

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5792307号  
(P5792307)

(45) 発行日 平成27年10月7日 (2015. 10. 7)

(24) 登録日 平成27年8月14日 (2015. 8. 14)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/58	(2006. 01)	A 6 1 K	31/58
A 6 1 P	11/00	(2006. 01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	29/00	(2006. 01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 K	9/14	(2006. 01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	9/72	(2006. 01)	A 6 1 K	9/72

請求項の数 10 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-525325 (P2013-525325)  
 (86) (22) 出願日 平成23年8月31日 (2011. 8. 31)  
 (65) 公表番号 特表2013-536799 (P2013-536799A)  
 (43) 公表日 平成25年9月26日 (2013. 9. 26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/065055  
 (87) 国際公開番号 W02012/028662  
 (87) 国際公開日 平成24年3月8日 (2012. 3. 8)  
 審査請求日 平成25年4月19日 (2013. 4. 19)  
 (31) 優先権主張番号 61/378, 409  
 (32) 優先日 平成22年8月31日 (2010. 8. 31)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 397009934  
 グラクソ グループ リミテッド  
 GLAXO GROUP LIMITED  
 イギリス ミドルセックス ティーダブリ  
 ュ8 9 ジーエス プレントフォード グ  
 レイト ウェスト ロード 980  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔  
 (74) 代理人 100118773  
 弁理士 藤田 節  
 (74) 代理人 100122389  
 弁理士 新井 栄一  
 (74) 代理人 100111741  
 弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 水分制御特性を示す乾燥粉末吸入薬物製品及びその投与方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ブリスターストリップを有する複数回単位乾燥粉末吸入装置であって、医薬組成物が各ブリスター内に存在し、前記医薬組成物が、100mcgの(6, 11, 16, 17)-6,9-ジフルオロ-17-[[ (フルオロメチル)チオ]カルボニル]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-イル2-フランカルボキシレートである化合物及び乳糖からなる吸入装置と、

8.4%w/w ~ 18.6%w/wの範囲の含水量を有し、8グラム±10%の量で存在するシリカゲルと、

乾燥粉末吸入装置及びシリカゲルを包含するパッケージであって、パッケージがトレイ及びふたとして存在し、前記ふたがトレイに貼り付けられるパッケージとを含み、

パッケージ内の相対湿度が20%~40%を示し、化合物が、製品が50~60RH及び20~25で保存されるときに、2年の製品有効期間にわたって、化合物について、1ブリスターあたり名目全薬物含有量の20%の名目値から±15%以下逸脱する微粒子質量を有する、薬物製品。

【請求項 2】

トレイがアルミニウムとポリプロピレンとの積層体として存在する、請求項1に記載の薬物製品。

【請求項 3】

アルミニウムが0.11~0.16mmの範囲の厚さで存在する、請求項2に記載の薬物製品。

10

20

## 【請求項4】

ふたがふたに共押出されたポリプロピレンを有するアルミニウム層を含む、請求項1に記載の薬物製品。

## 【請求項5】

アルミニウムが0.060mmの厚みで存在する、請求項4に記載の薬物製品。

## 【請求項6】

ブリスターストリップを有する複数回単位乾燥粉末吸入装置であって、医薬組成物が各ブリスター内に存在し、前記医薬組成物が、200mcgの(6, 11, 16, 17)-6,9-ジフルオロ-17-[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-イル2-フランカルボキシレートである化合物及び乳糖からなる吸入装置と、

10

8.4%w/w ~ 18.6%w/wの範囲の含水量を有し、8グラム $\pm$ 10%の量で存在するシリカゲルと

、乾燥粉末吸入装置及びシリカゲルを包含するパッケージであって、パッケージがトレイ及びふたとして存在し、前記ふたがトレイに貼り付けられるパッケージとを含み、

パッケージ内の相対湿度が20% ~ 40%を示し、化合物が、製品が50 ~ 60%RH及び20 ~ 25で保存されるときに、2年の製品有効期間にわたって、化合物について、1ブリスターあたり名目全薬物含有量の20%の名目値から $\pm$ 15%以下逸脱する微粒子質量を有する、薬物製品。

## 【請求項7】

20

トレイがアルミニウムとポリプロピレンとの積層体として存在する、請求項6に記載の薬物製品。

## 【請求項8】

アルミニウムが0.11 ~ 0.16mmの範囲の厚さで存在する、請求項7に記載の薬物製品。

## 【請求項9】

ふたがふたに共押出されたポリプロピレンを有するアルミニウム層を含む、請求項6に記載の薬物製品。

## 【請求項10】

アルミニウムが0.060mmの厚みで存在する、請求項9に記載の薬物製品。

## 【発明の詳細な説明】

30

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2010年8月31日に出願の「Dry Powder Inhalation Drug Products Exhibiting Moisture Control Properties and Methods of Administering the Same」と題された米国特許仮出願第61/378,412号(代理人ドケット番号PR64314)を参照し、その開示は参照により完全に本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

本出願は、2010年8月31日に出願の米国特許仮出願第61/378,409号への優先権を主張し、その開示は参照により完全に本明細書に組み込まれる。

40

## 【0003】

本発明は、吸入薬物製品(drug product)及びその製造方法に一般に関する。

## 【背景技術】

## 【0004】

吸入器は、肺へ直接に薬剤を送達する手持ち式の携帯装置である。吸入器の一つの種類は、受動乾燥粉末吸入器(「DPI」)である。受動DPIは、装置を通して吸い込む作用によって粉末製剤を呼吸器官に引き込む、患者駆動型の装置である。DPIは、肺及び全身の疾患の治療のための肺への薬物送達の方法としてよく認識されている。

## 【0005】

DPI製剤は、一般に、有効成分と、乳糖などのバルク固体希釈剤との粉末ブレンドであ

50

る。吸入される有効成分の粒径は、肺の奥に薬物を送達して効力を達成するために最適化されるべきである。この効果的な粒径、又は微粒子質量(「FPM」)は典型的には1~5 µmの間にあり、これより大きな5~10 µmの粒子は作用部位に到達することなく上気道に堆積する傾向があり、極めて小さい粒子、又は<1 µmの微細粒子質量(「vFPM」)は結果的に吐き出され、したがって所望の治療レベルを一般的に達成することができない。食品医薬品局(Food and Drug Administration)は、DPI装置中の粒子のFPMが環境条件、特に湿度の影響を受ける可能性があることを認識し、そのような装置の製造業者が、製剤の流動化及びエアゾール化挙動と一緒に影響するために性能に影響する、DPI装置内の様々な相互作用力に及ぼす異なる環境条件の影響を評価することを提案した。(FDA指針、Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentationを参照されたい)。

10

#### 【0006】

DPI装置内の湿度、したがってFPMを制御することが望ましい。これに対する一つの手法は、刊行物W02008040841(Lab Pharma Ltd.、2007年9月12日に出願された)に示されているような脱湿系をDPI内で使用することを含む。この手法は、乾燥脱湿剤を含有する気密容器及び吸入粉末を含有する薬物チャンバーを含む脱湿系を用い、そこで、気密容器は薬物チャンバーの内部又はその近くに配置されており、脱湿剤は少なくとも1種の塩の飽和溶液として一定の湿度を維持することが可能である。この系は、粉末製剤の周囲の最大相対湿度を長期間にわたって特定の範囲内に維持するためのものである。同様に、リザーバーをベースとする複数回用量乾燥粉末吸入器(例えば、Wilmington、DelawareのAstra Zenecaから市販されているTurbuhaler(登録商標)(例えば、Wetterlim(Pharm. Res 5、506~508頁、1988年)参照)は、そのような吸入器中に脱湿剤ストア(sotre)を含有する。

20

#### 【0007】

乾燥粉末品による水分吸収を制御するための代替手法は、刊行物US20080063719(Vectura Limited、2005年4月29日に出願された)に示される。この手法は、それ自体10%未満、好ましくは5%未満、より好ましくは3%未満の含水量を有する材料から作製されたパッケージング中に保存することにより、正常な条件下で少なくとも1年の安定性を有するグリコピロレートの吸入可能な乾燥粉末製剤を示す。グリコピロレートは、特に従来の微粉化プロセス直後の安定性に関して危急の問題を有することが見出されていた。適する調剤技術のため、グリコピロレートの個々のカプセル用量が、ヒプロメロース、可塑化ゼラチン、デンプン、キトサン、合成プラスチック又は熱可塑性物質で作製されているカプセルに用いられる。これらの材料は、グリコピロレートをエアゾール送達のために適する範囲の水分に維持することができるので、カプセルとして選択された。

30

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0008】

【特許文献1】W02008040841

【特許文献2】US20080063719

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

40

#### 【0009】

DPI装置内の湿度の制御に関して可能な進歩が遂げられたにもかかわらず、特定の活性物質及びブレンドに許容される湿度の範囲は十分には理解されておらず、それを予測するのは不可能でないとしても困難である。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0010】

第一の態様では、本発明は薬物製品を提供する。この薬物製品は、内部に医薬組成物を有する乾燥粉末吸入装置であって、前記医薬組成物が、(6,11,16,17)-6,9-ジフルオロ-17-[(フルオロメチル)チオ]カルボニル-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキサンドロスタ-1,4-ジエン-17-イル2-フランカルボキシレート又はその溶媒和物である化合

50

物を含む吸入装置と、吸湿性物質と、乾燥粉末吸入装置及び吸湿性物質を包含し、閉じられた容積を確定するパッケージとを含み、パッケージ内の閉じられた容積が20%~40%の相対湿度を示す。

【0011】

本発明により、より詳細には相対湿度値の賢明な選択により、本明細書でより詳細に示すように、有利なことに、薬物製品は、パッケージの閉じられた容積が特定の範囲の相対湿度に制御される結果、向上した有効期間及びより安定した微粒子質量を示すことが可能である。

【0012】

別の態様では、本発明は、呼吸障害の治療方法を提供する。この方法は、本明細書の第一の態様において記載されている薬物製品を用いて、経口吸入によって、患者に(6, 11, 16, 17)-6,9-ジフルオロ-17-[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-イル2-フランカルボキシレート又はその溶媒和物である化合物を投与するステップを含む。

【0013】

別の態様では、本発明は、所定の相対湿度を達成するのに十分な水分に吸湿性物質を曝露するステップと;吸湿性物質を、内部に医薬組成物を含有する吸入装置と組み合わせるステップであって、医薬組成物が(6, 11, 16, 17)-6,9-ジフルオロ-17-[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-イル2-フランカルボキシレート又はその溶媒和物である化合物を含むステップと;その後、乾燥粉末吸入装置及び吸湿性物質をパッケージ内に閉じ込めて、閉じられた容積を確定して、薬物製品を形成するステップとを含み、吸湿性物質の水和度が、閉じられた容積が20%~40%の相対湿度を有するようなものである、薬物製品の製造方法を提供する。曝露するステップ及び組み合わせるステップは、一緒又は別々に行うことができる。

【0014】

本明細書に記載されているように、これら及び他の態様が本発明によって提供される。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】吸入された製剤中の時間の関数としての名目微粒子質量%を表す図である。

【図2】吸入された製剤中の時間の関数としての名目微粒子質量%を表す図である。

【図3】吸入された製剤中の時間の関数としての名目微粒子質量%を表す図である。

【図4】吸入された製剤中の時間の関数としての名目微粒子質量%を表す図である。

【図5】吸入された製剤中の時間の関数としての名目微粒子質量%を表す図である。

【図6】吸入された製剤中の時間の関数としての名目微粒子質量%を表す図である。

【図7】吸入された製剤中の時間の関数としての名目微粒子質量%を表す図である。

【図8】吸入された製剤中の時間の関数としての名目微粒子質量%を表す図である。

【図9】吸入された製剤中の時間の関数としての空気動学的質量中央直径を表す図である。

【図10】吸入された製剤中の時間の関数としての空気動学的質量中央直径を表す図である。

【図11】吸入された製剤中の時間の関数としての空気動学的質量中央直径を表す図である。

【図12】吸入された製剤中の時間の関数としての空気動学的質量中央直径を表す図である。

【図13】吸入された製剤中の時間の関数としての空気動学的質量中央直径を表す図である。

【図14】吸入された製剤中の時間の関数としての幾何学的標準偏差を表す図である。

【図15】吸入された製剤中の時間の関数としての幾何学的標準偏差を表す図である。

【図16】吸入された製剤中の時間の関数としての幾何学的標準偏差を表す図である。

【図17】吸入された製剤中の時間の関数としての幾何学的標準偏差を表す図である。

【図18】吸入された製剤中の時間の関数としての幾何学的標準偏差を表す図である。

【図19】本発明による薬物製品の実施形態の分解立体図である。

【図20】本発明による薬物製品の実施形態を表す図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、本明細書で提示される実施形態に関してこれから記載される。本発明を詳細に記載する前に、それらは当然ながら異なることができるので、本発明は特に例示されている構造体、機器、系、物質又は方法に限定されないことを理解すべきである。したがって、本明細書に記載されているそれらに類似する又は同等であるいくつかの機器、系及び方法を本発明の実施で用いることができるが、好ましい機器、系及び方法が本明細書に記載されている。

10

【0017】

本明細書で用いられる用語は本発明の特定の実施形態を記載することだけが目的であり、限定するものではないことも理解されたい。

【0018】

特に定義されない限り、本明細書で用いられる全ての技術用語及び科学用語は、本発明が関係する分野の当業者が通常理解するのと同じ意味を有する。

【0019】

さらに、上記または下記の本明細書で引用されている全ての刊行物、特許及び特許出願は、参照により完全に本明細書に組み込まれる。

20

【0020】

最後に、本明細書及び添付の特許請求の範囲で用いられるように、内容が明らかに別途指示しない限り、単数形「a」、「an」、「the」及び「one」には複数形が含まれる。したがって、例えば、「塩」への言及は2種以上のそのような塩を含み、「成分」への言及は二つ以上のそのような成分を含む等である。

【0021】

一態様では、本発明は薬物製品を提供する。薬物製品は、内部に医薬組成物を有する乾燥粉末吸入装置であって、医薬組成物が(6,11,16,17)-6,9-ジフルオロ-17-[[[(フルオロメチル)チオ]カルボニル]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキシアンドロスタ-1,4-ジエン-17-イル2-フランカルボキシレート又はその溶媒和物である化合物を含む吸入装置と、吸湿性物質と、乾燥粉末吸入装置及び吸湿性物質を包含し、閉じられた容積を確定するパッケージとを含み、パッケージ内に閉じられた容積が20%~40%の相対湿度を示す。

30

【0022】

前記の範囲にもかかわらず、様々な実施形態で、閉じられた容積の相対湿度は、下限の15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39又は40の値のいずれかから、上限の17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39又は40%の値のいずれかまでの範囲であることができる。前記範囲に加えて、本発明は前述の全ての単独の値を含む。すなわち、相対湿度は、15%、16%、17%、18%、19%、20%などから40%までであることができる。

40

【0023】

そのような相対湿度は、本明細書に記載されているように適当な構造体へ適する条件を適用することによって得られる。

【0024】

本発明のために、用語「医薬組成物」は、医薬製剤、特に吸入による投与に適する乾燥粉末医薬製剤を包含することができる。

【0025】

用語「吸湿性物質」は、限定されずに、脱湿剤(desiccant)及び湿潤剤を包含することができる。本明細書で用いられるように、吸湿性物質は、大気から水分を容易に吸収する特性を有するものであり、脱湿剤は水分を吸収する物質である乾燥剤であり、湿潤剤は、

50

別の物質を保湿するために加えられる任意の物質である。

【0026】

様々な実施形態では、医薬組成物は化合物を含む。様々な実施形態では、医薬組成物は、化合物から本質的になることができ、すなわち他の有効成分又は医薬を排除することができる。様々な実施形態では、医薬組成物は化合物及び本明細書に記載されている少なくとも1種の不活性成分からなってもよく、又は不活性成分がなくてもよい。

【0027】

用語「薬物製品」は、乾燥粉末吸入装置、吸湿性物質、並びに乾燥粉末吸入装置及び吸湿性物質を閉じ込める(enclose)パッケージを包含するように構成される。好ましい実施形態では、パッケージは低水分透過性パッケージである。例として、用語「低水分透過性パッケージ」は、薬物製品で用いられる吸湿性物質(例えば、脱湿剤)の量によって決まると考えられている低い透湿度(MVTR)を有すると定義することができる。一例として、吸湿性物質の最大量として8gmsを用いると仮定すると、MVTRは、標準技術による測定で2mg/日/薬物製品を超えるべきでない。

【0028】

例えば、脱湿剤及び湿潤剤を包含する吸湿性物質は、所定レベルの水分吸収又は吸着に到達するために、前水和又は部分水和させることができる。これらの技術は一般的に重量増加に基づき、乾燥吸湿性物質は、最終製品内の所望のRH%を与えるように設計された吸収又は吸着水分パーセントまでなされる。この前水和又は部分水和プロセスは、様々な実施形態を通して達成することができる。一つの実施形態は、予想される保存条件、例えば25 及び20%RHに基づいて、平衡点(すなわち水分吸収による重量増加が増加を停止する時)までの時間、所定の温度及び湿度の環境に脱湿剤を曝露することである。別の実施形態は、脱湿物質を前水和させるための曝露時間を短くするために、正常より高い湿度レベルを有するチャンバー、例えば25 及び80%RHで12~18時間が用いられる加速水和方法である。

【0029】

同じ所定の含水量レベルに到達する別の方法は、吸湿性物質を水で先ず飽和させ、次に最終製品内の所望のRH%を与えるように設計された所望の含水量レベルまでそれを制御乾燥させることによる。水和技術は蒸気又は液体の水で達成することができる。

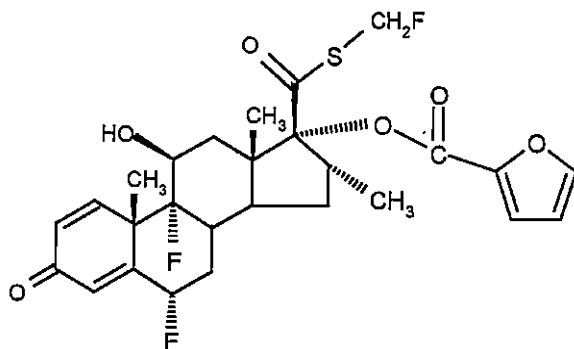
【0030】

組成物は、(6 ,11 ,16 ,17 )-6,9-ジフルオロ-17-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-イル2-フランカルボキシレート又はその溶媒和物である化合物を含み、そのような化合物はその製造方法と一緒に米国特許第7,101,866号に記載されており、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。そのような化合物は、アンドロスタン系の抗炎症性化合物である。薬物で使用するために適するこの化合物の溶媒和物は、対イオン又は会合溶媒が薬学的に許容されるものであり、本発明の範囲内でもあるものである。しかし、薬学的に許容されない対イオン又は会合溶媒を有する溶媒和物が適することもある。

【0031】

該化合物は、以下の式によって表すことができる：

## 【化 1】



10

## 【0032】

前記化合物は、フルチカゾンフロエートとして知られている。

## 【0033】

当技術分野で公知である方法並びにそれを構成する成分(例えば、不活性成分)により、組成物(例えば、製剤)を調製することができる。そのような製剤は、本明細書に記載されている化合物と一緒に少なくとも1種の不活性成分を含むこともできる。不活性成分は、広く定義され、賦形剤、担体、安定性能を向上させる添加剤などを含む。

## 【0034】

賦形剤の例には、マンニトール、アラビノース、キシリトール及びブドウ糖などの単糖及びその一水和物、乳糖、マルトース及びショ糖などの二糖、並びにデンプン、デキストリン又はデキストランなどの多糖が含まれる。より好ましい賦形剤は、グルコース、フルクトース、マンニトール、ショ糖及び乳糖などの粒状結晶性の糖を含む。特に好ましい賦形剤は、無水乳糖及び乳糖一水和物である。

20

## 【0035】

一般に、賦形剤粒子の粒径は化合物の粒径より非常に大きく、その結果呼吸器に入り込まない。したがって、吸入可能な組成物のための賦形剤粒子は、20  $\mu\text{m}$  より大きい粒径、より好ましくは20 ~ 150  $\mu\text{m}$  の範囲の粒径を一般的に有することができる。所望により、吸入可能な組成物は、二つ以上の賦形剤粒径範囲を有することもできる。例えば、一実施形態では、良好な計量正確度を保持しながら吸入される薬物の割合を制御するために、15  $\mu\text{m}$  未満の粒径を有する賦形剤の一つの成分(微細な賦形剤成分)及び20  $\mu\text{m}$  を超えるが150  $\mu\text{m}$  未満、好ましくは80  $\mu\text{m}$  未満の粒径を有する賦形剤の別の成分(粗い賦形剤成分)を用いることが望ましいことがある。

30

## 【0036】

本発明の吸入可能な組成物で用いられる賦形剤物質(例えば、乳糖)の割合は、各活性剤の割合、投与のための粉末吸入器などによって異なってもよい。割合は、例えば、組成物全体の約75重量% ~ 99.5重量%であることができる。他の実施形態では、賦形剤物質は、組成物全体の94 ~ 99重量%、例えば97.7 ~ 99.0重量%の範囲であることができる。さらに、乾燥粉末医薬製剤は、安定性能を向上させる添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウムを含むこともできる。そのような添加剤が存在する場合、一実施形態では、それらの濃度は0.1%w/w ~ 2.0%w/wの範囲であることができる。様々な実施形態では、それらの濃度は0.2 ~ 2%、例えば0.6 ~ 2%の範囲、例えば0.75%、1%、又は例えば1.25%若しくは1.5%であることができる。一実施形態では、ステアリン酸マグネシウムは1 ~ 50  $\mu\text{m}$ 、より詳細には1 ~ 20  $\mu\text{m}$ 、例えば1 ~ 10  $\mu\text{m}$  の範囲の粒径を一般的に有する。

40

## 【0037】

本発明による乾燥粉末製剤は、標準の方法によって調製することができる。例として、薬学的に活性な薬剤(複数可)及び不活性成分は、高剪断ブレンダーなどの任意の適する混合機器を用いて緊密に混合することができる。混合プロセスの進行は、含量均一性判定を実行することによって監視することができる。例えば、混合機器を停止させ、試料採取器を用いて材料を取り出し、次に高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって均質性につい

50

て分析することができる。

【0038】

本発明による使用のための乾燥粉末組成物は、吸入装置を用いて投与される。例として、そのような装置は、例えばゼラチンのカプセル及びカートリッジ、又は例えば積層(laminated)アルミホイルのプリスターを含むことができる。様々な実施形態では、各カプセル、カートリッジ又はプリスターは、本明細書で提供されている教示による組成物の用量を含有することができる。吸入装置の例には、組成物の単位用量又は複数回用量送達のためのものを挙げることができ、本明細書に記載される全ての装置を含む。例えば、複数回用量送達の場合、製剤は、前もって計量してもよく(例えば、Diskus(登録商標)、英国特許第2242134号、米国特許第6,032,666号、第5,860,419号、第5,873,360号、第5,590,645号、第6,378,519号及び第6,536,427号参照、又はDiskhaler、英国特許第2178965号、第2129691号及び第2169265号、米国特許第4,778,054号、第4,811,731号、第5,035,237号参照)、又は使用時に計量してもよい(例えば、Turbuhaler、欧州特許第69715号参照、又は米国特許第6,321,747号に記載されている装置)。単位用量装置の例は、Rotahaler(英国特許第2064336号参照)である。一実施形態では、Diskus(登録商標)吸入装置は、その長さに沿って配置された複数の凹部を有するベースシート及び、複数の容器を確定するように該ベースシートに剥離可能にシール(密閉)されているふたのシートから形成される細長いストリップを含み、各容器は、本明細書で教示されている化合物並びに場合によって他の賦形剤及び添加剤を含有する吸入可能な製剤を内部に有する。剥離可能なシールはエンジニアードシールであり、一実施形態では、エンジニアードシールは気密シールである。好ましくは、ストリップは、ロール状に巻くことができるほど十分に柔軟性である。ふたのシート及びベースシートは、好ましくは、互いにシールされていない始端部を有し、この始端部の少なくとも一方は巻き取り手段に取り付けられるように構成される。また、好ましくは、ベースシートとふたのシートとの間のエンジニアードシールは、それらの幅全体にわたる。ふたのシートは、好ましくは、ベースシートの第1の末端から縦方向に、ベースシートから剥離することができる。

【0039】

乾燥粉末組成物は、組成物の2種の異なる成分を別々に含有することを可能にする吸入装置中に存在することもできる。したがって、例えば、W003/061743 A1、W02007/012871 A1及び/又はW02007/068896に記載されているように、例えば、これらの成分は同時投与可能であるが、例えば、別々の医薬組成物中に別々に保存される。一実施形態では、成分を別々に含有することを可能にする吸入装置は、二つの剥離可能なプリスターストリップを有する吸入装置であり、各ストリップはその長軸に沿って配置されたプリスターポケット中に、例えば、各プリスターストリップの複数の容器に、前もって計量された用量を含有する。前記装置は、内部インデクシング機構を有し、これは、装置を作動させるたびに、各ストリップのポケットを剥離して開き、各ストリップの新たに露出された各用量が、装置の口受けと連通するマニホールに隣接するように、プリスターを位置付ける。患者が口受けから吸入すると、各用量はその結合したポケットからマニホールに同時に引き込まれ、口受けを通して患者の呼吸器官に取り込まれる。異なる成分を別々に含有することを可能にする別の装置は、InnovataのDUOHALER(商標)である。さらに、様々な構造の吸入装置が、装置からの医薬組成物の同時送達に加えて、逐次的又は別々の送達をもたらす。

【0040】

別の態様では、本発明は、呼吸障害の治療方法を含む。該方法は、本発明の第1の態様の薬物製品を用いて、(6,11,16,17)-6,9-ジフルオロ-17-[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-イル2-フランカルボキシレート又はその溶媒和物である化合物及び少なくとも1種の賦形剤を含む前記の乾燥粉末医薬組成物の治療有効量を治療を必要とする対象に投与するステップを含む。

【0041】

用語「治療」は、限定されずに本明細書に示されている呼吸障害のいずれかの改善又は

10

20

30

40

50



管理を包含すると解釈されるべきであり、ここで治療は予防を含むとみなすことができる。呼吸障害の例には、可逆性気道閉塞と関連する疾患、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)(例えば慢性の及びゼーゼーという気管支炎、気腫)、呼吸器感染症及び上部呼吸器官疾患(例えば、季節性及びアレルギー性鼻炎を含む鼻炎)が含まれる。

#### 【0042】

本明細書の前記の方法によって投与される化合物は、1日1回、又は1日複数回(例えば、2回、3回など)投与することができる。一実施形態では、例えば、化合物についての1投与あたりの用量は、25 µg ~ 800 µg の範囲であることができる。一実施形態では、化合物は、1日に25 µg ~ 800 µg の用量で、及び必要に応じて分割用量で吸入によって投与することができる。したがって、様々な実施形態では、化合物の1日用量は、例えば25、50、100、200、300、400、600又は800 µg であることができる。

10

#### 【0043】

好ましい実施形態では、30、14又は7個の規則的に分配されたプリスターのストリップを含有する、W003/061743 A1、W02007/012871 A1及び/又はW02007/068896によって教示されている吸入装置が用いられる。様々な実施形態では、そのような装置中の3種の組成物の例は、以下の通りであることができる。いかなる場合にも、そのような組成物はプリスターの1つのストリップに含有され、他のストリップは空である：

組成物I：

化合物：50mcg(微粉碎されている)、乳糖一水和物：12.5mgまで

組成物II：

化合物A：100mcg(微粉碎されている)、乳糖一水和物：12.5mgまで

組成物III：

化合物A：200mcg(微粉碎されている)、乳糖一水和物：12.5mgまで

20

様々な実施形態では、本発明の薬物製品は、本明細書に記載されている吸入装置の保管のためのパッケージを含むことができ、パッケージは、該パッケージへの水分の浸入又は該パッケージからの水分の浸出を制御することが可能な物質から形成することができる。容器の保管のためのそのようなパッケージはしばしばオーバーラップと呼ばれる。様々な実施形態で、薬物製品はオーバーラップなしでもよい。そのようなパッケージの例は、W001/98174に記載されている。一実施形態では、パッケージは、水分不透過性又は実質的に不透過性(すなわち、0.1mg/日未満)であることができる。別の実施形態では、パッケージは、例えば2年の有効期間にわたって±20%RH以下、好ましくは±10%RH未満の変動であるなど、パッケージ内の周囲含水量が本質的に一定であるように水分の浸入又は浸出を制御することができる。周囲含水量は、例えばパッケージ内の相対湿度として測定することができる。別の実施形態では、パッケージは水分移動を一方向にだけ、すなわち浸入又は浸出だけを可能にすることができる。別の実施形態では、パッケージは、パッケージ内の設定された最低/最高の含水量まで又は設定された最低/最高の水分移動速度の範囲内のいずれかでの水分移動を可能にすることができる。

30

#### 【0044】

一実施形態では、パッケージは、吸入装置の周囲を覆い、シールして、装置が存在する閉じられた容積を形成することができる。このような被覆技術及びシール技術は、当技術分野で公知である。例えば、シールは、前記パッケージ材料のヒートシールを含む。他の態様では、シールは、超音波溶接、熱スタンピング、接着又はレーザービーム溶接法によって形成される。

40

#### 【0045】

さらなる実施形態では、パッケージは、吸入装置が配置される前もって成形されたトレイと、後にシールするふたとを有し、後にシールするふたは、貼り付けることによって、装置が存在する閉じられた容積を形成できる。このような前もって成形する技術及びシール技術は、当技術分野で公知である。例えば、前もって成形されたトレイはアルミニウムとポリプロピレンとの積層体であり、ふたもアルミニウムとポリマーとの積層体である。積層体の実施形態には、110 ~ 160ミクロンのアルミニウム及び30ミクロンのポリプロピレ

50

ン、並びに60ミクロンのアルミニウム及び25g/m<sup>2</sup>のポリマーのものが含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、前もって成形されたトレイ及びふたは、吸入装置及び脱湿剤サシェ(sachet)、例えば70×50×5mmのサシェを収容するのに十分なサイズであるべきである。市販の前もって成形されたトレイ及びふたの例は、Bristol、United KingdomのAmcorによって提供されるものである。そのような実施形態は、オーバーラップ材なしでもよい。

#### 【0046】

前もって成形されたトレイ及びふたの好ましい実施形態は、Weinburg、AustriaのConstantiaによって提供される。トレイに関して、好ましい一実施形態では、材料及び許容値は以下の通りである(外側から内側に向かって):

潤滑剤	0.7g/m <sup>2</sup>
ラッカー	2.5g/m <sup>2</sup>
アルミニウム	0.11 ~ 0.16mm
接着剤	6g/m <sup>2</sup>
ポリプロピレン	0.030mm
参照のふたの積層体にシールされたときの15mm幅の試料の剥離力	16.5N

ふたに関して、一つ又は複数の実施形態では、是認される材料及び許容値は以下の通りである(外側から内側に向かって):

ラッカー	0.8g/m <sup>2</sup>
アルミニウム	0.060mm
ポリプロピレンベースの共押出コーティング	25g/m <sup>2</sup>
マイクロメートル又は同等物によるエンボス加工を含む全厚	135 µm
参照のふたの積層体にシールされたときの15mm幅の試料の剥離力	16.5N

好ましい実施形態では、ふた及びトレイがシールされているとき、それらはその有効期間を通して乾燥粉末吸入装置を過度の湿度から保護することが可能であり、例えば、パッケージは30で0.55mg/24時間/パックのMVTRを有することができる。パッケージがシールされているとき、ふた及びトレイが14,000ftに相当する部分真空に耐えることが可能であることが好ましい。好ましい実施形態では、シールされているとき、トレイ/ふたの組合せは、患者が比較的容易に開けることができるように、開口部全体にわたって20N以下の開口剥離力を提供すべきである。

#### 【0047】

ふた/トレイ積層体の好ましい実施形態に関して、トレイでは、110ミクロンのアルミニウム層がベースラインとみなされる。ふたは、アルミニウム/ポリプロピレンの積層体であり、60ミクロンのアルミニウム層がベースラインとみなされることが好ましい。

#### 【0048】

本発明によれば、保管のためのパッケージは吸湿性物質を含む。吸湿性物質は、多数の方法で製品に組み込むことができる。一例として、一実施形態では、パッケージは閉じられた容積内に吸湿性物質を含む。一実施形態では、吸入装置及び吸湿性物質は、オーバーラップ内にシール可能である。一実施形態では、吸湿性物質は、薬物製品内に自由移動性又は易流動性のサシェとして含まれてもよい。吸湿性物質の例には、シリカゲル、ゼオライト、アルミナ、ポーキサイト、無水硫酸カルシウム、酸化カルシウム、活性化ベントナイト粘土、吸水性粘土、分子篩、及び、特定の範囲内の製品パック(product pack)内の相対湿度を提供することができる部分水和した形態を含むそれらの任意の混合物からなる群から選択されるものが含まれるが、これらに限定されない。別の実施形態では、オーバーラップ又は吸入装置は、吸湿性物質で裏打ち、コーティングされてもよく又はこれを含浸させてもよい。湿潤剤の例には、グリセロール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、単糖及びオリゴマー糖、ピログルタミン酸ナトリウム、トリポリリン酸ナトリウム、リン酸一カリウム、乳酸並びに尿素が含まれるが、これらに限定されない。脱湿剤の例には、モンモリロナイト粘土、シリカゲル、結晶性アルミノケイ酸塩、酸化カルシウム、硫酸カルシウム、活性化アルミナ、金属塩及びリン化合物が含まれるが、これらに限定されな

10

20

30

40

50

い。

#### 【0049】

オーバーラップは、柔軟なパッケージ材の形態で存在することができる。様々な実施形態では、柔軟なパッケージ材は、水分不浸透性又は実質的に不浸透性である任意の材料であることができる。そのような材料を利用するオーバーラップは、一般的に積層構造体として存在する。一実施形態では、柔軟なパッケージ材は、好ましくは非熱可塑性基材(例えば9 $\mu$ m厚の金属ホイル、例えばアルミ)、及びその上に設けられたヒートシール可能な層、及び追加の保護層、例えばポリエステルのポリマーフィルムを含む。水分の浸入をさらに低減するために、12 $\mu$ m~20 $\mu$ mなどのより厚い金属フィルムを用いることができる。様々な実施形態では、ヒートシール可能な層は、組み立てられたパッケージの内表面上に通常設けられている。様々な実施形態では、追加の保護層は、ヒートシール可能な層の反対側の表面上に通常設けられている。様々な実施形態では、RHはオーバーラップ内で計測されてもよい。

10

#### 【0050】

基材は、好ましくはアルミホイルから形成される。しかし、基材のための他の金属には、真空蒸着又はスパッタリングによってシート上に形成されるスズ、銀、鉄、亜鉛又はマグネシウム、及び積層によって金属層の上に形成されるカルボキシル基含有ポリオレフィン層が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0051】

ヒートシール可能な層は、イオノマー樹脂、ポリオレフィン又はシクロオレフィンコポリマーなどの任意の熱可塑性又は熱硬化性材料から形成することができる。イオノマー樹脂は、イオンによって架橋したエチレンメタクリル酸及びエチレンアクリル酸コポリマーを一般的に含む。これらのイオノマー樹脂と他のポリオレフィンヒートシールポリマーとを区別する特性は、高い透明度、高い衝撃抵抗性、ラミネーションでの低い曇り、引裂き抵抗性、摩耗抵抗性、固体強靱性及び水分不浸透性である。一実施形態では、ヒートシール可能な層は、十分なヒートシール特性を提供するために、SURLYN(商標)(イオノマー樹脂)又はポリエチレンの形態から作製される。

20

#### 【0052】

存在する場合、外側の保護層は、最終積層体が必要な特性を有する限り、任意の材料で形成されてもよい。一実施形態では、例えば、保護層(例えば、ポリエステル)は基材(例えば、アルミニウム)に接着剤で積層され、基材層はヒートシール可能な層(例えば、イオノマーフィルム又はSURLYN(商標)(イオノマー樹脂)に次に接着剤で積層される。

30

#### 【0053】

三つの層の厚さの例には、20 $\mu$ m~30 $\mu$ mの保護層、及び9 $\mu$ m~20 $\mu$ mの基材層が含まれる。ヒートシール可能な層については、厚さの例は40~70 $\mu$ mの範囲である。

#### 【0054】

材料のそれぞれの層を一緒に接合させるために、接着剤を用いることができる。接着剤の層は、接着剤によって接着される基材、ヒートシール可能な層及び/又は保護層の厚さと比較して、厚さが一般的に実質的により小さい。

#### 【0055】

オーバーラップ材の具体的な実施形態は、以下の通りである：

40

1) ポリエチレンテレフタレート(「PET」)12 $\mu$ m(17gsm)/Extr/アルミニウム9 $\mu$ m(24gsm)/Extr/低密度ポリエチレン(「LDPE」)35 $\mu$ m(32gsm)

2) PET 12 $\mu$ m(17gsm)/接着剤4gsm/アルミニウム12 $\mu$ m(32gsm)/接着剤3gsm/添加剤なしのLDPE 50 $\mu$ m(46gsm)

吸湿性物質は吸水物質、例えば脱湿剤及び湿潤剤を利用し、吸水物質は好ましくはシリカゲル脱湿剤サシェの形態で存在する。しかし、他の蒸気又は水分吸収機構も本発明の範囲に含まれる。他の蒸気又は水分吸収物質には、ゼオライト及びアルミナなどの無機物質から作製された脱湿剤及び湿潤剤が含まれる。そのような無機の蒸気又は水分吸収物質は、高い吸水容量及び有利な吸水等温線形状を有する。そのような物質の吸水容量は、一般

50

的に20～50重量パーセントまで変動し、製品パックの内部の相対湿度を特定の範囲内に制御する含水率は一般的に3～20重量パーセントまで変動する。シリカゲルは、下限の15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39又は40%RHの値のいずれかから、上限の17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39又は40%RHの値のいずれかの間の水和を可能にするのに特に適する。シリカゲルとしてのRH%はそれ自体の重量の最高35%まで(好ましくは最高30%まで)の水分を吸着することができ、したがって最高50%までのRH%レベルを維持することができる。好ましいシリカゲルサシェは、FranceのSud-Chemieによって市販されているEq-Pak(登録商標)扇形褶曲サシェ又はEq-Pak(登録商標)個別切断サシェとして存在することができる。好ましい実施形態では、吸収物質は、HDPE繊維と接着したナイロンメッシュであってWilmington、DelawareのE.I. Dupont de Nemoursによって市販されているTYVEK(登録商標)の内部に。

10

**【0056】**

様々な実施形態では、用語「部分水和」は、完全には飽和していない吸湿性物質を指す。本発明のために、一実施形態では、吸湿性物質(例えば、シリカゲル)は、下限の8.4、8.8、9.2、9.6、10、10.4、10.8、11.2、11.6、12、12.5、12.9、13.3、13.7、14.1、14.6、15、15.4、15.8、16.2、16.6、17、17.4、17.8、18.2又は18.6%w/wの値のいずれかから、上限の9.2、9.6、10、10.4、10.8、11.2、11.6、12、12.5、12.9、13.3、13.7、14.1、14.6、15、15.4、15.8、16.2、16.6、17、17.4、17.8、18.2又は18.6%w/wの値のいずれかまでの含水量範囲を有することができる。その範囲に加えて、そのような実施形態は、前述の全ての単独の値を含み、すなわち含水量は、8.4、8.8、9.2%などから18.6% w/wまであることができる。上記の値は、0%w/wで完全に乾燥しており、30%～31%程度で完全に飽和している(水重量/吸湿性物質重量)物質に基づいて、全質量のw/wである。別の実施形態では、そのような範囲は、容量が通常500cc未満の制御されたパックの相対湿度百分率範囲として、下限の15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39又は40の値のいずれかから、上限の17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39又は40%RHの値のいずれかまでで表すことができ、これらの範囲内の全ての単独の値及び本明細書に教示されている他の範囲を含む。

20

**【0057】**

脱湿剤サシェの好ましい実施形態は、2～10グラム(例えば、4又は8グラム)の部分水和したシリカゲルを含有する50×70mmのTYVEK(登録商標)バッグ(Eq-pak(登録商標))である。Eq-pak(登録商標)サシェは、製品パック内に15%～40%RHを提供することができる。これらのサシェは、二つの形をとることができる：(1)1バッグあたり約1000個の連結したサシェのストリップのものである扇形褶曲形、及び(2)各々100個のバッグで供給される個別切断形。

30

**【0058】**

脱湿剤A、B及びCの具体的な実施形態を、表1～3に示す：

【表 1】

表 1

“A”	Eq-Pak 30%RH,
吸収材料	シリカゲル
サイズ/容量	純重量: 8.0g(±10%)のシリカゲル パッケージ中の相対湿度: 20℃(±3℃)で30%RH(±3%)
その他	残留水分レベル: 15.8%w/w(±1%)
容器材料(脱湿剤サシェ)	Tyvek®
寸法	長さ: 70mm 幅: 50mm

10

【表 2】

表 2

“B”	Eq-Pak 20%RH
吸収材料	シリカゲル
サイズ/容量	純乾燥重量: 8.0g(±10%)のシリカゲル パッケージ中の相対湿度: 20℃(±3℃)で20%RH(±3%)
その他	残留水分レベル: 11.3%w/w(±1%)
容器材料(脱湿剤サシェ)	Tyvek®
寸法	長さ: 70mm 幅: 50mm

20

30

【表 3】

表 3

“C”	Eq-pak 10%RH
吸収材料	シリカゲル
サイズ/容量	純乾燥重量: 8.0g(±10%)のシリカゲル パッケージ中の相対湿度: 20℃(±3℃)で10%RH(±3%)
その他	残留水分レベル: 6.8%w/w(±1%)
容器材料(脱湿剤サシェ)	Tyvek®
寸法	長さ: 70mm 幅: 50mm

40

50

## 【0059】

脱湿剤サシェのRHは、例えば、小さなホイル積層体ポーチの内部に脱湿剤サシェをシールし、次に先細の細いRHプローブをこのポーチに挿入し、例えば一般的に2分で起こる安定した値が達成されたときに(すなわち、変動がほとんどない又はない)RHを記録することによって計測することができる。一般的に、SC04プローブを備えたRotronic Hygropalmメーターが用いられるが、他の計測装置/技術を本発明の範囲を逸脱することなく用いることもできる。

## 【0060】

他の例示的な吸水物質には、アルミナ、ボーキサイト、無水硫酸カルシウム、吸水性粘土、活性化ベントナイト粘土、ゼオライト分子篩、又は脱湿剤がもはや使用可能でない場合を示す塩化コバルトなどの水分感受性変色指示薬を任意選択で含む他の同様の物質が含まれるが、これらに限定されない。

10

## 【0061】

脱湿剤は、パッケージ内の過剰な水分を吸収するのに十分な量で存在するべきである。シリカゲルが用いられる場合、一例では、1g~12gのシリカゲルが一般的な乾燥粉末吸入器に十分である。さらに、脱湿剤は、外部環境から浸入する可能性のある、又は装置を作るために用いられるポリマー中に存在する水分を吸収するのに十分な量で存在することができる。吸入装置に隣接して脱湿剤を置くことも可能である。例えば、オーバーラップ材が吸入装置を覆う(envelop)実施形態では、脱湿剤はその中に固定されないか、又は易流動的に存在することができる。他の実施形態では、脱湿剤は、当技術分野で公知である構造、例えばW001/98174で開示されているものによって、オーバーラップの内部に固定されていてもよい。

20

## 【0062】

様々な実施形態では、用語「部分水和」は、完全には飽和していない吸湿性物質を指す。本発明のために、一実施形態では、吸湿性物質(例えば、シリカゲル)は、0%w/wで完全に乾燥しており、30%~31%程度で完全に飽和している(水重量/吸湿性物質重量)物質に基づいて、全質量の下限の8.4、8.8、9.2、9.6、10、10.4、10.8、11.2、11.6、12、12.5、12.9、13.3、13.7、14.1、14.6、15、15.4、15.8、16.2、16.6、17、17.4、17.8、18.2又は18.6%w/wの値のいずれかから、上限の9.2、9.6、10、10.4、10.8、11.2、11.6、12、12.5、12.9、13.3、13.7、14.1、14.6、15、15.4、15.8、16.2、16.6、17、17.4、17.8、18.2又は18.6%w/wの値のいずれかまでの含水量範囲を有することができ、別の実施形態では、そのような範囲は、容量が通常500cc未満の制御されたパックの相対湿度百分率範囲として、下限の15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39又は40の値のいずれかから、上限の17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39又は40%の値のいずれかまで、並びにこの範囲内の全ての単独の値及び本明細書で教示されている全ての他の範囲で表すことができる。

30

## 【0063】

別の態様では、本発明は、薬物製品の製造方法を提供する。該方法は、所定の含水量及びそれによって所定の相対湿度を達成するのに十分な水分(例えば、水又は湿気)に吸湿性物質を曝露するステップ(例えば、本明細書に記載される部分水和によって)と、吸湿性物質を、(6,11,16,17)-6,9-ジフルオロ-17-[[[(フルオロメチル)チオ]カルボニル]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-イル2-フランカルボキシレート又はその溶媒和物を含む医薬組成物を内部に含む吸入装置と組み合わせるステップと、次に乾燥粉末吸入装置及び吸湿性物質をパッケージ内に閉じ込めて内部の閉じられた容積を確定ステップとを含み、吸湿性物質の水和度は、閉じられた容積が、下限の15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39又は40%RHの値のいずれかから、上限の17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39又は40%RHの値のいずれかまでのRH%、並びにこの範囲内の全ての単独の値及び本明細書で教示されている全て

40

50

他の範囲を有するようなものである。所定の相対湿度曝露に関するそのような水分曝露条件は、本明細書に記載されている。本発明は、そのような方法によって製造される薬物製品も含む。薬物製品を閉じ込める水分保護容器内のRHは、先細の細いRHプローブをポートに挿入し、安定した値に達したときのRHを記録することによって計測することができる。一般的に、SC04プローブを備えたRotronic Hygropalmメーターが用いられるが、他の装置/技術を用いることもできる。

#### 【0064】

上記のものをさらに詳述すると、乾燥粉末吸入装置及び吸湿性物質を、容認された技術を用いて、それらをパッケージすることができるよう十分に近接させて一緒にすることによって組み合わせ、例えば、好ましい実施形態では、装置及び吸湿性物質をトレイに置き、その後トレイ開口部の上にふたを置くことによって閉じ込める。

10

#### 【0065】

本発明は、非常に有利である。薬物製品の要素によって、乾燥粉末組成物は、比較的安定である微粒子質量(FPM)を示すことが可能であり得、例えば、一実施形態では、製品が50~60%RH及び20~25で保存されるときに、別の実施形態では製品が75%RH及び30で保存されるときに、2年の製品有効期間にわたって、化合物について、1プリスターあたり名目全薬物含有量の20%の名目値から±15%以下逸脱することができる(すなわち17~23%)。

#### 【0066】

図19は、本発明による薬物製品100の好ましい実施形態を表す図面である。他の実施形態が本発明の範囲に包含されること、及びこの具体的な実施形態がその範囲を限定しないことを認識すべきである。

20

#### 【0067】

図示の通り、薬物製品100は、トレイ120及びふた130の形態のパッケージ110を含む。トレイ120は、内部に乾燥粉末吸入装置140を受けるように適合している。リップ125a、125b、125c、125d、125e、125f、125g、125h及び125iは、内部の装置140の移動を最小化又は阻止するために存在する。さらに、装置140とトレイ120との間に、吸湿性物質150が図示されている。この実施形態では、吸湿性物質150は、固定されていない脱湿剤パック(packet)の形態で存在する。ふた130は、トレイにシールされると、トレイ120内に装置140及び吸湿性物質150を閉じ込める役目を果たす。図示されるように、ふた130は、トレイ120からふた130を比較的容易に除去できるように、タブ160を含有する。その後、装置140は、従来の様式で用いることができる。

30

#### 【0068】

図20は、装置及び吸湿性物質を内部に含有するトレイ120にシールされたふた130を示す。

#### 【0069】

本発明を、以下の実施例に関して記載する。これらの実施例は、本発明を例示するために示され、特許請求の範囲に定義されている本発明の範囲を限定するものでないことを認識すべきである。

#### 【0070】

##### 用語の定義

以下の用語が本明細書で用いられる：

「吸入用乳糖」は、所定の形状及び粒径分布を有する -乳糖-水和物を含む。吸入用乳糖の供給元は、オランダのFriesland Campina Domoである。

40

#### 【0071】

本明細書で用いられる「ホイル積層体1」は、配向ポリテレフタル酸エステル(12µm)、アルミホイル(9µm)及び低密度ポリエチレン(35µm)の層状シートからなる。

#### 【0072】

本明細書で用いられる「ホイル積層体2」は、配向ポリテレフタル酸エステル(12µm)、接着剤(4gsm)、アルミホイル(12µm)、接着剤(3gsm)及び低密度ポリエチレン(50µm)の層

50

状シートからなる。

【0073】

「標準の混合設備」は、混合が、4～35kgのスケールの高剪断ブレンダーを用いて実施されたことを示す。高剪断ブレンダーの例は、PMA及びTRV高速ブレンダーである。

【0074】

「標準の充填設備」は、米国特許第5,187,921A号又は米国特許出願公開第2005-0183395号に記載されている設備を用いて充填が実施されたことを示す。

【0075】

本明細書の実施例で用いられる「装置」は、米国特許出願公開第2008-0308102 A1号に記載されている吸入装置を指す。

【0076】

「標準の安定性チャンバー」は、 $\pm 2$  の温度正確度及び精度、並びに $\pm 5\text{RH}\%$ のRHの正確度及び精度を達成することができる環境チャンバーである。

【0077】

「カスケードインパクション」は、1作動あたり60l/分で4秒間用いられた、General Chapter <601> Aerosols, Nasal Sprays, MDIs & DPIs: Uniformity of Dosage Units (MDI & DPI) USP30における機器5を指す。一般的に、1判定あたり10～20回の作動が放出される。「微粒子質量」は、段階2から段階5までの堆積の合計と定義され、個々の各プリスター中に含有された名目薬物目標の百分率として計算される。

【0078】

「HPLC」は、標準の高速液体クロマトグラフィーを指す。

【0079】

「UV/可視検出」は、HPLCの出口での紫外線検出器を示す。

【0080】

「蛍光検出」は、HPLCの出口での蛍光検出器を示す。

【0081】

「乳糖微粒子」は、レーザー回折によって計測される懸濁物(乾燥分散)の粒径分布が15  $\mu\text{m}$ 未満、又は空気分散(乾燥分散)の粒径分布が4.5  $\mu\text{m}$ 未満の粒径分布の部分である。

【0082】

化合物「A」は、(6,11,16,17)-6,9-ジフルオロ-17-{[(フルオロメチル)チオ]カルボニル}-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-イル2-フランカルボキシレートを示す。

【0083】

化合物「B」は、4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-ジクロロベンジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノールトリフェニルアセテートを指す。実施例で引用されている化合物Bの量は、遊離塩基に関する。実施例を通しての化合物Bの性能の図示は、本出願と共に出願され、2010年8月30日に出願の第61/378,412号への優先権を主張しているPCT国際特許出願に見出すことができ、その開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0084】

保護されていない製品とは、水分から保護されていない製品を指し、用語「裸で」と交換可能に用いられている。

【0085】

実施例 1

脱湿剤、湿度及び温度の吸入可能な製剤の微粒子質量との関係

この実施例では、ホイル積層体1(オーバーラップされた)及び脱湿剤と一緒にホイル積層体1(脱湿剤と一緒にオーバーラップされた)を用いた。

【0086】

標準の設備を用いてブレンドを製造し、充填した。ブレンドは、個々の活性物質としてストリップ中に、及び二つの活性物質の製品として装置中に詰めた(すなわち、各活性物

10

20

30

40

50



質に一つのストリップ)。ブレンドは、4つのレベルの有効成分、50 µg及び800 µgの化合物A並びに残りの12.5mgまでの吸入用乳糖(乳糖微粒子7%及び4% <4.5ミクロン、それぞれ乾燥分散による)、並びに100 µg及び6.25 µgの化合物B、1%ステアリン酸マグネシウム、並びに残りの12.5mgまでの吸入用乳糖(乳糖微粒子8% <15ミクロン、湿性分散による)からなった。最終的な詰めた装置の薬物含有量は、化合物B及び化合物Aがそれぞれ6.25 µg/50 µg、6.25 µg/800 µg、100 µg/50 µg及び100 µg/800 µgであった(以後、6.25/50、6.25/800、100/50及び100/800と呼ぶ)。装置は、ホイル積層体1を用いて、オーバーラップされたか、又は脱湿剤パックと一緒にオーバーラップされた。脱湿剤は、8gの20% RHのEq-pak(登録商標)からなった。脱湿剤のないオーバーラップされたパック内の相対湿度は、およそ45%RHであった。オーバーラップされた装置は標準の安定性チャンバー中にその後保存され、保存条件は25 及び60% RH、30 及び75% RH並びに40 及び75% RHであった。試料は、25 及び60% RHで保存された試料については最高24カ月まで、30 及び75% RH並びに40 及び75% RHで保存された試料については最高6カ月までの時間間隔で微粒子質量について分析された。微粒子質量は、UV/可視及び/又は蛍光検出につないだHPLCによりカスケードインパクションを用いて判定された。

【0087】

図1~3は、オーバーラップされた(OW)及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた(OW+D)、6.25/50、6.25/800、100/50及び100/800の試料についての、選定された時間間隔での脱湿剤及び保存条件の両方の関数としての、名目上の1用量当たりの薬物の百分率(%名目)としての総微粒子質量の変化を図示する。より具体的には、図1~3は、それぞれ25 /60% RH、30 /75% RH及び40 /75% RHでの、ブレンド6.25/50、100/50、6.25/800及び100/800についての化合物Aの微粒子質量(%名目)の変化を示す。

【0088】

## 実施例 2

脱湿剤、湿度及び温度の吸入可能な製剤の微粒子質量との関係

標準の設備を用いてブレンドを製造し、充填した。吸入装置は、剥離可能なプリスターストリップの形態の二つのパックを含有し、第1のものは、12.5 µgの化合物B、1%ステアリン酸マグネシウム、及び残りの12.5mgまでの吸入用乳糖(乳糖微粒子4.5% <4.5ミクロン、乾燥分散による)を有するブレンドを含有し、第2の剥離可能なプリスターストリップは、50 µgの化合物A及び残りの12.5mgまでの吸入用乳糖(乳糖微粒子6.5% <4.5ミクロン、乾燥分散による)を含有した。試料は、保護されないままであったか、ホイル積層体2を用いて、オーバーラップされたか、又は脱湿剤パックと一緒にオーバーラップされた。脱湿剤の湿度値は、15%(8g Eq-pak(登録商標)、10% RHプラス8g Eq-pak(登録商標)、20% RH)、20%(8g Eq-pak(登録商標)、20% RH)及び30%(8g Eq-pak(登録商標)、30% RH)であった。OWパックの内部のRHは、およそ45% RHであった。オーバーラップされた試料及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた試料は標準の安定性チャンバー中にその後保存され、保存条件は25 及び60% RH並びに40 及び75% RHであった。保護されていない試料は標準の安定性チャンバー中に保存され、保存条件は25 及び75% RHであった。試料は、微粒子質量について最初に、並びに25 及び75% RHで保存された保護されていない製品については最高3カ月まで、40 及び75% RHで保存されたオーバーラップされた試料及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた試料については最高6カ月まで、並びに25 及び60% RHで保存されたオーバーラップされた試料及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた試料については最高9カ月又は12カ月までの時間間隔で分析された。微粒子質量は、UV/可視及び蛍光検出につないだHPLCによりカスケードインパクションを用いて判定された。

【0089】

図4~5は、脱湿剤のRH値及び保存時間の両方の関数としての、名目上の1用量当たりの薬物の百分率(%名目)としての総微粒子質量の変化を図示する。図4は、化合物Aについての選定された時間間隔での、25 で保存されたオーバーラップされた試料(OW)及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた(OW+D)試料、並びに25 及び75%RHで保存された保護されていない試料の微粒子質量値を示す。図5は、化合物Aについての選定された時間間隔での

、40 で保存されたオーバーラップされた試料(OW)及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた(OW+D)試料の微粒子質量値を示す。

【 0 0 9 0 】

### 実施例 3

脱湿剤、湿度及び温度の吸入可能な製剤の微粒子質量との関係

標準の設備を用いてブレンドを製造し、充填した。ブレンドは、個々の活性物質としてストリップ中に、及び二つの活性物質の製品として装置中に詰めた(すなわち、各活性物質に一つのストリップ)。ブレンドは、三つのレベルの有効成分、50 µg、100 µg及び200 µgの化合物A並びに残りの12.5mgまでの吸入用乳糖(乳糖微粒子7%、6.2%及び5.7% <4.5ミクロン、乾燥分散による)、25 µgの化合物B、1%ステアリン酸マグネシウム、及び残りの12.5mgまでの吸入用乳糖(乳糖微粒子4.5% <4.5ミクロン、乾燥分散による)からなった。最終的な詰めた装置の薬物含有量は、化合物A及び化合物Bがそれぞれ50 µg/25 µg、100 µg/25 µg及び200 µg/25 µgであった(以後50/25、100/25及び200/25と呼ぶ)。装置は(ホイル積層体1を用いて)脱湿剤パックと一緒にオーバーラップされたか、又は保護されないままであった。脱湿剤は、10%(8g Eq-pak(登録商標)、10% RH)、15%(8g Eq-pak(登録商標)、10% RHプラス8g Eq-pak(登録商標)、20% RH)、20%(8g Eq-pak(登録商標)、20% RH)、30%(8g Eq-pak(登録商標)、30% RH)及び40%(8g Eq-pak(登録商標)、40% RH)からなった。オーバーラップされた装置は標準の安定性チャンバー中にその後保存され、保存条件は25 及び60% RH並びに40 及び75% RHであった。試料は、25 及び60% RHで保存された試料については最高6カ月まで、並びに40 及び75% RHで保存された試料については最高7カ月までの時間間隔で微粒子質量について分析された。微粒子質量は、UV/可視及び/又は蛍光検出につないだHPLCによりカスケードインパクションを用いて判定された。

【 0 0 9 1 】

図6～8は、脱湿剤と一緒にオーバーラップされた(OW+D)及び保護されていない50/25、100/25及び200/25の試料についての、選定された時間間隔での脱湿剤及び保存条件の両方の関数としての、名目上の1用量あたりの薬物の百分率(%名目)としての総微粒子質量の変化を図示し、より具体的には、それぞれ25 /60%及び40 /75% RHでの、ブレンド50/25、100/25及び200/25についての化合物Aの微粒子質量(%名目)の変化を示す。

【 0 0 9 2 】

### 実施例 4

脱湿剤、湿度及び温度の吸入可能な製剤の空気動力学的質量中央直径(MMAD)との関係

標準の設備を用いてブレンドを製造し、充填した。吸入装置は、剥離可能なプリスターストリップの形態の二つのパックを含有し、第1のものは、12.5 µgの化合物B、1%ステアリン酸マグネシウム、及び残りの12.5mgまでの吸入用乳糖(乳糖微粒子4.5% <4.5ミクロン、乾燥分散による)を有するブレンドを含有し、第2の剥離可能なプリスターストリップは、50 µgの化合物A及び残りの12.5mgまでの吸入用(乳糖微粒子6.5% <4.5ミクロン、乾燥分散による)乳糖を含有した。試料は、保護されないままであったか、ホイル積層体2を用いて、オーバーラップされたか、又は脱湿剤パックと一緒にオーバーラップされた。脱湿剤の湿度値は、15%(8g Eq-pak(登録商標)、10% RHプラス8g Eq-pak(登録商標)、20% RH)、20%(8g Eq-pak(登録商標)、20% RH)及び30%(8g Eq-pak(登録商標)、30% RH)であった。OWパックの内部のRHは、およそ45% RHであった。オーバーラップされた試料及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた試料は標準の安定性チャンバー中にその後保存され、保存条件は25 及び60% RH並びに40 及び75% RHであった。保護されていない試料は標準の安定性チャンバー中に保存され、保存条件は25 及び75% RHであった。試料は、MMADについて最初に、並びに25 及び75% RHで保存された保護されていない製品については最高3カ月まで、40 及び75% RHで保存されたオーバーラップされた試料及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた試料については最高6カ月まで、並びに25 及び60% RHで保存されたオーバーラップされた試料及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた試料については最高9又は12カ月までの時間間隔で分析された。MMADは、UV/可視及び蛍光検出につないだHPLCによりカスケードインパクションを用いて判定された。

## 【 0 0 9 3 】

図9～10は、脱湿剤のRH値及び保存時間の両方の関数としての、ミクロンで表すMMADの変化を図示する。図9は、化合物Aについての選定された時間間隔での、25 で保存されたオーバーラップされた試料(OW)及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた(OW+D)試料、並びに25 及び75%RHで保護されずに(裸で)保存された試料のMMAD値を示す。図10は、化合物Aについての選定された時間間隔での、40 で保存されたオーバーラップされた試料(OW)及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた試料(OW+D)のMMAD値を示す。

## 【 0 0 9 4 】

実施例 5

脱湿剤、湿度及び温度の吸入可能な製剤の空気動力学的質量中央直径(MMAD)との関係

標準の設備を用いてブレンドを製造し、充填した。ブレンドは、個々の活性物質としてストリップ中に、及び二つの活性物質の製品として装置中に詰めた(すなわち、各活性物質の一つのストリップ)。ブレンドは、三つのレベルの有効成分、50 µg、100 µg及び200 µgの化合物A並びに残りの12.5mgまでの吸入用乳糖(乳糖微粒子7%、6.2%及び5.7% <4.5ミクロン、それぞれ乾燥分散による)、25 µgの化合物B、1%ステアリン酸マグネシウム、及び残りの12.5mgまでの吸入用乳糖(乳糖微粒子4.5% <4.5ミクロン、乾燥分散による)からなった。最終的な詰めた装置の薬物含有量は、化合物A及び化合物Bがそれぞれ50 µg/25 µg、100 µg/25 µg及び200 µg/25 µgであった(以後50/25、100/25及び200/25と呼ぶ)。装置は(ホイル積層体1を用いて)脱湿剤パックと一緒にオーバーラップされたか、又は保護されないままであった(裸)。脱湿剤の湿度値は、10%(8g Eq-pak(登録商標)、10% RH)、15%(8g Eq-pak(登録商標)、10% RHプラス8g Eq-pak(登録商標)、20% RH)、20%(8g Eq-pak(登録商標)、20% RH)、30%(8g Eq-pak(登録商標)、30% RH)及び40%(8g Eq-pak(登録商標)、40% RH)であった。オーバーラップされ脱湿された装置は標準の安定性チャンバー中にその後保存され、保存条件は25 及び60% RH並びに40 及び75% RHであった。試料は、25 及び60% RHで保存された試料については最高6カ月まで、並びに40 及び75% RHで保存された試料については最高7カ月までの時間間隔で空気動力学的質量中央直径(MMAD)について分析された。MMADは、UV/可視及び蛍光検出につないだHPLCによりカスケードインパクションを用いて判定された。

## 【 0 0 9 5 】

図11～13は、脱湿剤と一緒にオーバーラップされた(OW+D)及び保護されていない、50/25、100/25及び200/25の試料についての、選定された時間間隔での脱湿剤及び保存条件の両方の関数としての、ミクロンで表した総空気動力学的質量中央直径の変化を図示する。より具体的には、図11～13は、それぞれ25 /60%及び40 /75% RHでの、ブレンド50/25、100/25及び200/25についての化合物Aの空気動力学的質量中央直径の変化を示す。

## 【 0 0 9 6 】

実施例 6

脱湿剤、湿度及び温度の吸入可能な製剤の幾何学的標準偏差(GSD)との関係

標準の設備を用いてブレンドを製造し、充填した。吸入装置は、剥離可能なプリスターストリップの形態の二つのパックを含有し、第1のものは、12.5 µgの化合物B、1%ステアリン酸マグネシウム、及び残りの12.5mgまでの吸入用乳糖(乳糖微粒子4.5% <4.5ミクロン、乾燥分散による)を有するブレンドを含有し、第2の剥離可能なプリスターストリップは、50 µgの化合物A及び残りの12.5mgまでの吸入用(乳糖微粒子6.5% <4.5ミクロン、乾燥分散による)乳糖を含有した。試料は、保護されないままであったか、ホイル積層体2を用いて、オーバーラップされたか、又は脱湿剤パックと一緒にオーバーラップされた。脱湿剤の湿度値は、15%(8g Eq-pak(登録商標)、10% RHプラス8g Eq-pak(登録商標)、20% RH)、20%(8g Eq-pak(登録商標)、20% RH)及び30%(8g Eq-pak(登録商標)、30% RH)であった。OWパックの内部のRHは、およそ45% RHであった。オーバーラップされた試料及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた試料は標準の安定性チャンバー中にその後保存され、保存条件は25 及び60% RH並びに40 及び75% RHであった。保護されていない試料は標準の安定性チャンバー中に保存され、保存条件は25 及び75% RHであった。試料は、GSDについて最

初に、並びに25 及び75% RHで保存された保護されていない製品については最高3カ月まで、40 及び75% RHで保存されたオーバーラップされた試料及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた試料については最高6カ月まで、並びに25 及び60% RHで保存されたオーバーラップされた試料及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた試料については最高9又は12カ月までの時間間隔で分析された。GSDは、UV/可視及び/又は蛍光検出につないだHPLCによりカスケードインパクションを用いて判定された。

【0097】

図14～15は、脱湿剤のRH値及び保存時間の両方の関数としての、GSDの変化を図示する。図14は、化合物Aについての選定された時間間隔での、25 で保存されたオーバーラップされた試料(OW)及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた試料(OW+D)、並びに25 及び75%RHで保存された保護されていない試料のGSD値を示す。図15は、化合物Aについての選定された時間間隔での、40 で保存されたオーバーラップされた試料(OW)及び脱湿剤と一緒にオーバーラップされた試料(OW+D)のGSD値を示す。

【0098】

#### 実施例 7

脱湿剤、湿度及び温度の吸入可能な製剤の幾何学的標準偏差(GSD)との関係

標準の設備を用いてブレンドを製造し、充填した。ブレンドは、個々の活性物質としてストリップ中に、及び二つの活性物質の製品として装置中に詰めた(すなわち、各活性物質の一つのストリップ)。ブレンドは、三つのレベルの有効成分、50 µg、100 µg及び200 µgの化合物A並びに残りの12.5mgまでの吸入用乳糖(乳糖微粒子7%、6.2%及び5.7% <4.5ミクロン、それぞれ乾燥分散による)、25 µgの化合物B、1%ステアリン酸マグネシウム、及び残りの12.5mgまでの吸入用乳糖(乳糖微粒子4.5% <4.5ミクロン、乾燥分散による)からなった。最終的な詰めた装置の薬物含有量は、化合物A及び化合物Bがそれぞれ50 µg/25 µg、100 µg/25 µg及び200 µg/25 µgであった(以後50/25、100/25及び200/25と呼ぶ)。装置は脱湿剤パックと一緒にオーバーラップされたか、又は保護されないままであった。脱湿剤の湿度値は、10%(8g Eq-pak(登録商標)、10% RH)、15%(8g Eq-pak(登録商標)、10% RH プラス8g Eq-pak(登録商標)、20% RH)、20%(8g Eq-pak(登録商標)、20% RH)、30%(8g Eq-pak(登録商標)、30% RH)及び40%(8g Eq-pak(登録商標)、40% RH)であった。(ホイル積層体1を用いて)オーバーラップされ脱湿された装置は保護されていない装置と一緒に標準の安定性チャンバー中にその後保存され、保存条件は25 及び60% RH並びに40 及び75% RHであった。試料は、25 及び60% RHで保存された試料については最高6カ月まで、並びに40 及び75%で保存された試料については最高7カ月までの時間間隔で幾何学的標準偏差(GSD)について分析された。GSDは、UV/可視及び蛍光検出につないだHPLCによりカスケードインパクションを用いて判定された。

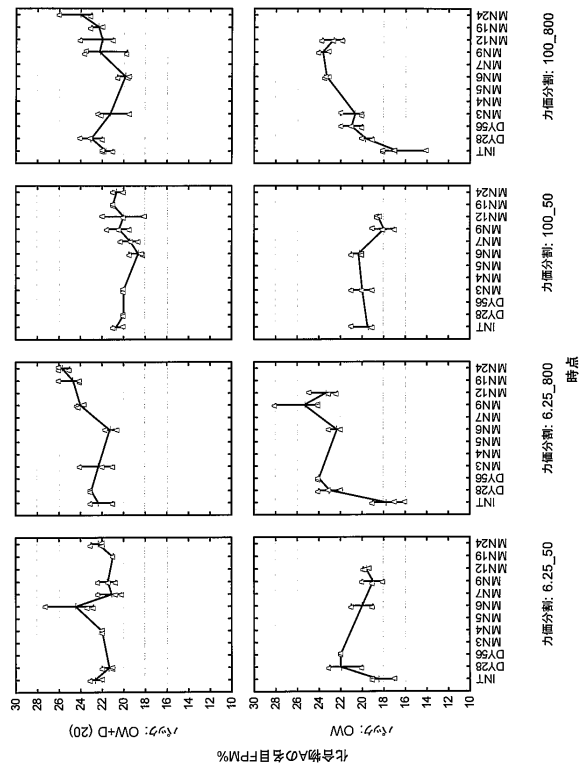
【0099】

図16～18は、脱湿剤と一緒にオーバーラップされた(OW+D)及び保護されていない50/25、100/25及び200/25の試料についての、選定された時間間隔での脱湿剤及び保存条件の両方の関数としての幾何学的標準偏差の変化を図示し、より具体的には、それぞれ25 /60%及び40 /75% RHでの、ブレンド50/25、100/25及び200/25についての化合物Aの幾何学的標準偏差の変化を示す。

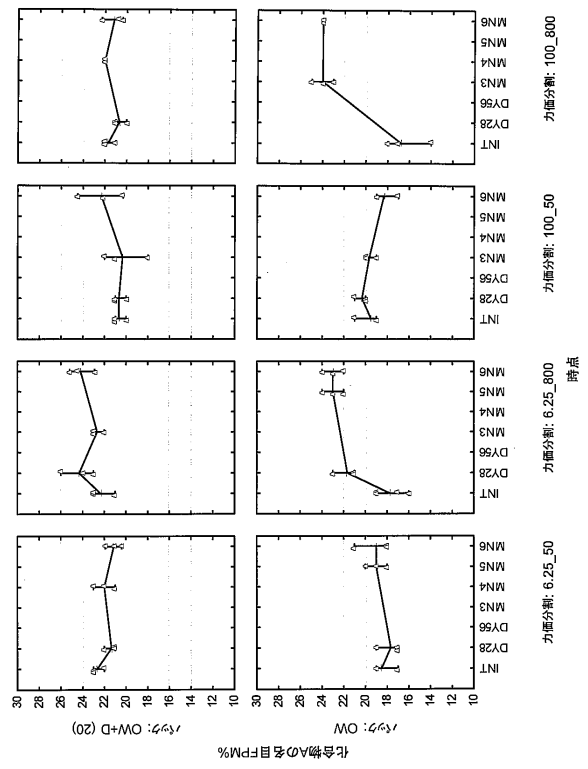
【0100】

本明細書及び特許請求の範囲がその一部を形成する本出願は、任意の後願に関して優先権の根拠として用いることができる。そのような後願の特許請求の範囲は、その中で記載されている任意の特徴又は特徴の組合せを対象とすることができる。それらは製品、方法又は使用の請求項の形をとることができ、例として、それに限定されずに、以下の請求項の一つ又は複数を含むことができる。

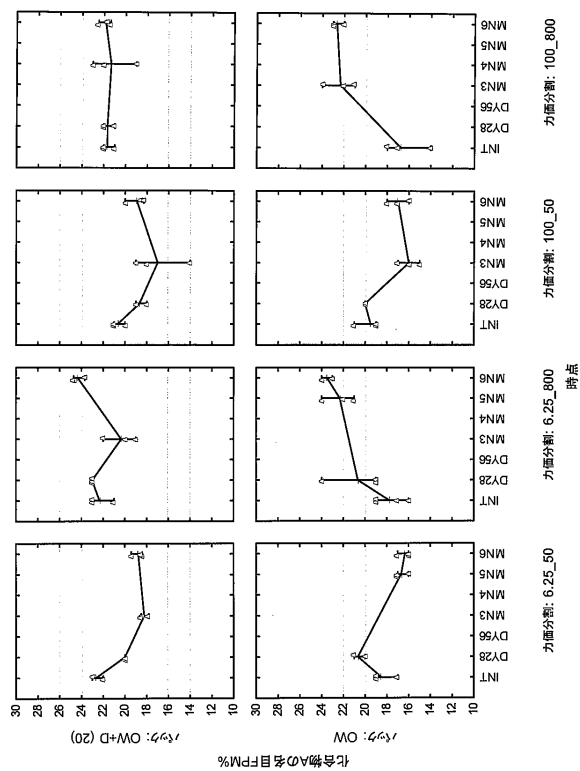
【図 1】



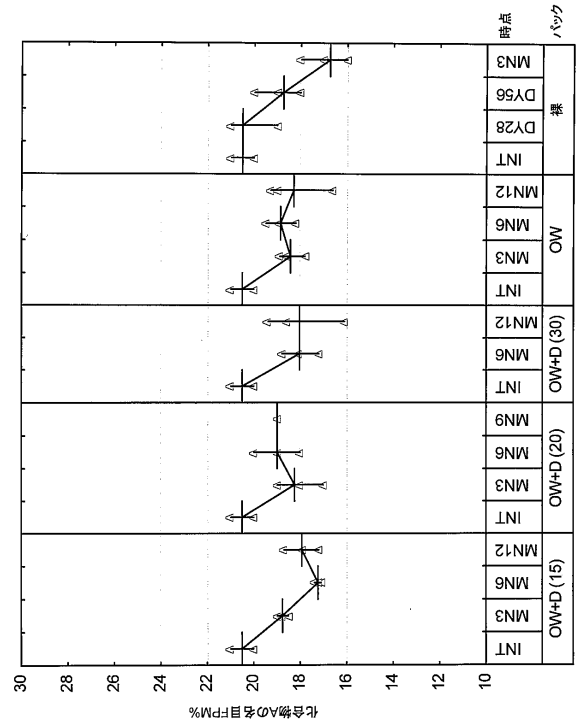
【図 2】



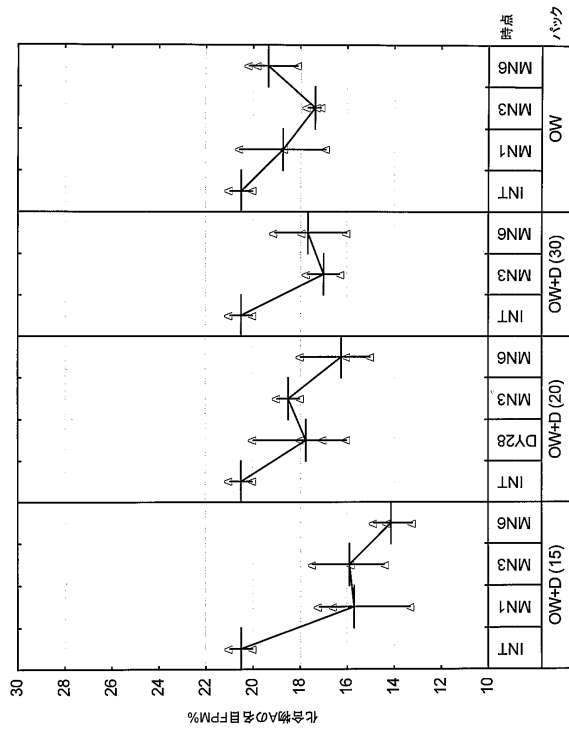
【図 3】



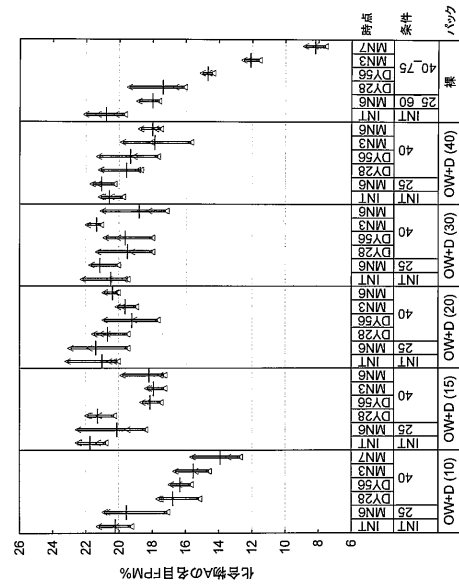
【図 4】



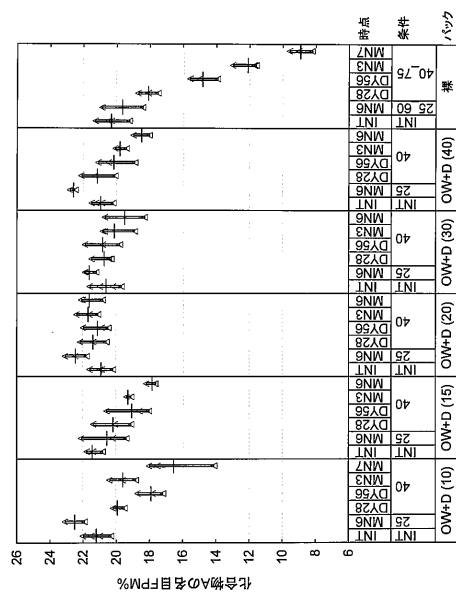
【図 5】



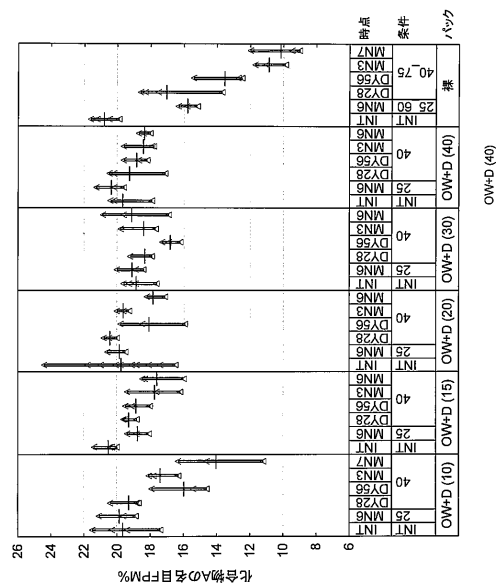
【図 6】



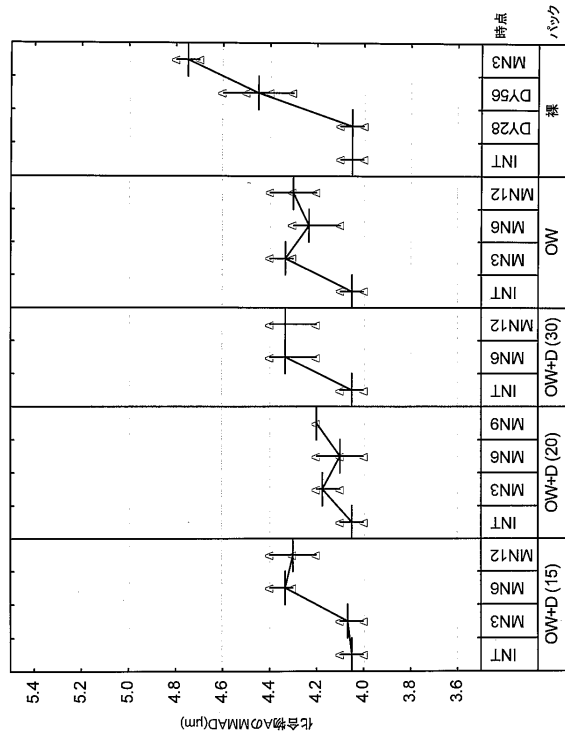
【図 7】



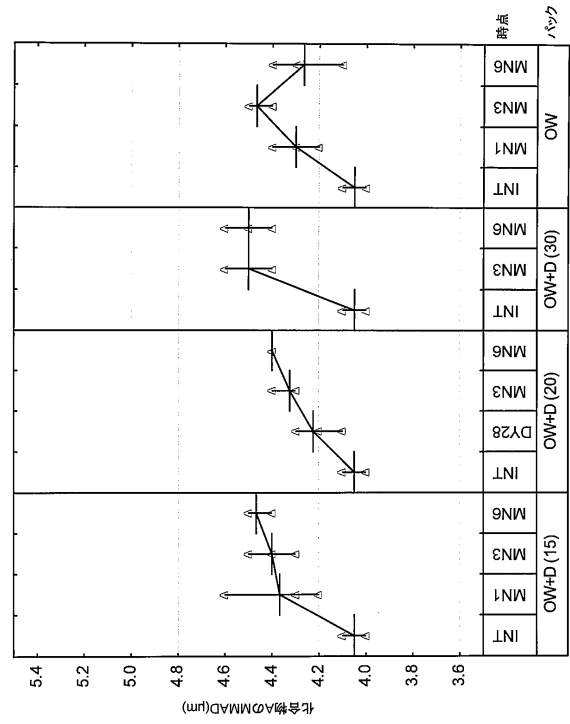
【図 8】



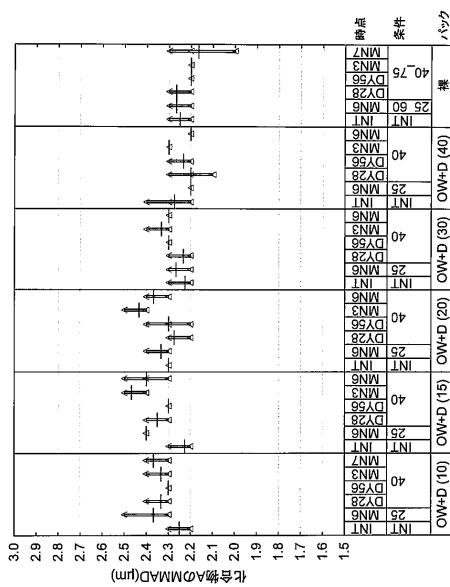
【図 9】



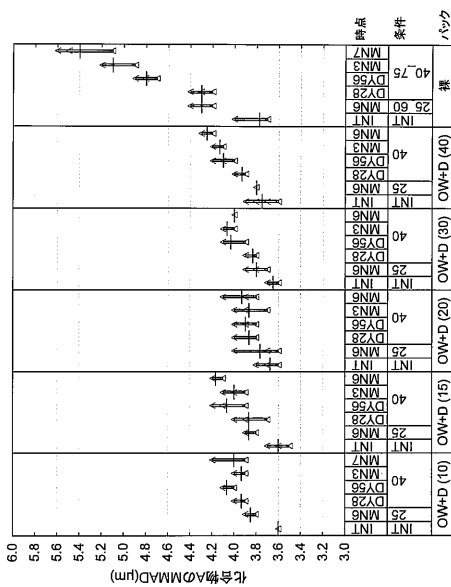
【図 10】



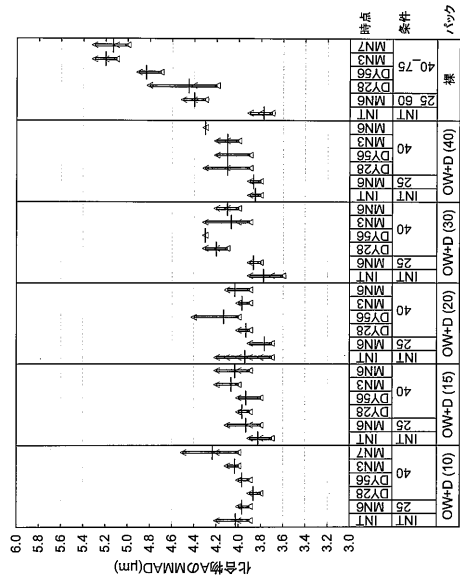
【図 11】



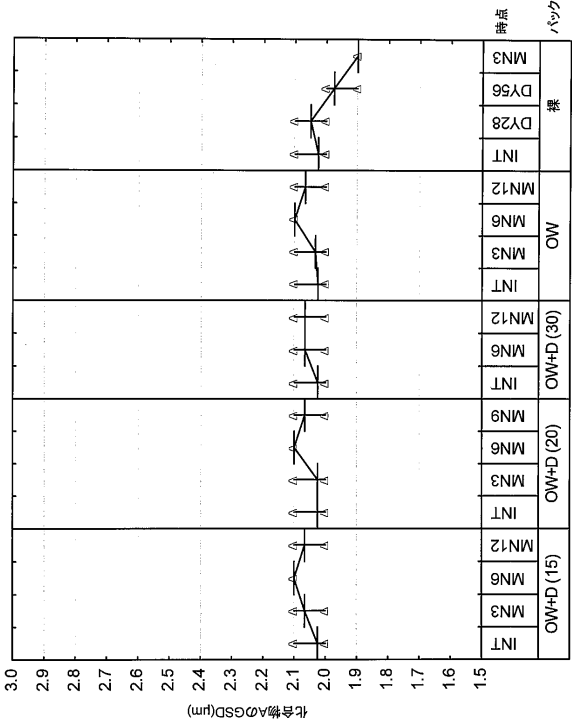
【図 12】



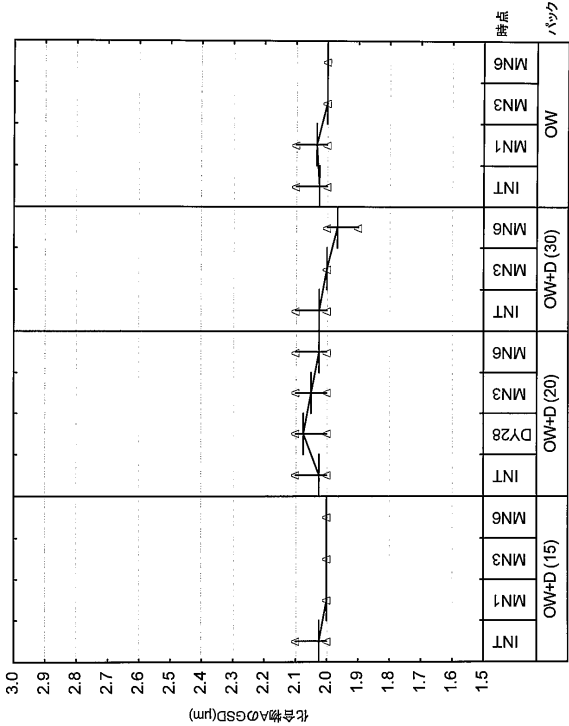
【図 13】



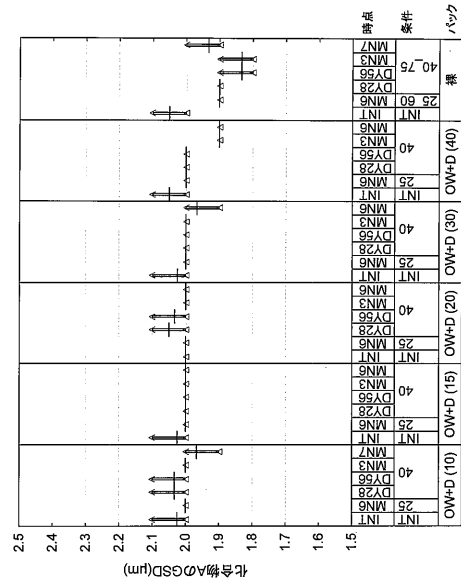
【図 14】



【図 15】

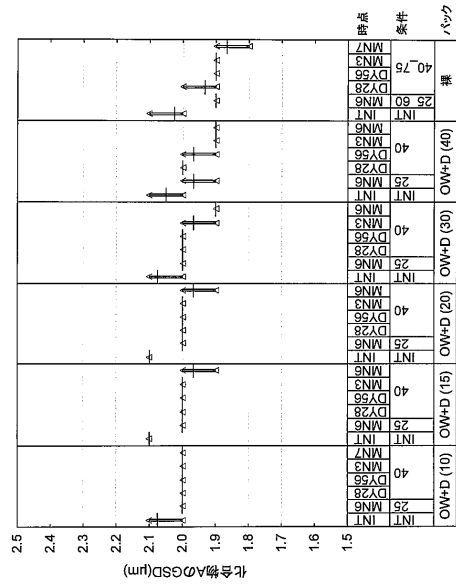


【図 16】

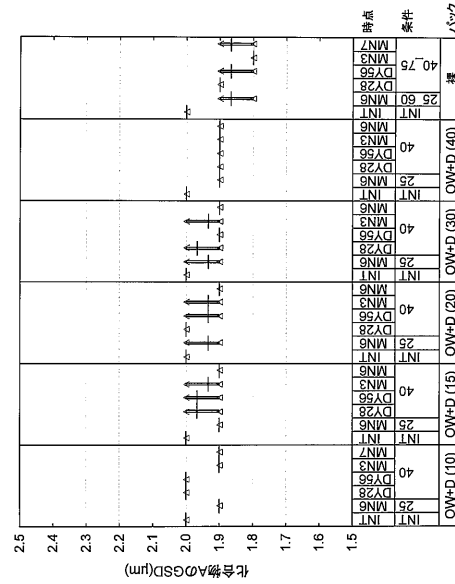




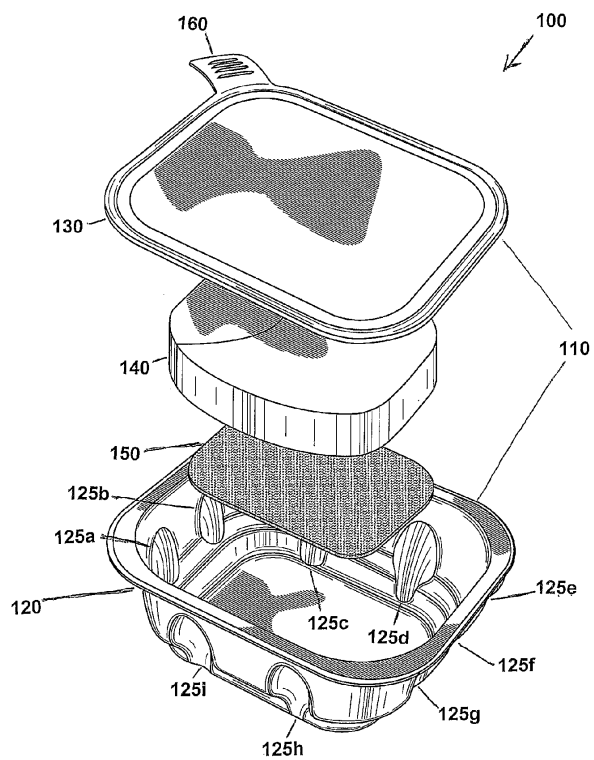
【図 17】



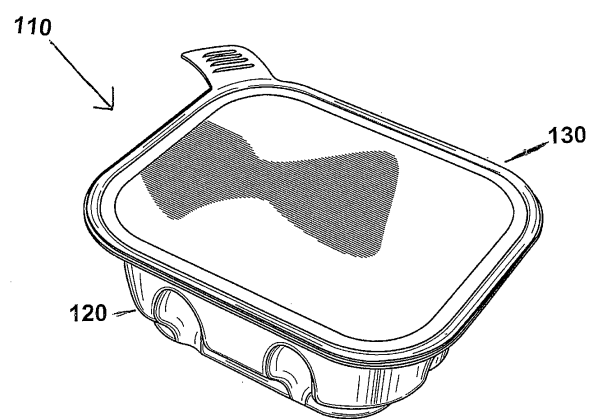
【図 18】



【図 19】



【図 20】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 M	15/00	(2006.01)	A 6 1 M	15/00 Z
B 6 5 D	81/26	(2006.01)	B 6 5 D	81/26 N
B 6 5 D	81/24	(2006.01)	B 6 5 D	81/24 G

- (72)発明者 アスワニア, オサマ  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ, ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ジェン, チョン  
イギリス国 エスジー 1 2 0 ディーピー ハートフォードシャー ウェア, パーク ロード, グ  
ラクソスミスクライン
- (72)発明者 ロシュ, トレヴァー, チャールズ  
イギリス国 エスジー 1 2 0 ディーピー ハートフォードシャー ウェア, パーク ロード, グ  
ラクソスミスクライン
- (72)発明者 ウィタカー, マーク  
イギリス国 エスジー 1 2 0 ディーピー ハートフォードシャー ウェア, パーク ロード, グ  
ラクソスミスクライン

審査官 長岡 真

- (56)参考文献 特表 2 0 0 4 - 5 0 5 9 8 9 ( J P , A )  
特表 2 0 0 3 - 5 3 5 7 8 2 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 8 / 0 4 0 8 4 1 ( W O , A 1 )  
国際公開第 2 0 0 8 / 1 3 5 5 7 0 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 0 2 - 5 3 2 2 1 6 ( J P , A )  
View of NCT01128569 on 2010\_06\_04, ClinicalTrials.gov archive [online], 2 0 1 0 年 6  
月 4 日, [2014年5月1日検索], U R L , [http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01128569/2010\\_06\\_04](http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01128569/2010_06_04)  
View of NCT01134042 on 2010\_07\_16, ClinicalTrials.gov archive [online], 2 0 1 0 年 7  
月 1 6 日, [2014年5月1日検索], U R L , [http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01134042/2010\\_07\\_16](http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01134042/2010_07_16)  
Guidance for Industry Metered Dose Inhaler(MDI) and Dry Powder Inhaler(DPI) Drug Produ  
cts [online], U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administratio  
n Center for Drug Evaluation and Research, 1 9 9 8 年, [2014年5月1日検索], U R L , <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070573.pdf>

## (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 5 8  
A 6 1 K 9 / 1 4  
A 6 1 K 9 / 7 2  
A 6 1 K 4 7 / 2 6  
A 6 1 M 1 5 / 0 0  
A 6 1 P 1 1 / 0 0  
A 6 1 P 2 9 / 0 0  
B 6 5 D 8 1 / 2 4  
B 6 5 D 8 1 / 2 6  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )