

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-531308

(P2019-531308A)

(43) 公表日 令和1年10月31日 (2019. 10. 31)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/352 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/352	2 G 0 4 5
<b>A 6 1 K 31/496 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/496	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 31/4418 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/4418	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 45/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 9/08 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 9/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 112 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-518555 (P2019-518555)	(71) 出願人	519068087
(86) (22) 出願日	平成29年9月25日 (2017. 9. 25)		レシュピファント サイエンス ゲゼル
(85) 翻訳文提出日	令和1年5月17日 (2019. 5. 17)		シャフト ミット ベシュレンクター ハ
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/053327		フトウング
(87) 国際公開番号	W02018/067341		RESPIVANT SCIENCES
(87) 国際公開日	平成30年4月12日 (2018. 4. 12)		GMBH
(31) 優先権主張番号	62/405, 587		スイス, 4 0 5 1 パーゼル, ヴィアドゥ
(32) 優先日	平成28年10月7日 (2016. 10. 7)		クトシュトラーセ 8
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		Viaduktstrasse 8, 4
			0 5 1 Basel, Switzerl
			and
(31) 優先権主張番号	62/417, 887	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成28年11月4日 (2016. 11. 4)		弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100102118
			弁理士 春名 雅夫
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 肺線維症の治療のためのクロモリン組成物

## (57) 【要約】

本開示は、約 1 重量% ~ 約 9 9 重量% のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物を、吸入装置を用いて対象に投与することを含む、特発性肺線維症を含む肺線維症を治療する方法を提供する。

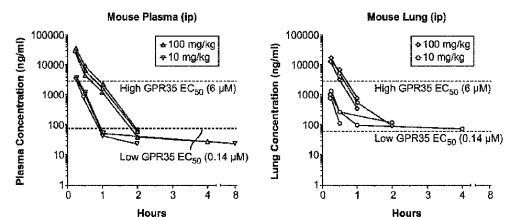


FIG. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

約 2 重量%～約 99 重量%のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物を、吸入装置を用いて対象に投与することを含む、前記対象における肺線維症を治療する方法。

**【請求項 2】**

約 2 重量%～約 99 重量%のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物を、吸入装置を用いて対象に投与することを含む、肺線維症を有する前記対象を治療する方法であって、前記投与前の 3 ヶ月間において、前記対象が、BGM、C1M、C3A、C3M、C5M、C6M、VICM、CRPM、FPA、および D ダイマーのうちの 1 つまたは複数の、上昇した血清中濃度を有することが知られていた、方法。

10

**【請求項 3】**

肺線維症を有する対象を治療する方法であって、前記投与前の 3 ヶ月間において、前記対象が、BGM、C1M、C3A、C3M、C5M、C6M、VICM、CRPM、FPA、および D ダイマーのうちの 1 つまたは複数の、上昇した血清中濃度を有することが知られており、前記方法が、約 2 重量%～約 99 重量%のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物を、吸入装置を用いて前記対象に投与することを含む、方法。

**【請求項 4】**

肺線維症を有する対象を治療する方法であって、

(a) 前記治療前の 3 ヶ月間において、前記対象が、BGM、C1M、C3A、C3M、C5M、C6M、VICM、CRPM、FPA、および D ダイマーのうちの 1 つまたは複数の上昇した血清中濃度を有するかを判定すること；および

20

(b) 前記対象が、BGM、C1M、C3A、C3M、C5M、C6M、VICM、CRPM、FPA、および D ダイマーのうちの 1 つまたは複数の上昇した血清中濃度を有すると判定された場合、約 2 重量%～約 99 重量%のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物が吸入装置を用いて前記対象に投与されること、を含む、方法。

**【請求項 5】**

肺線維症を有する対象を治療する方法であって、

(a) 前記治療前の 3 ヶ月間において、前記対象が、BGM、C1M、C3A、C3M、C5M、C6M、VICM、CRPM、FPA、および D ダイマーのうちの 1 つまたは複数の上昇した血清中濃度を有するかを判定すること；および

30

(b) 前記対象が、BGM、C1M、C3A、C3M、C5M、C6M、VICM、CRPM、FPA、および D ダイマーのうちの 1 つまたは複数の上昇した血清中濃度を有すると判定された場合、約 2 重量%～約 99 重量%のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物を、吸入装置を用いて前記対象に投与すること、を含む、方法。

**【請求項 6】**

前記投与前の 3 ヶ月間において、前記対象が BGM の上昇した血清中濃度を有すると判断された、請求項 2～5 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記投与前の 3 ヶ月間において、前記対象が C1M の上昇した血清中濃度を有すると判断された、請求項 2～5 のいずれか一項に記載の方法。

40

**【請求項 8】**

前記投与前の 3 ヶ月間において、前記対象が C3M の上昇した血清中濃度を有すると判断された、請求項 2～5 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記投与前の 3 ヶ月間において、前記対象が C5M の上昇した血清中濃度を有すると判断された、請求項 2～5 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記投与前の 3 ヶ月間において、前記対象が C6M の上昇した血清中濃度を有すると判

50

断された、請求項 2 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記投与前の 3 ヶ月間において、前記対象が C R P M の上昇した血清中濃度を有すると判断された、請求項 2 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記医薬組成物を少なくとも 2 4 週間、対象へ投与した後、対象が、約 3 0 0 % 未満の努力肺活量 ( % F V C ) の低下を経験する、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記対象が、約 2 7 5 % 未満の努力肺活量 ( % F V C ) の低下を経験する、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記対象が、約 2 5 0 % 未満の努力肺活量 ( % F V C ) の低下を経験する、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記対象が、約 2 0 0 % 未満の努力肺活量 ( % F V C ) の低下を経験する、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記対象が、約 1 7 5 % 未満の努力肺活量 ( % F V C ) の低下を経験する、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記対象が、約 1 5 0 % 未満の努力肺活量 ( % F V C ) の低下を経験する、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記対象が、約 1 2 5 % 未満の努力肺活量 ( % F V C ) の低下を経験する、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記対象が、約 1 0 0 % 未満の努力肺活量 ( % F V C ) の低下を経験する、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記医薬組成物が約 2 重量 % のクロモリンナトリウムを含む、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記医薬組成物が約 4 重量 % のクロモリンナトリウムを含む、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記医薬組成物が約 6 重量 % のクロモリンナトリウムを含む、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記吸入装置がネブライザーである、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記吸入装置が高効率ネブライザーである、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記吸入装置がドライパウダー吸入器である、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記医薬組成物がイオン性浸透圧剤をさらに含む、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記イオン性浸透圧剤が塩化ナトリウムを含む、請求項 2 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 28】

前記イオン性浸透圧剤が塩化ナトリウムから本質的になる、請求項 24 に記載の方法。

## 【請求項 29】

前記イオン性浸透圧剤が塩化ナトリウムからなる、請求項 24 に記載の方法。

## 【請求項 30】

前記医薬組成物が 0.2 重量 % のイオン性浸透圧剤を含む、請求項 24 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 31】

前記医薬組成物がキレート剤をさらに含む、請求項 1 ~ 22 または 24 ~ 28 のいずれか一項に記載の方法。

10

## 【請求項 32】

前記キレート剤がエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) を含む、請求項 29 に記載の方法。

## 【請求項 33】

前記医薬組成物が 0.02 重量 % のキレート剤を含む、請求項 29 または 30 に記載の方法。

## 【請求項 34】

前記医薬組成物が 0.01 重量 % のキレート剤を含む、請求項 29 または 30 に記載の方法。

## 【請求項 35】

前記医薬組成物が注射用精製水を含む、請求項 1 ~ 22 または 24 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

20

## 【請求項 36】

前記注射用精製水が適量 (q.s.) で提供される、請求項 33 に記載の方法。

## 【請求項 37】

前記医薬組成物が 100 mOsm/kg ~ 200 mOsm/kg (端点を含める) の重量オスモル濃度を有する、請求項 1 ~ 22 または 24 ~ 34 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 38】

前記医薬組成物が 125 mOsm/kg ~ 135 mOsm/kg (端点を含める) の重量オスモル濃度を有する、請求項 35 に記載の方法。

30

## 【請求項 39】

前記医薬組成物が約 0.1 mL ~ 約 5 mL の充填容量を有する溶液の形態である、請求項 1 ~ 22 または 24 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 40】

前記医薬組成物が約 5 mg ~ 約 80 mg (端点を含める) のクロモリンナトリウムを含む、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 41】

前記医薬組成物が約 40 mg ~ 約 80 mg (端点を含める) のクロモリンナトリウムを含む、請求項 38 に記載の方法。

40

## 【請求項 42】

前記医薬組成物が約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む、請求項 39 に記載の方法。

## 【請求項 43】

前記医薬組成物が約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む、請求項 39 に記載の方法。

## 【請求項 44】

前記吸入装置が、少なくとも約 30 % の 3.3  $\mu$ m 以下の吸入性画分および少なくとも約 65 % の 5  $\mu$ m 以下の吸入性画分を有するエアロゾルを提供するネブライザーである、請求項 21 ~ 41 のいずれか一項に記載の方法。

50

## 【請求項 45】

前記吸入装置が、少なくとも約45%の $3.3\mu\text{m}$ 以下の吸入性画分および少なくとも約75%の $5\mu\text{m}$ 以下の吸入性画分を有するエアロゾルを提供するネブライザーである、請求項21～41のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 46】

前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 $200\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ を超える前記クロモリナトリウムの $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 、および $80\text{ng}/\text{mL}$ を超える前記クロモリナトリウムの $\text{C}_{\text{max}}$ を前記対象においてもたらず、請求項39に記載の方法。

## 【請求項 47】

前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 $330\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ を超える前記クロモリナトリウムの $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 、および $150\text{ng}/\text{mL}$ を超える前記クロモリナトリウムの $\text{C}_{\text{max}}$ を前記対象においてもたらず、請求項39に記載の方法。

10

## 【請求項 48】

前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 $100\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ を超える前記クロモリナトリウムの $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 、および $40\text{ng}/\text{mL}$ を超える前記クロモリナトリウムの $\text{C}_{\text{max}}$ を前記対象においてもたらず、請求項39に記載の方法。

## 【請求項 49】

約 $40\text{mg}$ のクロモリナトリウムを含む前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 $120\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ～約 $500\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ の前記クロモリナトリウムの $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ を前記対象においてもたらず、請求項39に記載の方法。

20

## 【請求項 50】

約 $40\text{mg}$ のクロモリナトリウムを含む前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 $340\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ の80%～125%以内の前記クロモリナトリウムの $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ を前記対象においてもたらず、請求項39に記載の方法。

## 【請求項 51】

約 $40\text{mg}$ のクロモリナトリウムを含む前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 $120\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ～約 $350\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ の前記クロモリナトリウムの $\text{AUC}_{(0-6)}$ を前記対象においてもたらず、請求項39に記載の方法。

## 【請求項 52】

約 $40\text{mg}$ のクロモリナトリウムを含む前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 $237\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ の80%～125%以内の前記クロモリナトリウムの $\text{AUC}_{(0-6)}$ を前記対象においてもたらず、請求項39に記載の方法。

30

## 【請求項 53】

約 $40\text{mg}$ のクロモリナトリウムを含む前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 $40\text{ng}/\text{mL}$ ～約 $150\text{ng}/\text{mL}$ の前記クロモリナトリウムの $\text{C}_{\text{max}}$ を前記対象においてもたらず、請求項39に記載の方法。

## 【請求項 54】

約 $40\text{mg}$ のクロモリナトリウムを含む前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 $75\text{ng}/\text{mL}$ 、または約 $82\text{ng}/\text{mL}$ 、または約 $85\text{ng}/\text{mL}$ 、または約 $93\text{ng}/\text{mL}$ の80%～125%以内の前記クロモリナトリウムの $\text{C}_{\text{max}}$ を前記対象においてもたらず、請求項39に記載の方法。

40

## 【請求項 55】

約 $60\text{mg}$ のクロモリナトリウムを含む前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 $250\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ～約 $1000\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ の前記クロモリナトリウムの $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ を前記対象においてもたらず、請求項39に記載の方法。

## 【請求項 56】

約 $60\text{mg}$ のクロモリナトリウムを含む前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 $542\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ の80%～125%以内の前記クロモリナトリウムの $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ を前記対象においてもたらず、請求項39に記載の方法。

## 【請求項 57】

50

約 60 mg のクロモリナトリウムを含む前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 200 ng \* hr / mL ~ 約 700 ng \* hr / mL の前記クロモリナトリウムの AUC (0 - 6) を前記対象においてもたらす、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 58】

約 60 mg のクロモリナトリウムを含む前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 389 ng \* hr / mL の 80 % ~ 125 % 以内の前記クロモリナトリウムの AUC (0 - 6) を前記対象においてもたらす、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 59】

約 60 mg のクロモリナトリウムを含む前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 50 ng / mL ~ 約 250 ng / mL の前記クロモリナトリウムの Cmax を前記対象においてもたらす、請求項 39 に記載の方法。

10

【請求項 60】

約 60 mg のクロモリナトリウムを含む前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 119 ng / mL、または約 148 ng / mL、または約 157 ng / mL の 80 % ~ 125 % 以内の前記クロモリナトリウムの Cmax を前記対象においてもたらす、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 61】

約 80 mg のクロモリナトリウムを含む前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 300 ng \* hr / mL ~ 約 800 ng \* hr / mL の前記クロモリナトリウムの AUC (0 - ) を前記対象においてもたらす、請求項 39 に記載の方法。

20

【請求項 62】

約 80 mg のクロモリナトリウムを含む前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 526 ng \* hr / mL の 80 % ~ 125 % 以内の前記クロモリナトリウムの AUC (0 - ) を前記対象においてもたらす、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 63】

約 80 mg のクロモリナトリウムを含む前記医薬組成物の前記吸入装置を用いた投与が、約 90 ng / mL ~ 約 450 ng / mL の前記クロモリナトリウムの Cmax を前記対象においてもたらす、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 64】

前記医薬組成物が前記対象に 1 日 1 回 ~ 5 回投与される、請求項 1 ~ 61 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 65】

前記医薬組成物が前記対象に 1 日 3 回投与される、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 66】

前記医薬組成物が、1 つまたは複数の他の薬剤と組み合わされて前記対象に投与される、請求項 1 ~ 63 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 67】

前記 1 つまたは複数の他の薬剤が、アルファ PDGFR、ベータ PDGFR、FGFR、VEGFR および FLT3 の阻害剤から選択される、請求項 64 に記載の方法。

【請求項 68】

前記 1 つまたは複数の他の薬剤がニンテダニブである、請求項 65 に記載の方法。

40

【請求項 69】

前記医薬組成物が前記対象に 1 日 1 ~ 5 回投与され、前記ニンテダニブが前記対象に 1 日 1 ~ 3 回投与される、請求項 66 に記載の方法。

【請求項 70】

前記ニンテダニブが前記対象に 1 日 2 回投与される、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 71】

各投与期間における前記ニンテダニブの総用量が、約 100 mg ~ 約 150 mg の前記ニンテダニブを含む、請求項 66 ~ 68 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 72】

50

前記１つまたは複数の他の薬剤がビルフェニドンである、請求項６４に記載の方法。

【請求項７３】

前記ビルフェニドンが前記対象に１日１～５回投与される、請求項７０に記載の方法。

【請求項７４】

前記ビルフェニドンが前記対象に１日３回投与される、請求項７０に記載の方法。

【請求項７５】

各投与期間における前記ビルフェニドンの総用量が、約８０１ｍｇのビルフェニドンを含む、請求項７０～７２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７６】

毎日前記対象に投与される前記ビルフェニドンの総用量が２４０３ｍｇである、請求項７０～７３のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項７７】

前記肺線維症が特発性肺線維症である、請求項１～７４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７８】

約２重量％～約６重量％のクロモリンナトリウムおよびイオン性浸透圧剤を含む薬学的に許容される溶液であって、前記薬学的に許容される溶液から作られるエアロゾルが、肺線維症を有する対象による吸入に適している、溶液。

【請求項７９】

前記肺線維症が特発性肺線維症である、請求項７６に記載の溶液。

【請求項８０】

前記薬学的に許容される溶液が、約２重量％のクロモリンナトリウムを含む、請求項７６または７７に記載の溶液。 20

【請求項８１】

前記薬学的に許容される溶液が、約４重量％のクロモリンナトリウムを含む、請求項７６または７７に記載の溶液。

【請求項８２】

前記薬学的に許容される溶液が、約６重量％のクロモリンナトリウムを含む、請求項７６または７７に記載の溶液。

【請求項８３】

前記イオン性浸透圧剤が塩化ナトリウムを含む、請求項７６～８０のいずれか一項に記載の溶液。 30

【請求項８４】

前記イオン性浸透圧剤が塩化ナトリウムから本質的になる、請求項７６～８０のいずれか一項に記載の溶液。

【請求項８５】

前記イオン性浸透圧剤が塩化ナトリウムからなる、請求項７６～８０のいずれか一項に記載の溶液。

【請求項８６】

前記塩化ナトリウムが０．２重量％の濃度で前記薬学的に許容される溶液中に存在する、請求項８１～８３のいずれか一項に記載の溶液。 40

【請求項８７】

前記塩化ナトリウムが０．１重量％の濃度で前記薬学的に許容される溶液中に存在する、請求項８１～８３のいずれか一項に記載の溶液。

【請求項８８】

前記薬学的に許容される溶液がキレート剤をさらに含む、請求項７６～８５のいずれか一項に記載の溶液。

【請求項８９】

前記キレート剤がエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）を含む、請求項８６に記載の溶液。

【請求項９０】

前記キレート剤が 0.01 重量%の濃度で前記薬学的に許容される溶液中に存在する、請求項 86 または 87 に記載の溶液。

【請求項 91】

前記キレート剤が 0.02 重量%の濃度で前記薬学的に許容される溶液中に存在する、請求項 86 または 87 に記載の溶液。

【請求項 92】

前記薬学的に許容される溶液が注射用精製水をさらに含む、請求項 76 ~ 89 のいずれか一項に記載の溶液。

【請求項 93】

前記注射用精製水が適量 (q.s.) で提供される、請求項 90 に記載の溶液。

10

【請求項 94】

前記薬学的に許容される溶液が 100 mOsm/kg ~ 200 mOsm/kg (端点を含める) の重量オスモル濃度を有する、請求項 76 ~ 91 のいずれか一項に記載の溶液。

【請求項 95】

前記薬学的に許容される溶液が 125 mOsm/kg ~ 135 mOsm/kg (端点を含める) の重量オスモル濃度を有する、請求項 76 ~ 91 のいずれか一項に記載の溶液。

【請求項 96】

前記薬学的に許容される溶液が約 0.1 mL ~ 約 5 mL の充填容量を有する、請求項 76 ~ 93 のいずれか一項に記載の溶液。

【請求項 97】

20

前記薬学的に許容される溶液が約 5 mg ~ 約 80 mg (端点を含める) のクロモリンナトリウムを含む、請求項 76 ~ 94 のいずれか一項に記載の溶液。

【請求項 98】

前記薬学的に許容される溶液が約 40 mg ~ 約 80 mg (端点を含める) のクロモリンナトリウムを含む、請求項 76 ~ 94 のいずれか一項に記載の溶液。

【請求項 99】

前記薬学的に許容される溶液が、約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む、請求項 96 に記載の溶液。

【請求項 100】

前記薬学的に許容される溶液が、約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む、請求項 96 に記載の溶液。

30

【請求項 101】

前記薬学的に許容される溶液から生成されるエアロゾルが、USP <1601> による測定で少なくとも約 30% の吸入性画分 (3.3 μm 以下) を有する、請求項 76 ~ 98 のいずれか一項に記載の溶液。

【請求項 102】

前記薬学的に許容される溶液から生成されるエアロゾルが、USP <1601> による測定で少なくとも約 30% の吸入性画分 (3.3 μm 以下) および USP <1601> による測定で少なくとも約 75% の吸入性画分 (5 μm 以下) を有する、請求項 76 ~ 98 のいずれか一項に記載の溶液。

40

【請求項 103】

肺線維症を有する対象を治療するための医薬の製造における、約 2 重量% ~ 約 99 重量% のクロモリンナトリウムを含む組成物の使用。

【請求項 104】

肺線維症を有する対象の治療のためのキットであって、(a) 約 2 重量% ~ 約 99 重量% のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物、および (b) 前記対象に前記医薬組成物を投与するための吸入装置を含む、キット。

【請求項 105】

前記吸入装置がネブライザーまたはドライパウダー吸入器である、請求項 102 に記載のキット。

50



## 【請求項 106】

前記吸入装置がネブライザーである、請求項 103 に記載のキット。

## 【請求項 107】

前記吸入装置がドライパウダー吸入器である、請求項 103 に記載のキット。

## 【請求項 108】

(a) 約 2 重量% ~ 約 99 重量% のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物；および

(b) 前記対象に前記医薬組成物を投与するための吸入装置；

を含む投与形態であって、前記投与形態が肺線維症を有する対象の治療に適している、投与形態。

## 【請求項 109】

10

(a) 約 2 重量% ~ 約 99 重量% のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物；および

(b) 肺線維症を有する対象にエアロゾルの形態で医薬組成物を投与するための手段であって、前記エアロゾルが、 $USP < 1601 >$  または  $USP < 601 >$  による測定で少なくとも約 30 % の吸入性画分 ( $3.3 \mu m$  以下) を有する、手段、を含む、投与形態。

## 【請求項 110】

(a) 約 2 重量% ~ 約 99 重量% のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物；および

(b) 肺線維症を有する対象にエアロゾルの形態で医薬組成物を投与するための手段であって、前記エアロゾルが、 $USP < 1601 >$  または  $USP < 601 >$  による測定で少なくとも約 30 % の吸入性画分 ( $3.3 \mu m$  以下) を有し、 $USP < 1601 >$  または  $USP < 601 >$  による測定で少なくとも約 75 % の吸入性画分 ( $5 \mu m$  以下) を有する、手段、を含む、投与形態。

20

## 【請求項 111】

前記医薬組成物が約 40 mg ~ 約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む、請求項 106 ~ 108 のいずれか一項に記載の投与形態。

## 【請求項 112】

前記医薬組成物の前記対象への投与が、約  $200 ng \cdot hr / mL$  を超える前記クロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$ 、および  $80 ng / mL$  を超える前記クロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を前記対象においてもたらす、請求項 109 に記載の投与形態。

30

## 【請求項 113】

前記医薬組成物の前記対象への投与が、約  $330 ng \cdot hr / mL$  を超える前記クロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$ 、および  $150 ng / mL$  を超える前記クロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を前記対象においてもたらす、請求項 109 に記載の投与形態。

## 【請求項 114】

前記医薬組成物の前記対象への投与が、約  $100 ng \cdot hr / mL$  を超える前記クロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$ 、および  $40 ng / mL$  を超える前記クロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を前記対象においてもたらす、請求項 109 に記載の投与形態。

## 【請求項 115】

約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む前記医薬組成物の前記対象への投与が、約  $20 ng \cdot hr / mL$  ~ 約  $500 ng \cdot hr / mL$  の前記クロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  を前記対象においてもたらす、請求項 109 に記載の投与形態。

40

## 【請求項 116】

約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む前記医薬組成物の前記対象への投与が、約  $40 ng \cdot hr / mL$  の 80 % ~ 125 % 以内の前記クロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  を前記対象においてもたらす、請求項 109 に記載の投与形態。

## 【請求項 117】

約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む前記医薬組成物の前記対象への投与が、約  $20 ng \cdot hr / mL$  ~ 約  $350 ng \cdot hr / mL$  の前記クロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-6)}$  を前記対象においてもたらす、請求項 109 に記載の投与形態。

50

## 【請求項 118】

約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む前記医薬組成物の前記対象への投与が、約 237 ng・hr/mL の 80%～125% 以内の前記クロモリンナトリウムの AUC (0-6) を前記対象においてもたらず、請求項 109 に記載の投与形態。

## 【請求項 119】

約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む前記医薬組成物の前記対象への投与が、約 40 ng/mL～約 150 ng/mL の前記クロモリンナトリウムの Cmax を前記対象においてもたらず、請求項 109 に記載の投与形態。

## 【請求項 120】

約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む前記医薬組成物の前記対象への投与が、約 75 ng/mL、または約 82 ng/mL、または約 85 ng/mL、または約 93 ng/mL の 80%～125% 以内の前記クロモリンナトリウムの Cmax を前記対象においてもたらず、請求項 109 に記載の投与形態。

10

## 【請求項 121】

約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む前記医薬組成物の前記対象への投与が、約 250 ng・hr/mL～約 1000 ng・hr/mL の前記クロモリンナトリウムの AUC (0- ) を前記対象においてもたらず、請求項 109 に記載の投与形態。

## 【請求項 122】

約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む前記医薬組成物の前記対象への投与が、約 542 ng・hr/mL の 80%～125% 以内の前記クロモリンナトリウムの AUC (0- ) を前記対象においてもたらず、請求項 109 に記載の投与形態。

20

## 【請求項 123】

約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む前記医薬組成物の前記対象への投与が、約 200 ng・hr/mL～約 700 ng・hr/mL の前記クロモリンナトリウムの AUC (0-6) を前記対象においてもたらず、請求項 109 に記載の投与形態。

## 【請求項 124】

約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む前記医薬組成物の前記対象への投与が、約 389 ng・hr/mL の 80%～125% 以内の前記クロモリンナトリウムの AUC (0-6) を前記対象においてもたらず、請求項 109 に記載の投与形態。

## 【請求項 125】

30

約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む前記医薬組成物の前記対象への投与が、約 50 ng/mL～約 250 ng/mL の前記クロモリンナトリウムの Cmax を前記対象においてもたらず、請求項 109 に記載の投与形態。

## 【請求項 126】

約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む前記医薬組成物の前記対象への投与が、約 119 ng/mL、または約 148 ng/mL、または約 157 ng/mL の 80%～125% 以内の前記クロモリンナトリウムの Cmax を前記対象においてもたらず、請求項 109 に記載の投与形態。

## 【請求項 127】

約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む前記医薬組成物の前記対象への投与が、約 300 ng・hr/mL～約 800 ng・hr/mL の前記クロモリンナトリウムの AUC (0- ) を前記対象においてもたらず、請求項 109 に記載の投与形態。

40

## 【請求項 128】

約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む前記医薬組成物の前記対象への投与が、約 526 ng・hr/mL の 80%～125% 以内の前記クロモリンナトリウムの AUC (0- ) を前記対象においてもたらず、請求項 109 に記載の投与形態。

## 【請求項 129】

約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む前記医薬組成物の前記対象への投与が、約 90 ng/mL～約 450 ng/mL の前記クロモリンナトリウムの Cmax を前記対象においてもたらず、請求項 109 に記載の投与形態。

50

**【請求項 1 3 0】**

前記医薬組成物を少なくとも 2 4 週間、対象へ投与した後、前記対象が、約 3 0 0 m L 未満の努力肺活量 ( F V C ) の低下を経験する、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 1 3 1】**

前記対象が、約 2 7 5 m L 未満の努力肺活量 ( F V C ) の低下を経験する、請求項 1 2 8 に記載の方法。

**【請求項 1 3 2】**

前記対象が、約 2 5 0 m L 未満の努力肺活量 ( F V C ) の低下を経験する、請求項 1 2 8 に記載の方法。

**【請求項 1 3 3】**

前記対象が、約 2 0 0 m L 未満の努力肺活量 ( F V C ) の低下を経験する、請求項 1 2 8 に記載の方法。

**【請求項 1 3 4】**

前記対象が、約 1 7 5 m L 未満の努力肺活量 ( F V C ) の低下を経験する、請求項 1 2 8 に記載の方法。

**【請求項 1 3 5】**

前記対象が、約 1 5 0 m L 未満の努力肺活量 ( F V C ) の低下を経験する、請求項 1 2 8 に記載の方法。

**【請求項 1 3 6】**

前記対象が、約 1 2 5 m L 未満の努力肺活量 ( F V C ) の低下を経験する、請求項 1 2 8 に記載の方法。

**【請求項 1 3 7】**

前記対象が、約 1 0 0 m L 未満の努力肺活量 ( F V C ) の低下を経験する、請求項 1 2 8 に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

関連出願との相互参照

本出願は、2 0 1 6 年 1 0 月 7 日に提出された米国仮特許出願第 6 2 / 4 0 5 , 5 8 7 号、および 2 0 1 6 年 1 1 月 4 日に提出された 6 2 / 4 1 7 , 8 8 7 号の優先権を主張し、この両方は参照によりその全てが本明細書に組み込まれる。

**【0 0 0 2】**

本開示は医学分野、特に特発性肺線維症を含む肺線維症の治療のためのクロモリンを含む組成物の使用に関する。

**【背景技術】****【0 0 0 3】**

特発性肺線維症 ( I P F ) を含む肺線維症は、死亡率が高く治療法の選択肢が限られている慢性の進行性疾患である。肺線維症は、細胞外マトリックス ( E C M ) の過剰な蓄積および肺構造のリモデリングによって病理学的に特徴付けられ、さらに、認識可能な臨床的、生理学的、および X 線撮影所見によって特徴付けられる慢性肺疾患である。肺線維症の病理学的所見 ( E C M の過剰蓄積および肺構造のリモデリング ) は、2 つの生理学的にバランスのとれた過程：線維芽細胞の増殖およびアポトーシス、ならびに E C M の蓄積および分解、における障害の結果である。E C M 沈着とターンオーバーとの通常のバランスが沈着へ向かう方向または分解から離れる方向に偏移すると、過剰の E C M が蓄積する。線維芽細胞の増殖とアポトーシスとのバランスが増殖の促進またはアポトーシスの減速へ向かう方向に偏移すると、線維芽細胞が蓄積する。

**【0 0 0 4】**

I P F は予後不良を特徴とし、推定 5 年生存率はおおよそ 2 0 % である。I P F に罹患している対象は、重度に損なわれたクオリティー・オブ・ライフを伴う慢性的な呼吸不全に

10

20

30

40

50

つながる、進行性かつ不可逆的な肺機能障害を経験する。従って、I P Fを含む肺線維症を有する対象の治療に対する新しい治療的アプローチを開発することが引き続き必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本開示は、I P Fを含む肺線維症の治療のための組成物および方法を提供する。

【0006】

具体的には、本開示は、約1重量%～約10重量%のクロモリンナトリウムおよびイオン性浸透圧剤を含む医薬組成物を、吸入装置を用いて対象に投与することを含む、対象における肺線維症の治療方法を提供する。ある実施形態において、医薬組成物は、約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、または約10重量%のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、医薬組成物は、約2重量%のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、医薬組成物は、約4重量%のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、医薬組成物は、約6重量%のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、吸入装置はネブライザーである。ある実施形態において、吸入器は高効率ネブライザーである。

10

【0007】

本開示は、(i)約2重量%～約6重量%のクロモリンナトリウム、ならびに(ii)(a)約0.1重量%～約0.5重量%(端点を含める)の塩化ナトリウム、および(b)任意でエチレンジアミン四酢酸(EDTA)の塩を含む、容量オスモル濃度調節剤、を含む水性溶液の液滴を含む、対象における肺線維症の治療のための薬学的に許容されるエアロゾルを提供し、ここで、前記エアロゾルは、USP<1601>による測定で少なくとも約30%の吸入性画分(3.3μm以下)を有し、前記対象における前記肺線維症の前記治療は、前記対象が前記薬学的に許容されるエアロゾルを経口的に吸入することにより、治療有効量のクロモリンナトリウムを対象の肺に送達することによって、達成される。ある実施形態において、エアロゾルは、USP<1601>またはUSP<601>による測定で少なくとも約30%の吸入性画分(3.3μm以下)を有する。ある実施形態において、エアロゾルは、USP<1601>またはUSP<601>による測定で少なくとも約30%の吸入性画分(3.3μm以下)およびUSP<1601>またはUSP<601>による測定で少なくとも約75%の吸入性画分(5μm以下)を有する。

20

30

【0008】

本開示は、(i)約2重量%～約6重量%のクロモリンナトリウム、ならびに(ii)(a)約0.1重量%～約0.5重量%(端点を含める)の塩化ナトリウム、および(b)任意でエチレンジアミン四酢酸(EDTA)の塩からなる、容量オスモル濃度調節剤、からなる水性溶液の液滴からなる、対象における肺線維症の治療のための薬学的に許容されるエアロゾルを提供し、ここで、前記エアロゾルは、USP<1601>による測定で少なくとも約30%の吸入性画分(3.3μm以下)を有し、前記対象における前記肺線維症の前記治療は、前記対象が前記薬学的に許容されるエアロゾルを経口的に吸入することにより、治療有効量のクロモリンナトリウムを対象の肺に送達することによって、達成される。ある実施形態において、エアロゾルは、USP<1601>またはUSP<601>による測定で少なくとも約30%の吸入性画分(3.3μm以下)を有する。ある実施形態において、エアロゾルは、USP<1601>またはUSP<601>による測定で少なくとも約30%の吸入性画分(3.3μm以下)およびUSP<1601>またはUSP<601>による測定で少なくとも約75%の吸入性画分(5μm以下)を有する。

40

【0009】

本開示は、

(a)(i)約2重量%～約6重量%のクロモリンナトリウム、ならびに(ii)(A)

50

約 0.1% ~ 約 0.5% (端点を含める) の塩化ナトリウム ; および (B) 任意で EDTA の塩 ; からなる容量オスモル濃度調節剤、を含む水性医薬組成物、ならびに (b) 前記医薬組成物のエアロゾルを形成する吸入装置であって、前記エアロゾルが、USP < 1601 > による測定で少なくとも約 60% の前記医薬組成物の吸入性画分 (5 μm 以下) を示す、吸入装置、

を含む、特発性肺線維症 (IPF) を有する対象における慢性咳の治療のための投与形態を提供する。ある実施形態において、医薬組成物は精製水および EDTA ナトリウムをさらに含む。ある実施形態において、医薬組成物は、約 5 mg ~ 約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、医薬組成物は、約 36 mg ~ 約 44 mg のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、エアロゾルは、USP < 1601 > による測定で少なくとも約 30% の吸入性画分 (3.3 μm 以下) を有する。ある実施形態において、エアロゾルは、USP < 1601 > による測定で少なくとも約 30% の吸入性画分 (3.3 μm 以下) および USP < 1601 > による測定で少なくとも約 75% の吸入性画分 (5 μm 以下) を有する。ある実施形態において、容量オスモル濃度調節剤は、0.1% ~ 0.2% (端点を含める) の塩化ナトリウムからなる。

#### 【0010】

本開示は、約 1 重量% ~ 約 99 重量% のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物を、吸入装置を用いて対象に投与することを含む、対象における肺線維症を治療する方法を提供する。ある実施形態において、医薬組成物は、約 1 重量%、約 2 重量%、約 3 重量%、約 4 重量%、約 5 重量%、約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%、約 10 重量%、約 20 重量%、約 30 重量%、約 40 重量%、約 50 重量%、約 60 重量%、約 70 重量%、約 80 重量%、約 90 重量%、または約 99 重量% のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、吸入装置はドライパウダー吸入器である。

#### 【0011】

本開示は、約 2 重量% ~ 約 99 重量% のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物を、吸入装置を用いて対象に投与することを含む、肺線維症を有する対象を治療する方法を提供し、ここで、前記投与前の 3 ヶ月間において、対象は、BGM、C1M、C3A、C3M、C5M、C6M、VICM、CRPM、FPA、および D ダイマーのうちの 1 つまたは複数の、上昇した血清中濃度を有することが知られていた。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は BGM の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は C1M の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は C3A の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は C3M の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は C5M の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は C6M の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は VICM の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は CRPM の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は FPA の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は D ダイマーの上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、医薬組成物は、約 2 重量% ~ 約 6 重量% のクロモリンナトリウムおよびイオン浸透剤を含み、吸入装置はネブライザーである。ある実施形態において、ネブライザーは高効率ネブライザーである。ある実施形態において、医薬組成物は、約 2 重量% ~ 約 99 重量% のクロモリンナトリウムを含み、吸入装置はドライパウダー吸入器である。

#### 【0012】

本開示は、肺線維症を有する対象を治療する方法を提供し、ここで、前記投与前の 3 ヶ月間において、対象は、BGM、C1M、C3A、C3M、C5M、C6M、VICM、CRPM、FPA、および D ダイマーのうちの 1 つまたは複数の、上昇した血清中濃度を

有することが知られており、方法は、約 2 重量%～約 99 重量%のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物を、吸入装置を用いて対象に投与することを含む。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は BGM の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は C1M の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は C3A の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は C3M の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は C5M の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は C6M の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は VICM の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は CRPM の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は FPA の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は Dダイマーの上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、医薬組成物は、約 2 重量%～約 6 重量%のクロモリンナトリウムおよびイオン浸透剤を含み、吸入装置はネブライザーである。ある実施形態において、ネブライザーは高効率ネブライザーである。ある実施形態において、医薬組成物は、約 2 重量%～約 99 重量%のクロモリンナトリウムを含み、吸入装置はドライパウダー吸入器である。

10

20

30

40

50

**【0013】**

本開示は、(a) 前記治療前の 3 ヶ月間において、対象が、BGM、C1M、C3A、C3M、C5M、C6M、VICM、CRPM、FPA、および Dダイマーのうちの 1 つまたは複数の上昇した血清中濃度を有するかを判定すること；および (b) 対象が、BGM、C1M、C3A、C3M、C5M、C6M、VICM、CRPM、FPA、および Dダイマーのうちの 1 つまたは複数の上昇した血清中濃度を有すると判定された場合、約 2 重量%～約 99 重量%のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物が吸入装置を用いて対象に投与されること、を含む、肺線維症を有する対象を治療する方法を提供する。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は BGM の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は C1M の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は C3A の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は C3M の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は C5M の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は C6M の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は VICM の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は CRPM の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は FPA の上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の 3 ヶ月間において、対象は Dダイマーの上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、医薬組成物は、約 2 重量%～約 6 重量%のクロモリンナトリウムおよびイオン浸透剤を含み、吸入装置はネブライザーである。ある実施形態において、ネブライザーは高効率ネブライザーである。ある実施形態において、医薬組成物は、約 2 重量%～約 99 重量%のクロモリンナトリウムを含み、吸入装置はドライパウダー吸入器である。

**【0014】**

本開示は、(a) 前記治療前の 3 ヶ月間において、対象が、BGM、C1M、C3A、C3M、C5M、C6M、VICM、CRPM、FPA、および Dダイマーのうちの 1 つまたは複数の上昇した血清中濃度を有するかを判定すること；および (b) 対象が、BGM、C1M、C3A、C3M、C5M、C6M、VICM、CRPM、FPA、および Dダイマーのうちの 1 つまたは複数の上昇した血清中濃度を有すると判定された場合、約 2

重量%～約99重量%のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物を、吸入装置を用いて対象に投与すること、を含む、肺線維症を有する対象を治療する方法を提供する。ある実施形態において、投与前の3ヶ月間において、対象はBGMの上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の3ヶ月間において、対象はC1Mの上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の3ヶ月間において、対象はC3Aの上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の3ヶ月間において、対象はC3Mの上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の3ヶ月間において、対象はC5Mの上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の3ヶ月間において、対象はC6Mの上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の3ヶ月間において、対象はVICMの上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の3ヶ月間において、対象はCRPMの上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の3ヶ月間において、対象はFPAの上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、投与前の3ヶ月間において、対象はDダイマーの上昇した血清中濃度を有すると判定された。ある実施形態において、医薬組成物は、約2重量%～約6重量%のクロモリンナトリウムおよびイオン浸透剤を含み、吸入装置はネブライザーである。ある実施形態において、吸入器は高効率ネブライザーである。ある実施形態において、医薬組成物は、約2重量%～約99重量%のクロモリンナトリウムを含み、吸入装置はドライパウダー吸入器である。

10

20

#### 【0015】

本開示は、本明細書に記載されるいずれかの方法を提供し、ここで、本明細書に開示される医薬組成物を少なくとも2週間、または少なくとも4週間、または少なくとも8週間、または少なくとも12週間、または少なくとも16週間、または少なくとも20週間、または少なくとも24週間、または少なくとも48週間、または少なくとも52週間、対象へ投与した後、対象は、約10%未満、または約9%未満、または約8%未満、または約7%未満、または約6%未満、または約5%未満、または約4%未満、または約3%未満、または約2%未満、または約1%未満の努力肺活量(%FVC)の低下を経験するか、または低下を経験しない。ある実施形態において、対象は、10%未満の努力肺活量(%FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、9%未満の努力肺活量(%FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、8%未満の努力肺活量(%FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、7%未満の努力肺活量(%FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、6%未満の努力肺活量(%FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、5%未満の努力肺活量(%FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、4%未満の努力肺活量(%FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、3%未満の努力肺活量(%FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、2%未満の努力肺活量(%FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、1%未満の努力肺活量(%FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、努力肺活量(%FVC)の低下を経験しない。

30

40

#### 【0016】

本開示は、本明細書に記載されるいずれかの方法を提供し、ここで、本明細書に開示される医薬組成物を少なくとも2週間、または少なくとも4週間、または少なくとも8週間、または少なくとも12週間、または少なくとも16週間、または少なくとも20週間、または少なくとも24週間、または少なくとも48週間、または少なくとも52週間、対象へ投与した後、対象は、約300mL未満、または約250mL未満、または約200mL未満、または約150mL未満、または約100mL未満、または約50mL未満、または約25mL未満の努力肺活量(FVC)の低下を経験するか、または低下を経験しない。本開示は、本明細書に記載されるいずれかの方法を提供し、ここで、医薬組成物を少なくとも24週間、対象へ投与した後、対象は、約300mL未満の努力肺活量(FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、約275mL未満の努力肺活量

50

(FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、約250mL未満の努力肺活量(FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、約200mL未満の努力肺活量(FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、約175mL未満の努力肺活量(FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、約150mL未満の努力肺活量(FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、約125mL未満の努力肺活量(FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、約100mL未満の努力肺活量(FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、約75mL未満の努力肺活量(FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、約50mL未満の努力肺活量(FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、約25mL未満の努力肺活量(FVC)の低下を経験する。ある実施形態において、対象は、努力肺活量(FVC)の低下を経験しない。

10

**【0017】**

本開示は、吸入装置がネブライザーまたはドライパウダー吸入器である、本明細書に開示されるいずれかの方法を提供する。ある実施形態において、吸入装置はネブライザーである。ある実施形態において、吸入装置は高効率ネブライザーである。ある実施形態において、吸入装置はドライパウダー吸入器である。

**【0018】**

本開示は、肺線維症を有する対象を治療するための医薬の製造における、約2重量%～約6重量%のクロモリンナトリウムを含む組成物の使用を提供する。ある実施形態において、約2重量%～約6重量%のクロモリンナトリウムを含む組成物は、高効率ネブライザーなどのネブライザーを用いて使用される。

20

**【0019】**

本開示は、肺線維症を有する対象を治療するための医薬の製造における、約2重量%～約99重量%のクロモリンナトリウムを含む組成物の使用を提供する。ある実施形態において、約2重量%～約99重量%のクロモリンナトリウムを含む組成物は、ドライパウダー吸入器を用いて使用される。

**【0020】**

本開示は、(a)約2重量%～約99重量%のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物、および(b)対象に医薬組成物を投与するための吸入装置を含む、肺線維症を有する対象の治療のためのキットを提供する。ある実施形態において、医薬組成物は、約2重量%～約6重量%のクロモリンナトリウムおよびイオン浸透剤を含み、吸入装置はネブライザーである。ある実施形態において、吸入器は高効率ネブライザーである。ある実施形態において、医薬組成物は、約2重量%～約99重量%のクロモリンナトリウムを含み、吸入装置はドライパウダー吸入器である。

30

**【0021】**

本開示は、本明細書に記載されるいずれかの方法を提供し、ここで、約2重量%～約99重量%のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物は、1つまたは複数の他の薬剤と組み合わせ対象に投与される。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の薬剤は、アルファPDGFR、ベータPDGFR、FGFR、VEGFRおよびFLT3の阻害剤から選択される。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の薬剤は、アルファPDGFRの阻害剤から選択される。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の薬剤は、ベータPDGFRの阻害剤から選択される。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の薬剤は、FGFRの阻害剤から選択される。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の薬剤は、VEGFRの阻害剤から選択される。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の薬剤は、FLT3の阻害剤から選択される。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の薬剤は、ニンテダニブである。いくつかの実施形態において、約2重量%～約99重量%のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物は、対象に1日1～5回投与され、1つまたは複数の他の薬剤は、対象に1日1～3回投与される。いくつかの実施形態において、約2重量%～約99重量%のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物は、対象に1日1～5回投与され、ニンテダニブは、対象に1日1～3回投与される。いくつ

40

50



かの実施形態において、ニンテダニブは対象に1日2回投与される。いくつかの実施形態において、各投与期間における前記ニンテダニブの総用量は、約100mg～約150mgの前記ニンテダニブを含む。いくつかの実施形態において、1つまたは複数の他の薬剤がビルフェニドンである、本明細書に記載されているいずれかの方法が提供される。いくつかの実施形態において、ビルフェニドンは対象に1日1～5回投与される。いくつかの実施形態において、ビルフェニドンは対象に1日3回投与される。いくつかの実施形態において、各投与期間における前記ビルフェニドンの総用量は、約801mgのビルフェニドンを含む。いくつかの実施形態において、毎日対象に投与される前記ビルフェニドンの総用量は2403mgである。ある実施形態において、医薬組成物は、約2重量%～約6重量%のクロモリンナトリウムおよびイオン浸透剤を含み、吸入装置はネブライザーである。ある実施形態において、吸入器は高効率ネブライザーである。ある実施形態において、医薬組成物は、約2重量%～約99重量%のクロモリンナトリウムを含み、吸入装置はドライパウダー吸入器である。

10

# 【0022】

本開示は、医薬組成物の吸入装置を用いた投与が、約200ng・hr/mLを超えるクロモリンナトリウムのAUC(0- )、および80ng/mLを超えるクロモリンナトリウムのCmaxを対象においてもたらす、本明細書に開示されるいずれかの方法を提供する。ある実施形態において、医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約330ng・hr/mLを超えるクロモリンナトリウムのAUC(0- )、および150ng/mLを超えるクロモリンナトリウムのCmaxを対象においてもたらす。ある実施形態において、医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約100ng・hr/mLを超えるクロモリンナトリウムのAUC(0- )、および40ng/mLを超えるクロモリンナトリウムのCmaxを対象においてもたらす。ある実施形態において、約40mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約120ng・hr/mL～約500ng・hr/mLのクロモリンナトリウムのAUC(0- )を対象においてもたらす。ある実施形態において、約40mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約340ng・hr/mLの80%～125%以内のクロモリンナトリウムのAUC(0- )を対象においてもたらす。ある実施形態において、約40mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約120ng・hr/mL～約350ng・hr/mLのクロモリンナトリウムのAUC(0-6)を対象においてもたらす。ある実施形態において、約40mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約237ng・hr/mLの80%～125%以内のクロモリンナトリウムのAUC(0-6)を対象においてもたらす。ある実施形態において、約40mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約40ng/mL～約150ng/mLのクロモリンナトリウムのCmaxを対象においてもたらす。ある実施形態において、約40mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約75ng/mL、または約82ng/mL、または約85ng/mL、または約93ng/mLの80%～125%以内のクロモリンナトリウムのCmaxを対象においてもたらす。ある実施形態において、約60mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約250ng・hr/mL～約1000ng・hr/mLのクロモリンナトリウムのAUC(0- )を対象においてもたらす。ある実施形態において、約60mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約542ng・hr/mLの80%～125%以内のクロモリンナトリウムのAUC(0- )を対象においてもたらす。ある実施形態において、約60mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約200ng・hr/mL～約700ng・hr/mLのクロモリンナトリウムのAUC(0-6)を対象においてもたらす。ある実施形態において、約60mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約389ng・hr/mLの80%～125%以内のクロモリンナトリウムのAUC(0-6)を対象においてもたらす。ある実施形態において、約60mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の吸入装置を用いた投

20

30

40

50

与は、約 50 ng/mL ~ 約 250 ng/mL のクロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を対象においてもたらず。ある実施形態において、約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約 119 ng/mL、または約 148 ng/mL、または約 157 ng/mL の 80% ~ 125% 以内のクロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を対象においてもたらず。ある実施形態において、約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約 300 ng · hr/mL ~ 約 800 ng · hr/mL のクロモリンナトリウムの AUC (0 - ) を対象においてもたらず。ある実施形態において、約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約 526 ng · hr/mL の 80% ~ 125% 以内のクロモリンナトリウムの AUC (0 - ) を対象においてもたらず。ある実施形態において、約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の吸入装置を用いた投与は、約 90 ng/mL ~ 約 450 ng/mL のクロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を対象においてもたらず。ある実施形態において、吸入装置はネブライザーである。ある実施形態において、ネブライザーは高効率ネブライザーである。ある実施形態において、吸入装置はドライパウダー吸入器である。

10

20

30

40

50

#### 【0023】

本開示は、医薬組成物が対象に 1 日 1 回 ~ 5 回投与される、本明細書に開示されるいずれかの方法を提供する。ある実施形態において、医薬組成物は対象に 1 日 1 回、または 1 日 2 回、または 1 日 3 回、または 1 日 4 回、または 1 日 5 回投与される。ある実施形態において、医薬組成物は対象に 1 日 1 回投与される。ある実施形態において、医薬組成物は対象に 1 日 2 回投与される。ある実施形態において、医薬組成物は対象に 1 日 3 回投与される。ある実施形態において、医薬組成物は対象に 1 日 4 回投与される。ある実施形態において、医薬組成物は対象に 1 日 5 回投与される。

#### 【0024】

本開示は、約 1 重量% ~ 約 99 重量% のクロモリンナトリウムを含む薬学的に許容される組成物を提供し、ここで、薬学的に許容される組成物から作られるエアロゾルは、肺線維症を有する対象による吸入に適している。ある実施形態において、エアロゾルは、USP < 1601 > または USP < 601 > による測定で少なくとも約 30% の吸入性画分 (3.3  $\mu$ m 以下) を有する。ある実施形態において、エアロゾルは、USP < 1601 > または USP < 601 > による測定で少なくとも約 30% の吸入性画分 (3.3  $\mu$ m 以下) および USP < 1601 > または USP < 601 > による測定で少なくとも約 75% の吸入性画分 (5  $\mu$ m 以下) を有する。

#### 【0025】

本開示は、肺線維症を有する対象の治療における使用のための、約 1 重量% ~ 約 10 重量% のクロモリンナトリウムおよび浸透圧剤を含む薬学的に許容される溶液を提供し、ここで、薬学的に許容される溶液から作られるエアロゾルは、肺線維症を有する対象による吸入に適している。ある実施形態において、エアロゾルは、USP < 1601 > による測定で少なくとも約 30% の吸入性画分 (3.3  $\mu$ m 以下) を有する。ある実施形態において、エアロゾルは、USP < 1601 > による測定で少なくとも約 30% の吸入性画分 (3.3  $\mu$ m 以下) および USP < 1601 > による測定で少なくとも約 75% の吸入性画分 (5  $\mu$ m 以下) を有する。

#### 【0026】

本開示の組成物または製剤の投与における使用のためのドライパウダー吸入器は、USP < 601 > による測定で少なくとも約 30% の 3.3  $\mu$ m 以下の吸入性画分および USP < 601 > による測定で少なくとも約 65% の 5  $\mu$ m 以下の吸入性画分を有するエアロゾルを提供し得る。本開示の組成物または製剤の投与における使用のためのドライパウダー吸入器は、USP < 601 > による測定で少なくとも約 45% の 3.3  $\mu$ m 以下の吸入性画分および USP < 601 > による測定で少なくとも約 75% の 5  $\mu$ m 以下の吸入性画分を有するエアロゾルを提供し得る。

#### 【0027】

用語「医薬組成物」、「組成物」、「溶液」、および「製剤」は、本開示を通して互換

的に使用される。

【0028】

ある実施形態において、肺線維症を有する対象の治療に使用される組成物および製剤において、イオン性浸透圧剤は、イオン性浸透圧剤を含み得るか、それから本質的になり得るか、またはそれからなり得る。本開示の組成物および製剤のある実施形態において、イオン性浸透圧剤は、塩化ナトリウムを含み得るか、それから本質的になり得るか、またはそれからなり得る。ある実施形態において、組成物および製剤はイオン性浸透圧剤を含む。ある実施形態において、組成物および製剤はイオン性浸透圧剤から本質的になる。ある実施形態において、組成物および製剤はイオン性浸透圧剤からなる。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は塩化ナトリウムを含む。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は塩化ナトリウムから本質的になる。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は塩化ナトリウムからなる。

10

【0029】

本開示は、本明細書に開示される方法、使用、キット、投与形態、組成物および製剤のいずれかを提供し、ここで、組成物のイオン性浸透圧剤は、組成物の0.0重量%~1重量%(端点を含める)を含み得る。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は、組成物の0.1重量%~0.2重量%(端点を含める)を含み得る。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は、組成物の約0.1重量%、または約0.2重量%、または約0.3重量%、または約0.4重量%、または約0.5重量%、または約0.6重量%、または約0.7重量%を含み得る。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は、組成物の約0.1重量%を含み得る。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は、組成物の約0.1重量%を含み得る。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は、組成物の約0.2重量%を含み得る。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は、組成物の約0.3重量%を含み得る。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は、組成物の約0.4重量%を含み得る。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は、組成物の約0.5重量%を含み得る。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は、組成物の約0.6重量%を含み得る。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は、組成物の約0.7重量%を含み得る。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は、組成物の約0.8重量%を含み得る。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は、組成物の約0.9重量%を含み得る。ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は、組成物の約1重量%を含み得る。

20

30

【0030】

ある実施形態において、イオン性浸透圧剤は、組成物の0.0重量%、約0.1重量%、または約0.2重量%、または約0.3重量%、または約0.4重量%、または約0.5重量%、または約0.6重量%、または約0.7重量%を含み得る。

【0031】

本開示は、本明細書に開示される方法、使用、キット、投与形態、組成物および製剤のいずれかを提供し、ここで、医薬組成物は、約100mOsm/kg~約200mOsm/kg、または約100mOsm/kg~約175mOsm/kg、または約100mOsm/kg~約170mOsm/kg、または約100mOsm/kg~約165mOsm/kg、または約100mOsm/kg~約160mOsm/kg、または約100mOsm/kg~約150mOsm/kg、約100mOsm/kg~約135mOsm/kg、または約100mOsm/kg~約125mOsm/kg、または約110mOsm/kg~約150mOsm/kg、または約110mOsm/kg~約140mOsm/kg、または約115mOsm/kg~約140mOsm/kg、または約120mOsm/kg~約140mOsm/kg、または約120mOsm/kg~約130mOsm/kg、または約125mOsm/kg~約135mOsm/kgの重量オスモル濃度を有する。ある実施形態において、製剤の重量オスモル濃度は、約120mOsm/kg、約125mOsm/kg、約130mOsm/kg、約135mOsm/kg、約140mOsm/kg、約145mOsm/kg、または約150mOsm/kgである。本開示の組成物および製剤は、約100mOsm/kgの重量オスモル濃度を有し得る。本

40

50

開示の組成物および製剤は、約 125 mOsm/kg の重量オスモル濃度を有し得る。本開示は、本明細書に開示される方法、使用、キット、投与形態、組成物および製剤のいずれかを提供し、ここで、医薬組成物は、約 135 mOsm/kg の重量オスモル濃度を有する。本開示は、本明細書に開示される方法、使用、キット、投与形態、組成物および製剤のいずれかを提供し、ここで、医薬組成物は、約 200 mOsm/kg の重量オスモル濃度を有する。当業者であれば、溶液の重量オスモル濃度と容量オスモル濃度とが関連していることを理解するであろう。

#### 【0032】

本開示は、本明細書に開示される方法、使用、キット、投与形態、組成物および製剤のいずれかを提供し、ここで、医薬組成物は、約 50 mOsm/kg ~ 約 200 mOsm/kg の重量オスモル濃度を有する。本開示の組成物および製剤は、約 50 mOsm/kg の重量オスモル濃度を有し得る。本開示の組成物および製剤は、約 100 mOsm/kg の重量オスモル濃度を有し得る。

10

#### 【0033】

本開示は、本明細書に開示される方法、使用、キット、投与形態、組成物および製剤のいずれかを提供し、ここで、医薬組成物は、約 100 mOsm/L ~ 約 200 mOsm/L、または約 100 mOsm/L ~ 約 175 mOsm/L、または約 100 mOsm/L ~ 約 170 mOsm/L、または約 100 mOsm/L ~ 約 165 mOsm/L、または約 100 mOsm/L ~ 約 160 mOsm/L、または約 100 mOsm/L ~ 約 150 mOsm/L、約 100 mOsm/L ~ 約 135 mOsm/L、または約 100 mOsm/L ~ 約 125 mOsm/L、または約 110 mOsm/L ~ 約 150 mOsm/L、または約 110 mOsm/L ~ 約 140 mOsm/L、または約 115 mOsm/L ~ 約 140 mOsm/L、または約 120 mOsm/L ~ 約 140 mOsm/L、または約 120 mOsm/L ~ 約 130 mOsm/L、または約 125 mOsm/L ~ 約 135 mOsm/L の容量オスモル濃度を有する。ある実施形態において、製剤の容量オスモル濃度は、約 120 mOsm/L、約 125 mOsm/L、約 130 mOsm/L、約 135 mOsm/L、約 140 mOsm/L、約 145 mOsm/L、または約 150 mOsm/L である。ある実施形態において、本明細書に開示される製剤は、約 100 mOsm/L の容量オスモル濃度を有する。ある実施形態において、本明細書に開示される製剤は、約 125 mOsm/L の容量オスモル濃度を有する。ある実施形態において、本明細書に開示される製剤は、約 135 mOsm/L の容量オスモル濃度を有する。ある実施形態において、本明細書に開示される製剤は、約 200 mOsm/L の容量オスモル濃度を有する。

20

30

#### 【0034】

本開示は、本明細書に開示される方法、使用、キット、投与形態、組成物および製剤のいずれかを提供し、ここで、医薬組成物は、約 50 mOsm/L ~ 約 200 mOsm/L の容量オスモル濃度を有する。ある実施形態において、製剤の容量オスモル濃度は、約 50 mOsm/L、約 120 mOsm/L、約 125 mOsm/L、約 130 mOsm/L、約 135 mOsm/L、約 140 mOsm/L、約 145 mOsm/L、または約 150 mOsm/L である。ある実施形態において、本明細書に開示される製剤は、約 50 mOsm/L の容量オスモル濃度を有する。

40

#### 【0035】

本開示は、本明細書に開示される方法、使用、キット、投与形態、組成物および製剤のいずれかを提供し、ここで、医薬組成物は、等張、高張、または低張である。ある実施形態において、医薬組成物は等張である。ある実施形態において、医薬組成物は高張である。ある実施形態において、医薬組成物は低張である。当業者であれば、医薬組成物の重量オスモル濃度、容量オスモル濃度、および張度が関連していることを理解するであろう。

#### 【0036】

肺線維症を有する対象の治療において使用される組成物および製剤は、キレート剤をさらに含み得る。ある実施形態において、キレート剤は、組成物の重量の約 0.01%、または約 0.02%、または約 0.03%、または約 0.04%、または約 0.05%、ま

50

たは約 0.06%、または約 0.07%、または約 0.08%、または 0.09%、または約 0.1%、または約 0.2%、または約 0.3%、または約 0.4%、または約 0.5%、または約 0.6%、または約 0.7%、または約 0.8% または約 0.9%、または約 1% を含み得る。ある実施形態において、キレート剤は、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、EDTA ナトリウム、またはクエン酸ナトリウムを含む。ある実施形態において、キレート剤は EDTA を含む。ある実施形態において、キレート剤は EDTA ナトリウムを含む。ある実施形態において、キレート剤はクエン酸ナトリウムを含む。

【0037】

肺線維症を有する対象の治療において使用される組成物および製剤は、非イオン性浸透圧剤をさらに含んでもよく、好ましくは、非イオン性浸透圧剤はマンニトールを含むかまたはそれからなる。

10

【0038】

肺線維症を有する対象の治療において使用される組成物および製剤は、非イオン性浸透圧剤を排除してもよく、または非イオン性浸透圧剤を含まなくてもよい。ある実施形態において、肺線維症を有する対象の治療において使用される組成物および製剤は、マンニトール、糖アルコールおよび / またはプロピレングリコールを含むかまたはそれらからなる非イオン性浸透圧剤を含まなくてもよい。ある実施形態において、肺線維症を有する対象の治療において使用される組成物および製剤は、当業者に公知であるプロピレングリコールの潜在的な機能的役割にかかわらず、プロピレングリコールを含まない。

20

【0039】

本開示の組成物および製剤は、非イオン性浸透圧剤を排除してもよく、または非イオン性浸透圧剤を含まなくてもよい。ある実施形態において、本開示の組成物は、マンニトール、任意の他の糖アルコールおよび / またはプロピレングリコールを含むかまたはそれらからなる非イオン性浸透圧剤を含まなくてもよい。ある実施形態において、本開示の組成物は、当業者に公知のマンニトール、任意の他の糖アルコールおよび / またはプロピレングリコールの潜在的な機能的役割、化学的性質または用途にかかわらず、マンニトール、任意の他の糖アルコールおよび / またはプロピレングリコールを含まない。

【0040】

本開示の組成物および製剤は、細気管支および肺胞を含む、主に末梢肺領域における組成物の沈着、浸透または保持に有効な表面張力を有し得る。ある実施形態において、本開示の組成物および製剤は、それまたは水と同様またはそれ以上の範囲の表面張力を有し得る。ある実施形態において、本開示による組成物および製剤は、約 30 mN / m ~ 約 75 mN / m、または約 50 mN / m ~ 約 75 mN / m、または約 70 mN / m ~ 約 75 mN / m の範囲内など、少なくとも約 30 mN / m、または少なくとも約 40 mN / m、または少なくとも約 50 mN / m、または少なくとも約 60 mN / m、または少なくとも約 70 mN / m の表面張力を有する。

30

【0041】

本開示の組成物および製剤は、界面活性剤を排除してもよく、または界面活性剤を含まなくてもよい。ある実施形態において、本開示の組成物は、いかなる分散剤、可溶化剤、または展着剤も含まなくてもよい。本組成物および製剤から排除される界面活性剤のいくつかの例としては、PEG (ポリエチレングリコール) 400; 商品名 Span (登録商標) (20 - 40 - 60 など) で入手可能なラウリル硫酸ナトリウムソルビタンラウレート、ソルビタンパルミテート、ソルビタンステアレート; Tween (ポリソルベート、20 - 40 - 60 など) の商品名で入手可能なポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノステアレート; チロキサポール; プロピレングリコール; 塩化ベンザルコニウム; ビタミンTPGSおよびレシチン、(Exosurf (登録商標)、GlaxoSmithKline)、界面活性剤タンパク質が挙げられる。ある実施形態において、本組成物および製剤から除外される界面活性剤は、組成物の表面張力を低下させる任意の化合物または薬剤を含む。

40

50

## 【 0 0 4 2 】

肺線維症を有する対象の治療において使用される組成物および製剤は、注射用精製水をさらに含み得る。水の量は、例えば、使用される特定の高效率ネブライザーに必要とされる充填容量に応じて変わり得る。ある実施形態において、肺線維症を有する対象の治療において使用される組成物および製剤は、適量 ( q . s . ) の注射用精製水を含む。

## 【 0 0 4 3 】

本開示の組成物および製剤は、約 0 . 1 m L ~ 約 5 m L の充填容量を有する溶液の形態であり得る。

## 【 0 0 4 4 】

本開示の組成物および製剤は、約 5 m g ~ 約 8 0 m g ( 端点を含める ) のクロモリンナトリウムを含み得る。本開示の組成物および製剤は、約 3 6 m g ~ 約 4 4 m g ( 端点を含める ) のクロモリンナトリウムを含み得る。

10

## 【 0 0 4 5 】

本開示の組成物または製剤を投与するネブライザーは、U S P < 1 6 0 1 > による測定で少なくとも約 3 0 % の 3 . 3 μ m 以下の吸入性画分および U S P < 1 6 0 1 > による測定で少なくとも約 6 5 % の 5 μ m 以下の吸入性画分を有するエアロゾルを提供し得る。本開示の組成物または製剤を投与するネブライザーは、U S P < 1 6 0 1 > による測定で少なくとも約 4 5 % の 3 . 3 μ m 以下の吸入性画分および U S P < 1 6 0 1 > による測定で少なくとも約 7 5 % の 5 μ m 以下の吸入性画分を有するエアロゾルを提供し得る。

## 【 0 0 4 6 】

本開示の組成物または製剤を投与するドライパウダー吸入器は、U S P < 6 0 1 > による測定で少なくとも約 3 0 % の 3 . 3 μ m 以下の吸入性画分および U S P < 6 0 1 > による測定で少なくとも約 6 5 % の 5 μ m 以下の吸入性画分を有するエアロゾルを提供し得る。本開示の組成物または製剤を投与するネブライザーは、U S P < 6 0 1 > による測定で少なくとも約 4 5 % の 3 . 3 μ m 以下の吸入性画分および U S P < 6 0 1 > による測定で少なくとも約 7 5 % の 5 μ m 以下の吸入性画分を有するエアロゾルを提供し得る。

20

## 【 0 0 4 7 】

本開示の方法によれば、ネブライザーを用いた本開示の医薬組成物の投与は、投与されたエアロゾルの、主に肺沈着、および他の気道への最小限の沈着をもたらし得る。ある実施形態において、沈降はエアロゾルの沈着の主なメカニズムである。ある実施形態において、ネブライザーを用いた本開示の医薬組成物の投与は、名目用量の組成物に基づいて少なくとも約 1 5 % 、少なくとも約 2 0 % 、少なくとも約 2 5 % 、少なくとも約 3 0 % 、少なくとも約 3 5 % 、少なくとも約 4 0 % 、少なくとも約 4 5 % 、少なくとも約 5 0 % 、少なくとも約 5 5 % 、少なくとも約 6 0 % 、約 2 0 % ~ 約 4 0 % 、約 2 5 % ~ 約 3 5 % 、約 2 5 % ~ 約 3 0 % 、約 2 5 % ~ 約 7 5 % 、約 3 0 % ~ 約 5 0 % 、約 3 5 % ~ 約 9 0 % 、約 4 0 % ~ 約 8 0 % 、約 4 0 % ~ 約 6 0 % 、約 5 0 % ~ 約 6 0 % 、約 5 0 % ~ 約 7 0 % 、または約 6 0 % ~ 約 7 5 % の肺沈着 ( 肺沈着量 ) を提供する。

30

## 【 0 0 4 8 】

本開示の方法によれば、本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約 1 5 0 n g \* h r / m L を超えるクロモリンナトリウムの A U C ( 0 - ) 、約 5 0 n g / m L を超えるクロモリンナトリウムの C m a x 、および約 4 m g を超えるクロモリンナトリウムの肺沈着量を対象においてもたらし得る。本開示の方法によれば、本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約 1 7 5 n g \* h r / m L を超えるクロモリンナトリウムの A U C ( 0 - ) 、約 6 0 n g / m L を超えるクロモリンナトリウムの C m a x 、および約 4 m g を超えるクロモリンナトリウムの肺沈着量を対象においてもたらし得る。本開示の方法によれば、本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約 1 0 0 n g \* h r / m L を超えるクロモリンナトリウムの A U C ( 0 - ) 、約 4 0 n g / m L を超えるクロモリンナトリウムの C m a x 、および約 4 m g を超えるクロモリンナトリウムの肺沈着量を対象においてもたらし得る。

40

## 【 0 0 4 9 】

50

本開示の方法によれば、約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約  $120 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $350 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  を対象においてもたらし得る。

【0050】

本開示の方法によれば、約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約  $340 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  の 80% ~ 125% 以内のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  を対象においてもたらし得る。

【0051】

本開示の方法によれば、約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約  $120 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $350 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-6)}$  を対象においてもたらし得る。

10

【0052】

本開示の方法によれば、約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約  $237 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  の 80% ~ 125% 以内のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-6)}$  を対象においてもたらし得る。

【0053】

本開示の方法によれば、約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約  $40 \text{ ng} / \text{mL}$  ~ 約  $150 \text{ ng} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を対象においてもたらし得る。

20

【0054】

本開示の方法によれば、約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約  $85 \text{ ng} / \text{mL}$ 、または約  $75 \text{ ng} / \text{mL}$ 、または約  $82 \text{ ng} / \text{mL}$ 、または約  $93 \text{ ng} / \text{mL}$  の 80% ~ 125% 以内のクロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を対象においてもたらし得る。

【0055】

本開示の方法によれば、約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約  $250 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $1000 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  を対象においてもたらし得る。

【0056】

本開示の方法によれば、約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約  $542 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  の 80% ~ 125% 以内のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  を対象においてもたらし得る。

30

【0057】

本開示の方法によれば、約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約  $200 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $700 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-6)}$  を対象においてもたらし得る。

【0058】

本開示の方法によれば、約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約  $389 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  の 80% ~ 125% 以内のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-6)}$  を対象においてもたらし得る。

40

【0059】

本開示の方法によれば、約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約  $50 \text{ ng} / \text{mL}$  ~ 約  $250 \text{ ng} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を対象においてもたらし得る。

【0060】

本開示の方法によれば、約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約  $134 \text{ ng} / \text{mL}$ 、または約  $119 \text{ ng} / \text{mL}$ 、または約  $148 \text{ ng} / \text{mL}$ 、または約  $157 \text{ ng} / \text{mL}$  の 80% ~ 125% 以内のクロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を対象においてもたらし得る。

【0061】

50

本開示の方法によれば、約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約 300 ng \* hr / mL ~ 約 800 ng \* hr / mL のクロモリンナトリウムの AUC (0 - ) を対象においてもたらし得る。

【0062】

本開示の方法によれば、約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約 526 ng \* hr / mL の 80 % ~ 125 % 以内のクロモリンナトリウムの AUC (0 - ) を対象においてもたらし得る。

【0063】

本開示の方法によれば、約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約 90 ng / mL ~ 約 450 ng / mL のクロモリンナトリウムの C<sub>max</sub> を対象においてもたらし得る。

10

【0064】

本開示の方法によれば、本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約 150 ng \* hr / mL を超えるクロモリンナトリウムの AUC (0 - )、約 50 ng / mL を超えるクロモリンナトリウムの C<sub>max</sub>、および 4 mg を超えるクロモリンナトリウムの肺沈着量を対象においてもたらし得る。

【0065】

本開示の方法によれば、本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約 175 ng \* hr / mL を超えるクロモリンナトリウムの AUC (0 - )、約 60 ng / mL を超えるクロモリンナトリウムの C<sub>max</sub>、および 4 mg を超えるクロモリンナトリウムの肺沈着量を対象においてもたらし得る。

20

【0066】

本開示の方法によれば、本開示の医薬組成物のネブライザーを用いた投与は、約 100 ng \* hr / mL を超えるクロモリンナトリウムの AUC (0 - )、約 40 ng / mL を超えるクロモリンナトリウムの C<sub>max</sub>、および約 4 mg を超えるクロモリンナトリウムの肺沈着量を対象においてもたらし得る。

【0067】

本開示の方法によれば、約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約 120 ng \* hr / mL ~ 約 350 ng \* hr / mL のクロモリンナトリウムの AUC (0 - ) を対象においてもたらし得る。

30

【0068】

本開示の方法によれば、約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約 340 ng \* hr / mL の 80 % ~ 125 % 以内のクロモリンナトリウムの AUC (0 - ) を対象においてもたらし得る。

【0069】

本開示の方法によれば、約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約 120 ng \* hr / mL ~ 約 350 ng \* hr / mL のクロモリンナトリウムの AUC (0 - 6 ) を対象においてもたらし得る。

【0070】

本開示の方法によれば、約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約 237 ng \* hr / mL の 80 % ~ 125 % 以内のクロモリンナトリウムの AUC (0 - 6 ) を対象においてもたらし得る。

40

【0071】

本開示の方法によれば、約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約 40 ng / mL ~ 約 150 ng / mL のクロモリンナトリウムの C<sub>max</sub> を対象においてもたらし得る。

【0072】

本開示の方法によれば、約 40 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約 85 ng / mL、または約 75 ng / mL、または約 82 ng / mL、または約 93 ng / mL の 80 % ~ 125 % 以内のクロモリン

50



ナトリウムの  $C_{max}$  を対象においてもたらし得る。

【0073】

本開示の方法によれば、約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約  $250 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $1000 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  を対象においてもたらし得る。

【0074】

本開示の方法によれば、約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約  $542 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  の 80% ~ 125% 以内のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  を対象においてもたらし得る。

【0075】

本開示の方法によれば、約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約  $200 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $700 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-6)}$  を対象においてもたらし得る。

【0076】

本開示の方法によれば、約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約  $389 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  の 80% ~ 125% 以内のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-6)}$  を対象においてもたらし得る。

【0077】

本開示の方法によれば、約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約  $50 \text{ ng} / \text{mL}$  ~ 約  $250 \text{ ng} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を対象においてもたらし得る。

【0078】

本開示の方法によれば、約 60 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約  $134 \text{ ng} / \text{mL}$ 、または約  $119 \text{ ng} / \text{mL}$ 、または約  $148 \text{ ng} / \text{mL}$ 、または約  $157 \text{ ng} / \text{mL}$  の 80% ~ 125% 以内のクロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を対象においてもたらし得る。

【0079】

本開示の方法によれば、約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約  $300 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $800 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  を対象においてもたらし得る。

【0080】

本開示の方法によれば、約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約  $526 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  の 80% ~ 125% 以内のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  を対象においてもたらし得る。

【0081】

本開示の方法によれば、約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約  $90 \text{ ng} / \text{mL}$  ~ 約  $450 \text{ ng} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を対象においてもたらし得る。

【0082】

本開示の方法によれば、約 80 mg のクロモリンナトリウムを含む本開示の医薬組成物のドライパウダー吸入器を用いた投与は、約  $236 \text{ ng} / \text{mL}$  の 80% ~ 125% 以内のクロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を対象においてもたらし得る。

【0083】

本開示の方法によれば、ある実施形態において、医薬組成物は少なくとも 7 日間、1 日 3 回投与される。ある実施形態において、医薬組成物は少なくとも 14 日間、1 日 3 回投与される。ある実施形態において、医薬組成物は、毎日の維持療法として（例えば、治療の全長に対する制限なく、少なくとも 7 日間または少なくとも 14 日間）、1 日 3 回投与される。

【0084】

ある実施形態において、医薬組成物は 1 日 1 回投与される。ある実施形態において、医

10

20

30

40

50

薬組成物は1日2回投与される。ある実施形態において、医薬組成物は1日3回投与される。ある実施形態において、医薬組成物は1日4回投与される。ある実施形態において、医薬組成物は1日5回投与される。

【0085】

本開示の方法によれば、ある実施形態において、医薬組成物は、対象における肺線維症の治療のための任意の他の治療用組成物との併用療法として投与され得る。

【0086】

本開示は、本明細書に記載されている方法、使用、溶液、組成物、キット、および投与形態のいずれかを提供し、ここで、対象は肺線維症に罹患している。ある実施形態において、対象は、特発性肺線維症に罹患している。

10

【図面の簡単な説明】

【0087】

【図1】10mg/kgおよび100mg/kgの用量でのクロモリンナトリウムの単回腹腔内(IP)投与後の雄性BALB/cマウスの血漿および肺における、薬物動態学的結果を示すグラフである。

【図2】実施例2からの動物における総体重および肺重量を示すグラフである。

【図3】実施例2からの動物由来のBAL液中の細胞の総数を示すグラフである。

【図4】実施例2からの動物由来のBAL液中の好中球の数を示すグラフである。

【図5】実施例2からの動物由来のBAL液中のマクロファージの数を示すグラフである。

20

【図6】実施例2からの動物から得られるアシュクロフト・スコアを示すグラフである。

【図7】実施例2からの動物から得られる肺におけるヒドロキシプロリンの含有量を示すグラフである。

【図8】実施例2からの動物から得られる肺におけるアルファ平滑筋アクチン(アルファSMA)の量を示すグラフであり、投与レジメンはX軸上に表され、Y軸はアルファSMAの発現を表し、これは、%アルファSMA/全肺組織面積(TLT)として表される。

【図9】PA101による治療または2つのプラセボ治療のうちの1つによる治療後の実施例4における各対象の日中の咳の平均数を示す一連のグラフである。

【図10】PA101による治療または2つのプラセボ治療のうちの1つによる治療後の実施例4における各対象の日中の咳の総数を示す一連のグラフである。

30

【図11】実施例4に記載の治療群のそれぞれについて、肺機能(努力呼気1秒量(FEV1))として測定される)を時間の関数として示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0088】

特に定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、本明細書に記載されている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じ意味を有する。本明細書において言及される全ての刊行物、特許および特許出願は、各個々の刊行物、特許または特許出願が参照により組み込まれるように具体的かつ個々に記載されているかのように同じ程度まで、参照により本明細書に組み込まれる。

【0089】

本明細書において使用される場合、用語「約」は、用語「およそ」と同義に使用される。説明的に、ある治療有効薬剤用量に関しての用語「約」の使用は、記載の値に及ぶ範囲の値、例えば、プラスまたはマイナス10%までの値も有効かつ安全であることを示す。

40

【0090】

「AUC<sub>(0-∞)</sub>」は、本明細書において使用される場合、医薬品有効成分(API)についての血漿濃度曲線下総面積を指す。AUC<sub>(0-∞)</sub>は当業者に公知の方法によって決定することができる。例えば、APIのAUC<sub>(0-∞)</sub>は、対象へのAPIの投与後の様々な時点で対象から血液サンプルを採取し、血液サンプルから血漿を分離し、分離された血漿サンプルから例えば固相抽出によってAPIを抽出し、分離された血漿の各サンプルから抽出されたAPIの量を例えば液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析

50

法 (LC-MS/MS) によって定量し、投与後の採取時間に対して各サンプル中のAPIの濃度をプロットし、曲線下面積を計算することによって、決定することができる。

【0091】

「BGM」は、本明細書において使用される場合、MMP-2/9によって分解されたビグリカンを指し、これはJenkins et al., The Lancet Respiratory Medicine, Vol. 3, No. 6, pp. 462-472にさらに記載される。

【0092】

「バイオアベイラビリティ」は、本明細書において使用される場合、全身循環に到達する未変化APIの量を指し、対象へ投与されるAPIの投与量に対する割合として表される。定義では、医薬品有効成分(API)を含有する静脈内液剤のバイオアベイラビリティは100%である。APIのバイオアベイラビリティは当業者に公知の方法によって決定することができる。例えば、APIのバイオアベイラビリティは、対象へのAPIの投与後の様々な時点で対象から尿サンプルを採取し、尿サンプルから例えば固相抽出によってAPIを抽出し、各尿サンプル中のAPIの量を定量し、尿から採取されたAPIの量を、全身循環に到達するAPIの量のうち尿に排出される量に基づく係数によって調節し、対象に投与されたAPIのうち対象の全身循環に到達する割合を計算することによって、決定することができる。特定の実施形態において、クロモリナトリウムのバイオアベイラビリティは、Walker et al., J. Pharm. Pharmacol. 525-31 (1972)に記載されているように、決定することができる。クロモリナトリウムの場合、尿から単離された化合物の量に2を掛けて、投与後に全身循環に到達した総量を計算する。これは、当化合物が代謝されずに尿および糞便に等分で排出される、すなわち、全身循環に到達するクロモリナトリウムの量のおよそ50%が尿中に排出され、全身循環に到達するクロモリナトリウムの量のおよそ50%が糞便中に排出されることが公知であるためである。

【0093】

「血漿濃度」は、対象または対象集団の血液の血漿成分中の医薬品有効成分(API)の濃度を指す。

【0094】

「C1M」は、本明細書において使用される場合、MMP-2/9/13によって分解されたコラーゲン1を指し、これはJenkins et al., The Lancet Respiratory Medicine, Vol. 3, No. 6, pp. 462-472にさらに記載される。

【0095】

「C3A」は、本明細書において使用される場合、ADAMTS-1/4/8によって分解されたコラーゲン3を指し、これはJenkins et al., The Lancet Respiratory Medicine, Vol. 3, No. 6, pp. 462-472にさらに記載される。

【0096】

「C3M」は、本明細書において使用される場合、MMP-9によって分解されたコラーゲン3を指し、これはJenkins et al., The Lancet Respiratory Medicine, Vol. 3, No. 6, pp. 462-472にさらに記載される。

【0097】

「C5M」は、本明細書において使用される場合、MMP-2/9によって分解されたコラーゲン5を指し、これはJenkins et al., The Lancet Respiratory Medicine, Vol. 3, No. 6, pp. 462-472にさらに記載される。

【0098】

「C6M」は、本明細書において使用される場合、MMP-2/9によって分解された

コラーゲン 6 を指し、これは Jenkins et al., The Lancet Respiratory Medicine, Vol. 3, No. 6, pp. 462 - 472 にさらに記載される。

【0099】

「 $C_{max}$ 」は、本明細書において使用される場合、医薬品有効成分 (API) についての最大血漿濃度を指す。 $C_{max}$  は当業者に公知の方法によって決定することができる。例えば、API の  $C_{max}$  は、対象への API の投与後の様々な時点で対象から血液サンプルを採取し、血液サンプルから血漿を分離し、分離された血漿サンプルから例えば固相抽出によって API を抽出し、分離された血漿の各サンプルから抽出された API の量を例えば LC - MS / MS によって定量し、投与後の採取時間に対して各サンプル中の API の濃度をプロットし、曲線上の API のピーク濃度を同定することによって、決定することができる。

10

【0100】

本明細書において使用される場合、用語「含む」、「包含する」、「など」、および「例えば (for example)」（または「例えば (e.g.)」）は、それらのオープンで非限定的な意味で使用される。

【0101】

本明細書において使用される場合、句「から本質的になる」は、成分、部品または方法工程の以下のリストが、特許請求される組成物、機械または方法に存在しなければならないが、請求項は、本発明の基本的かつ新規の特性に実質的に影響を与えない列挙されていない成分、部品または方法工程に対してオープンであることを示すために請求項において使用される移行句である。

20

【0102】

「CPRM」は、本明細書において使用される場合、MMP - 1 / 8 によって分解された C 反応性タンパク質を指し、これは Jenkins et al., The Lancet Respiratory Medicine, Vol. 3, No. 6, pp. 462 - 472 にさらに記載される。

【0103】

「D ダイマー」は、本明細書において使用される場合、架橋フィブリンのプラスミンによる分解物の特定の断片を指す。

30

【0104】

「沈着量」または「肺沈着量」は、肺内に沈着したクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の量である。沈着量または肺沈着量は、肺内に沈着した API を絶対値で、例えば、mg または  $\mu$ g で表され得る。肺沈着量はまた、沈着した API の量を相対値で、例えば、名目用量に対する割合として計算されて表され得る。肺沈着 (肺沈着量) は、シンチグラフィーまたはデコンボリューションの方法を使用して決定することができる。

【0105】

クロモリンナトリウムは体内で代謝されず、吸収されたクロモリンの約 50 % が尿中に排泄されるため (Auty et al., Br. J. Dis. Chest Vol. 81, No. 4, 1987, 371 - 380)、また、その経口バイオアベイラビリティは非常に低いため (約 1 %)、吸入中のクロモリンの肺沈着量はまた、尿中のクロモリンナトリウム含有量を測定し、その数を 2 倍することによって決定することができる。

40

【0106】

「薬物吸収」または単に「吸収」は、典型的には、薬物が薬物の送達部位からバリアを越えて血管内または作用部位へと移動するプロセス、例えば、薬物が肺胞の肺毛細血管床を越えて全身循環中へ吸収されることを指す。

【0107】

「努力呼気量」(FEV) は、本明細書において使用される場合、対象が努力呼吸中にどれだけの空気を吐き出すことができるかを測定する。吐き出される空気の量は、1 秒目 (FEV1)、2 秒目 (FEV2)、および / または 3 秒目 (FEV3) の努力呼吸中に

50

測定され得る。F E V は、当業者に周知の方法によって測定することができる。

【 0 1 0 8 】

「努力肺活量」( F V C ) は、本明細書において使用される場合、F E V 試験中に対象によって吐き出された呼気の総量である。「% F V C」は、本明細書において使用される場合、ある期間にわたる対象の F V C のパーセント変化である。F V C および % F V C は、当業者に周知の方法によって測定することができる。

【 0 1 0 9 】

「F P A」は、本明細書において使用される場合、フィブリノゲンのトロンビンによる分解物の特定の断片を意味する。

【 0 1 1 0 】

本明細書において使用される場合、用語「高濃度」は、1 重量 % を超える濃度を指す。例えば、特定の実施形態において、クロモリンナトリウムの「高濃度」製剤は、1 重量 % を超える濃度でクロモリンナトリウムを含む。

【 0 1 1 1 】

本明細書において使用される場合、用語「低張」は、2 9 5 m O s m / k g 未満の張度を有する製剤を指す。本明細書において使用される場合、用語「高張」は、2 9 5 m O s m / k g を超える張度を有する製剤を指す。

【 0 1 1 2 】

「I P F」は、本明細書において使用される場合、特発性肺線維症を意味する。

【 0 1 1 3 】

本明細書において使用される場合、「局所有効量」は、対象の身体の特定の領域全体における、I P F を含む肺線維症を有する対象の治療または予防的治療に有効なクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の量である。「局所有効量」は、例えば、対象の組織中のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の質量、またはクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の濃度として表され得る。「局所有効量」は、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩の製剤に応じて異なり得る。

【 0 1 1 4 】

「ネブライザー」は、本明細書において使用される場合、医薬、組成物、製剤、懸濁剤、および混合物などを肺への送達のための微細なエアロゾルミストへ変える装置を指す。

【 0 1 1 5 】

「名目用量」は、本明細書において使用される場合、対象への投与前の吸入装置中の医薬品有効成分 ( A P I ) の量である、充填された用量を指す。名目用量を含有する溶液の容量は「充填容量」と呼ばれる。

【 0 1 1 6 】

用語「予防」は、対象における疾患状態または病気に関連する 1 つまたは複数の急性症状の発生または再発を減らす目的で、対象へ医薬品有効成分を投与することを指す。本文脈において、予防は、本明細書に開示される任意の投与経路によって対象へクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を投与することを伴う。従って、予防は、対象における肺線維症 ( I P F を含む ) の進行の減少を含む。

【 0 1 1 7 】

「実質的に同じ名目用量」は、本明細書において使用される場合、医薬品有効成分 ( A P I ) の第 1 の名目用量が、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩の第 2 の名目用量とほぼ同じミリモル数のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含有することを意味する。

【 0 1 1 8 】

「対象」または「対象」は、治療される動物 ( 特に哺乳動物 ) またはヒトを指す。

【 0 1 1 9 】

本明細書において使用される場合、「全身有効量」は、対象の全身における、I P F を含む肺線維症を有する対象の治療または予防的治療に有効なクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の量である。「全身有効量」は、例えば、対象の血漿中のクロモリンまた

10

20

30

40

50

はその薬学的に許容される塩の質量、またはクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の濃度として表され得る。「全身有効量」は、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩の製剤に応じて異なり得る。

#### 【0120】

「 $T_{max}$ 」は、本明細書において使用される場合、医薬品有効成分（API）が最大血漿濃度に至るために必要な時間量を指す。

#### 【0121】

用語「治療する（*treat*）」およびその文法的変化形（例えば、「治療すること（*to treat*）」、「治療すること（*treating*）」および「治療（*treatment*）」）は、対象における病気または疾患状態の1つまたは複数の症状を改善するまたは発生率を低下させる目的で、対象へ医薬品有効成分を投与することを指す。そのような症状は慢性または急性であり得；そのような改善は部分的または完全であり得る。本文脈において、治療は、本明細書に開示される任意の投与経路によって対象へクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を投与することを伴う。

10

#### 【0122】

本明細書において使用される場合、当業者が差異は恐らく真実であると認識する場合、差異は「有意」である。ある実施形態において、有意性が統計的に決定され得、この場合、2つの測定されたパラメータは統計的に有意と呼ばれ得る。ある実施形態において、統計的有意性は、記載される信頼区間（CI）、例えば、90%より大きい、95%より大きい、98%より大きいなどによって、定量化され得る。ある実施形態において、統計的有意性は、p値、例えば、0.5未満、0.1未満、0.05未満などによって、定量化され得る。当業者は、これらの有意性の表現を認識し、比較される特定のパラメータに対してそれらを適切に適用する方法がわかるだろう。

20

#### 【0123】

「VICM」は、本明細書において使用される場合、MMP-2/8によって分解されたシトルリン化ビメンチンを指し、これはJenkins et al., The Lancet Respiratory Medicine, Vol. 3, No. 6, pp. 462-472にさらに記載される。

#### 【0124】

クロモリンナトリウムおよびイオン性浸透圧剤を含む本開示の組成物は、IPFを含む肺線維症を有する対象の治療に安全かつ効果的である。

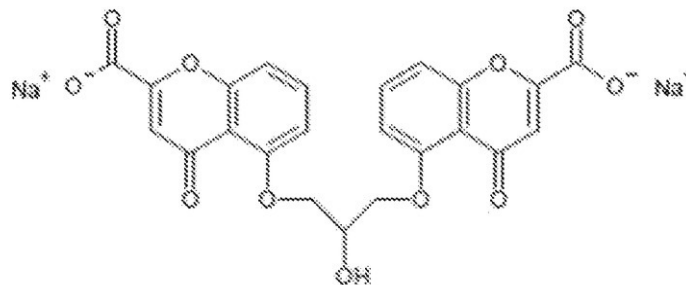
30

#### 【0125】

クロモリン、ならびにその類似体、誘導体、および薬学的に許容される塩

本明細書で使用されるとき、クロモリンは、5,5'-(2-ヒドロキシプロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ)ビス(4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボキシレート)二ナトリウムを指し、以下の構造を有する。

#### 【化1】



40

#### 【0126】

クロモリンは、クロモリンナトリウム、クロモグリク酸、二ナトリウムクロモグリケート（DSG）、ナトリウムクロモグリケート、およびクロモグリケートとしても知られている。クロモリンの薬学的に許容される塩は、クロモリンナトリウム、クロモリンリシ

50

ナート、アンモニウムクロモグリケート、およびマグネシウムクロモグリケートが挙げられるが、これらに限定されない。クロモリンナトリウムは、 $5, 5' - [(2 - \text{ヒドロキシトリメチレン}) \text{ジオキシ}] \text{ビス} [4 - \text{オキソ} - 4\text{H} - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボキシレート}] \text{二ナトリウム}$ としても知られている。

#### 【0127】

本明細書に記載のクロモリンおよび薬学的に許容される塩は、プロドラッグとして調製され得る。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物へと変換される薬剤を指す。プロドラッグは、薬物の代謝安定性もしくは輸送特徴を変更する、副作用もしくは毒性をマスクする、薬物の香味を改善する、または薬物の他の特徴もしくは特性を変更するように設計することができる。ある実施形態において、プロドラッグは、親薬物と比べて改善されたバイオアベイラビリティを有する。ある実施形態において、プロドラッグは、親薬物と比べて医薬組成物中における改善された溶解性を有する。ある実施形態において、プロドラッグは、部位特異的組織への薬物輸送を向上させるための修飾物質としての使用のために、可逆的薬物誘導体として設計され得る。ある実施形態において、クロモリンのプロドラッグはクロモリンのエステルであり、これは親化合物であるカルボン酸へと加水分解される。ある実施形態において、プロドラッグは、酸基へ結合された短鎖ペプチド（ポリアミノ酸）を含み、ここで、ペプチドはインビボで代謝され、親薬物が現れる。ある実施形態において、インビボ投与で、プロドラッグは、クロモリンの生物学的、薬学的または治療的に活性な形態へと化学的に変換される。ある実施形態において、プロドラッグは、1つまたは複数のステップまたはプロセスによって親化合物へと酵素的に代謝される。ある実施形態において、クロモリンのプロドラッグが使用される。特定の実施形態において、クロモリンのプロドラッグはクロモグリケートリセチルである。

#### 【0128】

プロドラッグを製造するために、薬学的に活性なクロモリンは、活性化合物がインビボ投与で再生成されるように、修飾される。ある実施形態において、クロモリンのプロドラッグは、インビボでの薬力学的プロセスおよび薬物代謝の知識によって設計される。例えば、Nogrody (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388 - 392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352 - 401, Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985; Rooseboom et al., Pharmacological Reviews, 56: 53 - 102, 2004; Miller et al., J. Med. Chem. Vol. 46, no. 24, 5097 - 5116, 2003; Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 41, 395 - 407, 2006を参照。

#### 【0129】

ある実施形態において、本明細書に開示されるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、1つまたは複数の原子が、自然において通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている事実を除けば、本明細書に記載されているものと同一である、同位体標識化合物を含む。本化合物中へ組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素および塩素の同位体、それぞれ、例えば、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ が挙げられる。本明細書に記載されている同位体標識化合物（例えば、重水素、すなわち $^2\text{H}$ などの同位体を有するもの）は、例えば、増加したインビボ半減期および減少した投与量要求などの、より大きな代謝安定性から生じる治療的利点を与えるこ

とができる。ある実施形態において、同位体標識クロモリンが同時投与される。いくつかでは、クロモリンナトリウムなどのクロモリンの薬学的に許容される塩は同位体標識されている。ある実施形態において、クロモリンの薬学的に許容される塩は重水素標識クロモリンナトリウムである。

#### 【0130】

ある実施形態において、本明細書に記載のクロモリンおよびその薬学的に許容される塩はペグ化されており、1つまたは複数のポリエチレングリコール（PEG）ポリマーがクロモリンまたはその薬学的に許容される塩に共有結合している。ある実施形態において、ペグ化は、体内におけるペグ化化合物の半減期を増加させる。ある実施形態において、ペグ化は、ペグ化化合物の流体力学的サイズを増大させ、腎クリアランスを減少させる。ある実施形態において、ペグ化は、ペグ化化合物の溶解性を増加させる。ある実施形態において、ペグ化化合物をタンパク質分解から保護する。

10

#### 【0131】

クロモリン、ならびにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、および付加物は、当技術分野において公知の方法によって作製され得る。

#### 【0132】

本明細書に開示される方法において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、当業者によって決定される適切な用量または名目用量で投与され得る。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を、1回の投与当たり、約1mg未満、約1mg～約100mg、約1mg～約120mg、約5mg～約80mg、約20mg～約60mg、約30mg～約50mg、または約100mg超の投与量または名目投与量で投与する。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を、約1mg未満、約1mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mgの用量、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、または約1000mgの用量で投与する。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、約10mgで投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、約20mgで投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、約30mgで投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、約40mgで投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、約50mgで投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、約60mgで投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、約70mgで投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、約80mgで投与される。

20

30

40

#### 【0133】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、クロモリンナトリウムを、1回の投与当たり、約1mg未満、約1mg～約100mg、約1mg～約120mg、約5mg～約80mg、約20mg～約60mg、もしくは約30mg～約50mg、または約100mg超の投与量または名目投与量で投与する。他の実施形態において、クロモリンナトリウムを、約1mg未満、約1mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mgの用量、約135mg、約140mg、約1

50



45 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg、約600 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg、または約1000 mgの用量で投与する。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、約30 mgで投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、約40 mgで投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、約50 mgで投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、約60 mgで投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、約70 mgで投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、約80 mgで投与される。

10

#### 【0134】

##### 製剤

DSCGは、その抗アレルギー性、抗炎症性、および免疫調節特性、ならびにその優れた安全性プロファイルのために、長年使用されてきた。しかしながら、入手可能なDSCGの製剤は不十分な送達効率および非常に低いバイオアベイラビリティ（およそ1%）によってあまりに制限されているため、DSCGの利用可能な製剤（本開示の組成物を含まない）は、IPFを含む肺線維症を有する対象の治療における使用には適していない。

#### 【0135】

本開示の組成物および製剤は、バイオアベイラビリティを高め、IPFを含む肺線維症の衰弱性症状の効果的な治療を提供する。本開示の組成物および製剤は、現在利用可能な製剤よりも有意に高い肺分布および末梢分布を達成し、このパラメータはいずれもIPFを含む肺線維症を有する対象の治療における効能に必要とされるものである。

20

#### 【0136】

表Aは、本開示の組成物の例示的で非限定的な製剤を提供し、ここで、製剤の各成分の量は製剤の総重量の重量パーセントとして表される。

#### 【0137】

##### 【表1】

表A:

30

成分	機能	PA101 (wt%)	PA101B (wt%)	PA101B (wt%)	PA101B (wt%)
クロモリン	活性物質	4	2 または 4 または 6	4	6
塩化ナトリウム	浸透圧剤	0.2	0.0	0.2	0.2
EDTA	キレート剤	0.02	0.02	0.02	0.02
マンニトール	非イオン性浸透圧剤	1.25	0.0	0	0
注射用水 (WFI)	適量 (q.s.)	q.s.	qs	q.s.	q.s.
オスモル濃度 (mOsm/kg)	張度	200	42 または 75 または 105	125	135

40

#### 【0138】

表Bは、さらなる本開示の組成物の例示的で非限定的な製剤を提供し、ここで、製剤の各成分の量は製剤の総重量の重量パーセントとして表される。

#### 【0139】

【表 2】

表 B:

製剤	クロモリン ナトリウム (%)	マンニトール (%)	塩化ナトリウ ム (%)	EDTA (%)	オスモル濃度 (mOsm/kg)
1	2	0	0	0.02	42
2	2	0	0.2	0.02	106
3	2	0	0.4	0.02	170
4	2	0	0.6	0.02	235
5	2	0	0.8	0.02	299
6	4	0	0	0.02	75
7	4	1.25	0.2	0.02	199
8	4	1	0.2	0.02	183
9	4	0.75	0.2	0.02	169
10	4	0.5	0.2	0.02	154
11	4	0.25	0.2	0.02	139
12	4	0	0.2	0.02	125
13	5	0	0	0.02	95
14	5	1.25	0.2	0.02	207
15	5	0	0.2	0.02	131
16	5	0	0.25	0.02	147
17	6	0	0	0.02	105
18	6	1.25	0.2	0.02	214
19	6	0	0.2	0.02	138
20	6	0	0.25	0.02	154

10

20

30

40

50

## 【0140】

4重量%および6重量%のPA101B製剤はそれぞれ、電子ネブライザーによる送達に最適化された、二ナトリウムクロモグリケートの高濃度、高耐容性、室温安定性の製剤である。

## 【0141】

ある実施形態において、本開示の組成物は、イオン性容量オスモル濃度または重量オスモル濃度調節剤を含み得るが、非イオン性容量オスモル濃度または重量オスモル濃度調節剤を含まない。イオン性容量オスモル濃度または重量オスモル濃度調節剤は、例えば、ナトリウム塩およびカリウム塩などのアルカリ金属塩から選択することができる。そのような塩の例としては、塩化ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、ビルビン酸ナトリウム、および塩化カリウムが挙げられるが、これらに限定されない。塩化ナトリウムなどの単一のイオン性張度調整剤、またはそのような薬剤の混合物を使用することが可能である。塩は、添加されるかまたは塩形成プロセスによりインサイチュで形成され得る。しかしながら、本開示の特定の実施形態において、非イオン性容量オスモル濃度または重量オスモル濃度調節剤はマンニトールである。非イオン性容量オスモル濃度または重量オスモル濃度調節剤は、例えば炭水化物の群から選択することができる。等張化(isotonicity)に使用することができる炭水化物の例には、グルコース、ラクトース、スクロースおよびトレハロースなどの糖、ならびにマンニトール、キシリトール、ソルビトール、およびイソマルトールなどの糖アルコールが挙げられるが、これらに限定されない。しかしながら、本開示の特定の実施形態において、非イオン性容量オスモル濃度または重量オスモル濃度調節剤は、プロピレングリコール、シクロデキストリンまたはマンニトールで

はない。

【0142】

ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される製剤は、製剤の対象への投与後に、約100 ng \* hr / mLを超える、約110 ng \* hr / mLを超える、約120 ng \* hr / mLを超える、約130 ng \* hr / mLを超える、約140 ng \* hr / mLを超える、約150 ng \* hr / mLを超える、約160 ng \* hr / mLを超える、約170 ng \* hr / mLを超える、約180 ng \* hr / mLを超える、約190 ng \* hr / mLを超える、約200 ng \* hr / mLを超える、約225 ng \* hr / mLを超える、約250 ng \* hr / mLを超える、約275 ng \* hr / mLを超える、約300 ng \* hr / mLを超える、約325 ng \* hr / mLを超える、約350 ng \* hr / mLを超える、約375 ng \* hr / mLを超える、約400 ng \* hr / mLを超える、約425 ng \* hr / mLを超える、約450 ng \* hr / mLを超える、約475 ng \* hr / mLを超える、約500 ng \* hr / mLを超える、約525 ng \* hr / mLを超える、約550 ng \* hr / mLを超える、約575 ng \* hr / mLを超える、約600 ng \* hr / mLを超える、約625 ng \* hr / mLを超える、約650 ng \* hr / mLを超える、約675 ng \* hr / mLを超える、約700 ng \* hr / mLを超える、約725 ng \* hr / mLを超える、約750 ng \* hr / mLを超える、約775 ng \* hr / mLを超える、約800 ng \* hr / mLを超える、約825 ng \* hr / mLを超える、約850 ng \* hr / mLを超える、約875 ng \* hr / mLを超える、約900 ng \* hr / mLを超える、約925 ng \* hr / mLを超える、約950 ng \* hr / mLを超える、約975 ng \* hr / mLを超える、または約1000 ng \* hr / mLを超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のAUC (0 - )を対象においてもたらす。ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される製剤は、製剤の対象または対象への投与後に、約100 ng \* hr / mLを超える、約110 ng \* hr / mLを超える、約120 ng \* hr / mLを超える、約130 ng \* hr / mLを超える、約140 ng \* hr / mLを超える、約150 ng \* hr / mLを超える、約160 ng \* hr / mLを超える、約170 ng \* hr / mLを超える、約180 ng \* hr / mLを超える、約190 ng \* hr / mLを超える、約200 ng \* hr / mLを超える、約225 ng \* hr / mLを超える、約250 ng \* hr / mLを超える、約275 ng \* hr / mLを超える、約300 ng \* hr / mLを超える、約325 ng \* hr / mLを超える、約350 ng \* hr / mLを超える、約375 ng \* hr / mLを超える、約400 ng \* hr / mLを超える、約425 ng \* hr / mLを超える、約450 ng \* hr / mLを超える、約475 ng \* hr / mLを超える、約500 ng \* hr / mLを超える、約525 ng \* hr / mLを超える、約550 ng \* hr / mLを超える、約575 ng \* hr / mLを超える、約600 ng \* hr / mLを超える、約625 ng \* hr / mLを超える、約650 ng \* hr / mLを超える、約675 ng \* hr / mLを超える、約700 ng \* hr / mLを超える、約725 ng \* hr / mLを超える、約750 ng \* hr / mLを超える、約775 ng \* hr / mLを超える、約800 ng \* hr / mLを超える、約825 ng \* hr / mLを超える、約850 ng \* hr / mLを超える、約875 ng \* hr / mLを超える、約900 ng \* hr / mLを超える、約925 ng \* hr / mLを超える、約950 ng \* hr / mLを超える、約975 ng \* hr / mLを超える、または約1000 ng \* hr / mLを超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のAUC (0 - )を対象においてもたらす。

10

20

30

40

【0143】

ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される製剤は、製剤の対象への投与後に、約100 ng \* hr / mL、約110 ng \* hr / mL、約120 ng \* hr / mL、約130 ng \* hr / mL、約140 ng \* hr / mL、約150 ng \* hr / mL、約160 ng \* hr / mL、約170 ng \* hr / mL、約180 ng \* hr / mL、約190 ng \* hr / mL、約200 ng \* hr / mL、約225 ng \* hr / m

50

L、約250 ng \* hr / mL、約275 ng \* hr / mL、約300 ng \* hr / mL、約325 ng \* hr / mL、約350 ng \* hr / mL、約375 ng \* hr / mL、約400 ng \* hr / mL、約425 ng \* hr / mL、約450 ng \* hr / mL、約475 ng \* hr / mL、約500 ng \* hr / mL、約525 ng \* hr / mL、約550 ng \* hr / mL、約575 ng \* hr / mL、約600 ng \* hr / mL、約625 ng \* hr / mL、約650 ng \* hr / mL、約675 ng \* hr / mL、約700 ng \* hr / mL、約725 ng \* hr / mL、約750 ng \* hr / mL、約775 ng \* hr / mL、約800 ng \* hr / mL、約825 ng \* hr / mL、約850 ng \* hr / mL、約875 ng \* hr / mL、約900 ng \* hr / mL、約925 ng \* hr / mL、約950 ng \* hr / mL、約975 ng \* hr / mL、または約1000 ng \* hr / mLのクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のAUC (0 - )を対象においてもたらす。ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される製剤は、製剤の対象または対象への投与後に、約100 ng \* hr / mL、約110 ng \* hr / mL、約120 ng \* hr / mL、約130 ng \* hr / mL、約140 ng \* hr / mL、約150 ng \* hr / mL、約160 ng \* hr / mL、約170 ng \* hr / mL、約180 ng \* hr / mL、約190 ng \* hr / mL、約200 ng \* hr / mL、約225 ng \* hr / mL、約250 ng \* hr / mL、約275 ng \* hr / mL、約300 ng \* hr / mL、約325 ng \* hr / mL、約350 ng \* hr / mL、約375 ng \* hr / mL、約400 ng \* hr / mL、約425 ng \* hr / mL、約450 ng \* hr / mL、約475 ng \* hr / mL、約500 ng \* hr / mL、約525 ng \* hr / mL、約550 ng \* hr / mL、約575 ng \* hr / mL、約600 ng \* hr / mL、約625 ng \* hr / mL、約650 ng \* hr / mL、約675 ng \* hr / mL、約700 ng \* hr / mL、約725 ng \* hr / mL、約750 ng \* hr / mL、約775 ng \* hr / mL、約800 ng \* hr / mL、約825 ng \* hr / mL、約850 ng \* hr / mL、約875 ng \* hr / mL、約900 ng \* hr / mL、約925 ng \* hr / mL、約950 ng \* hr / mL、約975 ng \* hr / mL、または約1000 ng \* hr / mLのクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のAUC (0 - )を対象においてもたらす。

10

20

30

40

50

**【0144】**

ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される製剤は、製剤の対象への投与後に、約100 ng \* hr / mLを超える、約110 ng \* hr / mLを超える、約120 ng \* hr / mLを超える、約130 ng \* hr / mLを超える、約140 ng \* hr / mLを超える、約150 ng \* hr / mLを超える、約160 ng \* hr / mLを超える、約170 ng \* hr / mLを超える、約180 ng \* hr / mLを超える、約190 ng \* hr / mLを超える、約200 ng \* hr / mLを超える、約225 ng \* hr / mLを超える、約250 ng \* hr / mLを超える、約275 ng \* hr / mLを超える、約300 ng \* hr / mLを超える、約325 ng \* hr / mLを超える、約350 ng \* hr / mLを超える、約375 ng \* hr / mLを超える、約400 ng \* hr / mLを超える、約425 ng \* hr / mLを超える、約450 ng \* hr / mLを超える、約475 ng \* hr / mLを超える、約500 ng \* hr / mLを超える、約525 ng \* hr / mLを超える、約550 ng \* hr / mLを超える、約575 ng \* hr / mLを超える、約600 ng \* hr / mLを超える、約625 ng \* hr / mLを超える、約650 ng \* hr / mLを超える、約675 ng \* hr / mLを超える、約700 ng \* hr / mLを超える、約725 ng \* hr / mLを超える、約750 ng \* hr / mLを超える、約775 ng \* hr / mLを超える、約800 ng \* hr / mLを超える、約825 ng \* hr / mLを超える、約850 ng \* hr / mLを超える、約875 ng \* hr / mLを超える、約900 ng \* hr / mLを超える、約925 ng \* hr / mLを超える、約950 ng \* hr / mLを超える、約975 ng \* hr / mLを超える、または約1000 ng \* hr / mLを超えるクロモリンナトリウムのAUC (0 - )を対象においてもたらす。ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される

製剤は、製剤の対象または対象への投与後に、約100 ng \* hr / mLを超える、約110 ng \* hr / mLを超える、約120 ng \* hr / mLを超える、約130 ng \* hr / mLを超える、約140 ng \* hr / mLを超える、約150 ng \* hr / mLを超える、約160 ng \* hr / mLを超える、約170 ng \* hr / mLを超える、約180 ng \* hr / mLを超える、約190 ng \* hr / mLを超える、約200 ng \* hr / mLを超える、約225 ng \* hr / mLを超える、約250 ng \* hr / mLを超える、約275 ng \* hr / mLを超える、約300 ng \* hr / mLを超える、約325 ng \* hr / mLを超える、約350 ng \* hr / mLを超える、約375 ng \* hr / mLを超える、約400 ng \* hr / mLを超える、約425 ng \* hr / mLを超える、約450 ng \* hr / mLを超える、約475 ng \* hr / mLを超える、約500 ng \* hr / mLを超える、約525 ng \* hr / mLを超える、約550 ng \* hr / mLを超える、約575 ng \* hr / mLを超える、約600 ng \* hr / mLを超える、約625 ng \* hr / mLを超える、約650 ng \* hr / mLを超える、約675 ng \* hr / mLを超える、約700 ng \* hr / mLを超える、約725 ng \* hr / mLを超える、約750 ng \* hr / mLを超える、約775 ng \* hr / mLを超える、約800 ng \* hr / mLを超える、約825 ng \* hr / mLを超える、約850 ng \* hr / mLを超える、約875 ng \* hr / mLを超える、約900 ng \* hr / mLを超える、約925 ng \* hr / mLを超える、約950 ng \* hr / mLを超える、約975 ng \* hr / mLを超える、または約1000 ng \* hr / mLを超えるクロモリンナトリウムのAUC (0 - )を対象においてもたらす。

10

20

#### 【0145】

ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される製剤は、製剤の対象への投与後に、約100 ng \* hr / mL、約110 ng \* hr / mL、約120 ng \* hr / mL、約130 ng \* hr / mL、約140 ng \* hr / mL、約150 ng \* hr / mL、約160 ng \* hr / mL、約170 ng \* hr / mL、約180 ng \* hr / mL、約190 ng \* hr / mL、約200 ng \* hr / mL、約225 ng \* hr / mL、約250 ng \* hr / mL、約275 ng \* hr / mL、約300 ng \* hr / mL、約325 ng \* hr / mL、約350 ng \* hr / mL、約375 ng \* hr / mL、約400 ng \* hr / mL、約425 ng \* hr / mL、約450 ng \* hr / mL、約475 ng \* hr / mL、約500 ng \* hr / mL、約525 ng \* hr / mL、約550 ng \* hr / mL、約575 ng \* hr / mL、約600 ng \* hr / mL、約625 ng \* hr / mL、約650 ng \* hr / mL、約675 ng \* hr / mL、約700 ng \* hr / mL、約725 ng \* hr / mL、約750 ng \* hr / mL、約775 ng \* hr / mL、約800 ng \* hr / mL、約825 ng \* hr / mL、約850 ng \* hr / mL、約875 ng \* hr / mL、約900 ng \* hr / mL、約925 ng \* hr / mL、約950 ng \* hr / mL、約975 ng \* hr / mL、または約1000 ng \* hr / mLのクロモリンナトリウムのAUC (0 - )を対象においてもたらす。

ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される製剤は、製剤の対象への投与後に、約100 ng \* hr / mL、約110 ng \* hr / mL、約120 ng \* hr / mL、約130 ng \* hr / mL、約140 ng \* hr / mL、約150 ng \* hr / mL、約160 ng \* hr / mL、約170 ng \* hr / mL、約180 ng \* hr / mL、約190 ng \* hr / mL、約200 ng \* hr / mL、約225 ng \* hr / mL、約250 ng \* hr / mL、約275 ng \* hr / mL、約300 ng \* hr / mL、約325 ng \* hr / mL、約350 ng \* hr / mL、約375 ng \* hr / mL、約400 ng \* hr / mL、約425 ng \* hr / mL、約450 ng \* hr / mL、約475 ng \* hr / mL、約500 ng \* hr / mL、約525 ng \* hr / mL、約550 ng \* hr / mL、約575 ng \* hr / mL、約600 ng \* hr / mL、約625 ng \* hr / mL、約650 ng \* hr / mL、約675 ng \* hr / mL、約700 ng \* hr / mL、約725 ng \* hr / mL、約750 ng \* hr / mL、約775 ng \* hr / mL、約800 ng \* hr / mL、約825 ng \* hr / mL、約850 ng \*

30

40

50

hr/mL、約875 ng\*hr/mL、約900 ng\*hr/mL、約925 ng\*hr/mL、約950 ng\*hr/mL、約975 ng\*hr/mL、または約1000 ng\*hr/mLのクロモリンナトリウムのAUC (0 - )を対象においてもたす。

#### 【0146】

ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される製剤は、製剤の対象への投与後に、約40 ng/mLを超える、約50 ng/mLを超える、約60 ng/mLを超える、約70 ng/mLを超える、約80 ng/mLを超える、約90 ng/mLを超える、約100 ng/mLを超える、約110 ng/mLを超える、約120 ng/mLを超える、約130 ng/mLを超える、約140 ng/mLを超える、約150 ng/mLを超える、約160 ng/mLを超える、約170 ng/mLを超える、約180 ng/mLを超える、約190 ng/mLを超える、約200 ng/mLを超える、約210 ng/mLを超える、約220 ng/mLを超える、約230 ng/mLを超える、約240 ng/mLを超える、約250 ng/mLを超える、約260 ng/mLを超える、約270 ng/mLを超える、約280 ng/mLを超える、約290 ng/mLを超える、約300 ng/mLを超える、約310 ng/mLを超える、約320 ng/mLを超える、約330 ng/mLを超える、約340 ng/mLを超える、約350 ng/mLを超える、約360 ng/mLを超える、約370 ng/mLを超える、約380 ng/mLを超える、約390 ng/mLを超える、または約400 ng/mLを超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の $C_{max}$ を対象においてもたす。ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される製剤は、製剤の対象または対象への投与後に、約40 ng/mLを超える、約50 ng/mLを超える、約60 ng/mLを超える、約70 ng/mLを超える、約80 ng/mLを超える、約90 ng/mLを超える、約100 ng/mLを超える、約110 ng/mLを超える、約120 ng/mLを超える、約130 ng/mLを超える、約140 ng/mLを超える、約150 ng/mLを超える、約160 ng/mLを超える、約170 ng/mLを超える、約180 ng/mLを超える、約190 ng/mLを超える、約200 ng/mLを超える、約210 ng/mLを超える、約220 ng/mLを超える、約230 ng/mLを超える、約240 ng/mLを超える、約250 ng/mLを超える、約260 ng/mLを超える、約270 ng/mLを超える、約280 ng/mLを超える、約290 ng/mLを超える、約300 ng/mLを超える、約310 ng/mLを超える、約320 ng/mLを超える、約330 ng/mLを超える、約340 ng/mLを超える、約350 ng/mLを超える、約360 ng/mLを超える、約370 ng/mLを超える、約380 ng/mLを超える、約390 ng/mLを超える、または約400 ng/mLを超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の $C_{max}$ を対象においてもたす。

#### 【0147】

ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される製剤は、製剤の対象への投与後に、約50 mg/mL、約60 ng/mL、約70 ng/mL、約80 ng/mL、90 ng/mL、約100 ng/mL、約110 ng/mL、約120 ng/mL、約130 ng/mL、約140 ng/mL、約150 ng/mL、約160 ng/mL、約170 ng/mL、約180 ng/mL、約190 ng/mL、約200 ng/mL、約210 ng/mL、約220 ng/mL、約230 ng/mL、約240 ng/mL、約250 ng/mL、260 ng/mL、約270 ng/mL、約280 ng/mL、約290 ng/mL、約300 ng/mL、約310 ng/mL、約320 ng/mL、約330 ng/mL、約340 ng/mL、約350 ng/mL、約360 ng/mL、約370 ng/mL、約380 ng/mL、約390 ng/mL、または約400 ng/mLのクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の $C_{max}$ を対象においてもたす。ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される製剤は、製剤の対象または対象への投与後に、約50 mg/mL、約60 ng/mL、約70 ng/mL、約80 ng/mL、90 ng/mL、約100 ng/mL、約110 ng/mL、約120 ng/mL、約130 ng/mL、約140 ng/mL、約150 ng/mL、約160 ng/mL、

mL、約170 ng/mL、約180 ng/mL、約190 ng/mL、約200 ng/mL、約210 ng/mL、約220 ng/mL、約230 ng/mL、約240 ng/mL、約250 ng/mL、約260 ng/mL、約270 ng/mL、約280 ng/mL、約290 ng/mL、約300 ng/mL、約310 ng/mL、約320 ng/mL、約330 ng/mL、約340 ng/mL、約350 ng/mL、約360 ng/mL、約370 ng/mL、約380 ng/mL、約390 ng/mL、または約400 ng/mLのクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の $C_{max}$ を対象においてもたす。

#### 【0148】

ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される製剤は、製剤の対象への投与後に、約40 ng/mLを超える、約50 ng/mLを超える、約60 ng/mLを超える、約70 ng/mLを超える、約80 ng/mLを超える、約90 ng/mLを超える、約100 ng/mLを超える、約110 ng/mLを超える、約120 ng/mLを超える、約130 ng/mLを超える、約140 ng/mLを超える、約150 ng/mLを超える、約160 ng/mLを超える、約170 ng/mLを超える、約180 ng/mLを超える、約190 ng/mLを超える、約200 ng/mLを超える、約210 ng/mLを超える、約220 ng/mLを超える、約230 ng/mLを超える、約240 ng/mLを超える、約250 ng/mLを超える、約260 ng/mLを超える、約270 ng/mLを超える、約280 ng/mLを超える、約290 ng/mLを超える、約300 ng/mLを超える、約310 ng/mLを超える、約320 ng/mLを超える、約330 ng/mLを超える、約340 ng/mLを超える、約350 ng/mLを超える、約360 ng/mLを超える、約370 ng/mLを超える、約380 ng/mLを超える、約390 ng/mLを超える、または約400 ng/mLを超えるクロモリンナトリウムの $C_{max}$ を対象においてもたす。ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される製剤は、製剤の対象または対象への投与後に、約40 ng/mLを超える、約50 ng/mLを超える、約60 ng/mLを超える、約70 ng/mLを超える、約80 ng/mLを超える、約90 ng/mLを超える、約100 ng/mLを超える、約110 ng/mLを超える、約120 ng/mLを超える、約130 ng/mLを超える、約140 ng/mLを超える、約150 ng/mLを超える、約160 ng/mLを超える、約170 ng/mLを超える、約180 ng/mLを超える、約190 ng/mLを超える、約200 ng/mLを超える、約210 ng/mLを超える、約220 ng/mLを超える、約230 ng/mLを超える、約240 ng/mLを超える、約250 ng/mLを超える、約260 ng/mLを超える、約270 ng/mLを超える、約280 ng/mLを超える、約290 ng/mLを超える、約300 ng/mLを超える、約310 ng/mLを超える、約320 ng/mLを超える、約330 ng/mLを超える、約340 ng/mLを超える、約350 ng/mLを超える、約360 ng/mLを超える、約370 ng/mLを超える、約380 ng/mLを超える、約390 ng/mLを超える、または約400 ng/mLを超えるクロモリンナトリウムの $C_{max}$ を対象においてもたす。

#### 【0149】

ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される製剤は、製剤の対象への投与後に、約50 mg/mL、約60 ng/mL、約70 ng/mL、約80 ng/mL、90 ng/mL、約100 ng/mL、約110 ng/mL、約120 ng/mL、約130 ng/mL、約140 ng/mL、約150 ng/mL、約160 ng/mL、約170 ng/mL、約180 ng/mL、約190 ng/mL、約200 ng/mL、約210 ng/mL、約220 ng/mL、約230 ng/mL、約240 ng/mL、約250 ng/mL、約260 ng/mL、約270 ng/mL、約280 ng/mL、約290 ng/mL、約300 ng/mL、約310 ng/mL、約320 ng/mL、約330 ng/mL、約340 ng/mL、約350 ng/mL、約360 ng/mL、約370 ng/mL、約380 ng/mL、約390 ng/mL、または約400 ng/mL

10

20

30

40

50

Lのクロモリンナトリウムの $C_{max}$ を対象においてもたらす。ある実施形態において、本明細書に開示される方法で投与される製剤は、製剤の対象または対象への投与後に、約50mg/mL、約60ng/mL、約70ng/mL、約80ng/mL、90ng/mL、約100ng/mL、約110ng/mL、約120ng/mL、約130ng/mL、約140ng/mL、約150ng/mL、約160ng/mL、約170ng/mL、約180ng/mL、約190ng/mL、約200ng/mL、約210ng/mL、約220ng/mL、約230ng/mL、約240ng/mL、約250ng/mL、260ng/mL、約270ng/mL、約280ng/mL、約290ng/mL、約300ng/mL、約310ng/mL、約320ng/mL、約330ng/mL、約340ng/mL、約350ng/mL、約360ng/mL、約370ng/mL、約380ng/mL、約390ng/mL、または約400ng/mLのクロモリンナトリウムの $C_{max}$ を対象においてもたらす。

10

**【0150】**

クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、吸入装置（例えば、ネブライザー）を用いて本明細書に開示される方法で対象に投与され得る。

**【0151】**

クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、エアロゾル、水性経口分散液、自己乳化分散液、リポソーム分散液、ペグ化リポソーム、液体、エリキシル剤、分散剤、エアロゾル、放出制御製剤、凍結乾燥製剤、粉末、遅延放出製剤、延長放出製剤、多粒子製剤または混合即時放出製剤を含むが、これらに限定されない、任意の好適な投与形態へ製剤化され得る。そのような製剤は、従来の様式で、例えば、ほんの一例として、従来の混合、溶解、または造粒プロセスによって、製造され得る。

20

**【0152】**

ある実施形態において、本明細書に開示される製剤は、適切な製剤特性を提供する1つまたは複数の不活性成分または薬学的賦形剤を含み得る。そのような不活性成分は1つまたは複数の以下のクラスを含み得る。

**【0153】**

「アルブミン」は、球状タンパク質のファミリーを指し、そのうち最も一般的なものは血清アルブミンである。アルブミンは血漿中に一般的に見られ、血液の膠質浸透圧を調節するように機能する。血漿中に見いだされるアルブミンタンパク質は、いくつかの医薬化合物と結合して複合体を形成する。医薬化合物（例えば、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩）とのアルブミンの複合体化は、複合体化化合物の代謝および/または排出を妨げることによって体内での薬学的化合物の血漿半減期および/または生物学的半減期に影響を与え得る。ある実施形態において、本明細書に開示される組成物は、アルブミンおよびクロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、クロモリンナトリウム）を含む。

30

**【0154】**

「消泡剤」は、水性分散液の凝固、完成フィルム中の泡を生じさせ得るか、または一般にプロセッシングを害し得る、プロセッシング中の発泡を減少させる。例示的な消泡剤としては、シリコンエマルジョンまたはソルビタンセスキオレアートが挙げられる。

40

**【0155】**

「酸化防止剤」としては、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウムおよびトコフェロールが挙げられる。ある実施形態において、抗酸化剤は必要に応じて化学的安定性を高める。

**【0156】**

「結合剤」は、粘着性を与え、例えば、アルギン酸およびその塩；セルロース誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えば、Methocel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、Klucel（登録商標））、エチルセルロース（例えば、Ethocel（登録商標））、および微結晶性セルロース（例えば、Avi

50



c e l (登録商標)) ; 微結晶性デキストロース ; アミロース ; ケイ酸アルミニウムマグネシウム ; 多糖酸 ; ベントナイト ; ゼラチン ; ポリビニルピロリドン / 酢酸ビニル共重合体 ; クロスポビドン ; ポビドン ; デンブン ; アルファ化デンブン ; トラガカント、デキストリン、糖、例えば、スクロース (例えば、D i p a c (登録商標))、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール (例えば、X y l i t a b (登録商標))、およびラクトース ; 天然または合成ゴム、例えば、アカシア、トラガカント、ガティガム、イサポール殻 ( i s a p o l h u s k ) の粘液、ポリビニルピロリドン (例えば、P o l y v i d o n e (登録商標) C L、K o l l i d o n (登録商標) C L、P o l y p l a s d o n e (登録商標) X L - 10)、ラーチ・アラボガラクトタン ( l a r c h a r a b o g a l a c t a n )、V e e g u m (登録商標)、ポリエチレングリコール、ろう、アルギン酸ナトリウムなどを含む。

10

## 【0157】

「担体」または「担体材料」としては、医薬において一般的に使用される任意の賦形剤が挙げられ、これらは、特定のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩との適合性および所望の投与形態の放出プロファイル特性に基づいて選択されるべきである。例示的な担体材料としては、例えば、結合剤、懸濁化剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、滑沢剤、湿潤剤、希釈剤などが挙げられる。「薬学的に適合性の担体材料」としては、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン ( P V P )、コレステロール、コレステロールエステル、カゼイン酸ナトリウム、大豆レシチン、タウロコール酸、ホスファチジルコリン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、セルロースおよびセルロースコンジュゲート、糖類 ステアロイルラクチル酸ナトリウム、カラゲナン、モノグリセリド、ジグリセリド、アルファ化デンブンなどが挙げられ得るが、これらに限定されない。例えば、Remington : The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa. : Mack Publishing Company, 1995) ; Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975 ; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980 ; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) を参照。

20

30

## 【0158】

「分散剤」および / または「粘度調整剤」としては、液体媒体または造粒法もしくはブレンダー法によって薬物の拡散および均質性を制御する材料が挙げられる。ある実施形態において、これらの薬剤はまた、コーティングまたは浸食性マトリックスの有効性を促進する。例示的な拡散促進剤 / 分散剤としては、例えば、親水性ポリマー、電解質、Twee n (登録商標) 60 もしくは 80、PEG、Tyloxapol、ポリビニルピロリドン ( P V P ; P l a s d o n e (登録商標) ) として商業的に公知)、および炭水化物系分散剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース (例えば、H P C、H P C - S L、および H P C - L)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (例えば、H P M C K 100、H P M C K 4 M、H P M C K 15 M、および H P M C K 100 M)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート ( H P M C A S )、非結晶性セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール ( P V A )、ビニルピロリドン / 酢酸ビニル共重合体 ( S 630)、エチレンオキシドおよびホルムアルデヒドとの 4 - ( 1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチル ) - フェノールポリマー (

40

50

チロキサポールとしても公知)、ポロキサマー(例えば、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのブロック共重合体である、Pluronic F68(登録商標)、F88(登録商標)、およびF108(登録商標));およびポロキサミン(例えば、エチレンジアミンへのプロピレンオキシドおよびエチレンオキシドの逐次付加から誘導された四官能性ブロック共重合体である、Poloxamine 908(登録商標)としても公知の、Tetronic 908(登録商標)(BASF Corporation, Parsippany, N.J.))、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、またはポリビニルピロリドンK30、ポリビニルピロリドン/酢酸ビニル共重合体(S-630)、ポリエチレングリコール、例えば、ポリエチレングリコールは約300~約6000、または約3350~約4000、または約7000~約5400の分子量を有し得る;カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、ゴム、例えば、トラガカントゴムおよびアカシアゴム、グアーゴム、キサンタン(キサンタンゴムを含む)、糖類、セルロース誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポビドン、カルボマー、ポリビニルアルコール(PVA)、アルギネート、キトサンおよびそれらの組み合わせが挙げられる。セルロースまたはトリエチルセルロースなどの可塑剤も分散剤として使用され得る。リボソーム分散液および自己乳化分散液において特に有用な分散剤は、ジミリスティルホスファチジルコリン、卵由来の天然ホスファチジルコリン、卵由来の天然ホスファチジルグリセロール、コレステロール、およびミリスチン酸イソプロピルである。

10

20

30

40

50

#### 【0159】

「希釈剤」は、送達前に目的の化合物(すなわち、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩)を希釈するために使用される化合物を指す。希釈剤はまた、より安定な環境を提供することができるため、化合物を安定させるために使用され得る。リン酸緩衝食塩水を含むがこれに限定されない、緩衝液中に溶解された塩は、当技術分野において希釈剤として利用され、pHの制御または維持を提供することもできる。ある実施形態において、希釈剤は、組成物の嵩を増加させ、圧縮を容易にし、またはカプセル剤充填のための均質なブレンドについて十分な嵩を作り出す。そのような化合物としては、例えば、ラクトース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、デキストロース、微結晶性セルロース、例えば、Avicel(登録商標);第二リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム二水和物;リン酸三カルシウム、リン酸カルシウム;無水ラクトース、噴霧乾燥ラクトース;アルファ化デンプン、圧縮可能な糖、例えば、Di-Pac(登録商標)(Amstar);マンニトール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、スクロース系希釈剤、粉砂糖;第一硫酸カルシウム一水和物、硫酸カルシウム二水和物;乳酸カルシウム三水和物、デキストレート;加水分解穀物固体、アミロース;粉末セルロース、炭酸カルシウム;グリシン、カオリン;マンニトール、塩化ナトリウム;イノシトール、ベントナイトなどが挙げられる。

#### 【0160】

本明細書に記載されている製剤において有用な「矯味矯臭剤」および/または「甘味剤」としては、例えば、アカシアシロップ、アセスルファムK、アリタム、アニス、アップル、アスパルテム、バナナ、ババロア、ベリー、クロフサスグリ、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、樟脳、キャラメル、チェリー、チェリークリーム、チョコレート、シナモン、バブルガム、シトラス、シトラスポンチ、シトラスクリーム、コットンキャンディー、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、シクラメート、シラメート(cylamate)、デントミント(dentomint)、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツポンチ、ショウガ、グリシルレチネート、カンゾウ(リコリス)シロップ、ブドウ、グレープフルーツ、ハチミツ、イソマルト、レモン、ライム、レモンクリーム、グリチルリチン酸モノアンモニウム(MagnaSweet)

t (登録商標))、マルトール、マンニトール、メープル、マシュマロ、メントール、ミントクリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジンDC、ネオテーム、オレンジ、セイヨウナシ、ピーチ、ペパーミント、ペパーミントクリーム、Prosweet (登録商標) Powder、ラズベリー、ルートビヤ、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スペアミント、スペアミントクリーム、ストロベリー、ストロベリークリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、サッカリンナトリウム、サッカリン、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、マンニトール、タリン、シリトール (sylitol)、スクラロース、ソルビトール、Swiss クリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルッティ、パニラ、クルミ、スイカ、ワイルドチェリー、ウインターグリーン、キシリトール、またはこれらの矯味矯臭成分の任意の組み合わせ、例えば、アニス - メントール、チェリー - アニス、シナモン - オレンジ、チェリー - シナモン、チョコレート - ミント、ハチミツ - レモン、レモン - ライム、レモン - ミント、メントール - ユーカリ、オレンジ - クリーム、パニラ - ミント、およびそれらの混合物が挙げられる。

10

20

30

40

50

#### 【0161】

「滑沢剤」および「滑剤」は、材料の付着または摩擦を防ぐ、減らす、または抑制する化合物である。例示的な滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム、炭化水素 (例えば鉱油)、または硬化植物油 (例えば硬化ダイズ油 (Sterotex (登録商標)))、高級脂肪酸ならびにそれらのアルカリ金属およびアルカリ土類金属塩、例えば、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、グリセロール、タルク、ろう、Stearowet (登録商標)、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール (例えば、PEG-4000) またはメトキシポリエチレングリコール、例えば、Carbowax (商標)、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸マグネシウムもしくはラウリル硫酸ナトリウム、コロイダルシリカ、例えば、Sylolid (商標)、Cab-O-Sil (登録商標)、デンプン (例えば、トウモロコシデンプン)、シリコン油、界面活性剤などが挙げられる。

#### 【0162】

「可塑剤」は、マイクロカプセル化材料またはフィルムコーティングを軟化させ、脆性を低下させるために使用される化合物である。好適な可塑剤としては、例えば、ポリエチレングリコール (例えば、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350、および PEG 800)、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、トリエチルセルロース、ならびにトリアセチンが挙げられる。ある実施形態において、可塑剤は分散剤または湿潤剤としても機能し得る。

#### 【0163】

ある実施形態において、本明細書に提供される組成物はまた、微生物活性を阻害するために1つまたは複数の保存剤を含み得る。好適な保存剤としては、水銀含有物質 (例えば、メルフェン (merfen) およびチオメルサール)；安定化二酸化塩素；オクテニジン；ならびに第四級アンモニウム化合物 (例えば、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウムおよび塩化セチルピリジニウム) が挙げられる。

#### 【0164】

「可溶化剤」としては、トリアセチン、トリエチルシトレート、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、ビタミンE TPGS、ポリソルベート (Tween) ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N-ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、n-ブタノール、イソプロピルアルコール、コレステロール、胆汁酸塩、ポリエチレングリコール 200 ~ 600、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール、およびジメチルイソソルビドなどのような化合物が挙げられる。

## 【 0 1 6 5 】

「安定剤」としては、任意の抗酸化剤、例えば、クエン酸、E D T A およびその薬学的に許容される塩、緩衝剤、酸、保存剤などのような化合物が挙げられる。

## 【 0 1 6 6 】

「懸濁化剤」としては、ポリビニルピロリドン、例えば、ポリビニルピロリドン K 1 2、ポリビニルピロリドン K 1 7、ポリビニルピロリドン K 2 5、またはポリビニルピロリドン K 3 0、ビニルピロリドン / 酢酸ビニル共重合体 ( S 6 3 0 )、ポリエチレングリコール、例えば、ポリエチレングリコールは約 3 0 0 ~ 約 6 0 0 0、または約 3 3 5 0 ~ 約 4 0 0 0、または約 7 0 0 0 ~ 約 5 4 0 0 の分子量を有し得る；カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースアセテートステアレート、ポリソルベート - 8 0、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゴム、例えば、トラガカントゴムおよびアカシアゴム、グアーゴム、キサンタン ( キサンタンゴムを含む )、糖類、セルロース誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリソルベート - 8 0、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポビドンなどのような化合物が挙げられる。

10

## 【 0 1 6 7 】

「界面活性剤」としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、T w e e n 6 0 もしくは 8 0、トリアセチン、ビタミン E T P G S、ソルビタンモノオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、ポリソルベート、ポロキサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリン、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドの共重合体、例えば、P l u r o n i c ( 登録商標 ) ( B A S F ) などのような化合物が挙げられる。いくつかの他の界面活性剤としては、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび植物油、例えば、ポリオキシエチレン ( 6 0 ) 硬化ヒマシ油；ならびにポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびアルキルフェニルエーテル、例えば、オクトキシノール 1 0、オクトキシノール 4 0 が挙げられる。ある実施形態において、界面活性剤は、物理的安定性を高めるためにまたは他の目的のために含まれ得る。

20

## 【 0 1 6 8 】

「増粘剤」としては、例えば、メチルセルロース、キサンタンゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボマー、ポリビニルアルコール、アルギネート、アカシア、キトサン、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

30

## 【 0 1 6 9 】

「湿潤剤」としては、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリン、ソルビタンモノオレアート、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ドクサートナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、トリアセチン、T w e e n 8 0、ビタミン E T P G S、アンモニウム塩などのような化合物が挙げられる。

40

## 【 0 1 7 0 】

本開示の組成物および製剤は、細気管支および肺胞を含む、主に末梢肺領域における組成物の沈着、浸透または保持に有効な表面張力を有し得る。ある実施形態において、本開示の組成物および製剤は、それまたは水と同様またはそれ以上の範囲の表面張力を有し得る。ある実施形態において、本開示による組成物および製剤は、少なくとも約 3 0 m N / m、または少なくとも約 4 0 m N / m、または少なくとも約 5 0 m N / m、または少なくとも約 6 0 m N / m、または少なくとも約 7 0 m N / m の表面張力を有する。いくつかの実施形態において、組成物および製剤は、約 3 0 m N / m ~ 約 7 5 m N / m、約 5 0 m N

50

/ m ~ 約 7 5 m N / m、または約 7 0 m N / m ~ 約 7 5 m N / m の範囲の表面張力を有する。

#### 【 0 1 7 1 】

本開示の組成物および製剤は、界面活性剤を排除してもよく、または界面活性剤を含まなくてもよい。ある実施形態において、本開示の組成物は、いかなる分散剤、可溶化剤、または展着剤も含まなくてもよい。本組成物および製剤から排除される界面活性剤のいくつかの例としては、P E G (ポリエチレングリコール) 4 0 0 ; 商品名 S p a n s (登録商標) ( 2 0 - 4 0 - 6 0 など) で入手可能なラウリル硫酸ナトリウムソルビタンラウレート、ソルビタンパルミテート、ソルビタンステアレート; T w e e n s e (ポリソルベート、 2 0 - 4 0 - 6 0 など) の商品名で入手可能なポリオキシエチレン ( 2 0 ) ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン ( 2 0 ) ソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレン ( 2 0 ) ソルビタンモノステアレート; チロキサポール; プロピレングリコール; 塩化ベンザルコニウム; ビタミン T P G S およびレシチン、( E x o s u r f (登録商標)、G l a x o S m i t h K l i n e )、界面活性剤タンパク質が挙げられる。ある実施形態において、本組成物および製剤から除外される界面活性剤は、組成物の表面張力を低下させる任意の化合物または薬剤を含む。

10

#### 【 0 1 7 2 】

不活性成分のクラス間でかなりの重複があることが理解されるべきである。従って、上記に列挙される成分は、本明細書に記載されている製剤中に含まれ得る不活性成分のタイプを例示するに過ぎず、これらに限定されないと思なされるべきである。そのような不活性成分の量は、所望の特定の特性に従って、当業者によって容易に決定することができる。

20

#### 【 0 1 7 3 】

##### 液体経口製剤

経口投与用の液体製剤投与形態は、薬学的に許容される水性経口分散液、乳剤、液剤、エリキシル剤、ゲル剤、およびシロップ剤を含むが、これらに限定されない群より選択される水性懸濁剤であり得る。例えば、S i n g h e t a l . , E n c y c l o p e d i a o f P h a r m a c e u t i c a l T e c h n o l o g y , 2 n d E d . , p p . 7 5 4 - 7 5 7 ( 2 0 0 2 ) を参照。クロモリンまたはその薬学的に許容される塩の粒子に加えて、液体投与形態は、( a ) 崩壊剤; ( b ) 分散剤; ( c ) 湿潤剤; ( d ) 少なくとも1つの保存剤; ( e ) 増粘剤; ( f ) 少なくとも1つの甘味剤; および ( g ) 少なくとも1つの矯味矯臭剤、などの添加剤を含み得る。ある実施形態において、水性分散液は、結晶化阻害剤をさらに含み得る。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩の全身有効量は、液体経口製剤中に透過促進剤を含めることによって、液体経口製剤で達成される。

30

#### 【 0 1 7 4 】

水性懸濁剤および分散液中において使用するための崩壊剤の例としては、デンプン、例えば、天然デンプン、例えば、トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプン、アルファ化デンプン、例えば、N a t i o n a l 1 5 5 1 もしくは A m i j e l (登録商標)、またはグリコール酸デンプンナトリウム、例えば、P r o m o g e l (登録商標) もしくは E x p l o t a b (登録商標); セルロース、例えば、木製品、メチル結晶性セルロース、例えば、A v i c e l (登録商標)、A v i c e l (登録商標) P H 1 0 1、A v i c e l (登録商標) P H 1 0 2、A v i c e l (登録商標) P H 1 0 5、E l c e m a (登録商標) P 1 0 0、E m c o c e l (登録商標)、V i v a c e l (登録商標)、M i n g T i a (登録商標)、および S o l k a - F l o c (登録商標)、メチルセルロース、クロスカルメロース、または架橋セルロース、例えば、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム ( A c - D i - S o l (登録商標))、架橋カルボキシメチルセルロース、または架橋クロスカルメロース; 架橋デンプン、例えば、グリコール酸デンプンナトリウム; 架橋ポリマー、例えば、クロスポビドン; 架橋ポリビニルピロリドン; アルギネート、例えば、アルギン酸またはアルギン酸の塩、例えば、アルギン酸ナトリウム; 粘土

40

50

、例えば、V e e g u m (登録商標) H V (ケイ酸アルミニウムマグネシウム) ; ゴム、  
 例えば、寒天、グアー、ローカストビーン、K a r a y a、ペクチン、またはトラガカン  
 ト ; グリコール酸デンプンナトリウム ; ベントナイト ; 海綿 ; 界面活性剤 ; 樹脂、例えば  
 、陽イオン交換樹脂 ; シトラスパルプ ; ラウリル硫酸ナトリウム ; デンプンと組み合わせ  
 されたラウリル硫酸ナトリウム ; などが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0175】

ある実施形態において、本明細書に記載されている水性懸濁剤および分散液に適した分  
 散剤としては、例えば、親水性ポリマー、電解質、T w e e n (登録商標) 60もしくは  
 80、P E G、ポリビニルピロリドン (P V P ; P l a s d o n e (登録商標)として商  
 業的に公知)、および炭水化物系分散剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースおよび  
 ヒドロキシプロピルセルロースエーテル (例えば、H P C、H P C - S L、およびH P C  
 - L)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロー  
 スエーテル (例えば、H P M C K 100、H P M C K 4 M、H P M C K 15 M、お  
 よびH P M C K 100 M)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロー  
 ス、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒ  
 ドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、非結晶性セルロース、ケイ  
 酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール (P V A )  
 、ポリビニルピロリドン / 酢酸ビニル共重合体 (P l a s d o n e (登録商標)、例えば  
 、S - 630)、エチレンオキシドおよびホルムアルデヒドとの4 - (1, 1, 3, 3 -  
 テトラメチルブチル) - フェノールポリマー (チロキサポールとしても公知)、ポロキサ  
 マー (例えば、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのブロック共重合体である、  
 P l u r o n i c s F 68 (登録商標)、F 88 (登録商標)、およびF 108 (登録  
 商標)) ; およびポロキサミン (例えば、エチレンジアミンへのプロピレンオキシドおよ  
 びエチレンオキシドの逐次付加から誘導された四官能性ブロック共重合体である、P o l  
 o x a m i n e 908 (登録商標)としても公知の、T e t r o n i c 908 (登録  
 商標) (B A S F C o r p o r a t i o n , P a r s i p p a n y , N . J . ) ) が挙  
 げられる。他の実施形態において、分散剤は以下の薬剤のうちの1つを含まない群より選  
 択される : 親水性ポリマー ; 電解質 ; T w e e n (登録商標) 60もしくは80 ; P E G  
 ; ポリビニルピロリドン (P V P) ; ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプ  
 ロピルセルロースエーテル (例えば、H P C、H P C - S L、およびH P C - L) ; ヒド  
 ロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル ( 30  
 例えば、H P M C K 100、H P M C K 4 M、H P M C K 15 M、H P M C K 1  
 00 M、およびP h a r m a c o a t (登録商標) U S P 2910 (S h i n - E t s u ) ) ; カルボキシメチルセルロースナトリウム ; メチルセルロース ; ヒドロキシエチル  
 セルロース ; ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート ; ヒドロキシプロピルメチ  
 ルセルロースアセテートステアレート ; 非結晶性セルロース ; ケイ酸アルミニウムマグネ  
 シウム ; トリエタノールアミン ; ポリビニルアルコール (P V A) ; エチレンオキシドお  
 よびホルムアルデヒドとの4 - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチル) - フェノールポリ  
 マー ; ポロキサマー (例えば、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのブロック  
 共重合体である、P l u r o n i c s F 68 (登録商標)、F 88 (登録商標)、およ  
 びF 108 (登録商標)、) ; またはポロキサミン (例えば、P o l o x a m i n e 9  
 08 (登録商標)としても公知の、T e t r o n i c 908 (登録商標))。

#### 【0176】

本明細書に記載されている水性懸濁剤および分散液に適した湿潤剤としては、セチルアル  
 コール、グリセロールモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステ  
 ル (例えば、市販のT w e e n (登録商標)、例えば、T w e e n 20 (登録商標)お  
 よびT w e e n 80 (登録商標) (I C I S p e c i a l t y C h e m i c a l s ) )、およびポリエチレングリコール (例えば、C a r b o w a x s 3350 (登録商  
 標)および1450 (登録商標)、およびC a r b o p o l 934 (登録商標) (U n  
 i o n C a r b i d e ) )、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリン、ソルビタンモ 50

ノオレアート、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、トリアセチン、ビタミンE TPGS、タウロコール酸ナトリウム、シメチコン、ホスファチジルコリンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0177】

#### 吸入療法

「吸入装置」は、本明細書において使用される場合、対象の呼吸気道へ薬物製剤を投与することができる任意の装置を指す。吸入装置としては、従来の吸入装置、例えば、ネブライザー、定量吸入器(MDI)、ドライパウダー吸入器(DPI)、ジェットネブライザー、超音波ネブライザー、熱気化器、およびソフトミスト吸入器が挙げられる。吸入装置としてネブライザーも挙げられる。ネブライザー、定量吸入器、およびソフトミスト吸入器は、容易に吸入され得る液滴サイズを含むエアロゾルを形成することによって、医薬を送達する。エアロゾルは吸入療法の範囲内で対象によって使用され得、それによって、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩は、吸入時に対象の気道に到達する。ある実施形態において、本明細書に開示される方法は、ネブライザーなどの吸入装置により、名目用量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含む。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置は気管支鏡ではない。

【0178】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー、ドライパウダー吸入器、定量吸入器、温熱エアロゾル吸入器、または電気流体力学に基づく溶液噴霧吸入器)を用いてクロモリンまたはその薬学的に許容される塩(例えばクロモリンナトリウム)を含む組成物を対象に投与することは、IPFを含む肺線維症を有する対象における肺線維症の治療または予防に有効であり、これは、全身有効量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩および高い肺沈着量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の両方が対象において達成されるためである。従って、本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー、ドライパウダー吸入器、定量吸入器、温熱エアロゾル吸入器、または電気流体力学に基づく溶液噴霧吸入器)を用いてクロモリンまたはその薬学的に許容される塩(例えばクロモリンナトリウム)を含む組成物を対象に投与することは、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩による治療または予防に感受性であるとは考えられていないであろうIPFを含む肺線維症を有する対象における肺線維症の治療または予防に有効であり、これは、全身有効量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩および高い肺沈着量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の両方が対象において達成されるためである。さらに、吸入装置(例えば、ネブライザー、ドライパウダー吸入器、定量吸入器、温熱エアロゾル吸入器、または電気流体力学に基づく溶液噴霧吸入器)を用いてクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与するある実施形態において、本明細書に開示される方法は、対象におけるIPFを含む肺線維症の治療または予防について、全身有効量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の異なる投与経路(例えば、非経口または経口)による投与と比べて改善された効能を提供し、これは、吸入装置(例えば、ネブライザー、ドライパウダー吸入器、定量吸入器、温熱エアロゾル吸入器、または電気流体力学に基づく溶液噴霧吸入器)を用いてクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を投与することにより、全身有効量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩および高い肺沈着量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の両方が対象において提供されるためである。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩の全身有効量は、 $3.0 \sim 4.0 \mu\text{m}$ のMMDおよび $1.5 \sim 1.8$ のGSDを有する液滴を生成する振動メッシュネブライザーによって発生されるエアロゾルでクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を送達することによって達成される。本明細書に開示される方法のある実施形態において、エアロゾルは、ネブライザーのマウスピースを介して通常の一回の呼吸(tidal breathing)により投与される。

10

20

30

40

50

## 【0179】

## 吸入装置の特性評価

特定の吸入装置の効率は、多くの異なる方法で、特に、例えば、薬物動態特性、肺沈着（肺沈着量）、吸入量（RD）、送達量（DD）、吸入性画分（RF）、吸入薬送達速度（RDDR）、体積または質量中央径（VMDまたはMMD）、空気動学的質量中央径（MMAD）と幾何標準偏差（GSD）の組み合わせ、および総出力速度（TOR）によって特性評価することができる。MMADおよびGSDは、米国薬局方（USP<1601>またはUSP<601>）に記載されているようにカスケードインパクターを使用して測定することができる。DDは、USP<1601>またはUSP<601>に記載されているように呼吸シミュレーション装置を使用して測定することができる。RFは、特定のカットオフ粒子サイズを有するカスケードインパクタープレート上に沈着した薬物の量を測定することにより得られ、カスケードインパクタープレート上、誘導ポート上およびフィルター上に沈着した総量の割合として表される。RDは、DDにRFを掛けることによって計算される。TORは、噴霧化前と噴霧化完了後のネブライザーの重量差を噴霧時間で割ることによって測定される。VMDまたはMMDは、Malvern Spraytecなどの標準レーザー光散乱装置で測定することができる。

10

## 【0180】

RFは、特定のカットオフ粒子サイズを有するカスケードインパクタープレート上に沈着した薬物の量を測定することにより得られ、カスケードインパクタープレート上、誘導ポート上およびフィルター上に沈着した総量の割合として表される。従って、RFは、特定のサイズの粒子に含有されるエアロゾルの総質量または体積の割合を示すエアロゾルの粒子の分布を指す。吸入性（respirable）画分（RF）として表されるそのような質量／体積分布は、ある粒径を有するエアロゾル中の粒子の総数の割合に基づく分布とは異なる。

20

## 【0181】

多数の小粒子の質量または体積と等しくあるのに必要な大粒子の数はより少ないため、エアロゾルに含有される粒子の数分布は、同じエアロゾル中の同じ粒子の質量分布とは著しく異なり得る。単純化した数値例として、サイズ（直径）において、3個の1 $\mu$ m粒子、3個の2 $\mu$ m粒子、および3個の3 $\mu$ m粒子の合計9個の粒子を含有するエアロゾルを検討する。これらの粒子の数分布を作成すると、各粒子サイズが合計の3分の1を占める分布が生成される。しかし、同じ粒子について質量分布を作成すると、エアロゾルの全質量／体積の75%が3 $\mu$ m粒子に由来し、3%未満が1 $\mu$ m粒子に由来する分布が生成される。これは以下のように決定される：直径dの球形粒子の体積は $4/3 \times \pi \times (d/2)^3$ である。従って、1 $\mu$ m、2 $\mu$ mおよび3 $\mu$ mの粒子の体積は、0.52 $\mu^3$ 、4.2 $\mu^3$ 、14.13 $\mu^3$ となる。全ての粒子の単位密度を想定すると、これらの数値は粒子の質量も表す。従って、3 $\mu$ m粒子は全質量の $100 \times 14.13 / (0.52 + 4.2 + 14.13) = 74.96\%$ を構成するであろう。同様に、2 $\mu$ m粒子は全質量の2.3%を構成し、1 $\mu$ m粒子は全質量の2.8%である。

30

## 【0182】

対象における薬物動態は、原薬の取り込み、分布、代謝および排出に関係している。薬物動態プロファイルは、対象における原薬の吸収、分布、代謝および排出を測定するように設計された1つまたは複数の生物学的測定を含む。薬物動態プロファイルを視覚化する方法は、対象における血漿濃度曲線によるものであり、これは、Y軸に活性成分の平均血漿濃度、X軸に時間（通常、時間）を示すグラフである。血漿濃度曲線によって視覚化され得るいくつかの薬物動態パラメータとしては、AUC<sub>last</sub>、AUC<sub>(0-)</sub>、C<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub>、およびT<sub>max</sub>が挙げられる。対象における薬物動態プロファイルの向上は、AUC<sub>last</sub>、AUC<sub>(0-)</sub>、C<sub>max</sub>もしくはT<sub>1/2</sub>の増加、T<sub>max</sub>の減少、またはT<sub>max</sub>の増加によって示され得る。対象の血漿中のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の増強されたレベルは、IPFを含む肺線維症を有する対象におけるより良い制御または改善された症状をもたらし得る。

40

50



## 【0183】

対象の肺沈着量は、名目用量における、肺内に沈着したものの割合として表され得る。例えば、30%の肺沈着は、名目用量の30%が対象の肺内に沈着したことを意味する。同様に、60%の肺沈着は、名目用量の60%が対象の肺内に沈着したことを意味するなどである。肺沈着（肺沈着量）は、シンチグラフィーまたはデコンボリューションの方法を使用して決定することができる。

## 【0184】

RF、DD、RD、およびRDDRは、吸入装置の効率についての技術的次元を提供するインピトロデータに基づいて計算されたパラメータである。RFは、送達されたエアロゾルまたは吸入されたものにおける、肺のガス交換領域内に浸透するものの割合を示す。RFは、カスケードインパクターまたはレーザー回析装置を用いて測定され得る。本明細書において、RFは、吸入装置を用いて送達されたエアロゾルにおける特定の粒子径または粒子径範囲を有するものの割合として表される。例えば、用語「RF(3.3 μm以下)」は、本明細書において使用される場合、吸入装置を用いて送達されたエアロゾルにおける、粒子径が3.3 μm以下のものの割合を指す。同様に、用語「RF(1~5 μm)」および「RF(5 μm以下)」は、本明細書において使用される場合、吸入装置を用いて送達されたエアロゾルにおける、それぞれ1 μm~5 μmの範囲内または5 μm未満の粒子径を有するものの割合を指す。DDは、装置のマウスピースから実際に放出される名目用量の部分または割合である。名目用量とDDとの差異は、主として残留物として失われた薬物の量、すなわち、投与後に吸入装置中に残留しているかまたは呼気中にエアロゾル形態で失われた薬物の量である。RDは、吸入装置（例えば、DPI、MDI、またはネブライザー）から放出される、対象の肺内に浸透するのに十分に小さい直径を有する液滴または粒子中に含有される、送達される薬物の質量を表す。RDは、DDにRFを掛けることによって決定される。RDDRは、吸入量の薬物が対象の肺に送達される速度である。g/分またはmg/分の関数として測定されるRDDRは、RDを吸入に必要な時間量で割ることによって決定される。吸入に必要な時間量は、ネブライザー、DPI、またはMDIからの放出された液滴または粉末の投与の最初の瞬間から、吸入可能な直径の放出または送達された液滴または粉末が肺に送達されるまでの、時間量として測定される。

## 【0185】

エアロゾル粒子/液滴サイズは、気道におけるエアロゾル薬物の沈着を決定する一つの因子である。エアロゾル粒子/液滴サイズの分布は、VMD/MMADおよびGSDのうちの1つまたは複数によって表され得る。GSDは、VMD、MMD、およびMMADなどの特性を評価する項に関連する液滴サイズ分布曲線の無次元指標である。一般に、特定の粒子サイズ分布についてのGSDが小さいほど、分布曲線は狭い。

## 【0186】

## 吸入装置

吸入装置は、機械的または電気的であり得、例えば、ジェットネブライザーおよび超音波ネブライザーを含む。ジェットネブライザーは、一般に、コンプレッサーを用いて圧縮空気を発生させ、これにより液体薬剤を吸入可能な小さな液滴へと壊し、これによりエアロゾル化（霧状）ミストが形成される。ある実施形態において、対象が息を吸うと、上部のバルブが開き、次いでこれにより空気が装置中へ通され、それによってミスト発生が加速し；対象が息を吐くと、上部バルブが閉じ、それによってミスト発生が減速し、同時に、対象がマウスピースフラップの開口部から息を吐くことが可能となる。いくつかのネブライザーは、連続モードで（例えば、PARI Pharma Starnberg製のeFlow）、呼吸強化モードによって（例えば、PARI Starnberg製のPARI LC PlusまたはSprint）、対象の呼吸パターンに依存する呼吸作動モードによって（例えば、Trudell, Canada製のAeroEclipse、またはPhilips Respironics製のI-Neb）、または所定の吸入プロファイルに従って（例えば、Activaero, Gmuenden, Germany製のAkita）、エアロゾルを提供し得る。

## 【0187】

いくつかの従来の吸入装置が、米国特許第6,513,727号明細書、同第6,513,519号明細書、同第6,176,237号明細書、同第6,085,741号明細書、同第6,000,394号明細書、同第5,957,389号明細書、同第5,740,966号明細書、同第5,549,102号明細書、同第5,461,695号明細書、同第5,458,136号明細書、同第5,312,046号明細書、同第5,309,900号明細書、同第5,280,784号明細書、および同第4,496,086号明細書に開示されており、これらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。市販の従来の吸入装置は以下から入手可能である：PARI (Germany)、商標PARI LC Plus (登録商標)、LC Star (登録商標)、およびPARI-Jet (登録商標)；A&H Products, Inc. (Tulsa, OK)、商標AquaTower (登録商標)；Hudson RCI (Temecula, CA)、商標AVA-NEB (登録商標)；Intersurgical, Inc. (Liverpool, NY)、商標Cirrus (登録商標)；Salter Labs (Arvin, CA)、商標Salter 8900 (登録商標)；Respironics (Murrysville, PA)、商標Sidestream (登録商標)；Bunnell (Salt Lake City, UT)、商標Whisper Jet (登録商標)；Smiths-Medical (Hyth Kent, UK)、商標Downdraft (登録商標)、ならびにDeVilbiss (Somerset, PA)、商標DeVilbiss (登録商標)；またはTrudell, Canada、商標AeroEclipse (登録商標)。

10

20

## 【0188】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物を、ドライパウダー吸入器を用いて投与する。本明細書に開示される方法のある実施形態において、ドライパウダー吸入器を用いて投与される組成物は、ナノ粒子、噴霧乾燥材料、小さい質量中央径を有するが大きい幾何学的直径を有する改変多孔性粒子、リポソーム、およびステルス（またはPEG化）リポソームのうちの1つまたは複数を含む。ある実施形態において、本明細書に開示される方法において投与されるドライパウダー吸入器によって投与される組成物は、中性または塩基性pHではマイクロメートルサイズの粒子に凝集するが、肺内で遭遇するpHではナノ粒子へ解離する、ナノ粒子クラスターを含む。ある実施形態において、ナノ粒子クラスターはフマリルジケトピペラジンを含む。ある実施形態において、ドライパウダー吸入器を用いて投与される組成物は、ラクトースを含む。ある実施形態において、ドライパウダー吸入器を用いて投与される組成物は、ラクトースを含まない。ある実施形態において、ドライパウダー吸入器を用いて投与される組成物は、2~4  $\mu\text{m}$ のMMAD、1.5~2.5  $\mu\text{m}$ のGSD、および30%~80%のRF (5  $\mu\text{m}$ 以下)を有する。ある実施形態において、本明細書に開示される方法において吸入製剤を投与するために使用されるドライパウダー吸入器は、粉末が予め充填されたカプセルを含む、予め計量された用量を含む（例えば、Plastiape Monodoser吸入器）。ある実施形態において、本明細書に開示される方法において吸入製剤を投与するために使用されるドライパウダー吸入器は、粉末を格納するためのリザーバおよび各用量を分配するためのツイスティングトップを含む、Schering Ploughによって販売されるTwisthalerなどの、装置計量システムを有する。ドライパウダー吸入器での投与のための吸入製剤は、自由流動性球状凝集体を形成するために、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、クロモリンナトリウム）とラクトースとをブレンドすることによって、またはクロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、クロモリンナトリウム）を噴霧乾燥することによって、またはクロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、クロモリンナトリウム）をペレット化することによって、作製され得る。

30

40

## 【0189】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許

50

容される塩を含む組成物を、定量吸入器を用いて投与する。ある実施形態において、本明細書に開示される方法において定量吸入器を用いて投与される組成物は、ナノ粒子、噴霧乾燥材料、小さい質量中央径を有するが大きい幾何学的直径を有する改変多孔性粒子、リポソーム、およびステルス（またはPEG化）リポソームのうちの1つまたは複数を含む。

#### 【0190】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物を、温熱エアロゾル吸入器を用いて投与する。いくつかの実施形態において、温熱エアロゾル吸入器中のエアロゾルは、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えばクロモリンナトリウム）の固体薄膜を直接加熱し気化させることによって、または、プロピレングリコールおよび/またはグリセロールならびに水などの溶媒中のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えばクロモリンナトリウム）の溶液を加熱し気化させることによって、発生する。

10

#### 【0191】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物を電気流体力学に基づく溶液噴霧吸入器を用いて投与する。ある実施形態において、電気流体力学に基づく溶液噴霧吸入器中のエアロゾルは、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えばクロモリンナトリウム）の溶液、またはクロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えばクロモリンナトリウム）を含むリポソームもしくはペグ化リポソームを、静電エネルギーによって電気流体力学的力へ供することによって、発生する。

20

#### 【0192】

##### ネブライザー

ネブライザーは、微細孔膜（micro-perforated membrane）を備える吸入装置であり、これによって液体溶液が、電気的または機械的手段によって吸入に適したエアロゾル液滴へと変換される。ネブライザーは、充填された用量の大部分を対象へと送達することができる。ある実施形態において、ネブライザーはまた、1つまたは複数の能動的または受動的に振動する（vibrating）微細孔膜を用いる。ある実施形態において、ネブライザーは、1つまたは複数の振動膜（oscillating membrane）を含有する。ある実施形態において、ネブライザーは、複数の開口を有する振動メッシュまたはプレート、および任意で、エアロゾル混合チャンバを有する振動発生器を含有する。いくつかのそのような実施形態において、混合チャンバは、エアロゾル発生器からエアロゾルを収集する（またはステージする）ように機能する。ある実施形態において、吸入段階中に混合チャンバ内への周囲空気の流入を可能にするために吸入バルブも使用され、これは、呼気段階中は混合チャンバからのエアロゾルの流出を防ぐために閉じられる。いくつかのそのような実施形態において、呼気バルブがマウスピースに配置されており、これは混合チャンバに着脱可能に取り付けられており、これを介して対象は混合チャンバからエアロゾルを吸入する。なおさらに、ある実施形態において、ネブライザーは、パルス振動式の膜を含有する。ある実施形態において、ネブライザーは連続的に作動する。

30

40

#### 【0193】

ある実施形態において、ネブライザーは、圧縮ガスを必要とせずに液滴のブルームを発生させる先細りノズルの振動微細孔膜を含有する。これらの実施形態において、微細孔膜ネブライザー内の溶液は膜と接触しており、その反対側は空気に開かれている。膜は、噴霧ヘッドの多数のノズルオリフィスによって穿孔されている。溶液中、膜付近にて交番音圧が構築され、膜の液体側の流体がノズルを介して均一なサイズの液滴として放出される場合に、エアロゾルが作られる。

#### 【0194】

ある実施形態のネブライザーは、パッシブなノズル膜、および膜を刺激する個別の圧電変換器を使用する。対照的に、いくつかのネブライザーは、アクティブなノズル膜を用い

50

、これは、ネブライザー内の音圧を使用して、ノズル膜の高周波振動によって溶液の非常に微細な液滴を発生させる。

【0195】

いくつかのネブライザーは共振システムを含有する。いくつかのそのようなネブライザーにおいて、膜は、膜の中心での振動移動の振幅が特に大きい周波数によって駆動され、ノズル付近で集中した音圧が生じ；共振周波数は約100kHzであり得る。噴霧ヘッドの機械的周囲への振動エネルギーの不要な損失を最小限に抑えるために、フレキシブルな取り付けが用いられる。ある実施形態において、ネブライザーの振動膜は、電鍍によってニッケル・パラジウム合金から、またはステンレス鋼から、作製され得る。

【0196】

ある実施形態において、ネブライザーは、IPFを含む肺線維症を有する対象の治療用のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物の単回用量を含有するアンプルまたはバイアルなどの単位投与形態と共に作動するのに適しているかまたは適応可能であり得る。単位投与形態は、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えばクロモリンナトリウム）を含む吸入製剤を含有する容器を含む。容器は、対象への名目用量の吸入製剤の投与を可能にするような方法でネブライザー装置と連携するのに適している。ある実施形態において、ネブライザーおよび単位投与形態は、他の装置または投与形態と共にではなく、それらが一緒に使用可能であるように、構成されている。いくつかの特定の実施形態において、単位投与形態は、ネブライザーの鍵穴様構造に適合するように構成されているが、他のネブライザー装置と共に作動しない。そのような実施形態において、ネブライザーは、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含有する単位投与形態を受け入れ、これと共に適切に作動するように構成されているが、他の投与形態と共に作動しない。

【0197】

市販の高効率ネブライザーは以下から入手可能である：PARI (Germany)、商標eFlow (登録商標)；Aerogen, Ltd. (Ireland)、商標AeroNeb (登録商標) GoおよびAeroNeb (登録商標) Pro、AeroNeb (登録商標) Solo、およびOnQ (登録商標) ネブライザー技術を用いる他のネブライザー；Respironics (Murrysville, CA)、商標I-Neb (登録商標)；Omron (Bannockburn, IL)、商標Micro-Air (登録商標)；Activaero (Germany)、商標Akita (登録商標)、ならびにAerovectRx (Atlanta, GA)、商標AerovectRx (登録商標)。

【0198】

ある実施形態において、本明細書に開示される方法は、ネブライザーを用いた名目用量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の対象への投与する工程を含み、ここで、名目用量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の対象への投与は、以下の利点のうちの1つまたは複数を提供する：(1)経口液剤の投与と比較して増強された薬物動態プロファイル；(2)経口液剤の投与と比較して増強された治療効果；(3)シンチグラフィまたはデコンボリューションによって証明される、または他のクロモリンナトリウム組成物で使用されるいくつかの吸入装置を用いた投与と比較して、増強されたRD、RDDR、RF、およびより低いGSDなどの適切なインピトロ指標から導かれる、他のクロモリンナトリウム組成物で使用されるいくつかの吸入装置と比較して、増強された肺沈着（肺沈着量）；(4)いくつかの他の製剤および吸入装置を用いた投与と比較して、減少した投与時間、期間、および/または容量；(5)クロモリンまたはその薬学的に許容される塩の経口製剤に関連する、胃腸刺激感などの有害な副作用の減少；および(6)経口液剤または他の吸入装置を用いた他のクロモリンナトリウムの製剤を使用する吸入製剤の投与と比較して、より長期間の治療効果。

【0199】

ある実施形態において、本明細書に開示される方法においてネブライザーを用いて投与

される名目用量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の割合として表される D D は、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 5 5 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、約 6 5 %、約 7 0 %、約 3 0 % ~ 約 9 0 %、約 4 0 % ~ 約 8 0 %、約 4 5 % ~ 約 7 5 %、約 5 0 % ~ 約 7 0 %、約 3 0 % ~ 約 7 5 %、約 4 0 % ~ 約 7 0 %、約 4 5 % ~ 約 6 0 %、または約 6 0 % ~ 約 7 0 % である。

【 0 2 0 0 】

T O R は、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含有する液体が吸入装置から投与される速度である。ある実施形態において、ネブライザーによるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の投与は、ネブライザーなどの従来の吸入装置で達成可能な T O R の少なくとも約 2 倍、3 倍または 4 倍の T O R を提供する。例えば、ある実施形態において、T O R は、少なくとも約 1 5 0 m g / 分、少なくとも約 2 0 0 m g / 分、少なくとも約 2 5 0 m g / 分、少なくとも約 3 0 0 m g / 分、少なくとも約 3 5 0 m g / 分、少なくとも約 4 0 0 m g / 分、少なくとも約 5 0 0 m g / 分、または 2 0 0 ~ 約 7 0 0 m g / 分である。

10

【 0 2 0 1 】

ある実施形態において、本明細書に開示される方法におけるネブライザーの使用は、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む溶液のエアロゾルを提供し、ここで、エアロゾルは、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 5 5 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、約 2 0 % ~ 約 9 5 %、約 3 5 % ~ 約 9 0 %、約 4 0 % ~ 約 8 0 %、約 4 0 % ~ 約 9 0 %、約 4 0 % ~ 約 9 5 %、約 4 5 % ~ 約 9 0 %、約 4 5 % ~ 約 9 5 %、約 5 0 % ~ 約 9 0 %、約 6 5 % ~ 約 9 0 %、約 6 0 % ~ 約 9 5 %、約 6 5 % ~ 約 9 5 %、約 7 0 % ~ 約 9 0 %、または約 5 5 % ~ 約 9 0 % の R F ( 3 . 3 μ m 以下 ) を示す。ある実施形態において、本明細書に開示される方法におけるネブライザーの使用は、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む溶液のエアロゾルを提供し、ここで、エアロゾルは、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 5 5 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、約 2 0 % ~ 約 9 5 %、約 3 5 % ~ 約 9 0 %、または約 4 0 % ~ 約 8 0 %、約 4 0 % ~ 約 9 0 %、約 4 0 % ~ 約 9 5 %、約 4 5 % ~ 約 9 0 %、約 4 5 % ~ 約 9 5 %、約 5 0 % ~ 約 9 0 %、約 6 5 % ~ 約 9 0 %、約 6 0 % ~ 約 9 5 %、約 6 5 % ~ 約 9 5 %、約 7 0 % ~ 約 9 0 %、約 5 5 % ~ 約 9 0 %、約 4 0 % ~ 約 5 0 %、約 3 5 % ~ 約 4 5 %、約 3 5 % ~ 約 5 0 %、約 3 0 % ~ 約 5 0 %、約 4 4 %、または約 3 6 % のクロモリンナトリウムの R F ( 3 . 3 μ m 以下 ) を示す。ある実施形態において、溶液は塩化ナトリウムを含む浸透圧剤を含む。ある実施形態において、溶液は塩化ナトリウムからなる浸透圧剤を含む。ある実施形態において、溶液の重量オスモル濃度は、約 1 0 0 m O s m / k g ~ 約 1 7 5 m O s m / k g、または約 1 0 0 m O s m / k g ~ 約 1 7 0 m O s m / k g、または約 1 0 0 m O s m / k g ~ 約 1 6 5 m O s m / k g、または約 1 0 0 m O s m / k g ~ 約 1 6 0 m O s m / k g、または約 1 0 0 m O s m / k g ~ 約 1 5 0 m O s m / k g、または約 1 1 0 m O s m / k g ~ 約 1 5 0 m O s m / k g、または約 1 1 0 m O s m / k g ~ 約 1 4 0 m O s m / k g、または約 1 1 5 m O s m / k g ~ 約 1 4 0 m O s m / k g、または約 1 2 0 m O s m / k g ~ 約 1 4 0 m O s m / k g、または約 1 2 0 m O s m / k g ~ 約 1 3 0 m O s m / k g である。ある実施形態において、溶液の重量オスモル濃度は、約 1 2 0 m O s m / k g、約 1 2 5 m O s m / k g、約 1 3 0 m O s m / k g、約 1 3 5 m O s m / k g、約 1 4 0 m O s m / k g、約 1 4 5 m O s m / k g、または約 1 5 0 m O s m / k g である。

20

30

40

50

## 0

20

## 30

40

0 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 55 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 65 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、約 20 % ~ 約 95 %、約 35 % ~ 約 90 %、約 40 % ~ 約 80 %、約 40 % ~ 約 90 %、約 40 % ~ 約 95 %、約 45 % ~ 約 90 %、約 45 % ~ 約 95 %、約 50 % ~ 約 90 %、約 65 % ~ 約 90 %、約 60 % ~ 約 95 %、約 65 % ~ 約 95 %、約 70 % ~ 約 90 %、約 55 % ~ 約 90 %、約 70 % ~ 約 80 %、約 65 % ~ 約 75 %、約 65 % ~ 約 80 %、約 60 % ~ 約 80 %、約 66 %、または約 75 % のクロモリンナトリウムの R F ( 5  $\mu$  m 以下 ) を示す。ある実施形態において、溶液は塩化ナトリウムを含む浸透圧剤を含む。ある実施形態において、溶液は塩化ナトリウムからなる浸透圧剤を含む。ある実施形態において、溶液の重量オスモル濃度は、約 100 m O s m / k g ~ 約 175 m O s m / k g、または約 100 m O s m / k g ~ 約 170 m O s m / k g、または約 100 m O s m / k g ~ 約 165 m O s m / k g、または約 100 m O s m / k g ~ 約 160 m O s m / k g、または約 100 m O s m / k g ~ 約 150 m O s m / k g、または約 110 m O s m / k g ~ 約 150 m O s m / k g、または約 110 m O s m / k g ~ 約 140 m O s m / k g、または約 115 m O s m / k g ~ 約 140 m O s m / k g、または約 120 m O s m / k g ~ 約 140 m O s m / k g、または約 120 m O s m / k g ~ 約 130 m O s m / k g である。ある実施形態において、溶液の重量オスモル濃度は、約 120 m O s m / k g、約 125 m O s m / k g、約 130 m O s m / k g、約 135 m O s m / k g、約 140 m O s m / k g、約 145 m O s m / k g、または約 150 m O s m / k g である。

10

20

**【 0 2 0 4 】**

本開示は、約 1 重量 % ~ 約 10 重量 % のクロモリンナトリウム、浸透圧剤を含む薬学的に許容される溶液を提供し、ここで、浸透圧剤は塩化ナトリウムからなり、ここで、薬学的に許容される溶液から作られるエアロゾルは、I P F を含む肺線維症を有する対象による吸入に適している。ある実施形態において、エアロゾルは、U S P < 1 6 0 1 > による測定で少なくとも約 30 % の吸入性画分 ( 3 . 3  $\mu$  m 以下 ) を有する。ある実施形態において、エアロゾルは、U S P < 1 6 0 1 > による測定で少なくとも約 30 % の吸入性画分 ( 3 . 3  $\mu$  m 以下 ) および U S P < 1 6 0 1 > による測定で少なくとも約 75 % の吸入性画分 ( 5  $\mu$  m 以下 ) を有する。ある実施形態において、薬学的に許容される溶液は、約 1 重量 %、または約 2 重量 %、または約 3 重量 %、または約 4 重量 %、または約 5 重量 %、または約 6 重量 %、または約 7 重量 %、または約 8 重量 %、または約 9 重量 %、または約 10 重量 % のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、浸透圧剤はイオン性浸透圧剤を含み、任意の非イオン性浸透圧剤を排除する。ある実施形態において、浸透圧剤は塩化ナトリウムからなる。ある実施形態において、溶液の重量オスモル濃度は、約 100 m O s m / k g ~ 約 175 m O s m / k g、または約 100 m O s m / k g ~ 約 170 m O s m / k g、または約 100 m O s m / k g ~ 約 165 m O s m / k g、または約 100 m O s m / k g ~ 約 160 m O s m / k g、または約 100 m O s m / k g ~ 約 150 m O s m / k g、または約 110 m O s m / k g ~ 約 150 m O s m / k g、または約 110 m O s m / k g ~ 約 140 m O s m / k g、または約 115 m O s m / k g ~ 約 140 m O s m / k g、または約 120 m O s m / k g ~ 約 140 m O s m / k g、または約 120 m O s m / k g ~ 約 130 m O s m / k g である。ある実施形態において、溶液の重量オスモル濃度は、約 120 m O s m / k g、約 125 m O s m / k g、約 130 m O s m / k g、約 135 m O s m / k g、約 140 m O s m / k g、約 145 m O s m / k g、または約 150 m O s m / k g である。

30

40

**【 0 2 0 5 】**

本開示は、薬学的に許容される溶液が約 250 m O s m / k g 未満、または約 225 m O s m / k g 未満、または約 200 m O s m / k g 未満、または約 190 m O s m / k g 未満、または約 180 m O s m / k g 未満、または約 175 m O s m / k g 未満、または約 170 m O s m / k g 未満、または約 165 m O s m / k g 未満、または約 160 m O s m / k g 未満、または約 155 m O s m / k g 未満、または約 150 m O s m / k g 未

50

満、または約 145 mOsm/kg 未満、約 140 mOsm/kg 未満、または約 135 mOsm/kg 未満、または約 130 mOsm/kg 未満、または約 125 mOsm/kg 未満、または約 120 mOsm/kg 未満、または約 115 mOsm/kg 未満、または約 110 mOsm/kg 未満、または約 105 mOsm/kg 未満、または約 100 mOsm/kg 未満の重量オスモル濃度を有する、本明細書に開示される方法または薬学的に許容される溶液のいずれかを提供する。特定の実施形態において、薬学的に許容される溶液は、約 70 mOsm/kg ~ 約 200 mOsm/kg、または約 70 mOsm/kg ~ 約 190 mOsm/kg、または約 70 ~ 約 180 mOsm/kg、または約 70 mOsm/kg ~ 約 170 mOsm/kg、または約 70 mOsm/kg ~ 約 160 mOsm/kg、または約 70 mOsm/kg ~ 約 150 mOsm/kg、または約 70 mOsm/kg ~ 約 140 mOsm/kg、または約 80 mOsm/kg ~ 約 200 mOsm/kg、または約 80 mOsm/kg ~ 約 190 mOsm/kg、または約 90 mOsm/kg ~ 約 180 mOsm/kg、または約 90 mOsm/kg ~ 約 175 mOsm/kg、または約 90 mOsm/kg ~ 約 170 mOsm/kg、または約 90 mOsm/kg ~ 約 160 mOsm/kg、または約 100 mOsm/kg ~ 約 150 mOsm/kg、または約 110 mOsm/kg ~ 約 160 mOsm/kg、または約 100 mOsm/kg ~ 約 160 mOsm/kg、または約 110 mOsm/kg ~ 約 145 mOsm/kg、または約 110 mOsm/kg ~ 約 140 mOsm/kg、または約 110 mOsm/kg ~ 約 135 mOsm/kg、または約 120 mOsm/kg ~ 約 140 mOsm/kg の重量オスモル濃度を有する。ある実施形態において、薬学的に許容される溶液の重量オスモル濃度は、約 100 mOsm/kg、または約 110 mOsm/kg、または約 115 mOsm/kg、または約 120 mOsm/kg、または約 125 mOsm/kg、または約 130 mOsm/kg、または約 135 mOsm/kg、または約 140 mOsm/kg、または約 145 mOsm/kg、または約 150 mOsm/kg、または約 155 mOsm/kg、または約 160 mOsm/kg、または約 165 mOsm/kg、または約 170 mOsm/kg、または約 175 mOsm/kg、または約 180 mOsm/kg、または約 185 mOsm/kg、または約 190 mOsm/kg、または約 195 mOsm/kg、または約 200 mOsm/kg である。

#### 【0206】

本開示は、約 2 重量% ~ 約 6 重量% のクロモリンナトリウムおよび塩化ナトリウムからなる容量オスモル濃度調節剤を含む薬学的に許容される溶液を提供し、ここで、薬学的に許容される溶液から作られるエアロゾルは、それを必要とする対象による吸入に適している。ある実施形態において、エアロゾルは、USP <1601> による測定で、少なくとも約 30%、少なくとも約 35%、少なくとも約 40%、少なくとも約 45%、少なくとも約 50%、少なくとも約 55%、少なくとも約 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、または少なくとも約 80% の RF (3.3 μm 以下) を示す。ある実施形態において、エアロゾルは、USP <1601> による測定で、少なくとも約 30%、または少なくとも約 35%、または少なくとも約 40%、または少なくとも約 45%、または少なくとも約 50%、または少なくとも約 55%、または少なくとも約 60%、または少なくとも約 65%、または少なくとも約 75%、または少なくとも約 80%、または少なくとも約 85%、または少なくとも約 90%、または少なくとも約 95% の RF (5 μm 以下) を示す。

#### 【0207】

本開示は、約 1 重量% ~ 約 10 重量% のクロモリンナトリウムおよび塩化ナトリウムからなる容量オスモル濃度調節剤を含む溶液の液滴を含む、薬学的に許容されるエアロゾルを提供する。ある実施形態において、エアロゾルは、USP <1601> による測定で、少なくとも約 30%、少なくとも約 35%、少なくとも約 40%、少なくとも約 45%、少なくとも約 50%、少なくとも約 55%、少なくとも約 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、または少なくとも約 80% の RF (3.3 μm 以下) を示す。ある実施形態において、エアロゾルは、USP <1601> による測定



で、少なくとも約 30%、または少なくとも約 35%、または少なくとも約 40%、または少なくとも約 45%、または少なくとも約 50%、または少なくとも約 55%、または少なくとも約 60%、または少なくとも約 65%、または少なくとも約 75%、または少なくとも約 80%、または少なくとも約 85%、または少なくとも約 90%、または少なくとも約 95% の RF (5  $\mu$ m 以下) を示す。ある実施形態において、溶液の重量オスモル濃度は、約 100 mOsm/kg ~ 約 175 mOsm/kg、または約 100 mOsm/kg ~ 約 170 mOsm/kg、または約 100 mOsm/kg ~ 約 165 mOsm/kg、または約 100 mOsm/kg ~ 約 160 mOsm/kg、または約 100 mOsm/kg ~ 約 150 mOsm/kg、または約 110 mOsm/kg ~ 約 150 mOsm/kg、または約 110 mOsm/kg ~ 約 140 mOsm/kg、または約 115 mOsm/kg ~ 約 140 mOsm/kg、または約 120 mOsm/kg ~ 約 140 mOsm/kg、または約 120 mOsm/kg ~ 約 130 mOsm/kg である。ある実施形態において、溶液の重量オスモル濃度は、約 120 mOsm/kg、約 125 mOsm/kg、約 130 mOsm/kg、約 135 mOsm/kg、約 140 mOsm/kg、約 145 mOsm/kg、または約 150 mOsm/kg である。

10

20

30

40

50

**【0208】**

ある実施形態において、本開示の溶液は、界面活性剤を排除してもよく、または界面活性剤を含まなくてもよい。ある実施形態において、本開示の溶液は、いかなる分散剤、可溶化剤、または展着剤も含まなくてもよい。本組成物および製剤から排除される界面活性剤のいくつかの例としては、PEG (ポリエチレングリコール) 400; 商品名 Span (登録商標) (20 - 40 - 60 など) で入手可能なラウリル硫酸ナトリウムソルビタンラウレート、ソルビタンパルミテート、ソルビタンステアレート; Tween (ポリソルベート、20 - 40 - 60 など) の商品名で入手可能なポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノステアレート; チロキサポール; プロピレングリコール; 塩化ベンザルコニウム; ビタミンTPGSおよびレシチン、(Exosurf (登録商標)、GlaxoSmithKline)、界面活性剤タンパク質が挙げられる。ある実施形態において、本溶液から除外される界面活性剤は、組成物の表面張力を低下させる任意の化合物または薬剤を含む。

**【0209】**

ある実施形態において、本明細書に開示される方法におけるネブライザーの使用は、細気管支および肺胞を含む、主に末梢肺領域における組成物の沈着、浸透または保持に適した表面張力を有する粒子を含むエアロゾルを提供する。ある実施形態において、本明細書に開示される方法におけるネブライザーの使用は、それまたは水と同様またはそれ以上の範囲の表面張力を有する粒子を含む溶液のエアロゾルを提供する。ある実施形態において、本明細書に開示される方法におけるネブライザーの使用は、少なくとも約 30 mN/m、または少なくとも約 40 mN/m、または少なくとも約 50 mN/m、または少なくとも約 60 mN/m、または少なくとも約 70 mN/m の表面張力を有する粒子を含む溶液のエアロゾルを提供する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法におけるネブライザーの使用は、約 30 mN/m ~ 約 75 mN/m、または約 50 mN/m ~ 約 75 mN/m、または約 70 mN/m ~ 約 75 mN/m の範囲の表面張力を有する粒子を含む溶液のエアロゾルを提供する。

**【0210】**

本開示は、約 2 重量% ~ 約 6 重量% のクロモリンナトリウムおよび塩化ナトリウムからなる浸透圧剤を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、治療有効量のクロモリンナトリウムを、それを必要とする対象に投与する方法を提供し、ここで、医薬組成物は、USP <1601> による測定で少なくとも約 60% の RF (5  $\mu$ m 以下) を示すエアロゾルの形態で吸入により対象に投与される。ある実施形態において、エアロゾルは、USP <1601> による測定で少なくとも約 30% の RF (3.3  $\mu$ m 以下) を示す。ある実施形態において、エアロゾルは、USP <1601> による測定で、少なくとも約 30

%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、または少なくとも約80%のRF(3.3μm以下)を示す。ある実施形態において、エアロゾルは、USP<1601>による測定で、少なくとも約30%、または少なくとも約35%、または少なくとも約40%、または少なくとも約45%、または少なくとも約50%、または少なくとも約55%、または少なくとも約60%、または少なくとも約65%、または少なくとも約75%、または少なくとも約80%、または少なくとも約85%、または少なくとも約90%、または少なくとも約95%のRF(5μm以下)を示す。ある実施形態において、医薬組成物の重量オスモル濃度は、約100mOsm/kg~約175mOsm/kg、または約100mOsm/kg~約170mOsm/kg、または約100mOsm/kg~約165mOsm/kg、または約100mOsm/kg~約160mOsm/kg、または約100mOsm/kg~約150mOsm/kg、または約110mOsm/kg~約150mOsm/kg、または約110mOsm/kg~約140mOsm/kg、または約115mOsm/kg~約140mOsm/kg、または約120mOsm/kg~約140mOsm/kg、または約120mOsm/kg~約130mOsm/kgである。ある実施形態において、医薬組成物の重量オスモル濃度は、約120mOsm/kg、約125mOsm/kg、約130mOsm/kg、約135mOsm/kg、約140mOsm/kg、約145mOsm/kg、または約150mOsm/kgである。

10

20

**【0211】**

本開示は、(a)約2重量%~約99重量%のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物、および(b)対象に医薬組成物を投与するための吸入装置を含む、投与形態を提供し、ここで、前記投与形態は、肺線維症を有する対象の治療に適している。ある実施形態において、医薬組成物は、約2重量%~約6重量%のクロモリンナトリウムおよびイオン浸透剤を含み、吸入装置はネブライザーである。ある実施形態において、ネブライザーは高効率ネブライザーである。ある実施形態において、医薬組成物は、約2重量%~約99重量%のクロモリンナトリウムを含み、吸入装置はドライパウダー吸入器である。

**【0212】**

本開示は、(a)約1重量%~約99重量%のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物；および(b)医薬組成物のエアロゾルを形成する吸入装置であって、エアロゾルが、USP<1601>またはUSP<601>による測定で少なくとも約60%の医薬組成物の吸入性画分(5μm未満)を示す、吸入装置、を含む投与形態を提供する。ある実施形態において、エアロゾルは、USP<1601>またはUSP<601>による測定で少なくとも約30%のRF(3.3μm以下)を示す。ある実施形態において、エアロゾルは、USP<1601>またはUSP<601>による測定で、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、または少なくとも約80%のRF(3.3μm以下)を示す。ある実施形態において、エアロゾルは、USP<1601>またはUSP<601>による測定で、少なくとも約30%、または少なくとも約35%、または少なくとも約40%、または少なくとも約45%、または少なくとも約50%、または少なくとも約55%、または少なくとも約60%、または少なくとも約65%、または少なくとも約75%、または少なくとも約80%、または少なくとも約85%、または少なくとも約90%、または少なくとも約95%のRF(5μm以下)を示す。

30

40

**【0213】**

本開示は、(a)約1重量%~約99重量%のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物；および(b)肺線維症を有する対象にエアロゾルの形態で医薬組成物を投与するための手段、を含む投与形態を提供し、ここで、前記エアロゾルは、USP<1601>またはUSP<601>による測定で少なくとも約30%の吸入性画分(3.3μm以下)を有する。

50

## 【 0 2 1 4 】

本開示は、(a) 約 1 重量% ~ 約 9 9 重量% のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物 ; および (b) 肺線維症を有する対象にエアロゾルの形態で医薬組成物を投与するための手段、を含む投与形態を提供し、ここで、前記エアロゾルは、USP < 1 6 0 1 > または USP < 6 0 1 > による測定で少なくとも約 3 0 % の吸入性画分 ( 3 . 3 μ m 以下 ) を有し、USP < 1 6 0 1 > または USP < 6 0 1 > による測定で少なくとも約 7 5 % の吸入性画分 ( 5 μ m 以下 ) を有する。

## 【 0 2 1 5 】

本開示は、(a) 約 2 重量% ~ 約 6 重量% のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物 ; および (b) 肺線維症を有する対象にエアロゾルの形態で医薬組成物を投与するための手段、を含む投与形態を提供し、ここで、前記エアロゾルは、USP < 1 6 0 1 > による測定で少なくとも約 3 0 % の吸入性画分 ( 3 . 3 μ m 以下 ) を有する。

10

## 【 0 2 1 6 】

本開示は、(a) 約 2 重量% ~ 約 6 重量% のクロモリンナトリウムを含む医薬組成物 ; および (b) 肺線維症を有する対象にエアロゾルの形態で医薬組成物を投与するための手段、を含む投与形態を提供し、ここで、前記エアロゾルは、USP < 1 6 0 1 > による測定で少なくとも約 3 0 % の吸入性画分 ( 3 . 3 μ m 以下 ) を有し、USP < 1 6 0 1 > による測定で少なくとも約 7 5 % の吸入性画分 ( 5 μ m 以下 ) を有する。

## 【 0 2 1 7 】

ある実施形態において、本開示は、約 5 m g ~ 約 8 0 m g のクロモリンナトリウムを含む、本明細書に開示される投与形態のいずれかを提供する。ある実施形態において、本明細書に開示される投与形態は、1 回の投与当たり、約 1 m g 未満、約 1 m g ~ 約 1 0 0 m g、約 1 m g ~ 約 1 2 0 m g、約 5 m g ~ 約 8 0 m g、約 2 0 m g ~ 約 6 0 m g、約 3 0 m g ~ 約 5 0 m g、または約 1 0 0 m g 超の投与量または名目投与量で、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む。ある実施形態において、本明細書に開示される投与形態は、約 1 m g 未満、約 1 m g、約 5 m g、約 1 0 m g、約 1 5 m g、約 2 0 m g、約 2 5 m g、約 3 0 m g、約 3 5 m g、約 4 0 m g、約 4 5 m g、約 5 0 m g、約 5 5 m g、約 6 0 m g、約 6 5 m g、約 7 0 m g、約 7 5 m g、約 8 0 m g、約 8 5 m g、約 9 0 m g、約 9 5 m g、約 1 0 0 m g、約 1 0 5 m g、約 1 1 0 m g、約 1 1 5 m g、約 1 2 0 m g、約 1 2 5 m g、約 1 3 0 m g の用量、約 1 3 5 m g、約 1 4 0 m g、約 1 4 5 m g、約 1 5 0 m g、約 2 0 0 m g、約 2 5 0 m g、約 3 0 0 m g、約 3 5 0 m g、約 4 0 0 m g、約 4 5 0 m g、約 5 0 0 m g、約 5 5 0 m g、約 6 0 0 m g、約 6 5 0 m g、約 7 0 0 m g、約 7 5 0 m g、約 8 0 0 m g、約 8 5 0 m g、約 9 0 0 m g、約 9 5 0 m g、または約 1 0 0 0 m g の用量の投与量または名目投与量で、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む。ある実施形態において、本明細書に開示される投与形態は、約 1 0 m g の投与量または名目投与量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む。ある実施形態において、本明細書に開示される投与形態は、約 2 0 m g の投与量または名目投与量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む。ある実施形態において、本明細書に開示される投与形態は、約 3 0 m g の投与量または名目投与量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む。ある実施形態において、本明細書に開示される投与形態は、約 4 0 m g の投与量または名目投与量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む。ある実施形態において、本明細書に開示される投与形態は、約 5 0 m g の投与量または名目投与量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む。ある実施形態において、本明細書に開示される投与形態は、約 6 0 m g の投与量または名目投与量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む。ある実施形態において、本明細書に開示される投与形態は、約 7 0 m g の投与量または名目投与量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む。ある実施形態において、本明細書に開示される投与形態は、約 8 0 m g の投与量または名目投与量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む。

20

30

40

## 【 0 2 1 8 】

50

ある実施形態において、本開示は、(a) 約2重量%～約6重量%のクロモリンナトリウムおよび塩化ナトリウムからなる容量オスモル濃度調節剤を含む医薬組成物；および(b) 医薬組成物のエアロゾルを形成する吸入装置であって、エアロゾルが、USP < 1601 > による測定で少なくとも約60%の医薬組成物の吸入性画分(5 μm未満)を示す、吸入装置、を含む、本明細書に開示される投与形態のいずれかを提供する。ある実施形態において、エアロゾルは、USP < 1601 > による測定で少なくとも約30%のRF(3.3 μm以下)を示す。ある実施形態において、エアロゾルは、USP < 1601 > による測定で、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、または少なくとも約80%のRF(3.3 μm以下)を示す。ある実施形態において、エアロゾルは、USP < 1601 > による測定で、少なくとも約30%、または少なくとも約35%、または少なくとも約40%、または少なくとも約45%、または少なくとも約50%、または少なくとも約55%、または少なくとも約60%、または少なくとも約65%、または少なくとも約75%、または少なくとも約80%、または少なくとも約85%、または少なくとも約90%、または少なくとも約95%のRF(5 μm以下)を示す。ある実施形態において、医薬組成物の重量オスモル濃度は、約100 mOsm/kg～約175 mOsm/kg、または約100 mOsm/kg～約170 mOsm/kg、または約100 mOsm/kg～約165 mOsm/kg、または約100 mOsm/kg～約160 mOsm/kg、または約100 mOsm/kg～約150 mOsm/kg、または約110 mOsm/kg～約150 mOsm/kg、または約110 mOsm/kg～約140 mOsm/kg、または約115 mOsm/kg～約140 mOsm/kg、または約120 mOsm/kg～約140 mOsm/kg、または約120 mOsm/kg～約130 mOsm/kgである。ある実施形態において、医薬組成物の重量オスモル濃度は、約120 mOsm/kg、約125 mOsm/kg、約130 mOsm/kg、約135 mOsm/kg、約140 mOsm/kg、約145 mOsm/kg、または約150 mOsm/kgである。

10

20

30

40

50

#### 【0219】

本開示は、(a) 約2重量%～約6重量%のクロモリンナトリウムおよび塩化ナトリウムからなる容量オスモル濃度調節剤を含む医薬組成物；および(b) 医薬組成物のエアロゾルを生成する手段であって、エアロゾルが、USP < 1601 > による測定で少なくとも約60%の医薬組成物の吸入性画分(5 μm以下)を示す、手段、を含む投与形態を提供する。ある実施形態において、エアロゾルは、USP < 1601 > による測定で少なくとも約30%のRF(3.3 μm以下)を示す。ある実施形態において、エアロゾルは、USP < 1601 > による測定で、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、または少なくとも約80%のRF(3.3 μm以下)を示す。ある実施形態において、エアロゾルは、USP < 1601 > による測定で、少なくとも約30%、または少なくとも約35%、または少なくとも約40%、または少なくとも約45%、または少なくとも約50%、または少なくとも約55%、または少なくとも約60%、または少なくとも約65%、または少なくとも約75%、または少なくとも約80%、または少なくとも約85%、または少なくとも約90%、または少なくとも約95%のRF(5 μm以下)を示す。ある実施形態において、医薬組成物の重量オスモル濃度は、約100 mOsm/kg～約175 mOsm/kg、または約100 mOsm/kg～約170 mOsm/kg、または約100 mOsm/kg～約165 mOsm/kg、または約100 mOsm/kg～約160 mOsm/kg、または約100 mOsm/kg～約150 mOsm/kg、または約110 mOsm/kg～約150 mOsm/kg、または約110 mOsm/kg～約140 mOsm/kg、または約115 mOsm/kg～約140 mOsm/kg、または約120 mOsm/kg～約140 mOsm/kg、または約120 mOsm/kg～約

130 mOsm/kgである。ある実施形態において、医薬組成物の重量オスモル濃度は、約120 mOsm/kg、約125 mOsm/kg、約130 mOsm/kg、約135 mOsm/kg、約140 mOsm/kg、約145 mOsm/kg、または約150 mOsm/kgである。

#### 【0220】

本開示は、医薬組成物の対象への投与が、約200 ng・hr/mLを超えるクロモリンナトリウムのAUC<sub>(0-∞)</sub>、および80 ng/mLを超えるクロモリンナトリウムのC<sub>max</sub>を対象においてもたらす、本明細書に開示されるいずれかの投与形態を提供する。ある実施形態において、医薬組成物の対象への投与は、約330 ng・hr/mLを超えるクロモリンナトリウムのAUC<sub>(0-∞)</sub>、および150 ng/mLを超えるクロモリンナトリウムのC<sub>max</sub>を対象においてもたらす。ある実施形態において、医薬組成物の対象への投与は、約100 ng・hr/mLを超えるクロモリンナトリウムのAUC<sub>(0-∞)</sub>、および40 ng/mLを超えるクロモリンナトリウムのC<sub>max</sub>を対象においてもたらす。ある実施形態において、約40 mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の対象への投与は、約120 ng・hr/mL～約500 ng・hr/mLのクロモリンナトリウムのAUC<sub>(0-∞)</sub>を対象においてもたらす。ある実施形態において、約40 mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の対象への投与は、約340 ng・hr/mLの80%～125%以内のクロモリンナトリウムのAUC<sub>(0-∞)</sub>を対象においてもたらす。ある実施形態において、約40 mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の対象への投与は、約120 ng・hr/mL～約350 ng・hr/mLのクロモリンナトリウムのAUC<sub>(0-6)</sub>を対象においてもたらす。ある実施形態において、約40 mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の対象への投与は、約237 ng・hr/mLの80%～125%以内のクロモリンナトリウムのAUC<sub>(0-6)</sub>を対象においてもたらす。ある実施形態において、約40 mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の対象への投与は、約75 ng/mL、または約82 ng/mL、または約85 ng/mL、または約93 ng/mLの80%～125%以内のクロモリンナトリウムのC<sub>max</sub>を対象においてもたらす。ある実施形態において、約60 mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の対象への投与は、約250 ng・hr/mL～約1000 ng・hr/mLのクロモリンナトリウムのAUC<sub>(0-∞)</sub>を対象においてもたらす。ある実施形態において、約60 mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の対象への投与は、約542 ng・hr/mLの80%～125%以内のクロモリンナトリウムのAUC<sub>(0-∞)</sub>を対象においてもたらす。ある実施形態において、約60 mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の対象への投与は、約200 ng・hr/mL～約700 ng・hr/mLのクロモリンナトリウムのAUC<sub>(0-6)</sub>を対象においてもたらす。ある実施形態において、約60 mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の対象への投与は、約389 ng・hr/mLの80%～125%以内のクロモリンナトリウムのAUC<sub>(0-6)</sub>を対象においてもたらす。ある実施形態において、約60 mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の対象への投与は、約50 ng/mL～約250 ng/mLのクロモリンナトリウムのC<sub>max</sub>を対象においてもたらす。ある実施形態において、約60 mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の対象への投与は、約119 ng/mL、または約148 ng/mL、または約157 ng/mLの80%～125%以内のクロモリンナトリウムのC<sub>max</sub>を対象においてもたらす。ある実施形態において、約80 mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の対象への投与は、約300 ng・hr/mL～約800 ng・hr/mLのクロモリンナトリウムのAUC<sub>(0-∞)</sub>を対象においてもたらす。ある実施形態において、約80 mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の対象への投与は、約526 ng・hr/mLの80%～125%以内のクロモリンナトリウムのAUC<sub>(0-∞)</sub>を対象においてもたらす。ある実施形態において、約80 mgのクロモリンナトリウムを含む医薬組成物の対象への投与は、約90

10

20

30

40

50

ng/mL ~ 約 450 ng/mL のクロモリンナトリウムの Cmax を対象においてもた  
らす。

【0221】

ある実施形態において、本明細書に開示される方法におけるネブライザーの使用は、従  
来の吸入装置で達成可能な RDDR の少なくとも約 2 倍、少なくとも約 3 倍または少なく  
とも約 4 倍の RDDR を提供する。例えば、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩  
がクロモリンナトリウムである場合、ある実施形態において、RDDR は、少なくとも約  
5 mg/分、少なくとも約 10 mg/分、少なくとも約 15 mg/分、少なくとも約 20  
mg/分、少なくとも約 25 mg/分、少なくとも約 30 mg/分、少なくとも約 35 mg  
/分、少なくとも約 40 mg/分、少なくとも約 45 mg/分、少なくとも約 50 mg  
/分、少なくとも約 55 mg/分、または少なくとも約 60 mg/分である。

10

【0222】

ある実施形態において、本明細書に開示される方法におけるネブライザーによるクロモ  
リンまたはその薬学的に許容される塩の投与は、約 1.1 ~ 約 2.1、約 1.2 ~ 約 2.  
0、約 1.3 ~ 約 1.9、約 2 未満、少なくとも約 1.4 ~ 約 1.8、少なくとも約 1.  
5 ~ 約 1.7、約 1.4、約 1.5、約 1.6、または約 1.7 の放出液滴サイズ分布の  
GSD を提供する。ある実施形態において、本明細書に開示される方法におけるネブライ  
ザーによるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の投与は、約 1 μm ~ 約 5 μm、  
約 2 ~ 約 4 μm、約 3 ~ 約 4 μm、約 3.5 ~ 約 4.5 μm、または約 3.5 μm の液滴  
サイズの MMAD を提供する。いくつかの特定の実施形態において、本明細書に開示され  
る方法におけるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の投与は、MMAD および G  
SD の特定の組み合わせを有する液滴を提供し、例えば：約 5 μm 未満の MMAD および  
約 1.1 ~ 約 2.1 の GSD；約 4.5 μm 未満の MMAD および約 1.1 ~ 約 2.1 の  
GSD；約 1 μm ~ 約 5 μm の MMAD および約 1.1 ~ 約 2.1 の GSD；約 1.5 ~  
約 4.5 μm の MMAD および約 1.1 ~ 約 2.1 の GSD；約 5 μm 未満の MMAD お  
よび約 1.1 ~ 約 2.0 の GSD；約 4.5 μm 未満の MMAD および約 1.1 ~ 約 2.  
0 の GSD；約 1 μm ~ 約 5 μm の MMAD および約 1.1 ~ 約 2.0 の GSD；約 1.  
5 ~ 約 4.5 μm の MMAD および約 1.1 ~ 約 2.0 の GSD；約 5 μm 未満の MMAD  
および約 1.1 ~ 約 1.9 の GSD；約 4.5 μm 未満の MMAD および約 1.1 ~ 約  
1.9 の GSD；約 1 μm ~ 約 5 μm の MMAD および約 1.1 ~ 約 1.9 の GSD；約  
1.5 ~ 約 4.5 μm の MMAD および約 1.1 ~ 約 1.9 の GSD；約 5 μm 未満の MMAD  
および約 1.1 ~ 約 1.8 の GSD；約 4.5 μm 未満の MMAD および約 1.1  
~ 約 1.8 の GSD；約 1 μm ~ 約 5 μm の MMAD および約 1.1 ~ 約 1.8 の GSD  
；約 1.5 ~ 約 4.5 μm の MMAD および約 1.1 ~ 約 1.8 の GSD；約 3.5 μm  
以下の MMAD および約 1.7 の GSD；約 4.1 μm 以下の MMAD および約 1.7 の  
GSD；約 3.5 μm の MMAD および約 1.7 の GSD；または約 4.1 μm の MMAD  
および約 1.7 の GSD を有する液滴を提供する。

20

30

【0223】

ある実施形態において、ネブライザーを用いて投与されるクロモリンまたはその薬学的  
に許容される塩のエアロゾルの粒子サイズ中央値は、約 1 μm ~ 約 6 μm、約 2 μm ~ 約  
5 μm、約 3 μm ~ 約 5 μm、約 3 μm ~ 約 4 μm、約 1 μm、約 2 μm、約 3 μm、約  
4 μm、約 5 μm、または約 6 μm である。ある実施形態において、ネブライザーを用い  
て投与されるクロモリンナトリウムエアロゾルの粒子サイズ中央値は、約 1 μm ~ 約 6 μ  
m、約 2 μm ~ 約 5 μm、約 3 μm ~ 約 5 μm、約 3 μm ~ 約 4 μm、約 1 μm、約 2 μ  
m、約 3 μm、約 4 μm、約 5 μm、または約 6 μm である。

40

【0224】

吸入製剤

本明細書に開示されるある実施形態において、約 2 重量% ~ 約 10 重量% のクロモリン  
ナトリウムおよび塩化ナトリウムからなる浸透圧剤を含む製剤が提供され、ここで、製剤  
は、25 で少なくとも 4 週間、または少なくとも 6 週間、または少なくとも 8 週間、ま

50

たは少なくとも10週間、または少なくとも12週間、または少なくとも6ヶ月間、または少なくとも8ヶ月、または少なくとも10ヶ月、または少なくとも12ヶ月、または少なくとも14ヶ月、または少なくとも16ヶ月、または少なくとも18ヶ月、または少なくとも20ヶ月、または少なくとも24ヶ月、保存されたときに安定である。ある実施形態において、製剤は、25 でこれらの同じ期間保存されたとき、透明な溶液のままである。ある実施形態において、製剤は、25 でこれらの同じ期間保存されたとき、1重量%未満の総不純物を示す。ある実施形態において、製剤は、約4重量%のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、製剤は、約6重量%のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、製剤の重量オスモル濃度は、約100mOsm/kg～約175mOsm/kg、または約100mOsm/kg～約170mOsm/kg、または約100mOsm/kg～約165mOsm/kg、または約100mOsm/kg～約160mOsm/kg、または約100mOsm/kg～約150mOsm/kg、または約110mOsm/kg～約150mOsm/kg、または約110mOsm/kg～約140mOsm/kg、または約115mOsm/kg～約140mOsm/kg、または約120mOsm/kg～約140mOsm/kg、または約120mOsm/kg～約130mOsm/kgである。ある実施形態において、製剤の重量オスモル濃度は、約120mOsm/kg、約125mOsm/kg、約130mOsm/kg、約135mOsm/kg、約140mOsm/kg、約145mOsm/kg、または約150mOsm/kgである。

10

20

30

40

#### 【0225】

本明細書に開示されるある実施形態において、約2重量%～約10重量%のクロモリンナトリウムおよび塩化ナトリウムからなる浸透圧剤を含む製剤が提供され、ここで、製剤は、40 で少なくとも4週間、または少なくとも6週間、または少なくとも8週間、または少なくとも10週間、または少なくとも12週間、または少なくとも6ヶ月間、または少なくとも8ヶ月、または少なくとも10ヶ月、または少なくとも12ヶ月、または少なくとも14ヶ月、または少なくとも16ヶ月、または少なくとも18ヶ月、または少なくとも20ヶ月、または少なくとも24ヶ月、保存されたときに安定である。ある実施形態において、製剤は、40 でこれらの同じ期間保存されたとき、透明な溶液のままである。ある実施形態において、製剤は、40 でこれらの同じ期間保存されたとき、1重量%未満の総不純物を示す。ある実施形態において、製剤は、約4重量%のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、製剤は、約6重量%のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、製剤の重量オスモル濃度は、約100mOsm/kg～約175mOsm/kg、または約100mOsm/kg～約170mOsm/kg、または約100mOsm/kg～約165mOsm/kg、または約100mOsm/kg～約160mOsm/kg、または約100mOsm/kg～約150mOsm/kg、または約110mOsm/kg～約150mOsm/kg、または約110mOsm/kg～約140mOsm/kg、または約115mOsm/kg～約140mOsm/kg、または約120mOsm/kg～約140mOsm/kg、または約120mOsm/kg～約130mOsm/kgである。ある実施形態において、製剤の重量オスモル濃度は、約120mOsm/kg、約125mOsm/kg、約130mOsm/kg、約135mOsm/kg、約140mOsm/kg、約145mOsm/kg、または約150mOsm/kgである。

#### 【0226】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入製剤は、IPFを含む肺線維症を有する対象の治療のために全身有効量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を提供するため、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）によって投与される。ある実施形態において、本明細書に開示される方法は、吸入装置（例えばネブライザー）を用いて対象へ名目用量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を水性吸入液剤で投与する工程を含む。

#### 【0227】

50

40

## 50

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、製剤の対象への投与後に、約100 ng \* hr / mL、約110 ng \* hr / mL、約120 ng \* hr / mL、約130 ng \* hr / mL、約140 ng \* hr / mL、約150 ng \* hr / mL、約160 ng \* hr / mL、約170 ng \* hr / mL、約180 n



g \* hr / mL、約 190 ng \* hr / mL、約 200 ng \* hr / mL、約 225 ng \* hr / mL、約 250 ng \* hr / mL、ng \* hr / mL、約 275 ng \* hr / mL、約 300 ng \* hr / mL、約 325 ng \* hr / mL、約 350 ng \* hr / mL、約 375 ng \* hr / mL、約 400 ng \* hr / mL、約 425 ng \* hr / mL、約 450 ng \* hr / mL、約 475 ng \* hr / mL、約 500 ng \* hr / mL、約 525 ng \* hr / mL、約 550 ng \* hr / mL、約 575 ng \* hr / mL、約 600 ng \* hr / mL、約 625 ng \* hr / mL、約 650 ng \* hr / mL、約 675 ng \* hr / mL、約 700 ng \* hr / mL、約 725 ng \* hr / mL、約 750 ng \* hr / mL、約 775 ng \* hr / mL、約 800 ng \* hr / mL、約 825 ng \* hr / mL、約 850 ng \* hr / mL、約 875 ng \* hr / mL、約 900 ng \* hr / mL、約 925 ng \* hr / mL、約 950 ng \* hr / mL、約 975 ng \* hr / mL、または約 1000 ng \* hr / mL のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の AUC (0 - ) を対象においてもたらす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、製剤の対象または対象への投与後に、約 100 ng \* hr / mL、約 110 ng \* hr / mL、約 120 ng \* hr / mL、約 130 ng \* hr / mL、約 140 ng \* hr / mL、約 150 ng \* hr / mL、約 160 ng \* hr / mL、約 170 ng \* hr / mL、約 180 ng \* hr / mL、約 190 ng \* hr / mL、約 200 ng \* hr / mL、約 225 ng \* hr / mL、約 250 ng \* hr / mL、ng \* hr / mL、約 275 ng \* hr / mL、約 300 ng \* hr / mL、約 325 ng \* hr / mL、約 350 ng \* hr / mL、約 375 ng \* hr / mL、約 400 ng \* hr / mL、約 425 ng \* hr / mL、約 450 ng \* hr / mL、約 475 ng \* hr / mL、約 500 ng \* hr / mL、約 525 ng \* hr / mL、約 550 ng \* hr / mL、約 575 ng \* hr / mL、約 600 ng \* hr / mL、約 625 ng \* hr / mL、約 650 ng \* hr / mL、約 675 ng \* hr / mL、約 700 ng \* hr / mL、約 725 ng \* hr / mL、約 750 ng \* hr / mL、約 775 ng \* hr / mL、約 800 ng \* hr / mL、約 825 ng \* hr / mL、約 850 ng \* hr / mL、約 875 ng \* hr / mL、約 900 ng \* hr / mL、約 925 ng \* hr / mL、約 950 ng \* hr / mL、約 975 ng \* hr / mL、または約 1000 ng \* hr / mL のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の AUC (0 - ) を対象においてもたらす。

10

20

30

40

50

**【0229】**

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、製剤の対象への投与後に、約 100 ng \* hr / mL を超える、約 110 ng \* hr / mL を超える、約 120 ng \* hr / mL を超える、約 130 ng \* hr / mL を超える、約 140 ng \* hr / mL を超える、約 150 ng \* hr / mL を超える、約 160 ng \* hr / mL を超える、約 170 ng \* hr / mL を超える、約 180 ng \* hr / mL を超える、約 190 ng \* hr / mL を超える、約 200 ng \* hr / mL を超える、約 225 ng \* hr / mL を超える、約 250 ng \* hr / mL を超える、約 275 ng \* hr / mL を超える、約 300 ng \* hr / mL を超える、約 325 ng \* hr / mL を超える、約 350 ng \* hr / mL を超える、約 375 ng \* hr / mL を超える、約 400 ng \* hr / mL を超える、約 425 ng \* hr / mL を超える、約 450 ng \* hr / mL を超える、約 475 ng \* hr / mL を超える、約 500 ng \* hr / mL を超える、約 525 ng \* hr / mL を超える、約 550 ng \* hr / mL を超える、約 575 ng \* hr / mL を超える、約 600 ng \* hr / mL を超える、約 625 ng \* hr / mL を超える、約 650 ng \* hr / mL を超える、約 675 ng \* hr / mL を超える、約 700 ng \* hr / mL を超える、約 725 ng \* hr / mL を超える、約 750 ng \* hr / mL を超える、約 775 ng \* hr / mL を超える、約 800 ng \* hr / mL を超える、約 825 ng \* hr / mL を超える、約 850 ng \* hr / mL を超える、

約 875 ng \* hr / mL を超える、約 900 ng \* hr / mL を超える、約 925 ng \* hr / mL を超える、約 950 ng \* hr / mL を超える、約 975 ng \* hr / mL を超える、または約 1000 ng \* hr / mL を超えるクロモリンナトリウムの AUC (  $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  ) を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置 (例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器) を用いて投与される吸入製剤は、製剤の対象または対象への投与後に、約 100 ng \* hr / mL を超える、約 110 ng \* hr / mL を超える、約 120 ng \* hr / mL を超える、約 130 ng \* hr / mL を超える、約 140 ng \* hr / mL を超える、約 150 ng \* hr / mL を超える、約 160 ng \* hr / mL を超える、約 170 ng \* hr / mL を超える、約 180 ng \* hr / mL を超える、約 190 ng \* hr / mL を超える、約 200 ng \* hr / mL を超える、約 225 ng \* hr / mL を超える、約 250 ng \* hr / mL を超える、約 275 ng \* hr / mL を超える、約 300 ng \* hr / mL を超える、約 325 ng \* hr / mL を超える、約 350 ng \* hr / mL を超える、約 375 ng \* hr / mL を超える、約 400 ng \* hr / mL を超える、約 425 ng \* hr / mL を超える、約 450 ng \* hr / mL を超える、約 475 ng \* hr / mL を超える、約 500 ng \* hr / mL を超える、約 525 ng \* hr / mL を超える、約 550 ng \* hr / mL を超える、約 575 ng \* hr / mL を超える、約 600 ng \* hr / mL を超える、約 625 ng \* hr / mL を超える、約 650 ng \* hr / mL を超える、約 675 ng \* hr / mL を超える、約 700 ng \* hr / mL を超える、約 725 ng \* hr / mL を超える、約 750 ng \* hr / mL を超える、約 775 ng \* hr / mL を超える、約 800 ng \* hr / mL を超える、約 825 ng \* hr / mL を超える、約 850 ng \* hr / mL を超える、約 875 ng \* hr / mL を超える、約 900 ng \* hr / mL を超える、約 925 ng \* hr / mL を超える、約 950 ng \* hr / mL を超える、約 975 ng \* hr / mL を超える、または約 1000 ng \* hr / mL を超えるクロモリンナトリウムの AUC (  $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  ) を対象においてもたらず。

#### 【0230】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置 (例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器) を用いて投与される吸入製剤は、製剤の対象への投与後に、約 100 ng \* hr / mL、約 110 ng \* hr / mL、約 120 ng \* hr / mL、約 130 ng \* hr / mL、約 140 ng \* hr / mL、約 150 ng \* hr / mL、約 160 ng \* hr / mL、約 170 ng \* hr / mL、約 180 ng \* hr / mL、約 190 ng \* hr / mL、約 200 ng \* hr / mL、約 225 ng \* hr / mL、約 250 ng \* hr / mL、ng \* hr / mL、約 275 ng \* hr / mL、約 300 ng \* hr / mL、約 325 ng \* hr / mL、約 350 ng \* hr / mL、約 375 ng \* hr / mL、約 400 ng \* hr / mL、約 425 ng \* hr / mL、約 450 ng \* hr / mL、約 475 ng \* hr / mL、約 500 ng \* hr / mL、約 525 ng \* hr / mL、約 550 ng \* hr / mL、約 575 ng \* hr / mL、約 600 ng \* hr / mL、約 625 ng \* hr / mL、約 650 ng \* hr / mL、約 675 ng \* hr / mL、約 700 ng \* hr / mL、約 725 ng \* hr / mL、約 750 ng \* hr / mL、約 775 ng \* hr / mL、約 800 ng \* hr / mL、約 825 ng \* hr / mL、約 850 ng \* hr / mL、約 875 ng \* hr / mL、約 900 ng \* hr / mL、約 925 ng \* hr / mL、約 950 ng \* hr / mL、約 975 ng \* hr / mL、または約 1000 ng \* hr / mL のクロモリンナトリウムの AUC (  $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  ) を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置 (例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器) を用いて投与される吸入製剤は、製剤の対象または対象への投与後に、約 100 ng \* hr / mL、約 110 ng \* hr / mL、約 120 ng \* hr / mL、約 130 ng \* hr / mL、約 140 ng \* hr / mL、約 150 ng \* hr / mL、約 160 ng \* hr / mL、約 170 ng \* hr / mL、約 180 ng \* hr / mL、約 190 ng \* hr / mL、約 200 ng \* hr / mL、約 225 ng \* hr / mL、約 250 ng \* hr / mL、ng

\* hr / mL、約 275 ng \* hr / mL、約 300 ng \* hr / mL、約 325 ng \* hr / mL、約 350 ng \* hr / mL、約 375 ng \* hr / mL、約 400 ng \* hr / mL、約 425 ng \* hr / mL、約 450 ng \* hr / mL、約 475 ng \* hr / mL、約 500 ng \* hr / mL、約 525 ng \* hr / mL、約 550 ng \* hr / mL、約 575 ng \* hr / mL、約 600 ng \* hr / mL、約 625 ng \* hr / mL、約 650 ng \* hr / mL、約 675 ng \* hr / mL、約 700 ng \* hr / mL、約 725 ng \* hr / mL、約 750 ng \* hr / mL、約 775 ng \* hr / mL、約 800 ng \* hr / mL、約 825 ng \* hr / mL、約 850 ng \* hr / mL、約 875 ng \* hr / mL、約 900 ng \* hr / mL、約 925 ng \* hr / mL、約 950 ng \* hr / mL、約 975 ng \* hr / mL、または約 1000 ng \* hr / mL のクロモリンナトリウムの AUC (0 - ) を対象においてもたす。

10

# 【0231】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、製剤の対象への投与後に、約 40 ng / mL を超える、約 50 ng / mL を超える、約 60 ng / mL を超える、約 70 ng / mL を超える、約 80 ng / mL を超える、約 90 ng / mL を超える、約 100 ng / mL を超える、約 110 ng / mL を超える、約 120 ng / mL を超える、約 130 ng / mL を超える、約 140 ng / mL を超える、約 150 ng / mL を超える、約 160 ng / mL を超える、約 170 ng / mL を超える、約 180 ng / mL を超える、約 190 ng / mL を超える、約 200 ng / mL を超える、約 210 ng / mL を超える、約 220 ng / mL を超える、約 230 ng / mL を超える、約 240 ng / mL を超える、約 250 ng / mL を超える、約 260 ng / mL を超える、約 270 ng / mL を超える、約 280 ng / mL を超える、約 290 ng / mL を超える、約 300 ng / mL を超える、約 310 ng / mL を超える、約 320 ng / mL を超える、約 330 ng / mL を超える、約 340 ng / mL を超える、約 350 ng / mL を超える、約 360 ng / mL を超える、約 370 ng / mL を超える、約 380 ng / mL を超える、約 390 ng / mL を超える、または約 400 ng / mL を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の  $C_{max}$  を対象においてもたす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、製剤の対象または対象への投与後に、約 40 ng / mL を超える、約 50 ng / mL を超える、約 60 ng / mL を超える、約 70 ng / mL を超える、約 80 ng / mL を超える、約 90 ng / mL を超える、約 100 ng / mL を超える、約 110 ng / mL を超える、約 120 ng / mL を超える、約 130 ng / mL を超える、約 140 ng / mL を超える、約 150 ng / mL を超える、約 160 ng / mL を超える、約 170 ng / mL を超える、約 180 ng / mL を超える、約 190 ng / mL を超える、約 200 ng / mL を超える、約 210 ng / mL を超える、約 220 ng / mL を超える、約 230 ng / mL を超える、約 240 ng / mL を超える、約 250 ng / mL を超える、約 260 ng / mL を超える、約 270 ng / mL を超える、約 280 ng / mL を超える、約 290 ng / mL を超える、約 300 ng / mL を超える、約 310 ng / mL を超える、約 320 ng / mL を超える、約 330 ng / mL を超える、約 340 ng / mL を超える、約 350 ng / mL を超える、約 360 ng / mL を超える、約 370 ng / mL を超える、約 380 ng / mL を超える、約 390 ng / mL を超える、または約 400 ng / mL を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の  $C_{max}$  を対象においてもたす。

20

30

40

# 【0232】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、製剤の対象への投与後に、約 50 mg / mL、約 60 ng / mL、約 70 ng / mL、約 80 ng / mL、約 90 ng / mL、約 100 ng / mL、約 110 ng / mL、約 120

50

ng/mL、約130 ng/mL、約140 ng/mL、約150 ng/mL、約160 ng/mL、約170 ng/mL、約180 ng/mL、約190 ng/mL、約200 ng/mL、約210 ng/mL、約220 ng/mL、約230 ng/mL、約240 ng/mL、約250 ng/mL、約260 ng/mL、約270 ng/mL、約280 ng/mL、約290 ng/mL、約300 ng/mL、約310 ng/mL、約320 ng/mL、約330 ng/mL、約340 ng/mL、約350 ng/mL、約360 ng/mL、約370 ng/mL、約380 ng/mL、約390 ng/mL、または約400 ng/mLのクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の $C_{max}$ を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、製剤の対象または対象への投与後に、約50 mg/mL、約60 ng/mL、約70 ng/mL、約80 ng/mL、約90 ng/mL、約100 ng/mL、約110 ng/mL、約120 ng/mL、約130 ng/mL、約140 ng/mL、約150 ng/mL、約160 ng/mL、約170 ng/mL、約180 ng/mL、約190 ng/mL、約200 ng/mL、約210 ng/mL、約220 ng/mL、約230 ng/mL、約240 ng/mL、約250 ng/mL、約260 ng/mL、約270 ng/mL、約280 ng/mL、約290 ng/mL、約300 ng/mL、約310 ng/mL、約320 ng/mL、約330 ng/mL、約340 ng/mL、約350 ng/mL、約360 ng/mL、約370 ng/mL、約380 ng/mL、約390 ng/mL、または約400 ng/mLのクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の $C_{max}$ を対象においてもたらず。

10

20

**【0233】**

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、製剤の対象への投与後に、約40 ng/mLを超える、約50 ng/mLを超える、約60 ng/mLを超える、約70 ng/mLを超える、約80 ng/mLを超える、約90 ng/mLを超える、約100 ng/mLを超える、約110 ng/mLを超える、約120 ng/mLを超える、約130 ng/mLを超える、約140 ng/mLを超える、約150 ng/mLを超える、約160 ng/mLを超える、約170 ng/mLを超える、約180 ng/mLを超える、約190 ng/mLを超える、約200 ng/mLを超える、約210 ng/mLを超える、約220 ng/mLを超える、約230 ng/mLを超える、約240 ng/mLを超える、約250 ng/mLを超える、約260 ng/mLを超える、約270 ng/mLを超える、約280 ng/mLを超える、約290 ng/mLを超える、約300 ng/mLを超える、約310 ng/mLを超える、約320 ng/mLを超える、約330 ng/mLを超える、約340 ng/mLを超える、約350 ng/mLを超える、約360 ng/mLを超える、約370 ng/mLを超える、約380 ng/mLを超える、約390 ng/mLを超える、または約400 ng/mLを超えるクロモリンナトリウムの $C_{max}$ を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、製剤の対象または対象への投与後に、約40 ng/mLを超える、約50 ng/mLを超える、約60 ng/mLを超える、約70 ng/mLを超える、約80 ng/mLを超える、約90 ng/mLを超える、約100 ng/mLを超える、約110 ng/mLを超える、約120 ng/mLを超える、約130 ng/mLを超える、約140 ng/mLを超える、約150 ng/mLを超える、約160 ng/mLを超える、約170 ng/mLを超える、約180 ng/mLを超える、約190 ng/mLを超える、約200 ng/mLを超える、約210 ng/mLを超える、約220 ng/mLを超える、約230 ng/mLを超える、約240 ng/mLを超える、約250 ng/mLを超える、約260 ng/mLを超える、約270 ng/mLを超える、約280 ng/mLを超える、約290 ng/mLを超える、約300 ng/mLを超える、約310 ng/mLを超える、約320 ng/mL

30

40

50

mLを超える、約330 ng/mLを超える、約340 ng/mLを超える、約350 ng/mLを超える、約360 ng/mLを超える、約370 ng/mLを超える、約380 ng/mLを超える、約390 ng/mLを超える、または約400 ng/mLを超えるクロモリナトリウムの $C_{max}$ を対象においてもたらず。

#### 【0234】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、製剤の対象への投与後に、約50 mg/mL、約60 ng/mL、約70 ng/mL、約80 ng/mL、約90 ng/mL、約100 ng/mL、約110 ng/mL、約120 ng/mL、約130 ng/mL、約140 ng/mL、約150 ng/mL、約160 ng/mL、約170 ng/mL、約180 ng/mL、約190 ng/mL、約200 ng/mL、約210 ng/mL、約220 ng/mL、約230 ng/mL、約240 ng/mL、約250 ng/mL、約260 ng/mL、約270 ng/mL、約280 ng/mL、約290 ng/mL、約300 ng/mL、約310 ng/mL、約320 ng/mL、約330 ng/mL、約340 ng/mL、約350 ng/mL、約360 ng/mL、約370 ng/mL、約380 ng/mL、約390 ng/mL、または約400 ng/mLのクロモリナトリウムの $C_{max}$ を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、製剤の対象への投与後に、約50 mg/mL、約60 ng/mL、約70 ng/mL、約80 ng/mL、約90 ng/mL、約100 ng/mL、約110 ng/mL、約120 ng/mL、約130 ng/mL、約140 ng/mL、約150 ng/mL、約160 ng/mL、約170 ng/mL、約180 ng/mL、約190 ng/mL、約200 ng/mL、約210 ng/mL、約220 ng/mL、約230 ng/mL、約240 ng/mL、約250 ng/mL、約260 ng/mL、約270 ng/mL、約280 ng/mL、約290 ng/mL、約300 ng/mL、約310 ng/mL、約320 ng/mL、約330 ng/mL、約340 ng/mL、約350 ng/mL、約360 ng/mL、約370 ng/mL、約380 ng/mL、約390 ng/mL、または約400 ng/mLのクロモリナトリウムの $C_{max}$ を対象においてもたらず。

#### 【0235】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約120 ng\*hr/mLを超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のAUC（ $C_{0-}$ ）および/または約55 ng/mLを超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の平均 $C_{max}$ を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約120 ng\*hr/mLを超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のAUC（ $C_{0-}$ ）および/または約55 ng/mLを超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の $C_{max}$ を対象においてもたらず。

#### 【0236】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を対象においてもたらし、約200 ng\*hr/mLを超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のAUC（ $C_{0-}$ ）および約80 ng/mLを超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の平均 $C_{max}$ を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約200 ng\*hr/mLを超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のAUC（ $C_{0-}$ ）および約80 ng

/mLを超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の $C_{max}$ を対象においてもたす。

【0237】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 $330\text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の $AUC_{(0-\infty)}$ および約 $150\text{ ng} / \text{mL}$ を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の平均 $C_{max}$ を対象においてもたす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 $330\text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の $AUC_{(0-\infty)}$ および約 $150\text{ ng} / \text{mL}$ を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の $C_{max}$ を対象においてもたす。

10

【0238】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 $525\text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の $AUC_{(0-\infty)}$ および約 $230\text{ ng} / \text{mL}$ を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の平均 $C_{max}$ を対象においてもたす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 $525\text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の $AUC_{(0-\infty)}$ および約 $230\text{ ng} / \text{mL}$ を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の $C_{max}$ を対象においてもたす。

20

【0239】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 $120\text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超えるクロモリンナトリウムの $AUC_{(0-\infty)}$ および/または約 $55\text{ ng} / \text{mL}$ を超えるクロモリンナトリウムの平均 $C_{max}$ を対象においてもたす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 $120\text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超えるクロモリンナトリウムの $AUC_{(0-\infty)}$ および/または約 $55\text{ ng} / \text{mL}$ を超えるクロモリンナトリウムの $C_{max}$ を対象においてもたす。

30

【0240】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 $120\text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超えるクロモリンナトリウムの $AUC_{(0-\infty)}$ および約 $55\text{ ng} / \text{mL}$ を超えるクロモリンナトリウムの平均 $C_{max}$ を対象においてもたす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 $120\text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超えるクロモリンナトリウムの $AUC_{(0-\infty)}$ および約 $55\text{ ng} / \text{mL}$ を超えるクロモリンナトリウムの $C_{max}$ を対象においてもたす。

40

【0241】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 $200\text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超えるクロモリンナトリウムの $AUC_{(0-\infty)}$ および約 $80\text{ ng} / \text{mL}$ を超えるクロモリンナトリウムの平均 $C_{max}$ を対象においてもたす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 $200\text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ を超えるクロモリンナトリウムの $AUC_{(0-\infty)}$ および約 $80\text{ ng} / \text{mL}$ を超えるクロモリンナトリウムの $C_{max}$ を対象においてもたす。

50

## 【0242】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約  $330 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  を超えるクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  および約  $150 \text{ ng} / \text{mL}$  を超えるクロモリンナトリウムの平均  $C_{max}$  を対象においてもたらす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約  $330 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  を超えるクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  および約  $150 \text{ ng} / \text{mL}$  を超えるクロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を対象においてもたらす。

## 【0243】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約  $525 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  を超えるクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  および約  $230 \text{ ng} / \text{mL}$  を超えるクロモリンナトリウムの平均  $C_{max}$  を対象においてもたらす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約  $525 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  を超えるクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  および約  $230 \text{ ng} / \text{mL}$  を超えるクロモリンナトリウムの  $C_{max}$  を対象においてもたらす。

## 【0244】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、約  $40 \text{ mg}$  のクロモリンナトリウムまたはその薬学的に許容される塩を含む製剤を吸入装置によって対象に投与すると、約  $30 \text{ ng} / \text{mL}$  ~ 約  $120 \text{ ng} / \text{mL}$ 、または約  $40 \text{ ng} / \text{mL}$  ~ 約  $120 \text{ ng} / \text{mL}$ 、または約  $40 \text{ ng} / \text{mL}$  ~ 約  $110 \text{ ng} / \text{mL}$  の対象におけるクロモリンナトリウムの  $C_{max}$  または平均  $C_{max}$  が得られる。ある実施形態において、約  $40 \text{ mg}$  のクロモリンナトリウムまたはその薬学的に許容される塩を含む製剤を吸入装置によって対象に投与すると、約  $100 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $350 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ 、または約  $100 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $325 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ 、または約  $115 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $325 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ 、または約  $120 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $320 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ 、または約  $125 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $300 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  の対象におけるクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  が得られる。ある実施形態において、製剤は、1重量% ~ 10重量%のクロモリンナトリウム、または約4重量% ~ 6重量%のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、製剤は、4重量%のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、製剤は、6重量%のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、製剤を投与するためのネブライザーの使用は、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む製剤のエアロゾルを提供し、ここで、エアロゾルは、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、約20% ~ 約95%、約35% ~ 約90%、または約40% ~ 約80%、約40% ~ 約90%、約40% ~ 約95%、約45% ~ 約90%、約45% ~ 約95%、約50% ~ 約90%、約65% ~ 約90%、約60% ~ 約95%、約65% ~ 約95%、約70% ~ 約90%、約55% ~ 約90%、約70% ~ 約80%、または約75%のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の  $RF$  ( $5 \mu\text{m}$ 以下)を示す。ある実施形態において、本明細書に開示される方法におけるネブライザーの使用は、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む溶液のエアロゾルを提供し、ここで、エアロゾルは、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、約20% ~ 約95%、約35% ~ 約90%、また

10

20

30

40

50

は約40%～約80%、約40%～約90%、約40%～約95%、約45%～約90%、約45%～約95%、約50%～約90%、約65%～約90%、約60%～約95%、約65%～約95%、約70%～約90%、約55%～約90%、約70%～約80%、約65%～約75%、約65%～約80%、約60%～約80%、約66%、または約75%のクロモリンナトリウムのRF(5 $\mu$ m以下)を示す。ある実施形態において、製剤は塩化ナトリウムを含む浸透圧剤を含む。ある実施形態において、製剤は塩化ナトリウムからなる浸透圧剤を含む。ある実施形態において、製剤の重量オスモル濃度は、約100mOsm/kg～約175mOsm/kg、または約100mOsm/kg～約170mOsm/kg、または約100mOsm/kg～約165mOsm/kg、または約100mOsm/kg～約160mOsm/kg、または約100mOsm/kg～約150mOsm/kg、または約110mOsm/kg～約150mOsm/kg、または約110mOsm/kg～約140mOsm/kg、または約115mOsm/kg～約140mOsm/kg、または約120mOsm/kg～約140mOsm/kg、または約120mOsm/kg～約130mOsm/kgである。ある実施形態において、製剤の重量オスモル濃度は、約120mOsm/kg、約125mOsm/kg、約130mOsm/kg、約135mOsm/kg、約140mOsm/kg、約145mOsm/kg、または約150mOsm/kgである。

10

**【0245】**

本明細書に開示される方法のある実施形態において、約60mgのクロモリンナトリウムまたはその薬学的に許容される塩を含む製剤を吸入装置によって対象に投与すると、約50ng/mL～約175ng/mL、または約60ng/mL～約175ng/mL、または約60ng/mL～約170ng/mL、または約60ng/mL～約165ng/mL、または約70ng/mL～約165ng/mLの対象におけるクロモリンナトリウムの $C_{max}$ または平均 $C_{max}$ が得られる。ある実施形態において、約60mgのクロモリンナトリウムまたはその薬学的に許容される塩を含む製剤を吸入装置によって対象に投与すると、約200ng\*hr/mL～約600ng\*hr/mL、または約200ng\*hr/mL～約575ng\*hr/mL、または約200ng\*hr/mL～約525ng\*hr/mL、または約210ng\*hr/mL～約525ng\*hr/mL、または約215ng\*hr/mL～約515ng\*hr/mL、または約175ng\*hr/mL～約500ng\*hr/mL、または約195ng\*hr/mL～約515ng\*hr/mL、または約200ng\*hr/mL～約500ng\*hr/mLの対象におけるクロモリンナトリウムのAUC(0- )が得られる。ある実施形態において、製剤は、1重量%～10重量%のクロモリンナトリウム、または約4重量%～6重量%のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、製剤は、4重量%のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、製剤は、6重量%のクロモリンナトリウムを含む。ある実施形態において、製剤を投与するためのネブライザーの使用は、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む製剤のエアロゾルを提供し、ここで、エアロゾルは、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、約20%～約95%、約35%～約90%、または約40%～約80%、約40%～約90%、約40%～約95%、約45%～約90%、約45%～約95%、約50%～約90%、約65%～約90%、約60%～約95%、約65%～約95%、約70%～約90%、約55%～約90%、約70%～約80%、または約75%のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のRF(5 $\mu$ m以下)を示す。ある実施形態において、本明細書に開示される方法におけるネブライザーの使用は、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む溶液のエアロゾルを提供し、ここで、エアロゾルは、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少な

20

30

40

50



くとも約 50 %、少なくとも約 55 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 65 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、約 20 %～約 95 %、約 35 %～約 90 %、または約 40 %～約 80 %、約 40 %～約 90 %、約 40 %～約 95 %、約 45 %～約 90 %、約 45 %～約 95 %、約 50 %～約 90 %、約 65 %～約 90 %、約 60 %～約 95 %、約 65 %～約 95 %、約 70 %～約 90 %、約 55 %～約 90 %、約 70 %～約 80 %、約 65 %～約 75 %、約 65 %～約 80 %、約 60 %～約 80 %、約 66 %、または約 75 %のクロモリンナトリウムの R F ( 5  $\mu$  m 以下 ) を示す。ある実施形態において、製剤は塩化ナトリウムを含む浸透圧剤を含む。ある実施形態において、製剤は塩化ナトリウムからなる浸透圧剤を含む。ある実施形態において、製剤の重量オスモル濃度は、約 100 m O s m / k g ～約 175 m O s m / k g、または約 100 m O s m / k g ～約 170 m O s m / k g、または約 100 m O s m / k g ～約 165 m O s m / k g、または約 100 m O s m / k g ～約 160 m O s m / k g、または約 100 m O s m / k g ～約 150 m O s m / k g、または約 110 m O s m / k g ～約 150 m O s m / k g、または約 110 m O s m / k g ～約 140 m O s m / k g、または約 115 m O s m / k g ～約 140 m O s m / k g、または約 120 m O s m / k g ～約 140 m O s m / k g、または約 120 m O s m / k g ～約 130 m O s m / k g である。ある実施形態において、製剤の重量オスモル濃度は、約 120 m O s m / k g、約 125 m O s m / k g、約 130 m O s m / k g、約 135 m O s m / k g、約 140 m O s m / k g、約 145 m O s m / k g、または約 150 m O s m / k g である。

10

20

#### 【 0 2 4 6 】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、吸入装置を用いて名目用量 40 m g のクロモリンナトリウムを投与する場合、約 330 n g \* h r / m L のクロモリンナトリウムの A U C ( 0 - ) および約 150 n g / m L のクロモリンナトリウムの平均  $C_{m a x}$  を対象においてもたらす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、吸入装置を用いて名目用量 40 m g のクロモリンナトリウムを投与する場合、約 330 n g \* h r / m L のクロモリンナトリウムの A U C ( 0 - ) および約 150 n g / m L のクロモリンナトリウムの  $C_{m a x}$  を対象においてもたらす。

30

#### 【 0 2 4 7 】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、吸入装置を用いて名目用量 80 m g のクロモリンナトリウムを投与する場合、約 525 n g \* h r / m L のクロモリンナトリウムの A U C ( 0 - ) および約 230 n g / m L のクロモリンナトリウムの平均  $C_{m a x}$  を対象においてもたらす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、吸入装置を用いて名目用量 80 m g のクロモリンナトリウムを投与する場合、約 525 n g \* h r / m L のクロモリンナトリウムの A U C ( 0 - ) および約 230 n g / m L のクロモリンナトリウムの  $C_{m a x}$  を対象においてもたらす。

40

#### 【 0 2 4 8 】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、吸入装置を用いて名目用量 40 m g のクロモリンナトリウムを投与する場合、約 180 n g \* h r / m L ～約 220 n g \* h r / m L のクロモリンナトリウムの A U C ( 0 - ) および約 70 n g / m L ～約 90 n g / m L のクロモリンナトリウムの平均  $C_{m a x}$  を対象においてもたらす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与され

50

る吸入製剤は、吸入装置を用いて名目用量  $40 \text{ mg}$  のクロモリンナトリウムを投与する場合、約  $180 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $220 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  および約  $70 \text{ ng} / \text{mL}$  ~ 約  $90 \text{ ng} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $C_{\text{max}}$  を対象においてもたらず。

#### 【0249】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、吸入装置を用いて名目用量  $40 \text{ mg}$  のクロモリンナトリウムを投与する場合、約  $300 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $360 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  および約  $135 \text{ ng} / \text{mL}$  ~ 約  $165 \text{ ng} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの平均  $C_{\text{max}}$  を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、吸入装置を用いて名目用量  $40 \text{ mg}$  のクロモリンナトリウムを投与する場合、約  $300 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $360 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  および約  $135 \text{ ng} / \text{mL}$  ~ 約  $165 \text{ ng} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $C_{\text{max}}$  を対象においてもたらず。

#### 【0250】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、吸入装置を用いて名目用量  $80 \text{ mg}$  のクロモリンナトリウムを投与する場合、約  $475 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $575 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  および約  $200 \text{ ng} / \text{mL}$  ~ 約  $260 \text{ ng} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの平均  $C_{\text{max}}$  を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、吸入装置を用いて名目用量  $80 \text{ mg}$  のクロモリンナトリウムを投与する場合、約  $475 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  ~ 約  $575 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  および約  $200 \text{ ng} / \text{mL}$  ~ 約  $260 \text{ ng} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $C_{\text{max}}$  を対象においてもたらず。

#### 【0251】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、名目用量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩に基づいて少なくとも約  $15\%$ 、少なくとも約  $20\%$ 、少なくとも約  $25\%$ 、少なくとも約  $30\%$ 、少なくとも約  $35\%$ 、少なくとも約  $40\%$ 、少なくとも約  $45\%$ 、少なくとも約  $50\%$ 、少なくとも約  $55\%$ 、少なくとも約  $60\%$ 、約  $20\% \sim 40\%$ 、約  $25\% \sim 35\%$ 、約  $25\% \sim 30\%$ 、約  $25\% \sim 75\%$ 、約  $30\% \sim 50\%$ 、約  $35\% \sim 90\%$ 、約  $40\% \sim 80\%$ 、約  $40\% \sim 60\%$ 、約  $50\% \sim 60\%$ 、約  $50\% \sim 70\%$ 、または約  $60\% \sim 75\%$  の、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む肺沈着（肺沈着量）を提供する。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、名目用量のクロモリンナトリウムに基づいて少なくとも約  $15\%$ 、少なくとも約  $20\%$ 、少なくとも約  $25\%$ 、少なくとも約  $30\%$ 、少なくとも約  $35\%$ 、少なくとも約  $40\%$ 、少なくとも約  $45\%$ 、少なくとも約  $50\%$ 、少なくとも約  $55\%$ 、少なくとも約  $60\%$ 、約  $20\% \sim 40\%$ 、約  $25\% \sim 35\%$ 、約  $25\% \sim 30\%$ 、約  $25\% \sim 75\%$ 、約  $30\% \sim 50\%$ 、約  $35\% \sim 90\%$ 、約  $40\% \sim 80\%$ 、約  $40\% \sim 60\%$ 、約  $50\% \sim 60\%$ 、約  $50\% \sim 70\%$ 、または約  $60\% \sim 75\%$  のクロモリンナトリウム沈着（肺沈着量）を提供する。

#### 【0252】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、名

目用量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩に基づいて約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、または約 100 %の、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む肺沈着（肺沈着量）を提供する。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、名目用量のクロモリンナトリウムに基づいて約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、または約 100 %のクロモリンナトリウム肺沈着（肺沈着量）を提供する。

10

**【0253】**

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 0.5 mg を超える、約 1 mg を超える、約 1.5 mg を超える、約 2 mg を超える、約 2.5 mg を超える、約 3 mg を超える、約 3.5 mg を超える、約 4 mg を超える、約 5 mg を超える、約 6 mg を超える、約 7 mg を超える、約 8 mg を超える、約 9 mg を超える、約 10 mg を超える、約 11 mg を超える、約 12 mg を超える、約 13 mg を超える、約 14 mg を超える、または約 15 mg を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む肺沈着（肺沈着量）を提供する。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 0.5 mg、約 1.0 mg、約 1.5 mg、約 2.0 mg、約 2.5 mg、約 3.0 mg、約 3.5 mg、約 4.0 mg、約 5.0 mg、約 6.0 mg、約 7.0 mg、約 8.0 mg、約 9.0 mg、約 10 mg、約 11 mg、約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、または約 15 mg の、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含む肺沈着（肺沈着量）を提供する。

20

**【0254】**

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 0.5 mg を超える、約 1 mg を超える、約 1.5 mg を超える、約 2 mg を超える、約 2.5 mg を超える、約 3 mg を超える、約 3.5 mg を超える、約 4 mg を超える、約 5 mg を超える、約 6 mg を超える、約 7 mg を超える、約 8 mg を超える、約 9 mg を超える、約 10 mg を超える、約 11 mg を超える、約 12 mg を超える、約 13 mg を超える、約 14 mg を超える、または約 15 mg を超えるクロモリンナトリウム肺沈着（肺沈着量）を提供する。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 0.5 mg、約 1.0 mg、約 1.5 mg、約 2.0 mg、約 2.5 mg、約 3.0 mg、約 3.5 mg、約 4.0 mg、約 5.0 mg、約 6.0 mg、約 7.0 mg、約 8.0 mg、約 9.0 mg、約 10 mg、約 11 mg、約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、または約 15 mg のクロモリンナトリウム肺沈着（肺沈着量）を提供する。

30

40

**【0255】**

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含有する吸入製剤を、1回の投与当たり、約 1 mg 未満、約 1 mg ~ 約 100 mg、約 5 mg ~ 約 80 mg、約 20 mg ~ 約 60 mg、約 30 mg ~ 約 50 mg、または 100 mg 超の用量で投与する。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて、クロモリンナトリウムを含有する吸入製剤を、1回の投与当たり、約 1 mg 未満、約 1 mg ~ 約 100 mg、約 5 mg ~ 約 80 mg、約 20 mg ~ 約 60 mg、約 30 mg ~ 約 50 mg、または 100 mg 超の用量で投与する。本明細書に開示され

50

る方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて、吸入製剤にて、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を、約 1 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg の用量、約 135 mg、約 140 mg、約 145 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 850 mg、約 900 mg、約 950 mg、または約 1000 mg の用量で投与する。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて、吸入製剤にて、クロモリンナトリウムを、約 1 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg の用量、約 135 mg、約 140 mg、約 145 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 850 mg、約 900 mg、約 950 mg、または約 1000 mg の用量で投与する。

10

20

30

40

50

【0256】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、名目用量の約 5 % を超える、約 6 % を超える、約 7 % を超える、約 8 % を超える、約 9 % を超える、約 10 % を超える、約 11 % を超える、約 12 % を超える、約 13 % を超える、約 14 % を超える、約 15 % を超える、約 16 % を超える、約 17 % を超える、約 18 % を超える、約 19 % を超える、約 20 % を超える、約 25 % を超える、約 30 % を超える、約 35 % を超える、約 40 % を超える、約 45 % を超える、約 50 % を超える、約 55 % を超える、または約 60 % を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを提供する。ある実施形態において、本明細書に開示される方法において吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、名目用量の約 5 %、約 6 %、約 7 %、約 8 %、約 9 %、約 10 %、約 11 %、約 12 %、約 13 %、約 14 %、約 15 %、約 16 %、約 17 %、約 18 %、約 19 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、または約 60 % のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを提供する。

【0257】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、名目用量の約 5 % を超える、約 6 % を超える、約 7 % を超える、約 8 % を超える、約 9 % を超える、約 10 % を超える、約 11 % を超える、約 12 % を超える、約 13 % を超える、約 14 % を超える、約 15 % を超える、約 16 % を超える、約 17 % を超える、約 18 % を超える、約 19 % を超える、約 20 % を超える、約 25 % を超える、約 30 % を超える、約 35 % を超える、約 40 % を超える、約 45 % を超える、または約 50 % を超えるクロモリンナトリウムのバイオアベイラビリティを提供する。ある実施形態において、本明細書に開示される方法において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される水性吸入製剤は、名目用量の約 5 %、約 6 %、約 7 %、約 8 %、約 9 %、約 10 %、約 11 %、約 12 %、約 13 %、約 14 %、約 15 %、約 16 %、約 17 %、約 18 %、約 19 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %

、約 35 %、約 40 %、約 45 %、または約 50 %のクロモリンナトリウムのバイオアベイラビリティを提供する。

【0258】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 5 %を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを提供し、約 120 ng・hr/mL を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の AUC (0 - ) および / または約 55 ng/mL を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の平均 Cmax を対象においてもたらす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 5 %を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを提供し、約 120 ng・hr/mL を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の AUC (0 - ) および / または約 55 ng/mL を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の Cmax を対象においてもたらす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 5 %を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを提供し、約 120 ng・hr/mL を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の AUC (0 - ) および約 55 ng/mL を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の平均 Cmax を対象においてもたらす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 5 %を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを提供し、約 200 ng・hr/mL を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の AUC (0 - ) および約 80 ng/mL を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の平均 Cmax を対象においてもたらす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 5 %を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを提供し、約 200 ng・hr/mL を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の AUC (0 - ) および約 80 ng/mL を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の Cmax を対象においてもたらす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 5 %を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のバイオアベイラビリティを提供し、約 330 ng・hr/mL を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の AUC (0 - ) および約 150 ng/mL を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の平均 Cmax を対象においてもたらす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 5 %を超えるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩のバイオ

10

20

30

40

50

【 0 2 5 9 】

[illegible]

【 0 2 6 0 】

【 0 2 6 1 】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、約 5 %を超えるクロモリンナトリウムのバイオアベイラビリティを提供し、約 120 ng・h / mL を超えるクロモリンナトリウムの AUC<sub>(0-∞)</sub> を対象においてもたらす。

20

## 30

50



10

## 20

30

## 40

50

製剤は、少なくとも約40%のRF(3.3 $\mu$ m以下)を有し、約330 ng $\cdot$ hr/mLを超えるクロモリナトリウムのAUC(0- )を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー)を用いて投与される吸入製剤は、少なくとも約40%のRF(3.3 $\mu$ m以下)を有し、約330 ng $\cdot$ hr/mLを超えるクロモリナトリウムのAUC(0- )を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー)を用いて投与される吸入製剤は、少なくとも約40%のRF(3.3 $\mu$ m以下)を有し、約525 ng $\cdot$ hr/mLを超えるクロモリナトリウムのAUC(0- )を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー)を用いて投与される吸入製剤は、少なくとも約40%のRF(3.3 $\mu$ m以下)を有し、約525 ng $\cdot$ hr/mLを超えるクロモリナトリウムのAUC(0- )を対象においてもたらず。

10

#### 【0265】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー)を用いて投与される、40 mgのクロモリナトリウムを含む吸入製剤は、少なくとも約30%のRF(3.3 $\mu$ m以下)を有し、約200 ng $\cdot$ hr/mLを超えるクロモリナトリウムのAUC(0- )を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー)を用いて投与される、40 mgのクロモリナトリウムを含む吸入製剤は、少なくとも約30%のRF(3.3 $\mu$ m以下)を有し、約200 ng $\cdot$ hr/mLを超えるクロモリナトリウムのAUC(0- )を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー)を用いて投与される、40 mgのクロモリナトリウムを含む吸入製剤は、少なくとも約40%のRF(3.3 $\mu$ m以下)を有し、約330 ng $\cdot$ hr/mLを超えるクロモリナトリウムのAUC(0- )を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー)を用いて投与される、40 mgのクロモリナトリウムを含む吸入製剤は、少なくとも約40%のRF(3.3 $\mu$ m以下)を有し、約330 ng $\cdot$ hr/mLを超えるクロモリナトリウムのAUC(0- )を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー)を用いて投与される、80 mgのクロモリナトリウムを含む吸入製剤は、少なくとも約40%のRF(3.3 $\mu$ m以下)を有し、約525 ng $\cdot$ hr/mLを超えるクロモリナトリウムのAUC(0- )を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー)を用いて投与される、80 mgのクロモリナトリウムを含む吸入製剤は、少なくとも約40%のRF(3.3 $\mu$ m以下)を有し、約525 ng $\cdot$ hr/mLを超えるクロモリナトリウムのAUC(0- )を対象においてもたらず。

20

30

#### 【0266】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器)を用いて投与される吸入製剤は、吸入装置を用いて名目用量40 mgのクロモリナトリウムを対象に投与する場合、クロモリナトリウム1 mg当たり約8.5 ng $\cdot$ hr/mLのクロモリナトリウムのAUC(0- )、およびクロモリナトリウム1 mg当たり約3.9 ng/mLのクロモリナトリウムの平均C<sub>max</sub>を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器)を用いて投与される吸入製剤は、吸入装置を用いて名目用量40 mgのクロモリナトリウムを対象に投与する場合、クロモリナトリウム1 mg当たり約8.5 ng $\cdot$ hr/mLのクロモリナトリウムのAUC(0- )、およびクロモリナトリウム1 mg当たり約1.9 ng/mLのクロモリナトリウムの平均C<sub>max</sub>を対象においてもたらず。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器)を用いて投与される吸入製剤は、吸入装置を用いて名目用量60 mgのクロモリナトリウムを対象に投与する

40

50

場合、クロモリンナトリウム 1 mg 当たり、約  $9 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  および約  $2.6 \text{ ng} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $C_{\text{max}}$  を対象においてもたらす。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて投与される吸入製剤は、吸入装置を用いて名目用量  $80 \text{ mg}$  のクロモリンナトリウムを対象に投与する場合、クロモリンナトリウム 1 mg 当たり、約  $6.6 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの  $AUC_{(0-\infty)}$  および約  $2.95 \text{ ng} / \text{mL}$  のクロモリンナトリウムの平均  $C_{\text{max}}$  を対象においてもたらす。

#### 【0267】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、クロモリンナトリウムなどのクロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含有する吸入製剤を、吸入装置（例えば、ネブライザー）を用いて、約  $0.25 \text{ mL}$  未満、約  $0.5 \text{ mL}$  未満、少なくとも約  $0.5 \text{ mL}$  ～約  $1.5 \text{ mL}$ 、少なくとも約  $0.5 \text{ mL}$  ～約  $1.8 \text{ mL}$ 、少なくとも約  $1.5 \text{ mL}$ 、または少なくとも約  $2.0 \text{ mL}$  の充填容量で投与する。ある実施形態において、吸入製剤を、吸入装置（例えば、ネブライザー）を用いて、約  $0.1 \text{ mL}$  ～約  $5.0 \text{ mL}$ 、約  $0.25 \text{ mL}$  ～約  $2.0 \text{ mL}$ 、約  $0.5 \text{ mL}$  ～約  $1.8 \text{ mL}$ 、約  $0.5 \text{ mL}$  ～約  $2 \text{ mL}$ 、約  $0.5 \text{ mL}$  ～約  $1.5 \text{ mL}$ 、約  $0.5 \text{ mL}$  ～約  $1.0 \text{ mL}$ 、約  $0.5 \text{ mL}$  以下、約  $1 \text{ mL}$  以下、約  $1.5 \text{ mL}$  以下、約  $2.0 \text{ mL}$  以下、約  $2.5 \text{ mL}$  以下、約  $3.0 \text{ mL}$  以下、約  $3.5 \text{ mL}$  以下、約  $4.0 \text{ mL}$  以下、約  $4.5 \text{ mL}$  以下、または約  $5.0 \text{ mL}$  以下の充填容量で投与する。ある実施形態において、吸入製剤を、吸入装置（例えば、ネブライザー）を用いて、約  $0.5 \text{ mL}$ 、約  $1.0 \text{ mL}$ 、約  $1.5 \text{ mL}$ 、約  $1.8 \text{ mL}$ 、約  $2.0 \text{ mL}$ 、約  $2.5 \text{ mL}$ 、約  $3.0 \text{ mL}$ 、約  $3.5 \text{ mL}$ 、約  $4.0 \text{ mL}$ 、約  $4.5 \text{ mL}$ 、または約  $5.0 \text{ mL}$  の充填容量で投与する。ある実施形態において、吸入製剤を、吸入装置（例えば、ネブライザー）を用いて投与し、これは、名目用量の約  $10\%$  未満、約  $5\%$  未満、または約  $3\%$  未満の、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩の投与後のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の残留体積を提供する。本明細書に開示される方法のある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含有する吸入製剤を、吸入装置（例えば、ネブライザー）を用いて投与し、ここで、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、約  $1$  重量%を超える、約  $2$  重量%を超える、約  $3$  重量%を超える、約  $4$  重量%を超える、約  $5$  重量%を超える、約  $6$  重量%を超える、約  $7$  重量%を超える、約  $8$  重量%を超える、約  $9$  重量%を超える、または約  $10$  重量%を超える。本明細書に開示される方法のある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含有する吸入製剤を、吸入装置（例えば、ネブライザー）を用いて投与し、ここで、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、約  $1$  重量%～約  $10$  重量%、約  $2$  重量%～約  $8$  重量%、約  $2$  重量%～約  $6$  重量%、または約  $3$  重量%～約  $5$  重量%である。本明細書に開示される方法のある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含有する吸入製剤を、吸入装置（例えば、ネブライザー）を用いて投与し、ここで、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩の濃度は、約  $1$  重量%、約  $2$  重量%、約  $3$  重量%、約  $4$  重量%、約  $5$  重量%、約  $6$  重量%、約  $7$  重量%、約  $8$  重量%、約  $9$  重量%、または約  $10$  重量%である。

#### 【0268】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、クロモリンナトリウムを含有する吸入製剤を、吸入装置（例えば、ネブライザー）を用いて投与し、ここで、クロモリンナトリウムの濃度は、約  $1$  重量%を超える、約  $2$  重量%を超える、約  $3$  重量%を超える、約  $4$  重量%を超える、約  $5$  重量%を超える、約  $6$  重量%を超える、約  $7$  重量%を超える、約  $8$  重量%を超える、約  $9$  重量%を超える、または約  $10$  重量%を超える。本明細書に開示される方法のある実施形態において、クロモリンナトリウムを含有する吸入製剤を、吸入装置（例えば、ネブライザー）を用いて投与し、ここで、クロモリンナトリウムの濃度は、約  $1$  重量%～約  $10$  重量%、約  $2$  重量%～約  $8$  重量%、約  $2$  重量%～約  $6$  重量%、または約  $3$  重量%～約  $5$  重量%である。本明細書に開示される方法のある実施形態において、

クロモリンナトリウムを含有する吸入製剤を、吸入装置（例えば、ネブライザー）を用いて投与し、ここで、クロモリンナトリウムの濃度は、約 1 重量％、約 2 重量％、約 3 重量％、約 4 重量％、約 5 重量％、約 6 重量％、約 7 重量％、約 8 重量％、約 9 重量％、または約 10 重量％である。

#### 【0269】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、クロモリンナトリウムを含有する吸入製剤を、吸入装置（例えば、ドライパウダー吸入器）を用いて投与し、ここで、クロモリンナトリウムの濃度は、約 1 重量％を超える、約 2 重量％を超える、約 3 重量％を超える、約 4 重量％を超える、約 5 重量％を超える、約 6 重量％を超える、約 7 重量％を超える、約 8 重量％を超える、約 9 重量％を超える、または約 10 重量％を超える、約 20 重量％を超える、約 30 重量％を超える、約 40 重量％を超える、約 50 重量％を超える、約 60 重量％を超える、約 70 重量％を超える、約 80 重量％を超える、または約 90 重量％を超える。本明細書に開示される方法のある実施形態において、クロモリンナトリウムを含有する吸入製剤を、吸入装置（例えば、ドライパウダー吸入器）を用いて投与し、ここで、クロモリンナトリウムの濃度は、約 1 重量％～約 99 重量％、約 2 重量％～約 99 重量％、約 2 重量％～約 80 重量％、約 3 重量％～約 80 重量％、約 5 重量％～約 80 重量％、約 10 重量％～約 80 重量％、約 20 重量％～約 90 重量％、約 20 重量％～約 80 重量％、約 30 重量％～約 99 重量％、約 40 重量％～約 99 重量％、約 50 重量％～約 99 重量％、約 60 重量％～約 99 重量％、約 70 重量％～約 99 重量％、約 80 重量％～約 99 重量％、約 1 重量％～約 50 重量％、約 10 重量％～約 50 重量％、約 10 重量％～約 40 重量％、約 10 重量％～約 30 重量％、約 5 重量％～約 25 重量％、約 5 重量％～約 20 重量％、約 20 重量％～約 75 重量％、約 25 重量％～約 75 重量％、または約 25 重量％～約 50 重量％である。本明細書に開示される方法のある実施形態において、クロモリンナトリウムを含有する吸入製剤を、吸入装置（例えば、ドライパウダー吸入器）を用いて投与し、ここで、クロモリンナトリウムの濃度は、約 1 重量％、約 2 重量％、約 3 重量％、約 4 重量％、約 5 重量％、約 6 重量％、約 7 重量％、約 8 重量％、約 9 重量％、約 10 重量％、約 20 重量％、約 25 重量％、約 30 重量％、約 40 重量％、約 50 重量％、約 60 重量％、約 70 重量％、約 75 重量％、約 80 重量％、約 90 重量％、約 95 重量％、または約 99 重量％である。

10

20

30

#### 【0270】

ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩を含有する吸入製剤を、吸入装置（例えば、ネブライザー、高効率ネブライザーまたはドライパウダー吸入器）を用いて、約 0.25～約 10 分、約 0.50～約 8 分、約 8 分未満、約 7 分未満、約 6 分未満、約 5 分未満、約 4 分未満、約 3 分未満、約 2 分未満、約 1.8 分未満、約 1.5 分未満、または 1 分未満投与する。ある実施形態において、吸入製剤を約 3 分以下投与する。ある実施形態において、吸入製剤を約 1 分、約 2 分、約 3 分、約 4 分、約 5 分、約 6 分、約 7 分、約 8 分、約 9 分、または約 10 分で投与する。

#### 【0271】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、ネブライザーによるクロモリンまたはその薬学的に許容される塩の投与は、従来の吸入装置または経口製剤（例えば、液体経口製剤、錠剤、もしくはカプセル剤）で投与されるのと同じまたはより少ない名目用量のクロモリンまたはその薬学的に許容される塩と比較して、 $AUC_{last}$ 、 $AUC_{(0-\infty)}$ 、または  $C_{max}$  のうちの 1 つまたは複数の、少なくとも約 1.5 倍、少なくとも約 1.8 倍、少なくとも約 2 倍、少なくとも約 3 倍、少なくとも約 4 倍、または少なくとも約 5 倍の増加を提供する。

40

#### 【0272】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、ネブライザーを用いて投与される吸入製剤は、ベンジルアルコールなどの保存剤を実質的に含まない。本明細書に開示される方法のある実施形態において、ネブライザーを用いて投与される吸入製剤は、少なくとも 1 つの賦形剤をさらに含む。ある実施形態において、賦形剤は、安定剤および抗酸化剤

50

(例えば、クエン酸、アスコルビン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、メタ重亜硫酸ナトリウム、もしくはそれらのいずれかの塩)、容量オスモル濃度調節剤(例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、もしくはソルビトール)、界面活性剤(例えば、ポリソルベート80、ビタミンE、トコフェロール、ポリエチレングリコール、およびチロキサポール)、またはpH緩衝液からなる群より選択される。

#### 【0273】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー)を用いて投与される吸入製剤は、低張である。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー)を用いて投与される吸入製剤は、等張以下(sub-isotonic)である。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー)を用いて投与される吸入製剤は、約70mOsm/kgを超える重量オスモル濃度を有する。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー)を用いて投与される吸入製剤は、少なくとも約100mOsm/kgの重量オスモル濃度を有する。本明細書に開示される方法のある実施形態において、吸入装置(例えば、ネブライザー)を用いて投与される吸入製剤は、少なくとも約150mOsm/kgの重量オスモル濃度を有する。

10

#### 【0274】

##### 併用療法

本明細書に開示される方法のある実施形態において、約2重量%~約90重量%のクロモリンナトリウムを含む製剤は、IPFを治療するために用いられる追加の薬剤と組み合わせて吸入装置によりそれを必要とする対象に投与される。ある実施形態において、追加の薬剤は、ビルフェニドン、血小板由来成長因子受容体(PDGFR)、血小板由来成長因子受容体(PDGFR)の阻害剤、線維芽細胞成長因子受容体(FGFR)1~3の阻害剤、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)1~3の阻害剤、およびFms様チロシンキナーゼ-3(FLT3)の阻害剤から選択される。ある実施形態において、追加の薬剤はビルフェナドン(pirfenadone)またはニンテダニブエシレートである。ある実施形態において、追加の薬剤はピフェナドン(pifenedone)である。ある実施形態において、追加の薬剤はニンテダニブエシレートである。ある実施形態において、吸入装置はネブライザーである。ある実施形態において、ネブライザーは高効率ネブライザーである。ある実施形態において、ネブライザーを使用して対象に投与される製剤は、塩化ナトリウムからなる浸透圧剤を含む。

20

30

#### 【0275】

ある実施形態において、IPFを含む肺線維症を有する対象を治療する方法であって、(a)約2重量%~約99重量%のクロモリンナトリウムおよび塩化ナトリウムからなる浸透圧剤を含む医薬組成物、および(b)追加の薬剤の組み合わせを対象に投与することを含む方法が開示される。ある実施形態において、追加の薬剤は、ビルフェニドン、血小板由来成長因子受容体(PDGFR)、血小板由来成長因子受容体(PDGFR)の阻害剤、線維芽細胞成長因子受容体(FGFR)1~3の阻害剤、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)1~3の阻害剤、およびFms様チロシンキナーゼ-3(FLT3)の阻害剤から選択される。ある実施形態において、追加の薬剤はビルフェナドン(pirfenadone)またはニンテダニブエシレートである。ある実施形態において、追加の薬剤はピフェナドン(pifenedone)である。ある実施形態において、追加の薬剤はニンテダニブエシレートである。ある実施形態において、医薬組成物は、約2重量%~約6重量%のクロモリンナトリウムおよびイオン浸透剤を含み、吸入装置はネブライザーである。ある実施形態において、ネブライザーは高効率ネブライザーである。ある実施形態において、医薬組成物は、約2重量%~約99重量%のクロモリンナトリウムを含み、吸入装置はドライパウダー吸入器である。

40

#### 【0276】

本明細書に開示される方法のある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩の1つまたは複数の異なる製剤は、全身有効量のクロモリンまたはその薬学的

50

に許容される塩を提供するために異なる投与経路によって同時投与される。例えば、ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、クロモリンナトリウム）を含む組成物がドライパウダー吸入器を用いて投与され、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、クロモリンナトリウム）を含む異なる組成物が、I P Fを含む肺線維症を有する対象を治療するための液体経口製剤で同時投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、クロモリンナトリウム）を含む組成物が定量吸入器を用いて投与され、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、クロモリンナトリウム）を含む異なる組成物が、I P Fを含む肺線維症を有する対象を治療するための液体経口製剤で同時投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、クロモリンナトリウム）を含む組成物がドライパウダー吸入器を用いて投与され、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、クロモリンナトリウム）を含む異なる組成物が、I P Fを含む肺線維症を有する対象を治療するために定量吸入器を用いて同時投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、クロモリンナトリウム）を含む組成物がネブライザーを用いて投与され、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、クロモリンナトリウム）を含む異なる組成物が、I P Fを含む肺線維症を有する対象を治療するための液体経口製剤で同時投与される。ある実施形態において、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、クロモリンナトリウム）を含む組成物がジェットネブライザーを用いて投与され、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、クロモリンナトリウム）を含む異なる組成物が、I P Fを含む肺線維症を有する対象を治療するための液体経口製剤で同時投与される。

10

20

30

40

50

#### 【実施例】

#### 【0277】

実施例1：雄性BALB/cマウスにおけるクロモリンナトリウムの薬物動態

雄性BALB/cマウスにおいて、マウスの血漿および肺におけるクロモリンナトリウムの濃度がクロモリンナトリウムの単回腹腔内（I P）注射後に決定される、クロモリンナトリウムの薬物動態分析を行った。

#### 【0278】

体重 $22 \pm 2$  gのBALB/c雄性マウスは、BioLasc Taiwanにより提供された。全ての動物は、12時間の明/暗周期で、よく制御された温度（ $20 \sim 24$ ）および湿度（ $30\% \sim 70\%$ ）の環境に維持された。マウスには、標準的な実験室食[MFG (Oriental Yeast Co., Ltd., Japan)]およびオートクレーブした水道水を自由に摂取させた。

#### 【0279】

クロモリンナトリウムを0.5%メチルセルロース（MC）/0.2%Tween 80中に配合して、均質な溶液を得た。溶液を $10 \text{ mg/kg}$ および $100 \text{ mg/kg}$ の濃度でI P注射によりマウスに投与した。両方の用量力価について、投与量は $5 \text{ mL/kg}$ であった。

#### 【0280】

心臓穿刺による採血のために、マウスを全身吸入麻酔（3%イソフルラン）下で鎮静させた。血液アリコート（ $300 \sim 400 \mu\text{L}$ ）をヘパリンリチウムでコーティングした試験管に採取し、穏やかに混合し、次いで氷上に保持し、採取後1時間以内に $4 \times 15$ 分間 $2500 \times g$ で遠心分離した。次いで血漿を採取し、さらなる処理を受けるまで $-70$ で凍結保存した。採血直後に動物を断頭し、肺を摘出し、冷生理食塩水（ $0.9\% \text{ NaCl}$ 、 $\text{g/mL}$ ）ですすぎ、乾燥ガーゼで吸い取り、秤量し、採取から1時間以内にさらなる処理を受けるまで $-70$ で凍結保存した。

## 【0281】

血漿サンプルをアセトニトリル（ACN）沈殿を使用して処理し、LC-MS/MSで分析した。血漿の検量線を作成した。薬物を含まない血漿のアリコートに試験物質を特定の濃度レベルで添加した。添加した血漿サンプルを、未知の血漿サンプルと共に同じ手順を使用して処理した。処理した血漿サンプルを、LC-MS/MS分析を受けるまで-70で保存し、分析の時点でピーク面積を記録し、未知の血漿サンプル中の試験物質の濃度をそれぞれの検量線を使用して決定した。アッセイの報告対象となる直線範囲を定量下限（LLQ）と共に決定した。

## 【0282】

各肺を1.5 mLの冷リン酸緩衝生理食塩水（PBS）中、pH 7.4で、氷上で10秒間ホモジナイズした。肺ホモジネートを4で15分間5,400 × gで遠心分離し、上清を、ACN沈殿を使用して処理し、LC-MS/MSで分析した。肺の検量線を作成した。薬物を含まない肺ホモジネートのアリコートに試験物質を特定の濃度レベルで添加した。添加した肺ホモジネートサンプルを、未知の肺ホモジネートサンプルと共に同じ手順を使用して処理した。処理した肺サンプルを、LC-MS/MS分析を受けるまで-70で保存し、分析の時点でピーク面積を記録し、未知の肺サンプル中の試験物質の濃度をそれぞれの検量線を使用して決定した。アッセイの報告対象となる直線範囲を定量下限（LLQ）と共に決定した。

## 【0283】

時間に対する化合物の血漿および肺濃度のプロットを作成した。IP投与後の化合物の基本的な薬物動態パラメータ（AUC<sub>last</sub>、AUC<sub>INF</sub>、半減期（T<sub>1/2</sub>）、クリアランス（CL）、V<sub>Z</sub>、V<sub>SS</sub>、T<sub>max</sub>、およびC<sub>max</sub>）は、WinNonlinを使用した血漿データの非コンパートメント分析（NCA）から得た。血漿対肺比率を計算した。

## 【0284】

対象動物の血漿および肺におけるクロモリナトリウムの有意な曝露は、マウスにおけるクロモリナトリウムの単回腹腔内（IP）注射後に達成された。

## 【0285】

PK試験の結果を図1に示す。

## 【0286】

実施例2：マウスでの肺線維症のブレオマイシンモデルにおけるクロモリナトリウムの効果の試験

肺線維症を有するマウスへのクロモリナトリウムの投与の効果の試験を行った。ブレオマイシンは、線維症に対する潜在的な新規治療法を試験する目的で、げっ歯類において肺線維症を誘発するために広く使用されている。この試験は、マウスでの21日間のブレオマイシン誘発性肺線維症モデルにおけるクロモリナトリウム製剤の治療的効能を評価するために設計された。

## 【0287】

本試験において試験したクロモリン製剤を表1に記載する。

## 【0288】

## 【表3】

表1:

投与コホート	投与スケジュール	投与溶液中のクロモリンナトリウム濃度 (mg/mL)
3	10 mg/kg BID	2
4	30 mg/kg BID	6
5	100 mg/kg BID	20
6	30 mg/kg TID	10

10

20

30

40

50

## 【0289】

試験を通して、動物は、水および実験室用固形照射飼料を自由に摂取させつつ、12時間の明/暗周期で、温度制御された部屋に収容した。動物は耳タグで個々に識別され、攻撃性または共食いのエビデンスに基づき個々のケージに隔離した。合計90匹のC57B/L6マウスが本試験に含まれ、下記および表2に記載のように6つの群に分けた。

## 【0290】

群2~6の動物には、Current Protocols in Pharmacology, Section 5.46.1中、「Mouse models of bleomycin induced pulmonary fibrosis」と題された記事に記載されているように、口腔咽頭経路を介して2U/kg量のブレノキサン(Blenoxane、カタログ番号NDC0703-3154-01、TEVA Pharmaceutical Works Ltd、Hungary)を投与した。群1の動物には、口腔咽頭経路を介して生理食塩水を投与した。

10

## 【0291】

群1の動物には、ブレオマイシン後7日目から20日目までは1日2回、およびブレオマイシン投与後21日目に1回、腹腔内(IP)経路でビヒクルを投与した。容量=100μL/用量。1日総用量:200μL/日。N=15。

## 【0292】

群2のブレオマイシンを投与した動物には、ブレオマイシン後7日目から20日目までは1日2回、およびブレオマイシン投与後21日目に1回、腹腔内(IP)経路でビヒクルを投与した。容量=100μL/用量。1日総用量:200μL/日。N=15。

20

## 【0293】

群3のブレオマイシンを投与した動物には、ブレオマイシン後7日目から20日目までは1日2回、およびブレオマイシン投与後21日目に1回、腹腔内(IP)経路でPA101Bを10mg/kg/用量の用量で投与した。容量=100μL/用量。1日総用量:200μL/日。N=15

## 【0294】

群4のブレオマイシンを投与した動物には、ブレオマイシン後7日目から20日目までは1日2回、およびブレオマイシン投与後21日目に1回、腹腔内(IP)経路でPA101Bを30mg/kg/用量の用量で投与した。容量=100μL/用量。1日総用量:200μL/日。N=15。

30

## 【0295】

群5のブレオマイシンを投与した動物には、ブレオマイシン後7日目から20日目までは1日2回、およびブレオマイシン投与後21日目に1回、腹腔内(IP)経路でPA101Bを100mg/kg/用量の用量で投与した。容量=100μL/用量。1日総用量:200μL/日。N=15。

## 【0296】

群6のブレオマイシンを投与した動物には、ブレオマイシン後7日目から20日目までは1日3回、およびブレオマイシン投与後21日目に1回、腹腔内(IP)経路でPA101Bを30mg/kg/用量の用量で投与した。容量=70μL/用量。1日総用量:210μL/日。N=15。

40

## 【0297】

群3~6のPA101Bの最終用量が21日目の朝に提供され、動物は投与後2~4時間で収集した。

## 【0298】



## 【表 4】

表 2: 実施例 2 の試験設計。

群	マウス数	プレオマイシン投与- 第 0 日	治療 - 第 7~21 日	プレオマイシン 投与後終了日
1	15	なし/食塩水	ビヒクル BID	第 21 日
2	15	2U/kg プレノキサソ	ビヒクル BID	第 21 日
3	15	2U/kg プレノキサソ	PA101B 10 mg/kg/ 用量 - BID	第 21 日
4	15	2U/kg プレノキサソ	PA101B 30 mg/kg/ 用量—BID	第 21 日
5	15	2U/kg プレノキサソ	PA101B 100 mg/kg/ 用量—BID	第 21 日
6	15	2U/kg プレノキサソ	PA101B 30 mg/kg/ 用量-- TID	第 21 日

10

## 【0299】

全ての生存動物は、研究の開始後 21 日目に安楽死させた。安楽死の直後に、心臓の末梢血採血によって各動物から血液を EDTA チューブへ採取し、氷上に置いた。血液を EDTA 被覆チューブに採取し、遠心分離し、血漿を調製した。血漿を分析まで -80 で凍結保存した。

20

## 【0300】

各群からの 5 匹の動物から肺を収集し、秤量した。次いで、肺を急速冷凍し、この目的のために製造された市販のキットを用いたヒドロキシプロリンレベルおよびコラーゲンレベルの分析に使用するまで -80 で保存した。

## 【0301】

各群の残りの動物からの肺を収集し、秤量し、0.5 mL のハンクス平衡塩溶液で肺を 2 回洗浄することによって気管支肺胞洗浄液（「BAL」または「気管支肺胞洗浄物（washing）」としても知られる）を採取した。次いで、病理組織学的分析のために、0.3 mL の 10% NBF を用いて肺を膨張させた。

30

## 【0302】

BAL 液を 4 で 5 分間、1000 rpm で遠心分離して、BAL 細胞ペレットおよび上清液を生成した。上清液をいくつかの標識チューブ（100  $\mu$ L、100  $\mu$ L および残り）に移し、凍結し、そしてさらなる使用まで -80 で保存した。BAL 細胞ペレットを 2 mL の 1x Pharymalyse 緩衝液（BD Bioscience）に懸濁して赤血球（RBC）を溶解した。溶解反応を停止させるために PBS + 2% ウシ胎児血清（FBS）を添加し、細胞を再度遠心分離した。細胞ペレット中に残存する白血球を血球計およびトリパンブルー排除法を用いて計数した。BAL 細胞の一部を、サイトスピンを作るために使用し、Geimsa 染色で染色した。次いで分画を行った。

40

## 【0303】

得られた BAL 液を市販の ELISA キットを使用して製造業者の指示に従ってヒスタミンレベルおよびトリプターゼレベルについて分析した。

## 【0304】

群 1 ~ 6 のそれぞれからの動物について、最終体重および肺重量を図 2 に示す。プレオマイシンを投与した動物の肺に関して、群 2 の動物（プレオマイシンを投与したが、PA101B による治療なし）、ならびに PA101B クロモリンナトリウム医薬組成物で治療した群 4（ $p < 0.01$ ）、群 5（ $p < 0.005$ ）、および群 6（ $p < 0.0001$ ）の動物間で肺重量に統計的に有意な差があった。これは、PA101B を用いた群の動物の治療が、そのような治療を受けなかった動物と比較して、動物の肺の浮腫および炎症

50

の軽減に統計的に有意な効果を有することを示している。

【0305】

群2の動物（プレオマイシンを投与したが、PA101Bによる治療を受けていない）は、それぞれ5.3、28.3、および7.2の対照群1の動物における平均と比較して、BAL液中の平均総細胞数、平均好中球数、および平均マクロファージ数の倍数増加を示した。群2の動物と比較した、群3、4、5、および6の動物のBAL液中の平均総細胞数、平均好中球数および平均マクロファージ数におけるパーセンテージ変化の概要は、以下の表3に見られる。

【0306】

【表5】

10

表3:

群	BAL 液中の総細胞平均 (群2に対する%変化)	BAL 液中の好中球平均 (群2に対する%変化)	BAL 液中のマクロファージ 平均 (群2に対する%変化)
3	-5.5	-32.9	-24.7
4	-29.3	-84.6	-53.0
5	-32.1	-75.8	-61.8
6	-10.8	-79.3	-40.4

【0307】

20

群1～6それぞれの動物のBAL液中の平均総細胞数を図3に示す。PA101Bによる治療を受けなかった群2のプレオマイシン治療動物と比較して、治療群4および5の動物のBAL液中の総細胞数において、統計的に有意な減少があった。

【0308】

群1～6それぞれの動物由来のBAL液中の平均好中球数を図4に示す。PA101Bによる治療を受けなかった群2のプレオマイシン投与動物と比較して、治療群4、5、および6 ( $p < 0.001$ )の動物のBAL液中の好中球数において、統計的に有意な減少があった。

【0309】

群1～6それぞれの動物由来のBAL液中の平均マクロファージ数を図5に示す。PA101Bによる治療を受けなかった群2のプレオマイシン投与動物と比較して、治療群3 ( $p < 0.05$ )、4 ( $p < 0.0001$ )、5 ( $p < 0.0001$ )、および6 ( $p < 0.001$ )の動物のBAL液中のマクロファージ数において、統計的に有意な減少があった。

30

【0310】

群2～6の動物の肺のアシュクロフト・スコアを図6に示す。アシュクロフト・スコアは、当業者に公知の手順に従って決定された（例えば、Ashcroft, T., J. M. Simpson, and V. Timbrell. 1988. Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale. J. Clin. Pathol. 41: 467-470; Huebner, R. H., Gitter, W., El Mokhtari, N. E., Mathiak, M., Both, M., Bolte, H., Bewig, B. (2008). Standardized quantification of pulmonary fibrosis in histological samples. BioTechniques, 44(4), 507-517を参照）。群4および5の動物、ならびに群2の動物の間でアシュクロフト・スコアにおいて統計的に有意な差があった。

40

【0311】

群1～6からの動物における肺組織のヒドロキシプロリン含有量 (mg/mLで測定) を図7に示す。

50

## 【 0 3 1 2 】

群 1 ～ 6 の動物の肺組織におけるアルファ平滑筋アクチン（アルファ S M A ）の発現を図 8 に示す。治療群 5 および 6 の動物では、群 2 の動物と比較して、アルファ S M A の発現に統計的に有意な差があった。

## 【 0 3 1 3 】

概括すると、ある用量のブレオマイシンの投与を受け、続いてクロモリンナトリウムを含む、医薬組成物 P A 1 0 1 B のある範囲の用量で治療された動物は、ブレオマイシンの投与を受け、P A 1 0 1 B による治療を受けなかった動物と比較して、一般的に、炎症に関連するマーカーの減少、肺のコラーゲン含有量の減少、肺の筋線維芽細胞形成の減少、および肺線維症の用量依存的な減少を示す。

10

## 【 0 3 1 4 】

実施例 3：クロモリンナトリウム製剤の安定性

本開示の組成物および製剤は、物理的および化学的に安定である。

## 【 0 3 1 5 】

物理的外観によって示されるように、表 4 は、製剤が 2 5 で貯蔵されたとき、製造から 2 4 ヶ月の時点まで（すなわち、少なくとも 2 4 ヶ月間）、各製剤が透明のままであり、従って沈殿物がないことを示す。物理的外観によって示されるように、表 4 は、製剤が 4 0 で貯蔵されたとき、製造から 2 4 ヶ月の時点まで（すなわち、少なくとも 2 4 ヶ月間）、各製剤が透明のままであり、従って沈殿物がないことを示す。

20

## 【 0 3 1 6 】

p H および重量オスモル濃度の化学的測定値によって示されるように、表 4 a は、製剤が 2 5 で貯蔵されたとき、製造から 2 4 ヶ月の時点まで（すなわち、少なくとも 2 4 ヶ月間）、各製剤が一貫した外観、p H および重量オスモル濃度、アッセイおよび関連物質を維持することを示す。p H および重量オスモル濃度の化学的測定値によって示されるように、表 4 b は、製剤が 4 0 で貯蔵されたとき、製造から 6 ヶ月の時点まで（すなわち、少なくとも 6 ヶ月間）、各製剤が一貫した外観、p H および重量オスモル濃度、アッセイおよび関連物質を維持することを示す。

## 【 0 3 1 7 】

【表 6】

表4a: 25℃での安定性データ

		安定性持続期間						
		T0	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
外観	PA101, 20mg/mL	透明	透明	透明		透明		透明
	PA101, 40mg/mL	透明	透明	透明		透明	透明	透明
	PA101B, 10mg/mL	透明	透明	透明	透明	透明	透明	
	PA101B, 20mg/mL	透明	透明	透明	透明	透明	透明	
	PA101B, 40mg/mL	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明
	PA101B, 60mg/mL	透明	透明	透明	透明	透明		透明
	KM104, 60mg/mL	透明	透明			透明	透明	透明
pH	PA101, 20mg/mL	5.3	5.6	5.5		5.8		5.8
	PA101, 40mg/mL	5.4	5.7	5.5		5.9	5.7	5.8
	PA101B, 10mg/mL	5.5	6.1	5.9	5.7	5.4	6.2	
	PA101B, 20mg/mL	5.7	6.2	5.7	5.8	5.4	6	
	PA101B, 40mg/mL	5.5	6	6	5.8	5.9	6.32	5.94
	PA101B, 60mg/mL	5.2	5.3	5.4	5.5	5.6		5.6
	KM104, 60mg/mL	5.6	5.6			5.8	5.9	5.8
オスモル濃度 (mOsm/kg)	PA101, 20mg/mL	195	192	194		196		195
	PA101, 40mg/mL	204	202	203		206	205	204
	PA101B, 10mg/mL	106	108	105	106	105	110	
	PA101B, 20mg/mL	117	114	117	117	116	124	
	PA101B, 40mg/mL	126	126	127	126	128	125	126
	PA101B, 60mg/mL	138	138	138	142	N/A		144
	KM104, 60mg/mL	294	288			291	289	291
アッセイ (表示量に対する%)	PA101, 20mg/mL	101.8	103.6	102.6		102.6		104.6
	PA101, 40mg/mL	102.4	102.6	101.8		96.9	100.6	104.3
	PA101B, 10mg/mL	98.9	102.2	102.2	100.8	101.2	96.7	
	PA101B, 20mg/mL	98.1	101.7	98.7	100.2	99.1	96.6	
	PA101B, 40mg/mL	97.3	99.2	101.1	103.7	100.7	98.9	101.6
	PA101B, 60mg/mL	98.7	100.8	100.7	101.8	99.9		102.2
	KM104, 60mg/mL	100	100.4			98.7	101.1	100.8
関連物質 (総量に対する%)	PA101, 20mg/mL	0.11	0.11	0.11		0.11		<LOD
	PA101, 40mg/mL	0.11	0.11	0.11		0.11	<LOD	<LOD
	PA101B, 10mg/mL	0.11	<LOD	N/A	<LOD	<LOD	<LOD	
	PA101B, 20mg/mL	0.11	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	
	PA101B, 40mg/mL	0.11	0.11	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	PA101B, 60mg/mL	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
	KM104, 60mg/mL	0.1	0.1			0.1	0.2	<LOD

\* LOD: 検出限界

【 0 3 1 8 】

【表 7】

表4b: 40 °Cでの安定性データ

		安定性持続期間				
		T0	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
外観	PA101, 20mg/mL	透明			透明	透明
	PA101, 40mg/mL	透明	透明	透明		
	PA101B, 10mg/mL	透明	透明	透明	透明	透明
	PA101B, 20mg/mL	透明	透明	透明	透明	透明
	PA101B, 40mg/mL	透明	透明	透明	透明	透明
	KM104, 60mg/mL	透明	透明		透明	透明*
pH	PA101, 20mg/mL	5.3	5.6		5.8	5.6
	PA101, 40mg/mL	5.4	5.6		5.8	5.7
	PA101B, 10mg/mL	5.5	5.9	6.4	6.1	5.6
	PA101B, 20mg/mL	5.7	5.9	5.8	6.3	5.9
	PA101B, 40mg/mL	5.5	6.0	5.9	5.8	5.9
	KM104, 60mg/mL	5.6	5.5		5.6	5.7*
オスモル濃度 mOsm/kg	PA101, 20mg/mL	195	206		193	192
	PA101, 40mg/mL	204	206		203	205
	PA101B, 10mg/mL	106	108	107	109	105
	PA101B, 20mg/mL	117	117	117	118	117
	PA101B, 40mg/mL	126	127	128	126	128
	KM104, 60mg/mL	294	293		288	292*
アッセイ (表示量に対する%)	PA101, 20mg/mL	101.8	102.9		102.9	102.7
	PA101, 40mg/mL	102.4	102.9		102.5	101.4
	PA101B, 10mg/mL	98.9	98.9	98.9	100.3	103.6
	PA101B, 20mg/mL	98.1	98.5	98.8	100.2	98.1
	PA101B, 40mg/mL	97.3	98.0	98.9	99.2	101.8
	KM104, 60mg/mL	100	100.1		99.8	99.5
関連物質 (総量に対する%)	PA101, 20mg/mL	0.11	0.11		0.11	0.11
	PA101, 40mg/mL	0.11	0.11		0.11	0.11
	PA101B, 10mg/mL	0.11	0.11	<LOD	<LOD	<LOD
	PA101B, 20mg/mL	0.11	0.11	<LOD	<LOD	<LOD
	PA101B, 40mg/mL	0.11	0.1	0.11	0.11	<LOD
	KM104, 60mg/mL	0.11	<LOD		0.11	0.11*
		* KM104のデータは13ヶ月の期間におけるもの				

## 【0319】

実施例 4：慢性咳を有する I P F 対象における吸入 P A 1 0 1 の安全性および耐容性

P A 1 0 1 は、活性物質として 4 %（重量 %）のクロモリン、浸透圧剤として 0 . 2 % の塩化ナトリウム、キレート剤として 0 . 0 2 % の E D T A、非イオン性浸透圧剤として 1 . 2 5 % のマンニトール、および適量の精製水を含む。P A 1 0 1 は、2 0 0 m O s m / k g の重量オスモル濃度を有する。プラセボ A は、浸透圧剤として 0 . 4 % の塩化ナトリウム、キレート剤として 0 . 0 2 % の E D T A、非イオン性浸透圧剤として 1 . 2

5 %のマンニトール、および適量の精製水を含含有していたが、クロモリンナトリウムを含含有していなかった。プラセボ A の重量オスモル濃度を約 2 0 0 m O s m / k g に調整した。プラセボ B は、浸透圧剤として 0 . 6 %の塩化ナトリウム、キレート剤として 0 . 0 2 %の E D T A、および適量の精製水を含含有していたが、クロモリンナトリウムまたはマンニトールを含含有していなかった。プラセボ B の重量オスモル濃度を約 2 0 0 m O s m / k g に調整した。

【 0 3 2 0 】

この試験の第一の目的は、難治性慢性咳を有する I P F 対象における吸入 P A 1 0 1 ( 製剤中の賦形剤マンニトールを含む ) の安全性および耐容性を評価することであった。この研究の第二の目的は、3 日間の投与後の吸入 P A 1 0 1 の効能の可能性を評価すること

10

【 0 3 2 1 】

研究設計は以下の通りであった：難治性慢性咳を有する 6 人の I P F 対象 ( 4 0 ~ 7 9 歳 ) における、第 1 b 相、無作為化、二重盲検、単一施設、3 期間のクロスオーバー試験。各試験治療は、3 日間、1 日 3 回 ( T I D ) 投与し、その次の日に 1 回投与した ( 合計 1 0 回投与 ) 。咳カウントの 7 2 時間連続モニタリング。

【 0 3 2 2 】

施された治療は以下のうちの 1 つであった：1 ) 4 0 m g の P A 1 0 1、2 ) プラセボ A ( A = クロモリンナトリウムを含まないが、マンニトールを含む )、および 3 ) プラセボ B ( B = マンニトールを含まず、クロモリンナトリウムも含まない ) 。全ての治療は、e F l o w ネブライザーを使用した経口吸入で行われた。

20

【 0 3 2 3 】

対象への治療および 2 つのプラセボの投与後、あらゆる有害事象が記録された。表 5 は、重症度、種類、および治療で分けた有害事象の概要を提供する。

【 0 3 2 4 】

【表 8】

表 5:

	有害事象 (AE)		
	プラセボ A (n=6)	プラセボ B (n=6)	PA101 40 mg (n=6)
少なくとも 1 つ の AE を有する 対象	2 (33.3%)	3 (50%)	5 (83.3%)
関連 AE	1 (16.7%)	2 (33.30%)	5 (83.3%)
非関連 AE	1 (16.7%)	2 (33.30%)	3 (50%)
軽度 AE	2 (33.30%)	3 (50%)	5 (83.3%)
中等度 AE	0	0	1 (16.7%)
重度 AE	0	0	0
咳	1 (16.7%)	0	4 (66.7%)
咽喉刺激感	1 (16.7%)	0	3 (50%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (16.7%)
鼻漏	0	0	1 (16.7%)
めまい	1 (16.7%)	2 (33.30%)	2 (33.30%)
頭痛	0	1 (16.7%)	2 (33.30%)
悪寒	0	0	1 (16.7%)
倦怠感	0	1 (16.7%)	0
紅潮	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)
便意切迫 (Defecation urgency)	0	0	1 (16.7%)
悪心	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0
鼻咽頭炎	1 (16.7%)	0	0

10

20

30

## 【0325】

対象への治療および 2 つのプラセボの投与後、各対象について日中の咳の数を記録した。図 9 は、各対象につき 3 つの日中の時点における咳の平均数の概要を提供する。図 10 は、各対象につき 3 つの日中の時点における咳の総数の概要を提供する。

## 【0326】

図 9 および図 10 に提供される咳の数は主観的な対象の報告に基づいているが、以下の咳カウントは客観的測定に基づいている。対象の咳の客観的なカウントを得るために、本試験では、有効な 24 時間自動咳頻度モニターである Leicester Cough Monitor (LCM) を使用した。LCM では、全ての咳を記録するために、対象は、対象の胸部に付着し、毎日 24 時間対象上に存在するモニター（ショルダーストラップで持ち運ばれる）に取り付けられたマイクを装着することを要する。

40

## 【0327】

表 6 は、各治療条件における各対象についての 1 時間当たりの平均咳の LCM カウント、ならびに 24 時間、日中の時間、および夜間の時間にわたるデータの内訳を提供する。SD = 標準偏差。

## 【0328】

【表 9】

表 6:

		LCM 咳カウント					
		プラセボ A		プラセボ B		PA101	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD
24 時間 咳/hr	第 1 日	25	13	30	18	35	23
	第 2 日	33	31	32	15	34	21
	第 3 日	34	28	32	18	32	22
	Δ 第 3 日 対第 1 日	8.3	16.7	2.0	5.4	-3.3	11.6
日中 咳/hr	第 1 日	38	20	45	26	53	36
	第 2 日	48	25	48	22	51	30
	第 3 日	47	26	46	27	45	30
	Δ 第 3 日 対第 1 日	8.6	22.8	1.0	7.3	-8.5	16.2
夜間 咳/hr	第 1 日	4	1	7	6	4	2
	第 2 日	4	2	5	4	5	2
	第 3 日	4	4	3	2	6	5
	Δ 第 3 日 対第 1 日	0.3	4.5	-4.2	6.6	2.0	3.8

10

20

## 【0329】

本試験は、2つの追加の主観的測定：どちらも視覚的アナログ尺度（VAS）の測定として定量的に提供される、咳重症度および咳衝動、を含む。例えば、視覚的アナログ尺度（VAS）を使用して咳重症度を測定する場合、対象は、「咳なし」と「最悪の咳重症度」の間の100mmスケールに印を付けるように求められる。例えば、視覚的アナログ尺度（VAS）を使用して咳衝動を測定する場合、対象は、「衝動なし」と「最悪の咳衝動」の間の100mmスケールに印を付けるように求められる。

30

## 【0330】

表7は、試験の第1日または第4日のいずれかでの治療による各パラメータについてのVASの平均、標準偏差（SD）および中央値スコアを提供する。

## 【0331】



【表 10】

表 7:

パラメータ (単位)	治療	来診	平均	SD	中央値
咳重症度 (mm)	プラセボ A	第 1 日	61.7	18.4	62.0
		第 4 日	64.0	13.5	58.0
	プラセボ B	第 1 日	68.2	11.5	66.5
		第 4 日	67.3	15.0	72.0
	40 mg PA101	第 1 日	68.5	10.3	70.5
		第 4 日	67.0	20.6	72.0
咳衝動 (mm)	プラセボ A	第 1 日	62.5	16.5	62.0
		第 4 日	58.0	19.2	52.0
	プラセボ B	第 1 日	69.2	12.1	72.5
		第 4 日	70.0	14.3	72.5
	40 mg PA101	第 1 日	70.7	11.4	72.5
		第 4 日	67.5	20.1	70.0

## 【0332】

PA101、または2つのプラセボ製剤のうちの1つで治療した後の各対象の肺機能を評価するために、対象は努力肺活量（FVC）試験を用いて評価された。FVC試験の最初の1秒間に全力で吐き出される空気量である、努力呼気1秒量（FEV1）を、治療の第1日または第3日のいずれかに各対象について測定した。図11は各治療群についての結果を概括する。

## 【0333】

この試験からのデータは、製剤中に賦形剤としてのマンニトールを含む、40mgのPA101を用いた治療は、難治性慢性咳を有するIPF対象において3日間、1日3回投与した後に全体的に安全で耐容性が良好であることを示した。マンニトールを用いて製剤化したPA101、マンニトールを用いたプラセボ、およびマンニトールを用いないプラセボの間では、耐容性に差は見られなかった。有害事象の大部分は軽度のものであり、治療を必要としなかった。最も一般的に報告された有害事象は、咳、咽喉刺激感、めまい、頭痛であった。3日間の治療後の治療群間で、咳カウント、咳の重症度、および咳衝動において臨床的に有意な変化はなかった。

## 【0334】

実施例5：健康な対象におけるPA101の薬物動態、相対バイオアベイラビリティ、および安全性試験（PK-01）。

本試験の第一の目的は、健康な対象における、2つの異なるエアロゾル膜（30Lおよび40L）を用いてネブライザー（eFlow（登録商標）、PARI）によって送達される代表的な吸入クロモリンナトリウム製剤（PA-101）の単回投与の全身アベイラビリティおよび薬物動態（PK）プロファイルを、クロモリンナトリウムの市販製剤（経口液剤および吸入エアロゾル）と比較し、決定することである。

## 【0335】

本試験の第二の目的は、PA-101の安全性および耐容性を、クロモリンナトリウムの市販製剤（経口液剤および吸入エアロゾル）と比較して評価することである。

## 【0336】

これは、計12人の18～45歳の健康な成人対象において行われた第1相・無作為化・非盲検・単施設・用量範囲探索・交差試験であった。

## 【0337】

試験治療、用量および投与様式：

1. 40 mg PA-101 (4% DSCG, 40 mg / 1 mL)、eFlow 30 L によって経口吸入。
2. 80 mg PA-101 (4% DSCG, 80 mg / 2 mL)、eFlow 30 L によって経口吸入。
3. 40 mg PA-101 (4% DSCG, 40 mg / 1 mL)、eFlow 40 L によって経口吸入。
4. 20 mg クロモリンナトリウム吸入エアロゾル (1% DSCG, 20 mg / 2 mL) (市販品)、LC Plus によって経口吸入。
5. 200 mg 経口クロモグリク酸ナトリウム液剤 (市販品)、経口投与。

10

#### 【0338】

全ての試験対象は、単回投与治療として午前中に (午前 8:00、+/- 30 分に) 各試験治療を受けた。各投与日の前に、対象はベースライン (投与前) 評価のために午前中に病院へ来診した。対象は、各投与日での試験薬投与後 12 時間、病院内に残るように義務付けられた。治療来診は 2 ~ 5 日の休薬期間によって分離された。

#### 【0339】

PA-101 を投与するための主な送達装置は、約 3.0  $\mu$ m のサイズ中央値を有するエアロゾル粒子を発生させる 30 L エアロゾルヘッドを用いるオープンシステム eFlow ネブライザーであった。試験の期間は 1 日であった。

20

#### 【0340】

評価基準：

薬物動態測定：血漿クロモリンナトリウム (DSCG) について評価した PK パラメータは、最大濃度 ( $C_{max}$ )、最大濃度までの時間 ( $T_{max}$ )、終末相消失半減期 ( $T_{1/2}$ )、時間 = 0 から最終測定可能薬物濃度の時点までの血漿濃度 - 時間曲線下面積 ( $AUC_{0-t}$ )、および時間 = 0 から無限までの血漿濃度 - 時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) であった。尿中 DSCG レベルを尿中の総 DSCG 排出について測定し、当測定レベルから DSCG のバイオアベイラビリティを計算した。

#### 【0341】

安全性測定：胃腸障害 (例えば、腹痛、吐き気、嘔吐) を含む有害事象、生命徴候、12 誘導 ECG および臨床検査 (血液学、化学および尿検査) の変化。

30

#### 【0342】

統計的測定：

薬物動態パラメータおよび血漿濃度を列挙および要約する。要約統計は、幾何平均、算術平均、算術標準偏差 (SD)、最小値、中央値、最大値および n として示される。幾何学的統計は  $T_{max}$  については示されない。対象および治療についての項を含む分散分析 (ANOVA) を使用して点推定を計算し、PK パラメータに関しての治療差についての信頼区間 (CI) (90% CI) を計算する。

#### 【0343】

AE の発生率を治療群間で比較した。要約表および個々の対象リストを全ての安全性測定について提供し、結果を治療群ごとに示す。適切な場合には、記述的統計を使用してデータを要約する。

40

#### 【0344】

結果：

単回投与試験において測定された薬物動態パラメータを以下の表に示す。

#### 【0345】

【表 1 1】

表 8:

PK パラメータ	経口液剤, 200 mg	吸入 エアロゾル, 20 mg (インターール)	PA-101 (40L), 40 mg	PA-101 (30L), 40 mg	PA-101 (30L), 80 mg	比率(PA- 101(30L; 40 mg))/ (経口液 剤, 200 mg))	比率(PA- 101(30L; 40 mg)) /(吸入エ アロゾル, 20 mg))
C <sub>max</sub> (ng/mL)	5.2 (± 3.1)	17.8 (± 10.4)	88.6 (± 45.5)	156 (± 104)	236 (± 124)	x30	x8.8
T <sub>max</sub> (h)	3.2 (± 2.1)	0.6 (± 0.1)	0.6 (± 0.1)	0.7 (± 0.1)	0.7 (± 0.1)		
AUC <sub>0-1</sub> (h*ng/mL)	29.4 (± 10.4)	39.1 (± 15.1)	206 (± 94.3)	329 (± 144)	514 (± 186)	x11	x8.4
AUC <sub>(0-∞)</sub> (h*ng/mL)	33.3 (± 11.7)	40.6 (± 15.6)	212 (± 96.0)	338 (± 146)	526 (± 198)		
T <sub>1/2</sub> (h)	4.3 (± 1.3)	2.5 (± 0.8)	2.5 (± 0.7)	2.2 (± 0.6)	2.1 (± 0.5)		
バイオアベイラビリティ (%)	0.6	6.5	16.3	25.0	22.7	x42	x3.8

括弧内に示されている値は(± SD)である。

## 【0346】

Finlay モデル (Finlay, WH, and AR Martin, "Recent advances in predictive understanding respiratory tract deposition", Journal of Aerosol Medicine, Vol 21: 189 - 205 (2008)) を用いた 30 L および 40 L 装置からのエアロゾルの肺沈着のモデリングは、2つの装置での肺沈着は非常に似ているはずであることを示した。しかし、30 L 装置を使用して 40 mg の用量で得られた AUC 値 (338 ng \* hr / mL) は、40 L 装置からの値 (212 ng \* hr / mL) と比較して驚くほど高かった。クロモリンナトリウムは体内で代謝されず、胆汁および尿によってインタクトのまま排出される。吸入中に肺内に沈着したクロモリンナトリウムは血漿中に現れ、従って、AUC は、肺内に沈着したクロモリンナトリウムの代わりとなると考えられる。クロモリンの経口バイオアベイラビリティはわずか約 1 % であるため (Richards et al, J Pharmacol Exp Ther, Vol. 241, No. 3: 1028 - 1032 (1987))、吸入中に飲み込まれたクロモリンナトリウムの AUC に対する寄与は無視してよいであろう。従って、AUC データは、同じ用量 (40 mg) では、30 L 装置を用いた場合の肺沈着が、40 L 装置を用いた場合の肺沈着よりも驚くほど高かったことを示している。

## 【0347】

単回投与試験において観察された有害事象の数を以下の表に示す。

## 【0348】

10

20

30

【表 1 2】

表 9:

有害事象	プラセボ	PA-101 (40L), 40 mg	PA-101 (30L), 40 mg	PA-101 (30L), 80 mg	吸入 エアロゾル, 20 mg	経口液剤, 200 mg
咳	1	1	0	1	1	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1	1
鼻漏	1	0	0	0	0	0
めまい	0	0	2	0	0	0
頭痛	0	0	0	1	0	1
味覚異常	0	0	0	0	0	1
傾眠	0	0	0	1	0	0
カテーテル部位 反応	0	0	1	0	0	1
鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)	0	0	0	0	1	0
副鼻腔炎	0	0	0	1	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	1
食欲亢進	0	1	0	0	0	0

【 0 3 4 9】

表 1 0 は、プラセボまたは他の利用可能なクロモリン製剤と対比した、P A 1 0 1 製剤での治療後に観察された有害事象の概要を提供する。

【 0 3 5 0】

【表 1 3】

表10:

	その1											
	プラセボ (30 L)		40 mg PA (30 L)		80 mg PA (30 L)		40 mg PA (40 L)		20 mg インター (LC Plus)		200 mg ナルクロム (経口)	
	(N=12)		(N=12)		(N=12)		(N=12)		(N=12)		(N=12)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
任意のAE	2	(16.7)	3	(25.0)	4	(33.3)	2	(16.7)	3	(25.0)	2	(16.7)
任意のSAE	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関連する可能性の高いAE	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(8.3)
関連する可能性のあるAE	0	(0.0)	2	(16.7)	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関連する可能性の低いAE	1	(8.3)	0	(0.0)	2	(16.7)	1	(8.3)	2	(16.7)	1	(8.3)
非関連AE	1	(8.3)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(8.3)
関連AE	0	(0.0)	2	(16.7)	2	(16.7)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(8.3)
非関連AE	2	(16.7)	1	(8.3)	2	(16.7)	1	(8.3)	3	(25.0)	2	(16.7)
AEのため中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

【 0 3 5 1】

実施例 6：健康な対象における 3 つの異なる P A 1 0 1 製剤の薬物動態、相対バイオアベイラビリティ、および耐容性試験（P K - 0 2）。

P A 1 0 1 は、活性物質として 4 %（重量 %）のクロモリン、浸透圧剤として 0 . 2 % の塩化ナトリウム、キレート剤として 0 . 0 2 % の E D T A、非イオン性浸透圧剤として 1 . 2 5 % のマンニトール、および適量の精製水を含む。P A 1 0 1 は、2 0 0 m O s m / k g の重量オスモル濃度を有する。P A 1 0 1 - B は、活性物質として 4 % または 6 %（重量 %）のクロモリン、浸透圧剤として 0 . 2 % の塩化ナトリウム、キレート剤として 0 . 0 2 % の E D T A、および適量の精製水を含む。P A 1 0 1 - B（4 0 m g）は、1 2 5 m O s m / k g の重量オスモル濃度を有する。P A 1 0 1 - B（6 0 m g）は、1 3 5 m O s m / k g の重量オスモル濃度を有する。

10

【0 3 5 2】

本試験の第一の目的は、健康な対象における、3 つの異なる P A 1 0 1 製剤の薬物動態、相対バイオアベイラビリティ、および耐容性を評価することであった。

【0 3 5 3】

本試験は、1 8 歳～4 5 歳の 1 2 人の健康なボランティアを用いた無作為化、二重盲検、4 期間のクロスオーバー試験として設計された。

【0 3 5 4】

施された治療は以下のうちの 1 つであった：1）4 0 m g の P A 1 0 1（マンニトールを含む）、2）4 0 m g の P A 1 0 1 B（マンニトールを含まない）、3）6 0 m g の P A 1 0 1 B（マンニトールを含まない）、および 4）プラセボ T I D（マンニトールを含まない）。全ての治療は、1 日の治療として 1 日 3 回（T I D）投与された。各試験治療は、最低 2 4 時間の休薬期間によって分離された。全ての製剤は、P a r i e F l o w 3 0 L 装置を用いて投与された。プラセボは、浸透圧剤として 0 . 2 % の塩化ナトリウム、キレート剤として 0 . 0 2 % の E D T A、および適量の精製水を含む。プラセボの重量オスモル濃度は約 6 5 m O s m / k g であった。

20

【0 3 5 5】

試験対象統計：平均年齢 2 8 歳（総範囲 2 1 ～4 0 歳）の、合計 1 3 人の対象、男性 5 人および女性 8 人。

【0 3 5 6】

性質：1 3 人の対象が無作為化された。1 2 人の対象が試験を完了した一方、1 人の対象は有害事象（投与後 1 分で始まり 3 分間続いた咳）のために治療期間 1（対象はプラセボを投与されていた）の間に中止した。

30

【0 3 5 7】

表 1 1 は、この試験中に観察された有害事象の概要を提供する。

【0 3 5 8】

【表 1 4】

表11:

	PA101 (N=12)	PA101-B (40) (N=12)	PA101-B (60) (N=12)	プラセボ (N=13)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
任意のAE	5 (41.7)	7 (58.3)	5 (41.7)	7 (53.8)
任意のSAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関連する可能性の高いAE	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	4 (30.8)
関連する可能性のあるAE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (7.7)
関連する可能性の低いAE	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (7.7)
非関連AE	5 (41.7)	6 (50.0)	1 (8.3)	2 (15.4)
関連AE*	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (30.8)
非関連AE*	5 (41.7)	6 (50.0)	3 (25.0)	3 (23.1)
AEのため中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
併用薬投与	2 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
軽度のAE	5 (41.7)	7 (58.3)	5 (41.7)	7 (53.8)
中等度のAE	2 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
重度のAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

10

【 0 3 5 9 】

20

表 1 2 A および 1 2 B は、この試験中に観察された全ての有害事象の説明を提供する。

【 0 3 6 0 】

【表 1 5】

表12A:

器官別大分類 基本語	PA101 (N=12)	PA101-B (40) (N=12)	PA101-B (60) (N=12)	プラセボ (N=13)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
少なくとも1つのTEAEを有する対象の数	5 (41.7)	7 (58.3)	5 (41.7)	7 (53.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (33.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (15.4)
- 適用部位反応	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)
- 熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
- 無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
- カテーテル部位痛	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
- カテーテル部位関連反応	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
- 疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (15.4)
- 上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
- 口渴	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
- 悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
臨床検査	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
- 喀痰異常	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
- 背痛	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

30

40

【 0 3 6 1 】

【表 16】

表12B:

器官別大分類	PA101 (N=12)	PA101-B (40) (N=12)	PA101-B (60) (N=12)	プラセボ (N=13)
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害	1 (8.3)	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (7.7)
- めまい	1 (8.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	1 (7.7)
- 頭痛	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	3 (25.0)	3 (25.0)	4 (30.8)
- 咳	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	4 (30.8)
- 咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (15.4)
- 鼻閉	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
- 口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
- 点状出血	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
- 皮膚反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
血管系障害	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
- 血栓性静脈炎	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

10

20

【0362】

表13は、PA101またはPA101-Bの投与に関連してこの試験中に観察された有害事象の概要を提供する。

【0363】

【表 17】

表13:

器官別大分類	PA101 (N=12)	PA101-B (40) (N=12)	PA101-B (60) (N=12)	プラセボ (N=13)
- 基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
少なくとも1つのTEAEを有する対象の数	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (30.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	4 (30.8)
- 咳	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	4 (30.8)
- 咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (15.4)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
- めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (7.7)
- 口渇	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
- 悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)

30

40

【0364】

表14は、この試験中に観察された中等度の有害事象の概要を提供する。

【0365】

## 【表 18】

表14:

器官別大分類	PA101 (N=12)	PA101-B (40) (N=12)	PA101-B (60) (N=12)	プラセボ (N=13)
- 基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
少なくとも1つのTEAEを有する対象の数	2 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (7.7)
- 適用部位反応	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
- カテーテル部位痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
神経系障害	1 (8.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
- 頭痛	1 (8.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
- 咳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
血管症障害	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
- 血栓性静脈炎	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

10

## 【0366】

20

薬物動態の結果：

表15は、試験した各PA101製剤について測定された各薬物動態パラメータについての平均および標準偏差（SD）を提供する。本明細書において使用される場合、「 $K_{el}$ 」は、PA101またはPA101-B製剤のクロモリンが対象の系から除去される速度を表す消失速度定数である。この測定値は、単位時間当たりに除去されるクロモリンの割合（ $T^{-1}$ 、またはこの場合は1/時間（h））に相当する。

## 【0367】

## 【表19】

表15:

30

パラメータ	40 mg PA101		40 mg PA101-B		60 mg PA101-B	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
1回目投与						
$C_{max}$ , ng/mL	76.8	31.0	75.6	29.1	119	41.0
$T_{max}$ , h <sup>a</sup>	0.56 (0.31–2.04)		0.56 (0.31–2.04)		0.56 (0.13–2.04)	
$AUC_{0-6}$ , h·ng/mL	229 <sup>b</sup>	96.6 <sup>b</sup>	216 <sup>b</sup>	79.7 <sup>b</sup>	358 <sup>b</sup>	136 <sup>b</sup>
2回目投与						
$C_{max}$ , ng/mL	84.7	34.7	82.3	32.1	148	60.3
$T_{max}$ , h <sup>a</sup>	0.56 (0.23–2.04)		0.56 (0.13–2.06)		0.56 (0.23–1.04)	
$AUC_{0-6}$ , h·ng/mL	266 <sup>b</sup>	123 <sup>b</sup>	258 <sup>b</sup>	101 <sup>b</sup>	420	175
3回目投与						
$C_{max}$ , ng/mL	92.1	30.1	92.9	35.1	157	58.2
$T_{max}$ , h <sup>a</sup>	0.56 (0.23–0.81)		0.56 (0.23–2.04)		0.56 (0.13–0.56)	
$AUC_{0-t}$ , h·ng/mL	330	142	330	140	529	257
$AUC_{0-inf}$ , h·ng/mL	342	147	340	145	542	262
$k_{el}$ , 1/h	0.281	0.0282	0.294	0.0229	0.306	0.0385
$t_{1/2}$ , h	2.49	0.237	2.37	0.184	2.30	0.265

40

## 【0368】

試験（実施例2 - PK - 01に記載）および試験（この実施例 - PK - 02に記載）のPA101治療の薬物動態パラメータを以下の表16で比較する。PK - 01、40 mg群のうちの1つにおける対象にPariflow 40 L装置を使用してクロモリン

50



ナトリウムを含む製剤を投与した一方、P a r i e F l o w 30 L 装置を使用して本試験における他の全ての対象に製剤を投与したことに留意されたい。P K - 0 1 試験では、平均と比較して血漿値が非常に高かった3人の対象があり、これらの外れ値がP K - 0 1 試験におけるC<sub>m a x</sub>およびAUCの結果を歪曲させた。これらの外れ値を排除してデータを分析した場合、P K - 0 1 およびP K - 0 2 試験のC<sub>m a x</sub>およびAUCの結果は同等である。これは、尿中クロモリン濃度が2つの試験で同様であったという知見によって支持された。

【0369】

【表20】

表 16:

	インター 20 mg	ナルクロム 200 mg	PK-01 PA101 40 mg (40L)	PK-01 PA101 40 mg (30L)	PK-01 PA101 80 mg (30L)	PK-02 PA101 40 mg (30L)	PK-02 PA101B 40 mg (30L)	PK-02 PA101B 60 mg (30L)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	17.8 (10.4)	5.2 (3.1)	88.6 (45.5)	156 (104)	236 (104)	76.8 (31.0)	75.6 (29.1)	119 (41.0)
T <sub>max</sub> (h)	0.6 (0.1)	3.2 (2.1)	0.6 (0.1)	0.7 (0.1)	0.7 (0.1)	0.6 (0.3)	0.6 (0.3)	0.6 (0.1)
AUC <sub>0-t</sub> (h.ng/mL)	39.1 (15.1)	29.4 (10.4)	206 (94.3)	329 (144)	514 (186)	229 (97)	216 (80)	358 (136)
AUC <sub>0-∞</sub> (h.ng/mL)	40.6 (15.6)	33.3 (11.7)	212 (96.0)	338 (146)	526 (198)			
T <sub>1/2</sub> (h)	2.5 (0.8)	4.3 (1.3)	2.5 (0.7)	2.2 (0.6)	2.1 (0.5)			

【0370】

第I相および第II相試験のP A 1 0 1 製剤は、安全かつ抗耐容性である。少なくとも2人の対象で報告されている最も一般的な有害事象は、咳、咽喉刺激感、めまい、頭痛およびカテーテル部位反応が含まれる。治療関連の有害事象には、咳、咽喉刺激感、めまい、口渇および悪心が含まれる。有害事象の頻度および重症度は両方、実薬治療とプラセボ治療との間で同等であり、これは、P A 1 0 1 - B 製剤（マンニトールを含まない）がマンニトールを含む製剤と有意に異なる重量オスモル濃度を示したことを考慮すると、予想外であった。従って、大部分の有害事象は軽度の強度および一過性の持続期間を有する。従って、P A 1 0 1 - B 製剤（40 mg および60 mg 用量の両方）は、P A 1 0 1 と同様の有害事象（A E）プロファイルを有し、高耐容性である。

【0371】

P A 1 0 1 - B 製剤（40 mg および60 mg 用量の両方）は、P A 1 0 1 と同等の薬物動態プロファイルを有する。

【0372】

参照による組み込み

相互参照または関連するあらゆる特許または出願を含む、本明細書に引用された全ての文書は、明示的に排除されない限り、または他に限定されない限り、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。いかなる文書の引用も、それが本明細書に開示または請求される発明に関する先行技術であること、あるいはそれが単独で、または他の参考文献と組み合わせ、そのような発明を教示、示唆または開示することの承認ではない。さらに、この文書中の用語のあらゆる意味または定義は、参照により組み込まれる文書中の同じ用語の意味または定義と矛盾する限り、この文書中のその用語に割り当てられた意味または定義が支配するものとする。

【0373】

他の実施形態

本開示の特定の実施形態が例示され説明されてきたが、本開示の精神および範囲から逸脱することなく、様々な他の変更および修正を行うことができる。添付の特許請求の範囲は、本開示の範囲内にあるそのような全ての変更および修正を含む。

【図 1】

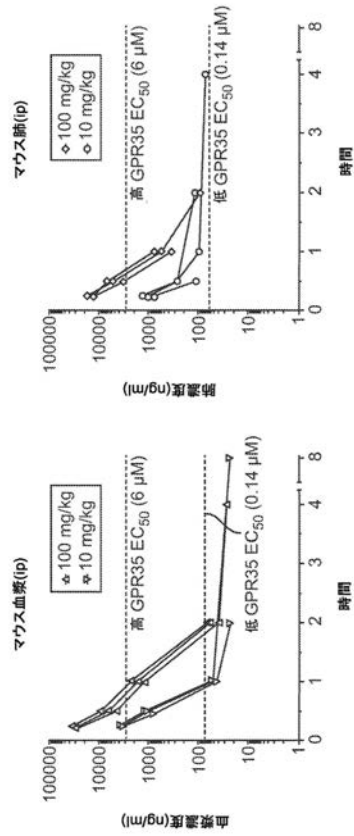


図 1

【図 3】

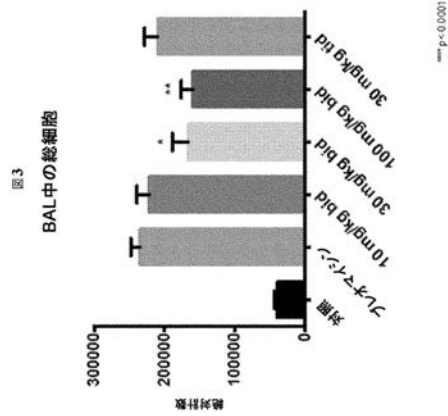


図 3

【図 2】

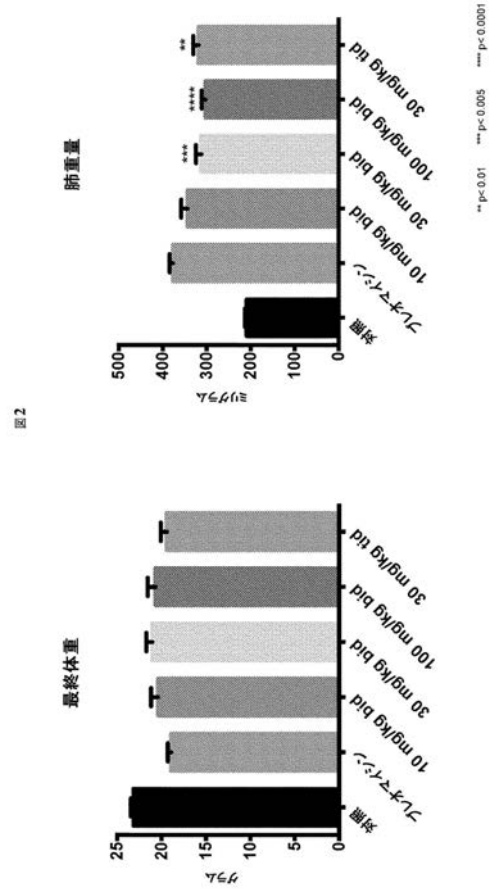


図 2

【図 4】

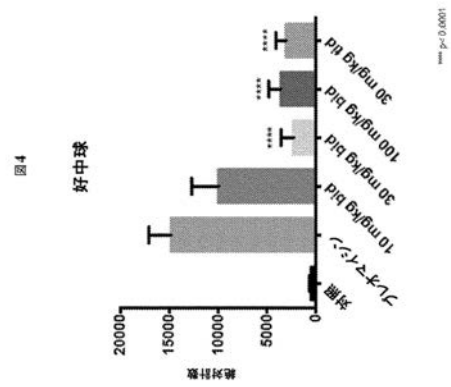
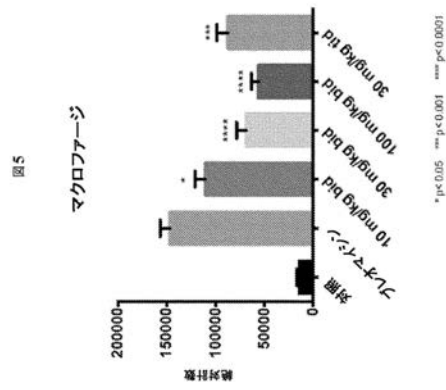
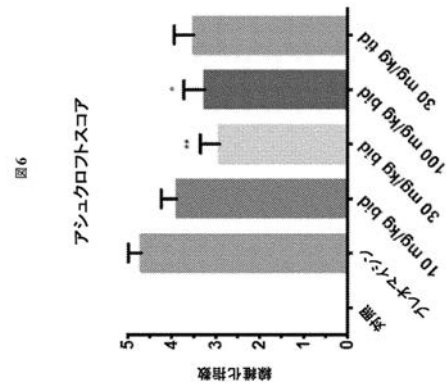


図 4

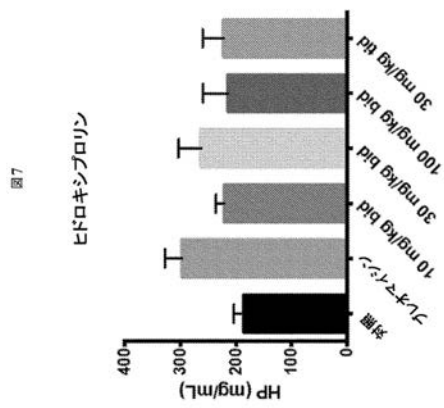
【図 5】



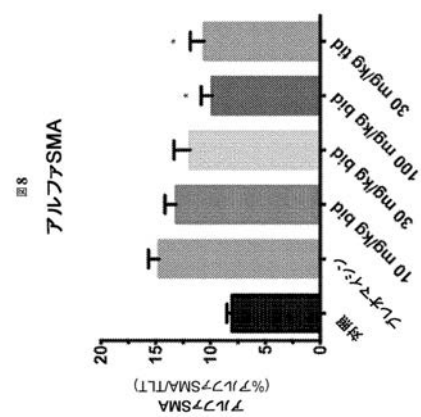
【図 6】



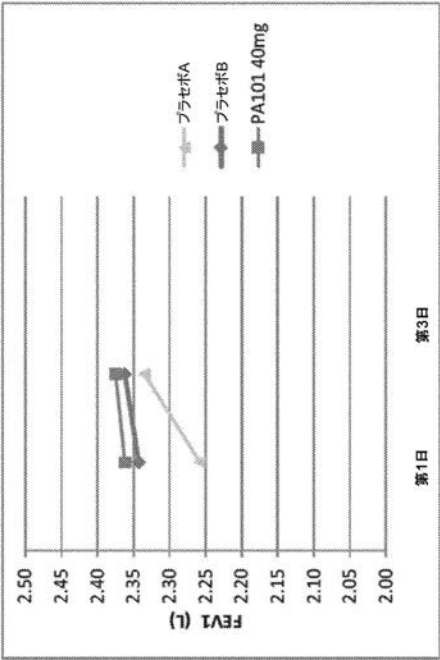
【図 7】



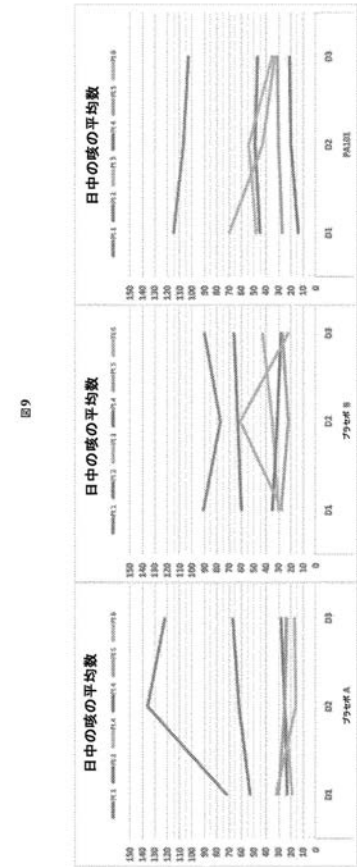
【図 8】



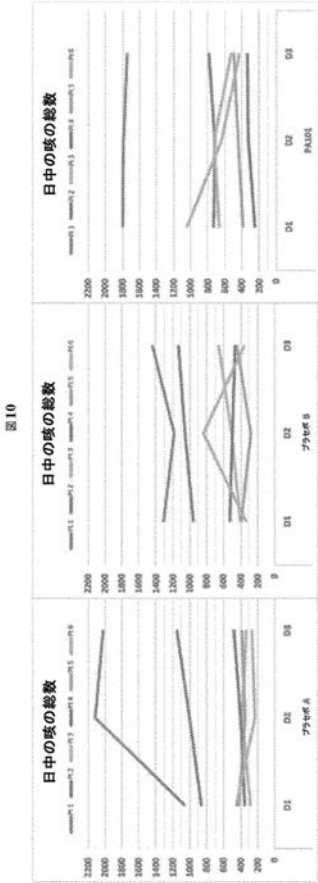
【 図 9 】



【 図 1 1 】



【 図 1 0 】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 17/53327

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61P 11/14, A61K 31/352 (2017.01) CPC - A61K 47/26, A61K 47/10, A61K 9/08, A61K 45/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
See Search History Document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/0224078 A1 (Patara Pharma LLC) 13 August 2015 (13.08.2015); para[0004], para[0006], para[0007], para[0008], para[0030], para[0084], para[0087], para[0066], para[0099], para[0100], para[0101], para[0104], para[0118], para[0123], para[0130], para[0148]	1, 76-80, 101-127
Y	Silva 'Researchers Discover Potential Biomarkers for Identifying IPF Disease Progression', Pulmonary Fibrosis News, 01 April 2015 (01.04.2015), page 1-3 (retrieved on 09 November 2017 from <a href="https://pulmonaryfibrosisnews.com/2015/04/01/researchers-discover-potential-biomarkers-for-identifying-ipf-disease-progression/">https://pulmonaryfibrosisnews.com/2015/04/01/researchers-discover-potential-biomarkers-for-identifying-ipf-disease-progression/</a> ); p3	2-11
Y	US 2016/0106704 A1 (Aztherapies, INC) 21 April 2016 (21.04.2016); entire document	2-11
A	WO 2008/116165 A2 (Next Safety, Inc.) 25 September 2008 (25.09.2008); entire document	1-11 76-80, 101-127
A		1-11, 76-80, 101-127
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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
08 November 2017		05 DEC 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young  PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/53327

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☒ Claims Nos.: 12-75, 81-100, 128-135  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/14</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b> 9/14
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/72</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b> 9/72
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/12</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b> 9/12
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/02</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b> 47/02
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/18</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b> 47/18
<b>A 6 1 P</b>	<b>11/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b> 11/00
<b>G 0 1 N</b>	<b>33/68</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>G 0 1 N</b> 33/68

(81)指定国・地域 AP(BW,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,MC,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,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,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人 100160923  
弁理士 山口 裕孝

(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 100128048  
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506  
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707  
弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889  
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072  
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ウィリアム ギアハルト  
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ エル カミーノ レアル 1 1  
4 5 5 スイート 4 6 0 レスビヴァント サイエンス インコーポレーティド内

(72)発明者 アフメット チュチュンキュー  
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ エル カミーノ レアル 1 1  
4 5 5 スイート 4 6 0 レスビヴァント サイエンス インコーポレーティド内

(72)発明者 ロバート クレグ アームストロング  
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ エル カミーノ レアル 1 1  
4 5 5 スイート 4 6 0 レスビヴァント サイエンス インコーポレーティド内

(72)発明者 ブラビン ソーニ  
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ エル カミーノ レアル 1 1

4 5 5 スイート 4 6 0 レスビヴァント サイエンス インコーポレーティド内  
F ターム(参考) 2G045 AA25 CA26 DA36  
4C076 AA12 AA30 AA93 BB27 CC15 DD23D DD51 FF14 FF70  
4C084 AA19 MA13 MA17 MA43 MA56 MA57 NA10 ZA59 ZC75  
4C086 AA01 AA02 BA08 BC17 BC50 GA07 GA12 MA13 MA17 MA43  
MA56 MA57 NA10 ZA59 ZC75