

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6312262号
(P6312262)

(45) 発行日 平成30年4月18日 (2018. 4. 18)

(24) 登録日 平成30年3月30日 (2018. 3. 30)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 M	15/00	(2006. 01)	A 6 1 M 15/00 Z
A 6 1 K	45/00	(2006. 01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K	9/14	(2006. 01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K	47/22	(2006. 01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K	38/28	(2006. 01)	A 6 1 K 38/28

請求項の数 17 (全 77 頁)

(21) 出願番号 特願2015-521869 (P2015-521869)
 (86) (22) 出願日 平成25年7月12日 (2013. 7. 12)
 (65) 公表番号 特表2015-523157 (P2015-523157A)
 (43) 公表日 平成27年8月13日 (2015. 8. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/050392
 (87) 国際公開番号 W02014/012069
 (87) 国際公開日 平成26年1月16日 (2014. 1. 16)
 審査請求日 平成28年4月6日 (2016. 4. 6)
 (31) 優先権主張番号 61/671, 041
 (32) 優先日 平成24年7月12日 (2012. 7. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503208552
 マンカインド コーポレーション
 アメリカ合衆国 91362 カリフォル
 ニア州 ウェストレイクビレッジ スイ
 ト301 ラッセルランチロード3093
 O
 (74) 代理人 100095407
 弁理士 木村 満
 (74) 代理人 100109449
 弁理士 毛受 隆典
 (74) 代理人 100132883
 弁理士 森川 泰司
 (74) 代理人 100148633
 弁理士 桜田 圭

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 乾燥粉末薬物送達システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) マウスピースを備える第1の要素と、
 b) 実質上文字Uの形状であり、カートリッジ内に配置された乾燥粉末容器を備える、
 第2の要素と、

c) 前記マウスピースへ導かれ、周囲の空気と連通するよう構成されている、少なくとも2つの剛性の空気導管と、を備え、

前記カートリッジは、投薬形態において、前記乾燥粉末容器の内部空間を横断するU字形状の軌道における、前記少なくとも2つの剛性の空気導管の1つからの空気の流れを方向付けるデフレクタまたは幹状部を有しており、

前記空気の流れは、前記マウスピースに対して平行の方向から実質上、下向きに前記乾燥粉末容器に入り、前記マウスピースに対して実質上平行の方向で前記乾燥粉末容器内の乾燥粉末を通過し、前記マウスピースに対して実質上垂直な方向で前記乾燥粉末容器を出るようになっており、

収容形態において、前記乾燥粉末は、前記少なくとも2つの剛性の空気導管および前記デフレクタまたは幹状部から封鎖されている、

乾燥粉末吸入器。

【請求項 2】

毎分約0.065 (k P a) / リットルから毎分約0.200 (k P a) / リットルの範囲の空気流動抵抗値を有する、請求項1に記載の乾燥粉末吸入器。

【請求項 3】

前記乾燥粉末は、経口吸入のための製剤であり、約 1 mg から約 50 mg の量の乾燥粉末を含む、請求項 1 に記載の乾燥粉末吸入器。

【請求項 4】

前記乾燥粉末は、ジケトピペラジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項 1 に記載の乾燥粉末吸入器。

【請求項 5】

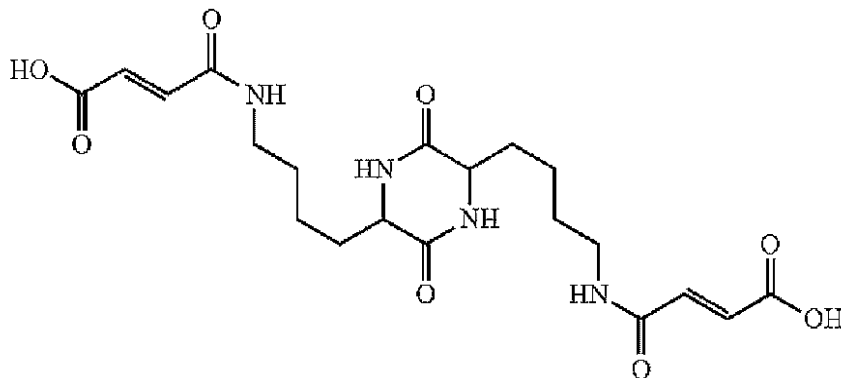
前記ジケトピペラジンは、式 2、5 - ジケト - 3, 6 - ビス (N - X - 4 - アミノブチル) ピペラジンで示され、X は、フマリル、スクシニル、マレイル、マロニル、オキサリルおよびグルタリルからなる群から選択される、請求項 4 に記載の乾燥粉末吸入器。

10

【請求項 6】

前記ジケトピペラジンは、

【化 1】



20

である、請求項 5 に記載の乾燥粉末吸入器。

【請求項 7】

前記乾燥粉末は、薬物または活性剤を含む、請求項 3 に記載の乾燥粉末吸入器。

【請求項 8】

前記活性剤は、内分泌ホルモン、ワクチン、または、抗喘息剤 (anti-asthmatics)、血管拡張剤、血管収縮剤、筋弛緩剤、神経伝達物質アゴニストもしくはアンタゴニストを含む小分子である、請求項 7 に記載の乾燥粉末吸入器。

30

【請求項 9】

前記乾燥粉末は、ペプチド、ポリペプチド、もしくはこれらの断片、有機小分子、または、核酸分子を含む、請求項 3 に記載の乾燥粉末吸入器。

【請求項 10】

前記ペプチドは、インシュリン、グルカゴン、グルカゴン様ペプチド - 1、副甲状腺ホルモン、デオキシリボヌクレアーゼ、オキシトシン、オキシントモジュリン、ペプチド YY、エキセンジン、これらの類似体、または、これらの断片である、請求項 9 に記載の乾燥粉末吸入器。

【請求項 11】

前記乾燥粉末が有機小分子を含む場合、前記有機小分子は、血管拡張剤、血管収縮神経剤、神経伝達物質アゴニストまたは神経伝達物質アンタゴニストである、請求項 9 に記載の乾燥粉末吸入器。

40

【請求項 12】

前記乾燥粉末容器は、前記カートリッジ内部に一体化しており、乾燥粉末が充填されている、請求項 1 に記載の乾燥粉末吸入器。

【請求項 13】

前記吸入器には、容器が含まれていない、請求項 1 に記載の乾燥粉末吸入器。

【請求項 14】

前記乾燥粉末容器は、吸入器から分離可能であり、乾燥粉末が充填されている、請求項 1 に記載の乾燥粉末吸入器。

50

【請求項 15】

前記乾燥粉末は、非晶質粉末である、請求項 1 に記載の乾燥粉末吸入器。

【請求項 16】

前記有機小分子は、トリプタンまたはオピエートである、請求項 11 に記載の乾燥粉末吸入器。

【請求項 17】

前記トリプタンは、スマトリプタンまたはリザトリプタンである、請求項 16 に記載の乾燥粉末吸入器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本開示は、局所および/または全身性疾患または不調の治療のために肺管および肺循環に 1 以上の薬物を送達させるための、乾燥粉末吸入器、カートリッジおよび医薬品組成物を含む、乾燥粉末吸入システムに関する。

【背景技術】

【0002】

活性成分を循環内に導入する疾患治療のための薬物送達システムは、非常に数が多く、経口、経皮、吸入、皮下および静脈内投与を含む。吸入により送達される薬物は、典型的には、噴射剤を用いて空気中の大気圧に対し陽圧を使用して送達される。そのような薬物送達システムは、薬物を、エアロゾルとして、霧状として、または気化させて送達する。最近では、肺組織への薬物送達、乾燥粉末吸入器を用いて達成された。乾燥粉末吸入器は、呼吸により駆動させることができ、または呼吸を動力として動かすこともできる。また、乾燥粉末吸入器は、担体中の薬物粒子を、空気の流れの中に引き込まれる微細な乾燥粉末とし、患者に吸入させ薬物を送達させることができる。乾燥粉末吸入器を使用して送達させる薬物は、もはや肺疾患治療のためのものではなく、全身の循環においても取り入れることができ、限定はされないが、糖尿病および肥満を含む多くの症状の治療のために使用可能である。

20

【0003】

薬剤を肺へ送達させるために使用される乾燥粉末吸入器は、粉末製剤の用量システムを含んでおり、通常、バルク供給におけるものか、または、硬質ゼラチンカプセルもしくはブリスターパック等の単位用量区画において入れられた個々の用量で測定されたもののいずれかである。バルク容器には、吸入直前に粉末から単回単位用量を分離するため、患者により操作される測定システムを備えている。投薬の再現性には、薬物製剤が均一であること、および、投与量の一貫性があり、その結果再現性が得られるように患者に送達することが必要である。そのため、理想的には、投薬システムは、患者がその用量を服用する際の吸気動作の間において、効果的に製剤の全てを完全に放出するように作動する。しかし、再現性を有する投薬を実現することができれば、完全なる放出は一般的に必要とされない。粉末製剤の流動特性、ならびに、この点に関する長期間での物理的および機械的安定性は、単回単位用量区画の場合よりも、バルク容器の場合に極めて重要である。なお、良好な防湿は、ブリスター等の単位用量区画で、より容易に実現することが可能である。しかし、ブリスターを製造するために使用されている材料は薬物区画内に空気を流入させ、その後、長期間保存されると、製剤は存続能を失い得る。さらに、吸入により薬剤を送達するためにブリスターを使用する乾燥粉末吸引器は、ブリスターのフィルムの穿孔または剥離のための空気導管の構築の変動により、肺への用量送達が一貫性を持たなくなる可能性がある。

30

40

【0004】

本分野における乾燥粉末吸入器は、カートリッジまたはカプセル内において、粉末製剤を解凝集することにより、吸気動作の間に薬剤粒子または適切な吸入ブルームを発生させることができる。吸入の間に吸入器のマウスピースから放出される微細粉末の量は、例えば、粉末製剤における粒子間の力、およびそれらの粒子を吸入に適するように分離させる

50

吸入器の性能に大きく依存する。1つの重要な吸入器の特性は、正確な単位用量を送達するために、粉末含有量の全てを効果的かつ繰り返して放出する吸入器の性能である。また、吸入器は、粉末が留まり送達される活性剤の費用損失へと繋がることを避ける、内部の導管を備えて設計されるべきである。粉末は、典型的には、例えば、非晶質および/もしくは凝集性粉末、ならびに/または、結晶粉末のものであり得る。従って、吸入器の構造的設計は、使用の間にそのリザーバから粉末を効果的に送達する、空気導管を備えなければならない。肺循環を介する薬物送達の利益は多数あり、動脈循環系への迅速な流入、肝臓代謝による薬物劣化の回避、容易な使用、すなわちその他の投与経路による投与の際の不快感がないことが含まれ得る。

【0005】

肺送達のために開発された乾燥粉末吸入器の製品は、実用性の乏しさ、および/または、製造費用のために、未だ限られた成果しか挙げられていない。従来技術の吸入器においては、耐久性の欠如、投薬の非一貫性、装置の不便性、解凝集性の乏しさ、推進剤使用からの分離の点における送達での問題、吸入器内の粉末残留による放出粉末減少または粉末の損失、および/または、患者コンプライアンスの欠如を含む、根強い問題のいくつかが見られる。ある場合では、吸入器からの効率的な粉末送達は、粉末の種類(形状)、すなわち結晶対非晶質粉末にも依存する。特定の非晶質粉末の種類は、転動の間に固形化し塗抹する傾向があり、吸入器内容物放出効率または解凝集効率の減少に繋がり、最終的には使用者への薬物送達における効率減少へと導いてしまう。そのため、吸入器は、一貫性のある粉末送達特性を有して設計され製造されており、不快感なく簡易に使用することができ、患者コンプライアンスをより良好にできる個々の吸入器構成を有する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

ここに開示されることは、一般的に、肺送達のための乾燥粉末吸入システムである。システムは、乾燥粉末薬剤の肺管への迅速および効率的な送達のための、乾燥粉末吸入器と、乾燥粉末吸入器用のカートリッジを含んでいる容器とを含む。吸入システムの乾燥粉末製剤は、1以上の疾患の治療のための活性剤を含む。これらの疾患は、限定はされないが、局所または全身性疾患または不調を含み得る。限定はされないが、これらには、ワクチン製剤の送達のためだけでなく、糖尿病、肥満、痛み、偏頭痛等の頭痛、中枢または末梢神経系不調および免疫不調等のものを含む。乾燥粉末吸入器は、呼吸駆動式、小型、再使用可能であるもの、または使い捨てのもので、様々な形状および大きさを有し得る。また、乾燥粉末吸入器は、乾燥粉末薬物を効率的および迅速に送達するための、空気流動導管路のシステムを備える。

【0007】

1つの実施の形態では、吸入器は、カートリッジを用いて、またはカートリッジを用いずに使用することができ、再生可能または使い捨ての単位用量の吸入器とすることができる。カートリッジを用いない使用では、カートリッジ様の構造が吸入器と一体化しており、吸入器が単回使用、および使い捨てであるシステムが示される。代替として、ある実施の形態では、システムはカートリッジを含み、カートリッジは分離できるように提供され、吸入器使用のために、例えば使用者によって装着される。この実施の形態では、吸入器は再使用可能な吸入器とすることができ、毎回の使用毎に吸入器内に新しいカートリッジが装着される。別の実施の形態では、吸入器は、使い捨てまたは再使用可能な、複数用量吸入器とすることができる。この吸入器は、吸入器内に装着される単回単位用量カートリッジ、または、カートリッジ様の構造が内蔵されたもの、もしくは、吸入器の一部として構造的に構成されたものを用いて、使用され得る。

【0008】

さらなる実施の形態では、乾燥粉末吸入システムは、カートリッジが装着された、または装着されていない、乾燥粉末吸入デバイスまたは吸入器と、肺送達のための活性成分または活性剤を含む医薬製剤とを備える。ある実施の形態では、粉末送達は肺胞領域を含む

10

20

30

40

50

肺深部まで達し、これらの実施の形態のいくつかでは、1以上の活性剤が肺へと運ばれ、全身送達のために肺循環系に吸収される。システムは、単位用量カートリッジが装着された、または装着されていない乾燥粉末吸入器と、薬物送達製剤とを備える。薬物送達製剤は、例えば、薬学的に許容可能な担体または物質を含む。例えば、ジケトピペラジンおよび活性成分を含む。活性成分は、例えば、インシュリン、オキシントモジュリン、オキシトシン、ペプチドYY、副甲状腺ホルモンおよびグルカゴン様ペプチド-1等を含む、小分子、ペプチド、ポリペプチド、ならびに、タンパク質である。代替の実施の形態では、薬学的に許容可能な担体および/または賦形剤は、ラクトース、トレハロース、マンノース、マンニトールおよびソルビトール等を含む、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、糖、オリゴ糖、ならびに、多糖を含み、ロイシン、リジン、イソロイシン、トリロイシン、アルギニン、システイン、シスチン、ヒスチジンおよびメチオニンを含むアミノ酸を含み、ならびに/または、これらの誘導体を含む。

10

【0009】

1つの例示的な実施の形態では、a)マウスピースを備える第1の要素と、b)容器を備える第2の要素と、c)少なくとも2つの剛性の空気導管とを備える、乾燥粉末吸入器が提供される。ここで、少なくとも2つの剛性の空気導管の1つは、使用時に、使用者へ送達される前に、空気入口ポートから容器の空間を通り、分配ポートまたは空気出口ポートを通過してから、吸入器のマウスピース内の第2の空気流動導管に達するように、実質上U字形構造において粉末容器内の粉末の動きを方向付けるデフレクタ(導流部・偏向部)または幹状部を有するように構成されている。ここでの他の実施の形態では、乾燥粉末吸入器は、使用時に、粉末容器を通る空気導管を通り、およびマウスピース内の空気導管を通る、所定の空気流量バランス分布を備えている。吸入システムは、後述するような高抵抗の空気流路も備える。

20

【0010】

1つの実施の形態では、乾燥粉末吸入器は、ハウジングと、可動部材と、マウスピースとを備え、可動部材は容器を粉末収容位置から投薬位置へと移動させるように動作可能に構成されている。この実施の形態および他の実施の形態では、可動部材は様々なメカニズムによって移動可能であるスレッド、スライドトレイまたはキャリッジが可能である。

【0011】

別の実施の形態では、乾燥粉末吸入器は、ハウジングと、マウスピースと、メカニズムとを備えている。マウスピースは、開放位置および閉止位置を有するように構造的に構成されている。メカニズムは、開放位置から閉止位置への吸入器の動作において、収容位置から分配位置、投薬位置または投薬送達位置へ、カートリッジを受け入れ、保持し、および再構成するように動作可能に構成されている。この実施の形態の変形例では、メカニズムは、使用後において、使用されたカートリッジを取り外すために吸入器が開放される時、吸入器において装着されたカートリッジを、投薬位置から代替の位置へと再構成してもよい。これにより使用者にカートリッジが使用済みであることがわかる。1つの実施の形態では、メカニズムは、使用後に使い捨て構成または処分構成へとカートリッジが再構成されるようにしてもよい。そのような実施の形態では、ヒンジを含む様々なメカニズムにより、ハウジングは、マウスピースに対し移動可能に取り付けられるように構造的に構成されている。メカニズムは、収容位置から投薬位置へと吸入器内に装着されたカートリッジを受け入れ、および再構成するように構成され得る。例えば、デバイスを開放構成から閉止することによって、手動または自動で、吸入器の構成要素の動作を操作するように設計することができる。1つの実施の形態では、カートリッジの再構成のためのメカニズムは、マウスピースに取り付けられ、およびハウジングに移動可能に取り付けられた、スライドトレイまたはスレッドを含む。別の実施の形態では、メカニズムは、吸入器において備え付けられ、または適合されており、例えば吸入器のデバイスのヒンジ内において一体化されて備え付けられた、ギアメカニズムを含む。さらに別の実施の形態では、収容位置から投薬位置へカートリッジを受け入れ再構成するように動作構成されているメカニズムは、例えばハウジングまたはマウスピースの回転においてカートリッジを再構成すること

30

40

50

ができる、カムを含む。

【0012】

代替の実施の形態では、乾燥粉末吸入器は、粉末薬物を保持するように構成された容器と共に提供され得る、単回使用の単位用量使い捨て吸入器として製造することができる。容器は、使用者によって収容形態から投薬形態に移動可能とされる。ここで、吸入器は、第1の構成を収容形態として、第2の構成を分配・投薬形態とする、第1および第2の構成を有し得る。この実施の形態では、吸入器は、粉末容器を再構成するためのメカニズムを備えてもよいし、備えなくてもよい。備えない場合の実施の形態によると、容器は使用者により直接再構成され得る。この実施の形態のある態様では、吸入器および容器は、二つの区画の吸入システムとして製造することができ、収容形態におけるデバイスの組み立ての前に、粉末薬物が容器に提供される。この実施の形態では、容器が吸入器本体に取り付けられ、または内部に挿入され、例えばマウスピースを備える吸入器の上部に対しライドすることによって、収容形態から投薬形態へ移動可能となっている。

10

【0013】

さらに別の実施の形態では、容器を受け入れるように構成された容器装着領域と、少なくとも2つの入口アパーチャおよび少なくとも1つの出口アパーチャを有するマウスピースとを備える吸入器が開示される。1つの実施の形態では、少なくとも2つの入口アパーチャの1つの入口アパーチャは、容器領域と流動的に連通しており、少なくとも2つの入口アパーチャの他方は、容器領域をバイパスするように構成された流路を介して少なくとも1つの出口アパーチャと流動的に連通している。

20

【0014】

1つの実施の形態では、吸入器は、使用者の唇または口に接触するための近位端および遠位端等の対向する端部を有する。吸入器は、マウスピースおよび薬物容器を備える。ここで、マウスピースは上表面および底表面または下表面を備える。マウスピースの下表面は、容器を封止または収容形態において相対的に平坦に維持するように構成された第1の領域と、第1の領域に対して隆起し、第1の領域に隣接している第2の領域とを有する。この実施の形態では、容器は収容形態から投薬形態へ移動可能であり、逆も同様である。また、投薬形態において、マウスピース下表面の隆起した第2の領域および容器は、周囲の空気が容器の内部空間に入ることができるように、または容器の内部が周囲の空気に曝露されるように、空気入口経路を形成し、または定めている。1つの実施の形態では、マウスピースは、複数の開口、例えば入口ポート、出口ポートおよび分配または投薬位置において薬物容器と連通するための少なくとも1つのポートを有し得る。マウスピースは、吸入器の底表面の側方から延在し、吸入器のマウスピースの中央に向かって突出しているフランジを有するパネルが一体化して取り付けられるように構成され得る。フランジは、軌道として機能し、マウスピース上で容器を保持し、その結果、容器が収容位置から分配または投薬位置へ軌道に沿って動かし、所望するなら収容位置へ戻すことも可能とする。1つの実施の形態では、薬物容器は、マウスピースのパネル上におけるフランジに適合するように、その上部の境界から延在しているウイング状の突出部またはウイングレットが構成されている。1つの実施の形態では、薬物容器は、収容位置から投薬位置へ使用者により手動で動かすことができ、および投薬後には収容位置に戻すこともでき、または、スレッド、スライドトレイもしくはキャリッジの方法を用いてもよい。

30

40

【0015】

別の実施の形態では、単回使用の単位用量使い捨ての吸入器が、マウスピースに組み込まれ、動作可能に構成されたスレッドを有するように構成され得る。この実施の形態では、容器をマウスピースのパネルの軌道に沿って収容位置から分配または投薬位置へ動かすように、スレッド上のブリッジが薬物容器の領域上に当接または載置され得る。この実施の形態では、スレッドは、マウスピースの軌道上において容器を移動させるために、手動で操作され得る。

【0016】

特定の実施の形態では、単回使用の単位用量使い捨ての吸入器は、粉末収容形態および

50

粉末投薬形態を有するように構造的に構成され、吸入器は、2つの要素を備え、上表面、底表面、近位端および遠位端を有する。第1の要素および第2の要素について述べる。第1の要素は、少なくとも3つの開口を有し、近位端においてマウスピースを含む。本体は、下表面が第2の要素に適合するように構成されており、下方に延在して第2の要素に入るように構成されている突出構造または幹状部を有している。第1の要素は、さらに、空気入口部、および、吸入の間に対象の口内へ気流を送達するための空気出口部を有する第1の流路を有するように構成されている。第3の開口は、粉末投薬形態において、第2の要素と共に空気導管および第2の流路を形成するように構成されている。第2の要素は、第1の要素の下表面に適合するように構成されており、吸入器の収容形態または投薬形態を形成するように第1の要素に対して移動可能となっている。第2の要素は、容器または

10

10

20

【0017】

1つの実施の形態では、乾燥粉末吸入器は、1以上の空気入口部および1以上の空気出口部を備える。吸入器が閉止されている場合、少なくとも1つの空気入口部が、吸入器に流れが入ることを可能とし、少なくとも1つの空気入口部が、カートリッジ容器、または、吸入のために適合されるカートリッジもしくは容器の内部に流れが入ることを可能とする。1つの実施の形態では、吸入器は、カートリッジ容器が投薬位置にある場合、カートリッジ配置領域およびカートリッジの入口ポートと連通するように構造的に構成されている開口を有する。カートリッジ内部に入る流れは、出口または分配ポートを通過してカートリッジを出ることができ、または、吸入器の容器に入る流れは、少なくとも1つの分配アパーチャを通過して出ることができる。この実施の形態では、カートリッジの入口ポートは

30

30

【0018】

薬物容器および粉末リザーバは、空気の流れを方向付けることができる2つの向かい合った対称的な曲線状の側面を有するように構造的に構成され得る。1つの実施の形態では、吸入の間に空気入口部に入る流れは、容器または粉末リザーバに入り、分配ポートの軸に対して相対的に垂直な軸について、容器の内部において循環することができる。それによって、分配ポートまたは出口部を通過して出る前に、カートリッジまたはリザーバに含有された粉末薬物を、流れが舞い上げ、転動させ、効果的に流動させることができる。別の実施の形態では、吸入の間に空気入口部に入る流れは、粉末リザーバの容器から粉末を

40

40

【0019】

特定の実施の形態は、乾燥粉末製剤を解凝集および分散させるための方法である。方法

50

は、容器に入る流れにより開始され促進される一次容器領域内での転動、分配ポートを通り容器を去る流れにおける粉末の迅速な加速、粉末が分配ポートを出る際の方向および速度の変化において誘導されるさらなる粉末の加速、上部の粒子の流れが下部の粒子の流れよりも速い流れの勾配内において捕捉された粒子粉末の剪断、マウスピースの空気導管内における断面積の拡大による流れの減速、高圧力領域から低圧力領域へと粒子が移動することによる、または流路の任意の地点における粒子と流れの導管との間での衝突による粒子内に捕捉された空気の膨張等の、1以上の工程を含む。

【0020】

別の実施の形態では、乾燥粉末吸入器は、マウスピースと、スレッド、スライドトレイまたはキャリッジと、スレッドまたはスライドトレイの移動を達成するように構成されたハウジング、ヒンジおよびギアメカニズムとを備え、マウスピースおよびハウジングはヒンジによって移動可能に取り付けられる。

10

【0021】

乾燥粉末吸入器と共に使用されるカートリッジは、吸入のための任意の乾燥粉末薬物を含有するように製造し得る。1つの実施の形態では、カートリッジは、特定の乾燥粉末吸入器に適合するよう構造的に構成され、使用される吸入器の大きさおよび形状に応じて、例えば吸入器が並進移動または回転移動可能なメカニズムを有しているか否かに応じて、任意の大きさおよび形状のものが製造され得る。1つの実施の形態では、カートリッジは、例えば、使用においてカートリッジが固定されるように、吸入器内の合致する傾斜縁部に対応している傾斜縁部をカートリッジ上部に有する固定メカニズムを備えて構成することができる。1つの実施の形態では、カートリッジは容器と蓋またはカバーとを備え、容器は蓋の表面に適合することができ蓋に対して移動可能であり、または、蓋は容器上において移動可能とすることができるとともに、その位置、例えば収容形態、投薬形態または使用後における形態に応じて、様々な構成をとることができる。あるいは、蓋を取り外し可能とすることもできる。

20

【0022】

例示的な実施の形態では、エンクロージャ内へと流れを入れることを可能とする少なくとも1つの入口アパーチャと、エンクロージャからの流れを出すことを可能とする少なくとも1つの分配アパーチャとを有して構成された薬物を保持するための、エンクロージャを備える。入口アパーチャは、圧力差に応じて、流れの少なくとも一部を、分配アパーチャまたはエンクロージャ内で分配アパーチャに接近している粒子へ方向付けるように構成されている。分配アパーチャおよび吸気アパーチャはそれぞれ独立して、長円形、長方形、円形、三角形、正方形および楕円形等の形状とすることができ、互いに近接させることができる。1つの実施の形態では、吸入の間、投薬位置において吸入器に適合されたカートリッジは、エンクロージャに空気が流れが入り、薬物を流動させるために粉末と混合させることができる。流動化した薬物は、薬物が分配アパーチャを通過してエンクロージャを除々に出るように、エンクロージャ内を移動することができる。分配アパーチャから出る流動化した薬物は剪断され、エンクロージャ内から生じるものでない二次的な流れにより希釈される。1つの実施の形態では、内部の空間内の空気の流れは、円形状を描きながら回転する。これにより、容器またはエンクロージャ内において粉末薬物を舞い上げ、容器の内部に混入された粉末粒子または粉末の塊を再循環させ、容器の分配ポート、1以上の吸入器の入口ポート、空気出口部または分配アパーチャから粒子が出る前に、流れの転動を促進する。そして、内部空間における転動を引き起こし得る再循環の流れ、または、空気の非渦状の流れは、薬物を解凝集するように作用する。1つの実施の形態では、回転軸はほとんど重力に垂直である。別の実施の形態では、回転軸はほとんど重力に平行である。エンクロージャ内から生じるものでない二次的な流れは、さらに、薬物を解凝集するためにも作用する。この実施の形態では、圧力差は使用者の吸気によって生じる。乾燥粉末吸入器用のカートリッジは、薬物を保持するように構成されているエンクロージャと、エンクロージャへと流れることを可能にする少なくとも1つの入口ポートおよびエンクロージャから流れ出ることを可能にする少なくとも1つの分配ポートとを備える。少なく

30

40

50

とも1つの入口ポートは、少なくとも1つの入口ポートに入る流れの少なくとも一部を、圧力差に応じて、エンクロージャ内の少なくとも1つの分配ポートに方向付けるように構成されている。

【0023】

吸入器のための単位用量カートリッジを開示する。単位用量カートリッジは、1以上の入口アパーチャ、1以上の分配アパーチャ、および、下方に延在してそれぞれが軌道を持つ2つの側方パネルを有し矢状に構成されている実質上平坦なカートリッジ上部と、カートリッジ上部の側方パネルの軌道に移動可能に係合される容器とを備える。容器は、2つの相対的に平坦で平行な側面および相対的に丸みを帯びている底面を持つ相対的にカップ形状を有し、内部空間を定めている内部表面を有するように構成されている、チャンバーを備える。容器は、カートリッジ上部で収容位置および投薬位置を取れるように構成され得る。吸入の間、乾燥粉末吸入器と共に使用される際、内部空間に入る流れは、1以上の分配アパーチャを通して出る流れの部分と、分配アパーチャを通して出る前に内部空間内を回転し、内部空間内で粉末が舞い上げられる流れの部分とに、分かれる。

10

【0024】

1つの実施の形態では、肺薬物送達のための吸入システムが提供される。吸入システムは、乾燥粉末吸入器と、カートリッジ装着メカニズムと、カートリッジとを備える。乾燥粉末吸入器は、ハウジングと、入口および出口ポート、入口と出口との間の空気導管、ならびに、カートリッジを受け入れるように構造的に構成されている開口を有するマウスピースとを備える。カートリッジ装着メカニズムは、スレッド等である。カートリッジは、乾燥粉末吸入器に適合するよう構成されており、吸入のための乾燥粉末薬物を含有している。ここで、カートリッジは、容器と、1以上の入口ポートまたは1以上の分配ポートを有する蓋とを備える。乾燥粉末吸入システムは、使用において、患者に送達される全体の流れに対してカートリッジを通る所定の流量バランス分布を有する。

20

【0025】

ここに開示される実施の形態では、乾燥粉末吸入システムは、吸入器内において所定の流量バランスを備える。例えば、吸入器から出て患者へと流れる全体の流れのおよそ20%から70%の流量バランスが、分配ポートによって送達され、またはカートリッジを通り抜けるものであるが、およそ30%から80%は、吸入器の他の導管から生じているものである。さらに、バイパスの流れ、またはカートリッジに出入りしない流れは、吸入器内においてカートリッジの分配ポートを出る流れと再度組み合わせさせて、マウスピースから出る前に、流動化した粉末を希釈し、加速し、および最終的に解凝集することができる。

30

【0026】

ここに開示される実施の形態では、粉末薬物の解凝集を最大限とし、送達を容易とするために、乾燥粉末吸入器は、相対的に剛性の空気導管または配管システムおよび高流動抵抗レベルを備える。ここに開示される吸入システムは、使用において、吸入器から放出される粉末粒子の高い内部力を最小化する低流量を維持する流動抵抗性を示す導管を備え、上方の気道上における粉末粒子の喉への沈着または嵌入を防ぎ、これにより肺における粉末粒子の沈着を最大化する。従って、本開示の吸入システムは、吸入器が一貫性を有し変形できない空気導管の幾何学的形状を備えているので、繰り返し使用した後でも、効果的で一貫した粉末薬物の吸入器からの放出を提供する。ある実施の形態では、乾燥粉末薬物は、吸入器から、約3秒未満または一般的に1秒未満において一貫して分配される。ある実施の形態では、吸入器システムは、例えば、毎分約0.065から毎分約0.200 (kPa) / リットルの高い抵抗値を有し得る。そのため、吸入システムでは、2から20 kPaの間のピーク吸入圧力降下が、結果として、毎分約7から70リットルの間のピーク流量をもたらす。その結果、このような流量は、1から30 mgの間またはそれより多い充填質量における、75%よりも大きい値での分配カートリッジ含有量をもたらす。ある実施の形態では、これらの性能特性は、90%よりも大きい値のカートリッジ分配率をもたらすために、単回吸入操作内で、最終使用者によって達成される。特定の実施の形

40

50

態では、吸入器およびカートリッジシステムは、粉末の流れを連続して患者に送達するように吸入器から粉末を放出することにより単回用量が提供されるように構成されている。

【0027】

1つの実施の形態では、乾燥粉末吸入器における吸入の間に、乾燥粉末製剤を効果的に解凝集するための方法が提供される。方法は、空気入口部およびマウスピースの空気導管と連通している分配ポートを有する容器を備える乾燥粉末吸入器を提供し、製剤を含有させ必要とする対象へ製剤を送達する工程と、吸入器に入る空気の流れの約20%から約70%が容器を出入りするように対象の吸気により吸入器内における空気の流れを発生させる工程と、空気の流れを容器の入口部に入れ、流動化製剤を作り出すように、製剤を流動化するために分配ポートに対し垂直な軸において製剤を回転および転動させる工程と、分配ポートを通る空気導管内の流動化された製剤の測定された量を加速させる工程と、対象に達する前に吸入器のマウスピースの空気導管内の流動化された製剤を含有する空気の流れを減速させる工程と、を含む。ある特定の実施の形態では、吸入器を通る全体の流れの20%から60%が、投薬送達の間にかートリッジを通過する。

【0028】

別の実施の形態では、吸入のための乾燥粉末製剤を解凝集および分散させるための方法が提供される。方法は、マウスピース、ならびに、少なくとも1つの入口ポートおよび少なくとも1つの分配ポートを有し乾燥粉末製剤を含有する容器を備える乾燥粉末吸入器において、空気の流れを発生させる工程と、少なくとも1つの入口ポートと少なくとも1つの分配ポートの間に容器が空気路を形成しており、容器に入る空気の流れの一部分を、入口ポートが少なくとも1つの分配ポートに方向づける工程と、空気の流れでの薬物混合物を形成させるため、容器内において乾燥粉末薬物を舞い上げ混合させるように、少なくとも1つの分配ポートに対して実質上垂直な軸において容器内で粉末を転動させる空気の流れをとらせる工程と、少なくとも1つの分配ポートを通る容器を出る空気の流れを加速させる工程と、を含む。1つの実施の形態において、吸入器のマウスピースは、流れを減速し吸入器内部の粉末沈着を最小化し患者への粉末送達の最大量を促進するように、徐々に拡大する断面積を有するように構成されている。1つの実施の形態では、例えば、吸入器の経口配置領域の断面積は、約3cmの長さにより、約0.05cm²から約0.25cm²であり得る。このような寸法は、吸入器と使用される粉末の型および吸入器それ自体の寸法によるものである。

【0029】

1つの実施の形態では、乾燥粉末吸入器のためのカートリッジが提供される。カートリッジは、カートリッジ上部と、内部空間を定めている容器とを備える。ここで、カートリッジ上部は、容器にわたり延在している下表面を有し、下表面は、容器に吻合するように構成されており、内部空間を含有するための領域と、周囲の空気に対し内部空間を曝露させるための領域とを備える。この実施の形態の1つの態様では、容器は、上部の下表面または内側の表面から容器の空間内へと延在している、1以上の突出部または幹状部を任意で有し得る。突出部は、使用において流れを特に容器内で下方に方向付け得る、または導流し得る限り、任意の形状または大きさでよい。特定の実施の形態では、突出部は、投薬形態において、空気入口部に近接した容器の内部空間に対向している表面から延在して、カートリッジの蓋において構成され得る。代替では、突出部は、容器の内部空間に接触するためのマウスピースの表面において、投薬形態において容器により形成される空気入口部に近接して、設計され得る。

【0030】

代替の実施の形態では、乾燥粉末送達デバイスを通り粒子を送達させるための方法が提供される。方法は、粒子を封入するエンクロージャ、分配アパーチャおよび吸気アパーチャを備えるカートリッジを、粒子を収容し分配するために送達デバイスの中へ装着する工程と（ここで、エンクロージャ、分配アパーチャおよび吸気アパーチャは、吸気が吸気アパーチャに入る際、粒子が分離するようにここに記載する解凝集の少なくとも1つの様式によって、粒子が解凝集され、吸気の一部と一緒に粒子が分配アパーチャを通り分配され

10

20

30

40

50

るように向きが合わされている)、それと同時に、分配アパーチャと連通している送達導管を気体に通らせることにより、吸気を吸気アパーチャに入れ、粒子を解凝集し、分配アパーチャを通る吸気の一部と一緒に粒子を分配する工程と、例えば吸入器のマウスピース内における、デバイスの送達導管を通り粒子を送達する工程と、を含む。ここに開示される実施の形態では、粉末の解凝集を達成するため、乾燥粉末吸入器は、粉末解凝集の1以上の集域を備えるように構造的に構成され、提供され得る。吸入操作の間の解凝集の集域では、吸入器へ入る空気の流れによる粉末の転動、粉末を含む空気の流れの加速、粉末を含む流れの減速、粉末粒子の剪断、粉末粒子において捕捉された空気の膨張および/またはこれらの組合せを促進することができる。

【0031】

10

別の実施の形態では、吸入システムは、呼吸駆動式乾燥粉末吸入器と、薬物を含有するカートリッジとを備える。薬物は、例えば糖、オリゴ糖、多糖の担体またはジケトピペラジンおよび活性剤を含む組成物等の、肺送達のための薬剤を含み得る。ある実施の形態では、活性剤は、インシュリン、グルカゴン様ペプチド-1、オキシントモジュリン、ペプチドYY、エキセジン、副甲状腺ホルモンおよびこれらの類似体等の、ペプチド、タンパク質、ワクチン、ならびに、抗喘息剤(anti-asthmatics)、血管拡張剤、血管収縮剤、筋弛緩剤、神経伝達物質のアゴニストまたはアンタゴニストおよびその類似体を含む小分子を含む。

【0032】

吸入システムは、例えば、薬物の局所または全身送達を必要とする症状の治療のための方法において使用することができる。例えば、糖尿病、前糖尿病、気道感染、骨粗鬆症、肺疾患、偏頭痛等の頭痛を含む痛み、肥満、中枢および末梢神経系の症状および不調の治療、ならびに、ワクチン等の予防での使用も挙げられる。1つの実施の形態では、吸入システムは、疾患または不調の治療のための吸入システムのそれぞれの要素の少なくとも1つを備えるキットを含む。

20

【0033】

1つの実施の形態では、対象の血流へ製剤を効果的に送達するための方法が提供される。方法は、ジケトピペラジンを含む製剤を含有するカートリッジを有する吸入器を備える、吸入システムである。吸入システムは、約 $2.5\mu\text{m}$ から $10\mu\text{m}$ の範囲の体積メジアン幾何学的直径(VMGD)を有するジケトピペラジンの微粒子を含有する粉末ブルームを送達する。1つの例示的な実施の形態では、微粒子のVMGDは約 $2\mu\text{m}$ から $8\mu\text{m}$ の範囲とすることができる。1つの例示的な実施の形態では、 3.5mg から 10mg の間の範囲の粉末充填質量の製剤の単回吸入において、粉末粒子のVMGDは、約 $4\mu\text{m}$ から $7\mu\text{m}$ となることことができる。このような、および他の実施の形態では、吸入システムは、カートリッジからの乾燥粉末製剤を、90%より大きい値で送達する。

30

【0034】

別の実施の形態では、乾燥粉末吸入器が提供される。乾燥粉末吸入器は、a)経口吸入により対象へ乾燥粉末が送達されるように構成されているマウスピースと、b)容器ハウジングと、c)容器ハウジングとマウスピースとの間に延在しており、周囲の空気と連通するよう構成されている剛性の空気導管と、を備える。乾燥粉末吸入器は、使用者がマウスピースを通し吸入し、2秒以内で約 2kPa のピーク吸気圧力を生じ、1秒以内における圧力対時間曲線において少なくとも約1.0、1.1または $1.2\text{kPa}\cdot\text{s}$ の曲線下面積(AUC)を生じさせた時、単回吸入での容器ハウジングにおいて適合された容器からの粉末粒子および放出された粉末粒子は約5ミクロン未満の体積メジアン幾何学的直径(VMGD)を有し、乾燥粉末が75%よりも大きい値において放出されるよう構成されている。別の実施の形態では、1秒以内の圧力対時間曲線のAUCは、約1.0から約 $15\text{kPa}\cdot\text{s}$ の間である。

40

【0035】

ある実施の形態では、高抵抗性乾燥粉末吸入器を使用する、乾燥粉末薬物の用量の送達方法も提供される。方法は、乾燥粉末薬物の用量を含有する高抵抗性乾燥粉末吸入器を提

50

供し、2秒以内において少なくとも2 kPaのピーク吸気圧力に達する十分な力（または労力）で吸入器から吸入することと、吸気圧力対時間曲線の最初の1秒（ AUC_{0-1} 秒）において少なくとも約1.0、1.1または1.2 kPa*秒における曲線下面積を生じさせることと、を含む。ここでは、乾燥粉末用量の75%より大きい量が、粉末粒子として吸入器から放射または放出される。ある実施の形態では、放出された粒子のVMGDは、約5ミクロン未満である。

【0036】

別の実施の形態では、高抵抗性乾燥粉末吸入器を使用する、適切に解凝集された乾燥粉末薬物の用量の送達方法も提供される。方法は、乾燥粉末薬物の用量を含む高抵抗性乾燥粉末吸入器を提供することと、2秒以内において少なくとも2 kPaのピーク吸気圧力に達する十分な力で吸入器から吸入することと、吸気圧力対時間曲線の最初の1秒（ AUC_{0-1} 秒）において少なくとも約1.0、1.1または1.2 kPa*秒の曲線下面積を生じさせることと、を含む。ここで、放出された粉末のVMGD（ $\times 50$ ）は約5 μ m未満である。代替の実施の形態では、乾燥粉末は平均粒径を持つ微粒子から構成され、吸入器が最適に、例えば6 kPaにおいて使用される際、放出される乾燥粉末粒子のVMGD（ $\times 50$ ）は、平均粒径の1.33倍よりも大きくならない。

【0037】

別の実施の形態では、毎分約0.065（kPa）/リットルから毎分約0.200（kPa）/リットルの範囲の空気流動抵抗値を有し、乾燥粉末の用量を含有する乾燥粉末吸入器における、乾燥粉末の送達のための、高抵抗性乾燥粉末吸入器の使用を開示する。この使用では、2秒以内において少なくとも2 kPaのピーク吸気圧力に達するように十分な力が適用される。ここでは、少なくとも約1.0、1.1または1.2 kPa*秒の吸気圧力対時間曲線の最初の1秒における曲線下面積（ AUC_{0-1} 秒）を生じさせ、乾燥粉末の用量の75%よりも多い量が、粉末粒子として放射または放出される。

【0038】

ある実施の形態では、ここに開示されている吸入システムは、記載されている薬物を使用して、ここに記載されている疾患または不調の治療を必要としている患者を治療するために使用される。

【0039】

さらに別の実施の形態では、患者への乾燥粉末薬物の送達のための、高抵抗性乾燥粉末吸入器が開示される。高抵抗性乾燥粉末吸入器は、毎分約0.065（kPa）/リットルから毎分約0.200（kPa）/リットルの範囲の空気流動抵抗値を有し、乾燥粉末薬物の用量を含有しており、2秒以内において少なくとも2 kPaのピーク吸気圧力に達するように使用の際に十分な力が適用され、少なくとも約1.0、1.1または1.2 kPa*秒の吸気圧力対時間曲線の最初の1秒における曲線下面積（ AUC_{0-1} 秒）を生じ、乾燥粉末の用量の75%よりも多い量が粉末粒子として放射または放出されるということの特徴としている。

【0040】

別の実施の形態では、吸入器と、ジケトピペラジン微粒子を含む全身循環に対する送達のための乾燥粉末製剤を含有するカートリッジとを備える、吸入システムが提供される。システムでは、ジケトピペラジン微粒子は、単回吸入で放出されるジケトピペラジンmg当たり1,300 ng*分/ミリリットルと3,200 ng*分/ミリリットルとの間の AUC_{0-2} 時間 を有するジケトピペラジンの血漿レベル（曝露量）を送達する。別の例示的な実施の形態では、吸入器と、ジケトピペラジン微粒子を含む全身循環に対する送達のための乾燥粉末製剤を含有するカートリッジとを備え、ジケトピペラジン微粒子は、単回吸入で放出される粉末のmg当たり2,300 ng*分/ミリリットルよりも大きい AUC_{0-2} を有するジケトピペラジンの血漿レベルを送達する。そのような実施の形態の1つの態様では、DKPはFDKPである。このような、および他の実施の形態では、肺機能検査によって評価し、および1秒間における吐気量（FEV1）として測定すると、ジケトピペラジン微粒子は肺の機能において縮小を引き起こしていない。特定の実施の形

10

20

30

40

50

態では、対象において測定されたFDKPの血漿曝露は、単回吸入で放出されるFDKP粉末mg当たり2,500ng*分/ミリリットルよりも大きくなり得る。代替の実施の形態では、測定される血漿曝露である、対象のFDKPのAUC_{0-∞}は、単回吸入で放出されるFDKP粉末mg当たり3,000ng*分/ミリリットルよりも大きくなり得る。さらに別の実施の形態では、対象におけるFDKPのAUC_{0-∞}の測定された血漿曝露は、FDKPを含む乾燥粉末組成物の単回吸入で放出されたFDKPmg当たり約5,500ng*分/ミリリットル以下であり得る。ある実施の形態では、上述の曝露のレベルは、個々での曝露量を示す。代替の実施の形態では、上述の曝露のレベルは、平均曝露量を示す。含有量および曝露量も含む活性剤の量は、代替として、活性または質量の単位において表してもよい。

10

【0041】

このような、および他の実施の形態では、微粒子はさらに活性成分を含んでもよい。特定の実施の形態では、活性成分はインシュリンである。別の例示的な実施の形態では、吸入システムが提供され、吸入システムは、吸入器と、インシュリンを含有するジケトピペラジン微粒子を含む全身循環へと送達するための乾燥粉末製剤を有するカートリッジと、を備える。ジケトピペラジン微粒子は、単回吸入において放出される粉末製剤中のインシュリン単位当たりのAUC_{0-2時間}において、160μU*分/ミリリットルよりも大きいインシュリンの血漿レベルを送達する。この実施の形態の1つの態様では、吸入システムは、単回吸入において放出される粉末製剤中のインシュリン単位当たりの測定されるインシュリンのAUC_{0-2時間}が約100から1,000μU*分/ミリリットルの範囲となるインシュリン血漿レベルまたは曝露量が送達され得るように、構成されている。ある実施の形態では、上述の曝露のレベルは、個々での曝露量を示している。代替の実施の形態では、上述の曝露のレベルは、平均値での曝露量を示している。

20

【0042】

別の例示的な実施の形態では、吸入器と、インシュリンを含むジケトピペラジン微粒子を含む全身循環に対する送達のための乾燥粉末製剤を含有するカートリッジとを備える、吸入システムが提供される。システムでは、ジケトピペラジン微粒子が、単回吸入で放出される充填されたインシュリンのU当たりのAUC_{0-4時間}が100ngμU*分/ミリリットルよりも大きいインシュリンの血漿レベルを送達する。この実施の形態の1つの態様では、吸入システムは、単回吸入において放出されるインシュリン充填量のU当たり100から250ngμU*分/ミリリットルの範囲において測定されるAUC_{0-4時間}を有するインシュリンの血漿曝露を得る、インシュリンおよびフマルジケトピペラジンの製剤を患者へと送達するように構成されている。これらの実施の形態の態様では、AUC_{0-4時間}は、単回吸入において放出される充填されたインシュリンのU当たり、110、125、150または175ngμU*分/ミリリットルよりも大きくなり得る。このような、または他の実施の形態では、製剤のインシュリン含有量は、製剤の約10から約20%(w/w)を含んでいる。

30

【0043】

さらに別の例示的な実施の形態では、吸入器と、インシュリンを含有するジケトピペラジン微粒子を含む全身循環に対する送達のための乾燥粉末製剤を含有するカートリッジとを備える、吸入システムが提供される。ジケトピペラジン微粒子は、投与の30分以内に、単回吸入で放出される粉末mg当たり10μU/ミリリットルよりも大きいC_{最大}でのインシュリンの血漿レベルを送達する。この実施の形態の1つの態様では、投与されるインシュリン製剤は、投与後の30分以内に、単回吸入で放出される粉末mg当たり約10から20μU/ミリリットルの範囲のC_{最大}を生じさせる。この実施の形態のさらなる態様では、インシュリンC_{最大}は、投与の25、20または15分以内において達成し得る。これらのC_{最大}の実施の形態の代替では、製剤の肺吸入後に得られたC_{最大}が、カートリッジ内に充填されたインシュリンU当たり3μU/ミリリットルよりも大きく、またはカートリッジ用量内のインシュリンU当たり3Uから6Uもしくは4Uから6μU/ミリリットルの範囲である。

40

50

【 0 0 4 4 】

別の実施の形態では、乾燥粉末吸入器と、複数のジケトピペラジンの粉末粒子を含む乾燥粉末製剤とを備える吸入システムが提供される。吸入システムは、対象の肺循環へとジケトピペラジンが送達されるように構成されており、ジケトピペラジンは、平均曝露量、または、単回吸入で投与される乾燥粉末製剤におけるジケトピペラジンの含有量 mg 当たり $2,300 \text{ ng } \mu\text{U}^* \text{分} / \text{ミリリットル}$ より大きい AUC_0 を有する対象の血漿中において測定され得る。1つの実施の形態では、吸入システムは、さらに、呼吸駆動式乾燥粉末吸入器に対して適合するよう構成された、カートリッジを備える。このような、および他の実施の形態では、製剤におけるジケトピペラジンは、ピス - 3, 6 - (N - フマリル - 4 - アミノブチル) - 2, 5 - ジケトピペラジン (FDKP) である。

10

【 0 0 4 5 】

製剤に FDKP が使用される実施の形態では、システムは、1時間よりも短い $T_{\text{最大}}$ において、FDKP を全身循環内に送達することができる。ある実施の形態では、FDKP での $T_{\text{最大}}$ は、単回吸入における FDKP の投与後 15 分または 30 分より短くすることもできる。このような、または他の実施の形態では、 AUC は、0 から 2 時間、0 から 4 時間または 0 から において測定される。

【 0 0 4 6 】

別の実施の形態では、呼吸駆動式乾燥粉末吸入器と、複数のジケトピペラジン粒子を含む乾燥粉末製剤とを備える、吸入システムが提供される。吸入システムは、 $2 \mu\text{m}$ から $8 \mu\text{m}$ の範囲の体積メジアン幾何学的直径および $4 \mu\text{m}$ 未満の幾何標準偏差を有するジケトピペラジン微粒子を含む粉末ブルームを放出するように、動作可能に構成されている。

20

【 0 0 4 7 】

さらに別の実施の形態では、呼吸駆動式乾燥粉末吸入器と、複数のジケトピペラジン粒子を含む乾燥粉末製剤とを備える、薬物の肺送達のための吸入システムが提供される。吸入システムは、粉末粒子の 90% より多い量を放出するように動作可能に構成されており、当該粉末粒子は、乾燥粉末製剤の単回吸入後、30 分または 25 分より短い時間において血液に溶解し吸収されジケトピペラジンのピーク濃度を与える。ある実施の形態では、システムは、単回吸入において粉末粒子の 95% より多い量が放出され、粒子は循環内において吸収される。

【 0 0 4 8 】

1つの実施の形態では、乾燥粉末吸入器と、インシュリンを含む複数の乾燥粉末粒子を含む乾燥粉末製剤とを備える、吸入システムが提供される。吸入システムは対象の肺循環へインシュリンを送達するよう構成されており、インシュリンは、単回吸入において投与され乾燥粉末製剤で放出されるインシュリンのユニット当たり $160 \text{ u } \mu\text{U}^* \text{分} / \text{ミリリットル}$ より大きい平均 AUC_0 、2 時間を有する曝露量における対象の血漿中において測定され得る。

30

【 0 0 4 9 】

1つの実施の形態では、吸入システムが提供され、乾燥粉末製剤が経口吸入によって対象へ投与され、製剤は、対象の全身循環へとインシュリンを送達可能なインシュリンの粉末粒子を含む。インシュリンの $C_{\text{最大}}$ が、単回吸入での患者への投与後、30 分より短い時間において測定される。

40

【 0 0 5 0 】

実施の形態では、呼吸駆動式乾燥粉末吸入器と、複数のジケトピペラジン粒子を含む粉末製剤とを備える、吸入システムが提供される。吸入システムは、 $2 \mu\text{m}$ から $8 \mu\text{m}$ の範囲の体積メジアン幾何学的直径および $4 \mu\text{m}$ 未満の幾何標準偏差を有するジケトピペラジン微粒子を含む粉末ブルームを放出できるように、動作可能に構成されている。

【 0 0 5 1 】

さらに別の実施の形態では、呼吸駆動式乾燥粉末吸入器と、複数のジケトピペラジン粒子を含む粉末製剤とを備える、薬物の肺送達のための吸入システムが提供される。吸入システムは、血液中に吸収され、30、25、20 または 15 分以内において薬物のピーク

50

濃度をもたらす粉末粒子を放出するように、動作可能に構成されている。

【0052】

1つの実施の形態では、乾燥粉末を経口吸入によって対象へと送達するよう構成されているマウスピースと、乾燥粉末を保持するよう構成されている容器と、容器とマウスピースとの間に延在しており周囲の空気と連通するよう構成されている空気導管とを備える、乾燥粉末吸入器が提供される。乾燥粉末吸入器は、使用者が2秒以内に約2 kPaのピーク吸気圧力を生じさせ、少なくとも約1.0、1.1または1.2 kPa * 秒の吸気圧力対時間曲線のAUC_{0-1秒}を生じさせるようにマウスピースを通して吸入した時、単回吸入において粉末粒子として乾燥粉末の75%より多い量を放出するよう構成されており、放出された粉末粒子は5ミクロン未満の体積メジアン幾何学的直径を有する。乾燥粉末用量の75%より多い量は、粉末粒子として吸入器から放射または放出される。

10

【0053】

さらに別の実施の形態では、高抵抗性乾燥粉末吸入器を使用して、対象へ乾燥粉末薬物の用量を送達する方法が開示されている。方法は、毎分約0.065 (kPa) / リットルから毎分約0.200 (kPa) / リットルの範囲の流動抵抗値を有し、乾燥粉末薬物の用量を含有する乾燥粉末吸入器を提供する工程と、2秒以内において少なくとも2 kPaのピーク吸気圧力に達するように十分な力で吸入器から吸入する工程と、少なくとも約1.0、1.1または1.2 kPa * 秒の吸気圧力対時間曲線のAUC_{0-1秒}を生じさせる工程とを備え、乾燥粉末用量の75%より多い量が粉末粒子として吸入器から放射または放出される。

20

【図面の簡単な説明】

【0054】

【図1】吸入システムにおいて使用される吸入器の例示的な実施の形態を表し、閉止構成における吸入器を示す等軸測視図である。

【図2】図1の吸入器の側方を示す図である。

【図3】図1の吸入器の上方を示す図である。

【図4】図1の吸入器の下方を示す図である。

【図5】図1の吸入器の近位を示す図である。

【図6】図1の吸入器の遠位を示す図である。

【図7】対応するカートリッジとマウスピースカバーとを示す、開放構成における図1の吸入器を備える吸入システムの実施の形態の斜視図である。

30

【図8】吸入器の閉止構成およびカートリッジの投薬形態における、収容形態でホルダに装着されたカートリッジを備える中央長手方向軸を通る断面でのホルダ内カートリッジ装着の開放構成における図6の吸入器の等軸測視図である。

【図9】中央長手方向軸断面で示されている、投薬形態における吸入器および装着カートリッジを備える図1-7の吸入システムの実施の形態の斜視図である。

【図10】吸入器に装着可能な対応するカートリッジの形状および方向付けを示す、開放構成における吸入器での乾燥粉末吸入システムの代替の実施の形態の斜視図である。

【図11】開放構成における、図10の乾燥粉末吸入器の等軸測視図である。

【図12】吸入器の要素部材を示す、図1の吸入器の実施の形態の展開図である。

40

【図13】吸入器に装着されたカートリッジを示す、開放構成における図10の吸入器の斜視図である。

【図14】収容形態においてスレッドとスレッドに接触するギアメカニズムとが接触しているカートリッジ容器を示す、図12に表される吸入器の中央長手方向断面図である。

【図15】閉止構成においてホルダ内にカートリッジを備える、図10における吸入器の斜視図である。

【図16】投薬形態におけるカートリッジ容器と容器を通るよう設計された空気流路とを示す、図1に表される吸入器の中央長手方向断面図である。

【図17】収容形態におけるカートリッジを表す、図1の吸入器での使用のためのカートリッジの実施の形態の斜視図である。

50

【図 1 8】カートリッジ上表面の要素の構造を示す、図 1 7 のカートリッジの実施の形態の上方図である。

【図 1 9】カートリッジ下表面の要素の構造を示す、図 1 7 のカートリッジの実施の形態の下方図である。

【図 2 0】収容形態における、中央長手方向断面での図 1 7 のカートリッジの実施の形態の斜視図である。

【図 2 1】投薬形態における、中央長手方向断面での図 1 7 のカートリッジの実施の形態の斜視図である。

【図 2 2】収容形態における、カートリッジの代替の実施の形態の斜視図である。

【図 2 3】上方における図 2 2 において示されたカートリッジの実施の形態を示す図である。

10

【図 2 4】下方における図 2 2 において示されたカートリッジの実施の形態を示す図である。

【図 2 5】近位における図 2 2 において示されたカートリッジの実施の形態を示す図である。

【図 2 6】遠位における図 2 2 において示されたカートリッジの実施の形態を示す図である。

【図 2 7】側方における図 2 2 において示されたカートリッジの実施の形態を示す図である。

【図 2 8】投薬形態における、図 2 2 において示されたカートリッジの実施の形態の斜視図である。

20

【図 2 9】図 2 2 のカートリッジの実施の形態の長手方向軸を通る断面図である。

【図 3 0】図 2 8 のカートリッジの実施の形態の長手方向軸を通る断面図である。

【図 3 1】矢印により示される乾燥粉末吸入器の粉末収容領域内における流れの動きの模式図である。

【図 3 2】矢印により示される流路および吸入器を通る流れの方向を示す、乾燥粉末吸入器の実施の形態の模式図である。

【図 3 3 A】U 字形状の空気導管として使用するために構成された乾燥粉末吸入器の実施の形態の図である。吸入器の上部の等軸測視図である。

【図 3 3 B】U 字形状の空気導管として使用するために構成された乾燥粉末吸入器の実施の形態の図である。容器を含む吸入器の底部の等軸測視図である。

30

【図 3 3 C】U 字形状の空気導管として使用するために構成された乾燥粉末吸入器の実施の形態の図である。吸入器の上部の下方からの図である。

【図 3 3 D】U 字形状の空気導管として使用するために構成された乾燥粉末吸入器の実施の形態の図である。容器を含む吸入器の底部の上方からの図である。

【図 3 4】収容形態における、再使用可能な吸入器を用いて単回使用するためのカートリッジの実施の形態の中央長手方向断面図である。

【図 3 5】投薬形態における容器の内部空間におけるデフレクタを示す、図 5 0 において示されるカートリッジの実施の形態の中央長手方向断面図である。

【図 3 6】収容形態において吸入器に適合させるための突起部が構成されている、再使用可能な吸入器を用いて単回使用するためのカートリッジの実施の形態の中央長手方向断面図である。

40

【図 3 7】投薬形態における容器の内部空間におけるデフレクタを示す、図 5 2 において示されるカートリッジの実施の形態の中央長手方向断面図である。

【図 3 8】カートリッジを含有する図 1 に示すような複数回使用のための吸入システムの実施の形態の中央長手方向断面図であり、投薬形態における図 3 5 において示されるようなカートリッジの出口ポートへ適合するための突起部が構成されているマウスピースを示す図である。

【図 3 9】吸入器の流れに対する抵抗性の例示的な実施の形態での、ベルヌーイの原理に基づく流動と圧力との関係の測定のグラフである。

50

【図40】吸入器と、インシュリンおよびフマリルジケトピペラジン粒子を含む吸入のための乾燥粉末製剤を含有するカートリッジとを使用して、レーザー回折装置を用いて得られた粒度分布を示す図である。

【図41】例示的な吸入システム(DPI2)およびMEDTONE(登録商標)(MTC)によって実施された全試験の平均から得られたデータのグラフ表示図であり、異なるカートリッジ粉末内容物からの吸入システムで放出された粒子の累積幾何粒度分布を示す。

【図42】吸入モニタリングシステムを用いて記録し、粉末製剤無し(曲線A)および粉末製剤有り(曲線B)での例示的な吸入システムで対象によって実行された吸入のグラフである。

10

【図43】FDKP微粒子を含有する乾燥粉末製剤の吸入後6時間において、図36における同様の対象から得られる試料からの血漿におけるFDKPの濃度のグラフである。

【図44】用量のグループによる時間経過でのインシュリン濃度のグラフである。

【図45】用量のグループによる時間経過でのFDKP濃度のグラフである。

【図46】それぞれの個々の検査によるグルコースの可動域のグラフである。

【図47】提示するデバイスの使用の際の例示的な吸入特性のグラフであり、2秒以内でのピーク吸気圧力を示す。

【図48】提示する吸入器での特性の基準を示す、例示的な吸入器のグラフである。

【図49】矢印で示される乾燥粉末吸入器の実施の形態の粉末収容領域内の流れの動きの概略図である。

20

【図50】矢印で示される吸入器を通る流路および流れの方向を示す、乾燥粉末吸入器の実施の形態の中央長手方向断面における概略図である。

【図51】容器を通る実質上U字形状の空気導管システムを有する矢印で示される乾燥粉末吸入器の実施の形態の粉末収容領域内の流れの動きを示す、代替の吸入器の実施の形態の概略図である。

【図52】容器を通る実質上U字形状の空気導管を表す矢印で示される吸入器を通る流路および流れの方向と容器の空間におけるデフレクタの突出部とを示す、単回使用乾燥粉末吸入器において図45に示される空気導管システムを使用する実施の形態の中央長手方向断面における概略図である。

【図53】従来の吸入器を使用する同じ製剤の送達と比較した、本明細書に記載された吸入器の実施の形態により送達されるサルメテロールを含む製剤で得られたデータを示す棒グラフである。

30

【図54】従来の吸入器を使用する同じ製剤の送達と比較して、本明細書に記載された吸入器の実施の形態により送達されるフルチカゾンを含む製剤で得られたデータを示す棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0055】

ここに開示されるものは、一般的には、乾燥粉末吸入器、乾燥粉末吸入器のためのカートリッジ、および、肺吸入を介して1以上の医薬物を患者へと送達するための吸入システムである。1つの実施の形態では、吸入システムは、呼吸駆動式乾燥粉末吸入器と、薬学的活性物質または活性成分および薬学的に許容可能な担体を含む医薬製剤を含有するカートリッジとを備える。乾燥粉末吸入器は、様々な形状および大きさにおいて提供され、再使用可能または単回使用とすることもでき、使い易く、安価で製造でき、かつプラスチックまたは他の許容されている材料を使用して単純な工程において大量に生産することができる。完全なシステムに加え、吸入器、充填されたカートリッジおよび空のカートリッジが、ここに開示されるさらなる実施の形態を構成する。本開示の吸入システムは、任意の乾燥粉末の種類に使用されるように設計することができる。具体的には、吸入システムは、容器を含んで単一で使用され、または、複数回使用のための交換可能な容器を使用するように構成することもできる。代替として、吸入システムは、1回に1つを分配するために個々に粉末用量を保持する複数の一体型内蔵の容器を含む複数回使用の吸入器を含んで

40

50

いる設計を含み得る。本明細書に記載される吸入器を使用する、全身循環への医薬製剤の効果的かつ一貫性を有する送達のための方法も、開示される。

【0056】

本開示は、任意の種類乾燥粉末、具体的には特定の非晶質乾燥粉末薬物組成物と一緒に使用するための、例示的な吸入器システム設計も含む。1つの実施の形態では、非晶質乾燥粉末は、高分散性であり、粒子対粒子の相互作用または粒子対容器の衝突を含む繰り返し転動運動の下で、塗抹化および/またはペースト化する傾向がある粉末を含む。粉末粒子の塗抹化および/またはペースト化は、吸入システムにより送達される乾燥粉末の不要な残存増加へと繋がる可能性があり、これは、吸入システムから送達される粉末質量の減少に繋がる。

10

【0057】

ここにおいて使用される「乾燥粉末」は、推進剤または他の溶液中において懸濁または溶解していない、微粒子組成物を示す。これは、必ずしも全ての水分子が完全に欠失していることを意味するものではない。

【0058】

ここにおいて使用される「非晶質粉末」は、全ての非結晶粉末を含み、秩序立った繰り返し形態、形状または構造を欠いている乾燥粉末を示す。

【0059】

1つの実施の形態では、乾燥粉末は、最適な解凝集状態を必要とする、相対的に凝集性を有する粉末である。1つの実施の形態では、吸入システムは、乾燥粉末製剤の予め測定された用量を含有する単回使用のカートリッジと一緒に組み合わせる、再使用可能で小型の呼吸駆動式吸入器を提供する。

20

【0060】

ここにおいて使用される「単位用量吸入器」という用語は、乾燥粉末製剤の単一の容器を受け入れるように適合され、吸入により容器から使用者へ乾燥粉末製剤の単回用量が送達される吸入器を示す。場合によっては、使用者に特定の投薬量を提供するために、複数の単位用量が必要となることは理解されるべきである。

【0061】

ここにおいて使用される「複数用量吸入器」という用語は、複数の容器を有し、それぞれの容器は乾燥粉末製剤の予め測定された用量を含有しており、任意の回数において薬物粉末の単回用量を吸入により送達する吸入器を示す。

30

【0062】

ここにおいて使用される「容器」は、乾燥粉末製剤を保持または含有するように構成されているエンクロージャ、粉末含有エンクロージャであり、蓋を有する、または持たない構造とすることができる。この容器は、吸入器から分離できるよう提供され得るし、または吸入器内で構造的に一体化できるようになっている（例えば、非着脱式）。さらに、容器には乾燥粉末が充填され得る。カートリッジは、容器も含み得る。

【0063】

ここにおいて使用される「粉末塊」は、幅、直径および長さ等の不規則な幾何学的形状を有する粉末粒子の集塊または凝集物を示す。

40

【0064】

ここにおいて使用される場合、「微粒子」は、正確な外部または内部構造に関係なく、約0.5から約1000 μm の直径の粒子を示す。しかし、肺送達のためには10 μm 未満の微粒子が一般的に望ましく、特に、直径約5.8 μm 未満の平均粒径を有するものが望ましい。

【0065】

ここにおいて使用される「剛性の空気導管」は、幾何学的に変化しない、または一定のままの、例えば再使用可能の吸入器において繰り返し使用した後も空気導管は同様のままである、吸入システムを通る空気の通路と連結している空気導管を示す。剛性の空気導管は、マウスピース、容器、吸入器ハウジング、容器、容器ハウジング等と連結し得る。

50

【0066】

ここにおいて使用される「単位用量」は、吸入のために予め測定された乾燥粉末製剤を示す。あるいは、単位用量は、測定された単回の量として吸入により送達され得る、複数の製剤の用量を有する、単一の容器でもあり得る。単位用量カートリッジ/容器は、単回用量を含有する。あるいは、それぞれ単位用量を含有している、複数の個々にアクセス可能である区画を備え得る。

【0067】

ここにおいて使用される「U字形状」は、実質上文字Uの形状であるカートリッジの内部空間を横断する流れの軌道を示している。吸入器のマウスピースに対して実質上垂直の角度および平行での容器に入る空気の流れは、実質上、下方向に導流させられ、マウスピースに対して実質上垂直な角度で出る。

10

【0068】

ここにおいて使用される「約」という用語は、その値を決定するのに用いられるデバイスまたは方法において、誤差の標準偏差を含む値を示すものとして使用される。

【0069】

ここでの実施の形態では、本デバイスはいくつかの方法により製造され得るが、1つの実施の形態では、吸入器およびカートリッジは、例えば射出成形技術または熱成形により製造される。製造には、ポリプロピレン、環状オレフィンコポリマー、ナイロン、ポリエチレン等のポリエステル、および他の互換性を有するポリマー等を含む、プラスチック材料の様々な種類のものが使用される。特定の実施の形態では、乾燥粉末吸入器は、個々の要素部分のトップダウン組み立てを使用して組み立てられることができる。ある実施の形態では、吸入器は、約1インチから約5インチでの寸法のように小型で分散したサイズにおいて提供され、一般的に、幅および高さはデバイスの長さよりも小さい。特定の実施の形態では、吸入器は、相対的に、長方形本体、円筒形、楕円形、筒状、正方形、長方形および円形の形状を含む、様々な形状において提供される。

20

【0070】

ここに記載され例示されている実施の形態では、吸入システムは、吸入器と、カートリッジまたは容器と、乾燥粉末製剤とを備える。吸入器は、空気等の気体を吸入器に入れるため、少なくとも1つの相対的に剛性の流動導管路を使用することにより、乾燥粉末製剤を、効果的に流動化、解凝集またはエアロゾル化するようにカートリッジを備えて構成される。例えば、乾燥粉末を含有するカートリッジを出入りするための第1の空気/気体路、および、カートリッジを出る第1の空気路と繋がり得る第2の空気路を備える吸入器が提供される。流動導管は、例えば、吸入器の構成に応じて、様々な形状および大きさを有することができる。一般的に、本吸入システムにおいて使用することができる吸入器およびカートリッジの例は、例えば、米国特許出願第12/484125号(米国特許出願公開第2009/0308390号明細書)、同第12/484129号(同第2009/0308391号明細書)、同第12/484137号(同第2009/0308392号明細書、米国特許第8424518号明細書)、同第12/717884号(同第2010/0197565号明細書)、および、国際特許出願第PCT/US2011/041303号において開示されており、吸入システムに関してこれらの開示している全てを、参照によりここに組み込む。

30

40

【0071】

ここに例示されている実施の形態では、それぞれの吸入器は、適切なカートリッジと共に使用され得る。しかし、吸入器およびカートリッジが互いに対応するように設計されている場合、吸入システムは、より効率的に実行することができる。例えば、吸入器のカートリッジ装着領域は、特定のカートリッジのみを収容するように設計することができる。その結果、カートリッジの開口の構造的な構成と吸入器とが、合致し、または互いに適合し、例えば、使用者のための安全なパラメータとしての補助となり得る基準領域または基準表面となる。対応する吸入器およびカートリッジの例は、カートリッジ170、981と共に使用することができる吸入器302、およびカートリッジ150と共に使用するこ

50

とができる吸入器 900 として、以下に述べる。これらの吸入器およびカートリッジは、米国特許出願第 12 / 484125 号、同第 12 / 484129 号、および、同第 12 / 484137 号（米国特許第 8424518 号明細書）において記載されている。吸入器およびカートリッジに関し、これらの全体において開示している追加もしくは代替の詳細、特徴、および/または技術的背景の教示での適切な箇所において、それらの全てを参照によりここに取り込む。

【0072】

乾燥粉末吸入器の実施の形態を、図 1 - 9 において例示する。この実施の形態では、乾燥粉末吸入器は 2 つの構成を有している。すなわち、閉止構成が図 1 から 6 および 9 において描かれており、開放構成が図 7 および 8 において描かれている。開放構成における乾燥粉末吸入器 302 は、吸入のための薬物を含むカートリッジの装着、または取り外しをすることができる。図 1 - 6 は様々な方向からの閉止構成における吸入器 302 を描いており、吸入器 302 は、ハウジング 320 と、本体より突出しており本体から外側へと延在しているマウスピース 330 とを備えている、相対的に長方形の本体を有する。マウスピース 330 の一部分は使用者との接触のための端部に向かって細くなっており、開口 335 を有する。吸入器 302 は、ギアメカニズム 363 およびスレッドをも備える。吸入器 302 は、例えば、トップダウン組み立て手段における 4 つの部品を用いて製造することができる。マウスピース 330 は、さらに、吸入器の長手方向軸に沿って走るよう構成された空気導管 340 を備える。また、マウスピース 330 は、経口配置領域 312、空気導管の長手方向軸に対し角度を有する、または傾斜している表面を有するよう構成された空気入口部 310 および空気出口部 335、ならびに、ハウジング 320 と流動的に接続されているカートリッジポート開口 355、および/または、ハウジングもしくは使用の際に吸入器に装着されているカートリッジから空気導管 340 へ空気の流れを入れるためのハウジング 320 において装着されるカートリッジを有する。図 1 には、ハウジング 320 を越えて延在し、例えば突出といった固定メカニズム 312 によりハウジング 320 と掛かり合っているマウスピース 330 のカバー部分 308 およびハウジング 320 により形成される吸入器 300 よりも、より細い本体 305 を有する等軸測視での閉止位置における吸入器 302 が示されている。図 2 - 6 は、それぞれ図 1 の吸入器の側方、上方、下方、近位および遠位の図を描いている。図に示すように、吸入器 302 は、経口配置領域 312 と、図 7 に示すように少なくとも一部分においてハウジング 320 に取り付け得るカバー 308 として構成される延長部分とを有する、マウスピース 330 を備えている。マウスピース 330 は、ヒンジメカニズム 363 によって、角度方向において使用者の手に近位の配置から開くように回転することができる。この実施の形態では、吸入器 302 は、ハウジング 320 に対して吸入器またはマウスピース 330 を開けるために、ヒンジ内に一体化された図 8 において示すようなギアメカニズム 363 をも有するよう構成される。

【0073】

ギアメカニズムまたはスレッド 317 の一部分であるラック 319 およびピニオン 363 は、ハウジング 320 に掛かるヒンジメカニズムの部分としてのマウスピースと共に構成される。ハウジングは、スレッド 317 を囲むようにも構成され得る。この実施の形態では、スレッド 317 は分離した部分として構成されており、ヒンジメカニズムにおいて構成されたギアに噛み合うラックとして構成された部分を有している。ヒンジメカニズム 363 は、マウスピース 330 を、開放構成またはカートリッジ導入構成へと動かし、さらには閉止構成または角度方向における吸入器 302 の配置を動かすことができる。吸入器 300、302 におけるギアメカニズム 363 は、吸入器がマウスピース 330 の動きにより開閉された場合、ハウジング 320 内における当該開閉に伴うスレッド 317 の移動を可能としている。これは、スレッド 317 が、ギアメカニズム 363 の一部分としてのラック 319 と一体化するように構成されているということである。カートリッジを用いて使用する場合、吸入器の閉止の間のスレッド 317 の動作によって、吸入器のギアメカニズム 363 は、カートリッジを、カートリッジが吸入器のハウジングまたは装着領域

10

20

30

40

50

において装着された後のカートリッジ収容形態から、吸入器が閉止されている場合の投薬形態へ、再構成することができる。カートリッジ170での吸入後の吸入器の開放構成、または対象が乾燥粉末製剤の投薬を行った後の処分構成に対する、マウスピース330の動作である。ここに示されている実施の形態では、ヒンジおよびギアメカニズムは吸入器の遠位端において提供されている。しかし、蛤のような構成としてのカートリッジを導入する、または取り出すために吸入器が開閉するような、その他の構成も提供することができる。

【0074】

図1での使用の際において、空気の流れは空気入口部310を通して吸入器へと入り、同時に、空気入口部355を通してカートリッジ170を通る空気導管340の中へと入っている。1つの実施の形態では、入口ポート355から出口ポート335へと延在している空気導管340でのマウスピース330の内部空間は、約 0.2 cm^3 よりも大きい。他の例示する実施の形態では、内部空間は、約 0.3 cm^3 、約 0.3 cm^3 、約 0.4 cm^3 または約 0.5 cm^3 である。別の実施の形態では、このマウスピースの内部空間は、マウスピース330の内部空間である 0.2 cm^3 よりも大きい。1つの実施の形態では、マウスピースの内部空間は、 0.2 から 6.5 cm^3 の範囲である。カートリッジ容器175内に含有された粉末は、流動化され、または粉末含有物の転動を介してカートリッジに入る空気の流れの中へと搭載される。流動化された粉末は、その後、徐々に分配ポート173、127を通りマウスピース空気導管340内へと出て、さらに、出口ポート335へ出る前に、空気入口部310において入る空気の流れで解凝集され、希釈される。

【0075】

1つの実施の形態では、ハウジング320は、例えば、上部316および底部318等、1以上の構成要素を備えている。上部および底部は、互いに固い封止状態において適合し、スレッド317、ならびにヒンジおよび/またはギアメカニズム363を囲うエンクロージャを形成するように構成されている。ハウジングの内部や、吸入器302の閉止位置においてマウスピースカバー部分308を引っ掛け固定する突出部分またはスナッピング等の固定メカニズム313に、空気の流れが入ることを可能とする1以上の開口309を有するようにも、ハウジング320は構成されている。ハウジング320は、吸入器と共に使用されるカートリッジの型と対応するよう構成されているカートリッジホルダ、またはカートリッジ装着領域315を有するようにも構成されている。この実施の形態では、カートリッジ配置領域またはホルダはハウジング320の上部における開口である。なお、この開口は、カートリッジが吸入器302に装着されると、カートリッジ底部または容器をスレッド317上に位置させることをも可能とする。ハウジングはさらに取手領域304、307を備えてもよい。取手領域は、吸入器を開けカートリッジを導入または取り外すため、吸入器をしっかりと固定して握ることができるように吸入器の使用者を補助するために、構成されている。ハウジング320は、さらに空気路または導管を定めるように構成されているフランジを備えてもよい。例えば、2つの平行なフランジ303は、空気の流れを、吸入器の空気入口部310の中へと、および吸入器内に位置しているカートリッジ空気導管のカートリッジの空気入口部の中へと、方向付けるようにも構成される。フランジ310は、吸入器302の入口ポート310の閉塞から使用者を防ぐようにも構成される。

【0076】

図7は、マウスピースのカバーリングを備える図1の開放構成における吸入器の等軸測視図が描かれている。マウスピースのカバーリングは、例えば、カートリッジ装着領域と対応するよう、および使用のためのカートリッジホルダ315においてカートリッジが装着可能となるように構成されているキャップ342およびカートリッジ170である。1つの実施の形態では、製造後に提供される、カートリッジの収容位置からの再構成は、カートリッジがカートリッジホルダ315に装着されると行われ得る。カートリッジホルダは、ハウジング320内において吸入器に適合し、カートリッジが、吸入器内において

10

20

30

40

50

適切な方向性を有し、単一の様式または方向性においてのみ挿入または装着することが可能であるように構成されている。例えば、カートリッジ170は固定メカニズム301と共に構成することができ、固定メカニズムは、例えば吸入器の装着領域等の吸入器のハウジングにおいて構成されている固定メカニズムに適合するようになっている。または、例えば吸入器において装着されるカートリッジ170等のカートリッジにおける傾斜縁部に対応している傾斜縁部301を、ホルダが備えることもできる。この実施の形態では、傾斜縁部は、スレッド317の動作の間において、ホルダ315での飛び出しからカートリッジを防ぐ固定メカニズムを形成している。

【0077】

図8および9において示す1つの特定の実施の形態では、カートリッジの蓋は、傾斜縁部を有して構成されており、使用の際に、整合する傾斜縁部を有するハウジングの装着領域において固定されるようになっている。図8および9では、スレッド317を用いて構成されているラックメカニズム319も示されている。当該メカニズムでは、吸入器302が使用者に投薬するために準備されている際、閉止吸入器構成またはカートリッジ分配・投薬位置もしくは形態において、分配ポートを備えて構成されているカートリッジ上下表面の下で容器が提携するように、スレッド317は、カートリッジ上部の下において滑るようにカートリッジ170のカートリッジ容器175の動きを遂行させる。投薬形態では、カートリッジ上部の下表面は容器の下表面に対し相対的に上昇しているため、空気入口ポートが、カートリッジ上部と容器の縁との境界によって形作られる。この構成では、空気導管は、空気入口部、周囲の空気に曝されているカートリッジの内部空間、および、カートリッジ上部における開口またはカートリッジ上部における分配ポートにより、カートリッジを通過して定められる。空気導管は、マウスピースの空気導管340と流動的に連通している。

【0078】

吸入器302は、マウスピースの経口配置部分を保護するため、さらに、マウスピースキャップ342を含んでもよい。図8は、カートリッジホルダ内にカートリッジが装着されている開放構成における、図1の吸入器の中央長手方向軸を通る断面を描いており、カートリッジ分配または投薬形態における図9の閉止構成である。

【0079】

図8は、ホルダまたは装着領域315に装着され、分配ポート327を有する突起部326、ギアメカニズム360、363および閉止構成においてデバイスを保持するスナップ380を含む、吸入器302およびカートリッジ170の互いに対応する内部の構成要素を示す様子が描かれている。

【0080】

図10-16は、さらに別の吸入システムの乾燥粉末吸入器の実施の形態が示されている。図10では、図1-9において示された吸入器302と同様に構造的に構成されている開放構成での吸入器900が描かれている。吸入器900は、マウスピース930と、当該ハウジング組み立て部品920に対してマウスピース930が回転するようヒンジにより互いに取り付けられているハウジング組み立て部品920とを備えている。マウスピース930には、さらに、ハウジング920よりも幅が広い側方パネル932が一体化して形成されて備わっており、吸入器900の閉止構成をとれるように、ハウジング突出部905と引っ掛かるようになっている。マウスピース930は、さらに、空気入口部910、空気出口部935、使用者の唇または口に接触するための空気入口部910から空気出口部935へと延在している空気流動導管940、および、吸入器の空気流動導管940と連通している下表面または底表面におけるアパーチャ955を備えている。図12は、吸入器900の展開された図を示しており、マウスピース930およびハウジング組み立て部品920を含む吸入器の構成要素を示している。図12に描かれているように、マウスピースは単一の要素として構成されており、さらに、角度を有する方向においてハウジング920に対するマウスピース930の動作でデバイスの閉鎖ができるように、マウスピースは、ハウジング920と繋ぐための歯またはギア913が構成されている、パー

、シリンダーまたはチューブ911を備えている。空気の流れをマウスピースの空気入口部910に方向付けることができるハウジングとなるように、空気路912が提供されてもよい。空気路912では、使用の際に、当該空気路にわたり使用者の指が配置されていても、空気導管940の中への空気の流れが限定されたり、妨害されたりすることはない。代替の実施の形態では、アパーチャ955は、例えば、吸入の間に容器内の粉末を放出するための投薬形態において容器を通る第2の空気流路を形成するカートリッジ975に適合する突起部の形状において、構成され得る。

【0081】

図12には、2つの部品を備えるハウジング組み立て部品920が示されている。2つの部品は、エンクロージャを作るように製造されており、カートリッジ配置または装着領域908を有する上部、および、吸入器が閉止構成である場合に空気入口を定めるように構成されている窪み918を備える。図12では、エンクロージャとしてのハウジング920が示されており、さらに製造を簡易にするため2つの要素部品が備わっているが、それよりも少ない、または多い部品が使用されてもよい。また、ハウジングの形状の底部には開口が存在せず、トレイ922を含んでおり、エンクロージャまたはハウジング920を形成するように上部またはカバー925と連結される。トレイ922は切り欠き914を備えるよう構成されている。切り欠き914は、その遠位端の近くで、マウスピース930とのヒンジの形成におけるバー、シリンダーまたはチューブ911を囲うように構成されている。トレイ922はスレッド917をも囲む。スレッド917は、トレイ922内において移動可能となるよう構成されており、また、カートリッジ受け入れ領域921および腕のような構造を有する。この構造は、マウスピース930の歯またはギア913に係合するための開口915を有する。これによって、使用のためにデバイスを閉止する際、ハウジング920に対するマウスピース930の動きを、近位方向においてスレッドを動かし、その結果、スレッドは、吸入器ホルダまたは装着領域908に載置されているカートリッジ容器に当接し、当該容器の収容位置から投薬位置への配置の変更を可能とする。この実施の形態では、カートリッジホルダ908において載置されているカートリッジは、吸入器または使用者の近位端に向かって面している、投薬形態における空気入口部の開口を有する。ハウジングカバー925は、例えば、固定メカニズムとして底の境界から延在している突出部926を有することにより、トレイ922に対し強固に取り付けることができるように構成されている。図12では、吸入器の装着領域において装着される、収容形態でのカートリッジ150の位置および方向を描く、開放構成における吸入器900が示されている。図13では、さらに、収容形態におけるカートリッジホルダにおいてカートリッジ150が装着された、開放構成における吸入器900が示されている。図14では、スレッド917に当接するカートリッジ容器151の収容形態でのスレッド917に対するギア913の配置を示しており、図13における吸入器の中央長手方向断面を示している。この実施の形態では、容器151は、カートリッジ上部156と対称的に動く。吸入器900を閉止するにあたり(図15)、マウスピース930を閉止構成となるように動かすと、投薬形態が得られマウスピースのアパーチャ955がカートリッジの突起部126を過ぎて滑るまで、容器151はスレッド917に押される。すると、分配ポート127はマウスピースの空気導管940と連通し、空気導管940において、空気入口アパーチャ918、カートリッジの空気入口部919および分配ポート127を通る、投薬のための空気流路がつくられる。図16に見られるように、マウスピース930および空気導管940は、大凡中央から遠位端へ、相対的に細くなる、砂時計の形状構成となっている。この実施の形態では、スレッド917は、使用後に吸入器が開けられた際、スレッドがカートリッジを収容形態へと再構成できないように構成されている。この実施の形態のある変形例では、使用された粉末薬物に応じて、カートリッジの再構成は可能であるし、または望ましいだろう。

【0082】

ここに記載されている実施の形態では、空気の流れをカートリッジを通過してのみ移動させるように、システム内への空気の流れの漏出を防ぐため、例えば355、955の吸

10

20

30

40

50

入器アパーチャは、例えばつぶれたリブ、適当な表面、ガスケットおよびOリングの封止を用いて備えさせることができる。他の実施の形態では、封止としての目的を果たすため、封止部材がカートリッジに対して備えられ得る。吸入器は、粉末の蓄積または堆積を最小化するように構成される、1以上の解凝集領域を備えても提供される。解凝集領域は、例えば、容器および分配ポート内を含むカートリッジ内、ならびにマウスピースの空気導管内の1以上の場所において提供される。

【0083】

吸入器を用いて使用するためのカートリッジの実施の形態は、それぞれ、図10、13、14および16-21、ならびに、図7-9および22-30において示されている、カートリッジ150、170のような、上述したものである。本開示のカートリッジは、少なくとも2つの形態を有するエンクロージャを形成し、固く封止され含有された場所であるストレージにおいて乾燥粉末薬物を含有するように構成されている。このような、および他の実施の形態では、カートリッジは、吸入器内において、粉末収容位置から吸入または投薬形態へ再構成され得る。

【0084】

特定の実施の形態では、カートリッジは、蓋または上部と、1以上のアパーチャ、収容形態および投薬形態、外側表面、ならびに、内部空間を定めている内側表面を有する容器とを備える。収容形態は、内部空間に対する連通を制限し、分配形態は、所定の様式での空気の流れの内部空間の出入りを可能とするように、内部空間を通る空気路を形成する。例えば、粉末の分配率を制御するようカートリッジを出る薬物を測定するために、内部空間内において、カートリッジ空気入口部に入る空気の流れが空気出口を横切って方向付けられるように、カートリッジ容器を構成することができる。ここでは、カートリッジ内の空気の流れを空気出口の流れの方向に対して実質上垂直へと転動させることができ、分配アパーチャを通して出る前に、内部空間内において混合および流動化することができる。

【0085】

1つの実施の形態では、カートリッジは、ラベル、エッチング、色、フロスティング、フランジおよび隆起等を含む、1以上の標識を用いて符号化することができる。例えば、もし色を選ぶ場合、プラスチックおよび薬物製剤と調和性を有し、または薬学的に許容される様々な種類の色素顔料を、カートリッジ製造の間に組み込むことができる。このような、および他の実施の形態では、色が特定の活性成分または投薬の強度を表すことができる。例えば、緑の蓋にてFDKPおよびインシュリン製剤の6単位を示すことができる。薬学的に許容可能な色素は、緑、青、青緑、ポップな絵柄、紫、黄色またはオレンジ等があり得る。

【0086】

図17では、さらに、上部または蓋156、および、内部のスペースまたは空間を定めている容器151を備えるカートリッジ150が示されている。図18には、さらに、反対の端部を有し、凹部領域154およびその長手方向軸Xの反対の端部において突出部126を備えるカートリッジ上部156が例示されている。側方に沿った長手方向軸Xにおける相対的に長方形であるパネル152のセットも例示されており、これは、端部において上部156と一体的に構成されており、取り付けられている。カートリッジ上部156の境界158は下方に延在しており、パネル152と繋がっている。パネル152は長手方向軸Xにおける上部156のそれぞれの側方から下方に延在しており、長手方向の空間またはスリット157により、突起部126および凹部領域154の区域から分離している。図17-21において、フランジ153をさらに備えるそれぞれのパネル152が示されている。フランジは、容器151の突出部分またはウイング166と係合し、容器151を保持し、容器151が凹部領域154の下の収容位置から突起部126の領域の下の投薬位置へと移動できるよう構造的に構成されている。パネル152は、容器151の境界158へと取り付けられる端部を越える動作から防止するため、それぞれの端部においてストップ132を備えるように構造的に構成されている。この実施の形態では、容器151もしくは蓋156は、例えば上部156の下の併進移動により動くことが可能であ

10

20

30

40

50

り、または上部156は容器151と相対的に動くことができる。1つの実施の形態では、蓋もしくは上部156が設置されている場合、容器151は蓋156上のフランジ153において滑ることにより移動させることができ、または蓋156は、吸入器の構成に応じて、設置されている容器151上を滑ることにより移動させることができる。突起部126近くの境界158は、カートリッジの投薬形態における入口ポート119の周囲部分を形成する凹部領域を有する。

【0087】

図19は、容器151、分配ポート127、パネル152、フランジ153、および、突起部126の下の領域または相対的に凹んでいる、もしくは窪んでいる下表面168等の、収容形態における構造の関係性を表すカートリッジ150の下方(底)図を示している。図20は、収容形態におけるカートリッジ150の中央長手方向軸Xを通る断面を描いており、当該断面は、凹部領域154における蓋156との強固な接触での容器151を示しており、フランジ153によって保持されている。突起部126の下表面は凹んでおり、相対的に容器151の上部の境界よりも高い位置において見られ得る。図21は、投薬形態におけるカートリッジ150を示している。ここでは、容器151の上の境界および突起部126の領域の下のパネル158が、流れをカートリッジ151の内部へと入れることができる入口ポート119を形成している。

【0088】

別の実施の形態としては、並進移動するカートリッジ170が、図22-30において示されている。これは、カートリッジ150の代替の実施の形態であり、例えば、図1-9において描かれた吸入器302を用いて使用することができる。図22では、上部または蓋172と内部空間を定めている容器175とを備えるエンクロージャを含むカートリッジ170が描かれている。カートリッジは、収容形態におけるものが示されている。このカートリッジの構成では、カートリッジ上部172は容器175を封止して形成するよう構成されており、容器または蓋は互いに相対的に移動可能である。カートリッジ170は、収容位置(図22および29)から投薬位置(図24-28および30)へと構成され得る。さらに、カートリッジが使用されたことを示すように、処分位置(図示せず)、例えばカートリッジの中央へと構成され得る。図22は、カートリッジ170の様々な特徴も示しており、上部172は、容器の外側を部分的に被覆するように構成されている側方パネル171を備えている。それぞれの側方パネル172は、その低い方の端部にフランジ177を備えており、フランジは、容器175のウイング状の構造を保持するように軌道を形成しており、上部172の低い方の境界に沿った容器175の移動を可能としている。カートリッジ上部172は、さらに、一端における外側の相対的に平坦な表面と、開口または分配ポート173を有している相対的に長方形の突起部174と、強固な封止において容器175の含有を維持するよう内部において構成されている窪みまたは凹部領域とを備える。1つの実施の形態では、分配ポートは様々な大きさを有するように構成され得る。例えば、開口の幅および長さは、カートリッジ内部へのその入口において、幅は約0.025cmから約0.25cm、長さは約0.125cmから約0.65cmにおいて形成することができる。1つの実施の形態では、分配ポートの入口は、大凡、幅が0.06cm、長さが0.3cmで測定される。特定の実施の形態では、カートリッジ上部172は、掌握する表面および固定メカニズムも含み得る様々な形状を備えることができる。当該表面では、例えば、タブ176、179、およびホルダ内での適切な配置のための、正しい方向におけるカートリッジの方向付けのような他の構成を挙げられる。固定メカニズムでは、例えば、対応する吸入器に対してしっかりと適合する、面取りした、または傾斜(している)縁部180が挙げられる。フランジ、突起部の外側の幾何学的形状、タブおよび様々なその他の構造は、吸入器のカートリッジの適切な配置を指し示し、容易にし、および/または必要とさせ得るキーイング表面を構成することができる。さらに、これらの構造は、カートリッジにより提供される特定の薬物または用量を、特定の吸入器と関連させるため、1つの吸入器-カートリッジの組み合わせのシステムから別のものへと変えてもよい。そのような場合、第1の薬物または用量と関連している吸入器用のカート

10

20

30

40

50

リッジは、第2の薬物または用量と関連している類似した吸入器に配置され、または処方されることを防ぐことができる。

【0089】

図23は、突起部174、分配ポート173、凹部領域178、ならびに、タブ176および179を備えるカートリッジ上部172の一般的な形状を例示している上方図である。図24は、上部172からのそれぞれのフランジ177によるそのウイング状の突出部182によって保持されている、投薬位置における容器175を示すカートリッジ170の下方図である。図25は、カートリッジ上部172および容器175の上方の境界上に、切り欠きにより形成された空気入口部181をさらに備える、投薬形態におけるカートリッジ170を示す。この構成では、空気入口部181はカートリッジの内部と連通しており、分配ポート173との空気導管を形成している。使用の際、カートリッジ空気入口部181は、分配ポート173において空気の流れがカートリッジ内部に入り方向付けられるよう構成されている。図26は、投薬形態における反対の端部からのカートリッジ170、または図25の背面図を示す。

10

【0090】

図27は、カートリッジ150の側方図であり、容器175、突起部174、側方パネル172およびタブ176等の、投薬形態における構成の関係性を示している。図28は、使用のための投薬形態におけるカートリッジ170を示している。カートリッジは、容器175と、相対的に長方形である空気入口部181およびカートリッジ上部172の上表面上の相対的に中央に位置する突起部174を貫通している相対的に長方形の分配ポート173を有する上部172と、を備えている。突起部174は、吸入器のマウスピースの壁内におけるアパーチャの中に適合するように構成されている。図29および30は、それぞれ、収容形態および投薬形態における、カートリッジ170の中央長手方向軸Xでの断面図である。断面図は、容器175が凹部領域178の下表面にある蓋172と接触し、容器を1つの位置から別の位置へ滑らせる軌道を形成しているフランジ177により保持されている様子を示す。図29によると、収容形態において、容器175は、凹部領域178においてカートリッジ上部172の下表面と封止された状態を形成している。図30は、投薬形態におけるカートリッジ170を描いており、容器は凹部領域181の反対の端部に存在する。また、容器175およびカートリッジ上部は、分配ポート173および容器175の内部との空気導管を形成するだけでなく、周囲の空気をカートリッジ170に入れる、空気入口部181を形成する。この実施の形態では、投薬位置でのカートリッジ上部の下表面は相対的に平坦であり、容器175の内部表面はいくぶんU形状となるように構成されている。突起部174は、カートリッジ上部172の上表面の上をやや突出するよう構成されている。

20

30

【0091】

カートリッジの他の実施の形態では、カートリッジを乾燥粉末吸入器に適合させることもできる。この吸入器は、吸入器またはカートリッジを収容形態から投薬形態へと動かすための回転可能なメカニズムを備えている吸入器での使用に適している。この場合、カートリッジ上部は容器に対し対称的に移動する。または、投薬位置へと容器での分配ポートの配置合わせを達成させる場合、上部に対して対称的に容器を移動させてもよい。または、収容形態へと容器または上部のいずれかを移動させてもよい。

40

【0092】

ここに記載されている実施の形態では、カートリッジは、使用される乾燥粉末製剤に応じて、様々な量における乾燥粉末薬物の予め測定された用量である単回単位を送達するように構成することができる。カートリッジ150、170等のカートリッジの例では、例えば乾燥粉末製剤の0.1mgから約50mgの用量を含むように構造的に構成することができる。従って、容器の大きさおよび形状は、吸入器の大きさおよび送達される粉末薬物の量または質量によって、変えることができる。例えば、容器は、2つの対面する側方を持つ、相対的に円筒状の形状を有し得る。対面する側方は、相対的に平坦であり、およそ約0.4cmから約2.0cmの間の距離を有している。吸入器利用を能率的に活用す

50

るため、Y軸に沿ったカートリッジの内部の高さは、チャンバー内に含有させる粉末の量によって変化させてもよい。例えば、粉末5mgから15mgの充填では、約0.6cmから約1.2cmの高さが最適と望まれるだろう。

【0093】

1つの実施の形態では、乾燥粉末吸入器のための薬物カートリッジが提供される。薬物カートリッジは、薬物を保持するように構成されているエンクロージャと、流れをエンクロージャ内へと入れる少なくとも1つの入口ポートと、流れをエンクロージャから出す少なくとも1つの分配ポートとを備えている。ここで、少なくとも1つの入口ポートは、圧力差に応じてエンクロージャ内で、少なくとも1つの入口ポートに入る流れの少なくとも一部を、少なくとも1つの分配ポートに方向付けるように構成されている。1つの実施の形態では、吸入器カートリッジは高密度ポリエチレンプラスチックから形成されている。カートリッジは、内部空間を定め、互いに隣接している底および側壁を備え、1以上の開口をもつ内部表面を有する容器を有している。カートリッジは、カップ状構造をとることができ、縁を有する1つの開口をもち、1以上の入口ポートおよび1以上の分配ポートを定めるように構成されているカートリッジ上部および容器底部によって、形成されている。カートリッジ上部および容器底部は、収容位置、および分配位置または投薬位置に構成可能となっている。

10

【0094】

ここに記載する実施の形態では、乾燥粉末吸入器およびカートリッジは、調整可能な、またはモジュール式の空気流動抵抗を達成するように構造的に構成され得る吸入システムを形成し、当該吸入システムは、その空気流動導管の任意の部分での断面領域を変化させることにより達成させることができる。1つの実施の形態では、乾燥粉末吸入器システムは、毎分約0.065から約0.200(kPa)/リットルの空気流動抵抗値を有することができる。他の実施の形態では、所望する抵抗がここで与えられる範囲内の値に達するその時点において、例えば4kPaに達するような、所望の圧力降下となるまで吸入器を通る空気の流れを防ぐように、逆止め弁を使用してもよい。

20

【0095】

ここに記載する実施の形態では、乾燥粉末吸入器システムは、使用において所定の流れ勾配を有するように構成されている。システムは、カートリッジを通る第1の流路、および、例えばマウスピース空気導管を通る、第2の流路を有している。図31および図32は、流路勾配のバランスを方向付けるカートリッジおよび吸入器の構造的構成により設置された、空気導管の模式図を示している。図31は、乾燥粉末吸入器の分配または投薬位置における、矢印によって示すような、カートリッジ内での一般的な流れの方向を示している。図32は、矢印によって示されるように、投薬位置における吸入器の流路を示す、乾燥粉末吸入器の実施の形態の流れの動きを表している。

30

【0096】

図33A、33B、33Cおよび33Dは、使用において、実質上U字形状の空気導管を備える単回使用吸入器として構成される、乾燥粉末吸入器のさらなる実施の形態を示す。これらの図では、2つの部品を備え、図33Aおよび33Bで分解された構成で示されている吸入器が示されている。吸入器は、本体1004およびマウスピース1016を備える、上部1000(図33A)を含む。上部1000は、例えば図33Cにおいて見られる、第1の空気入口部1030と、第2の空気入口部1032とを備えている。第2の空気入口部1032は、投薬形態において、第2の部分または第2の要素1008の容器1010の内部空間と流体的に連通している。空気入口部1032は、容器1010の内部空間の中へ空気の入口の部分形成するように構成されており、吸入の間に、容器1010の内部空間に入る空気の流れに粉末を乗せて、その後、空気の流れは、空気ポート1032を通して容器1010の内部空間を出て、マウスピース1016の空気導管および出口部1002において第2の空気の流れと衝突するようになっている。マウスピース1016は、使用者の口における配置のために構成され得る。マウスピース内の空気入口アパーチャの少なくとも1つは、容器1010を含み、かつ投薬形態において前記容器と共

40

50

に空気導管を形成する底部 1008 (図 33B) に適合するように、構成されている。底部 1008 は、デバイスを作動させるために使用され得るプッシュ表面 1012 を、さらに含むことができる。プッシュ表面は、使用の際の投薬形態に容器を配置するために吸入器の上部 1000 に対して遠位に押され遠位に移動したときに、デバイスを作動するように使用し得る。ガイドリブ 1020 も、上部 1000 に底部 1008 を載置および配置することを補助するために、底部 1008 上に含まれ得る。吸入器は、収容形態において粉末用量と共に提供され得る。ここで、容器は、非投薬形態の取り付け状態において、マウスピースと連通しないように、またはマウスピースと空気導管を形成しないように封鎖されている。図 33A は、図 33B 底部に適合するように構成されている、吸入器の上部 1000 の斜視図を示している。図 33C は、吸入器上部 1000 を底面図で表しており、吸入器の底部に係合するためのトラックを備える表面を示しており、当該トラックは容器 1010 を含む底部 1008 のウイング 1018 に適合し、2つの部品が互いに移動可能となるようになっている。吸入器上部 1000 は、さらに、2つの空気入口部 1030 と 1032 との間にデフレクタ表面 1014 を含んでいる。図 33D は、吸入器の底部 1008 の底表面を表しており、さらに、マウスピース 1016 を備える吸入器の上部 1000 と適合または係合して吸入器を形成するための、ウイング状構造またはウイング 1018 を表している。底表面は、粉末容器 1010 またはリザーバを備えている。上部 1000 は、さらに 1 以上の嵌合要素 1024、例えばラッチを含むことができ、これは、底部における 1 以上の相補嵌合要素 1022、例えばロッキングタブと、嵌合することができる。図 33C は、デフレクタ表面 1014、ならびに、容器と連通するための開口および第 2 の導管を示す、吸入器の上部の底面図である。図 33B は底部の斜視図であり、図 33D は、収容形態および投薬形態へと構成され得る場所である、上部 1000 へ装着または適合するために構造的に構成されて適合される容器を示す、吸入器の底部 1008 の上面図を表している。この吸入器の実施の形態では、吸入器は予め充填され計量された粉末または粉末用量と共に提供される。ここでは、容器を封止するように構成されるマウスピースの底面上の領域内で、収容形態においてマウスピースを含む上部が組み立てられる前に、製造の間に容器は充填される。使用の前に、容器は吸入器の空気出口部側から吸入器の後端に向かって遠位に押し進められ、容器はマウスピースの空気出口部に近い吸入器の入口部を通るマウスピースの空気導管を形成する。この実施の形態では、吸入器は、1つはマウスピースを全体的に通し、他方は容器を通るように形成し、かつ吸入器の使用の際にマウスピースの空気出口部および対象へ粉末粒子を送達するようにマウスピースを通る空気流と合流する、2つの空気流動導管を備える。

【0097】

図 34 および図 35 は、それぞれ、収容形態および投薬形態における、カートリッジ 975 の長手方向に沿って切断した断面図を表している。図 34 および図 35 は、互いに取り付けられ、並進動作において互いに移動可能である、蓋 976 および容器 977 を備えるカートリッジ 170 と同様の代替のカートリッジの実施の形態を表している。カートリッジ 975 は、空気出口部を囲う突起部がないことを除いてカートリッジ 170 と同様であるが、例えば図 1-16 において記載されているような吸入器 950 (図 38) に適合させることができる。ここで、吸入器のマウスピースにおけるアパーチャ 955 は、突起構造 952 内に構成される。突起構造 952 は、剛性の空気流動導管の形成において、カートリッジ 975 と適合することができる。剛性の空気流動導管は、蓋 976 を通る空気出口部 979 を通ってマウスピースの空気導管へと導いており、かつ投薬形態において粉末収容のためのカートリッジの内部空間 974 に達するようにカートリッジ容器 977 と連通している。さらに、吸入器が投薬位置にあり使用の準備がされている場合、空気入口部 980 を通って周囲の空気と連通することにより、カートリッジ 975 を通る空気導管が形成される。カートリッジ 975 は、収容形態において、カートリッジの露出端における蓋 976 の下表面上に構成される突出部またはデフレクタ 978 をさらに備える。投薬形態では、デフレクタ 978 は空気入口部 980 の近位に位置するため、吸入の間に使用者によって発生させられた圧力差で、空気流がカートリッジ 975 の空気入口部 980 を

10

20

30

40

50

通って入るようになる。その結果、当該空気流は、方向が下方方向に変わり、下方方向に空気流を導流するカートリッジ容器 977 の内部空間 974 の中へ入る。さらに、使用者に送達される前に、空気流において容器 977 内の任意の粉末を舞い上げ、流動化しおよび飛沫同伴し、かつマウスピースの空気導管内の第 2 の空気流と衝突するように、吸入器アパーチャ 955 を通って空気出口部 979 を通り吸入器のマウスピース中へと送達するようになっている。

【0098】

カートリッジの代替の実施の形態では、図 36 および図 37 は、それぞれ、収容形態および投薬形態における、カートリッジ 981 の中央長手方向に沿って切断した断面図を表している。図 36 および図 37 に見られるように、カートリッジ 981 は、蓋 982 および容器 983 を備えており、図 1-7 において記載されているような吸入器に適合するための突起部 985 を備えて構成されていることを除いて、カートリッジ 975 と同様である。この実施の形態では、カートリッジ 981 はその外側の構成においてカートリッジ 170 と同様に設計されており、2つの部材は並進動作において互いに移動可能である。ただし、カートリッジの蓋 982 が、その下表面においてデフレクタ 984 を備えて構成されていることは除く。これは、カートリッジ 981 を通る実質上 U 形状の空気流動導管を形成するためのものである。ここで、空気流動導管は、空気入口ポート 986 および空気出口部または出口ポート 987 を有し、その内部空間 990 を通るカートリッジ 981 を横切っている。この実施の形態では、吸入器内のこのカートリッジの使用および投薬形態において、空気流は、カートリッジ容器内において下方へ導流され、U 形状方向をとる容器内において粉末粒子は流動化および飛沫同伴される。ここで、空気流内において飛沫同伴される粉末粒子は、直ぐに方向付けされ、または空気出口ポート 987 に向かってマウスピースに対してやや垂直方向に送達され、空気出口ポート 987 においてカートリッジ 981 を出てマウスピースの空気流動導管に入り、粉末は容器空間 990 内において転動動作がなされることなく、または実質上なされることなく分配される。

【0099】

この実施の形態の 1 つの態様では、容器 977、983 は、カートリッジ上部または蓋 976、982 の下表面または内部表面から、容器 977、983 の空間または内部空間 974、990 の中へと延在している、1 以上の突出部または幹状部を任意において有することができる。突出部またはデフレクタ 978、984 は、投薬形態における吸入の間に、特に容器内の下方へと流れを方向付ける、または導流することができる限り、任意の形状または大きさとするすることができる。特定の実施の形態では、突出部 978、984 は、投薬形態において、空気入口部 980、986 の近位における、容器の内部空間に対向している表面 975、981 から延在しており、カートリッジの蓋において構成されていてもよい。代替では、突出部 978、984 は、容器の内部空間に接触するためのマウスピースの表面内において、および単回使用吸入器（図 33C）での投薬形態における容器により形成される空気入口部に対して近位において、設計することができる。突出部またはデフレクタの長さは、容器の深さ、吸入器から送達される粉末の種類および/または粉末の量に応じて、任意の大きさにするすることができる。1 つの実施の形態では、突出部の長さは、容器の内部空間の深さの、1% よりも大きい、5% よりも大きい、または、10% よりも大きい。このような、および他の容器の実施の形態では、突出部またはデフレクタの長さは、容器の内部空間の 95% 未満である。

【0100】

図 38 は、投薬形態における、カートリッジ 975 を備える図 1-7 において示された吸入器の中央長手方向に沿って切断された断面の概略図を表している。図 38 において示されるように、投薬形態におけるカートリッジ 975 は、その内部空間 974 を通る剛性の空気導管を形成し、マウスピース 312 と共にカートリッジの空気出口ポートとアパーチャ 955 とカートリッジ空気入口ポート 980 における周囲の空気との間の空気導管を形成する。空気入口ポート 980 は、吸入器の第 1 の空気流動導管を形成している。第 2 の空気流動導管は、図 38 において示されており、空気入口部 310 および吸入器の空気

10

20

30

40

50

出口部340によって規定される空気の通路であり、カートリッジ975を通る空気導管をバイパスする。カートリッジ975と共に封止を形成するために、マウスピース312は、アパーチャ955を収容する突起部952を有するように構成され、それによってカートリッジ975とマウスピース312との間の剛性の空気導管が規定される。

【0101】

特定の実施の形態では、粉末収容形態および粉末投薬形態を有するように構造的に構成された、単回使用の単位用量の使い捨ての吸入器は、2つの要素を備え、上表面、底表面、近位端および遠位端を有する。2つの要素は、第1の要素および第2の要素である。第1の要素は、少なくとも3つの開口を有し、近位端においてマウスピースを備える。本体は、下表面が第2の要素と適合するように構成されており、下方へ延在して第2の要素に入るように構成されている突出構造または幹状部を有する。第1の要素は、さらに、空気入口部、および、吸入の間に対象の口の中へ気流を送達するための空気出口部を有する第1の流路を有するように構成されている。そして、第3の開口は、粉末投薬形態において第2の要素と共に、空気導管および第2の流路を形成するように構成されている。第2の要素は、第1の要素の下表面に適合するように構成されており、および吸入器の収容形態または投薬形態を形成するように第1の要素に対して移動可能となっている。第2の要素は、容器またはリザーバを備え、粉末を受け入れて保持し、投薬形態において第1の要素と共に空気入口部および空気導管または第2の流路を形成するように構成されている開口を有する。ここで、粉末分配形態において、粉末は、吸入の間に分配または放出される周囲の空気に曝露される。このような、および他の実施の形態では、投薬形態における乾燥粉末吸入器は、下方へ延在して容器の空間またはチャンバーに入る幹状部または突出構造を備え、粉末を導流するために機能する。この実施の形態では、容器または粉末リザーバに入る空気の流れは、実質上U字形状において構造的に構成されている容器の形状に密接に関連する経路を主に移動する。経路のU字形状は、その側方で曲率の小さい開いたs字形状における空気入口部から延在している空気導管の一部分を有しているものである。そして、粉末は舞い上げられ、この第2の気流から対象の口および気道の中へ向かう第1の気流へと移動または輸送される。

【0102】

代替の実施の形態では、第2の流路の実質上U字構造は、複数回使用の吸入器に適合させることもでき、吸入器および取り替え可能なカートリッジは上述と同様に構成される。この実施の形態では、カートリッジ上部は、カートリッジに入る空気の流れを導流するために、容器の空間の中へ延在する突出部または幹状部を有するように構成され得る。

【0103】

吸入器内の質量流量のバランスは、カートリッジ流路を通る容積のおよそ20%から70%であり、マウスピース導管の開始部分を通るものの30%から90%である。この実施の形態では、カートリッジを通る空気流動勾配は、カートリッジ容器内において、乾燥粉末薬物を流動化またはエアロゾル化するように、転動手段において薬物を混合する。容器内において粉末を流動化している空気の流れは、その後、粉末を舞い上げ、徐々に粉末粒子を分配ポートを通過してカートリッジ容器の外に出す。さらに、マウスピース導管に入っている空気の流れからの切断は、カートリッジ容器から出ている薬物を含有する空気の流れと合流する。そして、マウスピース出口ポートから出て患者へと入る前に、粉末薬物をさらに希釈し解凝集するために、カートリッジから出ている所定の、または測定された空気の流れが、マウスピースの空気導管へと入るバイパス流路と合流する。

【0104】

さらに別の実施の形態では、患者への乾燥粉末製剤の送達のための吸入システムが提供される。吸入システムは、容器を受け入れるように構成された容器装着領域と、少なくとも2つの入口アパーチャおよび少なくとも1つの出口アパーチャを有するマウスピースとを含む吸入器を備える。ここで、少なくとも2つの入口アパーチャの1つの入口アパーチャは、患者へと乾燥粉末製剤を送達する容器領域をバイパスするように構成された流路を経て、少なくとも1つの出口アパーチャと流動的に連通している。また、容器領域をバイ

10

20

30

40

50

パスするように構成された流路は、吸入の間、吸入器を通り抜ける全体の流れの30%から90%を送達する。

【0105】

別の実施の形態でも、患者への乾燥粉末製剤の送達のための吸入システムが提供される。システムは、容器領域を含む乾燥粉末吸入器および容器を備える。乾燥粉末吸入器および容器を組み立てたものは、投薬形態における剛性の流動導管、および、使用の際における吸入システムの粉末解凝集のためのメカニズムを供給する複数の構成領域を有するように、構成される。解凝集のための複数のメカニズムの少なくとも1つは、0.25mmと3mmとの間での最小寸法を有する、容器領域における凝集サイズ排除アパーチャである。「剛性の流動導管」の用語は、繰り返し使用した後も幾何学的に変化しない吸入システムの空気導管のことを表す。すなわち、カプセルまたはプリスターのように前後において導管構造が変化を示し得る、カプセルおよびプリスターを伴う使用での穿孔メカニズムを用いて操作するものとは対称的であり、同様のまま、または一貫性を有するままであり、使用により変化しない導管をいう。

10

【0106】

代替の実施の形態でも、患者への乾燥粉末製剤の送達のための吸入システムが提供される。システムは、マウスピースおよび容器を含む乾燥粉末吸入器を備える。組み立てられた乾燥粉末吸入器および容器は、投薬形態における剛性の流動導管、および、使用の際における吸入システムの粉末解凝集のためのメカニズムを供給する複数の構成領域を有するように構成されている。解凝集のための複数のメカニズムの少なくとも1つは、出口アパーチャにおける流れを容器と流動的に連通させ方向付けるようマウスピースにおいて構成されている空気導管である。特定の実施の形態では、吸入システムは、メカニズムをさらに備える容器を含む。メカニズムは、凝集性を有する粉末の解凝集のためのメカニズムであり、カップ状構造の内部空間において回転・再回転させるため容器に入る流れを導くよう構成されており、容器を出る前の粉末の塊が十分に小さくなるまで流れの中において粉末の凝集物を転がすように粉末薬物を舞い上げる、カップ状構造を備えている。この実施の形態では、カップ状構造は、流れの沈滞を防ぐよう、1以上の回転半径を有している。

20

【0107】

ここに記載される実施の形態では、カートリッジは、水平および垂直軸において分配ポートに対し、ごく近く接近している入口開口を有するよう構造的に構成されている。例えば、分配ポートに対する入口の近接は、約カートリッジ1つ分の幅以内で空気入口に隣接することができる。しかし、この関係性は、粉末の流量、物理的および化学的特性によって変化し得る。このような近接のため、入口からの流れは、開口を横切りカートリッジ内の分配ポートに至って、流動化した粉末または空気流動に混入した粉末がカートリッジから出ることを防ぐ、流れの構成を作り出す。このような方法での吸入処置の間において、カートリッジ容器へ入る流れはカートリッジ容器内における乾燥粉末製剤の転動を遂行することができる、カートリッジの出口または分配ポートに近づいている流動化した粉末は、カートリッジの入口ポートに入る流れにより妨害することができる。これによって、カートリッジ内の流れがカートリッジ容器を出ることから制限させることができる。流れの慣性、密度、速度、電荷の相互作用、位置の差によって、特定の粒子のみを、分配ポートを出るために必要とされる経路を進ませることができる。出口ポートを通らない粒子は、適正な質量、電荷、速度または位置を持つまで転動し続けなければならない。このメカニズムは、事実上、カートリッジを出る薬物の量を測ることができ、粉末の解凝集に対しても寄与することができる。出てくる流動化した粉末の計量をさらに補助するため、分配ポートの大きさおよび数を変化させることができる。1つの実施の形態では、2つの分配ポートが使用され、それぞれ0.10cmの直径の円形状で構成されており、容器の中央の中心線周りの入口アパーチャ付近から、空気入口ポートに向かって中心線から約0.2cmのところの位置付けられている。他の実施の形態では、例えば、長方形を含む様々な形状の分配ポートを有することができる、1以上の分配ポートの断面積は、約0.05cm²から約0.25cm²の範囲とできる。ある実施の形態では、分配ポートの大きさの範囲

30

40

50

を、直径にして約0.05 cmから約0.25 cmとすることができる。断面積がここに与えられた値と類似している限り、その他の形状および断面積を用いることもできる。代替として、より凝集性を有する粉末には、より大きい分配ポートの断面積を使用することができる。特定の実施の形態では、分配ポートの断面積は、ポートの最小の開口寸法に相対的な凝集物の大きさに応じて増加させることができ、その結果、ポートの幅に対する長さは大きいままである。1つの実施の形態では、取り込みアパーチャは、寸法において分配ポートの幅よりも広い。取り込みアパーチャが長方形である実施の形態では、空気入口アパーチャは、約0.2 cmから約カートリッジの最大幅までの範囲の幅を備えている。1つの実施の形態では、高さは約0.15 cmで、幅は約0.40 cmである。代替の実施の形態では、容器は約0.05 cmから約0.40 cmの高さを有することができる。10
特定の実施の形態では、容器は幅においては約0.4 cmから約1.2 cm、高さにおいては約0.6 cmから約1.2 cmとすることができる。1つの実施の形態では、容器は1以上の分配ポートを備え、それぞれのポートは0.012 cmと約0.25 cmとの間の直径を有することができる。

【0108】

特定の実施の形態では、カートリッジ上部および容器を備える、乾燥粉末吸入器のためのカートリッジが提供される。カートリッジ上部は相対的に平坦に構成され、1以上の開口と、容器に係合するように構成された軌道を有する1以上のフランジとを有している。容器は、内部空間を定めている内部表面を有し、カートリッジ上部上の1以上のフランジ上の軌道に対して移動可能に取り付けられ、1以上のフランジの軌道に沿って移動させることにより、収容位置および分配または投薬位置を取るように構成され得る。20

【0109】

別の実施の形態では、吸入システムは、0.5 mmより大きく3 mm未満の最小寸法を有する乾燥粉末組成物の粉末塊を除外するように構成されている、1以上の出口ポートを有するエンクロージャを備えている。1つの実施の形態では、乾燥粉末吸入器のためのカートリッジは、2以上の剛性の部分を有しているエンクロージャを備えている。カートリッジは1以上の入口ポートおよび1以上の分配ポートを有しており、1以上の入口ポートは、分配ポートの合計の断面積よりも大きい、合計の断面積を有する。これは、1以上の分配ポートの合計の断面積が、 0.05 cm^2 から約 0.25 cm^2 の範囲である場合も含む。30

【0110】

薬物容器または粉末リザーバは、空気の流れの方向付けが可能な2つの対向する相対的に曲線状の側方を有するように構造的に構成されている。1つの実施の形態では、吸入の間に空気入口部へ入る流れは、容器または粉末リザーバに入り、分配ポートの軸に相対的に垂直な軸に対して容器の内部内を循環し得る。それによって、流れは、分配ポートまたは出口部を通過して出る前に、カートリッジまたはリザーバ内に含有された粉末薬物を、舞い上げ、転動させ、および効果的に流動化させることができる。別の実施の形態では、吸入の間に空気入口部へ入る流れは、粉末リザーバの容器から粉末を舞い上げることができ、気流内に乗せられた粉末粒子を、吸入器内の第2の気流の中へと移動または輸送することができる。このような、および他の実施の形態では、空気導管内で流動化された粉末は、方向または速度、すなわち流路内の粒子の加速度または減速度が変化することによって、より微小な粉末粒子へとさらに解凝集され得る。特定の実施の形態では、加速度または減速度における変化は、例えば、分配ポート、マウスピース導管および/またはその境界面の角度ならびに幾何学的形状を変えることによって、達成され得る。ここに記載される吸入器では、吸入器を通過して移動する粒子の流動化および加速度のメカニズムは、乾燥粉末製剤の解凝集および送達が行われることによる方法である。40

【0111】

1つの実施の形態は、吸入での乾燥粉末製剤の解凝集および分散のための方法である。方法は、マウスピースと、少なくとも1つの入口ポートおよび少なくとも1つの分配ポートを有し、乾燥粉末製剤を含有する容器とを備える乾燥粉末吸入器において空気の流れを50

発生させる工程と、(ここで、容器は少なくとも1つの入口ポートと少なくとも1つの分配ポートとの間に空気導管を形成し、入口ポートは容器に入る空気の流れの一部を少なくとも1つの分配ポートに方向付けており、)空気の流れの薬物混合物を形成するために、容器内の乾燥粉末薬物を舞い上げ混合するように容器内における粉末を転動させる空気の流れを可能にする工程と、少なくとも1つの分配ポートを通して容器から出る空気の流れを加速させる工程とを含む。この実施の形態では、分配ポートを通り抜ける粉末薬物は、入口ポートに対する出口ポートの断面積を減少させることにより、直接的に加速させることができる。この速度の変化は、吸入の間、流動化されエアロゾル化された粉末薬物をさらに解凝集することができる。それに加え、流動化された薬物における粒子または粒子のグループの慣性により、分配ポートを出ていく粒子の速度は同じではない。マウスピース導管におけるより速い空気の流れの移動は、ゆっくりとした移動で出口または分配ポートを出てくる流動化された粉末のそれぞれの粒子または粒子のグループにおいて、牽引力または剪断力を与え、薬物をさらに解凝集することができる。

10

【0112】

分配ポートを通り抜ける粉末薬物は、容器に対する出口または分配ポートの断面積の領域の減少によって、直接的に加速する。ここでは容器が、容器の空気入口部よりも断面積において先が細くなっていくように設計されている。速度でのこの変化は、流動化された粉末薬物を、さらに解凝集し得る。それに加え、流動化された薬物における粒子または粒子のグループの慣性のため、分配ポートから出る粒子の速度と分配ポートを通り抜ける流れの速度は同じではない。

20

【0113】

ここに記載される実施の形態では、分配ポートから出ていく粉末は、例えば、流動化された薬物の方向および/または速度での付与された変化により、さらに加速することができる。分配ポートを出ていきマウスピース導管に入る流動化された粉末の方向の変化は、分配ポートの軸に対し、およそ0°から約180°、例えばおよそ90°の角度で生じさせることができる。流れの速度および方向における変化は、空気導管を通る流動化された粉末をさらに解凝集し得る。方向における変化は、空気の流れの導管の幾何学的構成の変化を通して、および/または、マウスピース入口に入る二次的な空気の流れを用いて分配ポートから出る空気の流れを妨げることにより、達成させることができる。マウスピース導管において流動化された粉末は、マウスピースの経口配置部分に入って出てしまう前に、導管における断面積の増加によって、広がり減速する。凝集物内において捕捉された気体も広がり、個々の粒子に分解させ離れさせるよう補助し得る。これは、ここに記載されている実施の形態のさらなる解凝集メカニズムである。薬物を含有している空気の流れは患者の口内へと入ることができ、例えば肺循環の中へと効果的に送達することができる。

30

【0114】

ここに記載されている解凝集メカニズムおよび吸入システムの一部のそれぞれは、粉末の解凝集を最大化する多段階のアプローチを示している。粉末の最大解凝集および送達は、1以上の加速/減速導管、牽引、または凝集物内において捕捉された気体の拡散、および、粉末の特性と、本開示の吸入器システムの統合された特徴である吸入器の構成要素材料の特性との相互作用を含む、それぞれの個々のメカニズムの効果を利用することによって得ることができる。ここに記載される実施の形態では、粉末薬物の解凝集を最大化するために、相対的に剛性の空気導管または配管システムを備える吸入器が提供される。その結果、繰り返しの使用の間でも、吸入器からの粉末薬物の放出の一貫性を有する。本開示の吸入器は、剛性の、または同じままの形態を維持して変形するはずがない導管を備えて提供されるので、プリスターバックを使用する従来の吸入器と関連するフィルムの穿孔またはフィルムのピーリングを作る空気導管の構築における差異を回避することができる。

40

【0115】

1つの実施の形態では、乾燥粉末吸入システムにおける、粉末製剤を解凝集する方法が提供される。方法は、内部空間を有する容器内の乾燥粉末製剤を乾燥粉末吸入器へと提供する工程と、粉末製剤が1以上の分配アパーチャを通りマウスピース中へと抜けるために

50

十分に小さい粉末塊を含むまで、乾燥粉末製剤を舞い上げ、乗せて、および循環させる流れへと方向付けるように構成されている容器へと流れを入れる工程とを含む。この実施の形態では、方法は、1以上の分配アパーチャを去りマウスピースに入る流れに乗っている粉末塊を加速させる工程を、さらに含むことができる。

【0116】

ここに記載されている実施の形態では、乾燥粉末薬物は、約2秒より短い間において吸入器から一貫性を有して分配される。本開示の吸入器システムは、毎分およそ0.065から毎分約0.200 (kPa) / リットルの高い抵抗値を有している。そのため、カートリッジを備える吸入システムにおいて、2から20 kPaの間のピーク吸入圧力降下は、約7から70リットル/分の間のシステムを通るピーク流量が結果として作り出される。ある実施の形態では、吸入器およびカートリッジシステムのための圧力差は、2 kPaより小さくすることができる。その結果、このような流量は、1から30 mgの間またはそれより多い量の粉末での充填質量にて分配されたカートリッジの含有量の、75%より大きい値となる。ある実施の形態において、このような性能特性は、最終使用者の単回の吸入操作内によって、90%よりも大きいカートリッジ分配率を作り出すことが達成される。その他の実施の形態では、最終使用者の単回の吸入操作内によって、約100%のカートリッジ分配率を作り出すことが達成される。特定の実施の形態では、吸入器およびカートリッジシステムは、患者へと送達される粉末の連続する流れとして吸入器から粉末を放出することにより、単回用量を提供するよう構成されている。ある実施の形態では、粒径に応じて、1以上の粉末放出のパルスとして使用の際に粉末を送達するように、吸入システムを構成することも可能であろう。1つの実施の形態では、患者の肺へと乾燥粉末製剤を送達するための吸入システムが提供され、システムは、毎分約0.065から毎分約0.20 (kPa) / リットルの値の範囲での投薬形態における総流動抵抗をもつ流動導管を有するよう構成された乾燥粉末吸入器を備える。この、および他の実施の形態では、吸入システムの総流動抵抗は、0.5 kPaと7 kPaとの間の圧力差の範囲にわたり、相対的に一定である。

【0117】

吸入システムの構造的構成は、解凝集メカニズムが、50%より大きい呼吸可能な断片、および、5.8 μm未満の粒子を作り出すことを可能とする。吸入器は、吸入操作の間、容器内に含有された粉末薬物の85%より多い量を放出することができる。一般的に、図においてここに描かれている吸入器は、充填質量が30 mgまでの、2から5 kPaの間の圧力差において、カートリッジまたは容器の含有の90%よりも多い量を3秒未満で放出することができる。

【0118】

別の実施の形態では、本開示のシステムは、性能の下限を有する。この性能下限は、平均粒度分布を得て、ここに記載される乾燥粉末の吸入に基づいてあてがわれる。ピーク吸気圧力PIP対AUCのグラフは、AUC値が与えられるデバイスで、PIP値が物理的にあり得ない場所に存在する三角部において、形成され得る。しかし、許容領域は、基準を通り示されている水平および垂直線に基づいて形成することができる。ここに記載する吸入システムは、約2 kPaのPIPおよび少なくとも約1.0、1.1または1.2 kPa * 秒のAUCの許容性能での下限を有する。

【0119】

他の実施の形態では、AUCの下限および上限が存在する。例えば、AUCは、約1.0から約15 kPa * 秒まで、約1.0から約10 kPa * 秒まで、約1.1から約15 kPa * 秒まで、約1.2から約10 kPa * 秒まで、約1.2から約15 kPa * 秒まで、または、約1.2から約10 kPa * 秒までの範囲とすることができる。

【0120】

別の実施の形態では、高抵抗性乾燥粉末吸入器を使用して、乾燥粉末薬物を適切に解凝集させた用量が達成される。これは、乾燥粉末薬物の用量を含有する高抵抗性乾燥粉末吸入器を提供して、2秒以内において少なくとも2 kPaのピーク吸気圧力に達成するよう

な十分な力で吸入器から吸入して、少なくとも約1.0、1.1または1.2 kPa * 秒の吸気圧力時間曲線の最初の1秒 (AUC_{0-1秒}) における曲線下面積を発生させることによる。ここで、放出された粉末のVMGD (x50) は約5 μm未満である。ある実施の形態では、患者は、2 kPa以上、および、15または20 kPa以下の、2秒でのピーク吸気圧力 (PIP_{2秒}) をもたらす。別の実施の形態では、乾燥粉末薬物は、吸入器が最適に使用された場合、放出された粉末粒子の平均粒径VMGD (x50) が平均粒径の1.33倍未満である微粒子を含む。このような、および他の実施の形態では、患者による最適な吸入器の使用は、患者が約6 kPaの2秒おけるピーク吸気圧力 (PIP_{2秒}) をもたらした場合である。

【0121】

高抵抗性乾燥粉末吸入器では、ある実施の形態において、2秒以内に少なくとも2 kPaのピーク吸気圧力に達するような十分な力 (または労力) を用いる患者によって吸入される乾燥粉末薬物の用量を備える。さらに、少なくとも約1.0、1.1または1.2 kPa * 秒の吸気圧力対時間曲線の最初の1秒 (AUC_{0-1秒}) における曲線下面積を生じさせる。この場合、乾燥粉末用量の75%より多い量が、粉末粒子として吸入器から吐出または放出される。ある実施の形態では、放出された粒子のVMGDは約5ミクロンよりも小さい。

【0122】

乾燥粉末薬物の用量を含有する高抵抗性乾燥粉末吸入器を提供して、2秒以内に少なくとも2 kPaのピーク吸気圧力に達するように十分な力を用いて吸入器から吸入して、少なくとも約1.0、1.1または1.2 kPa * 秒の吸気圧力時間曲線の最初の1秒 (AUC_{0-1秒}) における曲線下領域を発生させることにより、高抵抗性乾燥粉末吸入器を使用して適切に解凝集させた乾燥粉末薬物の用量を達成することができる。この場合、放出された粉末のVMGD (x50) は約5 μm未満である。別の実施の形態では、乾燥粉末薬物は、吸入器が適切に使用された場合、放出された粉末粒子の平均粒径VMGD (x50) が平均粒径の1.33倍未満である微粒子を含む。

【0123】

本開示の吸入器は第1に呼吸駆動式として記載されているが、ある実施の形態では、吸入器は、乾燥粉末製剤を解凝集および送達するため必要とされる圧力差を生じさせるための動力を備えることができる。例えば、吸入器は、空気入口ポートに備えることができる窒素缶等からの圧縮ガス蓄積エネルギー源等の、ガス動力源に適合させることができる。患者が快適なペースで吸入できるよう、プルームを捕捉するスペースを備えることもできる。

【0124】

ここに記載される実施の形態では、吸入器は、再使用可能である吸入器、または単回使用である吸入器として提供することができる。代替の実施の形態では、解凝集の原理に類似したものを複数用量吸入器に適用させることができ、この場合吸入器は、単回トレイ内に複数の例えばカートリッジ状構造のものを備え、単回用量を必要に応じてダイヤルで測定することができる。この実施の形態の変形例では、複数用量吸入器は、例えば薬物の1日用、1週間用または1ヶ月用の十分な容量の供給量を備えるよう、構成することができる。ここに記載する複数用量の実施の形態では、最終的な使用者の利便性が最適化される。例えば、食事ベースの投薬計画では、朝食、昼食および夕食の投薬は、一つのデバイスでの7日間にわたる投薬を提供するよう構成されているシステムを用いて達成される。加えて、最終的な使用者の利便性は、例えば3日目 (D3)、昼食 (L) 等の日時および投薬を示す指示メカニズムを備えて構成されたメカニズムにより、提供される。

【0125】

1つの実施の形態では、乾燥粉末薬物は、例えばジケトピペラジンおよび薬学的な活性成分、例えば薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含んでもよい。乾燥粉末は、式2, 5-ジケト-3, 6-ジ(4-X-アミノブチル)ピペラジンを有するジケトピペラジンを含むことができ、Xは、スクシニル、グルタリル、マレイルおよびフマリルからなる群

10

20

30

40

50

から選択される。この実施の形態では、乾燥粉末組成物は、ジケトピペラジンの塩を含むことができる。

【0126】

この実施の形態では、薬学的な活性成分または活性剤は、処方される症状または状況に応じて任意の種類とすることができる。別の実施の形態では、ジケトピペラジンは、例えば、対称分子および非対称ジケトピペラジンを含むことができる。これらは、粒子、微粒子等を形成する作用を有し、活性剤を体内の標的部位へと送達するためのキャリアシステムとして使用することができる。粒子、微粒子等は、式2, 5 - ジケト - 3, 6 - ジ(4 - X - アミノブチル)ピペラジンを有するジケトピペラジンを含むことができ、Xは、スクシニル、グルタリル、マレイルおよびフマリルからなる群から選択される。この実施の形態では、乾燥粉末組成物は、ジケトピペラジンの塩を含むことができる。ここに示されている用語「活性剤」は、ジケトピペラジン製剤内に、封入され、結合され、連結され、捕捉され、またはその上に吸着される、治療上の製剤、または、タンパク質、ペプチドもしくは生体分子等の分子としてのものである。活性剤は任意の形状においてジケトピペラジンと結合させることができる。薬物送達システムは、治療、予防または診断活性を有する生物学的活性剤の送達において使用することができる。

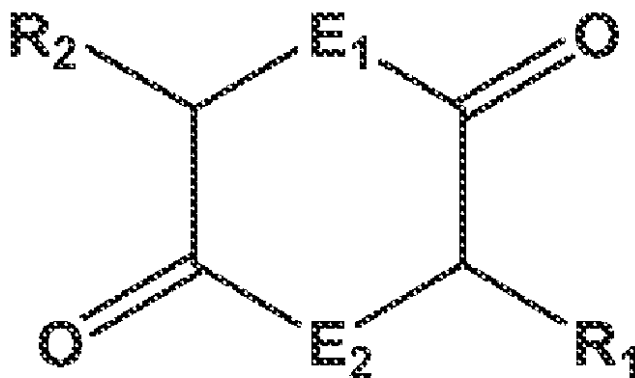
10

【0127】

薬物の不安定性および/または吸収性等の、薬学的分野における問題を克服する微粒子を作り出すために使用された薬物送達剤の1つの種類は、2, 5 - ジケトピペラジンである。2, 5 - ジケトピペラジンは、以下に示される一般式1の化合物によって表される。なお、位置1および4における閉鎖原子E₁およびE₂は、それぞれ、置換類似体ジケトモルホリンおよびジケトキサンを作るように、酸素または窒素のいずれかであり、位置3および6に配置されている少なくとも1つの側鎖R₁およびR₂は、それぞれカルボン酸(カルボキシレート)グループを含んでいる。式1による化合物は、限定されることなく、ジケトピペラジン、ジケトモルホリン、ジケトキサンおよびこれらの置換類似体を含む。

20

【化1】



30

一般式1

40

【0128】

ここに使用される「ジケトピペラジン」または「DKP」は、ジケトピペラジン、ならびに一般式1の範囲内にあるそれらの薬学的に許容可能な塩、誘導體、類似体および修飾体を含む。

【0129】

これらの2, 5 - ジケトピペラジンは、薬物送達において有用であり、特に酸性のR₁およびR₂のグループの関係において薬物送達が有用であることが示されている(例えば、米国特許第5352461号明細書“Self Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System”、同第55038

50

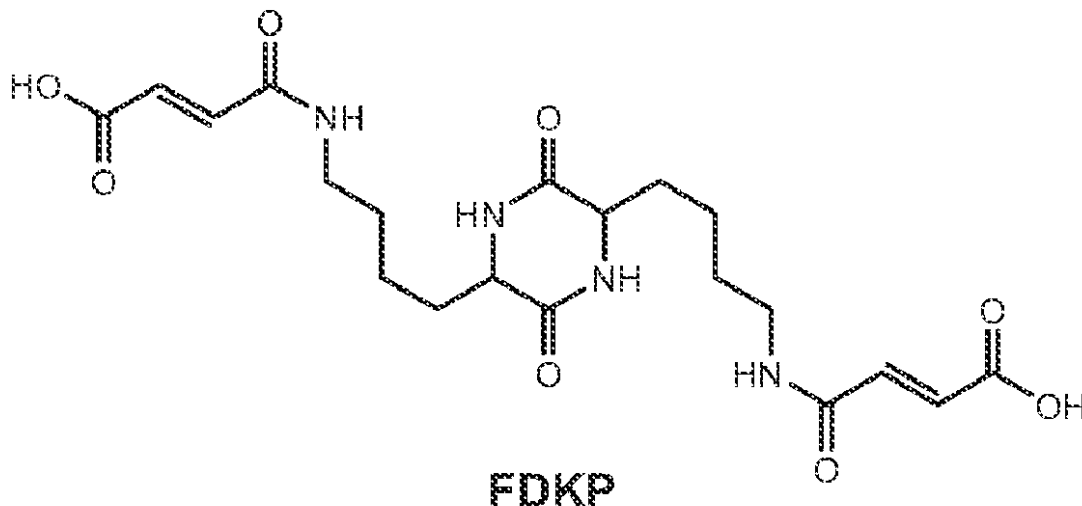
52号明細書“Method For Making Self-Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System”、同第6071497号明細書“Microparticles For Lung Delivery Comprising Diketopiperazine”、および、同第6331318号明細書“Carbon-Substituted Diketopiperazine Derivery System”が挙げられ、これらそれぞれのジケトピペラジンおよびジケトピペラジン媒体薬物送達に関する教示の全てを、その全体において参照によりここに組み込む)。ジケトピペラジンは、微粒子を吸着している薬物として形成することができる。薬物とジケトピペラジンとの組み合わせは、改良された薬物の安定性および/または吸着特性を与えることができる。これらの微粒子は、様々な投与の経路により投与され得る。乾燥粉末としてのこれらの微粒子は、吸入により、肺を含む呼吸システムの特定の領域へと送達され得る。

10

【0130】

フマリルジケトピペラジン(ビス-3,6-(N-フマリル-4-アミノブチル)-2,5-ジケトピペラジン; FDKP)は、肺への適用のための、1つの好ましいジケトピペラジンである。

【化2】



20

30

【0131】

FDKPは、酸において低い溶解度を有するが、中性または塩基性pHにおいては容易に溶解するため、有益な微粒子マトリックスを提供する。このような特性により、FDKPは酸性下では結晶化し、結晶は自己集合して粒子を形成することができる。粒子は、pHが中性である生理学的条件下では容易に溶解する。1つの実施の形態では、ここに記載された微粒子は、インシュリン等の活性剤が導入されたFDKPの微粒子である。

【0132】

FDKPは、ジケトピペラジン環での置換炭素における置換基の配置に関し、トランスおよびシス異性体を有するキラル分子である。米国特許出願公開第2010/0317574号明細書の“Diketopiperazine microparticle with definrd isomer contents”に記載されているように、異性体の含有を約45から65%トランスと規定することにより、より強固な空気力学的特性および粒子形態の一貫性を得ることができる。異性体の割合は、分子の合成および再結晶において制御することができる。塩基へ曝露すると、例えば末端のカルボキシレート基から保護基を除去する間に、ラセミ化へと導かれる環のエピマー化が促進される。しかし、このステップにおける溶媒のメタノール含有の増加は、トランス異性体の含有の増加へと導く。トランス異性体はシス異性体よりも溶解度が低く、再結晶化の間における温度および溶解組成物の制御が、このステップにおけるトランス異性体の富化の促進および減

40

50

少のため、使用され得る。

【0133】

約0.5と約10ミクロンとの間の直径を有する微粒子は、首尾よく天然障壁を通り抜け、肺へ到達することができる。約10ミクロンよりも小さい直径は喉を曲がって通るために必要とされ、約0.5ミクロンまたはそれよりも大きい直径は息により吐き出されることを避けるために必要とされる。約35と約67 m²/gとの間の比表面積(SSA)を有するジケトピペラジン微粒子は、改良された空気力学的特性および改良された薬物吸着性等の、肺への薬物の送達のための有益な特性を表す。

【0134】

国際公開第2010/144789号“Diketopiperazine microparticles with defined specific surface areas”に記載されているように、FDKP結晶のサイズ分布および形状は、新しい結晶の核生成と既存の結晶の成長との間のバランスによって影響を受ける。両方の現象は、溶液中における濃度および過飽和に強く依存している。FDKP結晶の特徴的な大きさは、核生成および成長の相対的割合の示すところにある。核生成が優る場合、多くの結晶が形成されるが、これらは全て溶液中のFDKPを目標に競合するので、相対的に小さくなる。成長が優る場合、競合する結晶は少なくなり、結晶の特徴的な大きさは、より大きくなる。

10

【0135】

結晶化は過飽和に強く依存し、すなわち、供給流中の成分の濃度に強く依存する。より高い過飽和は多くの小さい結晶の形成に関連し、より低い過飽和はより少ない、より大きい結晶を作り出す。「過飽和」に関して次のような理解がある。1) FDKP濃度が増加すると過飽和が上昇する、2) アンモニア濃度の増加は、より高いpHの系へとシフトさせ、平衡溶解度を上昇させ過飽和を減少させる、3) 酢酸濃度の増加は、平衡溶解度がより低い状態であるより低いpHへと終点をシフトさせるため、過飽和は増加する。これらの成分の減少は、逆の作用を誘発させる。

20

【0136】

温度は、FDKP溶解度、ならびにFDKP結晶の核生成および成長の動力学におけるその作用を通して、FDKP溶解度ならびに微粒子形成に影響を与える。低い温度においては、高い比表面積を有する小さい結晶が形成される。これらの粒子の懸濁液は、強い粒子間の引力を示す高い粘度がみられる。約12 から約26 の範囲の温度であると、ここに記載されている吸入器システムを含む様々な吸入器システムを用い、許容可能な（またはより良い）空気力学的性能を持つ粒子を作り出した。

30

【0137】

これらの本開示のデバイスおよびシステムは、広範な特性を持つ粉末のための肺送達において有益である。本発明の実施の形態は、吸入器と一体化している、または装着可能となっている単位用量カートリッジと、改良されまたは最適な性能の範囲を提供する特徴が定められた粉末と、を備えるシステムを含有する。例えば、デバイスは効率的な解凝集エンジンを構成し、その結果、効果的に凝集性の粉末を送達することができる。これは、自由に流動した、または流動が最適化された粒子に基づき、乾燥粉末吸入システムを発達させようとした多くのその他のものによって追求された経過からは異なるものである（例えば、米国特許第5997848号明細書および同第7399528号明細書、米国特許出願公開第2006/0260777号明細書、ならびに、Ferrari et al. AAPS PharmSciTech 2004; 5(4) Article 60参照）。このように、実施の形態は、凝集性粉末を加えたシステムを含む。

40

【0138】

粉末の凝集性は、その流動性により評価することができ、または形状および褶曲度等の凹凸変形の評価と相関させることができる。米国薬局方USP29、2006、セクション1174で論じられているように、粉末の流動性を評価するために、医薬分野において一般的に4つの技術が使用されており、安息角、圧縮性(Carr)指数およびハウスナ

50

ー比、オリフィスを通り抜ける流れ、ならびに剪断セル法が使用されている。後者の2つの技術では、方法の多様性のため、一般的なスケールが開発されていない。オリフィスを通る流れは、流量を測定するために、または、流れを可能とする臨界直径を決定するために、使用することができる。関連のある変数は、オリフィスの形状および直径、粉末床の直径および高さ、ならびに装置が製造される材料である。剪断セルデバイスは、円筒形、環状および平面状の種類を含み、大きな程度の実験制御を提供する。これら2つの方法のいずれにとっても、設備および方法の記載は重要であるが、一般的なスケールがないにもかかわらず、これらは粉末流動性の定性および相対的な特徴付けを提供するために、首尾よく使用される。

【0139】

安息角は、そこに注がれる、水平のベースに対する材料の円錐状のパイルにより仮定された角度として定められている。ハウスナー比は、タップ体積（タッピングが体積にさらなる変化をもたらさなくなった後の体積）により沈降していない体積を割った値であり、または代替として、タップ密度をバルク密度で割った値である。圧縮性指標（CI）は、 $CI = 100 \times (1 - (1 / HR))$ として、ハウスナー比（HR）から算出することができる。

【0140】

例示的な方法における若干の変更にもかかわらず、流動特性の一般的に許容されるスケールは、安息角、圧縮性指標およびハウスナー比に関して公表されている（Carr, R L, Chem. Eng., 1965, 72: 163-168）。

【表1】

流動特性	安息角	ハウスナー比	圧縮性指標(%)
優	25-30°	1.00-1.11	≤10
良	31-35°	1.12-1.18	11-15
普通	36-40°	1.19-1.25	16-20
可	41-45°	1.26-1.34	21-25
劣	46-55°	1.35-1.45	26-31
非常に劣	56-65°	1.46-1.59	32-27
極めて劣	≥65°	≥1.60	≥38

【0141】

CEMA (The Conveyor Equipment Manufacturers Association) コードは、いくらか異なる安息角特性を提供する。

【表 2】

安息角	流動性
$\leq 19^\circ$	非常に自由に流動
20-29°	自由に流動
30-39°	平均
$\geq 40^\circ$	停滞

10

20

【0142】

優または良の、上記の表による流動特性を有する粉末は、凝集性に関し、非または最小の凝集性として特徴付けることができ、凝集性として特徴付けられる流動性が低い粉末は、さらに、中程度の凝集性（普通または可の流動特性に対応）および高い凝集性（任意の程度の劣である流動特性に対応）に分けられる。CEMAスケールによる安息角の評価において、安息角 30°を有する粉末は凝集性であると見なすことができ、安息角 40°を有する粉末は高い凝集性であると見なすことができる。これらのそれぞれの範囲の粉末、またはこれらの組み合わせは、本発明の異なる実施の形態の面を構成する。

【0143】

凝集性は、褶曲度、粒子表面の凹凸度の尺度とも相関し得る。褶曲度は、粒子の実際の比表面積と、同等な球の比表面積との比である。

【数 1】

$$\text{褶曲度} = \frac{(\text{SSA})_{\text{粒子}}}{(\text{SSA})_{\text{球}}}$$

30

40

【0144】

通気性等の、直接的な褶曲度の測定方法についても、当技術分野では公知である。2またはそれよりも大きい褶曲度は、増加した凝集性に相関している。より大きい粒子（例えば100ミクロン程度）がいくらか上昇した褶曲度にもかかわらず妥当な流動性を有することができるようにするよう、粒度（粒径）も流動性に影響を及ぼすということを心に留

50

めておくべきである。しかし、1から3ミクロンの1次粒子直径を有するような、深い肺の中への送達のために有益な粒子にとっては、さらに適当に上昇した褶曲度、2から6が凝集性を有することとなり得る。高い凝集性を有する粉末は、褶曲度 10を有することができる(下記の実施例A参照)。

【0145】

下記の実施例の多くでは、FDKPを備える乾燥粉末の使用に関連している。成分の微粒子は、結晶板が自己集合した凝集体である。プレート状の表面を有する粒子からなる粉末は、一般的に十分でない流動性を有することが知られており、すなわち、これらは凝集性を有する。実際に、滑らかな球状の粒子は一般的に最良の流動性を有し、流動性は、一般的に、粒子が長円形となり、鋭い縁部を有し、実質上2次元の不規則な形状になり、不規則なインターロック形状を有し、または繊維状であるにつれ、減少する。限定されるものではないが、FDKP微粒子の結晶質プレートは、介挿およびインターロックすることができ、これらを含むバルク粉末の凝集性(流動性の反対)に寄与すること、さらに当該粉末を、凝集性をあまり有さない粉末よりも解凝集することをより困難にすることが、本出願人の現在理解するところである。粒子の構造に影響を与えているさらなる因子は、空気力学的性能において作用することができる。粒子の比表面積が閾値を過ぎて増加するにつれ、呼吸可能画分として測定されるその空気力学的性能は、減少する傾向にあることが観察されている。さらにFDKPは、ピペラジン環内において2個のキラル炭素原子を有し、その結果、N-フマリル-4-アミノブチルのアームは、環の平面に対してシスまたはトランス構成をとることができる。微粒子の作製において使用されるFDKPのトランス-シス比が、ラセミ混合物を含めて最適な範囲から離れるにつれ、呼吸可能画分は減少し、好ましい範囲からより大きく外れると、SEMにおける粒子の形態は目に見えて異なるということが観察された。このように、本発明の実施の形態は、好ましい範囲内における比表面積を有するジケトピペラジン粉末を加えたデバイスのシステムと、好ましい範囲内のトランス-シス異性体比を有するFDKP粉末を加えたデバイスのシステムを含む。

【0146】

変形していない、または例えばインシュリン等の薬物を含んでいない、FDKP微粒子は、高い凝集性の粉末で構成される。FDKP微粒子は、1.8のハウスナー比、47%の圧縮性指標、および40°の安息角を有していると測定された。FDKP微粒子に導入されたインシュリン(TECHNOSPHERE(登録商標)インシュリン、TI、MannKind Corporation, Valencia, CA)は、1.57のハウスナー比、36%の圧縮性指標、および50°±3°の安息角を有していると測定された。さらに、臨界オリフィス試験において、重力下で流れを確立するためには、2から3フィート(60から90cm)の程度のオリフィス直径が必要とされ得るということが推定された(床高さ2.5フィートと仮定、高い圧力は必要とされる直径の大きさを増大させる)。同様の条件下において、自由に流れる粉末では、わずか1から2cm程度のオリフィス直径を必要とするだろう(Taylor, M. K. et al. AAPS PharmSciTech 1, art. 18)。

【0147】

従って、1つの実施の形態では、本開示の吸入システムは、乾燥粉末吸入器と凝集性粉末を解凝集するための容器とを備え、当該容器は、16から50の範囲のCarr指数を有する凝集性乾燥粉末を備える。1つの実施の形態では、乾燥粉末製剤は、FDKPを含むジケトピペラジンと、インシュリン、GLP-1、副甲状腺ホルモン、オキシントモジュリンおよび本明細書の他の場所に記載されているその他のもののような、内分泌ホルモンを含むペプチドまたはタンパク質とを備えている。

【0148】

約0.5と約10ミクロンとの間の直径を有する微粒子は、天然障壁のほとんどを首尾よく通り抜け、肺へと到達することができる。約10ミクロンよりも小さい直径は喉を曲がって通るために必要とされ、約0.5ミクロンまたはそれよりも大きい直径は息により吐き出されることを避けるために必要とされる。ここに記載されている実施の形態は、約

10

20

30

40

50

35 m²/g と約 67 m²/g との間の SSA を有する微粒子が、改良された空気力学的性能および改良された薬物吸着等の、肺への薬物の送達のための特徴となる有益性を表していることを示している。

【0149】

ここには、約 45% から約 65% の特定のトランス異性体比を有する FDKP 微粒子も開示されている。この実施の形態では、微粒子は改良された飛行性を提供する。

【0150】

1つの実施の形態では、吸入可能な乾燥粉末の送達のためのシステムも提供される。システムは、a) 薬物を含有する凝集性粉末と、b) 粉末を収容するための内部空間を定めており、入口部を通り内部空間に入る気体の流れを出口部に向かう気体の流れに方向付けるよう入口部および出口部が配置されている、気体入口部および気体出口部を備えているエンクロージャを含む吸入器と、を備えている。1つの実施の形態では、システムは、18 から 50 の Carr 指数を有する凝集性粉末を解凝集するために有益である。システムは、凝集性粉末が 30° から 55° の安息角を有する場合の粉末の送達のためにも有益であり得る。凝集性粉末は、ファンネルフローでは 3.2 フィートの臨界オリフィス寸法、または質量流では 2.4 フィートの寸法、また褶曲度 2 により特徴づけることができる。例示的な凝集性粉末粒子では、50% から 65% のトランス：シスの範囲における FDKP 異性体比となっている FDKP 結晶から構成される粒子を含む。

【0151】

別の実施の形態では、吸入システムは吸入器を備えることができ、吸入器はマウスピースを備え、2 kPa の圧力降下を吸入器に適用すると、マウスピースから放出された粒子のプルームが発生し、放出された粒子の 50% が 10 ミクロンの VMGD を有し、放出された粒子の 50% が 8 ミクロンの VMGD を有し、または放出された粒子の 50% が 4 ミクロンの VMGD を有している。

【0152】

さらに別の実施の形態では、吸入可能な乾燥粉末の送達のためのシステムである。システムは、a) 乾燥粉末と、b) 吸入器と、を備える。a) 乾燥粉末は、50% から 65% のトランス：シスの範囲における FDKP 異性体比での FDKP 結晶から構成されている粒子および薬物を備える。b) 吸入器は、粉末収容エンクロージャ、気体入口部と気体出口部とを備えるチャンパーと、チャンパーが装着され 2 つの流路を定め、第 1 の流路は気体がチャンパーの気体入口部に入ることを可能としており第 2 の流路は気体がチャンパーの気体入口部からバイパスさせることを可能としているハウジングとを備える。ここで、エンクロージャで空気入口部をバイパスしている流れは、気体出口の流れ方向に対して実質上垂直にエンクロージャから出ていく流れに衝突するように方向付けられている。

【0153】

特定の実施の形態では、吸入可能な乾燥粉末の送達のためのシステムが提供される。システムは、a) 乾燥粉末と、b) 吸入器と、を備える。a) 乾燥粉末は、改良された空気力学的性能および改良されたミリグラム毎の薬物吸着等の肺への薬物送達のための特徴的な有益性を示す約 35 m²/g と約 67 m²/g の間の SSA を微粒子が有している FDKP 結晶から構成されている粒子および薬物を含有する。b) 吸入器は、気体入口部および気体出口部を含む粉末収容エンクロージャと、チャンパーが装着され、2 つの流路を定めており、第 1 の流路はチャンパーの気体入口部に気体を入れることを可能とし、第 2 の流路はチャンパーの気体入口部を気体にバイパスさせることを可能とし、チャンパーの気体入口部をバイパスする流れを、気体出口部の流れの方向に対し実質上垂直にエンクロージャから出る流れに衝突するよう方向付けているハウジングとを備える。

【0154】

吸入可能な乾燥粉末の送達のためのシステムも提供される。システムは、a) 薬物を含む乾燥粉末と、b) 吸入器とを備える。b) 吸入器は、気体入口部および気体出口部を備えている粉末収容カートリッジと、カートリッジが装着され、2 つの流路を定め、第 1 の流路はカートリッジの気体入口部に気体を入れることを可能とし、第 2 の流路はエンクロ

10

20

30

40

50

ージャの気体入口部に気体をバイパスさせることを可能とするハウジングと、マウスピースと、を備える。吸入器に 2 k P a の圧力降下を適用すると、マウスピースから粒子のブルームが放出され、放出された粒子の 5 0 % が 1 0 ミクロンの V M G D を有し、カートリッジの気体入口部をバイパスしている流れは、空気出口部の流れの方向に対して實質上垂直にエンクローージャから出ていく流れに衝突するよう方向付けられている。

【 0 1 5 5 】

ここに記載されている組成物および方法において使用されるための活性剤は、任意の医薬剤（物質）を含んでもよい。これらには、例えば、治療的、予防的または診断的活性を有している、血管拡張剤、血管収縮神経分子、神経伝達物質類似体、神経伝達物質アンタゴニスト、ステロイドおよび抗侵害受容剤を含む、合成有機化合物、ペプチドおよびポリペプチド、多糖およびその他の糖類、脂質、無機化合物、ならびに、核酸分子が含有される。ペプチド、タンパク質およびポリペプチドは、全て、ペプチド結合により結合されたアミノ酸の鎖である。

10

【 0 1 5 6 】

ジケトピペラジン製剤を使用して体内の標的または部位に送達することができる活性剤の例には、ホルモン、抗凝血剤、免疫修飾剤、ワクチン、細胞毒性剤、抗生剤、血管作動剤、神経作動剤、麻酔剤または鎮静剤、フルチカゾン、ブデソニド、モメタゾン、シクレソニド、フルニソニド、ベタメタゾンおよびトリアムシノロンを含むグルココルチノイド等のステロイド分子、充血緩和剤、抗ウイルス剤、アンチセンス、抗原、ならびに、抗体が含まれる。より具体的には、これらの化合物は、インシュリン、ヘパリン（低分子量ヘパリンも含む）、カルシトニン、フェルバメート、スマトリプタン、副甲状腺ホルモンおよびその活性断片、成長ホルモン、エリスロポイエチン、A Z T、D D I、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（G M - C S F）、ラモトリジン、絨毛性ゴナドトロピン放出因子、黄体形成ホルモン、 α -ガラクトシダーゼ、エキソジン、血管作動性腸ペプチド、アルマトロバン、抗侵害受容剤を含む神経受容体等の細胞受容体の抗癌体および阻害体またはその類似体を含む小分子、さらには、スマトリプタンコハク酸、リンゴ酸アルマトリプタン、安息香酸リゾトリプタン、ゾルミトリプタン、エレクトリプタン臭化水素酸およびナラトリプタン臭化水素酸を含むトリプタン、サルブタモール フェノテノール フォルモテロール テルブタリン ビルブテロール、ビトルテロール、インダクテロール等の β_2 -アゴニストおよびその類似体、ならびに、ワクチンを含有する。抗体およびその断片は、限定はされないが、抗 - S S X - 2₄₁ - 4₉（滑膜肉腫、Xブレークポイント2）、抗 - N Y - E S O - 1（食道腫瘍結合抗原）、抗 - P R A M E（優先的に発現された黒色腫の抗原）、抗 - P S M A（前立腺特異膜抗原）、抗 - M e l a n - A（黒色腫瘍結合抗原）、および、抗 - チロシナーゼ（黒色腫瘍結合抗原）を含み得る。

20

30

【 0 1 5 7 】

特定の実施の形態では、肺循環に薬物製剤を送達するための乾燥粉末製剤は、活性成分または活性剤を含む。これらは、ペプチド、タンパク質、ホルモン、これらの類似体またはこれらの組合せを含む。ここで、活性成分は、インシュリン、カルトシトニン、成長ホルモン、エリスロポエチン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（G M - C S F）、絨毛性ゴナドトロピン放出因子、デオキシリボヌクレアーゼ、黄体形成放出ホルモン、濾胞刺激ホルモン（F S H）、オキシトシン、結果作動性腸ペプチド、副甲状腺ホルモン（ブラックベア P T H を含む）、副甲状腺ホルモン放出タンパク質、グルカゴン様ペプチド - 1（G L P - 1）、エキセンジン、オキシトモジュリン、ペプチド Y Y、インターロイキン 2 - 誘発性チロシンキナーゼ、B r u t o n チロシンキナーゼ（B T K）、イノシトール要求キナーゼ 1（I R E 1）、または、これらの類似体、活性断片、P C - D A C 修飾誘導体もしくはその O - グリコシル化形態である。特定の実施の形態では、薬学的組成物または乾燥粉末製剤はフマリルジケトピペラジンを含み、活性成分は、インシュリン、副甲状腺ホルモン 1 - 3 4、G L P - 1、オキシトモジュリン、ペプチド Y Y、ヘパリンおよびこれらの類似体から選択された 1 以上である。これらには、神経系伝達物質、その誘導体および/もしくは類似体または阻害剤/アンタゴニスト、疼痛修飾物質、頭痛薬

40

50

または抗偏頭痛薬等の抗侵害受容剤、トリプタン等の血管動作剤、および、ワクチン、ならびに、これらの抗原性補強剤を含有する小分子も含まれる。これらの抗原性補強剤には、免疫抑制分子および抗癌剤が含まれる。

【0158】

1つの実施の形態では、乾燥粉末吸入システムを用いて乾燥粉末製剤を自身の肺へと自己投与する方法も提供される。方法は、閉止位置における乾燥粉末吸入器を得てマウスピースを持つことと、収容形態において乾燥粉末製剤の予め測定された用量を含むカートリッジを得ることと、カートリッジを装着するために乾燥粉末吸入器を開くことと、投薬位置へのカートリッジの移動を行うため吸入器を閉めることと、自身の口においてマウスピースを配置し、乾燥粉末製剤を送達するために1回深く吸入することを含む。

10

【0159】

1つの実施の形態では、活性成分の送達の方法は、a)ジケトピペラジンおよび活性剤を含む乾燥粉末製剤を有するカートリッジを含む乾燥粉末吸入器を提供することと、b)治療の必要に応じて個々へと活性成分または活性剤を送達することと、を含む。乾燥粉末吸入器システムは、50%より大きい呼吸可能な画分および5.8 μ m未満の粒径を有するインシュリンFDP等の乾燥粉末製剤を送達することができる。

【0160】

さらなる実施の形態では、肥満、高血糖症、インシュリン耐性および/または糖尿病の治療の方法が開示される。方法は、式2, 5-ジケト-3, 6-ジ(4-X-アミノブチル)ピペラジンを有し、Xはスクシニル、グルタリル、マレイルおよびフマリルで構成される群から選択されるジケトピペラジンを有し、吸入可能な乾燥粉末組成物または乾燥粉末製剤の投与を含む。この実施の形態では、乾燥粉末組成物はジケトピペラジンの塩を含むことができる。本発明のさらに別の実施の形態では、ジケトピペラジンが、薬学的に許容可能な担体または賦形剤を有する、または有さない、2, 5-ジケト-3, 6-ジ(4-フマリル-アミノブチル)ピペラジンである乾燥粉末組成物または乾燥粉末製剤が提供される。

20

【0161】

1つの実施の形態では、患者の肺へ乾燥粉末製剤を送達するための吸入システムは、投薬形態における流れに対する全抵抗が、毎分0.065から毎分約0.200(kPa)/リットルの値の範囲である流動導管を有するように構成されている乾燥粉末吸入器を含む。

30

【0162】

1つの実施の形態では、乾燥粉末吸入キットが提供され、上述したような乾燥粉末吸入器と、気道疾患、糖尿病および肥満等の不調または疾患の治療のための乾燥粉末製剤を含む1以上の薬物カートリッジと、を備える。この実施の形態では、キットは、使用のための説明書を有する材料を含み得る。

【0163】

ここに記載されている、吸入システムの改良されたカートリッジの排出(放出)および解凝集性能は、乾燥粉末製剤のバイオアベイラビリティの増加に貢献する。特定の実施の形態では、乾燥粉末は、粉末を含有するジケトピペラジンである。一般的に濃度対時間のプロットのAUCにより評価されるように、本発明者は、バイオアベイラビリティによって、対象の全身循環内への送達から生じた、活性成分(例えばインシュリン)またはジケトピペラジン(これらの実施の形態はジケトピペラジンの粉末に関する)のいずれかに対する曝露量を示す。そのような測定値を投薬量に対して標準化することにより、システムの特徴を明らかにすることができる。曝露量を標準化する際に使用される投薬量は、充填もしくは放出された用量に基づくことができ、粉末の単位質量において表すことができる。代替として、曝露量は、特定の充填質量のカートリッジに対して標準化することができる。いずれの方法でも、曝露量は、特定の製剤の特定のジケトピペラジンまたは活性成分の含有を考慮するように、さらに調節することができる。すなわち、曝露量は、充填または放出された用量における、活性剤の量またはジケトピペラジンの量に対し標準化するこ

40

50

とができる。対象による変化、例えば流量は、観察される曝露量に影響を与える可能性があり、様々な実施の形態では、システムのバイオアベイラビリティが範囲または限界として表されるだろう。

【0164】

1つの実施の形態では、粉末製剤は、FDKPの微粒子と、糖尿病の治療のための活性剤としてのインシュリンとを含むことができ、製剤のインシュリン含有量は、粉末の3U/mg、4U/mg、6U/mgまたはそれより大きくすることができる。インシュリンの量または投薬される用量は、患者の必要性に応じて変えることができる。例えば、1つの実施の形態では、単回吸入での単回用量は、糖尿病における高血糖症の治療のためにはインシュリンを約60Uまで含有させることができる。

10

【0165】

インシュリンの薬物動態特性は、その生理学的効果を決定するにおいて重要な要素である。同様のインシュリン曝露量で、迅速に得られるピークにより特徴付けられる薬物動態特性を提供する製剤のインシュリン投与は、延在した平坦部により特徴付けられる $C_{最大}$ レベルへのより遅い上昇をもたらすインシュリン投与の場合より、食事グルコース摂取および肝臓グルコース放出の抑制において、より効果的である。このように、ここに開示されている吸入システムは、インシュリンのより効果的な送達をもたらし、そして、従来技術のシステムと比較してより少ないインシュリンの用量において同様の $C_{最大}$ レベルを得ることができる。他の言い方をすると、これらの吸入システムはより高い用量の標準化された $C_{最大}$ を実現する。

20

【実施例】

【0166】

実施例1

乾燥粉末吸入器 - カートリッジシステムの抵抗および流動分布の測定

【0167】

いくつかの乾燥粉末吸入器の設計において、吸入器の流路の幾何学的形状または構成により部分的に決定される重要な特徴である、その流動抵抗を測定する試験を行った。高抵抗を示す吸入器は、より低い抵抗の吸入器と同様の流量を得るためには、より大きい圧力降下を必要とする。簡単に言うと、それぞれの吸入器およびカートリッジシステムの抵抗性を測定するために、様々な流量を吸入器に適用し、そこでの吸入器を通して得られた圧力を測定する。これらの測定は、圧力降下を供給するために、吸入器のマウスピースに取り付けられる真空ポンプと、流れを変化させその結果得られた圧力を記録するための流れ制御器および圧力計とを利用することにより、達成することができる。ベルヌーイの法則によると、圧力降下の平方根を流量に対してプロットした場合、吸入器の抵抗性は、曲線の線形の部分の勾配である。これらの実施例において、ここに記載されているような乾燥粉末吸入器およびカートリッジを備える吸入システムの抵抗性は、抵抗性測定デバイスを使用し、投薬形態において測定された。投薬形態では、吸入器空気導管を通り、吸入器内のカートリッジを通る空気路が形成されている。

30

【0168】

異なる吸入器の設計ではそれらの空気路の幾何学的形状におけるわずかな変化により異なる抵抗性の値を示すので、特定の設計で使用するための圧力設定にとって、理想的な間隔を決定するように、多数の実験を実施した。圧力の平方根と流量との間の線形性に関するベルヌーイの法則に基づいて、線形性を評価するための間隔を、多数の試験の後に使用される3個の吸入器に関して予め決定しておき、同じ吸入器の設計のその他のバッチで適切な設計ができるようにした。図7に示される吸入システムについて、図39において吸入器の例示的なグラフを見ることができる。図39において示されるグラフは、図7において示されるような吸入システムの抵抗性が、約10から25L/分の範囲における流量で、ベルヌーイの法則に対する良好な相関にて測定できることを示している。グラフは、例示的な吸入システムの抵抗性が、 $0.093 \text{ kPa} / \text{LPM}$ であることも決定している。図39は、流れおよび圧力が関連していることを示している。そのため、圧力の平方

40

50

根対流れのグラフの勾配が下がるにつれ、すなわち、吸入システムが低い抵抗性を示すにつれて、圧力に与えられた変化に関する流れにおける変化はより大きくなる。従って、より高い抵抗性の吸入システムは、呼吸駆動式での患者により供給され、与えられた圧力の変化に関して、流量におけるばらつきが少ないことを表している。

【0169】

テーブル1のデータは、図10 (DPI1) および図7 (DPI2) において記載した吸入システムを使用した、一組の実施例の結果を示している。乾燥粉末吸入器1 (DPI1) では、図17-21での設計が150において示されているカートリッジを使用し、DPI2では、図22-30での設計が170において示されているカートリッジを使用した。従って、DPI1ではカートリッジ1が使用され、DPI2ではカートリッジ2が

10

【表3】

テーブル1

試験をしたデバイス	全体的なデバイスの抵抗性	カートリッジの抵抗性	カートリッジを通る全体の流れの%
MEDTONE®	0.1099	0.368	15.28
DPI1	0.0874	0.296	29.50
DPI2	0.0894	0.234	35.56

20

【0170】

テーブル1は、ここにおいて実験を行った吸入システムの抵抗性を示しており、DPI1およびDPI2では、それぞれ、0.0874 kPa/LPMおよび0.0894 kPa/LPMである。データは、流れへの吸入器システムの抵抗性は、カートリッジ内における空気導管の幾何学的形状および構成により部分的に決定されることを示している。

【0171】

実施例2

インシュリン製剤を有する吸入器システムを使用した粒度分布の測定

30

【0172】

アダプタ (MannKind Corp.、米国特許出願第12/727179号、この開示にて関連する対象の手段の教示を参照によりここに組み込む) を備えたレーザー回折装置 (Helos Laser Diffraction system, Sympatec Inc.) による粒度分布の測定を、ここに記載されているカートリッジ-吸入器システム (図22から30において示されるカートリッジ170を用いる図1-9の吸入器) で提供される、インシュリンおよびフマリルジケトピペラジン粒子のミリグラム (mg) における様々な量の製剤で行った。デバイスは、配管の一端に取り付けられ、それが流量計 (TSI, Inc. Model 4043) およびバルブに適合され、圧縮された空気源からの圧力または流れを制御する。レーザーシステムが作動し、レーザー光がブルームを測定する準備がなされると、空気バルブが作動して、吸入器から粉末を放出させる。レーザーシステムは、所定の測定条件に基づいて、自動的に吸入デバイスから出ていくブルームを測定する。レーザー回折システムは、装置に組み込まれたソフトウェアにより操作され、コンピュータプログラムによって制御される。異なる量の粉末および異なる粉末ロットを含有するサンプルにおいて、測定を行った。測定条件は、次の通りである。

40

・レーザー測定開始トリガー条件： 0.6%のレーザー強度が特定の検出チャンネルで検出された場合、

・レーザー測定終了トリガー条件： 0.4%のレーザー強度が特定の検出チャンネルで検出された場合、

・真空源と吸入器チャンバとの間の距離は、およそ9.525cmである。

50

【 0 1 7 3 】

多数の試験を、カートリッジにおいて異なる量の粉末または充填質量を使用し、行った。カートリッジは、1回のみ使用した。放出された粉末の重量を決定するために、カートリッジの重量を、吸入器から放出される前後で測定した。装置における測定値は、以下のテーブル2に示すように、様々な圧力降下で、多数回繰り返すことにより決定した。粉末ブルームを測定し、データを分析しグラフ化する。テーブル2は、実験から得られたデータを示し、CEは空にした（粉末が放出された）カートリッジを示し、Q3（50%）はサンプルの累積粉末粒度分布の50パーセントの幾何学的直径であり、q3（5.8 μm）は5.8 μm未満の幾何学的直径の粒度分布のパーセンテージを示す。

【 0 1 7 4 】

【表4】

テーブル2

試験 No.	圧力降下 (kPa)	放出時間 (秒)	充填質量 (mg)	サンプル サイズ	% CE	Q3 (50%)	q3 (5.8μm)
1	4	3	6.7	30	98.0	4.020	63.8
2	4	3	6.7	20	97.0	3.700	67.4
3	4	3	6.7	20	98.4	3.935	64.6
4	4	3	3.5	20	97.8	4.400	61.0
5	2	4	6.7	7	92.9	4.364	61.0
6	2	4	6.7	7	95.1	4.680	57.9
7	4	4	6.7	7	97.0	3.973	64.4
8	4	4	6.7	7	95.5	4.250	61.7
9	6	4	6.7	7	97.3	3.830	65.3
10	6	4	6.7	7	97.8	4.156	62.2

【 0 1 7 5 】

テーブル2のデータは、全粉末充填質量の92.9%から98.4%が吸入システムから放出されていることを示している。さらに、データは、充填質量とは無関係に、吸入システムから放出された粒子の50%が、試験がなされた様々な時間および圧力降下で測定されたように、4.7 μm未満の幾何学的直径を有していたことを示す。さらには、放出された粒子の60%から70%の間の粒子は、5.8 μm未満の幾何学的直径を有していた。

【 0 1 7 6 】

図40は、粉末充填質量10mgを使用した、別の実験から得られたデータを示している。グラフは、インシュリンおよびフマリルジケトピペラジンを含む製剤の粒子を含むサンプルの粒度分布を示しており、測定された粒子の78.35%が、5.8 μmの粒度を有する結果となった。レーザーは、上述の測定条件で、0.484秒の測定時間中、37.67%の光学濃度を検出した。データは、吸入システムが、適切でより低い範囲の使用者の吸入能力で、すなわち、圧力降下で、インシュリン-FDKP製剤を小さいサイズへと効果的に解凝集することを示している。この凝集性（Carri指数=36%）製剤でのこれらの小さい幾何学的形状サイズは、呼吸可能であることが考えられる。

【 0 1 7 7 】

実施例3

吸入システム性能の尺度としてのカートリッジからの粉末放出の測定

【 0 1 7 8 】

実験は、図22-30において示されているカートリッジ170のプロトタイプを備えた、図1-9において示されている多数の吸入器プロトタイプを使用する、吸入システムを利用し実施された。多数のカートリッジはそれぞれの吸入器と使用された。それぞれのカートリッジを充填の前に電子天秤で計量した。カートリッジに所定の質量の粉末を充填し、再度計量し、それぞれの充填済カートリッジを吸入器に配置し、粉末製剤、すなわちTECHNOSPHERE（登録商標）インシュリン（インシュリン-FDKP、典型的

10

20

30

40

50

には3 Uから4 Uインシュリン/mg粉末、およそ10%から15%インシュリンw/w)粉末バッチを空にする効率に関して試験を行った。多数の圧力降下を利用して、性能の一貫性を特徴付けた。テーブル3は、吸入器あたり35のカートリッジ放出測定値を使用した、この試験の結果を示す。テーブル3のデータにおいて、全ての試験は、同様の臨床級インシュリン-FDKP粉末のバッチを使用して実施した。結果は、2から5kPaまでの範囲での適切な使用者の圧力降下は、カートリッジから粉末を非常に効率的に空にすることを実証している。

【0179】

【表5】

テーブル3

試験 No.	圧力降下 (kPa)	放出時間 (秒)	充填質量 (mg)	サンプル サイズ	平均 %CE	%CE SD
1	5.00	3.00	3.08	35	99.42	0.75
2	5.00	3.00	3.00	35	98.11	1.11
3	5.00	3.00	6.49	35	99.49	0.81
4	5.00	3.00	6.55	35	99.05	0.55
5	5.00	2.00	6.57	35	98.69	0.94
6	5.00	2.00	6.57	35	99.33	1.03
7	4.00	3.00	6.47	35	98.15	1.15
8	4.00	3.00	6.50	35	99.37	0.46
9	4.00	3.00	3.28	35	98.63	0.93
10	4.00	3.00	3.18	35	98.63	1.48
11	4.00	2.00	6.61	35	92.30	3.75
12	4.00	2.00	6.58	35	98.42	1.71
13	3.00	3.00	6.55	35	92.91	5.04
14	3.00	3.00	6.56	35	98.88	0.63
15	3.00	2.00	6.56	35	96.47	3.19
16	3.00	2.00	6.59	35	99.49	0.54
17	3.00	1.00	6.93	35	98.06	2.37
18	3.00	1.00	6.95	35	98.74	0.67
19	3.00	1.00	3.12	35	97.00	1.06
20	3.00	1.00	3.15	35	96.98	0.99
21	2.00	1.00	6.53	35	97.24	1.65
22	2.00	1.00	6.49	35	98.48	2.27

【0180】

実施例4

アンダーセンカスケード衝突による予測的堆積の測定

【0181】

実験では、28.3 LPMの流量を使用して、シミュレートされた用量の送達の間ステージプレート粉末堆積物を収集するため、アンダーセンカスケード衝突装置を使用して行われた。この流量は、結果として、吸入システム(DPIおよびカートリッジ)全体におよそ6kPaの圧力降下をもたらした。そして、プレートステージ上の堆積を、フィルタおよび電子天秤を使用して、重量測定により分析した。10mg、6.6mgおよび3.1mgの充填質量における凝集性粉末の充填質量を、吸入システム性能に関して評価した。それぞれの衝突試験は、5個のカートリッジにおいて実施した。ステージ2-Fにおいて収集された累積粉末質量を、5.8μmより小さい空気力学的粒度に従って測定した。収集された粉末質量とカートリッジ充填含有との比を決定し、充填質量での呼吸可能画分(RF)パーセントとして提供する。データを、テーブル4において示す。

【 0 1 8 2 】

データは、50%から70%の範囲での呼吸可能画分が、多数の粉末バッチにて実現していることを示す。この範囲は、吸入システムの標準化された性能特性を表す。

【 0 1 8 3 】

吸入システムの性能測定を、異なるカートリッジを用いて35回繰り返した。充填質量 (mg) および放出時間 (秒) を、使用されるそれぞれの吸入器カートリッジシステム毎に測定した。さらに、粉末中の呼吸可能画分、すなわち肺送達に適した粒子のパーセントも測定した。結果を、以下のテーブル4に示す。テーブルにおいて、%RF / 充填は粉末中における肺へと到達し得るサイズを有する粒子 ($5.8 \mu\text{m}$) のパーセントに等しく、CEは空になっているカートリッジまたは送達された粉末を示し、RFは呼吸可能画分を示す。テーブル4において、試験No. 1 - 10は臨床級のインシュリン - FDKP粉末の第2のバッチを使用して実施したが、11 - 17における試験粉末は、テーブル3において実施され、示された試験と同様の粉末を使用した。

【 0 1 8 4 】

【表6】

テーブル4

No.	圧力降下 (kPa)	放出時間 (秒)	充填質量 (mg)	サンプルサイズ	平均 %CE	%RF / 充填	%RF / 送達
1	6.4	8	9.7	5	98.9	56.6	58.3
2	6.4	8	9.9	5	88.8	53.7	60.4
3	6.4	8	8.2	5	97.5	54.9	56.9
4	6.4	8	6.7	5	98.4	56.8	58.1
5	6.4	8	10.0	5	89.2	60.4	67.8
6	6.4	8	9.6	5	99.3	53.5	53.9
7	6.4	8	9.6	5	98.2	57.3	58.4
8	6.4	8	9.6	5	99.0	56.9	57.5
9	6.4	8	9.6	5	95.4	59.3	62.1
10	6.4	8	6.6	5	99.4	61.7	62.1
11	6.4	8	6.6	5	99.6	59.0	59.2
12	6.4	8	6.6	5	96.5	62.6	64.8
13	6.4	8	6.6	5	98.7	59.8	60.6
14	6.4	8	3.1	5	99.5	66.3	66.6
15	6.4	8	3.1	5	99.7	70.7	70.9
16	6.4	8	3.1	5	97.6	65.9	67.5
17	6.4	8	3.1	5	98.2	71.6	73.0

【 0 1 8 5 】

上記のデータは、乾燥粉末吸入器と、凝集性粉末、すなわちTECHNOSPHERE (登録商標) インシュリン (インシュリンを含むFDKP粒子) を含有しているカートリッジとを含む本開示の吸入システムは、粉末含有のほとんど全てを効果的に放出することができることを示しており、これは、カートリッジの全粉末含有の85%より大きい、また、ほとんどの場合では95%より大きい値が、様々な充填質量および圧力降下において、一貫性を持って有意な程度の放出において得られているからである。アンダーセンカスケード衝突測定では、粒子の50%より大きい値が呼吸可能な範囲内であり、粒子は $5.8 \mu\text{m}$ 未満であり、放出された粉末全体の53.5%から73%の範囲となっていることが示された。

【 0 1 8 6 】

実施例5

TECHNOSPHERE (登録商標) インシュリン (TI) の褶曲度

【 0 1 8 7 】

褶曲度は、粒子の実際の比表面積と、同等な球の比表面積との比である。球の比表面積

は、以下の通りである。

【数 2】

$$SSA_{\text{球}} = \frac{\pi d_{\text{eff}}^2}{\rho \frac{\pi}{6} d_{\text{eff}}^3} = \frac{6}{\rho d_{\text{eff}}} \quad 10$$

【0188】

式中、 $d_{\text{eff}} = 1.2 \mu\text{m}$ は、Sympatec / RODOSレーザー回折測定からのTI粒子の重み付き表面直径である。

【0189】

従って、TI粒子マトリックス (1.4 g/cm^3) と同じ密度を有する平均球は、下式のSSAを有する。

【数 3】

$$SSA_{\text{球}} = \frac{6}{\rho d_{\text{eff}}} = \frac{6}{\left(1.4 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}\right) \left(1.2 \times 10^{-6} \text{ m}\right) \left(10^6 \text{ cm}^3\right)} = 3.6 \text{ m}^2 / \text{g}$$

【0190】

このように、比表面積 (SSA) がおよそ $40 \text{ m}^2 / \text{g}$ のTI粒子に関しては、下記の通りである。

【数 4】

$$\text{褶曲度} = \frac{(SSA)_{\text{TI}}}{(SSA)_{\text{球}}} = \frac{40 \text{ m}^2 / \text{g}}{3.6 \text{ m}^2 / \text{g}} \approx 11. \quad 40$$

【0191】

比表面積が 50 または $60 \text{ m}^2 / \text{g}$ である同様にサイズが決められた粒子の場合、褶曲度はそれぞれ、およそ 14 および 16 となり得る。

【0192】

実施例 6

体積メジアン幾何学的直径 (VMGD) の特徴による放出された製剤の幾何学的粒度分

析

【0193】

乾燥粉末吸入器から放出された乾燥粉末製剤のレーザー回折は、粉末に対して行われる解凝集レベルを特徴付けるために用いられる一般的な方法である。この方法は、工業規格衝突方法で行われるような空気力学的サイズではなく、幾何学的サイズの測定を示す。典型的には、放出された粉末の幾何学的サイズは、平均粒度により特徴付けられる体積分布、VMGDを含む。重要なことは、放出された粒子の幾何学的サイズは、衝突方法により提供される空気力学的サイズと比較し、高い分解能で認められることである。より小さいサイズが好ましく、個々の粒子が肺管に送達されるより高い可能性が得られる。このように、吸入器の解凝集および最終的な性能の差異は、回折による解決を、より容易にすることができる。これらの実験において、実施例3にて記述した吸入器および既存の吸入器を、レーザー回折により、実際の患者の吸気能力に類似した圧力において試験を行い、粉末製剤を解凝集する吸入システムの有効性を決定する。具体的には、製剤は、凝集性ジケトピペラジンの粉末を、活性インシュリンが導入された成分とこれを有さないものと共に、含ませて実験を行った。これらの粉末製剤について、特徴的な表面積、異性体比、およびCarri指数を得た。テーブル5において、VMGDと、試験の間における容器の排出効率が記載されている。FDKP粉末はおよそ50のCarri指数を有し、TI粉末はおよそ40のCarri指数を有する。

10

【0194】

【表7】

20

テーブル5

吸入器システム	粉末	% trans	SSA	圧力降下 (kPa)	サンプルサイズ	%CE	VMGD (ミクロン)
DPI 2	FDKP	56	55	4	15	92.5	6.800
MEDTONE®	FDKP	56	55	4	30	89.5	21.200
DPI 2	FDKP + 活性剤	56	45	4	30	98.0	4.020
DPI 2	FDKP + 活性剤	56	45	4	20	97.0	3.700
DPI 2	FDKP + 活性剤	56	45	4	20	98.4	3.935
DPI 2	FDKP + 活性剤	56	45	4	20	97.8	4.400
MEDTONE®	FDKP + 活性剤	56	45	4	10	86.1	9.280
MEDTONE®	FDKP + 活性剤	56	45	4	10	92.3	10.676
DPI 2	FDKP + 活性剤	56	45	2	7	92.9	4.364
DPI 2	FDKP + 活性剤	56	45	2	7	95.1	4.680
DPI 2	FDKP + 活性剤	56	45	4	7	97.0	3.973
DPI 2	FDKP + 活性剤	56	45	4	7	95.5	4.250
DPI 2	FDKP + 活性剤	56	56	4	10	99.6	6.254
DPI 2	FDKP + 活性剤	56	14	4	10	85.5	4.037
MEDTONE®	FDKP + 活性剤	56	56	4	20	89.7	12.045
MEDTONE®	FDKP + 活性剤	56	14	4	20	37.9	10.776
DPI 2	FDKP + 活性剤	54	50	4	10	97.1	4.417
DPI 2	FDKP + 活性剤	54	44	4	10	96.0	4.189
DPI 2	FDKP + 活性剤	56	35	4	10	92.0	3.235
DPI 2	FDKP + 活性剤	50	34	4	10	93.2	5.611
DPI 2	FDKP + 活性剤	66	33	4	10	79.0	4.678
DPI 2	FDKP + 活性剤	45	42	4	10	93.2	5.610
DPI 2	FDKP + 活性剤	56	9	4	10	78.9	5.860

30

40

【0195】

テーブル5におけるこれらのデータは、ここに記載されている吸入器システムと比較した場合、既存の吸入器システムを超えて、粉末の解凝集において改良されていることを示している。14から56 m² / gの範囲における表面積を持つジケトピペラジン製剤では、85%を上回る排出効率および7ミクロン未満のVMGDであることが証明された。同

50

様に、トランスが45から66%の範囲の異性体比を有する製剤ということは、既存のデバイスよりも改良された性能であるということを証明した。最後に、40から50%のCarri指数により特徴付けられる製剤を有する吸入器システムの性能も、同様に、既存のデバイスよりも改良されたことが示された。全ての場合において、報告されたVMGD値は、7ミクロンより下であった。

【0196】

実施例7

次世代乾燥粉末送達システムにおいて実現されたIn vitroでの性能改良

【0197】

TECHNOSPHERE (登録商標) 製剤は、MEDTONE (登録商標) 送達システム (MTDS、MannKind Corporation, Valencia, CA) を利用して患者へと首尾よく送達されていた。このシステムは、単回使用カートリッジ内に予め計量され高い抵抗性の呼吸を動力として動かすことができる再使用可能なMEDTONE (登録商標) 吸入器に挿入された、乾燥粉末製剤を含む。改良された送達システム (実施例1において記載されたDPI2) は、MTDSの代替のものとして開発された。これらのシステムにおけるIn vitroでの粉末性能を、吸入器の性能の様々なパラメーターに関して比較した。MEDTONE (登録商標) システムにおけるカートリッジ毎での2回の放出に対し、DPI2ではカートリッジ毎での単回放出を使用した。

【0198】

上述のようなレーザー回折による粒度測定および放出された質量の定量を、当該実験においても使用した。レーザー回折機器 (Sympatec HELOS) を新しい加圧吸入器チャンバーと適合させ、粉末ブルームの分析を容易とした。MTDSカートリッジは測定毎に2回放出されたのに対し、DPI2は1回放出された。吸入システムを4kPaのピーク圧力で使用し、粉末排出パーセンテージと体積メジアン幾何学的直径 (VMGD) とを、TECHNOSPHERE (登録商標) (FDKP吸入粉末) およびTECHNOSPHERE (登録商標) インシュリン (FDKP-インシュリン吸入粉末) 製剤を用いて評価した。

【0199】

実験の結果を、テーブル6および図41において示す。概略すると、DPI2では、粉末排出パーセンテージは、97.8% (FDKP-インシュリン、充填重量3.5mg、n=20)、96.8% (FDKP-インシュリン、充填重量6.7mg、n=20)、および92.6% (FDKP吸入粉末、充填重量10.0mg、n=15) であり、VMGD (ミクロン) は、それぞれ、4.37、3.69および6.84であった。MTDSでは、粉末排出パーセンテージは、89.9% (FDKP-インシュリン、充填重量5.0mg、n=30)、91.7% (FDKP-インシュリン、充填重量10.0mg、n=30)、および89.4% (FDKP吸入粉末、充填重量10.0mg、n=30) であり、VMGD (ミクロン) は、それぞれ、10.56、11.23および21.21であった。

【0200】

図41は、それぞれの吸入システムにおいて行われた全ての試験の平均から得られたデータをグラフで表したものである。図41にみられるように、粒度の累積分布は、MEDTONE (登録商標) を用いた場合より、DPI2の場合において小さくなっている。MEDTONE (登録商標) と比較した場合、DPI2吸入システムは、より小さい粒子をより大きいパーセンテージで生成する。これは、DPI2システムにおいて提供された、改良された解凝集メカニズムの証拠である。これらのデータは、FDKP吸入粉末製剤を送達するための実現可能な改良された代替例として、DPI2の臨床使用を支持する。排出パーセントはDPI2において改良され、MTDSでの2回の放出に対し、使用者にとってカートリッジ毎の単回の放出という著しい利点をもたらしている。体積メジアン幾何学的直径における減少は、DPI2内における粉末の解凝集の増加を示唆する。この改良された解凝集の臨床的影響について、次に評価しなければならない。

【 0 2 0 1 】

【 表 8 】

テーブル6

吸入器システム	カートリッジの数	平均 VMGD (μm)	平均幾何標準偏差 SD (μm)	平均カートリッジ排出%
DPI 2 (3.5 mg FDKP-インシュリン)	20	4.37	2.74	97.8
DPI 2 (6.7 mg FDKP-インシュリン)	20	3.69	2.73	96.8
DPI 2 (10 mg FDKP)	15	6.84	3.79	92.6
MEDTONE® (5 mg FDKP-インシュリン)	30	10.56	2.92	89.9
MEDTONE® (10 mg FDKP-インシュリン)	30	11.23	2.93	91.7
MEDTONE® (10 mg FDKP)	30	21.21	2.94	89.4

10

【 0 2 0 2 】

実施例 8

吸入システムの例示的な実施の形態での F D K P のバイオアベイラビリティにおける改良

【 0 2 0 3 】

上記実施例 1 において記載した D P I 1 により送達された様々な充填質量の T E C H N O S P H E R E (登録商標) 吸入粉末 (F D K P - 吸入粉末) の安全性および耐容性を評価するために、吸入システム、すなわち吸入器および様々な乾燥吸入粉末の充填質量を含有しているカートリッジ、修正された C Q L Q、V A S、ならびに吸入システムのピークの流れを使用し、測定を行った。 M E D T O N E (登録商標) 吸入器システムを、比較のため使用した。実験は、 D P I 1 吸入器を通り F D K P - 吸入粉末として吸入される F D K P の薬物動態 (P K) に基づいて変化する、吸入の労力および吸入の時間での効果を評価するため、使用されたシステムからデータを収集することも実施した。使用した粉末は、結晶粉末製剤であった。

20

【 0 2 0 4 】

試験の開始時に、対象をモニターし、使用中のデバイスから放出された用量の存在を検出することができる米国特許出願第 1 2 / 4 8 8 4 6 9 号に開示された圧力感知機器が適合された吸入システムで、「短い」および「長い」吸入を行う練習をするよう指示した。吸入動作の間に、患者に対し、 3 から 4 秒の短い吸入または 6 から 7 秒の長い吸入と併せて、 4 から 6 k P a のわずかな圧力差を維持するよう指示した。「激しい」吸入を行うために、対象は、わずかな吸入時間 6 . 5 秒およびピーク圧力 7 k P a を提供した。逆に、「穏やかな」吸入を行うために、対象は、わずかな吸入時間 6 . 5 秒およびピーク圧力 5 k P a を提供した。吸入モニター装置に合わせ、カートリッジから放出される粉末塊の重量評価を行った。これにより、それぞれの対象ごとの、投薬の間における吸入動作、カートリッジ放出質量、および薬物動態プロファイルの決定の間の関連付けが可能となった。

30

【 0 2 0 5 】

試験は、健康なボランティアにおける、非盲検でのクロスオーバー 2 元構成試験で行った。第 1 部では、 3 通りの方法、 3 通りの期間のクロスオーバー試験において、 1 0 および 1 5 m g の F D K P 吸入粉末を D P I 1 吸入器に通して吸入し、 1 0 m g を M E D T O N E (登録商標) 吸入器を通して吸入した。 1 0 名の対象に F D K P - 吸入粉末の用量を投与し、安全性および耐容性の測定 (C Q L Q、V A S、およびピークの流れ) を行った。投薬前に対象から血液サンプルを採取し、投薬 5、 1 0、 1 5、 2 5、 3 0、 6 0、 1 2 0、 2 4 0 および 3 6 0 分後においても採取し、それぞれの治療における F D K P の薬物動態を評価した。

40

【 0 2 0 6 】

第 2 部では、第 1 部において F D K P - 吸入粉末の耐容性を決定した後、その後、 1 0

50

mg を使用した。第 2 部は、流量 (15 対 30 LPM) および吸入時間 (3 対 6 秒) の効果の評価における、2 構成、2 通りのクロスオーバー試験として実施した。試験したそれぞれのパラメーターにおいて (すなわち流量および吸入時間)、10 名の対象をそれぞれのパラメーター毎にクロスオーバーさせ、全パラメーターの合計の 20 の対象で行った。FDKP の薬物動態は、対象から採取された血液サンプルから、それぞれの治療を用いて評価された。肺パラメーター (FEV₁) の測定は、FDKP - 吸入粉末の吸入の前後において行われた。これらの実験からの結果は、テーブル 7 ならびに図 4 2 および 4 3 において示されている。

【0207】

実験の結果の代表的なデータを以下のテーブル 7 において示し、試験を行った対象において測定された FDKP の平均 AUC_{0-6 時間} と平均 C_{最大} (C_{最大}) も示している。

【表 9】

テーブル 7

治療	平均AUC (ng・分/mL)	SD AUC (ng・分/mL)	平均 C _{最大} (ng/mL)	SD C _{最大} (ng/mL)
DPI 1 10 mg (n=10)	28523	7375	189	96
DPI 1 15 mg (n=10)	32031	17368	242	178
MEDTONE® 10 mg (n=10)	15143	3720	95	30

【0208】

図 4 2 は、感知機器よりモニターしたときの、10 mg 用量の FDKP と共に DPI 1 を使用した対象のプロファイルの例を示し、約 4 秒での粉末なしの練習時の呼吸と、FDKP の粉末用量を用いた約 1 秒の投薬吸入を示している。図 4 2 は、カートリッジからの放出質量が、重力測定により 10.47 mg として測定されていることも示し、その結果、対象は、31,433 ng・分/mL に等しい AUC_{0-6 時間} によって特徴付けられる FDKP 全身曝露量を有することになっていた。送達された FDKP 粉末の標準化 AUC/mg は、mg 当たり 3,003 ng・分/mL であった。図 4 3 は、6 時間モニターされた血漿中の FDKP 濃度を示し、約 10 分で約 270 ng/mL の C_{最大} を示す。

【0209】

10 mg の FDKP 粉末が入っている DPI 1 吸入システムは、10 mg が入っている MEDTONE (登録商標) のほぼ 2 倍の FDKP を血液中に送達した。平均での FDKP - 吸入粉末 15 mg が入っている DPI 1 吸入システムは、著しく高い標準偏差に見られるように、何人かの個人が粉末に対して良好な曝露量を有していないので、粉末 10 mg が入っている DPI 1 システムと比較して、曝露量について比例する用量が送達されていなかった。実験の第 1 部におけるデータのばらつきは、投薬中に適正な位置で吸入器を使用しなかった何名かの対象によるものであろう。

【0210】

MEDTONE (登録商標) 吸入システムとの比較の、より長い、より短い、より激しい、またはより穏やかな吸入データに関する DPI 1 の 10 mg の用量の結果を下記のテーブル 8 に挙げる。この試験は、テーブル 8 に示されるように、3 部構成にて実施した。テーブル 8 は、実験で得られた FDKP 値の平均 AUC_{0-6 時間} として測定された、肺循環内への FDKP の送達を示す。データは、MEDTONE (登録商標) 吸入システムと比較した、DPI 1 吸入システムの有効性および性能の例示であり、DPI 1 は、全身循環内に FDKP を送達する場合により有効であり、MEDTONE (登録商標) 吸入器より約 30% よくなっており、DPI 1 の値は製剤中に放出された FDKP の 1 mg あたり AUC_{0-6 時間} が 2375 から 5277 ng・分/mL の範囲となっていることを示す。MEDTONE (登録商標) 吸入器の AUC_{0-6 時間} は、2 回の吸入後に、製剤中に放出された

F D K P の 1 m g あた り 1 4 6 5 から 2 4 0 3 n g * 分 / m L の 範 囲 と な っ て い た。

【 0 2 1 1 】

【 表 1 0 】

テ ー ブ ル 8 : 3 部 構 成 試 験 で D P I 1 お よ び M T を 介 し て 送 達 さ れ た F D K P

吸入システム	パート1		パート2		パート3	
	DPI 1	MT	DPI 1	DPI 1	DPI 1	DPI 1
カートリッジfdkp含有量(mg)	10	10	10	10	10	10
吸入技法	名目上の時間 および吸入労力		長い 吸入時間	短い 吸入時間	激しい 吸入労力	穏やかな 吸入労力
血漿分析の数	10	10	10	10	10	10
AUC(0-無限)fdkp 平均(ng・分/mL)	32575	17657	30488	31879	39324	38465
SD	7331	4281	8469	4713	11928	13248
プラス 1 SD	39906	21938	38957	36592	51252	51713
マイナス 1 SD	25244	13376	22019	27166	27396	25217
AVG放出質量粉末(mg)	9.32	9.13	9.27	9.63	10.17	9.8
放出されたfdkp質量当たりの AUC fdkpマイナス 1 SD	2709	1465	2375	2821	2694	2573
放出されたfdkp質量当たりの AVG平均AUC fdkp (ng・分/mL・mg fdkp)	3495	1934	3289	3310	3867	3925
放出されたfdkp質量当たりの AVG fdkpプラス 1 SD	4282	2403	4202	3800	5040	5277
C _{最大}						
平均(ng/mL)	189	96	206	196	256	230
SD	96	30	88	86	95	99

【 0 2 1 2 】

D P I 1 デ バ イ ス に よ り 送 達 さ れ た F D K P の 1 0 m g は、F D K P の 血 漿 A U C に よ り 測 定 さ れ た 場 合、F D K P を 送 達 す る に お い て M E D T O N E (登 録 商 標) よ り ほ ぼ 2 倍 の 増 加 分 だ け よ り 効 果 的 で あ る。F D K P の 送 達 は、吸 入 時 間 お よ び 吸 入 の 労 力 と は 無 関 係 で あ る。デ ー タ は、F D K P の A U C と、F D K P の A U C に お け る 変 化 す る 吸 入 パ ラ メ ー タ ー で の 影 響 と に よ り 評 価 し た 場 合、D P I 1 は、M E D T O N E (登 録 商 標) よ り 改 良 さ れ た バ イ オ ア ベ イ ラ ビ リ テ ィ お よ び 効 率 を 有 し て い る こ と を 示 す。こ の 試 験 に お け る F D K P の C_{最大} は、D P I 1 (1 回 の 吸 入) の 場 合 で の 約 1 0 0 n g / m L よ り 大 き く、M E D T O N E (登 録 商 標) (2 回 の 吸 入) を 使 用 し た 場 合 で の 小 さ い 方 の 値、す な わ ち、9 6 ± 3 0 n g / m L よ り 大 き か っ た。

【 0 2 1 3 】

実 施 例 9

例 示 的 な 吸 入 シ ス テ ム で の F D K P お よ び イ ン シ ュ リ ン の バ イ オ ア ベ イ ラ ビ リ テ ィ に お け る 改 良

【 0 2 1 4 】

こ の 試 験 は、イ ン シ ュ リ ン お よ び F D K P の 薬 物 動 態 (P K) に よ り 決 定 さ れ る、肺 吸 入 送 達 シ ス テ ム (D P I 2) に よ り 送 達 さ れ た、様 々 な 充 填 重 量 の T E C H N O S P H E R E (登 録 商 標) イ ン シ ュ リ ン 吸 入 粉 末 (F D K P - イ ン シ ュ リ ン) の 相 対 的 な バ イ オ ア ベ イ ラ ビ リ テ ィ を、M E D T O N E (登 録 商 標) 吸 入 器 と 比 較 し、評 価 す る よ う 実 験 さ れ

た。

【0215】

これは、健康なボランティアにおける、非盲検でのクロスオーバーPK（インシュリンおよびFDKP）試験とした。C-ペプチド補正を使用して、吸入によって送達されたインシュリン対内因性由来のインシュリンの相対量を決定した。24名の対象（1アームあたり12名）に、DPI2を使用して、6.7mgおよび7.3mgの用量のFDKP-インシュリン吸入粉末を投与し（それぞれ、20Uおよび22Uインシュリン、約10%インシュリンw/w）、また、MEDTONE（登録商標）を使用して10mgのFDKP-インシュリン吸入粉末を投与した（30Uインシュリン）。続いて、この試験の3元のクロスオーバーアームにおいて、12名の対象に、DPI2を使用して20Uを与え、またはMEDTONE（登録商標）を介して30Uを与えた。対象からの血液サンプルを、投薬前と、投薬後7、15、30、60、120、240および360分後に採取し、それぞれの治療によるFDKPの薬物動態を評価した。

10

【0216】

データは、DPI2を使用した20Uまたは22Uのインシュリンが、MEDTONE（登録商標）で投与した30Uのインシュリンと比較した場合に同様の曝露量のインシュリンおよびFDKPを送達したことを示す。インシュリンの場合、血漿曝露（ AUC_{0-2} ）の結果は、DPI2の20UおよびMEDTONE（登録商標）の30Uに関して、それぞれ、 $3407 \pm 1460 \text{ uU}^* \text{分/mL}$ 対4、 154 ± 1 、 $682 \text{ uU}^* \text{分/mL}$ であり、22Uを含むDPI2および30UのMEDTONE（登録商標）に関しては、それぞれ、 $4,461 \pm 2$ 、 $218 \text{ uU}^* \text{分/mL}$ 対3、 957 ± 1 、 $519 \text{ uU}^* \text{分/mL}$ であった。3元クロスオーバーアームでは、血漿インシュリン曝露量が、DPI2およびMEDTONE（登録商標）に関して、それぞれ、 $4,091 \pm 1$ 、 $189 \text{ uU}^* \text{分/mL}$ および3、 763 ± 1 、 $652 \text{ uU}^* \text{分/mL}$ であった。

20

【0217】

3元試験の結果では、MEDTONE（登録商標）での 20.8 ± 18.7 分から、DPI2（20U）での 14.8 ± 8.94 分およびDPI2（22U）システムを使用する 13.6 ± 4.3 分へ、インシュリンの $T_{\text{最大}}$ において減少したことも示された。3元クロスオーバー試験では、6.7mgのFDKP-インシュリンがDPI2で送達され、それに対して10.0mgのFDKP-インシュリン粉末がMEDTONE（登録商標）で送達される場合、送達された質量に対して標準化されたFDKP血漿曝露量（ AUC_{0-2} ）は、MEDTONE（登録商標）での $1,324 \text{ ng}^* \text{分/mL/mg}$ （17名の対象の用量の平均）に比べ、DPI2に関しては、 $2,059 \text{ ng}^* \text{分/mL/mg}$ （16名の対象の用量の平均）であった。この例示的な実施の形態では、バイオアベイラビリティの試験を粉末製剤においておよそ10%のインシュリン含有量にて行った。従って、より高いバイオアベイラビリティ（粉末含有量に対して標準化されていないもの）は、より高い濃度のインシュリンを提供することにより得ることができ、同様の結果がその他の活性成分でも達成することができる。同様に、より多い含有量の活性成分を含有する製剤は、より低いバイオアベイラビリティのFDKP（粉末含有量に標準化されていないもの）をもたらす可能性もある。

30

40

【0218】

概要としては、インシュリン血漿曝露によって測定されたように、DPI2はMEDTONE（登録商標）よりもインシュリン送達においてより効果的である。DPI2システムは、インシュリン20Uにおいて、インシュリン30Uを用いたMEDTONE（登録商標）の場合と同様のインシュリン曝露量を送達した。

【0219】

上記実験の結果を、さらに、以下のテーブルにおいて示す。また、直前の実施例で述べた試験に、2つの追加パートを続けた。この試験の第2のパートでは、対象に、DPI2を使用してFDKP乾燥粉末製剤中10Uの用量のインシュリンを与え、またはMEDTONE（登録商標）吸入システムを使用してFDKP中15Uのインシュリンを与えた。

50

第3のパートの試験では、対象に、3元クロスオーバーで、DPI2を使用してFDKP製剤中20Uのインシュリンを与え、またはMEDTONE（登録商標）を使用して30Uを与えた。血液中のインシュリン濃度を測定し、その結果を分析し評価した。

【0220】

DPI2の20Uを使用して治療した対象から得られた血漿インシュリンおよびFDKP曝露量（ $AUC_{0-2時間}$ ）は、MEDTONE（登録商標）を使用して対象から得られた場合と同様である。データをテーブル9に示す。示される値は、インシュリン20Uを含むDPI2を使用した投薬グループの全て、第I部および第III部から得られ、一方、MEDTONE（登録商標）吸入器の30Uのインシュリンに関する値は、第I部、第Ia部および第III部から得られた。DPI2の22Uに関してインシュリンのAUC血漿曝露量が予測よりも低いのは、インシュリンの最終排出段階中の時点が不十分だったことによる可能性が最も高い。後の時点のいくつかは、AUCの計算に寄与しておらず、修正により AUC_{last} に関して改善された結果をもたらすタイミング順序で、上昇することが認識された。DPI2の22Uインシュリンコホートが完了した後の、インシュリン薬物動態時点でのこの変化は、続く濃度時間プロファイルを改善する。DPI2の10UおよびMEDTONE（登録商標）吸入器の15Uというより低い用量でも同様であった。全ての個々のインシュリン濃度を、図44にプロットする。DPI2の20UおよびMEDTONE（登録商標）吸入器の30UからのFDKP曝露量、ならびにDPI2の10UおよびMEDTONE（登録商標）吸入器の15UでのFDKP曝露量は、両方とも生物学的同等性の基準内に包含されている。FDKP曝露量およびインシュリン曝露量には、良好な相関が存在する。全ての個々からのFDKP濃度を、図45において、用量グループ毎にプロットした。

【0221】

テーブル9のデータでは、ここに開示されている吸入器システムの性能を表し、実験において対象に対して測定された平均血漿値 AUC_{0-inf} は、2回の吸入におけるMEDTONE（登録商標）では放出されたFDKPのmg当たり1,879から3,383 $ng^*分/mL$ の範囲であり、DPI2では単回吸入後に製剤中に放出されたFDKPのmg当たり2,773から5,124 $ng^*分/mL$ の範囲であることを示す。データは、全ての対象に関して製剤中に放出されたFDKP質量mg当たりのFDKPでの平均値 AUC_{0-inf} は、3,500または3,568 $ng^*分/mL$ よりも大きいことを示している。

【0222】

この試験では、DPI2での血漿インシュリン平均値 $AUC_{0-2時間}$ は、単回吸入において投与される粉末製剤内のインシュリン単位当たり、約96から315 $\mu U^*分/mL$ の範囲であり、これは、インシュリンの平均値は、単回吸入において投与される粉末製剤内のインシュリン単位当たり、168から216 $\mu U^*分/mL$ の範囲であった。MEDTONE（登録商標）での AUC_{0-inf} （ AUC_{0-} ）の値は、2回の吸入において投与される粉末製剤内のインシュリン単位当たり、約76から約239 $\mu U^*分/mL$ の範囲であった。MEDTONE（登録商標）吸入器システムによる最初の吸入は、典型的に使用されるカートリッジ毎の全2回の吸入で放出される全インシュリンの半分より小さくなるということが分かっており（データは図示せず）、製剤内の送達活性剤としてFDKPを使用した場合、同様の特徴がFDKPにもあらわれる。

【0223】

食後のグルコース変動を、インシュリンC-ペプチドの関係を確立するために使用される試験食の間に、およびDPI2またはMEDTONE（登録商標）でのインシュリン投与後の食事試験の間において、それぞれの対象において評価した。DPI2またはMEDTONE（登録商標）をそれぞれ個々の間で比較しているグルコース変動を、図46において示している。試験において使用した用量は個々に対して調整せず、従って応答の大きさは個々により異なるが、一般的に、同等のグルコース変動が、2つの吸入器での治療間においてそれぞれ個々に見られた。

10

20

30

40

50

【 0 2 2 4 】

【 表 1 1 】

テーブル9: FDKP-インシュリン乾燥粉末製剤を使用したFDKPおよびインシュリンの薬物動態パラメーター

吸入システム	パート1		パート2		パート3		パート4	
	DPI 2	MT	DPI 2	MT	DPI 2	MT	DPI 2	MT
カートリッジ含有量(インシュリンの単位)	20	30	22	30	10	15	20	30
血漿分析の数	11	11	10	12	10	10	17	18
AUC(0-2時間)インシュリン								
平均(uU・分/mL)	3407	4154	4661	3957	2268	2175	4091	3763
SD	1460	1682	2218	1519	958	1123	1189	1652
平均マイナス1 SD	1947	2472	2443	2438	1310	1052	2902	2111
平均プラス1 SD	4867	5836	6879	5476	3226	3298	5280	5415
AVG放出粉末質量(mg)	6.78	9.13	7.27	9.24	3.49	4.59	6.81	9.14
AVG放出インシュリン含有量(U)	20.34	27.39	21.81	27.72	10.47	13.77	20.43	27.42
放出インシュリン含有量当たりの平均AUCマイナス1 SD	95.72	90.25	112.01	67.95	125.12	76.40	142.05	76.99
放出インシュリン含有量当たりのAVG平均インシュリンAUC (uU・分/mL・U)	167.50	151.66	213.71	142.75	216.62	157.95	200.24	137.24
放出インシュリン含有量当たりの平均AUCプラス1 SD	239.28	213.07	315.41	197.55	308.12	239.51	256.44	197.46
C最大インシュリン								
平均 uU/mL	76	86	127	103	53	46	103	85
SD	29	22	38	36	17	26	32	35
AUC(0-無限)fdkp								
平均 (ng・分/mL)	23826	23472	29197	26732	11684	11308	22462	19806
SD	6055	4019	4050	3932	2108	1332	4352	4524
AVG放出質量粉末(mg)	6.78	9.13	7.27	9.24	3.49	4.59	6.81	9.14
AVG fdkp放出含有量(mg)	6.03	8.13	6.47	8.22	3.11	4.09	6.06	6.13
平均マイナス1 SD	17771	19453	25057	22800	8976	9976	18100	15282
平均プラス1 SD	29881	27481	33157	30684	13192	12640	28824	24330
放出fdkp質量当たりの平均AUC fdkpマイナス1 SD	2945	2394	3873	2773	2890	2442	2986	1879
放出fdkp質量当たりのAVG平均AUC fdkp (ng・分/mL・mg fdkp)	3948	2869	4499	3251	3568	2768	3706	2435
放出fdkp質量当たりの平均AUC fdkpプラス1 SD	4952	3383	5124	3729	4247	3094	4426	2991
C最大fdkp								
平均 (ng/mL)	175	161	219	194	93	96	204	179
SD	69	29	49	49	23	25	46	57

【 0 2 2 5 】

吸入器のバイオアベイラビリティについても、放射性標識 F D K P を使用して静脈内ボラスにより投与されたフマリルジケートピペラジンまたは F D K P のバイオアベイラビリティと比較することで、および AUC / AUC₀ として測定することで評価した。この試験の結果では、MEDTONE (登録商標) システムのバイオアベイラビリティは、送達された F D K P 粉末が 10 mg および 20 mg の場合においてそれぞれ約 26% および 32% として算出された。F D K P 10 g を送達するために、モデル分析で DPI 1 を使用して測定することにより得られたバイオアベイラビリティは、IV ボラス注射により投与される F D K P 10 mg と比較した場合、57% であった。F D K P - インシュリン製剤を使用して得られたデータのモデル分析は、DPI 2 および粉末の単回吸入を使用する F D K P での AUC₀ により測定されるような、吸入器システムの性能または送達

10

20

30

40

50

される粉末の効率を評価するために使用した。D P I 2 は、2 回の吸入での M E D T O N E（登録商標）の 4 6 % と比較して、全充填の 6 . 7 m g からの F D K P 6 4 % を全身循環内に送達した。この F D K P - インシュリン製剤の場合、F D K P 含有量は約 6 m g であった。

【 0 2 2 6 】

実施例 1 0

C - ペプチド補正インシュリン濃度および幾何平均に基づく薬物動態パラメーター

【 0 2 2 7 】

実施例 9 において記載したような試験において、段階 1、非盲検、ランダム化されたクロスオーバーの試験プロトコールを使用し、4 6 名の健康な通常のボランティアにおいて試験を行った。試験では、用量を送達するのにカートリッジ毎に 2 回の吸入を必要とする M E D T O N E（登録商標）と比較した場合、カートリッジ内に含まれている用量を送達するのに単回吸入を必要とする D P I 2 吸入器を使用し投与される F D K P - インシュリン製剤の生物学的同等性を評価するように行った。さらに、実験では、対象へと送達されるインシュリン濃度の 1 0 U の用量を含む 2 つのカートリッジの F D K P - インシュリン吸入粉末の用量は、D P I 2 吸入器を使用し経口吸入により F D K P - インシュリン製剤が投与されるインシュリンの 2 0 U の用量を含む 1 つのカートリッジに対して、生物学的同等性を有するものか否かについても評価を行った。対象には、D P I 2 または M E D T O N E（登録商標）を使用して経口吸入により F D K P - インシュリンが投与された。対象は、D P I 2 吸入器を使用する、2 0 U インシュリン単回用量、1 0 U インシュリンの 2 回用量、または M E D T O N E（登録商標）吸入器を使用する 3 0 U インシュリンを受けた。2 時間にわたり、様々な時間において、それぞれ治療された個々から血液サンプルを採取した。サンプルはインシュリン濃度を測定し分析された。試験のための薬物動態パラメーターは、C - ペプチド補正インシュリン濃度値に基づくものである。試験から得られた結果を以下のテーブル 1 0 に示す。

【 0 2 2 8 】

【表 1 2】

テーブル10

20 U DPI 2 対 30 U MEDTONE®			
薬物動態パラメーター統計	30 U MEDTONE®	20 U DPI 2	20 U DPI 2 対 30 U MEDTONE®
AUC _{0-120 分} (分・μU/ml) 90% CI	4060.3	4294.5	比率 1.060 0.981 - 1.145
C _{最大} (μU/ml) 90% CI	97.4	105.2	比率 1.082 0.992 - 1.180
2 x 10 U DPI 2 対 20 U DPI 2			
薬物動態パラメーター統計	2 x 10 U DPI 2	20 U DPI 2	2 x 10 U DPI 2 対 20 U DPI 2
AUC _{0-120 分} (分・μU/ml) 90% CI	4136.5	4294.5	比率 0.957 0.886 - 1.035
C _{最大} (μU/ml) 90% CI	98.3	105.2	比率 0.930 0.852 - 1.014

【 0 2 2 9 】

データでは、D P I 2 送達システムでの F D K P - インシュリン製剤を使用する個々に対する経口吸入により投与されたインシュリン 2 0 U の使用は、統計学的に、M E D T O N E（登録商標）吸入器を使用する同様の製剤の 3 0 U の投与と生物学的同等性を有するというを示している。また、データでは、D P I 2 吸入器での経口吸入による F D K P - インシュリン製剤の 2 つの 1 0 U 用量の投与は、同様の吸入器型または D P I 2 を使用する F D K P - インシュリン製剤のインシュリンの単回 2 0 U 用量と比較した場合、同様のインシュリンの全身曝露量をもたらすことも示している。従って、F D K P - インシュリン製剤の 2 つの 1 0 U のインシュリン用量では、D P I 2 吸入システムを使用する F D K P - インシュリンの単回 2 0 U 用量と同様の全身循環内への生物学的同等性のインシ

ユリン濃度をもたらし、肺吸入により投与される。バイオアベイラビリティのデータでは、患者へ投薬するDPI2の使用、少なくとも例示されているインシュリン/FDKP製剤について、この吸入システムを用いての用量の投薬は、少なくとも試験されたインシュリンの範囲において、または10Uから30Uの範囲において線形となって比例して現れていることも示している。

【0230】

結果としては、DPI2送達システムが製剤の同じ用量の送達において、約33%の割合で、より効果的であるということも示している。そのため、DPI2は、MEDTONE（登録商標）吸入器と比較した場合、33%の用量減少の場合でも、同様のインシュリン用量の曝露量を提供する。

10

【0231】

実施例11

測定基準に基づいた*in vitro*での吸入器性能の使用における吸入プロファイルの特徴

【0232】

吸入器システムは、本明細書に記載されている、カートリッジを備える乾燥粉末吸入器（DPI2）から構成される。吸入動作の間および後の時間の間において、DPI2を、吸入器にて生じた圧力差を測定する、米国特許出願第12/488469号明細書（米国特許出願公開第2009/0314292号明細書、当該文献に教示されている吸入動作および労作ならびにその測定に関する全てについてを参照によりここに組み込む）において開示されている、BLUHALE（登録商標）装置と適合させた。図47は、吸入器を通る圧力降下が単回吸入の間および後の5秒の期間において測定された、DPI2の例示的なグラフ式のプロファイルである。2秒でのピーク吸気圧力またはPIP（2）は、曲線上における最も高い場所、または吸入開始後の最初の2秒の間に得られる最も高い圧力を示している。図47は、DPI2でのPIP（2）が約5kPaであり、1秒内での曲線下面積またはAUC（1）が3.7kPa・秒であることを示している。

20

【0233】

実施例12

粒度試験に基づく吸入器性能閾値実験

【0234】

これらの実施例では、DPI2型の吸入器が使用された。個々の吸入器には、デバイスの性能を試験できるよう、インシュリンおよびFDKPを含む微粒子を含有する乾燥粉末製剤を有するカートリッジが装填されている。吸入器は、上述の実施例11において例示したように、プロファイルを収集するため前もって使用しておいた。BLUHALE（登録商標）での吸入プロファイルを収集した後、吸入器を、使用者により例示的な吸入を再現できるよう、国際特許出願第PCT/US2010/055323号において記載されているような吸入シミュレーターに適合した。なお、同第PCT/US2010/055323号に教示されている吸入動作および労作ならびにその測定に関する全てについて、参照によりここに組み込む。シミュレーターを使用した吸入プロファイルは、その後、上述の実施例2において記載したよう粒度分布を測定するよう、2つの吸入器からレーザー回折装置の中へ粉末を放出して適用させる。レーザー回折装置は、体積メジアン幾何学的直径（VMGD）を測定する。放出された粒子の50%が直径において4.88μm未満であれば、値は許容範囲であると考えられ、DPI2での最適な使用では、粒度平均において33%増加に基づいて選択される。粉末用量を有する2つの吸入器はレーザー回折装置内に装填され、様々な吸入プロファイル、すなわち様々なPIP（2）およびAUC（1）の値での粉末の放出または放射が得られた。試験は、それぞれの吸入器にて5回繰り返した計10測定であり、データを分析しプロットした。図48は、2つの吸入器でのPIP（2）およびAUC（1）のグラフとしての実施例の結果を示し、グラフ上におけるそれぞれの点は10放出の平均を表している。空となっているカートリッジ（または放出された乾燥粉末）は全ての放出での87%よりも大きくなっていた。グラフの三角形の吸

30

40

50

入境界領域は、AUC(1)の値を与えられたデバイスを得るために、PIP(2)の値が物理的に不可能であるグラフ上における領域を表している。上述した明細書に基づいた基準に準じていると考えられ、図48における基準線を通っているGen2の上であり右である吸入動作が、許容される性能である。図48のデータは、本開示のデバイスの許容される性能における低限が、約2kPaのPIP(2)であり、少なくとも約1.2kPa*秒のAUC(1)であることを示している。しかし、他の実施例において、許容される性能は、少なくとも約1.0または少なくとも約1.1kPa*秒であったことも証明された。

【0235】

実施例13

図7(デバイス2)において例示される吸入器システムであり、O字形状(図49および50)経路を生ずる粉末容器またはリザーバを通る空気導管を含有するカートリッジを備えているものについて、従来の吸入器(デバイス1、Diskus、GSK)と比較してその性能を評価するために、薬学的な担体または賦形剤、ラクトースおよび2つの活性剤を含む製剤を用いて試験を行った。サンプルは、活性成分として微小化フルチカゾン250 μ gおよび微小化サルメテロール50 μ gを含む活性剤と混ぜたラクトースの製剤で構成した。ラクトースは、薬学的に許容可能な担体として使用した。吸入性能を、国際特許出願第PCT/US2010/055323号(WO/2011/056889)において記載されているような吸入シミュレーション装置を使用して、同量の粉末(11.5mg)を含有する2つの異なる吸入器で測定した。同第PCT/US2010/055323号の文献は、その関連する主たる教示において、参照によりここに組み込まれる。吸入器を、2kPaおよび4kPaの圧力差において試験した。この圧力差は、デバイス1のような従来の吸入器を用いて人が一般的に生じさせることができる圧力降下である。単回吸入において吸入器から放出または排出される合計粉末を、2および4kPaの圧力において測定した。これらの圧力は、テーブル11において報告されるように、シミュレーションの間にピークの流れを生じさせる。これらの実験からの代表的なデータも、テーブル12において示されている。

【0236】

【表13】

テーブル11

	2 kPa		
	サルメテロール(μ g)	フルチカゾン(μ g)	ピークの流れ(sLPM)
デバイス1	8.28	47.88	56.1
デバイス2	13.70	81.12	21.4

	4 kPa		
	サルメテロール(μ g)	フルチカゾン(μ g)	ピークの流れ(sLPM)
デバイス1	8.42	49.91	82.6
デバイス2	13.93	78.53	30.7

【0237】

テーブル11のデータ、ならびに、図53および54は、本開示の吸入器(デバイス2)は、同様の圧力差を使用しても、異なる圧力差でも、製剤内のそれぞれの活性成分であるフルチカゾンおよびサルメテロールにおいて、従来の吸入器(デバイス1)よりもその粉末ブルームにおいてほぼ2倍の活性成分を送達したことを示している。データは、本開示の吸入器(デバイス2)が、より低いピーク流量を発生させたことも示されている。すなわち、本開示の吸入器(デバイス2)での21.4リットル/分のピーク流量と比較して、従来の吸入器(デバイス1)は2kPaにおいて82.6リットル/分であった。この現象は、4kPaの圧力差においても計測され、矛盾は無かった。

【0238】

実施例14

この実施例は、放出される用量の割合を改善するか、または、使用する粉末の特定の種

10

20

30

40

50

類での許容範囲に対してデバイス排出を増やすために採用された、様々な吸入器設計について試験を行った。例えば、非晶質粉末は標準的な吸入器からはうまく放出されにくく、製品における活性剤の損失で患者に費用がかかってしまうということが分かった。この実施例では、従って、乾燥粉末吸入器の2つの種類を設計し、組み立てた。O - シリーズ (図49および50) の乾燥粉末吸入器は、空気の流れが容器から出る前に、吸入の間にO字形状内で、粉末容器を通る空気の流れの転動・再循環作用を生じさせる剛性の導管を備える。第2の吸入器またはU - シリーズも設計され、対照のために組み立てた。この乾燥粉末吸入器は、実質上U字形状の容器を通る剛性の空気導管を備え、デフレクタを有するように構成されている。それによって、使用の際に、容器に入る空気の流れは、容器を出る前に、U字形状 / 半月型の経路内または下方に向かって容器空隙または空間内で空気の流れを向け直す。試験する粉末は、結晶または非晶質のいずれかとした。

10

【0239】

微粒子は、不規則な表面を有する結晶板と、DKP酸のpH制御沈殿により典型的に作られる内部空隙との集合とされ得る。そのような実施の形態では、活性剤は、沈殿プロセスによって捕捉され得るか、または微粒子の結晶表面上へと被覆され得る。微粒子は、全体に分散された活性剤を有するDKPの塩を含む、球殻でもあり得るし、または、崩壊した球殻でもあり得る。典型的に、このような粒子は、DKPおよび活性剤の共溶液を噴霧乾燥することによって得ることができる。このような粒子中のDKPの塩は、非晶質であり得る。なお、前述の記載は例示的なものとして理解されるべきである。微粒子の他の形状は、当該用語によって考慮され、包含される。

20

【0240】

DKP微粒子は、凝集した結晶板を含む自己集合した微粒子を生ずる、遊離酸 (または塩基) のpHに基づく沈殿によって得ることができる。粒子の安定性は、粒子を沈殿させるDKP溶液中におけるポリソルベート - 80等の少量の界面活性剤によって向上させることができる (例えば、米国特許出願公開第2007/0059373号明細書 "Method of drug formulation based on increasing the affinity of crystalline microparticle surfaces for active agents" を参照、これをその全体において、DKP微粒子およびその乾燥粉末の生成およびローディングに関して教示する全てを参照によりここに組み込む)。乾燥粉末を得るためには、最終的に溶媒は除去され得る。溶媒除去の適切な方法は、凍結乾燥および噴霧乾燥を含む (例えば、米国特許出願公開第2007/0196503号明細書 "A method for improving the pharmaceutical properties of microparticles comprising diketopiperazine and an active agent"、および、米国特許第6444226号明細書 "Purification and stabilization of peptide and protein pharmaceutical agents" を参照、これらそれぞれをその全体において、DKP微粒子およびその乾燥粉末の生成およびローディングに関して教示する全てを参照によりここに組み込む)。遊離酸または塩基の微粒子は、DKPの塩で構成される微粒子とは異なる。そのような粒子は、典型的に噴霧乾燥によって (乾燥したものと対照的に) 形成され、(遊離酸または塩基とは対照的に) 非晶質塩の球体および / または崩壊した球体を生ずる。これは、化学的、物理的および形態学的に異なる実体であるためである。

30

40

【0241】

ジケトピペラジンを合成するための方法は、例えば、Katchalski, et al., J. Amer. Chem. Soc. 68, 879 - 880 (1946)、および、Kopple, et al., J. Org. Chem. 33 (2), 862 - 864 (1968) において記載されている。これらの教示を、その全体において参照によりここに組み込む。2, 5 - ジケト - 3, 6 - ジ (アミノブチル) ピペラジン (Katchalskiらにおいては、これをリジン無水物として参照) は、適切な試薬および条件下での後

50

続のブロッキング (P) 基の除去の前に K o p p l e の方法と同様に、溶融フェノール中において、N - . イプシロン . - P - L - リジンの環状二量体化を介しても、調製することができる。例えば、C B z 保護基は、酢酸中において 4 . 3 M の H B r を使用して除去することができる。この経路は、市販されている出発物質を使用し、製品における出発物質の立体化学を維持することが報告されている反応条件を含み、全ての工程が製造用に容易にスケールアップすることができるため、好まれ得る。ジケトピペラジンを合成するための方法は、米国特許第 7 7 0 9 6 3 9 号明細書 “ C a t a l y s i s o f D i k e t o p i p e r a z i n e S y n t h e s i s ” においても記載されており、ここでの同様のものに関する教示を、参照によりここに組み込む。

【 0 2 4 2 】

O 字形の空気流動導管の例示的な概略を、図 4 9 および 5 0 に示す。ここでは、乾燥粉末吸入器システムの粉末収容領域内の流れの動きは、経路の入口ポートから容器または粉末リザーバを通して移動する。当該経路では、最初に舞い上げ、転動させ、および再循環させる作用により粉末を動かし、そして、空気の流れに乗った粉末粒子は分配アパーチャを通して分配される。容器または粉末リザーバを通る実質上 U 字形の導管の構成を、図 5 1 および 5 2 において示す。図 5 2 では、この種類の吸入器を通る流れの方向を模式的に示しており、流れの方向は、空気入口部から、空気入口部により形成される空気導管を通して (水平な矢印) 、さらに容器空間 (半円状の矢印) および空気出口部 (垂直な矢印) を通り、吸入器マウスピースの中へと入る矢印によって示されている。図 5 0 および 5 2 にも、2 つの空気流路を備える例示的な実施の形態が示されている。1 つはマウスピースを
20
1つは容器を
20
通り、ここで、2 つの流路は約 9 0 度の角度において交差しており、吸入器の遠位端に近接している。

【 0 2 4 3 】

図 4 9 および 5 1 に示されている剛性の流動導管は、異なる種類の粉末組成物を送達するための乾燥粉末吸入器の任意の種類に適合することができる。この実施例では、結晶および非晶質粉末について、単回使用の使い捨ての同様の種類の吸入器の中に設計された 2 種類の空気流動導管を用いて試験を行った。フマリルジケトピペラジン (T E C H N O S P H E R E (登録商標)) を結晶粉末として使用し、5 0 % インシュリンおよび 5 0 % F D K P ニナトリウム塩を含む噴霧乾燥非晶質粉末の製剤についても試験を行った。吸入器性能について、圧力差、シミュレートされた単回吸入を経ての様々な粉末の試験前後での
30
粉末含有量等の様々なパラメーターを使用した測定結果から、試験の評価を行った。使用したそれぞれの吸入器での放出粉末プルームの粒度分布も、上記実施例 7 において記載したように測定した。代表的なデータを、以下のテーブル 1 2 において示す。

【 0 2 4 4 】

【 表 1 4 】

テーブル 12

サンプル	粉末の種類	充填重量 (mg)	吸入圧力 (kPa)	吸入器	サンプルの大きさ	%CE	STD	X16	X50	X50	X84	X84
								avg	avg	stdev	avg	stdev
1	Technospher 粉末 - 結晶	25	4	O-シリーズ	10	93.02%	3.09%	1.90	6.86	0.42	21.55	1.84
2			4	U-シリーズ	10	93.90%	10.07%	2.76	11.19	2.11	36.51	5.19
3	50%インシュリン, 50%Na ₂ FDKP - 噴霧乾燥非晶質	25	4	O-シリーズ	5	51.63%	10.04%	1.23	2.13	0.01	3.42	0.01
4			4	U-シリーズ	5	89.23%	3.40%	1.24	2.28	0.04	4.05	0.11

【 0 2 4 5 】

容器またはリザーバを通る U 字形の空気流動導管を含む吸入器 (U - シリーズ) の実施の形態では、この吸入器が、N a ₂ F D K P およびインシュリンを含む組成物によって例示されるような、活性剤の高含有量における非晶質粉末の送達用に最も適しているということがデータで示された。ここで、同様の吸入器の 5 つのサンプルの収集データを使用した 2 5 m g 送達用量からの平均粉末送達割合は、単回吸入において、8 9 . 2 3 % ± 3
40
50

、4%であり、比較としたO字形状の導管を備える吸入器(O-シリーズ)では51.63%±10.04%であった。粉末の低凝集でも同様の性能が示された。U字形状の空気導管を備える吸入器は、非晶質粉末の解凝集においても効果的であることが、データで示された。すなわち、非晶質粉末を使用した粒度分布について、両方の吸入器の種類で同等であり、例えば、O-シリーズでは放出粉末ブルームの50%において2.13 μm (VMGD)以下の粒子を含んでおり、比較したU-シリーズでは2.28 μmであった。本データは、U-シリーズの吸入器は、改善された放出/排出性能を持つ吸入器での適切なブルームを作るために、少なくとも50%のペプチド含有量での活性剤を有する非晶質粉末を用いる場合において、より大きな有用性を有するということを証明している。さらに、O-シリーズの吸入器を用いた場合と同等の解凝集レベルにも達することを証明している。

10

【0246】

容器または粉末リザーバによって作られたO字形状の空気流動導管は、この吸入器の種類を用いて得られたより小さい粒度分布(x16、x50およびx84)によって示されるように、TECHNOSPHERE(登録商標)等の結晶粉末の解凝集において、より効果的であることも、テーブル11において示されている。ここでは、放出粉末ブルームの50%において、4kPaの圧力差における同粉末用量で、U字形状の空気流動導管を含む吸入器での11.19 μmの幾何学的直径と比較して、6.86 μmの幾何学的直径を有する粒子が含まれていた。

【0247】

20

前述の開示は例示的な実施の形態である。ここに開示されたデバイス、技術および方法は、本開示の実施の際に、うまく機能する代表的な実施の形態を明らかにすることが当業者により理解されるべきである。しかし、当業者は、本開示に照らし、開示されている特定の実施の実施の形態に多くの変更を行うことができ、それでもなお、本発明の観点および範囲から逸脱することなく、同様の、または類似した結果を得ることができることを理解すべきである。

【0248】

他に指示しない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される成分の量、分子量等の性質、および反応条件等を表す全ての数は、「約」という用語により全ての場合において修飾されることが理解されるだろう。従って、逆の場合を示さない限り、次の明細書および添付される特許請求の範囲に記述される数値パラメーターは、本発明により得ることが求められる所望の性質に応じて変えてもよい近似値である。最低限、また特許請求の範囲と均等な原理の適用を限定するものではないが、各数値パラメーターは、報告された有効数字の数に照らしかつ通常の丸め技法を適用することによって、少なくとも解釈されるべきである。本発明の広範囲について述べる数値範囲およびパラメーターが近似値であるにもかかわらず、特定の実施例で記述される数値は、可能な限り正確に報告される。しかし任意の数値は、それぞれの試験測定値に見いだされる標準偏差から必ず生じる、ある誤差を本来含有する。

30

【0249】

本発明について記述する文脈(特に、次の特許請求の範囲の文脈)で使用される、「a」、「an」および「前記(the)」という用語、および同様の指示対象は、本明細書で他に指示しない限り、または文脈と明らかに矛盾しない限り、単数形および複数形の両方を包含するよう解釈される。本明細書での値の範囲の引用は、その範囲内に包含される個々の値それぞれを個別に指すための簡潔な方法として、単に役割を果たすことが意図される。他に指示しない限り、個々の値それぞれは、あたかも本明細書に個々に引用されるように明細書に組み込まれる。本明細書に記述される全ての方法は、本明細書に他に指示しない限りまたは明らかに文脈と矛盾しない限り、任意の適切な順序で行うことができる。本明細書に示される、任意の、および全ての例、または例示的な言語(例えば、「~等の」)の使用は、単に本発明をより明らかにするためのものであり、他に特許請求の範囲に示される本発明の範囲に制限を課すものではない。本明細書では、本発明の実施に必要

40

50

不可欠な特許請求の範囲に示されていない任意の要素を示すと解釈すべき言語はない。

【0250】

特許請求の範囲における「または」という用語の使用は、代替例のみ指すことを他に明示しない限り「および/または」を指すのに使用され、またはこれら代替例は相互に排除されるが、本開示は代替例のみだけ、「および/または」を指す定義を指示する。

【0251】

ここに開示される本発明の代替の要素、または実施の形態のグループ分けは、限定されるものではない。それぞれのグループの構成要素は、個々に、またはこのグループのその他の構成要素もしくは本明細書に見いだされるその他の要素との任意の組合せで言及することができ、かつ特許請求の範囲に記載することができる。グループの1つまたは複数の構成要素は、便宜上および/または特許性を理由として、グループに含めることができ、またはグループから排除することが期待される。任意のそのような包含、または排除が行われる場合、本明細書は修正されたグループを含有すると本明細書では見なされ、従って、添付される特許請求の範囲で使用される全てのマーカッシュ群の書面による記述が実現される。

10

【0252】

本発明を実施するために、本発明者らに公知の最良の形態を含めた本発明の好ましい実施の形態が、ここに記述される。当然ながら、これら好ましい実施の形態の変形例が、前の記述を読むことによって当業者に明らかにされよう。本発明者らは、当業者がそのような変形例を必要に応じて用いることを予測し、また本発明者らは、本発明を、本明細書に具体的に記述される以外のその他の方法によって実施することを意図するものである。従って、本発明は、適用法により許可されるように、ここに添付される特許請求の範囲に記載される主題の全ての修正例および均等物を含む。さらに、その全ての可能な変形例における上述の要素の任意の組合せは、他に指示しない限り、または他に文脈と明らかに矛盾しない限り包含されている。

20

【0253】

本明細書に開示される特定の実施の形態は、言語からなる、または本質的に言語からなることを使用して、特許請求の範囲でさらに限定される可能性がある。特許請求の範囲で使用する場合、補正ごとに出願しても付加しても、「で構成される(からなる)」という移行用語は、特許請求の範囲に指示されていない任意の要素、工程または成分を除外する。「本質的に~で構成される(からなる)」という移行用語は、特許請求の範囲を、指示された材料またはステップと、基本的な、および新規な(1つまたは複数の)特徴に実質上影響を及ぼさないものにと限定する。そのように特許請求の範囲に記載された本発明の実施の形態は、本明細書に本質的に、または明瞭に記述され可能にされる。

30

【0254】

さらに、本明細書の全体を通して、数多くの参照が特許および印刷刊行物になされている。上記引用された参考文献および印刷刊行物のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に個々に組み込まれる。

【0255】

さらに、本明細書に開示される本発明の実施の形態は、本発明の原理を例証することが理解される。用いられるその他の変形例は、本発明の範囲内にある。このように、例として、しかし限定することなく、本発明の代替の構成を本明細書の教示に従い利用することが可能である。従って、本発明は、図示され、記述されるように、本発明を精密に限定するものではない。

40

【0256】

本出願は、2012年7月12日に出願された米国仮特許出願第61/671041号の利益を主張するものであり、これらの全体の開示を参照によりここに組み込む。

(付記)

(付記1)

a) マウスピースを備える第1の要素と、

50

b) 容器を備える第2の要素と、

c) 少なくとも2つの剛性の空気導管と、を備え、

前記少なくとも2つの剛性の空気導管の1つは、使用時に、粉末容器内の乾燥粉末の動きを方向付けるデフレクタまたは幹状部を有するように構成されている、乾燥粉末吸入器。

(付記2)

毎分約0.065 (kPa) / リットルから毎分約0.200 (kPa) / リットルの範囲の空気流動抵抗値を有する、付記1に記載の乾燥粉末吸入器。

(付記3)

前記乾燥粉末は、経口吸入のための製剤であり、約1mgから約50mgの量の乾燥粉末を含む、付記1に記載の乾燥粉末吸入器。

10

(付記4)

前記乾燥粉末は、ジケトピペラジンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、付記1に記載の乾燥粉末吸入器。

(付記5)

前記ジケトピペラジンは、式2, 5 - ジケト - 3, 6 - ビス (N - X - 4 - アミノブチル) ピペラジンで示され、Xは、フマリル、スクシニル、マレイル、マロニル、オキサリルおよびグルタルルからなる群から選択される、付記4に記載の乾燥粉末吸入器。

(付記6)

前記ジケトピペラジンは、ビス - 3, 6 - (N - フマリル - 4 - アミノブチル) - 2, 5 - ジケト - ジケトピペラジンである、付記5に記載の乾燥粉末吸入器。

20

(付記7)

前記乾燥粉末は、薬物または活性剤を含む、付記3に記載の乾燥粉末吸入器。

(付記8)

前記活性剤は、内分泌ホルモン、ワクチン、または、抗喘息剤 (anti-asthmatics)、血管拡張剤、血管収縮剤、筋弛緩剤、神経伝達物質アゴニストもしくはアンタゴニストを含む小分子、または、その類似体である、付記7に記載の乾燥粉末吸入器。

(付記9)

前記乾燥粉末は、ペプチド、ポリペプチド、もしくはこれらの断片、有機小分子、または、核酸分子を含む、付記3に記載の乾燥粉末吸入器。

30

(付記10)

前記ペプチドは、インシュリン、グルカゴン、グルカゴン様ペプチド - 1、副甲状腺ホルモン、デオキシリボヌクレアーゼ、オキシトシン、オキシントモジュリン、ペプチドY、エキセンジン、これらの類似体、または、これらの断片である、付記9に記載の乾燥粉末吸入器。

(付記11)

前記有機小分子は、血管拡張剤、血管収縮神経剤、神経伝達物質アゴニストまたは神経伝達物質アンタゴニストである、付記9に記載の乾燥粉末吸入器。

(付記12)

前記容器は、容器ハウジング内部に一体化しており、乾燥粉末が充填されている、付記1に記載の乾燥粉末吸入器。

40

(付記13)

前記吸入器には、容器が含まれていない、付記1に記載の乾燥粉末吸入器。

(付記14)

前記容器は、吸入器から分離して提供され、乾燥粉末が充填されている、付記1に記載の乾燥粉末吸入器。

(付記15)

前記粉末は、非晶質粉末である、付記1に記載の乾燥粉末吸入器。

(付記16)

前記有機小分子は、トリプタンまたはオピエートである、付記11に記載の乾燥粉末吸入器。

50

入器。

(付記 17)

前記トリプタンは、スマトリプタンまたはリザトリプタンである、付記 16 に記載の乾燥粉末吸入器。

(付記 18)

付記 1 に記載の乾燥粉末吸入器を使用して、非晶質粉末薬剤の有効量を対象へ投与することを含む、対象へ乾燥粉末を送達する方法。

【 図 1 】

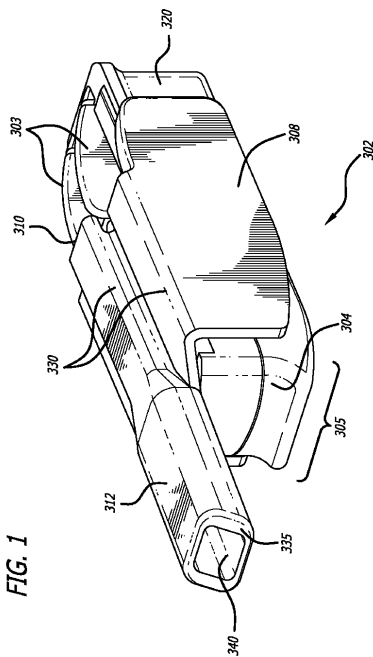


FIG. 1

【 図 2 】

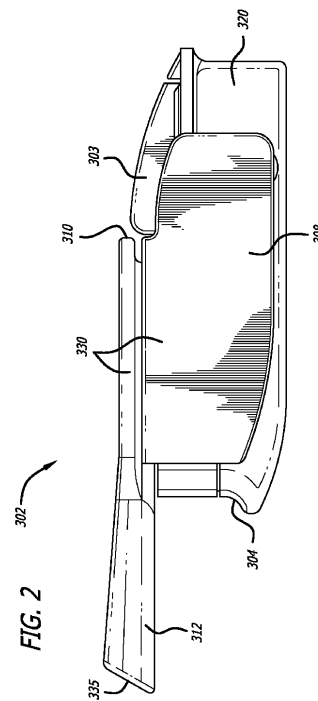
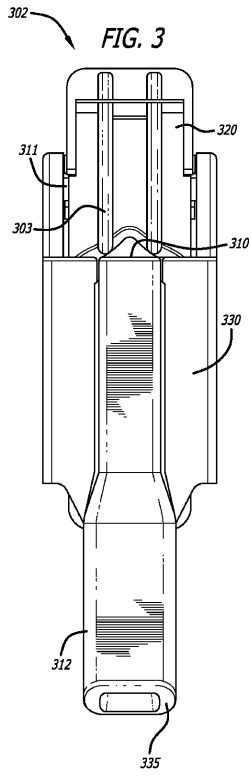
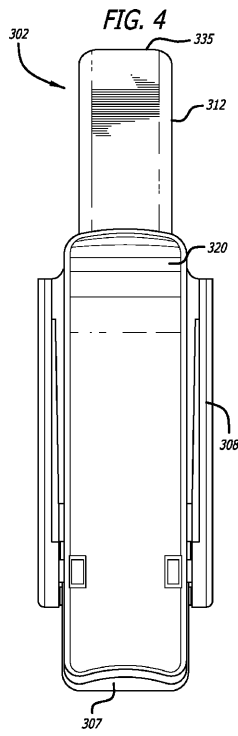


FIG. 2

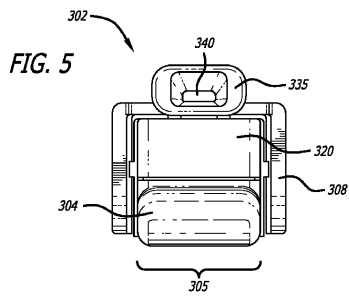
【 図 3 】



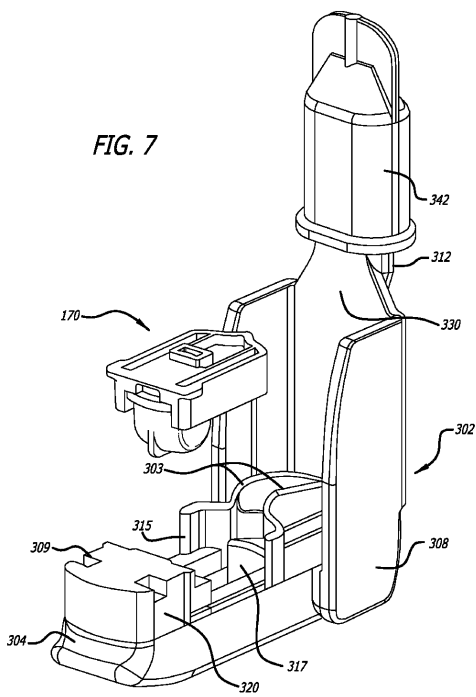
【 図 4 】



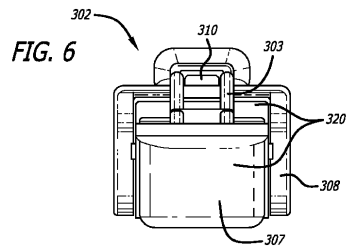
【 図 5 】



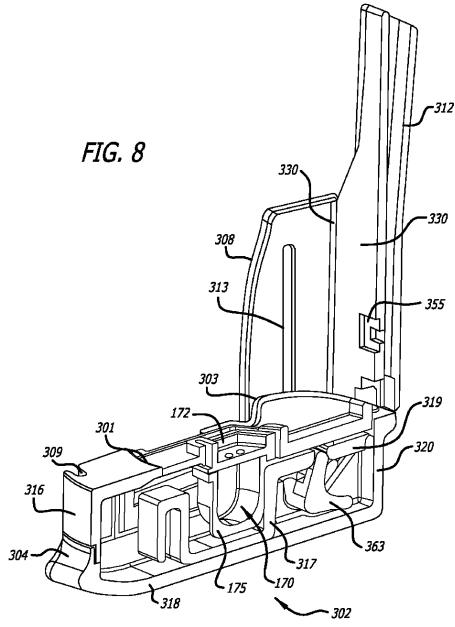
【 図 7 】



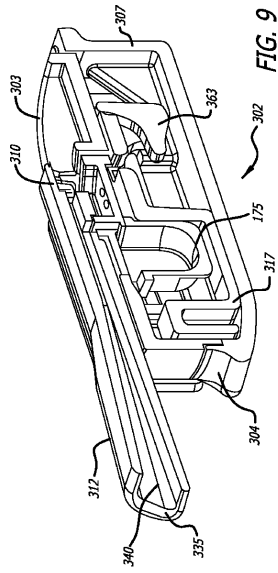
【 図 6 】



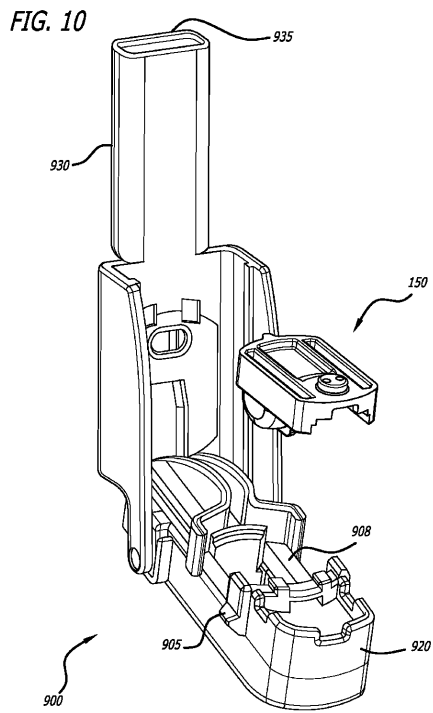
【 図 8 】



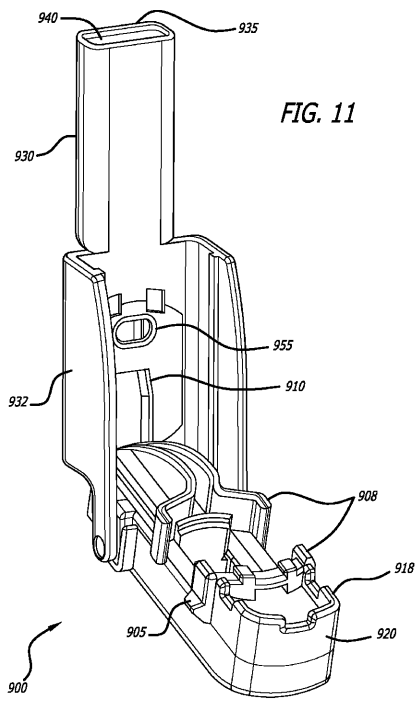
【 図 9 】



【 図 10 】



【 図 11 】



【 図 1 2 】

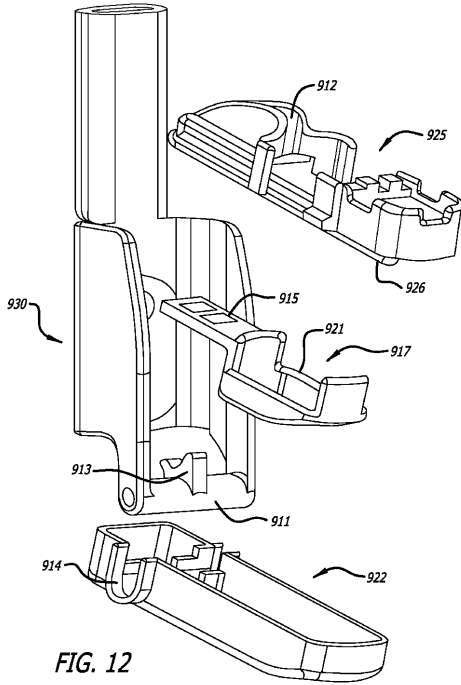


FIG. 12

【 図 1 3 】

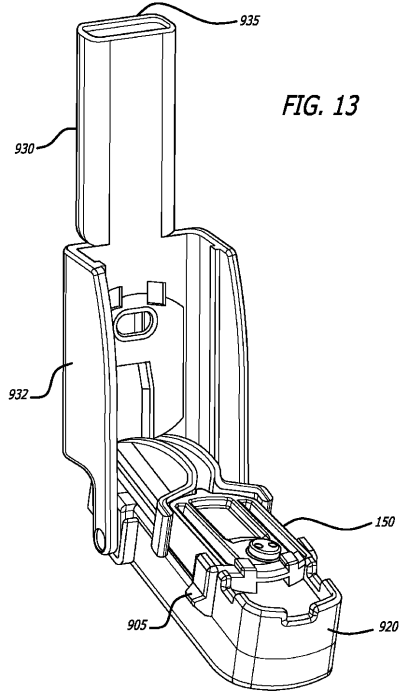


FIG. 13

【 図 1 4 】

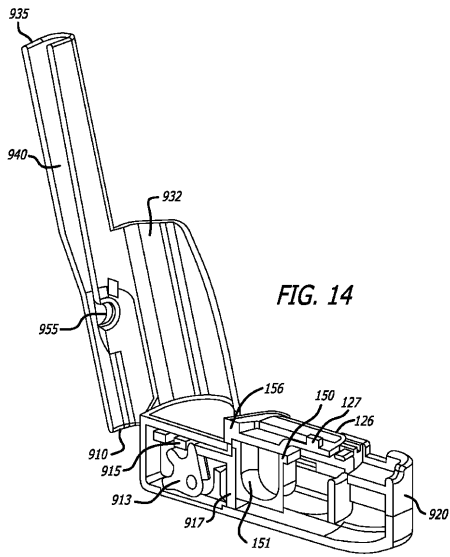


FIG. 14

【 図 1 5 】

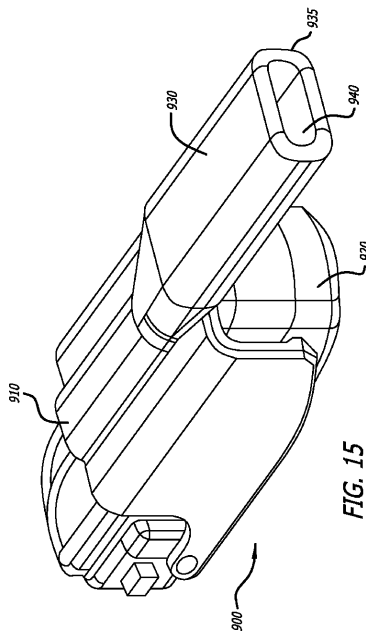


FIG. 15

【 図 16 】

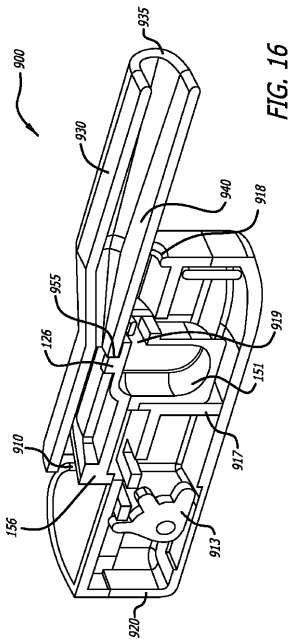


FIG. 16

【 図 17 】

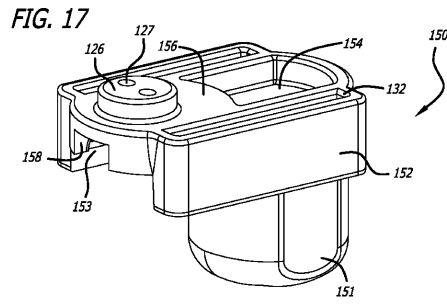


FIG. 17

【 図 18 】

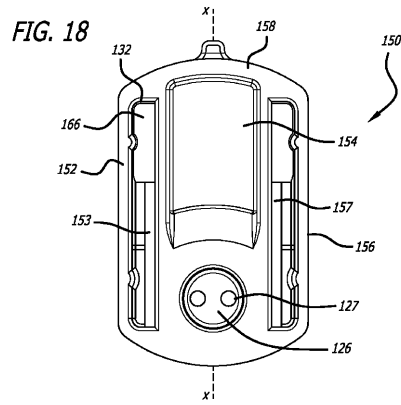


FIG. 18

【 図 19 】

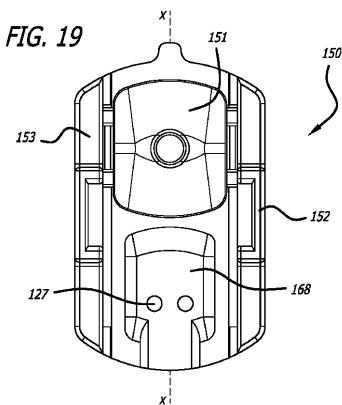


FIG. 19

【 図 21 】

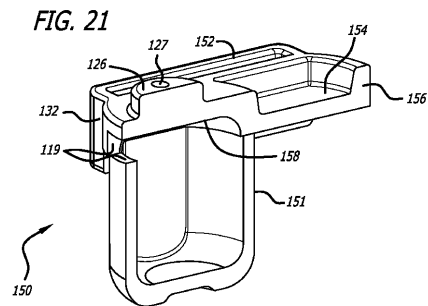


FIG. 21

【 図 20 】

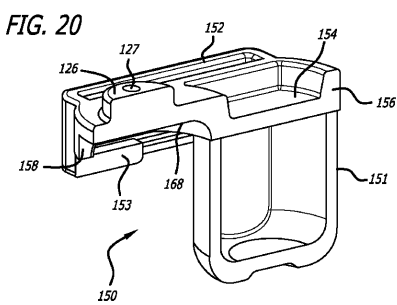


FIG. 20

【 図 22 】

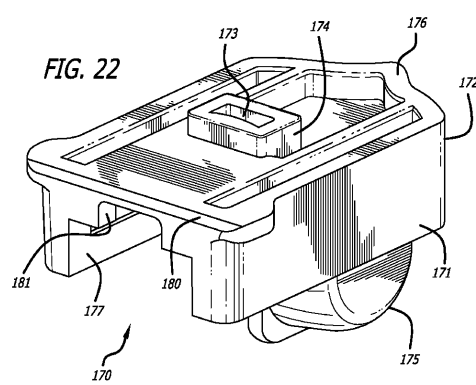
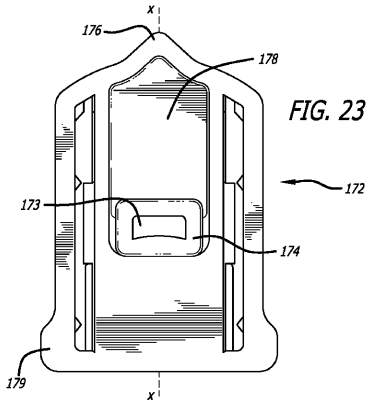
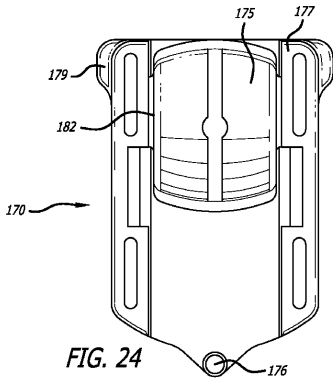


FIG. 22

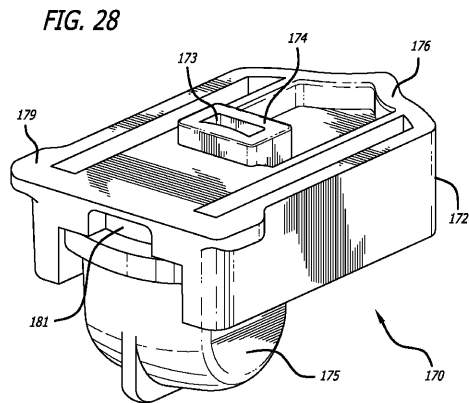
【図23】



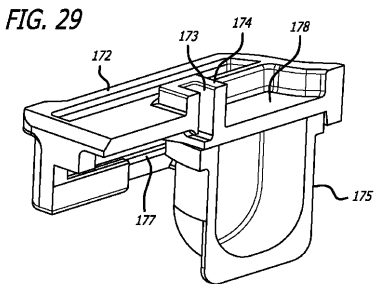
【図24】



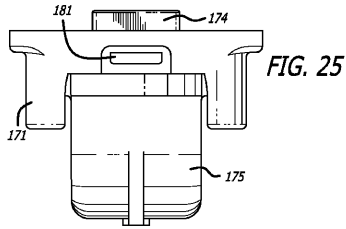
【図28】



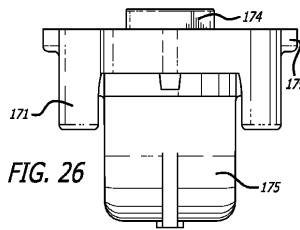
【図29】



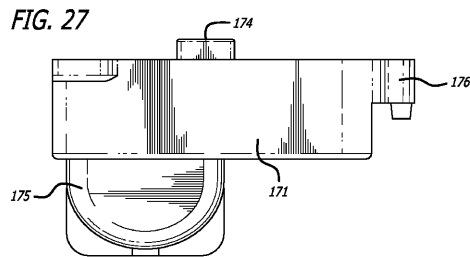
【図25】



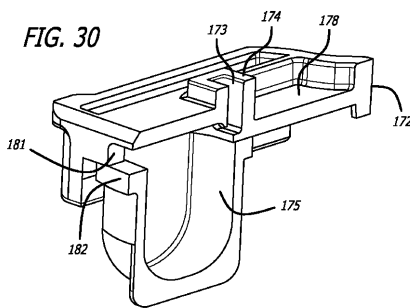
【図26】



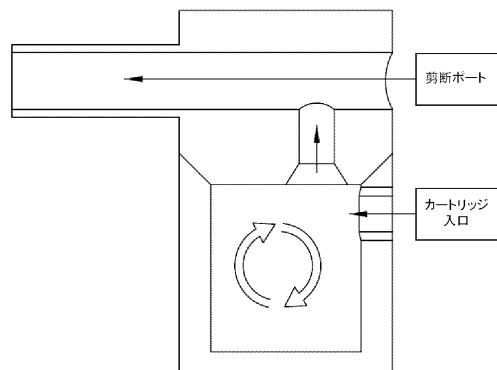
【図27】



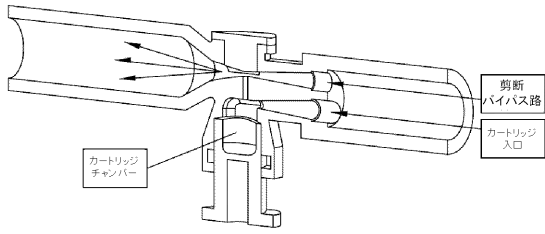
【図30】



【図31】



【図32】



【図33C】

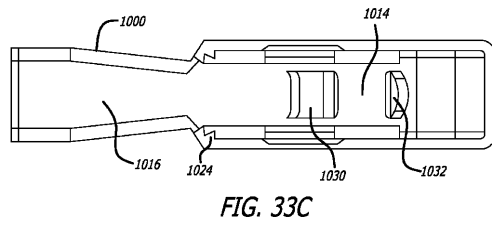


FIG. 33C

【図33A】

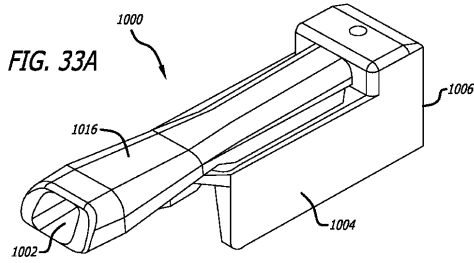


FIG. 33A

【図33D】

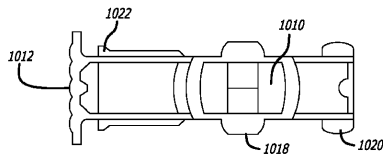


FIG. 33D

【図33B】

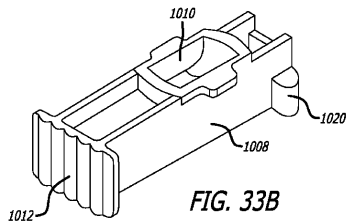


FIG. 33B

【図34】

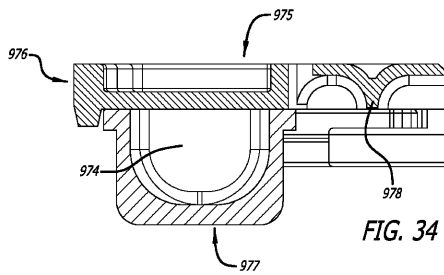


FIG. 34

【図35】

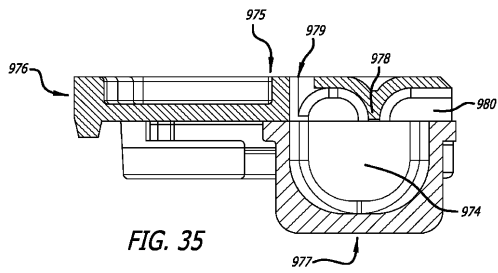


FIG. 35

【図37】

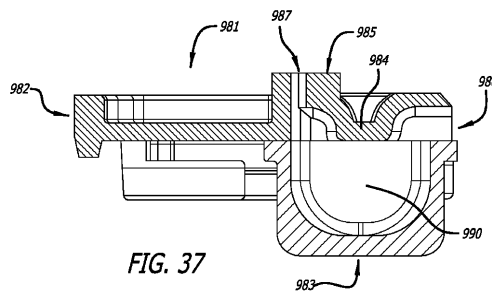


FIG. 37

【図36】

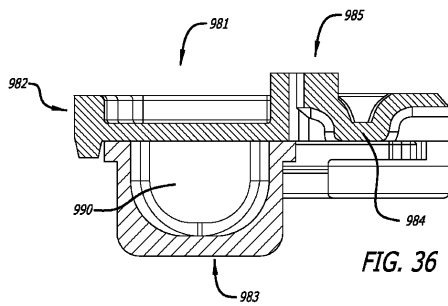


FIG. 36

【 図 38 】

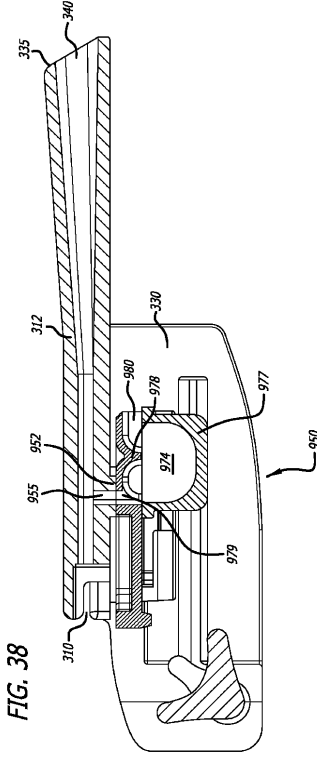
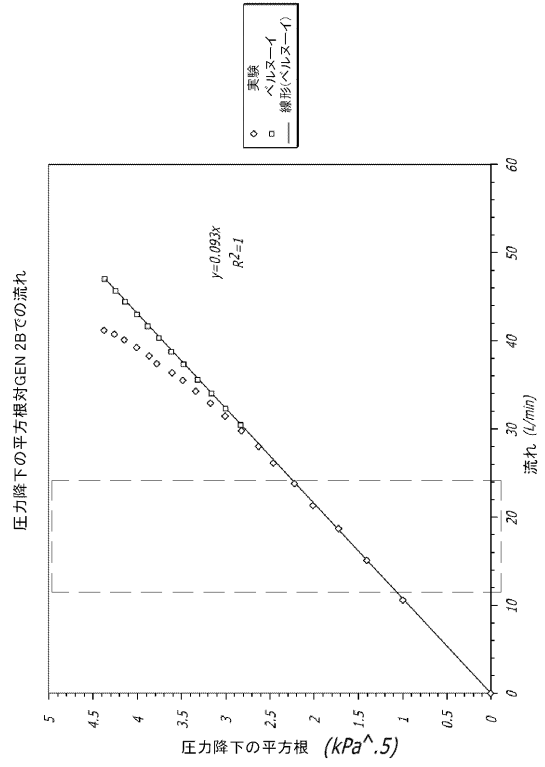
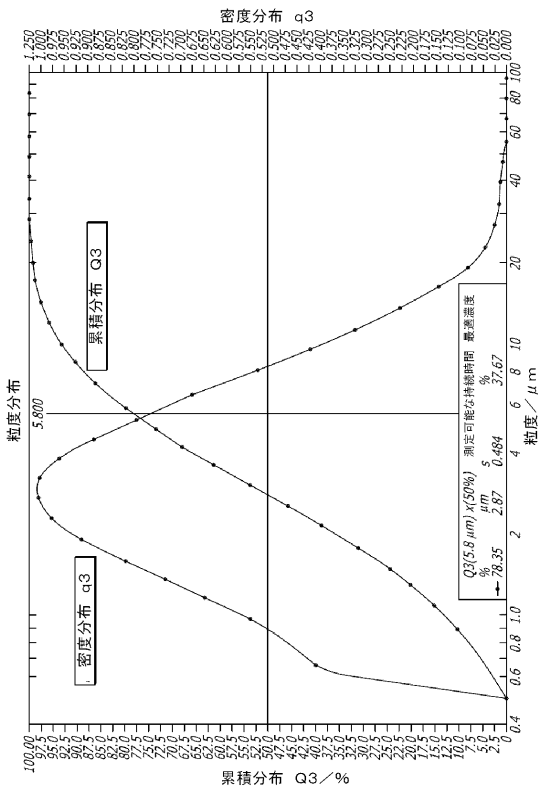


FIG. 38

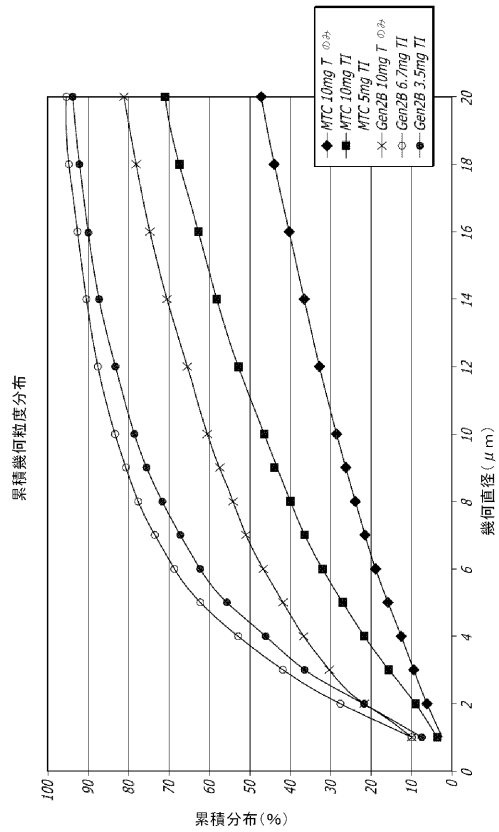
【 図 39 】



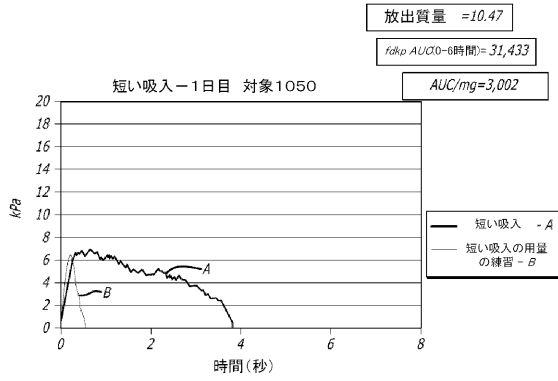
【 図 40 】



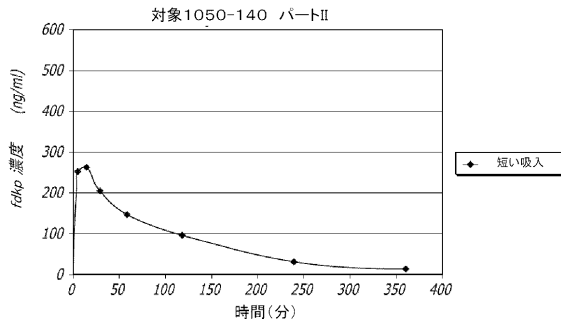
【 図 41 】



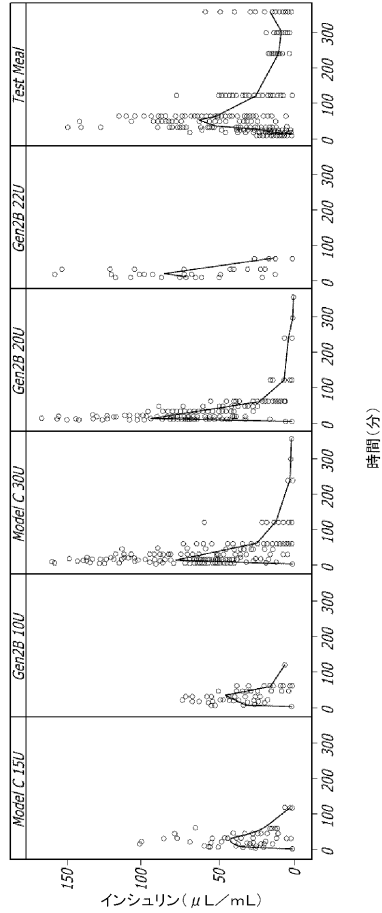
【図 4 2】



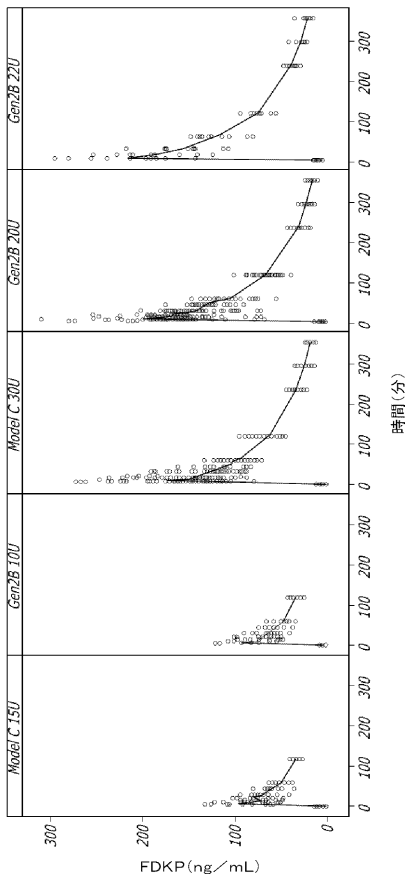
【図 4 3】



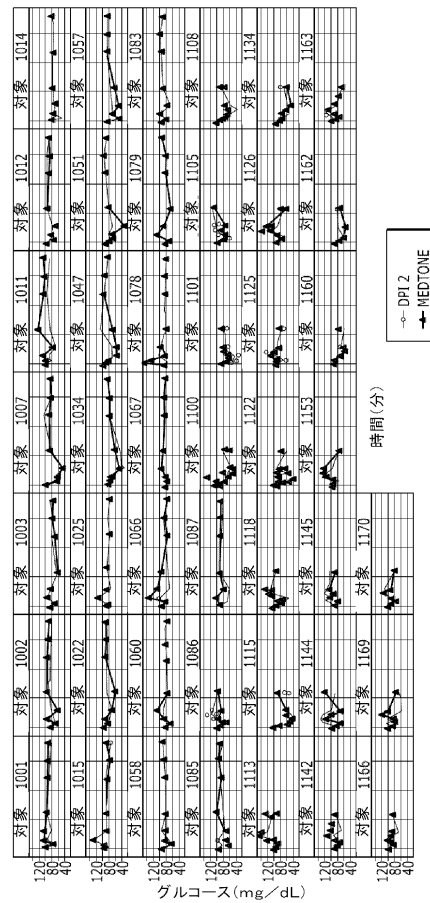
【図 4 4】



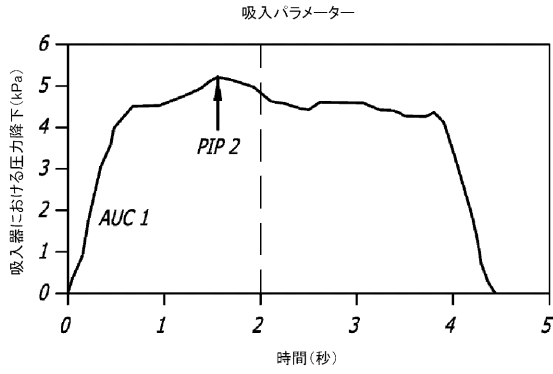
【図 4 5】



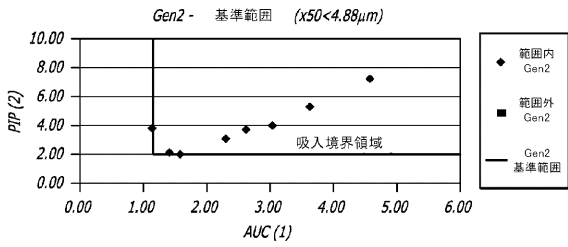
【図 4 6】



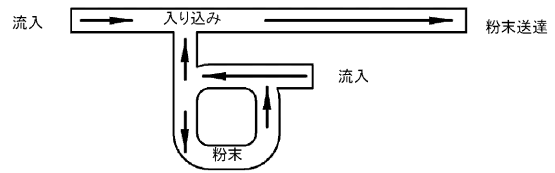
【図47】



【図48】



【図49】



【図50】

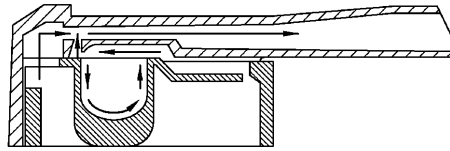
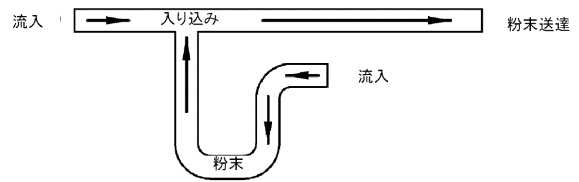


FIG. 50

【図51】



【図52】

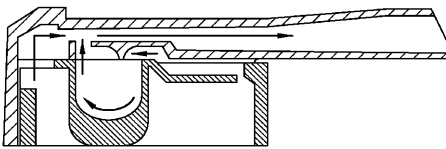
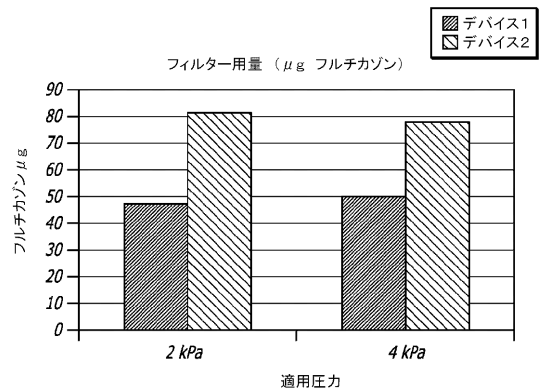
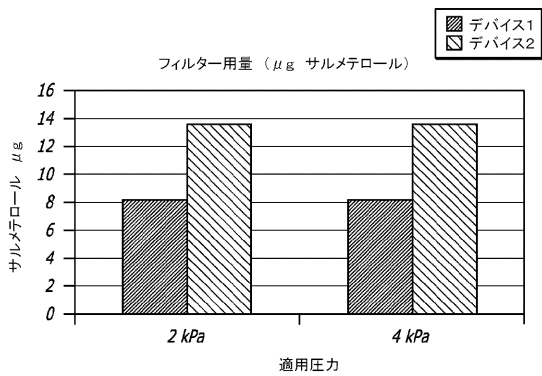


FIG. 52

【図54】



【図53】



フロントページの続き

- (74)代理人 100147924
弁理士 美恵 英樹
- (72)発明者 スマットニー、チャド シー
アメリカ合衆国 06795 コネチカット州 ウォータータウン バンカーヒルロード1501
- (72)発明者 アダモ、ブノア
アメリカ合衆国 10549 ニューヨーク州 マウントキスコ ウェストストリート255 ア
パートメント2G
- (72)発明者 ローレンツィ、ブレンダン エフ
アメリカ合衆国 06762 コネチカット州 ミドルベリー リチャードソンドライブ130
- (72)発明者 キンゼイ、ピー スペンサー
アメリカ合衆国 06482 コネチカット州 サンディフック クウェイルホローレーン6

審査官 和田 将彦

- (56)参考文献 国際公開第2010/102148(WO, A2)
特表2007-520247(JP, A)
米国特許出願公開第2011/0061653(US, A1)
国際公開第2011/163272(WO, A1)
国際公開第2010/078373(WO, A1)
特表2011-524210(JP, A)
特表2009-533097(JP, A)
特表2009-518093(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61M 15/00
A61M 11/00