

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-509265
(P2025-509265A)

(43)公表日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 M 11/00 (2006.01)

A 6 1 M 11/00 D

A 6 1 M 15/08 (2006.01)

A 6 1 M 15/08

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全26頁)

(21)出願番号	特願2024-553323(P2024-553323)	(71)出願人	518188843
(86)(22)出願日	令和5年3月9日(2023.3.9)		メドスプレイ ベーフェー
(85)翻訳文提出日	令和6年11月5日(2024.11.5)		MEDSPRAY BV
(86)国際出願番号	PCT/IB2023/052265		オランダ国, エンスヘーデ 7 5 2 1 ピー
(87)国際公開番号	WO2023/170629		ーヴイ, コロッセウム 2 3
(87)国際公開日	令和5年9月14日(2023.9.14)		Colosseum 23 7 5 2 1 P V
(31)優先権主張番号	2031214		Enschede Netherlan
(32)優先日	令和4年3月9日(2022.3.9)		d s
(33)優先権主張国・地域又は機関	オランダ(NL)	(74)代理人	110003476
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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		弁理士法人瑛彩知的財産事務所
	最終頁に続く	(72)発明者	フェルホーフェン, フランシスコスマルティヌス
			オランダ国, エンスヘーデ 7 5 2 1
			ピーヴイ, コロッセウム 2 3
		(72)発明者	ファン リジン, コーネリアス ヨハネス
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 鼻腔用スプレー装置および液体製剤を噴霧する方法

(57)【要約】

【課題】鼻腔用スプレー装置および液体製剤を噴霧化する方法

【解決手段】鼻腔用スプレー装置は、液体製剤を収容するための非加圧リザーバ（25）と、スプレーノズル（50）と、手動通電可能ポンプ（10）を有し、前記液体製剤の量を加圧し、前記液体製剤を、エアロゾルスプレーとして前記スプレーノズルから前記液体製剤が吐出されるように、前記スプレーノズルを通して移動させるように構成される。前記スプレーノズル（50）は、液体製剤が装置から排出されるときに液体製剤が通過する、8ミクロン未満かつ3ミクロンを超える、実質的に同一のサイズの複数の微小孔を有する膜を含む。前記膜は、少なくとも500ミリ秒の期間で、頂点を有する円錐形状のブルームとして、前記液体製剤の前記用量を放出するように構成される。液体中の高分子の分子完全性が維持されるために、20ジュール／グラム未満のエネルギーが液体中に拡散される。

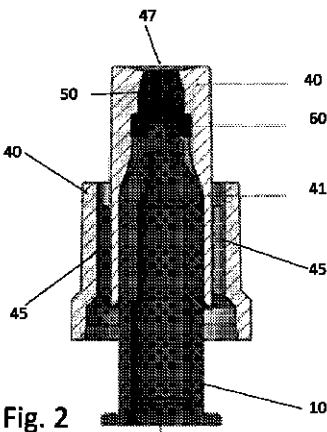


Fig. 2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

鼻腔用スプレー装置であって、ユーザの鼻腔内で受容される端部を有する鼻腔キャップを備え、前記鼻腔キャップは、前記端部を通して開口するスプレー空洞を含み、前記鼻腔キャップは、入口で液体製剤を受容し、前記スプレー空洞内に開口する出口で前記液体製剤の液体スプレーを放出するように構成され懸架されたスプレーノズルを含み、

前記スプレーノズルは、前記入口と前記出口との間に、1ミクロンから10ミクロン、特に3ミクロンから8ミクロンの実質的に同一のサイズの複数の微小孔を有する、前記装置からスプレージェットとして放出される前記液体製剤を通す膜を有し、前記微小孔は、前記それぞれの微小孔の軸心線に対する偏向角の下で微小液滴のジェットを放出するように構成され、前記微小孔は、頂点を有する実質的に円錐形状の拡散するスプレーブルームを形成するように分布していることを特徴とする鼻腔用スプレー装置。

10

【請求項 2】

前記円錐形状のスプレーブルームが約5度の頂点を有することを特徴とする、請求項1に記載の鼻腔用スプレー装置。

【請求項 3】

前記円錐形状のスプレーブルームが、5から30度、特に20から25度、より具体的には約20度の頂点を有することを特徴とする、請求項1に記載の鼻腔用スプレー装置。

【請求項 4】

前記液体製剤の所定の用量を含み、特に25～150マイクロリットルの容量を含む、チャンバを備え、手動で加圧可能な容積式ポンプが、前記液体製剤の前記用量を加圧し、5～15バールに昇圧された作動圧力で、前記液体製剤を、前記液体製剤の前記所定の用量を放出する前記スプレーノズルの前記入口に、強制的に送り込むように構成されることを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項に記載の鼻腔用スプレー装置。

20

【請求項 5】

前記ポンプは、前記液体製剤の前記用量を、前記ピストンの単一回のストロークで前記作動圧力に加圧する手動作動ピストンを備えることを特徴とする、請求項4に記載の鼻腔用スプレー装置。

【請求項 6】

前記ポンプが、前記液体製剤の前記用量を少なくとも一時的に保持し、前記作動圧力で前記用量を前記スプレーノズルに放出するための投与チャンバを備えるマルチショット鼻腔ポンプを備えることを特徴とする、請求項4または5に記載の鼻腔用スプレー装置。

30

【請求項 7】

前記ポンプが医療用シリンジによって形成されていることを特徴とする、請求項4、5または6に記載の鼻腔用スプレー装置。

【請求項 8】

前記ポンプは雄ルアーチップに開口し、前記鼻腔キャップは、前記雄ルアーチップに雌ルアースリップ接続を提供する入口を有し、前記鼻腔用スプレーを放出する出口を有する、前記雄ルアーチップ上で受容可能であり、前記鼻腔キャップは、前記入口と前記出口との間に前記スプレーノズルを含むことを特徴とする請求項4～7のいずれか1項に記載の鼻腔用スプレー装置。

40

【請求項 9】

前記鼻腔キャップは、使用者が吸入する間、前記スプレーと共に周囲空気の平行気流を前記出口に向けて運ぶ少なくとも1つの吸入チャンネルを含むことを特徴とする、請求項1～8のいずれか1項に記載の鼻腔用スプレー装置。

【請求項 10】

前記鼻腔キャップが、鼻に密接にフィットするように前記出口に向かって先細りになっていることを特徴とする、請求項1～9のいずれか1項に記載の鼻腔用スプレー装置。

【請求項 11】

前記膜がセラミック層を含み、前記微小孔が前記セラミック層の厚さにわたって延在す

50

ることを特徴とする、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の鼻腔用スプレー装置。

【請求項 12】

前記セラミック層が、半導体材料、特にシリコンのキャリア本体上にある窒化シリコン層であり、前記キャリア本体が、前記窒化物層の下に少なくとも 1 つの空洞を備え、少なくとも 1 つの前記空洞が、複数の前記微小孔の少なくとも 1 つの前記微小孔内への下流に開口しており、少なくとも 1 つの前記空洞が、前記ポンプの出口への上流に接続されることを特徴とする、請求項 11 に記載の鼻腔用スプレー装置。

【請求項 13】

前記エアロゾルスプレーは、その後前記エアロゾルスプレーの粒子へと分解されるレイリージェットにおける前記スプレーノズル内の前記膜の前記微小孔から放出されることを特徴とする、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の鼻腔用スプレー装置。

10

【請求項 14】

前記リザーバが、薬学的に活性な液体製剤、特に、複合タンパク質、ペプチド、長鎖 DNA および RNA、大きな小胞、リポソーム、脂質ナノ粒子、mRNA ワクチン、mRNA 脂質ナノ粒子および抗体を含有する製剤などのナノ粒子を含有する製剤を含有することを特徴とする、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の鼻腔用スプレー装置。

【請求項 15】

前記スプレーノズルの前記膜は、3 ミクロン未満の実質的に同一のサイズの微小孔の第 2 の群を含み、前記液体製剤が前記装置から排出されるときに、前記液体製剤が前記スプレーノズルの前記膜を通過することを特徴とする、請求項 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の鼻腔用スプレー装置。

20

【請求項 16】

前記液体製剤が、サイズ δ のナノ粒子を含み、前記ナノ粒子が、伸長時に破壊されるまでに最大サイズ δ_{max} を有し、前記微小孔が、特に $L < 4D$ 時に、前記孔径 $D \times \delta_{max} / \delta$ ($L < D$ 、 δ_{max} / δ) よりも小さい長さ L を有する、請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の鼻腔用スプレー装置。

【請求項 17】

前記液体製剤が、鎖長 λ を有する巨大分子を含み、前記微小孔が、前記巨大分子の前記鎖長 λ よりも小さい、特に L が 1 ミクロンよりも小さい、長さ L を有する請求項 14 に記載の鼻腔用スプレー装置。

30

【請求項 18】

液体製剤を噴霧化する方法であって、

特に巨大分子を含有する液体製剤、より具体的には生体分子を含有する、前記液体製剤を処理に供して前記液体製剤をミストに変換し、前記液体製剤を 20 ジュール／グラムを超えない、好ましくは 10 ジュール／グラムを超えないエネルギーに供し、一方で、前記液体製剤を前記液体製剤のミストに変換し、特にソフトミストスプレーブルームを形成することを特徴とする方法。

【請求項 19】

前記液体製剤は、作動圧力に加圧されて前記液体製剤の少なくとも加圧用量を生成し、前記液体製剤の前記加圧用量が、レイリー破壊型スプレーノズルの膜内で、少なくとも 1 つの微小孔、特に複数の微小孔を強制的に押し通されことを特徴とする請求項 18 に記載の方法。

40

【請求項 20】

前記液体製剤が、ポンプ、特に手動で付勢可能なポンプを用いて、5 ～ 15 バールの作動圧力に加圧され、前記液体製剤の加圧用量を生成し、レイリー型スプレーノズルの前記膜内にある前記微小孔の群に前記液体製剤の前記加圧用量を強制的に押し通し、前記微小孔は 8 ミクロンより小さいサイズを有し、前記液体製剤は、実質的に同一の初期液滴サイズを有する、液滴の少なくとも 1 つのスプレージェット中で破壊され、1 m/s 未満のスプレーブルーム伝播速度で前記ミストを伝播させることを特徴とする請求項 19 に記載の方法。

50

【請求項 2 1】

前記液体製剤が、サイズ λ のナノ粒子を含有し、前記液滴が、前記ナノ粒子の少なくとも 1 つのナノ粒子を含有し、前記ナノ粒子が、伸長時に破壊されるまでの最高サイズ λ_{max} を有し、前記液体製剤が微小孔を通過する間に、せん断速度 γ [毎秒] に供され、前記液体製剤が、 $\lambda_{max} / (\lambda \cdot \gamma)$ 秒未満のせん断時間 Δt の間、前記微小孔内で前記せん断速度 γ にさらされる

請求項 1 9 または 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記液体製剤がナノ粒子を含み、前記ナノ粒子が、伸長時に破壊されるまでのサイズ δ および最大サイズ δ_{max} を有し、前記微小孔が、特に $L < 4 \cdot D$ 時、 D は前記微小孔の直径であり、 $D \cdot \delta / \delta$ より小さい長さ L を有する

請求項 1 9、2 0、または 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記液体製剤が、鎖長 λ を有する巨大分子を含み、前記微小孔が、前記巨大分子の前記鎖長 λ よりも小さい、特に L が 1 ミクロンよりも小さい、長さ L を有する、請求項 1 9 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記液体製剤が、複合タンパク質、大きな生物学的分子、長鎖 DNA および RNA、大きな小胞、リポソーム、バクテリオファージ、脂質ナノ粒子、mRNA ワクチン、mRNA 脂質ナノ粒子、および抗体を含有する群から取得されたナノ粒子を含む、請求項 1 8 ~ 2 3 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】

本発明は、鼻腔内に挿入される端部を有する鼻孔キャップを備える鼻腔用スプレー装置に関する。鼻孔キャップは、前記端部を介して開口するスプレー空洞を含み、前記鼻孔キャップは、入口で液剤を受け、前記スプレー空洞に開口する出口で前記液剤の液体スプレーを放出するように構成され懸架されたスプレーノズルを備える。

【背景技術】

【0002】

現在の手動操作可能な鼻腔用スプレー装置は、中空円錐ノズルとも呼ばれる加圧旋回ノズルによって生成される鼻腔スプレーを噴霧する。このようなノズル内の固定コアが、旋回チャンバ内で流体の旋回を引き起こす回転流体運動を誘導する。液体シートフィルムは、出口オリフィスの周囲から排出され、特徴的な中空円錐スプレーパターンを生成する。空気またはその他の周囲ガスは旋回チャンバ内に引き込まれ、旋回液体内に空気コアを形成する。この中空円錐パターンを生成するために、ノズルの容量や構造材料に応じて、さまざまな形状の流体入口が使用される。これらの旋回ノズルは、20 ~ 200 ミクロン程度の比較的大きなばらつきのある液滴を生成し、その液滴の平均サイズは通常 50 ~ 80 ミクロンである。旋回ノズルで生成されるスプレーの流量または排出量は比較的高く、典型的には、毎秒 200 マイクロリットルを超える。

【0003】

別の従来技術による噴霧化は、圧電チタン酸ジルコン酸鉛 (PZT) リングアクチュエータ (超音波トランスデューサ) に取り付けられた柔軟なメッシュを伸縮させて振動させ、1 ~ 10 ミクロン程度の比較的大きな液滴を噴出させる。この振動は液体製剤にまで及び、熱を発生させて液体中に放散させるため、噴霧処理中に製剤の温度を上昇させる。

【0004】

最終的に、高速で衝突させる交差ジェットにより、液体製剤の微粒化が実現される。この衝突ジェット (衝突噴流とも呼ばれる) 法は、2 つのジェットを高速で衝突させ、衝撃地点に薄い液体シート (サバートシートとも呼ばれる) を形成し、それをランダムなサイズの液滴に分解するというものである。典型的には、液滴の大きさは 1 ~ 10 ミクロンの

10

20

30

40

50

幅広いサイズ範囲である。サバートシートが破壊された後に、2つのジェットが $10\text{ }\mu\text{m}$ より小さい液滴を形成するのに十分な速度を得るには、必要なシステム圧力は、典型的には、 $150\sim 200$ バールである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

これらの既知の噴霧技術は全て、液体に実質的に最小限のエネルギーを供給する必要がある、したがって、鼻腔内での液体噴霧の衝撃がかなり大きくなる。後者は、ユーザにとっての感覚的な観点から欠点であるだけでなく、投与時間が比較的短いという欠点につながる。通常、このような従来の点鼻スプレー装置では、 200 ミリ秒未満の投与時間で 40 マイクロリットルの用量が投与され、液体のほとんどが、鼻前庭にしか届かない。特に、多くのスプレー式ポンプ旋回ノズル装置は、鼻腔のあまり活動的でない領域とされる前庭前部にかなりの量の薬剤を沈着させる。この前庭前部への沈着は、慢性沈着によるものと考えられる。なぜなら、ほとんどのスプレー式ポンプは、作動時に短時間で比較的高速で、 20 ミクロンを超えるエアロゾル粒子の大部分を放出するように設計されているからである。

【0006】

さらに、これらの既知の噴霧技術に関連する液体への高エネルギーレベルと衝撃は、液体製剤中に存在する場合、繊細な高分子の完全性を破砕すると思われる。このため、既知の噴霧装置および方法は、生物学的治療製剤にしばしば見られる脂質粒子のような大きな高分子を噴霧化するのにあまり適していない。

【0007】

特に、本発明の目的は、ユーザの利便性を犠牲にすることなく、上記の欠点を解消する鼻腔用スプレー装置を提供することである。本発明の一態様では、特に鼻腔の嗅覚領域を含む、鼻腔のより広い範囲の被覆を提供する鼻腔用スプレー装置を提供することを目的とする。さらに詳細には、さらに進んだ観点において、本発明は、比較的長い分子、特に壊れやすい生体分子を含み、ナノ粒子構造および分子の完全性を実質的に維持する、ナノ粒子をエアロゾル化することができる鼻腔用スプレー装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記の目的を達成するために、冒頭で説明したタイプの鼻腔用スプレー装置は、本発明の第1の側面によると、前記スプレーノズルは、前記入口と前記出口との間に、前記装置から噴射される前記液体製剤を運ぶ 1 ミクロンから 10 ミクロンの、特に 3 ミクロンから 8 ミクロンの、実質的に同一のサイズの複数の微小孔を有する、膜を有し、前記微小孔は、前記それぞれの微小孔の軸中心線に対して偏向角度をもって微小液滴のジェットを放出するように構成され、前記微小孔は、頂点を有する実質的に円錐形に広がる噴霧プルームを形成するように分布している、ことを特徴とする。

【0009】

本発明による装置は、定義されたサイズの比較的短い微小孔を通過した後の液体製剤の比較的穏やかなレイリー破壊に基づいている。これにより、伝播速度に関係なく、実質的に同一のサイズを持つ超微細液滴の柔らかいミストが生成される。特に、ゆっくりと伝播する実質的に円錐状に広がるプルームを生成するように、微小孔を配置および構成することで、鼻孔領域の鼻腔カバー率が改善され、特に伝播方向に対して直角方向において改善される。微小孔から放出される個々のスプレー噴射の偏向は、特に、共同係属中の欧州特許出願EP…に開示されている技術によって影響を受け、構成される可能性がある。その内容は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0010】

この発明は、 8 ミクロンよりも小さい微小孔による液体製剤のレイリー破壊により、通常は微小孔の2倍から3倍の大きさの実質的に同一の初期サイズのスプレー液滴が生成されるという認識に基づいている。これらの比較的小さなミクロン単位の液滴は、個々の液

10

20

30

40

50

滴の運動エネルギーが比較的小さいため、周囲の空気中に放出され、さらされると、瞬時に大幅に減速し、超微細なスプレーブルームを形成する。特に、その結果生じるスプレーブルームは、伝播速度が 1 m/s を超えない程度に減速される。この噴霧ブルーム内の乱流と、このような低速の動きにより、基本的に鼻腔全体、特に嗅覚の上部領域に、これまでにない被覆をもたらすことが分かっている。

【0011】

驚くべきことに、前記円錐形状のスプレーブルームが約5度の頂点を持つことを特徴とする、本発明による鼻腔用スプレー装置の第1の特定の実施形態では、特に下鼻甲介および中鼻甲介が標的とされる可能性があることが分かった。

【0012】

一方、鼻腔用スプレー装置の第2の特定の実施形態は、前記円錐形状の噴霧のスプレーブルームが、特に5度から30度、特に20度から25度、より具体的には約20度の頂点を有することを特徴としている。このスプレー装置は、特に鼻腔の鼻孔および／または嗅覚領域および鼻咽頭を標的とするために有利に使用することができる。

【0013】

本発明による鼻腔用スプレー装置のさらなる実施形態は、特に25～150マイクロリットルの容量を有する、前記液体製剤の所定用量を収容するためのチャンバが設けられていることを特徴とする。手動で起動可能な、手動で加圧可能な容積式ポンプが、前記液体製剤の前記用量を加圧し、5～15バールの昇圧された作動圧力下で前記液体製剤を前記スプレーノズルの前記入口に強制的に送り込み、前記液体製剤の前記所定用量を放出するように構成されている。

【0014】

本発明は特に、いわゆるマイクロジェットスプレーを発生させる鼻腔用スプレー装置を提供する。マイクロジェットスプレーは、同時に噴出する多数のジェットからなり、各ジェットは、初期にはジェット分割機構に従って、単分散の一次液滴列に分割される。その結果、連続する一次液滴は実質的に同一のサイズとなり、ノズルの下流で同一方向に伝播する。典型的には、一次液滴の直径は、それを放出する微小孔の直径の2倍から3倍である。つまり、本発明によれば、一次液滴は、それらが生成される微小孔のサイズに応じて、6～30ミクロンの同一のサイズとなる。最終的には、個々の液滴は相互に合体して、スプレー全体における液滴の粒度分布に、シフトとある程度の広がりを引き起こす可能性がある。それにも関わらず、液滴の粒度分布は、比較的鋭く明確なままである。

【0015】

本出願では、微小孔のサイズは、当該微小孔の断面表面積と同じ表面積を有する円の直径として定義されている。同様に、液滴のサイズは、その液滴が含む体積と同じ体積を有する球体の直径として定義される。さらに、ネブライザー、アトマイザー、スプレー装置という表現は、特に断りのない限り、本質的な違いを生じさせることなく、互換的に使用される。

【0016】

本発明による鼻腔用スプレー装置は、ポンプ、特に手動で起動可能なポンプを基に動作し、これらの比較的小さな液滴の超微細なミストを放出する。これらの液滴は、相対的に運動量が低いため、周囲の空気と接触すると比較的急速に減速する傾向がある。実際には、500ミリ秒のオーダー、さらにはそれ以上の滞留時間が観察されている。この比較的小さな液滴のゆっくりとした放出により、前記の液体製剤のゆっくりと移動する柔らかいミストが提供される。

【0017】

患者は鼻孔からゆっくりと吸入することで、柔らかいミストの粒子を鼻腔のさらに下流にある鼻の標的領域に届けることができる。均一な大きさの液滴の大半は、特に呼吸鼻領域および嗅覚鼻領域を標的とすることができる。この浸透性の向上は、本発明のスプレー装置が、通常の吸入速度で鼻腔を通過する小さく、またゆっくりと移動する粒子を生成するように設計されているためであり、これにより、鼻弁前方への慣性衝突を最小限に抑え

10

20

30

40

50

ることができる。

【0018】

レイリー形成に関連するスプレーの比較的鋭い液滴サイズプロファイルにより、ソフトミストスプレーの液滴のうち、特に10ミクロンより小さいサイズの液滴は、ユーザの呼吸器系、特に肺にさらに侵入する可能性がある。嗅覚領域を標的とすることは、特に、脳に直接取り込まれる局所薬剤を対象としており、これにより血液脳関門を回避することができる。また、嗅覚領域における鼻液の排出量は前庭領域よりもかなり少なく、製剤が鼻粘膜組織に吸収されるまでの時間を長くすることができる。これらの要因は、吸収効率と鼻腔のカバー率の大幅な向上に大きく貢献する。本発明によるポンプ式点鼻スプレー装置は、ゆっくりと動く微細なミスト状の液体製剤を生成するノズルを備えており、このミストは、鼻腔粘膜の80%以上を覆うことができる。

10

【0019】

さらなる観点において、本発明は、少なくとも大部分において、前記液体中に存在する任意の高分子の分子完全性を維持する液体製剤を噴霧するのに適した方法を提供することを目的とする。この目的のため、液体製剤、特に高分子、より詳細には生体分子を含む液体製剤を噴霧するための方法であって、前記液体製剤を前記液体製剤のミストに変換する処理に供し、その液体製剤が、20ジュール／グラムを超えない、好ましくは10ジュール／グラムを超えないエネルギーに供され、特に、その液体製剤をその液体製剤のミストに変換する間、ソフトミストスプレーのプルームを形成することを特徴とする。

【0020】

液体の霧化の際に限られた量のエネルギーしか消散されない場合、少なくとも壊れやすい高分子の大部分、例えば、複雑なタンパク質、ペプチド、長鎖DNAおよびRNA、大型の小胞、リポソーム、および抗体が、霧化処理に耐えられることが分かっている。これは、レイリー破壊というプロセスによって、当該液体製剤の微細なミストを生成することで達成できる可能性がある。したがって、本発明による方法の好ましい実施形態は、前記液体製剤を少なくとも加圧投与するために動作圧まで加圧すること、および、前記液体製剤の前記加圧投与をレイリー破壊型スプレーノズルの膜の少なくとも1つの微小孔、特に複数の微小孔を通して強制的に通過させること、を特徴とする。

20

【0021】

本発明は、特に、鼻腔投与用の医薬製剤をエアロゾル化するために使用される鼻腔用スプレー装置に関する。その目的のため、本発明による鼻腔用スプレー装置の特定の実施形態は、前記リザーバが、薬学的に活性な液体製剤、特に、複合タンパク質、ペプチド、長鎖DNAおよびRNA、大型小胞、リポソーム、および抗体などを含む製剤などのナノ粒子を含む製剤を含有することを特徴とする。

30

【0022】

例えば、この発明のポンプ式鼻腔用スプレー装置は、適切な抗アレルギー性または予防的処方により、SARS-CoV-2ウイルスなどの微生物やウイルスによるアレルギー反応や疾患からユーザを保護することができる。SARS-CoV-2ウイルスに対する現在の予防製剤では、ウイルスが鼻腔の上皮細胞に結合することを防ぐために、アンギオテンシン受容体遮断薬、ACE阻害剤、ヘパリン、およびエノキサパリン誘導体を使用されている。その他の予防薬およびワクチンには、イベルメクチン、抗体、糖タンパク質、mRNAリポソーム、およびその他の生物活性剤が含まれる。本発明のポンプ式鼻腔用スプレー装置は、特に生物学的製剤の場合、一般的に高分子および／またはナノ粒子をベースとする製剤、例えば、複合タンパク質、ペプチド、長鎖DNAおよびRNA、大型小胞、リポソーム、および抗体を含む製剤の完全性を維持するノズルを備えることができる。一方、現在使用されている鼻腔用微細ミストネブライザーは、多くのmRNA脂質ナノ粒子ワクチンに含まれる高分子の分子構造を破壊することが分かっている。このため、これらの従来のネブライザーは、多くのタンパク質ベースまたはその他の生物学的薬剤の鼻腔投与には適していない。

40

【0023】

50

本発明による鼻スプレー装置は、鼻腔の他に、より深い呼吸器系、特に肺を標的とするように構成されてもよい。この目的のために、本発明による鼻用デバイスの特定の実施形態は、前記スプレーノズルの前記膜が、3ミクロン未満の実質的に同一のサイズの第2の微小孔群を含み、液体製剤がデバイスから排出されるときに液体製剤が通過することを特徴とする。これらの比較的小さな微小孔は、対応してより小さな液滴、典型的には10ミクロン未満を送達し、鼻腔を通過して、最終的に呼吸器系のより深い気管および／またはさらに気管支領域を標的とすることができる。

【0024】

好ましい実施形態において、本発明による鼻腔用スプレー装置は、前記ポンプが、前記ピストンの1回のストロークで前記液体製剤の前記用量を前記作動圧まで加圧する手動作動ピストンで構成されることを特徴とする。1回のストロークで全用量を加圧するピストンは、特にポンプ機構が、加圧する前に、前記用量を装置の専用に予め定められた体積に自動的に充填するようにさらに構成されている場合、使用者に利便性を提供する。前記ポンプは、前記液体製剤の前記用量を少なくとも一時的に保持し、前記動作圧力下で前記スプレーノズルに前記用量を放出するための投与チャンバを備えるマルチショット鼻腔用ポンプで構成されていてもよい。あるいは、前記ポンプは、医療用注射器で形成されていてもよい。

【0025】

本発明による鼻腔スプレーの特定の実施形態は、前記ポンプが雄ルアーチップに開口していること、鼻孔キャップが、前記雄ルアーチップと雌ルアースリップ接続を提供する入口を有し、前記鼻腔スプレーを放出する出口を有する前記雄ルアーチップ上に受容可能であること、そして、前記鼻孔キャップが、前記入口と前記出口の間に前記スプレーノズルを含むことを特徴とする。この実施形態では特に、標準的な医療用注射器を、液体製剤を収容するためのポンプおよび容器として使用することができる。この発明によるスプレーノズルを具現化した鼻孔キャップを注射器の先端に取り付けるだけで、注射器を多くの従来の鼻腔用スプレー装置を上回る鼻腔用スプレー装置に変換することができる。注射器および鼻孔キャップは、いずれも低コストの使い捨て品として提供されてもよい。

【0026】

本発明によるスプレー装置のさらなる特定の実施形態は、ユーザが吸入している間、前記スプレーとともに周囲空気の平行気流を出口に向かって運ぶ少なくとも1つの吸入チャンネルを前記鼻孔キャップが備えていることを特徴とする。

このような吸入チャンネルは、例えば、前記鼻孔キャップの壁に設けられ、環境に開口するものであってもよい。これにより、使用者が吸入している間、鼻孔キャップを通る周囲空気からなる追加の空気の流れが誘発される。この追加の気流にスプレーの液滴が乗って運ばれるか、あるいはそのスリップストリームに運ばれて鼻腔の奥深くに届けられる可能性がある。鼻腔内の離れた位置にある鼻の領域でも、この方法で標的を定めることができる。鼻腔用スプレー装置の好ましい実施形態は、前記鼻孔キャップが前記出口に向かって先細りになっており、鼻にぴったりフィットするようになっていることを特徴とする。

【0027】

好ましい実施形態では、前記膜はセラミック層からなり、前記微小孔は前記セラミック層の厚さにわたって延びている。微小孔は、例えば、今日的な半導体技術で慣例的に行われているように、エッチングおよび／またはフォトリソグラフィを用いたマイクロマシニングによって形成することができる。この点に関して、特定の実施形態では、前記セラミック層は、半導体材料、特にシリコンのキャリア体上に位置する窒化ケイ素層であり、前記キャリア体は、前記窒化ケイ素層の下に少なくとも1つの空洞を備え、前記少なくとも1つの空洞は、前記複数の微小孔のうちの少なくとも1つの微小孔に下流で開口し、前記少なくとも1つの空洞は、上流で前記ポンプの排気口に接続されている。

【0028】

本発明はさらに、液体製剤をスプレーする方法に関し、ここで、前記液体製剤は、ポンプを使用して5〜15バールの作動圧力まで加圧されて、少なくとも前記液体製剤の加圧

10

20

30

40

50

用量が生成され、ここで、前記液体製剤の前記加圧用量は、レイリー型スプレーノズルの膜の微小孔群を通して強制的に通過させられ、前記微小孔は8ミクロンより小さいサイズを有し、前記液体製剤を、実質的に同一の初期液滴サイズを有する少なくとも1つの液滴のスプレーブルームに破壊させ、前記噴霧ブルームは、特に使用者の鼻腔内で、 1 m/s 未満のブルーム伝播速度で伝播される。このようなスプレーブルームは、前記液体製剤の経鼻投与のための点鼻スプレーとして特に適切かつ効果的である。

【0029】

本発明は特に、液体製剤がスプレーに変換される間、前記ナノ粒子の完全性を維持することが可能なナノ粒子を含む液体製剤からスプレーを噴霧するための鼻腔用スプレー装置および方法に関する。その目的のため、液体製剤をスプレーする方法の特別な実施形態は、前記液体製剤がサイズ δ のナノ粒子を含み、前記液滴が前記ナノ粒子の少なくとも1つのナノ粒子を含み、前記ナノ粒子が伸長時に破壊される前の最大サイズ δ_{max} を有し、前記液体製剤が微小孔を通過する際にせん断速度 γ 〔毎秒〕に供され、前記液体製剤が前記微小孔内で前記せん断時間 Δt の間、前記せん断速度 γ に供されるが、そのせん断時間 Δt は $\delta_{\text{max}} / (\delta \cdot \gamma)$ 秒未満であることを特徴とする。

【0030】

さらなる実施形態において、本発明による鼻腔用スプレー装置および方法は、前記液体製剤がサイズ δ のナノ粒子を含み、前記液滴が前記ナノ粒子を含むことを特徴とする。ここで、前記ナノ粒子は、伸長時に破壊される前の最大サイズ δ_{max} を有し、前記微小孔は、孔径 $D \times \delta_{\text{max}} / \delta$ よりも小さい長さ L を有する($L < D \cdot \delta_{\text{max}} / \delta$)。テーパー状の細孔の場合、微小孔のサイズまたは直径 D は、微小孔の最大直径として取られる。mRNAなどのような長鎖分子の場合、微小孔の長さ L は、長鎖分子の全鎖長 λ よりも短くなくてはならない($L < \lambda$)。特に L は1ミクロン未満である。

【0031】

本発明による鼻腔用スプレー装置および方法は、特に、複合タンパク質、大型生体分子、長鎖DNAおよびRNA、大型ベシクル、リポソーム、バクテリオファージおよび抗体を含む一群から採取したナノ粒子からなる液体製剤を、そのようなナノ粒子の完全性を維持しながらスプレーするのに適している。

【0032】

以下、具体的な実施形態と添付の図面を参照しながら、この発明についてさらに詳しく説明する。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】本発明による鼻腔用スプレー装置の具体例を示す。

【図2】図1の装置の一部分の概略図を示す。

【図3】図1のデバイスと従来の旋回噴流式ノズル鼻腔用スプレー装置の液滴サイズ分布の比較を提供する。

【図4】本発明による鼻腔用スプレー装置から噴射された噴霧の高速撮影画像を、従来の旋回ノズル式点鼻噴霧器のものと比較して示す。

【図5A】前記従来の旋回噴霧式点鼻スプレー装置による液体噴霧の鼻腔カバーの高速カメラ画像を示す。

【図5B】本発明による前記鼻腔用スプレー装置による液体スプレーの鼻腔への噴霧の高速カメラ画像を示す。

【図6】異なるタイプのスプレー装置による鼻腔全体のカバー率の比較を示している。

【図7】本発明によるスプレー装置によって発生するスプレーブルームの先端が対象位置に及ぼす影響を示す。

【図8】mRNA分子を含む液体製剤を噴霧するための本発明による噴霧装置の性能を、従来の噴霧装置と比較してグラフで表している。

【図9】図9a-eは、質量重量モードの動的光散乱(DLS)により得られた、噴霧後のmRNA-1273の粒子径分布を示す。a. 初期のストック製剤である。b. 振動す

10

20

30

40

50

るメッシュVM1による35 J/gでのネブライゼーション（噴霧）後C． 振動メッシュVM2法（18 J/g）による噴霧後D． 衝突ジェット（CJ）法（22 J/g）による噴霧後E． 本発明によるナノテクノロジー膜（NM）法（2 J/g）による噴霧後

【図10】振動メッシュ型1（VM1；青）、衝突ジェット（CJ；黄）、振動メッシュ型2（VM2；赤）、ナノテクノロジー膜（NM；緑）による噴霧化の前後におけるBNT162b（a, b, c）およびmRNA-1273（d, e, f）ワクチンの電気泳動図、いずれもRNaseの有無による標準ワクチンと比較し、mRNAの完全性に対する噴霧化の影響を実証した、を示す。

【図11A】RNaseを添加せずに、噴霧エネルギーの損失に対する無傷のmRNAの割合を示す。

【図11B】ネブライザー噴霧後のRNase添加による、無傷のmRNAとネブライザーエネルギー損失の割合を示す。

【図12】本発明による点鼻スプレー装置で使用するための鼻用アダプタの特定の実施形態の概略図を示す。

【0034】

図は純粋に概略的に描かれており、必ずしも同じ縮尺ではないことに留意されたい。特に、特定の寸法は、特徴を明確にするために、ある程度誇張されている場合がある。類似した部品は、図全体を通して、通常、同じ参照数字で示されている。

【発明を実施するための形態】

【0035】

本発明による鼻腔用スプレー装置の例として、図1は、ステム20によって手動操作可能な可動ピストン15を備える標準的な医療用シリンジ10を示す。実際には、シリンジ10に含まれるリザーバ25内の液体に2～10バールの作動圧力を加えることが可能であり、シリンジの先端にオス・メス型スリップ接続によって取り付けられ、加圧された液体を受けるスプレーノズル50を含む鼻孔キャップ40に、かかる作動圧力で前記液体を強制的に噴射することができる。

【0036】

図2では、鼻孔キャップがより詳細に示されており、基本的には、シリンジ10の先端に装着されるプラスチック製の円錐形から構成される。鼻孔キャップ40は、その鼻孔キャップ40の入口における内部メス・スリップ接続によって、シリンジ10のオス・スリップ先端に密封状態で受け入れられる。鼻孔キャップは、出口47側に近接する内部空洞内に前記スプレーノズル50を内蔵している。ノズル50は、前記動作圧力で前記液体を受け入れ、それを超微細なソフトミストに変換するように構成および接続されている。この目的のため、ノズル50は、プラスチック製のアダプタ本体60の内部キャビティ内に密封状態で取り付けられるシリコン製のスプレーマイクロチップで構成される。アダプタ本体60は、ノズル装置の取り扱いと組み立てを容易にし、さらに、スプレーチップ50の上流側に1つまたは複数のフィルターを収容することができる。

【0037】

スプレーチップ50は、典型的な厚さが1ミクロンの脆弱なセラミック窒化ケイ素膜を保持している。この膜は、前記厚さ全体に延びる複数の微小孔から構成される。窒化ケイ素層とケイ素本体との間に薄い酸化ケイ素層が設けられる場合もある。その場合、微小孔は、この酸化物層も貫通する。その結果、微小孔は、裏面から前面表面までシリコン本体を貫通してエッチングされた、多数の隣接する空洞の1つと開通する。これらの空洞は、加圧液体を微小孔に運ぶ。微小孔は、直径4ミクロンと実質的に同一のサイズになるよう、高精度で作成されている。そのため、マイクロチップの他の構造と同様に、微小孔は、現代の半導体製造技術で一般的に使用されているフォトリソグラフィによるエッチングおよび蒸着技術によって作成することが望ましい。これらの技術を使用して、微小孔の少なくとも一部は、中心線に対して予め定められた発散角度でマイクロジェットを放出するように変更および構成される。これらの微小孔は、膜表面全体にわたって分散および整列さ

10

20

30

40

50

れ、全体として実質的に円錐形のスプレーパターンを形成するように配置される。この円錐形は、予め定められた頂角が5～30度、通常は10～25度である。

【0038】

液体は動作中に、前述の微小孔を通過する際に、表面張力と凝集力が一致しなくなるため、小さな液滴に分裂する。この物理現象は一般的にレイリー破壊と呼ばれ、液体を分裂させる原因となる液滴は、基本的に放出される微小孔の2倍から3倍の大きさのほぼ等しい液滴である。最終的には、合体により個々の液滴が融合し、スプレー全体で液滴の粒度分布に変化が生じ、ある程度の広がりが見られるようになる。図3は、このノズルから噴射されたスプレーの典型的な液滴の粒度分布を表す曲線Aを示している。液滴は20～40ミクロンに成長している。しかし、このスプレーは、例えば旋回ノズルから噴霧されたものに比べて、相対的にシャープな対称的なプロファイルを維持している。これを示すために、図3には、従来の旋回ノズルを使用して生成されたスプレーの液滴サイズ分布の典型的なプロファイルを表す2つの比較曲線B、Cも示されている。

10

【0039】

図示のスプレー装置によって生成された鼻腔スプレーによる鼻腔への浸透と全体的なカバー率を高めるため、鼻孔キャップ40は、使用者が吸入している間、出口47に向かって周囲の空気を前記スプレーとともに平行に流す中央空洞のほか、多数の吸入路45を備えている。ノズル50のスプレーチップは、ゆっくりと動く液体スプレーを放出するように構成されている。通常、25～150マイクロリットルのオーダーの用量が、少なくとも500ミリ秒の比較的長い期間にわたって、当該ノズル50から放出される。

20

【0040】

このようなゆっくりと動く鼻腔スプレーは、鼻弁領域を超えて局所薬を届ける優れた方法であることが、多くの研究で証明されている。この優れた送達と浸透は、小さくゆっくりと動く液体粒子が安静時の呼吸速度で鼻腔を通過できるため、鼻弁前方への慣性衝突が最小限に抑えられるという事実によるものである。デリバリーデバイスに加え、その他の要因の組み合わせもまた、経鼻製剤の有効性に寄与している。これには、薬物の製剤特性、沈着部位、デリバリーデバイスの患者にとっての使いやすさなどが含まれる。これらの優れた沈着特性は、医療用シリンジ10に付属する比較的単純なスプレーポンプによって実現されている。

【0041】

標準的な旋回ノズルと比較した、本発明による点鼻スプレー装置のソフトミストノズルにおける液滴の付着における顕著な違いを説明するために、初期の液滴速度と噴流形成の高速撮影画像（図4A～4D）をキャプチャした。これらの画像は、2つのスプレーノズルにおけるスプレー液滴の軌跡を示している。図4Aは、本発明によるソフトミストノズルによって生成されたスプレーのスプレーパターンを示しており、図4Bは、図4Aのマークされた矩形領域の拡大図である。旋回が矢印で示されているように観察できる。図4Cは標準的な旋回ノズルによって生成されたスプレーの噴霧パターンを示し、図4Dは図4Cのマークされた領域の矩形部分の拡大図である。図4Dの矢印で示されるように、直進する液滴の軌跡が観察できる。

30

【0042】

旋回ノズルのスプレーブルームは、初期速度が約13m/sであり、約100msで総量100μLを噴霧する。しかし、本発明によるノズルのスプレーブルームは、初期速度が1m/s未満、特に約0.7m/sとかなり低く、500ms以上で45μLを噴霧する。さらに、図3の比較プロットが示すように、本発明によるソフトミストノズルは、標準的な鼻腔用旋回ノズル(Dv50:60μm)と比較して、比較的小さな液滴(Dv50:20～25μm)を生成する。基本的に標準的な旋回ノズルは、図4Cおよび4Dに示されているように、比較的重量のある液滴の短いスプレーを生成し、それらはすべて上方向への直線軌道を描いて進む。一方、本発明による点鼻スプレー装置のソフトミストノズルは、図4Aおよび4Bに示すように、乱流の液滴雲の中で、比較的ゆっくりとあらゆる方向に移動する液滴を生成する。旋回ノズルの液滴の弾道軌道により、スプレーのほと

40

50

んどの液滴は鼻腔の入り口にのみ付着する。これは旋回ノズルの本質的な特性であり、液滴の平均粒子径は液体の表面張力と慣性の間の競合によって決定される。この場合、液滴の平均粒子径は速度に比例して $v^{-2/3}$ のスケールとなる。これは、より深い鼻腔内投与に望ましい比較的小さな液滴は、旋回ノズル内の速度を増加させることによってのみ得られる可能性があることを意味する。

【0043】

一方、この発明による点鼻スプレー装置のソフトミストノズルの液滴サイズは、スプレー速度とは無関係に、主に微小孔のサイズによって決定される。まず、微小孔は非常に正確かつ明確に生成できるため、スプレー内の液滴の粒度分布をより正確に制御できる。しかし、それと同じくらい重要なのは、液滴速度を上げることなく液滴のサイズを縮小できるため、手持ち式の手動で加圧できるポンプ駆動式の装置で、これまでにない鼻腔内への浸透を実現する超微小でゆっくりと移動する鼻腔用スプレーを作ることができる。

【0044】

図5Aおよび5Bは、この発明による鼻腔用スプレー装置による予期せぬ鼻腔のカバー範囲を実証するための実験セットアップの結果を示している。このセットアップでは、人間の鼻腔領域を模倣するために、黒灯条件下で蛍光液体製剤と組み合わせて、 38.6 cm^3 の鼻腔内容量を持つ市販の透明な鼻腔用キャスト（Koken Co. 日本製）を使用し、標準カメラで記録した。いずれの場合も挿入角度は約45度、挿入深さは1cmである。使用されている液体製剤は、発生するスプレーの視認性を向上させるために、25%グリセロール水溶液に 1 mg/ml のカルセインを溶解したものである。投与量は100マイクロリットルである。

【0045】

図5Aは、標準的な従来のポンプ式鼻腔用スプレー装置と旋回ノズルを使用して、鼻腔内で鼻腔用スプレーが拡散する様子を示している。この図では、鼻腔の入り口に大きな液滴と濃度が見られるが、鼻粘膜の全体的なカバー率は低い。標準的な鼻腔用スプレー装置では、鼻腔の18%しかカバーされず、その結果、主に大きな液滴が沈着する。

【0046】

一方、図5Bは、この発明による鼻腔用スプレー装置を使用して、同じ液体製剤が鼻腔全体に拡散され散布される様子を示している。高速度カメラの画像では、ゆっくりと移動するエアロゾル雲が鋳型モデル全体に均一に広がっていく様子が示されている。最終的には、超微細な液滴が、嗅覚上皮領域を含む鼻腔のほぼ全体にわたって高度に分布している。このソフトミスト点鼻薬は、ミクロン単位の微小な液滴の細かいミストで鼻粘膜の58%を覆っている。

【0047】

この発明によるスプレー装置は、4ミクロンの同一サイズの48個の微小孔群からなり、約20度の円錐形の先端を持つソフトミストのプルーム（噴流）を発生させる。この装置は、Aeropumpの標準的な市販旋回ノズルとTeleflexの最新技術MAD300旋回ノズルとの鼻腔内投与について比較された。特に、これらのスプレー装置のどれかを使用して、鼻腔内の異なる領域のカバー率が測定された。図6は、この発明による装置が、図では「レイリー膜」と表記されているが、あらゆる領域で圧倒的なカバー率を示していることを示すテスト結果のグラフ表現である。特に、この発明によるスプレー装置は、中央部で80%以上のカバー率を実現し、他の領域でも他の装置を大きく上回る結果を示した。

【0048】

本発明による同装置で作成された円錐形スプレーの先端部分の効果についてさらに調査した。これは図7のグラフで示されている。明らかに、ターゲット、特に下顎および中顎のタービンには約5度の先端部分が適していると思われる。一方、嗅覚領域および鼻咽頭をターゲットとする場合は、20度から25度の先端部分が一般的に有利であり、好ましくは20度前後である。また、スプレー内の液滴のサイズ範囲は、吸入後に液体製剤が沈着する場所に影響を与える。0.5~4 μm の液滴は主に肺胞領域に沈着し、4~10 μ

mの液滴は気道中央部および周辺部に沈着し、 $10\text{ }\mu\text{m}$ を超える液滴は主に口腔、鼻、喉に沈着する。

【0049】

従来にはない鼻腔のカバー率で比較的小さな液滴の超微細なミストを生成できる能力により、この発明によるスプレー装置は、薬学的に活性のある液体製剤の鼻腔投与に特に適している。これは特に、抗体、糖タンパク質、脂質ナノ粒子を含むmRNA、およびその他の生物活性剤を含む可能性がある予防薬やワクチンなどの生物学的薬剤に関連する。しかし、これらの一般的に繊細な分子または分子ナノ粒子構造は、液体製剤を霧状にする際に従来の旋回ノズルや振動メッシュを使用すると、極度のせん断力にさらされることで、破損したり劣化したりする傾向がある。これは、ファイザー／バイオンテック社のCOVID-19ワクチンBNT162bを異なるネブライザーでエアロゾル化する前と後の液体製剤におけるmRNAの分子サイズのプロットを示す図8で示されている。ワクチン製剤には、平均サイズ δ が 300 nm の脂質ナノ粒子が含まれており、このナノ粒子は、ウイルスのスパイクタンパク質をコードする約 $4,000$ 塩基対のmRNA鎖から構成されている。鎖の長さ λ は、約 $4,000 \times 0.34\text{ nm}$ ($=1.36\text{ }\mu\text{m}$)である。参照曲線Iは、Pfizer／Biontechのストック液におけるmRNAの分子長を示している。一方、曲線IIとIIIは、同じ液剤をそれぞれAeronebとPariet Flowの市販の振動メッシュネブライザーでスプレーした後の分子長を示している。明らかに、これらの最新のスプレー装置でスプレーしたことにより、mRNAの平均分子長が減少した。このため、これらの従来の装置は、比較的壊れやすい分子ナノ構造や長分子のスプレーには適していない。

【0050】

しかし、大きな高分子、特にmRNA治療薬に見られるような生体分子の噴霧化は、呼吸器管を直接標的にするのに好都合である。脂質ナノ粒子 (lipid nanoparticle) をベースとしたmRNAワクチンを粘膜投与することで、呼吸器ウイルスに対するより効率的な防御につながる可能性がある。しかし、従来の噴霧化プロセスでは、脂質ナノ粒子のキャリアが破壊され、内部のmRNA分子が分解されてしまう。

【0051】

しかし、本発明は、2種類のSARS-CoV-2 mRNAワクチンで試験したところ、ワクチンを実質的に無傷のまま維持できることが証明された、新規の噴霧化方法を提供する。特に、新しい噴霧化方法を使用して脂質ナノ粒子の液滴を生成する際のエネルギーレベルが低いことは、脂質ナノ粒子とワクチンの完全性を保護するのに役立つ。表1は、噴霧化技術とその異なるエネルギー散逸レベルの比較を示している。

【表1】

技術	エネルギー入力 [J/g]
振動メッシュ、VM	35
衝突ジェット、CJ	22
レイリーナノテクノロジー膜、NM	2

【0052】

驚くべきことに、発明者らは、液体製剤の噴霧化のためのエネルギー損失が、リピッドナノ粒子の完全性については 20 J/g 、mRNAの完全性については $5\sim 1$

0 ジュール／グラムという閾値を下回る場合、両方のワクチンについて、リピッドナノ粒子と mRNA をほぼ完全に維持できることを発見した。

【0053】

本発明による鼻腔用スプレー装置は、長さ約1ミクロンの比較的短い微小孔を通過した後の mRNA 含有液体製剤の比較的穏やかなレイリー破壊に基づいており、図8の曲線 I V が示すように、mRNA 分子をほぼ完全に保存する。また、この発明による装置を使用すれば、従来の振動メッシュ式ネブライザーとは異なり、平均サイズ $\delta = 300 \text{ nm}$ の脂質ナノ粒子構造も維持される。この振動メッシュ式ネブライザーは、製剤に多くの流体力学的攪拌を引き起こす。本発明による装置では、微小孔は、ナノ粒子が（高い）せん断速度 γ を経験する通過時間 Δt が脂質ナノ粒子構造の破壊を防ぐのに十分短いような、比較的短いポア長 L を有する。さらに実験を重ねた結果、平均サイズ δ で最大サイズ δ_{max} （破壊が発生するまで）までのナノ粒子については、最大せん断時間 Δt が $\delta_{\text{max}} / (\delta \cdot \gamma)$ 秒未満であれば、 $\delta_{\text{max}} / \delta$ が3から5の間の数値である場合に、その構造を維持できることが分かった。これは、微小孔の長さ L が微小孔の直径 D を超えないことが望ましいことを意味する。なぜなら、ナノ粒子にかかるせん断力は微小孔の長さ L に比例し、直径 D のチャンネルにおける微小孔の割合の直径 D に反比例するからである。

10

【0054】

本発明に関するさらなる発見は、鎖長 λ を有する mRNA のような長鎖分子の場合、本発明によると、微小孔の長さ L は、長鎖分子の全鎖長 λ よりも好ましくは短いということである。せん断場における長鎖分子、特に mRNA のせん断場における存在に起因する破壊力は、分子がせん断場で完全に伸張されている場合、鎖長 λ に比例する。しかし、mRNA 分子が長さ L の孔を通過する際、その長さが mRNA 分子の鎖長 λ よりも短い場合、分子が完全に引き伸ばされることは回避される。その代わりに、分子は部分的に初期の球状を維持し、分子に課せられた引き伸ばし力および最終的に破断力が軽減される。したがって、本発明によるマイクロ孔の長さ L は、好ましくは、長鎖 (mRNA) 分子の全鎖長 λ よりも短い。

20

【0055】

特に、長さ L が1ミクロン未満の微小孔が、この目的のために成功裏にテストされている。これは、図8の曲線 I V が示すように、mRNA 分子の長さ λ の液体製剤が、mRNA 分子の鎖長 λ よりも小さい長さ L の微小孔を有する、本発明による鼻腔用噴霧器を使用して噴霧された後の、ファイザー／Biontech の mRNA 液体ワクチン製剤の例である。これにより、生物学的製剤やナノ粒子をベースとするバイオテクノロジー医薬品の経鼻投与というまったく新しい可能性が開かれる。例えば、活性成分として、複合タンパク質、ペプチド、長鎖 DNA および RNA、大胞体、リポソーム、抗体、その他の生物学的化合物を含む製剤などである。

30

【0056】

図9aは、噴霧化前の mRNA-1273 ワクチンを含むリポソームナノ粒子のサイズが $300 \sim 500 \text{ nm}$ の範囲であることを示している。振動メッシュ法および衝突ジェット法による噴霧化では、リポソームナノ粒子の直径が全体的に大きくなる（図9b-9d 参照）ことから、リポソームナノ粒子の凝集が示唆される。一方、本発明による方法による噴霧化では、リポソームナノ粒子の粒度分布はほとんど変化しない（図9e 参照）。より大きな脂質ナノ粒子が、噴霧化の際に、より小さな脂質ナノ粒子の凝集または破壊によって形成されるかどうかを調査するために、特定の抗凝集処方を用いた実験を行った。注目すべきことに、振動メッシュおよび衝突ジェットサンプルでは、幅広い範囲の小さな脂質ナノ粒子から大きな脂質ナノ粒子が検出され、噴霧化後に観察された $1 \mu\text{m}$ 以上の凝集体は、より小さな脂質ナノ粒子の凝集または破壊によるものと合理的に想定できることが示された。

40

【0057】

2つの SARS-CoV-2 ワクチン mRNA-1273 と BNT162b の mRNA の完全性に対する異なる噴霧化方法の影響を評価する。未処理および噴霧化処理した mRNA

50

N A ワクチンの mRNA サイズは、自動ゲル電気泳動法で分析した。噴霧化処理していないサンプル（対照条件）から分離した mRNA の電気泳動図では、両方のワクチンで 3, 500 ~ 4, 000 の間に優性ピークが認められた（図 10 a、c）。これは、これらの mRNA の長さが報告されている長さとも一致している。噴霧化が mRNA の完全性に及ぼす影響を実証するために、振動メッシュ型 1（VM1；青）、衝突ジェット（CJ；黄色）、振動メッシュ型 2（VM2；赤）、および本願発明によるナノテクノロジー膜（NM；緑）を用いた噴霧化の前後における BNT162b（図 10 a、10 b、10 c 参照）、および mRNA-1273（図 10 d、10 e、10 f 参照）ワクチンについて、エレクトロフェログラムを図 10 に示す。これらは、RNase の有無による標準ワクチンと比較したものである。

10

【0058】

噴霧化されたサンプルは、電気泳動分析の前に、リピッドナノ粒子に封入されなかったすべての mRNA を噴霧化するために RNase で処理した。横軸は、既知の長さ（200、500、1,000、2,000、4,000、6,000 ヌクレオチド）の一連の RNA 断片に基づく RNA 断片サイズを示している。明確にするために、電気泳動図は、未処理のストック溶液から得られたプロファイルに全長 mRNA ワクチンピークを合わせるように、手動で水平軸を調整した。RNA の量は、垂直軸の正規化蛍光単位として示されている。

【0059】

裸の mRNA 分子は、酵素（例：RNase）および非酵素による分解（例：せん断）の両方に影響を受けやすい。この 2 つの分解メカニズムを切り離すため、噴霧化プロセスの前後で、RNase を加える場合と加えない場合の RNA 断片の長さを調査した。噴霧化前の RNase 処理は BNT162b の全長 mRNA には影響を与えないようだが（図 10 a）、mRNA-1273 ワクチン由来の全長 mRNA は減少した（図 10 d の点線）。注目すべきは、振動メッシュ 1（VM1）および衝突ジェット（CJ）法による噴霧化により、ワクチン中の mRNA が 60 ~ 90 % 分解されたことである（ $P < 0.001$ ）。これは、全長 mRNA ピークの減少（図 10 b、10 e）として観察された。これに対し、本願発明による振動メッシュ 2（VM2）およびナノテック膜（NM）法による噴霧化では、全長 mRNA の減少はわずか 10 ~ 25 %（ $P < 0.001$ ）にとどまった。

20

【0060】

RNase 処理は、NM-噴霧化されたサンプルを除き、すべてのネブライザーサンプルの全長 mRNA 含有量を大幅に減少させるようである（図 10 c、f）。驚くべきことに、VM2 法では全長 mRNA は実質的に影響を受けていないようであるが、その後の RNase の添加により mRNA は大幅に分解された。これは、VM2 法によるネブライザー処理後に脂質ナノ粒子が破壊または機能不全に陥ったことを示している。RNase を添加した後の結果は、VM1 法および CJ 法の結果とほぼ同程度にまで分解された（図 10 c、f）。一方、NM 法で得られた噴霧化サンプルは、RNase 処理後、mRNA の減少が大幅に少なく、原液とほぼ同等であり、ほとんど分解されていないことが示された（BNT162b： 10.1 ± 1.4 および $7.7 \pm 1.6 \text{ ng} / \mu\text{l}$ 、mRNA-1273：ストックおよび NM-噴霧化後でそれぞれ 33.8 ± 2.6 および $26.4 \pm 2.7 \text{ ng} / \mu\text{l}$ ）。

30

40

【0061】

噴霧化方法で関与するエネルギーレベルが、脂質ナノ粒子の可逆的変形と不可逆的破壊のどちらを引き起こすかを判断するために、RNase の添加の有無による 2 種類のワクチン製剤の 3 つの噴霧化方法すべてについて、エネルギー散逸の関数として噴霧化後に無傷のまま残る mRNA の割合を、それぞれ図 11 A と図 11 B にプロットした。

【0062】

振動メッシュ（VM）技術には、市販のネブライザー 2 種類を使用した。VM1 は Pari eflow（Pari GmbH）製、VM2 は Aerogen Solo（Aeroneb）製である。VM1 と VM2 のタンクには、ワクチンを含むサンプルを 2 ~ 4

50

ml 充填した。発生したエアロゾルは直径 30 mm のガラス管に収集され、約 0.5 ~ 1 ml の噴霧液を得るために収集時間が測定された。時間とともに処理能力が大幅に増加（例えば、0.3 ml / 分から 0.8 ml / 分）することが、両方の振動式メッシュネブライザーで確認された。これは、おそらく貯液部で振動エネルギーが散逸することによって製剤の温度が上昇したことによるものと思われる。

【0063】

衝突ジェット（CJ）法では、レスピマット（Boehringer Ingelheim）が使用された。再使用可能なレスピマットネブライザーのプラスチックカートリッジにワクチン製剤を充填し、15 µL ずつ 60 回分の用量または注射をガラスチューブに集めた。各注射は約 2 秒間持続した。装置のばねを再装填するにも約 2 秒かかった。

10

【0064】

本発明によるナノテクノロジー膜（NM）法では、シリコン半導体技術を用いてナノテクノロジー膜チップを作製した。シリコン本体に、厚さ 800 ナノメートルのフリーハンギングシリコン窒化膜を作製し、この膜に反応性イオンエッチングにより直径 1.9 nm の 85 個の孔を作製した。まず、シリンジまたはスプレーポンプにワクチン製剤を 1 ml 充填し、手でナノテクノロジー膜ノズルから 20 バールの圧力で 2 ~ 3 ml / 分の流量で押し出し、直径 10 mm のガラスチューブに回収した。すべての実験は mRNA-1273 および BNT162b ワクチン両方に対して行い、3 回繰り返した。

【0065】

mRNA の単離

純粋なワクチン mRNA を単離するために、未処理のサンプルに 300 µL の Trizol LS 試薬を添加した。この Trizol LS 法で使用されるフェノールおよびグアニジン・イソチオシアネートは、脂質ナノ粒子を溶解し、放出されたワクチン mRNA をエンドヌクレアーゼによる分解から保護する。次に、サンプルと Trizol LS の混合物を、ワクチン mRNA を含む水相が ± 230 µL になるまで、製造元の指示に従って処理した。ワクチン mRNA は、製品マニュアルの付録 D に記載された手順に従って、RNeasy MinElute Cleanup Kit（Qiagen）を使用して水相から精製および濃縮し、12 µL とした。この RNA 抽出手順は、噴霧化サンプルおよび噴霧化 + RNase 処理サンプルについても実施した。

20

【0066】

mRNA の定量

すべてのサンプルから精製したワクチン mRNA の自動ゲル電気泳動は、Agilent 2200 TapeStation システムで Agilent RNA ScreenTapes（Agilent）を使用して実施した。電気泳動プロファイルは、ソフトウェア Agilent Tape Station System Software（Rev. 4.1.1）で表示および定量した。ワクチン mRNA の全長のピークの濃度は、ワクチン mRNA の全長ピークの周囲を厳密に手動で定義することで定量した。これにより、分解したワクチン mRNA の混入をできるだけ防ぐことができた。定義した領域内の RNA 濃度はソフトウェアで計算され、サンプル中のワクチン mRNA 全長の濃度測定値として使用された。

30

40

【0067】

RNase 処理

噴霧されたばかりのワクチンサンプルとストックワクチンサンプル（コントロール条件）を、100 µL の 2 等分した。1 つのサブサンプルを、RNase A と RNase T1 をそれぞれ最終濃度 5 U / ml と 200 U / ml で混合した RNase Cocktail Enzyme Mix（サーモフィッシャーサイエンティフィック）とともに、37 °C で 5 分間処理した。この RNase 処理により、無傷のリボソームナノ粒子で保護されていないワクチン mRNA は完全に分解される。RNase 処理後、RNase を不活性化するために、300 µL の Trizol LS 試薬（Thermo Fisher Scientific）を混合物に添加した。

50

【0068】

噴霧化エネルギー入力

衝突ジェットネブライザーについては、装置に負荷をかけるスプリングのバネ定数を測定し、そこから、スプリングに蓄えられ、その後、スプレー製剤（ $15\mu\text{l}$ ）に投入されるエネルギーを、エネルギー伝達効率 $40\sim 60\%$ を使用して直接計算した。ナノテクノロジー膜ネブライザーについては、スプレーに追加されるエネルギーの量を、シリンジのピストンにかかる圧力と容積変化から計算した。

【0069】

振動式メッシュネブライザーでは、処方量を 60 秒間噴霧し、リザーバ液の温度上昇を測定した。これは、 3 種類の異なる量の（ 1g 、 3g 、 6g ）リザーバ液に対して実施された。温度上昇に水の比熱とリザーバ内の液体の量を掛けることで、ネブライザー処理中にリザーバ液が吸収したエネルギー量が算出された。リザーバ液が吸収したエネルギーは、リザーバ液量が 0g の場合に外挿され、スプレー液に追加されたエネルギー量の目安が算出された。この量をスプレーされた液体の量で割ると、スプレー液に追加されたエネルギー密度（ J/g ）が算出される。

【0070】

図11Aは、RNaseを添加せずに、無傷のmRNAの割合を示している。RNaseが存在しないということは、流体力学的せん断力のみによって、リポソームの破碎とそれに続くmRNA鎖の破断が起こったことを意味する。約 $10\sim 20\text{J/g}$ のエネルギー散逸で、無傷のmRNAから無傷のmRNAへのある種の遷移が見られる。図11Bは、噴霧化後にRNaseを加えた完全なmRNAの割合を示している。これは、脂質ナノ粒子の分解が流体力学的力と酵素RNase活性の両方によるものであることを示唆している。

【0071】

無傷から無傷でない状態への変化は、約 $5\sim 10\text{J/g}$ のエネルギー散逸で確認できる。これらの数値を組み合わせると、脂質ナノ粒子は約 $5\sim 10\text{J/g}$ のエネルギー散逸で壊れ始め、mRNA鎖を放出する。また、これらの（裸の）mRNA鎖の流体機械的破壊は、 $10\sim 20\text{J/g}$ を超えるエネルギー密度で起こるということがわかる。したがって、この発明によれば、壊れやすい長い分子を含む液体製剤を霧状にするプロセスは、霧状にする液体に 20J/g 未満、好ましくは 10J/g 未満のエネルギーが散逸するように行うことが好ましい。

【0072】

図12は、本発明による鼻腔用スプレー装置用の鼻腔アダプタ77の特定の実施形態を示す。鼻腔アダプタは鼻腔用スプレー装置のスプレーノズル70からなり、さらに2つの追加の気流71、73を発生させる手段を備えている。これらの手段により、スプレーノズル70から放出される液体マイクロジェット72の経路に沿って、高速の同軸空気のピット気流71が生成される。この同軸ピット気流により、スプレーノズルチップ70から放出されるジェット内の液滴の合体が防止される。好ましくは、ピット気流71の速度は、初期段階では、これらのマイクロジェット72の初期速度よりも高い。

【0073】

さらに、この手段により、ユーザが息を吸い込む際に、アダプタ77の内部壁に沿って、白い点線矢印で示されるように、シート状の気流73が発生する。このシート気流73は、マイクロジェットの液滴を含む気流の内部壁に沿った乱流を抑制し、液滴が鼻腔アダプタのインターフェースの壁に衝突するのを防ぐ。鼻腔アダプタ77のハウジングは、ユーザの鼻腔の一方に実質的に密閉状態で位置するように意図された円錐形の上部を有し、マイクロジェット液滴を使用者の鼻腔内に導く。追加の気流71、73は、ユーザが鼻孔から吸気する際に受動的に生成される場合もあれば、補助的な加圧空気の供給によって能動的に生成される場合もある。その場合、人工呼吸器や加圧ガスなどの適切な手段を使用し、ユーザが吸気した後に加圧ガスを放出する。

【0074】

全体として、本発明による鼻腔用スプレー装置は、従来の旋回ノズルの利便性と簡便性を維持しながら、例えば、旋回ノズル装置の利便性と簡便性を維持しながら、次のような鼻腔用スプレー装置を提供する。

- － 噴霧化に必要な投与量が少なく、投与される治療に十分な量の薬液を確保しながら、 $25\text{ }\mu\text{L}$ 程度に抑えることができる。
- － 液流量や液剤処方とは無関係な液滴サイズにより、超微細な液滴のゆっくりと動く柔らかいミストを実現する。
- － 狭い液滴サイズ分布は、ターゲットとなる鼻腔領域にのみ沈着するように調整でき、深呼吸による沈着を回避できる。
- － 1.0 m/s 以下の低い噴流速度と狭い液滴サイズ分布により、鼻腔における沈着効率が最適化される。
- － 鼻腔におけるより広い沈着を可能にするため、噴流コーンの角度が $10\sim 25$ 度に最適化される。
- － 広い表面積にわたる液滴の付着により、液滴の滴下と除去が制限される。
- － 噴流速度の低下と液滴の小型化により、衝撃力が低減される。
- － ルアーロック式の取り付け機能により、既存の医療用ルアーロック式シリンジなどへの取り付けが容易である。
- － 意図的に設計された空気スリットを通り、装置に沿って周囲の空気が平行に流入する。

10

【0075】

上述の通り、本発明の様々な実施形態が説明されてきたが、それらは例示として提示されたものであり、制限ではないことを理解すべきである。関連技術に精通した者にとっては、形態および詳細について様々な変更が可能であることは明らかである。したがって、本発明は上述の実施形態のいずれによっても制限されるべきではなく、以下の特許請求の範囲およびその同等物に従ってのみ定義されるべきである。

20

【0076】

特に、鼻腔用スプレー装置は、ノズル膜を担持するノズル本体として機能するシリコンチップを備えることができる。例えば、ノズル膜は、厚さが1ミクロン程度のシリコン窒化物セラミック層から形成される。このような層には、最新の半導体製造技術で利用されている超高精度のフォトリソグラフィ画像化、マスキング、エッチング技術を用いて、ナノメートルからマイクロメートルのスケールで微小孔（開口部）をエッチングすることができる。

30

【0077】

スプレーチップ内部の微小孔のサイズは、スプレーで放出される液滴の初期サイズを主に決定する。このサイズは、液滴が主に呼吸器系に到達する標的領域をほぼ決定する。3ミクロンから8ミクロンの微小孔は、通常10ミクロンより大きな液滴を放出する。その結果、液滴は主に鼻腔、特に鼻甲介を標的とし、呼吸器系に深く入り込むことはない。なぜなら、10ミクロンを超える液滴は一般的に鼻咽頭を通過できず、代わりに上気道にとどまるからである。一方、1ミクロンから10ミクロンの大きさの飛沫は、一般的に鼻咽頭を通過して、最終的には主に下気道（気管および肺胞）に沈着する可能性がある。1ミクロンより小さい飛沫は、まったく沈着せず、ほぼ完全に呼気とともに排出され、気管支や肺などの呼吸器系の深部に到達する。

40

【0078】

図5Bに示すように、この発明による鼻腔用スプレー装置は、鼻腔組織への高い到達率での経鼻投与を可能にする。多くの予防措置やその他の用途では、このような鼻腔内投与で高いカバー率が得られる。しかし、他の予防措置やその他の条件では、より深い気道下部の沈着が必要となる場合もある。従って、本発明による鼻腔用スプレー装置の特定の実施形態は、鼻から吸入される場合、単一の吸入ステップで、液体製剤を上部および下部気道の両方に送達するように構成されている。

【0079】

その目的のため、鼻腔用スプレー装置内に同じまたはさらに別のマイクロチップを同時

50

に加圧液体とともに供給し、例えば1.5～3ミクロンといった3ミクロン以下の直径を有する第2の微小孔のグループ（群）で構成してもよい。これらの微小孔から放出される液滴は、通常10ミクロン以下のサイズとなり、鼻腔には留まらず、鼻を通して下流の気道に入り込む傾向がある。

【0080】

直径3～8ミクロンの第1の微小孔群から生じる大きな液滴は、気道上部、特に鼻前庭、鼻甲介、嗅覚領域で捕捉されるようになっている。3ミクロンより小さい開口部を持つ第2の微小孔群は、鼻から吸い込まれた際に、十分に小さい液滴を生成し、鼻咽頭や下気道（肺）を標的とすることができる。これらの液滴がより小さく、したがって質量がより軽い

10

【0081】

ため、より小さな液滴はより低い運動エネルギーと低い噴流速度を持つ。これらのより小さな液滴は、気流に乗り、上気道から下気道へと移動する。小孔と大孔の数の比率を変えることで、上気道と下気道への予防用製剤の沈着比率を調整することが可能である。

20

【図面】

【図1】

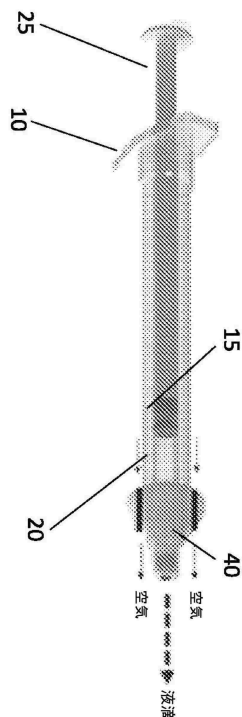


Fig. 1

【図2】

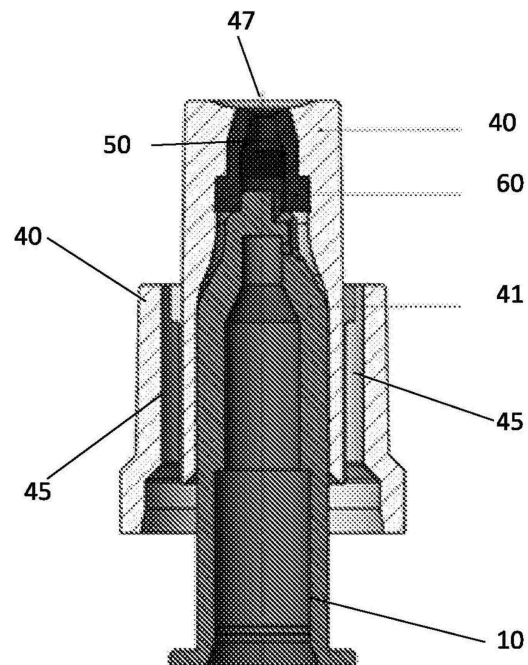


Fig. 2

30

40

50

【 図 3 】

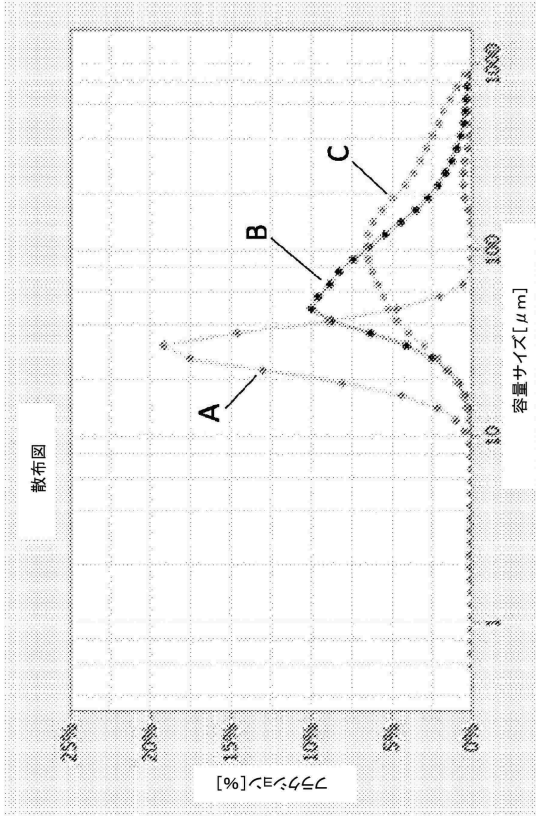


Fig. 3

【 図 4 】

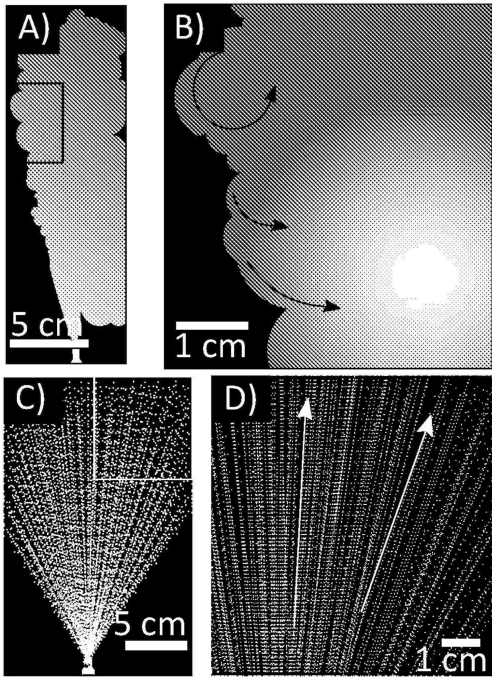


Fig.4

【 図 5 A 】



Fig.5A

【 図 5 B 】



Fig.5B

10

20

30

40

50

【図 6】

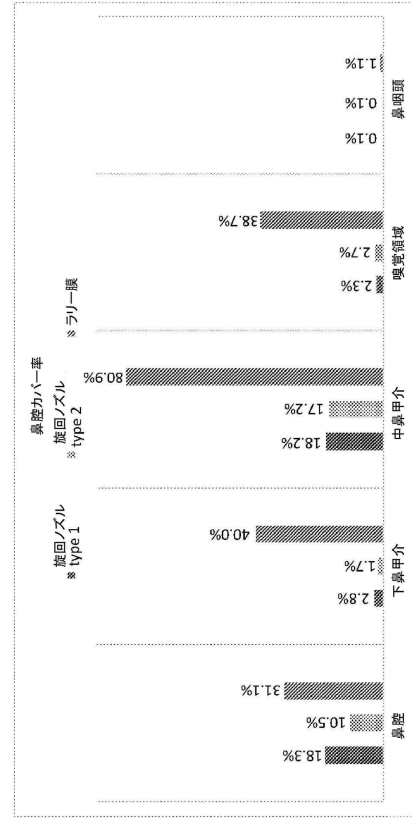


Fig.6

【図 7】

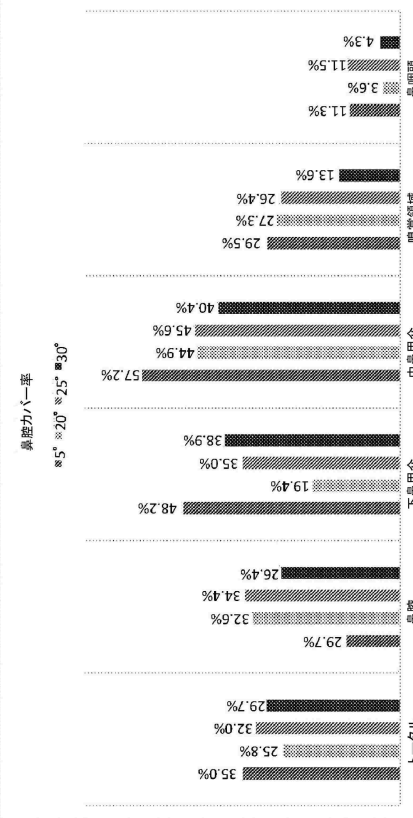


Fig.7

【図 8】

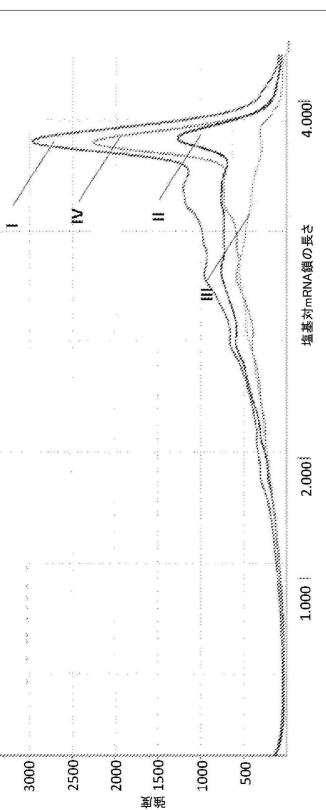


Fig.8

【図 9】

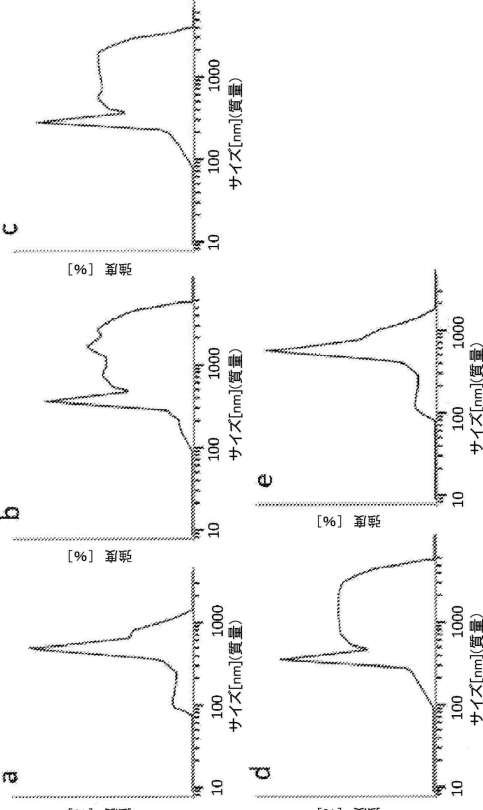


Fig.9

10

20

30

40

50

【図 10】

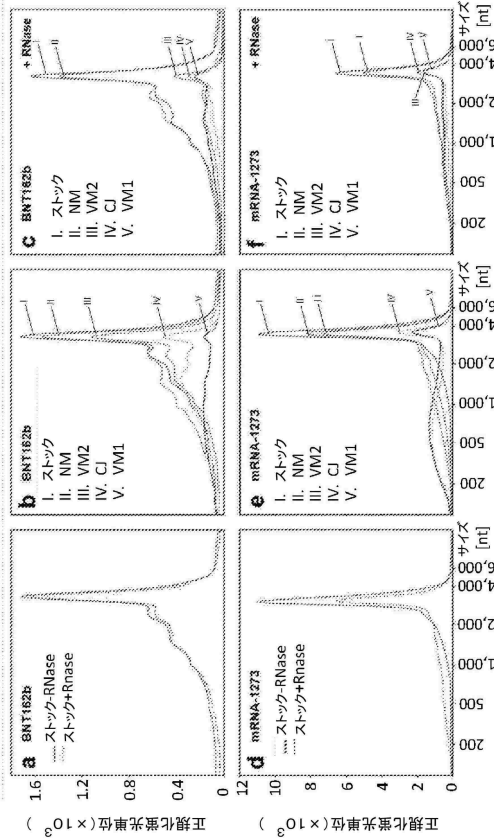


Fig.10

【図 11A】

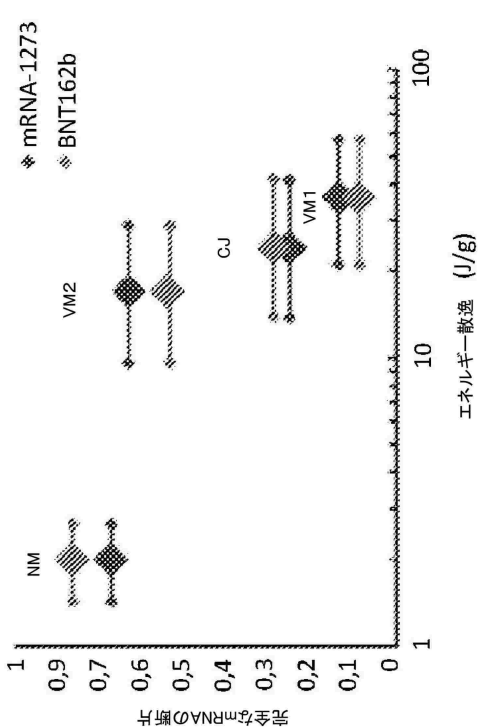


Fig.11A

【図 11B】

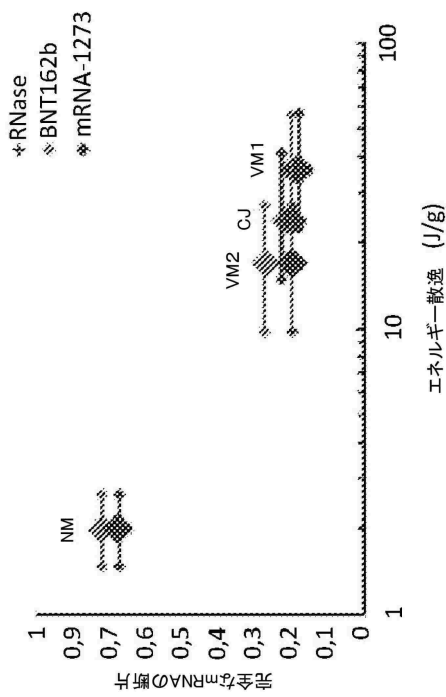


Fig.11B

【図 12】

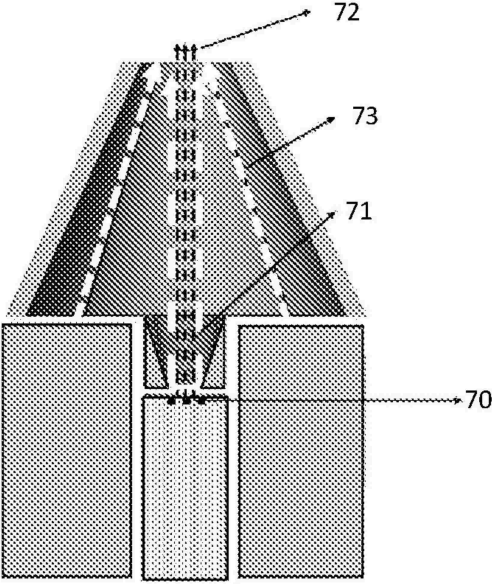


Fig.12

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2023/052265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61M11/00 A61M15/06

ADD.

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)

A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/211424 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 7 November 2019 (2019-11-07) abstract page 23 - page 26 page 29, line 12 - line 26 page 30, line 1 - line 18; figures 1, 2 -----	1-24
X	THIAGO C. CARVALHO ET AL: "The function and performance of aqueous aerosol devices for inhalation therapy", JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY : JPP, vol. 68, no. 5, 8 April 2016 (2016-04-08), pages 556-578, XP055730729, GB ISSN: 0022-3573, DOI: 10.1111/jphp.12541 the whole document ----- -/--	1-24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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 April 2023

Date of mailing of the international search report

26/04/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040,

Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weijland, Albert

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/052265

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/190316 A1 (MEDSPRAY B V [NL]) 3 October 2019 (2019-10-03) abstract page 1, paragraph 2 page 10, paragraphs 2, 3 page 12, paragraph 2 page 13, paragraph 1; claims 1-27; figure 1 -----	1-20
A	PER G DJUPESLAND ET AL: "The nasal approach to delivering treatment for brain diseases: an anatomic, physiologic, and delivery technology overview", THERAPEUTIC DELIVERY, vol. 5, no. 6, 1 June 2014 (2014-06-01), pages 709-733, XP055605330, GB ISSN: 2041-5990, DOI: 10.4155/tde.14.41 the whole document -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/052265

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019211424 A1	07-11-2019	CN 112469393 A	09-03-2021
		EP 3563894 A1	06-11-2019
		EP 3787597 A1	10-03-2021
		JP 2021520243 A	19-08-2021
		KR 20210004955 A	13-01-2021
		US 2021228822 A1	29-07-2021
		WO 2019211424 A1	07-11-2019

WO 2019190316 A1	03-10-2019	CN 112165967 A	01-01-2021
		EP 3773832 A1	17-02-2021
		ES 2908151 T3	27-04-2022
		US 2021008577 A1	14-01-2021
		WO 2019190316 A1	03-10-2019

フロントページの続き

,MC,ME,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,C
O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,ST,
SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

マリア

オランダ国, アムステルダム 1015 アーバー, シンゲル 58ベ