

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4526702号
(P4526702)

(45) 発行日 平成22年8月18日 (2010. 8. 18)

(24) 登録日 平成22年6月11日 (2010. 6. 11)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	9/00	(2006. 01)	A 6 1 K	9/00
A 6 1 K	9/51	(2006. 01)	A 6 1 K	9/51
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 K	49/04	(2006. 01)	A 6 1 K	49/04

A

請求項の数 8 (全 41 頁)

(21) 出願番号	特願2000-513559 (P2000-513559)
(86) (22) 出願日	平成10年9月29日 (1998. 9. 29)
(65) 公表番号	特表2003-525841 (P2003-525841A)
(43) 公表日	平成15年9月2日 (2003. 9. 2)
(86) 国際出願番号	PCT/US1998/020613
(87) 国際公開番号	W01999/016421
(87) 国際公開日	平成11年4月8日 (1999. 4. 8)
審査請求日	平成17年9月1日 (2005. 9. 1)
(31) 優先権主張番号	60/060, 337
(32) 優先日	平成9年9月29日 (1997. 9. 29)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	09/106, 932
(32) 優先日	平成10年6月29日 (1998. 6. 29)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500138043
	ネクター セラピューティックス
	アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
	70, サン カルロス, インダストリ
	アル ロード 201
(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
(72) 発明者	デラマリー, ルイス エイ.
	アメリカ合衆国 カリフォルニア 920
	69, サン マルコス, レッドベリー
	コート 838

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定化生物活性処方物およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生物活性剤の送達のための液体の用量点滴注入送達システムであって、該システムは、非水性懸濁物媒体であって、その中に分散された少なくとも1つの生物活性剤を含む複数の浸透可能な微細構造を有する非水性懸濁物媒体、を含む安定化された分散物を含み、該浸透可能な微細構造がスプレー乾燥して得られ、かつリン脂質を含み、該浸透可能な微細構造によって置換される該懸濁物媒体の容量が、該浸透可能な微細構造の平均粒子容量の70%未満である、システム。

【請求項 2】

前記浸透可能な微細構造が、無機塩を含む、請求項 1 に記載のシステム。

10

【請求項 3】

前記無機塩が、塩化カルシウムを含む、請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記浸透可能な微細構造が、 0.6 g/cm^3 未満の前記懸濁物媒体の平均密度との密度差異を提供するように選択される平均密度を有する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記懸濁物媒体が、フルオロケミカルを含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記生物活性剤が、抗アレルギー剤、気管支拡張薬、肺性肺界面活性物質、鎮痛剤、抗生物質、ロイコトリエンインヒビターまたはアンタゴニスト、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、

20

抗腫瘍剤、抗コリン作用剤、麻酔薬、抗結節剤、画像化剤、心臓血管剤、酵素、ステロイド、遺伝物質、ウイルスベクター、アンチセンス薬剤、タンパク質、ペプチド、またはそれらの組み合わせの1つ以上を含む、請求項1に記載のシステム。

【請求項7】

前記生物活性剤が、ゲンタマイシンである、請求項1に記載のシステム。

【請求項8】

前記浸透可能な微細構造が、1～30 μmの平均直径を有する、請求項1に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

10

(発明の分野)

本発明は、一般的に、それが必要な患者に生物活性剤を投与するための処方物および方法に関する。より詳細には、本発明は、肺への局所送達および体循環への肺を介した送達の両方のための、好ましくは液体用量点滴注入によって投与される懸濁物媒体中の多孔性微細構造の比較的安定な分散物を含む、方法、系および組成物に関する。

【0002】

(発明の背景)

多くの薬学的薬剤の効率は、選択された標的部位に進行し、そして所望の治療または診断目的を達成するのに十分な時間、そこに有効な濃度で残存するそれらの能力について予測される。達成する効率における困難は、標的部位の位置および環境によって、ならびに投与される化合物の固有の物理的特徴によって悪化され得る。例えば、身体の天然の生理学的機能の一部として反復される排泄法または流出に供する経路を介する薬物送達は、薬学的薬剤の効果的な投与に対して有意な障害を提供する。この点に関して、送達および保持問題には、呼吸管および胃腸管を通じて化合物を投与する場合、しばしば遭遇する。非常に大容量の反復投与は、薬物洗浄の量を補うため、およびこのような経路を使用する場合に有効な投薬レジメを維持するために、しばしば必要とされる。さらに、薬学的化合物の分子特性は、所定の送達経路を通じて吸収を損ない得、それにより効率の実質的な減少を生じ得る。例えば、不溶性粒子は、食作用および飲作用に供されることが公知であり、このことは、標的部位からの化合物の加速された除去を生じる。送達および保持時間におけるこのような減少は、投薬レジメを複雑にし、薬学的資源を消耗し、そして一般的に、投与される薬物の全体の効率を減少する。

20

30

【0003】

この点に関して、薬学的薬剤の投与のために使用される場合に卓越した有望性を示す送達ビヒクルの1つのクラスは、フルオロケミカルである。近年の間に、フルオロケミカルは、治療用および診断用薬剤のような医療分野での幅広い適用を見出した。医療状態を処置するためのフルオロケミカルの使用は、大きな程度まで、これらの物質の独特の物理的特性および化学的特性に依存する。特に、フルオロケミカルの比較的低い反応性は、それらを、取り込まれる薬剤の特性を変更せずに広範な種々の化合物と合わせることを可能にする。この相対的な不活性は、実質的な量の酸素、放射の特定の形態についての放射性不透過性(radioopacity)および低い表面エネルギーを有する能力のようなほかの有益な特徴と相まった場合、多数の治療用適用および診断用適用に貴重なフルオロケミカルを作製した。

40

【0004】

これらの適用には、液体通気がある。すべての実用的な目的のために、液体通気は、フルオロケミカルが呼吸促進因子として使用され得ることが発見された場合、実行可能な技術になる。酸化フルオロケミカルを用いる液体呼吸は、ここしばらくの間、探索されてきた。例えば、酸化フルオロケミカル液体に浸された動物は、肺をフルオロケミカルで満たした場合、正常に、酸素および二酸化炭素を交換し得る。この点に関して、動物は、酸化フルオロケミカル液体を吸引することによって浸された場合、生存のための適切な酸素を誘導し得ることが示されている。特に、全液体通気は、動物を従来の気体吸入に戻す前の延

50

長した期間、動物を生存させたままにし得ることが確立している。

【 0 0 0 5 】

当業者は、現代の液体通気が、消耗気体交換および酸素付加の目的のための肺気道への酸素付加可能な液体媒体を導入することを含む標準的な機械的通気に対する代替であることを認識する。本質的には、液体通気を実行するための2つの別々の技術（全液体通気および部分的液体通気）が存在する。全液体通気、すなわち「TLV」は、被験体の機能的残留能力より大きな容量で、温めて体外的に酸素付加した液体呼吸促進因子（代表的には、フルオロケミカル）の肺導入である。次いで、被験体は、液体吸入システムに接続され、そして干満液体容量は、発散された液体が呼吸の間にCO₂を一掃しかつ体外的に酸素付加する間、呼吸要求に依存する頻度で送達される。これは、しばしば、特定化した液体操作装置の使用を含む。

10

【 0 0 0 6 】

逆に、部分的液体通気、すなわち「PLV」は、酸素付加し得る呼吸促進因子の肺投与と組み合わせての従来の機械的な通気の使用を含む。PLVにおいて、液体、蒸気または気体性呼吸促進因子（すなわち、フルオロケミカル）は、被験体の機能的な残留能力まで幅広く肺表面の一部と相互作用するまたはコーティングするのにちょうど十分の範囲の容量で、肺気道に導入される。次いで、呼吸性気体交換は、例えば、従来の開放回路気体通気を使用する連続するポジティブ圧通気による手順の持続期間、維持され得る。あるいは、気体交換は、自発性呼吸を通じて維持され得る。手順を完了したときに、導入した呼吸促進因子またはフルオロケミカルは、TLVにおけるように物理的に除去されるよりはむしろ、肺から蒸発させられ得る。本発明の適用の目的のために、用語「液体通気」は、一般的な意味で使用され、そして肺への呼吸促進因子またはフルオロケミカルの任意の量の導入として定義されるべきであり、これは、部分的な液体通気、全液体通気、および液体投薬装置の技術を含む。

20

【 0 0 0 7 】

液体通気の使用は、吸入可能な気体を使用する従来の機械的人工呼吸器の使用を通じて利用可能ではない有意な医療有益を提供し得る。例えば、呼吸促進因子の重量は、気体で可能なものより非常に低い通気圧で肺胞を開口する。さらに、呼吸促進因子としてフルオロケミカルを使用する液体通気は、呼吸窮迫症候群と関連する鬱血性物質を洗い流すことにおいて有効であることが示されている。さらに、液体通気は、界面活性物質欠損または機能不全に關与する呼吸窮迫症候群の処置のための治療を促進することが示されている。上昇した肺胞表面張力は、成熟前の乳児における呼吸窮迫症候群（RDS）の病態生理学において中心的な役割を果たし、そして子供および成人における機能不全に寄与すると考えられる。特にフルオロケミカルを使用する液体通気は、界面活性物質欠損障害において効果的である。なぜなら、肺における空気/液体界面を排除し、それにより、肺表面張力を非常に減少するからである。さらに、液体通気は、過度の肺胞圧を受けずに、または心拍出量を損なわずに達成され得、そして成熟前の乳児においてさえ優れた気体交換を提供する。最後に、フルオロケミカルはまた、肺性および全身性抗炎症効果を有することが示されている。

30

【 0 0 0 8 】

液体通気に加えて、フルオロケミカルは、液体または固体粒子の形態で生物活性剤の肺送達に効果的であり得ることが認識されている。例えば、フルオロケミカル懸濁物を使用する生物活性剤の肺送達は、Sekinsらの米国特許第5,562,608号、Fuhrmanの米国特許第5,437,272号、Faithfulらの米国特許第5,490,498号、Trevinoらの米国特許第5,667,809号、およびSchuttの米国特許第5,540,225号（これらの各々を、本明細書中に参考として援用する）に記載される。生物活性剤は、好ましくは、部分的な液体通気または洗浄と組み合わせて送達され得る。適合可能な呼吸促進因子またはフルオロケミカルの物理的特徴に起因して、このような技術の使用は、肺に取り込まれた薬剤の分散を改良するために提供され、それにより取り込みが増加し、そして効率が増加する。さらに、生物活性剤の直接投与は

40

50

、肺の疾患部分の乏しい血管循環が静脈内薬物送達の効率を減少するので、肺疾患の処置において特に効果的である。肺の障害の処置に加えて、肺に投与されるフルオロケミカル薬学的処方物はまた、RDS、障害性肺循環、嚢胞性線維症および肺ガンのような障害の処置および/または診断における有用性を提供し得る。投与の肺経路に加えて、フルオロケミカルは、局所的、経口（例えば、胃腸管への投与のため）、腹腔内、または眼のような他の経路による化合物の投与のために有利に使用されることもまた認識される。不運なことに、投与の経路にかかわらず、フルオロケミカル懸濁物の使用は、フルオロケミカル相中の粒子の非均一性分散または不安定性の投与に起因して、信頼できずかつ再生不可能な薬物送達を生じ得る。

【0009】

より詳細には、液体フルオロケミカル中の薬物懸濁物は、使用の前に再分散を通常必要とする、非均質系を含む。未だ、患者のコンプライアンスのような要因のために、薬学的化合物の比較的均質な分布を得ることは、いつも容易なわけではないか、またはいつも成功するわけではない。さらに、微細化された粒子を含む先行技術の処方物は、薬物の不適切な送達を生じ得る粒子が凝集する傾向があり得る。オストワルド成熟による懸濁物の結晶成長もまた、粒子サイズの非均質性を導き得、そして処方物の有効期間を有意に減少し得る。従来の分散の別の問題は、粒子の粗雑化である。粗雑化は、凝結、融合、分子拡散、および合体のようないくつかの機構によって生じ得る。比較的短い時間にわたって、これらの手順は、もはや使用可能ではない点まで、処方物を粗雑化し得る。このように、このような系は、先行技術の非フルオロケミカル送達ビヒクルを越える特定の実質的な改良であり、一方薬物懸濁物は、所望の部位でより効果的かつ正確な用量も提供する改良された安定性を有する処方物を可能にすることに基づいて改良され得る。

【0010】

従って、本発明の目的は、生物活性剤の投与のための安定化調製物を提供することである。

【0011】

本発明の別の目的は、患者の肺気道への生物活性剤の効果的な送達を有利に可能にする方法、系、および組成物を提供することである。

【0012】

本発明のさらなる目的は、患者の体循環への生物活性剤の送達を提供することである。

【0013】

本発明のなお別の目的は、それが必要な患者の肺気道への点滴注入に適切な安定化調製物を提供することである。

【0014】

（発明の要旨）

これらおよび他の目的は、本明細書中に開示されかつ請求される発明によって提供される。その目標のために、本発明の方法および関連する組成物は、幅広い局面において、安定化調製物を用いて選択された生理学的標的部位への生物活性薬剤の改良された送達を提供する。好ましい実施態様において、生物活性薬剤は、液体用量点滴注入によって、患者の肺気道の少なくとも一部に投与するための形態である。より詳細には、本発明は、安定化分散物およびこのような分散物を含む送達系の処方物および使用、ならびにその個々の成分を提供する。薬物送達のための先行技術の懸濁物または分散物とは異なり、本発明は、好ましくは、分散された成分の間の誘引力を減少し、そして安定化分散物における密度凝結を減少し、それにより凝結、沈降またはクリーミング（*creaming*）によって分解を遅延するための新規な技術を使用する。さらに、本発明の安定化調製物は、好ましくは、取り込まれた生物活性剤に関する分解速度を減少するようにさらに作用する懸濁物媒体を含む。特に好ましい実施態様において、懸濁物媒体は、フッ化化合物、フルオロケミカル、またはフルオロカーボンを含む。当業者は、開示された安定な調製物およびこれらの調製物を含む系が、投薬不調和を減少するように作用し、取り込まれた生物活性剤の分解を遅延し、そしてより濃縮された分散物を可能にすることを理解する。

【 0 0 1 5 】

幅広い意味において、本発明の安定化分散物は、そこに分散または懸濁された複数の多孔性微細構造を有する連続相懸濁物媒体を含み、ここでこの安定化分散物は、それが必要な患者の肺に投与され得る、上記で議論したように、開示された調製物は、好ましくは、液体用量点滴注入 (L D I) を用いて、患者の肺気道の少なくとも一部に投与される。当業者は、 L D I が、液体調製物の肺への直接点滴注入または投与を含むことを理解する。好ましくは、 L D I は、肺送達管を用いる、肺気道への生物活性調製物の点滴注入を含む。この点に関して、この調製物は、気管内チューブを通じて挿管された患者に、または気管支鏡を介して無呼吸患者に送達され得るか、または標準的なチュービングおよび / またはシリンジを用いてさえ投与され得る。本明細書中に開示される方法および系は、通気患者および非通気患者の両方で使用され得ることが強調されるべきである。さらに、本発明は、液体通気 (例えば、 P L V および T L V の両方) と組み合わせて使用され得る。本発明の安定化分散物は、種々の経路および方法 (例えば、存在するフルオロケミカルへ (すなわち、肺における) のトップローディング、滴下充填 (t r i c k l e - f i l l i n g)、または洗浄) によって投与され得るので、投薬量は、より効率的に投与されそして制御され得る。詳細には、本明細書中で意図されるように、フルオロケミカルにおける生物活性剤の投与は、相対的無水環境を提供し、ここで薬物の生理学的取り込みは、劇的に増加され得る。

10

【 0 0 1 6 】

特に好ましい実施態様に関して、本発明の安定化調製物は、粒子懸濁物の使用を介してこれらおよび他の利点を提供し、この粒子懸濁物は、先行技術の分散調製物に優る、ファンデルワールス力のような誘因性分子引力を実質的に低減する中空および / または多孔性微細構造を含む。より詳細には、周囲の液体媒体または懸濁物媒体によって浸透または充填される多孔性 (p e r f o r a t e d) (または多孔性 (p o r o u s)) の微細構造または微細粒子の使用は、粒子間の破壊性の誘引力を有意に低減する。さらに、分散物の成分は、分極率における差異を最小化し (すなわち、 H a m a k e r 定数の差異を減少する)、そしてさらに調製物を安定化するために選択され得る。これらの粒子分散物または懸濁物の比較的均質な性質は、劣化を阻害し、それによって増強された安定性を有する薬学的調製物を可能にする。

20

【 0 0 1 7 】

分散された多孔性微細構造に関して、当業者は、安定化分散物の調製を可能にする所望の物理的特徴または形態学を提供する、任意の生体適合性物質が形成され得ることを理解する。この点に関して、多孔性微細構造は、液体懸濁物媒体が、粒子境界線を自由に浸透 (すなわち、灌流) し、従って分散物成分の間の密度差異を減少するかまたは最小化することが可能な、孔、間隙、欠陥、または他の隙間 (i n t e r s t i t i a l s p a c e) を含む。さらに、これらの強制が与えられると、任意の物質または立体配置が、微細構造マトリックスを形成するために使用され得ることが理解される。選択された物質に関して、微細構造は、少なくとも 1 つの界面活性物質を取り込むことが所望される。好ましくは、この界面活性物質は、リン脂質、または肺の使用に認められる他の界面活性物質を含む。立体配置に関しては、本発明の特に好ましい実施態様は、大きな内部の間隙を規定する比較的薄い多孔性の壁を有する、スプレー乾燥させた中空マイクロスフェアを取り込むが、他の間隙を含む構造または多孔性構造も同様に意図される。

30

40

【 0 0 1 8 】

従って、本発明の選択的实施態様は、生物活性剤の送達のための安定化分散物を提供し、これは、少なくとも 1 つの生物活性剤を含む複数の多孔性微細構造をその中に分散した生体適合性懸濁物媒体を含み、ここで上記懸濁物媒体は、上記多孔性微細構造を実質的に透過する。

【 0 0 1 9 】

さらに、懸濁物媒体は、適合性粒子分散物の形成のために、適切な熱力学的条件下で、任意の液体または液体形態の化合物であり得ることが理解されるべきである。文脈状の拘束

50

によって他に示されない限り、用語「懸濁物媒体 (suspension medium)」、「懸濁物媒体 (suspension media)」、および「非水性連続相」は、本出願の目的について等価であるとされ、そして交換可能に使用され得る。安定化分散物が液体用量点滴注入と組み合わせて使用される実施態様について、懸濁物媒体は、好ましくは、約 1 気圧未満の蒸気圧を有する炭化水素またはフルオロカーボンを含む。すなわち、懸濁物媒体は、好ましくは、1 気圧および 25 の標準的な条件下で液体である。

【0020】

本明細書中の教示に従って、特に好ましい懸濁物媒体は、室温で液体であるフルオロケミカル（例えば、ペルフルオロカーボンまたはフルオロカーボン）を含む。上記のように、多くのフルオロケミカルが、肺における安全性および生体適合性の証明された歴史を有することが十分に確立されている。さらに、水溶液とは対照的に、フルオロケミカルは、気体交換に負の影響を与えない。さらに、それらの特有の水和性特徴のために、フルオロケミカルは、粒子の分散物を肺へより深く運び、それによって全身性送達を改善し得る。最後に、多くのフルオロケミカルはまた、静菌性であり、それによって適合性調製物における微生物増殖についての可能性を低減する。

10

【0021】

従って、本発明は、生物活性剤の肺送達のための安定化分散物の製造における液体フルオロケミカルの使用を提供し、それにより安定化分散物は、それが必要な患者の肺気道の少なくとも一部に直接投与され、上記の安定化分散物は、少なくとも 1 つの生物活性剤を含む、そこに分散された複数の多孔性微細構造を有するフルオロケミカル懸濁物媒体を含み、ここでこの懸濁物媒体は、上記の多孔性微細構造に実質的に浸透する。

20

【0022】

選択された実施態様において、本発明は、分散物を形成するための方法を含むことがさらに理解され、この方法は、少なくとも 1 つの生物活性剤を含む複数の粒子を、所定の容量の懸濁物媒体と組み合わせ、呼吸性ブレンドを提供する工程を包含する。次いで、この呼吸性ブレンドは、実質的に均質の分散物を提供するために、混合されるか、または他の様式で攪拌される。再度、好ましい実施態様において、粒子は、選択された懸濁物媒体の灌流または浸透を可能にする多孔性微細構造を含む。

30

【0023】

このように、本発明の好ましい実施態様は、生物活性剤の直接肺投与のための安定化分散物を形成するための方法を提供し、この方法は、以下の工程を包含する：

少なくとも 1 つの生物活性剤を含む複数の多孔性微細構造を、予め決定された容量の生体適合性懸濁物媒体と合わせて、呼吸性ブレンドを提供する工程であって、ここで上記の懸濁物媒体が、上記の多孔性微細構造に浸透する、工程；および

上記の呼吸性ブレンドを混合して、実質的に均質な安定化分散物を提供する工程。

【0024】

上記利点とともに、形成された粒子分散物の安定性は、さらに、取り込まれた粒子または多孔性微細構造と懸濁物媒体との間の Hamaker 定数の差異を低減または最小化することによって、さらに増大され得る。当業者は、Hamaker 定数が屈折率とともに増加する傾向があることを理解する。この点において、本発明はさらに、以下の工程を包含するファンデルワールス引力を低減することによって、分散物を安定化するための方法をさらに提供し、この方法は以下の工程を包含する：

40

複数の多孔性微細構造を提供する工程；

上記多孔性微細構造を、少なくとも 1 つの液体フルオロケミカルを含む生体適合性懸濁物媒体とあわせる工程であって、ここで上記懸濁物媒体および上記多孔性微細構造は、約 0.5 未満の屈折率の差異の値を提供するように選択される、工程。本明細書中の教示に従って、粒子は、好ましくは、多孔性微細構造を含み、そして特に好ましい実施態様において、粒子は、中空多孔性ミクロスフェアを含む。

【0025】

50

安定化調製物の送達に関して、本発明の別の局面は、1つ以上の生物活性剤の患者への投与のための液状吸入系に関する。このように、本発明は、患者への生物活性剤の直接的肺性投与のための吸入系を提供し、この系は以下を含む：

液体リザーバー；

上記液体リザーバー中の安定な分散物であって、ここで上記安定化分散物は、そこに分散された複数の多孔性微細構造を有する生体適合性懸濁物媒体を含み、上記多孔性微細構造は少なくとも1つの生物活性剤を含む、分散物；および

上記液体リザーバーと作動可能に会合する肺送達導管であって、ここで上記送達導管は、それが必要な患者の肺気道の少なくとも一部に、上記安定化分散物を投与し得る、送達導管。

10

【0026】

当業者は、本明細書中で使用される用語「肺送達導管」は、肺における液体の点滴注入または投与を提供する、任意のデバイスまたは装置、あるいはその成分を含むような幅広い意味で解釈されることが理解される。この点において、肺送達導管または送達導管は、それが必要な患者の肺気道の少なくとも一部への開示された分散物の投与または点滴注入を提供する、任意の穴、管腔、カテーテル、チューブ、導管、シリンジ、アクチュエータ、マウスピース、気管内チューブ、または気管支鏡を意味することに適用されるべきである。送達導管は、液体人口呼吸器または気体人工呼吸器と結合してもよく、しなくともよい。特定の好ましい実施態様において、送達導管は、気管内チューブまたは気管支鏡を含む。

20

【0027】

本発明のなお別の関連する利点は、生物活性剤の効果的な送達である。本明細書中で使用する用語「生物活性剤」は、患者における疾患の存在もしくは非存在を診断するための方法、および/または患者における疾患を処置するための方法のような、現実に治療的または診断的である適用に関連して使用される物質をいう。適合性の生物活性剤に関して、当業者は、任意の治療剤または診断剤が、本発明の安定化分散物に取り込まれ得ることを理解する。例えば、生物活性剤は、抗アレルギー性剤、気管支拡張剤、気管支収縮剤、肺界面活性物質、鎮痛剤、抗生物質、ロイコトリエンインヒビターまたはアンタゴニスト、抗コリン作用性剤、マスト細胞インヒビター、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、抗腫瘍剤、麻酔剤、抗結核剤、画像化剤、心臓血管剤、酵素、ステロイド、遺伝物質、ウイルス性ベクター、アンチセンス剤、タンパク質、ペプチド、およびそれらの組み合わせからなる群から選択され得る。特に好ましい生物活性剤は、ペプチド、タンパク質、またはポリヌクレオチドのような、全身に（すなわち、患者の体循環に）投与される化合物を含む。以下により詳細に開示されるように、生物活性剤が、多孔性微細構造物に取り込まれ得るか、それにブレンドされ得るか、その上にコーティングされ得るか、または他の様式で会合され得る。

30

【0028】

従って、本発明は、1つ以上の生物活性剤の送達のための方法を提供し、この方法は以下の工程を包含する：

そこに複数の多孔性微細構造を分散された生体適合性分散物媒体を含む安定化分散物を提供する工程であって、ここで上記多孔性微細構造は生物活性剤を含む、工程；および
上記安定化分散物の治療的に有効な量を、それが必要な患者の肺気道の少なくとも一部に投与する工程。

40

【0029】

本発明の安定化分散物は、生物活性剤の肺投与に特に適切であるが、一方、これらはまた、身体の任意の場所への化合物の局在投与または全身性投与のために使用され得る。従って、好ましい実施態様において、処方物は、胃腸管、呼吸管を含むがこれらに限定されない多数の異なる経路を使用して、局所的、筋肉内的、腹腔内的、鼻腔的、経膈的、直腸的、経耳的、経口的、または経眼的に投与され得る。

【0030】

50

粒子分散物に関して、選択された生物活性剤は、多孔性微細構造の唯一の構造成分として使用され得る。逆に、多孔性微細構造は、取り込まれた生物活性剤に加えて、1つ以上の成分（すなわち、構造物質、界面活性物質、賦形剤など）を含み得る。特に好ましい実施態様において、懸濁された多孔性微細構造物は、取り込まれた生物活性剤とともに、比較的高濃度（約10% w/wを越える）の界面活性剤を含む。最後に、粒子または多孔性微細構造は、不完全な様式（non integral manner）で、生物活性剤でコートされ得るか、それとも連結され得るか、または他の様式で会合され得ることが理解されるべきである。どのような立体構造が選択されたとしても、会合された生物活性剤は、その天然の形態で、または当該分野において公知の1つ以上の塩として使用され得ることが理解される。

10

【0031】

本発明の安定化分散物は、必要に応じて1つ以上の添加剤を含み、安定性をさらに増強するか、または生体適合性を増加し得る。例えば、種々の界面活性物質、共溶媒、浸透剤、安定化剤、キレート剤、緩衝剤、粘性調節剤、溶解度改変剤、および塩は、多孔性微細構造物、懸濁物媒体、またはその両方と組み合わせられ得る。そのような添加剤の使用は、当業者に理解され、そして薬剤の特定の量、比率、および型が、過度の実験なしで経験的に決定され得る。

【0032】

本発明の他の目的、特徴、および利点は、その好ましい例示的な実施態様の以下の詳細な説明の考慮から当業者にとって明らかである。

20

【0033】

（好ましい実施態様の詳細な説明）

本発明が多くの異なる形態で具体化され得るが、本発明の原理を例示するその特定の例示的な実施態様が本明細書中に開示される。本発明は、例示される特定の実施態様に限定されないことが強調されるべきである。

【0034】

上記で示したように、本発明は、生物活性剤の送達のために有利に使用され得る安定化懸濁物の処方をする方法および組成物を提供する。この懸濁物の増強された安定性は、懸濁された粒子の間のファンデルワールス誘引力を低下させることによって、および懸濁物媒体と粒子との間の密度における差異を減少させることによって、主に達成される。本明細書中の教示に従って、懸濁物安定性における増加は、多孔性微細構造を操作することによって与えられ得、この多孔性微細構造は、次いで、適合可能な懸濁物媒体に分散される。この点では、多孔性微細構造は、液体懸濁物媒体が、粒子境界線を自由に浸透または灌流することが可能な、孔、間隙および中空、欠陥、または他の隙間を含む。特に好ましい実施態様は、ほとんど蜂巣状または泡状の外観の中空および孔である、多孔性微細構造を含む。特に好ましい実施態様において、多孔性微細構造は、中空多孔性のスプレー乾燥したマイクロスフェアを含む。

30

【0035】

本明細書に関して、用語「多孔性微細構造」および「多孔性微粒子」は、本明細書中の教示に従って懸濁物媒体を通して分布した多孔性産物（好ましくは、生物活性剤を含む）を記載するために使用される。従って、本用語は、文脈状の設定によって他に示されない限り、本明細書を通じて交換可能に使用され得る。

40

【0036】

多孔性微細構造が懸濁物媒体中におかれる場合（すなわち、噴霧剤）、この懸濁物媒体は、粒子に浸透し得、それにより、「均質分散物」を生成する。ここで、連続相および分散相の両方は、実質的に識別不可能である。規定された粒子または「実際の」粒子（すなわち、微粒子マトリックスによって循環された容量を含む）が、懸濁される媒体のほとんど全体を形成するので、粒子凝集（凝結）を駆動する力が最小化される。さらに、媒体で充填された微細構造を有することにより、粒子クリーニングを有効に遅くさせるか、または沈降は、規定された粒子と連続相との間の密度における差異を最小化する。

50

【 0 0 3 7 】

それらの安定性および実質的な均質性性質に起因して、本発明の安定化懸濁物は、吸入療法と適合可能であり、そして定量された (m e t e r d) 用量吸入、乾燥粉末吸入、およびネブライザと組み合わせて使用され得る。特に好ましい実施態様において、開示される多孔性微細構造は、適切な懸濁物媒体 (例えば、長鎖液体フルオロケミカル) 中に分散され得、そしてそれが必要な患者の肺気道に、直接投与され得る。本明細書の目的のために、気管内チューブまたは気管支鏡を通じてのような肺への安定化分散物の直接投与を包含する方法は、液体用量点滴注入と称する。本発明の組成物は、肺薬物送達に特に有効であり、一方、体腔および器官を含む種々の生理学的部位に対する薬物に使用され得ることが理解される。従って、安定化分散物は、局所的、皮下的、筋肉内的、腹腔的、経鼻的、経膈的、直腸的、経口的、または経眼的に投与され得る。

10

【 0 0 3 8 】

多くの先行技術の懸濁物とは対照的に、本発明の懸濁物は、粒子間の反発力を増加せず、むしろ引力を減少ように設計され得る。非水性媒体における凝結を駆動する主要な力は、ファンデルワールス引力である。ファンデルワールス力は、本来は量子力学的であり、そして変動する双極子間の引力 (すなわち、誘起双極子 - 誘起双極子相互作用) として可視化され得る。分散力は、非常に短い範囲に存在し、そして原子間の距離の 6 乗と比例する。2つの巨視的物体が互いに接近する場合、原子間の分散引力が合計になる。得られる力は、かなりより長い範囲であり、そして相互作用する物体の幾何学に依存する。

20

【 0 0 3 9 】

より詳細には、2つの球状粒子について、ファンデルワールスポテンシャル V_A の大きさが以下：

【 0 0 4 0 】

【 数 1 】

$$V_A = \frac{-A_{eff}}{6H_0} \frac{R_1 R_2}{(R_1 + R_2)}$$

によって近似され得、ここで A_{eff} は、粒子および媒体の性質の説明をする有効 Hamaker 定数であり、 H_0 は、粒子間の距離であり、そして R_1 および R_2 は、球状粒子 1 および 2 の半径である。有効 Hamaker 定数は、分散した粒子および懸濁物媒体の分極率における差異に比例し：

30

【 0 0 4 1 】

【 数 2 】

$$A_{eff} = (\sqrt{A_{SM}} - \sqrt{A_{PART}})^2$$

ここで、 A_{SM} および A_{PART} は、それぞれ、懸濁物媒体および粒子についての Hamaker 定数である。懸濁された粒子および分散物媒体は、本質的に類似するようになるので、 A_{SM} および A_{PART} は、大きさがより近くなり、そして A_{eff} および V_A はより小さくなる。すなわち、懸濁物媒体と関連する Hamaker 定数と、分散された粒子と関連する Hamaker 定数との間の差異を低減することによって、有効 Hamaker 定数 (および対応するファンデルワールス引力) は低減され得る。

40

【 0 0 4 2 】

Hamaker 定数における差異を最小化する 1 つの方法は、「ホモ分散物」を作製することであり、すなわち上で議論されるように本質的に区別不可能な連続相および分散相の両方を作製することである。有効 Hamaker 定数を低減するために粒子の形態学を開

50

発することに加えて、（多孔性微細構造物を規定する）構造的マトリクスの成分は、好ましくは選択された懸濁物媒体の H a m a k e r 定数に比較的近い H a m a k e r 定数を示すように選択される。この点において、懸濁物媒体および微粒子成分の H a m a k e r 定数の実際の値を使用して、分散物成分の適合性を決定し、そして調製物の安定性に関する良好な指標を提供し得る。あるいは、測定可能な H a m a k e r 定数と一致するが、より容易に認識可能な特徴的な物理学的値を使用して、比較的適合性の多孔性微細構造成分および懸濁物媒体を選択し得る。

【 0 0 4 3 】

この点において、多くの化合物の屈折率値が、対応する H a m a k e r 定数と比例して増加する傾向があることが見出されている。従って、容易に測定可能な屈折率値は、懸濁物媒体および粒子賦形剤のどの組み合わせが、比較的低い有効 H a m a k e r 定数および関連する安定性を有する分散物を提供するかに関して、かなり良好な指標を提供するために使用され得る。化合物の屈折率は、広範に利用可能であるか、または容易に誘導されるので、そのような値の使用は、過度な実験なしに本発明に従う安定化分散物の形成を可能にすることが理解される。例示のみの目的のために、開示される分散物と適合性のいくつかの化合物の屈折率を、すぐ下の表 1 に提供する：

【 0 0 4 4 】

【表 1】

化合物	屈折率	
HFA-134a	1.172	
HFA-227	1.223	
CFC-12	1.287	
CFC-114	1.288	
PFOB	1.305	30
マンニトール	1.333	
エタノール	1.361	
n-オクタン	1.397	
DMPC	1.43	
Pluronic F-68	1.43	
スクロース	1.538	40
ヒドロキシエチルスターチ	1.54	
塩化ナトリウム	1.544	

上記の適合性分散物成分と一致して、当業者は、成分が約 0.5 未満の屈折率差異を有する分散物の形成が好ましいことを理解する。すなわち、懸濁物媒体の屈折率は、好ましくは、多孔性粒子、または多孔性微細構造物に関し、約 0.5 の屈折率内である。懸濁物媒体および粒子の屈折率が、直接的に測定され得るか、または各それぞれの相における主要な成分の屈折率を使用して近似され得ることがさらに理解される。多孔性微細構造物について、主要な成分は、重量パーセントに基づいて決定され得る。懸濁物媒体について、主

要な成分は、代表的には、容量パーセントに基づいて誘導される。本発明の選択された実施態様において、屈折率差異値は、好ましくは、約 0.45 未満、約 0.4 未満、約 0.35 未満、または約 0.3 未満でさえある。より低い屈折率差異が、より大きな分散物安定性を意味すると仮定すると、特に好ましい実施態様は、約 0.28 未満、約 0.25 未満、約 0.2 未満、約 0.15 未満、または約 0.1 未満の率差異さえ含む。本開示が与えられると、当業者は、どの賦形剤が特に適合性であるかを過度な実験なしに決定し得ることと考えられる。好ましい賦形剤の究極の選択はまた、他の因子（生体適合性、調節状態、製造の容易さ、および費用を含む）によって影響される。

【0045】

懸濁物媒体中で可溶性である界面活性剤を必要とする安定化懸濁物を提供する先行技術の試みとは対照的に、本発明は、少なくとも部分的には、中空多孔性微細構造物の構造的マトリクス内に生物活性剤および賦形剤（界面活性物質を含む）を固定することによって安定化分散物を提供する。従って、本発明において有用な好ましい賦形剤は、懸濁物媒体において実質的に不溶性である。そのような条件下では、例えばレシチンのような界面活性物質でさえ、本発明における界面活性物質の特性を有するとは考えられ得ない。なぜなら、界面活性物質の性質は、懸濁物媒体において両親媒性物質が適度に可溶性であることが必要であるからである。不溶性賦形剤の使用はまた、オストワルド熟成による粒子の成長の可能性を低減する。

【0046】

先に示されたように、粒子と連続相との間の密度差異の最小化は、組み込まれた微細構造物の多孔性および/または中空性質によって、懸濁物媒体が粒子容量の大部分を構成するように依存する。本明細書中で使用する場合、用語「粒子容量」は、粒子が固体（すなわち、容量が粒子の境界によって規定される）である場合、取り込まれた中空/多孔性粒子によって置換される懸濁物媒体の容量に対応する。説明の目的のために、これらの液体充填粒子容量は、「実質的粒子」と呼ばれ得る。好ましくは、生物活性剤/賦形剤シェルもしくはマトリクスの平均容量（すなわち、多孔性微細構造物によって実際に置換される媒体の容量）は、平均の粒子容量の 70% 未満（または、実質的粒子の 70% 未満）を含む。より好ましくは、微粒子マトリクスの容量は、平均粒子容量の約 50% 未満、約 40% 未満、約 30% 未満、または約 20% 未満さえ含む。さらにより好ましくは、シェル/マトリクスの平均容量は、平均粒子容量の約 10% 未満、約 5% 未満、または約 3% 未満を含む。当業者は、そのようなマトリクスまたはシェル容量が、代表的には、中に見出される懸濁物媒体によって圧倒的に示される実質的な粒子密度にほとんど寄与しないことを理解する。当然のことながら、選択された実施態様において、多孔性微細構造を形成するために使用される賦形剤は、得られるマトリクスまたはシェルの密度が、周囲の懸濁物媒体の密度に近似するように選択され得る。

【0047】

そのような微細構造物の使用は、実質的粒子の見かけの密度が、実質的に誘因的なファンデルワールス力を除去する懸濁物媒体の密度に接近するのを可能にすることが理解される。さらに、先に議論されたように、微粒子マトリクスの成分は、好ましくは、他の考慮が多く与えられる場合には可能な限り、懸濁物媒体の密度に近似するように選択される。従って、本発明の好ましい実施態様において、実質的粒子および懸濁物媒体は、約 0.6 g/cm³ 未満の密度差異を有する。すなわち、実質的粒子（マトリクスの境界によって規定される）の平均密度は、懸濁物媒体の約 0.6 g/cm³ 以内である。より好ましくは、実質的粒子の平均密度は、選択された懸濁物媒体の 0.5、0.4、0.3、または 0.2 g/cm³ 以内である。さらにより好ましい実施態様において、密度差異は、約 0.1、約 0.05、約 0.01、または約 0.005 g/cm³ 未満でさえある。

【0048】

上記の利点に加えて、中空多孔性粒子の使用は、懸濁物中に非常に高い容量の割合の粒子を含む自由に流れる（free-flowing）分散の形成を可能にする。密接なパッキングに接近する容量割合での先行技術の分散物の処方は、一般的に分散物粘弾性挙動に

10

20

30

40

50

おける劇的な増加を生じることが理解されるべきである。このタイプの流体力学的挙動は、生物活性剤の投与には逆効果である。当業者は、粒子の容量割合が、粒子の見かけの容量（すなわち、粒子容量）と系の総容量との比として規定され得ることを理解する。各系は、最大の容量割合またはパッキング割合を有する。例えば、単純な立方体配置での粒子は、0.52という最大のパッキング割合に達するが、面心立方/六方晶の密接にパックされた配置の粒子は、約0.74の最大パッキング割合に達する。非球形粒子または多分散系について、誘導される値は異なる。従って、最大パッキング割合は、頻繁に、所定の系について経験的変数であると考えられる。

【0049】

ここで、驚くべきことに、本発明における多孔性構造が、密接なパッキングに接近する高容量割合でさえ、望ましくない粘弾性挙動を示さないことが見出された。逆に、それらは依然として、固体微粒子を含む類似の懸濁物と比較してほとんどまたは全く降伏応力を有さない、自由流れの低粘性懸濁物のままである。開示される好ましい懸濁物の低粘性は、液体充填中空多孔性粒子間の比較的低いファンデルワールス引力に、少なくとも大部分は起因すると考えられる。このように、選択された実施態様において、開示された分散物の容量割合は、約0.3を越える。他の実施態様は、0.3～約0.5のオーダー、または0.5～約0.8のオーダーでパッキング値を有し得、より高い値は、密接なパッキング状態に接近する。さらに、粒子沈殿は、容量割合が密接なパッキングに接近する場合に自然に減少する傾向にあるので、比較的濃縮された分散物の形成は、さらに処方安定性を増大し得る。

【0050】

本発明の方法および組成物は、比較的濃縮された懸濁物を形成するために使用され得るが、安定化因子は、かなり低いパッキング容量で等しく作用し、そしてそのような分散物は、本開示の範囲内にあることが意図される。この点において、低い容量割合を含む分散物は、先行技術を使用して安定化することが非常に困難であることが理解される。逆に、本明細書中に記載されるように生物活性剤を含む多孔性微細構造を取り込む分散物は、低い容量割合でさえ特に安定である。従って、本発明は、安定化分散物、特に呼吸性分散物が、0.3未満の容量割合で形成され、そして使用されることを可能にする。いくつかの好ましい実施態様において、容量割合は、約0.0001～0.3、またはより好ましくは0.001～0.01である。さらに他の好ましい実施態様は、約0.01～約0.1の容量割合を有する安定化懸濁物を含む。

【0051】

本発明の多孔性微細構造物はまた、微粉化生物活性剤の希釈懸濁物を安定化するために使用され得る。そのような実施態様において、多孔性微細構造物は、懸濁物における粒子の容量割合を増大するために添加され得、それによってクリーミングまたは沈殿に関する懸濁物安定性を増大する。さらに、これらの実施態様において、取り込まれた微細構造はまた、微粉化薬物粒子の密接な接近（凝集）を防ぐ際に作用し得る。そのような実施態様において取り込まれる多孔性微細構造は、必ずしも生物活性剤を含まないことが理解されるべきである。むしろ、それらは、種々の賦形剤（界面活性物質を含む）を除いて形成され得る。

【0052】

本明細書を通して示したように、本発明の分散物は、好ましくは安定化される。幅広い意味において、用語「安定化分散物」は、生物活性剤の効果的な送達を提供するのに必要な程度まで、凝集、凝結、またはクリーミングに耐える任意の分散物を意味することに適用される。当業者は、所定の懸濁物の安定性を評価するために使用され得るいくつかの方法が存在することを理解し、一方、本発明の目的のために好ましい方法は、クリーミングまたは沈降時間の決定を含む。この点において、クリーミング時間は、懸濁された薬物粒子を懸濁物媒体の1/2容量までクリーミングするための時間として規定される。同様に、沈降時間は、粒子を液体媒体の1/2容量に沈降するためにかかる時間として定義され得る。調製物のクリーミング時間を決定する1つの比較的単純な方法は、粒子懸濁物を密封

したガラスバイアルに入れることである。このバイアルは、攪拌または振盪されて、比較的均質な分散物を提供し、これは次いで、脇に置かれ、そして適切な装置を用いて、または目視によって観察される。懸濁した粒子を、懸濁物媒体の1/2容量まで（すなわち、懸濁物媒体の上半分まで上昇するまで）または1/2容量内に沈降するまで（すなわち、媒体の下半分に沈降するまで）クリーミングするために必要な時間は、次いで記される。1分より長いクリーミング時間を有する懸濁処方物が好ましく、そして適切な安定性を示す。より好ましくは、安定化分散物は、約2、5、10、15、20、または30分より長いクリーミング時間を含む。特に好ましい実施態様において、安定化分散物は、約1、1.5、2、2.5、3、4、または5時間よりさえ長いクリーミング時間を示す。沈降時間についての実質的に等しい期間は、適合可能な分散物の類似の指標である。

10

【0053】

究極の組成または正確なクリーミング時間にもかかわらず、本発明の安定化呼吸性分散物は、懸濁物媒体中に分散されるかまたは懸濁される、複数の多孔性微細構造または微粒子を含む。好ましくは、多孔性微細構造は、周囲の懸濁物媒体が微細構造を自由に浸透するか、充填するか、または行き渡ることが可能な、間隙、孔、欠陥、中空、空間、隙間、開口部、穿孔、または穴を示すか、規定するか、または含む、構造マトリクスを含む。多孔性微細構造の絶対的な形状は（形態学とは対照的に）一般的に重要ではなく、そして所望の安定化特徴を提供する全体の立体配置が、本発明の範囲内にあるとして意図される。従って、好ましい実施態様はおよそのミクロスフェア形状を含み得、一方、圧潰、変形、または破砕された粒子もまた適合可能である。このただし書きとともに、本発明の特に好ましい実施態様が、スプレー乾燥した、中空多孔性ミクロスフェアを含むことが理解される。

20

【0054】

投与の際に、分散物安定性を最大にし、そしてバイオアベイラビリティを最適化するために、多孔性微細構造の平均の幾何学的粒子サイズは、好ましくは約0.5~50 μ m、より好ましくは1~30 μ mである。エーロゾル化技術とは異なり、生物活性剤の液体用量点滴注入または投与は、効率的な生体分布のための粒子の空気力学的特性にあまり依存しない。むしろ、FC懸濁物媒体の固有の水和性特徴および分散物の均質性性質は、効率的な生体分布を促進する。従って、この適用のために大きな粒子（すなわち、5~30 μ m）を使用することがいくらか有利であり得る。なぜなら、最近の研究（Edwardsら、Science 1997, 276: 1868-1871（これを本明細書中で参考として援用する））は、大きな多孔性粒子が、生物活性剤の持続性放出を提供することが可能であり得ることを示唆しているからである。Edwardsらは、それらの大きな多孔性粒子が、吸入の際に、薬剤を効果的に持続して放出することを請求した。なぜなら、それらは、肺マクロファージによって有効に切断されるには大き過ぎ、肺に深く浸透するには十分軽く、それにより粘膜絨毛エスカレーターによって間隙を回避するからである。この点において、本発明の組成物および方法は、生物活性粒子の深肺沈着を提供し得、それにより、少なくとも部分的に粘膜絨毛エスカレーターを計数することが認識される。従って、約5 μ mよりも大きい幾何学的直径を有するより大きな多孔性微細構造は、開示された分散物を用いて投与される場合（すなわち、LDIによる）、特に効果的であることを証明し得る。

30

40

【0055】

前述の利点に加えて、液体用量点滴注入を介して送達される中空多孔性粒子のサイズに依存する、局所対全身性バイオアベイラビリティにおける有意な差異が存在し得る。例えば、より小さな粒子（約1 μ m）は、より大きな粒子（約20 μ m）より肺胞により効果的に送達され得ることは容易に想像される。粒子サイズの選択は、最終的には、生物活性剤の性質およびその作用の意図された部位に依存する。特に好ましい実施態様において、多孔性微細構造は、約1~30 μ mの直径と約0.1 μ m~約0.5 μ mのシェル厚を有する、乾燥した中空多孔性ミクロスフェア状シェルの粉末を含む。分散物の粒子濃度および構造マトリクス成分は、選択された粒子サイズの送達特徴を最適化するように調整され得ること

50

が、本発明の特定の利点である。

【 0 0 5 6 】

本明細書を通して暗示されるように、微細構造の多孔性は、有意な部分が分散物安定性を確立する役割を果たし得る。この点において、多孔性微細構造物の平均多孔性は、現代の画像技術と組み合わせた電子顕微鏡を介して決定され得る。より詳細には、多孔性微細構造物の代表的なサンプルの電子顕微鏡写真が得られ、デジタル分析され、調製物の多孔性を定量化し得る。そのような方法論は、当該分野において周知であり、そして過度な実験なしに行なわれ得る。

【 0 0 5 7 】

本発明の目的のために、多孔性微細構造の平均多孔性（すなわち、内部および／または中心の空隙に対して開いている粒子表面領域の割合）は、約 0 . 5 % ~ 約 8 0 % の範囲に及び得る。より好ましい実施態様において、平均多孔性は、約 2 % ~ 約 4 0 % の範囲に及び得る。選択された生成変数に基づいて、平均多孔性は微細構造物表面領域の約 2 %、5 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、または 3 0 % を越え得る。他の実施態様において、微細構造物の平均多孔性は、約 4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 % または 8 0 % をすら越え得る。孔自体に関して、それらは、代表的には約 5 nm ~ 約 4 0 0 nm のサイズに及び、平均孔サイズは、好ましくは約 2 0 nm ~ 約 2 0 0 nm の範囲である。特に好ましい実施態様において、平均孔サイズは、約 5 0 nm ~ 約 1 0 0 nm の範囲である。

【 0 0 5 8 】

どの構造および／またはサイズ分布が、多孔性微細構造について最終的に選択されるとしても、規定される構造マトリクスの組成物は、多くの生体適合性物質のいずれか 1 つを含み得る。本明細書中で使用される用語「構造的マトリクス」または「微細構造マトリクス」は、等価であり、そして上記に説明したように安定化分散物の形成を促進する複数の間隙、開口、中空、欠陥、孔、穴、亀裂などを規定する多孔性微細構造を形成する任意の固体物質を意味すると考えられと理解される。構造的マトリクスは、水性環境において、可溶性でも不溶性でもよい。好ましい実施態様において、構造的マトリクスによって規定される多孔性微細構造は、少なくとも 1 つの界面活性物質を取り込むスプレー乾燥した中空多孔性微細構造を含む。他の選択された実施態様のために、微粒子物質は、懸濁を補助するポリマー、界面活性物質、または他の化合物で 1 回以上コートされ得る。

【 0 0 5 9 】

より一般には、微細構造は、選択された懸濁物媒体に関して比較的安定かつ好ましくは不溶性であり、そして必要な多孔性立体配置を提供し得る、任意の生体適合性物質から形成され得る。特に好ましい実施態様において、広範な種々の物質が、粒子を形成するために使用され得るが、構造的マトリクスは、リン脂質またはフッ化界面活性物質のような界面活性物質と会合されるか、またはそれを含む。必要とはされないが、適合性界面活性物質の取り込みは、呼吸性分散物の安定性を改善し、肺沈着を増大し、そして懸濁物の調製を促進し得る。さらに、成分を変更することによって、構造的マトリクスの密度は、周囲の媒体の密度に近似し、そしてさらに分散物を安定化するように調整され得る。最後に、以下で詳細に議論されるように、多孔性微細構造物は、好ましくは少なくとも 1 つの生物活性剤を含む。

【 0 0 6 0 】

上記に示されるように、本発明の多孔性微細構造物は、必要に応じて、1 つ以上の界面活性物質と会合されるか、またはそれらを含み得る。さらに、混和できる界面活性物質が、必要に応じて懸濁物媒体液相と組み合わせられ得る。本発明を実施するために必要ではないが、界面活性物質の使用は、さらに、分散物安定性を増大するか、処方手順を簡便にするか、または投与の際のバイオアベイラビリティを増大し得ることが当業者によって理解される。MDI に関して、界面活性物質はさらに、定量されたバルブを潤滑するように作用し、それによりバルブ衝動の一致した再生産性および分散された用量の正確さを確保する。当然のことながら、界面活性物質の組み合わせ（液相中での 1 つ以上の界面活性物質の使用、および多孔性微細構造と会合した 1 つ以上の界面活性剤の使用を含む）は、

10

20

30

40

50

本発明の範囲内にあることが意図される。「～と会合されるか、または～を含む」によって、構造的マトリクスまたは多孔性微細構造が、界面活性剤を取り込み得るか、それを吸収し得るか、それを吸着し得るか、それでコートされ得るか、またはそれらによって形成され得ることが意味される。

【0061】

広い意味において、本発明における使用のために適切な界面活性物質は、構造的マトリクスと懸濁物媒体との間の界面に層を形成することによって、安定化呼吸性分散物の形成および維持を補助する任意の化合物または組成物を含む。界面活性物質は、共界面活性物質の場合においてのように、単一の化合物または化合物の任意の組み合わせを含み得る。特に好ましい界面活性物質は、噴霧剤において実質的に不溶性であり、フッ化されておらず、そして飽和脂質および不飽和脂質、非イオン性界面活性剤、非イオン性ブロックコポリマー、イオン性界面活性剤、ならびにそのような薬剤の組み合わせからなる群より選択される。上記の界面活性剤に加えて、適切な（すなわち、生体適合性）フッ化界面活性物質は、本明細書中の教示と適合性であり、そして所望の安定化調製物を提供するために使用され得ることが強調されるべきである。

【0062】

天然の供給源および合成供給源の両方由来の脂質（リン脂質を含む）は、本発明と特に適合性であり、そして構造的マトリクスを形成するために種々の濃度で使用され得る。一般に、適合性脂質は、約40を越えるゲルから液晶相転移を有する脂質を含む。好ましくは、取り込まれた脂質は、比較的長い鎖（すなわち、 $C_{16} \sim C_{22}$ ）の飽和脂質であり、そしてより好ましくはリン脂質を含む。開示される安定化調製物において有用な例示的リン脂質は、エッグホスファチジルコリン、ジラウロイルホスファチジルコリン、ジオレイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステロイルホスファチジルコリン、短鎖ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ジオレイルホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシトール、糖脂質、ガングリオシドGM1、スフィンゴミエリン、ホスファチジン酸、カルジオピリン；脂質保有ポリマー鎖（例えば、ポリエチレングリコール、キチン、ヒアルロン酸、またはポリビニルピロリドン）；脂質保有スルホン化単糖類、脂質保有スルホン化二糖類、および脂質保有スルホン化多糖類；脂肪酸（例えば、パルミチン酸、ステアリン酸、およびオレイン酸）；コレステロール、コレステロールエステル、およびコレステロールヘミスクシネートを含む。それらのすぐれた生体適合性特徴に起因して、リン脂質ならびにリン脂質およびポロキサマーの組み合わせは、本明細書中に開示される安定化分散物における使用に特に適切である。

【0063】

適合性非イオン性界面活性物質は以下を含む：ソルビタントリオレエート（Span（登録商標）85）、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノラウレート、およびポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレエートを含むソルビタンエステル、オレイルポリオキシエチレン（2）エーテル、ステアリルポリオキシエチレン（2）エーテル、ラウリルポリオキシエチレン（4）エーテル、グリセロールエステル、およびスクロースエステル。他の適切な非イオン性界面活性剤は、McCutcheon's Emulsifiers and Detergents（McPublishing Co., Glen Rock, New Jersey）（これは、本明細書中においてその全体が援用される）を用いて容易に同定され得る。好ましいブロックコポリマーは、ポリオキシエチレンおよびポリオキシプロピレンのジブロックコポリマーおよびトリブロックコポリマーを含み、これには、ポロキサマー188（Pluronic（登録商標）F-68）、ポロキサマー407（Pluronic（登録商標）F-127）、およびポロキサマー338、が挙げられる。スルホスクシネートナトリウムのようなイオン性界面活性剤および脂肪酸セッケンもまた利用され得る。好ましい実施態様において、微細構造物は、オレイン酸またはそのアルカリ性塩を含み得る。

【0064】

上記の界面活性物質に加えて、カチオン性界面活性物質または脂質は、RNAまたはDNAの送達の場合において特に好ましい。適切なカチオン性脂質の例には以下が挙げられる：DOTMA、N-[1-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル]-N,N,N,-トリメチルアンモニウムクロリド；DOTAP、1,2-ジオレイルオキシ-3-(トリメチルアンモニオ)プロパン；ならびにDOTB、1,2-ジオレイル-3-(4'-トリメチルアンモニオ)ブタノイル-sn-グリセロール。ポリリジンのようなポリカチオン性アミノ酸およびポリアルギニンもまた意図される。

【0065】

当業者はさらに、上記に列挙されないものを含む広範な種々の界面活性物質が、必要に応じて本発明と組み合わせて使用され得ることを理解する。さらに、所定の適用のために最適な界面活性物質またはその組み合わせは、過度な実験を必要としない経験的研究によって容易に決定され得る。懸濁物媒体における任意の取り込まれた界面活性物質の好ましい不溶性は、関連する表面活性を劇的に減少することがさらに理解される。このように、これらの物質が、水性生物活性表面（例えば、肺における水性低相）を収縮する前に界面活性物質様特徴を有するか否かは疑わしい。最後に、以下により詳細に議論されるように、多孔性粒子を含む界面活性物質はまた、構造的マトリクスを形成するように処理する間に使用される前駆体水中油エマルジョン（すなわち、スプレー乾燥供給ストック）の形成において有用であり得る。

【0066】

重量対重量に基づいて、多孔性微細構造物の構造的マトリクスは、比較的高いレベルの界面活性物質を含み得る。この点において、多孔性微細構造物は、好ましくは、約1% w/wを越える、約5% w/wを越える、約10% w/wを越える、約15% w/wを越える、約18% w/wを越える、または約20% w/wを越える界面活性物質すら含む。より好ましくは、多孔性微細構造物は、約25% w/wを越える、約30% w/wを越える、約35% w/wを越える、約40% w/wを越える、約45% w/wを越える、または約50% w/wを越える界面活性物質を含む。なお他の例示的な実施態様は、多孔性微細構造物を含み、ここで界面活性物質は、約55% w/wを越える、約60% w/wを越える、約65% w/wを越える、約70% w/wを越える、約75% w/wを越える、約80% w/wを越える、約85% w/wを越える、約90% w/wを越える、または約95% w/wをすら越えて存在する。選択された実施態様において、多孔性微細構造物は、リン脂質のような界面活性物質の本質的に100% w/wを含む。当業者は、このような場合において、構造的マトリクスの平衡（適用可能である場合）は、好ましくは、生物活性剤または非界面活性賦形剤または添加物を含むようであることを理解する。

【0067】

そのような界面活性物質のレベルが、好ましくは、多孔性微細構造物において使用されるが、相対的非多孔性、または実質的に固体の粒子を含む安定化系を提供するために使用され得る。すなわち、好ましい実施態様が、高レベルの界面活性物質と会合した多孔性微細構造物またはミクロスフェアを含むが、受容可能な分散物が、同じ界面活性物質濃度（すなわち、約10%または20% w/wより高い）の相対的に低い多孔性の粒子を用いて形成され得る。この点において、そのような実施態様は、本発明の範囲内にあることが特に意図される。

【0068】

本発明の他の好ましい実施態様において、多孔性微細構造物を規定する、構造的マトリクスは、必要に応じて、合成もしくは天然のポリマーまたはそれらの組み合わせを含む。この点において、有用なポリマーは、ポリラクチド、ポリラクチド-グリコリド、シクロデキストリン、ポリアクリレート、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリアンヒドリド、ポリラクタム、ポリビニルピロリドン、ポリサッカリド（デキストラン、デンプン、キチン、キトサンなど）、ヒアルロン酸、タンパク質（アルブミン、コラーゲン、ゼラチンなど）を含む。当業者は、適切なポリマーを選択す

ることによって、呼吸性分散物の送達プロファイルが、生物活性剤の有効性を最適化するために合わせられ得ることを理解する。

【0069】

上記のポリマー物質および界面活性物質に加えて、エーロゾル処方物に他の賦形剤を添加して、ミクロスフェアの剛性、薬物送達および沈着、使用期限、および患者の受容を改善することが望ましくあり得る。そのような任意の賦形剤には、以下が挙げら得るがそれらに限定されない：発色剤、味覚マスキング剤、緩衝剤、吸湿剤、抗酸化剤、および化学的安定剤。さらに、種々の賦形剤は、粒子マトリクスに取り込まれるか、またはそれに添加され、多孔性微細構造物（すなわち、ミクロスフェア）に構造および形状を提供し得る。そのような賦形剤は、単糖類、二糖類、および多糖類を含む炭水化物を含み得るがこれらに限定されない。例えば、デキストロース（無水および一水和物）、ガラクトース、マンニトール、D-マンノース、ソルビトール、ソルボースなどのような単糖類；ラクトース、マルトース、スクロース、トレハロースなどのような二糖類；ラフィノースなどのような三糖類；ならびにデンプン（ヒドロキシエチルデンプン）、シクロデキストリン、およびマルトデキストリンのような他の炭水化物。アミノ酸はまた、好ましいグリシンを有する適切な賦形剤である。炭水化物およびアミノ酸の混合物は、さらに、本発明の範囲内であると考えられる。無機塩（例えば、塩化ナトリウム、塩化カルシウム）、有機塩（例えば、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸ナトリウム、塩酸トロメタミン）の両方、および緩衝液を含むこともまた意図される。

10

20

【0070】

なお他の好ましい実施態様は、接触時点での滞留時間を延長するか、または粘膜（mucosa）を介する透過を増強する荷電した種を含み得るか、またはそれでコートされ得る多孔性微細構造物を含む。例えば、アニオン性荷電は、粘膜接着し易いことが公知であるが、カチオン性荷電は、遺伝物質のような負に荷電した生物活性剤と、形成された微粒子を会合させるために使用され得る。荷電は、ポリアクリル酸、ポリリジン、ポリ乳酸、およびキトサンのようなポリアニオン性またはポリカチオン性物質の会合または取り込みを介して与えられ得る。

【0071】

上記の成分に加えてか、またはその代わりに、多孔性微細構造は、好ましくは少なくとも1つの生物活性剤を含む。本明細書中で使用される「生物活性剤」とは、性質において治療剤または診断剤である適用と組み合わせて、例えば患者における疾患の存在もしくは非存在を診断するための方法において、および/または患者における疾患を処置するための方法において使用される物質をいう。本発明に従う使用のための特に好ましい生物活性剤は、喘息のような呼吸性障害の吸入治療による処置における使用のための抗アレルギー剤、ペプチド、およびタンパク質、気管支拡張剤、および抗炎症ステロイドを含む。

30

【0072】

本発明の分散された粒子または多孔性微細構造物が、1つ以上の生物活性剤を排他的に含み得る（すなわち、100% w/w）ことが理解される。しかし、選択された実施態様において、粒子または多孔性微細構造物は、その活性に依存して、かなり少ない生物活性剤を取り込み得る。従って、高度に活性な物質について、粒子は、重量で0.001%ほど少なく取り込まれ得るが、約0.1% w/wを越える濃度が好ましい。本発明の他の実施態様は、約5% w/wを越える、約10% w/wを越える、約15% w/wを越える、約20% w/wを越える、約25% w/wを越える、約30% w/wを越える、または約40% w/wを越える生物活性物質すら含み得る。なおより好ましくは、粒子または多孔性微細構造物は、約50% w/wを越える、約60% w/wを越える、約70% w/wを越える、約75% w/wを越える、約80% w/wを越える、または約90% w/wを越える生物活性物質すら含み得る。特に好ましい実施態様において、最終的な安定化呼吸性分散物は、望ましくは、微粒子マトリクスまたは微粒子の重量と比較して、約40% ~ 60% w/w、より好ましくは50% ~ 70% w/w、さらにより好ましくは60% ~ 90% w/w

40

50

の生物活性剤を含む。本発明の安定化分散物に取り込まれる生物活性剤の正確な量は、選択された薬剤、効果的な薬物の分散に必要な懸濁物媒体の容量、必要な用量、および取り込みのために実際に使用される薬物の形態に依存する。当業者は、そのような決定が、本発明の教示と組み合わせて、周知の薬理学的技術を使用することによってなされ得ることを理解する。

【0073】

従って、本明細書中の教示と組み合わせて肺投与に適切な生物活性剤は、選択された媒体中で相対的に不溶性であり、かつ生理学的に有効な量での肺の取り込みに供する形態で提示され得る任意の薬物を含む。適合性生物活性剤は、親水性呼吸性剤および親油性呼吸性剤、気管支拡張薬、肺性肺界面活性物質、抗生物質、抗ウイルス剤、抗炎症剤、ステロイド、抗ヒスタミン剤、ヒスタミンアンタゴニスト、ロイコトリエンインヒビターまたはアンタゴニスト、抗コリン作用剤、抗腫瘍剤、麻酔剤、酵素、肺界面活性物質、心臓血管剤、DNAおよびRNAを含む遺伝物質、ウイルス性ベクター、免疫活性剤、画像化剤、ワクチン、免疫抑制剤、ペプチド、タンパク質、およびそれらの組み合わせを含み得る。局所投与のための特に好ましい生物活性剤は、マスト細胞インヒビター（抗アレルギー剤）、気管支拡張剤、および喘息のような呼吸性障害の吸入治療による処置における使用のための抗炎症性ステロイド（すなわち、クロモグリク酸（例えば、ナトリウム塩）、およびアルブテロール（例えば、硫酸塩））を含む。全身送達のために（例えば、糖尿病または多発性硬化症のような自己免疫疾患の処置のため）に、ペプチドおよびタンパク質が特に好ましい。

【0074】

例示的な医薬または生物活性剤は、例えば、以下から選択され得る：鎮痛薬（例えば、コデイン、ジヒドロモルフィン、エルゴタミン、フェンタニール、またはモルフィネ）；狭心症製剤（例えば、ジルチアゼム）；マスト細胞インヒビター（例えば、クロモリンナトリウム）；抗感染剤（例えば、セファロsporin、マクロライド、キノリン、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン、およびペンタミジン）；抗ヒスタミン剤（例えば、メタピリレン）；抗炎症剤（例えば、フルチカゾンプロピオネート、ベクロメタゾンジプロピオネート、フルニソリド、ブデソニド、トリペダン（tripredane）、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン（prednisilone）、デキサメタゾン、ベタメタゾン、またはトリアンシノロンアセトニド）；鎮咳剤（例えば、ノスカピン）；気管支拡張剤（例えば、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、フォルモテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、サルブタモール、アルブテロール、サルメテロール、テルブタリン）；利尿剤（例えば、アミロリド）；抗コリン作用性剤（例えば、イプラトロピウム（ipatropium）、アトロピン、またはオキシトロピウム）；肺界面活性物質（例えば、Surfaxin、Exosurf、Survanta）；キサンチン（例えば、アミノフィリン、テオフィリン、カフェイン）；治療用タンパク質およびペプチド（例えば、DNAse、インスリン、グルカゴン、T細胞レセプターアゴニストまたはアンタゴニスト、LHRH、ナファレリン（nafarelin）、ゴセレリン、ロイプロリド、インターフェロン、rhIL-1レセプター、マクロファージ活性化因子（例えば、リンホカインおよびムラムルジペプチド）、オピオイドペプチド、ならびに神経ペプチド（例えば、エンケファリン（enkephalin））、エンドルフィン、レニンインヒビター、コレシストキン、成長ホルモン、ロイコトリエンインヒビター、-アンチトリプシンなど。さらに、RNA配列またはDNA配列を含む生物活性剤、特に遺伝子治療、遺伝子ワクチン接種、遺伝子寛容化、またはアンチセンス適用のために有用なRNA配列またはDNA配列を含む生物活性剤は、本明細書中に記載されるような開示される分散物に取り込まれ得る。代表的なDNAプラスミドは、pCMV（Genzyme Corp、Framington、MAから入手可能）、およびpCMV-gal（酵素-galactosidaseをコードする、E.coli Lac-Z遺伝子に連結させたCMVプロモーター）を含むがこれらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0075】

粒子分散物に関して、選択された生物活性剤は、所望の効力を提供し、選択された生成技術と適合性である任意の形態の粒子または多孔性微細構造物と会合させられ得るか、またはそれの中に取り込まれ得る。同様に、取り込まれた生物活性剤は、逆相エマルジョンの不連続相と会合し得る。本明細書中で使用される用語「会合する」または「会合している」は、構造的マトリクス、多孔性微細構造物、相対的に非多孔性の粒子、または不連続相が、生物活性剤を含み得るか、取り込み得るか、吸収し得るか、吸着し得るかそれでコートされ得るか、またはそれによって形成され得ることを意味する。適切な場合、医薬は、塩（例えば、アルカリ金属、またはアミン塩、または酸添加塩）の形態で、またはエステルとして、または溶媒和物（水和物）として使用され得る。この点において、生物活性剤の形態は、医薬の活性および/または安定性を最適化し、そして/あるいは懸濁物媒体における医薬の可溶性を最小化するように選択され得る。

10

【0076】

本発明に従う処方物は、所望の場合、2つ以上の活性成分の組み合わせを含むことがさらに理解される。薬剤は、単一種の多孔性微細構造物で組み合わせ、または懸濁物媒体もしくは連続相中で組み合わせられる別々の種において個々に提供され得る。例えば、2つ以上の生物活性剤は、単一供給ストック調製物で取り込まれ、そしてスプレー乾燥され、複数の医薬を含む単一の微細構造物種を提供し得る。逆に、個々の医薬は、ストックを別にし、そして別々にスプレー乾燥され、異なる組成物を複数の微細構造物種に提供するように添加され得る。これらの個々の種は、任意の所望の割合で媒体に添加され、そして下記のように送達系に置かれ得る。さらに、上記に簡単に記載されるように、多孔性微細構造物（関連する医薬を有するか、または有さない）は、1つ以上の従来の微粉化された生物活性剤と組み合わせられて、所望の分散物安定性を提供し得る。

20

【0077】

上記に基づいて、広範な種々の生物活性剤が、開示される安定化分散物において取り込まれ得ることが当業者によって理解される。従って、上記の好ましい生物活性剤の列挙は、例示のみであり、限定することは意図されない。適切な量の生物活性剤および投与のタイミングは、既存の情報に従って、過度な実験なしに処方物について決定され得ることが当業者によってまた、理解される。

【0078】

上記の経過から理解されるように、種々の成分が、本発明の多孔性微細構造物と会合させられるか、またはそれに取り込まれ得る。同様に、いくつかの技術が使用され、所望の形態学（例えば、多孔性または中空/多孔性立体配置）および密度を有する粒子を提供し得る。他の方法の中で、本発明と適合性の多孔性微細構造物は、凍結乾燥、スプレー乾燥、複数エマルジョン、微粉化、または結晶化を含む技術によって形成され得る。これらの技術の多くの基礎の概念が先行技術において周知であり、そして本明細書中の教示を考慮して、所望の多孔性微細構造物を提供するようにそれらを適合させるために過度な実験を必要としないことがさらに理解される。

30

【0079】

いくつかの手順は、一般に本発明と適合性であるが、特に好ましい実施態様は、代表的にはスプレー乾燥によって形成される多孔性微細構造物を含む。周知のように、スプレー乾燥は、液体供給物を乾燥した粒子形態に変える1工程プロセスである。薬学的適用に関して、スプレー乾燥は、吸入を含む種々の投与経路に粉末化物質を提供するために使用されていることが理解される。例えば、M. SacchettiおよびM. M. Van Oort、Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy、A. J. Hickey編、Marcel Dekker編、New York、1996（これは、本明細書中で参考として援用される）を参照のこと。

40

【0080】

一般に、スプレー乾燥は、高度に分散された液体、および十分な容量の熱空気を集めるこ

50

とからなり、液体小滴の蒸発および乾燥を生じる。スプレー乾燥される調製物または供給物（または、供給ストック）は、選択されるスプレー乾燥装置を使用して噴霧され得る任意の溶液、粗製懸濁物、スラリー、コロイド分散物、またはペーストであり得る。代表的には、供給物は、溶媒を蒸発させ、そして乾燥させた産物をコレクターに運搬する暖かい濾過された空気流にスプレーされる。次いで、使用された空気は、溶媒とともに排気される。当業者は、装置のいくつかの異なる型が、所望の産物を提供するために使用され得ることを理解する。例えば、B u c h i L t d . または N i r o C o r p . によって製造された商業的なスプレー乾燥器は、所望のサイズの粒子を有効に生じる。これらのスプレー乾燥器、特にそれらの噴霧器は、特殊な適用（例えば、二重ノズル技術を使用する2つの溶液の同時スプレー）のために改変またはカスタマイズされ得ることがさらに理解される。より詳細には、油中水エマルジョンが、1つのノズルから噴霧され得、そしてマニトールのような抗接着剤を含む溶液は、第2のノズルから同時噴霧され得る。他の場合において、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）ポンプを使用するオーダーメイド設計されたノズルを介して供給溶液を押し出すことが望ましくあり得る。正確な形態学および/または組成物を含む微細構造物が生成されるという条件で、装置の選択は重要ではなく、そして本明細書中の教示を考慮して、当業者に明らかである。

【0081】

代表的なスプレー乾燥粉末化粒子は、形状がほぼ球状であり、サイズがほぼ一定であり、そして頻繁に中空であるが、取り込まれた医薬およびスプレー乾燥条件に依存して、形状においてある程度の不規則性が存在し得る。多くの場合において、スプレー乾燥されたミクロスフェアまたは粒子の分散物安定性は、膨張剤（または発泡剤）がそれらの生成において使用される場合により有効であるようである。特に好ましい実施態様は、分散物または連続相（他の相は、性質が水性である）として膨張剤を有するエマルジョンを含み得る。膨張剤は、好ましくは、例えば約5,000~15,000 psiの圧力下で市販のミクロフルイダイザーを使用して、界面活性剤溶液を用いて分散される。このプロセスは、好ましくは取り込まれた界面活性剤によって安定化され、代表的には水性連続相中に分散された水不混和性発泡剤のサブミクロンの小滴を含むエマルジョンを形成する。この技術および他の技術を使用するそのような分散物の形成は、当業者に一般的であり、そして周知である。発泡剤は、好ましくはフッ化化合物（例えば、過フルオロヘキサン、過フルオロオクチルブロミド、過フルオロデカリン、過フルオロブチルエタン）であり、これは、一般に中空多孔性の空気力学的に軽いミクロスフェアを残したまま、スプレー乾燥プロセス間に蒸発する。以下でより詳細に議論されるように、他の適切な発泡剤は、クロロホルム、フロン、および炭化水素を含む。窒素ガスおよび二酸化炭素はまた、適切な発泡剤であることが意図される。

【0082】

多孔性微細構造物は、好ましくは上記の発泡剤を使用して形成されるが、いくつかの場合において、さらなる発泡剤は必要とされず、そして医薬および界面活性剤の水性分散物が直接的にスプレー乾燥されることが理解される。そのような場合において、処方物は、中空な、比較的多孔性の粒子の形成を一般に生じるプロセス条件（例えば、上昇した温度）を受け入れ得る。さらに、医薬は、そのような技術における使用について特に適切にする特別な物理化学的特性（例えば、高い結晶化度、上昇した融点、表面活性など）を有し得る。

【0083】

発泡剤が使用される場合、多孔性微細構造物の多孔性の程度は、発泡剤の性質、供給ストックにおける濃度（すなわち、エマルジョンとして）、およびスプレー乾燥条件に少なくとも一部には依存するようである。多孔性の制御に関して、驚くべきことに、これまで発泡剤として理解されていない化合物の使用が、特に望ましい特徴を有する多孔性微細構造物を提供し得ることが見出されている。より詳細には、本発明のこの新規かつ予測不能な局面において、比較的高い沸点（すなわち、約60を越える）を有するフッ化化合物の使用が、吸入治療に特に適切である微粒子を生成するために使用され得ることが見出され

ている。この点において、約 70 を越える、約 80 を越える、約 90 を越える、または約 95 を越える沸点さえ有するフッ化発泡剤を使用することが可能である。特に好ましい発泡剤は、水の沸点を越える（すなわち、100 を越える）沸点を有する（例えば、ペルフルブロン、ペルフルオロデカリン）。さらに、比較的低い水溶解性（ $< 10^{-6}$ M）を有する発泡剤が好ましい。なぜなら、それらは 0.3 μ m 未満の平均重量粒子直径を有する安定なエマルジョン分散物の生成を可能にするからである。上記のように、これらの発泡剤は、好ましくは、スプレー乾燥前に乳化供給ストックにおいて取り込まれる。本発明の目的のために、この供給ストックはまた、好ましくは 1 つ以上の生物活性剤、1 つ以上の界面活性剤、または 1 つ以上の賦形剤を含む。当然のことながら、上記の成分の組み合わせはまた、本発明の範囲内である。

10

【0084】

いずれの方法でも本発明を限定しないが、水性供給成分がスプレー乾燥の間に蒸発するので、それは粒子の表面で薄い外皮を残すことが仮定される。スプレー乾燥の最初の瞬間に形成される、得られる粒子壁または外皮は、何百ものエマルジョン小滴（約 200 ~ 300 nm）として任意の高い沸点の発泡剤をトラップするようである。乾燥プロセスが続くので、粒子の内部の圧力が増加し、それによって取り込まれる発泡剤の少なくとも一部を蒸発させ、そしてそれを比較的薄い殻を通させる。この通気またはガス放出は、殻内の孔または他の欠損の形成を明らかに導く。同時に、残りの粒子成分（いくつかの発泡剤を含む可能性がある）は、粒子が凝固するにつれて内部から表面に移動する。この移動は、明らかに、増加した内部粘性によって引き起こされる質量移動に対する増加した抵抗の結果として、乾燥プロセス間に明らかに遅くなる。一旦移動が止まると、粒子は、乳化剤が存在する小胞、空胞、または間隙を残して凝固する。孔の数、それらのサイズ、および得られる壁の厚さは、選択された発泡剤の性質（すなわち、沸点）、エマルジョンにおけるその濃度、総固体濃度、およびスプレー乾燥条件に大部分は依存する。

20

【0085】

驚くべきことに、これらの比較的高い沸点の発泡剤の実質的な量が、得られるスプレー乾燥産物において保持されることが見出されている。すなわち、スプレー乾燥多孔性微細構造物は、発泡剤の 5 % w / w、10 % w / w、20 % w / w、30 % w / w、または 40 % w / w ほどの多くをさえも含み得る。そのような場合において、より高い産生収率が、残りの発泡剤によって引き起こされる増加した粒子密度の結果として得られた。この保持されたフッ化発泡剤が、多孔性微細構造物の表面特徴を改変し得、そして呼吸性分散物の安定性をさらに増大し得ることが当業者によって理解される。逆に、残りの発泡剤は、一般に、減圧オープンにおける生成後蒸発工程で比較的容易に除去され得る。必要に応じて、孔は、減圧下で形成されたミクロスフェアから除去され得る生物活性剤および賦形剤をスプレー乾燥することによって形成され得る。

30

【0086】

いずれにしても、供給ストックの発泡剤の代表的な濃度は、5 % ~ 100 % w / v の間であり、より好ましくは約 20 % ~ 90 % w / v の間である。他の実施態様において、発泡剤濃度は、好ましくは、約 10 % w / v を越え、約 20 % w / v を越え、約 30 % w / v を越え、約 40 % w / v を越え、約 50 % w / v を越え、または約 60 % w / v を越えさえする。なお他の供給ストックエマルジョンは、選択された高い沸点の化合物の 70 % w / v、80 % w / v、90 % w / v、または 95 % w / v をさえも含み得る。

40

【0087】

好ましい実施態様において、供給において使用される発泡剤の濃度を同定する別の方法は、前駆体エマルジョンにおける安定化界面活性剤（すなわち、リン脂質）の濃度に対する発泡剤の濃度の比として提供することである。ペルフルオロオクチルブロミドおよびホスファチジルコリンのようなフルオロカーボン発泡剤について、この比は、ペルフルオロカーボン / ホスファチジルコリン比（または PFC / PC 比）と呼ばれ得る。ホスファチジルコリンが好ましい界面活性剤であるが、当業者は、他の界面活性剤は、受容可能なエマルジョンを提供し得、かつ従って置き換えられことを理解する。いかなる場合でも、P F

50

C / P C 比は、代表的には約 1 ~ 約 6 0 の範囲に及び、そしてより好ましくは約 1 0 ~ 約 5 0 の範囲に及び。好ましい実施態様のために、比は、一般に約 5 を越え、約 1 0 を越え、約 2 0 を越え、約 2 5 を越え、約 3 0 を越え、約 4 0 を越え、または約 5 0 を越えす。この点において、より高い P F C / P C 比は、代表的には、より大きな多孔性を示す粒子を導くことが理解される。従って、供給ストックエマルジョンにおける P F C / P C 比を変更することは、得られる微細構造の形態学を有利に制御し得る。この点において、より高い P F C / P C 比の使用は、より中空かつ多孔性性質の構造を提供する傾向にある。より詳細には、約 4 . 8 を越える P F C / P C 比を使用する方法は、本明細書中において開示される分散物と特に適合性である構造を提供する傾向があった。

【 0 0 8 8 】

比較的高い沸点の発泡剤は、本発明の 1 つの好ましい局面を含むが、より従来の発泡剤または膨張剤はまた、適合性多孔性微細構造物を提供するために使用され得ることが理解される。一般に、膨張剤は、スプレー乾燥または生成後プロセス間のある点で気体になる任意の物質であり得る。適切な薬剤は以下を含む：

1 . 室温で溶液を飽和するために使用される水溶液（例えば、塩化メチレン、アセトン、および二硫化炭素）との限定された混和性を有する溶解された低沸点（1 0 0 未満）の溶媒。

2 . 室温および上昇圧（例えば、3 バール）で溶液を飽和するために使用される気体（例えば、C O₂ または N₂）。次いで、小滴は、1 気圧および 1 0 0 にて気体で過飽和される。

3 . 例えば以下のような不混和性低沸点（1 0 0 未満）液体のエマルジョン：F r e o n 1 1 3、ペルフルオロペンタン、ペルフルオロヘキサン、ペルフルオロブタン、ペンタン、ブタン、F C - 1 1、F C - 1 1 B 1、F C - 1 1 B 2、F C - 1 2 B 2、F C - 2 1、F C - 2 1 B 1、F C - 2 1 B 2、F C - 3 1 B 1、F C - 1 1 3 A、F C - 1 2 2、F C - 1 2 3、F C - 1 3 2、F C - 1 3 3、F C - 1 4 1、F C - 1 4 1 B、F C - 1 4 2、F C - 1 5 1、F C - 1 5 2、F C - 1 1 1 2、F C - 1 1 2 1、および F C - 1 1 3 1。

【 0 0 8 9 】

これらのより低い沸点の膨張剤に関して、それらは、代表的には、界面活性剤溶液の約 1 % ~ 8 0 % w / v の量で供給ストックに添加される。約 3 0 % w / v の膨張剤は、本発明の安定化分散物を形成するために使用され得るスプレー乾燥粉末を生じることが見出されている。

【 0 0 9 0 】

どの発泡剤が最終的に選択されるかに関係なく、適合性の多孔性微細構造物が、B u c h i ミニスプレー乾燥器（モデル B - 1 9 1、S w i t z e r l a n d）を使用して、特に効率的に生成され得ることが見出された。当業者に理解されるように、スプレー乾燥器の入口温度および出口温度は、重要ではないが、所望の粒子サイズを提供し、そして医薬の所望の活性を有する産物を生じるようなレベルである。この点に関して、入口温度および出口温度は、処方物成分の融解特徴および供給ストックの組成に依存して調整される。このように、供給物の組成および所望の微粒子特徴に依存して、入口温度は、6 0 ~ 1 7 0 の間であり得、出口温度は、約 4 0 ~ 1 2 0 であり得る。好ましくは、これらの温度は、入口について 9 0 ~ 1 2 0 であり、そして出口について 6 0 ~ 9 0 である。スプレー乾燥装置において使用される流速は、一般に 1 分あたり約 3 m l ~ 1 分あたり約 1 5 m l である。噴霧器空気流速は、1 時間あたり 1 , 2 0 0 リットル ~ 1 時間あたり約 3 , 9 0 0 リットルの間の値を変動し得る。市販のスプレー乾燥器が当業者に周知であり、そして任意の特定の分散物についての適切な設定は、以下の実施例を十分に参照して標準的な経験的試験を介して容易に決定され得る。当然のことながら、条件は、タンパク質またはペプチドのような、より大きな分子において生物学的活性を保存するように調整され得る。

【 0 0 9 1 】

本発明の特に好ましい実施態様は、リン脂質のような界面活性剤および少なくとも1つの生物活性剤を含む、スプレー乾燥調製物を含む。他の実施態様において、スプレー乾燥調製物は、さらに、任意の選択された界面活性剤に加えて、例えば炭水化物（すなわち、グルコース、ラクトース、またはデンプン）のような親水性部分を含む賦形剤を含み得る。この点において、種々のデンプンおよび誘導デンプンは、本発明における使用のために適切である。他の随意の成分は、従来の粘性改变剤、緩衝液（例えば、リン酸緩衝液）、または他の従来の生体適合性緩衝液またはpH調整剤（例えば、酸または塩基）、および浸透圧剤（等張性、高浸透圧性、または低浸透圧性を提供する）を含み得る。適切な塩の例は、リン酸ナトリウム（一塩基酸および二塩基酸の両方）、塩化ナトリウム、リン酸カルシウム、塩化カルシウム、他の生理学的に受容可能な塩を含む。

10

【0092】

どの成分が選択されても、微粒子生成における第1の工程は、代表的には供給ストック調製を含む。好ましくは、選択された薬物は、濃縮溶液を生成するために水中に溶解される。薬物はまた、特に水不溶性剤の場合において、エマルジョン中に直接的に分散され得る。薬物は、固体微粒子分散物の形態で取り込まれ得ることもまた理解される。使用される薬物の濃度は、最終的な粉末において必要とされる薬物の用量、ならびにMDI薬物懸濁物の効率（例えば、微細粒子用量）に依存する。必要とされる場合、共界面活性剤（例えば、ポロキサマー188またはスパン80）は、この付属の溶液に添加され得る。さらに、糖およびデンプンのような賦形剤もまた、添加され得る。

【0093】

20

選択された実施態様において、水中油エマルジョンは、次いで別々の容器中で形成される。使用される油は、好ましくはフルオロカーボン（例えば、ペルフルオロオクチルブロミド、ペルフルオロデカリン）であり、これは、長鎖飽和リン脂質のような界面活性剤を使用してエマルジョン形成される。例えば、1グラムのリン脂質は、適切な高せん断機械式ミキサー（例えば、Ultra-TurraxモデルT-25ミキサー）を使用して、8000rpmで2～5分間、150gの熱蒸留水（例えば、60℃）中にホモジナイズされ得る。代表的には、5～25gのフルオロカーボンは、混合の間に分散界面活性剤溶液に滴下される。次いで、得られる水中ペルフルオロカーボンエマルジョンは、粒子サイズを小さくするために、高圧ホモジナイザーを使用して処理される。代表的には、エマルジョンは、12,000～18,000psi（5つの別々の通過）で処理され、そして50～80℃で保持される。

30

【0094】

次いで、薬物溶液およびペルフルオロカーボンエマルジョンは、組み合わせられ、そしてスプレー乾燥器の中に供給される。代表的には、2つの調製物は混和性である。なぜなら、エマルジョンは好ましくは水性連続相を含むからである。生物活性剤は、本議論の目的のために別々に溶解されるが、他の実施態様において、生物活性剤はエマルジョン中に直接的に溶解（または分散）され得ることが理解される。そのような場合において、生物活性エマルジョンは、別の薬物調製物を合わせることなしに、単にスプレー乾燥される。

【0095】

いかなる場合でも、作動条件（例えば、入口温度および出口温度、供給速度、噴霧圧、乾燥空気の流速、ならびにノズル立体配置）は、得られる乾燥微細構造物の必要とされる粒子サイズおよび生成収量を生成するために、製造業者のガイドラインに従って調整され得る。例示的な設定は、以下のとおりである：空気入口温度、60℃～170℃；空気出口温度、40℃～120℃；供給速度、1分あたり3mL～約15mL；および吸引設定100%、および噴霧空気流速、1,200～2,800L/時間。適切な装置および処理条件の選択は、本明細書中の教示を考慮して、十分に当業者の範囲内であり、そして過度な実験なしに達成され得る。いかなる場合でも、これら、および実質的に等価な方法の使用は、肺へのエアロゾル沈着に適切な粒子直径を有する、中空、多孔性の、空気力学的に軽いミクロスフェアの形成を提供する。

40

【0096】

50

スプレー乾燥とともに、本発明の多孔性微細構造物は、凍結乾燥によって形成され得る。当業者は、凍結乾燥は、組成物が凍結された後に水が組成物から昇華する凍結乾燥プロセスであることを理解する。凍結乾燥プロセスと関連する特定の利点は、水溶液において比較的不安定である生物学的製剤および薬剤が、上昇した温度なしに乾燥され得（それによって、有害な熱効果を除去する）、次いで安定性の問題がほとんどない乾燥状態で保存され得るということである。本発明に関して、そのような技術は、生理学的活性を損なうことなしに、多孔性微細構造物へのペプチド、タンパク質、遺伝物質、ならびに他の天然高分子および合成高分子の取り込みと特に適合性である。凍結乾燥した微粒子を提供するための方法は、当業者に公知であり、そして本明細書中の教示に従って分散物適合可能微細構造物を提供するために、過度な実験を明らかに必要としない。従って、凍結乾燥プロセスが、所望の多孔性およびサイズを有する微細構造物を提供するために使用され得る程度で、それらは、本明細書中の教示に従い、そして本発明の範囲内にあることが明白に意図される。

10

【0097】

上記の技術に加えて、本発明の多孔性微細構造物はまた、二重エマルジョン法を使用して形成され得る。二重エマルジョン法において、最初に医薬は、超音波またはホモジナイゼーションによって、有機溶媒（例えば、塩化メチレン）に溶解されるポリマーに分散される。次いで、この第1のエマルジョンは、ポリビニルアルコールのような乳化剤を含む連続水相中に複数のエマルジョン形成することによって安定化される。次いで、従来技術および装置を使用するエバポレーションまたは抽出が、有機溶媒を除去する。得られるミクロスフェアは、本発明に従って、適切な懸濁物媒体と合わせる前に、洗浄され、濾過され、そして凍結乾燥される。

20

【0098】

どのように微細構造または粒子が形成されるかに関係なく、所望の安定化分散物を提供するのに使用される選択された懸濁物媒体は、好ましくは、肺投与と適合性である。一般に、選択された懸濁物媒体は、生物活性剤を含む懸濁された多孔性微細構造物に関して生体適合性（すなわち、比較的非毒性）および非反応性であるべきである。好ましい実施態様は、フルオロケミカル、フルオロカーボン（他のハロゲンで置換されたものを含む）、ペルフルオロカーボン、フルオロカーボン/ヒドロカーボンジブロック、炭化水素、アルコール、エーテル、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される懸濁物媒体を含む。懸濁物媒体は、特定の特徴を与えるように選択された種々の化合物の混合物を含み得ることが理解される。多孔性微細構造物は、好ましくは懸濁物媒体に不溶性であり、それによって安定化医薬粒子を提供し、そして水溶液中で長い保存の間に生じ得るような、選択された生物活性剤を分解から有効に保護することもまた理解される。好ましい実施態様において、選択された懸濁物媒体は、静菌性である。

30

【0099】

上記のように、懸濁物媒体は、炭化水素、フルオロカーボン、または炭化水素/フルオロカーボンジブロックを含む多くの異なる化合物のいずれか1つを含み得る。一般に、意図される炭化水素、または高度にフッ化されたまたは過フッ化された化合物は、直鎖、分枝または環式、飽和または不飽和化合物であり得る。これらのフルオロケミカルおよび炭化水素の従来の構造的誘導体もまた、本発明の範囲内にあることが意図される。これらの全体的または一部フッ化の化合物を含む選択された実施態様は、1つ以上のヘテロ原子（臭素あるいは塩素を含む）を含み得る。好ましくは、これらのフルオロケミカルは、1~16の炭素原子を含み、そして直鎖、環式、または多環式のペルフルオロアルカン、ビス（ペルフルオロアルキル）アルケン、ペルフルオロエーテル、ペルフルオロアミン、ペルフルオロアルキルブロミド、およびペルフルオロアルキルクロリド（例えば、ジクロロオクタン）を含むがこれらに限定されない。懸濁物媒体における使用のための特に好ましいフッ化化合物は、ペルフルオロオクチルブロミド $C_8F_{17}Br$ （PFOBまたはペルフルブロン）、ジクロロフルオロオクタン $C_8F_{15}Cl_2$ 、およびヒドロフルオロアルカン、ペルフルオロオクチルエタン $C_8F_{17}C_2H_5$ （PFOE）を含み得る。選択された実施態様に

40

50

において、懸濁物媒体は、ポジティブ拡散係数を有する化合物（特に、フルオロケミカル）を含む。他の有用な調製物は、懸濁物媒体として、ペルフルオロヘキサンまたはペルフルオロペンタンを含み得る。

【0100】

より一般には、本発明における使用について意図される例示的なフルオロケミカルは、ハロゲン化フルオロケミカル（すなわち、 $C_n F_{2n+1} X$ 、 $X C_n F_{2n} X$ 、ここで $n = 2 \sim 10$ 、 $X = Br$ 、 Cl 、または I ）、詳細には、1-ブロモ-F-ブタン $n - C_4 F_9 Br$ 、1-ブロモ-F-ヘキサン $(n - C_5 F_{13} Br)$ 、1-ブロモ-F-ヘプタン $(n - C_7 F_{15} Br)$ 、1,4-ジブロモ-F-ブタン、および1,6-ジブロモ-F-ヘキサンを一般に含む。他の有用なブロモ化フルオロケミカルは、Longの米国特許第3,975,512号に開示され、そして本明細書中に参考として援用される。塩化物置換基を有する特定のフルオロケミカル、例えば、ペルフルオロオクチルクロリド $(n - C_8 F_{17} Cl)$ 、1,8-ジクロロ-F-オクタン $(n - Cl C_8 F_{16} Cl)$ 、1,6-ジクロロ-F-ヘキサン $(n - Cl C_6 F_{12} Cl)$ 、および1,4-ジクロロ-F-ブタン $(n - Cl C_4 F_8 Cl)$ もまた好ましい。

【0101】

他の結合基（例えば、エステル、チオエーテル、およびアミン）を含むフルオロカーボン、フルオロカーボン-炭化水素化合物、およびハロゲン化フルオロケミカルもまた、本発明における懸濁物媒体としての使用に適切である。例えば、一般式 $C_n F_{2n+1} O C_m F_{2m+1}$ 、または $C_n F_{2n+1} CH = CH C_m F_{2m+1}$ （例えば、 $C_4 F_9 CH = CH C_4 F_9$ （F-44E）、 $i - C_3 F_9 CH = CH C_6 F_{13}$ （F-i36E）、および $C_6 F_{13} CH = CH C_6 F_{13}$ （F-66E））（ここで n および m は、同じかまたは異なり、そして n および m は、約2～約12である）を有する化合物が、本明細書中の教示と適合性である。有用なフルオロケミカル-炭化水素ジブロックおよびトリブロック化合物は、一般式 $C_n F_{2n+1} - C_m H_{2m+1}$ および $C_n F_{2n+1} - C_m H_{2m-1}$ （ここで、 $n = 2 \sim 12$ ； $m = 2 \sim 16$ ）、または $C_p H_{2p+1} - C_n F_{2n} - C_m H_{2m+1}$ （ここで $p = 1 \sim 12$ 、 $m = 1 \sim 12$ 、および $n = 2 \sim 12$ ）を有する化合物を含む。この型の好ましい化合物は、 $C_8 F_{17} C_2 H_5$ 、 $C_6 F_{13} C_{10} H_{21}$ 、 $C_8 F_{17} C_8 H_{17}$ 、 $C_6 F_{13} CH = CH C_6 H_{13}$ 、および $C_8 F_{17} CH = CH C_{10} H_{21}$ を含む。置換エーテルまたはポリエーテル（すなわち、 $X C_n F_{2n} O C_m F_{2m} X$ 、 $X C F O C_n F_{2n} O C F_2 X$ 、ここで n および $m = 1 \sim 4$ 、 $X = Br$ 、 Cl 、または I ）、およびフルオロケミカル-炭化水素エーテルジブロックまたはトリブロック（すなわち、 $C_n F_{2n+1} - O - C_m H_{2m+1}$ 、ここで $n = 2 \sim 10$ ； $m = 2 \sim 16$ 、または $C_p H_{2p+1} - O - C_n F_{2n} - O - C_m H_{2m+1}$ 、ここで $p = 2 \sim 12$ 、 $m = 1 \sim 12$ 、および $n = 2 \sim 12$ ）もまた、 $C_n F_{2n+1} - O - C_m F_{2m} O C_p H_{2p+1}$ （ここで n 、 m 、および p は、1～12である）と同様に使用され得る。さらに、適用に依存して、ペルフルオロアルキル化エーテルまたはポリエーテルは、本願分散物と適合性であり得る。

【0102】

多環式および環式フルオロケミカル、例えば $C_{10} F_{18}$ （F-デカリンまたはペルフルオロデカリン）、ペルフルオロペルヒドロフェナントレン、ペルフルオロテトラメチルシクロヘキサン（AP-144）、およびペルフルオロ n -ブチルデカリンもまた、本発明の範囲内である。さらなる有用なフルオロケミカルは、ペルフッ化アミン、例えばF-トリプロピルアミン（「FTPA」）およびF-トリブチルアミン（「FTBA」）、F-4-メチルオクタヒドロキノリジン（「FMOQ」）、F-N-メチル-デカヒドロイソキノリン（「FMIQ」）、F-N-メチルデカヒドロキノリン（「FHQ」）、F-N-シクロヘキシルピロリジン（「FCHP」）、およびF-2-ブチルテトラヒドロフラン（「FC75」または「FC-77」）を含む。なお、他の有用なフッ化化合物は、ペルフルオロフェナントレン、ペルフルオロメチルデカリン、ペルフルオロジメチルエチルシクロヘキサン、ペルフルオロジメチルデカリン、ペルフルオロジエチルデカリン、ペルフルオロメチルアダマンタン、ペルフルオロジメチルアダマンタンを含む。ペルフルオロオクチルヒドライドのような非フッ素置換基を有する他の意図されるフルオロケミカル、および

異なる数の炭素原子を有する類似の化合物もまた有用である。当業者はさらに、他の様々に改変されたフルオロケミカルが、本適用において使用されるような、本発明における使用に適切なフルオロケミカルの広い定義内に含まれることを理解する。このように、上記の化合物の各々は、単独または他の化合物と組み合わせて、本発明の安定化分散物を形成するために使用され得る。

【0103】

懸濁物媒体として有用であり得るさらに他の特定のフルオロカーボンまたはフッ化化合物のクラスは、フルオロヘプタン、フルオロシクロヘプタン、フルオロメチルシクロヘプタン、フルオロヘキサン、フルオロシクロヘキサン、フルオロペンタン、フルオロシクロペンタン、フルオロメチルシクロペンタン、フルオロジメチルシクロペンタン、フルオロメチルシクロブタン、フルオロジメチルシクロブタン、フルオロトリメチルシクロブタン、フルオロブタン、フルオロシクロブタン、フルオロプロパン、フルオロエーテル、フルオロポリエーテル、およびフルオロトリエチルアミンを含むがこれらに限定されない。このような化合物は、一般に環境的に安全であり、そして生物学的に非反応性である。

【0104】

生体適合性流体化合物が、本発明と組み合わせて使用され得るが、選択された懸濁物媒体は、好ましくは約5気圧未満、そしてより好ましくは約2気圧未満の蒸気圧を有する。他に特定しない限り、本明細書中に引用されるすべての蒸気圧は25で測定される。他の実施態様において、好ましい懸濁物媒体化合物は、約5トル～約760トルのオーダーの蒸気圧を有し、より好ましい化合物は、約8トル～約600トルのオーダーの蒸気圧を有するが、なおより好ましい化合物は、約10トル～約350トルのオーダーの蒸気圧を有する。そのような懸濁物媒体は、圧縮空気ネブライザ、超音波ネブライザとともに使用され得るか、機械的噴霧器で使用され得、有効な通気治療を提供し得る。さらに、より揮発性の化合物は、より低い蒸気圧の成分とともに混合され、安定性をさらに改善するか、または分散された生物活性剤のバイオアベイラビリティを増強するように選択された特定の物理学的特徴を有する懸濁物媒体を提供し得る。

【0105】

本発明の他の実施態様は、周囲条件下（すなわち、1気圧）で選択された温度で沸騰する懸濁物媒体を含む。例えば、好ましい実施態様は、0より高い、5より高い、10より高い、15より高い、または20より高い温度で沸騰する懸濁物媒体化合物を含む。他の実施態様において、懸濁物媒体化合物は、25以上または30以上で沸騰し得る。なお他の実施態様において、選択された懸濁物媒体化合物は、ヒトの体温（すなわち、37）以上で、45より高い、55より高い、65より高い、75より高い、85より高い、または100より高い温度で沸騰し得る。

【0106】

本発明の安定化懸濁物または分散物は、次いで容器またはリザーバに置かれ得る選択された懸濁物媒体中への微細構造物の分散によって調製され得る。この点において、本発明の安定化調製物は、最終的な所望の分散物濃度を生じるに十分な量において成分を単に組み合わせることによって作製され得る。微細構造物は、機械的エネルギーなしに容易に分散するが、分散を補助する（例えば、超音波の補助を用いる）機械的エネルギーの適用が、安定なエマルジョンまたは逆相エマルジョンの形成について特に意図される。あるいは、成分は、単なる振盪または他の型の攪拌によって混合され得る。プロセスは、好ましくは無水条件下で実施され、懸濁物の安定性に対する湿気の任意の有害な効果を除去する。一旦形成されると、分散物は、フロキュレーションおよび沈殿に対する感受性を低減する。

【0107】

他の成分が、本発明の薬学的組成物に含まれ得ることもまた理解される。例えば、浸透圧剤、安定化剤、キレート剤、緩衝液、粘性改変剤、塩、および糖は、最大の寿命および投与の容易さのために安定化分散物を微妙に調整するために添加され得る。そのような成分は、懸濁物媒体、エマルジョンのエーテル相に直接的に添加され得るか、または分散粒子または多孔性微細構造物と会合させられ得るか、またはそれに取り込まれ得る。滅菌性、

等張性、および生体適合性のような考慮要件は、開示された組成物への従来の添加剤の使用を提供し得る。そのような薬剤の使用は、当業者に理解され、そして薬剤の特定の量、比率、および型が、過度な実験なしに実験的に決定され得る。

【0108】

本発明の安定化懸濁物または分散物は、次いで容器またはリザーバに置かれ得る選択された懸濁物媒体中への微細構造物の分散によって調製され得る。この点において、本発明の安定化調製物は、最終的な所望の分散物濃度を生じるに十分な量において成分を単に組み合わせることによって作製され得る。すなわち、調製物の成分は合わされて、呼吸性ブレンドを提供し得る。微細構造物は、機械的エネルギーなしに容易に分散するが、成分を混合するかまたは分散を補助するための、呼吸性ブレンドに対する機械的エネルギー（例えば、超音波）の適用が、意図される。あるいは、成分は、単なる振盪または他の型の攪拌によって混合され得る。プロセスは、好ましくは無水条件下で実施され、懸濁物の安定性に対する湿気の任意の有害な効果を除去する。一旦形成されると、分散物は、フロキュレーションおよび沈殿に対する感受性を低減する。

10

【0109】

従来の薬学的装置および方法論が、開示された分散物の生成の間に使用され得ることが理解される。例えば、市販のスプレー乾燥装置および混合装置が使用されて、多孔性微細構造および所望の懸濁物が形成され得る。従って、当業者は、本開示を所有する場合の商業規模における本発明の薬学的分散物の製造において、ほとんどトラブルを有さないことが提示される。

20

【0110】

本発明の安定化調製物は、医師または他の健康管理の専門家に、滅菌で、予め包装されて、またはキットの形態で有利に供給され得ることがさらに理解される。より詳細には、処方物は、投与準備のできた安定な多孔性分散物として、または成分を混合する準備のされた別々の物として供給され得る。使用準備形態で提供される場合、分散物は、単回使用の容器またはリザーバ中（例えば、2～3ミリリットルの分散物を含有するガラスバイアル中）、ならびに複数回使用の容器またはリザーバ中に包装され得る。個々の成分として（例えば、粉末化ミクロスフェアとして、そしてニートな懸濁物媒体として）提供される場合、次いで安定化調製物は、指示されるように容器の内容物を単に組み合わせることによって、使用前のいずれかの時点で形成され得る。例えば、小容量の濃縮分散物は、液体通気におけるその使用の前に、大用量のニート（neat）フルオロカーボン中希釈され得る。さらに、開示された調製物の優れた安定性に起因して、そのようなキットは、多くの混合の準備をされた物、または使用者が特定の徴候についての治療用レジメを容易に選択し得るかまたは改変し得るように、単回使用形態であらかじめパッケージされた分散物を含み得る。この点において、容器の各々に、分散物の直接取出のための中隔と、または適切なチューブ、カニューレ、ルアーフィッティングなどと、人工呼吸器または気管内装置と関連して取り付けられ得る。そのようなキットは、調製物の投与のために、必要に応じて気管支鏡または気管内装置（もしくはその構成要素）を含み得ることもまた理解される。

30

【0111】

生物活性剤の投与は、軽度、中程度、もしくは重度、急性もしくは慢性の症状の処置のため、または予防処置について示され得る。さらに、生物活性剤は、局所的または全身性の状態または障害を処置するために投与され得る。この点において、1つの特に好ましい実施態様は、生物活性剤の全身性投与（例えば、肺気道を介する患者の体循環への送達）を含む。投与される正確な用量は、患者の年齢および状態、使用される特定の医薬、および投与頻度に依存し、そして最終的には担当の医師の判断下にあることが理解される。生物活性剤の組み合わせを含む分散物が投与される場合、各剤の用量は、一般に、単独で 사용되는場合の各剤について使用される用量である。

40

【0112】

生物活性化合物の直接投与は、とりわけ肺の疾患部分の乏しい血液循環が静脈内薬物送達

50

の有効性を減少させる肺障害の処置に特に効果的である。従って、肺に投与された安定化分散物は、以下のような障害の処置および／または診断における有用性を立証し得る：呼吸窮迫症候群、急性呼吸窮迫症候群、肺挫傷、潜水夫肺（divers lung）、外傷後呼吸窮迫症、手術後無気肺、敗血症性ショック、多発性器官不全、メンデルソン疾患、閉鎖性肺疾患、肺炎、肺水腫、障害性肺循環、嚢胞性線維症、および肺ガン。この点において、安定化分散物は、好ましくは、部分的液体通気または全液体通気と組み合わせて使用される。さらに、本発明は、生理学的に受容可能な気体（例えば、酸化窒素または酸素）の治療的に有効な量を、投与の前、間、または後に、薬学的微細分散物に導入することをさらに含む。

【0113】

本明細書を通して議論したように、本発明の組成物は、肺送達導管を用いて肺に投与され得る。当業者は、本明細書中で用いられる用語「肺送達導管」は、幅広い意味で、肺における液体の点滴注入または投与を提供する任意のデバイスまたは装置あるいはその構成要素を含むと解釈されるべきであることを理解する。この点において、肺送達導管または送達導管は、それが必要な患者の肺気道の少なくとも一部への開示された分散物の投与または点滴注入を提供する、任意の穴、管腔、カテーテル、チューブ、導管、シリンジ、アクチュエータ、マウスピース、気管内チューブ、または気管支鏡を意味することに適用されるべきである。送達導管は、液体人工呼吸器またはガス呼吸器と関連していてもしていなくてもよいことが理解される。特に好ましい実施態様において、送達導管は、気管内チューブまたは気管支鏡を含むべきである。

【0114】

従って、液体用量点滴注入は、好ましくは、適切な懸濁物媒体中の多孔性微細構造の、気管内チューブを通じて挿管された患者への、または気管支鏡を介して無呼吸患者への点滴注入を含む。他の実施態様は、開示された分散物の咽喉への直接投与を含む。すなわち、本発明の処方物は、標準的なチューブおよび／またはシリンジを用いて、ボラスとして患者の肺に「滴らし」得る。本明細書に、本発明の分散物が通気された患者（例えば、機械的人工呼吸器に接続された患者）または通気されていない患者（例えば、自発呼吸を受けている患者）に投与され得ることが強調されなければならない。従って、好ましい実施態様において、本発明の方法および系は、機械的人口呼吸器の使用または包含を含み得る。さらに、本発明の安定化分散物はまた、肺中の破片を除去するための洗浄剤として、または診断用洗浄手順のために使用され得る。いずれにしても、液体（特に、フルオロケミカル）の患者の肺への導入は周知であり、そして過度の実験なしで、本発明に関する当業者によって達成され得る。

【0115】

本発明に関連して、開示された分散物は、好ましくは、哺乳動物の肺気道の少なくとも一部に直接投与されることが理解される。本明細書中使用される用語「直接点滴注入」または「直接投与」は、哺乳動物の肺腔への安定化分散物の導入を意味することに適用されるべきである。すなわち、分散物は、好ましくは、患者の気管を通じて投与され、そして液体として肺に投与される。分散物は、エアロゾルまたは噴霧化液体の形態で投与され得るが、それらは好ましくは、送達導管を通過して肺気道に比較的自由に流れる液体の容量として導入される。この点において、分散物の流れは、重力に補助され得るか、またはポンプを通じてのような誘導された圧力もしくはシリンジプランジャーの圧縮によって提供され得る。いずれにしても、投与される分散物の量は、フローメーターのような機械的デバイスによって、または目視検査によってモニターされ得る。

【0116】

液体通気（部分的または全体）は、生理学的気体交換の促進のための、肺への呼吸促進因子（代表的には、フルオロケミカル）の導入を含むことがさらに理解される。部分的液体人工呼吸器のために、患者は、好ましくは、液体の肺導入の後に、機械的人工呼吸器を用いて通気される。本明細書中の教示に従って、呼吸促進因子は、安定化分散物を含み得る。例えば、ペニシリンを含む多孔性微細構造は、ペルフルオロオクチルブロミド中に懸濁

10

20

30

40

50

されて、液体通気に使用され得る安定化分散物を提供し得る。次いで、この分散物は、機能的残留能力（FRC）までの任意の容量で、以下の米国特許に記載のように患者の肺に投与され得る：米国特許第5,562,608号、同第5,437,272号、同第5,490,498号、同第5,667,809号、同第5,770,585号、および同第5,540,225号（これらの各々を、本明細書中で参考として援用する）。

【0117】

あるいは、濃縮されているが比較的安定な分散物は、2～3ミリリットル以下のオーダーの全容量を有する単回用量立体配置中にパッケージされ得る。比較的少ない用量が、肺に直接投与されることが理解される。しかし、好ましい実施態様において、この濃縮された分散物は、肺への導入の前に、ニート呼吸促進因子（これは、懸濁物媒体と同じであり得るか異なり得る）のより大容量と混合され得る。なお他の実施態様において、濃縮された分散物は、すでに呼吸促進因子を含む患者の肺に直接投与され得る。すなわち、部分的液体通気を受けている挿管された患者のために、生物活性剤懸濁物は、存在する容量のフルオロケミカルにトップロードされ得る。これらの場合の各々において、呼吸促進因子および/または懸濁物媒体は、肺膜における生物活性多孔性ミクロスフェアの効率的な分散および沈着を提供する。

【0118】

より詳細には、比較的無水環境であり得る（すなわち、フルオロケミカル中）生物活性剤の投与を提供することによって、この薬剤の生理学的取り込みは、劇的に増加し得る。このことは特に、リン脂質のような肺界面活性物質にあてはまる。以下の実施例XIVでより詳細に議論されるように、界面活性物質の吸着時間は、水溶液とは反対のフルオロケミカルによって、濡れた表面（肺膜）と接触させる場合、指数関数的に減少する。このことは、無水懸濁物媒体からの界面活性物質の水性環境への吸着が、熱力学的に非常に都合よいからである。対照的に、界面活性物質が、一方の水性媒体から別の水性媒体に移動する場合、大きな駆動力は存在しない。従って、本発明の特に好ましい実施態様は、フルオロケミカル懸濁物媒体に分布する天然または合成界面活性物質と関連するか、または取り込む、多孔性微細構造を含む。

【0119】

安定化分散物は、患者の肺の機能的残留能力まで投与され得るが、選択された実施態様は、非常に少ない容量（例えば、ミリリットル以下のオーダーで）の肺投与を含む。例えば、処置されるべき障害に依存して、投与される容量は、1、3、5、10、20、50、100、200、または500ミリリットルのオーダーであり得る。好ましい実施態様において、液体容量は、0.25または0.5%未満のFRCである。特に好ましい実施態様について、液体容量は、0.1%FRC以下である。比較的低い容量の安定化分散物の投与に関して、懸濁媒体（特に、フルオロケミカル）の水和性および拡散性特徴は、肺中の生物活性剤の寄与さえ促進する。しかし、他の実施態様において、0.5%を越え、0.75%を越え、または0.9%FRCを越える容量の懸濁物を投与することが好ましい。いずれにしても、本明細書中に開示されるようなLD1処置は、機械的人工呼吸器における臨床的に病気の患者のための新たな代替を示し、そして気管支鏡投与を伴うあまり病気でない患者の処置のためのドアを開ける。

【0120】

本発明の安定化分散物は、生物活性剤の肺投与に特に適切であるが、それらはまた、身体の任意の場所への化合物の局所または全身性投与に使用され得る。従って、好ましい実施態様において、処方物は、以下を含むがこれらに限定されない多数の異なる経路を用いて投与され得ることが強調されるべきである：胃腸管、呼吸管、局所的、筋肉内的、腹腔内的、鼻腔的、経膈的、直腸的、経耳的、経口的、または経眼的。より一般には、本発明の安定化分散物は、局所的に薬剤を送達するため、または肺ではない体腔への投与によって使用され得る。好ましい実施態様において、体腔は、以下からなる群から選択される：腹膜、剝動脈腔、直腸、尿道、胃腸管、鼻腔、膈、聴覚道、口腔、頬嚢、および胸膜。他の指標の中には、適切な生物活性剤（例えば、抗菌剤または抗炎症剤）を含む安定化分散物

が使用されて、眼の感染、副鼻腔炎、聴覚導管の感染、および胃腸管の感染または障害さえ、処置し得る。後者に関して、本発明の分散物が使用されて、*H. pylori* 感染または他の潰瘍関連障害の処置のために、薬学的化合物を胃の内側に選択的に送達し得る。

【0121】

上記の説明は、以下の実施例を参照にしてより十分に理解される。しかし、そのような実施例は、本発明を実施する好ましい方法の単なる例示であり、そして本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。

【0122】

(I：硫酸ゲンタマイシンの中空多孔性粒子のスプレー乾燥による調製)

40 ~ 60 ml の以下の溶液を、スプレー乾燥のために調製した：

50 % w/w 水素化ホスファチジルコリン、E-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen Germany)

50 % w/w 硫酸ゲンタマイシン (Amresco, Solon, OH) ペルフルオロオクチルブロミド、ペルフルブロン (perflubron) (NMK, Japan)

脱イオン水。

【0123】

硫酸ゲンタマイシンを含む多孔性微細構造を、B-191 Mini Spray-Drier (Buechi, Flawil, Switzerland) を用いるスプレー乾燥技術によって、以下の条件で調製した；吸入：100 %、入口温度：85 °C；出口温度：61 °C；供給ポンプ：10 %；N₂流：2,800 L/hr。粉末多孔性におけるバリエーションを、発泡剤濃度の関数として試験した。

【0124】

1 : 1 w/w 比のホスファチジルコリン (PC) を含むペルフルオロオクチルブロミドの水中フルオロカーボンエマルジョン、および硫酸ゲンタマイシンを、PFC / PC 比のみを変化させて調製した。1.3 g の水素化卵ホスファチジルコリンを、Ultra-Turrax ミキサー (T-25 型) を用いて、8000 rpm にて 2 ~ 5 分間 (T = 60 ~ 70 °C)、25 ml の脱イオン水中に分散した。0 ~ 40 g の範囲のペルフルブロンを、混合の間に滴下した (T = 60 ~ 70 °C)。添加を完了した後、水中フルオロカーボンエマルジョンを、さらに 4 分以上の間混合した。次いで、得られた粗製エマルジョンを、Avestin (Ottawa, Canada) ホモジナイザーを用いて高圧下で、15,000 psi にて 5 回通過させて均質化した。硫酸ゲンタマイシンを、約 4 ~ 5 mL の脱イオン水に溶解し、続いて、スプレー乾燥プロセスの直前にペルフルブロンエマルジョンと混合した。次に、ゲンタマイシン粉末を、上記の条件を用いて、スプレー乾燥によって得た。遊離の流出した淡黄色粉末を、全てのペルフルブロン含有処方物について得た。種々の処方物の各々についての収率は、35 % ~ 60 % の範囲であった。

【0125】

(II：硫酸ゲンタマイシンのスプレー乾燥した粉末の形態学)

実施例 I で得られたサンプルの、粉末形態学、多孔性の程度、および産生収率の強力な依存性を、走査型電子顕微鏡 (SEM) によって、PFC / PC 比の関数として観察した。顕微鏡写真において、多孔性および表面粗度は、発泡剤の濃度に非常に依存することが見出され、ここで孔の表面粗度、数およびサイズは、増加する PFC / PC 比とともに増加した。例えば、ペルフルオロオクチルブロミドを欠く処方物は、非常に凝集されかつ容易にガラスバイアルの表面に接着するようである微細構造を産生した。同様に、平滑で球状の形状をした微粒子を、比較的少量 (PFC / PC 比 = 1.1 または 2.2) の発泡剤を使用した場合に得た。しかし、PFC / PC 比が増加するにつれて、多孔性および表面粗度は劇的に増加した。

【0126】

透過型電子顕微鏡 (TEM) によって明らかにされたように、粒子の断面は、微細構造の中空性質はまた、さらなる発泡剤の取り込みによって増強されたことを明らかにした。こ

10

20

30

40

50

の点において、得られた多孔性微細構造の中空性質および壁厚の両方は、選択した発泡剤の濃度に大きく依存するようであった。すなわち、調製物の中空性質は増加するようであり、そして粒子壁の厚さは、PFC/PC比が増加するにつれて減少するようであった。実質的に、非多孔性の比較的固体の構造を、フルオロカーボン発泡剤をわずかに含むかまたは全く含まない処方物から得た。逆に、約45の比較的高いPFC/PC比を用いて生成した多孔性微細構造は、約43.5~261nmの範囲の比較的薄い壁を有する非常に中空であることが判明した。本明細書における教示と一致して、両方のタイプの粒子は、本発明における使用に適合する。

【0127】

(III：硫酸アルブテロールの中空多孔性粒子のスプレー乾燥による調製)

中空多孔性硫酸アルブテロール粒子を、B-191 Mini Spray-Drier (Buechi, Flawil, Switzerland)を用いるスプレー乾燥技術によって、以下のスプレー条件で調製した；吸入：100%、入口温度：85；出口温度：61；供給ポンプ：10%；N₂流；2,800 L/hr。供給溶液を、スプレー乾燥の直前に、2つの溶液AおよびBを混合することによって調製した。

【0128】

溶液A：20gの水を使用して、1gの硫酸アルブテロール (Accurate Chemical, Westbury, NY) および0.021gのボロキサマー188 NFグレード (BASF, Mount Olive, NJ) を溶解した。

【0129】

溶液B：リン脂質によって安定化した水中フルオロカーボンエマルジョンを、以下の様式で調製した。1gのリン脂質EPC・100・3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Germany) を、150gの温脱イオン水 (T=50~60) 中で、Ultra-Turrax ミキサー (T-25型) を用いて、8000rpmにて2~5分間 (T=60~70) 均質化した。25gのペルフルオロオクチルブロミド (Atochem, Paris, France) を、混合の間に滴下した。フルオロカーボンを添加した後、エマルジョンを4分以上の間混合した。次いで、得られた粗製エマルジョンを、高圧ホモジナイザー (Avestin, Ottawa, Canada) に、18,000psiにて5回通過させた。

【0130】

溶液AおよびBをあわせ、そして上記の条件下でスプレードライヤーにかけた。遊離の流出した白色粉末を、遠心分離機にて回収した。中空多孔性硫酸アルブテロール粒子は、飛行時間分析法 (Aerosizer, Amherst Process Instruments, Amherst, MA) によって決定されたように、 $1.18 \pm 1.42 \mu\text{m}$ の容量加重平均空気力学的直径を有した。走査型電子顕微鏡 (SEM) 分析は、粉末が球状かつ高度に多孔性であることを示した。粉末のタップ密度が、 0.1 g/cm^3 未満であることを決定した。

【0131】

この前述の実施例は、多数の薬学的薬剤のいずれか1つを有効に取り込み得る薬物送達プラットフォームとして、本発明の固有の多様性を例示するのに役立つ。この原理は、次の実施例においてさらに例示される。

【0132】

(IV：長鎖/短鎖リン脂質および硫酸アルブテロールの混合物を含む多孔性微粒子微細構造の形成)

スプレー乾燥のための分散物を、1gのDSPCを、100mgの短鎖リン脂質であるジオクチルホスファチジルコリン (DOPC) (Avanti Polar Lipid, Alabaster, Alabama) を用いて分散したことを除いて、上記実施例IIIに記載のように調製した。スプレー供給の組成を、すぐ下の表2に示した。得られた収率は、50%であった。

【0133】

【表 2】

スプレー供給の組成

成分	量
ジステロイルホスファチジルコリン (DSPC)	1 g
ジオクタノイルホスファチジルコリン (DOPC)	0.1 g
硫酸アルブテロール	1 g
ペルフルオロヘキサン	1 g
水	60 g

10

(V: クロモリンナトリウムの中空多孔性粒子のスプレー乾燥による調製) クロモリンナトリウムを含む多孔性微細構造を、B-191 Mini Spray-Drier (Buechi, Flawil, Switzerland) を用いるスプレー乾燥技術によって、以下のスプレー条件下で調製した; 吸入: 100%; 入口温度: 85; 出口温度: 61; 供給ポンプ: 10%; N_2 流; 2,800 L/hr. 供給溶液を、スプレー乾燥の直前に、2つの溶液AおよびBを混合することによって調製した。

20

【0134】

溶液A: 20 gの水を使用して、1 gのクロモリンナトリウム (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) および0.021 gのポロキサマー188 NFグレード (BASF, Mount Olive, NJ) を溶解した。

【0135】

溶液B: リン脂質によって安定化した水中フルオロカーボンエマルジョンを、以下の様式で調製した。1 gのリン脂質EPC-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Germany) を、150 gの温脱イオン水 ($T=50\sim60$) 中で、Ultra-Turrax ミキサー (T-25型) を用いて、8000 rpmにて2~5分間 ($T=60\sim70$) 均質化した。27 gのペルフルオロデカリン (Air Products, Allentown, PA) を、混合の間に滴下した。フルオロカーボンを添加した後、エマルジョンを少なくとも4分間混合した。次いで、得られた粗製エマルジョンを、高圧ホモジナイザー (Avestin, Ottawa, Canada) に、18,000 psiにて5回通過させた。

30

【0136】

溶液AおよびBをあわせ、そして上記の条件下でスプレードライヤーにかけた。遊離の流出した淡黄色粉末を、遠心分離機にて回収した。中空多孔性クロモリンナトリウム粒子は、飛行時間分析法 (Aerosizer, Amherst Process Instruments, Amherst, MA) によって決定されたように、 $1.23\pm 1.31\ \mu\text{m}$ の容量加重平均空気力学的直径を有した。走査型電子顕微鏡 (SEM) 分析は、粉末が中空かつ多孔性の両方であることを示した。粉末のタップ密度が、 $0.1\ \text{g/cm}^3$ 未満であることを決定した。

40

【0137】

(VI: BDPの中空多孔性粒子のスプレー乾燥による調製) ベクロメタゾンジプロピオネート (BDP) 粒子を含む多孔性微細構造を、B-191 Mini Spray-Drier (Buechi, Flawil, Switzerland) を用いるスプレー乾燥技術によって、以下のスプレー条件下で調製した; 吸入: 100%; 入口温度: 85; 出口温度: 61; 供給ポンプ: 10%; N_2 流; 2,800 L/hr. 供給ストックを、スプレー乾燥の直前に、0.11 gのラクトースを水中フルオロカーボンエマルジョンと混合することによって調製した。エマルジョンを、

50

以下に記載の技術によって調製した。

【0138】

74mgのBDP(Sigma, Chemical Co., St. Louis, MO)、0.5gのEPC・100・3(Lipoid KG, Ludwigshafen, Germany)、15mgのオレイン酸ナトリウム(Sigma)、および7mgのポロキサマー188(BASF, Mount Olive, NJ)を、2mlの温メタノールに溶解した。次いで、このメタノールをエバポレートして、リン脂質/ステロイド混合物の薄いフィルムを得た。次いで、リン脂質/ステロイド混合物を、64gの温脱イオン水($T = 50 \sim 60$)中に、Ultra-Turraxミキサー(T-25型)を用いて、8000rpmにて2~5分間($T = 60 \sim 70$)分散した。8gのペルフルブロン(Atocchem, Paris, France)を、混合の間に滴下した。添加を完了した後、エマルジョンを4分以上の間さらに混合した。次いで、得られた粗製エマルジョンを、高圧ホモジナイザー(Avestin, Ottawa, Canada)に、18,000psiにて5回通過させた。次いで、このエマルジョンを使用して、上記のようにスプレー乾燥した供給ストックを形成した。遊離の流出した白色粉末を、遠心分離機で回収した。中空多孔性BDP粒子は、 0.1 g/cm^3 未満のタップ密度を有した。

10

【0139】

(VII: TAAの中空多孔性粒子のスプレー乾燥による調製)

トリアムシノロンアセトニド(toriamcinolone acetonide)(TAA)粒子を含む多孔性微細構造を、B-191 Mini Spray-Drier(Buechi, Flawil, Switzerland)を用いるスプレー乾燥技術によって、以下のスプレー条件下で調製した: 吸入: 100%、入口温度: 85; 出口温度: 61; 供給ポンプ: 10%; N_2 流; 2,800 L/hr。供給ストックを、スプレー乾燥の直前に、0.57gのラクトースを水中フルオロカーボンエマルジョンと混合することによって調製した。エマルジョンを、以下に記載の技術によって調製した。

20

【0140】

100mgのTAA(Sigma, Chemical Co., St. Louis, MO)、0.56gのEPC・100・3(Lipoid KG, Ludwigshafen, Germany)、25mgのオレイン酸ナトリウム(Sigma)、および13mgのポロキサマー188(BASF, Mount Olive, NJ)を、2mlの温メタノールに溶解した。次いで、このメタノールをエバポレートして、リン脂質/ステロイド混合物の薄いフィルムを得た。次いで、リン脂質/ステロイド混合物を、64gの温脱イオン水($T = 50 \sim 60$)中に、Ultra-Turraxミキサー(T-25型)を用いて、8000rpmにて2~5分間($T = 60 \sim 70$)分散した。8gのペルフルブロン(Atocchem, Paris, France)を、混合の間に滴下した。フルオロカーボンを添加した後、エマルジョンを少なくとも4分間混合した。次いで、得られた粗製エマルジョンを、高圧ホモジナイザー(Avestin, Ottawa, Canada)に、18,000psiにて5回通過させた。次いで、このエマルジョンを使用して、上記のようにスプレー乾燥した供給ストックを形成した。遊離の流出した白色粉末を、遠心分離機で回収した。中空多孔性TAA粒子は、 0.1 g/cm^3 未満のタップ密度を有した。

30

40

【0141】

(VIII: DNase Iの中空多孔性粒子のスプレー乾燥による調製)

中空多孔性DNase I粒子を、B-191 Mini Spray-Drier(Buechi, Flawil, Switzerland)を用いるスプレー乾燥技術によって、以下の条件で調製した: 吸引: 100%、入口温度: 85; 出口温度: 61; 供給ポンプ: 10%; N_2 流; 2,800 L/hr。供給物を、スプレー乾燥の直前に、2つの溶液AおよびBを混合することによって調製した。

50

【0142】

溶液A：20gの水を使用して、0.5grのヒト膵臓DNase I (Calbiochem, San Diego CA) および0.012gのポロキサマー188NFグレード (BASF, Mount Olive, NJ) を溶解した。

【0143】

溶液B：リン脂質によって安定化した水中フルオロカーボンエマルジョンを、以下の様式で調製した。リン脂質として0.52gのEPC・100・3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Germany) を、87gの温脱イオン水 (T = 50 ~ 60) 中で、Ultra-Turrax ミキサー (T - 25型) を用いて、8000 rpmにて2 ~ 5分間 (T = 60 から70) 均質化した。13gのペルフルブロン (Attochem, Paris, France) を、混合の間に滴下した。フルオロカーボンを添加した後、エマルジョンを少なくとも4分間混合した。次いで、得られた粗製エマルジョンを、高圧ホモジナイザー (Avestin, Ottawa, Canada) に、18,000 psiにて5回通過させた。

【0144】

溶液AおよびBをあわせ、そして上記の条件下でスプレードライヤーにかけた。遊離の流出した淡黄色粉末を、遠心分離機にて回収した。中空多孔性DNase I粒子は、飛行時間分析法 (Aerosizer, Amherst Process Instruments, Amherst, MA) によって決定されたように、 $1.29 \pm 1.40 \mu\text{m}$ の容量加重平均空気力学的直径を有した。走査型電子顕微鏡 (SEM) 分析は、粉末が中空かつ多孔性の両方であることを示した。粉末のタップ密度が、 0.1 g/cm^3 未満であることを決定した。

【0145】

この前述の実施例は、種々の生物活性剤との本発明の驚くべき適合性をさらに例示する。すなわち、ステロイドのような比較的小さい頑丈な化合物に加えて、本発明の調製物を、ペプチド、タンパク質および遺伝物質のようなより大きな壊れやすい分子を有効に取り込むために処方し得る。

【0146】

(IX：水中気体エマルジョンをスプレー乾燥することによる中空多孔性粉末の調製)
以下の溶液を、注入のために水を用いて調製した：

溶液1：

3.9% w/v m-HESヒドロキシエチルデンプン (Ajinomoto, Tokyo, JAPAN)

3.25% w/v 塩化ナトリウム (Mallinckrodt, St. Louis, MO)

2.83% w/v リン酸ナトリウム (二塩基酸) (Mallinckrodt, St. Louis, MO)

0.42% w/v リン酸ナトリウム (一塩基酸) (Mallinckrodt, St. Louis, MO)

溶液2：

0.45% w/v ポロキサマー188 (BASF, Mount Olive, NJ)

1.35% w/v 水素化卵ホスファチジルコリン、EPC-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Germany)。

【0147】

溶液1の成分を、攪拌プレートを用いて温水中に溶解した。溶液2中の界面活性物質を、高せん断ミキサーを用いて水中に分散した。スプレー乾燥前の乳化および窒素での飽和の後に、溶液をあわせた。

【0148】

得られた乾燥した遊離の流出した中空球状産物は、 $2.6 \pm 1.5 \mu\text{m}$ の平均粒子直径を

有した。肺界面活性物質の置換または増強のために使用し得る粒子は、SEMによって決定されたように、球状かつ多孔性であった。

【0149】

本実施例は、広範な種々の発泡剤（ここでは窒素）を、所望の形態学を示す微細構造を提供するために使用し得ることを例示する。実際、本発明の主な利点の1つは、形成条件を変更して、生物学的活性（すなわち、タンパク質または肺界面活性物質を用いる）を保存する能力、または選択された多孔性を有する微細構造を生成する能力である。

【0150】

（X：アンピシリンを含む多孔性微細構造粉末の調製）

以下の材料を得、そして供給ストックを提供するために使用した：

20% w/w アンピシリン、Biotechグレード（Fisher Scientific, Pittsburgh, PA）

14.38% w/w ヒドロキシエチルデンプン（Ajinomoto, Japan）

65.62% w/w ジパルミトイルホスファチジルコリン（Genzyme, Cambridge, MA）

ペルフルオロヘキサン（3M, St, Paul, MN）

脱イオン水。

【0151】

ヒドロキシエチルデンプン（HES；0.9 g）およびジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC；4.11 g）を、Ultra-Turraxミキサー（T-25型）を用いて、10,000 rpmにて約2分間（ $T = 45 \sim 50$ ）、75 mlの脱イオン水中に分散した。得られたDPPC/HES分散液を、氷浴中で冷却した。アンピシリン（1.25 g）を添加し、そして1分間混合させた（ $T = 5 \sim 10$ ）。次いで、ペルフルオロヘキサン（PFH、4.11 g）を、混合の間に滴下した（ $T = 5 \sim 10$ ）。添加が完了した後、水中PFHエマルジョンを、Ultra-Turrax上で、全部で4分以上の間混合した。

【0152】

アンピシリンを含む多孔性微細構造粉末を、アンピシリン含有エマルジョンを5.5 ml/分の速度でスプレー乾燥することによって得た（Buechi, 191 Mini Spray Dryer, Switzerland）。スプレードライヤーの入口および出口温度は、それぞれ、90 および55 であった。噴霧化空気および吸引流は、それぞれ、1,800 L/hrおよび100%であった。多孔性マイクロスフェアを含む遊離の流出した白色粉末を得た。

【0153】

（XI：インシュリンを含む多孔性微細構造粉末の調製）

以下の材料を得、そして供給ストックを提供するために使用した：

0.0045% w/w ヒトインシュリン（Calbiochem, San Diego, CA）

17.96% w/w ヒドロキシエチルデンプン（Ajinomoto, Japan）

82.04% w/w ジパルミトイルホスファチジルコリン（Genzyme, Cambridge, MA）

ペルフルオロヘキサン（3M, St, Paul, MN）

脱イオン水。

【0154】

ヒドロキシエチルデンプン（HES；1.35 g）およびジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC；6.16 g）を、Ultra-Turraxミキサー（T-25型）を用いて、10,000 rpmにて約2分間（ $T = 45 \sim 50$ ）、100 mlの脱イオン水中に分散した。次いで、得られたDPPC/HES分散物を、氷浴中で冷却した。インシュリン（3.4 mg）を添加し、そして1分間混合させた（ $T = 5 \sim 10$ ）。次いで、ペルフルオロヘキサン（PFH、6.16 g）を、混合の間に滴下した（ $T = 5 \sim 1$

10

20

30

40

50

0)。添加が完了した後、得られた水中PFHエマルジョンを、Ultra-Turraxを用いて、全体で4分以上の間混合した。インシュリン微細構造粉末を、Buechi 191型ミニスプレードライヤー(Buechi, Switzerland)を用いて得た。インシュリン含有エマルジョンを、5.5ml/分での速度で供給した。スプレードライヤーの入口および出口温度は、それぞれ、80 および45 であった。噴霧化空気および吸引流は、それぞれ、1,800L/hrおよび100%であった。多孔性マイクロシェラを含む遊離の流出した白色粉末を得た。

【0155】

(XII: 蛍光標識化多孔性微細構造粉末のスプレー乾燥による調製)

以下の材料を得、そして供給ストックを製造するために使用した:

0.2%w/w ニトロベンゾイルジオールホスファチジルコリン(Avanti Polar Lipids, Alabaster, AL)

17.6%w/w ヒドロキシエチルデンブun(Ajinomoto, Japan)

82.2%w/w ジパルミトイルホスファチジルコリン(Genzyme, Cambridge, MA)

ペルフルオロヘキサン(3M, St. Paul, MN)

脱イオン水。

【0156】

ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC; 1g)およびニトロベンゾイルジオールホスファチジルコリン(NBD-PC; 10mg)を、4mlのクロロホルムに溶解した。次いで、クロロホルムを、Savant Speed Vac(SC200型)を用いて除去した。次いで、ヒドロキシエチルデンブun(HES; 0.9g)、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC; 3.19g)および75mlの脱イオン水を、DPPC/NBD-PC薄層フィルムに添加した。次いで、界面活性物質およびデンブunを、水相中に、Ultra-Turraxミキサー(T-25型)を用いて、10,000rpmにて約2分間分散した(T=45~50)。得られたNBD-PC/DPPC/HES分散液を、氷浴で冷却した。次いで、ペルフルオロヘキサン(PFH、4.11g)を、混合の間に滴下した(T=5~10)。添加が完了した後、得られた水中PFHエマルジョンを、Ultra-Turrax上で、4分以上のさらなる時間混合した。蛍光標識したマイクロシェル(microshell)粉末を、スプレー乾燥(Buechi, 191 Mini Spray Dryer, Switzerland)によって得た。NBD-PC/DPPC/HESを含むエマルジョンを、5.5ml/分の速度で供給した。スプレードライヤーの入口および出口温度は、それぞれ、100 および65 であった。噴霧化空気および吸引流は、それぞれ、1,800L/hrおよび100%であった。多孔性微細構造物を含む遊離の流出した淡黄色粉末を得た。

【0157】

(XIII: 肺界面活性物質のインビトロ活性におけるスプレー乾燥の効果)

スプレー乾燥した肺界面活性物質調製物の、脈動気泡の低い表面張力を下げる活性を、ニートな肺界面活性物質調製物と比較した。ウシ由来の肺界面活性物質であるAlveofact(Thomae, Biberach, Germany)およびスプレー乾燥した肺界面活性物質含有マイクロシェルを、10mg/mlの濃度で、通常の生理食塩水中に溶解し、そして37 にて15分間インキュベートした。分析の前に、界面活性物質試験溶液を、Vortexミキサーを用いて30分間強力に振盪した。このサンプルを、その表面特性について、Pulsating Bubble Surfactometer(EC-PBS-B型、Electronics, Amherst, NY)を用いて37 にて、製造業者の説明書に従って分析した。界面活性物質溶液を、最小気泡直径にて10秒間吸着させ、そして気泡サイクルを、自動モード(20サイクル/分)で実施した。各実験について、測定を、最初に約10サイクル行い、次いで2、4、および6分にて再び行った。

【0158】

ニートな界面活性物質懸濁物とスプレー乾燥した界面活性物質懸濁物との間で観察された主な差異は、それらが気泡表面に吸着し、そして従って張力を低下させる速度である。スプレー乾燥した材料は、Alveofact サンプルについての1サイクルと比較して、低い表面張力を達成するのに6サイクルを必要とした。しかし、最大時の張力の程度および最小気泡直径は、ほぼ同じであることを見出した。

【0159】

Alveofact 分散について、張力は、最初のサイクルにおいて、最大直径で 32 mN/m から最小で 4 mN/m まで減少した。さらなる脈動を用いて、定常状態の振動を、最大張力_{max} 33 mN/m および最小張力_{min} $0 \sim 1 \text{ mN/m}$ で達成した。スプレー乾燥した肺マイクロシエル分散液について、張力は、最初のサイクルにおいて、最大直径で 36 mN/m から最小で 16 mN/m まで減少した。第6の脈動までに、_{max} および _{min} は、それぞれ、 36 および 2 mN/m であった。ニートな Alveofact およびスプレー乾燥した肺界面活性物質の両方の多孔性微細構造は、Notter; (R. H. Notter, Surfactant Replacement Therapy, (D. H. Shapiro および R. H. Notter 編) Alan R. Liss, New York, 1989) によって概要を述べられたような生理的に有効な肺界面活性物質についての肺界面活性物質の最大および最小表面張力の要求を満たし、これらの値は、それぞれ、 35 から約 5 mN/m の範囲にあるべきである。この実施例は、本発明の組成物および方法が、患者において、肺界面活性物質の置換または増強に特に有用であることを例示する。

【0160】

(実施例XIV: PFCにおけるスプレー乾燥したマイクロシエルの迅速な拡散)

本発明に従って形成した安定化分散物は、肺空気/水界面で、増強された界面活性物質拡散を提供する。この点において、ジミリストイルホスファチジルコリンの平衡表面張力は約 22 mN/m である。水性ベースのリポソームは、 1800 秒後に水溶液の表面張力が有意に減少されていないという事実によって証明されるように、空気/水界面で非常にゆっくり吸着される。リポソームについての遅い吸着は、水相を通るDMPCの遅い分子拡散に起因する。驚くべきことに、乾燥多孔性微細構造の形態でペルフルブロン(PFOB)中に懸濁されたDMPCの吸着は、非常に早く、数秒以内に平衡値まで表面張力を減少する。この迅速な拡散および表面張力の減少は、多孔性微細構造を湿潤肺膜と接触させることによって生じる指標である。より詳細には、本実施例は、開示された安定化分散物が、肺表面活性物質の有効な送達、および液体用量点滴注入による肺への薬物の有効な送達を提供する。

【0161】

(XV: LDI対IMによる投与後のインシュリンおよびグルコースについての薬物動態学)

実施例XIに記載したインシュリン処方物を、液体用量点滴注入(ペルフルブロン 4.5 ml/kg 中 0.86 IU)および筋肉内(IM)によって、絶食ウサギに投与した。LDI投与の場合、ウサギを麻酔し、挿管し、人工呼吸器を配置し、そしてそれらの肺を、約 4.5 ml/kg のペルフルブロンを用いて滴下した。次いで、インシュリンの中空多孔性マイクロスフェア処方物を、 0.86 IU/kg の用量では、肺の存在するペルフルブロンに、最小ペルフルブロン容量でトップロードした。コントロール動物を、同用量のインシュリン(Humulin R)でIM注射した。インシュリンの血漿レベルを、ラジオイムノアッセイ方法によって決定し、そして血清グルコースレベルの減少もまた決定した。結果を表3および4に示す。インシュリンの体循環への非常に早い取り込みが、LDI投与後に観察された。相対バイオアベイラビリティは、 53% であることが見出された。IM群とLDI群との間のグルコース調節においては、ほとんど差異が留意されなかった。これらの結果は、生物活性剤の全身送達におけるLDI投与の有用性を示す。

【0162】

【表3】

ウサギへのLDIまたはIM投与後のインシュリン薬物動態学

送達様式	C_{max} (μ U/ml)	T_{max} (分)	AUC (μ U分/ml)	B_M (%)
IM	110.5	60	20770	100
LDI (4.5ml/kg)	210.4	15	11100	53

【 0 1 6 3 】

10

【表 4】

ウサギへのLDIまたはIM投与後の血清グルコースレベル (mg/dl)

時間 (分)	IM	LDI
0	184.2	175.7
5	253.6	218.8
10	256.0	211.7
15	216.8	198.2
30	168.2	143.3
60	82.0	83.2
90	48.2	38.2
120	18.0	31.2
150	29.4	31.7
180	28.8	33.4
240	29.4	49.2
360	115.8	-

20

30

(XVI: 抗生物質の液体用量点滴注入後のラット死亡率における減少)

雌ウィスターラット(約500g)に、 10^9 コロニー形成単位の *Streptococcus pneumoniae* を気管内接種した。このモデルは、100%の未処置コントロール動物が接種後4日以内に死亡する、急性肺炎モデルである。接種の1日後に筋内に10mgのアンピシリンを受容する動物は、改善された生存率を示し、動物の27%が10日まで生存した。LDI投与を介して10mlのペルフルブロン中10mgのアンピシリン(実施例Xに従って調製した)を受容する動物は、87%の生存率を示した。これらの結果は、本発明の中空多孔性ミクロスフェアを用いる局所抗生物質処置が、生命にかかわる細菌感染に関連する死亡率を減少することにおいて、非常に有効であることを示す。

40

【 0 1 6 4 】

(XVII: IMおよびLDI投与後の肺および血清中のアンピシリン濃度)

肺組織および血清中のアンピシリン濃度を、実施例XVの2つの処理群についてバイオアッセイ法によって測定した。この方法において、投薬後の種々の時点で60 μ lの肺組織ホモジネート、またはラットから得られた血清を、滅菌ディスク上に置く。次いで、この

50

ディスクを、*S. pneumoniae*で覆った寒天プレートに置き、そして24時間インキュベートする。*S. pneumoniae*の増殖を阻害するのに十分高い抗生物質のレベルは、ディスク周囲の増殖阻害の領域を生じた。増殖していないゾーンを定量し、そして抗生物質濃度を、標準曲線に基づいて計算した。

【0165】

IM群およびLDI群についての結果を、表5に示す。アンピシリンは、アンピシリンレベルがIM投与のわずか2時間後に検出されないという事実によって注目させるように、血清中で短い半減期を有する。LDI投与後、血清レベルは少なくとも4時間持続し、このことは血液へのアンピシリンの持続性放出を示す。同様に、局所肺濃度は、LDI送達より250倍高く、そして数日間持続した。これらの結果は、大きな局所抗生物質濃度は、LDI投与後に、対応する高い血清レベルを伴わずに、感染の部位で達成され得ることを示す。さらに、筋肉内投与とは異なり、液体用量点滴注入によって提供されるより高い濃度はまた、投与後数日間持続した。このような持続は、投薬要求を有意に減少し得る。

【0166】

【表5】

ラット肺におけるアンピシリン薬物動態学：投与様式の効果

時間 (hr)	IM血清	IM肺	LDI血清	LDI肺
1	15.0	2.2	15.8	501.2
2	1.3	1.2	2.0	125.9
3	0	0	1.3	63.1
4	0	0	2.5	50.1
8	0	0	0	15.8
24	0	0	0	10.0
48	0	0	0	3.0
72	0	0	0	2.0

(XVII：ウサギ肺におけるゲンタマイシン生体分布)

IMまたはLDI法のいずれかによる、5 mg / kg ゲンタマイシンの投与後1時間でのニュージーランドシロウサギにおける生体分布の比較を行った。ゲンタマイシンを、わずか1.8 ml / kgのLDI容量で投与した。肺の個々の葉を採集し、そしてゲンタマイシンについてイムノアッセイ法によって定量的に分析した。結果を表6に詳述する。肺のゲンタマイシン濃度は、IM投与についてより、局所投与(LDI)後により約2オーダー高い規模であった。肺葉にわたる優れた生体分布が、IMまたはLDI投与のいずれかの後に観察された。

【0167】

【表6】

LDIおよびIM投与後のラット肺における
ゲンタマイシン分布 (μg ゲンタマイシン/ g 組織)

投与様式	右上部	右中部	右下部	左上部	左下部
IM	5.0	6.0	6.4	6.7	6.1
LDI	680.5	564.3	646.7	206.3	412.9

当業者は、本発明がその精神または中心的な特質から逸脱せずに、他の特定の形態において実施され得ることをさらに認識する。本発明の前述の説明がその例示的な実施態様のみを開示することにおいて、他のバリエーションが、本発明の範囲内であるとして意図されることが理解される。従って、本発明は、本明細書中に詳細記載されている特定の実施態様に限定されない。むしろ、参照は、本発明の範囲および内容の指標として添付の請求の範囲に対してなされるべきである。

10

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 09/133,848
(32)優先日 平成10年8月14日(1998.8.14)
(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

- (72)発明者 タララ, トーマス イー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92104, サン ディエゴ, フェルトン ストリート
3120
(72)発明者 カバルノブ, アレキシー
アメリカ合衆国 オレゴン 97330, コーバリス, エヌ.ダブリュー. ウィザム ヒル
ドライブ ナンバー3 4410
(72)発明者 ウィアーズ, ジェフリー ジー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92129, サン ディエゴ, サリックス ウェイ 12
191
(72)発明者 シュット, アーネスト ジー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92129, サン ディエゴ, ラグウィード ストリート
12139

審査官 原田 隆興

- (56)参考文献 特表2001-517692(JP,A)
特表2001-517691(JP,A)
特開昭61-200849(JP,A)
特表昭63-500175(JP,A)
特表平05-507090(JP,A)
特表平09-506098(JP,A)
特表2003-525842(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00
A61K 9/51
A61K 45/00
A61K 47/24
A61K 49/04