

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7678793号  
(P7678793)

(45)発行日 令和7年5月16日(2025.5.16)

(24)登録日 令和7年5月8日(2025.5.8)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08

請求項の数 17 (全15頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-508963(P2022-508963)	(73)特許権者	515259535 ヴェローナ ファーマ ピーエルシー イギリス国、カーディフ シーエフ10 1エフエス、ワン セントラル スクエア
(86)(22)出願日	令和2年8月12日(2020.8.12)	(74)代理人	100080791 弁理士 高島 一
(65)公表番号	特表2022-550664(P2022-550664 A)	(74)代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宜
(43)公表日	令和4年12月5日(2022.12.5)	(74)代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(86)国際出願番号	PCT/GB2020/051914	(74)代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子
(87)国際公開番号	WO2021/028679	(74)代理人	100174296 弁理士 當麻 博文
(87)国際公開日	令和3年2月18日(2021.2.18)	(74)代理人	100137729
審査請求日	令和5年7月31日(2023.7.31)		
(31)優先権主張番号	1911517.9		
(32)優先日	令和1年8月12日(2019.8.12)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 エンシフェントリンを含む医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

(i) エンシフェントリン粒子；

(ii) 50 μm ~ 70 μmのD<sub>v50</sub>を有する粗大ラクトース粒子；および

(iii) 5 μm ~ 10 μmのD<sub>v50</sub>を有する微細ラクトース粒子

を含む、吸入投与に適したドライパウダー医薬組成物であって、

微細ラクトース粒子が、ドライパウダー医薬組成物の総重量に対して2.0重量% ~ 4.5重量%の量で存在し、

エンシフェントリン粒子は、ドライパウダー医薬組成物の総重量に対して、3.5重量% ~ 6.0重量%の量で存在する、ドライパウダー医薬組成物。

【請求項2】

微細ラクトース粒子の量が、ドライパウダー医薬組成物の総重量に対して3.5重量% ~ 4.0重量%である、請求項1に記載のドライパウダー医薬組成物。

【請求項3】

粗大ラクトース粒子が、55 μm ~ 65 μmのD<sub>v50</sub>を有する、請求項1に記載のドライパウダー医薬組成物。

【請求項4】

エンシフェントリン粒子が、エンシフェントリン粒子の総重量に対して少なくとも90重量%のエンシフェントリンまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項1に記載のドライパウダー医薬組成物。

## 【請求項 5】

エンシフェントリン粒子が、エンシフェントリン粒子の総重量に対して少なくとも95重量%のエンシフェントリンまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項4に記載のドライパウダー医薬組成物。

## 【請求項 6】

エンシフェントリン粒子が、 $0.5\ \mu\text{m} \sim 5.0\ \mu\text{m}$ のDv50を有する、請求項1に記載のドライパウダー医薬組成物。

## 【請求項 7】

エンシフェントリン粒子が、 $1.0\ \mu\text{m} \sim 2.0\ \mu\text{m}$ のDv50を有する、請求項6に記載のドライパウダー医薬組成物。

10

## 【請求項 8】

エンシフェントリン粒子、粗大ラクトース粒子および微細ラクトース粒子の総量が、ドライパウダー医薬組成物の総重量に対して少なくとも90.0重量%である、請求項1に記載のドライパウダー医薬組成物。

## 【請求項 9】

エンシフェントリン粒子、粗大ラクトース粒子および微細ラクトース粒子の総量が、ドライパウダー医薬組成物の総重量に対して少なくとも95.0重量%である、請求項8に記載のドライパウダー医薬組成物。

## 【請求項 10】

ドライパウダー医薬組成物が、ドライパウダー吸入器による投与に適している、請求項1に記載のドライパウダー医薬組成物。

20

## 【請求項 11】

請求項1～10のいずれか一項に記載のドライパウダー医薬組成物を含むドライパウダー吸入器。

## 【請求項 12】

ヒトまたは動物の体の治療に使用するための、請求項1～10のいずれか一項に記載のドライパウダー医薬組成物。

## 【請求項 13】

喘息、アレルギー性喘息、花粉症、アレルギー性鼻炎、気管支炎、気腫、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、成人呼吸促迫症候群(ARDS)、ステロイド抵抗性喘息、重症喘息、小児喘息、嚢胞性線維症、肺の線維症、肺線維症、間質性肺疾患、皮膚障害、アトピー性皮膚炎、乾癬、眼の炎症、脳虚血、炎症性疾患および自己免疫疾患から選ばれる疾患または状態の治療または予防に使用するための、請求項1～10のいずれか一項に記載のドライパウダー医薬組成物。

30

## 【請求項 14】

疾患または状態が、慢性閉塞性肺疾患(COPD)である、請求項13に記載の使用のためのドライパウダー医薬組成物。

## 【請求項 15】

請求項13で定義される疾患または状態を治療する方法で使用するための請求項1～10のいずれか一項に記載のドライパウダー医薬組成物であって、

40

該方法が、ドライパウダー医薬組成物を含むドライパウダー吸入器の吸入を含み、吸入後のエンシフェントリン粒子の微細粒子画分が、少なくとも20%である、ドライパウダー医薬組成物。

## 【請求項 16】

吸入後のエンシフェントリン粒子の微細粒子画分が、少なくとも30%である、請求項15に記載の使用のためのドライパウダー医薬組成物。

## 【請求項 17】

吸入後のエンシフェントリン粒子の微細粒子画分が、少なくとも35%である、請求項16に記載の使用のためのドライパウダー医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

50

## 【技術分野】

【0001】

## 発明の分野

本発明は、呼吸器用薬物を含むドライパウダー医薬組成物に関する。本発明は、ドライパウダー医薬組成物を含むドライパウダー吸入器にも関する。

## 【背景技術】

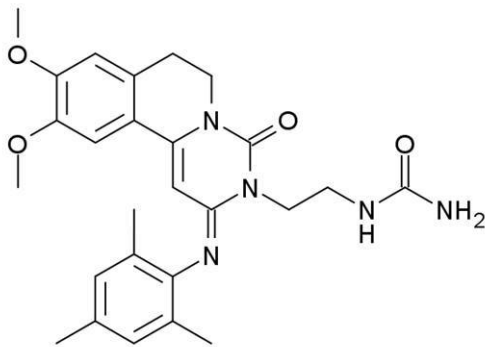
【0002】

## 発明の背景

エンシフェントリン（9，10 - ジメトキシ - 2 - （2，4，6 - トリメチルフェニルイミノ） - 3 - （N - カルバモイル - 2 - アミノエチル） - 3，4，6，7 - テトラヒドロ - 2H - ピリミド [6，1 - a] イソキノリン - 4 - オン；RPL554としても知られている）は、二重PDE3/PDE4阻害剤であり、WO 00/58308 A1に記載されている。複合PDE3/PDE4阻害剤であるエンシフェントリンは、抗炎症作用および気管支拡張作用の両方を有し、喘息および慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの呼吸器疾患の治療に有用である。エンシフェントリンの構造を以下に示す。

【0003】

## 【化1】



【0004】

エンシフェントリンは、呼吸器疾患の治療におけるその有効性を考慮して、典型的には、吸入によって投与される。ネブライザーによるエンシフェントリンの投与が知られている（WO 2016/042313 A1）。しかし、ハンドヘルド吸入器、例えばドライパウダー吸入器（DPI）を使用して、呼吸器用薬物を投与することが、しばしば望ましい。

【0005】

ドライパウダー医薬製剤をDPIで使用して、適切な用量の活性剤を効果的に送達できることが重要である。DPIのための効果的な製剤は、典型的には、高い微細粒子画分（FPF、5 μm未満の粒径を有する放出用量の割合に対応）を送達するものである。WO 00/58308 A1は、エンシフェントリンおよびラクトースを含むドライパウダー製剤を記載する。WO 2014/140647 A1は、エンシフェントリン/ベータアドレナリン受容体拮抗薬の組合せと、15 μm未満の質量メジアン径（MMD）を有するラクトース粒子を少なくとも15%含む混合ラクトースとを含むドライパウダー組成物を記載する。

【0006】

エンシフェントリンを効果的に送達するドライパウダー製剤を開発する必要がある。広範囲の異なるエンシフェントリン用量を送達することができるドライパウダー製剤を調製することも望ましい。

## 【発明の概要】

【0007】

## 発明の概要

エンシフェントリンと、特定の粒径を有する低割合の微細ラクトースを含む特定のラクトースブレンドとを含むドライパウダー組成物が、改善された微細粒子画分を送達することは、本発明の驚くべき発見である。この組成物は、吸入によってエンシフェントリンを投与するための改善された方法を提供する。

【0008】

本発明は、(i)エンシフェントリン粒子；(ii)40 $\mu$ m～80 $\mu$ mのDv50を有する粗大ラクトース粒子；および(iii)5 $\mu$ m～10 $\mu$ mのDv50を有する微細ラクトース粒子を含む、吸入投与に適したドライパウダー医薬組成物であって、微細ラクトース粒子が、ドライパウダー医薬組成物に対する総重量に対して0.1重量%～6.0重量%の量で存在する、ドライパウダー医薬組成物を提供する。

10

【0009】

本発明は、本発明のドライパウダー医薬組成物を含むドライパウダー吸入器も提供する。ヒトまたは動物の体の治療に使用するための本発明のドライパウダー医薬組成物も、本発明によってさらに提供される。

【発明を実施するための形態】

【0010】

発明の詳細な説明

ドライパウダー医薬組成物は、ドライパウダー医薬組成物に対する総重量に対して0.1重量%～6.0重量%の量の微細ラクトース粒子を含む。典型的には、微細ラクトース粒子の量は、ドライパウダー医薬組成物の総重量に対して0.5重量%～5.0重量%または1.0重量%～5.0重量%である。微細ラクトースの量は、2.0重量%～4.5重量%であり得る。好ましくは、微細ラクトース粒子は、3.5重量%～4.0重量%の量で、例えば約3.75重量%の量で存在する。代わりに、微細ラクトース粒子の量は、0.25重量%～1.0重量%、例えば約0.5重量%であり得るか、または微細ラクトース粒子の量は、2.0重量%～3.0重量%、例えば約2.5重量%であり得る。

20

【0011】

粒径は、本明細書中、体積分布のメジアン粒径であるDv50値を参照して記載される。従って、粒子の体積の半分はDv50値よりも小さい直径を有し、粒子の体積の半分は、Dv50値よりも大きい直径を有する。これは、粒度分布を記載するための周知の方法である。Dv10およびDv90のパラメータを使用して、サンプルの粒度分布を特徴づけることもできる。粒子の体積の10%は、Dv10値未満の直径を有する。粒子の体積の90%は、Dv90値未満の直径を有する。

30

【0012】

本明細書で記述されているDv50（並びにDv10およびDv90）値を測定するために使用される技術は、典型的にはレーザー回折である。例えば、粗大ラクトース粒子は、典型的には、レーザー回折によって測定される40 $\mu$ m～80 $\mu$ mのDv50値を有する粒度分布を有し、微細ラクトース粒子は、レーザー回折によって測定される5 $\mu$ m～10 $\mu$ mのDv50値を有する粒度分布を有する。

【0013】

低水溶性材料、例えばエンシフェントリン粒子の粒度分布は、ウェットパウダー分散システムを使用するレーザー回折によって測定され得る。例えば、粒度分布は、Malvern Spraytec を湿式分散セルと組み合わせて使用するレーザー回折によって測定することができる。典型的には、Malvern Spraytec の機器パラメータは、次の通りである：

40

- ・粒子 - 標準の不透明な粒子；
- ・屈折率粒子 - 1.50；
- ・屈折率（虚数） - 0.50；
- ・粒子の密度 - 1.00；
- ・分散剤の屈折率 - 1.33；
- ・コントローラーユニット - 1000RPM；
- ・測定タイプ - 時間；

50

- ・初期サンプリング時間 - 30秒；
- ・吸光度 (obscuration) - 20% ~ 30%；
- ・分散剤 - 脱イオン水中の1%のポリソルベート20。

## 【0014】

水に可溶性原料、例えばラクトース粒子の粒度分布は、ドライパウダー分散システムを使用するレーザー回折によって測定され得る。例えば、粒度分布は、Malvern または Sympatec 乾式分散セルを使用したレーザー回折によって測定することができる。Sympatec 乾式分散セルの例は、RODOS 乾式分散ユニットと一緒のHELOS / BRレーザー回折センサーである。ラクトースの粒径の測定は、例えばISO 13320 : 2009 粒径分析、レーザー回折法、パート1 : 一般原則 (2009) (ISO 13320:2009 Particle Size Analyses; Laser Diffraction Methods, Part 1: General Principles (2009)) を使用する、米国薬局方第34版、2011、一般章 < 429 >、「粒径の光回折測定」、第161頁 (United States Pharmacopoeia 34, 2011, General Chapter 429, "Light diffraction measurement of particle size", p 161) に記載されている通りであり得る。

10

## 【0015】

本発明のドライパウダー医薬組成物中の粒子は、あらゆる薬学的に許容されるサイズリダクションプロセスまたは粒径制御製造プロセスによって製造することができる。例えば、粒子は、溶液を噴霧乾燥することによって、制御された結晶化によって、または例えばエアジェットミリング、機械的微細化、若しくは媒体ミリングによる固体のサイズリダクションによって製造することができる。粗大および微細ラクトース粒子は、例えば、ラクトースのジェットミリングによって製造することができる。

20

## 【0016】

微細ラクトース粒子は、5  $\mu\text{m}$  ~ 10  $\mu\text{m}$  の  $D_{v50}$  を有する。例えば、微細ラクトース粒子は、5.0  $\mu\text{m}$  ~ 10.0  $\mu\text{m}$  の  $D_{v50}$  を有し得る。微細ラクトース粒子は、典型的には0.5  $\mu\text{m}$  ~ 4.0  $\mu\text{m}$ 、例えば1.0  $\mu\text{m}$  ~ 3.0  $\mu\text{m}$  の  $D_{v10}$  値を有する。微細ラクトース粒子は、典型的には30  $\mu\text{m}$  以下、例えば10  $\mu\text{m}$  ~ 30  $\mu\text{m}$  の  $D_{v90}$  値を有する。

## 【0017】

粗大ラクトース粒子は、医薬組成物の総重量に対して、典型的には80.0重量% ~ 99.0重量%の量で存在する。例えば、粗大ラクトース粒子は、90.0重量% ~ 96.0重量%の量で存在し得る。

30

## 【0018】

粗大ラクトース粒子は、典型的には50  $\mu\text{m}$  ~ 70  $\mu\text{m}$ 、好ましくは55  $\mu\text{m}$  ~ 65  $\mu\text{m}$  の  $D_{v50}$  を有する。例えば、粗大ラクトース粒子は、約60  $\mu\text{m}$  の  $D_{v50}$  を有し得る。

## 【0019】

粗大ラクトース粒子は、少なくとも95重量%のラクトースを含み得るか、または本質的にラクトースからなり得る。粗大ラクトース粒子は、典型的にはラクトースからなる。微細ラクトース粒子は、少なくとも95重量%のラクトースを含み得るか、または本質的にラクトースからなり得る。微細ラクトース粒子は、典型的にはラクトースからなる。

40

## 【0020】

本質的に或る成分からなる組成物は、その成分と、その組成物が本質的にそれからなる、その成分の本質的な特徴に実質的に影響を及ぼさない他の成分とのみを典型的に含む。本質的に或る成分からなる組成物は、組成物の総重量に対して、少なくとも99.5重量%のその成分を含み得る。

## 【0021】

ドライパウダー医薬組成物は、粗大ラクトース粒子および微細ラクトース粒子を含むブレンドを含む。従って、ラクトースブレンドの粒度分布は二峰性であり、2つのピークを含み、1つのピークは粗大ラクトース粒子のモード粒径 (modal particle size) に対応

50

し、1つのピークは微細ラクトース粒子のモード粒径に対応する。当業者が理解するように、ラクトースブレンド中の粗大ラクトース粒子の粒度分布と微細ラクトース粒子の粒度分布との間にいくらかの重複があり得る。誤解を避けるために、ドライパウダー医薬組成物中に存在するラクトースブレンドは、 $40\ \mu\text{m} \sim 80\ \mu\text{m}$ のDv50を有する前記粗大ラクトース粒子と、 $5\ \mu\text{m} \sim 10\ \mu\text{m}$ のDv50を有する前記微細ラクトース粒子とを混合することによって得ることができる。

#### 【0022】

エンシフェントリン粒子は、ドライパウダー医薬組成物の総重量に対して、典型的には0.1重量%~2.0重量%の量で存在する。エンシフェントリン粒子の量は、好ましくは0.1重量%~1.0重量%である。例えば、エンシフェントリン粒子は、0.2重量%~6.0重量%の量で存在し得る。エンシフェントリン粒子の量は、2.0重量%~4.5重量%、または3.5重量%~4.0重量%であり得る。例えば、エンシフェントリン粒子の量は、ドライパウダー医薬組成物の総重量に対して、約2.5重量%または約3.75重量%であり得る。代わりに、エンシフェントリン粒子の量は、0.1重量%~0.5重量%、例えば約0.25重量%であり得る。

10

#### 【0023】

典型的には、ドライパウダー医薬組成物中に存在するエンシフェントリン粒子の量(重量%)は、ドライパウダー医薬組成物中に存在する微細ラクトース粒子の量(重量%)の40%~120%である。例えば、エンシフェントリン粒子の量(重量%)は、存在する微細ラクトース粒子の量(重量%)の90%~110%であり得る。このような場合に3.75重量%の微細ラクトース粒子が存在する場合、エンシフェントリン粒子の量は、3.375重量%(90%)~4.125重量%(110%)であり得る。

20

#### 【0024】

エンシフェントリン粒子は、エンシフェントリン(即ち、エンシフェントリン遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩を含む。典型的には、エンシフェントリン粒子はエンシフェントリンを含む。エンシフェントリン粒子は、典型的には、少なくとも90.0重量%、より好ましくは少なくとも95.0重量%のエンシフェントリンまたはその薬学的に許容される塩を含む。エンシフェントリン粒子は、本質的にエンシフェントリンまたはその薬学的に許容される塩からなり得るか、またはエンシフェントリンまたはその薬学的に許容される塩からなり得る。例えば、エンシフェントリン粒子は、エンシフェントリン遊離塩基からなり得る。

30

#### 【0025】

いくつかの場合、ドライパウダー医薬組成物は、0.1重量%未満の第2の活性剤を含み、その第2の活性剤は、ムスカリン受容体拮抗薬またはベータアドレナリン受容体拮抗薬である。例えば、ドライパウダー医薬組成物は、第2の活性剤を含まなくてもよく、その第2の活性剤は、ムスカリン受容体拮抗薬またはベータアドレナリン受容体拮抗薬である。好ましい実施形態において、エンシフェントリンは、本発明のドライパウダー医薬組成物における唯一の活性剤である。

#### 【0026】

エンシフェントリン粒子は、典型的には $0.5\ \mu\text{m} \sim 5.0\ \mu\text{m}$ のDv50を有する。エンシフェントリン粒子は、好ましくは $1.0\ \mu\text{m} \sim 2.0\ \mu\text{m}$ のDv50を有する。典型的には、エンシフェントリン粒子のDv10は $0.2\ \mu\text{m} \sim 1.0\ \mu\text{m}$ であり、エンシフェントリン粒子のDv90は $3.0\ \mu\text{m} \sim 6.0\ \mu\text{m}$ である。例えば、エンシフェントリン粒子のDv10は $0.4\ \mu\text{m} \sim 0.6\ \mu\text{m}$ であり得、エンシフェントリン粒子のDv90は $3.2\ \mu\text{m} \sim 3.8\ \mu\text{m}$ であり得る。

40

#### 【0027】

ドライパウダー医薬組成物は、追加の賦形剤を含み得る。しかし典型的には、ドライパウダー医薬組成物の主成分は、エンシフェントリン粒子、粗大ラクトース粒子および微細ラクトース粒子である。例えば、エンシフェントリン粒子、粗大ラクトース粒子、および微細ラクトース粒子の総量は、ドライパウダー医薬組成物の総重量に対して、典型的には

50

少なくとも90.0重量%である。好ましくは、ドライパウダー医薬組成物は、ドライパウダー医薬組成物の総重量に対して、少なくとも95.0重量%のエンシフェントリン粒子、粗大ラクトース粒子および微細ラクトース粒子を含む。ドライパウダー医薬組成物は、本質的にエンシフェントリン粒子、粗大ラクトース粒子、および微細ラクトース粒子からなり得るか、またはこれらからなり得る。

【0028】

ドライパウダー医薬組成物は、(i) 0.1重量%~5.0重量%の量のエンシフェントリン粒子；(ii) 92.0重量%~99.5重量%の量の粗大ラクトース粒子；および(iii) 0.1重量%~5.0重量%の量の微細ラクトース粒子を含み得る、ここで、これらの量は、ドライパウダー医薬組成物の総重量に対するものである。

10

【0029】

ドライパウダー医薬組成物は、(i) 0.1重量%~0.4重量%の量のエンシフェントリン粒子；(ii) 99.0重量%~99.5重量%の量の粗大ラクトース粒子；および(iii) 0.25重量%~0.75重量%の量の微細ラクトース粒子を含み得る。

【0030】

ドライパウダー医薬組成物は、(i) 2.0重量%~3.0重量%の量のエンシフェントリン粒子；(ii) 94.0重量%~96.0重量%の量の粗大ラクトース粒子；および(iii) 2.0重量%~3.0重量%の量の微細ラクトース粒子を含み得る。

【0031】

ドライパウダー医薬組成物は、(i) 3.5重量%~4.0重量%の量のエンシフェントリン粒子；(ii) 92.0重量%~93.0重量%の量の粗大ラクトース粒子；および(iii) 3.5重量%~4.0重量%の量の微細ラクトース粒子を含み得る。

20

【0032】

ドライパウダー医薬組成物は、典型的には、ドライパウダー吸入器による投与に適している。例えば、ドライパウダー医薬組成物は、カプセルドライパウダー吸入器、プリスタードライパウダー吸入器、またはリザーバードライパウダー吸入器による投与に適切であり得る。

【0033】

ドライパウダー医薬組成物は、標準的な製剤方法によって製造することができる。ドライパウダー医薬組成物は、例えば、エンシフェントリン粒子、粗大ラクトース粒子および微細ラクトース粒子を混合することを含む方法によって製造することができる。成分は、高剪断ミキサーを使用して混合することができる。

30

【0034】

本発明は、本明細書で定義されるドライパウダー医薬組成物を含むドライパウダー吸入器(DPI)を提供する。DPIは、プリスターDPI、カプセルDPI、またはリザーバードPIであり得る。DPIは当業者に周知であり、そのようなデバイスの多くは市販されており、Aerolizer™(Novartis)、Airmax™(IVAX)、ClickHaler™(Innovata Biomed)、Diskhaler™(GlaxoSmithKline)、Diskus™またはAccuhaler™(GlaxoSmithKline)、Easyhaler™(Orion Pharma)、Eclipse™(Aventis)、FlowCaps™(Hovione)、Handihaler™(Boehringer Ingelheim)、Pulvinal™(Chiesi)、Rotahaler™(GlaxoSmithKline)、SkyeHaler™またはCertihaler™(SkyePharma)、Twisthaler™(Schering-Plough)、Turbuhaler™(AstraZeneca)、Ultrahaler™(Aventis)、Plastiape RS01 Dry Powder Inhaler (RPC)、Powdair™(Hovione)、MRX003 (Merxin) および MRX001 (Merxin) などの代表的なドライパウダー吸入器デバイスがある。

40

【0035】

ドライパウダー医薬組成物は、ヒトまたは動物の体の治療に有用である。エンシフェントリンは、呼吸器疾患および炎症性疾患の治療に有用である。

【0036】

本発明は、喘息、アレルギー性喘息、花粉症、アレルギー性鼻炎、気管支炎、気腫、気

50

管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、成人呼吸促迫症候群（ARDS）、ステロイド抵抗性喘息、重症喘息、小児喘息、嚢胞性線維症、肺の線維症（lung fibrosis）、肺線維症（pulmonary fibrosis）、間質性肺疾患、皮膚障害、アトピー性皮膚炎、乾癬、眼の炎症、脳虚血、炎症性疾患および自己免疫疾患から選ばれる疾患または状態の治療または予防に使用するための、本明細書で定義されるドライパウダー医薬組成物を提供する。典型的には、ドライパウダー組成物は、COPDまたは喘息の治療に使用するためのものである。好ましくは、疾患または状態はCOPDである。

【0037】

典型的には、ドライパウダー医薬組成物は、DPIからの吸入によって投与される。ドライパウダー医薬組成物は、DPIデバイスによって投与され、吸入あたりエンシフェントリン5 $\mu$ g～1000 $\mu$ gの計量名目用量（metered nominal dose）を提供し得る。例えば、吸入あたりの計量名目用量は、10 $\mu$ g～500 $\mu$ gであり得る。

10

【0038】

典型的には、ドライパウダー医薬組成物を含むDPIからの放出用量は、計量名目用量の70%～95%である。

【0039】

典型的には、ドライパウダー医薬組成物は、1日あたり1～8回のDPIの吸入を介して患者に投与される。例えば、医薬組成物は、1日4回までの1または2回の吸入によって患者に投与され得る。

【0040】

本発明は、本明細書で定義される疾患または状態を治療する方法で使用するための本明細書で定義されるドライパウダー医薬組成物を提供し、この方法は、ドライパウダー医薬組成物を含むドライパウダー吸入器の吸入（または作動）を含み、吸入（または作動）後のエンシフェントリン粒子の微細粒子画分は、少なくとも20%である。吸入後のエンシフェントリン粒子の微細粒子画分は、典型的には少なくとも30%、好ましくは少なくとも35%である。微細粒子画分は、少なくとも40%であり得る。

20

【0041】

微細粒子画分（FPF）は、5 $\mu$ m未満の空気力学的粒径を有するエンシフェントリン粒子の放出用量の画分である。放出用量は、ドライパウダー医薬組成物を含むドライパウダー吸入器デバイスから放出されるエンシフェントリン粒子の総量である。

30

【0042】

微粒子画分を測定する方法は、当業者に周知である。例えば、FPFは、アンダーセンカスケードインパクター（Andersen Cascade Impactor）などのカスケードインパクション技術によって、または次世代インパクター（Next Generation Impactor）によって測定することができる。典型的には、エンシフェントリンのドライパウダー製剤の微細粒子画分は、次世代インパクターを使用して測定される。

【0043】

本発明は、対象における、本明細書で定義される疾患または状態を治療または予防する方法も提供し、この方法は、本明細書で定義されるドライパウダー医薬組成物の有効量を前記対象に投与することを含む。

40

本発明は、以下の実施例でより詳細に説明される。

【実施例】

【0044】

実施例

原料および方法

以下の原料を使用した。

- ・微細化エンシフェントリン（Dv50：1.3 $\mu$ m）
- ・粗大ラクトース1（Dv50：60 $\mu$ m）
- ・粗大ラクトース2（Dv50：75 $\mu$ m）
- ・粗大ラクトース3（Dv50：105 $\mu$ m）

50

- ・微細ラクトース1 (Dv50 : < 5 μm)
- ・微細ラクトース2 (Dv50 : < 10 μm)

これらの原料の粒度分布を表1に示す。

【0045】

【表1】

表1

原料	Dv10 (μm)	Dv50 (μm)	Dv90 (μm)
微細化エンシフェントリン	0.5	1.3	3.6
粗大ラクトース1	30	60	90
粗大ラクトース2	10	75	140
粗大ラクトース3	50	105	175
微細ラクトース1	未測定	< 5	≤ 10
微細ラクトース2	1-3	< 10	< 30

10

【0046】

ドライパウダー組成物を、以下の方法によって製造した。

20

1. ラクトースグレードを450 μmのふるいに通した。
2. 微細ラクトース粒子および粗大ラクトース粒子の総量を秤量した。
3. ラクトースグレードを高剪断ミキサーの容器に加え、5分間混合した。
4. エンシフェントリンの総量をふるいにかけて、秤量した。
5. ステップ3で得られたラクトースブレンドの3分の2を除いた。
6. エンシフェントリンの総量を高剪断ミキサー容器に加え、次にステップ5で除いたラクトースブレンドの3分の2の1つを、組成物に加えた。
7. 組成物を5分間混合した。
8. ステップ5で除いたラクトースグレードのブレンドの3分の2の最後の1つを組成物に加えた。
9. 組成物を5分間混合した。
10. 得られた混合ドライパウダー組成物をポリエチレンバッグに移した。

30

【0047】

実施例1 - 製剤の比較

様々なラクトース担体および異なる量のエンシフェントリンを含む製剤を製造し、カプセルドライパウダー吸入器で試験するためにカプセルに充填した。製剤のブレンドの均一性(ラベルクレームのパーセンテージ(%LC)および相対標準偏差(RSD))、含有量の均一性(%LCおよびRSD)、および空気力学的プロファイルを評価した。空気力学的プロファイルには、非放出画分、放出用量(ED)、微細粒子用量(FPD)、微細粒子画分(FPF)、および物質収支の測定が含まれていた。

40

【0048】

まず、粗大ラクトース1(Dv50 : 60 μm)、粗大ラクトース2(Dv50 : 75 μm)および粗大ラクトース3(Dv50 : 105 μm)のそれぞれを含む3つの製剤を製造した。これらの製剤の組成(重量パーセント)および特性を表2に示す。

【0049】

50

【表 2】

表 2	製剤	1		2		3	
組成	エンシフェントリン (%)	2.5		2.5		2.5	
	粗大ラクトース (%)	97.5		97.5		97.5	
	粗大ラクトースの Dv50 ( $\mu\text{m}$ )	60		105		75	
	微細ラクトース (%)	0		0		0	
	微細ラクトースの Dv50 ( $\mu\text{m}$ )	-		-		-	
ブレンドの 均一性	アッセイ (%LC)	92.7		95.2		93.7	
	%RSD	0.2		7.0		1.2	
含有量の 均一性	アッセイ (%LC)	91.3		90.2		96.7	
	%RSD	0.7		0.6		1.1	
空気力学的 プロファイル		平均	%RSD	平均	%RSD	平均	%RSD
	非放出画分 ( $\mu\text{g}$ )	53.9	1.6	56.3	2.7	88.9	13.4
	ED ( $\mu\text{g}$ )	407.3	0.1	404.5	3.2	404.1	2.4
	FPD ( $\mu\text{g}$ )	197.2	3.8	155.5	2.2	163.8	7.6
	FPF <sub>D</sub> (カットオフ 5 $\mu\text{m}$ ) (%)	48.4	3.9	38.5	5.3	40.5	6.0
	物質収支 (%)	92.2	0.1	92.2	2.6	98.6	2.3

## 【0050】

粗大ラクトース 1 (Dv50 : 60  $\mu\text{m}$ ) を含む製剤 1 が最大の FPF および ED を有することが分かった。従って、粗大ラクトース 1 が、好ましい粗大ラクトースとして選択された。

## 【0051】

次に、粗大ラクトース 1 と、微細ラクトース 1 (Dv50 < 5  $\mu\text{m}$ ) または微細ラクトース 2 (Dv50 < 10  $\mu\text{m}$ ) のいずれかとのブレンドを含む製剤を製造した。これらの製剤の組成および特性を表 3 に示す。

## 【0052】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3	製剤	4		5	
組成	エンシフェントリン (%)	2.5		2.5	
	粗大ラクトース (%)	93.75		93.75	
	粗大ラクトースの Dv50 ( $\mu\text{m}$ )	60		60	
	微細ラクトース (%)	3.75		3.75	
	微細ラクトースの Dv50 ( $\mu\text{m}$ )	< 10		< 5	
ブレンドの 均一性	アッセイ (%LC)	97.6		96.2	
	%RSD	0.9		2.2	
含有量の 均一性	アッセイ (%LC)	97.7		96.3	
	%RSD	0.8		0.3	
空気力学的 プロファイル		平均	%RSD	平均	%RSD
	非放出画分 ( $\mu\text{g}$ )	64.8	0.0	74.3	0.0
	ED ( $\mu\text{g}$ )	406.0	1.1	396.0	2.4
	FPD ( $\mu\text{g}$ )	191.0	2.5	176.0	2.4
	FPF <sub>D</sub> (カットオフ 5 $\mu\text{m}$ ) (%)	47.0	2.1	45.0	0.5
	物質収支 (%)	94.4	0.3	96.2	2.3

10

20

## 【0053】

微細ラクトース 2 (Dv50 < 10  $\mu\text{m}$ ) の添加は、微細ラクトース 1 (より小さい Dv50) の添加に対して、意外にも FPF を増加させることが分かった。従って、粗大ラクトース 1 および微細ラクトース 2 の組合せが、改善された空気力学的特性を生ずることが分かった。

## 【0054】

次いで、粗大ラクトース 1 (Dv50 : 60  $\mu\text{m}$ ) および微細ラクトース (Dv50 < 10  $\mu\text{m}$ ) の割合が異なる組成物を評価した。結果を表 4 に示す。

## 【0055】

30

40

50

【表 4】

表 4	製剤	6		7		8	
組成	エンシフェントリン (%)	0.25		0.25		0.25	
	粗大ラクトース (%)	99.75		96.0		92.25	
	粗大ラクトースの Dv50 ( $\mu\text{m}$ )	60		60		60	
	微細ラクトース (%)	0.0		3.75		7.50	
	微細ラクトースの Dv50 ( $\mu\text{m}$ )	-		< 10		< 10	
ブレンドの 均一性	アッセイ (%LC)	104.2		97.2		103.5	
	%RSD	0.9		2.3		4.5	
含有量の 均一性	アッセイ (%LC)	106.6		107.8		108.1	
	%RSD	3.7		1.0		1.2	
空気力学的 プロファイル		平均	%RSD	平均	%RSD	平均	%RSD
	非放出画分 ( $\mu\text{g}$ )	9.5	7.2	9.7	7.1	11.4	7.3
	ED ( $\mu\text{g}$ )	51.6	13.6	51.3	1.7	47.0	1.3
	FPD ( $\mu\text{g}$ )	18.4	30.8	18.2	5.5	14.8	2.2
	FPF <sub>D</sub> (カットオフ 5 $\mu\text{m}$ ) (%)	34.7	3.0	35.8	3.1	31.8	3.4
	物質収支 (%)	123.8	9.7	121.3	1.7	116.3	2.1

## 【0056】

3.75重量%の微細ラクトース2の添加は、FPFを増加させることが分かったが、次いで微細ラクトース2の割合が7.50重量%まで増加すると、FPFは意外にも減少した。より多くの割合のエンシフェントリン(5重量%)を含む組成物について分析を繰り返した。結果を表5に示す。

## 【0057】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5	製剤	9		10		11	
組成	エンシフェントリン (%)	5		5		5	
	粗大ラクトース (%)	95		91.25		87.5	
	粗大ラクトースの Dv50 (μm)	60		60		60	
	微細ラクトース (%)	0		3.75		7.5	
	微細ラクトースの Dv50 (μm)	-		< 10		< 10	
ブレンドの 均一性	アッセイ (%LC)	98.5		96.0		99.8	
	%RSD	0.5		2.5		0.3	
含有量の 均一性	アッセイ (%LC)	95.4		93.3		97.5	
	%RSD	0.7		1.3		0.9	
空気力学的 プロファイル		平均	%RSD	平均	%RSD	平均	%RSD
	非放出画分 (μg)	142.3	4.0	126.8	6.6	119.2	1.6
	ED (μg)	846.9	0.2	830.7	0.6	878.4	1.4
	FPD (μg)	402.6	4.8	452.1	5.4	446.3	2.1
	FPF <sub>D</sub> (カットオフ 5 μm) (%)	46.9	3.8	54.0	6.5	51.6	2.2
	物質収支 (%)	100.0	1.6	96.5	2.0	98.4	2.1

## 【0058】

0.25重量%のエンシフェントリンを含む製剤と同じパターンが、5重量%のエンシフェントリンを含む製剤で観察され、3.75重量%の微細ラクトース2が使用されたときに最高のFPFが得られた。微細ラクトースの割合が7.50wt%に増加すると、FPFは再び減少した。

## 【0059】

従って、削減した量(約3.75重量%)の微細ラクトースを含むラクトースブレンドを使用して、エンシフェントリンを含むドライパウダー組成物について、増加したFPFを送達できることが分かった。改善されたFPFは、0.25重量%のエンシフェントリンおよび5重量%のエンシフェントリンの両方の組成で維持される。

## 【0060】

## 実施例2 - 安定性評価

本発明の製剤12~14は、表6に示す組成を用いて製造した。各ブレンド製剤は、20mg/カプセルの正味充填重量を有するサイズ#3のヒプロメロースカプセルに充填した。

## 【0061】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6	製剤	12	13	14
組成	エンシフェントリン (%)	0.25	2.50	3.75
	粗大ラクトース (%)	99.25	95.0	92.5
	微細ラクトース (%)	0.50	2.50	3.75

## 【0062】

10

製剤 12、13 および 14 の安定性を、25 および 60% RH の条件下で 24 か月にわたって評価した。各製剤は 24 ヶ月間安定したままであることが観察された。アッセイまたは製剤の空気力学的性能に大きな変化は観察されなかった。

## 【0063】

製剤 12、13、および 14 の安定性を、40 および 75% RH の加速条件下でも評価した。これらの条件下で少なくとも 6 か月間保管した後、良好な安定性が観察された。

## 【0064】

## 実施例 3 - 臨床評価

COPD 患者におけるエンシフェントリンを用いた 2 部の 37 名の患者のフェーズ II の単回および反復投与臨床試験は、DPI 製剤 12、13 および 14 (表 6) を使用して完了した。

20

## 【0065】

3 mg までのエンシフェントリンの単回投与は、12 時間にわたって、3 mg の用量レベルまで、迅速で、用量依存的で、統計的に有意な気管支拡張効果を有した。0.15、0.5、1.5 および 3 mg のエンシフェントリン用量は、プラセボと比較して、333 mL までの 1 秒でのピーク強制呼気量 (FEV<sub>1</sub>) (4 時間以上) のベースラインからの用量依存的な改善を提供した (1.5 mg および 3 mg の用量で  $p < 0.01$ )。

## 【0066】

研究の第 2 部は、研究の第 1 部で投与された同じ患者を使用した完全なブロッククロスオーバー試験であった。0.15 mg ~ 3 mg のエンシフェントリン用量の、1 日 2 回、7 日間にわたる投与は、それぞれ、プラセボと比較して、102、175、180 および 260 mL の 7 日目のピーク FEV<sub>1</sub> (4 時間以上) のベースラインから、用量依存的で、大いに統計的に有意で、臨床的に意味のある改善を提供した (全ての用量群で  $p = 0.0001$ )。FEV<sub>1</sub> の改善は、プラセボと比較して、147 mL までの 12 時間にわたる平均 FEV<sub>1</sub> (すべての用量群で  $p < 0.05$ )、並びにそれぞれ 98、87 および 97 mL の 7 日目の朝のトラフ FEV<sub>1</sub> (各用量で  $p = 0.001$ ) における臨床的に意味のある統計的に有意な改善によって示されるように、12 時間の投与間隔にわたって持続した。

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 K	9/72	(2006.01)	A 6 1 K	9/72	

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(74)代理人 100122345

弁理士 高山 繁久

(72)発明者 スパーゴ、ピーター リオネル

イギリス国、ケント シーティー 2 8 エヌアール カンタベリー、ハーブルダウン、ハーブルダウ  
ン パーク、ビーチ ドライブ、ナッシュ 하우스

(72)発明者 フレンチ、エドワード ジェームズ

イギリス国、ケント シーティー 1 3 エルエックス カンタベリー、ノーマン ロード 2 8

審査官 渡邊 潤也

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 2 0 2 0 5 3 ( U S , A 1 )

国際公開第 1 9 9 3 / 0 1 1 7 4 6 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 1 5 / 1 7 3 5 5 1 ( W O , A 1 )

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics , 2006年 , 318 (2) , p.840-848  
, DOI:10.1124/jpet.105.099192

粉体工学会誌 , 2017年 , 54 巻 2 号 , p.82-89 , DOI: 10.4164/sptj.54.82

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 9 / 7 2

A 6 1 K 3 1 / 5 1 9

A 6 1 K 9 / 1 4

A 6 1 K 4 7 / 2 6

A 6 1 P 1 1 / 0 6

A 6 1 P 3 7 / 0 8

A 6 1 P 1 1 / 0 2

A 6 1 P 1 1 / 0 8

A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 P 1 7 / 0 0

A 6 1 P 1 7 / 0 6

A 6 1 P 2 7 / 0 2

A 6 1 P 9 / 1 0

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 7 / 0 2

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 )