

(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2018-514564

(P2018-514564A)

(43) 公表日 平成30年6月7日(2018.6.7)

(51) Int.Cl.

A61K 31/422 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/422
A 61 P 25/06
A 61 K 9/14
A 61 K 47/02
A 61 K 47/12

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-556853 (P2017-556853)
(86) (22) 出願日 平成28年4月29日 (2016.4.29)
(85) 翻訳文提出日 平成29年12月7日 (2017.12.7)
(86) 国際出願番号 PCT/US2016/030219
(87) 国際公開番号 WO2016/179026
(87) 国際公開日 平成28年11月10日 (2016.11.10)
(31) 優先権主張番号 62/155,910
(32) 優先日 平成27年5月1日 (2015.5.1)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 515108912
サイヴィタス セラピューティックス、イ
ンコーポレイテッド
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O
2150、チエルシー、190 エヴェレ
ット アベニュー
(74) 代理人 100114775
弁理士 高岡 亮一
(74) 代理人 100121511
弁理士 小田 直
(74) 代理人 100202751
弁理士 岩堀 明代
(74) 代理人 100191086
弁理士 高橋 香元

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】肺送達用のゾルミトリプタン粉末

(57) 【要約】

本発明は、疾患の処置のための患者の呼吸管への肺投与に有用である、ゾルミトリプタンまたはその医薬的に許容し得る塩を含有する粉末配合剤を提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

患者の呼吸管への肺送達のための粉末配合剤であって、前記粉末の粒子がゾルミトリプタンまたはその医薬的に許容し得る塩と、リン脂質、塩、アミノ酸、糖および糖アルコールから選択される1種または複数の賦形剤と、を含む、粉末配合剤。

【請求項 2】

ゾルミトリプタン遊離塩基を含む、請求項1に記載の粉末配合剤。

【請求項 3】

前記粒子が、非晶質形態のゾルミトリプタンを含む、請求項2に記載の粉末配合剤。

【請求項 4】

前記粒子が、結晶形態のゾルミトリプタンを含む、請求項2に記載の粉末配合剤。

【請求項 5】

前記粒子が、結晶形態および非晶質形態の両方のゾルミトリプタンを含む、請求項2に記載の粉末配合剤。

【請求項 6】

前記ゾルミトリプタンが、非晶質形態であり、少なくとも1種の賦形剤が、結晶形態または部分的に結晶形態である、請求項2に記載の粉末配合剤。

【請求項 7】

前記粉末が、少なくとも約60%の微粒子画分<5.6を有する、請求項1～6のいずれかに記載の粉末配合剤。

【請求項 8】

前記微粒子画分<5.6が、少なくとも約70%である、請求項7に記載の粉末配合剤。

【請求項 9】

前記微粒子画分<5.6が、約70%～約90%である、請求項8に記載の粉末配合剤。

【請求項 10】

前記粉末が、乾燥重量で約5～約30%のゾルミトリプタンである、請求項1～9のいずれかに記載の粉末配合剤。

【請求項 11】

前記粒子が、乾燥重量で約10～約20%のゾルミトリプタンである、請求項10に記載の粉末配合剤。

【請求項 12】

前記粒子が、乾燥重量で約15%のゾルミトリプタンである、請求項11に記載の粉末配合剤。

【請求項 13】

前記粒子が、ゾルミトリプタン遊離塩基、リン脂質、塩ならびにアミノ酸、糖および糖アルコールから選択される追加の賦形剤を含む、請求項1～12のいずれかに記載の粉末配合剤。

【請求項 14】

前記リン脂質が、ジパルミトイロホスファチジルコリン、ジラウロイルホスファチジルコリン、および二飽和ホスファチジルコリン、またはそれらの2種以上の組み合わせからなる群から選択される、請求項13に記載の粉末配合剤。

【請求項 15】

前記リン脂質が、ジパルミトイロホスファチジルコリンである、請求項14に記載の粉末配合剤。

【請求項 16】

前記塩が、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムまたは塩化カリウムである、請求項1～15のいずれか1項に記載の粉末配合剤。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

前記塩が、塩化ナトリウムである、請求項 1 6 に記載の粉末配合剤。

【請求項 1 8】

前記粒子が、疎水性アミノ酸を含む、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の粉末配合剤。

【請求項 1 9】

前記アミノ酸が、ロイシン、イソロイシン、アラニン、バリン、フェニルアラニンおよびグリシンからなる群から選択される、請求項 1 8 に記載の粉末配合剤。

【請求項 2 0】

前記アミノ酸が、L - ロイシンである、請求項 1 9 に記載の粉末配合剤。

【請求項 2 1】

前記粒子が、マルトデキストリン、ポリグリシトール、ラクトース、トレハロースおよびマンニトールからなる群から選択される糖または糖アルコールを含む、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の粉末配合剤

【請求項 2 2】

前記糖が、マルトデキストリンまたはポリグリシトールである、請求項 2 1 に記載の粉末配合剤。

【請求項 2 3】

前記粒子が、ゾルミトリプタン、ジパルミトイロスファチジルコリン、塩化ナトリウムおよびマルトデキストリンを含む、請求項 1 に記載の粉末配合剤。

【請求項 2 4】

前記粒子が、ゾルミトリプタン、ジパルミトイロスファチジルコリン、塩化ナトリウムおよび L - ロイシンを含む、請求項 1 に記載の粉末配合剤。

【請求項 2 5】

前記ゾルミトリプタンが、前記粒子中に非晶質形態で存在し、および前記 L - ロイシンが、前記粒子中に結晶形態または部分的に結晶形態で存在する、請求項 2 4 に記載の粉末配合剤。

【請求項 2 6】

前記粒子が、ゾルミトリプタン、ジパルミトイロスファチジルコリン、塩化ナトリウムおよびポリグリシトールを含む、請求項 1 に記載の粉末配合剤。

【請求項 2 7】

前記ゾルミトリプタンが、前記粒子中に非晶質形態で存在し、および前記ジパルミトイロスファチジルコリンが、前記粒子中に結晶形態または部分的に結晶形態で存在する、請求項 2 6 に記載の粉末配合剤。

【請求項 2 8】

前記粒子が、ゾルミトリプタン、ジパルミトイロスファチジルコリン、塩化ナトリウム、L - ロイシンおよびポリグリシトールを含む、請求項 1 に記載の粉末配合剤。

【請求項 2 9】

前記粉末が、前記粉末中の乾燥固体の重量 % による測定で約 5 ~ 約 5 0 % のゾルミトリプタン、約 5 ~ 約 2 0 % のリン脂質、および約 1 ~ 約 1 0 % の塩を含む粒子から本質的になる、請求項 1 に記載の粉末配合剤。

【請求項 3 0】

前記粉末が、前記粉末中の乾燥固体の重量 % による測定で約 5 ~ 約 3 0 % のゾルミトリプタン、約 5 ~ 約 2 0 % のリン脂質、約 1 ~ 約 1 0 % の塩および約 5 0 ~ 8 0 % の糖、糖アルコールまたはアミノ酸を含む粒子から本質的になる、請求項 1 に記載の粉末配合剤。

【請求項 3 1】

前記粉末が、前記粉末中の乾燥固体の重量 % による測定で約 1 0 ~ 約 2 5 % のゾルミトリプタン、約 5 ~ 約 2 0 % のジパルミトイロスファチジルコリン、約 1 ~ 約 1 0 % の塩化ナトリウムまたはクエン酸ナトリウムおよび約 5 0 ~ 8 0 % のポリグリシトールまたは L - ロイシンを含む粒子から本質的になる、請求項 1 に記載の粉末配合剤。

【請求項 3 2】

10

20

30

40

50

前記粒子が、L-ロイシンを含み、および前記ゾルミトリプタンが、前記粒子中に非晶質形態で存在し、および前記L-ロイシンが、前記粒子中に結晶形態または部分的に結晶形態で存在する、請求項31に記載の粉末配合剤。

【請求項33】

前記粒子が、ポリグリシトールを含み、ゾルミトリプタンが、前記粒子中に非晶質形態で存在し、および前記ジパルミトイルホスファチジルコリンが、前記粒子中に結晶形態または部分的に結晶形態で存在する、請求項31に記載の粉末配合剤。

【請求項34】

前記粉末が、前記粉末中の乾燥固体の重量%による測定で約15%のゾルミトリプタン、約2%の塩、約18%のリン脂質および約65%の糖、糖アルコールまたはアミノ酸を含む粒子から本質的になる、請求項1に記載の粉末配合剤。 10

【請求項35】

前記粒子が、前記粉末中の乾燥固体の重量%による測定で約65%のL-ロイシンを含む、請求項34に記載の粉末配合剤。

【請求項36】

前記L-ロイシンが、前記粒子中に結晶形態または部分的に結晶形態で存在する、請求項35に記載の粉末配合剤。

【請求項37】

前記粒子が、前記粉末中の乾燥固体の重量%による測定で約65%のポリグリシトールを含む、請求項34に記載の粉末配合剤。 20

【請求項38】

前記リン脂質が、ジパルミトイルホスファチジルコリンであり、および前記塩が、塩化ナトリウムまたはクエン酸ナトリウムである、請求項34～37のいずれか1項に記載の粉末配合剤。

【請求項39】

前記塩が、塩化ナトリウムである、請求項38に記載の粉末配合剤。

【請求項40】

患者の呼吸管への肺送達のための粉末配合剤であって、前記粉末が前記粉末中の乾燥固体の重量%による測定で、以下の表：

【表1】

ゾルミトリプタン	DPPC	塩化ナトリウム	マルトデキストリン (DE=10.7%)	L-ロイシン	ポリグリシトール
25%	18%	2%	55%	0	0
10%	18%	2%	70%	0	0
10%	18%	2%	0	0	70%
10%	8%	2%	0	0	80%
20%	8%	2%	0	0	70%
20%	18%	2%	0	0	60%
10%	18%	2%	0	70%	0
10%	8%	2%	0	80%	0
20%	8%	2%	0	70%	0
20%	18%	2%	0	60%	0
15%	18%	2%	0	0	65%
15%	18%	2%	0	65%	0

から選択される組成を有する粒子から本質的になる、粉末配合剤。

【請求項41】

成人対象への前記粉末配合剤の肺投与が、約8～10分の t_{max} を示す、請求項1～40のいずれか1項に記載の粉末配合剤。

【請求項42】

前記対象の肺へのゾルミトリプタン用量2.4mgでの前記粉末配合剤の投与が、約1

10

20

30

40

50

0～約40ng/mLのC_{max}を提供する、請求項41に記載の粉末配合剤。

【請求項43】

C_{max}が、約10～約20ng/mLである、請求項42に記載の粉末配合剤。

【請求項44】

前記投与が、約30～約60ng・時間/mLのゾルミトリプタンのAUC₀₋₂₄を提供する、請求項42または43に記載の粉末配合剤。

【請求項45】

前記投与が、約40～約50ng・時間/mLのゾルミトリプタンのAUC₀₋₂₄を提供する、請求項44に記載の粉末配合剤。

【請求項46】

a) コンパートメントおよび吸入器中の請求項1～45のいずれか1項に記載の粉末を患者に提供するステップ；

b) 前記患者の呼吸作動によって前記粉末を分散させるステップ；および

c) 前記患者の呼吸器系に前記粉末の粒子を送達するステップ、
を含む、ゾルミトリプタンを患者の肺系に送達する方法。

【請求項47】

それを必要とする対象における偏頭痛を処置する方法であって、請求項1～45のいずれか1項に記載の粉末配合剤の治療有効量を前記対象の肺系に投与することを含む、方法。

【請求項48】

それを必要とする対象における群発性頭痛を処置する方法であって、請求項1～45のいずれか1項に記載の粉末配合剤の治療有効量を前記対象の肺系に投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2015年5月1日出願の米国特許仮出願第62/155,910号の利益を主張するものである。上記出願の全ての教示は、参照により本明細書に組み入れられる。

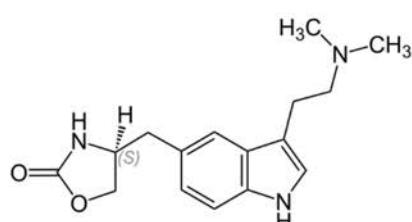
【背景技術】

【0002】

発明の背景

以下の構造を有するゾルミトリプタンは、偏頭痛の処置に用いられる薬物である。

【化1】



【0003】

ゾルミトリプタンは、経口投与のための錠剤および鼻腔スプレーのための溶液の形態で入手可能である。ゾルミトリプタンおよび他のトリプタンの入手可能な配合剤は、特定の重大な欠点を有する。経口ゾルミトリプタン配合剤は、緩徐で可変的な作用発現を示し得る。経口ゾルミトリプタン配合剤は、偏頭痛の症状として吐気に見舞われた患者に投与する場合にも問題があつて、単独で吐気および嘔吐を誘導する可能性もあり、有効性が限られる。速溶性の経口および経鼻ゾルミトリプタン配合剤は、改善された耐容性および急速な作用発現を潜在的に有するが、好ましからぬ苦味を有し、それは比較的高い有効用量に

10

20

30

40

50

より激化する。

【0004】

これらの欠点を克服する新しいトリプタン配合剤の開発は、安定な非晶質トリプタン粉末の獲得を困難にするトリプタン類の低い融点および対応する低いガラス転移温度により、そしてこれらの化合物に典型的に関連する苦味を軽減することの難しさにより、妨害されている。

【0005】

入手可能な配合剤の欠点を克服する新しいゾルミトリプタン配合剤およびその送達方法が、必要とされている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

発明の概要

本発明は、偏頭痛および群発性頭痛を処置するための呼吸管への投与に有用な、ゾルミトリプタンまたはゾルミトリプタンの医薬的に許容し得る塩を含有する安定な噴霧乾燥粉末配合剤を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

実施形態において、本発明は、少なくとも約60%の5.6ミクロン（「FPF < 5.6」）未満の微粒子画分を有するゾルミトリプタンの乾燥粉末配合剤に関する。

【0008】

実施形態において、本発明は、噴霧乾燥により製造されるゾルミトリプタンの乾燥粉末配合剤に関する。

【0009】

実施形態において、本発明は、約5～約50重量%の間のゾルミトリプタンであるゾルミトリプタンの乾燥粉末配合剤に関する。

【0010】

実施形態において、本発明は、約5～約30重量%の間のゾルミトリプタンであるゾルミトリプタンの乾燥粉末配合剤に関する。

【0011】

実施形態において、本発明は、ゾルミトリプタンまたはその医薬的に許容し得る塩、リン脂質、塩、およびアミノ酸、糖または糖アルコールである追加の賦形剤を含む乾燥粉末配合剤に関する。好ましくは粉末配合剤は、約60%を超えるF PF < 5.6を有する。より好ましくは、粉末配合剤はまた、約30%を超える3.4ミクロン未満（「F PF < 3.4」）の微粒子画分を有する。

【0012】

実施形態において、本発明は、ゾルミトリプタン、ジバルミトイールホスファチジルコリン（DPPC）、塩化ナトリウムまたはクエン酸ナトリウムおよびL-ロイシンまたはポリグリシトールを含む乾燥粉末配合剤に関する。

【0013】

実施形態において、本発明は、ゾルミトリプタン、ジバルミトイールホスファチジルコリン（DPPC）、塩化ナトリウム、およびL-ロイシンを含む乾燥粉末配合剤に関する。

【0014】

本発明の前述および他の目的、特色および利点は、添付の図面に示される本発明の好ましい実施形態の以下のより特別な記載から明白であり、図面の類似の参照文字は、異なる図を通して同じ部分を指す。図面は、必ずしも縮尺通りでなく、代わりに本発明の主旨を示すことに重点が置かれている。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】実施例に記載された粉末生成に用いられるNIRO PSD-1噴霧乾燥装置の

10

20

30

40

50

略図である。

【図2】100%ゾルミトリプタン非晶質噴霧乾燥粉末の調整された示差走査熱量測定データを示す。

【図3A】結晶性ゾルミトリプタン出発原料の代表的なXRPDデータを示す。

【図3B】実施例3に記載された噴霧乾燥100%ゾルミトリプタンのXRPDデータを示す。

【図4A】実施例3に記載されたゾルミトリプタン配合剤155137のXRPD特徴づけデータを示す。

【図4B】実施例3に記載されたゾルミトリプタン配合剤155140のXRPD特徴づけデータを示す。

【図4C】実施例3に記載されたゾルミトリプタン配合剤155145のXRPD特徴づけデータを示す。

【図5】配合剤Aの代表的なXRPD特徴づけデータを示す。

【図6】充填されたゾルミトリプタン粉末カプセルをコンディショニング(conditi oning)するために用いられる転動装置の略図である。

【図7A】Zomig(商標)5mg経口投与群の薬物動態検査の結果を表す。

【図7B】Zomig(商標)5mg鼻内投与群の薬物動態検査の結果を表す。

【図7C】配合剤A0.6mg投与群の薬物動態検査の結果を表す。

【図7D】配合剤A1.2mg投与群の薬物動態検査の結果を表す。

【図7E】配合剤A2.4mg投与群の薬物動態検査の結果を表す。

【図7F】配合剤A4.8mg投与群の薬物動態検査の結果を表す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

発明の詳細な記載

本発明は、このクラスの薬剤の好ましくない風味を低減し、微量の非晶質相の物理学的および化学的不安定性を克服する、肺送達用のゾルミトリプタンの新しい配合剤を提供する。特に本出願者らは、相対的に高いFFP < 5.6、例えば約60%以上のFFP < 5.6を有するゾルミトリプタン遊離塩基粉末配合剤の吸入が、経鼻配合剤に比較して好ましくない風味感覚の顕著な低減をもたらすことを見出した。加えて、本発明の配合剤は、加速安定性試験において適切な安定性を示す。

【0017】

一実施形態において、本発明は、例えば噴霧乾燥により調製され、かつゾルミトリプタンまたはその医薬的に許容し得る塩を含む粉末を含む、肺送達用に配合されたゾルミトリプタン組成物である。組成物は、好ましくはゾルミトリプタン遊離塩基を含む。ゾルミトリプタンは、好ましくは乾燥固体の約5～50重量%、好ましくは約5～30重量%、より好ましくは約10～約20重量%の量で粉末中に存在する。一実施形態において、ゾルミトリプタンは、実質的に非晶質形態の粉末中に存在する。別の実施形態において、追加の賦形剤もまた、実質的に非晶質形態で存在する。反対に、別の実施形態において、追加の賦形剤の1種または複数が、部分的に結晶形態または実質的に結晶形態で存在する。

【0018】

特定の実施形態において、粉末粒子は、ゾルミトリプタン、リン脂質、任意選択による塩、任意選択による糖または糖アルコールおよび任意選択によるアミノ酸を含む。一実施形態において、粒子は、ゾルミトリプタンまたはその医薬的に許容し得る塩、リン脂質および塩を含む。本発明の別の態様において、粒子は、ゾルミトリプタンもしくはその医薬的に許容し得る塩、リン脂質、塩、任意選択によるアミノ酸、ならびに／または任意選択による糖および／もしくは糖アルコールを含む。

【0019】

本発明の粒子および粉末中での使用に適するリン脂質の例としては、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)、ジラウロイルホスファチジルコリン(DLPC)、ジミリストイルホスファチジルコリン(DMPC)およびジステアロイルホスファチジルコ

10

20

30

40

50

リン(D S P C)が挙げられるが、これらに限定されない。好ましいリン脂質としては、D P P C、D M P C および D S P C が挙げられる。最も好ましいリン脂質は、D P P C である。

【 0 0 2 0 】

本発明の粉末および粒子中での使用に適する塩としては、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩が挙げられる。適切な塩の例としては、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、および塩化カリウムなどのナトリウムおよびカリウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。他の適切な塩としては、塩化カルシウム、塩化マグネシウムまたは塩化亜鉛などのカルシウム、マグネシウムおよび亜鉛塩が挙げられる。好ましい塩は、塩化ナトリウムである。

10

【 0 0 2 1 】

本発明の粒子および粉末中での使用に適するアミノ酸の例としては、ロイシン、イソロイシン、アラニン、バリン、フェニルアラニンおよびグリシンなどの疎水性アミノ酸が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、アミノ酸は、L - アミノ酸またはグリシンである。好ましいアミノ酸は、L - ロイシンである。ロイシンおよびL - ロイシンという用語は、本明細書では互換的に用いられ、両者ともロイシンのL - 鏡像異性体を指す。

【 0 0 2 2 】

本発明の粒子および粉末中での使用に適する糖および糖アルコールの例としては、マルトデキストリン、ポリグリシトール、ラクトース、トレハロースおよびマンニトールが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい糖および糖アルコールは、マルトデキストリンおよびポリグリシトールである。特定の実施形態において、マルトデキストリンは、3 ~ 20 % のデキストロース当量(D E)を有する。特定の実施形態において、マルトデキストリンは、4 ~ 7 %、10 ~ 12 % または 16 ~ 19 % の D E を有する。

20

【 0 0 2 3 】

一実施形態において、粒子は、ゾルミトリプタン、D P P C、塩化ナトリウムおよびマルトデキストリンを含む。

【 0 0 2 4 】

一実施形態において、粒子は、ゾルミトリプタン、D P P C、塩化ナトリウムおよびL - ロイシンを含む。

30

【 0 0 2 5 】

一実施形態において、粒子は、ゾルミトリプタン、D P P C、塩化ナトリウムおよびポリグリシトールを含む。

【 0 0 2 6 】

一実施形態において、粒子は、ゾルミトリプタン、D P P C、塩化ナトリウム、L - ロイシンおよびポリグリシトールを含む。

【 0 0 2 7 】

一実施形態において、粒子は、粉末中の乾燥固体の重量%による測定で、約 5 ~ 約 50 % のゾルミトリプタン、約 5 ~ 約 20 % のリン脂質、および約 1 ~ 約 10 % の塩を含む。別の実施形態において、粒子は、粉末中の乾燥固体の重量%による測定で、約 5 ~ 約 30 % のゾルミトリプタン、約 5 ~ 約 20 % のリン脂質、および約 1 ~ 約 10 % の塩を含む。別の実施形態において、粒子は、粉末中の乾燥固体の重量%による測定で、約 10 ~ 約 25 % のゾルミトリプタン、または約 15 % のゾルミトリプタン、約 5 ~ 約 20 % のリン脂質、および約 1 ~ 約 10 % の塩を含む。粒子は、好ましくは糖、糖アルコールまたはアミノ酸、好ましくはマルトデキストリン、L - ロイシンまたはポリグリシトールなどの賦形剤を、乾燥固体の重量%による測定で約 50 % ~ 約 80 % の量でさらに含む。一実施形態において、粒子は、乾燥重量で約 15 % のゾルミトリプタン、約 2 % の塩、約 18 % のリン脂質および約 65 % の糖、糖アルコールまたはアミノ酸を含む。一実施形態において、粒子は、表 1 に示される配合から選択され、ここで各成分の量は、重量%として示される。

40

50

【表1】

表1

ゾルミトリプタン	DPPC	塩化ナトリウム	マルトデキストリン(DE =10.7%)	L-ロイシン	ポリグリシトール
25%	18%	2%	55%	0	0
10%	18%	2%	70%	0	0
10%	18%	2%	0	0	70%
10%	8%	2%	0	0	80%
20%	8%	2%	0	0	70%
20%	18%	2%	0	0	60%
10%	18%	2%	0	70%	0
10%	8%	2%	0	80%	0
20%	8%	2%	0	70%	0
20%	18%	2%	0	60%	0
15%	18%	2%	0	0	65%
15%	18%	2%	0	65%	0

10

20

30

40

50

【0028】

特定の実施形態において、粉末粒子は、粉末中の乾燥固体の重量%による測定で、約5～約50%のゾルミトリプタン、約5～約20%のDPPC、および約1～約10%の塩化ナトリウムおよび約50～約80%のL-ロイシンを含む。別の実施形態において、粒子は、粉末中の乾燥固体の重量%による測定で、約10～約25%のゾルミトリプタン、約5～約20%のDPPC、約1～約10%の塩化ナトリウムおよび約55～75%のL-ロイシンを含む。別の実施形態において、粒子は、粉末中の乾燥固体の重量%による測定で、約10～約20%のゾルミトリプタン、約15～約20%のDPPC、約1～約5%の塩化ナトリウムおよび約60～70%のL-ロイシンを含む。

【0029】

一実施形態において、粉末配合剤の組成は、乾燥固体の重量により、15%のゾルミトリプタン、18%のDPPC、2%の塩化ナトリウムおよび65%のL-ロイシンである。この組成は、本明細書では配合剤Aとも称される。

【0030】

一実施形態において、本発明の粉末は、約0.4g/cm³未満のタップ密度を有する。例えば粉末は、0.02～0.20g/cm³の間、0.02～0.15g/cm³の間、0.03～0.12g/cm³の間、0.05～0.15g/cm³の間のタップ密度、または約0.15g/cm³未満のタップ密度、または約0.10g/cm³未満のタップ密度、または約0.15g/cm³未満のタップ密度を有する。一実施形態において、本発明の粉末は、約0.2g/cm³未満のタップ密度を有する。本発明の別の態様において、タップ密度は、約0.02～0.175g/cm³である。本発明のさらなる態様において、タップ密度は、約0.06～0.175g/cm³である。

【0031】

タップ密度は、Dual Platform Microprocessor Controlled Tapper (Vankel、ノースカロライナ州所在)またはGEOPYC(商標)機器(Micrometrics Instrument Corp.)、ジョージア州ノークロス30093所在)などの、当業者に知られる機器を使用することによって測定され得る。タップ密度は、エンベロープ質量密度の標準的尺度である。タップ密度は、U.S.P. Bulk Density and Tapped Density, United States Pharmacopedia convention, Rockville, Md., 10th Supplement, 4950-4951, 1999の方法を利用して測定され得る。低いタップ密度に寄与し得る特色としては、不規則な表面テクスチャおよび多孔質構造が挙げられる。等方性粒子のエンベロープ質量密度は、その中にそれが封入され得る最小球体エンベロープ体積で割

った粒子質量として定義される。本発明の一実施形態において、粒子は、約0.4g/cm³未満のエンベロープ質量密度を有する。

【0032】

本発明の吸入可能な粉末は、好ましい粒子サイズ、例えば少なくとも1ミクロン(μm)の体積中央幾何学径(volume median geometric diameter)(VMGD)を有する。実施形態において、VMGDは、3μmを超えるか、または5μmを超える。別の実施形態において、VMGDは、約5μm~20μmの間、約5μm~10μmの間、約6μm~15μmの間および約7μm~12μmの間である。本発明の別の態様において、粉末粒子は、約2μm~15μm、3μm~12μm、3~8μm、5μm~9μm、または6μm~9μmの体積平均幾何学径を有する。噴霧乾燥粒子の径、例えばVMGDは、レーザ回折装置(例えば、Sympatec(ニュージャージー州プリンストン所在)により製造されるHello)を用いて測定され得る。粒子径を測定するための他の機器は、当該技術分野で周知である。試料中の粒子の径は、粒子の組成および合成方法などの因子に応じて変動する。試料中の粒子の粒度分布は、呼吸管内の標的部位への最適堆積を可能にするように選択され得る。

10

【0033】

本発明の吸引可能な粉末の粒子は、好ましくは約1μm~約5μmの間、または約1μm~約5μmの間に含まれる任意の部分範囲の「空気動力学的質量中央径」(MMAD)(本明細書では「空気動力学径」とも称される)を有する。例えば非限定的に、MMADは、約1μm~約3μmの間であり、またはMMADは、約3μm~約5μmの間である。一実施形態において、MMADは、1.5μm~2.5μmの間である。実験的に、重力沈降法を利用することにより空気動力学径を測定することができ、それにより粉末粒子集団が特定の距離を沈降する時間を利用して、粒子の空気動力学径を直接推測する。空気動力学的質量中央径(MMAD)を測定するための間接的方法は、マルチステージ液体インピングジャー(MSLI)である。空気動力学径d_{aer}は、式：

20

【数1】

$$d_{aer} = d_g \sqrt{\rho_{tap}}$$

(式中、d_gは、幾何学径、例えばMMGDであり、ρは、粉末密度である)
から計算され得る。

30

【0034】

粉末の5.6ミクロン未満の微粒子画分またはFPF<5.6は、5.6μm未満の空気動力学径を有する粉末中の粒子の割合%に対応する。本発明の粉末のFPF<5.6は、好ましくは約40%以上である。特定の実施形態において、粉末のFPF<5.6は、少なくとも約50%、60%または70%である。一実施形態において、FPF<5.6は、約30%~約90%である。一実施形態において、FPF<5.6は、約70%~約95%である。一実施形態において、FPF<5.6は、約70%~約90%である。一実施形態において、FPF<5.6は、約70%~約85%または約70%~約80%である。

40

【0035】

粉末の3.4ミクロン未満の微粒子画分またはFPF<3.4は、3.4μm未満の空気動力学径を有する粉末中の粒子の割合%に対応する。一実施形態において、本発明の粉末のFPF<3.4は、約30%以上である。一実施形態において、粉末のFPF<3.4は、少なくとも約40%または50%である。一実施形態において、FPF<3.4は、約30%~60%である。

【0036】

本発明の好ましい粉末は、本明細書に記載された通りゾルミトリプタン、DPPC、塩化ナトリウムおよびL-ロイシンを含むものであり、先に記載された通りFPF<5.6を有する。より好ましくはそのような粉末はまた、先に記載された通りFPF<3.4を有する。一実施形態において、本発明は、約5μmを超える体積中央幾何学径および約0

50

. 20 g / cm³ 未満のタップ密度を有するゾルミトリプタンまたはその医薬的に許容し得る塩の粒子を含む、肺送達用の医薬組成物である。

【0037】

一実施形態において、本発明の粒子は、5 m² / g を超える外表面積を有する。別の実施形態において、外表面積は、10 m² / g を超える、20 m² / g を超える、または約10 ~ 約50 m² / g である。

【0038】

本発明の粉末は、異なる物理学的形態でゾルミトリプタンおよび賦形剤を含み得る。例えば粉末は、非晶質形態のゾルミトリプタンと、結晶形態の、または部分的にもしくは実質的に結晶形態の少なくとも1種の賦形剤と、を好ましくは含む。そのような組成物は、肺環境におけるゾルミトリプタンの高いエアロゾル化性 (aerosolizability) / 分散性、速溶性、および固体状態のゾルミトリプタンの長期物理化学的安定性を提供する。

10

【0039】

一実施形態において、粉末は非晶質形態のゾルミトリプタンを含み、これは主に結晶マトリックスのロイシン中に分散され、速溶性を支援し、DPPC および塩化ナトリウムもまた粉末形成およびエアロゾル化性能をさらに改善するために含まれる。

【0040】

別の実施形態において、本発明の粉末は、部分的に結晶形態のDPPC および塩化ナトリウムと共にポリグリシトールを含む固体分散体中の非晶質形態のゾルミトリプタンを含む。

20

【0041】

前述の実施形態は両者とも、ゾルミトリプタン含有粉末の独特的な生理化学的形態を含み、肺投与のための薬物の従来の乾燥粉末形態（即ち、ラクトースブレンドなど）とは著しく異なる。

【0042】

ロイシンなどの主に結晶性の賦形剤と共に、ゾルミトリプタンなどの実質的に非晶質の活性剤を含有する粉末が、従来の配合剤と比較して高い分散性およびエアロゾル化性を示しながら、周囲温度および促進された温度 (accelerated temperature) の貯蔵条件で時間が経過しても依然として物理学的および化学的に安定していることは、驚くべきことである。特に、本発明の粉末中のゾルミトリプタンの非晶質相は、結晶性賦形剤の存在下で結晶形態への変換に耐性がある。時間経過に伴う粉末成分から結晶形態への変換は、焼結による上記粉末のエアロゾル化性の急激な低下、および結晶状態への変換により粒子間に生じる架橋を典型的にもたらす。

30

【0043】

別の実施形態において、本発明は、
コンパートメントおよび吸入器中の本発明の粉末を患者に提供するステップ；
患者の呼吸作動によって粉末を分散させるステップ；および
患者の呼吸器系に粉末の粒子を送達するステップ、
を含む、ゾルミトリプタンを患者の肺系に送達する方法である。

40

【0044】

本発明の一態様において、吸入器は、乾燥粉末吸入器である。Aerolizer、Diskus、Flexhaler、Handihaler、Neohaler、Pressair、Rotahaler、Turbohaler、およびTwisthalerをはじめとする多様な吸入器を用いることができる。用いられ得る他の乾燥粉末吸入器が、米国特許第6,766,799号、米国特許第7,278,425号および米国特許第8,496,002号に記載されており、それらはそれぞれ、本明細書に記載された吸入デバイスに関連する開示についての参照により本明細書に組み込まれる。本発明の一態様において、コンパートメントは、カプセルまたはプリスタパックである。本発明の一態様において、吸入器は、約0.05 ~ 約0.25、約0.15 ~ 約0.25、0.05 ~ 約0.5

50

. 15、0.2 ~ 約 0.25、または約 0.2 の抵抗を有する。本明細書で参照される抵抗は、 $C_{m_{H_2}O}$ / 体積（リットル）/ 分の平方根で測定される。

【0045】

カスケードインパクタを用いる重力測定分析は、空気輸送粒子の粒度分布を測定する方法である。アンダーセンカスケードインパクタ（A C I）は、空気動力学的サイズに基づきエアロゾルを 9 種の異なる画分へと分離し得る八段式インパクタである。各ステージのサイズ限界は、A C I が操作される流速に依存する。好ましくは A C I は、60 L / 分で較正される。一実施形態において、二段式折畳み A C I (two-stage collapse apsed A C I) が、粒子最適化に用いられる。二段式折畳み A C I は、八段式 A C I のステージ 0、ステージ 2、およびステージ F からなり、2 つの別個の粉末画分の捕集を可能にする。各ステージでエアロゾル流れが、ノズルを通過し、その表面に吹き付けられる。十分に大きな慣性力を有するエアロゾル流れ中の粒子は、プレートに衝突する。プレートに衝突する十分な慣性力を有さないより小さい粒子は、エアロゾル流れに残留し、次のステージに運搬される。

10

【0046】

最初のステージで捕集される粉末画分が F P F < 5.6 に対応するように、A C I が較正される。A C I の最初のステージを通過して捕集フィルター上に堆積する粉末画分は、F P F < 3.4 に対応する。F P F < 5.6 画分は、患者の肺に堆積する粉末画分に相関することが実証されており、一方で F P F < 3.4 は、患者の肺の深部に到達する粉末画分に相関することが実証されている。本発明によれば、カプセルに含まれる公称用量の吸入可能粉末の F P F < 5.6 (即ち、5.6 μm 未満の空気力学径を有するカプセルに含まれる粉末中の粒子の割合 %) は、好ましくは約 40 % 以上である。一実施形態において、カプセルに含まれる吸入可能粉末の公称用量の F P F < 5.6 は、少なくとも約 50 %、60 % または 70 % である。一実施形態において、F P F < 5.6 は、吸入器に含まれる吸入可能粉末の公称用量の約 30 % ~ 約 90 % である。一実施形態において、F P F < 5.6 は、吸入器に含まれる吸入可能粉末の公称用量の少なくとも約 70 % である。一実施形態において、F P F < 5.6 は、吸入器に含まれる吸入可能粉末の公称用量の約 70 % ~ 約 95 % である。一実施形態において、F P F < 5.6 は、吸入器に含まれる吸入可能粉末の公称用量の約 70 % ~ 約 90 % である。一実施形態において、F P F < 5.6 は、吸入器に含まれる吸入可能粉末の公称用量の約 70 % ~ 約 85 % または約 70 % ~ 約 80 % である。一実施形態において、本発明の粉末の F P F < 3.4 は、約 30 % 以上である。一実施形態において、粉末の F P F < 3.4 は、少なくとも約 40 % または 50 % である。一実施形態において、F P F < 3.4 は、約 30 % ~ 60 % である。

20

【0047】

本明細書で用いられる用語「公称粉末用量」は、カプセル内に保持される粉末の総量である。本明細書で用いられる用語「公称薬物用量」は、公称粉末用量に含まれるゾルミトリブタンの総量である。公称粉末用量は、粉末中の薬剤の負荷割合 % による公称薬物用量に関連する。一実施形態において、公称粉末用量は、乾燥重量で 2 ~ 50 mg、好ましくは 5 ~ 50 mg または 25 ~ 50 mg である。さらなる実施形態において、公称粉末用量は、乾燥重量で 5 ~ 40 mg、5 ~ 25 mg または 25 ~ 40 mg である。さらなる実施形態において、公称粉末用量は、乾燥重量で 30 ~ 35 mg、または乾燥重量で 32 ~ 38 mg である。

30

【0048】

空気輸送粒子の粒度分布を測定するための他の方法は、多段式液インピングジャー（M S L I）である。多段式液インピングジャー（M S L I）は、アンダーセンカスケードインパクタ（A C I）と同一原理で動作するが、M S L I では八段の代わりに、5 段存在する。加えて、各ステージが固体プレートからなる代わりに、各 M S L I ステージは、メタノールで湿潤されたガラスフリットからなる。湿潤ステージは、A C I を使用すると生じ得る反発および飛沫同伴を防止するために用いられる。M S L I は、粉末の流速依存性の指標を提供するために用いられる。これは、M S L I を 30、60、および 90 L / 分で動作

40

50

させ、ステージ1および捕集フィルター上に捕集された粉末画分を測定することにより、完遂され得る。各ステージ上の画分が、異なる流速の間で比較的一定のままであるならば、粉末は、流速非依存性に近づきつつあると見なされる。

【0049】

本発明の粉末は、典型的には噴霧乾燥により生成される。幾つかの例では、噴霧乾燥は、極度に乾燥した粒子を生成する可能性があり、それは取扱い特性が乏しくカプセル内に高密に密集させることが困難であり得る。特定の水分レベルを有する窒素供給源を、乾燥粉末の上方に、乾燥粉末を横切って、または乾燥粉末中に吹きつけて特定の水分量を乾燥粉末に加え得る。そのような水分は、粉末の所望の作業密度を提供し得る。本発明による噴霧乾燥方法は、本明細書の実施例において、そして米国特許第6,848,197号および同第8,197,845号に記載され、これらの特許文献は参照により本明細書に組み入れられる。

10

【0050】

先に記載されたゾルミトリプタンを含む吸入可能粉末は、吸入器における使用に適したカプセルを充填するのに用いられる。本明細書で用いられる用語「カプセル材料」は、吸入用カプセルのシェルが作製される材料を指す。一実施形態において、本発明によるカプセル材料は、ゼラチン、セルロース誘導体、デンプン、デンプン誘導体、キトサンおよび合成プラスチックの中から選択される。

【0051】

ゼラチンがカプセル材料として用いられる場合、本発明による例は、ポリエチレングリコール(PEG)、PEG3350、グリセロール、ソルビトール、プロピレングリコール、PEO-PPOプロックコポリマー、ならびに他の多価アルコールおよびポリエーテルの中から選択され得る。セルロース誘導体がカプセル材料として用いられる場合、本発明による例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースから選択され得る。合成プラスチックがカプセル材料として用いられる場合、本発明による例は、ポリエチレン、ポリカルボナート、ポリエステル、ポリプロピレンおよびポリエチレンテレフタラートから選択され得る。一実施形態において、カプセル材料は、二酸化チタンをさらに含む。1つの好ましい実施形態において、カプセルは、HPMCおよび二酸化チタンを含む。一実施形態において、カプセルは、カラギーナンを含む。さらなる実施形態において、カプセルは、塩化カリウムを含む。さらなる実施形態において、カプセルは、HPMC、カラギーナン、塩化カリウム、および二酸化チタンを含む。一実施形態において、カプセルのサイズは、000、00、0、1、または2から選択される。特別な実施形態において、カプセルのサイズは、2または00である。

20

【0052】

1つの特別な実施形態において、カプセルは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)カプセルである。別の特別な実施形態において、カプセルは、HPMCのサイズ2カプセルである。別の特別な実施形態において、カプセルは、HPMCのサイズ00カプセルである。別の特別な実施形態において、カプセル材料は、HPMCおよび二酸化チタンを含み、カプセルサイズは、2である。別の特別な実施形態において、カプセル材料は、HPMCおよび二酸化チタンを含み、カプセルサイズは、00である。

30

【0053】

一実施形態において、サイズ2カプセルは、4~30mgの間の本発明のゾルミトリプタン粉末を含有する。別の実施形態において、サイズ2カプセルは、10~25mgの間のゾルミトリプタン粉末を含有する。

40

【0054】

別の実施形態において、サイズ2カプセルは、12~20mgの間のゾルミトリプタン粉末を含有する。別の実施形態において、サイズ2カプセルは、約7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30mgのゾルミトリプタン粉末を含有する。

50

【 0 0 5 5 】

一実施形態において、サイズ 2 カプセルは、0.5 ~ 5 mg の間のゾルミトリプタンを含有する。一実施形態において、サイズ 2 カプセルは、0.5 ~ 3.0 mg の間のゾルミトリプタンを含有する。別の実施形態において、サイズ 2 カプセルは、約 0.825、1.6、2.4 または 3 mg のゾルミトリプタンを含有する。

【 0 0 5 6 】

本発明の一態様において、粉末は、カプセルからの高度の分散を可能にする低い静電荷を有する。

【 0 0 5 7 】

一実施形態において、本発明のゾルミトリプタン配合剤は、ゾルミトリプタンの酸化による有効成分の変性を予防または最小化する手法で、調製および包装される。この実施形態において、ゾルミトリプタン粉末は、乾燥窒素またはアルゴンなどの不活性ガスの雰囲気下など、酸素が最小化または除外される環境において製造および包装される。特定の実施形態において、酸素吸収 / スカベンジング剤は、ゾルミトリプタン粉末を取り囲む雰囲気と直接連通して最終包装に含まれる。

10

【 0 0 5 8 】

本発明のカプセルは、例えば偏頭痛または群発性頭痛を処置するために、それを必要とする対象にゾルミトリプタンの有効量を含む乾燥粉末組成物を送達するための乾燥粉末吸入器における使用に特に適する。

20

【 0 0 5 9 】

一実施形態において、本発明は、それを必要とする対象、好ましくはヒト患者における偏頭痛を処置するための方法であって、本発明のゾルミトリプタン組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。組成物は、好ましくは対象の肺系に、本明細書に記載された通り、例えば乾燥粉末吸入器などの吸入器を用いて、投与される。本発明のゾルミトリプタン組成物は、偏頭痛の急性処置に有用であり、偏頭痛の 1 つまたは複数の症状、例えば疼痛、吐気、羞明もしくは音声恐怖症の緩和を提供し、そして / または偏頭痛の持続期間を短縮する。特定の実施形態において、本発明のゾルミトリプタン組成物の投与は、疼痛の緩和を提供する。特定の実施形態において、本発明のゾルミトリプタン組成物の投与は、疼痛、ならびに吐気、羞明および音声恐怖症のうちの少なくとも 1 つの緩和を提供する。特定の実施形態において、本発明のゾルミトリプタン組成物の投与は、少なくとも疼痛および吐気の緩和を提供する。特定の実施形態において、本発明のゾルミトリプタン組成物の投与は、疼痛、吐気、羞明および音声恐怖症のそれぞれの緩和を提供する。処置される偏頭痛は、前兆を伴うまたは伴わない偏頭痛であり得る。好ましい実施形態において、本発明のゾルミトリプタン配合剤の投与は、投与の約 15 分以内、または約 30 分以内に疼痛緩和を提供する。

30

【 0 0 6 0 】

別の実施形態において、本発明は、それを必要とする対象、好ましくはヒト患者における群発性頭痛を処置するための方法であって、本発明のゾルミトリプタン組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。本発明のゾルミトリプタン組成物は、群発性頭痛の急性処置に有用であり、即ち、群発性頭痛の 1 つまたは複数の症状の緩和を提供し、そして / または群発性頭痛の持続期間を短縮する。

40

【 0 0 6 1 】

本発明の組成物は、本明細書に記載される通り、例えば乾燥粉末吸入器などの吸入器を用いて、対象の肺系に好ましくは投与される。

【 0 0 6 2 】

一実施形態において、処置される対象は、成人である。別の実施形態において、処置される対象は、小児、例えば約 6 ~ 約 11 歳、約 12 ~ 約 17 歳、または約 6 ~ 約 17 歳のヒトである。

【 0 0 6 3 】

本明細書で用いられる用語「治療有効量」は、所望の効果または有効性を実現するのに

50

必要とされる量を意味する。偏頭痛または群発性頭痛を処置するためのゾルミトリプタンまたはゾルミトリプタン組成物の治療有効量は、偏頭痛もしくは群発性頭痛の緩和、または偏頭痛もしくは群発性頭痛の1つもしくは複数の症状の緩和を提供するゾルミトリプタンまたはゾルミトリプタン組成物の量である。ゾルミトリプタンまたはゾルミトリプタン組成物のそのような量は、好ましくは偏頭痛もしくは群発性頭痛、またはその1つもしくは複数の症状、例えば疼痛および／または前兆の持続期間および／または強度を低減する。薬物の実際の有効量は、用いられる具体的な薬物またはそれらの組み合わせ、配合される特定の組成物、投与様式、および患者の年齢、体重、状態、ならびに処置されるエピソードの重症度に応じて変動し得る。

【0064】

10

特定の実施形態において、ゾルミトリプタン配合剤は、単一の偏頭痛エピソードまたは群発性頭痛のために対象に2回以上投与される。例えば、初回用量が対象に投与され、続いて2回目、またはそれ以降の用量が、適当な時間間隔で、例えば約1または2時間間隔で投与され得る。

【0065】

一実施形態において、対象の肺に投与されるゾルミトリプタンの用量は、約1.2または約2.4mgである。特定の実施形態において、対象に投与される公称用量は、約1.65mgまたは3mgである。特定の実施形態において、公称用量約1.65mgのゾルミトリプタンの投与は、対象の肺に投与されるゾルミトリプタン用量約1.2mgをもたらす。特定の実施形態において、公称用量約3mgのゾルミトリプタンの投与は、対象の肺に投与されるゾルミトリプタン用量約2.4mgをもたらす。

20

【0066】

特定の実施形態において、対象に投与される用量は、経時的に増加されよう。例えば初回処置では、対象は、肺に投与される用量1.2mgなど低用量のゾルミトリプタンを受け得、時間が経過した次の偏頭痛または群発性頭痛では、用量が、例えば肺へ投与される用量2.4mgに増加され得る。

【0067】

30

特定の実施形態において、肺送達される本発明のゾルミトリプタン配合剤は、皮下送達に比較して、全身循環への急速かつ効率的なゾルミトリプタン送達を提供する。特定の実施形態において、本発明のゾルミトリプタン配合剤は、ゾルミトリプタンの経口投薬後に典型的に認められる、時間経過による全身循環における活性代謝産物N-デスマチルゾルミトリプタンへのゾルミトリプタンのより緩徐で、そして／または長期の変換を提供する。特定の実施形態において、本発明のゾルミトリプタン配合剤の有効用量の肺投与は、経口または鼻内配合剤の有効用量の投与に比較して、改善された有効性および／または1種もしくは複数の副作用もしくは有害事象の確率低下を提供する。例えば、有効な経口または鼻内投与剤型の投与に比較して、本発明のゾルミトリプタン配合剤の肺投与は、以下の事柄：胸部および／または喉、首および顎の疼痛／絞扼感／圧迫感；他の血管攣縮反応；ならびに血圧上昇、の1つまたは複数の確率低下に関連し得る。特定の実施形態において、本発明のゾルミトリプタン配合剤の肺投与は、心筋虚血；心筋梗塞；プリンツメタル狭心症；不整脈および／またはセロトニン症候群の確率低下に関連し得る。

40

【0068】

以下の実施例21に記載された臨床試験の結果は、本発明の配合剤Aゾルミトリプタン配合剤の投与がゾルミトリプタンの急速な吸収、および数時間にわたる持続的ゾルミトリプタンレベルをもたらすことを示す。特に、本発明の組成物中の2.4mgまたは4.8mgゾルミトリプタンの肺送達は、5mgゾルミトリプタン経口および経鼻配合剤の t_{max} よりも顕著に短い t_{max} 、ならびに経口および経鼻配合剤で観察されるものよりも顕著に大きな C_{max} および AUC_{0-24} を与える。

【0069】

50

一実施形態において、本発明は、成人対象への0.6、1.2、2.4または4.8mgのゾルミトリプタン用量（末梢肺への送達）の肺投与により、約8～10分、好ましく

は約9分または約10分の t_{max} 、および約5～約40ng/mLまたは約10～20ng/mLのC_{max}を示す、ゾルミトリプタン遊離塩基の粉末配合剤に関する。別の実施形態において、成人対象への1.2、2.4または4.8mgのゾルミトリプタン用量（末梢肺への送達）の肺投与は、約8～10分の t_{max} 、および約10～約40ng/mLまたは約10～20ng/mLのC_{max}を示す。特定の実施形態において、2.4mg（肺への送達）ゾルミトリプタンの投薬は、約30～約60ng・時/mLまたは好ましくは約40～約50ng・時/mLのゾルミトリプタンのAUC₀₋₂₄をもたらす。そのような配合剤は、実施例21に記載された配合剤Aをはじめとする、本明細書に記載されたゾルミトリプタン粉末配合剤を包含する。

【0070】

10

本発明は、以下の非限定的実施例を参照することにより、さらに理解されよう。

【0071】

実施例

以下の実施例に添付された表において、他に断りがなければ、以下の略語は、示された意味を有する。

A-T1：ディフラクトグラムは、18～23の範囲でDPPCの2特性における1～2個のピークを除き主に非晶質である。

A-T2：ディフラクトグラムは、18～23の範囲でDPPCの2特性における1～2個のピーク、および25～35の範囲でNaClの2特性における1～3個のピークを除き主に非晶質である。

PC-T2：ディフラクトグラムは、ロイシンおよびDPPCに関連する全ての回折ピークを含み部分的に結晶性である（ゾルミトリプタンの存在に関連するピークがない）。

PC：ディフラクトグラムは、ゾルミトリプタンの部分的結晶性を示した（賦形剤に特徴的なピークに加えて）。

Tg：ガラス転移温度。

Tm：融解転移温度。

Tr：再結晶化転移温度。

H：対応する融解または再結晶化転移に関連するエンタルピー変化。

低T1：DSCスキャンの際に観察された最初の熱事象（複数可）の特徴的温度（複数可）（典型的にはTgに対応する）。

低T2：DSCスキャンの際に観察された2番目の熱事象の特徴的温度（複数可）（典型的にはDPPC相転移に対応する）。

TGA-120：重量（溶媒）減少が25～120の熱重力測定分析（TA Instruments、Q50 TGA System）で観察された（0（chg）は、静電荷のため可変的および/または負であると観察された低い溶媒量値を示す）。

n.c.：計算/測定されず。

n.d.：検出されず。

NT：検査されず。

【0072】

30

実施例1：ゾルミトリプタン粉末の噴霧乾燥

40

ゾルミトリプタン粉末を、以下の方法を利用して調製した：

【0073】

A. 平衡化

1. DPPCおよびゾルミトリプタンを、重量測定前の少なくとも30分間、室温に平衡化させた。

【0074】

B. 重量測定および混合

1. 水およびエタノールの必要量を重量測定して、それぞれ水相および有機相の供給容器に移し、両方の容器中の攪拌要素を作動させた。

2. 塩化ナトリウムおよび選択された賦形剤（L-ロイシンまたはポリグリシトールS

50

D - 3 0) の必要量を重量測定し、水相の容器に添加して、渦を形成させずに溶解させた。

3 . ゾルミトリプタンおよびDPPCの必要量を重量測定し、有機相の容器に添加して、渦を形成させずに溶解させた。

【0075】

C . 噴霧乾燥

噴霧乾燥を、以下の通り図1に示された装置を利用して実施した。

1 . 乾燥気体の流れ(100 kg / 時に設定)を始動して、所望の入口温度を設定することにより乾燥気体を加熱することにより、噴霧乾燥を開始した。

2 . 噴霧乾燥器の出口温度が75に達した後、プランク溶媒(水相および有機相それぞれ1分あたり8および32 mL)を窒素の援助により霧化させて(霧化した気体流れ=22 g / 分)噴霧乾燥器中に入れるように液体スキッドの入口を設定し、システムを出口温度44に冷却および安定化させた。 10

3 . 生成物フィルターのバルシングを開始して、生成物フィルターのページフローを115 scfhに設定した。システムを44で安定化した後、液体スキッドの入口を先の通り調製された供給溶媒に切り替えて、供給溶媒が流出するまで、この工程を継続した。

4 . 供給溶媒が流出した時点で、液体スキッドの入口をプランク溶媒に再度切り替えて、約10分間噴霧させた。

5 . この時点で、生成物フィルターの底で捕集された粉末を、15%のRHで維持されたグローブボックス内の最終捕集容器に移した。 20

6 . プランク溶媒を10分間噴霧した後、液体ライン、霧化気体、乾燥ガスヒーター、乾燥ガス入口および最後に排気口を閉めることにより、システムを運転停止した。

【0076】

この工程を用いた製造実施の結果を、表2に示す。

【表2】

表2

		ロット番号	117187	117189	155136
SD 溶液濃度	総固体濃度(g/L)		4	4	4
工程パラメータ	入口温度 (°C)	78	78	79	
	出口温度 (°C)	44	44	44	
	乾燥気体の速度 (kg/時)	100	100	100	
	霧化気体の流速 (g/分)	22	22	22	
	水相の流速 (mL/分)	8	8	8	
	有機相の流速 (mL/分)	32	32	32	
	二次乾燥気体の流速 (kg/時)	0	0	0	
	二次乾燥気体の温度 (°C)	0	0	0	
	生成物フィルターのページガスフロー(scfh)	15	15	15	
溶媒系	水相	水	水	水	
	有機相	エタノール	エタノール	エタノール	
成分の画分	ゾルミトリプタン	0.25	0.1	0.1	
	ポリグリシトールSD-30			0.7	
	マルトデキストリン (DE=10. 7%)	0.55	0.7		
	DPPC	0.18	0.18	0.18	
	塩化ナトリウム	0.02	0.02	0.02	
分析結果	微粒子画分<5. 6 μm (%)、サイズ00カプセル	57	56		
	微粒子画分<5. 6 μm (%)、サイズ2カプセル	NT	NT	84	
	水分量 (%)	5.2	3.7		
	g PSD (VMGD 1バール、mm)	NT	NT	3.0	
	ゆるみかさ密度(g/cc)	NT	NT	0.087	
	タップ密度(g/cc)	NT	NT	0.114	

10

20

30

40

50

【0077】

FPF < 5 . 6 値が、吸入のための適切な範囲にあることが観察され、粉末配合剤 155136 が、サイズ 2 吸入器を介して評価される場合に相対的に高い FPF < 5 . 6 を有することが観察され、これにより高い送達効率および結果的に得られる有効性と、加えて中咽頭腔での堆積減少により風味が悪くなる可能性の低下につながるはずである。

【0078】

実施例 2 : 噴霧乾燥ゾルミトリプタン配合剤に及ぼす DPPC およびゾルミトリプタン負荷変動の影響

この評価は、噴霧乾燥ゾルミトリプタン配合剤のエアロゾルおよび固体状態の特性に及ぼすゾルミトリプタンおよび DPPC 負荷の影響を理解するために実施した。2 種の DPPC 負荷 (8 % および 18 %) および 2 種のゾルミトリプタン負荷 (10 % および 20 %) を評価した。2 種の担体の組み合わせ、つまり L - ロイシン : DPPC : NaCl および SD - 30 : DPPC : NaCl を、この評価の目的のために使用した。生成された配合剤のリストを、表 3 に示す。

【表 3】

表3

	バッチ番号	配合
SD-30に基づく配合	155137	10:70:18:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl
	155138	10:80:08:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl
	155139	20:70:08:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl
	155140	20:60:18:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl
L-ロイシンに基づく配合	155144	10:70:18:2 ゾルミトリプタン: L-ロイシン:DPPC:NaCl
	155145	10:80:08:2 ゾルミトリプタン: L-ロイシン:DPPC:NaCl
	155146	20:70:08:2 ゾルミトリプタン: L-ロイシン:DPPC:NaCl
	155147	20:60:18:2 ゾルミトリプタン: L-ロイシン:DPPC:NaCl

【0079】

工程パラメータおよび分析結果を、SD - 30 配合剤での実施について表 4 に列挙する (全ての実施で、水性溶媒として水を使用し、有機溶媒としてエタノールを使用した) 。 SD - 30 を含有する粉末は、吸入に望ましい幾何学サイズ、タップ密度および FPF < 5 . 6 値を有することが観察された。より少ない DPPC (8 % 対 18 %) を含有する粉末は、より大きな幾何学サイズを有することが認められた。

10

20

30

【表4】

表4

	ロット番号:	155137	155138	155139	155140
工程パラメータ	総固体濃度 (g/L)	4	4	4	4
	入口温度 (°C)	103	103	103	103
	出口温度 (°C)	60	60	60	60
	乾燥気体速度 (kg/時間)	100	100	100	100
	霧化気体の流速 (g/分)	22	22	22	22
	水相の流速 (mL/分)	8	8	8	8
	有機相の流速 (mL/分)	32	32	32	32
	生成物フィルターのバージ速度 (scfh)	15	15	15	15
	ゾルミトリプタン	0.1	0.1	0.2	0.2
	ポリグリシトール SD-30	0.7	0.8	0.7	0.6
分析結果	DPPC	0.18	0.08	0.08	0.18
	塩化ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02
	微粒子画分, <5.6 μm (%) , サイズ00 カプセル	76	NT	NT	NT
	微粒子画分, <5.6 μm (%) , サイズ2 カプセル	NT	67	66	67
	gPSD (VMGD 1 バーレ, mm)	4.0	7.4	7.5	5.4
分析結果	ゆるみかさ密度 (g/cc)	0.049	0.036	0.042	0.041
	タップ密度 (g/cc)	0.077	0.060	0.073	0.062

【0080】

工程パラメータおよび分析結果を、ロイシン配合での実施について表4に列挙する(全ての実施で、水性溶媒として水を使用し、有機溶媒としてエタノールを使用した)。ロイシンを含有する粉末では、F P F < 5 . 6 値が、全ての4種の配合の吸入で適切な範囲にあり、粉末が、所望の幾何学サイズおよびタップ密度を有することが観察された。SD - 30 配合剤の場合と同様に、より少ないD P P C を含有する粉末は、わずかにより大きな幾何学サイズを有することが認められた。

【表5】

表5

	ロット番号	155144	155145	155146	155147
工程パラメータ	SD 溶液濃度	総固体濃度 (g/L)	4	4	4
	入口温度 (°C)	103	103	103	103
	出口温度 (°C)	60	60	60	60
	乾燥気体速度 (kg/時間)	100	100	100	100
	霧化気体の流速 (g/分)	22	22	22	22
	水相の流速 (mL/分)	8	8	8	8
	有機相の流速 (mL/分)	32	32	32	32
	生成物フィルターのバージ速度 (scfh)	15	15	15	15
	ゾルミトリプタン	0.1	0.1	0.2	0.2
	L-ロイシン	0.7	0.8	0.7	0.6
成分の画分	DPPC	0.18	0.08	0.08	0.18
	塩化ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02
	微粒子画分, <5.6 μm (%) , サイズ2 カプセル	64	70	71	64
	gPSD (VMGD 1 バーレ, mm)	4.3	6.4	8.3	5.6
	ゆるみかさ密度 (g/cc)	0.092	0.073	0.080	0.089
分析結果	タップ密度 (g/cc)	0.117	0.106	0.134	0.173

【0081】

10

20

30

40

50

実施例 3 : 実施例 2 から選択された配合剤の物理学的安定性（微粒子画分および結晶性ゾルミトリプタン相への変換）

実施例 2 に記載された通り生成された、選択された粉末ロットを、周囲温度（20℃）および促進された温度（40℃）の貯蔵条件で短期安定性について評価した。比較目的で、100%噴霧乾燥ゾルミトリプタン粉末を調製し、X R P D およびD S C によって分析し、安定性について評価した実施例 2 の配合剤と比較し、得られた熱データの解釈を促した。最初に、多量の非晶質100%ゾルミトリプタンを、B u c h i 2 9 0 S p r a y - D r y i n g S y s t e m (噴霧乾燥パラメータ：固体濃度 = 2 g / L、入口温度 = 90℃、出口温度 = 45℃、乾燥気体の流速 = 20 kg / 時間、霧化気体の流速 = 10 g / 分、水相の流速 = 4 mL / 分、有機相の流速 = 6 mL / 分、噴霧乾燥器の圧力 = -50 ミリバール) で生成して、調整されたD S C (T A I n s t r u m e n t s D S C Q 2 0 0 0 T z e r o S y s t e m、M D S C パラメータ：密封された二重蓋パンの構成を0で5分間平衡化して、2.0 / 分で最高160まで上昇させて、60秒ごとに+/-1.00に調整) により分析してガラス転移温度を決定した。図 2 で認められる通り、純粋な非晶質ゾルミトリプタンはおよそ33のガラス転移温度 (Tg) を有することが観察され、これは周囲温度および促進された温度の貯蔵条件に対して比較的低く、非晶質ゾルミトリプタン粉末がこれらの条件で長期間にわたり非晶質のままである可能性が低いことを示唆する。

【0082】

次に、図 1 に示されるN i r o P S D - 1 設定による100ゾルミトリプタン噴霧乾燥粉末の調製のために、ゾルミトリプタンをエタノール中に溶解して、水と混合（静的混合）した直後に霧化した。噴霧乾燥粉末を、表 6 に示されるパラメータを利用して生成した。

【表 6】

表6. バッチ290173 (100%ゾルミトリプタン) を作製するのに用いられる噴霧乾燥パラメータ

	値
パラメータ	総固体濃度 (g/L)
	入口温度 (℃)
	出口温度 (℃)
	乾燥気体速度 (kg/時間)
	霧化気体の流速 (g/分)
	水相の流速 (mL/分)
	有機相の流速 (mL/分)
	SD 圧力 (WC)
	生成物フィルターのページガスの流速 (scfh)
	供給温度 (℃)
霧化ノズル	エアキャップ
	フルイドキャップ

【0083】

得られた100%ゾルミトリプタン噴霧乾燥材料および原材料の結晶性ゾルミトリプタンの両方のX R P D 特徴づけの結果を図 3 に示し、熱分析結果を表 7 に要約する。ゾルミトリプタンの原材料は、およそ136の融解温度を示し、特徴的X R P D パターンが、複数の異なる結晶ピークにより表された（図 3 A）。対照的に、噴霧乾燥ゾルミトリプタン粉末は、t = 0 で完全に非晶質のようであった（図 3 B）。噴霧乾燥粉末はまた、比較的凝集性であり、吸入に適さない低い分散性および空気動力学的特性を示し、F P F < 5.6 がおよそ22%であった。加えて、40℃で1週間だけ保持された後、粉末は、融解温度132で結晶相へと部分的に変換されたようである（表 7）。吸入のための非晶質粉末のそのような変換は、結晶化の際に生じる粒子間焼結により、粉末の空気動力学径および分散性の急激な低下を典型的にもたらす（粉末が40℃での1週間の貯蔵後にカブセ

10

20

30

40

50

ルの1つの側に貼り付くことが観察され、それにより FPF 測定のための A C I 分析が妨害された)。

【表7】

表7. パッチ290173 (100%噴霧乾燥ゾルミトリプタン) の特徴づけ結果

パッチ	配合	条件	FPR<5.6 (%)	TGA-120	低T1 (°C)	T _m (°C)	ΔH (J/g)
290173	100% 噴霧乾燥ゾルミトリプタン	t=0	22	0.24	46.2	検出されず	NA
		40°C 1週間	検査されず	0.25	43.9	132.2	31.9
	原料	t=0	NT	NT	検出されず	136.0	135.3

10

【0084】

したがって純粋な非晶質ゾルミトリプタンは、周囲のおよび促進された貯蔵条件に対して比較的低い T_g を有し、つまりこれらの温度での結晶相への変換により非常に低い物理学的安定性を示すと予測され(結晶相への変換の際の粒子焼結および融合による)、これが吸入薬製品のための乾燥粉末としての噴霧乾燥ゾルミトリプタンの使用の実用性を大幅に限定し得る。

【0085】

次に、先の実施例2に記載された通り生成された粉末を褐色バイアル中に充填し、周囲温度(20)および促進された温度(40)の安定性条件で評価した。表8は、それぞれ L - ロイシンおよび SD - 30 のエアロゾル特性の安定性結果を列挙する。t = 0 で、SD - 30 に基づく配合剤が、L - ロイシンに基づく配合剤に比較してより高い FPF < 5 . 6 を有することが観察された。しかし、安定性試験の期間に FPF < 5 . 6 の降下を示したいいくつかの SD - 30 に基づく配合剤とは異なり、L - ロイシンに基づく全ての配合剤は、その FPF < 5 . 6 値を維持することが観察された。

20

【表8】

表8

バッチ	配合	条件	FPF<5.6 (%)
155144	10:70:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl	t=0	68
		20°C 1ヶ月	61
		40°C 2週間	60
		40°C 1ヶ月	67
155145	10:80:8:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl	t=0	70
		20°C 1ヶ月	71
		40°C 2週間	72
		40°C 1ヶ月	70
155146	20:70:8:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl	t=0	71
		20°C 1ヶ月	62
		40°C 2週間	62
		40°C 1ヶ月	65
155147	20:60:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl	t=0	74
		20°C 1ヶ月	51
		40°C 2週間	57
		40°C 1ヶ月	63
155137	10:70:18:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	76
		20°C 2週間	72
		20°C 1ヶ月	68
		40°C 2週間	73
		40°C 1ヶ月	76
155138	10:80:8:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	67
		20°C 2週間	70
		20°C 1ヶ月	51
		40°C 2週間	64
		40°C 1ヶ月	50
155139	20:70:8:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	66
		20°C 2週間	68
		20°C 1ヶ月	33
		40°C 2週間	63
		40°C 1ヶ月	31
155140	20:60:18:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	67
		20°C 2週間	75
		20°C 1ヶ月	65
		40°C 2週間	67
		40°C 1ヶ月	49

【0086】

表9は、それぞれL-ロイシンおよびSD-30の固体状態の特徴づけを列挙しており、155137、155140および155145の代表的XRPDプロファイルを図4に示す。表9および図4のt=0での熱およびXRPD特徴づけデータは、ゾルミトリプタンの特徴的ピークの兆候がなく層状DPPC相に特徴的な2つプロードピークのみが存在することにより表されるA-T1 XRPDパターンで示される通り、そして100%非晶質ゾルミトリプタンで観察されるTgの範囲での低温熱事象の存在によりさらに示される通り、ゾルミトリプタンが、部分的に規則性があるDPPCおよびNac1を含むSD-30配合剤中の非晶質固体-分散体マトリックスの一部として存在することを示す。対照的に、結晶性ロイシンに起因し得る複数のピークがあり、結晶性ゾルミトリプタンに

10

20

30

40

50

起因し得るピークがないことにより表される P C - T 2 X R P D パターンに示される通り、そして 100% 非晶質ゾルミトリプタンで観察される T g の範囲での低温熱事象の存在によりさらに示される通り、ゾルミトリプタンは、ロイシンを D P P C および N a C l と共に含有する配合剤の中の主に結晶性のロイシンマトリックスと組み合わされて別の非晶質状態で存在する。図 4 B で認められる通り、 S D - 3 0 配合剤 155140 の 40 での安定性について認められる F P F < 5 . 6 の降下は、新たに形成されるゾルミトリプタン結晶相の観察と一致し、これがゾルミトリプタンの結晶化の際の焼結による微粒子間架橋の形成を介して F P F < 5 . 6 および分散性を低下させるように作用する可能性がある。対照的に、ロイシンに基づく配合剤についての 40 での経時的 X R P D プロファイルでは、変化が認められない。したがって驚くべきことに、これらの差にもかかわらず、そして非晶質薬物相を安定化する S D - 3 0 のような固体分散体形成剤の既知の傾向にもかかわらず、ロイシンが S D - 3 0 よりも固相状態での非晶質ゾルミトリプタンの安定化に効果的であると思われる。非常に驚くべきことにまた、ゾルミトリプタンは、 S D - 3 0 に基づく配合剤およびロイシンに基づく配合剤の両方で低 T g (30 ~ 40 の範囲) の非晶質相に存在するようであり、さらにこれらの粉末は S D - 3 0 に基づく配合剤の幾つかおよびロイシンに基づく配合剤の全てについて、 40 で長期貯蔵時間にわたって安定なままである。

【表9】

表9

バッチ	配合	条件		TGA-120 (%)	低T1 (°C)	低T2 (°C)	再結晶化	融点
155144	10:70:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl	t=0		0.5	33	58.8, 69	n. d.	n. d.
		20°C	1ヶ月	0.72	39, 51	58.9, 68.9	n. d.	140 (プロード)
		40°C	2週間	0 (chg)	50, 58	68.3	n. d.	135 (プロード)
			1ヶ月	0.23	39, 51	58.7, 68.9	n. d.	140 (プロード)
155145	10:80:8:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl	t=0		0.22	48.8	n. d.	n. d.	n. d.
		20°C	1ヶ月	0.22	38, 50	59.2, 68.8	n. d.	140 (プロード)
		40°C	2週間	0.17	42, 49	59.4, 69.2	n. d.	140 (プロード)
			1ヶ月	0 (chg)	42, 52	69.2	n. d.	150 (プロード)
155146	20:70:8:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl	t=0		0.13	32.5	53.8	n. d.	n. d.
		20°C	1ヶ月	0.42	51.1	58.7, 68.3	n. d.	130 (プロード)
		40°C	2週間	0.25	49, 54	58.6, 68.1	n. d.	120 (プロード)
			1ヶ月	0 (chg)	39, 52	58.9, 68.9	n. d.	150 (プロード)
155147	20:60:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl	t=0		0.11	32.9	56.3	n. d.	n. d.
		20°C	1ヶ月	0.32	34, 51	59.1, 69.3	n. d.	n. d.
		40°C	2週間	0.47	50.2	57, 67.8	n. d.	120 (プロード)
			1ヶ月	0.56	33, 51	58.5, 68.7	n. d.	130 (プロード)
155136	10:70:18:2 ゾルミトリプターン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0		3.62	39.2, 45.6	60.6	n. d.	n. d.
		20°C	2週間	3.84	39.5, 45.3	61	n. d.	n. d.
			1ヶ月	2.68	37.5	62.7	n. d.	n. d.
		40°C	2週間	3.8	39, 47	62.8	n. d.	n. d.
155137	10:70:18:2 ゾルミトリプターン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0		3.11	39.7	39.7	n. d.	n. d.
		20°C	2週間	1.94	40.3	40.3	n. d.	n. d.
			1ヶ月	2.48	38	38	n. d.	n. d.
		40°C	2週間	2.44	40.4	40.4	n. d.	n. d.
155138	10:80:8:2 ゾルミトリプターン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0		3.89	40	40	n. d.	n. d.
		20°C	2週間	3.35	40.9	40.9	n. d.	n. d.
			1ヶ月	1.88	37.3	37.3	n. d.	n. d.
		40°C	2週間	3.19	41.2	41.2	n. d.	n. d.
155139	20:70:8:2 ゾルミトリプターン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0		5.64	39.5	39.5	n. d.	n. d.
		20°C	2週間	4.45	40.1	40.1	n. d.	n. d.
			1ヶ月	3.05	41.6	41.6	n. d.	122.4
		40°C	2週間	3.77	40.6	40.6	n. d.	n. d.
155140	20:60:18:2 ゾルミトリプターン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0		4.27	40.3	40.3	n. d.	117
		20°C	2週間	3.45	39.7	n. d.	n. d.	n. d.
			1ヶ月	3.47	40.3	n. d.	n. d.	n. d.
		40°C	2週間	1.75	37.7	50.8	n. d.	n. d.
			1ヶ月	3.53	40.7	n. d.	n. d.	n. d.
				3.53	41	70 (プロード)	n. d.	122.1

【0087】

したがってこれらの結果から、本明細書に開示される安定化されたゾルミトリプタン配合剤と対照的に、それらの比較的低いT_gによる非晶質100%ゾルミトリプタン粉末の低い物理学的安定性が確証される。

【0088】

実施例4 - 物理学的安定性に関する異なるマルトデキストリンの評価

この評価は、周囲のおよび促進された貯蔵状態での物理学的安定性に関して15%ゾルミトリプタン噴霧乾燥配合剤中の3種の異なるタイプのポリグリシトール/マルトデキストリン(ポリグリシトールSD-30、Maltrin M-200、およびMaltrin M-250)の有効性を比較するために実施した(FPF < 5.6により表される)。実施例2に記載された工程パラメータを、この評価に用いた。この評価のために生成された試料を、カプセル中に充填し、プリスタパックにして、20および40の温度で

10

20

30

40

50

1ヶ月までの期間、貯蔵した。表10は、エアロゾルの評価結果を詳述し、表11は、固体状態の分析検査結果を詳述する（テストされた全ての粉末は、一貫したA-T1 XRDパターンを示し、DSCを介するゾルミトリプタン融解転移の指標を示さなかった）。用いられた配合比および加工条件下では、全ての3種の配合剤は、40で1ヶ月までの貯蔵後にFPF < 5.6に關して安定していた。

【表10】

表10

バッチ	配合	条件	FPF<5.6 (%)
189018	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:M-250:DPPC:NaCl	t=0	73
		20°C	62
			72
		40°C	76
			72
		t=0	71
189019	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:M-200:DPPC:NaCl	20°C	63
			66
		40°C	79
			67
		t=0	65
		20°C	63
189020	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl		72
	40°C	66	
		68	

10

20

30

40

【表11】

表11

バッチ	配合	条件	TGA-120 (%)	低T1 (°C)	低T2 (°C)	再結晶化 (°C)	再結晶化 ΔH (J/g)
189018	15:65:18:2 ゾルミトリプタ ン:M250:DPPC:NaCl	t=0	3.21	39.1	42.6, 45.3	61.6 (ブロ ード)	2.23
		20°C 1ヶ月	2.93	42.8	45.1, 50.6	69.8 (ブロ ード)	2.67
		40°C 1ヶ月	2.3	43.0	45.9, 53.5	77.3 (ブロ ード)	2.2
189019	15:65:18:2 ゾルミトリプタ ン:M200:DPPC:NaCl	t=0	2.53	38.9	42	64.7 (ブロ ード)	2.07
		20°C 1ヶ月	1.84	45.6	48.1	67.2 (ブロ ード)	2.15
		40°C 1ヶ月	2.04	41.1	45.6, 57.3	71.6 (ブロ ード)	0.311
189020	15:65:18:2 ゾルミトリプタ ン:SD30:DPPC:NaCl	t=0	2.9	37.8	40.8, 43.3	63.5 (ブロ ード)	1.5
		20°C 1ヶ月	2.41	39.9	42.8, 48.8	64.8 (ブロ ード)	2.27
		40°C 1ヶ月	2.14	37.3	39.5, 52.9	65.3 (ブロ ード)	0.34

【0089】

実施例5 - 様々なDPPC : NaCl比の影響

この評価は、SD-30を含む15%ゾルミトリプタン配合剤において異なるDPPC : NaCl比をスクリーニングするために実施した。実施例2に記載された工程パラメー

50

夕を、評価される粉末を生成するために用いた。5種の異なる比を評価して、この評価の際に生成された粉末をカプセル中に充填し、ブリスタパックにして、20および40の温度で1ヶ月までの期間、貯蔵した。表12は、安定性試料を評価した後に得られたエアロゾルデータを列挙しており、表13は、固体状態データを列挙する。DPPCに対して塩化ナトリウム量を増加させると、粒子サイズの増加およびFFPの減少が得られ、FFP < 5.6の顕著な降下の欠如によって示される通り、物理的変換への安定性は、検査された全ての配合剤で良好であった。

【表12】

表12

バッチ	配合	条件	VMGD (μm)	FFP<5.6 (%)
189020	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	5.4	65
		20°C	2週間	NT
			1ヶ月	NT
		40°C	2週間	NT
			1ヶ月	NT
		t=0	5.7	56
189021	15:65:15:5 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl	20°C	2週間	NT
			1ヶ月	NT
		40°C	2週間	NT
			1ヶ月	NT
		t=0	6.7	58
		20°C	2週間	NT
189023	15:65:12:8 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl		1ヶ月	NT
	40°C	2週間	NT	
		1ヶ月	NT	
	20°C	2週間	NT	
		1ヶ月	NT	
	t=0	10.2	55	
189024	15:65:8:12 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl	20°C	2週間	NT
			1ヶ月	NT
		40°C	2週間	NT
			1ヶ月	NT
		t=0	12.4	46
		20°C	2週間	NT
189026	15:65:0:20 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl		1ヶ月	NT
	40°C	2週間	NT	
		1ヶ月	NT	
	t=0	12.4	49	
	20°C	2週間	NT	
		1ヶ月	NT	
	t=0	12.4	48	
	40°C	2週間	NT	
		1ヶ月	NT	
	t=0	12.4	50	

10

20

30

【表13】

バッチ	配合	条件	XRPD	TGA-120 (%)	低T1 (°C)	低T2 (°C)	再結晶化 (°C)	再結晶化 ΔH (J/g)	融点 (°C)
189020	15:65:18:2 ゾルミトリプタ ン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0 20°C, 1ヶ月	A-T1 2.9	37.8	40.8, 43.3	63.5 (ブロード)	1.5	n. d.	n. d.
189021	15:65:15:5 ゾルミトリプタ ン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0 20°C, 1ヶ月	A-T1 2.41	39.9	42.8, 48.8	64.8 (ブロード)	2.27	n. d.	n. d.
189023	15:65:12:8 ゾルミトリプタ ン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0 20°C, 1ヶ月	A-T1 2.17	39.5	41.7, 45.6	61.4 (ブロード)	1.74	n. d.	n. d.
189024	15:65:8:12 ゾルミトリプタ ン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0 20°C, 1ヶ月	A-T2 2.34	40.7	42.7, 54.7, 70.7	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
189026	15:65:0:20 ゾルミトリプタ ン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0 20°C, 1ヶ月	A-T2 2.02	38.2	40.5	51.3 (ブロード)	3	n. d.	n. d.
			A-T2 1.76	45.4	48.2	62.3 (ブロード)	4.04	n. d.	n. d.
			A-T2 3.18	40.3	52.6	59.0 (ブロード)	0.823	105.1	166.8
			A-T2 1.97	41.8	52.3	62.2 (ブロード)	4.44	164?	
			A-T2 1.97	41	55.7	64.5 (ブロード)	1.19	n. d.	

表13

【0090】

実施例6 - NaClをクエン酸ナトリウムで置換えることの影響

この評価は、15%ゾルミトリプタン配合剤において塩化ナトリウムをクエン酸ナトリウムで置換えることの影響を観察するために実施した。両方の塩の5%および20%の2種の負荷を試した。実施例2に列挙された工程パラメータを、評価される粉末を生成する

ために用いた。この評価の際に生成された粉末をカプセル中に充填し、プリスタパックにして、20および40℃の温度で1ヶ月までの期間、貯蔵した。表14は、この評価でのエアロゾル安定性データをまとめ、表15は、固体状態安定性データをまとめる。クエン酸ナトリウムは、塩化ナトリウムで認められるものと類似の結果を生じた。DPPCを有さない粉末は、DPPCを含むものと比較してかなり高いgPDSを有する。DPPCを含有する粉末のFFFは、DPPCを有さないものよりもかなり高く、全ての粉末のFFFは、この安定性評価の期間、安定していた。

【表14】

表14

バッチ	配合	条件	VMGD (μm)	FPR<5.6 (%)
189021	15:65:15:5 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	5.7	56
		20℃	2週間	NT
			1ヶ月	NT
		40℃	2週間	NT
			1ヶ月	NT
189022	15:65:15:5 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:クエン酸Na	t=0	5.9	64
		20℃	2週間	NT
			1ヶ月	NT
		40℃	2週間	NT
			1ヶ月	NT
189026	15:65:20 ゾルミトリプタン:SD-30:NaCl	t=0	12.4	46
		20℃	2週間	NT
			1ヶ月	NT
		40℃	2週間	NT
			1ヶ月	NT
189027	15:65:20 ゾルミトリプタン:SD-30:クエン酸Na	t=0	15.3	44
		20℃	2週間	NT
			1ヶ月	NT
		40℃	2週間	NT
			1ヶ月	NT

10

20

30

【表15】

配合 バッヂ	条件	XRPD	TGA-120 (%)	低T1 (°C)	低T2 (°C)	再結晶化 (°C)	再結晶化 ΔH (J/g)	融点(°C)
189021 15:65:15.5 ソルミトリブ タン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0 20°C, 1ヶ月	A-T1 3.01	38.5	41.9		62.3 (プロード)	1.08	162.4
	40°C, 1ヶ月	A-T1 2.17	39.5	41.7, 45.6		61.4 (プロード)	1.74	n.d.
189022 15:65:15.5 ソルミトリブ タン:SD-30:DPPC:クエン 酸Na	t=0 20°C, 1ヶ月	A-T1 3.12	39.3	41.7		58.9 (プロード)	2.16	159.1
	40°C, 1ヶ月	A-T1 3.01	40.4	47		61.7 (プロード), 81.3	1.48	169.3
189026 15:65:20 ソルミトリブタ ン:SD-30:NaCl	t=0 20°C, 1ヶ月	A-T2 3.18	40.3	52.6		59.0 (プロード)	0.823	105.1
	40°C, 1ヶ月	A-T2 2.62	41.8	52.3		62.2 (プロード)	4.44	164
189027 15:65:20 ソルミトリブタ ン:SD-30:クエン酸Na	t=0 20°C, 1ヶ月	A-T2 1.97	41	55.7		64.5 (プロード)	1.19	n.d.
	40°C, 1ヶ月	A-T2 2.91	40.3	52.4	n.d.	n.d.	157	

表15

【0091】

実施例7 - DPPCをDSPCで置換することの影響

この評価は、SD-30およびNaClを含む15%ゾルミトリプタン配合剤においてDSPCをDPPCで置換えることの影響を観察するために実施した。実施例2に列挙された工程パラメータを、評価される粉末を生成するために用いた。この評価の際に生成された粉末をカプセル中に充填し、プリスタパックにして、20および40の温度で1ヶ月までの期間、貯蔵した。表16は、この安定性試験の期間でのFFP<5.6およびgPSD測定を詳述し、表17は、固体状態特性の測定を詳述する。DSPC配合剤のgPSDは、DPPC配合剤よりもかなり高かった。DPPC配合剤のFFP<5.6は、DSPC配合剤よりも高かった。しかし両方の配合剤は、この評価期間では比較的安定なFFP<5.6値を有する。

【表16】

10

表16

20

バッチ	配合	条件		VMGD (μm)	FFP<5.6 (%)
189020	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0		5.4	65
		20°C	2週間	NT	63
			1ヶ月	NT	72
		40°C	2週間	NT	66
			1ヶ月	NT	68
189025	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DSPC:NaCl	t=0		12	48
		20°C	2週間	NT	52
			1ヶ月	NT	51
		40°C	2週間	NT	53
			1ヶ月	NT	59

【表17】

配合 バッヂ	条件	XRD	TGA-120 (%)	低T1 (°C)	低T2 (°C)	再結晶化 (°C)	再結晶化 ΔH (J/g)	融点 (°C)
189020 15:65:18:2 ブタンミトリ SD-30:DPPC:NaCl	t=0	A-T1	2.9	37.8	40.8, 43.3	63.5 (ブロード)	1.5	n. d.
	20°C 1ヶ月	A-T1	2.41	39.9	42.8, 48.8	64.8 (ブロード)	2.27	n. d.
189025 15:65:18:2 ブタンミトリ SD-30:DSPC:NaCl	40°C 1ヶ月	A-T1	2.14	37.3	39.5, 52.9	65.3 (ブロード)	0.34	n. d.
	t=0	A-T2	2.36	39.4	51.6	64.3 (ブロード)	2.42	n. d.
189025 15:65:18:2 ブタンミトリ SD-30:DSPC:NaCl	20°C 1ヶ月	A-T2	2.23	40.1	51.9	63.6 (ブロード)	5.56	166.6
	40°C 1ヶ月	A-T2	2.03	41.2	55.8	65.5, 81.6 (両者ともブロード)	1.49, 1.66	n. d.

表17

【0092】

実施例8 - SD-30に基づく配合剤へのL-ロイシン添加の影響

この評価は、SD-30、DPPC および NaCl を含む 15% ゾルミトリプタン配合剤の安定性に及ぼす L-ロイシン添加の影響を観察するために実施した。実施例 2 に列挙された工程パラメータを、これらの配合剤を噴霧乾燥するために用いた。これらの粉末をカプセル中に充填し、プリスタパックにして、20 および 40 の温度で 1 ヶ月までの期間、貯蔵した。表 18 は、この安定性試験の期間での FPF < 5.6 および gPSD 測定を詳述し、表 19 は、固体状態特性の測定を詳述する。全ての粉末は、この安定性評価の期間、比較的安定な FPF < 5.6 を有する。他の配合剤に比較して、5% L-ロイシン配合剤（バッチ 189028）の FPF < 5.6 はより低く、gPSD はより高かった。

【表 18】

表 18

バッチ	配合	条件	VMGD (μm)	FPF<5.6 (%)
189020	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	5.4	65
		20°C	2 週間	NT
			1 ヶ月	NT
		40°C	2 週間	NT
			1 ヶ月	NT
189028	15:60:5:18:2 ゾルミトリプタン:SD-30:L-ロイシン:DPPC:NaCl	t=0	15.5	41
		20°C	2 週間	NT
			1 ヶ月	NT
		40°C	2 週間	NT
			1 ヶ月	NT
189029	15:55:10:18:2 ゾルミトリプタン:SD-30:L-ロイシン:DPPC:NaCl	t=0	6	60
		20°C	2 週間	NT
			1 ヶ月	NT
		40°C	2 週間	NT
			1 ヶ月	NT
189030	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl	t=0	5.7	72
		20°C	2 週間	NT
			1 ヶ月	NT
		40°C	2 週間	NT
			1 ヶ月	NT

10

20

30

【表19】

バッチ	配合	条件	TGA-120 (%)	低T1 (°C)	低T2 (°C)	再結晶化 (°C)	再結晶化 ΔH (J/g)	融点 (°C)
189020	15:65:18:2 ゾルミトリタ ン:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	2.9	37.8	40.8, 43.3	63.5 (ブロード)	1.5	n. d.
		20°C 1ヶ月	2.41	39.9	42.8, 48.8	64.8 (ブロード)	2.27	n. d.
189028	15:60:5:18:2 ゾルミト リプタン:SD-30:L-ロイ シン:DPPC:NaCl	t=0	3.93	39.7	52.1	不明瞭	不明瞭	n. d.
		20°C 1ヶ月	2.6	41.4	52.7	不明瞭	不明瞭	n. d.
189029	15:55:10:18:2 ゾルミ トリプタン:SD-30:L-ロ イシン:DPPC:NaCl	t=0	2.82	38.5	41.3, 43.1	56.1 (ブロード)	4.85	150
		20°C 1ヶ月	2.17	約42	49.4	不明瞭	不明瞭	n. d.
189030	15:65:18:2 ゾルミトリ ターン:L-ロイシン: DPPC:NaCl	t=0	1.99	41.7	43.5	58.7 (ブロード)	1.85	n. d.
		20°C 1ヶ月	1.47	37.4	40.8, 55.8	68.5 (ブロード)	3.45	155
				42.5	47.6	68.5 (ブロード)	5.02	168
			40°C 1ヶ月	0.78	40.1	43.4, 57.3	3.94	170

表19

【0093】

実施例9 - 一定のゾルミトリプタン負荷での様々なSD-30:DPPC比の影響
この評価は、噴霧乾燥ゾルミトリプタン配合剤のエアロゾルおよび固体状態の特性に及ぼす様々なSD-30:DPPC比の影響を理解するために実施した。18%、38%、

5.8%、および7.8%のDPPS負荷を利用して生成された粉末をカプセル中に充填し、プリスタパックにして、20および40℃の温度で1ヶ月までの期間、貯蔵した。これらの粉末の生成に用いられた工程パラメータは、実施例2に示されたものと類似していた。表20は、FPF<5.6およびgPSD測定を詳述し、表21は、この安定性試験の期間での固体状態特性の測定を詳述する。DPPCの1.8%負荷を有する粉末は、他の粉末と比較してより高いgPSDを有することが観察された。テストされた全ての粉末のFPF<5.6は、全ての貯蔵条件にわたり比較低安定していた。

【表20】

表20

バッチ	配合	条件	VMGD (μm)	FPF<5.6 (%)
189082	15:65:18:2 グルミトリプタン FB:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	6.4	73
		40℃	2週間	NT
			1ヶ月	74
189083	15:45:38:2 グルミトリプタン FB:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	3.7	75
		40℃	2週間	NT
			1ヶ月	74
189084	15:25:58:2 グルミトリプタン FB:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	3.1	73
		40℃	2週間	NT
			1ヶ月	77
189085	15:5:78:2 グルミトリプタン FB:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	4.3	64
		40℃	2週間	NT
			1ヶ月	68

10

20

【表21】

#	配合	条件	XRPD	TGA-120 (%)	低T1 (°C)	低T2 (°C)	再結晶化 (°C)	再結晶化 ΔH (J/g)	融点 (°C)
189082	15:65:18:2 ゾルミトリブ タン FB:SD-30:DPPC:NaCl	t=0 40°C 1ヶ月	A-T2	3.64	36.9	39.4	52.9, 65.5	n.c., 1.45	n.d.
189083	15:45:38:2 ゾルミトリブ タン FB:SD-30:DPPC:NaCl	t=0 40°C 1ヶ月	A-T2	2.76	36.3	39.0, 51.7	54.8, 74.8	n.c., n.c.	n.d.
189084	15:25:58:2 ゾルミトリブ タン FB:SD-30:DPPC:NaCl	t=0 40°C 1ヶ月	A-T2	2.61	36.7	39.3, 50.8	74.9	n.c.	157
189085	15:5:78:2 ゾルミトリブタ ン FB:SD-30:DPPC:NaCl	t=0 40°C 1ヶ月	A-T2	2.79	36.8	39.7, 54.6	n.c.	n.c.	n.d.
			A-T2	3.17	36.8	39.1, 56.4	72.5	n.c.	162
			A-T2	2.94	36.9	39.4, 59.7	n.c.	n.c.	n.d.
			A-T2	2.94	36.9	39.2, 59.5	n.c.	n.c.	n.d.

表21

【0094】

実施例10 - 様々な水相：有機相比、出口温度、およびエアキャップ構成の評価
この評価は、2種の変動条件：(i)より高い出口温度にて様々な水相：有機相比での
様々なエアキャップ構成、および(ii)同じエアキャップ構成および水相：有機相比で

の様々な出口温度、を比較するために実施した。SD-30に基づく系およびL-ロイシン担体系の両方を評価した。これらの実施の工程パラメータを、表22にまとめる。

【表22】

表22

評価	水相:有機相比およびエアキャップの変動	評価1		評価2	
		出口温度の変動			
パラメータ	総固体濃度 (g/L)	4		4	
	入口温度 (°C)	103		103	79
	出口温度 (°C)	60		60	44
	乾燥気体速度 (kg/時間)	100	128	128	118
	霧化気体の流速 (g/分)	22		22	
	水相の流速 (mL/分)	8	16	16	
	有機相の流速 (mL/分)	32	24	24	
	二次乾燥気体の流速 (kg/時間)	0		0	
	二次乾燥気体の温度 (°C)	0		0	
	生成物フィルターのページガスの流速 (scfh)	15		15	
霧化ノズル	エアキャップ	67-6-20-150	67147	67147	
	フルイドキャップ	2850		2850	

10

20

【0095】

表23は、この評価の一部として実施された噴霧乾燥の実施をまとめる。

【表23】

表23

有効成分	担体	水相:有機相比	エアキャップ / フルイドキャップ	出口温度 (°C)
15% グルミトリ ブタン	SD-30 (65%) + DPPC (18%) + NaCl (2%)	20:80	67-6-20-150/2850	60
		40:60	67147/2850	60
				44
	L-ロイシン (65%) + DPPC (18%) + NaCl (2%)	20:80	67-6-20-150/2850	60
		40:60	67147/2850	60
				44

30

【0096】

カプセル中に充填されプリスタックされた粉末を、1ヶ月の期間、20および40での安定性について評価した。表24および25は、SD-30に基づく配合剤およびロイシンに基づく配合剤それぞれのエアロゾル性安定性測定を列挙し、表26は、SD-30およびロイシンに基づく配合剤の固体状態安定性挙動を列挙する。

【表24】

表24

ロット#	配合	条件	VMGD (μm)	かさ密度 (g/cc)	タップ密度 (g/cc)	FPF (%)
189112	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl (六孔エアキャップ, 60°C出口)	t=0	6.3	0.05	0.07	70
		20°C	2週間	4.9	NT	74
			1ヶ月	NT	NT	74
		40°C	2週間	4	NT	74
			1ヶ月	NT	NT	78
		t=0	4.7	0.05	0.08	76
189103	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl (単孔エアキャップ, 60°C出口)	20°C	2週間	4.2	NT	74
			1ヶ月	NT	NT	73
		40°C	2週間	4.8	NT	76
			1ヶ月	NT	NT	79
		t=0	4.0	0.06	0.08	81
189104	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:SD-30:DPPC:NaCl (単孔エアキャップ, 44°C出口)	20°C	2週間	3.6	NT	80
			1ヶ月	NT	NT	79
		40°C	2週間	4.0	NT	71
			1ヶ月	NT	NT	83

【表25】

表25

ロット#	配合	条件	VMGD (μm)	かさ密度 (g/cc)	タップ密度 (g/cc)	FPF (%)
189113	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl (六孔エアキャップ, 60°C出口)	t=0	6	0.09	0.13	64
		20°C	2週間	7.5	NT	62
			1ヶ月	NT	NT	65
		40°C	2週間	8.1	NT	56
			1ヶ月	NT	NT	61
		t=0	2.7	0.07	0.13	81
189105	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl (単孔エアキャップ, 60°C出口)	20°C	2週間	2.9	NT	84
			1ヶ月	NT	NT	85
		40°C	2週間	3.3	NT	82
			1ヶ月	NT	NT	77
		t=0	2.9	0.06	0.11	83
189106	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl (単孔エアキャップ, 44°C出口)	20°C	2週間	3.1	NT	83
			1ヶ月	NT	NT	86
		40°C	2週間	3.1	NT	83
			1ヶ月	NT	NT	81

【0097】

総括すると、SD-30に基づく配合剤のgPSDは、ロイシンに基づく配合剤よりも比較的高かった。異なるSD-30に基づく配合剤の間で、gPSDは、エアキャップ構成、溶媒比、および出口温度を変化させる過程で一定のままであることが観察された。しかし、異なるロイシンに基づく配合剤の間で、両方の出口温度で単孔ノズルを用いて生成されたものと比較して六孔ノズルを用いて生成された粉末では、gPSDはより高かった。

【0098】

44 の出口温度で生成されたSD-30およびロイシン粉末の両方のFPF < 5 . 6 は、六孔エアキャップ(20 : 80 水相：有機相比)および単孔エアキャップ(40 : 60 水相：有機相比)の両方により60 で生成されたものよりもかなり高かった。単孔ノズルおよび40 : 60 の水相：有機相比を用いて60 の出口で生成された粉末に關

10

20

30

40

50

して、ロイシンを基にした配合剤は、対応するSD-30に基づく配合剤よりも高いFPF < 5.6を有する。六孔ノズルおよび20:80の水相：有機相比を用いて60℃の出口で生成された粉末に関して、SD-30に基づく配合剤は、対応するL-ロイシンに基づく配合剤よりも高いFPF < 5.6を有する。

【表26】

バッチ	配合	条件	XRPD	TGA-120 (%)	低T1 (℃)	低T2 (℃)	再結晶化 (℃)	再結晶化 ΔH (J/g)	融点(℃)
189112	30:50:18:2 ゾルミトリブタジン :SD-30:DPPC:NaCl (六孔エアキヤップ, 60℃ 出口)	t=0	A-T2	3.31	38.5	40.6	69.4	1.86	148.7, 167.2
	20℃ 1ヶ月	2週間	A-T2	2.62	39.1	41.6, 44.3	69.8	3.68	160
	40℃ 1ヶ月	2週間	A-T2	2.5	38.6	41.2, 44.3	66.9	3.17	161
	40℃ 1ヶ月	2週間	A-T2	2.7	37.4	40.9	55.2, 64.8, 81.8	n. c.	n. d.
189103	30:50:18:2 ゾルミトリブタジン :SD-30:DPPC:NaCl (单孔エアキヤップ, 60℃ 出口)	t=0	A-T2	1.64	38.5	40.4	55.7, 65.0, 85.8	n. c.	n. d.
	20℃ 1ヶ月	2週間	A-T2	2.2	37.9	39.8, 45.7	77.6	n. c.	n. d.
	40℃ 1ヶ月	2週間	A-T2	2.71	39.2	42	69.4	4.07	n. d.
	40℃ 1ヶ月	2週間	A-T2	2.29	39.8	42.1, 52.7	80.3	5.69	157
189104	30:50:18:2 ゾルミトリブタジン :SD-30:DPPC:NaCl (单孔エアキヤップ, 44℃出口)	t=0	A-T2	1.46	40.7	42.6, 45.2	71.6	6.35	n. d.
	20℃ 1ヶ月	2週間	A-T2	1.99	39.6	41.8	66.8	3.81	n. d.
	40℃ 1ヶ月	2週間	A-T2	2.95	37.8	40.5, 50.9	66.8	6.32	n. d.
	40℃ 1ヶ月	2週間	A-T2	2.54	39.2	41.8, 53.1	82.5	n. c.	n. d.
189113	30:50:18:2 ゾルミトリロイシン :DPPC:NaCl (六孔エアキヤップ, 60℃ 出口)	t=0	PC-T2	0.3	36.0	42.6, 60.5	107.3	0.21	n. d.
	20℃ 1ヶ月	2週間	PC-T2	0.5	34.4	51.9, 69.2	98.2, 155.1	0.54, n. c.	n. d.
	40℃ 1ヶ月	2週間	PC-T2	0.73	36.8	53.4, 69.4	89.8, 166.3	n. c., n. c.	n. d.
	40℃ 1ヶ月	2週間	PC-T2	0.65	36.0	54.2, 69.1	92.7, 145.0	n. c., 0.85	n. d.
189105	30:50:18:2 ゾルミトリロイシン :DPPC:NaCl (单孔エアキヤップ, 60℃ 出口)	t=0	PC-T2	0.68	39.8	55.6, 69.2	94.6, 159.0	n. c., n. c.	n. d.
	20℃ 1ヶ月	2週間	PC-T2	0.41	36.4	52.1, 68.1	105.6, 147.2	0.62, 1.40	n. d.
	40℃ 1ヶ月	2週間	PC-T2	0.5	37.9	52.4, 68.9	99.9	0.98	n. d.
	40℃ 1ヶ月	2週間	PC-T2	0.97	33.7	53.1, 68.2	87.2	2.17	n. d.
189106	30:50:18:2 ゾルミトリロイシン :DPPC:NaCl (单孔エアキヤップ, 44℃出口)	t=0	PC-T2	0.67	34.8	54.2, 69.1	96.3	n. c.	n. d.
	20℃ 1ヶ月	2週間	PC-T2	0.85	36.6	54.3, 69.0	93	n. c.	n. d.
	40℃ 1ヶ月	2週間	PC-T2	0.35	41.7	54.5, 68.3	105.1, 160.1	0.32, n. c.	n. d.
	40℃ 1ヶ月	2週間	PC-T2	0.58	40.8	55.6, 68.7	97.7, 135.5	1.40, n. c.	n. d.

表26

【0099】

実施例 11 - 実施の際の捕集容器温度および試料の均一性の評価

2種のパラメータ：(1) 5時間のゾルミトリプタン噴霧乾燥実施で生成される粉末の均一性、および(2) 噴霧乾燥ゾルミトリプタン配合剤のエアロゾルおよび固体状態安定性に及ぼす捕集容器温度の影響、を評価するために、配合剤Aを用いて一連の実験を実施した。粉末の均一性を、4種の異なる捕集容器温度：2、20、40、および60

で分析した。4種の試料：(i) 初期画分(1時間後に捕集)、(ii) 中期画分(3時間後に捕集)、(iii) 終期画分(5時間後に捕集)、および(iv) 最初の3種の画分の複合物である複合試料、を分析した。捕集容器温度とは別に、表27に列挙されるパラメータを、以下に列挙される配合剤の全ての噴霧乾燥に用いた。これらの評価の際に捕集された粉末をサイズ00カプセル(Qual-i-V、カラーHP OP White 10

8)中に充填し、アルミニウムパウチに包装して、安定性について評価した。

【表27】

表27：実施例11に用いられた噴霧乾燥パラメータ

		値
パラメータ	総固体濃度(g/L)	4
	入口温度(°C)	103
	出口温度(°C)	60
	乾燥気体速度(kg/時間)	128
	霧化気体の流速(g/分)	22
	水相の流速(mL/分)	16
	有機相の流速(mL/分)	24
	生成物フィルターのノベージガスの流速(scfh)	15
霧化ノズル	エアキヤップ	67147
	フレイドキヤップ	2850

【0100】

20 の捕集容器温度の場合の安定性評価期間のエアロゾルデータを、表28に示す。FPF<5.6の値が、t=0および安定性評価期間の両方で、全ての4種の試料の間で一貫していることが観察された。

【表28】

表28：15%ゾルミトリプタンのFPF<5.6安定性データ(捕集容器の温度=20°C)

ロット#	条件	画分	条件	FPF<5.6 (%)
189150	15:65:18:2 ゾルミトリプタン: L-ロイシン:DPPC:NaCl (捕集容器の温度=20°C)	画分1 (初期)	t=0	78
			20°C	1ヶ月
			40°C	1ヶ月
		画分2 (中期)	t=0	83
			20°C	1ヶ月
			40°C	1ヶ月
		画分3 (終期)	t=0	79
			20°C	1ヶ月
			40°C	1ヶ月
		複合	t=0	79
			20°C	2週間
				76
			1ヶ月	83
			2週間	80
			1ヶ月	75

【0101】

10

20

30

40

50

20 で捕集された全ての4種の試料の固体状態特徴づけデータを、表29に列挙する。
。

【表29】

表29：15%ゾルミトリプタン配合剤の固体状態安定性データ（捕集容器の温度=20°C）

配合	画分	条件	TGA-120 (%)	低T1 (°C)	低T2 (°C)	再結晶化 (°C)	融点 (°C)
15:65:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl (捕集容器の温度=20°C) (ロット# 189150)	画分1 (初期)	t=0	0.35	31.6	53.5, 68.7	109.2, 156.9	n. d.
		20°C 1ヶ月	0.55	42.1	49.0, 68.5	n. c.	n. d.
		40°C 1ヶ月	0.56	40.1	53.0, 69.5	140.5	n. d.
	画分2 (中期)	t=0	0.53	37.9	51.2, 68.9	106.7, 133.8	n. d.
		20°C 1ヶ月	0.57	41.8	49.2, 68.5	101.5, 133.8	n. d.
		40°C 1ヶ月	0.48	40.3	53.5, 69.5	136.3	n. d.
	画分3 (終期)	t=0	0.45	35.0	51.4, 68.8	105.0, 140.7	n. d.
		20°C 1ヶ月	0.48	42.3	49.1, 68.6	100.9, 131.1	n. d.
		40°C 1ヶ月	0.55	41.4	53.2, 69.4	137.1	n. d.
	複合	t=0	0.46	36.2	51.3, 68.6	105.0, 138.7	n. d.
		20°C 2週間	0.41	41.9	49.2, 68.8	138.7	n. d.
		1ヶ月	0.49	41.7	49.1, 68.4	102.7, 135.8	n. d.
		40°C 2週間	0.55	38.0	52.5, 68.9	138.2	n. d.
		1ヶ月	0.50	41.1	52.3, 68.9	138.7	n. d.

【0102】

全ての画分は、t = 0、2週間、および1ヶ月の時点、ならびに貯蔵条件で本質的に同等であった。XRDは、全てのロットおよび画分が同等で、部分的に結晶性であることを示し、全ての回折ピークが賦形剤ロイシンおよびDPPCに起因していた。t = 0での配合剤Aロット189150の代表的なXRDディフラクトグラムを、この配合剤の特徴として同定されたピーク位置 (PC-T2パターン)と共に図5に示す。ディフラクトグラムの検出可能な変化は、安定性に関して観察されなかった。TGAは、ロットおよび画分内で一貫した重量減少を示し、120まで約0.5%の減少であった。全てのロットのDSCが、約90~155の領域でプロードな発熱転移を示し、熱再結晶化を示唆する。

【0103】

40 の捕集容器温度の場合の安定性評価期間のエアロゾルデータを、表30に示す。FPF<5.6の値が、t = 0および安定性評価期間の両方で、全ての4種の試料で一貫していることが観察された。

【表30】

表30：15%ゾルミトリプタンのFPF<5.6安定性データ（捕集容器の温度=40°C）

ロット#	条件	画分	条件		FPF<5.6 (%)
			t=0	20°C 1ヶ月	
189152	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl (捕集容器の温度=40°C)	画分1 (初期)	t=0		78
			20°C	1ヶ月	83
			40°C	1ヶ月	74
		画分2 (中期)	t=0		82
			20°C	1ヶ月	86
			40°C	1ヶ月	76
		画分3 (終期)	t=0		71
			20°C	1ヶ月	84
			40°C	1ヶ月	78
		複合	t=0		79
			20°C	2週間	80
			1ヶ月		83
			40°C	2週間	80
			1ヶ月		75

10

20

30

40

50

【0104】

40 で捕集された全ての4種の試料の固体状態特徴づけデータを、表31に列挙する。

【表31】

表31：15%ゾルミトリプタン配合剤の固体状態安定性データ (捕集容器の温度=40°C)

条件	画分	条件	TGA-120 (%)	低T 1 (°C)	低T 2 (°C)	再結晶化 (°C)	融点 (°C)
15:65:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl (捕集容器の温度=40°C) (ロット# 189152)	画分1 (初期)	t=0	0.38	38.8	51.8, 68.4	113.4, 142.6	n. d.
		20°C 1ヶ月	0.57	41.3	50.5, 68.6	90-150 (範囲)	n. d.
		40°C 1ヶ月	0.56	40.2	52.7, 69.4	136.3	n. d.
	画分2 (中期)	t=0	0.32	38.1	52.2, 68.3	100-150 (範囲)	n. d.
		20°C 1ヶ月	0.57	42.0	51.1, 68.5	101.7, 128.1	n. d.
		40°C 1ヶ月	0.66	39.8	53.3, 69.3	133.3	n. d.
	画分3 (終期)	t=0	0.39	38.2	52.5, 68.3	90-140 (範囲)	n. d.
		20°C 1ヶ月	0.54	40.7	50.3, 68.5	100.4, 133.3	n. d.
		40°C 1ヶ月	0.57	39.0	53.2, 69.3	134.1	n. d.
	複合	t=0	0.38	39.4	52.5, 68.4	90-150 (範囲)	n. d.
		20°C 2週間	0.55	39.9	51.6, 69.0	90-150 (範囲)	n. d.
		1ヶ月	0.63	41.5	50.2, 68.4	101.2, 130.5	n. d.
		40°C 2週間	0.61	37.5	52.8, 69.1	90-150 (範囲)	n. d.
		1ヶ月	0.57	37.5	51.7, 68.9	138.8	n. d.

【0105】

各ロット内で、全ての画分は、t = 0、2週間、および1ヶ月の時点、ならびに貯蔵条件で本質的に同等であった。X R P D は、全てのロットおよび画分が同等で、部分的に結晶性であることを示し、全ての回折ピークが賦形剤に起因した。ディフラクトグラムの検出可能な変化は、安定性に関して観察されなかった。T G A は、ロットおよび画分内で一貫した重量減少を示し、120まで約0.5%の減少であった。全てのロットのD S C が、約90~155の領域でプロードな発熱転移を示し、熱再結晶化を示唆する。

【0106】

60 の捕集容器温度の場合の安定性評価期間のエアロゾルデータを、表32に示す。F P F < 5.6 の値が、t = 0 および安定性評価期間の両方で、全ての4種の試料で一貫していることが観察された。

【表32】

表32：15%ゾルミトリプタンのF P F < 5.6 安定性データ (捕集容器の温度=60°C)

ロット#	条件	画分	条件	F P F < 5.6 (%)
189154 15:65:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl (捕集容器の温度=60°C)	画分1 (初期)	t=0		75
		20°C 1ヶ月		79
		40°C 1ヶ月		67
	画分2 (中期)	t=0		81
		20°C 1ヶ月		82
		40°C 1ヶ月		72
	画分3 (終期)	t=0		79
		20°C 1ヶ月		84
		40°C 1ヶ月		73
	複合	t=0		78
		20°C 2週間		87
		1ヶ月		82
		40°C 2週間		70
		1ヶ月		73

【0107】

60 で捕集された全ての4種の試料の固体状態特徴づけデータを、表33に列挙する

10

20

30

40

50

【表33】

表33：15%ゾルミトリプタン配合剤の固体状態安定性データ（捕集容器の温度=60°C）

条件	画分	条件	TGA-120 (%)	低T1 (°C)	低T2 (°C)	再結晶化 (°C)	融点 (°C)
15:65:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl (捕集容器の温度=60°C) (ロット# 189154)	画分1 (初期)	t=0	0.388	37.1	47.9, 68.0	90-150 (範用)	n.d.
		20°C 1ヶ月	0.65	41.6	48.3, 68.0	101.0, 134.0	n.d.
		40°C 1ヶ月	0.60	37.2	49.2, 68.4	132.3	n.d.
	画分2 (中期)	t=0	0.28	38.0	47.0, 67.5	100-150 (範用)	n.d.
		20°C 1ヶ月	0.65	41.9	48.2, 67.8	101.4, 129.2	n.d.
		40°C 1ヶ月	0.56	37.2	49.0, 68.3	132.9	n.d.
	画分3 (終期)	t=0	0.27	37.2	47.6, 68.0	90-155 (範用)	n.d.
		20°C 1ヶ月	0.53	41.8	47.8, 67.8	100-150 (範用)	n.d.
		40°C 1ヶ月	0.46	35.0	48.7, 68.1	110-150 (範用)	n.d.
	複合	t=0	0.44	41.5	47.5, 68.0	90-150 (範用)	n.d.
		20°C 2週間	0.54	41.1	48.2, 67.9	90-150	n.d.
		1ヶ月	0.54	40.5	48.2, 67.8	102.2, 133.7	n.d.
		40°C 2週間	0.63	36.9	49.1, 69.2	133 (110-140)	n.d.
		1ヶ月	0.59	36.8	49.1, 68.4	135.1	n.d.

【0108】

各ロット内で、全ての画分は、t = 0、2週間、および1ヶ月の時点、ならびに貯蔵条件で本質的に同等であった。X R P D は、全てのロットおよび画分が同等で、部分的に結晶性であることを示し、全ての回折ピークが賦形剤に起因した。ディフラクトグラムの検出可能な変化は、安定性に関して観察されなかった。T G A は、ロットおよび画分内で一貫した重量減少を示し、120まで約0.5%の減少であった。全てのロットのD S C が、約90~155の領域でプロードな発熱転移を示し、熱再結晶化を示唆する。

【0109】

2の捕集容器温度の場合の安定性評価期間のエアロゾルデータを、表31に示す。F P F < 5.6の値が、t = 0での全ての4種の試料で一貫していることが観察された。しかし40での1ヶ月後に、全ての試料が、F P F < 5.6のわずかな降下を示す。以下の表34は、捕集容積が2で維持された時に採取された各試料のF P F < 5.6値を列挙する。

【表34】

表34：15%ゾルミトリプタンのF P F < 5.6 安定性データ（捕集容器の温度=2°C）

ロット#	条件	画分	条件	F P F < 5.6 (%)
189156	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl (捕集容器の温度=2°C)	画分1 (初期)	t=0	79
			20°C 1ヶ月	79
			40°C 1ヶ月	65
		画分2 (中期)	t=0	77
			20°C 1ヶ月	80
			40°C 1ヶ月	62
		画分3 (終期)	t=0	80
			20°C 1ヶ月	78
			40°C 1ヶ月	66
		複合	t=0	78
			20°C 2週間	80
			1ヶ月	79
			40°C 2週間	74
			1ヶ月	66

【0110】

10

20

30

40

50

60 で捕集された全ての4種の試料の固体状態特徴づけデータを、表35に列挙する。

【表35】

表35：15%ゾルミトリプタンの固体状態安定性データ（捕集容器の温度=2°C）

条件	画分	条件	TGA-120 (%)	低T1 (°C)	低T2 (°C)	再結晶化 (°C)	融点 (°C)
15:65:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl (捕集容器の温度=2°C) (ロット# 189156)	画分1 (初期)	t=0	0.54	35.7	48.7, 68.4	96.1, 133.4	n. d.
		20°C 1ヶ月	0.42	42.6	49.2, 68.2	98.6, 126.4	n. d.
		40°C 1ヶ月	0.87	36.3	48.6, 68.8	131.4	n. d.
	画分2 (中期)	t=0	0.46	36.9	49.5, 68.5	95.5, 125.5	n. d.
		20°C 1ヶ月	0.51	38.7	49.0, 68.2	96.6, 132.8	n. d.
		40°C 1ヶ月	0.81	34.8	49.0, 68.9	127.8	n. d.
	画分3 (終期)	t=0	0.57	36.9	49.9, 68.8	98.2, 128.4	n. d.
		20°C 1ヶ月	0.59	38.7	49.3, 68.2	98.2, 126.5	n. d.
		40°C 1ヶ月	0.64	35.4	48.7, 68.7	133.4	n. d.
	複合	t=0	0.54	36.2	49.3, 68.6	96.5, 132.5	n. d.
		20°C 2週間	0.70	40.9	49.8, 68.4	153 (130-170)	n. d.
		1ヶ月	0.61	39.3	49.4, 68.4	95.7, 130.1	n. d.
		40°C 2週間	0.46	35.4	49.3, 68.7	129 (115-140)	n. d.
		1ヶ月	0.80	34.0	48.8, 68.7	129.5	n. d.

【0111】

各ロット内で、全ての画分は、t = 0、2週間、および1ヶ月の時点、ならびに貯蔵条件で本質的に同等であった。XRPDは、全てのロットおよび画分が同等で、部分的に結晶性であることを示し、全ての回折ピークが賦形剤に起因した（PC-T2パターン）。ディフラクトグラムの検出可能な変化は、安定性に関して観察されなかった。TGAは、ロットおよび画分内で一貫した重量減少を示し、120まで約0.5%の減少であった。全てのロットのDSCが、約90~155の領域でプロードな発熱転移を示し、熱再結晶化を示唆する。

【0112】

実施例12 - 異なる総固体濃度で生成されたゾルミトリプタン配合剤の評価
噴霧緩衝溶液の総固体濃度を上昇させることの影響を検査するために、一連の実験を実施した。2種のエアキャップ：単孔（67147）および六孔（67-6-20-150）を評価した。これらの評価の際に噴霧乾燥された粉末をサイズ00カプセル（Quali-V、カラーHP White 8）中に充填し、アルミニウムパウチに包装して、安定性について評価した。表36に示された噴霧乾燥パラメータを用い、単孔ノズルを使用して粉末を生成した。

【表36】

表36

		値
パラメータ	総固体濃度 (g/L)	2, 4, 6, 8, 10, 12
	入口温度 (°C)	103
	出口温度 (°C)	60
	乾燥気体速度 (kg/時間)	128
	霧化気体の流速 (g/分)	22
	水相の流速 (mL/分)	16
	有機相の流速 (mL/分)	24
	二次乾燥気体の流速 (kg/時間)	0
	二次乾燥気体の温度 (°C)	0
	生成物フィルターのページガスの流速 (scfh)	15
霧化ノズル	エアキャップ	67147
	フルトイドキャップ	2850

10

【0113】

エアロゾルおよび固体状態の特徴づけ結果を、単孔ノズルの場合について表37および38に示す。総固体濃度を上昇させると、粒子サイズが増加することが観察され、密度が低下することが観察された(FPFは、濃度変化に対して比較的非感受性であった)。

【表37】

20

表37：様々な総固体濃度で生成された15%ゾルミトリプタンのエアロゾルデータ

ロット#	総固体濃度	条件	VMGD (μm)	かさ密度 (g/cc)	タップ密度 (g/cc)	FPF<5.6 (%)
189171	15 % ゾルミトリ プロタン (2 g/L)	t=0	2.1	NT	NT	76
		20°C	1ヶ月	NT	NT	80
		40°C	2週間	NT	NT	74
			1ヶ月	NT	NT	68
189168	15 % ゾルミトリ プロタン (4 g/L)	t=0	2.4	0.132	0.21	85
		20°C	1ヶ月	NT	NT	83
		40°C	2週間	NT	NT	78
			1ヶ月	NT	NT	73
189170	15 % ゾルミトリ プロタン (6 g/L)	t=0	3	0.104	0.16	77
		20°C	1ヶ月	NT	NT	80
		40°C	2週間	NT	NT	71
			1ヶ月	NT	NT	72
189169	15 % ゾルミトリ プロタン (8 g/L)	t=0	3.3	0.82	0.15	75
		20°C	1ヶ月	NT	NT	73
		40°C	2週間	NT	NT	69
			1ヶ月	NT	NT	68
189174	15 % ゾルミトリ プロタン (10 g/L)	t=0	3.7	0.09	0.21	73
		20°C	1ヶ月	NT	NT	77
		40°C	2週間	NT	NT	75
			1ヶ月	NT	NT	74
189175	15 % ゾルミトリ プロタン (12 g/L)	t=0	4.2	0.07	0.15	72
		20°C	1ヶ月	NT	NT	82
		40°C	2週間	NT	NT	72
			1ヶ月	NT	NT	73

30

40

【表38】

表38：様々な総固体濃度で生成された15%ゾルミトリプタンの固体状態データ

ロット#	総固体濃度	条件	TGA-120 (%)	低T1 (°C)	低T2 (°C)	再結晶化 (°C)	MDSC 再結晶化 ΔH (J/g)
189171	15 % ゾルミトリプタン (2 g/L)	t=0	0.40	35.8	49.7, 66.7	90-140	1.22
		20°C 1ヶ月	0.40	38.7	48.8, 67.7	90-140	3.25
		40°C 2週間	0.37	38.9	49.7, 67.9	85-156	5.36
		40°C 1ヶ月	0.48	37.2	49.9, 68.1	90-150	3.08
189168	15 % ゾルミトリプタン (4 g/L)	t=0	0.75	36.8	49.2, 67.6	90-130	2.85
		20°C 1ヶ月	0.63	37.8	50.2, 68.8	90-130	1.34
		40°C 2週間	0.39	43.4	51.4, 68.0	最小	4.54
		40°C 1ヶ月	0.40	37.1	52.2, 68.9	最小	2.90
189170	15 % ゾルミトリプタン (6 g/L)	t=0	0.47	33.5	53.6, 67.6	90-130	5.28
		20°C 1ヶ月	0.49	43.8	50.0, 68.7	100-160	8.86
		40°C 2週間	0.29	40.7	51.1, 68.5	100-160	7.65
		40°C 1ヶ月	0.32	38.4	52.6, 68.4	100-165	13.44
189169	15 % ゾルミトリプタン (8 g/L)	t=0	0.53	34.8	53.8, 67.7	90-150	5.70
		20°C 1ヶ月	0.49	40.6	49.6, 68.5	100-165	10.15
		40°C 2週間	0.30	43.7	51.0, 67.9	100-160	11.48
		40°C 1ヶ月	0.46	38.7	52.8, 68.6	100-170	10.07
189174	15 % ゾルミトリプタン (10 g/L)	t=0	0.32	35.5	54.0, 68.8	90-150	9.73
		20°C 1ヶ月	0.30	38.6	50.0, 68.8	120-165	8.07
		40°C 2週間	0.40	38.9	51.6, 69.0	120-160	5.54
		40°C 1ヶ月	0.47	38.7	53.5, 69.4	120-165	6.82
189175	15 % ゾルミトリプタン (12 g/L)	t=0	0.27	35.0	55.4, 68.4	90-160	6.03
		20°C 1ヶ月	0.38	37.3	51.3, 69.1	100-170	9.50
		40°C 2週間	0.35	42.8	52.4, 69.0	100-160	5.88
		40°C 1ヶ月	0.49	40.4	54.7, 69.3	105-165	9.53

【0114】

X R P D 分析は、全てのロットが同等で、部分的に結晶性であることを示し、全ての回折ピークが賦形剤に起因した（P C - T 2 パターン）。T G A は、ロット内で一貫した重量減少を示し、120まで約0.3~0.8%の減少であり、4 g / L ロットでわずかに高い重量減少であった。D S C は、概ね一貫した熱事象を示した。材料の半結晶状態を考慮するとガラス転移事象は最小であり、調整された示差操作熱量測定（M D S C）は、より均等なガラス転移遮断温度を示した。D P P C 相転移は、2 & 4 g / L 対 6 & 8 g / L で微細な差を示し、固体負荷が増加するほど、約67での事象が増加する。残留する非晶質ロイシンに起因する小さな結晶化90~150領域が、一貫して観察される（小さなエンタルピー変化）。

【0115】

六孔ノズルの場合の噴霧乾燥パラメータが、表39に示され、エアロゾルおよび固体状態の特徴づけ結果が、表40および41に示される。

10

20

30

40

【表39】

表39

		値
パラメータ	総固体濃度 (g/L)	12
	入口温度 (°C)	103
	出口温度 (°C)	60
	乾燥気体速度 (kg/時間)	128
	霧化気体の流速 (g/分)	22
	水相の流速 (mL/分)	16
	有機相の流速 (mL/分)	24
	二次乾燥気体の流速 (kg/時間)	0
	二次乾燥気体の温度 (°C)	0
	生成物フィルターのページガスの流速 (scfh)	15
霧化ノズル	エアキャップ	67-6-20-150
	フレイドキャップ	2850

10

20

30

【0116】

表40で認められる通り、総固体濃度が上昇した際、FPF < 5.6 および粒子は $t = 0$ および安定性試験期間の両方で一貫して大きいままであった。しかし FPF < 5.6 は、単孔エアキャップを用いて生成された粉末よりもかなり低かった。

【表40】

表40：様々な総固体濃度で生成された15%ゾルミトリプタンのFPF<5.6データ

ロット#	総固体濃度	条件	VMGD (μm)	FPF<5.6 (%)
189186	15 % ゾルミトリプタン + 67-6-20-150 エアキャップ (4 g/L)	t=0	13.6	68
		20°C 1ヶ月	NT	68
		40°C 2週間	NT	66
		40°C 1ヶ月	NT	61
189187	15 % ゾルミトリプタン + 67-6-20-150 エアキャップ (8 g/L)	t=0	11.4	66
		20°C 1ヶ月	NT	70
		40°C 2週間	NT	68
		40°C 1ヶ月	NT	63
189188	15 % ゾルミトリプタン + 67-6-20-150 エアキャップ (12 g/L)	t=0	15	63
		20°C 1ヶ月	NT	67
		40°C 2週間	NT	66
		40°C 1ヶ月	NT	62

【表41】

表41：様々な総固体濃度で生成された15%ゾルミトリプタンの固体状態データ

ロット#	総固体濃度	条件	TGA-120 (%)	低T 1 (°C)	低T 2 (°C)	再結晶化 (°C)	MDSC 再結晶化 ΔH (J/g)
189186	15 % ゾルミトリプタン 67-6-20-150 エアキャップを用いた (4 g/L)	t=0	0.30	35.9	53.0, 68.1	90-160	5.46
		20°C 1ヶ月	0.32	39.9	50.4, 69.3	120-165	12.2
		40°C 2週間	0.17	37.8	53.1, 69.0	120-160	7.52
		40°C 1ヶ月	0.39	35.7	53.3, 68.9	110-160	17.17
189187	15 % ゾルミトリプタン 67-6-20-150 エアキャップを用いた (8 g/L)	t=0	0.31	36.1	53.3, 68.1	90-160	12.14
		20°C 1ヶ月	0.38	41.9	50.6, 69.4	90-165	12.29
		40°C 2週間	0.24	40.4	54.9, 69.2	100-160	6.86
		40°C 1ヶ月	0.26	41.1	54.3, 69.1	110-170	9.02
189188	15 % ゾルミトリプタン 67-6-20-150 エアキャップを用いた (12 g/L)	t=0	0.34	36.0	57.1, 68.2	90-160	7.42
		20°C 1ヶ月	0.29	42.1	49.9, 68.8	90-165	16.37
		40°C 2週間	0.39	42.0	55.2, 69.2	100-160	3.46
		40°C 1ヶ月	0.33	41.3	54.5, 69.1	95-165	11.96

【0117】

X R P D 分析は、全てのロットが同等で、部分的に結晶性であることを示し、全ての回折ピークが賦形剤に起因した。T G A は、ロット内で一貫した重量減少を示し、120までで約0.3~0.8%の減少であった。D S C は、概ね一貫した熱事象を示した。材料の半結晶状態を考慮するとガラス転移事象は最小である。残留する非晶質ロイシンに起因する小さな結晶化 90~150 領域が、一貫して観察される（小さなエンタルピー変化）。

【0118】

実施例13 - 化学的安定性：水相pH調整の評価

本明細書に開示された本発明の別の有利な態様は、室温で安定な医薬品の規制認可に必要な程度にまで、周囲温度および促進された温度の貯蔵条件で化学的に安定な非晶質ゾルミトリプタン含有粉末の生成を可能にする、加工条件と包装条件との組み合わせの同定である。驚くべきことに、室温で安定な錠剤および経鼻溶液のゾルミトリプタン市販製品の調製に従来から用いられる方法および配合パラメータが、ゾルミトリプタンを非晶質状態で含有する吸入用の化学的に安定な乾燥粉末の調製には十分でないことが発見された。ゾルミトリプタンを含有する錠剤配合剤は、この薬物を微粉碎化結晶形態で典型的に含有し、結晶形態の薬物は、同じ薬物の非晶質形態に対し改善された物理学的および化学的な安定性特性を示すと典型的に観察される。本出願において記載された本発明者らの研究を通して、(i) 吸入に必要なF P F を有するゾルミトリプタン粉末は、結晶状態で存在するゾルミトリプタンの噴霧乾燥では製造され得なかったこと、および(ii) 固体状態の非晶質ゾルミトリプタンは、周囲温度および高い（促進された）温度の貯蔵条件の両方で比較的急速な化学分解を受け易い可能性があること、が発見された。

【0119】

ゾルミトリプタンが高度の可動状態で溶液中に存在する（即ち、結晶状態と異なる）、経鼻投与用のゾルミトリプタン溶液は、溶液のpHがわずかに酸性である場合に（pH = 5の範囲内で）室温で安定していることが実証された。結果として、本明細書に開示された非晶質ゾルミトリプタンを含有する乾燥粉末の安定性を改善するための初期の試みは、塩酸、クエン酸、およびアスコルビン酸を用いる水相噴霧乾燥溶液のpH変化を含んだ。付録Dに列挙されるパラメータを、これらの粉末を生成するのに用いた。塩酸の場合、水相のpHを5.0および4.0に低下させ、表42に示された加工条件を利用して粉末を生成した。

【表42】

表42

		値
パラメータ	総固体濃度 (g/L)	4
	入口温度 (°C)	103
	出口温度 (°C)	60
	乾燥気体速度 (kg/時間)	128
	霧化気体の流速 (g/分)	22
	水相の流速 (mL/分)	16
	有機相の流速 (mL/分)	24
	二次乾燥気体の流速 (kg/時間)	0
	二次乾燥気体の温度 (°C)	0
霧化ノズル	生成物フィルターのノーマジガスの流速 (scfh)	15
	エアキャップ	67147
	フレイドキャップ	2850

【0120】

得られた噴霧乾燥ゾルミトリプタン配合剤をサイズ00カプセル(Quagli - V、カラーHP OP White 8)中に充填し、アルミニウムパウチに包装して、試料を20、40、および50で1ヶ月の期間、貯蔵することによって化学的安定性について評価した。以下の表43は、この試験期間でのFPF < 5.6およびゾルミトリプタン純度値を詳述する。データから明らかな通り、驚くべきことに、水相pHを既知の経鼻ゾルミトリプタン配合剤中で用いられる値へと改変すると、噴霧乾燥粉末中の非晶質固体状態のゾルミトリプタンの安定性が低下した。

10

20

【表43】

表43: 水性pHを調整するのに様々なHC Iを用いて生成された15%ゾルミトリプタンのFPF<5.6および純度データ

ロット#	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl	条件	FPF<5.6(%)	純度
224003-1	pH調整なし、水性N2バージ、充填=20°C, 15%RH	t=0	85	NT
		40°C 1週間	84	99.75
		40°C 2週間	NT	98.8
		40°C 1ヶ月	80	98
		50°C 1週間	65	99.39
		50°C 2週間	NT	95.85
		50°C 1ヶ月	67	93.88
		t=0	87	NT
		40°C 1週間	84	99.8
		40°C 2週間	NT	97.62
224003-2	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl (水性、pH=5、水性N2バージ、充填=20°C、15%RH)	40°C 1ヶ月	82	96.41
		50°C 1週間	67	98.83
		50°C 2週間	NT	93.52
		50°C 1ヶ月	56	90.64
		t=0	86	NT
		40°C 1週間	80	98.27
		40°C 2週間	NT	96.48
		40°C 1ヶ月	86	95.19
		50°C 1週間	71	95.36
		50°C 2週間	NT	91.5
224003-3	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl (水性、pH=4、N2バージ、充填=20°C、15%RH)	50°C 1ヶ月	71	85.45
		t=0	86	NT
		40°C 1週間	80	98.27
		40°C 2週間	NT	96.48
		40°C 1ヶ月	86	95.19
		50°C 1週間	71	95.36
		50°C 2週間	NT	91.5
		50°C 1ヶ月	71	85.45

【0121】

塩酸評価と同様に、水相のpHを5.0および4.0へと同様に低下させて2種のクエン酸濃度および2種のアスコルビン酸濃度を評価した。これらの評価からのFPF、純度データを、クエン酸に関して表44に、そしてアスコルビン酸に関して表45に示す。FPF<5.6値は、一貫したままであることが観察されたが、類似の結果が、低い水相pHでの純度低下に関連して認められた。

【表44】

表44: 水性pHを調整するのに様々なクエン酸を用いて生成された15%ゾルミトリプタンのFPF<5.6および純度データ

ロット#	組成	条件	FPF<5.6	純度(%)
224010	15% ゾルミトリプタン + 64.82% L-ロイシン + 18% DPPC + 2% NaCl + 0.18%クエン酸(水相のpH=5)	t=0	85	NT
		20°C 1ヶ月	87	NT
		40°C 2週間	NT	89.87
		40°C 1ヶ月	76	98.28
		50°C 1週間	NT	NT
		50°C 2週間	NT	95.99
		50°C 1ヶ月	NT	94.08
		t=0	82	NT
		20°C 1ヶ月	78	NT
		40°C 2週間	NT	99.06
224011	15% ゾルミトリプタン + 62.50% L-ロイシン + 18% DPPC + 2% NaCl + 2.50%クエン酸(水相のpH=4)	40°C 1ヶ月	74	98.65
		50°C 1週間	NT	NT
		50°C 2週間	NT	95.95
		50°C 1ヶ月	NT	94.41

10

20

30

40

【表45】

表45:水性pHを調整するのに様々なアスコルビン酸を用いて生成された15%ゾルミトリプタンのF PF<5.

6および純度データ

ロット#	組成	条件		FPF	純度 (%)
		t=0			
224006	15% ゾルミトリプタン + 64.90% L-ロイシン + 18% DPPC + 2% NaCl + 0.10%アス コルビン酸	20°C	1ヶ月	84	NT
		40°C	1週間	NT	NT
			2週間	NT	98.58
		50°C	1ヶ月	78	98.03
			1週間	NT	NT
			2週間	NT	96.26
			1ヶ月	NT	94.53
		t=0		79	NT
		20°C	1ヶ月	79	NT
224007	15% ゾルミトリプタン + 64.90% L-ロイシン + 18% DPPC + 2% NaCl + 1.00%アス コルビン酸	40°C	2週間	NT	96.76
			1ヶ月	75	96.33
		50°C	1週間	NT	NT
			2週間	NT	93.82
			1ヶ月	NT	90.75

【0122】

10

実施例14 - 抗酸化剤の評価

20

最初の配合剤中のゾルミトリプタンの純度降下が、少なくとも一部はゾルミトリプタンの酸化によると思われたため、化学的安定性の改善を試みるために、複数の抗酸化剤を、噴霧乾燥ゾルミトリプタン粉末中の含有について検討した。粉末生成および安定性評価に用いられた化学的安定性の実施例1に記載されたものと同一の噴霧乾燥および包装パラメータで、2種の一般に用いられる抗酸化剤:(i) EDTAおよび(ii) トコフェロールを、医薬配合剤で典型的に用いられる濃度レベルで検討した。表46の結果から認められる通り、EDTA添加(0.01%および0.075%の値)の場合には、F PF<5.6は一貫したままであったが、純度値は1週間を経て顕著に降下した。この試験は、両EDTA濃度で純度値が過度に降下したため、中止した。

30

【表46】

表46 - 抗酸化剤として様々なEDTAを用いて生成された15%ゾルミトリプタンのF PF<5.6データ

ロット#	配合	条件		FPF<5.6 (%)	純度 (%)
		t=0			
224018	15% ゾルミトリプタン + 64.99% L-ロイシン + 18% DPPC + 2% NaCl + 0.01% EDTA	40°C	1週間	85	96.66
		50°C	1週間	76	89.84
		t=0		83	99.82
224019	15% ゾルミトリプタン + 64.925% L-ロイシン + 18% DPPC + 2% NaCl + 0.075% EDTA	40°C	1週間	88	94.96
		50°C	1週間	81	80.92

40

【0123】

EDTAの場合と同様に、類似のレベルで添加されたトコフェロールの場合についても、不十分な結果が認められた。1週間後の化学的変性の量は、EDTAで認められた量よりも少なかったが、顕著な集塊形成が、40での2週間後の粉末で認められ、このため表47に見られる通り、F PF<5.6が顕著に降下することが観察された。この試験は、この集塊化により中止した。

【表47】

表47：抗酸化剤として様々な α トコフェロールを用いて生成された15%ゾルミトリプタンのF P F < 5. 6データ

ロット#	組成	条件	F P F < 5. 6 (%)	純度 (%)
214026	15% ゾルミトリプタン + 64.99% L-ロイシン + 18% DPPC + 2% NaCl + 0.01% α トコフェロール	t=0	84	NT
		20°C	1週間	NT
			2週間	85
		40°C	1週間	NT
			2週間	49
		t=0	80	NT
214027	15% ゾルミトリプタン + 64.925% L-ロイシン + 18% DPPC + 2% NaCl + 0.075% α トコフェロール	20°C	1週間	NT
			2週間	87
		40°C	1週間	NT
			2週間	58
		t=0	80	NT

【0124】

実施例15 - 食品等級の酸素吸収剤パックを添加した場合の評価

噴霧乾燥粉末中のゾルミトリプタンの酸化を減少させるための別の解決策として、食品等級の酸素吸収剤を評価した。Oxy-sorb 100（製造元：Dry Air Technologies, インド タミル・ナードゥ州）が、最初に選択された酸素吸収剤であった。実施例14で用いられた噴霧乾燥条件により生成された配合剤A粉末をサイズ00カプセル（Quali-V、カラーHP OP White 8）中に充填し、選択された酸素吸収剤を含む、および含まないアルミニウムパウチに包装して、促進された温度条件（40および50）で安定性について評価した。表48に示される通り、この吸収剤に暴露された試料は、対照に比較して、両方の温度で高い純度を保持することが観察された。しかし粉末は、酸素吸収剤の存在下で極度に集塊状になり、1週間の貯蔵後にF P F < 5. 6 値の顕著な降下を示した。選択された初期吸収剤の高い水分量が、粉末中の非晶質ゾルミトリプタンから結晶状態への変換を促進したと思われ、それが粒子間焼結を介して上記粉末のF P F < 5. 6 を低下させるよう働いた可能性がある。

【表48】

表48. 様々な充填および包装条件で生成された15%ゾルミトリプタンのF PF<5. 6データ

ロット#	概要	条件	F PF<5.6 (%)	純度 (%)
224001	15:65:18:2 ゾルミトリプタン:L-ロイシン:DPPC:NaCl pH調整なし, N2 パージなし, O2 パックなし, 充填=20°C, 15%RH	t=0	89	NT
		40°C 1週間	79	99.37
		2週間	NT	98.74
		1ヶ月	77 s	97.85
		50°C 1週間	49	98.42
		2週間	NT	95.73
		1ヶ月	35	93.47
		40°C 1週間	5	99.64
		2週間	NT	NT
		1ヶ月	NT	NT
		50°C 1週間	0	99.73
		2週間	NT	NT
		1ヶ月	NT	NT
	pH 調整なし, N2 パージ, O2 パックなし, 充填=20°C, 0%RH	40°C 1週間	79	99.52
		2週間	NT	99.27
		1ヶ月	85	99.16
		50°C 1週間	64	99.11
		2週間	NT	97.51
		1ヶ月	64	98.31

【0125】

実施例16：酸素吸収剤および不活性窒素雰囲気下での充填／包装の評価

酸素吸収材料の使用に加えて、不活性窒素雰囲気下での充填および包装は、乾燥粉末配合剤中のゾルミトリプタンの酸化を減少させるための別の潜在的経路である。この仮説を試験するために、実施例13に記載された加工条件を利用して4 g / Lで噴霧乾燥された配合剤Aを充填して、3つの条件：(1) 15% RHの空気、(2) 15% RHで窒素パージされたグローブボックス（加湿窒素ガスを用いる）、および0% RHで窒素パージされたグローブボックス（乾燥窒素ガスを用いる）、で包装した。これらの条件下で充填されたカプセルを、Pharmakeepパウチを用いて、および用いずに安定性を評価した。表49で認められる通り、Pharmakeepパウチを有する全ての試料、および窒素下、0% RHで包装されたそれらが、40°での1ヶ月にわたる安定性評価を通して、一貫して高いF PF<5.6および高い純度値（99%を超える）を有することが観察された。

10

20

30

【表49】

表49. O₂吸収剤 (KD-20) を用いる、および用いざる様々な充填および包装条件で生成された15%ゾルミトリプタンのFPP<5.6%および純度データ

ロット#	概要	条件	FPP<5.6 (%)	純度 (%)
224061-1	充填=室内(20C, 15%RH), 包装=室内(20C, 15%RH), O ₂ の吸収および排出なし	20°C 30°C 40°C	1ヶ月 1ヶ月 2週間 1ヶ月	80 79 86 81
				NT NT 98.84 98.21
224061-2	充填=室内(20C, 15%RH), 包装=室内(20C, 15%RH), O ₂ の吸収および排出あり	20°C 30°C 40°C	1ヶ月 1ヶ月 2週間 1ヶ月	79 79 89 81
				NT NT 99.62 99.42
224061-3	充填=グローブボックス(20C, 15%RH), 包装=グローブボックス(20C, 15%RH), O ₂ の吸収および排出なし	20°C 30°C 40°C	1ヶ月 1ヶ月 2週間 1ヶ月	78 75 74 78
				NT NT 99.28 98.26
224061-4	充填=グローブボックス(20C, 15%RH), 包装=グローブボックス(20C, 15%RH), O ₂ の吸収および排出あり	20°C 30°C 40°C	1ヶ月 1ヶ月 2週間 1ヶ月	79 76 82 76
				NT NT 99.59 99.35
224061-5	充填=グローブボックス(20C, 0%RH), 包装=グローブボックス(20C, 0%RH), O ₂ の吸収および排出なし	20°C 30°C 40°C	1ヶ月 1ヶ月 2週間 1ヶ月	79 79 83 78
				NT NT 99.45 99.19
224061-6	充填=グローブボックス(20C, 0%RH), 包装=グローブボックス(20C, 0%RH), O ₂ の吸収および排出なし	20°C 30°C 40°C	1ヶ月 1ヶ月 2週間 1ヶ月	80 81 81 78
				NT NT 99.42 99.41

【0126】

実施例17 - 酸素吸収剤 / 窒素充填 / 包装条件下でのロイシンおよびSD-30に基づく配合剤の比較 (Pharmakeep KD-20)

化学的安定性の実施例4に記載されたものと類似の評価を、65%SD-30、18%DPPCおよび2%NaClを用いて作製された配合剤A粉末を使用して実施した。この評価は、2つの条件：(1) 15%RHの空気、および(2) 0%RHで窒素バージされたグローブボックス（乾燥窒素ガスを用いる）、においてSD-30に基づく粉末を充填および包装することにより実施した。表50に列挙される工程パラメータを利用して、試料を12g/Lで噴霧乾燥した。

10

20

30

【表50】

表50

		値
パラメータ	総固体濃度 (g/L)	12
	入口温度 (°C)	103
	出口温度 (°C)	60
	乾燥気体速度 (kg/時間)	128
	霧化気体の流速 (g/分)	22
	水相の流速 (mL/分)	16
	有機相の流速 (mL/分)	24
	二次乾燥気体の流速 (kg/時間)	0
	二次乾燥気体の温度 (°C)	0
霧化ノズル	生成物フィルターのバージガスの流速 (scfh)	15
	エアキャップ	67147
	フルイドキャップ	2850

10

20

30

40

【0127】

試料を、Pharmakeep KD-20パウチを用いて両条件下で充填および包装した。表51で認められる通り、Pharmakeep KD-20パウチで包装された全ての試料、および乾燥室素下でKD-20を用いずに包装された試料は、40で3ヶ月にわたる安定性評価を通して一貫して高いFPF<5.6および純度値を維持することが観察された。

【表51】

表51. KD-20を用いる、および用いない様々な充填および包装条件で生成されたSD-30に基づく15%ゾルミトリプタンのFPF<5.6および純度データ

ロット#	概要	条件	FPF <5.6 (%)	純度 (%)	不純物(%)			
					N-酸化体	Rel. A	RRT ~0.54 または~ 0.48	その他
214096	原薬粉末	t=0	72	99.91	0.03	0.03	0	0.03
214096-1	充填/包装:乾燥した実験室+ KD-20 (20°C, <空気中で15%RH)	40°C	2週間	70	99.87	0.03	0.03	0.02 0.05
			1ヶ月	78	99.86	0.03	0.02	0.05 0.03
			3ヶ月	77	NT	NT	NT	NT NT
			2週間	57	99.68	0.13	0.11	0 0.08
214096-2	充填/包装:乾燥した実験室+ KD-20なし(20°C, <空気中で 15%RH)	40°C	1ヶ月	66	99.35	0.27	0.22	0.02 0.14
			3ヶ月	66	NT	NT	NT	NT NT
			2週間	46	99.84	0.03	0.02	0.03 0.08
214096-3	充填/包装:グローブボックス+ KD-20 (20°C, <N2下で5%RH)	40°C	1ヶ月	78	99.84	0.03	0.03	0.06 0.04
			3ヶ月	77	NT	NT	NT	NT NT
			2週間	69	99.9	0.03	0.03	0 0.04
214096-4	充填/包装:グローブボックス+ KD-20なし (20°C, <N2下で5%RH)	40°C	1ヶ月	77	99.85	0.04	0.03	0.03 0.05
			3ヶ月	74	NT	NT	NT	NT NT

【0128】

配合剤Aもまた表50に示されるパラメータを用いて生成し、SD-30に基づく配合剤に記載されたものと類似の条件下で充填/包装した。表52で認められる通り、Pharmakeep KD-20パウチで包装された全ての試料および乾燥室素下でKD-20を用いずに包装された試料は、40で3ヶ月にわたる安定性評価を通して一貫して高い純度値を維持することが観察された。KD-20パウチで包装された試料はまた、40で3ヶ月にわたる評価を通して一貫して高いFPF<5.6を維持することが観察された。グローブボックス内部の<5%RHでの乾燥室素下でKD-20を用いずに包装された試料は、40での3ヶ月後にFPF<5.6値のわずかな降下を示す。

50

【表52】

表52. KD-20を用いて、および用いずに様々な充填および包装条件で生成された配合剤AのF P F < 5. 6および純度データ

ロット#	概要	条件	F P F <5.6 (%)	純度 (%)	不純物(%)			
					N-酸化体	Rel. A	RRT ~0.54 または~0.48	その他
214087	原葉粉末	t=0	74	99.92	0.03	0.03	0	0.03
214087-1	充填/包装:乾燥した実験室+KD-20 (20°C, <空気中で15%RH)	40°C	2週間	75	99.78	0.03	0.02	0.16
			1ヶ月	76	99.54	0.03	0.02	0.36
			3ヶ月	62	98.79	0.02	0.01	1.13
214087-2	充填/包装:乾燥した実験室+KD-20なし(20°C, <空気中で15%RH)	40°C	2週間	79	99.43	0.27	0.18	0.03
			1ヶ月	60	98.96	0.49	0.32	0.05
			3ヶ月	56	96.95	1.46	0.91	0.12
214087-3	充填/包装:グローブボックス+KD-20 (20°C, Q2下で5%RH)	40°C	2週間	76	99.74	0.03	0.04	0.18
			1ヶ月	75	99.52	0.02	0.02	0.39
			3ヶ月	71	98.70	0.02	0.02	1.23
214087-4	充填/包装:グローブボックス+KD-20なし(20°C, Q2下で5%RH)	40°C	2週間	76	99.84	0.04	0.02	0.09
			1ヶ月	78	99.67	0.04	0.03	0.21
			3ヶ月	61	99.31	0.06	0.03	0.54

【0129】

類似の組み合わせの実験を、Pharmakeep CD-2.15Gキャニスター型酸素吸収剤とデシケータの組み合わせ（三菱瓦斯化学株式会社、日本（東京）所在）を用いて、ゾルミトリプタン配合剤で実施した。表53で認められる通り、Pharmakeep CD-2.15Gキャニスターで包装された全ての試料および乾燥室素下でCD-2.15Gキャニスターを用いずに包装された試料は、40で3ヶ月にわたる安定性評価を通して一貫して高い純度値を維持することが観察された。CD-2.15Gキャニスターで包装された試料はまた、40で3ヶ月にわたる評価を通して一貫して高いF P F < 5. 6を維持することが観察された。乾燥室素下でCD-2.15Gキャニスターを用いずに包装された試料は、40での3ヶ月後に、F P F < 5. 6値のわずかな降下を示した。

【表53】

表53. CD-2.15Gを用いて、および用いずに様々な充填および包装条件で生成されたL-ロイシンに基づく15%ゾルミトリプタンのF P F < 5. 6および純度データ

ロット#	概要	条件	F P F <5.6 (%)	純度 (%)	不純物(%)			
					N-酸化体	Rel. A	RRT ~0.54 または~0.48	その他
214104	原葉粉末	t=0	76	99.86	0.04	0.06	0	0.04
214104-0	充填/包装:乾燥した実験室+CD-2.15G (改変バウチ) (20°C, <空気中で15%RH)	40°C	2週間	72	99.68	0.04	0.05	0.16
			1ヶ月	71	99.42	0.06	0.05	0.37
			3ヶ月	67	NT	NT	NT	NT
214104-1	充填/包装:乾燥した実験室+CD-2.15G (20°C, <空気中で15%RH)	40°C	2週間	71	99.71	0.04	0.04	0.17
			1ヶ月	74	99.34	0.07	0.06	0.41
			3ヶ月	70	NT	NT	NT	NT
214104-2	充填/包装:乾燥した実験室+CD-2.15Gなし (20°C, <空気中で15%RH)	40°C	2週間	73	99.28	0.28	0.22	0.05
			1ヶ月	67	98.79	0.51	0.33	0.12
			3ヶ月	NT	NT	NT	NT	NT
214104-3	充填/包装:グローブボックス+CD-2.15G (20°C, Q2下で5%RH)	40°C	2週間	72	99.62	0.05	0.05	0.2
			1ヶ月	76	99.39	0.05	0.04	0.43
			3ヶ月	72	NT	NT	NT	NT
214104-4	充填/包装:グローブボックス、CD-2.15Gなし (20°C, Q2下で5%RH)	40°C	2週間	70	99.72	0.06	0.06	0.07
			1ヶ月	72	99.54	0.1	0.07	0.17
			3ヶ月	NT	NT	NT	NT	NT

【0130】

実施例18 - 充填および包装の評価 (GMP対PD)

この試験は、2種の異なる噴霧乾燥の設定：(1) PD N I R O P S D - 1 システム

10

20

30

40

50

ム、および(2)GMP自動PDS-1システム、を用いて生成されたL-ロイシンに基づく粉末の化学的安定性、エアロゾル安定性、および固体状態安定性に及ぼすカプセル充填および包装構成の変動の影響を評価するために実施した。2種のPD原薬粉末ロットおよび1種のGMP原薬粉末ロット：(1)水相および有機相供給タンクの両方で窒素パージを用いて生成されたPDロット番号224156、(ii)水相および有機相供給タンクの両方で窒素パージを用いずに生成されたPDロット番号224152、ならびに(ii)同じく水相および有機相供給タンクの両方で窒素パージを用いずに生成されたGMPロットB-2019-0003を生成し、この安定性評価のために使用した。全ての3つのロットは、表50に列挙される工程パラメータを用いて、12g/Lで噴霧乾燥させた。全ての3種の粉末は、透明のサイズ2 吸入等級HPMCカプセル(Qualica ps Qual i - V - I)中に充填し、アルミニウムパウチ中に包装して、安定性を評価した。異なるタイプのPharmakep吸収剤は、酸素および水分吸収性であるKD-20キャニスター型、酸素および水分吸収性であるCD-2.15Gキャニスター型、および酸素吸収性のみのCH-1G(三菱瓦斯化学株式会社、日本(東京)所在)を包含する。表54は、これらの実施の供給タンクの窒素パージ状態を、生成環境の詳細と共にまとめた。

【表54】

表54. L-ロイシンに基づく粉末の噴霧乾燥、充填、および包装の構成

ロット番号	粉末充填エリア	生成エリアの環境	窒素のヘッドスペース		充填の設定
			供給タンク	カプセル充填	
224152	PD室 (固体実験室)	20°C, <15% RH	N	N	手充填
				Y	手充填
224156	GMPスイート (Rm 2123)	20°C, <15% RH	Y	N	手充填
				Y	手充填
B-2019-0003			N	N	手充填
				Y	手充填

【0131】

表55は、これらのロットのFFPF<5.6、gPDSおよび純度測定を詳述する。示された全てのロットは、時間の経過に対して比較的安定した、一貫して高いFFPFを示した。GMP噴霧乾燥の設定で生成されたロットはまた、3ヶ月の試験期間にわたり優れた化学的安定性を示した。

10

20

30

【表55】

表55. L-ロイシンに基づく粉末の噴霧乾燥、充填、および包装構成に関するエアロゾルおよび純度データ

原薬粉末	包装環境	N2ヘッドラースペース			充填の設定	包装の設定	包装補助材	ロット番号	条件	FPF<5.6 (%)	純度 (%)
		供給	充填	包装							
原薬粉末											
224152 (ゾルミトリブタン+ロイシン) PD室(固体実験室)	N	原薬粉末			CD-2.15G	224152-1	40°C	1ヶ月	69	NT	99.67
		手			CH-1G	224152-2	40°C	1ヶ月	64	NT	NT
		A1 バウチ			n. d.	224152-3	40°C	3ヶ月	59	NT	NT
		Y			A1 バウチ	n. d.	224152-4	40°C	1ヶ月	57	NT
		Y			A1 バウチ	n. d.	224152-5	40°C	3ヶ月	60	NT
		Y			A1 バウチ	n. d.	224152-5	40°C	1ヶ月	54	NT
	N	原薬粉末			CD-2.15G	224152-1	40°C	3ヶ月	58	NT	NT
		手			CH-1G	224152-2	40°C	1ヶ月	56	NT	NT
		A1 バウチ			n. d.	224152-3	40°C	3ヶ月	63	NT	NT
		Y			A1 バウチ	n. d.	224152-4	40°C	1ヶ月	57	NT
		Y			A1 バウチ	n. d.	224152-5	40°C	3ヶ月	57	NT
		Y			A1 バウチ	n. d.	224152-5	40°C	1ヶ月	76	99.72
原薬粉末											
224156 (ゾルミトリブタン+ロイシン) PD室(固体実験室)	N	原薬粉末			CD-2.15G	224156-1	40°C	1ヶ月	71	NT	NT
		手			A1 バウチ	n. d.	224156-2	40°C	3ヶ月	71	NT
		Y			A1 バウチ	n. d.	224156-3	40°C	1ヶ月	63	NT
		Y			A1 バウチ	n. d.	224156-4	40°C	3ヶ月	58	NT
		Y			A1 バウチ	n. d.	224156-5	40°C	1ヶ月	62	98.2
		Y			A1 バウチ	n. d.	224156-5	40°C	3ヶ月	59	NT
	N	原薬粉末			CD-2.15G	224156-1	40°C	1ヶ月	63	98.52	98.52
		手			CH-1G	224156-2	40°C	3ヶ月	58	NT	NT
		Y			A1 バウチ	n. d.	224156-3	40°C	1ヶ月	62	98.2
		Y			A1 バウチ	n. d.	224156-4	40°C	3ヶ月	59	NT
		Y			A1 バウチ	n. d.	224156-5	40°C	1ヶ月	67	98.74
		Y			A1 バウチ	n. d.	224156-5	40°C	3ヶ月	65	NT
原薬粉末											
B-2019-0003 (ゾルミトリブタン+ロイシン) PD室(固体実験室)	N	原薬粉末			CD-2.15G	B-2019-0003-1	40°C	1ヶ月	64	NT	NT
		手			CH-1G	B-2019-0003-2	25°C	3ヶ月	68	NT	NT
		A1 バウチ			n. d.	B-2019-0003-3	40°C	1ヶ月	61	99.75	99.75
		Y			A1 バウチ	n. d.	2019-0003-4	40°C	3ヶ月	54	99.73
		Y			A1 バウチ	n. d.	B-2019-0003-5	40°C	1ヶ月	57	98.35
		Y			A1 バウチ	n. d.	B-2019-0003-6	40°C	3ヶ月	56	96.83
	N	原薬粉末			CD-2.15G	B-2019-0003-7	40°C	1ヶ月	58	98.71	98.71
		手			CH-1G	B-2019-0003-8	25°C	3ヶ月	66	NT	NT
		A1 バウチ			n. d.	B-2019-0003-9	40°C	1ヶ月	64	99.72	99.42
		Y			A1 バウチ	n. d.	B-2019-0003-9	40°C	3ヶ月	64	99.42
		Y			A1 バウチ	n. d.	B-2019-0003-9	40°C	1ヶ月	64	99.42
		Y			A1 バウチ	n. d.	B-2019-0003-9	40°C	3ヶ月	64	99.42

実施例 19 - 充填されたカプセルのコンディショニングの評価

包装されたカプセル中のゾルミトリプタンの酸化の可能性を低下させるための別の潜在的解決策として、慣用的な転動乾燥装置を用いて空気環境で充填されたカプセルを充填後コンディショニングすることの影響を評価するために、この試験を実施した。この評価に用いられた転動装置を、表 6 に示す。

【0133】

この設定の変形例 2 つ：(1) コンディショニングガスとしての乾燥窒素の利用、および(2) 加湿窒素、を検討した。転動は、標的温度 / R H 条件で維持されたグローブボックス中で実施した。両方の変形例を、以下の小節に記載する。表 5 6 は、(1) の例で得られた F P F 、 g P S D および純度測定を詳述する。この試験期間の化学的安定性は依然として高く、充填されたカプセルの酸化分解の可能性を低下させるために充填後コンディショニングを利用することの優れた潜在能力を示唆する。

【表 5 6】

表 5 6 - 乾燥 N 2 を用いた充填カプセル転動実験のエアロゾルおよび純度データ

ロット#	概要	条件	純度 (%)	不純物(%)		
				N-酸化体	Rel. A	その他
B-2019-0003	原粉未	t=0	99.75	0.08	0.06	0.11
224199-1	転動前	t=0	99.87	0.05	0.04	0.04
224199-2	4 時間転動した後に充填されたカプセル	t=0	99.88	0.04	0.04	0.04
		40°C 1 ヶ月	99.60	0.08	0.05	0.27

【0134】

表 5 7 は、(2) の例での F P F < 5 . 6 、 g P S D および純度測定を詳述する。この設定でも化学的純度は依然として高く、加湿窒素の使用が、カプセルが静電気を帯びてそれらが包装される能力を低減し得るようになる可能性を低下させた。

【表 5 7】

表 5 7. 加湿 N 2 を用いた充填カプセル転動実験のエアロゾルおよび純度データ

ロット#	概要	条件	F P F < 5.6 (%)	純度 (%)	不純物(%)		
					N-酸化体	Rel. A	その他
224152-Tum	加湿 N 2 と共に 4 時間 転動	t=0 40°C	68	99.75	0.08	0.14	0.03
			NT	99.5	0.14	0.12	0.24
		2 週間 1 ヶ月	NT	99.44	0.3	0.1	0.16

【0135】

実施例 20 - D P P C 画分を増加させて L - ロイシン画分を減少させることの評価

この試験は、 P D 自動 P S D - 1 システムを用いて生成された L - ロイシンに基づく粉末の化学的安定性、エアロゾル安定性、および固体状態安定性に及ぼす D P P C : L - ロイシン比の変動の影響を評価するために実施した。この評価の目的で、3 回の実験を施行し、3 種の D P P C : L - ロイシン比：(1) 6 5 : 1 8 、(2) 4 5 : 3 8 、および(3) 2 5 : 5 8 を評価した。全ての 3 つのロットは 1 2 g / L で噴霧乾燥させ、これらのロットを生成するために用いられた工程パラメータは、表 5 0 に要約されるものと同一であった。全ての 3 種の粉末は、透明のサイズ 2 吸入等級 H P M C カプセル (Q u a l i c a p s Q u a l i - V - I) 中に充填し、アルミニウムパウチ中に包装して、安定性を評価した。表 5 8 は、 F P F 、 g P S D および純度測定を詳述し、表 5 5 9 は、この安定性試験期間の固体状態特性の測定を詳述する。D P P C 負荷の増加が、得られた粉末の F P F < 5 . 6 への負の影響を有することが認められ、1 5 % ゾルミトリプタンを含有する配合剤におけるロイシン : D P P C 比 6 5 : 1 8 の最適な特性をさらに示唆する。

10

20

30

40

【表58】

表58. 高DPPC画分のSD実施のエアロゾルおよび純度データ

ロット#	概要	条件	gPSD (μm)	FPF<5.6 (%)	純度 (%)	不純物(%)		
						N-酸化体	Rel. A	その他
224182	65:18 ロイシン:DPPC	t=0	4.3	75	99.91	0.03	0.03	0.03
		25°C 1ヶ月	NT	73	NT	NT	NT	NT
		40°C 1ヶ月	4.9	59	NT	NT	NT	NT
224183	45:38 ロイシン:DPPC	t=0	4	71	99.86	0.04	0.04	0.06
		25°C 1ヶ月	NT	65	NT	NT	NT	NT
		40°C 1ヶ月	5.3	50	NT	NT	NT	NT
224184	25:58 ロイシン:DPPC	t=0	5.2	49	99.86	0.05	0.03	0.06
		25°C 1ヶ月	NT	56	NT	NT	NT	NT
		40°C 1ヶ月	7.7	38	NT	NT	NT	NT

【表59】

表59. 高DPPC画分のSD実施の固体状態データ

ロット#	概要	条件	固体状態					
			XRPD	TGA-120 (%)	低T1 (°C)	低T2 (°C)	再結晶化開始 (°C)	再結晶化ΔH (J/g)
224182	65:18 ロイシン:DPPC	t=0	PC-T2	0.11	43.9	58.7, 69	120.1	13.30
		40°C 1ヶ月	NT	0.22	41.0	59.2, 69.6	130.3	10.4
224183	45:38 ロイシン:DPPC	t=0	NT	0.15	35.3	59.4, 69.6	119.5	9.98
		40°C 1ヶ月	NT	0.51	38.5	59.4, 69.8	115.6	11.8
224184	25:58 ロイシン:DPPC	t=0	NT	0.75	36.6	59, 70.1	114.7	7.56
		40°C 1ヶ月	NT	1.09	39.5	59.8, 70.1	117.7	8.3

【0136】

実施例21 - ゾルミトリプタン配合剤の安全性および薬物動態を検査する臨床試験
健常な成人対象における配合剤A（乾燥固体重量の15%ゾルミトリプタン、65%L-ロイシン、18%DPPC、2%NaCl）の単回増加用量の非盲検安全性および薬物動態（PK）試験（NCT02609945）。配合剤Aを、0.825mgゾルミトリプタン（肺に0.6mgゾルミトリプタンを送達すると推定される）および3.0mgゾルミトリプタン（肺に2.4mgゾルミトリプタンを送達すると推定される）のカプセルで提供した。投与される用量レベルは、用量レベル（DL）1=0.6mg；DL2=1.2mg；DL3=2.4mg、およびDL4=4.8mgゾルミトリプタン（推定される肺送達用量）であった。Zomig（商標）錠5mgおよびZomig（商標）鼻腔スプレー5mgを、比較目的で参照薬として投与した。スクリーニング来院（来院1）の後、適格基準に適う対象を試験に登録し、20日までの滞在（来院2）のため2試験単位のうちの一方に参加させる計画を立てた。試験を完了した全ての対象は、参照処置で開始し、単一用量処置での6つの投与期間を受けた。参照処置の間に少なくとも1日、そして各吸入用量の間に少なくとも2日間のウォッシュアウトを課した。

【0137】

連続評価の安全性データの論評およびより良好な管理のための時間を与えるよう、対象はスタッガード方式で投与された。各单位で、男性（群1）は、女性（群2）の前に投与された。処置の順序は、以下の通りであった（表60の投与計画も参照）：

期間1および2、参照薬：対照は、期間1にZomig（商標）経口錠を、期間2にZomig（商標）鼻腔スプレーを受けた。群1および2は、1時間空けて投与された。

期間3～6、配合剤A：期間3の群1においてDL1で開始し、男性対象の導入群が最初に投与され、心臓肺安全性を中心にこの群の安全性データを午後に論評して、対象の限定的数で用量をテストした後に対象のバランスを明らかにし、類似の方式で翌日に群2が投与された。次の用量レベルへ進める前に、全対象からの24時間データの安全性論評を実

施した。

【0138】

用量増加させるのに十分な安全性および耐容性が観察された後、次の吸入用量レベル(DL2、3および4)を昇順に投与した。各期間で、対象は導入対象(群1)の投与の同じ順序に従い、午後に安全性論評を行い、続いて翌日に残りの対象(群2)が投与を受けた。対象は、期間6の24時間目の評価が全て完了した後、病院から帰宅した。試験スタッフは、対象の健康状態を評価するため退院およそ1週間後に電話で対象と接触し、対象の試験参加の完了を知らせた。元々、群1には11名、群2には10名の対象がいた。群1からの2名は経口処置後に中止し(吸入投与前);群1対象の残りは全ての配合剤Aおよび参照投与レベルを完了した。群2からの対象2名は試験を完了せず、1名は1.2mg配合剤A投与レベル後に離脱し、1名は2.4mg配合剤A投与レベルの後に離脱したが、両者とも個人的な非処置関連理由によるものであった。

10

20

【0139】

【表60】

表60:投与計画

参考薬				昇順吸入用量						
投与期間1 経口		投与期間2 経鼻		投与期間3 配合剤A DL1			投与期間4 配合剤A DL2			
1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	
群1&2		群1&2		群1	群2	安全性論評	群1	群2		安全性批判

昇順吸入用量(続き)									
投与期間5 配合剤A DL3					投与期間6 配合剤A DL4				
11日目	12日目	13日目	14日目	15日目					
群1	群2	安全性論評	群1	群2					

【0140】

各投与期間に、合計19本の血液試料を、薬物動態評価のために全対象から採取した。試料は用量投与前15分以内に、および投与後24時間にわたる18の系列時点で採取した。各試料は最少で3mLであり、PK評価のための試験で得た全血液はおよそ340mLであった。

30

【0141】

安全性に関連して、研究スタッフが一連の時点でパルスオキシメトリー、吸入投与期間の肺機能、および日常的バイタルサインを測定した。連続心臓モニタリングを、投与の1時間前に開始し、各投与期間の投与後6時間実施し、有害事象について試験の全期間で対象を注意深くモニタリングした。期間3~6では、対象は、投与後の安全性評価に十分な時間を与えるよう、吸入投与を受ける各対象間で少なくとも1時間の間隔をおいて、1度に単回投与された。臨床的および生理学的安全性モニタリングを最大限に実施するため、およびこのユニットから先に進む、または解放する前に全対象を検査してデータを論評するのに十分な時間を提供するために、安全性論評を群1と2の間で、および各増加用量レベル間で実施した。

40

【0142】

薬物動態検査の結果

配合剤Aおよび参照(経口および経鼻)投与群それぞれの薬物動態検査の結果を、図7A~7Fに示す。プロットから認められる通り、配合剤Aの投与は、全身循環へのゾルミトリプタンの急速かつ多量の取り込みをもたらし、0.6mg配合剤A用量は、5mg経口および経鼻用量と同等のC_{max}およびかなり短いt_{max}をもたらした。より高用量の配合剤Aは、用量に比例するC_{max}増加を伴うこの挙動を反映した。関連の薬物動態パラメータを、表61に要約する(メディアンデータとして表したt_{max}以外では、全てのデータを平均データとして表す)。

【表61】

表61：薬物動態データ

		C_{max} (CV)	t_{max} (メディアン)	$t_{1/2}$	$AUC_{0-\infty}$	AUC_{0-12h}	AUC_{0-24h}
		(ng/mL)	(h)	(h)	(ng・時間/mL)	(ng・時間/mL)	(ng・時間/mL)
ゾルミト リブタン	経口	8.7 (48.1)	1.50	6.69 (29.5)	20.2 (45.6)	38.5 (38.4)	49.0 (38.4)
	経鼻	8.1 (34.0)	3.00	6.04 (18.3)	21.2 (36.8)	43.6 (36.1)	50.8 (37.6)
	0.6	6.0 (35.7)	0.167	5.01 (48.5)	9.26 (26.6)	13.5 (27.2)	14.7 (29.9)
	1.2	11.8 (34.9)	0.167	4.77 (26.9)	17.3 (28.1)	25.2 (26.8)	27.3 (27.2)
	2.4	17.8 (33.1)	0.167	4.83 (16.2)	28.4 (27.6)	43.1 (26.2)	47.1 (26.7)
	4.8	35.0 (36.6)	0.167	4.64 (10.2)	53.1 (29.1)	83.1 (27.3)	91.0 (27.5)
N-デスマ チレゾル ミトリプ タン	経口	4.04 (35.6)	3.00	6.55 (26.2)	10.6 (41.1)	21.0 (26.9)	24.4 (23.6)
	経鼻	3.89 (33.4)	3.00	6.53 (15.5)	8.93 (46.9)	21.0 (33.0)	24.9 (31.1)
	0.6	0.66 (29.6)	2.00	6.99 (41.0)	2.06 (27.4)	3.88 (23.8)	4.71 (25.7)
	1.2	1.16 (31.7)	3.00	6.42 (21.5)	3.63 (30.3)	6.86 (23.2)	8.00 (21.4)
	2.4	2.08 (32.4)	3.00	6.01 (16.6)	6.14 (28.8)	12.3 (21.5)	14.2 (20.4)
	4.8	3.85 (30.7)	3.00	5.50 (12.3)	11.4 (32.4)	24.0 (22.3)	28.0 (20.3)
ゾルミト リブタン N-酸化体	経口	2.83 (22.9)	3.00	5.96 (39.4)	7.33 (26.1)	14.7 (21.5)	16.8 (21.3)
	経鼻	2.71 (32.4)	3.00	4.92 (17.8)	6.10 (42.4)	14.8 (35.8)	17.2 (36.9)
	0.6	0.45 (28.5)	2.07	3.27 (39.2)	1.44 (31.2)	2.58 (32.1)	2.82 (32.1)
	1.2	0.83 (31.1)	3.00	3.56 (32.3)	2.66 (31.0)	4.91 (27.2)	5.38 (27.4)
	2.4	1.49 (35.2)	3.00	3.94 (24.9)	4.46 (30.2)	8.78 (28.8)	9.80 (29.6)
	4.8	2.69 (29.3)	3.00	4.25 (12.1)	8.20 (31.9)	16.8 (28.1)	18.9 (27.3)

【0143】

表58で認められる通り、配合Aを介するゾルミトリプタンの投与は、5mg経口および経鼻参照用量に比較して顕著に高い C_{max} および低い t_{max} をもたらした。最初の4時間でのAUC値もまた、参照生成物に比較して2.4および4.8mg用量の配合剤Aでより大きく、2.4mg配合剤A用量の最初の12時間および24時間でのAUC値は、参照生成物の5mg用量に匹敵した。加えて、s.c.またはi.v.注射と同等の全身循環への取り込みの急速性にもかかわらず、表58のデータは、配合剤Aの吸入によるゾルミトリプタンのpKの半減期が、経口および経鼻形態で認められるものよりもわずかしか低くないことを示す（経鼻での6時間および経口での7時間に対して吸入でおよそ5時間）。これは、典型的には2時間程度であるs.c.ゾルミトリプタンまたはスマトリプタンで報告された半減期に匹敵する。このことは、配合剤Aが、s.c.と同等であり経口に近い効力持続をさらに有する、急速な発現および全身取り込みを有するという二重の利点をもつことを、示し得る。

【0144】

配合剤Aの吸入によるゾルミトリプタンの投与はまた驚くべきことに、経口または経鼻のいずれかによる投与に比較してかなり変動性が低いようであり、 C_{max} およびAUCなどのパラメータの変動性(%CVにより表される)は、経口送達の場合のおよそ50%に対して、およそ30%（トリプタンのs.c.またはi.v.注射後に典型的に認められるものと類似）である（配合剤Aの t_{max} で得られた驚くべき小さい値により、配合剤Aの t_{max} のCV値は比較的高い）。ゾルミトリプタン含有錠剤の経口送達に対する配合剤Aの吸入に関して、肺経路は、経口投与による高度の対象内および対象間変動を導き得る複数の現象を有利に回避する。これは、胃運動および胃内容排出の変動性、満腹状態での投与対空腹状態での投与などのような、経口薬投与の変動性を上昇させるように働く

10

20

30

40

50

き得る他の因子に加え、初回通過代謝の回避を含む。したがって、急速な取り込みと併せた、全身循環への吸収および輸送の変動性の低い度合いは、配合剤AにZomig（商標）経口錠よりも顕著な利益をもたらす。変動性があることが知られていて多くの場合、経口投与に比較して開始速度に関してなんの利益も有さないことが分かっている経鼻送達に関するても、肺吸入を介して投与される配合剤Aの類似の利点が存在する可能性がある。

【0145】

配合剤Aの投与を介する全身循環へのゾルミトリプタンの送達の急速性および完全性は、表59に要約された複数の追加的な薬物動態測定を介しても立証され得る。表62で認められる通り、配合剤Aの用量正規化(DN)C_{max}は、経口および経鼻配合剤で認められたもののおよそ4～6倍大きかった。配合剤Aの各用量で、最初の1時間で認められたAUC%を24時間の試料採取期間でのAUCを比較すると、経口または経鼻送達でのおよそ6～7%に比較して、およそ25%であり、類似の傾向が投与の最初の2時間でのAUCに関して明らかであった。このことは、配合剤Aを介するゾルミトリプタンの送達が、経口または経鼻のいずれかによる送達に比較して、配合剤Aによる肺送達を介して全身循環へのゾルミトリプタンのかなり急速な取り込みもたらすことを示す。最後に、配合剤Aの24時間にわたる用量正規化AUCは、参照生成物のおよそ2倍であり、ゾルミトリプタンの経口または経鼻送達に比較して配合剤Aの吸入によるゾルミトリプタンの生物学的利用性のおよそ2倍の上昇を示している。ゾルミトリプタンの経口生物学的利用性の報告された値40%を仮定すると、これらの結果は、配合剤Aによる投与を介するゾルミトリプタンの100%に近い生物学的利用性を示し、本明細書に開示された本発明の送達の効率をさらに示している。

10

20

30

【表62】

表62

	DN-C _{max} (ng/mL/mg)	AUC(0-1時間) /AUC(0-24時間)	AUC(0-2時間) /AUC(0-24時間)	DN-AUC(0-24時間) (ng·時間/mL)
経口(5mg)	1.74	6.9%	19.9%	9.81
経鼻(5mg)	1.62	5.6%	15.5%	10.2
配合剤A 0.6 mg	9.93	25.4%	41.2%	24.5
配合剤A 1.2 mg	9.83	26.0%	41.0%	22.8
配合剤A 2.4 mg	7.41	23.6%	37.8%	19.6
配合剤A 4.8 mg	7.29	23.2%	36.4%	19.0

【0146】

本明細書に開示された本発明の追加的な新規の驚くべき結果は、ゾルミトリプタンの活性代謝産物(N-デスマチルゾルミトリプタン)および主要な不活性(ゾルミトリプタン-N-酸化体)形態の両方へのゾルミトリプタン代謝で認められる差である。図6および表58から認められる通り、活性および不活性代謝産物形態へのゾルミトリプタンの変換は、経口および経鼻参照産物の投与時に認められるものよりも配合剤Aの投与時にかなり緩徐に起こり、それは一部には吸入による初回通過代謝の回避のためである可能性がある。これにより、ゾルミトリプタンの従来の経口および経鼻投与剤型に比較して本発明の有効性および有害事象プロファイルの最適化が潜在的に可能になる。主要活性代謝産物N-デスマチルゾルミトリプタンの半減期が配合剤Aおよび参照生成物と同等である(およそ6時間)ことも、興味深く注目に値する。したがって配合剤Aは、急速な発現および長期作用という利点の組み合わせを潜在的に有する、つまりトリプタンの注射可能な送達(急速な発現)および経口送達(より長期の作用)の最良な特色を組み合わせ得る。

40

【0147】

最後に、配合剤Aを介するゾルミトリプタンの肺送達が、経鼻送達に比較して耐容性および患者の許容性に関して顕著な利点を有し得ることも、驚くべきことであり、かつ有利である。ゾルミトリプタンおよびスマトリプタンなどの他のトリプタンの経鼻送達は、患者により報告されるように好ましくない風味と関連することが知られており、この好ましくない風味は、後鼻漏などの現象により経鼻投与後数分または数時間長引く。本発明の試

50

験の対象は、配合剤 A の吸入による好ましくない風味を何も指摘しなかった。本明細書に開示されたゾルミトリプタン配合剤で認められた高い F P F は、中咽鼻腔中で用量がほとんど堆積せず、用量の大部分が効率的に肺に到達することを示唆する。配合剤 A 用量は鼻腔中に全く堆積しないと予測されることから、このことは、好ましくない風味が長引く可能性を低下させることに加えて、配合剤 A の投与時の好ましくない風味の発生の可能性を大きく低下させることにつながる。

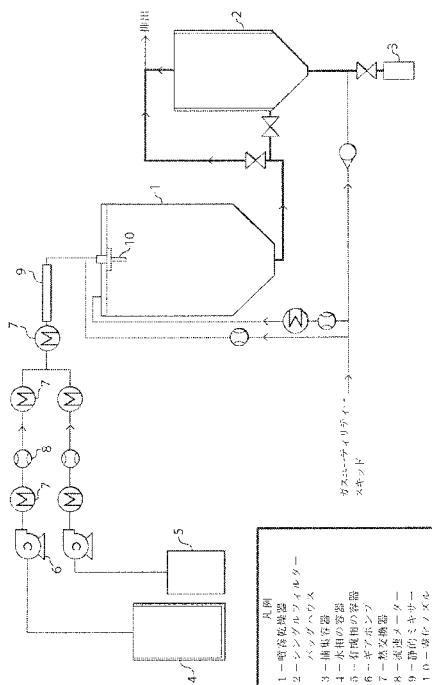
【 0 1 4 8 】

したがって、本明細書に開示された本発明を介する吸入によるゾルミトリプタンの投与は、経口または経鼻経路を介するゾルミトリプタンの送達を上回る複数の顕著な利点を有する。第一に、配合剤 A の投与は、s . c . または i . v . 投与を介するゾルミトリプタンの投与を模倣するようにみえる全身循環中へのゾルミトリプタンの高度で急速な取り込みをもたらす。この急速な送達は、経口または経鼻経路を介するゾルミトリプタンの投与に比較して偏頭痛の症状の急速な緩和を可能にする能力を有する。加えて、配合剤 A はまた、取り込みの急速性が経口または経鼻送達に比較して配合剤 A の作用期間を損なわないことを示す薬物動態プロファイルを有するようであり、ゾルミトリプタンおよびその主要な活性代謝産物の半減期が経口および経鼻送達で認められるものと同等である。したがって配合剤 A は、急速かつ堅固な偏頭痛症状の緩和をもたらす、驚くべき、かつ有益な能力を有する。

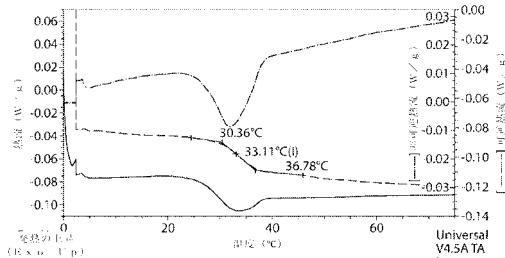
【 0 1 4 9 】

本発明を、好ましい実施形態を参照して詳細に図示および記載したが、添付の特許請求の範囲に含まれる発明の範囲を逸脱することなく、形態および詳細の様々な変更が可能であることは、当業者に理解されよう。本明細書に記載された実施形態が、相互に排他的でないこと、および様々な実施形態を本発明により全体または一部として組み合わせ得ることもまた、理解されなければならない。

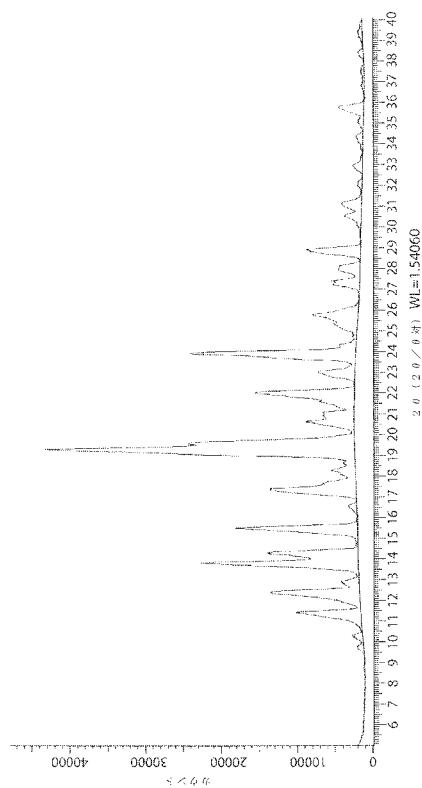
【 図 1 】



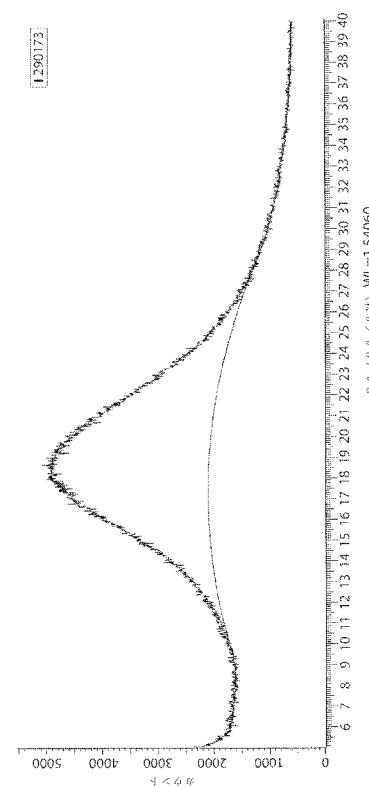
【 図 2 】



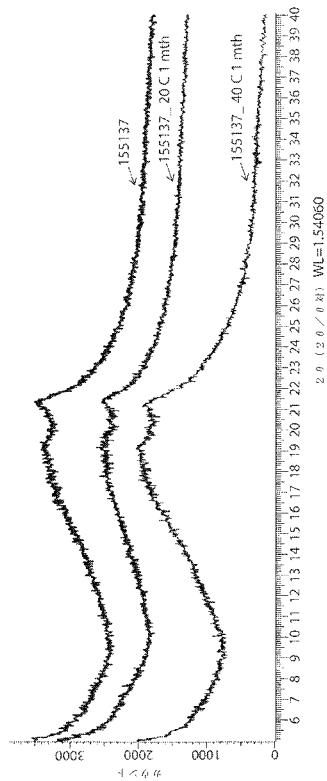
【図3A】



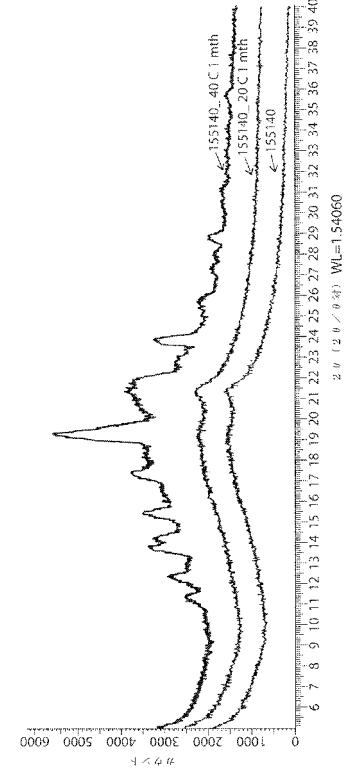
【図3B】



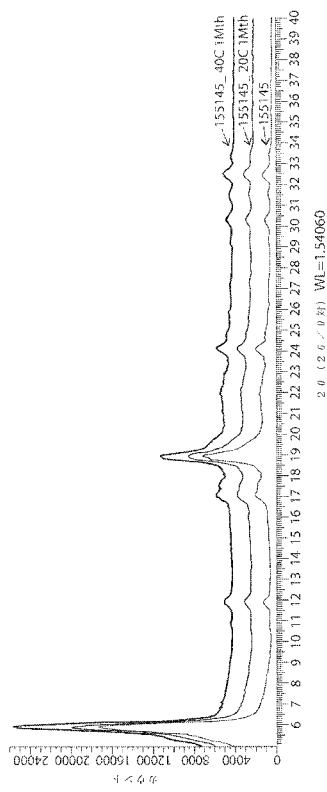
【図4A】



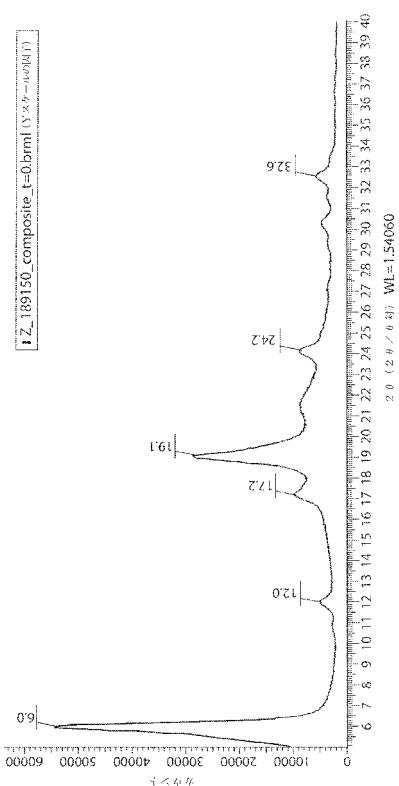
【図4B】



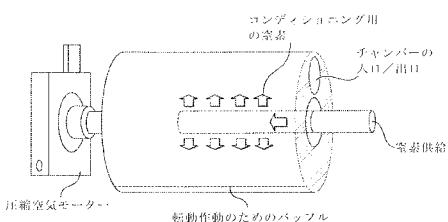
【図4C】



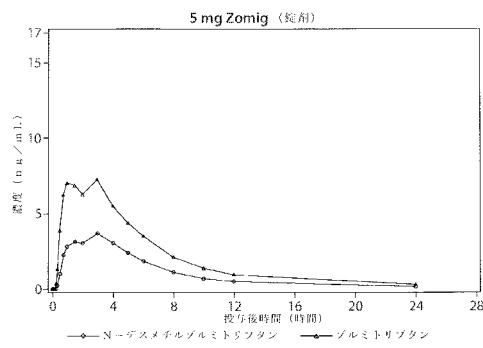
【 図 5 】



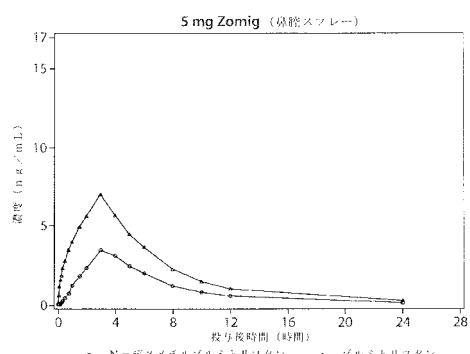
【 図 6 】



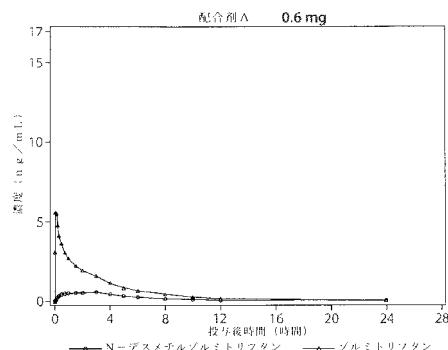
【図7A】



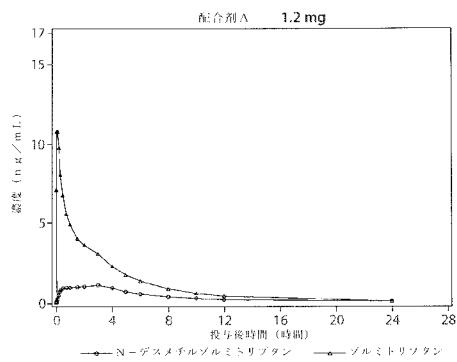
【 図 7 B 】



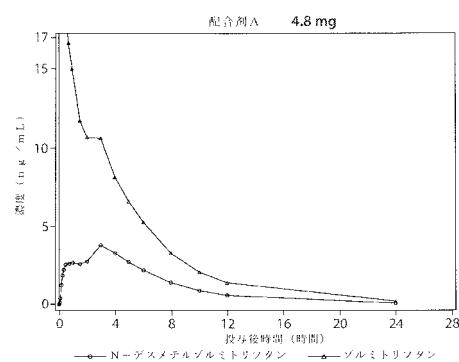
(図 7 C)



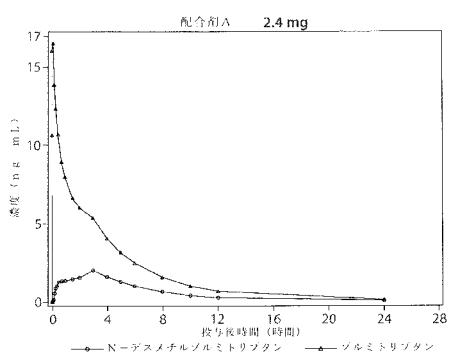
【図 7 D】



【図 7 F】



【図 7 E】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2016/030219
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K47/02 A61K47/10 A61K47/14 A61K9/00 A61K47/18 A61K31/422		
ADD. <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>		
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> A61K		
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>		
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/095684 A1 (VECTURA LTD [GB]; MAIN MARK JONATHAN [GB]) 6 August 2009 (2009-08-06) page 4, line 13 - page 6, line 14 page 11, line 20 - page 12, line 4 page 19, lines 10-17 page 20, line 32 - page 21, line 2 page 28, line 7 - page 29, line 11; claim 42; examples 1,2; tables 4,6, 9-29 -----	1-12, 16-22, 29,41-48
A	WO 2012/064892 A1 (MANNKIND CORP [US]; LEONE-BAY ANDREA [US]; STOWELL GRAYSON W [US]; GUA) 18 May 2012 (2012-05-18) paragraphs [0004], [0007], [0013], [0015], [0016], [0034], [0045], [0046], [0052] - [0056]; claims 5,18,21; examples 1,2 -----	13-15, 23-28, 30-40
X	WO 2012/064892 A1 (MANNKIND CORP [US]; LEONE-BAY ANDREA [US]; STOWELL GRAYSON W [US]; GUA) 18 May 2012 (2012-05-18) paragraphs [0004], [0007], [0013], [0015], [0016], [0034], [0045], [0046], [0052] - [0056]; claims 5,18,21; examples 1,2 -----	1-12, 16-22, 29,41-48
A		13-15, 23-28, 30-40
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<small>* Special categories of cited documents :</small>		
<small>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</small>		
<small>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</small>		
<small>"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)</small>		
<small>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</small>		
<small>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</small>		
<small>"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</small>		
<small>"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</small>		
<small>"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</small>		
<small>"&" document member of the same patent family</small>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
15 June 2016		23/06/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Toulacis, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/030219

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2009095684	A1 06-08-2009	CA 2728808	A1	06-08-2009
		EP 2252268	A1	24-11-2010
		JP 2011510964	A	07-04-2011
		US 2011077272	A1	31-03-2011
		WO 2009095684	A1	06-08-2009
<hr/>				
WO 2012064892	A1 18-05-2012	AU 2011326529	A1	02-05-2013
		CA 2817337	A1	18-05-2012
		CN 103200940	A	10-07-2013
		EP 2637657	A1	18-09-2013
		JP 2013545748	A	26-12-2013
		KR 20140008314	A	21-01-2014
		WO 2012064892	A1	18-05-2012
<hr/>				

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 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,C1,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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 リップ ,マイケル ,エム .

アメリカ合衆国 ,マサチューセッツ州 01710 ,フレイミングハム ,45エー フラナガン
ドライブ

F ターム(参考) 4C076 AA29 AA93 BB21 CC01 DD23 DD38 DD43 DD51 DD63 DD67
EE30 FF68
4C086 AA01 AA02 BC69 MA02 MA03 MA05 MA43 MA55 NA10 ZA08