

(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2021-521280

(P2021-521280A)

(43) 公表日 令和3年8月26日(2021.8.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/728 (2006.01)	A 6 1 K 31/728	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	4 C 0 8 6
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2021-505625 (P2021-505625)	(71) 出願人	520393314 マトルクス セラピューティクス コーポ レーション アメリカ合衆国 10075 ニューヨー ク州, ニューヨーク, イー 79ティーエ イチ エスティー 66
(86) (22) 出願日	平成31年4月12日 (2019. 4. 12)	(74) 代理人	110002572 特許業務法人平木国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	令和2年12月8日 (2020. 12. 8)	(72) 発明者	カントール, ジェローム, オー. アメリカ合衆国 11209 ニューヨー ク州, ブルックリン, 82エヌディー ス トリート 258
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/027257		
(87) 国際公開番号	W02019/200274		
(87) 国際公開日	令和1年10月17日 (2019. 10. 17)		
(31) 優先権主張番号	62/656, 654		
(32) 優先日	平成30年4月12日 (2018. 4. 12)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 弾性線維分解を治療するための組成物及び方法

(57) 【要約】

本開示は、弾性線維を調節することができる医薬組成物に関する。本開示はさらに、低分子量ヒアルロン酸の吸入による、COPDなどの弾性線維関連障害を治療する方法に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

約50～約1000kDaの重量平均分子量(M_w)を有するヒアルロン酸又はその薬学的に許容される塩；及び

薬学的に許容される賦形剤。

を含む医薬組成物；

【請求項 2】

前記ヒアルロン酸が、約150kDaの重量平均分子量(M_w)を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

吸入に適した形態の、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

鼻腔内、肺内、気管内、気管支内、又は肺胞内投与に適した形態の、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

肺胞内投与に適した形態の、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

乾燥粉末吸入器による投与に適した形態の、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

液体噴霧装置による投与に適した形態の、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記液体噴霧装置がエアロゾル装置である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記エアロゾル装置がネブライザー又は電気流体力学的エアロゾル装置である、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物を含む吸入器。

【請求項 11】

約2 μ m～約3 μ mのサイズの液滴を送達するように構成された、請求項10に記載の吸入器。

【請求項 12】

約50～約1000kDaの重量平均分子量(M_w)を有するヒアルロン酸又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、対象における弾性線維関連障害を治療するための方法。

【請求項 13】

前記ヒアルロン酸が、約150kDaの重量平均分子量(M_w)を有する、請求項12に記載の方法。

【請求項 14】

吸入によってヒアルロン酸を投与することを含む、請求項12又は13に記載の方法。

【請求項 15】

ヒアルロン酸を副鼻腔、肺系、気管、気管支、又は肺胞に投与することを含む、請求項12～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 16】

弾性線維関連障害が、皮膚弛緩症、ウィリアムズ症候群、アルファ-1アンチトリプシン欠損症、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肝疾患、ブシュケ-オレンドルフ症候群、メンケス病、弾性線維性仮性黄色腫、マルファン症候群、ハーラー病、高血圧又は先天性心臓欠陥である、請求項12～15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

前記弾性線維関連障害がCOPDである、請求項16に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は2018年4月12日に出願された米国仮特許出願第62/656,654号の優先権の利益を主張し、その内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

背景

肺間質損傷のプロテアーゼ-抗プロテアーゼ概念は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の潜在的治療としてエラスターゼ阻害剤の使用を奨励してきた。しかし、AAP欠損患者に対する1アンチプロテアーゼ(AAP)補充療法を除いて、このアプローチはほとんど成功せず、種々の阻害剤の臨床試験はCOPDについての成功した薬物を産生することに失敗している。

【発明の概要】

【0003】

発明の概要

本開示は、少なくとも一部は、長鎖多糖であるヒアルロナン(HA)の吸入が、肺弾性線維に優先的に結合し、弾性線維分解を防止し、肺気腫の実験モデルにおける気腔拡大を制限するという発見に基づく。したがって、特定の実施形態では、本開示が低分子量ヒアルロン酸吸入溶液の用量を投与することによって弾性線維関連障害を治療する方法を提供する。

【0004】

一態様では、約50~約1000kDaの重量平均分子量(M_w)を有するヒアルロン酸又はその薬学的に許容される塩；及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。別の態様では、本明細書に記載の医薬組成物を含む吸入器が提供される。さらに別の態様では、約50~約1000kDaの重量平均分子量(M_w)を有するヒアルロン酸又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、対象における弾性線維関連障害を治療するための方法が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0005】

【図1】図1は、HAでの処置後の血漿DIDレベルの漸減を示す($r = -0.98$; $p=0.02$)。データは、平均 \pm SEMとして表す。略語：DID、デスモシン及びイソデスモシン；SEM、平均値の標準誤差。

【0006】

【図2】図2は、HAでの処置後の喀痰DIDレベルと時間との間の統計的に有意な負の相関を示す($r = -0.97$; $p=0.03$)。データは、平均 \pm SEMとして表す。略語：DID、デスモシン及びイソデスモシン；SEM、平均値の標準誤差。

【発明を実施するための形態】

【0007】

発明の詳細な説明

本開示は、吸入時に、長鎖多糖であるヒアルロナン(HA)が肺弾性線維に優先的に結合し、弾性線維分解を防止し、肺気腫の実験モデルにおける気腔拡大を制限するという発見に少なくとも部分的に基づいている。血漿、喀痰、及び尿中のデスモシン及びイソデスモシン(DID)濃度は、肺におけるエラスチン分解のマーカーとして全身的に測定され、また炎症及びフィブリノーゲンのマーカーとしても測定される。

【0008】

実施例1における研究の結果は、低分子量HAの0.01%溶液のエアロゾル投与が十分に忍容性があり、処置の停止を必要とする有害事象を含まなかったことを示している。さらに、血漿及び喀痰中のDIDレベルの有意な低下が認められ、このことは、ネブライザー投与

10

20

30

40

50

された(nebulized)HAはエラスチン線維を分解から保護し、よって肺気腫の発症を制限し得ることを示唆している。AAP欠損を有する慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者へのAAPの長期投与を含む最近の試験と比較して、今回の研究におけるDIDの血漿中濃度の低下はより大きく、より迅速に起こった。処置中止後1週間の間、血漿中及び喀痰中のDID濃度がともに低下し続けたことは、HAが弾性線維に結合したことを反映しており、これは肺におけるその半減期をはるかに超えて持続する。

【0009】

エアロゾル化フルオレセイン標識HA(分子量150kDa)は肺胞に入ることが可能であり、肺胞壁弾性線維に優先的に結合し、それによりおそらくエラスターゼ及び酸化剤などの有害物質との相互作用が妨げられるという説がある。

10

【0010】

HA化合物のエアロゾル化調製物はある種の上気道障害の治療用エアロゾルとして使用されることがあるが、COPDなどの他の疾患又は障害における有効性については試験されていない。HAはまた、高張食塩水療法の添加剤として嚢胞性線維症患者にも使用されている。これらの治療に使用されるHAは、高分子量形態(300~1,000kDa)で調製されている。150kDa HAなどの低分子量形態のHAはより低い粘度を有し、より低いエアロゾル粒子直径を達成することができ、それによって、末梢の肺における弾性線維(その破壊が肺気腫の中心的特徴である)へのそれらのアクセスを容易にするという説がある。

【0011】

低分子量HAに関連する炎症誘発性イベントを示す多くの動物試験がある一方で、この所見は一般的に既存の急性肺損傷に関連しており、COPDに関連する慢性、亜急性炎症過程を代表するものであるとは考えられない。さらに、ここに記述された臨床試験はHA誘発性炎症の証拠を示しておらず、エアロゾル化HAによる煙に曝露された動物の長期治療は、気管支肺胞洗浄液又は肺の組織切片のいずれにおいても、白血球数の増加を示さなかった。

20

【0012】

弾性線維の分解はCOPDにおける最終的な共通経路であり得るため、HAは本疾患の病因に關与する様々な傷害性物質に対して有効である可能性がある。特定のエラスターゼ阻害剤のような他の提案された治療とは対照的に、HAは、より低い副作用の可能性で、肺のより広い保護を提供するかもしれない。さらに、COPDにおける肺胞壁損傷の一般的に緩徐な進行は、弾性線維損傷のわずかな減少でさえ、呼吸不全のリスクを有意に低下させることができることを示唆している。

30

【0013】

したがって、特定の実施形態では、本開示は、低分子量ヒアルロン酸の用量を、例えば吸入溶液として投与することによって、弾性線維関連障害を治療する方法を提供する。

【0014】

弾性線維(又は黄色線維)は、結合組織の細胞外マトリックスにみられるタンパク質(エラスチン)の束であり、動脈の平滑筋細胞や線維芽細胞によって産生される。弾性線維には、エラスチン、エラウニン及びオキシタランが含まれる。弾性組織は、「固有結合組織」として分類される。弾性線維は、弾性マイクロフィブリル(マイクロフィブリル関連糖タンパク質、フィブリリン、フィブリン、及びエラスチン受容体などの多数のタンパク質からなる)及び非晶質エラスチンから形成される。弾性線維は、皮膚、肺、動脈、静脈、固有結合組織、弾性軟骨、歯根膜、胎児組織及び他の構造に見られる。

40

【0015】

弾性線維関連障害の非限定的な例は、皮膚弛緩症、ウィリアムズ症候群、 α -1アンチトリプシン欠損症(エラスターゼによりエラスチンが過度に分解される)、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肝疾患、ブシュケ-オレンドルフ症候群、メンケス病、弾性線維性仮性黄色腫、マルファン症候群、ハーラー病、高血圧及び先天性心臓欠陥である。

【0016】

いくつかの態様では、約50~約1000kDaの重量平均分子量(M_w)を有するヒアルロン酸又はその薬学的に許容される塩；及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供さ

50

れる。

【 0 0 1 7 】

本開示の任意の態様に適用することができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、いくつかの実施形態では、ヒアルロン酸は、約50kDa、約60kDa、約70kDa、約80kDa、約90kDa、約100kDa、約110kDa、約120kDa、約130kDa、約140kDa、約150kDa、約160kDa、約170kDa、約180kDa、約190kDa、約200kDa、約210kDa、約220kDa、約230kDa、約240kDa、約250kDa、約260kDa、約270kDa、約280kDa、約290kDa、約300kDa、約400kDa、約500kDa、約600kDa、約700kDa、約800kDa、約900kDa、及び / 又は約1000kDaの重量平均分子量 (M_w) を有する。いくつかの実施形態では、ヒアルロン酸は、50 ~ 900kDa、50 ~ 800kDa、50 ~ 700kDa、50 ~ 600kDa、50 ~ 500kDa、50 ~ 400kDa、50 ~ 300kDa、50 ~ 290kDa、50 ~ 280kDa、50 ~ 270kDa、50 ~ 260kDa、50 ~ 250kDa、50 ~ 240kDa、50 ~ 230kDa、50 ~ 220kDa、50 ~ 210kDa、50 ~ 200kDa、50 ~ 190kDa、50 ~ 180kDa、50 ~ 170kDa、50 ~ 160kDa、50 ~ 150kDa、50 ~ 140kDa、50 ~ 130kDa、50 ~ 120kDa、50 ~ 110kDa、又は50 ~ 100kDaの重量平均分子量 (M_w) を有する。いくつかの実施形態では、ヒアルロン酸は、約150kDaの重量平均分子量 (M_w) を有する。

10

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物は、吸入に適した形態である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、鼻腔内、肺内、気管内、気管支内、又は肺胞内投与に適した形態である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物が肺胞内投与に適した形態である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物は、乾燥粉末吸入器による投与に適した形態である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、液体噴霧装置による投与に適した形態である。いくつかの実施形態では、液体噴霧装置はエアロゾル装置である。いくつかの実施形態では、エアロゾル装置はネブライザー又は電気流体力学的エアロゾル装置である。

20

【 0 0 1 9 】

いくつかの態様では、本明細書に記載の医薬組成物を含む吸入器が提供される。

【 0 0 2 0 】

本開示の任意の態様に適用することができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、いくつかの実施形態において、本明細書に記載の吸入器は、0.1 ~ 5 μm 、0.1 ~ 4 μm 、0.1 ~ 3 μm 、0.1 ~ 2 μm 、0.1 ~ 1 μm 、1 ~ 5 μm 、1 ~ 4 μm 、1 ~ 3 μm 、1 ~ 2 μm 、2 ~ 5 μm 、2 ~ 4 μm 、2 ~ 3 μm 、3 ~ 5 μm 、3 ~ 4 μm 、又は4 ~ 5 μm のサイズの液滴を送達するように構成される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の吸入器は、約0.1 μm 、約0.2 μm 、約0.3 μm 、約0.4 μm 、約0.5 μm 、約0.6 μm 、約0.7 μm 、約0.8 μm 、約0.9 μm 、約1 μm 、約1.5 μm 、約2 μm 、約2.5 μm 、約3 μm 、約3.5 μm 、約4 μm 、約4.5 μm 、又は約5 μm のサイズの液滴を送達するように構成される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の吸入器は、2 μm ~ 3 μm のサイズの液滴を送達するように構成される。

30

【 0 0 2 1 】

いくつかの態様では、50 ~ 1000kDaの重量平均分子量 (M_w) を有するヒアルロン酸又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、対象における弾性線維関連障害を治療するための方法が提供される。

40

【 0 0 2 2 】

本開示の任意の態様に適用することができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、いくつかの実施形態では、ヒアルロン酸は、約50kDa、約60kDa、約70kDa、約80kDa、約90kDa、約100kDa、約110kDa、約120kDa、約130kDa、約140kDa、約150kDa、約160kDa、約170kDa、約180kDa、約190kDa、約200kDa、約210kDa、約220kDa、約230kDa、約240kDa、約250kDa、約260kDa、約270kDa、約280kDa、約290kDa、約300kDa、約400kDa、約500kDa、約600kDa、約700kDa、約800kDa、約900kDa、及び / 又は約1000kDaの重量平均分子量 (M_w) を有する。いくつかの実施形態では、ヒアルロン酸は、50 ~ 900kDa、50 ~ 800kDa、50 ~ 700kDa、50 ~ 600kDa、50 ~ 500kDa、50 ~ 400kDa、50 ~ 300kDa、50 ~ 290kDa、50 ~ 280kDa、50 ~ 270kDa、50 ~ 260kDa、50 ~ 250kDa、50 ~ 240kDa、50 ~ 230kDa、50 ~ 220kDa、50 ~ 210kDa

50

、50～200kDa、50～190kDa、50～180kDa、50～170kDa、50～160kDa、50～150kDa、50～140kDa、50～130kDa、50～120kDa、50～110kDa、又は50～100kDaの重量平均分子量(M_w)を有する。いくつかの実施形態では、ヒアルロン酸は約150kDaの重量平均分子量(M_w)を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法は、吸入によりヒアルロン酸を投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、ヒアルロン酸を副鼻腔、肺系、気管、気管支、又は肺胞に投与することを含む。いくつかの実施形態において、弾性線維関連障害は、皮膚弛緩症、ウィリアムズ症候群、アルファ-1アンチトリプシン欠損症、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肝疾患、ブシュケ-オレンドルフ症候群、メンケス病、弾性線維性仮性黄色腫、マルファン症候群、ハーラー病、高血圧又は先天性心臓欠陥である。いくつかの実施形態では、弾性線維関連障害はCOPDである。

10

【0023】

医薬組成物

本開示の組成物及び方法は、それを必要とする個体を処置するために利用され得る。特定の実施形態では、個体がヒトなどの哺乳動物、又は非ヒト哺乳動物である。ヒトなどの動物に投与する場合、組成物又は化合物は、好ましくは、例えば本開示の化合物(例えば、本明細書に開示される適切な分子量のヒアルロン酸)及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として投与される。薬学的に許容される担体は当該分野で周知であり、そして例えば、水又は生理学的に緩衝された生理食塩水のような水溶液、又は他の溶媒若しくはビヒクル(例えば、グリコール、グリセロール、油(例えば、オリーブ油)、又は注射可能な有機エステル)を含む。好ましい実施形態では、このような医薬組成物がヒト投与用である場合、特に侵襲的投与経路用である場合、水溶液は発熱物質を含まないか、又は実質的に発熱物質を含まない。賦形剤は例えば、薬剤の遅延放出をもたらすように、又は1種以上の細胞、組織若しくは器官を選択的に標的化するように選択され得る。医薬組成物は、錠剤、カプセル(スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む)、顆粒、再構成のための凍結乾燥剤、粉末、エアロゾル、溶液、シロップ、坐剤、注射液などの投薬単位形態であり得る。組成物はまた、経皮送達システム、例えば、皮膚パッチ中に存在し得る。組成物はまた、鼻に噴霧され、鼻膜を通して(経鼻的に)吸収され、及び/又は肺に、口を通して(吸入によって)又は口及び鼻を通して(ネブライザーによって)吸い込まれるような、吸入投与に適した溶液中に存在し得る。

20

【0024】

薬学的に許容される担体は、例えば、本開示の化合物のような化合物を安定化させるか、溶解性を増加させるか、又はその吸収を増加させるように作用する、生理学的に許容される薬剤を含み得る。このような生理学的に許容される薬剤には、例えば、グルコース、スクロース又はデキストランのような炭水化物、アスコルビン酸又はグルタチオンのような酸化防止剤、キレート剤、低分子量タンパク質又は他の安定剤又は賦形剤が含まれる。生理学的に許容される薬剤を含む薬学的に許容される担体の選択は、例えば、組成物の投与経路に依存する。調製物又は医薬組成物は、自己乳化型薬物送達システム又は自己マイクロ乳化型薬物送達システムであり得る。医薬組成物(調製物)はまた、リボソーム又は他のポリマーマトリックスであり得、例えば、本開示の化合物がその中に組み込まれ得る。例えば、リン脂質又は他の脂質を含むリボソームは、比較的簡単に作製及び投与される、非毒性で、生理学的に許容され、そして代謝可能な担体である。

30

40

【0025】

「薬学的に許容される」という語句は、本明細書中では正しい医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症を伴わずにヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適しており、妥当なベネフィット/リスク比に見合う、化合物、材料、組成物、及び/又は剤形を指すために使用される。

【0026】

「薬学的に許容される担体」とは、薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクル、例えば、液体又は固体フィラー、希釈剤、賦形剤、溶剤又はカプセル化物質を意味する。それぞれの担体は製剤の他の成分と適合性があり、患者に有害でないという意味で「許容さ

50

れる」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として働くことができる材料のいくつかの例には、(1)ラクトース、グルコース及びスクロースのような糖；(2)トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンのようなデンプン；(3)セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース；(4)粉末トラガント；(5)モルト；(6)ゼラチン；(7)タルク；(8)ココアバター及び坐剤ワックスのような賦形剤；(9)ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油のような油；(10)プロピレングリコールのようなグリコール；(11)グリコール、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール；(12)エステル、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；(13)寒天；(14)緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム；(15)アルギン酸；(16)発熱物質を含まない水；(17)等張食塩水；(18)リンゲル液；(19)エチルアルコール；(20)リン酸緩衝液；及び(21)医薬製剤に使用される他の非毒性適合性物質、が含まれる。

10

20

30

40

50

【0027】

医薬組成物(調製物)は、多くの投与経路のいずれかによって、対象に投与され得る、例えば、経口(例えば、水性又は非水性溶液又は懸濁液、錠剤、カプセル(スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む)、ポーラス、粉末、顆粒、舌への適用のためのペースト)；経口粘膜を通じた吸収(例えば、舌下)；皮下；経皮(例えば、皮膚に適用されるパッチとして)；及び局所(例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏又はスプレーとして)を含む。化合物はまた、吸入のために処方されてもよい。特定の実施形態において、化合物は、滅菌水中に単に溶解又は懸濁され得る。適切な投与経路、及び同じものに適した組成物の詳細は、例えば、米国特許6,110,973号、5,763,493号、5,731,000号、5,541,231号、5,427,798号、5,358,970号及び4,172,896号並びにそれらに引用された特許に見出すことができる。

【0028】

製剤は単位剤形で都合よく存在することができ、薬学の分野で周知の任意の方法によって調製することができる。担体材料と組み合わせて単一剤形を製造することができる有効成分の量は、治療されるホスト、特定の投与モードによって変化する。単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は一般に、治療効果を生じる化合物の量であろう。一般に、100パーセントのうち、この量は、有効成分約0.001パーセント～約99パーセント、好ましくは約0.01パーセント～約0.05パーセント、最も好ましくは約0.01パーセント～約0.03パーセントの範囲である。

【0029】

これらの製剤又は組成物を調製する方法は活性化合物(例えば、本開示の化合物)を、担体及び任意選択で1種以上の補助成分と会合させる工程を包含する。一般に、製剤は本開示の化合物を、液体担体、若しくは微細固体担体、又はその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要であれば、生成物を成形することによって調製される。

【0030】

粉末及びスプレーは、活性化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末などの賦形剤、又はこれらの物質の混合物を含有することができる。スプレーは、クロロフルオロ炭化水素及びブタンやプロパンのような揮発性非置換炭化水素のような通例の噴霧剤(propellant)も追加して含んでもよい。

【0031】

本明細書で使用される「非経口投与」及び「非経口投与される」という語句は、通常は注射による経腸及び局所投与以外の投与様式を意味し、限定されるものではないが、静脈内、眼内(硝子体内など)、筋肉内、動脈内、髄腔内(intrathecal)、嚢内(intracapsular)、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内(intraarticular)、嚢下(subcapsular)、くも膜下(subarachnoid)、脊髄内及び胸骨内注射及び注入を含む。非経口投与に適した医薬組成物は、1種以上の薬学的に許容される無菌の等張水溶液又は非水溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン、又は使用の直前に無菌の注射可能な溶液又は

分散液に再構成され得る無菌粉末と組み合わせた1種以上の活性化化合物を含み、酸化防止剤、バッファー、静菌剤、製剤を意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質、又は懸濁剤又は増粘剤を含み得る。

【0032】

本開示の医薬組成物に使用され得る適切な水性及び非水性担体の例には、水、エタノール、ポリオール(グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど)、及びそれらの適切な混合物、植物油(オリーブ油など)、並びに注射可能な有機エステル(オレイン酸エチルなど)が含まれる。適切な流動性は、例えばコーティング物質を使用して、分散剤の場合は必要な粒子サイズを維持して、及び界面活性剤を使用することにより維持され得る。

10

【0033】

これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤などのアジュバントも含んでよい。例えばパラベン、クロロブタノール、ソルビン酸フェノール等の種々の抗菌薬や抗真菌薬を包含させることにより、微生物の活動の防止を保証してもよい。砂糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物中に含むことも望ましい。さらに、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤を含めることによって、注射可能な医薬形態の長期の吸収をもたらすことができる。

【0034】

場合によっては、薬物の効果を延長するために、皮下注射又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性の低い結晶又は非晶質材料の液体懸濁剤を用いることによって達成され得る。その場合、薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、その溶解速度は次に、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される薬物形態の吸収の遅延は、油ビヒクル中に薬物を溶解又は懸濁することによって達成される。

20

【0035】

注射可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で本化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。薬剤とポリマーの比率、使用される特定のポリマーの性質に依存して、薬剤放出の速度を調節することができる。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)を含む。デポー注射用製剤はまた、身体組織と適合性であるリポソーム又はマイクロエマルジョン中に薬物を捕捉することによっても調製される。

30

【0036】

本開示において提供される方法における使用のために、活性化化合物はそれ自体、又は例えば、0.01~99.5%(より好ましくは、0.5~90%)の有効成分を薬学的に許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物として提供され得る。

【0037】

導入方法はまた、リチャージ可能(rechargeable)又は生分解性デバイスによって提供され得る。近年、タンパク質性生物医薬品を含む薬物の制御された送達のために、種々の徐放性ポリマーデバイスが開発され、インビボで試験されている。生分解性及び非分解性ポリマーの両方を含む種々の生体適合性ポリマー(ヒドロゲルを含む)を使用して、特定の標的

40

【0038】

医薬組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、患者に毒性であることなく、特定の患者、組成、及び投与様式について所望の治療応答を達成するのに有効な有効成分の量を得るように変化させ得る。

【0039】

選択される投与量レベルは、使用される特定の化合物又は化合物の組み合わせ、又はそのエステル、塩又はアミドの活性、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排泄速度、治療の期間、使用される特定の化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物及び/又は材料、年齢、性別、体重、状態、治療される患者の一般的な健康及び以前の病

50

歴、並びに医学分野で周知の同様の因子を含む種々の因子に依存する。

【0040】

当業者である医師又は獣医師は、必要とされる医薬組成物の治療有効量を容易に決定し、処方することができる。例えば、医師又は獣医師は、所望の治療効果を達成するために必要とされるよりも低いレベルで医薬組成物又は化合物の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増加させることができる。「治療有効量」とは、所望の治療効果を引き出すのに十分な化合物の濃度を意味する。化合物の有効量は、対象の体重、性別、年齢、及び病歴に従って変化することが一般に理解される。有効量に影響を及ぼす他の因子には患者の状態の重症度、処置される障害、化合物の安定性、及び所望であれば、本開示の化合物と共に投与される別の型の治療剤が含まれ得るが、これらに限定されない。薬剤の複数回投与によって、より大きな総用量を送達することができる。効力及び投薬量を決定する方法は、当業者に公知である(Isselbacherら(1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882、本明細書中に参考として援用される)。

10

【0041】

一般に、本開示の組成物及び方法において使用される活性化合物の適切な1日用量は、治療効果を生じるのに有効な最低用量である化合物の量である。このような有効用量は一般に、上記の因子に依存する。

【0042】

所望であれば、活性化合物の有効1日用量は、1日を通して適切な間隔で別々に、任意選択で単位剤形で投与される1、2、3、4、5、6又はそれ以上の副用量として投与されてもよい。本開示の特定の実施形態において、活性化合物は、1日2回又は3回投与され得る。好ましい実施形態において、活性化合物は、1日1回投与される。

20

【0043】

この治療を受ける患者は、それを必要とする任意の動物であり、これには霊長類、特にヒト；及び他の哺乳動物、例えばウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ネコ、及びイヌ；家禽；並びにペット全般が含まれる。

【0044】

特定の実施形態では、本開示の化合物は単独で、又は別のタイプの治療剤と一緒に投与されてもよい。

【0045】

本開示は、本開示の組成物及び方法における、本開示の化合物の薬学的に許容される塩の使用を含む。特定の実施形態において、本開示の意図される塩はアルキル、ジアルキル、トリアルキル又はテトラアルキルアンモニウム塩を含むが、これらに限定されない。特定の実施形態では本開示の意図される塩には、L-アルギニン、ベネタミン(benenthamine)、ベンザチン、ペタイン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、ヒドラパミン、1H-イミダゾール、リチウム、L-リジン、マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、ピペラジン、カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン、及び亜鉛塩が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、本開示の意図される塩は、Na、Ca、K、Mg、Zn又は他の金属塩を含むが、これらに限定されない。特定の実施形態において、本開示の意図される塩は、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、2-ジクロロ酢酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-オキシグルタル酸、4-アセトアミド安息香酸、4-アミノサリチル酸、酢酸、アジピン酸、1-アスコルビン酸、1-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、(+)-ショウノウ酸、(+)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸(デカン酸)、カプロン酸(ヘキサ酸)、カプリル酸(オクタン酸)、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチジン酸、d-グルコセプトン酸、d-グルコン酸、d-グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトピオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、1-リンゴ酸

30

40

50

、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、1-ピログルタミン酸、サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、1-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸塩を含むが、これらに限定されない。

【0046】

薬学的に許容される酸付加塩はまた、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなどのような種々の溶媒和物として存在し得る。このような溶媒和物の混合物も調製することができる。このような溶媒和物は結晶化の溶媒から得ることができ、また調製若しくは結晶化の溶媒に本来的なものであり得、又はこのような溶媒に付随的なものであり得る。

10

【0047】

ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどの湿潤剤、乳化剤及び潤滑剤、並びに着色剤、リリース剤(release agent)、コーティング剤、甘味料、香味料及び芳香剤、防腐剤及び酸化防止剤も組成物中に存在してよい。

【0048】

薬学的に許容される酸化防止剤の例としては、(1)アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性酸化防止剤；(2)パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロールなどの油溶性酸化防止剤；及び(3)クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤が挙げられる。

20

【0049】

特定の実施形態では、本開示が治療有効量の本開示の化合物を単独で、又は第2の医薬品と組み合わせて保持する容器と、本開示において意図される疾患又は障害の1つ以上の症状を処置、予防、又は軽減するために化合物を使用するための説明書とを含む、包装された医薬組成物を対象とする。

【0050】

製剤は従来賦形剤、すなわち、当技術分野で公知の任意の適切な投与様式に適した薬学的に許容される有機又は無機担体物質との混合物で使用することができる。医薬製剤は滅菌され、所望であれば、補助剤、例えば、潤滑剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧緩衝液に影響を及ぼすための塩、着色剤、香料及び/又は芳香物質などと混合されてもよい。それらはまた、所望される場合、他の活性剤(例えば、鎮痛剤)と組み合わせられ得る。

30

【0051】

本開示の組成物のいずれかの投与経路には、鼻、吸入、気管内、肺内、気管支内、及び吸入が含まれる。

【0052】

適切な組成物及び剤形としては、例えば、分散液、懸濁液、溶液、シロップ、顆粒、ビーズ、粉末、ペレット、鼻又は経口投与のための液体スプレー、吸入のための乾燥粉末又はエアロゾル化製剤などが挙げられる。本開示において有用である処方物及び組成物は、本明細書に記載される特定の処方物及び組成物に限定されないことが理解されるべきである。

40

【0053】

本開示の医薬製剤の粉末処方物及び顆粒処方物は、公知の方法を用いて調製することができる。このような製剤は対象に直接投与され得、例えば、対象への投与に適した材料を形成するために使用され得る。これらの製剤はそれぞれ、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤、防腐剤の1若しくは複数をさらに含んでもよい。フィラー及び甘味剤、着香剤、又は着色剤などの付加的な賦形剤もまた、これらの製剤に含まれ得る。

【0054】

50

本開示の医薬組成物は、頬側口腔を介した肺投与に適した製剤で調製、包装、又は販売することができる。このような組成物は有効成分を含み、約0.5～約7ナノメートル、特定の実施形態では約1～約6ナノメートルの範囲の直径を有する乾燥粒子を含むことができる。このような組成物は、好都合には粉末を分散させるために噴射剤の流れが向けられる乾燥粉末リザーバを含む装置を使用するか、又は密閉容器中の低沸点噴射剤中に溶解又は懸濁された有効成分を含む装置などの自己噴射溶媒/粉末投薬容器を使用した投与のための乾燥粉末の形態である。特定の実施形態において、このような粉末は粒子を含み、ここで、少なくとも98重量%の粒子は0.5ナノメートルを超える直径を有し、そして少なくとも95数%の粒子は、7ナノメートル未満の直径を有する。特定の実施形態では粒子の少なくとも95重量%が1ナノメートルを超える直径を有し、粒子の数の少なくとも90%は6ナノメートル未満の直径を有する。乾燥粉末組成物は、砂糖のような固体微粉希釈剤を含み得、好都合なことに単位投与形態で提供される。

10

【0055】

低沸点噴射剤は一般に、大気圧で65°F未満の沸点を有する液体噴射剤を含む。一般的に、噴射剤は組成物の50～99.9% (w/w) を構成し得、有効成分は組成物の0.1～20% (w/w) を構成し得る。噴射剤は、液体非イオン性又は固体アニオン性界面活性剤又は固体希釈剤(特定の実施形態では有効成分を含む粒子と同じオーダーの粒径を有する)などの追加の成分をさらに含み得る。

【0056】

肺送達のために製剤化された本開示の医薬組成物はまた、溶液又は懸濁液の液滴の形態で有効成分を提供し得る。そのような製剤は有効成分を含む、任意選択で無菌の、水性又は希アルコールの溶液又は懸濁液として、調製、包装、又は販売することができ、ネブライザー又はアトマイザー装置を用いて都合よく投与することができる。そのような製剤は、限定されるものではないが、サッカリンナトリウムなどの着香剤、揮発性油、緩衝剤、界面活性剤、又はヒドロキシ安息香酸メチルなどの防腐剤を含む1つ又はそれ以上の付加的成分をさらに含んでもよい。特定の実施形態において、この投与経路によって提供される液滴は、約0.1～約200ナノメートルの範囲の平均直径を有する。いくつかの実施形態では、この投与経路によって提供される液滴は、直径が0.1～5µm、0.1～4µm、0.1～3µm、0.1～2µm、0.1～1µm、1～5µm、1～4µm、1～3µm、1～2µm、2～5µm、2～4µm、2～3µm、3～5µm、3～4µm、又は4～5µmの適切な量の液滴(例えば、本明細書の他の箇所に記載されるように、治療有効量を標的組織に送達するのに十分な量の液滴)を含む。特定の実施形態では、この投与経路は、約0.1µm、約0.2µm、約0.3µm、約0.4µm、約0.5µm、約0.6µm、約0.7µm、約0.8µm、約0.9µm、約1µm、約1.5µm、約2µm、約2.5µm、約3µm、約3.5µm、約4µm、約4.5µm、又は約5µmの直径を有する液滴の適切な量を提供する。特定の実施形態において、この投与経路は、約2µm～約3µmの直径を有する液滴の適切な量を提供する。

20

30

【0057】

本開示の医薬組成物は、米国特許8,333,192 B2に記載されているような吸入器を使用して送達することができる。この特許は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0058】

本開示は、より深く肺に薬剤を送達するための方法、及び細気管支及び肺胞を含む薬剤の肺標的に薬剤を送達するための方法を提供する。薬剤は任意の所望の結果を達成するために、対象、ヒト又は動物に投与される任意の粒子、分子又は組成物を含むことが意図される。例えば、エアロゾル化された薬物は患者の気道に投与され得、ここで、患者は任意の動物又はヒト対象であり得る。いくつかの実施形態では、エアロゾル化された界面活性剤は、第1のステップのエアロゾル化された薬剤を薬剤の肺標的へ送達するのを容易にする患者の気道に投与される。本明細書を通して、用語「粒子」又は「液滴」は、薬剤又は界面活性剤を含有する混合物、薬剤又は界面活性剤が溶解された液滴、固体薬剤又は界面活性剤粒子、及び患者に投与される薬剤又は界面活性剤を含有することが当業者によって企図される任意の他の組成物を含むことが企図される。粒子又は液滴は、管腔表面上に付

40

50

着する。粒子の付着位置は、吸入器の特性及び患者の技法に依存する。次いで、患者は、第2の吸入器からエアロゾル化界面活性剤の用量を吸入することができる。同じ効果は、タンデム式吸入装置の出願、又は薬物を含有するより小さい粒子を送達することを可能にする任意の他の適用によって得ることができる。

【0059】

組成物はまた、吸入によって肺に直接投与されてもよい。任意の適切な吸入器、例えば、Tongら、米国特許第6,251,941号；Clarkら、米国特許第6,655,379号(これらは、本明細書中に参考として援用される)に開示される吸入器が使用され得る。吸入による投与のために、組成物は、多数の異なるデバイスによって肺に都合よく送達され得る。例えば、適当な低沸点噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適当なガスを含有するキャニスターを利用する定量吸入器(「MDI」)を用いて、組成物を肺に直接送達することができる。MDIデバイスは、3M Corporation、Aventis、Boehringer Ingelheim、Forest Laboratories、Glaxo-Wellcome、Schering Plough、Vecturaなどの多くのサプライヤーから入手できる。

10

【0060】

あるいは乾燥粉末吸入器(DPI)デバイスを使用して、組成物を肺に投与し得る(適切な吸入器については例えば、Raleighら、Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting, 1999, 40, 397(これは本明細書中に参考として援用される)を参照のこと)。DPIデバイスは典型的にはガスの噴出のような機構を使用して、容器内に乾燥粉末の雲を生成し、次いで、患者によって吸入され得る。DPIデバイスも当該技術分野で周知であり、例えば、Fisons、Glaxo-Wellcome、Inhale Therapeutic Systems、ML Laboratories、Qdose、及びVecturaを含む多くのベンダーから購入することができる。一般的なバリエーションは、複数の治療用量の送達を可能にする多用量DPI(「MDDPI」)システムである。MDDPIデバイスは、AstraZeneca、GlaxoWellcome、IVAX、Schering Plough、SkyePharma及びVecturaなどの会社から入手可能である。例えば、吸入器又はインサフレーターで使用するためのゼラチンのカプセル及びカートリッジは、化合物と、これらの系のためのラクトース又はデンプンなどの適切な粉末基剤との粉末混合物を含有するように製剤化されてもよい。

20

【0061】

組成物を肺に送達するために使用され得る別のタイプのデバイスは例えば、Aradigm Corporationによって供給される液体噴霧装置である。液体スプレーシステムは極めて小さなノズル孔を使用して、液体薬物製剤をエアロゾル化させ、次いで、これを肺に直接吸入することができる。

30

【0062】

いくつかの好ましい態様において、ネブライザーデバイスを使用して、組成物を肺に送達する。ネブライザーは例えば、容易に吸入され得る微粒子を形成するために超音波エネルギーを使用することによって、液体薬物処方物からエアロゾルを生成する(例えば、Verschoyleら、British J. Cancer, 1999, 80, Suppl 2, 96(これは、本明細書中に参考として援用される)を参照のこと)。ネブライザーの例としては、Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd.(Armerら、米国特許第5,954,047号；van der Lindenら、米国特許第5,950,619号；van der Lindenら、米国特許第5,970,974号(これは、本明細書中に参考として援用される)を参照のこと)、Aventis及びBatelle Pulmonary Therapeuticsによって供給されるデバイスが挙げられる。

40

【0063】

いくつかの好ましい実施形態では、電気流体力学(「EHD」)エアロゾル装置が組成物を肺に送達するために使用される。EHDエアロゾル装置は液体の薬物溶液又は懸濁液をエアロゾル化するために電気エネルギーを使用している(例えば、Noakesら、米国特許第4,765,539号；Coffee、米国特許第4,962,885号；Coffee、米国特許第6,105,877号；Coffee、米国特許第6,105,571号；Coffee、PCT出願、WO 95/26234、Coffee、PCT出願、WO 95/26235、Coffee、PCT出願、WO 95/32807(これらは、本明細書中に参考として援用される)を参照のこと)。組成物製剤の電気化学的特性は、EHDエアロゾル装置を用いてこの薬物を肺に

50

送達する場合に最適化するための重要なパラメータであり得、このような最適化は当業者によって日常的に行われる。EHDエアロゾル装置は、既存の肺送達技術よりも、肺に薬物をより効率的に送達し得る。組成物の肺内送達の他の適切な方法は、本開示の範囲内である。

【0064】

ネブライザー及び液体噴霧装置並びにEHDエアロゾル装置と共に使用するのに適した液体薬物製剤は、典型的には薬学的に許容される担体を有する組成物を含む。好ましくは、薬学的に許容される担体は液体、例えば、アルコール、水、ポリエチレングリコール又はペルフルオロカーボンである。任意選択で、組成物の溶液又は懸濁液のエアロゾル特性を変化させるために、別の材料が添加され得る。好ましくは、この材料は、アルコール、グリコール、ポリグリコール又は脂肪酸などの液体である。エアロゾル装置に使用するのに適した液体薬物溶液又は懸濁液を処方する他の方法は当業者に知られている(例えば、Biesalski、米国特許第5,112,598号; Biesalski、米国特許第5,556,611号(これらは、本明細書中に参考として援用される)を参照のこと)。

10

【0065】

特定の実施形態では、本発明の組成物は、レボチロキシナトリウム水和物; ラクトースH₂O、ゼラチン及びトウモロコシデンプンを含むラクトース粒子; デンプングリコール酸ナトリウム; ステアリン酸マグネシウム; 並びに精製タルク及びコロイド状二酸化ケイ素を含むタルクシリカ(talc silicified)を含む安定な乾燥粉末ブレンドを含む。他の実施形態では、乾燥粉末は、乾燥粉末100mg当たり4~0.02mgの量のレボチロキシナトリウムを含む。さらに他の実施形態において、乾燥粉末は、乾燥粉末調製物100mg当たり90mgより多い量のラクトースを含む。さらに他の実施形態では乾燥粉末はラクトースH₂O、ゼラチン及びトウモロコシデンプンからなるラクトース粒子を含み、ここで、「ラクトースH₂O」:「ゼラチン」:「トウモロコシデンプン」の重量比は、55~75:0.20~0.80:20~40である。さらに他の実施形態において、乾燥粉末は、乾燥粉末100mg当たり4~8mgの量のデンプングリコール酸ナトリウムを含む。さらに他の実施形態において、乾燥粉末は、乾燥粉末100mg当たり0.5~2mgの量のステアリン酸マグネシウムを含む。さらに他の実施形態では、乾燥粉末は、100mgの乾燥粉末当たり2mgの量のタルクシリカを含み、タルクシリカは、タルクシリカ及びコロイド状二酸化ケイ素を、タルクシリカ2mgについて0.667mgの精製タルク及び1.333mgのコロイド状二酸化ケイ素の量で含む。さらに他の実施形態では、ブレンドはレーキをさらに含む。さらに他の実施形態において、乾燥粉末は、乾燥粉末100mg当たり5~6mgの量のデンプングリコール酸ナトリウムを含む。さらに他の実施形態において、乾燥粉末は、乾燥粉末100mg当たり1mgの量のステアリン酸マグネシウムを含む。

20

30

【0066】

肺送達に有用であるとして本明細書に記載される製剤はまた、本開示の医薬組成物の鼻腔内送達にも有用である。

【0067】

鼻腔内投与に適した別の製剤は、有効成分を含み、約0.2~500µmの平均粒子を有する粗い粉末である。このような製剤はかぎたばこ(snuff)を吸う様式で、即ち、鼻孔の近くに保持された粉末の容器から鼻腔を通した急速吸入によって投与される。経鼻投与に適した製剤は例えば、最低約0.1%(w/w)から最高100%(w/w)までの有効成分を含んでよく、さらに1種以上の本明細書中に記載されている付加的成分を含んでよい。

40

【0068】

定義

便宜上、本明細書、実施例及び添付の請求項において用いた、いくつかの用語をここに集めた。

【0069】

本明細書で使用されるように、単数形「a」、「an」及び「The」は文脈がそわないことを明確に示さない限り、複数形も含むことが意図される。さらに、用語「含む」、「含む

50

」、「有する」、「有し」又はそれらの変形が詳細な説明及び／又は特許請求の範囲のいずれかで使用される程度まで、そのような用語は用語「含有する」と同様に包含的であることが意図される。遷移用語「からなる」及びそれらの任意の文法的変形は特許請求の範囲に記載された要素に限定されることが意図され、特許請求の範囲に記載されていない要素を排除する。語句「本質的にからなる」及びそれらの任意の文法的変形は特許請求の範囲が特定の要素を含む実施形態を包含し、特許請求の範囲の基本的かつ新規な特徴に実質的に影響を及ぼさない追加の要素を含むことを示す。

【0070】

用語「約」又は「ほぼ」は当業者によって決定されるような特定の値についての許容可能な誤差範囲内にあることを意味し、これは、値がどのように測定又は決定されるか、すなわち、測定系の限界、及び関連するパラメータについて当技術分野で許容される従来の変動性に部分的に依存する。

10

【0071】

本明細書で別段の定義がない限り、本出願で使用される科学用語及び技術用語は、当業者によって一般に理解される意味を有するものとする。一般に、本明細書に記載される化学、細胞及び組織培養、分子生物学、細胞及び癌生物学、神経生物学、神経化学、ウイルス学、免疫学、微生物学、薬理学、遺伝学及びタンパク質及び核酸化学に関連して使用される命名法及び技法は当技術分野で周知であり、一般に使用されるものである。

【0072】

本開示の方法及び技法は、別段の指示がない限り、当技術分野で周知の従来の方法に従って、及び本明細書全体にわたって引用及び議論される様々な一般的かつより具体的な参考文献に記載されているように、一般的に実行される。例えば、"Principles of Neural Science"、McGraw-Hill Medical、New York、NY(2000)；Motulsky、"Intuitive Biostatistics"、Oxford University Press、Inc(1995)；Lodishら、"Molecular Cell Biology, 4th ed."、W.H. Freeman & Co、New York(2000)；Griffithsら、"Introduction to Genetic Analysis, 7th ed."、W.H. Freeman & Co., NY(1999)；及びGilbertら、"Developmental Biology, 6th"、Sinauer Associates, Inc., Sunderland、MA (2000)を参照のこと。

20

【0073】

本明細書中で使用される化学用語は本明細書中で特に定義されない限り、「the McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms」、Parker S、編、McGraw-Hill、San Francisco、C.A(1985)によって例示されるように、当該分野における従来の使用に従って使用される。

30

【0074】

上記の全て、及び本出願において言及される他のあらゆる刊行物、特許及び公開特許出願は、参照により本明細書に具体的に組み込まれる。矛盾する場合には、その特定の定義を含む本明細書が優先する。

【0075】

「薬剤(剤、agent)」という用語は本明細書では化学化合物(有機若しくは無機化合物、化学化合物の混合物など)、生物学的高分子(例えば、核酸、抗体(その一部、並びにヒト化、キメラ及びヒト抗体及びモノクローナル抗体を含む)、タンパク質又はその一部、例えば、ペプチド、脂質、炭水化物など)、又は細菌、植物、真菌、若しくは動物(特に哺乳動物)細胞若しくは組織などの生物学的材料から作製された抽出物を示すために使用される。薬剤には、例えば、その構造が知られている薬剤、及びその構造が知られていない薬剤が含まれる。

40

【0076】

「患者」、「対象」又は「個体」は、互換的に使用され、ヒト又は非ヒト動物のいずれかを指す。これらの用語には、ヒト、霊長類、家畜動物(ウシ、ブタなどを含む)、コンパニオン動物(例えばイヌ、ネコなど)及びげっ歯類(例えばマウス及びラット)などの哺乳動物が含まれる。

【0077】

50

状態又は患者を「治療する」とは臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るためのステップをとることをいう。本明細書で使用され、当技術分野で十分に理解されているように、「治療」は臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るためのアプローチである。有益な又は所望の臨床結果が1つ以上の症状又は状態の緩和又は改善、疾患の程度の減少、疾患の安定化(すなわち、悪化しない)状態、疾患の拡散の予防、疾患の進行の遅延又は減速、疾患状態の改善又は緩和、及び(部分的又は全体的であるかにかかわらず)寛解(顕出可能であろうと検出不能であろうと)を含むことができるが、これらに限定されない。「治療」は治療を受けていない場合に予想される生存と比較して生存を延長することを意味することもできる。

【0078】

「予防する」という用語は、当技術分野で認識されており、局所再発(例えば、疼痛)などの状態、癌などの疾患、心不全などの複合症候群、又は任意の他の医学的状态に関連して使用される場合、当技術分野で十分に理解されており、組成物を投与されない対象と比較して、対象における医学的状态の症状の頻度を減少させるか、又はその症状の発症を遅延させる組成物の投与を含む。したがって、癌の予防には例えば、未治療の対照集団と比較して予防的治療を受けている患者の集団における検出可能な癌増殖の数を減少させること、及び/又は例えば統計的及び/又は臨床的に有意な量だけ、未治療の対照集団に対して治療された集団における検出可能な癌増殖の出現を遅延させることが含まれる。

【0079】

対象への物質、化合物又は薬剤を「投与する」こと又は対象への物質、化合物又は薬剤の「投与」は、当業者に公知の種々の方法の1つを使用して実施することができる。例えば、化合物又は薬剤は静脈内、動脈内、皮内、筋肉内、腹腔内、皮下、眼内、舌下、経口(摂取による)、鼻腔内(吸入による)、脊髄内、脳内、及び経皮(例えば、皮膚管を通しての吸収による)投与され得る。化合物又は薬剤はまた、リチャージ可能又は生分解性ポリマーデバイス又は他のデバイス(例えば、パッチ及びポンプ、又は製剤)によって適切に導入され得、これらは、化合物又は薬剤の延長された、ゆっくりとした、又は制御された放出を提供する。投与はまた、例えば、1回、複数回、及び/又は1つ以上の延長された期間にわたって実施され得る。

【0080】

本明細書で使用されるように、「共投与(conjoint administration)」という語句は、以前に投与された治療薬が依然として体内で有効である間に第2の薬剤が投与されるような、2つ以上の異なる治療薬の任意の形態の投与を指す(例えば、2つの薬剤は患者において同時に有効であり、2つの薬剤の相乗効果を含み得る)。例えば、異なる治療化合物は、同じ製剤又は別々の製剤のいずれかで、同時に又は連続して投与することができる。従って、このような処置を受ける個体は、異なる治療剤の組み合わせ効果から利益を得ることができる。

【0081】

薬物又は薬剤の「治療有効量」又は「治療有効用量」は、対象に投与された場合に意図される治療効果を有する薬物又は薬剤の量である。完全な治療効果は、必ずしも1回の投与により発現するわけではなく、一連の投与量を投与した場合にのみ発現する可能性がある。従って、治療有効量は、1回以上の投与で投与され得る。対象に必要なとされる正確な有効量は例えば、対象のサイズ、健康及び年齢、並びに癌又はMDSなどの治療される状態の性質及び程度に依存する。当業者は、日常的な実験によって、所与の状況に対する有効量を容易に決定することができる。

【0082】

本明細書で使用される「調節する」という用語は、機能又は活性(細胞増殖など)の阻害又は抑制、並びに機能又は活性の増強を含む。

【0083】

「薬学的に許容される」という語句は、当技術分野で認識されている。特定の実施形態では、この用語は、組成物、賦形剤、アジュバント、ポリマー、並びに正しい医学的判断

10

20

30

40

50

の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題若しくは合併症を伴わずに、妥当なベネフィット/リスク比に見合う、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適した他の材料及び/又は投薬形態を含む。

【0084】

「薬学的に許容される塩」又は「塩」は、本明細書中では患者の処置に適切であるか又はそれと適合性である酸付加塩又は塩基付加塩をいうために使用される。

【0085】

本明細書で使用される「薬学的に許容される酸付加塩」という語は、式Iで表される任意の塩基化合物の無毒な有機塩又は無機塩を意味する。好適な塩を形成する例示的な無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸及びリン酸、並びにオルトリン酸水素二ナトリウム及び硫酸水素カリウムのような金属塩を含む。適切な塩を形成する例示的な有機酸には、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸及びサリチル酸のようなモノ-、ジ-及びトリカルボン酸、並びにp-トルエンスルホン酸及びメタンスルホン酸のようなスルホン酸が含まれる。一酸塩又は二酸塩のいずれかを形成することができ、そのような塩は、水和、溶媒和又は実質的に無水の形態のいずれかで存在することができる。一般に、式Iの化合物の酸付加塩は水及び種々の親水性有機溶媒により可溶性であり、一般に、それらの遊離塩基形態と比較してより高い融点を示す。適切な塩の選択は、当業者に公知である。他の薬学的に許容されない塩、例えば、シュウ酸塩は例えば、実験室での使用のために、又はその後の薬学的に許容される酸付加塩への変換のために、式Iの化合物の単離において使用され得る。

10

20

【0086】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩基性付加塩」という語は、式Iで表される任意の酸性化合物又はそれらの中間体の任意の無毒性有機又は無機塩基付加塩を意味する。好適な塩を形成する例示的な無機塩基としては、水酸化リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、又はバリウムが挙げられる。好適な塩を形成する例示的な有機塩基としては、脂肪族、脂環式、又は芳香族有機アミン、例えばメチルアミン、トリメチルアミン及びピコリン又はアンモニアが挙げられる。適切な塩の選択は、当業者に公知である。

30

【0087】

治療方法

弾性線維関連障害を治療する方法が本明細書に提供される。特定の実施形態では、本開示が低分子量ヒアルロン酸吸入溶液の用量を投与することによって弾性線維関連障害を治療する方法を提供する。弾性線維関連障害の非限定的な例には、皮膚弛緩症、ウィリアムズ症候群、-1アンチトリプシン欠損症(エラストラーゼによりエラスチンが過剰に分解される)、肺気腫、肝疾患、ブシュケ-オレンドルフ症候群、メンケス病、弾性線維性仮性黄色腫、マルファン症候群、ハーラー病、高血圧及び先天性心臓欠陥が含まれる。

【実施例】

【0088】

本発明は一般的に記載されており、以下の実施例を参照することによってより容易に理解されるであろうが、これらは単に本発明の特定の態様及び実施形態の例示の目的のために含まれ、本発明を限定することを意図しない。

40

【0089】

実施例1：HAの治療的役割を評価する

HAの治療的役割を評価するために、2週間の無作為化二重盲検プラセボ対照第2a相安全性試験を、COPD患者11人を対象に実施した。本研究の主な目的は、1) 喫煙関連COPDの被験者にHAを反復投与した場合の安全性を明らかにすること、2) エラスチン分解に対するHAの作用を、このタンパク質にのみ見られる架橋アミノ酸であるデスモシン及びイソデスモシン(DID)の喀痰及び血漿中濃度により測定して、評価することであった。この結果は、HAの吸入が十分に忍容性であり、肺弾性線維の破壊を急速に減少させることを示してお

50

り、従って、この薬剤の臨床的有効性のより長期の研究を支持するものである。

【0090】

治験プロトコル

11人の患者を2施設から募集した。その内訳は、アリゾナ州トゥクソンのResearch Associatesから9人、ニューヨークのSt Luke's-Roosevelt Hospital Pulmonary Disease Centerから2人であった。本試験(NCT00993707)はIND番号70299に基づき、両団体の施設内治験審査委員会の承認を得て実施され、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」の基準を遵守した。

【0091】

患者の年齢は40~76歳で、中等度の気道閉塞(1秒間努力呼気容量が予測値の40%超)を有し、喫煙歴が少なくとも10 pack-year以上であるGOLDグレード2及び3のCOPDの診断基準を満たしていた(表1)。10人は白人、1人はアフリカ系アメリカ人であった。全ての参加者からインフォームドコンセントを得た。

10

【0092】

【表1】

表1: 患者の特徴

情報	HA処置	プラセボ
被験者数	8	3
年齢(歳)	63±8 ^a	52±11 ^a
人種	白人 7、アフリカ系アメリカ人 1	白人 3
FEV ₁ (L)	1.84±0.45 ^a	1.77±0.44 ^a
DLCO (mL/min/mmHg)	16.6±8.0 ^a	19.6±0.8 ^a
総肺容量(L)	7.1±2.1 ^a	5.9±0.5 ^a
喫煙Hx	>10 pack-years	>10 pack-years
能動喫煙者	なし	なし
吸入コルチコステロイド ^b	4	なし
最近の増悪	なし	なし

20

注記: ^a平均±SD。

略語: DLCO、一酸化炭素拡散能; FEV₁、1秒間努力呼気容量;

Hx、履歴; SD、標準偏差

30

【0093】

募集時に積極的に喫煙していた患者はおらず、試験の少なくとも1年前に禁煙していた。患者を、0.01% HA BID(患者8人)又は対応するプラセボ(患者3人)のいずれかを投与する処置群に無作為に割り当てた。すべての患者に、治験期間中、通常の気管支拡張薬療法を継続するよう指示した。

【0094】

各患者は、Pariネブライザーを使用して、1日2回、14日間、3mLのエアロゾル化吸入溶液を自己投与した。主要安全性エンドポイント(primary safety end points)は、酸素飽和度、肺活量測定、肺気量、身体診察、バイタルサイン、心電図、臨床検査評価(全血球計算、血液生化学検査、尿検査)であった。また、喀痰中及び血漿中のDID濃度を、HA又はプラセボのいずれかによる処置前に測定し、処置後1週間を含む1週間間隔で再度測定した。

40

【0095】

HA製剤

試験に使用した処置剤は、ストレプトコッカス・エキイ(*Streptococcus equi*)から単離した0.01%HA(150kDa重量平均分子量)からなり; 3mLの等張緩衝食塩水に溶解し; 無菌条件下でプラスチックバイアルに包装した。プラセボは、HAを含まない同様に包装された等張緩衝食塩水からなるものであった。

【0096】

50

DID試料の測定

試料を等量の37% HClと合わせ、110 で24時間加水分解し、次いで真空下で乾燥し、2mLのブタノール、酢酸、及び水(4:1:1)に懸濁し、CF1カラムに適用し、洗浄し、溶出した。DIDの分離は、2×100mmのdC18カラム(Waters Corporation、Milford、MA、USA)を用いて、移動相の組み合わせを用いて行った: 1)7mMのヘプタフルオロ酪酸及び水中の5mMの酢酸アンモニウム、並びに2)7mMのヘプタフルオロ酪酸及び80%アセトニトリル中の5mMの酢酸アンモニウム。溶出勾配は10分間隔で100% Aから90% Aまで直線的にプログラムされ、分離された架橋は質量電荷比遷移の選択された反応モニタリングを使用して、TSQ Discoveryエレクトロスプレータンデム質量分析計(Thermo Fisher Scientific、Waltham、MA、USA)で分析された。結果を、外部d4標識デスモシン標準との比較によって定量し、喀痰の結果を、Micro BCATMアッセイキット(Thermo Fisher Scientific、Springfield Township、NJ、USA)によって測定されるように、総タンパク質に対して正規化した。

10

【0097】

統計解析

DIDレベルと処置後の時間の長さとの間の統計的に有意な相関($p < 0.05$)を、ピアソン係数(r)に対して両側t検定を実施することによって決定した。結果は、血漿中及び喀痰中DID濃度の平均の平均値±標準誤差、その他すべての測定値の平均値±標準偏差で表した。

【0098】

安全性評価

HAの投与はスパイロメトリー、肺気量、心電図、血液学的指標に有意な影響を及ぼさなかった。特に、1秒間努力呼気容量の測定では、処置後1週間の間隔を設けた試験期間中、有意な変化は認められなかった(表2)。同様に、一酸化炭素拡散能力は、2週間の試験の間、不変のままであった(表3)。有害事象は概して軽度であり、プラセボ群でより高い頻度で再発した(表4)。吸入処置に直接起因するものはなかった。

20

【0099】

【表2】

表2. FEV₁ (リットル±SD)

時点	HA ^a	プラセボ ^b	p値
処置前	1.84±0.45	1.77±0.44	0.92
1週	1.80±0.42	1.75±0.38	0.92
2週	1.72±0.33	1.73±0.31	1.0
3週	1.90±0.51	1.70±0.29	0.36

30

注記: ^a N=8、^b N=3。略語: FEV₁、1秒間努力呼気容量; SD、標準偏差。

【0100】

【表3】

表3. DLCO (mL/min/mmHg±SD)

時点	HA ^a	プラセボ ^b	p値
処置前	16.6±8.0	19.6±0.8	0.54
1週	16.2±7.8	19.8±1.5	0.46
2週	15.6±6.9	19.8±1.0	0.34

40

注記: ^a N=8、^b N=3。

略語: DLCO、一酸化炭素拡散能; SD、標準偏差。

【0101】

【表 4】

表4. 有害事象

HA	プラセボ
片頭痛 ^a	呼吸困難 ^a
関節痛 ^b	肺痛 ^a
胸部うっ血 ^b	多量の発汗 ^a
発熱 ^b	咳 ^b
間欠性咳 ^b	ふらつき ^b
圧痕浮腫 ^b	
下痢 ^b	
ふらつき(Light-headedness) ^b	

注記: ^a中等度(moderate)、^b軽度(mild)

10

【0102】

バイオマーカー測定

HA群は、処置開始後3週間にわたって血漿DIDレベルの漸減を示した($r = -0.98$; $p=0.02$; 図1)。対照的に、プラセボ群では有意な減少はなかった($r = -0.70$; $p=0.30$)。肺エラスチン分解を特異的に反映する喀痰DIDレベルもまた、同じ時間隔にわたって漸減を示した($r = -0.97$; $p=0.03$; 図2)。

20

【0103】

実施例 2 : HAの治療的役割を評価する

アルファ-1アンチトリプシン欠損症の肺気腫患者にヒアルロン酸吸入液を反復投与した場合の安全性及び有効性をさらに評価するため、無作為化二重盲検プラセボ対照第2相安全性試験を実施する。本研究の目的は、主として、肺におけるエラスチン分解のマーカーとして全身的に測定され、また炎症及びフィブリノーゲンのマーカーとしても測定される、血漿、喀痰及び尿中のデスモシン及びイソデスモシン濃度を確立することである。

【0104】

HA薬物製剤：ヒアルロン酸吸入液

研究に使用した治療剤(ヒアルロン酸)は3mlの吸入溶液に溶解した0.03%ヒアルロン酸からなり、1日2回投与される。プラセボは、HAを含まない吸入溶液からなる。

30

【0105】

試験対象患者基準(Inclusion Criteria) :

同意時18~80歳の男性又は女性、米国国立衛生研究所ガイドライン19 GOLD COPD分類ステージI、II又はIIIに準拠したスクリーニング時の肺気腫の診断、放射線画像上の肺気腫の証拠、スクリーニング時の気管支拡張剤前FEV1の、努力肺活量(FVC)に対する比率 80%、スクリーニング時の予測正常値のFEV1 30%及び 79%(気管支拡張剤後)、臨床検査(全血球計算、血液生化学検査、尿検査)が正常範囲内であるか、又はスクリーニング時にPI及びスポンサーに臨床的に許容可能であるか、PiMZ欠損症を除く遺伝子型を有するアルファ-1アンチトリプシン欠損症(AATD)の証拠、患者は、試験に入る少なくとも3ヵ月前に静脈内アルファ-1アンチトリプシタンパク質(AAT)増強療法の使用を中止していなければならない。

40

【0106】

参考としての援用

本明細書で言及される全ての刊行物及び特許は、あたかも各個々の刊行物又は特許が参照により組み込まれるように具体的かつ個々に示されたかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾する場合には、本明細書中の定義を含めて本出願が優先する。

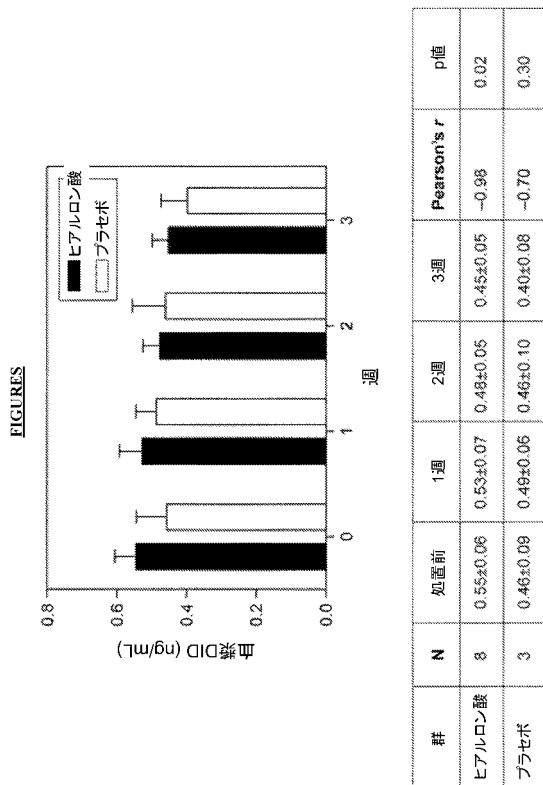
【0107】

50

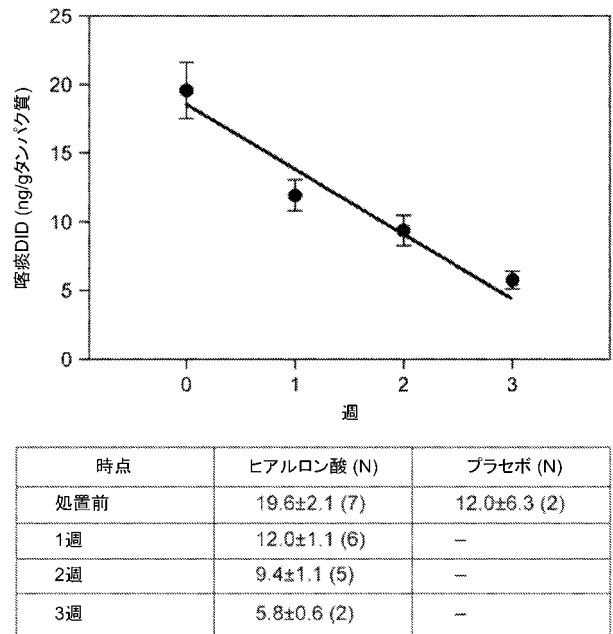
同等物

本発明の特定の実施形態を論じてきたが、上記の明細書は例示的なものであり、限定的なものではない。本発明の多くの変形は本明細書及び以下の特許請求の範囲を検討することにより、当業者に明らかになるのであろう。本発明の全範囲は、特許請求の範囲、それらの均等物の全範囲、及び明細書、並びにそのような変形を参照することによって決定されるべきである。

【 図 1 】



【 図 2 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2019/027257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/728 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		
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, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CANTOR JEROME ET AL: "A pilot clinical trial to determine the safety and efficacy of aerosolized hyaluronan as a treatment for COPD.", INTERNATIONAL JOURNAL OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE 2017, vol. 12, 2017, pages 2747-2752, XP002792719, ISSN: 1178-2005 abstract page 2748, right-hand column, paragraph 4 -----	1-5, 7-10, 12-17
X	WO 01/93846 A2 (UNIV COLUMBIA [US]; EXHALE THERAPEUTICS INC [US]) 13 December 2001 (2001-12-13) abstract page 2, paragraph 3 - page 3, paragraph 2; claims 1-24; examples 21,22 ----- -/--	1-17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
9 July 2019		17/07/2019
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gurdjian, Didier

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2019/027257

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 02/102317 A2 (EXHALE THERAPEUTICS INC [US]; ABRAHAM WILLIAM M [US] ET AL.) 27 December 2002 (2002-12-27) abstract page 1, paragraph 3 page 6, last paragraph - page 7, paragraph 1; claims 1-20</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3, 7-10, 12-17
X	<p>JEROME O CANTOR ET AL: "Therapeutic Effects of Hyaluronan on Smoke-induced Elastic Fiber Injury: Does Delayed Treatment Affect Efficacy?", LUNG, SPRINGER-VERLAG, US, vol. 189, no. 1, 14 December 2010 (2010-12-14), pages 51-56, XP019882919, ISSN: 1432-1750, DOI: 10.1007/S00408-010-9271-2 abstract page 52, right-hand column, paragraph 2</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-5, 7-10, 12-17
X	<p>CANTOR J O ET AL: "FURTHER INVESTIGATION OF THE USE OF INTRATRACHEALLY ADMINISTERED HYALURONIC ACID TO AMELIORATE ELASTASE-INDUCED EMPHYSEMA", EXPERIMENTAL LUNG RESEARCH,, vol. 23, no. 3, 1 May 1997 (1997-05-01), pages 229-244, XP001034162, ISSN: 0190-2148, DOI: 10.3109/01902149709087369 abstract page 233, paragraph 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,4,12, 15,16
X	<p>CANTOR J O ET AL: "THE EFFECT OF HYALURONAN ON ELASTIC FIBER INJURY IN VITRO AND ELASTASE-INDUCED AIRSPACE ENLARGEMENT IN VIVO (44553)", PROCEEDINGS OF THE SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE, SAGE PUBLICATIONS LTD, GB, vol. 225, no. 1, 1 October 2000 (2000-10-01), pages 65-71, XP001034126, ISSN: 0037-9727, DOI: 10.1046/J.1525-1373.2000.22508.X abstract page 67, left-hand column, paragraph 2</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1,4, 7-10,12, 14-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/027257

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>NAKAMURA K ET AL: "HIGH, BUT NOT LOW, MOLECULAR WEIGHT HYALURONAN PREVENTS T-CELL-MEDIATED LIVER INJURY BY REDUCING PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN MICE", JOURNAL OF GASTROENTEROL, SPRINGER VERLAG, TOKYO, JP, vol. 39, no. 4, 1 April 2004 (2004-04-01), pages 346-354, XP008042013, ISSN: 1340-9077, DOI: 10.1007/S00535-003-1301-X abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,12,16
X	<p>LENNON FRANCES E ET AL: "Role of hyaluronan and hyaluronan-binding proteins in lung pathobiology.", AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. LUNG CELLULAR AND MOLECULAR PHYSIOLOGY AUG 2011, vol. 301, no. 2, August 2011 (2011-08), pages L137-L147, XP002792720, ISSN: 1522-1504 abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,12,16
A	<p>JEROME O. CANTOR ET AL: "Can Exogenously Administered Hyaluronan Improve Respiratory Function in Patients With Pulmonary Emphysema?", CHEST, vol. 125, no. 1, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 288-292, XP055603159, US ISSN: 0012-3692, DOI: 10.1378/chest.125.1.288 the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,4,12,15,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/027257

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0193846	A2	13-12-2001	
		AU 6481701 A	17-12-2001
		CA 2410577 A1	13-12-2001
		EP 1292314 A2	19-03-2003
		JP 2004513071 A	30-04-2004
		US 2002086852 A1	04-07-2002
		WO 0193846 A2	13-12-2001

WO 02102317	A2	27-12-2002	
		AU 2002315330 A1	02-01-2003
		WO 02102317 A2	27-12-2002

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, 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, MC, 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 トゥリーノ, ジェラード, エム.

アメリカ合衆国 10075 ニューヨーク州, ニューヨーク, イー 79ティーエイチ エステ
イー 66

Fターム(参考) 4C076 AA24 BB22 CC15 DD23D DD23Z

4C086 AA01 AA02 EA25 MA02 MA05 MA13 MA57 NA10 NA14 ZA59