

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-517532

(P2023-517532A)

(43)公表日 令和5年4月26日(2023.4.26)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	31/137 (2006.01)	A 6 1 K	31/137	4 C 2 0 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 3	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全23頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-552858(P2022-552858)	(71)出願人	522348907		
(86)(22)出願日	令和3年3月16日(2021.3.16)		ナサス ファーマ リミテッド		
(85)翻訳文提出日	令和4年9月1日(2022.9.1)		イスラエル国 6 6 1 8 3 0 6 テル ア		
(86)国際出願番号	PCT/IL2021/050288		ビブ ハラケベット ストリート 2 9		
(87)国際公開番号	WO2021/186437	(74)代理人	110003007		
(87)国際公開日	令和3年9月23日(2021.9.23)		弁理士法人謝国際特許商標事務所		
(31)優先権主張番号	62/989,913	(72)発明者	テムシン・クレイズ、ガリア		
(32)優先日	令和2年3月16日(2020.3.16)		イスラエル国 アシュドッド 7 7 7 7 1		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		1 2 エゴズ ストリート 2 3		
(31)優先権主張番号	17/135,528	(72)発明者	カジダン、パベル		
(32)優先日	令和2年12月28日(2020.12.28)		イスラエル国 ヤブネ イスラエル ハシ		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		エーク ストリート 5 1		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	F ターム (参考)	4C076 AA24 AA29 BB25 CC03		
	最終頁に続く		DD26Z DD38A DD67A E		
			E31A		
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 粉末化された鼻腔内エピネフリンによる治療

(57)【要約】

本開示は、鼻腔内投与用の乾燥粉末形態の抗アナフィラキシーアドレナリン受容体アゴニストを含む、鼻腔内投与用の乾燥粉末形態の医薬組成物であり、該組成物は、少なくとも1つの機能性添加剤と組み合わせた活性剤の固体粒子及び不活性担体の固体粒子を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

鼻腔内投与用の乾燥粉末形態の、抗アナフィラキシーアドレナリン受容体アゴニストを活性剤として含む医薬組成物であって、該組成物は、少なくとも1つの機能性添加剤と組み合わせた少なくとも1つの活性剤を含む第1種の固体粒子及び薬剤的に許容される担体を含む第2種の固体粒子を含み、ここで、前記第1種の粒子の少なくとも約90%が、約10～30ミクロンの平均粒子径を有し、前記第1種の粒子の約10%未満が、約10ミクロン以下の平均粒子径を有し、および、前記第2種の粒子の平均粒子径が、前記第1種の粒子の平均粒子径より大きい、医薬組成物。

【請求項 2】

前記第2種の粒子が、約50～200ミクロンの平均粒子径を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記第1種の粒子に含まれる前記少なくとも1つの機能性添加剤及び前記第2種の粒子に含まれる前記担体以外の賦形剤を実質的に含まない、請求項1または請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記活性剤が、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミンまたは抗ヒスタミン、またはそれらの薬剤的に許容される塩または誘導体のいずれかである、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記活性剤が、エピネフリンまたはその薬剤的に許容される塩である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記活性剤が、エピネフリンまたはその薬剤的に許容される酒石酸水素塩、塩酸塩、またはハウ酸塩である、請求項4または請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記機能性添加剤が、緩衝剤、滑沢剤または潤滑剤のいずれかである、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記緩衝剤が、リン酸二水素ナトリウムである、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記少なくとも1つの医薬活性剤と前記第1種の粒子中の少なくとも1つの機能性添加剤との比が、予め定められている、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記担体が、ラクトースー水和物、ラクトース、ラクトース機能性類似体、またはそれらの少なくとも2つの任意の混合物のいずれかである、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記担体が、デキストロース、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、キシリトール、セルロースまたはセルロース誘導体、及びデンプンまたはデンプン誘導体のいずれかである、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記第1種の粒子と前記第2種の粒子との重量比が、1：9～9：1である、請求項1～10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

鼻腔内投与用の乾燥粉末形態の、エピネフリンまたはその薬剤的に許容される塩を活性剤として含むエピネフリン医薬組成物であって、該組成物は、生理的に許容される緩衝剤と組み合わせたエピネフリンまたはその薬剤的に許容される塩を含む第1種の固体粒子及びラクトースー水和物を含む第2種の固体粒子を担体として含み、前記第1種の粒子の少な

10

20

30

40

50

くとも約90%が、約10～30ミクロンの平均粒子径を有し、前記第1種の粒子の約10%未満が、約10ミクロン以下の平均粒子径を有し、また、前記第2種の粒子の平均粒子径が、前記第1種の粒子より大きく、前記エピネフリンまたはその薬剤的に許容される塩の計量された公称の治療的有効量を提供する、エピネフリン医薬組成物。

【請求項14】

酒石酸水素エピネフリンとリン酸二水素ナトリウムとのモル比が、0.9：1である、請求項13に記載のエピネフリン医薬組成物。

【請求項15】

前記エピネフリンの治療的有効量が、約0.3 mgまたは0.5 mgの筋肉内(i.m.)投与されたエピネフリンに相当する、請求項13または14に記載のエピネフリン医薬組成物。

【請求項16】

請求項1～12のいずれか1項に記載の医薬組成物を被験者に鼻腔内投与するための使い捨て用量単位形態であって、該用量単位は、前記組成物の所定の単回投与量で装填され、医薬的に活性なアドレナリン受容体アゴニストの計量された投与量を前記被験者に提供する、使い捨て用量単位形態。

【請求項17】

請求項13または14に記載の医薬組成物を被験者に鼻腔内投与するための使い捨て用量単位形態であって、該用量単位は、前記組成物の所定の単回投与量で充填され、エピネフリンの計量された投与量を前記被験者に提供する、使い捨て用量単位形態。

【請求項18】

請求項15に記載の医薬組成物を被験者に鼻腔内投与するための使い捨て用量単位形態であって、該用量単位は、前記組成物の所定の単回投与量で装填され、約0.3 mgまたは0.5 mgの筋肉内(i.m.)投与されたエピネフリンに相当するエピネフリンの計量された投与量を前記被験者に提供する、使い捨て用量単位形態。

【請求項19】

エピネフリンを鼻腔内投与するためのキットであって、

a. 鼻腔内投与のための、請求項13～15のいずれか1項に記載の医薬組成物を含む少なくとも1つの用量単位；及び

b. 使用説明書

を含む、キット。

【請求項20】

必要とする患者におけるアナフィラキシーショックを治療する方法であって、治療的有効量の請求項1～12のいずれか1項に記載の組成物または請求項16に記載の少なくとも1つの用量単位を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項21】

必要とする患者におけるアナフィラキシーショックを治療する方法であって、治療的有効量の請求項13～15のいずれか1項に記載のエピネフリン組成物または請求項17または18に記載の少なくとも1つの用量単位を前記患者に投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

アドレナリン受容体アゴニストの鼻腔内投与用の乾燥粉末組成物、それらの製造方法、及びそれらの医療上の用途が開示される。

【先行技術】

【0002】

本明細書で参照される刊行物は、括弧内にアラビア数字で示され、本開示の主題の背景と関連すると考えてもよい。これらの完全なリストは、本明細書の最後/請求項の直前に示されている。

【背景技術】

【0003】

10

20

30

40

50

薬物の鼻腔内送達

鼻腔内送達は、他の投与経路よりも多くの魅力的な利点、即ち、非侵襲性、治療関連の血中濃度を迅速に達成すること、初回通過代謝がないこと、及び投与の容易さ。実行可能な経鼻送達技術は、新規の投与経路による送達により、新規及び承認済みの医薬品有効成分の革新的な医薬品製剤及び医薬品の開発を可能にすることが期待されている。

【0004】

薬物の鼻腔内送達は、噴霧吸入器、加圧装置、乾燥粉末噴霧器、及び双方向経鼻装置のような数種の装置を利用する。

【0005】

アナフィラキシーは、劇的な血圧低下及び意識低下を伴うアナフィラキシーショックを特徴とする、致命的な全身性アレルギー反応である。重度のアナフィラキシー反応は、薬物、昆虫毒、及び食品によって最も頻繁に誘発される[(1),(2)]。現在、エピネフリンは、アナフィラキシー治療の第1選択薬として広く推奨され[(3),(4),(5)]、アナフィラキシーに関与し得る生体系に特効をもたらす。

エピネフリン

【0006】

エピネフリンは、 α -及び β -アドレナリン受容体の両方に作用する。 α -アドレナリン受容体に対するその作用により、エピネフリンは、血管拡張を軽減させ、アナフィラキシーの間に起こる血管透過性を増加させ、これは血管内液量の減少及び低血圧につながる可能性がある。 β -アドレナリン受容体に対するその作用により、エピネフリンは、気管支平滑筋弛緩を引き起こし、アナフィラキシーの間に起こり得る気管支痙攣、喘鳴、及び呼吸困難を緩和するのに役立つ。エピネフリンは、そう痒症、蕁麻疹、及び血管性浮腫を緩和することも知られており、胃、腸、子宮、及び膀胱の平滑筋に対する弛緩効果により、アナフィラキシーに関連する胃腸及び泌尿生殖器の症状を緩和し得る。 α -及び β -アドレナリン受容体の活性化により、エピネフリンは、血管収縮、血管透過性の低下、気管支拡張、浮腫の減少、及び心臓における陽性変力作用によって、アナフィラキシーの重要な病理機構の全てに機能的に拮抗する(6)。

【0007】

現在、エピネフリンは、注射可能な投与形態、アンプルまたは自動注射器でのみ利用可能である(7)。各自動注射器は、単回投与量のエピネフリンを含み、推奨される投与量は、単回使用で0.3 mg/0.3 mLまたは0.5 mg/mLエピネフリンである。重度の持続性アナフィラキシーには、反復注射が必要になる場合がある。

【0008】

エピネフリンを迅速に投与しないことは、全身性アナフィラキシー患者の一番の死因であると確認されている。従って、重度のアナフィラキシー反応の既往歴のある患者または介護者は、応急処置のためにエピネフリン注射をすぐに利用できるようにすることが推奨されている(8)。しかし、エピネフリン注射の使用は、その潜在的な欠点によって制限されている。エピネフリン自動注射器の代替物を見出すための研究が行われている。ヒトにおける鼻腔内(IN)経路でのエピネフリン投与の可能性は、臨床試験で実証されている。緊急事態では、鼻腔内送達が、薬物投与の利便性から、エピネフリン注射の代替経路として考慮され得る。

【0009】

エピネフリンは、皮下または筋肉内に投与された場合、発効が早く、持続時間が短い。

【0010】

最近の、季節性アレルギーの成人における2つのエピネフリン経鼻噴霧製剤、水性(AQ)及びハイドロアルコール性(HA)(両方の治験薬ともInsys社によって開発された)とEpiPen(登録商標)との比較試験(INS015-17-112)の結果では、次のことが報告された(9)。6 mgエピネフリンのAQ及びHAの単回投与対EpiPen(登録商標) 0.3 mg IM投与の後に、エピネフリンが迅速に吸収され、5分間以内にエピネフリンの血漿中濃度が100 pg/mL以上に到達し、 T_{max} の中央値は、AQでは5~16分間、HAでは3~10分間、EpiP

10

20

30

40

50

en(登録商標)では5分間であった。アレルゲンは、主にエピネフリンの吸収に影響を与え、 C_{max} の増加は、AQでは、1.72倍、HAでは、1.43倍であった。AUCは、AQまたはHAではわずかに変化し、EpiPen(登録商標)の暴露が影響を受けなかった。

【0011】

同様に、別の健康なボランティアにおける試験(9)に示されたように、生理食塩水製剤中の5 mgの鼻腔内エピネフリンが、0.3 mgの筋肉内エピネフリンに匹敵する著しい全身吸収を示し、0～120分間での平均曲線下面積(AUC)値が、それぞれ18.3及び19.4 ng*min/mLであった。

【0012】

該文献(9)によるエピネフリンの薬物動態(PK)の特性を表1に示す。

表1 筋肉内及び鼻腔内の経路によるエピネフリンの薬物動態特性

エピネフリン 製剤	T_{max} (分間)	C_{max} (pg/mL) 平均値(±SD)	C ベースライン (pg/mL) 平均値(±SD)	AUC ₀₋₁₂₀ (分間) (ng*min/mL)
0.3 mg 筋肉内 エピネフリン	67 ± 43	309 ± 88	35 ± 23	18.3 ± 9.3
5 mg 鼻腔内エ ピネフリン	70 ± 17	386 ± 152	8 ± 6	19.4 ± 12.1

【0013】

乾燥粉末は、その投与形態を使用する場合、安定性が改善されたこと、より大量な投与が可能となること、また微生物の増殖がないこと(防腐剤の必要なし)を含む多くの利点があるため、鼻腔内薬物送達に使用される。鼻腔内粉末の投与は、特に送達された賦形剤を含む組成物液の匂いや味が不快である場合に、患者のコンプライアンスを改善し得る。薬物溶液と比べて、粉末の投与は鼻粘膜との長期間の接触をもたらすことができる。粉末形態は、低分子及び生物学的製剤(特にペプチド、ホルモン、及び抗体)両方の送達に適している。

【0014】

WO2019/038756には、鼻腔内投与用の乾燥粉末形態の医薬組成物が記載されている。該医薬組成物は、少なくとも1つの活性剤の固体粒子及び担体/脱凝集剤/解集塊物剤/希釈剤の固体粒子を含み、固体希釈剤以外の賦形剤を実質的に含まない。該医薬組成物は、その少なくとも90%が平均粒子径10～30ミクロン及びその10%未満が平均粒子径5ミクロン以下の前記活性剤の粒子を有し、平均粒子径50～200ミクロンの前記脱凝集剤/希釈剤の粒子を有する。

【発明の概要】

【0015】

本明細書に開示されるのは、鼻腔内投与用の乾燥粉末形態の抗アナフィラキシーアドレナリン受容体アゴニストを活性剤として含む医薬組成物であり、該組成物は、少なくとも1つの機能性添加剤と組み合わせた少なくとも1つの活性剤を含む第1種の固体粒子及び薬剂的に許容される担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤を含む第2種の固体粒子を含む。ここで、前記第1種の粒子の少なくとも約90%が、約10～30ミクロンの平均粒子径を有し、前記第1種の粒子の約10%未満が、約10ミクロン以下の平均粒子径を有する。前記第2種の粒子の平均粒子径は、前記第1種の粒子より大きく、約50～200ミクロンである。

【0016】

本開示の全ての態様及び実施形態では、前記医薬組成物は、前記第1種の粒子に含まれる前記少なくとも1つの機能性添加剤及び前記第2種の粒子に含まれる前記担体以外の賦形剤を実質的に含まなくてよい。

【0017】

本開示の医薬組成物の実施形態では、前記活性剤は、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミンまたは抗ヒスタミン、またはそれらの薬剂的に許容される塩または誘導体のいずれかであり得るが、これらに限定されない。いくつかの特定の実施形態では、前記活性剤は、エピネフリンまたはその薬剂的に許容される酒石酸水素塩、塩酸塩またはホウ酸塩、並びにその水和物及び無水物のいずれかであってもよい薬剂的に許容される塩である。

【0018】

前記第1種の粒子に含まれる機能性添加剤は、緩衝剤、滑沢剤または潤滑剤のいずれかであってもよい。前記第1種の粒子に含まれる緩衝剤は、リン酸二水素ナトリウムであってもよいが、これに限定されない。

10

【0019】

本開示の医薬組成物の実施形態では、前記少なくとも1つの医薬活性剤と、前記第1種の粒子中の少なくとも1つの機能性添加剤との比は、特定成分の化学的及び他の特性に応じて予め定められている。

【0020】

本開示の医薬組成物の実施形態では、前記担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤は、ラクトースー水和物、ラクトース、ラクトース機能性類似体、またはそれらの少なくとも2つの任意の混合物のいずれかであってもよい。あるいは、前記担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤は、デキストロース、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、キシリトール、セルロースまたはセルロース誘導体、及びデンプンまたはデンプン誘導体のいずれかであってもよい。

20

【0021】

本開示の医薬組成物の実施形態では、前記第1種の粒子と前記第2種の粒子との重量比は、1:9~9:1であってもよく、例えば、1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:6、7:3、8:2、または9:1、及びそれらの間の任意の中間比であってもよい。

【0022】

特定の実施形態では、本開示は、鼻腔内投与用の乾燥粉末形態の、エピネフリンまたはその薬剂的に許容される塩を活性剤として含むエピネフリン医薬組成物を提供する。該組成物は、生理的に許容される緩衝剤と組み合わせたエピネフリンまたはその薬剂的に許容される塩を含む第1種の固体粒子及びラクトースー水和物を担体として含む第2種の固体粒子を含み（ここで、前記第1種の粒子の少なくとも約90%が、約10~30ミクロンの平均粒子径を有し、前記第1種の粒子の約10%未満が、約10ミクロン以下の平均粒子径を有し、前記第2種の粒子の平均粒子径が前記第1種の粒子より大きい）、前記エピネフリンまたはその薬剂的に許容される塩の計量された公称の治療的有効量を提供する。該エピネフリン医薬組成物において、酒石酸水素エピネフリンとリン酸二水素ナトリウムとのモル比は、0.9:1であってもよい。該エピネフリン医薬組成物におけるエピネフリンの治療的有効量は、本質的に約0.3 mgまたは0.5 mgのi.m.(筋肉内で、IMとも呼ばれる)で投与されたエピネフリンに相当する。

30

【0023】

本明細書中でさらに開示されるのは、請求項1~12のいずれか1項に記載の医薬組成物を被験者に鼻腔内投与するための、使い捨て用量単位形態である。前記用量単位は、前記組成物の所定の単回投与量で装填され、医薬的に活性なアドレナリン受容体アゴニストの計量された投与量を前記被験者に提供する。該使い捨て用量単位形態は、前記組成物の所定の単回投与量を装填することができ、計量された投与量のエピネフリンを前記被験者に提供する。

40

【0024】

いくつかの実施形態では、前記用量単位は、前記組成物の所定の単回投与量で装填され、約0.3 mgまたは0.5 mgの筋肉内投与されたエピネフリンに相当する計量された投与量のエピネフリンを前記被験者に提供する。

50

さらなる態様では、本明細書で開示されるのは、鼻腔内投与用の、本明細書に開示の医薬組成物を含む少なくとも1つの用量単位及び使用説明書を含む、エピネフリンの鼻腔内投与用のキットである。

【0025】

さらに、本明細書では、必要とする患者におけるアナフィラキシーショックを治療する方法が提供される。該方法は、治療的有効量の本明細書に開示された組成物または本明細書に開示された少なくとも1つの用量単位を前記患者に投与することを含む。

【0026】

特定の実施形態では、本開示は、必要とする患者におけるアナフィラキシーショックを治療する方法を提供し、該方法は、治療的有効量の本明細書に定義されたエピネフリン組成物、または本明細書に開示された少なくとも1つのエピネフリン用量単位を前記患者に投与することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0027】

本明細書に開示される主題をよりよく理解し、それが実際にどのように実行され得るかを例示するために、実施形態を添付の図面を参照して非限定的な実施例のみで説明する。

【図1】経鼻投与用の例示的な単位用量粉末装置及びその構成要素

【図2】実施例1で使用された改変噴霧乾燥装置の概略図

【図3】実施例2で得られた乾燥粉末鼻腔内製剤のラクトース水和物粒子（大きな不規則粒子）及び酒石酸水素エピネフリン／リン酸二水素ナトリウム粒子（小さな球状粒子）のSEM画像

【図4】実施例2で得られた乾燥粉末鼻腔内製剤の粒子径分布

【実施形態の説明】

【0028】

本明細書に開示されるのは、医薬活性剤を鼻腔内投与するための乾燥粉末形態の新規製剤である。一般的に、本開示による製剤は、2種の固体粒子を含む。即ち、機能性添加剤と組み合わせた医薬活性剤を含む第1種の本質的な球状粒子、本質的に不活性な担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤を含む第2種の不規則な形状の粒子である。

【0029】

第1態様において、本開示は、鼻腔内投与用の乾燥粉末形態の医薬組成物に関する。該組成物は、少なくとも1つの機能性添加剤と組み合わせた少なくとも1つの医薬活性剤を含む第1種の固体粒子及び薬剤的に許容される担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤を含む第2種の固体粒子を含む。ここで、前記第1種の粒子の少なくとも約90%が、約10~30ミクロンの平均粒子径を有し、前記第1種の粒子の約10%未満が、約10ミクロン以下の平均粒子径を有する。前記第2種の粒子の平均粒子径が前記第1種の粒子より大きく、例えば、約50~200ミクロンである。

【0030】

鼻腔内投与用の乾燥粉末形態の活性剤は、通常、粉碎技術によって製造されるため、粒子径分布が広く、粒子が通常非球状で不均一である。しかし、5ミクロン(μm)未満の活性剤粒子の存在は回避すべきである。このような非常に小さい粒子は、鼻噴霧または吸入によって肺粘膜に到達し得る。これは、安全性の観点から、鼻腔内投与に全く容認できない。従って、医薬活性剤を含む粒子の大部分(約90%)が10~30ミクロンの平均粒子径を有し、該粒子の10%未満のみが5ミクロン未満の平均粒子径を有する本開示の組成物の粒子径分布は、噴霧による鼻腔内投与に有益である。

【0031】

本開示の全ての態様の実施形態では、前記医薬活性剤は、アドレナリン受容体アゴニストであってもよく、例えば、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミンまたは抗ヒスタミン、またはそれらの薬剤的に許容される塩または誘導体のいずれかであるが、これらに限定されない。特定の医薬活性剤は、エピネフリンまたはその薬剤的に許容される塩であり、例えば、エピネフリンの酒石酸水素塩、塩酸塩、またはホウ酸塩のいずれかである

が、これらに限定されない。

【0032】

本開示の全ての態様の実施形態では、前記機能性添加剤は、緩衝剤、滑沢剤または潤滑剤等のいずれかであってもよい。緩衝剤は、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、トリス緩衝液、またはpHを上昇させることができる他の生理学的及び薬剂的に許容される緩衝液であってもよいが、これらに限定されない。前記機能性添加剤は、前記活性剤に適合する。

【0033】

本開示の全ての態様の実施形態では、前記不活性な担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤は、ラクトースー水和物、ラクトース、ラクトース機能性類似体、またはそれらの少なくとも2つの任意の混合物のいずれかであってもよい。ラクトース機能性類似体は、デキストロース、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、キシリトール、セルロースまたはセルロース誘導体、及びデンプンまたはデンプン誘導体であってもよいが、これらに限定されない。例えば、ラクトース粉末は、経鼻薬中の担体として使用され、短期間及び長期間の追跡試験において薬物の吸収または鼻上皮に影響を及ぼさない[(10),(11),(12)]

10

【0034】

本開示の全ての態様及び実施形態では、本医薬組成物は、前記第1種の粒子に含まれる少なくとも1つの機能性添加剤及び前記第2種の粒子に含まれる不活性な担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤以外の賦形剤を実質的に含まない。

20

【0035】

本開示による医薬組成物は、鼻腔内投与用の使い捨て用量単位に含まれることができ、エピネフリンの所定の計量された投与量を提供する。このような用量単位の一例として、Aptar Pharma社により製造された単位用量粉末装置(UDS)が図1に示されている。このタイプの粉末噴霧装置は、ユーザフレンドリーであり、医療専門家でない、医療的訓練も受けていない患者または介護者が少量で正確に計量された投与量の薬物製剤の全身送達できるように設計されている。

【0036】

従って、別の態様では、本開示は、本開示の全ての態様及び実施形態による医薬組成物を被験者に鼻腔内投与するための用量単位形態、具体的には使い捨て用量単位形態に関する。該用量単位は、前記組成物の所定用量で装填され、該組成物中に含まれる医薬活性成分の所定用量を該被験者に提供する。以下の実施例に示されるように、エピネフリンと緩衝液の組み合わせを装填した用量単位装置は、通常及び加速の保存条件下で良好な製品安定性を示す。

30

【0037】

2回用量及びマルチ用量の鼻腔内投与装置を使用することができる。このような粉末送達装置は、一般に、使い捨ての薬剤含有部及び多数の薬剤含有部と一括できる再使用可能な装置本体を有する。前記使い捨ての薬剤含有部は、標準サイズの吸入カプセル内に粉末化された薬剤を含む。各カプセルの容量は、1回分の投与量に等しい。

【0038】

さらに、本発明の医薬組成物の送達には、種々の鼻薬の送達に使用される注射器駆動及びポンプ駆動式噴霧噴霧器を使用することができる。

40

【0039】

本開示の全ての態様の特定の実施形態では、前記医薬活性成分は、エピネフリンである。

【0040】

本明細書に開示される鼻腔内投与用のエピネフリン微小球粉末の特定の製剤は、FMXIN002とも呼ばれる。一般に、該製剤は、前記医薬活性成分としての酒石酸水素エピネフリン及びpH調整の機能性添加剤としてのリン酸二水素ナトリウムの実質的な固体球状粒子(第1種の粒子)及び担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤としてのラクトースー水和物の

50

固体不規則形状粒子(第2種の粒子)を含む。驚くべきことに、図3及び実施例2に示されるように、前記第1種のより小さい粒子は、エピネフリンだけでなく、リン酸二水素ナトリウムも含有する。これは、予想外であり、本明細書で議論したように、エピネフリンによる局所刺激の影響を減少させる主な利点である。FMXIN002は、鼻腔内送達装置、例えば上記のような使い捨て鼻腔内装置によって鼻腔内に投与することができる。

より詳細には、FMXIN002エピネフリン微小球粉末は、2つの粒子集団で構成される：酒石酸水素エピネフリン及び緩衝液(pH調整剤)の粒子(薬物粒子)のほとんど、即ち、該粒子の少なくとも約80%、85%、90%、またはそれ以上が、10~30 µmの最適な平均直径を有し、該薬物粒子の約10%、9%、8%、7%、6%、または5%が約5 µm未満の平均直径を有する。これは、肺への吸入を防止する。前記ラクトース水和物の粒子は、より大きく、約50 µmから200 µmまでの範囲である。in vitroでの試験(10)で実証されたように、該粉末は、球状で小さな粒子径と高い水溶性のため、鼻腔に沈着した直後、エピネフリンが鼻液に溶解し、鼻上皮から急速に吸収される。特定の実施形態では、酒石酸水素エピネフリンとリン酸二水素ナトリウムとのモル比は、0.9:1(重量比1.67/1)である。

10

【0041】

上述のように、前記第1種の粒子は、前記活性薬剤及び前記機能性添加剤、例えばエピネフリンまたはその塩及びリン酸二水素ナトリウムのような緩衝剤の両方を含む。他の実施形態では、薬剤的に許容されるpHを提供するために、エピネフリン微小球に緩衝物質を添加することができる。酒石酸水素エピネフリンのようないくつかのエピネフリンの塩は、3.5未満の酸性pHを有する。上述のように、これらの塩のみを含む微小球の投与は、鼻粘膜への刺激及び不快感を引き起こすことがある。このような場合、本明細書に記載及び例示されるように、例えば、pHを上昇させる緩衝液の添加により、鼻腔内のpHを調整することが推奨される。

20

【0042】

前記pH調整剤(緩衝剤)、例えば少量の生理リン酸緩衝液(リン酸二水素ナトリウム)は、鼻粘膜に溶解した後のエピネフリン溶液の適切なpHを維持し、局所的な刺激または患者への他の不快感を防止する。

【0043】

本開示の医薬組成物は、例えば、WO2019/038756に記載の改変された噴霧乾燥法によって調製することができる。乾燥粉末形態の本開示の医薬組成物を調製するための装置は、本質的に以下の構成要素を含む：

30

- a) 前記活性剤及び機能性添加剤の透明で均質な溶液(特に、該溶液が他の賦形剤を含まない)を噴霧乾燥して、前記第1種の乾燥粉末粒子を得ることができる噴霧乾燥チャンバー；
- b) 該噴霧乾燥チャンバーから乾燥粉末粒子及び湿潤空気流を受け取って、ボルテックス分離によって前記粒子を該湿潤空気から分離し、該空気を排出し、分離された粒子を、バッグフィルターを通して受容チャンバーに移送することができるサイクロン分離器；及び
- c) 担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤が予め充填され、分離された乾燥粉末粒子をサイクロン分離器から受け取って、前記粒子を前記担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤と共に攪拌して均質化し、本開示の乾燥粉末状態の医薬組成物を得るのに適した受容チャンバー。前記担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤は、前記受容チャンバー内での攪拌中に粒子と衝突し、連続的にその場でブレンドすることができ、それによって、これらの粒子の凝集を防止し、元の粒子径及び形状を維持する。

40

【0044】

噴霧乾燥チャンバーは、前記活性剤溶液の液滴を産生し、該液滴及び粉末の粒子径を制御し、熱伝達及び溶媒蒸発の速度を最大化するために使用されるノズルを備える。該液滴のサイズは、使用される特定のノズルによって、20~180 µm範囲内にある。本実施形態では、噴霧された前記活性剤の溶液は、担体/希釈剤/凝集/脱凝集剤/解集塊物剤を含まない。前記ノズルは、前記活性剤の溶液を熱風流に噴霧するように設計され、これによ

50

り、前記噴霧乾燥チャンバー内で、熱風流と噴霧された溶液が完全に混合し、均一に分配する。そのため、前記チャンバーの全体にわたって、液体が実質的に完全に蒸発し、前記混合物から前記活性剤の固体粒子が乾燥することができる。

【0045】

実験室の規模では、前記攪拌及び均質化の操作は、前記受容チャンバーを回転させて行う以外に、適切なサイズの磁気スターラー及び磁気バーを用いて行う。工業的な規模では、前記攪拌及び均質化の操作は、適切なサイズや形態の攪拌機械を用いて行ってもよく、または受容チャンバー全体を移動させ、回転させ、または振動させて行ってもよい。従来の噴霧乾燥装置は、活性剤の乾燥粉末粒子を収集する空の受容チャンバーを含む。該受容チャンバーは、連続運転を確保するために時々空にされる。対照的に、本願は、乾燥粉末粒子の凝集を防止し、それらの元の粒子径及び形状を維持するために、連続的に攪拌された担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤で予め充填された受容チャンバーを開示している。

10

【0046】

一般に、上記装置を用いた本開示の医薬組成物の調製は、以下の工程を含む：

- A. 有機溶媒（例えばアセトン）または溶媒混合物中、溶媒-水または水と混和できる溶媒の混合物中、または水中の、少なくとも酒石酸水素エピネフリンまたはその他の薬剤的に許容される塩または別の活性エピネフリン類似体、及びpH調整剤（緩衝剤、例えばリン酸二水素ナトリウム）の透明で均一な溶液を調製し；
- B. 前記受容チャンバーに担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤を充填し、該受容チャンバー内で該担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤を連続的に攪拌し；
- C. 工程Aで調製された溶液を熱風または気体と共に前記噴霧乾燥チャンバーに吹き流し、該噴霧乾燥チャンバー内の溶液を噴霧乾燥し、湿潤空気または気体中の前記少なくとも1つの活性剤の乾燥粉末粒子を得て、得られた乾燥粉末粒子及び湿潤空気または気体流を前記サイクロン分離器に移送し；
- D. 前記サイクロン分離器においてボルテックス分離により前記湿潤空気または気体から前記粒子を分離し、該空気または気体を排出し、分離された粒子を、バッグフィルターを介して前記受容チャンバーに移送し。
- E. 前記受容チャンバー内で、工程Dで得られた粒子を前記担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤と攪拌し、均質化し、本開示の乾燥粉末形態の医薬組成物を得て、ここで、前記担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤が、前記受容チャンバー内での攪拌中に、粒子と衝突し、連続的にその場でブレンドすることができ、それによって、それらの凝集を防止し、それらの元の粒子径及び形状を維持し；また、
- F. 任意に、さらに工程Eで得られた医薬組成物を追加量の前記担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤と混合して、所望の前記医薬組成物における活性剤と担体との比を達成する。

20

30

【0047】

さらなる態様では、本開示は、これらに限定されないが、例えば、エピネフリン及びその薬剤的に許容される塩による、本明細書で定義されるアドレナリン受容体アゴニストに応答する病状を治療及び/または緩和するための方法を提供する。本発明による治療方法は、本明細書に開示の治療的有効量のアドレナリン受容体アゴニストの医薬組成物（場合によって、本明細書に開示の用量形態単位で装填される）を必要とする被験者への鼻腔内投与を含む。特定の実施形態では、前記アドレナリン受容体アゴニストは、IN投与で約1.6 mg～約3.2 mgの治療的有効量のエピネフリン、より具体的には酒石酸水素エピネフリンである。治療は、単回投与から始まる。数分以内に患者が安定しない場合、5～15分以内に追加用量を繰り返し投与することができ、経過観察のため該患者を病院に移送する。アナフィラキシーショックを起こりやすい患者または介護者は、2つのデバイスパッケージを常備すべきである。使用説明書の通り、鼻腔内投与は、一方または両方の鼻孔にすることができる。

40

【0048】

さらに、本明細書では、アナフィラキシーを治療するためのキットが提供される。該キットは、本明細書に開示のエピネフリンの、少なくとも1つの用量単位、好ましくは2つ

50

の用量単位及び使用説明書を含む。

【0049】

以下、本願の様々な態様を説明する。説明上、本願を徹底的に理解するために、特定の構成及び詳細が示される。しかし、本明細書に提示される特定の詳細なしに本願が実施され得ることも当業者に明らかであろう。さらに、本願を不明瞭にしないために、周知の特徴は省略または簡略化される場合がある。

【0050】

本明細書で使用される用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、本発明を限定することが意図されていない。請求項で使用される"含んでいる"及び"含む"という用語は、その後に列挙された構成要素及び工程に限定されるものとして解釈されるべきではなく、それらは他の構成要素または工程を排除しない。それらは、記載された特徴、整数、工程及び/または構成要素の存在を特定するものとして解釈される必要があるが、1つまたは複数の他の特徴、整数、工程または構成要素、またはそれらのグループの存在及び/または追加を排除しない。従って、"A及びBを含む組成物"という表現の範囲は、成分A及びBのみからなる組成物に限定されるべきではない。また、"工程X及びZを含む方法"という表現の範囲は、これらの工程のみからなる方法に限定されるべきではない。

定義

【0051】

本明細書で互換的に使用される"薬物"、"活性物質"、"API"(有効活性成分)または"有効成分"、または"活性成分"、"医薬活性剤"、"医薬活性成分"、"活性物質"、"活性分子"、及び"活性化合物"等の用語は、患者に治療的/生理学的効果を提供する医薬活性物質を指し、またこれらの少なくとも2つの混合物を指すこともできる。

【0052】

"製剤"、"医薬製剤"、"組成物"、及び"医薬組成物"という用語は、本明細書では互換的に使用されてもよく、これらに限定されないが、治療用/医療用のエピネフリンまたはその薬剤的に活性な塩のようなアドレナリン受容体アゴニストを含む製剤を意味すると解釈されるべきである。

【0053】

本明細書で互換的に使用される"不活性な(inert)"または"不活性な(inactive)"または"不活性(inactive)成分"または"不活性(inert)成分"という用語は、前記医薬組成物の成分、またはその調製に使用される成分であって、活性成分と即座に反応しないか、またはその特性に悪影響を及ぼさないか、または被験者に妥当な量で投与された場合に、被験者に投与される際に任意の生物学的効果を引き起こさない成分を指す。これらの成分の一般例は、"医薬賦形剤ハンドブック"、第4版、Rowe、Sheskey、及びWeller著、Pharmaceutical Press、2003に記載されている。その追加例は、米国食品医薬品局の不活性成分ガイドにリストされている。

【0054】

"担体"、"希釈剤"、"脱凝集剤"、及び"解集塊物剤"は、本明細書では互換的に使用され、前記医薬組成物に添加された不活性成分を指す。

【0055】

"患者"または"被験者"は、本開示の主題に従って、前記医薬組成物及び/またはそれを装填した用量単位で投与され得る。一般に、薬物が本明細書に記載のアドレナリン受容体アゴニストである場合、前記"患者"または"被験者"は、そのようなアゴニストに応答する病状に罹患しているヒトである。このような病状は、心停止及び他の心臓の問題、全ての1型アレルギー患者を含むアナフィラキシーショックを起こしやすい患者、喘息患者等の病状であり得る。

【0056】

本明細書中で使用される"アドレナリン受容体アゴニスト"は、アドレナリン受容体からの応答を刺激する薬剤を意味すると解釈されるべきである。このようなアゴニストの例は、エピネフリン(アドレナリン)及びその薬剤的に許容される塩である。本明細書で使用さ

れる"エピネフリン"はまた、その薬剂的に活性な塩を指す。

【0057】

本明細書で互換的に使用される"pH調整剤"、"緩衝剤"、及び"緩衝液"は、その直近の環境のpHに影響を及ぼす任意の化学物質を意味すると解釈されるべきである。

【0058】

"賦形剤を実質的に含まない"組成物または物質という用語は、それがそのような賦形剤を5%以上含有しないことを意味すると解釈されるべきである。

【0059】

"治療する"という用語またはその変形、及び"緩和する"という用語等は、本明細書で定義された患者の病状を少なくとも部分的に改善または治癒すること、または完全に排除することを意味すると解釈されるべきである。

10

【0060】

本明細書で使用される"鼻腔内投与"という用語は、被験者の一方または両方の鼻孔における経鼻投与を意味すると解釈されるべきである。

【0061】

本明細書で使用される"適切な"という用語は、定義された結果を提供できる特性を有することを意味するものと解釈されるべきである。

【0062】

本明細書で使用される"約"は、一般的に近似値を指す。薬物の投与量または粒子径等を参照する場合、"約"は、ある値の±15%の範囲を含むと理解されるべきである。他の値を参照する場合、該用語は、ある値の±15%の範囲、例えば±15%、±12%、±10%、±8%、±5%、±2%、または±1%を含むものとして理解されるべきである。"実質的に"、"一般的に"、"まで"等の他の類似用語は、それが絶対ではないような、用語または値を修飾するものとして解釈されるべきである。そのような用語は、当業者によって理解されるように、状況及びそれらが修飾する用語によって定義されるであろう。これには、少なくとも、ある値を計測するために使用される特定の実験、技術、または機器について予想される実験的誤差、技術的誤差、及び機器的誤差の程度が含まれる。

20

【0063】

本明細書で使われるように、"及び/または"という用語は、関連の列挙された項目のうちの1つまたは複数の任意の組み合わせを含む。特に定義しない限り、本明細書で使われる全ての用語(技術用語及び科学用語を含む)は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同様な意味を有する。さらに理解されることとして、汎用の辞書に定義されるような用語は、本明細書の文脈及び関連技術におけるそれらの意味と一致する意味を有するものとして解釈されるべきであり、本明細書で明確に定義されない限り、理想化されたまたは過度に正式な意味で解釈されるべきではない。簡潔化及び/または明瞭化のために、周知の機能または構成は、詳細に説明されていない場合がある。

30

【0064】

特に定義しない限り、本明細書で使われる全ての用語(技術用語及び科学用語を含む)は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同様な意味を有する。さらに理解されることとして、汎用の辞書に定義されるような用語は、本明細書の文脈及び関連技術におけるそれらの意味と一致する意味を有するものとして解釈されるべきであり、本明細書で明確に定義されない限り、理想化されたまたは過度に正式な意味で解釈されるべきではない。簡潔化及び/または明瞭化のために、周知の機能または構成は、詳細に説明されていない場合がある。

40

【0065】

本明細書及び請求項に使用されるように、"1つ"及び"該"という形式は、文脈で明確に指示されない限り、単数及び複数の参照を含む。

【0066】

本明細書及び下記の実施例や請求項を通じて、文脈上別段の要求がない限り、"含む"という語、ならびに"含んでいる"等の変形は、記載された整数または工程、または整数や工

50

程のグループを包含するが、任意の他の整数または工程、または整数や工程のグループを除外しないことを意味すると理解されるであろう。

【0067】

本開示の主題は、以下の実施例によってさらに例示されるが、これらは単なる例示であり、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。これらの実施例の変形及び等価物は、本開示、図面及び請求項に照らして当業者には明らかであろう。

【0068】

理解されるように、本開示の主題のいくつかの特徴は、明確化のために別個の実施形態の文脈に記載されているが、単一の実施形態で組み合わせて提供することもできる。逆に、本開示の主題の様々な特徴は、簡潔化のために単一の実施形態の文脈に記載されているが、別個にまたは任意の適切なサブ組み合わせて提供することもできる。

【0069】

本開示の主題はその特定の実施形態と関連して記載されてきたが、当然なことに、多くの代替、改変、及び変形が当業者には明らかであろう。従って、添付される請求項の主旨及び広い範疇に入るこのような代替、改変、及び変形を全て包含することが意図されている。

【0070】

本明細書で言及された全ての刊行物、特許、及び特許出願は、個々の刊行物、特許、及び特許出願が、参照により本明細書に組み込まれることが具体的かつ個別に示されているのと同じ程度に、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。また、本願における任意の参考資料の引用または特定は、このような参考文献が本開示の主題に関連する先行技術として利用可能であることを認めるものと解釈されるべきではない。

【非限定的な実施例の説明】

【0071】

材料

酒石酸水素エピネフリン(TransoPharma)、リン酸ナトリウム二塩基二水和物(Merck)、ラクトース水和物(Meggle Pharma)、アセトン(BioLab)。

方法

【0072】

前記噴霧乾燥プロセスは、
Büchi Labortechnik AG

社のミニ噴霧乾燥機B-290を用いて行った。磁気スターラー(Fried Electric)をレシーバ(受容チャンバー)の下に置き、適切なサイズの磁気バーを該レシーバに挿入し、次に、前記担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤を加えた。選択された溶媒または溶媒の混合物中に少なくとも1つの活性化合物を溶解し、少なくとも1つの活性剤を含む液体供給物を調製した。HPLC及びDionex HPLC装置を用いて定量を行った。Everhart-Thornley検出器を備えたFEI Quanta-200走査電子顕微鏡(SEM)を用いて噴霧乾燥された粉末の画像を得た。20 kVの加速電圧を印加し、250~10,000倍の拡大率を提供した。また、X線元素分析検出器(Link ISIS、Oxford Instruments、イングランド)を用いて、乾燥粉末吸入器(DPI)における粒子形態、化学組成、及びその分布を測定した。Malvern Mastersizer 3000シリーズを用いて光回折法に従って粒子径を計測した。前記組成物中のエピネフリンアッセイは、Chromeleonソフトウェアを備えたDionex HPLC-PDA装置を用いて行った。

カラム&パッキング: Thermo ODS, 3 µ 100x4.6 mm カタログ番号: 30103-104 630または同等物

移動相A: 緩衝液: アセトニトリル(95:5, v/v)

移動相B: 緩衝液: アセトニトリル(55:45, v/v)

流速: 1.2 mL/分

試料用グラジエント:

時間, 分	%A	%B
0.0	95	5
20	50	50
21	50	50
23	95	5
30	95	5

10

標準用グラジエント：

時間, 分	%A	%B
0.0	95	5
10	72.5	27.5
10.5	95	5
15	95	5

20

注入量：20 μ L
 検出器PDA：UV, 210 nm; 200~400 nm (同定用)
 カラム温度：50℃
 オートサンブラ温度：室温
 測定時間：30分間
 溶出液：移動相A
 エピネフリンピークのRT：5~7分間

30

実施例1：市販の
 Büchi Labortechnik AG

噴霧乾燥機の改変

40

【0073】

図2は、本実施例において用いられた、改変された噴霧乾燥機を概略的に示している。
 Büchi Labortechnik AG

社のミニ噴霧乾燥機B-290は、以下のように改変された。

1. ガラスレシーバに磁気バーを追加し、該噴霧乾燥機の連続回転のガラスレシーバの下に磁気スターラーを配置した。
2. 前記活性剤エピネフリンのみを含む溶液(担体/希釈剤/脱凝集剤/解集塊物剤を含まない)を、該活性剤の10~30 μ mの乾燥粉末粒子の調製に適した微細な小滴に噴霧するために、適切な二流体噴霧ノズルを選択した。一方の流体は、前記活性剤の透明で均質な溶液であり、もう一方の流体は、前記乾燥ガスである。

50

【0074】

該改変された噴霧乾燥機は、本開示による粒子加工及び集塊防止に適している。

実施例2：ラクトース水和物を含む酒石酸水素エピネフリン／リン酸二水素ナトリウムの組成物

【0075】

窒素下で、酒石酸水素エピネフリン(2.5 g)及びリン酸二水素ナトリウム(1.5 g)を、アセトン(15 g)と水(20 g)との混合物中で20分間溶解し、300 rpmで攪拌した。適切なサイズの磁気バーをレシーバに置き、150 rpmに設定した速度で攪拌しながら、それにラクトース水和物(3.0 g)を加えた。該薬物の透明で均質な溶液を得て、改変されたBüchi

10

ミニスプレー乾燥機（窒素温度が入口で130℃/出口で80℃）を用いて噴霧乾燥し、酒石酸水素エピネフリン／リン酸二水素ナトリウムの乾燥粉末を得た。これを該レシーバの中でラクトース水和物とその場でさらにブレンドした。全工程中、該レシーバの中で攪拌を継続した。該組成物における酒石酸水素エピネフリン／リン酸二水素ナトリウムの負荷量は、約8.7% w/wであった。

【0076】

図3に示されたSEM画像は、酒石酸水素エピネフリン／リン酸二水素ナトリウムの小さな球状粒子が5 µm～30 µmの狭い粒子径分布を有し、ラクトースの40 µm～240 µm範囲の大きな不規則な粒子の間に分散していることを示している。

20

【0077】

得られた酒石酸水素エピネフリン／リン酸二水素ナトリウムの組成物を、Malvernレーザー回折装置を用いた粒子径分析に供した。図4に示されるように、次の粒子径分布が得られた：D=21.4 µm、D(50)=82.0 µm、及びD(90)=133 µm。得られた粒子径10 µm未満の粒子の量は約3.7% v/vで、粒子径5 µm未満の粒子の量は約2.8% v/vであった。従って、エピネフリン微小球の粒子径分布は、粉末原薬製品の仕様及び安全性要件(11,13)を満たしている。

実施例3：酒石酸水素エピネフリンの薬物と装置を組み合わせた製品の製造

【0078】

製造業者のガイドラインに従って組み立てられたAptar単位用量粉末の使い捨て装置に、実施例2で調製した酒石酸水素エピネフリン／リン酸二水素ナトリウムの組成物を充填した。各装置には、1.6 mgの酒石酸水素エピネフリンを含む35 mgの粉末が含まれた。

30

実施例4：加速保存条件におけるエピネフリンの薬物と装置を組み合わせた製品の安定性データ

【0079】

実施例3で製造された酒石酸水素エピネフリンと組み合わせた製品を40℃±2℃及び75%RH±5%RHの加速保存条件に供した。3ヶ月の安定性データを表2に示す。

表2 安定性データ

40

50

項目	試験 間隔 (月)	外観	アッセイ (HPLC)	不純物/ 類縁物質	水分含量	pH
規格		使い捨てプラスチック装置; 白色; 損傷は見られず	1.6±0.32 mg/装置 (80.0 ~ 120.0%)	A. ≤ 0.3% B. ≤ 0.2% C. ≤ 0.2% D. ≤ 0.10% E. ≤ 0.10%	NMT 7%	5~7
試験結果	イニシャル	使い捨てプラスチック装置; 白色; 損傷は見られず	1.69 mg/装置 (105.6%)	A. -0.29 B. ≤ ND ² C. ≤ ND D. ≤ ND E. ≤ ND 未同定の不純物: BRL ¹ 総不純物: 0.3%	5.3%	6.2
試験結果	1	変化なし	1.47 mg/装置 (91.9%)	A. - 0.19% B. ≤ ND C. ≤ BRL ¹ D. ≤ ND E. ≤ ND 未同定の不純物: ND 総不純物: 0.2%	5.2%	6.2
試験結果	3	変化なし	1.36 mg/装置 (84.7%)	A. - 0.21% B. ≤ ND C. ≤ ND D. ≤ ND E. ≤ ND 未同定の不純物: (RRT 1.4) - 0.05%	NA ²	NA ²

10

20

30

40

				(RRT 1.6) - 0.07% (RRT 2.9) - 0.09% 総不純物: 0.42%		
--	--	--	--	---	--	--

50

1：報告限界(0.05%)未満

2：検出されず

【0080】

結論：本発明の粉末化されたエピネフリン製剤は、40℃及び75%相対湿度(RH)で3ヶ月間良好な安定性を示した。それは、0.8%の総不純物を含有し、APIのアッセイでは同様の結果であった。全ての結果は、薬物と装置を組み合わせた製品の安定性仕様を満たしている。

実施例5：FMXIN002のin vivo試験

【0081】

筋肉内投与(IM)で得られたPKを模倣するために、エピネフリンの鼻腔内投与は、より高い投与量を必要とする。ヒトにおけるINでのエピネフリンの臨床使用は、異なる適応症にまた異なる製剤で1 mg から 12 mg までの範囲で、重大な有害事象はなかった(10)。IN(鼻腔内)エピネフリンを用いた以前の試験では、INで5 mgまたは6 mgの投与量が0.3 mgのIM注射に相当することが示された。

【0082】

臨床的証拠に基づいて、IN で1.6 mgの開始用量は、IMで0.1 mgの用量と同等であると推定される。従って、INエピネフリンの開始用量(1.6 mg)は、低用量を表し、安全性及びPKデータに基づいて3.2 mgに増量し得る。IN で3.2 mgの用量は、IMで0.2 mgの用量と同等であると推定され、アナフィラキシーに承認されたIMでの用量範囲(0.3～0.5 mg)未満である。

【0083】

PK試験は、アレルギーの専門家を含む経験豊富な臨床チームによる継続的かつ慎重なモニタリングを試験中に維持しながら、重篤な有害事象(SAE)がなく、曝露量が少なければ増やしてもよい低い開始用量から段階的に行う。

【0084】

FMXIN002は、単回投与として開発されている。FMXIN002の安全性及び耐容性は、公表された文献及び動物試験からの証拠に基づくことができる。経鼻投与用のエピネフリン(アドレナリン)は、既に反復投与に承認され、OTC 製品としてまた手術での使用に高用量で使用可能である。季節性アレルギーのある成人におけるINエピネフリンの安全性は、エピネフリンの用量がFMXIN002の現在開発中の推奨用量よりも高かった他の試験でも実証されている。Chenらによって行われた試験(9)では、エピネフリン鼻噴霧群における最も一般的な(全体の5%以上)治療下で発現した有害事象(TEAE)は、鼻の不快感、振戦、頭痛、鼻づまり、鼻漏、皮膚炎、及び失神性めまいであった。別の健康な成人における生理食塩水製剤中のINエピネフリンの臨床試験では、一過性の振戦が1人の被験者に、動悸が2人の被験者に観察された。心拍数の増加及び拡張期血圧や収縮期血圧は、ほとんどの被験者においてT_{max}で発生したが、これらの症状とエピネフリンの血漿中濃度との間には相関性は見られなかった。エピネフリンをIN投与した被験者においては重大な副作用は観察されなかった。従って、FMXIN002使用の良好な安全性プロファイルが期待される。

【0085】

試験製品と参照製品との間のバイオアベイラビリティ比較及びアレルゲン曝露の有無での試験製品の治療内比較は、エピネフリンに関するAUC_t、AUC_{inf}、及びC_{max}のパラメータの統計的比較によって行われる。

参考資料リスト

1. Reber, L. L., Hernandez, J. D., Galli, S. J. アナフィラキシーの病態生理. J Allergy Clin Immunol. 2017; 140(2):335-348
2. Turner, P. J., Jerschow, E., Umasunthar, T., Lin, R., Campbell, D. E. 及びBoyle, R. J. 致命的なアナフィラキシー：死亡率及び危険因子. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5(5):1169-1178.

3. Kemp, S. F., Lockey, R. F., Simons, F. E. 及び世界アレルギー機関エピネフリン特別委員会A. エピネフリン：アナフィラキシーの選択薬－世界アレルギー機関の声明. *World Allergy Organ J.* 2008; 1(7 Suppl): S18-26.
4. Sicherer, S. H., Simons, F. E. R. アナフィラキシーの応急管理のためのエピネフリン. *Pediatrics.* 2017a; 139(3).
5. Sicherer, S. H., Simons, F. E. R., Section On, A. and Immunology. アナフィラキシーの応急管理のためのエピネフリン. *Pediatrics.* 2017b; 139(3).
6. Ring, J., Beyer, K., Biedermann, T., Bircher, A., Duda, D., Fischer, J. ら. アナフィラキシーの急性期治療及び管理に関するガイドライン; *Allergo J Int.* 2014; 23(3):96-112
7. Mylan Inc., 処方情報のハイライト. EPIPEN (登録商標) (エピネフリン注射剤, USP). USA: FDA; 2018年8月改訂.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>. アクセス[2019年8月6日]
8. Gold MS, Sainsbury R. エピネフリン自動注射装置 (EpiPen) を処方された子供における応急アナフィラキシー管理. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106:171-6
9. Chen, J., Yu, J., Chilampalli, C., DeCastro1, G., Narayanan, E., Wakas kar, R. ら, 季節性アレルギーの健康成人におけるEpiPen (登録商標) の筋肉内注射と比較した、エピネフリン経鼻噴霧の非盲検、5-治療、クロスオーバー、単回投与の薬物動態試験(概要434). AAAAI年会. San Francisco, CA, USA, INSYS Development Company, Inc. 2019
10. Cady RK, McAllister PJ, Spierings EL ら, 急性片頭痛の治療におけるスマトリブタン粉末(AVP-825)の呼吸による経鼻送達に関する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験(標的試験). *Headache.* 2015;55(1):88-100. doi:10.1111/head.12472
11. Orgel HA, Meltzer EO, Bierman CW, Bronsky E, Connell JT, Lieberman PL, Nathan R, Pearlman DS, Pence HL, Slavin RG ら, *J Allergy Clin Immunol.* 1991 Aug;88(2):257-64
12. 食品医薬品局. FYs 2013-2017レギュラトリーサイエンスレポート:局所的に作用する経口吸入及び経鼻薬製品. OGD FY13-FY17レギュラトリーサイエンスレポート-1; 2018年2月.
<https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/fys-2013-2017-regulatory-science-report-locally-acting-orally-inhaled-and-nasal-drug-products>. アクセス[2019年11月20日]
13. 経鼻スプレー及び吸入溶液、懸濁液、及び噴霧薬の製品－化学、製造、及び制御に関する文献; 産業界向けガイダンス; CDER, 2002年7月

10

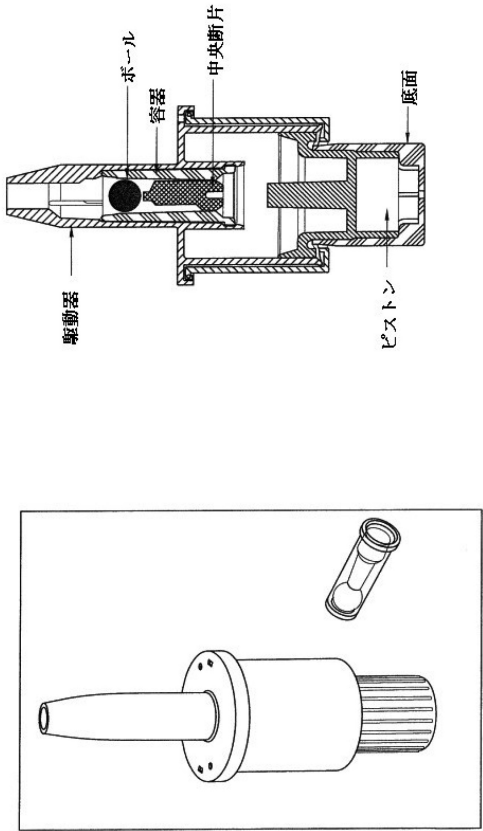
20

30

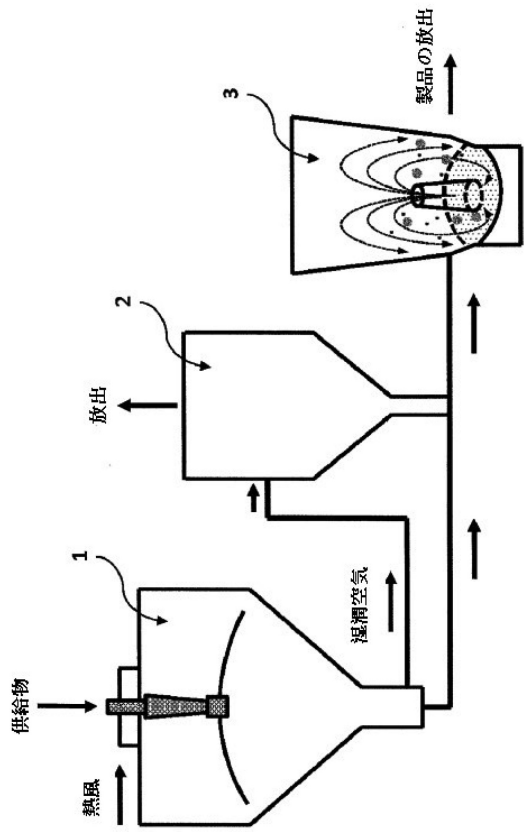
40

50

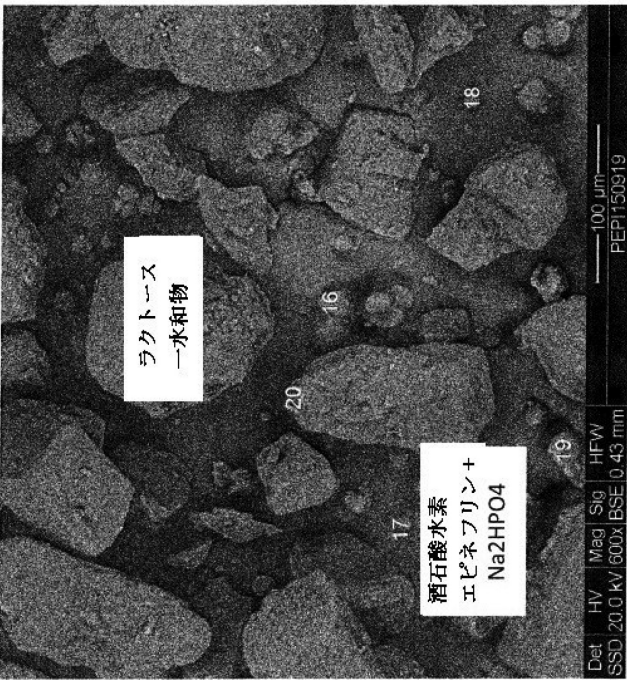
【図面】
【図 1】



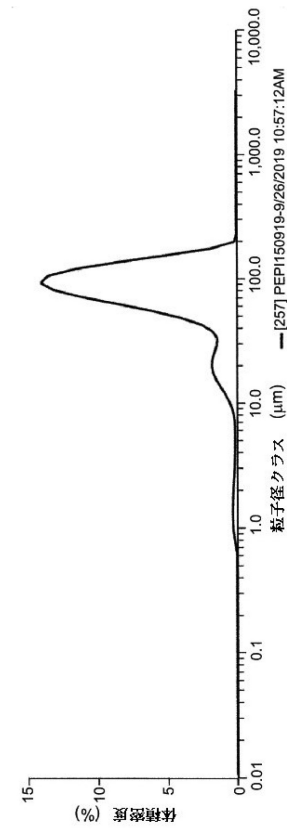
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2021/050288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K9/16 A61K31/137 A61P43/00 ADD.				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	WO 2019/038756 A1 (SOLUBEST LTD [IL]) 28 February 2019 (2019-02-28) cited in the application paragraphs [0023], [0062]; claims 1,2,4; figure 2; examples 17,18,22-24 -----	1-21		
X	WO 2015/034822 A1 (G2B PHARMA INC [US]; SHIN NIPPON BIOMEDICAL LAB LTD [JP]) 12 March 2015 (2015-03-12) paragraphs [0022], [0043], [0044], [0106] - [0108], [0183] - [0184]; claims 1,2,43; example 2 -----	1-21		
X	US 2015/005356 A1 (FLEMING NIGEL TEN [US]) 1 January 2015 (2015-01-01) paragraphs [0020] - [0022], [0026] - [0027], [0064] - [0073]; examples 2,3 ----- -/-	1-21		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> "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 </td> <td style="vertical-align: top;"> "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 </td> </tr> </table>			"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
"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 21 May 2021		Date of mailing of the international search report 04/06/2021		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Benbow, Susanne		

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2021/050288

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2020/069582 A1 (RUBIN DARREN [US]) 5 March 2020 (2020-03-05) paragraphs [0112] - [0117], [0152], [0157] -----	1-21

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IL2021/050288

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019038756 A1	28-02-2019	AU 2018319592 A1 CA 3071552 A1 CN 110996912 A EP 3668490 A1 JP 2020531417 A US 2020368156 A1 US 2021077390 A1 US 2021077392 A1 WO 2019038756 A1	13-02-2020 28-02-2019 10-04-2020 24-06-2020 05-11-2020 26-11-2020 18-03-2021 18-03-2021 28-02-2019
WO 2015034822 A1	12-03-2015	AU 2014315459 A1 CA 2923270 A1 EP 3041461 A1 JP 2016531140 A US 2016220489 A1 WO 2015034822 A1	07-04-2016 12-03-2015 13-07-2016 06-10-2016 04-08-2016 12-03-2015
US 2015005356 A1	01-01-2015	US 2015005356 A1 US 2017368000 A1 US 2021069126 A1	01-01-2015 28-12-2017 11-03-2021
US 2020069582 A1	05-03-2020	NONE	

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/12

,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,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(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,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,
LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,
RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
W

F ターム (参考)

FF03 FF33

4C084 AA17 MA13 MA43 MA59 NA05 NA10 NA11 ZB131 ZB132 ZC422
ZC452
4C206 AA01 AA02 FA12 FA14 KA01 KA14 KA15 MA02 MA05 MA33
MA63 NA05 NA10 NA11 ZB13 ZC42 ZC45