

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-509985

(P2019-509985A)

(43) 公表日 平成31年4月11日 (2019.4.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 P 9/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/06	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/4458 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4458	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 1 2 7
<b>A 6 1 K 9/72 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/72	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-539955 (P2018-539955)  
 (86) (22) 出願日 平成29年2月1日 (2017.2.1)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年8月21日 (2018.8.21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/016018  
 (87) 国際公開番号 W02017/136421  
 (87) 国際公開日 平成29年8月10日 (2017.8.10)  
 (31) 優先権主張番号 62/289,473  
 (32) 優先日 平成28年2月1日 (2016.2.1)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 511227266  
 インカーダ セラピューティクス, イン  
 コーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 945  
 60, ニューアーク, バレンタイン  
 ドライブ 39899, スイート 18  
 5  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (74) 代理人 100181674  
 弁理士 飯田 貴敏  
 (74) 代理人 100181641  
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心房細動を含む心不整脈を管理するための吸入薬物療法との電子的監視の組み合わせ

## (57) 【要約】

電子的監視を用いて適時に心不整脈を処置する方法が本明細書に開示される。また、心不整脈を電子的に監視するためのシステムも本明細書に開示される。このシステムは、(a) 対象における不整脈の発生を監視する電子的監視チップと、(b) 前記電子的監視チップと無線通信している電子的監視デバイスと、(c) 前記電子的監視デバイスと通信している吸入器とを備えることができ、電子的監視デバイスは、無線接続を通じて前記吸入器と通信し得る。

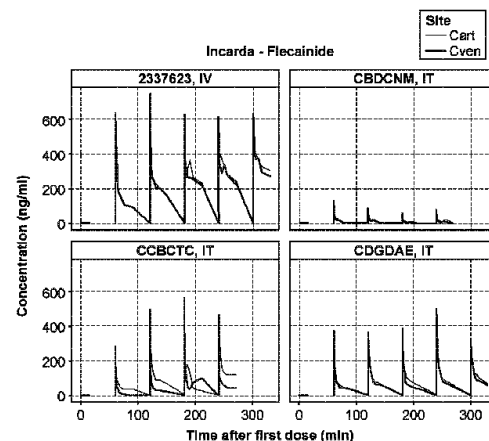


FIG. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

対象における心不整脈を処置する方法であって、

(a) 電子的監視デバイスの支援で、前記対象における心不整脈を識別するステップと、

(b) 吸入器を使用して、約 9 分未満のうちに医薬組成物をエアゾール化させるステップであって、前記医薬組成物が、治療有効量の少なくとも 1 つの抗不整脈薬または薬学的に許容されるその塩を含むステップと、

(c) 前記エアゾール化した医薬組成物を前記対象に投与するステップであって、これにより前記心不整脈を処置するステップと

10

を含む方法。

**【請求項 2】**

(a) の前記識別するステップが、前記心不整脈の持続時間を画定することを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記心不整脈の持続時間が、少なくとも約 2 時間である、請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記心不整脈の持続時間が、少なくとも約 1 時間である、請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記心不整脈の持続時間が、少なくとも約 0.5 時間である、請求項 2 に記載の方法。

20

**【請求項 6】**

前記医薬組成物をエアゾール化させるステップを、6 分未満のうちに行う、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記医薬組成物をエアゾール化させるステップを、3 分未満のうちに行う、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記治療有効量が、前記不整脈を正常な洞調律に変換するのに十分な量である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 9】**

30

前記治療有効量が、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬または薬学的に許容されるその塩の少なくとも約 60 mg である、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記治療有効量が、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬または薬学的に許容されるその塩の少なくとも約 50 mg である、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記治療有効量が、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬または薬学的に許容されるその塩の少なくとも約 40 mg である、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記治療有効量が、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬または薬学的に許容されるその塩の少なくとも約 30 mg である、請求項 8 に記載の方法。

40

**【請求項 13】**

前記治療有効量が、投与後約 0 秒～約 2 時間で前記不整脈を正常な洞調律に変換する、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記治療有効量が、投与後約 60 分で前記不整脈を正常な洞調律に変換する、請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 15】**

前記処置することを、前記心不整脈の開始から約 120 分以内に行う、請求項 1 に記載の方法。

50

**【請求項 16】**

前記処置することを、前記心不整脈の開始から約90分以内に行う、請求項1に記載の方法。

**【請求項 17】**

前記処置することを、前記心不整脈の開始から約60分以内に行う、請求項1に記載の方法。

**【請求項 18】**

前記投与するステップが、吸入を含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 19】**

(a)の前に、電子的監視チップが、前記対象に挿入される、請求項1に記載の方法。

10

**【請求項 20】**

電子的監視チップが、前記対象により装着される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 21】**

前記電子的監視チップが、前記電子的監視デバイスと通信している、請求項19に記載の方法。

**【請求項 22】**

前記通信が、無線通信である、請求項21に記載の方法。

**【請求項 23】**

(a)の前に、電子的監視チップが、前記電子的監視デバイスに挿入される、請求項1に記載の方法。

20

**【請求項 24】**

(a)の前記識別するステップが、前記対象への結果の通信を含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 25】**

前記通信が、前記医薬組成物を投与する指示を含む、請求項24に記載の方法。

**【請求項 26】**

前記投与する指示が、前記エアゾール化した医薬組成物を投与する投薬量を含む、請求項25に記載の方法。

**【請求項 27】**

前記投与するステップが、前記対象により実施される、請求項25に記載の方法。

30

**【請求項 28】**

前記投与するステップが、医療専門家により実施される、請求項25に記載の方法。

**【請求項 29】**

前記医療専門家が、前記電子的監視デバイスにより行われた勧告を覆することができる、請求項28に記載の方法。

**【請求項 30】**

前記電子的監視デバイスが、前記エアゾール化した医薬組成物の前記対象への投与を可能にする前に、医療提供者からの確認を待つ、請求項28に記載の方法。

**【請求項 31】**

前記通信が、処置勧告を行うことを含む、請求項24に記載の方法。

40

**【請求項 32】**

前記電子的監視デバイスが不整脈を識別しない場合、前記処置勧告が、前記医薬組成物の投与を制限することを含む、請求項31に記載の方法。

**【請求項 33】**

(a)の前記識別するステップが、医療専門家への結果の通信を含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 34】**

前記投与するステップが、前記対象により実施される、請求項33に記載の方法。

**【請求項 35】**

前記投与するステップが、医療専門家により実施される、請求項33に記載の方法。

50

## 【請求項 3 6】

前記医療専門家が、救急救命士である、請求項 3 5 に記載の方法。

## 【請求項 3 7】

前記医療専門家が、医師である、請求項 3 5 に記載の方法。

## 【請求項 3 8】

前記医療専門家が、監視専門家である、請求項 3 5 に記載の方法。

## 【請求項 3 9】

前記医療専門家が、前記電子的監視デバイスにより行われた勧告を覆することができる、請求項 3 3 に記載の方法。

## 【請求項 4 0】

前記電子的監視デバイスが、前記エアゾール化した医薬組成物の前記対象への投与を可能にする前に、医療提供者からの確認を待つ、請求項 3 3 に記載の方法。

## 【請求項 4 1】

前記通信が、処置勧告を行うことを含む、請求項 3 3 に記載の方法。

## 【請求項 4 2】

前記電子的監視デバイスが不整脈を識別しない場合、前記処置勧告が、前記医薬組成物の前記投与を制限することを含む、請求項 4 1 に記載の方法。

## 【請求項 4 3】

前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩が、クラス I 抗不整脈薬である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4 4】

前記クラス I 抗不整脈薬が、クラス I a、I b、または I c 抗不整脈薬である、請求項 4 3 に記載の方法。

## 【請求項 4 5】

前記クラス I 抗不整脈薬が、フレカイニドまたはその塩である、請求項 4 3 に記載の方法。

## 【請求項 4 6】

前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩が、クラス II 抗不整脈薬である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4 7】

前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩が、クラス III 抗不整脈薬である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4 8】

前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩が、クラス IV 抗不整脈薬である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4 9】

前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩が、クラス V 抗不整脈薬である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5 0】

前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩が、ナトリウムチャンネル遮断薬を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5 1】

前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩が、カリウムチャンネル遮断薬を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5 2】

前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩が、カルシウムチャンネル遮断薬を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5 3】

前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩が、対象の肺を通じて迅速に吸収される、請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 5 4】

前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩が、対象の肺を通じて吸収された後、前記対象の心臓に送達される、請求項 5 3 に記載の方法。

## 【請求項 5 5】

前記吸入器が、前記電子的監視デバイスと通信している、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5 6】

前記通信が、有線通信である、請求項 5 5 に記載の方法。

## 【請求項 5 7】

前記通信が、無線通信である、請求項 5 5 に記載の方法。

## 【請求項 5 8】

前記吸入器によりエアゾール化した薬理的組成物を投与するステップが、前記電子的監視デバイスに通信される、請求項 5 5 に記載の方法。

## 【請求項 5 9】

前記電子的監視デバイスが、前記エアゾール化した医薬組成物を投与するステップを検証する、請求項 5 8 に記載の方法。

## 【請求項 6 0】

前記電子的監視デバイスが、前記投与後の前記不整脈の進行を監視し続ける、請求項 5 9 に記載の方法。

## 【請求項 6 1】

前記不整脈が正常な洞調律に変換される場合、前記投与を停止する勧告が、前記電子的監視デバイスにより通信される、請求項 6 0 に記載の方法。

## 【請求項 6 2】

前記投与するステップ後少なくとも約 2 時間、不整脈の発生が継続することによって決定されるように、前記不整脈が前記医薬組成物の投与に反応しない場合、診察を受ける勧告が、前記電子的監視デバイスにより通信される、請求項 6 0 に記載の方法。

## 【請求項 6 3】

前記電子的監視デバイスが、デジタルディスプレイを備える、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6 4】

前記電子的監視デバイスが、前記対象と通信し得る音響手段を備える、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6 5】

前記電子的監視デバイスが、スマートフォンである、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6 6】

前記吸入器が、デジタルディスプレイを備える、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6 7】

前記吸入器が、前記対象と通信し得る音響手段を備える、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6 8】

(a) 対象における不整脈の発生を監視する電子的監視チップと、  
(b) 前記電子的監視チップと無線通信している電子的監視デバイスと、  
(c) 前記電子的監視デバイスと通信している吸入器と  
を備えるシステム。

## 【請求項 6 9】

前記電子的監視デバイスが、有線接続を通じて前記吸入器と通信している、請求項 6 8 に記載のシステム。

## 【請求項 7 0】

前記電子的監視デバイスが、無線接続を通じて前記吸入器と通信している、請求項 6 8 に記載のシステム。

## 【請求項 7 1】

前記電子的監視デバイスが、デジタルディスプレイを備える、請求項 6 8 に記載のシステム。

10

20

30

40

50

## 【請求項 7 2】

前記電子的監視デバイスが、前記対象と通信し得る音響手段を備える、請求項 6 8 に記載のシステム。

## 【請求項 7 3】

前記電子的監視デバイスが、スマートフォンである、請求項 6 8 に記載のシステム。

## 【請求項 7 4】

前記電子的監視チップが、前記対象に挿入される、請求項 6 8 に記載のシステム。

## 【請求項 7 5】

前記電子的監視チップが、前記対象により装着される、請求項 6 8 に記載のシステム。

## 【請求項 7 6】

前記吸入器が、デジタルディスプレイを備える、請求項 6 8 に記載のシステム。

## 【請求項 7 7】

前記吸入器が、前記対象と通信し得る音響手段を備える、請求項 6 8 に記載のシステム。

## 【請求項 7 8】

前記電子的監視デバイスが、記憶手段を備える、請求項 6 8 に記載のシステム。

## 【請求項 7 9】

対象のデータが、前記記憶手段を使用して記憶される、請求項 7 8 に記載のシステム。

## 【請求項 8 0】

前記記憶手段が、ハードドライブである、請求項 7 8 に記載のシステム。

## 【請求項 8 1】

前記記憶手段が、クラウドに基づく記憶である、請求項 7 8 に記載のシステム。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 相互参照

本出願は、2016年2月1日出願された米国仮出願番号第62/289,473号に基づく優先権を主張しており、この仮出願は、その全体が参考として本明細書中に援用される。

## 【0002】

## 背景

本開示は、電子的監視デバイスと組み合わせた吸入式C V治療法の使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

心不整脈（律動異常とも呼ばれる）は、心臓内に異常な電氣的活動が存在する可能性のある状態の多様な大群のいずれかを指す用語である。心拍は、速すぎたり、遅すぎたりする場合があります、また規則的であったり、不規則であったりし得る。

## 【0004】

心不整脈は、高レベルの未だ対処されていない臨床的ニーズが存在する分野である。今日使用される多くの薬物は、1980年代初期および1990年代以来市販されてきたが、効力の欠如、または主に心臓に関連する可能性があり、対象の入念な監視を必要とする副作用プロファイルのいずれかに起因して、ほとんどが不適切である。

## 【0005】

心房細動は、症候性および無症候性のいずれでも生ずる心不整脈の一種である。症候性の場合、対象は、処置のために病院のERを受診する一方、無症候性の場合、対象は、自分が不整脈の状態にあることを認識していない。心房細動は、無症候性で通常は生じた後、短い持続時間のうちに症候性となる。このような短いエピソードは、正常な洞調律に自然に変換する。しかし、このような短いエピソードの蓄積効果が、全体的なAF負荷に変わり、最終的に疾患に進行する。

## 【0006】

10

20

30

40

50

発作性心房細動（P A F）は、全心房細動（A F）母集団のうちのサブセットであり、全 A F 母集団の 3 分の 1 と推定されている。全世界で約 3 4 0 0 万人が A F に罹患し、全世界のこのような人々のうち 1 1 3 0 万人が、P A F を有する対象として診断されている。

#### 【 0 0 0 7 】

不整脈は、救急処置室（E R）受診を頻繁に引き起こし、同室において静脈内薬物が投与され、時に長期入院を必要とし、場合によっては予定外の侵襲的手技ももたらす。

#### 【 0 0 0 8 】

アブレーションは高額であり得、約 5 0 % に効き目があり得る。高額出費にもかかわらず、アブレーションは不整脈を完全に矯正しないかも知れない。多くの場合、対象の寿命において満足な結果を実現するには、複数回のアブレーション手技が必要とされる。アブレーションは、病的状態や死亡と関連した心臓関連の医学的合併症も引き起こす。

10

#### 【 0 0 0 9 】

電子的監視システムは、対象がそのような不整脈を経験しているか、対象を監視するために使用され、不整脈が継続する場合には、対象は記録され、処置担当医師は治療の経過を評価することができる。

#### 【 0 0 1 0 】

これこそが、A F の発作状態の開始から永続的 A F に至る、その進行の遅延に必要とされるものである。

20

#### 【 0 0 1 1 】

現在の経口式または I V 式の承認済み薬品はいずれも、初発時に不整脈を終結させ、これにより疾患進行を遅らせ、全体的な A F 負荷を軽減して病院コストの有意な経済的削減をもたらすことを目標として、電子的監視システムと組み合わせられていない。

#### 【 0 0 1 2 】

代表的な監視デバイスとして、A l i v e C o r M o b i l e E C G、R e v e a l L I N Q I n s e r t a b l e C a r d i a c M o n i t o r、i R h y t h m Z I O X T P a t c h、H e a r t C h e c k p e n、A f i b A l e r t、不整脈を検出するように設計されたスマートフォンまたは携帯音楽プレーヤー用アプリケーション、M i c r o l i f e A F I B T e c h n o l o g y デバイス、W a t c h B P デバイス、H o l t e r モニター、スマートウォッチ、ウェアラブル技術、例えば不整脈を検出する手段として振動させることができる技術等、または任意のその他の類似したデバイスが挙げられる。

30

#### 【 発明の概要 】

#### 【 課題を解決するための手段 】

#### 【 0 0 1 3 】

本明細書に開示されるのは、対象における心不整脈を処置する方法であって、（ a ）電子的監視デバイスの支援で、前記対象における心不整脈を識別するステップと、（ b ）吸入器を使用して、約 9 分未満のうちに医薬組成物をエアゾール化させるステップであって、前記医薬組成物が、治療有効量の少なくとも 1 つの抗不整脈薬または薬学的に許容されるその塩を含み得るステップと、（ c ）前記エアゾール化した医薬組成物を前記対象に投与するステップであって、これにより前記心不整脈を処置するステップを含む方法である。一部の実施形態では、（ a ）の前記識別するステップは、前記心不整脈の持続時間を画定することを含む。一部の実施形態では、前記心不整脈の持続時間は、少なくとも約 2 時間であり得る。一部の実施形態では、前記心不整脈の持続時間は、少なくとも約 1 時間であり得る。一部の実施形態では、前記心不整脈の持続時間は、少なくとも約 0 . 5 時間であり得る。一部の実施形態では、前記医薬組成物をエアゾール化させるステップを、6 分未満のうちに行う。一部の実施形態では、前記医薬組成物をエアゾール化させるステップを、3 分未満のうちに行う。一部の実施形態では、前記治療有効量は、前記不整脈を正常な洞調律に変換するに十分な量であり得る。一部の実施形態では、前記治療有効量は、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬または薬学的に許容されるその塩の少なくとも約 6 0 m

40

50

g であり得る。一部の実施形態では、前記治療有効量は、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬または薬学的に許容されるその塩の少なくとも約 50 mg であり得る。一部の実施形態では、前記治療有効量は、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬または薬学的に許容されるその塩の少なくとも約 40 mg であり得る。一部の実施形態では、前記治療有効量は、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬または薬学的に許容されるその塩の少なくとも約 30 mg であり得る。一部の実施形態では、前記治療有効量は、投与後約 0 秒 ~ 約 2 時間で前記不整脈を正常な洞調律に変換する。一部の実施形態では、前記治療有効量は、投与後約 60 分で前記不整脈を正常な洞調律に変換する。一部の実施形態では、前記処置することを、前記心不整脈の開始から約 120 分以内に行う。一部の実施形態では、前記処置することを、前記心不整脈の開始から約 90 分以内に行う。一部の実施形態では、前記処置することを、前記心不整脈の開始から約 60 分以内に行う。一部の実施形態では、前記投与するステップは、吸入を含み得る。一部の実施形態では、(a) の前に、電子的監視チップが、前記対象に挿入され得る。一部の実施形態では、電子的監視チップが、前記対象により装着され得る。一部の実施形態では、前記電子的監視チップは、前記電子的監視デバイスと通信していてもよい。一部の実施形態では、前記通信は、無線通信であり得る。一部の実施形態では、(a) の前に、電子的監視チップが、前記電子的監視デバイスに挿入され得る。一部の実施形態では、(a) の前記識別するステップは、前記対象への結果の通信を含み得る。一部の実施形態では、前記通信は、前記医薬組成物を投与する指示を含み得る。一部の実施形態では、前記投与する指示は、前記エアゾール化した医薬組成物を投与する投薬量を含み得る。一部の実施形態では、前記投与するステップは、前記対象により実施され得る。一部の実施形態では、前記投与するステップは、医療専門家により実施され得る。一部の実施形態では、前記医療専門家は、前記電子的監視デバイスにより行われた勧告を覆すことができる。一部の実施形態では、前記電子的監視デバイスは、前記エアゾール化した医薬組成物の前記対象への投与を可能にする前に、医療提供者からの確認を待つ。一部の実施形態では、前記通信は、処置勧告を行うことを含み得る。一部の実施形態では、前記電子的監視デバイスが不整脈を識別しない場合、前記処置勧告が、前記医薬組成物の投与を制限することを含み得る。一部の実施形態では、(a) の前記識別するステップは、医療専門家への結果の通信を含み得る。一部の実施形態では、前記投与するステップは、前記対象により実施され得る。一部の実施形態では、前記投与するステップは、医療専門家により実施され得る。一部の実施形態では、前記医療専門家は、救急救命士である。一部の実施形態では、前記医療専門家は、医師である。一部の実施形態では、前記医療専門家は、監視専門家である。一部の実施形態では、前記医療専門家は、前記電子的監視デバイスにより行われた勧告を覆すことができる。一部の実施形態では、前記電子的監視デバイスは、前記エアゾール化した医薬組成物の前記対象への投与を可能にする前に、医療提供者からの確認を待つ。一部の実施形態では、前記通信が、処置勧告を行うことを含む。一部の実施形態では、前記電子的監視デバイスが不整脈を識別しない場合、前記処置勧告が、前記医薬組成物の前記投与を制限することを含み得る。一部の実施形態では、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩は、クラス I 抗不整脈薬であり得る。一部の実施形態では、前記クラス I 抗不整脈薬は、クラス I a、I b、または I c 抗不整脈薬であり得る。一部の実施形態では、前記クラス I 抗不整脈薬は、フレカイニドまたはその塩であり得る。一部の実施形態では、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩は、クラス II 抗不整脈薬であり得る。一部の実施形態では、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩は、クラス III 抗不整脈薬であり得る。一部の実施形態では、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩は、クラス IV 抗不整脈薬であり得る。一部の実施形態では、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩は、クラス V 抗不整脈薬であり得る。一部の実施形態では、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩は、ナトリウムチャンネル遮断薬を含み得る。一部の実施形態では、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩は、カリウムチャンネル遮断薬を含み得る。一部の実施形態では、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩は、カルシウムチャンネル遮断薬を含み得る。一部の実施形態では、前記少なくとも 1 つの抗不整脈薬またはその塩は、対象の肺を通じて迅速に

10

20

30

40

50



吸収され得る。一部の実施形態では、前記少なくとも1つの抗不整脈薬またはその塩は、対象の肺を通じて吸収された後、前記対象の心臓に送達され得る。一部の実施形態では、前記吸入器は、前記電子的監視デバイスと通信していてもよい。一部の実施形態では、前記通信は、有線通信であり得る。一部の実施形態では、前記通信は、無線通信であり得る。一部の実施形態では、前記吸入器によりエアゾール化した薬理学的組成物を投与するステップは、前記電子的監視デバイスに通信され得る。一部の実施形態では、前記電子的監視デバイスは、前記エアゾール化した医薬組成物を投与するステップを検証する。一部の実施形態では、前記電子的監視デバイスは、前記投与後の前記不整脈の進行を監視し続ける。一部の実施形態では、前記不整脈が正常な洞調律に変換され得る場合、前記投与を停止する勧告は、前記電子的監視デバイスにより通信され得る。一部の実施形態では、前記投与するステップ後少なくとも約2時間、不整脈の発生が継続することによって決定されるように、前記不整脈が前記医薬組成物の投与に反応できない場合、診察を受ける勧告は、前記電子的監視デバイスにより通信され得る。一部の実施形態では、前記電子的監視デバイスは、デジタルディスプレイを備え得る。一部の実施形態では、前記電子的監視デバイスは、前記対象と通信し得る音響手段を備え得る。一部の実施形態では、前記電子的監視デバイスは、スマートフォンであり得る。一部の実施形態では、前記吸入器は、デジタルディスプレイを備え得る。一部の実施形態では、前記吸入器は、前記対象と通信し得る音響手段を備え得る。

10

#### 【0014】

また本明細書に開示されるのは、(a)対象における不整脈の発生を監視する電子的監視チップと、(b)前記電子的監視チップと無線通信することができる電子的監視デバイスと、(c)前記電子的監視デバイスと通信することができる吸入器とを備えるシステムである。一部の実施形態では、前記電子的監視デバイスは、有線接続を通じて前記吸入器と通信していてもよい。一部の実施形態では、前記電子的監視デバイスは、無線接続を通じて前記吸入器と通信していてもよい。一部の実施形態では、前記電子的監視デバイスは、デジタルディスプレイを備え得る。一部の実施形態では、前記電子的監視デバイスは、前記対象と通信し得る音響手段を備え得る。一部の実施形態では、前記電子的監視デバイスは、スマートフォンであり得る。一部の実施形態では、前記電子的監視チップは、前記対象に挿入され得る。一部の実施形態では、前記電子的監視チップは、前記対象により装着され得る。一部の実施形態では、前記吸入器は、デジタルディスプレイを備え得る。一部の実施形態では、前記吸入器は、前記対象と通信し得る音響手段を備え得る。一部の実施形態では、前記電子的監視デバイスは、記憶手段を備え得る。一部の実施形態では、対象のデータは、前記記憶手段を使用して記憶され得る。一部の実施形態では、前記記憶手段は、ハードドライブであり得る。一部の実施形態では、前記記憶手段は、クラウドに基づく記憶であり得る。

20

30

参照による組み込み

#### 【0015】

本明細書で言及されるすべての刊行物、特許、および特許出願は、個々の刊行物、特許、または特許出願それぞれが、参照により組み込まれることが具体的および個別に示される場合と同程度に、本明細書において参照により組み込まれる。

40

#### 【0016】

添付の特許請求の範囲において、新規の特徴を具体的に記載する。代表的な原理が採用されている図解式の実施形態について記載する下記の詳細な説明、および添付図面を参照すれば、特徴および長所についてより良好な理解が得られる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0017】

【図1】図1は、静脈内または気管内投与後の、フレカイニドの動脈濃度および静脈濃度のプロットを表す図である。

#### 【0018】

【図2】図2は、フレカイニドの静脈内または気管内投与の代表的な生理学に基づいた薬

50

物動態 ( P B P K ) モデルを表す図である。

【 0 0 1 9 】

【 図 3 】 図 3 は、静脈内注射または吸入による投与後の、左心房伝導時間に対する効果のプロットを表す図である。

【 0 0 2 0 】

【 図 4 】 図 4 は、静脈内注射または吸入による投与後の、対象の平均血圧に対するフレカイニドの投与効果のプロットを表す図である。

【 0 0 2 1 】

【 図 5 】 図 5 は、吸入による投与後の、対象の左室圧に対するフレカイニドの投与効果のプロットを表す図である。

10

【 0 0 2 2 】

【 図 6 】 図 6 は、吸入による投与後の、フレカイニド投与後の Q T c f 延長が対象の左室圧に与える効果のプロットを表す図である。

【 0 0 2 3 】

【 図 7 】 図 7 は、新規の電子的監視デバイスとしてスマートフォンを使用したときの、洞調律の代表的なプロットを、P r u c k a システム I I と比較して表す図である。

【 0 0 2 4 】

【 図 8 】 図 8 は、新規の電子的監視デバイスとしてスマートフォンを使用したときの、心房細動の代表的なプロットを、P r u c k a システム I I と比較して表す図である。

20

【 0 0 2 5 】

【 図 9 】 図 9 は、新規の電子的監視デバイスとしてスマートフォンを使用したときの、フレカイニドによる心房細動処置の代表的なプロットを、P r u c k a システム I I と比較して表す図である。

【 0 0 2 6 】

【 図 1 0 】 図 1 0 は、スマートフォンを電子的監視デバイスとして使用可能にする代表的なスマートフォンアプリケーションを表す図である。

【 0 0 2 7 】

【 図 1 1 】 図 1 1 は、フレカイニドによる心房細動の処置を監視するための電子的監視デバイスとして使用されるスマートフォンを表す図である。

30

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 8 】

詳細な説明

1 つまたは複数の発明的実施形態の詳細を、本明細書に添付する図面、特許請求の範囲、および説明に記載する。本明細書において開示および検討される発明的実施形態のその他の特徴、目的、および長所は、明確に除外されない限り、任意のその他の実施形態と組み合わせることができる。

【 0 0 2 9 】

したがって、電子的監視システムによる処置を組み合わせることを含む、心臓不整脈を処置するための組成物および方法が、本明細書に開示される。その他の特徴および長所は、以下の説明に記載され、また説明からある程度明白であるか、または代表的な実施形態の実践により習得され得る。本開示は、明細書およびその特許請求の範囲において特に指摘される組成物および方法により実現され、達成される。

40

【 0 0 3 0 】

一部の実施形態では、方法は、A F を有する対象を、電子的手段を通じて有効に監視することと関連し得る。場合によっては、電子的監視は、アラートセンターと対象とのインターフェースを用いて記録する能力を有し得る。場合によっては、電子的監視は、アラートセンターと対象とのインターフェースを用いて伝達する能力を有し得る。場合によっては、電子的監視は、アラートセンターと対象とのインターフェースを用いて記録および伝達する能力を有し得る。場合によっては、電子的監視は、アラートセンターと対象とのインターフェースを用いずに記録する能力を有し得る。場合によっては、電子的監視は、

50

アラートセンターと対象とのインターフェースを用いずに伝達する能力を有し得る。場合によっては、電子的監視は、アラートセンターと対象とのインターフェースを用いずに記録および伝達する能力を有し得る。

【0031】

一部の実施形態では、方法は、対象からのアラートシグナルを読み取る医師および/または適格性を有する要員を含み得る。場合によっては、方法は、C V 医薬を自己投与して不整脈を終結させるために、適時に助言を対象に提供することを含み得る。

【0032】

一部の実施形態では、方法は、不整脈が症候性かまたは無症候性かを問わず、対象を監視することで、抗不整脈薬の治療投与を与えるシステムにより、不整脈の時間を有効に短縮することと関連し得る。場合によっては、不整脈は症候性であり得る。場合によっては、不整脈は無症候性であり得る。

10

【0033】

本発明は、挿入される電子的監視システム、または監視センターにより認定された医療従事者からの助言、もしくは不整脈の自己診断により自己投与される吸入治療と組み合わせることができる電子的監視システムに関する。

【0034】

本発明は、有効量の少なくとも1つの抗不整脈剤を、吸入によりそれを必要としている対象に投与することと関連し、その場合、不整脈検出アルゴリズムを実行するモニターから得られる心臓スコアが、その開始の初期に検出されるが、また対象が吸入式の医薬を自己投与することができれば、投与完了後0秒~2時間以内に、不整脈状態から正常な洞調律へと、対象において移行させることが可能となる。

20

【0035】

別途明示しない限り、本明細書の一部の実施形態では、数値範囲について検討する。数値範囲が提示される場合、別途明示しない限り、範囲には範囲のエンドポイントが含まれる。別途明示しない限り、数値範囲には、すべての値、および明確に記載されたかのようにその範囲の部分的な範囲が含まれる。

【0036】

単数形「a」、「an」、および「the」は、その内容について別途明確な指示がない限り、本明細書では、複数形も含めて使用され得る。したがって、反対の意味が示されない限り、本出願に記載する数値パラメーターは、本発明により取得されるように試みられた所望の特性に応じて変化し得る近似値であり得る。

30

【0037】

本明細書で用いる場合、用語「塩」には、薬学的に許容される塩が含まれるように意図されているが、これらに限定されない。また用語「薬学的に許容される塩」は、1つまたは複数の生物学的活性ならびに遊離した酸および塩基の特性を保持し、しかも生物学的でなく、またはそれ以外でも所望されないような塩を意味するように意図される。薬学的に許容される塩の説明的な例として、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、γ-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、およびマンデル酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。用語「薬学的に許容される」は、成分が、生物学的でなく、またはそれ以外でも所望されないという意味、例えば何らかの有意な望ましくない生物学的効果

40

50

を引き起こすことなく、または組成物に含まれるその他の成分のいずれかと有毒な方式で相互作用することなく、成分は本発明の医薬組成物に組み込み可能であり、および本明細書の記載に従い対象に投与可能であるという意味が含まれるように意図されているが、それに限定されない。用語「薬学的に許容される」が賦形剤を指すのに使用される場合、成分は、毒性学試験および製造試験の必要とされる標準に適合していること、または該成分が、米国食品医薬品局が作成した不活性成分指針に掲載されていることを一般的に暗示している。

【0038】

別途明示しない限り、「医薬組成物のエアゾール化」とは、医薬組成物の少なくとも約90重量%がエアゾール化していることを意味する。例えば、「3分未満のうちに医薬組成物をエアゾール化させること」とは、医薬組成物の少なくとも90重量%が、3分未満でエアゾール化することを意味する。

10

【0039】

別途明示しない限り、非限定用語、例えば「含有する (contain)」、「含有すること (containing)」、「含む (include)」、「含むこと (including)」等とは、「含むこと (comprising)」を意味する。

【0040】

本明細書で、「1つの実施形態」、「1つのバージョン」、または「1つの態様」と呼ぶ場合、それには、文脈から別途明確である場合を除き、1つもしくは複数のそのような実施形態、バージョン、または態様が含まれるものとする。

20

【0041】

本明細書で用いる場合、「頻脈」とは、心拍が速すぎる不整脈を意味する。

【0042】

本明細書で用いる場合、慣用句「心臓律動 (リズム) の不整脈」とは、心拍が不規則な不整脈を意味する。

【0043】

本明細書で用いる場合、「心臓の冠状静脈洞内血液中の少なくとも1つの抗不整脈剤の量」は、カニューレを使用して、心臓の冠状静脈洞から試料を抽出することにより測定され得る。試料中の抗不整脈剤の量は、次に公知の手段、例えばLC-MS/MSの分析機器を採用する生化学分析技術等により決定され得る。したがって、心臓内血液中の抗不整脈剤の量は、任意の特定の時間について決定され得る。

30

【0044】

本明細書で用いる場合、用語「処置すること」および「処置」は、症状の重症度および/または頻度の軽減、症状および/または根本原因の除去、症状および/または根本原因の発生可能性の低減、および/または損傷の緩和を意味する。したがって、本明細書に提示するような活性な薬剤を用いて対象を「処置すること」には、易罹患性の個人における識別の状態、疾患、または障害の防止、ならびに臨床的に症候性の個人の処置が含まれる。

【0045】

本明細書で用いる場合、「公称量」とは、単位用量受器 (単数または複数) 内に含まれる、投与可能な量を意味する。

40

【0046】

本明細書で用いる場合、「有効量」とは、治療有効量および予防有効量の両方に該当する量を意味する。

【0047】

本明細書で用いる場合、活性な薬剤の「治療有効量」とは、所望の治療結果を実現するのに有効である量を意味する。所与の活性な薬剤の治療有効量は、処置の対象とされる障害または疾患のタイプおよび重症度、ならびに対象の年齢、性別、および体重等の要因に応じて一般的に変化する。

【0048】

50

別途規定しない限り、用語「治療有効量」には、「予防上有効な量」、すなわち易罹患性の個人における識別の状態、疾患、または障害の開始または再発を防止するのに有効である活性な薬剤の量が含まれる。

#### 医薬組成物

##### 【0049】

一部の実施形態では、組成物は、抗不整脈剤を含み得る。抗不整脈剤の例として、クラスⅠa（ナトリウムチャンネル遮断薬、中間的な会合／解離）、クラスⅠb（ナトリウムチャンネル遮断薬、高速会合／解離）、クラスⅠc（ナトリウムチャンネル遮断薬、低速会合／解離）、クラスⅡ（ベータ遮断薬）、クラスⅢ（カリウムチャンネル遮断薬）、クラスⅣ（カルシウムチャンネル遮断薬）、およびクラスⅤ（機序不明）抗不整脈薬が挙げられるが、これらに限定されない。

10

##### 【0050】

クラスⅠa抗不整脈薬には、キニジン、プロカインアミド、およびジソピラミドが含まれるが、これらに限定されない。クラスⅠb抗不整脈薬には、リドカイン、トカミド、フェニトイン（phenytoin）、モリシジン、およびメキシレチンが含まれるが、これらに限定されない。クラスⅠc抗不整脈薬には、フレカイニド、アジマリン、プロパフェノン、およびモリシジンが含まれるが、これらに限定されない。クラスⅡ抗不整脈薬には、プロプラノロール、アセブトロール、ソタロール（sotalol）、エスモロール、チモロール、メトプロロール、およびアテノロールが含まれるが、これらに限定されない。クラスⅢ抗不整脈薬には、アミオダロン、ソタロール、ブレチリウム、イブチリド、E-4031（メタンスルホンアミド）、ベマカラント、およびドフェチリドが含まれるが、これらに限定されない。クラスⅣ抗不整脈薬には、ベプリジル、ニトレンジピン、アムロジピン、イスラジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、ベラパミル、およびジルチアゼムが含まれるが、これらに限定されない。クラスⅤ抗不整脈薬には、ジゴキシンおよびアデノシンが含まれるが、これらに限定されない。

20

##### 【0051】

医薬組成物には、上記抗不整脈薬剤の誘導体、例えば溶媒和化合物、塩（例えば、酢酸塩）、溶媒和した塩、エステル、アミド、ヒドラジド、N-アルキル、および／またはN-アミノアシルも含まれ得る。場合によっては、医薬組成物は、液体の医薬組成物である。エステル誘導体の例として、メチルエステル、コリンエステル、およびジメチルアミノプロピルエステルが挙げられるが、これらに限定されない。アミド誘導体の例として、一級、二級、および三級アミドが挙げられるが、これらに限定されない。ヒドラジド誘導体の例として、N-メチルピペラジンヒドラジドが挙げられるが、これに限定されない。N-アルキル誘導体の例として、抗不整脈薬剤メチルエステルのN', N', N'-トリメチルおよびN', N'-ジメチルアミノプロピルスクシンイミジル（succininimidyl）誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。N-アミノアシル誘導体の例として、N-オミチル-、N-ジアミノプロピオニル-、N-リシル-、N-ヘキサメチルリシル-、およびN-ピペリジン-プロピオニル-、またはN', N'-メチル-1-ピペラジン-プロピオニル-抗不整脈薬剤のメチルエステルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

##### 【0052】

医薬組成物は、1つまたは複数の抗不整脈薬剤、および任意選択で1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み得る。薬学的に許容される賦形剤は、脂質、金属イオン、表面活性物質、アミノ酸、炭化水素、バッファー、塩、ポリマー等、およびその組み合わせを含み得る。場合によっては、薬学的に許容される賦形剤は、水である。場合によっては、薬学的に許容される賦形剤は、水ではない。脂質の例として、リン脂質、糖脂質、ガングリオシドGMI、スフィンゴミエリン、ホスファチジン酸、カルジオリピン；ポリマー鎖、例えばポリエチレングリコール、キチン質、ヒアルロン酸、またはポリビニルピロリドンを持する脂質；スルホン化された単糖類、二糖類、および多糖類を持する脂質；脂肪酸、例えばパルミチン酸、ステアリン酸、およびオレイン酸；コレステロール、コレステロールエステル、およびコレステロールヘミスクシネート挙げられるが、これらに

40

50

限定されない。薬学的に許容される賦形剤は、1つまたは複数の浸透圧調整剤、例えば塩化ナトリウムを含み得る。例えば、溶液の浸透圧を調整するために、塩化ナトリウムが溶液に添加され得る。1つまたは複数の実施形態では、水性組成物は、抗不整脈薬剤、浸透圧調整剤、および水から本質的になる。薬学的に許容される賦形剤は、バッファーまたはpH調整剤、一般的に有機性の酸または塩基から調製される塩も含み得る。例えば、医薬組成物は、3.5～8.0、例えば4.0～7.5、4.5～7.0、または5.0～6.5の範囲のpHを一般的に有する。代表的なバッファーは、クエン酸、乳酸、アスコルビン酸、グルコン酸、炭酸、酒石酸、コハク酸、酢酸、もしくはフタル酸の有機酸塩、トリス、トリメタミン塩酸塩、またはリン酸バッファーを含む。したがって、バッファーは、クエン酸塩、リン酸塩、フタル酸塩、および乳酸塩を含む。粒子の剛性、生産収率、放出用量、および成膜、寿命、および対象の許容性を改善するために、その他の薬学的に許容される賦形剤を医薬組成物に添加するのが望ましい場合もある。そのような任意選択的な薬学的に許容される賦形剤として、着色剤、風味マスキング剤、バッファー、吸湿剤、酸化防止剤、および化学安定剤が挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0053】

上記のように、医薬組成物は、1つまたは複数の表面活性物質を含み得る。例えば、1つまたは複数の表面活性物質は液相であり得るが、その1つまたは複数の固体粒子または組成物の粒子と会合している（例えば、医薬組成物は、表面活性物質を取り込み、吸着、吸収し得る、それでコーティングされ得る、またはそれにより形成され得る）。「と会合している」とは、医薬組成物は、表面活性物質を取り込み、吸着、吸収し得る、それでコーティングされ得る、またはそれにより形成され得ることを意味する。表面活性物質には、フッ素化および非フッ素化合物、例えば飽和および不飽和脂質、非イオン性界面活性剤、非イオン性ブロックコポリマー、イオン性表面活性物質、およびその組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。イオン性表面活性物質の例として、スルホコハク酸ナトリウム、および脂肪酸石鹸が挙げられるが、これらに限定されない。バッファーの例として、トリスまたはクエン酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。酸の例としてカルボン酸が挙げられるが、これに限定されない。炭化水素の例として、単糖類、二糖類、および多糖類が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、デキストロース（例えば、無水および一水和物）、ガラクトース、マンニトール、D-マンノース、ソルビトール、ソルボース等の単糖類；ラクトース、マルトース、スクロース、トレハロース等の二糖類；ラフィノース等の三糖類；およびその他の炭化水素、例えばスターチ（例えば、ヒドロキシエチルスターチ）、シクロデキストリン、およびマルトデキストリン等。

20

30

#### 【0054】

医薬組成物は、1つまたは複数の抗不整脈薬剤を含み得、また1つまたは複数の追加の活性な薬剤、例えば肺を通じて送達され得る薬剤を含み得る。追加の活性な薬剤は、例えば催眠剤および鎮静剤、精神賦活剤、精神安定剤、呼吸器系薬物、抗痙攣薬、骨格筋弛緩薬、抗パーキンソン病剤（例えば、ドーパミン拮抗薬）、鎮痛薬、抗炎症薬、抗不安薬（例えば、不安除去薬（anxiolytics））、食欲抑制剤、抗片頭痛剤、筋肉収縮薬、追加の抗感染症薬（例えば、抗ウイルス薬、抗真菌薬、ワクチン）、抗関節炎薬、抗マラリア薬、鎮吐薬、抗癲癇薬、サイトカイン、増殖因子、抗がん剤、抗血栓剤、降圧剤、心血管系薬物、抗不整脈薬、酸化防止剤、抗喘息剤、避妊薬を含むホルモン剤、交感神経興奮薬、利尿薬、脂質調節剤、抗アンドロゲン剤、駆虫薬、抗凝固剤、新生物薬、抗悪性腫瘍薬、血糖降下薬、栄養剤およびサプリメント、成長サプリメント、抗腸炎剤、ワクチン、抗体、診断用薬剤、および造影剤を含み得る。吸入により（例えば、エアゾールとして）投与される場合、追加の活性な薬剤は、局所的または全身的に作用し得る。

40

#### 【0055】

医薬組成物内の抗不整脈薬剤の量は変化し得る。抗不整脈薬剤（単数または複数）の量は、医薬組成物の総量の約0.1重量%～100重量%であり得る。一部の場合には、抗不整脈薬剤（単数または複数）の量は、医薬組成物の総量の少なくとも約0.1重量%、例えば、医薬組成物の総量の少なくとも約0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、

50

0.4重量%、0.5重量%、1重量%、2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%、75重量%、80重量%、85重量%、90重量%、95重量%または100重量%である。一部の場合には、抗不整脈薬剤（単数または複数）の量は、医薬組成物の総量の約0.1重量%～100重量%、例えば、医薬組成物の総量の約0.1重量%～1重量%、0.1重量%～5重量%、0.1～10重量%、0.1重量%～20重量%、0.5重量%～1重量%、0.5重量%～5重量%、0.5重量%～10重量%、0.5重量%～20重量%、1重量%～5重量%、1重量%～10重量%、1重量%～20重量%、5重量%～10重量%、5重量%～20重量%、10重量%～20重量%、10重量%～30重量%、20重量%～30重量%、20重量%～40重量%、30重量%～40重量%、30重量%～50重量%、40重量%～50重量%、40重量%～60重量%、50重量%～60重量%、50重量%～70重量%、60重量%～70重量%、60重量%～80重量%、70重量%～80重量%、70重量%～90重量%、80重量%～90重量%、80重量%～95重量%、90重量%～95重量%、90重量%～99重量%、90重量%～100重量%、95重量%～99重量%または99重量%～100重量%である。

10

#### 処置方法

##### 【0056】

本明細書に開示する医薬組成物を送達するステップを含む、対象の状態を処置する方法が、本明細書に記載される。状態は、頻脈、上室性頻脈（SVT）、発作性上室性頻脈（PSVT）、心房細動（AF）、発作性心房細動（PAF）、永続性心房細動、遷延性心房細動、心房粗動、発作性心房粗動、および孤立性心房細動を含むが、これらに限定されない心不整脈であり得る。

20

##### 【0057】

本明細書に開示の実施形態の一態様は、抗不整脈剤が心臓を通過するときの驚くべき予期せぬ速度である。当業者は、速度が速すぎると予想するかも知れないが、モデリングおよび実験に基づいたエビデンスから、薬物は心臓を速すぎようには通過しないことを示す。したがって、速く通過するにもかかわらず、および治療レベルで1回しか通過しないにもかかわらず、治療効果が実現される。

30

##### 【0058】

急性エピソードおよび/または慢性不整脈を処置する方法についても記載される。ある特定の実施形態では、処置は、心不整脈検出後の急性処置を含み得る。

##### 【0059】

フレカイニドは、病院またはその他の適する医療施設において75～150mgの用量でIVにより投与すれば有効であり得る。動脈濃度および静脈濃度の間の平衡化は迅速に生じ得る。一方、吸入は、肺毛細血管から始まる肺の血管、およびPAFから始まる左心房を標的として薬物を誘導し得る。吸入は、IV投与するために病院搬送待機中の対象よりも、開始時のかなり早期に開始可能である。あるいは、フレカイニドは、PAFを終結させるために、1回に300mg（1日当たりの最大量）用量のボラスとして経口投与される場合もある。この経路を経由すれば、PAFを終結させるのに平均100分を要し得る。経口フレカイニドは30～50%有効である。この最高用量を服用する対象は、24時間経過するまで、何らかのさらなる抗不整脈薬の服用は制限される。反対に、吸入による用量は、経口用量よりも数桁低く抑えることができ、したがってフレカイニドの繰り返し投薬が可能になる。

40

##### 【0060】

吸入による処置方法は、脈動的薬物動態プロファイルおよびIVの効果を模倣する一過性の薬力学的効果を引き起こす可能性がある。該方法は、心臓にとって安全かつ有効である高薬物濃度を送達可能である一方、残りの身体に分配されると、薬物は治療レベル以下まで希釈される。この方法は、心臓内注射の次に最短の心臓送達経路である。これは、「

50

ピル・イン・ザ・ポケット (pill-in-the-pocket) 手法のような自己投与の利便性だけでなく、I V作用の有効性および速い開始を提供する。全身的效果を狙いとする肺経由の医薬送達新しいものではないが、薬物が心臓を速く通過し、標的組織に作用する時間を有さないで心臓には有効ではないのではないかと広く考えられていた。本発明に由来するPK/PDモデリングおよび実験に基づいたエビデンスは、薬物曝露は、その他の投与経路と比較してかなり低用量であっても、治療効果を得るのに十分であることを示している。この方法は、全体的な血漿中薬物濃度が、経口/I Vにより実現される濃度よりもかなり低いことを保証し、したがって薬物-薬物相互作用および副作用が最低限に抑えられる。

#### 【0061】

対象は、それを必要としている哺乳動物であり得、好ましくはそのような哺乳動物は、ヒト対象である。対象の例として、小児対象、成人対象、および高齢者対象が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、医薬組成物は、症状の迅速な消失を目的とする処置としてのみ意図され、予防薬として、すなわち対象が健康であり、薬物が必要されないときには服用されない - これは、散発的または間欠的に投薬され、廃疾的症状の低減に重点化されることに起因して、治療をより有効かつ安全にする。

#### 【0062】

医薬組成物の単位用量は、容器に収納され得る。容器の例として、シリンジ、カプセル、ブローフィルシール、プリスター、バイアル、アンプル、ボトル、または金属製の容器・蓋栓システム、ポリマー（例えばプラスチック、エラストマー）、ガラス等が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、バイアルは、クロロブチルゴムシリコン化ストッパーおよび有色のプラスチックカバーを有する取り外し型アルミニウムキャップを備えた無色のI型ハウケイ酸ガラスISO6Rの10mLバイアルであり得る。

#### 【0063】

単位用量は、少なくとも約0.1mLの医薬組成物、例えば、少なくとも約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95または100mLの医薬組成物を含み得る。単位用量は、約0.1~100mLの医薬組成物、例えば、約0.1~0.2、0.1~0.5、0.1~1.0、0.2~0.5、0.2~1.0、0.5~1.0、0.5~1.5、0.5~2.0、0.5~3.0、0.5~4.0、0.5~5.0、1.0~2.0、1.0~3.0、1.0~4.0、1.0~5.0、2.0~3.0、2.0~4.0、2.0~5.0、3.0~5.0、5~10、10~20、20~30、30~40、40~50、50~60、60~70、70~80、80~90または90~100mLの医薬組成物を含み得る。一部の場合には、医薬組成物の単位用量は、約2mL~約15mL、例えば、約3mL~約10mL、約4mL~約8mLまたは約5mL~約6mLの範囲である。

#### 【0064】

容器は、エアゾール化デバイス（例えば、吸入器）に挿入され得る。容器は、医薬組成物を収納し、また使用可能な状態で医薬組成物を提供するのに適する形状、サイズ、および材料の容器であり得る。

#### 【0065】

本発明の組成物は、当業者にとって公知であり、利用可能な様々な方法および技術のいずれかにより製造され得る。例えば、抗不整脈薬剤の溶液は、下記の手技を使用して製造され得る。代表的には、製造機器は、使用前に滅菌処理される。最終容量の一部分、例えば70%の溶媒、例えば注射用水が適する容器に添加され得る。抗不整脈薬剤が次に添加され得る。抗不整脈薬剤は溶解するまで混合され得る。追加の溶媒が、最終バッチ容積になるまで添加され得る。バッチは、例えば0.2μmフィルターを通じて、滅菌済みの受け入れ容器中に濾過され得る。充填成分は、バッチをバイアル、例えば10mLバイアル

10

20

30

40

50



中に充填する際に、その使用前に滅菌処理され得る。例として、上記滅菌は、下記を含み得る。5リットルの1型ガラスボトルおよびフタが、オートクレーブバッグ内に配置され、オートクレーブを使用して、高温、例えば121で15分間滅菌処理され得る。同様に、バイアルは、適するラック内に配置され、オートクレーブバッグに挿入され、オートクレーブを使用して、高温、例えば121で15分間滅菌処理され得る。また同様に、ストッパーは、オートクレーブバッグ内に配置され、オートクレーブを使用して、高温、例えば121で15分間滅菌処理され得る。滅菌処理前に、滅菌フィルターが、チューブ、例えば長さ2mmの7mm×13mmシリコンチューブに取り付けられ得る。充填ラインは、オートクレーブバッグ内に配置し、オートクレーブを使用して高温、例えば121で15分間滅菌処理することにより調製され得る。滅菌処理は、電子ビームまたはガンマ線を使用しても達成可能である。また充填は、層流保護下でも実施され得る。充填ラインは、開梱され、受け入れボトル中に配置され得る。滅菌処理済みのバイアルおよびストッパーは、層流保護下で開梱され得る。各バイアルは、例えば目標充填量の5gまで充填され、栓止めされ得る。フリップオフカラーが、各バイアルに適用され得る。密閉されたバイアルは、バイアルの漏れ、オーバーシールの適切性、およびクラックについて検査され得る。

10

#### 【0066】

別の例として、抗不整脈薬は、抗不整脈薬を凍結乾燥して貯蔵用に粉末を形成することにより調製され得る。粉末は、次に使用する前に再構成される。この技術は、抗不整脈薬が溶液中で不安定なときに使用可能である。凍結乾燥される溶液の溶媒は、水を含み得る。溶液は、賦形剤フリーであり得る。例えば、溶液は凍結保護物質フリーであり得る。1つまたは複数の実施形態では、原薬の適する量（例えば、最終溶液1mL当たり30mg）が、窒素パブリングの下で、例えば注射用水の理論的な総量の約75%中に溶解し得る。溶解時間が記録され得、そして外観が評価され得る。次に、注射用水（WFI）を用いた最終容積への希釈が実施され得る。最終容積はチェックされ得る。密度、pH、エンドトキシン、バイオバーデン、およびUVによる内容量が、滅菌濾過前および後の両方において測定され得る。

20

#### 【0067】

溶液は、凍結乾燥する前に濾過され得る。例えば、0.2μmフィルターによる二重濾過が、充填前に実施され得る。フィルターは、濾過前および後において、完全性および泡立ち点について試験され得る。事前に洗浄され、およびオートクレーブ処理されたバイアルは、自動充填ラインを使用して目標の1バイアル当たり5mLまで無菌的に充填され、次に部分的に栓止めされ得る。充填量に対する工程内チェックが、15分毎に充填重量をチェックすることにより行われ得る。凍結乾燥するステップは、一般的に、溶解の約72時間以内、例えば約8時間以内、または約4時間以内に実施される。1つまたは複数の実施形態では、凍結乾燥するステップは、溶液を凍結させて凍結した溶液を形成するステップを含み得る。凍結した溶液は、代表的には、約-40～約-50の範囲、例えば約-45の初期温度に維持される。初期温度の期間中、凍結した溶液周辺の圧力は、代表的には大気圧である。初期温度の期間は、代表的には約1時間～約4時間の範囲、例えば約1.5時間～約3時間の範囲、または約2時間である。凍結乾燥するステップは、凍結した溶液の温度を、約10～約20の範囲、例えば約15であり得る第1の事前に決定された温度まで上げるステップをさらに含み得る。初期温度から第1の事前に決定された温度までの加熱傾斜時間は、代表的には約6時間～約10時間、例えば約7時間～約9時間の範囲である。第1の事前に決定された温度の期間中に、溶液周辺の圧力は、代表的には約100μバール～約250μバール、例えば約150μバール～約225μバールの範囲である。溶液は、約20時間～約30時間の範囲、例えば約24時間からの期間、第1の事前に決定された温度に維持され得る。凍結乾燥するステップは、約25～約35の範囲、例えば約30であり得る第2の事前に決定された温度まで溶液の温度を上げるステップを、なおもさらに含み得る。第2の事前に決定された温度の期間中、凍結した溶液周辺の圧力は、代表的には約100μバール～約250μバール、例えば約15

30

40

50

0  $\mu$  パール ~ 約 225  $\mu$  パールの範囲である。溶液は、約 10 時間 ~ 約 20 時間の範囲の期間、第 2 の事前に決定された温度に維持され得る。

【0068】

凍結乾燥サイクルは、例えば 65 分間で 20 ~ -45 の凍結傾斜を含む場合があり、その後に、例えば -45 で 2 時間のフリーズソークが続く。一次乾燥は、例えば 8 時間で -45 ~ 15 の加熱傾斜、その後に例えば圧力 200  $\mu$  bar、15 で 24 時間、温度保持することで達成され得る。二次乾燥は、例えば 15 分間で 15 ~ 30 の加熱傾斜、その後に圧力 200  $\mu$  bar、30 で 15 時間、温度保持することで達成され得る。凍結乾燥サイクル終了時に、減圧は無菌の窒素を用いて破壊され得、バイアルは自動的に栓止めされ得る。凍結乾燥された粉末の水分含有量は、一般的に約 7 wt % 未満、例えば約 5 wt % 未満、約 4 wt % 未満、約 3 wt % 未満、約 2 wt % 未満、または約 1 wt % 未満である。粉末は、25 および 1.0 気圧の水を用い、手動攪拌することで、約 60 秒未満、例えば約 30 秒未満、約 15 秒未満、または約 10 秒未満のうちに再構成される能力を有する。粉末は、一般的に広い比表面積を有し再構成を促進する。比表面積は、一般的に約 5  $m^2/g$  ~ 20  $m^2/g$ 、例えば約 8  $m^2/g$  ~ 15  $m^2/g$ 、または約 10  $m^2/g$  ~ 12  $m^2/g$  の範囲である。水を用いて再構成すると、抗不整脈薬剤溶液は、一般的に約 2.5 ~ 約 7、例えば約 3 ~ 約 6 の範囲の pH を有する。

10

【0069】

本発明の 1 つまたは複数の実施形態の組成物は、吸入により投与され得る。さらに、吸入される組成物の用量は、その他の経路により投与され、類似した効果を得るのに必要とされる用量よりもかなり少量であり得る。それは、吸入された組成物が効率的に心臓を標的とすることに起因し得る。

20

【0070】

抗不整脈薬剤の必要な投薬量および投薬頻度は、組成物および組成物内の抗不整脈薬剤の濃度に依存する。場合によっては、投薬は、その通常の静脈内投薬よりも少ない。肺への用量は、心臓内の用量と類似し得る。

【0071】

吸入の場合、静脈内投薬または経口投薬と比較して、身体内での薬物の初期希釈が回避される。また吸入では、肝臓代謝等の初回通過代謝も回避される。ジルチアゼム等のカルシウムチャネル遮断薬は、経口摂取した場合、有意な肝臓代謝を受ける。吸入は、親ジルチアゼム化合物をボラスとして心臓に迅速に送達することができる。驚くべきことに、本発明による吸入経路を経由してジルチアゼムを吸入により投与すると、心房細動を正常な洞調律に変換し、また心拍数も低下した。したがって、ジルチアゼムの吸入による投与は、心房細動および上室性頻脈 (SVT) の両方を処置するのに有用である。対照的に、ジルチアゼムの IV による投与は、代表的には、SVT を正常な洞調律に変換し、また心房細動においては、心拍数を低下させるために (正常な洞調律に変換するためではない) 使用されるにすぎない。また、吸入は赤血球代謝も回避する。例えば、吸入と関連した低減された希釈および短経路は、エスモロールの赤血球代謝を低下させる。また、吸入は、血圧低下および失神も回避し得る。エスモロール等のベータ遮断薬、および / またはフレカイニド等のクラス I 抗不整脈薬の IV 投与は、平均動脈血圧 (MAP) を低下させる可能性がある。吸入は、MAP を低下させずにエスモロールおよび / またはフレカイニドの迅速な送達を可能にする。その結果、ベータ遮断薬および / またはクラス I 抗不整脈薬の吸入は、同一のベータ遮断薬またはクラス I 抗不整脈の IV 投与による MAP よりも 10 mmHg ~ 20 mmHg 高い MAP をもたらし得る。吸入式の心臓病治療法を用いれば、薬物は、ボラスとして肺から心臓に誘導される。したがって、心臓で高濃度となる。心臓を通過する際に薬物は迅速に希釈されるが、所望の薬理学的作用のための曝露時間は十分である。薬物が心臓を通過すると、血液全体中の薬物濃度は治療濃度未満となり、効果がなく、したがってより安全であると考えられる。治療ウィンドウは、薬物投薬量または安全有効な治療を提供する身体システム内のその濃度の範囲である。最低量未満では、いずれにせよ治療に至らず、したがってその濃度では効果はない。希釈のために、望ましく

30

40

50

ない副作用が最低限に抑えられる。

【0072】

用量は、単回吸入の間に投与され得るか、または複数回吸入の間に投与され得る。抗不整脈薬剤濃度の変動は、医薬組成物をより高頻度で投与することにより低下し得るか、または医薬組成物をより低頻度で投与することにより増加し得る。したがって、本発明の1つまたは複数の実施形態の医薬組成物は、1日約4回～1ヶ月に約1回、例えば1日約1回～2週間毎に約1回、2日毎に約1回～1週間に約1回、および1週間に約1回投与され得る。また医薬組成物は、必要に応じて対象に投与することも可能である。

【0073】

場合によっては、本発明の1つまたは複数の実施形態に基づく医薬組成物は、1日約1～約4回、例えば1日約2～約3回投与され得る。場合によっては、抗不整脈薬は、毎日投与され得る。一部の場合には、投与は、一カ月に少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61または62回であり得る。

10

【0074】

一部の場合には、抗不整脈薬剤またはその塩は、約1mg～約480mg、約5mg～約480mg、約10mg～約480mg、約15mg～約480mg、約20mg～約480mg、約25mg～約480mg、約30mg～約480mg、約35mg～約480mg、約40mg～約480mg、約45mg～約480mg、約50mg～約480mg、約55mg～約480mg、約60mg～約480mg、約65mg～約480mg、約70mg～約480mg、約75mg～約480mg、約80mg～約480mg、約85mg～約480mg、約90mg～約480mg、約95mg～約480mg、約100mg～約480mg、約105mg～約480mg、約110mg～約480mg、約115mg～約480mg、約120mg～約480mg、約125mg～約480mg、約130mg～約480mg、約135mg～約480mg、約140mg～約480mg、約145mg～約480mg、約150mg～約480mg、約155mg～約480mg、約160mg～約480mg、約165mg～約480mg、約170mg～約480mg、約175mg～約480mg、約180mg～約480mg、約185mg～約480mg、約190mg～約480mg、約195mg～約480mg、約200mg～約480mg、約205mg～約480mg、約210mg～約480mg、約215mg～約480mg、約220mg～約480mg、約225mg～約480mg、約230mg～約480mg、約235mg～約480mg、約240mg～約480mg、約245mg～約480mg、約250mg～約480mg、約255mg～約480mg、約260mg～約480mg、約265mg～約480mg、約270mg～約480mg、約275mg～約480mg、約280mg～約480mg、約285mg～約480mg、約290mg～約480mg、約295mg～約480mgまたは約300mg～約480mgの用量で投与され得る。

20

30

40

【0075】

一部の場合には、本明細書に記載の抗不整脈薬剤またはその塩は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、

50

1 1 0、1 1 1、1 1 2、1 1 3、1 1 4、1 1 5、1 1 6、1 1 7、1 1 8、1 1 9、  
 1 2 0、1 2 1、1 2 2、1 2 3、1 2 4、1 2 5、1 2 6、1 2 7、1 2 8、1 2 9、  
 1 3 0、1 3 1、1 3 2、1 3 3、1 3 4、1 3 5、1 3 6、1 3 7、1 3 8、1 3 9、  
 1 4 0、1 4 1、1 4 2、1 4 3、1 4 4、1 4 5、1 4 6、1 4 7、1 4 8、1 4 9、  
 1 5 0、1 5 1、1 5 2、1 5 3、1 5 4、1 5 5、1 5 6、1 5 7、1 5 8、1 5 9、  
 1 6 0、1 6 1、1 6 2、1 6 3、1 6 4、1 6 5、1 6 6、1 6 7、1 6 8、1 6 9、  
 1 7 0、1 7 1、1 7 2、1 7 3、1 7 4、1 7 5、1 7 6、1 7 7、1 7 8、1 7 9  
 1 8 0、1 8 1、1 8 2、1 8 3、1 8 4、1 8 4、1 8 6、1 8 7、1 8 8、1 8 9、  
 1 9 0、1 9 1、1 9 2、1 9 3、1 9 4、1 9 5、1 9 6、1 9 7、1 9 8、1 9 9、  
 2 0 0、2 0 1、2 0 2、2 0 3、2 0 4、2 0 5、2 0 6、2 0 7、2 0 8、2 0 9、  
 2 1 0、2 1 1、2 1 2、2 1 3、2 1 4、2 1 5、2 1 6、2 1 7、2 1 8、2 1 9、  
 2 2 0、2 2 1、2 2 2、2 2 3、2 2 4、2 2 5、2 2 6、2 2 7、2 2 8、2 2 9、  
 2 3 0、2 3 1、2 3 2、2 3 3、2 3 4、2 3 5、2 3 6、2 3 7、2 3 8、2 3 9、  
 2 4 0、2 4 2、2 4 3、2 4 4、2 4 5、2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、  
 2 5 1、2 5 2、2 5 3、2 5 4、2 5 5、2 5 6、2 5 7、2 5 8、2 5 9、2 6 0、  
 2 6 1、2 6 2、2 6 3、2 6 4、2 6 5、2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9、2 7 0、  
 2 7 1、2 7 2、2 7 3、2 7 4、2 7 5、2 7 6、2 7 7、2 7 8、2 7 9、2 8 0、  
 2 8 1、2 8 2、2 8 3、2 8 4、2 8 5、2 8 6、2 8 7、2 8 8、2 8 9、2 9 0、  
 2 9 1、2 9 2、2 9 3、2 9 4、2 9 5、2 9 6、2 9 7、2 9 8、2 9 9、3 0 0、  
 3 0 1、3 0 2、3 0 3、3 0 4、3 0 5、3 0 6、3 0 7、3 0 8、3 0 9、3 1 0、  
 3 1 1、3 1 2、3 1 3、3 1 4、3 1 5、3 1 6、3 1 7、3 1 8、3 1 9、3 2 0、  
 3 2 1、3 2 2、3 2 3、3 2 4、3 2 5、3 2 6、3 2 7、3 2 8、3 2 9、3 3 0、  
 3 3 1、3 3 2、3 3 3、3 3 4、3 3 5、3 3 6、3 3 7、3 3 8、3 3 9、3 4 0、  
 3 4 1、3 4 2、3 4 3、3 4 4、3 4 5、3 4 6、3 4 7、3 4 8、3 4 9、3 5 0、  
 3 5 1、3 5 2、3 5 3、3 5 4、3 5 5、3 5 6、3 5 7、3 5 8、3 5 9、3 6 0、  
 3 6 1、3 6 2、3 6 3、3 6 4、3 6 5、3 6 6、3 6 7、3 6 8、3 6 9、3 7 0、  
 3 7 1、3 7 2、3 7 3、3 7 4、3 7 5、3 7 6、3 7 7、3 7 8、3 7 9、3 8 0、  
 3 8 1、3 8 2、3 8 3、3 8 4、3 8 5、3 8 6、3 8 7、3 8 8、3 8 9、3 9 0、  
 3 9 1、3 9 2、3 9 3、3 9 4、3 9 5、3 9 6、3 9 7、3 9 8、3 9 9、4 0 0、  
 4 0 1、4 0 2、4 0 3、4 0 4、4 0 5、4 0 6、4 0 7、4 0 8、4 0 9、4 1 0、  
 4 1 1、4 1 2、4 1 3、4 1 4、4 1 5、4 1 6、4 1 7、4 1 8、4 1 9、4 2 0、  
 4 2 1、4 2 2、4 2 3、4 2 4、4 2 5、4 2 6、4 2 7、4 2 8、4 2 9、4 3 0、  
 4 3 1、4 3 2、4 3 3、4 3 4、4 3 5、4 3 6、4 3 7、4 3 8、4 3 9、4 4 0、  
 4 4 1、4 4 2、4 4 3、4 4 4、4 4 5、4 4 6、4 4 7、4 4 8、4 4 9、4 5 0、  
 4 5 1、4 5 2、4 5 3、4 5 4、4 5 5、4 5 6、4 5 7、4 5 8、4 5 9、4 6 0、  
 4 6 1、4 6 2、4 6 3、4 6 4、4 6 5、4 6 6、4 6 7、4 6 8、4 6 9、4 7 0、  
 4 7 1、4 7 2、4 7 3、4 7 4、4 7 5、4 7 6、4 7 7、4 7 8、4 7 9または4 8  
 0 m g の用量で投与され得る。

10

20

30

40

50

# 【0076】

一部の例示的な実施形態では、抗不整脈薬剤（例えば、フレカイニド）の1日投薬量は、約0.1 mg ~ 約600 mg、例えば、約0.5 mg ~ 約500 mg、約1 mg ~ 約400 mg、約2 mg ~ 約300 mg および約3 mg ~ 約200 mg の範囲であり得る。

# 【0077】

不整脈に罹患している対象を処置する場合、投与される抗不整脈薬剤（例えば、フレカイニド）の投薬1回当たりの量は、不整脈を処置するのに有効な量であり得る。不整脈の処置のための抗不整脈薬剤（例えば、フレカイニド）の量は、少なくとも約0.001 mg / kg、例えば、少なくとも約0.001 mg / kg、0.002 mg / kg、0.003 mg / kg、0.004 mg / kg、0.005 mg / kg、0.01 mg / kg、0.02 mg / kg、0.04 mg / kg、0.06 mg / kg、0.08 mg / kg、0.1 mg / kg、0.2 mg / kg、0.3 mg / kg、0.4 mg / kg、0.5 m

g / k g、0 . 6 m g / k g、0 . 7 m g / k g、0 . 8 m g / k g、0 . 9 m g / k g、1 m g / k g、1 . 5 m g / k g、2 m g / k g、2 . 5 m g / k g、3 m g / k g、3 . 5 m g / k g、4 m g / k g、4 . 5 m g / k g、5 m g / k g または 6 m g / k g であり得る。不整脈の処置のための抗不整脈薬剤（例えば、フレカイニド）の量は、約 0 . 0 0 1 m g / k g ~ 6 m g / k g、例えば、約 0 . 0 0 1 m g / k g ~ 約 0 . 0 1 m g / k g、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 0 . 0 5 m g / k g、約 0 . 0 5 m g / k g ~ 約 0 . 1 m g / k g、約 0 . 1 m g / k g ~ 約 0 . 2 m g / k g、約 0 . 1 m g / k g ~ 約 0 . 5 m g / k g、約 0 . 1 m g / k g ~ 約 1 m g / k g、約 0 . 1 m g / k g ~ 約 2 m g / k g、約 0 . 1 m g / k g ~ 約 3 m g / k g、約 0 . 3 m g / k g ~ 約 1 m g / k g、約 0 . 3 m g / k g ~ 約 2 m g / k g、約 0 . 3 m g / k g ~ 約 3 m g / k g、約 0 . 5 m g / k g ~ 約 1 m g / k g、約 0 . 5 m g / k g ~ 約 2 m g / k g、約 0 . 5 m g / k g ~ 約 3 m g / k g、約 0 . 5 m g / k g ~ 約 6 m g / k g、約 0 . 7 m g / k g ~ 約 1 m g / k g、約 0 . 7 m g / k g ~ 約 2 m g / k g、約 0 . 7 m g / k g ~ 約 4 m g / k g、約 0 . 7 m g / k g ~ 約 6 m g / k g、約 1 m g / k g ~ 約 2 m g / k g、約 1 m g / k g ~ 約 4 m g / k g、約 1 m g / k g ~ 約 6 m g / k g、約 2 m g / k g ~ 約 3 m g / k g、約 2 m g / k g ~ 約 4 m g / k g、約 2 m g / k g ~ 約 6 m g / k g または 約 3 m g / k g ~ 約 6 m g / k g の範囲であり得る。

10

20

30

40

50

#### 【0078】

不整脈の処置のための抗不整脈薬剤（例えば、フレカイニド）の量は、少なくとも約 0 . 1 m g、例えば、少なくとも約 0 . 1、0 . 2、0 . 3、0 . 4、0 . 5、0 . 6、0 . 7、0 . 8、0 . 9、1、1 . 5、2、2 . 5、3、3 . 5、4、4 . 5、5、5 . 5、6、6 . 5、7、7 . 5、8、8 . 5、9、9 . 5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140 または 150 m g であり得る。不整脈の処置のための抗不整脈薬剤（例えば、フレカイニド）の量は、約 0 . 0 1 ~ 150 m g、例えば、約 0 . 1 ~ 150、0 . 1 ~ 130、0 . 1 ~ 110、0 . 1 ~ 90、0 . 1 ~ 70、0 . 1 ~ 50、0 . 1 ~ 30、0 . 1 ~ 10、0 . 1 ~ 5、0 . 1 ~ 1 . 0、0 . 1 ~ 0 . 5、1 ~ 150、1 ~ 130、1 ~ 110、1 ~ 90、1 ~ 70、1 ~ 50、1 ~ 30、1 ~ 10、1 ~ 5、5 ~ 150、5 ~ 130、5 ~ 110、5 ~ 90、5 ~ 70、5 ~ 50、5 ~ 30、5 ~ 10、10 ~ 150、10 ~ 130、10 ~ 110、10 ~ 90、10 ~ 70、10 ~ 50、10 ~ 30、30 ~ 150、30 ~ 130、30 ~ 110、30 ~ 90、30 ~ 70、30 ~ 50、50 ~ 150、50 ~ 130、50 ~ 110、50 ~ 90、50 ~ 70、70 ~ 150、70 ~ 130、70 ~ 110、70 ~ 90、90 ~ 150、90 ~ 130、90 ~ 110、110 ~ 150、110 ~ 130 または 130 ~ 150 m g の範囲であり得る。例えば、不整脈の処置のための抗不整脈薬剤（例えば、フレカイニド）の量は、約 0 . 1 ~ 約 5 m g の範囲であり得る。

#### 【0079】

一部の事例では、抗不整脈薬は、単位用量として投与され得る。場合によっては、単位用量は、抗不整脈薬剤を肺に単回吸入する場合、約 0 . 1 m g ~ 約 100 m g、またはそれを上回る用量であり得る。上記のリン脂質中空および/または多孔質乾燥粉末粒子は、約 5 m g またはそれを超える、しばしば約 10 m g を超える、場合により約 15 m g を超える、場合により約 20 m g を超える、場合により約 25 m g を超える、場合により約 30 m g を超える、場合により約 35 m g を超える、場合により約 40 m g を超える、場合により約 45 m g を超える、場合により約 50 m g を超える、場合により約 55 m g を超える、場合により約 60 m g を超える、場合により約 65 m g を超える、場合により約 70 m g を超える、場合により約 75 m g を超える、場合により約 80 m g を超える、場合により約 85 m g を超える、場合により約 90 m g を超える、場合により約 95 m g、または場合により約 100 m g を超える用量を単一の吸入かつ有利な様式で送達することを可能とする。代替的に、投薬量は、2回またはそれより多くの吸入、例えば、少なくとも

2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95または100回の吸入にわたって送達され得る。投薬量は、また、1~100回の吸入、例えば、1~3、1~4、1~5、1~6、1~10、1~20、1~50、1~80、1~100、2~5、2~6、2~10、2~20、2~50、2~100、5~10、5~20、5~50、5~100、10~20、10~50、10~100、20~50、20~100または50~100回の吸入にわたって送達され得る。例えば、10mgの投薬量は、各5mgの2つの単位用量を提供することにより送達され得、また2つの単位用量は、個別に吸入され得る。ある特定の実施形態では、抗不整脈薬剤の全体的な用量は、0.1mg~200mg、例えば0.5mg~150mg、または1mg~100mgの範囲である。一部の事例では、抗不整脈剤は、必要に応じて有効投薬量を設定しながら投与され得る。

10

**【0080】**

不整脈の処置のための抗不整脈薬剤（例えば、フレカイニド）の濃度は、少なくとも約0.1mg/mL、例えば、少なくとも約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140または150mg/mLであり得る。例えば、不整脈の処置のための抗不整脈薬剤（例えば、フレカイニド）の濃度は、酢酸バッファー中において少なくとも約30mg/mLであり得る。不整脈の処置のための抗不整脈薬剤（例えば、フレカイニド）の濃度は、約0.1~150mg/mL、例えば、約0.1~130、0.1~110、0.1~90、0.1~70、0.1~50、0.1~30、0.1~10、0.1~5、0.1~1.0、0.1~0.5、1~150、1~130、1~110、1~90、1~70、1~50、1~30、1~10、1~5、5~150、5~130、5~110、5~90、5~70、5~50、5~30、5~10、10~150、10~130、10~110、10~90、10~70、10~50、10~30、30~150、30~130、30~110、30~90、30~70、30~50、50~150、50~130、50~110、50~90、50~70、70~150、70~130、70~110、70~90、90~150、90~130、90~110、110~150、110~130または130~150mg/mLの範囲であり得る。例えば、不整脈の処置のための抗不整脈薬剤（例えば、フレカイニド）の濃度は、酢酸バッファー中において約30~50mg/mLの範囲であり得る。

20

30

**【0081】**

本発明は、心不整脈を自己診断および処置する方法に関連し得る。この方法は、息切れ、心臓の動悸、および正常値を上回る心拍数のうちの少なくとも1つを検出することにより、心不整脈を自己診断するステップを含み得る。また、この方法は、自己診断の2時間以内、例えば1時間、30分以内、または15分以内に、有効量の少なくとも1つの抗不整脈薬剤を吸入することにより、自己投与するステップも含み得る。場合によっては、対象は、自己用量設定することができる。例えば、対象は、例えば吸入器を使用することにより、症状がなくなるまで自己投与可能である。場合によっては、自己投与は、対象が心臓の動悸をもはや感じなくなるまで継続する。

40

**【0082】**

代表的には、作用開始に要する時間も短い。例えば、対象は、投与開始から20分以内、例えば投与開始から15分以内、10分以内、または5分以内に正常な洞調律を有し得る。対象の不整脈罹患期間が長いほど、対象の洞調律が正常に戻るのに要する時間は一般的に長くなるので、作用の迅速な開始は有利である。一部の実施形態では、本発明の方法は、対象が、その他の治療法、例えばアブレーションおよび/または電気的除細動を回避可能にする。その他の実施形態では、本発明の方法は、その他の治療法と組み合わせて、

50

例えば電氣的除細動および／またはアブレーション治療の前または後に使用される。  
デバイス

【0083】

医薬組成物は、国際公開第99116420号に記載のような吸入器により、国際公開第99116422号に記載のような定量吸入器により、国際公開第99116421号に記載のような液体投薬用点滴注入装置により送達され得る。吸入器は、液体の医薬組成物にエネルギーを付与して液体をエアゾール化し、対象の肺系統、例えば肺への送達を可能にする。吸入器は、液体送達システム、例えば液体の医薬組成物を含有するリザーバーを有する容器を備え得る。液体の医薬組成物は、溶液、または液体媒体内で懸濁した活性な薬剤を一般的に含み得る。

10

【0084】

一般的にジェット吸入器と呼ばれるある種の吸入器では、圧縮ガスが容器内のオリフィスを通じて押し込まれる。圧縮ガスは液体がノズルを通じて排出されるように力を加え、排出された液体は、流動気体と混合してエアゾールの液滴を形成する。雲状の液滴は、次に対象の気道に投与される。圧縮ガスは、圧縮空気または圧縮酸素であり得る。

【0085】

振動式メッシュ吸入器と一般的に呼ばれる別の種類の吸入器では、エネルギー、例えば機械エネルギーがメッシュを振動させる。このメッシュの振動が、液体の医薬組成物をエアゾール化させて、対象の肺に投与されるエアゾールの雲を生み出す。振動式メッシュ吸入器は、金属製振動メッシュを備え得る。場合によっては、鉄は、金属製振動メッシュの少なくとも約30重量%、例えば30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%を占める。振動式メッシュタイプの吸入器、例えば圧縮ガスを使用しないで液滴を形成するもの、例えばAeroneb（登録商標）Proは、投薬効率および一貫性において予期せぬ改善を提供し得る。圧縮空気を導入するのではなく、振動性の有孔または無孔メンブレンを使用することで微細な液滴を生成することにより、エアゾール化した医薬製剤は、流動の特徴に実質的に影響を及ぼすことなく導入され得る。さらに、このタイプの吸入器を使用して生成した液滴は低速度で導入され、これにより液滴が望ましくない領域に追いやられる可能性が低減する。

20

【0086】

超音波吸入器と一般的に呼ばれるなおも別の種類の吸入器では、超音波または超音波アジテーションが、医薬製剤を直接振動させ、エアゾール化するために生成される。

30

【0087】

あるいは、またはさらに、医薬組成物は、液状形態であり得、本明細書において参照によりその全体が組み込まれる国際公開第2004/071368号、ならびに本明細書において参照によりいずれもその全体が組み込まれる米国公開出願第2004/0011358号および同第2004/0035413号に記載されるような吸入器を使用してエアゾール化され得る。吸入器のその他の例として、Ireland、GalwayのAerogen Ltd.社から入手可能なAeroneb GoまたはAeroneb（登録商標）Proネブライザー；Va.、MidlothianのPARI Respiratory Equipment, Inc.社から入手可能なPARI eFlowおよびその他のPARIネブライザー；N.J.、East BrunswickのLumiscopes Company, Inc.社から入手可能なLumiscopes（登録商標）ネブライザー6600または6610；および日本、京都のOmron Healthcare, Inc.社から入手可能なOmron NE-U22が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0088】

吸入器は、心臓におけるボラス投薬の利用能を保証する速度でエアゾールを迅速に送達する能力を有する。吸入器は、短時間内に医薬組成物をエアゾール化し得る。一部の場合には、吸入器は、医薬組成物（例えば、少なくとも30mgのフレカイニド）を約20分間、例えば、約10秒間、20秒間、30秒間、1分間、2分間、3分間、4分間、5

50

分間、6分間、7分間、8分間、9分間、10分間、11分間、12分間、13分間、14分間、15分間、16分間、17分間、18分間、19分間または20分間未満でエアゾール化し得る。例えば、吸入器は、少なくとも30mgのフレカイニドを3分間未満でエアゾール化し得る。一部の場合には、吸入器は、医薬組成物を、約10秒間～20分間、例えば、約10～20秒間、10～30秒間、10秒間～1分間、10秒間～2分間、10秒間～3分間、20～30秒間、20秒間～1分間、20秒間～2分間、20秒間～3分間、30秒間～1分間、30秒間～2分間、30秒間～3分間、1～2分間、1～5分間、2～20分間、2～10分間、2～5分間、5～20分間、5～10分間または10～20分間でエアゾール化し得る。例えば、吸入器は、少なくとも30mgのフレカイニドを約30秒間～3分間でエアゾール化し得る。

10

#### 【0089】

本発明の1つまたは複数の実施形態は、例えば、参照により本明細書にその全体が組み込まれている国際公開第99116421号で開示されているような液体投薬用点滴注入法またはLDI技術と連携して使用可能である。液体投薬用点滴注入法は、肺への製剤の直接投与と関係する。LDIに関して、製剤は、好ましくは部分液体換気または完全液体換気と連携して使用される。さらに、本発明の1つまたは複数の実施形態は、投与する前、その間、またはその後に、治療上有益な量の生理学的に許容される気体（例えば一酸化窒素または酸素）を医薬微粒分散物に導入することをさらに含み得る。

#### 【0090】

本発明の1つまたは複数の実施形態の医薬組成物では、放出後の投薬効率が一般的に改善している。したがって、高用量の医薬組成物が、様々なエアゾール化デバイスおよび技術を使用して送達され得る。本発明の粒子の放出後の用量（ED）は、約30%を上回る、例えば約40%を上回る、約50%を上回る、約60%を上回る、または約70%を上回る可能性がある。

20

#### 【0091】

本発明は、初回吸入後に心臓除細動が生じない場合には、フォローアップ吸入を含み得る。一般的に、心臓除細動が初回吸入から30分以内に生じない場合、フォローアップ投薬量は、初回投薬量より高いか、またはそれと同一である。投薬は、対象の感じ方に準じ得る。

#### 電子システム

30

#### 【0092】

場合によっては、心房細動の存在または発生を監視し、それを必要としている対象に処置を投与するのに、電子システムが使用可能である。システムの代表的な実施形態は、電子的監視チップ、電子的監視デバイス、および吸入器を備え得る。システムの各構成要素は、システムのいずれかまたは全部の構成要素と通信し得る。用語「通信」、「通信した」、「と通信している」、「送信」、および「受信」は、デバイス間の電子的交換または通信を意味し得る。一部の事例では、交換は、デバイスの間の有線接続、例えばUSBケーブルまたは光ファイバー接続の使用を通じて生じ得る。一部の事例では、交換はデバイス間の無線接続を通じて生じ得る。場合によっては、無線シグナルは、モバイルデータネットワーク、例えば4G LTEまたは3Gデータシグナルを通じて送信され得る。場合によっては、無線シグナルは、ブルートゥース（登録商標）接続を通じて送信され得る。場合によっては、無線シグナルは、Wi-Fi接続を通じて送信され得る。場合によっては、無線シグナルは、赤外線データアソシエーションリンクを通じて送信され得る。

40

#### 【0093】

電子的監視チップは、対象に挿入または埋め込み可能であり、また対象内のECGに関連するシグナルを検出するのに使用可能である。あるいは、または挿入に付加して、電子的監視チップは、対象により装着され得る。場合によっては、電子的監視デバイスは、ウェアラブル電子デバイス、例えば時計、足首用ブレスレット等の構成要素であり得る。電子的監視チップは、電子的監視デバイス、吸入器、またはその両方と通信し得る。一部の代表的な実施形態では、通信は、無線通信であり得る。

50



## 【 0 0 9 4 】

電子的監視デバイスとして、ハンドヘルド心臓モニター、ハンドヘルドECGモニター、ブルートゥース（登録商標）アプリケーション駆動式モニター等を挙げることができるが、これらに限定されない。場合によっては、スマートフォンが、電子的監視デバイスとして使用可能である。そのようなデバイスは、スマートフォンと、診断および薬理学的介入を目的として、心臓の読み取りをモニタリングセンター、および/またはチップ、および対象に挿入されたループレコーダーに伝達する能力を有するデバイスとの送信を可能にし得るアプリケーションを含み得る。

## 【 0 0 9 5 】

場合によっては、電子的監視デバイスは、対象またはその他の要員に説明する手段を含み得る。場合によっては、音響源、触感源、および/または視覚源を備え得る。場合によっては、音響源は、音を生成するデバイスであり得る。一部の実施形態では、音響源は、1つまたは複数のスピーカーであり得る。触感源は、触感センサーを備え得る。一部の実施形態では、触感センサーは、機械的刺激または温度に起因する刺激を検出することができる。視覚源は、光、複数の光、ゲージ、ディスプレイ等であり得る。例えば、代表的な実施形態では、視覚源は、携帯式デバイス上のスクリーンであり得る。

## 【 0 0 9 6 】

場合によっては、本明細書に記載する吸入器は、システムの一部として利用され得る。一部の事例では、吸入器は、電子的監視システムと通信し得る。電子的監視システムは、それと通信している吸入器により、医薬組成物の直接投与に使用可能である。場合によっては、電子デバイスは、吸入器による医薬組成物の投与を可能にする。例えば、電子デバイスは、電子的監視チップが心房細動の発生を検出したときに投与を可能にし得る。場合によっては、電子デバイスは、吸入器による医薬組成物の投与を阻止し得る。例えば、電子的監視チップが心房細動の発生を検出しない場合；医療専門家が投与を覆した場合；または投与が危険とみなされた場合には、電子デバイスは投与を阻止し得る。

## 【 0 0 9 7 】

場合によっては、吸入器は、上記のような視覚源、音響源、または触感源を含み得る。

## 【 0 0 9 8 】

さらに、本明細書に記載するシステムは、故障状態の可能性を検出および警告するために、自己監視チェックを実施することができる。

## 【 0 0 9 9 】

一部の事例では、投薬は、運搬可能なECGによりガイドされ得る。例えば、投薬は、心臓監視デバイス（例えば、Holterモニター）によりガイドされ得る。別のバージョンでは、医薬組成物は、不整脈を発症する可能性がある対象に対して予防的に投与される。例えば、不整脈の病歴を有する対象は、不整脈を発症する可能性を低下させるために、抗不整脈薬剤を含む医薬組成物を用いて予防的に処置され得る。医薬組成物は、不整脈を防止するのに有効な任意のレジメンで対象に投与され得る。実例的な予防的レジームには、本明細書に記載するような抗不整脈薬剤を1週間に1回～21回投与するステップが含まれる。場合によっては、全体的な累積的不整脈負荷が、監視により管理される。

## 【 0 1 0 0 】

場合によっては、結果が、医療専門職に通信され得る。医療専門家として、医師、救急救命士、看護師等を挙げることができる。本明細書のシステムまたはデバイスは、病院、ホスピス、クリニック、オフィス、救急車、療養施設等を含むが、これらに限定されない一部の現場において、医療専門家により採用され得る。場合によっては、結果は、非医療専門家に通信され得る。場合によっては、結果は、モニタリングセンターに通信され得る。一部の事例では、モニタリングセンターは、診断結果を通信し、吸入式抗不整脈薬の投薬を自己投与する対象の能力について確認するために0秒～60分の間、対象に連絡することができる。

## 【 0 1 0 1 】

本明細書に記載するシステムを採用すると、不整脈の全体的なマネジメントを提供する

10

20

30

40

50

ことができる。これは、病院来院、E R 来院、および長期入院を減らす結果となり得る。

【0102】

場合によっては、システムまたはその構成要素は、不整脈が検出されたこと、送達された薬理学的薬剤の用量および性質、ならびに薬理学的用量に対する不整脈の応答を通知するために、医師、医療提供者、医療提供組織、またはそのコンピュータ化されたシステムと通信する能力を有し得る。

【0103】

方法は、エアゾール化した医薬、例えばその開示が参照により本明細書にその全体が組み込まれている米国公開出願第20050235987号、同第20050211253号、同第20050211245号、同第20040035413号、および同第20040011358号に開示されているエアゾール化した医薬を投与するために、エアゾール発生デバイスおよび/またはシステムにより、自由呼吸する対象に投与するステップを含み得る。

10

【0104】

心不整脈を処置するためのキットも本明細書に開示される。例えば、キットは、エアゾール化可能な抗不整脈薬剤（例えば、フレカイニド）を、例えば、液体または乾燥粉末として含有するエアゾール化デバイスおよび/または容器、例えば、単位用量受器を含み得る。キットは、エアゾール化デバイスおよび/または容器を収納するパッケージ、例えばバッグをさらに含み得る。キットは、エアゾール化デバイスおよび/または容器に関する指示をさらに含み得る。

20

【実施例】

【0105】

（実施例1）

異なるバッファーおよび溶液系におけるエアゾール化速度の評価

本明細書に開示する方法は、例えばAF、PAF、およびPSVTが急性エピソードとして顕在化したときに、これらを処置するためのフレカイニド酢酸塩溶液の噴霧化に関する。吸入器が、心臓におけるボラス投薬の利用能を保証する速度で、エアゾールを迅速に送達する能力を有することが必須であり得る。酢酸バッファー中に、約30～40mg/mLのフレカイニドの医薬組成物が使用されるとき、有効となるには、薬物1～2.0mLが1～3分以内に投薬される必要がある。

30

【0106】

Omron MicroAir デバイスを使用して、異なるバッファーおよび賦形剤系を含む溶液をエアゾール化するのに必要とされる時間について試験および測定した（表1）。各溶液0.3mLをエアゾール化するのに要するエアゾール化時間を記録した。使用したデバイスは、チタン-ニッケル合金でできた振動式メッシュであった。

【表 1】

表1. Omron MicroAirを使用した異なるバッファーおよび溶液系におけるエアゾ  
ール化速度の評価

試料	エアゾール化時間 (s) (0.3 mL)	速度 (mL /分)
0.9%塩化ナトリウム(対照)	27	0.67
30 mM酢酸	34	0.53
22.5 mM酢酸	27	0.67
15 mM酢酸	30	0.60
7.5 mM酢酸	31	0.58
40 mg/mL溶液	281	0.06
30 mg/mL溶液	260	0.07
20 mg/mL溶液	213	0.08
10 mg/mL溶液	131	0.14
40 mg/mL溶液	281	0.06
30 mg/mL溶液 (22.5 mM酢酸)	224	0.08
20 mg/mL溶液 (15 mM酢酸)	182	0.10
10 mg/mL溶液 (7.5 mM酢酸)	134	0.13

10

20

(実施例 2)

フレカイニド酢酸塩 (F A) 溶液を用いた異なる吸入器の評価

30

【0107】

異なる吸入器を次に試験して、異なる材料の構築物および異なる種類の吸入器に対する材料の適合性を評価した(表2)。

【表 2】

表2:30mg/mlのフレカイニド酢酸塩(FA)溶液を用いた異なる吸入器の評価。

デバイス	デバイスの種類	構築物の材料	溶液	平均値 (mL/分)	標準偏差 (mL/分)
Voyager	振動式メッシュ	不明	30 mg/mL FA	0.16	0.01
			生理的食塩水	0.29	0.01
AeroNeb Solo		ニッケルパラジウム	30 mg/mL FA	0.06	0.01
			生理的食塩水	0.55	0.01
Pari eRapid		ステンレススチール	30 mg/mL FA	0.61	0.06
			生理的食塩水	0.84	0.09
MiniBreeze	超音波	メッシュ無し	30 mg/mL FA	0.13	0.04
			生理的食塩水	0.29	0.02
Lumiscope			30 mg/mL FA	0.85	0.03
			生理的食塩水	1.08	0.07
CompXP	圧縮空気		30 mg/mL FA	0.14	0.02
			生理的食塩水	0.14	0.01
Trek S (PARI)			30 mg/mL FA	0.34	0.01
			生理的食塩水	0.26	0.01

10

20

## 【0108】

上記結果より、用量30～40mgのフレカイニドは、Pari e-rapidまたはLumiscop e吸入器を使用して、2分未満のうちに有効に送達され得ることが示された。PARI社製のTrek Sは、約3分のうちに同一の用量を送達することができた。

30

## (実施例3)

電子的監視システムを使用したフレカイニド酢酸塩(FA)の効力評価

## 【0109】

心房細動の発生を抑止する際のFAの効力を監視するために、代表的なスマートフォンアプリをスマートフォンにインストールした。スマートフォンアプリは、スマートフォンとECGを生成するのに使用される電子的監視チップの間の通信を可能にした。

## 【0110】

図7は、動物の洞調律について、スマートフォンから生成した代表的なECGを、Pruck aシステムと比較して示す。トレースは、2デバイス間の優れた相関を示す。

40

## 【0111】

図8は、心房細動を示す動物について、スマートフォンから生成した代表的なECGを、Pruck aシステムと比較して示す。やはり、トレースは、2デバイス間の優れた相関を示す。

## 【0112】

次に、心房細動を処置する際に、0.75mg/kgのフレカイニドを気管内投与の処置の効力を監視するのに、スマートフォンデバイスを使用した。図9は、心房細動を示す動物について、スマートフォンから生成した代表的なECGを、Pruck aシステムと比較して示す。やはり、トレースは、2デバイス間の優れた相関を示す。各デバイスは、

50

投与時に洞調律に復帰することを示す。図10は、動物について、洞調律の復帰を監視するためのスマートフォンの実際の利用を示す。図12は、スマートフォンを使用する、フレカイニド投与前および後における動物の比較を示し、やはり、動物において洞調律に戻る変換が示された。

### 【0113】

本発明の好ましい実施形態について、本明細書で明示および記載してきたが、そのような実施形態は、例示目的に限定して提供されていることは当業者にとって明白である。ここで、非常に多くの変化、変更、および置換が、本発明から逸脱することなく当業者に想起される。本明細書に記載する本発明の実施形態に対する様々な代替案が、本発明を实践する際に採用され得ると理解すべきである。下記の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義すること、ならびにこのような特許請求の範囲内の方法と構造およびその同等物が、これにより包含されることが意図されている。

10

【図1】

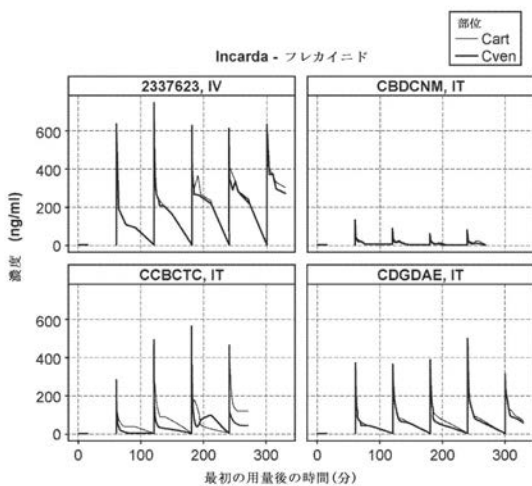


FIG. 1

【図2】

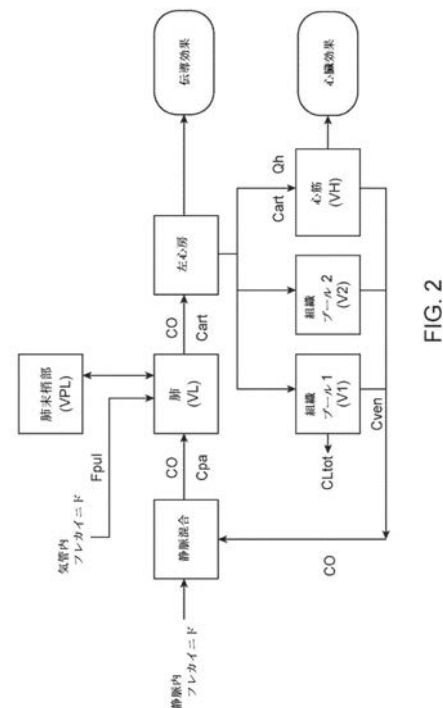


FIG. 2

【図 3】

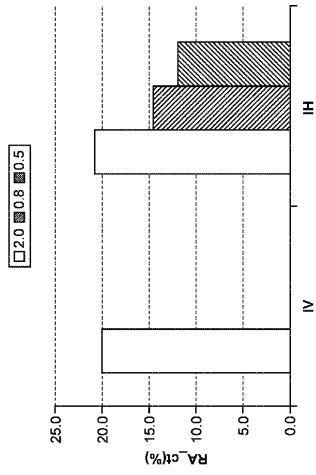


FIG. 3

【図 4】

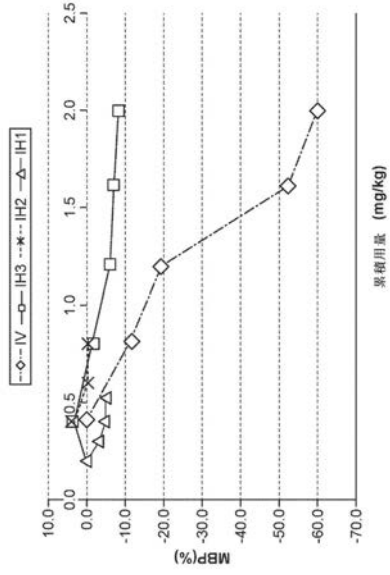


FIG. 4

【図 5】

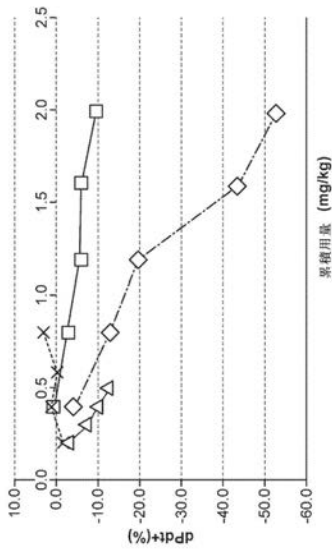


FIG. 5

【図 6】

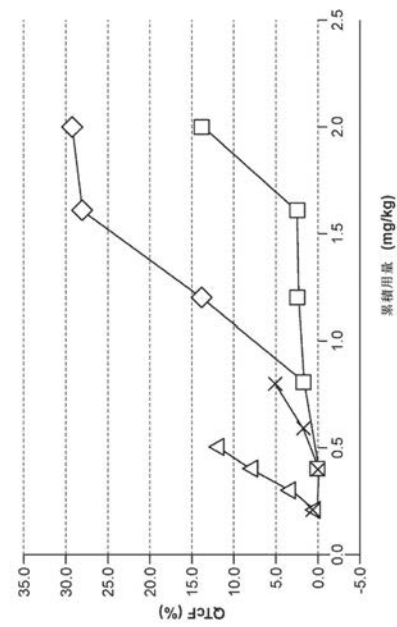


FIG. 6

【図 7】

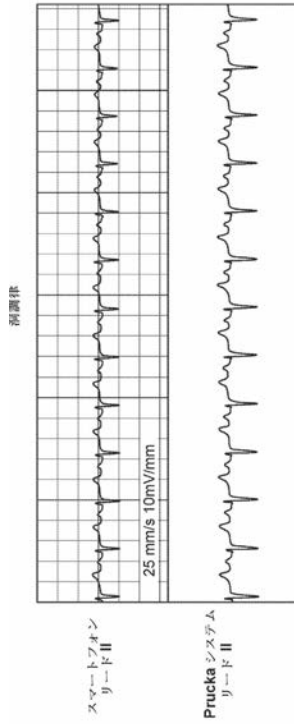


FIG. 7

【図 8】

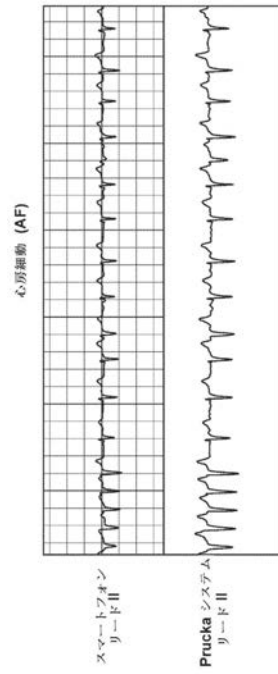


FIG. 8

【図 9】

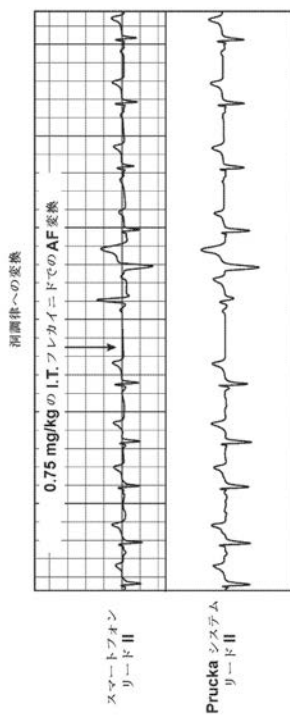


FIG. 9

【図 10】

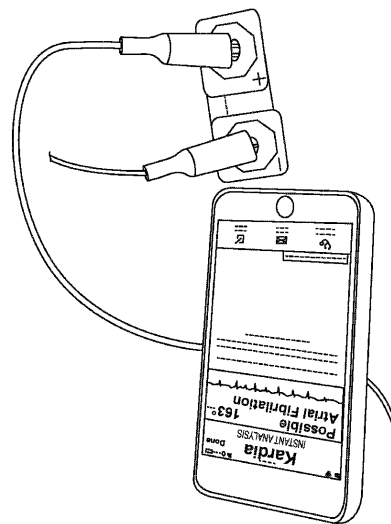


FIG. 10

【図 11】

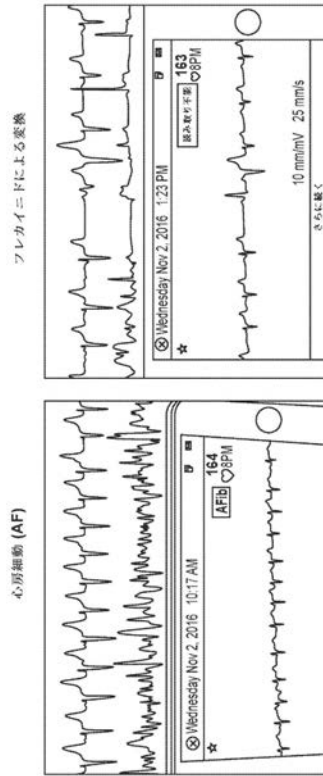


FIG. 11



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/016018

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 1-67  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 1-67 pertain to a method for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

**Remark on Protest**

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/US2017/016018**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<b>A61K 31/4458(2006.01)i, A61B 5/0464(2006.01)i, A61B 5/046(2006.01)i, A61M 15/00(2006.01)i</b>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/4458; A61P 9/00; A61P 9/06; A61B 5/08; A61B 5/02; A61M 16/00; A61N 1/365; A61B 5/0464; A61M 15/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) cKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: monitoring chip, device, inhaler, arrhythmia		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 90-03144 A1 (HRUSHESKY, W. J.) 05 April 1990 See abstract; pages 4-8; and figures 1-3B.	68-81
A	US 8641631 B2 (SIERRA, G. et al.) 04 February 2014 See the whole document.	68-81
A	WO 2005-079897 A1 (RESMED LIMITED) 01 September 2005 See the whole document.	68-81
A	US 8974828 B2 (SCHULER, C. A. et al.) 10 March 2015 See the whole document.	68-81
A	US 7302295 B2 (STAHMANN, J. E. et al.) 27 November 2007 See the whole document.	68-81
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 April 2017 (17.04.2017)		Date of mailing of the international search report <b>18 April 2017 (18.04.2017)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer CHO, Ki Yun Telephone No. +82-42-481-5655

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2017/016018**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 90-03144 A1	05/04/1990	US 4930518 A WO 90-03144 A1	05/06/1990 05/04/1990
US 8641631 B2	04/02/2014	EP 1740095 A1 EP 1740095 A4 EP 1740095 B1 JP 2007-532156 A JP 5090155 B2 US 2007-0282212 A1 US 2014-0180154 A1 WO 2005-096931 A1	10/01/2007 05/08/2009 23/01/2013 15/11/2007 05/12/2012 06/12/2007 26/06/2014 20/10/2005
WO 2005-079897 A1	01/09/2005	EP 1718356 A1 EP 1718356 A4 EP 1718356 B1 EP 2388036 A2 EP 2388036 A3 JP 2007-525267 A JP 4699443 B2 US 2008-0045813 A1 US 2015-0182713 A1 US 8794236 B2	08/11/2006 06/05/2009 21/09/2016 23/11/2011 13/03/2013 06/09/2007 08/06/2011 21/02/2008 02/07/2015 05/08/2014
US 8974828 B2	10/03/2015	AU 2010-226613 A1 AU 2010-226613 B2 EP 2413902 A1 EP 2413902 A4 JP 2012-520890 A JP 2015-193657 A US 2012-0003318 A1 US 2015-0313842 A1 WO 2010-107964 A1	29/09/2011 25/07/2013 08/02/2012 19/02/2014 10/09/2012 05/11/2015 05/01/2012 05/11/2015 23/09/2010
US 7302295 B2	27/11/2007	AU 2003-303632 A1 EP 1587422 A2 EP 1587422 B1 EP 1613395 A2 EP 1615692 A2 EP 1617894 A2 EP 1620165 A1 EP 1656181 A1 EP 1656181 B1 EP 1670547 A2 EP 1670547 B1 EP 1732642 A1 EP 1938862 A2 EP 1938862 A3 EP 1938862 B1 EP 2008581 A2	29/07/2004 26/10/2005 26/03/2014 11/01/2006 18/01/2006 25/01/2006 01/02/2006 17/05/2006 04/06/2008 21/06/2006 12/11/2008 20/12/2006 02/07/2008 25/08/2010 19/10/2011 31/12/2008

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2017/016018**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 2008581 A3	25/08/2010
		EP 2008581 B1	17/08/2011
		JP 2006-515191 A	25/05/2006
		JP 2006-522650 A	05/10/2006
		JP 2006-522659 A	05/10/2006
		JP 2006-522661 A	05/10/2006
		JP 2006-524106 A	26/10/2006
		JP 2007-502670 A	15/02/2007
		JP 2007-532178 A	15/11/2007
		JP 4521396 B2	11/08/2010
		JP 4750032 B2	17/08/2011
		JP 4794168 B2	19/10/2011
		US 2004-0127807 A1	01/07/2004
		US 2004-0204728 A1	14/10/2004
		US 2004-0215239 A1	28/10/2004
		US 2004-0215240 A1	28/10/2004
		US 2004-0215258 A1	28/10/2004
		US 2004-0220629 A1	04/11/2004
		US 2004-0220633 A1	04/11/2004
		US 2004-0230129 A1	18/11/2004
		US 2004-0230229 A1	18/11/2004
		US 2004-0230230 A1	18/11/2004
		US 2004-0230273 A1	18/11/2004
		US 2004-0230274 A1	18/11/2004
		US 2004-0230279 A1	18/11/2004
		US 2004-0230280 A1	18/11/2004
		US 2004-0230281 A1	18/11/2004
		US 2004-0230282 A1	18/11/2004
		US 2005-0004615 A1	06/01/2005
		US 2005-0038350 A1	17/02/2005
		US 2005-0039745 A1	24/02/2005
		US 2005-0042589 A1	24/02/2005
		US 2005-0043644 A1	24/02/2005
		US 2005-0043652 A1	24/02/2005
		US 2005-0043772 A1	24/02/2005
		US 2005-0061315 A1	24/03/2005
		US 2005-0061319 A1	24/03/2005
		US 2005-0061320 A1	24/03/2005
		US 2005-0061323 A1	24/03/2005
		US 2005-0065447 A1	24/03/2005
		US 2005-0065448 A1	24/03/2005
		US 2005-0065560 A1	24/03/2005
		US 2005-0065566 A1	24/03/2005
		US 2005-0065567 A1	24/03/2005
		US 2005-0065572 A1	24/03/2005
		US 2005-0074741 A1	07/04/2005
		US 2005-0076905 A1	14/04/2005
		US 2005-0076908 A1	14/04/2005
		US 2005-0076909 A1	14/04/2005
		US 2005-0080348 A1	14/04/2005

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2017/016018**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2005-0080461 A1	14/04/2005
		US 2005-0080463 A1	14/04/2005
		US 2005-0081847 A1	21/04/2005
		US 2005-0085738 A1	21/04/2005
		US 2005-0107838 A1	19/05/2005
		US 2005-0109338 A1	26/05/2005
		US 2005-0109339 A1	26/05/2005
		US 2005-0113710 A1	26/05/2005
		US 2005-0115561 A1	02/06/2005
		US 2005-0119708 A1	02/06/2005
		US 2005-0142070 A1	30/06/2005
		US 2005-0145246 A1	07/07/2005
		US 2006-0025827 A1	02/02/2006
		US 2007-0293896 A1	20/12/2007
		US 2008-0071317 A1	20/03/2008
		US 2008-0091242 A1	17/04/2008
		US 2008-0139948 A1	12/06/2008
		US 2008-0221468 A1	11/09/2008
		US 2008-0312548 A1	18/12/2008
		US 2009-0177702 A1	09/07/2009
		US 2009-0270750 A1	29/10/2009
		US 2009-0308395 A1	17/12/2009
		US 2010-0010378 A1	14/01/2010
		US 2010-0106211 A1	29/04/2010
		US 2010-0174154 A1	08/07/2010
		US 2010-0174207 A1	08/07/2010
		US 2010-0174335 A1	08/07/2010
		US 2010-0179613 A1	15/07/2010
		US 2011-0061647 A1	17/03/2011
		US 2011-0098587 A1	28/04/2011
		US 2011-0137197 A1	09/06/2011
		US 2011-0201955 A1	18/08/2011
		US 6949075 B2	27/09/2005
		US 7117035 B2	03/10/2006
		US 7218966 B2	15/05/2007
		US 7302294 B2	27/11/2007
		US 7336996 B2	26/02/2008
		US 7349742 B2	25/03/2008
		US 7364547 B2	29/04/2008
		US 7396333 B2	08/07/2008
		US 7468040 B2	23/12/2008
		US 7469697 B2	30/12/2008
		US 7493175 B2	17/02/2009
		US 7499758 B2	03/03/2009
		US 7510531 B2	31/03/2009
		US 7529592 B2	05/05/2009
		US 7532934 B2	12/05/2009
		US 7555335 B2	30/06/2009
		US 7566318 B2	28/07/2009
		US 7570997 B2	04/08/2009

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2017/016018**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 7572225 B2	11/08/2009
		US 7575553 B2	18/08/2009
		US 7578794 B2	25/08/2009
		US 7591265 B2	22/09/2009
		US 7610094 B2	27/10/2009
		US 7616988 B2	10/11/2009
		US 7662101 B2	16/02/2010
		US 7664546 B2	16/02/2010
		US 7668591 B2	23/02/2010
		US 7678061 B2	16/03/2010
		US 7680537 B2	16/03/2010
		US 7702399 B2	20/04/2010
		US 7715916 B2	11/05/2010
		US 7720541 B2	18/05/2010
		US 7757690 B2	20/07/2010
		US 7787946 B2	31/08/2010
		US 7865233 B2	04/01/2011
		US 7887493 B2	15/02/2011
		US 7931600 B2	26/04/2011
		US 7938782 B2	10/05/2011
		US 7967756 B2	28/06/2011
		US 7970470 B2	28/06/2011
		US 7979122 B2	12/07/2011
		US 7981042 B2	19/07/2011
		US 7993279 B2	09/08/2011
		US 7996071 B2	09/08/2011
		US 8002553 B2	23/08/2011
		US 8024039 B2	20/09/2011
		US 8104470 B2	31/01/2012
		US 8192376 B2	05/06/2012
		US 8221327 B2	17/07/2012
		US 8251061 B2	28/08/2012
		US 8317719 B2	27/11/2012
		US 8321022 B2	27/11/2012
		US 8323204 B2	04/12/2012
		US 8380296 B2	19/02/2013
		US 8606356 B2	10/12/2013
		US 8655446 B2	18/02/2014
		US 8657756 B2	25/02/2014
		WO 2004-060166 A2	22/07/2004
		WO 2004-060166 A3	13/01/2005
		WO 2004-091715 A1	28/10/2004
		WO 2004-091717 A2	28/10/2004
		WO 2004-091717 A3	23/12/2004
		WO 2004-091719 A2	28/10/2004
		WO 2004-091719 A3	29/12/2004
		WO 2004-091720 A2	28/10/2004
		WO 2004-091720 A3	03/02/2005
		WO 2005-018737 A1	03/03/2005
		WO 2005-028029 A2	31/03/2005

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 M 15/02 (2006.01)</b>		A 6 1 M 15/02		Z
<b>A 6 1 B 5/0402 (2006.01)</b>		A 6 1 B 5/04	3 1 0 M	

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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ナラシマン, ランガチャリ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 7 0, サラトガ, オーク クリーク レーン 2 0 6 6 1

(72)発明者 ベラーディネリ, ルイス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 6, パロ アルト, マンザニータ アベニュー 2 0 5

(72)発明者 シュラー, カルロス エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 1 4, クパチーノ, ウィルソン コート 2 1 8 6 6

F ターム(参考) 4C076 AA93 BB27 CC11 CC29

4C084 AA17 MA13 MA57 NA06 NA10 ZA381 ZA382 ZC412

4C086 AA01 AA02 BC21 GA14 MA01 MA04 MA13 MA57 NA06 NA10

ZA38 ZC41

4C127 AA02 BB05 GG16 HH03 JJ03 KK03