

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6473738号
(P6473738)

(45) 発行日 平成31年2月20日(2019.2.20)

(24) 登録日 平成31年2月1日(2019.2.1)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/46	(2006.01)	A 6 1 K	31/46
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02

請求項の数 16 (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-505482 (P2016-505482)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月13日(2014.3.13)
 (65) 公表番号 特表2016-515576 (P2016-515576A)
 (43) 公表日 平成28年5月30日(2016.5.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/025660
 (87) 国際公開番号 W02014/165303
 (87) 国際公開日 平成26年10月9日(2014.10.9)
 審査請求日 平成29年3月10日(2017.3.10)
 (31) 優先権主張番号 61/807,063
 (32) 優先日 平成25年4月1日(2013.4.1)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 61/874,146
 (32) 優先日 平成25年9月5日(2013.9.5)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 511229455
 パルマトリックス、インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 4 2 1 レキシントン、ハイデン アベニ
 ュー 9 9
 (74) 代理人 100095832
 弁理士 細田 芳徳
 (72) 発明者 スン、ジーン シー、
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 1 3 9 ケンブリッジ、パットナム アベ
 ニュー 2 5 9 エイ
 (72) 発明者 マンザネド、ダイアナ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 1 3 9 ケンブリッジ、ロリンズ コート
 1 0

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チオトロピウム乾燥粉末

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

吸入可能な乾燥粉末を含む、個体における呼吸器系疾患の治療で使用するための医薬組成物であって、

前記吸入可能な乾燥粉末は、塩化ナトリウム、ロイシン、および臭化チオトロピウムを含む吸入可能な乾燥粒子を含み、塩化ナトリウムが6.7%～8.4%であり、ロイシンが1.2%～2.8%であり、臭化チオトロピウムが約0.01%～約0.5%であり、前記乾燥粒子は、任意に、約20%までの1以上のさらなる治療薬を含んでもよく、全パーセンテージが乾燥基準の重量パーセンテージであり、吸入可能な乾燥粒子の成分すべてを合計すると100%になり、前記医薬組成物は、約3μg～約9μgまたは約0.5μg～約6μgの臭化チオトロピウムの名目用量で投与されるものであり、

任意に、前記呼吸器系疾患がCOPD、喘息、嚢胞性線維症、または非嚢胞性線維症気管支拡張症である、医薬組成物。

【請求項 2】

(a) 前記塩化ナトリウムが7.5%～8.2%であり、前記ロイシンが1.5%～2.5%であり、臭化チオトロピウムが約0.01%～約0.5%であり、任意に前記塩化ナトリウムが約7.9.5%～約8.0.5%であり、前記ロイシンが約1.9.5%～約2.0.5%である、または

(b) 前記吸入可能な乾燥粉末が、塩化ナトリウム、ロイシン、および臭化チオトロピウムからなり、塩化ナトリウムのロイシンに対する比が2.5:1～8:1(w/w)で

あり、前記臭化チオトロピウムが約 0.01%～約 0.5%である吸入可能な乾燥粒子を含む、または

(c) 前記吸入可能な乾燥粒子が、以下の条件下で 1 分あたり約 0.048 s q r t (k P a) / リットルの抵抗を有する受動的乾燥粉末吸入器から放出される場合、少なくとも 80% のカプセルから放出される粉末質量を有する：5 m g の全質量を含むサイズ 3 カプセルを使用して 20 L P M の流量で 1.8 ジュールの吸入エネルギー、ここで前記全質量が前記吸入可能な乾燥粒子からなり、レーザー回折により測定して前記吸入器から放出される前記吸入可能な乾燥粒子の体積中央幾何学的直径が 5 ミクロン以下である、または

(d) 前記吸入可能な乾燥粒子が、以下の条件下で 1 分あたり約 0.036 s q r t (k P a) / リットルの抵抗を有する受動的乾燥粉末吸入器から放出される場合、少なくとも 80% のカプセルから放出される粉末質量を有する：10 m g の全質量を含むサイズ 3 カプセルを使用して 30 L P M の流量で 2.3 ジュールの吸入エネルギー、ここで前記全質量が前記吸入可能な乾燥粒子からなり、レーザー回折により測定して前記吸入器から放出される前記吸入可能な乾燥粒子の体積中央幾何学的直径が 5 ミクロン以下である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

塩化ナトリウムとロイシンの比が 3 : 1 ~ 6 : 1 (w / w) である、および / または塩化ナトリウムとロイシンの比が約 4 : 1 である、および / または前記任意の治療薬が除外される、および / または前記 1 以上のさらなる治療薬が約 0.01%～約 10% の量で存在する、および / または前記 1 以上のさらなる治療薬が、1 以上のコルチコステロイド、1 以上の長時間作用型ベータ作動薬、1 以上の短時間作用型ベータ作動薬、1 以上の抗炎症薬、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から独立して選択される、および / または前記臭化チオトロピウムが約 0.02%～約 0.25% である、および / または前記吸入可能な乾燥粒子が約 10 マイクロメートル以下の体積中央幾何学的直径 (V M G D) を有する、および / または前記吸入可能な乾燥粒子が約 1 マイクロメートル～約 4 マイクロメートルの体積中央幾何学的直径 (V M G D) を有する、および / または前記吸入可能な乾燥粒子が少なくとも約 0.45 g / c c のタップ密度を有する、および / または前記乾燥粉末が約 1 ミクロン～約 5 ミクロンの M M A D を有する、および / または前記乾燥粉末が約 2.5 ミクロン～約 4.5 ミクロンの M M A D を有する、および / または前記乾燥粉末が、約 1 マイクログラム～約 5 マイクログラムのチオトロピウムの 4.4 ミクロン未満の微粒子量を有する、および / または前記乾燥粉末が、約 2.0 マイクログラム～約 5.0 マイクログラムのチオトロピウムの 4.4 ミクロン未満の微粒子量を有する、および / または前記乾燥粉末が、約 0.35 未満の、2.0 ミクロン未満の微粒子量と 4.4 ミクロン未満の微粒子量の比を有する、および / または前記乾燥粒子が、レーザー回折により測定して約 1.5 未満の 1 / 4 パール分散性比 (1 / 4 パール) を有する、および / または前記乾燥粒子が、レーザー回折により測定して約 1.4 以下の 1 / 4 パール分散性比 (1 / 4 パール) を有する、および / または前記乾燥粒子が、レーザー回折により測定して約 1.5 以下の 0.5 / 4 パール分散性比 (0.5 / 4 パール) を有する、および / または前記乾燥粉末が、約 25% 以上の、3.4 ミクロン未満の総量の F P F を有する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

吸入可能な乾燥粉末を含む、個体における呼吸器系疾患の急性増悪の治療またはその発生率もしくは重篤度の軽減で使用するための医薬組成物であって、前記吸入可能な乾燥粉末は、塩化ナトリウム、ロイシン、および臭化チオトロピウムを含む吸入可能な乾燥粒子を含み、塩化ナトリウムが 67%～84% であり、ロイシンが 12%～28% であり、臭化チオトロピウムが約 0.01%～約 0.5% であり、前記乾燥粒子は、任意に、約 20% までの 1 以上のさらなる治療薬を含んでもよく、全パーセンテージが乾燥基準の重量パーセンテージであり、吸入可能な乾燥粒子の成分すべてを合計すると 100% になり、前記医薬組成物は、約 3 μ g ~ 約 9 μ g または約 0.5 μ g ~ 約 6 μ

10

20

30

40

50

g の臭化チオトロピウムの名目用量で投与されるものであり、

任意に、前記呼吸器系疾患がCOPD、喘息、嚢胞性線維症、または非嚢胞性線維症気管支拡張症である、医薬組成物。

【請求項5】

(a) 前記塩化ナトリウムが75%～82%であり、前記ロイシンが15%～25%であり、臭化チオトロピウムが約0.01%～約0.5%であり、任意に前記塩化ナトリウムが約79.5%～約80.5%であり、前記ロイシンが約19.5%～約20.5%である、または

(b) 前記吸入可能な乾燥粉末が、塩化ナトリウム、ロイシン、および臭化チオトロピウムからなり、塩化ナトリウムのロイシンに対する比が2.5:1～8:1(w/w)であり、前記臭化チオトロピウムが約0.01%～約0.5%である吸入可能な乾燥粒子を含む、または

(c) 前記吸入可能な乾燥粒子が、以下の条件下で1分あたり約0.048 s q r t (k P a) / リットルの抵抗を有する受動的乾燥粉末吸入器から放出される場合、少なくとも80%のカプセルから放出される粉末質量を有する：5 mg の全質量を含むサイズ3カプセルを使用して20 L P Mの流量で1.8ジュールの吸入エネルギー、ここで前記全質量が前記吸入可能な乾燥粒子からなり、レーザー回折により測定して前記吸入器から放出される前記吸入可能な乾燥粒子の体積中央幾何学的直径が5ミクロン以下である、または

(d) 前記吸入可能な乾燥粒子が、以下の条件下で1分あたり約0.036 s q r t (k P a) / リットルの抵抗を有する受動的乾燥粉末吸入器から放出される場合、少なくとも80%のカプセルから放出される粉末質量を有する：10 mg の全質量を含むサイズ3カプセルを使用して30 L P Mの流量で2.3ジュールの吸入エネルギー、ここで前記全質量が前記吸入可能な乾燥粒子からなり、レーザー回折により測定して前記吸入器から放出される前記吸入可能な乾燥粒子の体積中央幾何学的直径が5ミクロン以下である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

塩化ナトリウムとロイシンの比が3:1～6:1(w/w)である、および/または塩化ナトリウムとロイシンの比が約4:1である、および/または前記任意の治療薬が除外される、および/または前記1以上のさらなる治療薬が約0.01%～約10%の量で存在する、および/または前記1以上のさらなる治療薬が、1以上のコルチコステロイド、1以上の長時間作用型ベータ作動薬、1以上の短時間作用型ベータ作動薬、1以上の抗炎症薬、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から独立して選択される、および/または前記臭化チオトロピウムが約0.02%～約0.25%である、および/または前記吸入可能な乾燥粒子が約10マイクロメートル以下の体積中央幾何学的直径(VMGD)を有する、および/または前記吸入可能な乾燥粒子が約1マイクロメートル～約4マイクロメートルの体積中央幾何学的直径(VMGD)を有する、および/または前記吸入可能な乾燥粒子が少なくとも約0.45 g / c c のタップ密度を有する、および/または前記乾燥粉末が約1ミクロン～約5ミクロンのMMADを有する、および/または前記乾燥粉末が約2.5ミクロン～約4.5ミクロンのMMADを有する、および/または前記乾燥粉末が、約1マイクログラム～約5マイクログラムのチオトロピウムの4.4ミクロン未満の微粒子量を有する、および/または前記乾燥粉末が、約2.0マイクログラム～約5.0マイクログラムのチオトロピウムの4.4ミクロン未満の微粒子量を有する、および/または前記乾燥粉末が、約0.35未満の、2.0ミクロン未満の微粒子量と4.4ミクロン未満の微粒子量の比を有する、および/または前記乾燥粒子が、レーザー回折により測定して約1.5未満の1/4パール分散性比(1/4パール)を有する、および/または前記乾燥粒子が、レーザー回折により測定して約1.4以下の1/4パール分散性比(1/4パール)を有する、および/または前記乾燥粒子が、レーザー回折により測定して約1.5以下の0.5/4パール分散性比(0.5/4パール)を有する、および/または前記乾燥粉末が、約25%以上の、3.4ミクロン未満の総量のFPFを有する、請

10

20

30

40

50

求項 4 または 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 いずれかに記載の医薬組成物を含む、乾燥粉末吸入器であって、

任意に、前記吸入可能な乾燥粉末吸入器がカプセルベースの乾燥粉末吸入器であるか、または前記吸入可能な乾燥粉末吸入器がブリスターベースの乾燥粉末吸入器であるか、または前記吸入可能な乾燥粉末吸入器がリザーバーベースの乾燥粉末吸入器である、乾燥粉末吸入器。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 6 いずれかに記載の医薬組成物を含むレセプタクルであって、

任意に、前記レセプタクルがカプセルまたはブリスターである、および / または前記レセプタクルが請求項 7 に記載の乾燥粉末吸入器に好適である、レセプタクル。

10

【請求項 9】

前記レセプタクルが約 15 mg 以下の乾燥粉末を含む、請求項 8 に記載のレセプタクル。

【請求項 10】

前記レセプタクルが約 20 mg の乾燥粉末を含むか、または前記レセプタクルが約 15 mg の乾燥粉末を含むか、または前記レセプタクルが約 10 mg の乾燥粉末を含むか、または前記レセプタクルが約 7.5 mg の乾燥粉末を含むか、または前記レセプタクルが約 5 mg の乾燥粉末を含むか、または前記レセプタクルが約 2.5 mg の乾燥粉末を含むか、または前記レセプタクルが約 1 mg の乾燥粉末を含む、請求項 8 に記載のレセプタクル。

20

【請求項 11】

前記レセプタクルが約 3 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含むか、または前記レセプタクルが約 6 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含む、請求項 8 または 10 に記載のレセプタクル。

【請求項 12】

前記乾燥粉末吸入器が請求項 8、10 または 11 のいずれか 1 項に記載のレセプタクルを含む、請求項 7 に記載の乾燥粉末吸入器。

【請求項 13】

前記レセプタクルが約 2 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含むか、または前記レセプタクルが約 1 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含む、請求項 8 または 10 に記載のレセプタクル。

30

【請求項 14】

前記レセプタクルが、約 0.5 マイクログラム ~ 約 6 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含むか、または前記レセプタクルが、約 0.5 マイクログラム ~ 約 3 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含む、請求項 8 または 10 に記載のレセプタクル。

【請求項 15】

(i) 前記吸入可能な乾燥粒子が 0.4 g/cc を超えるタップ密度を有するか、または前記乾燥粉末が約 2.5 ミクロン ~ 約 4.5 ミクロンの MMAD を有する、および / または

40

(ii) 前記乾燥粉末が約 3.0 ミクロン ~ 約 5.0 ミクロンの MMAD を有するか、または前記乾燥粉末が、約 1 マイクログラム ~ 約 5 マイクログラムのチオトロピウムの、5.0 ミクロン未満の微粒子量を有するか、または前記乾燥粉末が、約 2 マイクログラム ~ 約 4 マイクログラムのチオトロピウムの、5.0 ミクロン未満の微粒子量を有するか、または前記乾燥粉末が、約 0.25 未満の、2.0 ミクロン未満の微粒子量と 4.4 ミクロン未満の微粒子量の比を有するか、または前記乾燥粉末が約 0.20 未満の、2.0 ミクロン未満の微粒子量と 4.4 ミクロン未満の微粒子量の比を有するか、または前記乾燥粉末が、約 0.25 未満の、2.0 ミクロン未満の微粒子量と 5.0 ミクロン未満の微粒子量の比を有するか、または前記乾燥粉末が、約 0.20 未満の、2.0 ミクロン未満の

50

微粒子量と 5.0 ミクロン未満の微粒子量の比を有する、
請求項 1 ~ 6 いずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記 1 以上のさらなる治療薬が 1 以上のコルチコステロイドである、および / または
前記 1 以上のさらなる治療薬が、フルチカゾンフロ酸塩、モメタゾンフロ酸塩、シクレ
ソニド、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から独立して選択されるか、または
前記さらなる治療薬がフルチカゾンフロ酸塩である場合、前記吸入可能な乾燥粒子中の前
記フルチカゾンフロ酸塩の重量パーセンテージが乾燥基準で約 0.2 % ~ 約 4 % であるか
、または前記さらなる治療薬がモメタゾンフロ酸塩である場合、前記吸入可能な乾燥粒子
中のモメタゾンフロ酸塩の重量パーセンテージが乾燥基準で約 0.4 % ~ 約 10 % である
か、または前記さらなる治療薬がシクレソニドである場合、前記吸入可能な乾燥粒子中の
シクレソニドの重量パーセンテージが乾燥基準で約 0.2 % ~ 約 5 % である、
請求項 1 ~ 6 いずれかに記載の医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2014 年 1 月 9 日に提出された米国特許出願第 61 / 925,400 号、
2013 年 9 月 5 日に提出された米国特許出願第 61 / 874,146 号、および 201
3 年 4 月 1 日に提出された米国特許出願第 61 / 807,063 号の利点を請求し、これ
らの出願の全教示は参照により本明細書中に組み込まれる。

20

【背景技術】

【0002】

チオトロピウムの化学構造は、米国特許第 5,610,163 号および RE39,82
0 で最初に記載された。チオトロピウム塩には、カチオン性チオトロピウムと以下のアニ
オンのうちの 1 つとを含む塩が含まれる：臭化物、フッ化物、塩化物、ヨウ素、C1 ~ C
4 - アルキル硫酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、
硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸
塩、シュウ酸塩、コハク酸塩および安息香酸塩、アルキル基でフッ素によって場合により
一、二もしくは三置換されていてもよい C1 ~ C4 - アルキルスルホン酸塩、またはフェ
ニル環で C1 ~ C4 - アルキルによって場合により一もしくは多置換されていてもよいフ
ェニルスルホン酸塩。臭化チオトロピウムは、例えば COPD および喘息の治療で治療的
有用性を提供する抗コリン作用薬であり、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HAN
DHALER (乾燥粉末吸入器) (Boehringer Ingelheim, G
ermany) 中の活性成分である。臭化チオトロピウムは、結晶性無水物 (例えば米国
特許第 6,608,055 号; 第 7,968,717 号; および第 8,163,913 号
(形態 11) に記載)、結晶性一水和物 (例えば、米国特許第 6,777,423 号およ
び同第 6,908,928 号に記載) ならびに結晶性溶媒和物 (例えば米国特許第 7,8
79,871 号に記載) などの様々な形態で結晶化することが知られている。チオトロピ
ウムの様々な結晶形態は、X 線粉末回折 (XRPD)、示差走査熱量測定法 (DSC)、
結晶構造、および赤外線 (IR) スペクトル分析をはじめとする多種多様のアッセイによ
って識別できる。チオトロピウムは、当該技術分野で周知の様々な方法 (例えば、米国特
許第 6,486,321 号; 第 7,491,824 号; 第 7,662,963 号; および
第 8,344,143 号で記載される方法を含む) を使用して合成できる。

30

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明は、塩化ナトリウム、ロイシン、および臭化チオトロピウムを含む吸入可能な乾
燥粒子であって、ここで、塩化ナトリウムは約 60 % ~ 約 90 % であり、ロイシンは約 1
0 % ~ 約 40 % であり、臭化チオトロピウムは約 0.01 % ~ 約 0.5 % であり、そして
任意に、約 20 % までの 1 以上のさらなる治療薬を含んでもよく; 好ましくは、塩化ナト

50

リウムは約 6.7% ~ 約 8.4% であり、ロイシンは約 1.2% ~ 約 2.8% であり、臭化チオトロピウムは約 0.01% ~ 約 0.5% であり、そして任意に、約 20% までの 1 以上のさらなる治療薬を含んでもよく；さらに好ましくは、塩化ナトリウムは約 7.5% ~ 約 8.2% であり、ロイシンは約 1.5% ~ 約 2.5% であり；そして最も好ましくは、塩化ナトリウムは約 7.9.5% ~ 約 8.0.5% であり、ロイシンは約 1.9.5% ~ 約 2.0.5% である吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末に関し、ここで、全てのパーセンテージは乾燥基準の重量パーセンテージであり、吸入可能な乾燥粒子のすべての成分は合計すると 100% になる。本発明はまた、塩化ナトリウム、ロイシン、および臭化チオトロピウムを含む呼吸域可能な乾燥粒子であって、塩化ナトリウムが約 6.5% ~ 約 8.6% であり、ロイシンが約 1.0% ~ 約 3.5% であり、臭化チオトロピウムが約 0.01% ~ 約 0.5% であって、任意に、1 以上のさらなる治療薬を含んでもよく、1 以上のさらなる治療薬は約 1% ~ 約 10% であり、さらに好ましくは 1 以上のさらなる治療薬は約 3% ~ 約 7% であり、そして最も好ましくは 1 以上のさらなる治療薬は約 4% ~ 約 5% である吸入可能な乾燥粒子を含む乾燥粉末にも関し、ここで、全パーセンテージは乾燥基準の重量パーセンテージであり、吸入可能な乾燥粒子の成分すべてを合計すると 100% になる。

10

【0004】

本発明はまた、塩化ナトリウム、ロイシン、および臭化チオトロピウムからなる吸入可能な乾燥粒子であって、塩化ナトリウムとロイシンの比が 2.5 : 1 ~ 8 : 1 (w/w) であり、臭化チオトロピウムが約 0.01% ~ 約 0.5% であり、任意に、約 20% までの 1 以上のさらなる治療薬から成り；好ましくは、塩化ナトリウムとロイシンの比は 3 : 1 ~ 6 : 1 (w/w) であり；そして最も好ましくは、塩化ナトリウムとロイシンの比は約 4 : 1 (w/w) である吸入可能な乾燥粒子を含む乾燥粉末にも関し、ここで、すべてのパーセンテージは乾燥基準の重量パーセンテージであり、吸入可能な乾燥粒子の成分すべてを合計すると 100% になる。本発明はさらに、塩化ナトリウム、ロイシン、および臭化チオトロピウムからなる吸入可能な乾燥粒子であって、塩化ナトリウムとロイシンの比が 1.5 : 1 ~ 9 : 1 (w/w) であり、臭化チオトロピウムが約 0.01% ~ 約 0.5% であり、任意に、約 20% までの 1 以上のさらなる治療薬を含んでもよい；好ましくは、塩化ナトリウムとロイシンの比は 1.9 : 1 ~ 8.5 : 1 (w/w) である吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末にも関し、ここで、すべてのパーセンテージは乾燥基準の重量パーセンテージであり、吸入可能な乾燥粒子の成分すべてを合計すると 100% になる。

20

30

【0005】

吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末は、任意に、はさらなる治療薬を含まない。

【0006】

吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末は、その他の時には、乾燥重量で処方量の 20% 以下のさらなる治療薬を含まない。1 以上のさらなる治療薬は約 0.01% ~ 約 10% の量で存在してもよく、特に、1 以上のさらなる治療薬は約 0.01% ~ 0.5% の量、0.5% 超 ~ 3% の量、または 3% 超 ~ 約 10% の量で存在してもよい。1 以上のさらなる治療薬は、独立して、1 以上のコルチコステロイド、1 以上の長時間作用型ベータ作動薬、1 以上の短時間作用型ベータ作動薬、1 以上の抗炎症薬、1 以上の気管支拡張薬、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。

40

【0007】

吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末は、約 0.01% ~ 約 0.5% の臭化チオトロピウムを含むか、または約 0.02% ~ 約 0.25% の臭化チオトロピウムを含み、ここで、パーセンテージは乾燥基準の重量パーセンテージである。

【0008】

吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末は、以下の特徴および/または特性：約 10 マイクロメートル以下、または約 1 マイクロメートル ~ 約 4 マイクロメートルの体積中央幾何学的直径 (volume median geometric diameter)

50

r) (VMGD); 少なくとも約 0.45 g/cc 、約 0.45 g/cc ~ 約 1.2 g/cc 、少なくとも約 0.5 g/cc 、少なくとも約 0.55 g/cc 、または少なくとも約 0.55 g/cc ~ 約 1.0 g/cc のタップ密度; 約 1 ミクロン ~ 約 5 ミクロン、約 2 ミクロン ~ 約 5 ミクロン、または好ましくは、約 2.5 ミクロン ~ 約 4.5 ミクロンの空気力学的質量中央粒子径; 約 1 マイクログラム ~ 約 5 マイクログラムのチオトロピウム、または約 2.0 マイクログラム ~ 約 5.0 マイクログラムのチオトロピウムの 4.4 ミクロン未満の微粒子量 (fine particle dose); 約 0.50 未満、または好ましくは、約 0.35 未満、または約 0.25 未満の 2.0 ミクロン未満の微粒子量の 4.4 ミクロン未満の微粒子量との比; 約 1.5 未満、または約 1.4 未満の 1/4 バール分散性比、約 1.5 以下の 0.5/4 バール分散性比
 の 1 以上を有し、ここで、全ての分散性比はレーザー回折によって測定した; 約 25% 以上、約 25% ~ 約 60%、約 40% 以上、または約 40% ~ 約 60% の 3.4 ミクロン未満の全用量の FPF; 約 45% 以上、約 45% ~ 約 80%、約 60% 以上、または約 60% ~ 約 80% の 5.6 ミクロン未満の全用量の FPF
 の 1 以上を有する。

10

【0009】

また、それらは、少なくとも約 0.4 g/cm^3 のタップ密度、 0.4 g/cm^3 を超えるタップ密度、または 0.4 g/cm^3 超から約 1.2 g/cm^3 のタップ密度; 好ましくは約 3 ミクロン ~ 約 5 ミクロン、もしくは約 4 ミクロン; または約 3 ミクロン ~ 約 6 ミクロン、または、好ましくは約 4 ミクロン ~ 約 6 ミクロン、好ましくは約 5 ミクロンの空気力学的質量中央粒子径 (MMAD); 約 1 マイクログラム ~ 約 4 マイクログラムのチオトロピウム、または好ましくは、約 1.5 マイクログラム ~ 3.5 マイクログラム、約 2.0 マイクログラム、約 2.5 マイクログラム、もしくは約 3.0 マイクログラムの 4.4 ミクロン未満の微粒子量; 約 0.50 未満、または好ましくは、約 0.35 未満、または好ましくは 0.25 未満、約 0.20 未満、もしくは約 0.18 未満の、2.0 ミクロン未満の微粒子量の 5.0 ミクロン未満の微粒子量との比を有し得る。

20

【0010】

吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末は、以下の条件下で 1 分あたり約 $0.036 \text{ sqr t (kPa) / リットル}$ の抵抗を有する受動的乾燥粉末吸入器から放出される場合、少なくとも 80% のカプセルから放出された粉末質量を含む; 10 mg の合計質量を含むサイズ 3 カプセルを使用して 30 LPM の流量で 2.3 ジュールの吸入エネルギー、前記総質量は吸入可能な乾燥粒子からなり、ここで、レーザー回折によって測定される吸入具から放出された吸入可能な乾燥粒子の体積中央幾何学的直径は 5 ミクロン以下である。

30

【0011】

本発明はまた、呼吸器系疾患を治療する方法、および / あるいはそれを必要とする患者の気道に、呼吸域粒子を含む呼吸域粉末を投与することによって、呼吸器系疾患を治療するかまたはその急性憎悪の発生率もしくは重篤度を軽減する方法にも関する。

【0012】

さらに、本発明はまた、それを必要とする患者の気道に呼吸粒子を含む呼吸域粉末を投与することによって呼吸器系疾患の症状を緩和する方法および / または呼吸器系疾患にかかっている患者の肺機能を改善する方法にも関する。理論によって拘束されることを望まないが、一定期間にわたって患者の肺機能を改善することは、呼吸器系疾患を治療するため、および / または急性憎悪を予防するための長期にわたる方法であると考えられる。

40

【0013】

吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末は、1) 個体における呼吸器系疾患の治療で使用してもよく、この使用は、当該個体の気道に、有効量の吸入可能な乾燥粉末を投与し、その結果、呼吸器系疾患を治療することを含む、および / あるいは、2) 個体における呼吸器系疾患の急性憎悪の治療またはその発生率もしくは重篤度の軽減で使用してもよく、この使用は、当該個体の気道に、有効量の吸入可能な乾燥粉末を投与し、その結果

50

、呼吸器系疾患の急性増悪を治療またはその発生率もしくは重篤度を軽減することを含む。

【 0 0 1 4 】

さらに、吸入可能な乾燥粒子を含む呼吸域乾燥粉末は、1) 呼吸器系疾患の症状の緩和で使用してもよく、この使用は、その個体の気道に、有効量の吸入可能な乾燥粉末を投与し、その結果、呼吸器系疾患の症状を緩和することを含む、および/または、2) 呼吸器系疾患にかかっている患者の肺機能の改善で使用してもよく、この使用は、その個体の気道に有効量の吸入可能な乾燥粉末を投与し、その結果、呼吸器系疾患にかかっている患者肺機能が改善されることを含む。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態では、呼吸器系疾患は、COPD、慢性気管支炎、気腫、喘息、嚢胞性線維症、または非嚢胞性線維症気管支拡張症である。呼吸器系疾患は、好ましくはCOPD、慢性気管支炎、および/または気腫である。

【 0 0 1 6 】

吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末を乾燥粉末吸入器収容してもよい。乾燥粉末吸入器は、カプセルベースの乾燥粉末吸入器、プリスターベースの乾燥粉末吸入器、またはリザーバーベースの乾燥粉末吸入器であってよい。吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末をレセプタクル中に収容していてもよい。レセプタクルはカプセルまたはプリスターであってよく、この場合、レセプタクルは上述の乾燥粉末吸入器のいずれにも好適である。レセプタクルは、約15mg以下、約11mg以下、約8.5mg以下、約6mg以下、または約4mg以下の質量の吸入可能な乾燥粉末を収容する。レセプタクルは、約15mg、10mg、7.5mg、5mg、2.5mg、または1mgの質量の吸入可能な乾燥粉末を収容することができる。レセプタクルは、約1.5～約12マイクログラム、約3～約12マイクログラム、約3～約9マイクログラム、または約3～約6マイクログラムの名目用量のチオトロピウムを収容してもよい。レセプタクルは、約1.5マイクログラム、約3マイクログラム、約6マイクログラム、約9マイクログラム、または約12マイクログラムの名目用量のチオトロピウムを収容することができる。レセプタクルを、乾燥粉末吸入器中に収容することができる、または個別に包装および/もしくは販売することができる。

【 0 0 1 7 】

吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末は、乾燥粉末吸入器中に収容することができる。乾燥粉末吸入器は好ましくはカプセルベースの乾燥粉末吸入器である。さらに好ましくは、乾燥粉末吸入器は、RS01ファミリーの乾燥粉末吸入器(Plastiape S.p.A., Italy)から選択される。さらに好ましくは、乾燥粉末吸入器は、RS01 HRまたはRS01 UHR2から選択される。1つの態様では、乾燥粉末吸入器はRS01 HRではない。最も好ましくは、乾燥粉末吸入器はRS01 UHR2である。吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末をレセプタクル中に収容することができる。レセプタクルは、好ましくはカプセルである。好ましくは、カプセル材料はゼラチンおよびHPMC(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)から選択される。さらに好ましくは、カプセル材料はHPMCである。1つの態様では、カプセル材料はゼラチンではない。好ましくは、レセプタクルはサイズ3カプセルである。さらに好ましくは、レセプタクルはサイズ3、HPMCカプセルである。最も好ましくは、吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末は、RS01 UHR2乾燥粉末吸入器中で使用するためのサイズ3HPMCカプセル中に収容される。1つの態様では、吸入可能な乾燥粉末は吸入可能な乾燥粒子から構成される。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 8 】

【図1A】図1A)は、それぞれ例示的処方I、II、III、およびIVについて経時的なチオトロピウムの血漿レベルの幾何平均を示すグラフである。

【図1B】B)は、(1時間あたりのpgチオトロピウム)/ml血清として、それぞれ

10

20

30

40

50

処方Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、およびⅣの投与後 0 ~ 2 時間の曲線下面積 (AUC) を示すプロットである。

【図 2】図 2 は、それぞれ例示的処方Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、およびプラセボについてベースラインからの FEV_1 (努力性呼気 1 秒量) の経時的な平均的变化を示すグラフである。

【図 3】図 3 は、5 . 8 μ g の名目用量での処方Ⅱおよび 18 μ g の名目用量での SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) についての 4 kPa 圧力低下での空気力学的サイズ分布のグラフであり、名目薬物負荷が減少した処方Ⅱについて類似した微粒子量 (FPD) を示す。

【図 4】図 4 は、処方Ⅱが SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) に対して口腔沈着が最小であり、潜在的な副作用を低減することを示すグラフである。

【図 5】図 5 は、様々な患者に関連する吸入圧力低下にわたって、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) に対して RS01 を使用する処方Ⅱの流速依存性の減少を示すグラフである。

【図 6】図 6 は、それぞれ例示的処方Ⅰ、Ⅱ、Ⅲおよび SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) のチオトロピウムの血漿レベル (pg/ml) の経時的な幾何平均を示すグラフである。

【図 7】図 7 は、例示的処方Ⅰ (「3 μ g」とも称する 3 マイクログラムの名目用量)、Ⅱ (「6 μ g」とも称する 6 マイクログラムの名目用量)、Ⅲ (「9 μ g」とも称する 9 マイクログラムの名目用量)、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) およびプラセボについての経時的なベースラインからの FEV_1 (努力性呼気 1 秒量) の平均的变化を示すグラフである。

【図 8】図 8 は、5 . 8 μ g の名目用量での RS01 UHR2 から送達される処方Ⅱおよび 18 μ g の名目用量での SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) についての 4 kPa 圧力低下での空気力学的サイズ分布のグラフであり、名目薬物負荷が減少した処方Ⅱについて類似した微粒子量 (FPD) を示す。

【図 9】図 9 は、RS01 UHR2 から送達される処方Ⅱは、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) に対して口腔沈着が最小であり、潜在的な副作用を軽減することを示すグラフである。

【図 10】図 10 は、様々な患者に関連する吸入圧力低下にわたって SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) に対して RS01 UHR2 から送達される処方Ⅱの減少した流速依存性を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明は、塩化ナトリウム、ロイシン、および臭化チオトロピウムを含む吸入可能な乾燥粒子であって、塩化ナトリウムが約 60 % ~ 約 90 % であり、ロイシンが約 10 % ~ 約 40 % であり、臭化チオトロピウムが約 0 . 01 % ~ 約 0 . 5 % であり、任意に、約 20 % までの 1 以上のさらなる治療薬を含んでもよい吸入可能な粒子を含む吸入可能な乾燥粉末に関し；好ましくは、塩化ナトリウムは約 67 % ~ 約 84 % であり、ロイシンは約 12 % ~ 約 28 % であり、臭化チオトロピウムは約 0 . 01 % ~ 約 0 . 5 % であり、任意に、約 20 % までの 1 以上のさらなる治療薬を含んでもよく；好ましくは、塩化ナトリウムは約 75 % ~ 約 82 % であり、ロイシンは約 15 % ~ 約 25 % であり；そして最も好ましくは、塩化ナトリウムは約 79 . 5 % ~ 約 80 . 5 % であり、ロイシンは約 19 . 5 % ~ 約 20 . 5 % であり、ここで、全てのパーセンテージは乾燥基準の重量パーセンテージであり、吸入可能な乾燥粒子の成分のすべてを合計すると 100 % になる。本発明はまた、塩化ナトリウム、ロイシン、および臭化チオトロピウムを含む吸入可能な乾燥粒子であって、塩化ナトリウムが約 65 % ~ 約 86 % であり、ロイシンが約 10 % ~ 約 35 % であり、臭化チオトロピウムが約 0 . 01 % ~ 約 0 . 5 % であり、任意に、1 以上のさらなる治療薬を含んでもよい吸入可能な乾燥粒子を吸入可能な乾燥粉末に関し、ここで、1 以上のさ

10

20

30

40

50

らなる治療薬は約 1 % ~ 約 10 % であり、さらに好ましくは 1 以上のさらなる治療薬は約 3 % ~ 約 7 % であり、そして最も好ましくは 1 以上のさらなる治療薬は約 4 % ~ 約 5 % であり、ここで、全てのパーセンテージは乾燥基準の重量パーセンテージであり、吸入可能な乾燥粒子の成分のすべてを合計すると 100 % になる。

【0020】

本発明はまた、塩化ナトリウム、ロイシン、および臭化チオトロピウムからなる吸入可能な乾燥粒子であって、塩化ナトリウムとロイシンの比が 2 : 5 : 1 ~ 8 : 1 (w/w) であり、臭化チオトロピウムが約 0.01 % ~ 約 0.5 % であり、任意に、約 20 % までの 1 以上のさらなる治療薬からなる吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末にも関し；好ましくは、塩化ナトリウムとロイシンの比は 3 : 1 ~ 6 : 1 (w/w) であり；そして最も好ましくは、塩化ナトリウムとロイシンの比は約 4 : 1 であり、ここで、すべてのパーセンテージは乾燥基準の重量パーセンテージであり、吸入可能な乾燥粒子の成分すべてを合計すると 100 % になる。本発明はまた、塩化ナトリウム、ロイシン、および臭化チオトロピウムからなる吸入可能な乾燥粒子であって、塩化ナトリウムとロイシンの比が 1 : 5 : 1 ~ 9 : 1 (w/w) であり、臭化チオトロピウムが約 0.01 % ~ 約 0.5 % であり、そして任意に、約 20 % までの 1 以上のさらなる治療薬を含んでもよい吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末にも関し；好ましくは、塩化ナトリウムとロイシンの比は 1 : 9 : 1 ~ 8 : 5 : 1 (w/w) であり、ここで、すべてのパーセンテージは乾燥基準の重量パーセンテージであり、吸入可能な乾燥粒子の成分すべてを合計すると 100 % になる。

【0021】

吸入可能な乾燥粒子を含むこれらの吸入可能な乾燥粉末は、水性である、および/もしくは別の溶媒を含む溶液または懸濁液中のそれらの成分から、噴霧乾燥または他の匹敵する過程によって製造してもよい。吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末は、水分量および溶媒含有量において比較的水分がなく、幾何直径が小さく、質量密度が高密度であり、そして比較的少量のエネルギーで互いに解凝集 (deagglomerate) する点で分散性である。それらは、比較的小さな空気力学的直径、比較的高い微粒子画分および肺沈着に適したサイズ以下の微粒子量などの優れたエアロゾル特性を有する。これらの特性は実施例 1 で 2 つの例示的処方について示さる。塩化ナトリウム、ロイシンおよびチオトロピウムを含む 3 つのさらなる好ましい吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末が実施例 3 で記載されている。吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末を製するために行う処理にもかかわらず、臭化チオトロピウムは実施例 2 および 4 で記載するインビボ実験で示されるようにその活性を維持する。

【0022】

定義

本明細書中で用いられる場合、「約」という語は、表示された値プラスマイナス 5 % の相対的範囲を指し、例えば「約 20 mg」は「20 mg プラスマイナス 1 mg」である。

【0023】

本明細書中で用いられる場合、吸入可能な乾燥粒子の「投与 (administration または administering)」という語は、吸入可能な乾燥粒子を対象の気道に導入することを指す。

【0024】

「カプセルから放出される粉末質量」または「CEPM」という語は本明細書中で用いられる場合、カプセルまたは投与単位容器から吸入操作中に放出される乾燥粉末処方の量を指す。重量測定法で、典型的には吸入操作の前後でカプセルを秤量して、取り出された粉末処方の質量を測定することによって、CEPM を測定する。CEPM は、除去された粉末の質量 (ミリグラム) として、または吸入操作の前にカプセル中に最初に充填された粉末質量のパーセンテージとしてのいずれかで表すことができる。

【0025】

「分散性」という語は、呼吸用エアロゾルに消散させることができる乾燥粉末または乾

乾燥粒子の特徴を説明する専門用語である。乾燥粉末または乾燥粒子の分散性は、本明細書中では、1 パールの分散（すなわち、レギュレーター）圧で測定された体積中央幾何直径（VMGD）を、4 パールの分散（すなわち、レギュレーター）圧で測定された VMGD で割った商、または HELOS / RODOS などを用いてレーザー回折によって測定された 4 パールでの VMGD で 0.5 パールでの VMGD を割ったものとして表される。これらの商は、本明細書中ではそれぞれ「1 パール / 4 パール分散性比」、および「0.5 パール / 4 パール分散性比」と称される。分散性は低い商と関連がある。例えば、1 パール / 4 パール分散性比は、HELOS または他のレーザー回折システムによって測定して約 1 パールで RODOS 乾燥粉末分散機（または同等の技術）のオリフィスから放出される吸入可能な乾燥粒子または粉末の VMGD を、HELOS / RODOS により 4 パールで測定した同じ吸入可能な乾燥粒子または粉末の VMGD で割ったものを指す。したがって、高分散性乾燥粉末または吸入可能な乾燥粒子は、1.0 に近い 1 パール / 4 パール分散性比または 0.5 パール / 4 パール分散性比を有する。高分散性粉末は、集塊、凝集もしくは集合する傾向が低い、および / または、集塊、凝集もしくは集合する場合、吸入具から放出され、対象に吸入される際に容易に分散または解凝集する。分散性は、流量の関数として吸入具から放出されるサイズを測定することによっても評価できる。吸入具を通る流量が減少するにつれ、粉末を分散させるために移動させることができる気流中のエネルギー量が減少する。高分散性粉末は、その空気力学的質量中央粒子径（MMAD）によって空気力学的に、またはその VMGD によって幾何学的に特徴づけられるサイズ分布を有し、約 15 ~ 60 LPM、または約 20 ~ 60 LPM などの、ヒトによる吸入に特徴的な様々な流量とともに実質的に増加しない。VMGD は、体積中央直径（VMD）、 $\times 50$ 、または $D_v 50$ とも呼ばれる場合がある。

10

20

【0026】

「乾燥粒子」という語は、本明細書中で用いられる場合、約 15 % までの水または他の溶媒を含んでもよい吸入可能な粒子を指す。好ましくは、乾燥粉末は水もしくは他の溶媒を乾燥粒子の約 10 重量 % まで、約 5 重量 % まで、約 1 重量 % まで、または 0.01 重量 % ~ 1 重量 % 含むか、あるいは水もしくは他の溶媒を実質的に含まない可能性があるか、または無水であり得る。

【0027】

「乾燥粉末」という語は本明細書中で用いられる場合、吸入可能な乾燥粒子を含む組成物を指す。好ましくは、吸入可能な乾燥粉末は水もしくは他の溶媒を吸入可能な乾燥粒子の約 10 重量 % まで、約 5 重量 % まで、約 1 % まで、または 0.01 重量 % ~ 1 重量 % 含むか、あるいは水もしくは他の溶媒を実質的に含まない可能性があるか、または無水であり得る。

30

【0028】

「有効量」という語は、本明細書中で用いられる場合、所望の効果を達成するため；呼吸機能の低下を改善または予防するため（例えば、努力肺活量（FEV₁ / FVC）の割合としての 1 秒努力呼気肺活量（FEV₁）および / または 1 秒努力呼気肺活量（FEV₁）を改善するため、呼吸器系疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、嚢胞性線維症（CF）、および非 CF 気管支拡張症の急性増悪の発生を低減するために必要な薬剤の量を指す。

40

【0029】

特定の使用のための実際の有効量は、特定の乾燥粉末または乾燥粒子、投与様式、および対象の年齢、体重、全体的健康状態、ならびに治療される症状または状態の重篤度によって変動する可能性がある。投与される乾燥粉末および乾燥粒子の好適な量、および特定の患者のための投薬計画は、これらや他の検討事項に基づいて通常の技術を有する臨床医が決定することができる。

【0030】

本明細書中で用いられる場合、「放出量」または「ED」という語は、発射または分散事象後の好適な吸入器具からの薬物送達の指標（indication）を指す。さらに

50

詳細には、乾燥粉末処方について、EDは、単位用量パッケージから抜き出され、吸入器具のマウスピースから出る粉末のパーセンテージの量である。EDは、吸入器具によって送達される用量の、名目用量（すなわち、発射前に最適な吸入器具中に入れた単位用量あたりの粉末の質量）に対する割合として定義される。EDは実験により測定されるパラメータであり、USP Section 601 Aerosols, Metered-Dose Inhalers and Dry Powder Inhalers, Delivered-Dose Uniformity, Sampling the Delivered Dose from Dry Powder Inhalers, United States Pharmacopeia convention, Rockville, MD, 13th Revision, 222-225, 2007の方法を使用して決定できる。この方法は、インピトロ器具セットアップを利用して、患者投薬を模倣する。

10

【0031】

「FPF(<5.6)」、「FPF(<5.6ミクロン)」、および「5.6ミクロン未満の微粒子画分」という語は、本明細書中で用いられる場合、5.6ミクロン未満の空気力学的直径を有する乾燥粒子のサンプルの画分を指す。例えば、FPF(<5.6)は、2段崩壊性アンダーセン・カスケード・インパクター(ACI)の2段上および最終収集用フィルター上に沈着した吸入可能な乾燥粒子の質量を、器具に送達するためのカプセル中に秤取された吸入可能な乾燥粒子の質量で割ることによって決定できる。このパラメータは、「FPF__TD(<5.6)」として特定することもでき、ここで、TDは総用量を意味する。8段ACIを使用して同様の測定を実施することができる。8段ACIカットオフは標準的60L/分の流量で異なるが、FPF__TD(<5.6)は、8段完全データセットから推定できる。8段ACIの結果は、カプセル中にあったものの代わりにACI中に集められた用量を使用してFPFを決定するUSP法によって、算出することもできる。

20

【0032】

「FPD(<4.4)」、「FPD<4.4μm」、「FPD(<4.4ミクロン)」および「4.4ミクロン未満の微粒子量」という語は、本明細書中で用いられる場合、4.4マイクロメートル未満の空気力学的直径を有する吸入可能な乾燥粉末粒子の質量を指す。例えば、FPD<4.4μmは、標準的な60L/分の流量で8段ACIを使用し、ACI中へ駆動される単一用量の粉末について、最終収集用フィルター、および6、5、4、3、および2段上に沈着される質量を合計することによって決定できる。

30

【0033】

「FPF(<5.0)」、「FPF<5μm」、「FPF(<5.0ミクロン)」、および「5.0ミクロン未満の微粒子画分」という語は本明細書中で用いられる場合、5.0マイクロメートル未満の空気力学的直径を有する吸入可能な乾燥粒子の質量分率を指す。例えば、FPF(<5.0)は、標準的な60L/分の流量で8段ACIを使用し、8段完全データセットから推定することによって決定できる。このパラメータはまた、「FPF__TD(<5.0)」と同一視することもでき、ここで、TDは総用量を意味する。Malvern Spraytec、Malvern MastersizerまたはSympatec HELOSパーティクルサイザーによって得られるものなどの幾何的サイズ分布とあわせて使用される場合、「FPF(<5.0)」は、5.0マイクロメートル未満の幾何直径を有する吸入可能な乾燥粒子の質量分率を指す。

40

【0034】

「FPF(<3.4)」、「FPF(<3.4ミクロン)」、および「3.4ミクロン未満の微粒子画分」という語は、本明細書中で用いられる場合、3.4ミクロン未満の空気力学的直径を有する吸入可能な乾燥粒子の質量分率を指す。例えば、FPF(<3.4)は、2段崩壊性ACIの最終収集用フィルター上に沈着した吸入可能な乾燥粒子の質量を、器具へ送達するためにカプセル中に秤量された吸入可能な乾燥粒子の総質量で割ることによって決定できる。このパラメータはまた、「FPF__TD(<3.4)」と同一

50

視することもでき、ここで、T Dは総用量を意味する。8段A C Iを使用して同様の測定を実施できる。8段A C I結果は、カプセル中にあったものの代わりにA C Iに集められた用量を用いてF P Fを決定するU S P法によって算出することもできる。

【0035】

「ハウズナー比」は、タップ密度を嵩密度で割ったものを指す専門用語であり、特徴的には原料粉末流動性と相関する（すなわち、ハウズナー比の増加は、特徴的には粉末流動性の減少に対応する）

【0036】

「吸入可能」という語は、本明細書中で用いられる場合、吸入により対象において気道への送達（例えば、肺送達）に適した乾燥粒子または乾燥粉末を指す。吸入可能な乾燥粉末または乾燥粒子は、約10ミクロン未満、好ましくは約5ミクロン以下の空気力学的質量中央粒子径（MMA D）を有する。

10

【0037】

本明細書中で用いられる場合、「気道」という語は、上気道（例えば、鼻道、鼻腔、喉、および咽頭）、呼吸気道（例えば、喉頭、気管、気管支、および細気管支）ならびに肺（例えば、呼吸細気管支、肺胞管、肺胞嚢、および肺胞）を包含する。

【0038】

「小さい」という語は、本明細書中で吸入可能な乾燥粒子を記載するために用いられる場合、約10ミクロン以下、好ましくは約5ミクロン以下の体積中央幾何学的直径（VMGD）を有する粒子を指す。

20

【0039】

乾燥粉末および乾燥粒子

本発明は、チオトロピウムを活性成分として含む吸入可能な乾燥粉末および吸入可能な乾燥粒子に関する。チオトロピウムの化学構造は、米国特許第5,610,163号およびRE39,820で最初に記載された。チオトロピウム塩としては、カチオン性チオトロピウムと以下のアニオンの1つとを含む塩が挙げられる：臭化物、フッ化物、塩化物、ヨウ素、C1~C4-アルキル硫酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩および安息香酸塩、アルキル基でフッ素により一置換、二置換もしくは三置換されていてもよいC1~C4-アルキルスルホン酸塩またはフェニル環でC1~C4-アルキルにより一置換もしくは多置換されていてもよいフェニルスルホン酸塩。臭化チオトロピウムは、COPDおよび喘息の治療で治療的有用性をもたらすコリン作用薬であり、SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）（Boehringer Ingelheim, Germany）中の活性成分である。臭化チオトロピウムは、結晶性無水物（例えば、米国特許第6,608,055号；同第7,968,717号；および同第8,163,913号（形態11）で記載）、結晶性一水和物（例えば、米国特許第6,777,423号および同第6,908,928号で記載）ならびに結晶性溶媒和物（例えば、米国特許第7,879,871号で記載）などの様々な形態で結晶化することが知られている。チオトロピウムの様々な結晶形態は、X線粉末回折（XRPD）、示差走査熱量測定法（DSC）、結晶構造、および赤外線（IR）スペクトル分析をはじめとする多くの異なるアッセイによって区別できる。チオトロピウムは、当該技術分野で周知の様々な方法（例えば、米国特許第6,486,321号；同第7,491,824号；同第7,662,963号；および同第8,344,143号で記載されている方法を含む）を用いて合成できる。

30

40

【0040】

チオトロピウムは概して、吸入可能な乾燥粉末および吸入可能な乾燥粒子中、臭化チオトロピウムの形態で存在する。特に、吸入可能な乾燥粉末は、乾燥基準で：約79.5%（w/w）~約80.5%（w/w）の塩化ナトリウム、約19.5%（w/w）~約20.5%（w/w）のロイシン、および約0.01%（w/w）~約0.5%（w/w）の臭化チオトロピウム、および/または約4:1の重量比の塩化ナトリウム

50

対ロイシン、そして約 0.01% (w/w) ~ 約 0.5% (w/w) の臭化チオトロピウムを含む吸入可能な乾燥粒子を含む。例えば、本発明は、表 1 に記載する、処方 I ~ V と称する吸入可能な乾燥粉末を提供する。

【表 1】

表 1 チオトロピウム処方

処方	組成 (重量%、乾燥基準)		
	臭化チオトロピウム	ロイシン	塩化ナトリウム
I	0.04	19.99	79.97
I I	0.07	19.99	79.94
I I I	0.11	19.98	79.91
I V	0.14	19.97	79.89
V	0.22	19.96	79.82

【0041】

さらに、チオトロピウム処方はさらなる治療薬を可能にするために調節することができる。1つの実施形態では、吸入可能な乾燥粉末は、乾燥基準で：約 60% ~ 約 90% の塩化ナトリウム、約 10% ~ 約 40% のロイシン、約 0.01% ~ 約 0.5% の臭化チオトロピウムを含み、任意に、約 20% までの 1 以上のさらなる治療薬を含んでもよい吸入可能な乾燥粒子を含む。別の実施形態では、吸入可能な乾燥粉末は、乾燥基準で：約 67% ~ 約 84% の塩化ナトリウム、約 12% ~ 約 28% のロイシン、約 0.01 ~ 約 0.5% の臭化チオトロピウムを含み、任意に、約 20% までの 1 以上のさらなる治療薬を含んでもよい吸入可能な乾燥粒子を含む。任意に、塩化ナトリウム含有量は約 75% ~ 約 82% である、および/またはロイシン含有量は約 15% ~ 約 25% である。臭化チオトロピウムは、好ましくは乾燥基準で約 0.02 重量% ~ 0.25 重量% の量で存在する。1 以上のさらなる治療薬は、好ましくは約 0.01% ~ 約 10%、さらに好ましくは約 0.01% ~ 0.5%、0.5% 超 ~ 3%、または 3% 超 ~ 約 10% の量で存在する。別の実施形態では、乾燥基準で、約 65% ~ 約 86% の塩化ナトリウム、約 10% ~ 約 35% のロイシン、約 0.01% ~ 約 0.5% の臭化チオトロピウムを含み、任意に、1 以上のさらなる治療薬を含んでもよく、1 以上のさらなる治療薬は約 1% ~ 約 10% であり、さらに好ましくは 1 以上のさらなる治療薬は約 3% ~ 約 7% であり、そして最も好ましくは 1 以上のさらなる治療薬は約 4% ~ 約 5% である、吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末。この段落で記載される臭化チオトロピウム処方は、「拡大 (Expanded) チオトロピウム処方」と総称される。

【0042】

チオトロプリウム (tiotropium) とのさらなる好ましい治療組み合わせは、吸入コルチコステロイド (ICS)、長時間作用型ベータ作動薬 (LABA)、短時間作用型ベータ作動薬 (SABA)、抗炎症薬、およびそれらの任意の組み合わせなどのコルチコステロイドを含む。二官能性ムスカリン性拮抗物質 - ベータ 2 作動薬 (MABA) が、任意に、これらのさらなる治療組み合わせに含まれていてもよい。最も好ましい実施形態では、チオトロピウムを 1 以上の ICS と組み合わせる。チオトロプリウム (tiotropium) との特に好ましい治療組み合わせとしては：a) チオトロピウムとコルチコステロイド、例えば吸入コルチコステロイド (ICS)；b) チオトロピウムと長時間作用型ベータ作動薬 (LABA)；c) チオトロピウムと短時間作用型ベータ作動薬 (SABA)；d) チオトロピウムと抗炎症薬；e) チオトロピウムと MABA、f) チオトロピウムと気管支拡張薬、およびそれらの任意の組み合わせが挙げられる。それらの組み合わせには、限定されるものではないが、チオトロピウムと ICS と LABA が含まれる。

【0043】

好適なコルチコステロイド、例えば吸入コルチコステロイド（ICS）としては、ブデソニド、フルチカゾン、フルニソリド、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、モメタゾン、シクレソニド、デキサメタゾン、およびその他が挙げられる。

【0044】

チオトロピウムは患者に1日につき1回（QD）送達でき、したがって、その薬理学的データおよび投薬レジメンが1日につき1回の投与を支持する吸入コルチコステロイドが好ましい。好ましい吸入コルチコステロイドは、フルチカゾン、例えばフルチカゾンフロ酸塩、モメタゾン、例えばモメタゾンフロ酸塩、シクレソニド、およびその他である。

【0045】

好適なLABAとしては、サルメテロール、ホルモテロールおよび異性体（例えば、アルホルモテロール）、クレンプテロール、ツロブテロール、ビランテロール（Revolair（商標））、インダカテロール、カルモテロール、イソプロテレノール、プロカテロール、バンブテロール、ミルベテロール、オロダテロール、およびその他が挙げられる。

10

【0046】

好適なSABAとしては、アルブテロール、エピネフリニン、ピルブテロール、レバルブテロール、メタプロテロノール、マックスエア（maxair）、およびその他が挙げられる。

【0047】

好適なMABAとしては、AZD 2115（AstraZeneca）、GSK961081（GlaxoSmithKline）、LAS190792（Almirall）、PF4348235（Pfizer）およびPF3429281（Pfizer）が挙げられる。

20

【0048】

コルチコステロイドとLABAとの組み合わせとしては、サルメテロールとフルチカゾン、ホルモテロールとブデソニド、ホルモテロールとフルチカゾン、ホルモテロールとモメタゾン、インダカテロールとモメタゾン、およびその他が挙げられる。

【0049】

好適な抗炎症薬としては、ロイコトリエン阻害剤、ホスホジエステラーゼ4（PDE4）阻害剤、他の抗炎症薬、およびその他が挙げられる。

30

【0050】

他の好適な抗炎症薬はキナーゼ阻害剤である。

【0051】

他の抗炎症薬としては、オマリズマブ（抗IgEイムノグロブリン、第一三共株式会社）、Zolair（抗IgEイムノグロブリン、Genentech Inc、Novartis AG、Roche Holding Ltd）、Solfa（LTD4拮抗物質およびホスホジエステラーゼ阻害剤、武田薬品工業株式会社）、IL-13およびIL-13受容体阻害剤（例えばAMG-317、MILR1444A、CAT-354、QAX576、IMA-638、Anrukinzumab、IMA-026、MK-6105、DOM-0910、およびその他）、IL-4およびIL-4受容体阻害剤（例えばPitrakinra、AER-003、AIR-645、APG-201、DOM-0919、およびその他）、IL-1阻害剤、例えばカナキヌマブ、CRTh2受容体拮抗物質、例えばAZD1981（CRTh2受容体拮抗物質、AstraZeneca）、好中球エラスターゼ阻害剤、例えばAZD9668（好中球エラスターゼ阻害剤、AstraZeneca製）、P38マイトジェン活性化プロテインキナーゼ阻害剤、例えばGW856553X Losmapimod、GSK681323、GSK856553、およびGSK610677（すべてP38キナーゼ阻害剤、GlaxoSmithKline PLC）、およびPH-797804（p38キナーゼ阻害剤；Pfizer）、Arofylline LAB ALMIRALL（PDE-4阻害剤、Laboratorios Almirall, S.A.）、ABT761（5-LO阻害剤、Ab

40

50

bott Laboratories)、Zyflo (登録商標) (5-L O 阻害剤、Abbott Laboratories)、BT061 (抗CD4 mAb、Boehringer Ingelheim GmbH)、BI BW2948BS (mapキナーゼ阻害剤)、Corus (好酸球を減少させるための吸入リドカイン、Gilead Sciences Inc.)、Prograf (登録商標) (IL-2 媒介性T細胞活性化阻害剤、Astellas Pharma)、Bimosiamose PFIZER INC (セレクチン阻害剤、Pfizer Inc)、R411 (アルファ4ベータ1/アルファ4ベータ7インテグリン拮抗物質、Roche Holdings Ltd)、Tilade (登録商標) (炎症伝達物質阻害剤、Sanofi-Aventis)、Orenica (登録商標) (T細胞同時刺激阻害剤、Bristol-Myers Squibb Company)、Soliris (登録商標) (抗C5、Alexion Pharmaceuticals Inc)、Entorcken (登録商標) (Farmacia d.o.o.)、Excellair (登録商標) (SykキナーゼsiRNA、ZaBeCo Pharmaceuticals、Baxter International Inc)、KB003 (抗GMCSF mAb、KaloBios Pharmaceuticals)、クロモリンナトリウム (肥満細胞メディエーターの放出を阻害する) : クロモリンナトリウム BOEHRINGER (Boehringer Ingelheim GmbH)、クロモリンナトリウム TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd)、Intal (Sanofi-Aventis)、BI1744CL (オルダテロール (oldaterol) (ベータ2アドレナリン受容体拮抗物質) およびチオトロピウム、Boehringer Ingelheim GmbH)、NFカップ-B 阻害剤、CXR2 拮抗物質、HLE 阻害剤、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤およびその他が挙げられる。

【0052】

抗炎症薬はまた、サイトカイン (例えば、IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-13、IL-18 IL-25、IFN-、IFN-、およびその他)、CCケモカイン CCL-1~CCL28 (その一部は、例えば MCP-1、CCL2、RANTES と呼ばれる)、CXCケモカイン CXCL1~CXCL17 (その一部は、例えば、IL-8、MIP-2 と呼ばれる)、CXC2、成長因子 (例えば、GM-CSF、NGF、SCF、TGF-、EGF、VEGF およびその他) ならびに / またはそれら各々の受容体のような炎症分子による細胞シグナリングを阻害 / 減少させる化合物も含む。

【0053】

前記抗炎症拮抗物質 / 阻害剤の数例としては、ABN912 (MCP-1 / CCL2、Novartis AG)、AMG761 (CCR4、Amgen Inc)、Enbrel (登録商標) (TNF、Amgen Inc, Wyeth)、huMAb OX40L GENENTECH (TNF上科、Genentech Inc、AstraZeneca PLC)、R4930 (TNF上科、Roche Holding Ltd)、SB683699 / Firsategrast (VLA4、GlaxoSmithKline PLC)、CNT0148 (TNFアルファ、Centocor, Inc、Johnson & Johnson、Schering-Plough Corp); Canakinumab (IL-ベータ、Novartis); Israpafant MITSUBISHI (PAF / IL-5、田辺三菱製薬株式会社); IL-4 および IL-4 受容体拮抗物質 / 阻害剤 : AMG317 (Amgen Inc)、BAY169996 (Bayer AG)、AER-003 (Aerovance)、APG-201 (Apogenix); IL-5 および IL-5 受容体拮抗物質 / 阻害剤 : MEDI563 (AstraZeneca PLC、MedImmune, Inc)、Bosatria (登録商標) (GlaxoSmithKline PLC)、Cinquinil (登録商標) (Ception Therapeutic)、TMC120B (田辺三菱製薬株式会社)、Bosatria (GlaxoSmithKline PLC)、Reslizum

ab SCHERING (Schering-Plough Corp); MEDI 528 (IL-9、AstraZeneca、MedImmune, Inc); IL-13 および IL-13 受容体拮抗物質/阻害剤: TNX 650 GENENTECH (Genentech)、CAT-354 (AstraZeneca PLC、MedImmune)、AMG-317 (武田薬品工業株式会社)、MK 6105 (Merck & Co Inc)、IMA-026 (Wyeth)、IMA-638 Anrukinzumab (Wyeth)、MILR1444A/Lebrikizumab (Genentech)、QAX 576 (Novartis)、CNTO-607 (Centocor)、MK-6105 (Merck、CSL); Dual IL-4 および IL-13 阻害剤: AIR 645 / ISIS 369645 (ISIS Altair)、DOM-0910 (GlaxoSmithKline、Domantis)、Pitrakinra / AERO 01 / Aerovant (商標) (Aerovance Inc)、AMG-317 (Amen)、およびその他が挙げられる。CXCR2 拮抗物質としては、例えば、Rep arixin (Dompe S.P.A.)、DF 2162 (Dompe、S.P.A.)、AZ-10397767 (AstraZeneca)、SB 656933 (GlaxoSmithKline PLC)、SB 332235 (GlaxoSmithKline PLC)、SB 468477 (GlaxoSmithKline PLC)、および SCH 527123 (Schering-Plough Corp) が挙げられる。

【0054】

処方 I ~ V および / または拡大チオトロピウム処方では、吸入可能な乾燥粉末および / または吸入可能な乾燥粒子は、好ましくは小さく、高密度 (mass dense) であり、そして分散性である。体積中央幾何直径 (VMGD) を測定するために、レーザー回折システム、例えば Spraytec システム (粒径分析器具、Malvern Instruments) および HELOS / RODOS システム (乾式分注 (dry dispensing) ユニットの備えたレーザー回折センサー、Sympatec GmbH) を使用できる。処方 I ~ V の吸入可能な乾燥粒子は、HELOS / RODOS システムを使用して 1.0 パールの分散圧力設定 (dispersion pressure setting) でレーザー回折により測定して、約 10 ミクロン以下 (例えば、約 0.5 μm ~ 約 10 μm)、約 5 ミクロン以下 (例えば、約 0.5 μm ~ 約 5 μm)、約 4 μm 以下 (例えば、約 0.5 μm ~ 約 4 μm)、約 3 μm 以下 (例えば、約 0.5 μm ~ 約 3 μm)、約 1 μm ~ 約 5 μm 、約 1 μm ~ 約 4 μm 、約 1.5 μm ~ 約 3.5 μm 、約 2 μm ~ 約 5 μm 、約 2 μm ~ 約 4 μm 、または約 2 μm ~ 約 3 μm の VMGD を有する。好ましくは、VMGD は約 5 ミクロン以下 (例えば、約 1 μm ~ 約 5 μm)、または約 4 μm 以下 (例えば、約 1 μm ~ 約 4 μm) である。

【0055】

処方 I ~ V および / または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および / または吸入可能な乾燥粒子は分散性であり、約 2.0 未満 (例えば、約 0.9 ~ 約 2 未満) 約 1.7 以下 (例えば、約 0.9 ~ 約 1.7) 約 1.5 以下 (例えば、約 0.9 ~ 約 1.5)、約 1.4 以下 (例えば、約 0.9 ~ 約 1.4)、または約 1.3 以下 (例えば、約 0.9 ~ 約 1.3) の 1 パール / 4 パール および / または 0.5 パール / 4 パール 比を有し、そして好ましくは約 1.5 以下 (例えば、約 1.0 ~ 約 1.5)、および / または約 1.4 以下 (例えば、約 1.0 ~ 約 1.4) の 1 パール / 4 パール および / または 0.5 パール / 4 パール を有する。

【0056】

処方 I ~ V および / または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および / または吸入可能な乾燥粒子は、好ましくは少なくとも約 0.45 g / cm^3 (例えば、約 0.45 g / cm^3 ~ 約 1.2 g / cm^3)、少なくとも約 0.5 g / cm^3 (例えば、約 0.5 g / cm^3 ~ 約 1.2 g / cm^3)、少なくとも約 0.55 g / cm^3 (例えば、約 0.55 g / cm^3 ~ 約 1.2 g / cm^3)、少なくとも約 0.6 g / cm^3 (例えば、約 0.6 g / cm^3 ~ 約 1.2 g / cm^3)、または少なくとも約 0.6 g / cm^3 ~ 約

1.0 g/cm³ のタップ密度を有する。

【0057】

また、処方Ⅰ～Ⅴおよび／または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および／または吸入可能な乾燥粒子は、少なくとも約0.4 g/cm³ のタップ密度、0.4 g/cm³ を上回るタップ密度、または0.4 g/cm³ 超～約1.2 g/cm³ のタップ密度を有し得る。

【0058】

処方Ⅰ～Ⅴおよび／または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および／または吸入可能な乾燥粒子は、10ミクロン未満（例えば、約0.5ミクロンから10ミクロン未満）のMMAD、好ましくは約5ミクロン以下（例えば、約1ミクロン～約5ミクロン）、約2ミクロン～約5ミクロン、もしくは約2.5ミクロン～約4.5ミクロンのMMADを有する。好ましい実施形態では、MMADは、1分あたり0.036 s q r t (k P a) / リットルの比抵抗を有するカプセルベースの受動的乾燥粉末吸入器（RS01モデル7、高抵抗、P l a s t i a p e S . p . A .）を使用して測定され、60 L P Mで測定すると、好ましいMMAD範囲は約2.9ミクロン～約4.0ミクロンであり、最も好ましいMMAD範囲は約2.9ミクロン～約3.5ミクロンである。

10

【0059】

別の好ましい実施形態では、MMADは、1分あたり0.048 s q r t (k P a) / リットルの比抵抗を有するカプセルベースの受動的乾燥粉末吸入器RS01 UHR2（RS01モデル7、超高抵抗2（UHR2）、P l a s t i a p e S . p . A .）を使用して測定され、39 L P Mで測定すると、好ましいMMAD範囲は約3.0ミクロン～約5.0ミクロンであり、最も好ましいMMAD範囲は約3.8ミクロン～約4.3ミクロンである。

20

【0060】

処方Ⅰ～Ⅴおよび／または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および／または吸入可能な乾燥粒子は、少なくとも約35%、好ましくは少なくとも約45%、少なくとも約60%、約45%～約80%、または約60%～約80%の総量の約5.6ミクロン未満（F P F < 5.6 μ m）のF P Fを有する。

【0061】

加えて、処方Ⅰ～Ⅴおよび／または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および／または吸入可能な乾燥粒子は、好ましくは、少なくとも約20%、好ましくは少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、約25%～約60%、または約40%～約60%の総量の約3.4ミクロン（F P F < 3.4 μ m）未満のF P Fを有する。

30

【0062】

処方Ⅰ～Ⅴおよび／または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および／または吸入可能な乾燥粒子は、約1マイクログラム～約5マイクログラム、または約2.0マイクログラム～約5.0マイクログラムの約4.4ミクロン（F P D < 4.4 μ m）のF P Dを有する。

【0063】

処方Ⅰ～Ⅴおよび／または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および／または吸入可能な乾燥粒子は、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%、または少なくとも60%の総量のパーセンテージで、約4.4ミクロン（F P D < 4.4 μ m）未満のF P Dを有する。

40

【0064】

ある態様では、本発明は、乾燥粉末としてチオトロピウムの用量を効率的に送達する方法を提供する。チオトロピウムの用量を送達する効率は、18マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を有するS P I R I V A（臭化チオトロピウム）H A N D I H A L E R（乾燥粉末吸入器）などの標準的乾燥粉末処方からよりも、カプセル中に少ない名目用量を充填した、有効量のチオトロピウムの肺への送達に基づいて特徴づけることができる。

50

チオトロピウムの用量を送達する効率は、少ない名目用量をカプセル中に充填した S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) のカプセルのものと類似した微粒子量を送達することによってさらに特徴づけることができる。チオトロピウムの用量を送達する効率は、カプセル中により少ない名目用量を充填した S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) のカプセルのものと同様に、約 4 . 4 ミクロン未満の微粒子量 (F P D < 4 . 4 μ m) を送達することによってさらに特徴づけることができる。

【 0 0 6 5 】

チオトロピウムの用量の送達の効率は、肺機能において同様の改善、好ましくは、努力性呼気 1 秒量 (F E V ₁) における同様の变化、またはさらに好ましくは、 S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) よりも低い名目用量であるが定常状態でのトラフ F E V ₁ 応答において S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) と同様の变化を達成するために有効な量のチオトロピウムを肺へ送達することに基づいて、本発明の 1 つの態様でさらに特徴づけることができる。1 つの態様では、本発明において処方 I ~ V および / または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および / または吸入可能な乾燥粒子を投与される患者で測定する場合 ; 処方 I ~ V および / または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および / または吸入可能な乾燥粒子中のチオトロピウムの名目用量が、18 マイクログラムのチオトロピウムである S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) の名目用量の 70 % 以下、50 % 以下である、または好ましくは 35 % 以下、25 % 以下、もしくは 20 % 以下、15 % 以下、10 % 以下、もしくは 5 % 以下である場合 ; F E V ₁ における变化は、S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) を摂取している患者において観察される F E V ₁ の变化の約 80 % 以上であり、好ましくは、S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) を摂取している患者において観察される F E V ₁ の变化の約 85 % 以上であり、さらに好ましくは、S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) を摂取している患者について観察される F E V ₁ の变化の 90 % 以上であるか、または最も好ましくは、S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) を摂取している患者において観察される F E V ₁ の变化の約 95 % 以上である。

【 0 0 6 6 】

別の態様において、本発明において処方 I ~ V および / または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および / または吸入可能な乾燥粒子を投与される患者で測定する場合 ; 処方 I ~ V および / または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および / または吸入可能な乾燥粒子中のチオトロピウムの名目用量が、18 マイクログラムのチオトロピウムである S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) の名目用量の 70 % 以下、50 % 以下、または好ましくは 35 % 以下、25 % 以下 ; または 20 % 以下、15 % 以下、10 % 以下、または 5 % 以下である場合 ; 定常状態でのトラフ F E V ₁ 応答の変化は、S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) を摂取する患者で観察される定常状態でのトラフ F E V ₁ 応答における变化の約 80 % 以上であり、好ましくは、S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) を摂取する患者で観察される定常状態でのトラフ F E V ₁ 応答における变化の約 85 % 以上であり、さらに好ましくは、S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) を摂取する患者について観察される定常状態でのトラフ F E V ₁ 応答の変化の 90 % 以上、または最も好ましくは、S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) を摂取する患者で観察される定常状態でのトラフ F E V ₁ 応答における变化の約 95 % 以上である。

【 0 0 6 7 】

別の態様において、本発明において処方 I ~ V および / または拡大チオトロピウム処方

の吸入可能な乾燥粉末および／または吸入可能な乾燥粒子を投与される患者で測定する場合；処方Ⅰ～Ⅴおよび／または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および／または吸入可能な乾燥粒子中のチオトロピウムの名目用量が、１８マイクログラムのチオトロピウムであるＳＰＩＲＩＶＡ（臭化チオトロピウム）ＨＡＮＤＩＨＡＬＥＲ（乾燥粉末吸入器）の名目用量の７０％以下、５０％以下、または好ましくは３５％以下、２５％以下；または２０％以下、１５％以下、１０％以下、または５％以下である場合；定常状態でのトラフＦＥＶ₁ 応答の変化は、約８０ｍＬ以上、約９０ｍＬ以上、好ましくは約１００ｍＬ以上、約１１０ｍＬ以上、約１２０ｍＬ以上である。

【００６８】

処方Ⅰ～Ⅴおよび／または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および／または吸入可能な乾燥粒子は、約１５ｍｇ、１０ｍｇ、７．５ｍｇ、５ｍｇ、２．５ｍｇ、または１ｍｇの質量の吸入可能な乾燥粉末を含んでもよいレセプタクル中に収容することができる。そのようなレセプタクルは、約３～約１２マイクログラム、約３～約９マイクログラム、または約３～約６マイクログラムの範囲のチオトロピウムの名目用量を収容できる。ある実施形態では、レセプタクルは、約３マイクログラム、約６マイクログラム、約９マイクログラム、または約１２マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を収容できる。レセプタクルは、乾燥粉末吸入器中に収容され得るか、または別箇に包装および／もしくは販売することができる。

【００６９】

さらに、レセプタクルは、約１．５マイクログラム～１２マイクログラムの範囲のチオトロピウムの名目用量を収容できる。ある実施形態では、レセプタクルは約２マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を収容できる。

【００７０】

さらに、レセプタクルは、約０．５マイクログラム～約６マイクログラム、または約０．５マイクログラム～約３マイクログラム、または約１マイクログラム～約３マイクログラムの範囲のチオトロピウムの名目用量を収容してもよい。ある実施形態では、レセプタクルは、約０．５マイクログラム、約１マイクログラム、約１．５マイクログラム、または約２．５マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を収容してもよい。

【００７１】

処方Ⅰ～Ⅴおよび／または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および／または吸入可能な乾燥粒子は、吸入可能な乾燥粉末または粒子の約１５重量％までの水または溶媒含有量を有し得る。例えば、水もしくは溶媒含有量は、約１０％まで、約５％まで、もしくは好ましくは約０．１％～約３％、約０．０１％～１％であるか、または水または他の溶媒を実質的に含まないか、または無水である。

【００７２】

処方Ⅰ～Ⅴおよび／または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および／または吸入可能な乾燥粒子は低吸入エネルギーで投与できる。異なる吸入流量、体積、そして異なる抵抗の吸入具からの粉末の分散を関連づけるために、吸入操作を実施するために必要なエネルギーを算出できる。吸入エネルギーは、式 $E = R^2 Q^2 V$ から算出ことができ、式中、 E は吸入エネルギー（ジュール）であり、 R は吸入具抵抗（ $kPa^{1/2}$ / LPM）であり、 Q は定常流量（L / 分）であり、そして V は吸入された空気体積（L）である。

【００７３】

処方Ⅰ～Ⅴおよび／または拡大チオトロピウム処方の吸入可能な乾燥粉末および／または吸入可能な乾燥粒子は、約５ジュール未満、約３．５ジュール未満、約２．４ジュール未満、約２ジュール未満、約１ジュール未満、約０．８ジュール未満、約０．５ジュール未満、または約０．３ジュール未満の全吸入エネルギーが乾燥粉末吸入器に適用される場合、乾燥粉末吸入器からの高い放出量（例えば、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％のCEPM）によって特徴づけられる。例えば、乾燥粉末吸入器中で、約４ｍｇ以上、約６ｍｇ以上、約１１ｍｇ以上、

10

20

30

40

50

約 15 mg 以上、約 20 mg 以上、約 30 mg 以上、または約 4 mg ~ 約 6 mg、約 6 mg ~ 約 11 mg、約 11 mg ~ 約 15 mg、または約 15 mg ~ 約 20 mg の適切な処方を含む単位用量容器中に含まれる処方 I ~ V のいずれか 1 つの少なくとも 75 %、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 % の C E P M の放出量は、約 5 ジュール未満、約 3.5 ジュール未満、約 2 ジュール未満、約 1 ジュール未満、約 0.8 ジュール未満、約 0.5 ジュール未満、または約 0.3 ジュール未満の全吸入エネルギーが乾燥粉末吸入器に適用される場合に達成することができる。

【 0 0 7 4 】

1 つの態様では、処方 I ~ V の吸入可能な乾燥粉末および / または吸入可能な乾燥粒子および / または拡張チオトロピウム処方は、以下の条件下で 1 分あたり約 0.036 sq r t (k P a) / リットルの抵抗を有する受動的乾燥粉末吸入器から放出される場合、少なくとも 80 % のカプセルから放出される粉末質量によって特徴づけられる：10 mg の全質量を含むサイズ 3 カプセルを使用して 30 L P M の流量で 2.3 ジュールの吸入エネルギーであり、前記全質量は、処方 I ~ V のうちのいずれか 1 つの吸入可能な乾燥粒子からなり、ここで、吸入具から放出される吸入可能な乾燥粒子の体積中央幾何学的直径は 5 ミクロン以下である。

【 0 0 7 5 】

乾燥粉末で単位用量容器を満たすことができ、または単位用量容器は、最大限の少なくとも 2 %、最大限の少なくとも 5 %、最大限の少なくとも 10 %、最大限の少なくとも 20 %、最大限の少なくとも 30 %、最大限の少なくとも 40 %、最大限の少なくとも 50 %、最大限の少なくとも 60 %、最大限の少なくとも 70 %、最大限の少なくとも 80 %、または最大限の少なくとも 90 % であり得る。単位用量容器はカプセルであり得る（例えば、サイズ 000、00、0E、0、1、2、3、および 4 であり、各容積は 1.37 ml、950 μ l、770 μ l、680 μ l、480 μ l、360 μ l、270 μ l、および 200 μ l である）。カプセルは、好ましくは最大限の約 2 % ~ 約 10 %、最大限の約 10 % ~ 約 20 % である。単位用量容器はプリスターであり得る。プリスターは、1 個のプリスターとして、または 1 セットのプリスター、例えば 7 個のプリスター、14 個のプリスター、28 個のプリスター、または 30 個のプリスターの一部として包装することができる。1 以上のプリスターは好ましくは、最大限の少なくとも 30 %、最大限の少なくとも 50 %、または最大限の少なくとも 70 % である。

【 0 0 7 6 】

健常な成人集団は、C l a r k e e t a l . (J o u r n a l o f A e r o s o l M e d , 6 (2) , p . 9 9 - 1 1 0 , 1 9 9 3) によって測定される最大吸気流量 (P I F R) の値を使用することによって、乾燥粉末吸入器についての F D A 指針書と、成人は様々な D P I 全体で平均すると 2.2 L の吸入体積になることを見出した T i d d e n s e t a l . (J o u r n a l o f A e r o s o l M e d , 1 9 (4) , p . 4 5 6 - 4 6 5 , 2 0 0 6) の研究との両方に基づいて、2 L の吸入体積で、0.02 および 0.055 k P a ^{1 / 2} / L P M の 2 つの吸入具抵抗からの流量 Q について容易な吸入のための 2.9 ジュールから最大吸入のための 22 ジュールまで及ぶ吸入エネルギーを達成できると予想される。

【 0 0 7 7 】

軽度、中度および重度の成人 C O P D 患者は、それぞれ 5.1 ~ 21 ジュール、5.2 ~ 19 ジュール、および 2.3 ~ 18 ジュールの最大吸入エネルギーを達成できると予想される。この場合もやはり、吸入エネルギーについての式中の流量 Q の P I F R 測定値の使用に基づく。各群について達成可能な P I F R は、それを通して吸入される吸入具の抵抗の関数である。B r o e d e r s e t a l . (E u r R e s p i r J , 1 8 , p . 7 8 0 - 7 8 3 , 2 0 0 1) の研究を使用して、それぞれについて 0.021 および 0.032 k P a ^{1 / 2} / L P M の抵抗の 2 つの乾燥粉末吸入器によって達成可能な最大および最小 P I F R を予想した。

【 0 0 7 8 】

同様に、成人喘息患者は、COPD集団およびBroeders et al.からのPIFRデータと同じ仮定に基づいて7.4~21ジュールの最大吸入エネルギーを達成できると予想される。

【0079】

健常な成人および小児、COPD患者、5歳以上の喘息患者、ならびにCF患者は、例えば、本発明の乾燥粉末処方を空にするかまたは分散させるために十分な吸入エネルギーを提供できる。

【0080】

本発明の利点は、幅広い流量にわたって十分に分散し、相対的に流量非依存性である粉末の製造である。本発明の吸入可能な乾燥粒子および吸入可能な乾燥粉末は、幅広い患者集団について単で受動的なDPIの使用を可能にする。

【0081】

特定の態様で、本発明は、処方I~Vのいずれか1つの吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末である。さらなる特定の態様において、吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末は、comprise i) 約79.5%~約80.5%の塩化ナトリウム、ii) 約19.5%~約20.5%のロイシン、およびiii) 約0.01%~約0.5%の臭化チオトロピウムを含み、全ての値は重量パーセンテージである。さらなる特定の態様において、本発明は、拡大チオトロピウム処方を含む吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末である。

【0082】

先の段落中の処方のいずれか1つまたは先の段落中の処方範囲のいずれか1つの吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末は次のものによって特徴付けられる：

1. HELOS/RODOSシステムを使用して測定した1パールでのVMGが約10ミクロン以下であり、好ましくは約1ミクロン~約5ミクロン、約1ミクロン~約4.0ミクロン、もしくは約1.5ミクロン~約3.5ミクロンである；

2. 約1.5以下、約1.4以下、もしくは約1~約1.5、もしくは約1~1.4の1パール/4パール；

3. 約1.5以下、約1.4以下、もしくは約1~約1.5、もしくは約1~約1.4の0.5パール/4パール；

4. 約0.45 g/cm³以上、約0.45 g/cm³~約1.2 g/cm³、0.5 g/cm³~約1.2 g/cm³、0.55 g/cm³~約1.1 g/cm³、もしくは0.6 g/cm³~約1 g/cm³のタップ密度；

5. 約10ミクロン以下、好ましくは約1ミクロン~約5ミクロン、もしくは約2.5ミクロン~約4.5ミクロンのMMAD；

6. 少なくとも約45%、少なくとも約60%、もしくは約60%~約80%のFPF<5.6；

7. 少なくとも約35%、少なくとも約50%、もしくは約50%~約70%のFPF<4.4；

8. 少なくとも約25%、少なくとも約40%、もしくは約40%~約60%のFPF<3.4；

9. 約1マイクログラム~約5マイクログラムのチオトロピウム、もしくは約2.0マイクログラム~約5.0マイクログラムのチオトロピウムのFPD<4.4；および/または

10. 約0.50未満、約0.35未満、もしくは約0.25未満の、2.0ミクロン未満の微粒子量の4.4ミクロン未満の微粒子量との比。

【0083】

上述の吸入可能な乾燥粉末または吸入可能な乾燥粒子は、15重量%未満、好ましくは10%未満、5%未満、または最も好ましくは1%未満（すべて重量基準）の水分量によってさらに特徴づけることができる。加えて、処方I~Vのいずれか1つの吸入可能な乾燥粉末または吸入可能な乾燥粒子は、以下の条件下で1分あたり約0.036 s q r t (

kPa) / リットルの抵抗を有する受動的乾燥粉末吸入器から放出される場合、少なくとも80%のカプセルから放出された粉末質量によって特徴づけられる：10mgの全質量を含むサイズ3カプセルを使用して30LPMの流量で2.3ジュールの吸入エネルギーであって、前記全質量は、処方I～Vのいずれか1つの吸入可能な乾燥粒子からなり、ここで、吸入具から放出される吸入可能な乾燥粒子の体積中央幾何学的直径は5ミクロン以下である。

【0084】

別の特定の態様では、本発明は、以下の範囲の1つの範囲内にある処方または具体的に特定された処方の吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末である：

約60%～約90%の塩化ナトリウム、約10%～約40%のロイシン、約0.01%～約0.5%のチオトロピウム、および任意に、約20%までの1以上のさらなる治療薬；

約65%～約86%の塩化ナトリウム、約10%～約35%のロイシン、約0.01%～約0.5%のチオトロピウム、および任意に、約20%までの1以上のさらなる治療薬；

好ましくは、約67%～約84%の塩化ナトリウム、約12%～約28%のロイシン、約0.01～約0.5%のチオトロピウム、および任意に、約20%までの1以上のさらなる治療薬；

さらに好ましくは、約75%～約82%の塩化ナトリウム、約15%～約25%のロイシン、約0.01～約0.5%のチオトロピウム、および任意に、約20%までの1以上のさらなる治療薬；または

最も好ましくは、約79.5%～約80.5%の塩化ナトリウム、約19.5%～約20.5%のロイシン、約0.01～約0.5%のチオトロピウム；または処方I～V、ここで、各成分の重量パーセントは表1Aで以下に記載する：

【表1A】

表1A チオトロピウム処方

処方	組成（重量%、乾燥基準）		
	チオトロピウム	ロイシン	塩化ナトリウム
I	0.04	19.99	79.97
II	0.07	19.99	79.94
III	0.11	19.98	79.91
IV	0.14	19.97	79.89
V	0.22	19.96	79.82

【0085】

ここで、全ての値は重量パーセントであり、任意の特定の処方の成分のすべてを合計すると100%になる；ここで、チオトロピウムは好ましくは乾燥基準で約0.02重量%～0.25重量%の量で存在し、1以上のさらなる治療薬は好ましくは約0.01%～約10%の量で存在する。好ましくは、さらなる治療薬は吸入コルチコステロイド（ICS）である。さらに好ましくは、ICSは、例えばSPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDHALER（乾燥粉末吸入器）添付文書で表示されるように1日につき1回（QD）投与されるチオトロピウムの投薬レジメンと適合するように選択される。好ましい吸入コルチコステロイドは、フルチカゾン、例えばフルチカゾンフロ酸塩、モメタゾン、例えばモメタゾンフロ酸塩、シクレソニド、およびその他であり；さらに好ましい吸入コルチコステロイドは、フルチカゾンフロ酸塩、モメタゾンフロ酸塩、またはシクレソニドである。これらの吸入コルチコステロイドの好ましい乾燥基準の重量パーセンテージは、フルチカゾンフロ酸塩については約0.2%～約4%、モメタゾンフロ酸塩については約0.4%～約10%、そしてシクレソニドについては約0.2%～約5%である。好まし

い態様では、1つのICSだけを処方で使用する。

1つの態様では、塩化ナトリウムとロイシンの間の重量比は約4:1である。1つの態様では、吸入可能な乾燥粉末は吸入可能な乾燥粒子からなる。別の態様では、処方チャートロピウムのほかに別の治療薬を含まない。

【0086】

前の段落の一連のまたは具体的に開示された処方のいずれかによって記載される吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末は以下によって特徴づけられる：

1. HELOS/RODOSシステムを使用して測定される1パールでのVMGDは、約10ミクロン以下、好ましくは約1ミクロン～約5ミクロン、約1.0ミクロン～約4.0ミクロン、または約1.5ミクロン～約3.5ミクロン、または2ミクロン～5ミクロン、または2.5ミクロン～4.5ミクロンである；

10

2. 約1.5以下、約1.4以下、約1.3以下、または約1～約1.5、または約1～約1.4、または約1～約1.3の1パール/4パール；

3. 約1.5以下、約1.4以下、約1.3以下、または約1～約1.5、または約1～約1.4、または約1～約1.3の0.5パール/4パール；

4. 0.4 g/cm^3 超、 0.4 g/cm^3 超～約 1.2 g/cm^3 、約 0.45 g/cm^3 以上、約 0.45 g/cm^3 ～約 1.2 g/cm^3 、 0.5 g/cm^3 ～約 1.2 g/cm^3 、 0.55 g/cm^3 ～約 1.1 g/cm^3 、または 0.6 g/cm^3 ～約 1 g/cm^3 のタップ密度；

5. 約10ミクロン以下、好ましくは約1ミクロン～約5ミクロン、約2.5ミクロン～約4.5ミクロン、または3.0ミクロン～5.0ミクロンのMMAD；

20

6. 少なくとも約45%、少なくとも約60%、または約60%～約80%のFPF<5.0；

7. 少なくとも約35%、少なくとも約50%、または約50%～約70%のFPF<4.4；

8. 少なくとも約25%、少なくとも約40%、または約40%～約60%のFPF<3.4；

9. 約1マイクログラム～約5マイクログラムのチオトロピウム、約2.0マイクログラム～約5.0マイクログラムのチオトロピウム、または好ましくは、2.0マイクログラム～4.0マイクログラムのFPD<4.4；

30

10. 約1マイクログラム～約5マイクログラムのチオトロピウム、約2.0マイクログラム～約5.0マイクログラムのチオトロピウム、または好ましくは、2.0マイクログラム～4.0マイクログラムのFPD<5.0；

11. 約0.50未満、約0.35未満、約0.30未満；好ましくは、約0.25未満、約0.20未満、約0.18未満、または約0.15以下の2.0ミクロン未満の微粒子量の4.4ミクロン未満の微粒子量との比；

12. 約0.50未満、約0.35未満、約0.30未満；好ましくは、約0.25未満、約0.20未満、約0.18未満、または約0.15以下の2.0ミクロン未満の微粒子量の5.0ミクロン未満の微粒子量の比；

13. 重量基準で、15%未満、10%未満、好ましくは5%未満、または最も好ましくは1%未満の水分量；

40

14. 以下の条件下で1分あたり約 $0.036 \text{ s q r t (kPa) / リットル}$ の抵抗を有する受動的乾燥粉末吸入器から放出される場合に少なくとも80%のCEPM：前段落における一連のまたは具体的に開示された処方のいずれかによって記載される吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末の10mgの全質量を含むサイズ3カプセルを使用する30LPMの流量で2.3ジュールの吸入エネルギーであって、ここで、吸入具から放出される吸入可能な乾燥粒子のVMGDは5ミクロン以下である；

15. 以下の条件下で1分につき約 $0.036 \text{ s q r t (kPa) / リットル}$ の抵抗を有する受動的乾燥粉末吸入器から放出される場合、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、または少なくとも85%の放出量：前段落における一連のまたは具

50

体的に開示された処方 of のいずれかによって記載される吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末の 10 mg の全質量を含むサイズ 3 カプセルを使用する 30 LPM の流量で 2.3 ジュールの吸入エネルギーであって、ここで、吸入具から放出される吸入可能な乾燥粒子の VMGD は 5 ミクロン以下である；

16. 以下の条件下で 1 分につき約 0.048 s q r t (k P a) / リットルの抵抗を有する受動的乾燥粉末吸入器から放出される場合、少なくとも 80 % の C E P M : 前段落における一連のまたは具体的に開示された処方 of のいずれかによって記載される吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末の 5 mg の全質量を含むサイズ 3 カプセルを使用する 20 LPM の流量で 1.8 ジュールの吸入エネルギーであって、ここで、吸入具から放出される吸入可能な乾燥粒子の VMGD は 5 ミクロン以下である；

10

17. 以下の条件下で 1 分あたり約 0.048 s q r t (k P a) / リットルの抵抗を有する受動的乾燥粉末吸入器から放出される場合、少なくとも 65 %、少なくとも 70 %、少なくとも 75 %、少なくとも 80 %、または少なくとも 85 % の放出量：前段落における一連のまたは具体的に開示された処方 of のいずれかによって記載される吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末の 5 mg の全質量を含むサイズ 3 カプセルを使用する 20 LPM の流量で 1.8 ジュールの吸入エネルギーであって、ここで、吸入具から放出される吸入可能な乾燥粒子の VMGD は 5 ミクロン以下である。

【0087】

一連のまたは具体的に開示された処方 of のいずれかによって記載され、前段落で特徴づけられる吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末を、レセプタクル、例えばカプセルまたはプリスター中に充填してもよい。レセプタクルがカプセルである場合、カプセルは、例えば、サイズ 2 またはサイズ 3 カプセルであり、好ましくはサイズ 3 カプセルである。カプセル材料は、例えば、ゼラチンまたは H P M C (ヒドロキシプロピルメチルセルロース) であってよく、好ましくは H P M C である。

20

【0088】

前記で説明され、特徴づけられた吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末は乾燥粉末吸入器 (D P I) 中に含まれていてもよい。D P I は、カプセルベースの D P I またはプリスターベースの D P I であってよく、好ましくはカプセルベースの D P I である。さらに好ましくは、乾燥粉末吸入器は、R S 0 1 ファミリーの乾燥粉末吸入器 (P l a s t i a p e S . p . A . , I t a l y) から選択される。さらに好ましくは、乾燥粉末吸入器は、R S 0 1 H R または R S 0 1 U H R 2 から選択される。最も好ましくは、乾燥粉末吸入器は R S 0 1 U H R 2 である。1 つの態様では、乾燥粉末吸入器は R S 0 1 H R でない。

30

【0089】

上記で説明し、特性化した吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末がレセプタクル中に含まれる場合、レセプタクルは、約 8 mg ~ 約 12 mg、約 5.5 mg ~ 約 9.5 mg、約 3.5 mg ~ 約 6.5 mg、約 1.5 mg ~ 4.5 mg、または 0.5 mg ~ 2.5 mg の吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末の質量；そして好ましくは、約 3.5 mg ~ 約 6.5 mg；または約 15 ミリグラム、約 10 ミリグラム、約 7.5 ミリグラム、約 5 ミリグラム、約 2.5 ミリグラム、または約 1 ミリグラム；好ましくは、約 5 ミリグラムの質量を含んでもよい。代替的または付加的に、吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末がレセプタクル中に含まれる場合、レセプタクルは、約 1.5 マイクログラム ~ 約 12 マイクログラム、約 3 ~ 約 12 マイクログラム、約 3 ~ 約 6 マイクログラム；好ましくは、約 0.5 マイクログラム ~ 約 6 マイクログラム、または約 0.5 マイクログラム ~ 約 3 マイクログラム、または約 1 マイクログラム ~ 約 3 マイクログラムのチオトロピウム の名目用量；または約 12 マイクログラム、約 9 マイクログラム、好ましくは、約 6 マイクログラム、約 4 マイクログラムのチオトロピウム の名目用量；またはさらに好ましくは約 3 マイクログラム、約 2 マイクログラムもしくは約 1 マイクログラムを含んでもよい。

40

【0090】

50

前記で説明し、特性化した吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末が患者に投与される場合；チオトロピウムの名目用量が、18マイクログラムのチオトロピウムであるSPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）の名目用量の70%以下、50%以下、または好ましくは35%以下、25%以下；または20%以下、15%以下、10%以下、または5%以下である場合；定常状態でのトラフFEV₁応答の変化は、SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）を摂取する患者で観察される定常状態でのトラフFEV₁応答における変化の約80%以上であり、好ましくは、SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）を摂取する患者で観察される定常状態でのトラフFEV₁応答における変化の約85%以上であり、さらに好ましくは、SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）を摂取する患者について観察される定常状態でのトラフFEV₁応答の変化の90%以上であり、または最も好ましくは、SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）を摂取する患者で観察される定常状態でのトラフFEV₁応答における変化の約95%以上である。代替的または付加的に、前記で説明し、特性化した吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末が患者に投与される場合；チオトロピウムの名目用量が、18マイクログラムのチオトロピウムであるSPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）の名目用量の70%以下、50%以下、または好ましくは35%以下、25%以下；または、20%以下、15%以下、10%以下、または5%以下である場合；定常状態でのトラフFEV₁応答の変化は約80mL以上、約90mL以上、好ましくは約100mL以上、約110mL以上、約120mL以上である。上述の患者は、COPD、慢性気管支炎、気腫、喘息、嚢胞性線維症、または非嚢胞性線維症気管支拡張症などの呼吸器系疾患にかかっている患者であり得る。好ましくは、呼吸器系疾患はCOPD、慢性気管支炎、および/または気腫である。前記で説明し、特性化した吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末を、呼吸器系疾患の急性増悪の発生率もしくは重篤度を低減するため、呼吸器系疾患の症状を緩和するため、および/または呼吸器系疾患にかかっている患者の肺機能を改善するために、患者に投与することができる。

【0091】

乾燥粉末および乾燥粒子を調製する方法

吸入可能な乾燥粒子および乾燥粉末は、任意の好適な方法を使用して調製できる。吸入可能な乾燥粉末および粒子を調製するための多くの好適な方法は、当該技術分野で慣習的であり、シングルおよびダブルエマルジョン溶媒蒸発、噴霧乾燥、噴霧凍結乾燥、ミリング（例えば、ジェットミリング）、ブレンディング、溶媒抽出、溶媒蒸発、相分離、単純および複合コアセルベーション、界面重合、超臨界二酸化炭素（CO₂）の使用を含む好適な方法、超音波結晶化（sonocrystallization）、ナノ粒子凝集体形成およびそれらの組み合わせを含む他の好適な方法を包含する。吸入可能な乾燥粒子は、当該技術分野で公知のミクロスフェアまたはマイクロカプセルを作製する方法を使用して作製できる。これらの方法は、所望の空気力学的特性（例えば、空気力学的直径および幾何直径）を有する吸入可能な乾燥粒子の形成をもたらす条件下で用いることができる。所望により、サイズおよび密度などの所望の特性を有する吸入可能な粒子は、篩別などの好適な方法を用いて選択できる。

【0092】

サイズおよび密度などの所望の特性を有する吸入可能な粒子を選択するために好適な方法としては、湿式ふるい、乾式ふるい、および空気力学的分類器（例えばサイクロン）が挙げられる。

【0093】

吸入可能な乾燥粒子を好ましくは噴霧乾燥する。好適な噴霧乾燥技術は、例えば、K. Mastersによって、“Spray Drying Handbook”, John Wiley & Sons, New York（1984）に記載されている。概して、噴霧乾燥中、加熱空気または窒素などの高温ガスからの熱を使用して、連続液

体フィードを霧化することによって形成される液滴から溶媒を蒸発させる。熱風を使用する場合、空気中の水分を使用前に少なくとも部分的に除去する。窒素を使用する場合、窒素ガスは「乾燥状態」で流すことができ、このことは、追加の水蒸気をガスと組み合わせないことを意味する。所望により、「乾燥」窒素より高い固定値で噴霧乾燥実施を開始する前に、窒素または空気の水分レベルを設定できる。所望により、噴霧乾燥または乾燥粒子を調製するために使用される他の器具、例えばジェットミリング器具は、吸入可能な乾燥粒子が製造される際にその幾何直径を測定するインライン幾何学的パーティクルサイザー、および/または吸入可能な乾燥粒子が製造される際に、その空気力学的直径を決定するインライン空気力学的パーティクルサイザーを含み得る。

【0094】

噴霧乾燥のために、好適な溶媒（例えば、水性溶媒、有機溶媒、水性 - 有機混合物またはエマルジョン）中に製造される乾燥粒子の成分を含む溶液、エマルジョンまたは懸濁液を、乾燥容器に霧化装置によって分配する。例えば、ノズルまたはロータリーアトマイザーを使用して、溶液または懸濁液を乾燥容器に分注してもよい。ノズルは、内部混合セットアップまたは外部混合セットアップである2流体ノズルであり得る。あるいは、4または24枚羽根ホイールを有するロータリーアトマイザーを使用してもよい。ロータリーアトマイザーまたはノズルのいずれかを装備し得る好適な噴霧乾燥器の例としては、Mobile Minor Spray DryerまたはModel PSD-1が挙げられ、どちらもGEA Niro, Inc. (Denmark)によって製造される。実際の噴霧乾燥条件は、噴霧乾燥溶液または懸濁液の組成および物質流速に一部依存して変動する。当業者は、噴霧される溶液、エマルジョンまたは懸濁液の組成、所望の粒子特性および他の因子に基づいて、適切な条件を決定できる。概して、噴霧乾燥器への入口温度は約90 ~ 約300 であり、好ましくは約220 ~ 約285 である。別の好ましい範囲は、130 ~ 約200 である。噴霧乾燥器出口温度は、フィード温度および乾燥される物質の特性などの因子に応じて変動する。概して、出口温度は約50 ~ 約150 、好ましくは約90 ~ 約120 、または約98 ~ 約108 である。別の好ましい範囲は、65 ~ 約110 、好ましくは約75 ~ 約100 である。所望により、製造される吸入可能な乾燥粒子は、篩を使用して容積(volumetric size)によって分画できる、または例えばサイクロンを使用して空気力学的サイズにより分画できる、および/もしくは当業者に公知の技術を用いて密度にしたがってさら分離できる。

【0095】

噴霧乾燥器のさらなる例としては、ProCePT Formatrix R&D噴霧乾燥器(ProCePT nv、Zelzate、Belgium)が挙げられる。BUCHI B-290 MINI噴霧乾燥器(BUCHI Labortechnik AG, Flawil, Switzerland)。噴霧乾燥器への入口温度のさらなる好ましい範囲は約180 ~ 約285 である。噴霧乾燥器からの出口温度のさらなる好ましい出口温度は約40 ~ 約110 、さらに好ましくは約50 ~ 約90 である。

【0096】

本発明の吸入可能な乾燥粒子を調製するために、概して、乾燥粉末（すなわち、フィードストック）の所望の成分を含む溶液、エマルジョンまたは懸濁液を調製し、好適な条件下で噴霧乾燥する。好ましくは、フィードストック中に溶解または懸濁させた固体濃度は、少なくとも約1 g/L、少なくとも約2 g/L、少なくとも約5 g/L、少なくとも約10 g/L、少なくとも約15 g/L、少なくとも約20 g/L、少なくとも約30 g/L、少なくとも約40 g/L、少なくとも約50 g/L、少なくとも約60 g/L、少なくとも約70 g/L、少なくとも約80 g/L、少なくとも約90 g/L、または少なくとも約100 g/Lである。フィードストックは、好適な成分（例えば、塩、賦形剤、他の活性成分）を好適な溶媒中に溶解または懸濁させることによって単一の溶液または懸濁液を調製することによって提供できる。任意の好適な方法、例えば乾燥および/もしくは液体成分の一括混合(bulk mixing)または液体成分の静的混合を使用して溶

10

20

30

40

50

媒、エマルジョンまたは懸濁液を調製して、組み合わせを形成する。例えば、親水性成分（例えば、水溶液）および疎水性成分（例えば、有機溶液）は、静的ミキサーを使用して組み合わせることができ、組み合わせを形成する。組み合わせを次いで霧化して、液滴を生成させることができ、これを乾燥して、吸入可能な乾燥粒子を形成する。好ましくは、成分を静的ミキサーで組み合わせた直後に霧化ステップを実施する。あるいは、一括混合した溶液に関して霧化ステップを実施する。

【0097】

フィードストック、またはフィードストックの成分は、有機溶媒、水性溶媒またはその混合物などの任意の好適な溶媒を使用して調製できる。用いることができる好適な有機溶媒としては、限定されるものではないが、例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、その他などのアルコールが挙げられる。他の有機溶媒としては、限定されるものではないが、パーフルオロカーボン、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル、酢酸エチル、メチル tert - ブチルエーテルおよびその他が挙げられる。用いることができる共溶媒としては、水性溶媒および、限定されるものではないが、上述の有機溶媒などの有機溶媒が挙げられる。水性溶媒としては、水および緩衝液が挙げられる。

【0098】

フィードストックまたはフィードストックの成分は、任意の望ましい pH、粘度または他の特性を有し得る。所望により、pH 緩衝液を溶媒もしくは共溶媒に、または形成された混合物に添加できる。概して、混合物の pH は約 3 ~ 約 8 に及ぶ。

【0099】

吸入可能な乾燥粒子および乾燥粉末を作製し、次いで例えばろ過またはサイクロンによる遠心分離によって分離して、あらかじめ選ばれたサイズ分布を有する粒子サンプルを提供できる。例えば、サンプル中の吸入可能な乾燥粒子の約 30 % 超、約 40 % 超、約 50 % 超、約 60 % 超、約 70 % 超、約 80 % 超、または約 90 % 超は、選択された範囲内の直径を有し得る。吸入可能な乾燥粒子のあるパーセンテージがその中に納まる選択された範囲は、例えば、約 0 . 1 ~ 約 3 ミクロンの VMGD などの、本明細書中で記載されるサイズ範囲のいずれかであり得る。

【0100】

本発明はまた、本明細書中で記載される方法にしたがって、フィードストック溶液、エマルジョンまたは懸濁液を調製し、そしてフィードストックを噴霧乾燥することによって、製造される吸入可能な乾燥粉末または吸入可能な乾燥粒子にも関する。フィードストックは、(a) 塩化ナトリウムを（例えば、フィードストックを調製するために使用する全溶質の）約 79 . 5 重量% ~ 約 80 . 5 重量%の量で、そして (b) ロイシンを（例えば、フィードストックを調製するために使用される全溶質の）少なくとも約 19 . 5 重量% ~ 約 20 . 5 重量%の量で、そして臭化チオトロピウムを（例えば、フィードストックを調製するために使用される全溶質の）約 0 . 01 重量% ~ 約 0 . 5 重量%の量で使用して調製できる。全重量パーセンテージは乾燥（無水物）基準で与えられる。

【0101】

1つの実施形態では、本発明の吸入可能な乾燥粉末または吸入可能な乾燥粒子は、(1) (a) 全乾燥溶質の重量パーセントで、約 79 . 5 % ~ 約 80 . 5 % の塩化ナトリウム、約 19 . 5 % ~ 約 20 . 5 % のロイシン、および約 0 . 01 % ~ 約 0 . 5 % の臭化チオトロピウムを含む乾燥溶質と、(b) 溶質の溶解およびフィードストックの形成のための1以上の好適な溶媒とを含むフィードストックを調製し、そして(2) フィードストックを噴霧乾燥することによって得ることができる。当該技術分野で公知の様々な方法（例えば、静的混合、一括混合）を、溶質および溶媒を混合してフィードストックを調製するために使用できる。所望により、他の好適な混合方法を使用してもよい。例えば、混合を引き起こすかまたは促進する追加の成分をフィードストック中に含めることができる。例えば、二酸化炭素は、泡立ちまたは発泡を起こし、したがって、溶質および溶媒の物理的混合を促進する働きをし得る。

【0102】

吸入可能な乾燥粒子の直径、例えば、それらのVMGDは、電場検出機器、例えばMultisizer IIe (Coulter Electronic, Luton, Beds, England)、またはレーザー回折器具、例えばHELOSシステム (Sympatec, Princeton, NJ) またはMastersizerシステム (Malvern, Worcestershire, UK) を使用して測定できる。粒子の幾何直径を測定するための他の器具は、当該技術分野で周知である。サンプル中の吸入可能な乾燥粒子の直径は、粒子組成および合成方法などの因子に応じて変動する。サンプル中の吸入可能な乾燥粒子のサイズ分布は、呼吸器系内の標的部位内の最適沈着を可能にするように選択できる。

10

【0103】

実験に基づいて、空気動学的直径は、飛行時間 (TOF) 測定法を使用して測定できる。例えば、エアロゾルパーティクルサイザー (APS) Spectrometer (TSI Inc., Shoreview, MN) などの器具を使用して空気動学的直径を測定できる。APSは、個々の吸入可能な乾燥粒子が2つの固定されたレーザー光線間を通過するのにかかる時間を測定する。

【0104】

空気動学的直径はまた、通常の重力沈降法を使用して実験的に直接測定することもでき、この場合、吸入可能な乾燥粒子のサンプルがある距離を沈降するのに要する時間を測定する。空気力学的質量中央粒子径を測定するための間接的方法としては、アンダーセン・カスケード・インパクター (ACI)、次世代インパクター (NGI)、および多段液インピンジャー (MSLI) 法が挙げられる。粒子の空気動学的直径を測定するための方法および器具は当該技術分野で周知である。

20

【0105】

タップ密度は、粒子を特徴づける外層質量密度の値である。タップ密度は、粒子の外層質量密度の近似値として当該技術分野で認められている。統計的に等方的形状 (isotropic shape) を有する粒子の外層質量密度は、粒子の質量を、その中に粒子が封入され得る最小球状外層体積で粒子の質量を割ったものと定義される。低タップ密度の一因となり得る特徴としては、不規則な表面テクスチャー、高い粒子接着性および多孔質構造が挙げられる。タップ密度は、Dual Platform Microprocessor Controlled Tap Density Tester (Vankel, NC)、Geopyc (商標) 器具 (Micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA)、またはSOTAX Tap Density TesterモデルTD2 (SOTAX Corp., Horsham, PA) などの当業者に公知の器具を使用することによって測定できる。タップ密度は、USP Bulk Density and Tapped Density, United States Pharmacopeia convention, Rockville, MD, 10th Supplement, 4950 - 4951, 1999を使用して決定できる。

30

【0106】

微粒子画分を、分散粉末のエアロゾル性能を特性化する1つの方法として使用できる。微粒子画分は、浮遊呼吸域乾燥微粒子のサイズ分布を説明する。カスケード・インパクターを使用する重量分析は、浮遊呼吸域乾燥微粒子のサイズ分布、または微粒子画分を測定する1つの方法である。アンダーセン・カスケード・インパクター (ACI) は、エアロゾルを空気力学的サイズに基づいて9つの異なる画分に分けることができる8段インパクターである。各段のサイズカットオフはACIが操作される流量に左右される。ACIは、一連のノズル (すなわち、ジェットプレート) および衝突面 (impaction surface) (すなわち、衝突ディスク) からなる複数段で構成される。各段で、エアロゾル流はノズル中を通過し、表面上に衝突する。充分大きな慣性でエアロゾル流中の吸入可能な乾燥粒子がプレート上に衝突する。プレート上に衝突するために充分な慣性を有

40

50

しない小さな吸入可能な乾燥粒子は、エアロゾル流中にとどまり、次の段へと運ばれる。A C Iの連続段の各々は、より小さな吸入可能な乾燥粒子を連続段の各々で集めることができるように、ノズル中でより速いエアロゾル速度を有する。特に、2段および最終収集用フィルターを含むすべての下段上で集められる粉末の画分が4.4ミクロン未満の空気動学的直径を有する吸入可能な乾燥粒子から構成されるように8段A C Iを調整する。そのような調整での気流はおよそ60 L / 分である。

【0107】

所望により、2段崩壊性A C Iは、微粒子画分を測定するために使用することもできる。2段崩壊性A C Iは、8段A C Iの0段および2段のみ、ならびに最終収集用フィルターからなり、2つの別個の粉末画分の収集を可能にする。特に、2段上で集められる粉末の画分が5.6ミクロン未満で3.4ミクロンを上回る空気動学的直径を有する吸入可能な乾燥粒子で構成されるように2段崩壊性A C Iを調整する。2段を通過し、最終収集用フィルター上に沈着する粉末の画分は、したがって、3.4ミクロン未満の空気動学的直径を有する吸入可能な乾燥粒子から構成される。そのような調整での気流はおよそ60 L / 分である。

【0108】

F P F (< 5 . 6) は、患者の肺まで進むことができる粉末の画分と相関関係があることが証明され、一方、F P F (< 3 . 4) は患者の肺の深部に達する粉末の画分と相関関係があることが証明されている。これらの相関関係は、粒子最適化のために使用できる数値目標を提供する。

【0109】

U S P S e c t i o n 6 0 1 A e r o s o l s , M e t e r e d - D o s e I n h a l e r s a n d D r y P o w d e r I n h a l e r s , D e l i v e r e d - D o s e U n i f o r m i t y , S a m p l i n g t h e D e l i v e r e d D o s e f r o m D r y P o w d e r I n h a l e r s , U n i t e d S t a t e s P h a r m a c o p e i a c o n v e n t i o n , R o c k v i l l e , M D , 1 3 ^{t h} R e v i s i o n , 2 2 2 - 2 2 5 , 2 0 0 7 の方法を使用して、放出量を測定できる。この方法は、患者投薬を模倣するインピット口装置セットアップを利用する。

【0110】

A C Iを使用して放出量を近似することができ、これを本明細書中では重量回収用量 (g r a v i m e t r i c r e c o v e r e d d o s e) および分析回収用量 (a n a l y t i c a l r e c o v e r e d d o s e) と呼ぶ。「重量回収用量」は、A C Iの全段フィルター上で秤量された粉末の名目用量に対する比と定義される。「分析回収用量」は、全段、全段フィルター、およびA C Iのインダクションポートをすすぐことにより回収される粉末の名目用量に対する比として定義される。

【0111】

放出量を近似する別の方法は、乾燥粉末吸入器 (D P I) を作動させるとどれほどの粉末がその容器、例えばカプセルまたはブリスターから出るかを測定することである。これは、カプセルから出るパーセンテージを考慮するが、D P I 上に沈着する粉末を考慮しない。放出された粉末質量は、吸入具作動前の用量を含むカプセルの重量と吸入具作動後のカプセルの重量との差である。この測定値は、カプセルから放出された粉末質量 (C E P M) と呼ばれ、または場合によっては「射出重量」と称され得る。

【0112】

多段液インピンジャー (M S L I) は、微粒子画分を測定するために使用できる別の装置である。多段液インピンジャーは、A C Iと同じ原理に基づいて動作するが、8段ではなく、M S L I は5段を有する。さらに、各M S L I 段は、固体板の代わりにエタノールでぬらしたガラスフリットからなる。ぬらした段を使用して、A C Iを使用する場合に起こり得る粒子の跳ね返りや再飛散を防止する。

【0113】

次世代薬剤インパクター（NGI）は、計量式、乾燥粉末、および類似の吸入器具を試験するための粒子分類カスケード・インパクターである。

【0114】

幾何学的粒径分布は、Malvern Spraytecなどのレーザー回折器具の使用により乾燥粉末吸入器（DPI）から放出された後の吸入可能な乾燥粉末について測定できる。オープンベンチ（open-bench）構造中に取り付けた吸入具で、DPIの空気吸い込み側に気密シールを形成し、外部流としてレーザー光線を通して垂直に出口エアロゾルを通過させる。このようにして、既知流量を陽圧によりDPIに吹き込んで、DPIを空にすることができる。結果として得られるエアロゾルの幾何学的粒径分布を光検出器によって測定し、サンプルを吸入期間中1000Hzで採取し、そして吸入期間にわたってDv50、GSD、FPF<5.0μmを測定し、平均する。

10

【0115】

吸入可能な乾燥粉末または吸入可能な乾燥粒子の水分量をカール・フィッシャー滴定機により、または熱重量分析（Thermogravimetric AnalysisまたはThermal Gravimetric Analysis（TGA））によって測定できる。カール・フィッシャー滴定は、電量または定量滴定を使用して、サンプル中の微量の水を測定する。TGAは、熱分析の方法であって、物質の重量の変化を温度の関数として（一定の加熱率で）、または時間の関数として（一定温度および/または一定の質量損失で）測定する。TGAを使用して、試験される物質の水分量または残存溶媒含有量を測定してもよい。

20

【0116】

本発明はまた、本明細書中で記載される方法のいずれかを使用して製造される吸入可能な乾燥粉末または吸入可能な乾燥粒子にも関する。

【0117】

本発明の吸入可能な乾燥粒子はまた、吸入可能な乾燥粒子が含む治療薬および賦形剤の化学的、物理的、エアロゾル、および固体状態安定性によっても特徴づけることができる。構成要素の塩の化学安定性は、保存可能期間、適切な保存条件、および投与のために許容可能な環境、生物学的適合性、および塩の有効性をはじめとする、吸入可能な粒子の重要な特徴に影響を及ぼし得る。化学安定性は、当該技術分野で周知の技術を使用して評価できる。化学安定性を評価するために使用できる技術の一例は逆相高性能液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）である。

30

【0118】

治療上の使用および方法

本発明の吸入可能な乾燥粉末および吸入可能な乾燥粒子は気道への投与に適している。本発明の乾燥粉末および乾燥粒子は、慢性気管支炎、気腫、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気道過敏性、季節性アレルギー性アレルギー、気管支拡張症、嚢胞性線維症、肺実質性炎症状態およびその他などの呼吸器系（例えば、肺）疾患の治療のため、そしてこれらの慢性疾患の急性増悪、例えばウイルス感染（例えば、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、呼吸器合法体ウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、メタ肺炎ウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、コロナウイルス、ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、およびその他）、細菌感染症（例えば、通常、肺炎球菌と称される *Streptococcus pneumoniae*、*Staphylococcus aureus*、*Burkholderis ssp.*、*Streptococcus agalactiae*、*Haemophilus influenzae*、*Haemophilus parainfluenzae*、*Klebsiella pneumoniae*、*Escherichia coli*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Moraxella catarrhalis*、*Chlamydophila pneumoniae*、*Mycoplasma pneumoniae*、*Legionella pneumophila*、*Serratia marcescens*、*Mycobacterium tuberculosis*、*Bordetella pertussis*）

40

50

is、およびその他)、真菌感染症(例えば、Histoplasma capsulatum、Cryptococcus neoformans、Pneumocystis jiroveci、Coccidioides immitis、およびその他)または寄生虫感染症(例えば、Toxoplasma gondii、Strongyloides stercoralis、およびその他)、または環境アレルゲンおよび刺激物(例えば、花粉およびネコのフケをはじめとする空気アレルゲン、浮遊微小粒子、およびその他)に起因する悪化の治療、発生率もしくは重篤度の軽減、および/または予防のために、それを必要とする対象に投与できる。好ましい実施形態では、肺疾患は、慢性気管支炎、気腫、または慢性閉塞性肺疾患である。所望により、吸入可能な乾燥粉末および吸入可能な乾燥粒子を経口投与できる。

10

【0119】

別の好ましい実施形態では、肺疾患は喘息である。

【0120】

ある態様では、本発明は、慢性気管支炎、気腫、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気道過敏性、季節性アレルギー性アレルギー、気管支拡張症、嚢胞性線維症およびその他の肺疾患を治療するための方法であって、本明細書中で記載するように、それを必要とする対象の気道に有効量の吸入可能な乾燥粒子または乾燥粉末を投与することを含む方法である。好ましい実施形態では、肺疾患は慢性気管支炎、気腫、または慢性閉塞性肺疾患である。

【0121】

別の好ましい実施形態では、肺疾患は喘息である。

20

【0122】

他の態様では、本発明は、慢性肺疾患、例えば慢性気管支炎、気腫、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気道過敏性、季節性アレルギー性アレルギー、気管支拡張症、嚢胞性線維症およびその他の急性増悪の治療、発生率もしくは重篤度の軽減、または予防のための方法であって、本明細書中で記載するように、それを必要とする対象の気道に有効量の吸入可能な乾燥粒子または乾燥粉末を投与することを含む方法である。好ましい実施形態では、肺疾患は、慢性気管支炎、気腫、または慢性閉塞性肺疾患である。

【0123】

別の好ましい実施形態では、肺疾患は喘息である。

【0124】

他の態様では、本発明は、炎症を軽減するための方法であって、本明細書中に記載するように、それを必要とする対象の気道に有効量の吸入可能な乾燥粒子または乾燥粉末を投与することを含む方法である。したがって、吸入可能な乾燥粒子および乾燥粉末は、急性および/または慢性炎症ならびに、特に、慢性気管支炎、気腫、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、気道過敏性、季節性アレルギー性アレルギー、気管支拡張症、嚢胞性線維症(CF)、肺実質性炎症性疾患/状態、およびその他をはじめとする多くの肺疾患および状態を特徴づける炎症を広範に予防または治療するために使用できる。好ましい実施形態では、肺疾患は慢性気管支炎、気腫、または慢性閉塞性肺疾患である。乾燥粒子および乾燥粉末は、どちらもこれらの疾患の発病機序で主要な役割を果たす、COPD、喘息、およびCFのような疾患に伴う炎症と、疾患の急性増悪に起因する炎症の増大との両方を

30

40

【0125】

好ましい実施形態では、肺疾患は慢性気管支炎、気腫、または慢性閉塞性肺疾患である。別の好ましい実施形態では、肺疾患は喘息である。

【0126】

他の態様では、本発明は、呼吸器系疾患および/または慢性肺疾患、例えば慢性気管支炎、気腫、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気道過敏性、季節性アレルギー性アレルギー、気管支拡張症、嚢胞性線維症およびその他の症状を緩和する方法であって、本明細書中で記載するように、それを必要とする対象の気道に有効量の吸入可能な乾燥粒子または乾燥粉末を投与することを含む方法である。好ましい実施形態では、肺疾患は慢性気管支炎、気腫

50

、または慢性閉塞性肺疾患である。別の好ましい実施形態では、肺疾患は喘息である。

【0127】

他の態様では、本発明は、呼吸器系疾患および/または慢性肺疾患、例えば慢性気管支炎、気腫、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気道過敏性、季節性アレルギー性アレルギー、気管支拡張症、嚢胞性線維症およびその他などに罹っている患者の肺機能を改善するための方法であって、本明細書中で記載するように、それを必要とする対象の気道に有効量の吸入可能な乾燥粒子または乾燥粉末を投与することを含む方法である。理論によって拘束されることを望まないが、患者の肺機能の一定期間にわたる向上は、呼吸器系疾患を治療するため、そして急性憎悪を予防するための長期にわたる方法である。好ましい実施形態では、肺疾患は、慢性気管支炎、気腫、または慢性閉塞性肺疾患である。別の好ましい実施形態では、肺疾患は喘息である。

10

【0128】

吸入可能な乾燥粒子および乾燥粉末は、それを必要とする対象の気道に、点滴技術、および/または吸入装置、例えば乾燥粉末吸入器(DPI)または計量式吸入具(MDI)などの任意の好適な方法を使用して投与できる。米国特許第4,995,385号および同第4,069,819号で開示されている吸入具、Spinhaler(登録商標)(Fisons, Loughborough, U.K.)、Rotahalers(登録商標)、Diskhaler(登録商標)およびDiskus(登録商標)(GlaxoSmithKline, Research Triangle Technology Park, North Carolina)、FlowCaps(登録商標)(Hovione, Loures, Portugal)、Inhalators(登録商標)(Boehringer-Ingelheim, Germany)、Aerolizer(登録商標)(Novartis, Switzerland)、高抵抗および低抵抗RS-01(Plastiapae, Italy)、その他当業者に公知のものなど、多くのDPIが利用可能である。

20

【0129】

以下の科学誌の論文は、以下の乾燥粉末吸入器(DPI)構造:1)単回投与カプセルDPI、2)複数回投与プリスターDPI、および3)複数回投与リザーバーDPIのそれらの徹底的な概説について参照により組み込まれる。N. Islam, E. Gladki, "Dry powder inhalers (DPIs) - A review of device reliability and innovation", International Journal of Pharmaceutics, 360(2008):1-11. H. Chystyn, "Diskus Review", International Journal of Clinical Practice, June 2007, 61, 6, 1022-1036. H. Steckel, B. Muller, "In vitro evaluation of dry powder inhalers I: drug deposition of commonly used devices", International Journal of Pharmaceutics, 154(1997):19-29。いくつかの代表的なカプセルベースのDPIユニットは、RS-01(Plastiapae, Italy)、Turbospin(登録商標)(PH&T, Italy)、Brezhaler(登録商標)(Novartis, Switzerland)、Aerolizer(Novartis, Switzerland)、Podhaler(登録商標)(Novartis, Switzerland)、HandiHaler(登録商標)(Boehringer Ingelheim, Germany)、AIR(登録商標)(Civitas, Massachusetts)、Dose One(登録商標)(Dose One, Maine)、およびEclipse(登録商標)(Rhone Poulenc Rorer)である。いくつかの代表的な単位用量DPIは、Conix(登録商標)(3M, Minnesota)、Cricket(登録商標)(Mannkind, California)、

30

40

50

Dreamboat (登録商標) (Mannkind, California)、Ocoris (登録商標) (Team Consulting, Cambridge, UK)、Solis (登録商標) (Sandoz)、Trivair (登録商標) (Trimel Biopharma, Canada)、Twincaps (登録商標) (Hovione, Loures, Portugal) である。いくつかの代表的なブリストアベースのDPIユニットは、Diskus (登録商標) (GlaxoSmithKline (GSK)、UK)、Diskhaler (登録商標) (GSK)、Taper Dry (登録商標) (3M, Minnesota)、Gemini (登録商標) (GSK)、Twincer (登録商標) (University of Groningen, Netherlands)、Aspirair (登録商標) (Vectura, UK)、Acu-Breathe (登録商標) (Respirics, Minnesota, USA)、Exubra (登録商標) (Novartis, Switzerland)、Gyrohaler (登録商標) (Vectura, UK)、Omnihaler (登録商標) (Vectura, UK)、Microdose (登録商標) (Microdose Therapeutix, USA)、Multihaler (登録商標) (Cipla, India) Prohaler (登録商標) (Aptar)、Technohaler (登録商標) (Vectura, UK)、およびXcelovair (登録商標) (Mylan, Pennsylvania) である。いくつかの代表的なリザーバーベースのDPI単位は、Clickhaler (登録商標) (Vectura)、Next DPI (登録商標) (Chiesi)、Easyhaler (登録商標) (Orion)、Novolizer (登録商標) (Meda)、Pulmojet (登録商標) (sanofi-aventis)、Pulvinal (登録商標) (Chiesi)、Skyehaler (登録商標) (Skyepharma)、Duohaler (登録商標) (Vectura)、Taifun (登録商標) (Akelar)、Flexhaler (登録商標) (AstraZeneca, Sweden)、Turbuhaler (登録商標) (AstraZeneca, Sweden)、およびTwisthaler (登録商標) (Merck)、および当業者に公知の他のものである。

【0130】

概して、吸入装置 (例えば、DPI) は、1回の吸入で最大量の乾燥粉末もしくは乾燥粒子を送達することができ、これはブリストア、カプセル (例えば、サイズ000、00、0E、0、1、2、3、および4、各々の容積は1.37ml、950 μ l、770 μ l、680 μ l、480 μ l、360 μ l、270 μ l、および200 μ l) の容量または吸入具内に乾燥粒子もしくは乾燥粉末を含む他の手段の容量に関連する。好ましくは、ブリストアは約360マイクロリットル以下、約270マイクロリットル以下、またはさらに好ましくは、約200マイクロリットル以下、約150マイクロリットル以下、または約100マイクロリットル以下の容積を有する。好ましくは、カプセルはサイズ2カプセル、またはサイズ4カプセルである。さらに好ましくは、カプセルはサイズ3カプセルである。したがって、所望の用量または有効量の送達は、2回以上の吸入を必要とする場合がある。好ましくは、それを必要とする対象に投与される各用量は、有効量の吸入可能な乾燥粒子または乾燥粉末を含み、約4回以下の吸入を使用して投与される。例えば、吸入可能な乾燥粒子または乾燥粉末の各用量は、1回の吸入、または2回、3回、もしくは4回の吸入で投与できる。吸入可能な乾燥粒子および乾燥粉末は、好ましくは受動的DPIを使用する一息で駆動されるステップで投与される。このタイプの装置を使用する場合、対象の吸入のエネルギーは、吸入可能な乾燥粒子を分散させ、かつそれらを気道中に吸い込む。

【0131】

吸入可能な乾燥粒子または乾燥粉末は、好ましくは要望どおりに気道内の所望の領域に吸入によって送達できる。約1ミクロン～約3ミクロンの空気動学的直径 (MMAD) を有する粒子を肺の深部へ送達できることは周知である。例えば、約3ミクロン～約5ミクロンのさらに大きなMMADを中枢および上気道へ送達できる。したがって、理論によ

10

20

30

40

50

って拘束されることを望まないが、本発明は約1ミクロン～約5ミクロン、そして優先的には約2.5ミクロン～約4.5ミクロンのMMADを有し、これは上気道または肺深部中よりも中枢気道中で治療用量のより多くを優先的に沈着させる。

【0132】

乾燥粉末吸入器について、口腔沈着は慣性衝突によって支配され、したがってエアロゾルのストークス数によって特徴づけられる(De Haan et al. Journal of Aerosol Science, 35(3), 309-331, 2003)。同等の吸入具形状、呼吸パターンおよび口腔形状について、ストークス数、そしてしたがって口腔沈着は、吸入された粉末の空気力学的サイズによって主に影響を受ける。したがって、粉末の口腔沈着に関与する因子としては、個々の粒子のサイズ分布および粉末の分散性が挙げられる。個々の粒子のMMADが大きすぎる場合、例えば5μmを超える場合、口腔中に沈着する粉末のパーセンテージが増加する。同様に、粉末が不十分な分散性を有する場合、粒子が乾燥粉末吸入器から出て、集塊として口腔に侵入する。集塊した粉末は集塊と同じ大きさの個々の粒子のように空気力学的に機能し、したがって個々の粒子が小さい(例えば、5ミクロン以下のMMAD)場合でさえも、吸入された粉末のサイズ分布は5μmよりも大きなMMADを有し得、口腔沈着の増加に至る。

【0133】

したがって、気道の所望の領域に一貫して沈着するように、粒子が小さく、高密度で分散性である粉末があることが望ましい。例えば、吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末は約5ミクロン以下、約1ミクロン～約5ミクロン、好ましくは約2.5ミクロン～約4.5ミクロンのMMADを有し；高密度粒子であり、例えば約0.45g/cc以上、約0.45g/cc～約1.2g/cc、約0.5g/cc以上、約0.55g/cc以上、約0.55g/cc～約1.0g/cc、または約0.6g/cc～約1.0g/ccの高いタップ密度および/または外層密度を有するものが望ましく；そして高分散性である(例えば、約2.0未満、好ましくは約1.5以下、または約1.4以下の1/4パールあるいは0.5/4パール)。タップ密度および/または外層密度およびMMADは以下の式によってVMGDと理論的に関連付けられる： $MMAD = VMGD * \sqrt{sqr t}$ (外層密度またはタップ密度)。一定体積の投薬容器を使用して高質量の治療薬を送達することが望ましい場合、さらに高いタップ密度および/または外層密度の粒子が望ましい。

【0134】

吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末はまた、少なくとも約0.4g/cm³のタップ密度、0.4g/cm³を超えるタップ密度、または0.4g/cm³超～約1.2g/cm³のタップ密度も有し得る。

【0135】

本発明の吸入可能な乾燥粉末および吸入可能な乾燥粒子を、呼吸器系を介した薬物送達に適した組成物で用いることができる。例えば、そのような組成物は、本発明の吸入可能な乾燥粒子と、1以上の他の乾燥粒子もしくは粉末、例えば別の活性剤を含むかまたは1以上の薬剤的に許容される賦形剤からなるかもしくは本質的になる乾燥粒子もしくは粉末とのブレンドを含み得る。吸入可能な乾燥粉末は、乾燥粒子とラクトース、例えば10ミクロン超、20ミクロン～500ミクロン、好ましくは25ミクロン～250ミクロンである大きなラクトース担体粒子とのブレンドを含み得る。

【0136】

本発明の方法での使用に好適な吸入可能な乾燥粉末および吸入可能な乾燥粒子は、上気道(すなわち、口腔咽頭および喉頭)と、気管とそれに続く気管支と細気管支の分岐点を含む下気道と、次に呼吸細気管支に分かれた後に最終呼吸領域、肺泡または肺の深部に至る終末細気管支(ultimate respiratory zone)とを通過して進み得る。本発明の1つの実施形態では、吸入可能な乾燥粉末または粒子の質量のほとんどは肺の深部で沈着する。本発明の別の実施形態では、送達は主に中枢気道へ向かう。別の実施形態では、送達は上気道へ向かう。好ましい実施形態では、吸入可能な乾燥粉末また

は粒子の質量のほとんどは誘導気道中で沈着する。

【0137】

所望の治療効果を提供する好適な投薬間隔は、状態の重篤度、対象の健康全般ならびに吸入可能な乾燥粒子および乾燥粉末に対する対象の寛容性、ならびに他の検討事項に基づいて決定できる。これらや他の検討事項に基づいて、臨床医は、適切な投薬間隔を決定できる。概して、吸入可能な乾燥粒子および吸入可能な乾燥粉末を必要に応じて、1日に1回、2回または3回投与する。

【0138】

所望により、または必要ならば、本明細書中で記載する吸入可能な乾燥粒子および吸入可能な乾燥粉末は、1以上の他の治療薬とともに投与できる。他の治療薬は、任意の好適な経路、例えば経口的、非経口的（例えば、静脈内、動脈内、筋肉内、または皮下注射）、局所的、吸入による（例えば、気管支内、鼻内もしくは経口吸入、点鼻薬）、経直腸的、経腔的、その他によって投与できる。吸入可能な乾燥粒子および乾燥粉末は、他の治療薬の投与前、他の治療薬と実質的に同時に、または他の治療薬の投与後に投与できる。好ましくは、吸入可能な乾燥粒子および乾燥粉末ならびに他の治療薬を、それらの薬理活性の実質的な重なりを提供するように投与する。

【0139】

例証

以下の実施例で使用した材料およびそれらの供給源を後述する。塩化ナトリウム、およびL-ロイシンは、Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO)、Spectrum Chemicals (Gardena, CA)、またはMerck (Darmstadt, Germany)から入手した。臭化チオトロピウムは、RIA International (East Hanover, NJ)から入手した。超純 (Type II ASTM) 水は、水精製システム (Millipore Corp., Billerica, MA)、または等価物から得た。

【0140】

方法：

幾何学的または体積直径。体積中央幾何学的直径 (VMGD) と称される体積中央直径 ($\times 50$ または D_{v50}) は、レーザー回折技術を使用して測定した。設備はHELOS回折計およびRODOS乾燥粉末分散機 (Sympatec, Inc., Princeton, NJ) から構成されていた。RODOS分散機は、流入圧縮乾燥空気のレギュレーター圧力 (典型的には最大オリフィスリング圧力で1.0バールに設定) によって制御して、剪断力を粒子のサンプルに適用する。圧力設定を変えて、粉末を分散させるために使用するエネルギーの量を変えることができる。例えば、分散エネルギーは、レギュレーター圧力を0.2バール~4.0バールで変えることによって調節できる。粉末サンプルをマイクロパチュラからRODOS漏斗へ分注する。分散した粒子はレーザー光線をとって移動し、この場合、結果として生じた回折光パターンを、典型的にはR1レンズを使用し、一連の検出器によって集める。集合回折パターンを次いで、より小さな粒子がより大きな角度で光を回折させるということに基づくフラウンホーファー回折モデルを使用して体積に基づく粒径分布に変える。この方法を使用して、体積直径についての幾何的標準偏差 (GSD) も測定した。

【0141】

体積中央直径はまた、粉末が乾燥粉末吸入装置から放出される方法を使用して測定できる。設備は、Spraytecレーザー回折粒径システム (Malvern, Worcestershire, UK)、「Spraytec」から構成されていた。化学天秤 (Mettler Tolerdo XS205) を使用して重量測定法により充填重量を測定して、粉末処方を手作業でサイズ3HPMCカプセル (Capsugel V-Caps) 中に充填した。0.036 kPa^{1/2} LPM⁻¹ の比抵抗を有するカプセルベースの受動的乾燥粉末吸入器 (RS01モデル7、高抵抗、Plastiapex S.p.A.) を使用した。流量および吸入体積は、流量調節弁を有するタイマー制御による電

磁弁 (TPK 2000、Copley Scientific) を使用して設定した。カプセルを乾燥粉末吸入器に入れ、破裂させ、そして吸入具をシリンダーの内部に密封した。シリンダーを陽圧空気源に接続し、システムを通る定常気流を質量流量計で測定し、その期間をタイマー制御による電磁弁で制御した。乾燥粉末吸入器の出口には室内圧力がかかっており、結果としてのエアロゾルジェットは、吸引抽出器 (vacuum extractor) によって捕捉される前にそのオープンベンチ構造の回折パーティクルサイザー (Spraytec) のレーザーを通過した。システムを通る定常空気流量は、電磁弁を使用して開始され、粒径分布を最低 2 秒の 1 回の吸入操作期間中に測定した。算出される粒径分布パラメータには、体積中央直径 (D_{v50}) および幾何的標準偏差 (GSD) および直径 5 マイクロメートル未満の粒子の微粒子画分 (FPF) が含まれていた。吸入期間の完了時に、乾燥粉末吸入器を開け、カプセルを取り出し、再度計量して、吸入期間中にカプセルから放出された粉末の質量 (カプセルから放出された粉末質量または CEP M) を算出した。

【0142】

微粒子画分。吸入器具から分散される粉末の空気力学的特性を Mk-II 1 ACF M アンダーセン・カスケード・インパクター (Copley Scientific Limited, Nottingham, UK) (ACI) または次世代インパクター (Copley Scientific Limited, Nottingham, UK) (NGI) で評価した。ACI 器具を 18 ~ 25 および 25 ~ 35 % の相対湿度 (RH) の制御された環境条件で作動させた。器具は、エアロゾル粒子を慣性衝突に基づいて分離する 8 つの段からなる。各段で、エアロゾル流は 1 組のノズルを通過し、そして対応する衝突板に衝突する。充分小さい慣性を有する粒子は、エアロゾル流で次の段まで進み続け、その際、残存する粒子はプレート上に衝突する。各連続段で、エアロゾルはより高速でノズルを通過し、空気力学的により小さな粒子がプレート上に集められる。エアロゾルが最終段を通過した後、フィルターは、残存する最小の粒子を集め、「最終収集用フィルター」と呼ばれる。重量および/または化学分析を次いで実施して、粒径分布を決定できる。崩壊性カスケード・インパクターとも称されるショートスタックカスケード・インパクターも、2 つの空気力学的粒径カットポイントを評価するための作業時間の減少を可能にするために用いられる。この崩壊性カスケード・インパクターを使用すると、微細粒子および粗粒子画分を確立するために必要なものを除く段を削減できる。

【0143】

用いられる衝突技術は、2 または 8 つの別個の粉末画分の収集を可能にする。カプセル (HPMC、サイズ 3; Capsugel Vcaps, Peapack, NJ) に手作業で粉末を特定の重量まで充填し、携帯型吸入駆動式 (breath-activated) 乾燥粉末吸入 (DPI) 装置である高抵抗 RS01 DPI (Plastipac, Osnago, Italy) 中に入れた。カプセルを破裂させ、粉末を、2.0 秒間 60.0 L/分の流量で作動させたカスケード・インパクターによって抜き取った。この流量で、調節されたカットオフ直径は、8 段については 8.6、6.5、4.4、3.3、2.0、1.1、0.5 および 0.3 ミクロンであり、アンダーセン・カスケード・インパクターに基づいてショートスタック (short stack) カスケード・インパクターで使用される 2 段については、カットオフ直径は 5.6 ミクロンおよび 3.4 ミクロンである。器具中にフィルターを設置し、重量測定法または HPLC 上での化学的測定によってフィルター上に衝突する粉末の量を測定することによって、画分を集めた。有効カットオフ空気動学的直径以下の粉末 (FPF_{TD}) の総量の微粒子画分は、インパクターの所望の段から回収された粉末質量をカプセル中の全粒子質量で割ることによって算出した。結果を、4.4 ミクロン未満の微粒子画分 ($FPF_{TD} < 4.4$ ミクロン) および 2.0 ミクロン未満の微粒子画分 ($FPF_{TD} < 2.0$ ミクロン) として 8 段ノーマルスタック (normal stack) カスケード・インパクターについて、5.6 ミクロン未満の微粒子画分 ($FPF_{TD} < 5.6$ ミクロン) および 3.4 ミクロン ($FPF_{TD} < 3.4$ ミクロン) 未満の微粒子画分として 2 段ショートスタックカスケード・

インパクトについて報告する。微粒子画分は、別法として、インパクトの所望の段から回収された粉末質量を、インパクトで回収された全粉末質量で割ることによって、粉末の回収または放出量に対して算出できる。

【0144】

同様に、NGIを利用するFPF測定のために、NGI器具を、18～25 および25～35%の相対湿度(RH)の制御された環境条件で動作させた。器具は、慣性衝突に基づいてエアロゾル粒子を分離する7段からなり、様々な空気流量で作動させることができる。各段で、エアロゾル流は1組のノズルを通過し、対応する衝突面に衝突する。充分小さな慣性を有する粒子はエアロゾル流とともに次の段まで進み続け、その間、残存する粒子は表面上に衝突する。各連続段で、エアロゾルはより高速でノズルを通過し、空気力学的により小さな粒子がプレート上に集められる。エアロゾルが最終段を通過した後、ミクロオリフィスコレクターは残存する最小の粒子を集める。化学分析を次いで実施して、粒径分布を決定できる。カプセル(HPMC、サイズ3; Capsugel Vcaps, Peapack, NJ)に粉末を手作業で特定の重量まで充填し、携帯型吸入駆動式乾燥粉末吸入(DPI)装置である高抵抗RS01 DPI(Plastiapex, Osago, Italy)の中に入れた。カプセルを破裂させ、粉末を2.0リットルの吸入された空気について特定の流量で作動させたカスケード・インパクトにより抜き取った。特定の流量で、段のカットオフ直径を算出した。器具中に濡らしたフィルターを設置し、それらに衝突する粉末の量をHPLC上での化学的測定によって測定することによって、画分を集めた。有効カットオフ空気力学的直径以下の粉末(FPF_{TD})の総量の微粒子画分は、インパクトの所望の段から回収される粉末質量を、カプセル中の全粒子質量で割ることによって算出した。結果を、5.0ミクロン未満の微粒子画分(FPF_{TD} < 5.0ミクロン)としてNGIについて報告する。

【0145】

空気力学的直径。空気力学的質量中央粒子径(MMAD)は、アンダーセン・カスケード・インパクト(ACI)によって得られる情報を用いて決定した。ステージカットオフ直径下の累積質量を各段について算出し、回収された粉末量によって正規化する。粉末のMMADを次いで、第50百分位を一括するステージカットオフ直径の線形補間によって算出する。別のMMAD測定法は、次世代薬剤インパクト(NGI)を使用する。ACIのように、ステージカットオフ直径下の累積質量を各段について算出し、回収された粉末量によって正規化して、MMADを算出する。粉末のMMADを次いで第50百分位を一括するステージカットオフ直径の線形補間によって算出する。

【0146】

微粒子量。微粒子量(FPD)は、ACIから得られる情報を用いて決定する。あるいは、FPDは、NGIから得られる情報を用いて決定する。微粒子量は、特定のサイズ範囲の1以上の治療薬の質量を意味し、気道中のある領域に達する質量を予想するために使用できる。微粒子量は、重量測定法によるかまたは化学的に測定できる。重量測定法で測定する場合、乾燥粒子は均一であると仮定されるので、各段および収集用フィルター上の粉末の質量に、処方中の治療薬の分率をかけて、治療薬の質量を決定できる。化学的に測定する場合、各段またはフィルターからの粉末を集め、分離し、例えばHPLCで分析して、治療薬の含有量を決定する。ACI中に駆動させた、1以上のカプセル中に含まれる粉末の単一用量について、最終収集用フィルター、ならびに6、5、4、3、および2段上に沈着した累積質量は、4.4ミクロン未満の微粒子量(FPD < 4.4ミクロン)に等しい。ACI中に作動させた1以上のカプセル中に含まれる粉末の単回投与について、最終収集用フィルター、ならびに6、5および4段上に沈着した累積質量は、2.0ミクロン未満の微粒子量(FPD < 2.0ミクロン)に等しい。これらの2つの値の商は、 $FPD < 2.0 \mu m / FPD < 4.4 \mu m$ と表される。この比が高いほど、肺に侵入し、肺の肺胞領域に到達すると予想される治療薬のパーセンテージが高くなる。この比が低いほど、肺に侵入し、肺の肺胞領域に到達すると予想される治療薬のパーセンテージが低くなる。中枢または誘導気道を標的とする一部の治療薬については、40%未満、30%未満

、または20%未満などの低い比が望ましい。肺の深部を標的とする他の治療薬については、40%以上、50%以上、または60%以上などの高い比が望ましい。同様に、NGIを利用するFPD測定について、NGI器具を、例証の節の微粒子画分の説明で記載したようにして動作させた。指定の流量で各々の段上に沈着した累積質量を算出し、5.0マイクロメートル直径粒子に相当する累積質量を補間する。NGI中に駆動される1以上のカプセル中に含まれる粉末の単一用量についてのこの累積質量は5.0ミクロン未満の微粒子量(FPD<5.0ミクロン)に等しい。

【0147】

放出される幾何的または体積直径。体積中央幾何学的直径(VMGD)とも称される、粉末が乾燥粉末吸入器から放出された後の粉末の体積中央直径(Dv50)は、Spraytec回折計(Malvern, Inc.)によりレーザー回折技術を用いて測定した。粉末をサイズ3カプセル(V-Caps, Capsugel)中に充填し、カプセルベースの乾燥粉末吸入器(RS01モデル7高抵抗, Plastiapex, Italy)、またはDPI中に入れ、そしてDPIをシリンダーの内部で密封した。シリンダーを陽圧空気源に接続し、システムを通る定常気流を質量流量計で測定し、その期間をタイマー制御による電磁弁で制御した。乾燥粉末吸入器の出口には室内圧がかかっており、結果として生じるエアロゾルジェットは吸引抽出器によって捕捉される前にそのオープンベンチ構造の回折パーティクルサイザー(Spraytec)のレーザーを通過した。システムを通る定常空気流量は、電磁弁を使用して開始させた。定常空気流量をDPIから典型的には60L/分で一定期間、典型的には2秒間抜き取った。あるいは、DPIを通して抜き取られる空気流量は、場合によっては15L/分、20L/分、または30L/分で流された。エアロゾルの結果として得られる幾何学的粒径分布を、典型的には吸入の期間中1000Hzで採取されたサンプルを用いて光検出器で測定された散乱パターンに基づいてソフトウェアにより算出した。吸入期間にわたって測定されたDv50、GSD、FPF<5.0μmを平均した。

【0148】

放出量(ED)とは、発射または分散事象後に好適な吸入器具から出る治療薬の質量を指す。EDは、USP Section 601 Aerosols, Metered-Dose Inhalers and Dry Powder Inhalers, Delivered-Dose Uniformity, Sampling the Delivered Dose from Dry Powder Inhalers, United States Pharmacopeia convention, Rockville, MD, 13th Revision, 222-225, 2007に基づいた方法を使用して測定する。カプセルの内容物を、4kPaの圧力低下および60LPMの典型的な流量でRS01 HR吸入具を使用して分散させ、そして放出された粉末はフィルターホルダーサンプリング器具中のフィルター上に集められる。サンプリング器具を水などの好適な溶媒ですすぎ、HPLC法を使用して分析する。重量分析のためには、短いフィルターホルダーサンプリング器具を使用して器具中の沈着を減少させ、そしてフィルターを前後で計量して、DPIからフィルターへ送達される粉末の質量を測定する。治療薬の放出量を次いで送達された粉末中の治療薬の含有量に基づいて算出する。放出量は、DPIから送達される治療薬の質量として、または充填された用量のパーセンテージとして報告できる。

【0149】

カプセルから放出された粉末質量。粉末の放出特性の基準は、アンダーセン・カスケード・インパクト試験から得られる情報またはSpraytecによる放出された幾何直径を使用することによって決定した。充填されたカプセル重量を実施の開始時に記録し、そして最終カプセル重量は実施完了後に記録した。重量の差は、カプセルから放出される粉末の量(CEPMまたはカプセルから放出された粉末質量)であった。CEPMを粉末の質量として、またはカプセルから放出される粉末の量をカプセル中の全初期粒子質量で割ったパーセントとして報告した。標準的CEPMは60L/分で測定したが、15L/

10

20

30

40

50

分、20 L / 分、または30 L / 分でも測定した。

【0150】

タップ密度。1.5 cc 微小遠心管 (Eppendorf AG, Hamburg, Germany) または、ポリエチレンキャップ (Kimble Chase, Vineland, NJ) を両端に付け、粉末を保持する使い捨て血清学ポリスチレンマイクロピペット (Grenier Bio-One, Monroe, NC) の0.3 cc 部分で置換して USP <616> にしたがった、必要な粉末量が少ない修正法を使用して、タップ密度を測定した。当業者に公知のタップ密度測定用器具としては、限定されるものではないが、Dual Platform Microprocessor Controlled Tap Density Tester (Vankel, Cary, NC) または SOTAX Tap Density Tester Model TD2 (Horsham, PA) が挙げられる。タップ密度は、外層質量密度の標準的な近似量 (approximated measure) である。等方性粒子の外層質量密度は、粒子の質量を、それが封入され得る最小球状外層体積で割ったものとして定義される。

10

【0151】

高密度。高密度は、体積測定装置を使用して推定される粉末の体積で粉末の質量を割ることによって、タップ密度測定手順の前に推定した。

【0152】

熱重量分析。Thermogravimetric Analyzer Q500 (TA Instruments, New Castle, DE) を使用して熱重量分析 (TGA) を実施した。サンプルを、風袋重量を器具であらかじめ記録した蓋のないアルミニウム DSC 鍋中に入れた。以下の方法を用いた：勾配 周囲温度 (～約35) から 200 まで 10.00 / 分。重量損失を 150 までの温度の関数として報告した。TGA は乾燥粉末の水分量の算出を可能にする。

20

【0153】

HPLC を使用するチオトロピウム含有量。チオトロピウム含有量は、紫外線 (UV) 検出器を備えた高性能液体クロマトグラフィー (HPLC) システムを使用して測定した。Waters Xterra MS C18 カラム (5 μm、3 × 100 mm; Waters, Milford, MA) を備えた UV 検出 (HPLC - UV; Waters, Milford, MA) を備えた HPLC システムを使用して HPLC 法を実施して、0.03 μg / mL ~ 1.27 μg / mL の範囲のチオトロピウムを同定し、定量した。HPLC - UV システムは、100 μL の注入体積、40 のカラム温度、240 nm の検出波長、ならびに 0.1 % トリフルオロ酢酸 (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) およびアセトニトリル (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) (85 : 15) の移動相での定組成溶離でセットして、10 分の実行時間でチオトロピウム含有量を測定した。結果をチオトロピウムおよび臭化チオトロピウム含有量として報告する。

30

【0154】

噴霧乾燥用の液体フィードストック調製。均質な粒子の噴霧乾燥は、関心対象の成分が溶液中に可溶化または均一かつ安定な懸濁液中に懸濁されることを必要とする。塩化ナトリウム、ロイシンおよび臭化チオトロピウムは好適な噴霧乾燥溶液を調製するために充分水溶性である。あるいは、エタノールまたは別の有機溶媒を使用できる。

40

【0155】

Niro 噴霧乾燥器を使用する噴霧乾燥。サイクロン、製品フィルターまたは両者から粉末を集める、Niro Mobile Minor 噴霧乾燥器 (GEA Process Engineering Inc., Columbia, MD) を利用する噴霧乾燥によって乾燥粉末を製造した。液体フィードの霧化は、Niro (GEA Process Engineering Inc., Columbia, MD) またはガスキャップ 67147 および流体キャップ 2850 SS を備えた Spraying システム

50

(Carol Stream, IL) 2流体ノズルのいずれかからの並流2流体ノズル (co-current 2流体ノズル) を使用して実施したが、他の2流体ノズルセットアップも可能である。いくつかの実施形態では、2流体ノズルは内部混合セットアップまたは外部混合セットアップであり得る。さらなる霧化技術には、回転式霧化または圧力ノズルが含まれる。液体フィードは、ギアポンプ (Cole-Parmer Instrument Company, Vernon Hills, IL) を使用して2流体ノズル中への導入直前に2流体ノズル中または静的ミキサー (Charles Ross & Son Company, Hauppauge, NY) 中に直接供給された。さらなる液体フィード技術は、加圧容器からの供給を含む。窒素または空気を乾燥ガスとして使用してもよい。ただし、空気中の水分は使用前に少なくとも部分的に除去されているものとする。加圧窒素または空気を2流体ノズルへの霧化ガスフィードとして使用できる。液体フィードストック速度10 mL/分~100 mL/分で、プロセスガス入口温度は70 ~ 300 に及ぶ可能性があり、出口温度は30 ~ 120 に及ぶ可能性がある。2流体アトマイザーに供給されるガスは、ノズル選択に応じて変わる可能性があり、Niro並流2流体ノズルについては、5 kg/hr ~ 50 kg/hr に及ぶ可能性があり、またはガスキャップ67147および流体キャップ2850SSを備えたSprayingシステム2流体ノズルについては、30 g/分~150 g/分に及ぶ可能性がある。霧化ガス速度は、あるガス対液体質量比を達成するように設定でき、これは形成される液滴サイズに直接影響を及ぼす。乾燥ドラム内部の圧力は+3" WCから-6" WCまで及ぶ可能性がある。噴霧乾燥粉末を、サイクロンの出口で容器中に、カートリッジもしくはバグハウスフィルターの両方から集めることができる。

【0156】

これらの説明で使用されるプロセスガスは乾燥ガスを指す。2流体Sprayingシステムノズルは1/4 Jシリーズのノズルであった。

【0157】

Buchi 噴霧乾燥器を使用する噴霧乾燥。標準または高性能サイクロンのいずれかから粉末を収集するBuchi B-290 Mini 噴霧乾燥器 (BUCHI Labortechnik AG, Flawil, Switzerland) で噴霧乾燥することによって、乾燥粉末を調製した。システムは、オープンループ (単一パス) モードで乾燥および霧化ガスとして空気または窒素のいずれかを用いて作動させた。空気を用いて作動させる場合、システムはBuchi B-296除湿機を使用して、噴霧乾燥のために使用する空気の安定な温度および湿度を保証した。さらに、室内の相対湿度が30% RHを超えた場合、外部LG除湿機 (model 49007903, LG Electronics, Englewood Cliffs, NJ) を絶えず作動させた。窒素を使用して運転する場合、加圧窒素源を使用した。さらに、システムのアスピレータを調節してシステム圧力を-2.0" 水柱で維持した。液体フィードの霧化は直径1.5 mmのBuchi 2流体ノズルまたは0.5 mm液体インサートを備えたSchlick 970-0アトマイザー (Dusen-Schlick GmbH, Coburg, Germany) を利用した。プロセスガスの入口温度は100 ~ 220 の範囲で有り得、出口温度は30 ~ 120 であり得、液体フィードストック流量は3 mL/分~10 mL/分である。2流体霧化ガスは、Buchi 2流体ノズルについては25 mmから45 mm (300 LPH ~ 530 LPH) に及び、Schlickアトマイザーについては、0.3 バール以上の霧化空気圧力である。アスピレータ率は50% から100% に及ぶ

【0158】

ProCePT Formatrixを使用する噴霧乾燥。ProCePT Formatrix R&D 噴霧乾燥器 (ProCePT nv, Zelzate, Belgium) で噴霧乾燥することによって乾燥粉末を調製した。システムは、60% RH未満に制御された製造室内の空気を使用してオープンループ構造中で運転した。乾燥ガス流量

は $0.2 \sim 0.5 \text{ m}^3 / \text{分}$ の範囲であり得る。2 流体ノズルは $0.15 \sim 1.2 \text{ mm}$ の液体チップでの霧化に対応していた。霧化ガス圧力は約 0.5 バールから 6 バールまで変動し得る。システムは小型または中型サイクロンのいずれかを備えていた。噴霧乾燥器の入口温度は約 $100 \sim 190$ の範囲であり得、出口温度は約 $40 \sim 95$ であった。液体フィードストック流量は約 $0.1 \sim 1.5 \text{ mL / 分}$ の範囲であり得る。加工パラメータを、Procep T ヒューマン・マシン・インターフェース (HMI) により制御し、全パラメータを電子的に記録した。

【0159】

臨床的測定。後述する臨床的測定は、血流 (C_{max}) 中のチオトロピウムの最大濃度、血流中のチオトロピウムの曲線下面積 (AUC)、および患者の努力性呼気 1 秒量 (FEV_1) を含む。 C_{max} は血流中のチオトロピウムなどの治療薬の最大濃度である。それは薬物動態学 (PK) 情報を提供する。それは 1 ミリリットルあたりのピコグラム (pg / mL) として測定される。AUC は、指定された期間にわたるチオトロピウムなどの治療薬に対する個体の総全身暴露を意味する。本明細書中で、AUC を、 $0 \sim 2$ 時間、 $0 \sim 6$ 時間、および $0 \sim 24$ 時間の期間にわたって測定した。AUC は、1 ミリリットルあたりのピコグラム・時間 ($\text{pg} \cdot \text{hr / mL}$) で表した値である。 FEV_1 は個人の努力性呼気 1 秒量であり、患者に対するチオトロピウムなどの治療薬の投与の効果を確認するために使用できる。それは、薬力学 (PD) 情報を提供する。 FEV_1 はリットル (L) で測定される。

【0160】

実施例 1 チオトロピウムおよび塩を含有する乾燥粉末処方。

A 粉末調製。

フィードストック溶液を調製し、使用して、臭化チオトロピウム、塩化ナトリウム、およびロイシンを含む二つの乾燥粒子から構成される乾燥粉末を製造した。粉末を 3 連で調製した。表 2 は、乾燥粒子から構成される乾燥粉末の調製で使用したフィードストック処方の成分を記載する。重量パーセンテージは乾燥基準で記載する。

【表 2】

表 2 フィードストック組成

処方	フィードストック組成 (w/w)、乾燥基準
I	0.04% の臭化チオトロピウム (TioB)、79.97% の塩化ナトリウム、19.99% のロイシン
V	0.22% の臭化チオトロピウム (TioB)、79.82% の塩化ナトリウム、19.96% のロイシン

【0161】

粒子を噴霧乾燥するために使用したフィードストック溶液は次のようにして作製した。処方 I について、液体フィードストックをバッチ混合し、全固体濃度は 30 g / L であり、溶液中の臭化チオトロピウムの量は 0.012 g / L であり、溶液中の塩化ナトリウムの量は 23.990 g / L であり、溶液中のロイシンの量は 5.998 g / L であり、そして最終水性フィードストックは透明であった。処方 V について、液体フィードストックをバッチ混合し、全固体濃度は 30 g / L であり、溶液中の臭化チオトロピウムの量は 0.066 g / L であり、溶液中の塩化ナトリウムの量は 23.947 g / L であり、溶液中のロイシンの量は 5.989 g / L であり、そして最終フィードストックは透明であった。フィードストック体積は 0.720 から 1.800 L まで及び、これは 2 から 5 時間までの製造キャンペーンを支持する。

【0162】

処方 I および V の乾燥粉末は、サイクロン粉末収集を備えた Buchi B-290 Mini 噴霧乾燥器 (BUCHI Labortechnik AG, Flawil,

Switzerland)で噴霧乾燥することによって、これらのフィードストックから製造した。システムは、オープンループ(単一パス)モードで窒素を乾燥および霧化ガスとして使用して作動させた。液体フィードの霧化は、0.5 mmの液体インサートを備えたSchlick 970-0アトマイザーを利用した。システムのアスピレータを調節して、-2.0"水柱でシステム圧力を維持した。

【0163】

以下の噴霧乾燥条件にしたがって、乾燥粉末を製造した。処方IおよびVについて、液体フィードストック固体濃度は30 g/Lであり、プロセスガス入口温度は178 ~ 182 °Cであり、プロセスガス出口温度は77 °Cであり、乾燥ガス流量は18.0 kg/hrであり、霧化ガス流量は1.824 kg/hrであり、アトマイザー入口での霧化ガス背圧は34 psig ~ 37 psigであり、液体フィードストック流量は6.0 mL/分であった。結果として得られる乾燥粉末処方を表3で報告する。

【表3】

表3 乾燥粉末組成、乾燥基準

処方	乾燥粉末組成 (w/w)、乾燥基準
I	0.04%臭化チオトロピウム (TiOB)、79.97%塩化ナトリウム、19.99%ロイシン
V	0.22%の臭化チオトロピウム (TiOB)、79.82%の塩化ナトリウム、19.96%のロイシン

【0164】

B 粉末特性化

サイズおよび密度の特徴は表4で見いだされる。1パールの分散エネルギーでRODOSを使用する処方IおよびVのVMGDはどちらも2.30マイクロメートルであり、標準偏差はそれぞれ0.04および0.03であり、この過程が3連の噴霧乾燥製造にわたって再現可能であったことを示す。処方IおよびVについてそれぞれ1.45および1.47の1パールでのスパンは、比較的狭いサイズ分布を示す。処方IおよびVについてそれぞれ1.21および1.22の1パール/4パール分散性比、ならびに両処方について1.29の0.5パール/4パール分散性比は、それらが分散エネルギーに比較的依存しないことを示し、これは比較的類似した治療用量を様々な患者集団に投与することを可能にする望ましい特性である。

【0165】

患者流量をシミュレーションした60リットル/分(LPM)および20LPMで測定および/または算出された幾何学的粒径およびカプセルから放出された粉末質量(CEPM)を2つの処方について測定し、表4で報告した。処方IおよびVはどちらも60LPMで100%および20LPMで97%のCEPMを有していた。処方Iは60LPMで2.43ミクロンおよび20LPMで2.63ミクロンのDv50を有し、そして処方Vは60LPMで2.39ミクロンおよび20LPMで2.62ミクロンのDv50を有していた。60LPMから20LPMまでのCEPMおよび幾何学的サイズにおける小さな変化は、乾燥粉末処方が患者の吸気流速に比較的依存しないことを示し、このことは、様々な流量で吸い込む患者が比較的類似した治療用量を摂取することを意味する。

【0166】

2段および/または8段アンダーソンカスケード・インパクター(ACI-2およびACI-8)で測定および/または算出した空気力学的粒径、微粒子画分および微粒子量を表4で報告する。処方Iについて2.0、3.4、4.4、および5.6ミクロン未満の総量の微粒子画分はそれぞれ14%、44%、56.7%、および72%であり、処方Vについてはそれぞれ14%、45%、58.8%、および73%であった。ACI-2は、約10mgの乾燥粉末を含む1つのカプセルだけで実施し、一方、ACI-8は2つのカプセル、合計20mgの乾燥粉末で実施したことに留意すべきである。処方IおよびV

について4.4マイクロメートル未満の微粒子量($FPD < 4.4$)は、それぞれ10mgの粉末を含む2カプセルから送達される3.77マイクログラムのチオトロピウムおよび21.65マイクログラムのチオトロピウム、すなわち1カプセルあたり1.89マイクログラムおよび10.82マイクログラムである。

【0167】

処方IおよびV両方の微粒子量は、高パーセンテージのカプセル中に充填された名目用量がインパクター段に到達し(57%および59%)、したがって肺へ送達されると予想される。これは、本発明の処方の効率が市販のラクトースブレンドベースの乾燥粉末SPIRIVA(臭化チオトロピウム)HANDIHALER(乾燥粉末吸入器)製品よりも有意に改善されていることを反映する。SPIRIVA(臭化チオトロピウム)HANDIHALER(乾燥粉末吸入器)製品は、各カプセル用量中に充填された18マイクログラムの名目用量のチオトロピウムを有するが、Shur et al., AAPS Journal, 2012 and Chodosh et al., Journal of Aerosol Medicine, 2001から算出すると、各充填カプセルについて2.5~3.7マイクログラムの微粒子量($FPD < 4.4$)を送達する。

【0168】

処方IおよびVのMMADはそれぞれ3.20ミクロンおよび3.17ミクロンであり、中枢および誘導気道中の沈着を示す。処方IおよびVの「 $FPD < 2.0$ ミクロン/ $FPD < 4.4$ ミクロン」比はそれぞれ25%および24%であり、それぞれ4.4ミクロン未満のFPDの75%および76%が2.0ミクロン以上のFPDを有することを示し、また乾燥粉末の大部分が中央および誘導気道中に沈着しているはずであることを示す。

【0169】

処方の嵩密度およびタップ密度に関連する特性を表4で報告する。両処方の嵩密度は0.26g/ccであり、処方Iのタップ密度は0.68g/ccであり、処方Vのタップ密度は0.69g/ccであった。処方IおよびVについて、ハウズナー比はそれぞれ2.58および2.70であり、Carr指数はそれぞれ61.22および62.57であった。

【0170】

処方IおよびVの水分量をTGAで測定し、表4で報告する。それらはそれぞれ0.07%および0.08%である。

【0171】

処方IおよびVの臭化チオトロピウム含有量をHPLC-UVで測定し、表4で報告する。それらはそれぞれ0.040%および0.221%である。

【表 4 - 1】

表 4 処方 I および V サイズおよび密度特徴

			処方 I			処方 V		
			n = 3 ロット			n = 3 ロット		
試験法	パラメータ	単位	平均	±	S D	平均	±	S D
RODOS /HELOS を使用した幾何学的 粒径	0.5 バールでの $\times 50/dg$	(μm)	2.30	±	0.04	2.30	±	0.03
	0.5 バールでの G S D	-	1.66	±	0.04	1.66	±	0.02
	0.5 バールでの S p a	-	1.45	±	0.03	1.47	±	0.06
	1 バールでの $\times 50/dg$	(μm)	2.17	±	0.04	2.17	±	0.03
	1 バールでの G S D	-	1.66	±	0.02	1.67	±	0.03
	1 バールでの S p a n	-	1.45	±	0.03	1.48	±	0.04
	4 バールでの $\times 50/dg$	(μm)	1.79	±	0.02	1.78	±	0.01
	4 バールでの G S D	-	1.76	±	0.02	1.93	±	0.16
	4 バールでの S p a n	-	1.51	±	0.04	1.58	±	0.09
	1 / 4 バール	-	1.21	±	0.02	1.22	±	0.02
	0.5 / 4 バール	-	1.29	±	0.02	1.29	±	0.01
Spraytec を使用した幾何学的粒径	60 L P Mでの C E P M	(%)	100	±	0	100	±	0
	60 L P Mでの D v 50	(μm)	2.43	±	0.07	2.39	±	0.06
	60 L P Mでの G S D	-	1.89	±	0.06	1.86	±	0.05
	60 L P	-	1.99	±	0.09	1.91	±	0.11

10

20

30

40

【表 4 - 2】

	Mでの S p a n						
	20LP MでのC EPM	(%)	97	±	1	97	± 1
	20LP MでのD v 50	(μm)	2.63	±	0.11	2.62	± 0.06
	20LP MでのG SD	-	1.75	±	0.04	1.76	± 0.03
	20LP MでのS p a n	-	1.73	±	0.10	1.78	± 0.07
ACI-2 を使用した 空気力学的 粒径	粉末重量	(mg)	10.02	±	0.08	10.03	± 0.08
	CEPM	(%)	98	±	0	98	± 1
	FPP TD < 3. 4 μm	(%)	44	±	2	45	± 4
	FPP TD < 5. 6 μm	(%)	72	±	2	73	± 2
	集められ た質量	(%)	77	±	2	79	± 1
ACI-8 を使用する 空気力学的 粒径	粉末重量 (2つの 約10mg カプセル)	(mg)	20.04	±	0.11	20.13	± 0.13
	-1	(mg)	0.20	±	0.02	0.21	± 0.02
	0	(mg)	0.77	±	0.08	0.69	± 0.10
	1	(mg)	2.71	±	0.15	2.66	± 0.28
	2	(mg)	3.41	±	0.18	3.59	± 0.16
	3	(mg)	5.15	±	0.33	5.38	± 0.20
	4	(mg)	1.54	±	0.21	1.55	± 0.17
	5	(mg)	0.40	±	0.09	0.47	± 0.08
	6	(mg)	0.32	±	0.10	0.35	± 0.04
	F	(mg)	0.53	±	0.15	0.50	± 0.15
	MMAD	(μm)	3.20	±	0.10	3.17	± 0.08
	GSD	-	1.75	±	0.08	1.73	± 0.03
	FPD < 2.0 μm	(mg)	2.79	±	0.33	2.87	± 0.18
	FPP TD < 2. 0 μm	(%)	14	±	2	14	± 1
	FPD <	(mg)	11.35	±	0.37	11.84	± 0.23

10

20

30

40

【表 4 - 3】

	4.4 μ m							
	F P D < 4.4 μ m	(μ g Tio)	3.77	±	0.12	21.65	±	0.43
	F P F _ T D < 4.4 μ m	(%)	57	±	2	59	±	1
	F P D < 2.0 μ m / F P D < 4.4 μ m	-	0.25	±	0.02	0.24	±	0.01
密度	嵩密度	(g/cc)	0.26	±	0.02	0.26	±	0.02
	タップ密度	(g/cc)	0.68	±	0.08	0.69	±	0.06
	ハウズナー比	-	2.58	±	0.12	2.70	±	0.34
	C a r r 指数	-	61.22	±	1.81	62.57	±	4.99
T G A (水分量)	水分量	(%)	0.07	±	0.02	0.08	±	0.03
H P L C を使用した臭化チオトロピウム含有量	臭化チオトロピウム含有量	(%)	0.040	±	0	0.221	±	0

【 0 1 7 2 】

実施例 2 処方 V は健常なマウスにおいてメチルコリン攻撃後に特異的気道抵抗を低減する。

処方 V 中に存在する臭化チオトロピウムの有効性を測定するために、処方 V での治療の 1 時間後に健常なマウスで肺機能試験を実施した。治療は、カプセルベースの乾燥粉末吸入器システムを使用して全身暴露チャンバー (whole body exposure chamber) 中に行った。用量は、各暴露のために使用されるカプセルの数を変えることによって変え、この場合、それぞれ 4.4 μ g または 6.6 μ g μ g の臭化チオトロピウムの推定される予想用量について 2 または 3 個の 90 mg カプセルであった。デュアルチャンバープレチスモグラフィによってマウスで特異的気道抵抗 (s R a w) を測定することによって肺機能試験を実施した。ベースライン R a w 測定を 5 分間実施し、続いて 0.9 % の塩化ナトリウム中に溶解させた 0 mg / ml および 100 mg / ml の塩化メチルコリン (M C h) のヘッドチャンバー中へのネブライゼーション後に 5 分間測定した。

【 0 1 7 3 】

結果を表 5 に示す。4.4 μ g および 6.6 μ g の臭化チオトロピウムでの治療の結果、100 mg / ml の M C h での攻撃後、未処理マウスと比較して s R a w がさらに 40 % 減少した (それぞれ p = 0.035 および p = 0.032)。ベースラインまたは 0 mg / ml の M C h での攻撃後に s R a w で有意な変化はなかった。例えば、" E f f e c t o f t i o t r o p i u m b r o m i d e o n a i r w a y i n f l a m m a t i o n a n d r e m o d e l i n g i n a m o u s e m o d e l o f a s t h m a " C l i n i c a l a n d E x p e r i m e n t a l A l l e

rgy 40 : 1266 - 1275)などの文献から、臭化チオトロピウムはM3ムスカリン性受容体を拮抗することによってMCh攻撃中に肺機能を増強し、MChを認識する同受容体は最終的に気管支収縮に至ることは公知である。さらに、臭化チオトロピウムが肺機能を増強し、その結果、0.9%塩化ナトリウム中MChの吸入で攻撃した動物およびヒトについて、sRaw値が低くなることが示された。結果は、表5で、ベースラインおよび0mg/mlで明確に変化しないsRaw値を、100mg/mlのMCh攻撃後のsRawの有意な減少と合わせて報告した。処方Vは健常なマウスでMCh攻撃後にsRawを減少させた。

【表5】

表5 健常なマウスにおける処方V治療後のMCh攻撃。

攻撃	sRaw (cmH ₂ O・s)		
	未処理	4.4マイクログラムの臭化チオトロピウム	6.6マイクログラムの臭化チオトロピウム
ベースライン	5.33±1.20	4.68±0.29	4.62±0.49
0mg/ml MCh	5.43±1.34	4.16±0.55	5.60±2.06
100mg/ml MCh	13.75±3.13	8.23±3.75*	8.26±3.55*

データは平均±SDで表す；* p < 0.05

【0174】

実施例3. チオトロピウムをさらなる医薬活性剤と組み合わせて含む乾燥粉末処方。

A. 粉末調製。

ナトリウム塩、非塩賦形剤、チオトロピウムおよび任意に、さらなる医薬活性剤を含む乾燥粒子からなる乾燥粉末を製造するために、フィードストック溶液を調製した。表6は、乾燥粒子から構成される乾燥粉末の調製で使用されるフィードストック処方の成分を記載する。重量パーセンテージは乾燥基準で提示する。

【表6】

表6 ナトリウム塩とチオトロピウムおよび他の医薬活性剤と組み合わせたフィードストック組成物。

処方	塩	% 塩負荷 率(w/ w)	賦形剤	%賦形剤 負荷率 (w/w)	薬物	%薬物負 荷率(w /w)
VI	塩化ナトリウム	65.42	ロイシン	34.47	臭化チオトロピウム(TiOB)	0.113
VII	塩化ナトリウム	85.31	ロイシン	10.0	FP/SX/TiOB	4.0/0.58/0.113
VIII	塩化ナトリウム	65.42	ロイシン	29.89	FP/SX/TiOB	4.0/0.58/0.113

【0175】

フィードストック溶液を表7および8中のパラメータにしたがって作製した。

【0176】

【表 7】

表 7 処方条件

処方：	V I	V I I
全固体（g）	3	10
水の全体積（L）	0.3	0.4
全固体濃度（g／L）	10	10
1 L 中の N a C l の量（g）	6.542	8.531
1 L 中のロイシンの量（g）	3.447	1.0
1 L 中の F P の量（g）	0	0.4
1 L 中の S X の量（g）	0	0.058
1 L 中の T i o B の量（g）	0.0113	0.0113

10

【表 8】

表 8 処方条件

処方：	V I I I
全固体（g）	4
水の全体積（L）	0.4
全固体濃度（g／L）	10
1 L 中の N a C l の量（g）	6.542
1 L 中の N a S u l f の量（g）	0
1 L 中の N a C i t の量（g）	0
1 L 中のロイシンの量（g）	2.989
1 L 中のマンニトールの量（g）	0
1 L 中の F P の量（g）	0.4
1 L 中の S X の量（g）	0.058
1 L 中の T i o B の量（g）	0.0113
1 L 中のインスリンの量（g）	0
1 L 中の I g G の量（g）	0

20

30

40

【0177】

全処方について、液体フィードストックをバッチ混合した

【0178】

60 mL のガラス容器中に高性能サイクロンから粉末を収集する、Buch i B - 290 Mini 噴霧乾燥器（BUCH I Labor technik AG, Flaw il, Sw it z e r l a n d）で噴霧乾燥することによって、処方 V I ~ V I I I 乾燥粉末を製造した。システムは Buch i B - 296 除湿機を使用し、外部 L G 除湿機（モデル 49007903、L G E l e c t r o n i c s, E n g l e w o o d C l i f f s, N J）は常に作動させた。液体フィードの霧化は、直径 1.5 mm の Bu c h i 2 流体ノズルを利用した。2 流体霧化ガスを 40 mm（667 L P H）にセットし

50

た。アスピレータ率を処方ⅤⅠについては80% ($32 \text{ m}^3 / \text{h}$) にセットし；処方ⅤⅠⅠ、およびⅤⅠⅠⅠについては70%にセットした。空気を乾燥ガスおよび霧化ガスとして使用した。下記表9は噴霧乾燥条件についての詳細を含む。

【表9】

表9 噴霧乾燥加工条件

	処方		
加工パラメータ	ⅤⅠ	ⅤⅠⅠ	ⅤⅠⅠⅠ
液体フィードストック固体濃度 (g / L)	10	10	10
プロセスガス入口温度 ($^{\circ}\text{C}$)	115	180	180
プロセスガス出口温度 ($^{\circ}\text{C}$)	67-68	74-75	71-74
プロセスガス流量 (リットル/時、 LPH)	667	667	667
霧化ガス流量 (メートル ³ /時)	32	29	29
液体フィードストック流量 ($\text{mL} / \text{分}$)	2.5	10	12.1

10

【0179】

B. 粉末特性化

粉末の物理的およびエアロゾル特性を下記表10～14にまとめる。±がついた値は記載された値の標準偏差を意味する。2段ACⅠ-2結果を $\text{FPF}_{\text{T D}} < 3.4 \mu\text{m}$ および $\text{FPF}_{\text{T D}} < 5.6 \mu\text{m}$ について表10で記載する。処方ⅤⅠ～ⅤⅠⅠⅠは、20%を超える $\text{FPF}_{\text{T D}} < 3.4 \mu\text{m}$ および30%を超える $\text{FPF}_{\text{T D}} < 3.4 \mu\text{m}$ を有していた。処方ⅤⅠは45%を超える $\text{FPF}_{\text{T D}} < 3.4 \mu\text{m}$ を有していた。処方ⅤⅠ～ⅤⅠⅠⅠは40%を超える $\text{FPF}_{\text{T D}} < 5.6 \mu\text{m}$ および60%を超える $\text{FPF}_{\text{T D}} < 5.6 \mu\text{m}$ を有していた。

【表10】

表10 空気力学的特性

処方	ACⅠ-2					
	$\text{FPF}_{\text{T D}} < 3.4 \mu\text{m}$			$\text{FPF}_{\text{T D}} < 5.6 \mu\text{m}$		
	m			m		
	%			%		
ⅤⅠ	53.96%	±	1.44%	73.00%	±	1.80%
ⅤⅠⅠ	40.29%	±	0.28%	65.33%	±	0.41%
ⅤⅠⅠⅠ	37.80%	±	2.97%	62.74%	±	2.47%

30

【0180】

処方ⅤⅠ～ⅤⅠⅠⅠは0.35 g / cc を超えるタップ密度を有し、処方ⅤⅠおよびⅤⅠⅠは0.40 g / cc を超えるタップ密度を有していた。処方ⅤⅠおよびⅤⅠⅠは0.50 g / cc を超えるタップ密度を有していた。処方ⅤⅠ～ⅤⅠⅠⅠは1.5以上のハウズナー比を有していた。処方ⅤⅠⅠおよびⅤⅠⅠⅠは2.0を超えるハウズナー比を有していた。処方ⅤⅠⅠは3.07のハウズナー比を有していた（表11を参照のこと）。

40

【表 1 1】

表 1 1 密度特性

処方	密度						
	嵩密度			タップ密度			ハウズナー 比
	g / c c			g / c c			
V I	0.34	±	0.01	0.52	±	0.05	1.54
V I I	0.17	±	0	0.52	±	0.04	3.07
V I I I	0.18	±	0.01	0.37	±	0.06	2.09

【0 1 8 1】

表 1 2 は、処方 V I ~ V I I I が 6 0 L P M で 2 . 0 ミクロン未満の D v 5 0 を有していたことを示す。処方 V I ~ V I I I は 1 5 L P M で 6 . 0 μ m 未満の D v 5 0 を有していた。処方 V I I I は 1 5 L P M で 5 . 0 μ m 未満の D v 5 0 を有していた。

【表 1 2】

表 1 2 幾何学的直径

処方	分散性 - S p r a y t e c			
	@ 6 0 L P M		@ 1 5 L P M	
	D v 5 0 (μ m)	G S D	D v 5 0 (μ m)	G S D
V I	1.28 ± 0.08	5.59 ± 0.18	5.85 ± 0.18	4.04 ± 0.10
V I I	1.55 ± 0.07	5.02 ± 0.34	4.23 ± 0.10	3.20 ± 0.25
V I I I	1.70 ± 0.07	4.47 ± 0.25	5.09 ± 0.20	3.27 ± 0.11

【0 1 8 2】

表 1 3 は、処方 V I ~ V I I I が 6 0 L P M で 9 6 % 超のカプセルから放出された粒子質量 (C E P M) を有していたことを示す。処方 V I ~ V I I I は 1 5 L P M で 9 0 % 超の C E P M を有していた。

【表 1 3】

表 1 3 分散特性

処方	分散性 - C E P M					
	@ 6 0 L P M			@ 1 5 L P M		
	C E P M			C E P M		
V I	99.33%	±	0.40%	96.92%	±	0.81%
V I I	97.46%	±	0.14%	95.94%	±	0.55%
V I I I	99.47%	±	0.14%	97.92%	±	0.41%

【0 1 8 3】

表 1 4 は、1 . 0 バール設定で R O D O S を使用する場合、処方 V I ~ V I I I が 2 . 0 μ m 未満の D v 5 0 を有していたことを示す。処方 V I ~ V I I I は 1 . 4 未満の 0 . 5 バール / 4 バールの R O D O S 比を有し、処方 V I および V I I I は 1 . 3 未満の 0 . 5 バール / 4 バールの R O D O S 比を有していた。処方 V I ~ V I I I は約 1 . 1 以下の 1 バール / 4 バールの R O D O S 比を有していた。

【表 14】

表 14 分散性特性 (RODOS を使用する幾何直径)

処方	RODOS							
	0.5 バール		1.0 バール		4.0 バール		0.5 ／4バ ール	1／ 4バ ール
	Dv50 (μm)	GS D	Dv50 (μm)	GS D	Dv50 (μm)	GS D		
VI	1.66	2.16	1.46	2.06	1.36	1.92	1.22	1.07
VII	1.87	1.95	1.48	1.78	1.37	1.78	1.36	1.08
VIII	1.95	1.96	1.74	1.93	1.6	1.91	1.22	1.09

10

【0184】

実施例 4 アレルギー性喘息のオポアルブミンマウスモデルでの気道過敏性に対する臭化チオトロピウム (処方 VI) の一価カチオンベースの乾燥粉末の効果

アレルギー性喘息のオポアルブミンマウスモデル、感作およびその後のOVAでの攻撃のためのプロトコル、ならびに肺機能試験は、PCT公開WO2012/044736、「一価カチオン乾燥粉末」の実施例6～8で記載され、本明細書中でそれらの全体が参照により組み込まれる。

【0185】

吸入用の0.9%塩化ナトリウム中塩化メタコリン (MCh) で攻撃した動物およびヒトについて、臭化チオトロピウム (TioB) が肺機能を増強し、その結果、sRaw値が低くなることは、文献から公知であった。(Ohta, S. et al. (2010), "Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodeling in a mouse model of asthma", Clinical and Experimental Allergy 40:1266-1275)。

20

【0186】

TioBのsRawに対する効果は文献から公知であったが、TioB処方のナトリウム塩との同時処方 (co-formulating) の効果は知られていなかった。処方VI (34.47%のロイシン、65.42%のNaClおよび0.113%の臭化チオトロピウム、w/w乾燥基準) を試験し、プラセボ-B乾燥粉末 (98%のロイシン、2%のNaCl、w/w乾燥基準) と比較した。肺機能試験から得られる結果を表15に示す。

30

【表 15】

表 15 特異的気道抵抗に対する処方VIの効果

条件	プラセボ-B	処方VI
	気道比抵抗 [$\text{cmH}_2\text{O} \times \text{s}$] (標準偏差)	
ベースライン	2.6 (1.5)	4.7 (1.0)
PBS	2.9 (1.5)	5.2 (0.8)
50mg/ml MCh	21.0 (12.0)	5.4 (1.0)
100mg/ml MCh	18.0 (12.8)	6.3 (2.0)

40

【0187】

これらのデータは、処方VIがプラセボ-Bと比較してMCh攻撃中にsRawを有意に減少させたことを示す ($p < 0.00001$)。

【0188】

実施例 5 臭化チオトロピウムの一価カチオンベースの乾燥粉末 (処方I～IV) の薬物動態学 (PK) および薬力学 (PD) 効果

50

パイロット試験では、4用量（1コホートあたり2用量）の臭化チオトロピウムの一価カチオンベースの乾燥粉末（処方Ⅰ～Ⅴ）を評価した。臭化チオトロピウムの血漿レベルを経時的に測定し（図1）、そして気管支拡張薬効果を測定した（図2）。対象は中度から重度のCOPD患者であった。処方Ⅰ～Ⅴおよび適合するプラセボの単回投与を二重盲式インターリーピング交差デザインで投与した。試験は、それぞれが両方向投薬レジメンに参加する12人を含む2群にランダムに分けられた合計24人のCOPD対象を登録するように設計した。各コホート内で、10人までの対象に活性剤（臭化チオトロピウムを含む処方Ⅰ～Ⅴ）を投与し、そして2人にプラセボを投与した。表16で示すように、処方Ⅰは3 μ gの名目用量を提供し、処方Ⅱは6 μ gの名目用量を提供し、処方Ⅲは9 μ gの名目用量を提供し、そして処方Ⅴは12 μ gの名目用量を提供する。

10

【0189】

表および図面を含む、この実施例で使用したデータは、臨床試験から得られた未監査データである。この実施例で使用した処方は、ProCepT Formatrix R&D噴霧乾燥器で製造した。

【表16】

表16 処方Ⅰ～Ⅴおよびプラセボ

処方	組成（重量％）			10mgの充填重量中の名目用量（ μ gチオトロピウム）
	臭化チオトロピウム	ロイシン	塩化ナトリウム	
Ⅰ	0.04	19.99	79.97	3
Ⅱ	0.07	19.99	79.94	6
Ⅲ	0.11	19.98	79.91	9
Ⅴ	0.14	19.97	79.89	12
プラセボ	0.00	20.00	80.00	0

20

【0190】

コホート1には第1治療期間中処方Ⅰまたはプラセボを投与し（12人の対象：2人プラセボ、10人処方Ⅰ）、続いて最低7日のウォッシュアウト期間をもうけた。安全審査後、コホート2には第1治療期間中、処方Ⅱまたはプラセボを投与し（12人の対象：2人プラセボ、10人処方Ⅱ）、続いて最低7日のウォッシュアウト期間をもうけた。安全審査およびウォッシュアウト期後、コホート1に再び、第2の治療期間中、処方Ⅲまたはプラセボを投与した（11人の対象：2人プラセボ、9人処方Ⅲ）。最終安全審査およびウォッシュアウト期の後、コホート2に再び、第2の治療期間中、処方Ⅴまたはプラセボを投与した（10人の対象：2人プラセボ、8人処方Ⅴ）。

30

【0191】

臭化チオトロピウムの血清レベルは、当該技術分野で周知の、例えばNilsson et al., PLoS One, 5(7): e11411 (2010)で記載されているLC-MS/MS（液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析）法を使用して測定した。以下の検体が検出された：

40

【表17】

表17 チオトロピウム検体

検体	前駆体イオン（m/z）	生成物イオン（m/z）
チオトロピウム	392.1	152.1
チオトロピウム-D3	395.2	155.2

【0192】

標準的目盛り付肺活量計を使用して肺機能試験を実施した。ヒト対象における処方Ⅰ～Ⅴの気管支拡張薬効果の尺度として、FEV₁（努力性呼気1秒量）を使用した。ER

50

S (欧州呼吸器学会) による標準予想式を使用し、人種、性および年齢について調節して、予測 FEV_1 を得た。Quanjer et al. "Lung volume and forced ventilatory flows." Eur Respir J. 6: Suppl. 16, 5-40 (1993)。肺活量測定をATS/ERS (米国胸部学会/欧州呼吸器学会) 2005年ガイドラインにしたがって実施した。許容され、かつ再現可能な手順から得られる1つの最高 FEV_1 および1つの最高 FVC (努力肺活量) 値、ならびに決定された FEV_1 / FVC 比を報告した。

【0193】

パイロット試験から得られた未監査データは、処方 I ~ IV で例示される臭化チオトロピウムが、一価カチオンベースの乾燥粉末中で肺へ効果的に送達され、そして臭化チオトロピウムを血液中で測定できたことを示唆する。図 1 A は、約 6 時間にわたる各名目用量レベル (処方 I ~ IV、それぞれ $3 \mu g$ 、 $6 \mu g$ 、 $9 \mu g$ 、および $12 \mu g$) の幾何平均 PK プロフィールを示す。チオトロピウム (C_{max}) の最大濃度は、投与後約 5 分で検出された。このプロフィールは、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) の PK プロフィールと一致する。図 1 B は、各処方 I ~ IV についての平均曲線下面積 (AUC_{0-2h}) を示す。比較のために、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) の単回投与の既知プロフィールを灰色の囲み領域によって示す。SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) についてのデータは、FDA のウェブサイト: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/ から入手できる。処方 I ~ IV についての AUC_{0-2h} は、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) のプロフィールを一括する。

【0194】

図 2 は、処方 I ~ IV がすべて肺機能を改善し、各々は、投薬後最初の 6 時間にわたって増加したピーク FEV_1 および投薬後 24 時間の増加したトラフ FEV_1 によって測定される、測定可能な気管支拡張薬効果を発揮することを示唆する薬力学データを示す。処方 I ($3 \mu g$ チオトロピウムの名目用量) は、測定可能で持続する FEV_1 の増加をもたらした。処方 II ~ IV (それぞれ 6 、 9 、および $12 \mu g$ チオトロピウムの名目用量) は、 FEV_1 において処方 I よりも大きな改善をもたらした。処方 II ~ IV について得られたプロフィールはかなり似ていた。処方 I ~ IV の肺機能における単一用量での改善は、例えば、Maesen et al., "Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamics study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)." Eur. Respir. J., 8: 1506-13 (1995) によって記載されるように、単一用量の SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) の肺機能改善に相当する。しかしながら、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) 製品と比較した場合、有意に低い名目用量で改善を得ることができる。

【0195】

実施例 6 臭化チオトロピウム処方 II の空気力学的粒径を SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) と比較するインビトロ試験

空気力学的粒径分布 (aPSD) 試験とも称されるインビトロ空気力学的質量中央粒径 (MMAD) 試験を実施し、この試験で、処方 II を SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) と比較した。この試験の目標は、i) COPD 患者に適した様々な流量にわたって類似した微粒子量送達を達成する処方の開発を報告すること、そして ii) 処方 I ~ IV すべてを代表する処方 II が、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) よりも患者の吸気流速に依存しないかどうかを確認すること、であった。この MMAD 試験を意図される COPD 患者集団に適した様々な流量にわたって実施した。

【 0 1 9 6 】

処方ⅠⅠを製造し、RS01乾燥粉末吸入器中で分散させるためのサイズ3HPMCカプセル中に充填した。SPIRIVA（臭化チオトロピウム）を得、HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）から分散させた。多段次世代インパクター（NGI）を使用して、様々な空気動力学的直径で分配された質量、直径5マイクロメートル未満の微粒子画分（FPF）、および直径5マイクロメートル未満の微粒子量（FPD）を測定した。2つの乾燥粉末吸入器の異なる気流抵抗のために、処方を、同じ空気流量ではなくむしろ吸入具間で類似した圧力低下で比較した。分布を各乾燥粉末吸入器にわたって4kPa圧力低下で示す。（下記図3および表18を参照のこと）。RS01HR装置を使用する処方ⅠⅠについて、この圧力低下は、60LPMの吸気流速と相関関係があった。SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）については、この圧力低下は39LPMの吸気流速と相関関係があった。試験を反復して実施し、RS01HR吸入具を使用する処方ⅠⅠについては $n = 5$ 、SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）については $n = 3$ であった。2つの製品について同様の空気力学的粒径分布が見られ、微粒子量（ $FPD < 5.0 \mu m$ ）は、RS01吸入具を使用する処方ⅠⅠおよびSPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）について匹敵することが判明したが、処方ⅠⅠの名目用量は5.8マイクログラムであり、SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）の名目用量は18マイクログラムであった。このことは、RS01吸入具を使用する処方ⅠⅠについての送達効率が、SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）の送達効率より3倍以上効率的であったことを意味する。この結果は、名目用量に対する微粒子画分（ $FPF < 5.0 \mu m$ ）の差によってさらに示され、これは、RS01HR中の処方ⅠⅠについては54.8%であり、SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）については15.0%であった。（下記表19を参照のこと）。SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）について薬品の損失は、カプセル、装置、マウスピースアダプター、インダクションポートおよびプレセパレータ中に残された治療薬が比較的少量であることに起因した。（以下の図4および表20を参照のこと）。プレセパレータは、RS01吸入具を用いる処方ⅠⅠでのNGI試験には含まれていなかった。なぜなら、担体粒子が噴霧乾燥処方中に存在しなかったからである。

10

20

30

【表 18】

表 18 5.8 μg チオトロピウム名目用量で R S O 1 吸入具を使用する処方 I I および 18 マイクログラム (μg) 名目用量で P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) の両方について 4 k P a での N G I の段によるチオトロピウム質量分布

N G I の 段 に よ る チ オ ト ロ ピ ウ ム 質 量 分 布	6 0 L P M お よ び 5 . 8 μg 名 目 用 量 (μg チ オ ト ロ ピ ウ ム) で の R S O 1 吸 入 具 を 使 用 す る 処 方 I I	3 9 L P M お よ び 1 8 μg 名 目 用 量 (μg チ オ ト ロ ピ ウ ム) で の S P I R I V A (臭 化 チ オ ト ロ ピ ウ ム) H A N D I H A L E R (乾 燥 粉 末 吸 入 器)
1 段	0.15 \pm 0.03	0.25 \pm 0.01
2 段	0.97 \pm 0.12	0.81 \pm 0.13
3 段	1.31 \pm 0.09	1.42 \pm 0.11
4 段	0.87 \pm 0.16	1.32 \pm 0.10
5 段	0.59 \pm 0.04	0.29 \pm 0.02
6 段	0.26 \pm 0.04	0.04 \pm 0.01
7 段	0.05	0.04
ミ ク ロ オ リ フ ィ ス コ レ ク タ ー	0.05	0.04
フ ィ ル タ ー 後	0.00	0.02

10

20

【表 19】

表 19 チオトロピウム名目用量ならびに R S O 1 吸入具および S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) を使用する名目用量のパーセンテージとしての 5.0 ミクロン未満の F P F

	R S O 1 吸 入 具 を 使 用 す る 処 方 I I	S P I R I V A (臭 化 チ オ ト ロ ピ ウ ム) H A N D I H A L E R (乾 燥 粉 末 吸 入 器)
名 目 用 量 (μg チ オ ト ロ ピ ウ ム)	5.8	18
名 目 用 量 の パ ー セ ン テ ー ジ と し て の F P F (< 5 . 0 ミ ク ロ ン)	54.8 \pm 2.8	15.0 \pm 1.2

30

【表 20】

表 20 RS01 吸入具を使用する処方 II および SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) の両方について 4 kPa で NGI に入る前の様々な成分に関するチオトロピウム質量分布

NGI に入る前の様々な成分に関する粉末分布	60 LPM および 5.8 μ g 名目用量 (μ g チオトロピウム) での RS01 吸入具を使用する処方 II	39 LPM および 1.8 μ g 名目用量 (μ g チオトロピウム) での SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器)
カプセル	0.09 \pm 0.00	6.42 \pm 0.53
乾燥粉末吸入器	0.23 \pm 0.01	1.68
マウスピースアダプター、インダクションポートおよびプレセパレータ	0.63 \pm 0.04	5.23 0.27

10

【0197】

エアロゾル試験を、意図される COPD 患者集団に適した様々な最大吸気流量 (PIF) にわたって実施した。流量は 20 L/分 ~ 55 L/分に及び、この製品で COPD 患者について測定される PIF 範囲に及び、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) の米国製品添付文書で指定された、39 L/分の中間点を、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) を試験するために選択した。処方 II について、対応する流量範囲は、DPI の異なる抵抗に基づいて差圧を適合させることによって、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) 範囲から算出し、その結果、中間点が 60 LPM で 28 L/分 ~ 84 L/分の範囲の PIF が得られた。処方 II について使用した DPI は RS01 HR 吸入具であり、一方、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) 製品について使用した DPI は HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) であった。

20

【0198】

処方 II を製造し、RS01 乾燥粉末吸入器中で分散させるためのサイズ 3 HPMC カプセル中に充填した。SPIRIVA (臭化チオトロピウム) を製造し、HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) から分散させた。微粒子量 (FPD < 5.0 ミクロン) は、NGI を使用して測定して、処方 II についての乾燥粉末吸入器および SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) にわたって 1、4、および 8 kPa 圧力低下で示す。微粒子量は、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) と比べて、処方 II について流量に対して感受性が低いことが判明した。両製品についての微粒子量 (5 マイクロメートル未満) の流速依存性を、図 5 および表 21 で示す (n = 3 ~ 5 反復; 提示された値は平均 \pm 標準偏差である)。RS01 HR 吸入具を使用する処方 II は、1 kPa の低い DPI 圧力低下でさえも、患者のシミュレーションされた吸気流速に対して感受性が低いことが判明した。これらの結果は、RS01 HR 吸入具を使用する処方 II が、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) と比べて名目用量の送達において改善された効率を提供し、かつ高度に損傷された肺のために PIF が低い者を含む患者集団全体にわたってより一貫した肺送達を提供することを示す。

30

40

【表 2 1】

表 2 1 R S O 1 を使用する処方 I I 対 S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) の流速依存性

D P I 圧力低 下 (k P a)	チオトロピウムの F P D (< 5. 0 ミクロン) (マイクロ グラム)	
	5. 8 μ g の名目用量で R S O 1 H R 吸入具 を使用する処方 I I	1 8 μ g の名目用量での S P I R I V A (臭化チオトロピウ ム) H A N D I H A L E R (乾 燥粉末吸入器)
1	3. 4 1 \pm 0. 1 3	1. 6 1 \pm 0. 2 2
4	3. 1 9 \pm 0. 1 7	2. 7 0 \pm 0. 2 2
8	3. 2 6 \pm 0. 0 6	2. 8 5 \pm 0. 3 3

注: N = 3 は、4 k P a 条件で R S O 1 についての N = 5 を除いて、すべての条件で両吸入具について再現する。

【 0 1 9 9 】

実施例 7 臭化チオトロピウムの一価カチオンベースの乾燥粉末 (処方 I ~ I I I) の薬物動態学 (P K) および薬力学 (P D) 効果。

第 I b 相試験で、臭化チオトロピウムの一価カチオンベースの乾燥粉末 (処方 I ~ I I I) の 3 つの用量強度 (d o s e s t r e n g t h) を評価した。この試験は、4 0 人までの C O P D 患者をランダム化二重盲式 5 方向単回投与交差研究に登録するように設計された。処方 I ~ I I I、プラセボ、および非盲検比較製品 (o p e n l a b e l c o m p a r a t o r p r o d u c t) が試験の 5 群であった。投薬の間には 7 日の最低ウォッシュアウト期があった。臭化チオトロピウムの血漿レベルを経時的に測定し (図 6 および表 2 3 を参照のこと)、気管支拡張薬効果を測定した (図 7)。対象は中度 ~ 重度の C O P D 患者であった。表 2 2 で示すように、処方 I は 3 μ g の名目用量を提供し、処方 I I は 6 μ g の名目用量を提供し、処方 I I I は 9 μ g の名目用量を提供する。

【表 2 2】

表 2 2 処方 I ~ I I I、プラセボおよび S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) ローディング。

処方	組成 (重量%)			1 0 m g 充填重量中の名 目用量 (μ g チオトロピウム)
	臭化チオトロピウ ム	ロイシン	塩化ナトリウ ム	
I	0. 0 4	1 9. 9 9	7 9. 9 7	3
I I	0. 0 7	1 9. 9 9	7 9. 9 4	6
I I I	0. 1 1	1 9. 9 8	7 9. 9 1	9
プラセボ	0. 0 0	2 0. 0 0	8 0. 0 0	0

【表 2 3】

表 2 3 C_{max} および様々な期間にわたる AUC 値での血清 PK 値。

	3 マイクロ グラム	6 マイクロ グラム	9 マイクロ グラム	SPIRIVA (臭化 チオトロピウム) HA NDIHALER (乾 燥粉末吸入器)
C _{max}	7. 9 8	1 5. 9	3 0. 1	7. 2 4
AUC ₀₋₂	4. 7 9	1 0. 1	1 7. 6	6. 6 5
AUC ₀₋₆	6. 0 9	1 4. 9	2 5. 5	1 2. 5
AUC ₀₋₂₄	6. 3 8	1 8. 1	3 6	1 8. 2

注:すべての時点およびC_{max}はpg/mLであり、AUCはpg*hr/mLである。

【0 2 0 0】

当該技術分野で周知の、例えば Nilsson et al. PLoS One, 5 (7): e11411 (2010) で記載するような LC-MS/MS (液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析) 法を使用して、臭化チオトロピウムの血清レベルを測定した。以下の検体が検出された (表 2 4) :

【表 2 4】

表 2 4 チオトロピウム検体。

検体	前駆体イオン (m/z)	生成物イオン (m/z)
チオトロピウム	392. 1	152. 1
チオトロピウム-D3	395. 2	155. 2

【0 2 0 1】

標準的目盛り付肺活量計 (calibrated spirometer) を使用して肺機能試験を実施した。ヒト対象における処方 I ~ III の気管支拡張薬効果の基準として、FEV₁ (努力性呼気 1 秒量) を使用した。ERS (欧州呼吸器学会) による標準的予想式を使用し、人種、性および年齢について調節して、予想される FEV₁ を得た。Quanjer et al. "Lung volume and forced ventilatory flows." Eur Respir J. 6: Suppl. 16, 5-40 (1993)。ATS/ERS (米国胸部学会 / 欧州呼吸器学会) 2005 年ガイドラインにしたがって肺活量測定を実施した。許容され、再現可能な手順から得られる 1 つの最高 FEV₁ および 1 つの最高 FVC (努力肺活量) 値を報告し、FEV₁ / FVC 比を測定した。データを図 7 で報告する。

【0 2 0 2】

第 I b 相試験から得られた未監査データは、処方 I ~ III によって例示される臭化チオトロピウムが、一価カチオンベースの乾燥粉末で肺へ効果的に送達され、臭化チオトロピウムは血液中で測定できたことを示唆する。

【0 2 0 3】

図 6 は、6 時間の期間にわたる、各名目用量レベル (処方 I ~ III、それぞれ 3 μg、6 μg、9 μg)、および SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HAN DIHALER (乾燥粉末吸入器) の幾何平均 PK プロフィールを示す。チオトロピウムの最大濃度 (C_{max}) は投与後約 5 分で検出された。SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HAN DIHALER (乾燥粉末吸入器)。処方 I ~ III の血清レベルは用量とともに増加し、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HAN DIHALER (乾燥粉末吸入器) と同様の動力学を示した。C_{max} および AUC_{0-2h} は、処方 I と SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HAN DIHALER (乾燥粉末吸入器) との間で類似している。AUC_{0-24h} は処方 II と SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HAN DIHALER (乾燥粉末吸入器) との間で類似している。

【0204】

図7は、処方I～IIIすべてが肺機能を改善し、各々が投薬後の最初の6時間にわたって増加したピークFEV₁および投薬後24時間で増加したトラフFEV₁によって測定されるような、測定可能な気管支拡張薬効果を発揮することを示唆する薬力学データを示す。処方I～IIIは各々、測定可能で持続するFEV₁の増加をもたらし、データは、プラセボと比較してFEV₁の有意かつ持続する増加を示す。処方IはFEV₁の変化を「ピーク」および「トラフ」改善の両方でSPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）と適合させた。処方IIおよびIIIは、肺機能においてSPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）よりも大きな改善をもたらす。

10

【0205】

この臨床データは、有意に低い名目用量でSPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）の肺用量と適合する能力を示す。処方Iは複数のパラメータにわたってSPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）に匹敵し、そして有意に低い総全身暴露で肺機能においてSPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）と同様の改善を達成する。AUC_{0-24h}からわかるようなSPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）と同様の総全身暴露を有する処方IIは、同じ暴露量でより良好な肺機能の改善をもたらす。

【0206】

20

A．監査済臨床データ

この実施例で上述したように、提示した結果は、第Ib相試験から得られた未監査データからのものであった。以下は、この実施例で先に提示したものと同一第Ib相試験からの監査済データであり、これは上述の観察および結論を裏付ける。上記データは未監査臨床データである。表23および25ならびに図6中のデータは幾何平均値であり、表26および図7中のデータは平均値であることに留意する。SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）は臨床試験における処方I～IIIに対する比較物であったことに留意する。SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）は18マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を有し、これを5.5mgのラクトース水和物とブレンドし、本質的に5.5mgのカプセル充填重量を有する。

30

【表25】

表25 C_{max}での血清PK値およびAUC値（幾何学的平均値として報告した値。SD＝標準偏差）

	処方 I	処方 II	処方 III	SPIRIVA（臭化 チオトロピウム）HA NDIHALER（乾 燥粉末吸入器）
C _{max}	7.85	15.9	29.6	7.22
SD	6.84	13.4	18.9	6.85
AUC _{0-2h}	4.70	9.08	15.8	6.56
SD	2.80	5.27	7.56	3.82
AUC _{0-6h}	6.94	14.2	24.2	14.0
SD	4.19	7.15	10.8	6.69
AUC _{0-24h}	8.77	21.2	38.0	24.7
SD	7.00	12.0	18.4	12.8

注：全時点およびC_{max}はpg/mLであり、AUCはpg・h/mLである

40

【0207】

表25は、投薬後24時間までの様々な期間の血清PK値（C_{max}およびAUC）についての監査済臨床データを報告する。処方IのC_{max}値は7.85pg/mL±6.84pg/mLであり、7.22pg/mL±6.85pg/mLであったSPIRIV

50

A (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) の値と密接に適合した。処方IIおよびIIIの C_{max} 値はそれぞれ $15.9 \text{ pg/mL} \pm 13.4 \text{ pg/mL}$ および $29.6 \text{ pg/mL} \pm 18.9 \text{ pg/mL}$ であり、これはどちらも SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) の C_{max} よりも大きかった。処方Iの AUC_{0-24} は $8.77 \pm 7.00 \text{ pg} \cdot \text{hr/mL}$ であり、これは $24.7 \pm 12.8 \text{ pg} \cdot \text{hr/mL}$ である SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) の AUC_{0-24h} の約 $1/3$ であった。これは、処方Iの全身暴露が、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) の全身暴露の約 $1/3$ であったことを意味する。処方IIの AUC_{0-24h} は $21.2 \pm 12.0 \text{ pg} \cdot \text{hr/mL}$ であり、これは、 $24.7 \pm 12.8 \text{ pg} \cdot \text{hr/mL}$ であった SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) の AUC_{0-24h} とほぼ同じであった。これは、処方IIの全身暴露が SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) の全身暴露とほぼ同じであったことを意味する。処方IIIの AUC_{0-24h} は $38.0 \pm 18.4 \text{ pg} \cdot \text{hr/mL}$ であり、これは SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) の AUC_{0-24h} よりも大きかった。これは、処方IIIの全身暴露が、SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) の全身暴露よりも大きかったことを意味する。

【0208】

表25で提示した監査済臨床データは、表23および図6で提示した未監査データから出した結論を裏付ける。

【表26】

表26 投薬後6時間および24時間でのベースラインからの FEV_1 および FEV_1 変化の絶対値 (値は平均値として記録。SD = 標準偏差)

	プラセボ	処方1 (3マイ クログラ ム)	処方2 (6マイ クログラ ム)	処方2 (9マイ クログラ ム)	SPIRIVA (臭化チオトロ ピウム) HAND IHALER (乾 燥粉末吸入器)
P投薬前 FEV_1 (t = 0時間) (L)	1.297	1.321	1.282	1.296	1.288
SD	0.366	0.370	0.369	0.348	0.373
絶対 FEV_1 (t = 6時間) (L)	1.311	1.561	1.577	1.588	1.529
SD	0.373	0.445	0.443	0.419	0.437
t = 6時間での FEV_1 の変化 (L)	0.014	0.239	0.294	0.292	0.240
SD	0.112	0.163	0.166	0.168	0.189
トラフでの絶対 FEV_1 (t = 24時間) (L)	1.299	1.472	1.500	1.494	1.458
SD	0.366	0.392	0.421	0.387	0.357
トラフでの FEV_1 の変化 (t = 24時間) (L)	0.001	0.151	0.218	0.198	0.169
SD	0.100	0.120	0.145	0.164	0.157

【0209】

表26は、24時間までの様々な時点にわたる FEV_1 値についての監査済臨床データを報告する。6時間の時点で、処方Iの投与は $0.239 \text{ L} \pm 0.163 \text{ L}$ の FEV_1 に

における変化を引き起こし、これは、 $0.240 \text{ L} \pm 0.189 \text{ L}$ の FEV_1 における変化を引き起こした SPIRIVA （臭化チオトロピウム） HANDIHALER （乾燥粉末吸入器）について観察された結果と密接に適合し、6時間で同様の肺機能の改善を示す。処方IIおよびIIIはそれぞれ $0.294 \text{ L} \pm 0.166 \text{ L}$ および $0.292 \text{ L} \pm 0.168 \text{ L}$ の FEV_1 における変化を引き起こし、どちらも SPIRIVA （臭化チオトロピウム） HANDIHALER （乾燥粉末吸入器）について観察された $0.240 \text{ L} \pm 0.189 \text{ L}$ の FEV_1 における変化よりも大きく、6時間でより大きな肺機能の改善を示す。トラフ FEV_1 観察点であった24時間の時点で、処方Iの投与は、 $0.151 \text{ L} \pm 0.120 \text{ L}$ の FEV_1 における変化を引き起こし、これは $0.169 \text{ L} \pm 0.157 \text{ L}$ の FEV_1 における変化を引き起こした SPIRIVA （臭化チオトロピウム） HANDIHALER （乾燥粉末吸入器）について観察された結果よりも若干低く、処方Iは24時間で肺機能における改善を引き起こしたが、 SPIRIVA （臭化チオトロピウム） HANDIHALER （乾燥粉末吸入器）について観察されるよりも若干低かったことを意味する。処方IIおよびIIIは、それぞれ $0.218 \text{ L} \pm 0.145 \text{ L}$ および $0.198 \text{ L} \pm 0.164 \text{ L}$ の FEV_1 における変化を引き起こし、どちらも SPIRIVA （臭化チオトロピウム） HANDIHALER （乾燥粉末吸入器）について観察される $0.169 \text{ L} \pm 0.157 \text{ L}$ の FEV_1 における変化よりも大きく、24時間で肺機能におけるより大きな改善を示す。

【0210】

表26で提示されている監査済臨床データは、図7で提示されている未監査データから出された結論を裏付ける。

【0211】

第Ib相試験から得られた未監査データおよび監査済データはどちらも、処方I～IIIによって例示される臭化チオトロピウムが一価カチオンに基づく乾燥粉末で肺に効果的に送達され、臭化チオトロピウムが血液中で測定できることを示唆する。監査済臨床データは、未監査臨床データと密接に適合し、未監査データから導き出された結論を裏付ける役目を果たす。

【0212】

これらの臨床データは、有意に低い名目用量で SPIRIVA （臭化チオトロピウム） HANDIHALER （乾燥粉末吸入器）の肺用量と適合する能力を示す。6時間の時点および24時間のトラフ時点での FEV_1 における同様の改善によって示されるように、処方Iは24時間の期間にわたって肺機能の改善において SPIRIVA （臭化チオトロピウム） HANDIHALER （乾燥粉末吸入器）に匹敵した。この同様の肺機能の改善は、 C_{max} については同様の値であるが、 SPIRIVA （臭化チオトロピウム） HANDIHALER （乾燥粉末吸入器）について観察されるものの約 $1/3$ の AUC_{0-24h} 結果によって見られるような有意に低い総全身暴露で達成された。 AUC_{0-24h} からわかるように SPIRIVA （臭化チオトロピウム） HANDIHALER （乾燥粉末吸入器）と同様の総前進暴露を有する処方IIは、同じ暴露用量でより良好な肺機能改善、例えば6時間および24時間のトラフ時点での FEV_1 変化をもたらした

【0213】

実施例8 RS01 UHR2からの臭化チオトロピウム処方IIの空気力学的粒径を SPIRIVA （臭化チオトロピウム） HANDIHALER （乾燥粉末吸入器）と比較するインピトロ試験。

上記実施例を実施例6で記載するように、処方IIを送達する乾燥粉末吸入器の異なるモデルで実質的に繰り返した。実施例6では、RS01 HR乾燥粉末吸入器を使用して処方IIを送達したが、この実施例では、RS01 HRモデルよりも高い気流に対する抵抗を有するRS01 UHR2乾燥粉末吸入器から処方IIを送達した。インピトロ空気力学的粒径分布（ αPSD ）試験を実施し、RS01 UHR2乾燥粉末吸入器から送達される処方IIを SPIRIVA （臭化チオトロピウム） HANDIHALER （乾燥粉末吸入器）と比較した。この試験の目標は、i) COPD患者に適した様々な流量にわ

10

20

30

40

50

たって同様の微粒子量送達を達成した処方の開発を報告すること、および i i) 処方 I ~ I V のすべてを代表する処方 I I が、S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) よりも患者の吸気流速に依存しないかどうかを確認すること、であった。この a P S D 試験を、意図される C O P D 患者集団に適した様々な流量にわたって実施した。

【 0 2 1 4 】

処方 I I を製造し、R S 0 1 U H R 2 乾燥粉末吸入器中で分散させるためのサイズ 3 H P M C カプセル中に充填した。S P I R I V A (臭化チオトロピウム) を得、H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) から分散させた。多段次世代インパクター (N G I) を使用して、空気力学的質量中央粒子径、直径が 5 マイクロメートル未満の微粒子画分 (F P F)、および直径が 5 マイクロメートル未満の微粒子量 (F P D) を測定した。R S 0 1 U H R 2 および S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) 乾燥粉末吸入器はどちらも類似した気流抵抗を有するので、処方を同じ空気流量、したがって吸入具間で類似した圧力低下で比較した。各乾燥粉末吸入器を通る 3 9 L P M に相当する、各乾燥粉末吸入器にわたる 4 k P a 圧力低下で粒径分布を示す。(以下の図 8 および表 2 7 を参照のこと)。試験は反復して実施し、R S 0 1 U H R 2 吸入具を使用する処方 I I については $n = 3$ であり、S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) については $n = 3$ であった。類似した空気力学的粒径分布が 3 つの製品について見られ、微粒子量 ($F P D < 5 . 0 \mu m$) は R S 0 1 吸入具を使用する処方 I I および S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) について匹敵することが見いだされたが、処方 I I の名目用量は 5 . 8 マイクログラムであり、S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) の名目用量は 1 8 マイクログラムであった。このことは、R S 0 1 U H R 2 吸入具を使用する処方 I I の送達効率が S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) よりも 3 倍を超えて効率的であったことを意味する。この結果は、名目用量に対する微粒子画分 ($F P F < 5 . 0 \mu m$) の差によってさらに示され、R S 0 1 U H R 2 中の処方 I I については 5 1 . 4 % であり、S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) については 1 5 . 0 % であった。(下記表 2 8 を参照のこと)。S P I R I V A (臭化チオトロピウム) H A N D I H A L E R (乾燥粉末吸入器) についての薬品の損失は、カプセル、装置、マウスピースアダプター、インダクションポートおよびプレセパレータ中に残された比較的多量の治療薬に起因した。(以下の図 9 および表 2 9 を参照のこと)。プレセパレータは、R S 0 1 U H R 2 吸入具を用いた処方 I I での N G I 試験には含まれなかった。なぜなら、担体粒子は噴霧乾燥処方中には存在しなかったからである。

10

20

30

【表 27】

表 27 5.8 μg のチオトロピウム名目用量の RS01 UHR2 吸入具を使用する処方 II および 18 μg 名目用量の SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) について 4 kPa で NGI の段によるチオトロピウム質量分布

NGI のステージによるチオトロピウム質量分布	39 LPM および 5.8 μg 名目用量 (μg チオトロピウム) で RS01 UHR2 吸入具を使用する処方 II	39 LPM および 18 μg 名目用量 (μg チオトロピウム) での SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器)
1 段	0.07 \pm 0.02	0.25 \pm 0.01
2 段	0.51 \pm 0.06	0.81 \pm 0.13
3 段	1.21 \pm 0.02	1.42 \pm 0.11
4 段	1.21 \pm 0.15	1.32 \pm 0.10
5 段	0.87 \pm 0.07	0.29 \pm 0.02
6 段	0.18 \pm 0.05	0.04 \pm 0.01
7 段	0	0.04
マイクロオリフィスコレクター	0.02	0.04
フィルター後	0	0.02

10

20

【表 28】

表 28 チオトロピウム名目用量および RS01 UHR2 吸入具および SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器) を使用する名目用量のパーセンテージとしての 5.0 ミクロン未満の FPF

	RS01 UHR2 吸入具を使用する処方 II	SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器)
名目用量 (μg チオトロピウム)	5.8	18
名目用量のパーセンテージとしての FPF (< 5.0 ミクロン)	54.1 \pm 3.3	15.0 \pm 1.2

30

【表 29】

表 29 RS01 UHR2吸入具を使用する処方IIおよびSPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）について4kPaでNGIに入る前の様々な成分に関するチオトロピウム質量分布

NGIに入る前の様々な成分に対する粉末分布	39 LPMおよび5.8 μ g 名目用量（ μ g チオトロピウム）でRS01 UHR2吸入具を使用する処方II	39 LPMおよび18 μ g 名目用量（ μ g チオトロピウム）でのSPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）
カプセル	0.12 \pm 0.00	6.42 \pm 0.53
乾燥粉末吸入器	0.34 \pm 0.02	1.68
マウスピースアダプター、インダクションポートおよびプレセパレータ	0.50 \pm 0.02	5.23 0.27

10

20

【0215】

エアロゾル試験を、意図するCOPD患者集団に適した様々な最大吸気流量（PIF）にわたって実施した。流量は20 L/分～55 L/分に及び、39 L/分（1、4および8 kPaに相当する）の中間点をSPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）およびRS01 UHR2からの処方IIを試験するために選択し、これはPIF範囲に及び、これはCOPD患者について製品で測定され、SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）の米国製品添付文書中で指定されている。

【0216】

処方IIを製造し、RS01 UHR2乾燥粉末吸入器中での分散のためのサイズ3 HPMCカプセル中に充填した。SPIRIVA（臭化チオトロピウム）を得、HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）から分散させた。微粒子量（FPD < 5.0ミクロン）を、NGIを使用して測定される、RS01吸入具およびSPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）の両方から処方IIの乾燥粉末吸入器にわたる1、4、および8 kPa圧力低下で示す。微粒子量は、SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）と比べて、RS01 UHR2吸入具で処方IIの流量に対して感受性が低いことが判明した。両製品についての微粒子量（5マイクロメートル未満）の流速依存性を図10および表30に示す（n = 3反復；提示した値は平均 \pm 標準偏差である）。RS01 UHR2吸入具を使用する処方IIは、1 kPaの低いDPI圧力低下でさえも、患者のシミュレーションされた吸気流速に対して感受性が低いことが判明した。これらの結果は、RS01 UHR2吸入具を使用する処方IIが、SPIRIVA（臭化チオトロピウム）HANDIHALER（乾燥粉末吸入器）と比べて名目用量の送達において改善された効率と、高度に易感染性の肺に起因する低PIFの患者を含む患者集団全体にわたってより一貫した肺送達の両方を提供することを示す。

30

40

【表 30】

表 30 RS01 UHR2を使用する処方II対SPIRIVA(臭化チオトロピウム) HANDIHALER(乾燥粉末吸入器)の流速依存性

DPI 圧力低下 (kPa)	FPD (< 5.0 ミクロン) チオトロピウムのマイクログラム	
	5.8 μ g の名目用量で RS01 UHR2 吸入具を使用する処方II	18 μ g の名目用量での SPIRIVA (臭化チオトロピウム) HANDIHALER (乾燥粉末吸入器)
1	3.14 \pm 0.07	1.61 \pm 0.22
4	3.15 \pm 0.19	2.70 \pm 0.22
8	3.24 \pm 0.20	2.85 \pm 0.33

10

本発明の態様として、以下のものが挙げられる。

[1] 塩化ナトリウム、ロイシン、および臭化チオトロピウムを含む吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末であって、塩化ナトリウムが 67% ~ 84% であり、ロイシンが 12% ~ 28% であり、臭化チオトロピウムが約 0.01% ~ 約 0.5% であり、任意に、約 20% までの 1 以上のさらなる治療薬を含んでもよく、全パーセンテージが乾燥基準の重量パーセンテージであり、吸入可能な乾燥粒子の成分すべてを合計すると 100% になる、前記吸入可能な乾燥粉末。

20

[2] 前記塩化ナトリウムが 75% ~ 82% であり、前記ロイシンが 15% ~ 25% である、[1] に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[3] 前記塩化ナトリウムが約 79.5% ~ 約 80.5% であり、前記ロイシンが約 19.5% ~ 約 20.5% である、[1] または [2] に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[4] 塩化ナトリウム、ロイシン、および臭化チオトロピウムからなり、塩化ナトリウムのロイシンに対する比が 2.5 : 1 ~ 8 : 1 (w/w) であり、前記臭化チオトロピウムが約 0.01% ~ 約 0.5% であり、任意に、約 20% までの 1 以上のさらなる治療薬から成る吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末であって、すべてのパーセンテージは乾燥基準の重量パーセンテージであり、前記吸入可能な乾燥粒子の全成分は合計すると 100% になる、前記吸入可能な乾燥粉末。

30

[5] 塩化ナトリウムとロイシンの比が 3 : 1 ~ 6 : 1 (w/w) である、[1] ~ [4] または [38] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[6] 塩化ナトリウムとロイシンの比が約 4 : 1 である、[1] ~ [5] または [38] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[7] 前記任意の治療薬が除外される、[1] ~ [6] または [38] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[8] 前記 1 以上のさらなる治療薬が約 0.01% ~ 約 10% の量で存在する、[1] ~ [7] または [38] のいずれか 1 項に記載の乾燥粉末。

40

[9] 前記 1 以上のさらなる治療薬が、1 以上のコルチコステロイド、1 以上の長時間作用型ベータ作動薬、1 以上の短時間作用型ベータ作動薬、1 以上の抗炎症薬、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から独立して選択される、[1] ~ [8] または [38] のいずれか 1 項に記載の乾燥粉末。

[10] 前記臭化チオトロピウムが約 0.02% ~ 約 0.25% である、[1] ~ [9] または [38] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[11] 前記吸入可能な乾燥粒子が約 10 マイクロメートル以下の体積中央幾何学的直径 (VMGD) を有する、[1] ~ [10] または [38] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[12] 前記吸入可能な乾燥粒子が約 1 マイクロメートル ~ 約 4 マイクロメートルの体積

50

中央幾何学的直径（VMGD）を有する、[1] ~ [1 1] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[1 3] 前記吸入可能な乾燥粒子が少なくとも約 0 . 4 5 g / c c のタップ密度を有する、[1] ~ [1 2] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[1 4] 前記乾燥粉末が約 1 ミクロン ~ 約 5 ミクロンの MMAD を有する、[1] ~ [1 3] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[1 5] 前記乾燥粉末が約 2 . 5 ミクロン ~ 約 4 . 5 ミクロンの MMAD を有する、[1] ~ [1 4] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[1 6] 前記乾燥粉末が、約 1 マイクログラム ~ 約 5 マイクログラムのチオトロピウムの 4 . 4 ミクロン未満の微粒子量を有する、[1] ~ [1 5] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

10

[1 7] 前記乾燥粉末が、約 2 . 0 マイクログラム ~ 約 5 . 0 マイクログラムのチオトロピウムの 4 . 4 ミクロン未満の微粒子量を有する、[1] ~ [1 6] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[1 8] 前記乾燥粉末が、約 0 . 3 5 未満の、2 . 0 ミクロン未満の微粒子量の 4 . 4 ミクロン未満の微粒子量との比を有する、[1] ~ [1 7] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[1 9] 前記乾燥粒子が、レーザー回折によって測定して約 1 . 5 未満の 1 / 4 パール分散性比（1 / 4 パール）を有する、[1] ~ [1 8] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

20

[2 0] 前記乾燥粒子が、レーザー回折によって測定して約 1 . 4 以下の 1 / 4 パール分散性比（1 / 4 パール）を有する、[1] ~ [1 9] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[2 1] 前記乾燥粒子が、レーザー回折によって測定して、約 1 . 5 以下の 0 . 5 / 4 パール分散性比（0 . 5 / 4 パール）を有する、[1] ~ [2 0] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[2 2] 前記乾燥粉末が、約 2 5 % 以上の 3 . 4 ミクロン未満の総量の FPF を有する、[1] ~ [2 1] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[2 3] [1] ~ [2 2] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末であって、前記吸入可能な乾燥粒子が以下の条件下で 1 分あたり約 0 . 0 3 6 s q r t (k P a) / リットルの抵抗を有する受動的乾燥粉末吸入器から放出される場合、少なくとも 8 0 % のカプセルから放出された粉末質量を有する； 1 0 m g の全質量を含むサイズ 3 カプセルを使用して 3 0 L P M の流量で 2 . 3 ジュールの吸入エネルギーであり、前記全質量は前記吸入可能な乾燥粒子からなり、レーザー回折によって測定される、前記吸入具から放出される前記吸入可能な乾燥粒子の前記体積中央幾何学的直径は 5 ミクロン以下である、前記乾燥粉末。

30

[2 4] 呼吸器系疾患を治療するための方法であって、それを必要とする患者の気道に有効量の [1] ~ [2 3] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末を投与することを含む、前記方法。

[2 5] 呼吸器系疾患の急性増悪を治療またはその発生率もしくは重篤度を軽減するための方法であって、それを必要とする患者の気道に有効量の [1] ~ [2 3] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末を投与することを含む、前記方法。

40

[2 6] 個体における呼吸器系疾患の治療で使用するための [1] ~ [2 3] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末であって、該使用が前記個体の気道に有効量の前記吸入可能な乾燥粉末を投与することを含む、前記乾燥粉末。

[2 7] 個体における呼吸器系疾患の増悪の治療またはその発生率もしくは重篤度の軽減で使用するための [1] ~ [2 3] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末であって、該使用が前記個体の気道に有効量の前記吸入可能な乾燥粉末を投与することを含む乾燥粉末。

[2 8] 前記呼吸器系疾患が COPD である、[2 4] ~ [2 7] のいずれか 1 項に記載

50

の方法または吸入可能な乾燥粉末。

[2 9] 前記呼吸器系疾患が、喘息、嚢胞性線維症、または非嚢胞性線維症気管支拡張症である、[2 4] ~ [2 7] のいずれか 1 項に記載の方法または吸入可能な乾燥粉末。

[3 0] [1] ~ [2 3] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末を含む乾燥粉末吸入器

[3 1] 前記吸入可能な乾燥粉末吸入具がカプセルベースの乾燥粉末吸入器である、[3 0] に記載の乾燥粉末吸入器。

[3 2] 前記吸入可能な乾燥粉末吸入具がブリスターベースの乾燥粉末吸入器である、[3 0] に記載の乾燥粉末吸入器。

[3 3] 前記吸入可能な乾燥粉末吸入具がリザーバーベースの乾燥粉末吸入器である、[3 0] に記載の乾燥粉末吸入器。

10

[3 4] [1] ~ [2 3] または [3 8] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末を含むレセプタクル。

[3 5] 前記レセプタクルがカプセルまたはブリスターである、[3 4] に記載のレセプタクル。

[3 6] 前記レセプタクルが [3 0] ~ [3 3] のいずれか 1 項に記載の乾燥粉末吸入器に好適である、[3 4] または [3 5] に記載のレセプタクル。

[3 7] 前記レセプタクルが約 1 5 m g 以下の乾燥粉末を含む、[3 4] ~ [3 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[3 8] 塩化ナトリウム、ロイシン、および臭化チオトロピウムを含み、前記塩化ナトリウムが約 6 0 % ~ 約 9 0 % であり、前記ロイシンが約 1 0 % ~ 約 4 0 % であり、前記臭化チオトロピウムが約 0 . 0 1 % ~ 約 0 . 5 % であり、任意に、約 2 0 % までの 1 以上のさらなる治療薬を含んでもよい吸入可能な乾燥粒子を含む吸入可能な乾燥粉末であって、すべてのパーセンテージは乾燥基準の重量パーセンテージであり、前記吸入可能な乾燥粒子の成分すべてを合計すると 1 0 0 % になる、前記吸入可能な乾燥粉末。

20

[3 9] 前記塩化ナトリウムが約 6 5 % ~ 約 8 6 % であり、前記ロイシンが約 1 0 % ~ 約 3 5 % であり、前記臭化チオトロピウムが約 0 . 0 1 % ~ 約 0 . 5 % であり、そして任意に、前記 1 以上のさらなる治療薬が約 4 % ~ 約 5 % である、[3 8] に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[4 0] 前記レセプタクルが約 2 0 m g の乾燥粉末を含む、[3 4] ~ [3 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

30

[4 1] 前記レセプタクルが約 1 5 m g の乾燥粉末を含む、[3 4] ~ [3 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[4 2] 前記レセプタクルが約 1 0 m g の乾燥粉末を含む、[3 4] ~ [3 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[4 3] 前記レセプタクルが約 7 . 5 m g の乾燥粉末を含む、[3 4] ~ [3 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[4 4] 前記レセプタクルが約 5 m g の乾燥粉末を含む、[3 4] ~ [3 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[4 5] 前記レセプタクルが約 2 . 5 m g の乾燥粉末を含む、[3 4] ~ [3 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

40

[4 6] 前記レセプタクルが約 1 m g の乾燥粉末を含む、[3 4] ~ [3 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[4 7] 前記レセプタクルが約 3 ~ 約 1 2 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含む、[3 4] ~ [3 6] または [4 0] ~ [4 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[4 8] 前記レセプタクルが約 3 ~ 約 9 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含む、[3 4] ~ [3 6] または [4 0] ~ [4 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[4 9] 前記レセプタクルが約 3 ~ 約 6 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含

50

む、[3 4] ~ [3 6] または [4 0] ~ [4 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[5 0] 前記レセプタクルが約 3 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含む、[3 4] ~ [3 6] または [4 0] ~ [4 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[5 1] 前記レセプタクルが約 6 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含む、[3 4] ~ [3 6] または [4 0] ~ [4 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[5 2] 前記レセプタクルが約 9 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含む、[3 4] ~ [3 6] または [4 0] ~ [4 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[5 3] 前記レセプタクルが約 1 2 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含む、[3 4] ~ [3 6] または [4 0] ~ [4 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[5 4] 前記乾燥粉末吸入器が [3 4] ~ [3 6] または [4 0] ~ [5 3] のいずれか 1 項に記載のレセプタクルを含む、[3 0] ~ [3 3] のいずれか 1 項に記載の乾燥粉末吸入器。

[5 5] 前記レセプタクルが約 2 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含む、[3 4] ~ [3 6] または [4 0] ~ [4 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[5 6] 前記レセプタクルが約 1 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含む、[3 4] ~ [3 6] または [4 0] ~ [4 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[5 7] 前記レセプタクルが約 1 2 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含む、[3 4] ~ [3 6] または [4 0] ~ [4 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[5 8] 前記吸入可能な乾燥粒子が 0 . 4 g / c c を超えるタップ密度を有する、[1] ~ [5 7] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[5 9] 前記乾燥粉末約 2 . 5 ミクロン ~ 約 4 . 5 ミクロンの MMAD を有する、[1] ~ [5 7] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[6 0] 前記乾燥粉末が約 3 . 0 ミクロン ~ 約 5 . 0 ミクロンの MMAD を有する、[1] ~ [5 9] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[6 1] 前記乾燥粉末が、約 1 マイクログラム ~ 約 5 マイクログラムのチオトロピウムの、5 . 0 ミクロン未満の微粒子量を有する、[1] ~ [5 9] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[6 2] 前記乾燥粉末が、約 2 マイクログラム ~ 約 4 マイクログラムのチオトロピウムの、5 . 0 ミクロン未満の微粒子量を有する、[1] ~ [5 9] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[6 3] 前記乾燥粉末が、約 0 . 2 5 未満の、2 . 0 ミクロン未満の微粒子量の 4 . 4 ミクロン未満の微粒子量との比を有する、[1] ~ [5 9] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[6 4] 前記乾燥粉末が約 0 . 2 0 未満の、2 . 0 ミクロン未満の微粒子量の 4 . 4 ミクロン未満の微粒子量との比を有する、[1] ~ [5 9] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[6 5] 前記乾燥粉末が、約 0 . 2 5 未満の、2 . 0 ミクロン未満の微粒子量の 5 . 0 ミクロン未満の微粒子量との比を有する、[1] ~ [5 9] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[6 6] 前記乾燥粉末が、約 0 . 2 0 未満の、2 . 0 ミクロン未満の微粒子量の 5 . 0 ミクロン未満の微粒子量との比を有する、[1] ~ [5 9] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末。

[6 7] 前記レセプタクルが、約 1 . 5 マイクログラム ~ 約 1 2 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含む、[3 4] ~ [3 6] または [4 0] ~ [6 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[6 8] 前記レセプタクルが、約 0 . 5 マイクログラム ~ 約 6 マイクログラムのチオトロピウムの名目用量を含む、[3 4] ~ [3 6] または [4 0] ~ [6 6] のいずれか 1 項に記載のレセプタクル。

[6 9] 前記レセプタクルが約 0 . 5 マイクログラム ~ 約 3 マイクログラムのチオトロピ

10

20

30

40

50

ウムの名目用量を含む、[3 4] ~ [3 6] または [4 0] ~ [6 6] のいずれか 1 項に記載のレセプトクル。

[7 0] 前記 1 以上のさらなる治療薬が 1 以上のコルチコステロイドである、[1] ~ [6 9] のいずれか 1 項に記載の乾燥粉末。

[7 1] 前記 1 以上のさらなる治療薬が、フルチカゾンフロ酸塩、モメタゾンフロ酸塩、シクレソニド、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から独立して選択される、[1] ~ [7 0] のいずれか 1 項に記載の乾燥粉末。

[7 2] 前記さらなる治療薬がフルチカゾンフロ酸塩である場合、前記吸入可能な乾燥粒子中の前記フルチカゾンフロ酸塩の重量パーセンテージが乾燥基準で約 0 . 2 % ~ 約 4 % である、[1] ~ [7 0] のいずれか 1 項に記載の乾燥粉末。

10

[7 3] 前記さらなる治療薬がモメタゾンフロ酸塩である場合、前記吸入可能な乾燥粒子中のフルチカゾンフロ酸塩の重量パーセンテージが乾燥基準で約 0 . 4 % ~ 約 1 0 % である、[1] ~ [7 0] のいずれか 1 項に記載の乾燥粉末。

[7 4] 前記さらなる治療薬がシクレソニドである場合、前記吸入可能な乾燥粒子中のフルチカゾンフロ酸塩の重量パーセンテージが乾燥基準で約 0 . 2 % ~ 約 5 % である、[1] ~ [7 0] のいずれか 1 項に記載の乾燥粉末。

[7 5] [1] ~ [7 4] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末であって、前記吸入可能な乾燥粒子が、以下の条件下で 1 分あたり約 0 . 0 4 8 s q r t (k P a) / リットルの抵抗を有する受動的乾燥粉末吸入器から放出される場合、少なくとも 8 0 % のカプセルから放出された粉末質量を有する ; 5 m g の全質量を含むサイズ 3 カプセルを使用して 2 0 L P M の流量で 1 . 8 ジュールの吸入エネルギーであって、前記全質量が前記吸入可能な乾燥粒子からなり、レーザー回折により測定して前記吸入具から放出される前記吸入可能な乾燥粒子の体積中央気化学的直径が 5 ミクロン以下である、前記乾燥粉末。

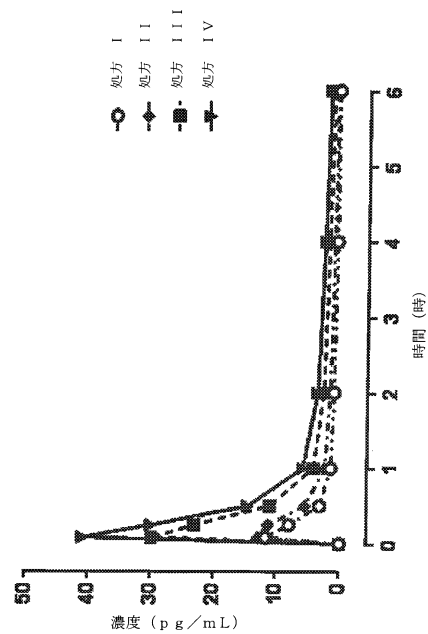
20

[7 6] [1] ~ [7 4] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末であって、前記吸入可能な乾燥粒子が、以下の条件下で 1 分あたり約 0 . 0 3 6 s q r t (k P a) / リットルの抵抗を有する受動的乾燥粉末吸入器から放出される場合、少なくとも 8 0 % の放出される粉末質量を有する ; 1 0 m g の全質量を含むサイズ 3 カプセルを使用して 3 0 L P M の流量で 2 . 3 ジュールの吸入エネルギーであって、前記全質量が前記吸入可能な乾燥粒子からなり、レーザー回折によって測定して前記吸入具から放出される前記吸入可能な乾燥粒子の体積中央幾何学的径が 5 ミクロン以下である、前記乾燥粉末。

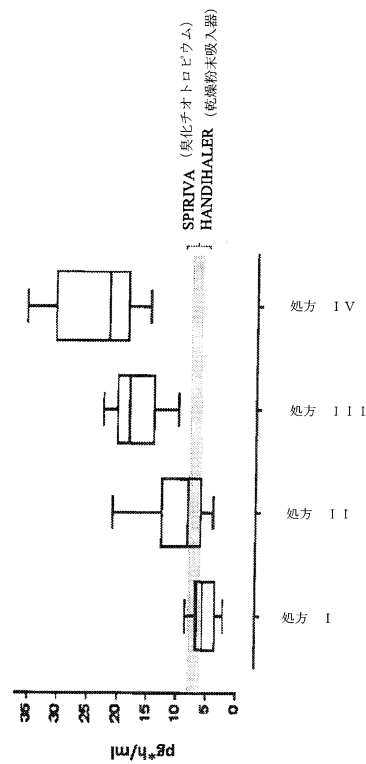
30

[7 7] [1] ~ [7 4] のいずれか 1 項に記載の吸入可能な乾燥粉末であって、前記吸入可能な乾燥粒子が、以下の条件下で 1 分あたり約 0 . 0 4 8 s q r t (k P a) / リットルの抵抗を有する受動的乾燥粉末吸入器から放出される場合、少なくとも 8 0 % の放出される粉末質量を有する ; 5 m g の全質量を含むサイズ 3 カプセルを使用して 2 0 L P M の流量で 1 . 8 ジュールの吸入エネルギーであって、前記全質量は前記吸入可能な乾燥粒子からなり、レーザー回折によって測定した前記吸入具から放出される前記吸入可能な乾燥粒子の体積中央幾何学的直径が 5 ミクロン以下である、前記乾燥粉末。

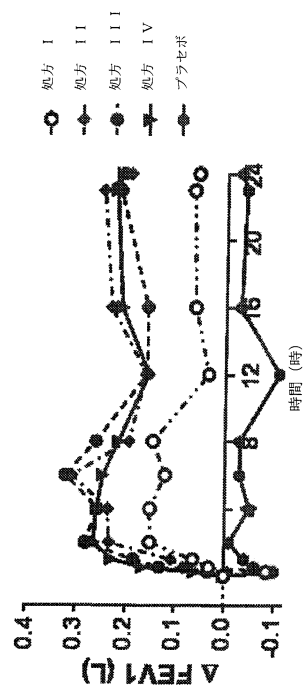
【図 1 A】



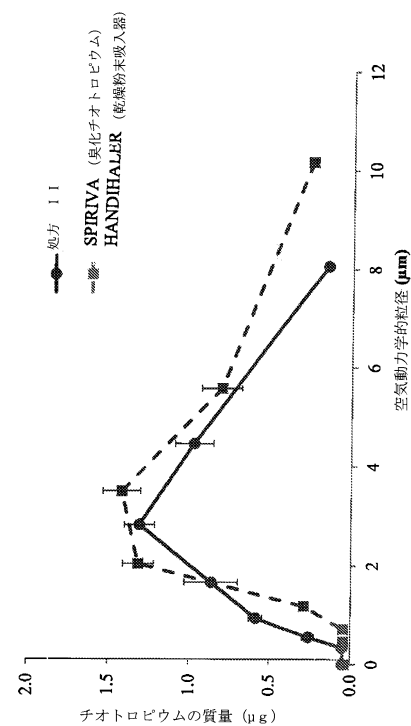
【図 1 B】



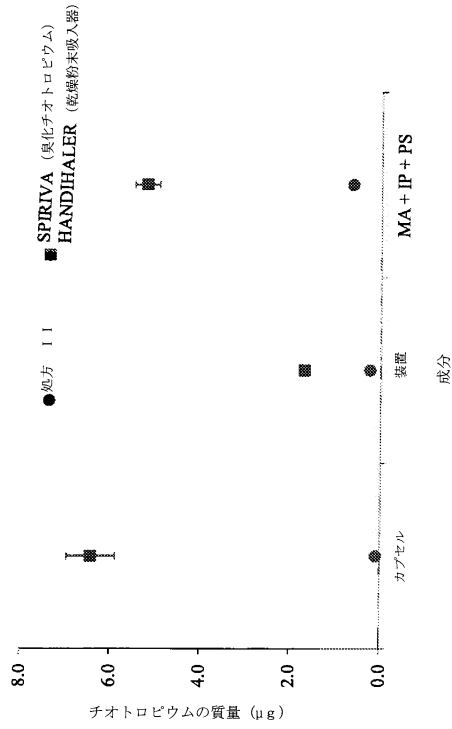
【図 2】



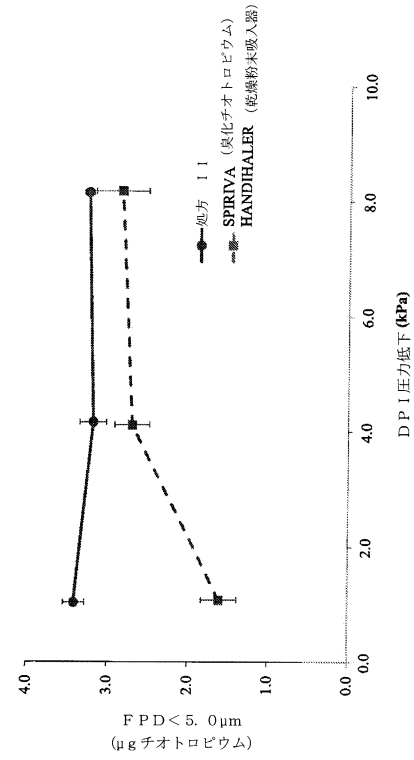
【図 3】



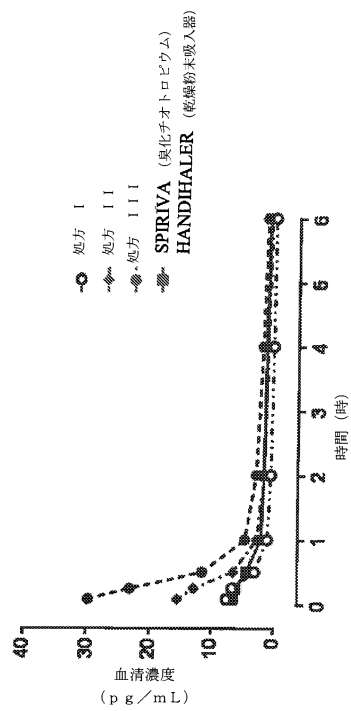
【図 4】



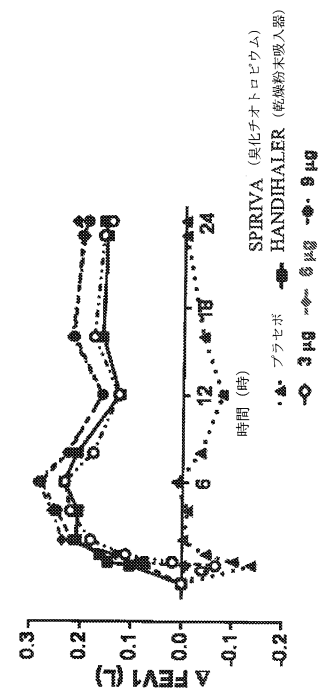
【図 5】



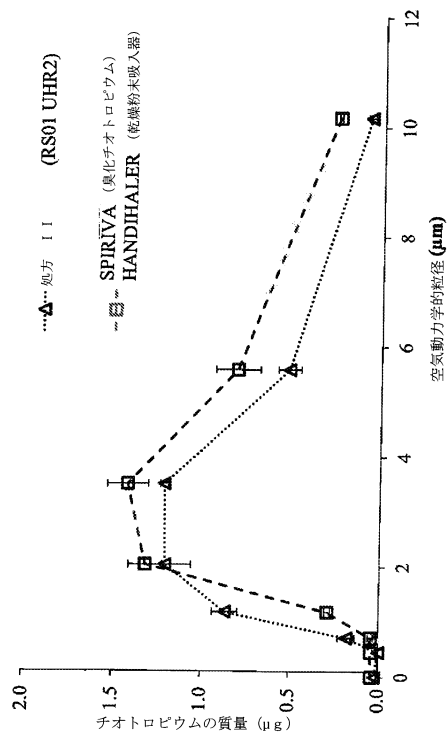
【図 6】



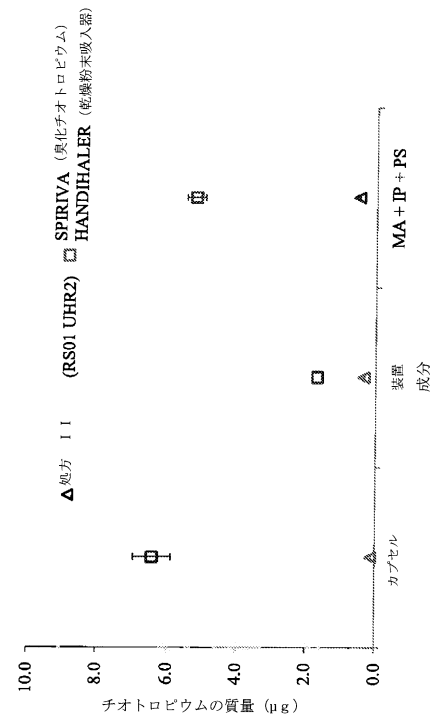
【図 7】



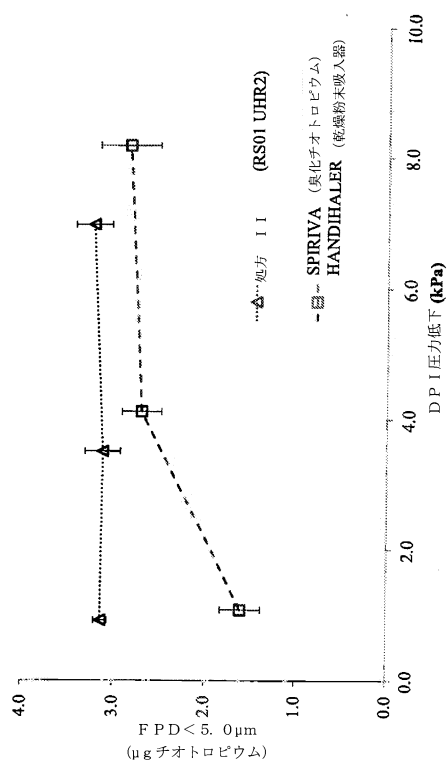
【図 8】



【図 9】



【図 10】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/18 (2006.01) A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 9/72 (2006.01) A 6 1 K 9/72

(31)優先権主張番号 61/925,400

(32)優先日 平成26年1月9日(2014.1.9)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ペリー, ジェイソン エム.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 0 ケンブリッジ, ナンバー 1, リンジ アベニュー
1 2 5

(72)発明者 デハーン, ウェスリー エイチ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 2 4 チェルムスフォート, サミュエル ロード 1
5

(72)発明者 トラウトマン, ブライアン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4 アーリントン, アpartment ナンバー 1,
ラッセル ストリート 3 0

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 0 4 4 7 3 6 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 6

A 6 1 K 9 / 1 4

A 6 1 K 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9