

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-535714

(P2019-535714A)

(43) 公表日 令和1年12月12日(2019.12.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/46 (2006.01)	A 6 1 K 31/46	4 C 0 7 6
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-525809 (P2019-525809)	(71) 出願人	516114592
(86) (22) 出願日	平成29年11月16日 (2017.11.16)		グレンマーク・スペシャルティ・エスエー
(85) 翻訳文提出日	令和1年5月14日 (2019.5.14)		ー
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/061969		スイス・2300・ラ・ショー・ド・フォン・
(87) 国際公開番号	W02018/094016		ン・アヴニユ・レオポルド・ロベール・3
(87) 国際公開日	平成30年5月24日 (2018.5.24)		7
(31) 優先権主張番号	201621039057	(74) 代理人	100108453
(32) 優先日	平成28年11月16日 (2016.11.16)		弁理士 村山 靖彦
(33) 優先権主張国・地域又は機関	インド (IN)	(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉
		(74) 代理人	100133400
			弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 噴霧チオトロピウム

(57) 【要約】

本発明は噴霧器を用いるチオトロピウムの投与の治療方法に関する。本発明はまた、噴霧器を用いてチオトロピウムの滅菌噴霧用組成物を投与することによる、炎症性または閉塞性気道疾患の治療方法にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

振動メッシュ噴霧器によって噴霧用組成物を投与して、約 $0.25 \mu\text{g}/\text{分}$ ~ 約 $20 \mu\text{g}/\text{分}$ の吸入用量送達速度でエアロゾルを発生させることを含む、臭化チオトロピウムの投与方法。

【請求項 2】

振動メッシュ噴霧器によって噴霧用組成物を投与して、

(i) 約 1 ~ 約 3 の、前記噴霧用組成物の放出された液滴の径分布の幾何標準偏差、

(ii) 約 2.5 ミクロン ~ 約 10.5 ミクロンの、前記噴霧用組成物の液滴の空気力学的質量中央径、もしくは

(iii) 前記のいずれかの任意の組み合わせ

の 1 または複数を有するエアロゾルを発生させることを含む、臭化チオトロピウムの投与方法。

10

【請求項 3】

前記エアロゾルが、D10 が約 5 ミクロン以下、D50 が約 10 ミクロン以下、D90 が約 20 ミクロン以下、スパン $[(D90 - D10) / D50]$ が約 5 以下、または前記のいずれかの任意の組み合わせの液滴径分布を有する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記エアロゾルの微粒子用量が 10% 以上である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記エアロゾルの微粒子分率が約 10% ~ 約 60% である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記噴霧用組成物が約 1mcg ~ 約 100mcg の臭化チオトロピウムを含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記噴霧用組成物が、前記振動メッシュ噴霧器によって投与される場合に、約 10% ~ 約 70% の送達用量を示す、先行請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記噴霧用組成物を噴霧するのに要する時間が約 1 ~ 約 15 分である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記噴霧用組成物が、

(a) 約 $10 \sim 80 \mu\text{g}$ の臭化チオトロピウムと、

(b) 約 $18,000 \mu\text{g}$ の塩化ナトリウムと、

(c) 約 $20 \mu\text{g}$ のエデト酸二ナトリウムと、

(d) 塩酸と、

(e) 水と

を含み、前記組成物の pH が約 2.7 である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 10】

前記噴霧用組成物が、

(a) 約 $10 \sim 80 \mu\text{g}$ の臭化チオトロピウムと、

(b) 約 0.9% w/w の塩化ナトリウムと、

(c) 0.001% w/w のエデト酸二ナトリウムと、

(d) 塩酸と、

(e) 水と

を含み、前記組成物の pH が約 2.7 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

50

前記噴霧用組成物が、

- (a) 約 10 ~ 約 80 μg の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 18,000 μg の塩化ナトリウムと、
- (c) 200 μg のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含み、前記組成物の pH が約 2.7 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記噴霧用組成物が、

- (a) 約 10 ~ 約 80 μg の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 0.9 % w/w の塩化ナトリウムと、
- (c) 0.01 % w/w のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含み、前記組成物の pH が約 2.7 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 13】

前記噴霧用組成物が、

- (a) 約 10 ~ 約 80 μg の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 18,000 μg の塩化ナトリウムと、
- (c) 約 400 μg のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含み、前記組成物の pH が約 2.7 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 14】

前記噴霧用組成物が、

- (a) 約 10 ~ 約 80 μg の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 0.9 % w/w の塩化ナトリウムと、
- (c) 0.02 % w/w のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含み、前記組成物の pH が約 2.7 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 15】

振動メッシュ噴霧器によって、臭化チオトロピウムを含む噴霧用組成物を投与して、約 0.25 $\mu\text{g}/\text{分}$ ~ 約 20 $\mu\text{g}/\text{分}$ の吸入用量送達速度でエアロゾルを発生させることを含む、炎症性または閉塞性気道疾患の治療方法。

【請求項 16】

振動メッシュ噴霧器によって、臭化チオトロピウムを含む噴霧用組成物を投与して、

- (i) 約 1 ~ 約 3 の、前記噴霧用組成物の放出された液滴の径分布の幾何標準偏差、
- (ii) 約 2.5 ミクロン ~ 約 10.5 ミクロンの、前記噴霧用組成物の液滴の空気力学的質量中央径、もしくは
- (iii) 前記のいずれかの任意の組み合わせ

の 1 または複数を含むエアロゾルを発生させることを含む、炎症性または閉塞性気道疾患の治療方法。

40

【請求項 17】

前記疾患が COPD である、請求項 15 または 16 に記載の方法。

【請求項 18】

50

前記エアロゾルが、D10が約5ミクロン以下、D50が約10ミクロン以下、D90が約20ミクロン以下、スパン $[(D90 - D10) / D50]$ が約5以下、または前記のいずれかの任意の組み合わせの液滴径分布を有する、請求項15～17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】

前記エアロゾルの微粒子用量が10%以上である、請求項15～18のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】

前記エアロゾルの微粒子分率が約10%～約60%である、請求項15～19のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項21】

前記噴霧用組成物が約1mcg～約100mcgの臭化チオトロピウムを含む、請求項15～20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】

前記噴霧用組成物が、前記振動メッシュ噴霧器によって投与される場合に、約10%～約70%の送達用量を示す、請求項15～21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

前記噴霧用組成物を噴霧するのに要する時間が約1～約15分である、請求項15～22のいずれか1項に記載の方法。

【請求項24】

前記噴霧用組成物が、

- (a) 約10～約80 μ gの臭化チオトロピウムと、
- (b) 約18,000 μ gの塩化ナトリウムと、
- (c) 20 μ gのエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含み、前記組成物のpHが約2.7である、請求項15～23のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項25】

前記噴霧用組成物が、

- (a) 約10～約80 μ gの臭化チオトロピウムと、
- (b) 約0.9%w/wの塩化ナトリウムと、
- (c) 0.001%w/wのエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含み、前記組成物のpHが約2.7である、請求項15～23のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項26】

前記噴霧用組成物が、

- (a) 約10～約80 μ gの臭化チオトロピウムと、
- (b) 約18,000 μ gの塩化ナトリウムと、
- (c) 200 μ gのエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含み、前記組成物のpHが約2.7である、請求項15～23のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項27】

前記噴霧用組成物が、

- (a) 約10～約80 μ gの臭化チオトロピウムと、
- (b) 約0.9%w/wの塩化ナトリウムと、

50

- (c) 0.01% w/wのエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含み、前記組成物のpHが約2.7である、請求項15～23のいずれか1項に記載の方法。

【請求項28】

前記噴霧用組成物が、

- (a) 約10～約80 μgの臭化チオトロピウムと、
- (b) 約18,000 μgの塩化ナトリウムと、
- (c) 400 μgのエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

10

を含み、前記組成物のpHが約2.7である、請求項15～23のいずれか1項に記載の方法。

【請求項29】

前記噴霧用組成物が、

- (a) 約10～約80 μgの臭化チオトロピウムと、
- (b) 約0.9% w/wの塩化ナトリウムと、
- (c) 約0.02% w/wのエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

20

を含み、前記組成物のpHが約2.7である、請求項15～23のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は2016年11月16日出願のインド特許出願第201621039057号の優先権を主張し、上記出願は本記載をもって参照により援用される。

【0002】

本発明は噴霧器を用いるチオトロピウムの投与の治療方法に関する。本発明はまた、噴霧器を用いてチオトロピウムの滅菌噴霧用組成物を投与することによる、炎症性または閉塞性気道疾患の治療方法にも関する。

30

【背景技術】

【0003】

呼吸器障害には多くの気道疾患が含まれる。最も広く見られ且つ重篤な疾病の中に喘息及び慢性閉塞性気道疾患(COPD)がある。

【0004】

COPDは、気道及び気嚢の弾力性の喪失、肺胞壁の破壊、気道の炎症、ならびに気道における高粘性の痰の生成を特徴とする慢性疾患である。これらの影響の全てによって気道の閉塞が起こり、患者の呼吸が困難になる。一方、喘息は、咳、喘鳴、及び息切れを特徴とする、肺の気道が関与する慢性疾患である。

40

【0005】

現在利用可能な治療の選択肢としては、コルチコステロイド、ベータアゴニスト、抗コリン作用薬、及び去痰薬が挙げられる。

【0006】

チオトロピウムは、米国において、Spiriva Respimat(登録商標)の商品名で、噴射剤を含まない定用量吸入器として認可されている。この製品は「Respimat装置」と共に認可されている。この装置は複雑であり、患者はこの装置に合わせて呼吸することが必要である。

【0007】

50

炎症性または閉塞性気道疾患の治療のための更なる治療法の選択肢、特にCOPD及び喘息の患者向けのより簡便で改良された治療法の選択肢が必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】インド特許出願第201621039057号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、噴霧器を用いてチオトロピウムもしくはその薬学的に許容される塩の噴霧用組成物を投与することによる、炎症性または閉塞性気道疾患の治療方法を提供する。

10

【課題を解決するための手段】

【0010】

一実施形態は、それを必要とする対象への、噴霧器を用いる治療有効量のチオトロピウムまたはその薬学的に許容される塩（臭化チオトロピウムなど）の送達方法に関する。

【0011】

別の実施形態は、それを必要とする対象に、噴霧器を用いてチオトロピウムもしくはその薬学的に許容される塩（臭化チオトロピウムなど）を投与することを含む、炎症性または閉塞性気道疾患の治療方法に関する。

【0012】

20

更なる実施形態は、

(i) 有効量のチオトロピウムもしくはその薬学的に許容される塩（臭化チオトロピウムなど）と、

(ii) 噴霧器と、

(iii) 炎症性もしくは閉塞性気道疾患の治療における使用の説明書とを備える、対象における炎症性または閉塞性気道疾患を治療するためのキットに関する。

【0013】

別の実施形態は、それを必要とする対象への、噴霧器を用いるチオトロピウムまたはその薬学的に許容される塩（臭化チオトロピウムなど）の噴霧用組成物の送達方法に関する。

30

【0014】

更なる実施形態は、それを必要とする対象に、噴霧器を用いてチオトロピウムもしくはその薬学的に許容される塩（臭化チオトロピウムなど）の噴霧用組成物を投与することを含む、炎症性または閉塞性気道疾患の治療方法に関する。

【0015】

更に別の実施形態は、

(i) 有効量のチオトロピウムもしくはその薬学的に許容される塩（臭化チオトロピウムなど）を含む噴霧用組成物と、

(ii) 噴霧器と、

(iii) 炎症性もしくは閉塞性気道疾患の治療における使用の説明書とを備える、対象における炎症性または閉塞性気道疾患を治療するためのキットに関する。

40

【0016】

一実施形態において、上記噴霧用組成物は、チオトロピウムまたはその薬学的に許容される塩（臭化チオトロピウムなど）を含む吸入用の単位用量医薬溶液である。上記噴霧用組成物は好ましくは無菌である。

【0017】

好ましい一実施形態において、上記噴霧用組成物は、ベンザルコニウム塩（例えば塩化ベンザルコニウム）などの四級アンモニウム防腐剤を始めとする、但しこれらに限定されない防腐剤を含まないか、または実質的に含まない。

【0018】

50

更に別の実施形態は、チオトロピウムまたはその薬学的に許容される塩（臭化チオトロピウムなど）を含む、吸入用の滅菌、単位用量噴霧用医薬溶液であって、錯化剤（エチレンジアミン四酢酸（EDTA）及びその塩など）を含まないか、または実質的に含まない上記溶液である。例えば、上記医薬溶液が含有する錯化剤は、組成物または溶液の総重量を基準として、約0.1重量%未満（例えば、約0.05%未満、約0.02%未満、または約0.008%未満）であってよい。上記医薬溶液は、ベンザルコニウム塩（例えば塩化ベンザルコニウム）などの四級アンモニウム防腐剤を始めとする、但しこれらに限定されない防腐剤も含まないか、または実質的に含まなくてもよい。

【0019】

一実施形態は、

(i) チオトロピウムまたはその薬学的に許容される塩（臭化チオトロピウムなど）と

(ii) 水と

を含み、防腐剤及び/もしくは錯化剤を含まないか、または実質的に含まない噴霧用組成物である。上記噴霧用組成物は好ましくは溶液である。

【0020】

更に別の実施形態は、チオトロピウムまたはその薬学的に許容される塩（臭化チオトロピウムなど）を含み、

(a) EDTAもしくはその塩、

(b) 塩化ベンザルコニウムなどのベンザルコニウム塩、または

(c) それらの両方

を含まない、あるいは実質的に含まない、噴霧による吸入のための滅菌噴霧用医薬溶液である。

【0021】

更に別の実施形態は、噴霧器を用いる投与に適した医薬溶液であって、上記医薬溶液の100%の総重量を基準として、

(a) 約0.0005%～約0.008% w/wのチオトロピウムまたはその薬学的に許容される塩（例えば臭化チオトロピウム）と、

(b) 約0%～約0.008% w/wのEDTA二ナトリウムと、

(c) 約0%～約0.9% w/wの塩化ナトリウムと、

(d) 水と

から本質的になり、pHが約2～約4（例えば約2.7）である上記医薬溶液である。

【0022】

別の実施形態において、上記噴霧用組成物は、

約0.002%～約0.01% w/wのチオトロピウムまたは任意のその薬学的に許容される塩（臭化チオトロピウムなど）と、

約0%～約0.01% w/wのEDTAと、

約0.9% w/wの塩化ナトリウムと

を含み、防腐剤を含まないか、または実質的に含まず、且つpHが約2.0～約4.0の範囲である。

【0023】

本明細書において提供される噴霧用組成物または溶液は、好ましくは無菌である。本明細書において提供される噴霧用組成物または溶液の保存寿命は長期であってよい、すなわち、上記組成物または溶液は長期の保存の間に安定である。上記噴霧用組成物は、適宜のLDPE容器、環状オレフィンポリマー容器、環状オレフィンコポリマー容器、またはガラス容器中、25℃で3ヶ月もしくは6ヶ月間または1、2、もしくは3年間貯蔵した後に、該組成物中に、チオトロピウムまたはその塩の初期の量の約80%超、例えば約85%超、約90%超、約95%超、または約98%超を含有していてもよい。上記安定性はアレニウス速度論を用いて測定することができる。

【0024】

10

20

30

40

50

本明細書に記載の噴霧用組成物は、ジェット噴霧器、超音波噴霧器、メッシュ噴霧器、または呼吸作動型噴霧器を用いて送達してもよい。

【0025】

更なる実施形態は、(例えば、COPDに伴う気管支けいれんの軽減に用いるための)チオトロピウムまたはその薬学的に許容される塩を含む吸入溶液の製造方法である。一実施形態において、上記方法は、

(a)チオトロピウムまたはその塩を水に溶解するステップと、

(b)任意選択で、緩衝液、錯化剤、等張化剤、もしくはそれらの任意の組み合わせなどの1種または複数種の薬学的に許容される添加剤をステップ(a)の溶液に添加するステップと、

(c)任意選択で、薬学的に許容される酸で、上記溶液(例えば、ステップ(a)またはステップ(b)の溶液)のpHを(例えば、2~4のpHに)調整するステップと、

(d)任意選択で、上記溶液を(例えば、0.2ミクロンのフィルターで)ろ過するステップと、

(e)適宜の容器に上記溶液を充填するステップとを含む。

【0026】

別の実施形態において、上記方法は、

(a)チオトロピウムまたはその塩を水に溶解するステップと、

(b)任意選択で、緩衝液、錯化剤、等張化剤、もしくはそれらの任意の組み合わせなどの1種または複数種の薬学的に許容される添加剤をステップ(a)の溶液に添加するステップと、

(c)任意選択で、薬学的に許容される酸で、上記溶液(例えば、ステップ(a)またはステップ(b)の溶液)のpHを(例えば、2~4のpHに)調整するステップと、

(d)上記溶液を(例えば、0.2ミクロンのフィルターで)ろ過するステップと、

(e)適宜の容器に上記溶液を充填するステップと

を含む。

【0027】

本発明の他の目的、特徴、及び利点は、以下の本発明の詳細な説明及び添付の図面に鑑みれば、当業者には明らかとなる。

【発明を実施するための形態】

【0028】

投与方法

本発明の一実施形態は、それを必要とする対象への、チオトロピウムまたはその薬学的に許容される塩の投与方法であって、上記対象に噴霧器を用いて上記チオトロピウムまたはその薬学的に許容される塩を投与することによる上記方法である。上記方法は、本明細書に記載の噴霧用組成物(噴霧用溶液など)を、噴霧器を用いて投与することを含んでいてよい。

【0029】

上記方法は、治療有効量のチオトロピウムまたはその薬学的に許容される塩を投与することを含むことが好ましい。

【0030】

治療方法

別の実施形態は、それを必要とする対象に、噴霧器を用いてチオトロピウムもしくはその薬学的に許容される塩を投与することによる、炎症性または閉塞性気道疾患(喘息及びCOPDなど)の治療方法である。上記方法は、本明細書に記載の噴霧用組成物(噴霧用溶液など)を、噴霧器を用いて投与することを含んでいてよい。

【0031】

キット

更に別の実施形態は、

10

20

30

40

50

(i) 有効量のチオトロピウムもしくはその薬学的に許容される塩を含む噴霧用組成物と、

(i i) 噴霧器と、

(i i i) 炎症性もしくは閉塞性気道疾患の治療における使用の説明書とを備える、対象における炎症性または閉塞性気道疾患を治療するためのキットである。

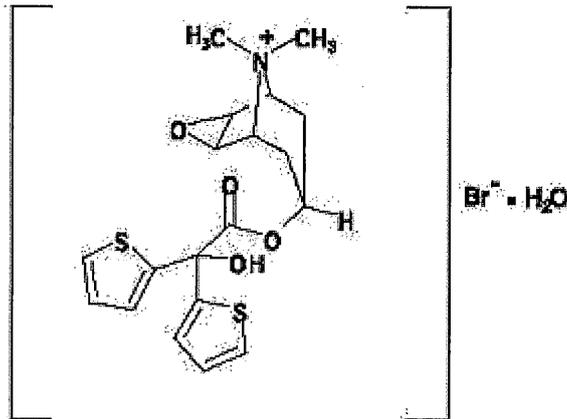
【 0 0 3 2 】

チオトロピウム

好ましいチオトロピウムの塩は、(例えば、その一水和物の形態での)臭化チオトロピウムである。臭化チオトロピウムの分子量は 472.416 g/mol であり、実験式は $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4\text{S}_2$ である。臭化チオトロピウム((1 , 2 , 4 , 7) - 7 - [(ヒドロキシジ - 2 - チエニルアセチル) オキシ] - 9 , 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アゾニアトリシクロ [3 . 3 . 1 . 0 2 , 4] ノナンプロミド) は水にやや難溶であり、メタノールに可溶である。臭化チオトロピウム一水和物の確立された化学構造は以下の通りである。

10

【 化 1 】



20

【 0 0 3 3 】

チオトロピウムの塩としては、その酸付加塩及び塩基塩、ならびにそれらの任意の混合物が挙げられるが、これらに限定はされない。チオトロピウムの好適な塩としては、臭化物、塩化物、及びヨウ化物塩などのハロゲン化物塩が挙げられるが、これらに限定はされない。これらの及びその他の塩は、例えば、米国特許第 R E 3 9 , 8 2 0 号に記載され、該特許文献は、本記載をもって、参照によりその全体が援用される。

30

【 0 0 3 4 】

チオトロピウムの異なる形態としては、結晶形態、非晶形態、一水和物形態、及び非晶形態が挙げられる。臭化チオトロピウム一水和物の調製は、米国特許第 6 , 7 7 7 , 4 2 3 号に記載され、該特許文献は参照によりその全体が本明細書に援用される。チオトロピウム及びその塩を投与すると、気管支を拡張する作用があり、COPDに伴う症状を軽減することができる。好ましい一実施形態において、上記噴霧用組成物または溶液は、非晶質臭化チオトロピウム(例えば、非晶質無水臭化チオトロピウム)の形態のチオトロピウムを含む。

40

【 0 0 3 5 】

噴霧用組成物

チオトロピウムは、水もしくは水性アルコール溶液または薬学的に許容される量の浸透圧剤を含む他の任意の水溶液を含む、但しこれらに限定されない、種々の薬学的に許容されるビヒクル中で提供されてもよい。

【 0 0 3 6 】

上記噴霧用組成物(噴霧用溶液など)は、医薬組成物または溶液の単位投与量当たり、約 0.001 mg ~ 約 0.3 mg のチオトロピウムまたはその塩(臭化チオトロピウムな

50

ど)、例えば約0.010mg~約0.280mg、約0.020mg~約0.260mg、約0.025mg~約0.240mg、約0.005mg~約0.1mg、約0.005mg~約0.05mg、約0.01mg~約0.04mg、約0.02~約0.07mg、約0.04mg~約0.08mg、約0.04mg~約0.10mg、約0.05mg~約0.15mg、約0.10mg~約0.19mg、約0.15mg~約0.20mg、約0.20mg~約0.25mg、または約0.26mg~約0.30mgのチオトロピウムまたはその塩(例えば臭化チオトロピウム)を含んでいてもよい。

【0037】

本発明の別の実施形態において、治療有効量のチオトロピウムは、以下の中間的な範囲の臭化チオトロピウム、すなわち、約0.0002重量%~約0.02重量%、約0.0003重量%~約0.01重量%、約0.0005重量%~約0.008重量%、約0.0002重量%~約0.001重量%、約0.001重量%~約0.005重量%、約0.006重量%~約0.010重量%、約0.011重量%~約0.015重量%、約0.016重量%~約0.020重量%、約0.021重量%~約0.025重量%、または約0.026重量%~約0.030重量%を含む、約0.0001重量%~約0.030重量%の臭化チオトロピウムを含んでいてもよい。

10

【0038】

別の実施形態において、上記噴霧用チオトロピウム組成物中のチオトロピウムまたはその塩(例えば臭化チオトロピウム)の量は、約1 μ g~約100 μ gまたは約10 μ g~約80 μ g、例えば、約5 μ g、約10 μ g、約15 μ g、約20 μ g、約25 μ g、約30 μ g、約35 μ g、約40 μ g、約45 μ g、約50 μ g、約55 μ g、約60 μ g、約65 μ g、約70 μ g、約75 μ g、約80 μ g、約85 μ g、約90 μ g、約95 μ g、または約100 μ g(当量のチオトロピウム遊離塩基に基づいて)である。

20

【0039】

上記噴霧用組成物は、臭化チオトロピウム、及び1種または複数種の薬学的に許容される添加剤を含んでいてもよい。好適な薬学的に許容される添加剤としては、pH調整剤、等張剤、キレート剤、界面活性剤、抗酸化剤、及び薬学的に許容されるビヒクルが挙げられるが、これらに限定はされない。

【0040】

上記噴霧用組成物は、防腐剤(ベンザルコニウム及びその塩など)を実質的に含まないか、または含まなくてもよく、好ましくは実質的に塩化ベンザルコニウムを含まない。防腐剤に関連して、用語「実質的に含まない」(例えば、「実質的に塩化ベンザルコニウムを含まない」とは、当該防腐剤が、当該噴霧用組成物の防腐剤として実質的に作用するのに十分な量で存在しないことを意味する。塩化ベンザルコニウムの量が噴霧用組成物の防腐剤として実質的に作用するのに十分な量ではない場合、当該組成物は「実質的に塩化ベンザルコニウムを含まない(substantially benzalkonium chloride free)」または「実質的に塩化ベンザルコニウムを含まない(substantially free of benzalkonium chloride)」。一実施形態において、塩化ベンザルコニウムが存在する濃度は、当該組成物の総重量を基準として、0.008%w/w未満であってよい。別の実施形態において、1種または複数種の防腐剤が存在する合計の濃度は、当該組成物の総重量を基準として、0.008%w/w未満であってよい。

30

40

【0041】

一般には、噴霧用組成物は塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤を含有する。塩化ベンザルコニウムのよく起こる問題点は、当該の溶液を短い間隔で繰り返し投与すると、塩化ベンザルコニウムが逆説的気管支収縮を引き起こす場合があり、且つ頻繁に塩化ベンザルコニウムに曝露されると職業性喘息を生じる場合があることである。別の問題点は、塩化ベンザルコニウムは、患者が吸入すると用量依存性の気管支収縮を引き起こす可能性があることである。本発明の噴霧用組成物は塩化ベンザルコニウムなしで提供されてもよく、それによって本発明の噴霧用組成物は短期間での反復投与に適したものとなる。また、実質

50

的に塩化ベンザルコニウムを含まない噴霧用組成物を患者に投与することにより、塩化ベンザルコニウム単独、または他の添加剤及び/もしくは上記活性薬剤との組み合わせに伴う副作用の付随的な発生のしやすさが低下する。また、それによって塩化ベンザルコニウムに伴う毒性及び他の副作用もなくなる。

【0042】

上記噴霧用組成物は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)及びその塩などの錯化剤を含まないか、または実質的に含まなくてもよい。添加剤EDTA及びその塩を除くことまたはその濃度を低減することは、咳に伴う逆説的作用の低減に寄与する。

【0043】

好適な錯化剤としては、EDTA及びエドト酸二ナトリウムなどのその塩が挙げられるが、これらに限定はされない。上記噴霧用チオトロピウム組成物は、約0.001% w/wの錯化剤、約0.01% w/wの錯化剤、または約0.02%の錯化剤を含有していてもよい。上記噴霧用チオトロピウム組成物は、約0.01 mg/mLの錯化剤、約0.1 mg/mLの錯化剤、または約0.2 mg/mLの錯化剤を含有していてもよい。

10

【0044】

上記噴霧用チオトロピウム組成物は、約0.001% w/wのエドト酸二ナトリウム、約0.01% w/wのエドト酸二ナトリウム、または約0.02%のエドト酸二ナトリウムを含有していてもよい。上記噴霧用チオトロピウム組成物は、約0.01 mg/mLのエドト酸二ナトリウム、約0.1 mg/mLのエドト酸二ナトリウム、または約0.2 mg/mLのエドト酸二ナトリウムを含有していてもよい。

20

【0045】

噴霧用組成物は、

- (i) チオトロピウムまたはその薬学的に許容される塩と、
- (ii) 水と

を含有していてもよく、防腐剤、錯化剤、またはその両方を含まないか、または実質的に含まない。好ましい一実施形態において、上記組成物は防腐剤及び錯化剤を含まないか、または実質的に含まない。

【0046】

上記噴霧用組成物のpHは、約2.0~約6.0、例えば約2.0~約4.0であってよい。臭化チオトロピウム組成物の好ましいpH範囲は、約2.0~約4.5、例えば約2.5~3.5、または約2.7~約3.2である。上記噴霧用組成物中のチオトロピウム塩の長期安定性のためには、低いpHレベル、例えば約3.2より低いレベルが好ましい。別の実施形態において、上記噴霧用組成物のpHは約2.2~約2.9である。上記pHは、1種または複数種の薬学的に許容される酸を添加することによって調整することができる。好適な薬学的に許容される酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、及びリン酸、ならびに上記のいずれかの任意の組合せなどの無機酸が挙げられるが、これらに限定はされない。他の好適な薬学的に許容される酸の例としては、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、及び上記のいずれかの任意の組合せなどの有機酸が挙げられるが、これらに限定はされない。一実施形態において、上記pHは1N塩酸または1N硫酸を用いて調整される。別の実施形態において、上記pHは、アスコルビン酸、フマル酸、及びクエン酸から選択される1種または複数種の有機酸を用いて調整される。好ましい有機酸はクエン酸である。所望であれば、特に、酸であって、それらの酸性化特性に加えて他の特性も有する上記の酸、例えばクエン酸またはアスコルビン酸などの、例えば香味料または抗酸化剤として作用する酸の場合には、上記の酸の混合物を用いてもよい。上記噴霧用組成物は、pHを制御するために、約0.1~約1.0% (w/w)の濃度でクエン酸ナトリウム、及び約0.1~1.0% (w/w)の濃度でクエン酸を含有していてもよい。

30

40

【0047】

特定の実施形態において、上記チオトロピウム噴霧用組成物のpHは、約2.0~約6.0、好ましくは約2.0~約4.5、より好ましくは約2.5~約3.5、例えば約2

50

．5～約3．0であってよい。上記チオトロピウム噴霧用組成物のpHは、約2．5、約2．6、約2．7、約2．8、約2．9、約3．0、約3．1、約3．2、約3．3、約3．4、または約3．5であってよい。好ましい一実施形態において、上記pHは約2．7である。

【0048】

上記噴霧用組成物は任意選択で緩衝液を含んでいてもよい。約2．0～約8．0のpH範囲の一般的及び生物学的緩衝液としては、酢酸、バルビタール、ホウ酸、ブリティン・ロビンソン、カコジル酸、クエン酸、コリジン、ギ酸、マレイン酸、マッキルベイン、リン酸、prideaux-Ward、コハク酸、クエン酸-リン酸-ホウ酸(Teorell-Stanhagen)、veronal acetate、MES、BIS-TRIS、ADA、ACES、PIPES、MOPSO、BIS-TRISプロパン、BES、MOPS、TES、HEPES、DIPSO、MOBS、TAPSO、TRIZMA、HEPPSO、POPSO、TEA、EPPS、TRICINE、GLY-GLY、BICINE、HEPBS、TAPS、及びAMPD緩衝液が挙げられるが、これらに限定はされない。

10

【0049】

上記噴霧用組成物の重量モル浸透圧濃度は、約200～500mOsm/kgであってよい。上記噴霧用組成物は、イオン性塩(例えば、約0．0001%w/v～約264%w/vのイオン性塩)などの等張化剤を含んでいてもよい。好適な等張化剤としては、炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、乳酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、硫酸アンモニウム、アスコルビン酸、酒石酸ナトリウムビスマス(bismuth sodium tartrate)、ホウ酸、塩化カルシウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、クエン酸、デキストロース、ジエタノールアミン、ジメチルスルホキシド、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム-水和物、フルオレセインナトリウム、フルクトース、ガラクトース、グリセリン、乳酸、ラクトース、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、マンニトール、ポリエチレングリコール、酢酸カリウム、塩素酸カリウム、塩化カリウム、ヨウ化カリウム、硝酸カリウム、リン酸カリウム、硫酸カリウム、プロピレングリコール、硝酸銀、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、臭化ナトリウム、カコジル酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、乳酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、硝酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、コハク酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ソルビトール、スクロース、酒石酸、トリエタノールアミン、尿素、ウレタン、ウリジン、硫酸亜鉛、及び上記のいずれかの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定はされない。

20

30

【0050】

上記噴霧用組成物は浸透圧調整剤を含んでいてもよい。好適な浸透圧調整剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化亜鉛、塩化カルシウム、及び上記のいずれかの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定はされない。他の浸透圧調整剤としては、マンニトール、グリセリン、デキストロース、及び上記のいずれかの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定はされない。

40

【0051】

上記噴霧用組成物中の上記薬学的に許容されるビヒクルとしては、水及び任意選択で共溶媒が挙げられる。吸入に適し、且つ共溶媒と水との混合物中にチオトロピウム(またはその塩)を溶解または可溶化することができる任意の共溶媒を用いることができる。好適な共溶媒の例としては、例えば、アルコール、エーテル、炭化水素、及びペルフルオロカーボンが挙げられる。上記共溶媒は短鎖極性アルコールであることが好ましい。上記共溶媒は、エタノールまたはイソプロパノールなどの、1～6の炭素原子を有する脂肪族アルコールであることがより好ましい。好ましい共溶媒はエタノールである。好適な炭化水素

50

の非限定的な例としては、*n*-ブタン、イソブタン、ペンタン、ネオペンタン、及びイソペンタンが挙げられる。好適なエーテルの非限定的な例としては、ジメチルエーテル及びジエチルエーテルが挙げられる。好適なペルフルオロカーボンの非限定的な例としては、ペルフルオロプロパン、ペルフルオロブタン、ペルフルオロシクロブタン、及びペルフルオロペンタンが挙げられる。

【0052】

好適な界面活性剤としては、 C_{5-20} 脂肪アルコール、 C_{5-20} 脂肪酸、 C_{5-20} 脂肪酸エステル、レシチン、グリセリド、プロピレングリコールエステル、ポリオキシエチレン、ポリソルベート、ソルビタンエステル、炭水化物、及び上記のいずれかの任意の組み合わせが挙げられる。 C_{5-20} 脂肪酸、上記 C_{5-20} 脂肪酸のプロピレングリ

10

【0053】

好適な抗酸化剤としては、アスコルビン酸、ビタミンA、ビタミンE、トコフェロール、及び上記のいずれかの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定はされない。

【0054】

上記組成物の容積は、約 0.1 ml ~ 約 5 ml、例えば約 1 ml ~ 約 3 ml、または約 1.5 ml ~ 約 2.5 ml であってよい。別の実施形態において、上記組成物の容積は、

20

【0055】

噴霧器を用いる投与に適した噴霧用組成物は、上記噴霧用溶液の 100% の総重量を基準として、

(a) 約 0.0005% ~ 約 0.008% w/w のチオトロピウムまたはその薬学的に許容される塩（例えば臭化チオトロピウム）と、

(b) 約 0% ~ 約 0.008% w/w の EDTA 二ナトリウムと、

(c) 約 0% ~ 約 0.9% w/w の塩化ナトリウムと、

(d) 水と

30

から本質的になり、該組成物の pH は約 2 ~ 約 4（例えば約 2.7）である。

【0056】

上記噴霧用組成物は、

約 0.002% ~ 約 0.01% w/w のチオトロピウムまたはその薬学的に許容される塩（例えば臭化チオトロピウム）と、

約 0% ~ 約 0.01% w/w の EDTA と、

約 0.9% w/w の塩化ナトリウムと

を含んでもよく、塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤を実質的に含まず、且つ該組成物の pH は約 2.0 ~ 約 4.0 の範囲である。

40

【0057】

一実施形態において、上記噴霧用組成物は、

(a) 約 10 ~ 約 80 μ g の臭化チオトロピウムと、

(b) 約 0.9% w/w の塩化ナトリウムと、

(c) 約 0.001% w/w のエデト酸二ナトリウムと、

(d) 塩酸と、

(e) 水と

を含む。上記組成物の pH は、好ましくは約 2.7 である。一実施形態において、上記噴霧用組成物の容積は 2 mL である。別の実施形態において、上記噴霧用組成物は、

50

- (a) 約 10 ~ 約 80 μg の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 18,000 μg の塩化ナトリウムと、
- (c) 20 μg のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含む。上記組成物の容積はまた、約 0.1 ml ~ 約 5 ml、例えば約 1 ml ~ 約 3 ml、または約 1.5 ml ~ 約 2.5 ml であってもよい。別の実施形態において、上記組成物の容積は、約 0.05 ml ~ 約 1.0 ml、例えば約 0.1 ml ~ 約 0.9 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.8 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.7 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.6 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.5 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.4 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.3 ml、または約 0.1 ml ~ 約 0.2 ml である。

10

【0058】

- 一実施形態において、上記噴霧用組成物は、
- (a) 約 10 ~ 約 80 μg の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 0.9 % w/w の塩化ナトリウムと、
- (c) 約 0.01 % w/w のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含む。上記組成物の pH は、好ましくは約 2.7 である。一実施形態において、上記噴霧用組成物の容積は 2 mL である。別の実施形態において、上記噴霧用組成物は、

20

- (a) 約 10 ~ 約 80 μg の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 18,000 μg の塩化ナトリウムと、
- (c) 200 μg のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含む。上記組成物の容積はまた、約 0.1 ml ~ 約 5 ml、例えば約 1 ml ~ 約 3 ml、または約 1.5 ml ~ 約 2.5 ml であってもよい。別の実施形態において、上記組成物の容積は、約 0.05 ml ~ 約 1.0 ml、例えば約 0.1 ml ~ 約 0.9 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.8 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.7 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.6 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.5 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.4 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.3 ml、または約 0.1 ml ~ 約 0.2 ml である。

30

【0059】

- 別の実施形態において、上記噴霧用組成物は、
- (a) 約 10 ~ 約 80 μg の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 0.9 % w/w の塩化ナトリウムと、
- (c) 約 0.02 % w/w のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含む。上記組成物の pH は、好ましくは約 2.7 である。一実施形態において、上記噴霧用組成物の容積は 2 mL である。別の実施形態において、上記噴霧用組成物は、

40

- (a) 約 10 ~ 約 80 μg の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 18,000 μg の塩化ナトリウムと、
- (c) 400 μg のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含む。上記組成物の容積はまた、約 0.1 ml ~ 約 5 ml、例えば約 1 ml ~ 約 3 ml、または約 1.5 ml ~ 約 2.5 ml であってもよい。別の実施形態において、上記組成物の容積は約 0.05 ml ~ 約 1.0 ml、例えば約 0.1 ml ~ 約 0.9 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.8 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.7 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.6 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.5 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.4 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.3 ml

50

、または約 0.1 ml ~ 約 0.2 ml である。

【0060】

別の実施形態において、上記噴霧用組成物は、

- (a) 約 10 ~ 約 80 μg の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 0.9 % w/w の塩化ナトリウムと、
- (c) 約 0.05 % w/w のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含む。上記組成物の pH は、好ましくは約 2.7 である。一実施形態において、上記噴霧用組成物の容積は 2 mL である。上記組成物の容積はまた、約 0.1 ml ~ 約 5 ml、例えば約 1 ml ~ 約 3 ml、または約 1.5 ml ~ 約 2.5 ml であってもよい。別の実施形態において、上記組成物の容積は約 0.05 ml ~ 約 1.0 ml、例えば約 0.1 ml ~ 約 0.9 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.8 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.7 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.6 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.5 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.4 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.3 ml、または約 0.1 ml ~ 約 0.2 ml である。

10

【0061】

更に別の実施形態は、振動メッシュ噴霧器によって噴霧用組成物を投与することを含む、COPD などの炎症性または閉塞性気道疾患の治療方法であって、上記噴霧用組成物が、

- (a) 約 10 ~ 約 80 μg の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 0.9 % w/w の塩化ナトリウムと、
- (c) 約 0.001 % w/w のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

20

を含む、上記方法である。上記組成物の pH は、好ましくは約 2.7 である。一実施形態において、上記噴霧用組成物の容積は 2 mL である。別の実施形態において、上記噴霧用組成物は、

- (a) 約 10 ~ 約 80 μg の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 18,000 μg の塩化ナトリウムと、
- (c) 20 μg のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

30

を含む。上記組成物の容積はまた、約 0.1 ml ~ 約 5 ml、例えば約 1 ml ~ 約 3 ml、または約 1.5 ml ~ 約 2.5 ml であってもよい。別の実施形態において、上記組成物の容積は約 0.05 ml ~ 約 1.0 ml、例えば約 0.1 ml ~ 約 0.9 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.8 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.7 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.6 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.5 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.4 ml、約 0.1 ml ~ 約 0.3 ml、または約 0.1 ml ~ 約 0.2 ml である。

【0062】

更に別の実施形態は、振動メッシュ噴霧器によって噴霧用組成物を投与することを含む、COPD などの炎症性または閉塞性気道疾患の治療方法であって、上記噴霧用組成物が、

40

- (a) 約 10 ~ 約 80 μg の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 0.9 % w/w の塩化ナトリウムと、
- (c) 約 0.01 % w/w のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含む、上記方法である。上記組成物の pH は、好ましくは約 2.7 である。一実施形態において、上記噴霧用組成物の容積は 2 mL である。別の実施形態において、上記噴霧用組成物は、

50

- (a) 約 1 0 ~ 約 8 0 μ g の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 1 8 , 0 0 0 μ g の塩化ナトリウムと、
- (c) 2 0 0 μ g のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含む。上記組成物の容積はまた、約 0 . 1 m l ~ 約 5 m l 、例えば約 1 m l ~ 約 3 m l 、または約 1 . 5 m l ~ 約 2 . 5 m l であってもよい。別の実施形態において、上記組成物の容積は約 0 . 0 5 m l ~ 約 1 . 0 m l 、例えば約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 9 m l 、約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 8 m l 、約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 7 m l 、約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 6 m l 、約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 5 m l 、約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 4 m l 、約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 3 m l 、または約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 2 m l である。

10

【 0 0 6 3 】

更に別の実施形態は、振動メッシュ噴霧器によって噴霧用組成物を投与することを含む、COPDなどの炎症性または閉塞性気道疾患の治療方法であって、上記噴霧用組成物が、

- (a) 約 1 0 ~ 約 8 0 μ g の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 0 . 9 % w / w の塩化ナトリウムと、
- (c) 約 0 . 0 2 % w / w のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

20

を含む、上記方法である。上記組成物のpHは、好ましくは約 2 . 7 である。一実施形態において、上記噴霧用組成物の容積は 2 m l である。別の実施形態において、上記噴霧用組成物は、

- (a) 約 1 0 ~ 約 8 0 μ g の臭化チオトロピウムと、
- (b) 約 1 8 , 0 0 0 μ g の塩化ナトリウムと、
- (c) 4 0 0 μ g のエデト酸二ナトリウムと、
- (d) 塩酸と、
- (e) 水と

を含む。上記組成物の容積はまた、約 0 . 1 m l ~ 約 5 m l 、例えば約 1 m l ~ 約 3 m l 、または約 1 . 5 m l ~ 約 2 . 5 m l であってもよい。別の実施形態において、上記組成物の容積は約 0 . 0 5 m l ~ 約 1 . 0 m l 、例えば約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 9 m l 、約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 8 m l 、約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 7 m l 、約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 6 m l 、約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 5 m l 、約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 4 m l 、約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 3 m l 、または約 0 . 1 m l ~ 約 0 . 2 m l である。

30

【 0 0 6 4 】

本明細書において提供される噴霧用組成物の保存寿命は長期であってよい、すなわち上記組成物は長期の保存の間に安定である。上記噴霧用組成物は、適宜のLDPE容器、環状オレフィンポリマー容器、環状オレフィンコポリマー容器、またはガラス容器中、25で3ヶ月もしくは6ヶ月間または1、2、もしくは3年間貯蔵した後に、該組成物中に、チオトロピウムまたはその塩の初期の量の約 8 0 % 超、例えば約 8 5 % 超、約 9 0 % 超、約 9 5 % 超、または約 9 8 % 超を含有していてもよい。上記安定性はアレニウス速度論を用いて測定することができる。

40

【 0 0 6 5 】

上記噴霧用組成物は予め充填された容器に収納してもよい。

【 0 0 6 6 】

上記噴霧用組成物は、単位用量の低密度ポリエチレン(LDPE)容器、ポリプロピレン容器、または環状ポリオレフィン容器に収納してもよい。それぞれの単位用量容器を金属箔袋に入れてもよく、それぞれの金属箔袋は2以上の単位用量容器を収納していてもよい。単位用量容器を収納したそれぞれの金属箔袋を、棚置用のカートンに入れてもよい。

【 0 0 6 7 】

50

噴霧器装置

上記噴霧用組成物と共に使用するのに好適な噴霧器装置としては、ジェット噴霧器、超音波噴霧器、メッシュ噴霧器、及び呼吸作動型噴霧器、より好ましくはメッシュ噴霧器が挙げられる。

【0068】

ジェット噴霧器は、気流をベンチュリノズルに通して液体を噴霧することによって動作する。気体によって生じる負圧により、リザーバから流入する液体の速度が増加する。ジェット用の開口部の後ろに配置された邪魔板があり、液滴径を更に低減する。ジェット噴霧器の利点は、取り扱いが容易で、設計が堅牢なことである。しかしながら、ジェット噴霧器は騒音があり、噴霧時間が長い。市販のジェット噴霧器としては、Acorn-I (登録商標)、Acorn-II (登録商標)、AquaTower (登録商標)、AVA-NEB (登録商標)、Cirrhus (登録商標)、Dart (登録商標)、Devilbiss 646 (登録商標)、Downdraft (登録商標)、Fan Jet (登録商標)、MB-5 (登録商標)、Misty Neb (登録商標)、PARILC JET (登録商標)、PARI-JET (登録商標)、Salter 8900 (登録商標)、Sidestream (登録商標)、Updraft-II (登録商標)、及びWhisper Jet (登録商標)が挙げられる。

10

【0069】

超音波噴霧器は圧電結晶技術に基づいて動作する。簡単に説明すると、超音波噴霧器は、高周波で振動してエアロゾルを生成する圧電結晶を備える。しかしながら、超音波噴霧器は、装置の加熱（これにより超音波噴霧器は熱に不安定な活性薬剤に対して不向きとなる）、残留量が多いこと、及び粘性溶液を噴霧できないことなどの制限を抱えている。市販の超音波噴霧器としては、Devilbiss-Pulmosonic (登録商標)、Rhone Poulenc-Rorer-Fisoneb (登録商標)、Omron NE-U1 (登録商標)、及びBeurer Nebulizer IH30 (登録商標)が挙げられる。

20

【0070】

メッシュ噴霧器は比較的新しい装置であり、上記ジェット噴霧器及び超音波噴霧器に対して多くの利点がある。この噴霧器は一般に、メッシュ板、または精密に開けられた孔であって、該孔の径がエアロゾル化した液滴の径を制御する上記孔を有する有孔板を使用する。圧電素子が上記メッシュ板と接触しており、このメッシュ板が電流の供給時に振動する。上記噴霧用組成物は上記メッシュと直接接触しており、該メッシュは振動時に当該の液体をエアロゾルの液滴に変換し、これを患者が吸入することができる。上記振動の結果として濃厚なエアロゾルが生成され、これを患者に投与することができる。メッシュ噴霧器は、静的メッシュ噴霧器または振動メッシュ噴霧器のいずれかであってよい。静的メッシュ噴霧器は、超音波トランスデューサーによって発生した振動の下で静的メッシュを通して液体を押し出す。振動メッシュ噴霧器は、メッシュの振動またはメッシュの変形を用いてエアロゾルを発生させる。市販のメッシュ噴霧器としては、OmronのMicro Air (登録商標)、Respironicsのi-Neb (登録商標)、ActivaeroのAkita (登録商標)、AerogenのAeroNeb Go (登録商標)、AeroNeb Pro (登録商標)、AeroNeb Solo (登録商標)、及びAerovectのAerovect Rx (登録商標)が挙げられる。

30

40

【0071】

噴霧器装置によって投与される場合、上記噴霧用組成物により、約0.25 µg/分～約20 µg/分の吸入用量送達速度が達成されてもよい。

【0072】

振動メッシュ噴霧器によって投与される上記噴霧用組成物は、約1～約3の、上記噴霧用組成物の放出された液滴の径分布の幾何標準偏差を有するエアロゾルを与えてもよい。

【0073】

振動メッシュ噴霧器によって投与される上記噴霧用組成物は、約2.5ミクロン～約1

50

0.5ミクロンの、上記噴霧用組成物の液滴の空気力学的質量中央径を有するエアロゾルを与えてもよい。

【0074】

振動メッシュ噴霧器によるチオトロピウムの噴霧用組成物の投与方法であって、上記組成物が、約1mcg～約100mcgのチオトロピウムを含み、振動メッシュ噴霧器により投与される場合に、約2.5ミクロン～約10.5ミクロンの空気力学的質量中央径、及び約1～約3の放出された液滴の分布の幾何標準偏差を有するエアロゾルを与える上記方法。

【0075】

振動メッシュ噴霧器によって投与される上記噴霧用組成物は、10%以上の微粒子用量を与えてもよい。

10

【0076】

振動メッシュ噴霧器中で上記噴霧用組成物を投与することによって得られる微粒子分率は、約10%～約60%であってよい。

【0077】

本発明の噴霧用組成物は、振動メッシュ噴霧器によって呼吸シミュレータ(BRS)に投与される場合に、約10%～約70%の送達用量を示す。

【0078】

本発明の噴霧用組成物は、振動メッシュ噴霧器によって投与される場合に、D10が約5ミクロン以下、D50が約10ミクロン以下、D90が約20ミクロン以下、且つスパン $[(D90 - D10) / D50]$ が約5以下である液滴径分布を示す。

20

【0079】

上記噴霧用組成物を上記噴霧器装置から噴霧するのに要する時間は約1～約15分であってよい。

【0080】

定義

本明細書全体を通して、語「含む(comprise)」及び「含む(include)」、「ならびに「含む(contains)」、「含む(comprising)」、「含む(includes)」、「含む(including)」などの変化形は、文脈上別段の必要がない限り、非排他的に解釈されるべきものであることを理解されたい。すなわち、これらの語の使用は、具体的に記載されていない1または複数の要素を包含することを含意していてもよい。

30

【0081】

用語「対象」はヒトを含むが、これに限定はされない。

【0082】

治療薬を用いて適応症を治療するための治療薬の「有効量」は、臨床医及び当業者によって認知されるはずであり、該有効量は、治療しようとする疾病、あるいは予防しようとする疾病の1または複数の症状を治療、軽減、緩和、改善、排除、または予防するのに有効な、さもなければ、上記疾病またはその影響における臨床的に認識可能な好ましい変化を生じさせるのに有効な量を含む。

40

【0083】

「吸入用量送達速度」とは、吸入用量の当該薬物が噴霧され、投与され、且つ患者の肺に送達される速度である。

【0084】

用語「幾何標準偏差」とは、当該粒度データに対して最も適合する対数正規関数の幾何学的幅である。

【0085】

用語「空気力学的質量中央径」とは、一般的には多分散母集団中の、複数の粒子の空気力学的中央径である。「空気力学的径」とは、一般的には空気中で、ある粉体と同一の沈降速度を有する単位密度球の径であり、したがって、エアロゾル化された粉体または他の

50

分散粒子または粒子製剤を、その沈降挙動に関してキャラクタライズするのに有用な方法である。上記空気力学的径は、粒子または粒子の形状、密度、及び粒子または粒子の物理的径を包含する。本明細書においては、文脈上別段の指示がない限り、MMA Dはカスケードインパクション法によって測定される。

【0086】

用語「微粒子用量」とは、< 5ミクロンの空気力学的径を有する当該エアロゾル化された薬物粒子の、 μg または全用量の百分率で表された用量である。

【0087】

用語「微粒子分率」とは、微粒子用量の取り出された全用量に対する比である。

【0088】

用語「D10」とは、粒子の母集団の10%がその値よりも下に存在する粒径値である。

10

【0089】

用語「D50」とは、母集団の50%がその値よりも下に存在し、母集団の50%がその値よりも上に存在する粒径値である。

【0090】

用語「D90」とは、母集団の90%がその値よりも下に存在する粒径値である。

【0091】

用語「重量基準」とは、当該噴霧用組成物の全重量の「% w / w」を指す。

20

【実施例】

【0092】

以下の実施例は本発明を更に例証するが、限定するものではない。

【0093】

実施例 1

【表 1】

資料 番号	成分	量($\mu\text{g}/2\text{ml}$)			
		10 $\mu\text{g}/2\text{ml}$	20 $\mu\text{g}/2\text{ml}$	40 $\mu\text{g}/2\text{ml}$	80 $\mu\text{g}/2\text{ml}$
1	吸入投与用臭化チオトロピウム	10	20	40	80
2	米国薬局方塩化ナトリウム	18000	18000	18000	18000
3	米国薬局方エデト酸二ナトリウム	20	20	20	20
4	米国薬局方塩酸、0.5N HCl 溶液として	pH2.7 とするための適量	pH2.7 とするための適量	pH2.7 とするための適量	pH2.7 とするための適量
5	米国薬局方注射用水	2mL とするための適量	2mL とするための適量	2mL とするための適量	2mL とするための適量

30

40

製造方法：

1. 製造用容器にバッチ量の85%の注射用水(WFI)を採取する。WFIを20 ~

50

25 に冷却する。

2. 上記に攪拌下でバッチ量の塩化ナトリウムを添加し、溶解する。溶液の透明性を確認する。

3. 上記に攪拌下でバッチ量のエデト酸二ナトリウムを添加し、溶解する。溶液の透明性を確認する。

4. pHを確認し、0.5N HCl溶液を用いてpHを2.7に調整する。

5. 上記に攪拌下でバッチ量の臭化チオトロピウム無水物を添加し、溶解する。溶液の透明性を確認する。

6. バルクの容積まで補充する。分析用のバルク試料を送付する。

7. 0.22 μmのPVDFフィルターを通してバルクをろ過する。

8. LDPEバイアルにバルクを充填する。

10

【0094】

上記に例示した組成物の内容物を、Omron Micro Air NE-U22などの振動メッシュ噴霧器のリザーバに注ぎ込んだ。次いで、これらの組成物を次世代インパクター(NGI)装置を用いて評価した。NGI装置は気道のいくつかの構成要素を模擬している。NGI装置から得られるデータは、気道の種々の部分に沈着する薬物の割合を表したものである。これにより、嚥下された薬物対吸入された薬物の比、装置内に残留した薬物と標的部位に到達した薬物の比の推定値が得られる。評価尺度としては、微粒子分率(FPF)、微粒子用量(FPD)、空気力学的質量中央径(MMAD)、幾何標準偏差(GSD)などが挙げられるが、これらに限定はされない。以下の表は、Omron

20

【表2】

番号	10 μg/2mL		20 μg/2mL		40 μg/2mL		80 μg/2mL	
	%	μg	%	μg	%	μg	%	μg
NGIにより測定した 送達用量	74	7.4	78	15.66	82.04	32.82	89.91	71.93
物質収支	95.31	9.53	91.99	18.4	100.59	40.23	97.43	77.95
FPD	24.27	2.43	26.14	5.23	26.55	10.62	28.32	22.66
FPF	32.8		33.52		32.37		31.5	
ISM(ステージ1か らMOC)		7.31		15.41		31.24		69.36
MMAD(μm)	6.637		6.579		6.547		6.749	
GSD	1.958		1.902		1.879		1.860	
噴霧時間(分)	8		4.5		4.5~5		4	
カップ中の残量(%)	約27		約21		約26		約22	

30

40

【0095】

実施例2

【表 3】

資料 番号	成分	量(μg/2ml)			
		10 μg/2ml	20 μg/2ml	40 μg/2ml	80 μg/2ml
1	吸入投与用臭化チオ トロピウム	12.04	24.07	48.14	96.29
2	米国薬局方塩化ナト リウム	18000.00	18000.00	18000.00	18000.00
3	米国薬局方エデト酸 二ナトリウム	400.00	400.00	400.00	400.00
4	米国薬局方塩酸、 0.5N HCl 溶液とし て	pH を調整す るための適量	pH を調整す るための適量	pH を調整す るための適量	pH を調整す るための適量
5	米国薬局方注射用水	2mL とするた めの適量	2mL とするた めの適量	2mL とするた めの適量	2mL とするた めの適量

10

20

製造方法：

1. バッチ量の 85% の注射用水を採取する。注射用水を 20 ~ 25 に冷却する。
2. 上記に攪拌下で塩化ナトリウムを添加し、溶解する。溶液の透明性を確認する。
3. 上記に攪拌下でエデト酸二ナトリウムを添加し、溶解する。溶液の透明性を確認する。
4. pH を確認し、1N HCl 溶液を用いて pH を 2.7 に調整する。
5. 上記に攪拌下で臭化チオトロピウム無水物を添加し、溶解する。溶液の透明性を確認する。
6. バルクの容積まで補充する。
7. 0.22 μ の PVD F フィルターを通してバルクをろ過する。
8. LDPE バイアルへのバルクの充填。

30

【0096】

上記の実施例 2 に例示した組成物の内容物を種々の振動メッシュ噴霧器のリザーバに注ぎ込み、次いで次世代インパクター (NGI) 装置を用いて送達を評価した。

【表 4】

番号	10 $\mu\text{g}/2\text{mL}$					
	装置 1		装置 2		装置 3	
	μg	%	μg	%	μg	%
NGI により測定した 送達用量	7.73	98.1	8.75	99.10	9.38	93.80
物質収支	9.81	77.30	9.91	87.50	9.82	98.20
FPD	4.13	41.29	3.46	34.57	4.36	43.60
FPF	-	53.14	-	39.51	-	46.48
MMAD(μm)	4.62		5.77		5.13	
GSD	1.99		1.93		1.68	
噴霧時間(分)	3分		7分		10分	

10

20

【表 5】

番号	40 $\mu\text{g}/2\text{mL}$							
	装置 1		装置 2		装置 3		装置 4	
	μg	%	μg	%	μg	%	μg	%
NGI により測定した 送達用量	28.74	92.60	34.06	96.48	36.21	90.53	18.95	47.38
物質収支	37.04	71.85	38.59	85.15	37.62	94.05	38.96	97.40
FPD	16.06	40.15	13.83	34.57	18.26	45.65	11.31	28.26
FPF	-	55.89	-	40.60	-	50.43	-	59.66
MMAD(μm)	4.45		5.67		4.87		3.84	
GSD	2.01		1.88		1.72		2.39	
噴霧時間(分)	3分		7分		10分		4分	

30

40

【 0 0 9 7 】

上記の実施例 2 に例示した組成物の内容物を種々の振動メッシュ噴霧器のリザーバに注ぎ込み、次いで呼吸シミュレータ (B R S) 装置を用いて送達を評価した。

【表 6】

強度	装置	全送達用量		カップ中の残量	
		μg	%	μg	%
10 $\mu\text{g}/2\text{ml}$	装置 1	3.15	31.50	3.20	31.20
	装置 2	2.9	29.4	2.3	23.4
	装置 3	3.65	36.50	2.28	22.8
40 $\mu\text{g}/2\text{ml}$	装置 1	12.70	31.70	11.40	28.60
	装置 2	11.2	28.0	8.3	20.7
	装置 3	14.4	36	6.38	16.0
	装置 4	5.5	13.7	26.2	65.4

10

【 0 0 9 8 】

上記噴霧用組成物の液滴径分布を分析した。3種の異なる振動メッシュ噴霧器の結果を以下に示す。

20

装置 1 :

【表 7】

番号	D10(μm)	D50(μm)	D90(μm)	スパン
1	1.818	4.197	8.69	1.638
2	1.821	4.175	8.63	1.630
3	1.843	4.304	8.97	1.655
4	1.815	4.227	8.83	1.660
5	1.824	4.240	8.82	1.651
6	1.815	4.223	8.81	1.656
7	1.822	4.194	8.69	1.637
8	1.829	4.219	8.76	1.642
9	1.834	4.326	9.12	1.684
10	1.823	4.271	8.94	1.667
平均値	1.824	4.238	8.83	1.652
相対標準偏差(%)	0.48	1.15	1.69	0.98
最大値	1.843	4.326	9.12	1.684
最小値	1.815	4.175	8.63	1.630

30

40

装置 2 :

【表 8】

番号	D10(μm)	D50(μm)	D90(μm)	スパン
1	2.564	5.915	11.75	1.553
2	2.518	5.929	11.90	1.582
3	2.454	5.831	11.79	1.601
4	2.253	5.554	11.33	1.635
5	2.335	5.646	11.43	1.611
6	2.252	5.482	11.15	1.624
7	2.313	5.608	11.39	1.619
8	2.342	5.644	11.45	1.614
9	2.265	5.497	11.22	1.629
10	2.100	5.306	11.13	1.701
平均値	2.340	5.641	11.45	1.617
相对標準偏差(%)	5.95	3.55	2.39	2.37
最大値	2.564	5.929	11.90	1.701
最小値	2.100	5.306	11.13	1.553

10

20

装置 3 :

【表 9】

番号	D10(μm)	D50(μm)	D90(μm)	スパン
1	2.834	6.991	14.71	1.698
2	2.550	5.717	11.66	1.593
3	2.616	5.795	11.64	1.558
4	2.346	5.846	12.53	1.742
5	2.452	6.525	14.23	1.805
6	2.470	5.508	11.06	1.559
7	2.572	5.834	11.90	1.599
8	2.634	6.121	12.71	1.645
9	2.496	6.296	13.57	1.759
10	2.326	5.460	11.27	1.638
平均値	2.530	6.009	12.53	1.660
相対標準偏差(%)	5.88	7.97	10.11	5.26
最大値	2.834	6.991	14.71	1.805
最小値	2.326	5.460	11.06	1.558

10

20

【 0 0 9 9 】

略語：

N G I = 次世代インパクター

M O C = マイクロオリフィスコレクター

F P D = 微粒子用量

F P F = 微粒子分率

I S M = インパクターで径を測定した粒子の質量

M M A D = 空気力学的質量中央径

G S D = 幾何標準偏差

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 17/61969
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(B) - A61K 9/16, A61K 9/00, A61K 31/439 (2018.01) CPC - A61K 9/1688, A61K 9/14, A61K 9/145, A61K 9/0075, A61K 31/439		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/178019 A1 (NORTON HEALTHCARE LTD) 10 November 2016 (10.11.2016) pg 1, ln 1-10; pg 3, ln 19-36; pg 6, ln 6-21; claim 26	1, 3/(1), 15 and 17/(15)
X	US 2007/0020196 A1 (Pipkin et al.) 25 January 2007 (25.01.2007) para [0064], [0084], [0085], [0108], [0139], [0189], [0205], claims 1, 2, 5	2, 3/(2), 16 and 17/(16)
A	US 2015/0141481 A1 (Sunovion Respiratory Development, Inc.) 21 May 2015 (21.05.2015) entire document	1-3, 15-17
A	US 2013/0303498 A1 (CyDex Pharmaceuticals, Inc.) 14 November 2013 (14.11.2013) entire document	1-3, 15-17
A	US 2004/0019073 A1 (Drechsel et al.) 29 January 2004 (29.01.2004) entire document	1-3, 15-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 January 2018		Date of mailing of the international search report 30 JAN 2018
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/61969

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

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 4-14, 18-29
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/18 (2006.01) A 6 1 K 47/18

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

(72) 発明者 フランシスカス・コッペンハーゲン
 アメリカ合衆国・フロリダ・33441・ディアフィールド・ビーチ・サウスイースト・シックスティーンズ・ストリート・819

(72) 発明者 ウルハス・アール・ドゥパッド
 インド・422101・マハーラーシュトラ・ナシーク・モトワニ・ファクトリー・ロード・シャフ・ナガール・レジデンス・1-フェーズ・コーラル・アパートメント・バングロー・ナンバー・ビー-3

(72) 発明者 ジュリアヌス・ベリー
 アメリカ合衆国・ニュージャージー・07090・ウェストフィールド・キャッスルマン・ドライブ・719

(72) 発明者 スニル・チャウダリー
 インド・422101・マハーラーシュトラ・ナシーク・アショカ・マーズ・プリヤンカ・メドウズ・バングロー・ナンバー・4

(72) 発明者 スレシュ・ラジュルカール
 インド・422101・マハーラーシュトラ・ナシーク・ジェイル・ロード・カラ・ナガール・タニシク・パーク・シー-402

(72) 発明者 チャンドラカント・ダトラク
 インド・422101・マハーラーシュトラ・ナシーク・ジェイル・ロード・ニア・チャランダス・マーケット・サドグル・クルパ・バングロー・プロット・ナンバー・9・エス・ナンバー・11 / 1-4

(72) 発明者 アルケシュ・カスリワル
 インド・431809・マハーラーシュトラ・ナーンデッド・ダーマパード・メイン・ロード・ニア・ヴィタル・マンディール・(番地なし)

Fターム(参考) 4C076 AA24 BB21 CC04 CC15 DD22 DD23 DD51 FF14 FF16 FF43
 FF51 FF61
 4C086 AA01 AA02 CB22 MA01 MA04 MA13 MA56 NA10 ZA59 ZB11