

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7317020号

(P7317020)

(45)発行日 令和5年7月28日(2023.7.28)

(24)登録日 令和5年7月20日(2023.7.20)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/4985(2006.01)

A 6 1 K 31/4985

Z M D

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

A 6 1 K 9/12

A 6 1 K 31/522(2006.01)

A 6 1 K 31/522

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/26

請求項の数 11 (全38頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-537473(P2020-537473)

(86)(22)出願日 平成31年1月4日(2019.1.4)

(65)公表番号 特表2021-510155(P2021-510155

A)

(43)公表日 令和3年4月15日(2021.4.15)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/012405

(87)国際公開番号 WO2019/136291

(87)国際公開日 令和1年7月11日(2019.7.11)

審査請求日 令和3年12月27日(2021.12.27)

(31)優先権主張番号 62/613,939

(32)優先日 平成30年1月5日(2018.1.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/643,657

(32)優先日 平成30年3月15日(2018.3.15)

最終頁に続く

(73)特許権者 513221307

インベル ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド

アメリカ合衆国 9 8 1 1 9 ワシントン州 シアトル エリオット アベニュー ウエスト 2 0 1 スイート 2 6 0

(74)代理人 110001243

弁理士法人谷・阿部特許事務所

(72)発明者 ジョン ディー・フークマン

アメリカ合衆国 9 8 1 1 9 ワシントン州 シアトル エリオット アベニュー 2

0 1 スイート 2 6 0 インベル ニューロファーマ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ケルシー エイチ・サタリー

アメリカ合衆国 9 8 1 1 9 ワシントン

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 精密嗅覚デバイスによるジヒドロエルゴタミンの鼻腔内送達

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

前兆を伴うまたは伴わない片頭痛を急性的に治療する方法に使用するための、ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその塩を含む液体医薬組成物であって、

前記方法は、

手動で作動される定量式の推進剤駆動鼻腔内送達デバイスにより、片頭痛を有する対象に有効量の前記液体医薬組成物を投与する工程を含み、

前記有効量が、各鼻孔につき1回の噴霧の2つの分割された用量として投与される、1 . 4 5 m g の D H E メシレートを含み、前記2つの分割された用量の間で、決まった待ち時間を必要とせず、

前記手動で作動される定量式の推進剤駆動鼻腔内送達デバイスが、前記液体医薬組成物の後に推進剤を順次放出するように構成されている、液体医薬組成物。

【請求項 2】

分割された用量あたりに投与される液体組成物の容量が、1 4 0 - 2 5 0 μ L である、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3】

前記液体組成物が、4 . 0 m g / m l の D H E メシレートを含む、請求項 1 または 2 に記載の使用のための組成物。

【請求項 4】

前記液体組成物がさらに、 10 mg/ml の濃度でカフェインを含む、請求項3に記載の使用のための組成物。

【請求項5】

前記液体組成物がさらに、 50 mg/ml の濃度でデキストロースを含む、請求項3または4に記載の使用のための組成物。

【請求項6】

前記有効量の投与後、DHEの平均 $C_{\max}$ が、少なくとも 1000 pg/ml であり、および、前記DHEの平均血漿 $AUC_{0-\infty}$ が、少なくとも $3000\text{ pg}\cdot\text{hr/ml}$ であり、および、 $8'\text{-OH-DHE}$ の平均ピーク血漿濃度($C_{\max}$)が、少なくとも 50 pg/ml であり、および、 $8'\text{-OH-DHE}$ の前記平均血漿 $AUC_{0-\infty}$ が、少なくとも $1000\text{ pg}\cdot\text{hr/ml}$ である、請求項1から5のいずれかに記載の使用のための組成物。

10

【請求項7】

最初の手動作動の前に、前記液体医薬組成物および推進剤が、前記デバイス内で接触しておらず、前記液体医薬組成物がバイアルに含まれ、前記推進剤がキャニスタに含まれ、前記キャニスタが加圧キャニスタであり、および、連続する手動作動の間に、バイアル内の液体医薬組成物とキャニスタ内の推進剤が装置内で接触しておらず、配合物が前記デバイスのノズルを通して放出されるときに、前記デバイスの投与チャンバ内での推進剤と液体医薬組成物との接触により液体医薬組成物の噴霧が生成する、請求項1から6のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項8】

20

前記対象が片頭痛の少なくとも1つの前駆症状を発症しているか、または、月経関連片頭痛を有している、請求項1から7のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項9】

前兆を伴うまたは伴わない片頭痛を急性的に治療するためのキットであって、ジヒドロエルゴタミン(DHE)メシレートを含む液体医薬組成物の少なくとも1回の有効量が封入されているバイアル、およびデバイスを含み、

前記バイアルは、前記デバイスに取り付け可能であるように構成されており、前記有効量が、各鼻孔につき1回の噴霧の2つの分割された用量として投与される、 1.45 mg のDHEメシレートを含み、前記2つの分割された用量の間で、決まった待ち時間を必要とせず、かつ、

30

前記デバイスは、前記バイアルを取り付けると、手動で作動される、定量式推進剤駆動の鼻腔内投与デバイスである、キット。

【請求項10】

前記デバイスがキャニスタを含み、前記キャニスタが、1用量を超えない液体医薬組成物を投与するのに十分な量、または1用量を超える液体医薬組成物を投与するのに十分な量のいずれかで推進剤を含む加圧キャニスタであり、および、前記バイアルを前記デバイスに取り付けた後、最初の手動作動の前に、前記液体医薬組成物および推進剤が前記デバイス内で接触しておらず、および、連続する手動作動の間に、前記バイアル中の前記液体医薬組成物および前記キャニスタ中の推進剤が、前記デバイス内で接触しておらず、および、各手動作動により、計量された容量の液体医薬組成物と、別個に計量された容量の推進剤とが、前記デバイスの投与チャンバ内で接触し、配合物が前記デバイスのノズルを通して放出されるときに、前記デバイスの投与チャンバ内での推進剤と液体医薬組成物との接触により液体医薬組成物の噴霧が生成する、請求項9に記載のキット。

40

【請求項11】

前記バイアル内の前記液体医薬組成物が、 4.0 mg/ml のDHEメシレートを含む、請求項9または10に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

1. 関連出願の相互参照

この出願は、2018年3月15日に提出された米国仮出願第62/643,657号、および2018年1月5日に提出された米国仮出願第62/613,939号に対する優先権を主張し、これらの開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

2. 背景

麦角アルカロイドエルゴタミンの半合成誘導体であるジヒドロエルゴタミン(DHE)は、片頭痛の治療のために70年以上承認されてきた。DHEの正確な作用機序は不明であるが、DHEはセロトニン受容体アゴニストとして作用し、頭蓋内血管の血管収縮を引き起こし、ドーパミンおよびアドレナリン受容体と中枢的に相互作用することが知られている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【文献】米国特許第9,550,036号

WO2014/179228

WO2017/044897

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

20

DHEの経口生物学的利用能が悪く、DHEは、一般に、皮下、筋肉内または静脈内注射により、および承認されている場合には、鼻スプレーにより、メシレート塩として非経口的に投与される。片頭痛は一時的であり、予測不能に発生するため、鼻スプレーによる投与は、注射による投与よりも急性片頭痛の治療にはるかに便利である。しかしながら、以前に承認された点鼻薬とデバイスの組み合わせ製品は、たった32%の静脈内注射の生物学的利用能しか得られておらず、(他の要因の中で)有効性が変動するため、米国では販売が継続されているものの、EUその他の国の市場から撤退している。

【0005】

したがって、片頭痛の治療のために全身的に送達される用量の生物学的利用能の増加および変動性の減少を提供する鼻腔内DHE製品が必要である。

30

【課題を解決するための手段】

【0006】

3. 概要

本発明者らは、手動で作動する推進剤駆動の鼻腔内投与デバイスを設計した。このデバイスは、計量された用量の液体医薬組成物を、鼻弁を越えて鼻腔のより遠位の領域に再現性よく送達できる。本発明者らは、このデバイスを第1相臨床試験で試験し、健康な成人被験者において、(i)当社のPrecision Olfactory Delivery(POD(登録商標))Device(「INP104」)を用いて、単回鼻腔内用量(1.45mg)として投与されたジヒドロエルゴタミン(DHE)メシレート、(ii)米国FDA認可製品ラベルに従ったMigranal(登録商標)Nasal Sprayを用いて、経鼻投与された2.0mg用量のDHEメシレート; (iii)注射用DHEメシレート(D.H.E.45(登録商標))1.0mgの静脈内注射の生物学的利用能を比較した。

40

【0007】

実施例2に詳細に記載されているように、INP104は、Migranal(登録商標)よりも4倍高い平均最大血漿濃度、ほぼ3倍高い平均全身薬物暴露を提供し、Migranal(登録商標)よりも速く最大DHE血漿濃度に達した。DHEメシレートの同一配合物のより低い投与量で、すなわち、Migranal(登録商標)の2.0mgに対してINP104は1.45mgで、しかも、Migranal(登録商標)では必要とされる分割されたサブ用量の投与の間に、15分の待ち時間を必要とすることなく、よ

50

り高い最大血漿濃度および全身薬剤曝露が達成された。さらに、D H E の全身送達は、M i g r a n a l (登録商標)よりもI N P 1 0 4 の方とより一致しており、A U C_{0-inf}およびC_{max}の変動係数(C V %)が対象間で低かった。

【0008】

したがって、第1の態様では、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛を急性的に治療するための方法が提供される。この方法は、片頭痛を有する対象に、ジヒドロエルゴタミン(D H E)またはその塩を含む液体医薬組成物の有効量を投与する工程を含み、有効量が、鼻腔内送達デバイスによって投与され、鼻腔内投与後に、(a)少なくとも750 pg/mlの平均ピーク血漿D H E濃度(C_{max})、(b)45分未満のD H EのC_{max}までの平均時間(T_{max})、および(c)少なくとも2500 pg*hr/mlのD H Eの平均血漿A U C_{0-inf}が提供される。

10

【0009】

様々な実施形態において、有効量は、2.0 mg以下のD H Eまたはその塩、2.0 mg未満のD H Eまたはその塩、1.2 - 1.8 mgのD H Eまたはその塩、または1.4 - 1.6 mgのD H Eまたはその塩である。特定の実施形態では、有効量は、約1.45 mgのD H Eまたはその塩である。

【0010】

様々な実施形態では、有効量は、複数の分割された用量として投与される。特定の実施形態では、有効量は2つの分割された用量として投与される。特定の実施形態では、1つの分割された用量が各鼻孔に投与される。典型的な分割された用量の実施形態では、有効量は、1分以内、45秒以内、または30秒以内で投与される。様々な実施形態では、分割された用量あたりに投与される液体組成物の容量は140 - 250 μL、175 μL - 225 μL、約200 μL、または約180 μLである。

20

【0011】

典型的な実施形態では、液体組成物は、D H Eの塩を含む。現在好ましい実施形態では、液体組成物はD H Eメシレートを含む。特定の実施形態では、液体組成物は、2.5 ~ 7.5 mg/mlの濃度でD H Eメシレートを含み、3.5 ~ 6.5 mg/mlの、より具体的には、4.0 mg/mlのD H Eメシレートを含む。

【0012】

いくつかの実施形態では、液体組成物はカフェインをさらに含む。特定の実施形態では、液体組成物は、10 mg/mlの濃度でカフェインを含む。いくつかの実施形態では、液体組成物はデキストロースをさらに含み、特定の実施形態では、50 mg/mlの濃度でデキストロースを含む。特定の実施形態では、液体組成物は、4.0 mg/mlのD H Eメシレート、10.0 mg/mlのカフェイン、および50 mg/mlのデキストロースを含む。

30

【0013】

様々な実施形態では、有効量の投与後、D H Eの平均C_{max}は少なくとも1000 pg/ml、または少なくとも1200 pg/mlである。様々な実施形態では、有効量の投与後、D H Eの平均血漿A U C_{0-inf}は、少なくとも3000 pg*hr/ml、4000 pg*hr/ml、5000 pg*hr/ml、または6000 pg*hr/mlである。

40

【0014】

いくつかの実施形態では、有効量の投与後、8'-OH-D H Eの平均ピーク血漿濃度(C_{max})は、少なくとも50 pg/mlまたは少なくとも55 pg/mlである。いくつかの実施形態では、有効量の投与後、8'-OH-D H Eの平均血漿A U C_{0-inf}は少なくとも1000 pg*hr/mlである。

【0015】

典型的な実施形態では、鼻腔内送達デバイスは、手動で作動される、推進剤駆動の定量式鼻腔内投与デバイスである。いくつかの実施形態では、最初の手動作動の前に、液体医薬組成物および推進剤はデバイス内で接触していない。特定の実施形態では、液体医薬組成物はバイアルに含まれ、推進剤はキャニスタに含まれる。キャニスタはさらに、加圧キ

50

ャニスタであってもよい。現在好ましい実施形態では、連続する手動作動の間に、バイアル中の液体医薬組成物およびキャニスタ内の推進剤は、デバイス内で接触していない。

【0016】

これらの実施形態のいくつかでは、各手動作動により、計量された容量の液体医薬組成物と別個に計量された容量の推進剤がデバイスの投与チャンバ内で接触する。特定の実施形態では、デバイスの投与チャンバ内での推進剤と液体医薬組成物との接触により、配合物がデバイスのノズルを通して放出されると、液体医薬組成物の噴霧が生じる。特定の実施形態では、ノズルは複数の内腔を有し、噴霧は複数のノズル内腔を通して同時に噴出される。いくつかの実施形態では、推進剤は、ヒドロフルオロアルカン推進剤であり、特定の実施形態では、推進剤は、ヒドロフルオロアルカン - 134aである。

10

【0017】

様々な実施形態では、最初の作動の前に、バイアルはデバイスと一体ではなく、デバイスに取り付け可能に構成される。これらの実施形態のいくつかでは、バイアルは、デバイスにねじ式に取り付け可能であるように構成される。

【0018】

いくつかの実施形態では、対象は前兆を伴う片頭痛を有する。いくつかの実施形態では、対象は前兆を伴わない片頭痛を有する。いくつかの実施形態では、対象は、片頭痛の少なくとも1つの前駆症状を発症している。様々な実施形態において、対象は月経関連片頭痛を有する。特定の実施形態では、対象はトリプタン耐性片頭痛を有する。

【0019】

典型的な実施形態では、対象は液体医薬組成物を自己投与する。

20

【0020】

関連する第2の態様では、ジヒドロエルゴタミン (DHE) またはその塩の鼻腔内投与により、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛を急性的に治療する改善された方法が提供される。この態様では、改善は、鼻腔内送達デバイスによって、ジヒドロエルゴタミン (DHE) またはその塩を含む液体医薬組成物の用量を投与することを含み、これにより、鼻腔内投与後に、(a) 少なくとも 750 pg/ml の平均ピーク血漿 DHE 濃度 ($C_{\max}$)、(b) 45 分未満の DHE の $C_{\max}$ までの平均時間 ($T_{\max}$)、および (c) 少なくとも $2500 \text{ pg} \cdot \text{hr/ml}$ の DHE の平均血漿 $AUC_{0-\infty}$ が提供される。

【0021】

この態様の典型的な実施形態では、鼻腔内送達デバイスは、第1の態様の方法で 사용되는ような、手動で作動される、定量式、推進剤駆動鼻腔内投与デバイスである。特定の実施形態では、デバイスの投与チャンバ内での推進剤と液体医薬組成物との接触により、デバイスのノズルを通して液体医薬組成物の噴霧が噴出される。特定の実施形態では、ノズルは複数の内腔を有し、噴霧は複数のノズル内腔を通して同時に噴出される。

30

【0022】

別の態様では、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛を急性的に治療するためのキットが提供される。キットは、バイアルの中にジヒドロエルゴタミン (DHE) またはその塩を含む液体医薬組成物の少なくとも1回の有効量が封入されているバイアル、およびデバイスを含み、バイアルは、デバイスに取り付け可能であるように構成されており、デバイスは、バイアルを取り付けると、手動で作動される、定量式推進剤駆動の鼻腔内投与デバイスであり、液体医薬組成物の用量の鼻腔内投与後に、(a) 少なくとも 750 pg/ml の平均ピーク血漿 DHE 濃度 ($C_{\max}$)、(b) 45 分未満の DHE の $C_{\max}$ までの平均時間 ($T_{\max}$)、および (c) 少なくとも $2500 \text{ pg} \cdot \text{hr/ml}$ の DHE の平均血漿 $AUC_{0-\infty}$ の提供が可能である。

40

【0023】

いくつかの実施形態では、キット内のデバイスは、キャニスタを含み、キャニスタは、推進剤を含む加圧キャニスタである。

【0024】

これらの実施形態のいくつかでは、バイアルをデバイスに取り付けた後、最初の手動操

50

作の前に、液体医薬組成物および推進剤がデバイス内で接触していない。いくつかの実施形態では、連続する手動作動の間に、バイアル中の液体医薬組成物およびキャニスタ中の推進剤が、デバイス内で接触していない。典型的な実施形態では、各手動作動により、計量された容量の液体医薬組成物と別個に計量された容量の推進剤とが、デバイスの投与チャンバ内で接触し、配合物がデバイスのノズルを通して放出されるときに、デバイスの投与チャンバ内で推進剤と液体医薬組成物との接触により液体医薬組成物の噴霧が生成する。

【0025】

現在好ましいいくつかの実施形態では、バイアル内の液体医薬組成物は、DHEの塩を含む。特定の実施形態では、液体組成物はDHEメシレートを含む。特定の実施形態では、液体組成物は、 $2.5 \sim 7.5 \text{ mg/ml}$ の濃度でDHEメシレートを含み、または約 4.0 mg/ml のDHEメシレートを含む。特定の実施形態では、液体組成物は、 4.0 mg/ml のDHEメシレート、 10.0 mg/ml のカフェイン、および 50 mg/ml のデキストロースを含む。

10

【0026】

様々なキットの実施形態では、バイアルは 2 ml 以下の液体医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、バイアルは、約 1 ml の液体医薬組成物を含む。

【0027】

いくつかの実施形態では、加圧キャニスタは、1用量を超えない液体医薬組成物を投与するのに十分な量の推進剤を含む。

【0028】

20

本開示の他の特徴および利点は、図面を含む以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、詳細な説明から本発明の精神および範囲内の様々な変更および修正が当業者には明らかになるため、詳細な説明および特定の実施例は、例示のためだけに提供されることを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【0029】

4. 図面の簡単な説明

【図1】ジヒドロエルゴタミン(DHE)の精密な嗅覚送達に有用な、手持ち式の手動で作動される、定量式、推進剤駆動鼻腔内投与デバイスの実施形態の断面図を示す。

【図2】休止および作動の段階における、図1のインライン(in-line)経鼻送達デバイスの断面図を示す。図2Aは、休止状態にあるインライン経鼻送達デバイスを示し、図2Bはポンプの作動を示し、図2Cは推進剤弁の作動を示す。

30

【図3】インライン経鼻送達デバイスの別の実施態様の断面図を示す。

【図4】デバイス内に着座した拡散器の断面図を示す。

【図5A】組み立てられていない投与チャンバおよびY接合部(Y-junction)の分解図を示す。

【図5B】協働する投与チャンバおよびY接合部の分解図を示す。

【図6】薬(dose)および推進剤の流れの両方を表す矢印を示す。

【図7】アクチュエータグリップおよび円錐ばねの配置を示す。

【図8】任意選択のノーズコーンの断面図および任意選択のノーズコーンの側面図を示す。

40

【図9A】表1に記載された番号を付した部分のさらなる説明を伴う、実施例2に記載された第I相臨床試験で使用されるデバイスを示す。

【図9B】表1に記載された番号を付した部分のさらなる説明を伴う、実施例2に記載された第I相臨床試験で使用されるデバイスを示す。

【図10A】実施例2に記載される第I相比較生物学的利用能臨床試験で測定された、時間に対するDHEの血漿濃度をプロットし、図10Aは0から8時間までのデータをプロットする。

【図10B】実施例2に記載される第I相比較生物学的利用能臨床試験で測定された、時間に対するDHEの血漿濃度をプロットし、図10Bは0から24時間のデータをプロットする。

50

【図 1 1 A】実施例 2 に記載された第 I 相比較生物学的利用能臨床試験において測定された、時間に対する D H E の 8 ' - O H - D H E 代謝物の血漿濃度をプロットし、図 1 1 A は 0 から 8 時間までのデータをプロットする。

【図 1 1 B】実施例 2 に記載された第 I 相比較生物学的利用能臨床試験において測定された、時間に対する D H E の 8 ' - O H - D H E 代謝物の血漿濃度をプロットし、図 1 1 B は 0 から 2 4 時間までのデータをプロットする。

【図 1 2 A】インライン経鼻送達デバイスの代替的な実施の断面図を示す。

【図 1 2 B】図 1 2 A の断面の拡大図を示す。

【図 1 3 A】追加の実施形態による、デバイス内に着座したときの拡散器の断面図を示す。

【図 1 3 B】追加の実施形態による、ノズルおよび Y 接合部の分解図を示す。

10

【図 1 4】さらなる実施形態による、ノーズコーンを示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 0 】

5 . 詳細な説明

5 . 1 . 定義

別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般に理解される意味を有する。

【 0 0 3 1 】

5 . 2 . その他の解釈上の取り決め

範囲：本開示全体を通じて、本発明の様々な態様が範囲形式で提示されている。範囲には、列挙された端点 (e n d p o i n t) が含まれる。範囲形式での説明は、単に便宜および簡潔さのためであり、本発明の範囲に対する柔軟性のない制限として解釈されるべきではないことを理解されたい。したがって、範囲の説明は、すべての可能な部分範囲とその範囲内の個々の数値を具体的に開示していると考えられるべきである。たとえば、1 から 6 などの範囲の説明は、1 から 3、1 から 4、1 から 5、2 から 4、2 から 6、3 から 6 などの部分範囲およびその範囲内の個々の数値、例えば、1、2、2 . 7、3、4、5、5 . 3、および 6 などを具体的に開示しているとみなされるべきである。これは、範囲の幅に関係なく適用される。

20

【 0 0 3 2 】

具体的に述べられていないか、または文脈から明らかでない限り、本明細書で使用される「または」という用語は、包括的であると理解される。

30

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用する場合、具体的に述べられていないか、文脈から明らかでない限り、「 a 」、「 a n 」、および「 t h e 」という用語は、単数形または複数形であると理解される。すなわち、冠詞「 a 」および「 a n 」は、本明細書では、冠詞の文法上の対象の 1 つまたは 2 つ以上 (すなわち、少なくとも 1 つ) を指すために使用される。例として、「 a n 要素 (e l e m e n t) 」は、1 つの要素または 2 つ以上の要素を意味する。

【 0 0 3 4 】

本開示において、「備える (c o m p r i s e s)」、「備える (c o m p r i s i n g)」、「含む (c o n t a i n i n g)」、「有する (h a v i n g)」、「含む (i n c l u d e s)」、「含む (i n c l u d i n g)」およびそれらの言語的異形は、米国特許法でそれらに付随している意味を有し、明示的に記載されているものを超えた追加の要素の存在を可能にする。

40

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用する「約」という用語は、具体的に述べられていないか、または文脈から明らかでない限り、当技術分野の通常の許容範囲内、たとえば平均値の標準偏差 2 以内として理解され、規定値から $\pm 20\%$ または $\pm 10\%$ 、より好ましくは $\pm 5\%$ 、さらにより好ましくは $\pm 1\%$ 、およびさらにより好ましくは $\pm 0.1\%$ の変動を包含することを意味する。

【 0 0 3 6 】

50

5.3. 実験観察の概要

本発明者らは、手動で作動する推進剤駆動の鼻腔内投与デバイスを開発した。このデバイスは、計量された用量の液体医薬組成物を、鼻弁を越えて鼻腔のより遠位の領域に再現性よく送達できる。本発明者らは、健康な成人被験者において、(i)このPrecision Olfactory Delivery (POD (商標)) Device (「INP104」)を用いて、単回鼻腔内用量(1.45 mg)として投与されたジヒドロエルゴタミン(DHE)メシレート、(ii)米国FDA認可製品ラベルに従ったMigranal (登録商標) Nasal Sprayを用いて、経鼻投与された2.0 mg用量のDHEメシレート；(iii)注射用DHEメシレート(D.H.E. 45 (登録商標)) 1.0 mgの静脈内注射の生物学的利用能を比較するように設計された第1相臨床試験でデバイスを試験した。

10

【0037】

実施例2に詳細に記載されているように、INP104は、Migranal (登録商標)よりもほぼ3倍高い平均全身薬物暴露、ほぼ4倍高い平均最大血漿濃度を提供し、Migranal (登録商標)よりも速く最大DHE血漿濃度に達した。DHEメシレートの同一配合物のより低い投与量で、すなわち、Migranal (登録商標)の2.0 mgに対してINP104は1.45 mgで、しかも、Migranal (登録商標)では必要とされる分割されたサブ用量の投与の間に、15分の待ち時間を必要とすることなく、より高い全身薬物暴露および最大血漿濃度が達成された。

【0038】

さらに、DHEの全身送達は、Migranal (登録商標)よりもINP104とより一致しており、AUC_{0-inf}およびC_{max}の両方のパラメータにおいて対象間で観察された変動は低かった。

20

【0039】

1 mgのDHEメシレートのボラス静脈内投与は、INP104により鼻腔内投与された1.45 mgのDHEメシレートよりも10倍高いC_{max}を提供したが、静脈内投与で達成された高いC_{max}は、有害事象(「AE」)、特に悪心と相関することが知られており、IV DHEメシレートは、制吐剤とともに投与されることが最も一般的である。投与後20-30分以内に、INP104の鼻腔内投与によって達成されたDHE血漿中濃度は、静脈内投与によって達成された濃度と本質的に区別できなかった。したがって、10倍を超えるC_{max}にもかかわらず、1 mgのDHEメシレートのボラス静脈内投与は、INP104の鼻腔内送達と比較して、AUC_{0-inf}として測定した場合、2倍未満の全身薬物送達をもたらした。

30

【0040】

DHEの8'-OH-DHE代謝物は活性があり、片頭痛に対するDHEの長期持続効果に寄与することが知られている。INP104による1.45 mgのDHEメシレートの鼻腔内投与は、1.0 mgのDHEメシレートのボラス静脈内投与と同等のDHEの活性代謝物への全身曝露を提供することが明らかとなった。対照的に、8'-OH DHE代謝産物は、Migranal (登録商標)投与された対象の少数のみで検出することができた。

40

【0041】

5.4. 前兆を伴うまたは伴わない片頭痛の治療方法

したがって、第1の態様では、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛を急性的に治療するための方法が提供される。

【0042】

この方法は、片頭痛を有する対象に、ジヒドロエルゴタミン(DHE)またはその塩を含む液体医薬組成物の有効量を投与する工程を含み、その有効量が、鼻腔内送達デバイスによって投与され、鼻腔内投与後に、(a)少なくとも750 pg/mlの平均ピーク血漿DHE濃度(C_{max})、(b)45分未満のDHEのC_{max}までの平均時間(T_{max})、および(c)少なくとも2500 pg*hr/mlのDHEの平均血漿AUC_{0-inf}が提供

50

される。

【 0 0 4 3 】

5 . 4 . 1 . 有効量

様々な実施形態では、有効量は 2 . 0 m g 以下の D H E またはその塩である。典型的な実施形態では、有効量は 2 . 0 m g 未満の D H E または D H E 塩である。

【 0 0 4 4 】

特定の実施形態では、有効量は、1 . 2 - 1 . 8 m g の D H E またはその塩、1 . 4 - 1 . 6 m g の D H E またはその塩、または 1 . 4 - 1 . 5 m g の D H E またはその塩である。いくつかの実施形態では、有効量は、約 1 . 2、1 . 2 5、1 . 3、1 . 3 5、1 . 4、1 . 4 5、1 . 5、1 . 5 5、1 . 6、1 . 6 5、または 1 . 7 m g の D H E またはその塩である。現在好ましい実施形態では、有効量は約 1 . 4 5 m g の D H E またはその塩である。

10

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態では、有効量は、単一の非分割用量として投与される。これらの実施形態では、有効量は左または右の鼻孔のいずれかに投与される。

【 0 0 4 6 】

他の実施形態では、有効量は、複数回に分けて投与される。これらの実施形態のいくつかでは、有効量は、2、3、または 4 回に分けて投与される。特定の実施形態では、有効量は 2 つの分割された用量として投与される。現在好ましい実施形態では、有効量は 2 つの分割された用量として投与され、1 つの分割された用量が各鼻孔に投与される。

20

【 0 0 4 7 】

有効量が複数の分割された用量として投与される実施形態では、有効量全体が通常 1 分以内に投与される、すなわち、複数の分割用量のすべてが最初の分割用量の 1 分以内に投与される。特定の分割用量の実施形態では、有効量は 4 5 秒以内で投与される。特定の分割用量の実施形態では、有効量は 3 0 秒以内で投与される。

【 0 0 4 8 】

有効量が、複数の分割された用量として投与される実施形態では、分割された用量あたりに投与される液体組成物の容量は、典型的には 1 4 0 - 2 5 0 μ L である。特定の実施形態では、分割された用量あたりに投与される液体組成物の容量は、1 4 5 μ L - 2 2 5 μ L である。いくつかの実施形態では、分割された用量あたりに投与される液体組成物の容量は、1 7 5 μ L - 2 2 5 μ L である。特定の実施形態では、分割された用量あたりに投与される液体組成物の容量は、約 ~ 1 8 0 μ L または ~ 2 0 0 μ L である。

30

【 0 0 4 9 】

5 . 4 . 2 . 液体医薬組成物

液体医薬組成物は、ジヒドロエルゴタミン (D H E) またはその塩を含む。

【 0 0 5 0 】

典型的な実施形態では、液体医薬組成物は、D H E の塩を含む。好ましい実施形態では、液体組成物は D H E メシレートを含む。

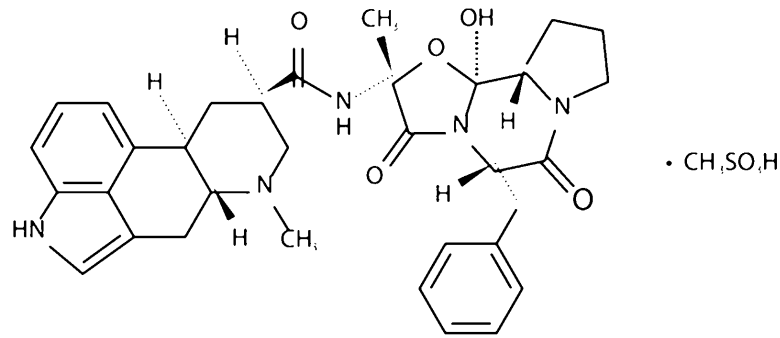
【 0 0 5 1 】

ジヒドロエルゴタミンメシレート、すなわち、メシレート塩として 9 , 1 0 位で水素添加されたエルゴタミンは、エルゴタマン - 3 ' , 6 ' , 1 8 - トリオン , 9 , 1 0 - ジヒドロ - 1 2 ' - ヒドロキシ - 2 ' - メチル - 5 ' - (フェニルメチル) - , (5 ' α) - , モノメタン - スルホナートとして化学的に知られている。その分子量は 6 7 9 . 8 0 であり、その実験式は $C_{33}H_{37}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$ である。構造は以下の式 (I) に示される。

40

【 0 0 5 2 】

【化 1】



Dihydroergotamine mesylate
 $C_{33}H_{37}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$ Mol. wt. 679.80

(1)

【0053】

典型的な実施形態では、液体医薬組成物は、少なくとも 1 mg/ml 、 1.5 mg/ml 、 2.0 mg/ml 、 2.5 mg/ml 、 3.0 mg/ml 、 3.5 mg/ml 、 4.0 mg/ml 、 4.5 mg/ml または 5.0 mg/ml の濃度で DHE メシレートを含む。いくつかの実施形態では、液体医薬組成物は、 $2.5 \sim 7.5 \text{ mg/ml}$ の濃度で DHE メシレートを含む。特定の実施形態では、液体医薬組成物は、 $3.0 \sim 5.0 \text{ mg/ml}$ または $3.5 \sim 6.5 \text{ mg/ml}$ の DHE メシレートを含む。特定の実施形態では、液体医薬組成物は、 4.0 mg/ml の DHE メシレートを含む。

【0054】

いくつかの実施形態では、組成物はカフェインをさらに含む。特定の実施形態では、組成物は、 $1 \text{ mg/ml} \sim 20 \text{ mg/ml}$ 、 $5 \text{ mg/ml} \sim 15 \text{ mg/ml}$ 、または $7.5 \text{ mg/ml} \sim 12.5 \text{ mg/ml}$ の濃度のカフェインを含む。特定の実施形態では、組成物は 10.0 mg/ml のカフェインを含む。

【0055】

いくつかの実施形態では、組成物はデキストロースをさらに含む。特定の実施形態では、組成物は、 5 mg/ml 、 10 mg/ml 、 15 mg/ml 、 20 mg/ml 、 25 mg/ml 、 30 mg/ml 、 35 mg/ml 、 40 mg/ml 、 45 mg/ml 、または 50 mg/ml の濃度でデキストロースを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 50 mg/ml の濃度でデキストロースを含む。

【0056】

現在好ましい様々な実施形態では、液体医薬組成物は、 4.0 mg/ml の DHE メシレート、 10.0 mg/ml のカフェイン、および 50 mg/ml のデキストロースを含む。

【0057】

5.4.3. 全身送達

この方法は、片頭痛を有する対象に、ジヒドロエルゴタミン (DHE) またはその塩を含む液体医薬組成物の有効量を投与する工程を含み、その有効量は、鼻腔内送達デバイスによって投与され、鼻腔内投与後に、(a) 少なくとも 750 pg/ml の平均ピーク血漿 DHE 濃度 ($C_{\max}$)、(b) 45 分未満の DHE の $C_{\max}$ までの平均時間 ($T_{\max}$)、および (c) 少なくとも $2500 \text{ pg}^* \text{ hr/ml}$ の DHE の平均血漿 AUC_{0-inf} が提供される。

【0058】

様々な実施形態において、非分割の用量、または複数に分割された用量として投与され

10

20

30

40

50

ても、用量の投与後に達成される平均ピーク血漿DHE濃度(C_{max})は、少なくとも750 pg/ml、800 pg/ml、900 pg/ml、1000 pg/ml、1100 pg/ml、または1200 pg/mlである。いくつかの実施形態では、用量の投与後に達成される平均DHE C_{max} は、少なくとも1250、1300、1350、1400、1450または1500 pg/mlである。特定の実施形態では、用量の投与後に達成される平均DHE C_{max} は、少なくとも750 pg/ml、800 pg/ml、900 pg/ml、1000 pg/ml、1100 pg/ml、または1200 pg/mlである。特定の実施形態では、用量の投与後に達成される平均DHEの C_{max} は、1000 - 1500 pg/ml、1100 - 1400 pg/ml、または1200 - 1300 pg/mlである。

10

【0059】

様々な実施形態では、投与後のDHEの C_{max} までの平均時間(T_{max})は、55分未満である。典型的な実施形態では、DHE T_{max} は、50分、45分、40分、または35分未満である。いくつかの実施形態では、投与後のDHEの T_{max} は、30～50分、または35～45分である。特定の実施形態では、DHEの T_{max} は、35分、40分、または45分以下である。

【0060】

様々な実施形態では、投与後のDHEの平均血漿AUC_{0-inf}は、少なくとも3000 pg*hr/ml、4000 pg*hr/ml、5000 pg*hr/ml、または6000 pg*hr/mlである。様々な態様において、投与後のDHEの平均血漿AUC_{0-inf}は、少なくとも7000 pg*hr/ml、8000 pg*hr/ml、9000 pg*hr/ml、または10,000 pg*hr/mlである。いくつかの実施形態では、投与後のDHEの平均血漿AUC_{0-inf}は、少なくとも5000、5100、5200、5300、5400、5500、5600、5700、5800、5900、または6000 pg*hr/mlである。いくつかの実施形態では、投与後のDHEの平均血漿AUC_{0-inf}は、6000、5900、5800、5700、5600、5500、5400、5300、5200、5100または5000 pg*hr/mlより大きい。

20

【0061】

様々な実施形態では、有効量の投与後、8'-OH-DHEの平均ピーク血漿濃度(C_{max})は少なくとも50 pg/mlである。特定の実施形態では、8'-OH-DHEの平均 C_{max} は少なくとも55 pg/mlである。

30

【0062】

様々な実施形態では、有効量の投与後、8'-OH-DHEの平均血漿AUC_{0-inf}は、少なくとも500 pg*hr/mlである。いくつかの実施形態では、8'-OH-DHEの平均血漿AUC_{0-inf}は、少なくとも600 pg*hr/ml、700 pg*hr/ml、800 pg*hr/ml、900 pg*hr/ml、または少なくとも1000 pg*hr/mlでさえある。特定の実施形態では、8'-OH-DHEの平均血漿AUC_{0-inf}は、少なくとも1100 pg*hr/ml、1200 pg*hr/ml、1250 pg*hr/ml、1300 pg*hr/ml、1400 pg*hr/ml、または1500 pg*hr/mlである。

40

【0063】

5.4.4. 片頭痛

本明細書に記載の方法は、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛を急性的に治療するために使用される。

【0064】

様々な実施形態では、対象は、頭痛を発症することなく、片頭痛の少なくとも1つの前駆症状を発症している。特定の実施形態では、対象は、首のこわばり、顔面感覚異常、光線過敏症、聴覚過敏症、および視覚的前兆から選択される少なくとも1つの前駆症状を発

50

症している。

【 0 0 6 5 】

様々な実施形態において、対象は、急性片頭痛に関連する少なくとも1つの症状を発症している。特定の実施形態では、対象は、視覚的前兆、鈍痛、ズキズキする、または脈打つような痛みを含む頭痛、感光性、音響感度、悪心、嘔吐から選択される少なくとも1つの症状を発症している。視覚的前兆および頭痛は、片側または両側、限局性またはびまん性であってもよい。

【 0 0 6 6 】

様々な実施形態では、投与は、少なくとも1つの前駆症状の発症から5分、10分、15分、または30分以内に行われる。様々な実施形態では、投与は、少なくとも1つの急性症状の発症から5分、10分、15分、または30分以内に行われる。

【 0 0 6 7 】

典型的な実施形態では、対象は、投与（自己投与）を行う。いくつかの実施形態では、投与は、親、保護者、介護者、または医療専門家などの別の個人によって行われる。

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態では、治療される片頭痛は月経に関連する。いくつかの実施形態では、治療される片頭痛はトリプタンに耐性であることが証明されている。

【 0 0 6 9 】

様々な実施形態では、方法は片頭痛ではなく群発性頭痛の急性治療に用いられる。

5 . 4 . 5 . デバイス

本明細書に記載される方法において、有効量は、鼻腔内送達デバイスによって投与され、鼻腔内投与後に、(a) 少なくとも750 pg / ml の平均ピーク血漿DHE濃度 (C_{max}) 、 (b) 45分未満のDHEの C_{max} までの平均時間 (T_{max}) 、および (c) 少なくとも2500 pg * hr / ml のDHEの平均血漿AUC_{0-inf}が提供される。

【 0 0 7 0 】

5 . 4 . 5 . 1 . 化合物送達デバイス

様々な実施形態では、鼻腔内投与デバイスは、特許文献1（米国特許第9,550,036号）に記載されている「化合物送達デバイス」である。その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 7 1 】

5 . 4 . 5 . 2 . 医療用単位用量容器デバイス

様々な実施形態では、鼻腔内投与デバイスは、特許文献2（WO2014/179228）に記載されている「医療用単位用量容器」デバイスであり、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 7 2 】

5 . 4 . 5 . 3 . 手動で作動される、推進剤駆動の定量式デバイス

典型的な実施形態では、鼻腔内送達デバイスは、手動で作動される、推進剤駆動の、定量式鼻腔内投与デバイスである。

【 0 0 7 3 】

現在好ましい実施形態では、液体医薬組成物および推進剤は、最初の手動作動の前に、デバイス内で接触しておらず、任意で、連続する手動作動の間にデバイス内で接触していない。そのような実施形態では、デバイスは、典型的には、バイアルおよびキャニスタを含み、液体医薬組成物はバイアルに含まれ、推進剤はキャニスタに含まれる。典型的には、キャニスタは、推進剤の加圧キャニスタである。典型的な実施形態では、推進剤は、製薬用途に適したヒドロフルオロアルカン推進剤である。特定の実施形態では、推進剤は、ヒドロフルオロアルカン - 134aである。

【 0 0 7 4 】

様々な実施形態において、各手動作動により、計量された容量の液体医薬組成物および別個に計量された容量の推進剤がデバイスの投与チャンバ内で接触する。デバイスの投与チャンバ内での推進剤と液体医薬組成物との接触により、デバイスのノズルに向けて有効

10

20

30

40

50

量が推進され、有効量がデバイスのノズルを通して放出されるときに噴霧が生成される。特に好ましい実施形態では、ノズルは複数の内腔を有し、噴霧は複数のノズル内腔を通して同時に噴出される。

【 0 0 7 5 】

キットに関して以下でさらに詳細に説明するように、いくつかの実施形態では、バイアルはデバイスと一体ではなく、デバイスに取り付け可能に構成されている。特定の実施形態では、バイアルは、デバイスにねじ式に取り付け可能であるように構成されている。

【 0 0 7 6 】

5 . 4 . 5 . 3 . 1 . インライン経鼻送達デバイス

特定の現在好ましい実施形態では、手動で作動される、推進剤駆動の定量式鼻腔内投与デバイスは、特許文献 3 (W O 2 0 1 7 / 0 4 4 8 9 7) に記載されている「インライン経鼻送達デバイス」であり、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 7 7 】

典型的には、これらの実施形態では、デバイスは、鼻甲介および/または嗅覚領域への送達を含む、液体医薬組成物の用量有効量の少なくとも一部を、鼻弁を越えて鼻腔に送達する。特定の実施形態では、デバイスは、鼻弁を越えて液体医薬組成物の有効量の少なくとも 2 5 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、または 7 0 % を送達する。特定の実施形態において、デバイスは、液体医薬組成物の有効量の少なくとも 2 5 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、または 7 0 % が、対象の鼻腔の上 3 分の 1 (鼻上皮) と接触するように液体医薬組成物を送達する。

【 0 0 7 8 】

図 1 に示されるように、インライン経鼻送達デバイス 1 は、ハウジング 1 0、拡散器 2 0、先端 3 5、ノズル 4 0、投与チャンバ 4 5、アクチュエータ 5 0、および、液体医薬組成物を投与チャンバ 4 5 内に移動させるためのポンプ 2 5 を含む。一連の実施形態では、インライン経鼻デバイス 1 は、推進剤キャニスタ 5、推進剤弁 1 5、および、液体医薬組成物を投与チャンバ 4 5 内に移動させるためのポンプ 2 5 と協働する液体医薬組成物のバイアル 3 0 に結合し、かつ、それらと協働する。

【 0 0 7 9 】

一連の実施形態では、拡散器 2 0 は、フリット 2 1 (図 1 には示されていない) である。拡散器は、推進剤キャニスタ 5 内の液化推進剤の気体への変換、および/または推進剤の温度の上昇をもたらす。

【 0 0 8 0 】

一連の実施形態では、推進剤弁 1 5 は、定量推進剤弁 1 6 である。

【 0 0 8 1 】

一連の実施形態では、液体医薬組成物は、例えばガラス製の密封バイアル 3 0 の形態で供給される。一連の実施形態では、バイアル 3 0 は、取り外し可能なクロージャ 3 2 (図示せず) によって密封されるネック 3 1 を有し、例えば、限定されないが、プラスチック製カバー、圧着金属シール、およびゴムストッパーを用いて (安定性および滅菌の目的のために) 密封される。クロージャ 3 2 が取り外されると、デバイス 1 は、バイアル 3 0 と係合することができる。一連の実施形態では、デバイス 1 は、バイアル 3 0 のネック 3 1 と協働することにより、バイアル 3 0 と係合することができる。関連する態様では、以下でさらに説明するように、密封バイアル 3 0 およびデバイス 1 は、使用時に組み立てられるキット内に一緒にパッケージされ得る。

【 0 0 8 2 】

特定の実施形態では、バイアル 3 0 は、3 . 5 m L の黄褐色のガラスバイアルである。

【 0 0 8 3 】

ポンプ 2 5 は、液体医薬組成物を投与チャンバ 4 5 に移動させる。

【 0 0 8 4 】

推進剤キャニスタ 5 は、圧縮ガスまたは液化推進剤のキャニスタである。圧縮ガスは、圧縮空気および圧縮炭化水素を含むが、これらに限定されない。一連の実施形態では、圧

10

20

30

40

50

縮ガスは窒素または二酸化炭素である。液化推進剤は、クロロフルオロカーボンおよびヒドロフルオロアルカンを含むが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、推進剤キャニスタ5はHFA-134aを含む。

【0085】

キャニスタ5は一般に、ガス流を制御することができる推進剤弁15を備える。

【0086】

先端部35は、ノズル40を含む。一連の実施形態では、ノズル40は、複数のノズル開口部41（図示せず）（同義的に、ノズル内腔）を有する。液体医薬組成物および推進剤は、複数のノズル開口部41を通じて、鼻腔に送達される。

【0087】

推進剤キャニスタ5の作動は、液体医薬組成物のためのバイアル30に対するポンプ25の作動と効率的に協調される。この構成は、液体医薬組成物のためのバイアル30の作動が推進剤キャニスタ5の作動を生じさせるような構成とされ得る。図2は、休止時（図2A）および作動時（図2Bおよび2C）におけるデバイス1を示す。

【0088】

一例として、デバイス1の作動の段階分けは、以下の通りである。ハウジング10が圧縮されて、推進剤キャニスタ5がプライミングされる。ハウジング10が圧縮されると、アクチュエータ50はハウジング10内で静止したままであるが、推進剤キャニスタ5およびバイアル30は、アクチュエータ50に向かって移動する。この時点では、推進剤キャニスタ5に結合された推進剤弁15は、圧縮によって作動されない。アクチュエータ50は、ポンプ25に作用してポンプ25を圧縮し、バイアル30からの液体医薬組成物は、投与チャンバ45内に移動する。液体医薬組成物の大部分が投与チャンバ45内に移動した後、アクチュエータ50は推進剤弁15に作用し、推進剤弁15は圧縮し始める。アクチュエータ50を押し続けると、推進剤キャニスタ5から推進剤が放出される。推進剤は、先端部35内に配置されたノズル40のノズル開口部（内腔）41（図示せず）を通過してデバイス1を出るときに、液体医薬組成物を押す。アクチュエータ50は、ポンプ25の最初の作動をもたらし、次いでポンプ25が底に達すると、アクチュエータ50の押圧が続けられることにより、キャニスタ5からの推進剤の放出がもたらされる。

【0089】

デバイス1の代替的实施態様（図示せず）では、デバイス1は、拡散器20を含まない。そのような実施形態では、デバイスは、通常、別のタイプの用量保持弁（dose retaining valve）を組み込む。

【0090】

図3は、デバイス100のさらに別の実施態様を示す。デバイス100は、バイアル30または他の容器から、単一または複数の用量を送達することができる。デバイス100は、複数の用量、または単一の用量がバイアル30から送達されることを可能にする。例えば、バイアル30は、複数回投与のための液体医薬組成物の容量を含み得るが、一方で、ユーザーは、バイアル30から単一の用量だけを送達することを決めることができる。液体医薬組成物は、薬剤、有効活性成分、または医薬品製剤であり得る。

【0091】

最初に、バイアル30は、組み立てられたデバイス100の残りの部分から分離され得る。使用時に、デバイス100およびバイアル30は、それらのそれぞれのパッケージから取り出される。使用に先立って、バイアル30は一般に、密封される。バイアル30が、プラスチック製カバー、金属シール、およびストッパーにより覆われる実施形態では、プラスチック製カバーおよび金属シールは、バイアル30の上部から引き離され、ゴムストッパーは、バイアル30から取り除かれる。バイアル30は、デバイス100の基部に配置されたポンプ取付具180にねじ込まれ得る。例えば、これに限定されないが、バイアル30は、ポンプ取付具180上の雄ねじにねじ込まれ得る雌ねじを有してもよく、またはその逆でもよい。バイアル30は、例えば、これに限定されないが、端点を含めて2~3ml、別の実施形態では2~2.5mlの液体医薬組成物を含み得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 2 】

図 3 に示されるように、デバイス 1 0 0 は、ハウジング 1 1 0 を含む。ハウジング 1 1 0 は Y 接合部 1 2 0 を含むデバイス 1 0 0 の構成要素を含む Y 接合部 1 2 0 は、共通の基部から放射状に延びる 3 つの分岐部を有する。Y 接合部、およびその 3 つの分岐部は、成形部品であってもよい Y 接合部 1 2 0 は、デバイス 1 0 0 内に流体およびガスの両方の経路を構築し、かつ、推進剤キャニスタ 1 4 0 がデバイスと組み合わせられたときに、定量ポンプ (metered dose pump) 1 3 0、投与チャンバ 1 5 0、および推進剤キャニスタ 1 4 0 に接続する。

【 0 0 9 3 】

図 3 に示されるように、デバイス 1 0 0 を使用するために、ユーザーは一般に、推進剤キャニスタ 1 4 0 を組み立てて上部に配置し、バイアル 3 0 を組み立てて下部に配置させた状態で、デバイス 1 0 0 を方向づける。デバイス 1 0 0 のハウジング 1 1 0 内に収容されると、任意選択のチェックバルブ 1 6 0 (定量ポンプ 1 3 0 のステムに取り付けられている) は Y 接合部 1 2 0 の第 1 の分岐部の受入ハブ内に圧入される。内部ボアが、定量ポンプ 1 3 0 から、任意選択のチェックバルブ 1 6 0 を介して投与チャンバ 1 5 0 に接続する Y 接合部 1 2 0 の第 3 分岐部に流体連通を提供する。一連の実施形態では、チェックバルブ 1 6 0 は、定量ポンプ 1 3 0 と Y 接合部 1 2 0 との間のプラスチック製ハウジング内に設置されるエラストマー構成要素である。任意選択のチェックバルブ 1 6 0 は、(a) ポンプシステムが押し下げられ、推進剤キャニスタ 1 4 0 が作動された場合に、定量ポンプ 1 3 0 を通じて起こり得る用量漏れを軽減または排除し、(b) デバイス 1 0 0 による用量送達の一貫性の向上を可能にし、および / または、液体医薬組成物が Y 接合部 1 2 0 の内部用量装填チャネル (internal dose loading channel) 2 3 0 が押し下げられて、定量ポンプ 1 3 0 に戻されないことを提供する。

【 0 0 9 4 】

デバイス 1 0 0 の上部に向かってデバイス 1 0 0 のハウジング 1 1 0 内に収容された推進剤キャニスタ 1 4 0 は、動作時に使用されるように方向付けられると、Y 接合部 1 2 0 の第 2 の分岐部に圧入されて、内部ボアを通り拡散器 1 7 0 を経て投与チャンバ 1 5 0 に至るガス経路を構築する。

【 0 0 9 5 】

デバイス 1 0 0 のこの実施態様では、拡散器 1 7 0 は環状である。図 4 に示されるように、環状拡散器 1 7 0 は、投与チャンバ 1 5 0 の後端にあるボアの内側に位置する。環状拡散器 1 7 0 の外径は、投与チャンバ 1 5 0 との圧縮嵌合状態にある。他の実施形態 (図示せず) では、環状拡散器は、圧縮嵌合以外の、または圧縮嵌合に加えた手段を用いて、投与チャンバに固定される。

【 0 0 9 6 】

投与チャンバ 1 5 0 が Y 接合部 1 2 0 上に取り付けられると Y 接合部 1 2 0 の一部分として成形された内部用量装填チャネル 2 3 0 が、環状拡散器 1 7 0 の内部ボア内に嵌合する。環状拡散器 1 7 0 の内径は、Y 接合部 1 2 0 の内部用量装填チャネル 2 3 0 部分との圧縮状態にある。環状拡散器 1 7 0 は、内部用量装填チャネル 2 3 0 の外壁と投与チャンバ 1 5 0 の内壁との間に着座されて、それらの表面の両方に対して封止して、投与チャンバ 1 5 0 の下部を形成する。図 1 2 ~ 図 1 3 に関して、拡散器 1 7 0、投与チャンバ 1 5 0、および Y 接合部 1 2 0 の追加の実施形態を説明する。

【 0 0 9 7 】

一連の実施形態では、拡散器 1 7 0 は、フリット 1 7 1 (図示せず) である。他の実施形態では、拡散器 1 7 0 は、均一に又は不均一に多孔質である構成要素である。いくつかの実施形態では、拡散器 1 7 0 は、ディスク形状部材であってもよい。拡散器 1 7 0 は、(a) 推進剤キャニスタ 1 4 0 内の液化推進剤のガスへの変換をもたらし、(b) 推進剤の温度の上昇をもたらし、(c) 推進剤がデバイス 1 0 0 内に逆流するのを防ぐ働きをし、(d) 液体医薬組成物がデバイス 1 0 0 内に逆流するのを防ぐ働きをし、かつ / または (e) 液体医薬組成物が漏出するのを防ぐと同時に投与チャンバ 1 5 0 へガスの流入を可

10

20

30

40

50

能にする働きをする。拡散器は、多孔質ポリマー材料で作られ得る。

【0098】

液体医薬組成物と環状拡散器170と内側用量装填チューブ230と投与チャンバ150とY接合部120との間のデバイス100の動作における関係が、少なくとも図6に示されている。動作にあたっては、投与チャンバ150内に装填されている液体医薬組成物は、拡散器170を通してY接合部120の推進剤の送達経路内に後方に装填されるのではなく、バイアル30から流れ出て、投与チャンバ150を満たす、制限のより少ない経路をとる。デバイス100の動作にあたっては、推進剤キャニスタ140が液体医薬組成物を装填した後に作動されるので、動作の段階分けおよびデバイスの動作に必要な時間量により、必要とされる時間の間、拡散器170が液体医薬組成物をY接合部120内に逆流するのを制限することが可能になる。適切なデバイス100の使用で、定量ポンプ130および推進剤キャニスタ140を含むデバイス100の全体の作動は、およそ1秒、または1秒未満である。投与チャンバ150内の装填された用量は、Y接合部120内に逆流するのに十分な時間を有していない。投与チャンバ150が満ちるとすぐに、推進剤により、デバイス100から液体医薬組成物が放出される。

10

【0099】

投与チャンバ150は、45度の角度をなすY接合部120の第3の脚部で、Y接合部120に圧入されて、デバイスを通してガスおよび流体の両方のための流路を完成させる。一連の実施形態では、角度は、端点および中間の角度を含め、30度、35度、40度、45度、50度、55度、60度である。

20

【0100】

Y接合部120は、デバイス100のハウジング110内でのアセンブリの固定および位置決めの手助けとなるように、係合リブ(図示せず)を含み得る。

【0101】

デバイス100は、ポンプ取付具180を含む。ポンプ取付具180は、定量ポンプ130をバイアル30に固定し、かつ、デバイス100の使用時に両方の構成要素を所定の位置に保持する。ポンプ取付具180の一連の実施形態は、それが係合リブからなるものであり、係合リブは、それをハウジング110内に保持し、垂直方向の変位を提供し、かつ、バイアル30の取り付け中に回転を防止する。

【0102】

デバイス100は、投与チャンバ150を含む。投与チャンバ150はY接合部120の内管から押し出された液体医薬組成物を受け取り、貯蔵する。推進剤キャニスタ140が作動すると、Y接合部120および投与チャンバ150は加圧され、推進剤ガスは、液体医薬組成物を投与チャンバ150から放出する。図5Aおよび5Bに示されるように、投与チャンバ150はY接合部120内に圧入される。ノズル190は、それがY接合部120内に圧入されるのとは反対側の投与チャンバ150の端部内に取り付けられる。

30

【0103】

ノズル190は、投与チャンバ150の遠位端部(投与チャンバ150がY接合部120内に圧入されるのとは反対側の端部)内に取り付けられて、外径の周りに液密および気密のシールを形成する。デバイス100の作動中、推進剤は投与チャンバ150から液体医薬組成物を排出し、それをノズル190から押し出す。

40

【0104】

ノズル190は、狭いブルーム角度(例えば、端点およびそれらの間の断続的な角度を含めて1から40度の角度であり、一連の実施形態では、角度は、5度、10度、15度、20度、25度、30度、35度である)のマルチストリームデポジション(multi-stream deposition)を形成する。ノズル190、および生成されるブルームの得られる角度は、ユーザーの鼻腔の嗅覚領域への液体医薬組成物の送達を促進する。

【0105】

この実施態様では、図8に示されるように、デバイス100は、任意選択のノーズコー

50

ン 200 を含み得る。ノーズコーン 200 の外部幾何形状は、鼻への挿入中にデバイス 100 の適切な位置合わせを提供するのに役立つ。直径方向に向かい合った平坦面は、いずれかの鼻孔の中隔に対する配置を助け、深さ止めは、正確な挿入深さを提供する。ノーズコーン 200 は、設計に取り入れられた機械的干渉によって、ノズル 190 の保持に冗長性を付加する。図 3 および図 8 に示されるように、ノーズコーン 200 には、ノズル 190 と一列に並ぶ開口部が存在する。ノーズコーン 200 は、加圧される流路の一部ではない。

【0106】

ハウジング 110 は、デバイス 100 の本体に相当する。ハウジング 110 は、デバイス 100 の構成要素を隠し、全ての構成要素を保持して機能性を保証する、2 つの異なる「クラムシェル」を含む。ハウジング 110 は、定量ポンプ 130 およびポンプ取付具 180、アクチュエータグリップ 210 Y 接合部 120、推進剤キャニスタ 140、ならびに投与チャンバ 150 を収容する。ノーズコーン 200 は、ハウジング 110 の外部幾何形状に係合し、任意にクラムシェルの設計に一体化されてもよい。ノーズコーン 200 の追加の実施形態は、図 4 に関して説明される。ハウジング 110 は、例えば、これらに限定されないが、幾何形状に成形されたマテルピン、留め具、柱もしくはねじ、またはそれらの組合せを使用することにより、容易に組み立てられるように設計される。

【0107】

アクチュエータグリップ 210 は、ユーザーによる作動変位 (actuation displacement) を提供する。アクチュエータグリップ 210 は、2 つの部品、アクチュエータグリップ A およびアクチュエータグリップ B で構成され、かつ、Y 接合部 120 を取り囲み、ハウジング 110 内に存在する。図 7 は、ユーザーが指で、例えば、限定されるわけではないが、人差し指および中指とデバイス 100 を係合することを可能にするようにアクチュエータグリップ 210 内に設計された、2 つのフィンガーグリップノッチ 215 を示す。これらのフィンガーグリップノッチ 215 は、ユーザーが、デバイス 100 の作動につながる下向きの動きを加えることを可能にする。

【0108】

定量ポンプ 130 は、液体医薬組成物をバイアル 30 から Y 接合部 120 まで引き上げる。定量ポンプ 130 は、カスタムポンプ取付具 180 を利用して、デバイス 100 内での機能性を高めるとともに、ねじ山を介したバイアル 30 の取付けを可能にすることができる。定量ポンプ 130 は、例えば、これらに限定されないが、作動中に $130\mu\text{l}$ 、 $140\mu\text{l}$ 、 $150\mu\text{l}$ 、 $160\mu\text{l}$ 、 $170\mu\text{l}$ 、 $180\mu\text{l}$ 、 $190\mu\text{l}$ 、 $200\mu\text{l}$ 、または $230\mu\text{l}$ の容量を送達し得る。市販の定量ポンプ 130 を使用することができる。

【0109】

デバイス 100 が液体医薬組成物を一貫して送達するために、定量ポンプ 130 が最初に液体医薬組成物を送達し、続いて推進剤キャニスタ 140 が作動させて液体医薬組成物を放出する必要がある。図 7 に示されるように、これを達成する 1 つの方法は、推進剤キャニスタ 140 と Y 接合部 120 との間の円錐ばね 220 を介して、定量ポンプ 130 と推進剤キャニスタ 140 との間の正しい作動順序をもたらすのに必要とされる推進剤キャニスタ 140 の作動力を生じさせるものである。1 つの実施態様では円錐ばね 220 が使用されるが、この力は円錐ばね 220 によって生成されることに限定されるのではなく、他の機構が使用されてもよい。一連の実施形態では、円錐ばね 220 は、約 25.5 lbf/in (約 $11.567\text{ kgf}/2.54\text{ cm}$) の k 値および 3.21 lbf (約 1.451 kgf) の最大荷重を伴って、ほぼゼロの予荷重を有する。ばねまたは機構の選択は、(a) 適切なデバイス 100 の段階分けを実現すること、(b) デバイス 100 内の物理的空間、および/または (c) 円錐ばね 220 のどの程度の硬さにより様々なユーザーがデバイス 100 を作動させることが可能となるかに関するユーザーフィードバックについての考慮を含む。

【0110】

10

20

30

40

50

円錐ばね 220 は、推進剤キャニスタ 140 と Y 接合部 120 との間に直線的に取り付けられる。アクチュエータグリップ 210 は、推進剤キャニスタ 140 を物理的に保持する。ユーザーは、例えば、アクチュエータグリップ 210 から下方に作用するまたはバイアル 30 から上方に作用する直線的な力を加えることにより、デバイス 100 を作動させる。この力は、定量ポンプ 130 および推進剤キャニスタ 140 の両方を作動させるように同時に作用する。円錐ばね 220 は、内部の推進剤キャニスタ計量バルブばねと並行して作用して、推進剤キャニスタ 140 を作動させるのに必要とされる力を増大させる。推進剤キャニスタ 140 を作動させるのに必要とされる力が定量ポンプ 130 を完全に作動させるのに必要とされる最大の力を超えるように円錐ばね 220 を選択することにより、デバイス 100 は、推進剤ガスが液体医薬組成物をデバイス 100 から放出し始める前に投与チャンバ 150 内に用量が装填されることをもたらす。

10

【0111】

別の実施形態では、伸張ばねが、円錐ばねの代わりに使用される。伸張ばねについて図 12A を参照して説明する。

【0112】

デバイス 100 の作動中、定量ポンプ 130 は、デバイス 100 の下部にあるバイアル 30 から、Y 接合部 120 を介して内部用量装填チャネル 230 を経て投与チャンバ 150 内へ、液体医薬組成物を引き上げる。内部用量装填チャネル 230 は、拡散器 170 の多孔質材料を物理的に通過することを必要とすることなく、液体医薬組成物が、拡散器 170 の前方に装填されるための明瞭な経路を提供する。図 6 に示されるように、小さな矢印は、推進剤の流れを表し、大きな矢印は、液体医薬組成物の流れを表す。ユーザーが投与する前に、定量ポンプ 130 および Y 接合部 120 の内部用量装填チャネル 230 を完全に満たすために、プライミングショット (priming shot) が必要とされ得る。任意選択の投与キャップ (図示せず) が、デバイス 100 のノーズコーン 200 を覆ってプライミングショットを捕捉すると同時に、デバイスがプライミングされたことをユーザーに可視的に示す手段を提供してもよい。

20

【0113】

デバイス 100 の作動の第 2 の段階では、投与チャンバ 150 が満たされると、推進剤キャニスタ 140 は Y 接合部 120 の上部を通して侵入する推進剤を放出し、図 6 において小さな矢印によって示された経路を辿る。推進剤は、推進剤の蒸発を促進する拡散器 170 の多孔質材料を物理的に流れる。拡散器 170 及び推進剤が進む経路 (図 6 の矢印で示す) は、液体推進剤をガス推進剤に変換し、推進剤の膨張及び推進をもたらす。推進剤は、最初に、デバイス 100 内に着座された、拡散器 150 の近位の (遠位は、ノズル 190 により近いことであり、近位は、ノズル 190 からより遠いことである) 面において、液体医薬組成物に接触する。推進剤が膨張し続けると、それは、液体医薬組成物を投与チャンバ 150 内で前方に (ノズル 190 に向かって) 押し、投与チャンバ 150 の端部においてノズル 190 から出る。

30

【0114】

推進剤キャニスタ 140 は、デバイス 100 に推進エネルギーを提供する。推進剤弁のステムは、Y 接合部 120 の上部レシーバ内に着座する。使用中、ユーザーは、アクチュエータグリップ 210 を押し下げ、それが推進剤キャニスタ 140 の本体を引き下げて、推進剤弁を作動させる。これにより、定量の液体推進剤が放出される。推進剤が気化して、膨張すると、液体医薬組成物は、投与チャンバ 150 の遠位端に向かって、ノズル 190 を通して押し出される。

40

【0115】

推進剤の非限定的な例として、推進剤キャニスタ 140 は、システムの推進剤として HFA134A を使用する。他の推進剤も想定される。市販の推進剤キャニスタ 140 が存在する。

【0116】

特定の実施形態において、デバイス、推進剤キャニスタ、および液体医薬組成物を含む

50

バイアルは、別々に提供され、任意でキット内に一緒にパッケージされ、その後、使用のために組み立てられる。特定の実施形態において、推進剤キャニスタ 140 は、デバイス 100 内で組み立てられて提供され、液体医薬組成物を含むバイアルは、別々に提供され、任意に、デバイス（一体化されたキャニスタを有する）およびバイアルが、キット内に一緒にパッケージされ、その後、使用のために組み立てられる。いくつかの実施形態では、デバイス、推進剤キャニスタ、および液体医薬組成物を含むバイアルは、完全に組み立てられた状態でユーザーに提供される。

【0117】

5 . 4 . 5 . 3 . 2 . 代替のインライン経鼻送達デバイス

特定の実施形態では、デバイスは以下の部品を含む。部品の番号付けは、図 9 A および 9 B に示したとおりである。

【0118】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1 臨床試験デバイス			
要素	部品 I D	部品名	材料
デバイス	1	Y 接合部	P P
	2	拡散器	P E
	3	投与チャンバ	P P
	4	定量ポンプ	P O M ; P E 中密度 ; クロロブチルゴム P P ; ホワイトマスターバッチ着色ステンレス鋼。P E (H D P E + L D P E)
	5	フィンガーグリップ (右)	A B S
	6	クラムシェル (右)	A B S
	7	クラムシェル (左)	A B S
	8	推進剤キャニスタ	推進剤 : H F A
			キャニスタ : 陽極酸化アルミニウム
			H F A 計量バルブ : 陽極酸化アルミニウム ; ポリエステル ; ステンレス鋼 ; E F 3 2 7 シートおよびガスケット

10

20

30

40

【 0 1 1 9 】

50

【表 1 - 2】
(表1の続き)

	9	ノズル	L C P
	1 0	チェックバルブ	シリコーン
	1 1	チェックバルブアダプター	P P
	1 2	フィンガーグリップ (左)	A B S
	1 3	伸張ばね	ステンレス鋼
	1 4	ノーズコーン	A B S
薬剤	1 5	薬剤バイアル	3. 5 m l の黄褐色ガラスバイアル容器

10

20

【 0 1 2 0 】

略語

A B S = アクリロニトリルブタジエンスチレン；C M O = 医薬品製造受託機関。H D P E = 高密度ポリエチレン；H F A = ヒドロフルオロアルカン - 1 3 4 a；L C P = 液晶ポリマー；L D P E = 低密度ポリエチレン；P E = ポリエチレン；P O M = ポリアセタールコポリマー；P P = ポリプロピレン

30

【 0 1 2 1 】

バイアルは、D H E またはその塩の少なくとも 1 回の総用量が、単一の分割されていない用量または複数の分割された用量でデバイスによって送達されるのに十分な量で液体医薬組成物を含む。特定の実施形態では、バイアルは、D H E またはその塩の最大で 1 回の総用量が、単一の非分割用量または複数の分割用量でデバイスによって送達されるのに十分な量で液体医薬組成物を含む。

【 0 1 2 2 】

様々な実施形態において、推進剤キャニスタは、デバイスの任意のプライミングに続いて、少なくとも 1 回の総用量の D H E またはその塩の送達、単一の分割されていない用量または複数の分割された用量でデバイスによって送達されるのに十分な量で加圧推進剤を含む。特定の実施形態では、推進剤キャニスタは、デバイスの任意のプライミングに続いて、最大で 1 回の総用量の D H E またはその塩の送達、単一の分割されていない用量または複数の分割された用量でデバイスによって送達されるのに十分な量で加圧推進剤を含む。

40

【 0 1 2 3 】

いくつかの実施形態では、作動のたびに、少量の加圧液体ヒドロフルオロアルカンが、ガス状ヒドロフルオロアルカンに変換される。特定の実施形態では、加圧液体ヒドロフルオロアルカンの量は、所定の数のデバイス作動を可能にするのに十分である。これらの実施形態のいくつかでは、その量は、2、3、4、5、6、7 または 8 回の作動を可能にするのに十分である。いくつかの実施形態では、その量は、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4

50

、１５、またはさらに２０回の作動を可能にするのに十分である。特定の実施形態では、加圧液体ヒドロフルオロアルカンの大部分は、２、３、４、５、６、７、または８回の作動後にガス状ヒドロフルオロアルカンに変換される。特定の実施形態では、加圧液体ヒドロフルオロアルカンの大部分は、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または２０回の作動後にガス状ヒドロフルオロアルカンに変換される。

【０１２４】

５．４．５．３．３．代替のインライン経鼻送達デバイス

図１２Ａは、インライン経鼻送達デバイス１２００の代替実施形態の断面図を示す。インライン経鼻送達デバイス１２００は、インライン経鼻送達デバイス１００の実施形態であり得る。例えば、デバイス１２００は、図３～９に関して説明したように、デバイス１００と同一または類似の構成要素を使用し得る。さらに、デバイス１２００およびデバイス１００の構成要素は、交換可能に、またはそれらのいくつかの組み合わせで使用され得る。図１２Ａの実施形態では、デバイス１２００は、ハウジング１２１１０Ｙ接合部１２１２０、定量ポンプ１２１３０、推進剤キャニスタ１２１４０、投与チャンバ１２１５０（図１３Ａに示される）、チェックバルブ１２１６０、拡散器１２１７０（図１３Ａに示される）、ポンプ取付具１２１８０、ノズル（図示せず）、ノーズコーン１２２００、およびアクチュエータグリップ１２２１０を含む。ハウジング１２１１０は、上部１２０５および下部１２１０を含む。デバイス１２００は、さらに、伸張ばね１２１５およびチェックバルブアダプター１２２０を含む。

【０１２５】

図３に関して説明したアクチュエータグリップ２１０と同様に、アクチュエータグリップ１２２１０は、ユーザーによる作動変位を提供する。アクチュエータグリップ１２２１０はＹ接合部１２１２０を取り囲み、ハウジング１２１１０内に存在する。図１２Ａは、ユーザーがデバイス１２００を指、例えば、限定するわけではないが、人差し指および中指で係合させることができるようにアクチュエータグリップ１２２１０内に設計された２つのフィンガーグリップノッチ１２２１５を示す。フィンガーグリップノッチ１２２１５は、ユーザーがデバイス１２００を作動させるためにデバイスに係合またはしっかりつかむことを可能にする。

【０１２６】

より具体的には、アクチュエータグリップ１２２１０は、（図１２Ａに示されるように）推進剤キャニスタ１２１４０の背後のハウジング１２１１０の長さに沿って延在し、推進剤キャニスタ１２１４０の端部を捕捉する案内機構１２２５を含む。図示の例では、端部は、推進剤キャニスタ１２１４０の下部であり、これは、推進剤散布用のバルブを含む端部とは反対である。案内機構１２２５は、推進剤キャニスタ１２１４０の上方に折り畳むか、または端部に接着することにより、推進剤キャニスタ１２１４０の端部を捕捉することができる。推進剤キャニスタ１２１４０は、案内機構１２２５が推進剤キャニスタ１２１４０を確実に支持するように、案内機構１２２５内に重ね合わせられている。推進剤キャニスタ１２１４０の一部を包むことにより、案内機構１２２５は、デバイス１の実施形態における推進剤弁１５などの狭い表面に結合されたときよりも推進剤キャニスタ１２１４０のより大きく、より堅固な表面域にしっかりと結合される。この構成では、ユーザーがフィンガーグリップノッチ１２２１５を介して下向きの動きを加えてデバイス１２００を作動させると、案内機構１２２５は、下向きの力を推進剤キャニスタ１２１４０に伝達し、それにより、推進剤キャニスタ１２１４０を作動させる。案内機構１２２５は、安定した方法で推進剤キャニスタ１２１４０を作動させ、推進剤キャニスタ１２１４０とのその物理的な結合を失う可能性が低い。

【０１２７】

一実施形態では、推進剤キャニスタ１２１４０は、ハウジング１２１１０内に完全に囲まれる。特定の一実施形態では、推進剤キャニスタ１２１４０は、ハウジング１２０５の上部によって囲まれ、製造中に少なくとも２つの別個の部品から形成され得るＹ接合部１２１２０は、下部ハウジング部１２１０と共に所定の位置に固定され、案内機構１２２５

10

20

30

40

50

は上方に延在してY接合部12120に対する推進剤キャニスタ12140の位置を確立する。この構造は、推進剤キャニスタ12140が流体的に結合されている作動中に、Y接合部12120に対して移動することを確実にする。

【0128】

図7に関して説明した円錐ばね220と同様の方法で、伸張ばね1215は、定量ポンプ12130と推進剤キャニスタ12140との間の所望の作動順序を確実にする作動力を生成する。具体的には、デバイス作動中、定量ポンプ12130は、最初に液体医薬組成物を投与チャンバ12150に送達し、次いで、液体医薬組成物を放出するために推進剤キャニスタ12140を作動させる。伸張ばね1215の力は、適切な作動順序を提供することと、ユーザーによる作動の容易さを可能にするための両方のために確立される。

10

【0129】

伸張ばね1215は、ハウジング上部1205およびアクチュエータグリップ12210に結合される。図12Aに示すように、伸張ばね1215の第1の端部は、ハウジング上部1205のボス1230に結合し、伸張ばね1215の第2の端部は、アクチュエータグリップ12210のボス1235に結合する。図12Aの実施形態では、ハウジング上部1205およびアクチュエータグリップ12210は、デバイス1200の作動中に互いに平行移動する。伸張ばね1215は、ハウジング上部1205およびアクチュエータグリップ12210が互いに離れるように並進するとき、伸張ばね1215が抵抗力を生み出すように、各構成要素に結合されている。前述のように、ユーザーは、例えば、アクチュエータグリップ12210から下方に、そして医薬組成物を含有するバイアルから上方に作用するインライン力を加えることによって、デバイス1200を作動させる。この加えられた力は、バイアルの定量ポンプ12130および推進剤キャニスタ12140の両方を作動させる。伸張ばね1215への加えられた力が増加すると、まず加えられた力が定量ポンプ12130の閾値力を超えるように、定量ポンプ12130を作動させる閾値(より低い)力が達成された後に、推進剤キャニスタ12140を作動させる閾値(より高い)力が達成される。この構成において、デバイス1200の作動は、まず定量ポンプ12130を作動させ、次いで、推進剤がデバイス1200から液体医薬組成物を放出し始める前に、用量が投与チャンバ12150内に装填されるように、推進剤キャニスタ12140を作動させる。

20

【0130】

いくつかの実施形態では、伸張ばね1215は、円錐ばね220の代わりに、またはそれに加えて使用することができる。伸張ばねの構成は、円錐ばねが推進剤キャニスタ140とY接合部120との間に抵抗力を生じさせて、構成要素が組立中に押し離されるのに対し、伸張ばねが、構成要素を互いに引き寄せるようにすることができるため、円錐ばねの構成に対してデバイスの組立工程を合理化し得る。さらに、伸張ばねの構成は、円錐ばねの構成と比較して、デバイスの保管寿命および全寿命を延ばすことができる。これは、一部には、デバイス100の推進剤キャニスタ140のステムとY接合部120の間の圧入が、時間の経過とともに自然に緩和され、推進剤キャニスタ140とY接合部120との間の円錐ばねの抵抗力によって伝わり、圧入の時間の経過に伴う耐久性の低下を助長する可能性があるためである。

40

【0131】

チェックバルブアダプター1220は、チェックバルブ12160およびY接合部12120を結合するアダプタである。チェックバルブ12160は、チェックバルブ160の実施形態であり得る。図12A~12Bの実施形態において、チェックバルブアダプター1220は、Y接合部12120のチャンネル内に挿入されY接合部12120のチャンネル内に配置されたチェックバルブ12160と噛み合う第1の端部と、定量ポンプ130と噛み合う第2の端部とを有する円筒形構成要素である。図12Bの拡大図に示されるように、チェックバルブ12160の端部はY接合部12120のチャンネルの端部で捕捉され、チェックバルブアダプター1220のそれぞれのインターフェースと嵌合するフランジを備える。チェックバルブ12160および/またはチェックバルブアダプター122

50

0 は、接着剤、超音波溶接、締めりばめ（例えば、圧入、摩擦圧入、または類似のもの）、またはそれらの組み合わせによって各端部に固定されてもよい。チェックバルブアダプター 1 2 2 0 は、チェックバルブ 1 2 1 6 0 と Y 接合部 1 2 1 2 0 との間のシールを改善することによって、チェックバルブ 1 2 1 6 0 の機能を増大することができる。図 3 に関して説明したように、チェックバルブは、（ a ）ポンプシステムが押し下げられ、推進剤キャニスタが作動された場合に、定量ポンプを通して起こり得る用量の漏れを低減または排除し、（ b ）デバイスによる用量送達の一貫性の向上を可能にし、および / または、（ c ）、液体医薬組成物が、Y 接合部の内部用量装填チャネルが押し下げられて、定量ポンプに戻されないことを提供する。

【 0 1 3 2 】

図 1 3 A は、追加の実施形態による、デバイス 1 2 0 0 内に着座した拡散器 1 2 1 7 0 の断面図を示す。拡散器 1 2 1 7 0 は、拡散器 1 7 0 の実施形態であってもよい。デバイス 1 2 0 0 のこの実施形態では、拡散器 1 2 1 7 0 は環状である。図 1 3 A に示すように、拡散器 1 2 1 7 0 は、Y 接合部 1 2 1 2 0 のボア 1 3 1 0 内のシェルフ（ s h e l f ） 1 3 0 5 に着座し、投与チャンバ 1 2 1 5 0 は、Y 接合部 1 2 1 2 0 のボア 1 3 1 0 内に挿入される。拡散器 1 2 1 7 0 は、Y 接合部 1 2 1 2 0 のボアのシェルフと投与チャンバ 1 2 1 5 0 の底面との間に着座し、これらの表面の両方に対してシールされる。拡散器 1 2 1 7 0 は、さらに、その内径に沿って Y 接合部 1 2 1 2 0 までシールされてもよい。この構成では、拡散器 1 2 1 7 0 は、その内径、上面、及び下部外縁（シェルフ 1 3 0 5 に接触して）に沿って干渉シールを作り出す。この構成は、例えば、推進剤が温度の変化により、またはデバイスアセンブリの結果として、拡散器 1 2 1 7 0 を通って流れるときに、拡散器 1 2 1 7 0 の膨張を可能にすることができる。その内径に沿って拡散器 1 2 1 7 0 をシールすることにより、（推進剤が移動し、拡散する経路）内で拡散経路を圧縮することができる圧縮嵌めにおいて拡散器 1 2 1 7 0 をその上面および底面に沿ってシールすることと比較して、拡散器 1 2 1 7 0 のシールの一貫性および / または品質および / または性能が改善され得る。この構成では、拡散器 1 2 1 7 0 の製造におけるばらつきが、拡散器 1 2 1 7 0 の性能に影響を及ぼす可能性が低いかもしれない。例えば、拡散器 1 2 1 7 0 の平面度がその面に沿って適切な圧縮嵌合を確実にするように維持されるように、拡散器 1 2 1 7 0 の曲げを防止するために、拡散器 1 2 1 7 0 の外径の公差をそれほど正確に制御する必要はないかもしれない。場合によっては、干渉シールは、液密または気密であってもなくてもよい。

【 0 1 3 3 】

図 1 3 B は、追加の実施形態による、投与チャンバ 1 2 1 5 0 および Y 接合部 1 2 1 2 0 の分解図を示す。図 1 3 B は、Y 接合部 1 2 1 2 0 のボア 1 3 1 0 およびシェルフ 1 3 0 5 を示す。投与チャンバ 1 2 1 5 0 は、投与チャンバ 1 2 1 5 0 がボア 1 3 1 0 内に容易に挿入されるように、その底面の外縁の周りに面取り部 1 3 1 5 を含んでもよい。代替の実施形態では、投与チャンバ 1 2 1 5 0 および Y 接合部 1 2 1 2 0 の構成は、投与チャンバ 1 2 1 5 0 が拡散器および Y 接合部 1 2 1 2 0 の端部が挿入されるボアを含むように逆にすることができる。

【 0 1 3 4 】

図 1 4 は、追加の実施形態によるノーズコーン 1 2 2 0 0 を示す。ノーズコーン 1 2 2 0 0 は、ノーズコーン 2 0 0 の実施形態であってもよい。先に説明したように、ノーズコーン 1 2 2 0 0 の外部幾何形状は、鼻への挿入中にデバイス 1 2 0 0 の適切な位置合わせを提供するのを助ける。図 1 4 に示すように、ノーズコーン 1 2 2 0 0 は、ノズル（図示せず）と一列に並ぶ開口部 1 4 0 5 を含む。投与チャンバ 1 2 1 5 0 （この図には示されていない）は、投与チャンバ 1 2 1 5 0 とノーズコーン 1 2 2 0 0 内のノズルとの整列を維持する 2 つのボス 1 4 1 0 a、1 4 1 0 b の間に配置されてもよい。図 1 4 の実施形態では、ノーズコーン 1 2 2 0 0 はクラムシェルの設計に組み込まれている。ノーズコーン 1 2 2 0 0 とクラムシェルは、製造中に一緒に成形することができ、デバイス 1 2 0 0 の全体の部品数を減少させ、デバイス 1 2 0 0 の容易な組立を可能にする。

【 0 1 3 5 】

5 . 5 . キット

別の態様では、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛を急性的に治療するためのキットが提供される。

【 0 1 3 6 】

キットはバイアルとデバイスを含む。バイアルは密封されており、ジヒドロエルゴタミン（DHE）またはその塩を含む少なくとも1回の有効量の液体医薬組成物を封入されている。バイアルは、デバイスに取り付け可能であるように構成されている。デバイスは、バイアルを受け取るように相互に構成される。ユーザーがバイアルをデバイスに取り付けると、デバイスは、手動で作動される、定量式推進剤駆動の鼻腔内投与デバイスになり、液体医薬組成物の用量の鼻腔内投与後に、（a）少なくとも750 pg/mlの平均ピーク血漿DHE濃度（ C_{max} ）、（b）45分未満のDHEの C_{max} までの平均時間（ T_{max} ）、および（c）少なくとも2500 pg*hr/mlのDHEの平均血漿AUC_{0-inf}の提供が可能である。

10

【 0 1 3 7 】

典型的な実施形態では、バイアルをデバイスに取り付けると、デバイスは、上記のセクション5.3.5.3に記載されているように、手動で作動される、推進剤駆動、定量式鼻腔内投与デバイスとなる。現在好ましい実施形態では、バイアルをデバイスに取り付けると、デバイスは、上述のセクション5.3.5.3.1に特に記載されているように、手動で作動される、推進剤駆動、定量式鼻腔内投与デバイスとなる。現在好ましい実施形態では、推進剤含有キャニスタは、デバイス内に密封され、ユーザーがアクセスすることができない加圧キャニスタである。

20

【 0 1 3 8 】

様々な実施形態では、バイアルは密閉されたガラスバイアルである。現在好ましい実施形態では、バイアルは3.5 mLの黄褐色で密封されたガラスバイアルである。

【 0 1 3 9 】

典型的な実施態様において、バイアル内に封入されている液体医薬組成物は、上記のセクション5.3.2に記載の液体医薬組成物である。現在好ましい態様において、バイアルは、以下の組成物を有する液体医薬組成物を含む：黄褐色ガラスバイアル中の無色から淡黄色の透明な溶液：

30

ジヒドロエルゴタミンメシレート，USP	4.0 mg
カフェイン、無水，USP	10.0 mg
デキストロース、無水，USP	50.0 mg
二酸化炭素，USP	qs
精製水，USP	qs 1.0 mL.

【 0 1 4 0 】

バイアルは、液体医薬組成物を、DHEまたはその塩の少なくとも1回の総用量が、単一の分割されていない用量または複数の分割された用量でデバイスによって送達されるのに十分な量で含む。特定の実施形態では、バイアルは、液体医薬組成物を、DHEまたはその塩の最大で1回の総用量が単一の非分割用量または複数の分割用量でデバイスによって送達されるのに十分な量で含む。

40

【 0 1 4 1 】

典型的な実施形態では、キット内のバイアルと一緒にパッケージされるデバイス内の推進剤キャニスタは、デバイスの任意のプライミングに続いて、少なくとも1回の総用量のDHEまたはその塩の送達、単一の分割されていない用量または複数の分割された用量で、デバイスによって送達されるのに十分な量の加圧推進剤を含む。特定の実施形態では、推進剤キャニスタは、デバイスの任意のプライミングに続いて、最大で1回の総用量のDHEまたはその塩を、単一の分割されていない用量または複数の分割された用量で、デバイスによって送達されるのに十分な量の加圧推進剤を含む。

【 0 1 4 2 】

50

実験例

5.6. 実験例

以下の実験例を参照して本発明をさらに説明する。これらの実施例は、例示の目的でのみ提供されており、限定することを意図していない。

【0143】

5.6.1. 実験例1：用量送達の再現性

表2は、上記セクション5.3.5.1.1で説明したインラインデバイスの一実施態様に関する実験データを提供する。表2で使用されるように、「用量」は、単一のデバイス作動で送達される容量を指す。

【0144】

【表2】

表2

ショット#	用量体積 [μL]					
	デバイス1	デバイス2	デバイス3	デバイス4	デバイス5	デバイス6
1	190.6	193.7	185.3	199.2	199.2	145.1
2	181.4	205.5	178.9	167.7	167.7	141.7
3	183.1	188.5	173.3	165.6	165.6	138.5
4	183.2	193.3	145.8	164.6	164.6	136.6
5	183.3	201.5	200.7	162.0	162.0	142.1
6	185.8	207.7	166.3	179.4	179.4	138.9
7	184.3	195.1	180.3	164.8	164.8	140.9
8	183.3	205.4	175.3	164.9	164.9	142.0
9	180.5	178.1	172.0	164.1	164.1	141.8
10	179.7	204.0	178.0	170.6	170.6	143.9
平均	183.5	197.3	175.6	170.3	170.3	141.2
StDev	3.1	9.3	14.0	11.3	11.3	2.5
最小	179.7	178.1	145.8	162.0	162.0	136.6
最大	190.6	207.7	200.7	199.2	199.2	145.1

185 uL + 10%	203.5
185 uL - 10%	166.5
185 uL + 15%	212.8
185 uL - 15%	157.3

【0145】

5.6.2. 実験例2：第I相臨床試験

第I相臨床試験を、健康な成人被験者において、(i) INP104、Precision Olfactory Delivery (POD (登録商標)) Device (Impel NeuroPharma、シアトル)を用いた薬剤とデバイスの組合せの単回鼻腔内投与後、(ii) Migranal (登録商標) Nasal Spray (Valeant Pharmaceuticals)の鼻腔内投与後、およびD.H.E.45 (登録商標) (Valeant Pharmaceuticals)の静脈内注射後のジヒドロエルゴタミン (DHE) メシレートの実験的利用能を比較するために実施した。

【0146】

5.6.2.1. 研究デザイン

本試験は、3期間、3元無作為化、オープンラベル、単回投与、クロスオーバー、比較実験的利用能の試験であった。

【0147】

対象36名（ほぼ同数の男女）が登録され、本研究においてランダム化された。28名の対象が研究を完了した。治療割り付けは、以下に示す6つのシーケンスの3つの治療、3期間のバランスのとれたクロスオーバー研究にランダム化され、治療間に7日間のウォッシュアウトが実施された：

【0148】

10

20

30

40

50

【表 3】

表3			
シーケンス	治療		
	1	2	3
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B
4	A	C	B
5	B	A	C
6	C	B	A

A=1.45mg INP104

B=1.0mg DHE45、IV

C=2mg Migranal（登録商標） Nasal Spray

全ての対象は、各々の治療の5～10分前に10mgのメトクロプラミドを静脈内投与した。

【0149】

INP104を、I123 POD（商標）Device（Impel NeuroPharma（シアトル））を用いて自己投与した。DHEメシレートの用量を分割し、各鼻孔に1回の噴霧で、DHEメシレートの総標的用量1.45mgを送達した。

【0150】

I123 POD Deviceは、薬剤配合物を鼻腔に送達することを目的とした、手持ち式の手動で作動される、推進剤駆動の定量式投与デバイスである。I123 POD Deviceを介した鼻腔への薬剤送達は、ヒドロフルオロアルカン-134a（HFA）推進剤によって駆動される。I123 POD Deviceは、鼻腔内送達デバイスとして機能する。I123 POD Device中のHFA推進剤は、薬剤を肺に送達することを目的としておらず、送達時までDHE配合物に接触しない。

【0151】

INP104薬物成分であるDHE DPは、DHEメシレート4mg/mLで満たされた3.5mLの黄褐色ガラスバイアルである。配合物は、Migranal（登録商標）Nasal Sprayデバイス中のものと同じであり、黄褐色ガラスバイアル中の無色から淡黄色の透明な以下の溶液を含む。

ジヒドロエルゴタミンメシレート，USP

4.0mg

カフェイン、無水，USP

10.0mg

デキストロース、無水，USP

50.0mg

二酸化炭素，USP

qs

精製水，USP

qs 1.0mL。

【0152】

DHE DPバイアルは、I123 POD Deviceに取り付ける。I123 POD Deviceは、175μL/作動ポンプ～205μL/作動ポンプ（175μL/作動ポンプと205μL/作動ポンプを含む）の公称出力を有することができる。いく

つかの実施形態では、I 1 2 3 P O D D e v i c e は、約 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 5、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 または 2 0 5 μ L / 作動ポンプである公称出力を有することができる。

【 0 1 5 3 】

ユーザーがデバイスを手動で 1 回作動させると、定量ポンプが作動して投与チャンバに D H E 配合物を充填し、その後ほぼ瞬時に推進剤キャニスタが作動して噴霧としてノズルから配合物を噴出し、ユーザーの鼻腔に送達される。デバイスは、単回薬物送達（各鼻孔につき 1 噴霧）が成功した後に廃棄されるように設計される。I 1 2 3 P O D D e v i c e を作動させると、定量吸入器からの H F A 曝露と同様に、約 6 3 μ L の H F A - 1 3 4 a 推進剤が放出される。

10

【 0 1 5 4 】

D . H . E . 4 5（登録商標）（V a l e a n t P h a r m a c e u t i c a l s , N D A 0 0 5 9 2 9）を、1 分間かけて、静脈内に、1 m L の容量で投与した。

【 0 1 5 5 】

M i g r a n a l（登録商標）（V a l e a n t P h a r m a c e u t i c a l s , N D A 2 0 1 4 8）N a s a l S p r a y（2 m g）を、両鼻孔に同じ用量で自己投与した。製品ラベルに従い、最初に各鼻孔に 1 回の噴霧（0 . 5 m g）を投与し、続いて 1 5 分後に各鼻孔に追加の噴霧（0 . 5 m g）を投与した。

20

【 0 1 5 6 】

5 . 6 . 2 . 2 . 薬物動態評価

サンプリングおよび処理

P K 分析用の血液サンプルは、臨床試験サイトの標準操作手順（S O P）に従って、投与前 1 5 分以内、5、1 0、2 0、3 0、4 0、5 0 分、および投与後 1、1 . 2 5、1 . 5、1 . 7 5、2、3、4、8、1 2、2 4、3 6 および 4 8 時間で取得した。M i g r a n a l（登録商標）N a s a l S p r a y 投与の場合、P K サンプリングタイムクロックは、M i g r a n a l（登録商標）N a s a l S p r a y の最初の用量の投与後に開始された。

【 0 1 5 7 】

30

薬物動態分析

個々の D H E および 8 ' - O H - D H E 血漿中濃度データを、各々の個人に対しリストし、記述統計（サンプルサイズ [N]、算術平均、標準偏差 [S D]、中央値、最小値、最大値、および幾何平均）と共に名目上のサンプリング時点および投与方法によりまとめた。各投与方法の個別および平均 D H E および 8 ' - O H - D H E 濃度 - 時間プロファイルもグラフ化した。

【 0 1 5 8 】

薬物動態パラメータは、非コンパートメントアプローチを用いて、個々の血漿 D H E および 8 ' - O H - D H E 濃度から算出した。適切に実証された P K ソフトウェア（例：P h o e n i x W i n N o n l i n v 6 . 3）を使用した。決定されたパラメータとその定義を以下の表 4 に示す。

40

【 0 1 5 9 】

【表 4】

表 4	
C_{max}	最大観察薬物濃度。
T_{max}	最大観察薬物濃度までの時間。最大値が複数の時点で発生する場合、 T_{max} はこの値を持つ最初の時点として定義される。
AUC_{0-t}	時間 0 から最後の測定可能濃度の時間までの線形アップ対数ダウン台形和 (linear-up log-down trapezoidal summation) を用いて計算した薬物濃度－時間曲線下の面積。
k_{el}	log 濃度対時間曲線の末端線形部分の線形回帰によって計算される、みかけの末端消失速度定数。
AUC_{0-inf}	$AUC_{0-t} + C_t / k_{el}$ として計算される、時間 0 から無限大までの薬物濃度－時間曲線下の面積。
$t_{1/2}$	$\ln(2) / k_{el}$ として計算される、みかけの消失半減期。
CL/F (i. v. の場合の CL)	用量/ AUC_{0-inf} として計算される、みかけのクリアランス。
V_z/F (i. v. の場合の V_z)	用量/ $(k_{el} * AUC_{0-inf})$ として計算される、終末相における、みかけの分布容積。

10

20

30

【0160】

薬物動態分析のための統計的方法

PK パラメータは記述統計 (算術平均、SD、変動係数 [CV]、サンプルサイズ [N] の最小値、最大値、中央値、幾何平均) を用いて投与法によりまとめた。幾何平均を AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、および C_{max} について計算した。

【0161】

k_{el} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-inf} 、 CL/F 、 V_z/F の値は、必要に応じて、濃度対時間プロファイルで最終対数線形相を示さなかったか、またはパラメータ推定のためのこの相の間に十分なデータを含まなかった症例では、報告されなかった。

40

【0162】

統計分析

比較生物学的利用能評価は、(i) C_{max} と AUC (AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf}) に対する Migranal Nasal Spray 後の DHE に対する INP104 後の DHE の幾何平均比の下位の 90% 信頼区間 (lower 90% confidence interval) が 80% 以上であること、および (ii) C_{max} と AUC (AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf}) に対する D. H. E. 45 Injection (IV) に対する INP104 後の DHE の上位の 90% 信頼区間 (upper 90% confidence interval)

50

erval) が 125 % 以下であることを実証するために、すなわち、曝露が Migranal Nasal Spray と D . H . E . 45 Injection (I V) の間でそれぞれ観察される 80 % 以上 125 % 以下の範囲であることを実証するために行われた。
【 0 1 6 3 】

各コンパレーター (Migranal Nasal Spray と D . H . E . 45 Injection (I V)) について、以下の分析方法を独立して実施した。ln 変換 DHE および 8 ' OH - DHEAU_{0-t}、AUC_{0-inf} および C_{max} について、シーケンス、シーケンス内にネストされた対象、期間および治療に対する影響を伴う分散分析 (ANOVA) を行った。各 ANOVA には、最小二乗平均 (LSM) の計算、投与法 LSM 間の差、およびこの差に関連する標準誤差を含めた。

10

【 0 1 6 4 】

3 つの治療すべてを完了し、各投与法に対する主要な PK パラメータ (AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} および C_{max}) を生成するのに十分な PK サンプル収集を有した対象のみが ANOVA 分析に含まれた。

【 0 1 6 5 】

幾何平均の比率は、ln 変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} および C_{max} の分析から治療 LSM 間の差の冪乗を用いて計算した。これらの比率は、参照 (コンパレーター) 治療に対する比率、すなわち、INP 104 [試験] / コンパレーター [参照] として表した。生物学的同等性に関する 2 つの片側検定と一致して、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} および C_{max} の幾何平均の比率について 90 % 信頼区間が得られた。

20

【 0 1 6 6 】

5 . 6 . 2 . 3 . 結果 : DHE および 8 ' OH - DHE 薬物動態

血漿 DHE 濃度の時間経過を図 10A および 10B にプロットし、初期要約統計を以下の表 5 に提供する。

【 0 1 6 7 】

30

40

50

【表 5】

表 5 DHE 薬物動態			
	Migranal (登録商標) (2 mg 鼻腔内)	INP104 (1.45 mg 鼻腔内)	D. H. E. 45 (登録商標) (1 mg IV)
AUC_{0-inf} (pg*hr/ml) 平均 [%CV] (範囲)	2,248 [68%] (444 - 7247)	6,291 [44%] (978 - 10,445)	10,053 [18%]
C_{max} (pg/ml) 平均 [%CV] (範囲)	318 [83%] (25.4 - 1190)	1,258 [54%] (270 - 2660)	14,460 [34%]
T_{max} (分) 平均	55	34	5
T_{max} (hr) 平均 (範囲)	0.92 (0.5 - 3.08)	0.57 (0.333-2.05)	0.08

【0168】

Migranal (登録商標) Nasal Sprayと比較すると、INP104は、Migranal (登録商標) の2,248 pg*hr/mlと比較して、6,291 pg*hr/mlのAUC_{0-inf}であり、平均全身薬剤曝露量がほぼ3倍高い。INP104はまた、Migranal (登録商標) の318 pg/mlと比較して、1,258 pg/mlのC_{max}であり、ほぼ4倍高い平均最大血漿濃度を提供する。INP104による最大DHE血漿濃度に達するまでの時間はより速く、平均T_{max}は、Migranal (登録商標) では55分であるのに対し、34分である。より高い全身薬剤曝露とより高い最高血漿濃度は、同じDHEメシレート配合物のより低い投与量で、すなわち、Migranal (登録商標) の場合2.0mgに対してINP104の場合1.45mgで、Migranal (登録商標) で必要とされる分割されたサブ用量の投与の間の15分の待ち時間無しで達成された。

【0169】

さらに、DHEの全身送達は、Migranal (登録商標) よりもINP104とより一致しており、AUC_{0-inf}およびC_{max}の両方のパラメータにおいて対象間で観察された変動は低かった(変動係数については前掲の表5を参照)。

【0170】

1mgのDHEメシレートのボラス静脈内投与は、INP104により鼻腔内投与された1.45mgのDHEメシレートよりも10倍高いC_{max}を提供したが、静脈内投与

で達成された高い C_{max} は、有害事象（「A E」）、特に悪心と相関することが知られており、I V D H E メシレート（D . H . E . 4 5 ）は、制吐剤とともに投与されることが最も一般的である。投与後 2 0 - 3 0 分以内に、I N P 1 0 4 の鼻腔内投与によって達成された D H E 血漿中濃度は、静脈内投与によって達成された濃度と本質的に区別できなかった。したがって、1 0 倍を超える C_{max} にもかかわらず、1 m g の D H E メシレートのボーラス静脈内投与は、I N P 1 0 4 の鼻腔内送達と比較して、 AUC_{0-inf} として測定した場合、2 倍未満の全身薬物送達をもたらした。

【 0 1 7 1 】

D H E の 8 ' O H - D H E 代謝物は活性であり、片頭痛に対する D H E の長期持続効果に寄与することが知られている。血漿 8 ' - O H - D H E 濃度の時間経過を図 1 1 A および 1 1 B にプロットする。血漿 8 ' - O H - D H E の血漿濃度の初期要約統計を以下の表 6 に示す。

【 0 1 7 2 】

【表 6】

表 6 8' OH-DHE 薬物動態			
	Migranal (登録商標) (2 mg 鼻腔内)	INP104 (1.45 mg 鼻腔内)	D. H. E. 45 (登録商標) (1 mg IV)
AUC_{0-inf} (pg*hr/ml) [%CV]	1113 [53%] n = 6	1063 [59%] n = 20	924 [63%] n = 28
C_{max} (pg/ml) [%CV]	42 [35%] n = 8	58 [44%] n = 24	392 [26%] n = 28
T_{max} (hr)	2.30 [57%] n = 8	1.43 [53%] n = 24	0.08 [8%] n = 28

【 0 1 7 3 】

これらのデータは、I N P 1 0 4 による 1 . 4 5 m g D H E の鼻腔内投与が、1 . 0 m g D H E のボーラス静脈内投与と同等の D H E 活性代謝物の全身曝露を提供することを実証している。加えて、代謝物は、M i g r a n a l（登録商標）の鼻腔内送達後の 8 人の対象のみで検出されたのに対し、I N P 1 0 4 の鼻腔内投与後の 2 4 人の対象に対して検出された。

【 0 1 7 4 】

6 . 参照による組み込み

本明細書に引用されるありとあらゆる特許、特許出願、および刊行物の開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 1 7 5 】

7 . 等価物

本発明を特定の実施形態を参照して開示したが、本発明の他の実施形態および変形が、本発明の真の精神および範囲から逸脱することなく、当業者によって考案され得ることは明らかである。添付の特許請求の範囲は、すべてのそのような実施形態および同等な変形

を含むと解釈されることを意図している。

【図面】

【図 1】

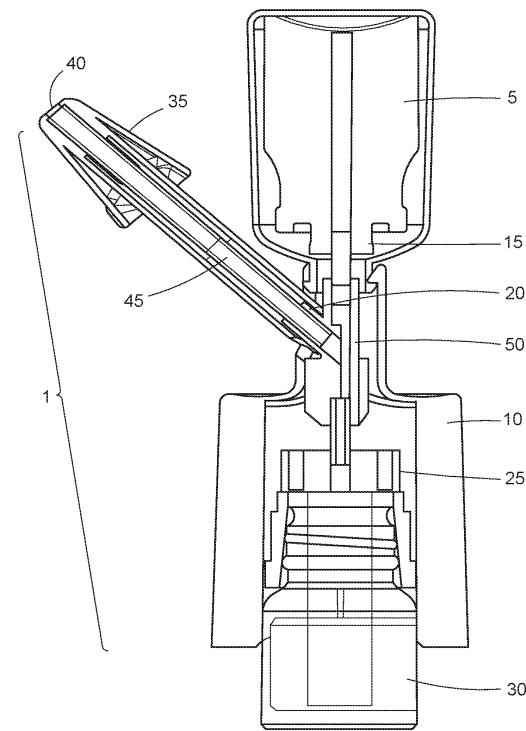


FIG. 1

【図 2】

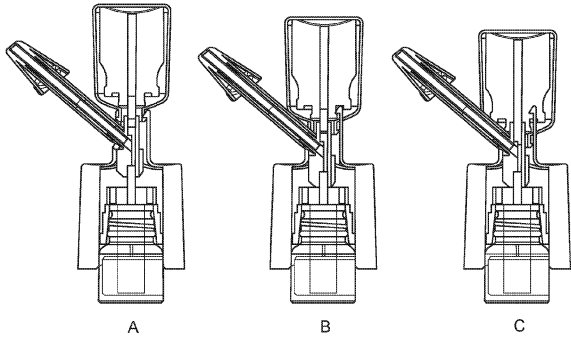


FIG. 2

【図 3】

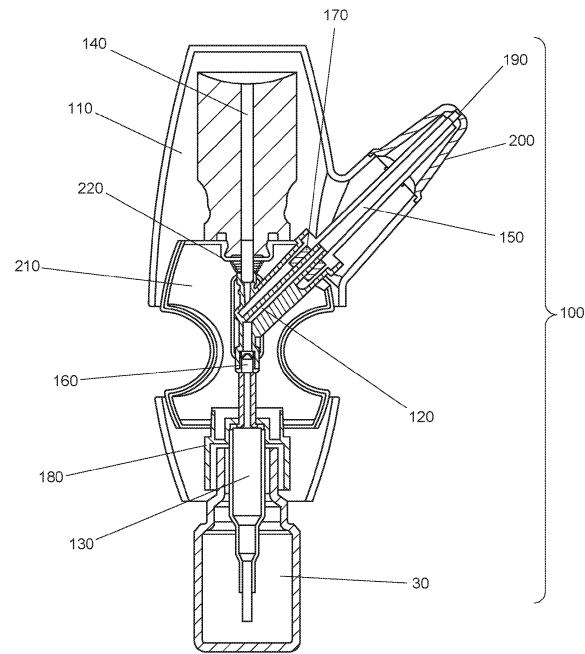


FIG. 3

【図 4】

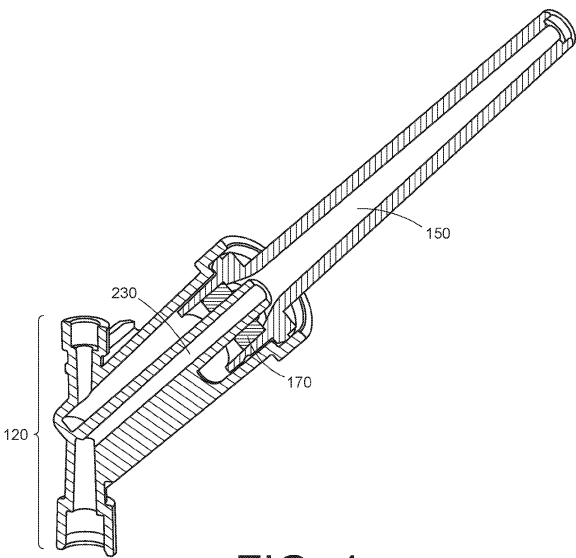


FIG. 4

10

20

30

40

50

【 図 5 A 】

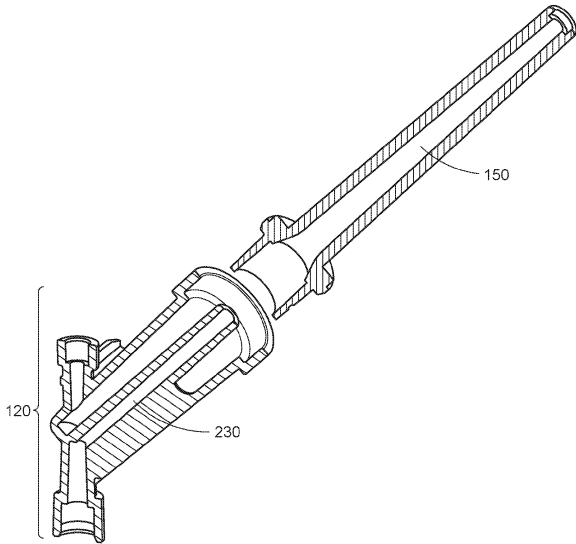


FIG. 5A

【 図 5 B 】

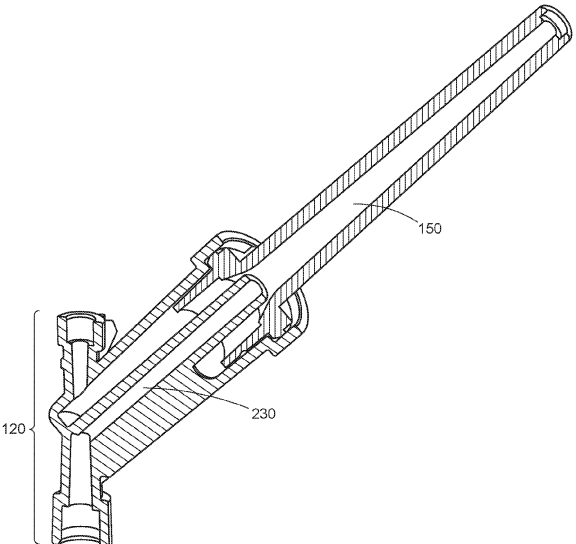


FIG. 5B

【 図 6 】

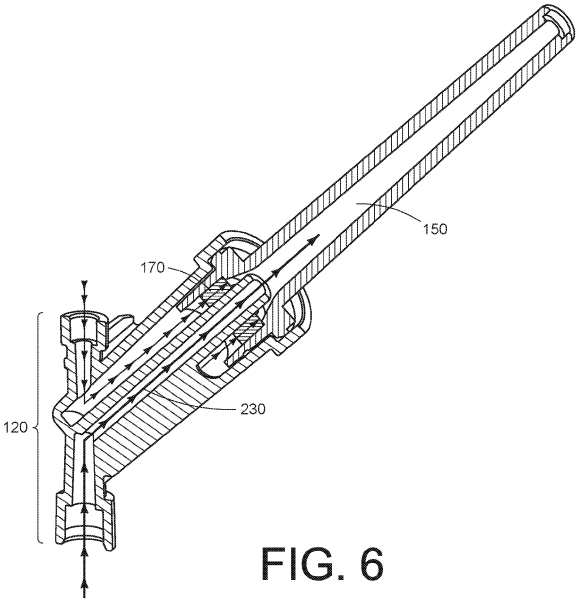


FIG. 6

【 図 7 】

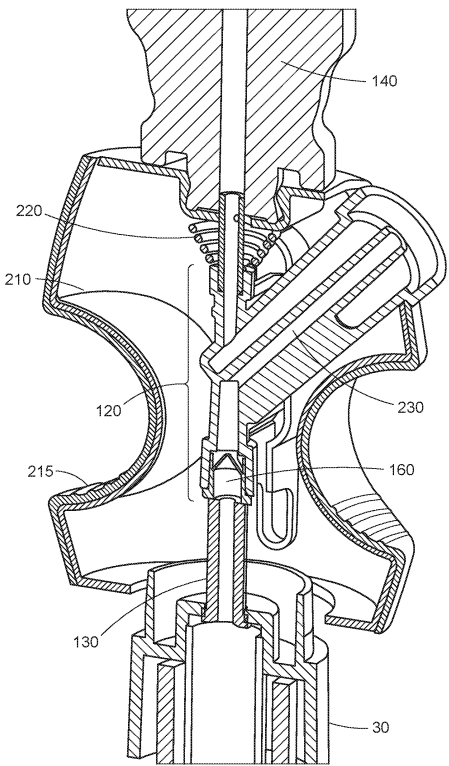


FIG. 7

10

20

30

40

50

【図 8】

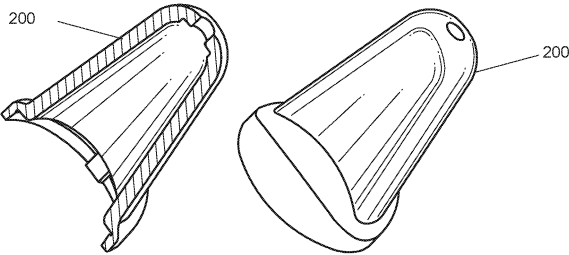
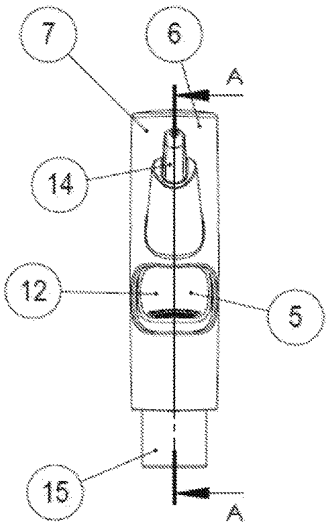


FIG. 8

【図 9 A】

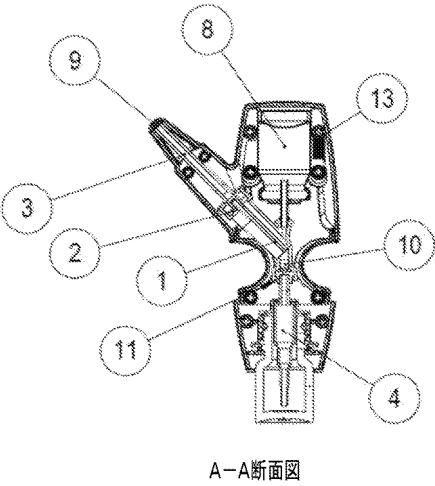
FIG. 9A



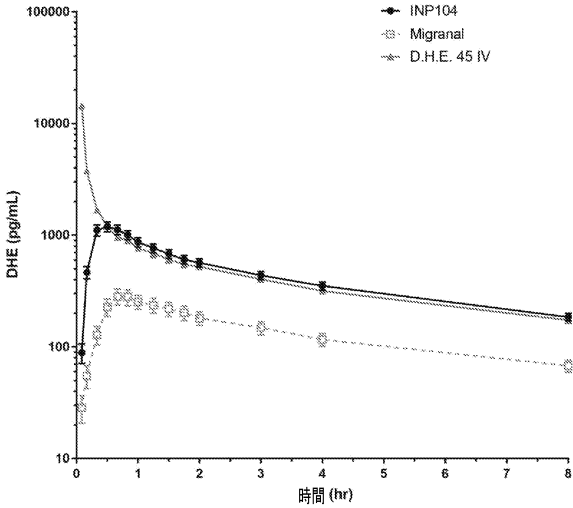
10

【図 9 B】

FIG. 9B



【図 10 A】



20

30

FIG. 10A

40

50

【図 10 B】

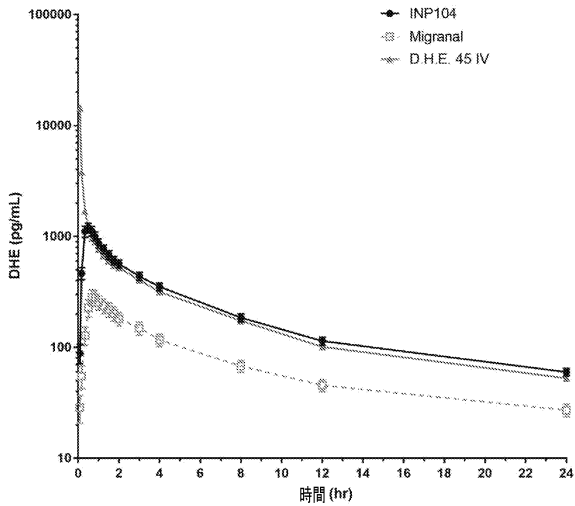


FIG. 10B

【図 11 A】

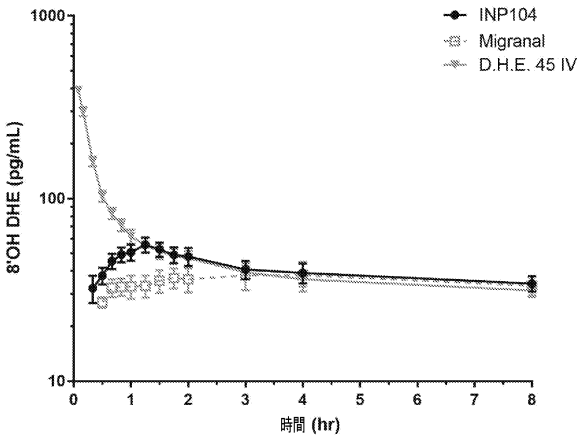


FIG. 11A

【図 11 B】

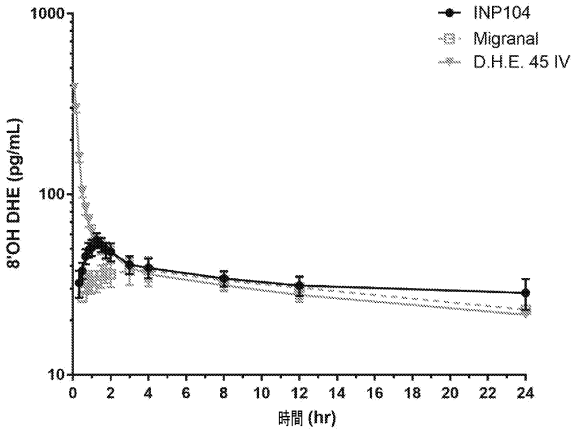


FIG. 11B

【図 12 A】

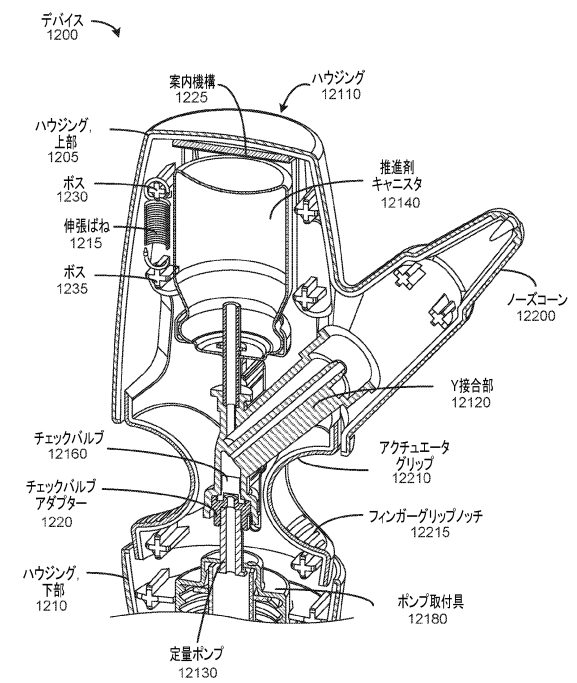


FIG. 12A

10

20

30

40

50

【図 1 2 B】

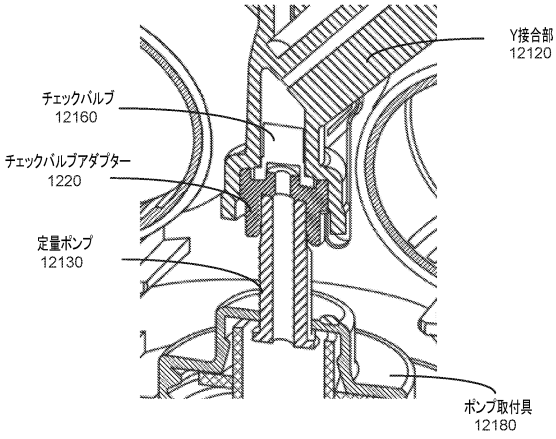


FIG. 12B

【図 1 3 A】

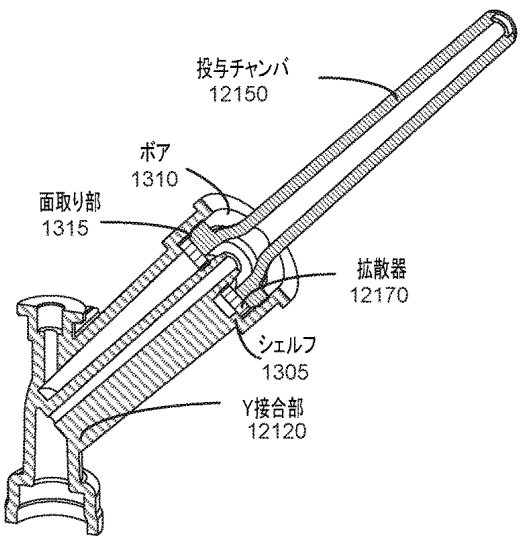


FIG. 13A

【図 1 3 B】

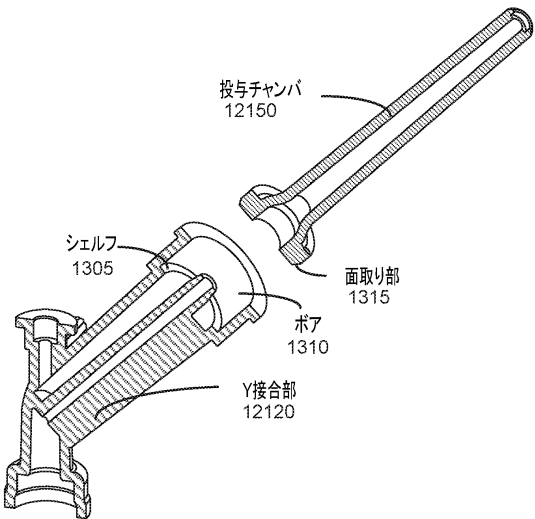


FIG. 13B

【図 1 4】

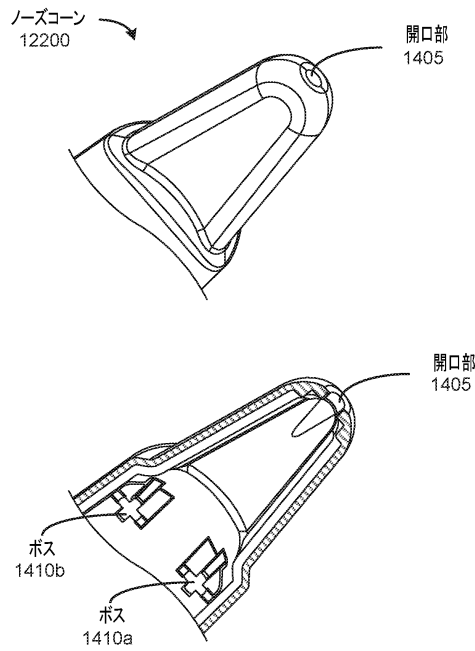


FIG. 14

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

F I

A 6 1 P 25/06

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

州 シアトル エリオット アベニュー 201 スイート 260 インペル ニューロファーマ イン
コーポレイテッド内

(72)発明者 ステフェン ビー・シュルーズベリー

アメリカ合衆国 98119 ワシントン州 シアトル エリオット アベニュー 201 スイート
260 インペル ニューロファーマ インコーポレイテッド内

(72)発明者 スコット ビー・ユーマンズ

アメリカ合衆国 98119 ワシントン州 シアトル エリオット アベニュー 201 スイート
260 インペル ニューロファーマ インコーポレイテッド内

(72)発明者 クリストファー フラー

アメリカ合衆国 98119 ワシントン州 シアトル エリオット アベニュー 201 スイート
260 インペル ニューロファーマ インコーポレイテッド内

審査官 愛清 哲

(56)参考文献

特表2010-518095(JP,A)

特開昭58-134017(JP,A)

国際公開第2017/044897(WO,A1)

特表2014-530637(JP,A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00 - 31/80

A 6 1 K 9/00 - 9/72

A 6 1 K 47/00 - 47/69

A 6 1 P 25/00 - 25/36

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(ST
N)