

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成24年3月1日 (2012.3.1)

【公表番号】特表2010-518095(P2010-518095A)

【公表日】平成22年5月27日 (2010.5.27)

【年通号数】公開・登録公報2010-021

【出願番号】特願2009-549138(P2009-549138)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

A 6 1 K 9/72 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/48

A 6 1 K 9/12

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 9/14

A 6 1 P 25/06

【手続補正書】

【提出日】平成23年1月18日 (2011.1.18)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 9】

本発明はさらに、1つまたは複数の単位用量の D H E 製剤を含み、各単位用量を、ヒトの循環血漿中のピーク血漿濃度 (C_{max}) が 10,000 pg/ml 未満の濃度であり、かつ投与後にピーク血漿濃度に達する時間 (T_{max}) が投与後 30 分未満であるような速度で投与する、吸入器装置に関する。

本発明は、例えば、以下を提供する。

(項目 1)

副作用を最小限にとどめながら D H E またはその塩、水和物、多形、プロドラッグ、イオン対および代謝産物により個体の片頭痛を速やかに処置する方法であって、

片頭痛の症状の緩和が得られる十分な速度で一定量の D H E 製剤を該個体に投与することを含み、

D H E 投与の量および速度は副作用の有意な軽減の原因となる、方法。

(項目 2)

D H E 投与の量および速度は、D H E がセロトニン受容体に対してアゴニストとして働き片頭痛の症状が緩和されるような、D H E の循環血漿濃度レベルを生じるのに十分であり、

さらに、D H E の該循環血漿濃度レベルは、アドレナリン作動性受容体またはドーパミン作動性受容体または動脈収縮筋 (arterial constrictor) セロトニン受容体に対して活発に結合して副作用を引き起こすのに必要なレベル未満にとどまる、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記副作用は、悪心、嘔吐、血管痙攣、感覚異常、高血圧、眩暈、不安症、呼吸困難、頭痛、潮紅、下痢、発疹、発汗増加、心弁膜症、胸膜および後腹膜線維症、有害な心血管作用、血圧不安定ならびに動脈収縮からなる群から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記副作用は、悪心および嘔吐からなる群から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記循環血漿濃度レベルの D H E は、ドーパミン作動性受容体の 50 % 未満に活発に結合する、項目 2 に記載の方法。

(項目 6)

前記ドーパミン作動性受容体は、D₁ および D₂ からなる群から選択される、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記副作用は、悪心および嘔吐からなる群から選択される、項目 5 に記載の方法。

(項目 8)

前記循環血漿濃度レベルの D H E は、ドーパミン作動性受容体の 20 % 未満に活発に結合する、項目 2 に記載の方法。

(項目 9)

前記ドーパミン作動性受容体は、D₁ および D₂ からなる群から選択される、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

前記副作用は、悪心および嘔吐からなる群から選択される、項目 8 に記載の方法。

(項目 11)

前記循環血漿濃度レベルの D H E は、5 - H T₃ 受容体の 20 % 未満に活発に結合する、項目 2 に記載の方法。

(項目 12)

前記副作用は悪心である、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

前記循環血漿濃度レベルの D H E は、動脈収縮筋セロトニン受容体の 20 % 未満に活発に結合する、項目 2 に記載の方法。

(項目 14)

前記動脈収縮筋セロトニン受容体は、5 - H T_{2A} 受容体である、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記動脈収縮筋セロトニン受容体は、5 - H T_{2B} 受容体である、項目 13 に記載の方法。

(項目 16)

前記副作用は、血管収縮状態および心血管系状態からなる群から選択される、項目 13 に記載の方法。

(項目 17)

前記循環血漿濃度レベルの D H E は、アドレナリン作動性受容体の 60 % 未満に活発に結合する、項目 2 に記載の方法。

(項目 18)

前記循環血漿濃度レベルの D H E は、アドレナリン作動性受容体の 20 % 未満に活発に結合する、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記副作用は、血管収縮状態、血圧上昇状態および心血管系状態からなる群から選択される、項目 17 に記載の方法。

(項目 20)

前記循環血漿濃度レベルの D H E は、片頭痛の症状の緩和が得られる十分なレベルで 5 - H T_{1A}、5 - H T_{1B} および 5 - H T_{1D} からなる群から選択されるセロトニン受

容体に活発に結合する、項目 2 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記 D H E は、ピーク血漿濃度 ($C_{m a x}$) がヒトの循環血漿中 1 5 , 0 0 0 p g / m l 未満の濃度であり、かつ投与後に該ピーク血漿濃度に達する時間 ($T_{m a x}$) が投与後 3 0 分未満であるような速度で投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 2)

D H E の前記 $C_{m a x}$ が循環血漿中 1 0 , 0 0 0 p g / m L 未満である、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

D H E の前記 $C_{m a x}$ が循環血漿中 7 , 5 0 0 p g / m L 未満である、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記 D H E は、循環血漿中の D H E の $T_{m a x}$ が 2 0 分未満であるような速度で投与される、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記 D H E は、D H E のピーク血漿濃度 ($C_{m a x}$) が、直接的な静脈内送達により投与される D H E の $C_{m a x}$ から少なくとも 1 0 分の 1 に低減するような速度で投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記 D H E は、D H E のピーク血漿濃度 ($C_{m a x}$) が、直接的な静脈内送達により投与される D H E の $T_{m a x}$ よりも少なくとも 1 分遅延するような速度で投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記 $C_{m a x}$ レベルおよび $T_{m a x}$ レベルが得られる D H E の前記投与により、疼痛、悪心、音恐怖および光恐怖からなる群から選択される片頭痛症候群の少なくとも一部が緩和し、該緩和は 3 0 分以内に得られ、さらに薬剤によって誘発される悪心、心血管系副作用または他の有害作用が軽減される、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 8)

片頭痛症候群の前記緩和は、D H E の投与時に「0」を超える片頭痛症状についての I H S スコアが投与 3 0 分後、6 0 分後、9 0 分後または 1 2 0 分後に 1 のスコアに低下することで測定される、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 9)

2 . 0 m g 未満の D H E またはその塩、水和物、多形 プロドラッグ、イオン対および代謝産物の単位用量が投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 0)

2 . 0 m g 未満の D H E またはその塩、水和物、多形 プロドラッグ、イオン対および代謝産物の単位用量が投与され、送達された薬剤の体循環中の該薬剤の濃度対時間の曲線の面積 ($A U C$) が匹敵する静脈内 ($I V$) 送達用量の 7 5 % 以内である、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記投与の結果、D H E の一次活性代謝産物におけるピーク血漿濃度が $C_{m a x}$ で 1 , 0 0 0 p g / m l 未満となる、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 2)

D H E の前記一次活性代謝産物は、8 - ヒドロキシ - ジヒドロエルゴタミンである、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記一次代謝産物の $C_{m a x}$ が循環血漿中 5 0 0 p g / m L 未満である、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記一次代謝産物の $C_{m a x}$ が循環血漿中 2 0 0 p g / m L 未満である、項目 3 1 に記

載の方法。

(項目 3 5)

前記一次代謝産物の T_{max} が循環血漿中 90 分未満である、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 6)

D H E またはその塩、水和物、多形、プロドラッグ、イオン対および代謝産物を含む製剤であって、項目 1 に記載の方法による投与に好適な製剤。

(項目 3 7)

片頭痛の症状が緩和されるように、セロトニン受容体に対するアゴニストとして有効な D H E の循環血漿濃度レベルを生じるのに十分な量での前記 D H E 製剤の投与は、該循環血漿濃度レベルの D H E が、副作用を引き起こすレベルでアドレナリン作動性受容体またはドーパミン作動性受容体または動脈収縮筋セロトニン受容体に結合することを引き起こさない、項目 3 6 に記載の製剤。

(項目 3 8)

前記 D H E 製剤は、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、肺内投与、経口投与、舌下投与、口腔投与、鼻腔内投与、経口吸入投与、膀胱内投与、筋肉内投与、気管内投与、皮下投与、イオン導入投与および経皮投与からなる群から選択される様式で投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記 D H E 製剤は、エアロゾル、乾燥粉末吸入器、ネブライザー、気化器または加圧式定量吸入器 (p M D I) を含む肺吸入により投与される、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記 D H E 製剤は、呼吸作動型定量吸入器により投与される、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記 D H E 製剤は、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、肺内投与、経口投与、舌下投与、口腔投与、鼻腔内投与、経口吸入投与、膀胱内投与、筋肉内投与、気管内投与、皮下投与、イオン導入投与および経皮投与からなる群から選択される様式で投与され、

さらに、前記 D H E は、ピーク血漿濃度 (C_{max}) がヒトの循環血漿中 10 , 000 p g / m l 未満の濃度であり、かつ投与後に該ピーク血漿濃度に達する時間 (T_{max}) が投与後 30 分未満であるような速度で投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記 D H E 製剤は、エアロゾル、乾燥粉末吸入器、ネブライザー、気化器または加圧式定量吸入器 (p M D I) を含む肺吸入により投与される、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記 D H E 製剤は、呼吸作動型定量吸入器により投与される、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記 D H E 製剤は、前記個体に制吐薬を投与せずに投与される、項目 4 3 に記載の方法

。

(項目 4 5)

前記 D H E 製剤は、呼吸作動型定量吸入器により個体に投与され、

前記 D H E は、ピーク血漿濃度 (C_{max}) がヒトの循環血漿中 10 , 000 p g / m l 未満の濃度であり、投与後に該ピーク血漿濃度に達する時間 (T_{max}) が投与後 20 分未満であるような速度で投与され、

さらに、該 D H E 製剤は、制吐薬を該個体に投与せずに投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 4 6)

単位用量の D H E またはその塩、水和物、多形、プロドラッグ、イオン対および代謝産物を含むキットであって、該単位用量は、ヒト個体に投与される場合、D H E 投与の量および速度が副作用を引き起こさない条件下で片頭痛の症状の緩和を得るのに十分である、キット

(項目 4 7)

吸入器装置をさらに含む、項目 4 6 に記載のキット。

(項目 4 8)

ネブライザーをさらに含む、項目 4 6 に記載のキット。

(項目 4 9)

加圧式定量吸入器をさらに含む、項目 4 6 に記載のキット。

(項目 5 0)

1 つまたは複数の単位用量の D H E 製剤を含む吸入器装置であって、各単位用量は、ピーク血漿濃度 (C_{max}) がヒトの循環血漿中 1 0 , 0 0 0 p g / m l 未満の濃度であり、かつ投与後に該ピーク血漿濃度に達する時間 (T_{max}) が投与後 3 0 分未満であるような速度で投与される、吸入器装置。

(項目 5 1)

前記 D H E 製剤は密封容器で提供される、項目 5 0 に記載の吸入器装置。

(項目 5 2)

化合物を用いて個体の疾患または状態を速やかに処置するための方法であって、

ここで、該化合物は (a) 1 種または複数種の第 1 の受容体に結合し、該第 1 の受容体への該化合物の結合は該疾患または状態を緩和し、かつ (b) 1 種または複数種の第 2 の受容体に結合し、該第 2 の受容体への該化合物の結合は副作用を引き起こし、

該方法は、

化合物が該第 1 の受容体に対してアゴニストとして働き、該疾患または状態の緩和を提供するように、該化合物の循環血漿濃度レベルを生じるのに十分な速度で一定量の該化合物を該個体に投与することを含み、

該化合物の該循環血漿濃度レベルは、該第 2 の受容体に対する結合が副作用を引き起こすのに必要なレベル未満にとどまる、

方法。

【 手続補正 2 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

組成物であって、以下：

片頭痛を処置するための総投薬量のジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対

を含み、該組成物は、そのジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が 6 0 , 0 0 0 p g / m l 未満であり、ジヒドロエルゴタミンの C_{max} への平均時間 (T_{max}) が 2 0 分未満であるような速度で投与され、

ここで、ジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対の総投薬量が片頭痛毎に 0 . 1 ~ 1 0 m g の範囲であることを特徴とする、組成物。

【 請求項 2 】

請求項 1 に記載の組成物であって、前記ジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が 4 0 , 0 0 0 p g / m l 未満である、組成物。

【 請求項 3 】

請求項 2 に記載の組成物であって、前記ジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が 2 0 , 0 0 0 p g / m l 未満である、組成物。

【 請求項 4 】

請求項 3 に記載の組成物であって、前記ジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が 1 5 , 0 0 0 p g / m l 未満である、組成物。

【 請求項 5 】

請求項 1 に記載の組成物であって、前記ジヒドロエルゴタミンの平均 T_{max} が投与の 15 分以内である、組成物。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の組成物であって、前記総投薬量が片頭痛毎に 0.5 mg ~ 5.0 mg の範囲である、組成物。

【請求項 7】

組成物であって、以下：

片頭痛を処置するための単位用量のジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対を含み、該組成物は、ジヒドロエルゴタミンの C_{max} への平均時間 (T_{max}) が 20 分未満であり、送達されるジヒドロエルゴタミンの体循環中のジヒドロエルゴタミン濃度と時間との曲線下の平均面積 (AUC) が匹敵する静脈内 (IV) 送達用量の 75 % 以内であるような速度で投与され、

ここで、ジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対の単位用量が 2.0 mg 未満であることを特徴とする、組成物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の組成物であって、該組成物が、静脈内送達、動脈内送達、腹腔内送達、肺内送達、経口送達、舌下送達、頬粘膜送達、鼻腔内送達、経口吸入送達、膀胱内送達、筋肉内送達、気管内送達、皮下送達、イオン導入送達、または経皮送達により投与される、組成物。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の組成物であって、該組成物が、乾燥粉末吸入器、ネブライザー、気化器、加圧式定量吸入器または呼吸作動型加圧式定量吸入器を含む装置による経口吸入によって投与される、組成物。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の組成物であって、該組成物が、呼吸作動型加圧式定量吸入器を含む装置によって投与される、組成物。

【請求項 11】

請求項 8 に記載の組成物であって、該組成物が、肺内送達によって投与される、組成物。

【請求項 12】

請求項 9 に記載の組成物であって、該組成物が、乾燥粉末吸入器を含む装置によって投与される、組成物。

【請求項 13】

請求項 10 に記載の組成物であって、前記呼吸作動型加圧式定量吸入器が、ブルーム制御特徴を備える、組成物。

【請求項 14】

請求項 10 に記載の組成物であって、前記呼吸作動型加圧式定量吸入器が、ボルテックスチャンバーを備える、組成物。

【請求項 15】

請求項 1 に記載の組成物であって、前記総投薬量が片頭痛毎に 1.0 mg ~ 2.0 mg の範囲である、組成物。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の組成物であって、前記ジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対がジヒドロエルゴタミンメシラートを含む、組成物。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の組成物であって、前記片頭痛が前兆を伴う片頭痛である、組成物。

【請求項 18】

組成物であって、以下：

総投薬量のジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対

を含み、該組成物は、そのジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が $60,000 \text{ pg/ml}$ 未満であり、ジヒドロエルゴタミンの C_{max} への平均時間 (T_{max}) が 20 分未満であるような速度で投与され、

ここで、ジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対の総投薬量が $0.1 \sim 10 \text{ mg}$ の範囲であることを特徴とする、組成物。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の組成物であって、該組成物が、静脈内送達、動脈内送達、経口送達、腹腔内送達、肺内送達、舌下送達、頬粘膜送達、鼻腔内送達、経口吸入送達、膀胱内送達、筋肉内送達、気管内送達、皮下送達、イオン導入送達、または経皮送達により投与される、組成物。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の組成物であって、該組成物が、肺内送達によって投与される、組成物。

【請求項 21】

請求項 18 に記載の組成物であって、該組成物が、乾燥粉末吸入器、ネブライザー、雾化器、加圧式定量吸入器または呼吸作動型加圧式定量吸入器を含む装置による経口吸入によって投与される、組成物。

【請求項 22】

請求項 21 に記載の組成物であって、該組成物が、呼吸作動型加圧式定量吸入器を含む装置によって投与される、組成物。

【請求項 23】

請求項 22 に記載の組成物であって、前記呼吸作動型加圧式定量吸入器がブルーム制御特徴を備える、組成物。

【請求項 24】

請求項 22 に記載の組成物であって、前記呼吸作動型加圧式定量吸入器がボルテックスチャンバーを備える、組成物。

【請求項 25】

請求項 21 に記載の組成物であって、該組成物が、乾燥粉末吸入器を含む装置によって投与される、組成物。

【請求項 26】

請求項 18 に記載の組成物であって、前記ジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が $40,000 \text{ pg/ml}$ 未満である、組成物。

【請求項 27】

請求項 26 に記載の組成物であって、前記ジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が $20,000 \text{ pg/ml}$ 未満である、組成物。

【請求項 28】

請求項 27 に記載の組成物であって、前記ジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が $15,000 \text{ pg/ml}$ 未満である、組成物。

【請求項 29】

請求項 18 に記載の組成物であって、前記ジヒドロエルゴタミンの平均 T_{max} が投与の 15 分以内である、組成物。

【請求項 30】

請求項 18 に記載の組成物であって、前記総投薬量が $0.5 \text{ mg} \sim 5.0 \text{ mg}$ の範囲である、組成物。

【請求項 31】

請求項 18 に記載の組成物であって、前記総投薬量が $1.0 \text{ mg} \sim 2.0 \text{ mg}$ の範囲である、組成物。

【請求項 32】

請求項 18 に記載の組成物であって、前記ジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対がジヒドロエルゴタミンメシラートを含む組成物。

【請求項 33】

組成物であって、以下：

単位用量のジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対を含み、該組成物は、ジヒドロエルゴタミンの C_{max} への平均時間 (T_{max}) が 20 分未満であり、送達されるジヒドロエルゴタミンの体循環中のジヒドロエルゴタミン濃度と時間との曲線下の平均面積 (AUC) が匹敵する静脈内 (IV) 送達用量の 75% 以内であるような速度で投与され、

ここで、ジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対の単位用量が 2.0 mg 未満であることを特徴とする、組成物。

【請求項 34】

装置であって、以下：

吸入器；および

ジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対を含む処方物の 1 つ以上の単位用量、を備え、ここで、該吸入器が、ジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が 60,000 pg/ml 未満であり、ジヒドロエルゴタミンの C_{max} への平均時間 (T_{max}) が 20 分未満であるような速度で各単位用量を投与するように構成されている装置。

【請求項 35】

請求項 34 に記載の装置であって、ジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対の用量が 0.1 ~ 10 mg の範囲である、装置。

【請求項 36】

請求項 35 に記載の装置であって、前記用量が 0.5 mg ~ 5.0 mg の範囲である、装置。

【請求項 37】

請求項 36 に記載の装置であって、前記用量が 1.0 mg ~ 2.0 mg の範囲である、装置。

【請求項 38】

請求項 34 に記載の装置であって、前記吸入器が、乾燥粉末吸入器、ネブライザー、気化器、加圧式定量吸入器または呼吸作動型加圧式定量吸入器を備える、装置。

【請求項 39】

請求項 38 に記載の装置であって、前記吸入器が、乾燥粉末吸入器を備える、装置。

【請求項 40】

請求項 38 に記載の装置であって、前記吸入器が、呼吸作動型加圧式定量吸入器を備える、装置。

【請求項 41】

請求項 40 に記載の装置であって、前記呼吸作動型加圧式定量吸入器が、ブルーム制御特徴を備える、装置。

【請求項 42】

請求項 40 に記載の装置であって、前記呼吸作動型加圧式定量吸入器が、ボルテックスチャンバーを備える、装置。

【請求項 43】

請求項 34 に記載の装置であって、前記吸入器が、鼻腔内投与経路により前記処方物を送達するように構成されている、装置。

【請求項 44】

請求項 34 に記載の装置であって、前記吸入器が、ジヒドロエルゴタミンの平均ピーク

血漿濃度 (C_{max}) が 40,000 pg/ml 未満であるような速度で各単位用量を投与するように構成されている、装置。

【請求項 45】

請求項 44 に記載の装置であって、前記吸入器が、ジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が 20,000 pg/ml 未満であるような速度で各単位用量を投与するように構成されている、装置。

【請求項 46】

請求項 45 に記載の装置であって、前記吸入器が、ジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が 15,000 pg/ml 未満であるような速度で各単位用量を投与するように構成されている、装置。

【請求項 47】

請求項 34 に記載の装置であって、前記吸入器が、前記ジヒドロエルゴタミンの C_{max} までの平均時間 (T_{max}) が投与の 15 分以内であるような速度で各単位用量を投与するように構成されている、装置。

【請求項 48】

組成物であって、以下：

ジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対を含み、該組成物は、8 - ヒドロキシジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が 10,000 pg/ml 未満であり、8 - ヒドロキシジヒドロエルゴタミンの C_{max} への平均時間 (T_{max}) が 45 分未満であるような速度で投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 49】

請求項 48 に記載の組成物であって、該組成物が、静脈内送達、動脈内送達、経口送達、腹腔内送達、肺内送達、舌下送達、頬粘膜送達、鼻腔内送達、経口吸入送達、膀胱内送達、筋肉内送達、気管内送達、皮下送達、イオン導入送達、または経皮送達により投与される、組成物。

【請求項 50】

請求項 49 に記載の組成物であって、該組成物が、肺内送達によって投与される、組成物。

【請求項 51】

請求項 48 に記載の組成物であって、該組成物が、乾燥粉末吸入器、ネブライザー、雾化器、加圧式定量吸入器または呼吸作動型加圧式定量吸入器を含む装置による経口吸入によって投与される、組成物。

【請求項 52】

請求項 51 に記載の組成物であって、該組成物が、呼吸作動型加圧式定量吸入器を含む装置によって投与される、組成物。

【請求項 53】

請求項 52 に記載の組成物であって、前記呼吸作動型加圧式定量吸入器が、ブルーム制御特徴を備える、組成物。

【請求項 54】

請求項 53 に記載の組成物であって、前記呼吸作動型加圧式定量吸入器が、ボルテックスチャンバーを備える、組成物。

【請求項 55】

請求項 51 に記載の組成物であって、該組成物が、乾燥粉末吸入器を含む装置によって投与される、組成物。

【請求項 56】

請求項 48 に記載の組成物であって、前記 8 - ヒドロキシジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が 5,000 pg/ml 未満である、組成物。

【請求項 57】

請求項 5 6 に記載の組成物であって、前記 8 - ヒドロキシジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が $1,000 \text{ pg/ml}$ 未満である、組成物。

【請求項 5 8】

請求項 5 7 に記載の組成物であって、前記 8 - ヒドロキシジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が 500 pg/ml 未満である、組成物。

【請求項 5 9】

請求項 4 8 に記載の組成物であって、前記 8 - ヒドロキシジヒドロエルゴタミンの平均 T_{max} が投与の 30 分後未満である、組成物。

【請求項 6 0】

請求項 4 8 に記載の組成物であって、投与されるジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対の総投薬量が $0.1 \text{ mg} \sim 10.0 \text{ mg}$ の範囲である、組成物。

【請求項 6 1】

請求項 6 0 に記載の組成物であって、前記総投薬量が $0.5 \text{ mg} \sim 5.0 \text{ mg}$ の範囲である、組成物。

【請求項 6 2】

請求項 6 1 に記載の組成物であって、前記総投薬量が $1.0 \text{ mg} \sim 2.0 \text{ mg}$ の範囲である、組成物。

【請求項 6 3】

請求項 4 8 に記載の組成物であって、前記ジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対がジヒドロエルゴタミンメシラートを含む、組成物。

【請求項 6 4】

組成物であって、以下：

ジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対を含み、該組成物は、8 - ヒドロキシジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が $10,000 \text{ pg/ml}$ 未満であり、8 - ヒドロキシジヒドロエルゴタミンの C_{max} への平均時間 (T_{max}) が 45 分未満であるような速度で投与され、

ここで、投与されるジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対の総投薬量が $0.1 \text{ mg} \sim 10.0 \text{ mg}$ の範囲であることを特徴とする、組成物。

【請求項 6 5】

請求項 6 4 に記載の組成物であって、該組成物がジヒドロエルゴタミンメシラートを含むことを特徴とする、組成物。

【請求項 6 6】

装置であって、以下：

吸入器；および

ジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対を含む処方物の 1 つ以上の単位用量、を備え、ここで、該吸入器が、8 - ヒドロキシジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が $10,000 \text{ pg/ml}$ 未満であり、8 - ヒドロキシジヒドロエルゴタミンの C_{max} への平均時間 (T_{max}) が 45 分未満であるような速度で各単位用量を投与するように構成されている、装置。

【請求項 6 7】

請求項 6 6 に記載の装置であって、ジヒドロエルゴタミンまたはその複合体、キレート、塩、水和物、多形、もしくはイオン対の用量が $0.1 \sim 10 \text{ mg}$ の範囲である、装置。

【請求項 6 8】

請求項 6 7 に記載の装置であって、前記用量が $0.5 \text{ mg} \sim 5.0 \text{ mg}$ の範囲である、装置。

【請求項 69】

請求項 68 に記載の装置であって、前記用量が $1.0 \text{ mg} \sim 2.0 \text{ mg}$ の範囲である、装置。

【請求項 70】

請求項 66 に記載の装置であって、前記吸入器が、乾燥粉末吸入器、ネブライザー、気化器、加圧式定量吸入器または呼吸作動型加圧式定量吸入器を備える、装置。

【請求項 71】

請求項 70 に記載の装置であって、前記吸入器が、乾燥粉末吸入器を備える、装置。

【請求項 72】

請求項 70 に記載の装置であって、前記吸入器が、呼吸作動型加圧式定量吸入器を備える、装置。

【請求項 73】

請求項 72 に記載の装置であって、前記呼吸作動型加圧式定量吸入器が、ブルーム制御特徴を備える、装置。

【請求項 74】

請求項 72 に記載の装置であって、前記呼吸作動型加圧式定量吸入器が、ボルテックスチャンバーを備える、装置。

【請求項 75】

請求項 66 に記載の装置であって、前記吸入器が、鼻腔内投与経路により前記処方物を送達するように構成されている、装置。

【請求項 76】

請求項 66 に記載の装置であって、前記吸入器が、8 - ヒドロキシジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が $5,000 \text{ pg/ml}$ 未満であるような速度で各単位用量を投与するように構成されている、装置。

【請求項 77】

請求項 76 に記載の装置であって、前記吸入器が、8 - ヒドロキシジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が $1,000 \text{ pg/ml}$ 未満であるような速度で各単位用量を投与するように構成されている、装置。

【請求項 78】

請求項 77 に記載の装置であって、前記吸入器が、ジヒドロエルゴタミンの平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) が 500 pg/ml 未満であるような速度で各単位用量を投与するように構成されている、装置。

【請求項 79】

請求項 66 に記載の装置であって、前記 8 - ヒドロキシジヒドロエルゴタミンの C_{max} への平均時間 (T_{max}) が投与の 30 分未満であるような速度で各単位用量を投与するように構成されている、装置。