

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-515314
(P2025-515314A)

(43)公表日 令和7年5月14日(2025.5.14)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	33/00 (2006.01)	A 6 1 K	33/00	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	4 C 0 8 5	
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	9/12 (2006.01)	A 6 1 K	9/12		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全46頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-563042(P2024-563042)	(71)出願人	524389456
(86)(22)出願日	令和5年4月25日(2023.4.25)		ノウ バイオ, エルエルシー
(85)翻訳文提出日	令和6年10月23日(2024.10.23)		アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7
(86)国際出願番号	PCT/US2023/019807		5 6 0, モリスビル, デイビス ドラ
(87)国際公開番号	WO2023/211932		イブ 6 1 5, スイート 8 0 0
(87)国際公開日	令和5年11月2日(2023.11.2)	(74)代理人	100078282
(31)優先権主張番号	63/335,822		弁理士 山本 秀策
(32)優先日	令和4年4月28日(2022.4.28)	(74)代理人	100113413
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 森下 夏樹
	米国(US)	(74)代理人	100181674
(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 飯田 貴敏
		(74)代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		(74)代理人	230113332
			弁護士 山本 健策

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 緩衝剤を含有する組成物及びその使用方法

(57)【要約】

本明細書では、緩衝剤（例えば、リン酸塩緩衝剤）及び水性担体を含む組成物が提供され、組成物のpHは、0.1～2.0モル当量の緩衝強度で5.5～8.5の範囲に維持され、組成物のモル浸透圧濃度は270mOsm/kg～1300mOsm/kgである。緩衝剤は、粘液溶解剤、抗生物質、抗ウイルス剤、コルチコステロイド、モノクローナル抗体（mAb）、抗真菌剤、又は一酸化窒素放出化合物などの医薬品有効成分を更に含むことができる。更に、被験者の呼吸器疾患を治療する方法が本明細書に記載されており、この方法は、有効量の本明細書に記載の組成物を被験者に投与することを含む。

【選択図】 図1

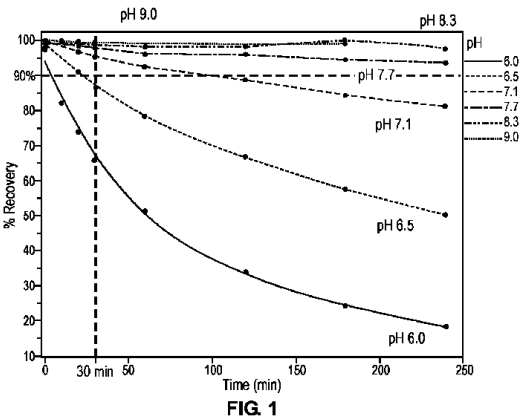


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リン酸塩緩衝剤と、
水性担体と、を含む組成物であって、
前記組成物の pH は 5.5 ～ 8.5 の範囲に維持され、かつ前記組成物のモル浸透圧濃度は 270 mOsm/kg ～ 1300 mOsm/kg である組成物。

【請求項 2】

前記リン酸塩緩衝剤はリン酸カリウムを含む請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

医薬品有効成分を更に含む請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

10

【請求項 4】

前記医薬品有効成分は水溶性医薬品有効成分である請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記医薬品有効成分は、粘液溶解剤、抗生物質、抗ウイルス剤、コルチコステロイド、モノクローナル抗体 (mAb)、又は抗真菌剤を含む請求項 3 又は 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記医薬品有効成分は一酸化窒素 (NO) 放出化合物を含む請求項 3 又は 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

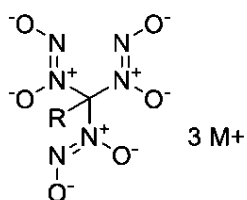
前記一酸化窒素 (NO) 放出化合物が 1 つの炭素原子上に存在する少なくとも 2 つのジアゼニウムジオラート基を含み、かつそれぞれのジアゼニウムジオラート基が、電荷をそれぞれ有し、また各ジアゼニウムジオラート基上の前記電荷のバランスを取るために薬学的に許容されるカチオンをそれぞれ有し、その化合物は、前記薬学的に許容されるカチオンを除いて、500 g/mol 未満の分子量を有する、請求項 6 に記載の組成物。

20

【請求項 8】

前記化合物は以下の構造を有する請求項 7 に記載の組成物：

【化 1.1】



30

式中、R は、水素、重水素、C₁–C₁₂ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、又はカルボニルであり、任意選択的に 1 つ以上の置換基で置換され、かつ前記置換基は、–OH、–NH₂、–OCH₃、–C(O)OH、–CH₂OH、–CH₂OCH₃、–CH₂OCH₂CH₂OH、–OCH₂C(O)OH、–CH₂OCH₂C(O)OH、–CH₂C(O)OH、–NHC(O)–CH₃、–C(O)O((CH₂)_aO)_b–H、–C(O)O((CH₂)_aO)_b–(CH₂)_cH、–C(O)O(C₁–C₅ アルキル)、–C(O)–NH–((CH₂)_dNH)_e–H、–C(O)–NH–((CH₂)_dNH)_e–(CH₂)_fH、–O–((CH₂)_aO)_b–H、–O–((CH₂)_aO)_b–(CH₂)_cH、–O–(C₁–C₅ アルキル)、–NH–((CH₂)_dNH)_e–H、及び –NH–((CH₂)_dNH)_e–(CH₂)_fH からなる群から独立して選択され、

40

a、b、c、d、e 及び f は、それぞれ 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 の整数から独立して選択されかつ

M⁺ は薬学的に許容されるカチオンであり、また前記化合物と前記カチオンとの比により前記化合物の全体的な正味電荷が中性となるような組成物である。

【請求項 9】

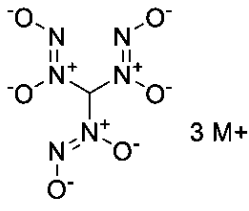
50

前記カチオンは、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、及び置換アンモニウムからなる群から選択される請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記化合物は以下の構造を有する請求項 8 又は 9 に記載の組成物：

【化 12】

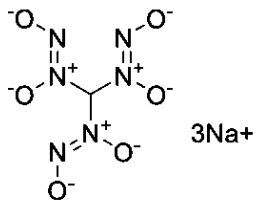


10

【請求項 11】

前記組成物は以下の構造を有する請求項 8 ～ 10 の何れか一項に記載の組成物：

【化 13】



20

【請求項 12】

前記組成物中の前記リン酸塩緩衝剤と前記化合物とのモル当量濃度比は少なくとも 0.1 : 1 である請求項 8 ～ 11 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記リン酸塩緩衝剤は、前記組成物の pH を 5.5 ～ 8.0 の範囲に維持する請求項 1 ～ 12 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記リン酸塩緩衝剤は、前記組成物の pH を 6.0 ～ 8.0 の範囲に維持する請求項 1 ～ 13 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記リン酸塩緩衝剤は、前記組成物の pH を 6.7 ～ 7.5 の範囲に維持する請求項 1 ～ 14 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記リン酸塩緩衝剤は、前記組成物の pH を 7.0 ～ 7.5 の範囲に維持する請求項 1 ～ 15 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記組成物は、270 mOsm/kg ～ 1300 mOsm/kg のモル浸透圧濃度を有する請求項 1 ～ 16 の何れか一項に記載の組成物。

40

【請求項 18】

前記モル浸透圧濃度は 270 mOsm/kg ～ 900 mOsm/kg である請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記モル浸透圧濃度は 300 mOsm/kg ～ 800 mOsm/kg である請求項 17 又は 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記モル浸透圧濃度は 300 mOsm/kg ～ 750 mOsm/kg である請求項 17 又は 18 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

50

前記リン酸塩緩衝剤は、リン酸ナトリウムを実質的に含まない請求項 1 ～ 20 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記組成物は、炭酸緩衝液を実質的に含まない請求項 1 ～ 21 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記組成物は、塩酸、硫酸、又はクエン酸を実質的に含まない請求項 1 ～ 22 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

1 つ以上の添加剤を更に含む請求項 1 ～ 23 の何れか一項に記載の組成物。

10

【請求項 25】

前記 1 つ以上の添加剤は、1 つ以上の防腐剤、塩、キレート剤、粘度調整剤、安定剤、界面活性剤、酸化防止剤、又は共溶媒を含む請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記組成物中の前記リン酸塩緩衝剤と前記化合物とのモル当量濃度比は少なくとも 0.4 : 1 である請求項 1 ～ 25 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記組成物中の前記リン酸塩緩衝剤と前記化合物とのモル当量濃度比は少なくとも 0.5 : 1 である請求項 1 ～ 26 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

前記組成物中の前記リン酸塩緩衝剤と前記化合物とのモル当量濃度比は少なくとも 0.6 : 1 である請求項 1 ～ 27 の何れか一項に記載の組成物。

20

【請求項 29】

前記組成物中の前記リン酸塩緩衝剤と前記化合物とのモル当量濃度比は 0.65 : 1 ～ 2.5 : 1 である請求項 1 ～ 28 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記化合物は、0.1 mg/mL ～ 200 mg/mL の量で存在する請求項 1 ～ 29 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記化合物は、10 mg/mL ～ 50 mg/mL の量で存在する請求項 1 ～ 30 の何れか一項に記載の組成物。

30

【請求項 32】

前記化合物は、前記化合物 1 mg 当たりの NO 量が 0.1 ～ 23.0 μmol の範囲となる放出可能な総 NO 貯蔵量を有する請求項 1 ～ 31 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 33】

前記化合物は、0.01 ～ 24 時間の範囲の NO 放出半減期を有する請求項 1 ～ 32 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 34】

前記化合物は、0.1 ～ 60 時間の範囲の NO 放出総持続時間を有する請求項 1 ～ 33 の何れか一項に記載の組成物。

40

【請求項 35】

前記化合物は、放出開始の 4 時間後に化合物 1 mg 当たりの NO 量が 0.1 ～ 8.0 μmol となる総 NO 放出量を有する請求項 1 ～ 34 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 36】

前記組成物は吸入可能な組成物である請求項 1 ～ 35 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 37】

水性条件下でのジアゼニウムジオラート化合物の安定な組成物であって、リン酸塩緩衝剤と、水性担体と、1 つの炭素原子上に少なくとも 2 つのジアゼニウムジオラート基を備えた一酸化窒素放出化合物と、を含む組成物であって、それぞれのジアゼニウムジオラート基は、電荷をそれぞれ有し、かつ前記ジアゼニウムジオラート基上の前

50

記電荷のバランスを取るために関連する薬学的に許容されるカチオンをそれぞれ有し、前記薬学的に許容されるカチオンを除いた前記化合物の分子量が 500 g/mol 未満であり、前記組成物の pH が $5.5 \sim 8.5$ の範囲に維持されており、かつ前記組成物のモル浸透圧濃度が $270 \text{ mOsm/kg} \sim 1300 \text{ mOsm/kg}$ である組成物。

【請求項 38】

被験者の呼吸器疾患を治療する方法であって、有効量の請求項 1～36 の何れか一項に記載の組成物を前記被験者に投与することを含む方法。

【請求項 39】

前記組成物は吸入によって投与される請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記組成物は、ネブライザー、定量噴霧式吸入器、又はドライパウダー吸入器を使用して投与される請求項 38 に記載の方法。

【請求項 41】

前記組成物は経口投与される請求項 38 に記載の方法。

【請求項 42】

前記組成物は静脈内投与される請求項 38 に記載の方法。

【請求項 43】

前記呼吸器疾患は、慢性肺感染症又は急性肺感染症を含む請求項 38～42 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記被験者は、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、急性気管支炎、嚢胞性線維症、肺炎、気管支拡張症、又は細気管支炎を有する請求項 38～43 の何れか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先出願の相互参照

本出願は、2022年4月28日に出願された米国仮出願番号 63/335,822 に対する優先権を主張しており、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【0002】

分野

本開示は、リン酸塩緩衝剤などの緩衝剤、及び pH 及びモル浸透圧濃度が制御された水性担体を含む製剤、並びに被験者の肺疾患の治療におけるそれらの使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

一酸化窒素は、抗菌剤としての使用を含め、多くの治療用途がある。一酸化窒素ガスは、吸入によって被験者に投与することができる。しかし、そのような投与は難しく、時間がかかり、更に必要な曝露量及び持続時間によっては人に対して毒性をもつ可能性がある。一酸化窒素放出化合物も、一酸化窒素を送達するための治療薬として研究されている。しかしながら、そのような化合物は、被験者による投与前及び投与中に十分な安定性を確保し、その後適切なレベルの一酸化窒素が望ましい放出速度で肺に送達されるように製剤化されなければならない。

【発明の概要】

【0004】

概要

本明細書では、リン酸塩緩衝剤などの緩衝剤と水性担体と、を含む組成物が提供される。水性担体は、 pH 及びモル浸透圧濃度が制御されている。具体的には、組成物の pH は、 $0.1 \sim 2.0$ モル当量の緩衝強度で $5.5 \sim 8.5$ の範囲に維持され、かつ組成物のモル浸透圧濃度は $270 \text{ mOsm/kg} \sim 1300 \text{ mOsm/kg}$ である。任意選択的に

10

20

30

40

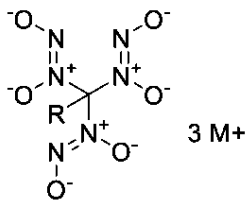
50

、緩衝剤は、リン酸カリウムを含むリン酸塩緩衝剤である。組成物は、吸入、経口、静脈内、又は他の任意の適切な投与経路によって投与することができる。

【0005】

組成物は、水溶性医薬品有効成分などの医薬品有効成分を更に含むことができる。任意選択的に、医薬品有効成分は、粘液溶解剤、抗生物質、抗ウイルス剤、コルチコステロイド、モノクローナル抗体 (mAb)、又は抗真菌剤を含む。任意選択的に、医薬品有効成分は、一酸化窒素 (NO) 放出化合物を含む。場合により、NO放出化合物は、1つの炭素原子上に存在する少なくとも2つのジアゼニウムジオラート基を含み、それぞれのジアゼニウムジオラート基は、電荷をそれぞれ有し、ジアゼニウムジオラート基上の電荷のバランスを取るために関連する薬学的に許容されるカチオンをそれぞれ有し、更にそのような薬学的に許容されるカチオンを除いた化合物の分子量は500 g/mol未満である。任意選択的に、化合物は以下の構造を有する：

【化1】

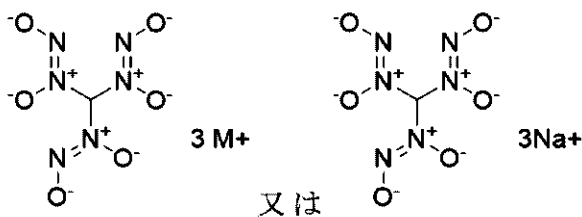


式中、Rは、水素、重水素、C₁–12アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、又はカルボニルであり、任意選択的に1つ以上の置換基で置換され、かつ当該置換基は、–OH、–NH₂、–OCH₃、–C(O)OH、–CH₂OH、–CH₂OCH₃、–CH₂OCH₂CH₂OH、–OCH₂C(O)OH、–CH₂OCH₂C(O)OH、–CH₂C(O)OH、–NHC(O)–CH₃、–C(O)O((CH₂)_aO)_b–H、–C(O)O((CH₂)_aO)_b–(CH₂)_cH、–C(O)O(C₁–5アルキル)、–C(O)–NH–((CH₂)_dNH)_e–H、–C(O)–NH–((CH₂)_dNH)_e–(CH₂)_fH、–O–((CH₂)_aO)_b–H、–O–((CH₂)_aO)_b–(CH₂)_cH、–O–(C₁–5アルキル)、–NH–((CH₂)_dNH)_e–H、及び–NH–((CH₂)_dNH)_e–(CH₂)_fHからなる群から独立して選択され、a、b、c、d、e及びfは、それぞれ0、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10の整数から独立して選択され、M₊は薬学的に許容されるカチオンであり、前記化合物とカチオンとの比により化合物の全体的な正味電荷が中性になるものとする。

【0006】

幾つかの例において、カチオンは、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム及び置換アンモニウムからなる群から選択される。任意選択的に、化合物は以下の構造を有する：

【化2】



【0007】

場合により、組成物中のリン酸塩緩衝剤と化合物とのモル当量濃度比は少なくとも0.4：1となる。任意選択的に、リン酸塩緩衝剤は、組成物のpHを5.5～8.0の範囲（例えば、6.0～8.0、6.5～8.5、6.5～8.0、6.7～7.5、又は7

． 0 ～ 7 ． 5 ） に維持する。任意選択的に、組成物は、 $270\text{mOsm/kg} \sim 1300\text{mOsm/kg}$ （例えば、 $270\text{mOsm/kg} \sim 900\text{mOsm/kg}$ 、 $300\text{mOsm/kg} \sim 800\text{mOsm/kg}$ 、又は 300mOsm/kg 超 $\sim 750\text{mOsm/kg}$ ）のモル浸透圧濃度を有する。

【0008】

上述のように、リン酸塩緩衝剤はリン酸カリウム緩衝剤であり得る。幾つかの例において、リン酸塩緩衝剤は、リン酸ナトリウムを実質的に含まない。幾つかの場合において、組成物は、炭酸緩衝剤、塩酸、硫酸、又はクエン酸を実質的に含まない。

【0009】

本明細書に記載の組成物は、1つ以上の添加剤を更に含むことができる。1つ以上の添加剤は、任意選択的に、1つ以上の防腐剤、塩、キレート剤、粘度調整剤、安定剤、界面活性剤、酸化防止剤、又は共溶媒を含み得る。

10

【0010】

任意選択的に、組成物中のリン酸塩緩衝剤と化合物とのモル当量濃度比は、少なくとも0.1:1（例えば、少なくとも0.2:1、少なくとも0.3:1、少なくとも0.4:1、少なくとも0.5:1、少なくとも0.6:1、又は0.65:1 $\sim$ 2.5:1）である。化合物は、 $0.1\text{mg/mL} \sim 200\text{mg/mL}$ （例えば、 $1\text{mg/mL} \sim 100\text{mg/mL}$ 、又は $10\text{mg/mL} \sim 50\text{mg/mL}$ ）の量で存在することができる。幾つかの例において、組成物中の化合物は、化合物1mg当たりのNO量が0.1 $\sim$ 23.0 μmol の範囲となる、放出可能な一酸化窒素（NO）総貯蔵量を有する。任意選択的に、化合物は、0.01 $\sim$ 24時間の範囲のNO放出半減期を有する。場合により、化合物は、0.1 $\sim$ 60時間の範囲のNO放出の総持続時間を有する。当該化合物は、任意選択的に、放出開始の4時間後において化合物1mgあたりのNO量が0.1 $\sim$ 8.0 μmol となる総NO放出量を有し得る。

20

【0011】

また、本明細書では、リン酸塩緩衝剤と、水性担体と、1つの炭素原子上に少なくとも2つのジアゼニウムジオラート基を含む一酸化窒素放出化合物と、を備えた組成物を含む水性条件でのジアゼニウムジオラート化合物（NONOate）の安定な組成物が提供され、前記2つのジアゼニウムジオラート基は、電荷をそれぞれ有し、ジアゼニウムジオラート基上の電荷のバランスを取るために関連する薬学的に許容されるカチオンをそれぞれ有し、その化合物は、関連する薬学的に許容されるカチオンを除く500g/mol未満の分子量を有し、組成物のpHは5.5 $\sim$ 8.5の範囲に維持され、組成物のモル浸透圧濃度は $270\text{mOsm/kg} \sim 1300\text{mOsm/kg}$ である。

30

【0012】

本明細書では、被験者の呼吸器疾患を治療するための方法であって、有効量の本明細書に記載の組成物を被験者に投与することを含む方法が更に記載される。任意選択的に、組成物は、吸入によって投与される吸入可能な組成物である。任意選択的に、吸入可能な組成物は、ネブライザー、定量噴霧式吸入器、又はドライパウダー吸入器を使用して投与される。任意選択的に、呼吸器疾患は、細菌、ウイルス、又は真菌のうちの1つ以上に由来する微生物病原体によって引き起こされる急性又は慢性の肺感染症である。被験者は、任意選択的に、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、急性気管支炎、嚢胞性線維症、肺炎、気管支拡張症、又は細気管支炎を有し得る。他の例において、組成物は、経口、静脈内、又は他の任意の適切な投与経路によって投与される。

40

【0013】

1つ以上の実施形態の詳細は、以下の図面及び説明に明示されている。その他の特徴、目的及び利点は、説明及び図面、並びに特許請求の範囲から明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】製剤pHの関数としての化合物（MD3）の消費量の経時的な変化を示すグラフである。90%の位置の横線は、送達終了時のMD3濃度の下限を表す。30分の位置の

50

縦線は、噴霧送達が行われる実際の時間上限を表す。

【図 2】 pH の関数として、緑膿菌 K 株 (PAK) に対するインビトロ最小発育阻止濃度 (MIC) 及び最小殺菌濃度 (MBC) によって実証された、HEPES 緩衝液中の化合物の有効性 (MD3 の有効性) を示すグラフである。

【図 3】 化合物 (MD3) 製剤の pH 安定性をリン酸塩当量の関数として示すグラフである。

【図 4】 一定の緩衝剤濃度における、溶液モル浸透圧濃度に対する仮想化合物 (MD3) 製剤の影響を示すグラフである。

【図 5】 動物研究において所望の用量を達成するための仮想化合物 (MD3) 製剤を示すグラフである。各データポイント群では、最上部のポイントは 8 時間を表し、中間のポイントは 6 時間を表し、最下部のポイントは 4 時間を表す。

10

【図 6】 8 時間にわたる NO フラックスに対する pH (6.0 又は 7.0) の影響を示すグラフである。図において、上部の線は pH 6.0 を表し、下部の線は pH 7.0 を表す。

【図 7 A】 50 mM の HEPES 緩衝液中の化合物 (MD3) について、8 時間にわたる NO フラックスに対する pH (pH 6.5) の影響を示すグラフを含む。

【図 7 B】 50 mM の HEPES 緩衝液中の化合物 (MD3) について、8 時間にわたる NO フラックスに対する pH (pH 7.5) の影響を示すグラフを含む。

【図 7 C】 50 mM の HEPES 緩衝液中の化合物 (MD3) について、8 時間にわたる NO フラックスに対する pH (pH 8.5) の影響を示すグラフを含む。

20

【図 8 A】 HEPES 緩衝液 (下部の線) 及びリン酸塩緩衝液 (上部の線) について、緩衝液の濃度とモル浸透圧濃度の関係を示すグラフである。

【図 8 B】 MD3 を含む組成物について、8 時間にわたる NO フラックスに対する緩衝液 (リン酸塩緩衝液) の影響を示すグラフを含む。

【図 8 C】 MD3 を含む組成物について、8 時間にわたる NO フラックスに対する緩衝液 (HEPES) の影響を示すグラフを含む。

【図 9 A】 0.125 mg/mL を含む、HEPES 緩衝液中の様々な濃度の化合物 (MD3) を使用して緑膿菌 K 株 (PAK) を死滅させるまでに要した時間を示すグラフを含む。

【図 9 B】 0.0625 mg/mL を含む、HEPES 緩衝液中の様々な濃度の化合物 (MD3) を使用して緑膿菌 K 株 (PAK) を死滅させるまでに要した時間を示すグラフを含む。

30

【図 9 C】 0.03125 mg/mL を含む、HEPES 緩衝液中の様々な濃度の化合物 (MD3) を使用して緑膿菌 K 株 (PAK) を死滅させるまでに要した時間を示すグラフを含む。

【図 10 A】 0.125 mg/mL を含む、リン酸塩緩衝液中の様々な濃度の化合物 (MD3) を使用して緑膿菌 K 株 (PAK) を死滅させるまでに要した時間を示すグラフを含む。

【図 10 B】 0.0625 mg/mL を含む、リン酸塩緩衝液中の様々な濃度の化合物 (MD3) を使用して緑膿菌 K 株 (PAK) を死滅させるまでに要した時間を示すグラフを含む。

40

【図 10 C】 0.03125 mg/mL を含む、リン酸塩緩衝液中の様々な濃度の化合物 (MD3) を使用して緑膿菌 K 株 (PAK) を死滅させるまでに要した時間を示すグラフを含む。

【図 11】 PAK を死滅させるのに必要な一酸化窒素 (NO) の放出量が pH 値 6.5、7.5、及び 8.5 で様々な濃度の化合物 (MD3) を使用して測定されたことを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0015】

詳細な説明

50

本明細書では、緩衝剤（リン酸塩緩衝剤など）及び担体を含む組成物、並びに被験者の肺疾患の治療におけるそれらの使用方法が記載される。緩衝剤及び担体を含む組成物は治療効果を有し、1つ以上の肺疾患の治療に有用である。本明細書に記載の組成物の治療効果は、組成物中に1つ以上の医薬品有効成分を含めることによって変更することができる。それぞれの医薬品有効成分は、その薬剤の治療効果が緩衝剤及び担体と組み合わせられて、肺疾患の治療において相加効果又は相乗効果をもたらすことにより、調整可能な製剤を形成するように選択することができる。

【0016】

例えば、本明細書に記載のジアゼニウムジオラート含有化合物は、細菌、ウイルス、及び真菌によって引き起こされる呼吸器疾患及び肺感染症の治療に有用である。ジアゼニウムジオラート含有化合物を水性条件で溶解すると、溶液のpHに依存する放出速度で一酸化窒素（NO）を放出し、その後、様々な生物学的効果を濃度依存的に発揮する。これらの化合物は、広域スペクトルの抗菌活性を有し、及び／又は宿主の炎症を調節することができる。被験者への投与前及び投与中に安全で効果的かつ安定した医薬品とするためには、本明細書に記載の化合物を噴霧送達用の水性溶液として製剤化する場合、溶液の特性と原薬に対するその影響を考慮しなければならない。本明細書に記載されるように、これらの属性には、pH、張性、粘度、緩衝強度の他、防腐剤、キレート剤、安定剤、及び界面活性剤、酸化防止剤、又は共溶媒などの任意の添加剤の影響が含まれる。組成物は、吸入、経口、静脈内、又は他の任意の適切な投与経路を介した投与用に製剤化することができる。調整可能な組成については以下で更に説明する。

【0017】

I. 組成物

本明細書に記載の方法で使用する組成物には、リン酸塩緩衝剤などの緩衝剤、及び水性担体が含まれる。本明細書に更に記載されるように、組成物のpHは、0.1～2.0モル当量の緩衝強度で5.5～8.5の範囲に維持され、組成物のモル浸透圧濃度は270 mOsm/kg～1300 mOsm/kgである。本明細書に記載の製剤は、望ましいデバイス（例えば、振動メッシュ）を使用して噴霧化するために必要なモル浸透圧濃度、緩衝液当量及び粘度を制御しながら、望ましいpHに合わせて調整することができる。

【0018】

驚くべきことに、リン酸塩緩衝剤及び水性担体を含む本明細書に記載の組成物は、経口又は静脈内送達された抗生物質の肺組織への取り込みを増強することができる。またそれ自体でも（即ち、さらなる医薬品を使用せずに）疾患を調節することができる。例えば、本明細書に記載の組成物は、粘膜を薄くし、肺組織に水分を補給することによって、粘膜閉塞性気道疾患における気道クリアランス法に使用することができる。組成物は、バイオフィルムを低減又は除去し得る塩濃度をも含むことができる。更に、緩衝剤のカチオンは、気道上皮細胞のプロトンポンプに影響を与え、上皮被覆液のpHを調節し得る。以下に説明するように、組成物は、1つ以上の医薬品有効成分及び他の添加剤を更に含むことができる。1つ以上の医薬品有効成分と組み合わせた組成物は、抗菌活性に関して相加効果又は相乗効果をもたらす。

【0019】

緩衝剤

組成物のpHを制御するために緩衝剤を含めることができる。幾つかの例において、緩衝剤を含むことにより、組成物のpHを5.5～8.5に維持することができる。例えば、緩衝剤を含むことにより、組成物のpHを5.5～8.0、6.0～8.0、6.5～8.5、6.5～8.0、6.7～7.5、又は7.0～7.5（例えば、7.4）に維持し得る。

【0020】

緩衝剤は、0.1～2.0モル当量（例えば、0.1～1.5モル当量、0.2～1.25モル当量、又は0.3～1.0モル当量）の緩衝強度を有することができる。例えば、緩衝剤は、0.1モル当量、0.2モル当量、0.3モル当量、0.4モル当量、0.

5 モル当量、0.6 モル当量、0.7 モル当量、0.8 モル当量、0.9 モル当量、1.0 モル当量、1.1 モル当量、1.2 モル当量、1.3 モル当量、1.4 モル当量、1.5 モル当量、1.6 モル当量、1.7 モル当量、1.8 モル当量、1.9 モル当量、又は2.0 モル当量の緩衝強度を有することができる。

【0021】

緩衝剤としては一般に、（例えば、吸入による）投与に適した不活性成分として使用するのに安全であると一般的に見なされる任意の緩衝剤であり得る。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物で使用される緩衝剤には、リン酸塩緩衝剤が含まれる。適切なリン酸塩緩衝剤の例には、例えば、0.01～1 M のリン酸塩緩衝剤が含まれる。任意選択的に、リン酸塩緩衝剤はリン酸カリウム緩衝剤である。組成物に使用される緩衝剤の対カチオンは、組成物の生物学的活性を増強するか、あるいは組成物の分析特性評価における複雑さを最小限に抑えるように選択することができる。

10

【0022】

一般的に、ナトリウムは許容可能な対カチオンであるが、特定の例においては、ナトリウムの使用を制限するか又は除外する必要がある。具体的には、MD3（以下で更に説明する）など本明細書に記載の化合物の特定の例には、対イオンとしてナトリウムカチオンが含まれる。エアロゾル製剤などの特定の製剤中の化合物の量を測定する際には、ナトリウムカチオンの量を計算する。このような状況では、緩衝剤（例えば、リン酸ナトリウム緩衝剤）にナトリウムが存在すると、化合物の計算が分かりにくくなる。そのような例において、組成物は、リン酸ナトリウムを含まないか、又は実質的に含まない。他の例において、緩衝剤内にカリウムが存在するとヒトに投与された場合にプロトンポンプに影響を与え、更にその結果として上皮被覆液のpHに影響が生じ得る。カリウムは組成物のアルカリ度を上昇させないが、アルカリ度の上昇は一酸化窒素放出化合物からのNO放出を妨げることから、これは有益な特性である。

20

【0023】

酢酸塩緩衝液、安息香酸塩緩衝液、クエン酸塩緩衝液、乳酸塩緩衝液、マレイン酸塩緩衝液、及び酒石酸塩緩衝液を含む1つ以上の緩衝剤を組成物中に含めることができる。任意選択的に、この1つ以上の緩衝剤には、HEPES（（4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸）緩衝剤）が含まれる。

【0024】

幾つかの例において、組成物は炭酸緩衝剤を実質的に含まない。幾つかの例において、組成物は、塩酸、硫酸、又はクエン酸を実質的に含まない。本明細書で使用される場合、示された成分（例えば、炭酸緩衝液、塩酸、硫酸、及び／又はクエン酸）を「実質的に含まない」という用語は、医薬組成物が医薬組成物の重量に基づいて、成分（例えば、炭酸緩衝剤、塩酸、硫酸、及び／又はクエン酸）を1%未満、0.1%未満、0.01%未満、0.001%未満、又は0.0001%未満含み得ることを意味する。他の例において、組成物は、上記のように、組成物のpHを制御するのに適した量のリン酸ナトリウム、炭酸緩衝剤、塩酸、硫酸、及び／又はクエン酸を含むことができる。

30

【0025】

担体

本明細書に記載の組成物には担体も含まれる。本明細書で使用される場合、担体という用語は、任意の賦形剤、希釈剤、充填剤、塩、緩衝液、安定剤、溶解補助剤、脂質、安定剤、又は治療製剤に使用される当該技術分野でよく知られた他の材料を包含する。適切な液体担体は水性担体であり得る。水性担体には、水、エタノール、グリセロール、アルコール／水溶液、エマルション、又は懸濁液が含まれる。水又は水性担体が好ましい。

40

【0026】

担体は、95重量%～99重量%の量で任意選択的に含めることができる。例えば、組成物中に存在する担体の量は、95重量%、95.5重量%、96重量%、96.5重量%、97重量%、97.5重量%、98重量%、98.5重量%、又は99重量%とすることができる。

50

【0027】

組成物中の担体の量は、任意選択的に、担体、緩衝剤、任意の医薬品有効成分及び／又は添加剤から調合される組成物のモル浸透圧濃度が、 270mOsm/kg から 1300mOsm/kg の間の値（例えば、 300mOsm/kg ～ 900mOsm/kg ）となるように制御される。例えば、組成物は、 270mOsm/kg 、 280mOsm/kg 、 290mOsm/kg 、 300mOsm/kg 、 310mOsm/kg 、 320mOsm/kg 、 330mOsm/kg 、 340mOsm/kg 、 350mOsm/kg 、 360mOsm/kg 、 370mOsm/kg 、 380mOsm/kg 、 390mOsm/kg 、 400mOsm/kg 、 410mOsm/kg 、 420mOsm/kg 、 430mOsm/kg 、 440mOsm/kg 、 450mOsm/kg 、 460mOsm/kg 、 470mOsm/kg 、 480mOsm/kg 、 490mOsm/kg 、 500mOsm/kg 、 550mOsm/kg 、 600mOsm/kg 、 650mOsm/kg 、 700mOsm/kg 、 750mOsm/kg 、 800mOsm/kg 、 850mOsm/kg 、 900mOsm/kg 、 950mOsm/kg 、 1000mOsm/kg 、 1050mOsm/kg 、 1100mOsm/kg 、 1150mOsm/kg 、 1200mOsm/kg 、 1250mOsm/kg 、又は 1300mOsm/kg のモル浸透圧濃度を有し得る。本明細書に記載の制御されたモル浸透圧濃度を有する組成物は、被験者の粘液を薄くすることなどによって、呼吸器疾患を効果的に治療することを可能にする。

10

【0028】

医薬品有効成分（複数可）

20

場合により、本明細書に記載の組成物は、1つ以上の医薬品有効成分を更に含むことができる。そのような組成物は、細菌、ウイルス、又は真菌のうちの1つ以上に由来する微生物病原体によって引き起こされる急性又は慢性の肺感染症などの呼吸器疾患を治療するために使用することもできる。医薬品有効成分は水溶性医薬品有効成分であり得る。任意選択的に、医薬品有効成分は一酸化窒素であり、一酸化窒素（NO）を放出する化合物（例えば、一酸化窒素供与体、一酸化窒素放出プロドラッグ、又は一酸化窒素の体内生成の促進に必要とされる化合物）の形態で組成物中に含めることができる。

【0029】

場合により、組成物は、少なくとも1つの一酸化窒素放出化合物を含むことができる。特定の組成物は、1つの炭素原子上に少なくとも2つのジアゼニウムジオラート基を有する一酸化窒素放出化合物を含み、またこれら2つのジアゼニウムジオラート基は、電荷をそれぞれ有し、ジアゼニウムジオラート基上の電荷のバランスを取るために関連する薬学的に許容されるカチオンをそれぞれ有し、その化合物は、関連する薬学的に許容されるカチオンを除いて 500g/mol 未満の分子量を有する。

30

【0030】

上述のように、本明細書に記載の化合物は、少なくとも1つの一酸化窒素放出官能基を含むことができる。様々なNO供与体（例えば、ジアゼニウムジオラート、S-ニトロソチオール、金属ニトロシル、有機硝酸塩）が制御された外因性NO放出を提供することが知られているが、本明細書に開示される化合物中のジアゼニウムジオラート官能基（NONOate）は、その良好な安定性及び貯蔵容易性のため、また、生理学的条件下で自発的にプロトン誘発解離を受けて一酸化窒素を再生することから、特に魅力的である。特定の化合物は、1つの炭素原子上に存在する2つのジアゼニウムジオラート基を含み、またこれら2つのジアゼニウムジオラート基は、電荷をそれぞれ有し、ジアゼニウムジオラート基上の電荷のバランスを取るために薬学的に許容されるカチオンをそれぞれ有する。これらの化合物は、一酸化窒素（NO）を放出し、抗菌特性を示す小分子（後述するように、カチオンを除いた分子量が 500g/mol 以下）である。

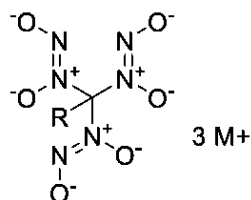
40

【0031】

化合物は、任意選択的に、式Iで表される以下の構造を有する：

50

【化 3】



式 I

【0032】

式 I において、R は、水素、重水素、 C_{1-12} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、又はカルボニルである。任意選択的に、R は 1 つ以上の置換基で置換され、また当該置換基は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2OCH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-NHC(O)-CH_3$ 、 $-C(O)O((CH_2)_aO)_b-H$ 、 $-C(O)O((CH_2)_aO)_b-(CH_2)_cH$ 、 $-C(O)O(C_{1-5} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)-NH-((CH_2)_dNH)_e-H$ 、 $-C(O)-NH-((CH_2)_dNH)_e-(CH_2)_fH$ 、 $-O-((CH_2)_aO)_b-H$ 、 $-O-((CH_2)_aO)_b-(CH_2)_cH$ 、 $-O-(C_{1-5} \text{ アルキル})$ 、 $-NH-((CH_2)_dNH)_e-H$ 、及び $-NH-((CH_2)_dNH)_e-(CH_2)_fH$ からなる群から独立して選択され、a、b、c、d、e、及び f は、それぞれ 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 の整数から独立して選択される。

【0033】

更に、式 I において、 M^+ はカチオンである。例えば、 M^+ は薬学的に許容されるカチオンであり得る。任意選択的に、カチオンは、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、及び第四級アンモニウム塩（例えば、アンモニウム又はアンモニウム置換物）からなる群から選択される。

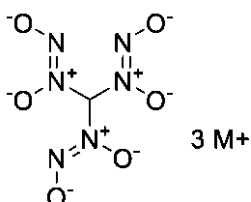
【0034】

これらの組成物において、化合物とカチオンとの比は、化合物の全体的な正味電荷を中性するものとする。 M^+ が 1 個以外のカチオンである場合、化合物とカチオンとの比により、正電荷の合計が負電荷の合計に等しくなるものとする。例として、化合物の総電荷がマイナス 3 で、カチオンの総電荷がプラス 1 である場合、化合物 1 に対してカチオン 3 個が存在することになる。

【0035】

例えば、化合物は、以下に示す構造 I-A で表すことができる：

【化 4】



構造 I-A

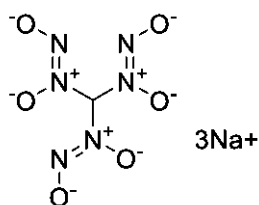
【0036】

上記の構造 I-A に示されるように、この化合物の総電荷はマイナス 3 である。従って、化合物の電荷のバランスを取るためにカチオン 3 個（即ち、 $3 M^+$ ）が存在する（即ち、正電荷の合計は負電荷の合計に等しい）。

【0037】

構造 I - A の例には、以下の化合物が含まれる：

【化 5】



化合物 1 (MD 3)。

10

【0038】

化合物は、関連するカチオン（例えば、関連する薬学的に許容されるカチオン）を除いて、500 g/mol 未満の分子量を有することができる。例えば、化合物は、450 g/mol 以下、400 g/mol 以下、350 g/mol 以下、300 g/mol 以下、250 g/mol 以下、又は 200 g/mol 以下の分子量を有することができる。任意選択的に、関連するカチオンを除いた化合物の分子量は、100 g/mol ~ 500 g/mol 未満、120 g/mol ~ 450 g/mol、150 g/mol ~ 400 g/mol、又は 175 g/mol ~ 350 g/mol とすることができる。

【0039】

一酸化窒素送達特性、及び化合物の有利な特性（例えば、貯蔵安定性）を含む、本明細書に記載の化合物の作用機序に関する追加の詳細は、「Nitric Oxide-Releasing Antibacterial Compounds, Formulations、及び Methods Pertaining Thereto」と題された PCT/US 2021/016841、「Nitric Oxide-Releasing Antibacterial Compounds, Formulations、及び Methods Pertaining Thereto」と題された PCT/US 2021/016854、及び／又は「Nitric Oxide-Releasing Antibacterial Compounds, Formulations、及び Methods Pertaining Thereto」と題された PCT/US 2021/016869 に記載されており、これらの文献は、それぞれその内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

30

【0040】

本明細書で使用される場合、アルキル、アルケニル、及びアルキニルという用語には、直鎖及び分岐鎖の一価置換基が含まれる。例として、メチル、エチル、イソブチル、3-ブチニルなどが含まれる。本明細書に記載の化合物及び方法に有用なこれらの基の範囲には、C₁ ~ C₂₀ アルキル、C₂ ~ C₂₀ アルケニル、及び C₂ ~ C₂₀ アルキニルが含まれる。本明細書に記載の化合物及び方法に有用なこれらの基の追加の範囲には、C₁ ~ C₁₂ アルキル、C₂ ~ C₁₂ アルケニル、C₂ ~ C₁₂ アルキニル、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₄ アルキル、C₂ ~ C₄ アルケニル、及び C₂ ~ C₄ アルキニルが含まれる。

40

【0041】

ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、及びヘテロアルキニルは、アルキル、アルケニル、及びアルキニルと同様に定義されるが、骨格内に O、S、又は N のヘテロ原子、又はそれらの組み合わせを含むことができる。本明細書に記載の化合物及び方法に有用なこれらの基の範囲には、C₁ ~ C₂₀ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₂₀ ヘテロアルケニル、及び C₂ ~ C₂₀ ヘテロアルキニルが含まれる。本明細書に記載の化合物及び方法に有用なこれらの基の追加の範囲には、C₁ ~ C₁₂ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₁₂ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₁₂ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₆ ヘテロアルケニル、C₂ ~ C₆ ヘテロアルキニル、C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₄ ヘテロアルケニル、及び C₂ ~ C₄ ヘテロアルキニルが含まれる。

50

【0042】

シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニルという用語には、単一の環状環又は複数の縮合環を有する環状アルキル基が含まれる。例として、シクロヘキシル、シクロペンチルエチル、及びアダマンタニルが含まれる。本明細書に記載の化合物及び方法に有用なこれらの基の範囲には、 $C_3 \sim C_{20}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{20}$ シクロアルケニル、及び $C_3 \sim C_{20}$ シクロアルキニルが含まれる。本明細書に記載の化合物及び方法に有用なこれらの基の追加の範囲には、 $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルケニル、 $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキニル、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル、及び $C_5 \sim C_6$ シクロアルキニルが含まれる。

【0043】

ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、及びヘテロシクロアルキニルという用語は、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニルと同様に定義されるが、環状骨格内にO、S又はNのヘテロ原子、又はそれらの組み合わせを含むことができる。本明細書に記載の化合物及び方法に有用なこれらの基の範囲には、 $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクロアルケニル、及び $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロシクロアルキニルが含まれる。本明細書に記載の化合物及び方法に有用なこれらの基の追加の範囲には、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキニル、 $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロアルケニル、及び $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキニルが含まれる。

【0044】

アリール分子には、例えば、交互に並んだ単結合及び二重結合から構成されるかのように、同じ数の非局在化電子によって接続された、通常は6個の炭素原子で構成される1つ以上の平面集合を組み込んだ環状炭化水素が含まれる。アリール分子の一例がベンゼンである。ヘテロアリール分子には、O、N又はSなどの原子の主環式鎖に沿った置換が含まれる。ヘテロ原子が導入されると、5つの原子のセット、例えば4つの炭素及び1つのヘテロ原子によって芳香族系が形成され得る。ヘテロアリール分子の例には、フラン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、ピリジン、及びピラジンが含まれる。アリール及びヘテロアリール分子はまた、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ナフタレン、アントラセン、キノリンなどの追加の縮合環を含むことができる。アリール及びヘテロアリール分子は、特に断りのない限り、環上の任意の位置に結合することができる。

【0045】

本明細書で使用されるアルコキシという用語は、単一の末端エーテル結合を介して結合したアルキル基である。本明細書で使用されるアリールオキシという用語は、単一の末端エーテル結合を介して結合したアリール基である。同様に、本明細書で使用されるアルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、ヘテロアルケニルオキシ、ヘテロアルキニルオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキルオキシ、及びヘテロシクロアルキルオキシという用語は、それぞれ単一の末端エーテル結合を介して結合したアルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、ヘテロアルケニルオキシ、ヘテロアルキニルオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキルオキシ、及びヘテロシクロアルキルオキシ基である。

【0046】

本明細書で使用されるヒドロキシという用語は、式 $-OH$ によって表される。

【0047】

本明細書で使用されるアミン又はアミノという用語は、式 $-NZ^1Z^2$ で表され、 Z^1 及び Z^2 はそれぞれ、上記の水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルケニル基などの本明細書に記載の置換基であり得る。

【0048】

本明細書で使用されるアルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、

10

20

30

40

50

アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキル分子は、置換されていても非置換であってもよい。本明細書で使用される場合、置換という用語は、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキル基をアルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルの主鎖に結合した位置に付加すること、例えば、これらの分子の1つによる水素の置換を含む。置換基の例には、ヒドロキシ、ハロゲン（例えば、F、Br、Cl、又はI）、及びカルボキシル基が含まれるが、これらに限定されない。逆に、本明細書で使用される場合、非置換という用語は、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルが水素、即ちその飽和レベルに相応し、置換、例えば、線状デカン（ $-(CH_2)_9-CH_3$ ）を有さない水素の完全な補完を有することを示す。

10

【0049】

本明細書に記載のC-ジアゼニウムジオラートは、pH誘発型NO放出供与体（本明細書ではNO放出化合物又はNO放出剤とも呼ばれる）である。生理的条件下（例えば、37℃、pH7.4）でプロトンと反応すると、1モルの化合物1（MD3）から2モルのNO及び2～3モルのニトロキシル化合物が生成される。

20

【0050】

幾つかの実施形態において、NO放出化合物は、凍結から室温25℃（例えば、-20℃、0℃、5℃、20℃など）までの様々な温度で安定であり、長期貯蔵期間（例えば、10時間、20時間、22時間、25時間、30時間など、1日、3日、5日、6日、7日、15日、30日、45日などの日数、1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間などの週数、1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月などの月数、更には数年（1年、2年、又はそれ以上））にわたって安定である。

【0051】

場合により、化合物は、化合物1mg当たりのNO量が0.1μmol～23.0μmolの範囲となる放出可能な総NO貯蔵量を有する（例えば、化合物1mg当たり0.1μmol～15μmol、化合物1mg当たり0.5μmol～7.5μmol、化合物1mgあたり1μmol～7.0μmol、化合物1mgあたり1.5μmol～6.5μmol、化合物1mgあたり2.0μmol～6.0μmol、化合物1mgあたり2.5μmol～5.5μmol、又は化合物1mgあたり3.0μmol～5.0μmol）。例えば、組成物に使用される化合物の放出可能な総NO貯蔵量は、化合物1mgあたり0.1μmol、0.2μmol、0.3μmol、0.4μmol、0.5μmol、0.6μmol、0.7μmol、0.8μmol、0.9μmol、1.0μmol、1.1μmol、1.2μmol、1.3μmol、1.4μmol、1.5μmol、1.6μmol、1.7μmol、1.8μmol、1.9μmol、2.0μmol、2.1μmol、2.2μmol、2.3μmol、2.4μmol、2.5μmol、2.6μmol、2.7μmol、2.8μmol、2.9μmol、3.0μmol、3.1μmol、3.2μmol、3.3μmol、3.4μmol、3.5μmol、3.6μmol、3.7μmol、3.8μmol、3.9μmol、4.0μmol、4.1μmol、4.2μmol、4.3μmol、4.4μmol、4.5μmol、4.6μmol、4.7μmol、4.8μmol、4.9μmol、5.0μmol、5.1μmol、5.2μmol、5.3μmol、5.4μmol、5.5μmol、5.6μmol、5.7μmol、5.8μmol、5.9μmol、6.0μmol、6.1μmol、6.2μmol、6.3μmol、6.4μmol、6.5μmol、6.6μmol、6.7μmol、6.8μmol、6.9μmol、7.0μmol、7.1μmol、7.2μmol、7.3μmol、7.4μmol、7.5μmol

30

40

50

l、7.6 μmol 、7.7 μmol 、7.8 μmol 、7.9 μmol 、8.0 μmol 、8.1 μmol 、8.2 μmol 、8.3 μmol 、8.4 μmol 、8.5 μmol 、8.6 μmol 、8.7 μmol 、8.8 μmol 、8.9 μmol 、9.0 μmol 、9.1 μmol 、9.2 μmol 、9.3 μmol 、9.4 μmol 、9.5 μmol 、9.6 μmol 、9.7 μmol 、9.8 μmol 、9.9 μmol 、10.0 μmol 、10.1 μmol 、10.2 μmol 、10.3 μmol 、10.4 μmol 、10.5 μmol 、10.6 μmol 、10.7 μmol 、10.8 μmol 、10.9 μmol 、11.0 μmol 、11.1 μmol 、11.2 μmol 、11.3 μmol 、11.4 μmol 、11.5 μmol 、11.6 μmol 、11.7 μmol 、11.8 μmol 、11.9 μmol 、12.0 μmol 、12.1 μmol 、12.2 μmol 、12.3 μmol 、12.4 μmol 、12.5 μmol 、12.6 μmol 、12.7 μmol 、12.8 μmol 、12.9 μmol 、13.0 μmol 、13.1 μmol 、13.2 μmol 、13.3 μmol 、13.4 μmol 、13.5 μmol 、13.6 μmol 、13.7 μmol 、13.8 μmol 、13.9 μmol 、14.0 μmol 、14.1 μmol 、14.2 μmol 、14.3 μmol 、14.4 μmol 、14.5 μmol 、14.6 μmol 、14.7 μmol 、14.8 μmol 、14.9 μmol 、15.0 μmol 、15.1 μmol 、15.2 μmol 、15.3 μmol 、15.4 μmol 、15.5 μmol 、15.6 μmol 、15.7 μmol 、15.8 μmol 、15.9 μmol 、16.0 μmol 、16.1 μmol 、16.2 μmol 、16.3 μmol 、16.4 μmol 、16.5 μmol 、16.6 μmol 、16.7 μmol 、16.8 μmol 、16.9 μmol 、17.0 μmol 、17.1 μmol 、17.2 μmol 、17.3 μmol 、17.4 μmol 、17.5 μmol 、17.6 μmol 、17.7 μmol 、17.8 μmol 、17.9 μmol 、18.0 μmol 、18.1 μmol 、18.2 μmol 、18.3 μmol 、18.4 μmol 、18.5 μmol 、18.6 μmol 、18.7 μmol 、18.8 μmol 、18.9 μmol 、19.0 μmol 、19.1 μmol 、19.2 μmol 、19.3 μmol 、19.4 μmol 、19.5 μmol 、19.6 μmol 、19.7 μmol 、19.8 μmol 、19.9 μmol 、20.0 μmol 、20.1 μmol 、20.2 μmol 、20.3 μmol 、20.4 μmol 、20.5 μmol 、20.6 μmol 、20.7 μmol 、20.8 μmol 、20.9 μmol 、21.0 μmol 、21.1 μmol 、21.2 μmol 、21.3 μmol 、21.4 μmol 、21.5 μmol 、21.6 μmol 、21.7 μmol 、21.8 μmol 、21.9 μmol 、22.0 μmol 、22.1 μmol 、22.2 μmol 、22.3 μmol 、22.4 μmol 、22.5 μmol 、22.6 μmol 、22.7 μmol 、22.8 μmol 、22.9 μmol 、又は23.0 μmol であり得る。

【0052】

化合物は、活性化開始後0.1～60時間の範囲にわたるNO放出総持続時間を有することができる。場合により、NO放出は、約0.1時間、0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、10時間、15時間、20時間、24時間、36時間、48時間、又は60時間にわたって発生し得る。幾つかの実施形態において、PBS緩衝液に添加されてから2時間以内に、化合物は、約25%、50%、75%、85%、90%、95%、100%以上、又は前述の値を含む及び／又は前述の値にまたがる範囲、即ち結合NOのそれらの総重量%を放出する。任意選択的に、化合物は、NO放出開始（「活性化」とも呼ばれる）の4時間後の化合物1mg当たりのNO量が0.1～8.0 μmol となる総NO放出量を有する。

【0053】

幾つかの実施形態において、化合物は、化学発光ベースの一酸化窒素検出を用いた場合、1時間当たりの放出速度が約0.2%、0.5%、1.0%、1.5%、2.5%、5.0%、10%以下、又は前述の値を含む及び／又は前述の値にまたがる範囲となる放出速度を有する。

10

20

30

40

50

【0054】

任意選択的に、本明細書に記載の組成物に使用する化合物は、0.01～24時間の範囲のNO放出半減期を有する。幾つかの実施形態において、NO放出半減期は、0.01時間、0.1時間、0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、又は前述の値を含む及び／又は前述の値にまたがる範囲と等しいか、少なくともその程度である。幾つかの実施形態において、NO放出は、約0.01時間、0.1時間、0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、10時間、15時間、20時間、24時間以下、又は前述の値を含む及び／又は前述の値にまたがる範囲で発生する。

【0055】

本明細書に記載の組成物の幾つかの例において、化合物は、0.1mg/mL～200mg/mL（例えば、1mg/mL～100mg/mL、1mg/mL～90mg/mL、1mg/mL～80mg/mL、1mg/mL～70mg/mL、1mg/mL～60mg/mL、5mg/mL～55mg/mL、10mg/mL～50mg/mL、15mg/mL～45mg/mL、又は20mg/mL～40mg/mL）の量で存在する。例えば、組成物中の化合物の濃度は、0.1mg/mL、0.2mg/mL、0.3mg/mL、0.4mg/mL、0.5mg/mL、0.6mg/mL、0.7mg/mL、0.8mg/mL、0.9mg/mL、1mg/mL、2mg/mL、3mg/mL、4mg/mL、5mg/mL、6mg/mL、7mg/mL、8mg/mL、9mg/mL、10mg/mL、15mg/mL、20mg/mL、25mg/mL、30mg/mL、35mg/mL、40mg/mL、45mg/mL、50mg/mL、55mg/mL、60mg/mL、65mg/mL、70mg/mL、75mg/mL、80mg/mL、85mg/mL、90mg/mL、95mg/mL、100mg/mL、105mg/mL、110mg/mL、115mg/mL、120mg/mL、125mg/mL、130mg/mL、135mg/mL、140mg/mL、145mg/mL、150mg/mL、155mg/mL、160mg/mL、165mg/mL、170mg/mL、175mg/mL、180mg/mL、185mg/mL、190mg/mL、195mg/mL、又は200mg/mLであり得る。

【0056】

任意選択的に、ジアゼニウムジオラート含有化合物の場合など、組成物に添加される緩衝剤（例えば、リン酸塩緩衝剤）の量は、組成物中の緩衝剤と化合物とのモル当量濃度比が少なくとも0.1：1（例えば、少なくとも0.2：1、少なくとも0.3：1、少なくとも0.4：1、少なくとも0.45：1、少なくとも0.5：1、又は少なくとも0.6：1）となるものとする。例えば、組成物中の緩衝剤と化合物とのモル当量濃度比は0.65：1～2.5：1であり得る。場合によっては、組成物中の緩衝剤と化合物とのモル当量濃度比は、0.4：1、0.5：1、0.6：1、0.7：1、0.8：1、0.9：1、1：1、1.1：1、1.2：1、1.3：1、1.4：1、1.5：1、1.6：1、1.7：1、1.8：1、1.9：1、2：1、2.1：1、2.2：1、2.3：1、2.4：1、又は2.5：1であり得る。

【0057】

適切な医薬品有効成分のさらなる例には、例えば、以下に記載する粘液溶解剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、コルチコステロイド、及び／又はモノクローナル抗体（mAb）が含まれ得る。医薬品有効成分との相加的又は相乗的な治療効果を生み出す他の薬剤も製剤に含めることができる。

【0058】

任意選択の添加剤

本明細書に記載の組成物は、1つ以上の添加剤を更に含むことができる。1つ以上の添加剤は、例えば、1つ以上の防腐剤、塩、キレート剤、安定剤、界面活性剤、酸化防止剤（例えば、N-アセチルシステイン又はグルタチオン）、及び／又は共溶媒を含むことができる。任意選択的に、組成物に使用する防腐剤は、アルキルジメチルベンジルアンモニ

10

20

30

40

50

ウム塩化物、アルキルジメチル（フェニルメチル）第四級アンモニウム塩化物、アンモニウムアルキルジメチル（フェニルメチル）塩化物、又はアンモニウムアルキルジメチルベンジル塩化物などのチモール及び／又はベンザルコニウム塩化物を含むことができる。組成物は、必要に応じて、湿潤剤又は乳化剤、潤滑剤、流動促進剤、保湿剤、増粘剤、及び／又は着香剤を含むこともできる。

【0059】

場合によっては、1つ以上の添加剤は、粘度低下剤、天然及び合成の抗バイオフィルム剤（例えば、キトサン）、バイオフィルム分散剤、天然及び合成の抗クオラムセンシング剤（例えば、オートインデューサー-2又はN-アシルホモセリンラクトン）、シデロホア、鉄キレート剤、鉄模倣物（例えば、ガリウム（Ga）及びガリウムアゾール（Ga-アゾール）などのガリウム含有化合物）、抗持続性細胞剤（例えば、4-（4,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル）ペンタン酸（DMNP））、抗菌ペプチド（AMP）（例えば、LL-37又はラクトフェリン）、排出ポンプ阻害剤、及び／又はバクテリオファージ療法を含むことができる。

【0060】

任意選択的に、添加剤は1重量%未満の量で存在することができる。例えば、添加剤の量は、0.9重量%未満、0.8重量%未満、0.7重量%未満、0.6重量%未満、0.5重量%未満、0.4重量%未満、0.3重量%未満、0.2重量%未満、又は0.1重量%未満であり得る。添加剤の量は、任意選択で、0.1～0.9重量%、0.2～0.8重量%、又は0.3～0.7重量%とすることができる。

【0061】

粘度調整剤は、本明細書に記載の組成物に任意選択的に含めることができる。任意選択的に、粘度調整剤は、組成物中に最大5重量%（例えば、0.1重量%～5重量%、0.5重量%～4.5重量%、1.0重量%～4.0重量%、1.5重量%～3.5重量%、又は2.0重量%～3.0重量%）の量で含めることができる。例えば、粘度調整剤は、0.1重量%、0.5重量%、1.0重量%、1.5重量%、2.0重量%、2.5重量%、3.0重量%、3.5重量%、4.0重量%、又は4.5重量%及び5.0重量%とすることができる。

【0062】

II. 医薬組成物

場合により、組成物は医薬組成物である。組成物が医薬組成物である場合、組成物は、本明細書に記載の1つ以上の化合物及び薬学的に許容される担体を含むことができる。更に、本明細書に記載の1つ以上の化合物は、肺、消化器、肝臓、並びに胆道に関連する疾患及び障害の治療を含む他の薬剤と組み合わせることができる。例えば、嚢胞性線維症の場合、本明細書に記載の組成物は、粘液希釈薬（例えば、ドルナーゼアルファ、N-アセチルシステイン、及び高張食塩水）、気管支拡張薬（例えば、硫酸メタプロテレノール、酢酸ビルブテロール、サルメテロール、アルブテロール、及びテルブタリン硫酸塩）、P2Y2受容体アゴニスト（例えば、デヌホソル）、ナンセンス変異を標的とする薬剤（例えば、PTC124）と組み合わせることができる。本明細書に記載の化合物と組み合わせることができる追加の薬剤のさらなる例としては、抗生物質（例えば、アミノグリコシド、抗緑膿菌ペニシリン、及びセファロスポリン）、抗菌薬（例えば、リファブチン）、エタンブトール、クラリスロマイシン、クロファジミン、アズトレオナム、ステロイド性及び非ステロイド性抗炎症薬（例えば、イブプロフェン及びプレドニゾン）、ペントキシフィリン、ドルナーゼアルファ、又はウルソデオキシコール酸を含む。

【0063】

本明細書に記載の1つ以上の化合物は、追加の薬剤の有無にかかわらず、吸入療法用の吸入器又はネブライザーの形態で提供することができる。場合によっては、本明細書に記載の1つ以上の化合物は、追加の薬剤の有無にかかわらず、定量噴霧式吸入器又はドライパウダー吸入器を使用して投与することができる。本明細書で使用される場合、吸入療法とは、本明細書に記載の化合物などの治療薬をエアロゾル形態で気道に送達すること（即

10

20

30

40

50

ち、肺送達)を指す。本明細書で使用される場合、エアロゾルという用語は、気体(例えば、空気)中に浮遊し、治療適用部位に送達される非常に微細な液体又は固体粒子を指す。医薬エアロゾルが使用される場合、エアロゾルは、定量噴霧式吸入器の場合、流体担体及び/又は噴射剤の混合物中に溶解、懸濁、又は乳化することができる本明細書に記載の1つ以上の化合物を含む。エアロゾルは、溶液、懸濁液、エマルジョン剤、粉剤、又は半固体製剤の形態であり得る。使用されるエアロゾルは、微細な固体粒子として、又は液体ミストとして患者の気道を介して投与されることを目的としている。

【0064】

上述したように、本明細書に記載の1つ以上の組成物は、ガス中に実質的に均一なサイズの非常に微細な液体粒子を生成する機器であるネブライザーと共に提供することができる。本明細書に記載の1つ以上の化合物を含む液体は、直径約5mm以下(例えば、直径5µm以下又は直径1µm~5µm)の液滴としてミストの形態で分散され得る。小さな液滴は、ネブライザーの出口チューブを通る空気又は酸素の流れによって運ばれ得る。結果として生じるミストは、患者の気道に浸透することができる。

10

【0065】

意図される投与方法に応じて、医薬組成物は、例えば、錠剤、坐剤、丸剤、カプセル、粉剤、液剤、又は懸濁液などの固体、半固体又は液体の投与形態であり得、好ましくは正確な用量の単回投与に適した単位剤形であり得る。組成物は、治療有効量の本明細書に記載の化合物又はその誘導体を薬学的に許容される担体と組み合わせて含み、更に、他の薬剤、医薬品、担体、又は希釈剤を含み得る。薬学的に許容されるとは、生物学的に又はその他の点で望ましくないものではなく、許容できない生物学的影響を引き起こしたり、それが含まれる医薬組成物の他の成分と有害な方法で相互作用を起こしたりすることなく、選択された化合物と共に人に投与することができる物質を意味する。

20

【0066】

薬学的に許容される担体及びこれらの材料を含む製剤の調合については、例えば、「Remington: The Science及びPractice of Pharmacy」、Adeboye Adejare編、第23版、Academic Press(2021)などに記載されている。生理学的に許容される担体の例としては、リン酸塩緩衝液、クエン酸緩衝液、及び他の有機酸を有する緩衝液などの緩衝液、アスコルビン酸を含む抗酸化物質、低分子量(残基数が約10未満)ポリペプチド、血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリンなどのタンパク質、ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー、グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、リジンなどのアミノ酸、単糖類、二糖類、及びグルコース、マンノース、又はデキストリンを含むその他の炭水化物、EDTAなどのキレート剤、マンニトールやソルビトールなどの糖アルコール、ナトリウムなどの塩形成対イオン、及び/又はTWEEN(登録商標)(ICI, Inc.、ニュージャージー州ブリッジウォーター)、ポリエチレングリコール(PEG)、及びPLURONICS(商標)(BASF、ニュージャージー州フローラムパーク)などの非イオン性界面活性剤を含む。

30

【0067】

非経口注入に適した本明細書に記載の化合物又はその誘導体を含む組成物は、生理学的に許容される滅菌水性又は非水性溶液、分散剤、懸濁液又は乳剤、及び滅菌注入用溶液又は分散剤に再構成するための滅菌粉末を含み得る。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール(プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど)、それらの適切な混合物、植物油(オリーブ油など)、及びオレイン酸エチルなどの注入可能な有機エステルを含む。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散剤の場合には必要とされる粒子サイズの維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。

40

【0068】

これらの組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤などの補助剤を含み得る。微生物の活動の予防は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸な

50

どの様々な抗菌剤及び抗真菌剤によって強化することができる。また、例えば、糖、塩化ナトリウムなどの等張化剤も含まれ得る。注入可能な薬学的剤形の長時間にわたる吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンの使用によってもたらされ得る。

【0069】

本明細書に記載の化合物又はその誘導体の経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤、及び顆粒剤が含まれる。そのような固形剤形では、本明細書に記載の化合物又はその誘導体は、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸ニカルシウムなどの少なくとも1つの不活性な慣用の賦形剤（又は担体）、又は（a）充填剤又は増量剤、例えばデンプン、乳糖、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸、（b）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アリグネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアカシア、（c）保湿剤、例えばグリセロール、（d）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定の複合ケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、（e）溶解遅延剤、例えばパラフィン、（f）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、（g）湿潤剤、例えばセチルアルコール、及びグリセロールモノステアレート、（h）吸着剤、例えばカオリン及びベントナイト、並びに（i）潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、又はそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含み得る。

10

【0070】

同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖、並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填型ゼラチンカプセルの充填剤として用いられ得る。

20

【0071】

錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤などの固形剤形は、腸溶コーティングや当該分野で知られているその他のものなどのコーティング及びシェルを用いて調合することができる。これらは、不透明化剤を含み得、また、活性化合物を腸管の特定の部分で遅延して放出するような組成にすることもできる。使用できる埋め込み組成物の例は、ポリマー物質及びワックスである。活性化合物はまた、適切であれば、上述の賦形剤のうちの1つ以上と共にマイクロカプセル化された形態であり得る。

30

【0072】

本明細書に記載の化合物又はその誘導体の経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加えて、液体剤形は、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば水又は他の溶媒、溶解補助剤、及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、エチルアセテート、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油、特に綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、又はこれらの物質の混合物などが含まれ得る。

40

【0073】

そのような不活性希釈剤に加えて、組成物はまた、湿潤剤、乳化剤、懸濁液、甘味剤、着香剤、又は芳香剤などの追加の薬剤を含むこともできる。

【0074】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天並びにトラガカント、又はこれらの物質の混合物などの追加の薬剤を含み得る。

【0075】

本明細書に記載の化合物又はその誘導体の直腸投与用組成物は、任意選択的に、化合物

50

を、常温では固体であるが体温では液体であり、従って直腸又は腹腔内で融解し、活性成分を放出する、ココアバター、ポリエチレングリコール又は坐剤ワックスなどの適切な非刺激性賦形剤又は担体と混合することによって坐剤として提供することができる。

【0076】

本明細書に記載の化合物又はその誘導体の局所投与用の剤形には、軟膏、粉剤、スプレー、吸入剤、ゲル、ペースト、クリーム、及びローションが含まれる。本明細書に記載の化合物又はその誘導体は、生理学的に許容される担体及び必要に応じて任意の防腐剤、緩衝剤、又は噴射剤と滅菌条件下で混合される。眼科用製剤、軟膏、粉剤、及び溶液もまた、当該組成物の適用範囲内であると考えられる。

【0077】

上述のように、組成物は、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩のうちの1つ以上を含むことができる。本明細書で使用する場合、薬学的に許容される塩という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを起こすことなく被験者の組織と接触して使用するのに適しており、合理的な利益／リスク比に見合ったものであり、意図された使用に有効な、本明細書に記載の化合物又はその誘導体の塩、並びに可能であれば本明細書に記載の化合物の双性イオン剤形を指す。塩という用語は、本明細書に記載の化合物の、比較的非毒性の無機酸及び有機酸付加塩を指す。これらの塩は、化合物の単離及び精製中に、又は精製された化合物をその遊離塩基形態で適切な有機酸若しくは無機酸と別々に反応させ、そのように形成された塩を単離することによって、その場で調合することができる。代表的な塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、メタンスルホン酸塩、及びラウリルスルホン酸塩などを含む。これらには、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属及びアルカリ土類金属に基づくカチオン、並びにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを含むがこれらに限定されない、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンが含まれ得る。(S. M. Barge et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66, 1を参照。同書は、少なくともその中で教示される組成物については、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる)。

【0078】

本明細書に記載の化合物及び組成物、又はそれらの薬学的に許容される塩の投与は、治療有効量の本明細書に記載の化合物及び組成物、又はその薬学的に許容される塩を使用して、障害を治療するのに有効な期間にわたって実施することができる。本明細書に記載の化合物及び組成物、又は本明細書に記載のその薬学的に許容される塩の有効量は、当業者によって決定され得、哺乳動物に対する例示的な投与量、即ち、1日あたり約0.01～約200mg/kg体重の活性化合物を含み、これは、単回用量で、又は1日あたり1～4回などの個別の分割用量の形態で投与され得る。あるいは、投与量は、1日あたり約0.05～約190mg/kg体重の活性化合物、1日あたり約0.1～約180mg/kg体重の活性化合物、1日あたり約0.25～約175mg/kg体重の活性化合物、1日あたり約0.5～約150mg/kg体重の活性化合物、1日あたり約0.5～100mg/kg体重の活性化合物、1日あたり約0.5～約75mg/kg体重の活性化合物、1日あたり約0.5～約50mg/kg体重の活性化合物、1日あたり約0.5～約25mg/kg体重の活性化合物、1日あたり約1～約20mg/kg体重の活性化合物、1日あたり約1～約10mg/kg体重の活性化合物、1日あたり約20mg/kg体重の活性化合物、1日あたり約10mg/kg体重の活性化合物、又は1日あたり約5mg/kg体重の活性化合物であり得る。当業者であれば、任意の特定の被験者に対する特定の用量レベル及び投与頻度は変動し得、使用される特定の化合物の活性、その化合物の代

10

20

30

40

50

謝安定性及び作用時間、被験者の種、年齢、体重、一般的な健康状態、性別及び食事、投与方法及び時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、並びに特定の状態の重症度を含む様々な要因に依存することを理解するであろう。

【0079】

III. 使用方法

本明細書では、本明細書に記載の組成物を被験者に投与方法が提供される。本明細書で使用される場合、「投与する」及び「投与」という用語は、被験者に組成物を提供する任意の方法を指す。そのような方法は、当業者に知られており、吸入による投与、経口投与、経皮投与、鼻腔内投与、局所投与、腔内投与、眼科投与、耳内投与、脳内投与、直腸投与、舌下投与、頬側投与、及び静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、及び皮下投与などの注入を含む非経口投与を含むが、これらに限定されない。投与は、連続的又は断続的であり得る。本明細書に記載の組成物は、治療的に投与することができる。即ち、既存の疾患や症状を治療するために投与される。幾つかの例において、組成物は予防的に投与することができる。即ち、疾患や症状を予防するために投与される。

10

【0080】

本明細書では、幾つかの例において、被験者の呼吸器疾患を治療する方法を説明する。これらの方法は、有効量の組成物を被験者に投与することを含む。呼吸器疾患は、細菌、ウイルス、又は真菌のうちの1つ以上に由来する微生物病原体によって引き起こされる急性又は慢性の肺感染症を含み得る。有効量とは、方法における化合物の量の説明に用いられる場合、望ましい薬理学的効果又は他の生物学的効果を達成する化合物の量を指す。有効量の組成物とは、例えば、上皮被覆液（ELF）中の特定の細菌株に対する最小発育阻止濃度（MIC）又は最小殺菌濃度（MBC）を達成するため肺の標的領域に送達する十分な量の化合物であり得る。

20

【0081】

本明細書の実施例で実証されているように、細菌の死滅は濃度及びpHに依存するが、放出される総NO量には依存しない可能性がある。例えば、本明細書に記載の組成物は、pHが8.0以下（例えば、7.5、7.0、又は6.5）の場合、特定の濃度で細菌を効果的に死滅させ得るが、pHが8.0を超える（例えば、8.5）場合、2倍を超える濃度では細菌を死滅させない可能性がある。

【0082】

幾つかの例において、呼吸器疾患は、小児や高齢者集団などのヒト、及び獣医学の対象となる動物において、細菌によって引き起こされる。場合によっては、細菌には、グラム陽性菌、グラム陰性菌、及び非定型菌のうちの少なくとも1つが含まれる。

30

【0083】

任意選択的に、細菌は、アクチノマイセス種、バチルス種、クロストリジウム種、コリネバクテリウム種、エンテロコッカス種、ロイコノストック種、マイクロコッカス種、ノカルジア種、プロピオニバクテリウム種、ブドウ球菌種、又は連鎖球菌種などのグラム陽性菌種である。

【0084】

任意選択的に、細菌は、アシネトバクター種、エロモナス種、アルカリゲネス／アクロモバクター種、バクテロイデス種、バルトネラ種、ボルデテラ種、ボレリア種、プレバンディモナス種、ブルセラ種、パークホルデリア種、カンピロバクター種、シトロバクター種、コキエラ種、エールリキア種、エンテロバクター種、エシェリヒア種、フランシセラ種、ヘモフィルス種、ヘリコバクター種、クレブシエラ種、レクレールシア種、レジオネラ種、レプトスピラ種、リステリア種、モラクセラ種、モルガネラ種、ナイセリア種、オリエンティア種、パントエア種、パラコッカス種、プレボテラ種、プロテウス種、プロビデンシア種、シュードモナス種（例えば、緑膿菌）、ラルストニア種、リケッチア種、ロゼオモナス種、サルモネラ種、セラチア種、赤痢菌種、スフィンゴモナス種、ステノトロフォモナス種、トレボネーマ種、ウレアプラズマ種、ビブリオ種、又はエルシニア種などのグラム陰性菌種である。

40

50

【0085】

任意選択的に、細菌は、マイコバクテリア種、クラミジア／クラミドフィラ種、又はマイコプラズマ種などの非定型菌種である。場合により、細菌は、抗生物質耐性バクテリニア・セパシア、カルバペネム耐性エンテロバクター科（CRE）腸内細菌、薬剤耐性のカンピロバクター、薬剤耐性非チフス性サルモネラ菌、薬剤耐性赤痢菌、多剤耐性菌アシネトバクター、多剤耐性大腸菌、多剤耐性肺炎桿菌、多剤耐性淋菌、多剤耐性緑膿菌、抗生物質耐性クロストリジウム・ディフィシル、薬剤耐性肺炎球菌、クリンダマイシン耐性グループB連鎖球菌、エリスロマイシン耐性グループA連鎖球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）、及びバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）などの抗生物質耐性菌を含み得る。

10

【0086】

幾つかの例において、呼吸器疾患は、小児や高齢者集団などのヒト、及び獣医学の対象となる動物において、ウイルスによって引き起こされる。ウイルスは、RNAウイルス又はDNAウイルスであり得る。任意選択的に、ウイルスは、エンベロープウイルス又は非エンベロープウイルスであり得る。エンベロープウイルスの例は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、水疱性口内炎ウイルス（HSV）、単純ヘルペスウイルス（HSV-1及びHSV-2）、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、EBV、ウマヘルペスウイルス（EHV）、インフルエンザウイルス、ヒトサイトメガロウイルス（HCMV）などの他のヘルペスウイルスを含むが、これらに限定されない。非エンベロープウイルスの例は、パピローマウイルス（PV）及びアデノウイルス（AV）を含むが、これらに限定されない。

20

【0087】

幾つかの例において、呼吸器疾患は、上気道感染症や下気道感染症を引き起こすものを含む呼吸器ウイルスによって引き起こされる。ウイルスは、例えば、コロナウイルス、ライノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、パラインフルエンザウイルスなどのパラミクソウイルス、例えばHPIV-1、HPIV-2、HPIV-3、HPIV-4、HPIV-4a、HPIV-4b、及びインフルエンザAやインフルエンザBなどの他のインフルエンザウイルスを含み得る。風邪、インフルエンザ、細気管支炎、肺炎、クループ、気管支炎、咽頭炎、喉頭炎、中耳炎、及び重症急性呼吸器症候群（SARS）などのこれらのウイルスによる感染から生じる疾患も、本発明の方法の幾つかに従って治療することができる。

30

【0088】

任意選択的に、呼吸器疾患は、小児や高齢者集団などのヒト、及び獣医学の対象となる動物において、真菌によって引き起こされる。治療できる代表的な真菌感染症には、カンジダ・アルビカンズ、薬剤耐性カンジダ・アルビカンズ、カンジダ・グラブラータ、カンジダ・クルセイ、カンジダ・ギリエルモンディ、カンジダ・オーリス、カンジダ・トロピカリス、黒色アスペルギルス、アスペルギルス・テレウス、アスペルギルス・フミガタス、及び／又はアスペルギルス・フラバスが含まれる。

【0089】

本明細書に記載の方法による治療対象となる呼吸器疾患の原因となり得る細菌、ウイルス、又は真菌を含む微生物病原体のさらなる例については、「Nitric Oxide-Releasing Antibacterial Compounds、Formulations、及びMethods Pertaining Thereto」と題されたPCT/US2021/016841、「Nitric Oxide-Releasing Antibacterial Compounds、Formulations、及びMethods Pertaining Thereto」と題されたPCT/US2021/016854、及び／又はPCT/US2021/016869、表題「Nitric Oxide-Releasing Antibacterial Compounds、Formulations、及びMethods Pertaining Thereto」と題されたPCT/US2021/016869に記載される。これらの文献は、それぞれその内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

50

【0090】

呼吸器疾患を治療する方法は、呼吸器疾患を有するか、又は呼吸器疾患を発症するリスクのある被験者を選択することを更に含み得る。任意選択的に、被験者は、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、急性気管支炎、嚢胞性線維症、肺炎、気管支拡張症、又は細気管支炎を罹患し得る。本明細書に記載される治療方法には、1つ以上の追加の薬剤（例えば、抗生物質、抗ウイルス剤、及び／又は抗真菌剤）を用いた治療も含むことができる。本明細書に記載の1つ以上の追加の薬剤及び化合物並びに組成物又はその薬学的に許容される塩は、同時投与、及び最大数日間の時間間隔をあけた順序を含む任意の順序で投与することができる。これらの方法は、本明細書に記載の1つ以上の追加の薬剤及び／又は化合物並びに組成物若しくはその薬学的に許容される塩の複数回の投与を含むこともできる。本明細書に記載の1つ以上の追加の薬剤及び化合物並びに組成物又はその薬学的に許容される塩の投与は、同じ経路又は異なる経路によって行うことができる。1つ以上の追加の薬剤で治療する場合、本明細書に記載の化合物及び組成物又はその薬学的に許容される塩を、1つ以上の追加の薬剤を含む医薬組成物と組み合わせることができる。

10

【0091】

適切な抗生物質は、例えば、テトラサイクリン（例えば、ミノサイクリン）、キノロン（例えば、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、及びナリジクス酸）、アミノグリコシド（例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、及びトブラマイシン）、カルバペネム（例えば、メロペネム）、セファロスポリン（例えば、セフトリアキソン及びセフトジジム）、マクロライド（例えば、エリスロマイシン及びクラリスロマイシン）、ポリペプチド（例えば、コリスチン及びポリミキシンB）、スルホンアミド（例えば、スルファメトキサゾール）、グリシルサイクリン（例えば、チゲサイクリン）、ベータラクタム（例えば、ペナム）、リポペプチド（例えば、ダプトマイシン）、オキサゾリジノン（例えば、リネゾリド）、及びトリメトプリムを含む、呼吸器疾患の治療に有効な任意の抗生物質を含み得る。

20

【0092】

例えば、本明細書に記載の化合物若しくは組成物又はその薬学的に許容される塩は、アセダブソン、アセトスルホンナトリウム、アラメシン、アレキシジン、アムジノシリン、アムジノシリンピボキシル、アミサイクリン、アミフロキサシン、メシル酸アミフロキサシン、アミカシン、硫酸アミカシン、アミノサリチル酸、アミノサリチル酸ナトリウム、アモキシシリン、アンホマイシン、アンピシリン、アンピシリンナトリウム、アパルシリンナトリウム、アブラマイシン、アスパルトシン、硫酸アストロマイシン、アビラマイシン、アボパルシン、アジスロマイシン、アゾシリン、アゾシリンナトリウム、アズトレオナム、バカンピシリン塩酸塩、バシトラシン、バシトラシンメチレンジサリチル酸塩、バシトラシン亜鉛、バンパーマイシン、ベンゾイルパスカルシウム、ベリスロマイシン、硫酸ベタマイシン、ピアペネム、ピニラマイシン、ピフェナミン塩酸塩、ビスピリチオンマグスルフェクス、ブチカシン、硫酸ブチロシン、硫酸カプレオマイシン、カルバドックス、カルベニシリンナトリウム、カルベニシリンインドニルナトリウム、カルベニシリンフェニルナトリウム、カルベニシリンカリウム、カルモナムナトリウム、セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファマンドールナファテ、セファマンドールナトリウム、セファパロール、セファトリジン、セファザフルルナトリウム、セファゾリン、セファゾリンナトリウム、セフペラゾン、セフジニル、セフェピム、セフェピム塩酸塩、セフェテコール、セフィキシム、セフメノキシム塩酸塩、セフメタゾール、セフメタゾールナトリウム、セフォニシドナトリウム、セフォニシドナトリウム、セフォペラゾンナトリウム、セフォラニド、セフォタキシムナトリウム、セフォテタン、セフォテタンナトリウム、セフォチアム塩酸塩、セフォキシチン、セフォキシチンナトリウム、セフピミゾール、セフピミゾールナトリウム、セフピラミド、セフピラミドナトリウム、硫酸セフピロム、セフポドキシムプロキセチル、セフプロジル、セフロキサジン、セフスロジンナトリウム、セフトジジム、セフチブテン、セフチゾキシムナトリウム、セフトリアキソンナトリウム、セフロキシム、セフロキシムアキセチル、セフロキシムピボキセチル、

30

40

50

セフロキシムナトリウム、セファセトリルナトリウム、セファレキシン、セファレキシン
塩酸塩、セファログリシン、セファロリジン、セファロチンナトリウム、セファピリンナ
トリウム、セフラジン、セトサイクリン塩酸塩、セトフェニコール、クロラムフェニコール、
パルミチン酸クロラムフェニコール、パントテン酸クロラムフェニコール複合体、ク
ロラムフェニコールコハク酸ナトリウム、ホスファニル酸クロルヘキシジン、クロロキシ
レノール、クロルテトラサイクリン重硫酸塩、クロルテトラサイクリン塩酸塩、シノキサ
シン、シプロフロキサシン、シプロフロキサシン塩酸塩、シロレマイシン、クラリスロマ
イシン、クリナフロキサシン塩酸塩、クリンダマイシン、クリンダマイシン塩酸塩、パル
ミチン酸クリンダマイシン塩酸塩、リン酸クリンダマイシン、クロファジミン、クロキサ
シリンベンザチン、クロキサシリンナトリウム、クロキシキン、コリスチム酸ナトリウム
、コリスチン、硫酸コリスチン、クメルマイシン、クメルマイシンナトリウム、シクラシ
リン、シクロセリン、ダルフォプリステイン、ダブソン、ダプトマイシン、デメクロサイ
クリン、デメクロサイクリン塩酸塩、デメサイクリン、デノファンギン、ジアベリジン、
ジクロキサシリン、ジクロキサシリンナトリウム、硫酸ジヒドロストレプトマイシン、ジ
ピリチオン、ジリスロマイシン、ドキシサイクリン、ドキシサイクリンカルシウム、ドキ
シサイクリンホスファテックス、ドキシサイクリン水和物、ドロキサシンナトリウム、エ
ノキサシン、エピシリン、エピテトラサイクリン塩酸塩、エリスロマイシン、エリスロマ
イシン酢酸塩、エチルコハク酸エリスロマイシン、エリスロマイシンエチルコハク酸エス
テル、グルセプトエリスロマイシン、ラクトピオン酸エリスロマイシン、プロピオン酸エ
リスロマイシン、ステアリン酸エリスロマイシン、エタンブトール塩酸塩、エチオナミド
、フレロキサシン、フロキサシリン、フルダラニン、フルメキン、ホスホマイシン、ホス
ホマイシントロメタミン、フモキシシリン、塩化フラゾリウム、酒石酸フラゾリウム、フ
シジン酸ナトリウム、フシジン酸、硫酸ゲンタマイシン、グロキシモナム、グラミシジン
、ハロプロジン、ヘタシリン、ヘタシリンカリウム、ヘキセジン、イバフロキサシン、イ
ミペナム、イソコナゾール、イセパマイシン、イソニアジド、ジョサマイシン、硫酸カナ
マイシン、キタサマイシン、レボフラルタドン、レボプロピルシリンカリウム、レキシロ
マイシン、リンコマイシン、リンコマイシン塩酸塩、ロメフロキサシン、ロメフロキサシ
ン塩酸塩、メシル酸ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マフェニド、メクロサイクリン、
メクロサイクリンスルホサリチル酸塩、メガロマイシンリン酸カリウム、メキドックス、
メロペナム、メタサイクリン、メタサイクリン塩酸塩、メテナミン、ヒプル酸メテナミン
、メテナミンマンデル酸塩、メチシリンナトリウム、メティオプリム、メトロニダゾール
塩酸塩、リン酸メトロニダゾール、メズロシリン、メズロシリンナトリウム、ミノサイク
リン、ミノサイクリン塩酸塩、ミリンカマイシン塩酸塩、モネンシン、モネンシンナトリ
ウム、ナフシリンナトリウム、ナリジキサートナトリウム、ナリジクス酸、ナタイナイシ
ン、ネブラマイシン、パルミチン酸ネオマイシン、硫酸ネオマイシン、ウンデシレン酸ネ
オマイシン、硫酸ネチルマイシン、ニュートラマイシン、ニフィラデン、ニフルアルデゾン
、ニフラテル、ニフラトロネ、ニフルダジル、ニフリミド、ニフピリノール、ニフルキナ
ゾール、ニフルチアゾール、ニトロサイクリン、ニトロフラントイン、ニトロミド、ノル
フロキサシン、ノボピオシンナトリウム、オフロキサシン、オンネトプリム、オキサシリ
ン、オキサシリンナトリウム、オキシモナム、オキシモナムナトリウム、オキソリン酸、
オキシテトラサイクリン、オキシテトラサイクリンカルシウム、オキシテトラサイクリン
塩酸塩、パルジマイシン、パラクロロフェノール、パウロマイシン、ペフロキサシン、メ
シル酸ペフロキサシン、ペナメシリン、ペニシリンGベンザチン、ペニシリンGカリウム
、ペニシリンGプロカイン、ペニシリンGナトリウム、ペニシリンV、ペニシリンVベン
ザチン、ペニシリンVヒドラバミン、ペニシリンVカリウム、ペンチジドンナトリウム、
アミノサリチル酸フェニル、ピペラシリンナトリウム、ピルベニシリンナトリウム、ピリ
ディシリンナトリウム、塩酸ピルリマイシン、ピバンピシリン塩酸塩、パモ酸ピバンピシ
リン、ピバンピシリンプロベネート、ポリミキシンB硫酸塩、ポルフィロマイシン、プロ
ピカシン、ピラジナミド、ピリチオン亜鉛、酢酸キンデカミン、キヌプリスチン、ラセフ
ェニコール、ラモプラニン、ラニマイシン、レロマイシン、レプロマイシン、リファブチ

10

20

30

40

50

ン、リファメタン、リファメキシル、リファミド、リファンピン、リファペンチン、リファキシミン、ロリテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン硝酸塩、ロサラマイシン、ロサラマイシン酪酸塩、プロピオン酸ロサラマイシン、ロサラマイシンリン酸ナトリウム、ステアリン酸ロサラマイシン、ロゾキサシン、ロキササルソン、ロキシスロマイシン、サンサイクリン、サンフェトリネムナトリウム、サルモキシシリン、サルピシリン、スコパフンギン、シソマイシン、硫酸シソマイシン、スパルフロキサシン、塩酸スペクチノマイシン、スピラマイシン、スタリマイシン塩酸塩、ステフィマイシン、硫酸ストレプトマイシン、ストレブニコジド、スルファベンズ、スルファベンズアミド、スルファセトアミド、スルファセトアミドナトリウム、スルファシチン、スルファジアジン、スルファジアジンナトリウム、スルファドキシム、スルファレン、スルファメラジン、スルファメーター、スルファメタジン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファモノメトキシ、スルファモキソール、スルファニル酸亜鉛、スルファニトラン、スルファサラジン、スルファソミゾール、スルファチアゾール、スルファザメット、スルフィソキサゾール、スルフィソオキサゾールアセチル、スルフィスポキサゾールジオラミン、スルホミキシ、スロペネム、スルタムリシリン、サンシリンナトリウム、タランピシリン塩酸塩、テイコプラニン、テマフロキサシン塩酸塩、テモシリン、テトラサイクリン、テトラサイクリン塩酸塩、テトラサイクリンリン酸複合体、テトロキソプリム、チアンフェニコール、チフェンシリンカリウム、チカルシリクレジルナトリウム、チカルシリニナトリウム、チカルシリナーナトリウム、チクラトン、塩化チオドニウム、トブラマイシン、硫酸トブラマイシン、トスフロキサシン、トリメトプリム、硫酸トリメトプリム、トリスルファピリミジン、トロアンドマイシン、硫酸トロスペクトマイシン、チロトリシン、バンコマイシン、バンコマイシン塩酸塩、バージニアマイシン、又はゾルバマイシンなどの追加の抗生物質と組み合わせて医薬組成物にすることができる。

10

20

30

40

50

【0093】

適切な抗ウイルス剤は、例えばアバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデホビル、アマンタジン、アンブレナビル、アンプリゲン、アルビドール、アタザナビル、アトリブラ、ボセブレビル、シドホビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンブレナビル、ホスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、インターフェロンⅠⅠⅠ型、インターフェロンⅠⅠ型、インターフェロンⅠ型、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロック、モロキシジン、メチサゾン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネクサビル、オセルタミビル、ペグインターフェロンアルファ-2a、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシ、ラルテグラビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、ピラミジン、サキナビル、スタブジン、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロック、ビダラビン、ピラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、及び／又はジドブジンを含む。

【0094】

適切な抗真菌剤は、例えば、アムホテリシンB、フルコナゾール、フルシトシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコノゾール、グリセオフルビン、ミコナゾール、ナイスタチン、及び／又はシクロピロックスを含む。

【0095】

任意選択的に、呼吸器疾患は、呼吸器感染ウイルス（例えば、インフルエンザウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、RSウイルス、アデノウイルス、レオウイルスなどの呼吸器感染ウイルスによる感染症）、ヘルペスウイルスによる帯状疱疹、口タウイルスによる下痢、ウイルス性肝炎、エイズなどによって引き起こされ得る。細菌感染症としては、特に限定されないが、例えば、セレウス菌、腸炎ビブリオ、腸管出血性大腸菌、黄色ブドウ球菌（例えば、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）、

サルモネラ菌、ボツリヌス菌、カンジダなどによる感染症を含む。

【0096】

幾つかの例において、呼吸器疾患は、炎症性肺疾患、又は、例えば一酸化窒素によって調節され得る調節不全の炎症過程を有する慢性肺疾患であり得る。例えば、呼吸器疾患は、喘息、COPD、慢性気管支炎、気管支拡張症、又は嚢胞性線維症であり得る。幾つかの例において、呼吸器疾患は、例えば一酸化窒素によって調節し得る、心血管成分を有する肺疾患であり得る。例えば、呼吸器疾患は、アテローム性動脈硬化症、血管形成術後、再狭窄、冠状動脈疾患又は狭心症であり得る。任意選択的に、被験者は、非結核性抗酸菌症（NTM）肺疾患及び／又はレディ・ウィングミア症候群（LWS）を患っている可能性がある。場合により、被験者は肺移植患者であり得る。

10

【0097】

本明細書に記載の方法及び化合物は、予防的処置及び治療的処置の両方に有用である。本明細書で使用される場合、治療する（treating）又は治療（treatment）という用語は、予防、発症の遅延、発症後の兆候や症状の軽減、根絶、又は悪化の遅延、再発の予防を含む。予防的使用の場合、治療有効量の本明細書に記載の化合物及び組成物又はその薬学的に許容される塩は、発症前（例えば、呼吸器疾患の明らかな兆候の前）、発症初期中（例えば、呼吸器疾患の最初の兆候及び症状が現れたとき）、又は呼吸器疾患が確立した後に被験者に投与される。予防的投与は、感染症の症状が現れる数時間前から数年前に行うことができる。予防的投与は、例えば、緑膿菌に曝露された被験者又は表面の予防的処置に、又は増悪を防止するために使用することができる。治療的処置には、被験者を治療有効量の本明細書に記載の組成物に接触させることが含まれる。

20

【0098】

IV. 安定な組成物及びキット

また、本明細書では、本明細書に記載の組成物を含む安定な組成物も提供される。場合により、組成物は凍結乾燥される。任意選択的に、本明細書に記載の安定な組成物は、水性条件下でのジアゼニウムジオラート化合物を含む。場合によっては、組成物は増量剤を含むこともできる。幾つかの例において、安定な組成物は、緩衝剤（例えば、リン酸塩緩衝剤）、水性担体、及び1つの炭素原子上に存在する少なくとも2つのジアゼニウムジオラート基を備えた一酸化窒素放出化合物を含む組成物を含むことができ、それらの2つのジアゼニウムジオラート基は、電荷をそれぞれ有し、ジアゼニウムジオラート基上の電荷のバランスを取るために関連する薬学的に許容されるカチオンを有し、この化合物は、関連する薬学的に許容されるカチオンを除いて500 g/mol未満の分子量を有し、組成物のpHは5.5～8.5の範囲に維持され、かつ組成物のモル浸透圧濃度は270 mOsm/kg～1300 mOsm/kgである。

30

【0099】

本明細書に記載のように水性組成物の形態である場合、本明細書に記載の組成物は、被験者への効果的な投与に適するべく適度に安定となる。例として、ジアゼニウムジオラート化合物の場合、ジアゼニウムジオラート化合物（例えば、MD3）の少なくとも90%は、適切な時間にわたって完全な状態を保つ（即ち、ジアゼニウムジオラート化合物内のNOの少なくとも90%は放出されていない）。幾つかの例において、そのような適切な時間とは、少なくとも20分、少なくとも30分、少なくとも40分、少なくとも50分、又は少なくとも1時間である。任意選択的に、水性媒体中のジアゼニウムジオラート化合物が安定性を保つ適切な時間は、20分～10時間、25分～5時間、又は30分～4.5時間である。本明細書に記載の安定な組成物の例示的なパラメータは、例えば図1に概説されている。任意選択的に、組成物は吸入可能な組成物である。

40

【0100】

安定な組成物は、任意選択的にキットの形態で提供することができる。キットは、本明細書に記載の組成物の何れかを含むことができる。例えば、キットは、式Iの化合物及び担体（例えば、薬学的に許容される担体）を含むことができる。

【0101】

50

キットは、送達手段を含むことができる。場合により、キットは、吸入による送達手段（例えば、吸入器又はネブライザー）を含むことができる。キットは、キットの使用説明書（例えば、被験者を治療するか又は表面に接触させるための説明書）、1つ以上の容器（化合物（複数可）、組成物（複数可）、又は第2のバイオフィルム阻害剤（複数可）用）、化合物又は組成物を投与するための手段、及び／又は担体を更に含むことができる。

【0102】

任意選択的に、安定な組成物のキットは、1つ以上の容器を含むことができる。第1の容器は、緩衝剤（例えば、リン酸塩緩衝剤）及び担体を含むことができる。任意選択的に、キットは、1つ以上の医薬品有効成分を含む第2の容器を含むことができる。場合により、最終製剤は第1の容器の内容物（即ち、緩衝剤及び担体）である。場合により、最終製剤は、第1及び第2の容器（即ち、緩衝剤、担体、及び1つ以上の医薬品有効成分）の組み合わせである。幾つかの例において、第1及び第2の容器の内容物は、投与前（例えば、吸入による投与前）の所定のタイミングで混合される。調合された製剤の貯蔵期間は、貯蔵温度及び製剤の詳細に基づいて変動し得る。例として、調合された製剤が5℃～20℃の範囲の温度で貯蔵される場合、貯蔵期間は1時間以下、45分以下、30分以下、20分以下、又は15分以下であり得る。

【0103】

本明細書で使用される場合、「治療（treatment）」、「治療（treat）」、又は「治療する（treating）」とは、疾患又は症状の1つ以上の兆候を軽減する方法を指す。従って、開示される方法では、治療は、疾患又は症状の1つ以上の兆候の重症度の5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又は100%の減少を指し得る。例えば、疾患を治療するための方法は、対照と比較して、被験者における疾患の1つ以上の症状や徴候が5%減少した場合、治療であると見なされる。本明細書で使用される場合、対照とは、未治療の状態を指す。従って、減少とは、天然レベル又は対照レベルと比較して、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、又は5%と100%の間の任意の割合の減少であり得る。治療は、必ずしも、疾患若しくは症状の治癒、又は疾患若しくは症状の兆候の完全な消失を指すものではないことが理解される。

【0104】

本明細書で使用される場合、疾患又は障害を「予防する（prevent）」、「予防中（preventing）」、又は「予防（prevention）」するという用語は、被験者が疾患又は障害の1つ以上の兆候を示し始める前、又はそのような兆候を示し始めたのとほぼ同時期に行われる、疾患又は障害の1つ以上の兆候の発症又は重症度を抑制するか又は遅延させる、例えば組成物又は治療薬の投与などの行為を指す。

【0105】

本明細書で使用される場合、減少、低減、又は阻害への言及には、対照レベルと比較して5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上の変化が含まれる。そのような用語の意味は、完全な排除を含み得るが、必ずしもそれを含むわけではない。

【0106】

本明細書で使用される場合、被験者とは、哺乳動物及び非哺乳動物の両方を意味する。哺乳動物には、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、例えば類人猿やサル、牛、馬、羊、ラット、マウス、豚、及びヤギが含まれる。非哺乳類には、例えば、魚や鳥が含まれる。

【0107】

本出願全体を通して、様々な出版物が参照されている。これらの出版物は、参照によりその内容全体が本出願に組み込まれる。

【実施例】

【0108】

以下の実施例は、開示された主題による方法及び結果を説明するために以下記載される。これらの例は、本明細書に開示の主題の全ての態様を包含することを意図したものでは

10

20

30

40

50

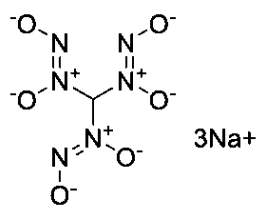
なく、むしろ代表的な方法及び結果を説明することを意図している。これらの例は、当業者には明らかな、本明細書に記載の主題の均等物及び変形を排除することを意図するものではない。

【0109】

実施例 1、製剤設計

本明細書に記載の化合物の水溶液を開発するため、製剤成分及びその必要量を設計した。特に、研究における製剤は、気管支拡張症及びその他の潜在的な呼吸器疾患を治療するための噴霧送達のために設計された。化合物 MD 3（以下に示し、本明細書では「MD 3」と呼ぶ）を、化合物送達に適したビヒクルを設計するためのモデルとして使用した：

【化 6】



10

【0110】

中性 pH 及び高温で活性化すると、MD 3 は一酸化窒素（NO）を放出し、広域スペクトルの抗菌活性を有する様々な生物学的効果を発揮する。MD 3 は噴霧送達用の水溶液として製剤化されるため、安全で効果的かつ安定した医薬品を得るには、溶液の特性及び原薬への影響を考慮する必要がある。これらの属性には、pH、張性、粘度、緩衝強度の他、防腐剤、キレート剤、安定剤、及び界面活性剤、酸化防止剤、又は共溶媒などの任意の添加剤の影響が含まれる。

20

【0111】

pH 設計

噴霧用の MD 3 溶液の考慮すべき特性の 1 つは pH である。塩基性 pH（> 8.5）では、MD 3 からの NO 放出は無視できるほどに小さい。しかし、NO の放出速度及びその後の抗菌活性は、pH が中性又は酸性に低下すると劇的に増加する。送達まで安定性を維持しながら肺内での NO の放出を可能にする適切な製剤の pH を選択するには、微妙なバランスを保つ必要がある。

30

【0112】

投与前に MD 3 の安定性を最大化するために、原薬は、pH が約 11 の塩基性溶液として製造され、NO の早期放出を制限するために冷凍保存される。この pH で溶液を投与すると呼吸上皮層の刺激を引き起こし得るため、原薬溶液は、吸入送達には直接適していない。投与前に、安全性及び忍容性を目的として、生理学的条件によりよく適合するように投与用製剤の pH を下げることができる。従って、投与前に、MD 3 溶液をビヒクルと混合して、噴霧用の活性化製剤を生成する。

【0113】

製剤の pH の関数としての MD 3 の安定性に関する研究を行った。MD 3（10 mg / mL、38 mM）を、pH 6.0～8.3 の範囲の様々な 200 mM のリン酸塩緩衝液中で室温で 4 時間インキュベートした。様々な時点で、緩衝液を含む溶液のアリコートを取り、pH 9.0 の重炭酸アンモニウム溶液で 100 倍に希釈して反応を停止させ、MD 3 含有量について各アリコートを HPLC によって分析した。MD 3 の回収率 % を、t = 0 の結果に基づいて各時点で計算した。重炭酸アンモニウム緩衝液中で pH 9.0 に維持した MD 3 サンプルを対照として使用した。研究結果は、製剤中の薬物の回収率が pH に依存して時間の経過と共に減少することを示している。図 1 を参照のこと。図 1 において、90% の水平線は送達終了時の MD 3 濃度の下限を表し、30 分の垂直線は実際的に噴霧送達が行われる実際の時間上限を表す。関連する臨床投与時間である 30 分後において 90% を超える完全な MD 3 を有する製剤が望ましい場合、製剤の pH は 7.0 未満であ

40

50

るべきではない（図 1）。6.0 及び 6.5 の pH 値で調合された製剤は、製剤が NO をあまりにも迅速に放出するため、実行可能な製剤とは考えられない。従って、この製剤は、30 分間にわたって一貫した用量を送達するために許容できる使用中の安定性を備えていない。8.3 及び 9.0 の pH 値で調合された製剤は、アルカリ性により肺組織の刺激や炎症を引き起こす可能性があり、またこれらの pH 値での 24 時間にわたる NO 放出量は無視できるほど小さいため、実行可能な製剤とは見なされない。

【0114】

インビトロ有効性研究は、抗菌特性を高めるために製剤の pH をより低くすべきことを示している。MD3 は、50 mM の HEPES 中で最終 pH が 6.5、7.0、7.5、又は 8.5 の何れかになるように製剤化された。感受性試験は、臨床検査標準化協会（CLSI）の標準方法に従って実施された。簡単に説明すると、緑膿菌 K 株をトリプシン大豆寒天プレートに画線し、37℃で一晩インキュベートした。コロニーを無菌的に綿棒で採取し、1X PBS に再懸濁した後、2X カチオン調整ミューラーヒントンブロスで 5×10^5 CFU/mL に希釈した。細菌を、96 ウェルプレート内の MD3 製剤の 2 倍段階希釈液に添加し、37℃のインキュベーター内で 18～24 時間インキュベートした。インキュベーション後、最小発育阻止濃度（MIC）値を、細菌の増殖をサポートしない（即ち、濁りが無い）最低の薬物濃度として決定した。最小殺菌濃度（MBC）を決定するために、残りの透明なウェル 100 μ L を TSA プレートにプレーティングし、これらを 37℃で一晩インキュベートした。CFU/mL の 3-log の減少を MBC と見なした。

【0115】

図 2 及び表 1 に示すように、化合物（MD3）の有効性は pH に依存する。緑膿菌 K 株（PAK）に対する MD3 のインビトロ最小発育阻止濃度（MIC）及び最小殺菌濃度（MBC）は、pH が 8.5 から 6.5 に低下すると、約 32 倍減少した。pH がより低くなると、PAK の増殖の阻害及び PAK の根絶の両方に必要な化合物（MD3）がより少なくなる。

【表 1】

表 1

条件	MIC (mg/mL)	MBC (mg/mL)	24 時間後の pH
pH 6.5、HEPES	0.0156	0.0625	約 6.7
pH 7.0、HEPES	0.03125	0.125	約 7.0
pH 7.5、HEPES	0.125	0.25	約 7.6
pH 8.0、HEPES	0.5	2	約 8.6

【0116】

健康な肺の pH は、現場では中性に近いと理解されている。気管支拡張症やその他の炎症性感染症の患者では、肺の気道上皮被覆液の微小液滴を含む呼気凝縮液は、pH が 6.4～6.8 のより酸性の環境を示唆している。MD3 が送達により酸性化すると、細菌感染を抑制する有効性が高まる。SCID マウスに気管内（IT）投与によって投与された MD3 は、製剤の pH が 8.5 を超える場合、100 mg/kg の MD3 で目に見える有害作用を示さなかった。逆に、製剤の pH を 7.4 に維持した同様の研究では、MD3 が 88 mg/kg で致死的であることが示された。これらのインビボ研究は、肺の自然な緩衝能と粘膜からのクリアランス機構との組み合わせにより、アルカリ用量の MD3 が中和

され、クリアランス又は吸収の前に治療用量のNOを放出するのに十分な時間が与えられない可能性があることを示す。例えば、安定性と有効性のバランスを考慮すると、pH 7.0 ± 0.3の製剤は、ヒトの投与期間をサポートするために適切な製剤安定性を備えながら、送達時に望ましい抗菌特性を引き出すことができる。

【0117】

緩衝液の同一性及び強度

pHの選択を補完するのは、選択したpHを維持するために使用された緩衝系の種類及び強度である。現在承認されている吸入溶液では、通常、pH調整剤として硫酸、塩酸、クエン酸の3種類の酸を使用する。硫酸及び塩酸は、pHを変更するのに役立つ強酸であるが、いかなる緩衝能も提供しない。これらは、2つの理由からMD3製剤には理想的ではない。まず、MD3と混合する前のビヒクルは非常に酸性（pH < 2）であり、最初にMD3と混合すると、pHが中和されるまでNOの過剰なガス放出を引き起こす。第二に、MD3からのNOの放出はプロトン媒介プロセスであるため、緩衝液を含まない中性の溶液では、NOが放出されるにつれてpHが上昇し、8.5～9.0に達すると、NO放出が効果的に抑制され、有効性が損なわれ得る。製剤の最初の混合から投与全体にわたって許容可能なpHを維持するには、適切な緩衝液が必要である。クエン酸はある程度の緩衝能を提供するが、pKaが3、5、及び6であるため、本明細書に記載のNO放出化合物の送達に必要な7.0を超えるpHを効果的に緩衝することはできない。

10

【0118】

中性pHで有効容量を有するNO放出化合物と共に使用する緩衝液には、表2に示す有機緩衝液を含む幾つかの選択肢がある。緩衝範囲が7未満の緩衝液を使用して調合されたMD3製剤は通常、はるかに迅速なNO放出をもたらす。吸入送達の場合、用量を送達するのに必要な時間枠（1分～30分）と、長期間にわたってNOを送達したいという要望を考慮して、より遅い放出が好ましい。緩衝範囲が8を超える緩衝液を使用して調合されたNONOate化合物は、抗菌剤として有効となるのに十分なNOを放出できない。

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

緩衝液	緩衝液名称	pH範囲	NONOateとの使用に適しているか
MES	2- (N-モルホリノ) エタンスルホン酸	5. 7~6. 5	いいえ
BIS-TRIS	ビストリスメタン	5. 9~7. 1	いいえ
ACES	N-2-アミノエタンスルホン酸	6. 1~7. 3	いいえ
PIPES	ピペラジン-N, N'-ビス (2-エタンスルホン酸)	6. 2~7. 2	いいえ
MOPSO	2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロパンスルホン酸	6. 3~7. 5	はい
BES	(N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) -2-アミノエタンスルホン酸)	6. 4~7. 7	はい
MOPS	(3- (N-モルホリノ) プロパンスルホン酸)	6. 5~7. 9	はい
TES	2- {[1, 3-ジヒドロキシ-2- (ヒドロキシメチル) プロパン-2-イル] アミノ} エタン-1-スルホン酸	6. 9~8. 1	はい
HEPES	(4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジンエタンスルホン酸)	6. 9~8. 1	はい
TRIS	トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン	7. 0~9. 0	はい

10

20

【表 2 - 2】

(H) EPPS	3- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] プロパン-1-スルホン酸	7. 3~8. 6	はい
TRICINE	N-トリス (ヒドロキシメチル) メチルグリシン	7. 7~8. 8	いいえ
BICINE	N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) グリシン	7. 8~9. 0	いいえ
TAPS	([トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミノ] プロパンスルホン酸)	7. 8~9. 1	いいえ
GLYGLY	グリシルグリシン	7. 9~9. 5	いいえ
AMPSO	N- (1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル) -3-アミノ-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸	8. 3~9. 6	いいえ
CHES	N-シクロヘキシル-2-アミノエタンスルホン酸	8. 6~10. 0	いいえ
CAPS	N-シクロヘキシル-3-アミノプロパンスルホン酸	9. 7~11. 1	いいえ

30

40

表 2 に概説されているように、MOPSO、BES、MOPS、TES、HEPES、TRIS、(H)EPPS 緩衝液を含む幾つかの緩衝液は、適切な緩衝範囲を有する。しかし、MD3 などの NO 放出化合物を介した NO 送達を含む、本明細書に記載の特定の方法で使用するために選択された緩衝液は、生理学的に適合性があり、効果的でなければならない。

【0120】

生理学的に最も関連する緩衝液は炭酸塩及びリン酸塩である（表 2 には示されていない）。炭酸緩衝液は血漿の pH を維持するのに優れているが、共役酸である炭酸が水中で分解し、溶液から二酸化炭素を放出するため、大気条件下で pH を維持するのにそれほど効果的ではない。リン酸塩緩衝液は、大気条件下で優れた pH 安定性を提供し、使用された

10

モル比に応じて、6.5～8.5 の望ましい制御 pH 範囲で優れた緩衝能を提供する。噴霧用の MD3 溶液の pH を 7.0 を維持するための緩衝液としてリン酸塩を選択した。

【0121】

上述したように、製剤の pH は製剤の安定性及びおそらく有効性に直接影響を及ぼすが、MD3 による NO の放出中にどの程度の時間 pH が望ましい範囲に維持されるかは、リン酸塩の濃度により決定される。緩衝能のキャパシティを超えると、NO の放出が抑制されるレベルにまで pH が上昇する。リン酸塩のモル当量を変えながら、MD3 製剤の pH 安定性を経時的に評価する研究を行った。pH 7.0 でリン酸レベルを MD3 の 0.1～0.8 当量まで変化させながら、46 mg/mL 及び 23 mg/mL（それぞれ 177 mM 及び 89 mM）の MD3 濃度を試験した。

20

【0122】

簡単に説明すると、2つの濃度（23.3 mg/mL 及び 46.5 mg/mL）の MD3 を、pH 7.0 のリン酸塩緩衝液中で、9～142 mM（PO4 / mM MD3 の 0.1～0.8 当量に相当）の範囲の様々な濃度で、4 時間又は pH が 8.0 を超えるまでインキュベートした。緩衝液濃度の関数として pH がどのように変化するかを理解するために、様々な時点で各溶液の pH を記録した。両方のサンプルで同様の反応が得られたため、2つの MD3 の濃度の結果を統合し、図 3 に示す。

【0123】

図 3 に示すように、開始 pH 及び pH 変化率は溶液中のリン酸塩当量に直接関係しており、リン酸塩のレベルがより高くなることで、開始 pH を 7.0 により近づけることを可能にし、試験期間中の pH の安定性を向上させる。46 mg/mL の製剤と 23 mg/mL の製剤の間に有意差がないため、両方の MD3 の製剤強度の結果を統合した。

30

【0124】

pH 7.0 で調合した緩衝能が 0.2 当量以下の製剤は、pH が適切に緩衝されず、急速に上昇するため、吸入に使用可能な製剤とは見なされない。その結果、ごく短時間の後に溶液のアルカリ性により NO の放出が停止する。pH 7.0 で調合したが、緩衝能が 0.4～0.6 当量の製剤は実行可能な製剤であるが、長期間にわたって pH 制御を維持する能力に関しては最適化されていないと考えられる。

【0125】

7.0～7.5 の pH 範囲が望ましい場合、動物研究での投与期間（1～4 時間）を通じて許容可能な製剤の pH を維持するには、製剤中のリン酸塩の量を MD3 濃度の少なくとも 0.6 当量にすることができる。ヒトに関する研究では、投与時間が大幅に短縮される（<30 分）ため、リン酸塩濃度は 0.4 当量と見なされる。

40

【0126】

モル浸透圧濃度

吸入用の医薬品製剤の重要な考慮事項の一つが、溶媒に溶解した溶質粒子の数であるモル浸透圧濃度である。理想的には、投与溶液は、例えば約 300 mOsm/kg のモル浸透圧濃度を含む生理学的環境と等張であろう。高張性あるいは低張性の溶液は、いずれも気管支収縮、咳、肺粘膜の炎症を引き起こすことが知られている。

【0127】

50

興味深いことに、様々な濃度の高張食塩水を吸入することは、CF患者の肺から粘液を除去するのに役立つとFDAにより承認されているため、高張製剤の短期間投与はこの領域で有益となり得る。従って、等張性又はわずかに高張性のMD3製剤（ $>300\text{ mOsm/kg}$ ）がおそらく許容されるであろう。

【0128】

ヒト臨床研究用のMD3医薬品のモル浸透圧濃度は、噴霧溶液に溶解するMD3、リン酸塩緩衝液、任意の製剤添加剤又は安定剤の濃度によって決定される。製剤を単純化し、非GLP動物研究でMD3の効果を直接、よりよく理解するために、MD3及びリン酸塩のみを製剤に含めた。

【0129】

化合物（この例ではMD3）及びリン酸塩の設計された製剤のモル浸透圧濃度を予測するために、経験的証拠に基づいてモデルを開発した。結果として得られた式を以下に説明する。

製剤のモル浸透圧濃度（ mOsm/kg ） $= 3.3 * \text{化合物（mM）} + 2.2 * \text{リン酸塩（mM）}$

【0130】

非GLPの毒性及び有効性研究用に調合された製剤を、モデルに対するモル浸透圧濃度について評価した。モル浸透圧濃度を、浸透圧計を使用して凝固点降下によって測定した。予測されたモル浸透圧濃度と観測されたモル浸透圧濃度がかなり近いレベルで一致したことを表3に示す。

【表3】

表3

研究番号	製剤	成分の要約	予測されたモル浸透圧濃度（ mOsm/kg ）	測定されたモル浸透圧濃度（ mOsm/kg ）
1	45：55のMD3と255mMのリン酸カリウム緩衝液の混合物、 $\text{pH}7.0$	160mMのMD3 140mMのリン酸塩 （0.88当量）	836	884
2	70：30のMD3と597mMのリン酸カリウム緩衝液の混合物、 $\text{pH}7.0$ （MTD）	247mMのMD3 179mMのリン酸塩 （0.72当量）	1211	1228
3	45：55のMD3と597mMのリン酸カリウム緩衝液の混合物、 $\text{pH}7.0$ （7日間）	158mMのMD3 328mMのリン酸塩 （2.1当量）	1245	1274
4	50：50のMD3と380mMのリン酸カリウム緩衝液の混合物、 $\text{pH}7.0$	177mMのMD3 190mMのリン酸塩 （1.1当量）	1004	1034

*研究番号1及び4で使用されたMD3サンプルは、同じ製造ロットから得られた。研究番号2及び3で使用されたMD3サンプルは、同じ製造ロットから得られた。

【0131】

MD3製剤及びビヒクル対照の非臨床安全性

表3に示すように、幾つかの異なる製剤が非GLP（優良試験所基準）毒性研究で試験された。ラットにおける最大耐用量研究（研究番号2）では、最大 70 mg/mL のMD3及び約 1200 mOsm/kg のモル浸透圧濃度をもつ製剤は、明らかな臨床的な影響なしに単回投与に耐えることができることが実証された。しかし、同様の製剤を7日間毎日投与したところ、臨床的及び組織病理学的に顕著な毒性所見が示された。データを詳し

く調べたところ、短期間投与されたMD3製剤は、長時間投与された同じ製剤ほど毒性が高くないことが明らかになった。毒性観察はMD3と合理的に関連している可能性がある。しかし、ビヒクル対照（モル浸透圧濃度を一致させるためにNaClを添加した水中のリン酸カリウム）の結果では、同様の毒性結果が得られた。対照的に、等張食塩水群ではほぼ6時間投与しても忍容性は良好であった。これら全てのデータを統合しても、リン酸カリウム、モル浸透圧濃度、及び投与時間の毒性への寄与をデコンボリューションすることはできなかった。

【0132】

興味深いことに、わずかに低いモル浸透圧濃度をもつ製剤（850mOsm/kg）を使用したイヌにおける同様の吸入研究では、全体的に組織病理学的所見がほとんどなく、忍容性ははるかに優れていた。ビヒクル対照は、等張食塩水対照と同様に、4時間投与したにもかかわらず、非常に良好な忍容性を示した。異なる動物種におけるこれら2つの研究から、製剤の毒性をMD3誘発毒性から完全にデコンボリューションすることは不可能であるが、研究結果は、非臨床吸入研究においては、製剤のモル浸透圧濃度を最小限に抑えて投与に必要な時間を短縮することが全体的な毒性を制限するために重要であることを示している。

10

【0133】

得られたデータに基づき、GLP毒性研究は、モル浸透圧濃度及び投与時間を最小限に抑えるために最適化された個々の製剤を用いて、望ましい用量のMD3を送達するように設計された。リン酸塩の濃度はMD3レベルに依存し、モル浸透圧濃度はMD3とリン酸塩の組み合わせに依存するため、MD3製剤の濃度は、等張液にできる限り近く、曝露時間を可能な限り短くして必要な用量を達成するように選択される。図4は、緩衝剤の一定濃度での溶液のモル浸透圧濃度に対する仮想化合物（MD3）製剤の影響を示す。図5は、計算研究を使用して生成された、上部のパネルに示されている用量を達成するために選択された幾つかの異なる製剤（個々の点）を示す。図5において、生成された値は互いの線形順列であり、本明細書で生成及び説明された製剤強度及びエアロゾルデータに基づいている。

20

【0134】

一般的に、各群の投与時間を増やすと、MD3製剤の濃度が低くなり、従ってリン酸塩及びモル浸透圧濃度が低くなる。実証されているように、リン酸濃度を調整することにより、製剤の安定性を必要な投与時間に合わせて最適化することができる（各セットの一番上の点－4時間の製剤安定性、各セットの中間点－6時間の製剤安定性、各時間の一番下の点－8時間の製剤安定性）。図5に示す用量を含む用量範囲では、MD3について妥当な投与時間をもたらす等張製剤が達成可能である。図5に示す用量は動物用量に合わせて調整されるが、用量は、ヒトへの投与用に変更され、大幅に低くなる。

30

【0135】

結論

噴霧用のMD3溶液を、非臨床毒性学研究の実施をシンプルかつ効率的に行うため最適化した。製剤のpH、緩衝液の成分と濃度、及び張度を、MD3を可能な限り安全かつ確実に送達できるように最適化した。

40

【0136】

実施例2、リン酸塩緩衝液中の様々なpHレベルでのNO送達

2つのMD3製剤を、前述のようにそれぞれ28mg/mLの濃度でMD3を含有するよう調合し、一方の製剤はpH6.0で、他方の製剤は80mMのリン酸塩緩衝液を使用してpH7.0で調合した。製剤は、MD3の送達用量が11mgであり、MD3の沈着用量が4.4mgとなるように調合された。このMD3沈着用量は、0.17mg/mLのMD3の局所肺濃度に相当する。製剤のpHがNO送達にどのような影響を与えるかを理解するために、8時間にわたって様々な時点で各溶液のNOフラックスを記録した。結果を図6及び表4に示す。

50

【表 4】

表 4

送達 用量 MD 3 (m g)	肺濃度 (mg / mL)	最大フラ ックス (ppb /mg) pH 7	最大フラ ックス (ppb /mg) pH 6	4 時間後の NO (μm ol / m g) pH 7	4 時間後の NO (μm ol / m g) pH 6	8 時間後の NO (μm ol / m g) pH 7	8 時間後の NO (μm ol / m g) pH 6
11	0.17	約100 0	約175 0	1.79	2.92	2.93	4.59

10

【0137】

図 6 及び表 4 に示すように、pH 7.0 と比較して、pH 6.0 で製剤化した場合、4 時間以内の NO 送達 は最大 63 % 増加した。

【0138】

実施例 3、HEPES 緩衝液中の様々な pH レベルでの NO 送達

pH 値 6.5、7.5、及び 8.5 で 50 mM の HEPES 緩衝液 30 mL と混合した 0.25 ~ 0.50 mg の MD 3 をそれぞれ含む 3 つの MD 3 溶液を調合した。溶液の pH が NO 送達にどのような影響を与えるかを理解するために、8 時間にわたって様々な時点で 37 °C の温度で各溶液の NO フラックス (mg あたりの基準で正規化) を記録した。図 7 A ~ 図 7 C 及び表 5 に示す結果は、pH が低下すると NO フラックスが増加したことを実証している。

20

【表 5】

表 5

50 mM の HEPES 中の MD 3	[NO] 最大	t _{1/2}	T [NO] _{4h} (μmol / mg)
pH 6.5	約 33800	0.22	5.34
pH 7.5	約 6500	1.01	4.65
pH 8.5	約 4100	8.80	1.22

30

【0139】

実施例 4、HEPES 緩衝液及びリン酸塩緩衝液における NO 放出の比較

モル浸透圧濃度に対する緩衝液濃度の影響を、HEPES 及びリン酸カリウム緩衝液系について測定し、図 8 A にグラフ化した。HEPES を使用すると、リン酸塩緩衝液 (リン酸 1 mmol / L あたり勾配 2.21 mmol / Kg) と比較して、低いモル浸透圧濃度 (HEPES 1 mmol / L あたり勾配 1.37 mmol / Kg) で、より高い緩衝液濃度を達成することができる。

40

【0140】

50 mM の HEPES 緩衝液 (pH 7.5) 30 mL 又は 10 mM のリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) 30 mL と混合した 0.25 ~ 0.50 mg の MD 3 をそれぞれ含む 2 つの MD 3 溶液を調合した。これらの溶液のそれぞれについて、NO 放出プロファイル (1 mg あたりの基準で正規化) を 37 °C で測定した。

【0141】

製剤の pH が NO 送達にどのような影響を与えるかを理解するために、8 時間にわたって様々な時点で各溶液の NO フラックスを記録した。結果を表 6 に示すが、図 8 B と図 8 C の比較により、リン酸塩緩衝液と比較して HEPES 緩衝液を含む溶液中で NO フラックスが増加したことが示される。

50

【0142】

図8B及び図8Cは、MD3を含む組成物について8時間にわたるNOフラックスに対する緩衝液（図8Bではリン酸塩緩衝液、図8CのHEPES）の影響を示すグラフを含む。

【表6】

表6

MD3濃度	[NO] _{最大}	t _{1/2}	T [NO] _{1h} ($\mu\text{mol}/\text{mg}$)	T [NO] _{4h} ($\mu\text{mol}/\text{mg}$)	T [NO] _{8h} ($\mu\text{mol}/\text{mg}$)
10mMのPBS	約1800	5.42	1.00	3.09	4.86
50mMのHEPES	約6500	1.01	2.72	4.65	4.87

10

【0143】

実施例5、HEPES及びリン酸塩緩衝液中の化合物（MD3）によるPAK殺菌時間
 緑膿菌K株（PAK）殺菌時間実験を、HEPES緩衝液中の化合物（MD3）及びリン酸塩緩衝液中の化合物（MD3）の組成物を使用し、0.125mg/mL、0.0625mg/mL、及び0.03125mg/mLの様々な濃度で行った。各研究を、未処理のPAKと共に、2つのpH値（HEPESの場合はpH6.4及び7.6、リン酸の場合はpH7.0及び7.5）の組成物を使用して実施した。実験の結果を図9A～図9C及び図10A～図10Cに示す。図9A～図9Cは、0.125mg/mL（図9A）、0.0625mg/mL（図9B）、及び0.03125mg/mL（図9C）を含む、HEPES緩衝液中の様々な濃度の化合物（MD3）を使用して緑膿菌K株（PAK）を死滅させるまでにかかった時間を示すグラフを含む。図10A～図10Cは、0.125mg/mL（図10A）、0.0625mg/mL（図10B）、及び0.03125mg/mL（図10C）を含む、リン酸塩緩衝液中の様々な濃度の化合物（MD3）を使用して緑膿菌K株（PAK）を死滅させるのににかかった時間を示すグラフを含む。特定の濃度でのHEPES緩衝液とリン酸塩緩衝液の間の殺菌時間データを比較することによって実証されたように（即ち、図9Aと図10Aの比較、図9Bと図10Bの比較、及び図9Cと図10Cの比較）、製剤に使用される緩衝液は化合物の有効性に影響を与える。化合物（MD3）は、pH7.5のリン酸塩緩衝液と比較してHEPES緩衝液中でPAKをより速く死滅させた。

20

30

【0144】

実施例6、様々な濃度及びpH値におけるHEPES緩衝液中の化合物（MD3）によるPAK殺菌時間

緑膿菌K株（PAK）の殺菌時間実験を、HEPES緩衝液中の化合物（MD3）の組成物を用いて、0.125mg/mL、0.0625mg/mL、及び0.03125mg/mLの様々な濃度で行った。各濃度を、pH6.5、7.5、及び8.5で、温度37℃で試験した。PAKを死滅させるのに必要となった一酸化窒素（NO）の放出を測定した結果を図11に示す。図11に示すように、細菌の死滅効果は濃度及びpHに依存する。ただし、細菌の死滅は放出された総NO量には依存しない。例えば、図10は、pH8.5で0.125mg/mLの化合物（MD3）によって、PAKを死滅させることなく最大約0.4 $\mu\text{mol}/\text{mL}$ のNOが放出されることを示す。いっぽうpH6.5及び7.5では、その半分の量でPAKが死滅する。理論に束縛されるものではないが、抗菌効果はNOフラックスによって影響を受ける可能性がある。

40

【0145】

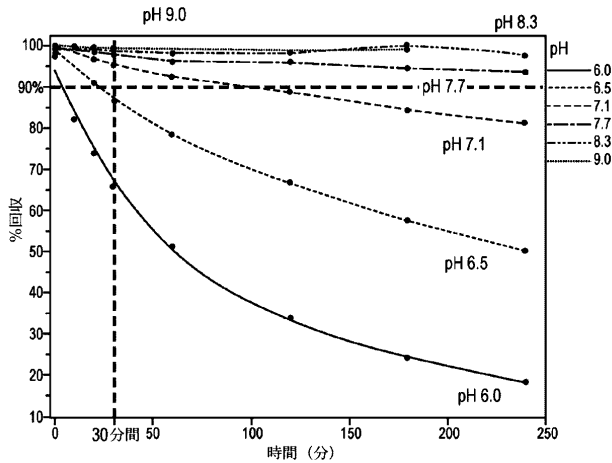
添付の特許請求の範囲の組成物及び方法は、本明細書に記載の特定の組成物及び方法によって範囲が限定されるものではなく、これらは特許請求の範囲の幾つかの態様の例示と

50

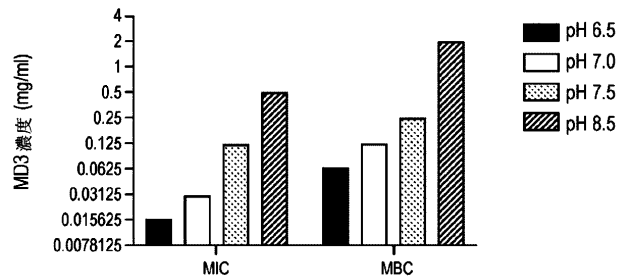
して意図されており、機能的に同等のあらゆる組成物及び方法は本開示の範囲内にある。本明細書に示され、記載されるものに加えて、組成物及び方法の様々な改変は、添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図される。更に、これらの組成物及び方法について、特定の代表的な組成物、及び側面のみを具体的に説明しているが、他の化合物及び方法も添付の特許請求の範囲に含まれることが意図される。従って、本明細書で明示的に言及する特定のステップ、要素、コンポーネント、又は構成要素の組み合わせに加えて、明示的に記載されていないステップ、要素、コンポーネント、及び構成要素の他の全ての組み合わせも範囲に含まれる。

【図面】

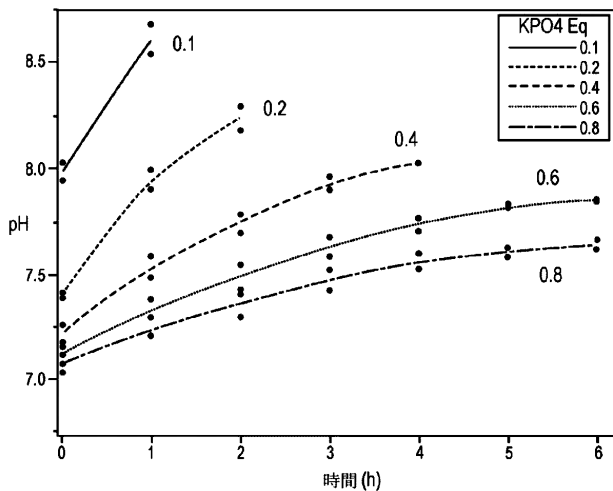
【図 1】



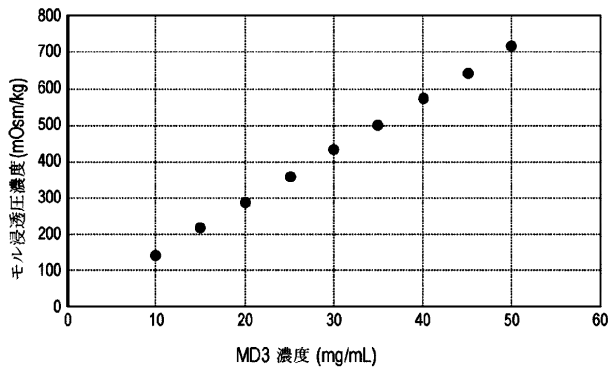
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

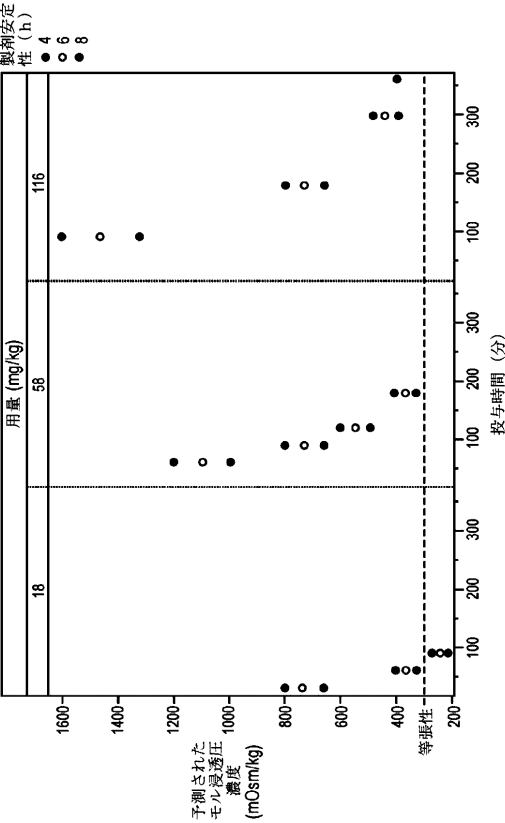
20

30

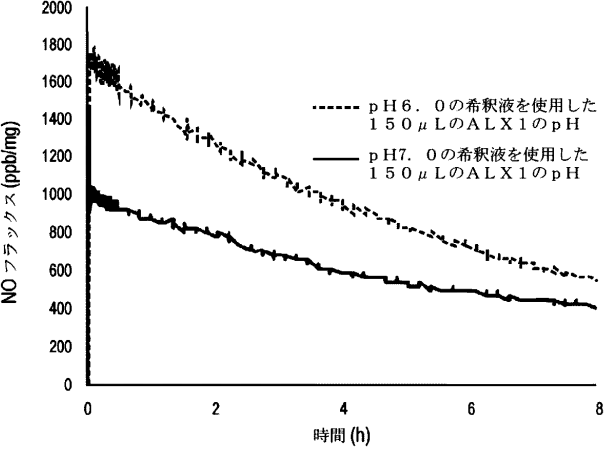
40

50

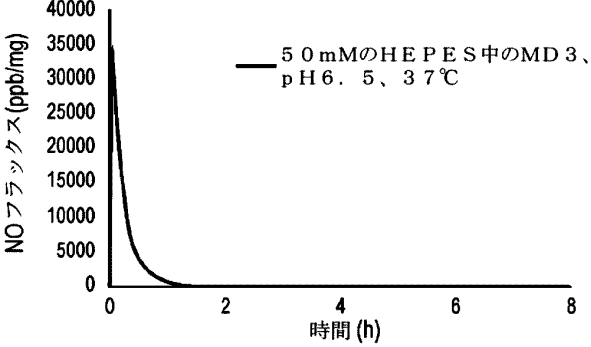
【図 5】



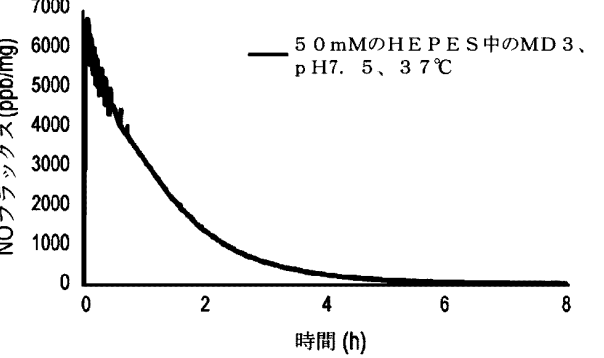
【図 6】



【図 7 A】



【図 7 B】



10

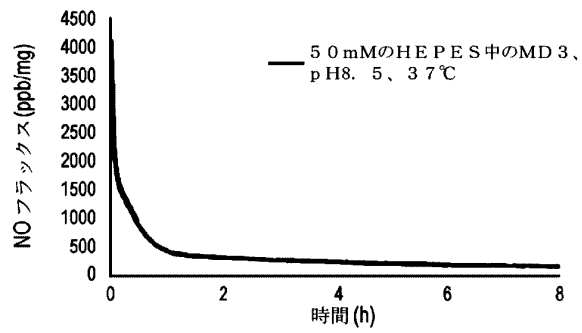
20

30

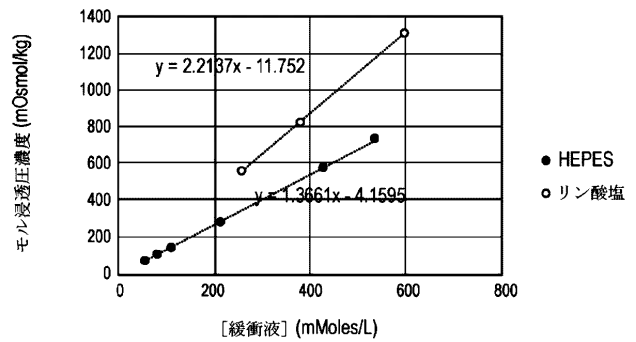
40

50

【図 7 C】

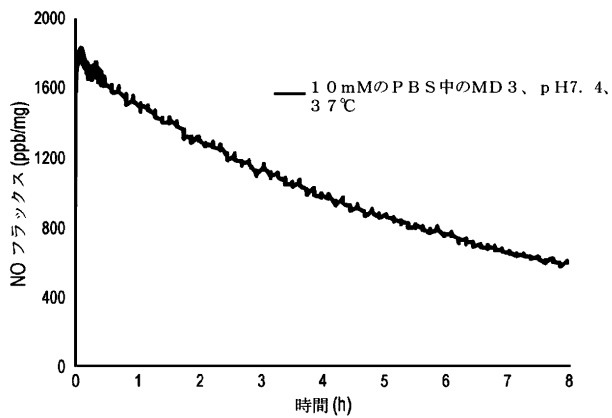


【図 8 A】

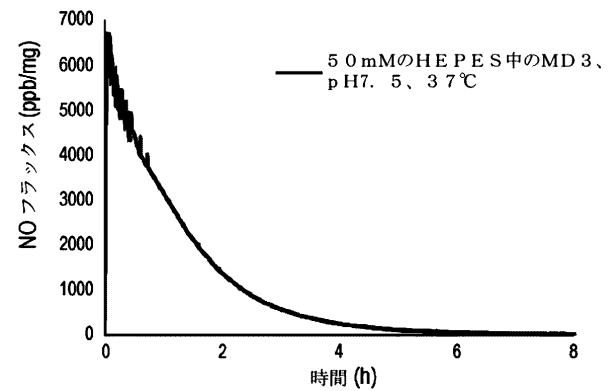


10

【図 8 B】

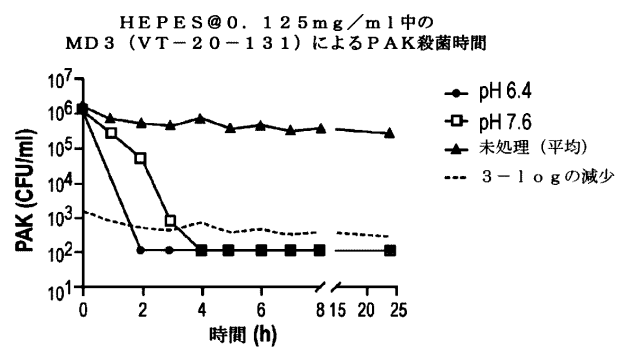


【図 8 C】

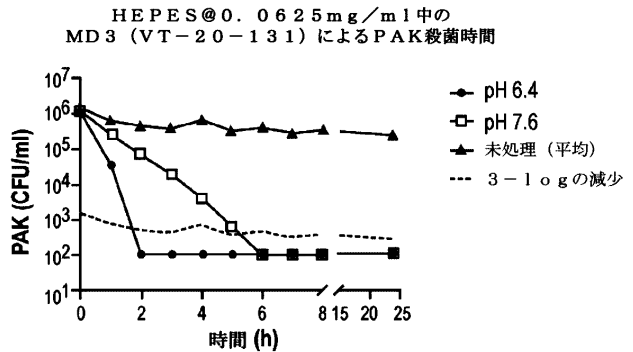


20

【図 9 A】



【図 9 B】



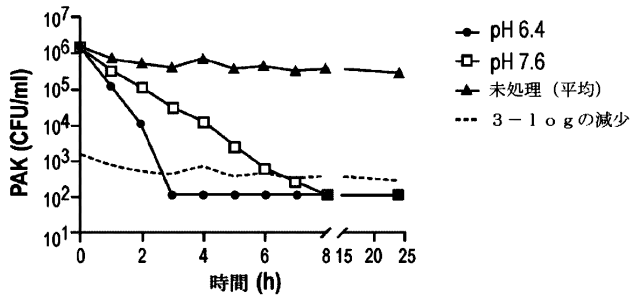
30

40

50

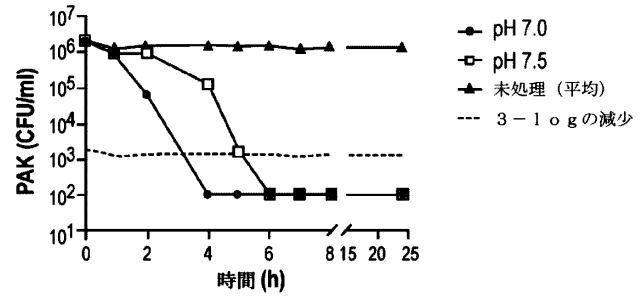
【図 9 C】

HEPES@0.03125mg/ml中の
MD3 (VT-20-131) によるPAK殺菌時間



【図 10 A】

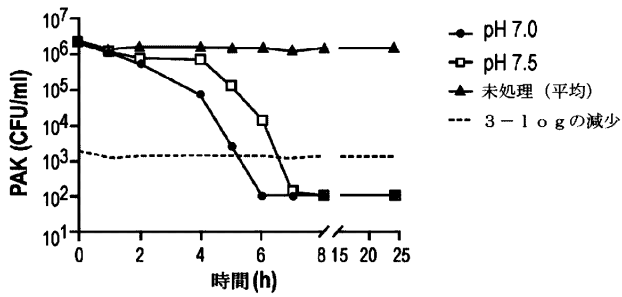
リン酸緩衝液@0.125mg/ml中の
MD3 (VT-20-131) による殺菌時間



10

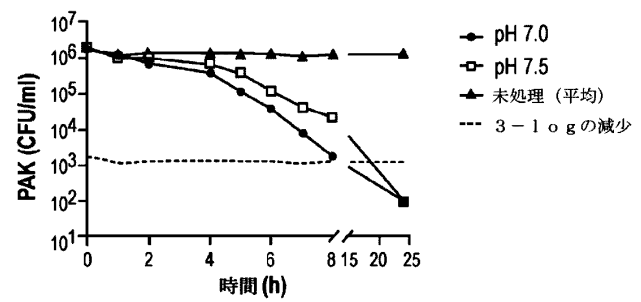
【図 10 B】

リン酸緩衝液@0.0625mg/ml中の
MD3 (VT-20-131) による殺菌時間



【図 10 C】

リン酸緩衝液@0.03125mg/ml中の
MD3 (VT-20-131) による殺菌時間



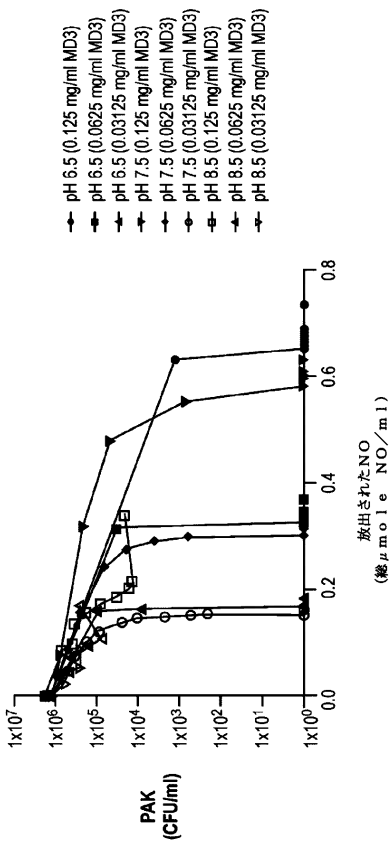
20

30

40

50

【 図 1 1 】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/019807

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/00	A61K9/08
	A61K31/655	A61K47/02
	A61P11/00	A61P11/08
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)		
A61K A61P		
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, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BIOSIS, FSTA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012/076859 A1 (HOFMANN THOMAS [US]) 29 March 2012 (2012-03-29)	1, 3-6, 13, 14, 17-36, 38-44
Y	example 1 -----	1-44
X	WO 2009/086470 A2 (AIRES PHARMACEUTICALS INC [US]; SURBER MARK W [US] ET AL.) 9 July 2009 (2009-07-09)	1, 3-6, 13, 14, 17-36, 38-44
Y	claims page 64, paragraph 2 -----	1-44
X	WO 2015/017728 A1 (WINDWARD PHARMA INC [US]) 5 February 2015 (2015-02-05)	1, 3-6, 13, 14, 17-36, 38-44
Y	claims 1-21 -----	1-44
-/-		
☒	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		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 July 2023		01/08/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schüle, Stefanie

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/019807

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2021/158954 A1 (KNOW BIO LLC [US]) 12 August 2021 (2021-08-12) page 5 page 68, paragraph 4 - paragraph 6 -----	1-44
Y	WO 2017/042636 A1 (ADVANCED INHALATION THERAPIES LTD [IL]) 16 March 2017 (2017-03-16) paragraph [000300] claims 1-6 -----	1-44
Y	WO 2022/051606 A1 (KNOW BIO LLC [US]) 10 March 2022 (2022-03-10) the whole document -----	1-44
A	DATABASE PubChem Compound [Online] 15 January 2019 (2019-01-15), "Tripotassium; (Z)-bis[(Z)- oxido(oxidoimino)azaniumyl]methyl-oxidooxi doiminoazanium", XP055848087, retrieved from ncbi Database accession no. CID 135525507 abstract -----	1-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/019807

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2012076859	A1	29-03-2012	NONE
WO 2009086470	A2	09-07-2009	AU 2008345034 A1 09-07-2009 CA 2710349 A1 09-07-2009 EP 2237788 A2 13-10-2010 JP 2011507968 A 10-03-2011 US 2009196930 A1 06-08-2009 US 2013028942 A1 31-01-2013 WO 2009086470 A2 09-07-2009
WO 2015017728	A1	05-02-2015	AU 2014296032 A1 17-03-2016 AU 2018222878 A1 13-09-2018 AU 2020201933 A1 09-04-2020 AU 2022202349 A1 28-04-2022 CA 2919498 A1 05-02-2015 CA 3172586 A1 05-02-2015 EP 3027026 A1 08-06-2016 EP 3782604 A1 24-02-2021 JP 6799201 B2 16-12-2020 JP 2016527275 A 08-09-2016 JP 2019031514 A 28-02-2019 JP 2020111576 A 27-07-2020 JP 2021035943 A 04-03-2021 JP 2022141677 A 29-09-2022 JP 2023077426 A 05-06-2023 US 2015044288 A1 12-02-2015 US 2021093569 A1 01-04-2021 US 2021093570 A1 01-04-2021 US 2022087937 A1 24-03-2022 WO 2015017728 A1 05-02-2015
WO 2021158954	A1	12-08-2021	EP 4093205 A1 30-11-2022 JP 2023513106 A 30-03-2023 US 2022152063 A1 19-05-2022 US 2022160736 A1 26-05-2022 US 2023108186 A1 06-04-2023 WO 2021158930 A1 12-08-2021 WO 2021158941 A1 12-08-2021 WO 2021158954 A1 12-08-2021
WO 2017042636	A1	16-03-2017	AU 2016320638 A1 12-04-2018 AU 2019283967 A1 23-01-2020 AU 2021250976 A1 11-11-2021 CA 2997896 A1 16-03-2017 EP 3347096 A1 18-07-2018 JP 2018532710 A 08-11-2018 JP 2021130715 A 09-09-2021 JP 2023089106 A 27-06-2023 KR 20180066088 A 18-06-2018 KR 20220025236 A 03-03-2022 US 2018243526 A1 30-08-2018 US 2020246573 A1 06-08-2020 US 2021205565 A1 08-07-2021 WO 2017042636 A1 16-03-2017
WO 2022051606	A1	10-03-2022	EP 4208029 A1 12-07-2023 WO 2022051606 A1 10-03-2022

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)		
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02			
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00			
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573			
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	M		
	A 6 1 K 39/395	N		
	A 6 1 K 39/395	Y		
,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,CO,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,IR,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,MU,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				
(72)発明者	フォーク, ドリュー スティーブン			
	アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 5 1 9, ケーリー, クォーツ クリスタル プレイス 7 1 3			
(72)発明者	スタスコ, ネイサン アラン			
	アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 5 6 0, モリスビル, デイビス ドライブ 6 1 5, スイート 8 0 0, ノウ バイオ, エルエルシー 気付			
(72)発明者	マクドナルド, レベッカ アントゥアールド			
	アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 5 6 0, モリスビル, デイビス ドライブ 6 1 5, スイート 8 0 0, ノウ バイオ, エルエルシー 気付			
(72)発明者	シモンズ, ジョン ケリー			
	アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 5 6 0, モリスビル, デイビス ドライブ 6 1 5, スイート 8 0 0, ノウ バイオ, エルエルシー 気付			
(72)発明者	ロバーツ, ウィリアム リロイ ザ セカンド			
	アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 5 6 0, モリスビル, デイビス ドライブ 6 1 5, スイート 8 0 0, ノウ バイオ, エルエルシー 気付			
F ターム (参考)	4C076 AA12 AA24 AA95 BB22 CC15 DD26Z FF12 FF14 FF32 FF61			
	FF68			
	4C084 AA17 MA05 MA13 MA17 NA05 NA10 NA13 NA14 ZA591 ZA592	ZB332 ZB352		
	4C085 AA14 CC23 EE05 GG10			
	4C086 AA01 AA02 DA10 HA22 MA03 MA05 MA13 MA17 NA05 NA10	NA13 NA14 ZA59		