除去し、残渣酢酸エチルを、最大４０℃で真空中で蒸留除去した。
【０６１１】
式Ｉの遊離酸の形成：
　残渣を、１８７５ｇの水で希釈し、Ｓｅｉｔｚフィルタープレートに通して濾過し、二ナトリウム塩溶液（８３５ｇ）の一部分を、４．０のｐＨ値が到達されるまで、８２１ｇのテトラヒドロフラン及び１０３ｇの１０％の塩酸の混合物に滴加した。１７４ｇの塩化ナトリウム及び４２０ｇのテトラヒドロフランを添加し、有機生成物相を分離除去した。
【０６１２】
　二ナトリウム塩溶液の消費量を、提出された塩酸の量に関連して設定し、さらなる部分量を変換するための塩酸の量を計算する。二ナトリウム塩溶液の第２のアリコート（２０００ｇ）を、４．０のｐＨが到達されるまで、計算された量のテトラヒドロフラン（２１１６ｇ）及び１０％強度の塩酸（２４６ｇ）に滴加した。１７４ｇの塩化ナトリウム及び４２０ｇのテトラヒドロフランを添加し、有機生成物相を分離除去した。組み合わされた水相に、２６１ｇの塩化ナトリウム及び１０４３ｇのテトラヒドロフランを添加し、有機生成物相を分離除去した。組み合わされた有機相を、真空中で最大４０℃で、８００ｍｌ

の残渣体積に濃縮した。
【０６１３】
結晶化：
　１８４ｇのテトラヒドロフランを添加し、６４６ｇのメタノール及び２９１ｇの水の混合物を、２０℃で撹拌しながら滴加した。それを、０．８ｇの（５Ｓ）－５－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉ（実施例３）と混合し、１２時間撹拌した。固体を、分離し、１１２ｇのメタノール及び１１２ｇの水の混合物で洗浄した。次いで、固体を、真空中で２０℃で１２７ｇに乾燥した。１２８ｇの第２の部分を、同じ手順を使用して調製した。
【０６１４】
　組み合わされた固体を、１０２０ｇのアセトン及び１０２０ｇのメタノールの混合物とともに５０℃に加熱し、２０℃に冷却した。得られた溶液を、Ｓｅｉｔｚフィルタープレートに通して濾過し、５０℃に加熱し、４６０ｇの水を、３０分の期間にわたって滴加した。それに、１．５ｇの一水和物Ｉの種子結晶（実施例３）を播種し、それを、３０分間撹拌し、少なくとも３０分間内で２０℃に冷却し、固体を、吸引で濾過除去した。湿潤生成物を、２５５０ｇの水とともに１２時間撹拌し、次いで、吸引で濾過除去し、５１０ｇの水で２回洗浄した。湿潤生成物を、２０℃で窒素流中で真空下で、一定重量に乾燥させた。
収量：２３０ｇの一水和物Ｉ（Ｉ－Ｍ－Ｉ）；理論の７１％
純度（面積）：９６．０％（方法Ｍ、８．９４分のＲｔ）
エナンチオマー純度（ＨＰＬＣ　方法Ｃ）：９９．３％　ｅｅ
ＸＲＰＤ：一水和物形態Ｉ；図３８を参照されたい。

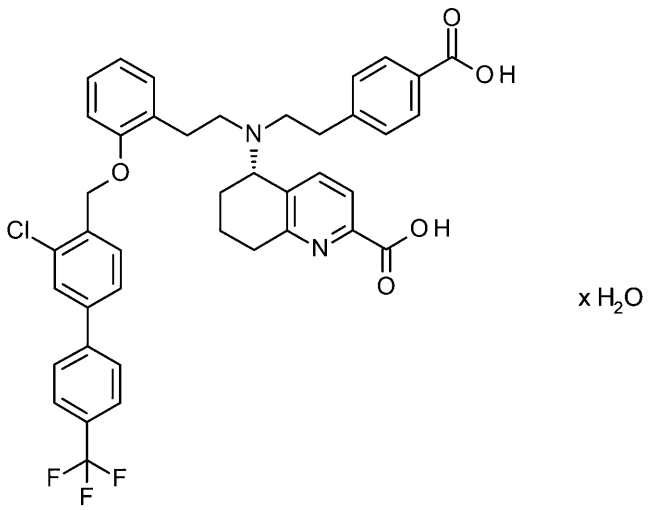
反射(最大ピーク)[°２シータ]
5.7
6.9
7.2
7.4
9.9
10.7
11.1
11.5
12.0
12.2
12.4
12.8
13.7
14.1
14.3
15.2
15.6
16.0
16.9
17.2
17.5
17.7
18.0
18.4
18.8
19.1
19.9
20.3
20.5
20.7
20.9
21.3
21.9
22.2
22.5
23.0
23.2
23.4
23.7
24.1
24.4
25.1

25.8
26.1
26.5
26.8
28.8
29.4
30.0
30.6
31.0
32.2
35.4

【０６１５】

実施例５

一水和物Ｉとしての（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸



不活性化された２Ｌの反応器において、ブチル（５Ｓ）－５－（｛２－［４－（ブトキシカルボニル）フェニル］エチル｝［２－（２－ヒドロキシフェニル）エチル］アミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボキシレート（実施例２Ａ、ＷＯ２０２１／２３３７８３）を、２２℃のＴｓｈｅａｔｈｔ（５０．８ｇ、１．０当量）で、アセトニトリル（３８０ｍＬ）中に溶解した。溶液を、５０℃のＴｓｈｅａｔｈｔ及び１２０ｍｂａｒで蒸留した。次いで、アセトニトリル（３８０ｍｌ）を再び添加し、混合物を、同じ条件下で再び蒸留した。アセトニトリル（６６０ｍＬ）を、溶液に添加し、５分間撹拌した。次いで、４－（ブロモメチル）－３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）［ビフェニル］（ビアリールベンジルブロミド）（５３．５ｇ、１．２当量）を添加し、混合物を、それが溶解されるまで５分間再び撹拌した。次いで、炭酸セシウム（８３．１ｇ、２．０当量）を添加し、混合物を、４時間撹拌した。炭酸セシウム（２０．８ｇ、０．５当量）を、懸濁液に再び添加し、混合物を、１時間撹拌した。生成物懸濁液を、濾過によって清澄化し、濾過ケークを、ケトルにおいて、アセトニトリル（１１０ｍＬ）で

１回洗浄した。濾過ケークを廃棄した。
【０６１６】
有機反応溶液を、蒸留物が乾燥するまで、不活性化された２Ｌの反応器において９０ｍｂａｒ及び４５℃のＴｓｈｅａｔｈで濃縮した。２３℃のＴｓｈｅａｔｈのときに、ＴＨＦ（４２５ｍＬ）を添加した。溶液を、蒸留物が乾燥するまで、１５０ｍｂａｒ及び４５℃のＴｓｈｅａｔｈで濃縮した。ＴＨＦ（４２５ｍＬ）及び４％のＮａＯＨ（６８０ｍＬ）を、溶液に添加した。エマルションを、６０℃のＴｉｎｔｅｒｎａｌに加熱し、さらに２０時間撹拌した。
【０６１７】
溶液を、２３℃のＴｉｎｔｅｒｎａｌに冷却し、脱イオン水（８００ｍｌ）及び酢酸エチル（４３５ｍｌ）を添加し、混合物を、１５分間撹拌した。相を分離した。有機相を廃棄し、水相を、酢酸エチル（４３５ｍＬ）で抽出した。有機相を廃棄し、水相を、１４０～１６０ｍｂａｒ及び４５～４０℃のＴｓｈｅａｔｈ～３６℃のＴｉｎｔｅｒｎａｌで蒸留した。生成物溶液を、濾過によって清澄化し、濾過ケークを、脱イオン水（８０ｍＬ）で１回洗浄した。残渣を廃棄した。
【０６１８】
生成物溶液を滴定した。この目的で、２５％のＨＣｌ、脱イオン水及びＴＨＦを、不活性化された４リットルの反応器内に置いた。有機生成物溶液を、２０℃±５℃のＴｉｎｔｅｒｎａｌで、最大３．８～４．２のｐＨまで添加した。次いで、ＴＨＦ（３６０ｍＬ）及び塩化ナトリウム（４７１ｇ）を添加し、混合物を、３０分間撹拌した。相を分離し、水相を、ＴＨＦ（４５０ｍＬ）で抽出した。水相を廃棄し、有機相を結晶化した。この目的で、それを、２００ｍｂａｒ及び３０℃のΔＴでサンプ質量に濃縮した。次いで、ＴＨＦを添加し、混合物を、同じ条件下で理論収量の４倍に再び蒸留した。２２℃のＴｉｎｔｅｒｎａｌで、脱イオン水（４９ｍＬ）及びメタノール（１４４ｍｌ）の混合物を、計量して入れ、播種し、１５分間撹拌した。脱イオン水（１１３ｍｌ）及びメタノール（３３５ｍＬ）の混合物をさらに計量して入れ、混合物を一晩撹拌した。懸濁液を濾過し、生成物を、ケトルにおいて、脱イオン水及びメタノールの混合物（１：１）で１回洗浄した。次いで、それを、４０～５０℃及び４０～３０ｍｂａｒで乾燥させた。
収量：２３．４ｇ、理論の６７％
純度（面積）：９９．３％（新しい方法Ｍ、６．２８のＲｔ）
ＸＲＰＤ：一水和物Ｉ、図３９を参照されたい。
【０６１９】
実施例６
式Ｉの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸の結晶／多形形態を調査するための研究
【０６２０】
実施例６ａ
（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸半水和物
２．９ｇの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉ（実施例３／４に類似して調製された材料）を、２０ｍｌのアセトン中に懸濁させた。懸濁液を、周囲条件で３日間撹拌した。残渣を濾過し、得られた固体を周囲条件で乾燥させた。
水含有量：１．５％の水
ラマン：表１３を参照されたく、図１２を参照されたい。

ＩＲ：表１４を参照し、図１９を参照されたい。
ＸＲＰＤ：表１２を参照し、図５を参照されたい。
【０６２１】
実施例６ｂ
（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉ
目標化合物を、実施例３（一水和物Ｉ）に類似して調製した。
水含有量：乾燥前に３．９％の水及び乾燥後に２．４％の水
ラマン：表１３を参照されたく、図１３を参照されたい。
ＩＲ：表１４を参照し、図２０を参照されたい。
ＸＲＰＤ：表１２を参照し、図６を参照されたい。
【０６２２】
実施例６ｃ
（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物ＩＩ
目標化合物を、実施例１（一水和物ＩＩ）に類似して調製した。
水含有量：乾燥前に３．９％の水及び乾燥後に２．４％の水
ラマン：表１３を参照されたく、図１４を参照されたい。
ＩＲ：表１４を参照し、図２１を参照されたい。
ＸＲＰＤ：表１２を参照し、図７を参照されたい。
【０６２３】
実施例６ｄ
（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸１．２５水和物
３ｇの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉ（実施例３／４に類似して調製された材料）を、２０ｍＬのイソプロパノール／水混合物（１：１）中に懸濁させた。懸濁液を、６０℃で８日間撹拌した。残渣を濾過し、得られた固体を周囲条件で乾燥させた。
水含有量：２．９％の水
ラマン：表１３を参照されたく、図１５を参照されたい。
ＩＲ：表１４を参照し、図２２を参照されたい。
ＸＲＰＤ：表１２を参照し、図８を参照されたい。
【０６２４】
実施例６ｅ
（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸セスキ水和物
３ｇの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉ（実施例３／４に類似して調製された材料）を、１５ｍＬのイソプロパノール／水混合物（１：１）中に懸濁させた。懸濁液を、８０℃で４日間撹拌した。さらなる１０ｍＬの溶媒混合物を添加して、懸濁液の撹拌特性を改善した。残渣を濾過し、得られた固体を周囲条件で乾燥させた。
水含有量：３．７％の水

ラマン：表１３を参照されたく、図１６を参照されたい。
ＩＲ：表１４を参照し、図２３を参照されたい。
ＸＲＰＤ：表１２を参照し、図９を参照されたい。
【０６２５】
実施例６ｆ
（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸二水和物
３ｇの（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉ（実施例３／４に類似して調製された材料）を、２０ｍＬのメタノール中に懸濁させた。懸濁液を、周囲条件で８日間撹拌した。残渣を濾過し、得られた固体を周囲条件で乾燥させた。
水含有量：４．８％の水
ラマン：表１３を参照されたく、図１７を参照されたい。
ＩＲ：表１４を参照し、図２４を参照されたい。
ＸＲＰＤ：表１２を参照し、図１０を参照されたい。
乾燥後に、二水和物形態は非晶質になった。
ＸＲＰＤ：非晶質形態、図１０ａを参照されたい。
【０６２６】
実施例６ｇ
（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸
非晶質形態を、比較例１１と類似して調製した。
ラマン：表１３を参照されたく、図１８を参照されたい。
ＩＲ：表１４を参照し、図２５を参照されたい。
ＸＲＰＤ：表１２を参照し、図１１を参照されたい。
【０６２７】
式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸の多形形態の物理的特徴付け
【０６２８】

【表１２】

表１２：式（Ｉ）の化合物の擬多形形態のＸＲＰＤ（Ｘ線粉末回折）データ
ＸＲＰＤを、方法の項に記載される一般的手順に従って記録した。

反射(最大ピーク)[2 シータ]					
半水和物	一水和物 I	一水和物 II	1,25-水和物	セスキ水和物	二水和物
3.1	5.7	5.7	5.9	5.1	6.1
5.3	6.9	6.1	6.1	6.3	6.8
6.7	7.2	7.1	7.9	7.6	10.1
7.1	7.3	8.5	10.5	8.6	10.5
9.3	9.9	9.9	11.9	11.4	11.2
10.6	10.4	10.2	12.2	12.2	11.3
12.4	10.6	10.8	12.5	12.5	12.3
14.3	11.1	11.4	13.2	12.9	12.5
16.1	11.5	11.6	13.6	13.3	13.1
19.7	12.0	11.8	13.7	14.3	13.6
20.8	12.3	12.0	14.4	14.5	14.6
24.0	12.4	12.2	15.2	15.2	14.8
31.1	12.8	12.7	15.3	15.5	15.5
	13.7	13.0	15.4	15.8	16.2
	14.1	13.9	15.7	16.2	16.4
	14.3	14.2	15.9	16.4	16.8
	15.2	15.2	16.5	16.7	17.1
	15.6	15.3	16.9	17.3	17.3
	16.0	15.7	17.2	17.5	17.9
	16.9	16.4	17.4	17.7	18.5
	17.2	17.3	17.6	18.3	18.8
	17.5	17.7	17.8	18.7	19.5
	17.7	17.9	18.3	19.4	20.2
	18.0	18.3	18.6	20.5	20.5
	18.4	18.5	18.7	20.7	21.1
	18.8	18.8	19.0	20.8	21.4
	19.2	19.2	19.5	21.4	22.2
	19.9	19.8	19.6	21.51	23.2
	20.2	20.2	19.8	21.8	24.3
	20.5	20.8	20.5	22.4	25.1
	20.7	21.1	20.7	22.9	25.4
	21.3	21.7	21.0	23.4	25.6
	21.9	22.0	21.4	24.0	26.3
	22.2	22.4	22.0	24.7	26.9
	22.5	22.8	23.2	25.1	27.4
	23.0	23.1	23.8	26.1	28.5
	23.4	23.4	24.0	26.4	28.7
	23.7	23.9	24.4	27.0	29.6

反射(最大ピーク)[2 シータ]					
半水和物	一水和物 I	一水和物 II	1,25-水和物	セスキ水和物	二水和物
	24.1	24.2	24.6	27.4	
	25.1	24.4	25.0	28.5	
	25.8	25.1	25.2	32.2	
	26.0	25.5	25.6	36.5	
	26.4	25.7	26.1		
	28.9	26.2	26.8		
	29.2	26.4	27.4		
	29.4	26.8	27.6		
	30.6	27.2	28.4		
	31.1	27.5	28.8		
	32.2	28.9	30.2		
	35.3	30.0	30.7		
		30.1	31.1		
		30.6	31.6		
		32.2	32.3		
		32.4			

【０６２９】

【表１３】

表１３：式（Ｉ）の化合物の擬多形形態のラマンデータ
ラマンスペクトルを、方法の項に記載される一般的手順に従って記録した。

バンド[cm-1での最大ピーク]						
半水和物	一水和物 I	一水和物 II	1,25-水和物	セスキ水和物	二水和物	非晶質
3069	3073	3073	3064	3081	3073	3069
2941	2950	3042	2954	3064	2971	3008
2917	2937	3003	2933	3019	2940	2938
2862	2906	2950	2907	2993	2897	2869
2825	2892	2936	2858	2979	2877	2732
1700	2852	2892	2828	2965	2864	1769
1689	1685	2854	1765	2924	1689	1708
1617	1616	1685	1694	2897	1617	1617
1528	1527	1615	1610	2873	1611	1610
1496	1451	1526	1528	2858	1573	1587
1487	1440	1458	1492	2805	1527	1527
1452	1420	1451	1459	2736	1497	1489
1423	1384	1441	1449	1690	1460	1450
1372	1374	1420	1439	1616	1454	1372
1349	1328	1384	1430	1530	1443	1326
1329	1293	1372	1381	1463	1433	1279
1294	1278	1328	1369	1453	1422	1263
1283	1259	1294	1327	1440	1384	1231
1269	1228	1279	1283	1421	1372	1205
1260	1191	1259	1258	1370	1332	1194
1229	1162	1228	1233	1330	1296	1162
1207	1153	1196	1197	1291	1282	1126
1196	1128	1162	1166	1274	1259	1072
1163	1116	1153	1128	1263	1228	1054
1131	1056	1128	1116	1231	1196	1037
1074	1042	1057	1053	1199	1169	1015
1054	1033	1043	1041	1183	1149	960
1042	1015	1016	1015	1169	1128	926
1014	997	998	999	1148	1115	883
1002	937	894	938	1131	1059	859
936	922	861	922	1115	1042	843
885	893	843	887	1096	1015	804
860	861	837	858	1071	1003	777
844	844	808	840	1060	937	766
819	808	777	817	1040	924	755
804	793	757	806	964	891	738
776	776	750	775	944	873	692
745	756	701	755	928	861	638

バンド[cm-1での最大ピーク]						
半水和物	一水和物 I	一水和物 II	1,25-水和物	セスキ水和物	二水和物	非晶質
702	750	693	746	911	835	457
693	703	655	739	863	806	440
657	692	638	701	850	777	408
638	655	569	658	835	757	183
572	638	473	637	826	750	107
476	568	463	605	814	741	
464	473	439	587	805	703	
439	464	419	571	767	692	
423	439	410	477	757	658	
407	419	394	462	743	652	
395	410	357	441	701	637	
349	393	323	421	693	601	
300	359	302	403	678	571	
242	323	281	333	656	465	
176	301	233	316	634	438	
145	281	208	297	491	422	
110	230	195	282	464	410	
	197	148	226	440	399	
	149	117	177	422	360	
	117		142	409	314	
			102	394	287	
				372	226	
				349	190	
				341	152	
				326	103	
				301		
				271		
				251		
				243		
				224		
				187		
				156		
				113		

【０６３０】

【表１４】

表１４：式（Ｉ）の化合物の擬多形形態のＩＲデータ
ＩＲスペクトルを、方法の項に記載される一般的手順に従って記録した。

バンド[cm-1 での最大ピーク]						
半水和物	一水和物 I	一水和物 II	1,25-水和物	セスキ水和物	二水和物	非晶質
3032	3660	3659	3426	3516	3395	3405
2937	3416	3416	3044	3404	3197	3036
2864	3038	3039	2921	3073	3037	2941
2648	2933	2934	2854	2939	2938	2864
1761	2863	2892	2832	2922	2865	2644
1695	2809	2862	2650	2895	2646	1701
1640	2644	2809	1767	2876	1684	1685
1590	1761	2733	1692	2854	1597	1599
1558	1678	2647	1602	2815	1558	1559
1528	1595	1762	1511	2733	1539	1494
1495	1539	1679	1497	2650	1497	1453
1452	1498	1595	1448	1683	1453	1419
1418	1454	1539	1429	1668	1431	1371
1373	1419	1498	1376	1607	1419	1325
1325	1375	1454	1325	1594	1376	1272
1293	1327	1431	1275	1559	1327	1238
1241	1292	1419	1237	1533	1270	1166
1166	1272	1375	1178	1503	1241	1112
1112	1242	1327	1158	1450	1167	1072
1072	1167	1292	1128	1377	1106	1057
1059	1110	1272	1109	1330	1072	1036
1038	1072	1242	1066	1302	1037	1014
1014	1062	1167	1040	1242	1013	925
924	1039	1110	1014	1171	954	882
883	1014	1072	939	1152	924	845
844	956	1062	924	1136	886	821
818	938	1039	887	1105	844	805
750	923	1014	858	1073	819	751
703	887	938	840	1060	804	704
692	858	923	815	1036	750	692
656	845	888	805	1013	703	669
635	818	858	783	992	691	654
591	806	845	748	954	656	637
582	742	818	701	928	634	609
569	703	806	692	910	608	589
	692	756	657	881	575	577
	654	742	646	862	564	558
	637	703	641	849	558	

バンド[cm-1での最大ピーク]						
半水和物	一水和物 I	一水和物 II	1,25-水和物	セスキ水和物	二水和物	非晶質
	608	692	635	819		
	575	654	604	802		
	559	637	577	778		
		609	560	755		
		576		740		
		558		700		
				692		
				655		
				640		
				632		
				606		
				566		
				559		

【０６３１】
Ｂ－擬多形形態の特性
実施例７
式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸の擬多形形態、例えば、式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩの特性
【０６３２】
貯蔵安定性
化合物安定性及び均一性は、医薬品についての重要な要件であり、保健当局による認可のための必要条件である。それは、式（Ｉ）の化合物を含む調製物及び製剤の安全性及び品質を増加させ、したがって、患者へのリスクを低減する。
【０６３３】
一水和物ＩＩの形態での式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸を、様々な条件下での１、３及び６か月間の貯蔵安定性研究のために使用した。
【０６３４】

【表１５】

表１５：貯蔵安定性研究結果、出発材料としての一水和物ＩＩ

実施例	容器	温度	相対湿度	結果
7a	スナップオンクロージャー式褐色グラス	25℃	60%	一水和物 II
7b	ポリエチレン	25℃	60%	一水和物 I
7c	ポリエチレン	40℃	75%	一水和物 I
7d	紙フィルターディスクで閉じられた褐色グラス	40℃	75%	一水和物 I

【０６３５】
これらの貯蔵条件の大部分下で、一水和物ＩＩ（出発材料、図４０を参照されたい）は、一水和物Ｉに変換された（例えば、図４１：実施例７ｂのＸＲＰＤを参照されたい）。
【０６３６】
比較して、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、これらの条件下で安定していた。
【０６３７】
特に、式（Ｉ）の化合物の一水和物Ｉは、式（Ｉ）の化合物の別の形態への望ましくない変換及び上記の特性における関連する変化が防止されることを確実にする。
【０６３８】
実施例８
式（Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）－エチル］アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸の擬多形形態、例えば、式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩの特性
【０６３９】
微粒子化
吸入薬物製品について、深部肺区画への送達を確実にするために、５μｍ未満の定義された粒子サイズを有する均質な薬物物質を保証することが重要である。この技術的要件は、薬物物質粒子の微粒子化によって得られ得る。
【０６４０】
この要件を達成するための活性成分の粒子サイズ分布についての適切な仕様を、表１６ａに指定されるように設定した。
【０６４１】
【表１６ａ】

表１６ａ：活性成分、例えば、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）または（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の化合物の粒子サイズ分布

粒度上限 X90	最大 6μm
粒度平均 X50	1～3μm
粒度下限 X10	最大 1μm

【０６４２】

薬物製品製造のための式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩの実現可能性を調査するために、いくつかの微粒子化条件を試験した。概して、部分非晶質化でも非晶質化及び形態変換は、必要な微粒子化ステップ中に起こるべきでない。微粒子化中の部分非晶質化でも、貯蔵中の最終薬物製品における活性成分の再結晶化のリスク及び／または活性成分の再結晶化をもたらし得る。

【０６４３】

対応するバッチ（実施例８ａ～８ｄ）を、５０ｍｍのスパイラルジェットミル及び加圧窒素を使用して、以下のパラメータで微粒子化した（表１６ｂを参照されたい）。

【０６４４】

【表１６ｂ】

表１６ｂ：異なる微粒子化条件、出発材料としての一水和物ＩＩ

実施例	ミルタイプ	温度	注入器圧力	研削圧力	処理量	PSD	観察
8a	VA ジェットミル	25℃	4.5bar	4.0bar	4.5g/分	X10:0.2μm、X50:1.7μm、X90:4.2μm(乾燥測定 4 バール)	一水和物 I への転換
8b	PTFE 被覆ジェットミル	25℃	4.5bar	4.0bar	4.5g/分	X10:0.4μm、X50:1.9μm、X90:5.0μm(乾燥測定 4 バール)	一水和物 II の部分的非晶質化
8c	VA ジェットミル	-65℃	4.5bar	4.0bar	5.5g/分	X10:0.4μm、X50:1.8μm、X90:4.8μm(乾燥測定 4 バール)	一水和物 II の部分的非晶質化
8d	VA ジェットミル(低応力条件)	-65℃	4.5bar	3.0bar	10.6g/分	X10:0.7μm、X50:2.3μm、X90:9.6μm(乾燥測定 4 バール)	一水和物 II の部分的非晶質化

【０６４５】

最初に、標準条件下（ＶＡジェットミル（５０ｍｍ）、２５℃の温度）での指向性実験中に、一水和物ＩＩは、主に、所望の粒子サイズ分布を得るように微粒子化され得ることが見出された（表１６ａ及び１６ｂ、実施例８ａを参照されたい）。

【０６４６】

式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩの微粒子化中に、部分非晶質化が、いくつかの条件下で、「低応力」下でも発生した（上記の表１６ｂ及び図４２のＸＲＰＤを参照されたい）。

ＸＲＰＤ：部分非晶質化を有する一水和物ＩＩ、実施例８ｂ

【０６４７】

追加的に、部分非晶質化に加えて、一水和物ＩＩから一水和物Ｉへの転換もまた、ＶＡ

ジェットミル（５０ｍｍの直径）及び２５℃での微粒子化下で発生したことが見出された（表１６ｂ、実施例８ａ及び図４３のＸＲＰＤを参照されたい）。

【０６４８】

全ての研究された条件が、形態Ｉへの形態転換または形態ＩＩの部分非晶質化のいずれかを示したため、一水和物Ｉを、確実な薬物製造のための一水和物Ｉの実現可能性を確認するためにさらに調査した。

【０６４９】

対応するバッチを、１００ｍｍのスパイラルジェットミル及び加圧窒素を使用して、以下のパラメータで微粒子化した（表１６ｃを参照されたい）。

【０６５０】

【表１６ｃ】

表１６ｃ：大きいバッチ微粒子化条件、出発材料として一水和物Ｉ

実施例	ミルタイプ	温度	注入器圧力	研削圧力[バール]	処理量	PSD	観察
8e	PTFE被覆ジェットミル	25℃	5bar	4.5bar	22.8g/分	X10:0.7μm、X50:2.1μm、X90:6.1μm(乾燥測定4バール)	一水和物Ｉ
8f	PTFE被覆ジェットミル	-65℃	5bar	4.0bar	23~28g/分	X10:0.6μm、X50:2.4μm、X90:6.3μm(乾燥測定3バール、N=3)	一水和物Ｉ
8g	VA(ステンレス鋼)ジェットミル	25℃	6bar	4.5bar	8.5g/分	X10:0.5μm、X50:1.8μm、X90:3.9μm(乾燥測定3バール)	一水和物Ｉ

【０６５１】

上記の表に示される全ての測定を、圧縮空気を使用する乾式分散でのレーザー回折によって得た。界面活性剤を有する水性懸濁液中での測定は、より小さい粒子サイズ（最大１μｍ未満のｘ９０）をもたらし得る。

【０６５２】

比較して、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉは、微粒子化条件下で安定していた。（表１６ｃ、実施例８ｅを参照されたい）

ＸＲＰＤ：一水和物形態Ｉ；図４４を参照されたい。

【０６５３】

Ｃ－薬学的組成物

Ｃ－１　吸入のための乾燥粉末調製物

本発明による化合物、例えば、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉ（実施例４）または式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩ（実施例２）を、以下の製造説明に従って、薬学的乾燥粉

末調製物に製剤化及び製造した。このプロセスは、最終製品について適用可能であり、各例示的な実施形態または比較例（４～４４）について、それぞれの製造ステップの逸脱するステップを、適用可能な場合、説明する。

【０６５４】

製造プロセス

ステップ１：混合の開始前に、微細ラクトース部分を、秤量し、２つの層の粗ラクトース間に層化した。

【０６５５】

ステップ２：ラクトースプレブレンドの混合を、２×２０分間３２ｒｐｍで実行した。ラクトースプレブレンドを、サイクル間に５００μｇのふるいに通してふるい分けした。

【０６５６】

ステップ３：活性成分、例えば、微粒子化された式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉである実施例４または微粒子化された式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩである実施例２を、５００μｍのふるいを通してふるい分けし、プレブレンドされたラクトースに添加した。混合サイクルの開始前に、ラクトースプレブレンドと活性成分を、１０個の層のラクトースプレブレンドと９つの層の活性成分、６つの層のラクトースプレブレンドとそれらの間の５つの層の活性成分、例えば、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉである実施例４もしくは式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の一水和物ＩＩである実施例２、または２つの層のラクトースプレブレンドとそれらの間の１つの層の活性成分（実施例４）、好ましくは、６／５つの層で交互にして層化し、その後、混合を開始した。

【０６５７】

ステップ４：構成要素を、タンブルミキサーにおいてサイクルにおいて混合した。各サイクルを、３２ｒｐｍで３０分間行い、混合サイクル間の１０分の静止時間を伴った。必要な場合（例えば、目視での凝集体）、ブレンドを、それぞれ、ブレンドサイクル間にふるい分けし得る。

【０６５８】

ステップ５：ブレンドを、ステンレス鋼容器において、室温（１５～２５℃）及び３５～６５％の相対湿度で少なくとも４８時間静置した。

【０６５９】

ステップ６：カプセル充填器（例えば、ＭＧ２　Ｆｌｅｘａｌａｂ）を使用して、ブレンドを、所望の充填重量でカプセル内に充填した。

【０６６０】

吸入のための乾燥粉末ブレンド：

【０６６１】

【表１７】

表１７：（実施例４を含む）例示的な実施形態１～３の組成（ラクトース含有量／比）

	例示的な実施形態 1		例示的な実施形態 2		例示的な実施形態 3	
API 濃度 及びバッチサイズ	0.75%の活性物質、300g		3%の活性物質､300g		10%の活性物質、300g	
	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)
活性成分:一水和物Ｉである実施例4*	2.25	0.75%	9.00	3%	30.00	10%
粗ラクトース (Lactohale 100)	282.75	94.25%	276.00	92%	255.00	85%
微細ラクトース (Lactohale 300)	15.00	5%	15.00	5%	15.00	5%
合計	300.00		300.00		300.00	
ブレンド均一性アッセイ(RSD%)		99% (2.1%)		102% (2.2%)		102% (4.4%)
ラクトース混合物中の微細 LH 300 含有量**		5.0%		5.2%		5.6%
活性成分:LH 100		1:126		1:31		1:8.5
活性成分:LH 300*		1:6.7		1:1.67		1:0.5

＊一水和物Ｉとして使用される。

＊＊微細ラクトース（ＬＨ　３００）対粗ラクトース（ＬＨ　１００）の比は、実用的な理由によりわずかに変動しており、粉末ブレンド中の微細ラクトースの実際の量は、一定に保たれ、様々な量のＡＰＩ（化合物１）が、ＬＨ　１００粗ラクトースを低減することによって調整される。微細ラクトース（ＬＨ　３００）のパーセント含有量は、全ての製剤において一定であり、活性成分対微細ラクトース部分及び粗ラクトース部分の比は、示される範囲で変動する。

【０６６２】

吸入薬物製品について、深部肺区画への送達を確実にするために、５μｍ未満の定義された粒子サイズを有する均質な薬物物質を保証することが重要である。この技術的要件は、薬物物質粒子の微粒子化によって達成され得る。

【０６６３】

この要件を達成するための活性成分の粒子サイズ分布についての適切な仕様を、表１８に指定されるように設定した。

【０６６４】

本発明による式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の活性成分である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉである実施例４についての粒子サイズ分布を、以下の表１８に定義する。

【０６６５】

【表１８】

表１８：実施例４の粒子サイズ分布

粒度上限 X90	最大 6μm
粒度平均 X50	1～3μm
粒度下限 X10	最大 1μm

【０６６６】
吸入のためのラクトースを、本発明により、異なる粒子サイズ範囲及び異なる特徴において使用する。
【０６６７】
本発明による粗ラクトース材料は、低い微細粒子含有量を有するふるい分けされた結晶αラクトース一水和物である（例えば、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）１００として市販されている）。
【０６６８】
異なる中程度の粗ラクトースは、粉砕されたＬａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）２００であり、これは、かなりの量の微細ラクトースを既に含有し、これは、基本的に、顧客のために所望の粒子サイズ及び微細含有量に調整され得る。
【０６６９】
さらなる異なる粗ラクトースは、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）２０６であり、これは、厳密に制御された粒子サイズを有し、いずれもの微細粒子を有しない粉砕されたαラクトースである。
【０６７０】
本発明による微細ラクトース材料は、１０μｍ以下のＸ９０の低い粒子サイズを有する微粒子化された結晶αラクトース一水和物（「微細ラクトース」）である（例えば、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）３００として市販されている）。また、同様の特性及び粒子サイズを有する本発明による微粒子化された微細ラクトースは、例えば、ＭｅｇｇｌｅＩｎｈａｌａｃ（登録商標）５００から選択され得る。
【０６７１】
異なる微細ラクトース材料は、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ　２３０（登録商標）であり、これは、３０μｍ未満のＸ９０の低い粒子サイズを有し、粉砕されており、不規則な形状の粒子を有するαラクトース一水和物である。
【０６７２】
本発明による吸入のためのラクトース（例えば、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）１００、Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）３００など）についての粒子サイズ分布を、以下の表１９に定義する。
【０６７３】

【表１９】

表１９：ラクトース担体構成要素の粒子サイズ分布

	粗ラクトース	微細ラクトース
	Lactohale(登録商標)100	Lactohale(登録商標)300
粒度上限 X90	200~250μm	≦10μm
粒度平均 X50	125~145μm	≦5μm
粒度下限 X10	45~65μm	定義されていない
	Lactohale(登録商標)200*	
粒度上限 X90	120~160μm	
粒度平均 X50	50~100μm	
粒度下限 X10	5~15μm	
	Lactohale(登録商標)206**	Lactohale(登録商標)230***
粒度上限 X90	115~170μm	<30μm
粒度平均 X50	75~95μm	<10μm
粒度下限 X10	20~50μm	1.0~3.0μm

＊比較例２０及び例示的な実施形態３４～３５のために使用されるもの

＊＊例示的な実施形態３９～４４のために使用されるもの

＊＊＊例示的な実施形態３６～３８及び４２～４４のために使用されるもの

【０６７４】

ブレンドの品質を、Ｄ．３に記載されるブレンドアッセイ及び均一性を測定することによって評価した。

【０６７５】

品質要件として、本発明によるブレンドは、以下の基準を満たすべきである。

９０～１１０％、好ましくは、９５～１０５％のブレンドアッセイ（活性成分の％含有量）

及び１０％、好ましくは、７．５％、より好ましくは、５％ＮＭＴ（＝以下）のＲＳＤ（ｎ＝１０個の試料についての相対標準偏差）のブレンド均一性。

【０６７６】

カプセル内の乾燥粉末ブレンド（吸入のための最終製剤）：

活性成分である微粒子化された（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸、好ましくは、（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉ（実施例４）と、微細ラクトース及び粗ラクトースのラクトース担体構成要素と、を含む、乾燥粉末ブレンドを、硬カプセル（ヒドロキシプロピルメチルセルロース＝ヒプロメロース＝ＨＰＭＣ、例えば、サイズ３）、または硬ゼラチンもしくは他の好適な材料から作製された代替カプセル内に充填した。

【０６７７】

充填重量及び活性成分濃度に応じて、異なる名目用量が達成され得る。異なる名目用量の実施例４（一水和物Ｉ）を有するカプセルについての例示的な組成物を、以下の表に示

す。最終生成物（硬ゲルカプセル内の乾燥粉末組成物）を、それらに対応するエアロゾル性能について評価した（表２０を参照されたい）。

【０６７８】

【表２０】

表２０：例示的な実施形態１～３のエアロゾル性能

	例示的な実施形態 1	例示的な実施形態 2	例示的な実施形態 3
名目用量	120μg	480μg	1000μg
粉末ブレンド中の活性成分である実施例 4 の濃度	0.75%	3%	10%
充填重量	16mg	16mg	10mg
送達用量(DD)	71μg	316μg	705μg
DD(名目の%)	59%	66%	71%
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	32μg	128μg	258μg
FPF(名目の%)	27%	27%	26%
FPF(DD の%)	45%	41%	37%

【０６７９】

エアロゾル性能は、送達用量（ＤＤ）、微細粒子用量（＝ＦＰＤ）及び微細粒子分率（＝ＦＰＦ）などのパラメータを含む。ＤＤを、方法Ｄ．１に従って測定し、微細粒子用量（＝ＦＰＤ）及び微細粒子分率（＝ＦＰＦ）を、方法Ｄ．２（空気力学的粒子サイズ分布）に従って測定した。

【０６８０】

品質要件として、本発明によるカプセル内の乾燥粉末ブレンドは、以下の基準を満たすべきである。

活性成分の、２０％以上のＦＰＦ（活性の名目用量の％、４．５μｍ未満）及び

３０％以上のＦＰＦ（活性のＤＤの％　４．５μｍ未満）

【０６８１】

上記の表に示すように、例示的な実施形態１～３は、優れたエアロゾル性能、ブレンドの適切な均一性及び良好な化学的安定性を実証する（安定性データを参照されたい）。

【０６８２】

本発明の比較例及びさらなる例示的な実施形態

また、乾燥粉末ブレンドを、部分的に異なる製造プロセス（以下を参照されたい）を使用して、一水和物ＩＩ（実施例２）の物理的形態での式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物ＩＩで製造した。

【０６８３】

本発明による式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）の活性成分である（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物ＩＩである実施例２についての粒子サイズ分布を、以下の表２１に定義する。

【０６８４】

【表２１】

表２１：実施例２の粒子サイズ分布

粒度上限 X90	最大 6μm
粒度平均 X50	1～3μm
粒度下限 X10	最大 1μm

【０６８５】
例示的な実施形態４～６を、以下の表に要約する。
【０６８６】
【表２２】

表２２：実施例２を含む例示的な実施形態４～６の組成（ラクトース含有量）

	例示的な実施形態 4		例示的な実施形態 5		例示的な実施形態 6	
API 濃度 及びバッチサイズ	(0.75%の活性物質、300g)		(3%の活性物質､300g)		(10%の活性物質､300g)	
	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)
活性成分:(実験例 2)*	3.75	0.75%	9.00	3%	20.00	10%
粗ラクトース (Lactohale 100)	471.25	94.25%	276.00	92%	170.00	85%
微細ラクトース (Lactohale 300)	25.00	5%	15.00	5%	10.00	5%
合計	500.00		300.00		200.00	
ブレンド均一性アッセイ (RSD%)		96% (1.5%)		98% (0.8%)		103% (4.4%)
ラクトース混合物中の微細 LH 300 含有量**		5.0%		5.2%		5.6%
活性成分:LH 100**		1:126		1:31		1:8.5
活性成分:LH 300**		1:6.7		1:1.67		1:0.5

＊一水和物ＩＩとして使用
＊＊微細ラクトース（ＬＨ　３００）対粗ラクトース（ＬＨ　１００）の比は、本発明による例示的な実施形態１～３についての項に説明される。

【０６８７】
例示的な実施形態４～６の製造プロセスは、ステップ２、３及び４において異なった。
【０６８８】
ステップ２：ラクトースプレブレンドの混合を、２×２０分間６７ｒｐｍ（例示的な実施形態４の低強度ブレンドについて７２ｒｐｍ）で実行した。ラクトースプレブレンドを、サイクル間に５００μｇのふるいに通してふるい分けした。

【０６８９】
ステップ３：微粒子化された活性成分である一水和物ＩＩである実施例２を、ふるい分けすることなく、プレブレンドされたラクトースに添加した。混合サイクルの開始前に、ラクトースプレブレンドと活性成分を、４つの層のラクトースプレブレンドとそれらの間の３つの層の活性成分（実施例２、一水和物ＩＩ化合物１）で交互にして層化した。
【０６９０】
ステップ４：第１の混合サイクルの開始前に、層化された混合物を、５００μｍのふるいに通してふるい分けした。構成要素を、タンブルミキサーにおいて３サイクルにおいて混合した。各サイクルを、６７ｒｐｍ（例示的な実施形態４の低強度ブレンドについて７２ｒｐｍ）で３０分間行い、混合サイクル間に５００μｍのふるいに通してふるい分けした。
【０６９１】
例示的な実施形態４～６の充填カプセルから以下の結果を得た。
【０６９２】
【表２３】

表２３：例示的な実施形態４～６のエアロゾル性能

	例示的な実施形態 4.1+4.2 (低/高粉末充填)		例示的な実施形態 5	例示的な実施形態 6
名目用量	60μg	120μg	480μg	1000μg
粉末ブレンド中の活性成分である実施例２の濃度	0.75%	0.75%	3%	10%
充填重量	8mg	16mg	16mg	10mg
送達用量(DD)	30μg	82μg	316μg	671μg
DD(名目%)	50%	68%	66%	67%
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	12μg	31μg	126μg	242μg
FPF(名目%)	20%	26%	26%	24%
FPF(DD の%)	40%	38%	40%	36%

【０６９３】
例示的な実施形態４～６からの結果は、同様の好都合なエアロゾル性能が、式（Ｉ－Ｍ－ＩＩ）形態の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝－フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物ＩＩである実施例２を使用して、本発明による乾燥粉末ブレンドを製剤化することによって達成され得ることを示す。
【０６９４】
さらなる乾燥粉末ブレンドを、部分的に異なる製造プロセスを使用して、活性成分としての式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉである実施例４を使用して製造した。
【０６９５】
得られた比較例７～９を、以下の表２４に要約する。
【０６９６】

【表２４】

表２４：実施例４を含む比較例７～９の組成（ラクトース含有量）

	比較例 7		比較例 8		比較例 9	
API 濃度及びバッチサイズ	(0.75%の活性物質、20g)		(3%の活性物質、20g)		(10%の活性物質、300g)	
	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)
活性成分:実施例 4*	0.15	0.75%	0.6	3%	30.00	10%
粗ラクトース (Lactohale 100)	18.85	94.25%	18.4	92%	255.00	85%
微細ラクトース (Lactohale 300)	1.0	5%	1.0	5%	15.00	5%
合計	20.0		20.0		300.00	
ブレンド均一性アッセイ (RSD%)		97% (2.4%)		102% (5.7%)		96% (1.5%)
ラクトース混合物中の微細 LH 300 含有量**		5.0%		5.2%		5.6%
活性成分:LH 100**		1:126		1:30		1:8.5
活性成分:LH 300**		1:6.7		1:1.67		1:0.5

＊一水和物Ｉとして使用

＊＊微細ラクトース（ＬＨ　３００）対粗ラクトース（ＬＨ　１００）の比は、本発明による例示的な実施形態についての項に説明される。

【０６９７】

比較例７～９の製造プロセスは、ステップ４において異なった。

【０６９８】

ステップ４：構成要素を、タンブルミキサーにおいて３サイクルにおいて混合した。各サイクルを３２ｒｐｍで３０分間実施した。ブレンドを、サイクル間に５００μｍのふるいに通してふるい分けした。混合サイクルの間に休息時間は設けなかった。

【０６９９】

比較例７～９の充填カプセルについてのエアロゾル性能についての結果を、表２５に要約する。

【０７００】

【表２５】

表２５：例示的な実施形態７～９のエアロゾル性能

	比較例 7	比較例 8	比較例 9
名目用量	120μg	480μg	1000μg
粉末ブレンド中の活性成分である実施例４の濃度	0.75%	3%	10%
充填重量	16mg	16mg	10mg
送達用量(DD)	64μg*	264μg*	585μg
DD(名目%)	53%	55%	58%
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	16μg	62μg	163μg
FPF(名目%)	13%	13%	16%
FPF(DD の%)	25%	23%	28%

＊ＮＧＩの回収合計によって決定

【０７０１】
式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉである実施例４を使用するエアロゾル性能についての結果は、品質要件を満たしていなかった。

【０７０２】
これらの探索バッチの小さいバッチサイズ（２０ｇ）は、ブレンド中の低い薬物物質濃度（０．７５％及び３％）と一緒に、潜在的に、製造機器の表面上の活性成分微細粒子をもたらし得る。加えて、粉末ブレンド中の活性濃度の減少とともに、粉末充填カプセル内の表面接着は、活性成分のより高い相対損失に起因して、微細粒子用量及び分率への不都合な効果を有し得る。より大きいバッチサイズ（３００ｇ）及びより高い薬物濃度（１０％）で製造された比較例９で観察されるように、エアロゾル性能は、改善されるが、依然として目標未満である。これは、同じＡＰＩバッチで調製された比較例２３（１～４）について同様に観察された。可能性がある説明は、使用されるバッチの特定の特徴、例えば、凝集または吸着損失をもたらす接着または凝集特性であり得る。これは、バッチが、他のＡＰＩバッチについて観察されなかった比較的高い残渣アセトン含有量（およそ１０倍）を有したため引き起こされた可能性がある。

【０７０３】
さらに、比較実施形態７～９の製造のために使用されたプロセスは、混合サイクル間のふるい分けし、混合サイクル間の静止時間を伴わない点で、他の全ての実施形態（比較実施形態２３．１～４を除く）のために使用された手順との差異を含んだ。

【０７０４】
その後、このＡＰＩバッチで製造された製品のエアロゾル性能を、混合サイクル間のふるい分けステップを除外するプロセス変さらによって改善することができる（例示的な実施形態１１）。

【０７０５】
さらなる乾燥粉末ブレンドを、部分的に異なる製造プロセスを使用して、式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉである実施例４で製造した。

【０７０６】
例示的な実施形態１０及び１１の組成を、以下の表２６に要約する。
【０７０７】
【表２６】

表２６：実施例４を含む例示的な実施形態１０～１１の組成（ラクトース含有量）

	例示的な実施形態 10		例示的な実施形態 11	
API 濃度及びバッチサイズ	高強度ブレンド (10%の活性物質、20g)		高強度ブレンド (10%の活性物質、20g)	
	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)
活性成分である実施例 4*	2.0	10%	2.0	10%
粗ラクトース (Lactohale 100)	17.0	85%	17.0	85%
微細ラクトース (Lactohale 300)	1.0	5%	1.0	5%
合計	20.0		20.0	
ブレンド均一性アッセイ(RSD%)		102% (2.8%)		100% (4.0%)
ラクトース混合物中の微細 LH 300 含有量**		5.5%		5.5%
活性成分:LH 100**		1:8.5		1:8.5
活性成分:LH 300**		1:0.5		1:0.5

＊一水和物Ｉとして使用
＊＊微細ラクトース（ＬＨ　３００）対粗ラクトース（ＬＨ　１００）の比は、本発明による例示的な実施形態についての項に説明される。

【０７０８】
例示的な実施形態１０～１１の製造プロセスは、ステップ３及び４において例示的な実施形態１～３と異なった。
【０７０９】
ステップ３：微粒子化された式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉである実施例４を、５００μｍのふるいを通してふるい分けし、プレブレンドされたラクトースに添加した。混合サイクルの開始前に、ラクトースプレブレンドと活性成分を、６つの層のラクトースプレブレンドとそれらの間の５つの層の活性成分（実施例４）で交互にして層化した。５％過剰の微粒子化された式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉである実施例４を使用した（例示的な実施形態１０）。
【０７１０】
ステップ４：構成要素を、タンブルミキサーにおいてサイクルにおいて混合した。各サイクルを３２ｒｐｍで３０分間実施した。ブレンドを、サイクル間に５００μｍのふるいに通してふるい分けした（例示的な実施形態１０）。混合サイクル間のふるい分けを、例示的な実施形態１１について実行しなかった。混合サイクル間の静止時間を提供しなかった（例示的な実施形態１０及び１１）。
【０７１１】
例示的な実施形態１０～１１の充填カプセルについてのエアロゾル性能についての結果

を、表２７に要約する。
【０７１２】
【表２７】

表２７：例示的な実施形態１０～１１の充填カプセルについてのエアロゾル性能

	例示的な実施形態 10	例示的な実施形態 11
名目用量	1000μg	1000μg
粉末ブレンド濃度	10%	10%
充填重量	10mg	10mg
送達用量(DD)	636μg*	567* μg
DD(名目%)	64%	57%
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	190μg	290μg
FPF(名目%)	19%	29%
FPF(DD の%)	30%	51%

＊ＮＧＩの回収合計によって決定

【０７１３】
ふるい分けステップを省略したエアロゾル性能についての結果は、（比較例７～８に示される）混合サイクル間のふるい分けステップを有する以前の標準プロセスと比較して顕著により良好であった。名目の％でのＦＰＤ及びＤＤの％は、混合サイクル間のブレンドふるい分けを含むプロセスと比較して強く増加する。また、ふるい分けステップの省略は、ブレンド均質性を損なわなかった。これは、ふるい分けがより良好なブレンド均質性をもたらすと予想されていたため驚くべきことである。３０分の混合後のふるい分けされたブレンド（例示的な実施形態１０）のＢＵ（ふるい分け前に８．７％のＲＳＤ及びふるい分け後に８．５％のＲＳＤ）は、より高いレベルであり、また、最終ブレンド段階（９０分プラス４８時間の静止）におけるふるい分けされたブレンド及びふるい分けされていないブレンド間のＢＵ（％ＲＳＤ）は、等しいレベルであった。
【０７１４】
さらなる乾燥粉末ブレンドを、部分的に異なる製造プロセスを使用して、微粒化された活性成分である（５Ｒ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物ＩＩ（比較例１４）で製造した。
【０７１５】
研究を、ブレンド均質性及びエアロゾル性能への微細ラクトース含有量の影響を調査するために実行した。
【０７１６】
比較例１２（微細ラクトースを含有しない）及び例示的な実施形態１３～１５の対応する組成を、以下の表２８に要約する。
【０７１７】

【表２８】

表２８：比較例１４を含む比較例１２及び例示的な実施形態１３～１５の組成

		比較例 12		例示的な実施形態 13		例示的な実施形態 14		例示的な実施形態 15	
API 濃度及びバッチサイズ		(0.75%の活性物質、50g)		(0.75%の活性物質、50g)		(0.75%の活性物質、50g)		(0.75%の活性物質、50g)	
		量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)
活性成分である比較例 14*		0.375	0.75%	0.375	0.75%	0.375	0.75%	0.375	0.75%
粗ラクトース(Lactohale 100)		49.625	99.25%	47.125	94.25%	45.875	91.75%	44.625	89.25%
微細ラクトース (Lactohale 300)			0%	2.5	5%	3.75	7.5%	5.0	10.0%
合計		50.0		50.0		50.0		50.0	
ブレンド均一性アッセイ (RSD%)	30 分		96% (1.0%)		93% (5.8%)		89% (1.6%)		92% (8.2%)
	60 分		92% (0.6%)		91% (4.6%)		93% (5.0%)		92% (4.1%)
	90 分		92% (1.4%)		89% (5.6%)		96% (9.2%)		92% (1.7%)
	120 分		95% (11.6%)		92% (1.6%)		93% (10.3%)		96% (10.0%)
ラクトース混合物中の微細 LH 300 含有量			0.0%		5.0%		7.6%		10.1%
活性成分:LH 100			1:132		1:126		1:122		1:119
活性成分:LH 300					1:6.6		1:10		1:13

＊一水和物ＩＩとして使用

【０７１８】
比較例１２及び例示的な実施形態１３～１５の製造プロセスは、全てのステップ１～６において例示的な実施形態１～３と異なった。
【０７１９】
ステップ１：微細及び粗ラクトース部分を、秤量して容器内に入れ、ふるい分けし、ミキサーの混合容器に移した。
【０７２０】
ステップ２：ラクトースプレブレンドの混合を実行しなかった。
【０７２１】

ステップ３：微粒子化された一水和物ＩＩ（比較例１４）のＲエナンチオマーを、事前秤量及びふるい分けされたラクトースに添加した。混合の開始前に、ラクトースプレブレンドと活性成分を、４つの層のラクトースプレブレンドとそれらの間の３つの層の活性成分（一水和物ＩＩのＲエナンチオマー；比較例１４）で交互にして層化した。

【０７２２】

ステップ４：構成要素を、タンブルミキサーにおいてサイクルにおいて混合した。各サイクル（全体で４サイクル）を７２ｒｐｍで３０分間実施した。ブレンドを、サイクル間に５００μｍのふるいに通してふるい分けした。混合サイクルの間に休息時間は与えなかった。

【０７２３】

ステップ５：定義された最終ブレンドの静止期間なし

【０７２４】

ステップ６：ブレンドを、所望の充填重量でカプセル内に手動充填した。

【０７２５】

比較例１２及び例示的な実施形態１３～１５についての充填カプセルのエアロゾル性能を、以下の表２９に示す。

【０７２６】

【表２９】

表２９：比較例１２及び例示的な実施形態１３～１５についての充填カプセルのエアロゾル性能

	比較例 12	例示的な実施形態 13	例示的な実施形態 14	例示的な実施形態 15
名目用量	75μg	75μg	75μg	75μg
粉末ブレンド濃度	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
充填重量	10mg	10mg	10mg	10mg
送達用量(DD)	41μg*	38μg*	38μg*	39μg*
DD(名目%)	55%	51%	51%	52%
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	8μg	19μg	19μg	20μg
FPF(名目%)	11%	25%	25%	27%
FPF(DD の%)	20%	50%	50%	51%

＊ＮＧＩの回収合計によって決定

【０７２７】

上記の結果は、組成物が微細ラクトースを含有していない場合（比較例１２を参照されたい）、名目及び送達用量に対する微細粒子分率が、減少し、例示的な実施形態１３～１５よりも劣ることを示す。ＦＰＤ及びＦＰＦは、微細ラクトース含有量（５％、７．５％または１０％）から独立して製造された全ての変形形態について顕著により高い。異なる量の微細ラクトースについての結果がほぼ同じであることは驚くべきことであった。したがって、本発明による粉末ブレンド及び製剤は、エアロゾル性能を損なうことなく、様々な含有量の微細ラクトースを有することができることが示された。ブレンド均質性結果は、主に、混合時間の増加とともにＢＵの明確な増加がないことを示す。むしろ、９０分超で、均質性における別の減少が、５％の微細ラクトースを含有する製剤を除いて観察される。

【０７２８】

さらなる乾燥粉末ブレンドを、部分的に異なる製造プロセスを使用して、活性成分としての（５Ｒ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロ

ロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物ＩＩ（比較例１４）で製造した。

【０７２９】

研究を、より大きい規模のブレンドでの最終カプセルの均質性及びエアロゾル性能への混合時間の影響を調査するために実行した。

【０７３０】

比較例１６及び例示的な実施形態１７～１９の組成を、以下の表３０に要約する。

【０７３１】

【表３０】

表３０：比較例１６及び例示的な実施形態１７～１９の組成、ならびに異なる混合時間についてのそれぞれのブレンド均一性

		比較例 16		例示的な実施形態 17		例示的な実施形態 18		例示的な実施形態 19	
API 濃度及びバッチサイズ		(0.75%の活性物質、200g)		(10%の活性物質、50g)		(0.75%の活性物質、200g)		(10%の活性物質、200g)	
		量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)
活性成分(比較例 14)*		1.5	0.75%	5.0	10%	1.5	0.75%	20.0	10%
粗ラクトース(Lactohale 100)		188.5	94.25%	42.5	85%	188.5	94.25%	170.0	85%
微細ラクトース (Lactohale 300)		10.0	5%	2.5	5%	10.0	5%	10.0	5%
合計		200.0		50.0		200.0		200.0	
混合均一性アッセイ(RSD%)	30 分		84% (2.8%)		103% (6.7%)		93% (3.2%)		105% (7.2%)
	60 分		81% (3.2%)		100% (9.8%)		95% (3.2%)		102% (9.4%)
	90 分		91% (3.7%)		96% (5.4%)		93% (1.8%)		98% (0.6%)
	120 分		--- (---)		94% (4.4%)		96% (9.3%)		97% (1.5%)
ラクトース混合物中の微細 LH 300 含有量			5.3%		5.9%		5.3%		5.9%
活性成分:LH 100			1:126		1:8.5		1:126		1:8.5
活性成分:LH 300			1:6.7		1:0.5		1:6.7		1:0.5

＊一水和物ＩＩとして使用

【０７３２】
比較例１６及び例示的な実施形態１７～１９の製造プロセスは、全てのステップ１～６において例示的な実施形態１～３と異なった。
【０７３３】
ステップ１：微細及び粗ラクトース部分を、秤量して容器内に入れ、ふるい分けし、ミキサーの混合容器に移した。
【０７３４】
ステップ２：ラクトースプレブレンドの混合を実行しなかった。
【０７３５】
ステップ３：微粒子化された比較例１４を、事前秤量及びふるい分けされたラクトースに添加した。混合の開始前に、ラクトースプレブレンドと活性成分を、４つの層のラクトースプレブレンドとそれらの間の３つの層の活性成分（活性成分である比較例１４）で交互にして層化した。
【０７３６】
ステップ４：構成要素を、タンブルミキサーにおいてサイクルにおいて混合した。各サイクル（全体で４サイクル）を７２ｒｐｍで３０分間実施した。ガラス容器を、比較例１６及び例示的な実施形態１７のために使用した。ステンレス鋼容器を、例示的な実施形態１８及び１９のために使用した。ブレンドを、サイクル間に５００μｍのふるいに通してふるい分けした。混合サイクルの間に休息時間は与えなかった。
【０７３７】
ステップ５：定義された最終ブレンドの静止期間なし
【０７３８】
ステップ６：ブレンドを、所望の充填重量でカプセル内に手動充填した。
【０７３９】
比較例１６及び例示的な実施形態１７～１９についての充填カプセルのエアロゾル性能を、以下の表３１に示す。
【０７４０】

【表３１】

表３１：比較例１６及び例示的な実施形態１７～１９についての充填カプセルのエアロゾル性能

	比較例 16	例示的な実施形態 17	例示的な実施形態 18	例示的な実施形態 19
名目用量(カプセル)	75μg	1000μg	75μg	1000μg
粉末ブレンド濃度	0.75%	10%	0.75%	10%
充填重量	10mg	10mg	10mg	10mg
30 分のブレンド時間後の結果				
送達用量(DD)	23μg*	546μg*	34μg*	674μg*
DD(名目%)	31%	55%	45%	67%
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	9μg	301μg	17μg	411μg
FPF(名目の%)	12%	30%	23%	41%
FPF(DD の%)	39%	55%	50%	61%
60 分のブレンド時間後の結果				
送達用量(DD)	25μg*	526μg*	33μg*	581μg*
DD(名目%)	33%	53%	44%	58%
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	9μg	189μg	17μg	311μg
FPF(名目の%)	12%	19%	22%	31%
FPF(DD の%)	38%	36%	51%	53%
90 分のブレンド時間後の結果				
送達用量(DD)	29μg*	467μg*	32μg*	---
DD(名目%)	39%	47%	42%	---
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	12μg	210μg	16μg	---
FPF(名目%)	16%	21%	21%	---
FPF(DD の%)	42%	45%	50%	---
120 分のブレンド時間後の結果				
送達用量(DD)	---	551μg*	34μg*	534μg*
DD(名目%)	---	55%	45%	53%
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	---	261μg	16μg	284μg
FPF(名目の%)	---	26%	22%	28%
FPF(DD の%)	---	47%	48%	53%

＊ＮＧＩの回収合計によって決定

－－－この時点で未試験。

【０７４１】

上記の表における結果から、ブレンドの混合時間が、ブレンド品質、すなわち、ブレンド均質性への影響を有することが明確に示される。概して、ブレンド均一性は、混合時間とともに改善し、最適なものは、主に、９０分後に観察される。比較例１６は、混合全体にわたって乏しいアッセイ値を示し、また、主に、ＦＰＤ／ＦＰＦ％目標を満たすことができなかった。この場合、主に、混合容器の性質（＝ガラス）が乏しい均質性に寄与しており、低いエアロゾル性能（最終的に、微細ＡＰＩ含有量が、混合容器内に残った）をもたらしたと考えられる。

【０７４２】

しかしながら、ＢＵの減少（ＲＳＤ％の増加）が、しばしば、混合時間が延長したときに観察され、これは、予想外の知見である。同様に、エアロゾル性能（ＦＰＤ、ＦＰＦ）は、主に、混合時間によって影響されないと考えられる。ガラス容器においてブレンドされた乾燥粉末及びステンレス鋼容器においてブレンドされたもの間の結果は、顕著に異なる。ステンレス鋼容器においてブレンドされた粉末（例示的な実施形態１８～１９）についての結果は、ガラス容器においてブレンドされた粉末（比較例１６及び例示的な実施形態１７）から得られた結果よりも優れ、これは、両方の材料が物理的及び化学的に不活性であると考えられるため予想可能でなかった。

【０７４３】

また、さらなる乾燥粉末ブレンドを、部分的に異なる製造プロセスを使用して、活性成分としての（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物ＩＩ及びＩＩＩ（実施例２及び４）で製造した。研究範囲は、粉末ブレンドを異なる微細ラクトース含有量でより大きい規模で製造することであった。得られた比較例２０、ならびに例示的な実施形態２１及び２２を、以下の表３２に要約する。

【０７４４】

【表３２】

表３２：比較例２０、ならびに例示的な実施形態２１及び２２の組成

	比較例 20		例示的な実施形態 21		例示的な実施形態 22	
	中強度ブレンド (5%の活性物質、850g)		中強度ブレンド (5%の活性物質、1050g)		中強度ブレンド (5%の活性物質、8200g)	
	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)
活性成分(比較例 20 について実施例 2/実施形態 21+22 について実施例 4)*	44.5	5%	52.5	5%	410.0	5%
粗ラクトース (Lactohale 100)	---	---	945.0	90%	7380.0	90%
粉砕された粗ラクトース (Lactohale 200)	635.5	75%	---	---	---	---
微細ラクトース (Lactohale 300)	170.0	20%	52.5	5%	410.0	5%
合計	850.0		1050.0		8200.0	
ブレンド均一性アッセイ (RSD%)		69.3% (21.8%)		95.9% (3.2%)		106.6% (6.0%)
ブレンド均一性再加工**		48.9% (10.1%)		---		---
ラクトース混合物中の微細 LH 300 含有量		21.1%		5.3%		5.3%%
活性成分:LH 100/LH200		1:14		1:18		1:18
活性成分:LH 300		1:3.8		1:1		1:1

＊比較例２０について一水和物ＩＩとして使用され、例示的な実施形態２１及び２２について一水和物Ｉとして使用された；＊＊製造ステップ７Ａ～７Ｄ後、以下を参照されたい。

【０７４５】
比較例２０の製造プロセスは、ステップ１～５において例示的な実施形態１～３の製造と異なった。

【０７４６】
ステップ１：微細ラクトース及び粗ラクトース（ＬＨ２００またはＬＨ１００）部分を、秤量して混合容器内に入れた。

【０７４７】
ステップ２：ラクトースプレミックスのブレンドを実行しなかった。ラクトースプレブレンドを、サイクル間に６３０μｍのふるいに通してふるい分けした。

【０７４８】
ステップ３：微粒子化された活性成分（比較例２０について実施例２／実施形態２１＋２２について実施例４）を、６３０μｍのふるいに通してふるい分けし、層化することなく事前混合されたラクトースに添加した。
【０７４９】
ステップ４：構成要素を、タンブルミキサーにおいて３サイクルにおいて混合した。各サイクルを３２ｒｐｍで２０分間実施した。ブレンドを、サイクル間に６３０μｍのふるいに通してふるい分けした。混合サイクルの間に休息時間は設けなかった。
【０７５０】
ステップ５：ブレンドを、定義された時間静置せず、その後、サンプリング及び充填を行った。
【０７５１】
（追加の）ステップ７：均一性結果が乏しかったため、比較例２０のブレンドをさらに加工した。
・７Ａ：ブレンドを、６３０μｍのふるいに通してふるい分けした。
・７Ｂ：ブレンドを、２つの部分に分け、それらの各々を、６０分間６７ｒｐｍで混合した。
・７Ｃ：両方のブレンドされた部分を、６３０μｍのふるいに通してふるい分けした。
・７Ｄ：両方の部分を、再び合わせ、さらに３０分間６７ｒｐｍで混合した。
【０７５２】
例示的な実施形態２１を、例示的な実施形態４～６に適用されたプロセスを使用して製造した。
【０７５３】
例示的な実施形態２２を、例示的な実施形態１～３に適用されたプロセスを使用して製造した。
【０７５４】
比較例２０及び例示的な実施形態２１～２２の充填カプセルについてのエアロゾル性能についての結果を、表３３に要約する。
【０７５５】
【表３３】

表３３：比較例２０及び例示的な実施形態２１～２２の充填カプセルについてのエアロゾル性能

	比較例 20	例示的な実施形態 21	例示的な実施形態 22
名目用量	500μg	500μg	500μg
粉末ブレンド濃度	5%	5%	5%
充填重量	10mg	10mg	10mg
送達用量(DD)*	385μg	298μg	308μg
DD(名目%)	77%	60%	62%
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	171μg	101μg	122μg
FPF(名目%)	34%	20%	24%
FPF(DD の%)	44%	34%	40%

＊ＤＵＳＡによって試験され、ＦＰＦ（ＤＤの%）は、この値で計算された

【０７５６】
例示的な実施形態２１及び２２からの結果は、また、５倍及び５０倍より高い規模の乾

燥粉末ブレンドが、確立されたプロセスで製造され得ることを示す。ブレンド均一性及びエアロゾル性能は、所望の目標／範囲内である。比較例２０は、おそらく、高い微細ラクトース含有量及び得られた非常に凝集性の混合物に起因して、均質なブレンドをもたらすことができなかった。低いアッセイは、活性成分が製造機器に粘着していることを示す。ラクトースブレンド中の活性の許容される分布を達成するための大規模な追加のブレンド動作後でも、均一性は依然として低いが、カプセル充填ブレンドのエアロゾル性能は、許容される結果を示す。

【０７５７】

したがって、本発明による粉末ブレンド及び製剤は、エアロゾル性能を損なうことなく、５％～１０％の範囲内の様々な含有量の微細ラクトースを有することができることが示された（例示的な実施形態１３、１４及び１５を参照されたい）。しかしながら、微細ラクトースの２０％の上限は決定的である。

【０７５８】

さらなる乾燥粉末ブレンドを、部分的に異なる製造プロセスを使用して、活性成分としての式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉ（実施例４）を使用して製造した。

【０７５９】

研究範囲は、より高い活性濃度及びカプセル内のより高いブレンド充填を有する本発明の実施形態を製造して、より高い名目用量を実現し、より高い規模でのより高い用量を検証することであった。

【０７６０】

得られた比較例２３（１～４）及び例示的な実施形態２４～２６を、以下の表３４に要約する。

【０７６１】

【表３４】

表３４：比較例２３及び例示的な実施形態２４～２６の組成

		比較例 23		例示的な実施形態 24		例示的な実施形態 25		例示的な実施形態 26	
API 濃度及びバッチサイズ		(10%の活性物質、20g)		(20%の活性物質、20g)		(30%の活性物質、20g)		(20%の活性物質、290g)	
		量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)
活性成分(実施例 4)*		2.0	10%	4.0	20%	6.0	30%	58.0	20%
粗ラクトース(Lactohale 100)		17.0	85%	15.0	75%	13.0	65%	217.5	75%
微細ラクトース (Lactohale 300)		1.0	5%	1.0	5%	1.0	5%	14.5	5%
合計		20.0		20.0		20.0		290.0	
ブレンド均一性アッセイ (RSD%)	30 分		99% (6.8%)		92% (8.5%)		86% (24.5%)		--- ---
	60 分		94% (4.3%)		92% (3.2%)		101% (10.8%)		--- ---
	90 分		97% (3.6%)		95% (2.7%)		101% (12.9%)		94% (3.0%)
	120 分		97% (4.9%)		93% (3.8%)		93% (6.8%)		--- ---
ラクトース混合物中の微細 LH 300 含有量			5.6%		6.3%		7.1%		6.3%
活性成分:LH 100			1:8.5		1:3.8		1:2.2		1:3.8
活性成分:LH 300			1:0.5		1:0.25		1:0.17		1:0.25

＊一水和物Ｉとして使用

【０７６２】

比較例２３及び例示的な実施形態２４～２６を、比較例７～９のために使用されるものと同様のプロセス及び同じＡＰＩバッチで製造したが、３２ｒｐｍの代わりに、３４ｒｐｍのわずかにより低いサイクル速度を、４サイクルのために使用した。ブレンド均一性を、各サイクル後に試験した。ブレンドを、第４のブレンドサイクル後に７２時間静止させ、続いて、さらなるブレンドサイクル、５００μｍのふるいに通すふるい分けステップ及び最終ＢＵ試験を行った。カプセルに、エアロゾル性能試験のために手動充填した。

【０７６３】

例示的な実施形態２６を、比較例７～９のために使用されるものと同じプロセスで製造

したが、３２ｒｐｍの代わりに、３４ｒｐｍでのサイクルを行い、カプセルに手動充填した。

【０７６４】

異なる名目用量を達成するために異なる充填重量を有する、比較例２３及び例示的な実施形態２４～２６の充填カプセルについてのエアロゾル性能についての結果を、表３５に要約する。

【０７６５】

【表３５】

表３５：比較例２３及び例示的な実施形態２４～２６の充填カプセルについてのエアロゾル性能

	比較例 23-1	比較例 23-2	比較例 23-3	比較例 23-4
名目用量(カプセル)	1000μg	2000μg	3000μg	4000μg
粉末ブレンド濃度	10%	10%	10%	10%
充填重量	10mg	20mg	30mg	40mg
送達用量(DD)	671μg	1398μg	2238μg	2984μg
DD(名目の%)	67%	70%	75%	75%
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	168μg	293μg	475μg	604μg
FPF(名目の%)	17%	15%	16%	15%
FPF(DD の%)	25%	21%	21%	20%
	例示的な実施形態 24-1	例示的な実施形態 24-2	例示的な実施形態 25-1	例示的な実施形態 25-2
名目用量(カプセル)	2000μg	6000μg	3000μg	9000μg
粉末ブレンド濃度	20%	20%	30%	30%
充填重量	10mg	30mg	10mg	30mg
送達用量(DD)	1336μg	4756μg	2229μg	7172μg
DD(名目の%)	67%	79%	74%	80%
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	411μg	1302μg	929μg	2805μg
FPF(名目の%)	21%	22%	31%	31%
FPF(DD の%)	31%	27%	42%	39%
	例示的な実施形態 26			
	6000μg			
粉末ブレンド濃度	20%			
充填重量	30mg			
送達用量(DD)	4924μg			
DD(名目の%)	82%			
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	1779μg			
FPF(名目の%)	30%			
FPF(DD の%)	36%			

【０７６６】

例示的な実施形態２４～２６によって実証されるように、本発明による製剤を、１０％

超のより高い薬物含有量で製造することができる。３０％の活性を含有するブレンドについて、（高い微細粒子化されたＡＰＩ部分からの）高い微細粒子含有量に起因して、均質な混合物のブレンドは、適切なブレンド時間内で可能でない。ＢＵ　ＲＳＤ％は、最大１２０分間まで経時的に改善したが、値は、依然として比較的高いレベルであった。驚くべきことに、エアロゾル性能は損なわれず、代わりに、より低い強度のブレンドと同様により高いＦＰＤ／ＦＰＦをもたらした。１０％及び２０％のブレンドについて、良好なブレンド均一性が、最大９０分まで増加する混合時間で実証された。予想外にも、１０％の強度の様々な充填量でのエアロゾル性能が顕著に変動することは観察されず、これは、むしろ、送達用量及びＦＰＦ％が、カプセル壁上の活性成分のより低い相対表面接着に起因して増加することが予想されていたため予想外であった。したがって、おそらく、１０％のＡＰＩの濃度及びカプセルのより高い充填重量は、エアロゾル性能の顕著な変化をもたらさない。比較例２３の全ての充填は、ＦＰＦ％目標を満たすことができず、これは、同様に、同じＡＰＩバッチ及びプロセスで製造された比較例７～９について観察された。１つの因子は、２０ｇのみの小さい探索バッチサイズであり得、製造中及び機器表面上の損失は、バッチの微細ＡＰＩ粒子含有量へのより高い影響を有する。バッチサイズの影響はまた、２０％のより高いＡＰＩ濃度を有し、依然として性能目標を顕著に超えない例示的な実施形態２４－１及び－２の比較によって観察され得る。さらに、例示的な実施形態２４－２の小さい規模バッチと同じ組成及びカプセル充填重量を有する例示的な実施形態２６－１の規模拡大されたバッチは、より良好なエアロゾル性能を示し、これは、製造バッチサイズの影響を示す。例示的な実施形態７～９についての結果の文脈において、乏しいエアロゾル性能は、ブレンドにおける不都合な接着または凝集効果、及びＡＰＳＤ分析中の微細粒子の損失をもたらすＡＰＩバッチの特性（例示的な実施形態７～９のために使用されるものと同じもの）にさらに起因した。これは、バッチが、他のＡＰＩバッチについて観察されなかった比較的高い残渣アセトン含有量（およそ１０倍）を有したため引き起こされた可能性がある。

【０７６７】

例示的な実施形態２６の規模拡大された製造は、充填カプセルの適切なブレンド均質性及びエアロゾル性能が、２０％の活性ブレンドで達成され得ることをさらに示した。

【０７６８】

様々な含有量、例えば、２．５％以下及び１５％以上の微細ラクトースを有する本発明のさらなる実施形態を製造する。

【０７６９】

さらなる乾燥粉末ブレンドを、部分的に異なる製造プロセスを使用して、活性成分としての（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉで製造した。

【０７７０】

研究を、ブレンドプロセスの開始前の初期層の数の影響、及びより高い規模でのブレンドサイクル間のふるい分けステップの影響を調査するために実行した。

【０７７１】

例示的な実施形態２７～３０の組成を、以下の表３６に要約する。

【０７７２】

【表３６】

表３６：例示的な実施形態２７～３０の組成及び異なる混合時間についてのそれぞれのブレンド均一性

	例示的な実施形態 27		例示的な実施形態 28		例示的な実施形態 29		例示的な実施形態 30	
API 濃度及びバッチサイズ	(10%の活性物質、200g)		(10%の活性物質、200g)		(10%の活性物質、200g)		(10%の活性物質、200g)	
	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)
活性成分*	20.0	10%	20.0	10%	20.0	10%	20.0	10%
粗ラクトース(Lactohale 100)	170.0	85%	170.0	85%	170.0	85%	170.0	85%
微細ラクトース (Lactohale 300)	10.0	5%	10.0	5%	10.0	5%	10.0	5%
合計	200.0		200.0		200.0		200.0	
ブレンド均一性アッセイ(RSD%) 90 分		98% (1.5%)		100% (2.0%)		102% (2.4%)		97% (0.9%)
ラクトース混合物中の微細 LH 300 含有量		5.9%		5.9%		5.9%		5.9%
活性成分:LH 100		1:8.5		1:8.5		1:8.5		1:8.5
活性成分:LH 300		1:0.5		1:0.5		1:0.5		1:0.5

＊一水和物Ｉである実施例　４

【０７７３】
例示的な実施形態２７～３０の製造プロセスは、ステップ３、４及び６において例示的な実施形態１～３と異なった。
【０７７４】
ステップ３：混合の開始前に、２つのラクトースプレブレンド層及び中間に１つの活性成分層（例示的な実施形態２７）、ならびに１０個のラクトースプレブレンド層及び中間に９つの活性成分層（例示的な実施形態２８）を、秤量してブレンド容器内に入れた。
【０７７５】
ステップ４：ブレンドを、サイクル間に５００μｍのふるいに通してふるい分けした（例示的な実施形態３０）。
【０７７６】
ステップ６：ブレンドを、所望の充填重量でカプセル内に手動充填した。
【０７７７】

例示的な実施形態２７～３０についての充填カプセルのエアロゾル性能を、以下の表３７に示す。

【０７７８】

【表３７】

表３７：例示的な実施形態２７～３０についての充填カプセルのエアロゾル性能

	例示的な実施形態 27	例示的な実施形態 28	例示的な実施形態 29	例示的な実施形態 30
名目用量(カプセル)	75μg	1000μg	75μg	1000μg
粉末ブレンド濃度	10%	10%	10%	10%
充填重量	10mg	10mg	10mg	10mg
送達用量(DD)	556μg*	638μg*	598μg*	630μg*
DD(名目%)	56%	64%	60%	63%
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	317μg	348μg	333μg	341μg
FPF(名目の%)	32%	35%	33%	34%
FPF(DD の%)	57%	55%	56%	54%

＊ＮＧＩの回収合計によって決定

－－－この時点で未試験。

【０７７９】

臨床規模で実行されたこの研究からの結果は、初期プレブレンド及びＡＰＩ層の数から独立して、かつ混合サイクル間のふるい分けステップから独立して、優れたブレンド均一性及びエアロゾル性能が達成されたことを示す。

【０７８０】

さらなる乾燥粉末ブレンドを、わずかに異なる製造プロセスを使用して、活性成分としての式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉである実施例４を使用して製造した。

【０７８１】

研究を、確立されたブレンドプロセス及びもたらされるエアロゾル性能への高い及び低い微細ラクトース含有量の影響を調査するために実行した。

【０７８２】

得られた例示的な実施形態３１～３２及び比較例３３を、以下の表３８に要約する。

【０７８３】

【表３８】

表３８：例示的な実施形態３１～３２及び比較例３３の組成（ラクトース含有量）

	例示的な実施形態 31		例示的な実施形態 32		比較例 33	
API 濃度及びバッチサイズ	(10%の活性物質、50g)		(10%の活性物質、50g)		(10%の活性物質、50g)	
	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)
活性成分:実施例 4*	5.0	10%	5.0	10%	5.0	10%
粗ラクトース (Lactohale 100)	44.5	89%	43.75	87.5%	37.5	75%
微細ラクトース (Lactohale 300)	0.5	1%	1.25	2.5%	7.5	15%
合計	50.0		50.0		50.00	
ブレンド均一性アッセイ (RSD%)		107% (11.0%)		115% (9.7%)		88% (15.5%)
ラクトース混合物中の微細 LH 300 含有量**		1.1%		2.9%		20.0%
活性成分:LH 100**		1:8.9		1:8.75		1:7.5
活性成分:LH 300**		1:0.1		1:0.25		1:1.5

＊一水和物Ｉとして使用

＊＊微細ラクトース（ＬＨ　３００）対粗ラクトース（ＬＨ　１００）の比は、本発明による例示的な実施形態についての項に説明される。

【０７８４】

例示的な実施形態３１～３２及び比較例３３の製造プロセスは、ステップ６において異なった。

【０７８５】

ステップ６：ブレンドを、所望の充填重量でカプセル内に手動充填した。

【０７８６】

例示的な実施形態３１～３２及び比較例３３の充填カプセルについてのエアロゾル性能についての結果を、表３９に要約する。

【０７８７】

【表３９】

表３９：例示的な実施形態３１～３２及び比較例３３のエアロゾル性能

	例示的な実施形態31	例示的な実施形態32	比較例 33
名目用量	1000μg	1000μg	1000μg
粉末ブレンド中の活性成分である実施例４の濃度	10%	10%	10%
充填重量	10mg	10mg	10mg
送達用量(DD)*	503μg	484μg	514μg
DD(名目%)	50%	48%	51%
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	310μg	279μg	314μg
FPD(RSD %)	9.4%	8.4%	16.0%
FPF(名目%)	31%	28%	31%
FPF(DD の%)	62%	60%	65%

＊ＮＧＩの回収合計によって決定

【０７８８】
例示的な実施形態３１～３２及び比較例３３からの充填カプセルのエアロゾル性能についての結果は全て、目標を満たしていた。しかしながら、高い微細ラクトース含有量（１５％）で製造された比較例のブレンド均一性は、乏しく、目標を超え、１５．５％を有した。また、この実施例について、微細粒子用量の変動（ＲＳＤ％）が高かった。したがって、１５％超の微細ラクトース含有量を有する組成は、適切でないと結論し、１％までの低い微細ラクトース含有量は、好適なブレンド均一性及びエアロゾル性能特性を有する製品をもたらすと予想される。

【０７８９】
さらなる乾燥粉末ブレンドを、わずかに異なる製造プロセスを使用して、活性成分としての式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉである実施例４を使用して製造した。

【０７９０】
研究を、確立されたブレンドプロセス及びもたらされるエアロゾル性能への、固有の微細（Ｌａｃｔｏｈａｌｅ　２００）を有し、追加の微細ラクトース（ＬＨ３００）含有量を有する及びそれを有しない粉砕された粗ラクトースタイプの影響を調査するために実行した。また、研究を、比較例２０（表３２を参照されたい）と比較するためのデータを生成するために実行した。

【０７９１】
得られた例示的な実施形態３４～３５を、以下の表４０に要約する。

【０７９２】

【表４０】

表４０：例示的な実施形態３４～３５の組成（ラクトース含有量）

	例示的な実施形態 34		例示的な実施形態 35	
API 濃度及びバッチサイズ	(10%の活性物質、50g)		(10%の活性物質、50g)	
	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)
活性成分:実施例 4*	5.0	10%	5.0	10%
粗ラクトース (Lactohale 200)	45.0	90%	42.5	85%
微細ラクトース (Lactohale 300)	0.0	0%	2.5	5%
合計	50.0		50.0	
ブレンド均一性アッセイ(RSD%)		115% (6.7%)		112% (10.5%)
ラクトース混合物中の微細 LH 300 含有量		0%		5.0%
活性成分:LH 200**		1:9		1:8.5
活性成分:LH 300**		1:0		1:0.5

＊一水和物Ｉとして使用

【０７９３】
例示的な実施形態３４～３５の製造プロセスは、ステップ６において異なった。
【０７９４】
ステップ６：ブレンドを、所望の充填重量でカプセル内に手動充填した。
【０７９５】
例示的な実施形態３４～３５の充填カプセルについてのエアロゾル性能についての結果を、表４１に要約する。
【０７９６】

【表４１】

表４１：例示的な実施形態３４～３５のエアロゾル性能

	例示的な実施形態 34	例示的な実施形態 35
名目用量	1000μg	1000μg
粉末ブレンド中の活性成分である実施例４の濃度	10%	10%
充填重量	10mg	10mg
送達用量(DD)*	599μg	645μg
DD(名目%)	60%	65%
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	197μg	207μg
FPD(RSD %)	8.0%	7.4%
FPF(名目%)	20%	21%
FPF(DD の%)	32%	34%

＊ＮＧＩの回収合計によって決定

【０７９７】

例示的な実施形態３４～３５からの充填カプセルのエアロゾル性能についての結果は、全ての目標を満たした。ブレンド均一性は、両方のブレンドについて許容されるものであった。エアロゾル性能は、名目のＦＰＦ％及び送達用量の％についての目標限度をわずかにのみ超えた。同様に、例示的な実施形態３１～３２及び比較例３３と同じ順序で製造されたこれらの実施形態からの結果は、ＬＨ１００／ＬＨ３００組成を有する実施形態と比較して顕著により低く、ＬＨ２００対ＬＨ１００粗ラクトースの劣る比較性能を示す。５％の微細ＬＨ３００の添加は、より良好なＦＰＤ／ＦＰＦ結果をもたらさなかった。比較例２０によって示されるように、性能は、おそらく、微細ラクトースを２０％に増加させることによって増強され得るが、結果として、不十分なブレンドプロセス及びブレンド均一性をもたらす。確立されたプロセスにおいて式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉである実施例４を使用し、ＬＨ２００粗ラクトースを有し、最大５％のＬＨ３００を有する及びそれを有しないラクトースブレンドは、依然として、許容される製品をもたらすことが示された。

【０７９８】

さらなる乾燥粉末ブレンドを、部分的に異なる製造プロセスを使用して、活性成分としての式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉ（実施例４）を使用して製造した。

【０７９９】

研究範囲は、２．５％～７．５％の範囲にわたる様々な微細ラクトース含有量を有するが、粗ラクトース品質を一定に保ちつつ、わずかにより高い粒子サイズ（表６を参照されたい）を有する異なる微細ラクトース品質（Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）２３０）を使用する本発明のさらなる実施形態を製造し、プロセス及びエアロゾル性能を観察することであった。

【０８００】

得られた例示的な実施形態３６～３８を、以下の表４２に要約する。

【０８０１】

【表４２】

表４２：例示的な実施形態３６～３８の組成

		例示的な実施形態36		例示的な実施形態 37		例示的な実施形態 38	
API 濃度及びバッチサイズ		(10%の活性物質、200g)		(10%の活性物質、200g)		(10%の活性物質、200g)	
		量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)
活性成分(実施例4)*		20.0	10%	20.0	10%	20.0	10%
粗ラクトース (Lactohale 100)		175.0	87.5%	170.0	85%	165.0	82.5%
微細ラクトース (Lactohale 230)		5.0	2.5%	10.0	5%	15.0	7.5%
合計		200.0		200.0		200.0	
ブレンド均一性アッセイ(RSD%)	30分		110% (9.6%)		100% (8.3%)		104% (5.6%)
	60分		111% (5.3%)		100% (3.7%)		109% (5.6%)
	90分		106% (6.7%)		103% (4.5%)		112% (9.3%)
	120分		103% (10.2%)		--** --		116% (11.7%)
ラクトース混合物中の微細 LH 230 含有量			2.8%		5.6%		8.3%
活性成分:LH 100			1:8.75		1:8.5		1:8.25
活性成分:LH 230			1:0.25		1:0.5		1:0.75

＊一水和物Ｉとして使用

＊＊データは入手可能でなかった

【０８０２】

例示的な実施形態３４～３５の製造プロセスは、ステップ６において異なった。

【０８０３】

ステップ６：ブレンドを、所望の充填重量でカプセル内に手動充填した。

【０８０４】

例示的な実施形態３４～３５の充填カプセルについてのエアロゾル性能についての結果を、表４３に要約する。エアロゾル性能を、本発明による確立されたプロセスのブレンド時間を表す９０分のブレンド後に測定した。

【０８０５】

【表４３】

表４３：例示的な実施形態３６～３８のエアロゾル性能

	例示的な実施形態36	例示的な実施形態37	例示的な実施形態38
名目用量	1000μg	1000μg	1000μg
粉末ブレンド中の活性成分である実施例４の濃度	10%	10%	10%
充填重量	10mg	10mg	10mg
送達用量(DD)*	490μg	496μg	642μg
DD(名目%)	49%	50%	64%
4.5μm未満の微細粒子用量(FPD)	269μg	259μg	287μg
FPF(名目%)	27%	26%	29%
FPF(DDの%)	55%	52%	45%

＊ＮＧＩの回収合計によって決定

【０８０６】

例示的な実施形態３６～３８からの充填カプセルのエアロゾル性能についての結果は、全ての目標を満たした。ブレンド均一性は、全てのブレンドについて許容されるものであったが、高い微細（７．５％、例示的な実施形態３８及びより長い混合時間）のための目標から逸脱する傾向があった。微細ラクトース（ＬＨ２３０）の含有量を増加させることは、全体的な送達用量における増加を示し、ＦＰＤにおける低い増加のみを有し、したがって、ＦＰＦ（ＤＤの％）を減少させた。確立されたプロセスにおいて式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉである実施例４を使用し、ＬＨ２３０微細ラクトース（微細化されたＬＨ３００微細ラクトースと比較して異なる粒子サイズ分布を有する）を有するラクトースブレンドは、許容される製品及び製造性をもたらすことが示された。

【０８０７】

さらなる乾燥粉末ブレンドを、部分的に異なる製造プロセスを使用して、活性成分としての式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉ（実施例４）を使用して製造した。

【０８０８】

研究範囲は、代替粗ラクトース製品（Ｌａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）１００よりもわずかに小さい粒子サイズを有するＬａｃｔｏｈａｌｅ（登録商標）２０６、表６を参照されたい）を有し、本発明による２．５％～７．５％の範囲にわたる微細含有量（ＬＨ３００（登録商標））を有する本発明のさらなる実施形態を製造し、プロセス及びエアロゾル性能を観察することであった。

【０８０９】

得られた例示的な実施形態３９～４１を、以下の表４４に要約する。

【０８１０】

【表４４】

表４４：例示的な実施形態３９～４１の組成

		例示的な実施形態39		例示的な実施形態 40		例示的な実施形態 41	
API 濃度及びバッチサイズ		(10%の活性物質、200g)		(10%の活性物質､200g)		(10%の活性物質､200g)	
		量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)
活性成分(実施例4)*		20.0	10%	20.0	10%	20.0	10%
粗ラクトース(Lactohale 206)		175.0	87.5%	170.0	85%	165.0	82.5%
微細ラクトース(Lactohale 300)		5.0	2.5%	10.0	5%	15.0	7.5%
合計		200.0		200.0		200.0	
ブレンド均一性アッセイ(RSD%)	30分		109% (9.2%)		117% (18.2%)		107% (14.7%)
	60分		107% (11.9%)		104% (17.2%)		98% (7.8%)
	90分		108% (15.5%)		104% (6.7%)		115% (19.4%)
	120分		101% (5.5%)		112% (11.7%)		118% (7.7%)
ラクトース混合物中の微細 LH 300 含有量			2.8%		5.6%		8.3%
活性成分:LH 206			1:8.75		1:8.5		1:8.25
活性成分:LH 300			1:0.25		1:0.5		1:0.75

＊一水和物Ｉとして使用

＊＊データは入手可能でなかった

【０８１１】

例示的な実施形態３９～４１の製造プロセスは、ステップ６において異なった。

【０８１２】

ステップ６：ブレンドを、所望の充填重量でカプセル内に手動充填した。

【０８１３】

例示的な実施形態３９～４１の充填カプセルについてのエアロゾル性能についての結果を、表４５に要約する。エアロゾル性能を、本発明による確立されたプロセスのブレンド時間を表す９０分のブレンド後に測定した。

【０８１４】

【表４５】

表４５：例示的な実施形態３９～４１のエアロゾル性能

	例示的な実施形態39	例示的な実施形態40	例示的な実施形態41
名目用量	1000μg	1000μg	1000μg
粉末ブレンド中の活性成分である実施例４の濃度	10%	10%	10%
充填重量	10mg	10mg	10mg
送達用量(DD)*	606μg	678μg	596μg
DD(名目%)	61%	68%	60%
4.5μm未満の微細粒子用量(FPD)	285μg	304μg	239μg
FPF(名目%)	29%	30%	24%
FPF(DDの%)	45%	45%	40%

＊ＮＧＩの回収合計によって決定

【０８１５】

例示的な実施形態３９～４１からの充填カプセルのエアロゾル性能についての結果は、全ての目標を満たした。ブレンドの均一性はブレンドには許容可能であったが、全ての時点で全てのブレンドに許容可能ではなかった。最適なものは、本発明による確立されたプロセスに対応する９０分の混合後の５％の微細で見出された。微細ラクトース（ＬＨ３００）の含有量を増加させることは、エアロゾル性能パラメータのうちのいずれかのもたらされる傾向を示さず、むしろ、最適な性能が、本発明による５％の微細で観察された。確立されたプロセスにおいて式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉである実施例４を使用し、ＬＨ３００微細ラクトース及びＬＨ２０６粗ラクトース（ＬＨ１００ラクトースと比較して異なる粒子サイズ分布を有する）を有するラクトースブレンドは、許容される製品及び製造性をもたらすことが示された。

【０８１６】

さらなる乾燥粉末ブレンドを、部分的に異なる製造プロセスを使用して、活性成分としての式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉ（実施例４）を使用して製造した。

【０８１７】

研究範囲は、代替粗ラクトース生成物（ＬＨ２０６（登録商標））及び２．５％～７．５％の範囲にわたる微細含有量の代替微細ラクトース生成物（ＬＨ２３０（登録商標））を有する本発明のさらなる実施形態を製造し、プロセス及びエアロゾル性能を観察することであった。

【０８１８】

得られた例示的な実施形態４２～４４を、以下の表４６に要約する。

【０８１９】

【表４６】

表４６：例示的な実施形態４２～４４の組成

		例示的な実施形態42		例示的な実施形態 43		例示的な実施形態 44	
API 濃度及びバッチサイズ		(10%の活性物質、200g)		(10%の活性物質、200g)		(10%の活性物質、200g)	
		量(g)	量(%)	量(g)	量(%)	量(g)	量(%)
活性成分(実施例4)*		20.0	10%	20.0	10%	20.0	10%
粗ラクトース (Lactohale 206)		175.0	87.5%	170.0	85%	165.0	82.5%
微細ラクトース (Lactohale 230)		5.0	2.5%	10.0	5%	15.0	7.5%
合計		200.0		200.0		200.0	
ブレンド均一性アッセイ(RSD%)	30分		104% (8.4%)		97% (5.6%)		110% (11.3%)
	60分		115% (12.9%)		111% (10.5%)		107% (9.4%)
	90分		109% (5.9%)		101% (9.1%)		112% (11.1%)
	120分		119% (10.5%)		113% (12.5%)		106% (6.5%)
ラクトース混合物中の微細 LH 230 含有量			2.8%		5.6%		8.3%
活性成分:LH 206			1:8.75		1:8.5		1:8.25
活性成分:LH 230			1:0.25		1:0.5		1:0.75

＊一水和物Ｉとして使用

＊＊データは入手可能でなかった

例示的な実施形態４２～４４の製造プロセスは、ステップ６において異なった。

【０８２０】

ステップ６：ブレンドを、所望の充填重量でカプセル内に手動充填した。

【０８２１】

例示的な実施形態４２～４４の充填カプセルについてのエアロゾル性能についての結果を、表４７に要約する。エアロゾル性能を、本発明による確立されたプロセスのブレンド時間を表す９０分のブレンド後に測定した（測定を１２０分のブレンド後にのみ行った例示的な実施形態４４を除く）。

【０８２２】

【表４７】

表４７：例示的な実施形態４２～４４のエアロゾル性能

	例示的な実施形態42	例示的な実施形態43	例示的な実施形態44
名目用量	1000μg	1000μg	1000μg
粉末ブレンド中の活性成分である実施例４の濃度	10%	10%	10%
充填重量	10mg	10mg	10mg
送達用量(DD)*	569μg	588μg	599μg
DD(名目%)	57%	59%	60%
4.5μm 未満の微細粒子用量(FPD)	206μg	206μg	214μg
FPF(名目%)	21%	21%	21%
FPF(DD の%)	36%	35%	36%

＊ＮＧＩの回収合計によって決定

【０８２３】

例示的な実施形態４２～４４からの充填カプセルのエアロゾル性能についての結果は、全ての目標を満たしたが、全てが、目標限度に近かった。ブレンドの均一性はブレンドには許容可能であったが、全ての時点で全てのブレンドに許容可能ではなかった。最適なものが、見出され、しばしば、９０分の混合後に観察され、しばしば、１２０分後に観察された。本発明による５％の微細ラクトースを有する例示的な実施形態４３は、９０分後で、ＲＳＤ％及びブレンドアッセイに関して許容されるものであったが、しばしば、ブレンドアッセイ結果は、１１０％の目標超であった。微細ラクトース（ＬＨ３００）の含有量を増加させることは、エアロゾル性能パラメータのうちのいずれかへのいずれもの影響を示さず、エアロゾル性能パラメータは、全ての実施形態４２～４４について非常に同様であった。確立されたプロセスにおいて式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の（５Ｓ）－｛［２－（４－カルボキシフェニル）エチル］［２－（２－｛［３－クロロ－４’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］メトキシ｝フェニル）エチル］－アミノ｝－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸一水和物Ｉである実施例４を使用し、ＬＨ２３０微細ラクトース（ＬＨ３００と比較して異なる粒子サイズ分布を有する）及びＬＨ２０６粗ラクトース（ＬＨ１００ラクトースと比較して異なる粒子サイズ分布を有する）を有するラクトースブレンドは、許容される製品及び製造性をもたらすことが示された。

【０８２４】

最後に、上記の実施例から、以下を結論することができる。

【０８２５】

例えば、固有の微細ラクトース含有量を有する粗ラクトース、例えば、ｌａｃｔｏｈａｌｅ　２００（登録商標）が使用される場合、ラクトース担体の微細ラクトース含有量を、ちょうど約１％またはさらにはそれ以下に調整することができる。ブレンド均一性を損なわないために、微細ラクトースについての上限を、最大１０％または最大約１５％に調整すべきである。概して、優れたエアロゾル性能を示す担体ベースの製剤を得るために、ある特定の最小含有量の微細ラクトースが重要である。

【０８２６】

安定性試験

安定性研究を、低い強度（本発明による１２０μｇ、例示的な実施形態１）及び高い強度（本発明による１０００μｇ、例示的な実施形態３）の各々の１つの臨床バッチで行った

。安定性試験を、外観、送達用量、空気力学的粒子サイズ分布、アッセイ及び分解生成物、ならびに物理的形態（高い強度のバッチのみ）に関して実施した。研究を、表４８に概説されるプロトコルに従って実施した。

【０８２７】

【表４８】

表４８：安定性プロトコルー実施例２を含む吸入のための長期カプセル

貯蔵条件	貯蔵[月]								
	0	1	3	6	9	12	18	24	36
25℃/60% RH	x	x	x	x	(x)	x	x	x	(x)

RH 相対湿度

x 試験ステーション

(x)任意選択の試験ステーション

【０８２８】

試験期間全体にわたって、試験されたパラメータのうちのいずれかにおける顕著な変化の徴候は観察されなかった。したがって、本発明による粉末ブレンド製剤は、意図された使用及び貯蔵期間にわたって十分に安定している。安定性データを、以下の表４９に提示する。

【０８２９】

【表４９】

表４９：安定性データ－実施例４を含む吸入のための長期カプセル

試験 合格基準	貯蔵時間 [月]	実施形態 1 (120μg)	実施形態 2 (1000μg)
製剤	初期	準拠する	準拠する
(硬カプセル、透明及び無色、マーキングなし)	1	準拠する	準拠する
	3	準拠する	準拠する
	6	準拠する	準拠する
	12	準拠する	準拠する
	18	準拠する	準拠する
	24	準拠する	準拠する
カプセル含有物の外観	初期	白色粉末	オフホワイト色粉末
(白色からオフホワイト色粉末)	1	白色粉末	白色粉末
	3	白色粉末	白色粉末
	6	白色粉末	白色粉末
	12	白色粉末	白色粉末
	18	白色粉末	白色粉末
	24	白色粉末	白色粉末
送達用量均一性	初期	71	625
平均送達用量	1	67	659
120μg:64~92μg	3	75	691
1000μg:550~750μg	6	70	625
	12	66	644
	18	63	646
	24	68	660
段階 1(n=10)	初期	準拠する	準拠する
(10 個のうちの 9 つは、平均の	1	準拠する	準拠する
75%~125%になければならず、10 個	3	準拠する	準拠する
のうちの 10 個は、平均の	6	準拠する	準拠する
65%~135%にある)	12	準拠する	準拠する
	18	準拠する	準拠する
	24	準拠する	準拠する
段階 2(n=30)	初期	該当なし	該当なし
(全ての 30 個の値のうちの 3 つ以	1	該当なし	該当なし
下は、平均の 75%~125%の限度外にあり、平均の 65%~135%の限度外にある値がない)	3	該当なし	該当なし
	6	該当なし	該当なし
	12	該当なし	該当なし
	18	該当なし	該当なし

試験 合格基準	貯蔵時間 [月]	実施形態 1 (120μg)	実施形態 2 (1000μg)
	24	該当なし	該当なし
空気力学的粒子サイズ	初期	3.2	3.1
分布	1	3.3	3.1
MMAD	3	3.4	3.2
(1.8~5.0μm)	6	3.3	3.1
	12	3.5	3.1
	18	3.5	3.3
	24	3.5	3.1
FPD	初期	34	230
120μg:15~37μg	1	24	235
1000μg 123~312μg	3	20	255
	6	24	276
	12	23	260
	18	26	252
	24	22	265
実施例 4 の分解生成物	初期	< 0.05	< 0.05
BP アミノ酸	1	n.d.	n.d.
(最大 1.5%)	3	n.d.	n.d.
	6	<0.05	<0.05
	12	<0.05	<0.05
	18	<0.05	<0.05
	24	<0.05	<0.05
BP-THQ-カルボン酸	初期	0.1	<0.05
(最大 1.5%)	1	0.1	n.d.
	3	0.1	n.d.
	6	0.1	0.05
	12	0.1	0.05
	18	0.1	0.05
	24	0.1	0.06
いずれかの不特定の分解生成物	初期	0.3	0.3
(最大 1.5%)	1	0.3	0.3
	3	0.3	0.3
	6	0.3	0.3
	12	0.3	0.3
	18	0.3	0.3
	24	0.3	0.3
全ての分解生成物の合計	初期	1.0	0.9

試験 合格基準	貯蔵時間 [月]	実施形態 1 (120μg)	実施形態 2 (1000μg)
(最大 5.0%)	1	0.8	0.8
	3	0.8	0.7
	6	0.8	0.8
	12	1.0	0.9
	18	1.2	1.0
	24	1.1	1.1
実施例 4 のアッセイ	初期	115	962
120μg:108~132μg/カプセル	1	116	995
1000μg:900~1100μg/カプセル	3	113	961
	6	113	965
	12	113	955
	18	114	967
	24	112	977
物理的形態	初期	--	一水和物
(一水和物)	1	--	--
	3	--	--
	6	--	--
	12	--	一水和物
	18	--	--
	24	--	一水和物

ｎ．ｄ．＝未検出、－－未試験

【０８３０】

Ｃ－２　臨床的調査、例えば、経口及び静脈内投与のためのサービス溶液

実施例４を含むサービス溶液：

０．００５％の濃度の活性成分である実施例４（式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉ）を有し、２０ｍｌの総体積を有する、臨床的調査（実施例Ｅ－２．３を参照されたい）のためのサービス溶液を生成し、最後に、褐色ガラスバイアル内に充填した。

【０８３１】

【表４９ａ】

表４９ａ：実施例４を含むサービス溶液の定量的組成

組成物	量 [mg]	充填量[a] [mg]
薬物物質		
活性成分である実施例 4(式(I-M-I)の一水和物 I)	1.0000	1.0450
賦形剤		
ヒドロキシプロピルベータデクス	200.00	209.00
トロメタモール	24.200	25.289
塩化ナトリウム	152.00	158.84
1N の水酸化ナトリウム	適量	適量
10%の塩酸	適量	適量
注射用水	19773	20664

a 量は、20.0ml の抽出可能な体積を確実にする 0.9ml の過剰を含む。
b 現行版の欧州薬局法に従って、NaOH 及び精製水からなる
q.s.適量

【０８３２】
製造
ステップ１：容器に、およそ８５％の必要とされる量の注射用水を投入した。
【０８３３】
ステップ２：秤量された量のヒドロキシプロピルベータデクスを、容器に移し、溶液を、溶解が完了するまで撹拌した。
【０８３４】
ステップ３：秤量された量のトロメタモールを、容器に移し、溶液を、溶解が完了するまで撹拌した。
【０８３５】
ステップ４：ｐＨを、適切な量の１Ｎの水酸化ナトリウムで１２．０（１１．８～１２．２）に調整した。
【０８３６】
ステップ５：秤量された量の活性成分である実施例４（式（Ｉ－Ｍ－Ｉ）の一水和物Ｉ）を、容器に移し、溶液を、溶解が完了するまで撹拌した。
【０８３７】
ステップ６：秤量された量の塩化ナトリウムを、容器に移し、溶液を、溶解が完了するまで撹拌した。
【０８３８】
ステップ７：ｐＨを、適切な量の１０％の塩酸で７．８（７．７～７．９）に調整した。
【０８３９】
ステップ８：最終重量のための水の量を計算し、必要とされる量の注射用水を、撹拌しながら添加した。
【０８４０】

ステップ９：溶液を事前濾過し（フィルター１、バイオバーデン低減フィルター）、滅菌濾過（フィルター２）し、その後、膜フィルター（０．２μｍの細孔サイズ）を介してガラスバイアル内に無菌充填した。

【０８４１】

ステップ１０：溶液を、滅菌パイロジェン除去された２０ｍＬの褐色ガラス注射バイアル内に充填した。

【０８４２】

ステップ１１：バイアルのキャップを閉め、バイアルを、完全に閉じるために圧着した。

【０８４３】

Ｄ－分析方法（送達用量、微細粒子用量、ブレンドアッセイ及び均一性）

送達用量及び微細粒子用量を決定するための分析方法を、以下に詳細に記載する。

D.1:送達用量(DD)	方法を、欧州薬局法 Monograph Preparations for Inhalation-Powders for inhalation に従って、指定された試料収集チューブ(用量単位サンプリングアダプタ=DUSA)、デジタル流量計及び真空ポンプを使用して、乾燥粉末吸入器(72 ページの説明、図 3a 及び 3b を参照されたい)及び吸入カプセル(カプセルの調製について C.を参照されたい)で実行する。サンプリングは、3.6L の吸入体積に相当する 2.4 秒間、90L/分の流量で実施する。DD 試料調製を、20℃及び 40~55%の RH で実行する。 試料を、UV 検出を有する高速液体クロマトグラフィーを使用して測定する(以下に要約される)。
D.2 空気力学的粒子サイズ分布(APSD)(FPD の決定のためのもの)	方法を、欧州薬局法 2.9.18 aerodynamic assessment of fine particles に従って、装置 E(次世代インパクタ、NGI)、デジタル流量計及び真空ポンプを使用して、乾燥粉末吸入器(72 ページの説明、図 3a 及び 3b を参照されたい)及び吸入カプセル(カプセルの調製について C.を参照されたい)で実行する。NGI サンプリングカップは、各々、ヘキサン中の 1%のシリコーン油の 2mL の溶液でコーティングされている。サンプリングは、3.6L の吸入体積に相当する 2.4 秒間、90L/分の流量で実施する。DD 試料調製を、20℃及び 40~55%の RH で実行する。120μg のカプセルについて、5 つの個々のカプセルを、上記のように NGI 内に連続的に発射し、より高い用量強度(例えば、480μg、1000μg)について、1 つのカプセルが、各 NGI 分析のために十分である。 試料を、UV 検出を有する逆相高速液体クロマトグラフィーを使用して測定する(以下に要約される)。
RP-HPLC-UV 方法 (APSD 及び DD 試験、ならびにカプセルアッセイからの試料のためのもの)	アッセイ方法を、送達用量均一性(DUSA サンプリングチューブによる)及び空気力学的粒子サイズ決定(次世代インパクタによる)中に調製された試料において、実施例 2 もしくは 4、または比較例 14 の含有量のアッセイのために使用する。
装置	サーモスタットオーブン、UV 検出器、またはダイオードアレイ検出器、及びクロマトグラフィーデータシステムを備えた高速液体クロマトグラフ
カラム	HPLC カラム Poroshell 120 EC-C8、2.7μm、150×4.6mm。

試料希釈剤[Sol]	50/50/0.35 のアセトニトリル/水/リン酸 (APSD 及び DD のためのもの)
酸性化水	リン酸/水(7:1000(v:v))
試料調製	必要な数のカプセルを、酸性化水を入れたメスフラスコに空にする。カプセルを、エタノールでリンスし、カプセルシェルを含む溶液を、メスフラスコに移す。得られた溶液は、6μg/mL の濃度を有する。 APSD のための試料を、NGI カップをアセトニトリルで抽出することによって調製する。 DD のための試料を、試料チューブを試料希釈剤で洗浄することによって調製する。
HPLC 条件	
溶離剤	A) 0.3%のリン酸を有する 52:48 の H2O:MeCN。 B) 0.3%のリン酸を有する 5:95 の H2O:MeCN。
溶出	勾配

時間(分)	%A	%B
0.0	100	0
6.0	100	0
6.5	0	100
8.0	0	100
8.5	100	0
11.0	100	0

クロマトグラム実行時間	11 分
流量	1.5mL/分
カラムオーブンの温度	35℃(±2℃)
検出	260nm での分光光度計
注入量	100μL

D.3 ブレンドアッセイ/均一性 (HPLC)	UV 検出を有する高速液体クロマトグラフィー (HPLC)。
装置	1. サーモスタットカラムオーブン、UV 検出器またはダイオードアレイ検出器、及びクロマトグラフィーデータシステムを有する高速液体クロマトグラフ。 2. HPLC カラム Poroshell 120 EC-C8、2.7μm、150×4.6mm。 3. 超音波浴。
試薬	1. リン酸(例えば、Merck)。 2. アセトニトリル(MeCN)(HPLC グレード)。 3. 脱塩水(例えば、Millipore)。
試料希釈剤[Sol]	50/50/0.35 のアセトニトリル/水/リン酸
酸性化水	リン酸/水(7:1000(v:v))
試験溶液[TS]	試験溶液を、10 回調製する。全ての試験溶液は、周囲/光条件下で 7 日間安定している。
7.5μg/mg のブレンド強度 (1.2μg/mL の試料溶液) 目標カプセル強度:60μg	およそ 8.0mg の 7.5μg/mg のバルクブレンドを、正確に秤量して 50mL のメスフラスコに入れる。溶解し、希釈剤で体積を調整して、1.2μg/mL の実施例 2 もしくは 4、または比較例 14 溶液を生成する。
7.5μg/mg のブレンド強度 (1.2μg/mL の試料溶液) 目標カプセル強度:120μg	およそ 16.0mg の 7.5μg/mg のバルクブレンドを、正確に秤量して 100mL のメスフラスコに入れる。溶解し、希釈剤で体積を調整して、1.2μg/mL の実施例 2 もしくは 4、または比較例 14 溶液を生成する。
30μg/mg のブレンド強度 (4.8μg/mg のストック溶液(1.44μg/mL の試料溶液)) 目標カプセル強度:480μg	およそ 16.0mg の 30μg/mg のバルクブレンドを、正確に秤量して 100mL のメスフラスコに入れる。溶解し、希釈剤で体積を調整し、希釈剤で 3.0mL~10mL に希釈して、1.4μg/mL の実施例 2 もしくは 4、または比較例 14 溶液を生成する。
100μg/mg のブレンド強度 (5μg/mg のストック溶液、1.5μg/mL の試料溶液) 目標カプセル強度:1000μg	およそ 10.0mg のバルクブレンドを、正確に秤量して 200mL のメスフラスコに入れる。溶解し、希釈剤で体積を調整し、希釈剤で 6.0mL~20mL に希釈して、1.5μg/mL の実施例 2 もしくは 4、または比較例 14 溶液を生成する。
標準ストック溶液[SSS] (15 μg/mL)	必要とされる参照標準の実施例 2 もしくは 4、または比較例 14 の量を、二つ組で秤量して、およそ 15μg/mL の溶液を作製し、100mL のメスフラスコ内に移す。超音波処理し、希釈剤で希釈して体積を調整する。ストック溶液を、SSS 1 及び SSS 2 として標識する。

	それらが同じ最終濃度をもたらす場合、標準物質の異なる重量及び異なる希釈ステップを使用し得る。
標準溶液[SS] (1.5μg/mL)	5.0mL の各ストック標準を、希釈剤を使用して 50mL に希釈し、十分に混合して、ワーキング標準溶液を生成する。
HPLC 条件	送達用量及び微細粒子用量について記載されるもの。

D.4 粒子サイズ分布 (レーザー回折)	例えば、API またはラクトースのために適用する
原理	好適な液体またはガス中に適切な濃度で分散した代表的な試料を、単色光のビーム、通常、レーザーに通す。粒子によって様々な角度で散乱した光を、多元素検出器によって測定する。次いで、散乱パターン値を、適切な光学モデル及び数学的手順を使用して転換して、総体積対体積粒子サイズ分布を形成する離散数のサイズクラスの割合を得る。
装置	RODOS 乾式分散ユニットを有する Sympatec HELOS
パラメータ	圧力:4 bar 送り速度:18% 焦点距離(RODOS):100mm
精度	5%の最大変動係数

レーザー回折測定のための代替構成	
装置	乾式分散ユニットを有する Malvern Mastersizer 3000
パラメータ	圧力:3.5 bar 送り速度:20% 焦点距離:300mm サンプリング時間:3s
精度	変動係数:最大 5%

【０８４４】

粒子サイズ分析データを、通常、体積による累積的アンダーサイズ分布として報告する。記号ｘを、体積等価球の直径として定義される粒子サイズを示すために使用する。最も一般的な特徴的な値を、補間によって粒子サイズ分布から計算する。体積分布の１０％、５０％及び９０％のアンダーサイズ値での粒子サイズを、頻繁に使用し、ｘ１０、ｘ５０及びｘ９０として示す。ｘ５０はまた、粒子サイズ中央値として既知である。記号ｄを、

粒子サイズを指定するために広く使用し、したがって、記号ｘを、記号ｄによって置き換えることができる。

Ｄ．５　追加の安定性試験方法

外観	目視試験
RP-HPLC-UV 方法 (分解生成物のためのもの)	260nm での UV 検出及び外部較正を有する逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)。
装置	サーモスタットオーブン、UV 検出器、またはダイオードアレイ検出器、及びクロマトグラフィーデータシステムを備えた高速液体クロマトグラフ
カラム	HPLC カラム Poroshell 120 EC-C8、2.7μm、150×4.6mm。
試料希釈剤[Sol]	50/50/0.35 のアセトニトリル/水/リン酸
酸性化水	リン酸/水(7:1000(v:v))
試料調製	必要な数のカプセルを、酸性化水を入れたメスフラスコに空にする。カプセルを、アセトニトリルでリンスし、カプセルシェルを有しない溶液を、メスフラスコに移す。メスフラスコ内で、アセトニトリルで体積を調整して、60μg/mL の実施例 2 もしくは 4、または比較例 14 溶液を生成する。
HPLC 条件	
溶離剤	A)　0.3%のリン酸を有する 55:45 の H2O:MeCN。 B)　0.3%のリン酸を有する 5:95 の H2O:MeCN。
溶出	勾配

時間(分)	%A	%B
0.0	100	0
12.0	100	0
32.0	0	100
35.0	0	100
35.1	100	0
42.0	100	0

クロマトグラム実行時間	42 分
流量	1.5mL/分
カラムオーブンの温度	35℃(±2℃)
検出	260nm での分光光度計
注入量	100μL
結晶多形-X 線粉末回折	
方法の原理	固体状態形態の特定を、‘Characterisation of crystalline and partially crystalline solids by X-ray powder diffraction’(欧州薬局方 2.9.33)。
試料の準備:	錠剤または圧砕された錠剤を、薄層として、2 つの箔(例えば、ポリアセテート箔)間に封入する。
装置:	X 線粉末回折計

発生機:	40kV/40mA
検出器:	Mythen(PSD)
放射線:	ゲルマニウム単色化 CuKα1 放射線
技法:	透過
スキャン範囲:	5° ≦2Θ≦30°
ステップ幅:	0.1°
測定時間:	Mythen 60 秒/ステップ(PSD 240 秒/ステップ)

D．６　最終乾燥粉末ブレンド中のＡＰＩ及びラクトース粒子の粒子分布及びサイズを特徴付けるための追加の方法

方法の原理	複合粉末サンプルの形態／粒子サイズ及び数を、粉末ブレンドの構成要素の化学的性質の特定と同時に分析するための自動光学及びラマン顕微鏡統合システム。
装置：	Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｍｏｒｐｈｏｌｏｇｉ　４－ＩＤ
乾式分散（例示的な設定）：	体積：５ｍｍ^{3} 圧力：３ｂａｒ 分散時間：３ｍｓ 定着時間：６０ｓ
形態（例示的な設定）：	光源：Ｄｉａｓｃｏｐｉｃ 対物レンズ（倍率）×５０ スキャン領域　７８４ｍｍ^{2}
ラマン（例示的な設定）：	取得時間：１５ｓ スペクトルマスキング：０．５２０ｃｍ$^{-1}$及び７９０～１７４０ｃｍ$^{-1}$の領域

【０８４５】

Ｅ－生物学的実施例

Ｅ－１　麻酔されたトロンボキサン曝露ミニブタにおける血行動態肺選択性及び作用持続時間

２～６ｋｇの体重を有する両方の性別の健常なＧｏｔｔｉｎｇｅｎ　Ｍｉｎｉｐｉｇｓ（登録商標）Ｅｌｌｅｇａａｒｄ（Ｅｌｌｅｇａａｒｄ、Ｄｅｎｍａｒｋ）を使用した。動物を、約２５ｍｇ／ｋｇのケタミン及び約１０ｍｇ／ｋｇのアザペロンの筋肉内投与によって鎮静した。麻酔を、約２ｍｇ／ｋｇのケタミン及び約０．３ｍｇ／ｋｇのミダゾラムのｉ．ｖ．投与によって開始した。麻酔の維持は、約７．５～３０ｍｇ／ｋｇ／時間のケタミン及び約１～４ｍｇ／ｋｇ／時間のミダゾラム（１～４ｍｌ／ｋｇ／時間の注入速度）及び約１５０μｇ／ｋｇ／時間の臭化パンクロニウム（例えば、Ｐａｎｃｕｒｏｎｉｕｍ－Ａｃｔａｖｉｓ）のｉ．ｖ．投与によるものであった。挿管後に、動物を、換気装置によって一定呼吸体積（１０～１２ｍｌ／ｋｇ、３５回の呼吸／分；Ａｖｅａ（登録商標）、Ｖｉａｓｙｓ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、ＵＳＡまたはＥｎｇｓｔｒｏｍ　Ｃａｒｅｓｔａｔｉｏｎ、ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、Ｆｒｅｉｂｕｒｇ，Ｇｅｒｍａｎｙ）で

換気し、これにより、約５％の呼気終末ＣＯ２濃度を達成した。換気を、約４０％の酸素（酸素正常状態）で濃縮された室内空気で実行した。血行動態パラメータ、例えば、肺動脈圧（ＰＡＰ）、血圧（ＢＰ）及び心拍数（ＨＲ）の測定のために、カテーテルを、頸動脈内に挿入して、血圧を測定し、Ｓｗａｎ－Ｇａｎｚ（登録商標）カテーテルを、頸静脈を介して肺動脈内に流動指向様式で導入した。血行動態シグナルを、圧力トランスデューサ（Ｃｏｍｂｉｔｒａｎｓｄｕｃｅｒ、Ｂ．Ｂｒａｕｎ、Ｍｅｌｓｕｎｇｅｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ）／増幅器及びデータ取得ソフトウェアとしてのＰｏｎｅｍａｈ（登録商標）によって記録及び評価した。

【０８４６】

機器を動物内に置いた後に、トロンボキサンＡ２類似体の連続注入を開始して、肺動脈圧を増加させた。生理食塩水中に溶解された約０．３～０．７５μｇ／ｋｇ／分の９，１１－ジデオキシ－９α，１１α－エポキシメタノプロスタグランジンＦ２α（Ｕ－４４０６９；Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ｄ０４００またはＣａｙｍａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ、カタログ番号１６４４０）を注入して、２５ｍｍＨｇ超の値への平均肺動脈圧の増加を達成した。注入の開始の３０分後に、プラトーが到達され、実験を開始した。

【０８４７】

試験物質を、ｉ．ｖ．注入としてまたは吸入によって投与した。吸入のための溶液の調製のために、以下の手順を用いた。４ｋｇの体重を有する動物について、ストック溶液（３００μｇ／ｋｇ）を調製するために、１．２ｍｇの試験化合物を、秤量し、３ｍｌの総体積（１％のＤＭＳＯ、９９％の０．２％の強度のクエン酸溶液、ｐＨを８に調整するために１ｎの水酸化ナトリウム水溶液）に溶解した。次いで、溶液を、水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ８に事前に調整された０．２％の強度のクエン酸を使用して、用いられた濃度に希釈した。各試験において、４ｋｇの動物当たり３ｍｌの試験化合物溶液を、呼吸回路の吸入アームにおいて、Ａｅｒｏｎｅｂ（登録商標）Ｐｒｏネブライザーシステムを使用して噴霧した。平均噴霧時間は、噴霧の開始から約７分であった。

【０８４８】

ヒトにおける効果の持続時間の予測

ヒト研究についての作用持続時間の予測に関して、比較例１１を、吸入適用後のＰＡＨミニブタモデルにおいて、本発明者らが臨床参照として使用したＶｅｎｔａｖｉｓ（登録商標）（＝イロプロスト、１０μｇ／ｋｇの名目用量）と比較した。Ｖｅｎｔａｖｉｓ（登録商標）は、約４０分の最大作用持続時間を有した。比較例１１の全ての用量は、２４０分の観察間隔全体中の用量依存性有効性を示した（図４５を参照されたい）。したがって、作用持続時間は、この前臨床動物モデルにおいて、Ｖｅｎｔａｖｉｓと比較して６倍超より長い。臨床研究において、Ｖｅｎｔａｖｉｓは、約６０分の血行動態（ＰＶＲ）への作用持続時間を示し（参照文献：Ｆａｖｏｒａｂｌｅ Ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ Ｉｎｈａｌｅｄ Ｔｒｅｐｒｏｓｔｉｎｉｌ ｉｎ Ｓｅｖｅｒｅ Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ Ｒｅｓｕｌｔｓ Ｆｒｏｍ Ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｐｉｌｏｔ Ｓｔｕｄｉｅｓ Ｒｏｂｅｒｔ Ｖｏｓｗｉｎｃｋｅｌ，ＭＤ，＊Ｂｅａｔｅ Ｅｎｋｅ，ＭＤ，＊Ｆｒａｎｋ Ｒｅｉｃｈｅｎｂｅｒｇｅｒ，ＭＤ，＊Ｍａｒｋｕｓ Ｋｏｈｓｔａｌｌ，ＭＤ，＊Ａｎｄｒｅｅ Ｋｒｅｃｋｅｌ，ＭＤ，＊Ｓｔｅｆａｎｉｅ Ｋｒｉｃｋ，ＭＤ，＊Ｈｅｎｎｉｎｇ Ｇａｌｌ，ＭＤ，＊Ｔｏｂｉａｓ Ｇｅｓｓｌｅｒ，ＭＤ，ＰＨＤ，＊Ｔｈｏｍａｓ Ｓｃｈｍｅｈｌ，ＰＨＤ，＊Ｈｏｓｓｅｉｎ Ａ．Ｇｈｏｆｒａｎｉ，ＭＤ，＊Ｒａｌｐｈ Ｔｈｅｏ Ｓｃｈｅｒｍｕｌｙ，ＰＨＤ，＊Ｆｒｉｅｄｒｉｃｈ Ｇｒｉｍｍｉｎｇｅｒ，ＭＤ，ＰＨＤ，＊Ｌｅｗｉｓ Ｊ．Ｒｕｂｉｎ，ＭＤ，†Ｗｅｒｎｅｒ Ｓｅｅｇｅｒ，ＭＤ，＊Ｈｏｒｓｔ Ｏｌｓｃｈｅｗｓｋｉ，ＭＤ＊‡Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｃａｒｄｉｏｌｏｇｙ Ｖｏｌ．４８，Ｎｏ．８，２００６）、これは、約４０分の本発明者らの観察された作用持続時間と良好な相関にある。

【０８４９】

比較例１１についての作用持続時間が、ＰＡＨミニブタモデル及びヒト間で同等であるという想定下で、Ｖｅｎｔａｖｉｓについて同様に示され記載されているように、ヒトにおける比較例１１の作用持続時間は、少なくとも６時間またはさらにはそれ以上であると仮定される。

【０８５０】

【表５０】

表５０：ＰＡＨミニブタモデルにおける吸入適用後のビヒクル溶液、比較例１１（１０、３０及び１００μｇ／ｋｇの名目用量）及びＶｅｎｔａｖｉｓ（１０μｇ／ｋｇの名目用量）の効果。ベースラインに対するＰＡＰにおける変化％（噴霧の開始前に１０分の間隔）。データは、平均±ＳＤである。

事前値に対する PAP 変化%										
時間	ビヒクル n=4		Ventavis(登録商標) n=3		比較例 11 10μg/kg n=3		比較例 11 30μg/kg n=3		比較例 11 100μg/kg n=3	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	-0.2	2.7	-30.3	9.0	0.6	0.5	0.3	0.6	-2.1	2.7
20	-0.4	6.3	-20.7	21.6	0.2	0.3	-2.0	1.0	-7.2	3.8
30	0.5	6.5	-6.9	13.5	-0.7	0.4	-4.6	0.8	-14.6	6.0
40	2.4	4.1	1.7	2.9	-1.5	2.2	-7.8	0.9	-18.1	6.9
50	4.3	4.0	4.9	0.9	-2.3	2.7	-9.8	0.6	-22.2	8.6
60	5.6	4.6			-3.5	3.3	-11.8	1.0	-25.1	7.9
70	6.2	5.2			-4.2	3.2	-14.1	0.7	-27.0	7.4
80	6.2	5.2			-3.7	4.2	-14.2	0.7	-27.9	7.3
90	7.0	5.3			-4.3	4.6	-14.4	0.2	-28.9	9.1
100	7.0	5.3			-5.3	4.9	-14.8	0.3	-31.1	8.8
110	7.0	5.7			-6.2	4.9	-15.3	0.3	-30.8	8.4
120	7.6	5.5			-6.7	5.4	-15.3	1.0	-31.3	8.4
130	7.9	5.9			-6.2	4.9	-15.5	1.9	-31.2	9.1
140	7.7	5.5			-7	5.0	-15.3	2.2	-31.6	8.7
150	7.9	5.1			-7.6	5.3	-16.3	1.7	-31.1	8.2
160	8.9	4.8			-7.6	6.1	-16.3	2.3	-30.1	8.5
170	9	5.8			-8.2	5.9	-14.9	2.1	-31.1	8.9
180	8.6	6.0			-8.0	4.4	-14.7	2.1	-31.1	9.2
190	9.2	6.0			-7.8	4.7	-15.1	2.1	-30.5	8.5
200	8.9	5.7			-7.3	3.6	-15.3	2.6	-30.9	8.6
210	9.4	6.0			-7.5	4.5	-13.8	2.3	-30.6	8.9
220	9.9	5.3			-7.2	3.7	-13.6	2.2	-31.6	9.2
230	9.1	4.7			-7.2	3.4	-12.8	2.4	-31.2	7.4
240	8.4	4.1			-7.6	2.7	-13.4	1.9	-31.0	8.0

【０８５１】

ヒト用量の予測

ヒト用量推定を生成するために、ＰＡＨミニブタモデルにおける比較例１１についての実験を、吸収フィルターが、沈着肺用量を決定するためにチューブの端部において取り付

けられているという差異を有して繰り返した。比較例１１の噴霧は、名目適用用量の３～６％の噴霧効率をもたらした。フィルター上に沈着したエアロゾル分率の算術平均は、フィルター実験の全ての結果に基づいて５％であり、これは、約０．１５μｇ／ｋｇ（３μｇ／ｋｇの名目用量）、０．５μｇ／ｋｇ（１０μｇ／ｋｇの名目用量）、１．５μｇ／ｋｇ（３０μｇ／ｋｇの名目用量）及び５μｇ／ｋｇ（１００μｇ／ｋｇの名目用量）の相対肺沈着用量をもたらす。ＰＡＰにおける５％の低減のための３μｇ／ｋｇの最小有効名目用量及び５％の平均噴霧効率を想定して、最小有効沈着肺用量は、ＰＡＨミニブタモデルに基づいて０．１５μｇ／ｋｇとして考えられる。したがって、６０ｋｇの体重のヒト患者について、９～４１μｇの最小有効肺沈着用量が、異なるタンパク質結合の効果があるか否かに依存して（表３７を参照されたい）推論される。１００μｇ／ｋｇをミニブタモデルにおける有効量として考慮して、３００～１３７０μｇの肺沈着用量が、異なる種間タンパク質結合の考慮に再び依存して、有効量として推論される。

【０８５２】

【表５１】

表５１：タンパク質結合における種間差の考慮を有する及びそれを有しない有効肺用量

ミニブタにおける相対肺沈着用量 [μg/kg]	60kg のヒトの総肺沈着量 [μg]	
	タンパク質結合における種間差が考慮されていない a	タンパク質結合における種間差が考慮されている b
0.15μg/kg (3μg/kg 名目用量)	9	41
0.50μg/kg (10μg/kg 名目用量)	30	137
1.5μg/kg (30μg/kg 名目用量)	90	410
5.0μg/kg (100μg/kg 名目用量)	300	1370

a 計算(ミニブタにおける相対肺沈着用量×60kg)

b 計算(ミニブタにおける相対肺沈着用量×60kg×4.55(ミニブタ非結合型分率(0.348%の血漿中 fu)/ヒト(0.0764%の血漿中 fu)の比)

【０８５３】

乾燥粉末製剤の効果

化合物溶液の噴霧後の比較例１１の効果の特徴付け後に、さらなるステップにおいて、異なる乾燥粉末ラクトース製剤（表５２）の吸入適用後の、ＰＡＰ及びＢＰへの比較例１１の結晶形態、例えば、セスキ水和物、例えば、実施例６ｅの効果を、麻酔されたＰＡＨミニブタにおいて研究した。

【０８５４】

【表５２】

表５２：ミニブタ実験において適用された比較例１１の結晶形態、例えば、セスキ水和物、例えば、実施例６ｅの乾燥粉末製剤

製剤	薬物ロード%(w/w)	1動物当たりの適用された乾燥粉末/薬物用量	適用された比較例11の結晶形態用量
ラクトース中の比較例11の結晶形態のラクトース製剤I	2	1.5mg/30μg	7.5μg/kg
ラクトース中の比較例11の結晶形態のラクトース製剤II	6	1.5mg/90μg	22.5μg/kg
微粒子化されたセスキ水和物である実施例6e	100	1.5mg/1500μg	375μg/kg

w/w:重量/重量

【０８５５】

１．５ｍｇ／４ｋｇ動物体重のラクトースビヒクル（ＬＨ３００／ＬＨ２００　２０／７８またはＬＨ３００／ＬＨ２００　２０／８０）、ラクトース製剤Ｉ（２重量％の比較例１１の結晶形態を含む２０／７８のＬＨ３００／ＬＨ２００）、ラクトース製剤ＩＩ（６重量％の比較例１１の結晶形態を含む２０／８０のＬＨ３００／ＬＨ２００）または微粒子化されたセスキ水和物である実施例６ｅを、空気ポンプに取り付けられたＰｅｎｎＣｅｎｔｕｒｙ（登録商標）乾燥粉末気腹装置（ｄｒｙ　ｐｏｗｄｅｒ　ｉｎｓｕｆｆｌａｔｏｒ）を介して気管内（ｉ．ｔ．）適用した。全ての動物において、ラクトース適用は、ＢＰへのいずれもの効果を有することなく、ＰＡＰにおける増加をもたらした（図４６～４９）。ラクトース製剤Ｉ（２％ｗ／ｗ）、ラクトース製剤ＩＩ（６％ｗ／ｗ）または微粒子化された比較例１１の結晶形態、例えば、セスキ水和物である実施例６ｅのｉ．ｔ．適用後に、ＢＰへのいずれもの効果を有しないＰＡＰの減少が観察された（図４６～４８）。図４９に示されるように、効果の開始は、遅く、ｉ．ｔ．適用のおよそ１９０分後に、ラクトース製剤Ｉ（２％ｗ／ｗ）での最大効果に到達し、ｉ．ｔ．適用のおよそ１７０分後に、ラクトース製剤ＩＩ（６％ｗ／ｗ）での最大効果に到達し、ｉ．ｔ．適用のおよそ８０分後に、微粒子化されたセスキ水和物である実施例６ｅでの最大効果に到達した。ＰＡＰへの選択的効果は、全ての用量について、４時間の完全観察間隔にわたって持続した。これらの実験条件下でのこの動物モデルにおいて達成可能な最大効果は、このモデルにおいて、ラクトース製剤ＩＩ及び微粒子化されたセスキ水和物である実施例　６ｅ．ラクトース製剤Ｉは既に有効であったため、比較例１１、ならびにその擬多形形態、例えば、セスキ水和物、及び一水和物Ｉまたは一水和物ＩＩ（式Ｉの化合物の異なる擬多形形態の同様の有効性が、以下の試験において示された）のＭＥＤは、７．５μｇ／ｋｇ未満であり、これは、液体溶液でのヒト用量予測の導出のための実験（３μｇ／ｋｇのＭＥＤ）と十分に一致する。より低い用量は、技術的制限に起因して適用可能でなかった。

【０８５６】

【表５３】

表５３：異なるラクトースビヒクル、ラクトース製剤Ｉ（７．５μｇ／ｋｇ）、ラクトース製剤ＩＩ（２２．５μｇ／ｋｇ）及び微粒子化されたセスキ水和物、例えば、実施例６ｅ（３７５μｇ／ｋｇ）の気管内適用後の効果。データを、ＰＡＰ及びＢＰについての絶対値［ｍｍＨｇ］（ｎ＝３）として示す。

	1.5mg/4kg のラクトース(0 分で)+2%の 1.5mg/4kg のラクトース製剤 I(90 分で)						1.5mg/4kg のラクトース(0 分で)+6%の 1.5mg/4kg のラクトース製剤 II(90 分で)					
時間	PAP			BP			PAP			BP		
0	38.8	37.1	37.2	101	106	119	38.6	36.8	40.0	110	115	93
10	37.3	37.7	37.6	95	110	118	39.4	37.1	39.2	111	112	92
20	35.3	36.8	38.4	96	106	119	39.9	37.9	39.1	113	117	88
30	40.4	37.2	38.7	101	105	119	40.3	37.4	39.8	114	115	89
40	41.8	37.8	39.4	103	105	119	40.9	38.5	40.9	113	116	92
50	41.9	39.4	39.2	105	102	118	41.7	38.1	41.0	113	115	93
60	41.9	40.9	39.7	107	100	118	42.4	38.0	39.8	112	114	91
70	40.9	41.2	39.6	108	101	116	42.8	39.2	41.6	112	113	95
80	37.6	42.4	37.4	108	94	111	43.3	39.5	40.6	111	113	93
90	35.5	42.3	38.4	111	97	111	43.0	39.2	40.2	111	110	93
100	38.1	43.8	37.5	113	100	110	43.2	40.0	42.5	110	112	94
110	38.8	43.8	36.5	114	93	107	44.2	38.5	40.4	110	111	94
120	40.9	43.8	35.3	115	96	107	42.7	36.5	40.1	110	111	96
130	40.9	43.6	34.2	115	89	106	40.8	36.4	38.6	110	109	96
140	41.3	42.3	33.5	116	86	105	40.6	35.6	35.6	109	110	96
150	41.3	39.5	33.2	117	89	104	39.9	35.0	35.9	110	108	98
160	40.4	39.0	32.9	116	87	103	38.8	34.1	34.1	110	107	98
170	40.9	38.1	32.9	116	86	102	37.1	34.8	32.5	110	106	97
180	40.9	38.1	32.6	114	88	101	35.5	31.6	32.6	109	105	98
190	41.5	39.7	33.6	116	90	102	34.4	31.7	30.8	108	106	96
200	39.3	39.7	32.5	112	89	103	34.5	31.7	30.5	108	106	95
210	40.2	39.7	32.3	112	90	102	34.5	31.5	30.3	107	106	96
220	38.6	38.7	31.5	110	89	104	34.2	29.9	28.6	106	104	95
230	39.3	38.7	31.5	111	88	105	32.7	29.5	28.6	106	104	96
240	38.2	38.5	30.5	109	89	104	32.2	28.6	28.0	106	104	96
250	40.3	38.1	31.2	110	90	103	31.6	29.1	27.4	105	102	96
260	39.6	36.4	30.0	107	90	100	29.6	28.7	27.7	105	102	97
270	38.7	36.9	29.3	108	94	98	28.8	27.9	26.6	104	103	94
280	39.6	36.2	28.9	106	91	98	32.5	27.2	26.2	105	102	93
290	40.1	37.0	28.3	107	91	95	31.5	26.6	26.6	105	100	91
300	38.2	37.9	28.0	104	90	92	30.6	26.6	25.7	104	101	94
310	40.0	37.1	27.4	105	91	92	30.6	26.3	26.0	105	97	93
							30.3	26.2	26.1	104	95	93
							30.2	26.0	25.7	103	95	93
							29.7	25.3	26.5	102	90	94

	1.5mg/4kg のラクトース(30 分で)+1.5mg/4kg の微粒子化されたセスキ水和物の結晶形態である実施例 6e(90 分で)					
時間	PAP			BP		
0						
10						
20	42.0	36.4	37.5	99	107	119
30	41.9	37.1	37.5	99	104	117
40	42.0	37.3	38.6	99	108	119
50	41.4	37.4	39.8	99	109	118
60	41.4	36.8	41.2	100	107	118
70	41.0	37.4	41.3	100	109	118
80	40.9	38.1	40.8	101	114	119
90	40.4	39.5	40.7	102	116	118
100	40.7	38.7	39.6	99	111	117
110	36.5	37.6	35.4	101	112	116
120	34.3	36.4	30.8	101	114	115
130	32.3	35.7	28.6	101	114	115
140	30.8	35.0	27.5	99	120	114
150	30.3	29.0	26.6	99	121	114
160	29.0	30.3	26.9	100	122	114
170	28.0	28.3	25.1	101	121	115
180	25.8	30.8	25.3	99	119	115
190	25.1	30.8	23.9	99	123	114
200	25.5	30.6	24.6	98	116	113
210	25.0	30.8	24.2	99	117	116
220	24.3	32.9	23.6	97	123	114
230	24.0	31.5	23.6	97	119	114
240	24.3	31.0	23.5	97	119	112
250	24.2	31.3	22.9	97	118	111
260	24.0	31.5	23.5	96	116	112
270	24.5	29.8	22.6	99	115	109
280	23.9	29.8	22.8	97	111	110
290	23.5	30.3	22.0	97	110	107
300	24.6	30.0	22.2	98	109	108
310	23.9	29.6	21.9	97	109	105
	25.3	29.1	22.5	94	108	105
	25.1	28.5	21.6	97	108	105

【０８５７】

【表５４】

表５４：異なるラクトースビヒクル、ラクトース製剤Ｉ（７．５μｇ／ｋｇ）、ラクトース製剤ＩＩ（２２．５μｇ／ｋｇ）及び微粒子化されたセスキ水和物、例えば、実施例６ｅ（３７５μｇ／ｋｇ）の気管内適用後の効果。データを、各動物についての絶対値としてのＰＡＰにおける変化％　ｖｓ．ベースラインとして示す。

時間	2%のラクトース製剤 I			20:78m/m のラクトース LH300/LH200			6%のラクトース製剤 II			20:80m/m のラクトース LH300/LH200		
80	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
90	97.6	100.8	99.8	96.0	101.5	101.0	100.7	101.9	105.7	102.0	100.7	97.9
100	89.7	103.8	94.3	90.9	99.3	103.2	102.8	98.0	100.6	103.3	102.9	97.6
110	84.7	103.6	96.8	103.9	100.2	104.0	99.3	93.0	99.7	104.3	101.5	99.4
120	90.9	107.1	94.6	107.7	101.9	105.7	95.1	92.7	96.0	105.8	104.6	102.0
130	92.6	107.1	92.0	107.9	106.3	105.4	94.6	90.6	88.5	108.0	103.6	102.3
140	97.5	107.1	88.8	108.0	110.1	106.7	92.8	89.1	89.4	109.8	103.3	99.5
150	97.5	106.7	86.0				90.2	86.9	84.7	110.8	106.4	103.8
160	98.6	103.5	84.3				86.3	88.6	80.7	112.1	107.4	101.3
170	98.4	96.6	83.7				82.6	80.5	81.1	111.2	106.6	100.4
180	96.4	95.5	82.9				80.1	80.8	76.7	111.9	108.6	106.1
190	97.6	93.3	82.9				80.4	80.9	76.0			
200	97.6	93.3	82.1				80.2	80.1	75.4			
210	98.8	97.1	84.6				79.6	76.1	71.0			
220	93.7	97.3	81.9				76.1	75.2	71.2			
230	95.8	97.3	81.3				74.9	72.9	69.6			
240	92.1	94.6	79.4				73.5	74.1	68.2			
250	93.7	94.6	79.3				68.9	73.1	68.9			
260	91.0	94.1	76.8				66.9	71.1	66.1			
270	96.1	93.1	78.5				75.6	69.4	65.1			
280	94.5	89.2	75.5				73.4	67.8	66.1			
290	92.3	90.2	73.7				71.2	67.9	64.0			
300	94.3	88.6	72.8				71.2	67.1	64.7			
310	95.7	90.5	71.3				70.6	66.7	65.0			
320	91.0	92.8	71.3				70.2	66.3	63.9			
330	95.4	90.8	69.1				69.2	64.5	66.0			

時間	微粒子化されたセスキ水和物である実施例 6e			20:80m/m のラクトース LH300/LH200		
80	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
90	98.9	103.6	99.8	99.7	101.8	100.1
100	99.5	101.4	97.3	100.0	102.3	103.2
110	89.3	98.7	86.8	98.6	102.5	106.3
120	84.0	95.6	75.7	98.6	101.0	110.1
130	78.9	93.7	70.2	97.7	102.6	110.1
140	75.2	91.8	67.5	97.4	104.6	108.8
150	74.0	76.0	65.4			
160	71.0	79.5	65.9			
170	68.5	74.3	61.5			
180	63.2	80.8	62.0			
190	61.5	80.8	58.6			
200	62.3	80.3	60.2			
210	61.0	80.7	59.4			
220	59.5	86.3	57.8			
230	58.6	82.6	57.8			
240	59.3	81.5	57.6			
250	59.3	82.2	56.1			
260	58.8	82.7	57.6			
270	59.9	78.3	55.4			
280	58.4	78.3	55.9			
290	57.4	79.6	53.9			
300	60.1	78.7	54.5			
310	58.4	77.6	53.7			
320	61.8	76.3	55.1			
330	61.3	74.8	53.0			

【０８５８】

要約すると、比較例１１の結晶形態、例えば、セスキ水和物である実施例６ｅを含む全ての乾燥粉末製剤は、急性ＰＡＨのこのモデルにおける吸入適用後に、ＰＡＰを選択的かつ用量依存的に低減し、少なくとも４時間の長い作用持続時間を有した。明確な用量反応曲線が、増加する適用用量について観察された。噴霧液体製剤（吸入開始の約９０分後の最大効果）と比較して、最大効果は、乾燥粉末製剤でより後の時点まで遅延された（ラクトース製剤Ｉ（２％ｗ／ｗ）は約１９０分であり、ラクトース製剤ＩＩ（６％ｗ／ｗ）は約１７０分である）（図４９を参照されたい）。

【０８５９】

乾燥粉末の異なる水和物の有効性の評価

加えて、比較例１１の異なる水和物の有効性を評価するために、１．５ｍｇ／４ｋｇ（＝３７５μｇ／ｋｇ）の用量での比較例１１を、ＰＡＨミニブタにおいて、微粒子化された一水和物ＩＩ（実施例２）、微粒子化された半水和物（実施例６ａに類似するもの）及び微粒子化されたセスキ水和物（実施例６ｅに類似するもの）として、ＰｅｎｎＣｅｎｔｕｒｙ（登録商標）乾燥粉末気腹装置を介して気管内適用した。参照として、純粋なラクトースビヒクルを、各実験の開始において適用した。全ての３つの水和物は、ＰＡＰ低減及び全身性ＢＰ低減に関して同等の有効性を示した（図５０及び５１を参照されたい）。全身性血圧は、観察間隔の最終の１時間内で全ての３つの水和物でわずかに影響された。

このわずかな全身性ＢＰ減少は、名目３７５μｇ／ｋｇの比較的高い用量でｉ．ｔ．適用された薬物の全身性過剰を介して引き起こされ得る。また、これは、麻酔持続時間の経過にわたる麻酔された動物におけるＢＰにおけるいくらかの減少を反映し得る。

【０８６０】

【表５５】

表５５：ＢＰ及びＰＡＰへの、以下の異なる水和物、微粒子化された一水和物ＩＩ（実施例２）、微粒子化された半水和物（実施例６ａ）及び微粒子化されたセスキ水和物（実施例６ｅ）の気管内適用後の比較例１１の効果。データは、平均±ＳＥＭ（ｎ＝３）としての絶対値［ｍｍＨｇ］として示される

	一水和物 II(実施例 2)						半水和物(実施例 6a)					
時間	BP(平均)			PAP(平均)			BP(平均)			PAP(平均)		
-10	116	126	139	37.9	37.8	39.4	99	85	86	38.7	40.6	38.7
0	109	127	136	35.8	38.7	39.7	101	85	85	39.6	40.8	38.5
10	110	126	135	35.8	38.7	37.1	103	83	79	40.2	41.1	41.1
20	117	128	139	38.9	38.2	40.2	101	83	84	40.4	41.3	41.3
30	121	128	139	39.8	38.6	40.0	100	81	88	40.2	41.3	41.3
40	123	127	137	40.4	39.0	40.7	98	81	90	40.4	41.8	41.0
50	120	127	135	39.7	39.2	40.2	99	78	89	40.7	41.7	40.9
60	121	127	136	39.9	39.2	40.8	100	79	86	41.2	42.0	40.9
70	124	126	137	39.1	36.0	37.2	102	78	87	38.8	40.6	40.1
80	123	124	135	39.1	36.1	35.9	102	79	90	34.1	39.9	37.7
90	122	125	134	37.9	35.2	34.5	101	81	92	30.1	37.7	36.6
100	122	124	132	36.8	33.2	32.7	100	80	95	28.3	35.9	35.0
110	122	125	133	35.5	31.9	31.2	99	79	99	27.2	34.8	34.0
120	121	125	132	34.8	30.2	29.8	99	79	96	26.4	34.1	32.9
130	120	124	131	34.2	29.7	29.3	98	81	97	25.7	33.7	31.7
140	119	125	131	34.3	29.3	28.6	99	82	98	25.3	33.2	31.3
150	117	124	130	33.7	28.4	28.4	97	82	97	25.0	32.9	30.7
160	117	121	130	33.7	27.8	27.8	96	81	97	24.5	32.5	30.2
170	116	120	129	33.5	27.5	28.0	95	79	95	24.0	32.4	29.9
180	114	117	132	33.5	27.1	28.1	94	79	94	23.7	31.9	29.7
190	112	116	133	33.6	26.7	28.3	94	85	93	24.4	32.4	29.2
200	109	115	131	33.5	26.8	28.0	92	85	92	24.8	32.4	29.4
210	110	117	130	33.4	26.3	27.6	90	81	91	24.8	31.9	29.2
220	110	116	128	33.7	26.3	27.1	89	79	89	24.7	31.7	29.1
230	111	115	129	33.8	26.0	27.6	87	78	89	24.0	31.3	28.6
240	111	113	121	33.3	26.6	26.8	87	77	87	24.1	31.3	28.1
250	109	110	123	33.2	26.0	26.3	85	76	85	24.2	30.7	28.1
260	109	108	119	33.4	26.3	26.7	85	76	84	24.1	30.6	28.1
270	108	106	119	33.6	25.9	26.3	85	76	87	24.4	30.6	27.8
280	108	104	116	33.4	26.3	26.2	85	75	84	24.3	30.7	28.0
290	106	102	114	33.2	25.9	25.8	84	75	83	24.1	30.7	27.6
300	105	101	114	33.1	25.9	25.7	83	77	82	23.7	30.5	27.7

	セスキ水和物(実施例 6e)					
時間	BP(平均)			PAP(平均)		
-10	99	107	119	42.0	36.4	37.5
0	99	104	117	41.9	37.1	37.5
10	99	108	119	42.0	37.3	38.6
20	99	109	118	41.4	37.4	39.8
30	100	107	118	41.4	36.8	41.2
40	100	109	118	41.0	37.4	41.3
50	101	114	119	40.9	38.1	40.8
60	102	116	118	40.4	39.5	40.7
70	99	111	117	40.7	38.7	39.6
80	101	112	116	36.5	37.6	35.4
90	101	114	115	34.3	36.4	30.8
100	101	114	115	32.3	35.7	28.6
110	99	120	114	30.8	35.0	27.5
120	99	121	114	30.3	29.0	26.6
130	100	122	114	29.0	30.3	26.9
140	101	121	115	28.0	28.3	25.1
150	99	119	115	25.8	30.8	25.3
160	99	123	114	25.1	30.8	23.9
170	98	116	113	25.5	30.6	24.6
180	99	117	116	25.0	30.8	24.2
190	97	123	114	24.3	32.9	23.6
200	97	119	114	24.0	31.5	23.6
210	97	119	112	24.3	31.0	23.5
220	97	118	111	24.2	31.3	22.9
230	96	116	112	24.0	31.5	23.5
240	99	115	109	24.5	29.8	22.6
250	97	111	110	23.9	29.8	22.8
260	97	110	107	23.5	30.3	22.0
270	98	109	108	24.6	30.0	22.2
280	97	109	105	23.9	29.6	21.9
290	94	108	105	25.3	29.1	22.5
300	97	108	105	25.1	28.5	21.6

【０８６１】

【表５６】

表５６：ＢＰ及びＰＡＰへの、以下の異なる水和物、微粒子化された一水和物ＩＩ（実施例２）、微粒子化された半水和物（実施例６ａ）及び微粒子化されたセスキ水和物（実施例６ｅ）の気管内適用後の比較例１１の効果。データを、各動物についての絶対値としての変化％ｖｓ．事前値として示す。

	一水和物 II(実施例 2)						半水和物(実施例 6a)					
時間	PAP			BP			PAP			BP		
50	99.1	99.2	98.5	99.1	100.1	100.0	99.3	98.7	98.9	99.6	98.4	100.6
60	99.7	99.3	99.8	99.9	100.1	100.7	100.7	99.4	99.2	100.6	99.7	97.2
70	97.7	91.1	91.0	102.4	99.3	101.4	94.7	96.1	97.0	102.6	98.4	98.4
80	97.7	91.3	88.0	101.6	97.7	100.0	83.4	94.5	91.2	102.6	99.7	101.8
90	94.7	89.1	84.5	100.7	98.5	99.2	73.4	89.2	88.7	101.6	102.2	104.0
100	91.8	84.0	80.0	100.7	97.7	97.7	69.0	85.0	84.7	100.6	101.0	107.4
110	88.8	80.9	76.3	100.7	98.5	98.5	66.5	82.4	82.1	99.6	99.7	111.9
120	87.0	76.6	73.0	99.9	98.5	97.7	64.4	80.8	79.7	99.6	99.7	108.6
130	85.5	75.2	71.7	99.1	97.7	97.0	62.8	79.9	76.7	98.6	102.2	109.7
140	85.6	74.3	70.0	98.3	98.5	97.0	61.8	78.7	75.7	99.6	103.5	110.8
150	84.1	71.9	69.4	96.6	97.7	96.3	60.9	78.0	74.3	97.6	103.5	109.7
160	84.1	70.4	68.1	96.6	95.3	96.3	59.9	77.1	73.1	96.6	102.2	109.7
170	83.8	69.8	68.5	95.8	94.5	95.5	58.6	76.7	72.3	95.6	99.7	107.4
180	83.8	68.7	68.9	94.1	92.2	97.7	58.0	75.4	71.8	94.6	99.7	106.3
190	83.9	67.7	69.3	92.5	91.4	98.5	59.5	78.4	70.7	94.6	108.5	105.2
200	83.7	67.9	68.5	90.0	90.6	97.0	60.5	76.8	71.1	92.6	107.3	104.0
210	83.4	66.5	67.7	90.8	92.2	96.3	60.6	75.5	70.8	90.6	102.2	102.9
220	84.0	66.7	66.2	90.8	91.4	94.8	60.3	75.1	70.3	89.6	99.7	100.6
230	84.5	65.8	67.6	91.6	90.6	95.5	58.7	74.1	69.1	87.6	98.4	100.6
240	83.2	67.3	65.6	91.6	89.0	89.6	58.9	74.2	68.0	87.6	97.2	98.4
250	83.0	65.7	64.3	90.0	86.7	91.1	59.0	72.7	67.9	85.5	95.9	96.1
260	83.3	66.7	65.4	90.0	85.1	88.1	58.8	72.5	68.0	85.5	95.9	95.0
270	83.8	65.6	64.3	89.2	83.5	88.1	59.6	72.4	67.3	85.5	95.9	98.4
280	83.3	66.5	64.1	89.2	81.9	85.9	59.3	72.6	67.8	85.5	94.6	95.0
290	82.8	65.5	63.1	87.5	80.4	84.4	58.8	72.6	66.7	84.5	94.6	93.9
300	82.7	65.7	62.9	86.7	79.6	84.4	57.9	72.2	67.1	83.5	97.2	92.7

	セスキ水和物(実施例 6e)					
時間	PAP			BP		
50	98.3	96.2	101.2	101.4	98.5	100.3
60	97.2	99.6	101.1	102.5	100.3	99.4
70	97.8	97.5	98.5	99.4	96.0	98.6
80	87.8	94.9	87.9	101.4	96.8	97.7
90	82.5	92.0	76.6	101.4	98.5	96.9
100	77.6	90.1	71.1	101.4	98.5	96.9
110	74.0	88.3	68.4	99.4	103.7	96.1
120	72.8	73.1	66.2	99.4	104.6	96.1
130	69.8	76.4	66.8	100.4	105.5	96.1
140	67.3	71.4	62.2	101.4	104.6	96.9
150	62.1	77.7	62.8	99.4	102.9	96.9
160	60.4	77.7	59.3	99.4	106.3	96.1
170	61.3	77.3	61.0	98.4	100.3	95.2
180	60.0	77.6	60.1	99.4	101.1	97.7
190	58.5	83.0	58.5	97.4	106.3	96.1
200	57.6	79.4	58.5	97.4	102.9	96.1
210	58.3	78.3	58.3	97.4	102.9	94.4
220	58.3	79.0	56.8	97.4	102.0	93.5
230	57.8	79.6	58.3	96.4	100.3	94.4
240	58.9	75.3	56.1	99.4	99.4	91.8
250	57.4	75.3	56.6	97.4	96.0	92.7
260	56.4	76.5	54.6	97.4	95.1	90.2
270	59.1	75.7	55.2	98.4	94.2	91.0
280	57.4	74.6	54.4	97.4	94.2	88.5
290	60.8	73.3	55.8	94.4	93.4	85.9
300	60.3	72.0	53.7	101.4	90.8	84.3

【０８６２】

Ｅ－２．１　健常な男性対象におけるｓＧＣ活性化剤の７日間の吸入投与－ｃＧＭＰ及び気管支拡張

１８～４５歳であり、１８．５ｋｇ／ｍ２超／１８．５ｋｇ／ｍ２及び２９．９ｋｇ／ｍ２未満／２９．９ｋｇ／ｍ２のボディマス指数（ＢＭＩ）を有する健常な白人男性対象を、７日間の臨床薬理学的第Ｉ相研究において、４８０または１０００または２０００μｇ（２つの１０００μｇのカプセル）（名目用量）の用量の実施例２の乾燥粉末製剤またはプラセボの１日１回吸入で治療した。対象は、１回の深い吸息によって、ハンドヘルド吸入デバイス内に挿入されたカプセルからの薬物粉末（Ｃにおける、例えば、表２２及び２３を参照されたい）を吸入した。薬物の乾燥粉末製剤は、気流中に分散し、微細粒子は、肺の深部内に輸送され、肺の深部において、ＰＨ患者における血管の血管拡張を引き起こして、ＰＡＨ患者または他のサブタイプのＰＨの患者における中央肺血管における増加した血圧を実質的に低減することが意図されている。この効果は、健常な肺を有する対象において示されることがない。加えて、吸入薬物は、気管支気道の拡張を引き起こし、したがって、また、病理学的気管支収縮を有するＰＨ患者における肺疾患の疾患状態を改善する。この効果を、体プレチスモグラフィーを介して、健常な対象における特異的気道抵

抗性の低減として測定した。１回の深い吸息後に、対象は、２秒間にわたって息をこらえ、これにより、乾燥粉末薬物は、気流からより深部の肺領域の表面上に凝縮し、その意図された薬理学的作用部位の近くに沈着する。薬物は、一日にわたって溶解し、肺を内層液を介して平衡化する。肺における薬物濃度の代替として、経時的な血漿中濃度を分析し、最大血中濃度が、吸入の２．０～２．５時間後に示された。これは、その後、血流を介する肺の薬物平衡化を支持する。第１の吸入後に、測定可能な血漿中濃度がもたらされ、これは、投与された全ての用量について見出されるように４８時間持続して、１４日間の１日１回の吸入後に、２４時間にわたる定常状態薬物濃度をもたらし、したがって、ｏｄ吸入後の薬物の２４／７活性を支持した。

【０８６３】

健常な男性における薬物活性を、健常な対象において、血液試料を、ｓＧＣ薬理学的活性化の即時産物であるｃＧＭＰについて、７日間の治療の第１の薬物吸入前後に及び最終の薬物吸入後に、全ての用量についての事前治療日での測定と比較して分析することによって制御した。

【０８６４】

ベースラインからのこのパラメータの変化の分析は、ｃＧＭＰの用量依存性増加を示し、この増加は、第１の吸入のおよそ２時間後に開始し、実施例２の投与の６時間（４８０及び１０００μｇの用量）及び８時間（２０００μｇの用量）後にピークを有する（図５２～５６を参照されたい）。全身性薬物濃度と比較してこの延長した活性は、吸入乾燥粉末としての投与様式によって引き起こされ、この投与様式は、薬物を肺のより深部に沈着させ、１日１回の吸入後の２４時間にわたる活性薬物濃度をもたらす。第１のプロファイル日に観察されたピーク平均±ＳＤ　ｃＧＭＰ値は、４８０、１０００及び２０００μｇの実施例２の投与後に、８．８４±１．３５、１１．６９±１．８６及び１６．５２±４．２４ｎｍｏｌ／Ｌであった。

【０８６５】

７日間の繰り返し投薬後に、ｃＧＭＰについての平均ピーク値のさらなる増加が、それぞれの用量の投与後に、１１．９６±２．８０、１６．７０±２．９６及び３２．６７±９．４８ｎｍｏｌ／Ｌで観察された。第１の治療の１０日後に、平均ｃＧＭＰ濃度は、事前投薬日に観察された濃度に近い濃度に戻っていた。ｃＧＭＰデータは、薬物実施例２の１日１回の吸入が、ｓＧＣ標的における意図された用量依存性効果を引き起こすことを示す（図５６を参照されたい）。

【０８６６】

【表５７】

表５７：ベースラインからの環状グアノシン一リン酸変化（ｎｍｏｌ／Ｌ）（ＳＡＦ）

	プラセボ	480μg の実施例 2	1000μg の実施例 2	2000μg の実施例 2
-0D 22H 00M	0.47±0.90	1.17±1.00	0.08±1.41	0.66±0.79
-0D 20H 00M	-0.11±1.13	0.52±0.95	-0.24±1.75	0.48±0.71
-0D 18H 00M	0.71±1.41	0.21±1.74	-0.87±1.44	0.17±0.78
-0D 16H 00M	-0.26±1.89	0.41±0.96	-0.43±1.49	0.29±1.17
-0D 12H 00M	-0.11±1.34	0.22±1.17	-0.77±1.72	0.28±0.97
-0D 09H 00M	-0.67±1.25	0.20±1.59	-0.84±2.04	-0.18±0.90
0D 00H 00M	-0.77±1.27	0.11±1.10	-0.11±1.62	0.68±1.14
0D 02H 00M	0.42±0.52	1.73±0.82	3.26±2.04	4.78±1.35
0D 04H 00M	-0.68±2.23	3.04±1.39	5.64±2.54	9.18±2.50
0D 06H 00M	-0.40±2.23	3.33±1.39	6.78±2.79	11.04±3.21
0D 08H 00M	0.33±2.56	2.94±1.38	5.94±2.65	11.69±2.78
0D 12H 00M	-0.24±2.07	2.10±1.18	4.86±2.91	8.56±2.19
0D 15H 00M	-0.58±2.14	1.53±1.50	3.70±2.59	7.54±2.32
1D 00H 00M	-0.18±2.06	0.84±0.89	1.26±1.98	3.48±0.90
2D 00H 00M	-0.30±2.26	0.74±1.59	0.33±1.99	1.57±0.86
3D 00H 00M	-0.14±2.10	1.00±1.92	2.31±2.68	5.17±1.51
4D 00H 00M	0.31±1.99	1.46±1.24	2.86±2.63	9.33±2.55
5D 00H 00M	0.27±2.34	1.50±0.98	3.59±2.51	11.10±3.49
6D 00H 00M	0.71±2.21	1.92±1.21	4.32±2.82	11.71±2.66
7D 00H 00M	0.21±0.83	1.68±0.85	4.74±2.98	11.36±3.37
7D 02H 00M	0.07±0.81	4.22±2.29	6.93±2.99	17.33±4.18
7D 04H 00M	0.20±0.71	5.39±2.34	10.84±2.91	22.23±4.75
7D 06H 00M	0.72±1.06	6.44±2.26	11.79±3.70	27.39±6.93
7D 08H 00M	1.26±1.68	5.19±1.64	11.00±4.58	27.83±7.77
7D 12H 00M	0.59±1.00	3.71±1.79	9.19±5.26	23.33±5.53
7D 15H 00M	0.02±0.73	3.04±2.09	8.00±4.41	19.08±4.95
8D 00H 00M	0.81±0.54	1.69±2.65	4.47±3.81	11.17±3.69
8D 12H 00M	0.66±1.11	0.69±1.53	2.30±3.05	8.02±2.45
9D 00H 00M	0.08±0.73	0.13±1.97	1.38±2.59	5.64±1.36
9D 12H 00M	0.70±1.64	1.10±1.01	1.02±2.24	4.57±2.15
10D 00H 00M	0.89±1.47	-0.00±0.64	1.42±2.87	3.26±1.07

【０８６７】

【表５８】

表５８：薬物吸入前（ベースライン）（－１ｄ０２ｈ～０ｄ００ｈ）、第１の吸入日（０ｄ００ｈ～２ｄ００ｈ）後、３ｄ００ｈ～７ｄ００ｈ日目での吸入後のトラフ測定及び７日間の吸入の最終（７ｄ００ｈ～１０ｄ００ｈ）後での経時的なｃＧＭＰについての平均（プラセボ、４８０、１０００及び２０００μｇの実施例２について各々Ｎ＝９）。

	プラセボ	480μg の実施例 2	1000μg の実施例 2	2000μg の実施例 2
-1D 02H 00M	5.83±2.01	5.40±1.41	5.02±1.59	4.16±1.70
-0D 22H 00M	6.30±2.42	6.57±1.22	5.10±1.46	4.81±2.22
-0D 20H 00M	5.72±2.00	5.92±0.83	4.78±1.37	4.63±1.86
-0D 18H 00M	6.54±2.68	5.61±0.71	4.16±0.92	4.32±1.33
-0D 16H 00M	5.58±2.13	5.81±1.09	4.59±1.06	4.44±2.15
-0D 12H 00M	5.72±2.17	5.62±1.26	4.26±0.99	4.43±2.24
-0D 09H 00M	5.17±1.90	5.60±1.08	4.18±0.82	3.98±1.91
0D 00H 00M	5.07±1.90	5.51±1.00	4.91±1.27	4.83±2.52
0D 02H 00M	5.49±2.03	7.24±1.25	8.17±1.07	9.61±3.65
0D 04H 00M	4.39±1.20	8.56±1.45	10.56±1.47	14.01±4.51
0D 06H 00M	4.67±1.25	8.84±1.35	11.69±1.86	15.88±5.09
0D 08H 00M	5.40±1.70	8.46±1.59	10.86±1.66	16.52±4.24
0D 12H 00M	4.82±1.35	7.61±1.01	9.77±2.11	13.39±4.01
0D 15H 00M	4.49±0.90	7.04±1.50	8.61±1.63	12.38±4.17
1D 00H 00M	4.89±1.16	6.36±1.10	6.17±1.05	8.31±2.88
2D 00H 00M	4.77±0.74	6.26±2.17	5.24±1.28	6.40±2.09
3D 00H 00M	4.92±0.87	6.51±2.62	7.22±2.04	10.00±3.51
4D 00H 00M	5.38±1.06	6.97±1.96	7.77±1.87	14.17±4.36
5D 00H 00M	5.33±1.07	7.01±1.72	8.50±2.13	15.93±5.52
6D 00H 00M	5.78±1.42	7.43±1.69	9.23±2.12	16.54±4.60
7D 00H 00M	5.28±1.86	7.19±1.47	9.66±2.30	16.19±5.02
7D 02H 00M	5.13±1.97	9.73±3.00	11.84±2.18	22.17±6.07
7D 04H 00M	5.27±2.05	10.90±3.12	15.76±2.29	27.07±7.01
7D 06H 00M	5.79±2.16	11.96±2.80	16.70±2.96	32.22±8.83
7D 08H 00M	6.32±3.30	10.70±2.27	15.91±3.86	32.67±9.48
7D 12H 00M	5.66±2.17	9.22±2.37	14.10±4.55	28.17±7.50
7D 15H 00M	5.09±1.97	8.56±2.80	12.91±3.72	23.91±6.59
8D 00H 00M	5.88±2.07	7.20±3.23	9.38±3.11	16.00±5.77
8D 12H 00M	5.72±2.10	6.20±2.00	7.21±2.24	12.86±3.96
9D 00H 00M	5.14±1.60	5.64±2.53	6.29±1.86	10.48±3.49
9D 12H 00M	5.77±3.38	6.61±1.80	5.93±1.39	9.40±3.10
10D 00H 00M	5.96±2.26	5.51±1.39	6.33±2.30	8.09±2.81

【０８６８】

体プレチスモグラフィーを介する肺機能パラメータの測定は、ベースラインと比較して、健常な肺における気管支拡張活性についてのパラメータである総特異的気道抵抗性ｓＲａｗの減少を示し、その減少は、実施例２の第１の投薬の６時間後に測定された場合、－０．１４２～－０．２９６ｋＰａ／秒であり、全ての用量群において観察された（図５７及び表５９を参照されたい）。

【０８６９】

【表５９】

表５９：スクリーニング１／２、事前治療日（－１ｄ００ｈ～０ｄ００ｈ）、第１の吸入日（０ｄ００ｈ～０ｄ０６ｈ）、吸入後の測定（２ｄ０２ｈ～６ｄ０４ｈ）及び７日間の吸入の最終（７ｄ００ｈ～７ｄ０６ｈ）後での経時的な総特異的気道抵抗性（ｋＰａ／秒）についての平均（プラセボ、４８０、１０００及び２０００μｇの実施例２について各々Ｎ＝９）。

	プラセボ	480μg の実施例2	1000μg の実施例2	2000μg の実施例 2
スクリーニング	0.829±0.494	0.844±0.327	0.867±0.376	0.899±0.150
スクリーニング2	0.934±0.522	0.832±0.280	1.009±0.340	0.957±0.140
-1D 00H 00M	0.896±0.301	0.939±0.344	0.996±0.194	0.962±0.266
-0D 22H 00M	0.916±0.332	0.928±0.392	0.903±0.255	0.933±0.165
-0D 18H 00M	0.942±0.302	0.921±0.305	0.901±0.187	0.943±0.245
0D 00H 00M	0.991±0.341	1.078±0.375	0.967±0.233	0.947±0.143
0D 02H 00M	0.948±0.307	0.839±0.182	0.859±0.143	0.677±0.139
0D 06H 00M	0.876±0.268	0.800±0.187	0.824±0.180	0.651±0.149
2D 02H 00M	0.913±0.211	0.883±0.310	0.797±0.141	0.748±0.155
4D 02H 00M	0.902±0.197	0.807±0.200	0.853±0.172	0.709±0.178
6D 04H 00M	0.872±0.192	0.798±0.193	0.787±0.168	0.722±0.168
7D 00H 00M	0.978±0.261	0.823±0.274	0.917±0.227	0.844±0.097
7D 02H 00M	0.872±0.223	0.777±0.282	0.764±0.140	0.716±0.089
7D 06H 00M	0.918±0.212	0.803±0.280	0.787±0.188	0.730±0.151

【０８７０】

Ｅ－２．２　定常状態薬物動態を評価するために、健常な男性対象におけるｓＧＣ活性化剤の１４日間の吸入投与

１８～４５歳であり、１８．５ｋｇ／ｍ２超／１８．５ｋｇ／ｍ２及び２９．９ｋｇ／ｍ２未満／２９．９ｋｇ／ｍ２のボディマス指数（ＢＭＩ）を有する健常な白人男性対象を、１４日間の臨床薬理学的第Ｉ相研究において、１０００μｇ（名目用量）の１日１回用量の実施例４の乾燥粉末またはプラセボの吸入で治療した。対象は、１回の深い吸息によって、ハンドヘルド吸入デバイス内に挿入されたカプセルからの薬物粉末（Ｃにおける、例えば、表１７及び２０を参照されたい）を肺の深部内に吸入した。中心肺血管における増加した血圧の意図された実質的な低減は、肺機能の病態生理学的機能障害を有しない対象において評価可能でない。肺における薬物濃度の代替として、経時的な血漿中濃度を分析した。２４時間にわたる定常状態薬物濃度を１日１回の吸入によってもたらすための１４日間の用量投与後のこの分析は、定常状態が７～１１日間の吸入後に到達されたことを示した。健常な男性における薬物活性／標的会合を、健常な対象において、血液試料をｃＧＭＰについて分析することによって制御した。結果を、平均として表６０に示し、ベースラインに対する変化を、図５８及び表６１に示し、結果は、１週間の治療後に最大値を有し、一定標的会合のためのバイオマーカーとして、ｃＧＭＰ濃度の定常状態が、遅くとも１１日間の治療後に到達されたことを示す。

【０８７１】

【表６０】

表６０：事前治療日（－１ｄ００ｈ～－０ｄ０９ｈ）、第１の吸入日（－０ｄ０２ｈ～１ｄ００ｈ）、２ｄ００ｈ～２ｄ１２ｈ、６ｄ００ｈ～６ｄ１２ｈ、１０ｄ００ｈ～１０ｄ１２ｈ日目（プロファイル）での吸入前及び後、３ｄ～５ｄ、７ｄ～９ｄ、１１ｄ～１２ｄ日目での吸入前のトラフ、ならびに１４日間の吸入の最終（１２ｄ２２ｈ～２０ｄ００ｈ）前及び後での経時的なｃＧＭＰ濃度（ｎｍｏｌ／Ｌ）についての、プラセボ（Ｎ＝４）及び１０００μｇの（Ｎ＝１７）実施例４についての平均＋／－標準偏差。

平均	プラセボ(n=4)	1000μg の(n=17)実施例 4
-1D 02H 00M	4775.0+/-1530.5	5264.7 +/-2006.8
-0D 22H 00M	4800.0+/-469.0	5164.7 +/-1680.0
-0D 20H 00M	4175.0+/-1345.1	4311.8 +/-1956.4
-0D 18H 00M	4925.0+/-797.4	5011.8 +/-1875.5
-0D 16H 00M	5250.0+/-914.7	5941.2 +/-2641.7
-0D 12H 00M	7900.0+/-3763.9	5570.6 +/-2087.4
-0D 09H 00M	6400.0+/-1180.4	5488.2 +/-1654.9
-0D 02H 00M	3900.0+/-668.3	4329.4 +/-1509.5
0D 02H 00M	6200.0+/-1930.5	9170.6 +/-2348.3
0D 04H 00M	4625.0+/-1173.0	11623.5 +/-2636.9
0D 06H 00M	4000.0+/-559.8	14276.5 +/-3557.1
0D 08H 00M	4500.0+/-469.0	14888.2 +/-3618.2
0D 12H 00M	4500.0+/-1409.5	11812.5 +/-2708.5
0D 15H 00M	4750.0+/-1443.4	11064.7 +/-2963.1
1D 00H 00M	4425.0+/-590.9	7305.9 +/-1593.5
2D 00H 00M	4200.0+/-697.6	8876.5 +/-2507.6
2D 03H 00M	5366.7 +/-1150.4	17282.4 +/-4749.9
2D 08H 00M	4700.0+/-1493.3	20770.6 +/-6604.0
2D 12H 00M	4233.3 +/-1436.4	16941.2 +/-5408.8
3D 00H 00M	4033.3 +/-1050.4	9488.2 +/-2238.5
4D 00H 00M	3466.7 +/-1429.5	10694.1 +/-2193.0
5D 00H 00M	3166.7 +/-1059.9	10252.9 +/-2390.4
6D 00H 00M	4566.7 +/-2285.5	9423.5 +/-2613.1
6D 03H 00M	3800.0+/-608.3	17735.3 +/-4290.1
6D 08H 00M	4266.7 +/-1222.0	24452.9 +/-7374.6
6D 12H 00M	4266.7 +/-750.6	18194.1 +/-4785.2
7D 00H 00M	3700.0+/-1058.3	10511.8 +/-2026.4
8D 00H 00M	3733.3 +/-1331.7	10529.4 +/-1910.7
9D 00H 00M	3800.0+/-173.2	10911.8 +/-2620.6
10D 00H 00M	3766.7 +/-1011.6	10776.5 +/-2286.0
10D 03H 00M	4200.0+/-1212.4	17058.8 +/-4319.2
10D 08H 00M	4666.7 +/-1703.9	21858.8 +/-6188.5
10D 12H 00M	3800.0+/-655.7	17329.4 +/-4529.3
11D 00H 00M	3966.7 +/-1357.7	11270.6 +/-2814.9
12D 00H 00M	4400.0+/-1389.2	12388.2 +/-3016.4
12D 22H 00M	4466.7 +/-1021.4	11276.5 +/-3261.8

13D 02H 00M	3800.0+/-700.0	13447.1 +/-2802.9
13D 04H 00M	3200.0+/-624.5	17276.5 +/-4328.9
13D 06H 00M	3633.3 +/-461.9	21370.6 +/-5581.2
13D 08H 00M	3933.3 +/-901.8	22047.1+/-5535.0
13D 12H 00M	3700.0+/-964.4	17217.6 +/-4806.0
13D 15H 00M	3433.3 +/-896.3	16382.4 +/-4045.9
14D 00H 00M	3300.0+/-1053.6	9735.3+/-2740.0
15D 00H 00M	3433.3 +/-960.9	6852.9 +/-1222.3
15D 12H 00M	4533.3 +/-1680.3	7370.6 +/-1654.8
16D 00H 00M	3666.7 +/-665.8	6329.4 +/-1357.3
16D 12H 00M	4800.0+/-1500.0	6735.3 +/-1394.6
17D 00H 00M	2866.7 +/-577.4	4729.4 +/-995.5
20D 00H 00M	4033.3 +/-1893.0	5518.8 +/-1505.2
経過観察	4566.7 +/-1078.6	5847.1 +/-2013.4

【０８７２】

【表６１】

表６１：事前治療日（－１ｄ００ｈ～－０ｄ０９ｈ）、第１の吸入日（－０ｄ０２ｈ～１ｄ００ｈ）、２ｄ００ｈ～２ｄ１２ｈ、６ｄ００ｈ～６ｄ１２ｈ、１０ｄ００ｈ～１０ｄ１２ｈ日目（プロファイル日）での吸入後、３ｄ～５ｄ、７ｄ～９ｄ、１１ｄ～１２ｄ日目での吸入前のトラフ及び１４日間の吸入の最終（１２ｄ２２ｈ～２０ｄ００ｈ）後でのベースラインからのｃＧＭＰ変化（ｎｍｏｌ／Ｌ）

デルタベースライン	プラセボ(n=4)	1000μg の(n=17)実施例 4
-1D 02H 00M	ベースライン	ベースライン
-0D 22H 00M	25.0+/-1408.0	-100.0+/-1403.1
-0D 20H 00M	-600.0+/-2219.6	-952.9 +/-1984.7
-0D 18H 00M	150.0+/-2120.5	-252.9 +/-1345.9
-0D 16H 00M	475.0+/-2091.8	676.5 +/-1844.1
-0D 12H 00M	3125.0+/-2742.7	305.9 +/-1880.3
-0D 09H 00M	1625.0+/-2118.8	223.5 +/-1396.2
-0D 02H 00M	ベースライン	ベースライン
0D 02H 00M	2300.0+/-1529.7	4841.2 +/-2006.9
0D 04H 00M	725.0+/-981.1	7294.1 +/-2972.3
0D 06H 00M	100.0+/-516.4	9947.1 +/-3796.2
0D 08H 00M	600.0+/-778.9	10558.8 +/-3607.1
0D 12H 00M	600.0+/-1067.7	7531.3 +/-3057.2
0D 15H 00M	850.0+/-1097.0	6735.3 +/-2917.4
1D 00H 00M	525.0+/-1158.7	2976.5 +/-1785.2
2D 00H 00M	300.0+/-1067.7	4547.1 +/-2374.4
2D 03H 00M	1600.0+/-1058.3	12952.9 +/-4814.8
2D 08H 00M	933.3 +/-1059.9	16441.2 +/-6525.1
2D 12H 00M	466.7 +/-1527.5	12611.8 +/-5555.1
3D 00H 00M	266.7 +/-1594.8	5158.8 +/-2554.4
4D 00H 00M	-300.0+/-1833.0	6364.7 +/-2482.9
5D 00H 00M	-600.0+/-1646.2	5923.5 +/-2801.2
6D 00H 00M	800.0+/-2330.2	5094.1 +/-2382.9
6D 03H 00M	33.3 +/-945.2	13405.9 +/-4568.6
6D 08H 00M	500.0+/-1819.3	20123.5 +/-7302.6
6D 12H 00M	500.0+/-1081.7	13864.7 +/-4528.5
7D 00H 00M	-66.7 +/-1429.5	6182.4 +/-2095.9
8D 00H 00M	-33.3 +/-1934.8	6200.0+/-2018.7
9D 00H 00M	33.3 +/-776.7	6582.4 +/-2425.7
10D 00H 00M	0.0+/-1311.5	6447.1 +/-2255.0
10D 03H 00M	433.3 +/-1450.3	12729.4 +/-4182.7
10D 08H 00M	900.0+/-1907.9	17529.4 +/-6277.2
10D 12H 00M	33.3 +/-1184.6	13000.0+/-4616.5
11D 00H 00M	200.0+/-1915.7	6941.2 +/-2865.1
12D 00H 00M	633.3 +/-2064.8	8058.8 +/-2949.8
12D 22H 00M	700.0+/-1200.0	6947.1 +/-3016.4

13D 02H 00M	33.3 +/-503.3	9117.6 +/-2994.0
13D 04H 00M	-566.7 +/-251.7	12947.1 +/-4570.3
13D 06H 00M	-133.3 +/-896.3	17041.2 +/-5998.9
13D 08H 00M	166.7 +/-1422.4	17717.6 +/-5772.9
13D 12H 00M	-66.7 +/-1331.7	12888.2 +/-4847.5
13D 15H 00M	-333.3 +/-1159.0	12052.9 +/-3938.8
14D 00H 00M	-466.7 +/-1550.3	5405.9 +/-3158.2
15D 00H 00M	-333.3 +/-1436.4	2523.5 +/-1666.0
15D 12H 00M	766.7 +/-1628.9	3041.2 +/-1792.7
16D 00H 00M	-100.0+/-1058.3	2000.0+/-1581.1
16D 12H 00M	1033.3 +/-2003.3	2405.9 +/-1555.4
17D 00H 00M	-900.0+/-964.4	400.0+/-1434.8
20D 00H 00M	266.7 +/-2542.3	1218.8 +/-1715.1
経過観察	800.0+/-1743.6	1517.6 +/-2343.9

【０８７３】

Ｅ－２．３　健常な男性対象における単一用量のｓＧＣ活性化剤の吸入、経口及び静脈内投与－肺沈着

１８～４５歳であり、１８．５ｋｇ／ｍ^{2}超／１８．５ｋｇ／ｍ^{2}及び２９．９ｋｇ／ｍ^{2}未満／２９．９ｋｇ／ｍ^{2}のボディマス指数（ＢＭＩ）を有する健常な白人男性対象を、臨床第Ｉ相研究において、１０００μｇ（名目用量）の単一吸入用量の実施例４、１０００μｇ（名目用量）の単一吸入用量の実施例４＋チャコールブロック、１０００μｇの単一経口用量の実施例４及び１００μｇの実施例４の２時間にわたる単回注入で治療した。静脈内適用のバイオアベイラビリティは、概して、定義に従って１００％であり、したがって、経口または静脈内投与の場合よりも高いため、静脈内用量を、高いＩＶ用量からもたらされるより高い血漿中濃度、及び潜在的な副作用、例えば、血圧における低減または失神を回避するために経口または吸入用量よりも低いように慎重に選択した。したがって、この調査において、１００μｇをＩＶ用量のために選択した。治療間の７日のウォッシュアウト期間を適用した。対象は、経口投与のための溶液（１０００μｇを含む２０ｍｌ、Ｃ－２における表４９ａを参照されたい）を嚥下した。対象は、溶液を、単回注入として２時間にわたって受容した（１００μｇを含む２ｍｌ、Ｃ－２における表４９ａを参照されたい）。対象は、１回の深い吸息によって、ハンドヘルド吸入デバイス内に挿入されたカプセルからの薬物粉末（Ｃ－１における表１７及び２０を参照されたい）を吸入した。この薬物の乾燥粉末製剤の吸入後に、名目用量のいくらかの部分が、カプセル及びデバイス内に残存し、マウスピースにおける体に到達する用量は、放出用量と称される。放出用量を、以下、名目用量－（カプセル内の残渣＋デバイス内の残渣）によって計算／決定することができる。乾燥粉末の吸入後に、放出用量の１つの部分は、胃腸管（ＧＩＴ）に入り、放出用量の経口部分と称され、呼吸器気道をとおって肺に到達する放出用量の他の部分は、肺用量と称され、肺沈着用量を表す。肺は、効果の標的器官であるため、肺沈着用量を定量化しなければならない。肺沈着を、ＧＩＴに到達する名目用量の部分、ならびにカプセル及びデバイス内の残渣を決定することによって間接的に推定することができる。肺沈着を調査及び決定するために、以下の調査を行った（図５９も参照されたい）。

１－１０００μｇの単一用量の乾燥粉末の吸入適用。

２－チャコールブロックの経口投与との組み合わせでの１０００μｇの単一用量の乾燥粉末の吸入適用。実施例４は、チャコールブロックに完全に吸着していたため、チャコー

ルブロックは、用量のＧＩＴ部位の経口吸収を制限した。これは、測定された実施例４の濃度が肺を介して全身性循環に到達することを意味する。

３－経口吸収を決定するための１０００μｇの単一経口用量の実施例４の投与。

４－排出を調査するための実施例４の２時間の注入投与。

【０８７４】

実施例４の血漿中濃度を、全ての異なるタイプの投与後に測定し、加えて、デバイス及びカプセル内の残渣を、吸入適用後に測定した。血漿中濃度の分析は、静脈内投与後の実施例４の迅速な排出を示し、０．２６時間の排出半減期であった。経口投与後の排出半減期は、４．４３時間であった。チャコールを有する／有しない吸入適用後の排出半減期は、それぞれ、１６．１時間及び１５．１時間であった。図６０を参照されたい。吸入後のより長い終末相半減期は、肺における実施例４の肺蓄積が形成され、物質が肺から循環系に連続的に移行することによって説明され得る。

【０８７５】

チャコールを有する投与された乾燥粉末製剤の絶対バイオアベイラビリティは、１６．３％であり、チャコールを有しない投与された実施例４についての絶対バイオアベイラビリティは、１８．８％であった。これは、実施例４の乾燥粉末の名目用量の１６．３％が、肺に到達したことを意味し、これは、肺用量として考慮され、体に到達する乾燥粉末の総部分は、名目用量の１８．８％である。吸入適用後のチャコールブロックを有する実施例４対吸入投与後のチャコールブロックを有しない実施例４の相対バイオアベイラビリティは、８６．９％である。これは、用量の経口部分が名目用量のおよそ１３％であることを示す。表６２及び６３を参照されたい。カプセル内の残渣が１６０μｇであり、デバイス内の残渣が１２０μｇであったため、放出用量を７２０μｇであると計算する。図６１を参照されたい。

【０８７６】

この調査からの結果は、肺用量を確認し、半減期が、肺における実施例４の十分な２４時間の薬物適用範囲のための１日１回の治療を可能にする吸入乾燥粉末投与に適切であることを確認する。

【０８７７】

【表６２】

表６２：１０００μｇの吸入、１０００μｇの吸入＋チャコール及び１０００μｇの経口投与後の実施例４の経時的な血漿中濃度の幾何平均（μｇ／Ｌ）及び％での幾何標準偏差ＳＤ

	1000μg の実施例 4 の吸入+チャコールブロック		1000μg の実施例 4 の吸入		1000μg の実施例 4 の経口	
	N=16		N=16		N=16	
用量後の時間(時間)	幾何平均	幾何 SD	幾何平均	幾何 SD	幾何平均	幾何 SD
0	>0.0500	該当なし	>0.0500	該当なし	>0.0500	該当なし
0.25	0.0583	(1.78)	0.0628	(1.79)	0.777	(1.44)
0.5	0.261	(1.56)	0.316	(1.32)	3.64	(1.30)
0.75	0.491	(1.46)	0.622	(1.32)	5.28	(1.32)
1	0.662	(1.43)	0.869	(1.29)	5.68	(1.35)
1.5	0.900	(1.39)	1.16	(1.30)	4.69	(1.31)
2	0.969	(1.38)	1.20	(1.31)	3.32	(1.33)
2.5	1.02	(1.31)	1.18	(1.32)	2.26	(1.31)
3	0.933	(1.33)	1.07	(1.32)	1.60	(1.36)
4	0.812	(1.29)	0.927	(1.31)	1.01	(1.46)
6	0.508	(1.31)	0.583	(1.30)	0.424	(1.33)
8	0.373	(1.37)	0.415	(1.36)	0.233	(1.31)
12	0.220	(1.43)	0.250	(1.37)	0.126	(1.38)
15	0.157	(1.46)	0.181	(1.43)	0.0714	(1.60)
24	0.0931	(1.81)	0.106	(1.69)	該当なし	該当なし
28	0.0761	(1.69)	0.0793	(1.77)	該当なし	該当なし
32	0.0696	(1.63)	0.0698	(1.79)	該当なし	該当なし
36	0.054	(1.79)	0.058	(1.86)	該当なし	該当なし

【０８７８】

【表６３】

表６３：１００μｇの静脈内投与後の実施例４の経時的な血漿中濃度の幾何平均（μｇ／Ｌ）及び%での幾何標準偏差ＳＤ

	100μg の実施例 4、IV mg	
	N=15	
用量後の時間 (時間)	幾何平均	幾何 SD
0	>0.0500	該当なし
0.25	1.76	(1.20)
0.5	2.52	(1.11)
0.75	2.68	(1.14)
1	2.99	(1.12)
1.5	3.15	(1.17)
2	3.07	(1.19)
2.083	2.57	(1.16)
2.25	1.42	(1.20)
2.5	0.559	(1.19)
2.75	0.264	(1.23)
3	0.132	(1.24)

【０８７９】

Ｅ－２．４　肺血管抵抗性（ＰＶＲ）の低減を調査するための、ＰＡＨまたはＣＴＥＰＨを有する患者への単一用量の吸入投与

ＰＡＨまたはＣＴＥＰＨを有する患者を、臨床第１ｂ相研究において、１回の深い吸息によって、ハンドヘルド吸入デバイス内に挿入された２４０μｇ（２つの１２０μｇのカプセル）、４８０μｇ、１０００μｇ、２０００（２つの１０００μｇのカプセル）または４０００μｇ（４つの１０００μｇのカプセル）の漸増的な経口吸入単一用量＊の実施例４の乾燥粉末（Ｃ－１における、例えば、表１７及び２０を参照されたい）を肺の深部内に吸入することで治療した。（＊単一用量とは、１つの剤形／カプセルの投与、及び２つ以上の剤形／カプセルの同時投与または短期間内での連続投与を意味する）。含まれた患者は、ＰＡＨまたはＣＴＥＰＨのための標準治療（ＳｏＣ）薬物療法（例えば、エンドセリン拮抗剤、プロスタノイド、ホスホジエステラーゼ５型阻害剤または可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤）を有するバックグラウンド治療を有しなかった。この研究における患者は、医学的に示された通例の診断として、侵襲的右心臓カテーテル挿入を受けた。研究の主要な目的は、ＰＶＲにおけるベースラインからのピークパーセント低減を調査することであった。患者は、２５ｍｍＨｇ以上のベースライン肺動脈圧（ｍＰＡＰ）及び４００ｄｙｎ・ｓｅｃ・ｃｍ$^{-5}$（５ウッド単位）以上のＰＶＲを有する必要があり、パープロトコル分析内に含まれた初期ｉＮＯ吸入試験への血管応答性を示さなかった。投与後のいくつかの時点における投与された薬物の血漿中濃度（薬物動態）を測定し、安全性及び耐容性を評価した。

【０８８０】

研究を、パートＡ及びパートＢの２つのパートに分割する。パートＡにおいて、漸増的な上記の単一用量を、ＰＡＨまたはＣＴＥＰＨのための標準治療（ＳｏＣ）薬物療法（例えば、エンドセリン拮抗剤、プロスタノイド、ホスホジエステラーゼ５型阻害剤または可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤）を有するバックグラウンド治療を有しない患者に投与した。パートＢにおいて、パートＡの完了後に、パートＡからの選択された用量を、バッ

クグラウンドＳｏＣ治療を有しないさらなる患者（群１）において試験し、追加的に、ＳｏＣを有する単独療法（群２）及びＳｏＣを有する二重併用療法（群３）における患者において試験する。

【０８８１】

ＰＶＲは、右心臓カテーテル挿入手順中に直接測定されたパラメータから導出されたパラメータである。計算内に含まれた直接的パラメータは、平均肺動脈圧［ｍｍＨｇ］（ｍＰＡＰ）、肺毛細血管楔入圧［ｍｍＨｇ］（ＰＣＷＰ）及び心拍出量［ｌ／分］（ＣＯ）である。ＰＶＲを、以下の式、ＰＶＲ［ｄｙｎ＊ｓｅｃ＊ｃｍ$^{-5}$］＝８０×（ｍＰＡＰ－ＰＣＷＰ）／ＣＯに従って計算する。

【０８８２】

研究設計を、図６２に示し、完了したパートＡの要約を、図６３に示す。

【０８８３】

全３８人の患者が、実施例４の乾燥粉末の用量を受容した。各用量群における合計４人の患者を、計画されたとおりにパープロトコルセット内に含めた（合計２０人の患者）。ベースラインからのＰＶＲの用量依存性平均変化は、２０００μｇ及び４０００μｇ群において、およそ－３０％の永続的な平均変化においてピークに到達することが明確に観察され得る（ＰＶＲの詳細について、図６４及び表６４を参照されたい）。ＰＶＲにおける減少は、主に、肺動脈圧における減少によって駆動された（平均ＰＡＰの詳細について、図６５及び表５１を参照されたい）。事前定義された関連閾値レベルとしての－２０％の平均ピーク変化レベルは、２０００μｇ及び４０００μｇ群におけるピークを明確に超えた（平均ピーク変化は、２４０、４８０、１０００、２０００及び４０００μｇについて、それぞれ、－２１．０％、－１６．１％、－２５．９％、－３８．１％、－３６．３％であった）。ベースラインからの－３０％のＰＶＲにおける平均変化の大きさは、過去の比較における単回投与後の競合相手である吸入トレプロスチニル（Ｔｙｖａｓｏ（登録商標））と同じレベルであった［Ｖｏｓｗｉｎｃｋｅｌ　ｅｔ　ａｌ，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｏｌｌｅｇｅ　ｏｆ　Ｃａｒｄｉｏｌｏｇｙ　Ｖｏｌ．４８，Ｎｏ．８，２００６　Ｏｃｔｏｂｅｒ　１７，２００６：１６７２－８１］。しかしながら、実施例４の適用後の効果は、応答における減少を有することなく、３時間の測定期間の終了まで有利に持続した（３時間超の測定期間は、研究における右心臓カテーテルを有する患者について技術的に実現可能でなかった）。３時間の測定を超える（おそらく、乾燥粉末適用後の１２時間超～最大２４時間の期間にわたる）肺滞留時間を、この研究において測定された実施例４の長い血漿中半減期から結論することができる。全身性ｃＧＭＰ（環状グアノシン一リン酸）の増加は、ｓＧＣ活性化の強い標的会合を確認した。４０００μｇの最高用量を含めて、全体的に良好な耐容性が見出された。全身性血圧、心拍数及び酸素飽和度の観察された変化は、いずれもの用量において安全性の懸念を表さなかった。全体的に、全身性血行動態における関連する変化を有しない肺血行動態パラメータ（ＰＶＲ及びｍＰＡＰ）の観察された変化は、選択的肺血管拡張の所望の効果と十分に一致する。

【０８８４】

【表６４】

表６４　ＰＡＨまたはＣＴＥＰＨを有する患者におけるベースライン（０Ｄ００Ｈ００Ｍ）及び実施例４の吸入後（０Ｄ００Ｈ３０Ｍ～０Ｄ０３Ｈ００Ｍ）での経時的な肺血管抵抗性（ＰＶＲ）についての平均及びＳＤ（１プロトコルセット当たり、２４０、４８０、１０００、２０００及び４０００μｇ群について各々Ｎ＝４）。ベースラインからの相対変化を、図６４に示す。

	240μg、N=4	480μg、N=4	1000μg、N=4	2000μg、N=4	4000μg、N=4
0D00H00M	788.338±416.914	1055.863±317.077	608.898±135.153	468.608±20.537	713.998±117.204
0D00H30M	749.012±398.928	1003.264±300.639	645.387±211.946	464.586±58.200	616.894±97.774
0D01H00M	734.427±396.799	1007.504±290.883	558.324±169.860	421.730±81.602	542.417±97.103
0D01H30M	726.362±364.099	1031.647±252.210	542.130±187.227	340.782±82.566	573.812±123.865
0D02H00M	710.844±410.668	908.704±252.569	487.951±144.546	339.924±105.884	501.071±97.979
0D02H30M	716.209±419.311	1038.344±263.837	537.812±204.640	338.404±87.381	526.648±144.679
0D03H00M	657.829±291.191	909.265±259.510	535.636±235.786	327.284±25.882	493.103±130.480

【０８８５】
【表６５】

表６５　ＰＡＨまたはＣＴＥＰＨを有する患者におけるベースライン（０Ｄ００Ｈ００Ｍ）及び実施例４の吸入後（０Ｄ００Ｈ３０Ｍ～０Ｄ０３Ｈ００Ｍ）での経時的な平均肺動脈圧（ｍＰＡＰ）についての平均及びＳＤ（１プロトコルセット当たり、２４０、４８０、１０００、２０００及び４０００μｇ群について各々Ｎ＝４）。ベースラインからの相対変化を、図６５に示す。

	240μg、N=4	480μg、N=4	1000μg、N=4	2000μg、N=4	4000μg、N=4
0D 00H 00M	42.8±11.1	55.0±8.6	34.3±4.9	33.5±3.4	46.0±8.1
0D 00H 30M	42.5±11.0	52.3±8.4	33.8±7.5	33.3±6.3	43.0±4.6
0D 01H 00M	44.3±10.4	53.8±9.1	31.8±7.4	30.8±5.6	41.3±4.6
0D 01H 30M	43.0±8.0	55.0±8.0	32.0±8.9	28.5±7.3	40.3±5.1
0D 02H 00M	39.5±7.9	52.5±7.9	32.3±9.0	27.0±6.1	40.0±5.3
0D 02H 30M	42.0±6.5	54.0±9.7	33.5±10.7	27.3±6.0	39.8±3.0
0D 03H 00M	39.0± 4.2	56.0±11.1	34.0±11.6	27.5±5.2	39.8±4.1

【０８８６】
Ｅ－３．さらなる特徴付け
Ｅ－３．１　Ｃａｃｏ－２透過性試験
Ｃａｃｏ－２細胞単層への試験化合物のインビトロ透過は、胃腸管からの透過性を予測するための十分に確立されたアッセイシステムである（１）。そのようなＣａｃｏ－２細

胞における本発明の化合物の透過性を、以下に記載されるように決定した。
【０８８７】
ヒトｃａｃｏ－２細胞を、２４ウェルインサートプレート上に播種し、１４～１６日間成長させた。透過性研究のために、試験化合物を、ＤＭＳＯ中に溶解し、輸送緩衝液［グルコース及びＨＥＰＥＳでさらに補充されたハンクス緩衝塩溶液、Ｇｉｂｃｏ／Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ］で２μＭの最終試験濃度に希釈した。頂端から底側への透過性（ＰａｐｐＡ－Ｂ）の決定のために、試験化合物溶液を、細胞単層の頂端側に添加し、輸送緩衝液を、単層の底側に添加し、底側から頂端への透過性（ＰａｐｐＢ－Ａ）の決定のために、試験化合物溶液を、細胞単層の底側側に添加し、輸送緩衝液を、単層の頂端側に添加した。試料を、実験の開始時にドナーコンパートメントから採取して、質量バランスを確認した。３７℃での２時間のインキュベート後に、試料を、両方のコンパートメントから採取した。試料を、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって分析し、見かけの透過係数を計算した。ルシファーイエロー透過性アッセイを、各細胞単層について行って、細胞単層完全性を確実にし、品質管理として、アテノロール（低透過性マーカー）及びスルファサラジン（能動的排泄のためのマーカー）の透過性を、各バッチについて決定した。
【０８８８】
【表６６】

表６６：透過性試験

Caco-2(2μM)	Papp A-B(nm/s)(平均+/-SD)	Papp B-A(nm/s)(平均+/-SD)	流出比
比較例11(2.0μM)	15.1±1.7	9.7±0.6	0.64±0.1
比較例2(リオシグアト)(2.4 μM)	35±8.4	367±75	11±3.3
比較例1(Cinaciguat)(2.0μM)	31±3.9	631±71	20±3.5

【０８８９】
全ての３つの実施例は、Ｃａｃｏ－２細胞における中程度の透過性を示した。
【０８９０】
比較例２（リオシグアト）及び比較例１（シナシグアト）と比較して、比較例１１は、１５．１＋／－１．７ｎｍ／ｓを有する最も低い透過性を示す。追加的に、比較例１１は、流出比を示さない。流出比は、例えば、腸及び／または肝臓における輸送体関与を示している。例えば、透過性糖タンパク質（＝ＰｇＰ）または乳癌抵抗性タンパク質（＝ＢＣＲＰ）としての輸送タンパク質は、薬物の全身性曝露に影響し得る。
【０８９１】
比較例１１は、最も低い透過性を示し、存在すると考えられる輸送体関与を示さず、したがって、局所吸入治療へのその適合性を示し、潜在的に非常に低い全身性曝露を有するため、ここで、明確な利益を示す。
【０８９２】
Ｅ－３．２　タンパク質結合
比較例１１及び比較例１のタンパク質結合を、以下に記載されるＴｒａｎｓｉｌアッセイを介して分析した。
Ｔｒａｎｓｉｌ（登録商標）（シリカビーズ上に固定化されたホスファチジルコリン脂

質二重層）及び血漿間の試験物質の分布は、いずれもの薬学的化合物の特徴的な特徴であり、血漿タンパク質への結合のその程度に依存する。Ｔｒａｎｓｉｌ（登録商標）及び緩衝液間の分布を、目的のいずれかの種のＴｒａｎｓｉｌ（登録商標）及び血漿間の分布と比較することによって、それぞれの動物種の血漿中非結合型分率を、インビトロで計算することができる。それぞれの血漿中及び緩衝液中濃度を、放射能分析を介して決定した。方法及びその検証の詳細な説明は、Ｓｃｈｕｈｍａｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（２）によって公開された。

【０８９３】

比較例２のタンパク質結合を、以下に記載される限外濾過アッセイを介して分析した。

このアッセイのために、３０ｋＤａの細孔サイズの濾過膜を使用して、血漿及びタンパク質不含限外濾過液を分離した。濾過のための駆動力を、遠心分離によって適用した。タンパク質結合研究前に、限外濾過デバイスへの試験化合物の吸着（回収）及び濾過膜を通過するための試験化合物の能力を、４つの濃度で緩衝液中に溶解された試験化合物の濾過によって確認した。試験化合物の十分な安定性及びほぼ完全な回収（実験のために使用された化合物の実際の量の９０％以上）は、限外濾過法の使用のための必要条件であった。血漿に添加される有機溶媒の量は、総インキュベーション体積の２％以下であり得る。血液試料を、ヘパリン処理チューブ内に、プール（ヒト及びサルを除く全ての種）としてまたは個々に（ヒト及びサル）のいずれかで収集し、２４時間以内に、血液中のインキュベーション実験のために使用した。血漿を、ヘパリン処理血液試料の遠心分離によって調製した。血漿を、使用まで－１５℃で貯蔵した。血漿安定性、化合物回収、膜及び試験デバイスへの非特異的結合、ならびに血液細胞及び血漿間の分割を制御した。物質関連放射能を、液体シンチレーション計数によって決定した。この分析方法で、未変化の物質及び放射性代謝物間を区別することは可能でない。放射能分析方法及び試料のワークアップの詳細について、Ｇｏｅｌｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（３）を参照されたい。限外濾過法の説明は、概して、Ｚｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．Ｉｎ　２０１２（４）によって公開された。

【０８９４】

【表６７】

表６７：化合物のタンパク質結合

非結合型分率(%)	ウィスターラット	ビーグルイヌ	ヒト(男性)	カニクイザル	ミニブタ(雌性)
比較例 11	0.224	0.108	0.0764	0.0485	0.348
比較例 2(Riociguat)	15.7	17.1	4.97	n.d.	n.d.
比較例 1(シナシグアト)	0.351	1.12	0.392	0.0799	n.d.

ｎ．ｄ．未決定

【０８９５】

比較例１１及び比較例１（シナシグアト）は、調査された全ての種において、非常に高いタンパク質結合を示し、１％未満の遊離型分率を有した。しかしながら、実施例１は、全ての試験された種において、最も低い遊離型分率を示した。全ての試験された種における比較結果を提供する。比較例１１の非結合型分率は、比較例１よりも、ラット血漿中で１．６倍低く、ヒト及びサルにおいて、血漿中遊離型分率は、２倍低く、イヌにおいて、血漿中非結合型分率は、１０倍低い。比較例２（リオシグアト）は、１５．７％～４．９７％のはるかにより高い遊離型分率を示した。

【０８９６】

高いタンパク質結合は、Ｂｅｇｇ　ｅｔ　ａｌ．（５）によって記載されているように

、高い肺選択性についての指標として考えられる。したがって、比較例１１は、比較例１及び２よりも有益な特性を示す。

【０８９７】

参考文献：

１．Artursson P and Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial（Caco－２）cells, High－throughput determination of the free fraction of drugs strongly bound to plasma proteins. Biochem. Biophys, １９９１. １７５（３）, ８８０－８８５.

２．Schuhmacher J, Kohlsdorfer C, Buhner K, Brandenburger T, Kruk R. High－throughput determination of the free fraction of drugs strongly bound to plasma proteins. J Pharm Sci. ２００４；９３（４）：８１６－３０.

３．Goeller G, Daehler HP, Winkelmann H：Determination of Radioactivity in Liquid and Solid Biological Samples from Pharmacokinetic Experiments. １９９６, Bayer Pharma Report No. ２５５０７.

４．Zhang F, Xue J, Shao J, Jia. Compilation of ２２２ drugs’ plasma protein binding data and guidance for study designs. Drug Discovery Today ２０１２；９－１０（１７）：４７５－４８５.

５．Begg M, Edwards CD, Hamblin N, Pefani E, Wilson R, Gilbert J, Vitulli G, Mallett D, Morrell J, Hingle MI, Uddin S, Ehtesham F, Marotti M, Harrell A, Newman CF, Fernando D, Clark J, Cahn A, Hessel EM. Translation of Inhaled Drug Optimization Strategies intoClinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Using GSK２２９２７６７A, a Novel Inhaled Phosphoinositide ３－Kinase d Inhibitor. J. Pharmacol. Exp. Ther. ２０１９；３６９：４４３－４５３.

【図面の簡単な説明】

【０８９８】

【図１】ミニブタへの０．１５、０．５、１．５及び５μｇ／ｋｇ（肺沈着用量として表される用量）の比較例１１の投与（液体エアロゾルとして７分の吸入）後の観察された（記号）及びフィットさせた（実線）肺動脈圧（＝ＰＡＰ）変化。５％の関連するＰＡＰ低減は、点線として示される

【図２】タンパク質結合における種間差の考慮を有しない、麻酔されたトロンボキサンミニブタモデルの結果に基づく、対応する肺沈着用量（ＦＰＤ）での６０ｋｇのヒトについての最大予想ＰＡＰ低減。

【図３ａ】カプセルベースの単一単位用量吸入器

【図３ｂ】カプセルベースの単一単位用量吸入器

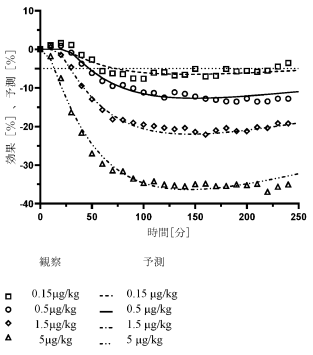
【図４】Ｌ－アルギニンでの塩スクリーニング実験において構築された非晶質残渣のＸ線粉末ディフラクトグラム

【図５】半水和物である実施例６ａのＸ線粉末ディフラクトグラム

【図６】一水和物Ｉである実施例６ｂのＸ線粉末ディフラクトグラム
【図７】一水和物ＩＩである実施例６ｃのＸ線粉末ディフラクトグラム
【図８】１，２５－水和物である実施例６ｄのＸ線粉末ディフラクトグラム
【図９】セスキ水和物である実施例６ｅのＸ線粉末ディフラクトグラム
【図１０】二水和物である実施例６ｆのＸ線粉末ディフラクトグラム
【図１０ａ】乾燥後の二水和物である実施例６ｆのＸ線粉末ディフラクトグラム
【図１１】非晶質形態である実施例６ｇのＸ線粉末ディフラクトグラム
【図１２】半水和物である実施例６ａのラマンスペクトル
【図１３】一水和物Ｉである実施例６ｂのラマンスペクトル
【図１４】一水和物ＩＩ、実施例６ｃのラマンスペクトル
【図１５】１，２５－水和物である実施例６ｄのラマンスペクトル
【図１６】セスキ水和物、実施例６ｅのラマンスペクトル
【図１７】二水和物、実施例６ｆのラマンスペクトル
【図１８】非晶質形態である実施例６ｇのラマンスペクトル
【図１９】半水和物である実施例６ａのＩＲスペクトル
【図２０】一水和物Ｉである実施例６ｂのＩＲスペクトル
【図２１】一水和物ＩＩ、実施例６ｃのＩＲスペクトル
【図２２】１，２５－水和物である実施例６ｄのＩＲスペクトル
【図２３】セスキ水和物、実施例６ｅのＩＲスペクトル
【図２４】二水和物、実施例６ｆのＩＲスペクトル
【図２５】非晶質形態である実施例６ｇのＩＲスペクトル
【図２６】半水和物である実施例６ａのＤＳＣ及びＴＧＡサーモグラム
【図２７】一水和物Ｉである実施例６ｂのＤＳＣ及びＴＧＡサーモグラム
【図２８】一水和物ＩＩである実施例６ｃのＤＳＣ及びＴＧＡサーモグラム
【図２９】１，２５－水和物である実施例６ｄのＤＳＣ及びＴＧＡサーモグラム
【図３０】セスキ水和物である実施例６ｅのＤＳＣ及びＴＧＡサーモグラム
【図３１】二水和物である実施例６ｆのＤＳＣ及びＴＧＡサーモグラム
【図３２】非晶質形態である実施例６ｇのＤＳＣ及びＴＧＡサーモグラム
【図３３】非晶質形態である比較例１１のＸ線粉末ディフラクトグラム
【図３４】一水和物ＩＩである実施例１のＸ線粉末ディフラクトグラム
【図３５】微粒子化前の一水和物ＩＩである実施例２のＸ線粉末ディフラクトグラム
【図３６】微粒子化後の部分非晶質化一水和物ＩＩである実施例２のＸ線粉末ディフラクトグラム
【図３７】実施例３、一水和物ＩのＸ線粉末ディフラクトグラム
【図３８】一水和物Ｉである実施例４のＸ線粉末ディフラクトグラム
【図３９】一水和物Ｉである実施例５のＸ線粉末ディフラクトグラム
【図４０】実施例７のＸ線粉末ディフラクトグラム（貯蔵安定性）：貯蔵安定性のための出発材料である一水和物ＩＩ
【図４１】実施例７のＸ線粉末ディフラクトグラム（貯蔵安定性）：ポリエチレン中での２５℃及び６０％の相対湿度での１か月の貯蔵安定性試験後の材料である一水和物Ｉ
【図４２】実施例８ｂ（微粒子化）のＸ線粉末ディフラクトグラムのオーバーレイ：出発材料（一水和物ＩＩ）（下部線）及び微粒子化後の材料（非晶質量を有する一水和物ＩＩ、ＰＴＦＥコーティングされたジェットミル、２５℃）（上部線）
【図４３】実施例８ａ（微粒子化）のＸ線粉末ディフラクトグラム：微粒子化後の材料（非晶質量を有する一水和物Ｉ、ＶＡジェットミル、２５℃）
【図４４】Ｘ線粉末ディフラクトグラム（実施例８ｅ）（微粒子化）：微粒子化後の材料（一水和物Ｉ）
【図４５】ＰＡＨミニブタモデルにおける吸入適用後のビヒクル溶液、比較例１１（１０、３０及び１００μｇ／ｋｇの名目用量）及びＶｅｎｔａｖｉｓ（１０μｇ／ｋｇの名目用量）の効果。データは、ベースラインに対するＰＡＰ及びＢＰの変化％として表す（噴

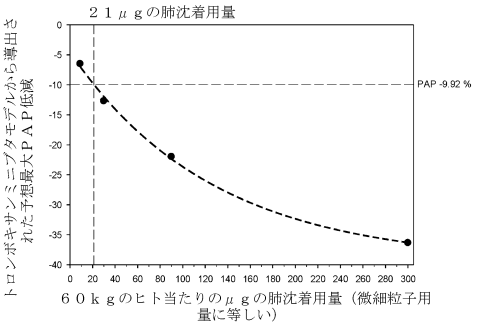
霧開始前１０分間隔）。データは、平均±ＳＥＭである。噴霧間隔は、全ての化合物について５～７分であった（灰色のバー）。
【図４６】気管内適用後のラクトース及びラクトース製剤Ｉ（７．５μｇ／ｋｇ）の効果。データは、平均±ＳＥＭである（ｎ＝３）。気管内適用は、ＰｅｎｎＣｅｎｔｕｒｙ乾燥粉末気腹装置及び空気ポンプで行われた。ＢＰ：動脈血圧；ＰＡＰ：肺動脈圧；ＳＥＭ：平均の標準誤差
【図４７】気管内適用後のラクトース及びラクトース製剤ＩＩ（２２．５μｇ／ｋｇ）の効果。データは、平均±ＳＥＭである（ｎ＝３）。気管内適用は、ＰｅｎｎＣｅｎｔｕｒｙ乾燥粉末気腹装置及び空気ポンプで行われた。ＢＰ：動脈血圧；ＰＡＰ：肺動脈圧；ＳＥＭ：平均の標準誤差
【図４８】気管内適用後のラクトース及び微粒子化されたセスキ水和物、例えば、実施例６ｅ（３７５μｇ／ｋｇ）の効果。データは、平均±ＳＥＭである（ｎ＝３）。気管内適用は、ＰｅｎｎＣｅｎｔｕｒｙ乾燥粉末気腹装置及び空気ポンプで行われた。ＢＰ：動脈血圧；ＰＡＰ：肺動脈圧；ＳＥＭ：平均の標準誤差
【図４９】異なるラクトースビヒクル、ラクトース製剤Ｉ（７．５μｇ／ｋｇ）、ラクトース製剤ＩＩ（２２．５μｇ／ｋｇ）及び微粒子化されたセスキ水和物である実施例６ｅ（３７５μｇ／ｋｇ）の気管内適用の効果。データは、平均±ＳＥＭ（ｎ＝３）としての事前値に対する％変化として示される
【図５０】ＢＰ及びＰＡＰへの、以下の異なる水和物、微粒子化された一水和物ＩＩ（実施例２）、微粒子化された半水和物（実施例６ａ）及び微粒子化されたセスキ水和物（実施例６ｅ）の気管内適用後の比較例１１の効果。データは、平均±ＳＥＭ（ｎ＝３）としての絶対値［ｍｍＨｇ］として示される
【図５１】ＢＰ及びＰＡＰへの、以下の異なる水和物、微粒子化された一水和物ＩＩ（実施例２）、微粒子化された半水和物（実施例６ａ）及び微粒子化されたセスキ水和物（実施例６ｅ）の気管内適用後の比較例１１の効果。データは、平均±ＳＥＭ（ｎ＝３）としての絶対値［ｍｍＨｇ］として示される
【図５２】ｃＧＭＰ（ｎｍｏｌ／Ｌ）についての平均±ＳＤ－４８０μｇ（実施例２）用量群（ＳＡＦ、Ｎ＝９）についての事前治療日（－１日目）、第１の治療日（１日目）及び最終の治療日（８日目）の比較
【図５３】ｃＧＭＰ（ｎｍｏｌ／Ｌ）についての平均±ＳＤ－１０００μｇ（実施例２）用量群（ＳＡＦ、Ｎ＝９）についての事前治療日（－１日目）、第１の治療日（１日目）及び最終の治療日（８日目）の比較
【図５４】ｃＧＭＰ（ｎｍｏｌ／Ｌ）についての平均±ＳＤ－２０００μｇ（実施例２）用量群（ＳＡＦ、Ｎ＝９）についての事前治療日（－１日目）、第１の治療日（１日目）及び最終の治療日（８日目）の比較
【図５５】ｃＧＭＰ（ｎｍｏｌ／Ｌ）についての平均±ＳＤ－プラセボ群（ＳＡＦ、Ｎ＝９）についての治療日の比較
【図５６】ベースライン日（－１ｄ０２ｈ～０ｄ００ｈ）、第１の吸入日（０ｄ００ｈ～２ｄ００ｈ）、トラフ測定（２ｄ００ｈ～７ｄ００ｈ）及び７日間の吸入（７ｄ００ｈ～１０ｄ００ｈ）後での経時的な体液中のｃＧＭＰについての平均（Ｎ＝９）±ＳＤ（ｎｍｏｌ／Ｌ）。
【図５７】スクリーニング１／２、ベースライン日（－１ｄ００ｈ～０ｄ００ｈ）、第１の吸入日（０ｄ００ｈ～０ｄ０６ｈ）、吸入後の測定（２ｄ０２ｈ～６ｄ０４ｈ）及び７日間の吸入（７ｄ００ｈ～７ｄ０６ｈ）後での経時的な総特異的気道抵抗性（ｋＰａ／秒）についての平均（Ｎ＝３６、４８０、１０００及び２０００μｇの実施例２について各々Ｎ＝１２）及びＳＤ。
【図５８】事前治療日（－１ｄ００ｈ～－０ｄ０９ｈ）、第１の吸入日（－０ｄ０２ｈ～１ｄ００ｈ）、吸入前及び後の測定（２ｄ００ｈ～２ｄ１２ｈ、６ｄ００ｈ～６ｄ１２ｈ、１０ｄ００ｈ～１０ｄ１２ｈ）（プロファイル日）、３ｄ～５ｄ、７ｄ～９ｄ、１１ｄ～１２ｄ日目での吸入前のトラフ、ならびに１４日間の吸入の最終（１２ｄ２２ｈ～２０

ｄ００ｈ）での経時的なプラセボ（Ｎ＝４）及び１０００μｇの実施例４（Ｎ＝１７）についてのベースラインに対するｃＧＭＰ差についての平均（ｎｍｏｌ／Ｌ）。
【図５９】肺沈着を調査するために行われた治療のスキーム
【図６０】血漿中の実施例４の濃度（μｇ／Ｌ）についての片対数スケールでの幾何平均及び標準偏差。
【図６１】マウスピースに到達した用量の部分（放出用量）、カプセル内及びデバイス内に残存する用量の部分、沈着した肺用量、ならびにＧＩＴ管に到達した用量の部分
【図６２】ＰＡＨまたはＣＴＥＰＨを有する患者における臨床研究の研究設計
【図６３】ＰＡＨまたはＣＴＥＰＨを有する患者における行われた臨床研究のパートＡの要約
【図６４】ＰＡＨまたはＣＴＥＰＨを有する患者における実施例４の吸入（０Ｄ００Ｈ３０Ｍ～０Ｄ０３Ｈ００Ｍ）後の経時的な肺血管抵抗性（ＰＶＲ）のベースライン（０Ｄ００Ｈ００Ｍ）からの相対変化（％）についての平均及びＳＤ（１プロトコルセット当たり、２４０、４８０、１０００、２０００及び４０００μｇ群について各々Ｎ＝４）。
【図６５】ＰＡＨまたはＣＴＥＰＨを有する患者における実施例４の吸入（０Ｄ００Ｈ３０Ｍ～０Ｄ０３Ｈ００Ｍ）後の経時的な平均肺動脈圧（ｍＰＡＰ）のベースライン（０Ｄ００Ｈ００Ｍ）からの相対変化（％）についての平均及びＳＤ（１プロトコルセット当たり、２４０、４８０、１０００、２０００及び４０００μｇ群について各々Ｎ＝４）。
【図面】
【図１】



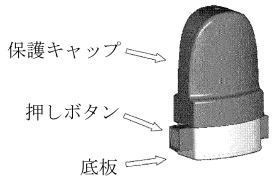
ミニブタへの０．１５、０．５、１．５及び５μｇ／ｋｇ（肺沈着用量として表される用量）の比較例１１の投与（液体エアロゾルとして７分の吸入）後の観察された（記号）及びフィットさせた（実線）肺動脈圧（＝ＰＡＰ）変化。５％の関連するＰＡＰ低減は、点線としてポされる

【図２】



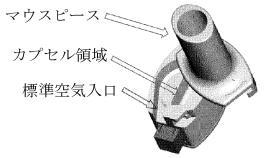
タンパク質結合における種間差の考慮を有さない、麻酔されたトロンボキサンミニブタモデルの結果に基づく、対応する肺沈着用量（ＦＰＤ）での６０ｋｇのヒトについての最大予想ＰＡＰ低減。

【図３ａ】



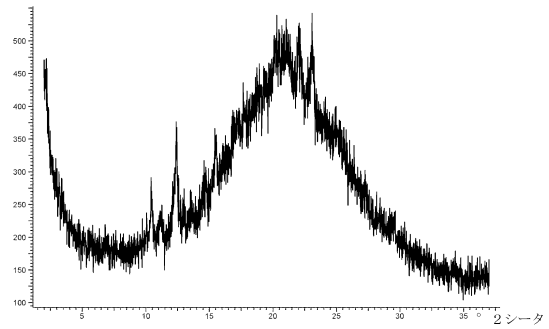
カプセルベースの単一単位用量吸入器

【図３ｂ】



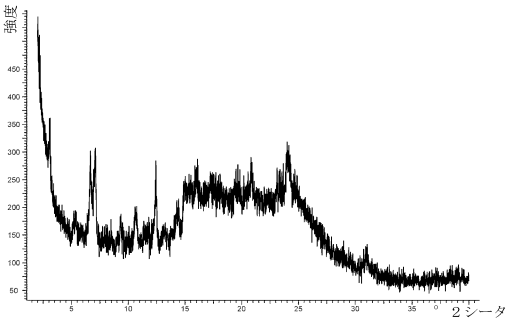
カプセルベースの単一単位用量吸入器

【図４】



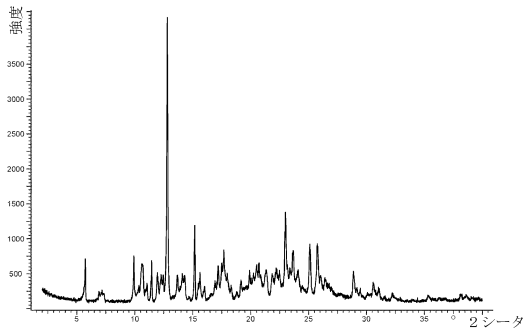
Ｌ－アルギニンでの塩スクリーニング実験において構築された非晶質残渣のＸ線粉末ディフラクトグラム

【図５】



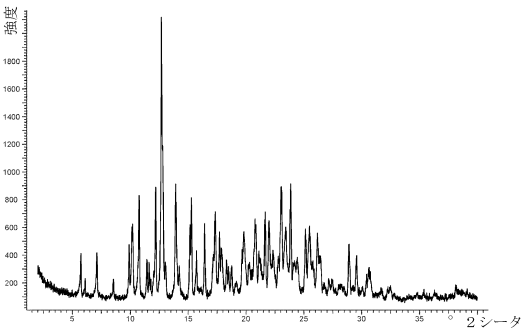
半水和物、実施例６ａのＸ線粉末ディフラクトグラム

【図６】



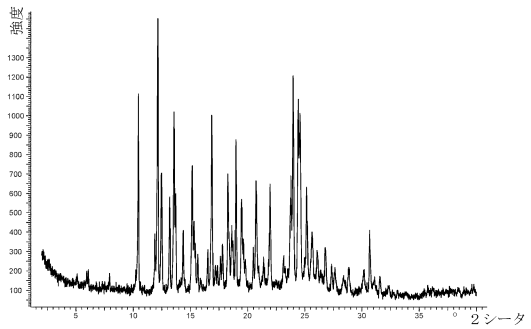
一水和物Ｉ、実施例６ｂのＸ線粉末ディフラクトグラム

【図７】



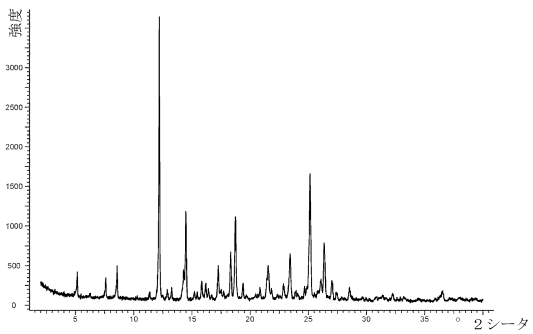
一水和物ＩＩ、実施例６ｃのＸ線粉末ディフラクトグラム

【図８】



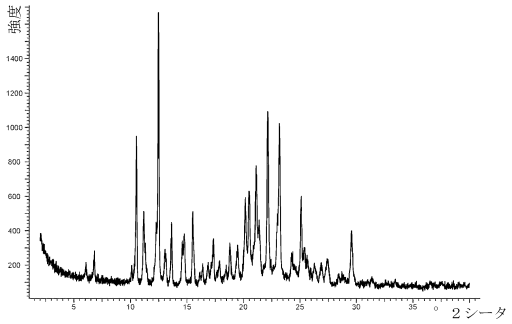
１，２５－水和物、実施例６ｄのＸ線粉末ディフラクトグラム

【図９】



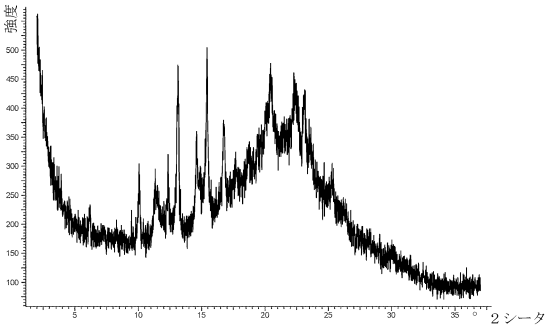
セスキ水和物、実施例６ｅのＸ線粉末ディフラクトグラム

【図１０】



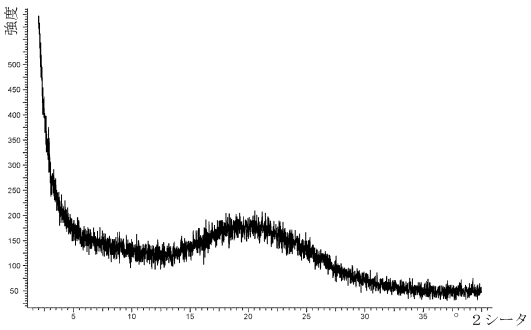
二水和物、実施例６ｆのＸ線粉末ディフラクトグラム

【図１０ａ】



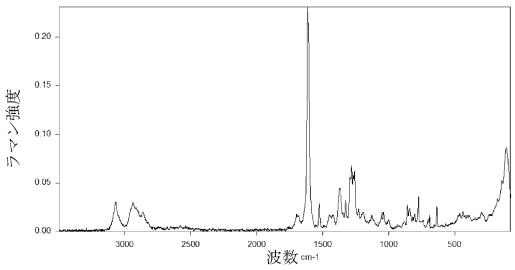
乾燥後の実施例６ｆのＸ線粉末ディフラクトグラム

【図１１】



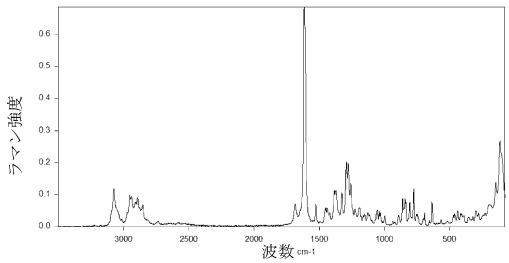
非晶質形態、実施例６ｇのＸ線粉末ディフラクトグラム

【図１２】



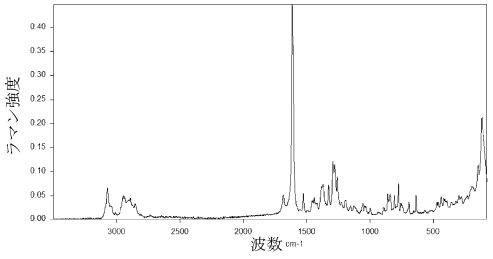
半水和物、実施例６ａのラマンスペクトル

【図１３】



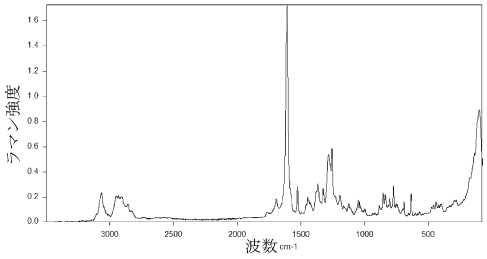
一水和物Ｉ、実施例６ｂのラマンスペクトル

【図１４】



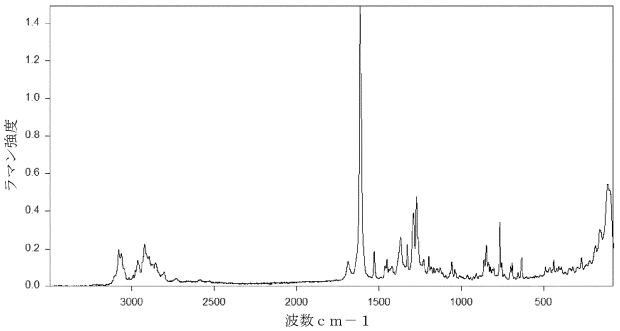
一水和物ＩＩ、実施例６ｃのラマンスペクトル

【図１５】



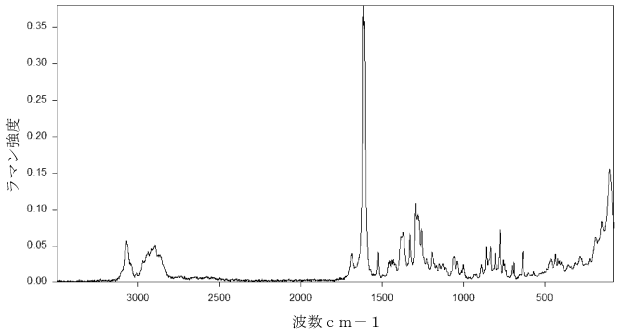
１，２５－水和物、実施例６ｄのラマンスペクトル

【図１６】



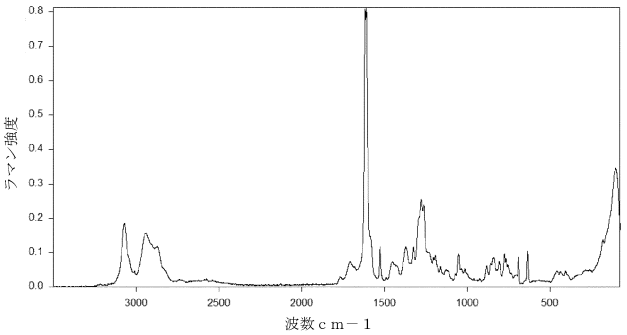
セスキ水和物、実施例６ｅのラマンスペクトル

【図１７】



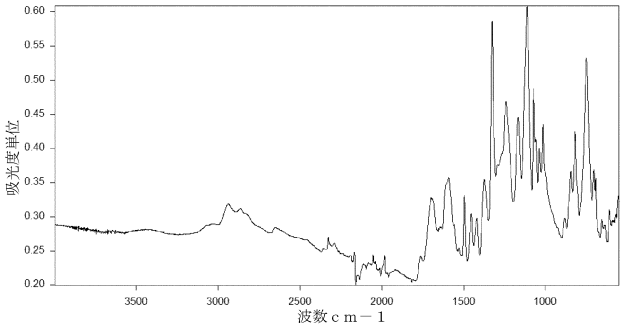
二水和物、実施例６ｆのラマンスペクトル

【図１８】



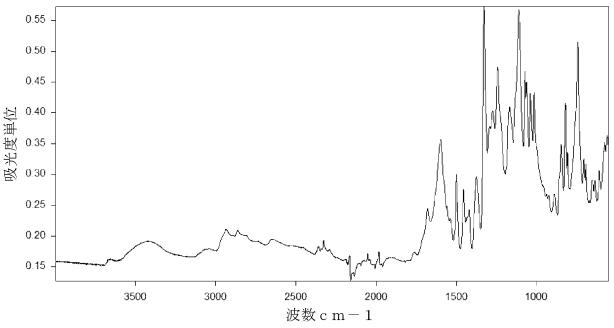
非晶質形態、実施例６ｇのラマンスペクトル

【図１９】



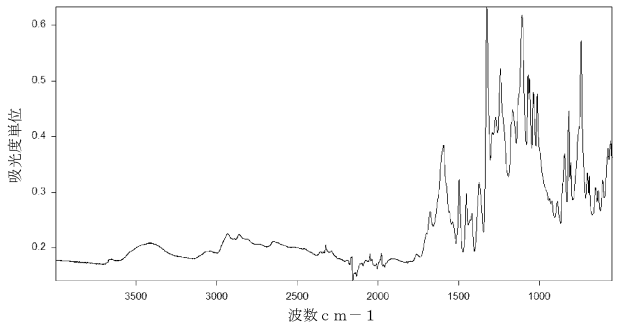
半水和物、実施例６ａのＩＲスペクトル

【図２０】



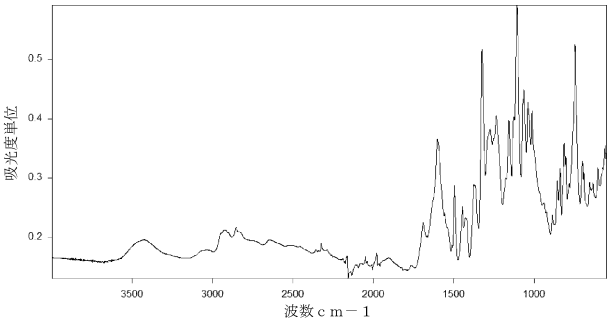
一水和物Ｉ、実施例６ｂのＩＲスペクトル

【図２１】



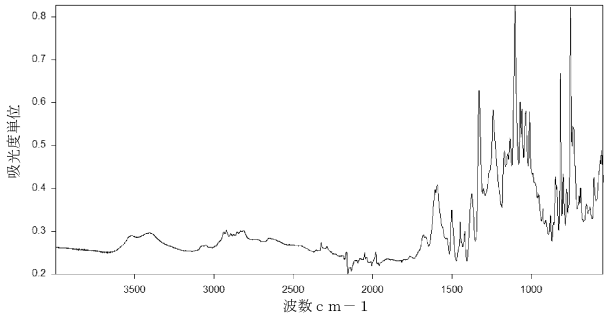
一水和物ＩＩ、実施例６ｃのＩＲスペクトル

【図２２】



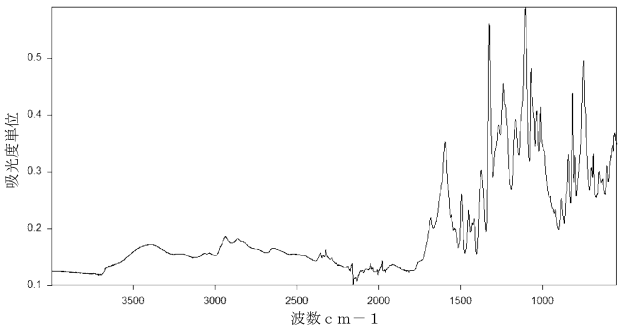
１，２５－水和物、実施例６ｄのＩＲスペクトル

【図２３】



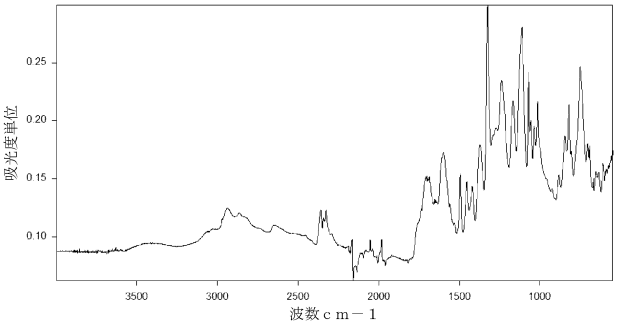
セスキ水和物、実施例６ｅのＩＲスペクトル

【図２４】



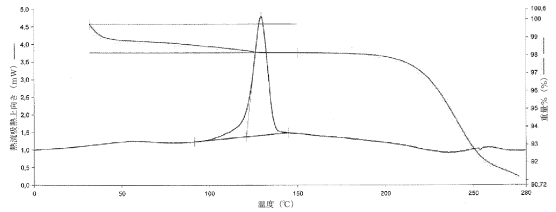
二水和物、実施例６ｆのＩＲスペクトル

【図２５】



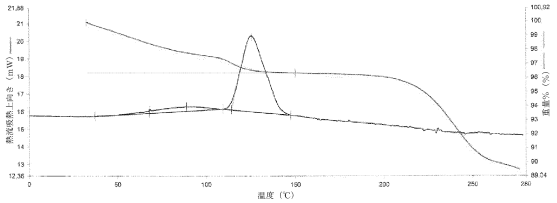
非晶質形態、実施例６ｇのＩＲスペクトル

【図２６】



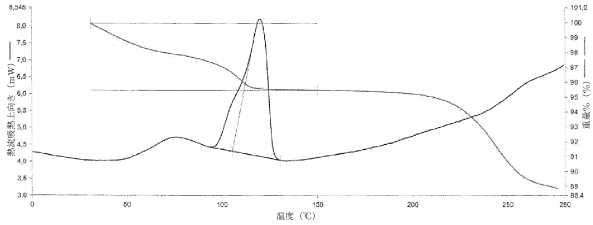
半水和物、実施例６ａのＤＳＣサーモグラム及びＴＧＡサーモグラム

【図２７】



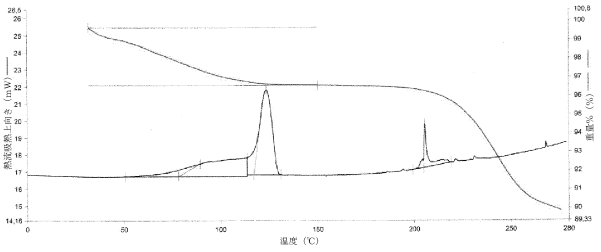
一水和物Ｉ、実施例６ｂのＤＳＣサーモグラム及びＴＧＡサーモグラム

【図２８】



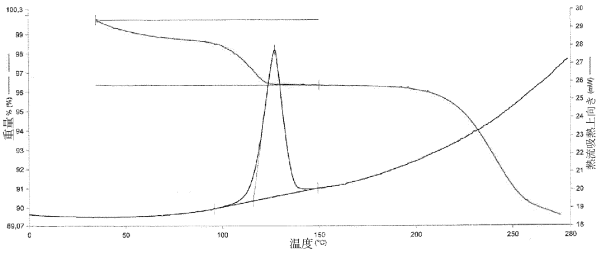
一水和物ＩＩ、実施例６ｃのＤＳＣサーモグラム及びＴＧＡサーモグラム

【図２９】



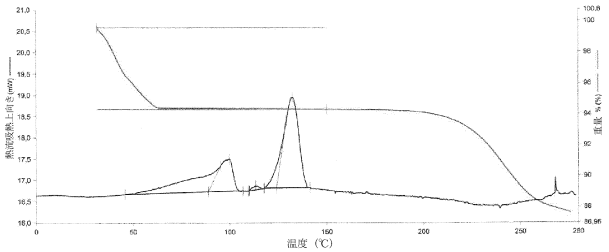
１，２５－一水和物、実施例６ｄのＤＳＣサーモグラム及びＴＧＡサーモグラム

【図３０】



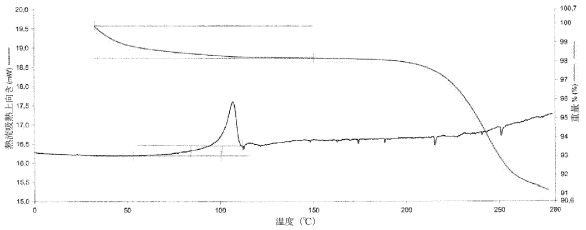
セスキ水和物、実施例６ｅのＤＳＣサーモグラム及びＴＧＡサーモグラム

【図３１】



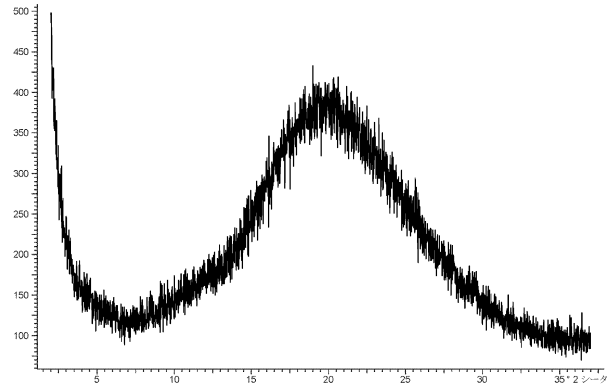
二水和物、実施例６ｆのＤＳＣサーモグラム及びＴＧＡサーモグラム

【図３２】



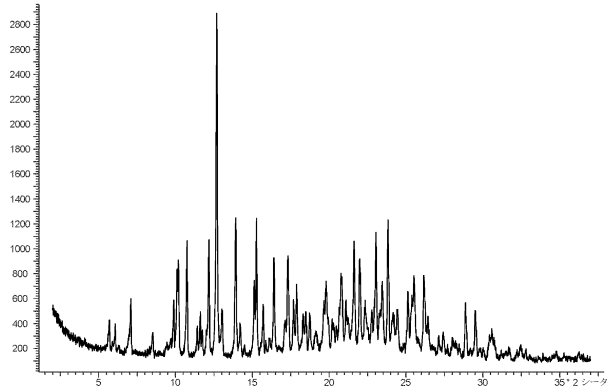
非晶質形態、実施例６ｇのＤＳＣサーモグラム及びＴＧＡサーモグラム

【図３３】



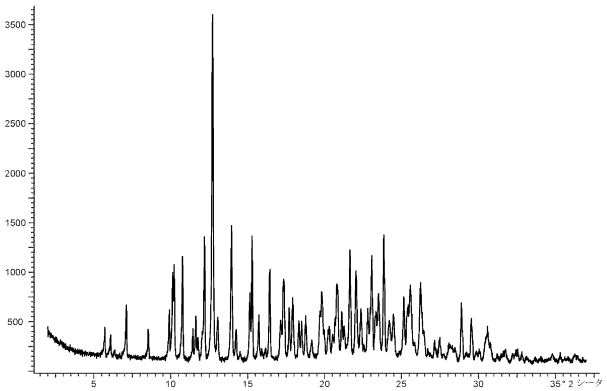
非晶質形態である比較例１１のＸ線粉末ディフラクトグラム

【図３４】



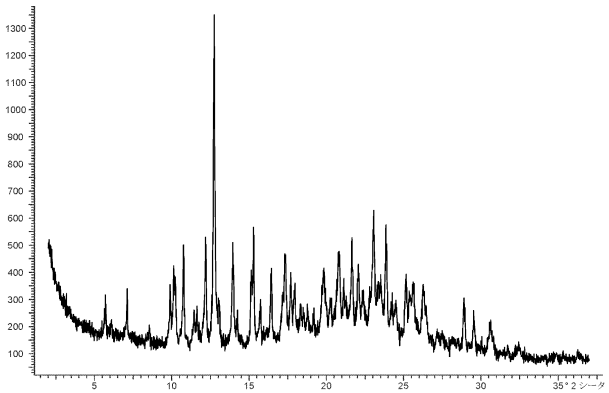
一水和物ＩＩである実施例１のＸ線粉末ディフラクトグラム

【図３５】



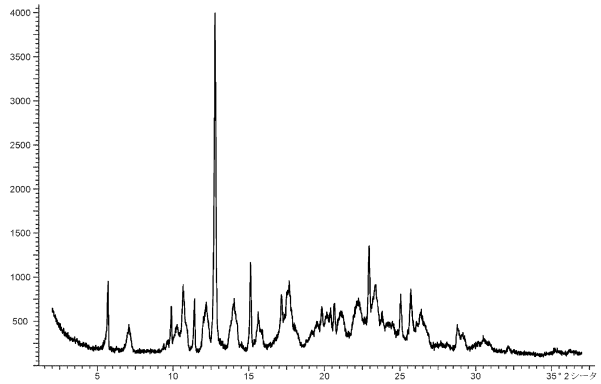
微粒子化前の一水和物ＩＩである実施例２のＸ線粉末ディフラクトグラム

【図３６】



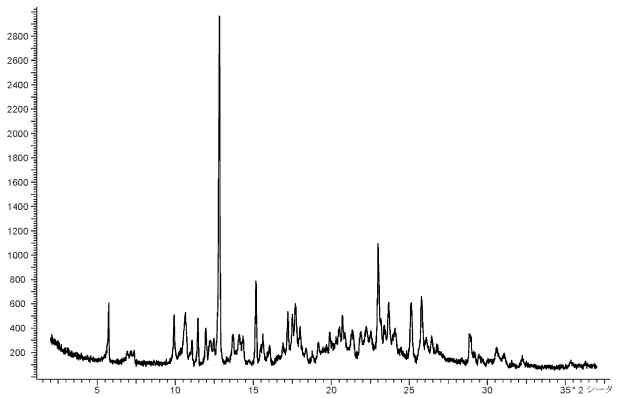
微粒子化後の部分非晶質化一水和物ＩＩである実施例２のＸ線粉末ディフラクトグラム

【図３７】



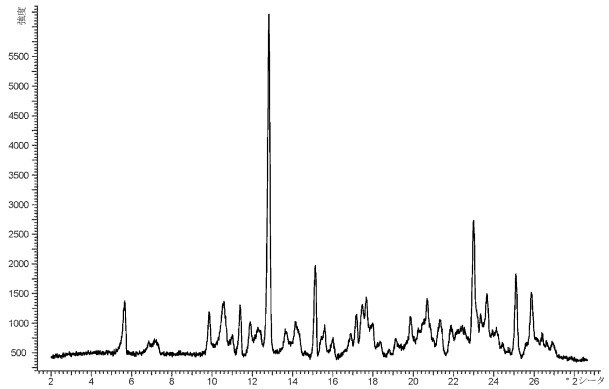
一水和物Ｉである実施例３のＸ線粉末ディフラクトグラム

【図３８】



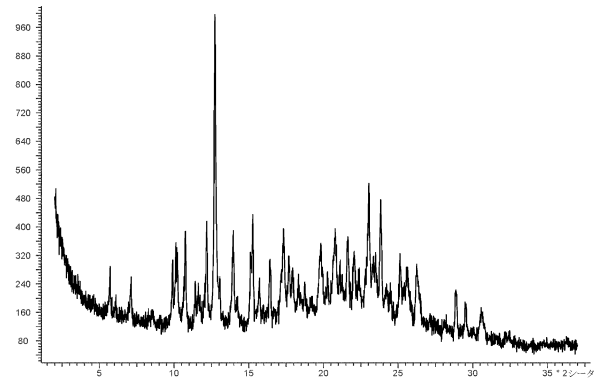
一水和物Ｉである実施例４のＸ線粉末ディフラクトグラム

【図３９】



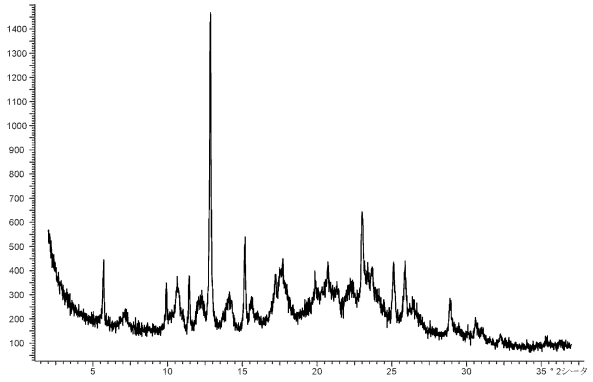
一水和物Ｉである実施例５のＸ線粉末ディフラクトグラム

【図４０】



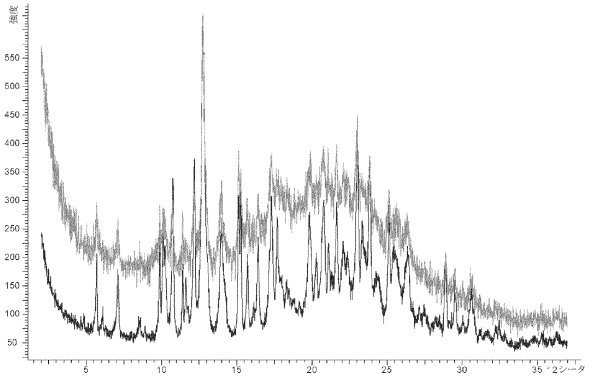
実施例７のＸ線粉末ディフラクトグラム（貯蔵安定性）：貯蔵安定性のための出発材料である一水和物ＩＩ

【図４１】



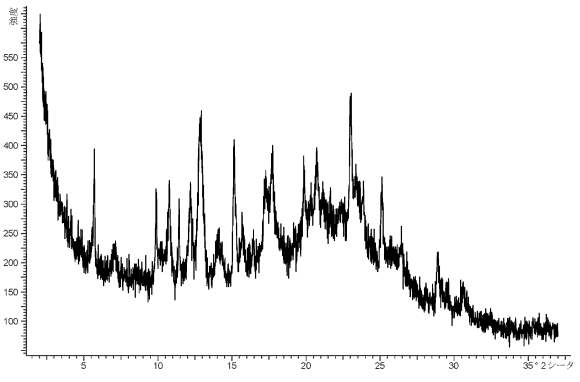
実施例７ｂのＸ線粉末ディフラクトグラム（貯蔵安定性）：ポリエチレン中での２５℃及び６０％の相対湿度での１か月の貯蔵安定性試験後の材料である一水和物Ｉ

【図４２】



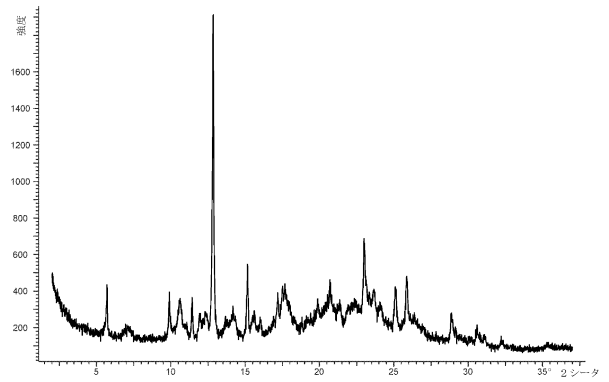
実施例８ｂ（微粒子化）のＸ線粉末ディフラクトグラムのオーバーレイ：出発材料（一水和物ＩＩ）（下部線）及び微粒子化後の材料（非晶質量を有する一水和物ＩＩ、ＰＴＦＥコーティングされたジェットミル、２５℃）（上部線）

【図４３】



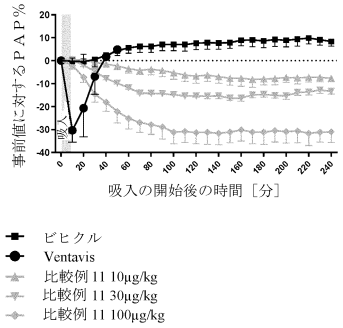
実施例８ａのＸ線粉末ディフラクトグラム：微粒子化後の材料（非晶質量を有する一水和物Ｉ、ＶＡジェットミル、２５℃）

【図４４】



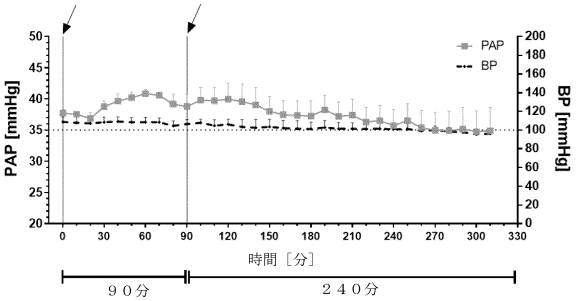
Ｘ線粉末ディフラクトグラム（実施例８ｅ）：微粒子化後（一水和物Ｉ）

【図４５】



ＰＡＨミニブタモデルにおける吸入適用後のビヒクル溶液、比較例１１（１０、３０及び１００μｇ／ｋｇの名目用量）及びＶｅｎｔａｖｉｓ（１０μｇ／ｋｇの名目用量）の効果。データは、ベースラインに対するＰＡＰ及びＢＰの変化％として表す（噴霧開始前１０分間隔）。データは、平均±ＳＥＭである。噴霧間隔は、全ての化合物について５～７分であった（灰色のバー）。

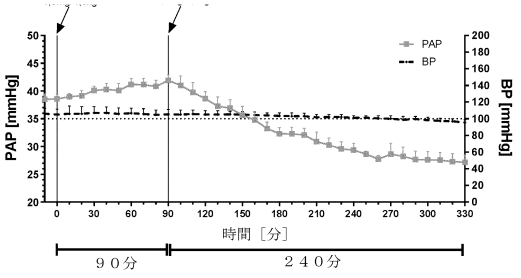
【図４６】



０分で：ラクトース１．５ｍｇ／４ｋｇ；９０分で：ラクトース製剤Ｉ（２％）１．５ｍｇ／４ｋｇ

気管内適用後のラクトース及びラクトース製剤Ｉ（７．５μｇ／ｋｇ）の効果。データは、平均±ＳＥＭである（ｎ＝３）。気管内適用は、ＰｅｎｎＣｅｎｔｕｒｙ乾燥粉末気腹装置及び空気ポンプで行われた。ＢＰ：動脈血圧；ＰＡＰ：肺動脈圧；ＳＥＭ：平均の標準誤差

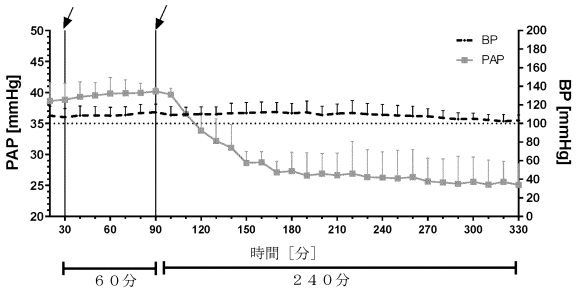
【図４７】



０分で：ラクトース１．５ｍｇ／４ｋｇ；９０分で：ラクトース製剤ＩＩ（６％）１．５ｍｇ／４ｋｇ

気管内適用後のラクトース及びラクトース製剤ＩＩ（２２．５μｇ／ｋｇ）の効果。データは、平均±ＳＥＭである（ｎ＝３）。気管内適用は、ＰｅｎｎＣｅｎｔｕｒｙ乾燥粉末気腹装置及び空気ポンプで行われた。ＢＰ：動脈血圧；ＰＡＰ：肺動脈圧；ＳＥＭ：平均の標準誤差

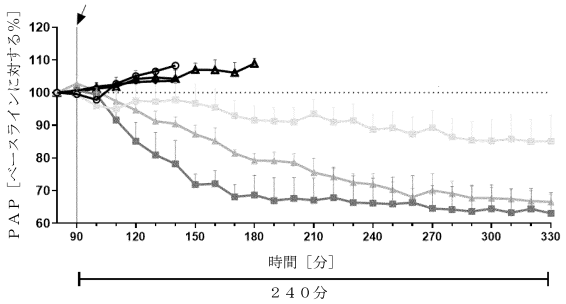
【図４８】



３０分で：ラクトース１．５ｍｇ／４ｋｇ；９０分で：微粒子化された実施例６ｅ１．５ｍｇ／４ｋｇ

気管内適用後のラクトース及び微粒子化されたセスキ水和物、例えば、実施例６ｅ（３７５μｇ／ｋｇ）の効果。データは、平均±ＳＥＭである（ｎ＝３）。気管内適用は、ＰｅｎｎＣｅｎｔｕｒｙ乾燥粉末気腹装置及び空気ポンプで行われた。ＢＰ：動脈血圧；ＰＡＰ：肺動脈圧；ＳＥＭ：平均の標準誤差

【図４９】

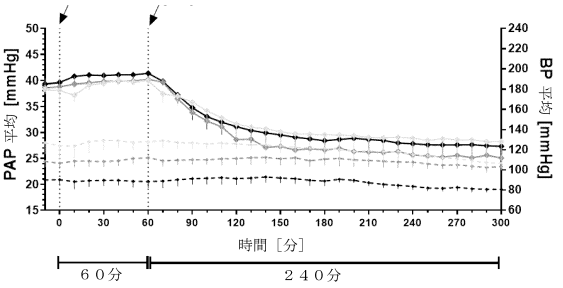


９０分で：実施例６ｅ（微粒子化）、またはラクトース製剤ＩもしくはＩＩ（２または６％）、またはラクトース　１．５ｍｇ／４ｋｇ

PAP ラクトース LH300/LH200 20:78m/m
PAP ラクトース LH300/LH200 20:80m/m
PAP ラクトース LH300/LH200 20:80m/m
PAP ラクトース製剤 I (2%)
PAP ラクトース製剤 II (6%)
PAP 微粒子化された実施例6e

異なるラクトースビヒクル、ラクトース製剤Ｉ（７．５μｇ／ｋｇ）、ラクトース製剤ＩＩ（２２．５μｇ／ｋｇ）及び微粒子化されたセスキ水和物である実施例６ｅ（３７５μｇ／ｋｇ）の気管内適用の効果。データは、平均±ＳＥＭ（ｎ＝３）としての事前値に対する変化％として示される

【図５０】

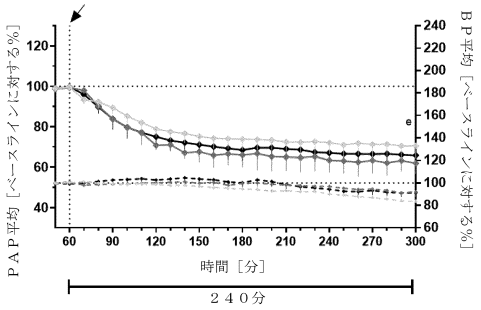


０分で：ラクトースＬＨ３００／ＬＨ２００　１．５ｍｇ／４ｋｇ；６０分で：微粒子された比較例１１の水和物　１．５ｍｇ／４ｋｇ

ＰＡＰ平均　一水和物ＩＩである実施例２（ｎ＝３）
ＢＰ平均　一水和物ＩＩである実施例２（ｎ＝３）
ＰＡＰ平均　実施例６ａと類似の半水和物（ｎ＝３）
ＢＰ平均　実施例６ａと類似の半水和物（ｎ＝３）
ＰＡＰ平均　実施例６ｅと類似のセスキ水和物（ｎ＝３）
ＢＰ平均　実施例６ｅと類似のセスキ水和物（ｎ＝３）

ＢＰ及びＰＡＰへの、以下の異なる水和物、微粒子化された一水和物ＩＩ（実施例２）、微粒子化された半水和物（実施例６ａ）及び微粒子化されたセスキ水和物（実施例６ｅ）の気管内適用後の比較例１１の効果。データは、平均±ＳＥＭ（ｎ＝３）としての絶対値［ｍｍＨｇ］として示される

【図５１】

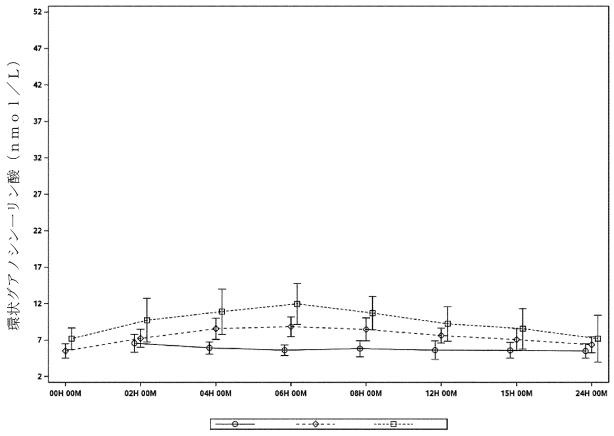


６０分で：微粒子された比較例１１の水和物　１．５ｍｇ／４ｋｇ

ＰＡＰ平均　一水和物ＩＩである実施例２（ｎ＝３）
ＢＰ平均　一水和物ＩＩである実施例２（ｎ＝３）
ＰＡＰ平均　実施例６ａと類似の半水和物（ｎ＝３）
ＢＰ平均　実施例６ａと類似の半水和物（ｎ＝３）
ＰＡＰ平均　実施例６ｅと類似のセスキ水和物（ｎ＝３）
ＢＰ平均　実施例６ｅと類似のセスキ水和物（ｎ＝３）

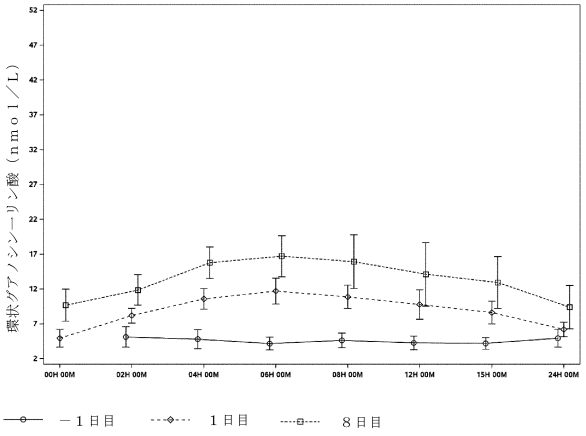
ＢＰ及びＰＡＰへの、以下の異なる水和物、微粒子化された一水和物ＩＩ（実施例２）、微粒子化された半水和物（実施例６ａ）及び微粒子化されたセスキ水和物（実施例６ｅ）の気管内適用後の比較例１１の効果。データは、平均±ＳＥＭ（ｎ＝３）としての絶対値［ｍｍＨｇ］として示される

【図５２】



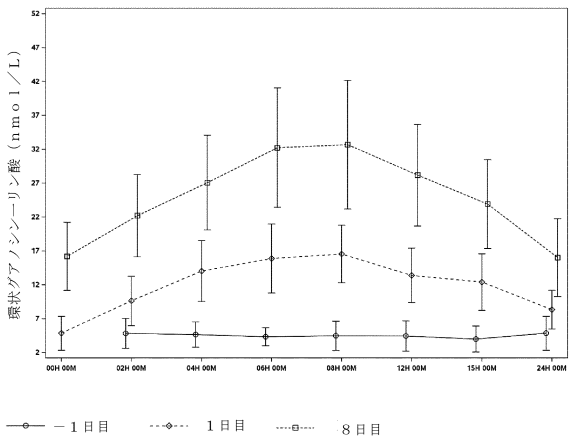
ｃＧＭＰ（ｎｍｏｌ／Ｌ）についての平均±ＳＤ－４８０μｇ（実施例２）用量群（ＳＡＦ、Ｎ＝９）についての事前治療日（－１日目）、第１の治療日（１日目）及び最終の治療日（８日目）の比較

【図５３】



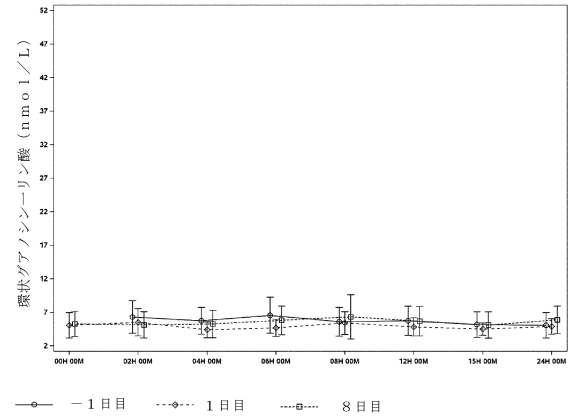
ｃＧＭＰ（ｎｍｏｌ／Ｌ）についての平均±ＳＤ－１０００μｇ（実施例２）用量群（ＳＡＦ、Ｎ＝９）についての事前治療日（－１日目）、第１の治療日（１日目）及び最終の治療日（８日目）の比較

【図５４】



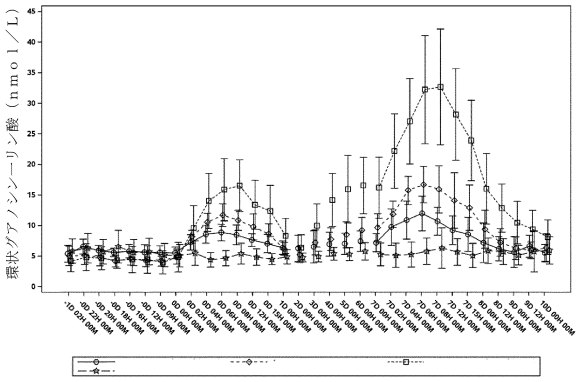
ｃＧＭＰ（ｎｍｏｌ／Ｌ）についての平均±ＳＤ－２０００μｇ（実施例２）用量群（ＳＡＦ、Ｎ＝９）についての事前治療日（－１日目）、第１の治療日（１日目）及び最終の治療日（８日目）の比較

【図５５】



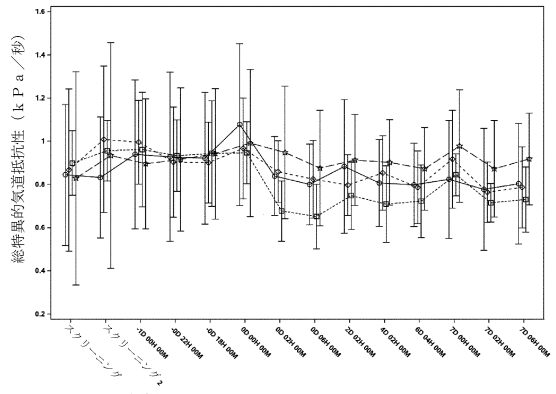
ｃＧＭＰ（ｎｍｏｌ／Ｌ）についての平均±ＳＤープラセボ群（ＳＡＦ、Ｎ＝９）についての治療日の比較

【図５６】



ベースライン日（－１ｄ０２ｈ～０ｄ００ｈ）、第１の吸入日（０ｄ００ｈ～２ｄ００ｈ）、トラフ測定（２ｄ００ｈ～７ｄ００ｈ）、及び７日間の吸入（７ｄ００ｈ～１０ｄ００ｈ）後での経時的な体液中のｃＧＭＰについての平均（Ｎ＝９）±ＳＤ（ｎｍｏｌ／Ｌ）。

【図５７】

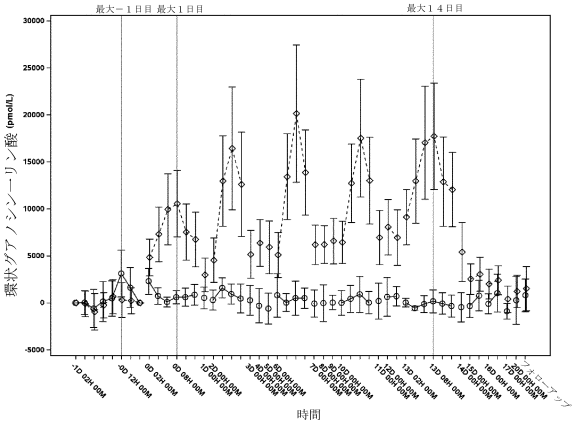


480μg の実施例２ od (N=9)　1000μg の実施例２od (N=9)

2000μg の実施例２ od (N=9)　プラセボ (N=9)

スクリーニング１／２、ベースライン日（－１ｄ００ｈ～０ｄ００ｈ）、第１の吸入日（０ｄ００ｈ～０ｄ０６ｈ）、吸入後の測定（２ｄ０２ｈ～６ｄ０４ｈ）、及び７日間の吸入（７ｄ００ｈ～７ｄ０６ｈ）後での経時的な総特異的気道抵抗性（ｋＰａ／秒）についての平均（Ｎ＝３６、４８０、１０００及び２０００μｇの実施例２について各々Ｎ＝１２）及びＳＤ。

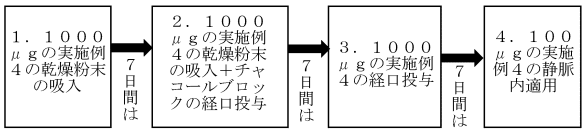
【図５８】



プラセボ (N=4)1000 μg　1000 μgの実施例4 od (N=17)

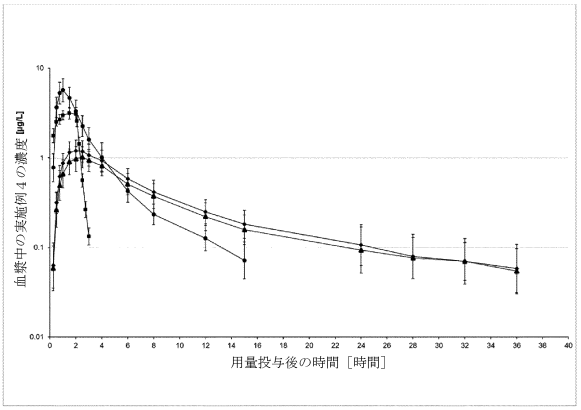
事前治療日（－１ｄ００ｈ～－０ｄ０９ｈ）、第１の吸入日（－０ｄ０２ｈ～１ｄ００ｈ）、吸入前及び後の測定（２ｄ００ｈ～２ｄ１２ｈ、６ｄ００ｈ～６ｄ１２ｈ、１０ｄ００ｈ～１０ｄ１２ｈ）（プロファイル日）、３ｄ～５ｄ、７ｄ～９ｄ、１１ｄ～１２ｄ日目での吸入前のトラフ、ならびに１４日間の吸入の最終（１２ｄ２２ｈ～２０ｄ００ｈ）での経時的なプラセボ（Ｎ＝４）及び１０００μｇの実施例４（Ｎ＝１７）についてのベースラインに対するｃＧＭＰ差についての平均（ｎｍｏｌ／Ｌ）

【図５９】



肺沈着を調査するために行われた治療のスキーム

【図６０】

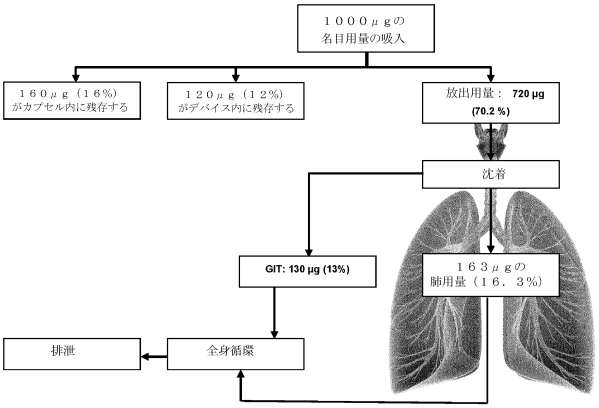


１００μｇの実施例４の静脈内、n= 15、１０００μｇの実施例４の吸入、n= 16

１０００μｇの実施例４＋チャコールの吸入、n=16、１０００μｇの実施例４の経口用量、n= 16

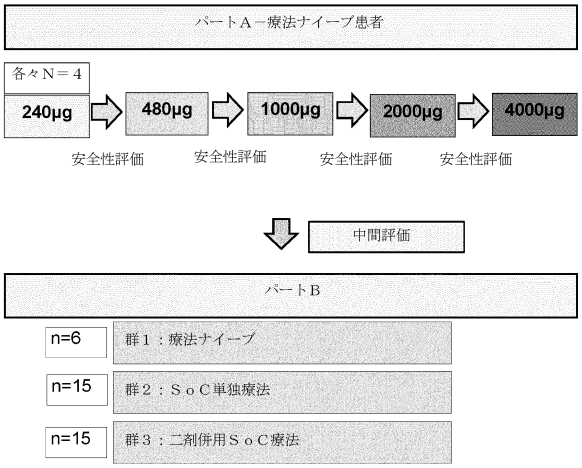
血漿中の実施例４の濃度（μｇ／Ｌ）についての片対数スケールでの幾何平均及び標準偏差。

【図６１】



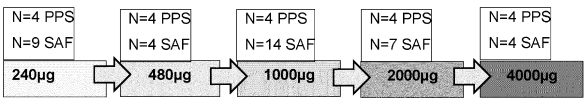
マウスピースに到達した用量の部分（放出用量）、カプセル内及びデバイス内に残存する用量の部分、沈着した肺用量、ならびにＧＩＴ管に到達した用量の部分

【図６２】



ＰＡＨまたはＣＴＥＰＨを有する患者における臨床研究の研究設計

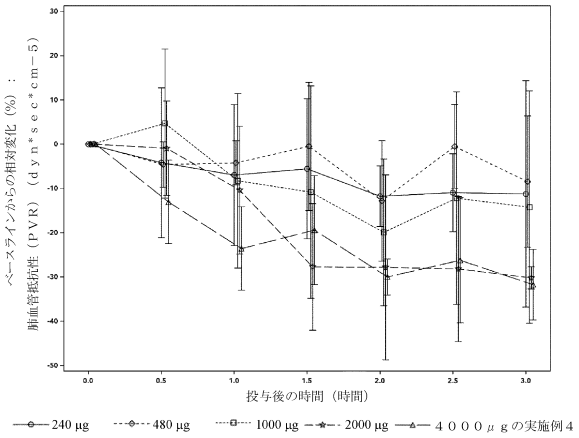
【図６３】



*SAF: 安全性分析セット：全ての患者が組み入れ及び除外基準（ＩＣ／ＥＣ）に適合する
*PPS: １プロトコルセット当たり：ＩＣ／ＥＣを満たす＋４００ｄｙｎ超のＰＶＲ＋１０mmHG未満の、吸入一酸化窒素（ＮＯ）曝露中のＰＡＰ減少（血管応答性の除外）

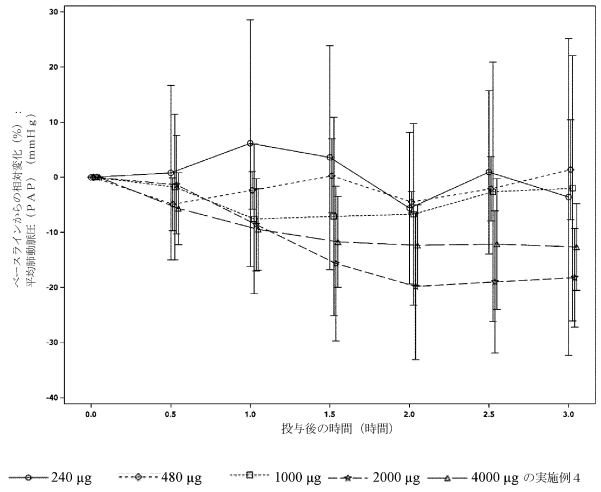
ＰＡＨまたはＣＴＥＰＨを有する患者において行われた臨床研究のパートＡの要約

【図６４】



ＰＡＨまたはＣＴＥＰＨを有する患者における実施例４の吸入（０Ｄ００Ｈ３０Ｍ～０Ｄ０３Ｈ００Ｍ）後の経時的な肺血管抵抗性（ＰＶＲ）のベースライン（０Ｄ００Ｈ００Ｍ）からの相対変化（%）についての平均及びＳＤ（１プロトコルセット当たり、２４０、４８０、１０００、２０００及び４０００μｇ群について各々Ｎ＝４）。

【図６５】



ＰＡＨまたはＣＴＥＰＨを有する患者における実施例４の吸入（０Ｄ００Ｈ３０Ｍ～０Ｄ０３Ｈ００Ｍ）後の経時的な平均肺動脈圧（ｍＰＡＰ）のベースライン（０Ｄ００Ｈ００Ｍ）からの相対変化（％）についての平均及びＳＤ（１プロトコルセット当たり、２４０、４８０、１０００、２０００及び４０００μｇ群について各々Ｎ＝４）。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/087955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K9/14 A61K31/4709
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/012934 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 23 January 2014 (2014-01-23) cited in the application example 23 -----	1-15
A	WO 2021/233783 A1 (BAYER AG [DE]; BAYER PHARMA AG [DE]) 25 November 2021 (2021-11-25) cited in the application the whole document -----	1-15
	-/--	

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

* Special categories of cited documents :

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 March 2023	31/03/2023

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/087955

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HANNE KINNUNEN ET AL: "An Investigation into the Effect of Fine Lactose Particles on the Fluidization Behaviour and Aerosolization Performance of Carrier-Based Dry Powder Inhaler Formulations", AAPS PHARMSCITECH, vol. 15, no. 4, 23 April 2014 (2014-04-23), pages 898-909, XP055382049, DOI: 10.1208/s12249-014-0119-6 the whole document -----	1-15
A,P	BECKER-PELSTER EVA M ET AL: "Inhaled mosliciguat (BAY 1237592): targeting pulmonary vasculature via activating apo-sGC", RESPIRATORY RESEARCH, vol. 23, no. 1, 1 October 2022 (2022-10-01), page 272, XP093033838, DOI: 10.1186/s12931-022-02189-1 the whole document -----	1-15

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/087955

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014012934 A1	23-01-2014	AR 091838 A1	04-03-2015
		AU 2013292046 A1	19-02-2015
		BR 112015001211 A2	04-07-2017
		CA 2879369 A1	23-01-2014
		CL 2015000120 A1	26-06-2015
		CN 104822661 A	05-08-2015
		CO 7240369 A2	17-04-2015
		CR 20150020 A	06-03-2015
		CY 1118588 T1	12-07-2017
		DK 2875003 T3	20-02-2017
		DO P2015000012 A	15-03-2015
		EA 201590251 A1	30-07-2015
		EC SP15001882 A	30-09-2015
		EP 2875003 A1	27-05-2015
		ES 2616036 T3	09-06-2017
		GT 201500011 A	09-10-2017
		HK 1209413 A1	01-04-2016
		HR P20170185 T1	24-03-2017
		HU E030540 T2	29-05-2017
		JO 3343 B1	13-03-2019
		JP 6251259 B2	20-12-2017
		JP 2015522597 A	06-08-2015
		KR 20150036084 A	07-04-2015
		LT 2875003 T	27-02-2017
		ME 02603 B	20-06-2017
		MX 360863 B	09-11-2018
		NZ 702977 A	27-10-2017
		PE 20150350 A1	28-02-2015
		PH 12015500106 A1	02-03-2015
		PL 2875003 T3	31-05-2017
		PT 2875003 T	16-02-2017
		SG 10201700454P A	30-03-2017
		SG 11201408421T A	27-02-2015
		TN 2015000026 A1	29-06-2016
		TW 201408643 A	01-03-2014
		US 2014031391 A1	30-01-2014
		US 2015148376 A1	28-05-2015
		US 2017260139 A1	14-09-2017
		UY 34918 A	28-02-2014
		WO 2014012934 A1	23-01-2014
		ZA 201409394 B	27-07-2016
WO 2021233783 A1	25-11-2021	AR 122140 A1	17-08-2022
		AU 2021276066 A1	08-12-2022
		BR 112022020799 A2	29-11-2022
		CA 3183771 A1	25-11-2021
		CN 115803318 A	14-03-2023
		EP 4153569 A1	29-03-2023
		IL 298316 A	01-01-2023
		KR 20230012494 A	26-01-2023
		TW 202202140 A	16-01-2022
		WO 2021233783 A1	25-11-2021

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*9/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14	
Ａ６１Ｋ	*9/48 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
弁理士　井上 隆一
(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100188433
弁理士　梅村 幸輔
(74)代理人　100128048
弁理士　新見 浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林 智彦
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100214396
弁理士　塩田 真紀
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(74)代理人　100221741
弁理士　酒井 直子
(74)代理人　100114926
弁理士　枝松 義恵
(72)発明者　ムンドリー トビアス
ドイツ連邦共和国 １０７８１ ベルリン ローゼンハイマー シュトラーセ ２９
(72)発明者　テレベシ イルディコ
ドイツ連邦共和国 １４１９５ ベルリン ライヒェンシュタイナー ヴェーク ５
(72)発明者　リヒター アネット
ドイツ連邦共和国 １３０８６ ベルリン ゴヤシュトラーセ ８エー
(72)発明者　オレニク ブリッタ
ドイツ連邦共和国 ４６２４２ ボトロップ ルートゲリーシュトラーセ ２２
(72)発明者　カイル ビルギット
ドイツ連邦共和国 ４０２３１ デュッセルドルフ スデーテンシュトラーセ ３６
(72)発明者　レズラー ベルント
ドイツ連邦共和国 ４２１１５ ヴッパータール アニリンシュトラーセ ８
(72)発明者　ファイ ペーター
ドイツ連邦共和国 ４２１１１ ヴッパータール アム アイクホフ ２３
(72)発明者　シルマー ハイコ
ドイツ連邦共和国 ４２６５５ ゾーリンゲン ディングスハウザー シュトラーセ ５１エー
(72)発明者　ベッカー ギド
ドイツ連邦共和国 ４７８００ クレーフェルト ボーデルシュヴィングシュトラーセ ２０

(72)発明者　ボーテ クレメンス
ドイツ連邦共和国 ５１３７５ レヴァークーゼン リヒャルト－ワーグナー－シュトラーセ ２４
(72)発明者　ファーベル ヘレーネ
ドイツ連邦共和国 ４１５３９ ドルマーゲン コルヴィッツシュトラーセ ７７
(72)発明者　エッガー ユリアン
ドイツ連邦共和国 ４２８５５ レムシャイト アントン－キュッパース－ヴェーク １５
(72)発明者　ベッカー－ペルスター エヴァ マリア
ドイツ連邦共和国 ４２３２７ ヴッパータール デュッセラー ヘーエ ２２
(72)発明者　ティネル ハンナ
ドイツ連邦共和国 ４２１１３ ヴッパータール イン デア ベーク １６
(72)発明者　ハーン ミヒャエル
ドイツ連邦共和国 ４０７６４ ランゲンフェルト リーターバッハ ４２ディー
(72)発明者　ラング ディーター
ドイツ連邦共和国 ４２５５３ フェルベルト ヴィマースベルガー シュトラーセ ６０
(72)発明者　ヴァイマン ゲリット
ドイツ連邦共和国 ５１４２９ ベルギッシュ グラートバッハ ザトラーヴェーク １２
(72)発明者　ナーゲルシュミッツ ヨハネス
ドイツ連邦共和国 ４２３２７ ヴッパータール ツム グロッセン ブッシュ ５８
(72)発明者　ディーツ リサ
ドイツ連邦共和国 ４２１１１ ヴッパータール アン デア グレンツェ １７
(72)発明者　サレー サウンドス
ドイツ連邦共和国 ４２１１３ ヴッパータール アム ヤークトハウス ９３
(72)発明者　ユング ダビド
ドイツ連邦共和国 ５８４５３ ヴィッテン ケーニッグスホルツ ６２
(72)発明者　パリー マーク
英国 シービー１１ ３ビーエル エセックス州 サフロン ウォルデン ライルストーン ウェイ ５９
(72)発明者　ワード デイビッド
英国 シービー２３ ７ディーエフ ケンブリッジシャー州 コンバートン ザ バレー ５
(72)発明者　ヴィトレ セシル
英国 エスジー８ ７アールビー ケンブリッジシャー州 スリップロー シェラルズ クロフト レーン ３１

Ｆターム（参考）　4C076　AA30 AA53 AA93 BB27 CC11 CC15 DD67A FF02 GG04
4C086　AA01 AA02 BC29 MA02 MA05 MA37 MA43 MA56 NA10 ZA36
ZA42 ZA59