

(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2004-509141

(P2004-509141A)

(43) 公表日 平成16年3月25日(2004.3.25)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/192	A 6 1 K 31/192	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/198	A 6 1 K 31/198	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/473	A 6 1 K 31/473	
A 6 1 K 47/02	A 6 1 K 47/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 142 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-528195 (P2002-528195)	(71) 出願人	500581847 アドバンスト インハレーション リサーチ、インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139 ケンブリッジ、シドニー ストリート 88
(86) (22) 出願日	平成13年9月19日 (2001.9.19)	(74) 代理人	100095832 弁理士 細田 芳徳
(85) 翻訳文提出日	平成15年3月19日 (2003.3.19)	(72) 発明者	バータス、レイモンド、ティー。 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01776 サッドベリー、フォックス ラン 89
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/029311		
(87) 国際公開番号	W02002/024158		
(87) 国際公開日	平成14年3月28日 (2002.3.28)		
(31) 優先権主張番号	09/665, 252		
(32) 優先日	平成12年9月19日 (2000.9.19)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	09/877, 734		
(32) 優先日	平成13年6月8日 (2001.6.8)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 中枢神経系の障害の処置における肺送達

## (57) 【要約】

中枢神経系の障害を処置するための方法は、患者の気道に、肺系、例えば、肺胞または深肺へ送達される薬物を投与することを含む。薬物を含む粒子が使用され得る。好ましい粒子は、約  $0.4 \text{ g/cm}^3$  未満の嵩密度を有する。この医薬に加えて、粒子は、例えば、リン脂質、アミノ酸、それらの組み合わせなどの他の物質を含み得る。この薬物は、経口投与に必要とされる用量の約 2 倍少ない用量で投与される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

救急治療を必要とする患者の気道に有効量の薬物を含有してなる粒子を投与することを含み、粒子が約  $0.4 \text{ g/cm}^3$  未満の嵩密度を有し、肺系の肺胞領域へ送達されるものである、中枢神経系の障害のための救急治療を提供する方法。

## 【請求項 2】

救急治療を必要とする患者の気道に有効量の抗パーキンソン病薬物を含有してなる粒子を投与することを含み、粒子が肺系の肺胞領域へ送達されるものである、パーキンソン病のための救急治療を提供する方法。

## 【請求項 3】

粒子が約  $0.4 \text{ g/cm}^3$  未満の嵩密度を有するものである請求項 2 記載の方法。

## 【請求項 4】

粒子が約  $0.1 \text{ g/cm}^3$  未満の嵩密度を有するものである請求項 3 記載の方法。

## 【請求項 5】

粒子が約 5 ミクロン未満の質量メジアン空気力学的直径を有するものである請求項 3 記載の方法。

## 【請求項 6】

粒子が約 3 ミクロン未満の空気力学的直径を有するものである請求項 5 記載の方法。

## 【請求項 7】

粒子が約 5 ~ 約 30 ミクロンの範囲の体積メジアン幾何学的直径を有するものである請求項 3 記載の方法。

## 【請求項 8】

薬物がレボドパである請求項 2 記載の方法。

## 【請求項 9】

レボドパが粒子中に約 1 ~ 約 90 重量%の範囲の量で存在するものである請求項 8 記載の方法。

## 【請求項 10】

レボドパが粒子中に少なくとも約 20 重量%の量で存在するものである請求項 9 記載の方法。

## 【請求項 11】

薬物がカルビドパである請求項 2 記載の方法。

## 【請求項 12】

薬物がアポモルフィンである請求項 2 記載の方法。

## 【請求項 13】

粒子がさらにリン脂質を含有するものである請求項 2 記載の方法。

## 【請求項 14】

リン脂質が粒子中に少なくとも 10 重量%の量で存在するものである請求項 13 記載の方法。

## 【請求項 15】

粒子が患者の生理的温度より高くないマトリクス転移温度を有するものである請求項 13 記載の方法。

## 【請求項 16】

粒子がさらにアミノ酸を含有するものである請求項 2 記載の方法。

## 【請求項 17】

アミノ酸が粒子中に少なくとも約 10 重量%の量で存在するものである請求項 16 記載の方法。

## 【請求項 18】

粒子がさらにクエン酸塩を含有するものである請求項 2 記載の方法。

## 【請求項 19】

クエン酸塩が粒子中に少なくとも約 10%の量で存在するものである請求項 18 記載の方

10

20

30

40

50

法。

【請求項 20】

粒子がさらに二価金属塩を含有するものである請求項 18 記載の方法。

【請求項 21】

二価金属塩が塩化カルシウムである請求項 20 記載の方法。

【請求項 22】

薬物が経口送達に必要なとされる用量の少なくとも約 2 倍少ない用量で投与されるものである請求項 2 記載の方法。

【請求項 23】

薬物はその作用部位に到達するものであり、それにより約 30 分未満に救急治療を提供する請求項 2 記載の方法。 10

【請求項 24】

薬物はその作用部位に到達するものであり、それにより約 15 分未満に救急治療を提供する請求項 23 記載の方法。

【請求項 25】

粒子が乾燥粉末として投与されるものである請求項 2 記載の方法。

【請求項 26】

薬物が乾燥粉末中に少なくとも 20 重量%の量で存在するものである請求項 25 記載の方法。

【請求項 27】

薬物が乾燥粉末中に少なくとも 40 重量%の量で存在するものである請求項 26 記載の方法。 20

【請求項 28】

薬物が乾燥粉末粒子中に少なくとも 50 重量%の量で存在するものである請求項 27 記載の方法。

【請求項 29】

粒子を投与することが継続治療と組み合わせられるものである請求項 2 記載の方法。

【請求項 30】

粒子がさらに少なくとも 1 つの生物活性因子を含有するものである請求項 2 記載の方法。

【請求項 31】

処置または救急治療を必要とする患者の気道にケトプロフェンを投与することを含み、ケトプロフェンが経口投与に必要なとされる用量の少なくとも約 2 倍少ない用量で投与されるものであり、送達が肺系の肺胞領域に対するものである、中枢神経系の障害を処置する方法。 30

【請求項 32】

継続処置または救急治療を必要とする患者の気道にベンゾジアゼピン薬物を投与することを含み、ベンゾジアゼピン薬物が経口投与に必要なとされる用量の少なくとも約 2 倍未満である用量で投与されるものであり、送達が肺系の肺胞領域に対するものである、中枢神経系の障害を処置する方法。

【請求項 33】

有効量のベンゾジアゼピン薬物を含有してなる救急治療粒子を必要とする患者の気道に投与することを含み、粒子が約  $0.4 \text{ g/cm}^3$  未満の嵩密度を有し、肺系の肺胞領域へ送達されるものである、中枢神経系の障害を処置する方法。 40

【請求項 34】

粒子が約  $0.1 \text{ g/cm}^3$  未満の嵩密度を有するものである請求項 33 記載の方法。

【請求項 35】

粒子が約 5 ミクロン未満の質量メジアン空気力学的直径を有するものである請求項 33 記載の方法。

【請求項 36】

粒子が約 3 ミクロン未満の質量メジアン空気力学的直径を有するものである請求項 33 記 50

載の方法。

【請求項 37】

粒子が約 5 ~ 約 30 ミクロンの範囲の体積メジアン幾何学的直径を有するものである請求項 33 記載の方法。

【請求項 38】

薬物がアルプラゾラムである請求項 33 記載の方法。

【請求項 39】

ベンゾジアゼピンが粒子中に約 1 ~ 約 90 重量%の範囲の量で存在するものである請求項 38 記載の方法。

【請求項 40】

ベンゾジアゼピンが粒子中に少なくとも約 20 重量%の量で存在するものである請求項 39 記載の方法。

【請求項 41】

粒子がさらにリン脂質を含有するものである請求項 2 記載の方法。

【請求項 42】

リン脂質が粒子中に少なくとも 10 重量%の量で存在するものである請求項 41 記載の方法。

【請求項 43】

粒子が患者の生理的温度より高くないマトリクス転移温度を有するものである請求項 41 記載の方法。

【請求項 44】

粒子がさらにアミノ酸を含有するものである請求項 33 記載の方法。

【請求項 45】

アミノ酸が粒子中に少なくとも約 10%の量で存在するものである請求項 44 記載の方法。

【請求項 46】

粒子がさらにクエン酸塩を含有するものである請求項 33 記載の方法。

【請求項 47】

クエン酸塩が粒子中に少なくとも約 10%の量で存在するものである請求項 46 記載の方法。

【請求項 48】

粒子がさらに二価金属塩を含有するものである請求項 46 記載の方法。

【請求項 49】

二価金属塩が塩化カルシウムである請求項 48 記載の方法。

【請求項 50】

ベンゾジアゼピンが、血漿レベルによって測定される場合、経口送達に必要なとされる用量の少なくとも約 2 倍少ない用量で投与されるものである請求項 33 記載の方法。

【請求項 51】

薬物はその作用部位に到達するものであり、それにより約 30 分未満に救急治療を提供する請求項 33 記載の方法。

【請求項 52】

薬物はその作用部位に到達するものであり、それにより約 15 分未満に救急治療を提供する請求項 51 記載の方法。

【請求項 53】

粒子が乾燥粉末として投与されるものである請求項 33 記載の方法。

【請求項 54】

薬物が乾燥粉末中に少なくとも 20 重量%の量で存在するものである請求項 53 記載の方法。

【請求項 55】

薬物が乾燥粉末中に少なくとも 40 重量%の量で存在するものである請求項 54 記載の方

10

20

30

40

50

法。

【請求項 5 6】

薬物が乾燥粉末粒子中に少なくとも 5 0 重量%の量で存在するものである請求項 5 5 記載の方法。

【請求項 5 7】

粒子を投与することが継続治療と組み合わせられるものである請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 5 8】

粒子がさらに少なくとも 1 つの生物活性因子を含有するものである請求項 3 3 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、2 0 0 0 年 9 月 1 9 日に提出された米国特許出願第 0 9 / 6 6 5 , 2 5 2 号の一部継続出願である、2 0 0 1 年 6 月 8 日に提出された米国特許出願第 0 9 / 8 7 7 , 7 3 4 号の継続出願である。これらの両出願の全内容は参照により本明細書に取り込まれる。

【0 0 0 2】

発明の背景

パーキンソン病は、神経病理学的には基底神経節におけるドパミンニューロンの変性により特徴付けられ、神経学的には消耗性震せん、緩慢な動作、および平衡問題により特徴付けられる。1 0 0 万人を超える人がパーキンソン病を患っていると推定されている。ほぼ全ての患者がドパミン前駆体であるレボドパ、すなわち L - ドパ投与を受けており、しばしばドパデカルボキシラーゼインヒビターであるカルビドパと併用される。パーキンソン病の症状は、該疾患の初期段階では L - ドパにより充分抑制される。しかしながら、該疾患過程において、ある期間後（数ヶ月から数年であり得る）は、あまり有効でなくなる傾向がある。

20

【0 0 0 3】

パーキンソン病患者において L - ドパの効果が多様であるのは、少なくとも一部は、L - ドパの血漿半減期（カルビドパと同時投与した場合でさえ非常に短い傾向にあり、1 ~ 3 時間の範囲である）に関連していると考えられる。該疾患の初期段階において、この因子は、標的の線条体ニューロンのドパミン貯蔵能により緩和される。L - ドパはニューロンにより取り込まれ、かつ貯蔵され、経時的に放出される。しかしながら、該疾患が進行するにつれてドパミン作用性ニューロンが変性し、ドパミン貯蔵能の低下がもたらされる。したがって、L - ドパの正の効果は、L - ドパの血漿レベルの変動にますます関連してくる。また、患者は、胃が空になったり、L - ドパの腸管摂取不良を伴う問題を発現する傾向にある。患者は、パーキンソン病症状において、ますます顕著な震え（swing）（血漿レベルが低下するときの古典的パーキンソン病症状への回帰から、L - ドパ投薬後に血漿レベルが一時的に非常に高値まで上昇するときの、いわゆる運動障害（dyskinesia）にいたる）を発現する。

30

【0 0 0 4】

該疾患が進行するにつれて、従来の L - ドパ療法は、ますます頻繁ではあるが、より低用量での計画で行われる。多くの患者は、例えば、L - ドパを 2 ~ 3 時間毎に投与される。しかしながら、パーキンソン病症状の抑制において、L - ドパの頻繁な投薬は不十分であることがわかっている。また、それらは、患者にとって不便さを感じさせ、しばしばコンプライアンスが得られない。

40

【0 0 0 5】

また、1 日に 6 ~ 1 0 回もの L - ドパ投薬でさえ血漿 L - ドパレベルは危険なほどなお低下し得、患者は非常に重篤なパーキンソン病症状を経験し得ることがわかっている。この場合、脳のドパミン活性を速やかに増加させるための介入治療として、さらに L - ドパが投与される。しかしながら、経口投与療法は、約 3 0 ~ 4 5 分間の奏効（onset）

50

時間を伴い、その間、患者は不必要に苦しむ。また、定期的な計画投薬と介在治療との併用効果は、過剰投薬をもたらす得、これは入院を必要とし得る。例えば、ドパミン誘導性の吐気を抑制するためのドパミン受容体作動薬（アポモルフィン）の皮下投与は、しばしば末梢作用性ドパミン拮抗薬、例えばドンペリドンを必要とし、不都合で、侵襲性である。

#### 【0006】

てんかん、パニック発作および片頭痛など（これらに限定されない）の中樞神経系（CNS）が関与する他の医学的徴候は、治療薬の迅速送達を必要とする。例えば、米国では約200万人の人がなんらかの形態のてんかんを患っており、その大部分が、数種類の異なる抗発作薬のうち少なくとも1種の投薬を受けている。てんかん重積持続状態（より重篤なてんかんの形態）の発生数は約250000例である。また、最初の発作が一連のさらなる発作が比較的短時間内に起こることを予告する、いわゆる「群発性発作」をかなりの数の人が患っている。いくつかの報告により、慢性的に投薬を受けているにもかかわらず、すべての患者の75%は、発作の経験が継続している。処方された投薬のコンプライアンス不良は、（単独ではないが）重要な原因因子であると考えられる。発作の頻度および強度を抑制および最小化することの重要性は、発作の発生が、ニューロンの欠乏と相関しており、かつ脳内のニューロンの損失を引き起こすと考えられていることにある。

10

#### 【0007】

慢性的な処置にもかかわらず、すべての患者の75%もが周期的な発作を起こし続ける。抑制不可能な発作は、多様な形態で起こる。「群発性発作」の場合、1回の発作が、一連の発作をもたらすカスケードが始まったことを全エピソードが経過する前に通知する役割をする。一部の患者においては、重篤な発作が起こる前に、患者がなんらかの主観的な感情および徴候を感知する（前兆と定義される）。両方の場合において、これらの患者には「セルフ・メディケーション（self medication）」により発作の起こりやすさを大きく低減する機会が存在する。多くの患者がそうなるように指導されるが、有効なセルフ・メディケーションを可能にするために現在利用可能な薬物は限定されている。

20

#### 【0008】

米国だけで少なくとも約250万人がパニック発作に襲われるとされている。この障害は、不安の急性エピソードにより特徴付けられ、呼吸困難、めまい、心臓の動悸および恐怖感のコントロール不能をもたらす。該障害は、交感神経系（誇張された覚醒応答を伴い、アドレナリン放出および/またはアドレナリン作用性ニューロンの過剰刺激をもたらす）の問題を伴うと考えられている。現行の薬物療法では、選択的セロトニン再摂取インヒビター（SSRI）または他の抗鬱薬を、ベンゾジアゼピン類の同時使用と併用する。

30

#### 【0009】

現在使用されている薬物療法の制限は、処置の開始時における有効性発現の遅れである。鬱の処置と同様、SSRIの作用の発現は数日よりむしろ数週間を要する。継続的な予防処置に対して生じる必要条件是、今度は、処置があまり有効でなくなるという重要なコンプライアンスの問題をもたらす。したがって、パニック発作の心配に対処するための処置開始時における迅速奏効治療の必要性、および該発作が起こった後、いかなる発作もできるだけ早く阻止する処置の必要性がある。

40

#### 【0010】

片頭痛に関しては、単なる血管原性（vasogenic）の病因/病原が1930年代に最初に提案されたが、1980年代までには、神経原性の病因/病原にとって代わり、これは、片頭痛研究者の間で一時的に支持された。しかしながら、今日、血管原性要素および神経原性要素の両方が関与しており、正のフィードバックシステムとして相互作用し、各々が継続的に他方を誘発していると一般的に認識されている。関与している主な神経伝達物質としては、セロトニン（トリプタン類の作用部位）、サブスタンスP（痛みの緩和に関連するといわれている）、ヒスタミン（炎症に関連するといわれている）および

50

ドパミンが挙げられる。片頭痛発作に関連する主な病理学には、硬膜の炎症、髄膜管を衰弱させる枝を含む、髄膜管の直径の増加、三叉脳神経の過敏が挙げられる。トリプタン類は、片頭痛病因カスケードの神経性要素および血管性要素の両方に影響するため、有効であると考えられている。片頭痛には、古典的片頭痛および普通片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛が挙げられる。

【0011】

スマトリプタイン (sumatriptan) の初期の研究では、静脈内 (IV) 投与すると、90%の有効率が達成されることが示された。しかしながら、有効率は、経口形態では (プラセボでは30%に対して) わずか約60%である。鼻腔内形態では、非常に変動しやすく、患者の該部分に対して訓練と技術を要することが示されており、患者の一部はこれを習得 (master) していないようである。また、該処置は口内に不快な味覚を誘導し、多くの患者が非常に不快に感じている。最近のより選択的な5HT<sub>1</sub>受容体作動薬のいずれかがスマトリプタン (これは多くの受容体サブタイプ、例えば1B、1Dおよび1Fを刺激する) よりも有効であるという明白な証拠は現在、存在しない。

10

【0012】

十分な有効性を提供しないことに加えて、現行のトリプタン類投薬は、少なくとも2つの他の欠点 (1) 一部の被験体において胸の締付け感や痛みを生じる胸筋および心筋の血管収縮; この効果はまた、高血圧患者及び他のCV患者に対して許容され得ない危険を提示する、ならびに (2) 現行の処方作用持続時間は限定的であり、多くの患者において最初の処置から約4時間後に頭痛の再発が引き起こされる、を有する。

20

【0013】

催眠薬の迅速奏効はまた、夜中に目覚めたり、いったん目覚めると再度眠りに就くのが困難であるのは中年から高齢者によくあるため、非常に望ましく、睡眠修正 (restoration) 療法に特に有用であり得る。

【0014】

例えば、躁、双極性障害、精神分裂病、食欲減退、乗物酔い、吐気などの当該技術分野で公知のCNSに関連する他の適応症もまた、その作用部位への治療薬の迅速送達が必要とされる。

【0015】

したがって、従来の治療法と少なくとも同等に有効であるが上記問題を最小化または削減する治療薬の送達方法の存在が望まれている。

30

【0016】

発明の概要

本発明は、中枢神経系 (CNS) 障害の処置方法に関する。より具体的には、本発明は、CNS 障害の処置に適した薬物を肺系に送達する方法に関し、処置の必要のある患者の気道に、有効量の治療薬を含有する粒子を投与する工程を含む。一態様において、患者は処置の迅速奏効の必要がある、例えば救急治療の必要がある; 治療薬は、患者の血流中に放出され、救急治療または迅速処置奏効を提供するのに充分短い時間間隔で治療薬作用部位に到達する。別の態様において、本発明は、CNS の障害を患う患者に、継続中の (ongoing) 非救急治療を提供することに関する。

40

【0017】

神経系の障害としては、例えば、パーキンソン病、てんかん性および他の発作、パニック発作、睡眠障害、片頭痛、注意欠陥多動障害、アルツハイマー病、双極性障害、強迫性障害などが挙げられる。

【0018】

本発明の方法は、パーキンソン病の過程における継続中の処置において、および救急治療のために特に有用である。本発明の方法に使用される薬物または治療薬はドパミン前駆体またはドパミン作動薬、例えば、レボドパ (L-ドパ) である。

【0019】

一態様において、本発明は、処置または救急治療の必要のある患者の気道に、パーキンソ

50

ン病処置のための薬物、例えば、L-ドパを投与する工程を含む、パーキンソン病の処置方法に関する。該薬物は、肺系、例えば、肺の肺胞領域に送達される。経口投与と比べ、少なくとも約2倍の投薬量低減が採用される。投薬量は、一般に、経口投与で必要とされる投薬量の約2倍～約10倍少ない。

【0020】

他の態様において、CNSの障害の処置方法は、処置の必要のある患者の気道に、該疾患の処置のための薬物を投与する工程を含む。該薬物は、経口投与で必要とされる投薬量の少なくとも約2倍少ない投薬量で投与され、肺系に送達される。

【0021】

本発明で用いられる投薬量はまた、一般に、例えば皮下注射、筋肉内注射、腹腔内、口内、直腸および鼻腔内などの静脈内以外の投与経路で必要とされる投薬量より少なくとも約2倍少ない。

【0022】

本発明は、さらに、肺系に治療投薬量の治療薬を少ない工程数で、好ましくは一回の呼吸活性化工程(breath activated step)で投与する方法に関する。本発明はまた、治療投薬量の薬物を肺系に、少ない呼吸回数で、好ましくは一回の呼吸で送達する方法に関する。該方法は、粒子の塊を有する容器から被験体の気道に粒子を投与する工程を含む。好ましくは、該容器は、少なくとも約 $0.37\text{ cm}^3$ の体積を有し、乾燥粉末吸入器での使用に適したデザインを有し得る。少なくとも約 $0.48\text{ cm}^3$ 、 $0.67\text{ cm}^3$ 、または $0.95\text{ cm}^3$ の体積を有する、より大きな容器もまた使用し得る。該容器は、単回投薬量呼吸活性化乾燥粉末吸入器内に保持され得る。

【0023】

本発明の一態様において、該粒子は少なくとも約10ミリグラム(mg)の薬物を送達する。他の態様において、該粒子は、少なくとも約15、20、25、30ミリグラムの薬物を送達する。より多くの量もまた送達し得、例えば、該粒子は少なくとも約35、40または50ミリグラムの薬物を送達し得る。

【0024】

本発明はまた、肺系への粒子の効率的な送達のための方法に関する。一態様において、本発明は、名目粉末投薬量の少なくとも約70%、好ましくは少なくとも約80%に相当する粒子の肺系への送達に関する。本発明の別の態様では、一回の呼吸活性化工程での肺系への治療薬の送達方法は、粒子の塊を有する容器から被験体の気道に粒子を投与する工程を含み、ここで、粒子の塊の少なくとも約50%が送達される。

【0025】

好ましくは、気道への投与は、乾燥粉末吸入器により、または定量吸入器によるものである。本発明の粒子はまた、当該技術分野で公知のものなどの肺系への送達に適した組成物において用いられ得る。

【0026】

一態様において、本発明の方法で用いられる粒子は、肺系、特に肺胞または肺深部への治療薬の送達に適した粒子である。好ましい態様において、該粒子は、 $0.4\text{ g/cm}^3$ 未満の嵩密度を有する。別の好ましい態様では、該粒子は、少なくとも $5\text{ }\mu\text{m}$ (ミクロン)、好ましくは約 $5\text{ }\mu\text{m}$ ～ $30\text{ }\mu\text{m}$ の幾何学(geometric)直径を有する。さらに別の好ましい態様では、該粒子は、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $5\text{ }\mu\text{m}$ の空力学的直径を有する。別の態様では、該粒子は、 $5\text{ }\mu\text{m}$ よりも大きい、好ましくは約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 程度以上の質量メジアン幾何学直径(MMGD)を有する。さらに別の態様では、該粒子は、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $5\text{ }\mu\text{m}$ の範囲の質量メジアン空力学的直径(MMAD)を有する。好ましい態様では、該粒子は、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $3\text{ }\mu\text{m}$ の範囲のMMADを有する。

【0027】

粒子は、治療薬を構成し得るか、または1種以上のさらなる成分をさらに含み得る。治療薬の血流への迅速放出およびその作用部位、例えば中枢神経性への送達为好ましい。本発明の一態様において、粒子は、治療薬の放出速度論を増強する物質を含有する。かかる物

10

20

30

40

50



質の好適な例としては、ある種のリン脂質、アミノ酸、多価金属の塩と結合したカルボキシレート部位などが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0028】

好ましい態様において、凝集状態の乾燥粉末の粒子を保持するエネルギーは、吸入流速の妥当な生理学的範囲にわたって、患者の呼吸により容器内に含まれる粉末を吸入可能な粒子に解離するのに充分となっている。解離された粒子は、患者の呼吸を介して気道および/または肺深部内に高効率で浸透し、沈着し得る。

#### 【0029】

本発明は多くの利点を有する。例えば、肺系送達は、不便な注射を伴わない即時の ( on - demand ) 処置を提供する。治療薬の中樞神経系への選択的送達は、他の投与経路、特に従来を経口投薬計画では得られ得ない時間枠内で得られ得る。したがって、循環系への治療薬の「初回通過」で有効投薬量が作用部位へ送達され得る。本発明を実施することにより、従来を経口療法ではなお作用部位に移動している時間枠内に、症状のある患者に対して緩和がもたらされ得る。本発明の方法で用いられる低減された投薬量は、経口投薬量で得られるものと同程度の血漿薬物レベルをもたらす。静脈内投与で観察されるものに近い血漿レベルが得られ得る。他の投与経路、例えば、筋肉内、皮下、腹腔内、口内、直腸および鼻腔内に対する投薬量の利点もまた得られ得る。さらに、1回または少数の工程または呼吸数で肺系に治療量の薬物が送達され得る。

10

#### 【0030】

発明の詳細な説明

本発明の工程として、または本発明の部分の組み合わせとしての、本発明の特徴および他の詳細を以下により具体的に記載し、特許請求の範囲に示す。本発明の具体的な態様は例示のために示すのであって、本発明を限定するものとして示すのではないことを理解されたい。本発明の原理的特徴は、本発明の範囲を逸脱することなく種々の態様において用いられ得る。

20

#### 【0031】

本発明は、一般に、CNSの障害を処置する方法に関する。特に、本発明は、薬物、治療剤または生物活性剤の肺系送達のための方法に関する。

#### 【0032】

本発明の方法により処置され得る好ましい医学的適応症の1つは、パーキンソン病、特に該疾患の後期段階であり、この場合、救急治療を提供するために本明細書に記載の方法が特に適切である。本明細書で使用する「救急治療」は、疾患症状を低減または抑制するのを補助するための、患者への即時の迅速な薬物送達を意味する。本発明の方法はまた、CNSの障害で観察される急性窮迫状態の患者における使用に適する。他の態様において、本明細書で開示される方法および粒子は、パーキンソン病の継続中の(非救急の)処置において使用し得る。

30

#### 【0033】

パーキンソン病に加え、進行性および若年性を含むミオクローヌスてんかん；複雑、部分、前頭葉、運動および感覚、ローランドおよび側頭葉のものを含む部分てんかん；良性新生児てんかん；外傷後てんかん；反射性てんかん；ランドー-クレッフナー症候群；ならびに熱性、ステイタス ( status ) てんかん、および持続性部分てんかん ( Epilepsia Partialis Continua ) を含む発作において生じるものなどのてんかん性発作の形態もまた、本発明の方法を用いて処置し得る。

40

#### 【0034】

注意欠陥多動障害 ( ADHD ) もまた、本発明の方法および製剤を用いて処置し得る。

#### 【0035】

本発明により恩恵を被り得る睡眠障害としては、睡眠不全、睡眠不足、日周期睡眠障害、過度の傾眠の障害、特発性過剰傾眠、クライン-レビン症候群、ナルコレプシー、夜間ミオクローヌス症候群、不穏下肢症候群、睡眠無呼吸症候群、睡眠開始および維持 ( Sleep Initiation and Maintenance ) 障害、錯眠、夜間ニオクロ

50

ーヌス ( Nyoclonus ) 症候群、夜間発作性失調症、REM 睡眠錯眠、睡眠覚醒障害、睡眠時歯ぎしりおよび睡眠 - 覚醒移行障害を含む、内因性睡眠障害が挙げられる。睡眠の中断は、しばしば午前 2 時 ~ 3 時頃に起こり、効果が約 3 ~ 4 時間持続する処置を必要とする。

【 0 0 3 6 】

本発明の方法により処置され得る中枢神経系の他の障害の例としては、食欲減退、乗物酔い、パニック障害または不安発作障害、吐気抑制、躁、双極性障害、精神分裂病などの、救急治療を必要とする当該技術分野で公知のものが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 3 7 】

本発明の方法により送達され得る治療薬としては、神経系の障害の救急治療において一般に処方されるものなどの医薬製剤が挙げられる。好ましい態様において、該治療薬は、ドパミン前駆体、ドパミン作動薬またはそれらの任意の組み合わせである。好ましいドパミン前駆体としては、レボドパ ( L - ドパ ) が挙げられる。パーキンソン病の処置において一般に投与される、本発明の方法に適し得る他の薬物としては、例えば、エトスクシミド、カルビドパ、アポモルフィン、ソピニロール ( sopinirrole )、プラミペクソル ( pramipexole )、ペルゴリン ( pergoline )、プロナオクリプチン ( bronacriptine ) など ( これらに限定されない ) のドパミン作動薬が挙げられる。L - ドパまたは他のドパミン前駆体またはドパミン作動薬は、処置される患者において生物学的に活性である任意の形態または誘導体であり得る。

【 0 0 3 8 】

抗痙薬の例としては、ジアゼパム、バルプロ酸、ジバルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、フェニトインナトリウム、クロアナゼパム ( cloanazepam )、プリミドン、フェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、カルバマゼピン、アモバルビタールナトリウム、メトスクシミド、メタルビタール、メフォバルビタール、メフェニトイン、フェンスクシミド、パラメタジオン、エトトイン、フェナセמיד、セコバルビトール ( secobarbital ) ナトリウム、クロラゼペートニカリウム、トリメタジオンが挙げられるが、これらに限定されない。他の抗痙性薬物としては、例えば、アセタゾラミド、カルバマゼピン、クロルメチアゾール ( chlormethiazole )、クロナゼパム、クロラゼペートニカリウム、ジアゼパム、ジメタジオン、エスタゾラム、エトスクシミド、フルナリジン、ロラゼパム、硫酸マグネシウム、メダゼパム、メラトニン、メフェニトイン、メフォバルビタール、メプロバメート、ニトラゼパム、パラアルデヒド、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、プロポフォール、リルゾール ( riluzole )、チオペンタール、チレタミン ( tiletamine )、トリメタジオン、バルプロ酸、ピガバトリンが挙げられる。ベンゾジアゼピン類は、好ましい薬物である。例としては、アルプラゾラム、クロルジアゼボキシド、クロラゼペートニカリウム、エスタゾラム、メダゼパム、ミダゾラム、トリアゾラム、ならびにアントラマイシン、プロマゼパム、クロナゼパム、デバゼピド ( devazepide )、ジアゼパム、フルマゼニル、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、ニトラゼパム、オキサゼパム、ピレンセピン ( pirensepine )、プラゼパム、およびテマゼパムなどのベンゾジアゼピノン類が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 3 9 】

片頭痛の症状緩和を提供するための薬物の例としては、非ステロイド系抗炎症薬 ( NSAID ) が挙げられる。一般に、非経口 NSAID は片頭痛に対して経口形態よりも有効である。種々の NSAID の中でも、ケトプロフェンは、多くの人が片頭痛に対してより有効であるものの 1 つであるとみなしている。しかしながら、経口経路でのその  $T_{max}$  は、約 90 分である。他の NSAID としては、アミノピリン、アモジアキン、アムピロン ( ampyrone )、アンチピリン、アパゾン ( apazone )、アスピリン、ベンジダミン、プロメライン、ブフェキサマク ( bufexamac )、BW - 755C、クロファジミン、クロニキシ ( clonixin )、クルクミン、ダブソ

10

20

30

40

50

ン、ジクロフェナク、ジフニサル、ジピロン、エピリゾール ( e p i r i z o l e )、エトドラク ( e t o d o l a c )、フェノプロフェン、フルフェナム酸、フルルピプロフェン、グリシルリジン酸、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラミン、ナプロキセン、ニフルム酸 ( n i f l u m i c a c i d )、オキシフェンブタゾン、ペントサン硫酸ポリエステル、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プレナゾン ( p r e n a z o n e )、サリチル酸塩、サリチル酸ナトリウム、スルファザラジン、スリンダク、スプロフェン、およびトルメチンが挙げられる。

【0040】

他の抗片頭痛剤としては、トリプタン類、酒石酸エルゴタミン、塩酸プロパノロール ( p r o p a n o l o l )、イソメテプテムケート ( m u c a t e )、ジクロラルフェナゾン ( d i c h l o r a l p h e n a z o n e ) などが挙げられる。

【0041】

ADHDの処置において投与される薬剤としては、とりわけ、メチルペニデート ( m e t h y l p e n i d a t e )、デキストロアンフェタミン、ペモリン、イミプラミン、デシプラミン、チオリダジンおよびカルバマゼピンが挙げられる。

【0042】

睡眠障害のための好ましい薬物としては、ベンゾジアゼピン類、例えば、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロラゼパートニカリウム、エスタゾラム、メダゼパム、ミダゾラム、トリアゾラム、ならびにアントラマイシン、プロマゼパム、クロナゼパム、デバゼピド、ジアゼパム、フルマゼニル、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム ( l o r a s e p a m )、ニトラゼパム、オキサゼパム、ピレンゼピン、プラゼパム、テマゼパムおよびトリアゾラムを含むベンゾジアゼピノン類が挙げられる。別の薬物は、現在のところ5mg錠剤として投与され、 $T_{m a x} = 1.6$  時間；半減期 = 2.6 時間 ( 1.4 ~ 4.5 時間の範囲 ) であるゾルピデム ( A m b i e n ( 登録商標 )、L o r e x 社 ) である。ピーク血漿レベルには約2時間で到達し、半減期は約1.5 ~ 5.5 時間である。さらに別の薬物は、アルコールに溶解するが水にはあまり溶解しない、分子量が343の複素環ベンゾジアゼピン誘導体であるトリアゾラム ( H a l c i o n ( 登録商標 )、P h a r m a c i a 社 ) である。経口による通常の投薬量は、0.125 ~ 0.25mgである。テマゼパムは、夜間の睡眠を維持するのに十分な、より長い作用持続時間のため、睡眠障害に良い候補であり得る。ザレプロン ( S o n a t a ) ( 登録商標 )、W y e t h A y e r s t 社 ) は、作用持続時間が短いため、夜中の睡眠修正のための現在承認されている薬物の1つである。

【0043】

他の治療薬としては、鎮痛薬/解熱薬、例えば、ケトプロフェン、フルピプロフェン、アスピリン、アセタミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセンナトリウム、塩酸ブプレノルフィン、塩酸プロポキシフェン、プロポキシフェンナプシレート ( n a p s y l a t e )、塩酸メペリジン、塩酸ヒドロモルホン、硫酸モルフィン、塩酸オキシコドン、リン酸コデイン、二酒石酸ジヒドロコデイン、塩酸ペンタゾシン、二酒石酸ヒドロコドン、酒石酸レボルファノール、ジフルニサル、サリチル酸トロラミン、塩酸ナルブフィン、メフェナム酸、酒石酸ブトルファノール、サリチル酸コリン、ブタルビタール、クエン酸フェニトロキサミン、クエン酸ジフェンヒドラミン、メトトリメプラジン、塩酸シンナメドリン、メプロバメートなどが挙げられる。

【0044】

抗不安治療薬としては、例えば、ロラゼパム、塩酸ブスピロン、プラゼパム、塩酸クロルジゼポキシド ( c h l o r d i z e p o x i d e )、オキサゼパム、クロラゼパートニカリウム、ジアゼパム、ヒドロキシジンパモエート ( p a m o a t e )、塩酸ヒドロキシジン、アルプラゾラム、ドロペリドール、ハラゼパム、クロルメザノンなどが挙げられる。

【0045】

抗精神病薬の例としては、ハロペリドール、コハク酸ロキサピン、塩酸ロキサピン、チオリダジン、塩酸チオリダジン、チオチキセン、塩酸フルフェナジン、デカン酸フルフェナジン、フルフェナジンエナンタート、塩酸トリフルオペラジン、塩酸クロルプロマジン、ペルフェナジン、クエン酸リチウム、プロクロルペラジンなどが挙げられる。

【0046】

抗有糸分裂剤 (antimonics) の一例は、炭酸リチウムであり、アルツハイマー剤の例としては、テトラアミノアクリジン、ドナペゼール (donapезel) などが挙げられる。

【0047】

鎮静剤 / 精神機能減退剤 (hypnotics) としては、バルビツレート類 (例えば、ペントバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、セコバルビタールナトリウム)、ベンゾジアゼピン類 (例えば、塩酸フルラゼパム、トリアゾラム、トマゼパム (tomazepam)、塩酸ミダゾラム) などが挙げられる。

10

【0048】

血糖降下剤 (hypoglycemic agent) としては、例えば、オングダンセトロン、グラニセトロン、塩酸メクリジン、ナピロン、プロクロルペラジン、ジメンヒドリンネート、塩酸プロメタジン、チエチルペラジン、スコポラミンなどが挙げられる。乗り物酔い止め剤 (antimotion sickness agent) としては、例えば、シンノリジン (cinnorizine) が挙げられる。

【0049】

薬物の組み合わせもまた用い得る。

20

【0050】

本発明の一態様において、粒子は、例えば、上述の治療薬の1つなどの治療薬からなる。別の態様において、粒子は、1種以上のさらなる成分を含む。これらの粒子中に存在する薬物または治療薬の量は、1.0 ~ 約90.0重量パーセントの範囲であり得る。

【0051】

救急治療のためには、血流への治療薬の高速放出を促進する1種以上の成分を含む粒子が好ましい。本明細書で使用する血流への治療薬の迅速放出とは、救急治療を提供するのに好適な放出速度論をいう。一態様において、至適治療血漿濃度は、10分未満に達成される。至適治療血漿濃度は、約2分という速さで、およびそれ以下でさえ達成され得る。至適治療濃度は、しばしば、静脈投与で観察されるのと類似または近似の時間枠以内で達成され得る。一般に、至適治療血漿濃度は経口投与で可能なものよりかなり速く、例えば2 ~ 10倍速く達成される。

30

【0052】

好ましい態様において、粒子は、例えば、ホスファチジジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジリンシトール、またはそれらの組み合わせなどの1種以上のリン脂質を含む。一態様では、リン脂質は肺に内在性のものである。リン脂質の組み合わせもまた用い得る。リン脂質の具体的な例を表1に示す。

【0053】

【表1】

40

表1

ジラウリロイルホスファチジルコリン (C 1 2 ; 0)	DLPC	
ジミリストイルホスファチジルコリン (C 1 4 ; 0)	DMPC	
ジパルミトイルホスファチジルコリン (C 1 6 ; 0)	DPPC	
ジステアロイルホスファチジルコリン (1 8 ; 0)	DSPC	
ジオレオイルホスファチジルコリン (C 1 8 ; 1)	DOPC	10
ジラウリロイルホスファチジルグリセロール	DLPG	
ジミリストイルホスファチジルグリセロール	DMPG	
ジパルミトイルホスファチジルグリセロール	DPPG	
ジステアロイルホスファチジルグリセロール	DSPG	
ジオレオイルホスファチジルグリセロール	DOPG	
ジミリストイルホスファチジン酸	DMPA	20
ジミリストイルホスファチジン酸	DMPA	
ジパルミトイルホスファチジン酸	DPPA	
ジパルミトイルホスファチジン酸	DPPA	
ジミリストイルホスファチジリエタノールアミン	DMPE	
ジパルミトイルホスファチジリエタノールアミン	DPPE	
ジミリストイルホスファチジルセリン	DMPS	30
ジパルミトイルホスファチジルセリン	DPPS	
ジパルミトイルスフィンゴミエリン	DPSP	
ジステアロイルスフィンゴミエリン	DSSP	

## 【 0 0 5 4 】

リン脂質は、約 0 ~ 約 9 0 重量 % の範囲の量で該粒子内に存在し得る。好ましくは、リン脂質は、約 1 0 ~ 約 6 0 重量 % の範囲の量で該粒子内に存在し得る。

## 【 0 0 5 5 】

リン脂質またはその組み合わせは、該粒子に徐放性を付与するように選択され得る。徐放性を有する粒子および生物学的活性剤の放出を調節する方法は、1999年8月25日に提出された米国特許仮出願第60/150,742号、発明の名称「マトリックス移行の制御による乾燥粉末製剤からの放出の調節 (Modulation of Release From Dry Powder Formulations by Controlling Matrix Transition)」、2000年8月23日に提出された米国特許出願第09/644,736号、発明の名称「乾燥粉末製剤からの放出の調節 (Modulation of Release From Dry Powder Formulations)」および代理人整理番号2685.1012-004の下で2001年2月23日に提出された米国特許出願第09/792,869号、発明の名称「乾燥粉末製

10

20

30

40

50

剤からの放出の調節」に開示されている。3つのすべての出願の内容は、参照によりそのまま本明細書に取り込まれる。救急治療用治療薬の送達において好ましい迅速放出は、例えば、低転移温度により特徴付けられるリン脂質を該粒子内に含めることにより得られ得る。別の態様において、迅速放出粒子と徐放粒子との組み合わせは、治療の単一の原因においてより持続的な放出と組合わせた救急治療を可能にする。徐放性は、CNSの障害の非救急の継続中の治療で利用し得る。

【0056】

本発明の別の態様において、該粒子は界面活性剤を含み得る。本明細書で使用する「界面活性剤」という用語は、水と有機系ポリマー溶液間の界面、水/空気界面または有機系溶剤/空気界面などの2つの非混和性相間の界面に優先的に吸収される任意の薬剤をいう。界面活性剤は、一般に、マイクロ粒子に吸収されると、同様にコートされた粒子は引き付けられない部分を外部環境に対して提示する傾向にあるような親水性部分および親油性部分を有し、それにより粒子の凝集が低減される。界面活性剤はまた、治療剤または診断剤の吸収を促進し得、該薬剤のバイオアベイラビリティを増加し得る。

10

【0057】

例えば、上述したリン脂質などの肺界面活性剤以外で、好適な界面活性剤としては、限定されないが、ヘキサデカノール；ポリエチレングリコール(PEG)などの脂肪族アルコール；ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル；パルミチン酸またはオレイン酸などの界面活性脂肪酸；グリココール酸塩；サーファクチン(surfactin)；ポロキサマー(poloxamer)；トリオレイン酸ソルビタン(Span 85)などのソルビタン脂肪酸エステル；チロキサポールなどが挙げられる。

20

【0058】

前記界面活性剤は、約0～約90重量%の範囲の量で粒子内に存在し得る。好ましくは、約10～約60重量%の範囲の量で粒子中に存在し得る。

【0059】

界面活性剤、特にリン脂質を含む粒子を調製し、投与する方法は、Hanesらに1999年1月5日に交付された米国特許第5,855,913号およびEdwardsらに1999年11月16日に交付された米国特許第5,985,309号に開示されている。両方の教示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0060】

本発明の別の態様では、前記粒子は、アミノ酸を含む。疎水性アミノ酸が好ましい。適切なアミノ酸としては、天然疎水性アミノ酸および非天然疎水性アミノ酸が挙げられる。使用され得るアミノ酸の例としては、限定されないが、グリシン、プロリン、アラニン、システイン、メチオニン、バリン、ロイシン、チロシン、イソロイシン、フェニルアラニン、トリプトファンが挙げられる。好ましい疎水性アミノ酸としては、限定されないが、ロイシン、イソロイシン、アラニン、バリン、フェニルアラニン、グリシンおよびトリプトファンが挙げられる。アミノ酸としては、疎水性アミノ酸の組合せも用いられ得る。非天然アミノ酸としては、例えば、 $\alpha$ -アミノ酸が挙げられる。疎水性アミノ酸のDおよびL立体配置ならびにラセミ混合物の両方が使用され得る。また、適切な疎水性アミノ酸としては、アミノ酸類似体をも挙げられる。本明細書で使用する時、アミノ酸類似体としては、下記式： $-NH-CHR-CO-$ 、[式中、Rは、脂肪族基、置換脂肪族基、ベンジル基、置換ベンジル基、芳香族基または置換芳香族基であり、Rは、天然アミノ酸の側鎖に対応しない]を有するDまたはL立体配置のアミノ酸が挙げられる。本明細書で使用する時、脂肪族基としては、完全に飽和しており、窒素、酸素または硫黄などの1個または2個のヘテロ原子を含む、および/または1個以上の不飽和単位を含むものである、直鎖、分枝または環状C1-C8炭化水素が挙げられる。芳香族基としては、フェニルおよびナフチルなどの炭素環式芳香族基、並びにイミダゾリル、インドリル、チエニル、フラニル、ピリジル、ピラニル、オキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニルおよびアクリジンチルなどの複素環式芳香族基が挙げられる。

30

40

【0061】

50

脂肪族、芳香族またはベンジル基上の適切な置換基としては、 $-OH$ 、ハロゲン ( $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$  および  $-F$ )、 $-O$  (脂肪族、置換脂肪族、ベンジル、置換ベンジル、アリールまたは置換アリール基)、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$  (脂肪族基、置換脂肪族基、ベンジル基、置換ベンジル基、アリール基または置換アリール基)、 $-N$  (脂肪族基、置換脂肪族基、ベンジル基、置換ベンジル基、アリール基または置換アリール基)<sub>2</sub>、 $-COO$  (脂肪族基、置換脂肪族基、ベンジル基、置換ベンジル基、アリール基または置換アリール基)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$  (脂肪族基、置換脂肪族基、ベンジル基、置換ベンジル基、アリール基または置換アリール基)、 $-SH$ 、 $-S$  (脂肪族基、置換脂肪族基、ベンジル基、置換ベンジル基、芳香族基または置換芳香族基) および  $-NH-C(=NH)-NH_2$  が挙げられる。また、置換ベンジル (benzylic) 基または芳香族基は、脂肪族または置換脂肪族基を置換基として有し得る。また、置換脂肪族基は、ベンジル、置換ベンジル、アリールまたは置換アリール基を置換基として有し得る。置換脂肪族、置換芳香族または置換ベンジル基は、1個またはそれ以上の置換基を有し得る。アミノ酸置換基を修飾することは、例えば、親水性である天然アミノ酸の脂質親和性または疎水性を高めることができる。

10

## 【0062】

多くの適切なアミノ酸、アミノ酸類似体およびその塩が商業的に入手され得る。その他のものは、当該技術分野において公知の方法によって合成され得る。合成手法は、例えば、GreenとWuts、「有機合成における保護基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)」、John Wiley and Sons、第5および7章、1991に述べられている。

20

## 【0063】

疎水性は、一般に、非極性溶媒と水との間でのアミノ酸の分配に関して定義される。疎水性アミノ酸は、非極性溶媒に選択性を示す酸である。アミノ酸の相対的疎水性は、疎水性スケールで表わすことができ、グリシンは、0.5の値を有する。かかるスケールでは、水に選択性を有するアミノ酸は、0.5より低い数値を有し、非極性溶媒に選択性を有するアミノ酸は、0.5より大きい数値を有する。本明細書で使用するとき、疎水性アミノ酸の語は、疎水性スケールで0.5またはそれ以上の数値を有する、すなわち、少なくともグリシンに等しい、非極性酸中に分配する傾向を有するアミノ酸を指す。

## 【0064】

疎水性アミノ酸の組合せも使用され得る。さらに、疎水性と親水性 (水に選択的に分配する) アミノ酸の組合せも、全体としての組合せが疎水性である場合には、使用され得る。1以上のアミノ酸および1以上のリン脂質または界面活性剤の組合せも用いられ得る。薬物に対して速い放出速度論を付与する物質が好ましい。

30

## 【0065】

アミノ酸は、少なくとも10重量%の量で本発明の粒子中に存在し得る。好ましくは、アミノ酸は、約20~約80重量%の範囲の量で粒子中に存在し得る。疎水性アミノ酸の塩は、少なくとも10重量%の量で本発明の粒子中に存在し得る。好ましくは、アミノ酸の塩は、約20~約80重量%の範囲の量で粒子中に存在する。アミノ酸を含む粒子の形成および送達方法は、噴霧乾燥の間における多孔性粒子の形成のための単純アミノ酸の使用

40

## 【0066】

本発明の別の態様では、粒子はカルボキシレート部位および多価金属塩を含む。1種以上のリン脂質もまた含まれ得る。かかる組成物は、噴霧乾燥多孔性大粒子の製剤化なる表題の1999年8月25日に提出された米国特許仮出願第60/150,662号および噴霧乾燥多孔性大粒子の製剤化なる表題の2000年8月23日に提出された米国特許出願第09/644,105号に記載されており、両方の教示は、参照により、その全体が本

50

明細書に取り込まれる。好ましい態様では、粒子はクエン酸ナトリウムおよび塩化カルシウムを含む。

【0067】

他の物質、好ましくは、治療薬の高速放出速度論を促進する物質もまた使用し得る。例えば、生体適合性の、好ましくは生分解性のポリマーを使用し得る。かかる高分子物質を含む粒子は、Edwardsらに1999年2月23日に交付された米国特許第5,874,064号に述べられており、その教示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0068】

前記粒子は、例えば、デキストラン、多糖類、ラクトース、トレハロース、シクロデキストリン、タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、脂肪酸、無機化合物、リン酸塩などの物質をも含み得る。 10

【0069】

1つの特定の例では、粒子は(重量パーセントで)50%L-ドパ、25%DPPC、15%クエン酸ナトリウムおよび10%塩化カルシウムを含む。別の特定の例では、粒子は(重量パーセントで)50%L-ドパ、40%ロイシンおよび10%スクロースを含む。さらに別の態様では、粒子は(重量パーセントで)10%ベンゾジアゼピン、20%クエン酸ナトリウム、10%塩化カルシウムおよび60%DPPCを含む。

【0070】

好ましい態様では、本発明の粒子は、約 $0.4 \text{ g/cm}^3$ 未満の嵩密度を有する。約 $0.4 \text{ g/cm}^3$ 未満の嵩密度を有する粒子は、本明細書において、「空気力学的に軽い粒子」と称される。約 $0.1 \text{ g/cm}^3$ 未満の嵩密度を有する粒子がより好ましい。嵩密度は、デュアルプラットフォームマイクロプロセッサ制御嵩密度テスター(Dual Platform Microprocessor Controlled Tap Density Tester)(Vankel, NC)またはGeopyc<sup>TM</sup>装置(Micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA 30093)など(これらに限定されない)の当業者に公知の装置を用いて測定され得る。嵩密度は、エンベロープ質量密度の標準測定値である。嵩密度は、「USPかさ密度および嵩密度」、米国薬局方協約、Rockville, MD, 第10版補遺、4950~4951、1999の方法を用いて測定できる。低嵩密度に寄与することができる特徴としては、不規則な表面テクスチャーと多孔性構造が挙げられる。 20 30

【0071】

等方性粒子のエンベロープ質量密度は、それを内部に包み込むことができる最小球体エンベロープ体積で割った粒子の質量と定義される。本発明の1つの態様では、前記粒子は、約 $0.4 \text{ g/cm}^3$ 未満のエンベロープ質量密度を有する。

【0072】

空気力学的に軽い粒子は、好ましいサイズ、例えば、少なくとも約5ミクロン( $\mu\text{m}$ )の体積メジアン幾何学的直径(VMGD)を有する。1つの態様では、VMGDは、約 $5 \mu\text{m}$ ~約 $30 \mu\text{m}$ である。本発明の他の態様では、前記粒子は、約 $10 \mu\text{m}$ ~約 $30 \mu\text{m}$ の範囲のVMGDを有する。他の態様では、前記粒子は、少なくとも $5 \mu\text{m}$ 、例えば、約 $5 \mu\text{m}$ ~約 $30 \mu\text{m}$ のメジアン直径、質量メジアン直径(MMD)、質量メジアンエンベロープ直径(MMED)または質量メジアン幾何学的直径(MMGD)を有する。 40

【0073】

噴霧乾燥粒子の直径、例えば、VMGDは、マルチサイザー(Multisizer)IIe(Coulter Electronic, Luton, Beds, England)のような電氣的ゾーンセンシング装置またはレーザー回折装置(例えばSympatec, Princeton, NJ)によって製造されているHelos)を用いて測定できる。粒子直径を測定するための他の装置は当該技術分野において周知である。サンプル中の粒子の直径は、粒子組成物および合成の方法などの因子に依存して変化する。サンプル中の粒子のサイズ分布は、気道内の標的部位における至適沈着を可能にするように選 50



択できる。

【0074】

空気力学的に軽い粒子は、好ましくは約  $1 \mu\text{m}$  ~ 約  $5 \mu\text{m}$  の、本明細書では「空気力学的直径」とも称される「質量メジアン空気力学的直径」(MMAD)を有する。本発明の別の態様では、MMADは、約  $1 \mu\text{m}$  ~ 約  $3 \mu\text{m}$  である。さらなる態様では、MMADは約  $3 \mu\text{m}$  ~ 約  $5 \mu\text{m}$  である。

【0075】

実験的には、空気力学的直径は、重力沈降法を用いて測定することができ、かかる方法により、粒子全体が一定の距離を沈降するのに要する時間を使用して、直接粒子の空気力学的直径を推定する。質量メジアン空気力学的直径(MMAD)を測定するための間接的方法は、多段液体インピンジャー(MSLI)である。 10

【0076】

空気力学的直径、 $d_{aer}$  は、式：

【数1】

$$d_{aer} = d_g \sqrt{\rho_{sp}}$$

(式中、 $d_g$  は、幾何学的直径、例えば、MMGDであり、 $\rho_{sp}$  は、粉体密度である)から算出され得る。 20

【0077】

約  $0.4 \text{ g/cm}^3$  未満の嵩密度、少なくとも約  $5 \mu\text{m}$  のメジアン直径、および約  $1 \mu\text{m}$  ~ 約  $5 \mu\text{m}$ 、好ましくは約  $1 \mu\text{m}$  ~ 約  $3 \mu\text{m}$  の空気力学的直径を有する粒子は、口腔咽頭領域における慣性および重力沈着をより多く免れることができ、気道、特に深肺(deep lung)に標的される。より大きな、より多孔性の粒子は、吸入治療のために現在使用されているようなより小さく密なエロゾル粒子よりも効率的にエロゾル化することができるので、それらの使用は好都合である。

【0078】

また、より小さな、比較的密な粒子に比べて、好ましくは、少なくとも約  $5 \mu\text{m}$  のメジアン直径を有するより大きな空気力学的に軽い粒子はまた、食細胞の細胞質ゾル空隙からの粒子のサイズ排除により、潜在的に肺胞マクロファージによる食作用吸収と肺からのクリアランスをより成功裡に回避することができる。肺胞マクロファージによる粒子の食作用は、粒子直径が約  $3 \mu\text{m}$  を超えると急激に低下する。Kawaguchi, H.ら、Biomaterials 7: 61 ~ 66 (1986); Krenis, L. J. と Strauss, B., Proc. Soc. Exp. Med., 107: 748 ~ 750 (1961); および Rudt, S. と Muller, R. H., J. Contr. Rel., 22: 263 ~ 272 (1992)。粗表面を有する球体のような統計的に等方性の形態の粒子に関しては、粒子エンベロープ体積は、完全な粒子食作用のためにマクロファージ内で必要とされる細胞質ゾル空隙の体積とほぼ等しい。 30 40

【0079】

当該粒子は、深肺または上気道または中央気道のような気道の選択された領域への局所送達のために、適切な材料、表面粗度、直径および嵩密度で作製され得る。例えば、上気道送達のためにはより高密度またはより大きな粒子が使用され得るか、あるいは同じまたは異なる治療薬である場合、サンプル中における異なるサイズの粒子の混合物が1回の投与で肺の異なる領域を標的とするように投与され得る。約  $3 \sim 5 \mu\text{m}$  の範囲の空気力学的直径を有する粒子が中央気道および上気道への送達にとって好ましい。深肺への送達のためには約  $1 \sim 3 \mu\text{m}$  の範囲の空気力学的直径を有する粒子が好ましい。

【0080】

エロゾルの慣性嵌入と重力沈降が通常の呼吸条件での気道および肺細葉における主要な 50

沈着機序である。Edwards, D. A., J. Aerosol Sci., 26: 293 ~ 317 (1995)。両方の沈着機序の重要性は、粒子（またはエンベロープ）体積ではなくエアロゾルの質量に比例して上昇する。肺におけるエアロゾル沈着部位はエアロゾルの質量によって決定されるので（少なくとも平均空気力学的直径が約  $1 \mu\text{m}$  をこえる粒子については）、粒子表面の不規則性と粒子の多孔性を高めることによって嵩密度を低下させることは、他の物理的パラメータがすべて等しければ、より大きな粒子エンベロープ体積を肺に送達することができる。

## 【0081】

嵩密度が低い粒子は、実際のエンベロープ球体直径に比べて小さな空気力学的直径を有する。空気力学的直径、 $d_{aer}$  は、式：

10

## 【数2】

$$d_{aer} = d\sqrt{\rho}$$

[式中、エンベロープ質量は、 $\text{g}/\text{cm}^3$  の単位である]

によってエンベロープ球体直径、 $d$ に関係づけられる(Gonda, I. 「エアロゾル送達における物理-化学的原理(Physico-chemical principles in aerosol delivery)」Topics in Pharmaceutical Sciences 1991より(D. J. A. Crommeli と K. K. Midha 編集)、p. 95 ~ 117, Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1992)。ヒト肺の肺泡領域における単分散エアロゾル粒子の最大沈着(約60%)は、約 $d_{aer} = 3 \mu\text{m}$ の空気力学的直径について起こる。Heyder, J. 5, J. Aerosol Sci., 17: 811 ~ 825 (1986)。その小さなエンベロープ質量密度により、最大深肺沈着を示す単分散吸入粉末を含む空気力学的に軽い粒子の実際の直径 $d$ は：

20

## 【数3】

$$d = 3/\sqrt{\rho} \mu\text{m} (\rho < 1 \text{ g}/\text{cm}^3);$$

30

[式中、 $d$ は常に $3 \mu\text{m}$ より大きい]

である。例えば、エンベロープ質量密度、 $\rho = 0.1 \text{ g}/\text{cm}^3$ を示す空気力学的に軽い粒子は、 $9.5 \mu\text{m}$ の大きさのエンベロープ直径を有する粒子について最大沈着を示す。粒子サイズが大きくなると粒子間接着力が低下する。Visser, J., Powder Technology, 58: 1 ~ 10。従って、大きな粒子サイズは、より低い食作用損失に寄与することに加えて、エンベロープ質量密度の低い粒子に関して深肺へのエアロゾル適用の効率を高める。

40

## 【0082】

空気力学的直径は、肺内での最大沈着を提供するように算出され得る。以前、これは、直径約5ミクロン未満、好ましくは約1 ~ 約3ミクロンの非常に小さな粒子の使用によって達成されており、当該粒子は次いで食作用に供される。より大きな直径を有するが十分に軽い(すなわち「空気力学的に軽い」特徴の)粒子を選択することは、肺への等しい送達をもたらすが、より大きなサイズの粒子は食作用を受けない。滑面を有するものに比べて、粗面または不均質面を有する粒子を使用することによって改良された送達が得られ得る。

## 【0083】

本発明の別の態様では、前記粒子は、約 $0.4 \text{ g}/\text{cm}^3$ 未満の「質量密度」としても本

50

明細書中で称されるエンベロープ質量密度を有する。また、約 $5\ \mu\text{m}$ ～約 $30\ \mu\text{m}$ の平均直径を有する粒子が好ましい。質量密度、ならびに質量密度と平均直径と空気力学的直径との間の関係は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、1996年5月24日に提出された米国出願第08/655,570号の中で論じられている。好ましい態様では、約 $0.4\ \text{g}/\text{cm}^3$ 未満の質量密度と約 $5\ \mu\text{m}$ ～約 $30\ \mu\text{m}$ 質量平均空気力学的直径の平均直径を有する粒子の空気力学的直径は、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $5\ \mu\text{m}$ である。

【0084】

適切な粒子は、予め選択されたサイズ分布を有する粒子サンプルを提供するために、例えば、濾過または遠心分離により作製または分離され得る。例えば、サンプルにおける約30%、50%、70%または80%を超える粒子は、少なくとも約 $5\ \mu\text{m}$ の選択範囲内の直径を有し得る。特定の割合の粒子が含まれるべき選択範囲は、例えば、約 $5\sim 30\ \mu\text{m}$ または最適には、約 $5\sim 15\ \mu\text{m}$ であってもよい。1つの好ましい態様では、前記粒子の少なくとも1部が、約 $9\sim 11\ \mu\text{m}$ の直径を有する。また、任意に、少なくとも約90%、または任意に、約95%もしくは約99%が選択範囲内の直径を有するものである粒子サンプルが、作製され得る。前記粒子サンプル中におけるより高い割合での空気力学的に軽く、かつより大きな直径の粒子の存在は、該粒子中に取り込まれた治療薬または診断薬の深肺への送達を増強する。大きな直径の粒子とは、一般的に、少なくとも約 $5\ \mu\text{m}$ のメジアン幾何学的直径を有する粒子を意味する。

10

【0085】

好ましい態様において、本発明の方法に使用され得る適切な粒子は、噴霧乾燥により作製される。1つの態様において、この方法は、L-ドパまたは他の薬剤、あるいはそれらの組み合わせ、および例えば上記界面活性剤などの界面活性剤を含む混合物を形成することを含む。好ましい態様において、混合物は、例えば、上記リン脂質などのリン脂質を含む。噴霧乾燥に使用される混合物としては、有機溶媒または水性-有機溶媒が挙げられ得る。

20

【0086】

使用され得る適切な有機溶媒としては、アルコール、例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどが挙げられるが、それらに限定されない。他の有機溶媒としては、ペルフルオロカーボン、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル、酢酸エチル、メチル-tert-ブチルエーテルなどが挙げられるが、それらに

30

【0087】

共溶媒は、水性溶媒と、限定されないが上記の有機溶媒などの有機溶媒とを含む。水性溶媒としては、水および緩衝溶液が挙げられる。1つの態様において、エタノール：水が約50：50～約90：10の範囲のエタノール：水の比を有するエタノール水溶媒が好ましい。

【0088】

噴霧乾燥混合物は、中性、酸性またはアルカリ性のpHを有し得る。任意に、pH緩衝液は、溶媒もしくは共溶媒にまたは形成された混合物に添加され得る。好ましくは、pHは、約3～約10の範囲であり得る。

40

【0089】

適切な噴霧乾燥技術が、例えば、K. Mastersによる「噴霧乾燥ハンドブック (Spray Drying Handbook)」, John Wiley & Sons, New York, 1984に記載されている。一般に、噴霧乾燥の間に、加熱空気または加熱窒素などの熱ガス由来の熱を使用して、連続液体フィードを噴霧することにより形成された液滴由来の溶媒をエバポレートする。他の噴霧乾燥技術が、当業者に周知である。好ましい態様において、ロータリーアトマイザーが使用される。回転噴霧を使用する適切な噴霧ドライヤーの例としては、Niro, Denmarkにより製造されたMobile Minor噴霧ドライヤーが挙げられる。熱ガスは、例えば、空気、窒素またはアルゴンであり得る。

50

## 【0090】

具体的な例としては、500mgのL-ドパ、150mgのクエン酸ナトリウムおよび100mgの塩化カルシウムを含む300mlの水と、700ミリリットル(ml)のエタノール中250ミリグラム(mg)のL-ドパとを合わせ、得られた混合物を噴霧乾燥する。他の例は、500mgのL-ドパ、100スクロースおよび400mgのロイシンを含む700mlの水と300mlのエタノールとを合わせ、得られた混合物を噴霧乾燥する。

## 【0091】

粒子は、粒子凝集を低減し、粉体の流動性を改善するために、粗面テクスチャーで作製され得る。噴霧乾燥粒子は、エアゾール化特性を改善する。噴霧乾燥粒子は、乾燥粉体吸入デバイスを通じてエアゾール化を増強する特性を有するよう作製され得、口、喉および吸入デバイスへのより低い沈着をもたらす。

10

## 【0092】

本発明の粒子は、肺系への薬物送達に適切な組成物中で使用され得る。例えば、かかる組成物は、患者への投与、好ましくは吸入を介する投与のための粒子および薬学上許容され得るキャリアを含み得る。粒子は、呼吸系への投与のために、それのみで、または液体(例えば生理食塩水)もしくは粉体などの任意の適切な薬学上許容され得るキャリア中で投与され得る。それらは、治療剤を含まないより大きなキャリア粒子と共に同時送達され得、後者は、例えば約50 $\mu$ m~約100 $\mu$ mの範囲の質量メジアン直径を有する。

## 【0093】

エアゾール用量、処方および送達系は、例えば、Gonda, I. 「気道への治療剤および診断剤の送達のためのエアゾール」Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 6: 273-313, 1990; およびMoren 「エアゾール用量型および処方」Aerosols in Medicine, Principles, Diagnosis and Therapy, Morenら編、Elsevier, Amsterdam, 1985に記載されているような、粒子治療適用に対して選択され得る。

20

## 【0094】

本発明の方法は、肺系への例えば上記医薬などの医薬の有効量の送達を含む。本明細書で使用される場合、用語「有効量」は、所望の効果または効力を達成するのに必要な量を意味する。薬物の実際の有効量は、利用される具体的な薬物またはその組合せ、特に処方される組成物、投与の形態、患者の年齢、体重、状態、ならびに治療される症状の発現の重篤度により変化し得る。救出(rescue)治療において、有効量は、症状の減少または症状の発現の停止を達成するのに必要な量のことを言う。ドパミン前駆体、アゴニストまたはその組合せの場合、救出治療を必要とするパーキンソン症状を低減する量である。特定の患者に対する用量が本明細書に記載されており、従来 of 考察を用いて(例えば、適切な従来 of 薬理学的プロトコルによる)1人の当業者により決定され得る。例えば、経口L-ドパの有効量は、約50ミリグラム(mg)~約500mgの範囲である。多くの場合、一般に継続している(経口)L-ドパ治療スケジュールは、1日8回100mgである。救出治療の間に、経口L-ドパの有効用量は、継続治療において投与されるもの

30

40

## 【0095】

救出治療の間の有効性に対して、L-ドパの血漿レベルは、継続(非救出治療)L-ドパ治療の間に標的化されるものに一般に類似する。L-ドパの有効量は、一般に、約0.5マイクログラム( $\mu$ g)/リットル(l)~約2.0 $\mu$ g/lの範囲の血漿血液濃度を生じる。

## 【0096】

L-ドパ用量の肺系送達は、体重に対して正規化される場合、血漿レベルにおいて少なくとも2倍増加を生じ、ならびに経口投与と比較して治療的利点を生じることが、本発明において発見された。有意により高い血漿レベルおよび治療的利点が、経口投与と比較して

50

起こり得る。ある例において、L - ドパの肺系送達は、経口投与と比較した場合、約2倍～約10倍の範囲の血漿レベルの増加を生じる。静脈内投与で得られるものに近づくまたは類似する血漿レベルが、得られ得る。類似する知見が、CNSの障害を治療するのに適切な他の薬物、例えばケトプロフェンなどでなされた。

【0097】

投薬が増加する場合バイオアベイラビリティが同じままであると仮定すると、本発明の方法による肺系送達の結果生じる血漿レベルに匹敵する血漿レベルを達成するのに必要とする経口薬物、例えば、L - ドパ、ケトプロフェンの量が、投与後の所定の点で決定され得る。具体的な例において、経口および本発明の方法による投与の2分後の血漿レベルは、それぞれ  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  のL - ドパおよび  $5 \mu\text{g}/\text{ml}$  のL - ドパである。したがって、5倍の経口用量が、本発明の方法を使用する薬物の投与により得られる  $5 \mu\text{g}/\text{ml}$  レベルを達成するのに必要とされる。他の例において、投与120分後のL - ドパ血漿レベルは、経口投与と比較した場合、本発明の方法で2倍高い。したがって、2倍多いL - ドパが、本発明の方法を用いて投与される量と比較して、経口投与に従う  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  投与後に必要とされる。

10

【0098】

所定の薬物血漿濃度を得るために、投与後所定の点で、薬物が経口投与される場合よりも薬物が本発明の方法により送達される場合に、より少ない薬物が必要とされる。一般に、少なくとも2倍の用量の低減が、従来の経口投与に使用される用量と比較して本発明の方法で使用され得る。非常に高い用量の低減が可能である。本発明のある態様において、用量における5倍の低減が使用され、経口用量と比較して約10倍高い低減が使用され得る。

20

【0099】

少なくとも2倍の用量低減がまた、静脈内以外の他の投与経路、例えば筋内、皮下、頬、鼻、腹腔内、直腸と比較して使用される。

【0100】

上記薬物動態学的作用（例えば、血清レベル、用量平均）に加えてまたは代替的には、CNSの障害を治療するのに使用される薬物（例えばL - ドパ）の肺系送達から生じる用量利点がまた、薬力学的応答に関して記載され得る。経口経路と比較して、本発明の方法は、腸による一貫しない薬物取り込み、食後の遅延した取り込みの回避、循環における薬物の初回通過異化の回避および大動脈を介する肺から脳への迅速な送達を避ける。

30

【0101】

上記のように、医薬の作用部位への迅速な送達が、しばしば所望される。好ましくは、作用部位への血液の「初回通過」で有効量が送達される。「初回通過」は、肺から血管系に薬物が通過する点から、標的器官におよび標的器官内に血液が薬物を運ぶ第1回である。一般に、医薬は、血流から放出され、治療される患者に救出治療を提供するのに十分短い期間内にその作用部位に送達される。多くの場合において、医薬は、約10分未満で、しばしば2分およびそれより速いほど迅速に中枢神経系に届き得る。

【0102】

好ましくは、患者の症状は数分内、一般に1時間未満で減じる。本発明の1つの態様において、医薬の放出動力学は、静脈内経路を介して達成される薬物の動力学に実質的に類似する。本発明の他の態様において、血流における医薬の  $T_{max}$  は、約1～約10分の範囲である。本明細書で使用される場合、用語  $T_{max}$  は、レベルが最高濃度に達する点を意味する。多くの場合において、本発明の方法を用いて得られる治療の開始は、経口送達で得られる治療の開始より、少なくとも2倍速い。有意に速い治療の開始が、得られ得る。1つの例において、治療の開始は、経口投与で観察されるものよりも約2～約10倍速い。

40

【0103】

所望の場合、救出治療に適切な速い放出動力学を有する粒子は、状態の慢性的な面を治療するのに適切な、徐放性を有する粒子と組み合わせられ得る。例えば、パーキンソン病の場

50

合、救出治療を提供するように設計された粒子は、制御された放出特性を有する粒子と同時に投与され得る。

【0104】

1つ以上のドパミン前駆体、アゴニストまたはその組合せ、特にL-ドパ、カルビドパ、アポモルヒネおよび他の薬物の投与が、ちょうどよい時に同時にまたは逐次的にのいずれかで提供され得る。カルビドパは、例えば、末梢カルボキシラーゼ活性が完全に妨げられることを確実にするために、しばしば投与される。筋内、皮下、経口および他の投与経路が使用され得る。1つの態様において、これらの他の薬剤が肺系に送達される。これらの化合物または組成物は、その前、その後または同時に投与され得る。好ましい態様において、気道に投与される粒子は、L-ドパおよびカルビドパの両方を含む。用語「同時投与」は、特定のドパミン前駆体、アゴニストまたはその組合せおよび/または他の組成物が、症状の発現ならびに本明細書に記載される基礎となる状態を治療するために、同時に投与されることを意味するために本明細書で使用される。

10

【0105】

1つの態様において、規則的な慢性（非救出）L-ドパ治療は、経口カルビドパと組み合わされたL-ドパの肺系送達を含む。他の態様において、L-ドパの肺系送達が症状の発現の間に提供される一方、慢性治療がL-ドパ/カルビドパの通常の経口投与に使用され得る。

【0106】

好ましくは、気道に投与された粒子は、上気道（中咽頭および喉頭）、その後、気管支および細気管支への分岐部に続く気管を含む下気道を通り、その後、最終的な呼吸領域である肺胞または深肺へと至る呼吸細気管支に順番に分かれる末端細気管支を通り運ばれる。本発明の好ましい態様において、粒子の質量のほとんどは、深肺または肺胞に沈着する。

20

【0107】

呼吸系への粒子の投与は、例えば、当該分野で公知の手段により得る。例えば、粒子は、吸入デバイスにより送達される。好ましい態様において、粒子は、乾燥粉体吸入器（DPI）を介して投与される。メーター用量吸入器（MDI）、ネブライザーまたは点滴注入技術もまた使用され得る。

【0108】

患者の気道に粒子を投与するために使用され得る種々の適切なデバイスおよび方法は、当該分野で公知である。例えば、適切な吸入器が、1976年8月5日にValentiniらに発行された米国特許第4,069,819号明細書、1991年2月26日にValentiniらに発行された米国特許第4,995,385号明細書、および1999年12月7日にPattonらに発行された米国特許第5,997,848号明細書に記載されている。他の例としては、限定されないが、Spinhaler（登録商標）（Fisons, Loughborough, U.K.）、Rotahaler（登録商標）（Glaxo-Wellcome, Research Triangle Technology Park, North Carolina）、FlowCaps（登録商標）（Hovione, Loures, Portugal）、Inhalator（登録商標）（Boeringer-Ingelheim, Germany）、およびAerolizer（登録商標）（Novartis, Switzerland）、diskhaler（Glaxo-Wellcome, RTP, NC）および当業者に公知の他のものが挙げられる。1つの態様において、使用される吸入器は、代理人管理番号00166.0109.US00のもとで、2001年4月16日に提出されたDavid A. Edwardsらによる「吸入デバイスおよび方法」と題する米国特許願に記載されている。この出願の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

【0109】

本発明は、さらに肺系に医薬の治療用量を少数のステップ、および好ましくは単回の呼吸活性化ステップで投与する方法に関する。本発明はまた、少数の呼吸、および好ましくは

50

1回または2回の単回の呼吸で、薬物の治療用量を肺系に送達する方法に関する。この方法は、粒子の質量を有する、保持する、含む、保管するまたは封入する容器 ( r e c e p t a c l e ) から被験体の気道に粒子を投与することを含む。

【0110】

本発明の1つの態様において、粒子の肺系への送達は、2000年6月9日に提出された米国特許出願「大きな治療用質量エアゾールの非常に有効な送達」、米国出願第09/591,307号に記載されている方法、および代理人管理番号2685.2001-003のもとでこれと同時に提出された米国出願第09/591,307号の一部継続出願に記載されているものによる。これらの両方の出願の全内容は、参照により本明細書に取り込まれる。本明細書に開示されるように、粒子は、容器に、保持される、含まれる、保管されるまたは封入される。好ましくは、容器、例えば、カプセルまたはプリスターは、少なくとも約0.37 cm<sup>3</sup>の体積を有し、乾燥粉体吸入器における使用に適切なデザインを有し得る。少なくとも約0.48 cm<sup>3</sup>、0.67 cm<sup>3</sup>または0.95 cm<sup>3</sup>の体積を有するより大きな容器もまた、使用され得る。

10

【0111】

1つの例において、吸入器容器に保管された粒子の質量の少なくとも50%が、被験体の呼吸系に単回の呼吸活性化ステップで送達される。他の態様において、医薬の少なくとも10ミリグラムが、単回呼吸で、容器に封入された粒子を被験体の気道に投与することにより送達される。15、20、25、30、35、40および50ミリグラム程の高量が送達され得る。

20

【0112】

1つの態様において、単回の呼吸作動性ステップでの粒子の肺系への送達は、例えば、被験体の吸入によって代表的に供給されるエネルギーなどの比較的低いエネルギーで分散される粒子を使用することによって高められる。かかるエネルギーは、本明細書中において「低い」といわれる。本明細書中で使用される場合、「低いエネルギー投与」とは、粒子を分散するおよび/または吸入するために適用されるエネルギーが、吸入の間に被験体によって代表的に供給される範囲内である投与をいう。

【0113】

本発明はまた、肺系に粉体粒子を有効に送達する方法に関する。本発明の1つの態様において、少なくとも約70%および好ましくは少なくとも約80%の名目上 ( n o m i n a l ) の粉体用量が、実際に送達される。本明細書で使用される場合、用語「名目上の粉体用量」は、吸入器デバイス内で使用されるように、容器に保持される粉末の全量である。本明細書で使用される場合、用語名目上の薬物用量は、粉体の名目上の量に含まれる医薬の全量である。名目上の粉体用量は、粉体における薬物の負荷パーセントによる名目上の薬物用量に関する。

30

【0114】

具体的な例において、乾燥粉体吸入器容器由来の乾燥粉体、例えば50% L - ドパ負荷を有する25 mgの名目上の粉体用量を保持するカプセル、すなわち12.5 mgのL - ドパが、単回呼吸で投与される。伝統的な4倍の用量利点に基づくと、1回の呼吸で送達される12.5 mgは、経口投与で必要なL - ドパの約50 mgと等しい。いくつかのかかるカプセルが、より高い用量のL - ドパを送達するために使用され得る。例えば、サイズ4のカプセルが、200 mgの経口用量の代わりに(伝統的な4倍用量利点と同一とみなされる)50 mgのL - ドパを肺系に送達するために使用され得る。

40

【0115】

粒子の特性は、若年患者、老年患者、虚弱患者または喘息もしくは他の呼吸障害を有する患者などの強い吸入能力を欠如する患者に他の粒子が効果がないことが判明した高度に障害を生じた肺を有する患者への送達を可能にする。さらに、病気の組合せを罹患している患者は、十分な吸入能力を単に欠如し得る。したがって、本発明の方法および粒子を用いると、弱い吸入であっても、所望の用量の送達に十分である。中枢神経系の衰弱疾患、例えば、限定されないが、偏頭痛、不安、精神病、うつ病、双極性障害、強迫性障害 ( O C

50

D)、痙攣、発作、てんかん、アルツハイマー病、および特にパーキンソン病を罹患している患者に対する救出治療として本発明の粒子を使用する場合、これは特に重要である。

【0116】

本発明は、以下の非限定的な実施例を参考にして、さらに理解されるであろう。

【0117】

実施例

実施例 1

ラットモデルにおいてL-ドパの経口投与と気管投与とを比較するために、インビボ試験を行なった。L-ドパの投与の1時間前に末梢デカルボキシラーゼインヒビターカルピドパ(Sigma, St. Louis, MO)のIP注射(200mg/kg)を動物に与えた。ケタミン麻酔の下で、動物を2群に分けた。動物の第1群(N=4)において、L-ドパ(8mg)を2%メチルセルロースを含む生理食塩水に懸濁し、経口胃管栄養を介して与えた。第2群(N=5)において、小さい気管切開を行なって、少し変えた2mmの開口を有するピペットチップの気管を通して肺への配置を可能にした。ピペットチップを粉体化L-ドパ(8mg)を用いてプレ充填し、シリコン管を使用して酸素タンクに連結した。動物の呼吸サイクルと同時に、酸素の噴出(5リットル/分)を用いて肺にL-ドパを押し出した。血液サンプル(200 $\mu$ l)を、以前に配置した大腿部のカニューレから、以下の時点で回収した：L-ドパ投与後0分(L-ドパ投与の直前)、1分、5分、15分、30分、45分および60分。

10

20

【0118】

経口胃管栄養を介する投与または肺への直接投与後、質量分析またはHPLCによりそれぞれ測定されるL-ドパの血液レベルを、図1Aおよび1Bに示す。経口投与後の経時的なL-ドパの血液レベルにおける増加は、穏やかであった。対照的に、肺への投与は、L-ドパレベルにおける強く迅速な増加を生じ、それは薬物投与後1~5分でピークに達する。この群におけるL-ドパレベルは、5~15分で減少し、その後安定したままである。データを平均 $\pm$ SEM ng L-ドパレベル/ml血液として表す。

【0119】

上記のような経口または肺へ直接のいずれかのL-ドパの送達後の血液L-ドパレベルおよび線条体ドパミンレベルの関係を、図2Aおよび図2Bに示す。図2Aは、L-ドパ直前(ベースライン)、ならびにL-ドパ後2分、15分および45分の血液L-ドパレベルを示す(各群に対して時点当たりN=4~6)。再び、肺への投与後のレベルは、経口投与後の穏やかな増加と比較して、L-ドパレベルにおいて強く迅速な増加を示す。

30

【0120】

図2Bは、図2Aに示される同一の動物に由来する線条体におけるドパミンレベルを示す。血液サンプルの回収後直ちに、脳を取り出し、線条体を自由に解剖した。ドパミンの組織レベルを、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて決定した。2つの治療の間に見られる2分での血液L-ドパレベルにおける顕著な差異は、そのうち、ドパミンの線条体レベルにおいてより穏やかではあるが有意な差異に続くことに注目のこと。血液レベルを平均 $\pm$ SEM ng L-ドパレベル/ml血液として表す。ドパミンの線条体レベルを平均 $\pm$ SEM ng ドパミン/mg タンパク質として表す。

40

【0121】

上に一般的に記載したように $^{14}$ C-L-ドパの投与後の $^{14}$ Cの血液および線条体レベルをまた決定し、図3に示した。合計25 $\mu$ Ciの放射能標識L-ドパを非標識L-ドパと混合し、8mg/ラットの全薬物濃度を提供した。L-ドパ薬物投与後2、5および15分に血液サンプルを取り出した(各群に対して時点当たりN=6)。L-ドパ後5分または15分に、線条体を取り出し、血液および組織の両方のサンプルを、シンチレーションを用いて $^{14}$ Cレベルに対してアッセイした。放射能薬剤を用いる他の多くの研究から、0分の血漿値を推論する。

【0122】

50



再び、血漿レベルにおける強く迅速な増加を肺経路を介して達成し、これは5分と15分の両方の時点で脳における増加したドパミン活性を反映した(経口投与と比較)。

【0123】

経口胃管栄養、気管切開を用いる吸入(上記)または人工呼吸器(Harvard Apparatus, Inc., Holliston, MA)を介する $^{14}\text{C}$ -L-ドパ投与後の血漿 $^{14}\text{C}$ の直接比較を、図4に示す。対応する脳 $^{14}\text{C}$ -L-ドパレベルを、図5に示す。1%イソフルランを用いて全動物に簡単に麻酔をかけ、固定用ベルトに固定して予め配置しておいた大腿部カニューレを介する血液採取を可能にした。投与後0分、2分、5分および15分に血液サンプルを取り出した。人工呼吸器を用いるL-ドパ投与に対して、24ゲージカテーテルを気管内に配置し、1ml および100 鼓動/分の1回の呼吸量を用いて3~5秒間かけてL-ドパ( $25\ \mu\text{Ci}$ )を投与した。シンチレーションカウントを用いる放射能レベルの決定のために線条体組織サンプルを処理した。 $^{14}\text{C}$ の血漿レベルと脳レベルの両方を、従来の気管切開法と人工呼吸器の両方を用いて同等に高めた。

10

【0124】

実施例2

IVまたは肺投与のいずれかを介する $^{14}\text{C}$ -カルボプラチンの投与後、 $^{14}\text{C}$ の血液レベル、脳レベルおよび末梢器官レベルを決定した。100  $\mu\text{Ci}$ の放射能標識カルボプラチンの全部を非標識カルボプラチンと混合し、8mg/ラットの全薬物濃度を提供した。ケタミンを用いて全動物に麻酔をかけた。IV投与に対して、予め配置した大腿部カニューレを介してカルボプラチンを投与した。肺投与に対して、24ゲージカテーテルを気管内に配置し、3~5秒間かけて1ml および100 鼓動/分の1回の呼吸量を用いるHarvard人工呼吸器を用いてカルボプラチンを投与した。血液サンプルを薬物投与後10分に取り出した(各群に対して時点当たりN=6)。脳を取り出し、嗅覚皮質、前頭皮質、後頭皮質、海馬、線条、および小脳を含む種々の領域に解剖した。末梢器官は、腎臓、脾臓、心臓、精巣および筋肉を含む。次に、シンチレーションを用いる $^{14}\text{C}$ レベルの決定のために全サンプルを処理した。

20

【0125】

$^{14}\text{C}$ -カルボプラチン(100  $\mu\text{Ci}$ /8mg)投与後の血漿、脳、末梢器官における $^{14}\text{C}$ -レベルのシンチレーションカウントを示す表2、ならびに図6A~6Bおよび図7A~7Bに結果を示す。 $^{14}\text{C}$ の絶対血漿レベルは、IV投与後、より高かった。しかしながら、絶対脳レベルは、この時点での脳への送達が比較的選択的であることを同等に示唆していた。血液 $^{14}\text{C}$ レベルに対する脳 $^{14}\text{C}$ レベルの比を計算した場合、この点は、より明らかである。肺送達後、 $^{14}\text{C}$ レベルは、IV投与後観察されるものより、2833%高かった。末梢組織における $^{14}\text{C}$ の絶対レベルはまた、肺投与後、より低かった(IVと比較して92%低い)。脳で見られた選択性における大きな差異と対照的に、相対末梢選択性(末梢器官における放射能レベルを血液における放射能レベルで割ることにより導かれる)は肺群において47%高いのみであった。興味深いことであるが、末梢組織における $^{14}\text{C}$ の最も高いレベルは、心臓において見出された。あわせると、これらのデータは、脳および心臓が、肺薬物送達直後の時点での優先的な送達部位を表し得ることを示唆する。

30

40

【0126】

【表2】

表 2

		10 分
血漿レベル	IV	994.348 (n=6)
	肺 (%差異)	102.215 -89.72% (n=6)
絶対脳レベル (nCi/グラム)	IV	29.47
	肺	27.29
相対脳選択性 (脳/血液)	IV	0.03
	肺 (%差異) IV(Br/Bl)/肺(Br/Bl)	0.88 +2833%
絶対組織レベル (末梢器官) *腎臓を除く	IV	0.03
	肺 (%差異) IV(Br/Bl)/肺(Br/Bl)	0.88 +2833%
相対末梢選択性 (末梢/血液) *腎臓を除く	IV	0.44
	肺 (%差異) IV(Per/Bl)/肺(Per/Bl)	0.65 +47.727%

10

20

## 【0127】

## 実施例 3

L - ドパを含み、かつ吸入に適した粒子を、以下のように生成した。2.00123g DPPC (Avanti Polar Lipids、ロット番号G160PC-25) を、2.80Lのエタノールへ添加し、そして溶解するまで攪拌した。0.0817g L - ドパ (Spectrum、ロット0Q0128、Laguna Hills、CA)、0.9135g クエン酸ナトリウム (無水物) (Spectrum ロットNX0195)、および0.5283g 塩化カルシウム (無水物) (Spectrum ロットNT0183) を、1.2Lの水へ添加して、そして溶解した。この水溶液をエタノール溶液へ添加することによって、これらの溶液を合わせて、次いでこの溶液を、溶液が澄明になるまで攪拌した。この製剤の重量%は、約：20% L - ドパ、50% DPPC、20%クエン酸ナトリウム、10%塩化カルシウムであった。

30

## 【0128】

次いで、最終溶液を、以下の噴霧条件を使用して、製造業者の指示に従ってロータリーアトマイザーおよび窒素乾燥ガスを使用してNiroドライヤー (Niro、Inc.、Columbus、MD) 中で噴霧乾燥した：T<sub>inlet</sub> = 120、T<sub>outlet</sub> = 54、供給速度 = 65ml / 分、加熱窒素 = 38mmH<sub>2</sub>O、アトマイザー速度 = 20,000rpm (V24アトマイザーを使用)。

40

## 【0129】

得られた粒子特徴は：質量メジアン空気力学的直径 (MMAD) = 2.141μmおよび体積メジアン幾何学的直径 (VMGD) = 10.51μmであった。

## 【0130】

ケタミン麻酔下で、6匹のラットは、上記の製剤 (20 / 50 / 20 / 10 L - ドパ /

50

DPPC / クエン酸ナトリウム / 塩化カルシウム) の肺投与を受けた。

【0131】

結果を、図8に示す。この図は、経口胃管栄養を介する投与または吸入を介する肺への直接投与後のL-ドパの血液レベルを示す。L-ドパレベルを、共にHPLCを使用して測定した。動物は、L-ドパの投与1時間前に、末梢デカルボキシラーゼインヒビター、カルビドパ(200mg/kg)のIP注射を受けた。ケタミン麻酔下で、この動物を、2群に分けた。第1群において、動物を一晚絶食し、そしてL-ドパ(8mg)を1%メチルセルロース含有生理食塩水に懸濁し、そして経口胃管栄養を介して与えた。第2群において、吸入を使用して、L-ドパ製剤を直接肺へ送達した。血液サンプル(200 $\mu$ l)を、以前に配置した大腿部カテーテルから、以下の時点で回収した：L-ドパ投与後0分(L-ドパ投与直前)、2分、5分、15分および30分。経口投与後の経時的なL-ドパの血液レベルの増加は、あまり大きくなかった。対照的に、肺への投与は、L-ドパレベルにおいて強くかつ急な増加を生じた。この群におけるL-ドパレベルは、薬物投与後30分で経口送達と比較して上昇したままであった。データを、8mg/kgの用量(総経口胃管栄養用量)に対して標準化した。データを、平均( $\pm$ SEM)ng L-ドパ/ml血液として示す。

【0132】

実施例4

ケトプロフェン / DPPC / マルトデキストリン(maltodextrin)粒子を調製し、そしてインピボで投与した。

【0133】

ケトプロフェン(99.5%)を、Sigma(St. Louis, MO)から、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)を、Avanti Polar Lipids(Alabaster, AL)から、そしてマルトデキストリン、M100を、(Grain Processing Corp., Muscatine, IA)から入手した。

【0134】

ケトプロフェン / DPPC / マルトデキストリン溶液を調製するため、マルトデキストリン(0.598g)を、0.60LのUSP水へ添加した。DPPC(0.901g)を、1.40Lのエタノールへ添加し、そして溶解するまで攪拌した。水およびエタノール溶液を合わせて、濁った溶液を得た。500mLのこのストック溶液を、各ランに使用した。DPPC / マルトデキストリンのストック溶液へのケトプロフェンの添加を、表3に記載する。

【0135】

Niro Atomizer Portable Spray Dryer(Niro, Inc., Columbus, MD)を用いて乾燥粉体を作製した。可変性の圧力(1~5bar)で加圧した空気によりドライヤー上に位置するロータリーアトマイザー(2,000~30,000rpm)を作動させた。種々の速度(20~66ml/分)でのケトプロフェン / DPPC / マルトデキストリン溶液の液体フィードを、電氣的自動計量ポンプ(LMI、モデル番号A151-192s)によりアトマイザーに連続的にポンピングした。入り口および出口の両方の温度を測定した。入り口の温度を手動で調節した；これは、5の制御限界で100~400の間で変化し得た。出口の温度を、入り口の温度ならびにガスおよび液体のフィード速度等の要素により決定した：これは50~130の間で変化した。粉体生成物を回収するために、コンテナを6''サイクロンに緊密に取り付けた。各溶液に関する噴霧条件を表4に示す。これは、噴霧条件が研究を通してほとんど一定に保たれていたことを示す。各溶液に関する総計の回収量および収率を表5に示す。

【0136】

粒子を、製造業者に指示されるようにしてAerosizer(TSI, Inc., Amherst, MA)およびRODOS乾燥粉体分散器(Sympatec Inc

、Princeton, NJ)を用いて特徴づけた。RODOS について、幾何学的直径を 2 bar で測定した。また、ラン番号 5 由来の物質を重量崩壊 Anderson Cascade Impactor (ACI, 2 stage, Anderson Inst., Sunyra, GA)を用いて特徴づけた。前記サンプルを、走査型電子顕微鏡 (SEM)を用いて調査した。

【0137】

表 5 は、ケトプロフェンの重量 % の増大は、収率の減少を導くことを示す。ストック溶液へのケトプロフェンの添加は、直線的に収率を減少させた。これは、ケトプロフェンと混合したときの DPPC の融点における減少によるものであるかもしれず、収率の減少を導びく。

10

【0138】

表 6 は、粒子が  $8.8 \mu\text{m} \sim 10.2 \mu\text{m}$  (VMGD) および  $2.65 \mu\text{m} \sim 3.11 \mu\text{m}$  (MMAD) の直径の範囲であることを示す。最も低い MMAD 粒子は、8.4 % の負荷物質 (ラン番号 5) についてであった。

【0139】

表 7 は、ラン番号 5 由来の物質 (8.4 % 負荷物質) の Anderson Collapsed Impactor 研究 (ACI, 重量測定、 $n = 2$ ) の結果を示す。 $5.6 \mu\text{m}$  未満および  $3.4 \mu\text{m}$  未満の微粒子画分 (FPF) は、呼吸可能であることが予期される粉体と一致する。

20

【0140】

【表 3】

表 3

サンプル ID	添加した ケトプロフェン(mg)	総固体 (g/L)	%ケトプロフェン
ラン番号 1	0	1.000	0
ラン番号 2	8.0	1.016	1.6
ラン番号 3	15.1	1.030	3.0
ラン番号 4	30.1	1.060	5.7
ラン番号 5	46.0	1.092	8.4
ラン番号 6	63.0	1.126	11.2

30

【0141】

【表 4】

40

表 4

サンプル ID	温度 (°C)		液体 フィード (ml/min)	ガス圧力 (mmH <sub>2</sub> O)	ローター 速度 (RPM)	入り口 露点(°C)
	入り口	出口				
ラン番号1	115	36	75	40	18,600	-27.0
ラン番号2	113	38	85	40	18,400	-26.8
ラン番号3	110	38	85	39	18,300	-26.4
ラン番号4	110	39	85	38	18,400	-25.9
ラン番号5	110	38	86	39	18,400	-25.4
ラン番号6	110	38	85	38	18,400	-25.0

10

【 0 1 4 2 】

20

【 表 5 】

表 5

サンプル ID	回収した重量 (mg)	理論収量 (mg)	実際の収率 (%理論)
ラン番号1	186	500	37.2
ラン番号2	195	508	38.4
ラン番号3	147	515	28.5
ラン番号4	127	530	24.0
ラン番号5	89	546	16.3
ラン番号6	67	563	11.9

30

【 0 1 4 3 】

【 表 6 】

表 6

サンプルID	MMAD ( $\mu\text{m}$ )	標準偏差	MGVD ( $\mu\text{m}$ , 2 bar)
ラン番号1	3.11	1.48	9.0
ラン番号2	3.01	1.37	9.3
ラン番号3	2.83	1.40	10.3
ラン番号4	2.84	1.41	10.4
ラン番号5	2.65	1.39	9.8
ラン番号6	2.83	1.38	8.8

10

【 0 1 4 4 】

【 表 7 】

20

表 7

ステージ0	1.33 mg
ステージ2	2.75 mg
ステージF	3.17 mg
カプセル充填	12.37 mg
重量 < 5.6 $\mu\text{m}$	5.92
FPF <sub>5.6</sub>	0.479
重量 < 3.4 $\mu\text{m}$	3.17
FPF <sub>3.4</sub>	0.256

30

【 0 1 4 5 】

60 / 40 DPPC / マルトデキストリン中に8%ケトプロフェンを含む粒子350 mgを上記のように作製し、20匹のSprague Dawleyラットに投与した。8匹のラットそれぞれに吸入により7 mgの粉体を与え、7匹のラットそれぞれに50%エタノールに溶解させた7 mgの粉体を経口で与えた。時点を、0、5、15、30、60、120、240、360 および480分に設定した。t = 0については、4匹の動物を投薬なしで試験した。その後の各時点については、サンプルを3または4匹のラットのいずれかから採取した。各ラットを、4群の各々3または4匹の動物を用いて4時点に対して使用した。動物を以下のように分配した：3匹の動物、経口、5、30、120、360分；4匹の動物、吸入、15、60、240、480分。ケトプロフェン血漿アッセイのために各時点で十分な血液を採取した。血液サンプルを遠心分離し、血漿を回収し、次いで解析のために契約研究室に発送する前に-20で凍結させた。この研究に使用したアッセイは、1.0 mg/mlより低い検出限界を有する。

40

【 0 1 4 6 】

肺経路が最大血漿濃度を達成するために必要な時間を変化させるかどうかを決定するために、ラットに、経口または肺投与のいずれかによりケトプロフェンを投与した。この結果

50

(図9～11)は、肺送達経路が、非常に迅速な取り込みを導き、 $C_{max}$ を10分で生じることを示す。ケトプロフェンの経口用量を受けたラットは、肺経路により投与されたラットについて示されるバイオアベリラビリティの約半分の相対的バイオアベリラビリティとともに、幾分異常な薬物動態学的挙動を示した。ケトプロフェンがヒトモデルにおいて90%経口的に生物利用可能であるというこの結果は予想外であった。しかし、経口投与したラットに関するこの例外は、肺経路により投与したラットについて見られた初期の $C_{max}$ の有意性を無効にするものではない。

【0147】

結果を表8に示す。平均を、標準誤差およびp値とともに計算した。また、この結果を、図9～11にグラフで示す。ここで、図9は両方のデータセットを示し、図10は経口投与の結果を示し、図11は吸入の結果を示す。図9については、 $p < 0.05$ の点を「\*」でマークし、 $p < 0.01$ の点を「\*\*」でマークする。図10および11については、AUC(曲線下面積)を、スムーズな補間を用いて曲線の数的積分により行った。

10

【0148】

$t = 0$ で、全てのラットは、アッセイの検出限界未満のケトプロフェンレベルを示した。 $t = 5$ 分～ $t = 60$ 分まで、吸入したラットは、有意に高い血漿レベルのケトプロフェンを有していた。 $t = 120$ 分および $t = 240$ 分で、2つの群のケトプロフェンの血漿レベルは、統計学的に等価であった。 $t = 360$ 分および $t = 480$ 分で、両方の群に関するケトプロフェンの血漿レベルは、アッセイの検出限界に接近した。

【0149】

吸入したラット対経口投与したラットに関するAUCの比は、約2であった。初期の時点でのケトプロフェンの血漿濃度も同様に統計学的に有意であった。

20

【0150】

吸入させたラットについての $C_{max}$ は<15分に明白に生じ、経口投与したラットについての $C_{max}$ は15～60分に生じた。この群に関する大きな標準誤差および相対的に低い血漿レベルのために、 $C_{max}$ に必要とされる時間を正確に決定することはできない。

【0151】

肺投与は、経口投与( $t = 15 \sim 60$ 分)に比べて非常に迅速(<15分)に起こる $C_{max}$ を生じた。

30

【0152】

吸入させたラットは、経口投与したラットに比べてより高いバイオアベリラビリティを示した。これは、以前の研究が経口投与、皮下投与または直腸投与した場合、ヒトにおいて一貫して高い(>90%)バイオアベリラビリティを有するケトプロフェンを示していることから予測できない。経口により送達されるケトプロフェンの薬学動態学的挙動は周知であるので、経口投与群についてここで見られた異例の結果は、吸入群について見られた結果を無効にするものではない。

【0153】

【表8】

表 8

時間分	経口投薬平均 (ug/ml)	群標準偏差	肺平均(ug/ml)	投薬群標準偏差	P 値
0	1.0	N/A	1.0	N/A	
5	1.7	0.75	9.6	1.27	0.0003
15	2.1	0.76	7.6	0.28	0.0000
30	1.9	0.12	5.5	0.76	0.0012
60	2.0	0.13	4.5	0.60	0.0002
120	1.7	0.31	2.4	0.44	0.0929
240	1.4	0.05	1.8	0.63	0.2554
360	1.0	0.06	1.8	0.35	0.0224
480	1.0	0.00	1.3	0.47	0.2174

経口および肺の群由来のケトプロフェンの平均血漿レベル

10

20

30

40

50

## 【0154】

## 実施例 5

以下の実験方法および器具を使用して、L - ドパを含有し、かつ肺送達に適切な粒子の物理的特徴を測定した。

## 【0155】

空気力学的直径を、標準的な手順 (Alkermes SOP 番号 MS - 034 - 005) に従って API AeroDisperser および Aerosizer (TSI, Inc., St. Paul, MN) を使用して解析した。サンプル粉末を AeroDisperser に導入して分散し、次いで Aerosizer のノズルを介して加速した。直接飛行時間測定を、Aerosizer 中の各粒子について行った。この直接飛行時間測定は、粒子の慣性に依存する。次いで、飛行時間分布を、Stokes の法則に基づく動力平衡を用いて質量ベースの空気力学的粒子サイズ分布に書き換えた。

## 【0156】

幾何学的直径をレーザー回折技術を用いて測定した (Alkermes SOP 番号 MS - 021 - 005)。この器具は、HELOS 回折計および RODOS 分散器 (Sympatec, Inc., Princeton, NJ) からなる。RODOS 分散器は、粒子のサンプルに入圧空の調節器圧力によって制御された剪断力を働かせる。分散した粒子は、レーザービームを通り抜け、その場合、生じる回折光パターンが一連の検出器によって収集される。次いで、全体回折パターンを、より小さい粒子がより大きな角で光を回折するこれに基づいて Fraunhofer 回折モデルを用いて体積ベース粒子サイズ分布に書き換える。

## 【0157】

吸入器デバイスから分散された粉末の空気力学的特性を、2 - 段階 Mk II Anderson Cascade Impactor (Anderson Instruments, Inc., Smyrna, GA) を用いて評価した。この装置は、空気力学的直径に基づいてエアロゾル粒子を分離する 2 段階からなる。各段階で、エアロゾル流れは、一連のノズルを通過し、付随の埋状プレートに衝突する。十分な小さな慣性を有する粒子は、エアロゾル流れとともに次の段階へ続くが、残存粒子はプレートに衝突する。各連続段階で、エアロゾルは、より高い速度でノズルを通過し、空気力学的により小さい粒子は、プ



レートに収集される。エアロゾルが最終段階を通過した後、フィルターは、残存する最も小さい粒子を収集する。

【0158】

乾燥粉末中の薬物の負荷を測定する前に、この薬物を、粉末中の賦形剤から初めに分離しなければならなかった。L-ドパを賦形剤DPPCから分離する抽出技術を開発した。初めに、粒子を50%クロロホルム/50%メタノールに溶解した。不溶性L-ドパをペレット化し、同じ溶媒系を用いて洗浄し、次いで0.5M塩酸に可溶化した。DPPCをL-ドパに加えて、回収率を測定した。サンプルを分析のために逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に注入した。

【0159】

分離を、Waters Symmetry C18 5 μm カラム(150 mm × 4.6 mm ID)を用いて達成した。このカラムを30 で維持し、サンプルを25 で維持した。注入体積は10 μL であった。移動相を、2.5%メタノールおよび97.5%水溶液(10.5 g/L クエン酸、20 mg/L EDTA、20 mg/L 1-オクタンスルホン酸ナトリウム塩一水和物)から調製した。移動相を、攪拌プレート上で継続的に攪拌し、Waters インライン脱気システムを介して脱気した。L-ドパをアイソクラチック(isocratic)条件下で溶出した。検出を紫外線検出器セットを用いて波長245 nm で実施した。

【0160】

L-ドパの平均単回経口用量は、一般的に100 ~ 150 mg の範囲なので、実験を、高負荷のL-ドパを含有する吸入に適切な粒子を調製するために行った。20%および40% L-ドパ負荷の製剤を研究した。カルビドパ(L-ドパと共に与えられて末梢脱カルボキシ化を妨げるデカルボキシラーゼインヒビター)をまた、いくつかの製剤中に4:1の重量/重量(w/w)比で含有させた。L-ドパおよびL-ドパとカルビドパの組み合わせを、DPPC製剤と共に首尾よく噴霧した。最適製剤は、L-ドパおよび/またはカルビドパ、20%(w/w)クエン酸ナトリウム、ならびに10%(w/w)塩化カルシウム、ならびに残りはジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)からなった。

【0161】

製剤の詳細および得られた粒子の物理的特性を表9にまとめる。空気力学的サイズまたは質量メジアン空気力学的直径(MMAD)をAerosizerを用いて測定し、幾何学的サイズまたは体積メジアン幾何学的直径(VMGD)をレーザー回折を用いて測定し、微細粒子画分(FPF)を2-段階Andersen Cascade Impactorを用いて測定した。図12および表9のVMGD比によって示すように、粉末はフロー速度独立であった。走査型電子顕微鏡写真撮影法を、粒子を観察するために使用した。

【0162】

【表9】

表9

負荷(%)/ID	収率(%)	2bar での VMGD(μm)	VMGD 比 0.5/4.0bar	MMAD (μm)	FPF(%) 5.6/3.4
L-ドパ / カル ビドパ					
20/0	>40	9.9	NA	2.7	NA
40/0	>40	8.0	1.2	3.3	42/17
20/5	42	10	1.6	3.1	64/38
40/10	>20	7.4	1.6	3.8	40/14

10

20

30

40

50

## 【0163】

L - ドパ完全性は、製剤化および噴霧乾燥プロセスを介して保護されると考えられた。L - ドパをL - ドパ粉末から抽出し、逆相HPLCによって分析した。不純物はL - ドパ粉末中に検出されなかった(図13A)；1~2分あたりに溶出された初期ピークは、図13Bからわかり得るようにL - ドパを含有しないブランクサンプルである溶媒に起因する。粒子から回収されたL - ドパの純度は、20%および40%負荷粒子についてそれぞれ99.8%および99.9%であった。

## 【0164】

粉末中のL - ドパの負荷(重量%)を測定するために、初めに、L - ドパを製剤中の賦形剤から分離し、次いで逆相HPLCによって分析した。粉末からのL - ドパ回収率および最終負荷計算の結果を表10に与える。抽出回収率および負荷測定は共に、良好であった。測定された粉末中のL - ドパの実際の重量%は、理論上の薬物負荷の約87%であった。

10

## 【0165】

## 【表10】

表10

粉末製剤	抽出回収率(%)	実際の負荷(%)
20/0	100±4.5	17.3±0.2
40/0	101±2.8	35.0±5.4

20

## 【0166】

## 実施例6

L - ドパの血漿レベルの測定を、IV注射、経口胃管栄養法、または肺への吸入後に行った。カルビドパを一般的に投与して、抹消デカルボキシラーゼ活性を完全に妨げることを確実にする。この実施例において、動物に、L - ドパの投与の1時間前に末梢カルボキシラーゼインヒビターカルビドパの腹腔内(IP)注射(200mg/kg)を与えた。ケタミン麻酔下で、動物を3群に分けた。第一群の動物において、1%メチルセルロースおよび1%アスコルビン酸を含有する生理食塩水にL - ドパ(2mg)を懸濁し、経口胃管栄養法を介して与えた。第二群において、吸入技術をL - ドパを含有する粒子(20%負荷密度)の肺投与のために使用した。喉頭鏡を使用して、ラットの喉頭蓋を視覚化し、鈍先端(blunt-tip)デバイス(PennCentury Insufflation粉末送達デバイス)を気道に挿入した。装着シリンジからの空気(3cc)のボラスを使用して、予め充填した粉末をデバイスのチャンバから動物の肺へ送達した。合計10mgの粉末(2mg L - ドパ)を送達した。第三群において、予め配置した大腿部カテーテルを使用して、L - ドパ(2mg)のボラス(2~3秒)を送達した。血液サンプル(200µL)を以下の時点で大腿部カテーテルを用いて各動物から抜き取った：0(L - ドパ投与の直前)、L - ドパ投与後2、5、15、30、60、120、および240分。全てのサンプルをHPLCを用いてL - ドパ測定のために処理した。

30

40

## 【0167】

記載の手順を使用した薬物動態学研究の結果を図14Aおよび14Bに示す。L - ドパの肺送達と経口投与の比較の結果を図14Aに示す。吸入後、L - ドパのピーク血漿レベルは最も早い測定時点(2分)で見られ、投与の15分以内に減少を始めたが、経口投与と比較して120分までの間上昇したままであった。対照的に、L - ドパの経口投与は血漿L - ドパレベルにおいてより漸増を生じた。これは投与後15~30分でピークに達し、次いで次の1~2時間にわたって徐々に減少した。

## 【0168】

静脈内、経口および肺送達をまた比較した。結果を図14Bに示す。このパネルは、図

50

14A で示したのと同じデータにIV投与群を追加したものを示し、これにより、全ての3つの投与経路（肺、経口、およびIV）後に得られた血漿L-ドパレベルの直接比較が可能になる。データを平均 $\pm$ SEM  $\mu$ g L-ドパ/mL血液として示す。L-ドパの血漿レベルは、静脈内（IV）投与後、速やかに増加した。L-ドパの最も高いレベルは、2分で見られ、その後速やかに減少した。

【0169】

生物学的利用能を、血中薬物濃度時間曲線下面積（AUC）計算を実施することによって評価した。研究の全時間経過にわたって（0～240分）、肺L-ドパの相対的生物学的利用能（IVとの比較）は、約75%であり、経口L-ドパについての比較では33%であった。投与15分後および60分後での肺L-ドパの相対的生物学的利用能は、それぞれ38%および62%であり、一方、経口L-ドパの相対的生物学的利用能は、それぞれ9%および24%であった。

【0170】

実施例7

L-ドパを与えられたラットの薬物動態学的評価をまた実施した。ラットに、神経毒6-OHDA（脳においてドーパミンニューロンに特異的）の片側注射を内側前脳束に与えた。次いで、ラットをスクリーニングして、成功した線条体ドーパミン欠損を標準的なアポモルフィン誘導回転パラダイムを用いて確かめた。手術2週間後から始め、動物をアポモルフィン誘導回転行動について3週間毎週試験した。この試験のため、動物は、アポモルフィンのIP注射（第一試験では0.25mg/kg および次の2つの試験では0.1mg/kg）を受け、円柱状のプレキシグラスsバケットに配置した。各360度回転を、30分間計数し、>200回転/30分を示す動物（12/30障害ラット）のみを行動試験に使用した。

【0171】

障害ラットを、L-ドパ投与後にいくつかの運動課題に挑戦させた。研究（位置課題、踏み張り課題、無運動）からのデータは、経口送達を上回る肺送達の利点をさらに強調した。

【0172】

1つの試験において、アポモルフィンチャレンジを通過した動物を、「位置課題」を用いて試験した。各試験日の前に、動物に末梢デカルボキシラーゼインヒビターカルビドパのIP注射（200mg/kg）を与えた。次いで、動物に経口L-ドパ（0、20または30mg/kg）または肺L-ドパ（0、0.5、1.0または2.0mgのL-ドパ）を与え、15、30、60および120分後に試験した。L-ドパの経口送達および肺送達を用いた試験の間、各動物に無作為化した様式で全ての可能な薬物組み合わせを与えた。

【0173】

薬力学「位置課題」は、感覚刺激に応答して直接的な前肢運動を動物にさせることを要した。ラットを、その肢を補助なしでつるす（hanging）ように保持した。次いで、ラットの体がテーブルの縁に平行になるようにこのラットをテーブルの端に上げた。各ラットに各前肢での10回の継続的な試行を与え、ラットがその前肢をテーブルの上に置いた総回数を記録した。

【0174】

「位置課題」試験からの結果を図15A および15B に示す。ベースライン（t=0；L-ドパ投与の直前）では、動物は、障害のない肢でこの課題をほぼ完全に行い、9/10よりも多く正確な応答を行った。対照的に、動物は、障害のある肢で同じ課題を行う能力においては顕著に欠陥を示し、10回の試行にわたっておおよそ1回の正確な応答を行った。

【0175】

経口L-ドパ（図15A）は、障害のある肢での動作において用量関連性改善を生じた。試験した最も高い用量（30mg/kg）では、動作は生理食塩水対照と比べて30

分以内に改善され、薬物投与後の1～2時間の間にピークに達した。より低い用量(20 mg/kg)もまた、60分に最大効果、およびその後の安定な動作をともなってわずかに動作を改善した。生理食塩水対照の投与後に変化は見られなかった。

【0176】

経口投与とは対照的に、「位置課題」における動作は、図15Bからわかるように、L-ドパの肺送達後に速やかに改善した。試験した最も高い用量では、10分以内に有意な改善が起こり、15～30分以内(経口投与での1～2時間とは対照的に)に最大効果(benefit)が観察された。これらの効果は用量関連性であり、有意な改善が0.5mgという低い用量のL-ドパで見られた。経口送達で示された回復と比べて、肺経路を用いた場合、顕著により低い総用量で行動改善が見られた。例えば、経口で与えた30mg/kgのL-ドパでの回復の程度は、肺経路で与えた1mgのL-ドパで見られた回復と同等であった(動物の体重が約300gであると仮定すると、1mgの肺L-ドパは約3mg/kgと等価であることに留意)。従って、L-ドパ用量が体重により標準化された場合、これは等価な有効性を生じるのに必要な薬物においてほぼ10倍の差を示した。最終的に、2つの送達経路を用いた行動改善の持続は、同等であった。

10

【0177】

踏ん張り課題の結果を図16Aおよび16Bに示す。この試験は、上記の「位置課題」試験と同一の動物を使用し、同時に行った。ラットを、滑らかなステンレススチール表面に配置し、約20cm/秒で側方に90cm穏やかに押した。ラットが移動した側の前肢でラットが要したステップ数を記録した。各試行は、それぞれの方向にラットを2回移動させることを含んだ。

20

【0178】

この動物は、図16Aに示すように、障害のある前肢でこの課題を実行する能力において深い障害を示した(障害のない前肢で約7応答と比較して約3応答した)。さらに、経口投与は、用量関連様式で、この課題に対する動作を改善した。30mg/kgの投与(約10mgのL-ドパ)は、30分以内に行動を改善した。最大の効果は、60分以内に見られ、その後安定なままであった。より低用量の経口L-ドパ(20mg/kgまたは約7mgのL-ドパ)は、行動をわずかに改善した。さらに、生理食塩水対照の投与は、行動に影響を及ぼさなかった。

【0179】

経口投与とは対照的に、L-ドパの肺投与後、この課題に対する行動は、図16Bに示すように、速やかに改善した。有意な改善は、10分以内に見られ、15～30分以内(経口投与での30～60分とは対照的に)最大効果が観察された。これらの効果は用量相関であり、中程度ではあるが統計的に有意な改善が、0.5mg(約1.5mg/kgと等価)の低さでさえ見られた。他の機能試験に関して、肺L-ドパ後に達成された動作改善は、経口送達後の類似の程度の効果を達成するのに必要な用量よりもずっと低い用量で生じる。最終的に、2つの送達経路を使用した動作改善の持続性は、同等であった。

30

【0180】

機能性無運動薬力学研究をまた行った。この結果を図17Aおよび17Bに示す。この試験を、2つの先行実験と同じ動物を使用し、かつ同時に実行した。この課題において、動物を、一方の前肢で立たせ、そしてその片足で移動できるように保持した。ラットが立っている前肢でとるステップ数を、各前肢について30秒試験の間に記録した。

40

【0181】

位置課題および踏ん張り課題で見られたように、この動物は、障害を有する肢でこの無運動課題を実行する能力において深い障害を示した。この動物は、正常な肢で約17ステップするが、障害を有する肢ではこの数の半分よりも少ないステップであった(範囲=0～10ステップ)。経口投与(図17A)は、用量相関様式でこの課題に対する行動を改善した。30mg/kgの投与(約10mg L-ドパ)は、30分以内に行動を改善し、最大の効果は、60分以内に見られた。より低用量の経口L-ドパ(20mg/kg

50

または約 6 . 8 m g の L - ドパ) は、同じパターンの回復を生じたが、改善の絶対的な程度は、より高用量の L - ドパで見られた改善よりもわずかに少なかった。行動は、両用量の投与後 6 0 ~ 1 2 0 分の間、安定なままであった。生理食塩水対照の投与は、行動に影響を及ぼさなかった。

#### 【 0 1 8 2 】

経口投与とは対照的に、L - ドパの肺投与後、この課題に対する行動は、図 1 7 B に示すように、速やかに改善した。有意な改善は 1 0 分以内に見られ、1 5 ~ 3 0 分以内に ( 経口投与での 6 0 分とは対照的に ) 最大効果が観察された。これらの効果は、1 . 0 m g 程度の低さで見られる用量相関の統計的に有意な (  $p < 0 . 0 5$  ) 改善であった。他の機能試験に関して、肺 L - ドパ後に達成された動作改善は、経口送達後の類似の程度の効果を達成するのに必要な用量よりもずっと低い用量で生じた。最終的に、2 つの送達経路を使用した動作改善の持続性は、同等であった。

10

#### 【 0 1 8 3 】

動物をまた、脳におけるドーパミン活性の感受性の高いかつ信頼性のある測定であることが知られる標準的な薬学的回転試験で試験した。この試験について、動物に、経口 L - ドパ ( 3 0 m g / k g または総量約 1 0 m g ) あるいは肺 L - ドパ ( 総量 2 m g ) のいずれかを与えた。これらの用量をこの試験のために選択した。なぜなら、これらの用量は、以前の機能試験において最大の効力を生じることが示された L - ドパの用量を示すからである。投薬後、動物を、円筒プレキシグラスバケットへ配置した。各 3 6 0 ° 回転を計数し、1 2 0 分試験期間にわたって 5 つの精密ビンヘグループ分けした。動物をまた、カルビドパで予め処置された、および処置されていない場合の回転動作について試験した。

20

#### 【 0 1 8 4 】

これらの研究に使用した全ての動物に、6 - O H D A の一側性注射 ( u n i l a t e r a l i n j e c t i o n ) を与えた。ドーパミン消耗が一側性であるので、注射されていない側は、インタクトなままであり、さらにドーパミン活性における変化に応答し得た。これらの動物を、ドーパミンアゴニスト ( すなわち、L - ドパ ) を用いて注射する場合、脳ドーパミン活性は、インタクトな側で優先的に刺激された。これは、旋回動作または回転動作として現れる運動活性の非対称な刺激を生じた。回転の開始および数は、時間経過および増加したドーパミン活性の程度の両方の指標を提供した。

30

#### 【 0 1 8 5 】

この結果を図 1 8 に示す。L - ドパの経口投与は、L - ドパ投与後、最初の 1 0 ~ 1 5 分の間は中程度の著しい右回りの回転動作を生じた ( < 5 回転 / 動物 ) 。次の 2 0 分の間、回転の数は、著しく増加し、L - ドパ約 3 0 分後でピークレベルを生じ、これにより、脳のインタクトな線条においてドーパミン活性が増加したことを示した。次の 9 0 分の間、回転の数は、徐々に減少したが、この減少は、ピークレベルと比較して統計的な有意性 (  $p > 0 . 0 5$  ) に到達しなかった。

#### 【 0 1 8 6 】

経口投与とは対照的に、L - ドパの肺送達は、速やかに回転動作を増加し、これにより、インタクトな線条における L - ドパのドーパミンへのずっと速やかな変換を示した。この群における回転は、最初の 1 0 ~ 1 5 分以内の経口送達によって生じた回転の 3 倍より大きかった。回転の数は、わずかに増加し、2 5 ~ 3 0 分でピークに達し、その後も比較的安定なままであった。経口送達と比較して回転が増加する傾向は、投薬 1 2 0 分後に見られるが、統計的な有意性 (  $p > 0 . 0 5$  ) に到達しなかった。回転動作は、カルビドパでの前処置を受けていない動物においては事実上、消えた ( データは示さない ) 。

40

#### 【 0 1 8 7 】

##### 実施例 8

肺対経口ベンゾジアゼピン型薬物であるアルプラゾラムの薬学的影響を、抗不安薬の薬物作用の標準的な全臨床試験を使用して評価した。この試験において、齧歯類において十分な特徴付けられた発作を生じることが公知の化学痙攣薬ペンチレンテトラゾール ( P Z

50

T) をラットに投与した。この試験を広範囲のベンゾジアゼピンに対するその感受性および P Z T 誘導痙攣をブロックする際のベンゾジアゼピンの相対潜在能力がヒトにおける抗不安効果の程度と類似であると考えられる事実に基づいて選択した。アルプラゾラムが P Z T 誘導痙攣をブロックする能力を、アルプラゾラムの薬力学的効果の指標として使用した。

#### 【0188】

アルプラゾラムの抗不安活性の測定を、経口胃管栄養法またはラットの肺への直接吸入の後に行った。アルプラゾラム (Sigma, St. Louis, MO) を、10% アルプラゾラム、20% クエン酸ナトリウム、10% 塩化カルシウムおよび 60% DPPC を含有する空気力学的に軽い粒子を介して投与した。経口送達のため、アルプラゾラムを薄い (light) コーンシロップに懸濁し、胃管栄養法を介して投与した。肺送達のため、吸入技術を使用した。動物をイソフルラン (1~2%) を用いて簡単に麻酔し、喉頭鏡を使用して、喉頭蓋を視覚化し、鈍先端デバイス (PennCentury Insufflation 粉末送達デバイス) を気道に挿入した。装着シリンジからの空気 (3cc) のボラスを使用して、予め充填した粉末をデバイスのチャンバから動物の肺へ送達した。肺送達用の用量は、0 (20% クエン酸ナトリウム、10% 塩化カルシウムおよび 70% DPPC を含有するブランク粒子)、0.088、0.175、または 0.35 mg の総アルプラゾラムであり、経口用の用量は、0、0.088、0.175、0.35、0.70、1.75、または 3.50 mg の総アルプラゾラムであった。これらの用量を、有効な経口用量と無効な経口用量の範囲を包含するために選択した。従って、肺送達の任意の潜在的な利益を、アルプラゾラムに対する経口用量応答曲線と直接比較し得た。

10

20

#### 【0189】

経口および肺送達の両者について、アルプラゾラムを P Z T (Sigma, St. Louis, MO から入手) (60 mg/kg を i.p で与える) の 10 または 30 分前のいずれかで投与した。アルプラゾラムとイソフルランとの間の潜在的相互作用についての対照のため、経口アルプラゾラムを与えた全ての動物にまた、上記投薬直後にイソフルランを与えた。全ての動物について、痙攣の回数ならびに痙攣開始までの時間および痙攣持続の時間を P Z T の投与後 45 分間記録した。痙攣活性を示さない任意の動物に痙攣開始の最大可能時間 (45 分) および痙攣持続時間の最小可能時間 (0 秒) を与えた。

30

#### 【0190】

アルプラゾラムの肺送達は、表 11 に示すように、痙攣の発生の速やかなかつ強力な減少を生じた。80% の対照動物 (ブランク粒子) は痙攣を示し、肺アルプラゾラムは、P Z T 10 分前投与する場合、痙攣を示す動物の数において強力なかつ用量関連性の減少を生じた。0.088 mg ほどの低いアルプラゾラム用量では、たった 33% の動物が痙攣を有した。0.35 mg アルプラゾラムまでのさらなる用量段階的拡大では、痙攣活性を事実上消し、たった 13% の動物が痙攣を示した。

#### 【0191】

肺アルプラゾラムの速やかな強力な効果とは対照的に、経口アルプラゾラムの効果は、遅延した (表 11)。P Z T 30 分前に与えた場合、経口アルプラゾラムは痙攣において用量関連減少を生じた。最も高い用量 (0.35 mg) 試験後、27% の動物のみが痙攣を有したが、このアルプラゾラムの同じ用量では、P Z T のたった 10 分前に投与した場合、無効であった (すなわち、肺経路によって投与した場合の最大に有効な用量)。これらの研究はまた、P Z T の 10 分前に与えた場合、肺送達と同等の痙攣抑制を達成するためにはアルプラゾラムの経口用量の約 10 倍を必要とすることを示した。アルプラゾラムを含有する 0.35 mg の粒子を与えられた動物のうち 13% のみが痙攣を有したが、この効果を生じるために必要な経口用量は、3.50 mg であった。

40

#### 【0192】

経口送達以上の肺送達の利益はまた、痙攣開始時間を試験した場合に、明白であった (表 11 および図 19A)。経口アルプラゾラムの効果はまた、肺投与と比較して遅延した

50

。上記に示したように、経口送達は、アルプラゾラムがP Z T の前30分に与えられる場合に対して10分与えられる場合に、著しく有効性が少なかった。対照的に、肺アルプラゾラムの全ての用量は、P Z T のたった10分前に与える場合も速やかなかつ強力な効果を生じた。肺送達の効果は、より速やかなだけではなく、有効な肺用量は、有効な経口用量よりも著しく低かった。例えば、アルプラゾラム(0.35mg)と同等な用量が経口および肺系路の両方によってP Z T の10分前に投与される場合、肺投与は、ほぼ最大(>42分)の痙攣開始時間を生じた。しかし、アルプラゾラムの同じ用量の経口投与は、対照動物と比較して痙攣開始時間までの潜伏を増加しなかった。事実、経口アルプラゾラムは、用量を1.75mgに上昇するまで有意に痙攣開始までの時間を増加せず、肺送達で得られた効果と同等な効果は、肺用量よりも10倍高い経口用量を必要とした(0.35対3.50mg)。

#### 【0193】

類似の結果がまた、痙攣の持続へのアルプラゾラム投与の経路の効果を定量する場合に、観察された(表11および図19B)。肺投与は、より速やかな効果を働かせ、また実質的に経口アルプラゾラムと比較して少ない総薬物を必要とした。また、経口送達は、アルプラゾラムがP Z T の10分前に与えられる場合、30分前に与えられる場合と比較して痙攣の持続を減少する際に著しく効果が少なかった。さらに、P Z T の10分前に送達される場合、最大有効経口用量は、3.50mgのアルプラゾラムであった。対照的に、たった0.088mgのアルプラゾラム(最大有効経口用量よりもほぼ40倍低い)の肺送達が痙攣持続時間において同等の減少を生じた。

#### 【0194】

経時分析は、アルプラゾラムとP Z T との間隔が増加する場合、経口アルプラゾラム以上の肺アルプラゾラムの相対的な利点は減少するが、肺送達は経口送達と同様の効果のままであることを示した。一方、アルプラゾラム処置とP Z T 処置との間の合間が10から30分に増加する場合、経口アルプラゾラムは、だんだんより有効になるが、肺送達の効果は、同じ期間を通して相対的に一定なままであった。事実、比較可能なアルプラゾラムの経口用量および肺用量がP Z T の30分前に送達される場合、痙攣活性における差は見られなかった。痙攣がより少なくなる傾向が肺送達で見られるが、これらの差は、中程度であり、統計的な有意性(表11B;  $p > 0.05$ )に到達しなかった。さらに、痙攣開始までの時間とその痙攣の持続を比較する場合、統計的に有意な差をいずれの経口用量と肺用量との間にも観察しなかった(図20Aおよび11B)。

#### 【0195】

図21Aおよび21Bは、肺アルプラゾラムの効果はアルプラゾラム処置とP Z T 処置間の時間が増加する場合、相対的に一定なままであることをさらに示す。重要なことであるが、結果の詳細な分析は、アルプラゾラムとP Z T との間隔が最小に維持される場合、アルプラゾラムが適度により有効であることを示した。試験した各用量で、アルプラゾラムがP Z T の10分前に送達された場合、30分前と比較してより少ない動物が痙攣を有した(この効果は統計的な有意性( $p > 0.05$ )に達しなかったが)。アルプラゾラムとP Z T との間の密接な時間的關係を維持する利益はまた、痙攣開始までの時間および痙攣活動の持続を試験する場合に現れ始めていた。差はより高用量のアルプラゾラム(0.175および0.35mg)では見られなかったが、最も低用量のアルプラゾラムをP Z T の10分前に与えられた動物は、P Z T の30分前に処置された動物と比較して痙攣開始に対する時間の有意な増加、および痙攣持続時間の有意な減少を示した(図3)。

#### 【0196】

#### 【表11】

表 11  
アルプラゾラムの PZT 誘導痙攣に対する効果

経路	痙攣を有する動物	痙攣開始までの分	痙攣持続時間 (秒)
<u>肺</u>			
PZT の 10 分前			
ブランク	12/15 (80%)	11.72 (4.63)	83.0 (26.04)
0.088mg	5/15 (33%)	36.71 (3.93)	7.0 (3.53)
0.175mg	3/15 (20%)	38.61 (3.81)	8.0 (4.3)
0.35mg	2/15 (13%)	42.28 (1.98)	4.0 (2.60)
PZT の 30 分前			
ブランク	15/15 (100%)	9.58 (2.25)	120.13 (49.33)
0.088mg	9/15 (60%)	18.47 (5.50)	82.67 (33.0)
0.175mg	5/15 (33%)	34.05 (4.20)	16.07 (6.89)
0.35mg	2/15 (13%)	41.98 (2.18)	2.69 (1.90)
<u>経口</u>			
PZT の 10 分前			
0.35mg	13/15 (87%)	11.49 (3.80)	88.0 (49.22)
0.70mg	13/15 (87%)	9.24 (3.93)	62.07 (14.58)
1.75mg	7/15 (47%)	29.03 (4.41)	14.47 (4.04)
3.50mg	2/14 (14%)	43.37 (1.52)	5.40 (3.47)
PZT の 30 分前			
0mg	13/15 (87%)	8.75 (3.95)	96.0 (26.08)
0.088mg	11/15 (73%)	18.38 (4.55)	46.0 (14.48)
0.175mg	7/15 (47%)	33.10 (4.07)	15.0 (6.75)
0.35mg	4/15 (27%)	37.58 (3.50)	19.0 (12.36)

注：痙攣開始までの時間および痙攣持続時間について示された全てのデータは、平均±SEMとして表される。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 7 】

本発明は、その好ましい実施態様を参照して、詳細に示され、そして記載されているが、添付の特許請求の範囲によって包含される本発明の範囲から逸脱せずに、形態および詳細において種々の変化がなされ得ることは、当業者によって理解される。

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】

図 1 A は、経口胃管栄養投与または肺への直接投与後のラットにおける L - ドパの血中レベル（質量分析計で測定）のプロットを示す図である。図 1 B は、経口胃管栄養投与または肺への直接投与後のラットにおける L - ドパの血中レベル（HPLCで測定）のプロットを示す図である。

【 図 2 】

図 2 A は、経口送達または肺への直接送達後のラットにおける血中 L - ドパレベルのプロットを示す図である。図 2 B は、L - ドパの経口送達または肺への直接送達後のラットにおける線条体ドパミンレベルのプロットを示す図である。



## 【図 3】

図 3 は、経口または肺への直接のいずれかでの  $^{14}\text{C}$ -L-ドパ投与後の  $^{14}\text{C}$  の血中レベルおよび線条体レベルのプロットを示す図である。

## 【図 4】

図 4 は、経口（胃管栄養）、気管切開または人工呼吸器での  $^{14}\text{C}$ -L-ドパ投与後のラットにおける  $^{14}\text{C}$  の血漿レベルのプロットを示す図である。

## 【図 5】

図 5 は、経口（胃管栄養）、気管切開または人工呼吸器での  $^{14}\text{C}$ -L-ドパ投与後のラットにおける脳  $^{14}\text{C}$  レベルのプロットを示す図である。

## 【図 6】

図 6 A は、静脈内（IV）投与および肺系（肺）投与後の脳の領域内における絶対  $^{14}\text{C}$ -カルボプラチンレベルを示す棒グラフである。図 6 B は、静脈内（IV）投与および肺系（肺）投与後の脳の領域内における相対  $^{14}\text{C}$ -カルボプラチンレベルを示す棒グラフである。

10

## 【図 7】

図 7 A は、静脈内（IV）投与または肺系（肺）投与後の動物器官における絶対  $^{14}\text{C}$ -カルボプラチンレベルを示す棒グラフである。図 7 B は、静脈内（IV）投与または肺系（肺）投与後の動物器官における相対  $^{14}\text{C}$ -カルボプラチンレベルを示す。

## 【図 8】

図 8 は、経口または肺系投与（8 mg 投薬量に正規化）後の L-ドパの血漿濃度対時間を示すプロットを示す図である。

20

## 【図 9】

図 9 は、経口群および肺系群についてケトプロフェンの血漿濃度対時間を示すプロットを示す図である。

## 【図 10】

図 10 は、経口群についてケトプロフェンの血漿濃度対時間を示すプロットを示す図である。

## 【図 11】

図 11 は、肺系群についてケトプロフェンの血漿濃度対時間を示す図である。

## 【図 12】

図 12 は、L-ドパを含有する異なる粉末製剤についての R O D O S 曲線を示すプロットを示す図である。

30

## 【図 13】

図 13 A および図 13 B は、ブランク試料（図 13 B）と比較した、粉末（図 13 A）からの L-ドパ回収を示す H P L C クロマトグラムである。

## 【図 14】

図 14 A は、肺系（肺）経路および経口経路後の L-ドパ血漿レベルを示す。図 14 B は、肺系（肺）投与、経口投与および静脈内投与後の L-ドパ血漿レベルを示す図である。

## 【図 15】

図 15 A および図 15 B は、それぞれ、経口（p.o.）L-ドパおよび肺系（肺）L-ドパのパーキンソン病のラットモデルにおける機能的「位置課題」に関する結果を示す図である。

40

## 【図 16】

図 16 A および図 16 B は、それぞれ、パーキンソン病のラットモデルにおける機能的「踏ん張り課題」に関する経口（p.o.）L-ドパおよび肺系（肺）の L-ドパの結果を示す図である。

## 【図 17】

図 17 A および図 17 B は、それぞれ、パーキンソン病のラットモデルにおける機能的無動試験に関する経口（p.o.）L-ドパおよび肺系（肺）の L-ドパの結果を示す図である。

50

【図18】

図18は、パーキンソン病のラットモデルにおける機能的回転に関するL-ドパの経口（p.o.）および肺系（肺）送達の結果を示す図である。

【図19】

図19Aは、PZT投与の10分前でのアルプラゾラムの肺系および経口送達後の発作発生までの時間を示す図である。図19Bは、PZT投与の10分前でのアルプラゾラムの肺系および経口送達後の発作持続時間を示す図である。

【図20】

図20Aは、PZT投与の30分前でのアルプラゾラムの肺系および経口送達後の発作発生までの時間を示す図である。図20Bは、PZT投与の30分前でのアルプラゾラムの肺系および経口送達後の発作持続時間を示す図である。

10

【図21】

図21Aは、PZT投与の10分前および30分前での肺系アルプラゾラムについての発作発生までの時間を示す図である。図21Bは、PZT投与の10分前および30分前での肺系アルプラゾラムについての発作持続時間を示す図である。

【図1】

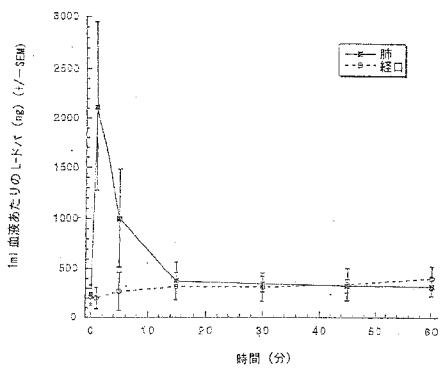


FIG. 1A

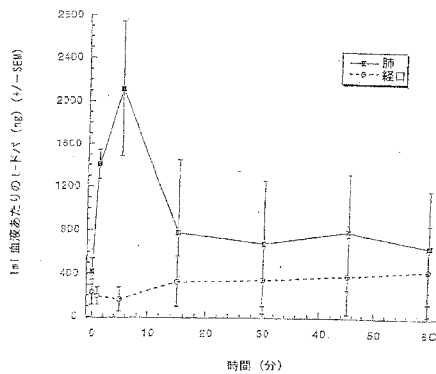


FIG. 1B

【図2】

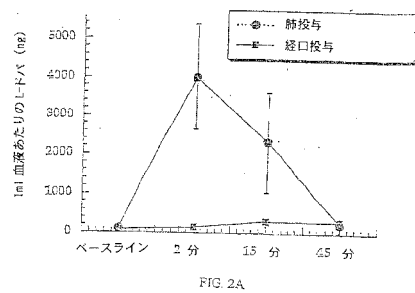


FIG. 2A

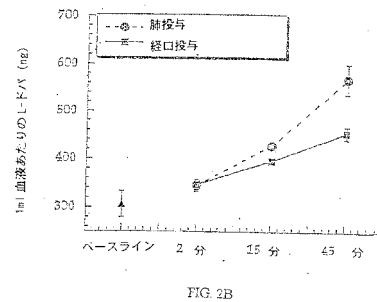


FIG. 2B

【 図 3 】

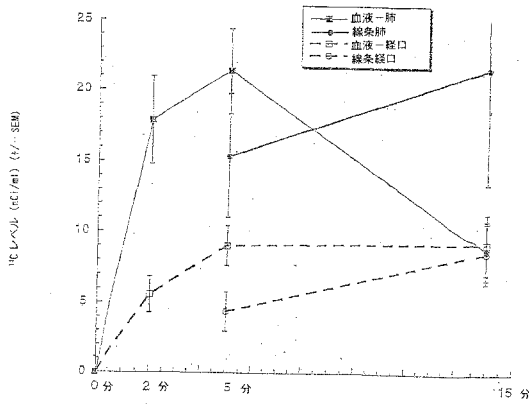


FIG. 3

【 図 4 】

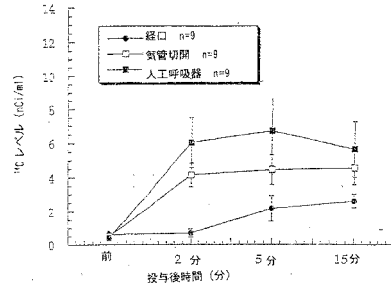


FIG. 4

【 図 5 】

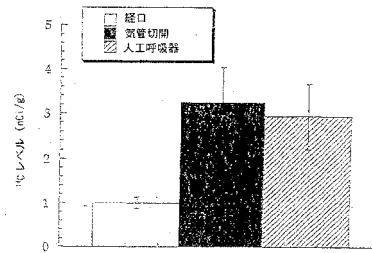


FIG. 5

【 図 6 】

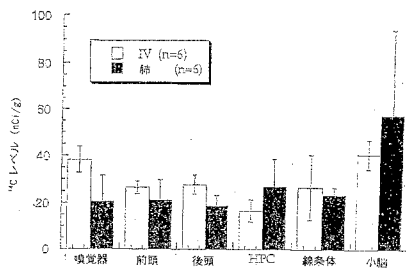


FIG. 6A

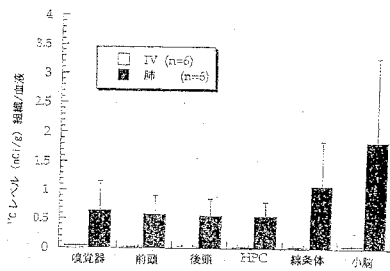


FIG. 6B

【 図 7 】

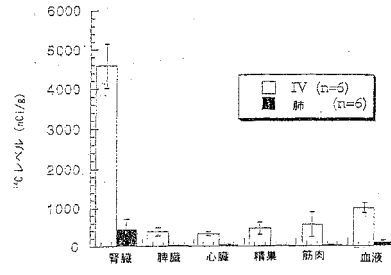


FIG. 7A

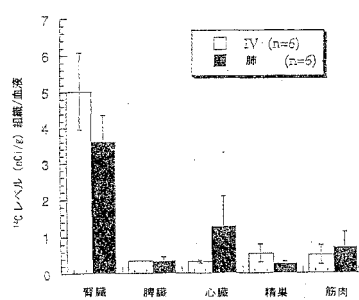


FIG. 7B

【 図 8 】

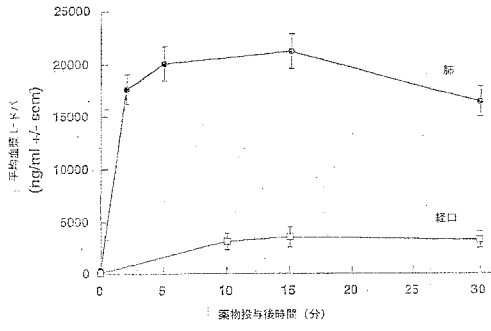


FIG. 8

【 図 9 】

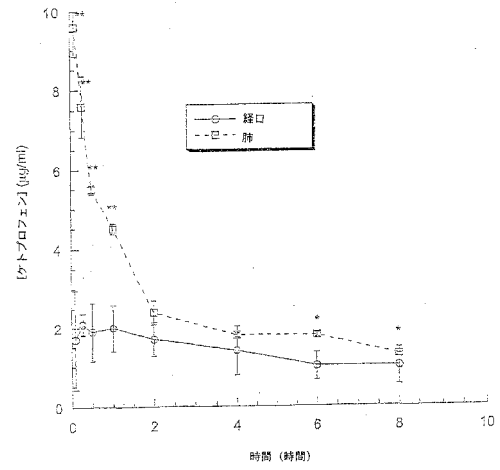


FIG. 9

【 図 10 】

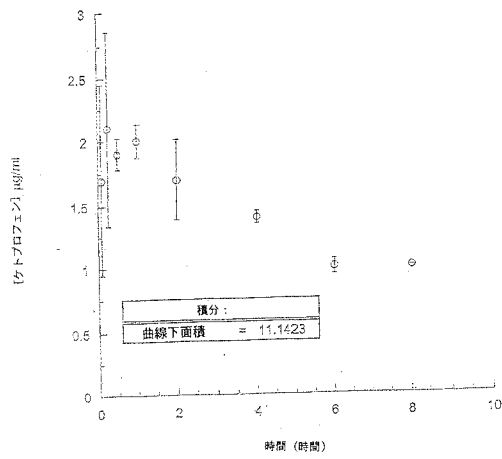


FIG. 10

【 図 11 】

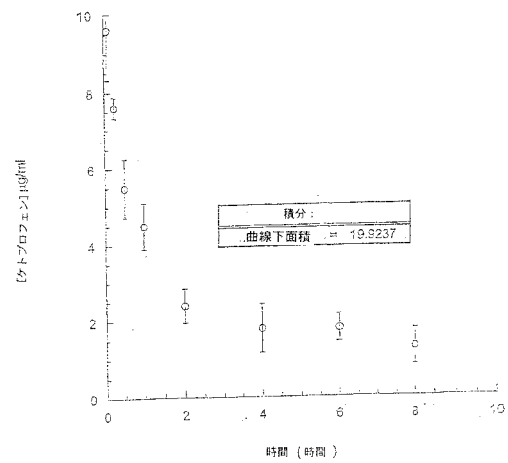


FIG. 11

【 図 12 】

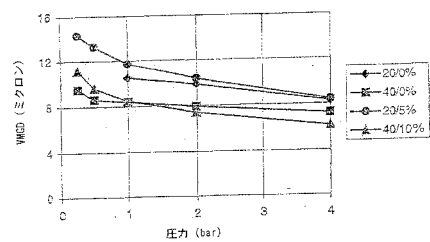


FIG. 12

【 図 1 3 】

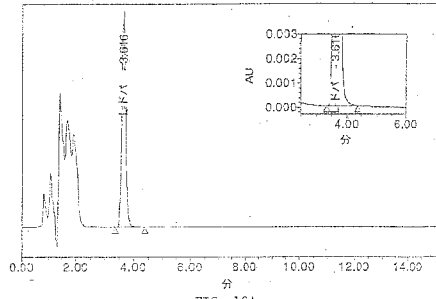


FIG. 13A

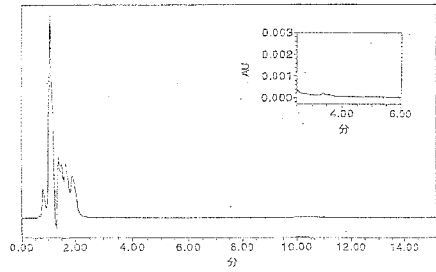


FIG. 13B

【 図 1 4 】

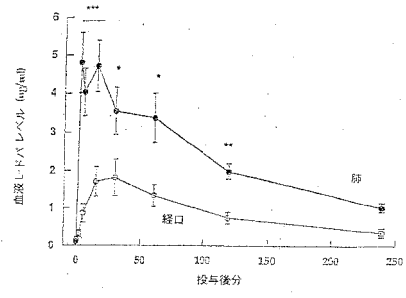


FIG. 14A

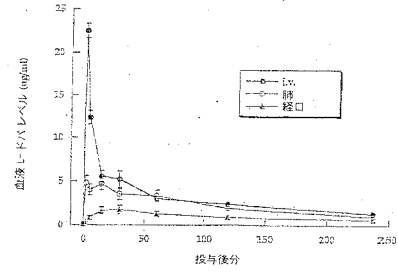


FIG. 14B

【 図 1 5 】

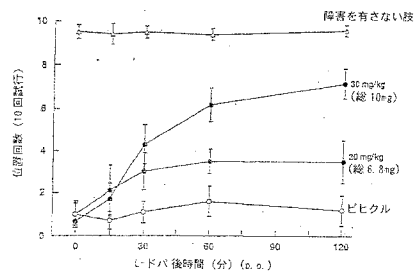


FIG. 15A

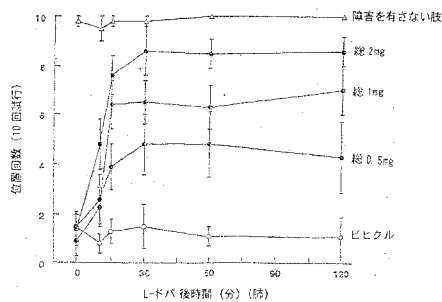


FIG. 15B

【 図 1 6 】

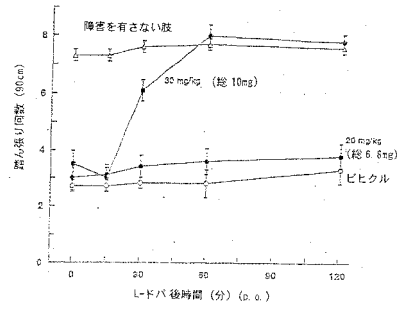


FIG. 16A

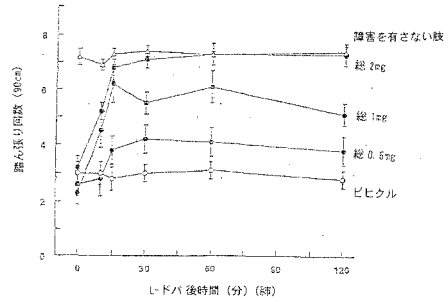


FIG. 16B

【 図 17 】

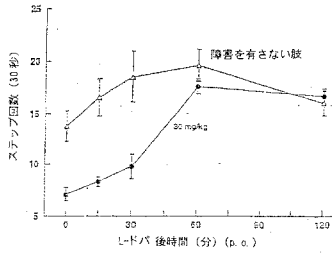


FIG. 17A

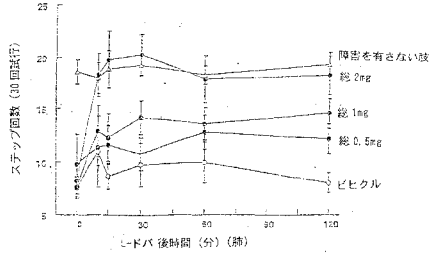


FIG. 17B

【 図 18 】

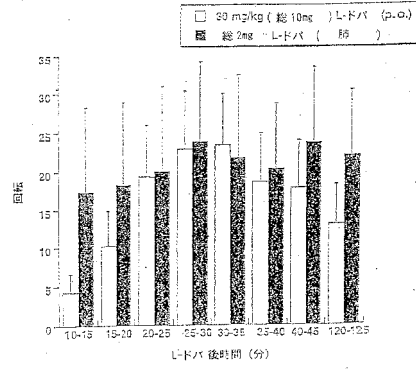
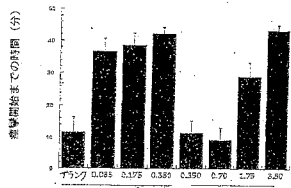


FIG. 18

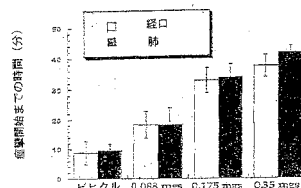
【 図 19 】



アルプラゾラム用量 (mg)

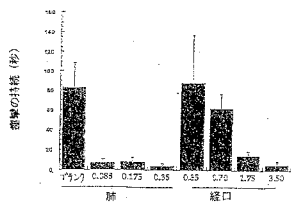
Fig. 19A

【 図 20 】



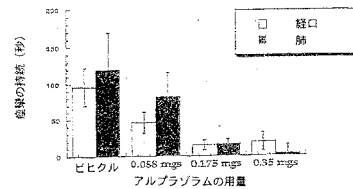
アルプラゾラムの用量

Fig. 20A



アルプラゾラム用量 (mg)

Fig. 19B



アルプラゾラムの用量

Fig. 20B

【 図 2 1 】

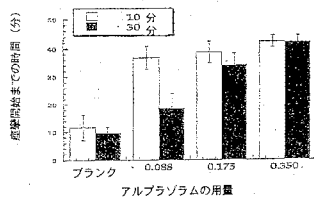


Fig. 21A

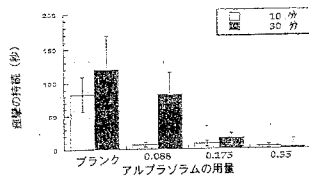


Fig. 21B

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
28 March 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/24158 A2

- (51) International Patent Classification: **A61K 9/00** (US). EMERICH, Dwaine, R. [US/US]; 245 Amington Street, Cranston, RI 02905 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/29311
- (22) International Filing Date: 19 September 2001 (19.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
09/665,252 19 September 2000 (19.09.2000) US  
09/877,734 8 June 2001 (08.06.2001) US
- (63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier applications:  
US 09/877,734 (CON)  
Filed on 8 June 2001 (08.06.2001)  
US 09/665,252 (CON)  
Filed on 19 September 2000 (19.09.2000)
- (71) Applicant (for all designated States except US): **ADVANCED INHALATION RESEARCH, INC.** [US/US]; 840 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139 (US).
- (72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): **BARTUS, Raymond, T.** [US/US]; 89 Fox Run, Sudbury, MA 01776
- (74) Agents: **ELMORE, Carolyn, S.** et al.; Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C., 530 Virginia Road, P.O. Box 9133, Concord, MA 01742-9133 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**  
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/24158 A2

(54) Title: PULMONARY DELIVERY IN TREATING DISORDERS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

(57) Abstract: A method for treating a disorder of the central nervous system includes administering to the respiratory tract of a patient a drug which is delivered to the pulmonary system, for instance to the alveoli or the deep lung. Particles that include the drug can be employed. Preferred particles have a tap density of less than about 0.4 g/cm<sup>3</sup>. In addition to the medicament, the particles can include other materials such as, for example, phospholipids, amino acids, combinations thereof and others. The drug is administered at a dose which is at least about two-fold less than the dose required by oral administration.



PULMONARY DELIVERY IN TREATING DISORDERS OF THE CENTRAL  
NERVOUS SYSTEM

RELATED APPLICATION

This application is a Continuation of U.S. Patent Application No. 09/877,734,  
5 filed on June 8, 2001, which is a Continuation-in-Part of U.S. Patent Application  
No. 09/665,252, filed on September 19, 2000. The entire contents of both these  
applications are incorporated herein by reference.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Parkinson's disease is characterized neuropathologically by degeneration of  
10 dopamine neurons in the basal ganglia and neurologically by debilitating tremors,  
slowness of movement and balance problems. It is estimated that over one million  
people suffer from Parkinson's disease. Nearly all patients receive the dopamine  
precursor levodopa or L-Dopa, often in conjunction with the dopa-decarboxylase  
inhibitor, carbidopa. L-Dopa adequately controls symptoms of Parkinson's disease  
15 in the early stages of the disease. However, it tends to become less effective after a  
period which can vary from several months to several years in the course of the  
disease.

It is believed that the varying effects of L-Dopa in Parkinson's disease  
patients is related, at least in part, to the plasma half life of L-Dopa which tends to be  
20 very short, in the range of 1 to 3 hours, even when co-administered with carbidopa.  
In the early stages of the disease, this factor is mitigated by the dopamine storage

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-2-

capacity of the targeted striatal neurons. L-Dopa is taken up and stored by the neurons and is released over time. However, as the disease progresses, dopaminergic neurons degenerate, resulting in decreased dopamine storage capacity. Accordingly, the positive effects of L-Dopa become increasingly related to fluctuations of plasma levels of L-Dopa. In addition, patients tend to develop problems involving gastric emptying and poor intestinal uptake of L-Dopa. Patients exhibit increasingly marked swings in Parkinson's disease symptoms, ranging from a return to classic Parkinson's disease symptoms, when plasma levels fall, to the so-called dyskinesia, when plasma levels temporarily rise too high following L-Dopa administration.

As the disease progresses, conventional L-Dopa therapy involves increasingly frequent, but lower dosing schedules. Many patients, for example, receive L-Dopa every two to three hours. It is found, however, that even frequent doses of L-Dopa are inadequate in controlling Parkinson's disease symptoms. In addition, they inconvenience the patient and often result in non-compliance.

It is also found that even with as many as six to ten L-Dopa doses a day, plasma L-Dopa levels can still fall dangerously low, and the patient can experience very severe Parkinson's disease symptoms. When this happens, additional L-Dopa is administered as intervention therapy to rapidly increase brain dopamine activity. However, orally administered therapy is associated with an onset period of about 30 to 45 minutes during which the patient suffers unnecessarily. In addition, the combined effects of the intervention therapy, with the regularly scheduled dose can lead to overdosing, which can require hospitalization. For example, subcutaneously administered dopamine receptor agonist (apomorphine), often requiring a peripherally acting dopamine antagonist, for example, domperidone, to control dopamine-induced nausea, is inconvenient and invasive.

Other medical indications involving the central nervous system (CNS) require rapid delivery of a medicament such as but not limited to epilepsy, panic attacks and migraines. For example, about 2 million people in the USA suffer from some form of epilepsy, with the majority receiving at least one of several different anti-seizure medications. The incidence of status epilepticus (the more serious form of epilepsy) is approximately 250,000. A significant number of patients also suffer from so-

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-3-

called "cluster seizures", wherein an initial seizure forewarns that a series of additional seizures will occur within a relatively short time frame. By some reports, 75% of all patients continue to experience seizures despite taking medication chronically. Poor compliance with the prescribed medications is believed to be a significant (albeit not sole) contributing factor. The importance of controlling or minimizing the frequency and intensity of seizures lies in the fact that incidence of seizures has been correlated with neuronal deficits and is believed to cause loss of neurons in the brain.

Despite chronic treatment, as many as 75% of all patients continue to exhibit periodic seizures. The uncontrolled seizures occur in many forms. In the case of "cluster seizures," one seizure serves notice that a cascade has begun which will lead to a series of seizures before the total episode passes. In certain patients, prior to the onset of a severe seizure, some subjective feeling or sign is detected by the patient (defined as an aura). In both instances, an opportunity exists for these patients to significantly reduce the liability of the seizure through "self medication". While many patients are instructed to do so, the drugs currently available to permit effective self medication are limited.

Panic attacks purportedly affect at least about 2.5 million people in this country alone. The disorder is characterized by acute episodes of anxiety, leading to difficult breathing, dizziness, heart palpitations and fear of losing control. The disorder is believed to involve a problem with the sympathetic nervous system (involving an exaggerated arousal response, leading to overstimulation of adrenaline release and/or adrenergic neurons). Current pharmacotherapy combines selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs), or other antidepressant medications, with the concomitant use of benzodiazapines.

A limitation of the pharmacotherapies in current use is the delay in the onset of efficacy at the beginning of treatment. Like treatments for depression, the onset of action of the SSRIs requires weeks rather than days. The resulting requirement for continuous prophylactic treatment can, in turn, lead to significant compliance problems rendering the treatment less effective. Therefore, there is a need for rapid onset therapy at the beginning of treatment to manage the anticipation of the panic

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-4-

attacks, as well as a treatment for aborting any attacks as soon as possible after their occurrence.

A pure vasogenic etiology/pathogenesis for migraine was first proposed in the 1930s; by the 1980s, this was replaced by a neurogenic etiology/pathogenesis, which temporarily won favor among migraine investigators. However, it is now generally recognized that both vasogenic and neurogenic components are involved, interacting as a positive feedback system, with each continuously triggering the other. The major neurotransmitters implicated include serotonin (the site of action of the triptans), substance P (traditionally associated with mediating pain), histamine (traditionally associated with inflammation) and dopamine. The major pathology associated with migraine attacks include an inflammation of the dura, an increase in diameter of meningeal vessels and supersensitivity of the trigeminal cranial nerve, including the branches that enervate the meningeal vessels. The triptans are believed to be effective because they affect both the neural and vascular components of the migraine pathogenic cascade. Migraines include Classic and Common Migraines, Cluster Headaches and Tension Headaches.

Initial studies with sumatriptan showed that, when administered intravenously (IV), a 90% efficacy rate was achieved. However, the efficiency rate is only approximately 60% with the oral form (versus 30% for placebo). The nasal form has proven to be highly variable, requiring training and skill on the part of the patient, which some of the patients do not seem to master. The treatment also induces a bad taste in the mouth which many patients find highly objectionable. There currently exists no clear evidence that any of the recent, more selective 5HT<sub>1</sub> receptor agonists are any more efficacious than sumatriptan (which stimulates multiple receptor subtypes; e.g., 1B, 1D, and 1F).

In addition to not providing adequate efficacy, current dosing of triptans have at least two other deficiencies: (1) vasoconstriction of chest and heart muscles, which produces chest tightness and pain in some subjects; this effect also presents an unacceptable risk to hypertensive and other CV patients, for whom the triptans are contraindicated, and (2) the duration of action of current formulations is limited, causing a return of headache in many patients about 4 hours after initial treatment.

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-5-

Rapid onset of a hypnotic would also be quite desirable and particularly useful in sleep restoration therapy, as middle of night awakening and difficulty in falling asleep again, once awakened, is common in middle aged and aging adults.

Other indications related to the CNS, such as, for example, mania, bipolar disorders, schizophrenia, appetite suppression, motion sickness, nausea and others, as known in the art, also require rapid delivery of a medicament to its site of action.

Therefore, a need exists for methods of delivery of medicaments which are at least as effective as conventional therapies yet minimize or eliminate the above-mentioned problems.

#### 10 SUMMARY OF THE INVENTION

The invention relates to methods of treating disorders of the central nervous system (CNS). More specifically the invention relates to methods of delivering a drug suitable in treating a disorder of the CNS to the pulmonary system and include administering to the respiratory tract of a patient in need of treatment particles comprising an effective amount of the medicament. In one embodiment, the patient is in need of rapid onset of the treatment, for instance in need of rescue therapy; the medicament is released into the patient's blood stream and reaches the medicament's site of action in a time interval which is sufficiently short to provide the rescue therapy or rapid treatment onset. In another embodiment, the invention is related to providing ongoing, non-rescue therapy to a patient suffering with a disorder of the CNS.

Disorders of the nervous system include, for example, Parkinson's disease, epileptic and other seizures, panic attacks, sleep disorders, migraines, attention deficit hyperactivity disorders, Alzheimer's disease, bipolar disorders, obsessive compulsive disorders and others.

The methods of the invention are particularly useful in the ongoing treatment and for rescue therapy in the course of Parkinson's disease. The drug or medicament employed in the methods of the invention is a dopamine precursor or a dopamine agonist, for example, levodopa (L-DOPA).

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-6-

In one embodiment, the invention is related to a method for treating Parkinson's disease includes administering to the respiratory tract of a patient in need of treatment or rescue therapy a drug for treating Parkinson's disease, e.g., L-Dopa. The drug is delivered to the pulmonary system, for instance to the alveoli region of the lung. In comparison to oral administration, at least about a two fold dose reduction is employed. Doses generally are between about two times and about ten times less than the dose required with oral administration.

In other embodiments, a method for treating a disorder of the CNS includes administering to the respiratory tract of a patient in need of treatment a drug for treating the disorder. The drug is administered in a dose which is at least about two times less than the dose required with oral administration and is delivered to the pulmonary system.

The doses employed in the invention generally also are at least about two times less than the dose required with routes of administration other than intravenous, such as, for instance, subcutaneous injection, intramuscular injection, intra-peritoneal, buccal, rectal and nasal.

The invention further is related to methods for administering to the pulmonary system a therapeutic dose of the medicament in a small number of steps, and preferably in a single, breath activated step. The invention also is related to methods of delivering a therapeutic dose of a drug to the pulmonary system, in a small number of breaths, and preferably in a single breath. The methods include administering particles from a receptacle which has a mass of particles, to a subject's respiratory tract. Preferably, the receptacle has a volume of at least about  $0.37 \text{ cm}^3$  and can have a design suitable for use in a dry powder inhaler. Larger receptacles having a volume of at least about  $0.48 \text{ cm}^3$ ,  $0.67 \text{ cm}^3$  or  $0.95 \text{ cm}^3$  also can be employed. The receptacle can be held in a single dose breath activated dry powder inhaler.

In one embodiment of the invention, the particles deliver at least about 10 milligrams (mg) of the drug. In other embodiments, the particles deliver at least about 15, 20, 25, 30 milligrams of drug. Higher amounts can also be delivered, for example the particles can deliver at least about 35, 40 or 50 milligrams of drug.

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-7-

The invention also is related to methods for the efficient delivery of particles to the pulmonary system. In one embodiment, the invention is related to delivering to the pulmonary system particles that represent at least about 70% and preferably at least about 80% of the nominal powder dose. In another embodiment of the  
5 invention, a method of delivering a medicament to the pulmonary system, in a single, breath-activated step, includes administering particles, from a receptacle which has a mass of particles, to the respiratory tract of a subject, wherein at least 50% of the mass of particles is delivered.

Preferably, administration to the respiratory tract is by a dry powder inhaler or  
10 by a metered dose inhaler. The particles of the invention also can be employed in compositions suitable for delivery to the pulmonary system such as known in the art.

In one embodiment, particles employed in the method of the invention are particles suitable for delivering a medicament to the pulmonary system and in particular to the alveoli or the deep lung. In a preferred embodiment, the particles  
15 have a tap density which is less than 0.4 g/cm<sup>3</sup>. In another preferred embodiment, the particles have a geometric diameter, of at least 5 μm (microns), preferably between about 5 μm and 30 μm. In yet another preferred embodiment, the particles have an aerodynamic diameter between about 1 μm and about 5 μm. In another embodiment, the particles have a mass median geometric diameter (MMGD) larger than 5 μm,  
20 preferably around about 10 μm or larger. In yet another embodiment, the particles have a mass median aerodynamic diameter (MMAD) ranging from about 1 μm to about 5 μm. In a preferred embodiment, the particles have an MMAD ranging from about 1 μm to about 3 μm.

Particles can consist of the medicament or can further include one or more  
25 additional components. Rapid release of the medicament into the blood stream and its delivery to its site of action, for example, the central nervous system, is preferred. In one embodiment of the invention, the particles include a material which enhances the release kinetics of the medicament. Examples of suitable such materials include, but are not limited to, certain phospholipids, amino acids, carboxylate moieties  
30 combined with salts of multivalent metals and others.

-8-

In a preferred embodiment, the energy holding the particles of the dry powder in an aggregated state is such that a patient's breath, over a reasonable physiological range of inhalation flow rates is sufficient to deaggregate the powder contained in the receptacle into respirable particles. The deaggregated particles can penetrate via the patient's breath into and deposit in the airways and/or deep lung with high efficiency.

The invention has many advantages. For example, pulmonary delivery provides on-demand treatment without the inconvenience of injections. Selective delivery of a medicament to the central nervous system can be obtained in a time frame not available with other administration routes, in particular conventional oral regimens. Thus, an effective dose can be delivered to the site of action on the "first pass" of the medicament in the circulatory system. By practicing the invention, relief is available to symptomatic patients in a time frame during which conventional oral therapies would still be traveling to the site of action. The reduced doses employed in the methods of the invention result in a plasma drug level which is equivalent to that obtained with the oral dose. Blood plasma levels approaching those observed with intravenous administration can be obtained. Dose advantages over other routes of administration, e.g., intramuscular, subcutaneous, intra-peritoneal, buccal, rectal and nasal, also can be obtained. Furthermore, a therapeutic amount of the drug can be delivered to the pulmonary system in one or a small number of steps or breaths.

#### 20 BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1A is a plot representation of blood levels of L-Dopa in rats following administration via oral gavage or direct administration to the lungs measured by mass spectrometer.

Fig. 1B is a plot representation of blood levels of L-Dopa in rats following administration via oral gavage or direct administration to the lungs measured by HPLC.

Fig. 2A is a plot representation of blood L-Dopa levels in rats following delivery orally or directly into the lungs.

Fig. 2B is a plot representation of striatal dopamine levels in rats following delivery of L-Dopa orally or directly into the lungs.



WO 02/24158

PCT/US01/29311

-9-

- Fig. 3 is a plot representation of blood and striatal levels of  $^{14}\text{C}$  following administration of  $^{14}\text{C}$ -L-Dopa either orally or directly to the lungs.
- Fig. 4 is a plot representation of plasma  $^{14}\text{C}$  levels in rats following  $^{14}\text{C}$ -L-Dopa administration via oral (gavage), tracheotomy or ventilator.
- 5 Fig. 5 is a plot representation of brain  $^{14}\text{C}$  levels in rats following  $^{14}\text{C}$ -L-Dopa administration via oral (gavage), tracheotomy or ventilator.
- Fig. 6A is a bar graph showing absolute  $^{14}\text{C}$ -Carboplatin levels in regions of the brain following intravenous (IV) and pulmonary (lung) administration.
- Fig. 6B is a bar graph showing relative  $^{14}\text{C}$ -Carboplatin levels in regions of
- 10 the brain following intravenous (IV) and pulmonary (lung) administration.
- Fig. 7A is a bar graph showing absolute  $^{14}\text{C}$ -Carboplatin levels in animal organs following intravenous (IV) or pulmonary (lung) administration.
- Fig. 7B shows relative  $^{14}\text{C}$ -Carboplatin levels in animal organs following intravenous (IV) or pulmonary (lung) administration.
- 15 Fig. 8 is a plot representation showing plasma concentration of L-Dopa vs. time following oral or pulmonary administration (normalized for an 8 mg dose).
- Fig. 9 is a plot representation showing plasma concentration of ketoprofen vs. time for oral and pulmonary groups.
- Fig. 10 is a plot representation showing plasma concentration of ketoprofen
- 20 vs. time for oral group
- Fig. 11 is a plasma concentration of ketoprofen vs. time for pulmonary group.
- Fig. 12 is a plot showing RODOS curves for different powder formulations that include L-DOPA.
- Figs. 13A and 13B are HPLC chromatograms that depict L-DOPA recovery
- 25 from powders (Fig. 13A) compared to a blank sample (Fig. 13B).
- Fig. 14A depicts L-DOPA plasma levels following pulmonary (lung), and oral routes.
- Fig. 14B depicts L-DOPA plasma levels following pulmonary (lung), oral and intravenous administration.
- 30 Figs. 15A and 15B show results, respectively, of oral (p.o.) and pulmonary (lung) L-DOPA on functional "placing task" in a rat model of Parkinson's disease.

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-10-

Figs. 16A and 16B show results, respectively of oral (p.o.) and pulmonary (lung) L-DOPA on functional "bracing task" in a rat model of Parkinson's disease.

Figs. 17A and 17B show results, respectively of oral (p.o.) and pulmonary (lung) L-DOPA on functional akinesia task in a rat model of Parkinson's disease.

5 Fig. 18 shows results of oral (p.o.) and pulmonary (lung) delivery of L-DOPA on functional rotation in a rat model of Parkinson's disease.

Fig. 19A depicts time to seizure onset after delivery of pulmonary and oral alprazolam 10 minutes prior to PZT administration.

10 Fig. 19B depicts duration of seizure after delivery of pulmonary and oral alprazolam 10 minutes prior to PZT administration.

Fig. 20A depicts time to seizure onset after delivery of pulmonary and oral alprazolam 30 minutes prior to PZT administration.

Fig. 20B depicts duration of seizure after delivery of pulmonary and oral alprazolam 30 minutes prior to PZT administration.

15 Fig. 21A depicts time to seizure onset for pulmonary alprazolam 10 and 30 minutes prior to PZT administration.

Fig. 21B depicts duration of seizure for pulmonary alprazolam 10 and 30 minutes prior to PZT administration.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

20 The features and other details of the invention, either as steps of the invention or as combination of parts of the invention, will now be more particularly described and pointed out in the claims. It will be understood that the particular embodiments of the invention are shown by way of illustration and not as limitations of the invention. The principle feature of this invention may be employed in various  
25 embodiments without departing from the scope of the invention.

The invention is generally related to methods of treating disorders of the CNS. In particular, the invention is related to methods for pulmonary delivery of a drug, medicament or bioactive agent.

30 One preferred medical indication which can be treated by the method of the invention is Parkinson's disease, in particular during the late stages of the disease,

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-11-

when the methods described herein particularly well suited to provide rescue therapy. As used herein, "rescue therapy" means on demand, rapid delivery of a drug to a patient to help reduce or control disease symptoms. The methods of the invention also are suitable for use in patients in acute distress observed in disorders of the

5 CNS. In other embodiments, the methods and particles disclosed herein can be used in the ongoing (non-rescue) treatment of Parkinson's disease.

In addition to Parkinson's disease, forms of epileptical seizures such as occurring in Myoclonic Epilepsies, including Progressive and Juvenile; Partial Epilepsies, including Complex Partial, Frontal Lobe, Motor and Sensory, Rolandic  
10 and Temporal Lobe; Benign Neonatal Epilepsy; Post-Traumatic Epilepsy; Reflex Epilepsy; Landau-Kleffner Syndrome; and Seizures, including Febrile, Status Epilepticus, and Epilepsia Partialis Continua also can be treated using the method of the invention.

Attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD) also can be treated using  
15 the methods and formulations of the invention.

Sleep disorders that can benefit from the present invention include  
Dyssomnias, Sleep Deprivation, Circadian Rhythm Sleep Disorders, Intrinsic Sleep  
Disorders, including Disorders of Excessive Somnolence, Idiopathic  
Hypersomnolence, Kleine-Levin Syndrome, Narcolepsy, Nocturnal Myoclonus  
20 Syndrome, Restless Legs Syndrome, Sleep Apnea Syndromes, Sleep Initiation and Maintenance Disorders, Parasomnias, Nocturnal Nyoclonus Syndrome, Nocturnal Paroxysmal Dystonia, REM Sleep Parasomnias, Sleep Arousal Disorders, Sleep Bruxism, and Sleep-Wake Transition Disorders. Sleep interruption often occurs  
around 2 to 3 a.m. and requires treatment the effect of which lasts approximately 3 to  
25 4 hours.

Examples of other disorders of the central nervous system which can be  
treated by the method of the invention include but are not limited to appetite  
suppression, motion sickness, panic or anxiety attack disorders, nausea suppressions,  
mania, bipolar disorders, schizophrenia and others, known in the art to require rescue  
30 therapy.

-12-

Medicaments which can be delivered by the method of the invention include pharmaceutical preparations such as those generally prescribed in the rescue therapy of disorders of the nervous system. In a preferred embodiment, the medicament is a dopamine precursor, dopamine agonist or any combination thereof. Preferred

5 dopamine precursors include levodopa (L-Dopa). Other drugs generally administered in the treatment of Parkinson's disease and which may be suitable in the methods of the invention include, for example, ethosuximide, dopamine agonists such as, but not limited to, carbidopa, apomorphine, soperirole, pramipexole, pergoline, bromocriptine. The L-Dopa or other dopamine precursor or agonist may  
10 be any form or derivative that is biologically active in the patient being treated.

Examples of anticonvulsants include but are not limited to diazepam, valproic acid, divalproate sodium, phenytoin, phenytoin sodium, clobazepam, primidone, phenobarbital, phenobarbital sodium, carbamazepine, amobarbital sodium, methsuximide, metharbital, mephobarbital, mephentoin, phenoximide,  
15 paramethadione, ethotoin, phenacemide, secobarbital sodium, clorazepate dipotassium, trimethadione. Other anticonvulsant drugs include, for example, acetazolamide, carbamazepine, chlormethiazole, clonazepam, clorazepate dipotassium, diazepam, dimethadione, estazolam, ethosuximide, flunarizine, lorazepam, magnesium sulfate, medazepam, melatonin, mephentoin, mephobarbital,  
20 meprobamate, nitrazepam, paraldehyde, phenobarbital, phenytoin, primidone, propofol, riluzole, thiopental, filetamine, trimethadione, valproic acid, vigabatrin. Benzodiazepines are preferred drugs. Examples include, but are not limited to, alprazolam, chlordiazepoxide, clorazepate dipotassium, estazolam, medazepam, midazolam, triazolam, as well as benzodiazepinones, including anthramycin,  
25 bromazepam, clonazepam, devazepide, diazepam, flumazenil, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, pirenzepine, prazepam, and temazepam.

Examples of drugs for providing symptomatic relief for migraines include the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Generally, parenteral NSAIDs are  
30 more effective against migraine than oral forms. Among the various NSAIDs, ketoprofen is considered by many to be one of the more effective for migraine. Its

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-13-

- $T_{max}$  via the oral route, however, is about 90 min. Other NSAIDs include aminopyrine, amodiaquine, ampyrone, antipyrine, apazone, aspirin, benzydamine, bromelains, bufexamac, BW-755C, clofazimine, clonixin, curcumin, dapsone, diclofenac, diflunisal, dipyron, eprizole, etodolac, fenoprofen, flufenamic acid,
- 5 flurbiprofen, glycyrrhizic acid, ibuprofen, indomethacin, ketorolac, ketorolac tromethamine, meclofenamic acid, mefenamic acid, mesalamine, naproxen, niflumic acid, oxyphenbutazone, pentosan sulfuric polyester, phenylbutazone, piroxicam, prenazone, salicylates, sodium salicylate, sulfasalazine, sulindac, suprofen, and tolmetin.
- 10 Other antimigraine agents include triptans, ergotamine tartrate, propranolol hydrochloride, isometheptene mucate, dichloralphenazone, and others.
- Agents administered in the treatment of ADHD include, among others, methylphenidate, dextroamphetamine, pemoline, imipramine, desipramine, thioridazine and carbamazepine.
- 15 Preferred drugs for sleep disorders include the benzodiazepines, for instance, alprazolam, chlordiazepoxide, clorazepate dipotassium, estazolam, medazepam, midazolam, triazolam, as well as benzodiazepinones, including anthramycin, bromazepam, clonazepam, devazepide, diazepam, flumazenil, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, pirenzepine, prazepam, temazepam,
- 20 and triazolam. Another drug is zolpidem (Ambien<sup>®</sup>, Lorex) which is currently given as a 5 mg tablet with  $T_{max}$  = 1.6 hours;  $\frac{1}{2}$  Life = 2.6 hours (range between 1.4 to 4.5 hours). Peak plasma levels are reached in about 2 hours with a half-life of about 1.5 to 5.5 hours. Still another drug is triazolam (Halcion<sup>®</sup>, Pharmacia) which is a heterocyclic benzodiazepine derivative with a molecular weight of 343 which is
- 25 soluble in alcohol but poorly soluble in water. The usual dose by mouth is 0.125 and 0.25 mg. Temazepam may be a good candidate for sleep disorders due to a longer duration of action that is sufficient to maintain sleep throughout the night. Zaleplon (Sonata<sup>®</sup>, Wyeth Ayerst) is one drug currently approved for middle of night sleep restoration due to its short duration of action.
- \* 30 Other medicaments include analgesics/antipyretics for example, ketoprofen, flurbiprofen, aspirin, acetaminophen, ibuprofen, naproxen sodium, buprenorphine

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-14-

hydrochloride, propoxyphene hydrochloride, propoxyphene napsylate, meperidine hydrochloride, hydromorphone hydrochloride, morphine sulfate, oxycodone hydrochloride, codeine phosphate, dihydrocodeine bitartrate, pentazocine hydrochloride, hydrocodone bitartrate, levorphanol tartrate, diflunisal, tolamine salicylate, nalbuphine hydrochloride, mefenamic acid, butorphanol tartrate, choline

5 salicylate, nalbuphine hydrochloride, mefenamic acid, butorphanol tartrate, choline salicylate, butalbital, phenyltoloxamine citrate, diphenhydramine citrate, methotrimeprazine, cinnamidine hydrochloride, meprobamate, and others.

Antianxiety medicaments include, for example, lorazepam, buspirone hydrochloride, prazepam, chlordizepoxide hydrochloride, oxazepam, clorazepate dipotassium, diazepam, hydroxyzine pamoate, hydroxyzine hydrochloride, alprazolam, droperidol, halazepam, chlormezanone, and others.

Examples of antipsychotic agents include haloperidol, loxapine succinate, loxapine hydrochloride, thioridazine, thioridazine hydrochloride, thiothixene, fluphenazine hydrochloride, fluphenazine decanoate, fluphenazine enanthate, trifluoperazine hydrochloride, chlorpromazine hydrochloride, perphenazine, lithium

15 citrate, prochlorperazine, and the like.

One example of an antimonic agent is lithium carbonate while examples of Alzheimer agents include tetra amino acridine, donepezil, and others.

Sedatives/hypnotics include barbiturates (e.g., pentobarbital, phenobarbital sodium, secobarbital sodium), benzodiazepines (e.g., flurazepam hydrochloride, triazolam, tomazepam, midazolam hydrochloride), and others.

Hypoglycemic agents include, for example, ondansetron, granisetron, meclizine hydrochloride, nabilone, prochlorperazine, dimenhydrinate, promethazine hydrochloride, thiethylperazine, scopolamine, and others. Antimotion sickness

25 agents include, for example, cinnorizine.

Combinations of drugs also can be employed.

In one embodiment of the invention the particles consist of a medicament, such as, for example, one of the medicaments described above. In another embodiment, the particles include one or more additional components. The amount

30 of drug or medicament present in these particles can range 1.0 to about 90.0 weight percent.

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-15-

For rescue therapy, particles that include one or more component(s) which promote(s) the fast release of the medicament into the blood stream are preferred. As used herein, rapid release of the medicament into the blood stream refers to release kinetics that are suitable for providing rescue therapy. In one embodiment, optimal therapeutic plasma concentration is achieved in less than 10 minutes. It can be achieved in as fast as about 2 minutes and even less. Optimal therapeutic concentration often can be achieved in a time frame similar or approaching that observed with intravenous administration. Generally, optimal therapeutic plasma concentration is achieved significantly faster than that possible with oral administration, for example, 2 to 10 times faster.

In a preferred embodiment, the particles include one or more phospholipids, such as, for example, a phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylglycerol, phosphatidylserine, phosphatidylinositol or a combination thereof. In one embodiment, the phospholipids are endogenous to the lung. Combinations of phospholipids can also be employed. Specific examples of phospholipids are shown in Table 1.

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-16-

**Table 1**

	Dilaurylolphosphatidylcholine (C12:0)	DLPC
	Dimyristoylphosphatidylcholine (C14:0)	DMPC
	Dipalmitoylphosphatidylcholine (C16:0)	DPPC
5	Distearylphosphatidylcholine (18:0)	DSPC
	Dioleoylphosphatidylcholine (C18:1)	DOPC
	Dilaurylolphosphatidylglycerol	DLPG
	Dimyristoylphosphatidylglycerol	DMPG
	Dipalmitoylphosphatidylglycerol	DPPG
10	Distearylphosphatidylglycerol	DSFG
	Dioleoylphosphatidylglycerol	DOPG
	Dimyristoyl phosphatidic acid	DMPA
	Dimyristoyl phosphatidic acid	DMPA
	Dipalmitoyl phosphatidic acid	DPPA
15	Dipalmitoyl phosphatidic acid	DPPA
	Dimyristoyl phosphatidylethanolamine	DMPE
	Dipalmitoyl phosphatidylethanolamine	DPPE
	Dimyristoyl phosphatidylserine	DMPS
	Dipalmitoyl phosphatidylserine	DPPS
20	Dipalmitoyl sphingomyelin	DPSP
	Distearyl sphingomyelin	DSSP

The phospholipid can be present in the particles in an amount ranging from about 0 to about 90 weight %. Preferably, it can be present in the particles in an amount ranging from about 10 to about 60 weight %.

- 25 The phospholipids or combinations thereof can be selected to impart control release properties to the particles. Particles having controlled release properties and methods of modulating release of a biologically active agent are described in U.S. Provisional Patent Application No. 60/150,742 entitled Modulation of Release From Dry Powder Formulations by Controlling Matrix Transition, filed on August 25,
- 30 1999, U.S. Non-Provisional Patent Application No. 09/644,736, filed on August 23, 2000, with the title Modulation of Release From Dry Powder Formulations and U.S. Non-Provisional Patent Application No. 09/792,869 filed on February 23, 2001, under Attorney Docket No. 2685.1012-004, and with the title Modulation of Release



WO 02/24158

PCT/US01/29311

-17-

From Dry Powder Formulations. The contents of all three applications are incorporated herein by reference in their entirety. Rapid release, preferred in the delivery of a rescue therapy medicament, can be obtained for example, by including in the particles phospholipids characterized by low transition temperatures. In  
5 another embodiment, a combination of rapid with controlled release particles would allow a rescue therapy coupled with a more sustained release in a single cause of therapy. Control release properties can be utilized in non-rescue, ongoing treatment of a disorder of the CNS.

In another embodiment of the invention the particles can include a surfactant.  
10 As used herein, the term "surfactant" refers to any agent which preferentially absorbs to an interface between two immiscible phases, such as the interface between water and an organic polymer solution, a water/air interface or organic solvent/air interface. Surfactants generally possess a hydrophilic moiety and a lipophilic moiety, such that, upon absorbing to microparticles, they tend to present moieties to the external  
15 environment that do not attract similarly-coated particles, thus reducing particle agglomeration. Surfactants may also promote absorption of a therapeutic or diagnostic agent and increase bioavailability of the agent.

In addition to lung surfactants, such as, for example, phospholipids discussed above, suitable surfactants include but are not limited to hexadecanol; fatty alcohols  
20 such as polyethylene glycol (PEG); polyoxyethylene-9-lauryl ether; a surface active fatty acid, such as palmitic acid or oleic acid; glycocholate; surfactin; a poloxamer; a sorbitan fatty acid ester such as sorbitan trioleate (Span 85); and tyloxapol.

The surfactant can be present in the particles in an amount ranging from about 0 to about 90 weight %. Preferably, it can be present in the particles in an  
25 amount ranging from about 10 to about 60 weight %.

Methods of preparing and administering particles including surfactants, and, in particular phospholipids, are disclosed in U.S. Patent No 5,855,913, issued on January 5, 1999 to Hanes et al. and in U.S. Patent No. 5,985,309, issued on November 16, 1999 to Edwards et al. The teachings of both are incorporated herein  
30 by reference in their entirety.

-18-

In another embodiment of the invention, the particles include an amino acid. Hydrophobic amino acids are preferred. Suitable amino acids include naturally occurring and non-naturally occurring hydrophobic amino acids. Examples of amino acids which can be employed include, but are not limited to: glycine, proline, alanine, 5 cysteine, methionine, valine, leucine, tyrosine, isoleucine, phenylalanine, tryptophan. Preferred hydrophobic amino acids, include but are not limited to, leucine, isoleucine, alanine, valine, phenylalanine, glycine and tryptophan. Amino acids include combinations of hydrophobic amino acids can also be employed. Non-naturally occurring amino acids include, for example, beta-amino acids. Both D, L 10 and racemic configurations of hydrophobic amino acids can be employed. Suitable hydrophobic amino acids can also include amino acid analogs. As used herein, an amino acid analog includes the D or L configuration of an amino acid having the following formula: -NH-CHR-CO-, wherein R is an aliphatic group, a substituted aliphatic group, a benzyl group, a substituted benzyl group, an aromatic group or a 15 substituted aromatic group and wherein R does not correspond to the side chain of a naturally-occurring amino acid. As used herein, aliphatic groups include straight chained, branched or cyclic C1-C8 hydrocarbons which are completely saturated, which contain one or two heteroatoms such as nitrogen, oxygen or sulfur and/or which contain one or more units of unsaturation. Aromatic groups include 20 carbocyclic aromatic groups such as phenyl and naphthyl and heterocyclic aromatic groups such as imidazolyl, indolyl, thienyl, furanyl, pyridyl, pyranyl, oxazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, quinolinyl, isoquinolinyl and acridintyl.

Suitable substituents on an aliphatic, aromatic or benzyl group include -OH, halogen (-Br, -Cl, -I and -F) -O(aliphatic, substituted aliphatic, benzyl, substituted 25 benzyl, aryl or substituted aryl group), -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -NH(aliphatic group, substituted aliphatic, benzyl, substituted benzyl, aryl or substituted aryl group), -N(aliphatic group, substituted aliphatic, benzyl, substituted benzyl, aryl or substituted aryl group), -COO(aliphatic group, substituted aliphatic, benzyl, 30 substituted benzyl, aryl or substituted aryl group), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(aliphatic, substituted aliphatic group, benzyl, substituted benzyl, aryl or substituted aryl group)), -SH, -S(aliphatic, substituted aliphatic, benzyl, substituted benzyl, aromatic

-19-

or substituted aromatic group) and  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ . A substituted benzylic or aromatic group can also have an aliphatic or substituted aliphatic group as a substituent. A substituted aliphatic group can also have a benzyl, substituted benzyl, aryl or substituted aryl group as a substituent. A substituted aliphatic, substituted aromatic or substituted benzyl group can have one or more substituents. Modifying an amino acid substituent can increase, for example, the lipophilicity or hydrophobicity of natural amino acids which are hydrophilic.

A number of the suitable amino acids, amino acids analogs and salts thereof can be obtained commercially. Others can be synthesized by methods known in the art. Synthetic techniques are described, for example, in Green and Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Chapters 5 and 7, 1991.

Hydrophobicity is generally defined with respect to the partition of an amino acid between a nonpolar solvent and water. Hydrophobic amino acids are those acids which show a preference for the nonpolar solvent. Relative hydrophobicity of amino acids can be expressed on a hydrophobicity scale on which glycine has the value 0.5. On such a scale, amino acids which have a preference for water have values below 0.5 and those that have a preference for nonpolar solvents have a value above 0.5. As used herein, the term hydrophobic amino acid refers to an amino acid that, on the hydrophobicity scale has a value greater or equal to 0.5, in other words, has a

tendency to partition in the nonpolar acid which is at least equal to that of glycine.

Combinations of hydrophobic amino acids can also be employed. Furthermore, combinations of hydrophobic and hydrophilic (preferentially partitioning in water) amino acids, where the overall combination is hydrophobic, can also be employed. Combinations of one or more amino acids and one or more phospholipids or surfactants can also be employed. Materials which impart fast release kinetics to the medicament are preferred.

The amino acid can be present in the particles of the invention in an amount of at least 10 weight %. Preferably, the amino acid can be present in the particles in an amount ranging from about 20 to about 80 weight %. The salt of a hydrophobic amino acid can be present in the particles of the invention in an amount of at least 10% weight. Preferably, the amino acid salt is present in the particles in an amount

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-20-

ranging from about 20 to about 80 weight %. Methods of forming and delivering particles which include an amino acid are described in U.S. Patent Application No 09/382,959, filed on August 25, 1999, entitled Use of Simple Amino Acids to Form Porous Particles During Spray Drying and in U.S. Non-Provisional Patent Application No. 09/644,320, filed on August 23, 2000, titled Use of Simple Amino Acids to Form Porous Particles, the teachings of both are incorporated herein by reference in their entirety.

In another embodiment of the invention, the particles include a carboxylate moiety and a multivalent metal salt. One or more phospholipids also can be included. Such compositions are described in U.S. Provisional Application 60/150,662, filed on August 25, 1999, entitled Formulation for Spray-Drying Large Porous Particles, and U.S. Non-Provisional Patent Application No. 09/644,105, filed on August 23, 2000, titled Formulation for Spray-Drying Large Porous Particles, the teachings of both are incorporated herein by reference in their entirety. In a preferred embodiment, the particles include sodium citrate and calcium chloride.

Other materials, preferably materials which promote fast release kinetics of the medicament can also be employed. For example, biocompatible, and preferably biodegradable polymers can be employed. Particles including such polymeric materials are described in U.S. Patent No. 5,874,064, issued on February 23, 1999 to Edwards et al., the teachings of which are incorporated herein by reference in their entirety.

The particles can also include a material such as, for example, dextran, polysaccharides, lactose, trehalose, cyclodextrins, proteins, peptides, polypeptides, fatty acids, inorganic compounds, phosphates.

In one specific example, the particles include (by weight percent) 50% L-Dopa, 25% DPPC, 15% sodium citrate and 10% calcium chloride. In another specific example, the particles include (by weight percent) 50% L-Dopa, 40% leucine and 10% sucrose. In yet another embodiment the particles include (by weight percent) 10% benzodiazepine, 20% sodium citrate, 10% calcium chloride and 60% DPPC.

-21-

In a preferred embodiment, the particles of the invention have a tap density less than about  $0.4 \text{ g/cm}^3$ . Particles which have a tap density of less than about  $0.4 \text{ g/cm}^3$  are referred herein as "aerodynamically light particles". More preferred are particles having a tap density less than about  $0.1 \text{ g/cm}^3$ . Tap density can be measured by using instruments known to those skilled in the art such as but not limited to the Dual Platform Microprocessor Controlled Tap Density Tester (Vankel, NC) or a GeoPyc™ instrument (Micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA 30093). Tap density is a standard measure of the envelope mass density. Tap density can be determined using the method of USP Bulk Density and Tapped Density, United States Pharmacopeia convention, Rockville, MD, 10<sup>th</sup> Supplement, 4950-4951, 1999. Features which can contribute to low tap density include irregular surface texture and porous structure.

The envelope mass density of an isotropic particle is defined as the mass of the particle divided by the minimum sphere envelope volume within which it can be enclosed. In one embodiment of the invention, the particles have an envelope mass density of less than about  $0.4 \text{ g/cm}^3$ .

Aerodynamically light particles have a preferred size, e.g., a volume median geometric diameter (VMGD) of at least about 5 microns ( $\mu\text{m}$ ). In one embodiment, the VMGD is from about  $5 \mu\text{m}$  to about  $30 \mu\text{m}$ . In another embodiment of the invention, the particles have a VMGD ranging from about  $10 \mu\text{m}$  to about  $30 \mu\text{m}$ . In other embodiments, the particles have a median diameter, mass median diameter (MMD), a mass median envelope diameter (MMED) or a mass median geometric diameter (MMGD) of at least  $5 \mu\text{m}$ , for example from about  $5 \mu\text{m}$  and about  $30 \mu\text{m}$ .

The diameter of the spray-dried particles, for example, the VMGD, can be measured using an electrical zone sensing instrument such as a Multisizer IIe, (Coulter Electronic, Luton, Beds, England), or a laser diffraction instrument (for example Helos, manufactured by Sympatec, Princeton, NJ). Other instruments for measuring particle diameter are well known in the art. The diameter of particles in a sample will range depending upon factors such as particle composition and methods of synthesis. The distribution of size of particles in a sample can be selected to permit optimal deposition to targeted sites within the respiratory tract.

-22-

Aerodynamically light particles preferably have "mass median aerodynamic diameter" (MMAD), also referred to herein as "aerodynamic diameter", between about 1  $\mu\text{m}$  and about 5  $\mu\text{m}$ . In another embodiment of the invention, the MMAD is between about 1  $\mu\text{m}$  and about 3  $\mu\text{m}$ . In a further embodiment, the MMAD is  
5 between about 3  $\mu\text{m}$  and about 5  $\mu\text{m}$ .

Experimentally, aerodynamic diameter can be determined by employing a gravitational settling method, whereby the time for an ensemble of particles to settle a certain distance is used to infer directly the aerodynamic diameter of the particles. An indirect method for measuring the mass median aerodynamic diameter (MMAD)  
10 is the multi-stage liquid impinger (MSLI).

The aerodynamic diameter,  $d_{\text{aer}}$ , can be calculated from the equation:

$$d_{\text{aer}} = d_g \sqrt{\rho_{\text{tp}}}$$

where  $d_g$  is the geometric diameter, for example the MMGD, and  $\rho$  is the powder density.

15 Particles which have a tap density less than about 0.4  $\text{g}/\text{cm}^3$ , median diameters of at least about 5  $\mu\text{m}$ , and an aerodynamic diameter of between about 1  $\mu\text{m}$  and about 5  $\mu\text{m}$ , preferably between about 1  $\mu\text{m}$  and about 3  $\mu\text{m}$ , are more capable of escaping inertial and gravitational deposition in the oropharyngeal region, and are targeted to the airways, particularly the deep lung. The use of larger, more  
20 porous particles is advantageous since they are able to aerosolize more efficiently than smaller, denser aerosol particles such as those currently used for inhalation therapies.

In comparison to smaller, relatively denser particles the larger aerodynamically light particles, preferably having a median diameter of at least about  
25 5  $\mu\text{m}$ , also can potentially more successfully avoid phagocytic engulfment by alveolar macrophages and clearance from the lungs, due to size exclusion of the particles from the phagocytes' cytosolic space. Phagocytosis of particles by alveolar macrophages diminishes precipitously as particle diameter increases beyond about 3

-23-

$\mu\text{m}$ . Kawaguchi, H., *et al.*, *Biomaterials* 7: 61-66 (1986); Krenis, L.J. and Strauss, B., *Proc. Soc. Exp. Med.*, 107: 748-750 (1961); and Rudt, S. and Muller, R.H., *J. Contr. Rel.*, 22: 263-272 (1992). For particles of statistically isotropic shape, such as spheres with rough surfaces, the particle envelope volume is approximately  
5 equivalent to the volume of cytosolic space required within a macrophage for complete particle phagocytosis.

The particles may be fabricated with the appropriate material, surface roughness, diameter and tap density for localized delivery to selected regions of the respiratory tract such as the deep lung or upper or central airways. For example,  
10 higher density or larger particles may be used for upper airway delivery, or a mixture of varying sized particles in a sample, provided with the same or different therapeutic agent may be administered to target different regions of the lung in one administration. Particles having an aerodynamic diameter ranging from about 3 to about 5  $\mu\text{m}$  are preferred for delivery to the central and upper airways. Particles  
15 having and aerodynamic diameter ranging from about 1 to about 3  $\mu\text{m}$  are preferred for delivery to the deep lung.

Inertial impaction and gravitational settling of aerosols are predominant deposition mechanisms in the airways and acini of the lungs during normal breathing conditions. Edwards, D.A., *J. Aerosol Sci.*, 26: 293-317 (1995). The importance of  
20 both deposition mechanisms increases in proportion to the mass of aerosols and not to particle (or envelope) volume. Since the site of aerosol deposition in the lungs is determined by the mass of the aerosol (at least for particles of mean aerodynamic diameter greater than approximately 1  $\mu\text{m}$ ), diminishing the tap density by increasing particle surface irregularities and particle porosity permits the delivery of larger  
25 particle envelope volumes into the lungs, all other physical parameters being equal.

The low tap density particles have a small aerodynamic diameter in comparison to the actual envelope sphere diameter. The aerodynamic diameter,  $d_{aer}$ , is related to the envelope sphere diameter,  $d$  (Gonda, I., "Physico-chemical principles in aerosol delivery," in *Topics in Pharmaceutical Sciences 1991* (eds. D.J.A. Crommelin and K.K. Midha), pp. 95-117, Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1992)), by the formula:

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-24-

$$d_{\text{set}} = d\sqrt{\rho}$$

where the envelope mass  $\rho$  is in units of  $\text{g/cm}^3$ . Maximal deposition of monodispersed aerosol particles in the alveolar region of the human lung (~60%) occurs for an aerodynamic diameter of approximately  $d_{\text{set}}=3 \mu\text{m}$ . Heyder, J. *et al.*, *J. Aerosol Sci.*, 17: 811-825 (1986). Due to their small envelope mass density, the actual diameter  $d$  of aerodynamically light particles comprising a monodisperse inhaled powder that will exhibit maximum deep-lung deposition is:

$$d = 3\sqrt{\rho} \mu\text{m} \text{ (where } \rho < 1 \text{ g/cm}^3\text{);}$$

10 where  $d$  is always greater than  $3 \mu\text{m}$ . For example, aerodynamically light particles that display an envelope mass density,  $\rho = 0.1 \text{ g/cm}^3$ , will exhibit a maximum deposition for particles having envelope diameters as large as  $9.5 \mu\text{m}$ . The increased particle size diminishes interparticle adhesion forces. Visser, J., *Powder Technology*, 58: 1-10. Thus, large particle size increases efficiency of aerosolization to the deep  
15 lung for particles of low envelope mass density, in addition to contributing to lower phagocytic losses.

The aerodynamic diameter can be calculated to provide for maximum deposition within the lungs. Previously this was achieved by the use of very small particles of less than about five microns in diameter, preferably between about one  
20 and about three microns, which are then subject to phagocytosis. Selection of particles which have a larger diameter, but which are sufficiently light (hence the characterization "aerodynamically light"), results in an equivalent delivery to the lungs, but the larger size particles are not phagocytosed. Improved delivery can be obtained by using particles with a rough or uneven surface relative to those with a  
25 smooth surface.

In another embodiment of the invention, the particles have an envelope mass density, also referred to herein as "mass density" of less than about  $0.4 \text{ g/cm}^3$ . Particles also having a mean diameter of between about  $5 \mu\text{m}$  and about  $30 \mu\text{m}$  are



WO 02/24158

PCT/US01/29311

-25-

preferred. Mass density and the relationship between mass density, mean diameter and aerodynamic diameter are discussed in U. S. Application No. 08/655,570, filed on May 24, 1996, which is incorporated herein by reference in its entirety. In a preferred embodiment, the aerodynamic diameter of particles having a mass density less than about  $0.4 \text{ g/cm}^3$  and a mean diameter of between about  $5 \mu\text{m}$  and about  $30 \mu\text{m}$  mass mean aerodynamic diameter is between about  $1 \mu\text{m}$  and about  $5 \mu\text{m}$ .

Suitable particles can be fabricated or separated, for example by filtration or centrifugation, to provide a particle sample with a preselected size distribution. For example, greater than about 30%, 50%, 70%, or 80% of the particles in a sample can have a diameter within a selected range of at least about  $5 \mu\text{m}$ . The selected range within which a certain percentage of the particles must fall may be for example, between about 5 and about  $30 \mu\text{m}$ , or optimally between about 5 and about  $15 \mu\text{m}$ . In one preferred embodiment, at least a portion of the particles have a diameter between about 9 and about  $11 \mu\text{m}$ . Optionally, the particle sample also can be fabricated wherein at least about 90%, or optionally about 95% or about 99%, have a diameter within the selected range. The presence of the higher proportion of the aerodynamically light, larger diameter particles in the particle sample enhances the delivery of therapeutic or diagnostic agents incorporated therein to the deep lung. Large diameter particles generally mean particles having a median geometric diameter of at least about  $5 \mu\text{m}$ .

In a preferred embodiment, suitable particles which can be employed in the method of the invention are fabricated by spray drying. In one embodiment, the method includes forming a mixture including L-Dopa or another medicament, or a combination thereof, and a surfactant, such as, for example, the surfactants described above. In a preferred embodiment, the mixture includes a phospholipid, such as, for example the phospholipids described above. The mixture employed in spray drying can include an organic or aqueous-organic solvent.

Suitable organic solvents that can be employed include but are not limited to alcohols for example, ethanol, methanol, propanol, isopropanol, butanols, and others. Other organic solvents include but are not limited to perfluorocarbons, dichloromethane, chloroform, ether, ethyl acetate, methyl tert-butyl ether and others.

-26-

Co-solvents include an aqueous solvent and an organic solvent, such as, but not limited to, the organic solvents as described above. Aqueous solvents include water and buffered solutions. In one embodiment, an ethanol water solvent is preferred with the ethanol:water ratio ranging from about 50:50 to about 90:10  
5 ethanol:water.

The spray drying mixture can have a neutral, acidic or alkaline pH. Optionally, a pH buffer can be added to the solvent or co-solvent or to the formed mixture. Preferably, the pH can range from about 3 to about 10.

Suitable spray-drying techniques are described, for example, by K. Masters in  
10 "Spray Drying Handbook", John Wiley & Sons, New York, 1984. Generally, during spray-drying, heat from a hot gas such as heated air or nitrogen is used to evaporate the solvent from droplets formed by atomizing a continuous liquid feed. Other spray-drying techniques are well known to those skilled in the art. In a preferred embodiment, a rotary atomizer is employed. An example of suitable spray driers  
15 using rotary atomization includes the Mobile Minor spray drier, manufactured by Niro, Denmark. The hot gas can be, for example, air, nitrogen or argon.

In a specific example, 250 milligrams (mg) of L-Dopa in 700milliliters (ml) of ethanol are combined with 300 ml of water containing 500 mg L-Dopa, 150 mg sodium citrate and 100 mg calcium chloride and the resulting mixture is spray dried.  
20 In another example, 700 ml of water containing 500 mg L-Dopa, 100 sucrose and 400 mg leucine are combined with 300 ml of ethanol and the resulting mixture is spray dried.

The particles can be fabricated with a rough surface texture to reduce particle agglomeration and improve flowability of the powder. The spray-dried particles  
25 have improved aerosolization properties. The spray-dried particle can be fabricated with features which enhance aerosolization via dry powder inhaler devices, and lead to lower deposition in the mouth, throat and inhaler device.

The particles of the invention can be employed in compositions suitable for drug delivery to the pulmonary system. For example, such compositions can include  
30 the particles and a pharmaceutically acceptable carrier for administration to a patient, preferably for administration via inhalation. The particles may be administered alone

-27-

or in any appropriate pharmaceutically acceptable carrier, such as a liquid, for example saline, or a powder, for administration to the respiratory system. They can be co-delivered with larger carrier particles, not including a therapeutic agent, the latter possessing mass median diameters for example in the range between about 50  
5  $\mu\text{m}$  and about 100  $\mu\text{m}$ .

Aerosol dosage, formulations and delivery systems may be selected for a particular therapeutic application, as described, for example, in Gonda, I. "Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract," in *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 6: 273-313, 1990; and in Moren,  
10 "Aerosol dosage forms and formulations," in: *Aerosols in Medicine. Principles, Diagnosis and Therapy*, Moren, et al., Eds, Elsevier, Amsterdam, 1985.

The method of the invention includes delivering to the pulmonary system an effective amount of a medicament such as, for example, a medicament described above. As used herein, the term "effective amount" means the amount needed to  
15 achieve the desired effect or efficacy. The actual effective amounts of drug can vary according to the specific drug or combination thereof being utilized, the particular composition formulated, the mode of administration, and the age, weight, condition of the patient, and severity of the episode being treated. In rescue therapy, the effective amount refers to the amount needed to achieve abatement of symptoms or  
20 cessation of the episode. In the case of a dopamine precursor, agonist or combination thereof it is an amount which reduces the Parkinson's symptoms which require rescue therapy. Dosages for a particular patient are described herein and can be determined by one of ordinary skill in the art using conventional considerations, (e.g. by means of an appropriate, conventional pharmacological protocol). For example,  
25 effective amounts of oral L-Dopa range from about 50 milligrams (mg) to about 500 mg. In many instances, a common ongoing (oral) L-Dopa treatment schedule is 100 mg eight (8) times a day. During rescue therapy, effective doses of oral L-Dopa generally are similar to those administered in the ongoing treatment.

For being effective during rescue therapy, plasma levels of L-dopa generally  
30 are similar to those targeted during ongoing (non-rescue therapy) L-Dopa treatment. Effective amounts of L-Dopa generally result in plasma blood concentrations that

-28-

range from about 0.5 microgram ( $\mu\text{g}$ )/liter(l) to about 2.0 $\mu\text{g}$ /l.

It has been discovered in this invention that pulmonary delivery of L-Dopa doses, when normalized for body weight, result in at least a 2-fold increase in plasma level as well as in therapeutic advantages in comparison with oral administration.

5 Significantly higher plasma levels and therapeutic advantages are possible in comparison with oral administration. In one example, pulmonary delivery of L-Dopa results in a plasma level increase ranging from about 2-fold to about 10-fold when compared to oral administration. Plasma levels that approach or are similar to those obtained with intravenous administration can be obtained. Similar findings were  
10 made with other drugs suitable in treating disorders of the CNS, such as, for example, ketoprofen.

Assuming that bioavailability remains the same as dosage is increased, the amount of oral drug, e.g. L-Dopa, ketoprofen, required to achieve plasma levels comparable to those resulting from pulmonary delivery by the methods of the  
15 invention can be determined at a given point after administration. In a specific example, the plasma levels 2 minutes after oral and administration by the methods of the invention, respectively, are 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  L-Dopa and 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  L-Dopa. Thus 5 times the oral dose would be needed to achieve the 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  level obtained by administering the drug using the methods of the invention. In another example, the L-Dopa plasma  
20 levels at 120 minutes after administration are twice as high with the methods of the invention when compared to oral administration. Thus twice as much L-Dopa is required after administration 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  following oral administration in comparison to the amount administered using the methods of the invention.

To obtain a given drug plasma concentration, at a given time after  
25 administration, less drug is required when the drug is delivered by the methods of the invention than when it is administered orally. Generally, at least a two-fold dose reduction can be employed in the methods of the invention in comparison to the dose used in conventional oral administration. A much higher dose reduction is possible. In one embodiment of the invention, a five fold reduction in dose is employed and  
30 reductions as high as about ten fold can be used in comparison to the oral dose.

At least a two-fold dose reduction also is employed in comparison to other

-29-

routes of administration, other than intravenous, such as, for example, intramuscular, subcutaneous, buccal, nasal, intra-peritoneal, rectal.

In addition or alternatively to the pharmacokinetic effect, (e.g., serum level, dose advantage) described above, the dose advantage resulting from the pulmonary delivery of a drug, e.g., L-Dopa, used to treat disorders of the CNS, also can be described in terms of a pharmacodynamic response. Compared to the oral route, the methods of the invention avoid inconsistent medicament uptake by intestines, avoidance of delayed uptake following eating, avoidance of first pass catabolism of the drug in the circulation and rapid delivery from lung to brain via aortic artery.

As discussed above, rapid delivery to the medicament's site of action often is desired. Preferably, the effective amount is delivered on the "first pass" of the blood to the site of action. The "first pass" is the first time the blood carries the drug to and within the target organ from the point at which the drug passes from the lung to the vascular system. Generally, the medicament is released in the blood stream and delivered to its site of action within a time period which is sufficiently short to provide rescue therapy to the patient being treated. In many cases, the medicament can reach the central nervous system in less than about 10 minutes, often as quickly as two minutes and even faster.

Preferably, the patient's symptoms abate within minutes and generally no later than one hour. In one embodiment of the invention, the release kinetics of the medicament are substantially similar to the drug's kinetics achieved via the intravenous route. In another embodiment of the invention, the  $T_{max}$  of the medicament in the blood stream ranges from about 1 to about 10 minutes. As used herein, the term  $T_{max}$  means the point at which levels reach a maximum concentration. In many cases, the onset of treatment obtained by using the methods of the invention is at least two times faster than onset of treatment obtained with oral delivery. Significantly faster treatment onset can be obtained. In one example, treatment onset is from about 2 to about 10 times faster than that observed with oral administration.

If desired, particles which have fast release kinetics, suitable in rescue therapy, can be combined with particles having sustained release, suitable in treating

-30-

the chronic aspects of a condition. For example, in the case of Parkinson's disease, particles designed to provide rescue therapy can be co-administered with particles having controlled release properties.

The administration of more than one dopamine precursor, agonist or combination thereof, in particular L-Dopa, carbidopa, apomorphine, and other drugs can be provided, either simultaneously or sequentially in time. Carbidopa, for example, is often administered to ensure that peripheral carboxylase activity is completely shut down. Intramuscular, subcutaneous, oral and other administration routes can be employed. In one embodiment, these other agents are delivered to the pulmonary system. These compounds or compositions can be administered before, after or at the same time. In a preferred embodiment, particles that are administered to the respiratory tract include both L-Dopa and carbidopa. The term "co-administration" is used herein to mean that the specific dopamine precursor, agonist or combination thereof and/or other compositions are administered at times to treat the episodes, as well as the underlying conditions described herein.

In one embodiment regular chronic (non-rescue) L-Dopa therapy includes pulmonary delivery of L-Dopa combined with oral carbidopa. In another embodiment, pulmonary delivery of L-Dopa is provided during the episode, while chronic treatment can employ conventional oral administration of L-Dopa/carbidopa.

Preferably, particles administered to the respiratory tract travel through the upper airways (oropharynx and larynx), the lower airways which include the trachea followed by bifurcations into the bronchi and bronchioli and through the terminal bronchioli which in turn divide into respiratory bronchioli leading then to the ultimate respiratory zone, the alveoli or the deep lung. In a preferred embodiment of the invention, most of the mass of particles deposits in the deep lung or alveoli.

Administration of particles to the respiratory system can be by means such as known in the art. For example, particles are delivered from an inhalation device. In a preferred embodiment, particles are administered via a dry powder inhaler (DPI). Metered-dose-inhalers (MDI), nebulizers or instillation techniques also can be employed.

-31-

Various suitable devices and methods of inhalation which can be used to administer particles to a patient's respiratory tract are known in the art. For example, suitable inhalers are described in U.S. Patent No. 4,069,819, issued August 5, 1976 to Valentini, *et al.*, U.S. Patent No. 4,995,385 issued February 26, 1991 to Valentini, 5 *et al.*, and U.S. Patent No. 5,997,848 issued December 7, 1999 to Patton, *et al.* Other examples include, but are not limited to, the Spinhaler® (Fisons, Loughborough, U.K.), Rotahaler® (Glaxo-Wellcome, Research Triangle Technology Park, North Carolina), FlowCaps® (Hovione, Loures, Portugal), Inhalator® (Boehringer-Ingelheim, Germany), and the Aerolizer® (Novartis, Switzerland), the diskhaler 10 (Glaxo-Wellcome, RTP, NC) and others, such as known to those skilled in the art. In one embodiment, the inhaler employed is described in U.S. Patent Application, entitled Inhalation Device and Method, by David A. Edwards, *et al.*, filed on April 16, 2001, under Attorney Docket No. 00166.0109.US00. The entire contents of this application are incorporated by reference herein.

15 The invention further is related to methods for administering to the pulmonary system a therapeutic dose of the medicament in a small number of steps, and preferably in a single, breath activated step. The invention also is related to methods of delivering a therapeutic dose of a drug to the pulmonary system, in a small number of breaths, and preferably in one or two single breaths. The methods 20 includes administering particles from a receptacle having, holding, containing, storing or enclosing a mass of particles, to a subject's respiratory tract.

In one embodiment of the invention, delivery to the pulmonary system of particles is by the methods described in U.S. Patent Application, High Efficient Delivery of a Large Therapeutic Mass Aerosol, Application No. 09/591,307, filed 25 June 9, 2000, and those described in the Continuation-in-Part of U.S. Application No. 09/591,307, which is filed concurrently herewith, under Attorney Docket number 2685.2001-003. The entire contents of both these applications are incorporated herein by reference. As disclosed therein, particles are held, contained, stored or enclosed in a receptacle. Preferably, the receptacle, e.g. capsule or blister, has a 30 volume of at least about  $0.37\text{cm}^3$  and can have a design suitable for use in a dry powder inhaler. Larger receptacles having a volume of at least about  $0.48\text{cm}^3$ ,  $0.67$

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-32-

cm<sup>3</sup> or 0.95 cm<sup>3</sup> also can be employed.

In one example, at least 50% of the mass of the particles stored in the inhaler receptacle is delivered to a subject's respiratory system in a single, breath-activated step. In another embodiment, at least 10 milligrams of the medicament is delivered  
5 by administering, in a single breath, to a subject's respiratory tract particles enclosed in the receptacle. Amounts as high as 15, 20, 25, 30, 35, 40 and 50 milligrams can be delivered.

In one embodiment, delivery to the pulmonary system of particles in a single, breath-actuated step is enhanced by employing particles which are dispersed at  
10 relatively low energies, such as, for example, at energies typically supplied by a subject's inhalation. Such energies are referred to herein as "low." As used herein, "low energy administration" refers to administration wherein the energy applied to disperse and/or inhale the particles is in the range typically supplied by a subject during inhaling.

15 The invention also is related to methods for efficiently delivering powder particles to the pulmonary system. In one embodiment of the invention, at least about 70% and preferably at least about 80% of the nominal powder dose is actually delivered. As used herein, the term "nominal powder dose" is the total amount of powder held in a receptacle, such as employed in an inhalation device. As used  
20 herein, the term nominal drug dose is the total amount of medicament contained in the nominal amount of powder. The nominal powder dose is related to the nominal drug dose by the load percent of drug in the powder.

In a specific example, dry powder from a dry powder inhaler receptacle, e.g., capsule, holding 25 mg nominal powder dose having at 50% L-Dopa load, i.e., 12.5  
25 mg L-Dopa, is administered in a single breath. Based on a conservative 4-fold dose advantage, the 12.5 mg delivered in one breath are the equivalent of about 50 mg of L-Dopa required in oral administration. Several such capsules can be employed to deliver higher doses of L-Dopa. For instance a size 4 capsule can be used to deliver  
50 mg of L-Dopa to the pulmonary system to replace (considering the same  
30 conservative 4-fold dose advantage) a 200 mg oral dose.



-33-

Properties of the particles enable delivery to patients with highly compromised lungs where other particles prove ineffective for those lacking the capacity to strongly inhale, such as young patients, old patients, infirm patients, or patients with asthma or other breathing difficulties. Further, patients suffering from a combination of ailments may simply lack the ability to sufficiently inhale. Thus, using the methods and particles for the invention, even a weak inhalation is sufficient to deliver the desired dose. This is particularly important when using the particles of the instant invention as rescue therapy for a patient suffering from debilitating illness of the central nervous system for example but not limited to migraine, anxiety, psychosis, depression, bipolar disorder, obsessive compulsive disorder (OCD), convulsions, seizures, epilepsy, Alzheimer's, and especially, Parkinson's disease.

The present invention will be further understood by reference to the following non-limiting examples.

#### EXEMPLIFICATIONS

##### 15 Example 1

*In vivo* tests were performed to compare oral and tracheal administration of L-Dopa in a rat model. Animals received an IP injection of the peripheral decarboxylase inhibitor carbidopa (Sigma, St. Louis, MO) (200 mg/kg) one hour prior to administration of L-Dopa. Under ketamine anesthesia, the animals were divided into two groups. In the first group of animals (N=4), L-Dopa (8 mg) was suspended in saline containing 2% methylcellulose and given via oral gavage. In the second group (N=5) a small tracheotomy was performed to permit placement of a pipette tip with a modified 2 mm opening through the trachea and into the lungs. The pipette tip was pre-loaded with powdered L-Dopa (8 mg) and was interfaced with an oxygen tank using silicone tubing. Coinciding with the respiratory cycle of the animal, L-Dopa was pushed into the lungs using a burst of oxygen (5 liters/minute). Blood samples (200  $\mu$ l) were withdrawn from a previously placed femoral cannula at the following time points: 0 (immediately prior to L-Dopa administration), 1, 5, 15, 30, 45 and 60 minutes following L-Dopa administration.

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-34-

Blood levels of L-Dopa, measured, respectively, by mass spectrometry or HPLC, following administration via oral gavage or direct administration into the lungs are shown in Figs. 1A and 1B. The increase in blood levels of L-Dopa over time following oral administration was modest. In contrast, administration into the lungs produced a robust and rapid rise in L-Dopa levels which peaked between 1 and 5 minutes post drug administration. L-Dopa levels in this group decreased between 5 and 15 minutes and remained stable thereafter. Data are presented as the mean  $\pm$  SEM ng L-Dopa level/ml blood.

Relationship between blood L-Dopa levels and striatal dopamine levels following delivery of L-Dopa either orally or directly into the lungs, as described above, are shown in Figs. 2A and 2B. Fig. 2A shows blood L-Dopa levels immediately prior to L-Dopa (baseline) and at 2, 15 and 45 minutes following L-Dopa (N=4-6 per time point for each group). Once again, the levels following administration into the lungs show a robust and rapid increase in L-Dopa levels, relative to the modest increases following oral administration.

Fig. 2B shows dopamine levels in the striatum from the same animals shown in Fig. 2A. Immediately following withdrawal of the blood sample, the brains were removed and striatum dissected free. Tissue levels of dopamine were determined using high performance liquid chromatography (HPLC). Note that the marked difference in blood L-Dopa levels seen between the two treatments at two minutes was followed, later in time, by more modest but significant differences in striatal levels of dopamine. Blood levels are presented as the mean  $\pm$  SEM ng L-Dopa levels/ml blood. Striatal levels of dopamine are presented as the mean  $\pm$  SEM ng dopamine/ mg protein.

Blood and striatal levels of  $^{14}\text{C}$  following administration of  $^{14}\text{C}$ -L-Dopa as generally described above were also determined and are shown in Fig. 3. A total of 25  $\mu\text{Ci}$  of radiolabeled L-Dopa was mixed with unlabelled L-Dopa to provide a total drug concentration of 8 mg/rat. Blood samples were taken at 2, 5 and 15 minutes post drug administration L-Dopa (N=6 per time point for each group). At 5 or 15 minutes post L-Dopa, the striatum was removed and both the blood and tissues samples were assayed for  $^{14}\text{C}$  levels using scintillation. The zero minute plasma

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-35-

values are deduced from other many studies using radioactive agents.

Once again, a robust and rapid increase in plasma levels was achieved via the pulmonary route, which was reflected in increased dopamine activity in the brain at both the 5 minute and 15 minute time points (relative to oral administration).

5 Direct comparison of plasma  $^{14}\text{C}$  following administration of  $^{14}\text{C}$ -L-Dopa via oral gavage, inhalation using a tracheotomy (as described above) or ventilator (Harvard Apparatus, Inc., Holliston, MA) is shown in Fig. 4. Corresponding brain  $^{14}\text{C}$ -L-Dopa levels are shown in Fig. 5. All animals were briefly anesthetized using 1% Isoflurane and immobilized in a harness to allow blood removal via a previously  
10 placed femoral cannula. Blood samples were removed at 0, 2, 5, and 15 minutes post administration. For L-Dopa administration using the ventilator, a 24 gauge catheter was placed within the trachea and the L-Dopa (25  $\mu\text{Ci}$ ) was administered over a 3-5 second period using a tidal volume of 1 ml and 100 strokes/minutes. Striatal tissue samples were processed for determinations of levels of radioactivity using  
15 scintillation counts. Both the plasma and brain levels of  $^{14}\text{C}$  were comparably elevated using both the conventional tracheotomy methods and the ventilator.

#### Example 2

Blood, brain and peripheral organ levels of  $^{14}\text{C}$  were determined following administration of  $^{14}\text{C}$ - Carboplatin via either IV or pulmonary administration. A total  
20 of 100 $\mu\text{Ci}$  of radiolabeled carboplatin was mixed with unlabelled carboplatin to provide a total drug concentration of 8 mg/rat. All animals were anesthetized using ketamine. For IV administration, carboplatin was administered via a previously placed femoral cannula. For pulmonary administration, a 24 gauge catheter was placed within the trachea and the carboplatin was administered using a Harvard  
25 ventilator over a 3-5 second period using a tidal volume of 1ml and 100 strokes/minutes. Blood samples were taken at 10 minutes post drug administration (N=6 per time point for each group). Brains were removed and dissected into various regions including the olfactory, frontal, and occipital cortices, the hippocampus, striatum, and cerebellum. Peripheral organs included the kidneys,  
30 spleen, heart, testes, and muscle. All samples were then processed for

-36-

determinations of  $^{14}\text{C}$  levels using scintillation.

Results are shown in Table 2, which shows scintillation counts of  $^{14}\text{C}$ -levels in plasma, brain and peripheral organs following  $^{14}\text{C}$ -carboplatin (100 $\mu\text{Ci}$ /8mg) administration, and in Figs. 6A-6B and 7A-7B. Absolute plasma levels of  $^{14}\text{C}$  were  
5 higher following IV administration. However, the absolute brain levels were comparable suggesting that delivery to the brain at this time point was relatively selective. This point is clearer when the ratio of brain to blood  $^{14}\text{C}$  levels was calculated. Following pulmonary delivery,  $^{14}\text{C}$  levels were 2833% higher than observed following IV administration. Absolute levels of  $^{14}\text{C}$  in peripheral tissue  
10 was also lower following pulmonary administration (92% lower relative to IV). In contrast to the large differences in selectivity seen in the brain, the relative peripheral selectivity (derived from dividing the levels of radioactivity in peripheral organs by that in the blood) was only 47% higher in the pulmonary group. Interestingly though, the highest levels of  $^{14}\text{C}$  in peripheral tissue were found in the heart. Together, these  
15 data suggest that the brain and the heart may represent sites of preferential delivery at time point immediately following pulmonary drug administration.

Table 2

		10 Minutes
5	Plasma Levels	IV 994.348 (n=6)
	Lung (% Difference)	102.215 -89.72% (n=6)
10	Absolute Brain Levels (nCi/gram)	IV 29.47 Lung 27.29
	Relative Brain Selectivity (Brain/Blood)	IV 0.03 Lung (% Difference) 0.88 +2833% IV(Br/Bl)/Lung(Br/Bl)
15	Absolute Tissue Levels (Peripheral Organs) *excludes kidney	IV 0.03 Lung 0.88 (% Difference) +2833% IV(Br/Bl)/Lung(Br/Bl)
	Relative Peripheral Selectivity (Peripheral/Blood) *excludes kidney	IV 0.44 Lung 0.65 (% Difference) +47.727% IV(Per/Bl)/Lung(Per/Bl)

## Example 3

Particles comprising L-Dopa and suitable for inhalation were produced as follows. 2.00123 g DPPC (Avanti Polar Lipids, Lot #G160PC-25) was added to 2.80 L of ethanol and stirred to dissolve. 0.0817 g L-Dopa (Spectrum, Lot 0Q0128, Laguna Hills, CA), 0.9135 g Sodium Citrate (Dehydrate) (Spectrum Lot NX0195), and 0.5283 g Calcium Chloride (Dehydrate) (Spectrum Lot NT0183) were added to 1.2 L of water and dissolved. The solutions were combined by adding the water solution to the ethanol solution and then the solutions were allowed to stir until the solution was clear. The weight percent of the formulation was approximately: 20% L-Dopa, 50% DPPC, 20% Sodium Citrate, 10% Calcium Chloride.

The final solution was then spray dried in a Niro dryer (Niro, Inc., Columbus, MD) using a rotary atomizer and nitrogen drying gas following the direction of the manufacturer, using the following spray conditions:  $T_{inlet} = 120^{\circ} \text{C}$ ,  $T_{outlet} = 54^{\circ} \text{C}$ , feed rate = 65 ml/min, heat nitrogen = 38 mm H<sub>2</sub>O, atomizer speed = 20,000 rpm (V24 atomizer used).

The resulting particle characteristics were: Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) = 2.141  $\mu\text{m}$  and Volume Median Geometric Diameter (VMGD) = 10.51  $\mu\text{m}$ .

Under ketamine anesthesia, six rats received pulmonary administration of the formulation described above (20/50/20/10 L-Dopa/DPPC/Sodium Citrate/Calcium Chloride).

The results are shown in Fig. 8. This Fig. shows blood levels of L-Dopa following administration via oral gavage or direct administration into the lungs via insufflation. L-Dopa levels were measured using both HPLC. Animals received an IP injection of the peripheral decarboxylase inhibitor carbi-dopa (200 mg/kg) 1 hour prior to administration of L-Dopa. Under ketamine anesthesia, the animals were divided into 2 groups. In the first group, animals were fasted overnight and L-Dopa (8 mg) was suspended in saline containing 1% methylcellulose and given via oral gavage. In the second group, insufflation was used to deliver the L-Dopa formulation directly into the lungs. Blood samples (200  $\mu\text{l}$ ) were withdrawn from a previously placed femoral cannula at the following time points: 0 (immediately prior to L-Dopa administration), 2, 5, 15, and 30 minutes following L-Dopa administration. The increase in blood levels of L-Dopa over time following oral administration was modest. In contrast, administration into the lungs produced a robust and rapid rise in L-Dopa levels. L-Dopa levels in this group remained elevated relative to oral delivery at 30 minutes post drug administration. Data were normalized to a dose of 8 mg/kg (the total oral gavage dose). Data are presented as the mean ( $\pm$  SEM) ng L-Dopa/ml blood.

#### Example 4

Ketoprofen/DPPC/maltodextrin particles were prepared and administered *in vivo*.

Ketoprofen (99.5%) was obtained from Sigma, (St. Louis, MO), dipalmitoyl phosphatidyl choline (DPPC) from Avanti Polar Lipids, (Alabaster, AL) and maltodextrin, M100 (Grain Processing Corp., Muscatine, IA).

To prepare ketoprofen/DPPC/Maltodextrin solutions, maltodextrin (0.598 g) was added to 0.60 L USP water. DPPC (0.901 g) was added to 1.40 L ethanol and stirred until dissolved. The water and ethanol solutions were combined, resulting in a cloudy solution. 500 ml of this stock solution was used for each run. The addition

of ketoprofen to the DPPC/Maltodextrin stock solution is described in Table 3.

A Niro Atomizer Portable Spray Dryer (Niro, Inc., Columbus, MD) was used to produce the dry powders. Compressed air with variable pressure (1 to 5 bar) ran a rotary atomizer (2,000 to 30,000 rpm) located above the dryer. Liquid feed of the ketoprofen/DPPC/Maltodextrin solutions, with varying rate (20 to 66 ml/min), was pumped continuously by an electronic metering pump (LMI, model #A151-192s) to the atomizer. Both the inlet and outlet temperatures were measured. The inlet temperature was controlled manually; it could be varied between 100°C and 400°C, with a limit of control of 5°C. The outlet temperature was determined by the inlet temperature and such factors as the gas and liquid feed rates; it varied between 50°C and 130°C. A container was tightly attached to the 6" cyclone for collecting the powder product. The spraying conditions for each solution is given in Table 4, which shows that the spraying conditions were held nearly constant throughout the study. The total recovery and yield for each solution is given in Table 5.

The particles were characterized using the Aerosizer (TSI, Inc., Amherst, MA) and the RODOS dry powder disperser (Sympatec Inc., Princeton, NJ) as instructed by the manufacturer. For the RODOS, the geometric diameter was measured at 2 bars. The material from run #5 was also characterized using a gravimetric collapsed Andersen Cascade Impactor (ACI, 2 stage, Anderson Inst., Sunyta, GA). The samples were examined using a scanning electron microscope (SEM).

Table 5 indicates that increasing the weight % of ketoprofen led to a decrease in yield. The addition of ketoprofen to the stock solution linearly decreased yield. This may be due to a decrease in melting temperature for DPPC when mixed with ketoprofen, leading to the yield loss.

Table 6 shows that the particles ranged in diameter from 8.8  $\mu\text{m}$  to 10.2  $\mu\text{m}$  (VMGD) and from 2.65  $\mu\text{m}$  to 3.11  $\mu\text{m}$  (MMAD). The lowest MMAD particles were for the 8.4% loading material (run #5).

Table 7 shows the results of a Andersen Collapsed Impactor study (ACI, gravimetric, n=2) of the material from run #5, the 8.4% loading material. The fine particle fractions (FPF) below 5.6  $\mu\text{m}$  and below 3.4  $\mu\text{m}$  are consistent with powders expected to be respirable.

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-40-

Table 3

Sample ID	Ketoprofen added (mg)	Total solids (g/L)	% Ketoprofen
Run #1	0	1.000	0
Run #2	8.0	1.016	1.6
Run #3	15.1	1.030	3.0
Run #4	30.1	1.060	5.7
Run #5	46.0	1.092	8.4
Run #6	63.0	1.126	11.2

5

Table 4

Sample ID	Temperature (°C)		Liquid Feed (ml/min)	Gas Pressure (mmH <sub>2</sub> O)	Rotor Speed (RPM)	Inlet Dew-point (°C)
	Inlet	Outlet				
Run #1	115	36	75	40	18,600	-27.0
Run #2	113	38	85	40	18,400	-26.8
Run #3	110	38	85	39	18,300	-26.4
Run #4	110	39	85	38	18,400	-25.9
Run #5	110	38	86	39	18,400	-25.4
Run #6	110	38	85	38	18,400	-25.0

10

15



WO 02/24158

PCT/US01/29311

-41-

Table 5

Sample ID	Weight Collected (mg)	Theoretical Yield (mg)	Actual Yield (% Theoretical)
Run #1	186	500	37.2
Run #2	195	508	38.4
Run #3	147	515	28.5
Run #4	127	530	24.0
Run #5	89	546	16.3
Run #6	67	563	11.9

Table 6

Sample ID	MMAD ( $\mu\text{m}$ )	Std Dev	MGVD ( $\mu\text{m}$ , 2 bar)
Run #1	3.11	1.48	9.0
Run #2	3.01	1.37	9.3
Run #3	2.83	1.40	10.3
Run #4	2.84	1.41	10.4
Run #5	2.65	1.39	9.8
Run #6	2.83	1.38	8.8

Table 7

Stage 0	1.33 mg
Stage 2	2.75 mg
Stage F	3.17 mg
Capsule Fill	12.37 mg
Weight < 5.6 $\mu\text{m}$	5.92
FPF <sub>5.6</sub>	0.479
Weight < 3.4 $\mu\text{m}$	3.17
FPF <sub>3.4</sub>	0.256

350 mg of particles containing 8% ketoprofen in 60/40 DPPC/maltodextrin were produced as described above and administered to 20 Sprague Dawley rats. Each of 8 rats were given 7 mg of powder via insufflation, and each of 7 rats were orally given 7 mg of powder dissolved in 50% ethanol. Time points were set at 0, 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360 and 480 minutes. For  $t=0$ , 4 animals were tested without dosing. For each time point after, samples were taken from either 3 or 4 rats. Each rat was used for 4 time points, with 3 or 4 animals each in four groups. The animals were distributed as follows: 3 animals oral at 5, 30, 120, 360 minutes; 4 animals insufflation at 15, 60, 240, 480 minutes. Sufficient blood was drawn at each time point for the ketoprofen plasma assay. Blood samples were centrifuged, the plasma collected and then frozen at  $-20^{\circ}\text{C}$  prior to shipment to the contract laboratory for analysis. The assay used in this study has a lower detection limit of 1.0 mg/ml.

Rats were dosed with ketoprofen via either oral or pulmonary administration to determine if the pulmonary route would alter the time required to achieve maximum plasma concentration. The results (figs. 9-11) show that the pulmonary delivery route leads to a very rapid uptake with  $C_{\text{max}}$  occurring at  $\leq 10$  minutes. The rats that received oral doses of ketoprofen displayed somewhat anomalous pharmacokinetic behavior, with the relative bioavailability being about half of that displayed for rats dosed via the pulmonary route. This result was unexpected as ketoprofen is 90% orally bioavailable in the human model. This anomaly for the orally dosed rats does not, however, invalidate the significance of the early  $C_{\text{max}}$  seen for the rats dosed via the pulmonary route.

The results are provided in Table 8. The averages were calculated along with the standard errors and p values. The results are also presented graphically in Figs. 9-11, wherein Fig. 9 shows both data sets, Fig. 10 gives the oral dosing results and Fig. 11 shows the insufflation results. For Fig. 9, points with  $p < 0.05$  are marked with "\*" and points with  $p < 0.01$  are marked with "\*\*". For Figs. 10 and 11, AUC (area under the curve) was performed via numerical integration of the curve with smooth interpolation.

At  $t=0$ , all rats showed ketoprofen levels below the detection limit for the assay. From  $t=5$  min to  $t=60$  min, the insufflated rats had significantly higher plasma levels of ketoprofen. At  $t=120$  min and  $t=240$  min, the plasma levels of ketoprofen of the two groups were statistically equivalent. At  $t=360$  min and  $t=480$ , the plasma

levels of ketoprofen for both groups approached the detection limit for the assay.

The ratio of the AUCs for insufflated rats vs. orally dosed was about 2. The plasma concentrations for ketoprofen at the early time points were statistically significant as well.

- 5  $C_{max}$  for the insufflated rats clearly occurred at < 15 min and  $C_{max}$  for the orally dosed rats occurred between 15-60 min. Due to the large standard error and the relatively low plasma levels for this group, it is not possible to accurately determine the time required for  $C_{max}$ .

- 10 Pulmonary administration resulted in  $C_{max}$  occurring very quickly (<15 min) compared to oral dosing (t=15 to 60 min).

- The insufflated rats showed higher bioavailability compared to the orally dosed rats. This is unexpected as previous studies have shown ketoprofen to have consistently high (>90%) bioavailability in humans when dosed orally, subcutaneously or rectally. Since the pharmacokinetic behavior of ketoprofen delivered orally is well-known, the anomalous results seen here for the orally dosed group do not invalidate the results seen for the insufflation group.

Table 8

Time Min.	Oral Dosing Avg. (ug/ml)	Group St. Dev.	Pulmonary Avg. (ug/ml)	Dosing Group Std. Dev.	P Value
0	1.0	N/A	1.0	N/A	
5	1.7	0.75	9.6	1.27	0.0003
15	2.1	0.76	7.6	0.28	0.0000
30	1.9	0.12	5.5	0.76	0.0012
60	2.0	0.13	4.5	0.60	0.0002
120	1.7	0.31	2.4	0.44	0.0929
240	1.4	0.05	1.8	0.63	0.2554
360	1.0	0.06	1.8	0.35	0.0224
480	1.0	0.00	1.3	0.47	0.2174

Average plasma levels of Ketoprofen from oral and pulmonary group

- 30 Example 5

The following experimental methods and instrumentation were employed to

determine the physical characteristics of particles including L-DOPA and suitable for pulmonary delivery.

Aerodynamic diameter was analyzed using the API AeroDisperser and Aerosizer (TSI, Inc., St. Paul, MN) following standard procedures (Alkermes SOP# MS-034-005). Sample powder was introduced and dispersed in the AeroDisperser and then accelerated through a nozzle in the Aerosizer. A direct time-of-flight measurement was made for each particle in the Aerosizer, which was dependent on the particle's inertia. The time-of-flight distribution was then translated into a mass-based aerodynamic particle size distribution using a force balance based on Stokes  
10 law.

Geometric diameter was determined using a laser diffraction technique (Alkermes SOP# MS-021-005). The equipment consists of a HELOS diffractometer and a RODOS disperser (Sympatec, Inc., Princeton, NJ). The RODOS disperser applies a shear force to a sample of particles, controlled by the regulator pressure of  
15 the incoming compressed air. The dispersed particles travel through a laser beam where the resulting diffracted light pattern produced is collected by a series of detectors. The ensemble diffraction pattern is then translated into a volume-based particle size distribution using the Fraunhofer diffraction model, on the basis that smaller particles diffract light at larger angles.

The aerodynamic properties of the powders dispersed from the inhaler device were assessed with a 2-stage MkII Anderson Cascade Impactor (Anderson Instruments, Inc., Smyrna, GA). The instrument consists of two stages that separate aerosol particles based on aerodynamic diameter. At each stage, the aerosol stream passes through a set of nozzles and impinges on the corresponding impaction plate.  
20 Particles having small enough inertia will continue with the aerosol stream to the next stage, while the remaining particles will impact upon the plate. At each successive stage, the aerosol passes through nozzles at a higher velocity and aerodynamically smaller particles are collected on the plate. After the aerosol passes through the final stage, a filter collects the smallest particles that remain.

Prior to determining the loading of drug within a dry powder, the drug had to be first be separated from the excipients within the powder. An extraction technique to separate L-Dopa from the excipient DPPC was developed. Particles were first dissolved in 50% chloroform/50% methanol. The insoluble L-Dopa was pelleted out

and washed with the same solvent system and then solubilized in 0.5 M hydrochloric acid. DPPC was spiked with L-DOPA to determine recovery. Samples were injected onto a reverse phase high pressure liquid chromatography (HPLC) for analysis.

Separation was achieved using a Waters Symmetry C18 5- $\mu$ m column (150-  
5 mm x 4.6-mm ID). The column was kept at 30°C and samples were kept at 25°C. Injection volume was 10  $\mu$ L. The mobile phase was prepared from 2.5% methanol and 97.5% aqueous solution (10.5 g/L citric acid, 20 mg/L EDTA, 20 mg/L 1-octanesulfonic acid sodium salt monohydrate). Mobile phase was continually stirred on a stir plate and degassed through a Waters in-line degassing system. L-Dopa was  
10 eluted under isocratic conditions. Detection was performed using an ultraviolet detector set at wavelength 254nm.

Since the average single oral dose of L-Dopa generally ranges from 100 - 150 mg, experiments were conducted to prepare particles suitable for inhalation which included high loads of L-Dopa. Formulations of 20% and 40% L-Dopa load were  
15 studied. Carbidopa, a decarboxylase inhibitor given in conjunction with L-Dopa to prevent peripheral decarboxylation, was also included at a 4:1 weight/weight (w/w) ratio in some of the formulations. L-Dopa and combination of L-Dopa and carbidopa were successfully sprayed with DPPC formulations. The optimal formulation consisted of L-Dopa and/or carbidopa, 20% (w/w) sodium citrate, and 10% (w/w)  
20 calcium chloride, and the remainder dipalmitoyl phosphatidyl choline (DPPC).

Details on formulations and the physical properties of the particles obtained are summarized in Table 9. The aerodynamic size or the mass median aerodynamic diameter (MMAD) was measured with an Aerosizer, and the geometric size or the  
25 volume median geometric diameter (VMGD) was determined by laser diffraction, and the fine particle fraction (FPF) was measured using a 2-stage Andersen Cascade Impactor. As shown in Fig. 12 and by the VMGD ratios in Table 9, the powders were flow rate independent. Scanning electron microscopy was employed to observe the particles.

Table 9

	Load (%) ID	Yield(%)	VMGD ( $\mu\text{m}$ ) at 2 bar	VMGD ratio $0.5/4.0$ bar	MMAD ( $\mu\text{m}$ )	FPF(%) 5.6/3.4
5	L- Dopa/Car bidopa					
	20/0	>40	9.9	NA	2.7	NA
	40/0	>40	8.0	1.2	3.3	42/17
	20/5	42	10	1.6	3.1	64/38
10	40/10	>20	7.4	1.6	3.8	40/14

L-Dopa integrity appeared to be preserved through the formulation and spray drying process. L-Dopa was extracted from L-Dopa powders and analyzed by reverse phase HPLC. No impurities were detected in the L-Dopa powders (Fig. 13A); the early peaks eluted around 1-2 minutes are due to solvent as can be seen from Fig. 13B which is a blank sample that did not contain L-Dopa. The purity of L-Dopa recovered from the particles was 99.8% and 99.9% respectively for the 20% and 40% loaded particles.

To determine the loading (weight percent) of L-Dopa within the powder, the L-Dopa was first separated from the excipients in the formulation and then analyzed by reverse phase HPLC. Results of the L-Dopa recovery from the powders and the final load calculations are given in Table 10. Both extraction recoveries and load determination were satisfactory. The determined actual weight percent of L-Dopa in the powder was approximately 87% of the theoretical drug load.

Table 10

Powder Formulation	Extraction recovery %	Actual load (%)
20/0	100 ± 4.5	17.3 ± 0.2
40/0	101 ± 2.8	35.0 ± 5.4

## 5 Example 6

Determinations of plasma levels of L-Dopa were made following IV injection, oral gavage, or insufflation into the lungs. Carbidopa generally is administered to ensure that peripheral decarboxylase activity is completely shut down. In this example, animals received an intraperitoneal (IP) injection of the peripheral decarboxylase inhibitor carbidopa (200 mg/kg) 1 hour prior to administration of L-Dopa. Under ketamine anesthesia, the animals were divided into 3 groups. In the first group of animals, L-Dopa (2 mg) was suspended in saline containing 1% methylcellulose and 1% ascorbic acid and given via oral gavage. In the second group, an insufflation technique was used for pulmonary administration of particles including L-Dopa (20% loading density). A laryngoscope was used to visualize the rat's epiglottis and the blunt-tip insufflation device (PennCentury Insufflation powder delivery device) was inserted into the airway. A bolus of air (3 cc), from an attached syringe, was used to delivery the pre-loaded powder from the chamber of the device into the animal's lungs. A total of 10 mg of powder (2 mg L-Dopa) was delivered. In the third group, a previously-placed femoral cannula was used to delivery a bolus (2-3 second) of L-Dopa (2 mg). Blood samples (200 µL) were withdrawn from each animal using the femoral cannula at the following timepoints: 0 (immediately prior to L-Dopa administration), 2, 5, 15, 30, 60, 120, and 240 minutes following L-Dopa administration. All samples were processed for L-Dopa determinations using HPLC.

The results of a pharmacokinetic study using the procedure described are shown in Figs. 14A and 14B. The results of a comparison of pulmonary delivery of L-Dopa with oral administration are depicted in Fig. 14A. Following insufflation, peak plasma levels of L-Dopa were seen at the earliest time point measured (2

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-48-

minutes) and began to decrease within 15 minutes of administration while still remaining elevated, relative to oral administration, for up to 120 minutes. In contrast, oral administration of L-Dopa resulted in a more gradual increase in plasma L-Dopa levels, which peaked at 15-30 minutes following administration and then decreased gradually over the next 1-2 hours.

Intravenous, oral and pulmonary delivery also were compared. The results are shown in Fig. 14B. This panel depicts the same data presented in Fig. 14A with the addition of the IV administration group which allows direct comparisons of the plasma L-Dopa levels obtained following all three routes of administration (pulmonary, oral, and IV). Data are presented as the mean  $\pm$  SEM  $\mu$ g L-Dopa/mL blood. Plasma levels of L-Dopa rapidly increased following intravenous (IV) administration. The highest levels of L-Dopa were seen at 2 minutes and decreased rapidly thereafter.

Bioavailability was estimated by performing area under the curve (AUC) calculations. Over the entire time course of the study (0 - 240 min), the relative bioavailability (compared to IV) of pulmonary L-Dopa was approximately 75% as compared 33% for oral L-Dopa. The relative bioavailability of pulmonary L-Dopa at 15 min and 60 min post administration was 38% and 62%, respectively, while that of oral L-Dopa was 9% and 24%, respectively.

#### 20 Example 7

Pharmacodynamic evaluation of rats receiving L-Dopa also was undertaken. Rats received unilateral injections of the neurotoxin 6-OHDA (specific for dopamine neurons in the brain) into the medial forebrain bundle. Rats were then screened to assure successful striatal dopamine depletion using a standard apomorphine-induced turning paradigm. Beginning two weeks after surgery, animals were tested weekly for three weeks for apomorphine-induced rotation behavior. For this test, animals received an IP injection of apomorphine (0.25 mg/kg for the first test and 0.1 mg/kg for the following two tests) and were placed into a cylindrical Plexiglass bucket. Each 360-degree rotation was counted for 30 minutes and only those animals exhibiting >200 rotations/30 minutes (12/30 lesioned rats) were used in behavioral testing.



The lesioned rats were challenged with several motor tasks post L-Dopa administration. The data from the studies (placing task, bracing task, akinesia) further emphasized the advantage of pulmonary delivery over oral delivery.

In one test, animals passing the apomorphine challenge were tested using a "placing task". Prior to each test day, animals received an IP injection of the peripheral decarboxylase inhibitor carbidopa (200 mg/kg). Animals then received oral L-Dopa (0, 20 or 30 mg/kg) or pulmonary L-Dopa (0, 0.5, 1.0 or 2.0 mg of L-Dopa) and were tested 15, 30 60 and 120 minutes later. Throughout testing with oral and pulmonary delivery of L-Dopa, each animal received every possible drug combination in a randomized fashion.

The pharmacodynamics "placing task" required the animals to make a directed forelimb movement in response to sensory stimuli. Rats were held so that their limbs were hanging unsupported. They were then raised to the side of a table so that their bodies were parallel to the edge of the table. Each rat received 10 consecutive trials with each forelimb and the total number of times the rat placed its forelimb on the top of the table was recorded.

Results from a "placing task" tests are shown in Figs. 15A and 15B. At baseline ( $t=0$ ; immediately prior to L-Dopa administration), the animals performed nearly perfectly on this task with the unaffected limb, making greater than 9/10 correct responses. In contrast, the animals were markedly impaired in their ability to perform the same task with the impaired limb, making approximately 1 correct response over the 10 trials.

Oral L-Dopa (Fig. 15A) produced a dose-related improvement in performance with the impaired limb. At the highest dose tested (30 mg/kg), performance was improved, relative to saline control, within 30 minutes and peaked between 1-2 hours after drug administration. The lower dose (20 mg/kg) also improved performance slightly with maximal effects at 60 minutes and stable performance thereafter. No changes were noted following administration of the saline control.

In contrast to oral administration, performance on the "placing task" rapidly improved following pulmonary delivery of L-Dopa, as seen in Fig. 15B. At the highest dose tested, significant improvements occurred within 10 minutes, with peak benefits observed within 15-30 minutes (as opposed to 1-2 hours with oral

administration). These effects were dose-related, with significant improvements seen with doses as low as 0.5 mg of L-Dopa. In comparison to the recovery shown with oral delivery, the behavioral improvements were seen with markedly lower total doses using the pulmonary route. For instance, the extent of recovery with 30 mg/kg of L-Dopa given orally was comparable to the recovery seen with 1 mg of L-Dopa given by the pulmonary route (note that 1 mg of pulmonary L-Dopa is equivalent to approximately 3 mg/kg, given that the animals body weight was approximately 300 g). Accordingly, when the L-Dopa doses were normalized by body weight, this represented nearly a 10-fold difference in the drug required to produce equivalent efficacy. Finally, the persistence of the behavioral improvements was comparable using the two delivery routes.

Results from a bracing test are shown in Figs. 16A and 16B. This test was performed using the same animals and at the same time as the "placing task" test described above. Rats were placed on a smooth stainless steel surface and gently pushed laterally 90 cm at approximately 20 cm/second. The number of steps the rat took with the forelimb on the side in which the rat was moving was recorded. Each trial included moving the rat 2 times in each direction.

The animals demonstrated a profound impairment in their ability to perform this task with the impaired limb, making approximately 3 responses compared to approximately 7 with the unaffected limb, as seen in Fig. 16A. Again, oral administration improved performance on this task in a dose-related manner. Administration of 30 mg/kg (approximately 10 mg L-Dopa) improved performance within 30 minutes. Maximal effects were seen within 60 minutes and remained stable thereafter. A lower dose of oral L-Dopa (20 mg/kg or approximately 7 mg of L-Dopa) slightly improved performance. Again, administration of the saline control did not affect performance.

In contrast to oral administration, performance on this task rapidly improved following pulmonary administration of L-Dopa, as shown in Fig. 16B. Significant improvements were seen within 10 minutes, with peak benefits observed within 15-30 minutes (as opposed to 30-60 minutes with oral administration). These effects were dose-related, with modest, but statistically significant improvements seen with as low as 0.5 mg (equivalent to approximately 1.5 mg/kg). As with the other functional tests, the behavioral improvement achieved following pulmonary L-Dopa

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-51-

occurs at doses far below those required to achieve a similar magnitude of effect following oral delivery. Finally, the persistence of the behavioral improvements was comparable using the two delivery routes.

A functional akinesia pharmacodynamics study also was conducted. The results are shown in Figs. 17A and 17B. This test was performed using the same animals and at the same time as the two preceding tests. In this task, the animal was held so that it was standing on one forelimb and allowed to move on its own. The number of steps taken with the forelimb the rat was standing on was recorded during a 30 second trial for each forelimb.

As was seen with the placing and bracing tests, the animals demonstrated a profound impairment in their ability to perform the akinesia task with the impaired limb. While the animals made approximately 17 steps with the normal limb, they made fewer than half this number with the impaired limb (range = 0-10 steps). Oral administration (Fig. 17A) improved performance on this task in a dose-related manner. Administration of 30 mg/kg (approximately 10 mg L-Dopa) improved performance within 30 minutes and maximal effects were seen within 60 minutes. A lower dose of oral L-Dopa (20 mg/kg or approximately 6.8 mg of L-Dopa) produced the same pattern of recovery although the absolute magnitude of improvement was slightly lower than that seen with the higher dose of L-Dopa. Performance remained stable between 60 and 120 minutes following administration of both doses. Administration of the saline control did not affect performance.

In contrast to oral administration, performance on this task rapidly improved following pulmonary administration of L-Dopa, as depicted in Fig. 17B. Significant improvements were seen within 10 minutes, with peak benefits observed within 15-30 minutes (as opposed to 60 minutes with oral administration). These effects were dose-related statistically significant ( $p < 0.05$ ) improvements seen with as low as 1.0 mg. As with the other functional tests, the behavioral improvement achieved following pulmonary L-Dopa occurred at doses far below those required to achieve a similar magnitude of effect following oral delivery. Finally, the persistence of the behavioral improvements was comparable using the two delivery routes.

Animals also were tested on a standard pharmacodynamics rotation test known to be a sensitive and reliable measure of dopamine activity in the brain. For this test, animals received either oral L-Dopa (30 mg/kg or approximately 10 mg

total) or pulmonary L-Dopa (2 mg total). These doses were chosen for this test because they represent the doses of L-Dopa shown to produce maximal efficacy in the previous functional tests. Following dosing, animals were placed into a cylindrical Plexiglas bucket. Each 360-degree rotation was counted and grouped into 5 5 minute bins over a 120 minute test period. Animals were also tested for rotation behavior with and without pre-treatment with carbidopa.

All of the animals used in these studies received unilateral injections of 6-OHDA. Because the dopamine depletions are unilateral, the uninjected side remained intact and still able respond to changes in dopamine activity. When these 10 animals were injected with a dopamine agonist (i.e. L-Dopa) brain dopamine activity was stimulated preferentially on the intact side. This resulted in an asymmetrical stimulation of motor activity that was manifested as a turning or rotational behavior. The onset and number of rotations provided a measure of both the time course as well as the extent of increased dopamine activity.

15 The results are shown in Fig. 18. Oral administration of L-Dopa produced a marked clockwise rotation behavior that was modest during the first 10-15 minutes post L-Dopa administration (<5 rotations/animal). During the next 20 minutes, the number of rotations increased markedly, with peak levels occurring approximately 30 20 minutes after L-Dopa indicating increased dopamine activity in the intact striatum of the brain. During the next 90 minutes, the number of rotations gradually decreased, but this decrease, relative to peak levels, did not reach statistical significance (p>0.05).

In contrast to oral administration, pulmonary delivery of L-Dopa rapidly 25 increased rotation behavior indicating much more rapid conversion of L-Dopa to dopamine in the intact striatum. Rotations in this group were greater than 3 times that produced by oral delivery within the first 10-15 minutes. The numbers of rotations increased slightly, peaked at 25-30 minutes, and remained relatively stable thereafter. While a trend towards increased rotations, relative to oral delivery, was seen 120 minutes after dosing, this did not reach statistical significance (p > 0.05). 30 Rotation behavior was virtually eliminated in animals that did not receive pre-treatment with carbidopa (data not shown).

## Example 8

The pharmacodynamic effects of a pulmonary versus oral benzodiazepine-type drug, alprazolam, were evaluated using a standard pre-clinical test of anxiolytic drug action. In this test, the chemical convulsant pentylenetetrazol (PZT), which is known to produce well characterized seizures in rodents, was administered to rats. The test was selected based on its sensitivity to a wide range of benzodiazapines and to the fact that the relative potency of benzodiazapines in blocking PZT-induced seizures is believed to be similar to the magnitude of their anti-anxiety effects in humans. The ability of alprazolam to block PZT-induced seizures was used as a measure of the pharmacodynamic effects of alprazolam.

Determinations of the anti-anxiolytic activity of alprazolam were made following oral gavage, or insufflation directly into the lungs of rats. Alprazolam (Sigma, St. Louis, MO) was administered via aerodynamically light particles which included 10% alprazolam, 20% sodium citrate, 10% calcium chloride and 60% DPPC. For oral delivery, alprazolam was suspended in light corn syrup and administered via gavage. For pulmonary delivery, an insufflation technique was used. Animals were briefly anesthetized with isoflurane (1-2%) and a laryngoscope was used to visualize the epiglottis and the blunt-tip insufflation device (PennCentury Insufflation powder delivery device) was inserted into the airway. A bolus of air (3 cc), from an attached syringe, was used to deliver the pre-loaded powder from the chamber of the device into the animals' lungs. The doses for pulmonary delivery were 0 (blank particles that included 20% sodium citrate, 10% calcium chloride and 70% DPPC), 0.088, 0.175, or 0.35 mgs total alprazolam, and the doses for oral delivery were 0, 0.088, 0.175, 0.35, 0.70, 1.75, or 3.50 mgs total alprazolam. These doses were chosen to encompass the range of effective and ineffective oral doses. Accordingly, any potential benefits of pulmonary delivery could be directly compared to the oral dose response curve for alprazolam.

For both oral and pulmonary delivery, alprazolam was administered either 10 or 30 minutes prior to PZT, obtained from Sigma, St. Louis, MO, (60 mg/kg given i.p.). To control for potential interactions between alprazolam and isoflurane, all animals receiving oral alprazolam also received isoflurane immediately following dosing as described above. For all animals, the number of seizures as well as the time to seizure onset and seizure duration was recorded for 45 minutes after

administration of PZT. Any animal that did not exhibit seizure activity was assigned the maximum possible time for seizure onset (45 minutes) and the minimal possible time for seizure duration (0 seconds).

Pulmonary delivery of alprazolam produced a rapid and robust decrease in the incidence of seizures, as shown in Table 11. While 80% of control animals (blank particles) exhibited seizures, pulmonary alprazolam produced a robust and dose-related decrease in the number of animals manifesting seizures when administered 10 minutes prior to PZT. With alprazolam doses as low as 0.088 mgs, only 33% of the animals had seizures. With further dose escalation to 0.35 mgs of alprazolam, seizure activity was virtually eliminated with only 13% of the animals exhibiting seizures.

In contrast to the rapid and robust effects of pulmonary alprazolam, the effects of oral delivery were delayed (Table 11). When given 30 minutes prior to PZT, oral alprazolam produced a dose-related decrease in seizures. While only 27% of the animals had seizures following the highest dose tested (0.35 mgs), this same dose of alprazolam was ineffective when administered only 10 minutes prior to PZT (i.e. a dose that was maximally effective when administered by the pulmonary route). These studies also demonstrated that when given 10 minutes prior to PZT, approximately 10 times the oral dose of alprazolam was required to achieve seizure suppression comparable to pulmonary delivery. While only 13% of the animals that received 0.35 mgs of particles including alprazolam had seizures, the oral dose required to produce this effect was 3.50 mgs.

The benefits of pulmonary delivery over oral delivery were also evident when examining the time to seizure onset (Table 11 and Fig. 19A). The effects of oral alprazolam were again delayed relative to pulmonary administration. As shown above, oral delivery was markedly less effective when alprazolam was given 10 minutes versus 30 minutes before PZT. In contrast, all doses of pulmonary alprazolam produced rapid and robust effects when given only 10 minutes prior to PZT. Not only were the effects of pulmonary delivery more rapid, but the effective pulmonary dose was markedly lower than the effective oral dose. For instance, when comparable doses of alprazolam (0.35 mgs) were administered by both the oral and pulmonary routes 10 minutes prior to PZT, pulmonary administration resulted in seizure onset times that were nearly maximal (>42 minutes). Oral administration of the same dose of alprazolam, however, did not increase the latency to seizure onset relative to control animals. In fact, oral alprazolam did not significantly increase the

time to seizure onset until the dose was escalated to 1.75 mgs and effects comparable to those obtained with pulmonary delivery required an oral dose that was 10 times higher than the pulmonary dose (0.35 vs 3.50 mgs).

Similar results were also observed when quantifying the effects of the route of alprazolam administration on the duration of the seizure (Table 11 and Fig. 19B). Pulmonary administration exerted a more rapid effect and also required substantially less total drug relative to oral alprazolam. Again, oral delivery was markedly less effective at reducing the duration of seizures when alprazolam was given 10 minutes versus 30 minutes before PZT. Moreover, the maximally effective oral dose, delivered 10 minutes prior to PZT, was 3.50 mgs of alprazolam. In contrast, pulmonary delivery of only 0.088 mgs of alprazolam (nearly 40-fold lower than the maximally effective oral dose) produced a comparable decrease in seizure duration.

A time course analysis revealed that while the relative advantages of pulmonary over oral alprazolam declined as the interval between alprazolam and PZT was increased, pulmonary delivery remained as effective as oral delivery. While oral alprazolam became increasingly more effective as the interval between alprazolam and PZT treatment increased from 10 to 30 minutes, the effects of pulmonary delivery remained relatively constant over the same time period. In fact, no differences in seizure activity were seen when comparable oral and pulmonary doses of alprazolam were delivered 30 minutes prior to PZT. While a trend towards fewer seizures was seen with pulmonary delivery, these differences were modest and did not reach statistical significance (Table 11B;  $p > 0.05$ ). Moreover, no statistically significant differences were observed between any oral and pulmonary dose when comparing the time to seizure onset or the duration of those seizures (Fig. 20A and 11B).

Fig. 21A and 21B further demonstrate that the effects of pulmonary alprazolam remained relatively constant as the time between alprazolam and PZT treatment increased. Importantly though, a detailed analysis of the results indicated that alprazolam was modestly more effective when the interval between alprazolam and PZT was kept at a minimum. At each dose tested, fewer animals had seizures when alprazolam was delivered 10 minutes vs 30 minutes prior to PZT (although this effect did not reach statistical significance,  $p > 0.05$ ). The benefit of maintaining a close temporal relationship between alprazolam and PZT was also beginning to emerge when examining the time to seizure onset and the duration of seizure activity. While no

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-56-

differences were seen at the higher alprazolam doses (0.175 and 0.35 mgs), animals receiving the lowest dose of alprazolam (0.088 mgs) 10 minutes prior to PZT showed significantly increased times for seizure onset and significantly decreased seizure durations relative to animals treated 30 minutes prior to PZT (Fig. 3).



WO 02/24158

PCT/US01/29311

-57-

Table 11  
Effects of Alprazolam on PZT-Induced Seizures

5	Route	Animals With Seizures	Minutes to Seizure Onset	Duration of Seizure (seconds)
<u>Pulmonary</u>				
10	10 minutes prior to PZT			
	Blank	12/15 (80%)	11.72 (4.63)	83.0 (26.04)
	0.088 mgs	5/15 (33%)	36.71 (3.93)	7.0 (3.53)
	0.175 mgs	3/15 (20%)	38.61 (3.81)	8.0 (4.3)
	0.35 mgs	2/15 (13%)	42.28 (1.98)	4.0 (2.60)
15	30 minutes prior to PZT			
	Blank	15/15 (100%)	9.58 (2.25)	120.13 (49.33)
	0.088 mgs	9/15 (60%)	18.47 (5.50)	82.67 (33.0)
	0.175 mgs	5/15 (33%)	34.05 (4.20)	16.07 (6.89)
	0.35 mgs	2/15 (13%)	41.98 (2.18)	2.69 (1.90)
<u>Oral</u>				
20	10 minutes prior to PZT			
	0.35 mgs	13/15 (87%)	11.49 (3.80)	88.0 (49.22)
	0.70 mgs	13/15 (87%)	9.24 (3.93)	62.07 (14.58)
	1.75 mgs	7/15 (47%)	29.03 (4.41)	14.47 (4.04)
	3.50 mgs	2/14 (14%)	43.37 (1.52)	5.40 (3.47)
25	30 minutes prior to PZT			
	0 mgs	13/15 (87%)	8.75 (3.95)	96.0 (26.08)
	0.088 mgs	11/15 (73%)	18.38 (4.55)	46.0 (14.48)
	0.175 mgs	7/15 (47%)	33.10 (4.07)	15.0 (6.75)
	0.35 mgs	4/15 (27%)	37.58 (3.50)	19.0 (12.36)

Note: all data presented for time to seizure onset and duration of seizure are presented as mean ± SEM

WO 02/24158

-58-

PCT/US01/29311

While this invention has been particularly shown and described with references to preferred embodiments thereof, it will be understood by those skilled in the art that various changes in form and details may be made therein without departing from the scope of the invention encompassed by the appended claims.

5

WO 02/24158

-59-

PCT/US01/29311

## CLAIMS

What is claimed is:

1. A method for providing rescue therapy for a disorder of the central nervous system comprising administering to the respiratory tract of a patient in need of rescue therapy particles comprising an effective amount of a medicament, wherein the particles have a tap density less than about 0.4 g/cm<sup>3</sup> and are delivered to the alveoli region of the pulmonary system.
2. A method for providing rescue therapy for Parkinson's disease comprising administering to the respiratory tract of a patient in need of rescue therapy particles comprising an effective amount of an anti-Parkinson disease medicament, wherein the particles are delivered to the alveoli region of the pulmonary system.
3. The method of Claim 2, wherein the particles have a tap density less than about 0.4 g/cm<sup>3</sup>.
4. The method of Claim 3, wherein the particles have a tap density less than about 0.1 g/cm<sup>3</sup>.
5. The method of Claim 3, wherein the particles have an mass median aerodynamic diameter of less than about 5 microns.
6. The method of Claim 5 wherein the particles have an aerodynamic diameter of less than about 3 microns.
7. The method of Claim 3, wherein the particles have a volume median geometric diameter in the range of between about 5 microns and about 30 microns.
8. The method of Claim 2, wherein the medicament is levodopa.

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-60-

9. The method of Claim 8 wherein levodopa is present in the particles in an amount ranging from about 1 to about 90 weight percent.
10. The method of Claim 9 wherein levodopa is present in the particles in an amount of at least about 20 weight percent of.
- 5 11. The method of Claim 2, wherein the medicament is carbidopa.
12. The method of Claim 2 wherein the medicament is apomorphine.
13. The method of Claim 2 wherein the particles additionally comprise a phospholipid.
14. The method of Claim 13 wherein the phospholipid is present in the  
10 particles in an amount of at least 10 weight percent.
15. The method of Claim 13 wherein the particles have a matrix transition temperature that is no higher than the patient's physiological temperature.
16. The method of Claim 2 wherein the particles additionally comprise an amino acid.
- 15 17. The method of Claim 16 wherein the amino acid is present in the particles in an amount of at least about 10 weight percent.
18. The method of Claim 2 wherein the particles additionally comprise citrate.
19. The method of Claim 18 wherein the citrate is present in the particles in an amount of at least about 10 percent.
- 20 20. The method of Claim 18 wherein the particles further comprise a divalent metal salt.

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-61-

21. The method of Claim 20 wherein the divalent metal salt is calcium chloride.
22. The method of Claim 2 wherein the medicament is administered in a dose that is at least about two times less than that required by oral delivery.
- 5 23. The method of claim 2 wherein the medicament reaches its site of action, thereby providing rescue therapy in less than about thirty minutes.
24. The method of claim 23 wherein the medicament reaches its site of action thereby providing rescue therapy in less than about fifteen minutes.
25. The method of Claim 2 wherein the particles are administered as a dry  
10 powder.
26. The method of Claim 25 wherein the medicament is present in the dry powder in an amount of at least 20 weight percent.
27. The method of Claim 26 wherein the medicament is present in the dry powder in an amount of at least 40 weight percent.
- 15 28. The method of Claim 27 wherein the drug is present in the dry powder particles in an amount of at least 50 weight percent.
29. The method of Claim 2 wherein administering particles is in combination with ongoing therapy.
30. The method of Claim 2 wherein the particles further comprise at least one  
20 bioactive agent.
31. A method for treating a disorder of the central nervous system comprising administering to the respiratory tract of a patient in need of treatment or

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-62-

rescue therapy ketoprofen, wherein ketoprofen is administered in a dose that is at least about two times less than that required by oral administration and wherein delivery is to the alveoli region of the pulmonary system.

- 5 32. A method for treating a disorder of the central nervous system comprising administering to the respiratory tract of a patient in need of ongoing treatment or rescue therapy a benzodiazepine drug, wherein the benzodiazepine drug is administered in a dose that is at least about two times less than that required by oral administration and wherein delivery is to the alveoli region of the pulmonary system.
- 10
33. A method for treating a disorder of the central nervous system comprising administering to the respiratory tract of a patient in need of rescue therapy particles comprising an effective amount of a benzodiazepine, wherein the particles have a tap density less than about 0.4 g/cm<sup>3</sup> and are delivered to the alveoli region of the pulmonary system.
- 15
34. The method of Claim 33, wherein the particles have a tap density less than about 0.1 g/cm<sup>3</sup>.
35. The method of Claim 33, wherein the particles have an mass median aerodynamic diameter of less than about 5 microns.
- 20 36. The method of Claim 33, wherein the particles have an mass median aerodynamic diameter of less than about 3 microns.
37. The method of Claim 33, wherein the particles have a volume median geometric diameter in the range of between about 5 microns and about 30 microns.
- 25 38. The method of Claim 33, wherein the medicament is alprazolam.

WO 02/24158

-63-

PCT/US01/29311

39. The method of Claim 38 wherein benzodiazepine is present in the particles in an amount ranging from about 1 to about 90 weight percent.
40. The method of Claim 39 wherein the benzodiazepine is present in the particles in an amount of at least about 20 weight percent.
- 5 41. The method of Claim 2 wherein the particles additionally comprise a phospholipid.
42. The method of Claim 41 wherein the phospholipid is present in the particles in an amount of at least 10 percent by weight.
43. The method of Claim 41 wherein the particles have a matrix transition  
10 temperature which is no higher than the patient's physiological temperature.
44. The method of Claim 33 wherein the particles additionally comprise an amino acid.
45. The method of Claim 44 wherein the amino acid is present in the particles  
15 in an amount of at least about 10 percent.
46. The method of Claim 33 wherein the particles additionally comprise citrate.
47. The method of Claim 46 wherein the citrate is present in the particles in an amount of at least about 10 percent.
- 20 48. The method of Claim 46 wherein the particles further comprise a divalent metal salt.
49. The method of Claim 48 wherein the divalent metal salt is calcium chloride.

WO 02/24158

PCT/US01/29311

-64-

50. The method of Claim 33 wherein the benzodiazepine is administered in a dose, as measured by plasma levels, that is at least about two times less than that required by oral delivery.
51. The method of claim 33 wherein the medicament reaches its site of action, thereby providing rescue therapy in less than about thirty minutes.
52. The method of claim 51 wherein the drug reaches its site of action thereby providing rescue therapy in less than about fifteen minutes.
53. The method of Claim 33 wherein the particles are administered as a dry powder.
54. The method of Claim 53 wherein the medicament is present in the dry powder in an amount of at least 20 weight percent.
55. The method of Claim 54 wherein the medicament is present in the dry powder in an amount of at least 40 weight percent.
56. The method of claim 55 wherein the drug is present in the dry powder particles in an amount of at least 50 weight percent.
57. The method of Claim 33 wherein administering particles is in combination with ongoing therapy.
58. The method of Claim 33 wherein the particles further comprise at least one bioactive agent.



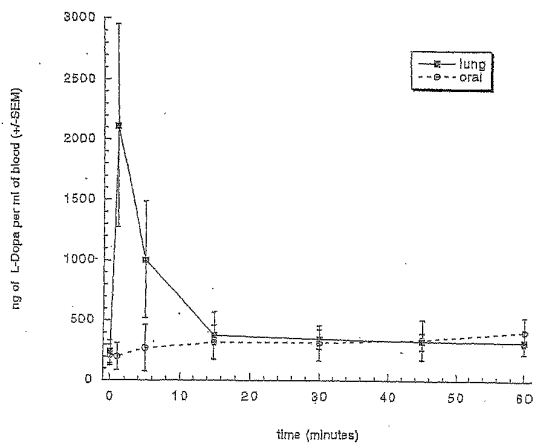


FIG. 1A

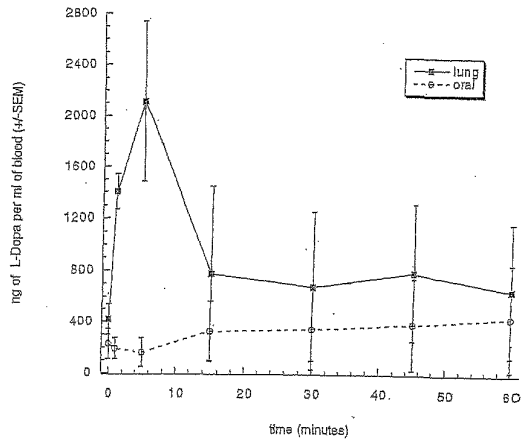


FIG. 1B

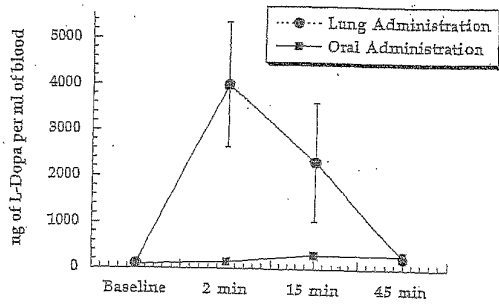


FIG. 2A

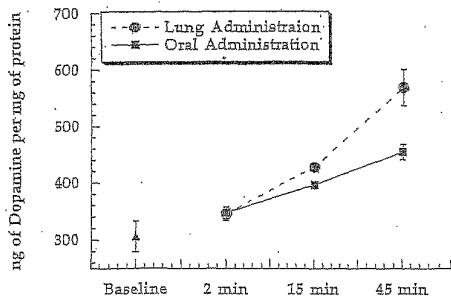


FIG. 2B

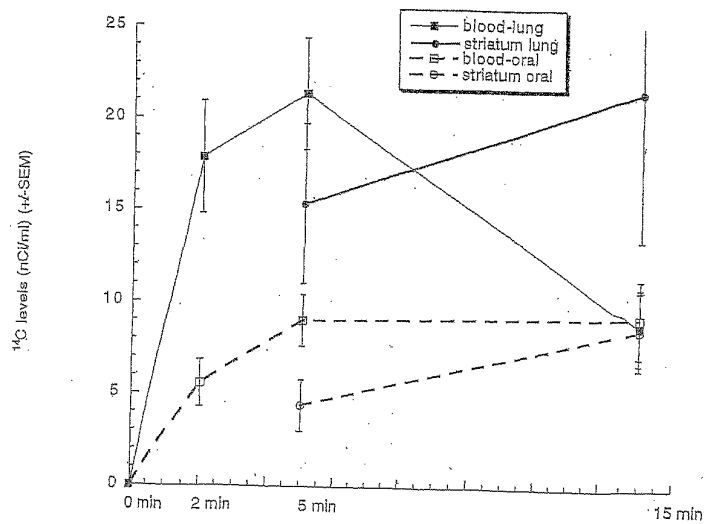


FIG. 3

6/24

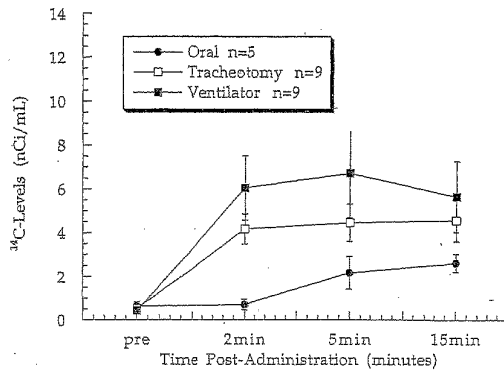


FIG. 4

7/24

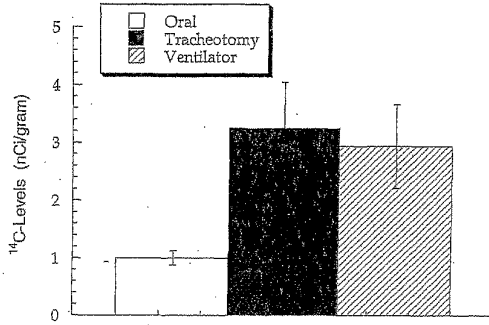


FIG. 5

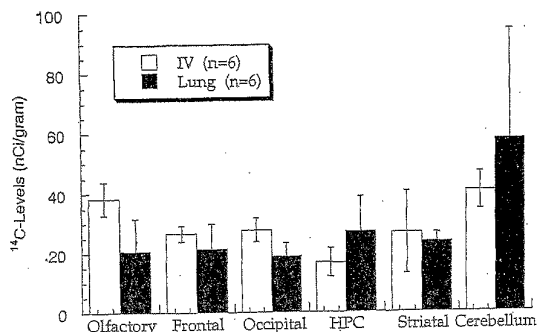


FIG. 6A



WO 02/24158

PCT/US01/29311

9/24

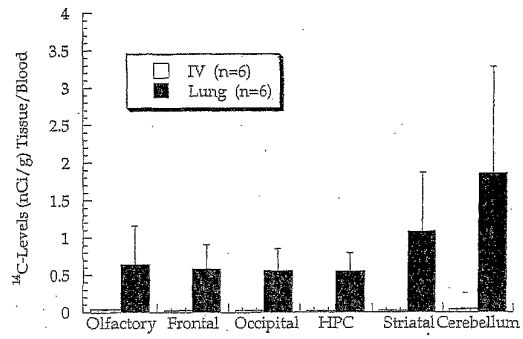


FIG. 6B

WO 02/24158

PCT/US01/29311

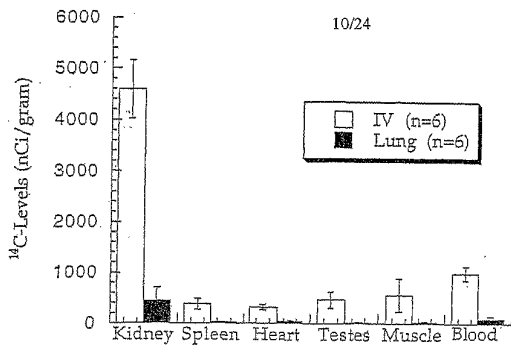


FIG. 7A

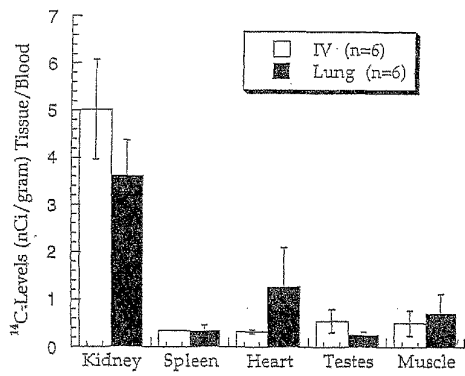


FIG. 7B

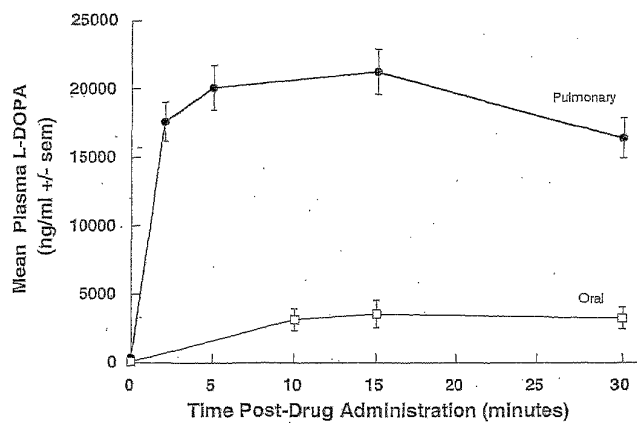


FIG. 8

12/24

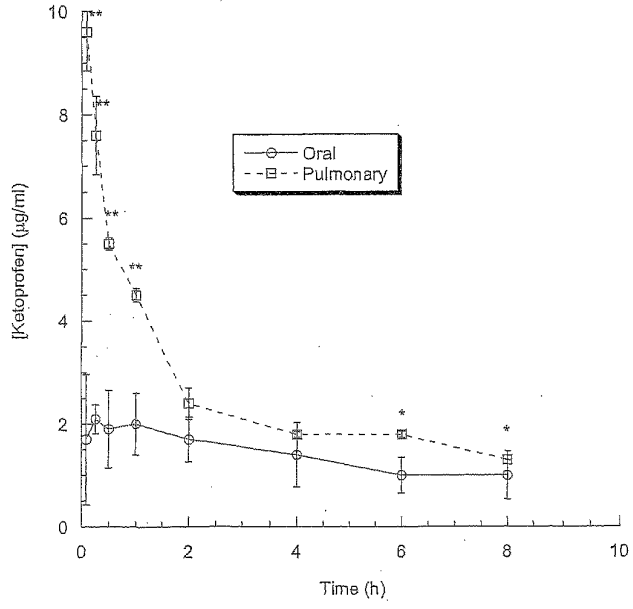


FIG. 9

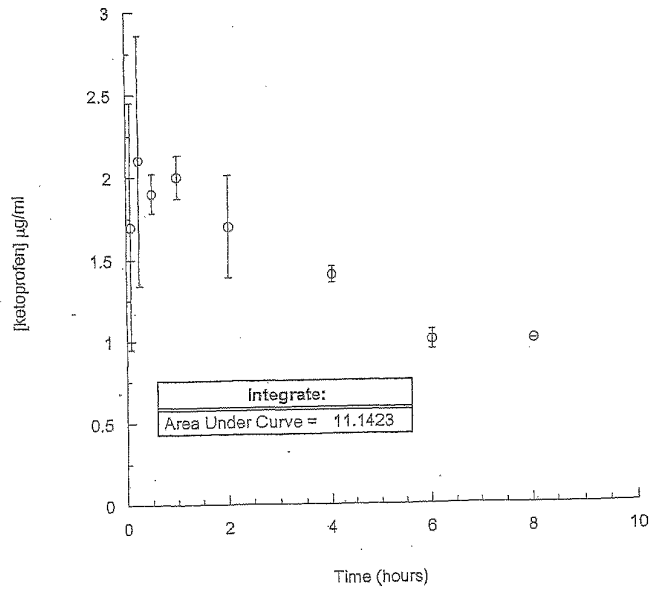


FIG. 10

WO 02/24158

PCT/US01/29311

14/24

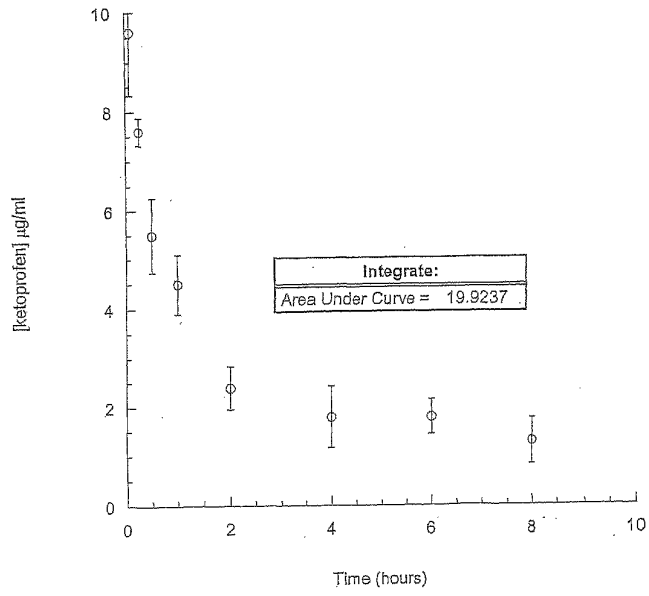


FIG. 11

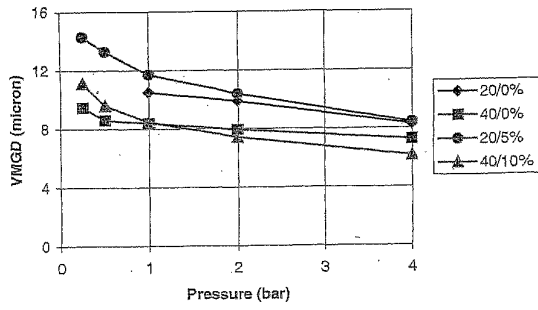


FIG. 12

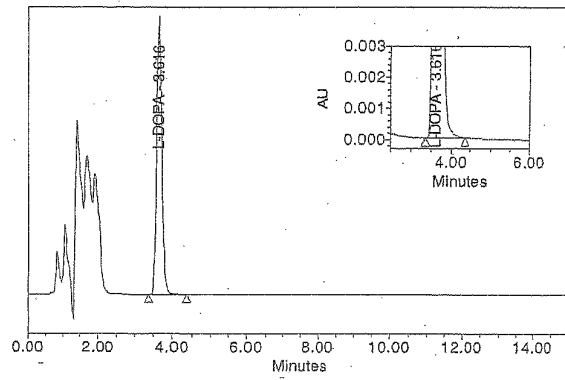


FIG. 13A

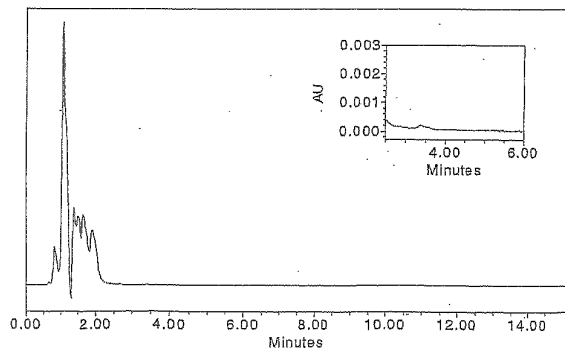


FIG. 13B



WO 02/24158

PCT/US01/29311

17/24

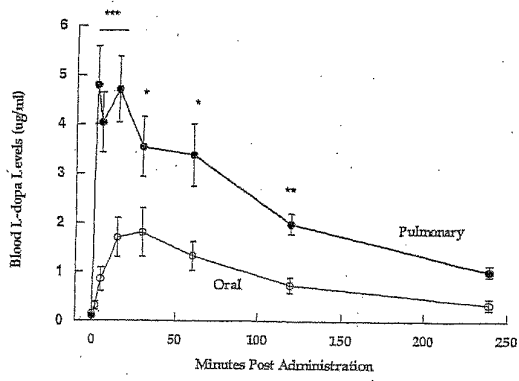


FIG. 14A

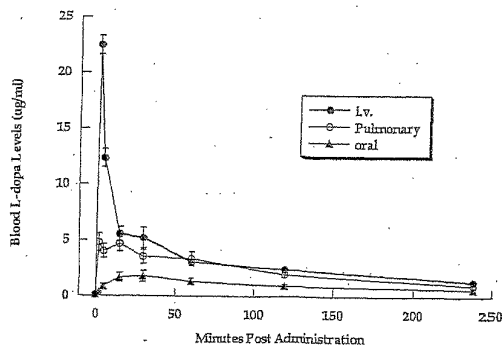


FIG. 14B

18/24

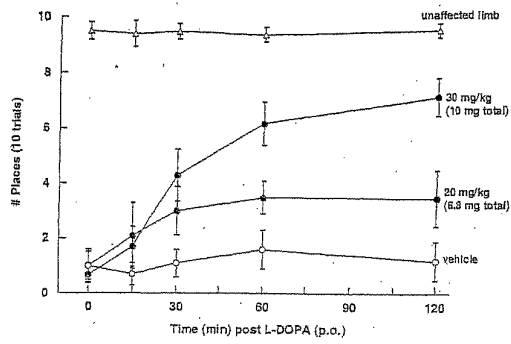


FIG. 15A

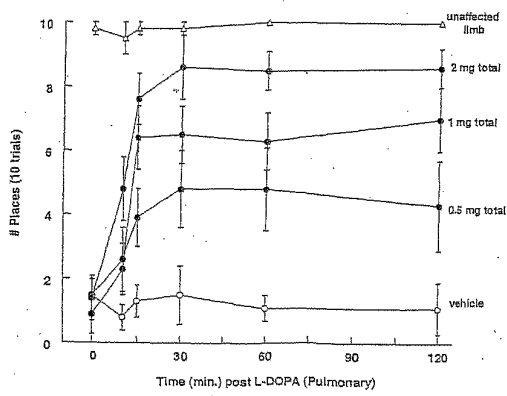


FIG. 15B

WO 02/24158

PCT/US01/29311

19/24

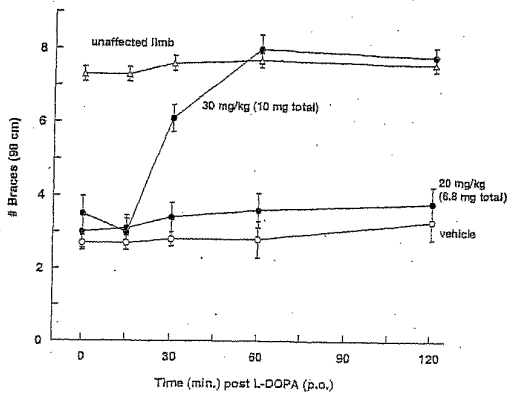


FIG. 16A

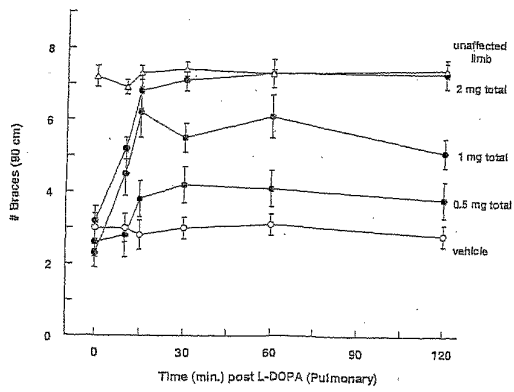


FIG. 16B

20/24

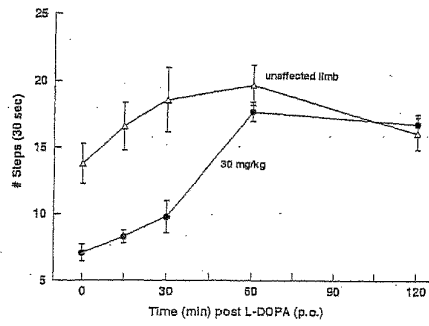


FIG. 17A

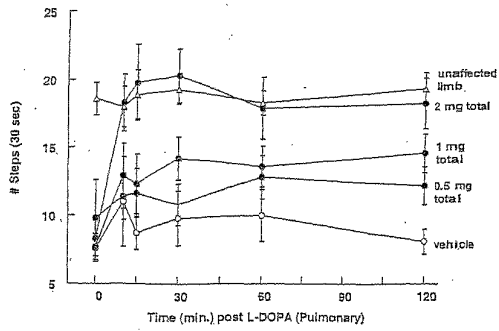


FIG. 17B

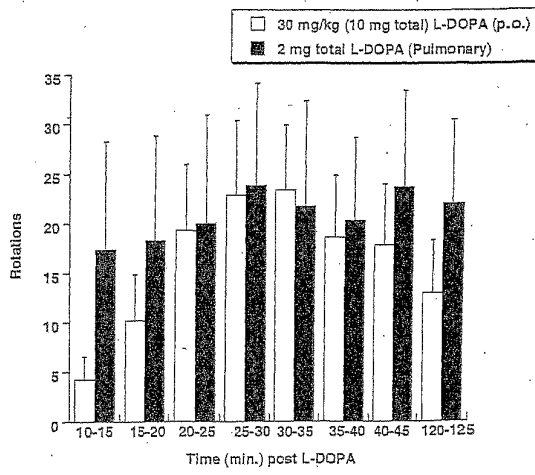


FIG. 18

WO 02/24158

PCT/US01/29311

22/24

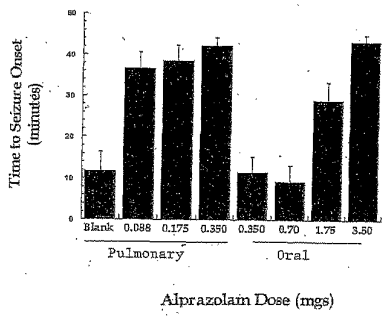


Fig. 19A

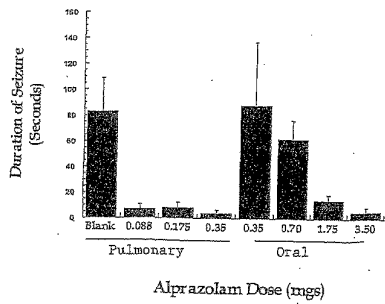


Fig. 19B

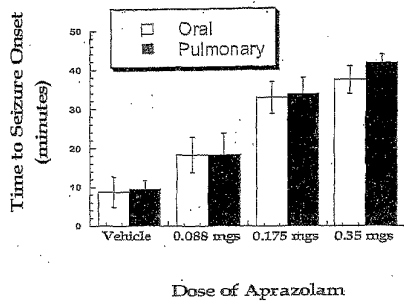


Fig. 20A

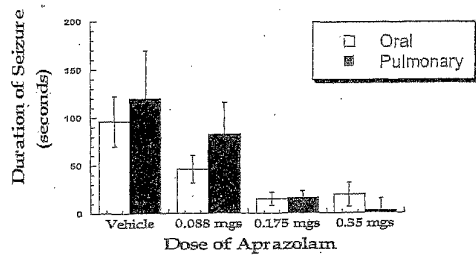


Fig. 20B

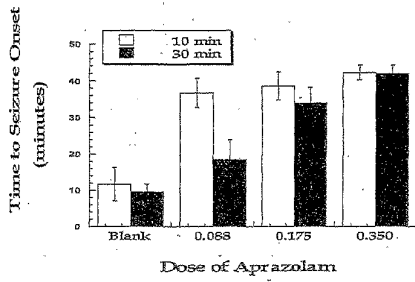


Fig. 21A

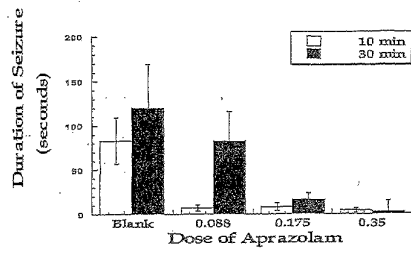


Fig. 21B



## 【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
28 March 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/024158 A3

- (51) International Patent Classification: **A61K 9/00**
- (21) International Application Number: PCT/US01/29311
- (22) International Filing Date:  
19 September 2001 (19.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
09/665,252 19 September 2000 (19.09.2000) US  
09/877,734 8 June 2001 (08.06.2001) US
- (63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier applications:  
US 09/877,734 (CON)  
Filed on 8 June 2001 (08.06.2001)  
US 09/665,252 (CON)  
Filed on 19 September 2000 (19.09.2000)
- (71) Applicant (for all designated States except US): **ADVANCED INHALATION RESEARCH, INC.** [US/US];  
840 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139 (US).
- (72) Inventors: and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): **BARTUS, Raymond, T.** [US/US]; 89 Fox Run, Sudbury, MA 01776 (US); **EMERICH, Dwayne, R.** [US/US]; 245 Armington Street, Cranston, RI 02905 (US).
- (74) Agents: **ELMORE, Carolyn, S.** et al.; Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C., 530 Virginia Road, P.O. Box 9133, Concord, MA 01742-9133 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NI, SN, TD, TG).
- Published: — with international search report
- (88) Date of publication of the international search report:  
19 September 2002



WO 02/024158 A3

(54) Title: PULMONARY DELIVERY IN TREATING DISORDERS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

(57) Abstract: A method for treating a disorder of the central nervous system includes administering to the respiratory tract of a patient a drug which is delivered to the pulmonary system, for instance to the alveoli or the deep lung. Particles that include the drug can be employed. Preferred particles have a tap density of less than about 0.4 g/cm<sup>3</sup>. In addition to the medicament, the particles can include other materials such as, for example, phospholipids, amino acids, combinations thereof and others. The drug is administered at a dose which is at least about two-fold less than the dose required by oral administration.

## 【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
28 March 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/024158 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 9/00 (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US01/29311 (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NG, TD, TG).
- (22) International Filing Date: 19 September 2001 (19.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
09/665,252 19 September 2000 (19.09.2000) US  
09/877,734 8 June 2001 (08.06.2001) US
- (63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier applications:  
US 09/877,734 (CON)  
Filed on 8 June 2001 (08.06.2001)  
US 09/665,252 (CON)  
Filed on 19 September 2000 (19.09.2000)
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): ADVANCED INHALATION RESEARCH, INC. [US/US]; 840 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139 (US).
- (72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BARTUS, Raymond, T. [US/US]; 89 Fox Run, Sudbury, MA 01776 (US); EMERICH, Dwayne, E. [US/US]; 245 Armington Street, Cranston, RI 02905 (US).
- (74) Agents: ELMORE, Carolyn, S. et al.; Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C., 530 Virginia Road, P.O. Box 9133, Concord, MA 01742-9133 (US).
- Published:  
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 19 September 2002
- (48) Date of publication of this corrected version: 20 February 2003
- (15) Information about Correction:  
see PCT Gazette No. 08/2003 of 20 February 2003, Section II
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 02/024158 A3

(54) Title: PULMONARY DELIVERY IN TREATING DISORDERS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

(57) Abstract: A method for treating a disorder of the central nervous system includes administering to the respiratory tract of a patient a drug which is delivered to the pulmonary system, for instance to the alveoli or the deep lung. Particles that include the drug can be employed. Preferred particles have a tap density of less than about 0.4 g/cm<sup>3</sup>. In addition to the medicament, the particles can include other materials such as, for example, phospholipids, amino acids, combinations thereof and others. The drug is administered at a dose which is at least about two-fold less than the dose required by oral administration.

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PCT/US 01/29311
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K/00		
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) IPC 7 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) WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 23 July 1998 (1998-07-23) claims 1-4, 11, 13 page 22, line 13 - line 26	1, 32-37, 50-58
P, A	WO 00 72827 A (ACUSPHERE ) 7 December 2000 (2000-12-07) the whole document	1-58
E	WO 01 95874 A (ADVANCED INHALATION RESEARCH) 20 December 2001 (2001-12-20) tables 1, 3, 4, 11, 18, 23, 24 page 46; examples 5, 6	1-10, 13, 15, 18-31, 41
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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 relating 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 **I* 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. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 June 2002		Date of mailing of the international search report 25/06/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P. B. 5010 Patentplan 2 NL - 2200 HV Hilversum Tel: (+31-70) 340-2940, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-8016		Authorized officer Ventura Amat, A

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 01/29311
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 1-58 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.	<input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventors in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3.	<input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> 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.:	
<b>Remark on Protest</b>	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	
	<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US 01/29311

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9831346	A	23-07-1998	US 5855913 A	05-01-1999
			EP 0954282 A1	10-11-1999
			JP 2001526634 T	18-12-2001
			WO 9831346 A1	23-07-1998
			US RE37053 E1	13-02-2001
			US 5985309 A	16-11-1999
			US 2002052310 A1	02-05-2002
WO 0072827	A	07-12-2000	US 6395300 B1	28-05-2002
			AU 5445900 A	18-12-2000
			BR 0010984 A	30-04-2002
			EP 1180020 A2	20-02-2002
			NO 20015753 A	28-01-2002
			WO 0072827 A2	07-12-2000
			US 2002041896 A1	11-04-2002
WO 0195874	A	20-12-2001	AU 7536801 A	24-12-2001
			WO 0195874 A2	20-12-2001
			US 2002035993 A1	28-03-2002

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/06	A 6 1 K 47/06	
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/18	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 エメリッチ, ドウェイン, アール.

アメリカ合衆国 ロードアイランド 0 2 9 0 5 クランストン, アーミントン ストリート 2  
4 5

F ターム(参考) 4C076 AA31 BB01 CC01 DD23B DD43Z DD51N DD63M FF06 FF31 FF34  
FF61  
4C086 AA01 AA02 BC27 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA07 MA09  
MA10 MA41 MA52 NA11 NA12 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12  
ZA16 ZA18  
4C206 AA01 AA02 DA25 FA53 HA03 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05  
MA10 MA11 MA14 MA61 MA72 NA11 NA12 ZA02 ZA05 ZA06  
ZA08 ZA12 ZA16 ZA18