

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5421510号
(P5421510)

(45) 発行日 平成26年2月19日 (2014. 2. 19)

(24) 登録日 平成25年11月29日 (2013. 11. 29)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 9/14 (2006. 01)

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 31/192 (2006. 01)

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 31/198 (2006. 01)

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/473 (2006. 01)

A 6 1 K 31/473

A 6 1 K 31/4045 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4045

請求項の数 13 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-528195 (P2002-528195)
 (86) (22) 出願日 平成13年9月19日 (2001. 9. 19)
 (65) 公表番号 特表2004-509141 (P2004-509141A)
 (43) 公表日 平成16年3月25日 (2004. 3. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/029311
 (87) 国際公開番号 W02002/024158
 (87) 国際公開日 平成14年3月28日 (2002. 3. 28)
 審査請求日 平成20年9月16日 (2008. 9. 16)
 (31) 優先権主張番号 09/665, 252
 (32) 優先日 平成12年9月19日 (2000. 9. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 09/877, 734
 (32) 優先日 平成13年6月8日 (2001. 6. 8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512154943
 シビタス セラピューティクス, インコ
 ーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 150, チェルシー, エベレット ア
 ベニュー 190
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 中枢神経系の障害の処置における肺送達

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

パーキンソン病を有する患者における救急治療を提供するための粒子であって、該粒子は、有効量の中枢神経系に作用する抗パーキンソン病薬物を含有してなる乾燥粉末粒子を含み、該薬物は、ドパミン前駆体、ドパミン作動薬、または、これらの任意の組合せであり、該粒子は、肺への送達のために処方され、該粒子は $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 未満のタップ密度を有するものである、粒子。

【請求項 2】

前記ドパミン前駆体がレボドパ (L-Dopa) であり、前記ドパミン作動薬がカルビドパ、アポモルフィン、ロピニロール (ropinirole)、プラミペクソル (pramipexole)、ペル
 ゴリン (pergoline) またはブロモクリプチン (bromocriptine) である、請求項 1 記載の
 粒子。

【請求項 3】

$0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 未満のタップ密度を有するものである請求項 1 記載の粒子。

【請求項 4】

5 ミクロン未満の質量メジアン空気力学的直径を有するものである請求項 3 記載の粒子

【請求項 5】

3 ミクロン未満の空気力学的直径を有するものである請求項 4 記載の粒子。

【請求項 6】

5～30ミクロンの範囲の体積メジアン幾何学的直径を有するものである請求項3記載の粒子。

【請求項7】

前記薬物が粒子中に1～90重量%の範囲の量で存在するものである請求項1記載の粒子。

【請求項8】

さらにリン脂質を含有するものである請求項1記載の粒子。

【請求項9】

前記薬物が経口送達に必要なとされる用量の少なくとも2倍少ない用量で投与されることを特徴とする請求項1記載の粒子。

【請求項10】

前記薬物が10分未満に救急治療を提供する請求項1記載の粒子。

【請求項11】

前記薬物が2分未満に救急治療を提供する請求項1記載の粒子。

【請求項12】

前記粒子がレボドパ(L-Dopa)を含有し、カルビドパと同時に、または、カルビドパに続いて投与されることを特徴とする請求項1記載の粒子。

【請求項13】

前記粒子がドパミン作動薬を含有する請求項1記載の粒子。

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願

本出願は、2000年9月19日に提出された米国特許出願第09/665,252号の一部継続出願である、2001年6月8日に提出された米国特許出願第09/877,734号の継続出願である。これらの両出願の全内容は参照により本明細書に取り込まれる。

【0002】

発明の背景

パーキンソン病は、神経病理学的には基底神経節におけるドパミンニューロンの変性により特徴付けられ、神経学的には消耗性震せん、緩慢な動作、および平衡問題により特徴付けられる。100万人を超える人がパーキンソン病を患っていると推定されている。ほぼ全ての患者がドパミン前駆体であるレボドパ、すなわちL-ドパ投与を受けており、しばしばドパデカルボキシラーゼインヒビターであるカルビドパと併用される。パーキンソン病の症状は、該疾患の初期段階ではL-ドパにより充分抑制される。しかしながら、該疾患過程において、ある期間後(数ヶ月から数年であり得る)は、あまり有効でなくなる傾向がある。

【0003】

パーキンソン病患者においてL-ドパの効果が様々であるのは、少なくとも一部は、L-ドパの血漿半減期(カルビドパと同時投与した場合でさえ非常に短い傾向にあり、1～3時間の範囲である)に関連していると考えられる。該疾患の初期段階において、この因子は、標的の線条体ニューロンのドパミン貯蔵能により緩和される。L-ドパはニューロンにより取り込まれ、かつ貯蔵され、経時的に放出される。しかしながら、該疾患が進行するにつれてドパミン作用性ニューロンが変性し、ドパミン貯蔵能の低下がもたらされる。したがって、L-ドパの正の効果は、L-ドパの血漿レベルの変動にますます関連してくる。また、患者は、胃が空になったり、L-ドパの腸管摂取不良を伴う問題を発現する傾向にある。患者は、パーキンソン病症状において、ますます顕著な震え(swing)(血漿レベルが低下するときの古典的パーキンソン病症状への回帰から、L-ドパ投薬後に血漿レベルが一時的に非常に高値まで上昇するときの、いわゆる運動障害(dyskinesia)にいたる)を発現する。

【0004】

該疾患が進行するにつれて、従来のL-ドパ療法は、ますます頻繁ではあるが、より低用量での計画で行われる。多くの患者は、例えば、L-ドパを2～3時間毎に投与される。しかしながら、パーキンソン病症状の抑制において、L-ドパの頻繁な投薬は不十分であることがわかっている。また、それらは、患者にとって不便さを感じさせ、しばしばコンプライアンスが得られない。

【0005】

また、1日に6～10回ものL-ドパ投薬でさえ血漿L-ドパレベルは危険なほどなお低下し得、患者は非常に重篤なパーキンソン病症状を経験し得ることがわかっている。この場合、脳のドパミン活性を速やかに増加させるための介入治療として、さらにL-ドパが投与される。しかしながら、経口投与療法は、約30～45分間の奏効（onset）時間を伴い、その間、患者は不必要に苦しむ。また、定期的な計画投薬と介入治療との併用効果は、過剰投薬をもたらし得、これは入院を必要とし得る。例えば、ドパミン誘導性の吐気を抑制するためのドパミン受容体作動薬（アポモルフィン）の皮下投与は、しばしば末梢作用性ドパミン拮抗薬、例えばドンペリドンを必要とし、不都合で、侵襲性である。

【0006】

てんかん、パニック発作および片頭痛など（これらに限定されない）の中樞神経系（CNS）が関与する他の医学的徴候は、治療薬の迅速送達を必要とする。例えば、米国では約200万人の人がなんらかの形態のてんかんを患っており、その大部分が、数種類の異なる抗発作薬のうちの少なくとも1種の投薬を受けている。てんかん重積持続状態（より重篤なてんかんの形態）の発生数は約250000例である。また、最初の発作が一連のさらなる発作が比較的短時間内に起こることを予告する、いわゆる「群発性発作」をかなりの数の人が患っている。いくつかの報告により、慢性的に投薬を受けているにもかかわらず、すべての患者の75%は、発作の経験が継続している。処方された投薬のコンプライアンス不良は、（単独ではないが）重要な原因因子であると考えられる。発作の頻度および強度を抑制および最小化することの重要性は、発作の発生が、ニューロンの欠乏と関連しており、かつ脳内のニューロンの損失を引き起こすと考えられていることにある。

【0007】

慢性的な処置にもかかわらず、すべての患者の75%もが周期的な発作を起こし続ける。抑制不可能な発作は、多様な形態で起こる。「群発性発作」の場合、1回の発作が、一連の発作をもたらすカスケードが始まったことを全エピソードが経過する前に通知する役割をする。一部の患者においては、重篤な発作が起こる前に、患者がなんらかの主観的な感情および徴候を感知する（前兆と定義される）。両方の場合において、これらの患者には「セルフ・メディケーション（self medication）」により発作の起こりやすさを大きく低減する機会が存在する。多くの患者がそうなるように指導されるが、有効なセルフ・メディケーションを可能にするために現在利用可能な薬物は限定されている。

【0008】

米国だけで少なくとも約250万人がパニック発作に襲われるとされている。この障害は、不安の急性エピソードにより特徴付けられ、呼吸困難、めまい、心臓の動悸および恐怖感のコントロール不能をもたらす。該障害は、交感神経系（誇張された覚醒応答を伴い、アドレナリン放出および/またはアドレナリン作用性ニューロンの過剰刺激をもたらす）の問題を伴うと考えられている。現行の薬物療法では、選択的セロトニン再摂取インヒビター（SSRI）または他の抗鬱薬を、ベンゾジアゼピン類の同時使用と併用する。

【0009】

現在使用されている薬物療法の制限は、処置の開始時における有効性発現の遅れである。鬱の処置と同様、SSRIの作用の発現は数日よりむしろ数週間を要する。継続的な予防処置に対して生じる必要条件是、今度は、処置があまり有効でなくなるという重要なコンプライアンスの問題をもたらす。したがって、パニック発作の心配に対処するための処置開始時における迅速奏効治療の必要性、および該発作が起こった後、いかなる発作をもできるだけ早く阻止する処置の必要性がある。

【0010】

片頭痛に関しては、単なる血管原性 (vasogenic) の病因 / 病原が1930年代に最初に提案されたが、1980年代までには、神経原性の病因 / 病原にとって代わり、これは、片頭痛研究者の間で一時的に支持された。しかしながら、今日、血管原性要素および神経原性要素の両方が関与しており、正のフィードバックシステムとして相互作用し、各々が継続的に他方を誘発していると一般的に認識されている。関与している主な神経伝達物質としては、セロトニン (トリプタン類の作用部位)、サブスタンス P (痛みの緩和に関連するといわれている)、ヒスタミン (炎症に関連するといわれている) およびドパミンが挙げられる。片頭痛発作に関連する主な病理学には、硬膜の炎症、髄膜管を衰弱させる枝を含む、髄膜管の直径の増加、三叉脳神経の過敏が挙げられる。トリプタン類は、片頭痛病因カスケードの神経性要素および血管性要素の両方に影響するため、有効であると考えられている。片頭痛には、古典的片頭痛および普通片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛が挙げられる。

10

【0011】

スマトリプタイン (sumatriptan) の初期の研究では、静脈内 (IV) 投与すると、90%の有効率が達成されることが示された。しかしながら、有効率は、経口形態では (プラセボでは30%に対して) わずか約60%である。鼻腔内形態では、非常に変動しやすく、患者の該部分に対して訓練と技術を要することが示されており、患者の一部はこれを習得 (master) していないようである。また、該処置は口内に不快な味覚を誘導し、多くの患者が非常に不快に感じている。最近のより選択的な5HT₁受容体作動薬のいずれかがスマトリプタン (これは多くの受容体サブタイプ、例えば1B、1Dおよび1Fを刺激する) よりも有効

20

【0012】

十分な有効性を提供しないことに加えて、現行のトリプタン類投薬は、少なくとも2つの他の欠点 (1) 一部の被験体において胸の締め付け感や痛みを生じる胸筋および心筋の血管収縮; この効果はまた、高血圧患者及び他のCV患者に対して許容され得ない危険を提示する、ならびに (2) 現行の処方作用持続時間は限定的であり、多くの患者において最初の処置から約4時間後に頭痛の再発が引き起こされる、を有する。

【0013】

催眠薬の迅速奏効はまた、夜中に目覚めたり、いったん目覚めると再度眠りに就くのが困難であるのは中年から高齢者によくあるため、非常に望ましく、睡眠修正 (restoration) 療法に特に有用であり得る。

30

【0014】

例えば、躁、双極性障害、精神分裂病、食欲減退、乗物酔い、吐気などの当該技術分野で公知のCNSに関連する他の適応症もまた、その作用部位への治療薬の迅速送達が必要とされる。

【0015】

したがって、従来の治療法と少なくとも同等に有効であるが上記問題を最小化または削減する治療薬の送達方法の存在が望まれている。

【0016】

発明の概要

40

本発明は、中枢神経系 (CNS) 障害の処置方法に関する。より具体的には、本発明は、CNS 障害の処置に適した薬物を肺系に送達する方法に関し、処置の必要のある患者の気道に、有効量の治療薬を含有する粒子を投与する工程を含む。一態様において、患者は処置の迅速奏効の必要がある、例えば救急治療の必要がある; 治療薬は、患者の血流中に放出され、救急治療または迅速処置奏効を提供するのに充分短い時間間隔で治療薬作用部位に到達する。別の態様において、本発明は、CNS の障害を患う患者に、継続中の (ongoing) 非救急治療を提供することに関する。

【0017】

神経系の障害としては、例えば、パーキンソン病、てんかん性および他の発作、パニック発作、睡眠障害、片頭痛、注意欠陥多動障害、アルツハイマー病、双極性障害、強迫性

50

障害などが挙げられる。

【0018】

本発明の方法は、パーキンソン病の過程における継続中の処置において、および救急治療のために特に有用である。本発明の方法に使用される薬物または治療薬はドパミン前駆体またはドパミン作動薬、例えば、レボドパ（L-ドパ）である。

【0019】

一態様において、本発明は、処置または救急治療の必要のある患者の気道に、パーキンソン病処置のための薬物、例えば、L-ドパを投与する工程を含む、パーキンソン病の処置方法に関する。該薬物は、肺系、例えば、肺の肺泡領域に送達される。経口投与と比べ、少なくとも約2倍の投薬量低減が採用される。投薬量は、一般に、経口投与で必要とされる投薬量の約2倍～約10倍少ない。

10

【0020】

他の態様において、CNSの障害の処置方法は、処置の必要のある患者の気道に、該疾患の処置のための薬物を投与する工程を含む。該薬物は、経口投与で必要とされる投薬量の少なくとも約2倍少ない投薬量で投与され、肺系に送達される。

【0021】

本発明で用いられる投薬量はまた、一般に、例えば皮下注射、筋肉内注射、腹腔内、口内、直腸および鼻腔内などの静脈内以外の投与経路で必要とされる投薬量より少なくとも約2倍少ない。

【0022】

20

本発明は、さらに、肺系に治療投薬量の治療薬を少ない工程数で、好ましくは一回の呼吸活性化工程（breath activated step）で投与する方法に関する。本発明はまた、治療投薬量の薬物を肺系に、少ない呼吸回数で、好ましくは一回の呼吸で送達する方法に関する。該方法は、粒子の塊を有する容器から被験体の気道に粒子を投与する工程を含む。好ましくは、該容器は、少なくとも約 0.37cm^3 の体積を有し、乾燥粉末吸入器での使用に適したデザインを有し得る。少なくとも約 0.48cm^3 、 0.67cm^3 、または 0.95cm^3 の体積を有する、より大きな容器もまた使用し得る。該容器は、単回投薬量呼吸活性化乾燥粉末吸入器内に保持され得る。

【0023】

本発明の一態様において、該粒子は少なくとも約10ミリグラム（mg）の薬物を送達する。他の態様において、該粒子は、少なくとも約15、20、25、30ミリグラムの薬物を送達する。より多くの量もまた送達し得、例えば、該粒子は少なくとも約35、40または50ミリグラムの薬物を送達し得る。

30

【0024】

本発明はまた、肺系への粒子の効率的な送達のための方法に関する。一態様において、本発明は、名目粉末投薬量の少なくとも約70%、好ましくは少なくとも約80%に相当する粒子の肺系への送達に関する。本発明の別の態様では、一回の呼吸活性化工程での肺系への治療薬の送達方法は、粒子の塊を有する容器から被験体の気道に粒子を投与する工程を含み、ここで、粒子の塊の少なくとも約50%が送達される。

【0025】

40

好ましくは、気道への投与は、乾燥粉末吸入器により、または定量吸入器によるものである。本発明の粒子はまた、当該技術分野で公知のものなどの肺系への送達に適した組成物において用いられ得る。

【0026】

一態様において、本発明の方法で用いられる粒子は、肺系、特に肺泡または肺深部への治療薬の送達に適した粒子である。好ましい態様において、該粒子は、 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 未満のタップ密度を有する。別の好ましい態様では、該粒子は、少なくとも $5\mu\text{m}$ （ミクロン）、好ましくは約 $5\mu\text{m}$ ～ $30\mu\text{m}$ の幾何学（geometric）直径を有する。さらに別の好ましい態様では、該粒子は、約 $1\mu\text{m}$ ～約 $5\mu\text{m}$ の空力学的直径を有する。別の態様では、該粒子は、 $5\mu\text{m}$ よりも大きい、好ましくは約 $10\mu\text{m}$ 程度以上の質量メジアン幾何学直径（MM

50

GD)を有する。さらに別の態様では、該粒子は、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $5\text{ }\mu\text{m}$ の範囲の質量メジアン空力学的直径(MMAD)を有する。好ましい態様では、該粒子は、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $3\text{ }\mu\text{m}$ の範囲のMMADを有する。

【0027】

粒子は、治療薬を構成し得るか、または1種以上のさらなる成分をさらに含み得る。治療薬の血流への迅速放出およびその作用部位、例えば中枢神経性への送達が好ましい。本発明の一態様において、粒子は、治療薬の放出速度論を増強する物質を含有する。かかる物質の好適な例としては、ある種のリン脂質、アミノ酸、多価金属の塩と結合したカルボキシレート部位などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

好ましい態様において、凝集状態の乾燥粉末の粒子を保持するエネルギーは、吸入流速の妥当な生理学的範囲にわたって、患者の呼吸により容器内に含まれる粉末を吸入可能な粒子に解離するのに充分となっている。解離された粒子は、患者の呼吸を介して気道および/または肺深部内に高効率で浸透し、沈着し得る。

【0029】

本発明は多くの利点を有する。例えば、肺系送達は、不便な注射を伴わない即時の(on-demand)処置を提供する。治療薬の中枢神経系への選択的送達は、他の投与経路、特に従来の経口投薬計画では得られ得ない時間枠内で得られ得る。したがって、循環系への治療薬の「初回通過」で有効投薬量が作用部位へ送達され得る。本発明を実施することにより、従来の経口療法ではなお作用部位に移動している時間枠内に、症状のある患者に対して緩和がもたらされ得る。本発明の方法で用いられる低減された投薬量は、経口投薬量で得られるものと同等の血漿薬物レベルをもたらす。静脈内投与で観察されるものに近い血漿レベルが得られ得る。他の投与経路、例えば、筋肉内、皮下、腹腔内、口内、直腸および鼻腔内に対する投薬量の利点もまた得られ得る。さらに、1回または少数の工程または呼吸数で肺系に治療量の薬物が送達され得る。

【0030】

発明の詳細な説明

本発明の工程として、または本発明の部分の組み合わせとしての、本発明の特徴および他の詳細を以下により具体的に記載し、特許請求の範囲に示す。本発明の具体的な態様は例示のために示すのであって、本発明を限定するものとして示すのではないことを理解されたい。本発明の原理的特徴は、本発明の範囲を逸脱することなく種々の態様において用いられ得る。

【0031】

本発明は、一般に、CNSの障害を処置する方法に関する。特に、本発明は、薬物、治療剤または生物活性剤の肺系送達のための方法に関する。

【0032】

本発明の方法により処置され得る好ましい医学的適応症の1つは、パーキンソン病、特に該疾患の後期段階であり、この場合、救急治療を提供するために本明細書に記載の方法が特に適切である。本明細書で使用する「救急治療」は、疾患症状を低減または抑制するのを補助するための、患者への即時の迅速な薬物送達を意味する。本発明の方法はまた、CNSの障害で観察される急性窮迫状態の患者における使用に適する。他の態様において、本明細書で開示される方法および粒子は、パーキンソン病の継続中の(非救急の)処置において使用し得る。

【0033】

パーキンソン病に加え、進行性および若年性を含むミオクローヌスてんかん；複雑、部分、前頭葉、運動および感覚、ローランドおよび側頭葉のものを含む部分てんかん；良性新生児てんかん；外傷後てんかん；反射性てんかん；ランドー-クレッフナー症候群；ならびに熱性、ステイタス(status)てんかん、および持続性部分てんかん(Epilepsia Partialis Continua)を含む発作において生じるものなどのてんかん性発作の形態もまた、本発明の方法を用いて処置し得る。

【 0 0 3 4 】

注意欠陥多動障害 (ADHD) もまた、本発明の方法および製剤を用いて処置し得る。

【 0 0 3 5 】

本発明により恩恵を被り得る睡眠障害としては、睡眠不全、睡眠不足、日周期睡眠障害、過度の傾眠の障害、特発性過剰傾眠、クライン - レビン症候群、ナルコレプシー、夜間ミオクローヌス症候群、不穏下肢症候群、睡眠無呼吸症候群、睡眠開始および維持 (Sleep Initiation and Maintenance) 障害、錯眠、夜間ニオクローヌス (Nyoclonus) 症候群、夜間発作性失調症、REM 睡眠錯眠、睡眠覚醒障害、睡眠時歯ぎしりおよび睡眠 - 覚醒移行障害を含む、内因性睡眠障害が挙げられる。睡眠の中断は、しばしば午前 2 時 ~ 3 時頃に起こり、効果が約 3 ~ 4 時間持続する処置を必要とする。

10

【 0 0 3 6 】

本発明の方法により処置され得る中枢神経系の他の障害の例としては、食欲減退、乗物酔い、パニック障害または不安発作障害、吐気抑制、躁、双極性障害、精神分裂病などの、救急治療を必要とする当該技術分野で公知のものが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 3 7 】

本発明の方法により送達され得る治療薬としては、神経系の障害の救急治療において一般に処方されるものなどの医薬製剤が挙げられる。好ましい態様において、該治療薬は、ドパミン前駆体、ドパミン作動薬またはそれらの任意の組み合わせである。好ましいドパミン前駆体としては、レボドパ (L - ドパ) が挙げられる。パーキンソン病の処置において一般に投与される、本発明の方法に適し得る他の薬物としては、例えば、エトスクシミド、カルビドパ、アポモルフィン、ロピニロール (ropinirole)、プラミペクソル (pramipexole)、ペルゴリン (pergoline)、プロナオクリプチン (bronaocriptine) など (これらに限定されない) のドパミン作動薬が挙げられる。L - ドパまたは他のドパミン前駆体またはドパミン作動薬は、処置される患者において生物学的に活性である任意の形態または誘導体であり得る。

20

【 0 0 3 8 】

抗痙薬の例としては、ジアゼパム、バルプロ酸、ジバルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、フェニトインナトリウム、クロアナゼパム (cloanazepam)、プリミドン、フェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、カルバマゼピン、アモバルビタールナトリウム、メトスクシミド、メタルビタール、メフォバルビタール、メフェニトイン、フェンスクシミド、パラメタジオン、エトトイン、フェナセミド、セコバルビトール (secobarbital) ナトリウム、クロラゼパート二カリウム、トリメタジオンが挙げられるが、これらに限定されない。他の抗痙性薬物としては、例えば、アセタゾラミド、カルバマゼピン、クロルメチアゾール (chlormethiazole)、クロナゼパム、クロラゼパート二カリウム、ジアゼパム、ジメタジオン、エスタゾラム、エトスクシミド、フルナリジン、ロラゼパム、硫酸マグネシウム、メダゼパム、メラトニン、メフェニトイン、メフォバルビタール、メプロバメート、ニトラゼパム、パラアルデヒド、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、プロポフォール、リルゾール (riluzole)、チオペンタール、チレタミン (tiletamine)、トリメタジオン、バルプロ酸、ピガバトリンが挙げられる。ベンゾジアゼピン類は、好ましい薬物である。例としては、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロラゼパート二カリウム、エスタゾラム、メダゼパム、ミダゾラム、トリアゾラム、ならびにアントラマイシン、プロマゼパム、クロナゼパム、デバゼピド (devazepide)、ジアゼパム、フルマゼニル、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、ニトラゼパム、オキサゼパム、ピレンセピン (pirensepine)、プラゼパム、およびテマゼパムなどのベンゾジアゼピノン類が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【 0 0 3 9 】

片頭痛の症状緩和を提供するための薬物の例としては、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) が挙げられる。一般に、非経口 NSAID は片頭痛に対して経口形態よりも有効である。種々の NSAID の中でも、ケトプロフェンは、多くの人が片頭痛に対してより有効であるも

50

の1つであるとみなしている。しかしながら、経口経路でのその T_{\max} は、約90分である。他のNSAIDとしては、アミノピリン、アモジアキン、アムピロン（ampyrone）、アンチピリン、アパゾン（apazone）、アスピリン、ベンジダミン、プロメライン、ブフェキサマク（bufexamac）、BW-755C、クロファジミン、クロニキシ（clonixin）、クルクミン、ダブソン、ジクロフェナク、ジフニサル、ジピロン、エピリゾール（epirizole）、エトドラク（etodolac）、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルルビプロフェン、グリシルリジン酸、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラミン、ナプロキセン、ニフルム酸（niflumic acid）、オキシフェンブタゾン、ペントサン硫酸ポリエステル、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プレナゾン（prenazone）、サリチル酸塩、サリチル酸ナトリウム、スルファザラジン、スリンダク、スプロフェン、およびトルメチンが挙げられる。

10

【0040】

他の抗片頭痛剤としては、トリプタン類、酒石酸エルゴタミン、塩酸プロパノロール（propanolol）、イソメテプテムムケート（mucate）、ジクロラルフェナゾン（dichloralphenazone）などが挙げられる。

【0041】

ADHDの処置において投与される薬剤としては、とりわけ、メチルペニデート（methylpenidate）、デキストロアンフェタミン、ペモリン、イミプラミン、デシプラミン、チオリダジンおよびカルバマゼピンが挙げられる。

【0042】

睡眠障害のための好ましい薬物としては、ベンゾジアゼピン類、例えば、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロラゼパートニカリウム、エスタゾラム、メダゼパム、ミダゾラム、トリアゾラム、ならびにアントラマイシン、プロマゼパム、クロナゼパム、デバゼピド、ジアゼパム、フルマゼニル、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム（lorasepam）、ニトラゼパム、オキサゼパム、ピレンゼピン、プラゼパム、テマゼパムおよびトリアゾラムを含むベンゾジアゼピノン類が挙げられる。別の薬物は、現在のところ5mg錠剤として投与され、 $T_{\max} = 1.6$ 時間；半減期=2.6時間（1.4～4.5時間の範囲）であるゾルピデム（Ambien（登録商標）、Lorex社）である。ピーク血漿レベルには約2時間で到達し、半減期は約1.5～5.5時間である。さらに別の薬物は、アルコールに溶解するが水にはあまり溶解しない、分子量が343の複素環ベンゾジアゼピン誘導体である

20

30

【0043】

他の治療薬としては、鎮痛薬/解熱薬、例えば、ケトプロフェン、フルビプロフェン、アスピリン、アセタミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセンナトリウム、塩酸ブレンオルフィン、塩酸プロボキシフェン、プロボキシフェンナプシレート（napsylate）、塩酸メベリジン、塩酸ヒドロモルホン、硫酸モルフィン、塩酸オキシコドン、リン酸コデイン、二酒石酸ジヒドロコデイン、塩酸ペンタゾシン、二酒石酸ヒドロコドン、酒石酸レボルファノール、ジフルニサル、サリチル酸トロラミン、塩酸ナルブフィン、メフェナム酸、酒石酸ブトルファノール、サリチル酸コリン、ブタルビタール、クエン酸フェニトロキサミン、クエン酸ジフェンヒドラミン、メトトリメブラジン、塩酸シンナメドリン、メプロバメートなどが挙げられる。

40

【0044】

抗不安治療薬としては、例えば、ロラゼパム、塩酸ブスピロン、プラゼパム、塩酸クロルジゼポキシド（chlordizepoxide）、オキサゼパム、クロラゼパートニカリウム、ジアゼパム、ヒドロキシジパモエート（pamoate）、塩酸ヒドロキシジン、アルプラゾラム、ドロペリドール、ハラゼパム、クロルメザノンなどが挙げられる。

50

【 0 0 4 5 】

抗精神病薬の例としては、ハロペリドール、コハク酸ロキサピン、塩酸ロキサピン、チオリダジン、塩酸チオリダジン、チオチキセン、塩酸フルフェナジン、デカン酸フルフェナジン、フルフェナジンエナンタート、塩酸トリフルオペラジン、塩酸クロルプロマジン、ペルフェナジン、クエン酸リチウム、プロクロルペラジンなどが挙げられる。

【 0 0 4 6 】

抗有糸分裂剤 (antimonic) の一例は、炭酸リチウムであり、アルツハイマー剤の例としては、テトラアミノアクリジン、ドナペゼール (donapezeI) などが挙げられる。

【 0 0 4 7 】

鎮静剤 / 精神機能減退剤 (hypnotics) としては、バルビツレート類 (例えば、ペントバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、セコバルビタールナトリウム)、ベンゾジアゼピン類 (例えば、塩酸フルラゼパム、トリアゾラム、トマゼパム (tomazepam)、塩酸ミダゾラム) などが挙げられる。

10

【 0 0 4 8 】

血糖降下剤 (hypoglycemic agent) としては、例えば、オndanセトロン、グラニセトロン、塩酸メクリジン、ナピロン、プロクロルペラジン、ジメンヒドリネート、塩酸プロメタジン、チエチルペラジン、スコポラミンなどが挙げられる。乗り物酔い止め剤 (anti motion sickness agent) としては、例えば、シンノリジン (cinnorizine) が挙げられる。

【 0 0 4 9 】

薬物の組み合わせもまた用い得る。

20

【 0 0 5 0 】

本発明の一態様において、粒子は、例えば、上述の治療薬の1つなどの治療薬からなる。別の態様において、粒子は、1種以上のさらなる成分を含む。これらの粒子中に存在する薬物または治療薬の量は、1.0 ~ 約90.0重量パーセントの範囲であり得る。

【 0 0 5 1 】

救急治療のためには、血流への治療薬の高速放出を促進する1種以上の成分を含む粒子が好ましい。本明細書で使用する血流への治療薬の迅速放出とは、救急治療を提供するのに好適な放出速度論をいう。一態様において、至適治療血漿濃度は、10分未満に達成される。至適治療血漿濃度は、約2分という速さで、およびそれ以下でさえ達成され得る。至適治療濃度は、しばしば、静脈投与で観察されるのと類似または近似の時間枠以内で達成され得る。一般に、至適治療血漿濃度は経口投与で可能なものよりかなり速く、例えば2 ~ 10倍速く達成される。

30

【 0 0 5 2 】

好ましい態様において、粒子は、例えば、ホスファチジジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、またはそれらの組み合わせなどの1種以上のリン脂質を含む。一態様では、リン脂質は肺に内在性のものである。リン脂質の組み合わせもまた用い得る。リン脂質の具体的な例を表1に示す。

【 0 0 5 3 】

40

【表 1】

表 1

ジラウリロイルホスファチジルコリン (C 1 2 ; 0)	DLPC	
ジミリストイルホスファチジルコリン (C 1 4 ; 0)	DMPC	
ジパルミトイルホスファチジルコリン (C 1 6 ; 0)	DPPC	
ジステアロイルホスファチジルコリン (1 8 : 0)	DSPC	10
ジオレオイルホスファチジルコリン (C 1 8 : 1)	DOPC	
ジラウリロイルホスファチジルグリセロール	DLPG	
ジミリストイルホスファチジルグリセロール	DMPG	
ジパルミトイルホスファチジルグリセロール	DPPG	
ジステアロイルホスファチジルグリセロール	DSPG	
ジオレオイルホスファチジルグリセロール	DOPG	20
ジミリストイルホスファチジン酸	DMPA	
ジミリストイルホスファチジン酸	DMPA	
ジパルミトイルホスファチジン酸	DPPA	
ジパルミトイルホスファチジン酸	DPPA	
ジミリストイルホスファチジリエタノールアミン	DMPE	
ジパルミトイルホスファチジリエタノールアミン	DPPE	30
ジミリストイルホスファチジルセリン	DMPS	
ジパルミトイルホスファチジルセリン	DPPS	
ジパルミトイルスフィンゴミエリン	DPSP	
ジステアロイルスフィンゴミエリン	DSSP	

【 0 0 5 4 】

リン脂質は、約 0 ~ 約 90 重量 % の範囲の量で該粒子内に存在し得る。好ましくは、リン脂質は、約 10 ~ 約 60 重量 % の範囲の量で該粒子内に存在し得る。 40

【 0 0 5 5 】

リン脂質またはその組み合わせは、該粒子に徐放性を付与するように選択され得る。徐放性を有する粒子および生物学的活性剤の放出を調節する方法は、1999年 8 月 25 日に提出された米国特許仮出願第 60/150,742 号、発明の名称「マトリックス移行の制御による乾燥粉末製剤からの放出の調節 (Modulation of Release From Dry Powder Formulations by Controlling Matrix Transition)」、2000年 8 月 23 日に提出された米国特許出願第 09/644,736 号、発明の名称「乾燥粉末製剤からの放出の調節 (Modulation of Release From Dry Powder Formulations)」および代理人整理番号 2685.1012-004 の下で 2001 年 2 月 23 日に提出された米国特許出願第 09/792,869 号、発明の名称「乾燥粉末製剤からの放出の調節」 50

に開示されている。3つのすべての出願の内容は、参照によりそのまま本明細書に取り込まれる。救急治療用治療薬の送達において好ましい迅速放出は、例えば、低転移温度により特徴付けられるリン脂質を該粒子内に含めることにより得られ得る。別の態様において、迅速放出粒子と徐放粒子との組み合わせは、治療の単一の原因においてより持続的な放出と組合わせた救急治療を可能にする。徐放性は、CNS の障害の非救急の継続中の治療で利用し得る。

【0056】

本発明の別の態様において、該粒子は界面活性剤を含み得る。本明細書で使用する「界面活性剤」という用語は、水と有機系ポリマー溶液間の界面、水/空気界面または有機系溶剤/空気界面などの2つの非混和性相間の界面に優先的に吸収される任意の薬剤をいう。界面活性剤は、一般に、ミクロ粒子に吸収されると、同様にコートされた粒子は引き付けられない部分を外部環境に対して提示する傾向にあるような親水性部分および親油性部分を有し、それにより粒子の凝集が低減される。界面活性剤はまた、治療剤または診断剤の吸収を促進し得、該薬剤のバイオアベイラビリティを増加し得る。

【0057】

例えば、上述したリン脂質などの肺界面活性剤以外で、好適な界面活性剤としては、限定されないが、ヘキサデカノール；ポリエチレングリコール（PEG）などの脂肪族アルコール；ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル；パルミチン酸またはオレイン酸などの界面活性脂肪酸；グリココール酸塩；サーファクチン（surfactin）；ポロキシマー（poloxamer）；トリオレイン酸ソルビタン（Span85）などのソルビタン脂肪酸エステル；チロキサポールなどが挙げられる。

【0058】

前記界面活性剤は、約0～約90重量%の範囲の量で粒子内に存在し得る。好ましくは、約10～約60重量%の範囲の量で粒子中に存在し得る。

【0059】

界面活性剤、特にリン脂質を含む粒子を調製し、投与する方法は、Hanes らに1999年1月5日に交付された米国特許第5,855,913号およびEdwards らに1999年11月16日に交付された米国特許第5,985,309号に開示されている。両方の教示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0060】

本発明の別の態様では、前記粒子は、アミノ酸を含む。疎水性アミノ酸が好ましい。適切なアミノ酸としては、天然疎水性アミノ酸および非天然疎水性アミノ酸が挙げられる。使用され得るアミノ酸の例としては、限定されないが、グリシン、プロリン、アラニン、システイン、メチオニン、バリン、ロイシン、チロシン、イソロイシン、フェニルアラニン、トリプトファンが挙げられる。好ましい疎水性アミノ酸としては、限定されないが、ロイシン、イソロイシン、アラニン、バリン、フェニルアラニン、グリシンおよびトリプトファンが挙げられる。アミノ酸としては、疎水性アミノ酸の組合せも用いられ得る。非天然アミノ酸としては、例えば、 α -アミノ酸が挙げられる。疎水性アミノ酸のDおよびL立体配置ならびにラセミ混合物の両方が使用され得る。また、適切な疎水性アミノ酸としては、アミノ酸類似体をも挙げられる。本明細書で使用する時、アミノ酸類似体としては、下記式： $-\text{NH}-\text{CHR}-\text{CO}-$ 、[式中、Rは、脂肪族基、置換脂肪族基、ベンジル基、置換ベンジル基、芳香族基または置換芳香族基であり、Rは、天然アミノ酸の側鎖に対応しない]を有するDまたはL立体配置のアミノ酸が挙げられる。本明細書で使用する時、脂肪族基としては、完全に飽和しており、窒素、酸素または硫黄などの1個または2個のヘテロ原子を含む、および/または1個以上の不飽和単位を含むものである、直鎖、分枝または環状C1-C8炭化水素が挙げられる。芳香族基としては、フェニルおよびナフチルなどの炭素環式芳香族基、並びにイミダゾリル、インドリル、チエニル、フラニル、ピリジル、ピラニル、オキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニルおよびアクリジンチルなどの複素環式芳香族基が挙げられる。

【0061】

脂肪族、芳香族またはベンジル基上の適切な置換基としては、-OH、ハロゲン（-Br、-Cl、-Iおよび-F）、-O（脂肪族、置換脂肪族、ベンジル、置換ベンジル、アリールまたは置換アリール基）、-CN、-NO₂、-COOH、-NH₂、-NH（脂肪族基、置換脂肪族基、ベンジル基、置換ベンジル基、アリール基または置換アリール基）、-N（脂肪族基、置換脂肪族基、ベンジル基、置換ベンジル基、アリール基または置換アリール基）₂、-COO（脂肪族基、置換脂肪族基、ベンジル基、置換ベンジル基、アリール基または置換アリール基）、-CONH₂、-CONH（脂肪族基、置換脂肪族基、ベンジル基、置換ベンジル基、アリール基または置換アリール基）、-SH、-S（脂肪族基、置換脂肪族基、ベンジル基、置換ベンジル基、芳香族基または置換芳香族基）および-NH-C(=NH)-NH₂が挙げられる。また、置換ベンジル（benzylic）基または芳香族基は、脂肪族または置換脂肪族基を置換基として有し得る。また、置換脂肪族基は、ベンジル、置換ベンジル、アリールまたは置換アリール基を置換基として有し得る。置換脂肪族、置換芳香族または置換ベンジル基は、1個またはそれ以上の置換基を有し得る。アミノ酸置換基を修飾することは、例えば、親水性である天然アミノ酸の脂質親和性または疎水性を高めることができる。

10

【0062】

多くの適切なアミノ酸、アミノ酸類似体およびその塩が商業的に入手され得る。その他のものは、当該技術分野において公知の方法によって合成され得る。合成手法は、例えば、GreenとWuts、「有機合成における保護基（Protecting Groups in Organic Synthesis）」、John Wiley and Sons、第5および7章、1991に述べられている。

【0063】

20

疎水性は、一般に、非極性溶媒と水との間でのアミノ酸の分配に関して定義される。疎水性アミノ酸は、非極性溶媒に選択性を示す酸である。アミノ酸の相対的疎水性は、疎水性スケールで表わすことができ、グリシンは、0.5の値を有する。かかるスケールでは、水に選択性を有するアミノ酸は、0.5より低い数値を有し、非極性溶媒に選択性を有するアミノ酸は、0.5より大きい数値を有する。本明細書で使用する時、疎水性アミノ酸の語は、疎水性スケールで0.5またはそれ以上の数値を有する、すなわち、少なくともグリシンに等しい、非極性酸中に分配する傾向を有するアミノ酸を指す。

【0064】

疎水性アミノ酸の組合せも使用され得る。さらに、疎水性と親水性（水に選択的に分配する）アミノ酸の組合せも、全体としての組合せが疎水性である場合には、使用され得る。1以上のアミノ酸および1以上のリン脂質または界面活性剤の組合せも用いられ得る。薬物に対して速い放出速度論を付与する物質が好ましい。

30

【0065】

アミノ酸は、少なくとも10重量%の量で本発明の粒子中に存在し得る。好ましくは、アミノ酸は、約20～約80重量%の範囲の量で粒子中に存在し得る。疎水性アミノ酸の塩は、少なくとも10重量%の量で本発明の粒子中に存在し得る。好ましくは、アミノ酸の塩は、約20～約80重量%の範囲の量で粒子中に存在する。アミノ酸を含む粒子の形成および送達方法は、噴霧乾燥の間における多孔性粒子の形成のための単純アミノ酸の使用なる表題の1999年8月25日に提出された米国特許出願第09/382,959号および多孔性粒子の形成のための単純アミノ酸の使用なる表題の2000年8月23日に提出された米国特許出願第09/644,320号に記載されており、両方の教示は、参照により、その全体が本明細書に取り込まれる。

40

【0066】

本発明の別の態様では、粒子はカルボキシレート部位および多価金属塩を含む。1種以上のリン脂質もまた含まれ得る。かかる組成物は、噴霧乾燥多孔性大粒子の製剤化なる表題の1999年8月25日に提出された米国特許仮出願第60/150,662号および噴霧乾燥多孔性大粒子の製剤化なる表題の2000年8月23日に提出された米国特許出願第09/644,105号に記載されており、両方の教示は、参照により、その全体が本明細書に取り込まれる。好ましい態様では、粒子はクエン酸ナトリウムおよび塩化カルシウムを含む。

【0067】

他の物質、好ましくは、治療薬の高速放出速度論を促進する物質もまた使用し得る。例

50

えば、生体適合性の、好ましくは生分解性のポリマーを使用し得る。かかる高分子物質を含む粒子は、Edwards らに1999年2月23日に交付された米国特許第5,874,064 号に述べられており、その教示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0068】

前記粒子は、例えば、デキストラン、多糖類、ラクトース、トレハロース、シクロデキストリン、タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、脂肪酸、無機化合物、リン酸塩などの物質をも含み得る。

【0069】

1つの特定の例では、粒子は(重量パーセントで)50%L-ドパ、25%DPPC、15%クエン酸ナトリウムおよび10%塩化カルシウムを含む。別の特定の例では、粒子は(重量パーセントで)50%L-ドパ、40%ロイシンおよび10%スクロースを含む。さらに別の態様では、粒子は(重量パーセントで)10%ベンゾジアゼピン、20%クエン酸ナトリウム、10%塩化カルシウムおよび60%DPPCを含む。

【0070】

好ましい態様では、本発明の粒子は、約 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 未満のタップ密度を有する。約 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 未満のタップ密度を有する粒子は、本明細書において、「空気力学的に軽い粒子」と称される。約 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 未満のタップ密度を有する粒子がより好ましい。タップ密度は、デュアルプラットフォームマイクロプロセッサ制御タップ密度テスター(Dual Platform Microprocessor Controlled Tap Density Tester)(Vankel,NC)またはGeoPycTM装置(Micrometrics Instrument Corp.,Norcross,GA 30093)など(これらに限定されない)の当業者に公知の装置を用いて測定され得る。タップ密度は、エンベロープ質量密度の標準測定値である。タップ密度は、「USPかさ密度およびタップ密度」、米国薬局方協約、Rockville,MD,第10版補遺、4950~4951、1999の方法を用いて測定できる。低タップ密度に寄与することができる特徴としては、不規則な表面テクスチャーと多孔性構造が挙げられる。

【0071】

等方性粒子のエンベロープ質量密度は、それを内部に包み込むことができる最小球体エンベロープ体積で割った粒子の質量と定義される。本発明の1つの態様では、前記粒子は、約 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 未満のエンベロープ質量密度を有する。

【0072】

空気力学的に軽い粒子は、好ましいサイズ、例えば、少なくとも約5ミクロン(μm)の体積メジアン幾何学的直径(VMGD)を有する。1つの態様では、VMGDは、約 $5\mu\text{m}$ ~約 $30\mu\text{m}$ である。本発明の他の態様では、前記粒子は、約 $10\mu\text{m}$ ~約 $30\mu\text{m}$ の範囲のVMGDを有する。他の態様では、前記粒子は、少なくとも $5\mu\text{m}$ 、例えば、約 $5\mu\text{m}$ ~約 $30\mu\text{m}$ のメジアン直径、質量メジアン直径(MMD)、質量メジアンエンベロープ直径(MMED)または質量メジアン幾何学的直径(MMGD)を有する。

【0073】

噴霧乾燥粒子の直径、例えば、VMGDは、マルチサイザー(Multisizer)Ile(Coulter Electronic,Luton,Beds,England)のような電気的ゾーンセンシング装置またはレーザー回折装置(例えばSympatec,Princeton,NJ)によって製造されているHelos)を用いて測定できる。粒子直径を測定するための他の装置は当該技術分野において周知である。サンプル中の粒子の直径は、粒子組成物および合成の方法などの因子に依存して変化する。サンプル中の粒子のサイズ分布は、気道内の標的部位における至適沈着を可能にするように選択できる。

【0074】

空気力学的に軽い粒子は、好ましくは約 $1\mu\text{m}$ ~約 $5\mu\text{m}$ の、本明細書では「空気力学的直径」とも称される「質量メジアン空気力学的直径」(MMAD)を有する。本発明の別の態様では、MMADは、約 $1\mu\text{m}$ ~約 $3\mu\text{m}$ である。さらなる態様では、MMADは約 $3\mu\text{m}$ ~約 $5\mu\text{m}$ である。

【0075】

実験的には、空気力学的直径は、重力沈降法を用いて測定することができ、かかる方法

10

20

30

40

50

により、粒子全体が一定の距離を沈降するのに要する時間を使用して、直接粒子の空気力学的直径を推定する。質量メジアン空気力学的直径（MMAD）を測定するための間接的方法は、多段液体インピンジャー（MSLI）である。

【 0 0 7 6 】

空気力学的直径、 d_{aer} は、式：

【 数 1 】

$$d_{aer} = d_g \sqrt[3]{\rho_p / \rho_{sp}}$$

（式中、 d_g は、幾何学的直径、例えば、MMGDであり、 ρ_p は、粉体密度である）から算出され得る。

10

【 0 0 7 7 】

約0.4g/cm³未満のタップ密度、少なくとも約5 μmのメジアン直径、および約1 μm～約5 μm、好ましくは約1 μm～約3 μmの空気力学的直径を有する粒子は、口腔咽頭領域における慣性および重力沈着をより多く免れることができ、気道、特に深肺(deep lung)に標的される。より大きな、より多孔性の粒子は、吸入治療のために現在使用されているようなより小さく密なエアロゾル粒子よりも効率的にエアロゾル化することができるので、それらの使用は好都合である。

【 0 0 7 8 】

また、より小さな、比較的密な粒子に比べて、好ましくは、少なくとも約5 μmのメジアン直径を有するより大きな空気力学的に軽い粒子はまた、食細胞の細胞質ゾル空隙からの粒子のサイズ排除により、潜在的に肺胞マクロファージによる食作用吸収と肺からのクリアランスをより成功裡に回避することができる。肺胞マクロファージによる粒子の食作用は、粒子直径が約3 μmを超えると急激に低下する。Kawaguchi, H. ら、Biomaterials 7:61～66(1986); Krenis, L. J. と Strauss, B., Proc. Soc. Exp. Med., 107:748～750(1961); および Rudt, S. と Muller, R. H., J. Contr. Rel., 22:263～272(1992)。粗表面を有する球体のような統計的に等方性の形態の粒子に関しては、粒子エンベロープ体積は、完全な粒子食作用のためにマクロファージ内で必要とされる細胞質ゾル空隙の体積とほぼ等しい。

20

【 0 0 7 9 】

当該粒子は、深肺または上気道または中央気道のような気道の選択された領域への局所送達のために、適切な材料、表面粗度、直径およびタップ密度で作製され得る。例えば、上気道送達のためにはより高密度またはより大きな粒子が使用され得るか、あるいは同じまたは異なる治療薬である場合、サンプル中における異なるサイズの粒子の混合物が1回の投与で肺の異なる領域を標的とするように投与され得る。約3～約5 μmの範囲の空気力学的直径を有する粒子が中央気道および上気道への送達にとって好ましい。深肺への送達のためには約1～約3 μmの範囲の空気力学的直径を有する粒子が好ましい。

30

【 0 0 8 0 】

エアロゾルの慣性嵌入と重力沈降が通常の呼吸条件での気道および肺細葉における主要な沈着機序である。Edwards, D. A., J. Aerosol Sci., 26:293～317(1995)。両方の沈着機序の重要性は、粒子（またはエンベロープ）体積ではなくエアロゾルの質量に比例して上昇する。肺におけるエアロゾル沈着部位はエアロゾルの質量によって決定されるので（少なくとも平均空気力学的直径が約1 μmをこえる粒子については）、粒子表面の不規則性と粒子の多孔性を高めることによってタップ密度を低下させることは、他の物理的パラメータがすべて等しければ、より大きな粒子エンベロープ体積を肺に送達することができる。

40

【 0 0 8 1 】

タップ密度が低い粒子は、実際のエンベロープ球体直径に比べて小さな空気力学的直径を有する。空気力学的直径、 d_{aer} は、式：

【数 2】

$$d_{\text{aer}} = d\sqrt{\rho}$$

〔式中、エンベロープ質量 は、 g/cm^3 の単位である〕

によってエンベロープ球体直径、 d に関係づけられる(Gonda, I. 「エーロゾル送達における物理 - 化学的原理(Physico-chemical principles in aerosol delivery)」Topics in Pharmaceutical Sciences 1991より(D.J.A.CrommeliとK.K.Midha編集)、p.95~117, Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1992)。ヒト肺の肺胞領域における単分散エーロゾル粒子の最大沈着(約60%)は、約 $d_{\text{aer}} = 3 \mu\text{m}$ の空気力学的直径について起こる。Heyder, J.ら、J.Aerosol Sci., 17:811~825(1986)。その小さなエンベロープ質量密度により、最大深肺沈着を示す単分散吸入粉末を含む空気力学的に軽い粒子の実際の直径 d は：

10

【数 3】

$$d = 3/\sqrt{\rho} \mu\text{m} (\text{ここで } \rho < 1 \text{ g}/\text{cm}^3);$$

〔式中、 d は常に $3 \mu\text{m}$ より大きい〕

である。例えば、エンベロープ質量密度、 $\rho = 0.1 \text{ g}/\text{cm}^3$ を示す空気力学的に軽い粒子は、 $9.5 \mu\text{m}$ の大きさのエンベロープ直径を有する粒子について最大沈着を示す。粒子サイズが大きくなると粒子間接着力が低下する。Visser, J., Powder Technology, 58:1~10。従って、大きな粒子サイズは、より低い食作用損失に寄与することに加えて、エンベロープ質量密度の低い粒子に関して深肺へのエーロゾル適用の効率を高める。

20

【0082】

空気力学的直径は、肺内での最大沈着を提供するように算出され得る。以前、これは、直径約5ミクロン未満、好ましくは約1~約3ミクロンの非常に小さな粒子の使用によって達成されており、当該粒子は次いで食作用に供される。より大きな直径を有するが十分に軽い(すなわち「空気力学的に軽い」特徴の)粒子を選択することは、肺への等しい送達をもたらすが、より大きなサイズの粒子は食作用を受けない。滑面を有するものに比べて、粗面または不均質面を有する粒子を使用することによって改良された送達が得られ得る。

【0083】

30

本発明の別の態様では、前記粒子は、約 $0.4 \text{ g}/\text{cm}^3$ 未満の「質量密度」としても本明細書中で称されるエンベロープ質量密度を有する。また、約 $5 \mu\text{m}$ ~約 $30 \mu\text{m}$ の平均直径を有する粒子が好ましい。質量密度、ならびに質量密度と平均直径と空気力学的直径との間の関係は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、1996年5月24日に提出された米国出願第08/655,570号の中で論じられている。好ましい態様では、約 $0.4 \text{ g}/\text{cm}^3$ 未満の質量密度と約 $5 \mu\text{m}$ ~約 $30 \mu\text{m}$ 質量平均空気力学的直径の平均直径を有する粒子の空気力学的直径は、約 $1 \mu\text{m}$ ~約 $5 \mu\text{m}$ である。

【0084】

適切な粒子は、予め選択されたサイズ分布を有する粒子サンプルを提供するために、例えば、濾過または遠心分離により作製または分離され得る。例えば、サンプルにおける約30%、50%、70%または80%を超える粒子は、少なくとも約 $5 \mu\text{m}$ の選択範囲内の直径を有し得る。特定の割合の粒子が含まれるべき選択範囲は、例えば、約 $5 \sim 30 \mu\text{m}$ または最適には、約 $5 \sim 15 \mu\text{m}$ であってもよい。1つの好ましい態様では、前記粒子の少なくとも1部が、約 $9 \sim 11 \mu\text{m}$ の直径を有する。また、任意に、少なくとも約90%、または任意に、約95%もしくは約99%が選択範囲内の直径を有するものである粒子サンプルが、作製され得る。前記粒子サンプル中におけるより高い割合での空気力学的に軽く、かつより大きな直径の粒子の存在は、該粒子中に取り込まれた治療薬または診断薬の深肺への送達を増強する。大きな直径の粒子とは、一般的に、少なくとも約 $5 \mu\text{m}$ のメジアン幾何学的直径を有する粒子を意味する。

40

【0085】

50

好ましい態様において、本発明の方法に使用され得る適切な粒子は、噴霧乾燥により作製される。1つの態様において、この方法は、L-ドパまたは他の薬剤、あるいはそれらの組み合わせ、および例えば上記界面活性剤などの界面活性剤を含む混合物を形成することを含む。好ましい態様において、混合物は、例えば、上記リン脂質などのリン脂質を含む。噴霧乾燥に使用される混合物としては、有機溶媒または水性 - 有機溶媒が挙げられ得る。

【0086】

使用され得る適切な有機溶媒としては、アルコール、例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどが挙げられるが、それらに限定されない。他の有機溶媒としては、ペルフルオロカーボン、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル、酢酸エチル、メチル-tert-ブチルエーテルなどが挙げられるが、それらに限定されない。

【0087】

共溶媒は、水性溶媒と、限定されないが上記の有機溶媒などの有機溶媒とを含む。水性溶媒としては、水および緩衝溶液が挙げられる。1つの態様において、エタノール：水が約50：50～約90：10の範囲のエタノール：水の比を有するエタノール水溶媒が好ましい。

【0088】

噴霧乾燥混合物は、中性、酸性またはアルカリ性のpHを有し得る。任意に、pH緩衝液は、溶媒もしくは共溶媒にまたは形成された混合物に添加され得る。好ましくは、pHは、約3～約10の範囲であり得る。

【0089】

適切な噴霧乾燥技術が、例えば、K. Mastersによる「噴霧乾燥ハンドブック(Spray Drying Handbook)」, John Wiley & Sons, New York, 1984 に記載されている。一般に、噴霧乾燥の間に、加熱空気または加熱室素などの熱ガス由来の熱を使用して、連続液体フィードを噴霧することにより形成された液滴由来の溶媒をエバポレートする。他の噴霧乾燥技術が、当業者に周知である。好ましい態様において、ロータリーアトマイザーが使用される。回転噴霧を使用する適切な噴霧ドライヤーの例としては、Niro, Denmark により製造されたMobile Minor噴霧ドライヤーが挙げられる。熱ガスは、例えば、空気、窒素またはアルゴンであり得る。

【0090】

具体的な例としては、500mg のL-ドパ、150mg のクエン酸ナトリウムおよび100mg の塩化カルシウムを含む300ml の水と、700 ミリリットル(ml)のエタノール中250 ミリグラム(mg)のL-ドパとを合わせ、得られた混合物を噴霧乾燥する。他の例は、500mg のL-ドパ、100 スクロースおよび400mg のロイシンを含む700ml の水と300ml のエタノールとを合わせ、得られた混合物を噴霧乾燥する。

【0091】

粒子は、粒子凝集を低減し、粉体の流動性を改善するために、粗面テクスチャーで作製され得る。噴霧乾燥粒子は、エアゾール化特性を改善する。噴霧乾燥粒子は、乾燥粉体吸入デバイスを介してエアゾール化を増強する特性を有するよう作製され得、口、喉および吸入デバイスへのより低い沈着をもたらす。

【0092】

本発明の粒子は、肺系への薬物送達に適切な組成物中で使用され得る。例えば、かかる組成物は、患者への投与、好ましくは吸入を介する投与のための粒子および薬学上許容され得るキャリアを含み得る。粒子は、呼吸系への投与のために、そのみで、または液体(例えば生理食塩水)もしくは粉体などの任意の適切な薬学上許容され得るキャリア中で投与され得る。それらは、治療剤を含まないより大きなキャリア粒子と共に同時送達され得、後者は、例えば約50 μm ～約100 μm の範囲の質量メジアン直径を有する。

【0093】

エアゾール用量、処方および送達系は、例えば、Gonda, I. 「気道への治療剤および診断剤の送達のためのエアゾール」Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems

10

20

30

40

50

ms, 6: 273-313, 1990; およびMoren 「エアゾール用量型および処方」Aerosols in Medicine, Principles, Diagnosis and Therapy, Morenら編、Elsevier, Amsterdam, 1985に記載されているような、粒子治療適用に対して選択され得る。

【0094】

本発明の方法は、肺系への例えば上記医薬などの医薬の有効量の送達を含む。本明細書で使用される場合、用語「有効量」は、所望の効果または効力を達成するのに必要な量を意味する。薬物の実際の有効量は、利用される具体的な薬物またはその組合せ、特に処方される組成物、投与の形態、患者の年齢、体重、状態、ならびに治療される症状の発現の重篤度により変化し得る。救出(rescue)治療において、有効量は、症状の減少または症状の発現の停止を達成するのに必要な量のことを言う。ドパミン前駆体、アゴニストまたはその組合せの場合、救出治療を必要とするパーキンソン症状を低減する量である。特定の患者に対する用量が本明細書に記載されており、従来の考察を用いて（例えば、適切な従来の薬理学的プロトコルによる）1人の当業者により決定され得る。例えば、経口L-ドパの有効量は、約50ミリグラム(mg)～約500mgの範囲である。多くの場合、一般に継続している（経口）L-ドパ治療スケジュールは、1日8回100mgである。救出治療の間に、経口L-ドパの有効用量は、継続治療において投与されるものに一般に類似している。

10

【0095】

救出治療の間の有効性に対して、L-ドパの血漿レベルは、継続（非救出治療）L-ドパ治療の間に標的化されるものに一般に類似する。L-ドパの有効量は、一般に、約0.5マイクログラム(μg)/リットル(l)～約2.0 $\mu\text{g}/\text{l}$ の範囲の血漿血液濃度を生じる。

20

【0096】

L-ドパ用量の肺系送達は、体重に対して正規化される場合、血漿レベルにおいて少なくとも2倍増加を生じ、ならびに経口投与と比較して治療的利点を生じることが、本発明において発見された。有意により高い血漿レベルおよび治療的利点が、経口投与と比較して起こり得る。ある例において、L-ドパの肺系送達は、経口投与と比較した場合、約2倍～約10倍の範囲の血漿レベルの増加を生じる。静脈内投与で得られるものに近づくまたは類似する血漿レベルが、得られ得る。類似する知見が、CNSの障害を治療するのに適切な他の薬物、例えばケトプロフェンなどでなされた。

【0097】

投薬が増加する場合バイオアベイラビリティが同じままであると仮定すると、本発明の方法による肺系送達の結果生じる血漿レベルに匹敵する血漿レベルを達成するのに必要とする経口薬物、例えば、L-ドパ、ケトプロフェンの量が、投与後の所定の点で決定され得る。具体的な例において、経口および本発明の方法による投与の2分後の血漿レベルは、それぞれ1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のL-ドパおよび5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のL-ドパである。したがって、5倍の経口用量が、本発明の方法を使用する薬物の投与により得られる5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ レベルを達成するのに必要とされる。他の例において、投与120分後のL-ドパ血漿レベルは、経口投与と比較した場合、本発明の方法で2倍高い。したがって、2倍多いL-ドパが、本発明の方法を用いて投与される量と比較して、経口投与に従う1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 投与後に必要とされる。

30

【0098】

所定の薬物血漿濃度を得るために、投与後所定の点で、薬物が経口投与される場合よりも薬物が本発明の方法により送達される場合に、より少ない薬物が必要とされる。一般に、少なくとも2倍の用量の低減が、従来の経口投与に使用される用量と比較して本発明の方法で使用され得る。非常に高い用量の低減が可能である。本発明のある態様において、用量における5倍の低減が使用され、経口用量と比較して約10倍高い低減が使用され得る。

40

【0099】

少なくとも2倍の用量低減がまた、静脈内以外の他の投与経路、例えば筋内、皮下、頬、鼻、腹腔内、直腸と比較して使用される。

【0100】

上記薬物動態学的作用（例えば、血清レベル、用量平均）に加えてまたは代替的には、

50

CNS の障害を治療するのに使用される薬物（例えばL-ドパ）の肺系送達から生じる用量利点がまた、薬力学的応答に関して記載され得る。経口経路と比較して、本発明の方法は、腸による一貫しない薬物取り込み、食後の遅延した取り込みの回避、循環における薬物の初回通過異化の回避および大動脈を介する肺から脳への迅速な送達を避ける。

【0101】

上記のように、医薬の作用部位への迅速な送達が、しばしば所望される。好ましくは、作用部位への血液の「初回通過」で有効量が送達される。「初回通過」は、肺から血管系に薬物が通過する点から、標的器官におよび標的器官内に血液が薬物を運ぶ第1回である。一般に、医薬は、血流から放出され、治療される患者に救出治療を提供するのに十分短い期間内にその作用部位に送達される。多くの場合において、医薬は、約10分未満で、しばしば2分およびそれより速いほど迅速に中枢神経系に届き得る。

10

【0102】

好ましくは、患者の症状は数分内、一般に1時間未満で減じる。本発明の1つの態様において、医薬の放出動力学は、静脈内経路を介して達成される薬物の動力学に実質的に類似する。本発明の他の態様において、血流における医薬の T_{max} は、約1～約10分の範囲である。本明細書で使用される場合、用語 T_{max} は、レベルが最高濃度に達する点を意味する。多くの場合において、本発明の方法を用いて得られる治療の開始は、経口送達で得られる治療の開始より、少なくとも2倍速い。有意に速い治療の開始が、得られ得る。1つの例において、治療の開始は、経口投与で観察されるものよりも約2～約10倍速い。

【0103】

20

所望の場合、救出治療に適切な速い放出動力学を有する粒子は、状態の慢性的な面を治療するのに適切な、徐放性を有する粒子と組み合わせられ得る。例えば、パーキンソン病の場合、救出治療を提供するように設計された粒子は、制御された放出特性を有する粒子と同時投与され得る。

【0104】

1つ以上のドパミン前駆体、アゴニストまたはその組合せ、特にL-ドパ、カルビドパ、アポモルヒネおよび他の薬物の投与が、ちょうどよい時に同時にまたは逐次的にのいずれかで提供され得る。カルビドパは、例えば、末梢カルボキシラーゼ活性が完全に妨げられることを確実にするために、しばしば投与される。筋内、皮下、経口および他の投与経路が使用され得る。1つの態様において、これらの他の薬剤が肺系に送達される。これらの化合物または組成物は、その前、その後または同時に投与され得る。好ましい態様において、気道に投与される粒子は、L-ドパおよびカルビドパの両方を含む。用語「同時投与」は、特定のドパミン前駆体、アゴニストまたはその組合せおよび/または他の組成物が、症状の発現ならびに本明細書に記載される基礎となる状態を治療するために、同時に投与されることを意味するために本明細書で使用する。

30

【0105】

1つの態様において、規則的な慢性（非救出）L-ドパ治療は、経口カルビドパと組み合わせられたL-ドパの肺系送達を含む。他の態様において、L-ドパの肺系送達が症状の発現の間に提供される一方、慢性治療がL-ドパ/カルビドパの通常の経口投与に使用され得る。

【0106】

40

好ましくは、気道に投与された粒子は、上気道（中咽頭および喉頭）、その後、気管支および細気管支への分岐部に続く気管を含む下気道を通過し、その後、最終的な呼吸領域である肺胞または深肺へと至る呼吸細気管支に順番に分かれる末端細気管支を通過して運ばれる。本発明の好ましい態様において、粒子の質量のほとんどは、深肺または肺胞に沈着する。

【0107】

呼吸系への粒子の投与は、例えば、当該分野で公知の手段により得る。例えば、粒子は、吸入デバイスにより送達される。好ましい態様において、粒子は、乾燥粉体吸入器(DPI)を介して投与される。メーター用量吸入器(MDI)、ネブライザーまたは点滴注入技術もまた使用され得る。

50

【0108】

患者の気道に粒子を投与するために使用され得る種々の適切なデバイスおよび方法は、当該分野で公知である。例えば、適切な吸入器が、1976年8月5日にValentiniらに発行された米国特許第4,069,819号明細書、1991年2月26日にValentiniらに発行された米国特許第4,995,385号明細書、および1999年12月7日にPattonらに発行された米国特許第5,997,848号明細書に記載されている。他の例としては、限定されないが、Spinhaler（登録商標）(Fisons, Loughborough, U.K)、Rothaler（登録商標）(Glaxo-Wellcome, Research Triangle Technology Park, North Carolina)、FlowCaps（登録商標）(Hovione, Loures, Portugal)、Inhalator（登録商標）(Boehringer-Ingelheim, Germany)、およびAerolizer（登録商標）(Novartis, Switzerland)、diskhaler (Glaxo-Wellcome, RTP, NC) および当業者に公知の他のものが挙げられる。1つの態様において、使用される吸入器は、代理人管理番号00166.0109.US00のもとで、2001年4月16日に提出されたDavid A. Edwardsらによる「吸入デバイスおよび方法」と題する米国特許願に記載されている。この出願の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0109】

本発明は、さらに肺系に医薬の治療用量を少数のステップ、および好ましくは単回の呼吸活性化ステップで投与する方法に関する。本発明はまた、少数の呼吸、および好ましくは1回または2回の単回の呼吸で、薬物の治療用量を肺系に送達する方法に関する。この方法は、粒子の質量を有する、保持する、含む、保管するまたは封入する容器(receptacle)から被験体の気道に粒子を投与することを含む。

20

【0110】

本発明の1つの態様において、粒子の肺系への送達は、2000年6月9日に提出された米国特許出願「大きな治療用質量エアゾールの非常に有効な送達」、米国出願第09/591,307号に記載されている方法、および代理人管理番号2685.2001-003のもとでこれと同時に提出された米国出願第09/591,307号の一部継続出願に記載されているものによる。これらの両方の出願の全内容は、参照により本明細書に取り込まれる。本明細書に開示されるように、粒子は、容器に、保持される、含まれる、保管されるまたは封入される。好ましくは、容器、例えば、カプセルまたはブリスターは、少なくとも約 0.37cm^3 の体積を有し、乾燥粉体吸入器における使用に適切なデザインを有し得る。少なくとも約 0.48cm^3 、 0.67cm^3 または 0.95cm^3 の体積を有するより大きな容器もまた、使用され得る。

30

【0111】

1つの例において、吸入器容器に保管された粒子の質量の少なくとも50%が、被験体の呼吸系に単回の呼吸活性化ステップで送達される。他の態様において、医薬の少なくとも10ミリグラムが、単回呼吸で、容器に封入された粒子を被験体の気道に投与することにより送達される。15、20、25、30、35、40および50ミリグラム程の高量が送達され得る。

【0112】

1つの態様において、単回の呼吸作動性ステップでの粒子の肺系への送達は、例えば、被験体の吸入によって代表的に供給されるエネルギーなどの比較的低いエネルギーで分散される粒子を使用することによって高められる。かかるエネルギーは、本明細書中において「低い」といわれる。本明細書中で使用される場合、「低いエネルギー投与」とは、粒子を分散するおよび/または吸入するために適用されるエネルギーが、吸入の間に被験体によって代表的に供給される範囲内である投与をいう。

40

【0113】

本発明はまた、肺系に粉体粒子を有効に送達する方法に関する。本発明の1つの態様において、少なくとも約70%および好ましくは少なくとも約80%の名目上(nominal)の粉体用量が、実際に送達される。本明細書で使用される場合、用語「名目上の粉体用量」は、吸入器デバイス内で使用されるように、容器に保持される粉末の全量である。本明細書で使用される場合、用語名目上の薬物用量は、粉体の名目上の量に含まれる医薬の全量である。名目上の粉体用量は、粉体における薬物の負荷パーセントによる名目上の薬物用量に

50

関する。

【0114】

具体的な例において、乾燥粉体吸入器容器由来の乾燥粉体、例えば50%L-ドパ負荷を有する25mgの名目上の粉体用量を保持するカプセル、すなわち12.5mgのL-ドパが、単回呼吸で投与される。伝統的な4倍の用量利点に基づく、1回の呼吸で送達される12.5mgは、経口投与に必要なL-ドパの約50mgと等しい。いくつかのかかるカプセルが、より高い用量のL-ドパを送達するために使用され得る。例えば、サイズ4のカプセルが、200mgの経口用量の代わりに（伝統的な4倍用量利点と同一とみなされる）50mgのL-ドパを肺系に送達するために使用され得る。

【0115】

粒子の特性は、若年患者、老年患者、虚弱患者または喘息もしくは他の呼吸障害を有する患者などの強い吸入能力を欠如する患者に他の粒子が効果がないことが判明した高度に障害を生じた肺を有する患者への送達を可能にする。さらに、病気の組合せを罹患している患者は、十分な吸入能力を単に欠如し得る。したがって、本発明の方法および粒子を用いると、弱い吸入であっても、所望の用量の送達に十分である。中枢神経系の衰弱疾患、例えば、限定されないが、偏頭痛、不安、精神病、うつ病、双極性障害、強迫性障害(OCD)、痙攣、発作、てんかん、アルツハイマー病、および特にパーキンソン病を罹患している患者に対する救出治療として本発明の粒子を使用する場合、これは特に重要である。

【0116】

本発明は、以下の非限定的な実施例を参考にして、さらに理解されるであろう。

【0117】

実施例

実施例 1

ラットモデルにおいてL-ドパの経口投与と気管投与とを比較するために、インビボ試験を行なった。L-ドパの投与の1時間前に末梢デカルボキシラーゼインヒビターカルビドパ(Sigma, St. Louis, MO)のIP注射(200mg/kg)を動物に与えた。ケタミン麻酔の下で、動物を2群に分けた。動物の第1群(N=4)において、L-ドパ(8mg)を2%メチルセルロースを含む生理食塩水に懸濁し、経口胃管栄養を介して与えた。第2群(N=5)において、小さい気管切開を行なって、少し変えた2mmの開口を有するピペットチップの気管を通して肺への配置を可能にした。ピペットチップを粉体化L-ドパ(8mg)を用いてプレ充填し、シリコン管を使用して酸素タンクに連結した。動物の呼吸サイクルと同時に、酸素の噴出(5リットル/分)を用いて肺にL-ドパを押し出した。血液サンプル(200μl)を、以前に配置した大腿部のカニューレから、以下の時点で回収した：L-ドパ投与後0分(L-ドパ投与の直前)、1分、5分、15分、30分、45分および60分。

【0118】

経口胃管栄養を介する投与または肺への直接投与後、質量分析またはHPLCによりそれぞれ測定されるL-ドパの血液レベルを、図1Aおよび1Bに示す。経口投与後の経時的なL-ドパの血液レベルにおける増加は、穏やかであった。対照的に、肺への投与は、L-ドパレベルにおける強く迅速な増加を生じ、それは薬物投与後1~5分でピークに達する。この群におけるL-ドパレベルは、5~15分で減少し、その後安定したままである。データを平均±SEM ng L-ドパレベル/ml血液として表す。

【0119】

上記のような経口または肺へ直接のいずれかのL-ドパの送達後の血液L-ドパレベルおよび線条体ドパミンレベルの関係を、図2Aおよび図2Bに示す。図2Aは、L-ドパ直前（ベースライン）、ならびにL-ドパ後2分、15分および45分の血液L-ドパレベルを示す（各群に対して時点当たりN=4~6）。再び、肺への投与後のレベルは、経口投与後の穏やかな増加と比較して、L-ドパレベルにおいて強く迅速な増加を示す。

【0120】

図2Bは、図2Aに示される同一の動物に由来する線条体におけるドパミンレベルを示す。血液サンプルの回収後直ちに、脳を取り出し、線条体を自由に解剖した。ドパミンの組織レベ

10

20

30

40

50

ルを、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて決定した。2つの治療の間に見られる2分での血液L-ドパレベルにおける顕著な差異は、そのうち、ドパミンの線条体レベルにおいてより穏やかではあるが有意な差異に続くことに注目のこと。血液レベルを平均 \pm SEM ng L-ドパレベル / ml 血液として表す。ドパミンの線条レベルを平均 \pm SEM ng ドパミン / mg タンパク質として表す。

【0121】

上に一般的に記載したように ^{14}C -L-ドパの投与後の ^{14}C の血液および線条レベルをまた決定し、図3に示した。合計25 μCi の放射能標識L-ドパを非標識L-ドパと混合し、8mg/ラットの全薬物濃度を提供した。L-ドパ薬物投与後2、5および15分に血液サンプルを取り出した(各群に対して時点当たり $N=6$)。L-ドパ後5分または15分に、線条を取り出し、血液および組織の両方のサンプルを、シンチレーションを用いて ^{14}C レベルに対してアッセイした。放射能薬剤を用いる他の多くの研究から、0分の血漿値を推論する。

【0122】

再び、血漿レベルにおける強く迅速な増加を肺経路を介して達成し、これは5分と15分の両方の時点で脳における増加したドパミン活性を反映した(経口投与と比較)。

【0123】

経口胃管栄養、気管切開を用いる吸入(上記)または人工呼吸器(Harvard Apparatus, Inc., Holliston, MA)を介する ^{14}C -L-ドパ投与後の血漿 ^{14}C の直接比較を、図4に示す。対応する脳 ^{14}C -L-ドパレベルを、図5に示す。1%イソフルランを用いて全動物に簡単に麻酔をかけ、固定用ベルトに固定して予め配置しておいた大腿部カニューレを介する血液採取を可能にした。投与後0分、2分、5分および15分に血液サンプルを取り出した。人工呼吸器を用いるL-ドパ投与に対して、24ゲージカテーテルを気管内に配置し、1ml および100 鼓動/分の1回の呼吸量を用いて3~5秒間かけてL-ドパ(25 μCi)を投与した。シンチレーションカウントを用いる放射能レベルの決定のために線条体組織サンプルを処理した。 ^{14}C の血漿レベルと脳レベルの両方を、従来の気管切開法と人工呼吸器の両方を用いて同等に高めた。

【0124】

実施例2

IVまたは肺投与のいずれかを介する ^{14}C -カルボプラチンの投与後、 ^{14}C の血液レベル、脳レベルおよび末梢器官レベルを決定した。100 μCi の放射能標識カルボプラチンの全部を非標識カルボプラチンと混合し、8mg/ラットの全薬物濃度を提供した。ケタミンを用いて全動物に麻酔をかけた。IV投与に対して、予め配置した大腿部カニューレを介してカルボプラチンを投与した。肺投与に対して、24ゲージカテーテルを気管内に配置し、3~5秒間かけて1ml および100 鼓動/分の1回の呼吸量を用いるHarvard 人工呼吸器を用いてカルボプラチンを投与した。血液サンプルを薬物投与後10分に取り出した(各群に対して時点当たり $N=6$)。脳を取り出し、嗅覚皮質、前頭皮質、後頭皮質、海馬、線条、および小脳を含む種々の領域に解剖した。末梢器官は、腎臓、脾臓、心臓、精巣および筋肉を含む。次に、シンチレーションを用いる ^{14}C レベルの決定のために全サンプルを処理した。

【0125】

^{14}C -カルボプラチン(100 μCi /8mg)投与後の血漿、脳、末梢器官における ^{14}C -レベルのシンチレーションカウントを示す表2、ならびに図6A~6Bおよび図7A~7Bに結果を示す。 ^{14}C の絶対血漿レベルは、IV投与後、より高かった。しかしながら、絶対脳レベルは、この時点での脳への送達が比較的選択的であることを同等に示唆していた。血液 ^{14}C レベルに対する脳 ^{14}C レベルの比を計算した場合、この点は、より明らかである。肺送達後、 ^{14}C レベルは、IV投与後観察されるものより、2833%高かった。末梢組織における ^{14}C の絶対レベルはまた、肺投与後、より低かった(IVと比較して92%低い)。脳で見られた選択性における大きな差異と対照的に、相対末梢選択性(末梢器官における放射能レベルを血液における放射能レベルで割ることにより導かれる)は肺群において47%高いのみであった。興味深いことであるが、末梢組織における ^{14}C の最も高いレベルは、心臓において見出された。あわせると、これらのデータは、脳および心臓が、肺薬物送達直後の時点での

優先的な送達部位を表し得ることを示唆する。

【 0 1 2 6 】

【表 2】

表 2

		10 分
血漿レベル	IV 肺 (%差異)	994.348 (n=6) 102.215 -89.72% (n=6)
絶対脳レベル (nCi/グラム)	IV 肺	29.47 27.29
相対脳選択性 (脳/血液)	IV 肺 (%差異) IV(Br/Bl)/肺(Br/Bl)	0.03 0.88 +2833%
絶対組織レベル (末梢器官) *腎臓を除く	IV 肺 (%差異) IV(Br/Bl)/肺(Br/Bl)	0.03 0.88 +2833%
相対末梢選択性 (末梢/血液) *腎臓を除く	IV 肺 (%差異) IV(Per/Bl)/肺(Per/Bl)	0.44 0.65 +47.727%

【 0 1 2 7 】

実施例 3

L-ドパを含み、かつ吸入に適した粒子を、以下のように生成した。2.00123 g DPPC (Avanti Polar Lipids、ロット番号 G160PC-25) を、2.80 L のエタノールへ添加し、そして溶解するまで攪拌した。0.0817 g L-ドパ (Spectrum、ロット 0Q0128、Laguna Hills、CA)、0.9135 g クエン酸ナトリウム (無水物) (Spectrum ロット NX0195)、および 0.5283 g 塩化カルシウム (無水物) (Spectrum ロット NT0183) を、1.2 L の水へ添加して、そして溶解した。この水溶液をエタノール溶液へ添加することによって、これらの溶液を合わせて、次いでこの溶液を、溶液が澄清になるまで攪拌した。この製剤の重量%は、約：20% L-ドパ、50% DPPC、20% クエン酸ナトリウム、10% 塩化カルシウムであった。

【 0 1 2 8 】

次いで、最終溶液を、以下の噴霧条件を使用して、製造業者の指示に従ってロータリーアトマイザーおよび窒素乾燥ガスを使用して Niro ドライヤー (Niro、Inc.、Columbus、MD) 中で噴霧乾燥した： $T_{inlet} = 120$ 、 $T_{outlet} = 54$ 、供給速度 = 65 ml / 分、加熱窒素 = 38 mmHg、アトマイザー速度 = 20,000 rpm (V24 アトマイザーを使用)。

【0129】

得られた粒子特徴は：質量メジアン空気力学的直径（MMAD）＝2.141 μm および体積メジアン幾何学的直径（VMGD）＝10.51 μm であった。

【0130】

ケタミン麻酔下で、6匹のラットは、上記の製剤（20/50/20/10L-ドパ/DP-PC/クエン酸ナトリウム/塩化カルシウム）の肺投与を受けた。

【0131】

結果を、図8に示す。この図は、経口胃管栄養を介する投与または吸入を介する肺への直接投与後のL-ドパの血液レベルを示す。L-ドパレベルを、共にHPLCを使用して測定した。動物は、L-ドパの投与1時間前に、末梢デカルボキシラーゼインヒビター、カルビドパ（200mg/kg）のIP注射を受けた。ケタミン麻酔下で、この動物を、2群に分けた。第1群において、動物を一晩絶食し、そしてL-ドパ（8mg）を1%メチルセルロース含有生理食塩水に懸濁し、そして経口胃管栄養を介して与えた。第2群において、吸入を使用して、L-ドパ製剤を直接肺へ送達した。血液サンプル（200 μl ）を、以前に配置した大腿部カテーテルから、以下の時点で回収した：L-ドパ投与後0分（L-ドパ投与直前）、2分、5分、15分および30分。経口投与後の経時的なL-ドパの血液レベルの増加は、あまり大きくなかった。対照的に、肺への投与は、L-ドパレベルにおいて強くかつ急な増加を生じた。この群におけるL-ドパレベルは、薬物投与後30分で経口送達と比較して上昇したままであった。データを、8mg/kgの用量（総経口胃管栄養用量）に対して標準化した。データを、平均（ \pm SEM）ng L-ドパ/ml血液として示す。

【0132】

実施例4

ケトプロフェン/DPPC/マルトデキストリン（maltodextrin）粒子を調製し、そしてインピボで投与した。

【0133】

ケトプロフェン（99.5%）を、Sigma（St. Louis, MO）から、ジバルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）を、Avanti Polar Lipids（Alabaster, AL）から、そしてマルトデキストリン、M100を、（Grain Processing Corp., Muscatine, IA）から入手した。

【0134】

ケトプロフェン/DPPC/マルトデキストリン溶液を調製するため、マルトデキストリン（0.598g）を、0.60LのUSP水へ添加した。DPPC（0.901g）を、1.40Lのエタノールへ添加し、そして溶解するまで攪拌した。水およびエタノール溶液を合わせて、濁った溶液を得た。500mLのこのストック溶液を、各ランに使用した。DPPC/マルトデキストリンのストック溶液へのケトプロフェンの添加を、表3に記載する。

【0135】

Niro Atomizer Portable Spray Dryer（Niro, Inc., Columbus, MD）を用いて乾燥粉体を作製した。可変性の圧力（1～5 bar）で加圧した空気によりドライヤー上に位置するロータリーアトマイザー（2,000～30,000rpm）を作動させた。種々の速度（20～66ml/分）でのケトプロフェン/DPPC/マルトデキストリン溶液の液体フィードを、電気的自動計量ポンプ（LMI、モデル番号A151-192s）によりアトマイザーに連続的にポンピングした。入り口および出口の両方の温度を測定した。入り口の温度を手動で調節した；これは、5の制御限界で100～400の間で変化し得た。出口の温度を、入り口の温度ならびにガスおよび液体のフィード速度等の要素により決定した：これは50～130の間で変化した。粉体生成物を回収するために、コンテナを6'サイクロンに緊密に取り付けた。各溶液に関する噴霧条件を表4に示す。これは、噴霧条件が研究を通してほとんど一定に保たれていたことを示す。各溶液に関する総計の回収量および収率を表5に示す。

【0136】

粒子を、製造業者に指示されるようにしてAerosizer（TSI, Inc., Amherst, MA）およびRODOS 乾燥粉体分散器（Sympatec Inc., Princeton, NJ）を用いて特徴づけた。RODO

10

20

30

40

50

S について、幾何学的直径を 2 bar で測定した。また、ラン番号 5 由来の物質を重量崩壊 Andersen Cascade Impactor (ACI, 2stage, Anderson Inst., Sunyra, GA) を用いて特徴づけた。前記サンプルを、走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いて調査した。

【 0 1 3 7 】

表 5 は、ケトプロフェンの重量 % の増大は、収率の減少を導くことを示す。ストック溶液へのケトプロフェンの添加は、直線的に収率を減少させた。これは、ケトプロフェンと混合したときの DPPC の融点における減少によるものであるかもしれず、収率の減少を導びく。

【 0 1 3 8 】

表 6 は、粒子が $8.8 \mu\text{m} \sim 10.2 \mu\text{m}$ (VMGD) および $2.65 \mu\text{m} \sim 3.11 \mu\text{m}$ (MMAD) の直径の範囲であることを示す。最も低い MMAD 粒子は、8.4 % の負荷物質 (ラン番号 5) についてであった。

10

【 0 1 3 9 】

表 7 は、ラン番号 5 由来の物質 (8.4 % 負荷物質) の Anderson Collapsed Impactor 研究 (ACI, 重量測定、 $n = 2$) の結果を示す。 $5.6 \mu\text{m}$ 未満および $3.4 \mu\text{m}$ 未満の微粒子画分 (FPF) は、呼吸可能であることが予期される粉体と一致する。

【 0 1 4 0 】

【表 3】

表 3

20

サンプル ID	添加した ケトプロフェン(mg)	総固体 (g/L)	%ケトプロフェン
ラン番号 1	0	1.000	0
ラン番号 2	8.0	1.016	1.6
ラン番号 3	15.1	1.030	3.0
ラン番号 4	30.1	1.060	5.7
ラン番号 5	46.0	1.092	8.4
ラン番号 6	63.0	1.126	11.2

30

【 0 1 4 1 】

【表 4】

表 4

サンプル ID	温度 (℃)		液体 フィード (ml/min)	ガス圧力 (mmH ₂ O)	ローター 速度 (RPM)	入り口・ 露点(℃)
ラン番号1	115	36	75	40	18,600	-27.0
ラン番号2	113	38	85	40	18,400	-26.8
ラン番号3	110	38	85	39	18,300	-26.4
ラン番号4	110	39	85	38	18,400	-25.9
ラン番号5	110	38	86	39	18,400	-25.4
ラン番号6	110	38	85	38	18,400	-25.0

10

【 0 1 4 2 】

【表 5】

表 5

サンプル ID	回収した重量 (mg)	理論収量 (mg)	実際の収率 (%理論)
ラン番号1	186	500	37.2
ラン番号2	195	508	38.4
ラン番号3	147	515	28.5
ラン番号4	127	530	24.0
ラン番号5	89	546	16.3
ラン番号6	67	563	11.9

20

30

【 0 1 4 3 】

【表 6】

表 6

サンプルID	MMAD (μm)	標準偏差	MGVD (μm , 2 bar)
ラン番号1	3.11	1.48	9.0
ラン番号2	3.01	1.37	9.3
ラン番号3	2.83	1.40	10.3
ラン番号4	2.84	1.41	10.4
ラン番号5	2.65	1.39	9.8
ラン番号6	2.83	1.38	8.8

10

【0144】

20

【表 7】

表 7

ステージ0	1.33 mg
ステージ2	2.75 mg
ステージF	3.17 mg
カプセル充填	12.37 mg
重量 < 5.6 μm	5.92
FPF _{5.6}	0.479
重量 < 3.4 μm	3.17
FPF _{3.4}	0.256

30

【0145】

60/40 DPPC/ マルトデキストリン中に 8 % ケトプロフェンを含む粒子 350mg を上記のように作製し、20匹のSprague Dawleyラットに投与した。8匹のラットそれぞれに吸入により 7mgの粉体を与え、7匹のラットそれぞれに50%エタノールに溶解させた 7mgの粉体を経口で与えた。時点を、0、5、15、30、60、120、240、360 および480 分に設定した。t = 0 については、4匹の動物を投薬なしで試験した。その後の各時点については、サンプルを3または4匹のラットのいずれかから採取した。各ラットを、4群の各々3または4匹の動物を用いて4時点に対して使用した。動物を以下のように分配した：3匹の動物、経口、5、30、120、360 分；4匹の動物、吸入、15、60、240、480 分。ケトプロフェン血漿アッセイのために各時点で十分な血液を採取した。血液サンプルを遠心分離し、血漿を回収し、次いで解析のために契約研究室に発送する前に - 20 で凍結させた。この研究に使用したアッセイは、1.0mg/mlより低い検出限界を有する。

40

【0146】

肺経路が最大血漿濃度を達成するために必要な時間を変化させるかどうかを決定するために、ラットに、経口または肺投与のいずれかによりケトプロフェンを投与した。この結果(図9~11)は、肺送達経路が、非常に迅速な取り込みを導き、C_{max} を 10分で生

50

じることを示す。ケトプロフェンの経口用量を受けたラットは、肺経路により投与されたラットについて示されるバイオアベイラビリティの約半分の相対的バイオアベイラビリティとともに、幾分異常な薬物動態学的挙動を示した。ケトプロフェンがヒトモデルにおいて90%経口的に生物利用可能であるというこの結果は予想外であった。しかし、経口投与したラットに関するこの例外は、肺経路により投与したラットについて見られた初期の C_{max} の有意性を無効にするものではない。

【0147】

結果を表8に示す。平均を、標準誤差およびp値とともに計算した。また、この結果を、図9~11にグラフで示す。ここで、図9は両方のデータセットを示し、図10は経口投与の結果を示し、図11は吸入の結果を示す。図9については、 $p < 0.05$ の点を「*」でマークし、 $p < 0.01$ の点を「**」でマークする。図10および11については、AUC（曲線下面積）を、スムーズな補間を用いて曲線の数的積分により行った。

10

【0148】

$t = 0$ で、全てのラットは、アッセイの検出限界未満のケトプロフェンレベルを示した。 $t = 5$ 分~ $t = 60$ 分まで、吸入したラットは、有意に高い血漿レベルのケトプロフェンを有していた。 $t = 120$ 分および $t = 240$ 分で、2つの群のケトプロフェンの血漿レベルは、統計学的に等価であった。 $t = 360$ 分および $t = 480$ 分で、両方の群に関するケトプロフェンの血漿レベルは、アッセイの検出限界に接近した。

【0149】

吸入したラット対経口投与したラットに関するAUCの比は、約2であった。初期の時点でのケトプロフェンの血漿濃度も同様に統計学的に有意であった。

20

【0150】

吸入させたラットについての C_{max} は<15分に明白に生じ、経口投与したラットについての C_{max} は15~60分に生じた。この群に関する大きな標準誤差および相対的に低い血漿レベルのために、 C_{max} に必要とされる時間を正確に決定することはできない。

【0151】

肺投与は、経口投与（ $t = 15 \sim 60$ 分）に比べて非常に迅速（<15分）に起こる C_{max} を生じた。

【0152】

吸入させたラットは、経口投与したラットに比べてより高いバイオアベイラビリティを示した。これは、以前の研究が経口投与、皮下投与または直腸投与した場合、ヒトにおいて一貫して高い（>90%）バイオアベイラビリティを有するケトプロフェンを示していることから予測できない。経口により送達されるケトプロフェンの薬学動態学的挙動は周知であるので、経口投与群についてここで見られた異例の結果は、吸入群について見られた結果を無効にするものではない。

30

【0153】

【表 8】

表 8

時間 分	経口投薬 平均 (ug/ml)	群 標準偏差	肺 平均(ug/ml)	投薬群 標準偏差	P 値
0	1.0	N/A	1.0	N/A	
5	1.7	0.75	9.6	1.27	0.0003
15	2.1	0.76	7.6	0.28	0.0000
30	1.9	0.12	5.5	0.76	0.0012
60	2.0	0.13	4.5	0.60	0.0002
120	1.7	0.31	2.4	0.44	0.0929
240	1.4	0.05	1.8	0.63	0.2554
360	1.0	0.06	1.8	0.35	0.0224
480	1.0	0.00	1.3	0.47	0.2174

経口および肺の群由来のケトプロフェンの平均血漿レベル

【 0 1 5 4 】

実施例 5

以下の実験方法および器具を使用して、L-ドパを含有し、かつ肺送達に適切な粒子の物理的特徴を測定した。

【 0 1 5 5 】

空気力学的直径を、標準的な手順 (Alkermes SOP番号 MS-034-005) に従ってAPI Aero Disperser およびAerosizer (TSI, Inc., St. Paul, MN) を使用して解析した。サンプル粉末をAeroDisperser に導入して分散し、次いでAerosizer のノズルを介して加速した。直接飛行時間測定を、Aerosizer 中の各粒子について行った。この直接飛行時間測定は、粒子の慣性に依存する。次いで、飛行時間分布を、Stokesの法則に基づく動力平衡を用いて質量ベースの空気力学的粒子サイズ分布に書き換えた。

【 0 1 5 6 】

幾何学的直径をレーザー回折技術を用いて測定した (Alkermes SOP番号 MS-021-005) 。この器具は、HELOS 回折計およびRODOS 分散器 (Sympatec, Inc., Princeton, NJ) からなる。RODOS 分散器は、粒子のサンプルに入圧空の調節器圧力によって制御された剪断力を働かせる。分散した粒子は、レーザービームを通り抜け、その場合、生じる回折光パターンが一連の検出器によって収集される。次いで、全体回折パターンを、より小さい粒子がより大きな角で光を回折するこれに基づいてFraunhofer回折モデルを用いて体積ベース粒子サイズ分布に書き換える。

【 0 1 5 7 】

吸入器デバイスから分散された粉末の空気力学的特性を、2-段階MkII Anderson Cascade Impactor (Anderson Instruments, Inc., Smyrna, GA) を用いて評価した。この装置は、空気力学的直径に基づいてエアロゾル粒子を分離する2段階からなる。各段階で、エアロゾル流れは、一連のノズルを通過し、付随の塊状プレートに衝突する。十分な小さな慣性を有する粒子は、エアロゾル流れとともに次の段階へ続くが、残存粒子はプレートに衝突する。各連続段階で、エアロゾルは、より高い速度でノズルを通過し、空気力学的により小さい粒子は、プレートに収集される。エアロゾルが最終段階を通過した後、フィルター

は、残存する最も小さい粒子を収集する。

【0158】

乾燥粉末中の薬物の負荷を測定する前に、この薬物を、粉末中の賦形剤から初めに分離しなければならなかった。L-ドパを賦形剤DPPCから分離する抽出技術を開発した。初めに、粒子を50%クロロホルム/50%メタノールに溶解した。不溶性L-ドパをペレット化し、同じ溶媒系を用いて洗浄し、次いで0.5M塩酸に可溶化した。DPPCをL-ドパに加えて、回収率を測定した。サンプルを分析のために逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に注入した。

【0159】

分離を、Waters Symmetry C18 5 μ m カラム（150mm \times 4.6mm ID）を用いて達成した。このカラムを30 で維持し、サンプルを25 で維持した。注入体積は10 μ L であった。移動相を、2.5 %メタノールおよび97.5%水溶液（10.5g/L クエン酸、20mg/L EDTA、20mg/L 1-オクタンスルホン酸ナトリウム塩一水和物）から調製した。移動相を、攪拌プレート上で継続的に攪拌し、Watersインライン脱気システムを介して脱気した。L-ドパをアイソクラチック（isocratic）条件下で溶出した。検出を紫外線検出器セットを用いて波長245nm で実施した。

【0160】

L-ドパの平均単回経口用量は、一般的に100 ~ 150mg の範囲なので、実験を、高負荷のL-ドパを含有する吸入に適切な粒子を調製するために行った。20%および40%L-ドパ負荷の製剤を研究した。カルビドパ（L-ドパと共に与えられて末梢脱カルボキシル化を妨げるデカルボキシラーゼインヒビター）をまた、いくつかの製剤中に4:1 の重量/重量（w/w）比で含有させた。L-ドパおよびL-ドパとカルビドパの組み合わせを、DPPC製剤と共に首尾よく噴霧した。最適製剤は、L-ドパおよび/またはカルビドパ、20%（w/w）クエン酸ナトリウム、ならびに10%（w/w）塩化カルシウム、ならびに残りはジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）からなった。

【0161】

製剤の詳細および得られた粒子の物理的特性を表9にまとめる。空気力学的サイズまたは質量メジアン空気力学的直径（MMAD）をAerosizer を用いて測定し、幾何学的サイズまたは体積メジアン幾何学的直径（VMGD）をレーザー回折を用いて測定し、微細粒子画分（FPF）を2-段階Andersen Cascade Impactor を用いて測定した。図12および表9のVMGD比によって示すように、粉末はフロー速度独立であった。走査型電子顕微鏡写真撮影法を、粒子を観察するために使用した。

【0162】

【表9】

表9

負荷(%)ID	収率(%)	2bar での VMGD(μ m)	VMGD 比 0.5/4.0bar	MMAD (μ m)	FPF(%) 5.6/3.4
L-ドパ/カル ビドパ					
20/0	>40	9.9	NA	2.7	NA
40/0	>40	8.0	1.2	3.3	42/17
20/5	42	10	1.6	3.1	64/38
40/10	>20	7.4	1.6	3.8	40/14

【0163】

L-ドパ完全性は、製剤化および噴霧乾燥プロセスを介して保護されと考えられた。L-ドパをL-ドパ粉末から抽出し、逆相HPLCによって分析した。不純物はL-ドパ粉末中に検出

されなかった（図13A）；1～2分あたりに溶出された初期ピークは、図13B からわかり得るようにL-ドパを含有しないブランクサンプルである溶媒に起因する。粒子から回収されたL-ドパの純度は、20%および40%負荷粒子についてそれぞれ99.8%および99.9%であった。

【0164】

粉末中のL-ドパの負荷（重量%）を測定するために、初めに、L-ドパを製剤中の賦形剤から分離し、次いで逆相HPLCによって分析した。粉末からのL-ドパ回収率および最終負荷計算の結果を表10に与える。抽出回収率および負荷測定は共に、良好であった。測定された粉末中のL-ドパの実際の重量%は、理論上の薬物負荷の約87%であった。

【0165】

【表10】

10

表 10

粉末製剤	抽出回収率(%)	実際の負荷(%)
20/0	100±4.5	17.3±0.2
40/0	101±2.8	35.0±5.4

【0166】

20

実施例 6

L-ドパの血漿レベルの測定を、IV注射、経口胃管栄養法、または肺への吸入後に行った。カルビドパを一般的に投与して、抹消デカルボキシラーゼ活性を完全に妨げることを確実にする。この実施例において、動物に、L-ドパの投与の1時間前に末梢カルボキシラーゼインヒビターカルビドパの腹腔内（IP）注射（200mg/kg）を与えた。ケタミン麻酔下で、動物を3群に分けた。第一群の動物において、1%メチルセルロースおよび1%アスコルビン酸を含有する生理食塩水にL-ドパ（2mg）を懸濁し、経口胃管栄養法を介して与えた。第二群において、吸入技術をL-ドパを含有する粒子（20%負荷密度）の肺投与のために使用した。喉頭鏡を使用して、ラットの喉頭蓋を視覚化し、鈍先端（blunt-tip）デバイス（PennCentury Insufflation粉末送達デバイス）を気道に挿入した。装着シリンジからの空気（3cc）のボラスを使用して、予め充填した粉末をデバイスのチャンバから動物の肺へ送達した。合計10mgの粉末（2mg L-ドパ）を送達した。第三群において、予め配置した大腿部カテーテルを使用して、L-ドパ（2mg）のボラス（2～3秒）を送達した。血液サンプル（200 μL）を以下の時点で大腿部カテーテルを用いて各動物から抜き取った：0（L-ドパ投与の直前）、L-ドパ投与後2、5、15、30、60、120、および240分。全てのサンプルをHPLCを用いてL-ドパ測定のために処理した。

30

【0167】

記載の手順を使用した薬物動態学研究の結果を図14A および14B に示す。L-ドパの肺送達と経口投与の比較の結果を図14A に示す。吸入後、L-ドパのピーク血漿レベルは最も早い測定時点（2分）で見られ、投与の15分以内に減少を始めたが、経口投与と比較して120分までの間上昇したままであった。対照的に、L-ドパの経口投与は血漿L-ドパレベルにおいてより漸増を生じた。これは投与後15～30分でピークに達し、次いで次の1～2時間にわたって徐々に減少した。

40

【0168】

静脈内、経口および肺送達をまた比較した。結果を図14B に示す。このパネルは、図14A で示したのと同じデータにIV投与群を追加したものを示し、これにより、全ての3つの投与経路（肺、経口、およびIV）後に得られた血漿L-ドパレベルの直接比較が可能になる。データを平均±SEM μg L-ドパ/mL 血液として示す。L-ドパの血漿レベルは、静脈内（IV）投与後、速やかに増加した。L-ドパの最も高いレベルは、2分で見られ、その後速やかに減少した。

50

【 0 1 6 9 】

生物学的利用能を、血中薬物濃度時間曲線下面積（AUC）計算を実施することによって評価した。研究の全時間経過にわたって（0～240分）、肺L-ドパの相対的生物学的利用能（IVとの比較）は、約75%であり、経口L-ドパについての比較では33%であった。投与15分後および60分後での肺L-ドパの相対的生物学的利用能は、それぞれ38%および62%であり、一方、経口L-ドパの相対的生物学的利用能は、それぞれ9%および24%であった。

【 0 1 7 0 】

実施例 7

L-ドパを与えられたラットの薬物動態学的評価をまた実施した。ラットに、神経毒6-OH DA（脳においてドーパミンニューロンに特異的）の片側注射を内側前脳束に与えた。次いで、ラットをスクリーニングして、成功した線条体ドーパミン欠損を標準的なアポモルフィン誘導回転パラダイムを用いて確かめた。手術2週間後から始め、動物をアポモルフィン誘導回転行動について3週間毎週試験した。この試験のため、動物は、アポモルフィンのIP注射（第一試験では0.25mg/kg および次の2つの試験では0.1mg/kg）を受け、円柱状のプレキシグラスs バケットに配置した。各360度回転を、30分間計数し、>200回転/30分を示す動物（12/30 障害ラット）のみを行動試験に使用した。

【 0 1 7 1 】

障害ラットを、L-ドパ投与後にいくつかの運動課題に挑戦させた。研究（位置課題、踏ん張り課題、無運動）からのデータは、経口送達を上回る肺送達の利点をさらに強調した。

【 0 1 7 2 】

1つの試験において、アポモルフィンチャレンジを通過した動物を、「位置課題」を用いて試験した。各試験日の前に、動物に末梢デカルボキシラーゼインヒビターカルビドパのIP注射（200mg/kg）を与えた。次いで、動物に経口L-ドパ（0、20または30mg/kg）または肺L-ドパ（0、0.5、1.0または2.0mgのL-ドパ）を与え、15、30、60および120分後に試験した。L-ドパの経口送達および肺送達を用いた試験の間、各動物に無作為化した様式で全ての可能な薬物組み合わせを与えた。

【 0 1 7 3 】

薬力学「位置課題」は、感覚刺激に応答して直接的な前肢運動を動物にさせることを要した。ラットを、その肢を補助なしでつるす（hangging）ように保持した。次いで、ラットの体がテーブルの縁に平行になるようにこのラットをテーブルの端に上げた。各ラットに各前肢での10回の継続的な試行を与え、ラットがその前肢をテーブルの上に置いた総回数を記録した。

【 0 1 7 4 】

「位置課題」試験からの結果を図15A および15B に示す。ベースライン（t = 0 ; L-ドパ投与の直前）では、動物は、障害のない肢でこの課題をほぼ完全に行い、9/10よりも多く正確な応答を行った。対照的に、動物は、障害のある肢で同じ課題を行う能力においては顕著に欠陥を示し、10回の試行にわたっておおよそ1回の正確な応答を行った。

【 0 1 7 5 】

経口L-ドパ（図15A）は、障害のある肢での動作において用量関連性改善を生じた。試験した最も高い用量（30mg/kg）では、動作は生理食塩水対照と比べて30分以内に改善され、薬物投与後の1～2時間の間にピークに達した。より低い用量（20mg/kg）もまた、60分に最大効果、およびその後の安定な動作をとまってわずかに動作を改善した。生理食塩水対照の投与後に変化は見られなかった。

【 0 1 7 6 】

経口投与とは対照的に、「位置課題」における動作は、図15B からわかるように、L-ドパの肺送達の後に速やかに改善した。試験した最も高い用量では、10分以内に有意な改善が起こり、15～30分以内（経口投与での1～2時間とは対照的に）に最大効果（benefit）が観察された。これらの効果は用量関連性であり、有意な改善が0.5mg という低い用量のL-ドパで見られた。経口送達で示された回復と比べて、肺経路を用いた場合、顕著によ

り低い総用量で行動改善が見られた。例えば、経口で与えた30mg/kg のL-ドパでの回復の程度は、肺経路で与えた1mgのL-ドパで見られた回復と同等であった（動物の体重が約300gであると仮定すると、1mgの肺L-ドパは約3mg/kgと等価であることに留意）。従って、L-ドパ用量が体重により標準化された場合、これは等価な有効性を生じるのに必要な薬物においてほぼ10倍の差を示した。最終的に、2つの送達経路を用いた行動改善の持続は、同等であった。

【0177】

踏ん張り課題の結果を図16A および16B に示す。この試験は、上記の「位置課題」試験と同一の動物を使用し、同時に行った。ラットを、滑らかなステンレススチール表面に配置し、約20cm/秒で側方に90cm穏やかに押した。ラットが移動した側の前肢でラットが要したステップ数を記録した。各試行は、それぞれの方向にラットを2回移動させることを含んだ。

【0178】

この動物は、図16A に示すように、障害のある前肢でこの課題を実行する能力において深い障害を示した（障害のない前肢で約7応答と比較して約3応答した）。さらに、経口投与は、用量関連様式で、この課題に対する動作を改善した。30mg/kg の投与（約10mgのL-ドパ）は、30分以内に行動を改善した。最大の効果は、60分以内に見られ、その後安定なままであった。より低用量の経口L-ドパ（20mg/kg または約7mgのL-ドパ）は、行動をわずかに改善した。さらに、生理食塩水対照の投与は、行動に影響を及ぼさなかった。

【0179】

経口投与とは対照的に、L-ドパの肺投与後、この課題に対する行動は、図16B に示すように、速やかに改善した。有意な改善は、10分以内に見られ、15～30分以内に（経口投与での30～60分とは対照的に）最大効果が観察された。これらの効果は用量相関であり、中程度ではあるが統計的に有意な改善が、0.5mg（約1.5mg/kg と等価）の低さでさえ見られた。他の機能試験に関して、肺L-ドパ後に達成された動作改善は、経口送達後の類似の程度の効果を達成するのに必要な用量よりもずっと低い用量で生じる。最終的に、2つの送達経路を使用した動作改善の持続性は、同等であった。

【0180】

機能性無運動薬力学研究をまた行った。この結果を図17A および17B に示す。この試験を、2つの先行実験と同じ動物を使用して、かつ同時に実行した。この課題において、動物を、一方の前肢で立たせ、そしてその片足で移動できるように保持した。ラットが立っている前肢でとるステップ数を、各前肢について30秒試験の間に記録した。

【0181】

位置課題および踏ん張り課題で見られたように、この動物は、障害を有する肢でこの無運動課題を実行する能力において深い障害を示した。この動物は、正常な肢で約17ステップするが、障害を有する肢ではこの数の半分よりも少ないステップであった（範囲＝0～10ステップ）。経口投与（図17A）は、用量相関様式でこの課題に対する行動を改善した。30mg/kg の投与（約10mg L-ドパ）は、30分以内に行動を改善し、最大の効果は、60分以内に見られた。より低用量の経口L-ドパ（20mg/kg または約6.8mg のL-ドパ）は、同じパターンの回復を生じたが、改善の絶対的な程度は、より高用量のL-ドパで見られた改善よりもわずかに少なかった。行動は、両用量の投与後60～120 分の間、安定なままであった。生理食塩水対照の投与は、行動に影響を及ぼさなかった。

【0182】

経口投与とは対照的に、L-ドパの肺投与後、この課題に対する行動は、図17B に示すように、速やかに改善した。有意な改善は10分以内に見られ、15～30分以内に（経口投与での60分とは対照的に）最大効果が観察された。これらの効果は、1.0mg 程度の低さで見られる用量相関の統計的に有意な（ $p < 0.05$ ）改善であった。他の機能試験に関して、肺L-ドパ後に達成された動作改善は、経口送達後の類似の程度の効果を達成するのに必要な用量よりもずっと低い用量で生じた。最終的に、2つの送達経路を使用した動作改善の持続性は、同等であった。

【 0 1 8 3 】

動物をまた、脳におけるドーパミン活性の感受性の高いかつ信頼性のある測定であることが知られる標準的な薬力学的回転試験で試験した。この試験について、動物に、経口L-ドパ（30mg/kg または総量約10mg）あるいは肺L-ドパ（総量2mg）のいずれかを与えた。これらの用量をこの試験のために選択した。なぜなら、これらの用量は、以前の機能試験において最大の効力を生じることが示されたL-ドパの用量を示すからである。投薬後、動物を、円筒プレキシグラスバケットへ配置した。各360°回転を計数し、120分試験期間にわたって5つの精密ピンヘグループ分けした。動物をまた、カルビドパで予め処置された、および処置されていない場合の回転動作について試験した。

【 0 1 8 4 】

これらの研究に使用した全ての動物に、6-OHDAの一側性注射（unilateral injection）を与えた。ドーパミン消耗が一側性であるので、注射されていない側は、インタクトなままであり、さらにドーパミン活性における変化に応答し得た。これらの動物を、ドーパミンアゴニスト（すなわち、L-ドパ）を用いて注射する場合、脳ドーパミン活性は、インタクトな側で優先的に刺激された。これは、旋回動作または回転動作として現れる運動活性の非対称な刺激を生じた。回転の開始および数は、時間経過および増加したドーパミン活性の程度の両方の指標を提供した。

【 0 1 8 5 】

この結果を図18に示す。L-ドパの経口投与は、L-ドパ投与後、最初の10～15分の間は中程度の著しい右回りの回転動作を生じた（＜5回転/動物）。次の20分の間、回転の数は、著しく増加し、L-ドパ約30分後でピークレベルを生じ、これにより、脳のインタクトな線条においてドーパミン活性が増加したことを示した。次の90分の間、回転の数は、徐々に減少したが、この減少は、ピークレベルと比較して統計的な有意性（ $p > 0.05$ ）に到達しなかった。

【 0 1 8 6 】

経口投与とは対照的に、L-ドパの肺送達は、速やかに回転動作を増加し、これにより、インタクトな線条におけるL-ドパのドーパミンへのずっと速やかな変換を示した。この群における回転は、最初の10～15分以内の経口送達によって生じた回転の3倍より大きかった。回転の数は、わずかに増加し、25～30分でピークに達し、その後も比較的安定なままであった。経口送達と比較して回転が増加する傾向は、投薬120分後に見られるが、統計的な有意性（ $p > 0.05$ ）に到達しなかった。回転動作は、カルビドパでの前処置を受けていない動物においては事実上、消えた（データは示さない）。

【 0 1 8 7 】

実施例 8

肺対経口ベンゾジアゼピン型薬物であるアルブラゾラムの薬力学的影響を、抗不安薬の薬物作用の標準的な全臨床試験を使用して評価した。この試験において、齧歯類において十分な特徴付けられた発作を生じることが公知の化学痙攣薬ペンチレンテトラゾール（PZT）をラットに投与した。この試験を広範囲のベンゾジアゼピンに対するその感受性およびPZT誘導痙攣をブロックする際のベンゾジアゼピンの相対潜在能力がヒトにおける抗不安効果の程度と類似であると考えられる事実に基づいて選択した。アルブラゾラムがPZT誘導痙攣をブロックする能力を、アルブラゾラムの薬力学的効果の指標として使用した。

【 0 1 8 8 】

アルブラゾラムの抗不安活性の測定を、経口胃管栄養法またはラットの肺への直接吸入の後に行った。アルブラゾラム（Sigma, St. Louis, MO）を、10%アルブラゾラム、20%クエン酸ナトリウム、10%塩化カルシウムおよび60%DPPCを含有する空気力学的に軽い粒子を介して投与した。経口送達のため、アルブラゾラムを薄い（light）コーンシロップに懸濁し、胃管栄養法を介して投与した。肺送達のため、吸入技術を使用した。動物をイソフルラン（1～2%）を用いて簡単に麻酔し、喉頭鏡を使用して、喉頭蓋を視覚化し、鈍先端デバイス（PennCentury Insufflation粉末送達デバイス）を気道に挿入した。装着シリンジからの空気（3cc）のボラスを使用して、予め充填した粉末をデバイスのチャン

10

20

30

40

50

バから動物の肺へ送達した。肺送達用の用量は、0（20%クエン酸ナトリウム、10%塩化カルシウムおよび70%DPPCを含有するブランク粒子）、0.088、0.175、または0.35mgの総アルブラゾラムであり、経口用の用量は、0、0.088、0.175、0.35、0.70、1.75、または3.50mgの総アルブラゾラムであった。これらの用量を、有効な経口用量と無効な経口用量の範囲を包含するために選択した。従って、肺送達の任意の潜在的な利益を、アルブラゾラムに対する経口用量応答曲線と直接比較し得た。

【0189】

経口および肺送達の両者について、アルブラゾラムをPZT（Sigma, St. Louis, MO から入手）（60mg/kg をi.p. で与える）の10または30分前のいずれかで投与した。アルブラゾラムとイソフルランとの間の潜在的相互作用についての対照のため、経口アルブラゾラムを
10
与えた全ての動物にまた、上記投薬直後にイソフルランを与えた。全ての動物について、痙攣の回数ならびに痙攣開始までの時間および痙攣持続の時間をPZT の投与後45分間記録した。痙攣活性を示さない任意の動物に痙攣開始の最大可能時間（45分）および痙攣持続時間の最小可能時間（0秒）を与えた。

【0190】

アルブラゾラムの肺送達は、表11に示すように、痙攣の発生の速やかなかつ強力な減少を生じた。80%の対照動物（ブランク粒子）は痙攣を示し、肺アルブラゾラムは、PZT 10分前投与する場合、痙攣を示す動物の数において強力なかつ用量関連性の減少を生じた。0.088mg ほどの低いアルブラゾラム用量では、たった33%の動物が痙攣を有した。0.35mg
20
アルブラゾラムまでのさらなる用量段階的拡大では、痙攣活性を事実上消し、たった13%の動物が痙攣を示した。

【0191】

肺アルブラゾラムの速やかな強力な効果とは対照的に、経口アルブラゾラムの効果は、遅延した（表11）。PZT30分前に与えた場合、経口アルブラゾラムは痙攣において用量関連減少を生じた。最も高い用量（0.35mg）試験後、27%の動物のみが痙攣を有したが、このアルブラゾラムの同じ用量では、PZT のたった10分前に投与した場合、無効であった（すなわち、肺経路によって投与した場合の最大に有効な用量）。これらの研究はまた、PZT の10分前に与えた場合、肺送達と同等の痙攣抑制を達成するためにはアルブラゾラムの経口用量の約10倍を必要とすることを示した。アルブラゾラムを含有する0.35mgの粒子
30
を与えられた動物のうち13%のみが痙攣を有したが、この効果を生じるために必要な経口用量は、3.50mgであった。

【0192】

経口送達以上の肺送達の利益はまた、痙攣開始時間を試験した場合に、明白であった（表11および図19A）。経口アルブラゾラムの効果はまた、肺投与と比較して遅延した。上記に示したように、経口送達は、アルブラゾラムがPZT の前30分に与えられる場合に対して10分与えられる場合に、著しく有効性が少なかった。対照的に、肺アルブラゾラムの全ての用量は、PZT のたった10分前に与える場合も速やかなかつ強力な効果を生じた。肺送達の効果は、より速やかなだけではなく、有効な肺用量は、有効な経口用量よりも著しく低かった。例えば、アルブラゾラム（0.35mg）と同等な用量が経口および肺系路の両方によってPZT の10分前に投与される場合、肺投与は、ほぼ最大（>42分）の痙攣開始時間
40
を生じた。しかし、アルブラゾラムの同じ用量の経口投与は、対照動物と比較して痙攣開始時間までの潜伏を増加しなかった。事実、経口アルブラゾラムは、用量を1.75mgに上昇するまで有意に痙攣開始までの時間を増加せず、肺送達で得られた効果と同等な効果は、肺用量よりも10倍高い経口用量を必要とした（0.35対3.50mg）。

【0193】

類似の結果がまた、痙攣の持続へのアルブラゾラム投与の経路の効果を定量する場合に、観察された（表11および図19B）。肺投与は、より速やかな効果を働かせ、また実質的に経口アルブラゾラムと比較して少ない総薬物を必要とした。また、経口送達は、アルブラゾラムがPZT の10分前に与えられる場合、30分前に与えられる場合と比較して痙攣の持続を減少する際に著しく効果が少なかった。さらに、PZT の10分前に送達される場合、最
50

大有効経口用量は、3.50mgのアルブラゾラムであった。対照的に、たった0.088mg のアルブラゾラム（最大有効経口用量よりもほぼ40倍低い）の肺送達が痙攣持続時間において同等の減少を生じた。

【 0 1 9 4 】

経時分析は、アルブラゾラムとPZT との間隔が増加する場合、経口アルブラゾラム以上の肺アルブラゾラムの相対的な利点は減少するが、肺送達は経口送達と同様の効果のままであることを示した。一方、アルブラゾラム処置とPZT 処置との間の合間が10から30分に増加する場合、経口アルブラゾラムは、だんだんより有効になるが、肺送達の効果は、同じ期間を通して相対的に一定なままであった。事実、比較可能なアルブラゾラムの経口用量および肺用量がPZT の30分前に送達される場合、痙攣活性における差は見られなかった。痙攣がより少なくなる傾向が肺送達で見られるが、これらの差は、中程度であり、統計的な有意性（表11B ； $p > 0.05$ ）に到達しなかった。さらに、痙攣開始までの時間とその痙攣の持続を比較する場合、統計的に有意な差をいずれの経口用量と肺用量との間にも観察しなかった（図20A および11B ）。

10

【 0 1 9 5 】

図21A および21B は、肺アルブラゾラムの効果はアルブラゾラム処置とPZT 処置間の時間が増加する場合、相対的に一定なままであることをさらに示す。重要なことであるが、結果の詳細な分析は、アルブラゾラムとPZT との間隔が最小に維持される場合、アルブラゾラムが適度により有効であることを示した。試験した各用量で、アルブラゾラムがPZT の10分前に送達された場合、30分前と比較してより少ない動物が痙攣を有した（この効果は統計的な有意性（ $p > 0.05$ ）に達しなかったが）。アルブラゾラムとPZT との間の密接な時間的関係を維持する利益はまた、痙攣開始までの時間および痙攣活動の持続を試験する場合に現れ始めていた。差はより高用量のアルブラゾラム（0.175 および0.35mg ）では見られなかったが、最も低用量のアルブラゾラムをPZT の10分前に与えられた動物は、PZT の30分前に処置された動物と比較して痙攣開始に対する時間の有意な増加、および痙攣持続時間の有意な減少を示した（図3 ）。

20

【 0 1 9 6 】

【表 1 1】

表 11
アルプラゾラムの PZT 誘導痙攣に対する効果

経路	痙攣を有する動物	痙攣開始までの分	痙攣持続時間 (秒)
<u>肺</u>			
PZT の 10 分前			
ブランク	12/15 (80%)	11.72 (4.63)	83.0 (26.04)
0.088mg	5/15 (33%)	36.71 (3.93)	7.0 (3.53)
0.175mg	3/15 (20%)	38.61 (3.81)	8.0 (4.3)
0.35mg	2/15 (13%)	42.28 (1.98)	4.0 (2.60)
PZT の 30 分前			
ブランク	15/15 (100%)	9.58 (2.25)	120.13 (49.33)
0.088mg	9/15 (60%)	18.47 (5.50)	82.67 (33.0)
0.175mg	5/15 (33%)	34.05 (4.20)	16.07 (6.89)
0.35mg	2/15 (13%)	41.98 (2.18)	2.69 (1.90)
<u>経口</u>			
PZT の 10 分前			
0.35mg	13/15 (87%)	11.49 (3.80)	88.0 (49.22)
0.70mg	13/15 (87%)	9.24 (3.93)	62.07 (14.58)
1.75mg	7/15 (47%)	29.03 (4.41)	14.47 (4.04)
3.50mg	2/14 (14%)	43.37 (1.52)	5.40 (3.47)
PZT の 30 分前			
0mg	13/15 (87%)	8.75 (3.95)	96.0 (26.08)
0.088mg	11/15 (73%)	18.38 (4.55)	46.0 (14.48)
0.175mg	7/15 (47%)	33.10 (4.07)	15.0 (6.75)
0.35mg	4/15 (27%)	37.58 (3.50)	19.0 (12.36)

注：痙攣開始までの時間および痙攣持続時間について示された全てのデータは、平均±SEMとして表される。

【 0 1 9 7 】

本発明は、その好ましい実施態様を参照して、詳細に示され、そして記載されているが、添付の特許請求の範囲によって包含される本発明の範囲から逸脱せずに、形態および詳細において種々の変化がなされ得ることは、当業者によって理解される。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 A は、経口胃管栄養投与または肺への直接投与後のラットにおける L-ドパの血中レベル（質量分析計で測定）のプロットを示す図である。図 1 B は、経口胃管栄養投与または肺への直接投与後のラットにおける L-ドパの血中レベル（HPLC で測定）のプロットを示す図である。

【図 2】 図 2 A は、経口送達または肺への直接送達後のラットにおける血中 L-ドパレベルのプロットを示す図である。図 2 B は、L-ドパの経口送達または肺への直接送達後のラットにおける線条体ドパミンレベルのプロットを示す図である。

【図 3】 図 3 は、経口または肺への直接のいずれかでの ^{14}C - L-ドパ投与後の ^{14}C の血中レベルおよび線条体レベルのプロットを示す図である。

【図 4】 図 4 は、経口（胃管栄養）、気管切開または人工呼吸器での ^{14}C - L-ドパ投与

後のラットにおける ^{14}C の血漿レベルのプロットを示す図である。

【図5】 図5は、経口（胃管栄養）、気管切開または人工呼吸器での ^{14}C -L-ドパ投与後のラットにおける脳 ^{14}C レベルのプロットを示す図である。

【図6】 図6Aは、静脈内（IV）投与および肺系（肺）投与後の脳の領域内における絶対 ^{14}C -カルボプラチンレベルを示す棒グラフである。図6Bは、静脈内（IV）投与および肺系（肺）投与後の脳の領域内における相対 ^{14}C -カルボプラチンレベルを示す棒グラフである。

【図7】 図7Aは、静脈内（IV）投与または肺系（肺）投与後の動物器官における絶対 ^{14}C -カルボプラチンレベルを示す棒グラフである。図7Bは、静脈内（IV）投与または肺系（肺）投与後の動物器官における相対 ^{14}C -カルボプラチンレベルを示す。

10

【図8】 図8は、経口または肺系投与（8mg投薬量に正規化）後のL-ドパの血漿濃度対時間を示すプロットを示す図である。

【図9】 図9は、経口群および肺系群についてケトプロフェンの血漿濃度対時間を示すプロットを示す図である。

【図10】 図10は、経口群についてケトプロフェンの血漿濃度対時間を示すプロットを示す図である。

【図11】 図11は、肺系群についてケトプロフェンの血漿濃度対時間を示す図である。

【図12】 図12は、L-ドパを含有する異なる粉末製剤についてのRODOS曲線を示すプロットを示す図である。

20

【図13】 図13Aおよび図13Bは、ブランク試料（図13B）と比較した、粉末（図13A）からのL-ドパ回収を示すHPLCクロマトグラムである。

【図14】 図14Aは、肺系（肺）経路および経口経路後のL-ドパ血漿レベルを示す。図14Bは、肺系（肺）投与、経口投与および静脈内投与後のL-ドパ血漿レベルを示す図である。

【図15】 図15Aおよび図15Bは、それぞれ、経口（p.o.）L-ドパおよび肺系（肺）L-ドパのパーキンソン病のラットモデルにおける機能的「位置課題」に関する結果を示す図である。

【図16】 図16Aおよび図16Bは、それぞれ、パーキンソン病のラットモデルにおける機能的「踏ん張り課題」に関する経口（p.o.）L-ドパおよび肺系（肺）のL-ドパの結果を示す図である。

30

【図17】 図17Aおよび図17Bは、それぞれ、パーキンソン病のラットモデルにおける機能的無動試験に関する経口（p.o.）L-ドパおよび肺系（肺）のL-ドパの結果を示す図である。

【図18】 図18は、パーキンソン病のラットモデルにおける機能的回転に関するL-ドパの経口（p.o.）および肺系（肺）送達の結果を示す図である。

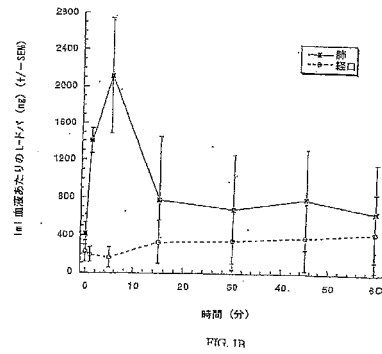
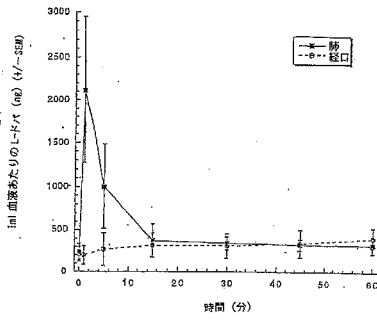
【図19】 図19Aは、PZT投与の10分前でのアルプラゾラムの肺系および経口送達後の発作発生までの時間を示す図である。図19Bは、PZT投与の10分前でのアルプラゾラムの肺系および経口送達後の発作持続時間を示す図である。

【図20】 図20Aは、PZT投与の30分前でのアルプラゾラムの肺系および経口送達後の発作発生までの時間を示す図である。図20Bは、PZT投与の30分前でのアルプラゾラムの肺系および経口送達後の発作持続時間を示す図である。

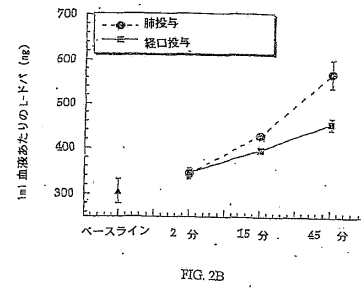
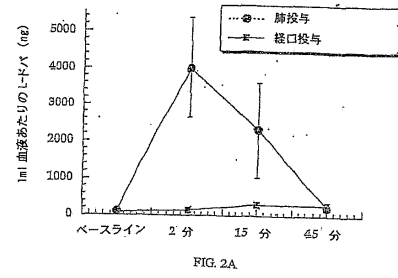
40

【図21】 図21Aは、PZT投与の10分前および30分前での肺系アルプラゾラムについての発作発生までの時間を示す図である。図21Bは、PZT投与の10分前および30分前での肺系アルプラゾラムについての発作持続時間を示す図である。

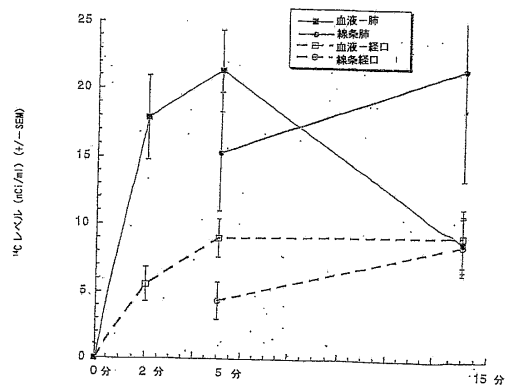
【図 1】



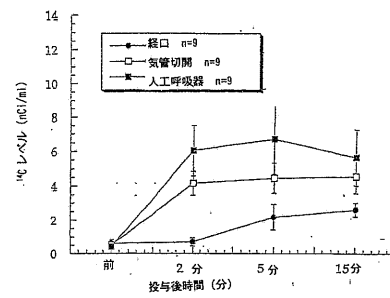
【図 2】



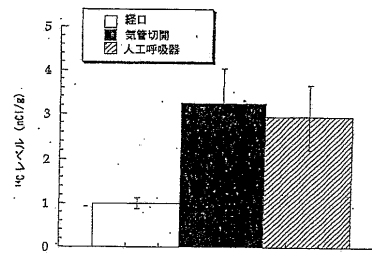
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【図 6】

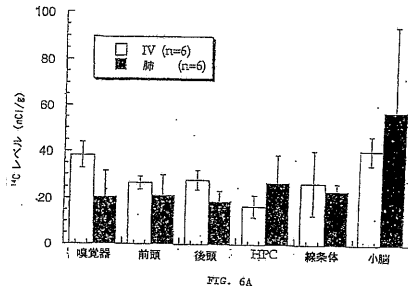


FIG. 6A

【図 7】

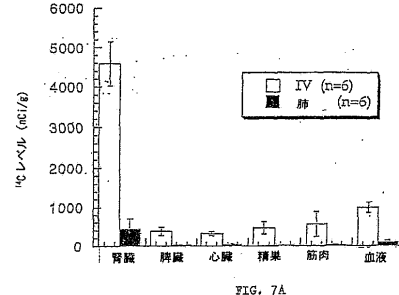


FIG. 7A

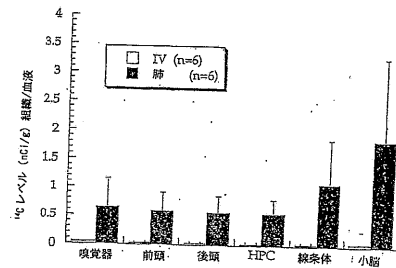


FIG. 6B

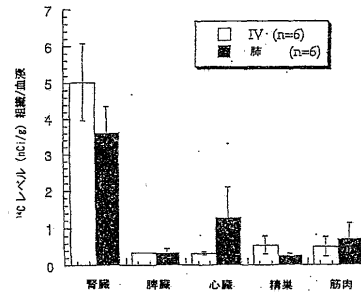


FIG. 7B

【図 8】

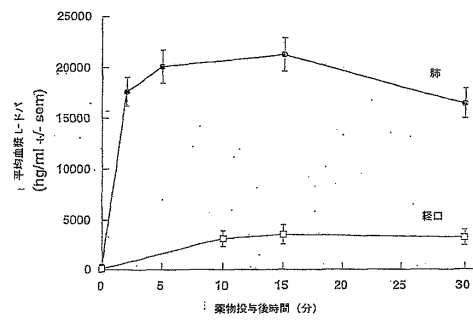


FIG. 8

【図 9】

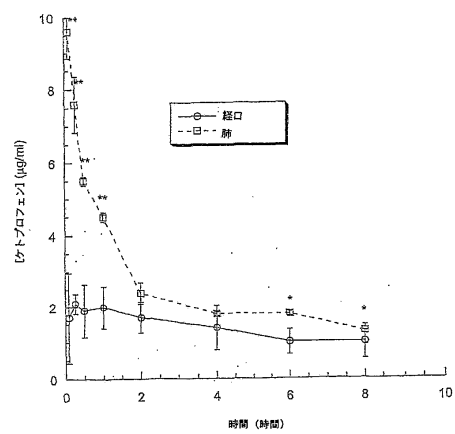


FIG. 9

【図 10】

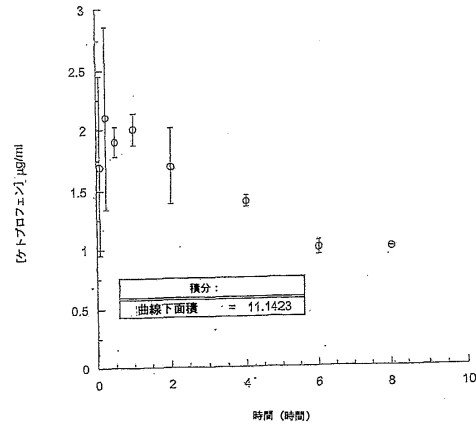


FIG. 10

【図 11】

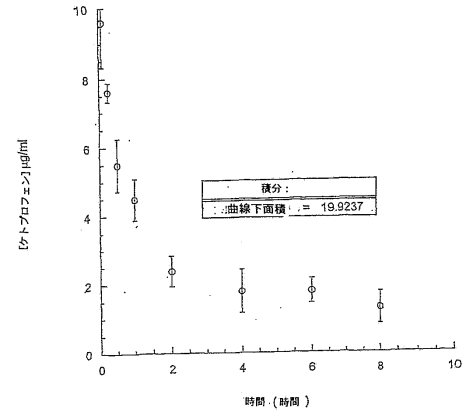


FIG. 11

【図 12】

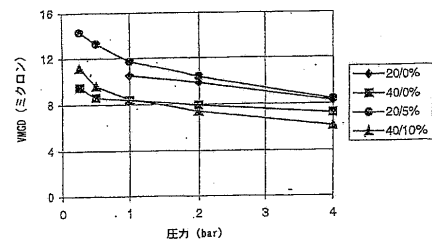


FIG. 12

【図 13】

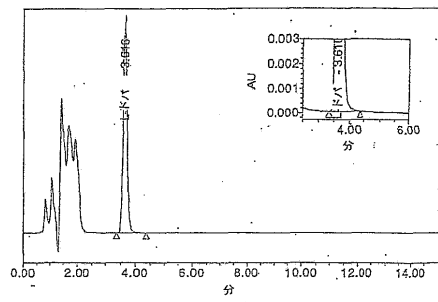


FIG. 13A

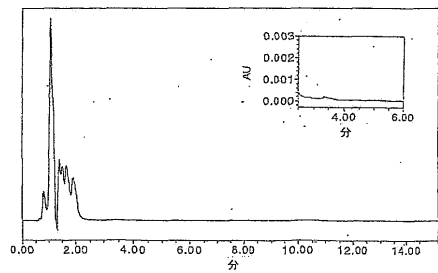


FIG. 13B

【図 14】

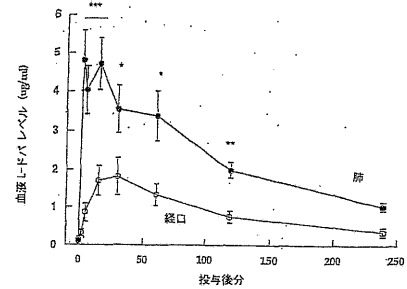


FIG. 14A

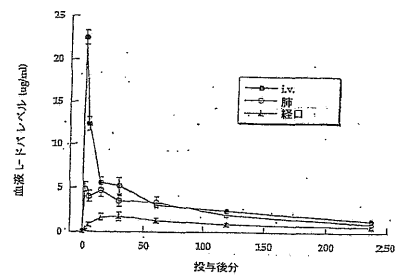
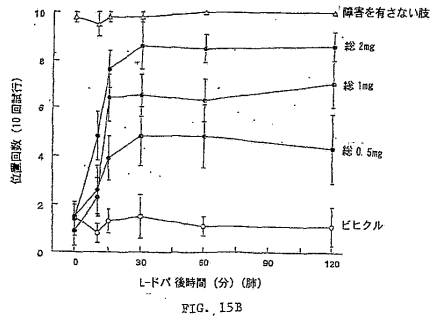
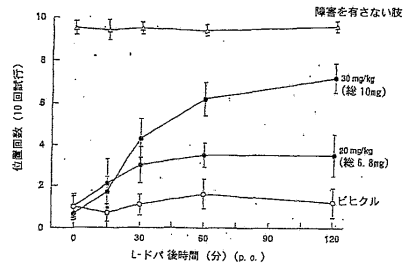
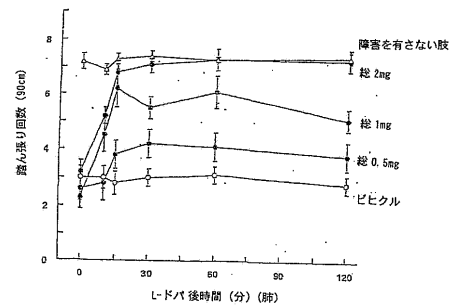
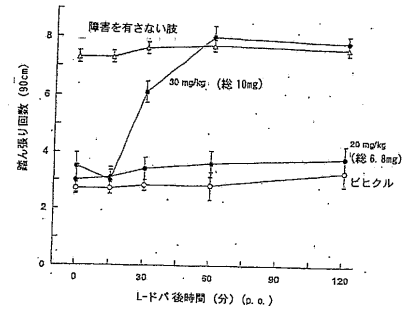


FIG. 14B

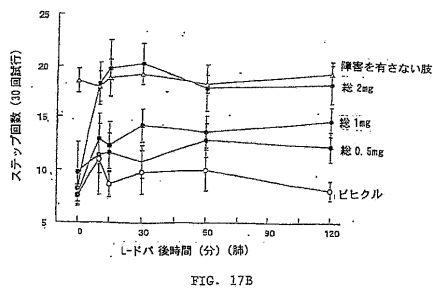
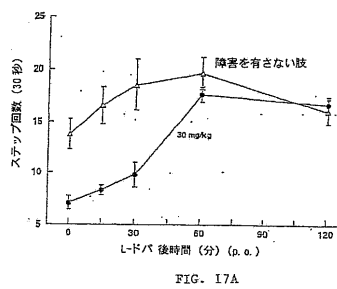
【図 15】



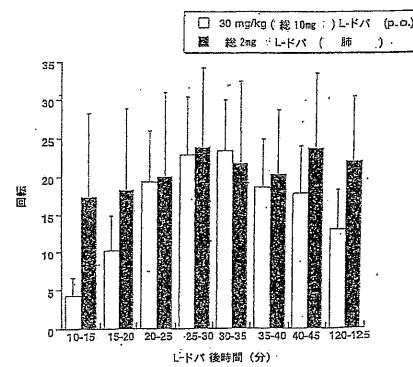
【図 16】



【図 17】



【図 18】



【図 19】

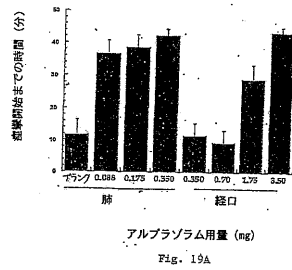


Fig. 19A

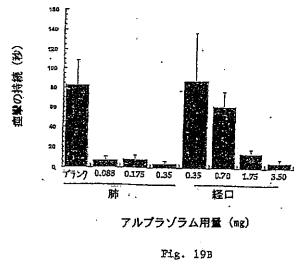


Fig. 19B

【図 20】

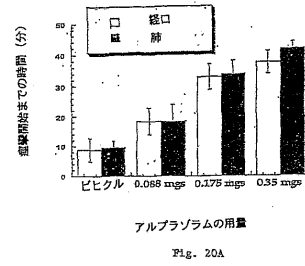


Fig. 20A

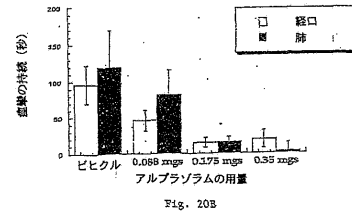


Fig. 20B

【図 21】

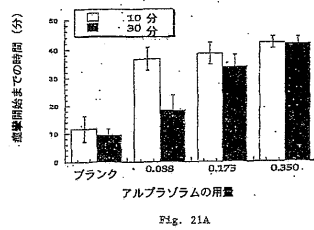


Fig. 21A

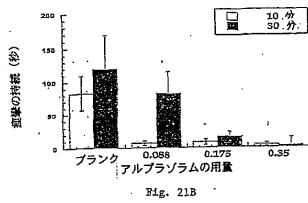


Fig. 21B

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28

(72)発明者 バータス, レイモンド, ティー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01776 サッドベリー, フォックス ラン 89

(72)発明者 エメリッチ, ドウェイン, アール.

アメリカ合衆国 ロードアイランド 02905 クランストン, アーミントン ストリート 245

審査官 關 政立

(56)参考文献 特開平06-048958(JP,A)

特表2000-510100(JP,A)

国際公開第00/072827(WO,A1)

国際公開第98/031346(WO,A1)

国際公開第98/029097(WO,A1)

国際公開第00/027363(WO,A1)

National Institute on Drug Abuse Research Monograph Series, 1990年, Monograph 99, pp.12-29

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1991年, Vol.35, No.7, pp.1448-1453

Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 1999年, Vol.44, pp.187-192

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 K 4 7 / 0 0

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)