

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-511368  
(P2021-511368A)

(43) 公表日 令和3年5月6日(2021.5.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/7068 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7068	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 31/7084 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7084	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 9/12 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/12	
<b>A 6 1 K 9/14 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/14	
<b>A 6 1 K 9/72 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/72	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-543053 (P2020-543053)  
 (86) (22) 出願日 平成31年2月7日 (2019.2.7)  
 (85) 翻訳文提出日 令和2年10月2日 (2020.10.2)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/017083  
 (87) 国際公開番号 W02019/157200  
 (87) 国際公開日 令和1年8月15日 (2019.8.15)  
 (31) 優先権主張番号 62/627, 428  
 (32) 優先日 平成30年2月7日 (2018.2.7)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(71) 出願人 520294664  
 ラブレス バイオメディカル リサーチ  
 インスティテュート  
 LOVELACE BIOMEDICAL  
 RESEARCH INSTITUTE  
 アメリカ合衆国 ニューメキシコ州 87  
 108, アルバカーキ, エス. イー., リ  
 ッジクレスト ドライブ 2425  
 2425 Ridgcrest Drive, S. E., Albuquerque  
 , New Mexico 87108 (U  
 S)  
 (74) 代理人 110000659  
 特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 吸入可能な乾燥粉末シチジン類似体組成物及び癌への治療として使用する方法

(57) 【要約】

本発明の一実施形態は、癌である患者へと吸入投与するためのエアロゾルにて分散するのに好適な乾燥粉末薬学的組成物を提供し、組成物は、その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルを含む、シチジン類似体、および癌である患者へと吸入によって投与するためのエアロゾルにて分散するのに好適な乾燥粉末薬学的組成物を共に形成する薬学的に許容される賦形剤を含む。別の実施形態は、組成物を作製するための方法を提供し、さらに組成物を用いてその必要がある患者を治療するための方法を提供する。

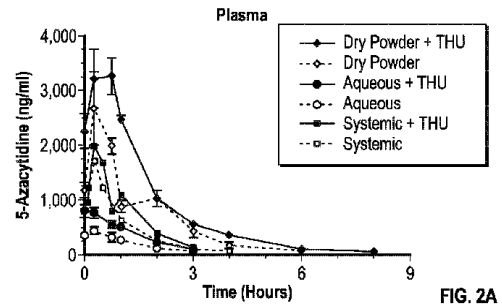


FIG. 2A

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

癌である特許へと吸入投与するためのエアロゾルにて分散するのに好適な乾燥粉末薬学的組成物であって、

前記組成物が、その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルを含む、シチジン類似体、および

癌である前記患者へと吸入によって投与するための前記エアロゾルにて分散するのに好適な前記乾燥粉末薬学的組成物を共に形成する薬学的に許容される賦形剤を含み、前記組成物が DMSO 溶液にて前記シチジン類似体を霧化することにより形成される、乾燥粉末薬学的組成物。

10

## 【請求項 2】

前記賦形剤が、ロイシン、トリロイシン、イソロイシンまたはそれらの任意の組合せからなる群から選択されたアミノ酸である、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 3】

前記賦形剤が、糖またはアルコールである、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 4】

前記糖またはアルコールは、トレハロース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、ラフィノース、イノシトールおよびエリスリトールからなる群から選択される、請求項 3 に記載の組成物。

## 【請求項 5】

前記賦形剤が、トレハロースおよび/またはロイシンを含む、請求項 1 に記載の組成物。

20

## 【請求項 6】

前記シチジン類似体が、5 - アザシチジン、ゼブラリン、5 - アザ - 2' - デオキシシチジン、SG - 110 およびその塩、溶媒和物、水和物、およびエステルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 7】

前記薬学的賦形剤が、前記乾燥粉末の約 99 ~ 1 重量%であり、その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルを含む前記シチジン類似体が、約 0 ~ 20 % の残留 DMSO を有する、前記乾燥粉末の約 1 ~ 99 重量%である、請求項 1 に記載の組成物。

30

## 【請求項 8】

前記残留 DMSO が、約 5 ~ 15 % の DMSO である、請求項 7 に記載の組成物。

## 【請求項 9】

約 0 ~ 99 w/w % の範囲のトレハロース、  
約 0 ~ 99 w/w % の範囲のロイシン、  
その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルを含む、約 0.1 ~ 50 % の範囲のシチジン類似体、および  
約 0.1 ~ 20 % の残留 DMSO である、DMSO の残留物を含む、  
請求項 5 に記載の組成物。

## 【請求項 10】

前記乾燥粉末が、約 1 ~ 5 μm の MMDA を有する、請求項 1 に記載の組成物。

40

## 【請求項 11】

その塩、溶媒和物、水和物およびエステルを含むシチジン類似体を含む乾燥粉末組成物を形成する方法であって、

DMSO 中に前記シチジン類似体を溶解させ、シチジン類似体 DMSO 溶液を形成する工程、

溶媒中に薬学的賦形剤を溶解させる工程、

混合により、前記シチジン類似体 DMSO 溶液と前記溶解された賦形剤とを組み合わせる工程、

霧化することにより液滴を形成する工程、ならびに

50

前記液滴を蒸発させて乾燥させ、約 1 ~ 5  $\mu\text{m}$  の M M A D を有するシチジン類似体を含む粒子を形成する工程を含む、方法。

【請求項 1 2】

前記薬学的賦形剤が、アミノ酸、糖またはそれらの組合せを含む、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記アミノ酸が、ロイシン、トリロイシンおよびイソロイシンからなる群から選択される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記糖が、六価アルコール、およびトレハロース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、ラフィノース、イノシトールおよびエリスリトールを含むがこれに限定されない、糖アルコールからなる群から選択される、請求項 1 2 に記載の方法。

10

【請求項 1 5】

前記薬学的賦形剤が、トレハロースおよび/またはロイシンを含む、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記乾燥粉末が残留 D M S O を含む、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 7】

混合はインライン混合である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記シチジン類似体が、5 - アザシチジン、ゼブラリン、5 - アザ - 2' - デオキシシチジン、S G - 1 1 0 およびその塩、溶媒和物、水和物、およびエステルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 1 9】

前記薬学的賦形剤が、前記乾燥粉末の約 9 9 ~ 1 重量%であり、その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルを含む前記シチジン類似体が、約 0 ~ 2 0 % の残留 D M S O を有する、前記乾燥粉末の約 1 ~ 9 9 重量%である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記残留 D M S O が、約 5 ~ 1 5 % の D M S O である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記乾燥粉末組成物が、  
約 0 ~ 9 9 w / w % の範囲のトレハロース、  
約 0 ~ 9 9 w / w % の範囲のロイシン、  
その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルを含む、約 0 . 1 ~ 5 0 % の範囲のシチジン類似体、ならびに  
約 0 . 1 ~ 2 0 % の残留 D M S O である、D M S O の残留物を含む、請求項 1 5 に記載の方法。

30

【請求項 2 2】

前記組成物が、D M S O 溶液中で前記シチジン類似体を霧化することにより形成される、請求項 1 1 に記載の方法。

40

【請求項 2 3】

前記乾燥粉末組成物が、約 1 ~ 5  $\mu\text{m}$  の M M D A を有する、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

対象における癌を治療する方法であって、  
必要がある対象へ、生理的有効量の分散可能な薬学に基づく請求項 1 に記載の乾燥粉末組成物を経肺投与することを含む、方法。

【請求項 2 5】

前記癌が肺癌である、請求項 2 4 に記載の対象の癌を治療するための方法。

【請求項 2 6】

前記癌が肺の外側に位置している、請求項 2 4 に記載の対象の癌を治療するための方法

50

。

## 【請求項 27】

約 0.2 ~ 約 10 mg / kg の肺投与量濃度で前記シチジン類似体化合物を含む、乾燥粉末製剤のエアロゾル化により形成された分散物を吸入することにより、治療有効投与量の、その塩、溶媒和物、水和物およびエステルを含むシチジン類似体化合物を、前記対象の肺へと送達することをさらに含む、

吸入シチジン類似体化合物またはその誘導体の毎日の総投与量は 1000 mg / kg を超えず、前記治療有効投与量は前記対象内の癌を治療する、請求項 24 に記載の方法。

## 【請求項 28】

前記乾燥粉末シチジン類似体化合物のエアロゾル化が、(i) 約 0.5  $\mu\text{m}$  ~ 約 5  $\mu\text{m}$  である、エアロゾライザーを用いて放出された前記乾燥粉末の粒子サイズの空気力学的中央粒子径 (MMAD) を提供し、(ii) 約 1.0  $\mu\text{m}$  ~ 約 3.4  $\mu\text{m}$  の前記乾燥粉末の放出された粒子サイズ分布の幾何標準偏差 (GSD) を提供し、(iii) 少なくとも約 30% である前記乾燥粉末から放出された粒子の微粒子割合 (5 ミクロン以下のエアロゾル粒子の FPF = %) を提供し、さらに (iv) 少なくとも約 50% のデバイスおよびカプセルからの放出された割合を提供する、請求項 27 に記載の方法。

10

## 【請求項 29】

前記対象へと、エアロゾル化された前記乾燥粉末の単回吸入投与後に得られた、前記シチジン類似体化合物の血漿  $C_{max}$  および / または AUC が、前記吸入乾燥粉末シチジン類似体化合物により投与された用量と同等の用量にて、前記対象へと、噴霧された前記シチジン類似体化合物の単回吸入水性投与後に得られた、その前記シチジン類似体化合物の血漿  $C_{max}$  および / または AUC よりも大きい、請求項 27 に記載の方法。

20

## 【請求項 30】

前記対象へと、エアロゾル化された前記乾燥粉末の単回吸入投与後に得られた、前記シチジン類似体化合物の脳  $C_{max}$  および / または AUC が、前記吸入乾燥粉末シチジン類似体化合物により投与された用量と同等の用量にて、前記対象へと、噴霧された前記シチジン類似体化合物の単回吸入水性投与後に得られた、前記シチジン類似体化合物の脳  $C_{max}$  および / または AUC よりも大きい、請求項 27 に記載の方法。

## 【請求項 31】

前記対象へと、エアロゾル化された前記乾燥粉末の単回吸入投与後に得られた、前記シチジン類似体化合物の肝臓  $C_{max}$  および / または AUC が、前記吸入乾燥粉末シチジン類似体化合物により投与された用量と同等の用量にて、前記対象へと、噴霧された水性シチジン類似体化合物の単回吸入投与後に得られた、前記シチジン類似体化合物の肝臓  $C_{max}$  および / または AUC よりも大きい、請求項 27 に記載の方法。

30

## 【請求項 32】

エアロゾル化された前記乾燥粉末の前記対象への単回吸入投与後に得られた、前記シチジン類似体化合物の肺  $C_{max}$  および / または AUC は、吸入乾燥粉末シチジン類似体化合物により投与された用量より 3 倍高い用量にて、噴霧された水性シチジン類似体化合物の前記対象への単回全身投与後に得られた、シチジン類似体化合物の肺  $C_{max}$  および / または AUC よりも大きい、請求項 27 に記載の方法。

40

## 【請求項 33】

前記製剤が賦形剤をさらに含む、請求項 27 に記載の方法。

## 【請求項 34】

請求項 1 の吸入可能である粉末組成物と、乾燥粉末吸入器と、を含む、吸入可能である粉末組成物を含む薬学的キット。

## 【請求項 35】

請求項 1 に記載の吸入可能である粉末組成物を含む、容器。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

50

## 関連出願の相互参照

本出願は、「Inhalable dry powder 5 - azacytidine for treatment and prevention of lung cancer (肺癌の治療および予防のための吸入可能な乾燥粉末5 - アザシチジン)」と題し、2018年2月7日出願された、米国仮特許出願第62/627,428号に対する優先権およびその提出の恩典を主張するものであり、その明細書および特許請求の範囲は参照により本明細書に組み入れられる。

### 【0002】

#### 連邦政府による資金提供を受けた研究の記載

本発明は、国立衛生研究所/国立癌研究所によって授与された、助成金番号第R01CA196590号による政府の支援によって実施された。政府は、本発明において一定の権利を有する。

### 【0003】

#### 共同研究契約のある当事者

適用されない。

### 【0004】

#### コンパクトディスクなどによる提出材料の参照による援用

適用されない。

### 【0005】

#### 発明者らによる先行開示の記載

適用されない。

### 【0006】

#### 著作権のある資料

適用されない。

### 【背景技術】

### 【0007】

米国にて毎年診断されている、220,000件の新規症例を有する肺癌は、未だに癌関連死の主因である(非特許文献1及び2)。肺癌(LC)に対する新規標的治療及び化学治療は、進行性LCに関して現在およそ6.5ヶ月である生存期間中央値について適度の改善を達成している。しかしこうした治療は、致死性疾患というよりも慢性的な疾患とすることが可能な治療に対する明確な方針を何ら提供していない。LCにおける近年の主要な進歩は、治療パラダイムへの免疫チェックポイント阻害薬の統合である。ただし、わずか約20%のNSCLC患者だけは、この治療に由来する永続的な恩恵を得ている(非特許文献3~5)。治癒を目指す手術が行われるのは肺癌の15%であることを考慮しても、症例の40%は5年以内に再発し、こうした集団に対する有効なアジュバント療法が存在しない。したがって、全身性の毒性が低く局所のおよび転移性肺癌を治療することができる、新規の高い有効性のある治療に対する明確な要求が存在している。加えて、無増悪生存期間を通して疾患状態を維持し、かつ癌の再発を防止するための長期にわたって延長され得る治療は、総合的な生存期間を劇的に増やすことによるこの致死性疾患の管理という点ではパラダイムシフトとなり得る。

### 【0008】

エピジェネティクスは、遺伝子発現における長期変化の研究を指す。この変化は遺伝性であってもなくてもよく、かつDNA配列に対する変化により引き起こされる(非特許文献6)。エピジェネティック機構は、DNAメチル化及びヒストン修飾を含む。DNAメチル化において、グアニン残基(CpG)の前にあるシトシン残基は、酵素のDNAメチルトランスフェラーゼ(DNA M T a s e)ファミリーがDNAへのメチル基の転移を触媒し、次いでそのクロマチンの区分に影響を与えかつ疾患遺伝子の発現を阻止するといったプロセスによって、メチル化された状態となる(非特許文献7)。第2のカテゴリは、ヒストン修飾である。ヒストンは、クロマチンの折りたたみ構造及びコンパクション中に含まれるタンパク質であり、ヒストンの脱アセチル化およびヒストンテール上のリジン

10

20

30

40

50

部分のメチル化により疾患遺伝子の転写を阻止する、クロマチン立体構造における変化もまたもたらす。遺伝子突然変異とは異なり、エピジェネティクスは薬物学的な阻害薬を用いることで元に戻すことができる。5 - アザシチジン ([ 5 A Z A ]、例えば V i d a z a (登録商標)) 及び 5 - アザ - 2' - デオキシアザシチジン ([ D A C ]、例えば D e c i t a b i n e (登録商標)) は自然に発生するヌクレオシドシチジンの誘導体 / 類似体である (図 1)。シチジンは、DNA 及び RNA 中に存在し、DNA M T a s e が阻害される場合には、DNA の低メチル化及び遺伝子の再発現が生じ得る (非特許文献 6)。治療法として評価された追加のシトシンの化学類似体には、ゼブラリン及び S G - 1 1 0 (例えば G u a d e c i t a b i n e (登録商標)) が挙げられる (非特許文献 8 及び 9)。

10

## 【 0 0 0 9 】

こうした遺伝子を活性化する能力を用いるエピジェネティック治療は、永続的かつ持続的な腫瘍縮小を最終的に生じ得る戦略を提供する。シトシンメチル化は、転写阻止において最も有力であるように思われる。但し、ヒストン脱アセチル化の阻害薬 (H D A C i) は、プロモータの過剰なメチル化により発現抑制された遺伝子の再発現を引き起こす上ではさほど有効ではない反面、こうした阻害薬が脱メチル化剤と協同して転写阻止を軽減することがあり得る (非特許文献 1 0)。滅菌水中で再構成することにより液状製剤にて送達された 5 A Z A 及び / 又は D A C は、6 0 % 超の全奏効率 (O R R) を有する脊髄形成異常症向けの効果の高い治療として判明しており、こうした疾患の治療に対する F D A 認可につながっている (非特許文献 1 1 及び 1 2)。

20

## 【 0 0 1 0 】

C a n c e r G e n o m e A t l a s (T C G A) は、I l l u m i n a M e t h y l a t i o n 4 5 0 B e a d c h i p (H M 4 5 0 K) を用いて 8 0 0 件以上の N S C L C を調べ、実際には全ての腫瘍が、減少した転写と関連する高濃度のシトシンメチル化プロモータ領域を有する数百の遺伝子を含むことを明らかにした (非特許文献 1 3 及び 1 4)。したがって、エピジェネティック治療は、肺腫瘍の成長を阻止するアプローチを提供することができる。第 I / I I 相試験において、3 つの化学療法 (応答率は通常約 1 0 % であるような設定) の治療を以前に受けた、複数の治療歴を有する LC 患者は、5 A Z A 及び H D A C i エンチノスタットを用いて治療された。この治療は良好に許容され、3 4 人の評価可能な患者のうち 1 0 人は、5 . 8 % の O R R に対し、同一の部分奏功及び同一の完全奏功を有する安定状態 (2 9 %) であった (非特許文献 1 5)。

30

## 【 0 0 1 1 】

明らかになっているエピジェネティック治療の追加的な効用はその後の治療向けの腫瘍の「プライミング」であり、最も目立つものは、プログラム死 1 タンパク質 [ P D - L 1 ] を標的とする免疫チェックポイント遮断薬である。インビトロで投与された 5 A Z A は、LC 細胞株における P D - L 1 の発現を増加させる。これは、免疫活性化と阻害との均衡、すなわちエピジェネティックプライミング (全身投薬) に続いて抗 - P D - L 1 抗体であるニボルマブを用いた試験で試験されている仮説を変化させ得る (非特許文献 1 6)。

## 【 0 0 1 2 】

エピジェネティック治療及び O R R の向上を、第 I I I 相試験又はアジュバント療法へと拡大することは、必要な連続した日々の皮下投薬スケジュール、並びに肺及び転移性疾患が多く発生する組織 (脳及び肝臓) への分散に関する、5 A Z A の不十分な薬物動態 (P K) プロファイルにより制約される。5 A Z A 及び D A C は、室温では水性溶液中で比較的不安定であり、その発現が肝臓内では最も高いシチジンデアミナーゼによる加水分解及び異化作用を受け、それにより、肺到達前に皮下投与又は静脈内投与後の薬物の濃度が減少する (非特許文献 1 7)。5 A Z A の経口製剤はまた、シチジンデアミナーゼ (C D A) によるシチジンの脱アミノ化用の物質であり、G I 管における毒性は、肺到達前に、他の経口送達される薬物に見られる多大な薬物希釈効果と関連して、送達用量を制限する (非特許文献 1 8 及び 1 9)。2 1 日間、1 日につき 3 0 0 m g である、5 A Z A の最大

40

50

限許容された経口投与量に対する累積曝露は、28日サイクルにつき7日間、注入可能な5AZA(75mg/m<sup>2</sup>)に見られる、わずか57%の曝露を提供する(非特許文献19)。但し、経口的に投与される、5AZAの300mgの日々の投与量を用いると、注入可能な5AZAを受ける25%の患者と比較して84%の患者は、胃腸毒性を有した(非特許文献19)。こうした障壁は、高い局所組織濃度を得る吸入送達により緩和可能であり、全身性の毒性を最小にしながら最大の臨床効果を獲得する。これにより、例えばヘテロクロマチンを標的にするようなものである追加薬物(例えば抗癌剤)の有無にかかわらず5AZAの吸入送達が、これらの癌に対して非常に有効であり得る場合、細気管支肺胞上皮癌(BAC[約25,000症例/年])およびステージIIIの腺癌(AdC)又は扁平上皮癌(SCC[~50,000症例/年])を含む、局在した切除不可能な疾患を有する患者に大いに恩典を与えなければならない。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Nat Rev Cancer 2014;14:535-56.

【非特許文献2】CA Cancer J Clin 2017; 67:7-30.

【非特許文献3】Cancer Lett 2017; 405:29-37.

【非特許文献4】Lancet Oncol 2011; 12:175-180.

【非特許文献5】N Eng J Med 2017; 376:2415-2426.

【非特許文献6】Nat Rev Genet 2002;3:415-428.

20

【非特許文献7】N Engl J Med 2003;349:2042-2054.

【非特許文献8】PLOS One 2015; 10:e0120545.

【非特許文献9】Lancet Oncol. 2017; 18:1317-1326.

【非特許文献10】Nat Genet 1999;21:103-107.

【非特許文献11】Cancer Res 2006;66:5495-5503.

【非特許文献12】J Clin Oncol 2002;20:2429-40.

【非特許文献13】Nature 2012;489:519-525.

【非特許文献14】Nature 2014;511:543-50.

【非特許文献15】Cancer Discovery 2011;1:598-607.

【非特許文献16】Oncotarget 2013;4:2067-79.

30

【非特許文献17】Clin Pharmacol Ther 1971; 12:944-54.

【非特許文献18】J Clin Oncol 2011; 29:2521-2527.

【非特許文献19】Am J Hematol. 2018; 93:1199-1206.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明の一実施形態によれば、癌である特許へと吸入投与するためのエアロゾルにて分散するのに好適な乾燥粉末薬学的組成物が提供されている。組成物は、その塩、溶媒和物、水和物、及びエステルを含むシチジン類似体、及び癌である特許へと吸入によって投与するためのエアロゾルにて分散するのに好適な乾燥粉末薬学的組成物を共に形成する薬学的に許容される賦形剤を含む。一例では、賦形剤は、ロイシン、トリロイシン、イソロイシン又はそれらの任意の組合せからなる群から選択されるがこれに限定されない、アミノ酸である。別の例では、賦形剤は糖またはアルコールである。例えば、糖又はアルコールは、トレハロース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、ラフィノース、イノシトール及びエリスリトールからなる群から選択される。更なる例では、賦形剤はトレハロース及び/又はロイシンを含む。シチジン類似体は、5-アザシチジン、ゼブラリン、5-アザ-2'-デオキシシチジン、SG-110及びその塩、溶媒和物、水和物、及びエステルからなる群から選択され得る。一実施形態では、薬学的賦形剤は、乾燥粉末の約99

40

50

～ 1 重量%であり、その塩、溶媒和物、水和物、及びエステルを含むシチジン類似体は、約 0 ～ 20 %の残留 DMSO を有する乾燥粉末の約 1 ～ 99 重量%である。更に、残留 DMSO は、約 5 ～ 15 %の DMSO であり得る。例えば、組成物は、約 0 ～ 99 w/w %の範囲のトレハロース、約 0 ～ 99 w/w %の範囲のロイシン、その塩、溶媒和物、水和物、及びエステルを含む、約 0.1 ～ 50 %の範囲のシチジン類似体、0.1 ～ 20 %の残留 DMSO である、DMSO の残留物を含み得る。一実施形態では、組成物は、DMSO 溶液中でシチジン類似体を霧化することにより形成されている。別の実施形態では、乾燥粉末は約 1 ～ 5 μm の MMDA を有する。

#### 【0016】

本発明の別の実施形態は、その塩、溶媒和物、水和物およびエステルを含むシチジン類似体を含む乾燥粉末組成物を形成する方法であって、DMSO 中にシチジン類似体を溶解させ、シチジン類似体 DMSO 溶液を形成することを含む方法を提供する。薬学的に許容される賦形剤は、溶媒中に溶解されている。混合により、シチジン類似体は、DMSO 溶液および溶解された賦形剤と組み合わせられる。液滴は霧化することによって形成される。液滴は蒸発して乾燥され、約 1 ～ 5 μm の MMAD を有するシチジン類似体を含む粒子を形成する。例えば、賦形剤はアミノ酸および/または糖を含んでよい。アミノ酸は、ロイシン、トリロイシンおよびイソロイシンからなる群から選択され得るが、これに限定されない。糖は、六価アルコール、およびトレハロース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、ラフィノース、イノシトールおよびエリスリトールを含むがこれに限定されない、糖アルコールからなる群から選択されることができる。一実施形態では、賦形剤はトレハロースおよび/またはロイシンを含む。別の実施形態では、乾燥粉末は残留 DMSO を含む。混合はインライン混合によるものであってよい。シチジン類似体は、5 - アザシチジン、ゼブラリン、5 - アザ - 2' - デオキシシチジン、SG - 110 およびその塩、溶媒和物、水和物、およびエステルからなる群から選択され得る。一実施形態では、賦形剤は、乾燥粉末の約 99 ～ 1 重量%であり、その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルを含むシチジン類似体は、約 0 ～ 20 %の残留 DMSO を有する乾燥粉末の約 1 ～ 99 重量%である。残留 DMSO は、約 5 ～ 15 %の DMSO である。方法の一実施形態では、乾燥粉末組成物は、約 0 ～ 99 w/w %の範囲のトレハロース、0 ～ 99 w/w %の範囲のロイシン、その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルを含む、約 0.1 ～ 50 %の範囲のシチジン類似体、0.1 ～ 20 %の残留 DMSO である、DMSO の残留物を含む。例えば、組成物は、DMSO 溶液中でシチジン類似体を霧化することにより形成される。一実施形態では、乾燥粉末組成物が、約 1 ～ 5 μm の MMDA を有する。

#### 【0017】

本発明の別の実施形態は、対象の癌を治療する方法を提供する。方法は、本明細書において記載されるように、その必要がある対象へ、生理的有効量の分散可能な薬学に基づく乾燥粉末組成物を経肺投与することを含む。癌は、肺の中に位置し得、または肺の外側に位置し得る。方法は、約 0.2 ～ 約 10 mg/kg の肺投与量濃度でシチジン類似体化合物を含む、乾燥粉末製剤のエアロゾル化により形成された分散物を吸入することにより、治療有効投与量の、その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルを含むシチジン類似体化合物を、対象の肺へと送達することをさらに含み、吸入シチジン類似体化合物またはその誘導体の 1 日の総投与量は、1000 mg/kg を超えず、治療有効投与量は、対象内の癌を治療することを含んでよい。一実施形態では、乾燥粉末シチジン類似体化合物のエアロゾル化が、(i) 約 0.5 μm ～ 約 5 μm である、エアロゾライザーを用いて放出された乾燥粉末の粒子サイズの空気動学的中央粒子径 (MMAD) を提供し、(ii) 約 1.0 μm ～ 約 3.4 μm の乾燥粉末の放出された粒子サイズの分布の幾何標準偏差 (GSD) を提供し、(iii) 少なくとも約 30 %である乾燥粉末から放出された粒子の微粒子割合 (5 ミクロン以下のエアロゾル粒子の FPF = %) を提供し、さらに (iv) 約 50 %または 60 %または 70 %または 80 %または 90 %のデバイスおよび少なくともカプセルから放出された割合を提供する。治療方法の別の実施形態では、エアロゾル化された乾燥粉末の対象への単回吸入投与後に得られた、シチジン類似体化合物の血漿 C<sub>max</sub>

および/またはAUCは、吸入乾燥粉末シチジン類似体化合物により投与された用量と同等の用量にて、噴霧されたシチジン類似体化合物の対象への単回吸入水性投与後に得られた、そのシチジン類似体化合物の血漿 $C_{max}$ および/またはAUCよりも大きい。治療のさらなる別の方法では、エアロゾル化された乾燥粉末の対象への単回吸入投与後に得られた、シチジン類似体化合物の脳 $C_{max}$ および/またはAUCは、吸入乾燥粉末シチジン類似体化合物により投与された用量と同等の用量にて、噴霧されたシチジン類似体化合物の対象への単回吸入水性投与後に得られた、シチジン類似体化合物の脳 $C_{max}$ および/またはAUCよりも大きい。治療の方法のさらなる実施形態では、エアロゾル化された乾燥粉末の対象への単回吸入投与後に得られた、シチジン類似体化合物の肝臓 $C_{max}$ および/またはAUCが、吸入乾燥粉末シチジン類似体化合物により投与された用量と同等の用量にて、噴霧された水性シチジン類似体化合物の対象への単回吸入投与後に得られた、シチジン類似体化合物の肝臓 $C_{max}$ および/またはAUCよりも大きい。治療の方法のさらなる実施形態では、エアロゾル化された乾燥粉末の対象への単回吸入投与後、得られたシチジン類似体化合物の肺 $C_{max}$ および/またはAUCが、吸入乾燥粉末シチジン類似体化合物により投与された用量より3倍高い用量にて、噴霧された水性シチジン類似体化合物の対象への単回全身投与後に得られた、シチジン類似体化合物の肺 $C_{max}$ および/またはAUCよりも大きい。対象へと送達された肺用組成物は、賦形剤を含んでよい。

10

20

30

40

50

**【0018】**

本発明の別の実施形態は、その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルならびに薬学的に許容される賦形剤を含むシチジン類似体を含む吸入可能である粉末組成物を含む、吸入可能である粉末組成物および乾燥粉末吸入器を含む、薬学的キットを提供する。

**【0019】**

本発明の別の実施形態は、本明細書において記載されるように吸入可能である粉末組成物を含む、容器を提供する。

**【0020】**

本発明の一態様は、活性物質を含む吸入可能な乾燥粒子を吸入することにより、例えば非小細胞肺癌(NSCLC)といった癌の治療において活性物質として使用するための、シチジンのピリミジン環類似体といった(5AZAなどの)シチジン誘導體または類似体の安定した乾燥粉末製剤を作製および使用する立案および方法に関する。吸入可能な粒子に関して、「安定した」または「安定性」は、例えば、投与前、N-ホルミルリボシルグアニル尿素および/またはリボシル-グアニル尿素に対する、5AZAなどのシチジン類似体といった活性物質の化学分解がないこと、ならびに吸入送達を成立させ続けるその性能に関する、活性物質および/または製剤の物理的安定性を指す(20)。一実施形態では、乾燥粉末は、例えばシチジン類似体活性物質、および乾燥粉末である吸入剤を用いて対象へ送達を成立させる薬学的に許容される賦形剤といったような、シチジン類似体組成物の製剤を指す。

**【0021】**

本発明の一実施形態は、その必要がある対象によって吸入するためのシチジン類似体乾燥粉末組成物を提供する。

**【0022】**

本発明の別の実施形態は、約[25~500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]の組織濃度を達成し、全身性の毒性を最小限としながら臨床効果を得られる、5AZAなどのシチジン類似体の肺組織への標的送達を提供する。

**【0023】**

本発明の一実施形態における別の態様は、肺気管支気道および肺胞および肺循環を通じて直接堆積させることによる、5AZA化合物/組成物などのシチジン類似体の吸入送達を提供する。

**【0024】**

本発明の別の実施形態は、巨大な腫瘍での5AZA化合物/組成物濃度といった、水性

シチジン類似体の注入化学療法剤に相当するまたはこれを超える巨大な腫瘍での濃度を有する、巨大な腫瘍への送達用 5 A Z A 化合物などのシチジン類似体を提供する。

【 0 0 2 5 】

本発明の別の実施形態は、治療の必要がある対象内の肺外転移性癌を治療するための方法を提供する。この方法は、治療の必要がある患者によって吸入される、5 A Z A 乾燥粉末化合物といった有効量の乾燥粉末シチジン類似体の投与を含む。肺外転移性癌は肺癌の診断時 ~ 4 0 % の患者に存在していると推定されており、化学療法薬物の形態である従来の治療は、1 0 % 未満の 5 年生存率を基にすると、肺外転移性疾患に対する有効性は最小である。

【 0 0 2 6 】

本発明の別の実施形態は、5 A Z A 化合物といった吸入可能な乾燥粉末シチジン類似体を提供する。これは、肺脈管構造中に、エアロゾル化された乾燥粉末シチジン類似体を吸収させることで、肝臓による初回通過を避け、シチジンデアミナーゼ活性における個別差による回避を防止するものである。それにより薬物を全身的に送達させ、L C を含む転移を治療する。

【 0 0 2 7 】

本発明の一態様は、シチジン類似体化合物を安定化させるため、希釈剤としての D M S O の添加を提供する。

【 0 0 2 8 】

本発明の別の実施形態は、向上した安定性ならびに / またはスプレー乾燥プロセス中、および / もしくは真空乾燥中の分解の少なさを呈し、長期保存を可能とする、D M S O 希釈剤を有するシチジン類似体化合物を提供する。

【 0 0 2 9 】

本発明の別の実施形態は、担体賦形剤を有するシチジン類似体である、活性乾燥粉末製剤を提供する。

【 0 0 3 0 】

シチジン類似体粉末製剤の一態様は、製剤がヒトの肺および非臨床種中へと効率的に送達することができるものである。

【 0 0 3 1 】

本発明の一実施形態の別の態様は、5 A Z A といったシチジン類似体と同じ濃度またはそれより低い濃度で提供される場合、皮下、静脈内 ( I V : I n t r a v e n o u s ) または他の非吸入経路を通じた全身用量の送達と比較した際に、少なくとも 3、5、1 0 または 2 0 倍である、5 A Z A といったシチジン類似体の肺組織曝露における増加を提供する。シチジン類似体の乾燥粉末製剤の吸入送達は、5 A Z A といったシチジン類似体の 3 倍高い全身用量と比較した際に、5 A Z A といったシチジン類似体に対する肺組織曝露を約 4 7 倍増加させ得る。

【 0 0 3 2 】

本発明の一実施形態の一態様は、患者の肺にて N S C L C を治療する際に有効でなければならぬシチジン類似体乾燥粉末製剤を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 0 3 3 】

本発明の適用性のさらなる範囲は、添付の図面と共に採用され、解釈される詳細な説明において部分的に規定されている。さらに、以下の試験を行う際には部分的には当業者にとって明らかであり、またはこれは本発明の実施により学ぶことができる。本発明の目的および利点は、添付の特許請求の範囲にて特に指摘される手段および組合せと用いることにより、理解および達成することができる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 4 】

明細書に組み込まれ、かつ明細書の一部を形成する添付の図面は、1 つまたは複数の本発明の実施形態を示し、説明と共に作用し、本発明の原理を説明するよう機能する。図面は、本発明の 1 つまたは複数の実施形態を示す目的のみのものであり、本発明を制限する

10

20

30

40

50

ものとして解釈されるべきではない。図面において：

【0035】

【図1】シチジンおよびヌクレオシドシチジンの誘導体/類似体(1A)、シチジンおよびヌクレオシドシチジンの誘導体/類似体(1B)、シチジンおよびヌクレオシドシチジンの誘導体/類似体(1C)、シチジンおよびヌクレオシドシチジンの誘導体/類似体(1D)、シチジンおよびヌクレオシドシチジンの誘導体/類似体(1E)を示す。

【図2A】スプラーグドローラットにおいて、吸入水性5AZA化合物および腹腔内に送達される5AZA化合物の全身送達を比較した際の、本発明の一実施形態による吸入5AZA乾燥粉末化合物の薬物動態プロファイルを示す。

【図2B】スプラーグドローラットにおいて、吸入水性5AZA化合物および腹腔内に送達される5AZA化合物の全身送達を比較した際の、本発明の一実施形態による吸入5AZA乾燥粉末化合物の薬物動態プロファイルを示す。

【図2C】スプラーグドローラットにおいて、吸入水性5AZA化合物および腹腔内に送達される5AZA化合物の全身送達を比較した際の、本発明の一実施形態による吸入5AZA乾燥粉末化合物の薬物動態プロファイルを示す。

【図2D】スプラーグドローラットにおいて、吸入水性5AZA化合物および腹腔内に送達される5AZA化合物の全身送達を比較した際の、本発明の一実施形態による吸入5AZA乾燥粉末化合物の薬物動態プロファイルを示す。ラットは、単回投与量のi)吸入乾燥粉末[0.6mg/kg肺投与量]、ii)吸入水性[0.6mg/kg肺投与量]、またはiii)全身(2mg/kg、腹腔内投与)といったように5AZA化合物粉末に曝され、複数の時点で経時的に屠殺され、血液、肝臓、肺および脳を回収した。第2セットの動物は、5AZAへの曝露1時間前に、テトラヒドロウリジン([THU]、80mg/kg、経口投与量)を受けた。

【図3A】本発明の一実施形態による、ビヒクル、5AZA吸入水性製剤および5AZA吸入乾燥粉末製剤を用いて処置したCalu6肺腫瘍およびCalu3肺腫瘍を有するラットの生存期間を示す。

【図3B】本発明の一実施形態による、ビヒクル、5AZA吸入水性製剤および5AZA吸入乾燥粉末製剤を用いて処置したCalu6肺腫瘍およびCalu3肺腫瘍を有するラットの生存期間を示す。

【図4】本発明の一実施形態による、吸入用乾燥粉末5AZA製剤を調製する方法を示す。

【発明を実施するための形態】

【0036】

本明細書において使用する場合、「a」、「an」または「the」は、特段指示されない限り、1つまたは複数を目指す。

【0037】

本明細書において提供されている化合物が、1つまたは複数の酸性部分または塩基性部分を含む場合、化合物は塩として存在してよい。

【0038】

本明細書において提供されている化合物が、1つまたは複数の酸性部分または塩基性部分を含む場合、これはまた、薬学的に許容される塩として提供されてもよい(21)。本明細書において使用する場合、さらに特段明記されない限り、用語「薬学的に許容される塩」は、無機酸および有機酸を含む薬学的に許容される非毒性の酸、または無機塩基および有機塩基を含む薬学的に許容される非毒性の塩基から調製される塩を目指す。

【0039】

一実施形態では、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、およびメタンスルホン酸塩を含むがこれに限定されない、5AZAといったシチジン類似体の薬学的に許容される塩が本明細書において提供されている。

【0040】

一実施形態では、例えば金属ベースの不純物といった、1つまたは複数の不純物を実質

10

20

30

40

50

的に含まない、5 A Z A といったシチジン類似体の塩が、本明細書において提供されている。一実施形態では、例えば金属ベースの不純物といった、1つまたは複数の不純物を実質的に含まない、5 A Z A といったシチジン類似体の薬学的に許容される塩が本明細書において提供されている。

【0041】

本明細書において使用する場合、さらに特段明記されない限り、用語「溶媒和物」は、本明細書において提供されている化合物またはその塩を指し、これは、非共有分子間力によって結合された化学量論的または非化学量論的量の溶媒をさらに含む。溶媒が水の場合、溶媒和物は水和物である（例えば、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物など）。

【0042】

本明細書において使用する場合、特段指示されない限り、用語「多形」は、本明細書において提供されている化合物の固体結晶形態またはその塩もしくは複合体を指す。同様の化合物の異なる多形は、特に異なる物理的、化学的、生物学的、および/または分光学的特性を呈することができる。

10

【0043】

本明細書において使用する場合、さらに特段明記されない限り、用語「立体異性体」は、本明細書において提供されている、全ての鏡像異性的/ステレオメリックに純粋かつ鏡像異性的/ステレオメリックに濃縮した化合物全てを包含する。

【0044】

本明細書において使用する場合、さらに特段明記されない限り、用語「ステレオメリックに純粋な」は、化合物の1つの立体異性体を含み、かつその化合物の他の立体異性体を実質的に含まない組成物を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する化合物のステレオメリックに純粋な組成物は、化合物の対向するエナンチオマーを実質的に含まない。2つのキラル中心を有する化合物のステレオメリックに純粋な組成物は、化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的なステレオメリックに純粋な化合物は、約80重量%超の化合物の一方の立体異性体と、約20重量%未満の化合物の他方の立体異性体と、約90重量%超の化合物の一方の立体異性体と、約10重量%未満の化合物の他方の立体異性体と、約95重量%超の化合物の一方の立体異性体と、約5重量%未満の化合物の他方の立体異性体と、約97重量%超の化合物の一方の立体異性体と、約3重量%未満の化合物の他方の立体異性体と、または約99重量%超の化合物の一方の立体異性体と、約1重量%未満の化合物の他方の立体異性体と、を含む。

20

30

【0045】

本明細書において使用する場合、さらに特段指示されない限り、用語「ステレオメリックに濃縮した」は、約55重量%超の化合物の一方の立体異性体と、約60重量%超の化合物の一方の立体異性体と、約70重量%超の化合物の一方の立体異性体と、または約80重量%超の化合物の一方の立体異性体と、を含む組成物を意味する。

【0046】

本明細書において使用する場合、さらに特段指示されない限り、用語「鏡像異性的に純粋な」は、1つのキラル中心を有する化合物の、ステレオメリックに純粋な組成物を意味する。同様に、用語「鏡像異性的に濃縮した」は、1つのキラル中心を有する化合物の、ステレオメリックに濃縮した組成物を意味する。

40

【0047】

特定の実施形態では、本明細書において使用する場合、さらに特段明記されない限り、「光学的に活性」および「鏡像異性的に活性」は、約50%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、約99.5%以上、または約99.8%以上の鏡像体過剰率を有する、分子の収集物を指す。特定の実施形態では、化合物は、問題になっているラセミ体の総重量に基づき、約95%以上の所望のエナンチオマーおよび約5%以下の好ましくないエナンチオマーを含む。

【0048】

50

本明細書において使用する場合、特段明記されない限り、用語「ラセミ体の」または「ラセミ体」は、分子中の全キラル中心に対する、約50%の一方のエナンチオマーと、約50%の対応するエナンチオマーを指す。

【0049】

光学的に活性な化合物を記載する場合、接頭辞RおよびSはキラル中心（複数可）周辺の分子の絶対配置を表すのに使用されている。（+）および（-）は、化合物の旋光度、すなわち偏波光面が光学的に活性な化合物によって旋回される方向を表すのに使用されている。（-）接頭辞は、化合物が左旋回、すなわち化合物が偏波光面を左に旋回または反時計回りに旋回することを示している。（+）接頭辞は、化合物が右旋回、すなわち化合物が偏波光面を右に旋回または時計回りに旋回することを示している。ただし、旋光度の記号である（+）および（-）は、分子の絶対配置であるRおよびSとは関連しない。

10

【0050】

特段明記されない限り、本明細書において提供されている化合物は、例えば単一のエナンチオマーもしくは単一のジアステレオマーといったように鏡像異性的に純粋であってよく、または例えば2つのエナンチオマーのラセミ体混合物など、エナンチオマーの混合物といった立体異性体的な混合物、もしくは2つ以上のジアステレオマーの混合物であってよい。個別のエナンチオマーの調製/単離のための従来の技術には、好適な光学的に純粋な前駆体による合成、または光学不活性な出発物質による不斉合成、例えばキラルクロマトグラフィー、再結晶、分割、ジアステレオマーの塩形成といった鏡像異性的混合物の分割、またはジアステレオマー的付加体への誘導体化とその後の分離が挙げられる。

20

【0051】

構造的異性体は相互転換できるものであり、本明細書において提供されている化合物は、単一の互変異性体または互変異性体の混合物として存在することができることに留意する必要がある。これは例えば、アミノ、ケト、もしくはオキシム基を含有する化合物内のプロトン互変異性、または芳香族部分を含有する化合物中の、いわゆる原子価異性の形態をとることができる。単一の化合物は、1種類超の異性を呈することができることに従っている。

【0052】

本明細書において使用する場合、さらに特段指示されない限り、用語「約」または「およそ」は、当業者によって決定されるような特定の値に対して許容される誤差を意味しており、これはどのように値を測定または決定されるかによって部分的に変化する。特定の態様では、用語「約」または「およそ」は、1、2、3、または4の標準的な偏差内にあることを意味する。特定の態様では、用語「約」または「および」は、50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、もしくは0.05%の所与の値または範囲内にあることを意味する。

30

【0053】

本明細書において使用する場合、かつ特段明記されない限り、化合物を「実質的に含まない」組成物は、化合物の約20重量%未満、約10重量%未満、約5重量%未満、約3重量%未満、約1重量%未満、約0.1重量%未満、約0.01重量%未満、約0.001重量%未満、または約0.0001重量%未満を含有することを意味する。

40

【0054】

本明細書において使用する場合、かつ特段明記されない限り、「実質的に純粋である」組成物は、組成物が約80重量%超、約90重量%超、約95重量%超、約97重量%超、約99重量%超、約99.5重量%超、約99.9重量%超、約99.95重量%超、約99.99重量%超、約99.995重量%超、約99.999重量%超、約99.9995重量%超、または約99.9999重量%超の純度レベルを有することを意味する。

【0055】

本明細書において使用する場合、かつ特段明記されない限り、用語「薬学的に許容される担体」、「薬学的に許容される賦形剤」、「生理学的に許容される担体」、または「生

50

理学的に許容される賦形剤」は、液体または固体充填剤、希釈剤、溶媒、またはカプセルに包んでいる物質といった、薬学的に許容される物質、組成物、またはビヒクルを指す。一実施形態では、各成分は薬学的な製剤の他の成分と適合しているという意味で「薬学的に許容され」、かつ各成分は、過大な毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、または適度な恩典/リスク比に相応する、他の問題もしくは合併症がない、ヒトおよび動物の組織または器官と接触する際に使用するのに好適である(22~26)。

【0056】

本明細書において使用する場合、かつ特段明記されない限り、用語「活性成分」、「活性物質」または「活性薬学的成分」は化合物または物質を指し、これは状態、障害、または疾患の1つもしくは複数の症状を治療、防止、および/または改善するため、単独または他の薬学的活性化合物(複数可)および/もしくは1つもしくは複数の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせられて、対象に投与される。本明細書において使用する場合、「活性成分」、「活性物質」および「活性薬学的成分」は、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、エステル、多形または本明細書において記載された化合物の光学的に活性な異性体であってよい。

10

【0057】

癌は2つの方法で分類される。すなわち、癌が発生した組織の種類(組織学的な種類)によって、および原発部位(癌が最初に成長した身体中の場所)によってである。組織学的な観点により、数百の異なる癌が存在する。これは6つの主要なカテゴリにグループ化される。すなわち、2016年5月5日に最後に訪問された、ワールドワイドウェブリサーチソサイエティのウェブサイトである、[crs-src.ca](http://crs-src.ca)から識別されるように、細胞癌、肉腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、混合種、中枢神経系および中皮腫である。

20

【0058】

用語「癌」は、明細書を通して使用され、1つまたは複数の以下の異常な成長特徴を持つ細胞(複数可)を指す。すなわち、制御不可能な増殖、不死、転移可能性、急速な成長速度および増殖速度、攪乱された発癌性シグナル伝達、および特定の形態学的な特有の特徴である。また、これは上皮細胞組織(細胞癌)、血液細胞、骨髄、および免疫細胞(白血病、リンパ腫、骨髄腫)、結合組織、骨、軟骨、脂肪、筋肉、血管(肉腫)、中央神経系組織、グリア細胞または支持細胞(グリオーマ、芽腫、CNSリンパ腫)、中皮裏層(肺、心臓、腹腔の中皮腫)、メラノーマ(中胚葉を起点とする)から発生することができる。本明細書において使用する場合、用語癌は、本発明による診断および治療に適用可能である全ての癌性疾患状態を記載するために用いられ、かつ細胞癌、肉腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、混合種を含む、事実上、全ての癌の種類に関連する病理学的プロセスを採用または包含する。好ましい実施形態では、癌は固形腫瘍である。

30

【0059】

用語「肺癌」は、肺で発生した癌か、または例えば肺に転移した乳癌といったように、別の組織で発生して肺に転移した癌かにかかわらず、肺で発見された癌を含む。

【0060】

本明細書において使用する場合、かつ特段指示されない限り、用語「治療する」「治療している(treating)」および「治療」は、疾患または障害、または疾患もしくは障害に関連する1つもしくは複数の症状の、根絶または改善を指す。特定の実施形態では、該用語は、前述の疾患または障害を伴う対象へ、1つまたは複数の予防薬または治療薬を投与することで生じる、疾患または障害の伝播または悪化を最小にすることを指す。いくつかの実施形態では、該用語は、特定の疾患の症状が発生した後、追加の活性物質の有無にかかわらず、本明細書において提供されている化合物の投与を指す。

40

【0061】

本明細書において使用する場合、かつ特段指示されない限り、用語「防止する」「防止している(preventing)」および「防止」は、疾患または障害、またはその1つもしくは複数の症状の、発症、再発または伝播の予防を指す。特定の実施形態では、該用語は、本明細書で提供されている疾患または障害のリスクがある患者に対し、症状発症

50

前に、他の追加の活性化合物の有無にかかわらず、本明細書において提供されている化合物を用いた治療またはその投与を指す。該用語は、特定の疾患の症状の阻害または低減を包含する。疾患の家族歴を有するか、または特に疾患診断前の患者は、特定の実施形態における防止的投与計画の候補である。加えて、症状の再発歴を有する患者はまた、防止のための潜在的な候補である。この点については、用語「防止」は、用語「予防的治療」と互換的に用いられてよい。

【0062】

本明細書において使用する場合、かつ特段明記されない限り、用語「管理する」「管理している (managing)」および「管理」は、疾患または障害、またはその1つもしくは複数の症状の悪化、伝播または悪化を防止することまたは遅らせることを指す。多くの場合、対象が予防薬および/または治療薬から引き出す恩典的な効果は、疾患または障害の治癒の原因となることがない。この点については、用語「管理している」は、疾患の再発を防止または最小にしようとする点で、特定の疾患に苦しんでいた患者を治療することを含有する。

10

【0063】

本明細書において使用する場合、かつ特段明記されない限り、用語「対象」は、霊長類 (例えばヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含むがこれに限定されない、哺乳動物といった動物を含むと本明細書において定義されている。具体的な実施形態では、対象はヒトである。

20

【0064】

特段明記されない限り、本明細書において提供されている化合物はプロドラッグとして提供されてよく、これは化合物の機能的誘導体である。例えば、SG-110はインビボで親化合物である5-アザ-2'-デオキシシチジンへと容易に転換可能である(9)。多くの場合、プロドラッグは有用である。これは場合によっては親化合物よりも投与が簡単となる可能性があるためである。例えば、親化合物は生体利用可能でない一方で、プロドラッグは吸入投与により生体利用可能であり得る。プロドラッグはまた、親化合物以上に薬学的組成物における溶解性を増強することができる。プロドラッグは、酵素プロセスおよび代謝加水分解を含む種々の機構により、親薬物へと転換可能である。

【0065】

本明細書において使用する場合、かつ特段指示されない限り、用語「プロセス」は、本明細書において提供されている化合物を調製するのに有用である、本明細書において開示されている方法を指す。当業者に周知である、本明細書において開示されている方法に対する変更 (例えば、出発物質、試薬、保護基、溶媒、温度、反応時間、精製) はまた、本開示により包含されている、

30

【0066】

本明細書の目的は、その必要がある患者へ、長期の経肺投与に好適な薬学的組成物を提供することである。

【0067】

本発明の別の目的は、CFC、HFCもしくは二酸化炭素といった液状噴霧剤を含有する方法で吸入することにより投与される、薬学的に含有している、分散可能な乾燥粉末化された組成物を提供することである。または、別の実施形態では、乾燥粉末化された組成物は、CFC、HFCもしくは二酸化炭素といった液状噴霧剤を含まない方法で吸入することにより投与される。

40

【0068】

本発明の別の目的は、高い比率の薬学活性を維持する方法により容易に製造され得る、薬学的に含有している、分散可能な乾燥粉末化された組成物を提供することである。

【0069】

本発明の別の目的は、十分な純度の薬学的組成物の製造のための製造方法を提供することである。

【0070】

50

本発明のさらなる別の目的は、高レベルの安定性を呈する、薬学的に含有している分散可能な乾燥粉末化組成物を提供することである。

【0071】

用語「分散能」または「分散可能」は、約15重量%(w%)未満の水であって、通常約5w%未満、好ましくは約3w%未満の水分、約1.0~10.0 $\mu$ mの容積測定粒子サイズおよび1.0~8.0の空気力学的中央粒子径(MMAD)であって、通常1.0~5.0 $\mu$ mのMMAD、好ましくは1.0~4.0 $\mu$ mのMMADである空気力学的粒子サイズ、約30%超、通常40%超、好ましくは50%超、および最も好ましくは60%超である送達用量、ならびに約1.0~5.0 $\mu$ mの空気力学的粒子サイズ(MMAD)であって、通常1.5~4.5 $\mu$ mのMMAD、好ましくは1.5~4.0 $\mu$ mのMMADである、エアロゾル粒子サイズ分布を有する、乾燥粉末を意味する。

10

【0072】

用語「粉末」は、粒子が肺に到達して肺胞中への浸透を可能とするように、自由に流動し、吸入デバイス中に容易に分散されてその後対象によって吸入可能である、細かく分散された固形粒子からなる組成物を意味する。したがって、粉末は「呼吸用」と言われている。好ましくは、粉末の平均MMADは、比較的均一な球体形状分布に関して、径にして約10ミクロン( $\mu$ m)未満である。より好ましくは、径は約7.5 $\mu$ m未満であり、最も好ましくは約5.0 $\mu$ m未満である。通常、粒子サイズ分布は径にして約0.1 $\mu$ m~約5 $\mu$ mであり、特に約0.3 $\mu$ m~約5 $\mu$ mである。

20

【0073】

用語「乾燥」は、エアロゾルを形成するため吸入デバイス内にて粒子が容易に分散可能であるように、組成物が水分を有することを意味する。この水分は一般に、約10重量%(w%)未満、通常は約5w%未満、好ましくは約3w%未満の水である。

【0074】

用語「吸入可能」または「吸入」は、経肺投与に好適な粒子を指す。こうした粒子は、10 $\mu$ m未満、より好ましくは5 $\mu$ m未満、最も好ましくは3.5 $\mu$ m未満の平均空気力学的粒子サイズを意味する。

【0075】

ロイシン、トリロイシン、イソロイシンといった用語アミノ酸は、アミノ酸の塩形態またはカウンターイオン製剤、ならびに単離された立体異性体(例えば、D-ロイシンまたはL-ロイシン)および立体異性体の混合物を包含すると意図されている。ロイシン、トリロイシン、イソロイシンといったアミノ酸の誘導体および中間体もまた包含される。アミノ酸は、アスパラギン酸、グルタミン酸、ロイシン、イソロイシン、リジン、バリン、メチオニン、フェニルアラニン、グリシン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アラニン、セリン、N-アセチル-システイン、フェニルアラニン、リジン、または薬学的に許容される誘導体、塩、溶媒和物、水和物およびその多形から選択されてよい。

30

【0076】

ここで図1A~図1Eを参照すると、シチジンおよびその誘導体/類似体が表示されている。シチジン類似体は、その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルを含む(27)。1つまたは複数のシチジン類似体は、DNAメチルトランスフェラーゼの阻害薬およびウリジンキナーゼの阻害薬として作用すると考えられている。シチジン類似体の作用は、ヌクレオチドのようなDNA中への組込みによって生じ、すでに正常な細胞成長制御機構に回答することがない癌細胞を含む、分裂細胞の急速な死の原因となる。シチジン類似体はまた、RNA中にも組み込む。シチジン類似体の細胞毒性作用は、DNA、RNAおよびタンパク質合成の阻害、RNAおよびDNA中への組込み、およびDNA損傷経路の活性化を含む、複数の機構により生じることがある。シチジン類似体である、4-アミノ-1-D-リボフラノシル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オンの化学名を有する、5-アザシチジン(5AZA)は、DNAメチルトランスフェラーゼの阻害薬およびウリジンキナーゼの阻害薬として作用すると考えられている。DNA中への組込みによる5

40

50

A Z A の作用は、すでに正常な細胞成長制御機構に応答することがない癌細胞を含む、分裂細胞の急速な死の原因となる。5 A Z A はまた、R N A 中にも組み込む。5 A Z A の細胞毒性作用は、D N A、R N A およびタンパク質合成の阻害、R N A および D N A 中への組み込み、および D N A 損傷経路の活性化を含む、複数の機構により生じることがある。現在の 5 A Z A 治療は、皮下全身送達用に 5 A Z A 粉末と滅菌水中に溶解されたマンニトール粉末とを組み合わせ、特定の種類の骨髄癌および血液細胞障害を治療する。5 A Z A が、その作用へと寄与する遺伝子の再発現につながる、有効なインビトロでの D N A 脱メチル化剤である一方、その活性および半減期は、シチジン脱アミノ化による肝臓中での初回通過不活性化、つまりつまり L C に対する活性を制限する障壁によって、皮下送達ではインビボで制限されている。水性または乾燥粉末エアロゾルとして肺に直接的に送達される乾燥粉末製剤の開発により、薬物動態プロファイルを大きく向上させ、かつ腫瘍部位での 5 A Z A 濃度を実質的に増加させるといった独自の機会を提供する。これにより、シトシン脱メチル化の増強、遺伝子の再発現および腫瘍縮小といった形態での臨床奏功を促進させる。

10

#### 【 0 0 7 7 】

局所薬物送達 P K および腫瘍多様性に関する、ヒトにおける L C を再現した検証用の同所性 L C モデルは、異なる 5 A Z A 製剤のエアロゾル送達の有効性、ならびに腫瘍負荷量および遺伝子再発現に影響することを目的とした、クロマチン再構成を標的とする剤の協同的な潜在力を評価するのに有益である。

20

#### 【 0 0 7 8 】

ヒト L C 由来細胞株の異種移植片が R o w e t t ノードラットの肺全体にわたって効率的に移植された、同所性 L C モデルを発育した ( 2 8 )。このラットモデルにおける一研究は、滅菌水中で再構成された 5 A Z A、ならびに難治性で進行性非小細胞肺癌を伴う患者へと投与される 5 A Z A および M S 2 7 5 を用いた、第 I I 相臨床試験と同様の用量およびスケジュールでラットに送達されたヒストン脱アセチル化 H D A C i エンチノスタット ( M S 2 7 5 ) の腹腔内注射による全身送達を含む、併用療法を評価した。5 A Z A は 3 1 % 分腫瘍負荷量を減少させたが、M S 2 7 5 は 5 A Z A と協同し、6 0 % 腫瘍成長を阻止した。5 A Z A は、遺伝子の脱メチル化および再発現によって検出されるようなエピゲノムのリプログラミングを誘発した ( 2 9 )。さらに、5 A Z A の呼吸に高度に適した水性エアロゾル製剤 ( 5 A Z A は滅菌水中で再構成した ) は、吸入ネブライザー送達で使用された。約 0 . 6 m g / k g の 5 A Z A の吸入噴霧用量をラットに送達し、該用量は、滅菌水中で再構成された 2 m g / k g の 5 A Z A の全身腹腔内用量と比較された。比較は、有効な全身 5 A Z A 用量の 3 分の 1 にて、水性 5 A Z A の吸入送達、肺中の向上した P K プロファイル、腫瘍負荷量における等価の減少、および肺葉全体にわたって採取された腫瘍中の 3 0 0 個の遺伝子を脱メチル化するための共通する性質の増強を得たことを示した ( 3 0 )。Q i u らは、同所性マウスモデルにおいて、我々の発見を再現した。このグループは、第 I 相用量の漸増安全性および噴霧された 5 A Z A を用いて継続したヒトにおけるバイオマーカの試験を開始した ( 3 1、3 2 )。

30

#### 【 0 0 7 9 】

癌治療向けの薬物の噴霧は、送達用時間の延長、クリニックでの必要な投与、および送達期間にわたる 5 A Z A の化学的安定性によって制約されている。したがって、こうした障壁を取り除くため、以下に記載された 5 A Z A の新規スプレー乾燥製剤は、吸入水性 5 A Z A と比較すると、判明しているように優れた物理的安定性および化学的安定性、P K 特性、および肺癌の治療に対する有効性を有するように開発されている。

40

#### 【 0 0 8 0 】

本発明の一態様は、臨床的および非臨床的送達に好適な特性を有する、化学的および物理的に安定した製剤を可能とすることで有利である 5 A Z A の乾燥粉末製剤を生成することを提供している。

#### 【 0 0 8 1 】

例えば 5 A Z A といったシチジン類似体の乾燥粉末製剤の一成分は、薬物を安定化させ

50

、製造プロセス中の安定性を維持し、かつ保存中の使用前の製品の安定性を保持する希釈剤である。酢酸アンモニウム緩衝液、緩衝されていない水、1：1のエタノール：水、およびDMSOを含んだ希釈剤のいくつかが評価された。DMSOは、望ましい安定性および溶解性を提供した。DMSOは任意の販売された/認可された吸入製品中に使用されておらず、これは試す上で明らかではなかった。DMSOの毒性は吸入では評価されなかったが、1ヶ月間、200mg/kg（我々の吸入5AZA用量より2,000倍大きい）でのラットにおける静脈内投薬では、毒性は何ら示さなかった（33）。

#### 【0082】

一実施形態では、5AZAをDMSO（10%）と混合し、スプレー乾燥プロセス中の5AZAの分解を防止した。例えば、糖（例えばトレハロース）といった炭水化物および/またはアミノ酸（例えばロイシン）といった賦形剤を添加してスプレー乾燥プロセスを推進させる。流動可能かつ呼吸用である乾燥粉末の形成は、例えば水または生理食塩水中に、トレハロースおよびロイシンを含む賦形剤を溶解する工程ならびに霧化直前にDMSO-5AZAを有する賦形剤をインライン混合する工程を含んだ。こうした賦形剤は、液滴中のその溶解性に基づいて相互作用すると考えられている。液滴を蒸発した際、各賦形剤はその溶解最大値に到達する。溶解度が最大飽和溶解度より高い場合、賦形剤は結晶化する。トレハロースは、高いガラス転移温度の充填剤として機能し、粒子製剤および用量の希釈に役立つ。ロイシンは最初に結晶化し、これは粒子の球体形状および粒子の多孔性性質を推進する。ロイシンは、エアロゾル性能および吸入用のスプレー乾燥粉末の安定性を促進させる上で使用されるアミノ酸の1つである。他は、限定するわけではないが、トリロイシンおよびイソロイシンを含む（34）。トレハロースは、乾燥粉末製剤中の微細粒子として機能し、5AZAといったシチジン類似体を含む薬物の吸入効率を向上させる。他の好適な微細粉末は、糖、六価アルコール、およびラクトース、マンニトール、ソルビトール、ラフィノース、イノシトールおよびエリスリトールを含むがこれに限定されない、広範な一覧に由来したものである（35）。

#### 【0083】

本発明の一実施形態では、シチジン類似体組成物は、約11%のDMSOを伴う約70/20/10w/wの比で、残留DMSOを伴うトレハロース/ロイシン/5AZAを含むが、他の比も考えられる。走査型電子顕微鏡は、製剤が、融合または凝集の兆候が見られない第1粒子から構成されることを明らかにした。HPLC分析は、スプレー乾燥またはその後の真空乾燥（安定した保存に使用されているアプローチ）後に検出された、分解のない約98%以上の純度を明らかにした。本発明の一実施形態では、シチジン類似体は、粉末組成物の乾燥重量の約99重量%以下、例えば約90重量%以下、例えば約80重量%もしくは70重量%、または約60重量%以下、または約50重量%以下、または約40重量%以下、または約30重量%以下、または約20重量%以下、または約10重量%以下といった量で存在する。シチジン類似体は、粉末組成物の乾燥重量の約0.5重量%以上、約1重量%以上、約2重量%以上、約3重量%または約4重量%の量で存在してよい。例えば一実施形態では、シチジン類似体は、組成物の乾燥重量の約0.5重量%～約5重量%、または約5重量%～約10重量%、または約10重量%～約20重量%の量で存在する。例えば、一実施形態では、シチジン類似体は、組成物の乾燥重量の、約1%～約20%、または約5%～約15%の量で存在する。

#### 【0084】

本発明の一実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、粉末組成物の乾燥重量の約99重量%以下、例えば約90重量%以下、例えば約80重量%以下もしくは70重量%、または約60重量%以下、または約50重量%以下、または約40重量%以下、または約30重量%以下、または約20重量%以下、または約10重量%以下といった量で存在している。代替的には、薬学的に許容される賦形剤は、粉末組成物の乾燥重量を含まない（0%）か、または粉末組成物の乾燥重量の約0.5重量%以上、約1重量%以上、約2重量%以上、約3重量%または約4重量%の量で存在してよい。例えば一実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、組成物の乾燥重量の約0.5重量%～約0.5重量%、または

10

20

30

40

50

約 5 重量% ~ 約 10 重量%、または約 10 重量% ~ 約 20 重量%の量で存在する。例えば、一実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、組成物の乾燥重量の、約 60% ~ 約 70%、または約 65% ~ 約 75%の量で存在する。代替的には、薬学的に許容される賦形剤は、組成物の乾燥重量の約 0.5 重量% ~ 約 0.5 重量%、または約 5 重量% ~ 約 10 重量%、または約 10 重量% ~ 約 20 重量%の量で存在する。例えば、一実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、組成物の乾燥重量の、約 50% ~ 約 80%、または約 65% ~ 約 75%の量で存在する。

#### 【0085】

本発明の一実施形態では、ロイシンおよび/またはトリロイシン、および/またはイソロイシンは、粉末組成物の乾燥重量の約 99 重量%以下、例えば約 90 重量%以下、例えば約 80 重量%以下もしくは 70 重量%、または約 60 重量%以下、または約 50 重量%以下、または約 40 重量%以下、または約 30 重量%以下、または約 20 重量%以下、または約 10 重量%以下といった量で存在している。代替的には、ロイシンおよび/またはトリロイシン、および/またはイソロイシンは、粉末組成物の乾燥重量を含まない(0%)か、または粉末組成物の乾燥重量の約 0.5 重量%以上、約 1 重量%以上、約 2 重量%以上、約 3 重量%または約 4 重量%の量で存在してよい。例えば一実施形態では、ロイシンおよび/またはトリロイシン、および/またはイソロイシンは、組成物の乾燥重量の約 0.5 重量% ~ 約 0.5 重量%、または約 5 重量% ~ 約 10 重量%、または約 10 重量% ~ 約 20 重量%の量で存在する。例えば、一実施形態では、ロイシンおよび/またはトリロイシン、および/またはイソロイシンは、組成物の乾燥重量の、約 10% ~ 約 30%、または約 15% ~ 約 25%の量で存在する。

10

20

#### 【0086】

本発明の一実施形態では、トレハロースは、粉末組成物の乾燥重量の約 99 重量%以下、例えば約 90 重量%以下、例えば約 80 重量%以下もしくは 70 重量%、または約 60 重量%以下、または約 50 重量%以下、または約 40 重量%以下、または約 30 重量%以下、または約 20 重量%以下、または約 10 重量%以下といった量で存在する。代替的には、トレハロースは、粉末組成物の乾燥重量を含まない(0%)か、または粉末組成物の乾燥重量の約 0.5 重量%以上、約 1 重量%以上、約 2 重量%以上、約 3 重量%または約 4 重量%の量で存在してよい。例えば一実施形態では、トレハロースは、組成物の乾燥重量の約 0.5 重量% ~ 約 0.5 重量%、または約 5 重量% ~ 約 10 重量%、または約 10 重量% ~ 約 20 重量%の量で存在する。例えば、一実施形態では、トレハロースは、組成物の乾燥重量の、約 55% ~ 約 90%、または約 65% ~ 約 75%の量で存在する。

30

#### 【0087】

本発明の別の実施形態では、トレハロース類似体は、粉末組成物の乾燥重量の約 90 重量%または 80 重量%または 70 重量%または 60 重量%以下の量で存在し、ロイシンおよび/またはトリロイシン、および/またはイソロイシンは、粉末組成物の乾燥重量の約 5 重量%または約 10 重量% ~ 約 25 重量%の量で存在し、シチジン類似体は、粉末組成物の乾燥重量の約 1 ~ 25 重量%または約 5 重量% ~ 約 15 重量%の量で存在する。

#### 【0088】

別の実施形態では、残留 DMSO は約 0 ~ 5%、5 ~ 10%、10 ~ 20% または 30% 未満である。

40

#### 【0089】

乾燥粉末製剤の粒子サイズ分布は、次世代インパクト(NGI、MSP Corp)を有するカプセルベースの吸入器(PlastiApe RS01)により特徴づけられ、粉末に対する空気力学的中央粒子径(MMAD)、幾何標準偏差(GSD)、デバイスおよびカプセルからの放出された割合(EF)、および粉末に対する微粒子割合(FPF)を測定した(表1)。プログラムを臨床研究へと進める際に臨床的送達へと移ることができるため、PlastiApe デバイスが選択された。重複解析は全ての試験に実施され、結果は再現性のために比較された。経口的な吸入エアロゾルは全て 1 ~ 5 μm の MMAD を有さなければならないという FDA 要件は、経口堆積を減少させ、肺堆積を増加

50

させる。本発明の一実施形態では、本明細書において開示されるような吸入可能である5AZA乾燥粉末製剤は、約 $3.5 \mu\text{m} \pm 0.3$ のMMADを有するように特徴づけられている。

【0090】

【表1】

表1：スプレー乾燥粉末製剤の5-アザシチジンの物理化学的特性

配合 (w/w%)	70/20/10 (トレハロース/L-ロイシン/5AZA)
MMAD ( $\mu\text{m}$ )	$3.5 \pm 0.3$
GSD (幾何標準偏差)	$1.6 \pm 0.2$
EF% (カプセル+デバイス) (放出された割合)	90.6
FPF% ( $< 5 \mu\text{m}$ ) (微粒子割合)	48

10

【0091】

薬物動態試験は、単回投与量の5AZAへ曝露させた後のスプレーグドーリーラット中の血液、肺(表2)および肝臓および脳(表3)における、 $75 \text{mg}/\text{m}^2$ の5AZAのヒト注入可能用量と当量である、5AZAの全身( $2 \text{mg}/\text{kg}$ 、腹腔内注射[i.p.])用量、5AZAの吸入水性( $0.6 \text{mg}/\text{kg}$ 肺投与量)製剤、および5AZAの吸入乾燥粉末( $0.3$ 、 $0.6$ 、および $0.9 \text{mg}/\text{kg}$ 肺投与量)製剤の特性を比較するために行われた。5AZAエアロゾルは、回転ブラシ発生器またはParineブライザーをそれぞれ用いて5AZA乾燥粉末製剤および5AZA水性製剤エアロゾルを生成する、鼻のみの吸入送達システムを用いてラットの肺へと送達された。システムは、エアロゾルの総濃度、5AZAエアロゾル濃度および粒子サイズ分布を観測する。加えて、薬物動態に関して、5AZA投薬の1時間前に経口投与された、シチジンデアミナーゼ(CDA)阻害薬であるテトラヒドロウリジン(THU、 $[80 \text{mg}/\text{kg}]$ )の作用を測定した。5AZA投与の後、時点につき、治療グループごとに3頭の動物を、12時間にわたって10の時点で連続的に屠殺した。各時点にて、血漿へ分離することを目的として全身の血液を $K_3$  EDTA管へと収集し、肺、肝臓、および脳組織を液体窒素中で急速凍結した。血漿および肺組織サンプルを液体クロマトグラフィー質量分析アッセイによってアッセイし、平均濃度対時間プロファイルは非コンパートメント分析を用いてモデル化した。吸入乾燥粉末5AZA製剤の薬物動態プロファイルを、吸入水性5AZA製剤およびスプレーグドーリーラット中の全身5AZA製剤(i.p.注射)と比較した(図2)。この比較は、単回投与量の吸入乾燥粉末5AZA [ $0.6 \text{mg}/\text{kg}$ 肺投与量]、単回投与量の吸入水性5AZA [ $0.6 \text{mg}/\text{kg}$ 肺投与量]、またはTHU ( $80 \text{mg}/\text{kg}$ 経口投与量)の投与を伴うおよび伴わない、単回投与量の全身5AZA ( $2 \text{mg}/\text{kg}$ 、i.p.)に曝露されたラットを用いた。

20

30

【0092】

THUの添加は、乾燥粉末の最大投与量(これは、THU投与量を飽和させ得る)および最大血漿濃度( $C_{\text{max}}$ [表2])に対する、血漿における曲線下の領域(AUC)を増加させた。吸入乾燥粉末5AZA ( $0.6 \text{mg}/\text{kg}$ )と、全身5AZA ( $2 \text{mg}/\text{kg}$ )および吸入水性5AZA ( $0.6 \text{mg}/\text{kg}$ )5AZAとをそれぞれ比較した場合、最も目立つものでTHUとは無関係のものは、乾燥粉末に関してはAUCでは~10倍の増加であり、 $C_{\text{max}}$ では1.5~5倍の増加であった(表2、図2)。

40

【0093】

## 【表 2】

表 2 ; 血液及び肺中の、5 A Z A の全身送達及び吸入送達に対する P K パラメータ

送達 経路	用量 (mg/kg)	THU	AUC (h×ng/ml)		半減期 (分)		Cmax (ng/ml)	
			血漿	肺	血漿	肺	血漿	肺
全身	2.0	+	1,195	2,925	36	124	1,990	1,882
全身	2.0	-	951	3,230	54	116	1,713	2,497
エアロゾル-水性	0.6	+	1,919	102,883	50	144	822	50,100
エアロゾル-水性	0.6	-	1,082	127,780	56	125	442	71,333
エアロゾル-DP	0.3	+	10,565	142,031	63	153	1,453	24,900
エアロゾル-DP	0.3	-	7,971	139,028	49	142	1,740	24,533
エアロゾル-DP	0.6	+	11,209	142,713	76	172	3,267	56,217
エアロゾル-DP	0.6	-	6,998	144,055	64	161	2,683	44,919
エアロゾル-DP	0.9	+	8,841	168,611	76	144	4,127	115,167
								7
エアロゾル-DP	0.9	-	8,327	169,233	63	125	3,223	99,667

略語：Aq、水性、DP、乾燥粉末

N = 3 頭の動物 / 10 時点 / PKパラメータ測定のためのグループ

10

20

## 【0094】

5 A Z A 乾燥粉末製剤の吸入送達は、水性 5 A Z A 製剤の吸入送達または 5 A Z A 製剤の全身送達に見られた値を大きく超える、血漿 AUC および C<sub>max</sub> を得る。したがって、乾燥粉末 5 A Z A の吸入送達（例えば、本明細書において開示されているような製剤による）は、向上した全身送達を得るのに十分適しており、肺の外側組織の転移性癌を治療し、腫瘍負荷量を減少させ、かつ総合的な生存期間を向上させる。この結果は、5 A Z A の吸入水性形態を超える向上した PK を呈するような吸入 5 A Z A 乾燥粉末を、当業者が特定できなかった場合には明らかではなかった。

## 【0095】

THU の添加は、肺 PK には影響しなかった（表 2）。吸入乾燥粉末および水性 5 A Z A（0.6 mg/kg 投与量）は、C<sub>max</sub>（～30 倍）および AUC（～47 倍）に対して、全身送達よりも優れた互角の PK プロファイルを示した。肝臓および脳についての PK 解析は、AUC および C<sub>max</sub> について 7～26 倍の増加および 2.5～3.3 倍の増加をそれぞれ有する吸入水性投薬および全身投薬と比較すると、乾燥粉末 5 A Z A の優位性を示している（図 2、表 3）。THU の添加は、脳内の乾燥粉末製剤に関する PK プロファイルを大きく向上させた。こうした発見は、乾燥粉末 5 A Z A の吸入送達が全身 5 A Z A または水性噴霧 5 A Z A よりも大きく優れる全身用量を提供し、これが転移性疾患の治療時に有効であり得ることを立証した。

30

## 【0096】

【表 3】

表 3 ; 脳及び肝臓中の、5 A Z A の全身送達及び吸入送達に対する P K パラメータ

送達 経路	用量 (mg/kg)	THU	AUC (h×ng/ml)		半減期 (分)		Cmax (ng/ml)	
			脳	肝臓	脳	肝臓	脳	肝臓
全身	2.0	+	706	11,870	NC	157	541	4,737
全身	2.0	-	421	5,922	NC	114	421	4,558
エアロゾル-水性	0.6	+	4,136	25,587	NC	97	677	4,768
エアロゾル-水性	0.6	-	1,008	11,757	NC	102	425	2,300
エアロゾル-DP	0.3	+	7,370	67,695	NC	118	743	5,768
エアロゾル-DP	0.3	-	5,021	46,372	NC	128	610	4,998
エアロゾル-DP	0.6	+	18,987	87,438	NC	126	1,880	12,350
エアロゾル-DP	0.6	-	8,401	80,262	NC	153	1,082	11,800
エアロゾル-DP	0.9	+	9,578	48,886	NC	180	1,930	12,100
エアロゾル-DP	0.9	-	8,488	39,398	NC	112	1,632	11,200

略語：Aq、水性、DP、乾燥粉末

NC：定量の下限より大きいデータポイントが十分ではなかったため、計算せず

N = 3 頭の動物 / 10 時点 / PK パラメータ測定のためのグループ

10

20

## 【0097】

等量の用量 (0.6 mg/kg 肺投与量) の水性 5 A Z A 対乾燥粉末 5 A Z A の吸入送達を比較する有効性試験は、同所性 LC モデル中で実施された。NSCLC 患者に由来する、2 つの腺癌 (AdC) 腫瘍株である Calu-6 と Calu-3、1 つの細気管支肺癌 (BAC) 腫瘍株である H358、および 1 つの扁平上皮癌 (SCC) 株である RH2 を評価した。細胞株 (15 × 10<sup>6</sup> 細胞 / Calu-6 と Calu-3 用のラット、7.5 × 10<sup>6</sup> 細胞 / H358 と RH2 用のラット) を、器官を介してヌードラット (細胞株あたり 60 匹のラット) の肺へと滴下注入した。6 匹のラットは癌であり、治療を受けない状態を継続させ、正常対照として機能させた。腫瘍株移植の 3 週間後 (肺は 1 ~ 3 mm の多数の腫瘍を含有している [20])、ラット (n = 20 / グループ) を週に 4 回 4 週間治療し、その後屠殺して腫瘍負荷量を評価した。5 匹の動物 / グループは維持し、Calu6 と Calu3 に対する治療後生存期間を評価した。全ての動物の肺を即時取り除いて計量し、腫瘍のない肺の平均重量から腫瘍を有する肺の重量を引くことで、腫瘍負荷量を測定した。加えて、腫瘍を有さないスプラインラットを、同様の治療プロトコールの下で乾燥粉末 5 A Z A に曝露させ、局所毒性および全身性の毒性を評価した。

30

40

## 【0098】

Calu6 と Calu3 腫瘍に対する腫瘍負荷量においては 50% の低下であった吸入水性 5 A Z A 製剤と比較すると、吸入乾燥粉末 5 A Z A 製剤は 70 ~ 80% の減少を示し、著しく良好であった (表 4)。吸入乾燥粉末 5 A Z A 製剤はまた、Calu6 腫瘍に対する腫瘍負荷量の減少に関して、全身 i.p. 5 A Z A よりも優れていた (80% 対 31% [29])。吸入治療は両方とも、Calu3 腫瘍の生存期間を増加させたことに関連していたが、乾燥粉末 5 A Z A 製剤は Calu6 腫瘍の生存期間を向上させた (図 3)。乾燥粉末または水性 5 A Z A 製剤のいずれかによる治療は、ゆっくりと成長する H358 気管支肺癌 (bronchoalveolar) 腫瘍を大幅に治癒するのに等しく有効であった (図 4)。対照的に、吸入乾燥粉末 5 A Z A 製剤は、水性 5 A Z A 製剤については 33% の腫瘍負荷量の減少であったのと比較すると、74% 減少させたことで明らかであるように、高悪性度の扁平上皮癌である RH2 の成長に影響を与えるという点で大きく優れていた。また、吸入 5 A Z A 乾燥粉末製剤へ曝露した 4 週間後の局所毒性または全身性の毒性に関する病理組織学的な証拠は、存在しなかった。一緒に、こうした研究は、局所肺癌および転移性肺癌および他の癌の治療に対する、新規 5 A Z A 乾燥粉末製剤の使用を

50

強固に支援する。

【 0 0 9 9 】

【 表 4 】

表 4 ; 吸入 5 A Z A の同所性のラット肺癌モデルにおける腫瘍負荷量への影響

細胞株	腫瘍の種類	ビヒクル	治療グループ	
			水性	乾燥粉末
			腫瘍負荷量 (gms)	
Calu6	A d C	12.6±4.3	6.2±2.6 <sup>1</sup>	2.4±1.2 <sup>1, 2</sup>
Calu3	A d C	6.5±2.1	3.1±0.9 <sup>1</sup>	1.9±0.7 <sup>1, 2</sup>
H358	B A C	7.8±3.6	0.4±0.2 <sup>1</sup>	0.3±0.4 <sup>1</sup>
RH2	S C C	14.1±3.0	9.5±2.0 <sup>1</sup>	3.6±2.1 <sup>1, 2</sup>

1 3 ~ 1 8 匹のラット / グループによる平均 ± S D

<sup>1</sup> ビヒクル対 5 A Z A 水性又は 5 A Z A 乾燥粉末を比較すると  $p \leq 0.001$

<sup>2</sup> 5 A Z A 水性対乾燥粉末を比較すると  $p \leq 0.003$

10

【 0 1 0 0 】

乾燥粉末 5 A Z A 製剤の吸入送達は、腺癌および扁平上皮癌の腫瘍負荷量を減少させるための水性 5 A Z A 製剤と比較すると向上した有効性を示し、また細気管支肺胞上皮癌に対しては、同様の有効性を示した (表 4 を参照されたい)。こうした 3 つの腫瘍タイプには、非小細胞肺癌のより広範な肺癌の分類が含まれる。したがって、吸入送達用の 5 A Z A 乾燥粉末製剤は、患者の肺にて N S C L C を治療する際に有益である。

20

【 0 1 0 1 】

例えば 5 A Z A 乾燥粉末製剤といったシチジン類似体の吸入送達は、例えば同一経路にて送達された 5 A Z A 製剤といった水性シチジン類似体と比較すると、いくつかの腫瘍に対し、対象の総合的な生存期間を向上させることができる。

【 0 1 0 2 】

シチジン類似体の一例としての吸入乾燥粉末 5 A Z A 化合物に関する、腫瘍負荷量を減少させるための優れた薬物動態プロファイルおよび有効性は、化学療法剤および低分子阻害薬を含むことができる免疫療法または他の治療と組み合わせて同時投与する際、無増悪かつ総合的な生存期間を向上させるためのエピジェネティックプライミングにおける、吸入乾燥粉末シチジン類似体の使用を補助する。

30

【 0 1 0 3 】

例えば 5 A Z A 乾燥粉末化合物といった乾燥粉末化合物であるシチジン類似体の吸入送達は、正常な肺組織または他の全身の器官への毒性とは関連しなかった。したがって 5 A Z A 乾燥粉末化合物の吸入送達は、化学療法に効果がないことを示した場合に、再発を防止し無増悪かつ総合的な生存期間を向上させるために、腫瘍切除に続いて肺癌患者に長期にわたって行われる、アジュバント療法に使用されることができる (36)。

【 0 1 0 4 】

肺に対して 0.6 mg / kg (低用量) にて送達された吸入乾燥粉末 5 A Z A 化合物の一態様は、等量の 5 A Z A の吸入水性用量よりも向上した有効性を提供する。吸入乾燥粉末 5 A Z A 用量は増加させることができ、肺中の腫瘍成長をさらに低減させる。

40

【 0 1 0 5 】

例えば低用量の吸入乾燥粉末といった 5 A Z A シチジン類似体の一態様は、用量が肺の外側の腫瘍成長をさらに減少させるために増加され得るような、向上した有効性を得るための等量の 5 A Z A の吸入水性用量が使用されるということである。

【 0 1 0 6 】

例えば 5 A Z A 化合物といったシチジン類似体吸入乾燥粉末および治療の一態様は、これが、肺中の腫瘍成長をさらにもたらずヒストン脱アセチル化の阻害薬と組み合わせるこ

50

とが可能であるということである。

【0107】

例えば5AZA化合物といったシチジン類似体吸入乾燥粉末および治療の一態様は、これが、肺の外側の腫瘍成長をさらにもたらずヒストン脱アセチル化の阻害薬と組み合わせることが可能であるということである。

【0108】

例えば5AZA化合物といったシチジン類似体吸入乾燥粉末および治療の一態様は、これが、肺中の腫瘍負荷量をさらにもたらずヒストンメチル化の阻害薬と組み合わせることが可能であるということである。

【0109】

例えば5AZA化合物といった吸入乾燥粉末シチジン類似体および治療の一態様は、これが、肺の外側の腫瘍負荷量をさらにもたらずヒストンメチル化の阻害薬と組み合わせることが可能であるということである。

【0110】

本発明の一実施形態の別の態様は、THUといったシチジンデアミナーゼ阻害薬の添加が吸入乾燥粉末シチジン類似体化合物に関する血漿 $C_{max}$ およびAUCを増加させており、転移性肺癌の治療時にシチジン類似体とシチジンデアミナーゼの併用使用を補助しているということである。

【0111】

本発明の一実施形態の別の態様は、シチジンデアミナーゼ阻害薬であるTHUの添加が吸入乾燥粉末シチジン類似体化合物に関する血漿 $C_{max}$ およびAUCを増加させており、再発を防止し、無増悪かつ総合的な生存期間を向上させるため、例えば腫瘍切除後である肺癌患者といった癌患者に長期にわたって行われるアジュバント療法が目的である、5AZAといったシチジン類似体を用いた併用使用を補助しているということである。

【0112】

本発明の一実施形態の別の態様は、シチジンデアミナーゼ阻害薬であるTHUの添加が吸入乾燥粉末シチジン類似体化合物に関する血漿 $C_{max}$ およびAUCを増加させており、例えば、免疫療法または化学療法剤および低分子阻害薬を含むことができる他の治療と組み合わせられた際、無増悪かつ総合的な生存期間を向上させるための、エビジェネティックプライミング時に、例えば5AZAといったシチジン類似体との併用使用を補助しているということである。

【0113】

本発明の一実施形態の別の態様は、吸入水性シチジン類似体化合物と比較すると、肺中で成長している癌治療用の、例えば5AZA化合物といった吸入乾燥粉末シチジン類似体化合物の向上した有効性は、肺に転移しており、乳癌、大腸癌および前立腺癌を含むがこれに限定されない、他の原発腫瘍の治療時での使用を補助することである。

【0114】

本発明の一実施形態の別の態様は、吸入水性シチジン類似体化合物と比較すると、血液、肝臓、および脳への、例えば5AZA化合物といった吸入乾燥粉末シチジン類似体化合物の向上した送達は、乳癌、大腸癌および前立腺癌を含むがこれに限定されない、他の原発腫瘍の治療時での使用を補助することである。

【0115】

参考文献

1. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, and Wong K-K. Non-small cell lung cancers: a heterogenous set of diseases. Nat Rev Cancer 2014;14:535-56.
2. Siegel, RL, Miller, KD, and Jemal, A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2017; 67:7-30.
3. Meng X, Liu, Y, Zhang J et al. PD-1/PD-L1 checkpoint blockades in non-small cell lung cancer: New development and challenges. Cancer Lett 2017; 405:29-37.
4. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small cell lung cancer. Lancet

10

20

30

40

50

Oncol 2011; 12:175-180.

5. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2017; 376:2415-2426.
6. Jones PA and Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002;3:415-428.
7. Herman JG and Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med* 2003;349:2042-2054.
8. Nakamura K, Nakabayashi K, Aung KH, Aizawa K, Hori N, Yamauchi J, Hata K, and Tanoue A. DNA methyltransferase inhibitor zebularine induces human cholangiocarcinoma cell death through alteration of DNA methylation status. *PLOS One* 2015; 10:e0120545. 10
9. Kantarjian HM, Roboz GJ, Kropf PL, Yee KW, O'Connell CL, and Tibes R. Guadecitabine (SG-110) in treatment-naive patients with acute myeloid leukaemia: phase 2 results from a multicenter, randomized, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18:1317-1326.
10. Cameron EE, Bachman KE, Myohanen S, Herman JG, Baylin SB. Synergy of demethylation and histone deacetylase inhibition in the re-expression of genes silenced in cancer. *Nat Genet* 1999;21:103-107.
11. Yang AS, Doshi KD, Choi SW, Mason JB, Mamari RK, Gharybian V, Luna R, Rashid A, Shen L, Estecio MR, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, and Issa JP. DNA methylation changes after 5-aza-2'-deoxycytidine therapy in patients with leukemia. *Cancer Res* 2006;66:5495-5503. 20
12. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Komblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer A, and Holland JF. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group. *J Clin Oncol* 2002;20:2429-40.
13. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 2012;489:519-525.
14. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014;511:543-50. 30
15. Juergens RA, Wrangle J, Vendett BS, Murphy S, Zhao M, Belinsky SA, Herman JG, Baylin SB, Brock MV, and Rudin CM. Combination epigenetic therapy has efficacy in patients with refractory advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Discovery* 2011;1:598-607.
16. Wrangle J, Wang W, Koch A, Easwaran H, Tsai S, Juergens RA, Topalian SL, Rudin CM, Brock MV, Pardoll D, and Baylin SB. Alterations of immune response of non-small cell lung cancer with azacytidine. *Oncotarget* 2013;4:2067-79.
17. Ho DH and Frei E. Clinical pharmacology of 1-beta-darabinofuranosyl cytosine. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12:944-54. 40
18. Garcia-Manero G, Bore SD, Cogle C, Ward R, Shi T, Macbeth KJ, Lailie E, Giordano H, Sakoian S, Jabbour E, Kantarjian H, and Skikne B. Phase I study of oral azacitidine in myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29:2521-2527.
19. Savona MR, Kokibaba K, Conkling P, Kingsley EC, Becerra C, Morris JC, Rifkin RM, Lailie E, Kellerman A, Ukrainskyj SM, Dong Q, and Skikne BS. Extended dosing with CC-486 (oral azacitidine) in patients with myeloid malignancies. *Am J Hematol.* 2018; 93:1199-1206.
20. Balouzet C, Chanut C, Jobard M, Brandely M-L, and Chast F. Stability of 25 mg/ml azacitidine suspensions kept in fridge after freezing. *Pharm Technol Hosp* 50

Pharm. 2017; 2:11-16.

21. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. PH Stahl and CG Wermuth (editors) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich Switzerland, and Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002.

22. PP Remington. The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

23. RC Rowe, PJ Sheskey, and SC Owen. Handbook of Pharmaceutical Excipients 5th Edition. Pharmaceutical Press, 2005.

24. The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association, 2005

25. Handbook of Pharmaceutical Additives 3rd Addition. M Ash and I Ash (Editors) Gower Publishing Company, 2007.

26. Pharmaceutical and Preformulation and Formulation 2nd Edition. M. Gibson (Editor) CRC Press, 2009.

27. Rajendiran C, Nagarajan P, and Venkateswarlau J. Synthesis of 5-azacytidine. US Patent 9,951,098,098 B2, 2018.

28. March TH, Marron-Terada PG and Belinsky SA. Refinement of an orthotopic lung cancer model in the nude rat. *Vet Pathol* 2001;38:483-490.

29. Belinsky SA, Grimes MJ, Picchi MA, Mitchell HD, Stidley CA, Tellez CS, Tesfaigzi, Y, Carter, MM, Casero, RA, Baylin, SB, Reed, MD, and March TH. Combination therapy with vidaza and entinostat suppresses tumor growth and reprograms the epigenome in an orthotopic lung cancer model. *Cancer Res* 2011;71:454-62.

30. Reed MD, Tellez CS, Grimes MJ, Picchi MA, Cheng YS, March TH, Kuehl PJ, and Belinsky SA. Aerosolized 5-azacytidine suppresses tumor growth and reprograms the epigenome in an orthotopic lung cancer model. *Br J Cancer* 2013;109:1775-81.

31. Qiu X, Liang Y, Seller RS, Perez-Soler R, and Zou Y. Aerosol azacytidine inhibits orthotopic lung cancers in mice through its DNA demethylation and gene reactivation effects. *PLoS One* 2014; 9:e109874.

32. Qiu X, Liang Y, Sellers RS, Perez-Soler, R and Zou Y. Toxicity and pharmacokinetic studies of aerosolized clinical grade azacytidine. *Clin Lung Cancer* 2016; 17:214-222.

33. Gad SC, Cassidy CD, Aubert N, Spainhour B and Robbe H. Nonclinical vehicle use in studies by multiple routes in multiple species. *Int J Toxicol*. 2006; 25:499-521.

34. Lechuga-Ballesteros D, Charan C, Stults CLM, Stevenson, CL, Miller DP, Vehringer R, Tep V, and Kuo M-C. Trileucine improves aerosol performance and stability of spray-dried powders for inhalation. *J Pharm Sci*. 2008; 97:287-302.

35. Hamishehkar H, Rahimpour Y, and Javadzadeh Y. The role of carrier in dry powder inhaler. "Recent advances in novel drug carrier systems." INTECH, 2012; Chapter 3:39-66.

36. Wakelle HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small cell lung cancer (E1505): an open-label, multicenter, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18:1610-1623.

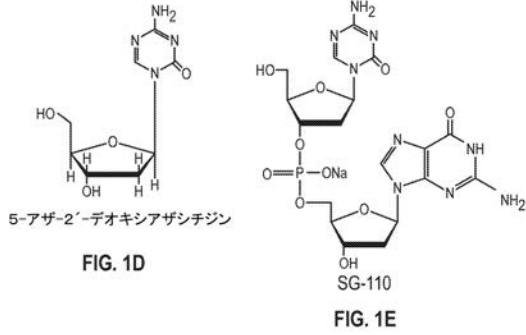
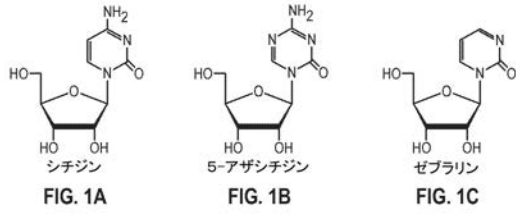
10

20

30

40

【 図 1 】



【 図 2 A 】

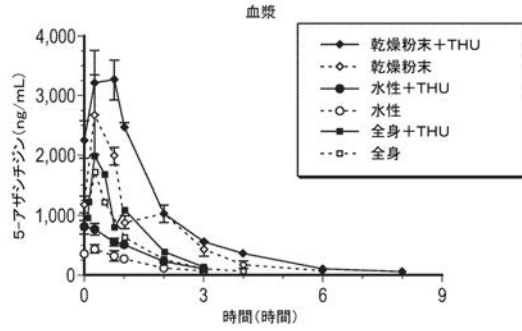


FIG. 2A

【 図 2 B 】

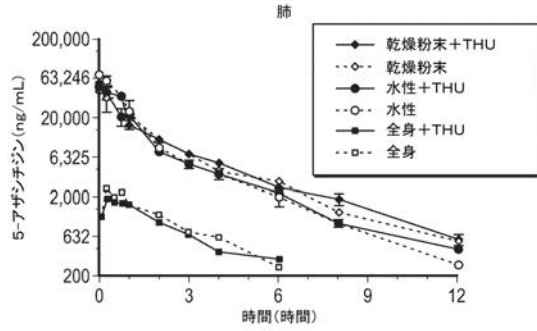


FIG. 2B

【 図 2 C 】

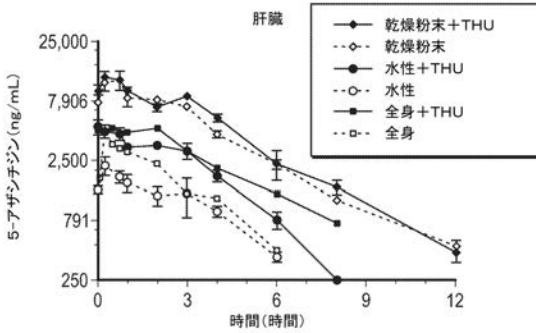


FIG. 2C

【 図 2 D 】

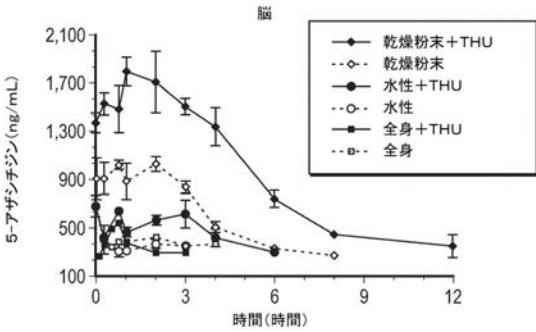


FIG. 2D

【 図 3 A 】

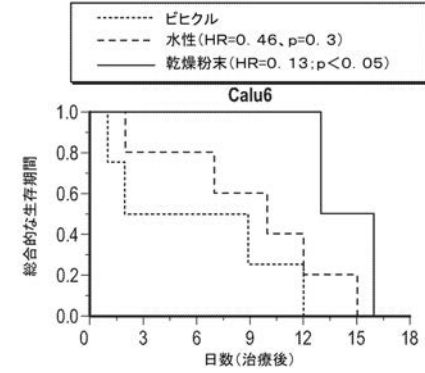


FIG. 3A

【 図 3 B 】

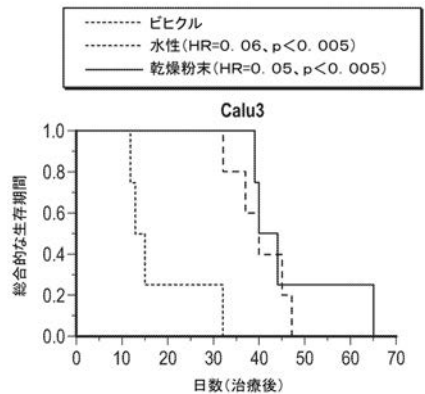


FIG. 3B

【 図 4 】

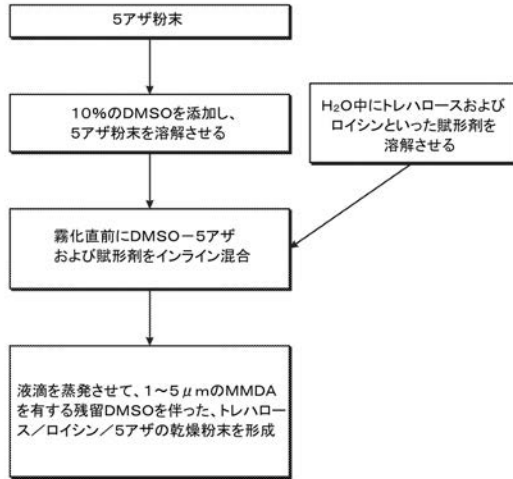


FIG. 4

## 【 手続補正書 】

【 提出日 】 令和3年1月27日 (2021.1.27)

## 【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

癌である患者へと吸入投与するためのエアロゾルにて分散するのに好適な乾燥粉末薬学的組成物であって、

前記組成物が、その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルを含む、シチジン類似体、および

癌である前記患者へと吸入によって投与するための前記エアロゾルにて分散するのに好適な前記乾燥粉末薬学的組成物を共に形成する薬学的に許容される賦形剤を含み、前記組成物が DMSO 溶液にて前記シチジン類似体を霧化することにより形成される、乾燥粉末薬学的組成物。

【 請求項 2 】

前記賦形剤が、ロイシン、トリロイシン、イソロイシンまたはそれらの任意の組合せからなる群から選択されたアミノ酸である、請求項 1 に記載の組成物。

【 請求項 3 】

前記賦形剤が、糖またはアルコールである、請求項 1 に記載の組成物。

【 請求項 4 】

前記糖またはアルコールは、トレハロース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、ラフィノース、イノシトールおよびエリスリトールからなる群から選択される、請求項

3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記賦形剤が、トレハロースおよび/またはロイシンを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記シチジン類似体が、5 - アザシチジン、ゼブラリン、5 - アザ - 2' - デオキシシチジン、SG - 110 およびその塩、溶媒和物、水和物、およびエステルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記薬学的賦形剤が、前記乾燥粉末の約 99 ~ 1 重量%であり、その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルを含む前記シチジン類似体が、約 0 ~ 20 % の残留 DMSO を有する、前記乾燥粉末の約 1 ~ 99 重量%である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記残留 DMSO が、約 5 ~ 15 % の DMSO である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

約 0 ~ 99 w/w % の範囲のトレハロース、  
約 0 ~ 99 w/w % の範囲のロイシン、  
その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルを含む、約 0.1 ~ 50 % の範囲のシチジン類似体、および  
約 0.1 ~ 20 % の残留 DMSO である、DMSO の残留物を含む、  
請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記乾燥粉末が、約 1 ~ 5 μm の MMDA を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

その塩、溶媒和物、水和物およびエステルを含むシチジン類似体を含む乾燥粉末組成物を形成する方法であって、  
DMSO 中に前記シチジン類似体を溶解させ、シチジン類似体 DMSO 溶液を形成する工程、  
溶媒中に薬学的賦形剤を溶解させる工程、  
混合により、前記シチジン類似体 DMSO 溶液と前記溶解された賦形剤とを組み合わせる工程、  
霧化することにより液滴を形成する工程、ならびに  
前記液滴を蒸発させて乾燥させ、約 1 ~ 5 μm の MMDA を有するシチジン類似体を含む粒子を形成する工程を含む、方法。

【請求項 12】

前記薬学的賦形剤が、アミノ酸、糖またはそれらの組合せを含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記アミノ酸が、ロイシン、トリロイシンおよびイソロイシンからなる群から選択される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記糖が、六価アルコール、およびトレハロース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、ラフィノース、イノシトールおよびエリスリトールを含むがこれに限定されない、糖アルコールからなる群から選択される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

前記薬学的賦形剤が、トレハロースおよび/またはロイシンを含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 16】

前記乾燥粉末が残留 DMSO を含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 17】

混合はインライン混合である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記シチジン類似体が、5 - アザシチジン、ゼブラリン、5 - アザ - 2' - デオキシシチジン、SG - 1 1 0 およびその塩、溶媒和物、水和物、およびエステルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記薬学的賦形剤が、前記乾燥粉末の約 9 9 ~ 1 重量%であり、その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルを含む前記シチジン類似体が、約 0 ~ 2 0 % の残留 D M S O を有する、前記乾燥粉末の約 1 ~ 9 9 重量%である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記残留 D M S O が、約 5 ~ 1 5 % の D M S O である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記乾燥粉末組成物が、  
約 0 ~ 9 9 w / w % の範囲のトレハロース、  
約 0 ~ 9 9 w / w % の範囲のロイシン、  
その塩、溶媒和物、水和物、およびエステルを含む、約 0 . 1 ~ 5 0 % の範囲のシチジン類似体、ならびに  
約 0 . 1 ~ 2 0 % の残留 D M S O である、D M S O の残留物を含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記組成物が、D M S O 溶液中で前記シチジン類似体を霧化することにより形成される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記乾燥粉末組成物が、約 1 ~ 5  $\mu$  m の M M D A を有する、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

請求項 1 の吸入可能である粉末組成物と、乾燥粉末吸入器と、を含む、吸入可能である粉末組成物を含む薬学的キット。

【請求項 2 5】

請求項 1 に記載の吸入可能である粉末組成物を含む、容器。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 19/17083
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(B) - A61K 31/282, A61K 31/706 (2019.01) CPC - A61K 31/337, A61K 31/555, A61K 31/706, A61K 45/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — A	US 2013/0274219 A1 (Nguyen et al.) 17 October 2013 (17.10.2013); entire document, especially abstract, [0047], [0055], [0058], [0069], [0100], [0103]	1-9, 11, 25-27, 30-33, 35-36 <hr/> 10, 12-24, 28-29, 34
A	Wikipedia, "Cmax (pharmacology)", 09 August 2017 (09.08.2017), retrieved on 02 April 2019 from <a href="https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Cmax_(pharmacology)&amp;oldid=794759788">https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Cmax_(pharmacology)&amp;oldid=794759788</a> ; entire document, especially pg 1 para 1	1-36
A	US 2016/0338959 A1 (BIND Therapeutics, Inc.) 24 November 2016 (24.11.2016); entire document, especially abstract, [0154], [0171], [0173], [0181]	12-24
A	US 2004/0092470 A1 (Leonard et al.) 13 May 2004 (13.05.2004); entire document, especially abstract, [0039], [0040]-[0041], [0046]-[0047]	12-24
A	US 9,375,443 B2 (Sigal pursuitab, LLC) 28 June 2016 (28.06.2016)	1-36
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 May 2019	Date of mailing of the international search report <b>07 JUN 2019</b>	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young  PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/17083

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

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

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-11 and 25-36, directed to a dry powder pharmaceutical composition for patients with cancer.

Group II: Claims 12-24, directed to a method of forming a dry powder composition.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

\*\*\*\*\*Continued in Supplemental Box\*\*\*\*\*

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

**Remark on Protest**

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/17083

Continuation of Box III Observations where unity of invention is lacking

## Special Technical Features:

Group I requires a dry powder pharmaceutical composition suitable for dispersion in the aerosol for administration via inhalation to the patient with cancer, not required by group II.

Group II requires a method of forming a dry powder composition comprising dissolving the cytidine analogue in DMSO to form a cytidine analogue DMSO solution, dissolving a pharmaceutical excipient in a solvent, combining the cytidine analogue DMSO solution and the dissolved excipient via mixing, forming droplets via atomization, and evaporative drying of the droplets to form particles comprising cytidine analogue having an MMAD of between about 1-5  $\mu$ m, not required by group I.

## Common Technical Features:

Groups I and II share the technical feature of a dry powder pharmaceutical composition comprising: a cytidine analogue including salts, solvates, hydrates, and esters thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient. However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is being anticipated by US 2013/0274219 A1 to Nguyen et al. (hereinafter "Nguyen"). Nguyen teaches a dry powder pharmaceutical composition (para [0100], "In one embodiment, the pharmaceutical compositions provided herein may be administered intranasally or by inhalation to the respiratory tract. The pharmaceutical compositions may be provided in the form of an aerosol or solution for delivery... The pharmaceutical compositions may also be provided as a dry powder... with an inert carrier"; para [0103], "In one embodiment, capsules, blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the pharmaceutical compositions provided herein") comprising: a cytidine analogue including salts, solvates, hydrates, and esters thereof (abstract, "The present disclosure provides methods for treating subjects having non-small cell lung cancer, wherein the methods comprise administering to the subject a cytidine analog, such as 5-azacytidine"), and a pharmaceutically acceptable excipient (para [0100], "The pharmaceutical compositions may also be provided as a dry powder for insufflation, alone or in combination with an inert carrier"; para [0047], "As used herein, and unless otherwise specified, the term "pharmaceutically acceptable carrier," "pharmaceutically acceptable excipient," "physiologically acceptable carrier," or "physiologically acceptable excipient" refers to a pharmaceutically-acceptable material, composition, or vehicle").

As the shared technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered common technical features that would otherwise unify the groups. Therefore, Groups I-II lack unity under PCT Rule 13.

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	

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

(72) 発明者 ベリンスキー, スティーブン エー.  
 アメリカ合衆国 ニューメキシコ州 87108, アルバカーキ, エス.イー., リッジクレスト  
 ドライブ 2425

(72) 発明者 キュール, フィリップ ジェイ.  
 アメリカ合衆国 ニューメキシコ州 87108, アルバカーキ, エス.イー., リッジクレスト  
 ドライブ 2425

(72) 発明者 バデノック, アーロン  
 アメリカ合衆国 オレゴン州 97701, ベンド, リサーチ ロード 64550

(72) 発明者 パーク, マイケル  
 アメリカ合衆国 オレゴン州 97701, ベンド, リサーチ ロード 64550

(72) 発明者 デュボス, デボン  
 アメリカ合衆国 オレゴン州 97701, ベンド, リサーチ ロード 64550

F ターム(参考) 4C076 AA24 AA29 AA93 BB27 CC27 DD38A DD51A DD55E DD67A FF04  
 FF12 GG02 GG09  
 4C086 AA01 AA02 AA10 EA16 EA17 MA02 MA03 MA05 MA13 MA43  
 MA70 NA10 ZA59 ZB26