

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-525555
(P2024-525555A)

(43)公表日 令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	9/72 (2006.01)	A 6 1 K	9/72		4 C 0 7 6
A 6 1 M	15/00 (2006.01)	A 6 1 M	15/00	Z	4 C 0 8 6
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24		4 C 2 0 6
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02		
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全89頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-500203(P2024-500203)	(71)出願人	513094387
(86)(22)出願日	令和4年7月8日(2022.7.8)		アストラゼネカ・ファーマシューティカルズ・リミテッド・パートナーシップ
(85)翻訳文提出日	令和6年3月1日(2024.3.1)		AstraZeneca Pharmaceuticals LP
(86)国際出願番号	PCT/US2022/036548		アメリカ合衆国デラウェア州、ウィルミントン、コンコード・パイク1800番
(87)国際公開番号	WO2023/283441		
(87)国際公開日	令和5年1月12日(2023.1.12)		
(31)優先権主張番号	63/220,362	(74)代理人	100145403
(32)優先日	令和3年7月9日(2021.7.9)		弁理士 山尾 憲人
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100156144
(31)優先権主張番号	63/282,356		弁理士 落合 康
(32)優先日	令和3年11月23日(2021.11.23)	(72)発明者	ジョシ, ヴイドヤ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国94080カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブルバード121
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 エアロゾル薬物送達のための組成物、方法および系

(57)【要約】

定量吸入器による活性剤の肺送達のための組成物、方法および系が提供される。ある実施態様において、組成物は、HFO-1234ze(E)懸濁媒体、活性剤粒子および懸濁粒子を含む。活性剤粒子は、長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(LAMA)、長時間作用型β₂-アゴニスト(LABA)、短時間作用型ベータアゴニスト(SABA)、吸入コルチコステロイド(ICS)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される、1個、2個、3個または4個の活性剤を含み得る。

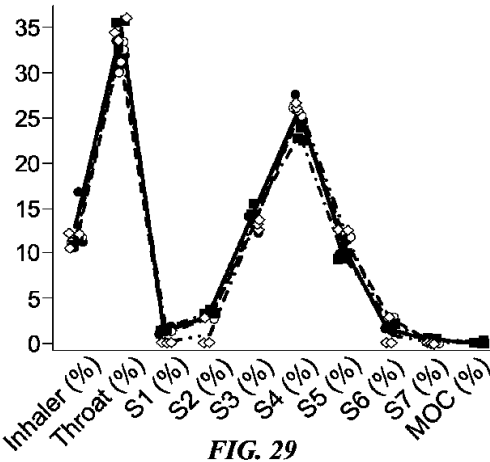


FIG. 29

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

定量吸入器から送達可能な医薬組成物であって、

1 種類目の活性剤の複数の粒子；

2 種類目の活性剤の複数の粒子；

3 種類目の活性剤の複数の粒子；

複数の第四種の活性剤粒子；

有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子；および

薬学的に許容される噴射剤

を含み、ここで、1 種類目、2 種類目、3 種類目および 4 種類目の活性剤が各々独立して長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(LAMA)、長時間作用型 β_2 -アゴニスト(LABA)、短時間作用型ベータ-アゴニスト(SABA)、吸入コルチコステロイド(ICS)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される、医薬組成物。

10

【請求項 2】

LAMA がグリコピロレート、デクスピロニウム、チオトロピウム、トロスピウム、アクリジニウム、ウメクリジニウムおよびダロトロピウムから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である；

LABA がバンブテロール、クレブテロール、フォルモテロール、サルメテロール、カルモテロール、ミルベテロール、インダカテロール、ビランテロールおよびサリゲニンまたはインドール含有およびアダマンチル由来 β_2 アゴニストから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である；

20

SABA がビトルテロール、カルブテロール、フェノテロール、ヘキソブレナリン、イソブレナリン(イソプロテレノール)、レボサルブタモール、オルシブレナリン(メタプロテレノール)、ビルブテロール、プロカテロール、リミテロール、アルブテロール(サルブタモール)、テルブタリン、ツロブテロール、レプロテロールおよびエピネフリンから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である；

ICS がベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フルニソリド、フルチカゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、プレドニゾンおよびトリアムシノロンから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり；そして

非コルチコステロイド抗炎症剤がロフルミラスト、アプレミラスト、クリサボロール、ルキシソリチニブ、トファシチニブ、オクラシチニブ、バリシチニブ、ペフィシチニブ、フェドラチニブおよびウパダシチニブから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、

30

請求項 2 の医薬組成物。

【請求項 3】

LAMA はグリコピロレートまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 または 2 の医薬組成物。

【請求項 4】

LABA がフォルモテロールまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 ～ 3 の何れかの医薬組成物。

40

【請求項 5】

SABA がアルブテロールまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 ～ 4 の何れかの医薬組成物。

【請求項 6】

ICS はブデソニドまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 ～ 5 の何れかの医薬組成物。

【請求項 7】

非コルチコステロイド抗炎症剤がロフルミラストまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 ～ 6 の何れかの医薬組成物。

【請求項 8】

50

L A M A が約 0.04 mg/mL ～ 約 2.25 mg/mL の範囲の濃度で存在する、請求項 1 ～ 7 の何れかの医薬組成物。

【請求項 9】

L A B A が約 0.01 mg/mL ～ 約 1 mg/mL の範囲の濃度で存在する、請求項 1 ～ 8 の何れかの医薬組成物。

【請求項 10】

I C S が約 0.1 mg/mL ～ 約 20 mg/mL の範囲の濃度で存在する、請求項 1 ～ 9 の何れかの医薬組成物。

【請求項 11】

S A B A が約 0.1 mg/mL ～ 約 20 mg/mL の範囲の濃度で存在する、請求項 1 ～ 10 の何れかの医薬組成物。

【請求項 12】

非コルチコステロイド抗炎症剤が約 0.03 mg/mL ～ 約 3 mg/mL の範囲の濃度で存在する、請求項 1 ～ 11 の何れかの医薬組成物。

【請求項 13】

有孔微細構造が 1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)を含むおよび塩化カルシウム、請求項 1 ～ 12 の何れかの医薬組成物。

【請求項 14】

リン脂質粒子が約 0.1 mg/mL ～ 約 10 mg/mL の範囲の濃度で存在する、請求項 1 ～ 13 の何れかの医薬組成物。

【請求項 15】

複数のグリコピロレート粒子；
複数のフォルモテロール粒子；
複数のブデソニド粒子；
複数のロフルミラスト粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子；および
薬学的に許容される噴射剤
を含む、請求項 1 ～ 14 の何れかの医薬組成物。

【請求項 16】

グリコピロレート粒子が作動あたり約 5 μg ～ 約 50 μg、作動あたり約 2 μg ～ 約 25 μg および作動あたり約 6 μg ～ 約 15 μg から選択される、定量吸入器の作動あたりのグリコピロレートの送達用量を提供するのに十分な濃度で噴射剤中にある、請求項 1 ～ 15 の何れかの医薬組成物。

【請求項 17】

グリコピロレート粒子が微粒子化および結晶のグリコピロニウム臭化物を含む、請求項 1 ～ 16 の何れかの医薬組成物。

【請求項 18】

フォルモテロール粒子が定量吸入器の作動あたり約 1 μg ～ 約 30 μg、約 0.5 μg ～ 約 10 μg、約 2 μg ～ 5 μg、約 3 μg ～ 約 10 μg、約 5 μg ～ 約 10 μg および 3 μg ～ 約 30 μg から選択されるフォルモテロールの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる、請求項 1 ～ 17 の何れかの医薬組成物。

【請求項 19】

フォルモテロール粒子が微粒子化および結晶のフォルモテロールフマル酸塩を含む、請求項 1 ～ 18 の何れかの医薬組成物。

【請求項 20】

ブデソニド粒子が定量吸入器の作動あたり約 50 μg ～ 約 400 μg、約 20 μg ～ 約 600 μg、約 30 μg ～ 100 μg、約 50 μg ～ 約 200 μg および約 150 μg ～ 約 350 μg から選択されるブデソニドの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる、請求項 1 ～ 19 の何れかの医薬組成物。

【請求項 21】

10

20

30

40

50

ブデソニド粒子が微粒子化ブデソニドを含む、請求項 1 ～ 2 0 の何れかの医薬組成物。

【請求項 2 2】

ロフルミラスト粒子が微粒子化および結晶のロフルミラストを含む、請求項 1 ～ 2 1 の何れかの医薬組成物。

【請求項 2 3】

ロフルミラスト粒子が定量吸入器の作動あたり約 1 μ g ～ 約 1 0 0 μ g、約 5 μ g および約 8 0 μ g、約 5 μ g および約 5 0 μ g、約 5 μ g および約 2 5 μ g、約 1 0 μ g および 2 5 μ g、約 5 0 μ g および約 4 0 0 μ g、約 2 0 μ g ～ 約 6 0 0 μ g、約 3 0 μ g ～ 1 0 0 μ g、約 5 0 μ g ～ 約 2 0 0 μ g および約 1 5 0 μ g ～ 約 3 5 0 μ g から選択されるブデソニドの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる、請求項 1 ～ 2 2 の何れかの医薬組成物。

10

【請求項 2 4】

リン脂質粒子が約 5 0 μ g ～ 約 4 0 0 μ g から選択されるリン脂質粒子の送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる、請求項 1 ～ 2 3 の何れかの医薬組成物。

【請求項 2 5】

薬学的に許容される噴射剤は、H F A、H F C、H F O およびそれらの組み合わせから選択される、請求項 1 ～ 2 4 の何れかの医薬組成物。

【請求項 2 6】

請求項 1 ～ 2 5 の何れかの医薬組成物の計量された量を分配するためのアクチュエーターを含む出口弁を伴うキャニスターを含む定量吸入器であって、キャニスターが該医薬組成物を含む、定量吸入器。

20

【請求項 2 7】

出口弁がネックガasket および少なくとも 1 個のシートガasket を含み、ネックガasket または少なくとも 1 個のシートガasket がプロモブチル材からなる、請求項 2 6 の定量吸入器。

【請求項 2 8】

キャニスターが空になるまでの間、作動あたり射出重量の約 1 0 %、9 %、8 %、7 %、6 % または 5 % 未満の減少を示す、請求項 2 6 または 2 7 の定量吸入器。

【請求項 2 9】

1 年あたり、2 5 $^{\circ}$ C / 6 0 % R H で約 1 . 0 %、0 . 5 %、0 . 4 %、0 . 3 %、0 . 2 % または 0 . 1 % 未満の重量減少を示す、請求項 2 6 ～ 2 8 の何れかの定量吸入器。

30

【請求項 3 0】

医薬製剤についての送達用量均一性 (D D U) が、キャニスターが空になるまでの間、 $\pm$ 2 0 % またはそれより良好な D D U、 $\pm$ 1 5 % またはそれより良好な D D U および $\pm$ 1 0 % またはそれより良好な D D U から選択される、請求項 2 6 ～ 2 9 の何れかの定量吸入器。

【請求項 3 1】

患者における肺疾患または障害を処置する方法であって、請求項 1 ～ 2 5 の何れかの医薬組成物を定量吸入器の作動により患者に投与することを含み、ここで、該定量吸入器が該医薬組成物を含む、方法。

40

【請求項 3 2】

肺疾患または障害が喘息または C O P D である、請求項 3 1 の方法。

【請求項 3 3】

定量吸入器が請求項 2 1 ～ 2 5 の何れかに記載されている、請求項 3 1 または 3 2 の方法。

【請求項 3 4】

肺疾患または障害の処置用医薬の製造において使用するための、請求項 1 ～ 2 5 の何れかの医薬組成物。

【請求項 3 5】

肺疾患または障害の処置において使用するための、請求項 1 ～ 2 5 の何れかの医薬組成

50

物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2021年7月9日出願の米国仮出願63/220,362および2021年11月23日出願の米国仮出願63/282,356の、35 U.S.C. § 119(e)の下
の利益を請求する。上に挙げた出願の各々は、全ての目的のためにその全体として本明細書
に包含させる。

【背景技術】

【0002】

背景

活性剤を作用部位に送達する標的化薬物送達の方法が、しばしば望まれる。例えば、活
性剤の標的化送達は、望ましくない副作用を低減し、必要投与量を減少させ、かつ治療費
を減少することができる。呼吸器送達の状態において、吸入器は、活性剤を対象の気道に
投与するための周知デバイスであり、数種の異なる吸入器系が市販されている。3種の一
般的吸入器系は、乾燥粉末吸入器、ネブライザーおよび加圧定量吸入器(pMDI)として
も知られる定量吸入器(MDI)を含む。

【0003】

MDIは、可溶化形態または懸濁液として医薬を送達するために使用され得る。典型的
に、MDIは、MDIが起動されたとき、比較的高い蒸気圧の噴射剤を使用して、活性剤
含有エアロゾル化液滴を呼吸管に発射する。乾燥粉末吸入器は、一般に乾燥粉末形態の医
薬を呼吸管に導入するための患者の吸気努力を利用する。ネブライザーは、液体溶液また
は懸濁液にエネルギーを付与することにより、吸入すべき医薬エアロゾルを形成する。M
DIは、信頼でき、即座に利用でき、かつ使用が容易な医薬エアロゾル送達系を60年を
超えて提供している。乾燥粉末吸入器およびネブライザーはいずれも気道および実質疾患
の管理に重要な役割を有しているが、MDIに代わる何らかの汎用エアロゾル産生および
送達系はまだない。

【0004】

MDIは、噴射剤により作られる圧力を利用する能動的送達デバイスである。噴射剤は
、患者への使用に安全かつ薬学的に許容されるものでなければならない。MDIにより送
達される活性剤は、典型的に1個の噴射剤または2以上の噴射剤の組み合わせ(すなわち
、噴射剤「系」)内に分散された微粒子の懸濁液として提供される。しかしながら、噴射
剤または噴射剤系に懸濁された活性剤の微粒子は、迅速に凝集または凝結する傾向がある
。次に、これら微粒子の凝集または凝結は、活性剤の送達を複雑にし得る。このような懸
濁液MDI製剤に付随する他の課題は、このようなMDIのエアロゾル性および送達用量
均一性の経時的な減少をもたらす、貯蔵中の薬物の結晶成長に関連する。故に、MDIに
適する安定な懸濁液を形成するために、活性剤と添加物および噴射剤を適切に製剤するこ
とが重要である。噴射剤の性質は、MDIのための懸濁液製剤の製造に重要な役割を有す
る。例えば、噴射剤の液体密度、蒸気圧および水溶解度は、懸濁液安定性、用量均一性、
エアロゾル性能および湿気進入に影響する。噴射剤の双極子モーメント、表面張力、沸点
、液体粘性、潜熱などの他の性質も、懸濁液製剤の製剤化時に考慮すべき因子である。歴
史的に、オゾン破壊性薬剤であるクロロフルオロカーボン(CFC)噴射剤の段階的廃止に
より、ヒドロフルオロアルカン(HFA)噴射剤を用いるMDIの再製剤化が必要となった
。オゾン破壊性ではないものの、HFA噴射剤は地球温暖化係数(GWP)が高い温室効果ガ
スであり、よって、環境への影響が低減された別のMDI噴射剤がまだ必要とされる。し
かしながら、MDI噴射剤の再製剤化は単純作業ではない — 種々の添加物の物理化学
的性質およびこれらの添加物の添加がどのように全体的MDI性能に影響し得るかの考察
により、MDIにおいてCFCをHFAに切り替えることを可能にするために、相当な新
しい技術を開発しなければならなかった。例えば、主要な課題の一つは、CFCベースの

10

20

30

40

50

M D I で使用していた慣用の界面活性剤が H F A に適さないことであった。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

新しい環境にやさしい M D I を開発する要望があるため、革新的懸濁液 M D I 製剤を研究し、開発する必要性がまだある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

概要

本発明は、1以上の活性剤の呼吸器送達のための組成物、方法および系を提供する。

【0007】

ある実施態様において、ここに記載する組成物は、M D I を介する1以上の活性剤の肺送達のために製剤化される。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、M D I を介する経鼻送達のために製剤化され得る。ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(1 E) - 1, 3, 3, 3 - テトラフルオロプロペン(H F O - 1 2 3 4 z e (E))の噴射剤、複数の活性剤粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、複数の活性剤粒子は、長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(L A M A)、長時間作用型 β_2 -アゴニスト(L A B A)、短時間作用型ベータアゴニスト(S A B A)、吸入コルチコステロイド(I C S)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される、1種、2種、3種または4種の活性剤を含む。

【0008】

ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(1 E) - 1, 3, 3, 3 - テトラフルオロプロペン(H F O - 1 2 3 4 z e (E))の噴射剤、複数のL A M A 粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(1 E) - 1, 3, 3, 3 - テトラフルオロプロペン(H F O - 1 2 3 4 z e (E))の噴射剤、複数のL A B A 粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(1 E) - 1, 3, 3, 3 - テトラフルオロプロペン(H F O - 1 2 3 4 z e (E))の噴射剤、複数のS A B A 粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(1 E) - 1, 3, 3, 3 - テトラフルオロプロペン(H F O - 1 2 3 4 z e (E))の噴射剤、複数のI C S 粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(1 E) - 1, 3, 3, 3 - テトラフルオロプロペン(H F O - 1 2 3 4 z e (E))の噴射剤、複数の非コルチコステロイド抗炎症剤粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。

【0009】

ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(1 E) - 1, 3, 3, 3 - テトラフルオロプロペン(H F O - 1 2 3 4 z e (E))の噴射剤、1種以上の活性剤の複数の粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、組成物は、医薬グレード(1 E) - 1, 3, 3, 3 - テトラフルオロプロペン(H F O - 1 2 3 4 z e (E))の噴射剤、1種類目の活性剤の複数の粒子、2種類目の活性剤の複数の粒子および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、1種類目の活性剤の粒子は第一活性剤を含み、2種類目の活性剤の粒子は第二活性剤を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物はさらに3種類目の活性剤の複数の粒子を含み、ここで、3種類目の活性剤の粒子は第三活性剤を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物はさらに4種類目の活性剤の複数の粒子を含み、ここで、4種類目の活性剤の粒子は第四活性剤を含む。ある実施態様において、活性剤は、長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(L A M A)、長時間作用型 β_2 -アゴニスト(L A B A)、短時間作用型ベータアゴニスト(S A B A)、吸入コルチコステロイド(I C S)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される。ある実施態様において、第一および第二活性剤は、長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(L A M A)、長時間作用型 β_2 -アゴニスト(L A B A)、短時間作

10

20

30

40

50

用型ベータアゴニスト(SABA)、吸入コルチコステロイド(ICS)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される。さらなる実施態様において、第三活性剤は長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(LAMA)、長時間作用型 β_2 -アゴニスト(LABA)、短時間作用型ベータアゴニスト(SABA)、吸入コルチコステロイド(ICS)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される。なおさらなる実施態様において、第四活性剤は長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(LAMA)、長時間作用型 β_2 -アゴニスト(LABA)、短時間作用型ベータアゴニスト(SABA)、吸入コルチコステロイド(ICS)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される。

【0010】

ここに記載する方法は、ここに記載する組成物を含む定量吸入器を作動させることにより、患者における肺疾患または障害を処置する方法を含む。

10

【0011】

またここに記載されるのは、1以上の活性剤の肺送達のための系である。ある実施態様において、このような系は、ここに記載する組成物の計量された量を分配するためのアクチュエーター(例えば、押し下げ可能バルブ軸)を含む出口弁を備えたキャニスターを含むMDIを含む。ある実施態様において、出口弁は、少なくとも一部プロモブチル材からなる。例えば、出口弁の内部ネックガスケットはプロモブチル材を含むかまたはそれからなり得る。さらに、出口弁の1以上の内部シートガスケットはプロモブチル材を含むかまたはそれからなり得る。

【0012】

ある実施態様において、本発明は、定量吸入器から送達可能な医薬組成物であって、1種類目の活性剤の複数の粒子；2種類目の活性剤の複数の粒子；3種類目の活性剤の複数の粒子；複数の第四種の活性剤粒子；有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子；および薬学的に許容される噴射剤；を含み、ここで、1種類目、2種類目、3種類目および4種類目の活性剤が各々独立して長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(LAMA)、長時間作用型 β_2 -アゴニスト(LABA)、短時間作用型ベータアゴニスト(SABA)、吸入コルチコステロイド(ICS)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される、医薬組成物を提供する。

20

【0013】

医薬組成物のある実施態様において、LAMAがグリコピロレート、デクスピロニウム、チオトロピウム、トロスピウム、アクリジニウム、ウメクリジニウムおよびダロトロピウムから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり；LABAがバンブテロール、クレンプテロール、フォルモテロール、サルメテロール、カルモテロール、ミルベテロール、インダカテロール、ビランテロールおよびサリゲニンまたはインドール含有およびアダマンチル由来 β_2 アゴニストから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり；SABAがビトルテロール、カルブテロール、フェノテロール、ヘキソブレナリン、イソブレナリン(イソプロテレノール)、レボサルブタモール、オルシブレナリン(メタプロテレノール)、ピルブテロール、プロカテロール、リミテロール、アルブテロール(サルブタモール)、テルブタリン、ツロブテロール、レプロテロールおよびエピネフリンから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり；ICSがベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フルニソリド、フルチカゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、プレドニゾンおよびトリアムシノロンから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり；そして非コルチコステロイド抗炎症剤がロフルミラスト、アプレミラスト、クリサボロール、ルキシソリチニブ、トファシチニブ、オクラシチニブ、バリシチニブ、ペフィシチニブ、フェドラチニブおよびウバダシチニブから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

30

40

【0014】

医薬組成物の他の実施態様において、LAMAはグリコピロレートまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

50

【0015】

医薬組成物の他の実施態様において、LABAはフォルモテロールまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0016】

医薬組成物の他の実施態様において、SABAはアルブテロールまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0017】

医薬組成物の他の実施態様において、ICSはブデソニドまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0018】

医薬組成物の他の実施態様において、非コルチコステロイド抗炎症剤がロフルミラストまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0019】

医薬組成物の他の実施態様において、LAMAは約0.04 mg/mL～約2.25 mg/mLの範囲の濃度で存在する。

【0020】

医薬組成物の他の実施態様において、LABAは約0.01 mg/mL～約1 mg/mLの範囲の濃度で存在する。

【0021】

医薬組成物の他の実施態様において、ICSは約0.1 mg/mL～約20 mg/mLの範囲の濃度で存在する。

【0022】

医薬組成物の他の実施態様において、SABAは約0.1 mg/mL～約20 mg/mLの範囲の濃度で存在する。

【0023】

医薬組成物の他の実施態様において、非コルチコステロイド抗炎症剤は約0.03 mg/mL～約3 mg/mLの範囲の濃度で存在する。

【0024】

医薬組成物のある実施態様において、有孔微細構造は1,2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)を含む。他の実施態様において、有孔微細構造はさらに塩化カルシウムを含む。

【0025】

医薬組成物の他の実施態様において、リン脂質粒子は約0.1 mg/mL～約10 mg/mLの範囲の濃度で存在する。

【0026】

他の実施態様において、医薬組成物は、複数のグリコピロレート粒子；複数のフォルモテロール粒子；複数のブデソニド粒子；複数のロフルミラスト粒子；および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子；および薬学的に許容される噴射剤を含む。

【0027】

医薬組成物の他の実施態様において、グリコピロレート粒子は、作動あたり約5 μg～約50 μg、作動あたり約2 μg～約25 μgおよび作動あたり約6 μg～約15 μgから選択される、定量吸入器の作動あたりのグリコピロレートの送達用量を提供するのに十分な濃度で噴射剤中にある。

【0028】

医薬組成物の他の実施態様において、グリコピロレート粒子は、微粒子化および結晶のグリコピロニウム臭化物を含む。

【0029】

医薬組成物の他の実施態様において、フォルモテロール粒子は、定量吸入器の作動あたり約1 μg～約30 μg、約0.5 μg～約10 μg、約2 μg～5 μg、約3 μg～約10 μg、約5 μg～約10 μgおよび3 μg～約30 μgから選択されるフォルモテロールの送

10

20

30

40

50

達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる。

【0030】

医薬組成物の他の実施態様において、フォルモテロール粒子は、微粒子化および結晶のフォルモテロールフマル酸塩を含む。

【0031】

医薬組成物の他の実施態様において、ブデソニド粒子は、定量吸入器の作動あたり約50 μg ～約400 μg 、約20 μg ～約600 μg 、約30 μg ～100 μg 、約50 μg ～約200 μg および約150 μg ～約350 μg から選択されるブデソニドの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる。

【0032】

医薬組成物の他の実施態様において、ブデソニド粒子は、微粒子化ブデソニドを含む。

【0033】

医薬組成物の他の実施態様において、ロフルミラスト粒子は、微粒子化および結晶のロフルミラストを含む。

【0034】

医薬組成物の他の実施態様において、ロフルミラスト粒子は、定量吸入器の作動あたり約1 μg ～約100 μg 、約5 μg および約80 μg 、約5 μg および約50 μg 、約5 μg および約25 μg 、約10 μg および25 μg 、約50 μg および約400 μg 、約20 μg ～約600 μg 、約30 μg ～100 μg 、約50 μg ～約200 μg および約150 μg ～約350 μg から選択されるブデソニドの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる。

【0035】

医薬組成物の他の実施態様において、リン脂質粒子は約50 μg ～約400 μg から選択されるリン脂質粒子の送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる。

【0036】

医薬組成物の他の実施態様において、薬学的に許容される噴射剤は、HFA、HFC、HFOおよびそれらの組み合わせから選択される。

【0037】

ある実施態様において、本発明は、上記実施態様の何れかの医薬組成物の計量された量を分配するためのアクチュエーターを含む出口弁を伴うキャニスターを含む定量吸入器であって、該キャニスターが医薬組成物を含む、定量吸入器を提供する。

【0038】

定量吸入器のある実施態様において、出口弁はネックガasketおよび少なくとも1個のシートガasketを含み、ネックガasketまたは少なくとも1個のシートガasketはプロモブチル材からなる。

【0039】

ある実施態様において、定量吸入器は、キャニスターが空になるまでの間、作動あたりの射出重量の減少が約10%、9%、8%、7%、6%または5%未満である。

【0040】

ある実施態様において、定量吸入器は、25℃/60%RHで1年あたりの重量減少が約1.0%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%または0.1%未満である。

【0041】

ある実施態様において、定量吸入器は、医薬製剤についての送達用量均一性(DDU)が、キャニスターが空になるまでの間、 $\pm 20\%$ またはそれより良好なDDU、 $\pm 15\%$ またはそれより良好なDDUおよび $\pm 10\%$ またはそれより良好なDDUから選択される。

【0042】

ある実施態様において、本発明は、患者における肺疾患または障害を処置する方法であって、上記実施態様の何れかの定量吸入器の作動により、上記実施態様の何れかの医薬組成物を患者に投与することを含み、ここで、該定量吸入器が医薬組成物を含む、方法を提供する。

10

20

30

40

50

【0043】

方法のある実施態様において、肺疾患または障害は喘息またはCOPDである。

【0044】

ある実施態様において、本発明は、肺疾患または障害の処置用医薬の製造に使用するための、上記実施態様の何れかの医薬組成物を提供する。

【0045】

ある実施態様において、本発明は、肺疾患または障害の処置に使用するための、上記実施態様の何れかの医薬組成物を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0046】

【図1】ある例示的实施態様による、MDIの形態におけるエアロゾル送達ユニットの等角図である。

【0047】

【図2】図1のエアロゾル送達ユニットの組立分解等角図である。

【0048】

【図3A】排出通路が乾燥剤に曝されている、スタンバイまたは貯蔵時構成におけるユニットを示す、図1のエアロゾル送達ユニットの側面図と横断面で示すその一部である。

【0049】

【図3B】排出通路が、エアロゾル化物質が使用者への送達のためにキャニスターから吸入通路に排出されることにより、排出通路が一時的に分離する排出構成におけるユニットを示す、図1のエアロゾル送達ユニットの側面図と横断面で示すその一部である。

【0050】

【図4】図1～3Bのエアロゾル送達ユニットと関連して使用するのに適するキャニスターの出口弁の透視図である。

【0051】

【図5】ここに記載する製剤を分配するためにMDIが繰り返し使用されているにも関わらず、MDIのノズルに実質的に沈着物または蓄積物がないことを示す、本発明のある態様による、MDIの排出通路のCT走査像である。

【0052】

【図6】HFO噴射剤を含む製剤を充填したときの、種々の材料の内部ガasketを備えた出口弁を含む多様なMDIキャニスターの経時的製剤重量減少を説明する、チャートである。

【0053】

【図7】リン脂質懸濁粒子と共にHFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロール活性剤粒子の三重共懸濁液を含むMDIから分配された活性剤粒子の個々の沈着分布を示す。

【0054】

【図8】いくつかの異なる相対湿度レベルで、リン脂質懸濁粒子と共にHFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロール活性剤粒子の三重共懸濁液を含むMDIから分配されたフォルモテロール活性剤粒子の沈着分布を示す。

【0055】

【図9】いくつかの異なる相対湿度レベルで、リン脂質懸濁粒子と共にHFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロール活性剤粒子の三重共懸濁液を含むMDIから分配されたブデソニド活性剤粒子の沈着分布を示す。

【0056】

【図10A】示す期間、25℃および60%相対湿度下のMDIの貯蔵後に測定した、ブデソニド、フォルモテロールまたはグリコピロレート活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むMDIの作動による送達用量に存在する微粒子画分(FPF)を示す。

【0057】

【図10B】示す期間、40℃および75%相対湿度下のMDIの貯蔵後に測定した、ブデソニド、フォルモテロールまたはグリコピロレート活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むMDIの作動による送達用量に存在する微粒子画分(FPF)を示す。

【0058】

【図10C】示す期間、30℃および65%相対湿度でのMDIの貯蔵後に測定した、ブデソニド、フォルモテロールまたはグリコピロレート活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むMDIの作動による送達用量に存在する微粒子画分(FPF)を示す。

【0059】

【図11A】示す期間、25℃および60%相対湿度でのMDIの貯蔵後に測定した、ブデソニドおよびリン脂質粒子を含むMDIの作動による送達用量に存在する微粒子質量(FPM)を示す。

10

【0060】

【図11B】示す期間、40℃および75%相対湿度でのMDIの貯蔵後に測定した、ブデソニドおよびリン脂質粒子を含むMDIの作動による送達用量に存在する微粒子質量(FPM)を示す。

【0061】

【図11C】示す期間、30℃および65%相対湿度でのMDIの貯蔵後に測定した、ブデソニドおよびリン脂質粒子を含むMDIの作動による送達用量に存在する微粒子質量(FPM)を示す。

20

【0062】

【図12A】示す期間、25℃および60%相対湿度でのMDIの貯蔵後に測定した、活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むMDIキャニスターにおけるブデソニド活性剤粒子の分解を示す。

【0063】

【図12B】示す期間、40℃および75%相対湿度でのMDIの貯蔵後に測定した、活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むMDIキャニスターにおけるブデソニド活性剤粒子の分解を示す。

【0064】

【図12C】示す期間、30℃および65%相対湿度でのMDIの貯蔵後に測定した、活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むMDIキャニスターにおけるブデソニド活性剤粒子の分解を示す。

30

【0065】

【図13A】示す期間、25℃および60%相対湿度でのMDIの貯蔵後に測定した、活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むMDIキャニスターにおけるグリコピロレート活性剤粒子の分解を示す。

【0066】

【図13B】示す期間、40℃および75%相対湿度でのMDIの貯蔵後に測定した、活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むMDIキャニスターにおけるグリコピロレート活性剤粒子の分解を示す。

40

【0067】

【図13C】示す期間、30℃および65%相対湿度でのMDIの貯蔵後に測定した、活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むMDIキャニスターにおけるグリコピロレート活性剤粒子の分解を示す。

【0068】

【図14A】示す基間、25℃および60%相対湿度でのMDI貯蔵後のブデソニド活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むMDIの作動による送達用量均一性(DDU)を示す。

【0069】

【図14B】示す基間、40℃および75%相対湿度でのMDI貯蔵後のブデソニド活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むMDIの作動による送達用量均一性(DDU)を示す。

50

10

20

30

40

50

- 【0070】
【図14C】示す基間、30℃および65%相対湿度でのMDI貯蔵後のブデソニド活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むMDIの作動による送達用量均一性(DDU)を示す。
- 【0071】
【図15】BFF-1234zeのNGIによるBD、FFおよびDSPC空気力学的粒子径分布を示す。
- 【0072】
【図16】BFF-1234zeおよびBFF-134a製剤を比較するBDのNGIによる空気力学的粒子径分布を示す。
- 【0073】
【図17】BFF-1234zeおよびBFF-134a製剤を比較する、FFのNGIによる空気力学的粒子径分布を示す。
- 【0074】
【図18】BFF-1234ze、25℃/60%RHのNGI安定性データによるBD空気力学的粒子径分布を示す - バルブ閉、保護で初期、6カ月および12カ月。
- 【0075】
【図19】BFF-1234ze、25℃/60%RHのNGI安定性データによるFF空気力学的粒子径分布を示す - バルブ閉、保護で初期、6カ月および12カ月。
- 【0076】
【図20】BFF-1234ze、25℃/60%RHのNGI安定性データによるDSPC空気力学的粒子径分布を示す - バルブ閉、保護で初期、6カ月および12カ月。
- 【0077】
【図21】BFF-1234ze、25℃/60%RHBDおよびFF送達用量均一性安定性データを示す - バルブ閉、保護。
- 【0078】
【図22】BDA-1234zeのNGIによるBD、ABおよびDSPC空気力学的粒子径分布を示す。
- 【0079】
【図23】BDA-1234zeおよびBDA-134a製剤を比較するBDのNGIによる空気力学的粒子径分布を示す。
- 【0080】
【図24】BDA-1234zeおよびBDA-134a製剤を比較するABのNGIによる空気力学的粒子径分布を示す。
- 【0081】
【図25】BDA-1234ze、25℃/60%RHのNGI安定性データによるBD空気力学的粒子径分布を示す - バルブ閉、保護で初期、6カ月および12カ月。
- 【0082】
【図26】BDA-1234ze、25℃/60%RHのNGI安定性データによるAB空気力学的粒子径分布を示す - バルブ閉、保護で初期、6カ月および12カ月。
- 【0083】
【図27】BDA-1234ze、25℃/60%RHのBDおよびAB送達用量均一性安定性データを示す - バルブ閉、保護。
- 【0084】
【図28】GFF-1234zeのNGIによるGPおよびFF空気力学的粒子径分布を示す。
- 【0085】
【図29】BGFR-1234zeのNGIによるBD、GP、FFおよびRF空気力学的粒子径分布を示す。
- 【0086】
【図30】リン脂質懸濁粒子と共にHFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁されたグリコ

ピロレート、ブデソニド、フォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから分配されたブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の沈着分布を示す。

【0087】

【図31A】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH - バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH - バルブ閉、保護)に3カ月後、作動によるリン脂質懸濁粒子と共にHFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから分配されたロフルミラスト活性剤粒子の沈着分布を示す。

10

【0088】

【図31B】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH - バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH - バルブ閉、保護)に3カ月後、作動によるリン脂質懸濁粒子と共にHFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから分配されたブデソニド活性剤粒子の沈着分布を示す。

【0089】

【図31C】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH - バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH - バルブ閉、保護)に3カ月後、作動によるリン脂質懸濁粒子と共にHFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから分配されたグリコピロレート活性剤粒子の沈着分布を示す。

20

【0090】

【図31D】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH - バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH - バルブ閉、保護)に3カ月後、作動によるリン脂質懸濁粒子と共にHFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから分配されたフォルモテロール活性剤粒子の沈着分布を示す。

30

【0091】

【図32】リン脂質懸濁粒子と共にHFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから寿命初期および寿命後期に分配されるロフルミラスト、フォルモテロール、ブデソニドおよびグリコピロレート活性剤粒子の送達用量均一性(DDU)を示す。

【0092】

【図33A】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH - バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH - バルブ閉、保護)に3カ月後のリン脂質懸濁粒子と共にHFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIからの寿命初期および寿命後期に分配されたロフルミラスト活性剤粒子の送達用量均一性(DDU)を示す。

40

【0093】

【図33B】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH - バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH - バルブ閉、保護)に3カ月後のリン脂質懸濁粒子と共にHFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIからの寿命初期および寿命後期に分配され

50

たフォルモテロール活性剤粒子の送達用量均一性(DDU)を示す。

【0094】

【図33C】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH - バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH - バルブ閉、保護)に3カ月後のリン脂質懸濁粒子と共にHFA-1234ze(E)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIからの寿命初期および寿命後期に分配されたブデソニド活性剤粒子の送達用量均一性(DDU)を示す。

【0095】

【図33D】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH - バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH - バルブ閉、保護)に3カ月後のリン脂質懸濁粒子と共にHFA-1234ze(E)噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIからの寿命初期および寿命後期に分配されたグリコピロレート活性剤粒子の送達用量均一性(DDU)を示す。

【0096】

【図34】リン脂質懸濁粒子含有HFA-134噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニド、フォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから分配されたブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の沈着分布を示す。

【0097】

【図35A】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH - バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH - バルブ閉、保護)に3カ月後、リン脂質懸濁粒子含有HFA-134噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから作動により分配されたロフルミラスト活性剤粒子の沈着分布を示す。

【0098】

【図35B】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH - バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH - バルブ閉、保護)に3カ月後、リン脂質懸濁粒子含有HFA-134噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから作動により分配されたブデソニド活性剤粒子の沈着分布を示す。

【0099】

【図35C】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH - バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH - バルブ閉、保護)に3カ月後、リン脂質懸濁粒子含有HFA-134噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから作動により分配されたグリコピロレート活性剤粒子の沈着分布を示す。

【0100】

【図35D】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH - バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH - バルブ閉、保護)に3カ月後、リン脂質懸濁粒子含有HFA-134噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから作動により分配されたフォルモテロール活性剤粒子の沈着分布を示す。

【0101】

【図36】リン脂質懸濁粒子含有HFA-134噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、

10

20

30

40

50

ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから寿命初期および寿命後期に分配されたロフルミラスト、フォルモテロール、ブデソニドおよびグリコピロレート活性剤粒子の送達用量均一性(DDU)を示す。

【0102】

【図37A】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH – バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH – バルブ閉、保護)に3カ月後、リン脂質懸濁粒子含有HFA-134噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから寿命初期および寿命後期に分配されたロフルミラスト活性剤粒子の送達用量均一性(DDU)を示す。

10

【0103】

【図37B】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH – バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH – バルブ閉、保護)に3カ月後、リン脂質懸濁粒子含有HFA-134噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから寿命初期および寿命後期に分配されたフォルモテロール活性剤粒子の送達用量均一性(DDU)を示す。

【0104】

【図37C】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH – バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH – バルブ閉、保護)に3カ月後、リン脂質懸濁粒子含有HFA-134噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから寿命初期および寿命後期に分配されたブデソニド活性剤粒子の送達用量均一性(DDU)を示す。

20

【0105】

【図37D】加速安定性を代表する安定性貯蔵条件下(40℃/75%RH – バルブ閉、保護)に3カ月および実時間安定性を代表する安定性貯蔵条件下(25℃/60%RH – バルブ閉、保護)に3カ月後、リン脂質懸濁粒子含有HFA-134噴射剤に懸濁されたグリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子の四重共懸濁液を含むMDIから寿命初期および寿命後期に分配されたグリコピロレート活性剤粒子の送達用量均一性(DDU)を示す。

30

【0106】

【図38】HFA-134a(BFF-134a)およびHFO-1234ze(BFF-1234ze)の次世代インパクター(NGI)によるブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩の空気力学的粒子径分布を示す。

【0107】

【図39】HFA-134a(BFF結晶-134a)およびHFO-1234ze(BFF結晶-1234ze)の次世代インパクター(NGI)によるブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩の空気力学的粒子径分布を示す

【0108】

【図40】HFA-134a(BGF-134a)およびHFO-1234ze(BGF-1234ze)の次世代インパクター(NGI)によるブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールフマル酸塩の空気力学的粒子径分布を示す。

40

【0109】

【図41】HFA-134a(BGF結晶-134a)およびHFO-1234ze(BGF-1234ze)の次世代インパクター(NGI)によるブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールフマル酸塩の空気力学的粒子径分布を示す。

【発明を実施するための形態】

【0110】

詳細な記載

50

定義

他に具体的に定義しない限り、ここで使用する技術用語は、当分野で理解されている通常の意味を有する。次の用語は、明確性を目的として、特に定義する。

【0111】

用語「活性剤」は、治療剤、薬剤、薬理学的薬剤、診断剤、化粧用薬剤および予防剤ならびに免疫調節剤を含むあらゆる目的でヒトまたは動物に使用または投与され得る、あらゆる薬剤、薬物、化合物、組成物または他の物質を含むためにここで使用する。活性剤は、用語薬物、医薬、医薬、薬物物質または治療と相互交換可能に使用され得る。ここで使用する活性剤は、一般に治療剤とはみなされない、天然製品またはホメオパシー製品も含み得る。

10

【0112】

用語「結合する」、「と結合する」または「結合」は、他の化学物質、組成物または構造の表面などの表面の近位の条件における化学物質、組成物または構造間の相互作用または関係をいう。結合は、例えば、吸着、接着、共有結合、水素結合、イオン結合および静電気引力、リフシツツファン・デア・ワールス相互作用および極性相互作用を含む。用語「接着する」または「接着」は、結合の形態をいい、粒子または塊を表面に引き付けさせる全ての力についての一般的用語として使用する。接着はまた、通常の条件下で、噴射剤中の浮力が異なることによる分離が実質的に目に見えないような粒子を互いに接触させるまたはそれを維持することもある。ある実施態様において、表面に置かれたまたは結合した粒子は用語接着に包含される。通常の条件は、室温または重力による加速力下での貯蔵を含み得る。ここに記載する活性粒子は、懸濁粒子と結合して共懸濁液を形成し得て、ここで、噴射剤内の浮力の差による懸濁粒子と活性剤粒子の間の眼に見える分離または凝結は実質的にない。

20

【0113】

「懸濁粒子」は、呼吸器送達に許容され、活性剤粒子の媒体として作用する物質または複数物質の組み合わせをいう。懸濁粒子は、活性剤粒子と相互作用して、反復投薬、送達または活性剤の送達標的部位、すなわち、呼吸管への輸送を促進する。ここに記載する懸濁粒子は噴射剤または噴射剤系を含む懸濁媒体内に分散され、所望の懸濁液安定性または活性剤送達性能を達成するために任意の形、サイズまたは表面特性により構成され得る。懸濁粒子の例は、活性剤の呼吸器送達を促進する粒子径を示し、ここに記載する安定化懸濁液の製剤および送達に適する物理構成を有する、粒子を含む。

30

【0114】

用語「共懸濁液」は、懸濁媒体中の異なる組成を有する2以上のタイプの粒子の懸濁液であって、一タイプの粒子が他の粒子タイプの1以上の少なくとも一部結合しているものをいう。結合により、懸濁媒体に懸濁した個々の粒子タイプの少なくとも1個の特徴の1以上の観察可能な変更がもたらされる。結合により修飾される特徴は、例えば、凝集または凝結の速度、分離、すなわち、沈降またはクリーミングの速度および性質、クリームまたは沈降層の密度、コンテナ壁への接着、バルブ部品への接着ならびに攪拌による分散の速度およびレベルの1以上を含み得る。用語共懸濁液は、少なくとも2粒子タイプの大部分が互いに結合しているが、該少なくとも2粒子タイプの一部分離(すなわち、大部分未満)が観察され得る、共懸濁液を含む。

40

【0115】

用語「計量された用量」または「作動用量」は、MDIの作動によりキャニスターから排出される製剤体積に含まれる活性剤の量をいう。用語「送達用量」は、アクチュエーターノズルから排出され、患者の肺に吸い込まれるために利用可能である製剤体積に含まれる活性剤の量をいう。ある実施態様において、送達用量は、計量された用量の約85%〜約95%である。

【0116】

ここに記載する組成物などの吸入可能凝集体、粒子、液滴などを含むまたは提供する組成物の文脈において、用語「微粒子用量」または「FPD」は吸入可能範囲内の名目用量

50

または計量された用量の総質量または画分での、用量をいう。吸入可能範囲内の用量は、30 l / 分の流速で操作する次世代インパクターにおいてステージ3～マイクロオリフィスコレクターで送達された用量の合計としてインピトロで測定される。

【0117】

ここに記載する組成物などの吸入可能凝集体、粒子、液滴などを含むまたは提供する組成物の文脈において、用語「微粒子画分」または「FPF」は、吸入可能範囲内である、送達用量(すなわち、MDIなどの送達デバイスのアクチュエーターを出る量)に対する、送達物質の比率をいう。吸入可能範囲内の送達物質の量は、30 l / 分の流速で操作する次世代インパクターにおいてステージ3～マイクロオリフィスコレクターで送達された物質の合計としてインピトロで測定される。

10

【0118】

ここで使用する用語「阻害」は、現象、症状もしくは状態が起こる傾向または現象、症状もしくは状態が起こる程度の測定可能な低減をいう。用語「阻害」またはそのあらゆる形態は、その最も広い意味で使用し、最小化、予防、低減、抑止、抑圧、抑制、制約、制限、進行遅延などを含む。

【0119】

ここで使用する「質量中央空気力学的直径」または「MMAD」は、エアロゾルの質量の50%がMMADより小さい空気力学的直径を有する粒子からなるエアロゾルの空気力学的直径をいい、MMADは米国薬局方(「USP」)のモノグラフ601に従い計算される。

20

【0120】

ここでいうとき、用語「光学直径」は、乾燥粉末ディスペンサーを備えたレーザー回折粒子径分析器(例えば、Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Germany)を使用して、フラウンホーファー回折モードにより測定した粒子のサイズを指す。

【0121】

用語「溶液介在変換」は、より可溶性の形態の固体物質(すなわち、小さい曲率半径(オストヴァルト熟成の駆動力)の粒子または非晶質物質)が溶解し、飽和噴射剤溶液と平衡で併存できるより安定な結晶形態に再結晶する現象をいう。

【0122】

「患者」は、ここに記載する活性剤の1以上が治療効果を有する、動物をいう。ある実施態様において、患者はヒトである。

30

【0123】

「有孔微細構造」は、Weers, et al.の米国特許6,309,623(その方法を引用により本明細書に包含させる)ならびに米国特許8,815,258、米国特許9,463,161および米国特許出願公開2011/0135737に記載の物質および調製物などの、周囲の懸濁媒体が微細構造に浸透、充填または充滿することを可能とする隙間、細孔、欠陥、空洞、空間、間質腔、開口部、穿孔または穴部を示す、定義するまたは含む、構造マトリックスを含む懸濁粒子をいう。有孔微細構造の基本形態は、一般に必須ではなく、所望の製剤特徴を提供するあらゆる全体的構成がここで意図される。従って、ある実施態様において、有孔微細構造は、空洞、多孔性、噴霧乾燥マイクロスフェアなどのほぼ球状形態を含み得る。しかしながら、あらゆる基本形態または縦横比の崩壊、波形、変形または破碎粒子も適合性であり得る。

40

【0124】

ここに記載する懸濁粒子に当てはまるが、有孔微細構造は、選択懸濁媒体中で実質的に分解または溶解しない任意の生体適合性物質の形であり得る。多種多様な物質を粒子の形成に使用できるが、ある実施態様において、構造マトリックスは、リン脂質またはフッ素化界面活性剤などの界面活性剤と結合するかまたはそれを含む。

【0125】

ここで使用する用語「懸濁媒体」は、活性剤粒子および懸濁粒子が分散して共懸濁液製剤を提供できる連続相を提供する物質をいう。ここに記載する製剤で使用する懸濁媒体は

50

、噴射剤を含む。ここで使用する用語「噴射剤」は、MDIの計量バルブの作動によりMDIのキャニスターから患者に医薬を推進させるために通常の室温で十分に高い蒸気圧をかける、1以上の薬理学的に不活性な物質をいう。それ故に、用語「噴射剤」は、単一噴射剤および「噴射剤系」を形成する2種以上の異なる噴射剤の組み合わせの両方をいう。

【0126】

用語「吸入可能」は、一般に、吸入され、肺の気道に到達できるようなサイズの粒子、凝集体、液滴などをいう。

【0127】

ここに記載する組成物について使用するとき、用語「物理的安定性」および「物理的に安定な」は、溶液介在変換による凝集、凝結および粒子径変化の1以上に抵抗性であり、懸濁粒子のMMADおよび微粒子用量を実質的に維持できる組成物をいう。ある実施態様において、物理的安定性を、組成物を、温度サイクルによるなどの加速分解条件に付すことにより評価し得る。

10

【0128】

活性剤を参照するとき、用語「強力」は約0.01mg/kg～約1mg/kg以下の用量で治療的に有効である活性剤を指す。強力な活性剤の典型的用量は、一般に約100μg～約100mgの範囲である。

【0129】

活性剤を参照するとき、用語「非常に強力」は約10μg/kg以下の用量で治療的に有効である活性剤を指す。非常に強力な活性剤の典型的用量は、一般に約100μgまでの範囲である。

20

【0130】

用語「懸濁液安定性」および「安定な懸濁液」は、一定時間活性剤粒子および懸濁粒子の共懸濁液の性質を維持できる懸濁液製剤をいう。ある実施態様において、懸濁液安定性は、ここに記載する組成物により達成される送達用量均一性を介して測定され得る。

【0131】

用語「実質的に不溶性」は、組成物が特定の溶媒に完全に不溶性であるか、その特定の溶媒に難溶性であることを意味する。実質的に不溶性は、特定の溶質が、溶媒100部あたり1部未満の溶解度を有することを意味する。用語実質的に不溶性は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, p. 212の表16-1に示す「溶けにくい」(溶質1部あたり溶媒100～1000部)、「極めて溶けにくい」(溶質1部あたり溶媒1000～10,000部)および「ほとんど溶けない」(溶質1部あたり溶媒10,000部超)の定義を含む。

30

【0132】

ここで使用する用語「界面活性剤」は、水と有機ポリマー溶液の間の界面、水/空気界面または有機溶媒/空気界面などの2つの非混和性相間の界面に優先的に吸着するあらゆる薬剤をいう。界面活性剤は、一般に、微粒子への吸着により、同様に被覆された粒子を引き寄せない連続相の部分を提示する傾向があり、故に、粒子凝集を減少させるように、親水性部分および親油性部分を有する。

【0133】

「治療有効量」は、患者における疾患または障害の阻害または疾患または障害の発症の予防的阻害もしくは予防による治療効果を達成する化合物の量である。治療有効量は、患者における疾患または障害の症状の1以上をある程度軽減する；疾患または障害と関連するまたは原因である生理学的または生化学的パラメータの1以上を部分的にまたは完全に正常に戻す；および/または疾患または障害の発症の可能性を低減する量であり得る。

40

【0134】

用語「化学的に安定な」および「化学的安定性」は、活性剤の個々の分解産物がヒト使用のための製品の保存可能期間の間規制上の要件に明記された限度より低いままである(例えば、ICHガイダンスQ3B(R2)に従う総クロマトグラフピーク面積の1%)および活性剤アッセイと総分解産物の間の質量バランスが許容される(例えば、ICHガイダ

50

ンスQ1Eにより定義)、製剤をいう。

【0135】

組成物

ここに記載する組成物は、噴射剤、活性剤粒子および懸濁粒子を含む懸濁媒体を含む。所望により、ここに記載する組成物は、1以上のさらなる成分を含み得る。さらに、ここに記載する組成物の成分のバリエーションおよび組み合わせが使用され得る。例えば、組成物に含まれる活性剤粒子は2以上の活性剤を含み得る；または各活性剤粒子が異なる種の活性剤を含む、2以上の異なる種の活性剤粒子を使用し得る。ある実施態様において、2以上の種の懸濁粒子を、2以上の活性剤または活性剤粒子の送達のための組成物に使用し得る。ある実施態様において、2以上の活性剤粒子が存在するとき、本組成物は固定用

10

【0136】

一般に、別の種の粒子とそれが懸濁されている媒体(例えば、噴射剤または噴射剤系)の密度差により、浮力は、噴射剤より低密度の粒子のクリーニングおよび噴射剤より高密度の粒子の沈降をもたらす。それ故に、異なる密度または異なる凝結傾向の異なるタイプの粒子の混合物からなる懸濁液において、沈降またはクリーニング挙動は異なる粒子タイプの各々および使用する特定の懸濁媒体に特異的であり、懸濁媒体内の異なる粒子タイプの分離に至ることが予測される。

【0137】

しかしながら、ここに記載する噴射剤、活性剤粒子および懸濁粒子の組み合わせは、活性剤粒子および懸濁粒子が噴射剤内に併置される、共懸濁液を提供する(すなわち、懸濁粒子および活性剤粒子が、クリームまたは沈降層の形成に十分な時間経過後でも、異なる沈降またはクリーニングによるなど、互いに実質的な分離を示さないように、活性剤粒子が懸濁粒子と結合する)。特に、活性剤粒子は、典型的な患者使用条件下、懸濁媒体により形成される連続相内の活性剤粒子および懸濁粒子の実質的分離がないように、懸濁粒子と結合する。

20

【0138】

本発明の噴射剤、活性剤粒子および懸濁粒子の組成物は、望ましい化学的安定性、懸濁液安定性および活性剤送達特徴を提供する。例えば、ある実施態様において、MDIキャニスター内に存在するとき、ここに記載する組成物は次の1以上を阻害または低減できる：活性剤物質の凝結；活性剤粒子および懸濁粒子の示差的沈降またはクリーニング；活性剤物質の溶液介在変換；およびコンテナ封鎖系、特に計量バルブ部品の表面への活性剤の喪失。このような品質は、望ましい微粒子画分、微粒子用量および送達用量均一性特徴が、製剤が含まれるMDIキャニスターが空になるまでの間達成され、実質的に維持されるように、製剤がMDIから送達されるため、エアロゾル性能を達成し、かつ保持するように作用する。さらに、本発明の組成物は、例えば、共溶媒、貧溶媒、可溶化剤またはアジュバントの添加により修飾する必要がない、比較的単純なHFO懸濁媒体を使用しながら、強力および非常に強力な活性剤でも、一貫した投薬特徴を提供する安定な製剤を提供できる。さらに、具体的実施態様において、ここに記載する医薬組成物は、貧溶媒、可溶化

30

40

【0139】

ある実施態様において、本教示により製剤化した組成物は、それに含まれる活性剤の物理的および／または化学的分解を阻害する。例えば、具体的実施態様において、ここに記載する組成物は、組成物に含まれる活性剤の化学的分解、凝結、凝集および溶液介在変換の1以上を阻害し得る。ここに記載する組成物により提供される化学的安定性および懸濁液安定性は、慣用の製剤と比較して、模擬使用試験(SUT)のロバストネスの増強を提供する。模擬使用試験は、デバイスを毎週洗浄することなく5週間、25℃および75%相対湿度(RH)でのMDIキャニスターの貯蔵および25℃および50%RHでのMDIが

50

らの組成物の分配を含む。ロバストネスの増強は、送達すべき活性剤が非常に強力であり、極低用量で送達するときでも、射出重量(すなわち、MDIの活性化により分配される組成物重量)の一貫性、低レベルの噴射剤漏出およびMDIキャニスターが空になるまでの間の望ましい送達用量均一性(「DDU」)の形をとり得る。例えば、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、SUTにおいてMDIにより送達されたとき、射出重量の減少が約10%未満、約9%未満、約8%未満、約7%未満、約6%未満または約5%未満である。さらなる実施態様において、ここに記載する組成物は、20℃および60%RHで、1年あたりMDIにおける重量減少が約1.0%未満、約0.5%未満、約0.4%未満、約0.3%未満、約0.2%未満または約0.1%未満である。なおさらなる実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIキャニスターが空になるまでの間、±20%またはそれより良好、±15%またはそれより良好または±10%またはそれより良好なDDUを示す。さらに、本発明の組成物は、加速分解条件に付した後でも、MDIキャニスターが空になるまでの間、FPFおよびFPD性能を実質的に保持することによりロバストネスの増強を示す。例えば、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、初期FPFの約85%以内または約95%以内に維持されたFPFで、MDIから分配される。ここに記載する組成物は、HFO噴射剤を使用して製剤化しながら、このような性能を達成するさらなる利益を提供する。具体的実施態様において、ここに記載する組成物は、1以上のHFO噴射剤のみを含む懸濁媒体で、例えば、1以上の共溶媒、貧溶媒、可溶化剤、アジュバントまたは他の噴射剤修飾物質の添加によるなど、噴射剤の特徴を修飾する必要がなく、製剤化しながら、標的化DDU、FPFまたはFPDの1以上を達成する。

10

20

【0140】

懸濁媒体

ここに記載する組成物に含まれる懸濁媒体は、1以上の噴射剤を含む。一般に、懸濁媒体としての使用に適する噴射剤は、室温で圧力下に液化でき、吸入または局所使用に際し、安全かつ毒性学的に無害である噴射剤ガスである。さらに、選択した噴射剤が懸濁粒子または活性剤粒子と比較的非反応性であることが望ましい。過去、MDIによる送達のための組成物は、典型的にクロロフルオロカーボン(CFC)噴射剤、ヒドロフルオロアルカン(HFA)またはペルフルオロ化合物(PFC)を使用して、製剤化されていた。ヒドロフルオロオレフィン(HFO)を含む噴射剤はより環境にやさしいと考えられるが、HFOと他の噴射剤の間の顕著な差異を考えると、MDI製剤におけるHFOの使用にはいくつかの関門が存在した。例えば、1,1,1,2-テトラフルオロエタン(ノルフルラン、HFA-134aまたはHFC-134aとしても既知)は、冷媒または噴射剤として工業製品、消費者製品および医薬品に広く使用されているが、HFOとHFA-134aの熱力学的差異により、HFOはHFA-134aの当座の代替として使用できないことが示されている。また、工業使用または消費者使用のためのHFOは製造管理及び品質管理に関する基準(GMP)規制を順守せず、患者使用に安全とは考えられていない。さらに、pMDIの性能は、噴射剤性質が懸濁液安定性、懸濁液噴霧化、エアロゾル液滴直径などに影響するため、噴射剤に高度に依存する。例えば、細菌の試験では、同じ懸濁粒子が、HFA-134aおよびHFA-227eaと比較して、HFO-1234zeで懸濁液安定性が低いことが示されている(Wang, H., et al., Respiratory Drug Delivery, Lisbon, Portugal, 2019)。故に、望ましいDDUおよび一巻したFPF値で所望の用量の活性剤粒子を送達するであろう製剤の特定には相当な実験が必要である。下表Aに示すとおり、物理化学的性質は、噴射剤が異なれば広範に変わる。

30

40

【0141】

【表 1】

表 A. 噴射剤性質：

噴射剤	HFA-1 34a	HFA-2 27ea	HFC-1 52a	HFO-1 234ze	HFO-1 234yf
化学的式	$C_2H_2F_4$	C_3HF_7	$C_2H_4F_2$	$C_3H_2F_4$	$C_3H_2F_4$
分子量(g/mol)	102	170	66	114	114
20℃での液体密度(g/mL)	1.23	1.41	0.91	1.18	1.11
双極子モーメント(デバイ)	2.06	1.46	2.30	1.44	2.54
20℃での表面張力(mN/m)	8.09	7.50	10.4	8.9	6.8
沸点(℃)	-26.1	-16.5	-24.7	-19.0	-29.5
20℃での液体粘性(mPa・s)	0.211	0.267	0.171	0.206 ³	0.164
20℃での蒸気圧(kPa)	570	390	510	427	592
噴射剤中の水溶解度(ppm)	1100@25	610@25	2100@25	225@20	200@24
25℃での潜熱(kJ/kg)	177.7	110.97	279.1	166.8	145.4
沸点での潜熱(kJ/kg)	216.7	131.4	318.4	195.43	180.5

【0142】

驚くべきことに、ここに記載する活性剤粒子および懸濁粒子を含む組成物について、HFO噴射剤を含むMDI製剤が、HFOと他の噴射剤、例えば、HFAが顕著に異なる構造および性質を有しているにも関わらず、吸入薬としての使用に適することが判明した。

【0143】

ある実施態様において、HFO噴射剤は、HFO-1234zeとも称する1,3,3,3-テトラフルオロプロペンである。HFO-1234zeは、trans形態((1E)-1,3,3,3-テトラフルオロプロペン、HFO-1234ze(E)とも称する)およびcis形態((1Z)-1,3,3,3-テトラフルオロプロペン、HFO-1234ze(Z)とも称する)を有する。ある実施態様において、HFO噴射剤は、trans-1,3,3,3-テトラフルオロプロペン-1-エンとしても知られるHFO-1234ze(E)である。ある実施態様において、噴射剤は、医薬グレードHFO-1234ze(E)などの医薬グレードHFOである。ここで使用する用語「医薬グレード噴射剤」は、ヒトにおける使用についてGMP規制に準拠した噴射剤であることを示す。例えば、医薬グレード噴射剤は、FDAまたはEMAの吸入／経鼻投与薬の医薬品品質ガイドラインなどの主要保健機関のガイドラインに準拠しており、医薬品使用のための噴射剤、例えば、HFO-1234ze(E)の品質および安全性を確実にするための賦形剤としての仕様が確立されている。規格試験は、噴射剤同一性、見かけ、アッセイ、酸性、総残留物、湿気含量、関連不純

物および非関連不純物を含む。安定性試験は、長期物理化学的安定性を示すためにも実施される。ある実施態様において、医薬グレードHFO-1234ze(E)は少なくとも約99.90%の純度を有する。ある実施態様において、噴射剤は、少なくとも約99.90%、少なくとも約99.91%、少なくとも約99.92%、少なくとも約99.93%、少なくとも約99.94%、少なくとも約99.95%の純度を有する医薬グレードHFO-1234ze(E)である。医薬グレードHFO-1234ze(E)は、その全体的純度および特定の不純物の非存在または低濃度により、噴射剤としての使用に適する。ある実施態様において、医薬グレードHFO-1234ze(E)は約10ppm以下、約9ppm以下、約8ppm以下、約7ppm以下、約6ppm以下または約5ppm以下の次の不純物の何れかを含む：HFO-1234yf、HFO-1234ze(Z)、HFC-125、CFC-11、HFC-245cb、HFO-1225ye(Z)またはHFO-1225ye(E)、CFC-113およびCFC-114。ある実施態様において、医薬グレードHFO-1234ze(E)は約10ppm以下、約9ppm以下、約8ppm以下、約7ppm以下、約6ppm以下または約5ppm以下のHFO-1234yfを含む。ある実施態様において、医薬グレードHFO-1234ze(E)は約10ppm以下、約9ppm以下、約8ppm以下、約7ppm以下、約6ppm以下または約5ppm以下のHFO-1234ze(Z)を含む。ある実施態様において、医薬グレードHFO-1234ze(E)は約10ppm以下、約9ppm以下、約8ppm以下、約7ppm以下、約6ppm以下または約5ppm以下のHFC-125を含む。ある実施態様において、医薬グレードHFO-1234ze(E)は約10ppm以下、約9ppm以下、約8ppm以下、約7ppm以下、約6ppm以下、約5ppm以下のCFC-11を含む。ある実施態様において、医薬グレードHFO-1234ze(E)は約10ppm以下、約9ppm以下、約8ppm以下、約7ppm以下、約6ppm以下または約5ppm以下のHFC-245cbを含む。ある実施態様において、医薬グレードHFO-1234ze(E)は約10ppm以下、約9ppm以下、約8ppm以下、約7ppm以下、約6ppm以下または約5ppm以下のHFO-1225ye(E)を含む。ある実施態様において、医薬グレードHFO-1234ze(E)は約10ppm以下、約9ppm以下、約8ppm以下、約7ppm以下、約6ppm以下または約5ppm以下のCFC-113を含む。ある実施態様において、医薬グレードHFO-1234ze(E)は約10ppm以下、約9ppm以下、約8ppm以下、約7ppm以下、約6ppm以下または約5ppm以下のCFC-114を含む。ある実施態様において、医薬グレードHFO-1243ze(E)は約150ppm以下、約140ppm以下、約130ppm以下、約120ppm以下、約110ppm以下または約100ppm以下のHCFC-124を含む。ある実施態様において、医薬グレードHFO-1234ze(E)は約400ppm以下、約375ppm以下、約350ppm以下、約325ppm以下または約300ppm以下のHFC-152aを含む。

10

20

30

40

50

【0144】

ある実施態様において、懸濁媒体は、一噴射剤、例えば、医薬グレードHFO-1234ze(E)の形であり得る。ある実施態様において、ある蒸気圧化合物が比較的低レベルで存在する。このような化合物は懸濁粒子と結合し得る。

【0145】

ある実施態様において、懸濁媒体は、例えば、貧溶媒、可溶化剤、安定化剤、共溶媒またはアジュバントを含むさらなる物質を実質的に含まない、噴射剤または噴射剤系の形であり得る。

【0146】

ある実施態様において、医薬グレードHFO-1234ze(E)の噴射剤；複数の活性剤粒子；および複数のリン脂質粒子を含む本医薬組成物は、医薬グレードHFA-134aの噴射剤；複数の活性剤粒子；および複数のリン脂質粒子を含む対照医薬組成物と比較して、類似のまたは同等な活性剤のバイオアベイラビリティを示す。ここで使用する「対

照医薬組成物」は、噴射剤以外、本医薬組成物と同じ活性剤粒子および同じ懸濁粒子を含む、別の医薬組成物を意味する。例えば、医薬組成物および対照医薬組成物は同じ活性剤粒子および同じリン脂質粒子を含むが、対照医薬組成物は、医薬グレードHFA-134aの噴射剤を含み、一方本医薬組成物は、医薬グレードHFO-1234ze(E)の噴射剤を含む。HFA-134aは、化学名1,1,1,2-テトラフルオロエタンを有するハイドロフルオロカーボンである。HFA-134aは、定量吸入器における噴射剤として使用されている。ここで使用する「バイオアベイラビリティ」は、肺を介して体内に導入されたとき、循環に入る活性剤の割合を意味する。ある実施態様において、類似のまたは同等なバイオアベイラビリティは、2製品(例えば、本医薬組成物と対照医薬組成物)の対数変換 C_{max} 、 AUC_{inf} または AUC_{last} の幾何平均の比が、90%信頼区間(CI)限界を伴いまたは伴わずに約0.80~約1.25であるとき、示され得る。

10

【0147】

ある実施態様において、本医薬組成物は、幾何平均で対照医薬組成物の活性剤の1以上の C_{max} 、 AUC_{inf} または AUC_{last} の約80%~約125%である、任意の1以上の活性剤の C_{max} 、 AUC_{inf} または AUC_{last} を示す。ある実施態様において、本医薬組成物は、医薬グレードHFO-1234ze(E)の噴射剤；複数の活性剤粒子；および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含み、一方対照医薬組成物は、医薬グレードHFA-134aの噴射剤；複数の活性剤粒子；および有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子を含む。ある実施態様において、本医薬組成物および対照医薬組成物は、いずれも定量吸入器の作動により投与され、ここで、本医薬組成物の各作動は、対照医薬組成物の各作動と同じ送達用量の活性剤を提供する。ある実施態様において、活性剤粒子は、ここに記載するとおり長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(LAMA)、長時間作用型 β_2 -アゴニスト(LABA)、短時間作用型ベータアゴニスト(SABA)、吸入コルチコステロイド(ICS)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される活性剤を含む。

20

【0148】

ここで使用する C_{max} 、 AUC_{inf} および AUC_{last} は、活性剤投薬の決定に使用する薬物動態指標である。ここで使用する C_{max} は、例えば、吸入による、一定用量投与後の血中の活性剤の最高濃度を意味する。ここで使用する曲線下面積(AUC)は、時間の関数としての血漿中の活性剤濃度の変動を示す曲線の定積分である。ここで使用する AUC_{inf} は、投薬時から最後の測定可能な濃度までかつ無限大まで外挿された曲線下面積を意味する。ここで使用する AUC_{last} は、投薬時から最後の測定可能な濃度までの曲線下面積を意味する。

30

【0149】

ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のブデソニドの C_{max} の約80%~約125%である、ブデソニドの C_{max} を示す。ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のグリコピロレートの C_{max} の約80%~約125%である、グリコピロレートの C_{max} を示す。ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のフォルモテロールの C_{max} の約80%~約125%である、フォルモテロールの C_{max} を示す。ある実施態様において、ブデソニドの C_{max} は、対数変換値の幾何平均である。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニドおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニドおよびアルブテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、グリコピロレートおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニド、グリコピロレートおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラストの活性剤粒子の組み合わせを含む。

40

【0150】

ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のブデソニドの AUC_{inf}

50

の約80%～約125%である、ブデソニドの AUC_{inf} を示す。ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のフォルモテロールの AUC_{inf} の約80%～約125%である、フォルモテロールの AUC_{inf} を示す。ある実施態様において、ブデソニドの AUC_{inf} は、対数変換値の幾何平均である。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニドおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニドおよびアルブテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、グリコピロレートおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニド、グリコピロレートおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラストの活性剤粒子の組み合わせを含む。

10

【0151】

ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のブデソニドの AUC_{last} の約80%～約125%である、ブデソニドの AUC_{last} を示す。ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のグリコピロレートの AUC_{last} の約80%～約125%である、グリコピロレートの AUC_{last} を示す。ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のフォルモテロールの AUC_{last} の約80%～約125%である、フォルモテロールの AUC_{last} を示す。ある実施態様において、本医薬組成物は、対照医薬組成物のブデソニドおよびフォルモテロールの AUC_{last} の約80%～約125%である、ブデソニドおよびフォルモテロールの AUC_{last} を示す。ある実施態様において、ブデソニドの AUC_{last} は、対数変換値の幾何平均である。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニドおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニドおよびアルブテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、グリコピロレートおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニド、グリコピロレートおよびフォルモテロールの活性剤粒子の組み合わせを含む。ある実施態様において、本医薬組成物は、ブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラストの活性剤粒子の組み合わせを含む。

20

【0152】

活性剤粒子

ここに記載する組成物に含まれる活性剤粒子は、懸濁媒体内に分散および懸濁できる物質から形成され、組成物からの吸入可能粒子の送達を促進するような大きさである。ある実施態様において、それ故に、活性剤粒子は、活性剤粒子の体積で少なくとも90%が約7 μm 以下の光学直径を示す、微粒子として提供される。ある実施態様において、少なくとも90%は約5 μm 以下の光学直径を示す。他の実施態様において、活性剤粒子の体積で少なくとも90%は約7 μm ～約1 μm 、約5 μm ～約2 μm および約3 μm ～約2 μm の範囲から選択される光学直径を示す。さらなる実施態様において、活性剤粒子の体積で少なくとも90%は6 μm 以下、5 μm 以下、4 μm 以下または3 μm 以下から選択される光学直径を示す。他の実施態様において、活性剤粒子は、活性剤粒子の体積で少なくとも50%が約4 μm 以下の光学直径を示す、微粒子として提供される。さらなる実施態様において、活性剤粒子は、活性剤粒子の体積で少なくとも50%が約3 μm 以下、約2 μm 以下、約1.5 μm 以下および約1 μm 以下から選択される光学直径を示す、微粒子として提供される。なおさらなる実施態様において、活性剤粒子は、活性剤粒子の体積で少なくとも50%が約4 μm ～約1 μm 、約3 μm ～約1 μm 、約2 μm ～約1 μm 、約1.3 μm および約1.9 μm の範囲から選択される光学直径を示す、微粒子として提供される。

40

【0153】

ある実施態様において、活性剤粒子はグリコピロレートを含み、活性剤粒子の体積で少なくとも90%は約7 μm 以下の光学直径を示す。ある実施態様において、活性剤粒子は

50

ブデソニドを含み、活性剤粒子の体積で少なくとも90%は約7 μm 以下の光学直径を示す。ある実施態様において、活性剤粒子はフォルモテロールを含み、活性剤粒子の体積で少なくとも90%は約5 μm 以下の光学直径を示す。ある実施態様において、活性剤粒子はアルブテロールを含み、活性剤粒子の体積で少なくとも90%は約5 μm 以下の光学直径を示す。

【0154】

活性剤粒子は完全に活性剤から形成されていてよくまたは1以上の活性剤と1以上の添加物またはアジュバントの組み合わせを含むよう製剤化されてよい。具体的実施態様において、活性剤粒子に存在する活性剤は完全にまたは実質的に結晶であり得る。他の実施態様において、活性剤粒子は、結晶および非晶質状態両方で存在する活性剤を含み得る。さらに他の実施態様において、活性剤粒子は、結晶および非晶質状態両方で存在する活性剤を含み得る。なおさらなる実施態様において、活性剤粒子に2以上の活性剤が存在するとき、少なくとも1個のこのような活性剤は結晶または実質的に結晶形態で存在してよく、少なくとも1個の他の活性剤は非晶質状態で存在してよい。さらに他の実施態様において、活性剤粒子に2以上の活性剤が存在するとき、各このような活性剤は結晶または実質的に結晶形態で存在し得る。ここに記載する活性剤粒子が、1以上の活性剤と1以上の添加物またはアジュバントの組み合わせを含むとき、添加物およびアジュバントは、使用する活性剤の化学的および物理的性質に基づき、選択され得る。活性剤粒子の製剤に適する添加物は、例えば、脂質、リン脂質、炭水化物、アミノ酸、有機塩、ペプチド、タンパク質、アルジトール、合成もしくは天然ポリマーまたは界面活性剤物質を含む。

10

20

【0155】

ここに記載する組成物に微粒子化活性剤粒子を包含させるために、任意の適当な方法が用いられ得る。製粉または粉碎処理による微粉化、結晶化または再結晶処理、超臨界または臨界点近傍溶媒からの沈殿を使用する処理、噴霧乾燥、噴霧凍結乾燥または凍結乾燥を含むが、これらに限定されない多様な処理を使用して、ここに記載する製剤に使用するのに適する活性剤粒子を作り得る。微粒子化活性剤粒子を得るための適当な方法を教示する特許参考文献は、例えば、米国特許6,063,138、米国特許5,858,410、米国特許5,851,453、米国特許5,833,891、米国特許5,707,634および国際特許公開WO2007/009164を含む。活性剤粒子が1以上の添加物またはアジュバントと製剤化された活性剤物質を含むとき、微粒子化活性剤粒子を、前記処理の1以上を使用して形成でき、そのような処理を使用して、所望のサイズ分布および粒子形状を有する活性剤粒子を達成できる。

30

【0156】

活性剤粒子は、任意の適当な濃度で懸濁媒体内に提供され得る。活性剤粒子に含まれる活性剤は、懸濁媒体に実質的に不溶性である。ある実施態様において、活性剤は、実質的に不溶性であるにも関わらず、懸濁媒体に測定可能な溶解度を示す。しかしながら、活性剤が懸濁媒体に測定可能な溶解度を示すときでも、ここに記載する組成物はこのような活性剤の物理的安定性を保持するように働く。特に、具体的実施態様において、ここに記載する組成物に含まれる活性剤は、活性剤総質量の最大5%が懸濁媒体に溶解するように、懸濁媒体に十分な溶解度を示し得る。あるいは、活性剤の溶解度は、活性剤総質量の最大1%が懸濁媒体に溶解することを可能とする。他の実施態様において、活性剤の溶解度は、活性剤総質量の最大0.5%が懸濁媒体に溶解することを可能とする。さらに他の実施態様において、活性剤の溶解度は、活性剤総質量の最大0.025%が懸濁媒体に溶解することを可能とする。

40

【0157】

多様な治療または予防剤を、ここに開示する共懸濁液組成物に取り込み得る。活性剤の例は、エアロゾル化医薬の形態で投与し得るものを含み、ここに記載する組成物における使用に適する活性剤は、選択した懸濁媒体内に分散可能である形態で存在するかまたはそのような方法で製剤化でき(例えば、実質的に不溶性であるかまたは懸濁媒体に実質的に

50

共懸濁液製剤を維持する溶解度を示す)、懸濁粒子と共懸濁液を形成でき、かつ生理学的有効量で吸入による取り込みに付されるものを含む。ここに記載する活性剤粒子の形成に利用し得る活性剤は、多様な生物学的活性を有し得る。

【0158】

本発明の組成物に包含され得る特定の活性剤の例は、例えば、短時間作用型ベータアゴニスト(SABA)、例えば、ビトルテロール、カルブテロール、フェノテロール、ヘキソブレナリン、イソブレナリン(イソプロテレノール)、レボサルブタモール、オルシブレナリン(メタプロテレノール)、ビルブテロール、プロカテロール、リミテロール、サルブタモール(アルブテロール)、テルブタリン、ツロブテロール、レプロテロール、イプラトロピウムおよびエビネフリン；長時間作用型 β_2 アドレナリン受容体アゴニスト(「LABA」)、例えば、バンブテロール、クレンブテロール、フォルモテロールおよびサルメテロール；超長時間作用型 β_2 アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、カルモテロール、ミルベテロール、インダカテロールおよびサリゲニンまたはインドール含有およびアダマンチル由来 β_2 アゴニスト；コルチコステロイド、例えば、ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フルニソリド、フルチカゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、プレドニゾンおよびトリウムシノロン；抗炎症剤、例えばプロピオン酸フルチカゾン、ニプロピオン酸ベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニド、トリペダン、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、デキサメサゾン、ベタメタゾンまたはトリウムシノロンアセトニド；鎮咳剤、例えば、ノスカピン；気管支拡張剤、例えば、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、フォルモテロール、イソブレナリン、メタプロテレノール、サルブタモール、アルブテロール、サルメテロール、テルブタリン；および長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(「LAMA」)、例えば、グリコピロレート、デクスピロニウム、スコポラミン、トロピカミド、ピレンゼピン、ジメンヒドリナート、チオトロピウム、ダロトロピウム、アクリジニウム、トロスピウム、イプラトロピウム、アトロピン、ベンズアトロピンまたはオキシトロピウムを含むムスカリンアンタゴニストであり得る。

10

20

【0159】

ここに具体的に記載するものを含むが、それらに限定されない組成物に提供される活性剤は、適切であれば、塩(例えば、アルカリ金属またはアミン塩または酸付加塩)の形態またはそのエステル、溶媒和物(例えば、水和物)、誘導体もしくは遊離塩基として使用し得る。さらに、活性剤は、任意の結晶形態または異性形態もしくは異性形態の混合物、例えば、純粋エナンチオマー、エナンチオマー混合物ラセミ体またはその混合物であり得る。これに関し、活性剤の形態は、活性剤の活性および／または安定性を最適化するようおよび／または懸濁媒体への活性剤の溶解度を最小化するよう、選択され得る。

30

【0160】

ここに開示する組成物が、極低用量の活性剤の再現性のある送達を可能とするため、ある実施態様において、ここに記載する組成物に含まれる活性剤は、1以上の強力または非常に強力な活性剤から選択され得る。例えば、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIの作動あたり、約100 μ g～約100mg、約100 μ g～約10mgおよび約100 μ g～1mgから選択される用量で送達されるべき1以上の強力な活性剤を含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIの作動あたり最大約80 μ g、最大約40 μ g、最大約20 μ g、約10 μ g～約100 μ g、約5 μ g～約50 μ gおよび約1 μ g～約10 μ gから選択される用量で送達されるべき1以上の強力または非常に強力な活性剤を含み得る。さらに、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIの作動あたり約0.1～約2 μ g、約0.1～約1 μ gおよび約0.1～約0.5 μ gから選択される用量で送達されるべき1以上の非常に強力な活性剤を含み得る。

40

【0161】

ここに記載する組成物は、所望により、2以上の活性剤の組み合わせを含み得る。例えば、2以上の種の活性剤粒子の組み合わせは、1種の懸濁粒子と共懸濁され得る。あるいは、組成物は、2以上の異なる種の懸濁粒子と共懸濁した2以上の種の活性剤粒子を含み得る。なおさらに、ここに記載する組成物は、1種の活性剤粒子内に組み合わせられた2以

50

上の活性剤を含み得る。例えば、活性剤粒子が活性剤物質に加えて1以上の添加物またはアジュバントを使用して製剤化されるとき、そのような活性剤粒子は、2以上の異なる活性剤を含む個々の粒子を含み得る。

【0162】

ある実施態様において、ここに記載する組成物に含まれる活性剤はL A M A活性剤である。組成物がL A M A活性剤を含むとき、具体的実施態様において、L A M A活性剤は、例えば、グリコピロレート、デクスピロニウム、チオトロピウム、トロスピウム、アクリジニウム、ウメクリジニウムおよびダロトロピウムから、その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含み、選択され得る。ある実施態様において、L A M A活性剤は約0.04 mg/mL〜約2.25 mg/mLの範囲の濃度で存在する。

10

【0163】

グリコピロレートは、例えば、ここに記載するような、炎症性または閉塞性肺疾患および障害の処置に使用され得る。抗コリン剤として、グリコピロレートは気管支拡張剤として作用し、粘液分泌増加により特徴づけられる肺疾患および障害の治療における使用に利益がある、抗分泌効果を提供する。グリコピロレートは、4級アンモニウム塩である。グリコピロレートは、適切であれば、塩(例えば、アルカリ金属またはアミン塩または酸付加塩)の形態またはエステルまたは溶媒和物(水和物)として使用され得る。さらに、グリコピロレートは、任意の結晶形態または異性形態または異性形態混合物、例えば純粋エナンチオマー、エナンチオマー混合物、ラセミ体またはその混合物であり得る。これに関し、グリコピロレートの形態は、グリコピロレートの活性および/または安定性を最適化するようにおよび/またはグリコピロレートの懸濁媒体への活性剤の溶解度を最小化するように、選択され得る。適当なカウンターイオンは、例えば、フルオライド、クロライド、ブロマイド、アイオダイド、ニトレート、スルフェート、ホスフェート、ホルメート、アセテート、トリフルオロアセテート、プロピオネート、ブチレート、ラクテート、シトレート、タートレート、マレート、マレアート、スクシネート、ベンゾエート、p-クロロベンゾエート、ジフェニルアセテートまたはトリフェニルアセテート、o-ヒドロキシベンゾエート、p-ヒドロキシベンゾエート、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボキシレート、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボキシレート、メタンスルホネートおよびベンゼンスルホネートを含む、薬学的に許容されるカウンターイオンである。ここに記載する組成物の具体的実施態様において、グリコピロレートの臭化物塩、すなわち、(R S)-[3-(S R)-ヒドロキシ-1,1-ジメチルピロリジニウムブロマイド] α -シクロペンチルマンデラートとも称される3-[(シクロペンチル-ヒドロキシフェニルアセチル)オキシ]-1,1-ジメチルピロリジニウムブロマイドを使用し、米国特許2,956,062に示す方法により製造できる。

20

30

【0164】

ここに記載する組成物がグリコピロレートを含むとき、ある実施態様において、組成物は、MDIの作動あたり約1 μ g〜約200 μ g、MDIの作動あたり約5 μ g〜約150 μ g、MDIの作動あたり約10 μ g〜100 μ g、MDIの作動あたり約5 μ g〜約50 μ g、MDIの作動あたり約2 μ g〜約25 μ gおよびMDIの作動あたり約6 μ g〜約15 μ gから選択される標的送達用量を提供するための十分なグリコピロレートを含み得る。他のこのような実施態様において、製剤は、作動あたり最大約200 μ g、最大約150 μ g、最大約75 μ g、最大約40 μ g、最大約20 μ gまたは最大約10 μ gから選択される用量を提供するための十分なグリコピロレートを含む。なおさらなる実施態様において、製剤は、作動あたり約2 μ g、作動あたり約5 μ g、作動あたり約7 μ g、作動あたり約9 μ g、作動あたり約18 μ g、作動あたり36 μ gまたは作動あたり約72 μ gから選択される用量を提供するための十分なグリコピロレートを含む。ここに記載する組成物が活性剤としてグリコピロレートを含むとき、ここに記載する標的送達用量を達成するために、具体的実施態様において、組成物に含まれるグリコピロレートの量は、例えば、約0.04 mg/mL〜約2.25 mg/mLから選択され得る。

40

【0165】

50

他の実施態様において、チオトロピウム(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)は、ここに記載する組成物に包含させるL A M A 活性剤として選択され得る。チオトロピウムは、ここに記載するような肺炎症または閉塞に関連する疾患または障害の処置に使用するのに適する、既知の、長時間作用型抗コリン作動性薬物である。チオトロピウムは、チオトロピウムの結晶および薬学的に許容される塩形態を含み、例えば、米国特許5,610,163、米国特許RE39,820、米国特許6,777,423および米国特許6,908,928に記載される。ここに記載する組成物がチオトロピウムを含むとき、ある実施態様において、組成物は、作動あたり約2.5 μg～約50 μg、約4 μg～約25 μgおよびMDIの作動あたり約2.5 μg～約20 μg、約10 μg～約20 μgおよび約2.5 μg～約10 μgから選択される送達用量を提供するための十分なチオトロピウムを含み得る。他のこのような実施態様において、製剤は、MDIの作動あたり最大約50 μg、最大約20 μg、最大約10 μg、最大約5 μgまたは最大約2.5 μgから選択される送達用量を提供するための十分なチオトロピウムを含む。なおさらなる実施態様において、製剤は、MDIの作動あたり約3 μg、6 μg、9 μg、18 μgおよび36 μgから選択される送達用量を提供するための十分なチオトロピウムを含む。ここに記載する組成物が活性剤としてチオトロピウムを含むとき、ここに記載する送達用量を達成するために、具体的実施態様において、組成物に含まれるチオトロピウムの量は、例えば、約0.01 mg/mL～約0.5 mg/mLから選択され得る。

10

【0166】

ある実施態様において、ここに記載する組成物は、L A B A 活性剤を含む。このような実施態様において、L A B A 活性剤は、例えば、バンブテロール、クレンブテロール、フォルモテロール、サルメテロール、カルモテロール、ミルベテロール、インダカテロール、ビランテロールおよびサリゲニンまたはインドール含有およびアダマンチル由来β₂アゴニストおよびその任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物から選択され得る。ある実施態様において、L A B A 活性剤は約0.01 mg/mL～約1 mg/mLの範囲の濃度で存在する。

20

【0167】

あるこのような実施態様において、フォルモテロールがL A B A 活性剤として選択される。フォルモテロールは、例えば、ここに記載するような、炎症性または閉塞性肺疾患および障害の処置に使用できる。フォルモテロールは、化学名(±)-2-ヒドロキシ-5-[(1RS)-1-ヒドロキシ-2-[[[(1RS)-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-アミノ]エチル]ホルムアニリドを有し、一般にラセミフマル酸二水和物塩として医薬組成物で使用される。適切であれば、フォルモテロールは、塩(例えばアルカリ金属またはアミン塩または酸付加塩)の形態またはエステルまたは溶媒和物(水和物)として使用され得る。さらに、フォルモテロールは、任意の結晶形態または異性形態または異性形態混合物、例えば純粋エナンチオマー、エナンチオマー混合物、ラセミ体またはその混合物であり得る。これに関し、フォルモテロールの形態は、フォルモテロールの活性および/または安定性を最適化するようおよび/またはフォルモテロールの懸濁媒体への活性剤の溶解度を最小化するよう、選択され得る。フォルモテロールの薬学的に許容される塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの無機酸ならびにフマル酸、マレイン酸、酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、コハク酸、グルタル酸、グルコン酸、トリカルバリル酸、オレイン酸、安息香酸、p-メトキシ安息香酸、サリチル酸、o-およびp-ヒドロキシ安息香酸、p-クロロ安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸および3-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボン酸などの有機酸の塩を含む。フォルモテロールの水和物は、例えば、米国特許3,994,974および米国特許5,684,199に記載される。フォルモテロールおよび他のβ₂アドレナリン受容体アゴニストの特定の結晶形態は、例えば、WO95/05805に記載され、フォルモテロールの特定の異性体は、米国特許6,040,344に記載される。

30

40

【0168】

具体的実施態様において、フォルモテロール粒子の形成に利用されるフォルモテロール

50

材料はフォルモテロールフマル酸塩であり、あるこのような実施態様において、フォルモテロールフマル酸塩は二水和物形態で存在する。フォルモテロールフマル酸塩は、化学名 $N-[2-ヒドロキシ-5-[(1RS)-1-ヒドロキシ-2-[[(1RS)-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-アミノ]エチル]フェニル]ホルムアミド(E)-2-ジオエート$ 二水和物により表され得る。ここに記載する組成物がフォルモテロールを含むとき、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIの作動あたり約 $1\mu g$ ~ 約 $30\mu g$ 、約 $0.5\mu g$ ~ 約 $10\mu g$ 、約 $1\mu g$ ~ 約 $10\mu g$ 、約 $2\mu g$ および $5\mu g$ 、約 $2\mu g$ ~ 約 $10\mu g$ 、約 $3\mu g$ ~ 約 $10\mu g$ 、約 $5\mu g$ ~ 約 $10\mu g$ および $3\mu g$ ~ 約 $30\mu g$ から選択される標的送達用量を達成する濃度でフォルモテロールを含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、作動あたり最大約 $30\mu g$ 、最大約 $10\mu g$ 、最大約 $5\mu g$ 、最大約 $2.5\mu g$ 、最大約 $2\mu g$ または最大約 $1.5\mu g$ から選択される標的送達用量を提供するための十分な量でフォルモテロールを含み得る。なおさらなる実施態様において、製剤は、作動あたり約 $2\mu g$ 、作動あたり約 $4.5\mu g$ 、作動あたり約 $4.8\mu g$ 、作動あたり約 $5\mu g$ 、作動あたり約 $10\mu g$ 、作動あたり約 $20\mu g$ または作動あたり約 $30\mu g$ から選択される用量を提供するための十分なフォルモテロールを含む。ここに記載する組成物が活性剤としてフォルモテロールを含むとき、ここに記載する標的送達用量を達成するために、具体的実施態様において、組成物に含まれるフォルモテロールの量は、例えば、約 0.01 mg/mL ~ 約 1 mg/mL 、約 0.01 mg/mL ~ 約 0.5 mg/mL および約 0.03 mg/mL ~ 約 0.4 mg/mL から選択され得る。

10

20

【0169】

ここに記載する医薬組成物がLABA活性剤を含むとき、ある実施態様において、活性剤は、その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む、サルメテロールであり得る。サルメテロールは、例えば、ここに記載するような、炎症性または閉塞性肺疾患および障害の処置に使用できる。サルメテロール、サルメテロールの薬学的に許容される塩およびその製造方法は、例えば、米国特許4,992,474、米国特許5,126,375および米国特許5,225,445に記載される。

【0170】

サルメテロールがLABA活性剤として含まれるとき、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIの作動あたり約 $2\mu g$ ~ 約 $120\mu g$ 、約 $4\mu g$ ~ 約 $40\mu g$ 、約 $8\mu g$ ~ 約 $20\mu g$ 、約 $8\mu g$ ~ 約 $40\mu g$ 、約 $20\mu g$ ~ 約 $40\mu g$ および約 $12\mu g$ ~ 約 $120\mu g$ から選択される送達用量を達成する濃度でサルメテロールを含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、サルメテロールを、MDIの作動あたり最大約 $120\mu g$ 、最大約 $40\mu g$ 、最大約 $20\mu g$ 、最大約 $10\mu g$ 、最大約 $8\mu g$ または最大約 $6\mu g$ から選択される送達用量を提供するための十分な量で含み得る。ここに記載する組成物が活性剤としてサルメテロールを含むとき、ここに記載する標的送達用量を達成するために、具体的実施態様において、組成物に含まれるサルメテロールの量は、例えば、約 0.04 mg/mL ~ 約 4 mg/mL 、約 0.04 mg/mL ~ 約 2.0 mg/mL および約 0.12 mg/mL ~ 約 0.8 mg/mL から選択され得る。

30

【0171】

ここに記載する医薬組成物がSABA活性剤を含むとき、ある実施態様において、活性剤は、ビトルテロール、カルブテロール、フェノテロール、ヘキソブレナリン、イソプレナリン(イソプロテレノール)、レボサルブタモール、オルシブレナリン(メタプロテレノール)、ピルブテロール、プロカテロール、リミテロール、アルブテロール(サルブタモール)、テルブタリン、ツロブテロール、レプロテロールおよびエピネフリン(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)であり得る。あるこのような実施態様において、アルブテロールがSABA活性剤として選択される。アルブテロールは、化学名 $\alpha^1-[(tert\text{-ブチルアミノ})メチル]4\text{-ヒドロキシ}-m\text{-キシレン}-\alpha,\alpha'\text{-ジオール}$ を有し、 $C_{13}H_{21}NO_3$ の実験式を有する。アルブテロールは、例えば、ここに記載するような、炎症性または閉塞性肺疾患および障害の処置に使用できる。アルブテロール、アルブテロールの薬学的に許容される塩(例えば硫酸アルブテロー

40

50

ル)およびその製造方法は、例えば、米国特許 3,705,233 に記載される。

【0172】

アルブテロールが SABA 活性剤として含まれるとき、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、MDI の作動あたり約 10 μ g ~ 約 200 μ g、約 20 μ g ~ 約 300 μ g、約 30 μ g ~ 150 μ g、約 50 μ g ~ 約 200 μ g、約 30 μ g ~ 約 100 μ g および約 1 μ g ~ 約 300 μ g から選択される送達用量を達成する濃度で、アルブテロールを含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、MDI の作動あたり最大約 300 μ g、最大約 200 μ g、最大約 150 μ g、最大約 100 μ g、最大約 50 μ g、最大約 30 μ g、最大約 20 μ g または最大約 10 μ g から選択される送達用量を提供するための十分な量でアルブテロールを含み得る。なおさらなる実施態様において、製剤は、作動あたり約 20 μ g、約 30 μ g、約 40 μ g、約 50 μ g、約 60 μ g、約 70 μ g、約 80 μ g、約 90 μ g、約 100 μ g、約 110 μ g、約 120 μ g、約 130 μ g、約 140 μ g または約 150 μ g から選択される用量を提供するための十分なアルブテロールを含む。ここに記載する組成物が活性剤としてアルブテロールを含むとき、ここに記載する標的送達用量を達成するために、具体的実施態様において、組成物に含まれるアルブテロールの量は、例えば、約 0.1 mg/mL ~ 約 10 mg/mL、約 0.1 mg/mL ~ 約 5 mg/mL および約 0.3 mg/mL ~ 約 4 mg/mL から選択され得る。

10

【0173】

さらに他の実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入コルチコステロイド (ICS) などのコルチコステロイドを含む。このような活性剤は、例えば、ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フルニソリド、フルチカゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、プレドニゾンおよびトリウムシノロンおよびそのあらゆる薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物から選択され得る。ある実施態様において、ICS 活性剤は約 0.1 mg/mL ~ 約 10 mg/mL の範囲の濃度で存在する。

20

【0174】

組成物が ICS 活性剤を含むとき、具体的実施態様において、モメタゾンが選択され得る。モメタゾン、フロ酸モメタゾンなどのモメタゾンの薬学的に許容される塩およびそのような物質の製造は知られ、例えば、米国特許 4,472,393、米国特許 5,886,200 および米国特許 6,177,560 に記載される。モメタゾンは、ここに記載するような、肺炎または閉塞に関連する疾患または障害の処置における使用に適する (例えば、米国特許 5,889,015、米国特許 6,057,307、米国特許 6,057,581、米国特許 6,677,322、米国特許 6,677,323 および米国特許 6,365,581 参照)。

30

【0175】

ここに記載する組成物がモメタゾンを含むとき、具体的実施態様において、組成物は、MDI の作動あたり約 20 μ g ~ 約 400 μ g、約 20 μ g ~ 約 200 μ g、約 50 μ g ~ 約 200 μ g、約 100 μ g ~ 約 200 μ g、約 20 μ g ~ 約 100 μ g および約 50 μ g ~ 約 100 μ g から選択される標的送達用量を提供するための十分な量でモメタゾン (その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む) を含む。さらに他の実施態様において、ここに記載する組成物は、MDI の作動あたり最大約 400 μ g、最大約 200 μ g または最大約 100 μ g から選択される標的送達用量を提供するための十分な量で、モメタゾン (その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む) を含み得る。

40

【0176】

他の実施態様において、ここに記載する組成物は、フルチカゾンおよびブデソニドから選択されるコルチコステロイドを含む。フルチカゾンおよびブデソニドの両方とも、ここに記載するような、肺炎または閉塞に関連する状態の処置における使用に適する。フルチカゾン、プロピオン酸フルチカゾンなどのフルチカゾンの薬学的に許容される塩およびそのような物質の製造は知られ、例えば、米国特許 4,335,121、米国特許 4,187,301 および U 米国特許公開 US 2008 125407 に記載される。化学名ブチル

50

アルデヒドとの(RS)-11 β ,16 α ,17,21-テトラヒドロキシプレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン環状16,17-アセタールを有するブデソニドも周知であり、例えば、米国特許3,929,768に記載される。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIの作動あたり約20 μ g～約200 μ g、約50 μ g～約175 μ gおよび約80 μ g～約160 μ gから選択される標的送達用量を提供するための十分な量でフルチカゾン(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIの作動あたり最大約175 μ g、最大約160 μ g、最大約100 μ gまたは最大約80 μ gから選択される標的送達用量を提供するために十分な量で、フルチカゾン(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ここに記載する組成物がブデソニドを含むとき、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIの作動あたり約30 μ g～約240 μ g、約30 μ g～約120 μ g、約30 μ g～約100 μ g、約50 μ g～約400 μ g、約20 μ g～約600 μ g、約50 μ g～約200 μ g、約150 μ g～約350 μ gおよび約30 μ g～約50 μ gから選択される標的送達用量を達成する濃度で、ブデソニド(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIの作動あたり最大約240 μ g、最大約160 μ g、最大約120 μ g、最大約80 μ gまたは最大約50 μ gから選択される標的送達用量を提供するための十分な量で、ブデソニド(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。なおさらなる実施態様において、製剤は、作動あたり約20 μ g、作動あたり約40 μ g、作動あたり約80 μ g、作動あたり約100 μ g、作動あたり約160 μ g、作動あたり約200 μ gまたは作動あたり約300 μ gから選択される用量を提供するための十分なブデソニドを含む。ここに記載する組成物が活性剤としてブデソニドを含むとき、ここに記載する標的送達用量を達成するために、具体的実施態様において、組成物に含まれるブデソニドの量は、例えば、約0.1mg/mL～約20mg/mL、約0.1mg/mL～約5mg/mLおよび約0.3mg/mL～約6mg/mLから選択され得る。

【0177】

なおさらなる実施態様において、ここに記載する組成物は、ホスホジエステラーゼ4(PDE-4)阻害剤およびヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤などの非コルチコステロイド抗炎症剤を含む。このような抗炎症剤は、例えば、ロフルミラスト、アプレミラスト、クリサボロール、ルキソリチニブ、トファシチニブ、オクラシチニブ、バリシチニブ、ペフィシチニブ、フェドラチニブおよびウパダシチニブ；またはそのあらゆる薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物から選択され得る。ロフルミラスト、ロフルミラストの薬学的に許容される塩およびそのような物質の製造は知られ、例えば、例えば、米国特許8,604,064、米国特許9,145,365および米国特許9,321,726に記載される。ロフルミラストは、ここに記載されるような、肺炎症または閉塞と関連する肺炎症または閉塞の処置における使用に適する。ロフルミラストは、COPD、特に重度COPDの処置に使用されることがあり、経口医薬として入手可能である。消化器副作用は、ロフルミラストの経口投与で一般的である。

【0178】

ここに記載する組成物がロフルミラストを含むとき、ある実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIの作動あたり約1 μ g～約100 μ g、約5 μ g～約80 μ g、約5 μ g～約50 μ g、約5 μ g～約25 μ g、約10 μ g～25 μ g、約30 μ g～約240 μ g、約30 μ g～約120 μ g、約30 μ g～約100 μ g、約50 μ g～約400 μ g、約20 μ g～約600 μ g、約50 μ g～約200 μ g、約150 μ g～約350 μ gおよび約30 μ g～約50 μ gから選択される標的送達用量を達成する濃度で、ロフルミラスト(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIの作動あたり最大約240 μ g、最大約160 μ g、最大約120 μ g、最大約80 μ gまたは最大約50 μ gから選択される標的送達用量を提供するのに十分な量で、ロフルミラスト(その任意の薬学的に許

容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。なおさらなる実施態様において、製剤は、作動あたり約20 μ g、作動あたり約40 μ g、作動あたり約80 μ g、作動あたり約100 μ g、作動あたり約160 μ g、作動あたり約200 μ gまたは作動あたり約300 μ gから選択される用量を提供するための十分なロフルミラストを含む。ここに記載する組成物が活性剤としてロフルミラストを含むとき、ここに記載する標的送達用量を達成するために、具体的実施態様において、組成物に含まれるロフルミラストの量は、例えば、約0.1mg/mL～約20mg/mL、約0.1mg/mL～約5mg/mLおよび約0.3mg/mL～約6mg/mLから選択され得る。

【0179】

ここに記載する組成物は、単一活性剤を含む(および送達)するように製剤化され得る。あるいは、ここに記載する組成物は2以上の活性剤を含み得る。2以上の活性剤が含まれる具体的実施態様において、ここに記載する組成物は、LAMAとLABA活性剤の組み合わせ、LAMAとコルチコステロイド活性剤の組み合わせ、LAMAとSABA活性剤の組み合わせ、LAMAと非コルチコステロイド抗炎症性活性剤の組み合わせ、LABAとSABA活性剤の組み合わせ、LABAと非コルチコステロイド抗炎症性活性剤の組み合わせ、SABAとコルチコステロイド活性剤の組み合わせ、SABAと非コルチコステロイド抗炎症性活性剤の組み合わせおよびLABAとコルチコステロイド活性剤の組み合わせから選択される活性剤の組み合わせを含み得る。他の実施態様において、ここに記載する組成物は、3以上の活性剤を含み得る。あるこのような実施態様において、組成物は、LAMA、LABA、コルチコステロイドおよび非コルチコステロイド抗炎症性活性剤の組み合わせから選択される活性剤の組み合わせを含む。例えば、ここに記載する組成物は、グリコピロレートとフォルモテロールの組み合わせ、フォルモテロールとブデソニドの組み合わせ、ブデソニドとアルブテロールの組み合わせ、グリコピロレート、フォルモテロールおよびブデソニドの組み合わせならびにグリコピロレート、フォルモテロール、ブデソニドおよびロフルミラストの組み合わせから選択される活性剤の組み合わせを含み得る。

【0180】

本発明の助けを借りて、多種多様な活性剤をここに開示する懸濁液に組み込み得ることは当業者には明らかである。活性剤の上記一覧は例示であり、限定ではない。

【0181】

懸濁粒子

ここに記載する組成物に含まれる懸濁粒子は、該組成物に含まれる活性剤の安定化および送達の促進に働く。種々の形態の懸濁粒子が使用され得るが、懸濁粒子は典型的に吸入のために許容され、選択噴射剤に実質的に不溶性である薬理学的に不活性な物質から形成される。一般に、懸濁粒子の大部分は、吸入可能範囲内のサイズである。具体的実施態様において、それ故に、懸濁粒子のMMADは約10 μ mを超えず、しかし、約500nmより低くない。別の実施態様において、懸濁粒子のMMADは約5 μ m～約750nmである。さらに他の実施態様において、懸濁粒子のMMADは約1 μ m～約3 μ mである。MDIからの経鼻送達の実施態様において使用するとき、懸濁粒子のMMADは10 μ m～50 μ mである。

【0182】

記載するMMAD範囲内の吸入可能懸濁粒子を達成するために、懸濁粒子は、典型的に体積中央光学直径約0.2 μ m～約50 μ mを示す。ある実施態様において、懸濁粒子は約25 μ mを超えない体積中央光学直径を示す。他の実施態様において、懸濁粒子は約0.5 μ m～約15 μ m、約1.5 μ m～約10 μ mおよび約2 μ m～約5 μ mから選択される体積中央光学直径を示す。

【0183】

本発明の組成物に含まれる懸濁粒子の濃度は、例えば、使用する活性剤粒子および懸濁媒体の量に応じて、調節され得る。ある実施態様において、懸濁粒子は約0.1mg/mL～約15mg/mL、約0.1mg/mL～約10mg/mL、1mg/mL～約15mg/mL、

約 3 mg/mL ~ 約 10 mg/mL、5 mg/mL ~ 約 8 mg/mL および 約 6 mg/mL から選択される濃度で懸濁媒体に含まれる。他の実施態様において、懸濁粒子は、最大約 30 mg/mL の濃度で懸濁媒体に含まれる。さらに他の実施態様において、懸濁粒子は、最大約 25 mg/mL の濃度で懸濁媒体に含まれる。

【0184】

懸濁粒子対活性剤粒子の相対量は、ここで意図される共懸濁液を達成するように、選択される。共懸濁液組成物は、質量で測定して、懸濁粒子の量が活性剤粒子を超えるとき、達成され得る。例えば、具体的実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約 3 : 1 ~ 約 15 : 1 または約 2 : 1 および 8 : 1 であり得る。あるいは、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は、使用する懸濁粒子および活性剤粒子の性質により、約 1 を超える、例えば、最大約 1.5、最大約 5、最大約 10、最大約 15、最大約 17、最大約 20、最大約 30、最大約 40、最大約 50、最大約 60、最大約 75、最大約 100、最大約 150 および 最大約 200 であり得る。さらなる実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約 10 ~ 約 200、約 60 ~ 約 200、約 15 ~ 約 60、約 15 ~ 約 170、約 15 ~ 約 60、約 16、約 60 および 約 170 から選択され得る。

10

【0185】

他の実施態様において、懸濁粒子の量は、質量により測定して、活性剤粒子未満である。例えば、具体的実施態様において、懸濁粒子の質量は、活性剤粒子の総質量の 20 % 程度であり得る。しかしながら、ある実施態様において、懸濁粒子の総質量はなた、活性剤粒子の総質量に近似または等しくてもよい。

20

【0186】

ここに記載する組成物における使用に適する懸濁粒子は、吸入送達に適し、懸濁媒体に実質的に分解または溶解しない、1 以上の薬学的に許容される物質または添加物から形成され得る。ある実施態様において、ここで定義する有孔微細構造は、懸濁粒子として使用され得る。懸濁粒子として使用するための懸濁粒子および有孔微細構造およびその製造方法は、米国特許 8,815,258 および 米国特許 9,463,161 および 米国特許出願公開 2011/0135737 に記載される。

【0187】

天然および合成源両方からのリン脂質を、ここに記載する組成物における使用に適する有孔微細構造を含む懸濁粒子の製造に使用し得る。具体的実施態様において、選択されるリン脂質は約 400 °C を超えるゲルから液体結晶相転移を有する。リン脂質の例は比較的長鎖(すなわち、C16-C22)飽和脂質であり、16C または 18C (パルミトイルおよびステアロイル)のアシル鎖長を有する飽和ホスファチジルコリンなどの飽和リン脂質を含み得る。リン脂質の例は、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステロイルホスファチジルコリン、ジアラキドイルホスファチジルコリン、ジベヘノイルホスファチジルコリン、ジホスファチジルグリセロール、短鎖ホスファチジルコリン、長鎖飽和ホスファチジルエタノールアミン、長鎖飽和ホスファチジルセリン、長鎖飽和ホスファチジルグリセロールおよび長鎖飽和ホスファチジルイノシトールなどのホスホグリセリドを含む。さらなる添加物は、国際特許公開 WO 96/32149 および 米国特許 6,358,530、6,372,258 および 6,518,239 に開示される。ある実施態様において、懸濁粒子は、1,2-ジステアロイル-s n -グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)を含むリン脂質粒子である。

30

40

【0188】

他の態様において、ここに記載する組成物で使用する懸濁粒子は、国際特許公開 WO 2005/000267 に開示のものに類似して、選択した活性剤の貯蔵安定性を増加するように選択され得る。例えば、ある実施態様において、懸濁粒子は、少なくとも 55 °C、少なくとも 75 °C または 少なくとも 100 °C の T_g を有する、薬学的に許容されるガラス安定化添加物を含み得る。ここに記載する組成物における使用に適するガラス形成剤は、トリロイシン、ナトリウムシトレート、ナトリウムホスフェート、アスコルビン酸、イヌリ

50

ン、シクロデキストリン、ポリビニルピロリドン、マンニトール、スクロース、トレハロース、ラクトースおよびプロリンの1以上を含むが、これらに限定されない。さらなるガラス形成添加物の例は、米国特許RE 37,872、5,928,469、6,258,341および6,309,671に開示される。具体的実施態様において、懸濁粒子は、例えば、米国特許7,442,388に記載のとおり、塩化カルシウムなどのカルシウム塩を含み得る。

【0189】

ある実施態様において、懸濁粒子は、DSPCおよび塩化カルシウムを含む有孔微細構造である。ある実施態様において、有孔微細構造は約93%以上のDSPCおよび約7%以下の塩化カルシウムを含む。ある実施態様において、有孔微細構造は約94%のDSPCおよび約6%の塩化カルシウムを含む。ある実施態様において、有孔微細構造は約95%のDSPCおよび約5%の塩化カルシウムを含む。

10

【0190】

懸濁粒子は、望ましい安定性および活性剤送達特徴を提供するために望ましいように設計され、サイズ指定され、形作られ得る。ある例示的实施態様において、懸濁粒子は、ここに記載する有孔微細構造を含む。有孔微細構造をここに記載する組成物において懸濁粒子として使用するとき、次の少なくとも1個を含み得る：脂質、リン脂質、非イオン性界面活性剤、非イオン性ブロックコポリマー、イオン性界面活性剤、生体適合性フッ素化界面活性剤およびそれらの組み合わせ、特に肺使用に承認されたもの。有孔微細構造の製造に使用し得る具体的界面活性剤は、ポロキサマー188、ポロキサマー407およびポロキサマー338を含む。他の具体的界面活性剤は、オレイン酸またはそのアルカリ塩を含む。ある実施態様において、有孔微細構造は約10% w/wを超える界面活性剤を含む。

20

【0191】

さらに、ここに記載する懸濁粒子は、ポリマー粒子などの充填剤を含み得る。ポリマーポリマーは、生体適合性および／または生分解性ポリマー、コポリマーまたはブレンドから形成され得る。ある実施態様において、官能化ポリエステルグラフトコポリマーおよび生分解性ポリ無水物などの、空気力学的に軽い粒子を形成できるポリマーを使用し得る。例えば、ポリ(ヒドロキシ酸)を含むポリエステルに基づくバルク浸食ポリマーを使用できる。ポリグリコール酸(PGA)、ポリ乳酸(PLA)またはそれらのコポリマーを、懸濁粒子の形成に使用し得る。ポリエステルは、アミノ酸などの荷電または官能基を含み得る。例えば、懸濁粒子は、DPPCなどの界面活性剤を組み込んだ、ポリ(D,L-乳酸)および／またはポリ(D,L-乳-共グリコール酸)(PLGA)の形であり得る。

30

【0192】

懸濁粒子での使用のための他の可能性のあるポリマー候補は、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリアルキレン、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(エチレンテレフタレート)、ポリビニル化合物、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテルおよびポリビニルエステル、アクリル酸およびメタクリル酸のポリマー、セルロースおよび他の多糖およびペプチドまたはタンパク質またはコポリマーまたはそれらのブレンドを含み得る。ポリマーは、異なる制御薬物送達適用のためにインビボで適切な安定性および分解速度を有するよう選択するかまたは修飾され得る。

40

【0193】

活性剤としてグリコピロレート、フォルモテロール、ブデソニドおよびアルブテロールの1以上を含むここに記載する組成物の実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約1～約20、約1～約15、約1.5～約10、約2.5～約15、約2.5～約10、約2.5～約8、約10～約30、約15～約25、約10～約200、約50～約125および約5～約50から選択され得る。

【0194】

ある実施態様において、懸濁粒子は、長鎖飽和リン脂質などの界面活性剤を使用して乳化され得る、フッ化炭素油(例えば、ペルフルオロオクチルブロマイド、ペルフルオロデ

50

カリン)を使用する水中油型エマルジョンの形成により製造され得る。次いで、水エマルジョンの得られたペルフッ化炭素を高圧ホモジナイザーを使用して、油滴サイズを減少するように処理し得る。ペルフッ化炭素エマルジョンを、噴霧乾燥機に供給し得る。周知のとおり、噴霧乾燥は、供給された液体を乾燥粒子径に変換する一工程処理である。噴霧乾燥は、吸入を含む種々の投与経路のための粉末医薬物質の提供に使用されている。噴霧乾燥に際し、上記のようなフッ化炭素油は、発泡剤として機能し得る。噴霧乾燥機の操作条件(例えば注入口および排出口温度、供給速度、噴霧化圧、乾燥空気の流速およびノズル構成)を、得られた乾燥微細構造の収率をもたらす所望の粒子径を生ずるよう調節できる。例示的有孔微細構造を製造するこのような方法は、米国特許 8,815,258、米国特許 9,463,161 および米国特許出願公開 2011/0135737 に開示される。

10

【0195】

ここに記載する組成物は、2以上の種の懸濁粒子を含み得る。例えば、ここに記載する組成物は、1種の活性剤粒子および2以上の種の懸濁粒子を含み得る。あるいは、他の実施態様において、ここに記載する組成物は、2以上の種の懸濁粒子と組み合わせた2以上の種の活性剤粒子を含み得る。

【0196】

組成物の実施態様

ある実施態様において、ここに記載する2以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてブデソニド、グリコピロレートおよびフォルモテロールを含み得る。活性剤としてブデソニド、グリコピロレートおよびフォルモテロールを含むここに記載する組成物の実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約1~約20、約1~約15、約1.5~約10、約2.5~約15、約2.5~約10、約2.5~約8、約10~約30、約15~約25、約10~約200、約50~約125および約5~約50から選択され得る。全実施態様において、活性剤対懸濁粒子比は、活性剤の遊離形態(例えば、遊離酸または遊離塩基形態)に基づく。ある実施態様において、組成物は、経口吸入により投与される。ある実施態様において、活性剤としてブデソニド、グリコピロレートおよびフォルモテロールを含むここに記載する組成物は、定量吸入(MDI)デバイスのリザーバーに含まれ得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約70 µg~約170 µg、約75 µg~約165 µgおよび約80 µg~約160 µgのブデソニドから選択される標的送達用量を達成する濃度で、ブデソニド(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約5 µg~約10 µgおよび約5 µg~約15 µgのグリコピロレートから選択される標的送達用量を達成する濃度で、グリコピロレート(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約1 µg~約5 µgおよび約2 µg~約4 µgのフォルモテロールから選択される標的送達用量を達成する濃度で、フォルモテロール(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、組成物を、1日2回、1回あたり2吸入として投与し得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.240%~約0.360重量%(w/w)ブデソニド、約0.010%~約0.016重量%(w/w)グリコピロニウム臭化物、約0.007%~約0.011重量%(w/w)フォルモテロールフマル酸塩、約0.410%~約0.615重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.268%~約0.328重量%(w/w)ブデソニド、約0.012%~約0.015重量%(w/w)グリコピロニウム臭化物、約0.008%~約0.010重量%(w/w)フォルモテロールフマル酸塩、約0.461%~約0.564重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.283%~約0.314重量%(w/w)ブデソニド、約0.013%~約0.014重量%(w/w)グリコピロニウム臭化物、約0.008%~約0.010重量%(w/w)フォルモテロールフマル酸塩、約0.487%~約0.538重量%(w/w)DSPC多孔性粒子お

20

30

40

50

よびHFO-1234ze(E)を含む。表1は、活性剤としてグリコピロレート、フォルモテロールおよびブデソニドを含む2以上の活性剤の組み合わせを含む組成物の例示的实施態様を示す。ある実施態様において、表1の例示的組成物は、定量吸入器の作動あたり、約160μgブデソニド、約9μgグリコピロニウム臭化物および約4.8μgフォルモテロールフマル酸塩の送達用量を提供できる。

【0197】

【表2】

表1. HFO-1234ze(E)噴射剤を伴うブデソニド、グリコピロニウム臭化物およびフォルモテロールフマル酸塩加圧吸入懸濁液

成分	機能	量(キャニスターあたり)	重量%
ブデソニド、微粒子化	API	31.05mg	0.2986
グリコピロニウム臭化物、微粒子化	API	1.40mg	0.0134
フォルモテロールフマル酸塩、微粒子化	API	0.93mg	0.0090
DSPCの多孔性粒子	懸濁粒子	53.30mg	0.5125
HFO-1234ze(E)	噴射剤	10.31g	99.1665

10

20

【0198】

ある実施態様において、ここに記載する2以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてグリコピロレートおよびフォルモテロールを含み得る。活性剤としてグリコピロレートおよびフォルモテロールを含むここに記載する組成物のある実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約1～約25、約1～約20、約1.5～約10、約2.5～約15、約2.5～約10、約2.5～約8、約10～約30、約1.5～約25、約10～約200、約50～約125および約5～約50から選択され得る。全実施態様において、活性剤対懸濁粒子比は、活性剤の遊離塩基形態に基づく。ある実施態様において、組成物は、経口吸入により投与される。ある実施態様において、活性剤としてグリコピロレートおよびフォルモテロールを含むここに記載する組成物は、定量吸入(MDI)デバイスのリザーバーに含まれ得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約5μg～約10μgおよび約5μg～約15μgのグリコピロレートから選択される標的送達用量を達成する濃度で、グリコピロレート(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約1μg～約5μgのフォルモテロールから選択される標的送達用量を達成する濃度で、フォルモテロール(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、組成物を、1日2回、1回あたり2吸入として投与し得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.011%～約0.016重量%(w/w)グリコピロニウム臭化物、約0.007%～約0.011重量%(w/w)フォルモテロールフマル酸塩、約0.411%～約0.617重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.012%～約0.015重量%(w/w)グリコピロニウム臭化物、約0.008%～約0.010重量%(w/w)フォルモテロールフマル酸塩、約0.411%～約0.617重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.013%～約0.014重量%(w/w)グリコピロニウム臭化物、約0.008%～約0.010重量%(w/w)フォルモテロールフマル酸塩、約0.488%～約0.540重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。表2は、活性剤としてグリコピロレートおよびフォルモテロールを含む組成物の例示的实施

30

40

50

態様を示す。ある実施態様において、表 2 の例示的組成物は、定量吸入器の作動あたり、表 2 の送達用量を提供できる。

【0199】

【表 3】

表 2. HFO-1234ze(E)噴射剤を伴うグリコピロニウム臭化物およびフォルモテロールフマル酸塩加圧吸入懸濁液

成分	機能	量(キャニスターあたり)	重量%
グリコピロニウム臭化物、微粒子化	API	1.40mg	0.0135
フォルモテロールフマル酸塩、微粒子化	API	0.93mg	0.0090
DSPCの多孔性粒子	懸濁粒子	53.30mg	0.5142
HFO-1234ze(E)	噴射剤	10.31g	99.4633

10

【0200】

ある実施態様において、ここに記載する 2 以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてブデソニドおよび硫酸アルブテロールを含み得る。活性剤としてブデソニドおよび硫酸アルブテロールを含むここに記載する組成物のある実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約 1～約 25、約 1～約 20、約 1.5～約 10、約 2.5～約 15、約 2.5～約 10、約 2.5～約 8、約 10～約 30、約 15～約 25、約 10～約 200、約 50～約 125 および約 5～約 50 から選択され得る。全実施態様において、活性剤対懸濁粒子比は、活性剤の遊離塩基形態に基づく。ある実施態様において、組成物は、経口吸入により投与される。ある実施態様において、活性剤としてブデソニドおよび硫酸アルブテロールを含むここに記載する組成物は、定量吸入(MDI)デバイスのリザーバーに含まれ得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約 35 μg～約 90 μg および約 40 μg～約 85 μg および約 45 μg～約 80 μg のブデソニドから選択される標的送達用量を達成する濃度で、ブデソニド(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約 75 μg～約 95 μg および 80 μg～約 90 μg の硫酸アルブテロールから選択される標的送達用量を達成する濃度で、硫酸アルブテロール(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、組成物を、1日2回、1回あたり2吸入として投与し得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約 0.058%～約 0.088 重量%(w/w)ブデソニド、約 0.131%～約 0.197 重量%(w/w)硫酸アルブテロール、約 0.267%～約 0.401 重量%(w/w)DSPC多孔性粒子および HFO-1234ze(E)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約 0.065%～約 0.080 重量%(w/w)ブデソニド、約 0.147%～約 0.180 重量%(w/w)硫酸アルブテロール、約 0.301%～約 0.367 重量%(w/w)DSPC多孔性粒子および HFO-1234ze(E)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約 0.069%～約 0.077 重量%(w/w)ブデソニド、約 0.156%～約 0.172 重量%(w/w)硫酸アルブテロール、約 0.317%～約 0.351 重量%(w/w)DSPC多孔性粒子および HFO-1234ze(E)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約 0.116%～約 0.175 重量%(w/w)ブデソニド、約 0.131%～約 0.197 重量%(w/w)硫酸アルブテロール、約 0.266%～約 0.400 重量%(w/w)DSPC多孔性粒子および HFO-1234ze(E)を含む。ある実施態

20

30

40

50

様において、ここに記載する組成物は約0.131%～約0.161重量%(w/w)ブデソニド、約0.147%～約0.180重量%(w/w)硫酸アルブテロール、約0.300%～約0.366重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.138%～約0.153重量%(w/w)ブデソニド、約0.156%～約0.172重量%(w/w)硫酸アルブテロール、約0.316%～約0.350重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。表3Aおよび3Bは、活性剤としてブデソニドおよび硫酸アルブテロールを含む組成物の2つの例示的实施態様を示す。ある実施態様において、表3Aの例示的組成物は、定量吸入器の作動あたり約40μgブデソニドおよび約90μg硫酸アルブテロールの送達用量を提供できる。ある実施態様において、表3Bの例示的組成物は、定量吸入器の作動あたり約80μgブデソニドおよび約90μg硫酸アルブテロールの送達用量を提供できる。

10

【0201】

【表4】

表3A. HFO-1234ze(E)噴射剤を伴うブデソニドおよび硫酸アルブテロール加圧吸入懸濁液

成分	機能	量(キャニスターあたり)	重量%
ブデソニド、微粒子化	API	7.60mg	0.073
硫酸アルブテロール、微粒子化	API	17.0mg	0.164
DSPCの多孔性粒子	懸濁粒子	34.60mg	0.334
HFO-1234ze(E)	噴射剤	10.31g	99.429

20

【0202】

【表5】

表3B. HFO-1234ze(E)噴射剤を伴うブデソニドおよび硫酸アルブテロール加圧吸入懸濁液、作動あたり80/90μg

成分	機能	量(キャニスターあたり)	重量%
ブデソニド、微粒子化	API	15.1mg	0.146
硫酸アルブテロール、微粒子化	API	17.0mg	0.164
DSPCの多孔性粒子	懸濁粒子	34.60mg	0.333
HFO-1234ze(E)	噴射剤	10.31g	99.357

40

【0203】

ある実施態様において、ここに記載する2以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてブデソニドおよびフォルモテロールを含み得る。活性剤としてブデソニドおよびフォルモテロールを含むここに記載する組成物のある実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約1～約25、約1～約20、約1.5～約10、約2.5～約15、約2.5～約10、約2.5～約8、約10～約30、約1.5～約2.5、

50

約10～約200、約50～約125および約5～約50から選択され得る。全実施態様において、活性剤対懸濁粒子比は、活性剤の遊離塩基形態に基づく。ある実施態様において、組成物は、経口吸入により投与される。ある実施態様において、活性剤としてブデソニドおよびフォルモテロールを含むここに記載する組成物は、定量吸入(MDI)デバイスのリザーバーに含まれ得る。ある実施態様において、組成物は、吸入あたり約70 μ g～約170 μ g、約75 μ g～約165 μ gおよび約80 μ g～約160 μ gのブデソニドから選択される標的送達用量を達成する濃度で、ブデソニド(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、組成物は、吸入あたり約1 μ g～約5 μ gおよび約2 μ g～約4 μ gのフォルモテロールから選択される標的送達用量を達成する濃度で、フォルモテロール(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、組成物を、1日2回、1回あたり2吸入として投与し得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.238%～約0.358重量%(w/w)ブデソニド、約0.007%～約0.011重量%(w/w)フォルモテロールフマル酸塩、約0.410%～約0.615重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.268%～約0.329重量%(w/w)ブデソニド、約0.008%～約0.010重量%(w/w)フォルモテロールフマル酸塩、約0.461%～約0.564重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.283%～約0.314重量%(w/w)ブデソニド、約0.008%～約0.010重量%(w/w)フォルモテロールフマル酸塩、約0.487%～約0.538重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.119%～約0.180重量%(w/w)ブデソニド、約0.007%～約0.011重量%(w/w)フォルモテロールフマル酸塩、約0.410%～約0.616重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.134%～約0.165重量%(w/w)ブデソニド、約0.008%～約0.010重量%(w/w)フォルモテロールフマル酸塩、約0.462%～約0.565重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.142%～約0.157重量%(w/w)ブデソニド、約0.008%～約0.010重量%(w/w)フォルモテロールフマル酸塩、約0.487%～約0.539重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。表4Aおよび4Bは、活性剤としてブデソニドおよびフォルモテロールを含む組成物の2つの例示的实施態様を示す。ある実施態様において、表4Aの例示的組成物は、定量吸入器の作動あたり、表4Aの送達用量を提供できる。ある実施態様において、表4Bの例示的組成物は、定量吸入器の作動あたり、表4Bの送達用量を提供できる。

【0204】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 4 A. HFO-1234ze(E)噴射剤を伴うブデソニドおよびフォルモテロール
フマル酸塩加圧吸入懸濁液

成分	機能	量(キャニスターあたり)	%重量
ブデソニド、微粒子化	API	31.05	0.2987
フォルモテロールフマル酸塩、微粒子化	API	0.93mg	0.0089
DSPCの多孔性粒子	懸濁粒子	53.30mg	0.5127
HFO-1234ze(E)	噴射剤	10.31g	99.1797

10

【0205】

【表 7】

表 4 B. HFO-1234ze(E)噴射剤を伴うブデソニドおよびフォルモテロール
フマル酸塩加圧吸入懸濁液

成分	機能	量(キャニスターあたり)	%重量
ブデソニド、微粒子化	API	15.525mg	0.1496
フォルモテロールフマル酸塩、微粒子化	API	0.93mg	0.0090
DSPCの多孔性粒子	懸濁粒子	53.30mg	0.5135
HFO-1234ze(E)	噴射剤	10.31g	99.3279

20

30

【0206】

ある実施態様において、ここに記載する2以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラストを含み得る。活性剤としてブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラストを含むここに記載する組成物のある実施態様において、懸濁粒子の総質量対活性剤粒子の総質量の比は約1～約20、約1～約15、約1.5～約10、約2.5～約15、約2.5～約10、約2.5～約8、約10～約30、約1.5～約25、約10～約20、約50～約125および約5～約50から選択され得る。全実施態様において、活性剤対懸濁粒子比は、活性剤の遊離塩基形態に基づく。ある実施態様において、組成物は、経口吸入により投与される。ある実施態様において、活性剤としてブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラストを含むここに記載する組成物は、定量吸入(MDI)デバイスのリザーバーに含まれ得る。ある実施態様において、組成物は、吸入あたり約70μg～約170μg、約75μg～約165μgおよび約80μg～約160μgのブデソニドから選択される標的送達用量を達成する濃度で、ブデソニド(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約5μg～約10μgおよび約5μg～約15μgのグリコピロレートから選択される標的送達用量を達成する濃度で、

40

50

グリコピロレート(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約1 μg～約5 μgおよび約2 μg～約4 μgのフォルモテロールから選択される標的送達用量を達成する濃度で、フォルモテロール(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は、吸入あたり約1 μg～約25 μg、約5 μg～約20 μgおよび約10 μg～約15 μgのロフルミラストから選択される標的送達用量を達成する濃度で、ロフルミラスト(その任意の薬学的に許容される塩、エステル、異性体または溶媒和物を含む)を含み得る。ある実施態様において、組成物を、1日2回、1回あたり2吸入として投与し得る。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.024%～約0.036重量%(w/w)ロフルミラスト、約0.238%～約0.358重量%(w/w)ブデソニド、約0.010%～約0.016重量%(w/w)グリコピロニウム臭化物、約0.007%～約0.011重量%(w/w)フォルモテロールフマル酸塩、約0.410%～約0.615重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.026%～約0.033重量%(w/w)ロフルミラスト、約0.268%～約0.329重量%(w/w)ブデソニド、約0.012%～約0.015重量%(w/w)グリコピロニウム臭化物、約0.008%～約0.010重量%(w/w)フォルモテロールフマル酸塩、約0.461%～約0.564重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組成物は約0.028%～約0.031重量%(w/w)ロフルミラスト、約0.283%～約0.314重量%(w/w)ブデソニド、約0.013%～約0.014重量%(w/w)グリコピロニウム臭化物、約0.008%～約0.010重量%(w/w)フォルモテロールフマル酸塩、約0.486%～約0.538重量%(w/w)DSPC多孔性粒子およびHFO-1234ze(E)を含む。表5は、活性剤としてブデソニド、グリコピロレート、フォルモテロールおよびロフルミラストを含む組成物の例示的实施態様を示す。

【0207】
【表8】

表5. HFO-1234ze(E)噴射剤を伴うブデソニド、グリコピロニウム臭化物、フォルモテロールフマル酸塩およびロフルミラスト加圧吸入懸濁液

成分	機能	量(キャニスターあたり)	重量%
ロフルミラスト、微粒子化	API	3.11mg	0.0299
ブデソニド、微粒子化	API	31.05mg	0.2986
グリコピロニウム臭化物、微粒子化	API	1.40mg	0.0135
フォルモテロールフマル酸塩、微粒子化	API	0.93mg	0.0089
DSPCの多孔性粒子	懸濁粒子	53.30mg	0.5125
HFO-1234ze(E)	噴射剤	10.31g	99.1366

【0208】
ある実施態様において、ここに記載する2以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてウメクリジニウム臭化物、ピランテロールトリフェニル酢酸塩およびフルチカゾンフランカルボン酸エステルを含み得る。他の実施態様において、ここに記載する2以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてウメクリジニウム臭化物および

ピランテロールトリフェニル酢酸塩を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する2以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてグリコピロニウム臭化物、インダカテロール酢酸塩およびモメタゾンフランカルボン酸エステルを含み得る。他の実施態様において、ここに記載する2以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてグリコピロニウム臭化物およびインダカテロール酢酸塩を含み得る。ある実施態様において、ここに記載する2以上の活性剤の組み合わせを含む組成物は、活性剤としてグリコピロニウム臭化物、フォルモテロールおよびベクロメタゾンプロピオン酸エステルを含み得る。本教示により製剤化した組成物は、その中に含まれる活性剤の分解を阻害できる。例えば、具体的実施態様において、ここに記載する組成物は、組成物に含まれる活性剤物質の凝結、凝集および溶液介在変換の1以上を阻害する。ここに記載する医薬組成物は、強力かつおよび非常に強力な活性を含む組み合わせでも、2以上の活性剤の組み合わせに含まれる各活性剤の望ましい送達用量均一性(「DDU」)を達成する方法で、MDIを介して呼吸器送達するのに適する。本明細書に含まれる実施例に詳述するとおり、極低用量の2以上の活性剤を送達するときでも、ここに記載する組成物は、MDIキャニスターが空になるまでの間、各活性剤について±30%またはそれより良好なDDUを達成できる。あるこのような実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIキャニスターが空になるまでの間、各活性剤について、±25%またはそれより良好なDDUを達成する。他のこのような実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIキャニスターが空になるまでの間、各活性剤について、±20%またはそれより良好な活性剤のDDUを達成する。さらなる実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIキャニスターが空になるまでの間、各活性剤について、±15%またはそれより良好な活性剤のDDUを達成する。なおさらなる実施態様において、ここに記載する組成物は、MDIキャニスターが空になるまでの間、各活性剤について、±10%またはそれより良好な活性剤のDDUを達成する。

10

20

30

40

50

【0209】

ここに記載する医薬組成物はまた、加速分解条件に付された後でも、MDIキャニスターが空になるまでの間、FPFおよびFPD性能の実質的保持に役立つ。例えば、本発明の組成物は、加速分解条件に付された後でも、MDIキャニスターが空になるまでの間、元のFPFおよびFPD性能の80%、85%、90%、95%以上を維持する。ここに記載する組成物は、非CFCおよび非HF噴射剤を使用して製剤化され、複数活性剤を組み込んだ組成物でしばしば経験される組み合わせ効果を排除または実質的に回避しながら、このような性能を達成する付加的利益を提供する。具体的実施態様において、ここに記載する組成物は、HFO噴射剤のみを含む懸濁媒体で、例えば、1以上の共溶媒、貧溶媒、可溶化剤、アジュバントまたは他の噴射剤修飾物質の付加によるなどのHFO噴射剤の特徴を修飾する必要なく製剤化されながら、標的化DDU、FPFおよびFPD性能の1個または全てを達成する。

【0210】

方法

本教示により製剤化した組成物は、そこに含まれる活性剤の分解を阻害できる。例えば、具体的実施態様において、ここに記載する組成物は、組成物に含まれる活性剤の凝結、凝集およびオストヴァルト熟成の1以上を阻害する。ここに記載する組成物により提供される安定性は、送達される活性剤が非常に強力であり、活性剤の送達用量が、例えば、MDIの作動あたり100μg、80μg、40μg、20μg、10μg、9μg、8μg、7μg、6μg、5μg、4μg、3μg、2μg、1μg、0.5μgおよび0.1μgの何れか未満であっても、MDIキャニスターが空になるまでの間望ましい送達用量均一性(「DDU」)を達成する方法で、組成物の分配を可能とする。本明細書に含まれる実施例に詳述するとおり、非常に強力な活性剤の極低用量でも、ここに記載する組成物は、組成物に含まれる各活性剤の、±30%またはそれより良好なDDUを達成できる。別の実施態様において、ここに記載する組成物は、組成物に含まれる各活性剤の、±25%またはそれより良好なDDUを達成する。なおさらなる実施態様において、ここに記載する組成物

は、組成物に含まれる各活性剤の、 $\pm 20\%$ またはそれより良好、 $\pm 15\%$ またはそれより良好または $\pm 10\%$ またはそれより良好なDDUを達成する。

【0211】

さらに、本発明の組成物は、加速分解条件に付された後でも、MDIキャニスターが空になるまでの間、FPFおよびFPD性能の実質的保持に役立つ。例えば、本発明の組成物は、複数活性剤が組み込まれていても、元のFPFおよびFPD性能の80%、85%、90%、95%以上を維持する。ここに記載する組成物は、非CFCおよび非HF噴射剤を使用して製剤化されながら、このような性能を達成するさらなる利益を提供する。具体的実施態様において、ここに記載する組成物は、1以上のHFO噴射剤のみを含む懸濁媒体で、例えば、1以上の共溶媒、貧溶媒、可溶化剤、アジバントまたは他の噴射剤修飾物質の付加によるなどのHFO噴射剤の特徴を修飾する必要なく製剤化されながら、所望の標的化DDU、FPFおよびFPD性能の1個または全てを達成する。

10

【0212】

ここに記載する組成物の安定性および物理的特徴は、いくつかの方法を支持する。例えば、ある実施態様において、活性剤の呼吸器送達のための医薬組成物を製剤化する方法が、ここに提供される。方法は、ここに記載するHFO噴射剤、1以上の種の活性剤粒子および1以上の種の懸濁粒子を含む懸濁媒体を提供し、このような構成要素を合わせて、ここに記載する共懸濁液が形成されるように、活性剤粒子が懸濁粒子と結合する組成物を形成する工程を含む。あるこのような実施態様において、活性剤粒子と懸濁粒子の結合は、噴射剤における異なる浮力により分離しないようなものである。認識されたとおり、ここに記載する医薬組成物の製剤化方法は、1以上の種の懸濁粒子と組み合わせた2以上の種の活性剤粒子の提供を含む。あるいは、方法は、1以上の種の活性剤粒子と組み合わせた2以上の懸濁粒子の提供を含み得る。

20

【0213】

さらなる実施態様において、ここに記載する組成物は、例えば、肺送達のための活性剤の安定化製剤を形成する方法、MDIキャニスターが空になるまでの間FPFおよび／またはFPDを保持する方法、強力または非常に強力な活性剤の肺送達の方法および肺送達を介して投与される強力および非常に強力な薬物の $\pm 30\%$ またはそれより良好、 $\pm 25\%$ またはそれより良好、 $\pm 20\%$ またはそれより良好、 $\pm 15\%$ またはそれより良好および $\pm 10\%$ またはそれより良好から選択されるDDUを達成する方法を支持する。

30

【0214】

ここに記載する組成物を使用する活性剤の肺送達を含む方法において、組成物はMDIにより送達され得る。それ故に、このような方法の具体的実施態様において、ここに記載する組成物を充填したMDIを得て、所望の活性剤は、MDIの作動を通じて、肺送達を介して患者に投与される。例えば、ある実施態様において、MDIデバイスを振った後、マウスピースを、患者の口に唇と歯の間に入れる。患者は、典型的に肺を空にするため深く息を吐き、その後MDIのカードリッジを作動させながらゆっくり、深い呼吸をする。作動したら、特定の体積の製剤が、膨張室からアクチュエーターノズルを出て、患者肺に吸い込まれる高粘性スプレーに移動する。ある実施態様において、MDIキャニスターが空になるまでの間に送達される活性剤の用量は平均送達用量の20%超を上回るまたは平均送達用量の20%未満を下回るものではない。ある実施態様において、MDIキャニスターが空になるまでの間に送達される活性剤の用量は、平均送達用量の15%を上回るまたは下回るものではない。ある実施態様において、MDIキャニスターが空になるまでの間に送達される活性剤の用量は、平均送達用量の10%を上回るまたは下回るものではない。

40

【0215】

肺送達のための活性剤の安定化製剤を提供する方法の具体的実施態様において、本発明は、肺送達のための医薬組成物における活性剤の溶液介在変換を阻害する方法を提供する。ある実施態様において、HFO噴射剤により形成される懸濁媒体などのここに記載する懸濁媒体が得られる。懸濁粒子はまたここに記載するとおり得られまたは製造される。こ

50

ここに記載する1以上の種の活性剤粒子も得られ、懸濁媒体、懸濁粒子および活性剤粒子を合わせて、活性剤粒子が、懸濁粒子と懸濁媒体により形成される連続相内で結合する共懸濁液を形成する。懸濁粒子非存在下で同じ懸濁媒体に含まれる活性剤と比較したとき、本発明の共懸濁液は溶液介在変換および不可逆性結晶凝集に対する高い耐容性を示すことが判明し、故に、懸濁媒体単独では幾分物理的に不安定な活性剤の製剤を可能にする、安定性および投薬均一性の改善に至り得る。

【0216】

ここに記載する吸入可能共懸濁液の肺送達のための医薬製剤により提供されるF P Fおよび／またはF P Dを保持する方法の具体的実施態様において、M D Iキャニスターが空になるまでの間、初期F P Dおよび／またはF P Fのそれぞれ±20%、±15%、±10%または±5%内のF P Dおよび／またはF P Fの維持が可能である、製剤が提供される。このような性能は、共懸濁液が加速分解条件に付された後でも達成され得る。ある実施態様において、H F O噴射剤により形成される懸濁媒体などのここに記載する懸濁媒体が得られる。懸濁粒子はまたここに記載するとおり得られまたは製造される。ここに記載する1以上の種の活性剤粒子も得られ、懸濁媒体、懸濁粒子および活性剤粒子を合わせて、活性剤粒子が、懸濁媒体内で懸濁粒子と結合する共懸濁液を形成する。Eこのような組成物を1以上の温度サイクル事象に暴露した後でも、共懸濁液は、組成物を1以上の温度サイクル事象に暴露する前に測定した各値の±20%、±15%、±10%または±5%以内のF P DまたはF P Fを維持する。

【0217】

炎症性または閉塞性肺疾患または状態を有する患者を処置する方法がここに提供される。具体的実施態様において、このような方法は、治療有効量のここに記載する医薬組成物の肺送達を含み、あるこのような実施態様において、医薬組成物の肺投与は、M D Iを使用する組成物の送達により達成される。ある実施態様において、ここに記載する組成物、方法および系を、喘息、慢性閉塞性肺疾患(C O P D)、他の薬物療法の結果としての気道過敏性増悪、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、肺血管収縮、炎症、アレルギー、呼吸障害、呼吸器窮迫症候群、肺高血圧、肺血管収縮および例えば、L A M A、L A B A、S A B A、I C S、非コルチコステロイド抗炎症剤またはここに記載する他の活性剤の、単独であれ他の治療との組み合わせであれ、投与に応答し得るあらゆる他の呼吸器疾患、状態、形質、遺伝子型または表現型から選択される疾患または障害を有する患者の処置に使用できる。ある実施態様において、組成物、系およびここに記載する方法を、嚢胞性線維症に付随する肺炎症および閉塞の処置に使用できる。炎症性または閉塞性肺疾患または状態を有する患者を処置する方法の具体的実施態様において、肺疾患または状態は、ここに具体的に記載されるものから選択され、方法は、本発明の組成物の患者へのM D Iを介する肺送達を含み、ここで、このような組成物の肺送達は、ここに記載する組成物と関連して、ここに記載する用量または用量範囲での1以上の活性剤の投与を含む。

【0218】

定量吸入器系

ここに提供する方法と関連して記載するとおり、ここに開示する組成物を、M D I系で使用し得る。M D Iは、特定量の医薬をエアロゾル形態で送達するよう構成される。ある実施態様において、M D I系は、マウスピースと共に形成されたアクチュエーターに構成される加圧、液相製剤充填キャニスターを含む。M D I系は、H F O噴射剤、少なくとも1個の種の活性剤粒子および少なくとも1個の種の懸濁粒子を含む懸濁媒体を含む、ここに記載する製剤を含み得る。M D Iで使用するキャニスターは、任意の適当な構成であり、ある例示的实施態様において、キャニスターは約5 ml～約25 mlの範囲の体積を有し、例えば19 ml体積を有するキャニスターであり得る。デバイスを振った後、マウスピースを、患者の口に唇と歯の間に入れる。患者、典型的に肺を空にするため深く息を吐き、その後カートリッジを作動させながらゆっくり、深い呼吸をする。

【0219】

例示的カートリッジの内側は、作動時バルブ軸の遠位端で膨張室に放出される、規定量

(例えば、63 μ lまたは市販計量バルブで利用可能な任意の他の適当な体積)の製剤を保持できる計量チャンバーを含む計量バルブである。アクチュエーターはキャニスターを保持し、計量バルブのバルブ軸を受けるアクチュエーターノズルを備えたポートも含み得る。作動したら、特定の体積の製剤が、膨張室からアクチュエーターノズルを出て、患者肺に吸い込まれる高粘性スプレーに移動する。

【0220】

適当なMDIの例は、全体として引用により本明細書に包含させる国際出願公開WO 2019/074799に示され、記載される。適当なMDIは、例えば、図1～3Bに示すエアロゾル化物質の1用量を選択的に送達するためのエアロゾル送達ユニット100を含み得て、これは、少なくとも吸入器を貯蔵する間、吸入器の排出通路を乾燥剤に曝すための構造および関連機能性を含む。

10

【0221】

図1～3Bを参照して、エアロゾル送達ユニット100は、ベースハウジング104およびベースハウジング104に収容されるキャニスター110を含み、キャニスター110は、使用者により吸入される1用量のエアロゾル化物質を選択的に排出するために、図3Aに示す初期位置Iから、図3Bに示す排出位置Dまで動かすことができる。キャニスター110は、排出すべき物質を含むキャニスター本体116およびキャニスター本体116から伸びるバルブ軸114を含む出口弁112を含む。バルブ軸114は、キャニスター本体116からエアロゾル送達ユニット100に設置されたノズル122に伸びる排出通路120の一部を規定し、これは、続いて、吸入事象の間、使用者により吸入されるために、マウスピース開口部128を介して排出される前にエアロゾル化物質が通過する吸入通路126に至る。排出通路120および吸入通路126を、まとめて薬物送達管と称し得る。関連分野の当業者には認識されたとおり、図3Bに示すとおり、バルブ軸114がキャニスター本体116に対して移動されたとき、キャニスター本体116に含まれる物質の定量が、使用者による吸入のために、吸入通路126を介して排出オリフィス122から排出される。

20

【0222】

図1を参照して、エアロゾル送達ユニット100は、キャニスター110の下上部に固定された残量計部品107をさらに含み得て、残量計数機能を提供し、かつキャニスター110を押し下げるためのユーザーインターフェースを提供する。エアロゾル送達ユニット100は、ユニット100の貯蔵時、エアロゾル送達ユニット100のマウスピース開口部128を覆うためのキャップ105も含み得る。キャップ105は、ベースハウジング104と完全に分離していても、ベースハウジング104となお連結したまま、マウスピース開口部128からカバー105を除くことを可能とするテザー106によりベースハウジング104に連結されていてもよい。

30

【0223】

図3Aおよび3Bを参照して、エアロゾル送達ユニット100は、少なくともエアロゾル送達ユニット100が貯蔵構成にあり、エアロゾル化物質を能動的に排出しないとき、排出通路120と流体連通にある乾燥剤152を含む乾燥剤チャンバー150をさらに含む。例えば、図3Aおよび3Bに示す例示的实施態様により、乾燥剤チャンバー150は、キャニスター本体116の下端と、キャニスター110の端に連結した別の乾燥剤ハウジング154およびステムシール156の間のキャニスター110の端に提供される。乾燥剤152は、半円環形態(図2に示すとおり)で提供され得て、中央通路153を含み得て、それを通してキャニスター110のバルブ軸114が伸びる。ステムシール156は、例えば、マルチショット射出成形処理などにより、乾燥剤ハウジング154と一体化して形成された環状シールであってよく、またはそうでなければ、乾燥剤ハウジング154に連結した別のシール要素として提供され得る。ある例において、ステムシール156は、吸入事象の間キャニスター110が移動するにつれて、ステムシール156が変形するために体積が変わる乾燥剤チャンバー150を提供する、バルブ軸114と乾燥剤ハウジング154の間に固定されたペローズ型シールとして提供されてよい。図3Aおよび3B

40

50

に示す例示的实施態様などの他の例において、乾燥剤チャンバー 150 は、固定体積を有し得る。

【0224】

図 3 A から認識され得るとおり、乾燥剤チャンバー 150 内の乾燥剤 152 は、バルブ軸 114 が吸入事象の間移動するとき、キャニスター本体 116 に含まれる物質を排出オリフィス 122 に向けて通過させるのに使用する、バルブ軸 114 の側面の開口部 124 を通して排出通路 120 と流体連通される。この方法で、排出通路 120 は、ユニット 100 の貯蔵時などのキャニスター 110 が初期位置 I にあるとき、乾燥剤 152 に暴露されたままである。ある例において、乾燥剤は、実質的に排出すべき物質のキャニスターの全製品寿命について、使用の間排出通路の乾燥を維持する(例えば、 $< 25\% RH$)のに十分であり得る。

10

【0225】

有利に、乾燥剤ハウジング 154 は、キャニスター 110 の端またはカラーに連結して、ベースハウジング 104 から容易に除去できるカートリッジ 160 (図 2) を形成し得る。この方法で、乾燥剤ハウジング 154 およびキャニスター 110 は、所望により乾燥剤 152 が無くなったときおよび／または交換するとき、キャニスター 110 を移動するためにベースハウジング 104 から容易に除去され得る。乾燥剤ハウジング 154 は、弾性バンド、クリップ、戻り止めまたは摩擦ばめもしくは締りばめ構成を含む他のデバイスもしくは技術により、キャニスター 110 の端またはカラーに連結され得る。図 3 A および 3 B の例示的实施態様では、乾燥剤チャンバー 150 はキャニスター 110 の下端またはカラーに連結されているとして示しているが、他の実施態様において、乾燥剤チャンバーを、キャニスター 110 と別のベースハウジング 104 に連結した別の乾燥剤ハウジングに提供してよく、乾燥剤チャンバーを完全にベースハウジング自体に形成してよくまたは乾燥剤チャンバーをベースハウジング 104 に付着した別の要素に提供してよいことは認識される。さらに、乾燥剤は、ゲル形態、粉末形態、顆粒形態または成形体などの多様な異なる形態で提供されてよく、シリカ、活性炭、硫酸カルシウムまたは塩化カルシウムなどの異なる物質からなるかまたはそれを含んでよい。

20

【0226】

図 1 ~ 3 B の例示的实施態様により、乾燥剤ハウジング 154 を、キャニスター 110 の端またはカラーに連結して、その中にあるステムシート／ノズルブロック 132 を嵌め込むためにベースハウジング 104 に実装可能なカートリッジ 160 を形成し得る。カートリッジ 160 およびステムシート／ノズルブロック 132 の要素のさらなる詳細は図 2 の組立分解図に見られ得る。図 2 に示すとおり、乾燥剤ハウジング 154 は、キャニスター 110 の下端を受けるようなサイズおよび形状である一般に円筒状側壁を有するカップ様構造を形成し得る。乾燥剤 152 は成形体で提供され得る。乾燥剤 152 は、乾燥剤ハウジング 154 の下端に位置するよう構成され得る。乾燥剤ハウジング 154 は、乾燥剤 152 を乾燥剤ハウジング 154 内に連結または他の方法構成させることを助ける 1 以上の位置決めまたは連結特性を含み得る。乾燥剤 152 は、キャニスター 110 のバルブ軸 114 を受けるための乾燥剤ハウジング 154 に提供されるステムシール 156 のバルブ軸開口部を塞がないように成形される。例えば、乾燥剤 152 は、バルブ軸 114 のための中央通路 153 または他の隙間と半環状形状を有し得る。図 1 ~ 3 B に示す例示的实施態様におけるなどのある例において、乾燥剤 152 は、バルブ軸 114 を一部取り囲んでよく、かつバルブ軸 114 の末端を超えて伸びてよい。乾燥剤ハウジング 154 および乾燥剤 152 も対応して形作られてよく、各々バルブ軸 114 の末端を超えて伸びてよい。この方法で、乾燥剤 152 は乾燥剤チャンバー 150 を実質的に満たし、キャニスター 110 に含まれる物質(例えば、薬物製剤)の使用可能期間にわたり、少なくともバルブ軸 114 の通路から湿気を連続して除去するのに適する、比較的大量の乾燥剤を提供することができる。

30

40

【0227】

図 3 A および 3 B を参照して、キャニスターシール 117 は、キャニスター 110 およ

50

び乾燥剤ハウジング154が一体となって連結されたとき、圧縮され得るキャニスター本体116と乾燥剤ハウジング154の間の弾性メンバーを提供するために、キャニスター本体116の周囲、例えばネック下部部分の周囲などに構成され得る。キャニスターシール117は、エアロゾル送達ユニット100が完全に組み立てられたとき、乾燥剤チャンバー150を分離させ、排出通路120以外から湿気が該乾燥剤チャンバー150に入ることを阻止することを助ける、シール位置を提供し得る。類似の方法で、ステムシール156は、エアロゾル送達ユニット100が完全に組み立てられたとき、乾燥剤チャンバー150を分離させ、該乾燥剤チャンバー150に湿気が入ることを阻止することを助ける、シール位置を提供し得る。この方法で、乾燥剤チャンバー150は、マウスピースカップ105がベースハウジング104から移動したとき、吸入通路126を介して外部環境にさらされ得る排出通路120とは別に、外部環境から効率的に分離される。

10

【0228】

図3Aおよび3Bのレビューにより認識され得るとおり、バルブ軸114が拡張位置にあるとき、バルブ軸114により規定される排出通路120の一部は、バルブ軸114側面の開口部124を介して、乾燥剤チャンバー152と流体連通する。逆に、キャニスター110のバルブ軸114が十分に押し下げられたとき、乾燥剤チャンバー152は、バルブ軸114により規定される排出通路120から一時的に分離される。

【0229】

同様に、乾燥剤ハウジング154にキャニスター100が装填されると、バルブ軸114はその下端から突き出て、その後ベースハウジング104に提供されるステムシート／ノズルブロック132に受容される。図2の例示的实施態様によると、ステムシート／ノズルブロック132は、ベースハウジング104と連結可能であり、使用者にエアロゾル化物質を送達するための吸入通路126およびマウスピース開口部128を含む、マウスピースユニット131に提供され得る。図示のとおり、カートリッジ160が設置されたとき、乾燥剤152は、ステムシート／ノズルブロック132の排出オリフィス122の上の位置から排出オリフィス122の下位置まで伸びてよく、乾燥剤ハウジング154内の乾燥剤チャンバー150を実質的に満たし、キャニスター110に含まれる物質(例えば、薬物製剤)の使用可能期間にわたり、少なくともバルブ軸114の通路から湿気を連続して除去するのに適する、比較的大量の乾燥剤を提供し得る。この方法で、実施態様は、吸入事象の間、物質の排出後に排出通路120が外部環境から完全に分離されていないときでも、排出通路120における湿気存在を排除、低減または最小化し、それに付随するあらゆる汚損を排除、低減または最小化するのに特に良好に適し得る。

20

30

【0230】

ある実施態様により、出口弁112の1以上の内部成分が少なくとも一部プロモブチル材(例えば、プロモブチルゴム)からなる、図1～3Bに示すエアロゾル送達ユニット100などのMDIが提供される。

【0231】

例えば、図4は、出口弁200がプロモブチル材(例えば、プロモブチルゴム)を含むまたはそれからなる1以上の内部成分を備える、排出すべき製剤を含むMDIのキャニスター201の出口弁200を図示する。例えば、出口弁200は、MDIデバイスの操作の間、バルブボディ206および出口弁200の排出通路205を介して製剤の計量された量を分配するための計量チャンバー208に対して移動可能に動かすことが可能な内部コア202およびバルブ軸204を含む。内部コア202およびバルブ軸204は、バネ要素207により拡張位置に向かって傾き、製剤の定量を分配するよう選択的に押し下げ可能である。

40

【0232】

一貫した定量の製剤の排出の確立を助けるために、出口弁200は、さらにバルブボディ206およびキャニスター201に対して計量チャンバー208の内部空洞をシールおよび分離するためにならびに外部環境からキャニスター201の内部製剤空洞をシールおよび分離するために、複数のガスケットを含む。より具体的に、バルブボディ206およ

50

びキャニスター 201 に対して計量チャンバー 208 の内部空洞をシールおよび分離するために、スライド可能に内部コア 202 およびバルブ軸 204 を嵌め込む、上部および下部シートガスケット 212 a, b が提供される。図 4 に示すとおり、上部シートガスケット 212 a は計量チャンバー 208 とバルブボディ 206 の間に提供され、移動可能内部コア 202 の一部を取り囲み、シールする。下部シートガスケット 212 b は計量チャンバー 208 とキャニスター 201 の間に提供され、キャニスター 201 から突出する移動可能バルブ軸 204 の一部を取り囲み、シールする。有利に、シートガスケット 212 a, b の 1 以上は、プロモブチル材(例えば、プロモブチルゴム)を含むかまたはそれからなり得る。さらに、図 4 にさらに示されるとおり、ネックガスケット 214 は、バルブボディ 206 とキャニスター 201 の間に提供され、さらに外部環境から内部製剤空洞をシールおよび分離することを助ける。有利に、ネックガスケット 214 は、プロモブチル材(例えば、プロモブチルゴム)を含むかまたはそれからなり得る。

10

【0233】

出口弁 200 の内部ガスケットの 1 以上、すなわち、シートガスケット 212 a, b および／またはネックガスケット 214 の 1 以上をプロモブチル材(例えば、プロモブチルゴム)を含むまたはそれからなるように形成することで、出口弁 200 は、長期にわたり操作を介する製剤の一貫した定量の排出および維持ならびに M D I デバイスのノズルの汚損または目詰まりの回避に特に有効であることが示される。さらに、出口弁 200 は、他の適当なガスケット材と比較して、経時的な製剤重量減少の回避に特に有効である。従って、このような構成の M D I は、使用者への製剤の送達に特に良好に適する。

20

【0234】

一例として、図 5 は、プロモブチル材(例えば、プロモブチルゴム)からなる内部シートおよびネックガスケットを含む出口弁を備えた製剤キャニスターを有する M D I の排出通路の C T 走査像を示し、ここで、M D I を使用して、制御環境条件(25℃／60%RH)下、製剤が反復的に排出された。顕著なことに、図 5 は、M D I がここに記載する製剤の分配に繰り返し使用されたにも書か合わらず、M D I のノズルに沈着または蓄積した物質が実質的にないことを示す。

【0235】

図 6 は、異なるバルブシートガスケットおよびバルブネックガスケット剤について、経時的な製剤重量減少の比較を提供する。図 6 から認識され得るとおり、バルブネックガスケットがプロモブチル材(例えば、プロモブチルゴム)からなる構成は、対照構成(チャートの最も左のカラム)と比較して、一貫して顕著な経時的な重量減少の低減を示した。さらに、バルブシートガスケットもプロモブチル材、例えば、プロモブチルゴムからなるとき(チャートの最も右のカラム)、経時的重量減少は 0% に近づいた。すなわち、プロモブチル材(例えば、プロモブチルゴム)からなる内部ガスケットの提供は、予期されない性能を示した。

30

【0236】

次の略語を、図面および実施例を含む本明細書をとおして使用する：

- ・ A B : アルブテロール
- ・ A S : 硫酸アルブテロール
- ・ B D : ブデソニド
- ・ F F : フォルモテロールフマル酸塩
- ・ G P : グリコピロレート
- ・ R F : ロフルミラスト
- ・ B D A : ブデソニド／アルブテロール(組み合わせ)
- ・ B G F : ブデソニド／グリコピロレート／フォルモテロール(組み合わせ)
- ・ G F F : グリコピロレート／フォルモテロールフマル酸塩(組み合わせ)
- ・ B F F : ブデソニド／フォルモテロールフマル酸塩(組み合わせ)
- ・ B G F R : ブデソニド／グリコピロレート／フォルモテロールフマル酸塩／ロフルミラスト(組み合わせ)

40

50

- ・ B D A - 1 2 3 4 z e : H F O - 1 2 3 4 z e (E) 製剤中のブデソニド／アルブテロール(組み合わせ)
 - ・ B D A - 1 3 4 a : H F A - 1 3 4 a 製剤中のブデソニド／アルブテロール(組み合わせ)
 - ・ B F F - 1 2 3 4 z e : H F O - 1 2 3 4 z e (E) 製剤中のブデソニド／フォルモテロールフマル酸塩(組み合わせ)
 - ・ B F F - 1 3 4 a : H F A - 1 3 4 a 製剤中のブデソニド／フォルモテロールフマル酸塩(組み合わせ)
 - ・ C F C - 1 1 : トリクロロフルオロメタン
 - ・ C F C - 1 1 3 : 1, 1, 2 - トリクロロ - 1, 2, 2 - トリフルオロエタン
 - ・ C F C - 1 1 4 : 1, 2 - ジクロロテトラフルオロエタン
 - ・ H C F C - 1 2 4 : 1 - クロロ - 1, 2, 2, 2 - テトラフルオロエタン
 - ・ H F A - 2 2 7 e a : 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン
 - ・ H F C - 1 2 5 : ペンタフルオロエタン、別名 1, 1, 1, 2, 2 - ペンタフルオロエタン
 - ・ H F C - 1 5 2 a : 1, 1 - ジフルオロエタン
 - ・ H F C - 2 4 5 c b : 1, 1, 1, 2, 2 - ペンタフルオロプロパン
 - ・ H F O - 1 2 2 5 y e (Z) : c i s - 1, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロペン
 - ・ H F O - 1 2 2 5 y e (E) : t r a n s - 1, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロペン
 - ・ H F O - 1 2 3 4 y f : 2, 3, 3, 3 - テトラフルオロプロペン
 - ・ H F O - 1 2 3 4 z e (Z) : c i s - 1, 3, 3, 3 - テトラフルオロプロプ - 1 - エン
 - ・ P P : リン脂質の多孔性粒子
- 【 0 2 3 7 】

10

20

具体的実施態様

ある態様において、本発明は次の具体的実施態様を提供する：

実施態様 1. 定量吸入器から送達可能な医薬組成物であって、

医薬グレード (1 E) - 1, 3, 3, 3 - テトラフルオロ - 1 - プロペン (H F O - 1 2 3 4 z e (E)) の噴射剤；

複数の活性剤粒子；および

有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子

を含み、ここで、活性剤粒子が長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト (L A M A)、長時間作用型 β_2 - アゴニスト (L A B A)、短時間作用型ベータ - アゴニスト (S A B A)、吸入コルチコステロイド (I C S) および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される活性剤を含む、医薬組成物。

30

【 0 2 3 8 】

実施態様 2. 複数の活性剤粒子が 2 以上の種の活性剤粒子を含み、ここで、各種の活性剤粒子が長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト (L A M A)、長時間作用型 β_2 - アゴニスト (L A B A)、短時間作用型ベータ - アゴニスト (S A B A)、吸入コルチコステロイド (I C S) および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される異なる活性剤を含む、実施態様 1 の医薬組成物。

40

【 0 2 3 9 】

実施態様 3. 定量吸入器から送達可能な医薬組成物であって、

医薬グレード (1 E) - 1, 3, 3, 3 - テトラフルオロ - 1 - プロペン (H F O - 1 2 3 4 z e (E)) の噴射剤；

1 種類目の活性剤の複数の粒子；

2 種類目の活性剤の複数の粒子；および

有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子

を含み、ここで、1 種類目の活性剤の粒子が第一活性剤を含み、2 種類目の活性剤の粒子が第二活性剤を含み、ここで、第一および第二活性剤が長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト (L A M A)、長時間作用型 β_2 - アゴニスト (L A B A)、短時間作用型ベータ - アゴニスト (S A B A)、吸入コルチコステロイド (I C S) および非コルチコステロイド抗炎症

50

症剤から選択される、医薬組成物。

【0240】

実施態様4. さらに3種類目の活性剤の複数の粒子を含み、ここで、第三種の活性剤粒子が長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(LAMA)、長時間作用型 β_2 -アゴニスト(LABA)、短時間作用型ベータ-アゴニスト(SABA)、吸入コルチコステロイド(ICS)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される第三活性剤を含む、実施態様3の医薬組成物。

【0241】

実施態様5. さらに複数の第四種の活性剤粒子を含み、ここで、第四種の活性剤粒子が長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(LAMA)、長時間作用型 β_2 -アゴニスト(LABA)、短時間作用型ベータ-アゴニスト(SABA)、吸入コルチコステロイド(ICS)および非コルチコステロイド抗炎症剤から選択される第四活性剤を含む、実施態様4の医薬組成物。

【0242】

実施態様6. LAMAが約0.04 mg/mL~約2.25 mg/mLの範囲の濃度で存在する、実施態様1~5の何れかの医薬組成物。

【0243】

実施態様7. LABAが約0.01 mg/mL~約1 mg/mLの範囲の濃度で存在する、実施態様1~5の何れかの医薬組成物。

【0244】

実施態様8. ICSが約0.1 mg/mL~約20 mg/mLの範囲の濃度で存在する、実施態様1~5の何れかの医薬組成物。

【0245】

実施態様9. 非コルチコステロイド抗炎症剤が約0.1 mg/mL~約20 mg/mLの範囲の濃度で存在する、実施態様1~5の何れかの医薬組成物。

【0246】

実施態様10. リン脂質粒子が約0.1 mg/mL~約10 mg/mLの範囲の濃度で存在する、実施態様1~9の何れかの医薬組成物。

【0247】

実施態様11. 有孔微細構造が1,2-ジステアロイル-sn-グリセロール-3-ホスホコリン(DSPC)を含むおよび塩化カルシウム、実施態様1~10の何れかの医薬組成物。

【0248】

実施態様12. リン脂質粒子が約0.2 μ m~約50 μ m、約0.5 μ m~約15 μ m、約1.5 μ m~約10 μ mおよび約2 μ m~約5 μ mから選択される体積中央光学直径を示す、実施態様1~11の何れかの医薬組成物。

【0249】

実施態様13. リン脂質粒子の総質量が、

i) 実施態様1の複数の活性剤粒子；

ii) 1種類目、2種類目、3種類目および4種類目の活性剤粒子の何れか；または

iii) 1種類目、2種類目、3種類目および4種類目の活性剤粒子の何れか2個の組み合わせ

の総質量を超える、実施態様1~12の何れかの医薬組成物。

【0250】

実施態様14. 第一活性剤がLAMAであり；そして第二活性剤がLABAである、実施態様3~13の何れかの医薬組成物。

【0251】

実施態様15. 第一活性剤がLAMAであり；第二活性剤がLABAであり；そして第三活性剤がICSである、実施態様4~13の何れかの医薬組成物。

【0252】

実施態様16. 第一活性剤がLAMAであり；第二活性剤がLABAであり；第三活性剤

10

20

30

40

50

がICSであり；そして第四活性剤が非コルチコステロイド抗炎症剤である、実施態様5～13の何れかの医薬組成物。

【0253】

実施態様17. 第一活性剤がSABAであり；そして第二活性剤がICSである、実施態様3～13の何れかの医薬組成物。

【0254】

実施態様18. 第一活性剤がLABAであり；そして第二活性剤がICSである、実施態様3～13の何れかの医薬組成物。

【0255】

実施態様19. LAMAがグリコピロレート、デクスピロニウム、チオトロピウム、トロスピウム、アクリジニウム、ウメクリジニウムおよびダロトロピウムから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

10

【0256】

実施態様20. LABAがバンブテロール、クレンブテロール、フォルモテロール、サルメテロール、カルモテロール、ミルベテロール、インダカテロール、ビランテロールおよびサリゲニンまたはインドール含有およびアダマンチル由来 β_2 アゴニストから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0257】

実施態様21. SABAがビトルテロール、カルブテロール、フェノテロール、ヘキソブレナリン、イソブレナリン(イソプロテレノール)、レボサルブタモール、オルシブレナリン(メタプロテレノール)、ピルブテロール、プロカテロール、リミテロール、アルブテロール(サルブタモール)、テルブタリン、ツロブテロール、レプロテロールおよびエピネフリンから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

20

【0258】

実施態様22. ICSがベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フルニソリド、フルチカゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、プレドニゾンおよびトリアムシノロンから選択されるまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

30

【0259】

実施態様23. 非コルチコステロイド抗炎症剤がロフルミラストまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0260】

実施態様24. 模擬使用試験(SUT)で増強された口バストネスを示す、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0261】

実施態様25. 1年あたり、25℃/60%RHで定量吸入器における約1.0%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%または0.1%未満の重量減少を示す、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

40

【0262】

実施態様26.
医薬グレードHFO-1234ze(E)の噴射剤；
複数のグリコピロレート粒子；
複数のフォルモテロール粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子
を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0263】

実施態様27.

50

医薬グレードHFO-1234ze(E)の噴射剤；
複数のグリコピロレート粒子；
複数のフォルモテロール粒子；
複数のブデソニド粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子
を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0264】

実施態様28．
医薬グレードHFO-1234ze(E)の噴射剤；
複数のアルブテロール粒子；
複数のブデソニド粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子
を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0265】

実施態様29．
医薬グレードHFO-1234ze(E)の噴射剤；
複数のフォルモテロール粒子；
複数のブデソニド粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子
を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0266】

実施態様30．
医薬グレードHFO-1234ze(E)の噴射剤；
複数のグリコピロレート粒子；
複数のフォルモテロール粒子；
複数のブデソニド粒子；
複数のロフルミラスト粒子；および
有孔微細構造を含むリン脂質の複数の粒子
を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0267】

実施態様31．グリコピロレート活性剤粒子が作動あたり約 $5\mu\text{g}$ ～約 $50\mu\text{g}$ 、作動あたり約 $2\mu\text{g}$ ～約 $25\mu\text{g}$ および作動あたり約 $6\mu\text{g}$ ～約 $15\mu\text{g}$ から選択される、定量吸入器の作動あたりのグリコピロレートの送達用量を提供するのに十分な濃度で噴射剤中にある、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0268】

実施態様32．噴射剤におけるグリコピロレートの濃度が約 0.04mg/ml ～約 2.25mg/ml である、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0269】

実施態様33．体積でグリコピロレート活性剤粒子の少なくとも90%が $7\mu\text{m}$ 以下の光学直径を示す、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0270】

実施態様34．フォルモテロール活性剤粒子が定量吸入器の作動あたり約 $1\mu\text{g}$ ～約 $30\mu\text{g}$ 、約 $0.5\mu\text{g}$ ～約 $10\mu\text{g}$ 、約 $2\mu\text{g}$ ～ $5\mu\text{g}$ 、約 $3\mu\text{g}$ ～約 $10\mu\text{g}$ 、約 $5\mu\text{g}$ ～約 $10\mu\text{g}$ および $3\mu\text{g}$ ～約 $30\mu\text{g}$ から選択されるフォルモテロールの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0271】

実施態様35．噴射剤におけるフォルモテロールの濃度が約 0.01mg/ml ～約 1mg/ml 、約 0.01mg/ml ～約 0.5mg/ml および約 0.03mg/ml ～約 0.4mg/ml から選択される、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0272】

10

20

30

40

50

実施態様 36. 体積でフォルモテロール活性剤粒子の少なくとも 90% が 5 μ m 以下の光学直径を示す、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0273】

実施態様 37. ブデソニド活性剤粒子が定量吸入器の作動あたり約 50 μ g ~ 約 400 μ g、約 20 μ g ~ 約 600 μ g、約 30 μ g ~ 100 μ g、約 50 μ g ~ 約 200 μ g および約 150 μ g ~ 約 350 μ g から選択されるブデソニドの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0274】

実施態様 38. 噴射剤におけるブデソニドの濃度が約 0.1 mg/ml ~ 約 20 mg/ml、約 0.1 mg/ml ~ 約 5 mg/ml および約 0.3 mg/ml ~ 約 6 mg/ml から選択される、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

10

【0275】

実施態様 39. 体積でブデソニド活性剤粒子の少なくとも 90% が 7 μ m 以下の光学直径を示す、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0276】

実施態様 40. アルブテロール活性剤粒子が定量吸入器の作動あたり約 10 μ g ~ 約 200 μ g、約 20 μ g ~ 約 300 μ g、約 30 μ g ~ 150 μ g および約 50 μ g ~ 約 200 μ g から選択されるアルブテロールの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0277】

20

実施態様 41. 噴射剤におけるアルブテロールの濃度が約 0.1 mg/ml ~ 約 10 mg/ml、約 0.1 mg/ml ~ 約 5 mg/ml および約 0.3 mg/ml ~ 約 4 mg/ml から選択される、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0278】

実施態様 42. 体積でアルブテロール活性剤粒子の少なくとも 90% が 5 μ m 以下の光学直径を示す、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0279】

実施態様 43. ロフルミラスト活性剤粒子が定量吸入器の作動あたり約 50 μ g ~ 約 400 μ g、約 20 μ g ~ 約 600 μ g、約 30 μ g ~ 100 μ g、約 50 μ g ~ 約 200 μ g および約 150 μ g ~ 約 350 μ g から選択されるロフルミラストの送達用量を提供するのに十分な濃度で組成物に含まれる、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

30

【0280】

実施態様 44. 噴射剤におけるロフルミラストの濃度が約 0.1 mg/ml ~ 約 20 mg/ml、約 0.1 mg/ml ~ 約 5 mg/ml および約 0.3 mg/ml ~ 約 6 mg/ml から選択される、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0281】

実施態様 45. 体積でロフルミラスト活性剤粒子の少なくとも 90% が 5 μ m 以下の光学直径を示す、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0282】

実施態様 46. グリコピロレート粒子がグリコピロレートまたはその薬学的に許容される塩を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

40

【0283】

実施態様 47. グリコピロレートまたはその薬学的に許容される塩が結晶および／または微粒子化形態である、実施態様 46 の医薬組成物。

【0284】

実施態様 48. フォルモテロール粒子がフォルモテロールまたはその薬学的に許容される塩を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0285】

実施態様 49. フォルモテロールまたはその薬学的に許容される塩が結晶および／または微粒子化形態である、実施態様 48 の医薬組成物。

50

【0286】

実施態様50. アルブテロール粒子がアルブテロールまたはその薬学的に許容される塩を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0287】

実施態様51. アルブテロールまたはその薬学的に許容される塩が結晶および／または微粒子化形態である、実施態様50の医薬組成物。

【0288】

実施態様52. ブデソニド粒子が結晶および／または微粒子化形態であるブデソニドを含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0289】

実施態様53. ロフルミラスト粒子がロフルミラストまたはその薬学的に許容される塩を含む、先の実施態様の何れかの医薬組成物。

【0290】

実施態様54. ロフルミラストまたはその薬学的に許容される塩が結晶および／または微粒子化形態である、実施態様53の医薬組成物。

【0291】

実施態様55. 実施態様1～54の何れかの医薬組成物の計量された量を分配するためのアクチュエーターを含む出口弁を伴うキャニスターを含む定量吸入器であって、キャニスターが該医薬組成物を含む、定量吸入器。

【0292】

実施態様56. 模擬使用試験(SUT)で増強された口バストネスを示す、実施態様55の定量吸入器。

【0293】

実施態様57. キャニスターが空になるまでの間、作動あたり射出重量の約10%、9%、8%、7%、6%または5%未満の減少を示す、実施態様55または56の定量吸入器。

【0294】

実施態様58. 1年あたり、25℃／60%RHで約1.0%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%または0.1%未満の重量減少を示す、実施態様55～57の何れかの定量吸入器。

【0295】

実施態様59. 出口弁の少なくとも1個の内部ガスケットが少なくとも一部プロモブチル材からなる、実施態様55～58の何れかの定量吸入器。

【0296】

実施態様60. 出口弁がネックガスケットおよび少なくとも1個のシートガスケットを含み、ネックガスケットおよび／または少なくとも1個のシートガスケットがプロモブチル材からなる、実施態様55～59の何れかの定量吸入器。

【0297】

実施態様61. 医薬製剤についての送達用量均一性(DDU)が、キャニスターが空になるまでの間、±20%またはそれより良好なDDU、±15%またはそれより良好なDDUおよび±10%またはそれより良好なDDUから選択される、実施態様55～60の何れかの定量吸入器。

【0298】

実施態様62. 初期微粒子画分で医薬組成物を分配し、定量吸入器から分配される初期微粒子画分が、キャニスターが空になるまでの間、定量吸入器からの微粒子画分送達初期微粒子画分の85%以内に維持されるように、実質的に維持される、実施態様55～61の何れかの定量吸入器。

【0299】

実施態様63. 定量吸入器からの微粒子画分送達初期微粒子画分の95%以内で維持される、実施態様62の定量吸入器。

10

20

30

40

50

【0300】

実施態様64. 患者における肺疾患または障害を処置する方法であって、実施態様1～54の何れかの医薬組成物を定量吸入器の作動により患者に投与することを含み、ここで、該定量吸入器が該医薬組成物を含む、方法。

【0301】

実施態様65. 肺疾患または障害が喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、肺血管収縮、炎症、アレルギー、呼吸障害、呼吸器窮迫症候群、肺高血圧、嚢胞性線維症に付随する肺炎症および嚢胞性線維症に付随する肺閉塞の少なくとも1個から選択される、実施態様64の方法。

【0302】

実施態様66. 肺疾患または障害が喘息またはCOPDである、実施態様64または65の方法。

【0303】

実施態様67. 定量吸入器が実施態様54～63の何れかに記載されている、実施態様64～66の何れかの方法。

【0304】

実施態様68. 肺疾患または障害の処置用医薬の製造において使用するための、実施態様1～54の何れかの医薬組成物。

【0305】

実施態様69. 肺疾患または障害の処置において使用するための、実施態様1～54の何れかの医薬組成物。

【0306】

実施態様70. 対照医薬組成物の活性剤の1以上の C_{max} 、 AUC_{inf} または AUC_{last} の約80%～約125%である、活性剤の C_{max} 、 AUC_{inf} または AUC_{last} の何れか1以上を示す、実施態様1～54の何れかの医薬組成物。

【0307】

実施態様71. 医薬組成物が対照医薬組成物の活性剤の1以上の C_{max} 、 AUC_{inf} または AUC_{last} の約80%～約125%である、活性剤の C_{max} 、 AUC_{inf} または AUC_{last} の何れか1以上を示す、実施態様55～63の何れかの定量吸入器。

【0308】

実施態様72. 医薬組成物が対照医薬組成物の活性剤の1以上の C_{max} 、 AUC_{inf} または AUC_{last} の約80%～約125%である、活性剤の C_{max} 、 AUC_{inf} または AUC_{last} の何れか1以上を示す、実施態様64～67の何れかの方法。

【0309】

ここに含まれる具体例は、説明の目的のみであり、本発明を限定するとして解釈されるのではない。さらに、ここに開示する組成物、系および方法は、そのある実施態様に関連して記載されており、多くの詳細を説明の目的で示しているが、本発明はさらなる実施態様が可能であり、ここに記載する特定の詳細は、本発明の原則から逸脱することなく変え得ることは当業者には認識される。次の実施例で使用するあらゆる活性剤および試薬は、市販されているか、ここに提供される教示を利用して、当業者により標準的文献法により製造できる。ここに引用される全刊行物、特許および特許出願の内容全体を、引用により本明細書に包含させる。

【実施例】

【0310】

実施例1

懸濁粒子を、DSPC(1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン)により安定化したPFOB(ペルフルオロオクチルブロマイド)および水のエマルジョンの噴霧乾燥により製造した。製造法の詳細は、引用によりその内容を全体として本明細書に包含させるWO2010/138862、WO2010/138868およびWO2010/138884に見ることができる。懸濁粒子の粒子径分布をレーザー回折により決定

10

20

30

40

50

した。懸濁粒子の50体積%は2.9 μmより小さく、分布の幾何標準偏差は1.8であった。

【0311】

グリコピロレート(ピロリジニウム、3-((シクロペンチルヒドロキシフェニルアセチル)オキシ)-1,1-ジメチル-、ブロマイド)から形成される活性剤粒子を、ジェットミルを使用する微粉化により形成した。微粒子化グリコピロレート(GP)の粒子径分布をレーザー回折により決定した。微粒子の50体積%が2.1 μmより小さい光学直径を示し、90体積%が5 μmより小さかった。

【0312】

フォルモテロールフマル酸塩、(±)-2-ヒドロキシ-5-[(1RS)-1-ヒドロキシ-2-[[[(1RS)-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-アミノ]エチル]ホルムアニリドフマラート、別名(±)-2'-ヒドロキシ-5-[(RS)-1-ヒドロキシ-2-[(RS)-p-メトキシ-α-メチルフェネチル]-アミン]エチル]ホルムアニリドフマラート二水和物は、製造業者(Inke)により微粉化されて受領し、活性剤粒子として使用した。微粒子化フォルモテロールフマル酸塩(FF)の粒子径分布をレーザー回折により決定した。微粒子の50体積%は1.6 μmより小さい光学直径を示し、90体積%は3.9 μmより小さい光学直径を示した。

【0313】

ブデソニド、16,17-(ブチリデンビス(オキシ))-11,21-ジヒドロキシ-(11-β,16-α)-プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオンから形成される活性剤粒子を、ジェットミルを使用するブデソニドの微粉化により形成した。ブデソニド(BD)の粒子径分布をレーザー回折により決定した。微粒子の50体積%は1.9 μmより小さい光学直径を示し、90体積%は4.3 μmより小さい光学直径を示した。

【0314】

アルブテロールから形成される活性剤粒子を、ジェットミルを使用する硫酸アルブテロールの微粉化により形成した。硫酸アルブテロール(AS)の粒子径分布をレーザー回折により決定した。微粒子の50体積%は1.5 μmより小さい光学直径を示し、90体積%は3.3 μmより小さい光学直径を示した。

【0315】

ロフルミラストから形成される活性剤粒子を、ジェットミルを使用するロフルミラストの微粉化により形成した。ロフルミラスト(RF)の粒子径分布をレーザー回折により決定した。微粒子の50体積%は1.0 μmより小さい光学直径を示し、90体積%は2.4 μmより小さい光学直径を示した。

【0316】

定量吸入器を、まず、添加容器(AV)に適切な量の懸濁粒子および活性剤粒子を言分配し、適切な量のHFO-1234ze(E)(1,3,3,3-テトラフルオロプロペン)噴射剤を添加することにより調製した。混合物を、粉末の湿潤を促進するため攪拌し、次いで、加圧用機に移し、そこで懸濁液を混合する。50 μL計量チャンバー(BK357, Bepak, King's Lynn, UK)からなるバルブをフッ素化エチレンポリマー(FEP)被覆アルミニウム缶(Presspart, Blackburn, UK)に圧着し、次いで、バルブを通して圧力を充填する。キャニスターを、0.32 mmオリフィス(#10024269, Bepak, King's Lynn, UK)を備えたポリプロピレンアクチュエーターに適合させた。

【0317】

実施例2

グリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロール活性剤粒子を含む三重共懸濁液組成物を含む定量吸入器を調製し、各タイプの活性剤粒子は微粒子化、結晶API物質として提供された。活性剤粒子を、リン脂質粒子存在下または非存在下、HFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁させた。リン脂質粒子含有製剤において、図7に示すとおり、3タイプの活性剤粒子は均一沈着分布を示した。リン脂質粒子不含製剤において、3タイプの活性剤粒子は個々の沈着分布を示した。

10

20

30

40

50

【0318】

実施例 3

グリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロール活性剤粒子を含む三重共懸濁液組成物を含む定量吸入器を調製し、各タイプの活性剤粒子は微粒子化、結晶API物質として提供された。活性剤粒子を、リン脂質粒子非存在下、HFA-134噴射剤またはHFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁した。各製剤におけるブデソニドの沈着分布を、0%および50%相対湿度で試験した。HFA-134噴射剤製剤は、沈着分布に対してHFO-1234ze(E)噴射剤より大きな相対湿度の影響を示した。

【0319】

実施例 4

ブデソニドおよびフォルモテロール活性剤粒子を含む二重共懸濁液組成物を含む定量吸入器を調製し、各タイプの活性剤粒子は微粒子化、結晶API物質として提供された。活性剤粒子を、リン脂質粒子存在下または非存在下、HFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁させた。図15に示すとおり、2タイプの活性剤粒子および懸濁粒子は、均一沈着分布を示した。表6は、NGI(次世代インパクター)により特徴づけられるFPF(微粒子画分)、FPD(微粒子用量)、MMAD(質量中央空気力学的直径)および喉沈着を提供する。図16および17に示すとおり、ブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩は、それぞれ、HFA-134aにおけるとおり、HFO-1234ze(E)でNGIにより類似のaPSD(空気力学的粒子径分布)をもたらした。表7は、NGI(次世代インパクター)により特徴づけられるFPF(微粒子画分)、FPD(微粒子用量)、MMAD(質量中央空気力学的直径)および喉沈着を提供する。図18、19および20に示すとおり、DSPCとして表したブデソニド、フォルモテロールフマル酸塩および懸濁粒子のaPSDは、それぞれ、バルブ閉で貯蔵し、25℃/60%RHで保護したとき、12カ月間安定であった。表8は、NGI(次世代インパクター)により特徴づけられるFPF(微粒子画分)、FPD(微粒子用量)、MMAD(質量中央空気力学的直径)および喉沈着を提供する。図21に示すとおり、ブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩は、%LC(ラベル表記のパーセント)で表して一巻した送達用量を示し、バルブ閉で貯蔵し、25℃/60%RHで保護したとき、12カ月間安定であった。

【0320】

【表 9】

表6. BFF-1234zeのBD、FFおよびDSPC微粒子画分(FPF)、微粒子用量(FPD)、質量中央空気力学的直径(MMAD)および喉沈着

活性	FPF、<6.4 $\mu\text{m}(\%)$	FPD、<6.4 $\mu\text{m}(\mu\text{g}/\text{作動})$	MMAD(μm)	喉沈着(%)
BD	50	79.3	3.87	35.4
FF	51	2.4	3.73	34.8
DSPC	50	131.7	3.64	36.3

【0321】

【表 1 0】

表 7. N G I により特徴づけられる B F F - 1 2 3 4 z e および B F F - 1 3 4 a 製剤の B D および F F 微粒子画分 (F P F)、微粒子用量 (F P D)、質量中央空気力学的直径 (M M A D) および喉沈着

活性	製剤	F P F、< 6. 4 μ m (%)	F P D、< 6. 4 μ m (μ g / 作動)	M M A D (μ m)	喉沈着 (%)
B D	B F F - 1 3 4 a	5 2	8 1.8	3.5 4	6 6.7
	B F F - 1 2 3 4 z e	5 0	7 9.3	3.8 7	6 5.6
F F	B F F - 1 3 4 a	5 3	2.5	3.3 8	2.0
	B F F - 1 2 3 4 z e	5 1	2.4	3.7 3	1.9

10

【 0 3 2 2】

【表 1 1】

表 8. B F F - 1 2 3 4 z e の B D、F F および D S P C 微粒子画分 (F P F)、微粒子用量 (F P D)、質量中央空気力学的直径 (M M A D) および喉沈着安定性データ

活性	貯蔵	F P F、< 6. 4 μ m (%)	F P D、< 6. 4 μ m (μ g / 作動)	M M A D (μ m)	喉沈着 (%)
B D	初期	5 0	7 9.3	3.8 7	6 5.6
	6 カ月 2 5℃ / 6 0 % R H	5 2	7 0.5	3.7 2	5 5.1
	1 2 カ月 2 5℃ / 6 0 % R H	5 3	8 6.8	3.5 8	6 4.4
F F	初期	5 1	2.4	3.7 3	1.9
	6 カ月 2 5℃ / 6 0 % R H	5 4	2.1	3.5 3	1.5
	1 2 カ月 2 5℃ / 6 0 % R H	5 6	2.6	3.3 6	1.8
D S P C	初期	5 0	1 3 1.7	3.6 4	1 0 7.3
	6 カ月 2 5℃ / 6 0 % R H	5 5	1 2 2.1	3.4 7	7 9.0
	1 2 カ月 2 5℃ / 6 0 % R H	5 7	1 5 0.9	3.3 3	6 4.3

20

30

40

【 0 3 2 3】

50

リン脂質粒子不含製剤において、2タイプの活性剤粒子は個々の沈着分布を示し、一方、リン脂質粒子含有製剤において、2タイプの活性剤粒子は均一沈着分布を示した。

【0324】

実施例5

ブデソニドおよびアルブテロール活性剤粒子を含む二重共懸濁液組成物を含む定量吸入器を調製しており、各タイプの活性剤粒子は微粒子化、結晶API物質として提供された。活性剤粒子を、リン脂質粒子存在下または非存在下、HFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁させた。図22に示すとおり、2タイプの活性剤粒子および懸濁粒子は、均一沈着分布を示した。表9は、NGI(次世代インパクター)により特徴づけられるFPF(微粒子画分)、FPD(微粒子用量)、MMAD(質量中央空気力学的直径)および喉沈着を提供する。図23および24に示すとおり、ブデソニドおよびアルブテロールは、それぞれ、HFA-134aにおけるとおり、HFO-1234ze(E)でNGIにより類似のaPSD(空気力学的粒子径分布)をもたらした。表10は、NGI(次世代インパクター)により特徴づけられるFPF(微粒子画分)、FPD(微粒子用量)、MMAD(質量中央空気力学的直径)および喉沈着を提供する。図25および26に示すとおり、ブデソニドおよびアルブテロールのaPSDは、バルブ閉で貯蔵し、25℃/60%RHで保護したとき、12カ月間安定であった。表11は、NGI(次世代インパクター)により特徴づけられるFPF(微粒子画分)、FPD(微粒子用量)、MMAD(質量中央空気力学的直径)および喉沈着を提供する。図27に示すとおり、ブデソニドおよびアルブテロールは、%LC(ラベル表記のパーセント)で表して一巻した送達用量を示し、バルブ閉で貯蔵し、25℃/60%RHで保護したとき、12カ月間安定であった。

【0325】

【表12】

表9. BDA-1234zeのBD、ABおよびDSPC微粒子画分(FPF)、微粒子用量(FPD)、質量中央空気力学的直径(MMAD)および喉沈着

活性	FPF、 $<6.4\mu\text{m}$ (%)	FPD、 $<6.4\mu\text{m}$ ($\mu\text{g}/\text{作動}$)	MMAD(μm)	喉沈着(%)
AB	48	42.5	3.67	36.5
BD	43	35.3	4.18	37.8
DSPC	46	80.0	3.89	77.4

【0326】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 1 0. N G I により特徴づけられる、B D A - 1 2 3 4 z e および B D A - 1 3 4 a 製剤の B D および A B 微粒子画分 (F P F)、微粒子用量 (F P D)、質量中央空気力学的直径 (M M A D) および喉沈着

活性	製剤	F P F、< 6.4 μ m(%)	F P D、< 6.4 μ m(μ g/作動)	M M A D(μ m)	喉沈着(%)
B D	B D A - 1 3 4 a	4 2	3 3.0	4.0 0	3 8.2
	B D A - 1 2 3 4 z e	4 3	3 5.3	4.1 8	3 7.8
A B	B D A - 1 3 4 a	4 5	3 8.4	3.6 4	3 8.6
	B D A - 1 2 3 4 z e	4 8	4 2.5	3.6 7	3 6.5

10

【 0 3 2 7】

【表 1 4】

表 1 1. B D A - 1 2 3 4 z e の B D および A B 微粒子画分 (F P F)、微粒子用量 (F P D)、質量中央空気力学的直径 (M M A D) および喉沈着安定性データ

活性	貯蔵	F P F、< 6.4 μ m(%)	F P D、< 6.4 μ m(μ g/作動)	M M A D(μ m)	喉沈着(%)
B D	初期	4 3	3 5.3	4.1 8	3 7.8
	6 カ月 2 5℃/ 6 0% R H	4 1	3 5.1	4.1 7	4 1.5
	1 2 カ月 2 5℃/ 6 0% R H	4 0	3 3.8	4.3 9	3 9.9
A B	初期	4 8	4 2.5	3.6 7	3 6.5
	6 カ月 2 5℃/ 6 0% R H	4 5	4 2.3	3.7 0	4 1.5
	1 2 カ月 2 5℃/ 6 0% R H	4 3	3 9.1	4.0 1	3 9.8

30

【 0 3 2 8】

リン脂質粒子不含製剤において、2 タイプの活性剤粒子は個々の沈着分布を示し、一方、リン脂質粒子含有製剤において、2 タイプの活性剤粒子は均一沈着分布を示した。

【 0 3 2 9】

実施例 6

グリコピロレートおよびフォルモテロール活性剤粒子を含む二重共懸濁液組成物を含む定量吸入器を調製しており、各タイプの活性剤粒子は微粒子化、結晶 A P I 物質として提供された。活性剤粒子を、リン脂質粒子存在下または非存在下、H F O - 1 2 3 4 z e (E) 噴射剤に懸濁させた。図 2 8 に示すとおり、2 タイプの活性剤粒子および懸濁粒子は

40

50

、リン脂質粒子含有製剤において均一沈着分布を示した。

【0330】

実施例 7

グリコピロレート、ブデソニドおよびフォルモテロール活性剤粒子を含む三重共懸濁液組成物を含む定量吸入器を調製し、各タイプの活性剤粒子は微粒子化、結晶API物質として提供された。活性剤粒子をHFA-134aまたはHFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁し、リン脂質粒子存在下または非存在下製剤化した。

【0331】

フォルモテロール活性剤粒子の沈着分布を、0%~100%の範囲の数種の異なる環境湿度(RH)レベルで試験した。リン脂質粒子不含製剤のフォルモテロール活性剤粒子は、HFA-134aと比較して、HFO-1234ze(E)で喉およびステージ3沈着の増加を示した。しかしながら、リン脂質粒子を含む製剤ではこの差は観察されず、HFO-1234ze(E)(図8、下部パネル)およびHFA-134a(図8、上部パネル)で類似のフォルモテロール沈着分布を示した。

10

【0332】

ブデソニド活性剤粒子の沈着分布を、0%~100%の範囲の数種の異なる環境湿度(RH)レベルで試験した。リン脂質粒子不含HFA-134a製剤におけるブデソニド沈着分布は、リン脂質粒子不含HFO-1234ze(E)製剤より、RHレベルに感受性であった。リン脂質粒子存在下、HFA-134aおよびHFO-1234ze(E)製剤両者は、リン脂質粒子不含製剤と比較してRHにより感受性であり、両製剤ともRHレベルに基づき沈着分布の類似の変化を示した(図9)。

20

【0333】

グリコピロレート活性剤粒子の沈着分布を、0%~100%の範囲の数種の異なる環境湿度(RH)レベルで試験した。リン脂質粒子存在下、HFA-134aおよびHFO-1234ze(E)製剤両者は、リン脂質粒子不含製剤と比較してRHにより感受性であり、両製剤ともRHレベルに基づき沈着分布の類似の変化を示した。

【0334】

実施例 8

ブデソニド、フォルモテロールまたはグリコピロレート活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むMDIの作動時の送達用量に存在する微粒子画分(FPF)を、期間を種々に変えて、種々の温度および相対湿度条件下、MDIの貯蔵後に測定した(図10A、10B、10C)。

30

【0335】

ブデソニドおよびリン脂質粒子を含むMDIの作動時の送達用量に存在する微粒子画分(FPM)を、期間を種々に変えて、種々の温度および相対湿度条件下、MDIの貯蔵後に測定した(図11A、11B、11C)。

【0336】

実施例 9

活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むMDIキャニスターにおけるブデソニド(図12A、12B、12C)およびグリコピロレート(図13A、13B、13C)活性剤粒子の分解を、期間を種々に変えて、種々の温度および相対湿度条件下、MDIの貯蔵後に測定した。

40

【0337】

実施例 10

ブデソニド活性剤粒子およびリン脂質粒子を含むMDIの作動時の送達用量均一性を、期間を種々に変えて、種々の温度および相対湿度条件下、MDIの貯蔵後に測定した(図14A、14B、14C)。

【0338】

実施例 11

グリコピロレート、ブデソニド、フォルモテロールおよびロフルミラスト活性剤粒子を

50

含む四重共懸濁液組成物を含む定量吸入器を調製しており、各タイプの活性剤粒子は微粒子化、結晶API物質として提供された。活性剤粒子をHFO-1234ze(E)噴射剤に懸濁し、リン脂質粒子と製剤化した。各タイプの活性剤粒子の沈着分布を、新たに調製したMDI、25℃および75%相対湿度で3カ月間貯蔵後および40℃および75%相対湿度で3カ月間貯蔵後に試験した。四重製剤は、各4タイプの活性剤粒子について一貫したエアロゾル分布を示し、この分布は試験した温度および相対湿度レベルで3カ月間の貯蔵後も一貫する。

【0339】

実施例12

健常対象で、BGF MDI HFO-1234ze(E)およびBGF MDI HFC-152aの相対的バイオアベイラビリティをBGF MDI HFA-134aと比較して評価するために、無作為化、一重盲検式、3期間、3処置、単回投与、クロスオーバー試験を実施した。

【0340】

治験医薬品は、(1)HFO-1234ze(E)噴射剤と製剤化したブデソニド／グリコピロニウム／フォルモテロール(BGF)定量吸入器(MDI)の試験品および(2)HFA-134噴射剤と製剤化したブデソニド／グリコピロニウム／フォルモテロール(BGF)定量吸入器(MDI)の対照品を含む。試験する適応症は慢性閉塞性肺疾患(COPD)であり、開発相はフェーズ1である。

【0341】

試験目標：

一次目標：

3種の異なる噴射剤を用いて、ブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロール(BGF)定量吸入器(MDI)として投与したときの、ブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールの固定用量組み合わせ(FDC)について試験製剤と対照製剤間の相対的バイオアベイラビリティを評価するため。

【0342】

二次目標：

3種の異なる噴射剤製剤として投与したときの、BGFの薬物動態(PK)パラメータを決定するため。健常対象における3つの異なる噴射剤製剤を単回投与で投与したときの、BGFの組み合わせの安全性および忍容性を評価するため。

【0343】

試験設計：

この試験は、無作為化、一重盲検式、3期間、3処置、単回投与、一施設、クロスオーバー試験であった。試験は、ヒドロフルオロオレフィン(HFO-1234ze(E)) - 処置A(試験)、ヒドロフルオロカーボン(HFC-152a) - 処置B(試験)およびヒドロフルオロアルカン(HFA-134a) - 処置C(対照)の3種の異なる噴射剤と製剤化したBGF MDIのPK性質の評価を含んだ。

【0344】

試験は次のものからなる：

- ・スクリーニング期間：最初の投与前最大28日間。
- ・各最大3日間の3処置期間：対象は、処置期間1のBGF MDIの最初の投与前日(-1日目)の朝から全処置およびウォッシュアウト期間をとおり、処置期間3の2日目の退院まで入院した。
- ・フォローアップ：BGF MDIの最後の投与後3～7日以内。各投与間に3～7日間のウォッシュアウト期間があった。各対象は、少なくとも8時間の一夜絶食後、BGF MDI(単回HFO-1234ze(E)[処置A]；単回HFC-152a[処置B]および単回HFA-134a[処置C])の3単回投与を受けた。

【0345】

主要編入基準：

10

20

30

40

50

挿管または静脈穿刺に適する静脈がある、18～60歳の健常、非喫煙男性対象。対象は、肥満度指数(BMI)18～30kg/m²(両端を含む)であり、体重は少なくとも50kgかつ100kgを超えてはならない(両端を含む)。対象は、スクリーニング来院時の年齢、身長および民族に関する1秒間努力呼気容量(FEV1)の予測値の≥80%を有しなければならない。

【0346】

治験医薬品：

処置A(試験)：作動あたり160/7.2/4.8μgの強度/濃度のBGFMDIHFO-1234ze(E)。

処置B(試験)：作動あたり160/7.2/4.8μgの強度/濃度のBGFMDIHFC-152a。

処置C(対照)：作動あたり160/7.2/4.8μgの強度/濃度のBGFMDIHFA-134a。

【0347】

試験期間：

各対象は最大53日間試験に参加すべきであった。

【0348】

処置コンプライアンス：

投薬は、ロサンジェルス(Parexel Early Phase Clinical Unit)で実施した。全治験医薬品(IMP)の投与を、Parexelの電子原データ収集および情報管理システム(CLINBASE™)に記録した。コンプライアンスを、IMP投与の直接監督および立ち合いにより確認した。

【0349】

評価基準：

薬物動態パラメータ：

・一次PKパラメータ：試験および対照処置のC_{max}、AUC_{inf}およびAUC_{last}。

・二次PKパラメータ：t_{max}、t_{1/2λz}、MRT、λ_z、CL/F、V_z/F、TRC_{max}、TRAUC_{inf}およびTRAUC_{last}。

【0350】

安全性変数：

- ・有害事象(AE)/重度有害事象(SAE)。
- ・バイタルサイン(収縮期および拡張期血圧、脈拍数、体温、酸素飽和度および呼吸数)。
- ・12誘導安全性およびデジタル心電図(ECG)および心電図テレメトリー
- ・身体検査。
- ・臨床検査評価(血液学、臨床化学および尿検査)
- ・肺活量測定。
- ・味覚評価。

【0351】

統計学的方法：

サンプルサイズ決定：

これは、BGFMDIHの2種の試験製剤を、慣用の製剤と比較して相対的バイオアベイラビリティを決定するパイロットPK試験であった。それ故に、サンプルサイズ計算は実施しなかった。

【0352】

48名の健常対象(対象数は最初の23名の対象が関与する投薬逸脱による対象の置き換えのためのプロトコル補正2に従い、24名から48名に増加した)を、処置機関の最後に、少なくとも20名の対象が確実に評価可能となるために、ABC、BCA、CAB、ACB、BACおよびCBAの3期間および3処置の6シーケンス・ウィリアムズ設計に無作為化したと予測された。

10

20

30

40

50

【0353】

対象は、PKプロファイルが評価可能であるならば、すなわち、(1)活性剤処置を受けた、(2)プロトコル参入または除外基準に顕著に逸脱せずまたはプロトコルからの顕著な逸脱はなかったおよび(3)PK分析、提示および薬物動態データ解析に影響し得る利用できないまたは不完全なデータがないならば、評価可能とみなした：

特に断らない限り、PK解析セットについて、全PK濃度、パラメータ概要および統計解析が提供された。安全性解析セットについて、PK濃度およびパラメータ一覧が提供され、全ての報告可能な個々のPK結果が含まれた。PK解析セットに含まれないまたは記述的概要表、図および／または推論的統計解析から除外したあらゆる対象の個々のPK濃度およびパラメータデータは、一覧に含め、適切な脚注によりフラグを付けた。

10

【0354】

試験処置、処置AおよびB(それぞれBGF MDI HFOおよびBGF MDI HFC)を、各検体について、対照処置、処置C(BGF MDI HFA)と別々に比較した。統計解析を、応答変数として C_{max} 、 AUC_{inf} および AUC_{last} 、固定効果として処置のシーケンスおよび期間、そして無作為効果としてシーケンス内で入れ子の対象を使用して、線形混合効果分散分析モデルを使用して実施した。対数スケールから逆変換し、 C_{max} 、 AUC_{inf} および AUC_{last} の対象内変動係数信頼区間(CI)(2側95%)と共に幾何平均を推定し、提示した。さらに、CI(2側90%)と共に幾何平均の比を推定し、提示した。

【0355】

20

さらに、各検体について試験処置と対照処置の間の未変換 t_{max} の中央偏差および各検体について中央偏差の対応する90%CIを、ノンパラメトリックホッジス・レーマン法を使用して、計算した。

【0356】

安全性および適格性データの提示および解析：

安全性データ(予定されたおよび予定外)をデータ一覧に示した。連続変数を、処置による記述統計学(n、平均、標準偏差[SD]、最小、中央、最大)を使用して、要約した。カテゴリ変数を、適用可能であれば、処置による頻度表(頻度および割合)で要約した。安全性変数の解析は、安全性解析セットに基づいた。

【0357】

30

有害事象を、医薬規制用語集(MedDRA)語彙集を使用する基本語(PT)および器官別大分類(SOC)により要約した。さらに、中断に至ったSAEおよびAEの一覧を作成し、中断に至った何らかのAE、SAE、AEを有した対象数およびAEを重症度強度と共に要約した。投薬前に生じた有害事象は、別途報告した。

【0358】

バイタルサイン、臨床検査、デジタルECGおよび12誘導安全性ECG(一覧のみ)、テレメトリー(一覧のみ)および肺活量測定データの表および一覧を示した。味覚評価結果は、別途一覧のみにのみ示した。ベースライン評価と比較して、何らかの新規なまたは悪化した臨床的に関連する異常な身体検査所見をAEとして報告した。データを、各予定された評価時の観察値として、ベースラインが規定されているとき、ベースラインからの対応する変化と共に要約した。臨床検査データは、安全審査委員会(SRC)会議のために臨床検査から提供された単位および治験総括報告書(CSR)における国際単位系(SI)で報告した。

40

【0359】

安全性臨床検査評価のための範囲外値は、個々の一覧でフラグを付け、合意された標準対照範囲および／または拡張対象範囲(例えば、AstraZeneca、プログラムまたは研究室範囲)を使用して、記述的に要約した。

【0360】

プロトコル逸脱：

重要なプロトコル逸脱が、試験中計26名(55.3%)の対象で報告された：

50

・処置 A (H F O 噴射剤)について：23 名(48.9%)の対象が、他の重要なプロトコール逸脱と共に報告された(対象は、プロトコールに概説したとおり吸入器で自己投与しなかった。看護師が投与した)。

・処置 B (H F C 噴射剤)について：23 名(48.9%)の対象が、他の重要なプロトコール逸脱と共に報告され(対象は、プロトコールに概説したとおり吸入器で自己投与しなかった。看護師が投与した)、2 名(4.3%)の対象は、吸入中の問題により、予測した全量が受容されなかった。

・処置 C (H F 噴射剤)について：23 名(48.9%)の対象が、他の重要なプロトコール逸脱と共に報告され(対象は、プロトコールに概説したとおり吸入器で自己投与しなかった。看護師が投与した)、1 名(2.1%)の対象は、吸入中の問題により、予測した全量が受容されなかった。

10

【0361】

最初の23 名の対象が関与する投薬逸脱により対象を置き換えるために、プロトコール補正2 に従い、対象数を24 名から48 名に増加させた。

【0362】

プロトコール逸脱の報告により、23 名の対象が P K 解析セットから除外された。試験中、C O V I D - 19 に関連する重要なプロトコール逸脱は報告されなかった。

【0363】

薬物動態結果：

・B G F M D I H F O からのブデソニドの全身暴露は B G F M D I H F A と同等であり、それぞれ C_{max} 、 AUC_{inf} および AUC_{last} について 111.7%(91.01%、137.1%)、104.7%(91.95%、119.2%) および 107.2%(94.53%、121.9%) の G M R および 90% C I であった。

20

・B G F M D I H F O からのグリコピロニウムの全身暴露は B G F M D I H F A と同等であり、それぞれ C_{max} および AUC_{last} について 108.3%(85.50%、137.3%) および 106.1%(86.18%、130.6%) の G M R および 90% C I であった。

・B G F M D I H F O からのフォルモテロールの全身暴露は B G F M D I H F A と同等であり、それぞれ C_{max} 、 AUC_{inf} および AUC_{last} について 109.1%(97.02%、122.7%)、96.00%(70.33%、131.0%) および 98.13%(86.44%、111.4%) の G M R および 90% C I であった。

30

【0364】

安全性結果：

・この試験中、I M P の中断に至る死亡、S A E または A E の報告はなかった。

・N 新規安全性シグナルは観察されず、バイタルサイン、身体検査、臨床検査結果、肺活量測定および味覚評価で臨床的に関連する傾向は観察されず、異常な臨床的に顕著な12誘導安全性およびデジタル E C G ならびに心電図テレメトリー所見は報告されなかった。

・ブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールの組み合わせは、3 個の異なる噴射剤製剤で単回投与として投与したとき、治験集団で許容される安全性プロファイルが示され、忍容性が良好であった。

40

【0365】

この臨床試験の観点から、ブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールの全身暴露は、対照製品、B G F M D I H F A - 134 a と比較して、B G F M D I H F O - 1234 z e (E) で同等であった。この味覚評価において、製品間の有意な差異は示されなかった。ブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールの組み合わせは、H F O - 1234 z e (E) および H F A - 134 a 製剤で単回投与として投与したとき、治験集団で許容される安全性プロファイルが示され、忍容性が良好であった。

【0366】

実施例 13

図 38 は、リン脂質懸濁粒子を伴う H F A - 134 a (製剤は B F F - 134 a と称す

50

る)またはH F O - 1 2 3 4 z e (E) (製 剤 は B F F - 1 2 3 4 z e と 称 す る) 噴 射 剤 に 懸 濁 したブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩活性剤粒子の二重固定用量組み合わせ共懸濁液を含むM D I から作動させたブデソニド(B D) およびフォルモテロールフマル酸塩(F F) 活性剤粒子の、総回収質量のパーセントとして表す、次世代インパクター(N G I) により測定されるエアロゾル粒子径分布(a P S D) を記載する。プロファイルは、両活性剤粒子について、H F A - 1 3 4 a およびH F O - 1 2 3 4 z e (E) 間の類似のエアロゾル分布を示した。

【 0 3 6 7 】

図 3 9 は、リン脂質懸濁粒子不含H F A - 1 3 4 a (B F F 結 晶 - 1 3 4 a と 称 す る 製 剤) またはH F O - 1 2 3 4 z e (E) B F F 結 晶 - 1 2 3 4 z e と 称 す る 製 剤) 噴 射 剤 に 懸 濁 したブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩活性剤粒子の三重固定用量組み合わせ共懸濁液を含むM D I から作動させたブデソニド(B D) およびフォルモテロールフマル酸塩(F F) 活性剤粒子の、総回収質量のパーセントとして表す、N G I により測定される a P S D を記載する。プロファイルは、両活性剤粒子について、H F A - 1 3 4 a およびH F O - 1 2 3 4 z e (E) 間の独特なエアロゾル分布を示した。

【 0 3 6 8 】

表 1 2 は、B F F - 1 3 4 a 、 B F F - 1 2 3 4 z e 、 B F F 結 晶 - 1 3 4 a および B F F 結 晶 - 1 2 3 4 z e の N G I データセットから計算した、ブデソニドおよびフォルモテロールフマル酸塩の微粒子画分、 $< 6.4 \mu m$ (F P F) 、微粒子用量、 $< 6.4 \mu m$ (F P D) 、質量中央空気力学的直径(M M A D) および喉沈着の概要を提供する。

【 0 3 6 9 】

【 表 1 5 】

表 1 2 . B F F - 1 3 4 a 、 B F F - 1 2 3 4 z e 、 B F F 結 晶 - 1 3 4 a および B F F 結 晶 - 1 2 3 4 z e の B D および F F 微粒子画分(F P F) 、微粒子用量(F P D) 、質量中央空気力学的直径(M M A D) および喉沈着

製剤	活性	F P F 、 $< 6.4 \mu m$ (%)	F P D 、 $< 6.4 \mu m$ (μg / 作動)	M M A D (μm)	喉沈着 (%)
B F F - 1 3 4 a	B D	5 4	8 3.3	3.4 5	3 3.6
	F F	5 6	2.7	3.2 4	3 2.1
B F F - 1 2 3 4 z e	B D	5 0	8 2.6	3.6 8	3 5.2
	F F	5 3	2.5	3.4 7	3 2.9
B F F 結 晶 - 1 3 4 a	B D	6 7	1 6 3.4	3.0 1	2 4.3
	F F	5 3	3.8	3.8 5	3 4.7
B F F 結 晶 - 1 2 3 4 z e	B D	6 2	9 3.1	2.8 0	2 9.6
	F F	5 8	2.6	3.1 8	3 0.1

【 0 3 7 0 】

実施例 1 4

図 4 0 は、リン脂質懸濁粒子含有H F A - 1 3 4 a (B G F - 1 3 4 a と 称 す る 製 剤) またはH F O - 1 2 3 4 z e (E) (B G F - 1 2 3 4 z e と 称 す る 製 剤) 噴 射 剤 に 懸 濁 したブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールフマル酸塩活性剤粒子の三重固定用量組み合わせ共懸濁液を含むM D I から作動されたブデソニド(B D) 、グリコピロニウム(G P) およびフォルモテロールフマル酸塩(F F) 活性剤粒子の、総回収質量のパーセントとして表す、次世代インパクター(N G I) により測定されるエアロゾル粒子径分布(a P S D) を記載する。プロファイルは、全活性剤粒子について、H F A - 1 3 4 a と H F O - 1 2 3 4 z e (E) の間で類似するエアロゾル分布を示す。

【 0 3 7 1 】

図 4 1 は、リン脂質懸濁粒子不含 H F A - 1 3 4 a (B G F 結晶 - 1 3 4 a と称される製剤)または H F O - 1 2 3 4 z e (E) (B G F 結晶 - 1 2 3 4 z e と称される製剤)噴射剤に懸濁したブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールフマル酸塩活性剤粒子の三重固定用量組み合わせ共懸濁液を含む M D I から作動されるブデソニド (B D)、グリコピロニウム (G P) およびフォルモテロールフマル酸塩 (F F) 活性剤粒子の、総回収質量のパーセントとして表す、N G I により測定される a P S D を記載する。プロファイルは、全活性剤粒子について、F A - 1 3 4 a と H F O - 1 2 3 4 z e (E) の間の独特なエアロゾル分布を示す。

【 0 3 7 2 】

表 1 3 は、B G F - 1 3 4 a、B G F - 1 2 3 4 z e、B G F 結晶 - 1 3 4 a および B G F 結晶 - 1 2 3 4 z e の N G I データセットから計算した、ブデソニド、グリコピロニウムおよびフォルモテロールフマル酸塩の微粒子画分、 $< 6.4 \mu\text{m}$ (F P F)、微粒子用量、 $< 6.4 \mu\text{m}$ (F P D)、質量中央空気力学的直径 (M M A D) および喉沈着の概要を提供する。

【 0 3 7 3 】

【表 1 6】

表 1 3. B G F - 1 3 4 a、B G F - 1 2 3 4 z e、B G F 結晶 - 1 3 4 a および B G F 結晶 - 1 2 3 4 z e の B D、G P および F F の微粒子画分、 $< 6.4 \mu\text{m}$ (F P F)、微粒子用量、 $< 6.4 \mu\text{m}$ (F P D)、質量中央空気力学的直径 (M M A D) および喉沈着

製剤	活性	F P F、 $< 6.4 \mu\text{m}$ (%)	F P D、 $< 6.4 \mu\text{m}$ (μg /作動)	M M A D(μm)	喉沈着(%)
B G F - 1 3 4 a	B D	5 6	9 3.9	3.8 3	3.3 3
	G P	5 9	4.5	3.6 8	3.1 5
	F F	5 9	3.0	3.6 9	3.1 8
B G F - 1 2 3 4 z e	B D	5 2	8 2.4	3.8 7	3.6 1
	G P	5 4	3.8	3.7 0	3.5 0
	F F	5 4	2.6	3.7 3	3.4 8
B G F 結晶 - 1 3 4 a	B D	6 4	1 0 7.2	3.3 2	2.6 9
	G P	7 1	5.2	3.5 0	2.6 1
	F F	6 6	3.3	4.1 0	2.9 0
B G F 結晶 - 1 2 3 4 z e	B D	6 1	1 7 9.2	3.3 2	3.3 2
	G P	7 0	8.2	3.5 0	3.5 1
	F F	5 2	4.7	4.1 0	4.1 0

【 0 3 7 4 】

上記の種々の実施態様を組み合わせ、さらなる実施態様を提供し得る。本明細書に記載するおよび／または出願データシートに列記する米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許文献の全てを、ここで他に特定しない限り、引用により全体として本明細書に包含させる。実施態様の特徴を、必要であれば、種々の特許、出願および刊行物で用いた概念を用いるために修飾して、さらなる実施態様を提供できる。

【 0 3 7 5 】

上記詳細な記載に照らして、これらおよび他の変更を実施態様になし得る。一般に、次の特許請求の範囲において、私用する用語は、明細書および特許請求の範囲に開示される具体的実施態様まで特許請求の範囲を限定すると解釈してはならず、そのような特許請求の範囲により付与される、均等物の完全な範囲と共に、全ての可能性のある実施態様を含

むと解釈されるべきである。従って、特許請求の範囲は、本開示により限定されない。

【図面】

【図 1】

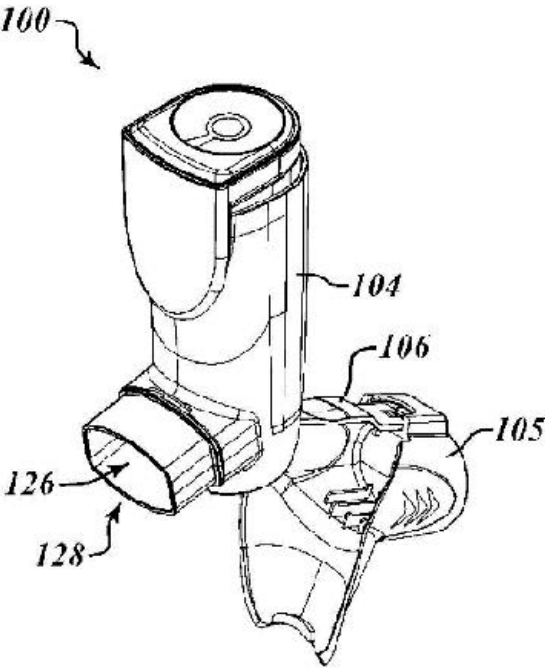


FIG.1

【図 2】

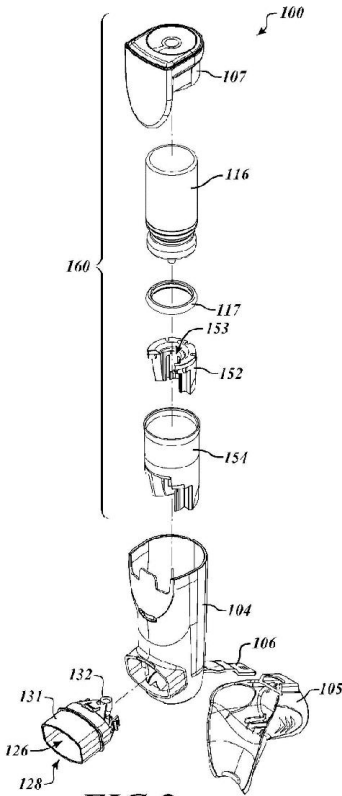


FIG.2

【図 3 A】

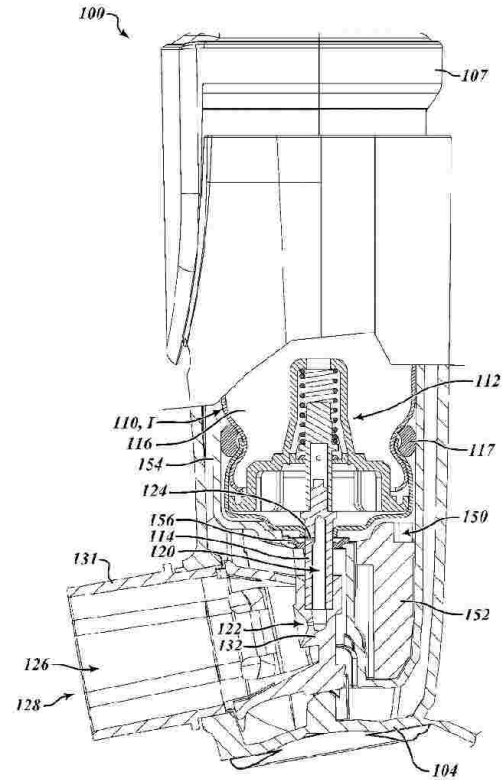


FIG.3A

【図 3 B】

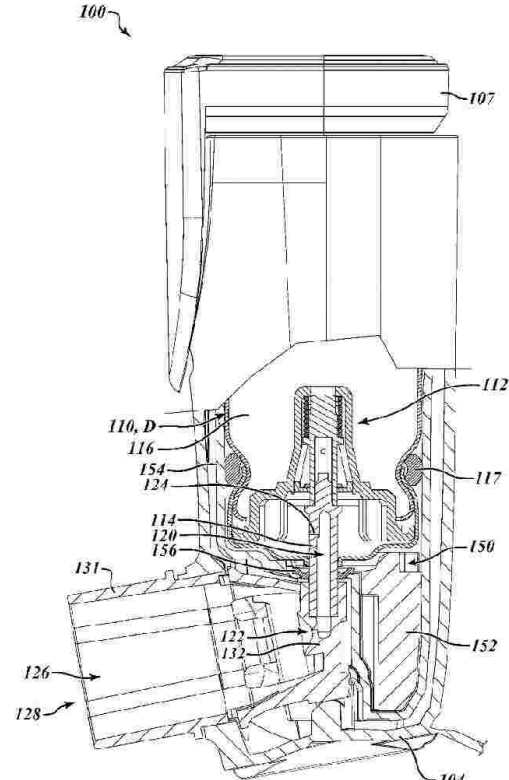


FIG.3B

【図 4】

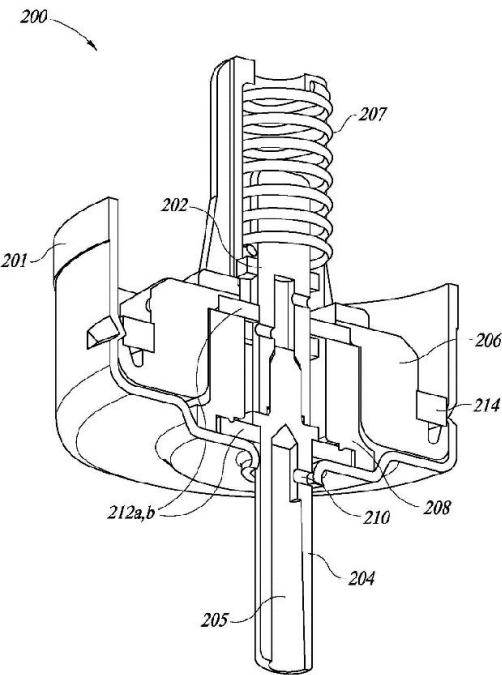


FIG. 4

【図 5】

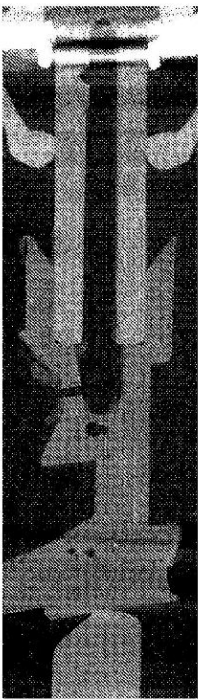


FIG. 5

【図 6】

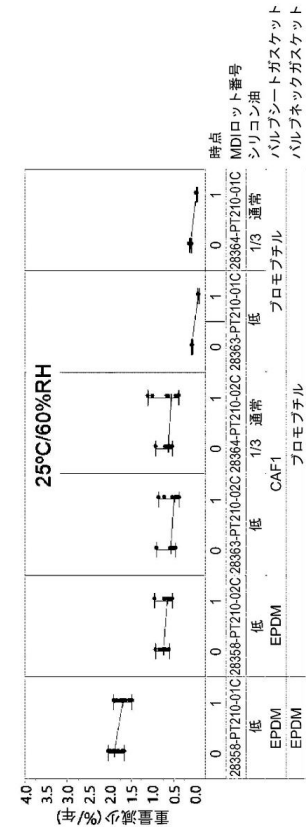


FIG. 6

【図 7】

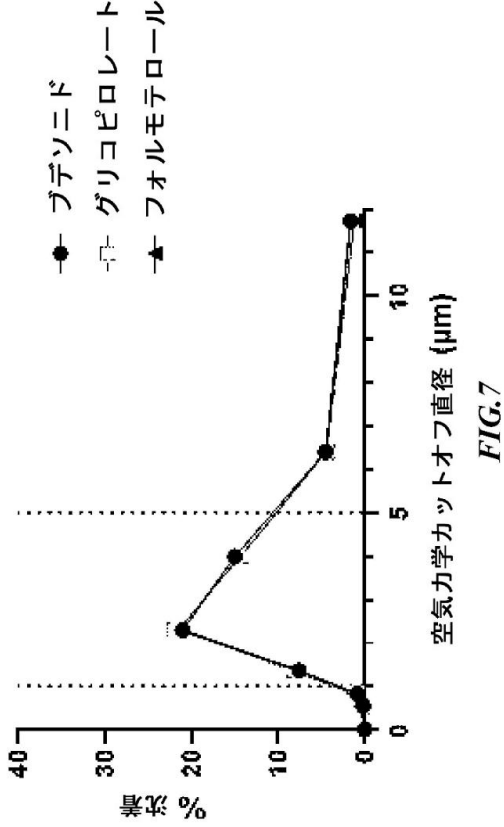


FIG. 7

【図 8】

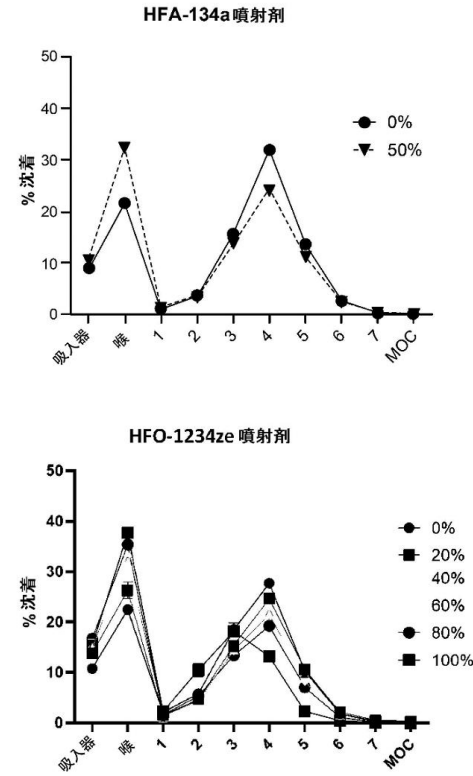


FIG. 8

【図 9】

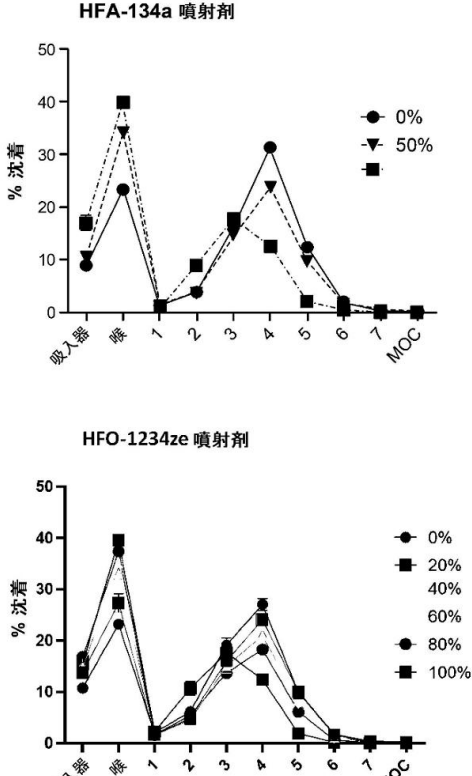


FIG. 9

【図 10 A】

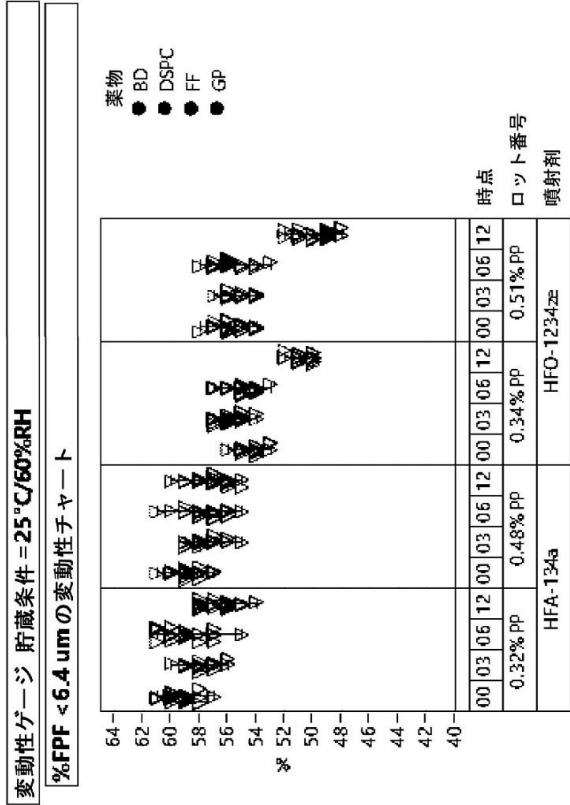


FIG. 10A

【図 10 B】

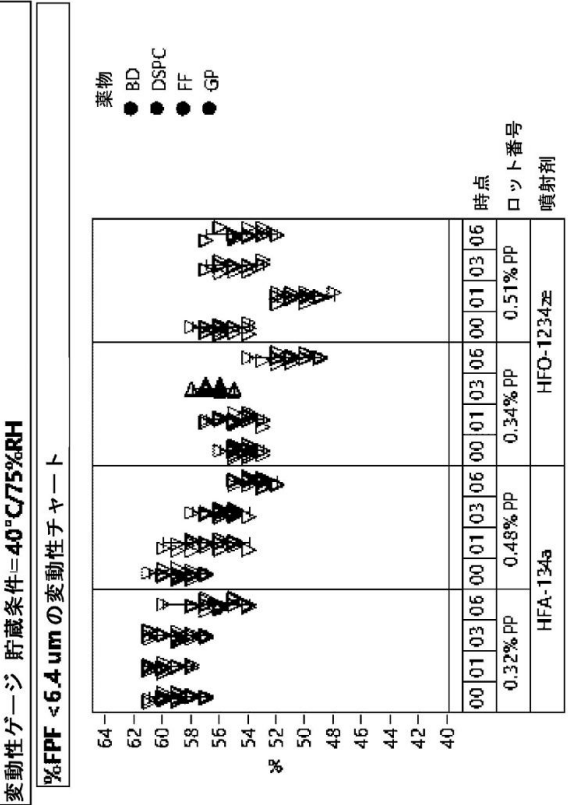


FIG. 10B

【図 10 C】

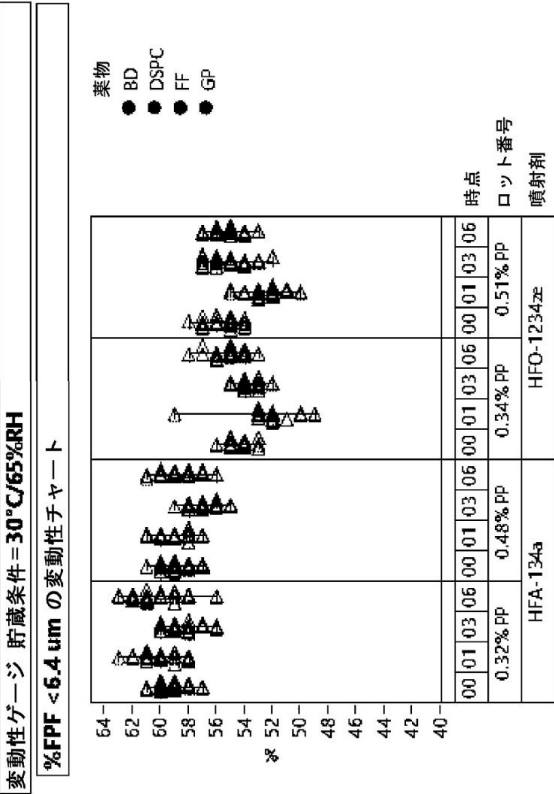


FIG. 10C

【図 11 A】

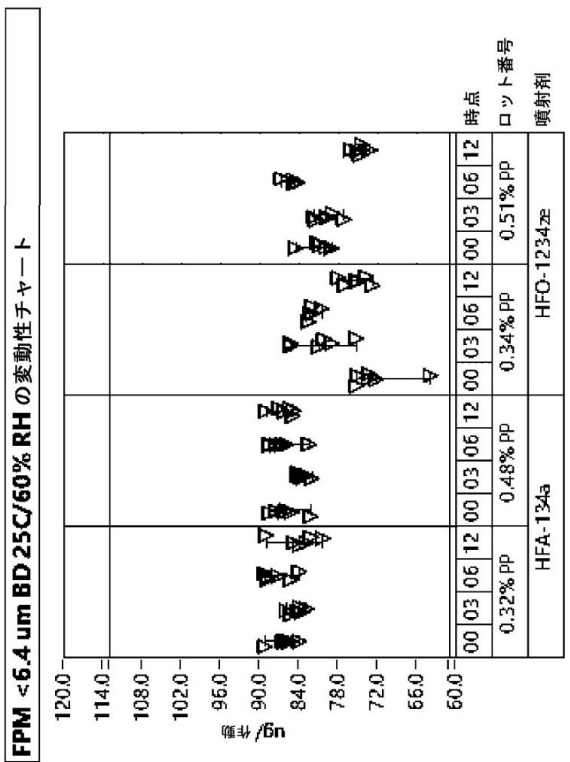


FIG. 11A

10

20

30

40

50

【図 1 1 B】

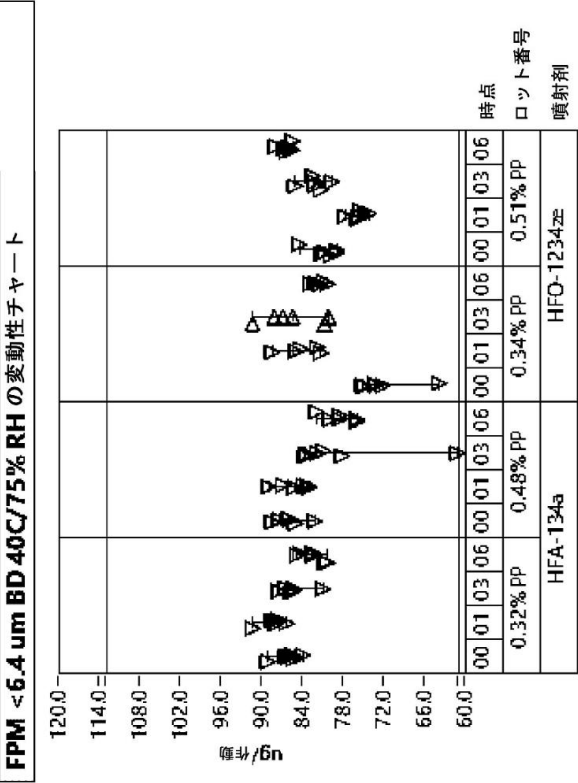


FIG. 11B

【図 1 1 C】

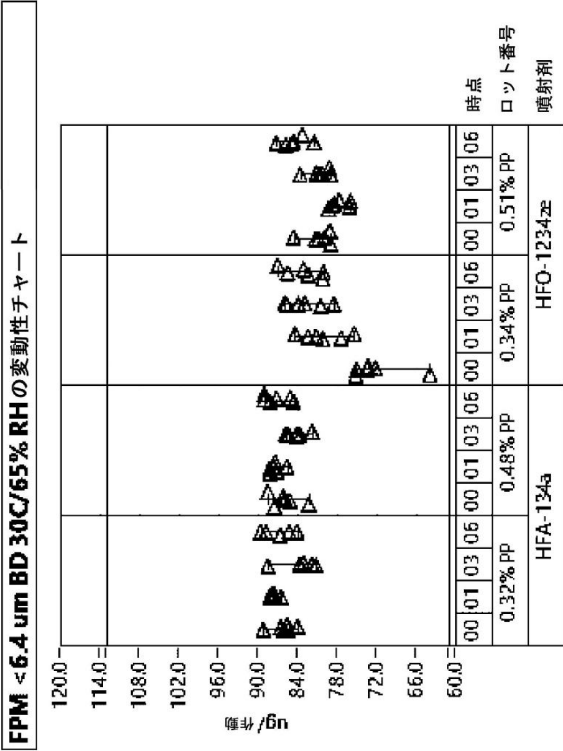


FIG. 11C

【図 1 2 A】

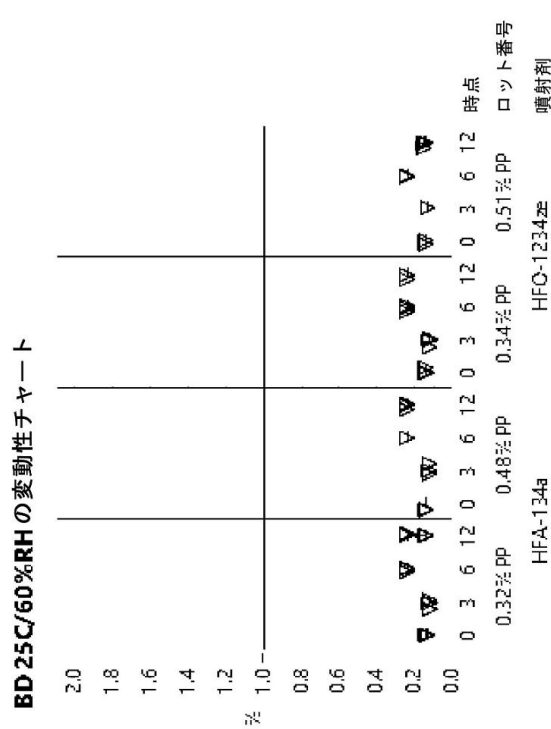


FIG. 12A

【図 1 2 B】

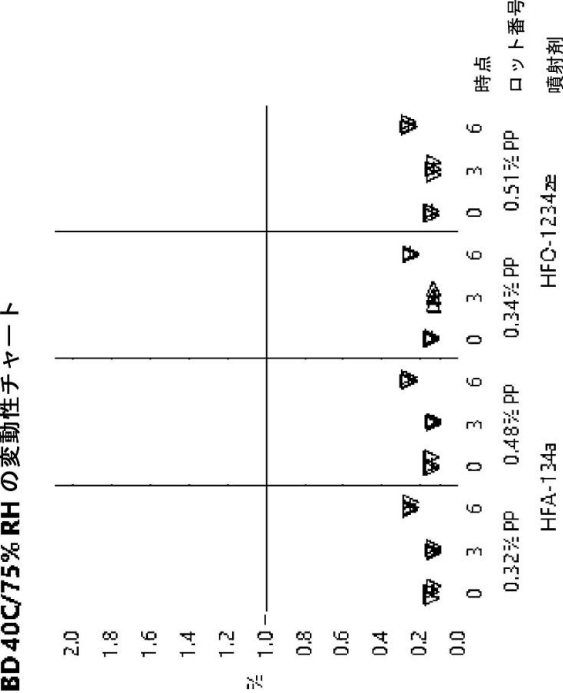


FIG. 12B

【図 1 2 C】

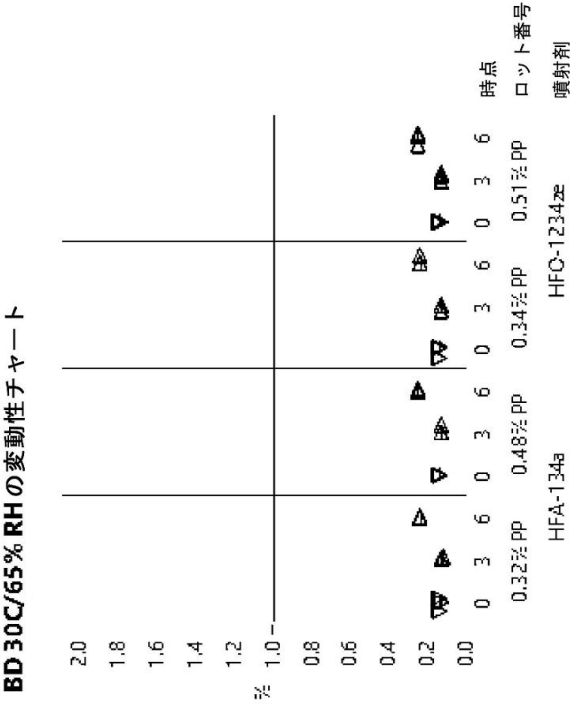


FIG. 12C

【図 1 3 A】

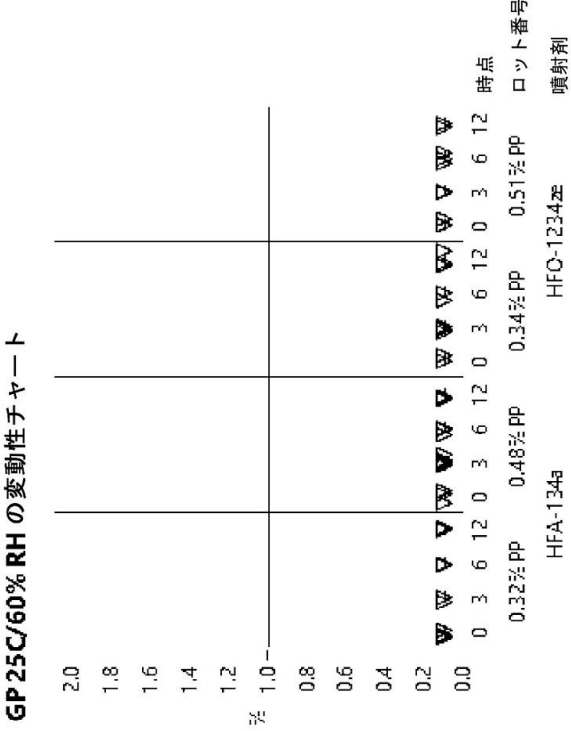


FIG. 13A

【図 1 3 B】

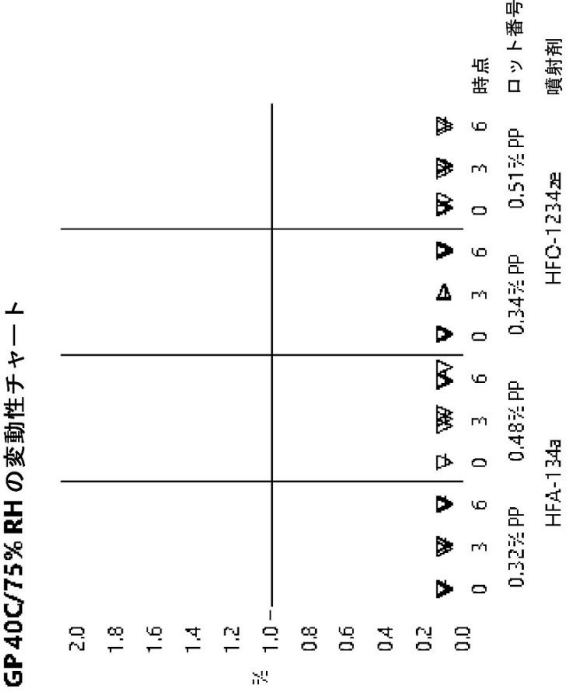


FIG. 13B

【図 1 3 C】

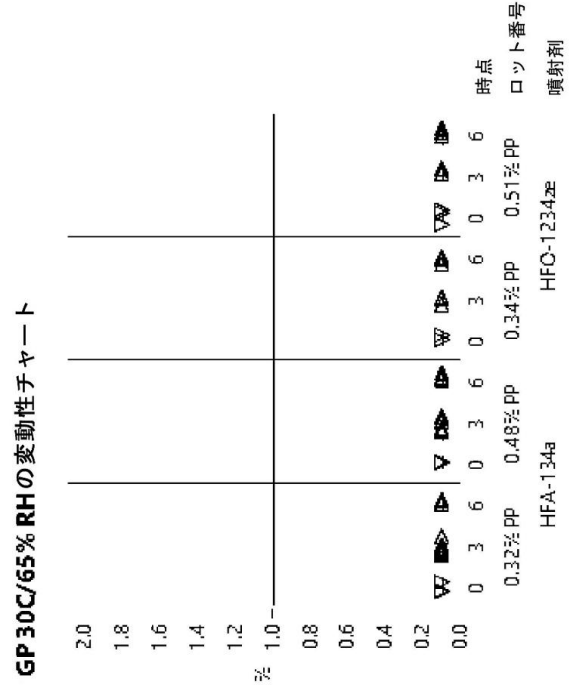


FIG. 13C

10

20

30

40

50

【図 1 4 A】

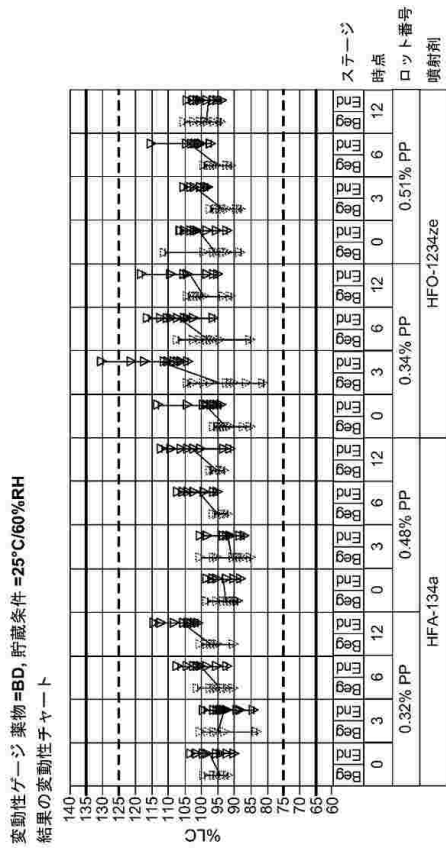


FIG. 14A

【図 1 4 B】

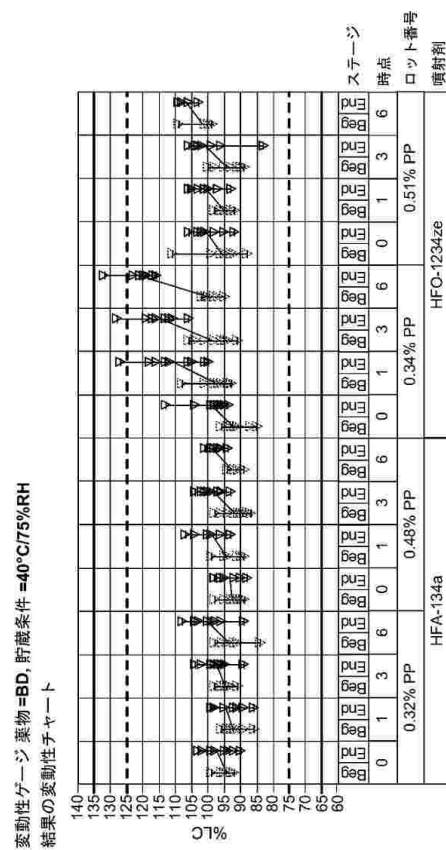


FIG. 14B

【図 1 4 C】

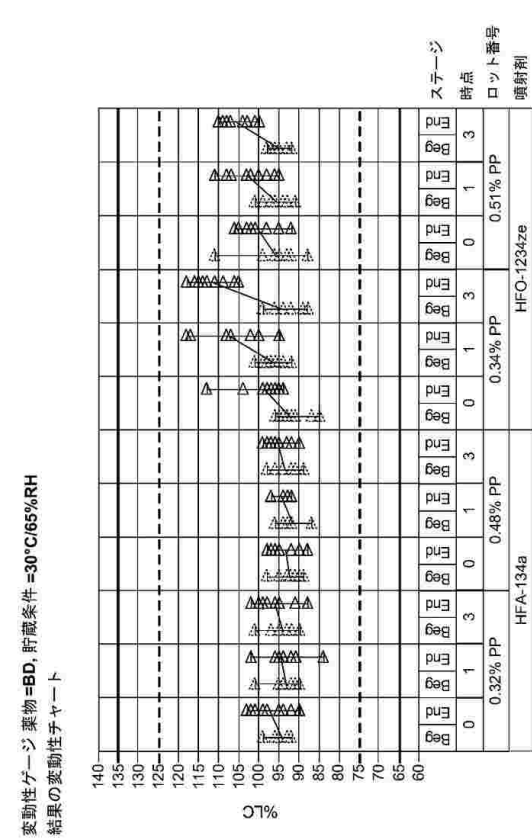


FIG. 14C

【図 1 5】

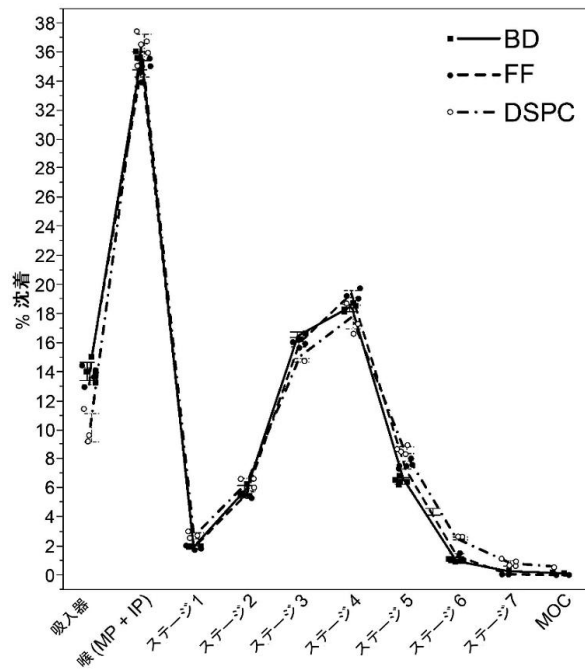


FIG. 15

【図 16】

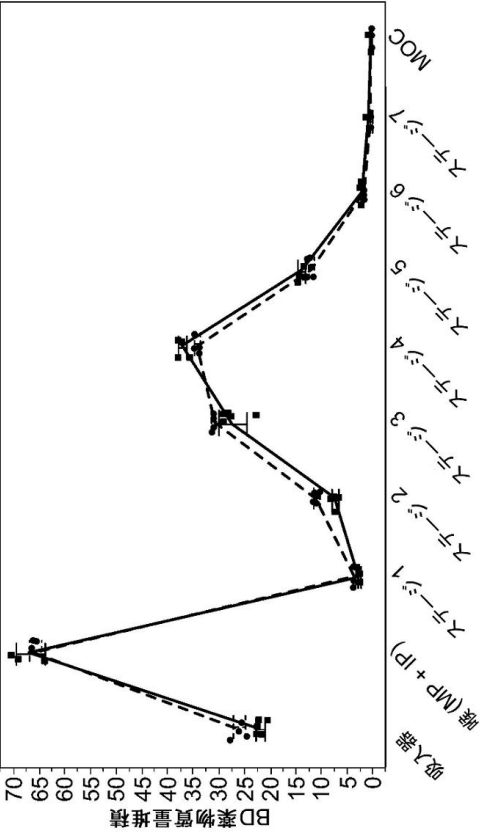


FIG. 16

【図 17】

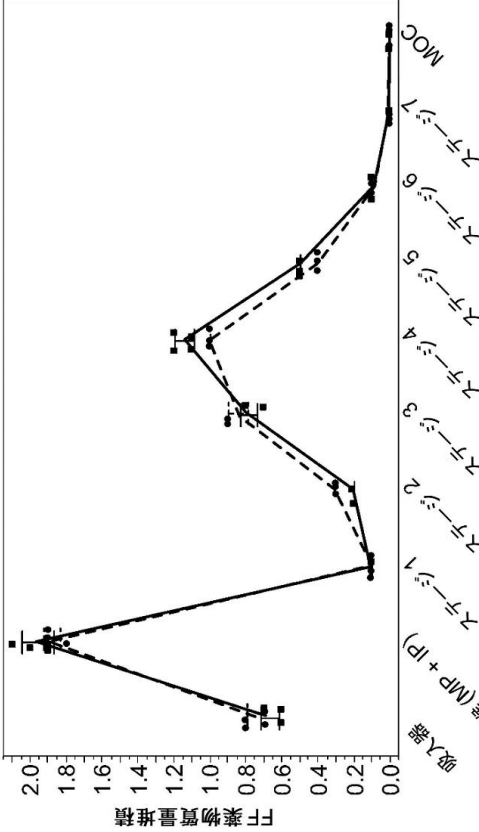


FIG. 17

【図 18】

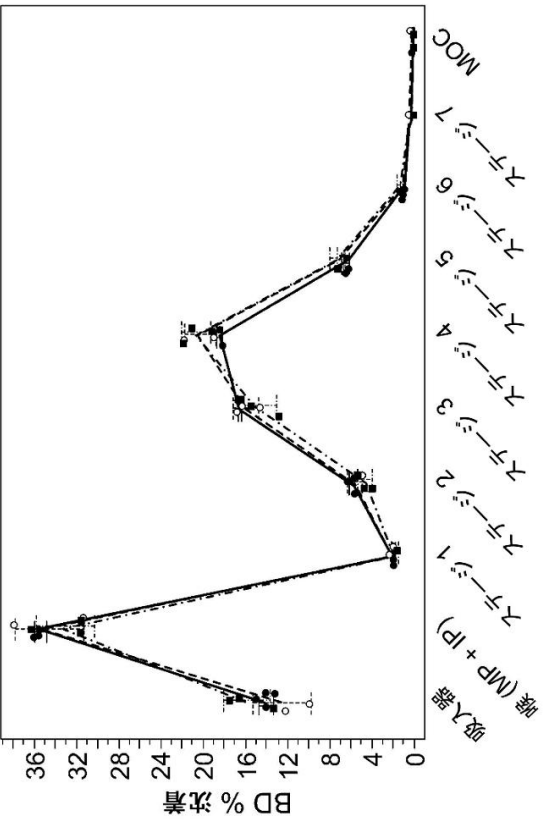


FIG. 18

【図 19】

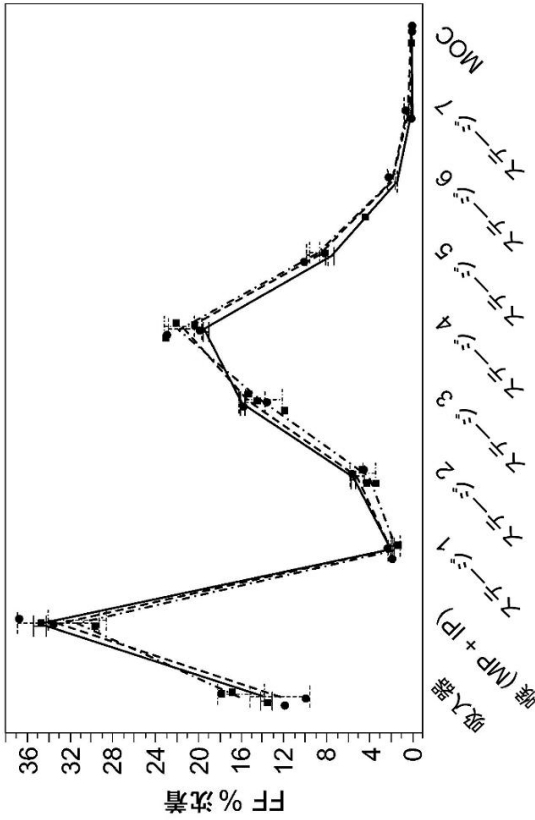


FIG. 19

10

20

30

40

50

【 図 2 0 】

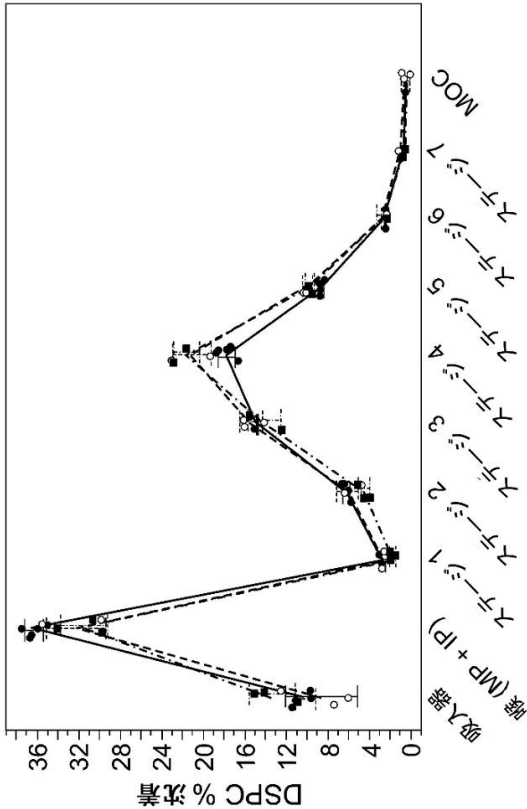


FIG. 20

【 図 2 1 】

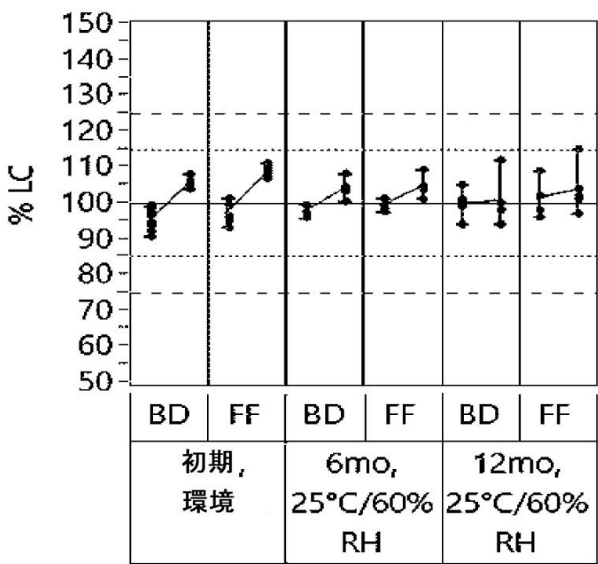


FIG. 21

【 図 2 2 】

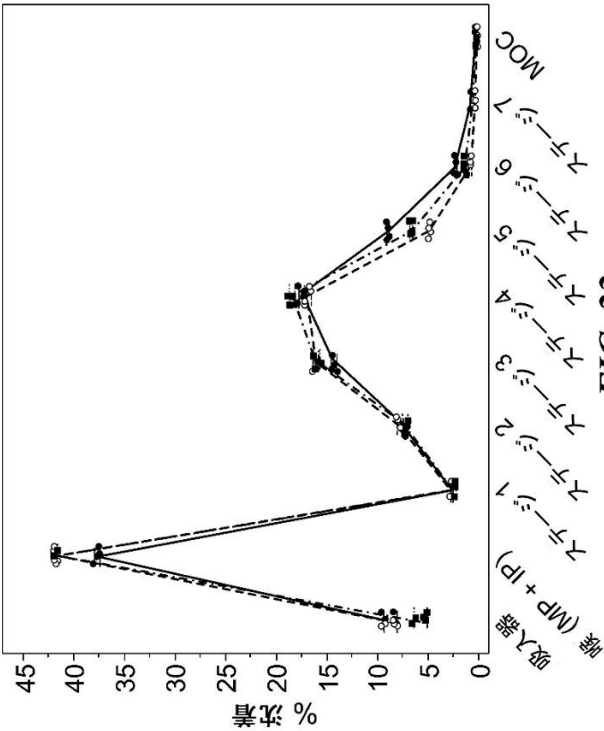


FIG. 22

【 図 2 3 】

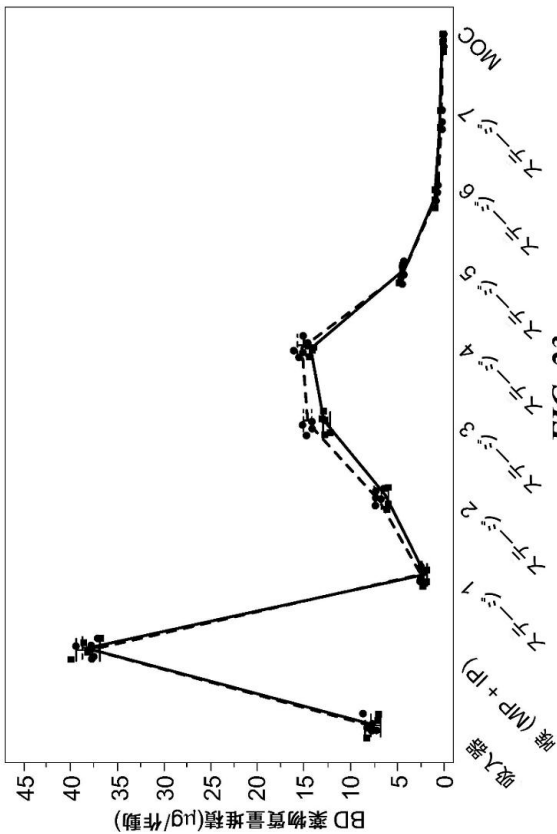


FIG. 23

10

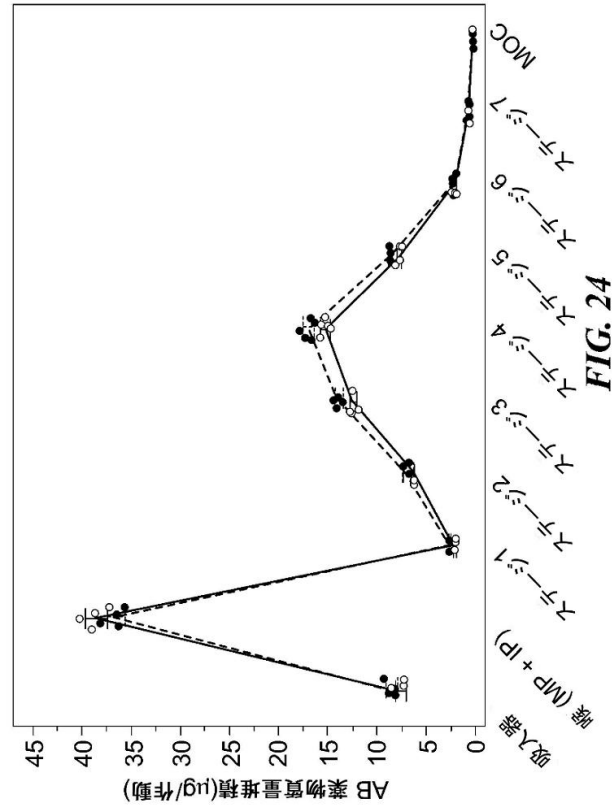
20

30

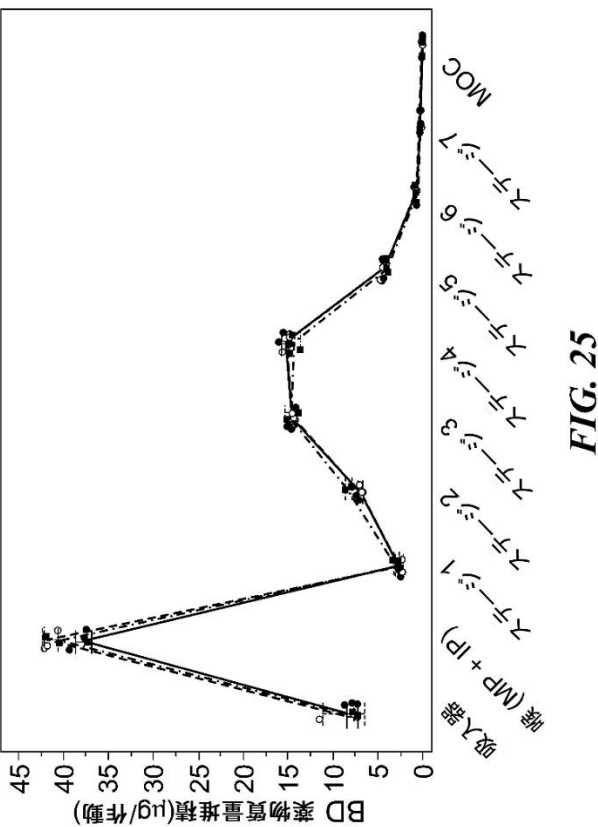
40

50

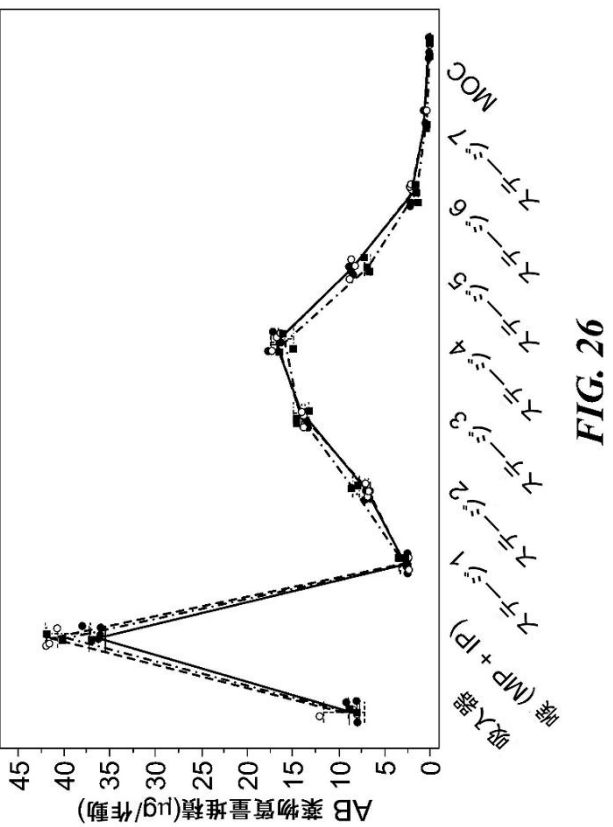
【 図 2 4 】



【 図 2 5 】



【 図 2 6 】



【 図 2 7 】

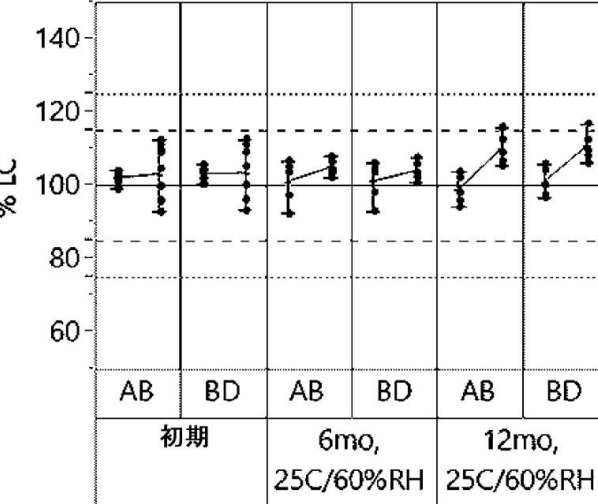


FIG. 27

10

20

30

40

50

【図 28】

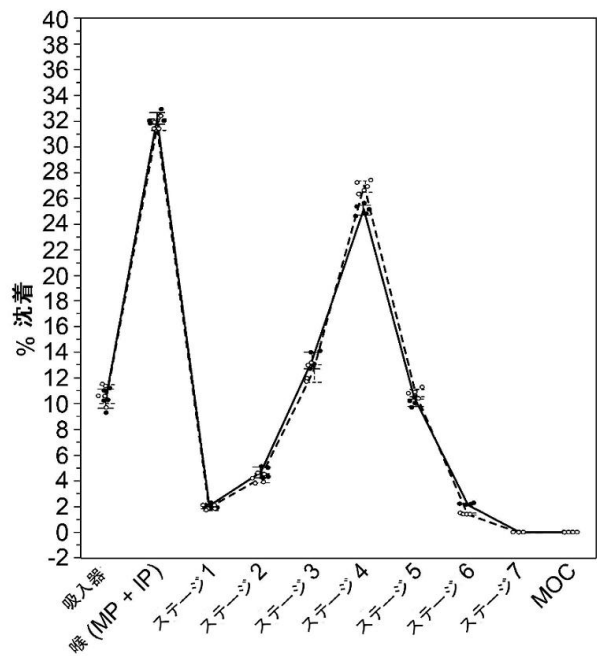


FIG. 28

【図 29】

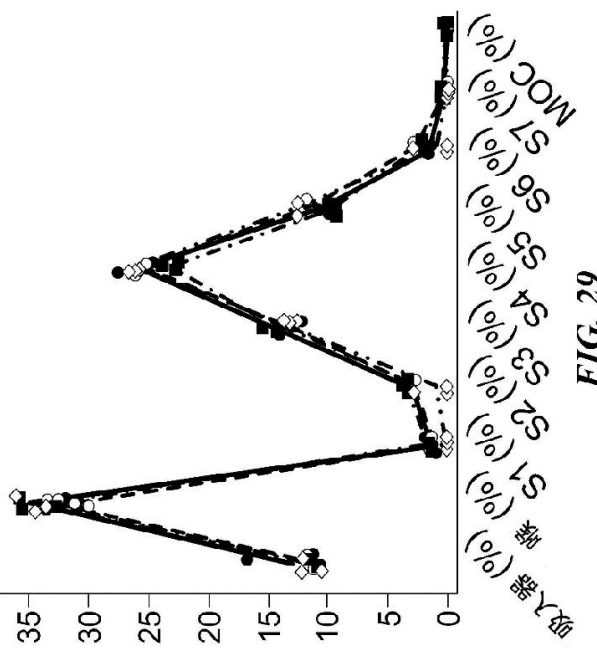


FIG. 29

【図 30】

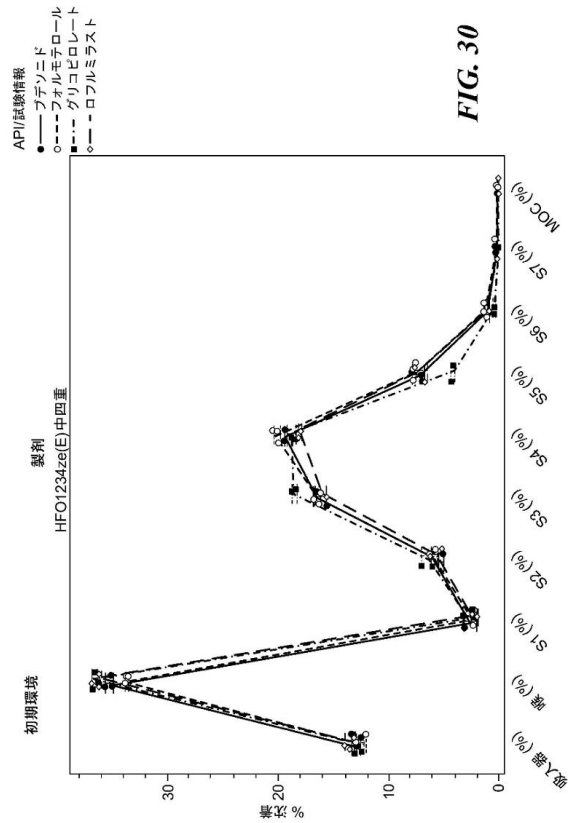


FIG. 30

【図 31 A】

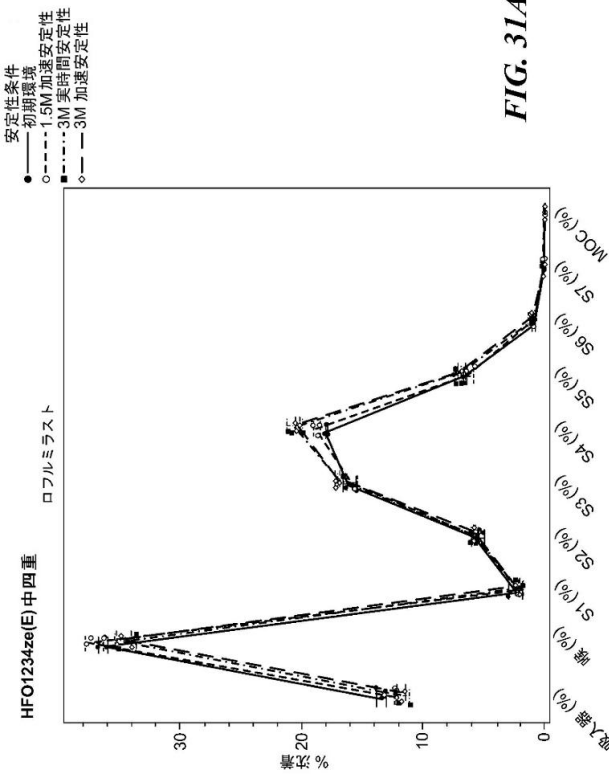
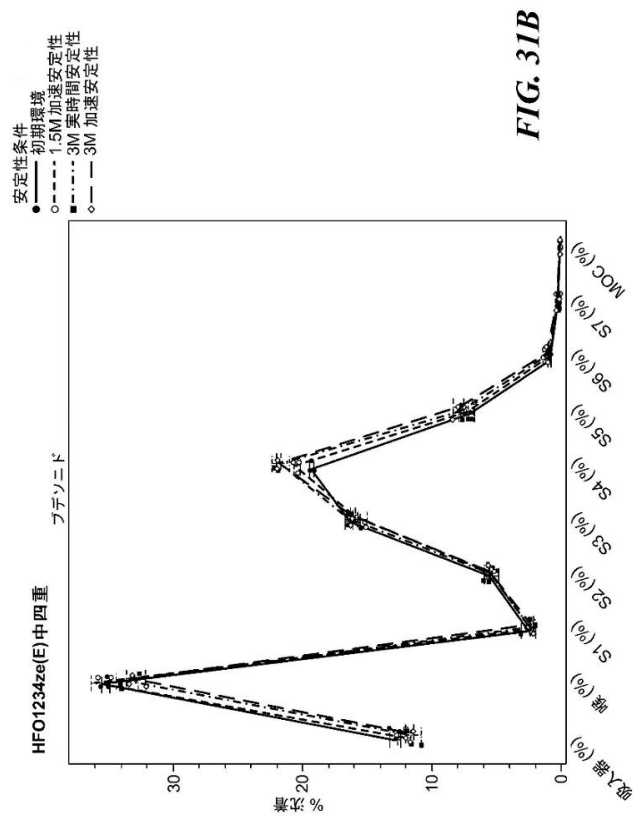
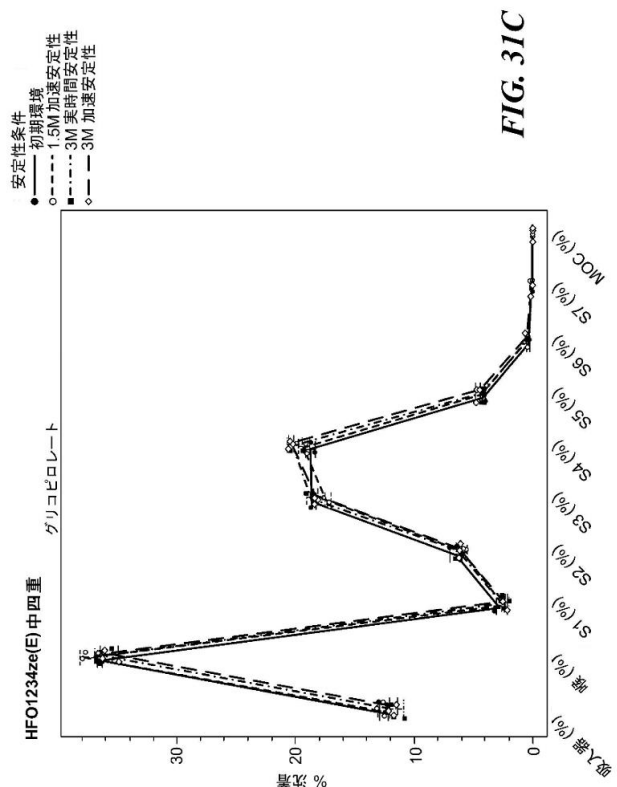


FIG. 31A

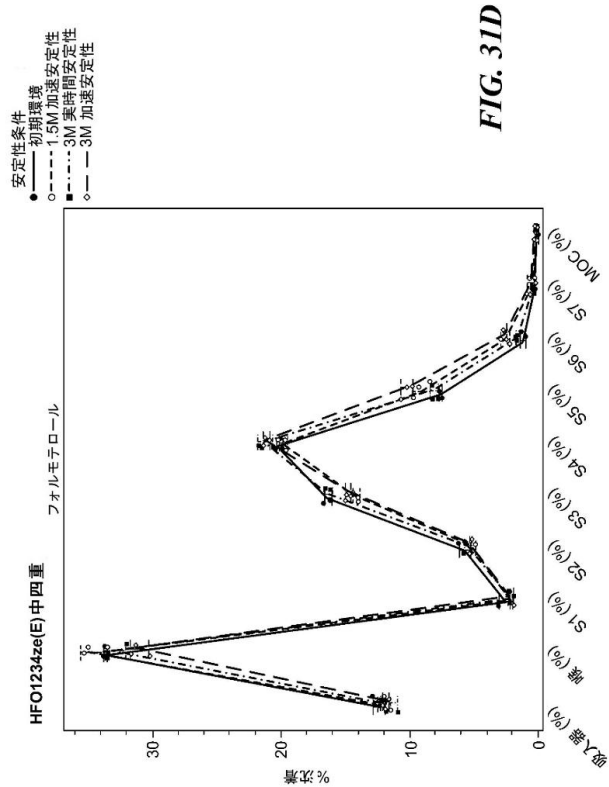
【図 3 1 B】



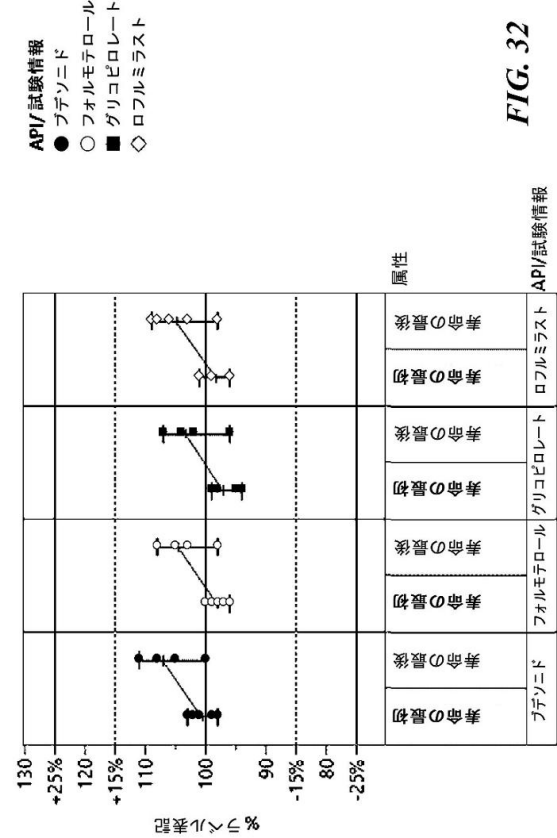
【図 3 1 C】



【図 3 1 D】



【図 3 2】



10

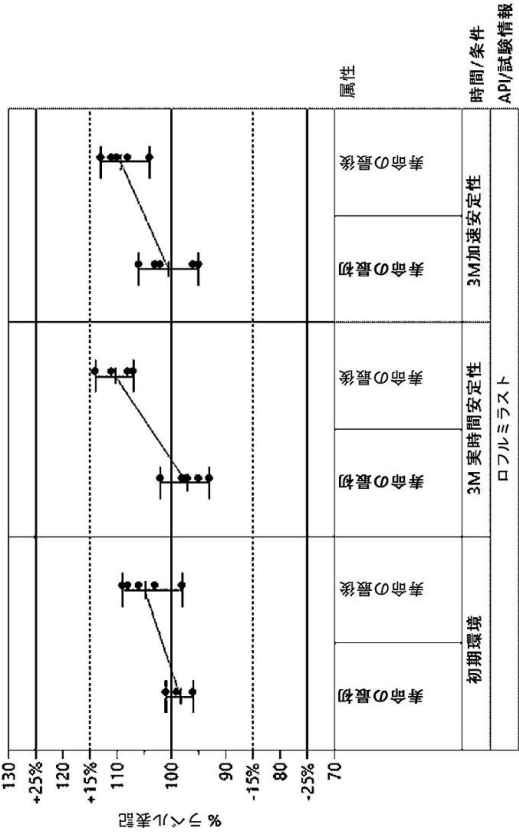
20

30

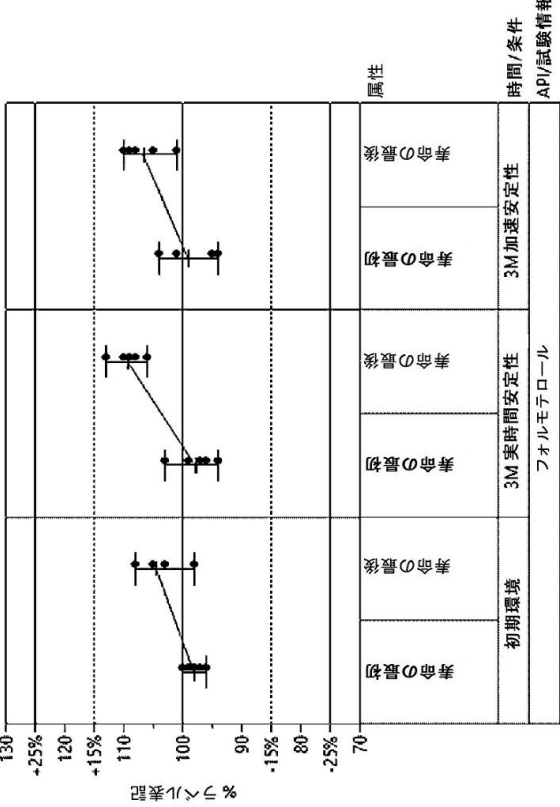
40

50

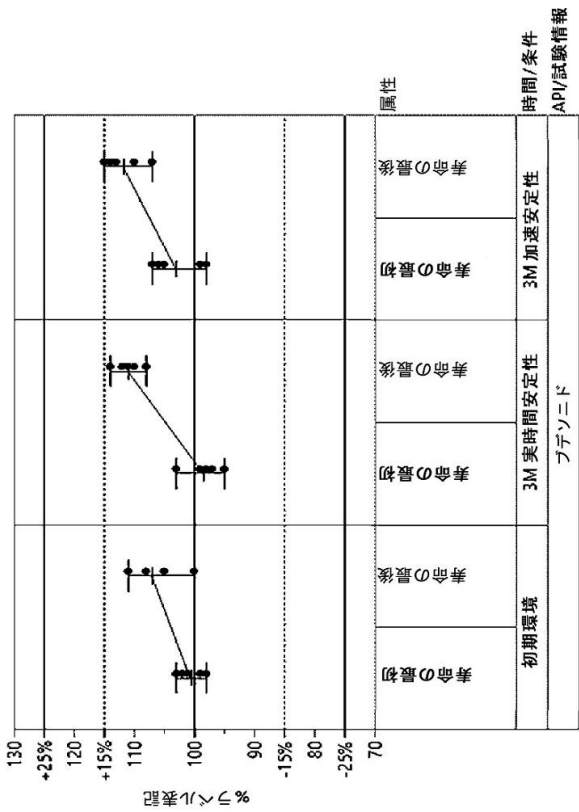
【図 3 3 A】



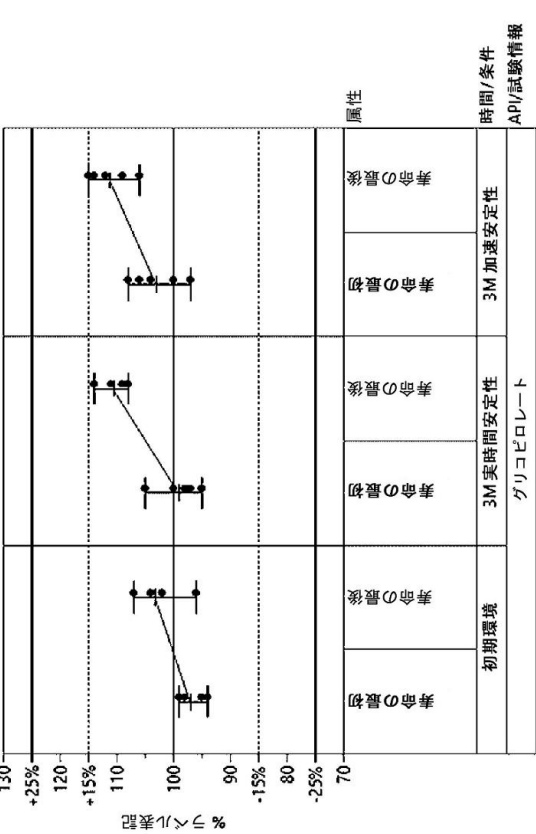
【図 3 3 B】



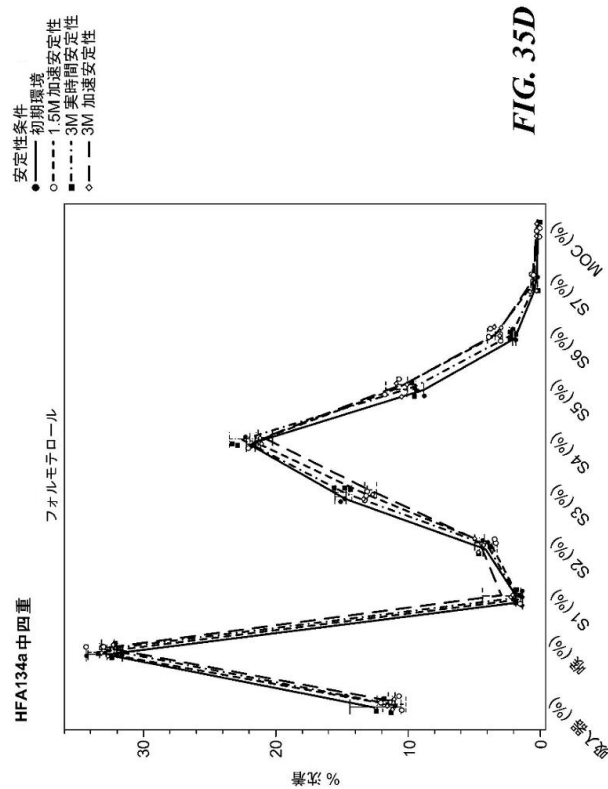
【図 3 3 C】



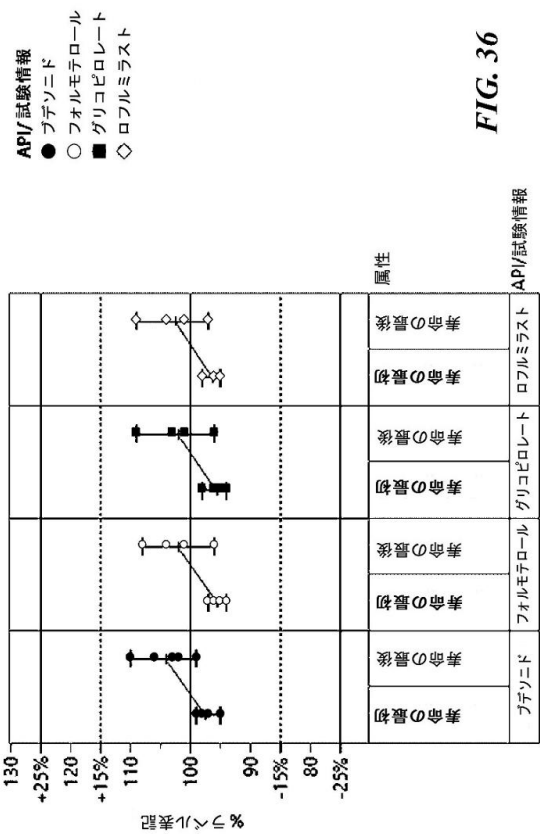
【図 3 3 D】



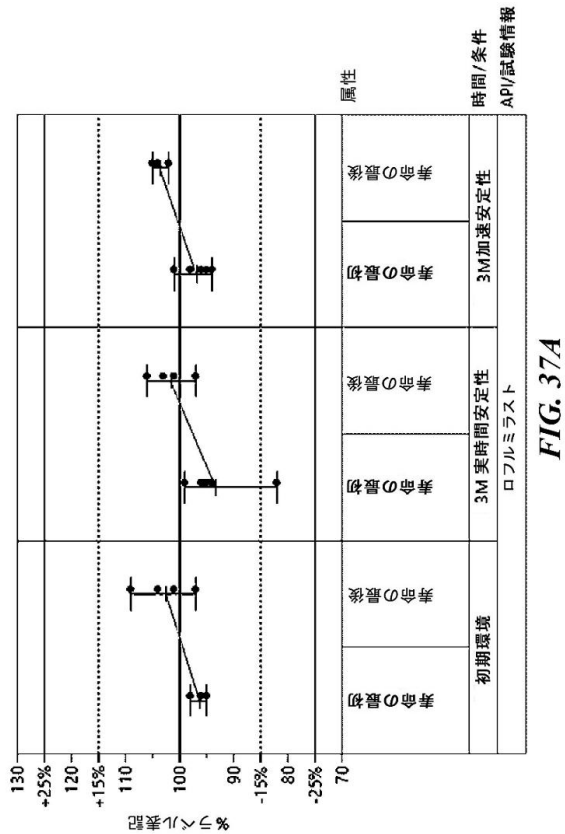
【図 3 5 D】



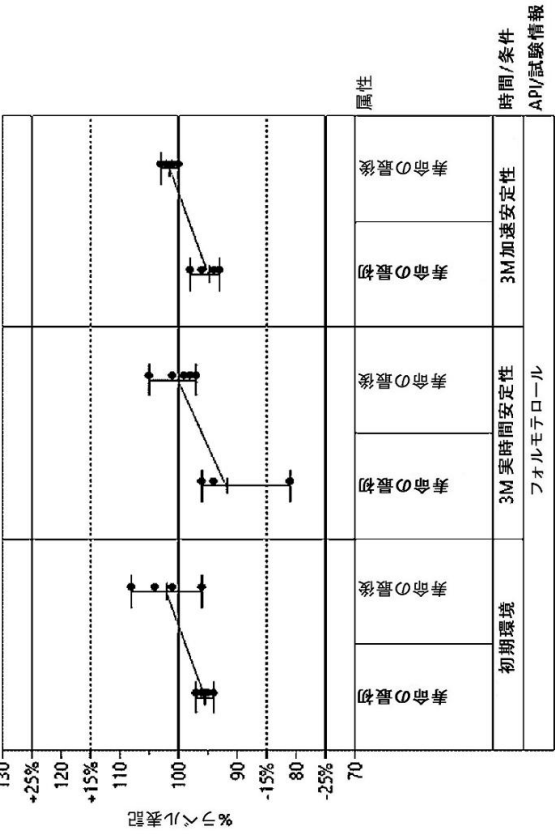
【図 3 6】



【図 3 7 A】



【図 3 7 B】



【図 37 C】

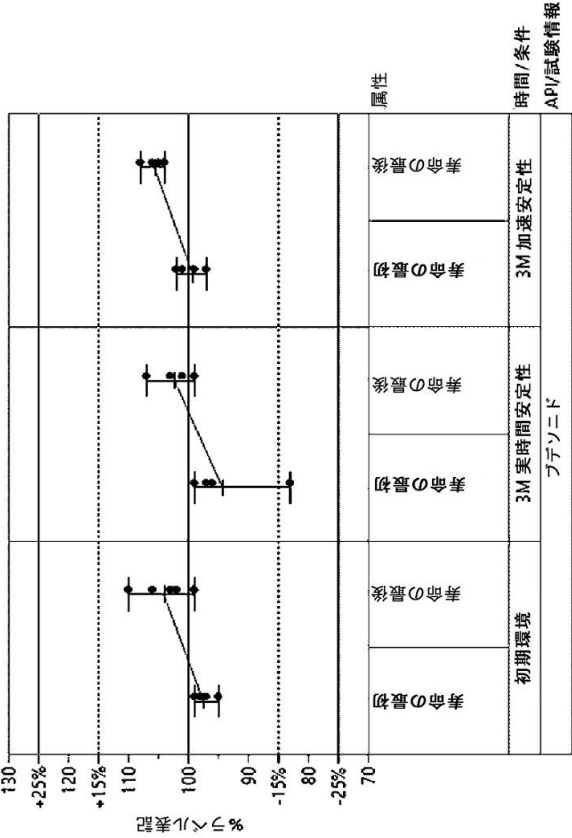


FIG. 37C

【図 37 D】

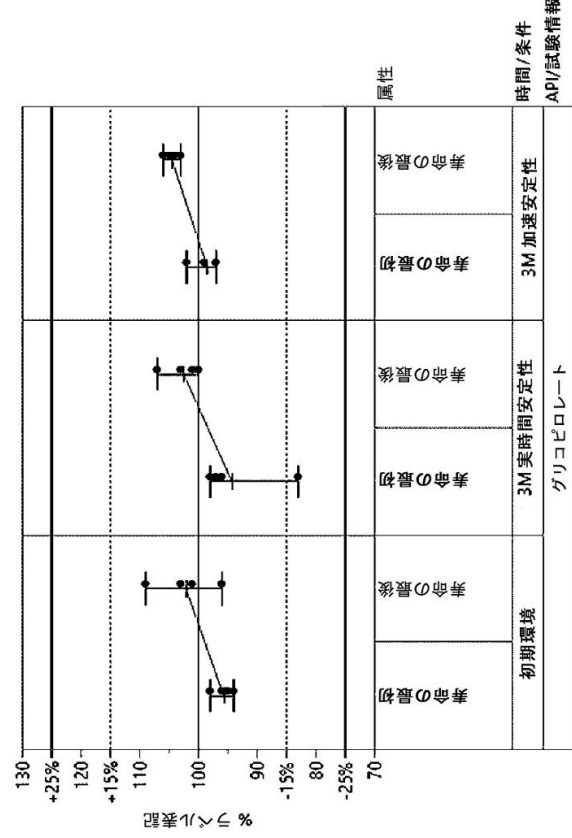


FIG. 37D

【図 38】

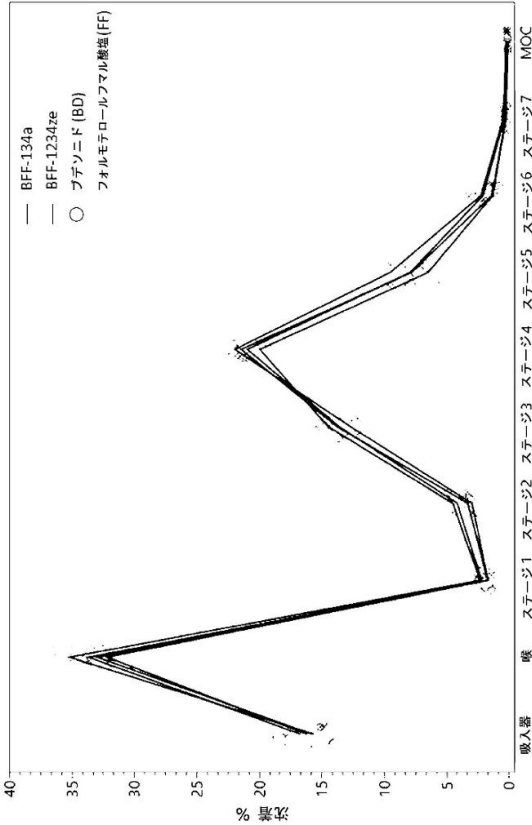


FIG. 38

【図 39】

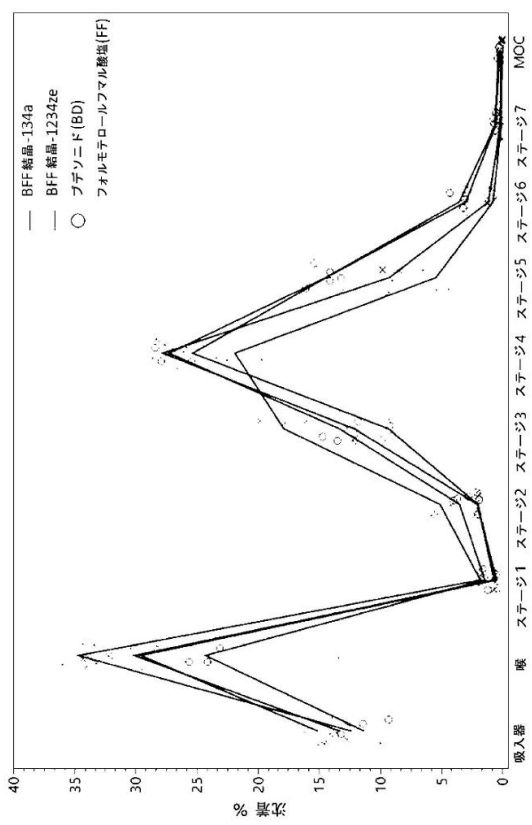


FIG. 39

【図 40】

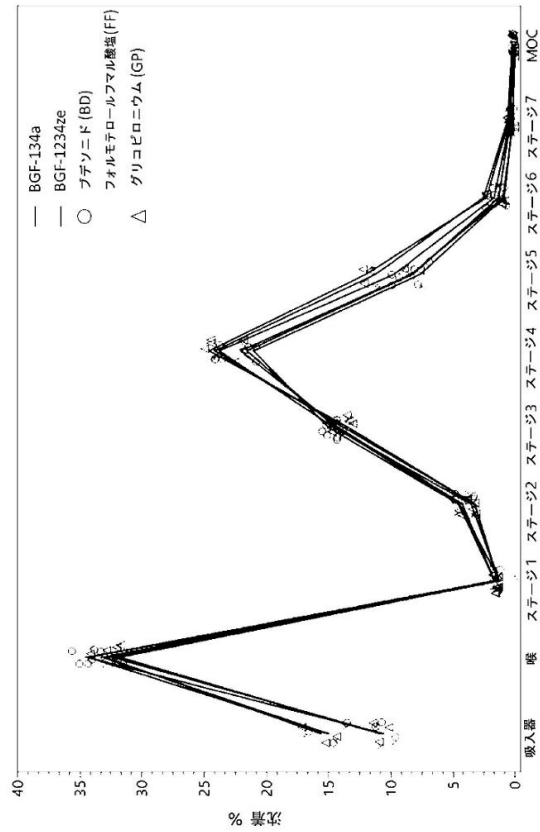


FIG. 40

【図 41】

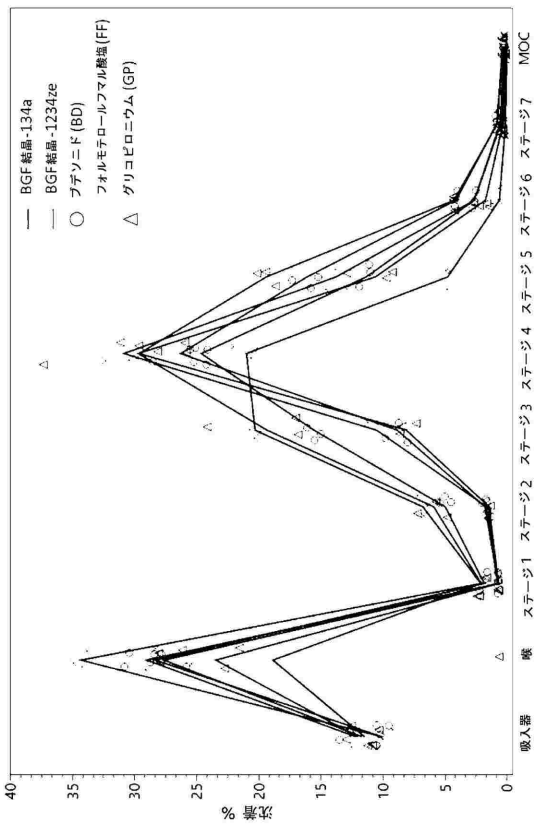


FIG. 41

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K31/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/130767 A1 (PULMATRIX INC [US]) 6 September 2013 (2013-09-06) the whole document paragraph [000132] - paragraph [000162] -----	1-35
Y	US 2014/213560 A1 (VARKALANKA SWAROOP K [IN]) 31 July 2014 (2014-07-31) the whole document paragraph [0158] - paragraph [0162]; claims 1-29 -----	1-35
Y	US 2004/105819 A1 (HALE RON L [US] ET AL) 3 June 2004 (2004-06-03) the whole document claims 1-38 ----- -/--	1-35
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 19 September 2022		Date of mailing of the international search report 28/09/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Felder, Christian

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/036548

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2012/158166 A1 (PEARL THERAPEUTICS INC [US]; VEHRING REINHARD [CA] ET AL.) 22 November 2012 (2012-11-22) the whole document claims 1-61 -----	1-35
Y	WO 2014/190204 A1 (PEARL THERAPEUTICS INC [US]; REISNER COLIN [US] ET AL.) 27 November 2014 (2014-11-27) the whole document paragraph [0088] - paragraph [0092]; claims 1-67 -----	1-35

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/036548

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013130767 A1	06-09-2013	AU 2013225982 A1	18-09-2014
		CA 2865972 A1	06-09-2013
		CN 104487075 A	01-04-2015
		CN 107596518 A	19-01-2018
		CN 109999013 A	12-07-2019
		EP 2819672 A1	07-01-2015
		HK 1204989 A1	11-12-2015
		JP 2015509788 A	02-04-2015
		JP 2017140515 A	17-08-2017
		JP 2019181244 A	24-10-2019
		NZ 629722 A	31-03-2017
		US 2015136130 A1	21-05-2015
		US 2017304564 A1	26-10-2017
		US 2020261667 A1	20-08-2020
		US 2021060268 A1	04-03-2021
		WO 2013130767 A1	06-09-2013
US 2014213560 A1	31-07-2014	AU 2014208359 A1	20-08-2015
		AU 2018205077 A1	26-07-2018
		BR 112015017784 A2	11-07-2017
		CA 2897464 A1	31-07-2014
		CN 104994854 A	21-10-2015
		CN 110403922 A	05-11-2019
		CN 110464724 A	19-11-2019
		DK 2948148 T3	26-10-2020
		EA 201591269 A1	29-01-2016
		EP 2948148 A1	02-12-2015
		EP 3763366 A1	13-01-2021
		ES 2828070 T3	25-05-2021
		HK 1217427 A1	13-01-2017
		HR P20201711 T1	25-12-2020
		HU E052275 T2	28-04-2021
		IL 272701 A	30-04-2020
		JP 6426624 B2	21-11-2018
		JP 7015331 B2	02-02-2022
		JP 2016505067 A	18-02-2016
		JP 2018168172 A	01-11-2018
		JP 2020079295 A	28-05-2020
		KR 20200006630 A	20-01-2020
		KR 20200105983 A	09-09-2020
		LT 2948148 T	28-12-2020
		NZ 710726 A	28-08-2020
		PL 2948148 T3	25-01-2021
		PT 2948148 T	03-11-2020
		SG 10201911395U A	30-01-2020
		SG 11201505835Q A	28-08-2015
		SI 2948148 T1	31-12-2020
		US 2014213560 A1	31-07-2014
		US 2017196843 A1	13-07-2017
		US 2022008400 A1	13-01-2022
		WO 2014115127 A1	31-07-2014
		ZA 201505600 B	21-12-2016
US 2004105819 A1	03-06-2004	US 2004105819 A1	03-06-2004
		US 2009258075 A1	15-10-2009
WO 2012158166 A1	22-11-2012	AU 2011368334 A1	21-11-2013
		BR 112013029507 A2	24-09-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/036548

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CA 2835927 A1	22-11-2012
		CN 103687483 A	26-03-2014
		EA 201490991 A1	30-09-2014
		EP 2709447 A1	26-03-2014
		JP 2014518871 A	07-08-2014
		KR 20140032404 A	14-03-2014
		RU 2013155903 A	27-06-2015
		SG 194896 A1	30-12-2013
		WO 2012158166 A1	22-11-2012

WO 2014190204 A1	27-11-2014	AU 2014268482 A1	07-01-2016
		BR 112015028964 A2	25-07-2017
		CA 2912927 A1	27-11-2014
		CL 2015003422 A1	02-09-2016
		CN 105392471 A	09-03-2016
		CR 20150645 A	10-02-2016
		DO P2015000284 A	29-04-2016
		EP 2999460 A1	30-03-2016
		HK 1221653 A1	09-06-2017
		HK 1221654 A1	09-06-2017
		JP 2016519160 A	30-06-2016
		KR 20160013134 A	03-02-2016
		NI 201500163 A	06-01-2016
		PE 20160155 A1	01-04-2016
		PH 12015502593 A1	29-02-2016
		RU 2015154720 A	27-06-2017
		SG 11201509543Y A	30-12-2015
		US 2015150787 A1	04-06-2015
		WO 2014190204 A1	27-11-2014
		ZA 201509016 B	25-07-2018

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/40	(2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/58	(2006.01)	A 6 1 K	31/58	
A 6 1 K	31/44	(2006.01)	A 6 1 K	31/44	
A 6 1 K	31/167	(2006.01)	A 6 1 K	31/167	
A 6 1 K	31/137	(2006.01)	A 6 1 K	31/137	
A 6 1 K	47/06	(2006.01)	A 6 1 K	47/06	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB
,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,
LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,
QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,W
S,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アーチベル, ジェイムズ

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・
ブルバード 1 2 1

(72)発明者 ラハチュ, ケリサ

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・
ブルバード 1 2 1

(72)発明者 ランパ, チャリナ

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・
ブルバード 1 2 1

(72)発明者 メロ, ローレン

アメリカ合衆国 2 7 7 0 3 ノースカロライナ州ダーラム、エンペラー・ブルバード 4 2 2 2、ス
ウィート 2 5 0

(72)発明者 グティエレス, ガートルード

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・
ブルバード 1 2 1

(72)発明者 レチューガーバレストロス, デイビッド

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・
ブルバード 1 2 1

(72)発明者 タン, ペニー

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・
ブルバード 1 2 1

(72)発明者 リーブ, マイケル

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・
ブルバード 1 2 1

F ターム (参考) 4C076 AA93 BB27 CC15 DD23A DD35 DD63A FF68

4C086 AA01 AA02 BC07 BC17 DA12 MA03 MA43 MA55 NA05 ZA59
ZC75

4C206 AA01 AA02 FA14 GA01 GA31 MA03 MA05 MA63 MA75 NA05
ZA59 ZC75