

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-511637

(P2008-511637A)

(43) 公表日 平成20年4月17日(2008.4.17)

(51) Int.Cl.

A61K 9/72 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/54 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

F 1

A 61 K 9/72
A 61 K 9/16
A 61 K 9/54
A 61 K 31/496
A 61 P 31/10

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2007-530195 (P2007-530195)
(86) (22) 出願日 平成17年8月26日 (2005.8.26)
(85) 翻訳文提出日 平成19年4月25日 (2007.4.25)
(86) 國際出願番号 PCT/US2005/030543
(87) 國際公開番号 WO2006/026502
(87) 國際公開日 平成18年3月9日 (2006.3.9)
(31) 優先権主張番号 60/605,179
(32) 優先日 平成16年8月27日 (2004.8.27)
(33) 優先権主張国 米国(US)

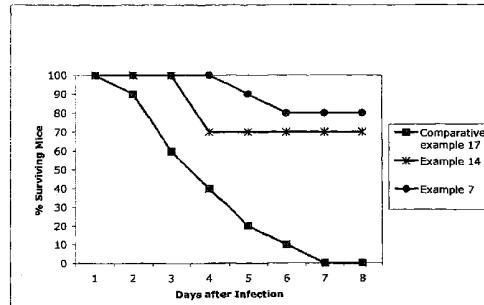
(71) 出願人 5900000020
ザ ダウ ケミカル カンパニー
THE DOW CHEMICAL COMPANY
アメリカ合衆国ミシガン州48674ミド
ランド・ダウセンター2030
(71) 出願人 503163480
ボード オブ リージェンツ ユニバーシ
ティ オブ テキサス システム
アメリカ合衆国、テキサス 78701,
オースティン、ウエスト セブンス スト
リート 201
(74) 代理人 100099759
弁理士 青木 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】致命的な感染症を治療する薬剤組成物の増強された供給

(57) 【要約】

吸入可能組成物を記載する。この吸入可能組成物は1種又はそれ以上の呼吸可能凝集物からなり、呼吸可能凝集物は、1種又はそれ以上の難水溶性活性薬剤からなり、少なくとも1種の活性薬剤が、少なくとも約0.25 $\mu\text{g}/\text{肺組織のg}$ の最大肺濃度(C_{\max})に到達し、そしてこのような濃度で、肺に付与された後少なくとも1時間留まる。このような組成物の製造方法及びこのような組成物の使用方法も開示されている。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

1種又はそれ以上の難水溶性活性薬剤を含む、1種又はそれ以上の呼吸可能凝集物を含む吸入可能組成物であって、活性薬剤の少なくとも1種が、少なくとも約0.25μg/g(肺組織)の最大肺濃度(C_{max})に到達し、そしてそのような濃度に、肺に付与された後、少なくとも1時間の間、維持される組成物。

【請求項 2】

活性薬剤が、前記濃度に、肺に付与された後、少なくとも2時間の間、維持滞留される請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

活性薬剤が少なくとも約0.5μg/g(肺組織)の C_{max} に到達する請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

呼吸可能凝集物が約1μm～約5μmの質量中央空気力学的直径を有する小滴を含む請求項1に記載の組成物。

【請求項 5】

呼吸可能凝集物(乾燥)が約0%～約80%の孔度を有する請求項1に記載の組成物。

【請求項 6】

呼吸可能凝集物が約0.1g/mL～約5g/mLの密度を有する請求項1に記載の組成物。

【請求項 7】

活性薬剤が抗真菌剤を含む請求項1に記載の組成物。

【請求項 8】

抗真菌剤がアゾール及びアリルアミンからなる群から選択される請求項7に記載の組成物。

【請求項 9】

抗真菌剤がナタマイシン、フルシトシン、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾール、ラブコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、チオコナゾール、フェンチコナゾール、ビフオナゾール、オキシコナゾール、ケトコナゾール、イソコナゾール、トルナフテート、アモロルフィン、テルビナフィン、ボリコナゾル、ポサコナゾル又はその薬理学的に許容される有機及び無機塩若しくは金属錯体又はこれらの混合物である請求項8に記載の組成物。

【請求項 10】

抗真菌剤がイトラコナゾールである請求項9に記載の組成物。

【請求項 11】

有効成分を溶解剤と混合する工程、
有効成分・溶解剤混合物を、極低温液体のレベル又はそれ以下に配置された断熱ノズルを通して、スプレーする工程を含んでなり、呼吸可能凝集物が、活性薬剤を、少なくとも約0.5μg/gの C_{max} で肺に付与し、そして活性薬剤が、肺内に、少なくとも約2時間維持滞留する1種又はそれ以上の呼吸可能凝集物の製造方法。

【請求項 12】

活性薬剤がナタマイシン、フルシトシン、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾール、ラブコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、チオコナゾール、フェンチコナゾール、ビフオナゾール、オキシコナゾール、ケトコナゾール、イソコナゾール、トルナフテート、アモロルフィン、テルビナフィン、ボリコナゾル、ポサコナゾル並びにその薬理学的に許容される有機及び無機塩若しくは金属錯体又はこれらの混合物からなる群から選択された抗真菌剤である請求項11に記載の方法。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

1種又はそれ以上の呼吸可能凝集物の製造方法であって、
薬剤を少なくとも1種の有機溶媒中に溶解して、薬剤／有機混合物を形成する工程、
この薬剤／有機混合物を、微粉化デバイスを介して水溶液の中にスプレーする工程を含んでなり、少なくとも1種の粒子安定剤が、水溶液、薬剤／有機混合物又は水溶液と薬剤／有機混合物との両方の中に最初から存在し、そして薬剤／有機混合物を水溶液の液体レベルよりも下でスプレーし、そして

同時に、有機溶媒を水溶液の存在下に蒸発させて、薬剤粒子の水性懸濁液を形成し、それによって、有機溶媒が蒸発するときに、薬剤粒子を安定剤で被覆し、呼吸可能凝集物が、活性薬剤を、少なくとも約0.5 μg/gのC_{max}で肺に供給し、そして活性薬剤が、肺内に、少なくとも約2時間維持滞留したままである方法。

10

【請求項14】

活性薬剤がナタマイシン、フルシトシン、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾール、ラブコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、チオコナゾール、フェンチコナゾール、ビフオナゾール、オキシコナゾール、ケトコナゾール、イソコナゾール、トルナフテート、アモロルフィン、テルビナフィン、ボリコナゾル、ポサコナゾル並びにその薬理学的に許容される有機及び無機塩若しくは金属錯体又はこれらの混合物からなる群から選択された抗真菌剤である請求項13に記載の方法。

【請求項15】

混合ゾーンを通して抗溶媒を再循環させる工程、
薬剤物質を溶媒中に溶解して溶液を形成する工程、
この溶液を混合ゾーンに添加して、抗溶媒中の粒子スラリーを形成する工程、そして
この粒子スラリーの少なくとも一部を混合ゾーンを通して戻して再循環させる工程
を含んでなり、呼吸可能凝集物が、活性薬剤を、少なくとも約0.5 μg/gのC_{max}
で肺に供給し、そして活性薬剤を、肺内に、少なくとも約2時間維持滞留させる1種又はそれ以上の呼吸可能凝集物の製造方法。

20

【請求項16】

活性薬剤がナタマイシン、フルシトシン、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾール、ラブコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、チオコナゾール、フェンチコナゾール、ビフオナゾール、オキシコナゾール、ケトコナゾール、イソコナゾール、トルナフテート、アモロルフィン、テルビナフィン、ボリコナゾル、ポサコナゾル並びにその薬理学的に許容される有機及び無機塩若しくは金属錯体又はこれらの混合物からなる群から選択された抗真菌剤である請求項15に記載の方法。

30

【請求項17】

難水溶性薬剤物質及び少なくとも1種の凍結可能な有機溶媒を含む溶液を、冷表面と接觸させて、溶液を凍結させる工程並びに

有機溶媒を除去する工程を含んでなり、呼吸可能凝集物が、活性薬剤を、少なくとも約0.5 μg/gのC_{max}で肺に供給し、そして活性薬剤が、肺内に、少なくとも約2時間維持滞留させる1種又はそれ以上の呼吸可能凝集物の製造方法。

40

【請求項18】

活性薬剤が抗真菌剤を含む請求項17に記載の方法。

【請求項19】

活性薬剤がナタマイシン、フルシトシン、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾール、ラブコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、チオコナゾール、フェンチコナゾール、ビフオナゾール、オキシコナゾール、ケトコナゾール、イソコナゾール、トルナフテート、アモロルフィン、テルビナフィン、ボリコナゾル、ポサコナゾル並びにその薬理学的に許容される有機及び無機塩若しくは金属錯体又はこれらの混合物からなる群から選択された抗真菌剤である請求項18に記載の方法。

50

【請求項 2 0】

活性薬剤が、少なくとも約 $0.5 \mu\text{g} / \text{g}$ の肺内の C_{\max} に到達し、そして少なくとも2時間このような濃度レベルを維持するような有効量の、難水溶性活性薬剤を含有する呼吸可能凝集物を投薬する工程を含んでなる呼吸器感染疾患の治療方法。

【請求項 2 1】

活性薬剤が抗真菌剤である請求項20に記載の方法。

【請求項 2 2】

抗真菌薬がナタマイシン、フルシトシン、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾール、ラブコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、チオコナゾール、フェンチコナゾール、ビフォナゾール、オキシコナゾール、ケトコナゾール、イソコナゾール、トルナフテート、アモロルフィン、テルビナフィン、ボリコナゾル、ポサコナゾル又はその薬理学的に許容される有機及び無機塩若しくは金属錯体又はこれらの混合物である請求項21に記載の方法。
10

【請求項 2 3】

活性薬剤がイトラコナゾールである請求項22に記載の方法。

【請求項 2 4】

呼吸可能な粒子の上又は周りに配置された、肺への供給のために適した、難水溶性活性薬剤及び薬剤的に許容される賦形剤を含む、少なくとも1種の粒子を含んでなり、活性薬剤が、少なくとも約 $0.5 \mu\text{g} / \text{g}$ (肺組織)の最大肺濃度を達成し、そしてこの最大肺濃度を少なくとも約2時間維持する、真菌性疾患の症状を改善する薬剤配合物。
20

【請求項 2 5】

患者に、理学的に有効量の、患者の真菌性疾患を治療するために有効な少なくとも1種の難水溶性抗真菌剤(この抗真菌剤は、ナタマイシン、フルシトシン、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾール、ラブコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、チオコナゾール、フェンチコナゾール、ビフォナゾール、オキシコナゾール、ケトコナゾール、イソコナゾール、トルナフテート、アモロルフィン、テルビナフィン、ボリコナゾル、ポサコナゾル並びにその薬理学的に許容される有機及び無機塩若しくは金属錯体又はこれらの混合物からなる群から選択される)を、理学的に許容される希釈剤又は担体との混合物で投薬することを含んでなり、抗真菌剤が、少なくとも約 $0.5 \mu\text{g} / \text{g}$ (組織)の肺濃度を達成し、そしてこの最大肺濃度を少なくとも約2時間維持する真菌性疾患の治療が必要な患者の真菌性疾患の治療方法。
30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、粒子工学プロセスによって製造された難水溶性薬剤組成物を供給するための組成物及び方法、更に詳しくは活性薬剤のナノ粒子及びその製造方法に関する。

【背景技術】**【0 0 0 2】**

本発明の範囲を限定することなく、その背景を、例として、機械的微粉化方法又は溶液ベース相分離方法に関連させて記載する。微粉化手順は、粒子サイズ、(porosity)孔度及び密度を変性することができ、そして活性成分を、薬剤投与のための所望の標的への付与を最大にするための小粒子技術(small particle technology)を使用して、薬剤賦形剤と混合することができる。
40

【0 0 0 3】

気道への治療薬剤の付与は、局所性及び/又は全身性疾患の治療のために重要である。しかしながら、肺に薬剤を供給(delivery)するための従来の技術を使用することは、極めて非効率的であることが判明した。難溶性の化合物の呼吸可能微粉化懸濁液(respirable micronized suspension)を開発するための試みは、粒子を、エアロゾル化した水性小滴に
50

よって供給するためには大きすぎており、薬剤を効率的に放出できないために、失敗した。これらの技術を使用すると、薬剤を供給するために使用したデバイスへの損失、口及び喉への損失並びに発散のために、薬剤の僅かに約10～20%が肺に到達する。

【0004】

治療薬剤の相対吸収速度及び滞留時間も、作用の部位に到達する治療薬剤の量を決定するためには考慮しなくてはならない。薬剤付与のための肺の利用可能な表面積の大部分は、深肺(deep lung)に位置しているので、肺への供給は、深肺の末梢肺胞に粒子を付与することによって、最も良く実現できる。反対に、上部気道内に堆積した粒子は、線毛性のエスカレーターによって急速に除去され、続いて喉の方に輸送され、そして飲み込まれるか又は咳をすることによって除去される。効率的な付与のために深肺への供給が必要であるけれども、粒子は、また、有効であるために、その内容物を放出できなくてはならない。

10

【0005】

粒子形成技術(particle formation technology)は、機械的微粉化方法又は溶液ベース相分離方法として分類することができる。機械的微粉化方法には、例えば、特許文献1に挙げられているもののような粉碎技術が含まれる。しかしながら、これらの粉碎工程の間に発生する摩擦は、活性薬剤の熱的又は機械的分解に至り得る。薬剤物質を微粉化するために使用される他の一般的な方法である噴霧乾燥は、このような粒子が比較的小さいとき、形成される粒子を捕捉することに関して困難性を起こし得る。

20

【0006】

全身性真菌性感染(systemic fungal infection)は、免疫低下患者に於ける罹患率及び死亡率の主な原因である。このグループ内の最も一般的な感染は、特に急性浸潤性真菌性感染の場合に於ける、カンジダ症及びアスペルギルス症である。アスペルギルス症に感染している患者について、予後は非常に劣っている。癌、例えば、白血病及びリンパ腫のための化学療法治療を受けている患者について、死亡率は49%のように高く、他方、HIV/AIDS患者は、86%で最も高い死亡率の一つである。種々の基本的な医療状態の治療のための抗微生物薬(例えば、抗生物質)の使用も、浸潤性真菌性感染の発生率を上昇させる。肺移植レシピエントは、肺が、常に、環境及び潜在的病原体に曝露されているという事実のために、独特の感染を受けやすい。感染が起こると、アスペルギルス症は、肺移植レシピエントに於ける死者の74%を占める。更に、骨髄移植患者は、感染に続く87%死亡率(mortality)で最高の危険グループを構成する。

30

【0007】

最もしばしば使用される抗真菌剤は、ポリエン、アゾール及びアリルアミンである。これらの中で、アムホテリシンB及びイトラコナゾール(itraconazole)は、真菌性感染の最も一般的なもの、即ち、カンジダ種及びアスペルギルス種に対して最も広い活性のスペクトルを有する(Meiss及びVerweij, 2001年)。イトラコナゾールの場合に、その劣った水溶解度(<1 μg / mL)及び続く劣った溶解速度のために、バイオアベイラビリティに於ける大きい個人間差異が観察される(Grant及びCissold, 1989年)。他のグループによる以前の研究は、これらの薬剤のそれぞのための代替配合物の開発に至った。特許文献2には、アスペルギルス症を治療するために、エアロゾル化したポリエン、例えばアムホテリシンBを使用する、真菌による肺の感染の予防及び治療方法が記載されている。特許文献3には、粒子が、肺のような投薬経路によるインビポ付与のために適している、小さい粒子を製造する方法が記載されている。特許文献4には、凍結した水性マトリックス中の安定な粒子(このような粒子は、肺への供給のために適している)を製造する組成物及び方法が記載されている。特許文献5には、下記のような組成物の肺配合物を含む、薬剤用の固体微粒子抗真菌性組成物が記載されている(しかし、肺に関しては簡単な参照のみ)。特許文献6には、ナノ粒子薬剤を含有するエアロゾル及びエアロゾル付与デバイスに於けるこの配合物の使用方法が記載されている。特許文献7には、ナノ粒子分散液を含有する噴霧されるエアロゾルが記載されている。特許文献8には、エアロゾル化したアゾール抗真菌剤が記載されている。しかしながら、これらの文献の何れにも、抗真菌剤のための特定の肺濃度が、一定の期間に亘って、要望され、

40

50

到達され又は維持されることは、特定されていない。又は、これらの文献の何れにも、炎症応答の尺度が、要望され、到達され又は維持されること及び肺付与された抗真菌剤の特定の血液濃度が、要望され、到達され又は維持されることは、特定されていない。特許文献9には、或る種の抗生物質が、12時間を超える滞留時間有し得ることが教示されているが、この刊行物には、抗真菌剤に関することは何も教示又は記載されていない。特許文献10には、特にアムホテリシンBについて、特定の肺濃度及び滞留時間が教示されている。

【0008】

最近の研究は、例えばアムホテリシンBの脂質ベース配合物の開発に至り、真菌性肺感染を治療するアムホテリシンBの脂質ベース配合物のエアロゾル化について、多数の例が文献中に報告されているが、このアプローチは、アムホテリシンBが難水溶性であり、そして生物学的膜を横切る難浸透性であるので、欠点を有する。研究は、また、静脈内及び経口投薬のために、シクロデキストリン錯体の中へのイトラコナゾールの含有に至った。しかしながら、シクロデキストリンを含有する配合物に付随する副作用及び毒性が存在し、治療のために十分ではないかもしれない、このような配合物の用量への上限に至る。更に、シクロデキストリンは、腎臓を通じて排除されるので、低下した腎機能を有する患者のための制限された適用可能性を有するであろう。抗真菌活性の広いスペクトルが与えられると、イトラコナゾールのような抗真菌剤の付与に於ける改良は、予防治療を使用する、より低い感染率及び一層有効な治療で減少したコストに至るであろうことが明らかである。抗真菌剤の目標とされる肺付与について本発明に於いて示された結果に基づいて、現在利用可能な経口及び静脈内配合物を補足する肺配合物についての明らかな医学的必要性が存在する。

10

20

30

40

【0009】

【特許文献1】米国特許第5,145,684号明細書

【特許文献2】米国特許第4,950,477号明細書

【特許文献3】米国特許出願公開第2004/0022862A1号明細書

【特許文献4】米国特許出願公開第2003/0077329A1号明細書

【特許文献5】米国特許出願公開第2003/0072807A1号明細書

【特許文献6】米国特許出願公開第2002/0102294A1号明細書

【特許文献7】米国特許第6,264,922号明細書

【特許文献8】国際特許出願公開第WO90/11754号明細書

【特許文献9】米国特許出願公開第2003/0068280A1号明細書

【特許文献10】米国特許出願公開第2004/0176391A1号明細書

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明の組成物及び方法は、1種又はそれ以上の活性薬剤又は薬剤の供給を増強する新規な剤形を提供する。有利なことに、本発明は、肺付与のための薬剤の劣ったバイオアベイラビリティを克服することができる。本発明は、局所性及び全身性真菌/細菌感染を治療するために有効であり、そして増強されたバイオアベイラビリティのために感染の有効な治療を可能にすることができます。本発明は、また、マクロファージ媒介リンパ分布の潜在的利点を有する。本発明は、また、薬剤相互作用及び肝細胞毒性を含む、全身的アゾル付与に付随する潜在的合併症を回避する利点を有する。

【0011】

一つの面に於いて、本発明は、1種又はそれ以上の呼吸可能凝集物(respirable aggregate)を含む吸入可能組成物であって、呼吸可能凝集物が、1種又はそれ以上の難水溶性活性薬剤を含み、少なくとも1種の活性薬剤が、少なくとも約0.25 μg /肺組織のg(g(肺組織))の最大肺濃度(C_{\max})に到達し、そしてこのような濃度で、肺に供給された後少なくとも1時間の維持滞留される組成物である。

【0012】

50

別の面に於いて、本発明は、1種又はそれ以上の呼吸可能凝集物の製造方法であって、有効成分を溶解剤と混合する工程、有効成分・溶解剤混合物を、極低温液体のレベル又はそれ以下に配置された断熱ノズルを通してスプレーする工程を含み、呼吸可能凝集物が、活性薬剤を、少なくとも約 $0.5\text{ }\mu\text{g/g}$ の C_{max} で肺に付与し、そして活性薬剤が、肺内に、少なくとも約2時間維持滞留される方法である。

【0013】

別の面に於いて、本発明は、1種又はそれ以上の呼吸可能凝集物の製造方法であって、薬剤を少なくとも1種の有機溶媒中に溶解して、薬剤／有機混合物を形成する工程、この薬剤／有機混合物を、微粉化デバイスを介して水溶液の中にスプレーする工程を含んでなり、少なくとも1種の粒子安定剤が、水溶液、薬剤／有機混合物又は水溶液と薬剤／有機混合物との両方の中に最初から存在し、そして薬剤／有機混合物を水溶液の液体レベルよりも下でスプレーし、そして同時に、有機溶媒を水溶液の存在下で蒸発させて、薬剤粒子の水性懸濁液を形成し、それによって、有機溶媒が蒸発するときに、安定剤で薬剤粒子を被覆し、呼吸可能凝集物が、活性薬剤を、少なくとも約 $0.5\text{ }\mu\text{g/g}$ の C_{max} で肺に付与し、そして活性薬剤が、肺内に、少なくとも約2時間維持滞留される方法である。

10

【0014】

別の面に於いて、本発明は、1種又はそれ以上の呼吸可能凝集物の製造方法であって、混合ゾーンを通して抗溶媒(anti-solvent)を再循環させる工程、薬剤物質を溶媒中に溶解して溶液を形成する工程、この溶液を混合ゾーンに添加して、抗溶媒中の粒子スラリーを形成する工程及びこの粒子スラリーの少なくとも一部を混合ゾーンを通して戻して再循環させる工程を含み、呼吸可能凝集物が、活性薬剤を、少なくとも約 $0.5\text{ }\mu\text{g/g}$ の C_{max} で肺に供給し、そして活性薬剤が、肺内に、少なくとも約2時間維持滞留される方法である。

20

【0015】

別の面に於いて、本発明は、1種又はそれ以上の呼吸可能凝集物の製造方法であって、難水溶性薬剤物質及び少なくとも1種の凍結可能な有機溶媒を含む溶液を、冷表面と接触させて、溶液を凍結させる工程並びに有機溶媒を除去する工程を含み、呼吸可能凝集物が、活性薬剤を、少なくとも約 $0.5\text{ }\mu\text{g/g}$ の C_{max} で肺に供給し、そして活性薬剤が、肺内に、少なくとも約2時間維持滞留される方法である。

30

【0016】

別の面に於いて、本発明は、呼吸器感染疾患の治療方法であって、活性薬剤が、少なくとも約 $0.5\text{ }\mu\text{g/g}$ の肺内の C_{max} に到達し、そして少なくとも2時間このような濃度レベルを維持するような有効量の、難水溶性活性薬剤を含有する呼吸可能凝集物を投薬する工程を含んでなる方法である。

【0017】

別の面に於いて、本発明は、真菌性疾患の症状を改善する薬剤配合物であって、呼吸可能な粒子の上又は周りに配置された、肺への供給のために適した、難水溶性活性薬剤及び薬理学的に許容される賦形剤を含む、少なくとも1種の粒子を含んでなり、活性薬剤が、少なくとも約 $0.5\text{ }\mu\text{g/g}$ (肺組織)の最大肺濃度を達成し、そして少なくとも約2時間、その最大肺濃度を維持する配合物である。

40

【0018】

別の面に於いて、本発明は、真菌性疾患の治療が必要な被検者に於ける真菌性疾患の治療方法であって、患者に、薬理学的に有効量の、患者に於ける真菌性疾患を治療するために有効な少なくとも1種の難水溶性抗真菌剤(この抗真菌剤はナタマイシン、フルシトシン、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾール、ラブコナゾール(ravuconazole)、オキシコナゾール(oxiciconazole)、スルコナゾール、テルコナゾール、チオコナゾール、フェンチコナゾール(fenticonazole)、ビフォナゾール(bifonazole)、オキシコナゾール、ケトコナゾール、イソコナゾール、トルナフテート、アモロルフィン(amorolfine)、テルビナフィン(terbinafine)、ボリコナゾル(voriconazol)、ポサコナゾル(posaconazol)並びにその薬理学的に許容される有

50

機及び無機塩若しくは金属錯体又はこれらの混合物からなる群から選択される)を、薬理学的に許容される希釗剤又は担体との混合物で投薬することを含み、抗真菌剤が、少なくとも約0.5 μg / g(組織)の肺濃度を達成し、そして少なくとも約2時間、その最大肺濃度を維持する方法である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

本発明の種々の態様の製造及び使用を、以下の詳細に説明するが、本発明は、広範囲の種々の特定の状況で具体化することができる、多数の応用可能な発明概念を提供することが認識されるべきである。本明細書中に記載した特定の態様は、本発明を製造そして使用するための特定の手段の单なる例示であり、本発明の範囲の限界を定めない。

10

【0020】

定義

本明細書で使用する用語「呼吸可能凝集物」は、1個又はそれ以上の粒子の凝集物であって、 $1\text{ m}^2/\text{g}$ よりも大きい表面積(乾燥形にあるとき)を有する凝集物を記載するために使用する。更に好ましくは、呼吸可能凝集物の表面積は、約 $5\text{ m}^2/\text{g}$ よりも大きく、更に好ましくは約 $10\text{ m}^2/\text{g}$ よりも大きく、なお更に好ましくは約 $20\text{ m}^2/\text{g}$ よりも大きい。呼吸可能凝集物は、また、より小さい処理された活性薬剤粒子を含んでいてよく、それぞれの活性薬剤粒子は、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ よりも小さい粒子サイズを有する。呼吸可能凝集物は、例えば、乾燥粉末又は1個若しくはそれ以上の小滴(droplet)を形成する液体中に分散された乾燥粉末であってよい。本発明の呼吸可能凝集物は、また、呼吸可能凝集物を錠剤形にプレスすることによって形成される円板についての接触角測定値によって示されるように、容易に濡れ性である。このような接触角測定値は、約50度よりも小さく、好ましくは約40度よりも小さく、更に好ましくは約30度よりも小さく、なお更に好ましくは約20度よりも小さい。更に、本発明の呼吸可能凝集物は、乾燥したとき、少なくとも約10%、更に好ましくは少なくとも25%、なお更に好ましくは少なくとも約40%、なお更に好ましくは少なくとも60%で約80%までの孔度を有する。本発明の呼吸可能凝集物は、約 0.1 g/mL ~約 5 g/mL の密度を示す。

20

【0021】

本明細書で使用する用語「粒子(particle)」は、活性薬剤を含む粒子を記載するために使用し、このような活性薬剤は、後で更に詳細に説明する。この粒子は、呼吸可能凝集物が、呼吸可能凝集物全体に分散された活性薬剤を含む1個又はそれ以上の粒子を含むように、呼吸可能凝集物内の個々の単位を形成する。

30

【0022】

用語「微細な粒子画分(fine particle fraction)」は、実際に肺に付与される、付与された材料(即ち、滴、乾燥粉末などの、呼吸可能凝集物及び粒子を含有する配合物)の一部を意味するように定義する。微細な粒子画分は、粒子及び呼吸可能凝集物の性能にのみならず、付与デバイスの性能にも依存する。この微細な粒子画分は、一般的に、約1~約 $5\text{ }\mu\text{m}$ の質量中央空気力学的直径(mass median aerodynamic diameter)を有する呼吸可能凝集物を含むであろう。これは、ネブライザー若しくは加圧計量用量吸入器(pMDI)用の供給される滴又は乾燥粉末吸入器(DPI)用の乾燥粉末(このような滴又は粉末は、凝集物及び粒子を含む)のための望ましいサイズである。

40

【0023】

本明細書で使用する用語「量」、「薬理学的有効量」及び「治療的有効量」は、状況に適合するような量又は濃度を指す。薬理学的有効量又は治療的有効量を構成する活性薬剤又は医薬の量は、特定の医薬の效能、配合物の投薬の経路及び当業者に公知であるような配合物を投薬するために使用される機械システムのような要因に従って変化する。

【0024】

用語「治療」又は「治療する」は、(i)疾患を予防すること、即ち、疾患の臨床的症状を進行させないこと、(ii)疾患を抑制すること、即ち、臨床的症状の進行を阻むこと及び/又は(iii)疾患を軽減すること、即ち、臨床的症状の退行を起こすことを含

50

む、哺乳動物に於ける疾患の全ての治療を意味する。

【0025】

本明細書で使用する用語「薬理学的に許容される担体」には、全ての、溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、安定化賦形剤、等張、吸収増強又は遅延剤等が含まれる。薬理学的活性物質のためのこのような媒体及び試薬の使用は、当該技術分野で公知である。全ての一般的な媒体又は試薬が、活性成分と配合禁忌である場合を除いて、治療組成物中に於けるその使用が意図される。補足活性成分も、この組成物の中に含有させることができる。

【0026】

本明細書で使用する、ナノ粒子からの活性薬剤の用語「即時放出」は、できるだけ早く、即ち、実際に動物に利用可能になって直ぐに、活性形で、前駆体として及び／又は与えられた薬剤の代謝産物として、活性薬剤の付与を達成するための放出プロフィールを記載する。

【0027】

本明細書で使用する、用語「難水溶性」は、水 1 mL 当たり、約 10 mg 未満、好ましくは約 1 mg / mL 未満が溶解することを意味するとして定義される。

【0028】

本件明細書に於いて使用する用語「溶液」は、溶液と同様に、懸濁液及びエマルジョンを含むものと意味される。

【0029】

呼吸可能凝集物及び粒子製剤

本発明の呼吸可能凝集物は、深肺への 0.25 μg / g を超える活性薬剤の付与を容易に実施するために使用される。或る態様に於いて、深肺への付与は、肺組織中で、少なくとも約 1、5、10、15、20、25 及び 30 μg / g の活性薬剤のものであろう。活性薬剤は、その水溶解度に影響を与える薬理学的に許容される担体を含有していてよい、難水溶性化合物である。呼吸可能凝集物は、呼吸可能な及び非呼吸可能な画分の混合物から分離することもできる。呼吸可能凝集物は、少なくとも約 2 時間、更に好ましくは少なくとも約 4 時間、なお更に好ましくは少なくとも約 6 時間、よりなお更に好ましくは少なくとも約 8 時間、最も好ましくは少なくとも約 12 時間の間、肺内に留まる（本明細書に於いて「滞留時間」という）。

【0030】

本発明の呼吸可能凝集物は、凝集した粒子を製造する、当業者に公知である任意の適当な方法を使用して製造することができる。このような方法には、急速凍結方法、沈殿方法及びエマルジョン方法が含まれる。好ましい急速凍結方法は、米国特許第 6,862,890 号明細書（引用により本明細書中に含める）に記載されているような、液体の中へのスプレー凍結（SFL）及び米国特許公開第 2004-0137070 号明細書（引用により本明細書中に含める）に記載されているような、超急速凍結（URF）として、本明細書中で参照されるものである。SFL 方法は、一般的に、有効成分を溶解剤と混合する工程、有効成分 - 溶解剤混合物を、極低温液体のレベル以下に配置された断熱ノズルを通してスプレーする（スプレーによって凍結した粒子を生じさせる）工程を含む。URF 方法は、一般的に、難水溶性薬剤物質及び少なくとも 1 種の凍結可能有機溶媒を含む溶液を、冷表面と接触させて、この溶液を凍結させる工程並びに有機溶媒を除去する工程を含む。

【0031】

好ましい沈殿方法は、米国特許第 6,756,062 号明細書（引用により本明細書中に含める）に記載されているような、水溶液の中への蒸発的沈殿（EPAS）及び米国特許公開第 2003-0049323 号明細書（引用により本明細書中に含める）に記載されているような、制御された沈殿（CP）として、本明細書中で参照されるものである。EPAS 方法は、一般的に、薬剤を少なくとも 1 種の有機溶媒中に溶解させて、薬剤 / 有機混合物を形成する工程、この薬剤 / 有機混合物を水溶液の中にスプレーする工程及び水

10

20

30

40

50

溶液の存在下で有機溶媒を同時に蒸発させて、薬剤粒子の水性分散液を形成する工程と含む。制御された沈殿方法は、一般的に、混合ゾーンを通して抗溶媒を再循環させる工程、薬剤物質を溶媒中に溶解して溶液を形成する工程、この溶液を混合ゾーンに添加して、抗溶媒中の粒子スラリーを形成する工程及びこの粒子スラリーの少なくとも一部を混合ゾーンを通して戻し再循環させる工程を含む。

【0032】

好ましいエマルジョン方法には、米国特許第5,539,021号明細書及び米国特許第5,688,842号明細書（引用により本明細書中に含める）に記載されているような、H I P E（高内部相エマルジョン）として、本明細書中で参照されるものを含む。H I P E方法は、一般的に、分散機の中に、乳化及び安定化量の界面活性剤の存在下で、流速 R_1 を有する連続相液体流及び流速 R_2 を有する分散相液体流を、連続的に合体させる工程並びに合体した流を、十分な量の剪断で、そして十分に一定の $R_2 : R_1$ で混合して、内部相の外部相への相逆転又は段階的分布無しに、高内部相比エマルジョンを形成する工程を含む。これらの好ましい方法は、形態が結晶性又は無定形である、粒子及び呼吸可能凝集物を作る。有利なことに、好ましい方法の何れも、活性薬剤の熱分解を起こし得る機械的粉碎又は他の類似の単位操作を利用しない。

10

【0033】

吸入器及びネブライザー(Nebulizer)

呼吸可能凝集物の肺への供給は、ネブライザー、乾燥粉末吸入器又は計量用量吸入器を含む、任意の適切な供給手段によって達成できる。最も適切な供給手段は、肺に供給すべき活性薬剤、その活性薬剤についての所望の有効量及び与えられる患者に特異的な特性に依存するであろう。肺への供給の技術分野に於ける当業者は、このようなデバイスを操作することの詳細を知っているであろう。このようなデバイスの操作についての更なる情報は、また、例えば「吸入された薬剤エアロゾルの力学：概論(The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols: An Introduction)」、W. H. F i n l a y著、アカデミック・プレス社(Academic Press)、2001年刊及び「吸入エアロゾル(Inhalation Aerosols)」、A. J. H i c k e y編、マーセル・デッカー社(Marcel Dekker)、ニューヨーク、1996年刊（これらの両方を、引用により本明細書中に含める）に記載されている。

20

【0034】

活性薬剤

30

本発明で使用するために適している活性薬剤は、抗真菌剤である。好ましくは、活性薬剤はアゾール又はアリルアミンである。本発明で有用な抗真菌剤の例には、ナタマイシン、フルシトシン、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾール、ラブコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、チオコナゾール、フェンチコナゾール、ビフォナゾール、オキシコナゾール、ケトコナゾール、イソコナゾール、トルナフテート、アモロルフィン、テルビナフィン、ボリコナゾール、ポサコナゾール並びにその薬理学的に許容される有機及び無機塩若しくは金属錯体又はこれらの混合物が含まれる。本発明の活性薬剤（群）は、1種若しくはそれ以上の有機溶媒及び/又はこれらの組合せを使用して溶液にすることができる。この有機溶媒は、水混和性であっても、水非混和性であってもよい。適切な有機溶媒には、これらに限定されないが、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン、tert-ブチルアルコール、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、塩化メチレン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸プロピル、トルエン、ヘキサン、ヘプタン、ペンタン、1,3-ジオキソラン、イソプロパノール、n-プロパノール、プロピオンアルデヒド及びこれらの組合せが含まれる。

40

【0035】

賦形剤及び添加剤

50

本発明に於いて使用することができる賦形剤及び添加剤は、潜在的にそれら自体で幾らかの活性を有するが（例えば、酸化防止剤）、一般的に、本明細書において、活性薬剤の

効率及び／又は効能を増強する化合物として定義される。与えられた溶液中で、1種超の賦形剤、添加剤又は活性薬剤をも有することも可能である。本発明に従って製造すべき溶液中に含有させることができる化合物の限定しない例には、界面活性剤、充填剤、安定剤、ポリマー、プロテアーゼ阻害薬、酸化防止剤及び吸収増強剤が含まれる。薬剤粒子を、適切な投薬のために均一に混合することを可能にするために、薬剤粒子を形成する前又は後に、賦形剤を選択し、そして薬剤／有機混合物又は水溶液に添加することができる。適切な賦形剤には、ポリマー、吸収増強剤、溶解性増強剤、溶解速度増強剤、安定性増強剤、生体接着剤(bioadhesive agents)、制御された放出剤、流動助剤及び加工助剤が含まれる。更に特に、適切な賦形剤には、セルロースエーテル、アクリル酸ポリマー及び胆汁酸塩が含まれる。他の適切な賦形剤は、米国薬学協会(the American Pharmaceutical Association)及び英国薬学協会(The Pharmaceutical Society of Great Britain)により協同刊行された「薬剤賦形剤ハンドブック(the Handbook of Pharmaceutical Excipients)」、ザ・ファーマシューティカル・プレス社(The Pharmaceutical Press)、1986年刊(引用により関連部分を本明細書に含める)に詳細に記載されている。このような賦形剤は、市販されており及び／又は当該技術分野で公知の技術によって製造することができる。

【0036】

賦形剤は、また、単独で又は流れ若しくはバイオアベイラビリティを改良することにより有効成分の意図する機能を変性すること又は有効成分の放出を制御若しくは遅延することと組合せて選択することができる。特別の限定しない例には、スパン(Span)80、トウイーン(Tween)80、ブリー(Brij)35、ブリー98、フルロニック(Pluronic)、スクロエステル(sucroester)7、スクロエステル11、スクロエステル15、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイン酸、ラウレス(laureth)-9、ラウレス-8、ラウリン酸、ビタミンE

TPGS、ゲルシレ(Gelucire)50/13、ゲルシレ53/10、ラブラフィル(Labrafil)、ジパルミトイロスファジチルコリン、グリコール酸及び塩、デオキシコリン酸及び塩、フシジン酸ナトリウム、シクロデキストリン、ポリエチレングリコール、ラブラソール(labrasol)、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン及びチロキサポール、セルロース誘導体並びにポリエトキシル化ひまし油誘導体が含まれる。本発明の方法を使用して、有効成分の形態を、高度に多孔質の粒子及び呼吸可能凝集物になるように変性することができる。

【0037】

真菌感染

本発明は、真菌感染に罹っている患者を治療するために使用することができる。このグループの最も一般的な感染は、カンジダ症及びアスペルギルス症である。

【実施例】

【0038】

以下の実施例に於いて下記の用語を使用する。

【0039】

「1,3-ジオキソラン」は有機溶媒(アルドリッヂ・ケミカル社(Aldrich Chemical Company, Inc.))である。

【0040】

「ブリー98」はポリオキシエチレン20オレイルエーテルである安定剤(シグマ社(Sigma))である。

【0041】

「CP」は本発明の粒子及び呼吸可能凝集物の好ましい製造方法である、制御された沈殿を意味する。

【0042】

「ジクロロメタン」(本明細書に於いて、ときには「DCM」として参照する)は有機溶媒である。

【0043】

「ELISA」は酵素結合性免疫吸着剤アッセイである。

10

20

30

40

50

【0044】

「E P A S」は本発明の粒子及び呼吸可能凝集物の好ましい製造方法である、水溶液の中への蒸発的沈殿を意味する。

【0045】

「I L - 1 2 p 7 0」はインターロイキン - 1 2 p 7 0 異性体である。

【0046】

「I T Z」は抗真菌活性薬剤である、イトラコナゾール(ホーキンス社(Hawkins, Inc.))である。

【0047】

「プルロニックF - 1 2 7」はポロキサマー4 0 7 安定剤(シグマ社)である。 10

【0048】

「ポリソルベート2 0」及び「ポリソルベート8 0」は安定剤(アルドリッヂ・ケミカル社)である。

【0049】

「S F L」は、本発明の粒子及び呼吸可能凝集物の好ましい製造方法である、液体の中へのスプレー凍結を意味する。

【0050】

「スボラノックス(SPORANOX)」は経口投薬用を意図したイントラコナゾール(intraconazole)を含有する市販の薬剤製品(ジャンセン社(Janssen))である。

【0051】

「t - ブタノール」は有機溶媒(フィッシャー・サイエンティフィック社(Fisher Scientific))である。 20

【0052】

「トルエン」は有機溶媒(フィッシャー・サイエンティフィック社)である。

【0053】

「U R F」は本発明の粒子及び呼吸可能凝集物の好ましい製造方法である、超急速凍結を意味する。

【0054】

「H I P E」は本発明の粒子及び呼吸可能凝集物の好ましい製造方法である、高内部相エマルジョンを意味する。 30

【0055】

分析方法

実施例1～16及び比較例17及び18の粒子及び呼吸可能凝集物をキャラクタリゼーションするために、下記の分析方法を使用した。結果は、それぞれの可能にする実施例と共に含まれる。

【0056】

粒子サイズ分析

サンプルを30秒間超音波処理した後、実施例1～16についての粒子サイズ測定は、マスター サイザー(Mastersizer)S(モールバーン・インスツルメンツ社(Malvern Instruments Limited)、英国モールバーン)で、低角度レーザー光散乱を使用して実施する。実施例19～23についての粒子サイズ測定は、コールター(Coulter)LS230(ベックマン・コールター社(Beckman Coulter Corporation)、米国カリフォルニア州フルerton(Fullerton))を使用して実施した。 40

【0057】

空気力学的粒子サイズ分析のためのアンダーセンカスケードインパクション

アンダーセンカスケードインパクションを使用する空気力学的粒子サイズ分析は、U S Pガイドラインに従って、実施例2、5、10及び13について実施する。

【0058】

溶解試験

実施例1～10について、溶解試験を、U S P 2 4 タイプエパドル装置モデルV K 7

000(バリアン社(Varian Inc.)、カリフォルニア州パロアルト(Palo Alto))を使用して、SFL粉末サンプル(水中に再懸濁させた)で実施する。図1に実施例1~16についての溶解曲線を示す。

【0059】

実施例19~23について、溶解試験を、米国薬局方24タイプ2装置(TCS0200Cヒーター/サーチュレーターを有するディステック・ディソリューション・システム(Distek Dissolution System)2100C、クレセント・サイエンティフィック社(Crescent Scientific Pvt. Ltd)、インド国ムンバイ(Mumbai)、ゴレガオン・イースト(Goregaon-East))を使用して、サンプルで実施する。

【0060】

X線粉末回折(XRD)

実施例1~16についてのX線回折パターンを、モデル1710X線回折計(フィリップス・エレクトロニック・インストルメンツ社(Philips Electronic Instruments, Inc.)、ニュージャージー州マーワー(Mahwah))を使用して解析した。

【0061】

実施例19~23について、X線粉末回折を、コバルトX線管及び位置感知検出器を取り付けたジーメンス(Siemens)D-500自動回折計を使用して実施する。実施例11の結果は実質的に無定形であり、実施例12は実質的に結晶性であり、そして実施例12~14は実質的に無定形である。

【0062】

表面積分析

表面積は、ノバ(Nova)2000v.6.11計器(カンタクローム・インストルメンツ社(Quantachrome Instruments)、フロリダ州ボイントンビーチ(Boynton Beach))を使用して測定する。

【0063】

接触角測定

モデルMカーバー・ラボラトリ・プレス(Carver Laboratory Press)(フレッド・エス・カーバー社(Fred S. Carver, Inc.)、ウィスコンシン州メノモニー・フォールズ(Menominee Falls))及び300kgの圧縮力を使用して、本発明の粒子及び呼吸可能凝集物から、錠剤をプレスする。溶解媒体の小滴(3μL)を、この錠剤の平らな表面上に置き、モデル100-00-115ゴニオメーター(ラメハート社(Rame-Hart Inc.)、ニュージャージー州マウンテン・レイクス(Mountain Lakes))を使用して、接触角を測定する。

【0064】

実施例1

SFL方法を使用する、粒子及び呼吸可能凝集物の製造

SFL粉末を、均一な有機供給物溶液から製造する。供給物溶液には、アセトニトリル中に溶解された1:1比のITZ及びポリソルベート80が含有されている(0.3%w/v全固体)。次いで、この供給物溶液を、液体窒素の中に直接的に微粉化して、凍結した粒子を製造する。この粒子を液体窒素から分離し、非断熱容器に移し、そして昇華した有機溶媒を凝縮させるための液体窒素トラップを取り付けた、ビルチス・アドバンテージ・ベンチトップ・トレイ(VirTis Advantage Benchtop Tray)凍結乾燥機(ビルチス社(VirTis Corp.)、ニューヨーク州ガーディナー(Gardiner))を使用して凍結乾燥する。第一乾燥段階を、-40℃で24時間実施する。次いで、棚温度を0.9℃/分の速度で25℃まで上昇させ、そこで第二乾燥段階を、最低12時間実施する。第一乾燥段階のために、200ミリトルの真空を維持し、そして凍結乾燥サイクルの残りのために100ミリトルまで真空度を上昇させる。

【0065】

平均粒子サイズ=20.7μm;溶解=60分間以内に80%;X線=無定形;表面積=1.38m²g⁻¹。

【0066】

10

20

30

40

50

実施例 2S F L 方法を使用して製造した呼吸可能凝集物の噴霧化

実施例 1 からの粒子を水中に再懸濁させて、20 mg / mL の I T Z の濃度を形成する。この懸濁液を、エアロネブ(Aeroneb)（登録商標）プロ・ネブライザー（エアロジエン社(Aerogen Inc.)、カリフォルニア州マウンテン・ビュー(Mountain view)）を使用して、1.8 L のスペーサーを取り付けたアンダーソン(anderson)・カスケードインパクターの中に噴霧化する。全放出用量(Total Emitted Dose) (T E D) = 4170 µg；微粒子画分(FPF) = 53.8 %；質量中央空気力学的直径(MMAD) = 2.76 µm；幾何標準偏差(GSD) = 2.1。

【0067】

10

実施例 3S F L 方法を使用して製造した呼吸可能凝集物の肺滞留研究

実施例 2 に於けるようにして製造した懸濁液を、それぞれ体重約 32 g で、(試験の前に) 疾患を有しない、7 週齢の I C R / スイスマウス(ハーラン - スプレーグ - ドーリー社(Harlan-Sprague-Dawley)、インディアナ州インディアナポリス(Indianapolis))に投薬する。被検動物(n = 14)を、改良した麻酔チャンバー内に収容し、そして懸濁液を、実施例 2 に於けると同じデバイスを使用して、このチャンバーの中にエアロゾル化して、I T Z 配合物の肺効能を試験する。表 I に示した時点で、2 匹の別個のマウスから、肺を摘出する。肺滞留データについて計算した薬剤動力学的パラメーターは、 $C_{max} = 4.75 \pm 2.05 \mu g / g$; $T_{max} = 1$ 時間 ; $K_d = 0.30 \text{ 時}^{-1}$; $T_{1/2} = 2.28$ 時間である。

20

【0068】

【表 1】

20

表 I

時間／時	肺濃度 (µg/g)	標準誤差
0.5	4.58	0.82
1	4.75	1.45
2	3.14	0.13
4	2.16	0.62
6	0.95	0.08
10	<0.5	—
24	<0.5	—

30

【0069】

40

実施例 4S F L 方法を使用して製造した、粒子及び呼吸可能凝集物の製造

S F L 粉末を、供給物エマルジョンの代わりに均一供給物溶液を使用して、供給物溶液に、アセトニトリル中に溶解された 1 : 0.75 : 0.75 比の I T Z、ポロキサマー 407 及びポリソルベート 80 が含有されている(0.3% w / v 全固体)ようにする以外は、実施例 1 に於けるようにして製造する。次いで、この供給物溶液を、液体窒素の中に直接的に微粉化して、凍結した粒子を製造する。平均粒子サイズ = 6.21 µm；溶解 5 分間に内に > 80 %；X 線 = 無定形；表面積 = 15.58 m² g⁻¹。

【0070】

50

実施例 5S F L 方法を使用して製造した呼吸可能凝集物の噴霧化

50

実施例 4 からの粒子を使用する以外は、実施例 2 に於いて記載した手順を実施する。全放出用量 (T E D) = 1 2 5 9 7 μg ; 微粒子画分 (F P F) = 7 0 . 9 % ; 質量中央空気力学的直径 (M M A D) = 2 . 8 2 μm ; 幾何標準偏差 (G S D) = 1 . 7 。

【0071】

実施例 6S F L 方法を使用して製造した呼吸可能凝集物の肺滞留研究

実施例 5 に於けるようにして製造した懸濁液を使用する以外は、実施例 3 に於いて記載した手順に従い、結果を表IIに示す。

【0072】

【表 2】

10

表II

時間／時	肺濃度 ($\mu\text{g/g}$)	標準誤差
0.5	9.9	0.54
1	13.4	0.47
2	9.9	1.02
4	8.5	0.18
6	4.8	0.17
10	1.5	0.08
24	0.76	0.03

20

【0073】

実施例 7S F L 方法を使用して製造した呼吸可能凝集物の予防研究

10匹のマウスに投薬し、そして犠牲にする代わりに、これらに10日間B I Dを(1日に2回)投薬して、これらの生存を決定する以外は、マウスに実施例 3 に於けるようにして投薬する。投薬の第2日に、マウスを、コルチコステロイドによって免疫反応を抑制するようにし、そしてAspergillus fumigatesの胞子を使用して感染させる。治療を、残りの8日間続ける。結果を図1に示す。

30

【0074】

実施例 8S F L 方法を使用して製造した呼吸可能凝集物の生存 / 治療研究

1日2回投薬を14日間続け、そしてコルチコステロイドによる更なる免疫抑制を日10で誘導する以外は、実施例 7 に於けるようにしてマウスを治療する。生き残りマウスを日19で犠牲にする。結果を図2に示す。

40

【0075】

実施例 9E P A S 方法を使用して製造した、粒子及び呼吸可能凝集物の製造

E P A S 粒子及び呼吸可能凝集物を、下記のようにして製造する。I T Z (15 g) 及びポロキサマー 4 0 7 (2 g) を、ジクロロメタン (100 mL) 中に溶解して、I T Z / 有機供給物溶液を製造する。このI T Z / 有機供給物溶液を加熱し (80)、そして加圧下に、微粉化ノズル (P = 2 0 M P a) に通して、直接的に脱イオン水及び粒子安定剤 (2 % (w / v) ポリソルベート 80) からなる水溶液 (100 mL) の液体レベルの中及び下に、ポンプで輸送する (1 mL / 分)。処理の間にジクロロメタンを除去して、水溶液中の粒子の分散液を残す。

【0076】

50

実施例 10E P A S 方法を使用して製造した呼吸可能凝集物の噴霧化

実施例 9 からの既に懸濁液中にある粒子及び呼吸可能凝集物を使用する以外は、実施例 2 に於いて記載した手順に従う。平均粒子サイズ = 2 . 8 1 μm ; T E D = 1 7 4 2 6 μg ; F P F = 6 0 . 8 % ; M M A D = 3 . 4 1 μm ; G S D = 2 . 2 。

【0077】

実施例 11E P A S 方法を使用して製造した呼吸可能凝集物の肺滞留研究

実施例 9 からの懸濁液を使用する以外は、実施例 3 に於いて記載した手順に従う。結果を表 3 に示す。肺滞留について計算した薬剤動力学的パラメーターは、 $C_{\max} = 16 . 7$ 10
 $5 \pm 0 . 19 \mu\text{g/g}$; $T_{\max} = 0 . 5$ 時間 ; $K_d = 0 . 16 \text{ 時}^{-1}$; $T_{1/2} = 4 . 32$ 時間である。

【0078】

【表 3】

表 III

時間／時	肺濃度 ($\mu\text{g/g}$)	標準誤差
0.5	16.75	0.13
1	15.61	2.96
2	8.11	1.15
4	6.12	0.97
6	4.16	0.37
10	2.28	0.40
24	1.33	0.03

20

【0079】

実施例 12E P A S 方法を使用して製造した粒子及び呼吸可能凝集物からの乾燥粉末の製造

実施例 9 に於いて製造したような懸濁液を、液体窒素中でクエンチ凍結させる。次いで、これを実施例 1 に於けるようにして凍結乾燥する。平均粒子サイズ = 2 . 8 3 μm ; 溶解 2 分間以内に > 80 % ; X 線 = 結晶性。

【0080】

実施例 13E P A S 方法を使用して製造した呼吸可能凝集物の噴霧化

実施例 12 からの粒子を使用する以外は、実施例 2 に於いて記載した手順に従う。T E D = 1 1 0 1 1 μg ; F P F = 7 6 % ; M M A D = 2 . 7 0 μm ; G S D = 1 . 9 。

【0081】

実施例 14E P A S 方法を使用して製造した呼吸可能凝集物の予防研究

実施例 13 からの懸濁液を使用して、実施例 7 に於いて記載した手順に従う。結果を図 1 に示す。

【0082】

実施例 15E P A S 方法を使用して製造した呼吸可能凝集物の生存 / 治療研究

実施例 13 からの懸濁液を使用して、実施例 8 に於いて記載した手順に従う。結果を図 2 に示す。

【0083】

30

40

50

実施例 1 6S F L 方法を使用して製造した呼吸可能凝集物のエアロゾル化

実施例 1 に於けるようにして製造した粒子を、 H F A 1 3 4 a を使用して、加圧容器の中に分散させる。得られるサンプルを、アンダーソン・カスケードインパクターの中に 5 回作動させる。 T E D = 2 8 6 μg ; F P F = 1 5 % ; M M A D = 6 . 8 μm ; G S D = 2 . 6 。

【 0 0 8 4 】

比較例 1 7噴霧化した対照

脱イオン水を、エアロネブ・プロ（登録商標）ネプライザーを使用して噴霧化する。

10

【 0 0 8 5 】

比較例 1 8市販の対照

スボラノックスを、それぞれ体重約 3 2 g で、（試験の前に）疾患を有しない、7 週齢の I C R / スイスマウス（ハーラン・スプレーグ・ドーリー社、インディアナ州インディアナポリス）に経口で投薬する。1 4 匹の被検動物（n = 1 4 ）を使用する。0 . 5 、 1 、 2 、 4 、 6 、 1 0 及び 2 4 時間の時点で、2 匹の別個のマウスから、肺を摘出する。如何なる時点に於いても、2 . 0 $\mu\text{g} / \text{g}$ よりも高い肺濃度は決定されない。

【 0 0 8 6 】

実施例 1 9U R F 方法を使用する、粒子及び呼吸可能凝集物の製造

I T Z (0 . 0 7 9 8 g) とブルロニック F - 1 2 7 (0 . 0 2 3 9 g) との溶液を、乾燥固体をバイアルの中に装入することによって製造する。 t - ブタノール及びトルエンの製造した 9 5 / 5 重量% ブレンド (1 0 . 0 3 g) を、このバイアルの中に装入する。得られるスラリーを、溶液が形成されるまで加熱する (6 8 ~ 7 0) 。得られる溶液を、3 分間かけて - 7 8 に冷却された U R F ユニットの凍結表面に適用する。凍結した溶媒、薬剤及び賦形剤マトリックスを、ドライアイスで冷却されたトレー内に集め、そして、ドライアイスで冷却された 6 0 m L ジャーの中に移す。次いで、 U R F 処理した凍結固体を含有するジャーを、凍結乾燥ユニットの上に置き、そして 1 0 0 ミリトルで約 1 7 時間、凍結乾燥する。凍結乾燥した後、0 . 0 7 0 0 g の U R F 処理した固体を、乾燥流動性粉末として回収する。再構成した薬剤粒子の平均体積平均粒子サイズ（超音波処理有り及び無し）を、コールター L S 2 3 0 を使用して測定する。この粒子は無定形である。

30

【 0 0 8 7 】

実施例 2 0制御された沈殿 (C P) 方法を使用する、粒子及び呼吸可能凝集物の製造

回分式制御された沈殿方法を使用する。ブリー 9 8 の 1 . 7 7 g のアリコートを、1 4 8 . 3 3 g の脱イオン水中に溶解する。次いで、この水溶液を、遠心ポンプ（コール・パマー（Cole-Parmer）モデル 7 5 2 2 5 - 1 0 ）を使用して、最大ポンプ速度 (9 0 0 0 r p m) で、再循環ループ 1 7 に通し、そして熱交換器 2 3 （エキサージー社（Exergy In c.）、モデル 0 0 2 8 3 - 0 1 、 2 3 シリーズ熱交換器）に通して、水温が 5 であるまで再循環させる。1 , 3 - ジオキソラン中に 5 重量% の I T Z を含有する溶液の 3 0 . 1 9 g のアリコートを、再循環する水溶液の中に、約 2 5 秒間かけて添加し、粒子スラリーの制御された沈殿になる。この粒子スラリーの粒子サイズを、濾過又は超音波処理無しで、コールター L S 2 3 0 を使用して測定する。次いで、この粒子スラリーを、4 0 のジャケット温度、8 m m H g の絶対圧力及び 1 5 m L / 分の供給速度を有する、ワイプド薄膜蒸発器(wiped-film evaporator)に供給する。溶媒分離したスラリーの粒子サイズを、濾過又は超音波処理無しで、コールター L S 2 3 0 を使用して測定する。

40

【 0 0 8 8 】

実施例 2 0 からの分離したスラリーを、最高真空で運転するエドワーズ(Edwards)真空ポンプで、約 4 8 時間凍結乾燥して、薬剤粒子を単離する。この粒子は結晶性である。こ

50

の薬剤粒子を、脱イオン水によって約1～2重量%固体のレベルにまで分散し、そしてかき混ぜることによって再構成する。再構成した凍結乾燥した薬剤粒子の平均体積平均粒子サイズは、濾過又は超音波処理有り又は無しで、コールター L S 2 3 0 を使用して測定したとき、2.67 μmである。

【0089】

実施例21

エマルジョン方法を使用して製造した粒子及び呼吸可能凝集物

ITZの2.0 gアリコートを、23.0 gの塩化メチレン中に溶解して、有機溶液を製造する。この溶液は、分散された相になる。連続相は、12.5 gの、2%ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)水溶液からなる。この水・有機溶液を、手によって一緒に振盪して、粗製エマルジョンを形成させる。

10

【0090】

このエマルジョンを、20-mm直径発電機(ローター/ステーター)アセンブリを有するフィッシャー・パワーゲン(Fisher PowerGen)7000D変速モーターを使用して、20,000 rpmで30～60秒間、ホモジナイズする。ホモジナイズ化の間に、5%メトセル(Methocel)E3水溶液の20.0 gアリコートを、16.3 gの脱イオン水と共に、このエマルジョンに添加する。得られる混合物から、塩化メチレンを除去する。得られる懸濁液を凍結乾燥して、無定形粒子からなる粉末を形成する。

20

【0091】

それぞれの単離した粉末を、脱イオン水の中に1～2重量%で再分散させて、粒子サイズ分析のためのスラリーを形成する。このスラリーの粒子サイズを、濾過又は超音波処理無しで、コールター L S 2 3 0 を使用して測定する。

20

【0092】

実施例22～23

エマルジョン方法を使用して製造した粒子及び呼吸可能凝集物

SDSの代わりにオレイン酸ナトリウムを使用する以外は、実施例21に於けると同じ手順を使用して、2種の他のサンプルを製造する。全ての単離した粉末は、検出不可能な残留塩化メチレンレベルを有し、そして無定形粒子からなる。

30

【0093】

【表4】

表IV：エマルジョン実施例22及び23で使用した材料

材料	実施例22	実施例23
ITZ	2.0	6.0
塩化メチレン	23.0	69.0
2%オレイン酸ナトリウム水溶液	12.5	37.5
5%メトセルE3水溶液	20.0	60.0
脱イオン水	15.0	45.0

40

【0094】

比較例24

この比較例に於いて使用した材料は、9:1の重量比で、微粉化したイトラコナゾール(バルクのイトラコナゾール)とポリソルベート80との水性懸濁液(1mg/mL w/v 合計固体)からなる。

50

【0095】

比較例25

この比較例に於いて使用した材料は、本発明の粒子及び呼吸可能凝集物との比較として使用するための、未処理で乾燥粉末形のバルクITZからなる。

【0096】

【表5】

表V：実施例20～23及び比較例25についての溶解時間

実施例	時間	分での時点で溶解された%								
		2	5	10	15	20	25	30	60	120
21	平均	100.2%	100.7%	100.3%	101.5%	99.6%	98.8%	100.1%	99.3%	100.0%
	σ	3.6%	2.4%	2.4%	3.1%	2.4%	3.1%	2.9%	3.4%	2.7%
20	時間	2	5	10	15	20	25	30	60	120
	平均	33.9%	54.2%	68.4%	74.0%	77.9%	80.3%	83.0%	86.8%	99.9%
22	時間	2	5	10	15	20	25	30	60	120
	平均	20.2%	26.6%	33.4%	39.7%	45.0%	49.7%	54.5%	68.0%	100.0%
23	時間	2	5	10	15	20	25	30	60	120
	平均	22.9%	32.1%	37.3%	39.9%	42.2%	44.7%	47.2%	61.3%	100.0%
25 (比較)	時間	2	5	10	15	20	25	30	60	120
	平均	3.1%	4.8%	9.1%	12.7%	15.5%	18.2%	19.7%	38.9%	100.0%
	σ	0.1%	0.7%	2.1%	3.2%	4.1%	4.6%	5.0%	7.7%	4.2%

10

20

30

【0097】

実施例26及び27

肺組織内及び血清内のITZ単独投薬薬剤動力学並びにITZ配合物の肺投薬に続く計算した薬剤動力学パラメーター

雄ハーラン・スプレ・グ・ドーリーICRマウス(Hsd:ICR、ハーラン・スプレーグ・ドーリー社、インディアナ州インディアナポリス)に、実施例3に於いて使用したITZ・肺配合物を、投薬チャンバーを使用して投薬する。

【0098】

20mg/mL ITZ肺分散液を、4mLの規定食塩水中で形成させた。エアロネブ・プロマイクロポンプライザ(エアロジェン社、カリフォルニア州マウンテン・ビュー)をチャンバーの入口に設置し、ITZ肺分散液の8mLアリコートの噴霧化を、それぞれの用量について20分間かけて実施した。24時間の薬剤動力学的研究のために、それぞれの時点(0.5、1、2、4、6、10、24時間)で二酸化炭素麻酔によって、2匹のマウスを犠牲にし、それらの血清を集め、そして肺を摘出し、そして両方をITZ含有量について分析した。肺薬剤動力学曲線を図3に示す。

40

【0099】

【表6】

表VII：無定形ITZ肺組成物を投薬したマウスからの、
肺及び血清濃度についての薬物動力学パラメーター

薬物動力学 パラメーター	肺 ^α	血清 ^β
C _{max} ($\mu\text{g/g}$)	13.4	0.12
T _{max} (hrs)	1	5.35
T _{1/2_K01} (時)		3.73
T _{1/2_K10} (時)	5.5	3.70
K ₀₁ (時 ⁻¹) 吸収		0.186
K ¹⁰ (時 ⁻¹) 除去	0.13	0.188
AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	85.8	1.69

^α 肺組織濃度対時間の非区画分析 (non-compartmental analysis) を基準にした。

^β 血管外投薬についての血清濃度対時間の一区画分析を基準にして計算した。

10

20

30

【0100】

比較例28スポラノックス経口溶液の多重経口投薬に付随する毒性

マウスに、経口投薬により、30mg/kgのスポラノックスを、12日間以内、12時間毎に投薬した。多重用量を投薬されたマウスの健康を決定するための観察を行った。

【0101】

実施例29ITZ肺配合物の肺投薬に付随する毒性

マウスに、肺投薬を経て、30mg/kgの肺ITZ配合物を、12日間以内、12時間毎に投薬した。多重用量を投薬されたマウスの健康を決定するための観察を行った。

【0102】

【表7】

表VIII : ITZ-肺及びスボラノックス（登録商標）経口溶液で投薬されたマウスに於ける形態的観察；（+）このグループからのマウスに、症状が観察された。（-）症状は観察されなかつた。

	実施例29	比較例28
投薬関連死 ^φ	0	2
脱水症の徵候 ^α	-	+
下痢 ^β	-	+
減少したグルーミング ^γ	-	+
投薬抵抗性 ^δ	-	+

^φ 研究期間の間の死の全数を示す。

^α マウスは、投薬の間のスクラフティング (scruffing) で劣った皮膚トルゴールを示し、そして無気力であった。

^β 下痢は、湿った、水状の糞によって明らかであった。

^γ 減少したグルーミングは、もじやもじやで、汚れていた毛として気づかれた。

^δ 口腔の中へのガバージュチップの挿入の際の投薬に対する即時の抵抗。

10

20

30

【0103】

実施例30肺投薬により付与されたITZについての多重投薬トラフ(trough)レベル

マウスに、肺投薬を経て 30 mg / kg の肺 ITZ 配合物を、12 日間以内、12 時間毎に投薬した。日 3、8 及び 12 での最後の投薬（トラフレベル）から 12 時間後に、4 匹のマウスを二酸化炭素麻酔によって犠牲にした。血液を心臓穿刺によって集め、20 分間凝固させ、遠心分離し、そして血清を集めた。それぞれのマウスで肺組織を摘出するための手術を実施し、次いで、この肺組織を 1 mL の規定食塩水中にホモジナイズし、そして、4 個の 0.25 mL アリコートを、逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって、ITZ について分析した。

40

【0104】

比較例31スボラノックスの経口投薬についての多重投薬トラフレベル

マウスに、経口投薬により 30 mg / kg のスボラノックスを、12 日間以内、12 時間毎に投薬した。日 3、8 及び 12 での最後の投薬（トラフレベル）から 12 時間後に、4 匹のマウスを二酸化炭素麻酔によって犠牲にした。血液を心臓穿刺によって集め、20 分間凝固させ、遠心分離し、そして血清を集めた。それぞれのマウスで肺組織を摘出するための手術を実施し、次いで、この肺組織を 1 mL の規定食塩水中にホモジナイズし、そして、4 個の 0.25 mL アリコートを、逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって、ITZ について分析した。

【0105】

【表8】

表IX：経口付与により市販のITZを投薬したマウス及び肺付与によりITZ配合物を投薬したマウスからの、肺及び血清中のITZのトラフレベル

日	平均肺濃度 (ug/g)			平均血清濃度 (ug/mL)			肺：血清比		
	3	8	12	3	8	12	3	8	12
実施例30	2.16	2.22	2.52	0.12	0.11	0.11	18.15	20.18	22.27
比較例31	0.19	0.15	0.18	0.31	0.37	0.39	0.61	0.40	0.45

10

20

30

40

【0106】

実施例32肺へのITZの投薬に対する炎症性応答

犠牲にしたマウス(sacrificed mice)で、胸膜腔及び喉での気管を露出するための手術を実施した。小さい切開を気管の中に切断し、プラスチックチューブ(外径(OD)0.037インチ及びID0.025インチ)と共に23ゲージ針からなるカニューレを、切開に通して気管の底にまで挿入し、そして開口をシールするためにクランプした。リン酸塩緩衝食塩水のアリコート(0.75mL)を、カニューレを通して肺の中に点滴注入し、次いで取り出して、気管支表面及び肺胞表面を洗浄した。この工程を、合計3回の洗浄のために繰り返した。細胞を含有するリン酸塩緩衝食塩水を、遠心分離バイアルの中に入れ、そして3000rpmで遠心分離した(ミニスピinn・プラス(MiniSpin Plus)、エッペンドルフ・インターナショナル社(Eppendorf International)、ドイツ国ハンブルグ)。上澄み液を除いて、集めた細胞をペレット内に残した。BAL(気管支肺胞洗浄)からの上澄み液を、酵素結合性免疫吸着剤アッセイ(ELISA)により、IL-12上昇(試験したサンプル当たりn=2)について分析した。ITZの投薬はIL-12上昇にならないので、賦形剤単独及び食塩水溶液に対して比較したとき、図5に示されるように、ITZは、肺の炎症を引き起こすとは思われない。

【0107】

実施例33肺ITZを投薬したマウス肺の組織学的分析

ITZ配合物を8日間以内吸入により投薬したマウスを、組織学的变化について評価し、そしてシモライ(Cimolai)組織病理学的採点システムに従って採点した。肺を摘出し、10%ホルムアルデヒドの中に入れ、続いて処理し、そしてパラフィンワックスの中に埋め込んだ。全肺の冠状部分を染色し、そして光学顕微鏡によって観察した。それぞれの肺葉について、0~26のシモライ組織病理学的炎症評点が得られた。

【0108】

比較例34賦形剤プラシードを投与したマウス肺の組織学的分析

ITZを含有しない以外は、実施例33に於けるものと実質的に同じ配合物からなる配合物を8日間以内吸入により投与したマウスを、組織学的变化について評価し、そしてシモライ組織病理学的採点システムに従って採点した。肺を摘出し、10%ホルムアルデヒドの中に入れ、続いて処理し、そしてパラフィンワックスの中に埋め込んだ。全肺の冠状部分を染色し、そして光学顕微鏡によって観察した。それぞれの肺葉について、0~26のシモライ組織病理学的炎症評点が得られた。

【0109】

比較例35食塩水対照を投与したマウス肺の組織学的分析

50

食塩水溶液（0.9%食塩水）を8日間以内吸入により投与したマウスを、組織学的变化について評価し、そしてシモライ組織病理学的採点システムに従って採点した。肺を摘出し、10%ホルムアルデヒドの中に入れ、続いて処理し、そしてパラフィンワックスの中に埋め込んだ。全肺の冠状部分を染色し、そして光学顕微鏡によって観察した。それらの肺葉について、0～26のシモライ組織病理学的炎症評点が得られた。

【0110】

【表9】

表X：ITZ組成物、賦形剤プラシーボ又は食塩水対照を吸入により投与したマウスの、シモライ組織病理学的炎症評点

10

	実施例33	比較例34	比較例35
日3	2.4	2.25	3.0
日8	3.3	2.7	3.6

【0111】

実施例36

20

肺投薬により投与されたITZのマクロファージ吸收

細胞（気道マクロファージ）を肺から回収し、薬剤抽出に付し、そしてマクロファージ中に存在するITZの確認のために、質量分光法によって分析した。日1、3、8及び12で採取したサンプルは、全て、ITZの存在を示した。

【図面の簡単な説明】

【0112】

本発明の特徴及び利点の一層完全な理解のために、添付する図面と共に本発明の詳細な説明を参照する。図面に於いて、異なった図中の対応する数字は、対応する部分を指す。

【図1】本発明の幾つかの態様を使用する生存／治療研究からの結果を示すグラフ。

【図2】本発明の幾つかの態様を使用する生存／治療研究からの結果を示すグラフ。

30

【図3】本発明の態様に従ったマウスに於ける肺組織濃度を示すグラフ。

【図4】本発明の態様に従ったマウスについての平均血清濃度を示すグラフ。

【図5】本発明の態様についてのIL-12p70の肺濃度レベルを示すチャート。

【図1】

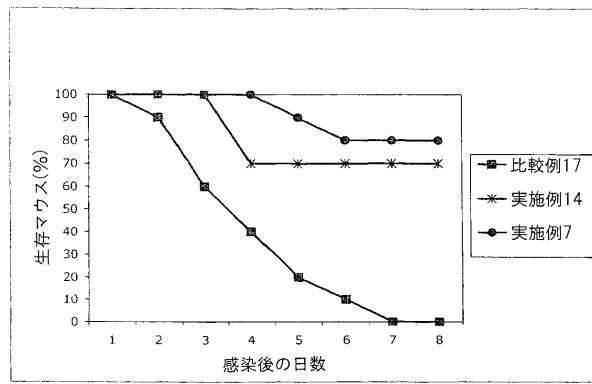
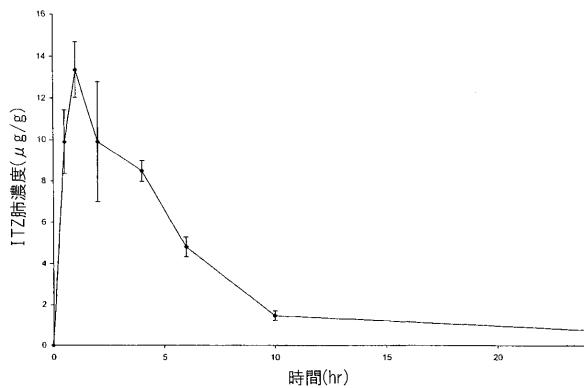


図1

【図3】

図3：ITZ-肺配合物を投薬したマウスの平均ITZ肺組織濃度
(N=2,各時間点でマウスからの独立の4摘出について)

【図2】

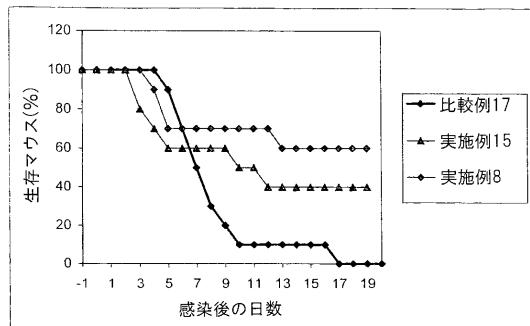
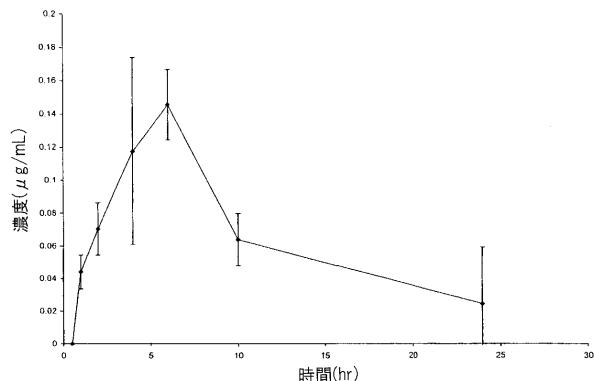


図2

【図4】

図4：ITZ-肺配合物を投薬したマウスの24時間の間の平均ITZ血清濃度
(N=2,各時間点でのマウス)

【図5】

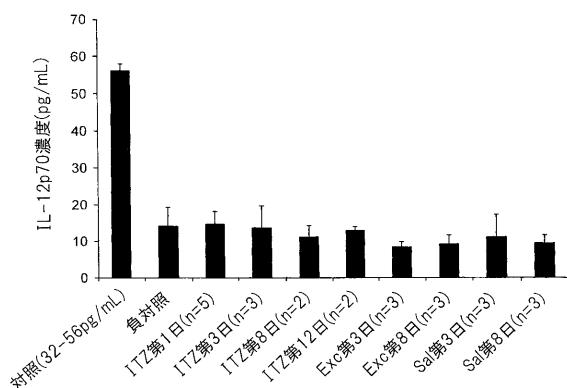


図5：犠牲にしたマウスの正対照(positive control)、負対照(negative control)及びBAL懸濁液のELISAアッセイによる、実施例32で測定した平均IL-12p70濃度

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/US2005/030543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/12 A61K31/496		
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		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 90/11754 A (FISONS PLC) 18 October 1990 (1990-10-18) abstract page 3, lines 19-23 page 2, formula I page 6, lines 4-9 page 7, columns 2-14	1-4, 7-10, 20-25
X	WO 2004/060903 A (NEKTAR THERAPEUTICS; WEERS, JEFFRY, G; TARARA, THOMAS, E; ELDON, MICHA) 22 July 2004 (2004-07-22) abstract page 3, lines 16-28 page 4, lines 1-6 page 10, line 21 - page 11, line 2 page 14, line 29 - page 15, line 30 figure 1	1-12, 20-25
		-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>'E' earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>'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)</p> <p>'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>'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</p> <p>'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</p> <p>'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.</p> <p>*& document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International search report	
17 January 2006	25/01/2006	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Villa Riva, A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte
ai Application No
PC., US2005/030543

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/060351 A (NEKTAR THERAPEUTICS; TARARA, THOMAS, E; WEERS, JEFFRY, G) 22 July 2004 (2004-07-22) abstract page 8, lines 28,29 page 11, line 9 – page 13, line 8 page 13, lines 19–27 page 20, line 25 – page 21, line 6 page 30, lines 24–29 _____	1–9,11, 12,20–25
X	WO 02/054868 A (INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS, INC; WEICKERT, MICHAEL; GORDON, MARC, S; K) 18 July 2002 (2002-07-18) page 4, lines 8–12 page 5, columns 18–20 page 12, line 20 – page 13, line 4 page 23, lines 12–17 _____	1–12, 20–25
X	DE 101 45 361 A1 (PARI GMBH) 3 April 2003 (2003-04-03)	1,7–11, 20–25
Y	paragraphs ‘0004!, ‘0026! example 7 claims _____	12–19
Y	US 2002/081334 A1 (JOHNSTON KEITH P ET AL) 27 June 2002 (2002-06-27) paragraphs ‘0012!, ‘0019!, ‘0032! _____	1–25
Y	GB 2 387 781 A (* NEKTAR THERAPEUTICS UK LTD) 29 October 2003 (2003-10-29) page 24, lines 15–26; examples page 25, lines 7–13 _____	1–25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ional application No.
CT/US2005/030543

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 20-23,25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of Invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/030543

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9011754	A 18-10-1990	CA 2014401 A1 EP 0467916 A1 GR 90100280 A JP 4504419 T PT 93739 A			12-10-1990 29-01-1992 27-09-1991 06-08-1992 20-11-1990
WO 2004060903	A 22-07-2004	AU 2003302274 A1 CA 2511555 A1 EP 1581182 A2			29-07-2004 22-07-2004 05-10-2005
WO 2004060351	A 22-07-2004	AU 2003300137 A1 BR 0317810 A CA 2511523 A1 EP 1589947 A2 TR 200502522 T2			29-07-2004 29-11-2005 22-07-2004 02-11-2005 21-09-2005
WO 02054868	A 18-07-2002	CA 2432319 A1 EP 1343372 A2 JP 2004517127 T			18-07-2002 17-09-2003 10-06-2004
DE 10145361	A1 03-04-2003	NONE			
US 2002081334	A1 27-06-2002	AT 284676 T AU 4344102 A CA 2427625 A1 DE 60107872 D1 DE 60107872 T2 EP 1335705 A2 JP 2004515525 T WO 0247659 A2			15-01-2005 24-06-2002 20-06-2002 20-01-2005 19-05-2005 20-08-2003 27-05-2004 20-06-2002
GB 2387781	A 29-10-2003	AU 2003226567 A1 CA 2483218 A1 EP 1501483 A2 WO 03090715 A2			10-11-2003 06-11-2003 02-02-2005 06-11-2003

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,L,S,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (74)代理人 100077517
弁理士 石田 敬
- (74)代理人 100087413
弁理士 古賀 哲次
- (72)発明者 ヒット, ジェイムズ イー.
アメリカ合衆国, ミシガン 48642, ミッドランド, カーディナル ドライブ 2250
- (72)発明者 ロジャース, トゥルー エル.
アメリカ合衆国, ミシガン 48642, ミッドランド, バーリントン ドライブ 2111
- (72)発明者 ギレスピー, イアン ビー.
アメリカ合衆国, ミシガン 48473, シュワルツ クリーク, オークヒル ドライブ 520
5
- (72)発明者 シエルツァー, ブライアン ディー.
アメリカ合衆国, ミシガン 48640, ミッドランド, イースト ゴードンビル ロード 11
80
- (72)発明者 ガルシア, ポーラ シー.
アメリカ合衆国, ミシガン 48640, ミッドランド, ラッセル ストリート 4821
- (72)発明者 ベック, ニコラス エス.
アメリカ合衆国, ミシガン 48642, ミッドランド, コロラド ストリート 1610 1
4
- (72)発明者 タッカー, クリストファー ジェイ.
アメリカ合衆国, ミシガン 48640, ミッドランド, ワネター 5406
- (72)発明者 ヤング, ティモシー ジェイ.
アメリカ合衆国, ミシガン 48708, ベイ シティー, センター アベニュー 2148
- (72)発明者 ヘイズ, ディビッド エー.
アメリカ合衆国, ミシガン 48642, ミッドランド, ウィルソン ドライブ 105
- (72)発明者 ウィリアムズ, ロバート オー.ザ サード
アメリカ合衆国, テキサス 78746, オースティン, ウエスト ラピッド スプリングス コ
ーブ 4514
- (72)発明者 ジョンストン, キース ピー.
アメリカ合衆国, テキサス 78704, オースティン, デアファット トレイル 2628
- (72)発明者 マッコンビル, ジェイソン ティー.
アメリカ合衆国, テキサス 78746, オースティン, バートン スカイウェイ 2901
1205
- (72)発明者 ピーターズ, ジェイ アイ.
アメリカ合衆国, テキサス 78248, サン アントニオ, インウッド オータム 11
- (72)発明者 タルバート, ロバート
アメリカ合衆国, テキサス 78230, サン アントニオ, スウィッチ オーク 203
- (72)発明者 バーゲス, デイビッド
アメリカ合衆国, テキサス 78254, サン アントニオ, クイーン ハイツ 8614
- F ターム(参考) 4C076 AA31 AA65 AA93 BB27 CC32 DD09 EE23 GG16
4C086 AA10 BC50 GA02 GA07 GA12 MA02 MA05 MA41 MA56 NA10

(30)

JP 2008-511637 A 2008.4.17

ZB35