(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7578258号
(P7578258)

(45)発行日　令和6年11月6日(2024.11.6)

(24)登録日　令和6年10月28日(2024.10.28)

(51)国際特許分類		FI	
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/496
A61K 9/12	*(2006.01)*	A61K	9/12
A61K 9/72	*(2006.01)*	A61K	9/72
A61K 47/02	*(2006.01)*	A61K	47/02
A61K 47/10	*(2017.01)*	A61K	47/10

請求項の数　13　外国語出願　（全259頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-30935(P2020-30935)
(22)出願日　令和2年2月26日(2020.2.26)
(62)分割の表示　特願2018-187766(P2018-187766)の分割
原出願日　平成26年7月31日(2014.7.31)
(65)公開番号　特開2020-111576(P2020-111576A)
(43)公開日　令和2年7月27日(2020.7.27)
審査請求日　令和2年3月23日(2020.3.23)
審判番号　不服2022-9920(P2022-9920/J1)
審判請求日　令和4年6月28日(2022.6.28)
(31)優先権主張番号　61/860,721
(32)優先日　平成25年7月31日(2013.7.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国(US)

最終頁に続く

(73)特許権者　513193244
アヴァリン ファーマ インク.
アメリカ合衆国 ９８１０１ ワシントン州 シアトル パイク・ストリート ７０１ スイート １５００
(74)代理人　110003797
弁理士法人清原国際特許事務所
(72)発明者　サーバー，マーク，ウイリアム
アメリカ合衆国 ９２１０３ カリフォルニア州 サンディエゴ ウェルボーン・ストリート ３７７３
合議体
審判長　原田 隆興
審判官　渕野 留香
審判官　池上 京子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　エアロゾルチロシンキナーゼ阻害剤の化合物、及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

成人の肺疾患における強制肺活量（ＦＶＣ）の低下の減少を達成するための噴霧化吸入投与用の医薬組成物であって、医薬組成物は、約０．０１ｍｇ／ｍＬから約１００ｍｇ／ｍＬまでのニンテダニブ塩の濃度である約０．０１ｍＬから約１０ｍＬの水溶液を含み、前記水溶液は、モル浸透圧が約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇであり、約３０ｍＭから約３００ｍＭまでの濃度の浸透性イオンを有し、約０．１ｍＬ／分と約１．０ｍＬ／分の間の速度で水溶液を吸入送達するための液体噴霧器の貯蔵容器に含まれる、ことを特徴とする医薬組成物。

【請求項２】

前記水溶液は、クエン酸緩衝剤、フマル酸緩衝剤、もしくはリン酸緩衝剤、またはそれらの組み合わせである緩衝剤をさらに含む、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項３】

前記水溶液のｐＨは、約ｐＨ４．０から約ｐＨ８．０である、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項４】

前記水溶液は無機塩類をさらに含む、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項５】

前記水溶液を成人へ吸入により投与して、それによって、成人における強制肺活量の低下を減少させる工程を含む、成人の線維性の肺疾患または肺の癌疾患を処置するための方

法において使用するための、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記水溶液を、肺におけるニンテダニブ塩の少なくとも７％の肺沈着を達成するために、前記液体噴霧器により投与する、請求項５に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記液体噴霧器は、約１．０μｍから約２．５μｍの水溶液の放出された液滴粒度分布の幾何学的な標準偏差（ＧＳＤ）と、約１μｍから約５μｍの液体噴霧器で放出された水溶液の液滴サイズの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）と、を有するニンテダニブ塩のエアロゾルを生成する液体噴霧器である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記液体噴霧器は、少なくとも０．１ｍＬ／ｍｉｎの出力速度を提供する、および／または成人に少なくとも約２５％の前記水溶液を吸入送達する、請求項７に記載の医薬組成物。
【請求項９】
約１から約５ミクロンまでの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）の粒子サイズで、２０分未満で、成人の肺に前記水溶液を送達する工程を含む、請求項７に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記無機塩類は、約０．１％から約１．０％までの濃度を有する、請求項４に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記浸透性イオンは、塩化物または臭化物である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
塩化マグネシウム、エタノール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、ポリソルベート８０、セチルピリジニウムブロミド、セチルピリジウムクロリド、フルクトース、グルコース、ラクトース、スクロース、マンニトール、および塩化ナトリウム、ならびにそれらの組み合わせから成る群から選択される少なくとも１つの成分をさらに含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記無機塩類は、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、臭化ナトリウム、塩化カルシウム、および臭化カルシウムから成る群から選択され、ここで、前記無機塩類の合計量は、水溶液の約０．０１から２．０％ｗ／ｗまでである、請求項４に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
＜優先権の主張＞
本出願は、２０１３年7月３１日出願の「ＡＥＲＯＳＯＬ ＴＹＲＯＳＩＮＥ ＫＩＮＡＳＥ ＩＮＨＩＢＩＴＯＲ ＣＯＭＰＯＵＮＤＳ ＡＮＤ ＵＳＥＳ ＴＨＥＲＥＯＦ」と題された米国仮特許出願第６１／８６０，７２１号；２０１４年3月5日出願の「ＡＥＲＯＳＯＬ ＴＹＲＯＳＩＮＥ ＫＩＮＡＳＥ ＩＮＨＩＢＩＴＯＲ ＣＯＭＰＯＵＮＤＳ ＡＮＤ ＵＳＥＳ ＴＨＥＲＥＯＦ」と題された米国仮特許出願第６１／９４８，４６１号の利益を主張するものであり；その全ては、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
＜発明の分野＞
本発明は、その様々な実施形態において、様々な肺、神経系、心臓血管、及び固形臓器の疾患状態の処置及び／又は予防のための、所望の解剖部位への、イマチニブ及び他のキナーゼ阻害剤の化合物などのフェニルアミノピリミジン誘導体組成物の治療吸入送達用の、液体、乾燥粉末、及び計量の（ｍｅｔｅｒｅｄ－ｄｏｓｅ）製剤に関するものである。
【背景技術】
【０００３】

多くの有望な治療の発達にもかかわらず、間質性肺疾患（ＩＬＤ；及びそのサブクラスの疾患）等の多くの肺疾患、癌、及び多くのウイルス性感染症が、臨床的必要性を満たしていないままである。吸入を介して、標的臓器の用量、薬物動態プロファイル、及び安全性プロファイルは、効果と安全性を高め、且つ患者の耐性を減らすように改善され得る。加えて、多くの肺外の疾患も、罹患組織への吸入送達又は他の直接の適用から利益を得る場合がある。本明細書には、肺、中枢神経系、及び／又は全身の区画への吸入送達に適している、イマチニブ、フェニルアミノピリミジン誘導体、及びキナーゼ阻害剤の化合物の組成物、並びに、その使用方法が記載される。

【発明の概要】

【０００４】

本発明の特定の実施形態に従い、肺、心臓、腎臓、肝臓、目、及び中枢神経系に関連した疾患を含む様々な繊維症、肺、心臓、腎臓、肝臓、目、及び中枢神経系に関連した癌を含む癌、並びに、肺、心臓、腎臓、肝臓、及び末梢血管系に関連した疾患を含む高血圧性疾患の予防又は処置のための、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いはキナーゼ阻害剤又はその塩、或いは、経口の肺又は鼻腔内の吸入送達用のイマチニブ、フェニルアミノピリミジン誘導体又はキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物を含む製剤の組成物が提供され、該組成物は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のキナーゼ阻害剤又はその塩のエアロゾル投与用の製剤を含む。

【０００５】

幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、イマチニブ又はその塩である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤の塩が使用される。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤のリン酸塩が使用される。

【０００６】

１つの態様において、本明細書には、噴霧化吸入投与用の水溶液が記載され、該水溶液は：水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む。別の態様において、本明細書には、噴霧化吸入投与用の水溶液が記載され、該水溶液は：水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の濃度で１以上の無機塩類；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０の間でｐＨを維持する１以上の緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は、塩化ナトリウムとマグネシウムから選択される１以上の無機塩類を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は塩化ナトリウムを含む。幾つかの実施形態において、水溶液は塩化マグネシウムを含む。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．１％乃至約１．０％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．２％乃至約１．０％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．３％乃至約１．０％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．４％乃至約１．０％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．５％乃至約１．０％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．１％乃至約０．９％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．１％乃至約０．８％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．１％乃至約０．７％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．１％乃至約０．６％である。幾つかの実施形態において、水溶液のｐＨは約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０である。幾つかの実施形態において、水溶液のｐＨは約ｐＨ５．０乃至約ｐＨ８．０である。幾つかの実施形態において、水溶液のｐＨは約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０である。幾つかの実施形態において、本明細書には、噴霧化吸入投与用の水溶液が記載され、該水溶液は：水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含み；ここで、水溶液のモル浸透圧は

、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約１５０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約４０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１５０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約４０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約３０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約２０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、水溶液のモル浸透圧は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、水溶液のモル浸透圧は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、水溶液のモル浸透圧は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約７５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約５００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約２００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌｋｇ、約２００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約２００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約７５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、又は約２００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約５００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、溶液は更に、共溶媒、等張化剤、甘味料、界面活性剤、湿潤剤、キレート剤、抗酸化剤、無機塩類、及び緩衝剤から選択される１以上の付加的な成分を含む。幾つかの実施形態において、溶液は更に、味マスキング剤（ｔａｓｔｅ ｍａｓｋｉｎｇ ａｇｅｎｔ）／甘味料及び無機塩類から選択された１以上の付加的な成分を含む。幾つかの実施形態において、味マスキング剤／甘味料は、サッカリン又はその塩である。幾つかの実施形態において、水溶液は、クエン酸緩衝剤とリン酸緩衝剤から選択される１以上の緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、水溶液はリン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、水溶液はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は、クエン酸緩衝剤又はリン酸緩衝剤；及び塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、又は塩化マグネシウムを含む。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、イマチニブ又はその塩である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤の塩が使用される。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤のリン酸塩が使用される。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤の塩は、それ自体で緩衝能力を提供する。幾つかの実施形態において、本明細書には、約０．０１ｍＬ乃至約６ｍＬの、本明細書に記載される水溶液が記載される。幾つかの実施形態において、本明細書には、約０．５ｍＬ乃至約６ｍＬの、本明細書に記載される水溶液が記載される。

【０００７】

別の態様において、本明細書には、噴霧化吸入投与のための水溶液が記載され、該水溶液は：水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩

、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物を含む。別の態様において、本明細書には、噴霧化吸入投与用の水溶液が記載され、該水溶液は：水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の濃度で１以上の無機塩類；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０の間でｐＨを維持する１以上の緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は、塩化ナトリウムと塩化マグネシウムから選択される１以上の無機塩類を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は塩化ナトリウムを含む。幾つかの実施形態において、水溶液は塩化マグネシウムを含む。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．１％乃至約１．０％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．２％乃至約１．０％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．３％乃至約１．０％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．４％乃至約１．０％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．５％乃至約１．０％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．１％乃至約０．９％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．１％乃至約０．８％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．１％乃至約０．７％である。幾つかの実施形態において、水溶液の無機塩類含量率は約０．１％乃至約０．６％である。幾つかの実施形態において、水溶液のｐＨは約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０である。幾つかの実施形態において、水溶液のｐＨは約ｐＨ５．０乃至約ｐＨ８．０である。幾つかの実施形態において、水溶液のｐＨは約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０である。幾つかの実施形態において、本明細書には、噴霧化吸入投与用の水溶液が記載され、該水溶液は：水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物を含み；ここで、水溶液のモル浸透圧は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、本明細書には、噴霧化吸入投与用の水溶液が記載され、該水溶液は：水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物を含み；ここで、水溶液のモル浸透圧は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物は、約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物は、約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物は、約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約１５０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物は、約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物は、約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約４０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物は、約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物は、約１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物は、約２ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物は、約１ｍｇ／ｍＬ乃至約２５ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物は、約２ｍｇ／ｍＬ乃

至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物は、約２ｍｇ／ｍＬ乃至約４０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１５０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約４０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約３０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約２０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１０ｍｇ／ｍＬの濃度である。幾つかの実施形態において、水溶液のモル浸透圧は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、水溶液のモル浸透圧は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、水溶液のモル浸透圧は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約７５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約５００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約２００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌｋｇ、約２００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約２００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約７５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、又は約２００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約５００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、溶液は更に、共溶媒、等張化剤、甘味料、界面活性剤、湿潤剤、キレート剤、抗酸化剤、無機塩類、及び緩衝剤から選択される１以上の付加的な成分を含む。幾つかの実施形態において、溶液は更に、味マスキング剤及び無機塩類から選択された１以上の付加的な成分を含む。幾つかの実施形態において、味マスキング剤／甘味料は、サッカリン又はその塩である。幾つかの実施形態において、水溶液は、クエン酸緩衝剤とリン酸緩衝剤から選択される１以上の緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、水溶液はリン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、水溶液はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤、又は約４．０乃至約７．０に溶液のｐＨを維持するクエン酸緩衝剤；随意に、約０．０１ｍＭ乃至約１０ｍＭの濃度でナトリウムサッカリンを含み；ここで、水溶液のモル浸透圧は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；随意に、約０．０１ｍＭ乃至約１０ｍＭの濃度でナトリウムサッカリンを含み；ここで、水溶液のモル浸透圧は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；随意に塩化ナトリウム；随意に、約０．０１ｍＭ乃至約１０ｍＭの濃度でナトリウムサッカリンを含み；ここで、水溶液のモル浸透圧は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩が使用される。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はフェ

ニルアミノピリミジン誘導体のリン酸塩が使用される。幾つかの実施形態において、イマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩は、それ自体で緩衝能力を提供する。幾つかの実施形態において、本明細書には、約０．０１ｍＬ乃至約６ｍＬの、本明細書に記載される水溶液が記載される。幾つかの実施形態において、本明細書には、約０．５ｍＬ乃至約６ｍＬの、本明細書に記載される水溶液が記載される。

【０００８】

幾つかの実施形態において、水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤を含み；ここで、水溶液のモル浸透圧は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、イマチニブ又はその塩である。

【０００９】

幾つかの実施形態において、水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤を含み；ここで、水溶液のモル浸透圧は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。

【００１０】

幾つかの実施形態において、水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブの塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体の塩を含み、ここで、塩は、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供し；ここで、水溶液のモル浸透圧は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度でイマチニブのリン酸塩を含み、ここで、塩は、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する。幾つかの実施形態において、水は生理食塩水で置換される。

【００１１】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約１０ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４

．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１０ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．２５％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．５％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．９％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．８％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．７％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０に溶液のｐＨを維持するクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度でチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ５．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩である。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、イマチニブ又はその塩である。

【００１２】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、

本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約４０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約３０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約２０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約１．０ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約２．０ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．２５％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．５％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．９％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．８％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃

度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．７％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０に溶液のｐＨを維持するクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ５．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤を含む。

【００１３】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、イマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩は、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、イマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩は、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、イマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩は、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約１０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、イマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩は、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、イマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩は、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、イマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩は、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至

約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、イマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩は、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．２５％乃至約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、イマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩は、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．５％乃至約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、イマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩は、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．９％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、イマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩は、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．８％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、イマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩は、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．７％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、イマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩は、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供するイマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩は、クエン酸塩である。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供するイマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩は、リン酸塩である。

【００１４】

幾つかの実施形態において、本明細書には、約０．５ｍＬ乃至約６ｍＬの、イマチニブ又はその塩、或いは、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の水溶液を含む、液体噴霧器における使用に適した、単位用量が記載され、水溶液中のイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬである。幾つかの実施形態において、本明細書には、約０．０１ｍＬ乃至約６ｍＬの、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは、他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の水溶液を含む、液体噴霧器における使用

に適した、単位用量が記載され、水溶液中のイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬである。幾つかの実施形態において、水溶液は更に、共溶媒、等張化剤、甘味料、界面活性剤、湿潤剤、キレート剤、抗酸化剤、無機塩類、及び緩衝剤から選択される１以上の付加的な成分を含み；及び、水溶液のモル浸透圧は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、水溶液は更に、塩化ナトリウムと塩化マグネシウムから選択された１以上の無機塩類；及びクエン酸緩衝剤又はリン酸緩衝剤の１つ又はその両方を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は、約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、水中に溶解されるイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；随意に、２００～８００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇの間で溶液のモル浸透圧を維持する塩化ナトリウム；随意に、５．０と８．０の間で溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤；随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０に溶液のｐＨを維持するクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は、約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、水中に溶解されるイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；随意に、２００～８００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇの間で溶液のモル浸透圧を維持する塩化ナトリウム；随意に、５．０と８．０の間で溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤；随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０に溶液のｐＨを維持するクエン酸緩衝剤；随意に、それ自体で約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する、イマチニブの塩、又はフェニルアミノピリミジン誘導体の塩を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は本明細書に記載されるようなものである。

【００１５】

幾つかの実施形態において、本明細書には、約０．０１ｍＬ乃至約６ｍＬの、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の水溶液を含む、液体噴霧器における使用に適した、単位用量が記載され、水溶液中のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬである。幾つかの実施形態において、水溶液は更に、共溶媒、等張化剤、甘味料、界面活性剤、湿潤剤、キレート剤、抗酸化剤、無機塩類、及び緩衝剤から選択される１以上の付加的な成分を含み；及び、水溶液のモル浸透圧は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、水溶液は更に、塩化ナトリウムと塩化マグネシウムから選択された１以上の無機塩類；及びクエン酸緩衝剤又はリン酸緩衝剤の１つ又はその両方を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は、約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、水中に溶解されるチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；随意に、２００～８００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇの間で溶液のモル浸透圧を維持する塩化ナトリウム；随意に、５．０と８．０の間で溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤；随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０に溶液のｐＨを維持するクエン酸緩衝剤；随意に、それ自体で約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する、チロシンキナーゼ阻害剤の塩を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は本明細書に記載されるようなものである。

【００１６】

幾つかの実施形態において、本明細書にはキットが記載され、該キットは：液体噴霧器における使用に適した容器の中に、本明細書に記載されるような、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の水溶液の単位用量を含む。

【００１７】

幾つかの実施形態において、本明細書には、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩が提供され、ここで、水滴は約５．０μｍ未満の直径を有する。幾つかの実施形態において、水滴は、液体噴霧器、及び、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の水溶液から作られた。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或い

は他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の水溶液は、本明細書に記載されるようなものである。幾つかの実施形態において、水溶液は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度であり且つ約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧である、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩を有する。幾つかの実施形態において、水溶液は、約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度であり且つ約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧である、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を有する。幾つかの実施形態において、水滴は、液体噴霧器により、本明細書に記載されるようなイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の水溶液を噴霧することにより、作られる。幾つかの実施形態において、噴霧器は液体噴霧器である。幾つかの実施形態において、噴霧器は高性能な液体噴霧器である。

【００１８】

幾つかの実施形態において、本明細書には、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の、複数の水滴を含む水性エアロゾルが提供される。幾つかの実施形態において、本明細書には、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の、複数の水滴を含む水性エアロゾルが提供され、ここで、複数の水滴は、約５．０μｍ未満の、容積平均径（ＶＭＤ）、空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）、及び／又は質量中央径（ＭＭＤ）を有する。幾つかの実施形態において、複数の水滴は、液体噴霧器、及び、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の水溶液から作られた。幾つかの実施形態において、水溶液は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度であり且つ約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧である、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物を有する。幾つかの実施形態において、水溶液は、約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度であり且つ約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧である、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物を有する。幾つかの実施形態において、エアロゾル中の水滴の少なくとも３０％は、約５μｍ未満の直径を有する。幾つかの実施形態において、水性エアロゾルは、液体噴霧器により、本明細書に記載されるようなイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の水溶液を噴霧することにより、作られる。幾つかの実施形態において、噴霧器は液体噴霧器である。幾つかの実施形態において、噴霧器は高性能な液体噴霧器である。

【００１９】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法の何れかに使用される噴霧器は、液体噴霧器である。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法の何れかに使用される噴霧器は、ジェット噴霧器、超音波噴霧器、拍動膜（ｐｕｌｓａｔｉｎｇ ｍｅｍｂｒａｎｅ）噴霧器、複数の穴を持つ振動メッシュ又はプレートを含む噴霧器、又は、振動発生器と水性チャンバを含む噴霧器である。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法の何れかに使用される噴霧器は、複数の穴を持つ振動メッシュ又はプレートを含む噴霧器である。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、（ｉ）哺乳動物に投与される、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の少なくとも７％の肺沈着を達成し；（ｉｉ）約１．０μｍ乃至約２．５μｍの水溶液の放出された液滴直径分布の幾何標準偏差（ＧＳＤ）を提供し；（ｉｉｉ）ａ）約１μｍ乃至約５μｍの高性能液体噴霧器で放出された水溶液の液滴サイズの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）；ｂ）約１μｍ乃至約５μｍの容積平均径（ＶＭＤ）；及び／又は、ｃ）約１μｍ乃至約５μｍの質量中央径（ＭＭＤ）、を提供し；（ｉｖ）少なくとも約３０％の液体噴霧器から放出された液滴の微

粒子画分（ＦＰＦ＝％≦５ミクロン）を提供し；（ｖ）少なくとも０．１ｍＬ／ｍｉｎの消費速度を提供し；及び／又は、（ｖｉ）哺乳動物に少なくとも約２５％の水溶液を提供する。

【００２０】

幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、（ｉｖ）、（ｖ）、（ｖｉ）の少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、又は６つ全てを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、（ｉ）哺乳動物に投与される、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の少なくとも５％、少なくとも６％、少なくとも７％、少なくとも８％、少なくとも９％、少なくとも１０％、少なくとも１２％、少なくとも１４％、少なくとも１６％、少なくとも１８％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、又は少なくとも８０％の肺沈着を達成する。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、（ｉｉ）約１．０μｍ乃至約２．５μｍ、約１．２μｍ乃至約２．３μｍ、約１．４μｍ乃至約２．１μｍ、又は約１．５μｍ乃至約２．０μｍの水溶液の放出された液滴直径分布の幾何標準偏差（ＧＳＤ）を提供する。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、（ｉｉｉ）ａ）５μｍ未満、又は、約１μｍ乃至約５μｍの高性能液体噴霧器で放出された水溶液の液滴サイズの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）；ｂ）約５μｍ未満、又は約１μｍ乃至約５μｍの容積平均径（ＶＭＤ）；及び／又は、ｃ）約５μｍ未満、又は約１μｍ乃至約５μｍの質量中央径（ＭＭＤ）、を提供する。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、（ｉｖ）少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％又は少なくとも約９０％の液体噴霧器から放出された液滴の微粒子画分（ＦＰＦ＝％≦５ミクロン）を提供する。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、（ｖ）少なくとも０．１ｍＬ／ｍｉｎ、少なくとも０．２ｍＬ／ｍｉｎ、少なくとも０．３ｍＬ／ｍｉｎ、少なくとも０．４ｍＬ／ｍｉｎの、少なくとも０．５ｍＬ／ｍｉｎ、少なくとも０．６ｍＬ／ｍｉｎ、少なくとも０．７ｍＬ／ｍｉｎ、少なくとも０．８ｍＬ／ｍｉｎ、少なくとも０．９ｍＬ／ｍｉｎ、少なくとも１．０ｍＬ／ｍｉｎ、又は約１．０ｍＬ／ｍｉｎ未満の消費速度を提供する。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、（ｖｉ）哺乳動物に、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、又は少なくとも約９５％の水溶液を提供する。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、少なくとも５％、少なくとも６％、少なくとも７％、少なくとも８％、少なくとも１０％、少なくとも１２％、少なくとも１６％、少なくとも２０％、少なくとも２４％、少なくとも２８％、少なくとも３２％、少なくとも３６％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、又は少なくとも９０％の、呼吸に適した送達投与量（ｒｅｓｐｉｒａｂｌｅ ｄｅｌｉｖｅｒｅｄ ｄｏｓｅ）（ＲＤＤ）を提供する。

【００２１】

幾つかの実施形態において、本明細書には、哺乳動物の肺疾患を処置する方法が記載され、該方法は、必要とする哺乳動物に、吸入により、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物を含む医薬組成物を投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、肺疾患は、肺線維症、肺癌、又は肺動脈高血圧症であり、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いはチロ

シンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む医薬組成物は、噴霧器、計量式（ｍｅｔｅｒｅｄ ｄｏｓｅ）吸入器、又は乾燥粉末吸入器により投与される。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いはチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む医薬組成物は水溶液であり、液体噴霧器により哺乳動物に投与され；ここで、水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含み；ここで、水溶液のモル浸透圧は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、ジェット噴霧器、超音波噴霧器、拍動膜噴霧器、複数の穴を持つ振動メッシュ又はプレートを含む噴霧器、又は、振動発生器と水性チャンバを含む噴霧器である。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、（ｉ）哺乳動物に投与される、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又は塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の少なくとも７％の７％の肺沈着を達成し；（ｉｉ）約１．０μｍ乃至約２．５μｍの水溶液の放出された液滴直径分布の幾何標準偏差（ＧＳＤ）を提供し；（ｉｉｉ）ａ）約１μｍ乃至約５μｍの高性能液体噴霧器で放出された水溶液の液滴サイズの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）；ｂ）約１μｍ乃至約５μｍの容積平均径（ＶＭＤ）；及び／又は、ｃ）約１μｍ乃至約５μｍの質量中央径（ＭＭＤ）、を提供し；（ｉｖ）少なくとも約３０％の液体噴霧器から放出された液滴の微粒子画分（ＦＰＦ＝％≦５ミクロン）を提供し；（ｖ）少なくとも０．１ｍＬ／ｍｉｎの消費速度を提供し；及び／又は、（ｖｉ）哺乳動物に少なくとも約２５％の水溶液を提供する。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、約１乃至約５ミクロンの質量中央径（ＭＭＡＤ）の粒子サイズで、２０分未満で、哺乳動物の肺へと、約０．００１ｍｇ乃至約２００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物を送達する。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いはチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の水溶液を含み、ここで、医薬組成物は液体噴霧器により哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、約０．１ｍＬ乃至約６ｍＬの水溶液を含み、該水溶液は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体の化合物又はその塩、或いはチロシンキナーゼ阻害剤の化合物又はその塩、及び随意に、共溶媒、等張化剤、甘味料、界面活性剤、湿潤剤、キレート剤、抗酸化剤、無機塩類、及び緩衝剤から選択された１以上の付加的な成分を含み、ここで、水溶液中のイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いはチロシンキナーゼ阻害剤の化合物又はその塩の濃度は、約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬであり、水溶液のモル浸透圧は約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体の化合物又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤の化合物又はその塩；随意に、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、臭化ナトリウム、臭化マグネシウム、塩化カルシウム、及び臭化カルシウムから成る群から選択される１以上の無機塩類であって、１以上の無機塩類の総量は水溶液の重量の約０．０１重量％乃至約２．０重量％である、無機塩類；及び随意に、約ｐＨ５．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤、又は、約４．０乃至約７．０に溶液のｐＨを維持するクエン酸緩衝剤；随意に、約０．０１ｍＭ乃至約１０ｍＭの濃度でナトリウムサッカリンを含み；ここで、水溶液のモル浸透圧は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、医薬組成物は乾燥粉末組成物を含み、該乾燥粉末組成物は、乾燥粉末組成物の重量の約０．００１重量％乃至約１００重量％の濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；随意に、乾燥粉末組成物の重量の約０．００１重量％乃至約９９．９９９重量％の濃度で、ラクトース又はマンニトールから成る群から選択される１以上のキャリア剤；及び随意に、乾燥粉末組成物の重量の約０．００１重量％乃至約０．１重量％の濃度でナトリウムサッカリン

を含み；ここで、医薬組成物は乾燥粉吸入器により哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態において、乾燥粉末噴霧器は、１０回未満の呼吸において、哺乳動物の肺へと、約０．００１ｍｇ乃至約２００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を送達し、ここで、質量中央径（ＭＭＡＤ）の粒子サイズは約１乃至約５ミクロンである。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩（ここで、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の総量は、医薬組成物の容積の約０．００１容積％乃至約１０容積％である）；１以上の噴射剤（ここで、１以上の噴射剤の総量は、医薬組成物の容積の約９０容積％乃至約９９．９９９容積％である）；随意に、エタノールとプロピレングリコールから成る群から選択された１以上の共溶媒（ここで、１以上の共溶媒の総量は、医薬組成物の容積の約０．０１容積％乃至約１０容積％ある）を含み；ここで、医薬組成物は計量式吸入器により哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態において、計量式噴霧器は、１０回未満の呼吸において、哺乳動物の肺へと、約０．００１ｍｇ乃至約２００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を送達し、ここで、質量中央径（ＭＭＡＤ）の粒子サイズは約１乃至約５ミクロンである。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む医薬組成物は、連続する投薬スケジュール上で吸入により、必要とする哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む医薬組成物は、週に１回、週に２回、週に３回、週に４回、週に５回、週に６回、週に７回、１日１回、１日２回、１日３回、１日４回、１日５回、又は１日６回投与される。

【００２２】

幾つかの実施形態において、本明細書には、哺乳動物の肺疾患の処置方法が記載され、該方法は：液体噴霧器により、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む水溶液を、必要とする哺乳動物に投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、哺乳動物の肺疾患の処置方法が記載され、該方法は：液体噴霧器により、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩を、必要とする哺乳動物に投与する工程を含み；ここで、水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；１以上の無機塩類であって、水溶液のモル浸透圧は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである、無機塩類；及び、約４．０と８．０の間で溶液のｐＨを維持する１以上の緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、哺乳動物の肺疾患の処置方法が記載され、該方法は：液体噴霧器により、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む水溶液を、必要とする哺乳動物に投与する工程を含み；ここで、水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；１以上の塩であって、水溶液のモル浸透圧は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである、塩；及び、約４．０と８．０の間で溶液のｐＨを維持する１以上の緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／

ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約１０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．２５％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．５％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．９％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．８％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或

いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．７％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０に溶液のｐＨを維持するクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ５．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する塩は、クエン酸塩である。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する塩は、リン酸塩である。

【００２３】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約３０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約２０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオン

を提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約１０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約１０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約１０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．２５％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含み；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．２５％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載され

る噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．５％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．５％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．９％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．９％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．８％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．８％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．７％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．７％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０に溶液のｐＨを維持するクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０

に溶液のｐＨを維持するクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ５．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ５．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含み；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；ここで、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する塩は、クエン酸塩である。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する緩衝能力を提供する塩は、リン酸塩である。幾つかの実施形態において、噴霧器は、ジェット噴霧器、超音波噴霧器、拍動膜噴霧器、複数の穴を持つ振動メッシュ又はプレートを含む噴霧器、又は、振動発生器と水性チャンバを含む噴霧器である。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、（ｉ）哺乳動物に投与される、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又は塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の少なくとも７％の７％の肺沈着を達成し；（ｉｉ）約１．０μｍ乃至約２．５μｍの水溶液の放出された液滴直径分布の幾何標準偏差（ＧＳＤ）を提供し；（ｉｉｉ）ａ）約１μｍ乃至約５μｍの高性能液体噴霧器で放出された水溶液の液滴サイズの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）；ｂ）約１μｍ乃至約５μｍの容積平均径（ＶＭＤ）；及び／又は、ｃ）約１μｍ乃至約５μｍの質量中央径（ＭＭＤ）、を提供し；（ｉｖ）少なくとも約３０％の液体噴霧器から放出された液滴の微粒子画分（ＦＰＦ＝％≦５ミクロン）を提供し；（ｖ）少なくとも０．１ｍＬ／ｍｉｎの消費速度を提供し；及び／又は、（ｖｉ）哺乳動物に少なくとも約２５％の水溶液を提供する。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。幾つかの実施形態において、肺疾患は肺線維症であり、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、肺疾患は特発性肺線維症であり、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、肺疾患は肺動脈高血圧症であり、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、肺疾患は１型、２型、３型、４型、及び５型肺動脈高血圧症であり、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、肺疾患は癌であり、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、肺癌は小細胞肺癌であり、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、肺癌は非小細胞肺癌であり、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、肺癌は大細胞癌であり、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、肺癌は中皮種であり、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、肺癌は肺カルチノイド腫瘍又は気管支カルチノイドであり、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、肺癌は、転移性疾患から結果として生じる二次性肺癌であり、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、肺癌は細気管支肺胞上皮癌であり、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、肺癌は肉腫である場合もあり、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、肺癌はリンパ腫である場合もあり、哺乳動物はヒトである。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、約１乃至約５ミクロンの質量中央径（ＭＭＡＤ）の粒子サイズで、２０分未満で、哺乳動物の肺へと、約０．０５ｍｇ乃至約６

００ｍｇのイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物を送達する。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、約１乃至約５ミクロンの質量中央径（ＭＭＡＤ）の粒子サイズで、２０分未満で、哺乳動物の肺へと、約０．０１ｍｇ乃至約６００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物を送達する。

【００２４】

幾つかの実施形態において、哺乳動物への単回吸入用量の投与後に得られる、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の肺組織のＣｍａｘ及び／又はＡＵＣは、吸入用量の約８０％乃至約１２０％の用量で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の単回用量の経口投与後に得られる、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の肺組織のＣｍａｘ及び／又はＡＵＣとほぼ同じか、又はそれよりも大きく；及び／又は、哺乳動物への単回吸入用量の投与後に得られる、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の血漿のＣｍａｘ及び／又はＡＵＣは、吸入用量の約８０％乃至約１２０％の用量で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の単回用量の経口投与後に得られる、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の血漿のＣｍａｘ及び／又はＡＵＣ未満である。幾つかの実施形態において、哺乳動物への単回吸入用量の投与後に得られる、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の肺組織のＣｍａｘは、吸入用量の約８０％乃至約１２０％の用量で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の単回用量の経口投与後に得られる、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の肺組織のＣｍａｘよりも大きい。幾つかの実施形態において、哺乳動物への単回吸入用量の投与後に得られる、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の肺組織のＡＵＣは、吸入用量の約８０％乃至約１２０％の用量で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の単回用量の経口投与後に得られる、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の肺組織のＡＵＣよりも大きい。幾つかの実施形態において、哺乳動物への単回吸入用量の投与後に得られる、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の血漿のＣｍａｘは、吸入用量の約８０％乃至約１２０％の用量で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の単回用量の経口投与後に得られる、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の血漿のＣｍａｘ未満である。幾つかの実施形態において、哺乳動物への単回吸入用量の投与後に得られる、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の血漿のＡＵＣは、吸入用量の約８０％乃至約１２０％の用量で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の単回用量の経口投与後に得られる、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の血漿のＡＵＣ未満である。

【００２５】

幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、約１乃至約５ミクロンの質量中央径（ＭＭＡＤ）の粒子サイズで、２０分未満で、哺乳動物の肺へと、約０．１ｍｇ乃至約６００ｍｇのイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物

を送達する。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、約１乃至約５ミクロンの質量中央径（ＭＭＡＤ）の粒子サイズで、２０分未満で、哺乳動物の肺へと、約０．０１ｍｇ乃至約６００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を送達する。

【００２６】

幾つかの実施形態において、液体噴霧器による投与は、初回用量の増大期間を含まない。

【００２７】

幾つかの実施形態において、本明細書には、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩によるヒトの処置における胃腸の（ＧＩ）有害事象の危険性を減らす方法が記載され、該方法は、液体噴霧器により、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む噴霧化水溶液を、必要とするヒトに投与する工程を含み；ここで、水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度、或いは、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；１以上の無機塩類であって、水溶液のモル浸透圧は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである、無機塩類；及び、約４．０と８．０の間で溶液のｐＨを維持する１以上の緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度、或いは、約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約４０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨをそれ自体で維持する、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、或いはチロシンキナーゼ阻害剤の塩を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度、或いは、約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約３０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨをそれ自体で維持する、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、或いはチロシンキナーゼ阻害剤の塩を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．０１ｍｇ／ｍＬ乃至約１０ｍｇ／ｍＬの濃度、或いは、約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約２０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨをそれ自体で維持する、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、或いはチロシンキナーゼ阻害剤の塩を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度、或いは、約１．０ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨをそれ自体で維持する、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、或いはチロシンキナーゼ阻害剤の塩を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度、或いは、約２．０ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨをそれ自体で維持する、リン酸緩衝剤、クエン

酸緩衝剤、或いはチロシンキナーゼ阻害剤の塩を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１０ｍｇ／ｍＬの濃度、或いは、約５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨをそれ自体で維持する、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、或いはチロシンキナーゼ阻害剤の塩を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度、或いは、約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．２５％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨをそれ自体で維持する、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、或いはチロシンキナーゼ阻害剤の塩を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度、或いは、約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．５％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨをそれ自体で維持する、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、或いはチロシンキナーゼ阻害剤の塩を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度、或いは、約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．９％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨをそれ自体で維持する、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、或いはチロシンキナーゼ阻害剤の塩を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度、或いは、約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．８％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨをそれ自体で維持する、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、或いはチロシンキナーゼ阻害剤の塩を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度、或いは、約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約０．７％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨをそれ自体で維持する、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、或いはチロシンキナーゼ阻害剤の塩を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度、或いは、約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０に溶液のｐＨを維持するクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度、或いは、約０．５ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はそ

の塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウム；及び随意に、約ｐＨ５．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、クエン酸塩は約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０に溶液のｐＨを維持する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される噴霧化吸入投与用の水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；モル浸透圧を調整し且つ浸透性のイオンを提供するための約０．１％乃至約１．０％の塩酸ナトリウムを含み；ここで、リン酸塩は約ｐＨ５．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する。幾つかの実施形態において、水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度、或いは、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物；１以上の無機塩類であって、水溶液のモル浸透圧は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである、無機塩類；及び、約４．０と８．０の間で溶液のｐＨを維持する１以上の緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、ヒトの肺疾患を処置するために投与される。幾つかの実施形態において、肺疾患は特発性肺線維症である。他の実施形態において、肺疾患は癌である。幾つかの実施形態において、肺疾患標的は、肺癌に関連したストローマである。幾つかの実施形態において、肺疾患は肺高血圧症である。

【００２８】

幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、約１乃至約５ミクロンの質量中央径（ＭＭＡＤ）の粒子サイズで、２０分未満で、約０．１ｍｇ乃至約６００ｍｇのイマチニブ又はフェニルアミノピリミジン誘導体の化合物を肺に送達する。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、約１乃至約５ミクロンの質量中央径（ＭＭＡＤ）の粒子サイズで、２０分未満で、約０．０１ｍｇ乃至約６００ｍｇのイマチニブ又はフェニルアミノピリミジン誘導体、或いはチロシンキナーゼ阻害剤の化合物を肺に送達する。

【００２９】

幾つかの実施形態において、液体噴霧器による投与は、初回用量の増大期間を含まない。

【００３０】

幾つかの実施形態において、約０．５ｍＬ乃至約約６ｍＬの水溶液が、液体噴霧器により哺乳動物に投与され、該溶液は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度であり且つ約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧である、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩を有し；及び、液体噴霧器は、多数の穴を備えた振動メッシュ又はプレートを含む噴霧器である。幾つかの実施形態において、約０．０１ｍＬ乃至約約６ｍＬの水溶液が、液体噴霧器により哺乳動物に投与され、該溶液は、約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度であり且つ約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧である、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を有し；及び、液体噴霧器は、多数の穴を備えた振動メッシュ又はプレートを含む噴霧器である。

【００３１】

幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、約１乃至約５ミクロンの質量中央径（ＭＭＡＤ）の粒子サイズで、２０分未満で、約０．１ｍｇ乃至約６００ｍｇのイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩を肺に送達する。幾つかの実施形態において、水溶液は、約４．０乃至約８．０のｐＨ、及び、約５０ｍＯｓｍｏｌ／

ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、液体噴霧器は、約１乃至約５ミクロンの質量中央径（ＭＭＡＤ）の粒子サイズで、２０分未満で、約０．０１ｍｇ乃至約６００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を肺に送達する。幾つかの実施形態において、水溶液は、約４．０乃至約８．０のｐＨ、及び、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。

【００３２】

幾つかの実施形態において、本明細書には、ヒトの呼吸器系に、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物を投与するための吸入システムが記載され、該システムは、（ａ）イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の、約０．５ｍＬ乃至約６ｍＬの水溶液；及び（ｂ）高性能液体噴霧器を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、ヒトの呼吸器系に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物を投与するための吸入システムが記載され、該システムは、（ａ）イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の、約０．０１ｍＬ乃至約６ｍＬの水溶液；及び（ｂ）高性能液体噴霧器を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は、本明細書に記載される水溶液の何れかである。幾つかの実施形態において、水溶液中のイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬであり、水溶液のモル浸透圧は約２００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、水溶液中のイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬであり、水溶液のモル浸透圧は約２００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇである。幾つかの実施形態において、水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；及び随意に、約ｐＨ５．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；及び随意に、約ｐＨ５．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持するリン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は、水；約０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０に溶液のｐＨを維持するクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩；及び随意に、約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０に溶液のｐＨを維持するクエン酸緩衝剤を含む。幾つかの実施形態において、水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含み；ここで、リン酸塩は約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に溶液のｐＨを維持する。幾つかの実施形態において、水溶液は、水；約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含み；ここで、クエン酸塩は約ｐＨ４．０乃至約ｐＨ７．０に溶液のｐＨを維持する。幾つかの実施形態において、水溶液は本明細書に記載されるようなものである。

【００３３】

１つの態様において、本明細書には、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の肺組織のＣｍａｘを達成する方法が記載され、該Ｃｍａｘは、イマチニブ又はその塩、フェニルア

ミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の６００ｍｇまでの経口投与量のＣｍａｘの、少なくとも１．５倍、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも１．５倍、少なくとも１．５倍、少なくとも１．５倍、少なくとも１．５倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、少なくとも１０倍、少なくとも１．５－２０倍、少なくとも１．５－１５倍、少なくとも１．５－１０倍、少なくとも１．５－５倍、又は少なくとも１．５－３倍であり、前記方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む水溶液を噴霧化する工程、及び噴霧化した水溶液をヒトに投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の肺組織のＣｍａｘを達成する方法が記載され、該Ｃｍａｘは、約６００ｍｇまでのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩のＣｍａｘに少なくとも等しいか、又はそれよりも大きく、前記方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む水溶液を噴霧化する工程、及び噴霧化した水溶液をヒトに投与する工程を含む。

【００３４】

１つの態様において、本明細書には、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の肺組織のＡＵＣ$_{0-24}$を達成する方法が記載され、該ＡＵＣ$_{0-24}$は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の６００ｍｇまでの経口投与量のＡＵＣ$_{0-24}$の、少なくとも１．５倍、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも１．５倍、少なくとも１．５倍、少なくとも１．５倍、少なくとも１．５倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、少なくとも１０倍、少なくとも１．５－２０倍、少なくとも１．５－１５倍、少なくとも１．５－１０倍、少なくとも１．５－５倍、又は少なくとも１．５－３倍であり、前記方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む水溶液を噴霧化する工程、及び噴霧化した水溶液をヒトに投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の肺組織のＡＵＣ$_{0-24}$を達成する方法が記載され、該ＡＵＣ$_{0-24}$は、約６００ｍｇまでのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩のＡＵＣ$_{0-24}$に少なくとも等しいか、又はそれよりも大きく、前記方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む水溶液を噴霧化する工程、及び噴霧化した水溶液をヒトに投与する工程を含む。

【００３５】

１つの態様において、本明細書には、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩をヒトに投与する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含有する噴霧化水溶液を投与する工程を含み、ここで、噴霧化溶液により達成される肺組織のＣｍａｘは、経口投与されたイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩により達成される肺組織のＣｍａｘの、少なくとも１．５倍、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも１．５倍、少なくとも１．５倍、少なくとも１．５倍、少なくとも１．５倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、少なくとも１０倍、少なくとも１．５－２０倍、少なくとも１．５－１５倍、少なくとも１．５－１０倍、少なくとも１．５－５倍、又は少なくとも１．５－３倍であり、投与量は、噴霧化により投与されるイ

マチニブの投与量の８０％乃至１２０％である。

【００３６】

１つの態様において、本明細書には、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩をヒトに投与する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含有する噴霧化水溶液を投与する工程を含み、ここで、噴霧化溶液により達成される肺組織のＣｍａｘは、経口投与されたイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩により達成される肺組織のＣｍａｘの、少なくとも１．５倍、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも１．５倍、少なくとも１．５倍、少なくとも１．５倍、少なくとも１．５倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、少なくとも１０倍、少なくとも１．５－２０倍、少なくとも１．５－１５倍、少なくとも１．５－１０倍、少なくとも１．５－５倍、又は少なくとも１．５－３倍であり、投与量は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の噴霧化水溶液において、噴霧化により投与されるイマチニブの投与量の８０％乃至１２０％である。１つの実施形態において、本明細書には、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩をヒトに投与する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含有する噴霧化水溶液を投与する工程を含み、ここで、噴霧化溶液により達成される肺組織のＣｍａｘは、経口投与されたイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩により達成される肺組織のＣｍａｘに少なくとも等しいか、或いはそれよりも大きく、投与量は、投与されるイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の噴霧水溶液において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与量の８０％乃至１２０％である。

【００３７】

幾つかの実施形態において、本明細書には、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩をヒトに投与する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含有する噴霧化水溶液を投与する工程を含み、ここで、噴霧化溶液により達成される血漿のＡＵＣ$_{0-24}$は、経口投与されたイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩により達成される血漿のＡＵＣ$_{0-24}$未満であり、投与量は、投与されるイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の噴霧水溶液において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与量の８０％乃至１２０％である。

【００３８】

１つの態様において、本明細書には、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩をヒトに投与する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含有する噴霧化水溶液を投与する工程を含み、ここで、噴霧化溶液により達成される肺組織のＡＵＣ$_{0-24}$は、経口投与されたイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物により達成される肺組織のＡＵＣ$_{0-24}$の、少なくとも１．５倍、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも１．５倍、少なくとも１．５倍、少なくとも１．５倍、

少なくとも１．５倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、少なくとも１０倍、少なくとも１．５－２０倍、少なくとも１．５－１５倍、少なくとも１．５－１０倍、少なくとも１．５－５倍、又は少なくとも１．５－３倍であり、投与量は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の噴霧化水溶液において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与量の８０％乃至１２０％である。幾つかの実施形態において、本明細書には、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩をヒトに投与する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含有する噴霧化水溶液を投与する工程を含み、ここで、噴霧化溶液により達成される肺組織のＡＵＣ$_{0-24}$は、経口投与されたイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩により達成される肺組織のＡＵＣ$_{0-24}$の少なくとも１．５倍であり、投与量は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の噴霧化水溶液において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与量の８０％乃至１２０％である。

【００３９】

１つの態様において、本明細書には、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の単一の経口投与後に、ヒトから得られる薬物動態プロファイルを改善する方法が提供される。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、肺疾患を処置するためにヒトに投与される。幾つかの実施形態において、肺疾患は肺線維症である。幾つかの実施形態において、肺疾患は特発性肺線維症である。幾つかの実施形態において、単一の経口用量は、約６００ｍｇまでのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む。幾つかの実施形態において、薬物動態プロファイルを改善する方法は、吸入により、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、薬物動態プロファイルは、肺組織の薬物動態プロファイルを含む。幾つかの実施形態において、薬物動態プロファイルは、肺組織の薬物動態プロファイル及び／又は血漿の薬物動態プロファイルを含む。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、液体噴霧器により水溶液として投与される。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の水溶液は、本明細書に記載されるようなものである。幾つかの実施形態において、薬物動態プロファイルを改善する方法は更に、経口投与後に得られる薬物動態パラメータに対する、吸入投与後の薬物動態パラメータの比較を含む。幾つかの実施形態において、薬物動態プロファイルにおける長期の改善は、吸入による、本明細書に記載されるようなイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の水溶液の、繰り返し且つ頻繁な投与によって得られる。幾つかの実施形態において、吸入による、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の繰り返しの投与は、高いＣｍａｘレベルの繰り返しを介してヒトに利益を与える、より頻繁な直接の肺曝露を提供する。幾つかの実施形態において、吸入されたイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量は、１日１回、１日２回、１日３回、１日４回、１日おき、週に２回、週に３回、週に４回、週に５回、週に６回、週に７回、又はそれらの任意の組み合わせで投与される。

【００４０】
　幾つかの実施形態において、本明細書には、肺送達用の医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の水溶液を含み、該水溶液は、約０．１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する。幾つかの実施形態において、本明細書には、肺送達用の医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液を含み、該溶液は、約０．００１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．０１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約４．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約８．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約５０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１００．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２００．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約３０ｍＭ乃至約３００ｍＭの濃度の浸透性イオンを有する。幾つかの実施形態において、浸透性イオンは、塩化物又は臭化物である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約４．０乃至約８．０のｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、組成物は、味マスキング剤を含む。幾つかの実施形態において、味マスキング剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、サッカリン、アスパルテーム、スクラロース（ｓｕｃｒｕｌｏｓｅ）、アスコルビン酸塩、及びクエン酸塩から成る群から選択される。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切

な粘液溶解剤を含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤を含む。幾つかの実施形態において、方法は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤を投与する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗肺動脈高血圧症剤を含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤と共に同時投与されてもよい。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤と共に同時投与される。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗肺動脈高血圧症剤を含む。

【００４１】

幾つかの実施形態において、本明細書には、肺送達用の医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液と、味マスキング剤とを含み、ここで、該溶液は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．００１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．０１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約４．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約８．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１６．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約５０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１００．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２００．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約３０ｍＭ乃至約３００ｍＭの濃度の浸透性イオンを有する。幾つかの実施形態において、浸透性イオンは、塩化物又は臭化物である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約４．０乃至約８．０のｐＨを有

する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、組成物は、味マスキング剤を含む。幾つかの実施形態において、味マスキング剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、サッカリン、アスパルテーム、スクラロース（ｓｕｃｒｕｌｏｓｅ）、アスコルビン酸塩、及びクエン酸塩から成る群から選択される。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な粘液溶解剤を含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤を含む。幾つかの実施形態において、方法は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤を投与する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗肺動脈高血圧症剤を含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤と共に同時投与されてもよい。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤と共に同時投与される。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗肺動脈高血圧症剤を含む。

【００４２】

幾つかの実施形態にて、本明細書には、使い捨て用の滅菌容器が記載され、該容器は、約０．１ｍＬ乃至約２０ｍＬの溶液を含み、該溶液は、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩を有し、且つ、約０．１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する。幾つかの実施形態にて、本明細書には、使い捨て用の滅菌容器が記載され、該容器は、約０．０１ｍＬ乃至約２０ｍＬの溶液を含み、該溶液は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を有し、且つ、約０．００１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約２００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．００１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．０１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約４．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約８．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１６．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はそ

の塩の濃度は、約２０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約５０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１００．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２００．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約３０ｍＭ乃至約３００ｍＭの濃度の浸透性イオンを有する。幾つかの実施形態において、浸透性イオンは、塩化物又は臭化物である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約４．０乃至約８．０のｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、容器は更に、味マスキング剤を含む。幾つかの実施形態において、味マスキング剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、サッカリン、アスパルテーム、スクラロース（ｓｕｃｒｕｌｏｓｅ）、アスコルビン酸塩、及びクエン酸塩から成る群から選択される。幾つかの実施形態において、容器は、肺送達に適切な粘液溶解剤を投与する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、容器は更に、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤を含む。幾つかの実施形態において、方法は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤を投与する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗肺動脈高血圧症剤を含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤と共に同時投与されてもよい。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤と共に同時投与される。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗肺動脈高血圧症剤を含む。

【００４３】

幾つかの実施形態において、本明細書には、肺疾患を処置する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩を有する溶液から生成されたエアロゾルを吸入する工程を含み、前記溶液は、約０．１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する。幾つかの実施形態において、本明細書には、肺疾患を処置する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を有する溶液から生成されたエアロゾルを吸入する工程を含み、前記溶液は、約０．００１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．０１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキ

ナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約４．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約８．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１６．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約５０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１００．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２００．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約３０ｍＭ乃至約３００ｍＭの濃度の浸透性イオンを有する。幾つかの実施形態において、浸透性イオンは、塩化物又は臭化物である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約４．０乃至約８．０のｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、味マスキング剤を有する。幾つかの実施形態において、味マスキング剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、サッカリン、アスパルテーム、スクラロース（ｓｕｃｒｕｌｏｓｅ）、アスコルビン酸塩、及びクエン酸塩から成る群から選択される。幾つかの実施形態において、方法は、肺送達に適切な粘液溶解剤を投与する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、方法は更に、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤を投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、方法は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤を投与する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗肺動脈高血圧症剤を含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤と共に同時投与されてもよい。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤と共に同時投与される。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗肺動脈高血圧症剤を含む。幾つかの実施形態において、肺疾患は間質性肺疾患である。幾つかの実施形態において、間質性肺疾患は特発性肺線維症である。幾つかの実施形態において、間質性肺疾患は放射線治療により誘発される肺線維症である。幾つかの実施形態において、肺疾患は慢性閉塞性肺疾患である。幾つかの実施形態において、肺疾患は慢性気管支炎である。幾つかの実施形態において、肺疾患は癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は大細胞癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は中皮腫である。幾つかの実施形態において、肺癌は肺カルチノイド腫瘍又は気管支カルチノイドである。幾つかの実施形態において、肺癌は、転移性疾患から結果として生じる二次的な肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は非小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は細気管支肺胞上皮癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は

肉腫であり得る。幾つかの実施形態において、肺癌はリンパ腫であり得る。幾つかの実施形態において、方法は更に、味マスキング剤と共に、（処方医師が、同じ疾患を処置するための併用療法として幾つかの順序で摂取する薬を必要とするように）同時投与する工程、連続投与する工程、或いは同時処方を行う工程を含む。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、癌細胞の増殖、侵襲、及び転移を減らし、抗癌剤の癌細胞への浸透を可能にし、且つ、介在性の高血圧症を減らす（それにより、内部の癌細胞への抗癌剤のアクセスを増加させる）ために、標的である癌に関連するストローマに投与される。幾つかの実施形態において、エアロゾルは、約１ミクロン乃至約５ミクロンの平均空力学直径を有する粒子を含む。幾つかの実施形態において、エアロゾルは、約１ミクロン乃至約５ミクロンの容積測定平均径の平均粒径と、３ミクロン以下の粒径の幾何標準偏差を有する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも５ｍｃｇのイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．００１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．００５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．０１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．０５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも４．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも８ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１２ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１６ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナー

ゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１１０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約２０分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約１０分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約７．５分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約５分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約２．５分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約１．５分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約３０秒未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約５回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約３回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約２回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約１回未満の呼吸内に行われる。

【００４４】

幾つかの実施形態において、本明細書には、肺疾患を処置する方法が記載され、該方法

は、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩を有する溶液から生成されたエアロゾルを吸入する工程を含み、前記溶液は、約０．１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する。幾つかの実施形態において、本明細書には、肺疾患を処置する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を有する溶液から生成されたエアロゾルを吸入する工程を含み、前記溶液は、約０．００１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．０１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約４．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約８．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１６．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約５０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１００．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約３０ｍＭ乃至約３００ｍＭの濃度の浸透性イオンを有する。幾つかの実施形態において、浸透性イオンは、塩化物又は臭化物である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約４．０乃至約８．０のｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、味マスキング剤を有する。幾つかの実施形態において、味マスキング剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、サッカリン、アスパルテーム、スクラロース（ｓｕｃｒｕｌｏｓｅ）、アスコルビン酸塩、及びクエン酸塩から成る群から選択される。幾つかの実施形態において、

方法は、肺送達に適切な粘液溶解剤を投与する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、方法は更に、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤を投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、方法は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤を投与する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗肺動脈高血圧症剤を含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤と共に同時投与されてもよい。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤と共に同時投与される。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗肺動脈高血圧症剤を含む。幾つかの実施形態において、肺疾患は間質性肺疾患である。幾つかの実施形態において、間質性肺疾患は特発性肺線維症である。幾つかの実施形態において、間質性肺疾患は放射線治療により誘発される肺線維症である。幾つかの実施形態において、肺疾患は慢性閉塞性肺疾患である。幾つかの実施形態において、肺疾患は慢性気管支炎である。幾つかの実施形態において、肺疾患は肺高血圧症である。幾つかの実施形態において、肺高血圧症は１型である。幾つかの実施形態において、肺高血圧症は２型である。幾つかの実施形態において、肺高血圧症は３型である。幾つかの実施形態において、肺高血圧症は４型である。幾つかの実施形態において、肺高血圧症は５型である。幾つかの実施形態において、肺高血圧症は肺線維症に付随して起こる。幾つかの実施形態において、方法は更に、肺高血圧症を標的とする薬剤と共に、（処方医師が、同じ疾患を処置するための併用療法として幾つかの順序で摂取する薬を必要とするように）同時投与する工程、連続投与する工程、或いは同時処方を行う工程を含む。幾つかの実施形態において、エアロゾルは、約１ミクロン乃至約５ミクロンの平均空力学直径を有する粒子を含む。幾つかの実施形態において、エアロゾルは、約１ミクロン乃至約５ミクロンの容積測定平均径の平均粒径と、３ミクロン以下の粒径の幾何標準偏差を有する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．００１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．００５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．０１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．０５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも４．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも８ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１２ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１６ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他の

チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１１０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約２０分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約１０分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約７．５分未満で行われる。幾つかの

実施形態において、吸入する工程は、約５分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約２．５分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約１．５分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約３０秒未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約５回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約３回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約２回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約１回未満の呼吸内に行われる。

【００４５】

１つの態様において、本明細書には、患者の肺に抗繊維症剤を投与する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を有する溶液を噴霧器に導入する工程を含み、前記溶液は、約０．００１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．０１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約４．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約８．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の濃度は、約１２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１６．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約５０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１００．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約３０ｍＭ乃至約３００ｍＭの濃度の浸透性イオンを有する。幾つかの実施形態において、浸透性イオンは、塩化物又は臭化物である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約４．０乃至約８．０のｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミ

ジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、味マスキング剤を有する。幾つかの実施形態において、味マスキング剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、サッカリン、アスパルテーム、スクラロース（ｓｕｃｒｕｌｏｓｅ）、アスコルビン酸塩、及びクエン酸塩から成る群から選択される。幾つかの実施形態において、方法は、肺送達に適切な粘液溶解剤を投与する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、粘液溶解剤は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液とは別に吸入される。幾つかの実施形態において、方法は更に、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤を投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、方法は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤を投与する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤と共に同時投与されてもよい。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤と共に同時投与される。

【００４６】

１つの態様において、本明細書には、肺外疾患標的を処置する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を有する溶液から生成されたエアロゾルを吸入する工程を含み、前記溶液は、約０．００１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．０１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約４．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約８．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の濃度は、約１２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１６．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約５０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１００．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約３０ｍＭ乃至約３００ｍＭの濃度の浸透性イオンを有する。幾つかの実施形態において、浸透性イオンは、塩化物又は臭化物である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約４．０乃至約８．０のｐＨを有する。幾つかの実施形態におい

て、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、味マスキング剤を有する。幾つかの実施形態において、味マスキング剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、サッカリン、アスパルテーム、スクラロース（ｓｕｃｒｕｌｏｓｅ）、アスコルビン酸塩、及びクエン酸塩から成る群から選択される。幾つかの実施形態において、方法は、肺送達に適切な粘液溶解剤を投与する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、粘液溶解剤は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液とは別に吸入される。幾つかの実施形態において、方法は更に、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤を投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、方法は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤を投与する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、肺外疾患標的は心臓である。幾つかの実施形態において、肺外疾患標的は白血球である。幾つかの実施形態において、肺外疾患標的は骨髄である。幾つかの実施形態において、肺外疾患標的は腎臓である。幾つかの実施形態において、肺外疾患標的は肝臓である。幾つかの実施形態において、肺外疾患標的は中枢神経系である。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤と共に同時投与されてもよい。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤と共に同時投与される。

【００４７】

イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物を肺に送達するためにエアロゾル又は噴霧器を使用する、本明細書に記載される方法の何れかにおいて、エアロゾルは、約１ミクロン乃至約５ミクロンの平均空気動力学的直径を有する粒子を含む。幾つかの実施形態において、エアロゾルは、約１ミクロン乃至約５ミクロンの容積測定平均径の平均粒径と、３ミクロン以下の粒径の幾何標準偏差を有する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも５ｍｃｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．００１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．００５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．０１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．０５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或

いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも４．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも８ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１２ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１６ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１１０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態に

おいて、吸入する工程は、少なくとも１９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約２０分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約１０分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約７．５分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約５分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約２．５分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約１．５分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約３０秒未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約５回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約３回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約２回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約１回未満の呼吸内に行われる。

【００４８】

１つの態様において、本明細書には、神経疾患を処置する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を有する溶液から生成されたエアロゾルの経鼻吸入を含み、前記溶液は、約０．００１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．０１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約４．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約８．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の濃度は、約１２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１６．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約５０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１００．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約３０ｍＭ

乃至約３００ｍＭの濃度の浸透性イオンを有する。幾つかの実施形態において、浸透性イオンは、塩化物又は臭化物である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約４．０乃至約８．０のｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、味マスキング剤を有する。幾つかの実施形態において、味マスキング剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、サッカリン、アスパルテーム、スクラロース（ｓｕｃｒｕｌｏｓｅ）、アスコルビン酸塩、及びクエン酸塩から成る群から選択される。幾つかの実施形態において、方法は、肺送達に適切な粘液溶解剤を投与する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、粘液溶解剤は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液とは別に吸入される。

【００４９】

幾つかの実施形態において、本明細書には、患者の鼻腔に抗脱髄（ａｎｔｉ－ｄｅｍｙｌｉｎａｔｉｏｎ）剤を投与する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を有する溶液を噴霧器に導入する工程を含み、前記溶液は、約０．００１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．０１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約４．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約８．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の濃度は、約１２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１６．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約５０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１００．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシン

キナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約３０ｍＭ乃至約３００ｍＭの濃度の浸透性イオンを有する。幾つかの実施形態において、浸透性イオンは、塩化物又は臭化物である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約４．０乃至約８．０のｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、味マスキング剤を有する。幾つかの実施形態において、味マスキング剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、サッカリン、アスパルテーム、スクラロース（ｓｕｃｒｕｌｏｓｅ）、アスコルビン酸塩、及びクエン酸塩から成る群から選択される。幾つかの実施形態において、方法は、経鼻送達に適切な粘液溶解剤を投与する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、粘液溶解剤は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液とは別に吸入される。幾つかの実施形態において、方法は、経鼻送達に適切な第２の薬剤を投与する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤と共に同時投与されてもよい。幾つかの実施形態において、組成物は、経鼻送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤と共に同時投与されてもよい。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤と共に同時投与される。幾つかの実施形態において、組成物は、経鼻送達に適切な第２の抗炎症剤と共に同時投与される。

【００５０】

イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の溶液を噴霧器に導入する工程を含む、本明細書に記載される方法の何れかにおいて、方法は、噴霧器への導入のために、約０．５ｍＬ乃至約１０ｍＬの間のイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の溶液を含有する使い捨て用の滅菌容器を開く工程を含む。

【００５１】

イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液を噴霧器に導入する工程を含む、本明細書に記載される方法の何れかにおいて、方法は、噴霧器への導入のために、約０．０１ｍＬ乃至約１０ｍＬの間のイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液を含有する使い捨て用の滅菌容器を開く工程を含む。

【００５２】

噴霧器を含む、本明細書に記載される方法の何れかにおいて、エアロゾルは、約１ミクロン乃至約５ミクロンの平均空力学直径を有する粒子を含む。幾つかの実施形態において、エアロゾルは、約１ミクロン乃至約５ミクロンの容積測定平均径の平均粒径と、３ミクロン以下の粒径の幾何標準偏差を有する。幾つかの実施形態において、エアロゾルは、約１ミクロン乃至約２０ミクロンの平均空力学直径を有する粒子を含む。幾つかの実施形態において、エアロゾルは、約１ミクロン乃至約２０ミクロンの容積測定平均径の平均粒径と、３ミクロン以下の粒径の幾何標準偏差を有する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも５ｍｃｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．００１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０

．００５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．０１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．０５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも４．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも８ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１２ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１６ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１１０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はそ

の塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約２０分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約１０分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約７．５分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約５分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約２．５分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約１．５分未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約３０秒未満で行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約５回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約３回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約２回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約１回未満の呼吸内に行われる。

【００５３】

１つの態様において、本明細書にはキットが記載され、該キットは：滅菌容器中に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液を含有する医薬組成物を含み、ここで、溶液は、約０．００１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．０１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、

イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約４．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約８．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の濃度は、約１２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１６．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約５０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１００．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約３０ｍＭ乃至約３００ｍＭの濃度の浸透性イオンを有する。幾つかの実施形態において、浸透性イオンは、塩化物又は臭化物である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約４．０乃至約８．０のｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、味マスキング剤を有する。幾つかの実施形態において、味マスキング剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、サッカリン、アスパルテーム、スクラロース（ｓｕｃｒｕｌｏｓｅ）、アスコルビン酸塩、及びクエン酸塩から成る群から選択される。幾つかの実施形態において、キットは、肺送達に適切な粘液溶解剤を更に含む。幾つかの実施形態において、キットは更に、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤を含む。幾つかの実施形態において、キットは、肺送達に適切な第２の抗炎症剤を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤と共に同時投与されてもよい。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤と共に同時投与される。

【００５４】

別の態様において、本明細書にはキットが記載され、該キットは：滅菌容器中に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液を含有する医薬組成物であって、ここで、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、０．００１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する、医薬組成物と、噴霧器であって、経鼻吸入を介して鼻腔に送達するためにイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液をエアロゾル化するように適用される噴霧器とを含む。

【００５５】

幾つかの実施形態において、溶液は、約０．１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナ

ーゼ阻害剤又はその塩を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、約０．００１ｍｇ／ｍＬより大きい濃度、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きいモル浸透圧、及び約４．０より大きいｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．０１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約０．５ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約４．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約８．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の濃度は、約１２．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１６．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約２０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約５０．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度は、約１００．０ｍｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約３０ｍＭ乃至約３００ｍＭの濃度の浸透性イオンを有する。幾つかの実施形態において、浸透性イオンは、塩化物又は臭化物である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約４．０乃至約８．０のｐＨを有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇのモル浸透圧を有する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、味マスキング剤を有する。幾つかの実施形態において、味マスキング剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、サッカリン、アスパルテーム、スクラロース（ｓｕｃｒｕｌｏｓｅ）、アスコルビン酸塩、及びクエン酸塩から成る群から選択される。幾つかの実施形態において、キットは、経鼻送達に適切な粘液溶解剤を更に含む。幾つかの実施形態において、キットは更に、経鼻送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤を含む。幾つかの実施形態において、キットは、経鼻送達に適切な第２の抗炎症剤を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤と共に同時投与されてもよい。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に

適切な第２の抗炎症剤と共に同時投与される。

【００５６】

１つの態様において、本明細書には、肺疾患を処置する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、間質性肺疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、特発性肺線維症、及び、放射線治療により誘発される繊維症を含む、間質性肺疾患から選択される。幾つかの実施形態において、被験体は間質性肺疾患を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は特発性肺線維症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は、放射線治療により誘発される肺繊維症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００５７】

１つの態様において、本明細書には、肺疾患を処置する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、間質性肺疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、肺高血圧症を含む間質性肺疾患から選択される。幾つかの実施形態において、被験体は間質性肺疾患を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は肺高血圧症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は門脈肺高血圧症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００５８】

１つの態様において、本明細書には、肺疾患を処置する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、肺疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含み、ここで、肺疾患は癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は大細胞癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は中皮腫である。幾つかの実施形態において、肺癌は肺カルチノイド腫瘍又は気管支カルチノイドである。幾つかの実施形態において、肺癌は、転移性疾患から結果として生じる二次的な肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は非小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は細気管支肺胞上皮癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は肉腫であり得る。幾つかの実施形態において、肺癌はリンパ腫であり得る。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００５９】

１つの態様において、本明細書には、肺疾患を処置する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、肺疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含み、ここで、肺疾患は癌である。幾つかの実施形態において、前記肺癌の治療標的は腫瘍ストローマである。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００６０】

１つの態様において、本明細書には、肺疾患を処置する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシン

キナーゼ阻害剤又はその塩を、肺疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含み、ここで、肺疾患は肺高血圧症である。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００６１】

肺外疾患を処置する方法であって、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、肺外の癌を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、白血病及びリンパ腫を含む局所性癌から選択される。幾つかの実施形態において、被験体は慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は、再発性又は難治性のＰｈ陽性の急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は、血小板由来増殖因子受容体遺伝子の再構成に関連する、骨髄異形成性／骨髄増殖性疾患を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は、未知のＤ８１６Ｖ　ｃ－ＫＩＴ変異を伴うか或いは伴わない、侵襲性全身性肥満細胞症（ＡＳＭ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。幾つかの実施形態において、被験体は、高好酸球症候群（ＨＥＳ）及び／又は慢性好酸球性白血病（ＣＥＬ）を患っていると確認され、該被験体は、ＦＩＰ１Ｌ１－ＰＤＧＦＲα融合キナーゼ（ＣＨＩＣ２対立遺伝子欠失）、又は、陰性又は未知のＦＩＰ１Ｌ１－ＰＤＧＦＲ－アルファ融合キナーゼを有している。幾つかの実施形態において、被験体は、切除不能な、再発性の、及び／又は転移性の隆起性皮膚線維肉腫を患っていると確認される。

【００６２】

肺外疾患を処置する方法であって、該方法は、肺血管吸収及び肺外の罹患組織への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、肺外の線維症、炎症、及び／又は毒性に関連する疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、心繊維症、腎線維症、肝繊維症、腎臓毒性、及び心臓毒性から選択される。幾つかの実施形態において、被験体は心繊維症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は腎線維症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は肝線維症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は腎臓毒性を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は心臓毒性を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はアテローム性動脈硬化症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００６３】

感染症を処置する方法であって、該方法は、肺の曝露、及び／又は肺血管吸収、及び肺外の罹患組織への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、感染症を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、ウイルス感染から選択される。幾つかの実施形態において、被験体は天然痘を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は水痘帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）を患

っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はインフルエンザウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオーマウイルスＢＫ（ＢＫＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は麻疹ウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はムンプスウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は風疹ウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はウエストナイルウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はライム病を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は亜急性萎縮性脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は進行性多病巣性白質脳症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は髄膜炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は急性弛緩性麻痺を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は灰白随炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は単純ヘルペス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はエンテロウイルス疾患を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はライム髄膜炎（ｌｙｍｅ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｓ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は東部ウマ脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は西部ウマ脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はセントルイス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は恐水病を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はラクロス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は進行性風疹全脳炎（ｐｒｏｇｇｒｅｓｓｉｖｅ ｒｕｂｅｌｌａ ｐａｎｅｎｃｅｐｈａｌｉｔｉｓ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は水痘帯状疱疹脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は急性麻疹脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は流行性耳下腺炎性髄膜脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００６４】

感染症を処置する方法であって、該方法は、肺又は鼻の血管吸収及び中枢神経系への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、神経性感染を患っているか或いはその疑いのある被験体の口腔又は鼻腔に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口又は経鼻吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、ウイルス感染から選択される。幾つかの実施形態において、被験体はサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は水痘帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はインフルエンザウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオーマウイルスＢＫ（ＢＫＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は麻疹ウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はムンプスウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は風疹ウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はウエストナイルウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はライム病を患っていると確認される。幾つかの実施形態におい

て、被験体は亜急性萎縮性脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は進行性多病巣性白質脳症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は髄膜炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は急性弛緩性麻痺を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は灰白随炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は単純ヘルペス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はエンテロウイルス疾患を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はライム髄膜炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は東部ウマ脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は西部ウマ脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はセントルイス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は恐水病を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はラクロス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は進行性風疹全脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は水痘帯状疱疹脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は急性麻疹脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は流行性耳下腺炎性髄膜脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。１つの態様において、本明細書には、神経疾患を処置する方法が記載され、該方法は、肺又は鼻の血管吸収及び中枢神経系への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、神経疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の口腔又は鼻腔に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口又は経鼻吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、多発性硬化症である。幾つかの実施形態において、被験体は多発性硬化症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００６５】

１つの態様において、本明細書には、神経疾患を処置する方法が記載され、該方法は、肺又は鼻の血管吸収及び中枢神経系への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、神経疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の口腔又は鼻腔に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口又は経鼻吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、神経線維腫症である。幾つかの実施形態において、被験体はＩ型神経線維腫症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はアルツハイマー病を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はオピオイド耐性（ｏｐｉｏｄ ｔｏｌｅｒａｎｃｅ）を有していると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は硬性線維腫を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００６６】

１つの態様において、本明細書には、肺送達用の医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、約１％より大きな投与量の含有量を有する、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含有する、乾燥粉末を含む。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．００５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．０１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．０５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミ

ノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも２．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも４．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも８ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１２ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１６ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１１０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用

量の含有量は、少なくとも１６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも２００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、含有量は、１以上の用量で投与されてもよい。幾つかの実施形態において、粉末は適切に（ｎｅａｔ）送達されてもよい。幾つかの実施形態において、粉末は担体薬剤を更に含む。幾つかの実施形態において、担体薬剤は、ラクトースから成る群から選択される。

【００６７】

乾燥粉末吸入器（ＤＰＩ）を介する肺への有効な薬物配達は、吸入器デバイス、製剤、及び吸入手順（ｍａｎｏｅｕｖｒｅ）を含む様々な要因に依存する。理想的なＤＰＩ製剤の調製は、下気道領域への薬物配達を確実にするために、微粒子及びバルク（ｂｕｌｋ）のレベルでの全体的な製剤特徴の制御を必要とする。ＤＰＩ製剤において、流動性及び用量の変動性の問題に対処するために、微粉化した薬物粒子（５ミクロン未満の大きさ）を、より大きな担体粒子と混合することが、慣例である。薬物－担体ＤＰＩ製剤における薬物の典型的な濃度は低い（例えば、１の薬物：６７．５の担体）が、製剤のエアロゾル分散特性に依存して変わり得る。それ故、薬物－担体の混合中に、薬物粒子は、好ましくは、担体表面上の活性結合部位（より接着性のある領域）に付着し、吸入後に担体表面から離れることが予測される。薬物の再分散は、薬物粒子を深部の肺気道領域に入れるのに最も重要であると考慮される。通常、少量の薬物のみが、強力な薬物－担体の付着により、下気道領域に到達する。実際、薬物の再分散は、（薬物粒子間の）粘着力と（薬物と担体粒子の間の）接着力の間のバランスに応じる。薬物粒子をエアロゾル化するために、患者の吸入力は、薬物粒子と担体粒子両方の物理化学特性に依存する、薬物－担体の接着力を克服しなければならない。結果的に、担体粒子の特徴は、サイズ、形態、血漿形態、表面エネルギー等に関して、十分に制御されねばならない。担体粒子のサイズの違いは、ＤＰＩエアロゾル化の性能に対して著しい影響を与える可能性があることが、報告されてきている。担体表面上の微粒子の存在は、薬物－担体の接触領域、及び結果的に薬物－担体の接着力を減らし、ＤＰＩ性能の改善を引き起こし得る。より優れたエアロゾル化の性能は、担体のタップ密度がより高い場合に観察され、一方で、担体の流動性とＤＰＩ性能の間に相関性は見出されなかった。分散する表面エネルギーが減少した担体は、エアロゾル化の後、より大きな薬物の微粒子画分（ＦＰＦ）を生成した。より大きな伸張比を備えるか、又は表面粗さが増加した担体粒子は、好ましい吸入特性を示した。

【００６８】

１つの態様において、本明細書には、肺送達用の医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、約１％より大きな投与量の含有量を有する、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含有する、乾燥粉末を含む。また別の態様において、本明細書には使い捨て用の容器が記載され、該容器は、約１％より大きな投与量の含有量を有する、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩を含有する、約０．０１ｍｇ乃至約１００ｍｇの乾燥粉末を含む。また別の態様において、本明細書には使い捨て用の容器が記載され、該容器は、約１％より大きな投与量の含有量を有する、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含有する、約０．００１ｍｇ乃至約２００ｍｇの乾燥粉末を含む。更なる態様において、本

明細書には肺疾患を処置する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含有する、乾燥粉末エアロゾルの吸入を含み、投与量の含有量は約１％より大きい。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．００５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．０１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．０５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも２．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも４．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも８ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１２ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１６ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１１０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、

少なくとも１２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも２００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、乾燥粉末は更に担体薬剤を含む。幾つかの実施形態において、担体薬剤はラクトースである。

【００６９】

１つの態様において、本明細書には、肺疾患を処置する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、間質性肺疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、約１％より大きな投与量の含有量を有する、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む乾燥粉末エアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含む。また別の態様において、本明細書には使い捨て用の容器が記載され、該容器は、約１％より大きな投与量の含有量を有する、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩を含有する、約０．０１ｍｇ乃至約１００ｍｇの乾燥粉末を含む。また別の態様において、本明細書には使い捨て用の容器が記載され、該容器は、約１％より大きな投与量の含有量を有する、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含有する、約０．００１ｍｇ乃至約２００ｍｇの乾燥粉末を含む。幾つかの実施形態において、肺疾患は間質性肺疾患である。幾つかの実施形態において、間質性肺疾患は特発性肺線維症である。幾つかの実施形態において、間質性肺疾患は放射線治療により誘発される肺線維症である。幾つかの実施形態において、肺疾患は慢性気管支炎である。幾つかの実施形態において、乾燥粉末エアロゾルは、約１ミクロン乃至約５ミクロンの平均空力学直径を有する粒子を含む。幾つかの実施形態において、エアロゾルは、約１ミクロン乃至約５ミクロンの容積測定平均径の平均粒径と、３ミクロン以下の粒径の幾何標準偏差を有する。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．００５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．０１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．０５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において

、用量の含有量は、少なくとも０．５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも２．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも４．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも８ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１２ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１６ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１１０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或い

は他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも２００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約５回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約３回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約２回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、１回の呼吸内に行われる。

【００７０】

１つの態様において、本明細書には、被験体の肺に抗繊維症剤を投与する方法が提供され、該方法は、約１％より大きな投与量の含有量を有する、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、乾燥粉末吸入器に導入する工程を含む。また別の態様において、本明細書には肺外疾患標的を処置する方法が提供され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含有する、乾燥粉末エアロゾルの吸入を含み、投与量の含有量は約１％より大きい。幾つかの実施形態において、肺外疾患標的は心臓である。幾つかの実施形態において、肺外疾患標的は腎臓である。幾つかの実施形態において、肺外疾患標的は肝臓である。幾つかの実施形態において、肺外疾患標的は白血球である。幾つかの実施形態において、肺外疾患標的は骨髄である。また別の態様において、本明細書には神経疾患を処置する方法が提供され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含有する、乾燥粉末エアロゾルの経口又は経鼻吸入を含み、投与量の含有量は約１％より大きい。幾つかの実施形態において、神経疾患は多発性硬化症である。また別の態様において、本明細書には、被験体の鼻腔に抗脱髄（ａｎｔｉ－ｄｅｍｙｌｉｎａｔｉｏｎ）剤を投与する方法が記載され、該方法は、約１％より大きな投与量の含有量を有する、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、乾燥粉末吸入器に導入する工程を含む。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．００５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．０１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．０５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも２．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも４．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも８ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻

害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１２ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１６ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１１０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも２００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、乾燥粉末は担体薬剤を含む。幾つかの実施形態において、担体薬剤はラクトースである。幾つかの実施形態において、エアロゾルは、約１ミクロン乃至約５ミクロンの平均空力学直径を有する粒子を含む。幾つかの実施形態において、エアロゾルは、約１ミクロ

ン乃至約５ミクロンの容積測定平均径の平均粒径と、３ミクロン以下の粒径の幾何標準偏差を有する。幾つかの実施形態において、エアロゾルは、約１ミクロン乃至約２０ミクロンの平均空力学直径を有する粒子を含む。幾つかの実施形態において、エアロゾルは、約１ミクロン乃至約２０ミクロンの容積測定平均径の平均粒径と、３ミクロン以下の粒径の幾何標準偏差を有する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．００１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．００５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．０１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．０５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも０．５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも４．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも８ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１２ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１６ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノ

ピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１１０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも１９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、少なくとも２００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の用量を送達する。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約５回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約３回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、約２回未満の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、吸入する工程は、１回の呼吸内に行われる。幾つかの実施形態において、方法は更に、乾燥粉末吸入器への導入のために、約０．０１ｍｇ乃至約１００ｍｇの間のイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩を保持する、使い捨て用の乾燥粉末容器を開く工程を含む。幾つかの実施形態において、方法は更に、乾燥粉末吸入器への導入のために、約０．００１ｍｇ乃至約２００ｍｇの間のイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を保持する、使い捨て用の乾燥粉末容器を開く工程を含む。

【００７１】

１つの態様において、本明細書には、肺疾患を処置する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、間質性肺疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む乾燥粉末エアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、肺高血圧症を含む間質性肺疾患から選択される。幾つかの実施形態において、被験体は間質性肺疾患を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は肺高血圧症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は門脈肺高血圧症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００７２】

１つの態様において、本明細書には、肺疾患を処置する方法が記載され、該方法は、イ

マチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、肺疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む乾燥粉末エアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含み、ここで、肺疾患は癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は大細胞癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は中皮腫である。幾つかの実施形態において、肺癌は肺カルチノイド腫瘍又は気管支カルチノイドである。幾つかの実施形態において、肺癌は、転移性疾患から結果として生じる二次的な肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は非小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は細気管支肺胞上皮癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は肉腫であり得る。幾つかの実施形態において、肺癌はリンパ腫であり得る。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００７３】

肺外疾患を処置する方法であって、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、肺外の癌を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む乾燥粉末エアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、白血病及びリンパ腫を含む局所性癌から選択される。幾つかの実施形態において、被験体は慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は、再発性又は難治性のＰｈ陽性の急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は、血小板由来増殖因子受容体遺伝子の再構成に関連する、骨髄異形成性／骨髄増殖性疾患を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は、未知のＤ８１６Ｖ　ｃ－ＫＩＴ変異を伴うか或いは伴わない、侵襲性全身性肥満細胞症（ＡＳＭ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。幾つかの実施形態において、被験体は、高好酸球症候群（ＨＥＳ）及び／又は慢性好酸球性白血病（ＣＥＬ）を患っていると確認され、該被験体は、ＦＩＰ１Ｌ１－ＰＤＧＦＲα融合キナーゼ（ＣＨＩＣ２対立遺伝子欠失）、又は、陰性又は未知のＦＩＰ１Ｌ１－ＰＤＧＦＲ－アルファ融合キナーゼを有している。幾つかの実施形態において、被験体は、切除不能な、再発性の、及び／又は転移性の隆起性皮膚線維肉腫を患っていると確認される。

【００７４】

肺外疾患を処置する方法であって、該方法は、肺血管吸収及び肺外の罹患組織への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、肺外の線維症、炎症、及び／又は毒性に関連する疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む乾燥粉末エアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、心繊維症、腎線維症、肝繊維症、腎臓毒性、及び心臓毒性から選択される。幾つかの実施形態において、被験体は心繊維症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は腎線維症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は肝線維症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は腎臓毒性を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は心臓毒性を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はアテローム性動脈硬化症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００７５】

感染症を処置する方法であって、該方法は、肺の曝露、及び／又は肺血管吸収、及び肺外の罹患組織への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導

体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、感染症を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む乾燥粉末エアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、ウイルス感染から選択される。幾つかの実施形態において、被験体は天然痘を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は水痘帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はインフルエンザウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオーマウイルスＢＫ（ＢＫＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は麻疹ウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はムンプスウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は風疹ウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はウエストナイルウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はライム病を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は亜急性萎縮性脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は進行性多病巣性白質脳症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は髄膜炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は急性弛緩性麻痺を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は灰白随炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は単純ヘルペス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はエンテロウイルス疾患を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はライム髄膜炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は東部ウマ脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は西部ウマ脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はセントルイス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は恐水病を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はラクロス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は進行性風疹全脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は水痘帯状疱疹脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は急性麻疹脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は流行性耳下腺炎性髄膜脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００７６】

感染症を処置する方法であって、該方法は、肺又は鼻の血管吸収及び中枢神経系への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、神経性感染を患っているか或いはその疑いのある被験体の口腔又は鼻腔に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む乾燥粉末エアロゾルの経口又は経鼻吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、ウイルス感染から選択される。幾つかの実施形態において、被験体はサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は水痘帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はインフルエンザウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオーマウイルスＢＫ（ＢＫＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施

形態において、被験体は麻疹ウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はムンプスウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は風疹ウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はウエストナイルウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はライム病を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は亜急性萎縮性脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は進行性多病巣性白質脳症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は髄膜炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は急性弛緩性麻痺を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は灰白随炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は単純ヘルペス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はエンテロウイルス疾患を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はライム髄膜炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は東部ウマ脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は西部ウマ脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はセントルイス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は恐水病を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はラクロス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は進行性風疹全脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は水痘帯状疱疹脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は急性麻疹脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は流行性耳下腺炎性髄膜脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。１つの態様において、本明細書には、神経疾患を処置する方法が記載され、該方法は、肺又は鼻の血管吸収及び中枢神経系への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、神経疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の口腔又は鼻腔に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口又は経鼻吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、多発性硬化症である。幾つかの実施形態において、被験体は多発性硬化症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００７７】

１つの態様において、本明細書には、神経疾患を処置する方法が記載され、該方法は、肺又は鼻の血管吸収及び中枢神経系への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、神経疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の口腔又は鼻腔に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む乾燥粉末エアロゾルの経口又は経鼻吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、神経線維腫症である。幾つかの実施形態において、被験体はＩ型神経線維腫症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はアルツハイマー病を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はオピオイド耐性を有していると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は硬性線維腫を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００７８】

１つの態様において、本明細書にはキットが記載され、該キットは：容器中に、乾燥粉末の、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の製剤を含む医薬組成物であって、ここで、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナー

ゼ阻害剤又はその塩の投与量の含有量は１％より大きい、医薬組成物と；及び、乾燥粉末吸入器であって、経口吸入を介する中気道乃至下気道への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の乾燥粉末製剤をエアロゾル化するように適用される、吸入器とを含む。別の態様において、本明細書にはキットが記載され、該キットは：容器中に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の製剤を含む医薬組成物であって、ここで、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与量の含有量は１％より大きい、医薬組成物と；及び、乾燥粉末吸入器であって、経鼻吸入を介する鼻腔への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の乾燥粉末製剤をエアロゾル化するように適用される、吸入器とを含む。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．００５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．０１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．０５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．１ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも０．５ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも２．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも４．０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも８ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１２ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１６ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも８０ｍ

ｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１１０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１２０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１３０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１４０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１５０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１６０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１７０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１８０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも１９０ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、用量の含有量は、少なくとも２００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。幾つかの実施形態において、粉末は担体薬剤を更に含む。幾つかの実施形態において、担体薬剤はラクトースである。

【００７９】

１つの態様において、本明細書には、肺疾患を処置する方法が記載され、該方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、間質性肺疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、特発性肺線維症及び放射線治療により誘発される繊維症を含む間質性肺疾患から選択される。幾つかの実施形態において、被験体は間質性肺疾患を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は特発性肺線維症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は、放射線治療により誘発される肺繊維症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は慢性気管支炎を有していると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００８０】

１つの態様において、本明細書には、肺外疾患を処置する方法が記載され、該方法は、肺血管吸収及び肺外の罹患組織への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、肺外の線維症、炎症、及び／又は毒性に関連する疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を

介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、心繊維症、腎線維症、肝繊維症、腎臓毒性、及び心臓毒性から選択される。

【００８１】

幾つかの実施形態において、被験体は心繊維症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は腎線維症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は肝線維症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は腎臓毒性を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は心臓毒性を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００８２】

１つの態様において、本明細書には、神経疾患を処置する方法が記載され、該方法は、鼻の血管吸収及び中枢神経系への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、神経疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の鼻腔に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経鼻吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、多発性硬化症である。幾つかの実施形態において、被験体は多発性硬化症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【００８３】

１つの態様において、本明細書には、患者を処置するために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を投与する方法が記載され、ここで、患者は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の肝機能の１以上のバイオマーカーにおける経口投与後に、２級よりも高い異常性により示される異常肝機能を回避し、前記方法は、１日につき６００ｍｇ未満の用量で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、前記患者に投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、「２級肝機能異常」は、通常の上限（ＵＬＮ）の２．５倍より大きく、且つその５倍以下で、時を超えてアラニン・トランスアミナーゼ（ＡＬＴ）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（ＡＳＴ）、アルカリフォスファターゼ（ＡＬＰ）、又はガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ（ＧＧＴ）における上昇を含む。２級肝機能異常はまた、ＵＬＮの１．５倍より大きく、且つその３倍以下でビリルビン・レベルの上昇を含む。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、経口吸入又は経鼻吸入により患者に送達される。幾つかの実施形態において、肝機能の１以上の前記バイオマーカーは、アラニン・トランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、ビリルビン、及びアルカリフォスファターゼから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、方法は、肝機能の１以上のバイオマーカーを測定する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、１０ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、５ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、２ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、１ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、１０ｍｃｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその

塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、０．５ｍｃｇ／ｍＬより大きい。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、０．１ｍｃｇ／ｍＬより大きい。

【００８４】

１つの態様において、本明細書には、肺疾患、肺外疾患、及び中枢神経系疾患を患う患者を処置するために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を投与する方法が記載され、ここで、患者は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の肝機能の１以上のバイオマーカーにおける経口投与後に、２級よりも高い異常性により示される異常肝機能を回避し、前記方法は、１日につき６００ｍｇ未満の用量で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、前記患者に投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、「２級肝機能異常」は、通常の上限（ＵＬＮ）の２．５倍より大きく、且つその５倍以下で、時を超えてアラニン・トランスアミナーゼ（ＡＬＴ）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（ＡＳＴ）、アルカリフォスファターゼ（ＡＬＰ）、又はガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ（ＧＧＴ）における上昇を含む。２級肝機能異常はまた、ＵＬＮの１．５倍より大きく、且つその３倍以下でビリルビン・レベルの上昇を含む。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、経口吸入又は経鼻吸入により患者に送達される。幾つかの実施形態において、肝機能の１以上の前記バイオマーカーは、アラニン・トランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、ビリルビン、及びアルカリフォスファターゼから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、方法は、肝機能の１以上のバイオマーカーを測定する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、５ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、２ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、１ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、０．５ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、０．１ｍｃｇ／ｍＬ未満である。

【００８５】

１つの態様において、本明細書には、癌を患う患者を処置するために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を投与する方法が記載され、ここで、癌患者は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の肝機能の１以上のバイオマーカーにおける経口投与後に、２級よりも高い異常性により示される異常肝機能を回避し、前記方法は、１日につき６００ｍｇ未満の用量で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、前記患者に投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、「２級肝機能異常」は、通常の上限（ＵＬＮ）の２．５倍より大きく、且つその５倍以下で、時を超えてアラニン・トランスアミナーゼ（ＡＬＴ）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（ＡＳＴ）、アルカリフォスファターゼ（ＡＬＰ）、又はガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ（ＧＧＴ）における上昇を含む。２級肝機能異常はまた、ＵＬＮの１．５倍より大きく、且つその３倍以下でビリルビン・レベルの上昇を含む。幾つかの実施形態において

、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、経口吸入又は経鼻吸入により患者に送達される。幾つかの実施形態において、肝機能の１以上の前記バイオマーカーは、アラニン・トランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、ビリルビン、及びアルカリフォスファターゼから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、方法は、肝機能の１以上のバイオマーカーを測定する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、５ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、２ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、１ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、０．５ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、０．１ｍｃｇ／ｍＬ未満である。

【００８６】

１つの態様において、本明細書には、ウイルス感染を患う患者を処置するために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を投与する方法が記載され、ここで患者は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の肝機能の１以上のバイオマーカーにおける経口投与後に、２級よりも高い異常性により示される異常肝機能を回避し、前記方法は、１日につき６００ｍｇ未満の用量で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、前記患者に投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、「２級肝機能異常」は、通常の上限（ＵＬＮ）の２．５倍より大きく、且つその５倍以下で、時を超えてアラニン・トランスアミナーゼ（ＡＬＴ）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（ＡＳＴ）、アルカリフォスファターゼ（ＡＬＰ）、又はガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ（ＧＧＴ）における上昇を含む。２級肝機能異常はまた、ＵＬＮの１．５倍より大きく、且つその３倍以下でビリルビン・レベルの上昇を含む。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、経口吸入又は経鼻吸入により患者に送達される。幾つかの実施形態において、肝機能の１以上の前記バイオマーカーは、アラニン・トランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、ビリルビン、及びアルカリフォスファターゼから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、方法は、肝機能の１以上のバイオマーカーを測定する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、５ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、２ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、１ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、０．５ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、０．１ｍｃｇ／ｍＬ未満である。

【００８７】
　１つの態様において、本明細書には、患者を処置するために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を投与する方法が記載され、ここで、患者は、経口投与後に観察される、吐き気、下痢、頭痛、脚部の痛み／痙攣、体液貯留、視覚障害、そう痒性皮疹、感染症に対する抵抗力低下、挫傷又は出血、食欲不振、体重増加、血液細胞の数の減少（好中球減少症、血小板減少症、貧血症）、頭痛、浮腫、うっ血性心不全の発生を回避し、前記方法は、１日につき６００ｍｇ未満の用量で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、前記患者に投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、経口吸入又は経鼻吸入により患者に送達される。幾つかの実施形態において、吐き気、下痢、頭痛、脚部の痛み／痙攣、体液貯留、視覚障害、そう痒性皮疹、感染症に対する抵抗力低下、挫傷又は出血、食欲不振、体重増加、血液細胞の数の減少（好中球減少症、血小板減少症、貧血症）、頭痛、浮腫、及び／又はうっ血性心不全の有害事象の発生率は、約１０％未満である。幾つかの実施形態において、吐き気、下痢、頭痛、脚部の痛み／痙攣、体液貯留、視覚障害、そう痒性皮疹、感染症に対する抵抗力低下、挫傷又は出血、食欲不振、体重増加、血液細胞の数の減少（好中球減少症、血小板減少症、貧血症）、頭痛、浮腫、及び／又はうっ血性心不全に関連する有害事象の発生率は、約５％未満である。幾つかの実施形態において、吐き気、下痢、頭痛、脚部の痛み／痙攣、体液貯留、視覚障害、そう痒性皮疹、感染症に対する抵抗力低下、挫傷又は出血、食欲不振、体重増加、血液細胞の数の減少（好中球減少症、血小板減少症、貧血症）、頭痛、浮腫、及び／又はうっ血性心不全に関連する有害事象の発生率は、約１％未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、５ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、２ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、１ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、０．５ｍｃｇ／ｍＬ未満である。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与後の血液Ｃｍａｘは、０．１ｍｃｇ／ｍＬ未満である。

【００８８】
　１つの態様において、本明細書には、チロシンキナーゼ阻害剤治療に対する抵抗性を持つ患者を処置するために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を投与する方法が記載される。抵抗性のタイプは、チロシンキナーゼ・タンパク質のコピーの数、チロシンキナーゼを結合するチロシンキナーゼ阻害剤の能力を変更するチロシンキナーゼ遺伝子変異、及びアルファ－糖タンパク質（ＡＧＰ）の血漿レベルを増加させる、チロシンキナーゼ遺伝子増幅を含む。例えば、ＡＧＰがインビトロ及びインビボでの生理的濃度でイマチニブに結合し、且つ、用量依存性の方式でキナーゼ活性を阻害するイマチニブの能力を遮断することが、示されてきた。最終的に、チロシンキナーゼに非依存的な経路の活性化。吸入により、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、肺組織に直接送達される。そのような投与は、経口投与では可能とならない肺薬物濃度を提供する。更に、直接の吸入による肺送達によって、必要とされる高い経口量レベルに関連した有害事象は、減らされるか又は回避される。更に、直接の吸入の肺送達は、抵抗性に関連した３つの主要な問題に対処する：１．直接の肺送

達は、肺の区画への最大限の投薬を可能にするＡＧＰ吸収を回避する；２．直接の肺送達は、経口投与によって可能となるよりも高い肺用量を投与する。これにより、チロシンキナーゼ遺伝子増幅から結果として生じるチロシンキナーゼのコピー数の増加を解消するための十分な投薬が可能となる；３．直接の肺送達は、経口投与によって可能となるよりも高い肺用量を投与し、それにより、チロシンキナーゼ変異前の治療上の影響を適用する；４．直接の肺送達は、経口投与によって可能となるよりも高い肺用量を投与し、それにより、チロシンキナーゼ抵抗性を克服するのに必要となる十分な肺用量を送達する；５．直接の肺送達は、より優れた治療上の肺レベルを達成するために経口投与よりも少ない用量を必要とするため、最初に達成された、より優れた肺用量は、経口投与後に維持されるよりも下のレベルに削減され、それにより変異体選択圧を減らすか又は削減することが予測される。この後の時点に、チロシンキナーゼと非チロシンキナーゼの経路の補償変異の両方の頻度が減らされる。６．直接の肺送達は、より優れた治療上の肺レベルを達成するために経口投与よりも小さな用量を必要とするため、全身暴露は減らされ、且つ、経口送達の経路と用量に共通する副作用は、減らされるか又は削減される。別の実施形態において、肺の区画における抵抗性を回避するための本明細書に記載される方法はまた、肺外の疾患における抵抗性を減らすか、回避するか、或いは克服し得る。幾つかの実施形態において、１日につき６００ｍｇ未満のイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩が、吸入によって患者に送達される。幾つかの実施形態において、１日につき４００ｍｇ未満、３００ｍｇ未満、２００ｍｇ未満、１００ｍｇ未満、９０ｍｇ未満、８０ｍｇ未満、７０ｍｇ未満、６０ｍｇ未満、５０ｍｇ未満、４０ｍｇ未満、３０ｍｇ未満、２０ｍｇ未満、１０ｍｇ未満、又は５ｍｇ未満のイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩が、吸入によって患者に送達される。幾つかの実施形態において、１日につき２００ｍｇ未満のイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩が、吸入によって患者に送達される。幾つかの実施形態において、１日につき２００ｍｇ未満、１５０ｍｇ未満、１００ｍｇ未満、５０ｍｇ未満、２０ｍｇ未満、１６ｍｇ未満、１２ｍｇ未満、８ｍｇ未満、４ｍｇ未満、２ｍｇ未満、１ｍｇ未満、０．５ｍｇ未満、０．１ｍｇ未満、０．０５ｍｇ未満、又は０．０１ｍｇ未満のイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩が、吸入によって患者に送達される。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩は、１日１回、１日２回、１日３回、又は１日４回の吸入により送達される。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、１日１回、１日２回、１日３回、１日４回、１日５回、１日６回、又は１日６回より多く、吸入により送達される。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、毎日、１日おき、３日おき、４日おき、５日おき、６日おき、又は毎週、隔週、３週おき、或いは毎月の吸入により送達される。

【００８９】

幾つかの実施形態において、約６００ｍｇまでのイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩が、用量ごとの吸入によって患者に送達される。幾つかの実施形態において、約０．０１ｍｇ乃至約６００ｍｇ、約０．０５ｍｇ乃至約６００ｍｇ、約０．１ｍｇ乃至約６００ｍｇ、約０．５ｍｇ乃至約６００ｍｇ、約１ｍｇ乃至約６００ｍｇ、約１ｍｇ乃至約４００ｍｇ、約１ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約１ｍｇ乃至約１００ｍｇ、約１ｍｇ乃至約８０ｍｇ、約１ｍｇ乃至約６０ｍｇ、約１ｍｇ乃至約４０ｍｇ、約１ｍｇ乃至約２０ｍｇ、約１ｍｇ乃至約１０ｍｇ、約２ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約４ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約４ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約６ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約８ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約１５ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約２０ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約２５ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約３０ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約４０ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約６０ｍｇ乃至約２００ｍｇ、又は約８０ｍｇ乃至約２００ｍｇの、イマチニブ又はそ

の塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩が、用量ごとの吸入により送達される。幾つかの実施形態において、約２００ｍｇまでのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩が、用量ごとの吸入によって患者に送達される。幾つかの実施形態において、約０．００１ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約０．０１ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約０．０１ｍｇ乃至約１５０ｍｇ、約０．０１ｍｇ乃至約１００ｍｇ、約０．０１ｍｇ乃至約５０ｍｇ、約０．０１ｍｇ乃至約４０ｍｇ、約０．０１ｍｇ乃至約３０ｍｇ、約０．０１ｍｇ乃至約２０ｍｇ、約０．０１ｍｇ乃至約１０ｍｇ、約０．１ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約０．１ｍｇ乃至約１５０ｍｇ、約０．１ｍｇ乃至約１００ｍｇ、約０．１ｍｇ乃至約５０ｍｇ、約０．１ｍｇ乃至約３０ｍｇ、約０．１ｍｇ乃至約２０ｍｇ、約０．１ｍｇ乃至約１０ｍｇ、約１．０ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約２．０ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約４．０ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約８．０ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約１６．０ｍｇ乃至約２００ｍｇ、約２０ｍｇ乃至約２００ｍｇ、又は約５０ｍｇ乃至約２００ｍｇの、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩が、用量ごとの吸入により送達される。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、１日１回、１日２回、１日３回、又は１日４回の吸入により送達される。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、毎日、１日おき、３日おき、４日おき、５日おき、６日おき、又は毎週、隔週、３週おき、或いは毎月の吸入により送達される。

【００９０】

１つの態様において、本明細書には治療上有効な量の吸入された薬剤を含む医薬組成物が記載され、ここで、前記薬剤は、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩であり、前記薬剤は、質量平均空力学的直径が５ミクロン未満、或いは容積平均径が１０ミクロン未満の粒子であり、前記組成物は、吸入後、成人の肺組織１グラムにつき約０．０００５ｍｇより多くのイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物の用量、或いは、成人の肺組織１キログラムにつき１マイクロモルの用量を、肺に送達する。

【００９１】

１つの態様において、本明細書には治療上有効な量の吸入された薬剤を含む医薬組成物が記載され、ここで、前記薬剤は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩であり、前記薬剤は、質量平均空力学的直径が５ミクロン未満、或いは容積平均径が１０ミクロン未満の粒子であり、前記組成物は、吸入後、成人の肺組織１グラムにつき約０．０００００００２５ｍｇより多くのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の用量、或いは、成人の肺組織１キログラムにつき約０．５ナノモルの用量を、肺に送達する。

【００９２】

１つの態様において、本明細書には、肺へのエアロゾル送達用の医薬組成物が記載され、該医薬組成物は、活性医薬成分がイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩であり、濃度が約０．０１ｍｇ／ｍＬの組成物の単位増加（ｕｎｉｔ　ｉｎｃｒｅｍｅｎｔｓ）において０．０１ｍｇ／ｍＬと１００ｍｇ／ｍＬの間である、溶液を含む。例えば、約０．１ｍｇ／ｍＬ、約０．５ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬ、約２ｍｇ／ｍＬ、約３ｍｇ／ｍＬ、約４ｍｇ／ｍＬ、約５ｍｇ／ｍＬ、約６ｍｇ／ｍＬ、約７ｍｇ／ｍＬ、約８ｍｇ／ｍＬ、約９ｍｇ／ｍＬ、約１０ｍｇ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約２５ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約３５ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、約４５ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ、約５５ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ、約６５ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ、約７５ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約８５ｍｇ／ｍＬ。幾つかの実施形態において、組成物は、安定した水溶性の製剤である。１つの態様において、本明細書には、肺へのエアロゾル送達用の医薬組

成物が記載され、該医薬組成物は、活性医薬成分がイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩であり、濃度が約０．００１ｍｇ／ｍＬの組成物の単位増加において０．００１ｍｇ／ｍＬと２００ｍｇ／ｍＬの間である、溶液を含む。例えば、約０．００１ｍｇ／ｍＬ、約０．００５ｍｇ／ｍＬ、約０．０１ｍｇ／ｍＬ、約０．５ｍｇ／ｍＬ、約１．０ｍｇ／ｍＬ、約２ｍｇ／ｍＬ、約４ｍｇ／ｍＬ、約８ｍｇ／ｍＬ、約１２ｍｇ／ｍＬ、約１６ｍｇ／ｍＬ、約２０ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ、約６０ｍｇ／ｍＬ、約７０ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約９０ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約１１０ｍｇ／ｍＬ、約１２０ｍｇ／ｍＬ、約１３０ｍｇ／ｍＬ、約１４０ｍｇ／ｍＬ、約１５０ｍｇ／ｍＬ、約１６０ｍｇ／ｍＬ、約１７０ｍｇ／ｍＬ、約１８０ｍｇ／ｍＬ、約１９０ｍｇ／ｍＬ、及び約２００ｍｇ／ｍＬ。幾つかの実施形態において、組成物は、安定した水溶性の製剤である。幾つかの実施形態において、モル浸透圧は、約１ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの単位増加において約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きい。例えば、５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ以上、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約１５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約２００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約２５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約３００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約３５０ｍＯｓｍｏｌｋｇ、約４００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約４５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約５００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約５５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約６００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約６５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約７００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約７５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約８００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約８５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約９００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約９５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、約１５００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ以上、或いは約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ。幾つかの実施形態において、ｐＨは、約０．１のｐＨ単位増加において約３．０より大きい。例えば、約３のｐＨ、約３．５のｐＨ、約４のｐＨ、約４．５のｐＨ、約５のｐＨ、約５．５のｐＨ、約６のｐＨ、約６．５のｐＨ、約７のｐＨ、約７．５のｐＨ、約８のｐＨ、約８．５のｐＨ、約９のｐＨ、約９．５のｐＨ、約１０のｐＨ、約１０．５のｐＨ、及び約１１のｐＨ。幾つかの実施形態において、ｐＨは、クエン酸、クエン酸塩、リンゴ酸、リンゴ酸塩、ピリジン、ギ酸、ギ酸塩、ピペラジン、コハク酸、コハク酸塩、ヒスチジン、マレイン酸塩、ビス‐トリス、ピロリン酸塩、リン酸、リン酸塩、ＰＩＰＥＳ、ＡＣＥＳ、ＭＥＳ、カコジル酸、炭酸、カルボナート、ＡＤＡ（Ｎ－（２－アセタミド）－２－イミノ二酢酸から成る群から選択される有機緩衝剤の包含によって平衡を保たれる。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の溶液は、浸透性イオン濃度を含有する。幾つかの実施形態において、浸透性イオンは、臭素、塩化物、及びリチウムから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、浸透性イオン濃度は、約０．１ｍＭの増加において約３０ｍＭ乃至約３００ｍＭである。例えば、約３０ｍＭ、約４０ｍＭ、約５０ｍＭ、約６０ｍＭ、約７０ｍＭ、約８０ｍＭ、約９０ｍＭ、約１００ｍＭ、約１５０ｍＭ、約２００ｍＭ、約２５０ｍＭ、及び約３００ｍＭ。幾つかの実施形態において、組成物は更に、味マスキング剤を含む。幾つかの実施形態において、味マスキング剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、サッカリン、アスパルテーム、スクラロース、多価陽イオン、及びクエン酸塩から成る群から選択される。幾つかの実施形態において、味マスキング剤濃度は、約０．０１ｍＭの増加において０．０１ｍＭ乃至約５０ｍＭである。幾つかの実施形態において、味マスキング剤濃度は、約０．０１ｍＭ、約０．０５ｍＭ、約０．１ｍＭ、約０．２ｍＭ、約０．３ｍＭ、約０．４ｍＭ、約０．５ｍＭ、約０．６ｍＭ、約０．７ｍＭ、約０．８ｍＭ、約０．９ｍＭ、約１ｍＭ、約２ｍＭ、約３ｍＭ、約４ｍＭ、約５ｍＭ、約６ｍＭ、約７ｍＭ、約８ｍＭ、約９ｍＭ、約１０ｍＭ、約１５ｍＭ、約２０ｍＭ、約２５ｍＭ、約３０ｍＭ、約３５ｍＭ、約４０ｍＭ、約４５ｍＭ、及び約５０ｍＭである。

【００９３】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される製剤は、一次包装に充填される。幾つかの実施形態において、一次包装の材料は、ガラス又はプラスチックから成る群から得

られ、ここで、プラスチック材料は、低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）、高密度ポリプロピレン（ＨＤＰＰ）、又は高密度ポリエチレン（ＨＤＰＥ）から成る群から選択され得る。幾つかの実施形態において、一次包装は、バイアル、シリンジ、又はアンプルから成る。幾つかの実施形態において、組成物は光から保護される。

【００９４】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される組成物は、減少した酸素の条件下で、或いはその結果に対して処方される。幾つかの実施形態において、酸素は、活性医薬成分の追加前に、製剤の希釈剤を散布することにより減らされる。気体の散布は、二酸化炭素、アルゴン、又は窒素から成る群から選択されてもよい。幾つかの実施形態において、酸素は、活性医薬成分の追加後に、製剤の希釈剤を散布することにより減らされる。気体の散布は、二酸化炭素、アルゴン、又は窒素から成る群から選択されてもよい。幾つかの実施形態において、酸素の曝露は、製剤の容器の周囲ガスのヘッドスペースを不活性ガスに取り替えることにより、減らされる。不活性ガスは、アルゴン又は窒素から成る群から選択されてもよい。

【００９５】

幾つかの実施形態において、酸素の曝露は、一次包装容器の周囲ガスのヘッドスペースを不活性ガスに取り替えることにより、減らされる。不活性ガスは、アルゴン又は窒素から成る群から選択されてもよい。

【００９６】

幾つかの実施形態において、酸素の曝露は、ガス不浸透性の二次包装容器に一次包装を挿入することにより、減らされる。

【００９７】

幾つかの実施形態において、酸素の曝露は、二次包装の周囲ガスのヘッドスペースを不活性ガスに取り替えることにより、減らされる。不活性ガスは、アルゴン又は窒素から成る群から選択されてもよい。

【００９８】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される哺乳動物の肺への送達用のエアロゾルは、１％の増加単位と共に１０乃至１００％の間の微粒子画分を含む。例えば、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、及び約１００％。幾つかの実施形態において、微粒子の用量は、約０．０１ｍｇ乃至約６００ｍｇのイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩である。幾つかの実施形態において、微粒子の用量は、約０．００１ｍｇ乃至２００ｍｇのイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩である。例えば、０．０１ｍｇの増加において約０．０１ｍｇ、約０．０５ｍｇ、約０．１ｍｇ、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ。更なる例では、０．１ｍｇの増加において、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇ、約１０ｍｇ、約１１ｍｇ、約１２ｍｇ、約１３ｍｇ、約１４ｍｇ、約１５ｍｇ、約１６ｍｇ、約１７ｍｇ、約１８ｍｇ、約１９ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、約７０ｍｇ、約８０ｍｇ、約９０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２００ｍｇ。例えば、０．００１ｍｇの増加において、約０．００１ｍｇ、約０．００５ｍｇ、約０．０１ｍｇ、約０．０５ｍｇ、約０．１ｍｇ、及び約０．５ｍｇ。更なる例では、０．１ｍｇの増加において、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇ、約１０ｍｇ、約１１ｍｇ、約１２ｍｇ、約１３ｍｇ、約１４ｍｇ、約１５ｍｇ、約１６ｍｇ、約１７ｍｇ、約１８ｍｇ、約１９ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、約７０ｍｇ、約８０ｍｇ、約９０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１８０ｍｇ、及び約２００ｍｇ。

【００９９】
　幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な粘液溶解剤を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗繊維症剤、抗癌剤、又は抗感染症薬剤と共に同時投与されてもよい。幾つかの実施形態において、組成物は、肺送達に適切な第２の抗炎症剤と共に同時投与される。
【０１００】
　本発明のこれら及び他の態様は、以下の詳細な説明に対する言及により、明白になる。本明細書において言及される、米国特許、米国特許出願公報、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、及び非特許公報の全ては、あたかも各々が個々に組み込まれているかのように、全体における参照によって本明細書に組み込まれる。本発明の態様は、必要な場合、様々な特許、出願、及び刊行物のコンセプトを利用し、本発明のまた更なる実施形態を提供するために、改変され得る。
【図面の簡単な説明】
【０１０１】
【図１】イマチニブリン酸塩（ｉｍｉａｔｉｎｉｂ　ｐｈｏｓｐｈａｔｅ）の気管内のエアロゾル送達後の肺組織の薬物動態である。
【図２】結晶のイマチニブフマル酸塩のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンである。
【図３】結晶のイマチニブ塩酸塩のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンである。
【図４】結晶のイマチニブリン酸塩のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンである（パターン１）。
【図５】結晶のイマチニブリン酸塩のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンである（パターン２）。
【図６】結晶のイマチニブリン酸塩のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンである（パターン３）。
【発明を実施するための形態】
【０１０２】
　間質性肺疾患（ＩＬＤ；及びその中のサブクラスの疾患）、癌（肺癌；及びその中のサブクラスの疾患）、肺、腎臓、心臓、並びに目の繊維症の兆候、ウイルス感染、及び中枢神経系の疾患などの、多くの望ましくない肺疾患は、満たされていない臨床的必要性の現在の領域である。
【０１０３】
　繊維症において、瘢痕は、損傷後の有益な治癒の役割を果たす。しかし、組織は、機能異常の結果として生じる、より多くの慢性及び／又は繰り返しの損傷後に、次第に傷跡を残すこともある。特発性肺線維症（ＩＰＦ；及びＩＬＤの他のサブクラス）の場合、かなりの程度の肺に傷跡が残ると、呼吸不全が生じ得る。いかなる場合も、進行性の瘢痕は、異なる領域の臓器への一連の傷害の再発、又は、損傷が治癒した後に修復プロセスを止めることができない場合から、結果として生じ得る。そのような場合、瘢痕形成プロセスは、制御されず、且つ規制を受けなくなる。繊維症疾患の幾つかの形成において、瘢痕は限定された領域に局在化されたまま残るが、他の形成において、瘢痕は、より拡散した及び広範囲の領域に影響を及ぼし得、その結果直接又は関連する臓器不全を生じる。
【０１０４】
　上皮の損傷において、上皮細胞は、強力な線維芽細胞増殖因子形質転換増殖因子－ベータ（ＴＧＦベータ）、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、血小板由来の増殖因子（ＰＤＧＦ）、エンドセリン、他のサイトカイン、メタロプロテイナーゼ、及び凝固媒介物質の組織因子を含む、様々な繊維症促進性（ｐｒｏ－ｆｉｂｒｏｔｉｃ）の媒介物質を放出するように誘発される。重要なことに、誘発された上皮細胞は細胞死に弱くなり、線維症において最も根本的な異常は、上皮細胞層を明らかに修復することができないことである。
【０１０５】

疾患などの条件において、イマチニブなどのフェニルアミノピリミジン誘導体による繊維症促進性の因子の制御によって特徴付けられた生理反応は、繊維症を減ずる及び／又は逆転する、癌、感染症、又は中枢神経系疾患を処置するのに有益かもしれない。これら及び他の兆候において前記フェニルアミノピリミジン誘導体及び／又はイマチニブの効果を活用する治療方針が、本明細書で考慮される。

【０１０６】

イマチニブなどのフェニルアミノピリミジン誘導体のための作用の機構は、特異的なチロシンキナーゼの阻害である。チロシンキナーゼは、増殖と生存を含む多くの細胞プロセスを調節し、これらの酵素の規制を受けなくされた活性は、様々な新生物における腫瘍化に関連付けられた。それ故、チロシンキナーゼの特異的阻害剤は魅力的な治療剤である。ＢＣＲ－ＡＢＬは、本質的に活性化されたチロシンキナーゼとして機能し、変異の分析は、この活性がタンパク質の形質転換機能に不可欠であることを示した。イマチニブ・メシル酸塩は、ＢＣＲ／ＡＢＬチロシンキナーゼＡＴＰ結合部位のアミノ酸に結合し、ＢＣＲ／ＡＢＬの不活性の非ＡＴＰ結合形態を安定させ、それにより、チロシン自己リン酸化、次にその基質のリン酸化を妨げる。このプロセスは最終的に、白血病誘発を促進する下流のシグナル経路の「オフへの切り替え（ｓｗｉｔｃｈｉｎｇ－ｏｆｆ）」を結果としてもたらす。ＡＢＬチロシンキナーゼ活性を特異的に遮断した薬剤は、ＣＭＬのための理想的な標的治療である。ＢＣＲ／ＡＢＬに対する活性に加えて、フェニルアミノピリミジン誘導体とイマチニブは、他の疾患プロセスにおいて重要な、追加のチロシンキナーゼに対する活性を有する。

【０１０７】

慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）において、染色体９と２２の間の相互転座の結果であるＢＣＲ－ＡＢＬ融合遺伝子は、短くされた染色体２２（フィラデルフィア［Ｐｈ］染色体）として細胞遺伝学的に視認できる。ＢＣＲ－ＡＢＬが直接ＣＭＬの病因に関連し、構成的なチロシンキナーゼ活性が、インビトロ及びインビボで造血細胞を変形させるＢＣＲ－ＡＢＬの能力の中心であることが示された。ＢＣＲ－ＡＢＬ形質転換細胞における複数のシグナル形質導入の経路の活性化は、増殖の増加、増殖因子依存性及びアポトーシスの減少、及び細胞外マトリックスとストローマとの相互作用の撹乱に通じる。ＢＣＲ－ＡＢＬの発現は、多能性の造血前駆細胞及び／又はその後代に、通常の細胞にわたる増殖及び生存の利点を賦与すると考えられ、それは、やがてＣＭＬの臨床症状に繋がる。それに応じて、イマチニブは、ＢＣＲ－ＡＢＬに特異的なチロシンキナーゼ阻害剤として作成された。

【０１０８】

精製された酵素を使用する研究は、イマチニブが全てのＡＢＬチロシンキナーゼを強く阻害することを示した。これは、細胞のＡＢＬ、ウイルスのＡＢＬ（ｖ－ＡＢＬ）、及びＢＣＲ－ＡＢＬを含む。対称的に、化合物は、セリン／トレオニン・キナーゼに対して不活性であり、上皮成長因子（ＥＧＦ）受容体の細胞内ドメインを阻害せず、且つ、血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ－Ｒ１とＶＥＧＦ－Ｒ２）、線維芽細胞増殖因子受容体１（ＦＧＦ－Ｒ１）、免疫グロブリンとＥＧＦ同族性－２を備えたチロシンキナーゼ（ＴＩＥ－２［ＴＥＫ］）、ｃ－ＭＥＴ、及びＳＲＣファミリーの非受容体チロシンキナーゼ（ＦＧＲ、ＬＹＮ及びＬＣＫ）のための受容体のキナーゼ活性の阻害が弱く、又は阻害が無いことを示した。

【０１０９】

キナーゼ・アッセイの結果は、イマチニブが０．１乃至０．３５μＭの間の範囲に及ぶ５０％の阻害濃度（ＩＣ５０）値を備えたＡＢＬキナーゼ活性を阻害することが見出された、細胞株において確認された。ＣＭＬ又は急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）の患者に由来する多数のＰｈ＋細胞株も試験された。これらの線の大半において、ＩＣ５０値はまた、化合物が効果的に細胞膜に浸透することを示す、０．１乃至０．５μＭの範囲にあった。

【０１１０】

そのインビトロの特性と一致して、イマチニブは、０．１乃至１μＭのＩＣ５０を有す

る、リガンド活性化血小板由来の成長因子受容体（ＰＤＧＦＲ）のシグナル伝達を阻害した。更に、化合物は、その同族のリガンド、幹細胞因子（ＳＣＦ）の結合後に、及び、活性化ＫＩＴ変異を伴う胃腸間質性腫瘍（ＧＩＳＴ）を患う患者から確立した細胞株内でのＫＩＴ自己リン酸化を抑えるために、ＫＩＴ受容体の自己リン酸化を強く阻害した。

【０１１１】

イマチニブは、活性化したＡＢＬタンパク質を発現する様々な細胞株に対する、その抗増殖性の活性について試験された。増殖の阻害のためのインビトロのＩＣ５０は一般的に、細胞アッセイで見られたＢＣＲ－ＡＢＬキナーゼ活性の阻害のためのＩＣ５０値と同等であった。イマチニブへの曝露はアポトーシス細胞死の原因となった。更なる研究により、ＣＭＬとＰｈ＋を持つ患者の新鮮な白血病細胞における活性、及び、ＣＭＬを持つ患者の委任前駆細胞によるコロニー形成の選択的阻害が、実証された。

【０１１２】

イマチニブは、自己分泌ＰＤＧＦ産生により自律的に増殖する、ｖ－シス－形質転換ＢＡＬＢ／ｃ　３Ｔ３マウスの繊維芽細胞の増殖を強く阻害した。更に、化合物は、用量に依存して、Ａ１０ラット大動脈平滑筋細胞の、ＰＤＧＦにより刺激された増殖を抑えたが、血清に誘導される増殖には影響しなかった。ＴＥＬ－ＰＤＧＦ受容体融合タンパク質を発現する細胞も、イマチニブに敏感であった。ＩＰＦの病因における、ＰＤＧＦ受容体（ＰＤＧＦＲ）と他のチロシンキナーゼの増殖活性は、肺線維症の可能な阻害剤としてイマチニブを評価する、インビボ及びインビトロの臨床検査に通じた。イマチニブは、ＰＤＦＧ及び形質転換増殖因子（ＴＧＦ）の阻害を介する細胞外マトリックス産生と同様に、肺繊維芽細胞－筋繊維芽細胞の強力な阻害剤であると確認された。更に加えて、イマチニブはまた、肺線維症の、ブレオマイシンに誘導されたモデルにおいて繊維症を阻害した。興味深いことに、パラレル機構として、ＴＧＦ－βシグナル伝達も妨げるイマチニブの能力も、調査された。ＴＧＦ－βにより誘導された繊維症は、Ａｂｅｌｓｏｎ（Ａｂｌ）チロシンキナーゼの活性化によって媒介される。これらの研究において、繊維芽細胞は、Ｓｍａｄ２／３リン酸化又はＰＤＧＦＲ活性化から独立してｃ－Ａｂｌキナーゼ活性を刺激することにより、ＴＧＦ－βに反応した。更に、イマチニブによるｃ－Ａｂｌの阻害は、Ｓｍａｄシグナル伝達に対する任意の効果から独立して、ＴＧＦ－βにより誘導される細胞外マトリックス（ＥＣＭ）遺伝子発現、形態変換、及び細胞増殖を妨げた。総合すれば、イマチニブ又はフェニルアミノピリミジン誘導体による、特発性肺線維症又は他の線維症の処置は、二重効果を示すこともある。

【０１１３】

イマチニブも、肺小細胞癌細胞株の、幹細胞因子（ＳＣＦ）により媒介される増殖を阻害することを見出された。ＫＩＴの自己リン酸化と増殖の阻害のためのＩＣ５０値は、それぞれ０．１および０．３μＭであった。

【０１１４】

（Ｇｌｅｅｖｅｃのような）イマチニブの３つの既知の標的により、多くの潜在的な癌が、この新薬物の臨床実験の優れた候補であると推測することができる。しかし、ＣＭＬは臨床実験のための第１の指標として選択された。臨床的に、ＣＭＬは、急性白血病と同様の、慢性期から急性転化の末期までの３つの連続段階を介して発達する、慢性疾患である。全体として、新しく診断されたＣＭＬを患う患者の生存期間中央値は、インターフェロンに基づく処置レジメンにより約５－６年である。最初の試験は、１日につき２５乃至１，０００ｍｇに及ぶ経口量で患者を処置し、最大耐量は、７５０ｍｇ以上の用量での、より高い頻度のＩＩＩ乃至ＩＶ級の有害事象の動向にもかかわらず、確認されなかった。他方、効果に対する明白な用量－反応の関連性は、慢性期のＣＭＬを患う患者において説明された。３００ｍｇ以上の用量で、患者の９８％は完全な血液反応を達成し、トラフ血中濃度はインビトロの活性に必要な濃度より上であった。後に、用量と反応の関連性の数学モデリングは、治療の４週間後に白血球数により測定されるように、４００ｍｇ以上の経口量が血液反応の誘導において最適であったことを確認した。この研究から、（慢性期患者のための）４００ｍｇ乃至（進行段階のＣＭＬのための）６００ｍｇに及ぶ経口量が

、推奨された。

【０１１５】

最も頻繁に報告された有害事象は、軽症の吐き気、嘔吐、浮腫、及び筋痙攣であった。しかし、肝臓毒性又は体液貯留症候群などの、稀ではあるが深刻な有害事象も、報告された。好中球減少症（Ｎｅｕｒｏｐａｅｎｉａｓ）と血小板減少症（ｔｈｒｏｍｂｏｐａｅｎｉａｓ）は、進行疾患を患う患者においてはより一般的なものであり、それは、血液毒性が、ｃ－ＫＩＴにより駆動される造血（ｈａｅｍａｔｏｐｏｉｅｓｉｓ）の阻害を介した薬物自体の毒性よりも、内在する損なわれた骨髄予備能（ｂｏｎｅ－ｍａｒｒｏｗ ｒｅｓｅｒｖｅ）に、より多く関連し得ることを示す。

【０１１６】

たとえＧｌｅｅｖｅｃに対する血液反応のＣＭＬ率が高くても、これらの反応は通常短命であり、大半の患者は最終的に抵抗性を発達させて、疾患進行を受ける。この抵抗性を妨げるか又は克服するための戦略を最良に発達させる前提条件は、これらの患者における抵抗性の潜在的機序についての優れた理解を得ることである。抵抗性の様々な潜在的機序が説明されてきた。これらは、２つの主な群に分類することができる：チロシンキナーゼ依存性及びチロシンキナーゼ非依存性の機構。

【０１１７】

再発した患者の同齢集団におけるイマチニブ抵抗性に関連した第１の変異は、Ｔ３３４Ｉであった。Ｔ３３４Ｉは、ＢＣＲ－ＡＢＬのＡＴＰ結合ポケットを含み、薬物結合を損なうが、ＡＴＰ結合を保存する。Ｔ３３４は、薬物との重大な水素結合を作るが、この残留物が、より嵩張ったイソロイシン側鎖と取り替えられる場合、異常で、より狭い裂け目が、薬物のフェニルアミノピリミジン群と衝突し、それにより薬物結合を立体的に遮断するという結果をもたらした。他の様々な変異は、厳密に並置された残留物（例えばＦ３７８Ｖ、Ｆ３３６Ｌ、Ｖ３０８Ａ）において確認された。また更に多くの変異が、ヌクレオチド結合ｐ－ループを構成した残留物において出現した：Ｅ２７４Ｋ、Ｅ２７４Ｖ、Ｙ２７２Ｆ、Ｙ２７２Ｈ、Ｇ２６９Ｅ、及びＱ２７１Ｒ／Ｈ。これらの変異は、ｐ－ループの可動性を修正し、イマチニブ結合に必要な構造を不安定にし、或いは、イマチニブ結合に対し自然に抵抗する活性化状態を支持するためにキナーゼ構造の平衡状態を変化させた。この動的な平衡は、おそらく「オフ」の状態に入れ替える活性化ループの能力を変更する、活性化ループ自体に生じる変異の集合体によって再び影響を受ける（例えばＨ４１５ＰＨ４１５Ｒ、及びＬ４０６Ｍ）。

【０１１８】

加えて、薬剤耐性変異株は、キナーゼのＳＨ２ドメインとＮローブとの間のリンカー領域にマッピングされた。アミノ酸のこの伸展は、ＳＲＣ構造のＳＨ３ドメインとＮローブの間に位置し、そこでは、この伸展、或いは、キナーゼドメイン上の相補的な表面内での変異は、ＳＲＣとＡＢＬの両方のキナーゼを活性化した。他の変異が、ＳＨ３とＳＨ２のドメインの間のリンカーにおいて見出され、再びキナーゼを活性化する。最終的に、イマチニブ抵抗性の変異は、全てＡＢＬキナーゼ調節に重要な、構造のキャップ部、ＳＨ３－ＳＨ２リンカー、及びＳＨ３キナーゼドメイン界面にマッピングされた。共に、ＡＢＬが自己阻害され、イマチニブ抵抗性がキナーゼ活性化に機械論的に結び付けられたことが、提唱される。従って、イマチニブは、不活性な自己阻害された構造においてＢＣＲ－ＡＢＬを捕捉したが、イマチニブ抵抗性に関連した変異は、キナーゼを活性化する傾向があり、イマチニブ結合に抵抗する自己リン酸化状態の採択を支持する。故に、ＢＣＲ－ＡＢＬ変異は、薬物抵抗性の立体的且つアロステリックな機構の両方において、結果として生じ得る。

【０１１９】

ｃ－ＫＩＴにおけるイマチニブ抵抗性の変異はまた、胃腸間質性腫瘍、全身性肥満細胞症、及び、珍しいケースでは、他の血液悪性腫瘍を患う患者において見出された。これらの変異は、受容体の３つの異なる領域で局在化された：膜近傍ドメイン（胃腸間質性腫瘍において普及している）、触媒ドメインの活性化ループ（全身性肥満細胞症において普及

している）、及び細胞外ドメイン。興味深いことに、イマチニブは、膜近傍ドメイン－コード領域における変異のみに対するＫＩＴキナーゼ活性の阻害において、効果的である。ＫＩＴの活性化ループに影響する変異は、イマチニブに抵抗性がある。

【０１２０】

Ｆｌｔ３は、急性骨髄性白血病において最も共通して変異される遺伝子である。これら悪性腫瘍の３分の１において、この遺伝子の膜近傍コード化ドメインの内在的な縦並び重複が見出され、それは予後不良と関連する。イマチニブ抵抗性の変異はまた、ＦＬＴ３の活性化ループにおいて検出され、幾つかは、ｃ－ＫＩＴにおいてそれらに相同すると思われる。

【０１２１】

新たに診断されたＣＭＬを患う患者におけるＧｌｉｖｅｃの活性は、一次治療を、少量のシタラビンと組み合わせた標準インターフェロンに対するＧｌｉｖｅｃと比較するための、大規模な無作為化された第３相試験によって、更に調査されている。「ＩＲＩＳ」研究（インターフェロン対ＳＴＩ５７１の国際的な無作為研究）として知られるこの研究は、１，１０６人の患者を登録した。１４か月の追跡期間中央値（ｍｅｄｉａｎ ｆｏｌｌｏｗ－ｕｐ）を伴う中間解析の結果は、細胞遺伝学的反応、血液反応、及び、より重要なものとして、加速期又は急性転化４６への進行までの時間に関して、インターフェロンと少量のシタラビンと比較して、第１選択のＧｌｉｖｅｃのより優れた耐用性、及び、より優れた効果を示す。

【０１２２】

前臨床試験は、Ｇｌｉｖｅｃと様々な抗癌剤との組み合わせが相乗効果を有し得ることを示した。結果的に、様々な第Ｉ／ＩＩ相研究は、慢性期又は進行したＣＭＬの何れかを患う患者において、インターフェロン、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）化されたインターフェロン、シタラビン、及び他の単剤、又は併用化学療法レジメンを、Ｇｌｉｖｅｃと組み合わせる実現可能性を評価している。

【０１２３】

チロシンキナーゼ非依存性の機構は、流出とタンパク結合を含む。α－１糖タンパク質（ＡＧＰ）は、イマチニブに高親和性を結合し、その生物活性（増殖とキナーゼ活性）を妨げる。エリスロマイシンなどの、ＡＧＰへの結合についてイマチニブと競合すると知られる薬物は、ＡＧＰからイマチニブを移し（又は、その結合を妨げる）、イマチニブの生物学的製剤と治療活性を修復する。ＡＧＰ結合のために競合する薬物に加えて、イマチニブの用量の増加も、この機構を克服するかもしれない。ＡＧＰ結合と同様に、細胞質からイマチニブを放出する流出機構（それにより、細胞内のチロシンキナーゼ曝露を制限する）も、用量増加により克服されるかもしれない。不運にも、イマチニブの経口用量の増加は、副作用によって妨げられる。イマチニブのＡＧＰ結合、及び、後の抵効果の（ｂｅｌｏｗ－ｅｆｆｉｃａｃｙ）血中濃度が、チロシンキナーゼ依存性の変異を誘導するのに十分な、耐性変異株選択圧を提供することが、仮定される。

【０１２４】

付加的なチロシンキナーゼ依存性の抵抗機構は遺伝子増幅であり、それにより、チロシンキナーゼのコピーの増加がもたらされる。例えば、ＢＣＲ－ＡＢＬの染色体染色体コピーの増加（例えば＞１４のコピー）は、１μｍのイマチニブにおいて増殖し得ることが示された。この細胞株は、欄外にイマチニブの活動濃度（僅かそのＩＣ５０未満）へわずかに細胞を露出することによってのみ、選択され得る。活動濃度（１μｍ）が始めから使用された場合、細胞は全て死滅させられ、選択は可能とならなかった。それ故、現在の投与量で組織に恐らく生じる、白血病細胞の活性イマチニブ濃度へのわずかな曝露は、そのような選択を支持する。

【０１２５】

重要な差は、このモデルと臨床的状態との間に存在する。基礎的なヒトＡＧＰレベルは、マウスのものよりｍｐ４－５倍高い；それ故、ＡＧＰレベルは、炎症性刺激の後、マウスにおいては基礎の値よりも上の２０－３０倍にまで上昇し、ヒトにおいては２－４倍し

か上昇しなかった。加えて、ヒトにおいてより高い基礎の値が与えられると、ＡＧＰの「標準」レベルは、患者の血漿（１７）に存在するイマチニブの大半を結合するのに、理論上は十分である。

【０１２６】

ＢＣＲ－ＡＢＬチロシンキナーゼの様々な腫瘍形成性の形態に加えて、イマチニブはまた、幹細胞因子（ＳＣＦ）ｃ－ＫＩＴ、受容体キナーゼのＩＩＩ型グループのメンバーのために受容体を阻害する。前臨床試験は、イマチニブが、ＳＣＦに刺激された下流シグナル伝達事象と同様、ｃ－ＫＩＴ自己リン酸化を遮断することを確立した。胃腸間質性腫瘍（ＧＩＳＴ）を処置することに加えて、イマチニブはまた、肺小細胞癌（ＳＣＬＣ）の処置に成功するかもしれない。

【０１２７】

ＳＣＬＣは、ヒトにおいて最も活動的で最も致命的な癌の１つである。それは、原発性肺癌の全ての症例の約１５％－２５％を構成する。標準の組み合わせの細胞毒性化学療法薬剤はＳＣＬＣの限定的且つ広範囲な段階について７０％乃至９０％で見られる単位応答により抗腫瘍活性を示したが、長期生存率は低く、大抵の患者は最終的に進行性疾患を発症する。増殖の自己分泌又はパラ分泌の活性化は、ＳＣＬＣの規制を受けなくされた増殖を説明するために使用されてきた。ＳＣＬＣ腫瘍と培養細胞株は、増殖を刺激する種々様々なペプチドホルモンと受容体を生成する。ｃ－ｋｉｔとそのリガンド（ＳＣＦ）の高レベルの発現は、ＳＣＬＣ腫瘍において広く見出される。ＳＣＬＣにおけるｃ－ｋｉｔ自己分泌ループの役割は十分に研究されてきた。この自己分泌ループは、他のＳＣＬＣ自己分泌ループと共に協同して機能するだけでなく、重要なことに、ＳＣＬＣにおける腫瘍生存利点を与えるように思われる。より重要なことに、ｃ－ｋｉｔチロシンキナーゼ阻害剤によるインビトロでの処置は、ｃ－ｋｉｔ及びＳＣＦの同時発現により、Ｈ５２６細胞、ＳＣＬＣ細胞株における増殖因子の欠乏に対するアポトーシス抵抗性を逆転した。次の増殖阻害は、ｃ－ｋｉｔチロシン・リン酸化の阻害と十分に関連していた。

【０１２８】

イマチニブによるＨ５２６細胞の前処置がＳＣＦ媒介性のｋｉｔ活性化を阻害したことが実証された。多数のＳＣＬＣ細胞株の血清依存性増殖の阻害は、約５μｍｏｌ／ｌのＩＣ５０で確立された。イマチニブ・メシル酸塩が、ｃ－ｋｉｔ活性化により引き起こされる信号伝達カスケードを十分に遮断したことも、実証された。ＳＣＬＣ細胞株の別個の研究は、イマチニブを使用するｃ－ｋｉｔの、チロシン・リン酸化とインビトロのキナーゼ活性（５μＭで）の用量依存性の阻害を文書化した。

【０１２９】

この成功により、イマチニブはＳＣＬＣ腫瘍患者において研究された。初期の研究において、化学的感受性の再発性ＳＣＬＣ、又は、以前に処置していない広範囲な段階のＳＣＬＣの何れかを患う患者は、１２か月までの間、毎日６００ｍｇの経口イマチニブ・メシル酸塩を使用する、第ＩＩ相試験において登録された。患者のこのグループには、抗腫瘍活性は観察されなかった。しかし、研究は、少なくとも２つの制限によって弱められたため、決定的ではなかった：患者の２１％のみがｃ－ｋｉｔ陽性の腫瘍を有しており、患者の２６％は、無計画の事後の中心の病状の再調査後、非ＳＣＬＣ組織構造を有していた。このため、第２の研究は、４００ｍｇの経口イマチニブ・メシル酸塩を毎日２回投与された、免疫組織化学的に承認されたｃ－ｋｉｔ＋ＳＣＬＣ患者を登録した。

【０１３０】

研究結果は、症例の選択にもかかわらず、イマチニブ・メシル酸塩がｃ－ｋｉｔ発現ＳＣＬＣにおいて臨床活性を有していないことを実証した。前臨床試験で確認されたＳＣＬＣに関する阻害抑制濃度を達成するために初期の薬物動態研究から推測されたデータに基づいて、選択された投与量は適切だった。しかし、有害事象は有意であった。この観察は、８００ｍｇ以上での毎日の用量の増加した毒性の他の腫瘍群の試験における所見を補強する。毒性は解釈（ｉｎｔｅｒｐｒｅｔａｔｉｏｎ）を制限したが、疾患進行による明白な処置の不成功は、大多数の患者を占めた。

【０１３１】
研究の可能な制限は、免疫組織化学解析において初回診断（初回化学療法の前）のために得られた腫瘍組織の使用である。初回診断の時間にｃ－ｋｉｔ陽性であったＳＣＬＣの症例の５０％までが、化学療法後の再発標本［３１］を使用してｃ－ｋｉｔ陰性であると後に分かったことが、報告された。更に、現在の免疫組織化学技術は、単にｃ－ｋｉｔ発現を実証することを余儀なくされる一方、ＳＣＬＣにおけるイマチニブ活性の大半の前臨床データは、その同族のリガンドＳＣＦを同時発現した細胞株中にあった。イマチニブの前臨床試験で制御された別の状態は、臨床設定において達成することができない血清枯渇であった。しかし、インビトロの血清枯渇は、薬物を吸収するＡＧＰの存在を回避したかもしれない。故に、臨床設定は、効果的な循環及び生物利用可能なイマチニブよりも下であった。

【０１３２】
イマチニブ（ｉｍｔｉｎｉｇ）の第３の標的はＰＤＧＦ受容体チロシンキナーゼである。細胞研究は、ＰＤＧＦ媒介性細胞事象の遮断と同様、２つの構造上類似したＰＤＧＦ－α及びＰＤＧＦ－β受容体（ＰＤＧＦＲ－α及びＰＤＧＦＲ－β）の強力な阻害を示した。ＰＤＧＦは、柔らかい結合組織中の胚の発達、創傷治癒、及び間質液圧の制御を含む、インビボの機能を備えた結合組織細胞マイトジェンである。ＰＤＧＦリガンド－受容体系は腫瘍形成における重要な役割も持つという証拠が増してきている。ＰＤＧＦＲキナーゼのパラ分泌及び／又は自己分泌の活性化は、多数の悪性腫瘍において提唱され、ＰＤＧＦ自己分泌ループの存在は、神経膠腫において最も十分に立証される。イマチニブは、腫瘍の形成を含む、自己分泌ＰＤＧＦシグナル伝達により細胞のインビトロ及びインビボの増殖を阻害する。これらの阻害作用は、細胞死ではなく増殖停止の促進を介して優勢的に媒介された。

【０１３３】
自己分泌ＰＤＧＦＲ活性化も、隆起性皮膚線維肉腫（ＤＦＳＰ）、染色体１７と２２を含む染色体再配置を特徴とする非常に再発性且つ浸透性の皮膚腫瘍の腫瘍細胞において十分に立証される。結果として生じる融合遺伝子生成物コラーゲンＩ、α１ポリペプチド（ＣＯＬ１Ａ１）－ＰＤＧＦ－βは、ＰＤＧＦＲ６７の自己分泌刺激を引き起こす。主要なＤＦＳＰ及び巨大細胞線維肉腫細胞の培養物と同様、ＣＯＬ１Ａ１－ＰＤＧＦβ－形質転換線維芽細胞も、インビトロ及びインビボでＧｌｉｖｅｃにより阻害された。イマチニブがＤＦＳＰ腫瘍増殖に影響した主な機構は、アポトーシスの誘導を介する。

【０１３４】
比較的、ＰＤＧＦＲのリガンド非依存性活性化についてほとんど知られていない。しかし、ＰＤＧＦＲβの再配置は慢性骨髄増多症において述べられている。これらの中で最も良く知られているものは、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）中のｔ（５；１２）染色体転座であり、そこでは、染色体５上に位置するＰＤＧＦＲβは、染色体１２上のＴＥＬ遺伝子に融合される。造血細胞の転換は、ＰＤＧＦＲキナーゼのリガンド非依存性の構成的な活性化を引き起こす、ＴＥＬ－ＰＤＧＦＲ－β融合タンパク質のオリゴマー化を介して生じる。イマチニブは、ＴＥＬ－ＰＤＧＦＲβを発現する細胞の増殖を阻害し、ＴＥＬ－ＰＤＧＦＲβを発現したトランスジェニック・マウスにおいて、イマチニブによる処置は、マウスの腫瘍形成、及び生存期間の延長を阻害した。著しい血液学的及び完全な細胞遺伝学的反応は、ｔ（５；１２）転位に関連した慢性骨髄増殖疾患を患う２人の患者において観察され　１人は十分に特徴づけられたＴＥＬ－ＰＤＧＦＲ融合遺伝子を備えており、もう１人は、まだ確認されていないパートナー遺伝子を備える、再配列されたＰＤＧＦＲ遺伝子を備えていた。他の試験的な臨床試験は、神経膠腫と前立腺癌において行なわれた。

【０１３５】
イマチニブによる処置は、マウスにおけるブレオマイシン・モデルを使用して、肺線維症の進行を阻害したことが、実証された。更に、イマチニブは、マウスの放射線誘発性の肺線維症において抗繊維症の効果を持つことも、実証された。イマチニブはまた、肝臓と腎臓における線維形成を妨げると報告された。これらの結果は、イマチニブが様々な線維

症のための抗繊維症薬物として機能することを示唆する。

【０１３６】

早期処置（０乃至１５日目）は、マウスにおけるブレオマイシン・モデルにおいて肺線維症の進行を著しく妨げ、一方で後期処置（１５乃至２８日目）は進行を妨げなかったことが分かった。後期（２２乃至３５日目）ではなく初期（０乃至２１日目）の処置が、胆管結紮モデルを使用して、肝臓繊維症を阻害するのに有効であったことも、報告された。ＡＧＰは、インビトロ及びインビボでイマチニブの抗繊維症効果における中心的な役割を果たし、１４員環のマクロライドの同時投与は、ブレオマイシンに誘導された肺線維症においてイマチニブの後期の処置効果を回復するのに有効であったことが、後に判定された。特発性肺線維症の患者の血清においてＡＧＰが上昇したことも分かった。イマチニブに対する抵抗性は、肺線維症において生じ、ＡＧＰとして確認された因子により引き起こされたという結果も、実証された。４００μｇ／ｍｌより多くのＡＧＰは、インビトロでの肺線維芽細胞の増殖の、イマチニブ媒介性の抑制を著しく減らした。加えて、７００乃至１，０００μｇ／ｍｌのＡＧＰは、ブレオマイシンで処置したマウスの血清において検出され、マウスにおいてイマチニブのＡＧＰ媒介性の抑制のインビボでの関連性を示す。

【０１３７】

イマチニブとＡＧＰを含有する肺線維芽細胞の培養物への、エリスロマイシン又はクラリスロマイシンの追加は、イマチニブの増殖抑制効果に対するＡＧＰの抑制性の影響を逆転したことも、分かった。８００μｇ／ｍｌのＡＧＰの効果を抑止するために、１μＭより多くのエリスロマイシン及び１０μＭのクラリスロマイシンがインビトロで必要とされた。エリスロマイシン又はクラリスロマイシンと、イマチニブとの組み合わせの使用は、両方の薬剤が１４日目から投与された場合でさえ、繊維芽細胞の増殖の阻害を介して、部分的にマウスにおけるブレオマイシンにより誘導された肺線維症を減弱したことも、示された。

【０１３８】

最終的に、ＡＧＰのレベルは、健康な被験体におけるよりも、ＩＰＦを患う患者における方が高かったことが実証された。ＩＰＦを患う患者２５人中１２人（４８％）におけるＡＧＰの濃度は、１，０００μｇ／ｍｌより大きく、その濃度は、インビトロでのイマチニブの抗繊維症効果を逆転すると実証された。実質的な差異は、マウスとヒト（＜１００μｇ／ｍｌ対４００－８００μｇ／ｄｌ）の間のＡＧＰのベースライン値において見出された。しかし、イマチニブの血漿中濃度も、マウスにおけるよりもヒトにおける方が高い。イマチニブの効果が、イマチニブとＡＧＰの濃度のバランスに依存するように思われるため、ＡＧＰによって引き起こされたイマチニブに対する抵抗性は、ＩＰＦを患う患者に生じることもある。

【０１３９】

無作為化されたプラセボ対照臨床試験において、６００ｍｇの経口イマチニブ・メシル酸塩は、ＩＰＦを患う被験体に９６週間毎日投与された。用量の段階的縮小（ｄｅ－ｅｓｃｌａｔｉｏｎ）は、認識された毒性に順応するよう経口で毎日、４００ｍｇまで許容された。不運にも、主要評価項目や疾患進行までの時間に関するイマチニブの利益、及び、ＤｌＣＯ、ＦＶＣにおける絶対変化、及び６分の歩行試験を使用して歩行された距離を含む、２次評価項目のパラメータにおける利益は、存在しなかった。全体的なイマチニブに関連したＡＥは一般的なものであり、及び、それにもかかわらず、毒性駆動された、プロトコル化され（ｐｒｏｔｏｃｏｌｉｚｅｄ）た、盲検の、６００ｍｇから４００ｍｇまでの毎日のイマチニブの用量の減少は、プラセボ（１０％）と比較してＡＥ関連のドロップアウトのより高い発生（２２％）に関連した。結果は、ＡＧＰを循環させることにより説明され得ることが、調査者によって提唱された。

【０１４０】

ＡＧＰレベルがＩＰＦを患う患者において高い理由は、不明瞭なままである。ＡＧＰは、肝臓中で合成された急性期タンパク質であるので、そのレベルが炎症性疾患を患う患者において上昇されることは、合理的である。しかし、第１の診断にＩＰＦを患う患者にお

けるＡＧＰのレベルとＣ反応性タンパク質のレベルと間に相関性は無かった。更に、肺ホモジネートにおけるＡＧＰの発現は、後期繊維症において増強される。肺線維症におけるＡＧＰの正確な生物学的役割は完全には判定されていないが、繊維症の肺の中の肺胞マクロファージとＩＩ型肺胞上皮細胞が、ＡＧＰを生成可能であることが、報告された。

【０１４１】

イマチニブは、癌（例えばＣＭＬ）を循環させることにおいて最も広く研究されてきた。しかし、組織に浸透し、且つ有効濃度を達成するためのその能力は、十分に特徴づけられていなかった。循環ＡＧＰ吸収と流出機構によりイマチニブが組織にあまり浸透しないという可能性を組み合わせると、恐らく、経口送達されたイマチニブは、肺及び他の固形組織において有効なレベルを達成することができない。更に、血液中の低濃度が拡張し、種々様々な可変性の集まりの薬物動態プロファイルと組み合わされると、肺と他の健全な組織は、恐らく耐性変異株選択圧にさらされる。これらの問題に対処するために、エアロゾル吸入による直接の肺送達が、肺区画（限定的な例として、心臓、腎臓、及び中枢神経系）の直下流のイマチニブの肺及び組織のレベルを増加させるために提案されており、それは、チロシンキナーゼに向けられた効果を改善し、抵抗性変異体選択圧を下げるか又は取り除き、及び、イマチニブの安全性と耐用性の特性を改善する。

【０１４２】

肺線維症の処置に関連した経口投与のために、多くの経口量が、効果的な肺組織曝露に必要な血漿中濃度を達成するように要求される。しかし、胃腸の副作用と全身毒性は、承認された経口量を、効果と用量の反応曲線の低級にまで制限された濃度にまで、限定した。１つの実施形態において、吸入されたチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、肺用量の増加とコンプライアンスの改善を介して、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の処置効果を改善する。１つの実施形態において、吸入されたイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩は、肺用量の増加とコンプライアンスの改善を介して、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の処置効果を改善する。１つの実施形態において、例えば噴霧器による）チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の吸入は、肺にチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を直接送達し、送達された用量の全身の希釈が最小限にされる。１つの実施形態において、（例えば噴霧器による）イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の吸入は、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩を肺に直接送達し、送達された用量の全身の希釈が最小限にされる。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の吸入は、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の経口投与に共通する、ＧＩ曝露及び／又は全身毒性を減らすか又は取り除く。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩の吸入は、イマチニブ又はその塩の経口投与に共通する、ＧＩ曝露及び／又は全身毒性を減らすか又は除去する。幾つかの実施形態において、本明細書で提供されるチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の吸入送達は、経口投与を介して可能となるよりも高い肺組織レベルのチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を提供する。幾つかの実施形態において、本明細書で提供されるイマチニブ又はその塩の吸入送達は、経口投与を介して可能となるよりも高い肺組織レベルのイマチニブ又はその塩を提供する。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の吸入送達は、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を全身区画に送達する有効な手段として機能する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の吸入送達は、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩を全身区画に送達する有効な手段として機能する。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の吸入送達は、経口経路にわたりＣｍａｘとＡＵＣの利点を提供する。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の吸入送達は、経口経路にわたりＣｍａｘとＡＵＣの利点を提供する。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の吸入送達は、経口経路にわたりＣｍａｘとＡＵＣの利点を提供し、ここで、血漿が再循環され、且つエアロゾル送達されたチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、これらの有益な特性を維持す

る。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の吸入送達は、経口経路にわたりＣｍａｘとＡＵＣの利点を提供し、ここで、血漿が再循環され、且つエアロゾル送達されたイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩は、これらの有益な特性を維持する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、軽度から中程度のＩＰＦと診断された患者を処置するために使用されてもよい。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、軽度から重度のＩＰＦと診断された患者を処置するために使用されてもよい。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、患者に初期の用量を増加することなく、軽度から中程度のＩＰＦと診断された患者を処置するために使用されてもよい。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、患者に初期の用量を増加することなく、軽度から重度のＩＰＦと診断された患者を処置するために使用されてもよい。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、有害事象によりモニタリングし、及び用量を減らすか或いは治療を止めることなく、軽度から中程度のＩＰＦと診断された患者を処置するために使用されてもよい。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、有害事象によりモニタリングし、及び用量を減らすか或いは治療を止めることなく、軽度から重度のＩＰＦと診断された患者を処置するために使用されてもよい。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、軽度から中程度のＩＰＦと診断された患者に予防治療を提供するために使用されてもよい。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、軽度から重度のＩＰＦと診断された患者に予防治療を提供するために使用されてもよい。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、有害事象によりモニタリングし、及び用量を減らすか或いは治療を止めることなく、軽度から中程度のＩＰＦと診断された患者に予防治療を提供するために使用されてもよい。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、有害事象によりモニタリングし、及び用量を減らすか或いは治療を止めることなく、軽度から重度のＩＰＦと診断された患者に予防治療を提供するために使用されてもよい。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、患者に初期の用量を増加することなく、軽度から中程度のＩＰＦと診断された患者の疾患進行を遅らせるために使用されてもよい。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、患者に初期の用量を増加することなく、軽度から重度のＩＰＦと診断された患者の疾患進行を遅らせるために使用されてもよい。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、有害事象によりモニタリングし、及び用量を減らすか或いは治療を止めることなく、軽度から中程度のＩＰＦと診断された患者の疾患進行を遅らせるために使用されてもよい。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、有害事象によりモニタリングし、及び用量を減らすか或いは治療を止めることなく、軽度から重度のＩＰＦと診断された患者の疾患進行を遅らせるために使用されてもよい。限定されない例では、ＩＰＦ効果の臨床的エンド・ポイントは、強制肺活量（ＦＶＣ）の低下の減少、６分の間隔にわたって歩行した距離の低下の減少（６分の歩行試験；６ＭＷＴ）、一酸化炭素拡散容量（ＤＬＣＯ）の低下の遅延、無増悪生存率（ＰＦＳ）の改善、死亡率の減少、及び、ＭＭＰ７、ＣＣＬ１８、及びＫＬ６などのバイオマーカーにおける変化のモニタリングを含む。

【０１４３】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、高濃度の、容易に生物利用可能なチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の送達を提供し、それは次に、経口経路により、或いは、遅く溶解するか、さもなくばゆっくりと生物利用可能となる化合物製剤の吸入により投与される、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物に、効果の改善を提供する。幾つかの実施形態において、吸入用の、遅く溶解するか、さもなくばゆっくりと生物利用可能となる前記化合物製剤は、限定されないが、乾燥粉末製剤、リポソーム製剤、ナノ懸濁製剤、或いはミクロの懸濁製剤を含む。幾つかの実施形態において、吸入による投与用の、本明細書に記載され且つ考慮されるチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の水溶液は、完全に均質且つ可溶性である。

【０１４４】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、高濃度の、容易に生物利用可能なイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物の送達を提供し、それは次に、経口経路により、或いは、遅く溶解するか、さもなくばゆっくりと生物利用可能となる化合物製剤の吸入により投与される、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の化合物に、効果の改善を提供する。幾つかの実施形態において、吸入用の、遅く溶解するか、さもなくばゆっくりと生物利用可能となる前記化合物製剤は、限定されないが、乾燥粉末製剤、リポソーム製剤、ナノ懸濁製剤、或いはミクロの懸濁製剤を含む。幾つかの実施形態において、吸入による投与用の、本明細書に記載され且つ考慮されるイマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の水溶液は、完全に均質且つ可溶性である。

【０１４５】

幾つかの実施形態において、経口イマチニブ治療を伴う患者のコンプライアンスへの障害は、ＧＩ不耐用性である。イマチニブ血中濃度も重要であり、それらは他の観察された毒性において関連付けられてきた。故に、血中濃度の増加に寄与する要因が考慮されなければならない。投与の経口経路のために、毒性とＧＩ不耐用性は、１日１回４００ｍｇ又は６００ｍｇから、１日２回４００ｍｇまでに用量範囲を制限した。最も一般的な副作用は、吐き気、下痢、頭痛、脚部の痛み／痙攣、体液貯留、視覚障害、そう痒性皮疹、感染症に対する抵抗力低下、挫傷又は出血、食欲不振、体重増加、血液細胞の数の減少（好中球減少症、血小板減少症、貧血症）、頭痛、及び浮腫を含む。第２に、イマチニブは主に、肝酵素ＣＹＰ３Ａ４を介して代謝される。この酵素の活性に影響を及ぼす物質は、薬物の血漿中濃度を変化させる。イマチニブ活性、及び故に、ＣＹＰ３Ａ４の遮断による副作用を増加させる薬物の例は、ケトコナゾールである。同じことが、とりわけ、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュースに該当し得る。反対に、リファンピシンとセイヨウオトギリソウ（Ｓｔ．　Ｊｏｈｎ’ｓ　Ｗｏｒｔ）のようなＣＹＰ３Ａ４誘導体は、薬物の活性を減らして、治療の失敗の危険を生じさせる。イマチニブはまた、ＣＹＰ３Ａ４、２Ｃ９、及び２Ｄ６の阻害剤として作用し、シンバスタチン、シクロスポリン、ピモジド、ワルファリン、メトプロロール、及び恐らくパラセタモールのような多くの他の薬剤の血漿中濃度を増加させる。薬物はまた、未知の機構を介してレボチロキシンの血漿中濃度を下げる。他の免疫抑制剤のように、ワクチン中の微生物が増殖し、且つ患者を感染させ得るので、生ワクチンの適用は禁忌である。不活性化され且つ類毒素のワクチンはこの危険性を持たないが、イマチニブ治療の下で有効ではないこともある。

【０１４６】

ＣＹＰ酵素に影響する多くの生成物が繊維症患者に有用であるため、それらの使用を許容することは有益である。経口経路が既に最大許容量（中程度の効果のみを提供する）である一方、上述の酵素の任意の阻害は、イマチニブ血中濃度を上昇し、本明細書に記載される有毒事象の割合と重症度を増加させる。幾つかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の経口吸入と鼻腔吸入の送達は、経口生成物により必要とされるよりも非常に少ない薬物により有効な組織内濃度を達成することができ、且つ、幾つかの実施形態において、血中濃度における結果は著しく低く、本明細書に記載されるＣＹＰ酵素の阻害特性に関連した結果は、取り除かれる。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩の経口吸入と鼻腔吸入の送達は、経口生成物により必要とされるよりも非常に少ない薬物により有効な組織内濃度を達成することができ、且つ、幾つかの実施形態において、血中濃度における結果は著しく低く、本明細書に記載されるＣＹＰ酵素の阻害特性に関連した結果は、取り除かれる。幾つかの実施形態において、経口薬と共に現在禁忌とされている、これらＣＹＰ阻害酵素生成物の使用は、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩と共に投与されてもよい。幾つかの実施形態において、経口薬と共に現在禁忌とされている、これらＣＹＰ阻害酵素生成物の使用は、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩と共に投与されてもよい。

【０１４７】

幾つかの実施形態において、吸入による、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の投与は、経口投与と比較した場合、胃腸の副作用を減らした。幾つかの実施形態において、吸入投与による胃腸の副作用の減少は、初回量の増加の必要性を回避する。幾つかの実施形態において、吸入による、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の投与は、胃腸管を回避するか或いは実質的に回避し、及び故に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物により観察される効果は、最小化されるか、又は存在しない。幾つかの実施形態において、吸入による投与による食効の不足が、総用量の送達を可能にする。

【０１４８】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物が、哺乳動物の肺疾患の処置に使用される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、哺乳動物の肺疾患を処置するための経口吸入又は経鼻吸入の方法により、哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態において、肺疾患は、限定されないが、肺線維症、特発性肺線維症、放射線により誘導される繊維症、珪肺症、アスベストにより誘導される肺繊維症又は胸膜線維症、急性肺障害、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、サルコイドーシス、通常型間質性肺炎（ＵＩＰ）、嚢胞性繊維症、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）に関連する繊維症、ハンマン－リッチ症候群、カプラン症候群、炭坑夫塵肺症、特発性間質性肺炎、閉塞性細気管支炎、慢性気管支炎、気腫、肺炎、ウェーグナー肉芽腫症、肺強皮症、珪肺症、間質性肺疾患、アスベストにより誘導される肺繊維症及び／又は胸膜線維症を含む。幾つかの実施形態において、肺疾患は肺線維症（即ち、肺線維症（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ　ｆｉｂｒｏｓｉｓ））である。幾つかの実施形態において、肺疾患は特発性肺線維症である。幾つかの実施形態において、肺疾患は癌又は感染症である。幾つかの実施形態において、肺外疾患は、繊維症、癌、或いは、活性又は以前の感染症又は手術の結果である。

【０１４９】

＜肺線維症＞

肺疾患の進行を処置又は予防する方法は、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して、チロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、肺疾患を患うか又はその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に投与する工程を含む。肺疾患の進行を処置又は予防する方法は、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して、イマチニブ又はその塩、或いはフェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩を、肺疾患を患うか又はその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、肺疾患は線維症である。肺線維症はチロシンキナーゼ阻害剤で処置され得る。幾つかの実施形態において、これは、ＳＲＣ、ＢＲＣ、ＡＢＬ、ＪＡＫ２、ＦＬＴ３、ＲＥＴ、ＴＲＫ－Ａ、ＦＧＦＲ１、ＦＹＮ、Ａｕｒｏｒａ　Ｂキナーゼ、ＦＧＦ、ＶＥＧＦ受容体、ＩＧＦ１Ｒ、ＫＩＴ、ＰＤＧＦ受容体、又はそれらの組み合わせを含む、チロシンキナーゼの群から選択されてもよい。幾つかの実施形態において、肺繊維症は間質性肺線維症を含む。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。この群の疾患は、深い肺組織の瘢痕、息切れ及び機能的肺胞の誘発、故に、酸素交換の制限を特徴とする。病気の原因は、無機及び有機のダスト、ガス、煙、及び蒸気の吸入、薬の使用、放射線への曝露、及び、過敏性肺炎、炭坑夫塵肺症、放射線、化学療法、移植拒絶反応、珪肺症、綿工場熱、及び遺伝因子などの疾患の進行を含む。

【０１５０】

本明細書に記載されるようなＩＰＦは、「特発性肺線維症」を指し、幾つかの実施形態において、数年にわたって現れ、且つ既知の誘発が存在しない状態での肺内の瘢痕組織を特徴とする、慢性疾患である。運動誘発性の息切れ及び慢性の乾咳が、顕著な症状であり得る。ＩＰＦは、間質性肺疾患（ＩＬＤ）、又は、より正確にはびまん性柔組織的肺疾患として知られる肺障害のファミリーに属する。この広範囲の分類のびまん性肺疾患内で、

ＩＰＦは、特発性間質性肺炎（ＩＩＰ）として知られる亜群に属する。特異的な臨床徴候及び病理学的パターンによって区別された、７つの異なるＩＩＰが存在する。ＩＰＦはＩＩＰの最も一般的な形態である。それは、通常型間質性肺炎（ＵＩＰ）として知られる病理学的パターンに関連する；そのため、ＩＰＦは頻繁にＩＰＦ／ＵＩＰと称される。ＩＰＦは通常致死的なものであり、診断の時間から平均約３年の生存期間を伴う。肺線維症を診断するための単一の試験は存在しない；胸部Ｘ線写真、肺機能検査、運動テスト、気管支鏡法、及び肺生検を含む、様々な異なる試験が、本明細書に記載される方法と共に使用される。

【０１５１】

特発性肺線維症（特発性間質性肺炎としても知られる）は、間質性肺疾患の最も一般的な形態であり、慢性の進行性の肺の実質線維症を特徴とし得る。それは、未知の病因を伴う進行性の臨床的症候群である；有効な治療が存在しないので、結果は頻繁に致死的なものである。幾つかの実施形態において、イマチニブは、コラーゲン合成に関係する繊維芽細胞増殖と分化を阻害し、ＴＧＦベータの産生と活性を阻害し、フィブロネクチン（ｆｉｂｒｏｎｅｃｔｉｖ）及び結合組織の増殖因子の産生を減らし、ＴＮＦアルファ及びＩ－ＣＡＭを阻害し、ＩＬ－１０の産生を増加し、及び／又は、ブレオマイシン（ｂｅｌｏｍｙｃｉｎ）により誘導された肺線維症において血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ）Ａ及びＢのレベルを下げる。本明細書に記載されるイマチニブを用いる方法、及び組成物は、進行した特発性肺線維症と他の肺疾患を患う患者に、耐用性と有用性を提供することもある。幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるイマチニブを用いる方法、及び組成物は、軽度から中程度の特発性肺線維症を患う患者に、耐用性と有用性を提供することもある。幾つかの実施形態において、患者の生存の増加、肺活量の増強、（プラセボと比較して）急性増悪期の発現の減少、及び／又は疾患進行の遅延が、イマチニブ処置の後に観察される。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の吸入された送達は、特発性肺線維症又は他の肺の線維症を予防、維持、又は処置するのに有効な手段であり得る。

【０１５２】

用語「肺線維症」は、繊維症に関連した間質性肺疾患を全て含む。幾つかの実施形態において、肺線維症は、用語「特発性肺線維症」又は「ＩＰＦ」を含む。幾つかの実施形態において、肺線維症は、限定されないが、無機及び有機のダスト、ガス、煙、及び蒸気の吸入、薬の使用、放射線又は放射線治療への曝露、及び、過敏性肺炎、炭坑夫塵肺症、化学療法、移植拒絶反応、珪肺症、綿工場熱、及び遺伝因子などの疾患の進行から、結果として生じることもある。

【０１５３】

本明細書に記載される方法を使用する処置又は予防に係る典型的な線維性肺疾患は、限定されないが、特発性肺線維症、関節リウマチなどの全身性炎症性疾患に付随して起こる肺線維症、硬皮症、狼瘡、特発性間質性肺炎、放射線誘発線維症、サルコイドーシス、硬皮症、慢性喘息、珪肺症、石綿誘発肺又は胸膜線維症、急性肺障害、及び急性呼吸窮迫（細菌性肺炎誘発性、外傷誘発性、ウイルス性肺炎誘発性、通風装置誘発性、非肺敗血症誘発性、及び吸引誘発性）を含む。

【０１５４】

肺疾患の進行を処置又は予防する方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、肺疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、肺疾患は癌である。様々な癌がチロシンキナーゼ阻害剤で処置されることもある。幾つかの実施形態において、これらのチロシンキナーゼは、染色体９の上のａｂｌ（Ａｌｂｅｌｓｏｎ白血病ウイルス）プロトオンコジーンと、ｂｃｒ（ブレイクポイント・クラス

ター領域）遺伝子との間の融合の結果であり、その結果として、活性化されたＢＣＲ－ＡＢＬタンパク質チロシンキナーゼの産生をもたらす。幾つかの実施形態において、これは、ＳＲＣ、ＢＲＣ、ＡＢＬ、ＪＡＫ２、ＦＬＴ３、ＲＥＴ、ＴＲＫ－Ａ、ＦＧＦＲ１、ＦＹＮ、Ａｕｒｏｒａ　Ｂキナーゼ、ＦＧＦ、ＶＥＧＦ受容体、ＩＧＦ１Ｒ、ＫＩＴ、ＰＤＧＦ受容体、又はそれらの組み合わせを含む、チロシンキナーゼの群から選択されてもよい。幾つかの実施形態において、肺癌は小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は大細胞癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は中皮腫である。幾つかの実施形態において、肺癌は肺カルチノイド腫瘍又は気管支カルチノイドである。幾つかの実施形態において、肺癌は、転移性疾患から結果として生じる二次的な肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は非小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は細気管支肺胞上皮癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は肉腫であり得る。幾つかの実施形態において、肺癌はリンパ腫であり得る。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【０１５５】

肺外疾患の進行を処置又は予防する方法は、肺外の血管吸収及び肺外の罹患組織への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、肺外疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、肺外疾患は癌である。様々な癌がチロシンキナーゼ阻害剤で処置されることもある。幾つかの実施形態において、これらのチロシンキナーゼは、染色体９の上のａｂｌ（Ａｌｂｅｌｓｏｎ白血病ウイルス）プロトオンコジーンと、ｂｃｒ（ブレイクポイント・クラスター領域）遺伝子との間の融合の結果であり、その結果として、活性化されたＢＣＲ－ＡＢＬタンパク質チロシンキナーゼの産生をもたらす。幾つかの実施形態において、これは、ＳＲＣ、ＢＲＣ、ＡＢＬ、ＪＡＫ２、ＦＬＴ３、ＲＥＴ、ＴＲＫ－Ａ、ＦＧＦＲ１、ＦＹＮ、Ａｕｒｏｒａ　Ｂキナーゼ、ＦＧＦ、ＶＥＧＦ受容体、ＩＧＦ１Ｒ、ＫＩＴ、ＰＤＧＦ受容体、又はそれらの組み合わせを含む、チロシンキナーゼの群から選択されてもよい。幾つかの実施形態において、この癌は白血病又はリンパ腫である。幾つかの実施形態において、被験体は慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は、再発性又は難治性のＰｈ陽性の急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は、血小板由来増殖因子受容体遺伝子の再構成に関連する、骨髄異形成性／骨髄増殖性疾患を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は、未知のＤ８１６Ｖ　ｃ－ＫＩＴ変異を伴うか或いは伴わない、侵襲性全身性肥満細胞症（ＡＳＭ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。幾つかの実施形態において、被験体は、高好酸球症候群（ＨＥＳ）及び／又は慢性好酸球性白血病（ＣＥＬ）を患っていると確認され、該被験体は、ＦＩＰ１Ｌ１－ＰＤＧＦＲα融合キナーゼ（ＣＨＩＣ２対立遺伝子欠失）、又は、陰性又は未知のＦＩＰ１Ｌ１－ＰＤＧＦＲ－アルファ融合キナーゼを有している。幾つかの実施形態において、被験体は、切除不能な、再発性の、及び／又は転移性の隆起性皮膚線維肉腫を患っていると確認される。

【０１５６】

感染症を処置する方法は、肺の曝露、及び／又は肺血管吸収、及び肺外の罹患組織への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、感染症を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、ウイルス感染から選択される。様々なウイルス感染がチロシンキナーゼ阻害剤で処置されることもある。幾つかの実施形

態において、これらチロシンキナーゼは、ＳＲＣ、ＢＲＣ、ＡＢＬ、ＪＡＫ２、ＦＬＴ３、ＲＥＴ、ＴＲＫ－Ａ、ＦＧＦＲ１、ＦＹＮ、Ａｕｒｏｒａ Ｂキナーゼ、ＦＧＦ、ＶＥＧＦ受容体、ＩＧＦ１Ｒ、ＫＩＴ、ＰＤＧＦ受容体、又はそれらの組み合わせを含む、チロシンキナーゼの群から選択されてもよい。幾つかの実施形態において、被験体は天然痘を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は水痘帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はインフルエンザウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオーマウイルスＢＫ（ＢＫＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は麻疹ウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はムンプスウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は風疹ウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はウエストナイルウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はライム病を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は亜急性萎縮性脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は進行性多病巣性白質脳症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は髄膜炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は急性弛緩性麻痺を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は灰白随炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は単純ヘルペス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はエンテロウイルス疾患を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はライム髄膜炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は東部ウマ脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は西部ウマ脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はセントルイス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は恐水病を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はラクロス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は進行性風疹全脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は水痘帯状疱疹脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は急性麻疹脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は流行性耳下腺炎性髄膜脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【０１５７】

感染症を処置する方法は、肺又は鼻の血管吸収及び中枢神経系への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、神経性感染を患っているか或いはその疑いのある被験体の口腔又は鼻腔に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口又は経鼻吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、ウイルス感染から選択される。様々なウイルス感染がチロシンキナーゼ阻害剤で処置されることもある。幾つかの実施形態において、これは、ＳＲＣ、ＢＲＣ、ＡＢＬ、ＪＡＫ２、ＦＬＴ３、ＲＥＴ、ＴＲＫ－Ａ、ＦＧＦＲ１、ＦＹＮ、Ａｕｒｏｒａ Ｂキナーゼ、ＦＧＦ、ＶＥＧＦ受容体、ＩＧＦ１Ｒ、ＫＩＴ、ＰＤＧＦ受容体、又はそれらの組み合わせを含む、チロシンキナーゼの群から選択されてもよい。幾つかの実施形態において、被験体はサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は水痘帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は単純

ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はインフルエンザウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオーマウイルスＢＫ（ＢＫＶ）を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は麻疹ウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はムンプスウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は風疹ウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はウエストナイルウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はライム病を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は亜急性萎縮性脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は進行性多病巣性白質脳症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は髄膜炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は急性弛緩性麻痺を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はポリオウイルスを患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は灰白随炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は単純ヘルペス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はエンテロウイルス疾患を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はライム髄膜炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は東部ウマ脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は西部ウマ脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はセントルイス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は恐水病を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はラクロス脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は進行性風疹全脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は水痘帯状疱疹脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は急性麻疹脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は流行性耳下腺炎性髄膜脳炎を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【０１５８】

１つの態様において、本明細書には、神経疾患を処置する方法が記載され、該方法は、肺又は鼻の血管吸収及び中枢神経系への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、神経疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の口腔又は鼻腔に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口又は経鼻吸入を介して投与する工程を含み、ここで、前記疾患は、神経線維腫症である。幾つかの実施形態において、被験体はＩ型神経線維腫症を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はアルツハイマー病を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体はオピオイド耐性を有していると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は硬性線維腫を患っていると確認される。幾つかの実施形態において、被験体は人工呼吸器を装着した被験体である。

【０１５９】

＜腎繊維症＞

肺外疾患の進行を処置又は予防する方法は、肺血管吸収及び肺外の罹患組織への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、肺外疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、肺外疾患は腎線維症である。腎線維症はチロシンキナーゼ阻害剤で処置され得る。幾つかの実施形態において、これらのチロシンキナーゼは、染色体９の上のａｂｌ（Ａｌｂｅｌｓｏｎ白血病ウイルス）プロトオンコジーンと、ｂｃｒ（ブレイクポイント・クラスター領域）遺伝子との間の融合の

結果であり、その結果として、活性化されたＢＣＲ－ＡＢＬタンパク質チロシンキナーゼの産生をもたらす。幾つかの実施形態において、これは、ＳＲＣ、ＢＲＣ、ＡＢＬ、ＪＡＫ２、ＦＬＴ３、ＲＥＴ、ＴＲＫ－Ａ、ＦＧＦＲ１、ＦＹＮ、Ａｕｒｏｒａ Ｂキナーゼ、ＦＧＦ、ＶＥＧＦ受容体、ＩＧＦ１Ｒ、ＫＩＴ、ＰＤＧＦ受容体、又はそれらの組み合わせを含む、チロシンキナーゼの群から選択されてもよい。腎線維症は、慢性感染症、結石による尿管の閉塞、悪性高血圧症、放射線治療、移植拒絶反応、重度の糖尿病の状態、又は重金属への慢性被曝の結果として、進行することもある。加えて、特発性の糸球体硬化症と間質性腎線維症は、子供と成人において報告された。腎線維症は、腎機能の総合損失と十分に相関する。研究は、経口イマチニブが、ラットにおいて糖尿病を誘発した後（ｄｉａｂｅｔｉｃ ｃｈａｌｌｅｎｇｅ）後に、重金属負荷と繊維症逆転に対する保護効果を提供することを示した。加えて、ラットにおける腎部分切除後の腎線維症におけるイマチニブの抗繊維症作用も、示された。更に、経口イマチニブを投与する臨床研究は、巣状分節性糸球体硬化症患者において、腎機能低下の遅延を示した。幾つかの実施形態において、腎臓の脈管構造は肺の直下流にあるので、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の吸入された送達は、様々な病状、又は、全身区画を経口投与に関連した毒性薬物濃度にさらさない手順の結果生じる、腎繊維症を予防、維持、又は処置するのに有効な手段であり得る。

【０１６０】

用語「腎線維症」は、限定されないが、しない例によって関連したので、改造すること又は結果として生じる慢性感染症、結石による尿管の閉塞、悪性高血圧症、放射線治療、移植拒絶反応、重度の糖尿病状態、又は重金属への慢性被曝に関係するか、或いはそれらの結果生じる再形成である。幾つかの実施形態において、腎線維症は、腎機能の総合損失と十分に相関する。

【０１６１】

＜心臓毒性及び腎臓毒性＞

肺外疾患の進行を処置又は予防する方法は、肺血管吸収及び肺外の罹患組織への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、肺外疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、肺外疾患は心臓毒性又は腎臓毒性である。心臓毒性及び腎臓毒性はチロシンキナーゼ阻害剤で処置され得る。幾つかの実施形態において、これは、ＳＲＣ、ＢＲＣ、ＡＢＬ、ＪＡＫ２、ＦＬＴ３、ＲＥＴ、ＴＲＫ－Ａ、ＦＧＦＲ１、ＦＹＮ、Ａｕｒｏｒａ Ｂキナーゼ、ＦＧＦ、ＶＥＧＦ受容体、ＩＧＦ１Ｒ、ＫＩＴ、ＰＤＧＦ受容体、又はそれらの組み合わせを含む、チロシンキナーゼの群から選択されてもよい。化学療法剤は、治療中に複数の臓器に対する毒性を有する。限定されないが、ドキソルビシンは、様々な腫瘍に対する、広範囲の治療活性を有する。しかし、その臨床用途は、特に心臓と腎臓における、その望ましくない全身毒性に限定される。イマチニブによる処置は、死亡率の減少により評価されるようなドキソルビシンにより誘導される毒性の重症度を減らし、腹腔中で回収された流体の容量、及び、生化学的及び形態的なレベルの両方にまで心臓及び腎臓の病変の重症度を減少した。幾つかの実施形態において、心臓及び腎臓の脈管構造は肺の直下流にあるので、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の吸入された送達は、全身区画を経口投与に関連した毒性薬物濃度にさらすことなく、化学療法により誘導される心臓及び／又は腎臓の炎症を予防、維持、又は処置するのに有効な手段であり得る。幾つかの実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の吸入された送達は、ヒトの化学療法又は他の治療剤に関連した心臓毒性及び／又は腎臓毒性の処置において使用される。

【０１６２】

用語「心臓毒性」は、限定されないが、毒性効果を持つ化学療法剤への曝露に関連するか、或いはそれにより引き起こされるものであり得る。限定されないが、ドキソルビシンは、様々な腫瘍に対する、広範囲の治療活性を有する。しかし、その臨床用途は、特に心臓と腎臓における、その望ましくない全身毒性に限定される。

【０１６３】

用語「腎臓毒性」は、限定されないが、毒性効果を持つ化学療法剤への曝露に関連するか、或いはそれにより引き起こされるものであり得る。限定されないが、ドキソルビシンは、様々な腫瘍に対する、広範囲の治療活性を有する。しかし、その臨床用途は、特に心臓と腎臓における、その望ましくない全身毒性に限定される。

【０１６４】

＜心繊維症＞

肺外疾患の進行を処置又は予防する方法は、肺血管吸収及び肺外の罹患組織への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、肺外疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、肺外疾患は心繊維症である。心繊維症はチロシンキナーゼ阻害剤で処置され得る。幾つかの実施形態において、これは、ＳＲＣ、ＢＲＣ、ＡＢＬ、ＪＡＫ２、ＦＬＴ３、ＲＥＴ、ＴＲＫ－Ａ、ＦＧＦＲ１、ＦＹＮ、Ａｕｒｏｒａ　Ｂキナーゼ、ＦＧＦ、ＶＥＧＦ受容体、ＩＧＦ１Ｒ、ＫＩＴ、ＰＤＧＦ受容体、又はそれらの組み合わせを含む、チロシンキナーゼの群から選択されてもよい。慢性高血圧におけるような心臓リモデリングは、繊維症（細胞外マトリックスタンパク質の増大し且つ不均一な沈着）と同様に筋細胞肥大も関係している。細胞外マトリックスは筋細胞をつなぎ、収縮要素を位置合わせし、筋細胞の過剰拡張及び破壊を妨げ、力を伝達し、断裂を妨げる引張強度を提供する。繊維症は、心拡張期の硬直の増加、心臓機能の減少、及び不整脈のリスクの増加を引き起こす、高血圧症の多くのモデルにおいて生じる。筋細胞肥大症ではなく繊維症が、損なわれた心臓血管機能における重大な因子である場合、心繊維症の逆転は単独で、心臓機能を標準に戻すこともある。コラーゲン沈着が動的プロセスであるので、適切な薬理学的介入は、収縮期血圧の増加が不変であったとしても、既存の繊維症を選択的に逆転し、更なる繊維症を妨げ、それにより機能を改善し得る。

【０１６５】

イマチニブによるＤＯＣＡ塩の高血圧ラットの処置は、繊維症を逆転し且つ妨げた。イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の治療は、慢性高血圧、及び、高血圧のヒトの心臓の機能障害に関連した心繊維症を減らすのに有効な手段であり得ることが、示唆される。更に、ストレプトゾトシン誘発糖尿病のラットのイマチニブ処置後の繊維症の逆転も示された（Ｍｉｒｉｃ　ｅｔ　ａｌ．，　２００１）。合わせて、心臓の脈管構造は肺の直下流にあるので、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の吸入された送達は、限定されないがウイルス性又は性菌性の感染、手術、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、放射線、化学療法、及び移植拒絶反応を含む、様々な病状又は手順から結果として生じる、心繊維症を予防、維持、又は処置するのに有効な手段であり得る。

【０１６６】

用語「心繊維症」は、限定されないが、ウイルス性又は細菌性の感染、手術、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、放射線治療、化学療法、移植拒絶反応、及び慢性高血圧に関係するか、或いはそれらから結果として生じるリモデリングに関係し、そこでは、繊維症と同様に筋細胞肥大症も関係し、細胞外マトリックスタンパク質の増大し且つ不均一な沈着が生じる。繊維症は、心拡張期の硬直の増加、心臓機能の減少、不整脈のリスクの増加、及び損なわれる心臓血管機能を引き起こす、高血圧症の多くのモデルにおいて生じる。

【０１６７】

＜肝線維症＞

肺外疾患の進行を処置又は予防する方法は、肺血管吸収及び肺外の罹患組織への送達のために、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、肺外疾患を患っているか或いはその疑いのある被験体の中気道乃至下気道に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含むエアロゾルの経口吸入を介して投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、肺外疾患は肝線維症である。肝線維症はチロシンキナーゼ阻害剤で処置され得る。幾つかの実施形態において、これは、ＳＲＣ、ＢＲＣ、ＡＢＬ、ＪＡＫ２、ＦＬＴ３、ＲＥＴ、ＴＲＫ－Ａ、ＦＧＦＲ１、ＦＹＮ、Ａｕｒｏｒａ　Ｂキナーゼ、ＦＧＦ、ＶＥＧＦ受容体、ＩＧＦ１Ｒ、ＫＩＴ、ＰＤＧＦ受容体、又はそれらの組み合わせを含む、チロシンキナーゼの群から選択されてもよい。肝線維症は、限定されないが持続性のウイルス性肝炎、アルコール過剰摂取、及び自己免疫性により引き起こされる、慢性肝炎の患者における重度の肝損傷の結果、生じる。肝線維症は、細胞外マトリックス成分、特にコラーゲンの異常な蓄積に関係している。肝星細胞は、類洞周囲腔に存在する非肝実質細胞である。これらの細胞は、肝線維症における細胞外マトリックスの主要な細胞の源であることを示された。経口イマチニブが、体重減少の予防、肝重量の損失の抑止、組織学的評価によって判定された肝線維症の誘導の抑止、及び、肝臓のヒドロキシプロリン濃度の低下において、ジメチルニトロソアミンにより誘導される肝線維症に対して保護効果を提供することが、研究により示された。Ｉ型コラーゲンのためのｍＲＮＡの発現、及び肝臓における形質転換増殖因子ベータも、イマチニブ処置によって抑えられた。加えて、経口イマチニブを投与する臨床研究は、Ｃ型肝炎ウイルス関連の肝臓病患者において、繊維症の減少と生活の質の改善を示した。合わせて、肝臓の脈管構造は肺の下流にあるので、これらの結果は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の吸入された送達が、様々な病状、又は、全身区画を経口投与に関連した毒性薬物濃度にさらさない手順の結果生じる、肝線維症を予防、維持、又は処置するのに有効な手段であり得ることを示唆する。

【０１６８】

用語「肝線維症」は、限定されないが、持続性のウイルス性肝炎、アルコール過剰摂取、及び自己免疫疾患によって引き起こされる、慢性肝炎の患者における重度の肝損傷に関連するか、或いはそれにより引き起こされ得る。肝線維症は、細胞外マトリックス成分、特にコラーゲンの異常な蓄積に関係している。肝星細胞は、類洞周囲腔に存在する非肝実質細胞である。

【０１６９】

＜緑内障手術後の術後繊維症＞

肺外疾患の進行を処置又は予防する方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、罹患した肺外の組織に直接；手術前及び／又は手術後に組織へと直接、投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、肺外疾患は、緑内障手術後の術後繊維症である。術後線維症はチロシンキナーゼ阻害剤で処置され得る。幾つかの実施形態において、これは、ＳＲＣ、ＢＲＣ、ＡＢＬ、ＪＡＫ２、ＦＬＴ３、ＲＥＴ、ＴＲＫ－Ａ、ＦＧＦＲ１、ＦＹＮ、Ａｕｒｏｒａ　Ｂキナーゼ、ＦＧＦ、ＶＥＧＦ受容体、ＩＧＦ１Ｒ、ＫＩＴ、ＰＤＧＦ受容体、又はそれらの組み合わせを含む、チロシンキナーゼの群から選択されてもよい。緑内障濾過手術の成功は、手術後の創傷治癒の程度と瘢痕組織形成の量に依存する。水疱の欠乏は繊維芽細胞として生じ、繊維芽細胞は、増殖し、創傷へと遊走し、最終的にフィステル管の瘢痕と閉鎖を引き起こす。これは頻繁に、後の進行性視神経損傷を伴う、不十分な術後の眼圧制御につながる。５－フルオロウラシルとマイトマイシンＣなどの付属の抗繊維症剤の使用は、濾過手術の成功率を著しく改善した。しかし、作用のそれらの非特異的機構により、これら薬剤は、広範囲の細胞死とアポトーシスを引き起こす場合があり、重度の術後低張、水疱漏出、及び眼内炎などの潜在的に視界を脅かす合併症をもたらす。故に、

代替的な抗繊維症の薬剤が必要とされる。このため、抗繊維症薬剤であるイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、有益であると証明され得る。

【０１７０】

＜癌＞

肺癌死亡率は高く、毎年の肺癌死は、前立腺、乳房、結腸、及び直腸の癌を組み合わせたものに等しい。分子機構に関する知識の進歩、及び多数の新たな治療上の肺癌薬剤の導入にもかかわらず、惨めな５年生存率（１１－１５％）は比較的不変のままである。これは、悪性細胞への腫瘍化転換及び増殖を促進する因子に関する、限定された利用可能な知識を反映する。

【０１７１】

近年まで、癌研究の主な焦点はほとんど、悪性細胞そのものであった。結果として、今日、実験の設定において生じる癌生物学に関する広大な知識と、医療判断学において使用され得る情報へのこの知識の翻訳との間に、著しい食い違いが存在する。今日の腫瘍環境の性質を理解することは、癌遺伝学自体を理解するのと等しく、将来の癌治療に重要であり得る。癌は、単に自律的な腫瘍細胞ではないが、繊維芽細胞、免疫細胞、内皮細胞、及び特異的な間葉細胞で構成される。間質の環境におけるこれら異なる細胞のタイプは、腫瘍増殖を支持し、且つ転移性播種を促進するために悪性細胞によって補充され得る。

【０１７２】

「種子及び土壌（ｓｏｉｌ）」の仮説は、１世紀以上前に示されたが、我々は現在、腫瘍細胞（「種子」）と腫瘍増殖微小環境（「土壌」）の間の、複雑なクロストークを把握し始めている。我々は現在、癌細胞と間質区画との間の相互作用が癌の増殖及び進行に対し大きな影響を及ぼすため、腫瘍増殖が悪性細胞によってのみ決定されないことを知っている。活動的な悪性細胞は、腫瘍内微小環境の開拓が得意である：腫瘍細胞は、（１）間質において定住してそれを変形させ、（２）周囲結合組織を変更し、（３）常在細胞の代謝を修飾し、その結果、防御的でなく許容的な間質をもたらすことができる。

【０１７３】

宿主による微環境制御の克服を越えて、癌細胞の重要な特徴は、組織に侵入し、且つ離れて転移するという能力である。侵入及び転移のために、繊維芽細胞、免疫細胞、及び血管新生細胞と、因子との間の共同する相互作用は、不可欠である。

【０１７４】

腫瘍間質は基本的に（１）ＣＡＦ、各組織環境に特有の特異的な間葉細胞型、先天性且つ適応性の免疫細胞、並びに内皮細胞及び周細胞を備えた脈管構造などの、腫瘍の非悪性の細胞、並びに、（２）構造タンパク質（コラーゲン及びエラスチン）、特異的なタンパク質（フィブリリン、フィブロネクチン、及びエラスチン）、及びプロテオグリカンから成る細胞外マトリックス（ＥＣＭ）から成る。血管新生は、癌細胞の増殖及び生存の中心であり、これまで抗癌療法における間質標的の中で最も成功したものであった。血管新生の開始は、基底膜の劣化、内皮細胞の出芽、及び周細胞付着の調節に通じる、マトリクスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）誘発を必要とする。しかし、ＣＡＦは、形質転換増殖因子（ＴＧＦ）－β、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）、及び線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ２）を含む、多数のＥＣＭ分子及び増殖因子の発現を通じて、これらの事象を同調させる際に、重要な役割を果たす。

【０１７５】

正常組織の間質は、上皮組織の維持及び保全に不可欠であり、正常組織のホメオスタシスを持続するように協働する多数の細胞を含む。直接の細胞間接着を通じて、又は分泌された分子によって媒介される、標準の上皮細胞と、間質の区画の細胞との間に、連続的且つ両側性の分子のクロストークが存在する。故に、１つの区画における微小な変化は、全体のシステムにおいて劇的な変化を引き起こし得る。

【０１７６】

両方の実体が、複雑なＥＣＭを分泌する、活性な血管新生及び多数の増殖する繊維芽細

胞（全てが繊維素沈着のバックグラウンド上にある）を有するため、創傷からの間質と腫瘍との間に類似性が存在する。結果的に、腫瘍間質は、活性化された又は反応的な間質と、一般的に称されてきた。

【０１７７】

悪性細胞に通じる癌の進行中の遺伝的改変は、癌細胞のための許容的且つ支持的な環境を確立するために、間質の宿主の区画を結果的に変化させる。腫瘍の成長と侵入の初期段階中、基底膜は劣化され、繊維芽細胞、炎症性浸潤細胞、及び新しく形成した毛細管を含む、活性化した間質は、腫瘍細胞と直接接触するようになる。基底膜マトリックスはまた、癌細胞と繊維芽細胞の間のサイトカイン相互作用を修飾する。間質中のこれら癌誘導性の変化は、癌浸潤に寄与する。動物研究は、傷が付いた及び活性化した間質の両方が、腫瘍形成を促進する腫瘍形成性の信号を提供することを示した。ほとんどの臓器における標準の間質は、生理学的なＥＣＭに関連して最小数の繊維芽細胞を含むが、活性化した間質は、より多くのＥＣＭを産生する繊維芽細胞に関連し、血管分布状態を増強し、ＥＣＭ産生を増加させた。活性腫瘍細胞侵入の部位での特異的な腫瘍間質タイプのこの形成は、腫瘍浸潤の必須部分と考えられ、腫瘍ストロマトジェネシス（ｓｔｒｏｍａｔｏｇｅｎｅｓｉｓ）として名付けられた。

【０１７８】

繊維芽細胞の増殖及びＥＣＭの密な沈着による腫瘍間質の拡張は、結合組織形成反応と称される。それは悪性増殖に付随して起こり、活性化された繊維芽細胞も密なコラーゲン／ＥＣＭも示さない歯槽陥没から分離され得る。形態学的に、これは、結合織線維増生と称され、腫瘍増殖を予防するための防御機構と最初に見なされたが、データは、定着腫瘍において、このプロセスが、かなり正反対に、血管新生、移動、侵入、及び転移などの、腫瘍進行の様々な態様に関与することを示した。後の研究は、繊維芽細胞及び腫瘍細胞が、ＥＣＭを分泌し且つ腫瘍間質内のＥＣＭの構成要素を下げることにより、局部組織増殖及び癌進行を増強することができることを示す。これは、ＶＥＧＦなどのＥＣＭにおいて可溶状態にとどめた物質の放出、及び癌腫関連性ＭＭＰの分泌に対する反応としてのＥＣＭタンパク質の生成物の開裂に、部分的に関連する。

【０１７９】

ＴＧＦ－β、血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ）、及びＦＧＦ２などの、癌細胞によって放出される、繊維症促進性（Ｐｒｏｆｉｂｒｏｔｉｃ）増殖因子は、全て繊維芽細胞活性化と組織繊維症の主要な媒介物質であるため、腫瘍間質の量及び組成物を支配する。ＰＤＧＦとＦＧＦ２は、血管新生において同様の有意な役割を果たす。

【０１８０】

腫瘍において、活性化繊維芽細胞は、腫瘍周囲の繊維芽細胞又は癌腫関連性繊維芽細胞（ＣＡＦ）として名付けられる。活性化繊維芽細胞のようなＣＡＦは、非常に不均質であり、活性化繊維芽細胞と同じソースに由来すると考えられる。主な祖先は、局所的に存在する繊維芽細胞であると思われるが、それらはまた、脈管構造からの周細胞及び平滑筋細胞に、骨髄由来の間葉細胞に、或いは、上皮又は内皮の間充織の転移により、由来し得る。用語ＣＡＦは、活性化繊維芽細胞とＣＡＦの間の差であるように、これらの細胞が由来する様々な起源のため、むしろ多義性である。ＣＡＦと標準の繊維芽細胞の間の後成的、及び恐らくは遺伝子的な相違に関する証拠が増加している。ＣＡＦは、α－平滑筋アクチンの発現によって認識され得るが、不均一性のため、α－平滑筋アクチン発現のみが、全てのＣＡＦを識別するとは限らない。従って、他の使用されたＣＡＦマーカーは、繊維芽細胞特異タンパク質１、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、及びＰＤＧＦ受容体（ＰＤＧＦＲ）α／βである。

【０１８１】

腫瘍増殖に応じて、繊維芽細胞は、主としてＴＧＦ－β、単球走化性タンパク質１などのケモキネス、及びＭＭＰなどのＥＣＭ分解剤によって活性化される。様々なインビトロの研究における標準の繊維芽細胞は、癌進行に対する阻害効果を実証し、今日、ＣＡＦの癌を促進する役割を立証する確固たる証拠が存在する。乳癌腫において、間質線維芽細胞

の８０％もが、この活性化表現型（ＣＡＦ）を有すると考えられる。

【０１８２】

ＣＡＦは、悪性増殖、血管新生、侵入、及び転移を促進する。ＣＡＦＳの役割、及び癌治療の標的としてのそれらの潜在性は、異種移植片モデルにおいて研究され、翻訳の研究からの証拠は、様々な癌のタイプにおけるＣＡＦの予後の有意性を明らかにした。

【０１８３】

腫瘍増殖の環境において、ＣＡＦは活性化され、且つ非常に統合的であり、例えば、Ｉ型及びＩＶ型コラーゲン、余分なドメインＡーフィブロネクチン、ヘパリンスルファートプロテオグルカン、システイン中で酸性且つ豊富な分泌タンパク質、テネイシンーＣ、結合組織成長因子、ＭＭＰ、及びプラスミノーゲン活性化因子を分泌する。細胞運動に影響する増殖因子及びサイトカインの分泌に加えて、ＣＡＦは、腫瘍形成における様々な重要な役割を果たすＭＭＰなどの、ＥＣＭを分解するプロテアーゼのための重要なソースである。ＥＣＭの劣化により、ＭＭＰは、基質に依存して、腫瘍増殖、侵入、血管新生、炎症細胞の動員、及び転移を促進することができる。その上、多くの炎症誘発性サイトカインは、ＭＭＰによって活性化されるように思われる。

【０１８４】

マウスにおけるＢ１６Ｍメラノーマ細胞の注射後、肝転移の形成は、これらが転移性の微小環境の作成及び血管新生の促進に重要であると思われたため、肝臓における星細胞（繊維芽細胞様）の早期活性化に関連した。ＭＭＰも、様々なインビボのモデルにおける腫瘍血管新生に関連付けられた。ＣＡＦは、マウスに同時注射されると、他の非侵襲性の癌細胞の侵入を促進した。更に、ＣＡＦを含む異種移植片は、外見上、標準の繊維芽細胞を注入した異種移植片より速く増殖する。

【０１８５】

腫瘍ストローマにおけるＣＡＦの動員及び蓄積にて、これら細胞は、様々な増殖因子、サイトカイン、及びケモキネスの分泌により、癌細胞、上皮細胞、内皮細胞、周細胞、及び炎症細胞と活発に連絡する。ＣＡＦは、ＴＧＦ－β及び肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）などの強力な腫瘍形成性の分子を提供する。

【０１８６】

ＴＧＦ－βは、癌と間質細胞の両方によって発現された多面発現性の増殖因子である。ＴＧＦ－βは、標準及び前癌状態の細胞において、腫瘍形成の抑圧遺伝子であるが、癌細胞が進行するにつれ、抗増殖性の効果は失われ、代わりに、ＴＧＦ－βは、侵襲性の表現型への誘導性分化によって、腫瘍形成を促進する。ＴＧＦ－βはまた、免疫監視からの逃避により癌進行を先導し、ＴＧＦ－βの発現の増加は、繊維症の癒着性組織の蓄積及び癌進行と強く関連する。近年、ＴＧＦ－βのＩ型受容体の小分子阻害剤は、肝細胞癌（ＨＣＣ）細胞による結合組織増殖因子の産生を阻害し、その結果、ＨＣＣの間質成分の減少をもたらすと報告された。ＴＧＦ－β受容体の阻害は、ＨＣＣとＣＡＦとの間のクロストークを止め、結果的に腫瘍の増殖、侵入、及び転移を回避した。ＨＧＦはプラスミノーゲンファミリーに属し、前駆体型においてＥＣＭに繋ぎ止められる。それは、高親和性受容体のｃ－ｍｅｔに結合し、過剰発現又は一定の腫瘍形成ｃ－Ｍｅｔシグナル伝達は、増殖、侵入、及び転移に繋がる。

【０１８７】

ＰＤＧＦは、繊維芽細胞と周細胞のレギュレーターであり、腫瘍進行において重要な役割を果たす。ＰＤＧＦは走化性であり、且つ間充織と内皮細胞のための増殖因子である。ＰＤＧＦは、腫瘍細胞複製において限定された自己分泌の役割を有するが、パラクリン様式、及び腫瘍間質の発達において、潜在的なプレーヤーである。それは、活性化繊維芽細胞の増殖を誘発し、おそらく、間接的にマクロファージからのＴＧＦ－β放出の刺激によってＣＡＦを動員する。

【０１８８】

腫瘍は、腫瘍間質が並列に拡張することなく進行することはできない。我々は未だに、繊維芽細胞活性化及び癌におけるそれらの蓄積を調節する正確な機構を把握していないが

、利用可能な証拠は、腫瘍間質又はＣＡＦが癌処置の候補標的であり得る可能性を指摘する。

【０１８９】

ＣＡＦ及びＭＭＰは、統合治療に潜在的な新しい標的を表わし、腫瘍環境の形質転換した且つ形質転換していない構成要素の両方に影響を及ぼす、上皮由来の腫瘍の、２つの主要調節因子であると考えられた。以前に述べられたように、ＭＭＰ阻害剤による経験は、今までのところは失敗であった。ＣＡＦが、後成的に、及びおそらく遺伝学的に標準の繊維芽細胞とは異なるという証明は、抗癌療法に潜在的な標的としてこれら細胞を定義し始めつつある。上皮癌腫の９０％より多くに発現されたＦＡＰは、ＣＡＦを標的化するための有望な候補として初期に出現し、その阻害の潜在的な治療効果は、近年調査された。前臨床試験において、ＦＡＰの抑止は、腫瘍増殖を減じて、抗癌剤の腫瘍組織の取り込みを有意に増強する。ＦＡＰ陽性の進行した癌腫（結腸直腸癌及びＮＳＣＬＣ）を持つ患者がＦＡＰ抗体で処置された、第１相試験において、抗体は腫瘍部位に特異的に結合されるが、他覚的な反応は観察されなかった。

【０１９０】

ＴＧＦ－βに反応して侵入及び転移を容易に受ける癌細胞の一貫し且つ繰り返された結果（ｆｉｎｄｉｎｇｓ）は、ＴＧＦ－βの腫瘍形成活性を標的化する新しい抗癌剤の必要性を指摘した。多くの抗－ＴＧＦ－β抗体及びＴＧＦ－β－受容体Ｉキナーゼが、過去十年間、前臨床試験された。成功が不足しているので、ＴＧＦ－βのシグナル伝達系の標的化は、未だに理解し難いままである。腫瘍促進性（ｐｒｏｔｕｍｏｒａｌ）及び抗腫瘍性の効果の両方がＴＧＦ－βに与えられ、ＴＧＦ－βの多機能の性質は、外見上、このリガンド、その受容体、又は下流エフェクターを効果的に標的化するための最も大きな障壁を表わすことに、注目されたい。

【０１９１】

＜肺高血圧症＞

肺動脈高血圧症（ＰＡＨ）は、肺動脈圧の著しい且つ持続した上昇によって特徴付けられる、生命を脅かす疾患である。疾患は、右室不全及び死を結果としてもたらす。慢性肺高血圧症の処置のための現在の治療方法は、主として予後の幾つかの改善と同様に、症状の軽減を提供する。全ての処置について提唱されたが、大抵の方法の直接の抗増殖性効果に関する証拠は、見当たらない。加えて、現在適用される薬剤の大半の使用は、望まれない副作用又は不便な投薬経路のいずれかによって妨げられる。高血圧肺動脈の病理変化は、血管平滑筋細胞（ＳＭＣ）の内皮損傷、増殖、及び超収縮を含む。

【０１９２】

世界保健機構は、肺高血圧症（ＰＨ）を５つの群に分けている。これらの群は、疾病の原因及び処置の選択肢に基づいて編成される。全ての群において、肺動脈の平均圧力は２５ｍｍＨｇ以上である。標準の肺動脈の圧力は、安静時に８－２０ｍｍＨｇである。（群１は肺動脈高血圧症（ＰＡＨ）と呼ばれ、群２乃至５は肺高血圧症と呼ばれることに注意する。しかし、全ての群はまとめて、肺高血圧症と呼ばれる。）群１の肺動脈高血圧症は、既知の原因がないＰＡＨ；遺伝されるＰＡＨ；街上販売薬及び特定のダイエット薬などの薬物又は毒素によって引き起こされるＰＡＨ；結合織疾患、ＨＩＶ感染、肝臓病、先天性心疾患などの疾病によって引き起こされるＰＡＨを含む。これは、出生時に存在する心疾患、鎌型赤血球症、住血吸虫症である。これは、寄生虫によって引き起こされる感染である。住血吸虫症は、世界の大部分においてＰＡＨ；及び、肺の静脈と微小血管に影響する疾病によって引き起こされるＰＡＨの最も一般的の原因の１つである。群２の肺高血圧症は、左心疾患を伴うＰＨを含む。僧帽弁疾患又は長期的な高血圧などの心臓の左側に影響する疾病は、左心疾患及びＰＨを引き起こし得る。左心疾患は恐らく、ＰＨの最も一般的な原因である。群３の肺高血圧症は、ＣＯＰＤ（慢性閉塞性肺疾患）及び間質性肺疾患などの肺疾患に関連したＰＨを含む。間質性肺疾患は、肺組織の瘢痕化を引き起こす。群３はまた、睡眠無呼吸などの睡眠関連の呼吸障害に関連したＰＨを含む。群４の肺高血圧症は、肺における凝血又は血液凝固異常によって引き起こされるＰＨを含む。群５の肺高

血圧症は、様々な他の疾患又は疾病によって引き起こされるＰＨを含む。例は、真性赤血球増加症及び本態性血小板血症などの血液疾患、サルコイドーシス及び血管炎などの全身性疾患を含む。全身性疾患は、身体の臓器の多くに関係し、甲状腺疾患及び糖原蓄積病などの代謝障害である。（糖原貯蔵病において、身体の細胞は、グルコースの形態を適切に使用しない。）及び、腫瘍などの他の疾病は、肺動脈と腎臓病を圧する。

【０１９３】

様々な増殖因子が、ＰＤＧＦ、塩基性ＦＧＦ（ｂＦＧＦ）、及びＥＧＦを含む、ＳＭＣの異常な増殖及び移動に関係してきた。インビトロの研究は、ＰＤＧＦがＳＭＣのための強力なミトゲン及び化学誘引物質として作用することを確立した。活性ＰＤＧＦは、ホモダイマー又はヘテロダイマーを形成し、且つα及びβの細胞表面受容体を刺激する、ポリペプチド（Ａ及びＢの鎖）によって構築される。近年、２つの付加的なＰＤＧＦ遺伝子が同定され、これらはＰＤＧＦ－Ｃ及びＰＤＧＦ－Ｄのポリペプチドをコード化する。ＰＤＧＦ受容体（ＰＤＧＦＲ）は、膜貫通受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）のファミリーに属し、二価のＰＤＧＦリガンドによって共に保持されると推測される。二量体の受容体とＰＤＧＦとのこの複合体は、ＲＴＫの自己リン酸化、及びキナーゼ活性の増加を結果としてもたらす。

【０１９４】

両方の受容体は、ＲＡＳ／ＭＡＰＫ、ＰＩ３Ｋ、及びホスホリパーゼＣγを含む、主要なシグナル伝達導入経路を活性化する。近年、ＰＤＧＦＲαとＰＤＧＦＲβの両方のアップレギュレーションは、慢性子宮内（ｉｎｔｒａｕｔｅｒｉｎｅ）肺高血圧症を持つラム（ｌａｍｂｓ）において示された。しかし、肺のＰＤＧＦ－Ａ又はＰＤＧＦ－ＢのｍＲＮＡは、肺の高血圧と対照動物の間で異なることはなかった。重度の肺動脈高血圧症（ＰＡＨ）の患者からの肺生検において、ＰＤＧＦ－Ａ鎖の発現が著しく増大した。

【０１９５】

変更したＰＤＧＦシグナル伝達が、ＰＡＨの間に重要な役割を果たし、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、ＰＡＨにおいて血液動態及び肺血管リモデリングに対して陽性の効果を有し、且つ、この疾患のための抗リモデリング治療として役立つ。

【０１９６】

本発明は、本明細書に開示される様々な実施形態において、イマチニブとフェニルアミノピリミジン誘導体の化合物の製剤に関する組成物及び方法であり、該製剤は、治療上有用なイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度の急速且つ持続的な利用可能性を１以上の所望の組織に対して許容する様式で、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の局所送達に関する前例のない利点をもたらす。

【０１９７】

特定の好ましい実施形態において、及び、以下により詳しく記載されるように、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の製剤の送達は、例えばヒト患者の呼吸気道乃至中気道、及び／又は肺床（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ　ｂｅｄ）（例えば肺胞の毛細管床）を介して、哺乳動物被験体の気道組織へと行われる。特定の特に好ましい実施形態に従い、肺のこれらの領域への送達は、本明細書に記載されるようなイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の製剤の吸入治療により、達成され得る。

【０１９８】

これら及び関連する実施形態は、治療上有効なイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を治療上有効なイマチニブ又はその塩を、投与後速やかに所望の組織に対し利用可能とすることにより、治療上の及び／又は予防的な利益を有用に提供し、一方で、同じ投与事象でも、局所

送達されたイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩が長期の治療効果に利用可能となる、驚くほど持続した期間を提供する。

【０１９９】

本明細書に開示される組成物と方法は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の、広範囲の組織への、そのような急速且つ持続した局所送達を提供する。肺線維症、癌、嚢胞性繊維症、心繊維症、移植（例えば肺、肝臓、腎臓、心臓、等）、血管グラフト、及び／又は感染症など他の疾病を含む、多数の臨床的に著しい疾病の処置に関する実施形態が考慮され、そのために、急速且つ持続した生物利用可能なイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩が示され得る。

【０２００】

様々な実施形態は故に、エアロゾル投与を使用し、且つ、高濃度の（又は乾燥製剤）送達、影響を受けた組織へ直接の徐放性の活性薬物曝露を介して、ヒト及び／又は動物被験体の肺線維症の予防と処置における、最適な予防的及び治療上の活性のための組成物と方法を提供する。具体的に、及び特定の実施形態において、濃縮用量は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩で送達される。

【０２０１】

理論に縛られることなく、本明細書でより詳細に記載されるような、特定のこれら及び関連する実施形態に従い、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を、所望効果の部位へと急速且つ持続的に局所送達する、液体、乾燥粉末、或いは計量式製剤のエアロゾル化の後、効果的な用量のイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を送達するのに選択される化合物を含む製剤において、提供される。

【０２０２】

特定の関連する実施形態に従い、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩において溶解した溶質の総量の調節は、限定されない理論によると、治療上有益な特性を持つ、水性のイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の製剤を結果としてもたらすと考えられ、前記特性は、そのような製剤の水溶液から形成される噴霧化液体粒子の特性を含む。加えて、及び本明細書に開示されるように、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の濃度、ｐＨ、及び総溶質濃度に属するような、本明細書で提供されるパラメータ内で、総溶質濃度範囲の上方部、或いはその付近にある製剤の耐用性は、本明細書で提供されるような味マスキング剤の包含により、増大され得ることが発見された。

【０２０３】

予期されない観察は、吸入したイマチニブの肺表面への曝露が、必須の肺表面カチオンの欠乏、及び急性毒性の傾向の増加を結果としてもたらすということである。この欠乏に関する明白な機構は、鉄（ＩＩＩ）イオンあたり３つのイマチニブ分子の比率で、鉄（ＩＩＩ）などのキレートイオンに対するイマチニブの能力である。鉄（ＩＩＩ）のキレート化は、ＥＤＴＡのキレート化の強度の約半分で生じる。肺表面イオン欠乏を防ぐ１つの方法は、多価イオンを含むイマチニブを処方する（ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）ことである。限定されないが、そのような多価カチオンは、鉄（ＩＩ）、鉄（ＩＩＩ）、カルシウム、マグネシウム等を含み得る。限定されないが、イマチニブの製剤は、１つのマグネシウムイオンに対し２つのイマチニブ分子の比率で、キレートマグネシウム（ｃｈｌａｔｅ ｍａｇｎｅｓｉｕｍ）に見出された。故に、１つのマグネシウム分子を備えた約２乃至１０のイマチニブ分子の製剤は、結果として、イマチニブのキレート化能力を満たし（ｆｉｌ

ｌｉｎｇ ｏｒ ｓａｔｕｒａｔｉｎｇ）、イマチニブが肺表面カチオンを消耗させるのを減らす。製剤のモル浸透圧と浸透性イオン含有量の調整が必要なこの溶液と組み合わせると、多価イオンの塩形態も有益となり得る。限定されないが、イマチニブを処方するための塩化マグネシウムの使用は、必須の肺表面カチオンを消耗するイマチニブの能力を減らし、製剤モル浸透圧の調整に寄与し、且つ、塩化物の浸透性イオンの製剤を提供する役目を果たす。特定のそのような実施形態において、例えば、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の製剤は、単独で、或いは、エアロゾル化され、且つ鼻又は肺の区画に注入又は吸入され得る単純な水溶液中で溶解した賦形剤と共に処方されて、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む。そのような製剤は、多価カチオンを含有し、及び／又は、少なくとも３４ｍｃｇ／ｍＬ乃至約４６３ｍｇ／ｍＬの濃度で、ｐＨ約４．０乃至約１１．０、より好ましくはｐＨ４．０乃至約ｐＨ８．０に緩衝化され、及び、少なくとも１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約６０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、又は３００乃至約５０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの総モル浸透圧を有する。そのような単純な水性製剤は更に味マスキング剤を含み、それにより、吸入投与に耐えられるようになる（即ち、有効な治療投与を排除する、望ましくない味又は刺激の特性を克服する）。従って、及びより詳細に記載されるように、ｐＨ、緩衝剤タイプ、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の濃度、総モル浸透圧、及び可能な味マスキング剤に関する製剤条件の調整は、特定の治療上の及び他の利点を提供する。

【０２０４】

特定のそのような実施形態において、例えば、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の製剤は、乾燥粉末製剤単独で、或いは、少なくとも０．１ｍｇ乃至約１００ｍｇが分散し、鼻又は肺の区画に注入又は吸入され得るように、安定性及び／又は分散特性の改善をもたらす多価カチオンなどの賦形剤と共に処方されて、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む。従って、及び本明細書でより詳細に記載されるように、分散賦形剤、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の安定性（限定されないが、多形体、非晶質含有量、及び水含有量を含む）、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の量、及び可能な味マスキング剤に関する製剤条件の調節は、特定の治療上の及び他の利点を提供する。

【０２０５】

特定のそのような実施形態において、例えば、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の製剤は、少なくとも０．１ｍｇ乃至約１００ｍｇがエアロゾル化され、且つ鼻又は肺の区画に注入又は吸入され得るように、安定性及び／又はエアロゾル特性の改善をもたらす、加圧した計量式の吸入器の構成中に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤その塩を含む。従って、及びより詳細に記載されるように、噴射剤、適切な加圧計量式吸入器のキャニスター、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の安定性に関する製剤条件の調節は、特定の治療上の及び他の利点を提供する。

【０２０６】

特定の好ましい実施形態において、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の製剤、或いはその塩は、プロドラッグ、現在開示された製剤及び組成物における除放性又は活性な物質として機能し、且つ、最大濃度の除放性又は活性な薬物をもたらすのに十分な条件下及び時間で、呼吸器官（肺床、鼻腔、及び副鼻腔（ｓｉｎｕｓ ｃａｖｉｔｉｅｓ）を含む

）、及び、限定されないが皮膚、直腸、膣、尿道、膀胱、目、及び耳を含む他の非経口の局所区画へと、送達され得る。本明細書に開示されるように、特定の特に好ましい実施形態は、有効な量のイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物を、肺の区画及び他の組織並びに臓器に提供するためのそのような「肺送達」により影響されるような、及び、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の、肺血管系へのそのような肺送達後に循環器系を介して到達されるような、経口及び／又は経鼻吸入を介する、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の、下気道、言い換えると肺又は肺の区画（例えば、呼吸気管支、肺胞管、及び／又は肺胞）への投与に関連する。

【０２０７】

用量、形態、濃度、及び送達特性に依存して、異なる薬物製品が異なる効果を持つと知られるため、特定の現在開示される実施形態は、予防的又は治療上有意である、抗炎症、抗繊維症、抗脱髄、及び／又は抗リモデリングの結果をもたらす、特異的な製剤及び送達のパラメータを提供する。これら及び関連する実施形態は故に、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を含む。しかし、上述のように、本発明は、イマチニブ又はその塩に限定されるように意図されず、及び、特に好ましい実施形態に従いそれに関連し得る。他の考慮された実施形態は、本明細書に開示されるものなどの、別のフェニルアミノピリミジン誘導体の化合物に関連し得る。

【０２０８】

限定されないが、好ましい実施形態において、所望の抗炎症、抗繊維症、又は抗リモデリングの利益を与える有効な濃度又は量を供給するために、霧、気液懸濁液、又は液体噴霧化した、乾燥粉末及び／又は計量式の吸入されたエアロゾルの投与を許容するように処方される、本明細書で提供されるようなフェニルアミノピリミジン誘導体の化合物（例えばイマチニブ）は、例えば、肺線維症を患う患者を予防、維持、又は処置するという利益を与える。

【０２０９】

用量、形態、濃度、及び送達特性に依存して、異なる薬物製品が異なる効果をもつと知られるので、現在開示される実施形態は、限定されないが感染、放射線治療、化学療法、環境汚染物（例えばダスト、蒸気、煙、及び無機且つ有機の繊維）の吸入、過敏症、珪肺症、綿工場熱、遺伝因子、及び移植拒絶反応に関連する、肺線維症に対する保護及びその処置をもたらす、特異的な製剤及び送達のパラメータを提供する。

【０２１０】

これら及び関連する出願も、罹患した肺、副鼻腔、鼻腔、心臓、腎臓、肝臓、神経系、及び関連する脈管構造で使用するために考慮される。本明細書に記載される、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の製剤、及び、方法は、市販で入手可能な吸入デバイス、又は、エアロゾル治療製品の投与のための他のデバイスと共に使用されてもよい。

【０２１１】

限定されないが、好ましい実施形態において、所望の抗炎症、抗繊維症、又は抗リモデリングの利益を与える有効な濃度又は量を供給するために、霧、気液懸濁液、又は液体噴霧化した、乾燥粉末及び／又は計量式の吸入されたエアロゾルの投与を許容するように処方される、本明細書で提供されるようなフェニルアミノピリミジン誘導体の化合物（例えばイマチニブ）は、例えば、ヒト及び／又は動物被験体の心繊維症を予防、維持、又は処置するという利益を与える。そのような実施形態は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の、左心房の直上流にある肺血管系への、及び従って、腔内の心房及び心室の曝露と共に冠状動脈系への、直接及び高濃度の送達を提供する。

【０２１２】
用量、形態、濃度、及び送達特性に依存して、異なる薬物製品が異なる効果を持つと知られるので、現在開示された実施形態は、限定されないが感染、手術、放射線治療、化学療法、及び移植拒絶反応に関連した心繊維症に対する保護、及びその処置をもたらす、特異的な製剤と送達のパラメータを提供する。
【０２１３】
限定されないが、好ましい実施形態において、所望の抗炎症、抗繊維症、又は抗リモデリングの利益を与える有効な濃度又は量を供給するために、霧、気液懸濁液、又は液体噴霧化した、乾燥粉末及び／又は計量式の吸入されたエアロゾルの投与を許容するように処方される、本明細書で提供されるようなフェニルアミノピリミジン誘導体の化合物（例えばイマチニブ）は、例えば、腎線維症を予防、維持、又は処置するという利益を与える。そのような実施形態は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の、左心房の直上流にある肺血管系、左心室、及び従って、腎臓の脈環構造への、直接及び高濃度の送達を提供する。
【０２１４】
用量、形態、濃度、及び送達特性に依存して、異なる薬物製品が異なる効果を持つと知られるので、現在開示された実施形態は、限定されないが感染、尿管結石、悪性高血圧症、放射線治療、糖尿病、重金属への曝露、化学療法、及び移植拒絶反応に関連した腎繊維症に対する保護、及びその処置をもたらす、特異的な製剤と送達のパラメータを提供する。
【０２１５】
限定されないが、好ましい実施形態において、所望の抗炎症の利益を与える有効な濃度又は量を供給するために、霧、気液懸濁液、液体噴霧化した、乾燥粉末及び／又は計量式の吸入されたエアロゾルの投与を許容するように処方される、本明細書で提供されるようなフェニルアミノピリミジン誘導体の化合物（例えばイマチニブ）は、心臓又は腎臓の毒性を予防、維持、又は処置するという利益を与える。そのような実施形態は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の、左心房の直上流にある肺血管系、左心室、及び従って、心臓及び腎臓の脈環構造への、直接及び高濃度の送達を提供する。
【０２１６】
用量、形態、濃度、及び送達特性に依存して、異なる薬物製品が異なる効果を持つと知られるので、現在開示された実施形態は、限定されないが化学療法に関連した心臓又は腎臓の毒性に対する保護、及びその処置をもたらす、特異的な製剤と送達のパラメータを提供する。
【０２１７】
限定されないが、好ましい実施形態において、所望の抗炎症、抗繊維症、又は抗リモデリングの利益を与える有効な濃度又は量を供給するために、霧、気液懸濁液、又は液体噴霧化した、乾燥粉末及び／又は計量式の吸入されたエアロゾルの投与を許容するように処方される、本明細書で提供されるようなフェニルアミノピリミジン誘導体の化合物（例えばイマチニブ）は、例えば、肝線維症を予防、維持、又は処置するという利益を与える。そのような実施形態は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物の、左心房の直上流にある肺血管系、左心室、及び従って、肝血管系への、直接及び高濃度の送達を提供する。
【０２１８】
用量、形態、濃度、及び送達特性に依存して、異なる薬物製品が異なる効果を持つと知られるので、現在開示された実施形態は、限定されないが肝感染、肝炎、アルコール過剰摂取、自己免疫疾患、放射線治療、化学療法、及び移植拒絶反応に関連した肝繊維症に対する保護、及びその処置をもたらす、特異的な製剤と送達のパラメータを提供する。
【０２１９】
限定されないが、所望の抗感染症の利益を与える有効な濃度又は量を供給するために、霧、気液懸濁液、液体噴霧化した、乾燥粉末及び／又は計量式の経鼻注入、吸入、或いは

経口吸入されたエアロゾルの投与を許容するように処方される、本明細書で提供されるようなフェニルアミノピリミジン誘導体の化合物（例えばイマチニブ）は、活性な、以前の又は潜在性のウイルス感染に関連する疾患を予防、維持、又は処置するという利益を与える。経口吸入の場合、そのような実施形態は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の、左心房の直上流にある肺血管系、左心室、及び従って、中枢神経系への、直接及び高濃度の送達を提供する。経鼻注入又は経鼻吸入の場合、そのような実施形態は、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の、中枢神経系の直上流にある鼻及び副鼻の肺血管系への、直接及び高濃度の送達を提供する。

【０２２０】

用量、形態、濃度、及び送達特性に依存して、異なる薬物製品が異なる効果を持つと知られるので、現在開示された実施形態は、活性な、以前の又は潜在性のウイルス感染に関連した疾患に対する保護、及びその処置をもたらす、特異的な製剤と送達のパラメータを提供する。

【０２２１】

限定されないが、好ましい実施形態において、所望の抗繊維症、抗炎症、又は抗リモデリングの利益を与える有効な濃度又は量を供給するために、霧、気液懸濁液、又は液体噴霧化した、乾燥粉末及び／又は計量式の吸入されたエアロゾルの投与を許容するように処方される、本明細書で提供されるようなフェニルアミノピリミジン誘導体の化合物（例えばイマチニブ）は、例えば、嚢胞性繊維症を患う患者を予防、維持、又は処置するという利益を与える。そのような実施形態は、抗生物質、ステロイド、高張液、ＤＮＡｓｅ、又は他の粘液の減粘性付与剤（ｔｈｉｎｎｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）、或いは他の薬剤を備えた、フェニルアミノピリミジン誘導体の化合物の同時処方又は同時投与を含み得る。

【０２２２】

用量、形態、濃度、及び送達特性に依存して、異なる薬物製品が異なる効果を持つと知られるので、現在開示された実施形態は、嚢胞性繊維症に対する保護、及びその処置をもたらす、特異的な製剤と送達のパラメータを提供する。

【０２２３】

本明細書に記載される用途に関して、液体噴霧化した、乾燥粉末の、或いは計量式のエアロゾルの、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩の化合物（又はその塩）は、共同投与されるか、又は連続して投与されるか、抗菌剤（例えば、トブラマイシン、及び／又はアミカシンなどの他のアミノグリコシド、アズトレオナム、及び／又は他のベータ或いはモノ－バクタム、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、及び／又は他のフルオロキノロン、アジスロマイシン、及び／又は他のマクロライド或いはケトライド、テトラサイクリン、及び／又は他のテトラサイクリン、キヌプリスチン、及び／又は他のストレプトグラミン、リネゾリド、及び／又は他のオキサゾリジノン、バンコマイシン、及び／又は他のグリコペプチド、及びクロラムフェニコール、及び／又は他のフェニコール、及びコリスチン、及び／又は他のポリミキシン）、気管支拡張薬（例えばベータ－２アゴニスト及びムスカリンアンタゴニスト）、コルチコステロイド（例えばサルメテロール、フルチカゾン、及びブデソニド）、グルココルチコイド（例えばプレドニゾン）、クロモリン、ネドクロミル、ロイコトリエン修飾因子（例えばモンテルカスト、ザフィルルカスト、及びジレウトン）、高張液、ＤＮＡｓｅ又は他の粘液の減粘性付与剤、インターフェロン・ガンマ、シクロホスファミド、コルヒチン、Ｎ－アセチルシステイン、アザチオプリン、ブロムヘキシン、エンドセリン受容体アンタゴニスト（例えばボセンタン及びアンブリセンタン）、ＰＤＥ５阻害剤（例えばシルデナフィル、バルデナフィル、及びタダラフィル）、ＰＤＥ４阻害剤（例えばロフルミラスト、シロミラスト、オグレミラスト、テトミラスト、及びＳＢ２５６０６６）、プロスタノイド（ｐｒｏｓｔｉｎｏｉｄ）（例えばエポプロステノール、イロプロスト、及びトレプロスチニル（ｔｒｅｐｒｏｓｔｉｎｉｎ））、窒素酸化物

又は窒素酸化物供与化合物、ＩＬ－１３遮断薬、ＩＬ－１０遮断薬、ＣＴＧＦ特異抗体、ＣＣＮ２阻害剤、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン受容体アンタゴニスト、ＰＤＧＦ阻害剤、ＰＰＡＲアンタゴニスト、経口イマチニブ、ＣＣＬ２特異抗体、ＣＸＣＲ２アンタゴニスト、三重の増殖因子キナーゼ阻害剤、抗凝血薬、ＴＮＦ遮断薬、テトラサイクリン、又はテトラサイクリン誘導体、５－リポキシゲナーゼ阻害剤、下垂体ホルモン阻害剤、ＴＧＦベータ中和抗体、銅キレート化剤、アンギオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、ケモカイン阻害材、ＮＦ－カッパＢ阻害剤、ＮＦ－カッパＢアンチセンス・オリゴヌクレオチド、ＩＫＫ－１及び－２の阻害剤（例えばイミダゾキノキサリン又は誘導体、及びキナゾリン又は誘導体）、ＪＮＫ２及び／又はｐ３８　ＭＡＰＫ阻害剤（例えばピリジルイミダゾールブチン－Ｉ－オル、ＳＢ８５６５５３、ＳＢ６８１３２３、ジアリール尿素又は誘導体、及びインドール－５－カルボキサミド）、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＬＴＢ４阻害剤、抗酸化剤（例えばＭｎ－ペンタアザテトラシクロヘキサコサトリエン、Ｍ４０４１９、Ｎ－アセチル－Ｌ－システイン、Ｍｕｃｏｍｙｓｔ、Ｆｌｕｉｍｕｃｉｌ、Ｎａｃｙｓｔｅｌｙｎ、Ｅｒｄｏｓｔｅｉｎｅ、Ｅｂｅｓｅｌｅｎ、チオレドキシン、グルタチオン・ペルオキシダーゼ模倣物、クルクミンＣ３複合体、レスベラトロル及びアナログ、Ｔｅｍｐｏｌ、触媒の抗酸化剤、及びＯｘＳＯＤｒｏｌ）、ＴＮＦスカベンジャー（例えばインフリキシマブ、ｅｔｈｅｒｃｅｐｔ、アダリムマブ、ＰＥＧ－ｓＴＮＦＲ１、アフェリモマブ、及びアンチセンスＴＮＦアルファ・オリゴヌクレオチド）、インターフェロン・ベータ－１ａ（Ａｖｏｎｅｘ、Ｂｅｔａｓｅｒｏｎ、又はＲｅｂｉｆ）、酢酸グラチラマー（Ｃｏｐａｘｏｎｅ）、ミトキサントロン（Ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ）、ナタリズマブ（Ｔｙｓａｂｒｉ）、メトトレキサート、アザチオプリン（Ｉｍｕｒａｎ）、静脈内免疫グロブリン（ＩＶＩｇ）、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ）、ｌｉｏｒｅｓａｌ（Ｂａｃｌｏｆｅｎ）、チザニジン（Ｚａｎａｆｌｅｘ）、ベンゾジアゼピン、コリン作動性薬、抗鬱薬、及びアマンタジンとの固定した組み合わせで、同時投与され、連続投与され、或いは調製されてもよい。

【０２２４】

癌及び肺動脈高血圧症を処置するための有望な方法として示されるように、線維症疾患、より具体的には間質性肺線維症及び他の肺線維症疾患において、「カクテル療法」又は「カクテル予防法」を可能にするために、癌を標的とする薬剤と共に、（処方医師が、同じ疾患を処置するための併用療法として幾つかの順序で摂取される薬を要求するように）同時投与、連続投与、又は同時に処方されるような、吸入されたイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を投与する方法が、提供される。限定されないが、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、モノクローナルＧＳ－６６２４（以前はＡＢ００２４として知られる）、アナログ、又は、炎症、腫瘍ストローマ、及び／又は繊維症を減らすために結合組織生物発生に関連するＬＯＸＬ２タンパク質を標的とする別の抗体との、固定した組み合わせで投与されるか、同時投与されるか、連続投与されるか、或いはそれらと同時に処方される。限定されないが、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、ＩＷ００１（Ｖ型コラーゲン）、アナログ、又は、炎症、腫瘍ストローマ、及び／又は繊維症を減らすために免疫耐性を標的とする他のコラーゲンとの固定したで投与されるか、同時投与されるか、連続投与されるか、或いはそれらと同時に処方される。限定されないが、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、ＰＲＭ－１５１（組み換えペントラキシン－２）、アナログ、又は、炎症、腫瘍ストローマ、及び／又は繊維症を減らすために損傷反応の調節を標的とする他の分子との固定したで投与されるか、同時投与されるか、連続投与されるか、或いはそれらと同時に処方される。限定されないが、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、ＣＣ－９３０（Ｊｕｎキナーゼ阻害剤）、アナログ、又は、炎症反応を減らすための他のＪｕｎキナーゼ阻害剤との固定したで投与され

るか、同時投与されるか、連続投与されるか、或いはそれらと同時に処方される。限定されないが、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、肺繊維芽細胞－筋繊維芽細胞の形質転換及び増殖、同様にＰＤＦＧ及び形質転換増殖因子（ＴＧＦ）－βシグナル伝達の阻害による細胞外マトリックス産生及び腫瘍ストローマ形成／維持も阻害するための経口イマチニブ（別名Ｇｌｅｅｖｅ又はＧｌｉｖｅｃ（チロシンキナーゼ阻害剤））、アナログ、又は他のチロシン阻害剤と、固定した組み合わせで投与されるか、同時投与されるか、連続して投与されるか、又は同時に処方される。限定されないが、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、ＳＴＸ－１００（インテグリンアルファ－ｖベータ－６を標的とするモノクローナル抗体）、アナログ、又は、腫瘍ストローマ及び／又は繊維症を減らすための、インテグリンアルファ－ｖベータ－６又は他のインテグリンを標的とする他の抗体と、固定した組み合わせで投与されるか、同時投与されるか、連続して投与されるか、又は同時に処方される。限定されないが、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、ＱＡＸ５７６（インターロイキン１３［ＩＬ－１３］を標的とするモノクローナル抗体）、アナログ、又は、腫瘍ストローマ及び／又は炎症を減らすための、ＩＬ－１３を標的とする他の抗体と、固定した組み合わせで投与されるか、同時投与されるか、連続投与されるか、或いはそれらと同時に処方される。限定されないが、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、ＦＧ－３０１９（結合組織増殖因子［ＣＴＧＦ］を標的とするモノクローナル抗体）、アナログ、又は、腫瘍ストローマ及び／又は繊維症を減らすための、ＣＴＧＦを標的とする他の抗体と、固定した組み合わせで投与されるか、同時投与されるか、連続投与されるか、或いはそれらと同時に処方される。限定されないが、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、ＣＮＴＯ－８８８（ケモカイン［Ｃ－Ｃモチーフ］リガンド２［ＣＣＬ２］を標的とするモノクローナル抗体）、アナログ、又は、腫瘍ストローマ及び／又は繊維症を減らすための、ＣＣＬ２を標的とする他の抗体と、固定した組み合わせで投与されるか、同時投与されるか、連続投与されるか、或いはそれらと同時に処方される。限定されないが、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、Ｅｓｂｒｉｅｔ、Ｐｉｒｅｓｐａ、又はＰｉｒｆｅｎｅｘ（ピルフェニドンの商品名）、又は、炎症、腫瘍ストローマ、及び／又は繊維症を標的とするアナログと、固定した組み合わせで投与されるか、同時投与されるか、連続投与されるか、或いはそれらと同時に処方される。限定されないが、イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩は、ＢＩＢＦ－１１２０（Ｖａｒｇａｔｅｆ；血管内皮成長因子［ＶＥＧＦ］、血小板由来増殖因子［ＰＤＧＦ］、及び線維芽細胞成長因子［ＦＧＦ］を標的とする三重のキナーゼ阻害剤としても知られる）、アナログ、又は、繊維症、腫瘍ストローマ、及び／又は炎症を減らすための他の三重のキナーゼ阻害剤と、固定した組み合わせで投与されるか、同時投与されるか、連続して投与されるか、又は同時に処方される。

【０２２５】

イマチニブの投与と同様に、炎症、腫瘍ストローマ、及び／又は繊維症の減少を標的とする、他の化合物、分子、及び抗体の（限定されないが静脈内及び皮下の）投与の経口及び非経口の投与経路は、限定されないが、胃腸の副作用、肝臓、腎臓、皮膚、心臓血管、又は他の毒性などの有害反応と、頻繁に関連する。イマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩について本明細書に記載されるように、肺、又は、鼻及び／又は肺の区画の直下流にある組織に、直接経口又は経鼻吸入を行うことの利益は、これら化合物にも利益を与える。それ故、限定されないが、モノクローナルＧＳ－６６２４（以前はＡＢ００２４として知られていた）、アナログ、又は、炎症、腫瘍ストローマ、及び／又は繊維症を減少するための、結合

組織生物発生に関連するＬＯＸＬ２タンパク質を標的とする別の抗体は、肺、又は、鼻又は肺の区画の直下流にある組織に、直接送達するための経口又は経鼻吸入によって、投与される。限定されないが、ＰＲＭ－１５１（組み換え型ペントラキシン－２）、アナログ、又は、炎症及び／又は繊維症を減少するための、損傷反応の調節を標的とする他の分子は、肺、又は、鼻又は肺の区画の直下流にある組織に直接送達するための経口又は経鼻吸入によって、投与され得る。限定されないが、ＣＣ－９３０（Ｊｕｎキナーゼ阻害剤）、アナログ、又は、腫瘍ストローマ及び／又は炎症反応を減少するための、他のＪｕｎキナーゼ阻害剤は、肺、又は、鼻又は肺の区画の直下流にある組織に直接送達するための経口又は経鼻吸入によって、投与され得る。限定されないが、経口イマチニブ（別名Ｇｌｅｅｖｅ又はＧｌｉｖｅｃ（チロシンキナーゼ阻害剤））、アナログ、又は、肺繊維芽細胞－筋繊維芽細胞の形質転換及び増殖、同様にＰＤＦＧ及び形質転換増殖因子（ＴＧＦ）－βシグナル伝達の阻害による細胞外マトリックス産生及び腫瘍ストローマ形成／維持を阻害するための他のチロシン阻害剤は、肺、又は、鼻又は肺の区画の直下流にある組織に直接送達するための経口又は経鼻吸入によって、投与され得る。限定されないが、ＳＴＸ－１００（インテグリンアルファ－ｖベータ－６を標的とするモノクローナル抗体）、アナログ、又は、腫瘍ストローマ及び／又は繊維症を減少するための、インテグリンアルファ－ｖベータ－６を標的とする他のインテグリンは、肺、又は、鼻又は肺の区画の直下流にある組織に直接送達するための経口又は経鼻吸入によって、投与され得る。限定されないが、ＱＡＸ５７６（インターロイキン１３［ＩＬ－１３］を標的とするモノクローナル抗体）、アナログ、又は、腫瘍ストローマ及び／又は炎症を減少するための、ＩＬ－１３を標的とする他の抗体は、肺、又は、鼻又は肺の区画の直下流にある組織に直接送達するための経口又は経鼻吸入によって、投与され得る。限定されないが、ＦＧ－３０１９（結合組織増殖因子［ＣＴＧＦ］を標的とするモノクローナル抗体）、アナログ、又は、腫瘍ストローマ及び／又は繊維症を減少するための、ＣＴＧＦを標的とする他の抗体は、肺、又は、鼻又は肺の区画の直下流にある組織に直接送達するための経口又は経鼻吸入によって、投与され得る。限定されないが、ＣＮＴＯ－８８８（ケモカイン［Ｃ－Ｃモチーフ］リガンド２［ＣＣＬ２］を標的とするモノクローナル抗体）、アナログ、又は、腫瘍ストローマ及び／又は繊維症を減少するための、ＣＣＬ２を標的とする他の抗体は、肺、又は、鼻又は肺の区画の直下流にある組織に直接送達するための経口又は経鼻吸入によって、投与され得る。限定されないが、ＢＩＢＦ－１１２０（Ｖａｒｇａｔｅｆ；血管内皮成長因子［ＶＥＧＦ］、血小板由来増殖因子［ＰＤＧＦ］、及び線維芽細胞成長因子［ＦＧＦ］を標的とする三重のキナーゼ阻害剤としても知られる）、アナログ、又は、腫瘍ストローマ及び／又は繊維症及び／又は炎症を減少するための他の三重のキナーゼ阻害剤は、肺、又は、鼻又は肺の区画の直下流にある組織に直接送達するための経口又は経鼻吸入によって、投与され得る。

【０２２６】

癌及び肺動脈高血圧症を処置するための有望な方法として示されるように、癌、より具体的には肺癌における「カクテル療法」又は「カクテル予防法」を可能にするために、癌を標的とする薬剤と、（処方医師が、同じ疾患を処置するための併用療法として幾つかの順序で摂取される薬を要求するように）同時投与、連続投与、又は同時に処方されるような、吸入されたイマチニブ又はその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体又はその塩、或いは他のチロシンキナーゼ阻害剤又はその塩を投与する方法が、提供される。抗癌剤はゲフィチニブ（Ｉｒｅｓｓａ、ＺＤ１８３９としても知られる）を含み得る。ゲフィチニブは、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼドメインの選択的阻害剤である。標的タンパク質（ＥＧＦＲ）は、Ｈｅｒ１（ｅｒｂ－Ｂ１）、Ｈｅｒ２（ｅｒｂ－Ｂ２）、及びＨｅｒ３（ｅｒｂ－Ｂ３）を含む、受容体のファミリーである。ＥＧＦＲは、例えば肺癌及び乳癌における、特定のタイプのヒト癌腫の細胞において過剰発現される。これは、抗アポトーシスのＲａｓシグナル伝達カスケードの、不適当な活性化に通じ、最終的に制御されない細胞増殖に通じる。ゲフィチニブ感受性の非小細胞肺癌に関する研究は、ＥＧＦＲチロシンキナーゼドメインにおける変異が、抗アポトーシス経路を活性化する原

因であることを示した。これらの変異は、ゲフィチニブ及びエルロチニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤に対する感受性の増加を与える傾向がある。非小細胞肺癌組織構造のタイプのうち、腺癌は、これらの変異を最も頻繁に抱えるタイプである。これらの変異は、（より頻繁に腺癌を有する傾向もある）アジア人、女性、及び非喫煙者においてより共通して見られる。ゲフィチニブは、酵素のアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）結合部位への結合により、ＥＧＦＲチロシンキナーゼを阻害する。故に、抗アポトーシスのＲａｓシグナル伝達カスケードの活性化におけるＥＧＦＲチロシンキナーゼの機能は阻害され、且つ悪性細胞が阻害される。ゲフィチニブは他の癌において効果的であるとさらに証明されねばならないが、ＥＧＦＲ過剰発現が関係する他の癌の処置において使用される潜在性も存在する。ゲフィチニブが選択的な化学療法剤であるため、その耐用性特性は、以前の細胞毒性薬剤より優れている。薬物副作用（ＡＤＲ）は、潜在的に死病に許容可能である。ざ瘡のような発疹が、非常に共通して報告される。他の一般的な副作用は：下痢、吐き気、嘔吐、食欲不振、口内炎、脱水、皮膚反応、爪囲炎、肝酵素の無症性の上昇、無力症、結膜炎、眼瞼炎を含む。稀な副作用は：間質性肺疾患、角膜びらん、異常なまつ毛及び髪の毛の成長を含む。

【０２２７】

別の抗癌剤は、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａとしても知られる）である。エルロチニブは、癌の様々な形態において大いに発現され且つ時に変異させられる、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼを特異的に標的とする。それは、受容体のアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）結合部位に可逆的な様式で結合する。送信されるシグナルのために、２つのＥＧＦＲ分子は、ホモダイマーを形成するよう共に生ずる必要がある。その後、これらは、チロシン残基の上で互いにトランスリン酸化するためにＡＴＰの分子を使用し、それは、ホスホチロシン残基を生成して、核にシグナルカスケードを形質導入するか、又は他の細胞の生化学的プロセスを活性化する、タンパク質複合体を組み立てるために、ＥＧＦＲにホスホチロシン結合タンパク質を動員する。ＡＴＰの阻害によって、ＥＧＦＲ中のホスホチロシン残基の形成は可能でなく、シグナルカスケードが開始されない。エルロチニブは、肺癌の処置において延命効果を示した。エルロチニブは、少なくとも１つの前の化学療法レジメンに失敗した、局所的に進行した又は転移性の非小細胞肺癌の処置のために承認される。それはまた、局所的に進行した、切除可能でない、又は転移性の膵癌の処置のために、ゲムシタビンと組み合わせて承認される。肺癌において、エルロチニブは、ＥＧＦＲ変異の有無にかかわらず患者に効果的であると示されたが、ＥＧＦＲ変異がある患者の群においてより効果的であると思われる。ＥＧＦＲ変異陽性患者の中の反応率は、およそ６０％である。ＢＡＣのような腺癌又は亜型を有する、非喫煙者及び軽い喫煙経験者である患者は、ＥＧＦＲ変異を有する可能性があるが、変異は全てのタイプの患者に生じ得る。ＥＧＦＲ陽性の患者は一般的にＫＲＡＳ陰性である。エルロチニブは近年、ＪＡＫ２Ｖ６１７Ｆ活性の強力阻害剤であると示された。ＪＡＫ２Ｖ６１７Ｆは、チロシンキナーゼＪＡＫ２の変異体であり、真性赤血球増加症（ＰＶ）を患う大半の患者と、特発性の骨髄線維症又は本態性血小板血症を患う、十分な割合の患者において、見出される。研究は、エルロチニブがＪＡＫ２Ｖ６１７Ｆ陽性のＰＶ及び他の骨髄増殖性疾患の処置に使用され得ることを示唆する。発疹が、大多数の患者に生じる。これは、ざ瘡に類似し、主として顔面及び首に関係する。それは自己制限され、継続的に使用しても、大多数の場合において回復する。興味深いことに、幾つかの臨床研究は、皮膚反応の重症度と生存増大との相関性を示してきたが、これは定量的に評価されなかった。皮膚疹は、臨床的利益の代用マーカーであり得る。他の副作用は、下痢、食欲不振、疲労、稀に、咳及び呼吸困難の増加を特徴とする間質性肺炎を含む。これは重度のものであり、呼吸が激しく悪化する患者の中で考慮されねばならない。エルロチニブが難聴を引き起こし得ることも、示唆されてきた。稀な副作用は、重度の胃腸管、皮膚、及び眼の疾患を含む。加えて、エルロチニブを処方した人の中には、重度又は致死的な胃腸管の穿孔；水疱性、水疱形成性、及び剥離性の皮膚疾病（致死的なものもある）；及び角膜病変などの重度の眼疾患を進行させる者もいる。結果的に死亡するものを含む症例の幾つかは、Ｓｔｅｖｅｎｓ－Ｊｏｈｎ

ｓｏｎ症候群／中毒性表皮壊死症を暗示した。エルロチニブは、肝酵素ＣＹＰ３Ａ４によって主に代謝される。セントジョンズワートなどの、この酵素を誘発する（即ち、その産生を刺激する）化合物は、エルロチニブ濃度を低下させ得、その一方で阻害剤は濃度を増加することができる。ＣＭＬ中のイマチニブなどの、他のＡＴＰ競合的な小分子チロシンキナーゼ阻害剤を用いると、患者は抵抗性を急速に進行する。エルロチニブの場合、これは典型的に、処置の開始から８－１２か月で生じる。抵抗性の５０％以上が、大きな無極性のメチオニン残基（Ｔ７９０Ｍ）による小さな極性のトレオニン残基の置換を含む、ＥＧＦＲキナーゼドメインのＡＴＰ結合ポケットにおける変異によって、引き起こされる。「ゲートキーパー」変異の仮説の提唱者は、この変異が立体障害によってエルロチニブの結合を妨げることを示唆しているが、研究は、Ｔ７９０Ｍが、エルロチニブの阻害効果を減少させるＡＴＰ結合親和性の増加を与えることを示唆している。薬物抵抗性の約２０％が、ＰＩ３ＫのＥＲＢＢ３依存性の活性化を駆り立てる、肝細胞増殖因子受容体の増幅によって引き起こされる。他の抵抗性の症例は、ＥＧＦＲによりホモ二量体化し、それによりヘテロダイマーを形成するための、変異したＩＧＦ－１受容体の動員を含む、多数の変異に関係し得る。これは、ＥＧＦＲ阻害剤の存在下でさえＥＧＦＲの下流エフェクターの活性化を可能にする。幾つかのＩＧＲ－１Ｒ阻害剤は、進行の様々な段階にある（ＡＧ１０２４又はＡＧ５３８などのＴＫＩ、或いはＮＶＰ－ＡＥＷ５４１などのピロロ［２，３－ｄ］－ピリミジン誘導体の何れかを中心とする）。ＩＧＦ－１Ｒを標的とするモノクローナル抗体フィギツムマブは現在、臨床試験を受けている。抵抗性の別の原因は、ＥＧＦＲによる刺激とは無関係であるＡｋｔの活性化の増加を可能にする、ＰＴＥＮ腫瘍抑制因子の不活性化変異であり得る。抵抗性と格闘するための最も有望な方法は、おそらく併用療法である。作用の異なる様式での、多くの異なる治療剤による処置を始めることは、Ｔ７９０Ｍ、及び、変異を与える他の抵抗性の発達に対する、最良の防御を提供すると思われる。

【０２２８】

別の抗癌剤は、ボルテゾミブ（本来のコード名ＰＳ－３４１；Ｖｅｌｃａｄｅ ａｎｄ Ｂｏｒｔｅｃａｄとして販売される）である。ボルテゾミブは、ヒトにおいて試験される第１の治療上のプロテアソーム阻害剤である。ボルテゾミブは、再発性多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫を処置するために、米国において承認される。多発性骨髄腫において、完全な臨床反応は、他の抵抗性があるか又は急速に進行する疾患を患う患者において、得られてきた。ボルテゾミブは本来、ＭＧ－３４１として合成された。前臨床医学の結果を見込んだ後、薬物（ＰＳ－３４１）は、多発性骨髄腫癌を患う患者の小さな第Ｉ相試験において試験された。ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ）は、多発性骨髄腫に使用するために承認される。別の市販で入手可能なボルテゾミブ製品－Ｂｏｒｔｅｎａｔは、伝えられるところによれば、宣言されるより実質的に多くの活性実体を含み、且つ潜在的に、更に多くの毒性の増加を結果としてもたらす。更に、Ｂｏｒｔｅｎａｔは、不明瞭な臨床的影響力により、登録された倫理的な製品Ｖｅｌｃａｄｅからの、幾つかの他の化学物質と製剤の偏差を有している。ボルテゾミブ中のホウ素原子は、２６Ｓプロテアソームの触媒部位を、高親和性及び特異性に結合する。正常細胞において、プロテアソームは、ユビキチン化タンパク質の劣化によりタンパク質の発現及び機能を調節し、また、異常なタンパク質又はミスフォールドタンパク質の細胞を浄化する。臨床及び前臨床のデータは、ミエローマ細胞の不死の表現型の維持における役割を支援し、細胞培養及び異種移植片のデータは、固形腫瘍癌おいて同様の機能を支援する。多数の機構が関与するように思われるが、プロテアソーム阻害は、アポトーシス促進性因子の劣化を妨げ、アポトーシス促進性経路の抑止に依存して腫瘍細胞におけるプログラム細胞死の活性化を可能にし得る。近年、ボルテゾミブが、プロテアソームによってもたらされる細胞内ペプチドのレベルの、急速且つ劇的な変化を引き起こしたことが見出された。幾つかの細胞内ペプチドは、生物学的に活性であると示され、そのため、細胞内ペプチドのレベルに対するボルテゾミブの効果は、薬物の生物学的作用及び／又は副作用に寄与し得る。ボルテゾミブは、静脈内投与後に急速に取り除かれる。ピーク濃度は約３０分で到達する。薬物濃度は、１時間後にはこ

れ以上測定することができない。薬力学は、末梢血単核細胞におけるプロテアソーム阻害を測定することにより測定される。標準の末梢血単核細胞及び大半の他の癌細胞株と比較して、プロテアソーム阻害に対する、ミエローマ細胞株及びマントル細胞株の遥かに大きな感受性は、あまり理解されていない。ボルテゾミブは、患者の３０％において末梢性ニューロパシーに関連している；時々、それは苦痛を伴うことがある。これは、先在するニューロパチーを持つ患者において悪化し得る。加えて、好中球減少症及び血小板減少症を引き起こす骨髄抑制も生じ、且つ用量を制限し得る。しかし、これら副作用は通常、進行疾患を持つ患者のための骨髄移植及び他の処置選択に対しては、穏やかである。ボルテゾミブは高い割合の帯状疱疹に関連するが、予防的なアシクロビルはこの危険性を減らし得る。胃腸影響及び無力症は、最も一般的な有害事象である。確立されたボルテゾミブの効果は、再発性／難治性の多発性骨髄腫を持つ、重度に前処置した患者において、最高８つのサイクルの間、２１日間のサイクルの１、４、８、及び１１日目の静脈内ボーラスにより投与される、１．３ｍｇ／ｍ２（デキサメタゾンの有無に関わらず）である。ボルテゾミブの実証された優位性は、高用量のデキサメタゾンレジメンにわたって１．３ｍｇ／ｍ２である（例の中間（ｅｘａｍｐｌｅ　ｍｅｄｉａｎ）ＴＴＰ　６．２対３．５か月、及び１年の生存率８０％対６６％による）。実験室の研究及び臨床試験は、新しいタイプの他の薬理学的な薬剤と組み合わせることにより、ボルテゾミブの抗癌性効力を更に増加させることが可能であり得るかどうかを、研究している。例えば、臨床試験は、サリドマイド、レナリドミド、血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）の阻害剤、又は三酸化ヒ素の追加が有益であり得ることを示した。実験室の研究において、例えば、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、タプシガルジン、又はセレコキシブと組み合わせた時、ボルテゾミブが多発性骨髄腫細胞をより効率的に死滅させたことが、見出された。ボルテゾミブは、膵癌においてレオリジン（Ｒｅｏｌｙｓｉｎ）と相乗的であるという、前臨床医学的な証拠が存在する。しかし、これら後者の組み合わせの何れかの治療効力と安全性は、癌患者において未だに評価されていない。

【０２２９】

抗癌剤の別のファミリーは、ヤーヌスキナーゼ阻害剤である。ＪＡＫ阻害剤としても知られ、これらは、酵素のヤーヌスキナーゼファミリー（ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＴＹＫ２）の１以上の活性の阻害により機能し、それによりＪＡＫ－ＳＴＡＴシグナル経路に干渉する、一種の薬物である。これら阻害剤は、癌及び炎症性疾患の処置における治療用途を有する。サイトカインは、細胞増殖及び免疫応答を制御する際に重要な役割を果たす。多くのサイトカインが、Ｉ型及びＩＩ型のサイトカイン受容体に結合し、且つそれらを活性化することにより、機能する。これら受容体は次に、シグナル伝達のために酵素のヤーヌスキナーゼ（ＪＡＫ）ファミリーに依存する。従って、これらヤーヌスキナーゼの活性を阻害する薬物は、サイトカインシグナル伝達を遮断する。より具体的に、ヤーヌスキナーゼは、活性化したサイトカイン受容体をリン酸化する。これらリン酸化した受容体は次に、遺伝子転写を調節するＳＴＡＴ転写因子を動員する。臨床試験に達するための第１のＪＡＫ阻害剤は、トファシチニブであった。トファシチニブは、ＪＡＫ３（ＩＣ５０＝２ｎＭ）の特異的阻害剤であり、それにより、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ１５、及びＩＬ－２１の活性を遮断する。従って、Ｔｈ２細胞分化は遮断され、それ故、トファシチニブはアレルギー性疾患の処置に効果的である。トファシチニブはまた、それほどではないにせよ（ｔｏ　ａ　ｌｅｓｓｅｒ　ｅｘｔｅｎｔ）、次にＩＦＮ－γ及びＩＬ－６のシグナル伝達、並びに結果的にＴｈ１細胞分化を遮断する、ＪＡＫ１（ＩＣ５０＝１００ｎＭ）及びＪＡＫ２（ＩＣ５０＝２０ｎＭ）を阻害する。ＪＡＫ阻害剤の例は、次のものを含む：乾癬、骨髄線維症、及び関節リウマチのためのＪＡＫ１／ＪＡＫ２に対するルクソリチニブ；乾癬と関節リウマチのためのＪＡＫ３に対するトファシチニブ（タソシチニブ（ｔａｓｏｃｉｔｉｎｉｂ）；ＣＰ－６９０５５０）；関節リウマチのためのＪＡＫ１／ＪＡＫ２に対するバリシチニブ（Ｂａｒｉｃｉｔｉｎｉｂ）（ＬＹ３００９１０４、ＩＮＣＢ２８０５０）；骨髄増殖性障害のためのＪＡＫ２に対するＣＹＴ３８７；急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）のためのＪＡＫ２に対するレスタウルチニブ；再発性のリンパ腫及び進行

性の骨髄性悪性腫瘍、慢性特発性骨髄線維症（ＣＩＭＦ）のためのＪＡＫ２に対するパクリチニブ（Ｐａｃｒｉｔｉｎｉｂ）（ＳＢ１５１８）；及び、骨髄線維症のためのＪＡＫ２に対するＴＧ１０１３４８。

【０２３０】

抗癌剤の別のファミリーは、ＡＬＫ阻害剤である。ＡＬＫ阻害剤は、ＥＭＬ４－ＡＬＫ転位などの、未分化のリンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）の変形を持つ腫瘍に対して作用する、潜在的な抗癌剤である。非小細胞肺癌腫（ＮＳＣＬＣ）の約７％は、ＥＭＬ４－ＡＬＫ転位を有する。ＡＬＫ阻害剤の例は、次のものを含む：クリゾチニブ（商品名Ｘａｌｋｏｒｉ）はＮＳＣＬＣのために承認される；ＡＰ２６１１３は前臨床段階にある；及び、ＬＤＫ３７８は、第二世代のＡＬＫ阻害剤としてＮｏｖａｒｔｉｓによって開発される。ＮＰＭ－ＡＬＫは、未分化大細胞リンパ腫（ＡＬＣＬ）を駆動し、且つ他のＡＬＫ阻害剤の標的である、ＡＬＫの異なる変形／融合である。クリゾチニブは、標的キナーゼのＡＴＰ結合ポケット内の競合的結合により、プロテインキナーゼ阻害剤として、アミノピリジンの構造及び機能を有する。非小細胞肺癌を患う患者の約４％は、発癌に寄与し且つ悪性表現型をかりたてるように思われる構成的なキナーゼ活性を結果としてもたらす、ＥＭＬ４（「４様棘皮動物微小管付属蛋白質（ｅｃｈｉｎｏｄｅｒｍ ｍｉｃｒｏｔｕｂｕｌｅ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｐｒｏｔｅｉｎ－ｌｉｋｅ ４）」）とＡＬＫ（「未分化のリンパ腫キナーゼ」）との間に融合遺伝子を生じさせる、染色体再配置を有する。融合タンパク質のキナーゼ活性はクリゾチニブによって阻害される。この遺伝子融合を持つ患者は典型的に、上皮成長因子受容体遺伝子（ＥＧＦＲ）又はＫ－Ｒａｓ遺伝子において変異を有していない、より若い非喫煙者である。ＡＬＫ融合ＮＳＬＣの新たな事例の数は、米国では１年当たり約９，０００であり、世界中では約４５，０００である。ＡＬＫ変異は、神経芽腫の事例の約１５％における悪性表現型、即ち、非常に幼い子どもにほぼ排他的に生じる、珍しい形態の末梢神経系癌の駆動において重要であると思われる。クリゾチニブは、悪性新生物の多くの他の組織学的形態の腫瘍形成に関係する、ｃ－Ｍｅｔ／肝細胞増殖因子受容体（ＨＧＦＲ）チロシンキナーゼを阻害する。クリゾチニブは現在、悪性細胞の増殖、移動、及び侵入の調節により、その効果を及ぼすと思われる。他の研究は、クリゾチニブが、悪性腫瘍における血管新生の阻害を介しても作用し得ることを示唆する。クリゾチニブは、ＡＬＫ融合遺伝子を運ぶ８２の患者の９０％において、腫瘍を縮ませた又は安定させた。腫瘍は、処置された人々の５７％において、少なくとも３０％縮んだ。その大半は腺癌を有しており、一度も喫煙していない又は喫煙経験者であった。彼らは、クリゾチニブを受ける前に平均３つの他の薬物による処置を受け、１０％のみが、標準治療に反応すると予想された。彼らは、６か月の中央持続時間の間、２５０ｍｇのクリゾチニブを毎日２回与えられた。これら患者の約５０％は、吐き気、嘔吐、又は下痢などの少なくとも１つの副作用を被った。クリゾチニブに対する幾つかの反応は、１５か月まで続いた。第３相試験（ＰＲＯＦＩＬＥ １００７）は、ＡＬＫ陽性のＮＳＣＬＣの処置において、クリゾチニブを標準第二線化学療法（ペメトレキセド又はタキソテレ）と比較する。加えて、第２相試験（ＰＲＯＦＩＬＥ １００５）は、前の化学療法の１より多くのラインを受けた、類似の基準を満たす患者を研究する。クリゾチニブ（Ｘａｌｋｏｒｉ）は、異常な未分化のリンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）遺伝子を発現する、特定の後期の（局所的に進行性又は転移性の）非小細胞肺癌を処置するために、承認される。承認は、ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合のためのコンパニオン分子の試験を必要とした。

【０２３１】

別の抗癌剤は、クリゾチニブである。クリゾチニブも、進行性の播種性の未分化大細胞リンパ腫、［９］、及び神経芽腫の臨床試験において試験されている。

【０２３２】

抗癌標的は、Ｂｃｌ－２（Ｂ細胞リンパ腫２）を含む。ＢＣＬ２遺伝子によるコード化は、細胞死（アポトーシス）を調節する調節タンパクのＢｃｌ－２ファミリーの設立メンバーである。濾胞性リンパ腫中の染色体１４及び１８に関する染色体転座において最初に記載される様々なタンパク質の第２メンバーであるため、Ｂｃｌ－２の名はＢ細胞リンパ

腫２に由来する。Ｂｃｌ－２オルソログは、完全なゲノムデータが利用可能である、多数の哺乳動物において識別された。Ｂｃｌ－２の２つのアイソフォーム、１Ｇ５Ｍとしても知られるアイソフォーム１、及び１Ｇ５Ｏ／１ＧＪＨとしても知られるアイソフォーム２は、相似褶曲（ｓｉｍｉｌａｒ　ｆｏｌｄ）を示す。しかし、これらアイソフォームがＢＡＤとＢＡＫのタンパク質に結合する能力、同様に、結合溝の構造的なトポロジー及び静電電位を結果としてもたらすことは、２つのアイソフォームのための抗アポトーシスの活性における差を示唆する。Ｂｃｌ－２遺伝子への損傷は、黒色腫、乳癌、前立腺癌、慢性リンパ性白血病、及び肺癌を含む多くの癌の原因、並びに、統合失調症及び自己免疫病の起こり得る原因であると確認された。それは、癌処置に対する抵抗性の原因でもある。癌は、細胞増殖と細胞死の間のホメオスタシスのバランスにおける妨害の結果として生じる。抗アポトーシス遺伝子の過剰発現、及びアポトーシス促進性遺伝子の過小発現は、癌の特徴である細胞死の欠如を結果としてもたらし得る。例は、リンパ腫で見られ得る。リンパ球における抗アポトーシスのＢｃｌ－２タンパク質の過剰発現は、単独で癌を引き起こさない。しかし、Ｂｃｌ－２及び癌原遺伝子ｍｙｃの同時の過剰発現は、リンパ腫を含む活動的なＢ細胞悪性腫瘍をもたらし得る。濾胞性リンパ腫において、染色体転座は共通して、免疫グロブリン重鎖遺伝子位置の隣にｂｃｌ－２遺伝子を置く、１４番目と１８番目の染色体（ｔ（１４；１８））の間に生じる。この融合遺伝子は調節解除され、過度に高いレベルのＢｃｌ－２の転写に通じる。これは、アポトーシスを受けるこれらの細胞の性質を減少させる。細胞死はまた、免疫系を調節する際に非常に活性な役割を果たす。それが機能的な場合、中心及び末梢性の耐性の両方を介して、自己抗原に免疫非応答を引き起こし得る。不完全なアポトーシスの場合、それは、自己免疫疾患の病因の態様に寄与し得る。自己免疫疾患、１型糖尿病は、異常なＴ細胞ＡＩＣＤ及び不完全な末梢性耐性に通じる、不完全なアポトーシスによって引き起こされ得る。樹状細胞が免疫系の最も重要な抗原提示細胞であるという事実のため、それらの活性は、アポトーシスとしてのそのような機構によってしっかりと調節されねばならない。Ｂｉｍ－／－であり、故に、効果的なアポトーシスを誘発することができない樹状細胞を含むマウスが、標準の樹状細胞を持つものよりも多くの自己免疫疾患を得ることを、研究者は見出した。他の研究は、抗アポトーシスのＢｃｌ－２に依存するタイマーによって、樹状細胞の寿命が部分的に制御され得ることを示した。アポトーシスは、莫大な社会的影響を持つ様々な疾患を調節する際に非常に重要な役割を果たす。例えば、統合失調症は、アポトーシス促進性因子及び抗アポトーシス因子の異常な比率から結果として生じ得る、神経変性疾患である。この不完全なアポトーシスは、Ｂｃｌ－２の異常な発現、及びカスパーゼ－３の発現の増加から結果として生じ得るという、幾つかの証拠が存在する。Ｂｃｌ－２タンパク質のファミリーについての更なる研究は、アポトーシスを促進及び阻害するためにこれらのタンパク質がどのようにして相互に作用するかについて、より多くの全体像を提供する［引用が必要とされる］。関与される機構についての理解は、癌、自己免疫性疾病、及び神経系疾患を処置するための新たな治療を発展させるのを支援し得る。Ｂｃｌ－２阻害剤は、次のものを含む：Ｂｃｌ－２を標的とする、アンチセンス・オリゴヌクレオチド薬物Ｇｅｎａｓｅｎｓｅ（Ｇ３１３９）。アンチセンスＤＮＡ又はＲＮＡの鎖は非コードであり、コード鎖（ＲＮＡ又はタンパク質それぞれをもたらすためのテンプレートである）に補足的である。アンチセンス薬物は、ｍＲＮＡでハイブリダイズし、それを不活性化して、タンパク質が形成されるのを妨げる、ＲＮＡの短い配列である。Ｂｃｌ－２　ｍＲＮＡの開始コドン領域にて標的とされるアンチセンスＲＮＡによって、（ｔ（１４；１８）転位による）ヒトリンパ腫細胞の増殖が阻害され得ることが、示された。インビトロの研究は、Ｂｃｌ－２　ｍＲＮＡの最初の６つのコドンに相補的である、Ｇｅｎａｓｅｎｓｅの同定に繋がった。別のＢＣＬ－２阻害剤はＡＢＴ－７３である。ＡＢＴ－７３は、ＡＢＴ－７３７としても知られる、Ｂｃｌ－２、Ｂｃｌ－ｘＬ、及びＢｃｌ－ｗの新しい阻害剤である。ＡＢＴ－７３７は、リンパ腫と他の白血病の治療において有益であると証明し得る、Ｂｃｌ－ｘＬ及びＢｃｌ－ｗなどであるがＡ１及びＭｃｌ－１ではない、Ｂｃｌ－２及びＢｃｌ－２関連タンパク質を標的とする、多くのいわゆるＢＨ３ミメティック小分子阻害剤（ＳＭＩ）の中の

１つである。別の阻害剤はＡＢＴ－１９９である。ＡＢＴ－１９９は、慢性リンパ性白血病の患者におけるＢｃｌ－２タンパク質の機能を遮断するよう設計される、いわゆるＢＨ３ミメティック薬物である。別のＢｃｌ－２阻害剤は、肺小細胞癌のためのオバトクラックス（ＧＸ１５－０７０）である。Ｂｃｌ－２の阻害によって、オバトクラックスは、癌細胞における細胞死を誘発し、腫瘍増殖を妨げる。

【０２３３】

抗癌剤の別のファミリーはＰＡＲＰ阻害剤である。ＰＡＲＰ阻害剤は、酵素ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）の薬理学的阻害剤のグループである。これらは多くの効能について開発されており、最も重要な効能は癌の処置である。癌のいくつかの形態は通常の細胞よりもＰＡＲＰに依存しており、ＰＡＲＰを癌治療の魅力的な標的としている。癌治療での使用に加えて、ＰＡＲＰ阻害剤は、長期的な神経変性病と同様に脳卒中と心筋梗塞などの急性の生命を脅かす病気の電位治療と考えられる。ＤＮＡは各細胞周期中に何千回も損傷を受け、その損傷は修復されなければならない。ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、およびＰＡＬＢ２は、誤差のない相同遺伝子組換え修復による二本鎖ＤＮＡ切断の修復にとって重要なタンパク質、あるいはＨＲＲ、経路である。一方のタンパク質の遺伝子が変異している場合、変化は乳癌を引き起こす可能性があるＤＮＡ修復時の誤差につながることがある。一度に十分な損傷を受けると、変化した遺伝子は細胞の死亡を引き起こすことがある。ＰＡＲＰ１は、一本鎖切断（ＤＮＡにつけた「ニック」）の修復にとって重要なタンパク質である。ＤＮＡが複製される（細胞分裂よりも先でなければならない）までこうしたニックが修復されないまま残ると、複製自体が二本鎖切断の形成を促すことがある。ＰＡＲＰ１を阻害する薬物はこのように多くの二本鎖切断を生じさせ、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、またはＰＡＬＢ２の突然変異を含む腫瘍中では、こうした二本鎖切断を効率的に修復することができず、細胞を死亡させる。癌細胞ほど頻繁にはＤＮＡを複製せず、突然変異したＢＲＣＡ１またはＢＲＣＡ２を欠いている標準的な細胞でも相同修復が行われ、これによりＰＡＲＰの阻害から生き残ることができる。腫瘍抑制遺伝子ＰＴＥＮを欠くいくつかの癌細胞は、決定的な相同遺伝子組換え構成成分であるＲａｄ５１のダウンレギュレーションによりＰＡＲＰ阻害剤に敏感に反応することもあるが、ＰＴＥＮがＲａｄ５１を調節しないこともあることを示す他のデータもある。従って、ＰＡＲＰ阻害剤は多くのＰＴＥＮを欠いた腫瘍（例えばいくつかの攻撃的な前立腺癌）に対して効果的なことがある。酸素の少ない（例えば急成長している腫瘍中で）癌細胞はＰＡＲＰ阻害剤に敏感に反応する。ＰＡＲＰ阻害剤は主としてＰＡＲＰ酵素活性を阻止することにより作用し、それによりＤＮＡ損傷の修復を防ぎ、最終的には細胞死を引き起こすと当初は考えられていた。ＰＡＲＰ阻害剤にはさらなる作用機序：抗腫瘍活性に関連するＤＮＡ損傷部位にＰＡＲＰタンパク質を局所化する－がある。捕捉されたＰＡＲＰタンパク質－ＤＮＡ複合体はＤＮＡ複写を阻止するため、細胞にとって非常に有毒である。研究者が損傷を受けたＤＮＡでＰＡＲＰタンパク質を捕捉する他とは異なる能力について３つのＰＡＲＰ阻害剤を試験したとき、こうした阻害剤の捕捉能力は多種多様であることが分かった。ヒトのタンパク質のＰＡＲＰファミリーはＤＮＡ結合および修復のタンパク質であるＰＡＲＰ１とＰＡＲＰ２を含む。ＤＮＡ損傷により活性化されると、これらのタンパク質はＤＮＡを修復する実際の作業を行うタンパク質を補充する。正常条件下では、いったん修復プロセスが進行すると、ＰＡＲＰ１とＰＡＲＰ２はＤＮＡから放出される。しかしながら、この研究が示すように、ＰＡＲＰ１とＰＡＲＰ２はＰＡＲＰ阻害剤と結合すると、それらはＤＮＡで捕捉されるようになる。研究者は、捕捉されたＰＡＲＰ－ＤＮＡ複合体がＰＡＲＰ活性のない状態で蓄積する修復されていない一本鎖ＤＮＡ切断よりも細胞に対して毒性があることを示し、ＰＡＲＰ阻害剤がＰＡＲＰ毒物として作用することを示唆している。こうした調査結果は、主にＰＡＲＰ酵素活性を阻止するように作用するとともにＤＮＡ上でＰＡＲＰタンパク質を捕捉しない触媒性の阻害剤と、ＰＡＲＰ酵素活性を抑制するとともにＰＡＲＰ毒物として作用する二重阻害剤の、２つのクラスのＰＡＲＰ阻害剤があり得ることを示唆している。放射線療法の主な機能はＤＮＡ鎖切断を生成することであり、重篤なＤＮＡ損傷を引き起こして細胞死を招くこともある。放射線療法には任意の標的細胞の１００

％を殺す能力が潜在的にあるが、それに必要な投与量は健康な組織に許容できない副作用をもたらすことになる。したがって、放射線療法とは一定レベルの放射線に被曝するだけのものでしかない。ＰＡＲＰ阻害剤はＢＲＣＡ１／ＢＲＣＡ２の突然変異を備えた腫瘍組織での放射線療法によって生成された一本鎖切断からの二本鎖切断の形成をもたらすため、ＰＡＲＰ阻害剤と放射線療法を組み合わせることは有望である。ゆえに、この組み合わせは同じ放射線量を用いたより強力な治療、または低放射線量を用いる同様に強力な治療をもたらし得る。ＰＡＲＰ阻害剤の例としては以下のものが挙げられる：乳癌と扁平上皮細胞肺癌用のイニパリブ（Ｉｎｉｐａｒｉｂ）（ＢＳＩ　２０１）；乳癌、卵巣癌、および結腸直腸癌用のオラパリブ（Ｏｌａｐａｒｉｂ）（ＡＺＤ－２２８１）；転移性の乳癌と卵巣癌用のルカパリブ（Ｒｕｃａｐａｒｉｂ）（ＡＧ０１４６９９、ＰＦ－０１３６７３３８）；転移性黒色腫と乳癌用のベリパリブ（ＡＢＴ－８８８）；非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）用のＣＥＰ　９７２２；ＰＡＲＰ１とＰＡＲＰ２の両方を阻害するＭＫ　４８２７；進行型の血液悪性腫瘍、および進行型または再発性の固形腫瘍用のＢＭＮ－６７３；および、３－アミノベンズアミド。

【０２３４】

抗癌標的の別のファミリーはＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ／ｍＴＯＲ経路である。この経路は、成長制御、代謝、および翻訳開始のような多くの細胞機能の重要なシグナル経路である。この経路内には、多くの価値のある抗癌剤処置の標的があり、そのため、この経路は近年多くの研究の対象であった。ホスホイノシチド３－キナーゼ阻害剤（ＰＩ３Ｋ阻害剤）は、この経路の一部であるホスホイノシチド３－キナーゼ酵素を阻害することにより機能し、したがって、阻害を通してしばしば腫瘍の抑制をもたらす潜在的な医療用薬剤である。ＰＩ３Ｋの多くの異なるクラスとアイソフォームがある。クラス１　ＰＩ３Ｋは４つのタイプ（アイソフォーム）－ｐ１１０アルファ、ｐ１１０ベータ、ｐ１１０γ、およびｐ１１０デルタと共に、ｐ１１０として知られている触媒サブユニットを有する。研究されている阻害剤は、クラスＩ　ＰＩ３Ｋの１つ以上のアイソフォームを阻害する。これらは様々な癌の処置について盛んに調査されている。例としては以下が挙げられる：ＰＩ３Ｋの不可逆の阻害剤であるワートマニン；ワートマニンの誘導体であるデメトキシビリジン（ｄｅｍｅｔｈｏｘｙｖｉｒｉｄｉｎ）；および、ＰＩ３Ｋの可逆的な阻害剤であるＬＹ２９４００２。他のＰＩ３Ｋ阻害剤は以下を含む：結腸直腸癌と多発性骨髄腫用のペリフォシン；特定の後期の白血病用の経口ＰＩ３ＫデルタであるＣＡＬ１０１；Ｐｘ－８６６；特に血液系悪性腫瘍用のＰＩ３Ｋデルタおよびγの新しい阻害剤であるＩＰＩ－１４５；主にＰＩ３Ｋα（δアイソフォーム）を阻害するＢＡＹ　８０－６９４６；ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ二重阻害剤であるＢＥＺ２３５；喘息およびＣＯＰの処置のための二重ＰＩ３Ｋデルタ／γ阻害剤であるＤＲＰ６５０３；経口のＰＩ３Ｋデルタ阻害剤であるＴＧＲ　１２０２（ＲＰ５２６４としても知られている）；Ｂ細胞慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）用の最初のＰＩ３ＫＩであるＳＦ１１２６；ＰＩ３Ｋアルファ阻害剤であるＩＮＫ１１１７；３ｎＭのＧＤＣ－０９４１　ＩＣ５０；ＢＫＭ１２０；ＸＬ１４７（ＳＡＲ２４５４０８としても知られている）；ＸＬ７６５（ＳＡＲ２４５４０９としても知られている）；パロミド　５２９；単回および繰り返しの投薬後の不十分な暴露により臨床試験が終了した場合のＧＳＫ１０５９６１５；ｐ１１０ａに対する有力な阻害剤であるＺＳＴＫ４７４；重度の固形腫瘍のための二重ＰＩ３Ｋアルファ／ｍＴＯＲ阻害剤であるＰＷＴ３３５９７；ｐ１１０δの選択的阻害薬であるＩＣ８７１１４。それはｐ１１０－δの阻害のための１００ｎＭのＩＣ５０；４つのアイソフォームをすべて阻害するが、ｐ１１０－γとｐ１１０－δに対しは５－１０倍の優れた効能を有するＴＧ１００－１１５；ＣＡＬ２６３；Ｔ細胞性リンパ腫のための二重ＰＩ３Ｋデルタ／γ阻害剤であるＲＰ６５３０；二重ＰＩ３Ｋ－ｍＴＯＲ阻害剤であるＰＩ－１０３；４ｎＭと２１ｎＭのＩＣ５０値を有するＰＩ３ＫアルファとｍＴＯＲの阻害剤であるＧＮＥ－４７７；同様にＨＤＡＣ阻害剤であるＣＵＤＣ－９０７；および、Ｅｒｋ１／２も阻害するＡＥＺＳ－１３６を有する。

【０２３５】

もう一人の抗癌剤はアパチニブ（Ａｐａｔｉｎｉｂ）である。ＹＮ９６８Ｄ１としても

知られているアパチニブは、血管内皮細胞増殖因子受容体－２（ＫＤＲとしても知られているＶＥＧＦＲ２）を選択的に阻害するチロシンキナーゼ阻害剤である。それは癌細胞中の血管形成を阻害すると考えられている経口で生体利用可能な小子薬剤であり、特に、アパチニブはＶＥＧＦを媒介とした内皮細胞移動と増殖を阻害し、したがって腫瘍組織での新しい血管形成を阻止する。この薬剤はｃ－Ｋｉｔとｃ－ＳＲＣのチロシンキナーゼを穏やかに阻害する。アパチニブは、転移性の胃癌、転移性乳癌、および進行した肝細胞癌の潜在的な標的を絞った処置として現在臨床試験を受けている調査中の制癌剤である。癌患者は２８日間様々な用量のアパチニブを毎日投与された。アパチニブは７５０ｍｇ／日未満の投与量で耐用性が良好であり、１０００ｍｇ／日で３つの用量制限毒性の３つが報告され、最大耐用量は８５０ｍｇ／日に決定される。調査者は、相Ｉ／ＩＩの中で処置された６５人の癌患者についても報告し、１．５４％が完全寛解し、１２．３１％が一部応答し、６６．１５％は疾患が安定し、２０％は進行性の疾患であった。ヒト臨床研究でのアパチニブの安全性と薬物動態学に関する別に公表された報告書では、アパチニブが広範囲の癌タイプにわたって有望な抗腫瘍活性を有していると結論付けられている。いくつかの癌細胞は特定の制癌剤の細胞傷害効果に対する耐性（多剤耐性と呼ばれる）を開発する能力を有する。ある研究では、アパチニブが特定の従来の抗悪性腫瘍薬に対する癌細胞の多剤耐性を妨げるのに役立つことがあると結論付けられた。研究によると、アパチニブはそうした機能を阻害し、抗悪性腫瘍薬の細胞内濃度を増加させることにより、ＡＢＣＢ１とＡＢＣＧ２を媒介とした多剤耐性を逆にすることが示されている。この研究は、アパチニブがとりわけ化学療法に対する耐性が存在するケースで、従来の抗癌薬を用いる併用療法で潜在的に効果的であることを示唆している。

【０２３６】

抗癌標的の別のファミリーはＢＲＡＦである。ＢＲＡＦはＢ－Ｒａｆをコード化するヒト遺伝子である。遺伝子は癌原遺伝子Ｂ－Ｒａｆとｖ－Ｒａｆマウス肉腫ウイルスがん遺伝子相同体Ｂ１とも呼ばれ、一方で、タンパク質はより正式にはセリン／トレオニンプロテインキナーゼＢ－Ｒａｆとして知られている。Ｂ－Ｒａｆタンパク質は細胞成長の取り締まりに関与する細胞内部の信号を送ることに関与している。２００２年には、それがヒト癌では不完全（変異している）ことが分かった。特定の他の遺伝のＢＲＡＦ突然変異は先天性欠損を引き起こす。ＢＲＡＦによって生じた癌を治療する薬物が開発されている。ベムラフェニブとダブラフェニブは後期黒色腫向けに承認される。Ｂ－Ｒａｆは、増殖シグナル伝達プロテインキナーゼのＲａｆキナーゼ・ファミリーのメンバーである。このタンパク質は、細胞分裂、分化および分泌に影響するＭＡＰキナーゼ／ＥＲＫシグナル経路を調節する際にある役割を果たす。Ｂ－Ｒａｆは７６６のアミノ酸で調節されたシグナル伝達セリン／トレオニン特異的なプロテインキナーゼである。おおまかに言えば、それはＲａｆキナーゼ・ファミリーの３つの保存されたドメイン特性からなる：Ｒａｓ－ＧＴＰ結合自己調節ドメインである保存領域１（ＣＲ１）、セリンに富んだヒンジ領域である保存領域２（ＣＲ２）、および、タンパク質基質上のコンセンサス配列をリン酸化する触媒性のプロテインキナーゼドメインである保存領域３（ｉＣ３ｂレセプター）。その活性な立体構造では、Ｂ－Ｒａｆはそのキナーゼドメインの水素結合と静電的相互作用によって二量体を形成する。Ｂ－Ｒａｆはセリン／トレオニン特異的なプロテインキナーゼである。そのため、これはＡＴＰによって標的タンパク質上のコンセンサス配列中のセリンとトレオニンの残基のリン酸化を触媒し、製品としてＡＤＰおよびリン酸化されたタンパク質もたらす。Ｂ－Ｒａｆは高度に調節されたシグナル伝達キナーゼであるため、酵素として活動的になる前に最初にＲａｓ－ＧＴＰを結合しなければならない。いったん、Ｂ－Ｒａｆが活性化されると、保存されたプロテインキナーゼ触媒性のコアは、二分子求核置換を介したＡＴＰのγ－リン酸基上の活性化された基質セリンまたはトレオニンヒドロキシル酸素原子の求核攻撃を促すことによってタンパク質基質をリン酸化する。脱離基としてＡＤＰを用いるセリンとトレオニンの残基の二分子置換によってタンパク質リン酸化を効果的に触媒するために、Ｂ－Ｒａｆは最初にＡＴＰを結合し、その後、ＡＴＰのγリン酸塩が移されると遷移状態を安定させなければならない。構成的に活性なＢ－Ｒａｆ突然変異

体が一般に、過剰なシグナル伝達細胞の増殖により癌を引き起こす（ＣｌｉｎｉｃａｌＳｉｇｎｉｆｉｃａｎｃｅを参照）ため、Ｂ－Ｒａｆの阻害剤は癌の治療の候補としてキナーゼドメインの不活発および活性な両方の立体構造について開発されてきた。ＢＡＹ４３－９００６（ソラフェニブ、ネクサバール）は、原発性の肝臓と腎癌の処置についてＦＤＡによって承認されたＶ６００Ｅ突然変異体Ｂ－ＲａｆとＣ－Ｒａｆ阻害剤である。Ｂａｙ４３－９００６はその不活性な形態で酵素をロックすることによりＢ－Ｒａｆキナーゼドメインを無能にする。阻害剤はキナーゼドメインに対する高親和性によってＡＴＰ結合ポケットを遮断することによりこれを遂行する。その後、阻害剤は、重要な活性化ループと活性化ループの移動を停止させるためのＤＦＧモチーフ残基を結合し、ＤＦＧモチーフを活性な立体構造へ結合する。最後に、トリフルオロメチルフェニル部分はＤＦＧモチーフと活性ループの活性な立体構造部位を立体的に閉鎖して、キナーゼドメインが立体構造を変えて活性になれないようにする。ＢＡＹ４３－９００６の遠位のピリジル環は、Ｗ５３１、Ｆ５８３、およびＦ５９５と相互に作用して、キナーゼＮ－ｌｏｂｅの疎水性のヌクレオチド結合ポケットに繋留する。ループＦ５８３とＤＦＧモチーフＦ５９５との触媒性の疎水的相互作用は、酵素活性剤の可能性を減少させてこうした構造の不活性な立体構造を安定させる。さらに、中央フェニル環とのＫ４８３、Ｌ５１４、およびＴ５２９の疎水的相互作用は、阻害剤に対するキナーゼドメインの親和性を増加させる。中央の環とのＦ５９５の疎水的相互作用は、同様にＤＦＧ立体構造スイッチの活発な好ましさ（ｆａｖｏｒａｂｉｌｉｔｙ）をさらに減少させる。最後に、キナーゼドメインとのＢＡＹ４３－９００６の極性の相互作用は、阻害剤に対する酵素の親和性を増加させ、不活性な立体構造中のＤＦＧ残基を安定させるこの傾向を継続する。Ｅ５０１とＣ５３２の水素は、尿素と阻害剤のピリジル基をそれぞれ結合し、その一方で尿素カルボニルはＤ５９４の骨格アミド窒素からの水素結合を受け入れてＤＦＧモチーフを適所にロックする。キナーゼドメインが、ＤＦＧモチーフと活性化ループがタンパク質の活性な立体構造中のそれらの位置に移動した後に居住するαＣとαＥのヘリックス間の疎水性ポケットを立体的に阻止することによってＢＡＹ４３－９００６に結合する際に、トリフルオロメチルフェニル部分は、不活性な立体構造の熱力学的な好ましさを強化する。ＰＬＸ４０３２（ベムラフェニブ）は、後期黒色腫の処置についてＦＤＡによって承認されたＶ６００突然変異体Ｂ－Ｒａｆ阻害剤である。キナーゼドメインの不活性な形態を阻害するＢＡＹ４３－９００６とは異なり、ベムラフェニブは、ＡＴＰ結合部位にそれ自体を堅く繋留して、キナーゼの活性な「ＤＦＧ－ｉｎ」形態を阻害する。キナーゼの活性形態のみを阻害することによって、ベムラフェニブは、制御されていないＢ－Ｒａｆ、通常は癌を引き起こす細胞の増殖を選択的に阻害する。ベムラフェニブが薬物動態学的な理由で加えられたフェニル環においてその前駆体であるＰＬＸ４７２０とは異なるため、ＰＬＸ４７２０の作用機序はベムラフェニブと等価である。ＰＬＸ４７２０はＡＴＰ結合部位への親和性が優れている。これは一つには、そのアンカー領域である７－アザインドールが、チッ素原子が炭素と取り替えられた２つの場所でその部位を占有する天然アデニンとだけしか異ならないからである。これにより、Ｃ５３２とのＮ７水素結合とＱ５３０とのＮ１水素結合といった強い分子間相互作用が保存可能となる。ＡＴＰ結合疎水性ポケット（Ｃ５３２、Ｗ５３１、Ｔ５２９、Ｌ５１４、Ａ４８１）内の優れた適合度は同様に結合親和性を増加させる。水とのケトンリンカー水素結合と第２の疎水性ポケット（Ａ４８１、Ｖ４８２、Ｋ４８３、Ｖ４７１、Ｉ５２７、Ｔ５２９、Ｌ５１４、およびＦ５８３）中のジフルオロ－フェニルの適合は、例外的に高い結合親和性に全体的に貢献する。活性なＲａｆへの選択的な結合は、αＣヘリックスの変さらによって作成されたＲａｆ選択的なポケットに結合する末端のプロピル基によって遂行される。キナーゼの活性な立体構造の選択性は、活性状態のＤ５９４の骨格ペプチドＮＨとの水素結合により安定するｐＨ感受性の高い脱プロトン化したスルホンアミド基によってさらに増加する。不活性な状態で、阻害剤のスルホンアミド基は、代わりに反発を形成するその残基の骨格カルボニルと相互に作用する。したがって、ベムラフェニブは、Ｂ－Ｒａｆのキナーゼドメインの活性状態に優先的に結合する。ＢＲＡＦ遺伝子中の突然変異は２つの方法で疾患を引き起こす場合がある。最初に、突然変異は遺

伝し、先天性欠損を引き起こす場合がある。次に、突然変異が人生の後期に現われ、腫瘍遺伝子として癌を引き起こす場合がある。この遺伝子中で遺伝された突然変異は、心臓欠損、精神遅滞、および特有の表情を特徴とする疾患である、心臓・顔・皮膚症候群を引き起こす。この遺伝子中で獲得された突然変異は、非ホジキンリンパ腫、結腸直腸癌、悪性黒色腫、甲状腺乳頭癌、非小細胞肺癌、および肺の腺癌を含む癌で見つかった。ＢＲＡＦ遺伝子のＶ６００Ｅ突然変異は多くの研究でヘアリーセル白血病に関連付けられており、不必要なＭＬＨ１シーケンシングを経験する患者の数を減らすために、リンチ症候群のスクリーニングでの使用を提案されてきた。上に言及されるように、Ｂ－Ｒａｆが十分に理解された高収量の標的であることから、製薬会社の中には抗癌使用のための突然変異したＢ－ｒａｆタンパク質の特異的な阻害剤を開発しているところもある。転移性黒色腫の処置のためにゼルボラフとして認可されたベムラフェニブ（ＲＧ７２０４またはＰＬＸ４０３２）は、活性なＢ－Ｒａｆ阻害剤がなぜ薬物候補として追求されているのかの最新の最先端技術の例である。ベムラフェニブは、その高い有効性と選択性により、癌を標的とするメカニズムとして生化学的に興味深いものである。Ｂ－Ｒａｆは、転移性黒色腫患者の生存の可能性を増加させただけでなく、以前の最良の化学療法の処置：ダカルバジンと比較して、処置に対する反応速度を同じ時間で７－１２％から５３％に上げた。薬物の高い有効性にもかかわらず、腫瘍の２０％は依然として処置に対する耐性を作り出す。マウスでは、腫瘍の２０％が５６日後に耐性を持つようになる。この耐性のメカニズムはまだ議論されているが、いくつかの仮説は、高濃度のベムラフェニブを補うためのＢ－Ｒａｆの過剰発現と増殖シグナル伝達の上流のアップレギュレーションを含んでいる。より一般的なＢ－ｒａｆ阻害剤は、ＧＤＣ－０８７９、ＰＬＸ－４７２０　ソラフェニブトシラート、ダブラフェニブ、およびＬＧＸ８１８を含んでいる。

【０２３７】

抗癌剤の別のファミリーはＭＥＫ阻害剤である。これらはマイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ酵素ＭＥＫ１および／またはＭＥＫ２を阻害する化学薬品または薬物である。これらはいくつかの癌においてしばしば過活動性であるＭＡＰＫ／ＥＲＫ経路に影響を与えるために使用可能である。従って、ＭＥＫ阻害剤は、いくつかの癌、とりわけ、ＢＲＡＦ－変異黒色腫、およびＫＲＡＳ／ＢＲＡＦ変異型結腸直腸癌の処置の可能性を秘めている。ＭＥＫ阻害剤の例は以下を含む：ＢＲＡＦ変異型黒色腫の処置のための、および、ＢＲＡＦ－変異型黒色腫を処置するためにＢＲＡＦ阻害剤ダブラフェニブとの可能な組み合わせのためのトラメチニブ（ＧＳＫ１１２０２１２）；非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）のためのセルメチニブ；胆道癌と黒色腫について第１相試験を受けたＭＥＫ１６２；乳癌、結腸癌、および黒色腫のためのＰＤ－３２５９０１；ＸＬ５１８；ＣＩ－１０４０とＰＤ０３５９０１。

【０２３８】

抗癌剤の別のファミリーはＣＤＫ（サイクリン依存キナーゼ）阻害剤である。ＣＤＫ阻害剤はＣＤＫの機能を阻害する化学製品である。これを用いて癌細胞の過剰な増殖を防ぐことにより癌を処置する。多くのヒト癌では、ＣＤＫは過活動的であるか、あるいは、ＣＤＫ阻害タンパク質は機能的ではない。したがって、癌細胞の未制御な増殖を防ぐためにＣＤＫ機能を標的とすることは合理的である。しかしながら、癌標的としてのＣＤＫの正当性は注意深く評価されなければならない。というのも、遺伝学的研究では、１つの特定のタイプのＣＤＫのノックアウトは細胞の増殖にさほど影響を与えず、あるいは特定の組織タイプでしか効果がないということが明らかになっているからである。例えば、マウス中のほとんどの成体細胞は通常、ＣＤＫ４とＣＤＫ２の両方がなくても増殖する。さらに、特定のＣＤＫは細胞周期の一定の期間にのみ活性である。したがって、候補化合物の薬物動態学と投薬スケジュールは、全細胞周期にわたって薬物の活性濃度を維持するために注意深く評価されなければならない。ＣＤＫ阻害剤のタイプは以下を含む：広範囲抗菌スペクトル性のＣＤＫを標的とする様々なＣＤＫ阻害剤；特定のタイプのＣＤＫを標的とする特定のＣＤＫ阻害剤；および、ＶＥＧＦＲまたはＰＤＧＦＲなどの追加のキナーゼと同様にＣＤＫを標的とする多くの標的阻害剤。特定の例は以下を含む：白血病、黒色腫、お

よび固形腫瘍に関して、ＣＤＫ４を標的とするＰ１４４６Ａ－０５と、ＣＤＫ４とＣＤＫ６を標的とするＰＤ－０３３２９９１。

【０２３９】

もう１つの抗癌剤はサリノマイシンである。サリノマイシンは抗菌性で、かつコクシジウム抑制薬のイオン透過担体の治療薬である。サリノマイシンはマウス中で乳癌幹細胞を抗癌剤パクリタキセルよりも少なくとも１００倍効果的に殺すことが分かっている。研究は１６，０００の異なる化合物を選別し、サリノマイシンとエトポシドを含むわずかなサブセットだけが転移と再発の原因である癌幹細胞を標的とすることが分かった。サリノマイシンが癌幹細胞を殺す作用機序は具体的には未知のままであるが、同じ化合物の選別時のニゲリシンの検出によりカリウム・イオン透過担体としてのその作用によるものであると思われる。２０１１年に行なわれた研究は、サリノマイシンがヒト癌細胞のアポプトーシスを引き起こすことがあるということを示した。少数の臨床的なパイロット研究からの有望な結果によれば、サリノマイシンがＣＳＣを効果的に除去することができ、多量に前処理された、治療耐性を有する癌の部分的な臨床的退行を引き起こすことが明らかにされている。ＣＳＣと治療耐性を有する癌細胞の両方を殺すサリノマイシンの能力が化合物を新規かつ効果的な抗癌薬として定義することもある。サリノマイシンとその誘導体は薬物耐性の癌細胞株に対する有力な抗増殖性活性を示すことも示されている。サリノマイシンは、抗癌幹細胞薬を生産する製薬会社Ｖｅｒａｓｔｅｍの努力における鍵となる化合物である。

【０２４０】

肺非小細胞癌のための薬物は以下を含むことがある：アビトレキサート（Ａｂｉｔｒｅｘａｔｅ）（メトトレキセート）、アブラキサン（パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤）、アファチニブジマレアート、アリムタ（ペメトレキセド二ナトリウム）、アバスチン（ベバシズマブ）、カルボプラチン、シスプラチン、クリゾチニブ、エルロチニブ塩酸塩、フォレックス（Ｆｏｌｅｘ）（メトトレキセート）、フォレックス　ＰＦＳ（メトトレキセート）、ゲフィチニブ　ジオトリフ（Ｇｉｌｏｔｒｉｆ）（アファチニブジマレアート）、塩酸ゲムシタビン、ジェムザール（塩酸ゲムシタビン）、イレッサ（ゲフィチニブ）、メトトレキセート、メトトレキセートＬＰＦ（メトトレキセート）、メキサート（Ｍｅｘａｔｅ）（メトトレキセート）、メキサート－ＡＱ（メトトレキセート）、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、パラプラチン（Ｐａｒａｐｌａｔ）（カルボプラチン）、パラプラチン（カルボプラチン）、ペメトレキセド二ナトリウム、プラチノール（Ｐｌａｔｉｎｏｌ）（シスプラチン）、プラチノール－ＡＱ（シスプラチン）、タルセバ（エルロチニブ塩酸塩）、タキソール（パクリタキセル）、およびザーコリ（クリゾチニブ）。

【０２４１】

非小細胞肺癌について承認された組み合わせは以下を含むことがある：カルボプラチン－タキソールとゲムシタビン（Ｇｅｍｃｉｔａｂｌｉｎｅ）－シスプラチン。

【０２４２】

小細胞肺癌について承認された薬物は以下を含むことがある：アビトレキサート（メトトレキセート）、エトポフォス（Ｅｔｏｐｏｐｈｏｓ）（エトポシドリン酸塩）、エトポシド、エトポシドリン酸塩、フォレックス（メトトレキセート）、フォレックス　ＰＦＳ（メトトレキセート）、ハイカムチン（トポテカン塩酸塩）、メトトレキセート、メトトレキセートＬＰＦ（メトトレキセート）、メキサート（メトトレキセート）、メキサート－ＡＱ（メトトレキセート）、トポサール（Ｔｏｐｏｓａｒ）（エトポシド）、トポテカン塩酸塩、およびベプシド（エトポシド）。

【０２４３】

吸入された抗癌性および／または吸入された抗繊維症の治療薬として役立つことがある薬剤は以下を含むことがある：ゲフィチニブ（ＺＤ１８３９というイレッサ）；エルロチニブ（タルセバとしても知られている）；ボルテゾミブ（当初はＰＳ－３４１とＭＧ－３４１というコード名であり、ＶｅｌｃａｄｅとＢｏｒｔｅｃａｄとして市販された）；以

下を含むヤーヌスキナーゼ阻害剤（ＪＡＫ阻害剤としても知られている）：トファシチニブ（タソシチニブ（ｔａｓｏｃｉｔｉｎｉｂ）；ＣＰ－６９０５５０）、ルキソリチニブ、バリシチニブ（ＬＹ３００９１０４、ＩＮＣＢ２８０５０）、ＣＹＴ３８７、レスタウルチニブ、パクリチニブ（ＳＢ１５１８）、およびＴＧ１０１３４８；クリゾチニブ（商品名ザーコリ）、ＡＰ２６１１３、ＬＤＫ３７８、およびＮＰＭ－ＡＬＫを含むＡＬＫ阻害剤；ゲナセンス（Ｇ３１３９）ＡＢＴ－７３、ＡＢＴ－７３７、ＡＢＴ－１９９、およびオバトクラックス（Ｏｂａｔｏｃｌａｘ）（ＧＸ１５－０７０）を含むＢｃｌ－２阻害剤；ＰＡＲＰ阻害剤は、イニパリブ（ＢＳＩ　２０１）、オラパリブ（ＡＺＤ－２２８１）、ルカパリブ（ＡＧ０１４６９９、ＰＦ－０１３６７３３８）、ベリパリブ（ＡＢＴ－８８８）、ＣＥＰ　９７２２、ＭＫ　４８２７、ＢＭＮ－６７３、および３－アミノベンズアミドを含む；ワートマニン、デメトキシビリジン、ＬＹ２９４００２、ペリフォシン、ＣＡＬ１０１、ＰＸ－８６６、ＩＰＩ－１４５、ＢＡＹ　８０－６９４６、ＢＥＺ２３５、ＲＰ６５０３、ＴＧＲ　１２０２、ＳＦ１１２６、ＩＮＫ１１１７、ＧＤＣ－０９４１、ＢＫＭ１２０、ＸＬ１４７（ＳＡＲ２４５４０８としても知られている）、ＸＬ７６５（ＳＡＲ２４５４０９としても知られている）、パロミド（Ｐａｌｏｍｉｄ）５２９、ＧＳＫ１０５９６１５、ＺＳＴＫ４７４、ＰＷＴ３３５９７、ＩＣ８７１１４、ＴＧ１００－１１５、ＣＡＬ２６３、ＲＰ６５３０、ＰＩ－１０３、ＧＮＥ－４７７、ＣＵＤＣ－９０７、およびＡＥＺＳ－１３６を含むＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ／ｍＴＯＲ経路阻害剤。吸入された抗癌および／またはとして吸入された抗繊維症の治療薬として役立つことがある他の薬剤は、以下を含むことがある：アパチニブ（ＹＮ９６８Ｄ１としても知られている）；ベムラフェニブ（ＰＬＸ４０３２またはＲＧ７２０４またはゼルボラフ）、ダブラフェニブ、ＢＡＹ４３－９００６（ソラフェニブ、ネクサバール）、ＧＤＣ－０８７９とＰＬＸ－４７２０、ソラフェニブトシラート、およびＬＧＸ８１８を含むＢＲＡＦ阻害剤；トラメチニブ（ＧＳＫ１１２０２１２）、セルメチニブ、ＭＥＫ１６２、ＰＤ－３２５９０１、ＸＬ５１８、ＣＩ－１０４０、およびＰＤ０３５９０１を含むＭＥＫ阻害剤；Ｐ１４４６Ａ－０５とＰＤ－０３３２９９１を含むＣＤＫ（サイクリン依存性のキナーゼ）阻害剤；サリノマイシン、アビトレキサート（メトトレキセート）、アブラキサン（パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤）、アファチニブジマレアート、アリムタ（ペメトレキセド二ナトリウム）、アバスチン（ベバシズマブ）、カルボプラチン、シスプラチン、クリゾチニブ、エルロチニブ塩酸塩、フォレックス（メトトレキセート）、フォレックス　ＰＦＳ（メトトレキセート）、ジオトリフ（アファチニブジマレアート）、塩酸ゲムシタビン、ジェムザール（塩酸ゲムシタビン）、イレッサ（ゲフィチニブ）、メトトレキセート、メトトレキセートＬＰＦ（メトトレキセート）、メキサート（メトトレキセート）、メキサート－ＡＱ（メトトレキセート）、パクリタキセル、パクリタキセルのアルブミンを安定したナノ粒子製剤、パラプラチン（カルボプラチン）、パラプラチン（カルボプラチン）、ペメトレキセド二ナトリウム、プラチノール（シスプラチン）、プラチノール－ＡＱ（シスプラチン）、タルセバ（エルロチニブ塩酸塩）、タキソール（パクリタキセル）、アビトレキサート（メトトレキセート）、エトポフォス（エトポシドリン酸塩）、エトポシド、エトポシドリン酸塩、フォレックス（メトトレキセート）、フォレックス　ＰＦＳ（メトトレキセート）、ハイカムチン（トポテカン塩酸塩）、メトトレキセート、メトトレキセートＬＰＦ（メトトレキセート）、メキサート（メトトレキセート）、メキサート－ＡＱ（メトトレキセート）、トポサール（エトポシド）、トポテカン塩酸塩、およびベプシド（エトポシド）。上に列挙されたすべての薬物の可能な組み合わせに加えて、吸入投与のための他の組み合わせは以下を含むことがある：カルボプラチン－タキソールとゲムシタビン（Ｇｅｍｃｉｔａｂｌｉｎｅ）－シスプラチン。

【０２４４】

上気道（例えば、鼻、洞、および咽頭の区画）、呼吸気道（例えば、喉頭の、気管の、および気管支の区画）、および肺または肺の区画（例えば呼吸気管支、肺胞管、肺胞）を含む気道の１つ以上の所望の領域への直接的なエアロゾル投与は、特定の好ましい実施形態では、高濃度および用量設定された濃度の薬物、活性なプロドラッグ、あるいは呼吸病

理部位への徐放送達を達成するための鼻腔内または経口による吸入によって達成されることがある（例えば「肺送達」）。鼻腔内または経口吸入などによるエアロゾル投与は、薬物送達の非呼吸器経路に関連した呼吸外の毒性のリスクを減少させつつ、薬物、活性なプロドラッグ、あるいは、他の組織または器官、非限定的な例として、心臓、肝臓、中枢神経系、および／または腎臓に到達するために肺の脈管構造を通る徐放送達を提供するために使用されてもよい。これに応じて、特定のフェニルアミノピリミジンの誘導体化合物（例えば、イマチニブ）の治療用組成物の有効性が製剤と送達のパラメータに依存して変わることもあるため、本明細書に記載された特定の実施形態は、組成物の再製剤化と認識された活性な薬物化合物の新規な送達方法を反映する。他の実施形態は、本明細書に記載される発見から、瘢痕を防ぐための火傷へのエアロゾル送達を含む、病気の皮膚、直腸、膣、尿道、膀胱、目、および／または耳への、本明細書で提供されるような、例えば、化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の直接暴露により利益を得ることがある局所的な病理および／または感染症を企図している。

【０２４５】

治療投与（化合物製剤の本明細書に記載されたイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩）に意図された任意の組成物が特徴づけられ得る臨床的および薬学的な基準に加えて、当業者は所定の薬物組成物に特有の多くの物理化学的要因に気づくであろう。これらは、限定されないが水溶解度、粘性、分配係数（ＬｏｇＰ）、様々な製剤中の予測される安定度、重量モル浸透圧濃度、表面張力、ｐＨ、ｐＫａ、ｐＫｂ、溶解速度、痰透過性、痰結合／不活性化、味、咽の被刺激性、および急性の認容性を含む。

【０２４６】

特定の製品形態を選択する際に考慮すべき他の要因は、製剤（例えば、化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩）の物理化学、製剤が使用されることになっている所望の疾患の指標、臨床的承認、および患者のコンプライアンスを含む。非限定的な例として、エアロゾル送達（例えば、液状粒子の噴霧懸濁液、乾燥粉末製剤の分散剤、または定量の噴霧剤によって生成されたエアロゾルなどのミストの経口および／または鼻腔内の吸入による）用の化合物製剤の所望のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、水性の液体（例えば、非カプセル化の可溶性の賦形剤／塩を含む化合物の可溶性のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩）などの簡単な液体、水性の液体（例えば、脂質、リポソーム、シクロデキストリン、マイクロカプセル、およびエマルジョンなどの可溶性の賦形剤でカプセル化されたまたは合成された、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩）などの複合液体、複雑な懸濁液（例えば、低溶解度の安定したナノ懸濁液のみとして、共結晶／共沈殿の複合体として、および／または、固体の脂質のナノ粒子のような低溶解度脂質を含む混合物としての、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩）、乾燥粉末（例えば、化合物のみの、あるいは、低溶解度の賦形剤／塩またはラクトースなどの容易に可溶性の混合物を含む共結晶／共沈殿／噴霧乾燥した複合体または混合物における、乾燥粉末イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩）、あるいは、包装のための、および、定量噴霧式吸入装置などの吸入措置を用いる投与のための有機可溶性または有機性の懸濁液、の形態で提供されることがある。

【０２４７】

特定の好ましい実施形態にかかる本明細書で提供されるような化合物製剤の特定のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の選択は、所望の製品の包装によって影響を受けること

がある。包装を選択する際に考慮すべき要因は、例えば、固有の製品の安定性、製剤が凍結乾燥に晒されるか否か、装置の選択（例えば、液体噴霧器、乾燥粉末吸入器、定量噴霧式吸入器）および／または包装の形態（例えば、簡単な液体または複合液体製剤）、液体として、または装置への挿入前または挿入時に溶解する凍結乾燥物としてバイアル中で提供されるか否か、複雑な懸濁製剤、液体または凍結乾燥物として、かつ、装置への挿入前または挿入時に溶解する可溶性の塩／賦形剤成分、あるいは、液体と固体の成分の別々の包装を含むまたは含まずに、バイアル中で提供されているか否か；バイアル、カプセル、またはブリスターパック中の乾燥粉末製剤；および、別の容器で易溶性または低溶解度の固形の薬剤として単独で、あるいは易溶性または低溶解度の固形の薬剤とともに、包装された他の製剤を含む。

【０２４８】

包装された薬剤は、少なくとも０．００１ｍｇ／ｍＬから約２００ｍｇ／ｍＬの濃度、または少なくとも０．１ｍｇ／ｍＬから約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で、約３．０～約１１．０のｐＨ、より好ましくはｐＨ４～ｐＨ８を有し、および、少なくとも５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ、より好ましくは、２００から約５００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの総重量モル浸透圧濃度を有す化合物の水溶液のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩として提供される水溶液を含む、肺送達のための化合物製剤組成物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を提供するそのような方法で製造されることもある。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、本発明はフェニルアミノピリミジン誘導体化合物（例えばイマチニブ）のエアロゾル送達および／または局所送達に関する。イマチニブはエアロゾル（例えば液体噴霧化、乾燥粉末分散、または定量噴霧式投与による）によって、あるいは局所的に（例えば、水性懸濁液、油性の製剤など、あるいは点滴、スプレー、坐薬、膏薬、または軟膏などとして）、臨床的に望ましいレベルの投薬を可能にする好ましい溶解特性を有しており、肺線維症を抱える被検体または肺線維症のリスクのある被検体の急な処置または予防的な処置の方法で使用可能である。肺線維症が存在しているとき、あるいは、被検体が肺線維症を患うリスクのあるときを決定するための臨床的な基準は当該技術分野で知られている。吸入による肺送達により、臨床的に望ましい部位への直接的かつ用量設定可能な直接投薬が可能となり、全身暴露を減らすことができる。

【０２５０】

好ましい実施形態では、方法は、間質性肺疾患（ＩＬＤ）を患っているまたは間質性肺疾患を患っている疑いのある被検体に、エアロゾル（例えば空気または別のガス中の液体粒子の懸濁液）として、化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を投与することによって、間質性肺疾患を処置するか、あるいは間質性肺疾患に対する予防として役立つ。間質性肺疾患は、特発性間質性肺炎の米国胸部疾患学会（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｈｏｒａｃｉｃ Ｓｏｃｉｅｔｙ）／ヨーロッパ呼吸器学会（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｓｏｃｉｅｔｙ）の国際的な分野横断的なコンセンサス分類によって定義されるような特発性間質性肺炎のこうした状態を含んでいるＡＭ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｒｉｔ．Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．１６５，２７７－３０４（２００２）。これらは、既存の原因、あるいは、結合組織病、職業的な原因または薬物の副作用、特発性間質性肺炎（例えば、特発性肺線維症、非特異性の間質性肺炎、剥離性間質性肺炎、呼吸器の細気管支炎－ＩＬＤ、特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎、およびリンパ球性間質性肺炎）、肉芽腫性の肺疾患（例えば、サルコイドーシス、過敏性肺炎、および感染症）、ならびにＩＬＤ（例えば、リンパ管平滑筋腫症、肺性のランゲルハンス細胞組織球症、好酸球性肺炎、および肺胞たんぱく症）の他の形態との関連性のあるＩＬＤを含む。

【０２５１】

治療方法はＩＤを患う、またはＩＤを患っているうたがいのある被検体を特定するなど

の診断の工程も含むことがある。いくつかの実施形態では、方法はさらに特発性肺線維症に下位分類する。いくつかの実施形態では、化合物（またはその塩）製剤のエアロゾルのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の送達量は、急な、やや急な、長期的な症状の軽減、繊維症進行の遅延、繊維症進行の停止、繊維症の損傷の逆転、その後の生存時間の増加、および／または生活の質の改善をもたらすのに十分である。

【０２５２】

治療方法は、他の組織、非限定的な例としては心臓、肝臓、腎臓、または皮膚に線維症を患うまたは患っている疑いのある被検体を特定するなどの診断の工程も含むことがある。いくつかの実施形態では、化合物（またはその塩）製剤の液体噴霧、乾燥粉末、または定量噴霧式のエアロゾルのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、急な、やや急な、長期的な症状の軽減、繊維症進行の遅延、繊維症進行の停止、繊維症の損傷の逆転、その後の生存時間の増加、および／または生活の質の改善をもたらすのに十分である。

【０２５３】

治療方法は、多発性硬化症を患うまたは患っている疑いのある被検体を特定するなどの診断の工程も含むことがある。いくつかの実施形態では、化合物（またはその塩）製剤の液体噴霧、乾燥粉末、または定量噴霧式のエアロゾルのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の送達量は、急な、やや急な、長期的な症状の軽減、脱髄（ｄｅｍｙｌｉｎａｔｉｏｎ）進行の遅延、脱髄進行の停止、脱髄の損傷の逆転、その後の生存時間の増加、および／または生活の質の改善をもたらすのに十分である。

【０２５４】

別の実施形態では、化合物（またはその塩）製剤の液体噴霧、乾燥粉末、または定量噴霧式のエアロゾルのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、同時投与されるか、連続して投与されるか、あるいは共存する細菌感染の治療を提供するための抗菌剤と一定の組み合わせで調製されることもある。非限定的な例として、細菌は、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ，Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｓ，Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｃｉｄｏｖｏｒａｎｓ，Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｌｃａｌｉｇｅｎｅｓ，Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｐｕｔｉｄａ，Ｓｔｅｎｏｔｒｏｐｈｏｍｏｎａｓ ｍａｌｔｏｐｈｉｌｉａ，Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ ｃｅｐａｃｉａ，Ａｅｒｏｍｏｎａｓ ｈｙｄｒｏｐｈｉｌｉａ，Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ，Ｃｉｔｒｏｂａｃｔｅｒ ｆｒｅｕｎｄｉｉ，Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ，Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉ，Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｐａｒａｔｙｐｈｉ，Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｅｎｔｅｒｉｔｉｄｉｓ，Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｄｙｓｅｎｔｅｒｉａｅ，Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｆｌｅｘｎｅｒｉ，Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｓｏｎｎｅｉ，Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ｃｌｏａｃａｅ，Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ，Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ，Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ，Ｓｅｒｒａｔｉａ ｍａｒｃｅｓｃｅｎｓ，Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ，Ｍｏｒｇａｎｅｌｌａ ｍｏｒｇａｎｉｉ，Ｐｒｏｔｅｕｓ ｍｉｒａｂｉｌｉｓ，Ｐｒｏｔｅｕｓ ｖｕｌｇａｒｉｓ，Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ ａｌｃａｌｉｆａｃｉｅｎｓ，Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ ｒｅｔｔｇｅｒｉ，Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｉａ ｓｔｕａｒｔｉｉ，Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｃａｌｃｏａｃｅｔｉｃｕｓ，Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ，Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｅｎｔｅｒｏｃｏｌｉｔｉｃａ，Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｅｓｔｉｓ，Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｓｅｕｄｏｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ，Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａ，Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ，Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐａｒａｐｅｒｔｕｓｓｉｓ，Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｂｒｏｎｃｈｉｓｅｐｔｉｃａ，Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ，Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｐａｒａｉｎｆｌｕｅｎｚａ

e, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Haemophilus ducreyi, Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Branhamella catarrhalis, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli,Borrelia burgdorferi, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Kingella, Moraxella, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides 3452A homology group, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii、および、Bacteroides splanchnicus、などのグラム陰性菌であることもある。上に記載された方法のいくつかの実施形態では、細菌はグラム陰性の嫌気性菌である、非限定的な例として、これらは、Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides 3452A homology group, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii、および、Bacteroides splanchnicusを含む。上に記載された方法のいくつかの実施形態では、細菌はグラム陽性菌であり、非限定的な例として、これらは以下を含む：Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus milleri ;Streptococcus (Group G);Streptococcus (Group C／F);Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus hyicus subsp.hyicus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis、および、Staphylococcus saccharolyticus.上に記載された方法のいくつかの実施形態では、細菌はグラム陽性の嫌気性菌であり、非限定的な例として、これらはClostridium difficile, Clostridium perfringens, Clostridium tetini、および、Clostridium botulinumを含む。上に記載された方法のいくつかの実施形態では、細菌は抗酸菌であり、非限定的な例として、これらはMycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare、および、Mycobacterium lepraeを含む。上に記載された方法のいくつかの実施形態では、細菌は非定型の細菌であり、非限定的な例として、これらはChlamydia pneumoniaeおよびMycoplasma pneumoniaeを含む。

【0255】

非限定的な例として、好ましい実施形態では、本明細書で提供されるようなフェニルアミノピリミジン誘導体化合物（例えばイマチニブ）は、ミスト、気体－液体の懸濁剤また

は噴霧された液体、乾燥粉末および／または定量吸入されたエアロゾルの投与を可能にするように処方されることで、肺および／または標的の下流の組織における閾値の薬物濃度をもたらすとともに維持するための有効な濃度または量を供給し、これは上皮内層流体（ＥＬＦ）、痰、肺組織、気管支洗浄流体（ＢＡＬ）内の薬物レベルとして、あるいは薬物動態学的分析を介した血中濃度の逆重畳積分（ｄｅｃｏｎｖｏｌｕｔｉｏｎ）によって測定されることもある。１つの実施形態は、動物とヒトにおけるＩＬＤ（特発性肺線維症を含む）に関連する肺線維症と炎症の処置のために、影響を受けた組織に高濃度または用量設定濃度の薬物曝露を直接的に行う、エアロゾル投与の使用を含んでいる。こうした１つの実施形態では、肺へのエアロゾル投与後に達成されるピークの肺ＥＬＦレベルは、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の０．１ｍｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｇ／ｍＬの間である。別の実施形態では、肺へのエアロゾル投与後に達成されるピークの肺湿組織レベルは、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の０．００４ｍｃｇ／グラム肺組織乃至約５００ｍｃｇ／グラム肺組織の間である。

【０２５６】

非限定的な例として、好ましい実施形態では、血液および／または肺における閾値の薬物濃度をもたらすとともに維持するための有効な濃度または量を供給するために、ミスト、気体－液体の懸濁剤または噴霧された液体、乾燥粉末および／または定量吸入されたエアロゾルの投与を可能にするように処方された本明細書で提供されるようなフェニルアミノピリミジン誘導体化合物（例えばイマチニブ）は、上皮内層流体（ＥＬＦ）、痰、肺組織、気管支洗浄流体（ＢＡＬ）内の薬物レベルとして、あるいは肺外の治療、維持、または予防に十分な薬物レベルを生成する肺血管に吸収される薬物動態学的分析による血中濃度の逆重畳積分によって、測定されることもある。一実施形態は、限定されないが、心臓繊維症、腎線維症、肝線維症、心臓または腎臓の毒性、あるいは多発性硬化症の処置、維持、および／または予防のために、肺血管系、その後、組織と関連する血管系において高濃度の薬物曝露を行う、エアロゾル投与の使用を含む。こうした１つの実施形態では、肺へのエアロゾル投与後、経口吸入あるいは肺または鼻腔への吸入後、経鼻投与後に実現されたピークの組織に特有な血漿レベル（例えば、心臓、腎臓、および肝臓）または脳脊髄液レベル（例えば中枢神経系）は、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の０．１ｍｃｇ／ｍＬ乃至約５０ｍｃｇ／ｍＬの間である。別の実施形態では、肺へのエアロゾル投与後に達成されるピークの肺湿組織レベルは、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の０．００４ｍｃｇ／グラム肺組織乃至約５００ｍｃｇ／グラム肺組織の間である。

【０２５７】

別の実施形態では、方法は、火傷部位の閾値薬物濃度をもたらすとともに維持するために、化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩（あるいはその塩）の非経口または非経鼻の局所投与による患者の急なまたは予防的な処置のための方法が提供される。一実施形態は、皮膚の瘢痕を処置するまたは防ぐために患部組織に高濃度薬物曝露を直接的に行う、エアロゾル投与の使用を含む。例えば、これらの実施形態や関連する実施形態に従って、用語エアロゾルとはスプレー、ミスト、あるいは、他の密集した（ｎｕｃｌｅａｔｅｄ ）液体または乾燥粉末の形態を含むことがある。

【０２５８】

別の実施形態では、目の中で閾値薬剤濃度をもたらすとともに維持するために、化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の非経口または非経鼻の局所投与によって患者の急なまたは予防的な処置のための方法が提供される。一実施形態は、外科的な緑内障手術（例えば小疱繊維症）後の瘢痕の処置または予防のために患部組織に高濃度薬物曝露

を直接行うためのエアロゾル投与または製剤の液滴の使用を含む。例えば、これらの実施形態や関連する実施形態に従って、用語エアロゾルとはスプレー、ミスト、あるいは、他の密集した（ｎｕｃｌｅａｔｅｄ ）液体または乾燥粉末の形態を含むことがある。液滴は簡単な液体または懸濁製剤であってもよい。

【０２５９】

別の実施形態では、吸入による、本明細書で提供されるようなフェニルアミノピリミジン誘導体化合物（例えばイマチニブ）製剤であり、吸入された液体エアロゾル（例えば、液体噴霧化または定量投与後）または乾燥粉末エアロゾルは、約１ミクロンから１０ミクロン質量中央空気動力学的直径の平均粒子径、および、約３ミクロン以下の粒径幾何学的な標準偏差を有する。別の実施形態では、粒径は２ミクロン～約５ミクロンの質量中央空気動力学的直径と約３ミクロン以下の粒径の幾何学的な標準偏差である。一実施形態では、粒径の幾何学的な標準偏差は約２ミクロン以下である。

【０２６０】

非限定的な例として、好ましい実施形態では、本明細書で提供されるようなフェニルアミノピリミジン誘導体化合物（例えばイマチニブ）は、少なくとも約１分間、少なくとも約５分間、少なくとも約１０分間、少なくとも約２０分間、少なくとも約３０分間、少なくとも約１時間、少なくとも２時間、少なくとも４時間、少なくとも８時間、少なくとも１２時間、少なくとも２４時間、少なくとも４８時間、少なくとも７２時間、あるいは少なくとも１週間、肺の病状、疑わしい肺の病状の部位、および／または、肺血管系への経肺吸収の部位で、治療上有効な濃度で残る。効果的なイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の濃度は、治療効果、および、肺の病状の部位に／から局所化された、または広く作用する効果を引き起こすのに十分である。

【０２６１】

非限定的な例として、好ましい実施形態では、吸入投与後の本明細書で提供されるようなフェニルアミノピリミジン誘導体化合物（例えばイマチニブまたはその塩）は、少なくとも約１分間、少なくとも約５分間、少なくとも約１０分間、少なくとも約２０分間、少なくとも約３０分間、少なくとも約１時間、少なくとも２時間、少なくとも４時間、少なくとも８時間、少なくとも１２時間、少なくとも２４時間、少なくとも４８時間、少なくとも７２時間、あるいは少なくとも１週間、心臓の繊維症、腎線維症、肝線維症、心臓または腎臓の毒性、あるいは多発性硬化症の脱髄の部位で治療上有効な濃度で残る。効果的なイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の濃度は、治療効果、および、肺外の病状の部位に／から局所化された、または広く作用する効果を引き起こすのに十分である。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、肺の部位などの送達部位、本明細書で提供されるような化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、０．００５、０．０１、０．０５、０．１、０．２、０．４、０．８、１、２、４、６、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、および２００ミリグラムなどの整数値をすべて含む、少なくとも約０．００１ｍｇから約２００ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の呼吸に適した一日の送達用量を達成するために、１回以上の投与で投与される。いくつかの実施形態では、肺の部位などの送達部位、本明細書で提供されるような化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、０．１、０．２、０．４、０．８、１、２、４、６、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０ミリグラムなどの整数値をすべて含む、少なくとも約０．１ｍｇから約５０ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻

害剤またはその塩の、呼吸に適した一日の送達用量を達成するために、１回以上の投与で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるような化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、０．００５、０．０１、０．０５、０．１、０．２、０．４、０．８、１、２、４、６、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７５、１８０、１８５、１９０、１９５、および２００ミリグラムなどの整数値をすべて含む、少なくとも約０．００１ｍｇから約２００ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の、呼吸に適した一日の送達用量を達成するために、１回以上の投与で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるような化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、０．１、０．２、０．４、０．８、１、２、４、６、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７５　１８０　１８５、１９０、１９５、２００ミリグラムなどの整数値をすべて含む、少なくとも約０．１ｍｇから約３００ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の、呼吸に適した一日の送達用量を達成するために、１回以上の投与で投与される。製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、６０分未満、５０分未満、４０分未満、３０分未満、２０分未満、１５分未満、１０分未満、７分未満、５分未満、３分未満、２分未満、１分未満、１０回の吸入呼吸、８回の吸入呼吸、６回の吸入呼吸、４回の吸入呼吸、３回の吸入呼吸、２回の吸入呼吸、または１回の吸入呼吸で、記載された呼吸に適した送達用量で投与される。いくつかの実施形態では、製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、１秒の吸息と２秒の呼息、２秒の吸息と２秒の呼息、３秒の吸息と２秒の呼息、４秒の吸息と２秒の呼息、５秒の吸息と２秒の呼息、６秒の吸息と２秒の呼息、７秒の吸息と２秒の呼息、および、８秒の吸息と２秒の呼息、９秒の吸息、２秒の呼息、１０秒の吸息、２秒の呼息、１秒の吸息と３秒の呼息、２秒の吸息と３秒の呼息、３秒の吸息と３秒の呼息、４秒の吸息と３秒の呼息、５秒の吸息と３秒の呼息、６秒の吸息と３秒の呼息、７秒の吸入と３秒の呼息、および、８秒の吸息と３秒の呼息、９秒の吸息、３秒の呼息、１０秒の吸息、３秒の呼息、１秒の吸息と４秒の呼息、２秒の吸息と４秒の呼息、３秒の吸息と４秒の呼息、４秒の吸息と４秒の呼息、５秒の吸息と４秒の呼息、６秒の吸息と４秒の呼息、７秒の吸息と４秒の呼息、また８秒の吸息と４秒の呼息、９秒の吸息、４秒の呼息、１０秒の吸息、４秒の呼息、１秒の吸息と５秒の呼息、２秒の吸息と５秒の呼息、３秒の吸息と５秒の呼息、４秒の吸息と５秒の呼息、５秒の吸息と５秒の呼息、６秒の吸息と５秒の呼息、７秒の吸息と５秒の呼息、および、８秒の吸息、また呼息、９秒の吸息、５秒の呼息、１０秒の吸息、５秒の呼息、１秒の吸息と６秒の呼息、２秒の吸息と４秒の呼息、３秒の吸息と６秒の呼息、４秒の吸息と４秒の呼息、５秒の吸息と６秒の呼息、６秒の吸息と４秒の呼息、７秒の吸息と６秒の呼息、および、８秒の吸息と３秒の呼息、９秒の吸息、６秒の呼息、１０秒の吸息、６秒の呼息、１秒の吸息と７秒の呼息、２秒の吸息と７秒の呼息、３秒の吸息と７秒の呼息、４秒の吸息と７秒の呼息、５秒の吸息と７秒の呼息、６秒の吸息と７秒の呼息、７秒の吸息と７秒の呼息、および８秒の吸息と７秒の呼息、９秒の吸息、７秒の呼息、１０秒の吸息、７秒の呼息、１秒の吸息と８秒の呼息、２秒の吸息と８秒の呼息、３秒の吸息と８秒の呼息、４秒の吸息と８秒の呼息、５秒の吸息と８秒の呼息、６秒の吸息と８秒の呼息、７秒の吸息と８秒の呼息、および、８秒の吸息と８秒の呼息、９秒の吸息、８秒の呼息、１０秒の吸息、８秒の呼息の呼吸パターンを

用いて、記載された呼吸に適した送達用量で投与される。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、鼻腔または洞などの送達部位、化合物製剤の本明細書で提供されるような化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、０．００５、０．０１、０．０５、０．１、０．２、０．４、０．８、１、２、４、６、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、および２００ミリグラムなどの整数値をすべて含む、少なくとも約０．００１ｍｇから約２００ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の鼻腔または洞の一日の沈殿用量を達成するために、１回以上の投与で投与される。いくつかの実施形態では、鼻腔または洞などの送達部位、化合物製剤の本明細書で提供されるような化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、０．１、０．２、０．４、０．８、１、２、４、６、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０ミリグラムなどの整数値をすべて含む、少なくとも約０．１ｍｇから約５０ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の鼻腔または洞の一日の沈殿用量を達成するために、１回以上の投与で投与される。いくつかの実施形態では、鼻腔または洞などの送達部位、化合物製剤の本明細書で提供されるような化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、０．００５、０．０１、０．０５、０．１、０．２、０．４、０．８、１、２、４、６、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７５、１８０、１８５、１９０、１９５、および２００ミリグラムなどの整数値をすべて含む、少なくとも約０．００１ｍｇから約２００ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の鼻腔または洞の一日の沈殿用量を達成するために、１回以上の投与で投与される。いくつかの実施形態では、鼻腔または洞などの送達部位、化合物製剤の本明細書で提供されるような化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、０．１、０．２、０．４、０．８、１、２、４、６、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７５、１８０、１８５、１９０、１９５、および２００ミリグラムなどの整数値をすべて含む、少なくとも約０．１ｍｇから約３００ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の鼻腔または洞の一日の沈殿用量を達成するために、１回以上の投与で投与される。製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、２０分未満、１５分未満、１０分未満、７分未満、５分未満、３分未満、２分未満、１分未満、１０回の鼻腔内吸入呼吸、８回の鼻腔内吸入呼吸、６回の鼻腔内吸入呼吸、４回の鼻腔内吸入呼吸、３回の鼻腔内吸入呼吸、２回の鼻腔内吸入呼吸、または１回の鼻腔内吸入呼吸で、記載された鼻腔または洞の一日の沈殿用量で投与される。いくつかの実施形態では、製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、１秒の吸息と２秒の呼息、２秒の吸息と２秒の呼息、３秒の吸息と２秒の呼息、４秒の吸息と２秒の呼息、５秒の吸息と２秒の呼息、６秒の吸息と２秒の呼息、７秒の吸息と２秒の呼息、および、８秒の吸息と２秒の呼息、９秒の吸息、２秒の呼息、１０秒の吸息、２秒の呼息、１秒の吸息と３

秒の呼息、２秒の吸息と３秒の呼息、３秒の吸息と３秒の呼息、４秒の吸息と３秒の呼息、５秒の吸息と３秒の呼息、６秒の吸息と３秒の呼息、７秒の吸入と３秒の呼息、および、８秒の吸息と３秒の呼息、９秒の吸息、３秒の呼息、１０秒の吸息、３秒の呼息、１秒の吸息と４秒の呼息、２秒の吸息と４秒の呼息、３秒の吸息と４秒の呼息、４秒の吸息と４秒の呼息、５秒の吸息と４秒の呼息、６秒の吸息と４秒の呼息、７秒の吸息と４秒の呼息、また８秒の吸息と４秒の呼息、９秒の吸息、４秒の呼息、１０秒の吸息、４秒の呼息、１秒の吸息と５秒の呼息、２秒の吸息と５秒の呼息、３秒の吸息と５秒の呼息、４秒の吸息と５秒の呼息、５秒の吸息と５秒の呼息、６秒の吸息と５秒の呼息、７秒の吸息と５秒の呼息、および、８秒の吸息、また呼息、９秒の吸息、５秒の呼息、１０秒の吸息、５秒の呼息、１秒の吸息と６秒の呼息、２秒の吸息と４秒の呼息、３秒の吸息と６秒の呼息、４秒の吸息と４秒の呼息、５秒の吸息と６秒の呼息、６秒の吸息と４秒の呼息、７秒の吸息と６秒の呼息、および、８秒の吸息と３秒の呼息、９秒の吸息、６秒の呼息、１０秒の吸息、６秒の呼息、１秒の吸息と７秒の呼息、２秒の吸息と７秒の呼息、３秒の吸息と７秒の呼息、４秒の吸息と７秒の呼息、５秒の吸息と７秒の呼息、６秒の吸息と７秒の呼息、７秒の吸息と７秒の呼息、および８秒の吸息と７秒の呼息、９秒の吸息、７秒の呼息、１０秒の吸息、７秒の呼息、１秒の吸息と８秒の呼息、２秒の吸息と８秒の呼息、３秒の吸息と８秒の呼息、４秒の吸息と８秒の呼息、５秒の吸息と８秒の呼息、６秒の吸息と８秒の呼息、７秒の吸息と８秒の呼息、および、８秒の吸息と８秒の呼息、９秒の吸息、８秒の呼息、１０秒の吸息、８秒の呼息の呼吸パターンを用いて、記載された呼吸に適した送達用量で投与される。

【０２６４】

上に記載された方法のいくつかの実施形態では、被検体はヒトである。上に記載された方法のいくつかの実施形態では、被検体はＩＬＤを患うヒトである。いくつかの実施形態では、方法はさらに特発性肺線維症に下位分類する。上記の方法のいくつかの実施形態では、ヒト被検体は機械的に人工呼吸を施される。

【０２６５】

ヒトが機械的に人工呼吸を施される実施形態では、エアロゾル投与は、一列に並んだ装置（非限定的な例として、Ｎｅｋｔａｒ　Ａｅｒｏｎｅｂ　Ｐｒｏ）、または液体の噴霧化用の装置を備える同様のアダプターを使用して行われる。乾燥粉末のための一列に並んだアダプター、または定量式のエアロゾル生成および送達を用いて、エアロゾル投与を同様に行うことが可能である。

【０２６６】

上に記載された方法のいくつかの実施形態では、被検体はヒトである。上に記載された方法のいくつかの実施形態では、被検体は心臓の繊維症治療を必要とするヒトである。上記の方法のいくつかの実施形態では、ヒト被検体は機械的に人工呼吸を施される。

【０２６７】

上に記載された方法のいくつかの実施形態では、被検体はヒトである。上に記載された方法のいくつかの実施形態では、被検体は腎線維症治療を必要とするヒトである。上記の方法のいくつかの実施形態では、ヒト被検体は機械的に人工呼吸を施される。

【０２６８】

上に記載された方法のいくつかの実施形態では、被検体はヒトである。上に記載された方法のいくつかの実施形態では、被検体は肝線維症治療を必要とするヒトである。上記の方法のいくつかの実施形態では、ヒト被検体は機械的に人工呼吸を施される。

【０２６９】

上に記載された方法のいくつかの実施形態では、被検体はヒトである。上に記載された方法のいくつかの実施形態では、被検体は心臓または腎臓の毒性の治療を必要とするヒトである。上記の方法のいくつかの実施形態では、ヒト被検体は機械的に人工呼吸を施される。

【０２７０】

上に記載された方法のいくつかの実施形態では、被検体はヒトである。上に記載された

方法のいくつかの実施形態では、被検体は、活性の、以前の、潜在性のウイルス感染に起因する疾患の治療を必要とするヒトである。上記の方法のいくつかの実施形態では、ヒト被検体は機械的に人工呼吸を施される。

【０２７１】

別の実施形態では、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから約６０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでの重量モル浸透圧濃度を有する、上記のような非カプセル化水溶性賦形剤を備えた化合物製剤の簡単な液体のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を含む医薬組成物が提供される。１つの実施形態では、重量モル浸透圧濃度は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでである。１つの実施形態では、重量モル浸透圧濃度は、約４００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから約５０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでである。他の実施形態では、重量モル浸透圧濃度は、約５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから、約１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、２０００、２２００、２４００、２６００、２８００、３０００、３２００、３４００、３６００、３８００　４０００、４２００、４４００、４６００、４８００、５０００、５２００、５４００、５６００、５８００、および６０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでである。重量モル浸透圧濃度に関して、および本出願のどこかでも、ある定量値を指すために使用される際の「約（ａｂｏｕｔ）」とは、規定量が、示された数値の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、定期の数値の１４、１５、１６、１７、１８あるいは２０パーセントだけ、指示された量よりも大きいことも小さいこともあるということを意味している。

【０２７２】

別の実施形態では、約３０ｍＭから約３００ｍＭまで、好ましくは５０ｍＭから２００ｍＭの間の浸透イオン濃度を有する、化合物製剤の簡単な液体のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を含む医薬組成物が提供される。こうした１つの実施形態では、組成物中の１つ以上の浸透イオンは塩化物と臭化物からなる群から選ばれる。

【０２７３】

別の実施形態では、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから約６０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでの溶液重量モル浸透圧濃度を有する、上に記載された脂質、リポソーム、シクロデキストリン、マイクロカプセル、またエマルジョンなどの水溶性賦形剤とともに、カプセル化されたまたは合成された化合物製剤の複合液体のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を含む医薬組成物が提供される。一実施形態では、重量モル浸透圧濃度は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでである。一実施形態では、重量モル浸透圧濃度は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから約５００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでである。一実施形態では、重量モル浸透圧濃度は、約４００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから約５０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでである。

【０２７４】

別の実施形態では、約３０ｍＭから約３００ｍＭまでの浸透イオン濃度を有する化合物製剤の、複合液体のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を含む医薬組成物が提供される。こうした１つの実施形態では、組成物中の１つ以上の浸透イオンは塩化物と臭化物からなる群から選ばれる。

【０２７５】

別の実施形態では、約５０ｍＭから約２００ｍＭまでの浸透イオン濃度を有する化合物製剤の、複合液体のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を含む医薬組成物が提供される。こうした１つの実施形態では、組成物中の１つ以上の浸透イオンは塩化物と臭化物から

なる群から選ばれる。

【０２７６】

別の実施形態では、約０．１乃至約０．４の多価カチオン正電荷に対して、化合物の約２のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の間の、イマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体対多価カチオン正電荷モル比を有する、化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の簡単な液体製剤を含む医薬組成物が提供される。非限定的な例として、化合物の２つのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩対１つのマグネシウムイオン（２つのカチオン正電荷）、３つのイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体対１つのマグネシウムイオン、化合物の約４のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩対１つのマグネシウムイオン、および、化合物の２のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩対２つのマグネシウムイオン。

【０２７７】

予期しない発見は、二価カチオン、非限定的な例として、マグネシウムはイマチニブの溶解時間を減少させるとともに、モル比に依存してイマチニブ水溶解度を減少させたことであった。この飽和溶解度の増加により、吸入された液体噴霧イマチニブの予測された十分量を肺に送達することが可能となる。例として、３つのマグネシウム分子に対する１つのイマチニブ分子は溶解時間の遅れを示し、１つのマグネシウム分子に対する１つのイマチニブ分子よりも飽和溶解度を減少させた。さらに、１マグネシウム分子対１イマチニブ分子は、イマチニブ対ナトリウムの等モル比よりも速い溶解時間と大きな水溶解度を示した。

【０２７８】

別の実施形態では、約０．１乃至約０．４の多価カチオン正電荷に対して１のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体を有する、化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の複合液体製剤を含む、医薬組成物が提供される。非限定的な例として、化合物の２つのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩対１つのマグネシウムイオン（２つのカチオン正電荷）、３つのイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体対１つのマグネシウムイオン、化合物の約４のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩対１つのマグネシウムイオン、および、化合物の２のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩対２つのマグネシウムイオン。

【０２７９】

別の実施形態では、低水溶解度の安定したナノ懸濁物のみとして、あるいは、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから約６０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでの溶液重量モル浸透圧濃度を有する上記のような脂質ナノ懸濁物などの低溶解性脂質を含む共結晶／共沈殿／複合体または混合物中で、化合物製剤の、複合液体のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を含む医薬組成物が提供される。一実施形態では、重量モル浸透圧濃度は約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから約５００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでである。一実施形態では、重量モル浸透圧濃度は約４００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから約５０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでである。

【０２８０】

別の実施形態では、約３０ｍＭから約３００ｍＭまでの浸透イオン濃度を有する化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるい

は他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の複合懸濁物を含む医薬組成物が提供される。こうした１つの実施形態では、組成物中の１つ以上の浸透イオンは塩化物と臭化物からなる群から選ばれる。

【０２８１】

別の実施形態では約５０ｍＭから約３００ｍＭまでの浸透イオン濃度を有する化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の複合懸濁物を含む医薬組成物が提供される。こうした１つの実施形態では、組成物中の１つ以上の浸透イオンは塩化物と臭化物からなる群から選ばれる。

【０２８２】

別の実施形態では、約０．１乃至約０．４の多価カチオン正電荷に対して約１の化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の間のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩対多価カチオン正電荷モル比を有する、化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の複合懸濁物を含む医薬組成物が提供される。非限定的な例として、化合物の２つのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩対１つのマグネシウムイオン（２つのカチオン正電荷）、３つのイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体対１つのマグネシウムイオン、化合物の約４のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩対１つのマグネシウムイオン、および、化合物の２のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩対２つのマグネシウムイオン。

【０２８３】

他の実施形態では、味覚マスキング剤を含む、本明細書で提供されるような化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩、あるいは、医薬組成物が提供される。非限定的な例として、味覚マスキング剤は砂糖、サッカリン（例えばサッカリンナトリウム）、甘味料、あるいは他の化合物または薬剤を含むことがある。味、後味、知覚された不快な塩辛さ、酸味、または苦さに有益に影響を与える、あるいは、（例えば、咳嗽または咽喉痛、または、送達投与量を減らし得る、あるいは規定された治療レジメンに対する患者の順受に不利な影響を与え得るなどの望ましくない副作用を引き起こすことによって）レシピエントを苛立たせる経口または吸入製剤の傾向を減らす。特定の味覚マスキング剤は、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を含む複合体を形成することもある。

【０２８４】

本明細書で開示されるような化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩に関する特定の実施形態において、製剤は化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩、および味覚マスキング剤を含み、所望の重量モル浸透圧濃度および／または最適化された浸透イオン濃度に関して最適化されることがある。こうした特定の実施形態において、味覚マスキング剤はサッカリン（例えばサッカリンナトリウム）を含み、これは、非限定的な理論に従えば、非常に低濃度で存在している場合でさえも所望の味覚効果をもたらすこの味覚マスキング剤の能力に関連する特定の利点を与え（溶液の検知可能な重量モル浸透圧濃度にほとんどまたはまったく効果がないなど）、これにより、本明細書に記載される製剤は水溶液、有機製剤、または乾燥粉末製剤を耐容性に良好な手法で送達する。こうした特定の実施形態において、味覚マスキング剤はキレート剤（例えばＥＤＴＡ、またはマグネシウムなどの二価カチオン）を含み、これは非限定的な理論に従ってフェニルアミノピリ

ミジン誘導体のイマチニブ上の味覚を刺激する化学薬品部分を遮断することにより、望ましい味覚効果をもたらすこの味覚マスキング剤の能力に関連する特定の利点を与える。二価カチオンを含む味覚マスキング剤としての含有物は、重量モル浸透圧濃度を調節する薬剤の代わりになることもあり、塩形態を未決定のままにしておくことは、浸透イオン（例えば塩化マグネシウム）をさらにもたらすことがあり、それによって、本明細書に記載される製剤は水溶液、有機製剤、または乾燥粉末製剤を耐容性の良好な手法で送達する。これらの実施形態および関連する実施形態の非限定的な例は、約４乃至８のｐＨと約５０から約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの重量モル浸透圧濃度を有する水溶液（例えば、塩化ナトリウムで調節された）を含む、本明細書に記載されているような肺送達のための化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を含み、水溶液は化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩と、サッカリンナトリウムを含み、このとき、水溶液は約０．１ｍＭから約２．０ｍＭのサッカリンを含んでいる。関連する非限定的な例は、約１ｍＭから約１００ｍＭのクエン酸塩を含む水溶液中にクエン酸塩（例えばクエン酸）をさらに含む。関連する非限定的な例は約０．０ｍＭから約１００ｍＭのリン酸塩を含む水溶液中にクエン酸塩をさらに含むか、またはクエン酸塩をリン酸塩（例えばリン酸ナトリウム）に取り替えている。別の関連する非限定的な例は約０．５ｍＭから約１００ｍＭのリン酸塩を含む水溶液中にクエン酸塩をさらに含むか、またはクエン酸塩をリン酸塩（例えばリン酸ナトリウム）に取り替えている。別の非限定的な例として、これらの実施形態および関連する実施形態は、約４乃至８のｐＨと約５０から約５０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの重量モル浸透圧濃度を有する水溶液（例えば、塩化マグネシウムで調節された）を含む、本明細書に記載されているような肺送達のための化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を含み、水溶液は化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を含み、二価カチオン（例えば、ベリリウム（ｂｅｒｉｌｉｕｍ）、マグネシウム、またはカルシウム）は重量モル浸透圧濃度を調節するために、かつ、味覚マスキング剤としての両方の役に立つ。味覚マスキング剤として含まれている場合、二価カチオン（例えばマグネシウム）は、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩とともに化学量的に加えられる。例として、１ｍｏｌの二価イオン対２ｍｏｌのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩、１．５ｍｏｌの二価イオン対２ｍｏｌのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩、２ｍｏｌの二価イオン対２ｍｏｌのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩、３ｍｏｌの二価イオン対２ｍｏｌのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩、あるいは、４ｍｏｌの二価イオン対２ｍｏｌのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩。このとき必要とされる重量モル浸透圧濃度は塩化ナトリウムをさらに増加させるか、あるいは追加の二価塩が使用されることもある。関連する非限定的な例は、約１ｍＭから約１００ｍＭのクエン酸塩を含む水溶液中にクエン酸塩（例えばクエン酸）をさらに含む。関連する非限定的な例のクエン酸塩は、約０．０ｍＭから約１００ｍＭのリン酸塩を含む水溶液中でリン酸塩（例えばリン酸ナトリウム）と取り替えられる。別の関連する非限定的な例では、クエン酸塩は、約０．０ｍＭから約１００ｍＭのリン酸塩を含む水溶液中でリン酸塩（例えばリン酸ナトリウム）と取り替えられる。

【０２８５】

別の実施形態では、マグネシウム対イマチニブの正確なモル比を含めることにより、溶解時間は減少し、飽和溶解度は肺への十分な液体噴霧送達に必要なレベルまで増加するが

、予期しない発見は、この製剤が噴霧溶液の吸入時の急な耐性のために味覚マスキング剤をさらに要求するということであった。この目的のために、０．１と１．０のマイクロモル濃度の間で、サッカリンは、この溶解度を可能にする製剤を使用可能にする。

【０２８６】

別の実施形態では、医薬組成物は光分解を回避するために光から保護されることがある。非限定的な例として、これは、光保護されたバイアル、アンプル、ブリスター、カプセル剤、または他の有色の、または光保護された一次包装によって生じることがある。別の非限定的な例として、これは、アルミニウムまたは他の光保護された外側の（ｏｖｅｒ－）パウチ、箱などの二次包装、あるいはそれ以外の二次包装の使用によって生じることがある。

【０２８７】

別の実施形態では、医薬組成物は酸化から守るために酸素から保護されることもある。非限定的な例として、溶液中において、これは配合（例えば、散布）の前または最中に溶液から酸素を取り除くことにより、あるいは（例えば、上部空間中のアルゴンまたは窒素のような不活性ガスを使用して）一次包装の上部空間の気体の制御により生じることがある。同様に、別の非限定的な例として、含まれる二次包装の気体（例えば不活性ガスを含む）を制御することが必要とされることもある。粉末製剤については、これは一次および／または二次包装中の不活性ガスの使用によって制御されることがある。定量吸入された製品は溶液製品について上に記載された同じ手段から利益を得ることがある。

【０２８８】

別の実施形態では、医薬組成物中に存在するイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、カチオン金属イオンを包含することにより加水分解から保護されることもある。非限定的な例として、アミド結合の酸加水分解は塩濃度の増加とともに減少する。具体的には、電解液水和が反応に対する自由水の有効性を減少させるため、水和数はこの速度減少にとって重要である。したがって、速度は塩の増加と水和数の増加とともに減少する。水和数を増加させる順：カリウム＜ナトリウム＜リチウム＜マグネシウム。速度の減少はさらにイオン強度にほぼ平行する。非限定的な例として、マグネシウムの追加はイマチニブの構造を安定させる。イマチニブが３つのイマチニブ分子対１つのＦｅ（ＩＩＩ）の比率でＦｅ（ＩＩＩ）をキレート化することが知られている。このことから、イマチニブは２つのイマチニブ分子対１つのマグネシウム＋２電荷でマグネシウムをキレート化する。したがって、この目的のために、マグネシウムまたは他のカチオン金属イオンの追加は、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の量に化学量論的であり得る。非限定的な例として、２のイマチニブ分子対０．１のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対０．２５のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対０．５のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対０．７５のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対１のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対１．５のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対２のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対３のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対４のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対５のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対６のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対７のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対８のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対９のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対１０のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対１２のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対１４のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対１６のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対１８のマグネシウム分子、あるいは２のイマチニブ分子対２０のマグネシウム分子。カリウム、ナトリウム、リチウム、または鉄はこうした比率と医薬組成物中のマグネシウムの代わりになることがある。上記の医薬組成物には、約４．０乃至約８．０でのｐＨの本明細書に記載される緩衝液の維持が含まれており、３００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇと６００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの重量モル浸透圧濃度をもたらすレベルのＭｇＣｌ２またはそのカチオン塩を含んでいる。３００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇは噴霧溶液中での吸入時の急な耐性にとっ

て重要なものであると文献では議論されているが、公開されていない文献では、６００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇが他の薬液で耐用性が十分であると示されている。しかしながら、最大で６０００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇの最終的な溶液重量モル浸透圧濃度が企図される。思いがけず、本明細書に記載された製剤は、高い重量モル浸透圧濃度で優れた耐用性を実証する。

【０２８９】

別の実施形態では、液体のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の医薬組成物は、溶解度を増強する薬剤または共溶媒を含むことがある。非限定的な例として、これらはエタノール、セチルピリジニウムクロリド、グリセリン、レシチン、プロピレングリコール、ポリソルベート（ポリソルベート２０、４０、６０、８０、および８５を含む）、ソルビタントリオレエートなどを含むことがある。さらなる例として、セチルピリジニウムクロリドは、約０．０１ｍｇ／ｍＬから約４ｍｇ／ｍＬの医薬組成物で用いられることもある。同様に、別の非限定的な例として、エタノールは約０．０１％から約３０％の医薬組成物で用いられることもある。同様に、別の非限定的な例として、グリセリンは約０．０１％から約２５％の医薬組成物で用いられることもある。同様に、別の非限定的な例として、レシチンは約０．０１％から約４％の医薬組成物で用いられることもある。同様に、別の非限定的な例として、プロピレングリコールは約０．０１％から約３０％の医薬組成物で用いられることもある。同様に、別の非限定的な例として、ポリソルベートも約０．０１％から約１０％の医薬組成物で用いられることもある。同様に、別の非限定的な例として、ソルビタントリオレエートは約０．０１％から約２０％の医薬組成物で用いられることもある。

【０２９０】

別の実施形態では、液体または乾燥粉末のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の医薬組成物は、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の溶解度および／または溶解を助けるためにキレート化された金属イオンを含むことがある。非限定的な例として、これらは鉄、マグネシウム、またはカルシウムを含むことがある。

【０２９１】

別の実施形態では、液体または乾燥粉末のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、活性酸素種を捕捉するのに役立つキレート化された金属イオンを含むことがある。非限定的な例として、これらは鉄、マグネシウム、またはカルシウムを含むことがある。非限定的な例として、この目的のために、マグネシウムまたは他のカチオン金属イオンの追加は、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の量に化学量論的であり得る。非限定的な例として、２のイマチニブ分子対０．１のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対０．２５のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対０．５のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対０．７５のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対１のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対１．５のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対２のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対３のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対４のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対５のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対６のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対７のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対８のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対９のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対１０のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対１２のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対１４のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対１６のマグネシウム分子、２のイマチニブ分子対１８のマグネシウム分子、あるいは２のイマチニブ分子対２０のマグネシウム分子。カリウム、ナトリウム、リチウム、または鉄はこうした比率と医薬組成物中のマグネシウムの代わりになることがある。上記の医薬組成物には、約４．０乃至約８．０でのｐＨの本明細書に記載される緩衝液の維持が含まれており、３００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇと

６００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇの重量モル浸透圧濃度をもたらすレベルのＭｇＣｌ２またはそのカチオン塩を含んでいる。３００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇは噴霧溶液中での吸入時の急な耐性にとって重要なものであると文献では議論されているが、公開されていない文献では、６００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇが他の薬液で耐用性が十分であると示されている。しかしながら、最大で５０００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇの最終的な溶液重量モル浸透圧濃度が企図される。

【０２９２】

別の実施形態では、イマチニブ、フェニルアミノピリミジン誘導体、またはチロシンキナーゼ阻害剤の塩形態が記載されている。非限定的な例として、イマチニブ、フェニルアミノピリミジン誘導体、またはチロシンキナーゼ阻害剤の塩形態の対イオンは、酢酸塩、アセトニド、アラニン、アルミニウム、アルギニン、アスコルビン酸塩、アスパラギン、アスパラギン酸、ベンザチン、安息香酸塩、ベシル酸塩、重硫酸塩、重亜硫酸塩、酒石酸水素塩、ブロミド、カルシウム、炭酸塩、樟脳スルホン酸塩、セチルピリジニウム、クロリド、クロロテオフィリナト（ｃｈｌｏｒｔｈｅｏｐｈｙｌｌｉｎａｔｅ）、クロリネート（ｃｈｏｌｉｎａｔｅ）、クエン酸塩、システイン、デオキシコール酸塩、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、二リン酸塩、ジプロプリネート（ｄｉｐｒｏｐｒｉｏｎａｔｅ）、ジサリチレート（ｄｉｓａｌｉｃｙｌａｔｅ）、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エチルアミン、エチレンジアミン、エタンジスルフォナート、フマラート、グルセプテート、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、馬尿酸塩、ヒスチジン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシド、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソロイシン、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸、ロイシン、リジン、マグネシウム、リンゴ酸塩、マレイン酸エステル、マンデル酸塩、メグルミン、メシレート、メタ重硫酸塩、メタ重亜硫酸塩、メチオニン、メチルブロマイド、硫酸メチル、ｐ－オキシ安息香酸メチル、ムチン酸塩（ｍｕｃａｔｅ）、ナフトアート、ナプシラート、硝酸塩、亜硝酸塩、オクタデカノアート、オレアート、オルニチン、オキザラート、パモエート、ペンテト酸塩（ｐｅｎｔｅｔａｔｅ）、フェニルアラニン、リン酸塩、ピペラジン、ポリガラクツロ酸塩（ｐｏｌｙｇａｌａｃｔｕｒｏｎａｔｅ）、カリウム、プロカイン、プロリン、プロピオン酸塩、ｐ－オキシ安息香酸プロピル、サッカリン、サリチラート、セレノシステイン、セリン、銀、ナトリウム、ソルビタン、ステアリン酸塩、琥珀酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、スルホサリチル酸塩（ｓｕｌｆｏｓａｌｉｃｙｌａｔｅ）、酒石酸塩、トレオニン、トシラート、トリエチルアミン、トリエチオダイド（ｔｒｉｅｔｈｉｏｄｉｄｅ）、トリフルオロ酢酸塩、トリオレエート（ｔｒｉｏｌｅａｔｅ）、トロメタミン、トリプトファン、チロシン、吉草酸塩、バリン、キシナホ酸塩（ｘｉｎａｆｏａｔｅ）、または亜鉛。非限定的な例として、これらの対イオンまたは他の対イオンは、イマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体の量に化学量論的であり得る。非限定的な例として、１のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体分子対１の対イオン分子、１のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体分子対２の対イオン分子、１のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体分子対３の対イオン分子、１のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体分子対４の対イオン分子、２のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体分子対１の対イオン分子、３のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体分子対１の対イオン分子、４のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体分子対１の対イオン分子。

上記の医薬組成物には、約４．０乃至約８．０でのｐＨの本明細書に記載される緩衝液の維持が含まれており、５０ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇと６００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇの重量モル浸透圧濃度をもたらすレベルの追加の塩形態を含み得る。３００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇは噴霧溶液中での吸入時の急な耐性にとって重要なものであると文献では議論されているが、公開されていない文献では、６００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇが他の薬液で耐用性が十分であると示されている。しかしながら、最大で５０００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇの最終的な溶液重量モル浸透圧濃度が企図される。

【０２９３】

いくつかの実施形態では、イマチニブ塩形態、フェニルアミノピリミジン誘導体の塩形態、または他のチロシンキナーゼ阻害剤の塩形態は、グルタミン酸塩の塩形態として調製される。別の実施形態では、イマチニブ塩形態、フェニルアミノピリミジン誘導体の塩形態、または他のチロシンキナーゼ阻害剤の塩形態は、アスパラギン酸塩の塩形態である。別の実施形態では、イマチニブ塩形態、フェニルアミノピリミジン誘導体の塩形態、または他のチロシンキナーゼ阻害剤の塩形態は、クエン酸塩の塩形態である。別の実施形態では、イマチニブ塩形態、フェニルアミノピリミジン誘導体の塩形態、または他のチロシンキナーゼ阻害剤の塩形態は、琥珀酸塩の塩形態である。別の実施形態では、イマチニブ塩形態、フェニルアミノピリミジン誘導体の塩形態、または他のチロシンキナーゼ阻害剤の塩形態は、硫酸塩の塩形態である。別の実施形態では、イマチニブ塩形態、フェニルアミノピリミジン誘導体の塩形態、または他のチロシンキナーゼ阻害剤の塩形態は、フマラートの塩形態である。別の実施形態では、イマチニブ塩形態、フェニルアミノピリミジン誘導体の塩形態、または他のチロシンキナーゼ阻害剤の塩形態は、酢酸塩の塩形態である。別の実施形態では、イマチニブ塩形態、フェニルアミノピリミジン誘導体の塩形態、または他のチロシンキナーゼ阻害剤の塩形態は、塩化物の塩形態である。別の実施形態では、イマチニブ塩形態、フェニルアミノピリミジン誘導体の塩形態、または他のチロシンキナーゼ阻害剤の塩形態は、臭化物の塩形態である。別の実施形態では、イマチニブ塩形態、フェニルアミノピリミジン誘導体の塩形態、または他のチロシンキナーゼ阻害剤の塩形態は、リン酸塩の塩形態である。別の実施形態では、イマチニブ塩形態、フェニルアミノピリミジン誘導体の塩形態、または他のチロシンキナーゼ阻害剤の塩形態は、エデト酸塩の塩形態である。別の実施形態では、イマチニブ塩形態、フェニルアミノピリミジン誘導体の塩形態、または他のチロシンキナーゼ阻害剤の塩形態は、乳酸塩の塩形態である。こうした典型的なイマチニブ塩形態またはフェニルアミノピリミジン誘導体の塩形態、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤の塩形態は、医薬組成物に含まれることもあれば、あるいは本明細書に記載された方法で使用されることもある。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、以下を含む医薬組成物が本明細書に記載されている：イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩；水；リン酸緩衝液またはクエン酸緩衝液；および、随意に塩化ナトリウムまたは塩化マグネシウム。いくつかの実施形態では、以下を含む医薬組成物が本明細書に記載されている：イマチニブリン酸塩；水、および随意にリン酸緩衝液またはクエン酸緩衝液、あるいは、塩化ナトリウムまたは塩化マグネシウム。いくつかの実施形態では、以下を含む医薬組成物が本明細書に記載されている：イマチニブアスパラギン酸塩；水、および随意にリン酸緩衝液またはクエン酸緩衝液、あるいは塩化ナトリウムまたは塩化マグネシウム。いくつかの実施形態では、以下を含む医薬組成物が本明細書に記載されている：イマチニブフマラート塩；水、および随意にリン酸緩衝液またはクエン酸緩衝液、あるいは塩化ナトリウムまたは塩化マグネシウム。いくつかの実施形態では、以下を含む医薬組成物が本明細書に記載されている：イマチニブ塩化物；水、および随意にリン酸緩衝液またはクエン酸緩衝液、あるいは塩化ナトリウムまたは塩化マグネシウム。いくつかの実施形態では、以下を含む医薬組成物が本明細書に記載されている：イマチニブ臭化物塩；水、および随意にリン酸緩衝液またはクエン酸緩衝液、あるいは塩化ナトリウムまたは塩化マグネシウム。いくつかの実施形態では、以下を含む医薬組成物が本明細書に記載されている：イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩；水；リン酸緩衝液またはクエン酸緩衝液；および、随意に塩化ナトリウムまたは塩化マグネシウム。他の実施形態では、以下を含む医薬組成物が本明細書に記載されている：イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩；水；緩衝液；および、少なくとも１つの追加の成分は、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、ポリソルベート８０、および塩化エチルピリジニウムブロミド（またはクロリド）から選択した。いくつかの

実施形態では、緩衝液はリン酸緩衝液である。他の実施形態では、緩衝液はクエン酸緩衝液である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は０．００１ｍｇから２００ｍｇのイマチニブまたはその塩、例えば、０．００５ｍｇ、０．０１ｍｇ、０．０５ｍｇ、０．１ｍｇ、０．５ｍｇ、１．０ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、７５ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、または２００ｍｇを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は１ｍｇから５００ｍｇのイマチニブまたはその塩、例えば、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２５ｍｇ、３７．５ｍｇ、７５ｍｇ、１００ｍｇ、１１５ｍｇ、１５０ｍｇ、１９０ｍｇ、２２０ｍｇ、または５００ｍｇを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された医薬組成物の重量モル浸透圧濃度は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇ乃至６０００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇの間である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は随意にサッカリン（例えばナトリウム塩）を含む。本明細書に記載された医薬組成物の非限定的な例は、実施例５の表１１ａ乃至１１ｆに記載される医薬組成物のいずれか１つを含んでいる。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載された医薬組成物は、以下の液体製剤のいずれか１つを含む：

【０２９６】

【表１－１】

チロシンキナーゼ阻害剤製剤水性製剤

製剤	チロシンキナーゼ阻害剤またはその塩 (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
1	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
2	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
3	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
4	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
5	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
6	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
7	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
8	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
9	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
10	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
11	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
12	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
13	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
14	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
15	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
16	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	6.0
17	0.01	25	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
18	0.01	200	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
19	200	25	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
20	200	200	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
21	0.01	25	0.0	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
22	0.01	25	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
23	200	200	0.0	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
24	200	200	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0

【０２９７】

【表１－２】

25	0.01	0.0	25	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
26	0.01	0.0	200	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
27	200	0.0	25	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
28	200	0.0	200	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
29	0.01	0.0	25	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
30	0.01	0.0	25	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
31	200	0.0	200	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
32	200	0.0	200	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
33	0.01	25	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
34	0.01	200	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
35	200	25	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
36	200	200	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
37	0.01	25	0.0	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
38	0.01	25	0.0	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
39	200	200	0.0	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
40	200	200	0.0	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
41	0.01	0.0	25	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
42	0.01	0.0	200	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
43	200	0.0	25	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
44	200	0.0	200	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
45	0.01	0.0	25	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
46	0.01	0.0	25	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
47	200	0.0	200	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
48	200	0.0	200	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
49	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
50	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
51	200	25	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
52	200	200	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
53	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
54	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
55	200	200	0.0	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
56	200	200	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
57	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
58	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5

【０２９８】

【表１－３】

59	200	0.0	25	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
60	200	0.0	200	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
61	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
62	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
63	200	0.0	200	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
64	200	0.0	200	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
65	0.01	25	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
66	0.01	200	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
67	200	25	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
68	200	200	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
69	0.01	25	0.0	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
70	0.01	25	0.0	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
71	200	200	0.0	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
72	200	200	0.0	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
73	0.01	0.0	25	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
74	0.01	0.0	200	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
75	200	0.0	25	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
76	200	0.0	200	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
77	0.01	0.0	25	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
78	0.01	0.0	25	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
79	200	0.0	200	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
80	200	0.0	200	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
81	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
82	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
83	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
84	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
85	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
86	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
87	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
88	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
89	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
90	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
91	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
92	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0

【０２９９】

【表１－４】

93	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
94	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
95	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
96	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
97	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
98	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
99	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
100	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
101	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
102	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
103	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
104	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
105	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
106	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
107	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
108	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
109	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
110	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
111	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
112	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0

a. ミリグラム/ミリリットル チロシンキナーゼ阻害剤

【０３００】
いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤はフェニルアミノピリミジン誘導体である。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤はイマチニブである。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤の塩形態が使用される。
【０３０１】
別の実施形態では、ラクトースなどの担体薬剤を含むまたは含まない乾燥粉末形態で、化合物のみの単純な乾燥粉末のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を含む医薬組成物が提供される。
【０３０２】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載された医薬組成物は、以下の乾燥粉末製剤のいずれか１つを含む：
【０３０３】

【表２－１】

チロシンキナーゼ阻害剤乾燥粉末製剤

製剤	チロシンキナーゼ阻害剤またはその塩 (粉末%)	Lactose (粉末%)	Mannitol (粉末%)	サッカリンナトリウム (粉末%)
1	0.001	99.999	0.0	0.0
2	0.010	99.990	0.0	0.0
3	0.100	99.900	0.0	0.0
4	1.000	99.000	0.0	0.0
5	10.000	90.000	0.0	0.0
6	100.000	0.000	0.0	0.0
7	0.001	0.0	99.999	0.0
8	0.010	0.0	99.990	0.0
9	0.100	0.0	99.900	0.0
10	1.000	0.0	99.000	0.0
11	10.000	0.0	90.000	0.0
12	100.000	0.0	0.000	0.0
13	0.001	99.998	0.0	0.001
14	0.001	99.989	0.0	0.010
15	0.001	99.899	0.0	0.100
16	0.010	99.989	0.0	0.001
17	0.010	99.980	0.0	0.010
18	0.010	99.890	0.0	0.100
19	0.100	99.899	0.0	0.001
20	0.100	99.890	0.0	0.010
21	0.100	99.800	0.0	0.100
22	1.000	98.999	0.0	0.001
23	1.000	98.990	0.0	0.010
24	1.000	98.900	0.0	0.100

【０３０４】

【表２－２】

25	10.000	89.999	0.0	0.001
26	10.000	89.990	0.0	0.010
27	10.000	89.900	0.0	0.100
28	99.999	0.000	0.0	0.001
29	99.990	0.000	0.0	0.010
30	99.900	0.000	0.0	0.100
31	0.001	0.0	99.998	0.001
32	0.001	0.0	99.989	0.010
33	0.001	0.0	99.899	0.100
34	0.010	0.0	99.989	0.001
35	0.010	0.0	99.980	0.010
36	0.010	0.0	99.890	0.100
37	0.100	0.0	99.899	0.001
38	0.100	0.0	99.890	0.010
39	0.100	0.0	99.800	0.100
40	1.000	0.0	98.999	0.001
41	1.000	0.0	98.990	0.010
42	1.000	0.0	98.900	0.100
43	10.000	0.0	89.999	0.001
44	10.000	0.0	89.990	0.010
45	10.000	0.0	89.900	0.100
46	99.999	0.0	0.000	0.001
47	99.990	0.0	0.000	0.010
48	99.900	0.0	0.000	0.100

【０３０５】
２つのタイプの定量吸入器（ＭＤＩ）用の製剤がある：微粒子薬が噴霧剤の組み合わせで分散する懸濁製剤；および、薬物が噴霧剤または噴霧剤と許容可能な共溶媒の組み合わせのいずれかで自由に溶解する溶液製剤。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された医薬組成物は、以下の定量製剤のいずれか１つを含む：
【０３０６】

【表３－１】

チロシンキナーゼ阻害剤定量製剤またはその噴霧剤の混合物

製剤	チロシンキナーゼ阻害剤またはその塩 (製剤%)	CFC-11 噴霧剤 (製剤%)	CFC-12 噴霧剤 (製剤%)	HFA-134a 噴霧剤 (製剤%)	HFA-227 噴霧剤 (製剤%)	エタノール共溶媒 (製剤%)	キャニスター	定量バルブ	アクチュエータ
1	0.001	99.999	0.0	0.0	0.0	0.0	+	+	+
2	0.010	99.990	0.0	0.0	0.0	0.0	+	+	+
3	0.100	99.900	0.0	0.0	0.0	0.0	+	+	+
4	1.000	99.000	0.0	0.0	0.0	0.0	+	+	+
5	10.000	90.000	0.0	0.0	0.0	0.0	+	+	+
6	0.001	99.989	0.0	0.0	0.0	0.01	+	+	+
7	0.001	99.899	0.0	0.0	0.0	0.10	+	+	+
8	0.001	98.999	0.0	0.0	0.0	1.00	+	+	+
9	0.001	89.999	0.0	0.0	0.0	10.0	+	+	+
10	0.010	99.980	0.0	0.0	0.0	0.01	+	+	+
11	0.010	99.890	0.0	0.0	0.0	0.10	+	+	+
12	0.010	98.990	0.0	0.0	0.0	1.00	+	+	+
13	0.010	89.990	0.0	0.0	0.0	10.0	+	+	+
14	0.100	99.890	0.0	0.0	0.0	0.01	+	+	+
15	0.100	99.800	0.0	0.0	0.0	0.10	+	+	+
16	0.100	98.900	0.0	0.0	0.0	1.00	+	+	+
17	0.100	89.900	0.0	0.0	0.0	10.0	+	+	+
18	1.000	98.990	0.0	0.0	0.0	0.01	+	+	+
19	1.000	98.900	0.0	0.0	0.0	0.10	+	+	+
20	1.000	98.000	0.0	0.0	0.0	1.00	+	+	+
21	1.000	89.000	0.0	0.0	0.0	10.0	+	+	+
22	10.000	89.990	0.0	0.0	0.0	0.01	+	+	+
23	10.000	89.900	0.0	0.0	0.0	0.10	+	+	+
24	10.000	89.000	0.0	0.0	0.0	1.00	+	+	+

【０３０７】

【表３－２】

25	10.000	80.000	0.0	0.0	0.0	10.0	+	+	+
26	0.001	0.0	99.999	0.0	0.0	0.0	+	+	+
27	0.010	0.0	99.990	0.0	0.0	0.0	+	+	+
28	0.100	0.0	99.900	0.0	0.0	0.0	+	+	+
29	1.000	0.0	99.000	0.0	0.0	0.0	+	+	+
30	10.000	0.0	90.000	0.0	0.0	0.0	+	+	+
31	0.001	0.0	99.989	0.0	0.0	0.01	+	+	+
32	0.001	0.0	99.899	0.0	0.0	0.10	+	+	+
33	0.001	0.0	98.999	0.0	0.0	1.00	+	+	+
34	0.001	0.0	89.999	0.0	0.0	10.0	+	+	+
35	0.010	0.0	99.980	0.0	0.0	0.01	+	+	+
36	0.010	0.0	99.890	0.0	0.0	0.10	+	+	+
37	0.010	0.0	98.990	0.0	0.0	1.00	+	+	+
38	0.010	0.0	89.990	0.0	0.0	10.0	+	+	+
39	0.100	0.0	99.890	0.0	0.0	0.01	+	+	+
40	0.100	0.0	99.800	0.0	0.0	0.10	+	+	+
41	0.100	0.0	98.900	0.0	0.0	1.00	+	+	+
42	0.100	0.0	89.900	0.0	0.0	10.0	+	+	+
43	1.000	0.0	98.990	0.0	0.0	0.01	+	+	+
44	1.000	0.0	98.900	0.0	0.0	0.10	+	+	+
45	1.000	0.0	98.000	0.0	0.0	1.00	+	+	+
46	1.000	0.0	89.000	0.0	0.0	10.0	+	+	+
47	10.000	0.0	89.990	0.0	0.0	0.01	+	+	+
48	10.000	0.0	89.900	0.0	0.0	0.10	+	+	+
49	10.000	0.0	89.000	0.0	0.0	1.00	+	+	+
50	10.000	0.0	80.000	0.0	0.0	10.0	+	+	+
51	0.001	0.0	0.0	99.999	0.0	0.0	+	+	+
52	0.010	0.0	0.0	99.990	0.0	0.0	+	+	+
53	0.100	0.0	0.0	99.900	0.0	0.0	+	+	+
54	1.000	0.0	0.0	99.000	0.0	0.0	+	+	+
55	10.000	0.0	0.0	90.000	0.0	0.0	+	+	+
56	0.001	0.0	0.0	99.989	0.0	0.01	+	+	+
57	0.001	0.0	0.0	99.899	0.0	0.10	+	+	+
58	0.001	0.0	0.0	98.999	0.0	1.00	+	+	+

【０３０８】

【表３－３】

59	0.001	0.0	0.0	89.999	0.0	10.0	+	+	+
60	0.010	0.0	0.0	99.980	0.0	0.01	+	+	+
61	0.010	0.0	0.0	99.890	0.0	0.10	+	+	+
62	0.010	0.0	0.0	98.990	0.0	1.00	+	+	+
63	0.010	0.0	0.0	89.990	0.0	10.0	+	+	+
64	0.100	0.0	0.0	99.890	0.0	0.01	+	+	+
65	0.100	0.0	0.0	99.800	0.0	0.10	+	+	+
66	0.100	0.0	0.0	98.900	0.0	1.00	+	+	+
67	0.100	0.0	0.0	89.900	0.0	10.0	+	+	+
68	1.000	0.0	0.0	98.990	0.0	0.01	+	+	+
69	1.000	0.0	0.0	98.900	0.0	0.10	+	+	+
70	1.000	0.0	0.0	98.000	0.0	1.00	+	+	+
71	1.000	0.0	0.0	89.000	0.0	10.0	+	+	+
72	10.000	0.0	0.0	89.990	0.0	0.01	+	+	+
73	10.000	0.0	0.0	89.900	0.0	0.10	+	+	+
74	10.000	0.0	0.0	89.000	0.0	1.00	+	+	+
75	10.000	0.0	0.0	80.000	0.0	10.0	+	+	+
76	0.001	0.0	0.0	0.0	99.999	0.0	+	+	+
77	0.010	0.0	0.0	0.0	99.990	0.0	+	+	+
78	0.100	0.0	0.0	0.0	99.900	0.0	+	+	+
79	1.000	0.0	0.0	0.0	99.000	0.0	+	+	+
80	10.000	0.0	0.0	0.0	90.000	0.0	+	+	+
81	0.001	0.0	0.0	0.0	99.989	0.01	+	+	+
82	0.001	0.0	0.0	0.0	99.899	0.10	+	+	+
83	0.001	0.0	0.0	0.0	98.999	1.00	+	+	+
84	0.001	0.0	0.0	0.0	89.999	10.0	+	+	+
85	0.010	0.0	0.0	0.0	99.980	0.01	+	+	+
86	0.010	0.0	0.0	0.0	99.890	0.10	+	+	+
87	0.010	0.0	0.0	0.0	98.990	1.00	+	+	+
88	0.010	0.0	0.0	0.0	89.990	10.0	+	+	+
89	0.100	0.0	0.0	0.0	99.890	0.01	+	+	+
90	0.100	0.0	0.0	0.0	99.800	0.10	+	+	+
91	0.100	0.0	0.0	0.0	98.900	1.00	+	+	+
92	0.100	0.0	0.0	0.0	89.900	10.0	+	+	+

【０３０９】

【表３－４】

93	1.000	0.0	0.0	0.0	98.990	0.01	+	+	+
94	1.000	0.0	0.0	0.0	98.900	0.10	+	+	+
95	1.000	0.0	0.0	0.0	98.000	1.00	+	+	+
96	1.000	0.0	0.0	0.0	89.000	10.0	+	+	+
97	10.000	0.0	0.0	0.0	89.990	0.01	+	+	+
98	10.000	0.0	0.0	0.0	89.900	0.10	+	+	+
99	10.000	0.0	0.0	0.0	89.000	1.00	+	+	+
100	10.000	0.0	0.0	0.0	80.000	10.0	+	+	+

【０３１０】
別の実施形態では、イマチニブ、フェニルアミノピリミジン誘導体、または他のチロシンキナーゼ阻害剤が塩形態ではないように、液体、乾燥粉末、または定量式吸入装置で使用される医薬組成物は提供される。

【０３１１】
別の実施形態では、医薬組成物は、ラクトースなどの担体薬剤を含むまたは含まない乾燥粉末形態の低水溶性の賦形剤／塩を含む共結晶／共沈殿／噴霧乾燥した複合体または混合物中に化合物製剤の複雑な乾燥粉末のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を含んでいる医薬組成物が提供される。

【０３１２】
別の実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を投与するためのシステムが提供され、該システムは、化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の溶液を含む容器と、容器に物理的に連結されるか容器で共包装（ｃｏ－ｐａｃｋａｇｅｄ）されるとともに、約１ミクロン乃至約５ミクロンの空気動力学的中央粒子径、容積平均径（ＶＭＤ）、または、質量中央径（ＭＭＤ）、ならびに、約２．５ミクロン以下の空気動力学的中央粒子径の粒径の幾何学的な標準偏差を有する溶液のエアロゾルを生成するのに適した噴霧器とを備える。一実施形態では、粒径の幾何学的な標準偏差は約３．０ミクロン以下である。一実施形態では、粒径の幾何学的な標準偏差は約２．０ミクロン以下である。

【０３１３】
別の実施形態では、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を投与するためのシステムが提供され、該システムは、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の乾燥粉末を含む容器と、容器に連結されるとともに約１ミクロン乃至約５ミクロンの空気動力学的中央粒子径、および約３．０ミクロン以下の粒径の平均標準偏差を有する分散した乾燥粉末エアロゾルを生成するのに適した乾燥粉末吸入器とを含む。一実施形態では、粒径標準偏差は約２．５ミクロン以下である。一実施形態では、粒径標準偏差は約２．０ミクロン以下である。

【０３１４】
別の実施形態では、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を含む医薬製剤を含む容器と、医薬製剤（例えば、特定の好ましい実施形態では液体噴霧器）をエアロゾル化し、口腔内投与の後に下気道、例えば、肺胞、肺胞管、および／または細気管支のような

肺の区画へそれを送達するのに適した、エアロゾル発生器（ａｅｒｏｓｏｌｉｚｅｒ）とを含むキットが提供される。製剤は乾燥粉末としてまたは定量式吸入器によって送達されることもある。

【０３１５】

別の実施形態では、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を含む医薬製剤を含む容器と、医薬製剤（例えば、特定の好ましい実施形態では液体噴霧器）をエアロゾル化し、鼻腔内投与の後に鼻腔にそれを送達するのに適したエアロゾル発生器とを含むキットが提供される。製剤は乾燥粉末としてまたは定量式吸入器によって送達されることもある。

【０３１６】

多くの担体と賦形剤が同じ製剤内でも複数の機能に応え得ることを理解しなければならない。

【０３１７】

企図される医薬組成物は、例えば、一日に一度、一日に二度、一日に三度の投与を可能にする、治療上有効な量のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物を提供する。いくつかの実施形態では、吸入送達用の医薬組成物は、一日に一度の投薬を可能にする、有効な量のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物を提供する。いくつかの実施形態では、吸入送達用の医薬組成物は、一日に二度の投薬を可能にする、有効な量のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物を提供する。いくつかの実施形態では、吸入送達用の医薬組成物は、一日に三度の投薬を可能にする、有効な量のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物を提供する。

【０３１８】

前述の一般的な記載と以下の詳細な記載の両方が典型的で例証的なものに過ぎず、本発明の主張を限定するものではないことを理解されたい。

【０３１９】

（特定の化学用語）

【０３２０】

用語「ｍｇ」はミリグラムを指す。

【０３２１】

用語「ｍｃｇ」はマイクログラムを指す。

【０３２２】

用語「ｍｉｃｒｏＭ」は、マイクロモルを指す。

【０３２３】

用語「ＱＤ」は一日に一度の投薬を指す。

【０３２４】

用語「ＢＩＤ」は一日に二度の投薬を指す。

【０３２５】

用語「ＴＩＤ」は一日に三度の投薬を指す。

【０３２６】

用語「ＱＩＤ」は一日に四度の投薬を指す。

【０３２７】

本明細書で使用されるように、用語「約（ａｂｏｕｔ）」は用語「およそ（ａｐｐｒｏｘｉｍａｔｅｌｙ）」と同じ意味で使用されている。例証的に、特定の治療上有効な製薬投与量に関する用語「約」の使用は、引用された値のわずかに外側の値、例えば、プラスまたはマイナス０．１％乃至１０％も同様に有効かつ安全であることを示している。

【０３２８】

本明細書で使用されるように、用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「など（ｓｕｃｈ　ａｓ）」、および「例えば」は製薬のない非限定的な意味で使用される。

【０３２９】

用語「投与」または「投与すること」、および「送達」または「送達」は、例えば、抗炎症、抗繊維症、および／または抗脱髄用の医薬組成物として、あるいは他の目的のために、本明細書に記載される化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩などの治療用または予防用の製剤の投与量を哺乳動物に与える方法を指す。好ましい送達方法または投与方法は、様々な要因、例えば、医薬組成物の成分、製剤が導入、送達、または投与される所望の部位、治療の恩恵が求められる部位、または、下流の病変器官に対して最初の送達部位が近接していること（例えば、吸収のための肺へのエアロゾル送達と、心臓、腎臓、肝臓、中枢神経系、または他の病気の対象に対する二次的な送達）に依存して変動し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された医薬組成物は経肺投与によって投与される。

【０３３０】

「経肺投与」、「吸入」、または「肺送達」または「経口吸入」または「鼻腔内吸入」という用語、あるいはそれ以外の関連する用語は、所望の治療薬または予防薬が哺乳動物の肺に送達されるような経路によって、本明細書に記載される化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩などの、治療薬または予防薬の投与量を哺乳動物に与える方法を指す。こうした肺への送達は鼻腔内の投与、経口吸入投与によって生じることがある。これらの投与経路の各々は本明細書に記載された製剤のエアロゾルの吸入として生じることがある。いくつかの実施形態では、経肺投与は機械呼吸によって本明細書に記載されるエアロゾルを受動的に送達することにより生じる。

【０３３１】

用語「鼻腔内の吸入投与」と「鼻腔内の吸入送達」とは、製剤が鼻腔を通って哺乳動物の肺の中での治療製剤の直接的な送達と吸収を標的とするような経路によって、本明細書に記載される化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の投与量を哺乳動物に与える方法を指す。いくつかの実施形態では、鼻腔内の吸入投与は噴霧器で行われる。

【０３３２】

用語「鼻腔内投与」と「鼻腔内送達」とは、所望の治療薬または予防薬が鼻腔または下流の病状器官に送達される（例えば、九州のための鼻腔内へのエアロゾル送達と、中枢神経系または他の病変対象への二次的な送達）経路によって、本明細書に記載される化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩などの、治療薬または予防薬の投与量を哺乳動物に与える方法を指す。鼻腔へのこうした送達は鼻腔内投与によって生じることがあり、この投与経路は、本明細書に記載の製剤のエアロゾルの吸入、本明細書に記載のエアロゾルの注入、本明細書に記載の製剤の経管栄養として生じることもあれば、あるいは機械呼吸によって受動的に送達されることもある。

【０３３３】

用語「眼内投与」と「眼内送達」とは、所望の治療薬または予防薬が目に送達されるような経路によって、本明細書に記載される化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩などの治療薬または予防薬の投与量を哺乳動物に与える方法を指す。目へのこうした送達は目への直接投与によって生じることがある。この投与経路は、本明細書に記載の製剤のエアロゾルの噴霧、本明細書に記載の製剤のエアロゾルの注入、または、本明細書に記載の製剤の液滴として生じることもある。

【０３３４】

「経口投与」または「経口で」または「経口の」とは、物質（例えば医薬組成物）が口を通って摂取される投与経路である。いくつかの実施形態では、これは、任意のさらなる記述語を伴わずに使用される際には、口を通って、直接的な胃腸管への物質の投与を指す。経口投与は、一般に錠剤、丸剤、カプセル剤、および溶液のような多くの形態を含んで

いる。

【０３３５】

用語「経口吸入投与」または「経口吸入送達」または「経口吸入」とは、哺乳動物の肺への製剤の直接的な送達と吸収のために口を通って、本明細書に記載される化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の投与量を哺乳動物に与える方法を指す。いくつかの実施形態では、経口吸入投与は噴霧器の使用によって行われる。

【０３３６】

用語「異常肝機能」とは、アラニン・トランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、ビリルビン、および／またはアルカリホスファターゼを含む肝機能のバイオマーカーのレベルの異常として現れ、薬物誘発性肝障害の指標であることもある。ＦＤＡ Ｄｒａｆｔ Ｇｕｉｄａｎｃｅ ｆｏｒ Ｉｎｄｕｓｔｒｙ．Ｄｒｕｇ－Ｉｎｄｕｃｅｄ Ｌｉｖｅｒ Ｉｎｊｕｒｙ：Ｐｒｅｍａｒｋｅｔｉｎｇ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ，Ｏｃｔｏｂｅｒ ２００７を参照。

【０３３７】

「グレード２の肝機能異常」とは、正常上限の２．５倍超かつ５倍以下のアラニン・トランスアミナーゼ（ＡＬＴ）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（ＡＳＴ）、アルカリホスファターゼ（ＡＬＰ）、またはγグルタミル・トランスフェラーゼ（ＧＧＴ）の上昇を含む。グレード２の肝機能異常はＵＬＮの１．５倍超かつ３倍以下のビリルビンレベルの上昇を含む。

【０３３８】

「胃腸の有害事象」とは、限定されないが、以下の任意の１つ以上を含む：消化不良、悪心、下痢、胃食道逆流性疾患（ＧＥＲＤ）、および嘔吐。

【０３３９】

「担体」または「賦形剤」とは、化合物であるか、または化合物の投与を促進するために、例えば、化合物の溶解度を増加させるために用いられる材料である。固体の担体は、例えば、デンプン、ラクトース、リン酸二カルシウム、スクロース、およびカオリンを含む。液体担体としては、例えば、滅菌水、食塩水、緩衝液、非イオン性の界面活性剤、油、ピーナッツ油、およびごま油などの食用油が挙げられる。加えて、当該技術分野で一般に使用されるような様々なアジュバントが含まれることがある。これらの化合物やこうした他の化合物は、文献、例えば、Ｍｅｒｃｋ Ｉｎｄｅｘ，Ｍｅｒｃｋ ＆ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｒａｈｗａｙ，ＮＪに記載されている。医薬組成物中の様々な成分を包含することに対する考慮は、例えば、Ｇｉｌｍａｎ ｅｔ ａｌ．（Ｅｄｓ．）（１９９０）；Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ：Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，８ｔｈ Ｅｄ．，Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓに記載されている。

【０３４０】

本明細書で使用されるように、「診断薬」とは、健康状態または疾患状態の特定と特徴付けにおいて助けとなる化合物、方法、システム、または装置である。当該技術分野で知られているように、診断薬は標準的な分析で使用可能である。

【０３４１】

「患者」または「被検体」は交換可能に使用され、哺乳動物を指す。

【０３４２】

用語「哺乳動物」とはその通常の生物学的な意味で使用される。いくつかの実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【０３４３】

用語「エクスビボ」とは、生物体の外側の人工環境中の生体組織で行われる実験または操作を指す。

【０３４４】

用語「薬学的に許容可能な担体」または「薬学的に許容可能な賦形剤」は、あらゆる全

ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤と抗真菌剤、等張剤と吸収を遅らせる薬剤等を含む。薬学的に活性な物質用のこうした媒体と薬剤の使用は当該技術分野では周知である。任意の従来の媒体または薬剤が活性成分と適合しない限り、治療用組成物中の使用が企図される。補足の活性成分も組成物に組み込むことが可能である。

【０３４５】

用語「薬学的に許容可能な塩」とは、本発明の化合物の生物学的な効果と特性を保持するとともに生物学的にもそれ以外の点でも望ましくないものではない、塩類を指す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノおよび／またはカルボキシル基またはそれに類似する基の存在によって酸および／または塩基の塩を形成することができる。薬学的に許容可能な酸付加塩は無機酸と有機酸で形成可能である。塩が由来し得る無機酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含んでいる。塩が由来し得る有機酸は、例えば、酢酸とプロピオン酸、ナフトエ酸、オレイン酸、パルミチン酸、パモ（エンボン）酸、ステアリン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルコヘプトン酸、グルクロン酸、乳酸、ラクトビオン酸、酒石酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐトルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む。薬学的に許容可能な塩付加塩は無機塩基と有機塩基で形成可能である。塩が由来し得る無機塩基は、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなど；とりわけ、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩が好ましい。塩が由来し得る有機塩基は、例えば、１級、２級、および３級アミン、天然に発生する置換されたアミンを含む置換されたアミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂など、とりわけ、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ヒスチジン、アルギニン、リジン、ベネタミン（ｂｅｎｅｔｈａｍｉｎｅ）、Ｎ－メチル－グルカミン、およびエタノールアミンを含む。他の酸はドデシル硫酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、およびサッカリンを含んでいる。

【０３４６】

用語「ｐＨを低下させる酸」とは、本発明の化合物の生物学的な効果と特性を保持するとともに生物学的にもそれ以外の点でも望ましくないものではない、酸を指す。薬学的に許容可能なｐＨを低下させる酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸を含む。さらに、非限定的な例として、ｐＨを低下させる酸は、クエン酸、酢酸、プロピオン酸、ナフトエ酸、オレイン酸、パルミチン酸、パモ（エンボン）酸、ステアリン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルコヘプトン酸、グルクロン酸、乳酸、ラクトビオン酸、酒石酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐトルエンスルホン酸、サリチル酸などの有機酸も含む。

【０３４７】

本明細書で開示される特定の実施形態によれば、イマチニブあるいはフェニルアミノピリミジン誘導体の化合物製剤は、酸性の賦形剤水溶液として典型的に存在する「酸性の賦形剤」を含むことがある。例としては、リン酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、蟻酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、プロピオン酸塩およびソルビン酸塩などの酸塩、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、フォスフィン酸、リン酸モノエステル、およびリン酸ジエステルなどの有機酸、および／または、１～１２の炭素原子を含む他の有機酸、クエン酸、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、酪酸、安息香酸、モノクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、およびトリクロロ酢酸、サリチル酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルフォン酸、メチルホスホン酸、メチルホスフィン酸、ジメチルホスフィン酸、およびホスホン酸モノブチルエステルを含み得る。

【０３４８】

「緩衝剤」はｐＨを調節するように機能する化合物を指す。特定の関連する実施形態では、ｐＨ緩衝剤は、複数の条件下で、かつ列挙されたｐＨ値「くらいの」ｐＨを維持する

のに十分な量で存在する。こうしたｐＨ「くらいの」とは、当該技術で知られているように、緩衝剤の機能的な存在を指す。緩衝剤のｐＫａ値、緩衝剤の濃度、作業温度、ｐＫａに対する他の成分の効果（つまり、緩衝剤がプロトン化した形態と脱プロトン化した形態との間で、典型的にはｐＨ値の効果的な緩衝領域の中心で平衡状態にある）を含む様々な要因の結果であり得る。

【０３４９】

従って、ｐＨの文脈における「～くらい」とは、列挙された値よりも、わずか０．５ｐＨ単位、より好ましくは０．４ｐＨ単位、さらに好ましくは０．３ｐＨ単位、さらにより好ましくは０．２ｐＨ単位、もっとも好ましくは０．１－０．１５ｐＨ単位大きいこともあれば小さいこともある、ｐＨの量的変動を表すものと理解され得る。上にも記載されるように、特定の実施形態において、実質的に一定のｐＨ（例えば、長時間にわたって列挙された範囲内で維持されるｐＨ）は、約ｐＨ４．０～ｐＨ８．０、約ｐＨ　４．０～ｐＨ７．０、および約ｐＨ４．０～ｐＨ６．８、あるいは本明細書で記載されるような他のｐＨまたはｐＨ領域であってもよく、好ましい実施形態では、化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩についてｐＨ４．０～ｐＨ８．０であってもよく、化合物水溶液のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩について約ｐＨ８．０よりも大きいこともある。

【０３５０】

したがって、ｐＨ緩衝剤は一般に、適切な条件下で、かつ十分な量で存在する場合に、当業者によって選択され得る所望のｐＨレベルを維持することができる組成物、例えば、クエン酸塩、蟻酸塩、リンゴ酸塩、蟻酸塩、ピリジン、ピペラジン、琥珀酸塩、ヒスチジン、マレイン酸塩、ビス－トリス、ピロリン酸塩、ＰＩＰＥＳ、ＡＣＥＳ、ヒスチジン、ＭＥＳ、カコジル酸、Ｈ２ＣＯ３／ＮａＨＣＯ３、およびＮ－（２－アセトアミド）－２－イミノ２酢酸（ＡＤＡ）を含む緩衝剤、または、本明細書に記載の開示に基づいて、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の所望の生物学的または薬理学的活性を維持する、保存する、改良する、保護する、またはそれ以外の方法で助長するための他の緩衝剤を含み得る。適切な緩衝剤は表１または当該技術で知られているものを含む（例えば、Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ（登録商標）　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ　＆　Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ　Ｃａｔａｌｏｇ　２００４／２００５，　ｐｐ．　６８－６９　ａｎｄ　ｃａｔａｌｏｇ　ｐａｇｅｓ　ｃｉｔｅｄ　ｔｈｅｒｅｉｎ，　ＥＭＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，　Ｌａ　Ｊｏｌｌａ，　ＣＡ．を参照）。

【０３５１】

特定の実施形態に従って使用され得る緩衝剤の非限定的な例としては、限定されないが、蟻酸塩（ｐＫａ　３．７７）、クエン酸（ｐＫａ２　４．７６）、リンゴ酸塩（ｐＫａ２　５．１３）、ピリジン（ｐＫａ　５．２３）、ピペラジン（（ｐＫａ１）５．３３）、琥珀酸塩（（ｐＫａ２）５．６４）、ヒスチジン（ｐＫａ　６．０４）、マレイン酸塩（（ｐＫａ２）６．２４）、クエン酸（ｐＫａ３）（６．４０）、ビス－トリス（ｐＫａ　６．４６）、ピロリン酸塩（（ｐＫａ３）６．７０）、ＰＩＰＥＳ（ｐＫａ　６．７６）、ＡＣＥＳ（ｐＫａ　６．７８）、ヒスチジン（ｐＫａ　６．８０）、ＭＥＳ（ｐＫａ　６．１５）、カコジル酸（ｐＫａ　６．２７）、Ｈ２ＣＯ３／ＮａＨＣＯ３（ｐＫａ１）（６．３７）、ＡＤＡ（Ｎ－（２－アセトアミド）－２－イミノ２酢酸）（ｐＫａ　６．６０）が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された医薬組成物はクエン酸緩衝液またはリン酸緩衝液を含んでいる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された医薬組成物はクエン酸緩衝液を含んでいる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された医薬組成物はリン酸緩衝液を含んでいる。

【０３５２】

「溶媒和物」は、溶媒とイマチニブ、またはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物、代謝産物、またはその塩の相互作用によって形成された化合物を指す。適切な溶媒和物は

水和物を含む薬学的に許容可能な溶媒和物である。

【０３５３】

「治療上有効な量」または「薬学的に有効な量」によって、治療効果を有する、本発明で開示されるようなイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物が意味される。処置に役立つイマチニブあるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物の投与量は治療上有効な量である。したがって、本明細書で使用されるように、治療上有効な量とは、臨床試験結果および／または典型的な動物の肺線維症、心臓繊維症、腎線維症、肝線維症、心臓または腎臓の毒性、あるいは活性な、以前の、潜在しているウイルス感染に起因する疾患によって判断されるような所望の治療効果をもたらす、イマチニブあるいはフェニルアミノピリミジン誘導体の化合物の量を意味する。特定の実施形態では、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩はあらかじめ定義された投与量で投与され、したがって、治療上有効な量は投与された量ということになる。この量と化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の量は当業者により慣例的に定められ、繊維症、炎症性、または脱髄の損傷に対する治療的または予防的な効果、および、疾患部位が最初の吸入されたエアロゾル投与量を受け取る最初の呼吸器の位置からどれだけ離れているかなどの複数の要因次第で変化する。この量はさらに患者の身長、体重、性別、年齢、および病歴次第であり得る。予防療法については、治療上有効な量とは、繊維症、炎症、または脱髄損傷を防ぐのに効果的なその量ということになる。

【０３５４】

「治療効果」は炎症、繊維症、および／または脱髄に関連する症状の１つ以上をある程度緩和する。これはさらなる炎症、繊維症、および／または脱髄の進行を遅らせること、あるいは、防ぐこと、または減らすことを含む。ＩＰＦについては、「治療効果」は、患者から報告された生活の質の改善、および／または運動負荷と関連する血液酸素飽和度の統計的に有意な増加または安定化、基準となる努力肺活量の低下の減少、急性増悪期の発生率の減少、無増悪生存期間の増加、死亡または疾患の進行までの時間の増加、および／または肺線維症の減少として定義される。心臓の繊維症については、「治療効果」は、患者から報告された生活の質の改善、および／または心臓機能の統計的に有意な改善、繊維症の減少、心臓の剛性の減少、弁狭窄の減少または逆転、不整脈の発生率の減少、および／または心房または心室のリモデリングの減少として定義される。腎線維症については、「治療効果」は、患者から報告された生活の質の改善、および／または糸球体ろ過率と関連するマーカーの統計的に有意な改善として定義される。肝線維症については、「治療効果」は、患者から報告された生活の質の改善、および／またはアミノ基転移酵素（例えばＡＳＴとＡＬＴ）、アルカリホスファターゼ、γグルタミル－トランスフェラーゼ、ビリルビン、プロトロンビン時間、グロブリンの統計的に有意な上昇と低下、ならびに、血小板減少症、白血球減少症、および好中球減少症の反転と凝固欠損の反転として定義される。さらに、画像化、内視鏡検査、または他の病理学的所見の潜在的な反転。活性な、以前の、潜伏性のウイルス感染に由来する疾患について、「治療効果」は、患者から報告された生活の質の改善、および／または、ウイルス負荷の統計的に有意な減少、運動能力と関連する血液酸素飽和度の改善、ＦＥＶ１および／またはＦＶＣ、同じ無増悪生存期間における進行の遅延または停止、死亡または疾患の進行までの時間の増加、および／または発生率または急性増悪期の低下、あるいは神経学的症状の減少として定義される。本明細書で使用されるような「処置する」「処置」、または「処置すること」は、治療目的のために医薬組成物を投与することを指す。いくつかの実施形態では、処置することは、疾患または疾病の少なくとも１つの症状を緩和するか、軽減するか、または改善すること、いかなる追加の症状の発生を防ぐこと、疾患または疾病の少なくとも１つの最新の症状の進行を阻止すること、疾患または疾病の症状の少なくとも１つを取り除くこと、疾患または疾病の退行を引き起こすこと、疾患または疾病によって引き起こされた状態を取り除くこと、あるいはその病気の症状を止めることを指す。いくつかの実施形態では、本明細書に記

載された組成物は予防療法に使用される。用語「予防療法」とは、まだ病気ではないが、特定の疾患に罹りやすいか、そのリスクのある患者、あるいは、病気ではあるが、状態は悪化しておらず、本明細書に記載される医薬組成物で処置されている患者を処置することを指す。用語「治療処置」とは疾患に既に苦しんでいる患者に処置を施すことを指す。したがって、好ましい実施形態では、処置は、治療上有効な量のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体の化合物を哺乳動物に投与すること（治療の目的または予防目的で）である。

【０３５５】

本明細書で使用されるように、「処置する」、「処置」、または「処置すること」は、予防および／または治療の目的のために医薬組成物を投与することを指す。用語「予防処置」とは、まだ病気ではないが、特定の疾患に罹りやすいか、そのリスクのある患者を処置することを指す。用語「治療処置」とは疾患に既に苦しんでいる患者に処置を施すことを指す。したがって、好ましい実施形態では、処置は、治療上有効な量のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体の化合物を哺乳動物に投与すること（治療の目的または予防目的で）である。

【０３５６】

用語「投与間隔」とは、複数の投薬レジメン中の薬品の２回分の連続した投与量の投与の間の時間を指す。

【０３５７】

「呼吸に適した送達用量」とは、５ミクロン以下の模擬実験装置の吸息相中に吸入されるエアロゾル化されたイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体の化合物粒子の量である。

【０３５８】

本明細書で使用されるように、「肺沈着」は肺の内部表面で沈着する有効活性成分（ＡＰＩ）の名目上の投与量の画分を指す。

【０３５９】

「名目上の投与量」または「負荷投与量」は、哺乳動物への投与の前に噴霧器内に置かれる薬の量を指す。名目上の投与量を含む溶液の量は「充填量（ｆｉｌｌ　ｖｏｌｕｍｅ）」と呼ばれる。

【０３６０】

「薬物動態プロファイルの増強」とは、いくつかの薬物動態パラメータの改善を意味する。改善され得る薬物動態パラメータとしては、ＡＵＣｌａｓｔ、ＡＵＣ（０－∞）Ｔｍａｘ、および随意にＣｍａｘが挙げられる。いくつかの実施形態では、薬物動態プロファイルの増強は、１つのタイプの吸入装置を用いて投与された薬物有効成分（ＡＰＩ）の名目上の投与量で得られた薬物動態パラメータを、同じ薬物有効成分（ＡＰＩ）の組成物の経口投与で得られた同じ薬物動態パラメータと比較することにより定量的に測定されることがある。

【０３６１】

「血漿濃度」は、被検体または患者の集団の血液の血漿成分中の薬物有効成分（ＡＰＩ）の濃度を指す。

【０３６２】

「呼吸器の疾患」とは、本明細書で使用されるように、限定されないが、肺線維症、癌、活性の、以前の、潜在型のウイルス感染、気管支炎、慢性気管支炎、または気腫に起因する疾患を含む、気道に物理的に現れる疾患または症状を指す。

【０３６３】

「噴霧器」は、本明細書で使用されるように、薬物、組成物、製剤、懸濁剤、および混合物などを、肺への送達のための微小なミストまたはエアロゾルに変える装置を指す。噴霧器はアトマイザーとも呼ばれることがある。

【０３６４】

「薬物吸収」または単なる「吸収」とは、典型的には薬物の送達の部位から障壁を超え

て血管または作用部位に入る薬物の移動プロセス（例えば、薬物が肺胞の肺毛細血管床で吸収されている）を指す。

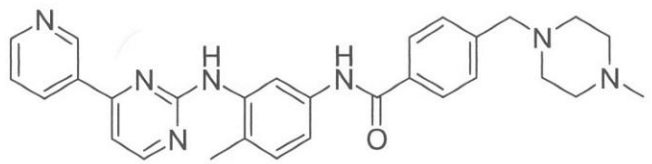
【０３６５】

（イマチニブとフェニルアミノピリミジンの誘導体化合物）

本明細書の至る所でも明記されているように、好ましい実施形態では、本明細書に記載されるようなフェニルアミノピリミジン誘導体製剤で使用されるフェニルアミノピリミジン誘導体は、イマチニブ（４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－Ｎ－（４－メチル－３－｛［４－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル］アミノ｝フェニル）ベンズアミド）またはその塩を含む。イマチニブは以下の構造を有する：

【０３６６】

【化１】



【０３６７】

いくつかの実施形態では、イマチニブの塩形態は本明細書で企図される実施形態のいずれでも使用される。いくつかの実施形態では、イマチニブの塩形態の対イオンは、酢酸塩、アセトニド、アラニン、アルミニウム、アルギニン、アスコルビン酸塩、アスパラギン、アスパラギン酸、ベンザチン、安息香酸塩、ベシル酸塩、重硫酸塩、重亜硫酸塩、酒石酸水素塩、ブロミド、カルシウム、炭酸塩、樟脳スルホン酸塩、セチルピリジニウム、クロリド、クロロテオフィリナト、クロリネート、クエン酸塩、システイン、デオキシコール酸塩、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、二リン酸塩、ジプロプリネート、ジサリチレート、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エチルアミン、エチレンジアミン、エタンジスルフォナート、フマラート、グルセプテート、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、馬尿酸塩、ヒスチジン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシド、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソロイシン、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸、ロイシン、リジン、マグネシウム、リンゴ酸塩、マレイン酸エステル、マンデル酸塩、メグルミン、メシレート、メタ重硫酸塩、メタ重亜硫酸塩、メチオニン、メチルブロマイド、硫酸メチル、ｐ－オキシ安息香酸メチル、ムチン酸塩、ナフトアート、ナプシラート、硝酸塩、亜硝酸塩、オクタデカノアート、オレアート、オルニチン、オキザラート、パモエート、ペンテト酸塩、フェニルアラニン、リン酸塩、ピペラジン、ポリガラクツロ酸塩、カリウム、プロカイン、プロリン、プロピオン酸塩、ｐ－オキシ安息香酸プロピル、サッカリン、サリチラート、セレノシステイン、セリン、銀、ナトリウム、ソルビタン、ステアリン酸塩、琥珀酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トレオニン、トシラート、トリエチルアミン、トリエチオダイド、トリフルオロ酢酸塩、トリオレエート、トロメタミン、トリプトファン、チロシン、吉草酸塩、バリン、キシナホ酸塩、または亜鉛である。いくつかの実施形態では、イマチニブフマラート塩形態は本明細書で企図される実施形態のいずれでも使用される。いくつかの実施形態では、イマチニブ塩酸塩の塩形態は本明細書で企図される実施形態のいずれでも使用される。いくつかの実施形態では、イマチニブリン酸塩の塩形態は本明細書で企図される実施形態のいずれでも使用される。

【０３６８】

いくつかの実施形態では、イマチニブ塩の結晶形態は本明細書に記載される実施形態のいずれでも使用される。いくつかの実施形態では、イマチニブ塩の結晶形態は、噴霧器、定量式の吸入器、または乾燥粉末吸入器を用いた吸入による哺乳動物への投与に適した形

態の薬物の製造で使用される。いくつかの実施形態では、イマチニブフマル酸塩（ｆｕｍａｔｅ）の結晶形態は本明細書に記載される実施形態のいずれでも使用される。いくつかの実施形態では、イマチニブ塩酸塩の結晶形態は本明細書に記載される実施形態のいずれでも使用される。いくつかの実施形態では、イマチニブリン酸塩の結晶形態は本明細書に記載される実施形態のいずれでも使用される。

【０３６９】

一態様において、イマチニブフマル酸塩の結晶形態が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、イマチニブフマル酸塩の結晶形態は、図２で示されるＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンと実質的に同じＸＲＰＤパターンを有するものとして特徴づけられている。いくつかの実施形態では、イマチニブフマル酸塩の結晶形態は、以下の特徴的なピークを備えたＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを有するものとして特徴づけられている。

【０３７０】

【表４】

角度 2-θ °	強度 %
8.05	64
11.91	25.1
16.04	32.7
16.27	24
17.38	26.7
19.98	34.1
20.88	26.3
23.78	81.7
24.51	100
25.84	28.9
26.73	51.9
28.92	41.3

【０３７１】

一態様において、イマチニブ塩酸塩の結晶形態が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、イマチニブ塩酸塩の結晶形態は、図３で示されるＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンと実質的に同じＸＲＰＤパターンを有するものとして特徴づけられている。いくつかの実施形態では、イマチニブ塩酸塩の結晶形態は、以下の特徴的なピークを備えたＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを有するものとして特徴づけられている。

【０３７２】

【表５】

角度 2-θ °	強度 %
6.68	100
9.78	17
13.28	17
16.46	22.6
16.94	22.3
19.93	86.7
22.35	62.1
22.58	19.3
23.24	29.8
23.50	80.6
26.42	34.9
29.66	18.6

【０３７３】
一態様において、イマチニブリン酸塩の結晶形態が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、イマチニブリン酸塩の結晶形態は、図４に示されるＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンと実質的に同じＸＲＰＤパターンと有するものとして特徴づけられている。いくつかの実施形態では、イマチニブリン酸塩の結晶形態は、以下の特徴的なピークを備えたＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを有するものとして特徴づけられている。
【０３７４】
【表６】

角度 2-θ °	強度 %
6.71	73.9
7.343	100
10.04	40.3
10.98	44
16.75	15.4
22.03	11
23.53	13.7
33.30	8.5
33.88	5.2

【０３７５】
いくつかの実施形態では、イマチニブリン酸塩の結晶形態は、図５に示されるＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンと実質的に同じＸＲＰＤパターンを有するものとして特徴づけられている。いくつかの実施形態では、イマチニブリン酸塩の結晶形態は、以下の特徴的なピークを備えたＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを有するものとして特徴づけられている。
【０３７６】

【表７】

角度 2-θ °	強度 %
3.68	8.2
7.34	100
10.99	35.9
14.65	6.2
14.81	4.3
18.35	4.7
22.05	6.5
24.85	2.6
33.35	3.4

【０３７７】
いくつかの実施形態では、イマチニブリン酸塩の結晶形態は、図６に示されるＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンと実質的に同じＸＲＰＤパターンと有するものとして特徴づけられている。いくつかの実施形態では、イマチニブリン酸塩の結晶形態は、以下の特徴的なピークを備えたＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを有するものとして特徴づけられている。

【０３７８】
【表８】

角度 2-θ °	強度 %
6.13	58.3
7.55	72
8.93	100
14.08	47.7
17.28	67.1
17.82	91.9
18.86	46.3
19.89	38.6
21.06	55.7
21.67	37.2
23.93	46.6
24.35	54.4
24.66	62.7
25.32	38.6

【０３７９】
様々な実施形態はイマチニブの使用について記載されているが、他のフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩がイマチニブの代わりに使用されてもよいことに注目される。いくつかの実施形態では、フェニルアミノピリミジン誘導体化合物は、限定されないが、イマチニブに構造上似ている化合物を含む。いくつかの実施形態では、フェニルアミノピリミジン誘導体化合物は、限定されないが、イマチニブと同じタイプの生物学的活性に構造上類似するとともにこれを有する化合物を含む。いくつかの実施形態では、フェニルアミノピリミジン誘導体化合物は、限定されないが、米国特許第５，５２１，１８４号；第６，８９４，０５１号；第６，９５８，３３５号；および、第７，５４４，７９９号に記載されるような化合物を含む。いくつかの実施形態では、フェニルアミノピリミジン誘導体化合物は、限定されないが、米国特許第５，５２１，１８４号；第６，８９４

，０５１号；第６，９５８，３３５号；および、第７，５４４，７９９号に記載されるような化合物と同じタイプの生物学的活性に構造上類似するとともにこれを有する化合物を含む。

【０３８０】

キナーゼ阻害剤は１つ以上のキナーゼの作用を妨げる酵素阻害剤の一種である。キナーゼは、他のタンパク質にリン酸基を化学的に加えることにより（リン酸化）他のタンパク質を修飾するキナーゼ酵素である。キナーゼの例としては、限定されないが、セリン／トレオニン特異的なプロテインキナーゼとチロシンに特異的なキナーゼが挙げられる。チロシンに特異的なキナーゼのいくつかの例としては、限定されないが、血小板由来増殖因子受容体（ＰＤＧＦＲ）、表皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、インスリン受容体とインスリン様成長因子１受容体（ＩＧＦ１Ｒ）、幹細胞刺激因子（ＳＣＦ）受容体（ｃ－キットと呼ばれる）。いくつかの実施形態では、本明細書で企図されるキナーゼ阻害剤はチロシンキナーゼ阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で企図されるチロシンキナーゼ阻害剤は血小板由来増殖因子受容体阻害剤である。

【０３８１】

本明細書で企図されるキナーゼ阻害剤としては、限定されないが、イマチニブまたはその塩、ソラフェニブまたはその塩、ニンテダニブ（ｖａｒｇａｔｅｆ）またはその塩、スニチニブまたはその塩、ポナチニブまたはその塩、アキシチニブまたはその塩、チロホスチン　ＡＧ１２９６またはその塩、リニファニブ（ＡＢＴ－８６９）またはその塩、ドビチニブ（ｄｏｖｉｔｉｎｉｂ）（ＴＫＩ－２５８）またはその塩、モテサニブ（ＡＭＧ－７０６）またはその塩、パゾパニブ（ＧＷ７８６０３４）またはその塩、マシチニブ（ｍａｓｉｔｉｎｉｂ）（ＡＢ１０１０）またはその塩、チボザニブ（ＡＶ－９５１）またはその塩、アムバチニブ（ａｍｕｖａｔｉｎｉｂ）（ＭＰ－４７０）またはその塩、Ｋｉ８７５１またはその塩、ＴＳＵ－６８（ＳＵ６６６８、オランチニブ（ｏｒａｎｔｉｎｉｂ）またはその塩、ＣＰ－６７３４５１またはその塩、ＫＲＮ　６３３またはその塩、テラチニブ（ｔｅｌａｔｉｎｉｂ）またはその塩、ＰＰ１２１またはその塩、クレノラニブ（ｃｒｅｎｏｌａｎｉｂ）（ＣＰ－８６８５９６）またはその塩、ＭＫ－２４６１またはその塩が挙げられる。

【０３８２】

（吸入されたエアロゾルと局所的な（非経口）薬物送達の利点）

エアロゾル化されたイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物の吸入療法により、沈着の部位で治療効果を奏するための気道（鼻腔内または肺）における徐放性物質または活性物質の直接的な沈着、あるいは血管の吸収部位のすぐ下流の領域への全身吸収が可能となる。中枢神経系（ＣＮＳ）沈着の場合には、鼻腔内の吸入エアロゾル送達は、ＣＮＳ区画の上流にイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物を直接沈着させる。

【０３８３】

上に記載された鼻腔内および肺での用途に類似して、気道の外側の器官の処置または予防は、呼吸器外の部位への輸送のために全身の血管部分への吸収を要求する。心臓、肝臓、および腎臓に関連する繊維症または炎症の病気の治療または予防の場合には、気道、より具体的には肺の奥深くでの薬物の沈着により、左心房を通って頸動脈または冠動脈のいずれかへとこうした器官に直接トアクセスを可能にする。同様に、ＣＮＳ疾患（例えば、多発性硬化症）を処置する場合には、気道（上に定義されるような）または鼻腔内での薬物の沈着、より具体的には、脳とＣＮＳにすぐに到達するための鼻腔から鼻の毛細血管床への吸収。こうした直接的な送達により、不必要な全身暴露のない状態での高濃度のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物の直接的な投薬が可能となる。同様に、この経路により、こうした指標に必要不可欠なレベルまでの投与量の用量設定が可能となる。

【０３８４】

（医薬組成物）

本明細書に記載される方法の目的のために、フェニルアミノピリミジン誘導体化合物、最も好ましくはイマチニブは、液体噴霧、乾燥粉末、または定量式吸入器を使用して投与されることがある。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物は、エアロゾル形成、兆候のための投与量、沈着の位置、肺、鼻腔内／洞、または呼吸器外の治療効果のための肺または鼻腔内の送達、優れた味、生産と貯蔵の安定性、および、患者の安全性と耐性に適した医薬組成物として生成される。

【０３８５】

いくつかの実施形態では、製造されたフェニルアミノピリミジン誘導体化合物のアイソフォーム内容物、最も好ましくはイマチニブは、薬物物質と製剤の安定性、鼻および／または肺での溶解（乾燥粉末または懸濁製剤の場合）、耐用性、および作用部位（肺、鼻／洞、または局所的な組織）のために最適化されてもよい。

【０３８６】

（製造）

いくつかの実施形態では、イマチニブ製剤（ＤＰ）は、水溶性の緩衝液（クエン酸塩またはリン酸塩　ｐＨ＝４～８）中の約１ｍｇ／ｍＬ乃至約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のイマチニブと、加えて随意に追加された無機塩（ＮａＣｌおよび／またはＭｇＣｌ２および／またはＭｇＳＯ４）を含んでいる。いくつかの実施形態では、イマチニブ製剤は、共溶媒（非限定的な例として、エタノール、プロピレングリコール、およびグリセリン）、および／または界面活性剤（非限定的な例として、トウィーン８０、トゥイーン６０、レシチン、セチルピリジニウム、およびトゥイーン２０）をさらに含む。いくつかの実施形態では、製剤は味覚マスキング剤（非限定的な例として、サッカリンナトリウム）をさらに含む。

【０３８７】

３ｍｇ／ｍＬ以上のイマチニブ濃度を達成するために、製造プロセスが記載されている。一実施形態では、製造プロセスは、高温のイマチニブの水溶解と、その後の共溶媒および／または界面活性剤および／または塩の追加と、その後の周囲温度への冷却を含む。このプロセスでは、追加された共溶媒および／または界面活性剤および／または塩は、冷却プロセス中に高温で溶解したイマチニブを安定させ、イマチニブの安定した高濃度の周囲温度の製剤をもたらす。いくつかの実施形態では、加工処理温度は、３０°Ｃ、３５°Ｃ、４０°Ｃ、４５°Ｃ、５０°Ｃ、５５°Ｃ、６０°Ｃ、６５°Ｃ、７０°Ｃ、７５°Ｃ、８０°Ｃ、８５°Ｃ、９０°Ｃ、９５°Ｃ、１００°Ｃ、またはそれ以外の圧力によって可能となる高い温度である。いくつかの実施形態では、プロセスは、溶液が冷却されると、最高温度の、または次第に低くなる温度の界面活性剤および／または共溶媒および／または塩の追加を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤および／または共溶媒および／または塩の追加は、温度が維持されている間に、または溶液が冷却されると、一度にまたは徐々に生じる。溶液が最高温度で維持される時間は０分から２４時間まである。溶液が最高温度から冷却される時間は０分から２４時間まである。いくつかの実施形態では、溶液は光から保護される。いくつかの実施形態では、溶液は酸素濃度を除去するまたは低下させるために散布される。いくつかの実施形態では、反応容器の上部空間は、不活性ガスまたは不活性ガスの混合物を含む。不活性ガスは、限定されないが窒素とアルゴンを含む。いくつかの実施形態では、イマチニブ製剤は０％から１００％の濃度範囲の、さもなければ緩衝水溶液中の共溶媒を含む。いくつかの実施形態では、イマチニブ製剤は約１％から約２５％の濃度の共溶媒を含む。共溶媒は、限定されないが、エタノール、グリセリン、またはプロピレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、イマチニブ製剤はさもなければ緩衝水溶液中に０％から１００％の濃度範囲の界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、イマチニブ製剤は約０．１％から約１０％までの濃度の界面活性剤を含む。界面活性剤は、限定されないが、トゥイーン２０、トゥイーン６０、トウィーン８０、塩化エチルピリジニウムブロミド、またはレシチンを含む。いくつかの実施形態では、イマチニブ製剤は緩衝剤を含む。いくつかの実施形態では、緩衝剤は、０ｍＭ乃至１００

０ｍＭの濃度のクエン酸塩、リン酸塩、または蟻酸塩のような薬剤の塩および／または酸形態を含んでいる。いくつかの実施形態では、緩衝剤は、約１ｍＭ乃至約５０ｍＭの濃度のクエン酸塩、リン酸塩、または蟻酸塩のような薬剤の塩および／または酸形態を含んでいる。いくつかの実施形態では、イマチニブ製剤は塩を含んでいる。いくつかの実施形態では、塩は０％から１００％の間の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、塩は約０．１％から約５％の間の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、塩は、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、または塩化バリウムである。いくつかの実施形態では、甘味剤はイマチニブ製剤に加えられる。いくつかの実施形態では、甘味剤はサッカリンまたはその塩である。いくつかの実施形態では、甘味剤は、約０．０１ｍＭ乃至約１０ｍＭの間の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、緩衝液のｐＨは約２．０から約１０．０の間にある。

【０３８８】

別の実施形態では、製造プロセスは、過飽和なイマチニブ水溶液に対する過剰な共溶媒および／または界面活性剤および／またはカチオンの追加を含む。過剰な共溶媒および／または界面活性剤および／またはカチオン水溶液中での溶解後、製剤が希釈されることにより、安全で、および／または無毒で、および／または刺激に反応しないと一般に認識される濃度範囲内に、共溶媒および／または界面活性剤および／またはカチオン濃度を還元する。

【０３８９】

いくつかの実施形態では、製造プロセスは実施例に述べられる通りである。

【０３９０】

（投与）

フェニルアミノピリミジン誘導体化合物、最も好ましくは本明細書で開示されるようなイマチニブは、治療上有効な量で、例えば、以前に記載された疾患状態の処置を提供するのに十分な用量で、投与され得る。いくつかの実施形態では、例えば、イマチニブ化合物製剤でのイマチニブの一日のエアロゾル投与量は、投与量当たり約０．００１ｍｇから約６．６ｍｇのイマチニブ／体重ｋｇまでであってもよい。いくつかの実施形態では、例えば、イマチニブ、イマチニブ中のフェニルアミノピリミジン誘導体または他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物、フェニルアミノピリミジン誘導体または他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物製剤の一日のエアロゾル投与量は、投与量当たり約０．００００１ｍｇから約３．３ｍｇのイマチニブ、フェニルアミノピリミジン誘導体、または他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物／体重ｋｇまでであってもよい。いくつかの実施形態では、７０ｋｇの人への投与については、用量範囲は、投与量当たり約０．０７ｍｇ乃至約４６３ｍｇのイマチニブ、あるいは、一日約０．２８０ｍｇ乃至約１８５２ｍｇのイマチニブとなる。いくつかの実施形態では、６０ｋｇの人への投与については、用量範囲は、投与量当たり約０．００１ｍｇ乃至約２００ｍｇのイマチニブ、あるいは、一日約０．００６ｍｇ乃至約１２００ｍｇのイマチニブとなる。投与された活性化合物の量は、当然のことながら、処置されている被検体と疾患の状態、病気の重症度、投与の方法およびスケジュール、病気の位置（例えば、鼻腔内送達または上気道送達、咽頭または喉頭への送達、気管支送達、肺送達および／または後の全身性吸収あるいは中枢神経系吸収を含む肺送達、および処方する医師の判断に依存する。例えば、好ましい実施形態、あるいは、フェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはチロシンキナーゼ阻害剤の他の実施形態におけるイマチニブのエアロゾル投与の適当な投与量範囲は、１日当たり約０．２８～１８５２ｍｇ、または１日当たり約０．０．００１～１２００ｍｇになる。

【０３９１】

ＣＹＰ酵素の阻害剤は、高い血中濃度と関連する毒性をもたらすイマチニブ代謝を減らす。ＣＹＰ酵素をもたらす多くの製品は異なる患者集団にとって有用であり、その使用を許可することは有益である。経口経路がすでに最大許容量である場合、上に記載された酵素のいかなる阻害もイマチニブ血中濃度を上げ、本明細書に記載される有毒な事象の割合と重症度を増加させる。イマチニブまたはその塩、それのフェニルアミノピリミジン誘導

体またはその塩、あるいは、他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の経口吸入と鼻腔内吸入送達が、経口製品によって必要とされるよりもはるかに少ない薬物で効果的な肺組織レベルを達成することができるため、結果として生じる血中濃度は著しく低く、本明細書に記載されるＣＹＰ酵素阻害特性に関連する結果は除外される。したがって、こうしたＣＹＰ阻害酵素製品の使用を許可することは、内服薬では現在禁忌である。

【０３９２】

フェニルアミノピリミジン誘導体化合物、最も好ましくは、本明細書で開示されるようなイマチニブ、薬学的に許容可能な塩などの投与は、限定されないが、例えば、噴霧器によって送達されるような液体粒子を含むミストまたはしぶきの経鼻および／または経口の吸入といったエアロゾル吸入を含む、同様の効用にかなう薬剤の容認された投与のモードのいずれかを介するものであり得る。

【０３９３】

薬学的に許容可能な組成物はこのように、例えば粉末剤、液体、懸濁剤、錯体生成物、リポソーム、微粒子などの固体、半固体、液体、およびエアロゾル剤形を含むことがある。好ましくは、組成物は正確な投与量の単回投与に適した単位剤形で提供される。単位剤形は患者に毎週または毎月与えられるように組み立ておよび包装可能であり、さらに食塩水、味覚マスキング剤、製薬的な賦形剤、および他の活性成分または担体といった他の化合物を組み込むことも可能である。

【０３９４】

フェニルアミノピリミジン誘導体化合物、最も好ましくは、本明細書で開示されるようなイマチニブ、その薬学的に許容可能な塩などは、単独で、あるいは、一般的に従来の製薬担体、賦形剤など（例えば、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、ゼラチン、スクロース、炭酸マグネシウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、塩化カルシウム、ラクトース、スクロース、グルコース、など）と組み合わせて投与可能である。必要に応じて、医薬組成物は湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、ｐＨ緩衝剤など（例えば、クエン酸、アスコルビン酸、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミン酢酸塩、トリエタノールアミンオレアートなど）といった少量の無毒な補助物質を含むことも可能である。一般に、所望の投与モード次第で、医薬製剤は本発明の化合物の約０．００５重量％乃至９５重量％、好ましくは約０．１重量％乃至５０重量％を含む。こうした剤形を調製する実際の方法は知られているか、あるいは当業者には明らかとなるであろう。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａを参照。

【０３９５】

１つの好ましい実施形態では、組成物は、液体、懸濁される固体、乾燥粉末、凍結乾燥物、または他の組成物を含むバイアルのような単位剤形の形態をとり、したがって、組成物は、活性成分と共に、ラクトース、スクロース、リン酸二カルシウムなどの希釈剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；および、デンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体などの結合剤を含み得る。

【０３９６】

薬学的に管理可能な液体組成物は、例えば、上に定義されるような活性化合物と、溶液または懸濁液を形成するための担体（例えば、水、食塩水、水性のデキストロース、グリセリン、グリコール、エタノールなど）中の任意の薬用アジュバントとを溶かし、分散させることによって調製可能である。エアロゾル化される溶液は、液体溶液または懸濁液として、エマルジョンとしての従来の形態で、あるいは、エアロゾル製造と吸入の前の液体中における溶解または懸濁に適した固体形態で、調製可能である。こうしたエアロゾル組成物に含まれる活性化合物の割合は、化合物の活性と被検体のニーズと、その特定の性質に大きく依存する。しかしながら、溶液中の０．０１％から９０％の活性成分の割合が使

用可能であり、組成物が固体であれば割合はそれよりも高く、その後上記の割合になるまで希釈される。いくつかの実施形態では、組成物は溶液中の０．２５％－５０．０％の活性な薬剤を含む。

【０３９７】

化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を、２つグループ：改善された耐用性、安定性と耐用性のためのｐＨ最適化、即時放出または徐放、カーブの下のおよび／または曲線下面積（ＡＵＣ）形状を増強する特性のために味をマスキングするための単純な製剤と複雑な製剤のグループに分けることができる。単純な製剤はさらに３つのグループに分けることができる。１．単純な製剤は噴霧化用の水性の液体製剤を含み得る。非限定的な例として、水性の液体製剤、単独で、またはカプセル化されない水溶性賦形剤とともに、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩からなることもある。２．単純な製剤は噴霧化または定量式吸入器用の有機系の液体製剤をさらに含み得る。非限定的な例として、有機系の液体製剤は、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩からなるか、あるいは、カプセル化されない有機可溶性の賦形剤とともになることもある。３．単純な製剤は乾燥粉末吸入器を用いた投与のための乾燥粉末製剤をさらに含み得る。非限定的な例として、乾燥粉末製剤は、単独で、または、ラクトースなどの担体薬剤を含むまたは含まない水溶性または有機可溶性のカプセル化されない賦形剤のいずれかとともに、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩からなることもある。複雑な製剤はさらに５つのグループに分けることができる。１．複雑な製剤は、噴霧化用の水性の液体製剤を含み得る。非限定的な例として、水性の液体の複雑な製剤は、カプセル化された、あるいは、脂質、リポソーム、シクロデキストリン、マイクロカプセル化物、およびエマルジョンのような水溶性の賦形剤と組み合わされた、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩からなることもある。２．複雑な製剤は噴霧化または定量式吸入器用の有機系の液体製剤をさらに含み得る。非限定的な例として、有機系の液体の複雑な製剤は、カプセル化された、あるいは、脂質、マイクロカプセル化物、および逆相の水性のエマルションのような有機可溶性の賦形剤と組み合わされた、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩からなることもある。３．複雑な製剤は噴霧化用の低溶解度および水性の液体製剤をさらに含み得る。非限定的な例として、低溶解度の水性の液体の複雑な製剤は、低水溶性の安定したナノ懸濁液のみとして、あるいは、共結晶／共沈殿の賦形剤複合体、または脂質のナノ懸濁液などの溶解度の低い脂質を含む混合物中のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩からなることもある。４．複雑な製剤は噴霧化または定量式吸入器用の溶解度の低い有機系の液体製剤を含み得る。非限定的な例として、溶解度の低い有機系の液体の複雑な製剤は、低有機可溶性の安定したナノ懸濁液単独として、あるいは、共結晶／共沈殿の賦形剤複合体、または脂質のナノ懸濁液などの溶解度の低い脂質を含む混合物中の、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩からなることもある。５．複雑な製剤は乾燥粉末吸入器を使用する投与のための乾燥粉末製剤をさらに含み得る。非限定的な例として、複雑な乾燥粉末製剤は、共結晶／共沈殿の賦形剤複合体／噴霧乾燥複合体、またはラクトースなどの担体剤を含むまたは含まない乾燥粉末形態中の低水溶解度の賦形剤／塩を含む混合物中の化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩からなることもある。単純で複雑な製剤調製のための特定方法は本明細書に記載されている。

【０３９８】

（エアロゾル送達）

本明細書に記載されるような化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は好ましくは、肺線維症を含む肺病理部位、活性な、以前の、または潜在性のウイルス感染に起因する癌性疾患部位へのエアロゾルとして直接投与される。エアロゾルは、心臓、腎臓、肝臓、目、または手術部位の繊維性疾患、ウイルス感染、癌などの肺外の病理の治療または予防のための肺血管系への吸収、あるいは、中枢神経系に関連する活性の、以前の、潜在性のウイルス感染に起因する、肺外または鼻腔外の疾患向けの肺または鼻腔内への送達のために、肺区分にも送達されることがある。

【０３９９】

いくつかの装置技術は乾燥粉末または液体のエアロゾル化製品を送達するために存在する。乾燥粉末製剤は一般に薬の投与にはさほど時間を必要としないが、開発努力には長い時間と多大なコストがかかる。反対に、液体製剤は歴史的に長時間の投与が悩みの種であったが、開発努力にさほど時間とコストがかからないという利点がある。本明細書に開示される溶解範囲の化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、一般に安定していて様々な味がある。１つのそうした実施形態では、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、ｐＨ４乃至ｐＨ８までで水溶性であり、水溶液中で安定していて、味に対する制限がない。こうしたフェニルアミノピリミジン誘導体はイマチニブを含んでいる。

【０４００】

これに応じて、一実施形態では、本明細書に開示される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、特定のエアロゾル化装置と組み合わされることにより、感染症、肺癌、肺線維症、肺動脈高血圧症の部位、鼻腔外および／または肺外の徴候のため全身吸収のための肺または鼻腔内の部位で最大薬物沈着のために、および最大の耐用性のために最適化される吸入用のエアロゾルを提供する。最適化可能な要因は溶液または固形の粒子製剤、送達速度、エアロゾル化装置によって生成される粒度と分布を含んでいる。

【０４０１】

（粒度と分布）

エアロゾル粒子／液滴サイズの分布は以下のいずれかの点に関して表現可能である：質量中央空気動力学的直径（ＭＭＡＤ）――エアロゾルの質量の半分がより小さな液滴に含められ、もう半分がより大きな液滴に含められる、液滴サイズ；容積平均径（ＶＭＤ）；質量中央径（ＭＭＤ）；微粒子画分（ＦＰＦ）――直径が＜５μｍである粒子の割合。

【０４０２】

こうした尺度は、異なる吸入器装置のインビトロの性能と薬物の組み合わせを比較するために使用されてきた。一般に、微粒子画分が高ければ高いほど、肺に沈着する可能性がある放出された投与量の割合が高い。

【０４０３】

一般に、吸入された粒子は２つのメカニズム：通常大きな粒子では大部分を占める嵌入（ｉｍｐａｃｔｉｏｎ）と小さな粒子で一般的な沈降の１つによって沈着しやすくなる。吸入された粒子の運動量が粒子が気流に従わず、生理的な表面に遭遇するほど十分に大きい場合、嵌入が生じる。対照的に、吸入された気流とともに移動してきた非常に小さな粒子が気流内のランダムな分散の結果として生理的な表面に遭遇する際に、沈降は主として肺の奥深くで生じる。

【０４０４】

経肺投与については、上気道は中気道と下気道に有利なように回避される。肺の薬物送達は口と咽喉を通るエアロゾルの吸入によって遂行されることがある。粒子は、約５ミクロンよりも大きな質量中央空気動力学的直径（ＭＭＡＤ）を有する粒子は、一般に肺には到達しない；その代わりに、粒子は咽喉の後部に衝突する傾向にあり、呑み込まれ、口で

吸収される可能性がある。約１ミクロン乃至約５ミクロンの直径を有する粒子は、上方－中央の肺領域（誘導気道）に達するのに十分なほど小さいが、大きすぎて肺胞に到達することはできない。約０．５乃至約２ミクロンの小さな粒子は肺胞の領域に到達することができる。約０．５ミクロンよりも小さな直径を有する非常に小さな粒子は吸入されることもあり得るが、沈降によって肺胞の領域に沈着することもあり得る。粒度の尺度は、容積平均径（ＶＭＤ）、質量中央径（ＭＭＤ）、またはＭＭＡＤと呼ぶことができる。これらの尺度は嵌入（ＭＭＤとＭＭＡＤ）により、またはレーザー（ＶＭＤ）によりなされることがある。液体の粒子については、環境条件、例えば、標準的な湿度が維持される場合、ＶＭＤ、ＭＭＤ、およびＭＭＡＤは同じであることがある。しかしながら、湿度が維持されなければ、ＭＭＤとＭＭＡＤの決定はインパクター（ｉｍｐａｔｏ）による測定の間の脱水によってＶＭＤよりも小さい。この記載のために、ＶＭＤ、ＭＭＤ、およびＭＭＡＤの測定は、ＶＭＤ、ＭＭＤ、およびＭＭＡＤの記載が比較可能になるように、標準条件下にあると考えられる。同様に、ＭＭＤとＭＭＡＤ中の乾燥粉末の粒径の決定も比較可能であると考えられる。

【０４０５】

いくつかの実施形態では、エアロゾルの粒度は、肺の病理および／または、肺外の、全身の、または中枢神経系の分布の部位での、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の沈着を最大限にするために、および、耐用性（または後の場合では、体内吸収）を最大限にするために、最適化される。エアロゾル粒度は質量中央空気動力学的直径（ＭＭＡＤ）の点から表現されることがある。大きな粒子（例えば、ＭＭＡＤ＞５μｍ）は大きすぎて上気道の弯曲を進むことができないため、上気道で沈着することがある。小さな粒子（例えば、ＭＭＡＤ＜２μｍ）は下気道には沈着しないため発散されるようになり、上気道沈着のさらなる機会が提供される。従って、不耐容性（例えば、咳と気管支痙攣）は、大きな粒子の吸入嵌入と、吸息と呼息の繰り返しの間の小さな粒子の定着の両方による上気道沈着から生じることがある。したがって、１つの実施形態では、最適な粒度を用いて（例えばＭＭＡＤ＝２－５μｍ）、中央の肺で沈着を最大にし、かつ上気道沈着に関連した不耐容性を最小限に抑える。さらに、幾何学的な標準偏差（ＧＳＤ）の制限された定義された粒度の生成は、沈着と耐用性を最適化することがある。狭いＧＳＤは、所望のＭＭＡＤのサイズ範囲の外側の粒子の数を制限する。１つの実施形態では、本明細書に開示される１つ以上の化合物を含むエアロゾルは、約２．５ミクロン以下のＧＳＤで約２ミクロンから約５ミクロンのＭＭＡＤを有するものとして提供される。別の実施形態では、２ミクロン以下のＧＳＤで約２．８ミクロンから約４．３ミクロンのＭＭＡＤを有するエアロゾルが提供される。別の実施形態では、１．８ミクロン以下のＧＳＤで約２．５ミクロンから約４．５ミクロンのＭＭＡＤを有するエアロゾルが提供される。

【０４０６】

いくつかの実施形態では、（全身分布または局所分布のための）呼吸器系への送達を意図した化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、水性製剤として、ハロゲン化炭化水素噴霧剤中の懸濁液または溶液として、あるいは乾燥粉末として投与可能である。水性製剤は水力または超音波による微粒化を使用する液体噴霧器によってエアロゾル化されることがある。噴霧剤ベースの系は適切な加圧された定量式吸入器（ｐＭＤＩｓ）を使用することがある。乾燥粉末には、薬物原料を有効に分散させることができる乾燥粉末吸入器装置（ＤＰＩ）が使用されることがある。所望の粒度と分布は適切な装置を選ぶことにより得られることがある。

【０４０７】

本明細書で使用されるような肺沈着は、特定の送達経路を介して患者に薬剤を投与後に薬理学的な活性の特定部位で生体利用可能な薬物有効成分（ＡＰＩ）の名目上の投与量の画分を指す。例えば、３０％の肺沈着とは、投与直前の吸入装置中の活性成分の３０％が肺に沈着することを意味する。同様に、６０％の肺沈着とは、投与直前の吸入装置中の活

性成分の６０％が肺に沈着するなどを意味する。肺沈着はシンチグラフィーまたは逆重畳積分の方法を用いて決定され得る。いくつかの実施形態では、本発明は、患者の呼吸器疾病の処置または予防のための方法と吸入システムを提供し、液体の噴霧器を用いて名目上の投与量のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物を患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、液体の噴霧器は高効率の液体の噴霧器である。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物の名目上の投与量に基づいて、少なくとも約７％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、または少なくとも約８５％のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物の肺沈着が実現される。

【０４０８】

肺の中でのエアロゾル沈着を測定するために使用される２つの主要な方法がある。始めに、γ－シンチグラフィーは、９９ｍ－テクネチウムのような物質で薬物を放射性同位体で識別し、薬物の吸入後に被検体を走査することにより行なわれる。この技術は、上気道と肺の局所分布と同様に、患者によって吸入されるエアロゾルの割合を定量化することができるという利点を持つ。次に、下気道に沈着する薬物のほとんどが血流に吸収されるため、薬物動態学的技術を駆使して肺沈着を測定する。この技術は気道上皮と相互作用し、全身的に吸収されるＩＣＳの合計量を評価することはできるが、粘液線毛クリアランス後に咳として吐き出されるまたは呑み込まれることがある少量を見逃し、局所分布について我々に伝えることはできない。したがってγ－シンチグラフィーと薬物動態研究は多くの場合で相補的であると考えられる。

【０４０９】

いくつかの実施形態では、液体の噴霧器を用いた化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の投与は、約１．０μｍ乃至約２．５μｍ、約１．２μｍ乃至約２．０μｍ、または約１．０μｍ乃至約２．０μｍの放射された液滴粒度分布のＧＳＤを提供する。いくつかの実施形態では、ＭＭＡＤは約０．５μｍ乃至約５μｍ、または約１乃至４μｍ、または約５μｍ未満である。いくつかの実施形態では、ＶＭＤは約０．５μｍ乃至約５μｍ、または約１乃至４μｍ、または約５μｍ未満である。

【０４１０】

微粒子画分（ＦＰＦ）は噴霧器吸入装置の効率について記載している。ＦＰＦは、５．０μｍ未満の直径の液滴と共に、送達されたエアロゾル投与量、または吸入された質量の割合を表す。直径で５．０μｍ未満の液滴は肺に浸透すると考えられる。いくつかの実施形態では、液体の噴霧器を用いた組成物の水性の吸入用のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の投与は、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、または少なくとも約８０％のＲＤＤを提供する。

【０４１１】

患者への薬物の送達投与量（ＤＤ）は、噴霧器（つまり十分ボリューム）に充填される液体の容量の特定の部分であり、これは装置のマウスピースから放出される。名目上の投与量とＤＤとの間の差は、主として残基に対して失われた容積量、つまり、投与後に噴霧器に残る充填容積の量であるか、あるいは患者による空気の呼息中にエアロゾル形態で失われ、したがって、患者の体には沈着しない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される噴霧状の製剤のＤＤは、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、または少なくとも約８０％である。

【０４１２】
　呼吸に適した送達投与量（ＲＤＤ）は、患者の肺の胚上皮に到達して沈着するのに十分なほど小さな噴霧器から放射された液滴内に含まれる薬物の送達質量の表れである。ＲＤＤはＤＤにＦＰＦを掛けることにより決定される。
【０４１３】
　１つの実施形態では、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を含む水性の液滴が本明細書に記載され、水性の液滴は約５．０μｍ未満の直径を有する。いくつかの実施形態では、水性の液滴は、約５．０μｍ未満、約４．５μｍ未満、約４．０μｍ未満、約３．５μｍ未満、約３．０μｍ未満、約２．５μｍ未満、約２．０μｍ未満、約１．５μｍ未満、または約１．０μｍ未満の直径を有する。いくつかの実施形態では、水性の液滴は１以上の共溶媒をさらに含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の共溶媒はエタノールとプロピレングリコールから選ばれる。いくつかの実施形態では、水性の液滴は緩衝剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、緩衝剤はクエン酸緩衝液またはリン酸緩衝液である。いくつかの実施形態では、液滴は液体噴霧器から製造され、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の水性の溶液は、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、水性の液滴は、約０．１ｍｇ／ｍＬと約６０ｍｇ／ｍＬの間のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の濃度と、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約６０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの重量モル浸透圧濃度を有する水溶液から生成される。いくつかの実施形態では、水性の液滴は、約０．００１ｍｇ／ｍＬと約２００ｍｇ／ｍＬの間の化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の濃度と、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇ乃至約６０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの重量モル浸透圧濃度を有する水溶液から生成される。いくつかの実施形態では、重量モル浸透圧濃度は約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きい。いくつかの実施形態では、重量モル浸透圧濃度は約４００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きい。
いくつかの実施形態では、重量モル浸透圧濃度は約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きい。いくつかの実施形態では、重量モル浸透圧濃度は約２０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きい。いくつかの実施形態では、重量モル浸透圧濃度は約３０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きい。いくつかの実施形態では、重量モル浸透圧濃度は約４０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きい。いくつかの実施形態では、重量モル浸透圧濃度は約５０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇより大きい。
【０４１４】
　本明細書に記載されるような化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の複数の水性の液滴を含む水性のエアロゾルも本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、エアロゾル中の水性の液滴の少なくとも約３０％は約５μｍ未満の直径を有する。いくつかの実施形態では、エアロゾル中の水性の液滴の少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、または少なくとも約９０％は、約５μｍ未満の直径を有する。いくつかの実施形態では、水性のエアロゾルは液体の噴霧器で生成される。いくつかの実施形態では、水性のエアロゾルは高効率の液体噴霧器で生成される。
【０４１５】
（液体噴霧器）
　１つの実施形態では、噴霧器は、約１から約５ミクロン間で優勢的にＭＭＡＤを有する、本明細書に開示される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩のエアロゾルの形成を可能にすることに基づいて選択される。１つの実施形態では、化合物のイマチニブま

たはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の送達量は、肺の病理、および／または肺外、全身、組織、または中枢神経の分布に治療効果をもたらす。

【０４１６】

従来、２つのタイプの噴霧器、ジェット噴霧器と超音波噴霧器は、２～４ミクロンのサイズを有するエアロゾル粒子を生成および送達することができると示されてきた。こうした粒度は中央の気道沈着には最適であると示されてきた。しかしながら、特別に処方された溶液が使用されない限り、こうした噴霧器は一般に、治療効果を得るべく十分な量の薬を投与するために大容量を必要とする。ジェット噴霧器はエアロゾル液滴への水溶液の気圧による破損を利用する。超音波噴霧器は、圧電性結晶によって水溶液の剪断を利用する。典型的には、しかしながら、ジェット噴霧器は臨床条件下では約１０％効率的であるに過ぎず、一方で超音波噴霧器は約５％効率的であるだけである。肺に沈着して吸収された医薬品の量は、噴霧器に置かれる大量の薬物量にもかかわらず、このように１０％のごく一部である。哺乳動物への投与の前に噴霧器に置かれる薬の量は、一般に「名目上の投与量」または「負荷した投与量」と呼ばれる。名目上の投与量を含む溶液の容積は「充填量」と呼ばれる。より小さな粒度または遅い吸入速度は肺の奥深くでの肺沈着を可能にする。中央の肺と肺胞の沈着の両方は、指標、例えば、肺線維症のための中央および／または肺胞の沈着と、全身送達に依存して、本発明にとって望ましいことがある。組成物と、噴霧器を使用する製剤送達のための方法の典型的な開示は、例えば振動するメッシュ噴霧器を使用するエアロゾル化されたミスト送達の技術、プロトコル、および特性付けの記載を含む米国２００６／０２７６４８３号で見られる。

【０４１７】

それに応じて、１つの実施形態において、振動式メッシュ噴霧器は、好ましい実施形態では本明細書に開示されるようなイマチニブ化合物のエアロゾルを送達し、あるいは別の実施形態では本明細書に開示されるようなフェニルアミノピリミジン誘導体化合物を送達するために使用される。振動式メッシュ噴霧器は、隔壁に流体接触する液体貯蔵容器と、吸気弁と呼気弁を含む。１つの実施形態では、約０．０１乃至約６ｍｌのイマチニブ化合物製剤（または、別の関連する実施形態では、フェニルアミノピリミジン誘導体、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤の化合物製剤）は、貯蔵容器内に置かれ、エアロゾル生成器は約１乃至約５ミクロンの間の粒度の微粒化したエアロゾルの選択的な生成を行う。１つの実施形態では、約１乃至約６ｍｌのイマチニブ化合物製剤（または、別の関連する実施形態では、フェニルアミノピリミジン誘導体化合物製剤）が貯蔵容器に置かれ、エアロゾル生成器は、約１乃至約５ミクロンの間の粒度の微粒化したエアロゾルの選択的な生成を行う。１つの実施形態では、約０．０１乃至約１０ｍＬのイマチニブ化合物製剤（または、別の関連する実施形態では、フェニルアミノピリミジン誘導体化合物製剤）が貯蔵容器に置かれ、エアロゾル生成器は、約１乃至約５ミクロンの間の粒度の微粒化したエアロゾルの選択的な生成を行う。１つの実施形態では、約１乃至約１０ｍＬのイマチニブ化合物製剤（または、別の関連する実施形態では、フェニルアミノピリミジン誘導体化合物製剤）が貯蔵容器に置かれ、エアロゾル生成器は、約１乃至約５ミクロンの間の粒度の微粒化したエアロゾルの選択的な生成を行う。１つの実施形態では、イマチニブ化合物製剤（または、別の関連する実施形態では、フェニルアミノピリミジン誘導体化合物製剤）のおよその量が最初に貯蔵容器に置かれ、エアロゾル生成器は投薬量サイズを増やすために取り換えられる。

【０４１８】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるような化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、液体の噴霧化吸入器内に置かれ、約０．０１ｍＬ乃至約６ｍＬの投薬溶液から約０．０１ｍｇ乃至約２００ｍｇを送達するための投与量で調製され、約１乃至約５ミクロン間のＭＭＡＤ粒度が生成される。

【０４１９】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるような化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、液体の噴霧化吸入器内に置かれ、約０．０１乃至約７ｍＬの投薬溶液から約０．０１ｍｇ乃至約２００ｍｇを送達するための投与量で調製され、約１乃至約５ミクロン間のＭＭＡＤ粒度が生成される。

【０４２０】

非限定的な例として、化合物の噴霧状のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、約２０分未満、約１５分未満、約１０分未満、約７分未満、約５分未満、約３分未満、約２分未満、約１分未満、約０．５分未満、５回の呼吸未満、４回の呼吸未満、３回の呼吸未満、２回の呼吸未満、または、１回の呼吸未満で、記載される呼吸に適した送達投与量で投与されることがある。

【０４２１】

非限定的な例として、化合物の噴霧状のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、約２０分未満、約１５分未満、約１０分未満、約７分未満、約５分未満、約３分未満、約２分未満、約１分未満、約０．５分未満、５回の呼吸未満、４回の呼吸未満、３回の呼吸未満、２回の呼吸未満、または、１回の呼吸未満で、呼吸作動式の噴霧器を用いて記載される呼吸に適した送達投与量で投与されることがある。

【０４２２】

非限定的な例として、他の状況では、化合物の噴霧状のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、長時間投与されている間に、耐用性の改善を達成し、および／または、曲線下面積（ＡＵＣ）形状を増強する特性を示すことがある。これらの条件下では、記載された呼吸に適した送達投与量は、約１分以上、好ましくは約２分以上、好ましくは約３分以上、さらに好ましくは約５分以上、より好ましくは約７分以上、より好ましくは約１０分以上、および、場合によっては、最も好ましくは約１０分乃至２０分である。

【０４２３】

本明細書に開示されるように、約４．０から約８．０のｐＨを有するイマチニブ化合物水溶液を含むフェニルアミノピリミジン誘導体化合物製剤組成物が提供され、イマチニブ化合物は約０．００１ｍｇ／ｍＬから約２００ｍｇ／ｍＬのイマチニブまたはその塩の濃度で存在する。特定の他の実施形態では、イマチニブ化合物製剤は、約４．０～約８．０のｐＨを有する水溶液として提供され、水溶液は約０．００１ｍｇ／ｍＬから約２００ｍｇ／ｍＬのイマチニブまたはその塩の濃度のイマチニブ化合物；および、約０ｍＭから約５０ｍＭまでの濃度のクエン酸緩衝液またはリン酸緩衝液を含む。特定の他の実施形態では、イマチニブ化合物製剤は、約４．０～約８．０のｐＨを有する水溶液として提供され、水溶液は約０．００１ｍｇ／ｍＬから約２００ｍｇ／ｍＬのイマチニブリン酸塩の濃度のイマチニブ化合物；および、随意に約０ｍＭから約５０ｍＭまでの濃度のクエン酸緩衝液またはリン酸緩衝液を含む。特定の他の実施形態では、イマチニブ化合物製剤は、約４．０～約８．０のｐＨを有する水溶液として提供され、水溶液は、約０．００１ｍｇ／ｍＬから約２００ｍｇ／ｍＬのイマチニブの濃度のイマチニブ化合物；および、４．７と６．８の間のｐＫａを有し、市場に出せる製品の保存期間の貯蔵を可能にするのに十分な期間、約４．０～約８．０のｐＨを維持する、あるいは、酸または塩基による滴定後に維持するために十分な濃度で存在する緩衝液、を含む。特定の他の実施形態では、イマチニブ化合物製剤は、約４．０～約８．０のｐＨを有する水溶液として提供され、水溶液は、約０．００１ｍｇ／ｍＬから約２００ｍｇ／ｍＬのイマチニブリン酸塩の濃度のイマチニブ化合物；および、随意に、４．７と６．８の間のｐＫａを有し、市場に出せる製品の保存期間の貯蔵を可能にするのに十分な期間、約４．０～約８．０のｐＨを維持する、あるいは、酸または塩基による滴定後に維持するために十分な濃度で存在する緩衝液、を含む。

【０４２４】

いくつかの実施形態では、以下を含む医薬組成物が本明細書に記載されている：イマチニブ；水；リン酸緩衝液またはクエン酸緩衝液；および、随意に、塩化ナトリウムまたは塩化マグネシウム。他の実施形態では、以下を含む医薬組成物が本明細書に記載されている：イマチニブリン酸塩；水、および、随意に塩化ナトリウムまたは、塩化マグネシウム。他の実施形態では、以下を含む医薬組成物が本明細書に記載されている：イマチニブ；水；緩衝液；および、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、ポリソルベート８０、および塩化エチルピリジニウムブロミド（またはクロリド）から選択される少なくとも１つの追加の成分。いくつかの実施形態では、緩衝液はリン酸緩衝液である。他の実施形態では、緩衝液はクエン酸緩衝液である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、１ｍｇから５００ｍｇのイマチニブ、例えば、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２５ｍｇ、３７．５ｍｇ、７５ｍｇ、１００ｍｇ、１１５ｍｇ、１５０ｍｇ、１９０ｍｇ、２２０ｍｇ、または５００ｍｇを含んでいる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、０．００１ｍｇから２００ｍｇのイマチニブまたはその塩、例えば、０．００１ｍｇ、０．００５ｍｇ、０．０１ｍｇ、０．０５ｍｇ、０．１ｍｇ、０．５ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、７５ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、または２００ｍｇを含んでいる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された医薬組成物の重量モル浸透圧濃度は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇ乃至６０００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇの間である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された医薬組成物の重量モル浸透圧濃度は、約５０ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇ乃至５０００ｍＯｓｍｏｌ／ ｋｇの間である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は随意にサッカリン（例えばナトリウム塩）を含んでいる。いくつかの実施形態では、こうした医薬組成物は、約０．５乃至約６ｍＬの投薬溶液から約１ｍｇ乃至約５００ｍｇを送達するために液体の噴霧化吸入器に置かれ、約１乃至約５ミクロン間のＭＭＡＤ粒度が生成される。いくつかの実施形態では、こうした医薬組成物は、約０．０１乃至約６ｍＬの投薬溶液から約０．００１ｍｇ乃至約２５０ｍｇを送達するために液体の噴霧化吸入器に置かれ、約１乃至約５ミクロン間のＭＭＡＤ粒度が生成される。いくつかの実施形態では、こうした医薬組成物は、約０．５乃至約７ｍＬの投薬溶液から約１ｍｇ乃至約５００ｍｇを送達するために液体の噴霧化吸入器に置かれ、約１乃至約５ミクロン間のＭＭＡＤ粒度が生成される。いくつかの実施形態では、こうした医薬組成物は、約０．０１乃至約７ｍＬの投薬溶液から約１ｍｇ乃至約５００ｍｇを送達するために液体の噴霧化吸入器に置かれ、約１乃至約５ミクロン間のＭＭＡＤ粒度が生成される。いくつかの実施形態では、こうした霧状の医薬組成物は、各々の吸息で約１乃至約５ミクロン間のＭＭＡＤを含むエアロゾル粒子の約０．０００１ｍｇ乃至約２５ｍｇのイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体を送達することもある。いくつかの実施形態では、こうした霧状の医薬組成物は、各々の吸息で約１乃至約５ミクロン間のＭＭＡＤを含むエアロゾル粒子の約０．０００１ｍｇ乃至約２００ｍｇのイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体を送達することもある。いくつかの実施形態では、１０回の呼吸で送達される１ｍｇのイマチニブ、フェニルアミノピリミジン誘導体、または他のチロシンキナーゼ阻害剤によって、吸入される粒子の少なくとも５０％は１～５ミクロンの間であり、０．０５ｍｇのイマチニブ、フェニルアミノピリミジン誘導体、または他のチロシンキナーゼ阻害剤は各々の呼吸で送達される。いくつかの実施形態では、１０分間にわたって１分あたり１５回の呼吸で送達される１ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩によって、吸入される粒子の５０％は１～５ミクロンの間であり、０．００３３ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は各々の呼吸で送達される。いくつかの実施形態では、２０分間にわたって１分あたり２０回の呼吸で送達される１ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩によって、吸入される粒子の５０％は１～５ミクロンの間であり、０．００１２５ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはそ

の塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は各々の呼吸で送達される。いくつかの実施形態では、１分間にわたって１０回の呼吸で送達される２００ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩によって、吸入される粒子の５０％は１～５ミクロンの間であり、１０ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は各々の呼吸で送達される。いくつかの実施形態では、１０分間にわたって１分当たり１５回の呼吸で送達される２００ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩によって、吸入される粒子の５０％は１～５ミクロンの間であり、０．６７ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は各々の呼吸で送達される。別の非限定的な例として、いくつかの実施形態では、２０分間にわたって１分当たり２０回の呼吸で送達される２００ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩によって、吸入される粒子の５０％は１～５ミクロンの間であり、０．２５ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は各々の呼吸で送達される。いくつかの実施形態では、１分間にわたって１０回の呼吸で送達される２００ｍｇのイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体または他のチロシンキナーゼ阻害剤によって、吸入される粒子の５０％は１～５ミクロンの間であり、１ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は各々の呼吸で送達される。いくつかの実施形態では、１０分間にわたって１分当たり１５回の呼吸で送達される２０ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩によって、吸入される粒子の５０％は１～５ミクロンの間であり、０．０６７ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は各々の呼吸で送達される。

【０４２５】

いくつかの実施形態では、化合物の霧状のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、約２０分未満、約１０分未満、約７分未満、約５分未満、約３分未満、約２分未満、１分未満、０．５分未満、５回の呼吸、４回の呼吸、３回の呼吸、２回の呼吸、または１回の呼吸で、記載された呼吸に適した送達投与量で投与されることがある。

【０４２６】

水性のおよび他の加圧されていない液体系については、様々な噴霧器（小容量の噴霧器を含む）が製剤をエアロゾル化するのに利用可能である。圧迫器で駆動される噴霧器はジェット技術を組み込み、液体のエアロゾルを生成するために圧縮空気を使用する。こうした装置は例えば、Ｈｅａｌｔｈｄｙｎｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．；Ｉｎｖａｃａｒｅ，Ｉｎｃ．；Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｅｑｕｉｐｍｅｎｔ，Ｉｎｃ．；Ｐａｒｉ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ，Ｉｎｃ．；Ｍａｄａ Ｍｅｄｉｃａｌ，Ｉｎｃ．；Ｐｕｒｉｔａｎ－Ｂｅｎｎｅｔ；Ｓｃｈｕｃｏ，Ｉｎｃ．，Ｄｅ Ｖｉｌｂｉｓｓ Ｈｅａｌｔｈ Ｃａｒｅ，Ｉｎｃ．；および、Ｈｏｓｐｉｔａｋ，Ｉｎｃから入手可能である。超音波噴霧器は、呼吸に適した液体の液滴を生成するために圧電性結晶の振動の形態をした力学的エネルギーに依存しており、例えば、Ｏｍｒｏｎ Ｈｅａｔｈｃａｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ，ａｎｄ ＤｅＶｉｌｂｉｓｓ Ｈｅａｌｔｈ Ｃａｒｅ，Ｉｎｃから市販で入手可能である。振動式のメッシュ噴霧器は、呼吸に適した液体の液滴に対する圧電パルスまたは機械的パルスのいずれかに依存する。本明細書に記載されるイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩とともに使用される噴霧器の他の例は、米国特許第４，２６８，４６０号；第４，２５３

，４６８号；第４，０４６，１４６号；第３，８２６，２５５号；第４，６４９，９１１号；第４，５１０，９２９号；第４，６２４，２５１号；第５，１６４，７４０号；第５，５８６，５５０号；第５，７５８，６３７号；第６，６４４，３０４号；第６，３３８，４４３号；第５，９０６，２０２号；第５，９３４，２７２号；第５，９６０，７９２号；第５，９７１，９５１号；第６，０７０，５７５号；第６，１９２，８７６号；第６，２３０，７０６号；第６，３４９，７１９号；第６，３６７，４７０号；第６，５４３，４４２号；第６，５８４，９７１号；第６，６０１，５８１号；第４，２６３，９０７号；第５，７０９，２０２号；第５，８２３，１７９号；第６，１９２，８７６号；第６，６４４，３０４号；第５，５４９，１０２号；第６，０８３，９２２号；第６，１６１，５３６号；第６，２６４，９２２号；第６，５５７，５４９号；および、第６，６１２，３０３号に記載され、これらはすべて全体として引用により本明細書に組み込まれる。

【０４２７】

本明細書に記載されているような薬物の送達を提供するのに適した任意の既知の吸入噴霧器は、本明細書に記載される様々な実施形態と方法で使用されることがある。こうした噴霧器は、例えば、ジェット噴霧器、超音波噴霧器、パルス式の膜噴霧器、多数の孔を備えた振動式メッシュまたはプレートを備えた噴霧器、および振動発生器と水溶性のチャンバーを備える噴霧器（例えば、Ｐａｒｉ　ｅＦｌｏｗ（登録商標））を含む。本発明での使用に適した市販の噴霧器は、Ａｅｒｏｎｅｂ（登録商標）、ＭｉｃｒｏＡｉｒ（登録商標）、Ａｅｒｏｎｅｂ（登録商標）Ｐｒｏ、およびＡｅｒｏｎｅｂ（登録商標）Ｇｏ、Ａｅｒｏｎｅｂ（登録商標）Ｓｏｌｏ、Ａｅｒｏｎｅｂ（登録商標）Ｓｏｌｏ／Ｉｄｅｈａｌｅｒ ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ、Ａｅｒｏｎｅｂ（登録商標）Ｓｏｌｏ ｏｒ Ｇｏ Ｉｄｅｈａｌｅｒ－Ｐｏｃｋｅｔ（登録商標） ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ、ＰＡＲＩ ＬＣＰｌｕｓ（登録商標）、ＰＡＲＩ ＬＣ－Ｓｔａｒ（登録商標）、ＰＡＲＩ Ｓｐｒｉｎｔ（登録商標）、ｅＦｌｏｗ、ｅＦｌｏｗ Ｒａｐｉｄ（登録商標）、Ｐａｒｉ Ｂｏｙ（登録商標）Ｎ、および、Ｐａｒｉ Ｄｕｒａｎｅｂ（登録商標）（ＰＡＲＩ、ＧｍｂＨ）、ＭｉｃｒｏＡｉｒ（登録商標）（Ｏｍｒｏｎ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｉｎｃ．）、Ｈａｌｏｌｉｔｅ（登録商標）（Ｐｒｏｆｉｌｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ Ｉｎｃ．）、Ｒｅｓｐｉｍａｔ（登録商標） （Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ），Ａｅｒｏｄｏｓｅ（登録商標） （Ａｅｒｏｇｅｎ，Ｉｎｃ，Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ，ＣＡ），Ｏｍｒｏｎ Ｅｌｉｔｅ（登録商標） （Ｏｍｒｏｎ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｉｎｃ．），Ｏｍｒｏｎ Ｍｉｃｒｏａｉｒ（登録商標） （Ｏｍｒｏｎ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｉｎｃ．），Ｍａｂｉｓｍｉｓｔ ＩＩ（登録商標） （Ｍａｂｉｓ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｉｎｃ．），Ｌｕｍｉｓｃｏｐｅ（登録商標） ６６１０，（Ｔｈｅ Ｌｕｍｉｓｃｏｐｅ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｉｎｃ．），Ａｉｒｓｅｐ Ｍｙｓｔｉｑｕｅ（登録商標），（ＡｉｒＳｅｐ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ），Ａｃｏｒｎ－１ ａｎｄ Ａｃｏｒｎ－ＩＩ （Ｖｉｔａｌ Ｓｉｇｎｓ，Ｉｎｃ．），Ａｑｕａｔｏｗｅｒ（登録商標） （Ｍｅｄｉｃａｌ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ Ａｍｅｒｉｃａ），Ａｖａ－Ｎｅｂ（登録商標） （Ｈｕｄｓｏｎ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｃａｒｅ Ｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｅｄ），Ｃｉｒｒｕｓ（登録商標） （Ｉｎｔｅｒｓｕｒｇｉｃａｌ Ｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｅｄ），Ｄａｒｔ（登録商標） （Ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎａｌ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ），Ｄｅｖｉｌｂｉｓｓ（登録商標） Ｐｕｌｍｏ Ａｉｄｅ （ＤｅＶｉｌｂｉｓｓ Ｃｏｒｐ．），Ｄｏｗｎｄｒａｆｔ（登録商標） （Ｍａｒｑｕｅｓｔ），Ｆａｎ Ｊｅｔ（登録商標） （Ｍａｒｑｕｅｓｔ），ＭＢ－５ （Ｍｅｆａｒ），Ｍｉｓｔｙ Ｎｅｂ（登録商標） （Ｂａｘｔｅｒ），Ｓａｌｔｅｒ ８９００ （Ｓａｌｔｅｒ Ｌａｂｓ），Ｓｉｄｅｓｔｒｅａｍ（登録商標） （Ｍｅｄｉｃ－Ａｉｄ），Ｕｐｄｒａｆｔ－ＩＩ（登録商標） （Ｈｕｄｓｏｎ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｃａｒｅ），Ｗｈｉｓｐｅｒ Ｊｅｔ（登録商標） （Ｍａｒｑｕｅｓｔ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ），Ａｉｏｌｏｓ（登録商標） （Ａｉｏｌｏｓ Ｍｅｄｉｃｎｎｓｋ Ｔｅｋｎｉｋ），Ｉｎｓｐｉｒｏｎ（登録商標） （Ｉｎｔｅｒｔｅｃｈ Ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ，Ｉｎｃ．），Ｏｐｔｉｍｉｓｔ（登録商標） （Ｕｎｏｍｅｄｉｃａｌ Ｉｎ

c.), Prodomo（登録商標）, Spira（登録商標）（Respiratory Care Center）, AERx（登録商標）and AERx EssenceTM（Aradigm）, Respirgard II（登録商標）, Sonik（登録商標）LDI Nebulizer（Evit Labs）, Swirler W Radioaerosol System（AMICI, Inc.）,Maquet SUN 145 ultrasonic, Schill untrasonic, compare and compare Elite from Omron, Monoghan AeroEclipse BAN, Transneb, DeVilbiss 800, AerovectRx, Porta−Neb（登録商標）, Freeway FreedomTM, Sidestream, Ventstream および、I−neb produced by Philips, Inc.を含み得る。さらなる非限定的な例として、米国特許第６，１９６，２１９号は全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【０４２８】

これらの噴霧器と本明細書に記載されるような水性の吸入薬物の送達を提供するのに適切な他の既知の噴霧器のいずれも本明細書に記載される様々な実施形態と方法で使用されることがある。いくつかの実施形態では、噴霧器は、例えば、Pari GmbH（Starnberg, Germany）, DeVilbiss Healthcare（Heston, Middlesex, UK）, Healthdyne, Vital Signs, Baxter, Allied Health Care, Invacare, Hudson, Omron, Bremed, AirSep, Luminscope, Medisana, Siemens, Aerogen, Mountain Medical, Aerosol Medical Ltd.（Colchester, Essex, UK）, AFP Medical（Rugby, Warwickshire, UK）,Bard Ltd.（Sunderland, UK）, Carri−Med Ltd.（Dorking, UK）, Plaem Nuiva（Brescia, Italy）, Henleys Medical Supplies（London, UK）, Intersurgical（Berkshire, UK）, Lifecare Hospital Supplies（Leies, UK）, Medic−Aid Ltd.（West Sussex, UK）, Medix Ltd.（Essex, UK）, Sinclair Medical Ltd.（Surrey, UK）, および、多くのそれ以外の会社から利用可能である。

【０４２９】

本明細書に記載される方法とシステムでの使用に適した他の噴霧器は、限定されないが、ジェット噴霧器（随意に圧迫器とともに販売される）、超音波噴霧器等を含み得る。本明細書で使用される典型的なジェット噴霧器は、Pari LC plus／ProNeb, Pari LC plus／ProNeb Turbo, Pari LCPlus／Dura Neb 1000 & 2000 Pari LC plus／Walkhaler, Pari LC plus／Pari Master, Pari LC star, Omron CompAir XL Portable Nebulizer System（NE−C18 and JetAir Disposable nebulizer）, Omron compare Elite Compressor Nebulizer System（NE−C21 and Elite Air Reusable Nebulizer, Pari LC Plus or Pari LC Star nebulizer with Proneb Ultra compressor,Pulomo−aide, Pulmo−aide LT, Pulmo−aide traveler, Invacare Passport, Inspiration Healthdyne 626, Pulmo−Neb Traveler, DeVilbiss 646, Whisper Jet, AcornII, Misty−Neb, Allied aerosol, Schuco Home Care, Lexan Plasic Poce

ｔ Ｎｅｂ，ＳｉｄｅＳｔｒｅａｍ Ｈａｎｄ Ｈｅｌｄ Ｎｅｂ，Ｍｏｂｉｌ Ｍｉｓｔ，Ｕｐ－Ｄｒａｆｔ，Ｕｐ－ＤｒａｆｔＩＩ，Ｔ Ｕｐ－Ｄｒａｆｔ，ＩＳＯ－ＮＥＢ，Ａｖａ－Ｎｅｂ，Ｍｉｃｒｏ Ｍｉｓｔ，ａｎｄ ＰｕＩｍｏＭａｔｅを含み得る。

【０４３０】

本明細書に記載されるような薬物の送達を提供するのに適した典型的な超音波噴霧器は、ＭｉｃｒｏＡｉｒ，ＵｌｔｒａＡｉｒ，Ｓｉｅｍｅｎｓ Ｕｌｔｒａ Ｎｅｂｕｌｉｚｅｒ １４５，ＣｏｍｐＡｉｒ，Ｐｕｌｍｏｓｏｎｉｃ，Ｓｃｏｕｔ，５００３ Ｕｌｔｒａｓｏｎｉｃ Ｎｅｂ，５１１０ Ｕｌｔｒａｓｏｎｉｃ Ｎｅｂ，５００４ Ｄｅｓｋ Ｕｌｔｒａｓｏｎｉｃ Ｎｅｂｕｌｉｚｅｒ，Ｍｙｓｔｉｑｕｅ Ｕｌｔｒａｓｏｎｉｃ，Ｌｕｍｉｓｃｏｐｅ’ｓ Ｕｌｔｒａｓｏｎｉｃ Ｎｅｂｕｌｉｚｅｒ，Ｍｅｄｉｓａｎａ Ｕｌｔｒａｓｏｎｉｃ Ｎｅｂｕｌｉｚｅｒ，Ｍｉｃｒｏｓｔａｔ Ｕｌｔｒａｓｏｎｉｃ Ｎｅｂｕｌｉｚｅｒ，ａｎｄ Ｍａｂｉｓｍｉｓｔ Ｈａｎｄ Ｈｅｌｄ Ｕｌｔｒａｓｏｎｉｃ Ｎｅｂｕｌｉｚｅｒを含み得る。本明細書で使用される他の噴霧器は、５０００ Ｅｌｅｃｔｒｏｍａｇｎｅｔｉｃ Ｎｅｂ，５００１ Ｅｌｅｃｔｒｏｍａｇｎｅｔｉｃ Ｎｅｂ ５００２ Ｒｏｔａｒｙ Ｐｉｓｔｏｎ Ｎｅｂ，Ｌｕｍｉｎｅｂ Ｉ Ｐｉｓｔｏｎ Ｎｅｂｕｌｉｚｅｒ ５５００，Ａｅｒｏｎｅｂ Ｐｏｒｔａｂｌｅ Ｎｅｂｕｌｉｚｅｒ Ｓｙｓｔｅｍ，Ａｅｒｏｄｏｓｅ Ｉｎｈａｌｅｒ，ａｎｄ ＡｅｒｏＥｃｌｉｐｓｅ Ｂｒｅａｔｈ Ａｃｔｕａｔｅｄ Ｎｅｂｕｌｉｚｅｒを含む。多くの孔を備えた振動式のメッシュまたはプレートを含む典型的な噴霧器は、Ｒ．Ｄｈａｎｄｉｎ Ｎｅｗ Ｎｅｂｕｌｉｓｅｒ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ－－Ａｅｒｏｓｏｌ Ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｂｙ Ｕｓｉｎｇ ａ Ｖｉｂｒａｔｉｎｇ Ｍｅｓｈ ｏｒ Ｐｌａｔｅ ｗｉｔｈ Ｍｕｌｔｉｐｌｅ Ａｐｅｒｔｕｒｅｓ，Ｌｏｎｇ－Ｔｅｒｍ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ ２００３，（Ｊｕｌｙ ２００３），ｐ．１－４ ａｎｄ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｃａｒｅ，４７：１４０６－１４１６（２００２）に記載されており、この各々の開示全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【０４３１】

ここで記載される本発明での使用に適した追加の噴霧器は、振動発生器と水溶性のチャンバーを含む噴霧器を含んでいる。こうした噴霧器は例えば、Ｐａｒｉ ｅＦｌｏｗとして市販されており、米国特許第６，９６２，１５１号、第５，５１８，１７９号、第５，２６１，６０１号、および第５，１５２，４５６号に記載されており、その各々は、参照によって本明細書に具体的に組み込まれる。

【０４３２】

流速、メッシュ膜サイズ、エアロゾル吸入チャンバーのサイズ、マスクのサイズと材料、バルブ、および、電源などの噴霧化で使用されるパラメータは、様々なタイプや水性の吸入混合物を用いてその使用を最大限にするために、本明細書に記載されるような薬物の送達をもたらすのに適用可能なものとして変化することがある。

【０４３３】

いくつかの実施形態では、薬液は患者によって噴霧器の使用の前に形成される。他の実施形態では、薬物は液体形態で噴霧器中に保存され、これは懸濁液、溶液などを含むことがある。他の実施形態では、薬物は固体形態の噴霧器内に蓄積される。この場合、溶液は、米国特許第６，４２７，６８２号とＰＣＴ国際公開第ＷＯ０３／０３５０３０号に記載されるような噴霧器の起動後に混合され、文献は参照によって全体として本明細書に組み込まれる。こうした噴霧器では、固形組成物を形成するために賦形剤と随意に結合された固形薬剤は、液体溶剤とは別の区分に保存される。

【０４３４】

液体溶剤は、液状組成物を形成するために固形組成物を溶かすことができ、これはエアロゾル化および吸入可能である。こうした能力は、他の要因のなかでも、選択された量と潜在的には液体の組成物に依存する。取り扱いやすさと再生可能な投薬を可能にするため

に、無菌の水性液は、恐らく軽い振動下で短時間に固形組成物を溶かすことができてもよい。いくつかの実施形態では、最終液体は約３０秒後には使用しできる準備が整っている。場合によっては、固形組成物は約２０秒以内に、好都合には約１０秒以内に溶ける。本明細書で使用されるように、用語「溶ける」、「溶けること」、および「溶解」は、固形組成物の崩壊と活性化合物の放出、つまり溶解を指す。液体溶剤を含む固形組成物を溶かした結果、活性化合物が溶解状態で含まれる液体組成物が形成される。本明細書で使用されるように、少なくとも約９０重量％が溶けている場合、より好ましくは、少なくとも約９５重量％が溶けている場合、活性化合物は溶解状態にある。

【０４３５】

基本的に分離区分式の噴霧器設計に関して、同じ容器または一次包装の別々のチャンバー内に水性液と固形組成物を収容する方が有用であるかどうか、あるいは、それらは別々の容器で提供されるべきかどうかは、主として特定の用途に依存する。別々の容器が使用される場合、これらは同じ二次包装内のセットとして提供される。別々の容器の使用は、２回以上の投与量の活性化合物を含む噴霧器用に特に好ましい。複数回投与キットで提供される容器の総数の制限はない。１つの実施形態では、固形組成物は、複数の容器内、あるいはある容器の多くのチャンバー内の単位投与量として提供されるが、液体溶剤は１つのチャンバーまたは容器内で提供される。この場合、好ましい設計は定量式のディスペンサー中に液体を与え、これは液体を測定するための機械式のポンプなどの分注装置を用いて閉じられるガラスまたはプラスチックのボトルからなることもある。例えば、ポンプ機構の１回の起動により、固形組成物の１単位用量を溶かすための正確な量の液体を分注することがある。

【０４３６】

複数回投与用の分離した区分の噴霧器の別の実施形態では、固形組成物と液体溶剤の両方は、複数の容器内で、または１つの容器の複数のチャンバー内で一致した単位投与量として提供される。例えば、２チャンバー式の容器を用いて、チャンバーの１つで１単位の固形組成物を入れ、もう１つのチャンバーに１単位の液体を入れることができる。本明細書で使用されるように、１単位は固形組成物中に存在する薬の量によって定義され、これが１単位の投与量である。しかしながら、こうした２チャンバー式の容器は、１回投与量のみを含む噴霧器に有利に使用されることもある。

【０４３７】

分離区分式の噴霧器の１つの実施形態では、２つのブリスターを有するブリスターパックが使用され、ブリスターは、最終液状組成物の投与量単位を調製するために一致した量で固形組成物と液体溶剤を含むためのチャンバーを表わしている。本明細書で使用されるように、ブリスターパックは熱成形された、または圧力形成された一次包装単位を表し、アルミニウムのような金属箔を随意に含むポリマー包装材料を含んでいる可能性が高い。ブリスターパックは内容物の容易な分注を可能にするように形作られることがある。例えば、パックの１つの側は先細りしているか、あるいは内容がテーパー部分または領域になっておりテーパー状の端部でブリスターパックを開く際に、内容物はこれを通って別の血管へと分注することが可能である。テーパー状の端部は縁を表すことがある。

【０４３８】

いくつかの実施形態では、ブリスターパックの２つのチャンバーは、チャネルによって接続され、チャネルは液体溶剤を含むブリスターから固形組成物を含むブリスターまで流体を方向づけるのに適している。保管中にチャネルはシールで閉じられる。この意味で、シールは液体溶剤が固形組成物と接触するのを防ぐ任意の構造である。シールは好ましくは破壊することができるか、または除去することができ、噴霧器が使用される際にシールを壊すまたは除去することにより、液体溶剤は別のチャンバーに入り、固形組成物を溶かすことができる。溶解プロセスはブリスターパックを振ることにより改善されることがある。したがって、吸入用の最終液状組成物が得られ、液体はパックの保持方法に依存して、チャネルによって接続されるパックのチャンバーの１つまたは両方に存在する。

【０４３９】

別の実施形態によれば、チャンバーの１つ、好ましくは、ブリスターパックのテーパー部に近接するチャンバーは第２のチャネルと連通し、該チャネルはチャンバーからテーパ部分の遠位位置まで及んでいる。保管中に、この第２のチャネルはパックの外部とは連通しないが、気密方式で閉じられる。随意に、第２のチャネルの遠位端は破壊可能なまたは除去可能なキャップまたはふたによって閉じられ、例えば、手でひねって開けるキャップ、ちぎれるキャップ、または切り取り式のキャップであってもよい。

【０４４０】

１つの実施形態では、２つの区分を有するバイアルまたは容器が使用され、区分は最終液状組成物の投与量単位を調製するために一致した量の固形組成物と液体溶剤を含むためのチャンバーを表わす。液状組成物と第２の液体溶剤は、最終液状組成物の投与量単位を調製するために一致した量に含まれることがあり、非限定的な例として、２つの可溶性の賦形剤、あるいは、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩と賦形剤は貯蔵するには不安定であり、投与される同じ混合物中には望ましくない。

【０４４１】

いくつかの実施形態では、２つの区分は物理的に分けられるが、バイアルまたは容器がチャネルまたは崩壊式の障壁により接続されているときなどは流体接続しており、チャネルまたは崩壊式の障壁は投与前の混合を可能にするために２つの区画の間で流体を方向づけるのに適している。保管中に、チャネルは無傷なシールまたは崩壊式の障壁で閉じられている。この意味で、シールは２つの区分の内容物の混合を防ぐ任意の構造である。シールは好ましくは破壊することができるか、または除去することができ、噴霧器が使用される際にシールを壊すまたは除去することにより、液体溶剤は別のチャンバーに入り、固形組成物を溶かすことができるか、あるいは２つの液体の場合には混合を可能にする。溶解または混合のプロセスは容器を振ることにより改善されることがある。したがって、吸息用の最終液状組成物が得られ、液体はパックの保持方法に依存して、チャネルまたは崩壊式の障壁によって接続されるパックのチャンバーの１つまたは両方に存在する。

【０４４２】

固形組成物自体は、薬物の物理化学的性質、所望の溶解速度、経費検討、および他の基準に依存して、様々な異なるタイプの剤形で提供可能である。実施形態の１つでは、固形組成物は単一の単位である。これは、薬物の１単位用量が単一の物理的に形作られた固体形態あるいは商品中に含まれることを示唆する。言いかえれば、固形組成物は密着しており、これは単位がばらばらな多くの単位剤形とは対照的である。

【０４４３】

剤形として固形組成物に使用され得る単一単位の例としては、圧縮錠剤などのような錠剤、フィルムのような単位、ホイルのような単位、ウエハー、凍結乾燥されたマトリックス単位が挙げられる。好ましい実施形態では、固形組成物は高多孔性の凍結乾燥された形態である。こうした凍結乾燥体はしばしばウエハーまたは凍結乾燥錠剤とも呼ばれ、その迅速な崩壊に特に役立ち、さらに活性化合物の迅速な溶解を可能にする。

【０４４４】

他方で、いくつかの用途について、固形組成物も上に定義されるような多くの単位剤形として形成されることがある。多くの単位の例としては、粉末、顆粒、微粒子、ペレット剤、ビーズ、凍結乾燥された粉末などが挙げられる。１つの実施形態では、固形組成物は凍結乾燥された粉末である。こうした分散した凍結乾燥系は多くの粉末粒子を含み、粉末の形成中に使用される凍結乾燥プロセスにより、各々の粒子は不規則で多孔性の微構造を有し、これを通って粉末は水を非常に迅速に吸収することができ、結果として迅速な溶解をもたらす。

【０４４５】

迅速な薬の溶解を達成することができる別のタイプの多重微粒子系は、薬物でコーティングされた水溶性の賦形剤からの粉末剤、顆粒、またはペレット剤の系であり、その結果、薬物は個々の粒子の外部表面に位置する。この種の系では、水溶性の低分子量賦形剤は

こうしたコーティングを施した粒子のコアを調製するのに役立ち、これは、薬物と、好ましくは、結合剤、細孔形成剤、糖類、糖アルコール、膜形成ポリマー、可塑剤のような１つ以上の追加の賦形剤、または製薬コーティング組成物で使用される他の賦形剤とを含むコーティング組成物でその後コーティング可能である。

【０４４６】

別の実施形態では、固形組成物は、不溶性の材料で作られる複数の単位でコーティングされるコーティング膜に似ている。不溶性の単位の例としては、ガラス、ポリマー、金属、およびミネラル塩で作られるビーズが挙げられる。再度、所望の効果とは主にコーティング膜の迅速な崩壊と迅速な薬の溶解であり、これは特に高い表面積対体積比を有する物理的形態の固形組成物を提供することで達成される。典型的には、コーティング用組成物は、薬物と水溶性の低分子量賦形剤に加えて、可溶性の粒子をコーティングするための上記のような１つ以上の賦形剤、あるいは製薬コーティング組成物に役立つことが知られている他の賦形剤を含む。

【０４４７】

所望の効果を達成するために、固形組成物に２以上の水溶性の低分子量賦形剤を組み入れることが有用なことがある。例えば、１つの賦形剤がその薬物担体と希釈能力で選ばれることもあれば、別の賦形剤はｐＨを調節するために選択されることもある。最終液状組成物を緩衝する必要がある場合、一緒に緩衝系を形成する２つの賦形剤が選択されることがある。

【０４４８】

１つの実施形態では、分離された区分の噴霧器で使用される液体は水性液であり、これはその主成分が水である液体として本明細書で定義される。液体は必ずしも水のみからなるわけではないが、しかしながら、１つの実施形態では、液体は精製水である。別の実施形態では、液体は他の成分または物質、好ましくは他の液体成分、恐らく溶解性固形物を含む。有用なこともある水以外の液体成分はプロピレングリコール、グリセリン、およびポリエチレングリコールを含んでいる。溶質として固体化合物を組み込む理由の１つは、こうした化合物が最終液状組成物では望ましいということであるが、固形組成物、または活性成分などのその成分とは適合性がない。

【０４４９】

液体溶剤用の別の望ましい特性は無菌であるということである。無菌性を確保するためのいかなる手段も講じられない場合、水性液はかなりの微生物の汚染と成長のリスクに晒されやすい。実質的に無菌の液体を提供するために、効果的な量の許容可能な抗微生物薬または保存剤を組み込むことができるか、あるいは液体を提供前に、および気密シールで密閉する前に殺菌することができる。１つの実施形態では、液体は、保存剤を含まず、適切な気密容器で提供される殺菌された液体である。しかしながら、噴霧器が活性化合物の複数回投与量を含んでいる別の実施形態によれば、液体は、定量式のディスペンサーなどの複数回投与用の容器で供給されることもあれば、最初の使用後に微生物汚染を防ぐために保存剤を必要とすることもある。

【０４５０】

（高効率の液体噴霧器）

高効率の液体噴霧器は、患者に対して負荷投与量の大部分を送達するのに適した吸入装置である。いくつかの高効率の液体噴霧器は微細穿孔処理した膜を利用する。いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器はさらに１つ以上の能動的または受動的に振動する微細穿孔処理された膜を利用する。いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は１つ以上の振動膜を含んでいる。いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は、多くの孔を備えた振動するメッシュまたはプレートと、随意にエアロゾル混合チャンバーを備えた振動発生器を含んでいる。いくつかのこうした実施形態では、混合チャンバーはエアロゾル生成器からエアロゾルを集める（または段階分けする）ように機能する。いくつかの実施形態では、吸気弁は吸入段階の間には混合チャンバーへの大気の流入を可能にするために使用され、呼息段階の間には混合チャンバーからのエアロゾルの漏れを防ぐために閉じら

れる。いくつかのこうした実施形態では、呼気弁はマウスピースに配置され、マウスピースは混合チャンバーに取り外し可能なように取り付けられ、これを介して患者は混合チャンバーからエアロゾルを吸入する。さらに別の複数の実施形態では、高効率の液体噴霧器は脈動する膜を含んでいる。いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は継続的に作動している。

【０４５１】

いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は、テーパー状のノズルの振動性の微細穿孔処理された膜を含み、これに対して大量の液体は圧縮ガスの必要なしで液滴の水柱（ｐｌｕｍｅ）を生成する。これらの実施形態では、微細穿孔処理された膜の噴霧器中の溶液は膜に接しており、その対向面は大気に向かって開かれている。膜は微粒化ヘッドの多くのノズル開口によって穿孔される。溶液中の交互に起こる音圧が膜の近くに構築され、膜の液体側の流体が均一な大きさの液滴としてノズルを通って放出される際に、エアロゾルは作成される。

【０４５２】

いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は、パッシブノズル膜（ｐａｓｓｉｖｅ ｎｏｚｚｌｅ ｍｅｍｂｒａｎｅｓ）と溶液に接した別々の圧電振動子を使用する。対照的に、高効率の液体噴霧器の中には、アクティブノズル膜を使用し、これはノズル膜の高頻度な振動によって溶液の非常に細かな液滴を生成するために噴霧器中で音圧を使用するものもある。

【０４５３】

高効率の液体噴霧器は共振システムを含むものもある。いくつかのこうした高効率の液体噴霧器では、膜は、膜中央での震動移動の振幅がとりわけ大きくなる頻度で動かされ、その結果としてノズルの近くに音圧を集中させ、共振周波数は約１００ｋＨｚであることもある。可撓性を有する土台を用いて、微粒化ヘッドの機械的な環境への振動エネルギーの望ましくない損失を最小限に抑える。いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器の振動する膜は、電気鋳造法によりニッケル・パラジウム合金で作られることがある。

【０４５４】

いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は、（ｉ）哺乳動物に投与される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の名目上の投与量に基づいて、少なくとも約５％、少なくとも約６％少なくとも約７％少なくとも約８％、少なくとも約９％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、または、少なくとも約８５％の肺沈積を達成する。

【０４５５】

いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は、（ｉｉ）約１．０μm乃至約２．５μm、約１．２μm乃至約２．５μm、約１．３μm乃至約２．０μm、少なくとも約１．４μm乃至約１．９μm、少なくとも約１．５μm乃至約１．９μm、約１．５μm、約１．７μm、約１．９μmの高効率の液体噴霧器で投与される溶液の放出された液滴粒度分布の幾何学的な標準偏差（ＧＳＤ）を提供する。

【０４５６】

いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は、（ｉｉｉ）約１μm乃至約５μm、約２乃至約４．０μm、または、約２．５乃至約４μmの高効率の液体噴霧器で放出された溶液の液滴サイズの質量中央空気動力学的直径（ＭＭＡＤ）を提供する。いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は、（ｉｉｉ）約１μm乃至約５μm、約２乃至約４．０μm、または、約２．５乃至約４μmの容積平均径（ＶＭＤ）を供給する。いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は、（ｉｉｉ）約１μm乃至約５μm、約２乃至約４．０μm、または、約２．５乃至約４μmの質量中央径（ＭＭＤ）を供給する。

【０４５７】
いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は、（ｉｖ）少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、または少なくとも約９０％の高効率噴霧器から放出された液滴の微粒子画分（ＦＰＦ＝％≦５ミクロン）を提供する。
【０４５８】
いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は、（ｖ）少なくとも０．１ｍＬ／ｍｉｎ、少なくとも０．２ｍＬ／ｍｉｎ、少なくとも０．３ｍＬ／ｍｉｎ、少なくとも０．４ｍＬ／ｍｉｎ、少なくとも０．５ｍＬ／ｍｉｎ、少なくとも０．６ｍＬ／ｍｉｎ、少なくとも０．８ｍＬ／ｍｉｎ、または少なくとも１．０ｍＬ／ｍｉｎの出力速度を提供する。
【０４５９】
いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は、（ｖｉ）充填容量の少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、または少なくとも約８０％を哺乳動物に送達する。
【０４６０】
いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は、少なくとも約５％、少なくとも約６％、少なくとも約７％、少なくとも約８％、少なくとも約９％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、または少なくとも約８５％のＲＤＤを提供する。
【０４６１】
いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、（ｉｖ）、（ｖ）、または（ｖｉ）の１つ以上を提供することをと特徴としている。いくつかの実施形態では、高効率の液体噴霧器は、（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、（ｉｖ）、（ｖ）、または（ｖｉ）の少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つすべてを提供することを特徴としている。
【０４６２】
穿孔された膜を備えた高効率の液体噴霧器のさらなる特徴は、米国特許第６，９６２，１５１号、第５，１５２，４５６号、第５，２６１，６０１号、および第５，５１８，１７９号、米国第６，９８３，７４７号に開示されており、これらは各々、参照によって本明細書に組み込まれる。高効率の液体噴霧器の他の実施形態は振動可能な膜を含んでいる。これらの高効率の液体噴霧器の特徴は、第７，２５２，０８５号；第７，０５９と３２０号；第６，９８３，７４７号に開示されており、その各々は参照によって本明細書に組み込まれる。
【０４６３】
市販の高効率の液体噴霧器は以下から利用可能である：商標名ｅＦｌｏｗ（登録商標）の下のＰＡＲＩ（Ｇｅｒｍａｎｙ）；商標名ＡｅｒｏＮｅｂ（登録商標） Ｇｏ ａｎｄ ＡｅｒｏＮｅｂ（登録商標） Ｐｒｏ， および、ＡｅｒｏＮｅｂ（登録商標） ＳｏｌｏのＮｅｋｔａｒ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ （Ｓａｎ Ｃａｒｌｏｓ， ＣＡ）， 商標名Ｉ－Ｎｅｂ（登録商標）のＲｅｓｐｉｒｏｎｉｃｓ （Ｍｕｒｒｙｓｖｉｌｌｅ， ＣＡ）， 商標名Ｍｉｃｒｏ－Ａｉｒ（登録商標）のＯｍｒｏｎ （Ｂａｎｎｏｃｋｂｕｒｎ， ＩＬ）、および、商標名Ａｋｉｔａ（登録商標）のＡｃｔｉｖａｅｒｏ （Ｇｅｒｍａｎｙ）。さらに、市販の高効率噴霧器はＯｎＱ（登録商標）噴霧器技術を利用するＡｅｒｏｇｅｎ（Ｇａｌａｗａｙ、Ｉｒｅｌａｎｄ）から入手可能である。
【０４６４】
（定量吸入器（ＭＤＩ））
噴霧剤によって駆動される吸入器（ｐＭＤＩ）は各作動後に定量の薬を放出する。薬は

ハロゲン化炭化水素などの適切な噴霧剤中の薬物原料の懸濁液または溶液として処方される。ｐＭＤＩｓは例えば、Ｎｅｗｍａｎ，Ｓ．Ｐ．，Ａｅｒｏｓｏｌｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｌｕｎｇ，Ｃｌａｒｋｅ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，ｐｐ．１９７－２２４（Ｂｕｔｔｅｒｗｏｒｔｈｓ，Ｌｏｎｄｏｎ，Ｅｎｇｌａｎｄ，１９８４）に記載されている。

【０４６５】

いくつかの実施形態では、ＭＤＩ中の薬物原料の粒度は最適に選ばれることがある。いくつかの実施形態では、活性成分の粒子は約５０ミクロン未満の直径を有する。いくつかの実施形態では、粒子は約１０ミクロン未満の直径を有する。いくつかの実施形態では、粒子は約１ミクロンから約５ミクロンまでの直径を有する。いくつかの実施形態では、粒子は約１ミクロン未満の直径を有する。１つの有利な実施形態では、粒子は約２ミクロン乃至約５ミクロンまでの直径を有する。

【０４６６】

非限定的な例として、定量式吸入器（ＭＤＩ）、本明細書に記載される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、ＭＤＩの要件を満たす製剤から約３４ｍｃｇ乃至約４６３ｍｇを送達するための用量で調製される。本明細書で開示される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、噴霧剤中で可溶性であり、噴霧剤と共溶媒（非限定的な例としてエタノール）中で可溶性であり、噴霧剤と溶解度の増加を促すさらなる部分（非限定的な例としてグリセリンまたはリン脂質）中で、あるいは安定した懸濁液、または微粉化した、噴霧乾燥させた、またはナノの懸濁剤として、可溶性であってもよい。

【０４６７】

非限定的な例として、化合物の定量のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、１０回以下の吸入呼吸、または８回以下の吸入呼吸、または６回以下の吸入呼吸、または４回以下の吸入呼吸、または２回以下の吸入呼吸で、記載された呼吸に適した送達投与量中で投与されることがある。

【０４６８】

ＭＤＩとともに使用される噴霧剤は当該技術分野で既知の任意の噴霧剤であり得る。噴霧剤の例としては、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、およびジクロロテトラフルオロエタンのようなクロロフルオロカーボン（ＣＦＣ）；ヒドロフルオロアルカン（ｈｙｄｒｏｆｌｕｏｒｏａｌｋａｎｅｓ）（ＨＦＡ）；および、二酸化炭素を含む。ＣＦＣの使用に関連する環境上の懸念があるためＣＦＣの代わりにＨＦＡを使用することが有利であり得る。ＨＦＡを含む医薬用エアロゾル製剤の例は、米国特許第６，５８５，９５８号；第２，８６８，６９１号、および第３，０１４，８４４号で提示され、これらはすべて全体として参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、薬物原料の溶解または懸濁を促進するために、共溶媒が噴霧剤と混ぜられる。

【０４６９】

いくつかの実施形態では、噴霧剤と活性成分は、参照により全体として本明細書に組み入れられる米国特許第４，５３４，３４５号に記載されるような別々の容器に入れられる。

【０４７０】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用されるＭＤＩは、患者がレバー、ボタン、または他のアクチュエーターを押すことによって起動される。他の実施形態では、米国特許第６，６７２，３０４号、第５，４０４，８７１号；第５，３４７，９９８号；第５，２８４，１３３号；第５，２１７，００４号；第５，１１９，８０６号；第５，０６０，６４３号；第４，６６４，１０７号；第４，６４８，３９３号；第３，７８９，８４３号；第３，７３２，８６４号；第３，６３６，９４９号；第３，５９８，２９４号；第３，５６５，０７０号；第３，４５６，６４６号；第３，４５６，６４５号；および、第３，４５６，６４４号に記載されるように、最初に単位に備えた後に、いったん患者が吸入し始

めると活性な化合物エアロゾルが放出されるように、エアロゾルの放出は活性化される。文献は各々、全体として参照により本明細書に組み込まれる。こうしたシステムにより、多くの活性化合物が患者の肺に入ることができる。患者が活性成分を含む適切な用量を得るのを助ける別のメカニズムは、米国特許第４，４７０，４１２号と第５，３８５，１４０号に記載されるように、薬を吸入するために患者が２回以上の呼吸を用いることを可能にするバルブメカニズムを含むことがある。こうした文献は参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【０４７１】

当該技術分野で知られており、かつ、本明細書での使用に適しているＭＤＩのさらなる例は、米国特許第６，４３５，１７７号；第６，５８５，９５８号；第５，６４２，７３０号；第６，２２３，７４６号；第４，９５５，３７１号；第５，４０４，８７１号；第５，３６４，８３８号；および、第６，５２３，５３６号を含み、こうした文献はすべて参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【０４７２】

（乾燥粉末吸入器（ＤＰＩ））

乾燥粉末吸入器の２つの主要なデザインがある。１つのデザインは、薬の貯蔵所が装置内に置かれ、患者が吸入チャンバーに１回分の薬を加える計量装置である。２つ目は個々のそれぞれの投与量が別々の容器で製造された、工場で計量される装置である。両方のシステムは、約１から約５ミクロンの質量中央径の小さな粒子への薬の処方に依存し、一般に大きな賦形剤粒子（典型的に１００ミクロンの直径のラクトース粒子）を含む共製剤（ｃｏ－ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）を含んでいる。薬粉は、吸入チャンバーに入れられ（計量する装置によって、または工場で計量された用量の破損によって）、患者の吸気の流れが装置からの、および口腔への粉末を加速させる。粉末経路の非層流特性は賦形剤－薬の凝集体を分解させ、大きな賦形剤粒子の集団は咽喉の後ろで嵌入を引き起こし、その一方で小型の薬物粒子は肺の奥深くに沈着する。

【０４７３】

液体の噴霧化とＭＤＩのように、化合物のエアロゾル製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、最適化されることがある。粒度が約５ミクロンのＭＭＡＤよりも大きい場合、粒子は上気道に沈着する。エアロゾルの粒度が約１ミクロンよりも小さい場合、粒子は肺胞へ送達され、全身の血液循環へ移される。

【０４７４】

非限定的な例として、乾燥粉末吸入器では、本明細書で開示される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、乾燥粉末製剤から約３４ｍｃｇ乃至約４６３ｍｇを分散および送達する用量で調製される。

【０４７５】

非限定的な例として、化合物の乾燥粉末イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、１０回以下の吸入呼吸、または８回以下の吸入呼吸、または６回以下の吸入呼吸、または４回以下の吸入呼吸、または２回以下の吸入呼吸で、記載された呼吸に適した送達投与量で投与されることがある。

【０４７６】

いくつかの実施形態では、乾燥粉末吸入器（ＤＰＩ）は、本明細書に記載される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を分注するために使用される。ＤＰＩは細かな乾燥粒子形態の薬物原料を含んでいる。典型的には、患者による吸入により、乾燥粒子は患者の肺に吸い込まれるエアロゾルを形成する。細かな乾燥した薬物粒子は当該技術分野で知られている任意の技術によって生成されることがある。いくつかの周知の技術は、ジェットミルまたは他の粉砕装置の使用、飽和溶液または過飽和溶液からの沈澱、噴霧乾燥、

インサイツ微粒子化（Ｈｏｖｉｏｎｅ）、あるいは超臨界流体方法を含んでいる。典型的な粉末製剤は球状のペレット剤または接着剤混合物の製造を含んでいる。接着剤混合物では、薬物粒子は、直径が約５０乃至約１００ミクロンのサイズのラクトース一水塩などの大型の担体粒子に付けられる。大型の担体粒子は、エアロゾル形成を改善するために、担体／薬物凝集体に対する空気力学的な力を増加させる。乱流および／または機械的装置が凝集体をその成分へと分ける。小型の薬物粒子が肺に吸い込まれる一方で、大型の担体粒子は口または咽喉に沈着する。接着剤混合物のいくつかの例が米国特許第５，４７８，５７８号とＰＣＴ第ＷＯ　９５／１１６６６号、第ＷＯ　８７／０５２１３号、第ＷＯ　９６／２３４８５号、および第ＷＯ　９７／０３６４９号に記載され、これらの文献はすべて全体として参照により本明細書に組み込まれる。追加の賦形剤も薬物原料とともに含まれることがある。

【０４７７】

３つの一般的なタイプのＤＰＩがあり、これらはすべて本明細書に記載される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩と共に使用されることがある。単回投与用ＤＰＩでは、乾燥した薬物原料／賦形剤を１回分を含むカプセルは吸入器に充填される。起動後、カプセルは破れ、それにより乾燥粉末は乾燥粉末吸入器の使用を介して分散・吸入される。追加の投与量を分注するために、古いカプセルを取り除き、追加のカプセルを充填しなければならない。単回投与用ＤＰＩの例は、米国特許第３，８０７，４００号；第３，９０６，９５０号；第３，９９１，７６１号；および、第４，０１３，０７５号に記載されており、こうした文献はすべて参照により全体として本明細書に組み込まれる。複数単位投与用のＤＰＩでは、多くの単回投与用の区分を含む包装が提供される。例えば、包装はブリスターパックを含むことがあり、ここでは、ブリスター区分はそれぞれ１回投与量を含んでいる。投与量はそれぞれブリスター区分を破ると分注可能となる。包装中の区分の複数の配置のいずれかを使用することができる。例えば、回転構造またはストリップ構造も一般的である。複数回単位投与用のＤＰＩの例は、ＥＰＯ特許出願公開第０２１１５９５Ａ２、０４５５４６３Ａ１、および０４６７１７２Ａ１に記載されており、こうした文献はすべて参照により全体として本明細書に組み込まれる。複数回投与用のＤＰＩでは、乾燥粉末の１つの貯蔵所が使用される。米国特許第５，８２９，４３４号、第５，４３７，２７０号；第２，５８７，２１５号；第５，１１３，８５５号；第５，８４０，２７９号；第４，６８８，２１８号；第４，６６７，６６８号；第５，０３３，４６３号；および、第４，８０５，８１１号と、ＰＣＴ公開第ＷＯ　９２／０９３２２号で記載されるように、エアロゾル化され吸入される貯蔵所からの単回投与量を測定する機構が提供され、こうした文献はすべて参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【０４７８】

いくつかの実施形態では、患者の吸入に加えて、あるいは患者の吸入以外に、補助エネルギーがＤＰＩの操作を容易にするために提供されることがある。例えば、加圧された空気は、米国特許第３，９０６，９５０号、第５，１１３，８５５号；第５，３８８，５７２号；第６，０２９，６６２号と、ＰＣＴ公開第ＷＯ　９３／１２８３１号、ＷＯ　９０／０７３５１号、およびＷＯ　９９／６２４９５号に記載されるように、粉末の解凝集を促すために提供されることがあり、こうした文献はすべて参照により全体として本明細書に組み込まれる。米国特許第３，９４８，２６４号；第３，９７１，３７７号；第４，１４７，１６６号；第６，００６，７４７号と、ＰＣＴ公開第ＷＯ　９８／０３２１７に記載されるように、電気により駆動される羽根車が提供されることがある。こうした文献はすべて参照により全体として本明細書に組み込まれる。別のメカニズムはＰＣＴ公開第ＷＯ９０／１３３２７によって記載されるように、電気的に動力が供給されるタッピングピストン（ｔａｐｐｉｎｇ　ｐｉｓｔｏｎ）であり、この文献は参照により全体として本明細書に組み込まれる。他のＤＰＩは米国特許第５，６９４，９２０号と第６，０２６，８０９号に記載されるように、バイブレータを使用する。文献はすべて参照により全体として本明細書に組み込まれる。最後に、スクレーパーシステムはＰＣＴ公開第ＷＯ　９３／２

４１６５に記載されるように、使用されることがあり、この文献は参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【０４７９】

本明細書で使用されるＤＰＩのさらなる例は、米国特許第４，８１１，７３１；第５，１１３，８５５号；第５，８４０，２７９号；第３，５０７，２７７号；第３，６６９，１１３号；第３，６３５，２１９号；第３，９９１，７６１号；第４，３５３，３６５号；第４，８８９，１４４号、第４，９０７，５３８号；第５，８２９，４３４号；第６，６８１，７６８号；第６，５６１，１８６号；第５，９１８，５９４号；第６，００３，５１２号；第５，７７５，３２０号；第５，７４０，７９４号；および、第６，６２６，１７３号に記載される通りであり、文献はすべて参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【０４８０】

いくつかの実施形態では、スペーサーまたはチャンバーは、米国特許第４，４７０，４１２号、第４，７９０，３０５号；第４，９２６，８５２号；第５，０１２，８０３号；第５，０４０，５２７号；第５，０２４，４６７号；第５，８１６，２４０号；第５，０２７，８０６号；および、第６，０２６，８０７号に記載されるように、患者によって吸収される薬物原料の量を増加させるために本明細書に記載される吸入器のいずれかとともに使用されてもよく、文献はすべて参照により全体として本明細書に組み込まれる。例えば、スペーサーは、エアロゾル製造時からエアロゾルが患者の口に入る時までの時間を遅らせることがある。こうした遅れは患者の吸入とエアロゾル製造の間の同期を改善することがある。米国特許第４，８０９，６９２号、第４，８３２，０１５号；第５，０１２，８０４号；第５，４２７，０８９号；第５，６４５，０４９号；および、第５，９８８，１６０号に記載されるように、従来のマウスピースを使用するのが困難な幼児または他の患者のためにマスクが組み込まれることもあり、文献はすべて参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【０４８１】

乾燥粉末粒子の解凝集とエアロゾル化を含む乾燥粉末吸入器（ＤＰＩ）は、通常薬用量を送達するために単位を介して吸い込まれる急な吸気に依存する。こうした装置は例えば、吸引段階と注入段階を有する空気圧粉末放出器を対象としている米国特許第４，８０７，８１４号；軸の気流チューブを有する携帯型の粉末分散装置を記載しているＳＵ　６２８９３０（Ａｂｓｔｒａｃｔ）；ベンチュリ管制限部の上流に軸の空気吸入口チューブを有するベンチュリ管エダクターを記載している、Ｆｏｘ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｐｏｗｄｅｒ　ａｎｄ　Ｂｕｌｋ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，　ｐａｇｅｓ　３３－３６　（Ｍａｒｃｈ　１９８８）。折り畳み可能な膨張チャンバーを有する携帯型の粉末分散装置について記載しているＥＰ　３４７　７７９、および、薬物用の乾燥粉末送達装置を対象としている米国特許第５，７８５，０４９号に記載されている。

【０４８２】

本明細書に記載される化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩と共に使用することができる乾燥粉末吸入器の市販の例は、Ａｅｒｏｌｉｚｅｒ、Ｔｕｒｏｈａｌｅｒ、Ｈａｎｄｉｈａｌｅｒ、およびＤｉｓｃｕｓを含んでいる。

【０４８３】

（溶液／分散製剤）

１つの実施形態では、可溶性またはナノ微粒子の薬物粒子を含む水性製剤が提供される。水性のエアロゾル製剤については、薬は、約３４ｍｃｇ／ｍＬから約４６３ｍｇ／ｍＬの濃度で存在することがある。いくつかの実施形態では、薬は、約１ｍｇ／ｍＬから約４６３ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬから約４００ｍｇ／ｍＬ、約０．１ｍｇ／ｍＬから約３６０ｍｇ／ｍＬ、または、約１ｍｇ／ｍＬから約３００ｍｇ／ｍＬ、または約１ｍｇ／ｍＬから約２００ｍｇ／ｍＬ、約１ｍｇ／ｍＬから約１００ｍｇ／ｍＬ、または、約１ｍｇ／ｍＬから約５０ｍｇ／ｍＬ、または約５ｍｇ／ｍＬから約５０ｍｇ／ｍＬ、または約１

０ｍｇ／ｍＬから約５０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。水溶液分散エアロゾル製剤については、薬は０．００１／ｍＬから約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在することがある。いくつかの実施形態では、薬は、約０．００１ｍｇ／ｍＬから約２００ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約１００ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約５０ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約４０ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約３０ｍｇ／ｍＬ、約０．００１ｍｇ／ｍＬ約２０ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約１６ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約１２ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約８ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約４ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約２ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約１ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約１ｍｇ／ｍＬ、または、約０．０１ｍｇ／ｍＬから約２ｍｇ／ｍＬ、約０．０１ｍｇ／ｍＬから約４ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約８ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約１２ｍｇ／ｍＬ、または、約０．０１ｍｇ／ｍＬから約１６ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約２０ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約３０ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約４０ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約５０ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約１００ｍｇ／ｍＬ、約０．０１ｍｇ／ｍＬから約１５０ｍｇ／ｍＬ、または、約０．０１ｍｇ／ｍＬから約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。こうした製剤は、肺の適切な領域に対する効果的な送達をもたらし、さらに濃縮されたエアロゾル製剤は非常に短い時間に大量の薬物原料を肺に送達することができるというさらなる利点を有する。１つの実施形態では、製剤は耐容性良好な製剤を提供するために最適化される。これに応じて、１つの実施形態では、本明細書で開示される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、優れた味と、約４．０から約８．０までのｐＨ、約１００から約５０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの浸透圧モル濃度を有するように処方される。いくつかの実施形態では、浸透圧モル濃度は約１００から約１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでである。いくつかの実施形態では、浸透圧モル濃度は約２００から約５００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでである。いくつかの実施形態では、浸透イオン濃度は約３０から約３００ｍＭまでである。

【０４８４】

いくつかの実施形態では、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩、水、および、共溶媒、等張化剤、甘味料、界面活性剤、湿潤剤、キレート剤、抗酸化剤、無機塩、および緩衝剤から選ばれた１つ以上の追加の成分を含む水性の医薬組成物が本明細書に記載される。多くの賦形剤が同じ製剤内でさえ複数の機能を果たすことがあるということが理解されよう。

【０４８５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載された医薬組成物は増粘剤を含んでいない。

【０４８６】

いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物中の化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の濃度は、約０．１ｍｇ／ｍＬと約１００ｍｇ／ｍＬの間である。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の濃度は、０．００１／ｍＬから約２００ｍｇ／ｍＬの間である。いくつかの実施形態では、薬は、約０．００１ｍｇ／ｍＬから約２００ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約１００ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約５０ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約４０ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約３０ｍｇ／ｍＬ、約０．００１ｍｇ／ｍＬ約２０ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約１６ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約１２ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約８ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約４ｍｇ／ｍＬ

、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約２ｍｇ／ｍＬ、または約０．００１ｍｇ／ｍＬから約１ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約１ｍｇ／ｍＬ、または、約０．０１ｍｇ／ｍＬから約２ｍｇ／ｍＬ、約０．０１ｍｇ／ｍＬから約４ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約８ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約１２ｍｇ／ｍＬ、または、約０．０１ｍｇ／ｍＬから約１６ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約２０ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約３０ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約４０ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約５０ｍｇ／ｍＬ、または約０．０１ｍｇ／ｍＬから約１００ｍｇ／ｍＬ、約０．０１ｍｇ／ｍＬから約１５０ｍｇ／ｍＬ、または、約０．０１ｍｇ／ｍＬから約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。

【０４８７】

いくつかの実施形態では、ｐＨは約ｐＨ４．０と約ｐＨ８．０の間である。いくつかの実施形態では、ｐＨは、約ｐＨ５．０と約ｐＨ８．０の間である。いくつかの実施形態では、ｐＨは、約ｐＨ６．０と約ｐＨ８．０の間である。いくつかの実施形態では、ｐＨは、約ｐＨ６．５と約ｐＨ８．０の間である。いくつかの実施形態では、ｐＨは、約ｐＨ４．０と約ｐＨ７．５の間である。いくつかの実施形態では、ｐＨは、約ｐＨ４．０と約ｐＨ７．０の間である。いくつかの実施形態では、ｐＨは、約ｐＨ４．０と約ｐＨ６．５の間である。いくつかの実施形態では、ｐＨは、約ｐＨ４．０と約ｐＨ６．０の間である。

【０４８８】

いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は１つ以上の共溶媒を含んでいる。いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は１つ以上の共溶媒を含み、共溶媒の合計は組成物の全容積の約１％乃至約５０％ｖ／ｖまでである。いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は１つ以上の共溶媒を含み、共溶媒の合計は組成物の全容積の約１％乃至約５０％ｖ／ｖ、約１％乃至約４０％ｖ／ｖ、約１％乃至約３０％ｖ／ｖ、または約１％乃至約２５％ｖ／ｖまでである。共溶媒としては、限定されないが、エタノール、プロピレングリコール、およびグリセリンが挙げられる。いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は、約１％ｖ／ｖ乃至約２５％のエタノールを含んでいる。いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は、約１％ｖ／ｖ乃至約１５％のエタノールを含んでいる。いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は、約１％ｖ／ｖ、２％ｖ／ｖ、３％ｖ／ｖ、４％ｖ／ｖ、５％ｖ／ｖ、６％ｖ／ｖ、７％ｖ／ｖ、８％ｖ／ｖ、９％ｖ／ｖ、１０％ｖ／ｖ　１１％ｖ／ｖ、１２％ｖ／ｖ、１３％ｖ／ｖ、１４％ｖ／ｖ、１５％ｖ／ｖ、１６％ｖ／ｖ、１７％ｖ／ｖ、１８％ｖ／ｖ、１９％ｖ／ｖ、２０％ｖ／ｖ、２１％ｖ／ｖ、２２％ｖ／ｖ、２３％ｖ／ｖ、２４％ｖ／ｖ、または２５％ｖ／ｖのエタノールを含んでいる。いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は、約１％ｖ／ｖ乃至約２５％のグリセリンを含んでいる。いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は、約１％ｖ／ｖ乃至約１５％のグリセリンを含んでいる。いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は、約１％ｖ／ｖ、２％ｖ／ｖ、３％ｖ／ｖ、４％ｖ／ｖ、５％ｖ／ｖ、６％ｖ／ｖ、７％ｖ／ｖ、８％ｖ／ｖ、９％ｖ／ｖ、１０％ｖ／ｖ　１１％ｖ／ｖ、１２％ｖ／ｖ、１３％ｖ／ｖ、１４％ｖ／ｖ、１５％ｖ／ｖ、１６％ｖ／ｖ、１７％ｖ／ｖ、１８％ｖ／ｖ、１９％ｖ／ｖ、２０％ｖ／ｖ、２１％ｖ／ｖ、２２％ｖ／ｖ、２３％ｖ／ｖ、２４％ｖ／ｖ、または２５％ｖ／ｖのグリセリンを含んでいる。いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は、約１％ｖ／ｖ乃至約５０％のプロピレングリコールを含んでいる。いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は、約１％ｖ／ｖ乃至約２５％のプロピレングリコールを含んでいる。いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は、約１％ｖ／ｖ、２％ｖ／ｖ、３％ｖ／ｖ、４％ｖ／ｖ、５％ｖ／ｖ、６％ｖ／ｖ、７％ｖ／ｖ、８％ｖ／ｖ、９％ｖ／ｖ、１０％ｖ／ｖ　１１％ｖ／ｖ、１２％ｖ／ｖ、１３％ｖ／ｖ、１４％ｖ／ｖ、１５％ｖ／ｖ、１６％ｖ／ｖ、１７％ｖ／ｖ、１８％ｖ／ｖ、１９％ｖ／ｖ、２０％ｖ／ｖ、２１％ｖ／ｖ、２２％ｖ／ｖ、２３％ｖ／ｖ、２４％ｖ／ｖ、または２５％ｖ／ｖのプロピレングリコールを含んでいる。

【０４８９】

いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は、約１％ｖ／ｖ乃至約２５％のエタノールと約１％ｖ／ｖ乃至約５０％のプロピレングリコールを含んでいる。いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は、約１％ｖ／ｖ乃至約１５％のエタノールと約１％ｖ／ｖ乃至約３０％のプロピレングリコールを含んでいる。いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は、約１％ｖ／ｖ乃至約８％のエタノールと約１％ｖ／ｖ乃至約１６％のプロピレングリコールを含んでいる。いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は容積に基づいて、エタノールと２倍分のプロピレングリコールを含んでいる。

【０４９０】

いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は緩衝液を含んでいる。いくつかの実施形態では、緩衝液はクエン酸緩衝液またはリン酸緩衝液である。いくつかの実施形態では、緩衝液はクエン酸緩衝液である。いくつかの実施形態では、緩衝液剤はリン酸緩衝液である。

【０４９１】

いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩、水、水、エタノールおよび／またはプロピレングリコール、約４乃至８でｐＨを維持する緩衝液、ならびに、随意に、塩、界面活性剤、および甘味料（味覚マスキング剤）から選ばれる１つ以上の成分から本質的になる。いくつかの実施形態では、１つ以上の無機塩は等張化剤から選ばれる。いくつかの実施形態では、１つ以上の無機塩は塩化ナトリウムと塩化マグネシウムから選ばれる。

【０４９２】

いくつかの実施形態では、水性の医薬組成物は、約１０ｍｇ／ｍＬから約５０ｍｇ／ｍＬの濃度の化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩、水、１または２の共溶媒（約１％ｖ／ｖ乃至約２５％ｖ／ｖの濃度のエタノール、および／または、約１％ｖ／ｖ乃至約５０％ｖ／ｖの濃度のプロピレングリコール）、約４乃至８でｐＨを維持する緩衝液、ならびに、随意に、無機塩、界面活性剤、および甘味料（味覚マスキング剤）から選ばれる１つ以上の成分から本質的になる。

【０４９３】

１つの実施形態では、エアロゾル製剤の調製に使用される溶液または希釈剤は、約４．０～約８．０までのｐＨ領域を有する。このｐＨ領域は耐用性を改善する。エアロゾルが酸性または塩基性である場合、気管支痙攣と咳を引き起こすことがある。ｐＨの安全な領域は相対的であり、患者のなかには中程度の酸性のエアロゾルを許容するものもいるが、それ以外の患者は気管支痙攣を経験する。約４．０未満のｐＨを有する任意のエアロゾルは一般に気管支痙攣を引き起こす。体内組織は一般にアルカリ性のエアロゾルを緩衝することができないため、約８．０よりも大きなｐＨを有するエアロゾルは耐用性が低いこともある。約４．０以下、および約８．０以上の制御されたｐＨを有するエアロゾルは、重篤な気管支痙攣咳と炎症反応を伴う肺刺激をもたらす。患者の気管支痙攣、咳、または炎症の回避と同様に、こうした理由のために、エアロゾル製剤用の最適なｐＨはｐＨ４．０乃至ｐＨ８．０であると決定された。

【０４９４】

非限定的な例として、組成物は緩衝液またはｐＨ調節剤、典型的には有機酸または塩基から調製された塩をさらに含む。代表的な緩衝剤としては、クエン酸、アスコルビン酸、グルコン酸、炭酸、酒石酸、コハク酸、酢酸、またはフタル酸の有機酸塩、トリス、トロメタミン、塩酸塩、またはリン酸緩衝液を含んでいる。

【０４９５】

多くの患者が、苦い、塩辛い、甘い、金属的な感覚を含む様々な化学的な味に対する感受性を増大させた。耐容性の良好な製剤を作成するために、非制限的な例として、味覚のマスキングは、味覚マスキング賦形剤、調整された重量モル浸透圧濃度、および甘味料の追加によって達成されることもある。

【０４９６】
多くの患者が様々な化学薬品に対する感受性を増大させており、気管支痙攣事象、喘息性の事象、または他の咳事象の発生率が高い。患者の気道は、低張性または高張性の、および、酸性またはアルカリ性条件に対して、および、塩化物のような任意の永久イオンの存在に対して特に敏感である。こうした条件の任意の不均衡、あるいは上記の特定の値での塩化物の存在により、気管支痙攣事象または炎症性事象、および／または咳が引き起こされ、これは吸入可能な製剤による処置を著しく損なう。これらの両方の条件は、気管支内の空間へのエアロゾル化薬物の効率的な送達を妨げる。

【０４９７】
いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、賦形剤を与えることによって調節される。場合によっては、特定の量の塩化物または別のアニオンが、化合物のエアロゾル化されたイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の優れたかつ効果的な送達に必要とされる。

【０４９８】
いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇよりも大きい。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、３００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇよりも大きい。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、１０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇよりも大きい。いくつかの実施形態では、高い重量モル浸透圧濃度（つまり、約３００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇよりも大きい）の水溶液のエアロゾル送達は、気管支痙攣、喘息、または、他の咳事象の発生率が高い。いくつかの実施形態では、記載されるような高い重量モル浸透圧濃度（つまり、約３００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇよりも大きい）の水溶液のエアロゾル送達は、気管支痙攣、喘息、または、他の咳事象の発生率を増加させない。

【０４９９】
いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、賦形剤を提供することによって１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇよりも大きくなる。場合によっては、特定の量の塩化物または別のアニオンが、化合物のエアロゾル化されたイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の優れたかつ効果的な送達に必要とされる。

【０５００】
いくつかの実施形態では、化合物のエアロゾルイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、約１乃至５ｍｌの希釈食塩水（通常の生理食塩水の１／１０～２／１）当たり、化合物の約３４ｍｃｇから約４６３ｍｇのイマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩を含むことがある。これに応じて、化合物溶液のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の濃度は、約３４ｍｃｇ／ｍｌよりも大きく、約４６３　ｍｃｇ／ｍｌよりも大きく、約１ｍｇ／ｍｌよりも大きく、約２ｍｇ／ｍＬよりも大きく、約３．０ｍｇ／ｍＬよりも大きく、約３．７ｍｇ／ｍＬよりも大きく、約１０ｍｇ／ｍＬよりも大きく、約３７ｍｇ／ｍＬよりも大きく、約５０ｍｇ／ｍｌよりも大きく、約１００ｍｇ／ｍＬよりも大きく、あるいは４６３ｍｇ／ｍＬよりも大きいことがある。

【０５０１】
いくつかの実施形態では、化合物のエアロゾルイマチニブまたはその塩、フェニルアミ

ノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、約１乃至５ｍｌの希釈食塩水（通常の生理食塩水の１／１０～２／１）当たり、化合物の約０．００１ｍｇから約２００ｍｇのイマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩を含むことがある。これに応じて、化合物溶液のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の濃度は、約０．００１ｍｇ／ｍｌよりも大きく、約２００ｍｇ／ｍｌよりも大きく、約０．０１ｍｇ／ｍｌよりも大きく、約０．１ｍｇ／ｍＬよりも大きく、約１．０ｍｇ／ｍＬよりも大きく、約２ｍｇ／ｍＬよりも大きく、約４ｍｇ／ｍＬよりも大きく、約８ｍｇ／ｍＬよりも大きく、約１２ｍｇ／ｍｌよりも大きく、約１６ｍｇ／ｍＬよりも大きく、約２０ｍｇ／ｍＬよりも大きく、約５０ｍｇ／ｍＬよりも大きく、約１００ｍｇ／ｍＬよりも大きく、あるいは約１５０ｍｇ／ｍＬよりも大きいことがある。

【０５０２】

いくつかの実施形態では、溶液重量モル浸透圧濃度は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから約６０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでである。いくつかの実施形態では、溶液重量モル浸透圧濃度は、約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから約５０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでである。他のいくつかの実施形態では、溶液重量モル浸透圧濃度は、約４００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇから約５０００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇまでである。

【０５０３】

１つの実施形態では、浸透イオン濃度は約２５ｍＭから約４００ｍＭまでである。様々な他の実施形態では、浸透イオン濃度は約３０ｍＭから約３００ｍＭ；約４０ｍＭから約２００ｍＭ；および、約５０ｍＭから約１５０ｍＭまでである。

【０５０４】

（固形微粒子製剤）

いくつかの実施形態では、固形薬ナノ粒子は、乾燥したエアロゾルを生成する際に使用するために、あるいは液体懸濁液中でナノ粒子を生成するために提供される。ナノ微粒子薬物を含む粉末は、凝集した薬物ナノ粒子からなる乾燥粉末を形成するためにナノ微粒子薬物と表面改質剤の水性分散液を噴霧乾燥することによって作ることができる。１つの実施形態では、凝集体は肺の奥深くへの送達に適した約１乃至約２ミクロンのサイズを有することができる。噴霧乾燥させた分散液中の薬物の濃度を上昇させることによって、あるいは噴霧乾燥器によって生成された液滴サイズを増大させることによって、上部気管支領域または鼻粘膜などの代替的な送達部位を標的とするために、凝集体の粒子サイズを増加させることができる。

【０５０５】

代替的に、薬物と表面改質剤の水性分散液は、ラクトースまたはマンニトールのような溶解した希釈剤を含むことができ、これは、噴霧乾燥時に呼吸に適した希釈剤粒子を形成し、その各々は少なくとも１つの埋め込まれた薬物ナノ粒子と表面改質剤を含む。埋め込まれた薬物を含む希釈剤粒子は肺の奥深くでの肺送達に適しており、約１乃至約２ミクロンの粒度を有することができる。加えて、噴霧乾燥の前に水性分散液中の溶解した希釈剤の濃度を増加させることによって、あるいは噴霧乾燥器によって生成された液滴サイズを増大させることによって、上部の気管支の領域または鼻粘膜のような代替的な送達部位を標的とするために、希釈剤の粒子サイズを増加させることができる。

【０５０６】

噴霧乾燥させた粉末は、単独で、または、凍結乾燥されたナノ微粒子粉末と組み合わせて、ＤＰＩまたはｐＭＤＩで使用可能である。加えて、薬物ナノ粒子を含む噴霧乾燥させた粉末を再構成し、ジェット噴霧器または超音波噴霧器のいずれかで使用することにより、呼吸に適した液滴サイズを有する水性分散液を生成することができ、それぞれの液滴は少なくとも１つの薬物ナノ粒子を含んでいる。濃縮されたナノ微粒子分散液は本発明のこうした実施形態でも使用されることがある。

【０５０７】

鼻腔送達または肺送達に適した粉末を得るためにナノ微粒子薬物分散液を凍結乾燥することもできる。こうした粉末は表面改質剤を有する凝集したナノ微粒子薬物粒子を含むことがある。こうした凝集体は約１乃至約５ミクロンのＭＭＡＤなどの呼吸に適した範囲のサイズを有することがある。

【０５０８】

適切な粒度の凍結乾燥した粉末は、薬物と表面改質剤の水性分散液を凍結乾燥させることによっても得ることができ、これはラクトースまたはマンニトールのような溶解した希釈剤を含む。こうした例では、凍結乾燥した粉末は希釈剤の呼吸に適した粒子からなり、その各々は少なくとも１つの埋め込まれた薬物ナノ粒子を含む。

【０５０９】

凍結乾燥した粉末は、単独で、または噴霧乾燥したナノ微粒子粉末と組み合わせて、ＤＰＩまたはｐＭＤＩ中で使用可能である。加えて、薬物ナノ粒子を含む凍結乾燥した粉末を再構成し、ジェット噴霧器または超音波噴霧器のいずれか使用することにより、呼吸に適した液滴サイズを有する水性分散液を生成することができ、それぞれの液滴は少なくとも１つの薬物ナノ粒子を含む。

【０５１０】

本発明の１つの実施形態は、ナノ微粒子薬物粒子と表面改質剤を含む、噴霧剤に基づいた系のプロセスと組成物を対象としている。こうした製剤は、周囲圧力または高圧条件下のいずれかで、液体噴霧剤中の粗薬物原料と表面改質剤を湿式粉砕することによって調製されることがある。代替的に、薬物ナノ粒子を含む乾燥粉末は、薬物ナノ粒子の水性分散液を噴霧乾燥または冷凍乾燥して、従来のｐＭＤＩで使用される適切な噴霧剤へ分散させることによって調製されうる。こうしたナノ微粒子ｐＭＤＩ製剤は鼻腔または肺の送達に使用することができる。経肺投与については、これらの方法から利用可能な粒度が小さいため（例えば約１乃至約２ミクロンのＭＭＡＤ）こうした製剤は、肺領域の奥深くへの送達を増大させる。濃縮したエアロゾル製剤をｐＭＤＩで使用することもできる。

【０５１１】

別の実施形態は、肺送達または経鼻送達用のナノ微粒子組成物を含む乾燥粉末を対象とする。粉末は、ナノ微粒子薬物粒子の、または、少なくとも１つの埋め込まれた薬物ナノ粒子を含んでいる希釈剤の呼吸に適した粒子の、呼吸に適した凝集体からなることもある。ナノ微粒子薬物粒子を含む粉末は、噴霧乾燥または凍結乾燥（冷凍乾燥）によって水を取り除くことにより、ナノ粒子の水性分散液から調製することができる。噴霧乾燥は冷凍乾燥ほど時間がかからず、高額でもないため、コスト効率がより優れている。しかしながら、生物学的製剤のような特定の薬物は乾燥粉末製剤を作る際に噴霧乾燥よりもむしろ凍結乾燥から利益を得る。

【０５１２】

約１乃至約５ミクロンＭＭＡＤの粒径を有する乾燥粉末エアロゾル送達で使用される従来の微粉化した薬物粒子は、こうした粉末に固有の静電凝集力のせいで、少量で測定および分散するのが難しいことが多い。こうした障害により、不完全な粉末分散や肺への次善の送達と同様に、送達装置への薬物原料の喪失を引き起こしかねない。多くの薬物化合物、とりわけタンパク質とペプチドは、肺の奥深くへの送達と体内吸収を目的とする。従来通りに調製された乾燥粉末の平均粒度が通常、約１から約５ミクロンのＭＭＡＤの範囲であるため、実際に肺胞領域に到達する材料の画分はきわめて小さいことがある。したがって、肺、特に肺胞の領域への微粉化した乾燥粉末の送達は粉末自体の特性ゆえに、一般に非常に非効率的である。

【０５１３】

ナノ微粒子薬物を含む乾燥粉末エアロゾルを、同等の微粉化した薬物原料よりも小さくすることができ、したがって、肺の奥深くへの効率的な送達に適切である。さらに、ナノ微粒子薬物の凝集体は球状の形状であり、優れた流動特性を備え、それによって、肺または鼻腔内での投与された組成物の用量測定と沈着に役に立つ。

【０５１４】

乾燥したナノ微粒子組成物はＤＰＩとｐＭＤＩの両方で使用することができる。本明細書で使用されるように、「乾燥した」とは約５％未満の水を有する組成物を指す。

【０５１５】

１つの実施形態では、光散乱法によって測定されるような、約１０００ｎｍ未満、より好ましくは約４００ｎｍ未満、約３００ｎｍ未満、約２５０ｎｍ未満、または約２００ｎｍ未満の効果的な平均粒度を有するナノ粒子を含む組成物が提供される。「約１０００ｎｍ未満の効果的な平均粒度」によって、薬物粒子の少なくとも５０％が光散乱法によって測定される際に、約１０００ｎｍ未満の重量平均粒度を有することを意味する。好ましくは、薬物粒子の少なくとも７０％は約１０００ｎｍ未満の平均粒度を有し、より好ましくは、薬物粒子の少なくとも９０％は約１０００ｎｍ未満の平均粒度を有し、さらにより好ましくは、粒子の少なくとも約９５％は約１０００ｎｍ未満の重量平均粒度を有する。

【０５１６】

水性のエアロゾル製剤については、化合物のナノ微粒子のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、約３４ｍｃｇ／ｍＬ乃至約４６３ｍｇ／ｍＬの濃度で存在することがある。乾燥粉末エアロゾル製剤については、ナノ微粒子薬剤は、所望の薬用量に依存して、約３４ｍｇ／ｇ乃至約４６３ｍｇ／ｇの濃度で存在することもある。水性のエアロゾル製剤について約３４ｍｃｇ／ｍＬ乃至最大で約４６３ｍｇ／ｍＬ、および乾燥粉末エアロゾル製剤については約３４ｍｇ／ｇ乃至最大で約４６３ｍｇ／ｇの濃度のナノ微粒子薬物を含むものとして定義される濃縮されたナノ微粒子エアロゾルが特に提供される。こうした製剤は、従来の肺のための噴霧器治療で見られるような最大で４～２０分以内の投与時間と比較して、短い投与時間で、すなわち、投与量あたり約３－１５秒未満で、肺または鼻腔の適切な領域への効果的な送達をもたらす。

【０５１７】

水性のエアロゾル製剤については、化合物製剤のナノ微粒子のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、約０．００１ｍｇ／ｍＬ乃至最大で約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在することがある。乾燥粉末エアロゾル製剤については、ナノ微粒子薬剤は、所望の薬用量に依存して、約０．００１ｍｇ／ｇ乃至最大で約２００ｍｇ／ｇの濃度で存在することがある。水性のエアロゾル製剤用の約２００ｍｇ／ｍＬまでの約０．００１ｍｇ／ｍＬの濃度でナノ微粒子薬を含んでいることおよび乾燥粉末エアロゾル製剤用の約２００ｍｇ／ｇまでの約０．００１ｍｇ／ｇとして定義された濃度ナノ微粒子エアロゾルは、特に提供される。こうした製剤は、従来の肺のための噴霧器治療で見られるような最大で４～２０分以内の投与時間と比較して、短い投与時間で、すなわち、投与量あたり約３－１５秒未満で、肺または鼻腔の適切な領域への効果的な送達をもたらす。

【０５１８】

エアロゾル投与のためのナノ微粒子薬物は、（１）粉砕または沈澱のいずれかによって得られるナノ微粒子薬物の分散液を噴霧することによって、（２）ナノ微粒子薬物と表面改質剤の凝集体の乾燥粉末をエアロゾル化することによって（エアロゾル化された組成物はさらに希釈剤を含むことがある）；あるいは、（３）非水性の噴霧剤中のナノ微粒子薬物または薬物凝集体の懸濁液をエアロゾル化することによって、作ることが可能である。さらに希釈剤を含むことがある、ナノ微粒子薬物と表面改質剤の凝集体は、非加圧式または加圧式の非水性の系で作ることが可能である。濃縮されたエアロゾル製剤もこうした方法で作ることが可能である。

【０５１９】

ナノ微粒子薬物を得るために水性の薬物を粉砕することは、液体の分散媒体中に薬物粒子を分散させることによって、および、薬物の粒度を所望の効果的な平均粒度に減少させるために粉砕媒体の存在下で機械的な手段を適用することによって行われることがある。粒子は１つ以上の表面改質剤の存在下でサイズを縮小可能である。あるいは、粒子は摩擦後に１つ以上の表面改質剤と接することがあり得る。希釈剤のような他の化合物はサイズ

縮小プロセスの間に薬物／表面改質剤の組成物に加えることが可能である。分散液は継続的に、またはバッチ法で製造することができる。

【０５２０】

ナノ粒子分散液を形成する別の方法は微量沈殿による。これは、１つ以上の表面改質剤と、任意の痕跡有毒溶媒または可溶性の重金属不純物を含まない１つ以上のコロイド状の安定性を増強する界面活性剤の安定した存在を準備する方法である。こうした方法は、例えば、（１）混合によって適切な溶媒中に薬物を溶解させること、（２）透明な溶液を形成するために少なくとも１つの表面改質剤を含む溶液に、混合を用いる工程（１）からの製剤を加えること、および、（３）適切な非溶剤を使用して混合によって工程（２）からの製剤を沈殿させること、を含む。該方法は、その後、透析または透析ろ過による任意の形成される塩（存在する場合）の除去と、従来の手段による分散液の濃縮を伴うことがあり得る。結果として生じたナノ微粒子薬物分散液は、液体の噴霧器で利用され得るか、あるいはＤＰＩまたはｐＭＤＩで使用される乾燥粉末を形成するために処理され得る。

【０５２１】

非水性の加圧されていない粉砕システムでは、室温で約１ａｔｍ未満の蒸気圧を有するとともに薬物原料が本質的に不溶性である非水性の液体は、ナノ微粒子薬物組成物を作るために湿式粉砕媒体として使用されることがある。こうしたプロセスでは、薬剤と表面改質剤のスラリーはナノ微粒子薬物粒子を生成するために非水性の媒体中で粉砕されることがある。適切な非水性の媒体の例としては、エタノール、トリクロロモノフルオロメタン（ＣＦＣ－１１）、および、ジクロロテトラフルオロエタン（ｄｉｃｈｌｏｒｏｔｅｔａｆｌｕｏｒｏｅｔｈａｎｅ）（ＣＦＣ－１１４）が挙げられる。ＣＦＣ－１１を使用する利点は、それがわずかに涼しい室温でのみ取り扱うことができるということであり、一方で、ＣＦＣ－１１４は蒸着を回避するためにより多くの制御された条件を要求する。粉砕完了後、液体培地は真空下または加熱下で除去および回復可能であり、これにより乾燥したナノ微粒子組成物が得られる。その後、乾燥組成物は適切な容器に充填され、最終的な噴霧剤で満たされることがある。典型的な最終生成物の噴霧剤は、理想的には塩素化炭化水素を含まないが、ＨＦＡ－１３４ａ（テトラフルオロエタン）とＨＦＡ－２２７（ヘプタフルオロプロパン）を含んでいる。塩素殺菌されていない噴霧剤が環境上の理由で好ましいこともあるが、塩素殺菌された噴霧剤も本発明のこの実施形態で使用されてもよい。

【０５２２】

非水性の加圧された粉砕システムでは、室温で１ａｔｍよりもはるかに大きな蒸気圧を有する非水性の液体培地は、ナノ微粒子薬物組成物を作るために粉砕プロセスで使用されることがある。粉砕媒体が適切なハロゲン化炭化水素噴霧剤である場合、結果として生じる分散液は適切なｐＭＤＩ容器に直接充填されることがある。代替的に、乾燥したナノ微粒子組成物を得るために、粉砕媒体を真空下または加熱下で除去し、回復させることができる。その後、この組成物を適切な容器へ充填し、ｐＭＤＩで使用される適切な噴霧剤で満たすことができる。

【０５２３】

噴霧乾燥は、液体培地中の薬物の粒度の縮小後にナノ微粒子薬物粒子を含む粉末を得るために使用されるプロセスである。一般に、液体培地が室温で約１ａｔｍ未満の蒸気圧を有する場合、噴霧乾燥が使用されることがある。噴霧乾燥器は液体の蒸着と乾燥粉末の採取を可能にする装置である。溶液または懸濁液の液体サンプルはスプレーノズルに供給される。ノズルは直径約２０乃至約１００ミクロンの範囲内のサンプルの液滴を生成し、これはその後、運搬ガスによって乾燥チャンバーへ輸送される。運搬ガスの温度は一般に約８０乃至２００°Ｃである。液滴は迅速な液体の蒸着にさらされ、サイクロン装置の下の特別の貯蔵所で集められる乾燥粒子を残す。さらに、約１ミクロン乃至約５ミクロンの下の範囲のより小さな粒子も可能である。

【０５２４】

液体サンプルがナノ粒子と表面改質剤の水性分散液からなる場合、収集される生成物はナノ微粒子薬物粒子の球状の凝集体からなる。液体サンプルが不活性な希釈剤材料が溶解

した（ラクトースまたはマンニトールなど）ナノ粒子の水性分散液からなる場合、収集される生成物は、埋め込まれたナノ微粒子薬物粒子を含む希釈剤（例えばラクトースまたはマンニトール）粒子からなる。収集した生成物の最終的なサイズは制御可能であり、噴霧乾燥器のノズルによって生成される液滴サイズと同様に、液体サンプル中のナノ微粒子薬および／または希釈剤の濃度に依存する。収集される生成物は、肺送達または経鼻送達のための従来のＤＰＩで使用され、ｐＭＤＩｓで使用される噴霧剤中に分散させてもよく、あるいは、粒子は噴霧器で使用されるように水中で再構成されてもよい。

【０５２５】

いくつかの例では、最終生成物の測定特性を改善するために噴霧乾燥させた材料に不活性な担体を加えることが望ましいこともある。これは、噴霧乾燥させた粉末が非常に小さい（約５ミクロン未満）ときか、あるいは、所望の用量が非常に小さく、定量測定が難しくなる場合に、特にあてはまることがある。一般に、こうした担体粒子（充填剤としても知られている）は大きすぎて肺に送達されず、単に口と咽喉に詰め込まれて飲み込まれる。こうした担体は典型的にはラクトース、マンニトール、またはトレハロースのような砂糖からなる。多糖類とセルロース化合物を含む他の不活性材料も担体として有用なことがある。

【０５２６】

ナノ微粒子薬物粒子を含む噴霧乾燥した粉末は、従来のＤＰＩで使用され、ｐＭＤＩｓで使用される噴霧剤中で分散され、あるいは噴霧器とともに使用される液体培地中で再構成されることがある。

【０５２７】

低融点（つまり、約７０乃至約１５０°Ｃ）を有する化合物などの熱に変性するまたは不安定化する化合物、または、生物製剤については、昇華は、乾燥粉末ナノ微粒子薬物組成物を得るために蒸着よりも好まれる。これは、昇華が噴霧乾燥に関連する高プロセス温度を回避するからである。加えて、冷凍乾燥または凍結乾燥としても知られている昇華は、特に生物学的製剤について薬物化合物の貯蔵性を増加させることがある。冷凍乾燥粒子を再構成し、噴霧器で使用することもできる。冷凍乾燥したナノ微粒子薬物粒子の凝集体を、乾燥粉末中間物に混ぜ合わせることができるか、あるいは経鼻送達または肺送達のためにＤＰＩとｐＭＤＩで単独で使用することができる。

【０５２８】

昇華は製品を凍らせて、サンプルを強い真空状態にさらすことを含んでいる。これにより、形成された氷が固体状態から蒸気状態に直接変形することが可能となる。こうしたプロセスは高効率的であり、したがって、噴霧乾燥よりも収率が大きい。結果として生じた冷凍乾燥された生成物は薬物と改質剤を含んでいる。薬物は典型的には凝集状態で存在しており、ＤＰＩまたはｐＭＤＩ中で、単独で（肺または鼻）、希釈材料（ラクトース、マンニトールなど）と共に吸入に使用することができるか、あるいは噴霧器で使用するために再構成可能である。

【０５２９】

（リポソーム組成物）

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、リポソーム粒子へ処方可能であり、これはその後、吸入送達のためにエアロゾル化可能である。本発明で有用な脂質は、中性脂肪と荷電脂質の両方を含む様々な脂質のいずれかでありえる。所望の特性を有する搬送系は、脂質、標的とする基、および循環エンハンサー（ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ　ｅｎｈａｎｃｅｒ）の適切な組み合わせを用いて調製可能である。さらに、本明細書で提供される組成物は、リポソームまたは脂質粒子、好ましくは脂質粒子の形態であり得る。本明細書で使用されるように、用語「脂質粒子」とは核酸を「覆い」、水性の内部をほとんどまたはまったく含まない、脂質二分子膜担体を指す。特に、この用語は、内部層の一部が核酸（例えばプラスミドリン酸ジエステル骨格）上に負電荷を有するイオン結合またはイオン対を形成するカチオン脂質を含んでい

る、自己集合性の脂質二分子膜担体について記載するために使用される。内部層は中性または融合性の脂質と、実施形態によっては負の荷電脂質も含み得る。粒子の外側層は、典型的には内部層の疎水性尾部を用いて尾－尾方式（リポソーム中のように）に配向した脂質の混合物を含む。外側層の脂質上に存在する極性の頭部基は粒子の外部表面を形成する。

【０５３０】

リポソームの生物学的に活性な薬剤は、頻度の少ない投与と治療指数の増強を可能にする、持続性の治療効果または低い毒性を有するように設計可能である。リポソームは所望の調合薬を捕捉する二重層からできている。これは、異なる層の脂質、または層間の水性の空間内で捕捉される調合薬を含む、同心の二重層の多重層状の小胞として構成され得る。

【０５３１】

非限定的な例として、組成物中で使用される脂質は、リン脂質、トコフェロール、ステロイド、脂肪酸、アルブミンのような糖タンパク質、負に荷電した脂質、およびカチオン脂質を含む、合成脂質、半合成脂質、または天然の脂質であり得る。リン脂質は、卵ホスファチジルコリン（ＥＰＣ）、卵ホスファチジルグリセロール（ＥＰＧ）、卵ホスファチジルイノシトール（ＥＰＩ）、卵ホスファチジルセリン（ＥＰＳ）、ホスファチジルエタノールアミン（ＥＰＥ）、および卵ホスファチジン酸（ＥＰＡ）；醤油同等物、大豆ホスファチジルコリン（ＳＰＣ）；ＳＰＧ、ＳＰＳ、ＳＰＩ、ＳＰＥ、およびＳＰＡ；水素化した卵と醤油同等物（例えば、ＨＥＰＣ、ＨＳＰＣ）、１２～２６の炭素原子の鎖を含むグリセリン位置の２と３の脂肪酸のエステル結合と、対応するホスファチジン酸と同様に、コリン、グリセリン、イノシトール、セリン、エタノールアミンを含むグリセリンの１位置の様々な頭部基から構成される他のリン脂質、を含む。これらの脂肪酸上の鎖は飽和または不飽和であり、リン脂質は様々な鎖の長さと様々な不飽和度の脂肪酸から構成可能である。とりわけ、製剤の組成物は、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、ジオレオイルホスファチジルコリン（ＤＯＰＣ）やジオレオイルホスファチジルグリセロール（ＤＯＰＧ）と同様に天然の肺用の界面活性剤の主要構成分を含み得る。他の例としては、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）とジミリストイルホスファチジルグリセロール（ＤＭＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）とジパルミトイルホスファチジルグリセロール（ＤＰＰＧ）、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）とジステアロイルホスファチジルグリセロール（ＤＳＰＧ）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、パルミトイルステアロイルホスファチジルコリン（ＰＳＰＣ）とパルミトイルステアロイルホスファチジルグリセロール（ＰＳＰＧ）のような混合リン脂質、ならびに、モノ－オレオイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＭＯＰＥ）のような単一のアシル化されたリン脂質が挙げられる。

【０５３２】

好ましい実施形態では、ＰＥＧで修飾した脂質は、凝集を防ぐ薬剤として本発明の組成物に組み込まれる。ＰＥＧで修飾した脂質の使用は、リポソームまたは脂質担体の表面に大きなＰＥＧ基を位置付け、担体の外部へのＤＮＡの結合を防ぐ（それによって脂質担体の架橋結合と凝集を阻害する）。ＰＥＧセラミドの使用が好ましいことが多く、膜二重層を安定させて循環寿命を伸ばすというさらなる利点がある。さらに、ＰＥＧセラミドは、脂質二分子膜中のＰＥＧセラミドの寿命を制御するために様々な脂質尾部の長さを用いて調製可能である。このように、「プログラム可能な」放出を達成することが可能であり、これは脂質担体融合を制御する。例えば、セラミド部分に付着するＣ２０－アシル基を有するＰＥＧセラミドは、２２時間の半減期で脂質二分子膜担体から拡散する。Ｃ１４－とＣ８－アシル基を有するＰＥＧセラミドは、それぞれ１０分と１分未満の半減期で担体から拡散する。その結果、脂質尾部の長さの選択は、二重層が既知の速度で不安定になる（したがって融合性になる）組成物を提供する。さほど好ましくはないが、他のＰＥＧ脂質または脂質ポリオキシエチレン抱合体は本組成物で役立つ。適切なＰＥＧで処理した脂質の例は、ＰＥＧで修飾したホスファチジルエタノールアミンとホスファチジン酸、ＰＥＧで修飾したジアシルグリセロールとジアルキルグリセロール、ＰＥＧで修飾したジアルキルアミン、およびＰＥＧで修飾した１，２－ジアシルオキシプロパン（ｄｉａｃｙｌｏｘ

ｙｐｒｏｐａｎ）－３－アミンを含んでいる。とりわけ、米国特許第５，８２０，８７３号に記載されるＰＥＧセラミド抱合体（例えば、ＰＥＧ－Ｃｅｒ－Ｃ８、ＰＥＧ－Ｃｅｒ－Ｃ１４、またはＰＥＧ－Ｃｅｒ－Ｃ２０）が好ましく、当該文献は引用により本明細書に組み込まれる。

【０５３３】

本発明の組成物は、約５０ｎｍから約４００ｎｍの直径のリポソーム組成物を提供するように調製可能である。当業者は、カプセル化される容積に依存して、組成物のサイズを大きくまたは小さくすることができることを理解する。したがって、大きな容積については、粒度分布は典型的には約８０ｎｍ乃至約３００ｎｍまである。

【０５３４】

（表面改質剤）

本明細書で開示される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、既知の有機および無機の製薬賦形剤から選択され得る適切な表面改質剤を含む医薬組成物で調製されることがある。こうした賦形剤は低分子量オリゴマー、ポリマー、界面活性剤、および天然物を含んでいる。好ましい表面改質剤は非イオンとイオン性界面活性剤を含んでいる。２つ以上の表面改質剤は併用して使用可能である。

【０５３５】

表面改質剤の代表的な例としては、塩化セチルピリジニウム、ゼラチン、カゼイン、レシチン（リン脂質）、デキストラン、グリセリン、アラビアゴム、コレステロール、トラガント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、グリセロールモノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ろう、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル（例えば、セトマクロゴール１０００などのマクロゴールエーテル）、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、市販のＴｗｅｅｎｓ（商標）、例えば、トゥイーン２０（商標）、および、トゥイーン８０（商標）（ＩＣＩ Ｓｐｅｃｉａｌｉｔｙ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ））；ポリエチレングリコール（例えば、Ｃａｒｂｏｗａｘｓ ３３５０（商標）および１４５０（商標）、ならびに、Ｃａｒｂｏｐｏｌ ９３４（商標）（Ｕｎｉｏｎ Ｃａｒｂｉｄｅ）、ドデシルトリメチル臭化アンモニウム、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、硫酸ドデシルナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ、ＨＰＣ－ＳＬ、およびＨＰＣ－Ｌ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル－セルロースフタル酸塩、非結晶セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、エチレンオキシドとホルムアルデヒド（チロキサポール、スペリオン（ｓｕｐｅｒｉｏｎｅ）、およびトリトンとしても知られている）を含む４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）－フェノール重合体、ポロキサマー（例えば、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーであるプルロニック Ｆ６８（商標）およびＦ１０８（商標）；ポロキサミン（例えば、Ｔｅｔｒｏｎｉｃ９０８（商標）。これはポロキサミン９０８（商標）としても知られており、エチレンジアミンに対するプロピレンオキシドとエチレンオキシドの連続的な追加に由来する四官能性のブロックコポリマーである）（ＢＡＳＦ Ｗｙａｎｄｏｔｔｅ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ， Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ， Ｎ．Ｊ．）；ジミリストイルホスファチジルコリングリセリン、ジオクチルスルホコハク酸塩（ｄｉｏｃｔｙｌｓｕｌｆｏｓｕｃｃｉｎａｔｅ）（ＤＯＳＳ）などの電荷リン脂質；Ｔｅｔｒｏｎｉｃ １５０８（商標）；（Ｔ－１５０８）（ＢＡＳＦ Ｗｙａｎｄｏｔｔｅ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、スルホコハク酸ナトリウムのジアルキルエステル（例えば、Ａｅｒｏｓｏｌ ＯＴ（商標）。これは）、スルホコハク酸ナトリウムのジオクチルエステルである（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｙａｎａｍｉｄ））；ラウリル硫酸ナトリウム（ＤｕＰｏｎｔ）であるＤｕｐｏｎｏｌ Ｐ（商

標）；アルキル－アリル－ポリエーテル－スルホン酸塩であるＴｒｉｔｏｎｓ　Ｘ－２００（商標）（Ｒｏｈｍ　ａｎｄ　Ｈａａｓ）；スクロースステアラートとスクロースジステアラートの混合物であるＣｒｏｄｅｓｔａｓ　Ｆ－１１０（商標）（Ｃｒｏｄａ　Ｉｎｃ．）；Ｏｌｉｎ－ｌｏｇ（商標）および界面活性剤１０－Ｇ（商標）としても知られているｐ－イソノニルフェノキシポリ－（グリシドール）（Ｏｌｉｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，　Ｓｔａｍｆｏｒｄ，　Ｃｏｎｎ．）；Ｃｒｏｄｅｓｔａｓ　ＳＬ－４０（商標）（ＣｒｏｄａＩｎｃ．）；および、Ｃ１８　Ｈ３７　ＣＨ２（ＣＯＮ（ＣＨ３）－ＣＨ２（ＣＨＯＨ）４（ＣＨ２ＯＨ）２であるＳＡ９ＯＨＣＯ（Ｅａｓｔｍａｎ　Ｋｏｄａｋ　Ｃｏ．）；デカノイル－Ｎ－メチルグルカミド；ｎ－デシルβ－Ｄ－グルコピラノシド；ｎ－デシルβ－Ｄ－マルトピラノシド（ｍａｌｔｏｐｙｒａｎｏｓｉｄｅ）；ｎ－ドデシルβ－Ｄ－グルコピラノシド；ｎ－ドデシルβ－Ｄ－マルトシド；ヘプタノイル－Ｎ－メチルグルカミド；ｎ－ヘプチル－β－Ｄ－グルコピラノシド；ｎ－ヘプチルβ－Ｄ－チオグルコシド（ｔｈｉｏｇｌｕｃｏｓｉｄｅ）；ｎ－ヘキシルβ－Ｄ－グルコピラノシド；ノナノイル－Ｎ－メチルグルカミド；ｎ－ｎｏｙｌβ－Ｄ－グルコピラノシド；オクタノイル－Ｎ－メチルグルカミド；ｎ－オクチル－β－Ｄ－グルコピラノシド；オクチルβ－Ｄ－チオグルコピラノシド（ｔｈｉｏｇｌｕｃｏｐｙｒａｎｏｓｉｄｅ）などが挙げられる。チロキサポールは、ステロイドの肺送達または鼻腔送達に特に好ましい表面改質剤であり、噴霧化治療にはさらに好ましい。

【０５３６】

本明細書で開示される溶液中で使用される界面活性剤の例としては、限定されないが、ラウレス硫酸アンモニウム、セタミン（ｃｅｔａｍｉｎｅ）オキシド、セトリモニウムクロリド、セチルアルコール、ミリスチン酸セチル、パルミチン酸セチル、コカミド　ＤＥＡ、コカミドプロピルベタイン、コカミドプロピルアミンオキシド、コカミドＭＥＡ、ＤＥＡラウリル基硫酸塩、ジ－ステアリルフタル酸アミド、ジセチルジメチル塩化アンモニウム、ジパルミトイルエチルヒドロキシエチルモニウム（ジパルミトイルｅｔｈｙｌ　ｈｙｄｒｏｘｅｔｈｙｌｍｏｎｉｕｍ）、ラウレススルホサクシネートニナトリウム、ジ（水素化）獣脂フタル酸、グリセリルジラウレート、グリセリルジステアラート、グリセリルオレアート、ステアリン酸グリセリル、イソプロピルミリステートｎｆ、イソプロピルパルミテートｎｆ、ラウラミド（ｌａｕｒａｍｉｄｅ）　ＤＥＡ、ラウラミド（ｌａｕｒａｍｉｄｅ）　ＭＥＡ、ラウラミド（ｌａｕｒａｍｉｄｅ）オキシド、ミリストアミン（ｍｙｒｉｓｔａｍｉｎｅ）オキシド、オクチルイソノナノアート、オクチルパルミテート、オクチルドデシルネオペンタノアート、オレアルコニウム（ｏｌｅａｌｋｏｎｉｕｍ）クロリド、ＰＥＧ－２ステアリン酸塩、ＰＥＧ－３２グリセリルカプリレート／カプラート、ＰＥＧ－３２ステアリン酸グリセリル、ＰＥＧ－４とＰＥＧ－１５０ステアラート＆ジステアラート、ＰＥＧ－４乃至ＰＥＧ－１５０ラウレート＆ジラウレート、ＰＥＧ－４乃至ＰＥＧ－１５０オレアート＆ジオレアート、ＰＥＧ－７グリセリルココエート、ＰＥＧ－８みつろう、プロピレングリコールステアラート、ナトリウムＣ１４－１６オレフィンスルフォナート、ラウリルスルホ酢酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、トリデセス硫酸ナトリウム、ステアラルコニウムクロリド、ステアルアミドオキシド、ＴＥＡドデシルベンゼンスルフォナート、ＴＥＡラウリル基硫酸塩が挙げられる。

【０５３７】

こうした表面改質剤のほとんどは既知の製薬賦形剤であり、 ｔｈｅ　ＡｍｅｒｉｃａｎＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　ＡｓｓｏｃｉａｔｉｏｎとＴｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ　ｏｆ　Ｇｒｅａｔ　Ｂｒｉｔａｉｎ　（Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐｒｅｓｓ，　１９８６）と によって合同で出版されたＨａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓに詳細に記載されており、当該文献は引用により本明細書に具体的に組み込まれる。表面改質剤は市販されており、および／または、当該技術分野で知られている技術によって調製可能である。薬物と表面改質剤の相対量は広く変わる場合があり、表面改質剤の最適な量は、例えば、選択される特定の薬物と表面改質剤、表面改質剤がミセルを形成する場合の表面改質剤の臨界ミセ

ル濃度、表面改質剤の親水親油バランス（ＨＬＢ）、表面改質剤の融点、表面改質剤および／または薬の水溶解度、表面改質剤などの水溶液の表面張力などに依存し得る。

【０５３８】

本発明では、薬物対表面改質剤の最適比は、化合物の～０．１％対～９９．９％イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩、より好ましくは、約１０％対約９０％である。

【０５３９】

（ミクロスフェア）

ミクロスフェアは、水に溶解させる適切な量の薬物化合物を最初に加えることにより、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の肺送達に使用可能である。例えば、化合物溶液のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、氷浴で１－３分間、プローブによる音波処理によって、あらかじめ決められた量（０．１－１％ｗ／ｖ）のポリ（ＤＬ－ラクチド－共－グリコリド）（ＰＬＧＡ）を含む塩化メチレン中に分散され得る。別に、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、ＰＬＧＡ（０．１－１％ｗ／ｖ）を含む塩化メチレン中で可溶化されることもある。結果として生じる油中水型一次エマルジョンまたはポリマー／薬物溶液を、氷浴で３－５分間、プローブ音波処理によって１－２％ポリビニルアルコール（あらかじめ４°Ｃに冷やしておく）からなる水性の連続相中で分散させることもある。結果として生じるエマルジョンを、塩化メチレンを蒸発させるために室温で２－４時間連続して撹拌される。このように形成された微粒子は５－１０分間８０００－１０００００ｒｐｍで遠心分離機にかけることにより連続相から分離される。沈殿した粒子は、蒸留水で３回洗浄され、冷凍乾燥される。化合物微粒子の冷凍乾燥されたイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、－２０°Ｃで保存される。

【０５４０】

非限定的な例として、化合物のミクロスフェアのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を調製するために、噴霧乾燥手法が採用される。化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の適切な量は、ＰＬＧＡ（０．１－１％）を含む塩化メチレン中で可溶化される。この溶液はミクロスフェアを得るために噴霧乾燥される。

【０５４１】

非限定的な例として、化合物の粒子のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、粒度分布（要件：９０％＜５μｍ、９５％＜１０μｍ）、形状、薬物負荷効率、および適切な技術と方法を用いる薬物放出について特徴づけられる。

【０５４２】

非限定的な例として、この手法を用いて、ナノ粒子ベースの製剤のための化合物または塩形態の低溶解度のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩といった、固体のＡＵＣ形状を増強する製剤の水溶解度を隔離し改善することがある。

【０５４３】

化合物の特定の量のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、水で９６から７５％に希釈される際、溶液中のフルオロキノロンを維持するために必要な最小量の９６％エタノールに最初に溶かすことがで可能である。その後、この溶液を水で希釈することで７５％エタノール溶液を得ることができ、その後、特定の量のパラセタモールを加えて、以下のｗ／ｗ薬物／ポリマー比率：１：２、１：１、２：１、３：１、４：１、６：１、９：１、

および１９：１を得ることができる。これらの最終溶液は以下の条件下で噴霧乾燥される：供給速度　１５ｍＬ／分；入口温度　１１０°Ｃ；出口温度　８５°Ｃ；圧力４バール、および空気乾燥の処理量　３５ｍ３／時間。その後、粉末は集められ、デシケーター内の真空下で保存される。

【０５４４】

（固体脂質粒子）

化合物の固体脂質粒子のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の調製は、少なくとも脂質の融解温度で維持される脂質溶解物（ホスファチジルコリンおよびホスファチジルセリンなどのリン脂質）中に薬物を溶解させることと、その後の、少なくとも脂質の融解温度で維持される高温の水性の界面活性剤溶液（典型的に１－５％ｗ／ｖ）中での薬物を含む溶解物の分散を含むことがある。粗分散は、ナノエマルジョンを得るために、マイクロフルイダイザー（Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｚｅｒ（登録商標））を使用して１－１０分間均質化される。ナノエマルジョンを４－２５°Ｃの温度に冷やすことにより、脂質が再度凝固され、固体の脂質ナノ粒子が形成される。製剤パラメータ（脂質マトリックスのタイプ、界面活性剤濃度、および製造パラメータ）の最適化は、長期の薬物送達を実現するように行なわれる。非限定的な例として、この手法を用いて、ナノ粒子ベースの製剤のための化合物または塩形態の低溶解度のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩といった、固体のＡＵＣ形状を増強する製剤の水溶解度を隔離し改善することもある。

【０５４５】

（溶融押出ＡＵＣ形状増強製剤）

化合物製剤の溶融押出ＡＵＣ形状増強イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、界面活性剤を加えるまたはマイクロエマルジョンを調製することによりミセル中の薬物を溶かし、シクロデキストリンのような他の分子を含む包接複合体を形成し、薬物のナノ粒子を形成し、あるいは、ポリマーマトリクス中に非晶質の薬物を埋め込むことによる調製であってもよい。ポリマーマトリクスに薬物を均一的に埋め込むことにより固体の分散液が生成される。固体の分散液は２つの方法：溶媒法と熱溶融方法で調製可能である。溶媒法は有機溶媒を使用し、薬物と適切なポリマーは後に（噴霧）乾燥される。この方法の主な欠点は有機溶媒の使用とバッチ法による製造プロセスである。熱溶解方法は適切なポリマー中に薬物を分散または溶解させるために熱を使用する。溶融押出プロセスは熱溶融方法の最適化されたバージョンである。溶融押出手法の利点は有機溶媒が欠けていることと連続した製造プロセスである。溶融押出が新しい製薬技術であるため、それを扱う文献は限定されている。技術的仕組みは、非限定的な例として、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩のＥＵＣ形状を増強する製剤を作るために、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩、ヒドロキシプロピル－ｂ－シクロデキストリン（ＨＰ－ｂ－ＣＤ）、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）の混合物と押し出し成形品を含む。シクロデキストリンは、外表面にヒドロキシル基を、中心に空洞を含むドーナツ形状の分子である。シクロデキストリンは包接複合体の形成により薬物を隔離する。シクロデキストリンと薬物との間の複合体の形成は大規模に調べられてきた。水溶性のポリマーは複合体の形成の間にシクロデキストリンと薬と相互に作用することで、ポリマーで共複合化された（ｃｏ－ｃｏｍｐｌｅｘｅｄ）シクロデキストリンと薬物の安定した複合体を形成することが知られている。この複合体は古典的なシクロデキストリン薬物複合体よりも安定している。一例として、ＨＰＭＣは水溶性であり；したがって、溶解物中でＨＰ－ｂ－ＣＤを含むこのポリマーを使用することは、水性の可溶性のＡＵＣ形状を増強する製剤を作り出すことが予想される。非限定的な例として、この手法を用いて、ナノ粒子ベースの製剤のための化合物または塩形態の低溶解度のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリ

ミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩といった、固体のＡＵＣ形状を増強する製剤の水溶解度を隔離し改善することもある。

【０５４６】

（共沈殿物）

化合物製剤の共沈殿物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、薬理学的不活性なポリマー材料を含む共沈殿物の形成により調製されることがある。様々な水溶性のポリマーを備えたＡＵＣ形状を増強する製剤作るための分子固体分散液または共沈殿物の形成は、インビトロの溶解速度合および／またはインビボの吸収を著しく遅らせることがあり得ることが実証されてきた。粉末製品を調製する際には、粒度を減らすために一般に粉砕が使用される。なぜなら、溶解速度は粒度によって強く影響されるからである。さらに、強い力（粉砕など）は表面エネルギーを増加させ、粒度の縮小と同様に結晶格子の歪曲を引き起こすことがある。ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ｂ－シクロデキストリン、キチンおよびキトサン、結晶セルロース、およびゼラチンを含む共粉砕薬（Ｃｏ－ｇｒｉｎｄｉｎｇ　ｄｒｕｇ）は、化合物の容易に生体利用可能なイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩のためにＡＵＣ形状の増強が達成されるように、溶解特性を向上させることがある。非限定的な例として、この手法を用いて、ナノ粒子ベースの製剤のための化合物または塩形態の低溶解度のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩といった、固体のＡＵＣ形状を増強する製剤の水溶解度を隔離し改善することもある。

【０５４７】

（分散を増強するペプチド）

組成物は２つ以上のロイシン残基を含む１つ以上のジペプチドまたはトリペプチドを含むことがある。さらなる非限定的な例として、分散を増強するペプチドを開示している米国特許第６，８３５，３７２号は、参照によって全体として本明細書に組み込まれる。この特許は、ジ－ロイシルを含有するジペプチド（例えば、ジロイシン（ｄｉｌｅｕｃｉｎｅ））とトリペプチドが粉末組成物の分散性を増加させる能力が非常に優れているという発見について記載している。

【０５４８】

別の実施形態では、アミノ酸を含む高分散性粒子が投与される。疎水性アミノ酸が好ましい。適切なアミノ酸は自然発生の、および非自然発生の疎水性アミノ酸を含んでいる。限定されないが、非自然発生のアミノ酸を含むいくつかの自然発生の疎水性アミノ酸は、ベータ－アミノ酸を含んでいる。疎水性アミノ酸のＤ、Ｌ、およびラセミの両方の構造を使用することができる。適切な疎水性アミノ酸はさらにアミノ酸アナログを含み得る。本明細書で使用されるように、アミノ酸アナログは以下の式：－－ＮＨ－－ＣＨＲ－－ＣＯ－－を有するアミノ酸のＤまたはＬ構造を含み、式中、Ｒは脂肪族基、置換された脂肪族基、ベンジル基、置換されたベンジル基、芳香族基または置換された芳香族基であり、Ｒは自然発生のアミノ酸の側鎖に対応していない。本明細書で使用されるように、脂肪族基は、直鎖、分枝鎖、または環状のＣ１－Ｃ８炭化水素を含み、これは完全に飽和しており、窒素、酸素、または硫黄などの１または２のヘテロ原子を含み、および／または、１単位以上の脱飽和を含んでいる。芳香族基は、フェニルとナフチルのような炭素環式芳香族基と、イミダゾリル、インドリル、チエニル、フラニル、ピリジル、ピラニル、オキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、およびアクリジニルのようなヘテロ環式芳香族基を含んでいる。

【０５４９】

脂肪族、芳香族、または、ベンジル基上の適切な置換基は、－－ＯＨ、ハロゲン（－－Ｂｒ、－－Ｃｌ、－－Ｉ、および－－Ｆ）－－Ｏ（脂肪族、置換された脂肪族、ベンジル、置換されたベンジル、アリールまたは置換されたアリール基）、－－ＣＮ　－－ＮＯ２　－－ＣＯＯＨ　－－ＮＨ２、－－ＮＨ（脂肪族基、置換された脂肪族、ベンジル、置換さ

れたベンジル、アリールまたは置換されたアリール基）、－－Ｎ（脂肪族基、置換された脂肪族、ベンジル、置換されたベンジル、アリールまたは置換されたアリール基）２　－－ＣＯＯ（脂肪族基、置換された脂肪族、ベンジル、置換されたベンジル、アリールまたは置換されたアリール基）、－－ＣＯＮＨ２、－－ＣＯＮＨ（脂肪族、置換された脂肪族基、ベンジル、置換されたベンジル、アリールまたは置換されたアリール基）、－－ＳＨ　－－Ｓ（脂肪族、置換された脂肪族、ベンジル、置換されたベンジル、芳香族または置換された芳香族基）、および、－－ＮＨ　－－Ｃ（．ｄｂｄ．ＮＨ）－－ＮＨ２を含む。置換されたベンジル基または芳香族基は、置換基として脂肪族基または置換された脂肪族基をさらに有し得る。置換された脂肪族基は、置換基としてベンジル、置換されたベンジル、アリール、または置換されたアリール基をさらに有し得る。置換された脂肪族基、置換された芳香族基、または置換されたベンジル基は１つ以上の置換基を有し得る。アミノ酸置換基の修飾は、例えば、親水性の天然アミノ酸の親油性または疎水性を増加させ得る。

【０５５０】

多くの適切なアミノ酸、アミノ酸アナログ、およびその塩は商業的に入手可能である。それ以外のものは当該技術分野で知られている方法によって合成可能である。

【０５５１】

疎水性は、無極性の溶媒と水との間のアミノ酸の区分に関して一般に定義される。疎水性のアミノ酸は無極性の溶媒の選択を示す酸である。アミノ酸の相対的な疎水性は、グリシンが０．５の値を有する疎水性尺度で表現可能である。こうした尺度で、水の方を選択するアミノ酸は０．５よりも下の値を有し、無極性の溶媒の方を選択するアミノ酸は０．５よりも上の値を有している。本明細書で使用されるように、疎水性アミノ酸という用語は、疎水性の尺度で０．５以上の値を有する、言い換えれば、グリシンのそれと少なくとも等しい無極性の酸を分割する傾向を有する、アミノ酸を指す。

【０５５２】

使用することができるアミノ酸の例としては、限定されないが、グリシン、プロリン、アラニン、システイン、メチオニン、バリン、ロイシン、チロシン（ｔｙｏｓｉｎｅ）、イソロイシン、フェニルアラニン、トリプトファンが挙げられる。好ましい疎水性のアミノ酸は、ロイシン、イソロイシン、アラニン、バリン、フェニルアラニン、およびグリシンを含んでいる。疎水性のアミノ酸の組み合わせも使用することができる。さらに、疎水性および親水性の（水中で優先的に分割して）アミノ酸の組み合わせ（全体的な組み合わせは疎水性である）を使用することもできる。

【０５５３】

アミノ酸は少なくとも１０重量％の量で本発明の粒子に存在し得る。好ましくは、アミノ酸は約２０から約８０重量％までの量で粒子中に存在し得る。疎水性のアミノ酸の塩は、少なくとも１０重量パーセントの量で本発明の粒子中に存在し得る。好ましくは、アミノ酸塩は、約２０から約８０重量％の量で粒子中に存在し得る。好ましい実施形態では、粒子は約０．４ｇ／ｃｍ３未満のタップ密度を有する。

【０５５４】

アミノ酸を含む粒子を形成して送達する方法は、Ｕｓｅ　ｏｆ　Ｓｉｍｐｌｅ　Ａｍｉｎｏ　Ａｃｉｄｓ　ｔｏ　Ｆｏｒｍ　Ｐｏｒｏｕｓ　Ｐａｒｔｉｃｌｅｓ　Ｄｕｒｉｎｇ　Ｓｐｒａｙ　Ｄｒｙｉｎｇという表題の米国特許第６，５８６，００８号に記載されており、その教示は全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【０５５５】

（タンパク質／アミノ酸）

タンパク質賦形剤は、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）、組み換えヒトアルブミン（ｒＨＡ）、ゼラチン、カゼイン、ヘモグロビンなどのアルブミンを含むことがある。緩衝能でも役割を果たし得る適切なアミノ酸（本発明のジロイシルペプチドを除く）は、アラニン、グリシン、アルギニン、ベタイン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン、リジン、ロイシン、イソロイシン、バリン、メチオニン、フェニルアラニン、アスパルテーム、チロシン、トリプトファンなどを含む。分散剤として機能するポリペプチ

ドとアミノ酸が好ましい。このカテゴリーに分類されるアミノ酸は、ロイシン、バリン、イソロイシン、トリプトファン、アラニン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、ヒスチジンおよびプロリンのような疎水性のアミノ酸を含んでいる。分散性を増強するペプチド賦形剤は、上に記載されるような１つ以上の疎水性のアミノ酸成分を含む二量体、三量体、四量体、および五量体を含んでいる。

【０５５６】

（炭水化物）

非限定的な例として、炭水化物賦形剤は、フルクトース、麦芽糖、ガラクトース、グルコース、Ｄマンノース、ソルボースなどの単糖類；ラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオースなどのような二糖類；ラフィノース、メレチトース、バクガデキストリン、デキストラン、デンプンなどの多糖類；ならびに、マンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトールソルビトール（グルシトール）、ピラノシルソルビトール、ミオイノシトール、イソマルト（ｉｓｏｍａｌｔ）、トレハロースなどを含むことがある。

【０５５７】

（ポリマー）

非限定的な例として、組成物は、ポリマー賦形剤／添加剤、例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの誘導体セルロース、フィコール（ポリマー糖）、ヒドロキシエチルデンプン、デキストラート（非限定的な例として、シクロデキストリンは、２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリン、２－ヒドロキシプロピル－ガンマ－シクロデキストリン、任意にメチル化されたベーター－シクロデキストリン、ジメチル－アルファ－シクロデキストリン、ジメチル－ベーター－シクロデキストリン、マルトシル－アルファ－シクロデキストリン、グルコシル－１－アルファ－シクロデキストリン、グルコシル－２－アルファ－シクロデキストリン、アルファ－シクロデキストリン、ベーター－シクロデキストリン、ガンマ－シクロデキストリン、およびスルホブチルエーテル－ベーター－シクロデキストリンを含むことがある）ポリエチレングリコールを含み、および、ペクチンも使用されてもよい。

【０５５８】

投与される高分散性粒子は、生理活性薬剤と、生体適合性の、好ましくは生分解性のポリマー、コポリマー、または混合物を含む。ポリマーは以下を含む粒子の異なる特性を最適化するために調整されることがある：ｉ）薬剤の安定化と送達後の活性の保持を与えるための、送達される薬剤とポリマーとの間の相互作用；ｉｉ）ポリマー分解の速度とそれによる薬物放出プロファイルの速度；ｉｉｉ）化学的修飾による表面特性と標的化能力；および、ｉｖ）粒子有孔性。

【０５５９】

ポリ酸無水物のような表面腐食性ポリマーが粒子を形成するために使用されてもよい。例えば、ポリ［（ｐ－カルボキシフェノキシ）ヘキサン無水物］（ＰＣＰＨ）などのポリ酸無水物が使用されてもよい。生物分解性のポリ酸無水物は米国特許第４，８５７，３１１号に記載されている。ポリ（ヒドロキシ酸）を含むポリエステルに基づくようなバルク腐食性ポリマーを使用することもできる。例えば、ポリグリコール酸（ＰＧＡ）、ポリ乳酸（ＰＬＡ）、またはそのコポリマーを用いて、粒子を形成することがある。ポリエステルはアミノ酸のような荷電基または機能化可能な基も有することもある。好ましい実施形態では、制御放出特性を備えた粒子は、ポリ（Ｄ、Ｌ－乳酸）および／またはポリ（ＤＬ－乳酸－共－グリコール酸）（「ＰＬＧＡ」）から作ることができ、これはジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）のような界面活性剤を組み込む。

【０５６０】

他のポリマーは、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（エチレンテレフタレート）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテルおよびポリビニルエステルのようなポリ

ビニル化合物などのポリアルキレン、アクリル酸とメタクリル酸、セルロースおよび他の多糖類のポリマー、およびペプチドまたはタンパク質、あるいはコポリマーまたはその混合物を含む。ポリマーは、様々な制御された薬物送達用途についてインビボでの適切な安定性と分解速度を含んで、またはこれを有するように修飾されることがある。

【０５６１】

高分散性粒子は、Ｈｒｋａｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅｓ，２８：４７３６－４７３９（１９９５）；ａｎｄ Ｈｒｋａｃｈ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｏｌｙ（Ｌ－Ｌａｃｔｉｃ ａｃｉｄ－ｃｏ－ａｍｉｎｏ ａｃｉｄ）Ｇｒａｆｔ Ｃｏｐｏｌｙｍｅｒｓ：Ａ Ｃｌａｓｓ ｏｆ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｂｉｏｄｅｇｒａｄａｂｌｅ Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ”ｉｎ Ｈｙｄｒｏｇｅｌｓ ａｎｄ Ｂｉｏｄｅｇｒａｄａｂｌｅ Ｐｏｌｙｍｅｒｓ ｆｏｒ Ｂｉｏａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ＡＣＳ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｒｎ Ｓｅｒｉｅｓ Ｎｏ．６２７，Ｒａｐｈａｅｌ Ｍ，Ｏｔｔｅｎｂｒｉｔｅ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｓ．，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ，Ｃｈａｐｔｅｒ ８，ｐｐ．９３－１０１，１９９６に記載されるように、機能化されたポリエステルグラフトコポリマーから形成可能である。

【０５６２】

本発明の好ましい実施形態では、生物活性薬剤とリン脂質を含む高分散性粒子が投与される。適切なリン脂質の例としては、特に、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、およびその組み合わせが挙げられる。リン脂質の特定の例は、限定されないが、ホスファチジルコリンジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＰＰＥ）、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、ジパルミトイルホスファチジルグリセリン（ＤＰＰＧ）、またはこれらの組み合わせを含む。他のリン脂質は当業者に知られている。好ましい実施形態では、リン脂質は肺に内在性である。

【０５６３】

リン脂質は、約０乃至約９０重量％の量で粒子中に存在し得る。より一般に、リン脂質は約１０から約６０重量％の量で粒子中に存在し得る。

【０５６４】

本発明の別の実施形態では、リン脂質またはその組み合わせは、高分散性粒子に制御放出特性を与えるために選択される。特定のリン脂質の相転移温度は、患者の生理的な体温以下、およそ該体温、または該体温以上であり得る。好ましい相転移温度は３０°Ｃから５０°Ｃ（例えば、患者の正常体温の＋／－１０程度内の）で変動する。相転移温度に従ってリン脂質またはリン脂質の組み合わせを選択することによって、粒子は制御放出特性を有するように調整可能である。例えば、患者の体温よりも高い相転移温度を有するリン脂質またはリン脂質の組み合わせの含む粒子を投与することによって、ドーパミン前駆体、アゴニスト、または前駆体および／あるいはアゴニストの任意の組み合わせの放出を遅らせることができる。他方で、遷移温度の低い粒子リン脂質に含めることによって迅速な放出は達成可能である。

【０５６５】

（味のマスキング、風味、それ以外のもの）

さらに上に記載されるように、本明細書で開示されるような化合物製剤、および関連する組成物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩は、香味料、無機塩類（例えば塩化ナトリウム）、甘味料、抗酸化剤、帯電防止剤、界面活性剤（例えば「ＴＷＥＥＮ２０」と「ＴＷＥＥＮ８０」などのポリソルベート）、ソルビタンエステル、サッカリン（例えばサッカリンナトリウム、他のサッカリン形態。本明細書で明記されるように、特定濃度で、または、イマチニブのようなフェニルアミノピリミジン誘導体化合物に対する特定のモル比で、特定の実施形態で存在することがある）、重炭酸塩、シクロデキストリン、脂質（例えば、レシチンと他のホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミンなどの

リン脂質）、脂肪酸と脂肪酸エステル、ステロイド（例えば、コレステロール）、およびキレート剤（例えば、ＥＤＴＡ、亜鉛、および他のこうした適切なカチオン）といった１つ以上の味マスキング剤を含む。本発明に係る組成物での使用に適した他の製薬賦形剤および／または添加剤は、“Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ： Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ＆ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ”, １９ｔｈ ｅｄ., Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｌｉａｍｓ, （１９９５）, ａｎｄ ｉｎ ｔｈｅ “Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ”, ５２ｎｄ ｅｄ., Ｍｅｄｉｃａｌ Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ, Ｍｏｎｔｖａｌｅ, Ｎ.Ｊ. （１９９８）”に列挙されている。

【０５６６】

非限定的な例として、化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩中の味覚マスキング剤は、調味料、甘味料、および、他の様々なコーティング手段、例えば、スクロース、デキストロース、およびラクトースのような糖、カルボン酸、メントール、アルギニン、リジン、およびグルタミン酸一ナトリウムのようなアミノ酸またはアミノ酸誘導体、および／または、合成香味油や調味料芳香族および／または天然油、植物、葉、花、果物などからの抽出物、ならびに、その組み合わせの使用を含むことがある。これらは桂皮油、ウインターグリーン油、ハッカ油、クローバ油、ベイ油、アニス油、ユーカリ、バニラ、レモン油、オレンジ油、ブドウとグレープフルーツ油などのような柑橘油、りんご、桃、西洋ナシ、イチゴ、ラズベリー、チェリー、プラム、パイナップル、アプリコットなどを含む果実エッセンスを含むことがある。追加の甘味料は、スクロース、デキストロース、アスパルテーム（Ｎｕｔｒａｓｗｅｅｔ（登録商標））、アセサルフェームＫ、スクラロース、およびサッカリン（例えば、サッカリンナトリウム、または他のサッカリン形態。本明細書の他の場所で明記されているように、特定濃度で、または、イマチニブのようなフェニルアミノピリミジン誘導体化合物に対する特定のモル比で、特定の実施形態で存在することがある）、有機酸（非限定的な例として、クエン酸とアスパラギン酸）を含んでいる。こうした香料は、約０．０５－約４重量パーセントで存在することがあり、風味に対する効果の効力、風味材料の溶解度、溶解度に対する風味材料の効果、または他の製剤成分の他の物理化学的または薬物動態学的特性、あるいはそれ以外の要因の１つ以上の要因として、少ない量または多い量で存在することがある。

【０５６７】

吸入される薬物の不快な味を改善するまたは遮断する別のアプローチは、薬物の溶解度を減少させることであってもよい。例えば、薬物は味覚受容器と相互に作用するために溶解しなければならない。従って、薬物の固体形態を送達することは味反応を回避し、所望の改善された味をもたらし得る。化合物溶解度のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の溶解度を低下させる非限定的な方法が本明細書に記載されており、例えば、キシナホ酸（ｘｉｎａｆｏｉｃ ａｃｉｄ）、オレイン酸、ステアリン酸、および／またはパモ酸な酸を用いる複合体形成などのフェニルアミノピリミジン誘導体化合物の特別の塩形態の製剤での使用を介する。追加の共沈殿薬剤はジヒドロピリジンと、ポリビニルピロリドンのようなポリマーを含む。

【０５６８】

さらに、味のマスキングは親油性の小胞の形成によって達成されることがある。追加のコーティング剤またはキャッピング剤は、デキストラート（非限定的な例として、シクロデキストリンは、２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリン、２－ヒドロキシプロピル－ガンマ－シクロデキストリン、任意にメチル化されたベーター－シクロデキストリン、ジメチル－アルファ－シクロデキストリン、ジメチル－ベーター－シクロデキストリン、マルトシル－アルファ－シクロデキストリン、グルコシル－１－アルファ－シクロデキストリン、グルコシル－２－アルファ－シクロデキストリン、アルファ－シクロデキストリン、ベーター－シクロデキストリン、ガンマ－シクロデキストリン、および、スルホブチルエーテル－ベーター－シクロデキストリンを含み得る）、エチルセルロース、メチル

セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシルプロピルメチルセルロースのような修飾されたセルロース、ポリアルキルエングリコール、ポリアルキレンオキシド、糖および糖アルコール、ワックス、セラック、アクリル、およびその混合物を含む。非限定的な例として、特定の実施形態に係る化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の非溶解形態、あるいは、他の実施形態では、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の非溶解形態を送達するための他の方法は、化合物を単独で、あるいは、結晶微粉化した製剤、乾燥粉末製剤、噴霧乾燥した製剤、および／またはナノ懸濁製剤などの簡単な非溶解性に影響を与える製剤中で投与する。

【０５６９】

特定の他の好ましい実施形態に係る代替物は、化合物製剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩中に味覚修飾剤を含むことである。これらの実施形態は、化合物またはその塩の活性な薬物イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩と混合される、これらにコーティングされる、または、さもなければ組み合わされる味覚マスキング物質を製剤中に含めることを企図している。これらの製剤に１つ以上のこうした薬剤を包含することは、化合物、例えば、粘液溶解剤のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩に加えて、製剤中に含められるさらなる薬理学的に活性な化合物の味を改善することにも役立つことがある。こうした味覚修飾物質の非限定的な例は、酸リン脂質、リゾリン脂質、トコフェロールポリエチレングリコール琥珀酸塩、およびエンボン酸（ｅｍｂｏｎｉｃ　ａｃｉｄ）（パモエート）を含んでいる。これらの薬剤の多くは、単独で、または化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩と、あるいは、別の実施形態では、エアロゾル投与用の化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩と組み合わせて、使用可能である。

【０５７０】

（粘液溶解剤）

以下を含む化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩を用いるエアロゾル処置の間に痰粘性を低下させるために薬剤を組み合わせる製剤を生成するための方法。これらの薬剤は固定した組み合わせで調製され得るか、あるいは、化合物治療のエアロゾルのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩と共に連続して投与され得る。

【０５７１】

最も一般に処方される薬剤は、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）であり、これは高分子間のジスルフィド架橋を壊すことによりインビトロで粘液を解重合する。痰の粘着性のこうした低下により気道から痰の除去が促されると仮定される。加えて、ＮＡＣは酸素ラジカルスカベンジャーとしても作用することがある。ＮＡＣは経口または吸入によって得ることができる。投与のこの２つの方法間の違いは正式には研究されていない。経口投与後、ＮＡＣは肝臓と腸で抗酸化グルタチオンの前駆体であるシステインに還元される。抗酸化特性は、嚢胞性線維症（ＣＦ）または肺繊維症疾患（例えば、特発性の肺線維症）中の肺機能の衰退を防ぐのに役立つことができる。霧状のＮＡＣは、その粘着性を低下させることにより痰の喀出を改善するために、とりわけ欧州大陸でＣＦの患者に一般に処方される。この究極的な目標はＣＦにおける肺機能の衰退を遅らせることである。

【０５７２】

Ｌ－リジン－Ｎ－アセチルシステイナート（ＡＣＣ）またはナシステリン（Ｎａｃｙｓｔｅｌｙｎ）（ＮＡＬ）は、粘液溶解特性、抗酸化特性、および抗炎症特性を有する新規

な粘液活性薬剤である。化学的には、これはＡＣＣの塩である。この薬は、Ｌ－リジンとＡＣＣの相乗的な粘液溶解活性のために、その親分子ＡＣＣよりも優れた活性を示すように見える。さらに、そのほぼ中性のｐＨ（６．２）により、気管支痙攣の発生率の非常に少ない（これは酸性のＡＣＣ（ｐＨ２．２）では当てはまらない）肺での投与が可能となる。ＮＡＬは吸入形態で処方するのが難しい。なぜなら、必要な肺投与量は非常に高く（およそ２ｍｇ）、微粉化した薬物は粘質で密着力があり、したがって、再分散可能な製剤を生成することには問題があるからである。ＮＡＬはもともと定量式吸入器（ＭＤＩ）を含むクロロフルオロカーボン（ＣＦＣ）として開発された。なぜなら、この形態が前臨床研究と最初の臨床研究を開始するためには最も容易であるとともに、開発するのが最も早かったからである。ＮＡＬ　ＭＤＩはパフあたり２ｍｇを送達し、その約１０％が健康な志願者の肺に到達することができた。所望の用量を得るために１２回ものパフが必要であったため、この製剤の大きな１つの不自由な点は患者の服薬遵守であった。さらに、患者集団（１２）の大部分で対処された協調の問題と組み合わされた医薬製造品からのＣＦＣガスの進歩的な除去のおかげで、ＮＡＬの新しい生薬形態が開発された。乾燥粉末吸入器（ＤＰＩ）用の製剤は、ＭＤＩを用いて服薬遵守の問題を解決するために、かつ幼い子どもを含む広範な患者集団に薬を投与するための最適で再生可能で快適な方法でそれを組み合わせるために選ばれた。

【０５７３】

ＮＡＬのＤＰＩ製剤は、非従来のラクトース（通常は錠剤の直接圧縮のために確保される）、つまり、ローラーで乾燥させた（ＲＤ）無水物のβ－ラクトースの使用を含んでいた。単回投与量ＤＰＩ装置でインビトロで試験される際、この粉末製剤は名目上の投与量の少なくとも３０％の微粒子画分（ＦＰＦ）（すなわちＭＤＩを用いる場合の３倍）を生成する。このアプローチは、同時投与または固定された併用療法のための化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩と組み合わせて使用されてもよい。

【０５７４】

粘液溶解活性に加えて、嚢胞性線維症（ＣＦ）患者の気道内の過度の好中球のエラスターゼ活性は、進行性の肺損傷をもたらす。還元剤によるエラスターゼ上のジスルフィド結合の破壊はその酵素活性を修正することがある。エラスターゼ活性に対する効果について３つの自然発生ジチオール還元系：１）大腸菌チオレドキシン（Ｔｒｘ）系、２）組み換えヒトチオレドキシン（ｒｈＴｒｘ）系、および３）ジヒドロリポ酸（ＤＨＬＡ）を調べた。Ｔｒｘ系はＴｒｘ、Ｔｒｘ還元酵素、およびＮＡＤＰＨからなった。エラスターゼ活性の分光測光法の分析によって示されるように、２つのＴｒｘ系とＤＨＬＡはＣＦ痰の可溶性相（ゾル）に存在するエラスチン分解（ｅｌａｓｔｏｌｙｔｉｃ）活性と同様に、精製されたヒト好中球エラスターゼも阻害した。３つのＴｒｘ系成分のどれを除去しても阻害は防がれた。モノチオールＮ－アセチルシステインと還元グルタチオンと比較して、ジチオールはより大きなエラスターゼ阻害を表示した。調査のツールとしてＴｒｘを合理化するために、ｒｈＴｒｘの安定した還元形態が合成され、単一成分として使用された。還元されたｒｈＴｒｘは、ＮＡＤＰＨまたはＴｒｘ還元酵素のない精製されたエラスターゼとＣＦ痰ゾルエラスターゼを阻害した。ＴｒｘとＤＨＬＡが粘液溶解効果を有しているため、我々は粘液溶解処置後にエラスターゼ活性の変化を調べた。未処理のＣＦ痰を、還元されたｒｈＴｒｘ、Ｔｒｘ系、ＤＨＬＡ、またはデオキシリボヌクレアーゼで直接処置した。Ｔｒｘ系とＤＨＬＡはエラスターゼ活性を増加させなかったが、還元されたｒｈＴｒｘ処置は、ゾルエラスターゼ活性を６０％増加させた。対照的に、デオキシリボヌクレアーゼ処置後のエラスターゼ活性は１９０％増加した。粘液溶解効果と組み合わせてエラスターゼ活性を制限するＴｒｘとＤＨＬＡの能力により、これらの化合物はＣＦの有望な治療となる。

【０５７５】

加えて、嚢胞性線維症（ＣＦ）患者の痰の中に存在するが、正常な気道流体にはないＦ－アクチンとＤＮＡの束は、感染した気道の流体のクリアランスを阻害し、ＣＦの病状を

悪化させる痰の粘弾性特性の変化に貢献する。これらの有害な特性を変える１つの手法は、ＤＮＡを構成モノマーへと、ゲルゾリンを７つのＦ－アクチンから小画分へと酵素的に解重合するために、デオキシリボヌクレアーゼを使用して、これらの線維状の凝集体を取り除くことである。ＤＮＡとＦ－アクチン上の負の表面電荷の高密度は、単独で強い静電反発力を示すこうした繊維束が、ヒストン、抗菌性ペプチド、および気道流体で優勢な他の正電荷分子のような多価カチオンによって安定化することがあるということを示唆している。さらに、実際のところ、ヒストンＨ１またはリゾチームの追加後に形成されたＤＮＡまたはＦ－アクチンの束がポリマーアスパラギン酸塩またはグルタミン酸塩（ｐｏｌｙｍｅｒｉｃ ａｓｐａｒｔａｔｅ ｏｒ ｇｌｕｔａｍａｔｅ）といった可溶性の多価アニオンによって効率的に溶解されることが観察されてきた。ポリ－アスパラギン酸塩またはポリ－グルタミン酸塩の追加はＣＦ痰中のＤＮＡとアクチン含む束を分散させ、デオキシリボヌクレアーゼＩまたはゲルゾリンを用いた処置後に得られるものに匹敵するレベルにまでこうしたサンプルの弾性係数を低下させる。ヒストンＨ１で形成されたＤＮＡ束を含むサンプルに加えられると、ポリアスパラギン酸の追加はデオキシリボヌクレアーゼ活性も増加させた。ＣＦ痰に加えられると、ポリ－アスパラギン酸は細菌の成長を著しく減少させ、内在性の抗菌性要因の活性化を示唆した。こうした発見は、可溶性の多価アニオンが、単独で、または他の粘液溶解剤と組み合わせて、ＣＦ痰で形成される荷電バイオポリマーの大きな束を選択的に分離する可能性があることを示唆する。

【０５７６】

従って、ＮＡＣ、分画されていないヘパリン、還元グルタチオン、ジチオール、Ｔｒｘ、ＤＨＬＡ、他のモノチオール、ＤＮＡｓｅ、ドルナーゼアルファ、高張性の製剤（例えば、約３５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇよりも大きな重量モル浸透圧濃度）ポリマーアスパラギン酸塩またはグルタミン酸塩のような多価アニオン、グリコシダーゼ、および先に列挙された他の例を、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩、および、エアロゾル投与のための他の粘液溶解剤と組み合わせることによって、痰粘性の低下による良好な分布と、肺機能の改善による臨床結果の改善（痰移動度と粘膜毛様体クリアランスの改善による）、および免疫炎症反応からの肺組織損傷の減少を介して、抗繊維症および／または抗炎症性の活性を改善することができる。

【０５７７】

（吸入装置の特徴づけ）

特定の吸入装置の効率は、とりわけ、薬物動態特性の分析、肺沈着割合の測定、呼吸に適した送達投与量（ＲＤＤ）の測定、出力速度の決定、幾何学的な標準偏差値（ＧＳＤ）、および、質量中央空気動力学的直径価値（ＭＭＡＤ）を含む様々な方法によって測定することができる。

【０５７８】

特定の吸入装置を調べるための方法とシステムが知られている。こうした１つのシステムは、コンピュータ手段と、吸入装置が接続される接続ピースを含むポンプ手段内の中空のシリンダーとからなる。ポンプ手段の中にはピストンロッドがあり、これが中空シリンダーから延びる。１つ以上の呼吸パターンがポンプ手段の接続ピース上でシミュレートされるように、直線的な駆動機ユニットは起動可能である。吸入装置の評価を行うことができるようにするために、コンピュータは好都合な配置でデータ送信手段に接続される。データ送信手段の助けを借りて、コンピュータは、呼吸パターンのデータを交換するために特定のデータバンクを含む別のコンピュータに接続可能である。このように、できるだけ典型的な呼吸パターンライブラリが非常に迅速に形成可能である。米国特許第６，１０６，４７９号は、吸入装置をより詳細に調べるこの方法を開示しており、参照によって全体として本明細書に組み込まれる。

【０５７９】

（薬物動態プロファイル）

薬物動態学は、薬物原料の摂取、分布、代謝、および排泄に関連する。薬物動態プロフ

ァイルは、薬物原料の吸収、分布、代謝、排泄を測定することを目指した１つ以上の生物学の測定を含む。薬物動態プロファイルを視覚化する１つの方法は血漿濃度曲線による。これはＹ軸上で平均の活性成分血漿濃度を、Ｘ軸上で時間（通常、時で）を描くグラフである。血漿濃度曲線によって視覚化され得るいくつかの薬物動態パラメータは、以下を含む：

・Ｃｍａｘ：患者の最大血漿濃度。
・ＡＵＣ：曲線下面積
・ＴＯＥ：暴露時間
・Ｔ１／２：患者内の薬物の量が半減するのにかかる時間
・Ｔｍａｘ：患者の最大血漿濃度に到達する時間

【０５８０】

薬物動態学（ＰＫ）は、体内でのイマチニブのような治療薬、またはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物の濃度の時間経過に関連する。薬力学（ＰＤ）は薬物動態学とインビボでの有効性との関係性に関連する。ＰＫ／ＰＤパラメータは、暴露などの治療薬を効果的な活性と相関させる。これに応じて、様々な作用機序を用いるなどして治療薬の治療有効性を予言するために、様々なＰＫ／ＰＤパラメータが使用されてもよい。

【０５８１】

任意の標準的な薬物動態プロトコルを用いて、本明細書に記載される化合物のイマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物を含む製剤の投与後のヒトの血漿濃度プロファイルを決定し、それによって、その製剤が本明細書で説明される薬物動態基準を満たすかどうかを確証することができる。例えば、非限定的ではないが、任意の無作為化された単回投与クロスオーバー研究の一種は健康な成人の被検体のグループを用いて利用可能である。被検体の数は統計分析における変化の適切な制御を提供するのに十分であり、一般には約８以上であるが、特定の実施形態ではそれよりも少ないグループを使用することができる。１つの実施形態では、被検体は、時間ゼロでイマチニブ、またはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物を含む１回量の試験吸入混合物の投与を受ける。血液サンプルは投与前と、投与後に一定の間隔を置いて各被検体から採取される。血漿を遠心分離によって血液サンプルから分離させることができ、分離させた血漿を、例えばＲａｍｕ ｅｔａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ Ｂ，７５１：４９＊５９（２００１）に記載されるような有効な高性能液体クロマトグラフィー／タンデム重量分析（ＬＣ／ＡＰＣＩ－ＭＳ／ＭＳ）手順によって分析する。他の実施形態では、単一の被検体からのデータを集め、これを用いてｐＫプロファイルを構築し、増強された薬物動態プロファイルを示すことがある。さらに別の実施形態では、適切なインビトロモデルを用いてｐＫプロファイルを構築することもあり、増強された薬物動態プロファイルを実証し得る。

【０５８２】

いくつかの実施形態では、ヒトｐＫプロファイルは非比例的スケールを用いることによって得られることがある。１つの実施形態では、ラットのエアロゾルの肺データと血漿と肺送達をスケール変換することで可能なヒトのデータの指標が提供される。１つの実施形態では、非比例的なスケール変換は、ＵＳ ＦＤＡ Ｇｕｉｄａｎｃｅ ｆｏｒ Ｉｎｄｕｓｔｒｙ － Ｅｓｔｉｍａｔｉｎｇ ｔｈｅ Ｍａｘｉｍｕｍ Ｓａｆｅ Ｓｔａｒｔｉｎｇ Ｄｏｓｅ ｉｎ Ｉｎｉｔｉａｌ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｔｒｉａｌｓ ｆｏｒ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ｉｎ Ａｄｕｌｔ Ｈｅａｌｔｈｙ Ｖｏｌｕｎｔｅｅｒｓで確立されたパラメータを使用する。

【０５８３】

所望の薬物動態プロファイルを与える任意の水性の吸入可能な混合物は、本方法に係る投与に適することがある。

【０５８４】

本明細書で使用されるように、 医薬品の濃度がその最大血漿または疾患部位の濃度の少なくとも５０％である場合、医薬品のインビボでの濃度の「ピーク時」は医薬品の投与

間隔の時間として定義される。いくつかの実施形態では、「ピーク時」はイマチニブあるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物の投薬の間隔を記載するために使用される。

【０５８５】

いくつかの実施形態では、肺疾患の処置を考慮する際、本明細書に記載された方法またはシステムは、肺疾患の処置について薬物動態プロファイルの少なくとも２倍強化する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法およびシステムは、経口投与と比較して、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の肺組織の薬物動態プロファイルで少なくとも２倍強化する。

【０５８６】

いくつかの実施形態では、吸入によりヒトに投与される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の量は、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩と、尿で見られる関連する代謝産物の量を測定することによって計算されることがある。いくつかの実施形態では、投与されたイマチニブの約８０％は尿で排泄される。いくつかの実施形態では、尿の中の化合物と代謝産物に基づく計算は、４８回の採尿（単一の投与後）を介して行われてもよく、それによって、ヒトに送達される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の総量は測定されたイマチニブとその代謝産物の合計である。非限定的な例として、イマチニブの８０％が排泄されることを知っていれば、イマチニブとその代謝産物の合計で５０ｍｇの尿の測定は約６３ｍｇ（５０ｍｇを８０％で割る）の送達用量に翻訳されることになる。非限定的な例として、吸入されたエアロゾル微粒子画分（ＦＰＦ）が７５％である場合、薬物の約７５％が肺に沈着する（および、約２５％が飲み込まれ、その後、腸から吸収され、８０％が尿に排泄される）と仮定され得る。６３ｍｇの送達投与量（尿中排泄によって測定される）のこれらの２つの計算を統合すると、約４７ｍｇが肺に送達される吸入されたエアロゾルイマチニブの量になる（実際のＲＤＤ；６３ｍｇと７５％のＦＰＦの生成物として計算される）。その後、このＲＤＤは肺組織濃度を含む様々な計算で使用可能である。

【０５８７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法またはシステムは、本明細書に記載されるようなイマチニブまたはフェニルアミノピリミジンの誘導体化合物の薬物動態プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法またはシステムは、実施例６と７のようなイマチニブまたはフェニルアミノピリミジンの誘導体化合物の薬物動態プロファイルを提供する。

【０５８８】

いくつかの実施形態では、肺線維症の処置におけるイマチニブまたはフェニルアミノピリミジンの誘導体化合物の有効性は、吸入によるヒトへの反復投与によって達成される。いくつかの実施形態では、吸入によるヒトに対する化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の投与は、経口投与と比較して高いＣｍａｘレベルを与える。いくつかの実施形態では、吸入により投与される化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の溶液は、経口投与と比較して高いＣｍａｘレベルを与える。いくつかの実施形態では、ピーク時を用いて、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の最適な投薬スケジュールを定義する。いくつかの実施形態では、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の溶液は、週に２回以上投与される。

【０５８９】

少量の気管内のエアロゾル投与は、迅速に除去される高い肺Ｃｍａｘと低いＡＵＣを伝える。ヒト、動物、およびインビトロの研究はすべて、イマチニブの有効性が用量反応性である（つまり、大量の投与量が有効性の改善と相関する）ことを示し、Ｃｍａｘがイマチニブの有効性の重要な駆動体であることを示唆している。肺のＣｍａｘは有効性にとって重要であるように思われるが、より規則的なイマチニブ曝露もこの効果を増強するように思われる。いくつかの実施形態では、ヒトの肺疾患を処置する文脈において、化合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の高頻度の直接的な肺投与は、反復の高Ｃｍａｘ投薬と活性な治療薬の規則的な暴露の両方を介して利点を与えることがある。

【０５９０】

いくつかの実施形態では、連続的な投薬スケジュールで、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩を哺乳動物の肺に直接投与する工程を含む、哺乳動物中の肺疾患の処置のための方法が本明細書に記載されており、イマチニブ、フェニルアミノピリミジン誘導体、または他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物の投与量の観察された肺組織Ｃｍａｘは０．１ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、０．５ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、１．０ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、５ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、１０ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、１５ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、２０ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、２５ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、３０ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、３５ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、４０ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、４５ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、５０ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、投与量は、化合物のイマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩の水溶液を含む。いくつかの実施形態では、投与量は液体の噴霧器で投与される。

【０５９１】

いくつかの実施形態では、連続的な投薬スケジュールで、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩を哺乳動物の肺に直接投与する工程を含む、哺乳動物中の肺疾患の処置のための方法が本明細書に記載されており、化

合物のイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤またはその塩の投与量の観察された肺組織Ｃｍａｘは０．００１ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、０．００５ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、０．０１ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、０．０５ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、０．１ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、０．５ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、１．０ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、５ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、１０ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、１５ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、２０ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、２５ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、３０ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、投与量は、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の水溶液を含む。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、４０ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、投与量は、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の水溶液を含む。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の投与量からの観察された肺組織Ｃｍａｘは、５０ｍｃｇ／グラムの肺組織よりも大きい。いくつかの実施形態では、投与量は、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の水溶液を含む。いくつかの実施形態では、投与量は液体の噴霧器で投与される。いくつかの実施形態では、投与量は乾燥粉末分散液として投与される。いくつかの実施形態

では、投与量は定量式の吸入器で投与される。

【０５９２】

（投薬方法と処置レジメン）

１つの態様では、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩は、イマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物を用いる治療を必要としているヒトに毎日投与される。いくつかの実施形態、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、吸入によってヒトに投与される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、あるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物またはその塩は、週に２回以上投与される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、連続的な毎日の投薬スケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の単回投与量は、週に２回以上、週に３回以上、週に４回以上、週に５回以上、週に６回以上、週に７回以上、または毎日投与される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、一日に一度投与される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、一日に二度投与される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、一日に三度投与される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、一日に四度投与される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、一日に五度投与される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、一日に六度度投与される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、一日おきに投与される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、週に二度投与される。

【０５９３】

いくつかの実施形態では、ヒトにおける本明細書に記載される疾患または疾病の処置に採用される、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の投与量は一般に、投与量当たり、約０．００１ｍｇ乃至約１０ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩／ｋｇ体重である。いくつかの実施形態では、ヒトにおける本明細書に記載される疾患または疾病の処置に採用される、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩の投与量は一般に、投与量当たり、約０．００００１ｍｇ乃至約３．３ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩／ｋｇ体重である。１つの実施形態では、所望の投与量は、同時に（または短時間にわたって）、あるいは、１日当たり２、３、または４回以上のサブ用量（ｓｕｂ－ｄｏｓｅ）などのように適切な間隔を空けて投与される単回投与または分割投与で便利なように提示される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、一日に一度、同時に（または短時間にわたって）投与される分割投与で便利な

ように提示される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、一日に二度、等しい分量で投与される分割投与で便利なように提示される。

【０５９４】

いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、吸入により毎日ヒトに投与される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、投与量当たり、約０．００１ｍｇ乃至約１０ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩／ｋｇ体重の投与量でヒトに経口で投与される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、投与量当たり、約０．００００１ｍｇ乃至約３．３ｍｇのイマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩／ｋｇ体重の投与量でヒトに経口で投与される。いくつかの実施形態では、イマチニブまたはその塩、フェニルアミノピリミジン誘導体またはその塩、あるいは他のチロシンキナーゼ阻害剤化合物またはその塩は、連続的な毎日の投薬スケジュールで吸入によりヒトに対して投与される。

【０５９５】

用語「連続的な投薬スケジュール」は、規則的な間隔での特定の治療薬の投与を指す。いくつかの実施形態では、連続的な投薬スケジュールは、特定の治療薬の休薬期間を含まずに規則的な間隔を置いた特定の治療薬の投与を指す。他のいくつかの実施形態では、連続的な投薬スケジュールは、薬物投与の交互サイクルにおける特定の治療薬の投与と、その後の特定の治療薬の休薬日（例えば、ウオッシュアウト期間）とを指す。例えば、いくつかの実施形態では、治療薬は、一日１回、一日２回、一日３回、１週間に１回、１週間に２回、１週間に３回、１週間に４回、１週間に５回、１週間に６回、１週間に７回、一日おき、二日おき、三日おきに投与され、一週間毎日投与され、その後、一週間治療薬を投与されず、二週間毎日投与され、その後一または二週間治療薬を投与されず、三週間毎日投与され、その後一、二、または三週間治療薬を投与されず、四週間毎日投与され、その後一、二、三、または四週間治療薬を投与されず、治療薬を毎週投与され、その後の一週間治療薬を投与されず、あるいは、治療薬を週２回投与され、その後二週間治療薬を投与されない。

【０５９６】

用語「連続的な毎日の投薬スケジュール」とは、各日ほぼ同じ時間に毎日の治療薬の投与を指す。

【０５９７】

いくつかの実施形態では、イマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物の量は一日に一度投与される。他のいくつかの実施形態では、イマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物の量は１日２回投与される。他のいくつかの実施形態では、イマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物の量は１日３回投与される。

【０５９８】

ヒトの疾患または疾病のステータスの改善が観察されない特定の実施形態では、イマチニブまたはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物の１日量が増やされる。いくつかの実施形態では、一日１回の投薬スケジュールは１日２回の投薬スケジュールに変更される。いくつかの実施形態では、一日３回の投薬スケジュールは、投与されるイマチニブあるいはフェニルアミノピリミジン誘導体化合物の量を増やすために用いられる。いくつかの実施形態では、吸入による投与の頻度は、定期的に反復高Ｃｍａｘレベルを与えるために増やされる。いくつかの実施形態では、吸入による投与の頻度は、イマチニブに対する維持された、または日常的な暴露を提供するために増やされる。いくつかの実施形態では、吸入による投与の頻度は、定期的に反復高Ｃｍａｘレベルを与えるために、および、イマチ

ニブに対する維持された、または日常的な暴露を提供するために増やされる。

【０５９９】

いくつかの実施形態では、ヒトに与えられる活性な治療薬の日常的な暴露を与える繰り返しの高Ｃｍａｘ投薬量は、限定されないが、疾患または疾病の状態および重症度、およびヒトの独自性（例えば、体重）、および、（利用可能であれば）投与される特定のさらなる治療薬などの因子に依存して変動する。上に記載された様々な実施形態は、さらなる実施形態を提供するために組み合わせることができる。米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、および非特許公開はすべて本明細書で言及され、参照により全体として本明細書に組み込まれる。必要に応じて、さらなる実施形態を提供するための様々な特許、出願、および公開の概念を使用することが必要な場合、実施形態の態様を修正することができる。こうした変化やそれ以外の変更は上記の詳細な記載を考慮して実施形態で行うことができる。一般に、以下の請求項では、使用される用語は明細書と請求項で開示される特定の実施形態に対する主張を限定するためには解釈されてはならないが、こうした主張が与えられる等価物の十分な範囲を含むあらゆる実施形態を含めるために解釈されなければならない。それに応じて、請求項は本開示によって制限されない。

【実施例】

【０６００】

実施例１．化合物のスクリーニングプラットフォーム

ラットとヒトに由来する肺組織をピースに切断し、抗生物質／抗真菌剤とＬＧ　ＤＭＥＭ　１０％ＦＢＳ　１％のＰ／Ｓ媒体を含むポリスチレンペトリ皿に置く。適切な数の細胞が利用可能となるまで、細胞をＬＧ　ＤＭＥＭ　１０％ＦＢＳ１％Ｐ／Ｓ媒体で膨張させる。実験はすべて１０継代の前に行われる。膨張したラットとヒトの肺繊維芽細胞をトリプシン処理し、カバーガラス、接合因子、および媒体を含む６ウェルのプレートにおいて、一晩中インキュベートした。インキュベーション後、媒体を１％ＦＢＳ　ＬＧ　ＤＭＥＭに変更する。繊維芽細胞から筋線維芽細胞への分化および／または増殖は、２．５～１０ｎｇ／ｍＬの活性な腫瘍増殖因子ベータ１（ＴＧＦ－ｂｅｔａ１）を用いて誘発される。分化した筋線維芽細胞外観の動力学は、ＴＧＦ－ベータ１誘発後１２、２４、３６、４８、および７２時間時のインキュベートされた細胞を評価することにより測定される。細胞状態はそれぞれ３回繰り返して行われる。各時点で、細胞は、パラホルムアルデヒドを用いて固定され、Ｆ－アクチン、ＤＡＰＩ、およびアルファ－ＳＭＡ（筋線維芽細胞形成用の）について染色される。増殖は顕微鏡で定量化される。この方法は、肺動脈の平滑筋細胞のような分化した細胞株を使用することがあり、および／または血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ）のような他のサイトカインによって誘発されることがある。免疫組織化学のために細胞を処理した後に、細胞をオリンパス１Ｘ－８１螢光顕微鏡を使用して撮像し、Ｍｅｔａｍｏｒｐｈ　Ｐｒｅｍｉｅｒ　ｓｏｆｔｗａｒｅを使用して分析する。

【０６０１】

繊維芽細胞の増殖、分化、および／またはコラーゲン生成に対する薬物の効果を評価するために、可能性のある治療は、ＴＧＦβ、ＰＤＧＦ、または他の誘発サイトカインの追加と同じ時間、追加前、または追加後に追加されてもよい。可能性のある治療薬の非限定的な例は、本明細書に列挙されたものをすべて含む。さらに、有力な治療薬の追加は、薬物のインビボの薬物動態プロファイルを模倣するために行われることがある。一例として、肺効能のために経口で投与される薬物は、特徴的な血管と肺の吸収相、Ｃｍａｘ、Ｔｍａｘ、ＡＵＣ、および排出半減期を有することになる。比較として、吸入される薬物は、経口経路とは異なる薬物動態学的特性を示すことがある。一例として、吸入は、より高い肺Ｃｍａｘ、より迅速な肺Ｔｍａｘ、より高い肺ＡＵＣを達成し、肺から迅速に除去され、および／または結果として残留する薬物を減らす絵ことがある。非限定的な例として、本明細書に記載されるアッセイを用いるために、吸入されるエアロゾル送達に考慮されている経口薬物は、その薬物の実際の、または予想される経口の薬物動態プロファイルを用いて、ＴＧＦベータ（または他のサイトカイン）の存在下で、繊維芽細胞または他の細胞

に暴露されることがある。別に、または並行して、ウェルの別のセットでは、その薬物の実際の、または予想される吸入薬物動態プロファイルを用いて、ＴＧＦベータ（または他のサイトカイン）の存在下で同じ細胞タイプを暴露する。これは有力な治療薬の経時的な希釈または追加によって達成されることがある。さらに、このアッセイを用いて、これが薬物の抗増殖、抗分化、抗コラーゲン生成、および／または、他の測定可能なエンドポイントに対して持ちうる効果を評価するために、反復ＴＧＦベータまたは他のサイトカイン暴露および／または治療レジメンを模倣することがある（例えば、一日１回、１日２回、または１日３回）。非限定的な例として、繊維芽細胞の活性化、増殖、および／または筋線維芽細胞の分化およびコラーゲン生成のマーカーは、アルファ－ＳＭＡ、ＳＭＡＤ、ＧＡＰＤＨ、ＨＳＰ４７、プロコラーゲン、小胞体ストレス応答（ＵＰＲ、例えばＧＲＰ７８）のマーカー、および多くのそれ以外のものを含むことがある。これらの成分の検出は、ウェスタンおよびノーザンブロット解析、顕微鏡検査法、リン酸化シグナル伝達、遺伝子とタンパク質配列技術、およびメタゲノムの分析であり得る。

【０６０２】

繊維芽細胞の増殖、分化、および筋線維芽細胞のコラーゲン生成に干渉する個々の薬物の特定に加えて、このアッセイを薬物の組み合わせの効果を評価するためにも使用することがある。さらに、異なる標的を有するこうした薬物を介して、このアッセイとアッセイの変更形態を用いて、繊維症形成および繊維症疾患、間質形成および／または間質に関連する転移プロセスにおいて異なる標的の役割を細かく調べることもある。

【０６０３】

実施例２．ＰＤＧＦによって誘発される繊維芽細胞増殖

ＰＤＧＦによって誘発される繊維芽細胞増殖の阻害に対するイマチニブ、ソラフェニブ（ｓｏｒａｆｉｎｉｂ）、およびバルガテフ（ｖａｒｇａｔｅｆ）の影響が、主要なヒト線維芽細胞中で決定された。簡潔に言えば、繊維芽細胞を、１％ Ｐｅｎ／Ｓｔｒｅｐを含む１０％ＦＢＳ Ｆ１２／ＤＭＥＭ媒体中の９６ウェルの平らな透明な底のＦａｌｃｏｎプレートで２，５００細胞／ウェルに播種した。細胞をプレートに付着させるために、細胞を２４時間３７度のインキュベータ（５％ＣＯ２）に残した。その後、媒体を取り除き、ＰＢＳで洗浄し、別の２４時間、媒体を１％ Ｐｅｎ／Ｓｔｒｅｐを含む０．５％ＦＢＳ Ｆ１２／ＤＭＥＭ媒体に取り換えた。増殖の阻害に対する各薬物の暴露期間の影響を特徴づけるために、細胞を３０分間薬物（０．５～５０ｎＭ）で、または薬物なしで前処理し、洗浄し、１％ Ｐｅｎ／Ｓｔｒｅｐ ＋／－ ２０ ｎｇ／ｍＬ ＰＤＧＦ－ＢＢを含む０．５％ ＦＢＳ Ｆ１２／ＤＭＥＭ 媒体と（肺吸入薬物動態学を模倣する短時間の薬物暴露）、あるいは、１％ Ｐｅｎ／Ｓｔｒｅｐ ＋／－ ２０ ｎｇ／ｍＬ ＰＤＧＦ－ＢＢと当初の薬物濃度を含む０．５％ ＦＢＳ Ｆ１２／ＤＭＥＭ媒体（経口薬物動態を模倣する長期間の薬物暴露）のいずれかと取り換えた。ＭＴＳアッセイを使用して７２時間後の生存可能な細胞を評価した。試験された薬物濃度は細胞毒性ではなかった（データには示されていない）。

【０６０４】

【表９】

表 1. ＰＤＧＦによって誘発される繊維芽細胞の分化に対するイマチニブと暴露期間の影響

	イマチニブ暴露			
イマチニブ	短期間		長期間	
nM	増殖*	SEM	増殖*	SEM
0	0.457	0.103	0.457	0.102
0.5	0.422	0.119	0.486	0.119
5.0	0.330	0.167	0.406	0.143
50.0	0.197	0.277	0.322	0.185

*相対的な増殖

【０６０５】
表１の結果は、イマチニブがＰＤＧＦによって誘発される繊維芽細胞の増殖の阻害において用量反応性であることを示している。データは約５０ｎＭよりも大きな５０パーセント阻害濃度（ＩＣ５０）を含むこの活性には短時間のイマチニブ暴露だけが必要であることをさらに示す。
【０６０６】
【表１０】

表 2. ＰＤＧＦによって誘発される繊維芽細胞の分化に対するソラフィニブと暴露期間の影響

	ソラフィニブ暴露			
ソラフィニブ	短期間		長期間	
nM	増殖*	SEM	増殖*	SEM
0	0.292	0.112	0.292	0.115
0.5	0.117	0.223	0.313	0.096
5.0	-0.010	0.447	0.175	0.226
50.0	-0.147	0.315	0.130	0.222
*相対的な増殖				

【０６０７】
表２の結果は、ソラフェニブがＰＤＧＦによって誘発される繊維芽細胞の増殖の阻害において用量反応性であることを示している。データは約３０ｎＭよりも大きな５０パーセント阻害濃度（ＩＣ５０）を含むこの活性には短時間のソラフェニブ暴露だけが必要であることをさらに示す。
【０６０８】
【表１１】

表 3. ＰＤＧＦによって誘発される繊維芽細胞の分化に対するバルガテフと暴露期間の影響

	バルガテフ暴露			
バルガテフ	短期間		長期間	
nM	増殖*	SEM	増殖*	SEM
0	0.160	0.080	0.160	0.065
0.5	0.115	0.070	0.003	0.095
5.0	0.011	0.185	-0.359	0.120
50.0	-0.175	0.047	-0.642	0.068
*相対的な増殖				

【０６０９】
表３の結果は、バルガテフがＰＤＧＦによって誘発される繊維芽細胞の増殖の阻害において用量反応性であることを示している。データは約３ｎＭよりも大きな５０パーセント阻害濃度（ＩＣ５０）を含むこの活性には短時間のバルガテフ暴露だけが必要であることをさらに示す。
【０６１０】
実施例３．イマチニブに関する塩スクリーニング研究
結晶化実験は、本明細書に記載される実施形態のいずれかで使用されるイマチニブの適切な塩形態を識別するために、９６ウェルの石英マイクロタイタープレート中で実行された。この実験では、エタノール（ＥｔＯＨ）、ジオキサン、メタノール（ＭｅＯＨ）、またはテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）中のイマチニブ（遊離薬）、および様々な溶媒（水を含む）中の選択された塩形成剤の保存溶液の化学量論的な用量を混合し、その後、ＰＣＴ公開第ＷＯ　０３／０２６７９７　Ａ２号に記載されるフローチャネルシステムを駆使して

、２．５日間、Ｎ２下で蒸発させた。実行可能な場合、ラマンスペクトル（スペクトル当たり５回の蓄積）と光学顕微鏡画像の両方が各ウェル中の２つ以上の位置について記録された。表４は塩形成剤、溶媒、保存溶液形成に使用される溶媒、混合時の溶液の動き、蒸着後の固形残留物の外観、および、ウェルごとの観点からの蒸着実験用ラマン分光法の結果を列挙している。ラマンスペクトルは、これらを、対応する塩形成剤、関連する溶媒、および結晶の出発物質（イマチニブ遊離塩基）のスペクトルと比較することにより評価された。

【０６１１】

【表１２－１】

表 4. 蒸発実験からの塩スクリーニング結果の概要

塩	溶媒 (イマチニブ遊離塩基用)	溶媒 (塩形成剤用)	試薬を混合後の観察	残留物の視覚的外観(蒸発後)
L-アスパラギン酸塩 (ASP)	EtOH	H_2O	C	液体
	ジオキサン	H_2O	C	アモルファス
	MeOH	H_2O	C	薄膜
	THF	H_2O	C	アモルファス
クエン酸塩 (CIT)	EtOH	EtOH	C	液滴
	ジオキサン	ジオキサン	C	薄膜
	MeOH	MeOH	C	アモルファス
	THF	H_2O	C	アモルファス
エデト酸塩 (EDTA)	EtOH	H_2O	S	一部結晶
	ジオキサン	H_2O	S	一部結晶
	MeOH	H_2O	S	アモルファス
	THF	H_2O	S	アモルファス
フマル酸塩 (FUM)	EtOH	EtOH	C	混合モルフ.
	ジオキサン	ジオキサン	C	混合モルフ.
	MeOH	MeOH	C	アモルファス
	THF	H_2O	C	アモルファス
臭化水素酸塩 (HBr)	EtOH	H_2O	C	薄膜
	ジオキサン	H_2O	C	液滴
	MeOH	H_2O	C	混合モルフ.
	THF	H_2O	Y	混合モルフ
塩酸塩 (HCl)	EtOH	H_2O	C	アモルファス
	ジオキサン	H_2O	C	液滴
	MeOH	H_2O	C	混合モルフ.
	THF	H_2O	Y	混合モルフ.
D-乳酸塩 (DLA)	EtOH	EtOH	C	アモルファス
	ジオキサン	ジオキサン	C	液体
	MeOH	MeOH	C	アモルファス
	THF	H_2O	C	アモルファス
リン酸塩 (PO4)	EtOH	H_2O	C	アモルファス
	ジオキサン	H_2O	P	液滴
	MeOH	H_2O	C	混合モルフ.
	THF	H_2O	C	混合モルフ.

【０６１２】

【表１２－２】

塩	溶媒 (イマチニブ遊離塩基用)	溶媒 (塩形成剤用)	試薬を混合後の観察	残留物の視覚的外観(蒸発後)
プロピオン酸塩 (PRT)	EtOH	EtOH	C	アモルファス
	ジオキサン	ジオキサン	C	アモルファス
	MeOH	MeOH	C	アモルファス
	THF	H_2O	C	アモルファス
サッカリン酸塩 (SAC)	EtOH	EtOH	C	アモルファス
	ジオキサン	ジオキサン	C	アモルファス
	MeOH	MeOH	C	アモルファス
	THF	H_2O	C	アモルファス
硫酸塩 (SO4)	EtOH	H_2O	Y	混合モルフ.
	ジオキサン	H_2O	Y	細針
	MeOH	H_2O	Y	混合モルフ.
	THF	H_2O	Y	混合モルフ.
L-酒石酸塩 (LTA)	EtOH	EtOH	C	液滴
	ジオキサン	ジオキサン	C	混合モルフ.
	MeOH	MeOH	C	アモルファス
	THF	H_2O	C	アモルファス

C＝溶液は無色かつ巨視的には透明なままであった、Y＝溶液は黄色になった、P＝沈殿が発生した(溶液が濁った)、またはS＝試薬の１つが懸濁液であり、混合後に同じままであった。

【０６１３】

懸濁平衡実験は、蒸着実験の完了後に得られる固形残留物を使用して行われた。１００マイクロリットルの水（Ｈ２Ｏ）、イソプロピルアルコール（２ＰｒＯＨ）、トルエン、または酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）を適切なウェルに加えた。プレートを７２時間３００ｒｐｍで振り、温度を２５°Ｃ乃至と３５°Ｃの間で循環させた。その後、溶媒を～２．５日間乾燥したＮ２フロー下で蒸発させ、プレートをラマン分光法（スペクトル当たり５回の蓄積）と光学顕微鏡法によって調べた。懸濁平衡実験の結果を、上に定義された略語を用いて表５に示す。

【０６１４】

【表１３－１】

表 5. 懸濁平衡実験の結果の概要

塩	溶媒	残基 (蒸発後)
L-アスパラギン酸塩 (ASP)	H_2O 2PrOH トルエン EtOAc	液体/アモルファス アモルファス 細針 混合形態
クエン酸塩 (CIT)	H_2O 2PrOH トルエン EtOAc	アモルファス 液滴 アモルファス 混合形態
エデト酸塩 (EDTA)	H_2O 2PrOH トルエン EtOAc	アモルファス 混合形態 混合形態 アモルファス膜
フマル酸塩 (FUM)	H_2O 2PrOH トルエン EtOAc	アモルファス アモルファス 混合形態 結晶ロッド s
hydrobromide (HBr)	H_2O 2PrOH トルエン EtOAc	混合形態 アモルファス 混合（針を含む） 混合形態
hydro 塩化物 (HCl)	H_2O 2PrOH トルエン EtOAc	アモルファス アモルファス 混合（針を含む） 混合形態
D-乳酸塩 (DLA)	H_2O 2PrOH トルエン EtOAc	アモルファス アモルファス 混合形態 アモルファス
リン酸塩 (PO4)	H_2O 2PrOH トルエン EtOAc	アモルファス 液滴 混合（針を含む） 混合形態

【０６１５】

【表１３－２】

塩	溶媒	残基 (蒸発後)
プロピオン酸塩 (PRT)	H_2O	アモルファス
	2PrOH	混合形態
	トルエン	結晶
	EtOAc	結晶
saccharinate (SAC)	H_2O	アモルファス
	2PrOH	アモルファス 液滴
	トルエン	アモルファス 液滴
	EtOAc	アモルファス 液滴
硫酸塩 (SO4)	H_2O	アモルファス膜
	2PrOH	混合形態
	トルエン	アモルファス
	EtOAc	混合形態
L-酒石酸塩 (LTA)	H_2O	アモルファス
	2PrOH	アモルファス
	トルエン	結晶
	EtOAc	アモルファス

【０６１６】
　イマチニブの遊離塩基の有力な塩の迅速なスクリーン捜索は、合計して８つの溶剤混合物（蒸着用の４つと懸濁平衡用に４つ）と１２の塩形成剤を用いて行われた。遊離薬物対塩形成剤の１：１の比率はすべての場合に使用され、溶媒をその後蒸発させた。蒸着実験の生成物のラマン測定の完了後、固形残留物を４つの溶媒中で懸濁させ、温度は３日間２５乃至３５°Ｃの間で循環した。溶媒をその後蒸発させ、固形残留物を再調査した。
【０６１７】
　蒸着実験の結果は便宜上表４にある。懸濁平衡実験の結果を表５に示す。
【０６１８】
　懸濁平衡実験の生成物の多くは結晶であったが、ラマンスペクトルは結晶が遊離塩基の出発物質にしばしば相当することを明らかにした。懸濁平衡実験において蒸着実験で見られる塩酸塩、臭化水素酸塩、およびリン酸のリードが再度観察されたが、１つの新しいリード（フマル酸塩）だけが懸濁平衡実験から得られた。Ｌ－アスパラギン酸塩のリードはもはや観察されなかったが、１つが塩酸と臭化水素酸から得られるもの類似するラマンスペクトルを示し、これが同様に多形体であることがあることを示唆している。
【０６１９】
実施例４．塩のスケールアップと特徴づけ
　当初のスクリーニング観察に基づいて、以下のイマチニブ塩はスケールアップと特徴づけのために選択された。
【０６２０】
粉末Ｘ線回折（Ｂｒｕｋｅｒ　Ｄ８（Ｇ．１６．ＳＹＳ．Ｓ０１３））：
【０６２１】

反射配置、Ｂｒａｇｇ－Ｂｒｅｎｔａｎｏ；銅Ｋα放射線、４０ｋＶ／４０ｍＡ；可変の発散スリット；３°のウィンドウを備えたＬｙｎｘＥｙｅ検出器；ステップサイズ、０．０２°２θ；ステップ時間、３７　ｓ。サンプルは測定の間、回転した（０．５　ｒｐｓ）。

【０６２２】

サンプル調製：サンプルは一般に、平面を得るために軽い圧力を加える以外の特別な処置を行わずに調製された。シリコン単結晶サンプルホルダタイプ：ａ）多形体スクリーニングのための標準ホルダー、０．１ｍｍの深さ、２０ｍｇ未満のサンプルが必要；ｂ）０．５ｍｍの深さ、１２ｍｍの空洞直径、約４０ｍｇが必要；ｃ）１．０ｍｍの深さ、１２ｍｍの空洞直径、約８０ｍｇが必要。通常は、サンプルは覆いが取られて測定された。カプトンホイルまたはＰＭＭＡ「ｄｏｍ」カバーは、サンプル特定を含むディフラクトグラムで常に示される。

【０６２３】

ショート

【０６２４】

Ｄｉｆｆｒａｃｔｏｍｅｔｅｒ Ｂｒｕｋｅｒ Ｄ８，Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ Ｎｒ．Ｇ．１６．ＳＹＳ．Ｓ０１３

【０６２５】

データ評価ソフトウェア：ＥＶＡバージョン１４．０．０．０（Ｎｕｒ ｚｕｔｒｅｆｆｅｎｄ ｗｅｎｎ ｉｍ Ｒｏｕｔｇｅｎｌａｂｏｒ ｍｉｔ ｌｅｇａｃｙ Ｓｏｆｔｗａｒｅ ａｕｓｇｅｄｒｕｃｋｔ／ａｕｓｇｅｗｅｒｔｅｔ）

【０６２６】

Ｓｔｏｅ回折計

【０６２７】

ＭＹＴＨＥＮ１Ｋ 検出器を備えたＳｔｏｅ ＳＴＡＤＩ Ｐ，Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ Ｎｒ．：Ｇ．５２．ＳＹＳ．Ｓ０７２，伝達配置，曲線Ｇｅ－単色光分光器，ＣｕＫα１ ｒａｄｉａｔｉｏｎ

【０６２８】

機器ソフトウェア：ＷｉｎＸＰＯＷバージョン３．０．１．１３ ＧＭＰ

【０６２９】

サンプル調製

【０６３０】

サンプルは一般に、立体顕微鏡で前処理なしで調製されている。粒子のランダムな方向を改善するために、サンプルは調製の前にしばしば優しく粉砕される。

【０６３１】

特定の試験については、サンプル（２－２０ｍｇ）は２つのセルロースアセテート膜の間にはさまれ、８ｍｍのマスクを備えたＳｔｏｅホルダーに固定された。量に関する情報が必要な場合、サンプルは、底部が接着性のアセテートフィルムを用いて１２ｍｍ（内径）の距離ワッシャーへ充填される。シリコングリースは上部膜を固定するために使用可能である。最後に、平面を得るためにスライドガラスに軽い圧力を加えることもある。

【０６３２】

前処理、もし存在する場合には、ワッシャーの厚さ、他のフィルムカバーの可能な使用、または安全性封じ込め細胞（ＳＣｅｌｌ）が報告され、電子的な生データの一部になる。

【０６３３】

約４０／８０ｍｇの材料を必要とする０．４または０．８ｍｍのワッシャーの使用により、検出限界と再現性は改善されるが、ピーク分解能と°（２θ）がある程度失われる。

【０６３４】

標準試験パラメータ

【０６３５】

標準調製物：アセテートフィルム間にワッシャーがない；ＨｉＰｏサンプルについて：

ＳＣｅｌｌ中０．４mmのワッシャー
【０６３６】
放射線：４０ｋＶ、４０mＡを含むＣｕ　Ｋα１
【０６３７】
コリメーター：０．５ｘ１０mm
【０６３８】
サンプル回転：１ｒｐｓ
【０６３９】
スキャン範囲：少なくとも１．５－４０°（２θ）
【０６４０】
検出器距離：０．０１°（２θ）固有分解能まで
【０６４１】
検出器工程：１°（２θ）
【０６４２】
１工程当たりの時間：１２秒。約１５分の総測定時間をもたらす
【０６４３】
ビニング（Ｂｉｎｎｉｎｇ）：２チャネル＝０．０２°（２θ）ごとに１データポイント
【０６４４】
イマチニブフマル酸塩
【０６４５】
懸濁された１：１．１（イマチニブ遊離塩基）／１：１ジオキサン／Ｈ２Ｏ中の（塩形成剤）、および、温度は１日目の後に音波処理で２日間２５－３５°Ｃの間で循環した。結晶固体が生じた。
【０６４６】
イマチニブフマラートのＸＲＰＤが図２に示される。代表的なピークは以下の表のものを含む：
【０６４７】
【表１４】

表 6.イマチニブフマル酸塩の代表的なピーク

角度 2-Θ°	強度 %
8.05	64
11.91	25.1
16.04	32.7
16.27	24
17.38	26.7
19.98	34.1
20.88	26.3
23.78	81.7
24.51	100
25.84	28.9
26.73	51.9
28.92	41.3

【０６４８】
イマチニブ塩酸塩
【０６４９】
懸濁した１：１．１（イマチニブの遊離塩基）／１：１ＥｔＯＨ／２ＰｒＯＨ中の（塩形成剤）、超音波処理され、その後、温度は２日間２５－３５°Ｃの間で循環した。２日

間２５－３５°Ｃの間の温度サイクルになるまで継続；フィルタ遠心分離によって回復された固体。

【０６５０】

イマチニブ塩酸塩のＸＲＰＤが図３に示される。代表的なピークは以下の表のものを含む：

【０６５１】

【表１５】

表 7. イマチニブ塩酸塩の代表的なピーク

角度 2-θ °	強度 %
6.68	100
9.78	17
13.28	17
16.46	22.6
16.94	22.3
19.93	86.7
22.35	62.1
22.58	19.3
23.24	29.8
23.50	80.6
26.42	34.9
29.66	18.6

【０６５２】

イマチニブリン酸塩－パターン１

【０６５３】

蒸発させた１：１（イマチニブ遊離塩基）／～５：２　ＭｅＯＨ／Ｈ２Ｏからの（塩形成剤）。大部分が結晶性の固体が得られ、調べられた。イマチニブリン酸塩のＸＲＰＤが図４に示される。代表的なピークは以下の表のものを含む：

【０６５４】

【表１６】

表 8. イマチニブリン酸塩の代表的なピーク:

角度 2-θ °	強度 %
6.71	73.9
7.343	100
10.04	40.3
10.98	44
16.75	15.4
22.03	11
23.53	13.7
33.30	8.5
33.88	5.2

【０６５５】

分解の証拠は何も示されていない。

【０６５６】

イマチニブリン酸塩－パターン２

【０６５７】
　懸濁した１：１．１（イマチニブ遊離塩基）／～４：１Ｈ２Ｏ／ＴＨＦ中の（塩形成剤）、および、温度は１日間２５－３５°Ｃの間に循環した。蒸発した溶媒。Ｈ２Ｏ中の懸濁した固体、および、温度は１日間２５－３５°Ｃの間で循環した。蒸発した溶媒。トルエン中の懸濁した固体、および、温度は周期的な音波処理で５日間２５－３５°で循環した；フィルタ遠心分離によって回復された固体。５．５時間の真空下での乾燥した残りのサンプル。得られた固体は水に完全に可溶性である。元素分析はそれが一リン酸塩であることを確認する。
【０６５８】
　イマチニブリン酸塩のＸＲＰＤが図５に示される。代表的なピークは以下の表のものを含む：
【０６５９】
【表１７】

表 9. イマチニブリン酸塩の代表的なピーク:

角度 2-θ °	強度 %
3.68	8.2
7.34	100
10.99	35.9
14.65	6.2
14.81	4.3
18.35	4.7
22.05	6.5
24.85	2.6
33.35	3.4

【０６６０】
　ＰＸＲＤ後のサンプルのＴＧ－ＦＴＩＲは、２５°Ｃと１８０°Ｃの間で１０．９ｗｔ％のＨ２Ｏの喪失と、その後の分解を示した。このＨ２Ｏの喪失は、一リン酸塩のテトラハイドレードを理論上は期待されるが、Ｈ２Ｏ分子は緊密には結合されているようには見えないということと一致する。
【０６６１】
イマチニブリン酸塩－パターン３
【０６６２】
　懸濁した１：１（イマチニブ遊離塩基、３００．９ｍｇ）／２分の周期的な音波処理による室温での～１５ｍｌのＭｅＯＨ中の（塩形成剤、Ｈ３ＰＯ４、１２．１５５ｍｌ／０．０５ｍｏｌ／ｌ）。固体を得るために軽いＮ２フロー下で室温で蒸発した溶媒。１．５ｍｌのトルエン中の懸濁した固体、および、温度は３日間２５－３５°Ｃの間で循環した；フィルタ遠心分離によって回復された固体。２時間の真空下での乾燥した残りのサンプル。元素分析はそれが一リン酸塩であることを確認する。
【０６６３】
　イマチニブリン酸塩のＸＲＰＤが図６に示される。代表的なピークは以下の表のものを含む：
【０６６４】

【表１８】

表 10. イマチニブリン酸塩の代表的なピーク:

角度 2-θ °	強度 %
6.13	58.3
7.55	72
8.93	100
14.08	47.7
17.28	67.1
17.82	91.9
18.86	46.3
19.89	38.6
21.06	55.7
21.67	37.2
23.93	46.6
24.35	54.4
24.66	62.7
25.32	38.6

【０６６５】

実施例５：製剤

代表的な製剤は以下の表に記載される。

【０６６６】

【表１９－１】

表 11a. イマチニブメシレート 製剤

製剤	イマチニブメシレート (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
1	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
2	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
3	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
4	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
5	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
6	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
7	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
8	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
9	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
10	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
11	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
12	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
13	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
14	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
15	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
16	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.8
17	0.01	25	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
18	0.01	200	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
19	200	25	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
20	200	200	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
21	0.01	25	0.0	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
22	0.01	25	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
23	200	200	0.0	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
24	200	200	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
25	0.01	0.0	25	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0

【０６６７】

【表１９－２】

製剤	イマチニブメシレート (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
26	0.01	0.0	200	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
27	200	0.0	25	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
28	200	0.0	200	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
29	0.01	0.0	25	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
30	0.01	0.0	25	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
31	200	0.0	200	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
32	200	0.0	200	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
33	0.01	25	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
34	0.01	200	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
35	200	25	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
36	200	200	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
37	0.01	25	0.0	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
38	0.01	25	0.0	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
39	200	200	0.0	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
40	200	200	0.0	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
41	0.01	0.0	25	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
42	0.01	0.0	200	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
43	200	0.0	25	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
44	200	0.0	200	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
45	0.01	0.0	25	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
46	0.01	0.0	25	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
47	200	0.0	200	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
48	200	0.0	200	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
49	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
50	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
51	200	25	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5

【０６６８】

【表１９－３】

製剤	イマチニブメシレート (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
52	200	200	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
53	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
54	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
55	200	200	0.0	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
56	200	200	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
57	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
58	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
59	200	0.0	25	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
60	200	0.0	200	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
61	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
62	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
63	200	0.0	200	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
64	200	0.0	200	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
65	0.01	25	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
66	0.01	200	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
67	200	25	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
68	200	200	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
69	0.01	25	0.0	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
70	0.01	25	0.0	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
71	200	200	0.0	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
72	200	200	0.0	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
73	0.01	0.0	25	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
74	0.01	0.0	200	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
75	200	0.0	25	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
76	200	0.0	200	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
77	0.01	0.0	25	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5

【０６６９】

【表１９－４】

製剤	イマチニブメシレート (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
78	0.01	0.0	25	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
79	200	0.0	200	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
80	200	0.0	200	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
81	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
82	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
83	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
84	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
85	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
86	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
87	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
88	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
89	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
90	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
91	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
92	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
93	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
94	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
95	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
96	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
97	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
98	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
99	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
100	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
101	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
102	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
103	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0

【０６７０】

【表１９－５】

製剤	イマチニブメシレート (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
104	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
105	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
106	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
107	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
108	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
109	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
110	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
111	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
112	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0

a. ミリグラム/ミリリットル イマチニブ

【０６７１】

メシレート塩形態の３６．４ｍｇのイマチニブは７．５ｍＬ　０．９％の塩化ナトリウム（約４．９ｍｇ／ｍＬ）にすぐに溶けた。しかしながら、溶解したイマチニブメシレート製剤は室温で３０分後に濁っていった。比較してみると、リン酸塩の塩形態の１０．８ｍｇのイマチニブは、１．０ｍＬ　０．９％の塩化ナトリウム（約１０．８ｍｇ／ｍＬ）にすぐに溶けたが、その後のイマチニブリン酸塩の１週間の観察期間にはなんの沈澱反応も観察されなかった。さらに、追加の緩衝剤がない状態では、水に溶解したイマチニブリン酸塩は、約５．１の吸入を許容可能なｐＨをもたらした。水の代わりに食塩水を使用すると、同様に許容可能なｐＨが得られた。表１１ｂのイマチニブリン酸塩製剤１と２は同様に安定していた。

【０６７２】

【表２０－１】

表 11b. イマチニブ リン酸塩 製剤

製剤	イマチニブ リン酸塩 (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
1	4.0	150	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
2	20.0	150	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
3	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
4	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
5	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
6	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
7	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
8	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
9	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
10	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
11	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
12	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
13	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
14	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
15	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
16	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
17	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
18	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.1
19	0.01	25	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
20	0.01	200	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
21	200	25	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
22	200	200	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
23	0.01	25	0.0	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
24	0.01	25	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
25	200	200	0.0	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
26	200	200	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
27	0.01	0.0	25	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0

【０６７３】

【表２０－２】

製剤	イマチニブリン酸塩 (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
28	0.01	0.0	200	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
29	200	0.0	25	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
30	200	0.0	200	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
31	0.01	0.0	25	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
32	0.01	0.0	25	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
33	200	0.0	200	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
34	200	0.0	200	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
35	0.01	25	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
36	0.01	200	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
37	200	25	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
38	200	200	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
39	0.01	25	0.0	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
40	0.01	25	0.0	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
41	200	200	0.0	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
42	200	200	0.0	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
43	0.01	0.0	25	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
44	0.01	0.0	200	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
45	200	0.0	25	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
46	200	0.0	200	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
47	0.01	0.0	25	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
48	0.01	0.0	25	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
49	200	0.0	200	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
50	200	0.0	200	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
51	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
52	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
53	200	25	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
54	200	200	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
55	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5

【０６７４】

【表２０－３】

製剤	イマチニブリン酸塩 (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
56	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
57	200	200	0.0	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
58	200	200	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
59	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
60	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
61	200	0.0	25	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
62	200	0.0	200	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
63	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
64	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
65	200	0.0	200	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
66	200	0.0	200	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
67	0.01	25	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
68	0.01	200	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
69	200	25	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
70	200	200	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
71	0.01	25	0.0	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
72	0.01	25	0.0	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
73	200	200	0.0	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
74	200	200	0.0	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
75	0.01	0.0	25	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
76	0.01	0.0	200	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
77	200	0.0	25	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
78	200	0.0	200	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
79	0.01	0.0	25	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
80	0.01	0.0	25	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
81	200	0.0	200	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
82	200	0.0	200	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
83	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0

【０６７５】

【表２０－４】

製剤	イマチニブリン酸塩 (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
84	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
85	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
86	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
87	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
88	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
89	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
90	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
91	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
92	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
93	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
94	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
95	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
96	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
97	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
98	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
99	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
100	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
101	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
102	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
103	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
104	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
105	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
106	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
107	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
108	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
109	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
110	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
111	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0

【０６７６】

【表２０－５】

製剤	イマチニブリン酸塩 (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
112	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
113	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
114	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0

a. ミリグラム/ミリリットル イマチニブ

【０６７７】

【表２１－１】

表 11c. イマチニブ 塩化物 製剤

製剤	イマチニブ Chloride (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
1	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
2	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
3	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
4	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
5	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
6	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
7	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
8	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
9	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
10	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
11	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
12	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
13	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
14	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
15	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
16	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	7.0
17	0.01	25	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
18	0.01	200	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
19	200	25	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
20	200	200	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
21	0.01	25	0.0	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
22	0.01	25	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
23	200	200	0.0	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
24	200	200	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
25	0.01	0.0	25	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0

【０６７８】

【表２１－２】

製剤	イマチニブ Chloride (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
26	0.01	0.0	200	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
27	200	0.0	25	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
28	200	0.0	200	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
29	0.01	0.0	25	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
30	0.01	0.0	25	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
31	200	0.0	200	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
32	200	0.0	200	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
33	0.01	25	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
34	0.01	200	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
35	200	25	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
36	200	200	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
37	0.01	25	0.0	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
38	0.01	25	0.0	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
39	200	200	0.0	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
40	200	200	0.0	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
41	0.01	0.0	25	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
42	0.01	0.0	200	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
43	200	0.0	25	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
44	200	0.0	200	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
45	0.01	0.0	25	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
46	0.01	0.0	25	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
47	200	0.0	200	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
48	200	0.0	200	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
49	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
50	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
51	200	25	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5

【０６７９】

【表２１－３】

製剤	イマチニブ Chloride (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
52	200	200	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
53	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
54	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
55	200	200	0.0	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
56	200	200	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
57	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
58	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
59	200	0.0	25	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
60	200	0.0	200	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
61	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
62	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
63	200	0.0	200	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
64	200	0.0	200	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
65	0.01	25	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
66	0.01	200	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
67	200	25	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
68	200	200	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
69	0.01	25	0.0	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
70	0.01	25	0.0	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
71	200	200	0.0	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
72	200	200	0.0	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
73	0.01	0.0	25	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
74	0.01	0.0	200	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
75	200	0.0	25	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
76	200	0.0	200	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
77	0.01	0.0	25	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5

【０６８０】

【表２１－４】

製剤	イマチニブ Chloride (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
78	0.01	0.0	25	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
79	200	0.0	200	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
80	200	0.0	200	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
81	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
82	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
83	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
84	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
85	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
86	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
87	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
88	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
89	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
90	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
91	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
92	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
93	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
94	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
95	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
96	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
97	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
98	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
99	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
100	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
101	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
102	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
103	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0

【０６８１】

【表２１－５】

製剤	イマチニブ Chloride (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
104	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
105	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
106	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
107	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
108	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
109	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
110	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
111	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
112	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0

a. ミリグラム/ミリリットル イマチニブ

【０６８２】

【表２２－１】

表 11d. イマチニブ フマル酸塩 製剤

製剤	イマチニブ フマル酸塩 (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
1	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
2	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
3	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
4	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
5	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
6	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
7	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
8	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
9	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
10	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
11	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
12	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
13	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
14	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
15	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
16	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	5.0
17	0.01	25	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
18	0.01	200	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
19	200	25	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
20	200	200	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
21	0.01	25	0.0	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
22	0.01	25	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
23	200	200	0.0	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
24	200	200	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
25	0.01	0.0	25	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0

【０６８３】

【表２２－２】

製剤	イマチニブフマル酸塩 (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
26	0.01	0.0	200	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
27	200	0.0	25	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
28	200	0.0	200	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
29	0.01	0.0	25	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
30	0.01	0.0	25	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
31	200	0.0	200	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
32	200	0.0	200	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
33	0.01	25	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
34	0.01	200	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
35	200	25	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
36	200	200	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
37	0.01	25	0.0	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
38	0.01	25	0.0	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
39	200	200	0.0	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
40	200	200	0.0	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
41	0.01	0.0	25	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
42	0.01	0.0	200	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
43	200	0.0	25	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
44	200	0.0	200	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
45	0.01	0.0	25	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
46	0.01	0.0	25	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
47	200	0.0	200	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
48	200	0.0	200	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
49	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
50	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
51	200	25	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5

【０６８４】

【表２２－３】

製剤	イマチニブ フマル酸塩 (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
52	200	200	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
53	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
54	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
55	200	200	0.0	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
56	200	200	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
57	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
58	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
59	200	0.0	25	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
60	200	0.0	200	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
61	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
62	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
63	200	0.0	200	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
64	200	0.0	200	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
65	0.01	25	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
66	0.01	200	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
67	200	25	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
68	200	200	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
69	0.01	25	0.0	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
70	0.01	25	0.0	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
71	200	200	0.0	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
72	200	200	0.0	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
73	0.01	0.0	25	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
74	0.01	0.0	200	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
75	200	0.0	25	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
76	200	0.0	200	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
77	0.01	0.0	25	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5

【０６８５】

【表２２－４】

製剤	イマチニブ フマル酸塩 (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
78	0.01	0.0	25	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
79	200	0.0	200	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
80	200	0.0	200	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
81	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
82	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
83	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
84	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
85	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
86	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
87	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
88	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
89	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
90	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
91	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
92	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
93	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
94	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
95	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
96	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
97	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
98	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
99	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
100	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
101	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
102	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
103	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0

【０６８６】

【表２２－５】

製剤	イマチニブ フマル酸塩 (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
104	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
105	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
106	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
107	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
108	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
109	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
110	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
111	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
112	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0

a. ミリグラム/ミリリットル イマチニブ

【０６８７】

【表２３－１】

表 11e. ソラフェニブ トシレート 製剤

製剤	ソラフェニブ トシレート (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
1	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
2	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
3	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
4	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
5	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
6	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
7	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
8	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
9	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
10	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
11	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
12	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
13	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
14	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
15	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
16	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	4.5
17	0.01	25	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
18	0.01	200	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
19	200	25	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
20	200	200	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
21	0.01	25	0.0	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
22	0.01	25	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
23	200	200	0.0	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
24	200	200	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
25	0.01	0.0	25	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0

【０６８８】

【表２３－２】

製剤	ソラフェニブトシレート (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
26	0.01	0.0	200	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
27	200	0.0	25	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
28	200	0.0	200	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
29	0.01	0.0	25	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
30	0.01	0.0	25	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
31	200	0.0	200	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
32	200	0.0	200	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
33	0.01	25	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
34	0.01	200	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
35	200	25	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
36	200	200	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
37	0.01	25	0.0	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
38	0.01	25	0.0	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
39	200	200	0.0	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
40	200	200	0.0	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
41	0.01	0.0	25	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
42	0.01	0.0	200	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
43	200	0.0	25	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
44	200	0.0	200	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
45	0.01	0.0	25	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
46	0.01	0.0	25	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
47	200	0.0	200	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
48	200	0.0	200	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
49	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
50	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
51	200	25	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5

【０６８９】

【表２３－３】

製剤	ソラフェニブトシレート (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
52	200	200	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
53	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
54	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
55	200	200	0.0	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
56	200	200	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
57	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
58	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
59	200	0.0	25	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
60	200	0.0	200	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
61	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
62	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
63	200	0.0	200	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
64	200	0.0	200	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
65	0.01	25	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
66	0.01	200	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
67	200	25	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
68	200	200	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
69	0.01	25	0.0	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
70	0.01	25	0.0	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
71	200	200	0.0	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
72	200	200	0.0	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
73	0.01	0.0	25	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
74	0.01	0.0	200	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
75	200	0.0	25	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
76	200	0.0	200	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
77	0.01	0.0	25	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5

【０６９０】

【表２３－４】

製剤	ソラフェニブトシレート (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
78	0.01	0.0	25	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
79	200	0.0	200	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
80	200	0.0	200	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
81	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
82	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
83	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
84	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
85	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
86	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
87	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
88	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
89	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
90	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
91	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
92	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
93	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
94	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
95	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
96	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
97	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
98	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
99	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
100	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
101	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
102	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
103	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0

【０６９１】

【表２３－５】

製剤	ソラフェニブトシレート (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
104	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
105	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
106	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
107	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
108	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
109	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
110	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
111	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
112	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0

a. ミリグラム/ミリリットル ソラフェニブ

【０６９２】

【表２４－１】

表 11f. バルガテフ 製剤

製剤	バルガテフ (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
1	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
2	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
3	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
4	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
5	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
6	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
7	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
8	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
9	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
10	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
11	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
12	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
13	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
14	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
15	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
16	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	0.0	q.s.	8.0
17	0.01	25	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
18	0.01	200	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
19	200	25	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
20	200	200	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
21	0.01	25	0.0	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
22	0.01	25	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
23	200	200	0.0	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
24	200	200	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
25	0.01	0.0	25	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0

【０６９３】

【表２４－２】

製剤	バルガテフ (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
26	0.01	0.0	200	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
27	200	0.0	25	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
28	200	0.0	200	0.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
29	0.01	0.0	25	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
30	0.01	0.0	25	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
31	200	0.0	200	5.0	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
32	200	0.0	200	0.1	0.1	0.0	0.0	q.s.	5.0
33	0.01	25	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
34	0.01	200	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
35	200	25	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
36	200	200	0.0	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
37	0.01	25	0.0	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
38	0.01	25	0.0	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
39	200	200	0.0	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
40	200	200	0.0	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
41	0.01	0.0	25	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
42	0.01	0.0	200	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
43	200	0.0	25	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
44	200	0.0	200	0.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
45	0.01	0.0	25	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
46	0.01	0.0	25	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
47	200	0.0	200	5.0	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
48	200	0.0	200	0.1	200	0.0	0.0	q.s.	5.0
49	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
50	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
51	200	25	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5

【０６９４】

【表２４－３】

製剤	バルガテフ (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
52	200	200	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
53	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
54	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
55	200	200	0.0	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
56	200	200	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
57	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
58	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
59	200	0.0	25	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
60	200	0.0	200	0.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
61	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
62	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
63	200	0.0	200	5.0	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
64	200	0.0	200	0.1	0.0	0.1	0.0	q.s.	6.5
65	0.01	25	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
66	0.01	200	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
67	200	25	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
68	200	200	0.0	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
69	0.01	25	0.0	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
70	0.01	25	0.0	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
71	200	200	0.0	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
72	200	200	0.0	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
73	0.01	0.0	25	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
74	0.01	0.0	200	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
75	200	0.0	25	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
76	200	0.0	200	0.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
77	0.01	0.0	25	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5

【０６９５】

【表２４－４】

製剤	バルガテフ (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
78	0.01	0.0	25	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
79	200	0.0	200	5.0	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
80	200	0.0	200	0.1	0.0	200	0.0	q.s.	6.5
81	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
82	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
83	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
84	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
85	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
86	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
87	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
88	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
89	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
90	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
91	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
92	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
93	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
94	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
95	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
96	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	0.1	q.s.	5.0
97	0.01	25	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
98	0.01	200	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
99	200	25	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
100	200	200	0.0	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
101	0.01	25	0.0	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
102	0.01	25	0.0	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
103	200	200	0.0	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0

【０６９６】

【表２４－５】

製剤	バルガテフ (mg/mL)[a]	塩化ナトリウム (mM)	臭化ナトリウム (mM)	サッカリンナトリウム (mM)	クエン酸緩衝液 (mM)	リン酸緩衝液 (mM	フマル酸緩衝液 (mM)	水	pH (+/- 2.0)
104	200	200	0.0	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
105	0.01	0.0	25	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
106	0.01	0.0	200	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
107	200	0.0	25	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
108	200	0.0	200	0.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
109	0.01	0.0	25	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
110	0.01	0.0	25	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
111	200	0.0	200	5.0	0.0	0.0	200	q.s.	5.0
112	200	0.0	200	0.1	0.0	0.0	200	q.s.	5.0

a. ミリグラム/ミリリットル バルガテフ

【０６９７】
実施例６：噴霧化装置の性能
　エアロゾルの性能を評価するために、複数の製剤（表１１）がｅＦｌｏｗ装置で試験された。こうした研究については、標準的なｅＦｌｏｗ　３５Ｌのヘッドが使用された。粒度分布はＩｎｓｉｔｅｃ　Ｓｐｒａｙｔｅｃ　Ｌａｓｅｒ　Ｐａｒｔｉｃｌｅ　Ｓｉｚｅｒを使用して決定された。呼吸シミュレーションは、呼吸療法トレーニング肺に取り付けられたＳｅｒｖｏ　１０００ｉ換気機を使用して行われた。ヨーロッパ人の標準的な呼吸パターン（１５呼吸／分、５００ｃｃの一回呼吸量、および１：１の吸息対呼息比率）が測定で使用された。これらの研究からの結果が表１２と１３に示される。各々の結果は３つの装置の各々におけるまったく同じ試行の平均である。
【０６９８】

【表２５】

表 12. 噴霧化エアロゾル 粒子サイズ分け

製剤 (Table 11b):		1	2
充填量:	mL	0.5	0.5
標識クレーム	mg/mL	20.0	4.0
Dv(90)[a]	μm	5.0	8.1
Dv(50)[a]		2.6	3.1
Dv(10)[a]		1.2	1.3
スパン[b]		1.4	2.2
RF[c]	% < 5 μm	88.7	74.7

a. Dv(X): 最大粒子径。サンプル容積の９０％、５０％（中央集団粒子サイズ）、および１０％はそれ以下で存在する; b. スパン = [Dv(90)-Dv(10)]/Dv(50); c. 呼吸に適した画分(RF)は５μmよりも小さな噴霧化粒子のパーセントである。

【０６９９】
【表２６】

表 13. 噴霧化エアロゾル呼吸シミュレーション

表１１ｂの製剤:		1	2
充填量	mL	0.50	0.50
標識クレーム	mg/mL	20.00	4.00
投与期間	min	1.18	1.05
吸入投与量	mg	6.02	0.83
RDD[a]		5.33	0.62
出力、投与量	mg/min	5.13	0.78
出力, RDD		4.52	0.58
出力,容量	mL/min	0.43	0.49
残基[b]	mg	1.09	0.39
Neb 効率	%	53.29	31.02

a. 呼吸に適した送達投与量 (RDD) は吸入投与量（ｍｇ）と呼吸に適した画分（RF、表１１）を掛けることにより計算される；b. 装置とマウスピースから集められた残基イマチニブ。

【０７００】
これらの結果は、２０ｍｇ／ｍＬのイマチニブリン酸塩製剤の０．５ｍＬが約１．２分で投与され、約５．３ｍｇ；約５３％の噴霧化効率の呼吸に適した送達用量（直径５ミクロン（μｍ）未満の吸入されたエアロゾル粒子内に存在するｍｇ投与量；ＲＤＤ）を生成したことを示す。こうした結果は、４ｍｇ／ｍＬのイマチニブリン酸塩製剤の０．５ｍＬが約１．１分で投与され、約０．８ｍｇのＲＤＤ；約３１％の噴霧化効率をもたらすことを示す。イマチニブ濃度と装置の充填容量の操作により、投与量送達時間と肺Ｃｍａｘ／血漿曝露比率の最適化が可能となる。一例として、高イマチニブ濃度製剤は短時間にごく数回だけの呼吸で投与される。その結果は、より多くの呼吸とより長い時間でより多い容積で送達された同じ量のイマチニブのように同じ血漿曝露を備えるより高い肺Ｃｍａｘとなる。同様に、結果として生じる血漿Ｃｍａｘが懸念があることがわかると、これは、あまり投与されていないイマチニブ、またはより低い濃度のイマチニブ製剤のいずれかによって対処され得る。両方は肺Ｃｍａｘを低下させるが、２つの決定的なパラメータの平衡を保つことを可能にする。
【０７０１】

実施例７：薬物動態学と肺組織分布

スプレーグ・ドーリーネズミ（２００－２５０グラム）は、経口（経管栄養）でイマチニブメシレートを、あるいは、直接的な肺のエアロゾル送達（気管内のＰｅｎｎ Ｃｅｎｔｕｒｙ ＭｉｃｒｏＳｐｒａｙｅｒ（登録商標）噴霧用カテーテル；ＩＴ）によってイマチニブリン酸塩を投与された。経口投与については、５．６ｍｇ／ｋｇのイマチニブメシレートを、経管栄養によって送達される０．３ｍＬの食塩水に溶かした。血漿と肺組織のサンプルを投与前と、投与後１、２、３、４、および８時間に採取した。イマチニブは、μｇ／ｍＬ血漿とμｇ／グラム肺組織として抽出され、定量化された。ＩＴエアロゾル投与については、１．０ｍｇ／ｋｇのイマチニブリン酸塩を０．１５ｍＬの食塩水に溶かし、噴霧用カテーテルによって送達した。血漿と肺組織のサンプルを投与後迅速に（１分以内）、投与後５、１０、３０、６０、および２４０分に採取した。イマチニブは、μｇ／ｍＬ血漿とμｇ／グラム肺組織として抽出され、定量化された。これらの研究からの結果を図１と表１４に示す。

【０７０２】

【表２７】

表 14. ラットへの経口およびエアロゾル投与後のイマチニブの薬物動態および組織分布

		IT エアロゾル	経口経管栄養
ラット投与量 (mg/kg)		1.0	5.6
肺	Cmax[b]	245.5	13.0
	$T_{1/2}$[c]	0.07	1.7
	AUC[d]	20.4	64.1
血漿	Cmax[b]	0.02	1.1
	$T_{1/2}$[c]	1.7	1.7
	AUC[d]	0.04	4.9

a. 気管内(IT) エアロゾル投与
b. C_{max}: 最大濃度。μg/g の肺組織、μg/mL で測定される血漿。
c. $T_{1/2}$: 時間毎の半減期
d. AUC: 曲線下面積. mg·hr/kg の肺組織、mg·hr/L の血漿

【０７０３】

表１４の結果は、１．０ｍｇ／ｋｇのイマチニブリン酸塩ＩＴ肺投与が、５．６ｍｇ／ｋｇのイマチニブメシレート経口投与後よりも約１９倍の肺組織Ｃｍａｘと約１２０倍低い血漿ＡＵＣをもたらすことを示している。研究の間、急性毒性はＩＴイマチニブリン酸塩を受け取る動物からは観察されなかった（４時間まで）。なぜならイマチニブの副作用は大部分が胃腸の暴露と薬物血中濃度によるものだからである。高血圧レベルでない状態で高い肺レベルを実現することにより、副作用の少ない肺での有効性を改善する可能性が示される。

【０７０４】

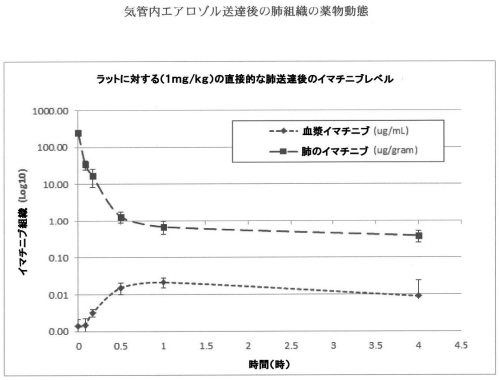
経口のイマチニブは胃腸と血液の疾患を処置するのに臨床的に役に立つが、ＩＰＦ、ＰＡＨ、および癌などの肺疾患ではその効果が制限されることが分かっている。肺への経口バイオアベイラビリティを防ぐ重要な障壁（Ｐ－糖タンパク質流出と血漿α１－酸性糖タンパク質結合など）が存在すると信じられている。さらに、安全性と耐用性の懸念から承認された経口製品のさらなる用量漸増は禁止される。

【０７０５】

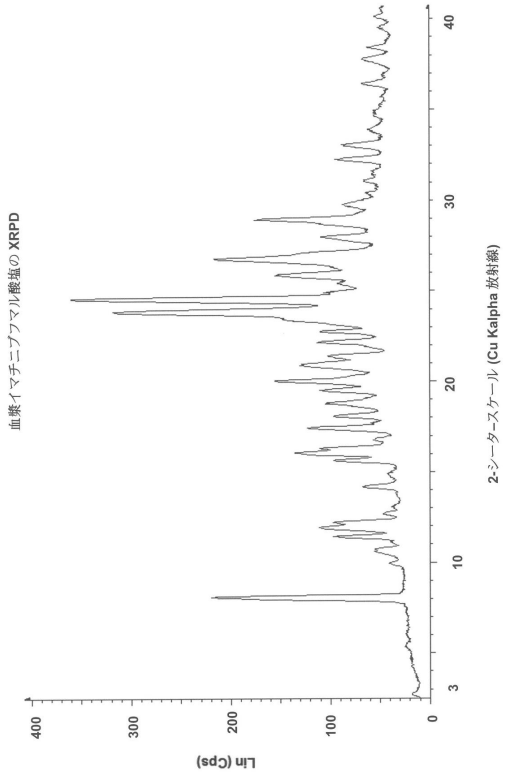
上記のデータから、約１０６倍未満の吸入されたイマチニブは経口投与と同じ肺のＣｍａｘを達成するであろう。これらの肺に送達されるＣｍａｘレベルは比較的短命であることから、吸入された生成物にとって重要なことには、成功とは実施例２において最大のイマチニブ活性に短時間のイマチニブピークレベルしか必要とされないということが実証されたことであった。いくつかの実施形態では、経口の等量の吸入されたイマチニブの肺のＣｍａｘは経口の等価な有効性をもたらす。いくつかの実施形態では、等価な有効性に必要とされる薬物はますます少なくなり、少量の吸入イマチニブ投与量レベルで安全性と耐用性を改善させることが可能である。いくつかの実施形態では、吸入投与によるイマチニブの安全性と耐用性を改善することで、イマチニブの治療指数（ＴＩ）を効果的に広げられる。いくつかの実施形態では、少量の吸入されたイマチニブ投与量レベルを増やすことでさらなる有効性が達成されることがある。

【図面】

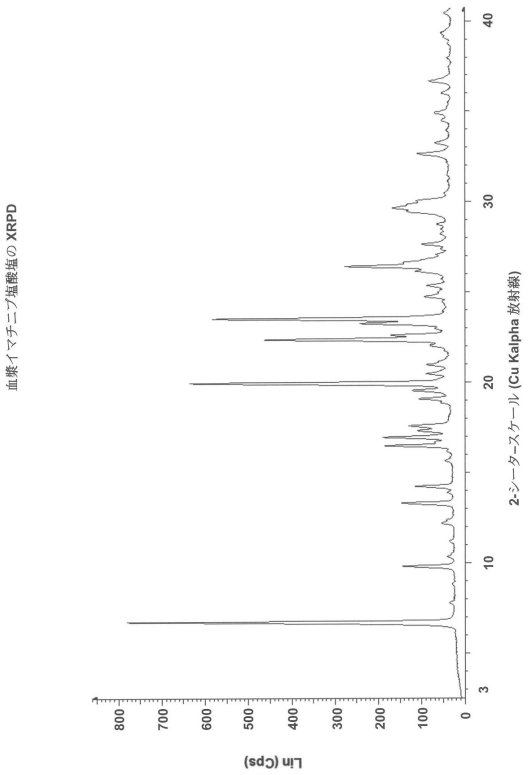
【図１】



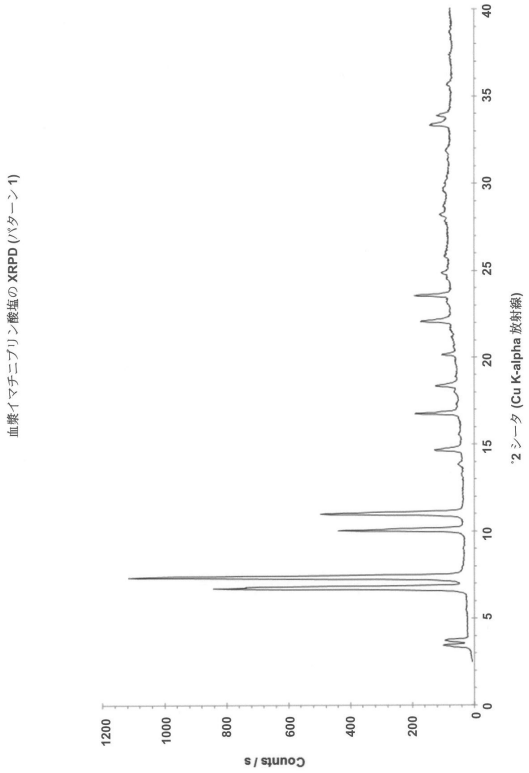
【図２】



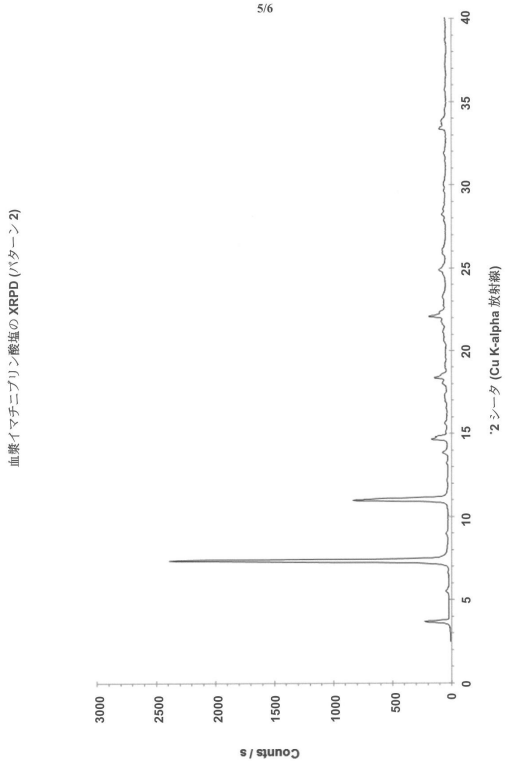
【図３】


血漿イマチニブ塩酸塩の XRPD
Lin (Cps)
2-シータースケール (Cu Kalpha 放射線)

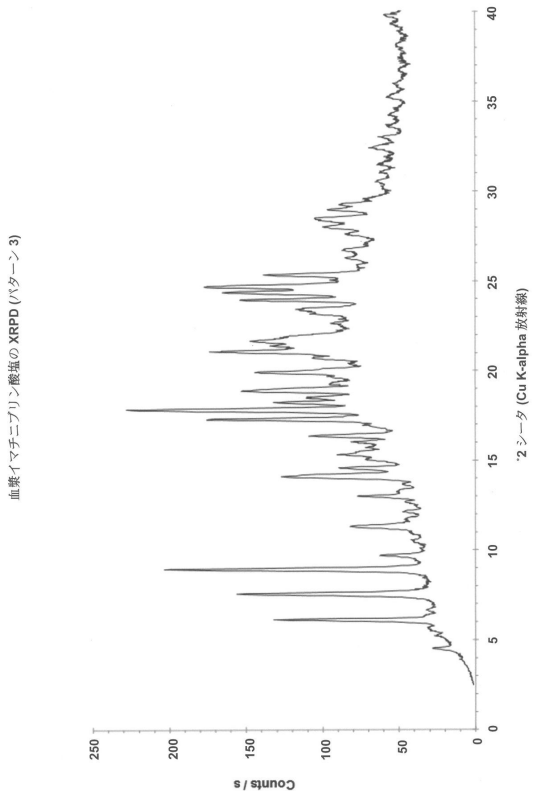
【図４】


血漿イマチニブリン酸塩の XRPD (パターン 1)
Counts / s
°2 シータ (Cu K-alpha 放射線)

【図５】


血漿イマチニブリン酸塩の XRPD (パターン 2)
Counts / s
°2 シータ (Cu K-alpha 放射線)

【図６】


血漿イマチニブリン酸塩の XRPD (パターン 3)
Counts / s
°2 シータ (Cu K-alpha 放射線)

フロントページの続き

(51)国際特許分類　　ＦＩ

Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１

(31)優先権主張番号　61/948,461
(32)優先日　平成26年3月5日(2014.3.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(56)参考文献
特表２００８－５２５３７０（ＪＰ，Ａ）
特表２００６－５１２１８４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１３／０３９１６７（ＷＯ，Ａ１）
国際公開第２０１２／１０６３８２（ＷＯ，Ａ１）
特開２００８－５４０６７６（ＪＰ，Ａ）
医学のあゆみ，Ｖｏｌ．２２７，Ｎｏ．１１，２００８年，ｐ．９６２－９６９
医学のあゆみ，２０１３年3月，Ｖｏｌ．２４４，Ｎｏ．１１，ｐｐ．９８７－９９０

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K31/00-47/69
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）