

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7611813号
(P7611813)

(45)発行日 令和7年1月10日(2025.1.10)

(24)登録日 令和6年12月26日(2024.12.26)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 K 9/72
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/14 (2017.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06

請求項の数 32 (全59頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-503813(P2021-503813)	(73)特許権者	500039463
(86)(22)出願日	令和1年7月24日(2019.7.24)		ボード オブ リージェンツ, ザ ユニバ
(65)公表番号	特表2021-530551(P2021-530551 A)		ーシティ オブ テキサス システム
(43)公表日	令和3年11月11日(2021.11.11)		BOARD OF REGENTS, TH
(86)国際出願番号	PCT/US2019/043202		E UNIVERSITY OF TEX
(87)国際公開番号	WO2020/023614		AS SYSTEM
(87)国際公開日	令和2年1月30日(2020.1.30)		アメリカ合衆国 7 8 7 0 1 テキサス州
審査請求日	令和4年7月22日(2022.7.22)		, オースティン, ウェスト 7 番 ストリ
(31)優先権主張番号	62/702,674		ート 2 1 0
(32)優先日	平成30年7月24日(2018.7.24)		2 1 0 West 7 th Street
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	Austin, Texas 7 8 7 0 1
前置審査			U . S . A .
		(74)代理人	100102978
			弁理士 清水 初志
		(74)代理人	100205707

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 超高速凍結による表面改質された治療活性粒子の組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- (A) 抗真菌剤である、治療薬、および
- (B) 糖アルコールまたはアミノ酸である、賦形剤

を含む、医薬組成物であって、

前記賦形剤は前記医薬組成物の 1 ~ 9 重量% を構成し、前記治療薬は前記医薬組成物の少なくとも 9 0 重量% を構成し；

前記医薬組成物は、前記治療薬のナノ粒子を含むナノ凝集体として、乾燥粉末として製剤化されており、前記治療薬の前記ナノ粒子の表面は、前記賦形剤の別個のドメインを含み、前記賦形剤の前記別個のドメインは、前記治療薬の前記ナノ粒子間の接触面積を減少させる、

前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記治療薬が結晶形態で存在する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記治療薬が非晶質形態で存在する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記賦形剤が、前記医薬組成物の約 5 % w / w ~ 約 3 % w / w を構成する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記賦形剤が、前記医薬組成物の約5% w/wを構成する、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記賦形剤の前記別個のドメインが、前記表面上において、前記賦形剤の1つ以上の不連続ドメインを含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記賦形剤の前記別個のドメインが、前記賦形剤の隣接した連続層を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記賦形剤が水溶性である、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項9】

前記賦形剤が糖アルコールである、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記賦形剤がマンニトールである、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記賦形剤がアミノ酸である、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記賦形剤がロイシンである、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記賦形剤が、前記医薬組成物中にナノドメインとして存在する、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項14】

前記賦形剤の前記ナノドメインが、約50nm～約500nmの大きさを有する、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

約1.5～約7.5μmの空気力学的質量中央粒子径を有する、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記抗真菌剤がポリコナゾールである、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項17】

1種以上の追加の賦形剤をさらに含む、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

1種以上の追加の治療薬をさらに含む、請求項1～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

経口投与、脂肪内投与、動脈内投与、関節内投与、頭蓋内投与、皮内投与、病巣内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、眼内投与、心膜内投与、腹腔内投与、胸膜内投与、前立腺内投与、直腸内投与、髄腔内投与、気管内投与、腫瘍内投与、臍帯内投与、腔内投与、静脈内投与、膀胱内投与、硝子体内投与、リポソームでの投与、部分的投与、粘膜投与、非経口投与、直腸投与、結膜下投与、皮下投与、舌下投与、局所投与、経皮投与、腔投与、クリーム形態での投与、脂質組成物の形態での投与、カテーテルによる投与、洗浄による投与、持続注入による投与、注入による投与、吸入による投与、注射による投与、局所送達による投与、または局所灌流による投与のために製剤化されている、請求項1～18のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項20】

吸入による投与のために製剤化されている、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

吸入器で使用するために製剤化されている、請求項1～20のいずれか一項に記載の医

50

薬組成物。

【請求項 2 2】

前記吸入器が、固定用量の組み合わせ吸入器、単回用量の乾燥粉末吸入器、複数用量の乾燥粉末吸入器、複数単位用量の乾燥粉末吸入器、定量吸入器、または加圧定量吸入器である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記吸入器がカプセルベースの吸入器である、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記吸入器が低抵抗吸入器である、請求項 2 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 2 5】

前記吸入器が高抵抗吸入器である、請求項 2 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記吸入器が、約 1 0 L / 分 ~ 約 1 5 0 L / 分の流量で使用される、請求項 2 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記吸入器が約 0 . 1 m g ~ 約 5 0 m g の負荷用量を有する、請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

吸入器が、連続的に負荷された 1 つ以上の単位用量から、1 つのまたは一連の用量を送達するように構成されている、請求項 2 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 9】

肺の疾患または障害を治療または予防するための、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記肺の疾患または障害が感染症である、請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

前記感染症が真菌感染症である、請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

(A) ポリコナゾール、および

(B) 賦形剤

を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物であって、

前記賦形剤はマンニトールまたはロイシンであり、かつ前記医薬組成物の約 9 % w / w ~ 約 1 % w / w を構成し；

前記医薬組成物は、ポリコナゾールのナノ粒子を含むナノ凝集体として製剤化されており、ポリコナゾールの前記ナノ粒子の表面は、前記賦形剤の別個のドメインを含み、前記賦形剤の前記別個のドメインはポリコナゾールの前記ナノ粒子間の接触面積を減少させる、前記医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2 0 1 8 年 7 月 2 4 日に出願され、その全内容が参照により本明細書に組み込まれる米国仮出願第 6 2 / 7 0 2 , 6 7 4 号の優先権の利益を主張する。

【0 0 0 2】

1 . 分野

本開示は、一般に、医薬品および医薬品製造の分野に関する。より具体的には、本開示は、組成物、およびナノ凝集体として製剤化された、少量の賦形剤と治療薬とを含む薬物組成物を調製する方法に関する。

【背景技術】

50

【0003】

2. 関連技術の説明

最近まで、エアロゾル化された抗真菌薬の肺への送達は、アムホテリシンBに限定されていた (LeおよびSchiller, 2010; Borroら 2008)。しかし、Hilbergrら 2008は、吸入ポリコナゾールが、吸入アムホテリシンBよりも侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) の治療に効果的であることを報告し、それにより、Tolmanら 2009aによって最初に報告された噴霧ポリコナゾール製剤が、アムホテリシンBの吸入を伴うか伴わない経口または注射剤形のポリコナゾールでは以前にうまくいかなかったIPA患者の治療に成功したことが裏付けられた。

【0004】

Tolmanらは、噴霧によって肺に送達される吸入ポリコナゾールを報告した (Tolmanら 2009a; Tolmanら 2009b)。しかし、肺組織中のポリコナゾールの濃度は、6時間後に検出可能な最小範囲を下回るレベルまで減少した (Tolmanら 2009a)。加えて、噴霧製剤の効力も非常に低く、賦形剤としてスルホブチルエーテル - シクロデキストリンナトリウム (SBECD) を使用した場合はわずか5.9% (w/w) であった。肺経路で送達されるSBECDの安全性はまだ確認されておらず、この多量の不活性成分は深刻な副作用を引き起こし得る (Wong 1993)。乾燥粉末吸入 (DPI) 用のポリコナゾール製剤が、Sinhaらによってポリラクチド-co-グリコリドナノ粒子 (Sinhaら 2013) を使用して、そしてAroraらによってポリラクチド微粒子 (Aroraら 2015) を使用して報告されたが、これらの粒子の薬物負荷は低かった (それぞれ31%および20% w/w)。Aroraらは、ロイシンを賦形剤として使用したDPI用の別のポリコナゾール粉末製剤を報告した (Aroraら 2016)。しかし、これらのDPI粉末製剤のすべてが、FDAによって承認された吸入薬にこれまで使用されていない非GRAS賦形剤を含んでいる。Beinbornらも、粒子工学技術である薄膜凍結 (TFF) を使用して、乾燥粉末吸入に適した非晶質および結晶質のポリコナゾール製剤を開発した (Beinbornら 2012a; Beinbornら 2012b)。しかし、非晶質製剤は75% (w/w) の賦形剤を含んでいたため、効力が低く、マウスモデルのin vivo薬物動態データに基づくと、薬物吸収効率は低く、クリアランスは急速であった。結晶質製剤のAUC_{0-24h}は、非晶質製剤のAUC_{0-24h}よりも、肺 (それぞれ452.6 μg·h/gおよび232.1 μg·h/g) ならびに血漿 (それぞれ38.4 μg·h/gおよび18.6 μg·h/g) の両方で有意に高かった。しかし、結晶質製剤のエアロゾル性能は劣っていた (FPF 37.8%)。

【0005】

最近、薬物ナノ粒子を含むナノ凝集体は、別個のミクロンサイズの粒子およびナノ粒子と比較して、肺の上皮被覆率が高くなるほど有利に分布することが、モデリングに基づいて提言された (LongestおよびHindle 2017)。凝集体は、強力な分子間または分子内凝集力によって結合している粒子の集合体で構成された、粒子状の固体物質である (ChiouおよびRiegelman 1971)。従来の微粒子、ナノ凝集体、およびブデソニドとプロピオン酸フルチカゾンとの真のナノエアロゾルを含む3つの異なる形態の粒子状薬物を計算モデルで試験したところ、プロピオン酸フルチカゾンのナノ凝集体の全吸収効率は、従来の微粒子の全吸収効率の57倍高かった。真のナノエアロゾルはより優れた吸収効率を達成したが、真のナノエアロゾルを末梢気道に送達するために利用できる実用的な装置がないため、ナノ凝集体が、薬物を末梢気道に標的化するための最良のアプローチを提供した。徐々に溶解するナノ凝集体は、Longestらに基づいて、薬物の取り込みおよび分布の改善を示すことが記載された (LongestおよびHindle 2017)。

【0006】

TFFは、最高10,000 K/秒の超高速な凍結速度を用いた粒子工学技術である (Engstromら 2008)。高度な過冷却により、TFFはナノ構造を有する凝集

10

20

30

40

50

体の製造に成功裏に利用された (S i n s w a t r a 2 0 0 8)。噴霧乾燥は、D P I用のマイクロスケールまたはナノスケールの粒子を製造するための別の一般的な技法である。しかし、噴霧乾燥の乾燥過程の間の粒子形成は、一般にT F Fの凍結過程よりも時間がかかるため (W i s n i e w s k i 2 0 1 5)、粒子の成長にかかる時間が長く、より大きな粒子が生じる。したがって、典型的な噴霧乾燥法には、L o n g e s tおよびH i n d l e 2 0 1 7によって記載されたような、ナノ凝集体が有する取り込みの増加やマイクロドシメトリーという利点はない。したがって、改善された特性、例えばエアロゾル化の増進などの特性を示すナノ凝集体として、さらなる医薬組成物を開発することが依然として必要である。

【発明の概要】

【0007】

本開示は、治療薬と賦形剤とを含むナノ凝集体としての医薬組成物、それらの製造方法、およびそれらの使用方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、医薬組成物であって、医薬組成物は、

(A) 治療薬、および

(B) 医薬組成物の約10重量%未満を構成する、賦形剤を含み、

ここで、医薬組成物は、治療薬のナノ粒子を含むナノ凝集体として製剤化されており、治療薬のナノ粒子の表面は、賦形剤の別個のドメインを含み、賦形剤の別個のドメインは、治療薬のナノ粒子間の接触面積を減少させる、医薬組成物を提供する。

【0008】

いくつかの実施形態では、治療薬は結晶形態で存在する。他の実施形態では、治療薬は非晶質形態で存在する。いくつかの実施形態では、賦形剤は、医薬組成物の約9% w/w ~ 約1% w/w、例えば、医薬組成物の約6% w/w ~ 約2% w/wを構成する。いくつかの実施形態では、賦形剤は、医薬組成物の約3% w/wを構成する。他の実施形態では、賦形剤は、医薬組成物の約5% w/wを構成する。

【0009】

いくつかの実施形態では、賦形剤の別個のドメインは、表面上において、賦形剤の1つ以上の不連続ドメインを含む。他の実施形態では、賦形剤の別個のドメインは、賦形剤の隣接した連続層を含む。いくつかの実施形態では、賦形剤は水溶性である。いくつかの実施形態では、賦形剤は、室温で固体である。いくつかの実施形態では、賦形剤は、糖アルコール、例えばマンニトールである。いくつかの実施形態では、賦形剤は、医薬組成物中にナノドメインとして存在する。いくつかの実施形態では、賦形剤のナノドメインは、約50 nm ~ 約500 nm、例えば約100 nm ~ 約200 nmの大きさを有する。

【0010】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約1.5 ~ 約7.5 μ m、例えば約2.5 ~ 約6.5 μ mの空気動学的質量中央粒子径を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ワックス賦形剤を含まない。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、疎水性賦形剤を含まない。いくつかの実施形態では、治療薬は、抗癌剤、抗真菌剤、精神神経用剤、例えば鎮痛剤、意識レベルを変化させる薬剤、例えば麻酔薬または睡眠薬、非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D S)、駆虫薬、ベータアゴニスト、抗ニキビ薬、抗狭心症薬、抗不整脈薬、抗喘息薬、抗菌薬、抗良性前立腺肥大薬、抗凝固薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、鎮吐薬、抗てんかん薬、抗痛風薬、抗高血圧薬、抗炎症剤、抗マラリア剤、抗片頭痛薬、抗ムスカリン剤、抗腫瘍薬、抗肥満薬、抗骨粗鬆症薬、抗パーキンソン病薬、抗増殖剤、抗原虫薬、抗甲状腺剤、鎮咳薬、抗尿失禁薬、抗ウイルス薬、抗不安薬、食欲抑制剤、ベータブロッカー、心臓変力剤、化学療法薬、認知増強薬、避妊薬、コルチコステロイド、C o x - 2 阻害剤、利尿薬、勃起不全改善薬、去痰薬、胃腸薬、ヒスタミン受容体拮抗薬、免疫抑制薬、角質溶解薬、脂質調節薬、ロイコトリエン阻害剤、マクロライド、筋弛緩薬、神経遮断薬、栄養剤、オピオイド鎮痛剤、プロテアーゼ阻害剤、および鎮静薬を含む群から選択される。いくつかの実施形態では、治療薬は、抗真菌剤、例えばアゾール系

10

20

30

40

50

抗真菌薬である。いくつかの実施形態では、アゾール系抗真菌薬は、ポリコナゾールである。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1種以上の追加の賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1種以上の追加の治療薬をさらに含む。

【0011】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与、脂肪内投与、動脈内投与、関節内投与、頭蓋内投与、皮内投与、病巣内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、眼内投与、心膜内投与、腹腔内投与、胸膜内投与、前立腺内投与、直腸内投与、髄腔内投与、気管内投与、腫瘍内投与、臍帯内投与、腔内投与、静脈内投与、膀胱内投与、硝子体内投与、リボソームでの投与、部分的投与、粘膜投与、非経口投与、直腸投与、結膜下投与、皮下投与、舌下投与、局所投与、経皮投与、腔投与、クリーム形態での投与、脂質組成物の形態での投与、カテーテルによる投与、洗浄による投与、持続注入による投与、注入による投与、吸入による投与、注射による投与、局所送達による投与、または局所灌流による投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、吸入による投与のために製剤化される。

10

【0012】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、吸入器、例えば固定用量の組み合わせ吸入器、単回用量の乾燥粉末吸入器、複数用量の乾燥粉末吸入器、複数単位用量の乾燥粉末吸入器、定量吸入器、または加圧定量吸入器での使用のために製剤化される。いくつかの実施形態では、吸入器は、カプセルベースの吸入器である。いくつかの実施形態では、吸入器は、低抵抗吸入器である。他の実施形態では、吸入器は、高抵抗吸入器である。いくつかの実施形態では、吸入器は、約10L/分~約150L/分、例えば約20L/分~約100L/分の流量で使用される。いくつかの実施形態では、吸入器は、0.5kPa~約5kPaの圧力差を有する。いくつかの実施形態では、圧力差は、1kPa、2kPa、または4kPaである。いくつかの実施形態では、吸入器は、約0.1mg~約50mgの負荷用量を有する。いくつかの実施形態では、吸入器は、約0.1mg~約10mgの負荷用量を有する。他の実施形態では、吸入器は、約5mg~約50mg、例えば約5mg~約25mgの負荷用量を有する。いくつかの実施形態では、吸入器は、連続的に負荷された1つ以上の単位用量から、1つのまたは一連の用量を送達するように構成される。いくつかの実施形態では、吸入器は、1つの単位用量から1つの用量を送達するように構成される。他の実施形態では、吸入器は、1つの単位用量から一連の用量を送達するように構成される。他の実施形態では、吸入器は、連続的に負荷された一連のカプセルからそれぞれ1つの用量を送達するように構成される。他の実施形態では、吸入器は、連続的に負荷された一連のカプセルから一連の用量を送達するように構成される。

20

30

【0013】

さらに別の態様では、本開示は、その必要がある患者において疾患または障害を治療または予防する方法であって、該疾患または障害を治療するのに有効な治療薬を含む、本明細書に記載の医薬組成物の治療有効量を、該患者に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、肺におけるものである。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、感染症、例えば真菌による感染症である。いくつかの実施形態では、治療薬は、抗真菌剤、例えばアゾール系抗真菌剤である。いくつかの実施形態では、治療薬はポリコナゾールである。

40

【0014】

さらに別の態様では、本開示は、医薬組成物を調製する方法であって、
 (A) 治療薬と、10%w/w未満の量で存在する賦形剤とを、溶媒と混合して、前駆体溶液を形成すること、
 (B) 溶媒を凍結させるのに適した温度で、前駆体溶液を表面に沈着させること、および
 (C) 溶媒を除去して医薬組成物を得ること
 を含む、方法を提供する。

【0015】

いくつかの実施形態では、溶媒は、2種以上の溶媒の混合物である。いくつかの実施形

50

態では、溶媒の混合物は水を含む。いくつかの実施形態では、溶媒は有機溶媒である。いくつかの実施形態では、有機溶媒はアセトニトリルである。他の実施形態では、有機溶媒は1,4-ジオキサンである。いくつかの実施形態では、溶媒は、水と有機溶媒との混合物、例えば水とアセトニトリルとの混合物である。いくつかの実施形態では、2種以上の溶媒の混合物は、約10% v/v ~ 約90% v/vの有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、混合物は、約40% v/v ~ 約60% v/vの有機溶媒、例えば、約50% v/vの有機溶媒を含む。他の実施形態では、混合物は、約20% v/v ~ 約40% v/vの有機溶媒、例えば、約30% v/vの有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、治療薬および賦形剤は、前駆体溶液の10% w/v未満、例えば、前駆体溶液の約0.5% ~ 約5% w/vを構成する。いくつかの実施形態では、治療薬および賦形剤は、前駆体溶液の約1% w/vを構成する。他の実施形態では、治療薬および賦形剤は、前駆体溶液の約3% w/vを構成する。

10

【0016】

いくつかの実施形態では、表面は回転している。いくつかの実施形態では、温度は、約0 ~ 約-200 である。いくつかの実施形態では、温度は、約0 ~ 約-120、例えば、約-50 ~ 約-90 である。いくつかの実施形態では、温度は約-60 である。他の実施形態では、温度は、約-125 ~ 約-175、例えば、約-150 である。いくつかの実施形態では、溶媒は減圧下で除去される。いくつかの実施形態では、溶媒は凍結乾燥によって除去される。いくつかの実施形態では、凍結乾燥は、約-20 ~ 約-100、例えば約-40 の凍結乾燥温度で実施される。いくつかの実施形態では、減圧は、250 mTorr未満、例えば、約100 mTorrである。

20

【0017】

いくつかの実施形態では、上記方法は、医薬組成物を減圧下で加熱することをさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約0 ~ 約30 の温度、例えば、室温付近または約25 に加熱される。いくつかの実施形態では、減圧は、250 mTorr未満、例えば、約100 mTorrである。いくつかの実施形態では、減圧は、凍結乾燥中の減圧と同じである。

【0018】

さらに別の態様では、本開示は、本明細書に記載の方法に従って調製された医薬組成物を提供する。

30

【0019】

[本発明1001]

医薬組成物であって、前記医薬組成物は、

(A) 治療薬、および

(B) 前記医薬組成物の約10重量%未満を構成する、賦形剤

を含み、

ここで、前記医薬組成物は、前記治療薬のナノ粒子を含むナノ凝集体として製剤化されており、前記治療薬の前記ナノ粒子の表面は、前記賦形剤の別個のドメインを含み、前記賦形剤の前記別個のドメインは、前記治療薬の前記ナノ粒子間の接触面積を減少させる、前記医薬組成物。

40

[本発明1002]

前記治療薬が結晶形態で存在する、本発明1001の医薬組成物。

[本発明1003]

前記治療薬が非晶質形態で存在する、本発明1001の医薬組成物。

[本発明1004]

前記賦形剤が、前記医薬組成物の約9% w/w ~ 約1% w/wを構成する、本発明1001 ~ 1003のいずれかの医薬組成物。

[本発明1005]

前記賦形剤が、前記医薬組成物の約6% w/w ~ 約2% w/wを構成する、本発明1004の医薬組成物。

50

[本発明1006]

前記賦形剤が、前記医薬組成物の約3% w / wを構成する、本発明1005の医薬組成物。

[本発明1007]

前記賦形剤が、前記医薬組成物の約5% w / wを構成する、本発明1005の医薬組成物。

[本発明1008]

前記賦形剤の前記別個のドメインが、前記表面上において、前記賦形剤の1つ以上の不連続ドメインを含む、本発明1001~1007のいずれかの医薬組成物。

[本発明1009]

前記賦形剤の前記別個のドメインが、前記賦形剤の隣接した連続層を含む、本発明1001~1007のいずれかの医薬組成物。

10

[本発明1010]

前記賦形剤が水溶性である、本発明1001~1009のいずれかの医薬組成物。

[本発明1011]

前記賦形剤が糖アルコールである、本発明1001~1010のいずれかの医薬組成物。

[本発明1012]

前記賦形剤がマンニトールである、本発明1011の医薬組成物。

[本発明1013]

前記賦形剤が、前記医薬組成物中にナノドメインとして存在する、本発明1001~1012のいずれかの医薬組成物。

[本発明1014]

前記賦形剤の前記ナノドメインが、約50 nm~約500 nmの大きさを有する、本発明1013の医薬組成物。

20

[本発明1015]

前記賦形剤ナノドメインの大きさが、約100 nm~約200 nmである、本発明1014の医薬組成物。

[本発明1016]

約1.5~約7.5 μmの空気力学的質量中央粒子径を有する、本発明1001~1015のいずれかの医薬組成物。

[本発明1017]

前記空気力学的質量中央粒子径が約2.5~約6.5 μmである、本発明1016の医薬組成物。

30

[本発明1018]

ワックス賦形剤を含まない、本発明1001~1017のいずれかの医薬組成物。

[本発明1019]

疎水性賦形剤を含まない、本発明1018の医薬組成物。

[本発明1020]

前記治療薬が、抗癌剤、抗真菌剤、精神神経用剤、例えば鎮痛剤、意識レベルを変化させる薬剤、例えば麻酔薬または睡眠薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、駆虫薬、ベータアゴニスト、抗ニキビ薬、抗狭心症薬、抗不整脈薬、抗喘息薬、抗菌薬、抗良性前立腺肥大薬、抗凝固薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、鎮吐薬、抗てんかん薬、抗痛風薬、抗高血圧薬、抗炎症剤、抗マラリア剤、抗片頭痛薬、抗ムスカリン剤、抗腫瘍薬、抗肥満薬、抗骨粗鬆症薬、抗パーキンソン病薬、抗増殖剤、抗原虫薬、抗甲状腺剤、鎮咳薬、抗尿失禁薬、抗ウイルス薬、抗不安薬、食欲抑制剤、ベータブロッカー、心臓変力剤、化学療法薬、認知増強薬、避妊薬、コルチコステロイド、Cox-2阻害剤、利尿薬、勃起不全改善薬、去痰薬、胃腸薬、ヒスタミン受容体拮抗薬、免疫抑制薬、角質溶解薬、脂質調節薬、ロイコトリエン阻害剤、マクロライド、筋弛緩薬、神経遮断薬、栄養剤、オピオイド鎮痛剤、プロテアーゼ阻害剤、および鎮静薬を含む群から選択される、本発明1001~1019のいずれかの医薬組成物。

40

[本発明1021]

前記治療薬が抗真菌剤である、本発明1020の医薬組成物。

50

[本発明1022]

前記抗真菌剤がアゾール系抗真菌薬である、本発明1021の医薬組成物。

[本発明1023]

前記アゾール系抗真菌薬がポリコナゾールである、本発明1022の医薬組成物。

[本発明1024]

1種以上の追加の賦形剤をさらに含む、本発明1001～1023のいずれかの医薬組成物。

[本発明1025]

1種以上の追加の治療薬をさらに含む、本発明1001～1024のいずれかの医薬組成物。

[本発明1026]

経口投与、脂肪内投与、動脈内投与、関節内投与、頭蓋内投与、皮内投与、病巣内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、眼内投与、心膜内投与、腹腔内投与、胸膜内投与、前立腺内投与、直腸内投与、髄腔内投与、気管内投与、腫瘍内投与、臍帯内投与、膈内投与、静脈内投与、膀胱内投与、硝子体内投与、リポソームでの投与、部分的投与、粘膜投与、非経口投与、直腸投与、結膜下投与、皮下投与、舌下投与、局所投与、経皮投与、膈投与、クリーム形態での投与、脂質組成物の形態での投与、カテーテルによる投与、洗浄による投与、持続注入による投与、注入による投与、吸入による投与、注射による投与、局所送達による投与、または局所灌流による投与のために製剤化されている、本発明1001～1025のいずれかの医薬組成物。

10

[本発明1027]

吸入による投与のために製剤化されている、本発明1026の医薬組成物。

20

[本発明1028]

吸入器で使用するために製剤化されている、本発明1001～1027のいずれかの医薬組成物。

[本発明1029]

前記吸入器が、固定用量の組み合わせ吸入器、単回用量の乾燥粉末吸入器、複数用量の乾燥粉末吸入器、複数単位用量の乾燥粉末吸入器、定量吸入器、または加圧定量吸入器である、本発明1028の医薬組成物。

[本発明1030]

前記吸入器がカプセルベースの吸入器である、本発明1029の医薬組成物。

[本発明1031]

前記吸入器が低抵抗吸入器である、本発明1028～1030のいずれかの医薬組成物。

30

[本発明1032]

前記吸入器が高抵抗吸入器である、本発明1028～1030のいずれかの医薬組成物。

[本発明1033]

前記吸入器が、約10 L / 分～約150 L / 分の流量で使用される、本発明1028～1032のいずれかの医薬組成物。

[本発明1034]

前記流量が約20 L / 分～約100 L / 分である、本発明1033の医薬組成物。

[本発明1035]

前記吸入器が0.5 k P a～約5 k P aの圧力差を有する、本発明1028～1034のいずれかの医薬組成物。

40

[本発明1036]

前記圧力差が1 k P a、2 k P a、または4 k P aである、本発明1035の医薬組成物。

[本発明1037]

前記吸入器が約0.1 m g～約50 m gの負荷用量を有する、本発明1028～1036のいずれかの医薬組成物。

[本発明1038]

前記吸入器が約0.1 m g～約10 m gの負荷用量を有する、本発明1037の医薬組成物。

[本発明1039]

前記吸入器が約5 m g～約50 m gの負荷用量を有する、本発明1037の医薬組成物。

50

[本発明1040]

前記負荷用量が約5mg～約25mgである、本発明1039の医薬組成物。

[本発明1041]

吸入器が、連続的に負荷された1つ以上の単位用量から、1つのまたは一連の用量を送達するように構成されている、本発明1001～1040のいずれかの医薬組成物。

[本発明1042]

前記吸入器が、1つの単位用量から1つの用量を送達するように構成されている、本発明1041の医薬組成物。

[本発明1043]

前記吸入器が、1つの単位用量から一連の用量を送達するように構成されている、本発明1041の医薬組成物。

10

[本発明1044]

前記吸入器が、連続的に負荷された一連のカプセルからそれぞれ1つの用量を送達するように構成されている、本発明1041の医薬組成物。

[本発明1045]

前記吸入器が、連続的に負荷された一連のカプセルから一連の用量を送達するように構成されている、本発明1041の医薬組成物。

[本発明1046]

その必要がある患者において疾患または障害を治療または予防する方法であって、前記疾患または障害を治療するのに有効な治療薬を含む、本発明1001～1045のいずれかの医薬組成物の治療有効量を、前記患者に投与することを含む、前記方法。

20

[本発明1047]

前記疾患または障害が肺におけるものである、本発明1046の方法。

[本発明1048]

前記疾患または障害が感染症である、本発明1046または本発明1047の方法。

[本発明1049]

前記感染症が真菌によるものである、本発明1046～1048のいずれかの方法。

[本発明1050]

前記治療薬が抗真菌剤である、本発明1049の方法。

[本発明1051]

前記治療薬がアゾール系抗真菌剤である、本発明1050の方法。

30

[本発明1052]

前記治療薬がポリコナゾールである、本発明1051の方法。

[本発明1053]

医薬組成物を調製する方法であって、

(A) 治療薬と、10% w/w未満の量で存在する賦形剤とを、溶媒と混合して、前駆体溶液を形成すること、

(B) 前記溶媒を凍結させるのに適した温度で、前記前駆体溶液を表面に沈着させること、および

(C) 前記溶媒を除去して医薬組成物を得ることを含む、前記方法。

40

[本発明1054]

前記溶媒が2種以上の溶媒の混合物である、本発明1053の方法。

[本発明1055]

溶媒の前記混合物が水を含む、本発明1054の方法。

[本発明1056]

前記溶媒が有機溶媒である、本発明1055の方法。

[本発明1057]

前記有機溶媒がアセトニトリルである、本発明1056の方法。

[本発明1058]

50

前記有機溶媒が1,4-ジオキサンである、本発明1056の方法。

[本発明1059]

前記溶媒が水と有機溶媒との混合物である、本発明1053~1057のいずれかの方法。

[本発明1060]

前記溶媒が水とアセトニトリルとの混合物である、本発明1059の方法。

[本発明1061]

2種以上の溶媒の前記混合物が、約10% v/v ~ 約90% v/vの有機溶媒を含む、本発明1053~1060のいずれかの方法。

[本発明1062]

前記混合物が、約40% v/v ~ 約60% v/vの前記有機溶媒を含む、本発明1061の方法。

10

[本発明1063]

前記混合物が、約50% v/vの前記有機溶媒を含む、本発明1062の方法。

[本発明1064]

前記混合物が、約20% v/v ~ 約40% v/vの前記有機溶媒を含む、本発明1061の方法。

[本発明1065]

前記混合物が、約30% v/vの前記有機溶媒を含む、本発明1064の方法。

[本発明1066]

前記治療薬および賦形剤が、前記前駆体溶液の10% w/v未満を構成する、本発明1053~1065のいずれかの方法。

20

[本発明1067]

前記治療薬および賦形剤が、前記前駆体溶液の約0.5% ~ 約5% w/vを構成する、本発明1066の方法。

[本発明1068]

前記治療薬および賦形剤が、前記前駆体溶液の約1% w/vを構成する、本発明1067の方法。

[本発明1069]

前記治療薬および賦形剤が、前記前駆体溶液の約3% w/vを構成する、本発明1067の方法。

30

[本発明1070]

前記表面が回転している、本発明1053~1069のいずれかの方法。

[本発明1071]

前記温度が約0 ~ 約-200 である、本発明1053~1070のいずれかの方法。

[本発明1072]

前記温度が約0 ~ 約-120 である、本発明1071の方法。

[本発明1073]

前記温度が約-50 ~ 約-90 である、本発明1072の方法。

[本発明1074]

前記温度が約-60 である、本発明1073の方法。

40

[本発明1075]

前記温度が約-125 ~ 約-175 である、本発明1072の方法。

[本発明1076]

前記温度が約-150 である、本発明1073の方法。

[本発明1077]

前記溶媒が減圧下で除去される、本発明1053~1076のいずれかの方法。

[本発明1078]

前記溶媒が凍結乾燥によって除去される、本発明1077の方法。

[本発明1079]

前記凍結乾燥が、約-20 ~ 約-100 の凍結乾燥温度で実施される、本発明1078の

50

方法。

[本発明1080]

前記凍結乾燥温度が約 - 40 である、本発明1079の方法。

[本発明1081]

前記減圧が250mTorr未満である、本発明1077~1080のいずれかの方法。

[本発明1082]

前記減圧が約100mTorrである、本発明1081の方法。

[本発明1083]

前記医薬組成物を減圧下で加熱することをさらに含む、本発明1053~1082のいずれかの方法。

[本発明1084]

前記医薬組成物が約0 ~ 約30 の温度に加熱される、本発明1083の方法。

[本発明1085]

前記温度が室温付近または約25 である、本発明1084の方法。

[本発明1086]

前記減圧が250mTorr未満である、本発明1083~1085のいずれかの方法。

[本発明1087]

前記減圧が約100mTorrである、本発明1086の方法。

[本発明1088]

前記減圧が凍結乾燥中の減圧と同じである、本発明1083~1087のいずれかの方法。

[本発明1089]

本発明1053~1088のいずれかの方法に従って調製された、医薬組成物。

本開示の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、本発明の精神および範囲内の様々な変更および修正は、この詳細な説明から当業者には明らかになるであろうから、この詳細な説明および具体例は、本発明の特定の実施形態を示すが、例示のみを目的として与えられることを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【0020】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本開示の特定の態様をさらに実証するために含まれている。本開示は、本明細書に提示される特定の実施形態の詳細な説明と組み合わせ、これらの図面の1つ以上参照することによってよりよく理解され得る。

【0021】

【図1】(a) ポリコナゾール粉末、(b) TFF - VCZ、(c) TFF - VCZ - MAN 95 : 5、(d) TFF - VCZ - MAN 70 : 30、(e) TFF - VCZ - MAN 50 : 50、(f) TFF - MANのXRPDを示す。

【図2】(a) TFF - MAN、(b) TFF - VCZ、(c) TFF - VCZ - MAN 95 : 5、(d) TFF - VCZ - MAN 50 : 50の変調DSCを示す。

【図3 - 1】TFF - VCZ - MANのSEM画像を示す：(図3A) TFF - VCZ；(図3B) TFF - VCZ - MAN 95 : 5；図3C) TFF - VCZ - MAN 70 : 30；(図3D) TFF - VCZ - MAN 50 : 50；(図3E) TFF - VCZ - MAN 25 : 75；(図3F) TFF - MAN。

【図3 - 2】TFF - VCZ - MANのSEM画像を示す：(図3G) エアロゾル化されたTFF - VCZ - MAN 95 : 5；(図3H) エアロゾル化されたTFF - VCZ - MAN 50 : 50；(図3I) フランツセルで5分後のTFF - VCZ - MAN 25 : 75；(図3J) フランツセルで5分後のTFF - VCZ - MAN 95 : 5。

【図4】(図4A) TFF - VCZのSEM画像、(図4B) TFF - VCZ - MAN 95 : 5のSEM画像、(図4C) TFF - VCZの3Dトポグラフィー画像、(図4D) TFF - VCZ - MAN 95 : 5の3Dトポグラフィー画像、(図4E) TFF - VCZの粒子間の接触面積および距離の図、(図4F) TFF - VCZ - MAN 95 : 5の粒子間の接触面積および距離の図を示す。

10

20

30

40

50

【図5】DP4吹送器によるエアロゾル化されたTFF-VCZ-MAN 95:5のAFMトポグラフィー画像を示す。

【図6】TFF-VCZ-MAN粉末製剤のSSAを示す($n=3$; 平均 \pm SD)。

【図7】TFF-VCZ-MAN 50:50のSEM/EDXデータを示す:(図7A)SEM画像;(図7B)スポットAの元素分析;(図7C)スポットBの元素分析。

【図8】(a)ポリコナゾール粉末、(b)TFF-VCZ、(c)TFF-VCZ-MAN 95:5、(d)TFF-VCZ-MAN 70:30、(e)TFF-VCZ-MAN 50:50、(f)TFF-MANのFT-IR(図8A、 $3500\text{ cm}^{-1} \sim 3100\text{ cm}^{-1}$ の領域;図8B、 $1290\text{ cm}^{-1} \sim 1230\text{ cm}^{-1}$ の領域)を示す。

【図9】(図9A)TFF-VCZの1D CP-MASスペクトル、(図9B)TFF-VCZ-MAN 90:10の1D CP-MASスペクトルを示し、 ^{13}C スペクトル(左のスペクトル)および ^{19}F スペクトル(右のスペクトル)である。

【図10】(図10A)TFF-VCZの2D $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HETCORスペクトル、(図10B)TFF-VCZ-MAN 90:10の2D $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HETCORスペクトルを示す。

【図11】TFF-VCZ-MAN乾燥粉末製剤のFPF(計量値の%)を示す($n=3$ 、平均 \pm SD)。

【図12】左から右へ0分、15分、30分、60分のせん断時間ごとのTFF-VCZ-MAN 95:5の空気力学的粒度分布プロファイルを示す($n=3$; 平均 \pm SD)。

【図13】せん断時間ごとのTFF-VCZ-MAN 95:5の空気力学特性を示す:(線a)FPF、送達量の%;(線b)FPF、計量値の%;(線c)MMAD;(線d)GSD($n=3$; 平均 \pm SD)。

【図14】25/60%RHで保存されたTFF-VCZ-MAN 95:5の時間ごとの空気力学特性を示す:(線a)FPF、送達量の%;(線b)FPF、計量値の%;(線c)MMAD;(線d)GSD($n=3$; 平均 \pm SD)。

【図15】(線a)TFF-VCZ-PVPK25 25:75(非晶質)、(線b)TFF-VCZ-MAN 25:75、(線c)TFF-VCZ-MAN 50:50、(線d)TFF-VCZ-MAN 95:5の累積ポリコナゾール放出量(%)を示す($n=3$; 平均 \pm SD)。

【図16】凍結過程の画像を示す。

【図17】(a)製剤#2のAFMトポグラフィー画像(スケール $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$)、(b)製剤#4のAFMトポグラフィー画像(スケール $2\mu\text{m} \times 2\mu\text{m}$)、(c)製剤#2の対応する3Dトポグラフィー画像、(d)製剤#4の対応する3Dトポグラフィー画像を示す。

【図18】(a)製剤#1、(b)製剤#2、(c)製剤#3、(d)製剤#4、(e)製剤#5、(f)製剤#6の、ポリコナゾールナノ凝集体のSEM画像を示す。

【図19】(a)~(b)製剤#7、(c)~(f)製剤#6の、エアロゾル化されたポリコナゾールナノ凝集体のSEM画像を示す。

【図20】(a)ポリコナゾール粉末、(b)TFF-ポリコナゾール、(c)製剤#6(小規模)、(d)製剤#6(大規模)、および(e)TFF-マンニトールのXRPDを示す。

【発明を実施するための形態】

【0022】

例示的な実施形態の説明

本開示のいくつかの態様において、医薬組成物は、ナノ凝集体を含む。これらの組成物は、薄膜凍結などの方法によって調製することができ、治療薬および賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、これらの組成物はまた、改善されたエアロゾル化を示すか、または他の医薬特性が提供される。

【0023】

これらの組成物を調製および使用する方法も本明細書に提供される。これらの組成物の

10

20

30

40

50

詳細を、以下により詳細に示す。

【0024】

I. 医薬組成物

いくつかの態様において、本開示は、治療薬および賦形剤を含む医薬組成物を提供し、ここで、賦形剤は、組成物の約10% w/w未満を構成する。これらの医薬組成物は、1種以上の追加の治療薬または1種以上の追加の賦形剤をさらに含み得る。そのような組成物は、薄膜凍結などの方法を使用して調製され得る。これらの方法は、治療薬および賦形剤の溶媒溶液を凍結し、次いで、減圧および/または低温のいずれかで溶媒を除去することを含む。薄膜凍結を使用して医薬組成物を調製する方法は、米国特許出願第2010/0221343号、Wattsら、2013、Engstromら、2008、Wangら、2014、Thakkarら、2017、O'Donnellら、2013、Langら、2014a、Langら、2014b、Carvalhoら、2014、Beinbornら、2012a、Beinbornら、2012b、Zhangら、2012、Overhoffら、2008、Overhoffら、2007a、Overhoffら、2007b、Wattsら、2010、Yangら、2010、DiNunzioら、2008、Yangら、2008、Purvisら、2007、Liuら、2015、Sinswatら、2008、および米国特許第8,968,786号に記載され、これらの文献はすべて、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0025】

そのような医薬組成物は、分子間または分子内凝集力によって引き付けられるか、または結合したナノ粒子の集合体を含むナノ凝集体として存在し得る。本明細書に記載の医薬組成物において、ナノ凝集体は、賦形剤の別個の不連続ナノドメインでコーティングされた薬物の1種以上の粒子を含み得る。いかなる理論にも拘束されることを望まないが、賦形剤のナノドメインは、約25nm、50nm、75nm、100nm、125nm、150nm、175nm、200nm、225nm、250nm、275nm、300nm、325nm、350nm、375nm、400nm、425nm、450nm、475nm、500nm、525nm、550nm、575nm、600nm、625nm、もしくは650nm、または上記の中から導き出せる任意の範囲の大きさを含み得る。賦形剤のこれらのナノドメインの大きさは、約25nm~約750nm、約50nm~約500nm、または約100nm~約200nmの大きさを含む。いかなる理論にも拘束されることを望まないが、これらのナノドメインは、治療薬を含むナノ凝集体の表面に点在する別個の組成物として存在し得ると考えられている。医薬組成物は、約2.5μm~約7.5μm、約3.0μm~約6.0μm、約4.0μm~約6.0μm、もしくは約2.5、2.75、3.0、3.25、3.5、3.75、4、4.25、4.5、4.75、5、5.25、5.5、5.75、6.0、6.25、6.5、6.75、7.0、7.25~約7.5μm、または上記の中から導き出せる任意の範囲の空気力学的質量中央粒子径をさらに含み得る。

20

30

【0026】

A. 治療薬

本発明の方法および組成物において使用される「治療薬」は、ヒトまたは動物に投与されたときに治療効果または薬理学的効果を提供するあらゆる物質、化合物、薬物、薬剤、または他の主要な有効成分を指す。治療薬が組成物中に存在する場合、治療薬は、組成物全体の約50%~約99% w/w、約70%~約99% w/w、約90%~約97% w/w、または約95%~約97% w/wのレベルで組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、治療薬の量は、約50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%~約99% w/w、または上記の中から導き出せる任意の範囲にある。

40

【0027】

好適な親油性治療薬は、水溶性が低く、生物学的に活性なあらゆる薬剤、またはそれらの塩、異性体、エステル、エーテルもしくは他の誘導体であり得、これらとしては、抗癌

50

剤、抗真菌剤、精神神経用剤、例えば鎮痛剤、意識レベルを変化させる薬剤、例えば麻酔薬または睡眠薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、駆虫薬、抗ニキビ薬、抗狭心症薬、抗不整脈薬、抗喘息薬、抗菌薬、抗良性前立腺肥大薬、抗凝固薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、鎮吐薬、抗てんかん薬、抗痛風薬、抗高血圧薬、抗炎症剤、抗マラリア剤、抗片頭痛薬、抗ムスカリン剤、抗腫瘍薬、抗肥満薬、抗骨粗鬆症薬、抗パーキンソン病薬、抗増殖剤、抗原虫薬、抗甲状腺剤、鎮咳薬、抗尿失禁薬、抗ウイルス薬、抗不安薬、食欲抑制剤、ベータアゴニスト、ベータブロッカー、心臓変力剤、化学療法薬、認知増強薬、避妊薬、コルチコステロイド、Cox-2阻害剤、利尿薬、勃起不全改善薬、去痰薬、胃腸薬、ヒスタミン受容体拮抗薬、免疫抑制薬、角質溶解薬、脂質調節薬、ロイコトリエン阻害剤、マクロライド、筋弛緩薬、神経遮断薬、栄養剤、オピオイド鎮痛剤、プロテアーゼ阻害剤、または鎮静薬が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0028】

治療薬の非限定的な例としては、7-メトキシプテリジン、7-メチルプテリジン、アバカビル、アバファンギン、アバレリックス、アセプトロール、アセナフテン、アセトアミノフェン、アセトアニリド、アセタゾラミド、アセトヘキサミド、アセトレチン、アクリバスチン、アデニン、アデノシン、アラトロフロキサシン、アルベンダゾール、アルブテロール、アルクロフェナク、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アルフゾシン、アリトレチノイン、アロバルピタール、アロプリノール、オールトランスレチノイン酸（ATRA）、アロキシピリン、アルプラゾラム、アルプレノロール、アルトレタミン、アミホスチン、アミロライド、アミノグルテチミド、アミノピリン、アミオダロンHCl、アミトリプチリン、アムロジピン、アモバルピタール、アモジアキン、アモキサピン、アンフェタミン、アムホテリシン、アムホテリシンB、アンピシリン、アンブレナビル、アムサクリン、アミルニトレート、アミロバルピトン、アナストロゾール、アンリノン、アントラセン、アントラサイクリン、アプロバルピタール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アスピリン、アステミゾール、アテノロール、アトルバスタチン、アトバコン、アトラジン、アトロピン、アトロピン アザチオプリン、オーラノフィン、アザシチジン、アザプロパゾン、アザチオプリン、アジンタミド、アジスロマイシン、アズトレオナム、バクロフェン、バルピトン、BCG生菌、ベクラミド、ベクロメタゾン、ベンドロフルメチアジド、ベネゼプリル、ベニジピン、ベノリラート、ベンペリドール、ベンタゼパム、ベンズアミド、ベンズアントラセン、ベンザチンペニシリン、ベンズヘキサールHCl、ベンズニダゾール、ベンゾジアゼピン、安息香酸、ヒドロキシナフトエ酸ベフェニウム、ベタメタゾン、ベバシズマブ（アバスチン）、ベキサロテン、ベザフィブラート、ビカルタミド、ピフォナゾール、ピペリデン、ピサコジル、ピサントレン、プレオマイシン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、プリンゾラミド、プロマゼパム、プロモクリプチンメシレート、プロムペリドール、プロチゾラム、ブデソニド、ブメタニド、ブプロピオン、ブスルファン、ブタルピタール、ブタンベン、ブテナフィンHCl、ブトバルピトン、ブトバルピトン（ブテタール）、ブトコナゾール、ブトコナゾール硝酸塩、ブチルパラベン、カフェイン、カルシフェジオール、カルシプロトリエン、カルシトリオール、カルステロン、カンベンダゾール、樟脳、カンプトテシン、カンプトテシン類似体、カンデサルタン、カペシタピン、カプサイシン、カプトプリル、カルバマゼピン、カルビマゾール、カルボフラン、カルボプラチン、カルブロマル、カリマゾール（carimazole）、カルムスチン、セファマンドール、セファゾリン、セフィキシム、セフタジジム、セフロキシムアキセチル、セレコキシブ、セフラジン、セリバスタチン、セチリジン、セツキシマブ、クロラムブシル、クロラムフェニコール、クロルジアゼボキシド、クロメチアゾール、クロロキン、クロロチアジド、クロルフェニラミン、クロロプログアニルHCl、クロルプロマジン、クロルプロパミド、クロルプロチキセン、クロルピリホス、クロルテトラサイクリン、クロルタリドン、クロルゾキサゾン、コレカルシフェロール、クリセン、シロスタゾール、シメチジン、シンナリジン、シノキサシン、シプロフィブラート、シプロフロキサシンHCl、シサプリド、シスプラチン、シタロプラム、クラドリピン、クラリスロマイシン、フマル酸クレマスチン、クリオキノール、クロバザム、クロファラビン、クロファ

20

30

40

50

ジミン、クロフィブラート、クエン酸クロミフェン、クロミブラミン、クロナゼパム、ク
 ロピドグレル、クロチアゼパム、クロトリマゾール、クロトリマゾール、クロキサシリン
 、クロザピン、コカイン、コデイン、コルヒチン、コリスチン、結合型エストロゲン、コ
 ルチコステロン、コルチゾン、酢酸コルチゾン、シクリジン、シクロバルピタール、シク
 ロベンザプリン、シクロブタン - スピロバルピツレート、シクロエタン - スピロバルピツ
 レート、シクロヘブタン - スピロバルピツレート、シクロヘキサ - スピロバルピツレ
 ート、シクロペンタン - スピロバルピツレート、シクロホスファミド、シクロプロパン - ス
 ピロバルピツレート、サイクロセリン、シクロスポリン、シプロヘブタジン、シプロヘブ
 タジン H C 1、シタラピン、シトシン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダナゾール、
 ダントロン、ダントロレンナトリウム、ダブソン、ダルベポエチンアルファ、ダロジピン
 、ダウノルピシン、デコキネート、デヒドロエピアンドロステロン、デラビルジン、デメ
 クロサイクリン、デニロイキン、デオキシコルチコステロン、デスオキシメタゾン、デキ
 サメタゾン、デキサンフェタミン、デクスコロールフェニラミン、デクスフェンフルラミン
 、デクスラゾキサソ、デキストロプロボキシフェン、ジアモルフィン、ジアトリゾ酸、ジ
 アゼパム、ジアゾキシド、ジクロロフェン、ジクロロプロップ、ジクロフェナク、ジクマ
 ロール、ジダノシン、ジフルニサル、ジギトキシン、ジゴキシン、ジヒドロコデイン、ジ
 ヒドロエクイリン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、ジヨードヒドロキシキノリン、ジル
 チアゼム H C 1、ジロキサニドフロエート、ジメンヒドリナート、ジモルホラミン、ジニ
 トールマイド、ジオスゲニン、ジフェノキシレート H C 1、ジフェニル、ジピリダモール
 、ジリスロマイシン、ジソピラミド、ジスルフィラム、ジウロン、ドセタキセル、ドンペ
 リドン、ドネペジル、ドキサゾシン、ドキサゾシン H C 1、ドキソルピシン (中性)、ド
 キソルピシン H C 1、ドキシサイクリン、プロピオン酸ドロモスタノロン、ドロペリドー
 ル、ダイフィリン、エキノカンジン、エコナゾール、エコナゾール硝酸塩、エファビレン
 ツ、エリプティシン、エナラプリル、エンリモマブ、エノキシモン、エピネフリン、エピ
 ポドフィロトキシン誘導体、エピルピシン、エポエチンアルファ、エポサルタン、エキレ
 ニン、エクイリン、エルゴカルシフェロール、酒石酸エルゴタミン、エルロチニブ、エリ
 スロマイシン、エストラジオール、エストラムスチン、エストリオール、エストロン、エ
 タクリン酸、エタンプトール、エチナメート、エチオナミド、エトプロパジン H C 1、エ
 チル - 4 - アミノベンゾエート (ベンゾカイン)、エチルパラベン、エチニルエストラジ
 オール、エトドラク、エトミデート、エトポシド、エトレチナート、エキセメスタン、フ
 ェルバメート、フェロジピン、フェンベンダゾール、フェンブコナゾール、フェンブフェ
 ン、フェンクロールホス、フェンクロフェナク、フェンフルラミン、フェノフィブラート、
 フェノルデパム、フェノプロフェンカルシウム、フェノキシカルブ、フェンピクロニル、
 フェンタニル、フェンチコナゾール、フェキソフェナジン、フィルグラスチム、フィナス
 テリド、酢酸フレカミド、フロクスウリジン、フルダラピン、フルコナゾール、フルコナ
 ザール、フルシトシン、フルジオキソニル、フルドロコルチゾン、酢酸フルドロコルチゾ
 ン、フルフェナム酸、フルアニソン、フルナリジン H C 1、フルニソリド、フルニトラゼ
 パム、フルオコルトロン、フルオメツロン、フルオレン、フルオロウラシル、フルオキシ
 チン H C 1、フルオキシメステロン、デカン酸フルペンチキソール、デカン酸フルフェン
 チキソール、フルラゼパム、フルルビプロフェン、プロピオン酸フルチカゾン、フルバス
 タチン、葉酸、フォセノプリル、フォスフェニトインナトリウム、フロバトリブタン、フ
 ロセミド、フルベストラント、フラゾリドン、ガバペンチン、G - B H C (リンダン)、
 ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムフィプロジル、ゲムツズマブ、グラフェニン、グリベ
 ンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、グリピジド、グルテチミド、グリブリド、グ
 リセリルトリニトレート (ニトログリセリン)、酢酸ゴセレリン、グレパフロキサシン、
 グリセオフルビン、グアイフェネシン、グアナベンズアセテート、グアニン、ハロファン
 トリン H C 1、ハロペリドール、ヒドロクロロチアジド、ヘブタバルピタール、ヘロイン
 、ヘスペレチン、ヘキサクロロベンゼン、ヘキセタール、酢酸ヒストレリン、ヒドロコル
 チゾン、ヒドロフルメチアジド、ヒドロキシ尿素、ヒヨスチアミン、ヒポキサチン、イ
 ブリツモマブ、イブプロフェン、イダルピシン、イドブタール (i d o b u t a l)、イ

10

20

30

40

50

ホスファミド、ジヒドロエキレニン、メシル酸イマチニブ、イミペネム、インダパミド、
 インジナビル、インドメタシン、インドプロフェン、インターフェロンアルファ - 2 a、
 インターフェロンアルファ - 2 b、ヨードミド、イオパン酸、イブロジオン、イルベサル
 タン、イリノテカン、イザブコナゾール、イソカルボキサジド、イソコナゾール、イソグ
 アニン、イソニアジド、イソプロピルバルピツレート、イソプロツロン、二硝酸イソソル
 ビド、一硝酸イソソルビド、イスラジピン、イトラコナゾール、イトラコナゾール、イト
 ラコナゾール (I t r a)、イベルメクチン、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトロ
 ラク、ケリン、ラベタロール、ラミブジン、ラモトリジン、ラナトシド C、ラノスプラゾ
 ール、L - D O P A、レフルノミド、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸
 ロイプロリド、レバミゾール、レボフロキサシン、リドカイン、リヌロン、リシノプリル
 、ロメフロキサシン、ロムスチン、ロペラミド、ロラタジン、ロラゼパム、ロレフロキサ
 シン、ロルメタゼパム、メシル酸ロサルタン、ロバスタチン、マレイン酸リスリド、マブ
 ロチリン H C 1、マジンドール、メベンダゾール、メクリジン H C 1、メクロフェナム酸
 、メダゼパム、メディゴキシ、酢酸メドロキシプロゲステロン、メフェナム酸、メフロ
 キン H C 1、酢酸メゲストロール、メルファラン、臭化メベンゾレート、メプロバメート
 、メプタジノール、メルカプトプリン、メサラジン、メスナ、メソリダジン、メストラノ
 ール、メタドン、メタカロン、メトカルバモール、メトイン、メトトレキサート、メトキ
 サレン、メトスクシミド、メチクロチアジド、メチルフェニデート、メチルフェノバルビ
 トン、メチル - p - ヒドロキシ安息香酸、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン
 、メチプリロン、マレイン酸メチセルジド、メトクロプラミド、メトラゾン、メトプロロ
 ール、メトロニダゾール、ミアンセリン H C 1、ミコナゾール、ミダゾラム、ミフェプリ
 ストン、ミグリトール、ミノサイクリン、ミノキシジル、マイトマイシン C、ミトタン、
 ミトキサントロン、モフェチルミコフェノラート、モリンドン、モンテルカスト、モルヒ
 ネ、モキシフロキサシン H C 1、ナブメトン、ナドロール、ナルブフィン、ナリジクス酸
 、ナンドロロン、ナフタセン、ナフタレン、ナプロキセン、ナラトリプタン H C 1、ナタ
 マイシン、ネララピン、ネルフィナビル、ネビラピン、ニカルジピン H C 1、ニコチンア
 ミド、ニコチン酸、ニコウマロン、ニフェジピン、ニルタミド、ニモジピン、ニモラゾ
 ール、ニソルジピン、ニトラゼパム、ニトロフラントイン、ニトロフラゾン、ニザチジン、
 ノフェツモマブ、ノルエチステロン、ノルフロキサシン、ノルゲストレル、ノルトリプチ
 リン H C 1、ナスタチン、エストラジオール、オフロキサシン、オランザピン、オメプ
 ラゾール、オモコナゾール、オンダンセトロン H C 1、オブレルベキン、オルニダゾール
 、オキサリプラチン、オキサムニキン、オキサントエルエンボネート、オキサプロジン、オ
 キサトミド、オキサゼパム、オクスカルバゼピン、オキシフェンダゾール、オキシコナゾ
 ール、オクスプレノロール、オキシフェンブタゾン、オキシフェンシクリミン H C 1、パ
 クリタキセル、パリフェルミン、パミドロネート、p - アミノサリチル酸、パントプラゾ
 ール、パラメタジオン、パロキセチン H C 1、ペガデマーゼ、ペグアスパラガーゼ、ペグ
 フィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、ペニシラミン、四硝酸ペンタエリスリ
 トール、ペンタゾシン、ペンタゾシン、ペントバルピタール、ペントバルピトン、ペント
 スタチン、ペントキシフィリン、ペルフェナジン、ペルフェナジンピモジド、ペリレン、
 フェナセミド、フェナセチン、フェナントレン、フェニンジオン、フェノバルピタール、フ
 フェノールバルピトン、フェノールフタレイン、フェノキシベンザミン、フェノキシベンザ
 ミン H C 1、フェノキシメチルペニシリン、フェンスクシミド、フェニルブタゾン、フェ
 ニトイン、ピンドロール、ピオグリタゾン、ピボプロマン、ピロキシカム、マレイン酸ピ
 ゴチフェン、白金化合物、プリカマイシン、ポリエン、ポリミキシン B、ポルフィマーナ
 トリウム、ポサコナゾール (P o s a)、プラミペキソール、プラステロン、プラバスタ
 チン、プラジカンテル、プラゾシン、プラゾシン H C 1、プレドニゾロン、プレドニゾン
 、プリミドン、プロバルピタール、プロベネシド、プロブコール、プロカルバジン、プロ
 クロルベラジン、プロゲステロン、プログアニル H C 1、プロメタジン、プロポフォル
 、プロボクサー、プロプラノロール、プロピルパラベン、プロピルチオウラシル、プロス
 タグランジン、プソイドエフェドリン、プテリジン - 2 - メチル - チオール、プテリジン

10

20

30

40

50

- 2 - チオール、プテリジン - 4 - メチル - チオール、プテリジン - 4 - チオール、プテリジン - 7 - メチル - チオール、プテリジン - 7 - チオール、ピランテルエムボネート、ピラジナミド、ピレン、ピリドスチグミン、ピリメタミン、クエチアピン、キナクリン、キナプリル、キニジン、キニジン硫酸塩、キニーネ、キニン硫酸塩、ラベプラゾールナトリウム、ラニチジン HCl、ラスブリカーゼ、ラブコナゾール、レパグリニド、レボサル、レセルピン、レチノイド、リファブチン、リファンピシン、リファペンチン、リメキシロン、リスペリドン、リトナビル、リツキシマブ、リザトリプタン安息香酸塩、ロフェコキシブ、ロビニロール HCl、ロシグリタゾン、サッカリン、サルブタモール、サリチルアミド、サリチル酸、サキナビル、サルグラモスチム、セクブタバルピタール、セコバルピタール、セルタコナゾール、セルチンドール、セルトラリン HCl、シンバスタチン、シロリムス、ソラフェニブ、スパルフロキサシン、スピラマイシン、スピロノラクトン、スタノロン、スタノゾール、スタブジン、スチルベストロール、ストレプトゾシン、ストリキニーネ、スルコナゾール、スルコナゾール硝酸塩、スルファセタミド、スルファジアジン、スルファメラジン、スルファメタジン、スルファメトキサゾール、スルファニルアミド、スルファチアゾール、スリンダク、スルファベンズアミド、スルファセタミド、スルファジアジン、スルファドキシム、スルファフラゾール、スルファメラジン、スルファ - メトキサゾール、スルファピリジン、スルファサラジン、スルフィンピラゾン、スルピリド、スルチアム、コハク酸スマトリプタン、マレイン酸スニチニブ、タクリン、タクロリムス、タルブタル、クエン酸タモキシフェン、タムスロシン、ターグレチン、タキサン、タザロテン、テルミサルタン、テマゼパム、テモゾロミド、テニボシド、テノキシカム、テラゾシン、テラゾシン HCl、テルビナフィン HCl、テルブタリン硫酸塩、テルコナゾール、テルフェナジン、テストラクトン、テストステロン、テトラサイクリン、テトラヒドロカンナビノール、テトロキソプリム、サリドマイド、テバイン、テオプロミン、テオフィリン、チアベンダゾール、チアンフェニコール、チオグアニン、チオリダジン、チオテパ、トトイン、チミン、チアガビン HCl、チボロン、チクロピジン、チニダゾール、チオコナゾール、チロフィバン、チザニジン HCl、トラザミド、トルブタミド、トルカポン、トピラマート、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラマドール、トラスツズマブ、トラゾドン HCl、トレチノイン、トリアムシノロン、トリアムテレ、トリアゾラム、トリアゾール、トリフルプロマジン、トリメトプリム、マレイン酸トリミプラミン、トリフェニレン、トログリタゾン、トロメタミン、トロピカミド、トロバフロキサシン、チバメート、ユビデカレノン (コエンザイム Q10)、ウンデセン酸、ウラシル、ウラシルマスタード、尿酸、バルプロ酸、バルルピシン、バルサルタン、バンコマイシン、ベンラファキシン HCl、ビガバトリン、ピンバルピタール、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、ポリコナゾール、キサンチン、ザフィルルカスト、ジドブジン、ジロートン、ゾレドロネート、ゾレドロ酸、ゾルミトリプタン、ゾルピデム、およびゾピクロンが挙げられ得る。

【 0 0 2 9 】

特定の態様では、治療薬は、ポリコナゾールまたは一般的なアゾール化合物群の他のメンバーであり得る。例示的な抗真菌性アゾールとしては、a) イミダゾール、例えばミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オモコナゾール、ピフォナゾール、プトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、およびチオコナゾール、b) トリアゾール、例えばフルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ポサコナゾール、ポリコナゾール、テルコナゾール、ならびに c) チアゾール、例えばアバファンギンが挙げられる。このアプローチで使用され得る他の薬物としては、甲状腺機能亢進症薬、例えばカリマゾール、細胞毒性剤のような抗癌剤、例えばエビポドフィロトキシ誘導体、タキサン、プレオマイシン、アントラサイクリン、ならびに白金化合物およびカンプトテシン類似体が挙げられるが、これらに限定されない。以下の治療薬はまた、他の抗真菌性抗生物質、例えば難水溶性エキノカンジン、ポリエン (例えば、アムホテリシン B およびナタマイシン)、ならびに抗菌薬 (例えば、ポリミキシン B およびコリスチン) および

10

20

30

40

50

抗ウイルス薬を含み得る。これらの薬物はまた、精神神経用剤、例えば抗精神病薬、抗うつ薬、または鎮痛剤および/もしくは鎮静剤、例えばベンゾジアゼピンを含み得る。これらの薬物はまた、意識レベルを変化させる薬剤または麻酔薬、例えばプロポフォールを含み得る。本組成物およびそれらを製造する方法を使用して、治療薬として使用するために適切な薬物動態特性を有する医薬組成物を調製することができる。

【0030】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、長時間作用型 アゴニスト (LABA) を含み得る。長時間作用型 アゴニストのいくつかの非限定的な例としては、ホルモテロール、例えばフマル酸ホルモテロール、サルメテロール、例えばキシナホ酸サルメテロール、バンブテロール、クレンブテロール、インダカテロール、オロダテロール、プロトキロール、アベジテロール、サルメファモール、ピランテロール、アルフォルモテロール、カルモテロール、PF-610355、GSK-159797、GSK-597901、GSK-159802、GSK-642444、GSK-678007、または当該技術分野で既知の他の長時間作用型 アゴニストが挙げられる。

10

【0031】

他の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、長時間作用型ムスカリン拮抗薬 (LAMA) を含み得る。長時間作用型ムスカリン拮抗薬のいくつかの非限定的な例としては、チオトロピウム、アクリジニウム、デキシピロニウム、イプラトロピウム、オキシトロピウム、ダロトロピウム、グリコピロニウム、もしくはグリコピロレート誘導体の塩、または当該技術分野で既知の他の長時間作用型ムスカリン拮抗薬、例えば米国特許出願第2009/0181935号、PCT特許出願番号WO2010/007561、およびPCT特許出願番号WO2008/035157に教示されているものが挙げられ、これらの文献は参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0032】

他の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、コルチコステロイド、具体的には吸入に適したコルチコステロイドを含み得る。コルチコステロイドのいくつかの非限定的な例としては、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸フルチカゾン、フロ酸モメタゾン、シクレソニド、パルミチン酸ロフレポニド、トリアムシノロンアセトニド、または当該技術分野で既知の他のコルチコステロイドが挙げられる。

30

【0033】

他の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、1種以上の抗生物質剤を含み得る。抗生物質のいくつかの種類としては、ペニシリン、セファロスポリン、カルバペネム、マクロライド、アミノグリコシド、キノロン (フルオロキノロンを含む)、スルホンアミド、およびテトラサイクリンが挙げられる。いくつかの実施形態では、組成物は、特定の細菌種を標的とする狭域抗生物質を含み得る。殺菌性抗生物質のいくつかの非限定的な例としては、ペニシリン、セファロスポリン、ポリミキシン、リファマイシン、リピアルマイシン、キノロン、およびスルホンアミドが挙げられる。静菌性抗生物質のいくつかの非限定的な例としては、マクロライド、リンコサミド、またはテトラサイクリンが挙げられる。いくつかの実施形態では、抗生物質は、アミノグリコシド、例えばカナマイシンおよびストレプトマイシン、アンサマイシン、例えばリファキシミンおよびゲルダナマイシン、カルバセフェム、例えばロラカルベフ、カルバペネム、例えばエルタペネム、イミペネム、セファロスポリン、例えばセファレキシム、セフィキシム、セフェピム、およびセフトピブロール、糖ペプチド、例えばバンコマイシンまたはテイコブラニン、リンコサミド、例えばリンコマイシンおよびクリンダマイシン、リポペプチド、例えばダプトマイシン、マクロライド、例えばクラリスロマイシン、スピラマイシン、アジスロマイシン、およびテリスロマイシン、モノバクタム、例えばアズトレオナム、ニトロフラン、例えばフラゾリドンおよびニトロフラントイン、オキサゾリドノン、例えばリネゾリド、ペニシリン、例えばアモキシシリン、アズロシリン、フルクロキサシリン、およびペニシリンG、抗生物質ポリペプチド、例えばバシトラシン、ポリミキシンB、およびコリスチン、キノロン、

40

50

例えばシプロフロキサシン、レボフロキサシン、およびガチフロキサシン、スルホンアミド、例えばスルファジアジン銀、マフェニド、スルファジメトキシム、もしくはスルファサラジン、またはテトラサイクリン、例えばデメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、もしくはテトラサイクリンである。いくつかの実施形態では、組成物は、マイコバクテリアに対して作用する薬物、例えばサイクロセリン、カプレオマイシン、エチオナミド、リファンピシン、リファブチン、リファペンチン、およびストレプトマイシンを含む。考えられる他の抗生物質としては、アルスフェナミン、クロラムフェニコール、ホスホマイシン、フシジン酸、メトロニダゾール、ムピロシム、プラテンシマイシン、キヌプリスチン、ダルホプリスチン、チアンフェニコール、チゲサイクリン、チニダゾール、またはトリメトプリムが挙げられ得る。

10

【0034】

いくつかの実施形態では、組成物は、1種以上の抗真菌剤、例えば上記したものなどをさらに含み得る。いくつかの抗真菌剤としては、アムホテリシンB、アゾール系抗真菌化合物、エキノカンジン、またはフルシトシンが挙げられるが、これらに限定されない。アゾール系抗真菌化合物のいくつかの非限定的な例としては、a)イミダゾール、例えばミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オモコナゾール、ピフォナゾール、プトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、およびチオコナゾール、b)トリアゾール、例えばフルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ポサコナゾール、ポリコナゾール、テルコナゾール、ならびにc)チアゾール、例えばアバファンギンが挙げられる。

20

【0035】

いくつかの実施形態では、組成物は、1種以上の抗ウイルス薬、例えばヌクレオシド類似体、例えばアシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ペンシクロビル、およびガンシクロビル、または他の抗ウイルス薬、例えばペグ化インターフェロン、インターフェロンアルファ-2b、ラミブジン、アデホビル、テルビブジン、エンテカビル、もしくはテノホビルをさらに含み得る。

【0036】

B. 賦形剤

いくつかの態様において、本開示は、医薬組成物中に配合される1種以上の賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で使用される賦形剤は、水溶性賦形剤である。これらの水溶性賦形剤は、糖類、例えばスクロース、トレハロース、もしくはラクトースなどの二糖類、フルクトース、グルコース、ガラクトース、もしくはラフィノースなどの三糖類、デンプンもしくはセルロースなどの多糖類、またはキシリトール、ソルビトール、もしくはマンニトールなどの糖アルコールを含む。いくつかの実施形態では、これらの賦形剤は、室温で固体である。糖アルコールのいくつかの非限定的な例としては、エリスリトール、スレイトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、マンニトール、ソルビトール、ガラクトール、フシトール、イジトール、イノシトール、ボレミトール、イソマルト、マルチトール、ラクチトール、マルトトリトール、マルトテトライトール、またはポリグリシトールが挙げられる。いくつかの態様において、本発明の医薬組成物はさらに、疎水性またはワックス状の賦形剤、例えばワックスおよび油を含まないものであり得る。疎水性賦形剤のいくつかの非限定的な例としては、硬化油および部分硬化油、パーム油、大豆油、ヒマシ油、カルナウバワックス、蜜ろう、パームワックス、ホワイトワックス、ヒマシ油ワックス、またはラノリンが挙げられる。さらに、本開示は、1種以上のアミノ酸、またはそれらのアミドもしくはエステル誘導体をさらに含み得る。いくつかの実施形態では、使用されるアミノ酸は、20の標準アミノ酸、例えばグリシン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セレノシステイン、プロリン、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、またはグルタミン酸のうちの1種であり得る。これらのアミノ酸は、DもしくはL配置にあり得るか、また

30

40

50

はアミノ酸は、 - 、 - 、 - 、もしくは - アミノ酸であり得る。他の実施形態では、一般的な非標準アミノ酸、例えばカルニチン、GABA、カルボキシグルタミン酸、レボチロキシン、ヒドロキシプロリン、セレノメチオニン、ベータアラニン、オルニチン、シトルリン、デヒドロアラニン、 - アミノレブリン酸、または2 - アミノイソ酪酸のうちの1種が使用され得る。

【0037】

いくつかの態様において、医薬組成物中の賦形剤の量は、約0.5%~約10%w/w、約1%~約10%w/w、約2%~約8%w/w、または約2%~約5%w/wである。医薬組成物中の賦形剤の量は、医薬組成物全体の約0.5%、0.75%、1%、1.25%、1.5%、1.75%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、6%、7%、8%、9%~約10%w/w、または上記の中から導き出せる任意の範囲を含む。一実施形態では、医薬組成物中の賦形剤の量は、医薬組成物の総重量の2%~5%w/wである。

10

【0038】

II. 製造方法

したがって、一態様では、本開示は、薄膜凍結法を使用して調製され得る医薬組成物を提供する。そのような方法は、米国特許出願第2010/0221343号およびWattsら、2013に記載されており、これらは両方とも参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、これらの方法は、医薬組成物の成分を溶媒に溶解して前駆体溶液を形成することを含む。溶媒は、水または有機溶媒のいずれかであり得る。使用され得る有機溶媒のいくつかの非限定的な例としては、揮発性有機溶媒、例えば1,4-ジオキサン、アセトニトリル、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、tert-ブチルアルコール、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸プロピル、トルエン、ヘキサン、ヘプタン、ペンタン、またはそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、前駆体溶液は、10%w/v未満の治療薬および賦形剤を含み得る。前駆体溶液は、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、もしくは10%w/v未満、または上記の中から導き出せる任意の範囲を含み得る。

20

【0039】

この前駆体溶液は、前駆体溶液を凍結させる温度にある表面に沈着させられ得る。いくつかの実施形態では、この温度は、大気圧での溶液の凝固点よりも低くてもよい。他の実施形態では、表面を減圧して、大気圧での凝固点よりも低い温度で溶液を凍結させてもよい。表面はまた、移動するコンベア型システム上で回転または移動してもよく、それにより前駆体溶液を表面上に均一に分布させることができる。あるいは、前駆体溶液は、均一な表面を生じるように表面に塗布され得る。

30

【0040】

前駆体溶液が表面に塗布された後、溶媒を除去して医薬組成物を得ることができる。あらゆる適切な溶媒除去方法、例えば、減圧下もしくは高温下での蒸発、または凍結乾燥が適用され得る。いくつかの実施形態では、凍結乾燥は、減圧および/または低温を含み得る。このような低温は、25 ~ 約 - 200、20 ~ 約 - 175、約20 ~ 約 - 150、0 ~ 約 - 125、- 20 ~ 約 - 100、- 75 ~ 約 - 175、または - 100 ~ 約 - 160 であり得る。この温度は、約 - 20、- 30、- 35、- 40、- 45、- 50、- 55、- 60、- 70、- 80、- 90、- 100、- 110、- 120、- 130、- 140、- 150、- 160、- 170、- 180、- 190 ~ 約 - 200、または上記の中から導き出せる任意の範囲にある。さらに、溶媒は、500mTorr、450mTorr、400mTorr、375mTorr、350mTorr、325mTorr、300mTorr、275mTorr、250mTorr、225mTorr、200mTorr、175mTorr、150mTorr、125mTorr、100mTorr、75mTorr、

40

50

r r、50 mTorr、または25 mTorr未満の減圧下で除去され得る。

【0041】

これらの方法を使用して調製された組成物などは、装置によって処理されたときに組成物がより小さな粒子へと容易にせん断されるような脆性を示し得る。これらの組成物は、表面積が大きいだけでなく、組成物の改善された流動性を示す。そのような流動性は、例えば、Carr指数または他の同様の測定法によって測定され得る。特に、Carrの指数は、粉末のかさ密度を粉末のタップ密度と比較することによって測定され得る。そのような化合物は、良好なCarr指数を示し得、組成物が薬物を送達するために二次装置を通して処理されるとき、粒子がより良くせん断されてより小さな粒子を生じる結果となり得る。

10

【0042】

III. 定義

特許請求の範囲および/または明細書において「含む (comprising)」という用語と一緒に使用される場合、「1つの (a)」または「1つの (an)」という単語の使用は、「1つ」を意味する場合があるが、「1つ以上の」「少なくとも1つの」、および「1つまたは複数の」の意味とも一致する。本明細書で使用される場合、「別の」は、少なくとも2つ目以降を意味し得る。

【0043】

本明細書で使用される場合、「薬物」、「医薬品」、「治療薬」、および「治療活性剤」という用語は、ヒトまたは動物において治療効果または薬理学的効果を引き起こし、疾患、障害、または他の症状の治療に使用される化合物を表すために交換可能に使用される。いくつかの実施形態では、これらの化合物は、生物への投与について規制当局の承認を経ており、それらの承認を受けている。

20

【0044】

特許請求の範囲における「または (or)」という用語の使用は、代替物のみを指すものであると明示的に示されていない限り、または代替物が相互に排他的でない限り、「および/または」を意味するために使用される。本明細書で使用される場合、「別の」は、少なくとも2つ目以降を意味し得る。

【0045】

本明細書および特許請求の範囲で使用される場合、「含む (comprising)」(ならびに「含む (comprising)」のあらゆる形態、例えば「含む (comprise)」および「含む (comprises)」)、「有する (having)」(ならびに「有する (having)」のあらゆる形態、例えば「有する (have)」および「有する (has)」)、「含む (including)」(ならびに「含む (including)」のあらゆる形態、例えば「含む (includes)」および「含む (include)」)、「または」を含む (containing)」(ならびに「含む (containing)」のあらゆる形態、例えば「含む (contains)」および「含む (contain)」)という単語は、包括的であるか制限がなく、列挙されていないさらなる要素または方法の工程を排除しない。

30

【0046】

本明細書で使用される場合、「有意な (significant)」(および「有意な (significant)」のあらゆる形態、例えば「有意に (significantly)」)という用語は、2つの値の間の統計的差異を示唆する意図ではなく、単にパラメータの重要性または差異の範囲を示唆することのみを意図する。

40

【0047】

本願を通して、「約」という用語は、本方法を使用して測定される値が、装置の誤差の固有の変動性、または研究対象もしくは実験研究間に存在する変動性を含むことを示すために使用される。別の定義が適用可能でない限り、「約」という用語は、示された値の±10%を指す。

【0048】

50

本明細書で使用される場合、特定の成分に関する「を実質的に含まない(substantially free of)」または「実質的に含まない(substantially free)」という用語は、本明細書では、その特定の成分が全く意図的に組成物に配合されておらず、そして/または混入物質としてのみもしくは微量で存在することを意味するために使用される。すべての封じ込め、副生成物、およびその他の材料の合計量は、2%未満の量で該組成物中に存在する。「をより実質的に含まない(more substantially free of)」または「より実質的に含まない(more substantially free)」という用語は、組成物が特定の成分を1%未満しか含まないことを表すために使用される。「を本質的に含まない(essentially free of)」または「本質的に含まない(essentially free)」という用語は、特定の成分を0.5%未満含む。

10

【0049】

本明細書で使用される場合、「ドメイン」という用語は、組成物の他の成分とは特性が異なる単一の材料から実質的になる、組成物の特定の領域を指す。「別個のドメイン」は、組成物の互いに異なり分かれた領域である、組成物の個々の領域を指す。ドメインは、組成物からの単一の要素から実質的になり得る。これらのドメインは、別個のドメインが互いに接触しない複数のドメインとして存在するように、不連続であり得る。

【0050】

本明細書で使用される場合、「ナノ粒子」という用語は、その慣習的かつ通常の見方を有し、粒子内の個別の分子としてではなく、ユニット全体として挙動する別個の粒子を指す。ナノ粒子は、約1~約10,000nmの粒径を有し得るが、超微細ナノ粒子は、1nm~100nmの粒径を有し、微粒子は、100nm~2,500nmの粒径を有し、粗大粒子は、2,500nm~10,000nmの粒径を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のナノ凝集体は、複数のナノ粒子の組成物を含み得、約10nm~約100µmの大きさを有し得る。

20

【0051】

本発明の広い範囲を示す数値範囲およびパラメータは近似値であるが、具体例において示される数値は、可能な限り正確に報告される。しかし、あらゆる数値には本質的に、それぞれの試験測定値およびパラメータに見られる標準偏差に必然的に起因するある程度の誤差が含まれている。

30

【0052】

本開示の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、本開示の精神および範囲内の様々な変更および修正は、この詳細な説明から当業者には明らかになるであろうから、この詳細な説明および具体例は、本開示の好ましい実施形態を示すが、例示のみを目的として与えられることを理解されたい。

【実施例】**【0053】****IV. 実施例**

本開示のより良い理解を促すために、特定の実施形態の以下の実施例が与えられる。以下の実施例に開示される技法は、本開示の実施において良好に機能するように本発明者によって見出された技法を表し、したがって、その実施のための好ましい態様をなすと見なすことができることが当業者には理解されよう。しかしながら、本開示の精神および範囲から逸脱することなく、開示された特定の実施形態において多くの変更を行いながらも、なおも同様のまたは類似の結果を得ることができることが、本開示に照らして当業者には理解されよう。以下の実施例は、本開示の範囲全体を限定または定義するものであるとは決して解釈すべきでない。

40

【0054】**[実施例1] 考察および結果****A. ポリコナゾール乾燥粉末製剤の物理化学特性**

TFF技術を使用して、マンニトールを含む結晶質ポリコナゾール粉末製剤を製造した

50

(表1参照)。XRPDおよびmDSCを、製剤の結晶化度を測定するために主に使用した。マンニトールを含むTFF-VCZ粉末製剤は、図1および図2に示すように結晶質であると同定された。TFF-VCZ-MAN粉末製剤は、図1に示すように、ポリコナゾールバルク粉末(例えば、 $12.4^{\circ}2$ および $13.6^{\circ}2$)ならびにマンニトール(例えば、 $9.5^{\circ}2$ および $20.2^{\circ}2$)に対応するXRPDの特徴的なポリコナゾールのピークを示した。これらは、粉末製剤が結晶質ポリコナゾールおよびマンニトールからなることを示す。マンニトールのピークの強度は、TFF-VCZ-MAN粉末製剤におけるマンニトールの量(%w/w)が減少するにつれて減少し、粉末製剤が5%(w/w)のマンニトールを含む場合、マンニトールに対応するピークは検出不可能であった。TFF-MAN乾燥粉末は主に型であったが、XRPDによって微量の型および型が検出された(それぞれ $13.5^{\circ}2$ および $14.5^{\circ}2$)。

10

【0055】

(表1)薄膜凍結(TFF)技術を使用して調査されたポリコナゾール乾燥粉末製剤のまとめ

サンプル	薬物：賦形剤比 (w/w)	溶解固形物	溶媒組成
TFF-VCZ	賦形剤なし	1.0% (w/v)	水：アセトニトリル 50:50 (v/v)
TFF-VCZ-MAN 99:1	99:1	1.0% (w/v)	水：アセトニトリル 50:50 (v/v)
TFF-VCZ-MAN 98:2	98:2	1.0% (w/v)	水：アセトニトリル 50:50 (v/v)
TFF-VCZ-MAN 97:3	97:3	1.0% (w/v)	水：アセトニトリル 50:50 (v/v)
TFF-VCZ-MAN 95:5	95:5	1.0% (w/v)	水：アセトニトリル 50:50 (v/v)
TFF-VCZ-MAN 93:7	93:7	1.0% (w/v)	水：アセトニトリル 50:50 (v/v)
TFF-VCZ-MAN 90:10	90:10	1.0% (w/v)	水：アセトニトリル 50:50 (v/v)
TFF-VCZ-MAN 85:15	85:15	1.0% (w/v)	水：アセトニトリル 50:50 (v/v)
TFF-VCZ-MAN 80:20	80:20	1.0% (w/v)	水：アセトニトリル 50:50 (v/v)
TFF-VCZ-MAN 70:30	70:30	1.0% (w/v)	水：アセトニトリル 50:50 (v/v)
TFF-VCZ-MAN 50:50	50:50	1.0% (w/v)	水：アセトニトリル 50:50 (v/v)
TFF-VCZ-MAN 25:75	25:75	1.0% (w/v)	水：アセトニトリル 50:50 (v/v)
TFF-MAN	薬物なし	1.0% (w/v)	水：アセトニトリル 50:50 (v/v)
TFF-VCZ-PVPK 25	25:75	1.0% (w/v)	1,4-ジオキサソ

20

30

【0056】

mDSCによって、TFF-VCZ-MAN粉末製剤の結晶化度も確認した。図2は、TFF-VCZ-MAN 95:5およびTFF-VCZ-MAN 50:50でガラス転移が検出されず、ポリコナゾールおよびマンニトールの融解に対応する吸熱ピークのみが検出されたことを示す。TFF-VCZは、 130.86 に融解吸熱ピークを有し、融解熱は 105.3 J/gであった。TFF-VCZ-MAN粉末中のポリコナゾールの予想融解熱を%の割合(w/w)で計算すると、TFF-VCZ-MAN 95:5およびTFF-VCZ-MAN 50:50中のポリコナゾールの融解熱は、それぞれ 100.0 J/gおよび 52.6 J/gであった。ポリコナゾールの融解熱の測定値は、TFF-VCZ-MAN 95:5で 95.1 J/g、TFF-VCZ-MAN 50:50で 33.7 J/gであり、これらは予想値の 95.1 %および 64.0 %であった。TFF-MANは、 167.31 に融解吸熱ピークを有し、融解熱は 187.5 J/gであった。TFF-VCZ-MAN 95:5およびTFF-VCZ-MAN 50:50中のマンニトールの予想融解熱は、それぞれ 9.38 J/gおよび 93.8 J/gであった。マンニトールの融解熱の測定値は、それぞれ 2.63 J/gおよび 63.2 J/gであり、これらは予想値の 28.0 %および 67.4 %であった。表2は、mDSCによって試験され

40

50

た2つの製剤におけるポリコナゾールとマンニトールとの組成比（ポリコナゾール：マンニトール w/w）を示す。これらの比は、 ^1H -NMRを使用してプロトンピークの積分によって計算した。TFF-VCZ-MAN 95：5についての1個のプロトンの理論比は1：0.1009であり、実験比は1：0.0992と計算され、これは、TFF-VCZ-MAN 95：5でマンニトールの予想値の98.3%が見られたことを示した。TFF-VCZ-MAN 50：50の場合、マンニトールの予想値の100%が ^1H -NMRで検出された。

【0057】

（表2） ^1H -NMRによるTFF-VCZ-MAN 95：5およびTFF-VCZ-MAN 50：50中のポリコナゾールとマンニトールとの定量比較

	ポリコナゾール			マンニトール			^1H 積分比の理論値 (VCZ:MAN)	^1H 積分比の実験値 (VCZ:MAN)
	化学シフト (ppm)	プロトンの数	積分	化学シフト (ppm)	プロトンの数	積分		
TFF-VCZ-MAN (95:5)	3.91	1	10.13	4.10	2	2.01	1:0.1009	1:0.0992
TFF-VCZ-MAN (50:50)	3.91	1	1.02	4.10	2	3.91	1:1.917	1:1.917

【0058】

TFF-VCZ-MAN粉末の粒子形態を図3に示す。ミクロンサイズの粒子の凝集がTFF-VCZ粉末で観察され、これらの粒子は他のTFF-VCZ-MAN粉末製剤でも見られた。より多量のマンニトールを含むTFF-VCZ-MAN粉末では、より多孔質のマトリックスが観察された。図4に示すTFF-VCZおよびTFF-VCZ-MAN 95：5粉末の3Dトポグラフィーおよび説明図は、TFF-VCZ-MAN 95：5粉末の表面性状は粗いが、TFF-VCZ粉末の表面性状は滑らかであることを裏付けている。図5のTFF-VCZ-MAN 95：5粉末の高解像度トポグラフィーは、TFF-VCZ-MAN 95：5粉末が約150～500nmのナノ粒子からなるナノ凝集体であることを示している。これらのTFF-VCZ-MAN粉末のSSAを図6に示す。TFF-VCZ粉末は最も低いSSA（8.36m²/g）を示し、TFF-MAN乾燥粉末の多孔質マトリックスは最も高いSSA（17.11m²/g）を示した。より多くのマンニトールがTFF-VCZ-MAN粉末製剤に添加されるにつれて、SSAは増加した。図7に示すSEM/EDXにより、窒素、酸素、およびフッ素が検出され、ミクロンサイズの粒子は、ポリコナゾールナノ凝集体からなるものであると同定された。窒素およびフッ素は検出されず酸素が検出されたことにより、多孔質マトリックスはマンニトールであると同定された。

【0059】

TFF-VCZ粉末のFT-IRピークパターンはポリコナゾールバルク粉末のFT-IRピークパターンと一致し、これと同じピークパターンは、様々な量のマンニトールを含むTFF-VCZ-MAN粉末でも見られた。TFF-MANのピークパターンは、TFF-VCZ-MAN粉末からも見られた。したがって、図8に示すように、TFF-VCZ-MAN粉末においてはTFF-VCZおよびTFF-MANにのみ対応するピークが観察され、TFF-VCZ-MAN粉末のFT-IRスペクトルに新しいピークは見られなかった。ssNMRによる ^{13}C および ^{19}F CP-MASスペクトルを図9に示す。ポリコナゾールは、マンニトールとの ^{13}C ピークのスペクトルの重なりがなく、すべての共鳴を ^{19}F スペクトルに有している。ポリコナゾールは、TFF-VCZとTFF-VCZ-MANとで同一のスペクトルを示す。さらに、TFF-VCZ-MAN 90：10のスペクトルにおける鋭い ^{13}C および ^{19}F ピークは、ポリコナゾールとマン

ニトールの両方の結晶性を裏付けている。図10では、TFF-VCZ-MAN 90:10の $2D^{-1}H^{-1}{}^{13}C$ HETCORスペクトルをTFF-VCZのスペクトルと比較した。TFF-VCZ-MAN 90:10からはポリコナゾールとマンニトールとの間の分子間クロスピークは観察されなかった。

【0060】

B. *in vitro*でのエアロゾル性能および安定性

TFF-VCZ-MAN粉末製剤の空気力学的粒度分布をNGIによって測定し、FPF(計量値の%)を図11に示す。FPF(計量用量の%)データに基づくと、90~97%(w/w)のポリコナゾールからなるTFF-VCZ-MAN粉末製剤が最大のエアロゾル化を示した。TFF-VCZ-MAN 97:3のFPF(計量用量の%)は、TFF-VCZのFPFよりも有意に高く($p < 0.05$)、FPF(計量用量の%)が66%向上した。90~97%(w/w)のポリコナゾールを含むTFF-VCZ-MAN粉末のエアロゾル性能に有意差はなかった($p > 0.05$)。10%(w/w)を超えるマンニトールが組成物に含まれていた場合、TFF-VCZ-MAN粉末製剤のエアロゾル性能は低下した。

10

【0061】

TFF-VCZ-MAN 95:5粉末製剤のエアロゾル性能に対する物理力の影響も、NGIを使用してFPFを測定することによって調査した。図12および図13に示すように、様々なせん断力時間による粒度分布およびエアロゾル性能の変化を観測した。15、30、および60分で、FPF(計量値の%)はそれぞれ44.3、47.5、および42.4%であり、FPF(送達された用量の%)はそれぞれ68.7、73.6、および69.5%であった。せん断力を加える前の初期値は、FPF(計量用量の%)について40.0%、FPF(送達された用量の%)について58.8%であった。MMADの変化も、初期時間における $3.7\mu m$ から15、30、および60分においてそれぞれ3.2、3.0、および $3.1\mu m$ へと観察されたが、GSDについては有意な変化は見られなかった。

20

【0062】

25/60%RHで安定性試験を実施し、図14に示すように、TFF-VCZ-MAN 95:5粉末製剤の純度およびエアロゾル性能の変化を13カ月間観測した。TFF-VCZ-MAN 95:5中のポリコナゾールの純度は維持され、試験期間中に分解物は検出されなかった。安定性試験にわたってエアロゾル性能を比較するために、FPF(計量値の%)、FPF(送達量の%)、MMAD、およびGSDを各時点で比較した。13カ月間のFPF(計量値の%)、およびFPF(送達量の%)に統計的に有意な差はなかった(両方とも $p > 0.05$)。1カ月後のGSDは初期値から減少したが($p < 0.05$)、MMADは13カ月間全く差を示さなかった($p > 0.05$)。

30

【0063】

C. ポリコナゾール乾燥粉末製剤の溶解

TFF-VCZ-MAN粉末製剤の溶解試験のために、レセプター媒体としてpH 7.4のPBSを使用し、蒸発による溶解媒体の損失を防ぐために、フランツセルのドナーチャンバーの上部をパラフィルムで覆った。結晶質TFF-VCZ-MAN 95:5の溶解速度を非晶質TFF-VCZ-PVPK25 25:75と比較したところ、図15に示すように、結晶質乾燥粉末は、試験期間にわたって有意に遅い累積薬物放出を示した($p < 0.05$)。非晶質TFF-VCZ-PVPK25の3時間での累積ポリコナゾール放出量は63.2%であったが、結晶質TFF-VCZ-MAN 95:5の3時間での累積ポリコナゾール放出量はわずか22.8%であった。TFF-VCZ-MAN 25:75およびTFF-VCZ-MAN 50:50について3時間で放出された累積ポリコナゾール量は、それぞれ46.3%および35.3%であった。

40

【0064】

D. ポリコナゾール乾燥粉末製剤の特性評価

ポリコナゾール(Beinbornら、2012b; RamosおよびDiogo 2

50

016) ならびにマンニトール (Yura, 1998) は結晶化する傾向が強く、ガラス転移温度は室温より低い。したがって、TFF-VCZ-MANは、ポリコナゾールとマンニトールとの間に結晶化を防ぐための強い分子間相互作用がない限り、結晶質であると仮定された。TFF-VCZ-MAN粉末製剤は、XRPDデータおよび鋭い1D CP-MASスペクトルに基づくと結晶質であり、このことは、ポリコナゾールとマンニトールとの間に十分に強い相互作用がないことを示している。

【0065】

XRPDは粉末の結晶化度を特性評価するために有用であるが、製剤中の少量の非晶質成分を検出できないことがある。したがって、TFF-VCZ-MAN粉末に対してmDSCを実施し、TFF-VCZ-MAN乾燥粉末が結晶質であることが示された。これは、ポリコナゾールおよびマンニトールの2つの吸熱融解ピークのみが検出されたためである。しかし、特にTFF-VCZ-MAN 95:5では、マンニトールの融点低下が観察された。TFF-VCZ-MAN 95:5においてマンニトールの融解熱が低いのは、温度がマンニトールの融点に達する前に、比較的少量のマンニトールが溶解したポリコナゾールに溶解したためである可能性がある。また、TFF-VCZ-MAN 95:5におけるマンニトール粒子は通常100~200nmであり、これらのナノスケール粒子は融解熱を低下させる可能性がある。融点低下を示したTFF-VCZ-MAN粉末中のマンニトールの効力を確認するために、ポリコナゾールとマンニトールとの分子比を¹H-NMRで測定した。NMRは一般的に定性分析に使用されるが、定量NMR分析も適用可能である (Espinaら, 2009; Pauliら, 2012)。ポリコナゾールとマンニトールとの実験的分子比は、TFF-VCZ-MAN 95:5およびTFF-VCZ-MAN 50:50の両方において理論値とよく一致していた。さらに、¹³Cおよび¹⁹F ssNMRが、結晶多形を確認し、固体剤形において低レベルの非晶質薬物を同定するためにしばしば使用されてきた (Correa-Sotoら, 2017; Offerdahlら, 2005)。TFF-VCZおよびTFF-VCZ-MAN 90:10の¹³Cおよび¹⁹F CP-MASスペクトルにおけるポリコナゾール共鳴の同一のピーク位置および線幅は、結晶性を裏付け、定量化可能な非晶質成分がないことを示唆している。

【0066】

FTIRを使用してポリコナゾールとマンニトールとの間の化学的相互作用を研究した。ポリコナゾールのヒドロキシル基はその分解経路に関係しており (ShaikhおよびPatil 2012)、分子間相互作用がある場合は最も活性な部位であり得る。そうである場合、これによって3100 cm⁻¹ ~ 3500 cm⁻¹の範囲にあるポリコナゾールのFT-IRピークはシフトする (Silversteinら, 2005)。この範囲にはポリコナゾールに対応する2つのピークがあり、それらのピークは3118.9 cm⁻¹および3198.4 cm⁻¹にある。これらの2つのピークは、TFF-VCZ-MANおよびTFF-VCZ粉末製剤のすべてで観察され、これらのピークのシフトは見出されなかった。この範囲のマンニトールの場合、3276.6 cm⁻¹にピークが観察され、シフトは観察されなかった。マンニトールとポリコナゾールの芳香族第2級アミンとの間に相互作用がある場合、1230 cm⁻¹ ~ 1300 cm⁻¹の間にピークシフトが見られる可能性がある (Silversteinら, 2005)。この範囲において1241.5 cm⁻¹、1248.8 cm⁻¹、1268.5 cm⁻¹、および1277.6 cm⁻¹にポリコナゾールからの4つのピークが検出されたが、マンニトールがポリコナゾール粉末製剤に含まれている場合、有意なピークシフトは見られなかった。したがって、これらのFT-IRデータは、TFF-VCZ-MAN粉末製剤においては、ポリコナゾールとマンニトールとの間に相互作用がないか、非常に弱い相互作用しかないことを裏付けている。

【0067】

FT-IRは通常、コンフォメーションおよび分子間相互作用を同定するために使用されるが、ssNMRは、構造調査のためのより詳細な原子レベルの情報を提供することができる (Tianら, 2017)。この研究では、1D ¹³Cおよび¹⁹F CP-MA

10

20

30

40

50

Sを使用してコンフォメーション変化を調査した。すべてのポリコナゾールのピークは、TFF-VCZとTFF-VCZ-MAN 90:10との間で化学シフトに違いを示さなかった。さらに、より良い解像度で構造摂動を調査するために $2D\ ^{13}C\ -\ ^1H\ HETCOR$ スペクトルを取得した。この結果は、直接次元において ^{13}C の化学シフトの変化がないことを裏付けている。与えられた解像度では、間接次元におけるすべての脂肪族および芳香族プロトンの化学シフトも、観察可能な変化を示さない。さらに、 $2D\ ^{13}C\ -\ ^1H\ HETCOR$ は、薬物と賦形剤との相互作用の検出に利用されてきた。与えられたスペクトル強度では、ポリコナゾールとマンニトールとの間に分子間クロスピーク、すなわち相互作用は観察されなかった。

【0068】

TFF-VCZ-MAN粉末製剤では、2つの異なる形状の粒子が観察され、TFF-VCZおよびTFF-MANの観察された粒子形態に基づいて、ミクロンサイズの粒子はポリコナゾールであり、多孔質マトリックスはマンニトールであると当初は考えられた。このことを確認するために、これらの粒子の化学組成をSEM/EDXで確認した。しかし、酸素、フッ素、および窒素を検出した場所は、最初のSEM/EDX実行中に互いに重なっており、このことは、ポリコナゾールおよびマンニトールの両方からなる粒子を示した。この原因は後で特定された。EDXの測定深度はミクロンスケールであるため、検出ビームは、試験されたTFF-VCZ-MAN 50:50粉末の粒子の深さ全体を通過した。この問題を克服するために、粉末を試料ホルダー上でカーボンテープに広く分散させ、スポット分析を実施して、2つの異なる形態の粒子の化学組成を決定した。スポット分析により、ミクロンサイズの粒子が、酸素、窒素、およびフッ素の化学組成に基づいてポリコナゾールナノ凝集体であると同定された一方で、多孔質マトリックスはマンニトールであると同定され、窒素およびフッ素を含まない酸素の化学組成を示した。したがって、結晶質マンニトールは、TFFプロセス中に結晶質ポリコナゾールから相分離したと結論付けられた。

【0069】

図5のAFM画像は、TFF-VCZ-MAN粉末がナノ凝集体であることを示しているが、BETデータも、ポリコナゾールナノ凝集体の形成を裏付けている。SEM画像が、TFF-VCZ粒子がTFF-MANの多孔質マトリックスよりもはるかに大きいことを示す場合、TFF-MANの比表面積はTFF-VCZの比表面積のわずかに約2倍にすぎない。これは、ポリコナゾール粒子が、SEM画像で視覚的に見られるよりも大きな比表面積を有するナノ凝集体であるためであり得る。

【0070】

E. マンニトールのレベルはエアロゾル性能および溶解速度に影響を及ぼす

TFF-VCZ-MAN粉末中のマンニトールの量は、粉末の形態に影響を及ぼした。少量のマンニトールが含まれていた場合、TFFプロセス中の高度な過冷却の結果として、粒子の成長を防ぐことによりサブミクロンのマンニトール粒子が形成された(Engstromら 2008)。これらの粒子はポリコナゾールナノ凝集体の表面に存在し、ナノ凝集体の表面性状を改質した。これらのサブミクロンのマンニトール粒子は、エアロゾル化中にポリコナゾールナノ凝集体の表面から取り除かれなかった。これは、表面からナノサイズの粒子を取り除くことが困難であったからである可能性がある。凝集力および付着力は粒子の直径に比例するが、除去力は重力、振動力、および遠心力について直径の3乗に比例する(Hinds 1999)。したがって、サブミクロンのマンニトール粒子をポリコナゾールナノ凝集体から分離することは困難であり、ポリコナゾールナノ凝集体の粗い表面性状がエアロゾル化中に維持され、結果としてより高度なエアロゾル化が生じた。TFF-VCZ-MAN粉末中のマンニトールの量が増加すると、大きな多孔質マンニトールマトリックスが生じた。これらのマトリックスはポリコナゾールナノ凝集体の表面に存在するだけでなく、粒子を取り囲んでいた。大きな多孔質マンニトールマトリックスが複数のポリコナゾールナノ凝集体の集合状態を維持したため、複数のポリコナゾールナノ凝集体が集合していた。これらの凝集体構造は、エアロゾル化中に維持された。そ

10

20

30

40

50

の結果、これらの大きな凝集粒子は、10% (w/w) を超えるマンニトールを含む TFF - VCZ - MAN 粉末製剤のエアロゾル性能を低下させた。

【0071】

DPI 用の製剤のエアロゾル性能は、粒子の凝集力および付着力に大きく依存している。これらの力には、ファンデルワールス力、吸着液膜の表面張力、および静電力が含まれる (Hickeyら 1994)。これらはすべて、粒子の形状および大きさ、表面粗さ/性状、相対湿度、温度、粒子接触の持続時間および速度の影響を受ける (Hinds 1999; Beachら 2002; Tanら 2016; Priceら 2002)。これらの力の中で、ファンデルワールス力が最も重要である (Hinds 1999)。ファンデルワールス力は分子間の双極子によって引き起こされる引力であるため、粒子の表面間の距離が分離距離に達すると、ファンデルワールス力は有意に減少する (Hinds 1999)。したがって、表面が粗いほど、さらなる平均粒子間隔が維持されることにより、ファンデルワールス力は決定的に減少する。表面粗さは、ファンデルワールス力だけでなく、表面の水分によって引き起こされる表面張力にも影響を与える。粒子の滑らかな表面および高い相対湿度は、より強い表面張力につながる。しかし、静電力は粒径に依存する。0.1 μm よりも大きな粒子は、静電力を発生し得る (Hinds 1999)。この引力である静電力は、粒子が大きいほど強くなり、相対湿度にも関係する。すなわち、湿度が低いと、粒子の電荷が長時間保持される。それでも、静電力は通常、ファンデルワールス力や表面張力よりも小さいと考えられている (Hinds 1999)。したがって、粒子の表面粗さおよび性状は、DPI 用の製剤のエアロゾル性能に重要な役割を果たす。

【0072】

様々な量のマンニトールによって引き起こされる粉末製剤の形態変化は、TFF - VCZ - MAN 粉末製剤のエアロゾル性能に顕著に影響を及ぼした。エアロゾル性能は、粒子の凝集力および付着力の変化によって変化し、これらの力の低下は、粒子間隔の増加 (Hinds 1999) に加えて、粒子間の接触面積の減少 (Beachら 2002) に関係している。図4に示すように、少量のサブミクロンのマンニトール粒子を含めることにより、TFF - VCZ - MAN ナノ凝集体の接触面積が有意に減少し、ポリコナゾール粒子間隔がさらに離れた。TFF - VCZ 粉末と比較して、TFF - VCZ - MAN 99 : 1 粉末は、FPF (計量用量の%) の有意な向上を示した ($p < 0.05$)。マンニトールの添加によるこの向上は、3% (w/w) のマンニトールが製剤に添加されるまで続いた。ポリコナゾールを97% ~ 100% (w/w) 含む製剤に1% (w/w) のマンニトールを添加することにより、FPF (計量用量の%) の約5%の増加が達成された。さらに、TFF - VCZ - MAN 95 : 5 粉末は、TFF - VCZ 粉末と比較して約30%高い放出用量を示した (それぞれ68%対36%、データは示さず)。この放出用量の増加は、粒子の装置に対する付着力の低下の結果として達成された。TFF は非常に少量の水分 (0.1% w/w 未満、データは示さず) を含む TFF - VCZ - MAN 粉末を生じ、ポリコナゾールおよびマンニトールは吸湿性ではないため、これらの粒子上の表面張力は比較的低いと予想される。低湿度環境で粉末を保管すると、静電力が発生する可能性があるが、静電力はファンデルワールス力や表面張力よりもはるかに小さいと考えられている (Hinds 1999)。したがって、表面性状を改質することによって粒子の接触面積を減少させ、粒子間隔を離すことは、TFF - VCZ - MAN 粉末製剤の凝集力および付着力を低下させることに主に関与しており、これは、エアロゾル性能の改善につながった。Youngらも同様に、エアロゾル性能と粒子間の分離エネルギーとの関係について記載しており (Youngら 2002)、これは、我々の結果とよく一致する。

【0073】

TFF - VCZ - MAN 粉末中の様々な量のマンニトールは、エアロゾル性能だけでなく、溶解速度にも影響を及ぼした。より多量のマンニトールを含む TFF - VCZ - MAN 粉末は、溶解速度の増加を示し、これは、マンニトールによって粉末の湿潤が速くなることによって説明できそうである。多量のマンニトールを含む TFF - VCZ - MAN 粉

末の場合、ポリコナゾールを取り囲んでいた周囲のマニトール粒子は、非常に迅速に湿潤して溶解した。したがって、ポリコナゾールナノ凝集体は短時間で溶解媒体に囲まれ、溶解速度が速くなった。T F F - V C Z - M A N 25 : 75 粉末のSEM写真により、マニトール粒子のほとんどがフランツセル上で5分未満で溶解したことが示されたが、サブミクロンのマニトール粒子は、T F F - V C Z - M A N 95 : 5 粉末からのポリコナゾールナノ凝集体の表面に依然として観察された。このことは、粉末製剤に少量のマニトールしか含まれていなかった場合、ポリコナゾールナノ凝集体が迅速に湿潤しなかったことを表していた。

【0074】

F . T F F プロセスの利点

ポリコナゾール粉末製剤の効力の高いナノ凝集体をT F Fによって製造した。担体を含まないD P I製剤は以前に報告されているが (Y a z d i および S m y t h 2016 a ; Y a z d i および S m y t h 2016 b)、担体は一般的にD P I製剤に含まれている。しかし、担体ベースのD P I製剤は、一般的に薬効が低い。また、担体粒子の粒径 (D u ら 2014)、粒度分布 (S t e c k e l および M u l l e r 1997)、ならびに表面形態 (D u ら 2014 ; F l a m e n t ら 2004) などの多くの要素が、エアロゾル化中に粉末のエアロゾル性能に影響を及ぼし、これらの要素は、沈着用量の均一性に悪影響を与える (D u ら 2017)。T F Fを使用することにより、わずか3% (w / w) のマニトールでT F F - V C Z - M A N ナノ凝集体の最大エアロゾル性能が達成された。したがって、最適化されたT F F - V C Z - M A N 粉末製剤の効力は、最大97% (w / w) であり得る。この高い薬効と非常に低レベルの賦形剤とにより、送達する必要のある粉末が少なく、一般に担体によって引き起こされる問題、例えば低効力および沈着用量の不均一性などの問題がなくなり得る。

【0075】

効力の高いD P I製剤は、例えば、粉碎などの他の技法によっても製造することができる。粉碎によって製造され、肺への送達に適した粒子の大きさは数ミクロンであるが、このような粒子は、単一の別個のミクロンサイズの粒子であると見なされる。ナノ凝集体である、T F Fによって製造されたポリコナゾールD P I製剤は、(L o n g e s t および H i n d l e 2017) による研究に基づいて、有意に高い総肺吸収効率および用量分布の均一性を有し得る。これらのポリコナゾールナノ凝集体は、真菌コロニーが存在する場合、より良い上皮被覆を可能にすることが期待される。T F Fはナノ凝集体を製造することができた。これは、最高10,000 K / 秒の凍結速度での急速な核形成により、より狭い粒度分布とより低いオストワルド熟成が可能になり、凍結過程の間により多くの核が形成され、粒子成長が防止されたためである (E n g s t r o m ら 2008 ; O v e r h o f f ら 2009)。未凍結チャンネルの大きさが小さく、未凍結溶液の粘度が急速に増加すると (E n g s t r o m ら 2008)、同様の大きさのポリコナゾールナノ凝集体が生じた。

【0076】

粒子の表面改質もT F Fによって行うことができる。B e g a t らは、疎水性材料、例えばレシチン、ロイシン、およびステアリン酸マグネシウムを使用した粒子の表面改質を以前に報告した。メカノフュージョンのような乾式機械的融合法によって処理された粒子は、表面自由エネルギーを低下させることにより、担体の有無にかかわらずエアロゾル性能の改善を示したが (B e g a t ら 2005 ; B e g a t ら 2009)、この方法は、薬物と、レシチン、ロイシン、およびステアリン酸マグネシウムのような力制御剤との混合に基づくものであった。メカノフュージョン法は、製剤への機械エネルギーの投入を必要とし、薬物の化学的不安定性を引き起こし得る。さらに、混合による表面改質は、別個のミクロンサイズの粒子にのみ適用可能であり、混合によって凝集体が脱凝集する可能性があるため、ナノ凝集体には適用不可能であり得る。K a w a s h i m a らも、様々な方法、例えば機械的せん断混合、凍結、または噴霧乾燥による粒子の表面改質を報告した (K a w a s h i m a ら 1998)。軽質無水ケイ酸 (A E R O S I L) などの親水性添

10

20

30

40

50

加剤を使用すると、疎水性粒子の表面が親水性に変換され、表面改質粒子は *in vitro* で改善された吸入挙動を示した。しかし、この方法は別個のミクロンサイズの薬物粒子を使用し、ナノ凝集体には使用できない。したがって、他の方法で処理されたこれらの別個のミクロンサイズの粒子は、Longest および Hindle 2017 に記載されたようなナノ凝集体の取り込みの増加およびマイクロシメトリーを達成することができない。しかし、TFE では、粒子の表面を改質するためにエネルギーの投入は必要なかった。薬物ナノ凝集体の表面に個別に存在していた、相分離したサブミクロンのマンニトール粒子によるポリコナゾールナノ凝集体の表面改質は、粒子の成長を妨げる高速な凍結速度によって実施した。

【0077】

乾燥粉末吸入を目的とした結晶質ポリコナゾール粉末製剤の効力の高い（最大 97% w/w）ナノ凝集体は、TFE 技術を使用して成功裏に開発された。単一の賦形剤として使用される少量のマンニトールは、有利なことに、表面性状改質剤として作用する相分離したサブミクロンの結晶質マンニトールによって、ポリコナゾールナノ凝集体のエアロゾル性能を高めた。TFE によって製造された吸入用ポリコナゾール乾燥粉末は、気道へのナノ凝集体の沈着に関する潜在的な利点を提供する一方で、高度なエアロゾル化効率および薬物負荷を伴った、侵襲性肺アスペルギルス症のための実施可能な局所治療オプションである。

【0078】

[実施例 2] 材料および一般的な方法

A. 材料

以下の材料を購入した：ポリコナゾール（Carbosynth、サンディエゴ、CA）；Kollidon（登録商標）25（D-BASF、ルートヴィヒスハーフェン、ドイツ）；アセトニトリル（HPLCグレード、Fisher Scientific、ピッツバーグ、PA）；トリフルオロ酢酸（TFA）（HPLCグレード、Fisher Scientific、ピッツバーグ、PA）；Tuffryn Membrane Filter（25mm、0.45 μ m、Pall Corporation、ポートワシントン、NY）。ろ過水（Evoqua、ウォーレンデル、PA）を使用し、発熱物質を含まないマンニトールである Pearlitol（登録商標）PFは、Roquette America Inc.（ジュネーブ、IL）から寄付された。

【0079】

B. TFE を使用した乾燥粉末吸入用の粉末の調製

マンニトールおよびポリコナゾール（30 ~ 100% w/w）の粉末を、アセトニトリルと水との混合物（50 : 50 v/v）に溶解し、溶液中の固形分を 1% w/v に維持した。約 15 μ L の各溶液を、回転している極低温に冷却された（-60）ステンレス鋼ドラムに 10 cm の高さから滴下した。凍結したサンプルを液体窒素で満たしたステンレス鋼の容器に回収し、凍結乾燥機に移すまで -80 の冷凍庫に移した。Virtis Advantage Lyophilizer（Virtis Company Inc.、ガーディナー、NY）を使用して溶媒を除去した。サンプルを -40 で 21 時間維持し、温度を 21 時間かけて 25 までゆっくりと上昇させた後、25 でさらに 21 時間維持して乾燥させた。乾燥過程の間、圧力は 100 mTorr に維持した。

【0080】

C. X線粉末回折（XRPD）

粉末サンプルの結晶化度を、5 ~ 35 $^{\circ}$ 2 θ （0.02 $^{\circ}$ ステップ、3 $^{\circ}$ /分、40 kV、15 mA）を測定する X線回折（MiniFlex 600、株式会社リガク、東京、日本）によって測定した。

【0081】

D. 走査型電子顕微鏡法（SEM）

SEM（Zeiss Supra 40V SEM、Carl Zeiss、ハイデンハイム・アン・デア・ブレンツ、ドイツ）を使用して、サンプルの表面形態を同定した。粉

10

20

30

40

50

末のアリコートカーボンテープ上に置き、画像を撮影する前に60/40 Pd/Auで20分間スパッタコーティングした。

【0082】

E. 変調示差走査熱量測定法 (mDSC)

粉末サンプルの熱分析を、冷蔵冷却システム (RCS40、TA Instruments、ニューキャッスル、DE) を備えた示差走査熱量測定Q20型 (TA Instruments、ニューキャッスル、DE) によって研究した。変調DSCを、50秒の変調周期、1の変調振幅、および5/分の平均加熱速度で実施した。試験中は、TA Instruments製のTzeroパンおよびTzero密閉蓋を使用してサンプルを保持し、サンプルホルダーにパンを配置する前に、20Gシリンジ針で蓋に穴を開けた。

10

【0083】

F. 走査型電子顕微鏡法 - エネルギー分散型X線分光法 (SEM/EDX)

SEM/EDX (Hitachi S5500 SEM/STEM、Hitachi America、タリータウン、NY) を使用して、TFFによって製造された粉末の元素を同定した。

【0084】

G. 原子間力顕微鏡法 (AFM)

この研究中に、2種類の異なる原子間力顕微鏡法を使用した。TFFによって生じた粒子の3次元 (3D) 表面トポグラフィ画像は、アルミニウムでコーティングしたMikroMasch HQ: NSC15カンチレバー (NanoWorld AG、ヌーシャテル、スイス) を備えたAsylum MFP-3D AFM (Oxford Instruments、オックスフォードシャー、英国) によって取得し、このカンチレバーは、共振周波数が325kHz、力定数が40N/m、標準的な先端半径が8nmである。粉末をカーボンテープでAFMディスクに貼り付け、カーボンテープにしっかりと付着していない粒子を圧縮窒素ガスを使用して吹き飛ばした。トポグラフィを、走査速度1.00Hz、設定点1.08V、および積分ゲイン20.0でタッピングモードで実施した。フィードバックフィルタ、駆動振幅、および駆動周波数をサンプルごとに最適化し、すべての画像を512x512の解像度で収集した。Gwyddionソフトウェア (NecasおよびKlapetek 2012) (64ビットWindowsバージョン2.50) を使用して、3Dトポグラフィ画像を生成した。

20

30

【0085】

ナノ凝集体の画像を得るために、共振周波数330kHz、力定数42N/m、先端半径7nm未満のアルミニウムでコーティングしたNanosensors PPP-NC HRカンチレバー (NanoWorld AG、ヌーシャテル、スイス) を備えたPark XE-100 AFM (Park systems、スウォン、韓国) を使用した。380μmの片面研磨P型シリコンウエハをTween (登録商標) 20 (VWR、ラドナー、PA) でコーティングしてから、AFM用の粉末サンプルを負荷した。Tween (登録商標) 20 (1.5%w/v) は、事前にHPLCグレードのメタノール (Fisher Scientific、ピッツバーグ、PA) に溶解させた。この溶液をトランスファーピペットを使用してシリコンウエハ上に滴下し、圧縮窒素ガスによって溶液を除去した。粉末をDP4吹送器 (Penn-Century Inc.、ウィンドムア、PA) に入れ、3mLシリンジを使用してシリコンウエハ上にエアロゾル化した。エアロゾル化された粉末がシリコンウエハ上に負荷された後、圧縮窒素ガスを使用して、シリコンウエハに強く付着していない粉末固形分を除去した。タッピングモードを適用して、走査速度0.30Hzで512x512の解像度で画像を収集した。AFMの他の値を、サンプルごとに最適化した。トポグラフィ画像を、Gwyddionソフトウェア (NecasおよびKlapetek 2012) (64ビットWindowsバージョン2.50) で処理した。

40

【0086】

H. 空気力学的粒度分布分析

50

空気力学的粒径は、High Capacity Pump (HCP5型、Copley Scientific、ノッティンガム、英国)およびCritical Flow Controller (TPK 2000型、Copley Scientific、ノッティンガム、英国)に接続されたNext Generation Pharmaceutical Impactor (NGI) (MSP Co. ショアビュー、MN)によって測定した。TFF粉末(約5~10mg)を含む#3 HPMCカプセル(VCaps plus、Capsugel、モリスタウン、NJ)を、高耐性RS01乾燥粉末吸入器(Plastiapex、オズナーゴ、イタリア)に入れ、作動するごとに60L/分の流量で4秒間、USPインダクションポートを通してNGI中に分散させた。試験全体にプレセパレーターは使用しなかった。NGIの回収プレートを2%w/vのポリソルベート20のメタノール溶液でコーティングし、使用前に20分間乾燥させた。エアロゾル化後、粉末を水とアセトニトリルとの混合物(50:50v/v)で抽出し、ポリコナゾールの含有量をHPLCで分析した。空気力学的質量中央粒径(MMAD)、幾何標準偏差(GSD)、および微粒子画分(FPF)は、Copley Inhaler Testing Data Analysis Software (CITAS)バージョン3.10(Copley Scientific、ノッティンガム、英国)を使用して、装置、インダクションポート、ステージ1~7、およびマイクロオリフィスコレクター(MOC)に沈着した用量に基づいて計算した。

10

【0087】

I. 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)

20

Dionex Ultimate 3000 HPLCシステム(サニーベール、CA)およびShimadzu DGU 14Aデガッサー(島津製作所、京都、日本)を使用して、ポリコナゾール含有量を測定した。Waters Xbridge C18カラム(4.6x150mm、3.5 μ m)(ミルフォード、MA)を使用した。方法の詳細は、以下の通りである: 0.1%(v/v)のTFAを含む40/60(v/v)の水/アセトニトリルの移動相、および0.8mL/分の流量を4分間使用する、空気力学特性に関するアイソクラティック法、ならびに安定性試験中の化学分解物の勾配法である。勾配法では、0.1%(v/v)のTFAを含むアセトニトリルを25から95%(v/v)まで14分間にわたって徐々に増加させ、0.1%(v/v)のTFAを含む水と混合し、流量は0.8mL/分であった。両方の方法において、サンプルを25で254nmの検出波長で分析した。直線性は、15 μ Lの注入量を使用して50ng/mL~100 μ g/mLで実施した。

30

【0088】

J. 溶液核磁気共鳴(溶液NMR)

^1H NMRを実施して、TFF-VCZ-MAN粉末のポリコナゾールとマンニトールとの重量比を計算した。すべての ^1H NMRスペクトルは、VNMR 600(Varian、パロアルト、CA)分光計を25で用いて、ジメチルスルホキシド- d_6 (DMSO- d_6)中で600MHzで記録した。化学シフトは、2.47ppmのDMSO- d_6 に対して記録した。

【0089】

40

K. 固体核磁気共鳴(ssNMR)

ssNMR実験は、Bruker Avance III HD 400MHz分光計(Bruker、ビレリカ、MA)で、25、マジック角回転(MAS)の周波数12kHzで実施した。Brukerの4mm三重共鳴HF \times プローブを、 $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ または $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ 周波数に調整された二重共鳴モードで使用した。すべてのサンプルは、周囲条件下で4mmのZrO $_2$ ローター(Wilmad-LabGlass、PA)に充填した。1次元(1D) ^{13}C および ^{19}F 交差分極(CP)MAS実験を、CP効率を高めるために、 ^1H チャンネルで2ミリ秒の接触時間中に80~100kHzの直線勾配の出力レベルで実施した。高出力のSPINAL 64プロトンデカップリングを80kHzの電界強度で使用した。同じ出力パラメータ、接触時間、MAS周波数を、2次元(2D) 13

50

C - ¹H CP異種核相関 (HETCOR) 実験に使用した。アダマンチンを、¹³C 化学シフトを較正するための外部標準として使用し、エチルの ¹³C ピークを 38.48 ppm で参照した。

【0090】

L. フーリエ変換赤外分光法 (FT-IR)

Smart OMNI-Sampler (商標) (ThermoFisher Scientific、ウォルサム、MA) を備えた Nicolet (商標) iS (商標) 50 FT-IR を使用して、TFF-VCZ-MAN 粉末のポリコナゾールとマンニトールとの間の分子間活性を研究した。測定は、サンプルを乾燥粉末として使用して実施し、4000 ~ 700 cm⁻¹ のスペクトル範囲を、アパーチャ 150、解像度 4、走査回数 32

10

【0091】

M. Brunauer-Emmett-Teller (BET) 比表面積 (SSA) 分析

Monosorb (商標) 高速表面積分析器 MS-21 型 (Quantachrome Instruments、ポイントンビーチ、FL) を使用して、1点 BET 法により TFF-VCZ-MAN 粉末の SSA を測定した。表面の不純物を除去するために、サンプルを 20 psi の窒素ガスで周囲温度で 24 時間脱ガスした。窒素/ヘリウムの混合物 (30:70 v/v) を吸着ガスとして使用した。

【0092】

N. せん断抵抗力試験

TFF-VCZ-MAN 95:5 粉末のせん断抵抗力を試験するために、粉末をステンレス鋼の容器 (内径 2 7/8 インチ、高さ 4 1/4 インチ) に入れ、容器を 85 rpm で回転させて予備せん断した。粉末サンプルを 15、30、および 60 分時点で採取し、空気力学特性を初期状態と比較した。

20

【0093】

O. 溶解試験

in vitro 溶解法を使用して、TFF 技術によって処理された粉末からのポリコナゾールの溶解を定量化した。TFF によって製造された粉末からのポリコナゾール放出を区別できるように、フランツセル装置を使用した。High Capacity Pump (HCP5 型、Copley Scientific、ノッティンガム、英国) および Critical Flow Controller (TPK 2000 型、Copley Scientific、ノッティンガム、英国) に接続された Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI) (MSP Co. ショアビュー、MN) を、Tufryn メンブレンフィルタ (25 mm、0.45 μm、Pall Corporation、ポートワシントン、NY) にエアロゾル化した粉末を負荷するために使用した。NGI の蓋のステージ 2 にある 5 つのノズルをラボテープで塞ぎ、1 つのノズルだけを開けておいた。ステージ 2 にある開いたノズルの下の回収カップに Tufryn メンブレンフィルタを配置し、ラボテープで固定した。TFF 粉末 (約 5 ~ 10 mg) を含む #3 HPMC カプセル (VCaps plus、Capsugel、モリスタウン、NJ) を、高耐性 RS01 乾燥粉末吸入器 (Plastiapex、オズナーゴ、イタリア) に入れ、作動するごとに 60 L/分の流量で 4 秒間、USP インダクションポートを通して NGI 中に分散させた。プレセパレーターは使用しなかった。エアロゾル化後、粉末を負荷した (約 0.5 ~ 1 mg) メンブレンフィルタを回収カップから慎重に取り外し、脱気した 10 mM リン酸緩衝生理食塩水 (PBS)、pH 7.4 (5 mL) で事前に満たしたフランツセルのレセプターチャンバーの上に配置した。ドナーチャンバーをメンブレンフィルタ上に配置し、メンブレンフィルタをピンチクランプでレセプターチャンバーとドナーチャンバーとの間に固定した。パラフィルムを使用してドナーチャンバーの上部を覆った。溶解試験は、磁気棒がレセプターチャンバー内を攪拌している間、37 °C のシンク条件で実施した。溶解媒体 (150 μL) は、希釈せずに HPLC 分析を行うために、0、20、40、60、120、および 180 分の時間間隔で除いた

30

40

50

。各サンプリング後に、新しい溶解媒体と交換した。

【0094】

P. エアロゾル化された粒子の回収および溶解中のSEMサンプルの調製

High Capacity Pump (HCP5型、Copley Scientific、ノッティンガム、英国)およびCritical Flow Controller (TPK 2000型、Copley Scientific、ノッティンガム、英国)に接続されたFast Screening Impactor (FSI) (Copley Scientific、ノッティンガム、英国)を使用して、溶解試験前および溶解試験中のエアロゾル化されたTFF-VCZ-MAN粉末のSEM画像を記録した。TFF粉末(約5~10mg)を含む#3 HPMCカプセル(VCaps plus、Capsugel、モリスタウン、NJ)を、高抵抗RS01乾燥粉末吸入装置(Plastiapne、オズナーゴ、イタリア)に入れ、5μm以下の空気力学的粒径の粒子を回収するためにFSI内に設置されたガラス繊維フィルタ(MSP Co. ショアビュー、MN)に分散させた。粒子がいったんフィルタ上に回収された後、事前にSEM試料に貼り付けられていたカーボンテープをフィルタ上で軽くたたくことによって粒子をカーボンテープに転写し、SEM画像を記録した。

10

【0095】

溶解試験中にSEM画像を記録するために、FSIからの粉末を負荷したガラス繊維フィルタを丸く切った(直径25mm)。次に、ガラス繊維フィルタを、フランチセルのドナーチャンパーと、事前にPBS、pH7.4で満たしたレセプターチャンパーとの間に37℃で配置した。フィルタをフランチセル上に5分間置いたままにし、-80℃の冷凍庫に1時間入れた。VirTis Advantage Lyophilizer (VirTis Company Inc.、ガーディナー、NY)を使用して、25℃で5時間溶媒を除去した。事前にSEM試料に貼り付けたカーボンテープをガラス繊維フィルタ上で軽くたたいてTFF-VCZ-MAN粉末を転写し、前述のようにSEM画像を記録した。

20

【0096】

Q. 安定性試験

せん断抵抗力試験において記載したように、TFF-VCZ-MAN 95:5乾燥粉末をガラス瓶中で予備せん断した。7.6mg~8.4mgの予備せん断された粉末を、サイズ#3のHPMCカプセル(Capsugel、モリスタウン、NJ)に充填した。粉末を充填した14個のカプセルをシンチレーションバイアルに移し、バイアルを窒素ガスで20秒間パージした後、キャップで閉じた。事前に内部を窒素ガスで30秒間パージしたアルミホイル(13×15cm)でバイアルを密封し、アルミホイルを25%RHに維持した。純度およびエアロゾル性能を、1、3、6、および13カ月の各時点で実施した。

30

【0097】

R. 統計分析

スチューデントのt検定による統計分析のために、空気力学的性能および累積薬物放出量を比較した。P値が0.05未満で、有意差ありと見なした。JMP(登録商標)10.0.0を使用して、データの有意性を比較した。

40

【0098】

[実施例3] ポリコナゾール組成物の大規模製造および吸入器試験

1. 結果

A. -60℃および-150℃での冷却過程の観測

表3は、様々な製剤および処理条件を示す。図16は、2つの異なる温度での凍結過程の画像を示す。ポリコナゾールおよびマンニトール(95:5w/w)を含む水/ACN(50:50v/v)溶液を、1%および3%(w/v)の固体負荷で使用した(表3の製剤#2、4、6、および7)。-60℃では、固体負荷が異なる両方の溶液は、凍結過程が完了し、200ミリ秒以内に熱平衡に到達したことを示した。約1/30ミリ秒でサンプルディスクの端に核形成が観察されたが、凍結はディスクの中心からその端まで-6

50

0 で進行した。対照的に、-150 では固体負荷が1%および3% (w/v) の溶液で1/60ミリ秒以内に核形成が開始し、冷却はサンプルディスク全体で均一に進行した。しかし、200ミリ秒までに熱平衡に達しなかった。

【0099】

(表3) 製剤および処理パラメータの一覧

製剤番号	ポリコナゾール : マンニトールの比 (w/w)	固体負荷 (% w/v)	TFF 処理温度 (°C)	水:アセトニトリル の比 (v/v)
1	95:5	1	-60	30:70
2	95:5	1	-60	50:50
3	95:5	1	-60	70:30
4	95:5	1	-150	50:50
5	95:5	2	-150	50:50
6	95:5	3	-150	50:50
7	95:5	3	-60	50:50

10

20

【0100】

B. TFFによって製造されたポリコナゾールナノ凝集体の物性

図17は、2つの異なる温度で処理されたポリコナゾールナノ凝集体の高解像度トポグラフィを示す。この図は、低い方の温度(-150)で形成されたポリコナゾールナノ凝集体(製剤#4)が、より小さなナノ粒子からなることを示す。-150で処理した場合、200nm程度の小さなナノ粒子が観察されたが、-60では約500nmのナノ粒子が見出された(製剤#2)。

30

【0101】

図18は、様々な処理パラメータを使用して形成されたポリコナゾールナノ凝集体の粒子形態を比較している。水/ACN(30:70v/v)(製剤#1)を溶媒系として使用した場合、20μmを超える粒径の多孔質構造のマンニトールが観察された。他の溶媒系で製造されたポリコナゾールナノ凝集体は、マンニトールナノ粒子によるポリコナゾール粒子の表面性状の改質を示した。処理温度が低くなると、試験した固体負荷範囲(1~3%w/v)内では粒子が小さくなった。

【0102】

図19は、-60および-150(それぞれ製剤#7および6)で製造された、エアロゾル化されたポリコナゾールナノ凝集体のSEM画像を示す。この図は、ナノ凝集体が200nm程度の小さなナノ粒子からなることを示す。ポリコナゾールナノ凝集体は主にマイクロサイズのナノ凝集体のままであったが、エアロゾル化後に完全には脱凝集しなかった不規則な形状のナノ凝集体が観察された。これらのナノ粒子の表面は、DP4吹送器によるエアロゾル化後も性状が改質されたままであった。

40

【0103】

C. スケールアップによる物性および空気力学特性の比較

表4は、小規模(200mg)および大規模(90g)で製造されたポリコナゾールナノ凝集体の空気力学特性および含水率を示す。さらに、図20は、様々な粉末製剤の結晶

50

化度を比較している。大規模と小規模とを比較すると、FPF（計量用量の%、35.6%対37.0%）、FPF（送達された用量の%、49.5%対48.5%）、およびMMAD（3.69 μ m対3.52 μ m）は、Plastiape（登録商標）低抵抗RS00装置を使用して60L/分の流量で試験した場合、有意差はなかった（ $p > 0.05$ ）。また、両方のバッチの含水率は、TGAによると0.1%（w/w）未満であった。ポリコナゾールナノ凝集体のXRPDスペクトルは、小規模と大規模との間にパターンの違いを示さなかった。

【0104】

（表4）規模ごとの物理化学特性および空気力学特性の比較

製剤	ポリコナゾールナノ凝集体製剤 # 6	
試験されたDPI	Plastiape低抵抗RS-00	
流量 (L/分)	60	
バッチの規模	90 g	200 mg
MMAD (μ m)	3.69 \pm 0.16	3.52 \pm 0.06
GSD (μ m)	1.82 \pm 0.03	N/A
FPF (計量用量の%)	35.6 \pm 1.9	37.0 \pm 1.0
FPF (送達された用量の%)	49.5 \pm 2.3	48.5 \pm 1.7
SSA (m ² /g)	10.77 \pm 0.62	8.65 \pm 0.21
含水率 (% w/w)	< 0.1	< 0.1

【0105】

D. i n v i t r oエアロゾル性能

i . 共溶媒、処理温度、および固体負荷ごと

NGIを使用して、コンディショニングしていないポリコナゾールナノ凝集体のエアロゾル特性に対する共溶媒、処理温度、および固体負荷の影響を評価した。結果を表5に示す。共溶媒中の水とアセトニトリルとの比が異なると、固体負荷（1%）および処理温度（-60）が固定値であった場合（製剤#1~3）、ポリコナゾールナノ凝集体のエアロゾル特性が変化した。水の割合が30%（v/v）から50%（v/v）、そして70%（v/v）に増加すると、FPF（計量用量の%）は34.3%から37.9%、そして45.6%に増加した。また、FPF（送達された用量の%）も増加したが（それぞれ53.1%、61.2%、および69.9%）、MMADは減少した（それぞれ3.41、3.31、および3.09 μ m）。

【0106】

（表5）溶媒系、処理温度、および固体負荷ごとのエアロゾル特性

製剤	FPF, 計量 (%)	FPF, 送達 (%)	MMAD (μm)	GSD (μm)	ED (%)
1	34.3 \pm 1.7	53.1 \pm 2.0	3.41 \pm 0.25	1.80 \pm 0.01	64.6 \pm 2.4
2	37.9 \pm 3.4	61.2 \pm 5.0	3.31 \pm 0.38	1.87 \pm 0.05	62.2 \pm 7.8
3	45.6 \pm 2.9	69.9 \pm 3.4	3.09 \pm 0.17	1.76 \pm 0.06	65.3 \pm 3.6
4	46.7 \pm 1.4	67.5 \pm 2.0	3.27 \pm 0.06	N/A	69.1 \pm 2.0
5	41.3 \pm 2.1	60.9 \pm 5.3	3.24 \pm 0.12	N/A	68.0 \pm 2.6
6	37.0 \pm 1.0	48.5 \pm 1.7	3.52 \pm 0.06	N/A	76.3 \pm 0.8

10

20

30

40

60 L / 分でのPlastiaper低抵抗RS - 00装置 (n = 3 ; 平均 \pm SD)
 粉末はコンディショニングしていない

【0107】

処理温度の影響も確認した。固体負荷 (1%) および共溶媒 (水 / ACN 50 : 50 v / v) を固定した状態で処理温度を -60 から -150 に低下させた場合 (製剤 # 2 および 4)、FPF (計量用量の%) は 37.9% から 46.7% に有意に増加した (p < 0.05)。しかし、FPF (送達された用量の%) およびMMADは有意に変化しなかった (それぞれ 61.2% 対 67.5% および 3.31 対 3.27 μm) (p > 0.05)。

50

【0108】

固体負荷もエアロゾル特性に影響を与える。表5に示すように、固体負荷が高いほどエアロゾル特性が低くなる。固体負荷が1%から2%、そして3%（製剤#4～6）に増加すると、粉末がコンディショニングされていない場合、FPF（計量用量の%）は46.7%から41.3%、そして37.0%に減少した。FPF（送達された用量の%）も67.5%から60.9%、そして48.5%に減少した。1%および2%（製剤#4および5）のMMADに有意差はなかったが（3.27対3.24 μm 、 $p > 0.05$ ）、3%（製剤#6）は有意に大きいMMAD（3.52 μm 、 $p < 0.05$ ）をもたらした。

【0109】

ii. 装置ごと

ポリコナゾールナノ凝集体（製剤#6）のエアロゾル性能を、4つの異なる種類のPlastiapeの装置、すなわち低抵抗および高抵抗RS00、ならびに低抵抗および高抵抗RS01を使用して評価した。表6は、様々な流量がエアロゾル性能に及ぼす影響の評価を示す。流量が90、60、および30 L/分の場合、低抵抗RS00装置は、それぞれ48.6%、45.8%、および27.0%のFPF（計量用量の%）ならびにそれぞれ63.7%、63.9%、および48.9%のFPF（送達された用量の%）を示した。MMADは、流量が90から60、そして30 L/分に減少するにつれて、3.22から3.36、そして4.32 μm に増加した。高抵抗RS00装置は、60 L/分で34.7%、30 L/分で30.7%のFPF（計量用量の%）を示した。高抵抗RS00装置のMMADは、60 L/分で3.76 μm 、30 L/分で3.83 μm であった。90、60、および30 L/分の流量での低抵抗RS01装置のFPF（計量用量の%）は、それぞれ40.1%、35.8%、および27.0%であり、MMADは、それぞれ4.28、4.37、および5.34 μm であった。高抵抗RS01は、60 L/分で31.7%、30 L/分で20.2%のFPF（計量用量の%）を示したが、MMADは、それぞれ4.48および5.06 μm であった。一般に、低抵抗装置は流量が同じ場合により高い空気力学的性能を示し、RS00装置は、in situエアロゾル性能試験中にRS01と比較してより良い性能をもたらした。

【0110】

（表6）装置ごとのエアロゾル特性

10

20

30

40

50

装置	抵抗	流量 (L/分)	FPF, 計量 (%)	FPF, 送達 (%)	MMAD (μm)	GSD (μm)	ED (%)
RS00	低	90	48.6 \pm 2.2	63.7 \pm 2.0	3.22 \pm 0.12	N/A	76.3 \pm 2.0
		60	45.8 \pm 0.8	63.9 \pm 0.8	3.36 \pm 0.02	N/A	71.7 \pm 1.4
		30	27.0 \pm 2.8	48.9 \pm 1.0	4.32 \pm 0.05	N/A	55.2 \pm 5.8
	高	60	34.7 \pm 2.3	55.0 \pm 5.7	3.76 \pm 0.20	1.69 \pm 0.06	63.3 \pm 3.8
		30	30.7 \pm 2.8	61.9 \pm 3.4	3.83 \pm 0.11	1.52 \pm 0.02	49.5 \pm 3.0
		90	40.1 \pm 2.0	49.0 \pm 1.6	4.28 \pm 0.12	N/A	81.7 \pm 1.6
RS01	低	60	35.8 \pm 2.6	49.5 \pm 4.8	4.37 \pm 0.30	N/A	72.5 \pm 2.2
		30	27.0 \pm 3.6	35.3 \pm 4.1	5.34 \pm 0.28	1.87 \pm 0.07	76.4 \pm 2.2
		60	31.7 \pm 0.7	48.5 \pm 1.5	4.48 \pm 0.10	1.65 \pm 0.02	65.5 \pm 0.9
	高	30	20.2 \pm 0.8	40.1 \pm 2.8	5.06 \pm 0.11	1.72 \pm 0.02	50.6 \pm 2.7

【 0 1 1 1 】

i i i . 用量ごと

高抵抗RS00および高抵抗RS01装置を使用して、様々な用量負荷がエアロゾル性能に及ぼす影響を試験した。結果を表7に示す。高抵抗RS00装置を60L/分で使用した場合、負荷用量が10mgから15mg、そして20mgに増加すると、FPF（計量用量の%）（それぞれ34.7%、33.8%、および31.8%）、FPF（送達された用量の%）（それぞれ55.0%、55.5%、および51.5%）のエアロゾル特性、ならびにMMAD（それぞれ3.76、3.77、および3.84 μm ）は、有意に変化しなかった（ $p > 0.05$ ）。しかし、60L/分での高抵抗RS01装置は、FP

10

20

30

40

50

F (計量用量の%) (31.7%対25.3%)、FPF (送達された用量の%) (48.5%対37.4%)、およびMMAD (4.48対5.21 μm) であり、負荷用量 10 mg と 20 mg との間に有意差 ($p < 0.05$) を示した。

【0112】

(表7) 用量ごとのエアロゾル特性

装置	流量 (L/分)	負荷用量 (mg)	FPF, 計量 (%)	FPF, 送達 (%)	MMAD (μm)	GSD (μm)	ED (%)
RS-00 高抵抗	60	10	34.7 \pm 2.3	55.0 \pm 5.7	3.76 \pm 0.20	1.69 \pm 0.06	63.3 \pm 3.8
		15	33.8 \pm 1.9	55.5 \pm 2.9	3.77 \pm 0.12	1.69 \pm 0.02	60.9 \pm 0.2
		20	31.8 \pm 5.6	51.5 \pm 9.6	3.84 \pm 0.37	1.81 \pm 0.15	61.6 \pm 0.6
RS-01 高抵抗	60	10	31.7 \pm 0.7	48.5 \pm 1.5	4.48 \pm 0.10	1.65 \pm 0.02	65.5 \pm 0.9
		15	28.4 \pm 2.2	43.2 \pm 5.0	4.78 \pm 0.35	1.72 \pm 0.05	65.9 \pm 2.5
		20	25.3 \pm 2.5	37.4 \pm 4.3	5.21 \pm 0.31	1.76 \pm 0.05	67.6 \pm 2.3

10

20

30

40

【0113】

(表8) 圧力損失に基づく装置ごとのエアロゾル特性

50

装置	抵抗	圧力損失 (kPa)	流量 (L/分)	FPF、計量 (%)	FPF、送達 (%)	MMAD (μm)	装置における% 計量値
RS00	高	4	58	32.8 \pm 1.7	49.1 \pm 4.1	4.12 \pm 0.22	33.1 \pm 3.3
		2	39	31.2 \pm 4.5	51.5 \pm 5.8	4.31 \pm 0.19	39.6 \pm 2.0
		1	27	30.0 \pm 2.2	55.0 \pm 6.1	4.20 \pm 0.31	45.3 \pm 2.9
RS01	高	4	68	29.8 \pm 1.4	41.2 \pm 3.2	4.86 \pm 0.22	27.6 \pm 2.6
		2	45	27.4 \pm 5.4	45.7 \pm 9.5	4.70 \pm 0.46	39.9 \pm 0.6
		1	32	24.7 \pm 0.7	42.0 \pm 0.1	4.97 \pm 0.01	41.2 \pm 1.6
	中	4	87	32.6 \pm 2.9	41.4 \pm 4.2	4.81 \pm 0.30	21.2 \pm 1.4
		2	60	32.7 \pm 2.1	44.2 \pm 2.1	4.82 \pm 0.13	25.9 \pm 1.6
		1	40	31.7 \pm 3.3	46.3 \pm 4.8	4.73 \pm 0.27	31.6 \pm 2.3
高 (RS00で 採得)	4	68	31.6 \pm 3.3	48.9 \pm 6.3	4.45 \pm 0.31	35.1 \pm 2.2	

10

20

30

40

・ n = 3

・ 負荷： 15 . 0 mg / カプセル (固定)

【 0 1 1 4 】

2 . 考察

A . T F F によって製造されたポリコナゾールナノ凝集体の処理設計領域

T F F で使用される凍結過程の設計領域内の処理パラメータを検討する必要がある、開発およびその後のスケールアップ中の該処理パラメータの影響が理解されており、これらとしては、溶媒系、処理温度、固体負荷、およびバッチサイズが含まれる。低抵抗 R S 0 0 装置によるエアロゾル化は、吸入流量および製剤の特性に依存するところがより大きか

50

ったため、60 L / 分の流量で低抵抗RS00装置を使用して処理設計領域を決定した。この依存関係は、異なる処理設計パラメータによって製造された製剤からのエアロゾル化を区別することができた。

【0115】

B. 溶媒系

TFFを使用して製造されたダナゾールの非晶質固体分散体の物理化学特性は、使用された2つの異なる溶媒(tert-ブタノールおよびアセトニトリル(Overhoffら、2007))の影響を受けなかったが、TFFを使用して製造された、PVP K12またはPVP K30を含むポリコナゾールの結晶化度、形態、およびエアロゾル性能は、水と1,4-ジオキサンとを含む溶媒組成によって異なっていた(Beinbornら、2012)。この研究の間に使用された水とアセトニトリルとの共溶媒系は、タクロリムス製剤、およびTFFを使用して製造されたポリコナゾール製剤を開発するために採用された(Wattsら、2013; Moonら、2019)。

10

【0116】

異なる溶媒組成では、結晶化度の差は観察されなかったが、形態の違いが見られた。さらに、溶媒組成が変化すると、空気力学特性に有意な傾向が観察された。粉末コンディショニングなしでは、より多くの水を含む溶媒組成物がエアロゾル化の増進を示した。この結果は、共溶媒系の粘度および凍結相分離という2つの要素に関係し得る。

【0117】

水とアセトニトリルとの共溶媒系では、より多くの水により粘度が増加する(Thompsonら、2006; Cunninghamら、1967)。凍結過程の間、高粘度は分子の動きを妨げ得る。したがって、分子は凍結状態でより均一に分布し、未凍結チャンネルにおける溶質濃度は有意に増加しないことがある。溶媒の粘度が低いと、凍結過程の間の分子の動きが多くなり、分子の凝集が起こり得る。その結果、未凍結チャンネルの溶質濃度が増加する。TFFによって製造されたポリコナゾール粉末は結晶質ナノ凝集体であるため、溶質濃度が高くなると、分子間の距離が短くなるために、より大きなナノ粒子が製造され得る。

20

【0118】

TFFは超高速過冷却を伴うが、水/ACN溶媒系の凍結過程には、-60で最大200ミリ秒が必要である。したがって、この200ミリ秒の凍結時間中に、低粘度の溶媒でより高度な分子の凝集が起こる可能性があり、その結果、エアロゾル性能が低下する。この傾向は、TFFを使用して製造されたポリコナゾールに関するBeinbornらによる以前の研究でも観察された(Beinbornら、2012)。PVP K12またはPVP K30を含む結晶質ポリコナゾール粉末を水と1,4-ジオキサンとの二成分溶媒系で製造した場合、1,4-ジオキサン/水(50:50 v/v)で製造した粒子と比較して、1,4-ジオキサン/水(20:80 v/v)で製造したTFF粒子でより高度なエアロゾル化が得られた。1,4-ジオキサンの粘度は水の粘度よりも高いが、1,4-ジオキサン/水(20:80 v/v)の粘度は、1,4-ジオキサン/水(50:50 v/v)よりも高い(Besbesら、2009)。したがって、共溶媒系の粘度は、凍結乾燥後のエアロゾル性能に影響を与える要素の1つである。

30

40

【0119】

凍結相分離の防止は、より多くの水を含む共溶媒系によってエアロゾル性能を高める2番目の可能性である。共溶媒系は水とアセトニトリルとからなり、35~88%(v/v)のアセトニトリルが含まれている場合に、凍結過程の間に相分離することがよく知られている(Guら、1994; Zarzyckiら、2006)。-1.32未満であったら相分離が起こると(Zarzyckiら、2006)、未凍結の溶媒が88%(v/v)のアセトニトリル相と65%(v/v)の水相とに分離し、溶質の溶解度が高くなる相へと溶質が移動し得る(Guら、1994)。

【0120】

この凍結相分離は、-60で水/ACN(30:70 v/v)で処理された製剤#1

50

で起こった。ポリコナゾールナノ凝集体中の5% (w/w) のマンニトールは、表面性状改質剤として作用する (Moonら、2019)。したがって、マンニトールは、図18における他の製剤のSEM画像に示すように、ナノ粒子である結晶質ポリコナゾールナノ凝集体の表面に観察される。しかし、20 μ m程度で多孔質マンニトール粒子が観察され、これらの粒子はTFE-マンニトールと同じ形態を有する (Moonら、2019)。製剤#1で生じたこの大きさのマンニトール粒子では、表面性状の改質に作用するために利用できるマンニトールの量が少ないため、マンニトールによる表面性状の改質の効果が減少し、それによりエアロゾル化が不十分になる。

【0121】

TFEの過冷却は、超高速凍結により相分離を最小限に抑え、非常に小さな氷チャンネルを生じることができるが (Moonら、2016)、-60の処理温度により、水/ACN (30:70 v/v) の低レベルの相分離が起こり、これは、凍結処理時間 (最大200ミリ秒) の間に凝集およびマンニトールの濃度の増加を促す。しかし、水/ACN (70:30 v/v) は、凍結中に相分離しない (Guら、1994; Zarzyckiら、2006)。したがって、凍結相分離によって引き起こされる凝集および濃度の増加は、起こる可能性が低い。

【0122】

C. 処理温度

溶媒組成に加えて、処理温度も、TFEを使用して製造された結晶質ポリコナゾールナノ凝集体のエアロゾル性能に影響を与える。処理温度が低いほど過冷却が高度になるため、生じる氷のチャンネルが小さくなり、粒子の成長が妨げられる (Overhoffら、2009; Engstromら、2008)。この研究での-150の温度は、超高速過冷却によりはるかに速い核形成を示した。-150でのこの過冷却により、ポリコナゾールナノ凝集体により小さなナノ粒子が生じ、これは、AFMおよびSEMの両方を使用して観察したところ、粒子成長の防止により200nm程度の小さなナノ粒子からなっていた。対照的に、-60で処理した場合、AFMを使用すると約500nmの粒径が観察された。ポリコナゾールナノ凝集体が小さなナノ粒子からなるほど、吸入中に小さな粒子へと脱凝集する可能性が高く、それによりエアロゾル性能の向上につながる。

【0123】

興味深いことに、-150での高度な過冷却によって引き起こされるエアロゾル性能のレベルの向上は、-60での低度の過冷却で水/ACN (70:30 v/v) の共溶媒系によって引き起こされる性能の向上と同等である。FPF (計量用量の%) およびMMADには、これらの2つの処理条件 (製剤#3および#4) 下で有意差はない ($p > 0.05$)。

【0124】

D. 固体負荷

固体負荷を増加させることは、TFEを使用した粉末製剤の製造において処理時間を短縮する方法の1つである。しかし、固体負荷の増加は、通常、エアロゾル性能を損なう。1% (w/v) の固体負荷で製造されたポリコナゾールナノ凝集体のかさ密度は、コンディショニングまたは物理的せん断なしで約30mg/cm³である。したがって、製造工程を加速するために、固体負荷を3% (w/v) に増加させた。これは、30mg/cm³のかさ密度に相当する。固体負荷を3% (w/v) に増加させたときに、2つの最適化された処理パラメータ、すなわち水/ACN (70/30 v/v) 溶媒系および-150の処理温度を最初に適用した。しかし、ポリコナゾールの水/ACN (70/30 v/v) への溶解度が低いため、3% (w/v) の固体負荷は適用できなかった。したがって、水/ACN (50/50 v/v) が選択された。

【0125】

3% (w/v) の固体負荷でのかさ密度は、凍結乾燥後に1% (w/v) と同様のかさ密度を生じたが、結果として、粉末コンディショニング前のエアロゾル性能は低かった。しかし、適切なコンディショニングにより、最適化された処理パラメータ (製剤#4) を

使用して1% (w/v) の固体負荷で製造されたポリコナゾールナノ凝集体に匹敵して性能が向上した。したがって、エアロゾル化試験を、粉末コンディショニングを行って製剤 # 6 を用いて実施した。

【0126】

E. バッチサイズ

最近まで、TFFプロセスは、シリンジまたは分液漏斗を使用して溶液を滴下供給して適用されていた。その結果、溶液の凍結にはより多くの時間を要した。これは、TFFプロセスのスケールアップに対する大きな障害であった。凍結過程を促進するために、2チャンネル蠕動ポンプを適用し、TFFプロセスを使用して非晶質メロキシカムを製造した (Jermainら、2019)。しかし、ポリコナゾールに関するこの研究中に、チャンネルの数は8つに増え、溶液の供給速度は25 mL / 分に最適化された。同時に、極低温ドラムの回転速度を10 rpmから20 rpmに増加させて、供給速度が高くなった場合に凍結したサンプルディスクが互いに重なり合うのを防いだ。

10

【0127】

回転速度の増加により、凍結したサンプルが極低温ドラム上に留まる時間が短縮された。この時間は、サンプルが液体窒素を含むトレイに回収される前に、4秒から2秒に短縮された。しかし、TFFの超高速凍結により、凍結過程に必要な時間は、通常数百ミリ秒未満であり (Overhoffら、2007)、我々は、極低温ドラムの回転速度の増加が凍結過程に影響を与えたとは予想しなかった。この研究における製剤 # 6 の場合、核形成は1 / 60秒未満で起こり (図18)、凍結したサンプルは、トレイに回収される前に2秒未満で熱平衡に到達した。

20

【0128】

-150 °Cでの超高速過冷却は、核形成速度を加速し、形成される氷晶の数を増加させる (Rambhatlaら、2004; Overhoffら、2009)。したがって、均一な核形成が凍結したサンプル全体で観察された。さらに、液滴の大きさは規模に関係なく類似しているため、凍結過程は規模の違いから独立しており、凍結したサンプルの結果に有意な差はない。全体的に同様の凍結過程で、小規模での物理化学特性および空気力学特性は、それよりも大きな規模に匹敵した。

【0129】

TFFプロセスのスケールアップで蠕動ポンプを使用することを決定した後、凍結乾燥機の容量も試験した。表4のデータは、3段棚式 Advantage Pro凍結乾燥機による90gのポリコナゾールナノ凝集体の凍結乾燥が、1段棚式 Advantage 2.0凍結乾燥機によって凍結乾燥された200mgのポリコナゾールナノ凝集体と異ならなかったことも裏付けている。したがって、3段棚式 Advantage Pro凍結乾燥機を使用する場合は、蠕動ポンプを25 mL / 分の供給溶液流量で使用するTFFプロセスのスケールアップが適している。

30

【0130】

F. 様々な装置および流量による、装置とポリコナゾールナノ凝集体との相互作用

DPIによって送達される医薬品の開発の間、エアロゾル性能の観点から、装置の設計または選択は製剤開発と同じくらい重要である。同じ粉末製剤が、異なるDPI装置で様々なエアロゾル化され得る (Parumasivamら、2017)。この研究では、市場に出された、または開発中の多くのDPI製品に適用されている市販のPlastiape RS01およびRS00装置を試験した (Armerら、2016; Elkinsら、2014; Roscignoら、2017)。RS01装置およびRS00装置は、同じ送達技術を採用している。すなわち、カプセルをハウジングから持ち上げ、高速で回転する (Dry Powder Inhaler RS01: 使用方法: Plastiape; [以下から入手可能: plastiape.com/en/content/1635/dry-powder-inhaler-rs01-how-use])。ただし、RS01装置内の粉末は、2つの穴からカプセルを出るが、RS00装置は、より長いマウスピースで、カプセルのより小さな8つの穴から粉末を放出する。比較すると、R

40

50

S O O 装置を使用したポリコナゾールナノ凝集体の全体的なエアロゾル特性は、同じ種類の抵抗で同じ流量を使用して比較した場合に、より優れている。

【 0 1 3 1 】

R S O O 装置を使用して達成されたこの性能の向上は、R S O O 装置の穴あけシステムによって作られた穴が小さいことに起因する可能性がある。ポリコナゾールナノ凝集体がカプセルを離れるとき、小さな穴は大きなポリコナゾールナノ凝集体の脱凝集を助けることがあり、これらの穴の大きさが小さいことの結果として、M M A D はより小さく、F P F はより高くなる。D P I 用のポリコナゾールナノ凝集体は、脆いナノ凝集体からなるため、このことは、D P I 用のポリコナゾールナノ凝集体の独自の特徴であり得る。噴霧乾燥または粉碎を使用して製造されたD P I 用の他の粉末製剤は、ナノ凝集体であるとは見なされない場合がある。したがって、粉末がカプセルを出るときの穴の大きさは、全体的な性能に有意な影響を与えない場合がある。

10

【 0 1 3 2 】

R S O 1 装置およびR S O O 装置の低抵抗と高抵抗とを比較すると、両方の低抵抗装置は、一般に、60 L / 分および30 L / 分の流量で高抵抗装置よりも優れた性能を示した。また、低抵抗装置は、高抵抗装置と比較して高いE D を示した。しかし、低抵抗装置を使用した粉末の脱凝集および微粒分散は、患者の吸入流量に依存しており (D a l N e g r o R W、2015)、吸入流量が異なるとエアロゾル化にばらつきが生じる。これは、この研究において両方の低抵抗装置でも観察された。90 L / 分の流量は、低抵抗R S O O 装置で最大のエアロゾル化を達成したが、30 L / 分でF P F (計量用量の%)の有意な減少(18.8%)が観察された。低抵抗R S O 1 装置を使用した場合にも同様の傾向が見られた。低抵抗R S O 1 を使用した場合、60 L / 分から30 L / 分への流量でのF P F (計量用量の%)の減少も有意であった(8.8%)。しかし、高抵抗R S O O 装置を使用すると、F P F (計量用量の%)の差は流量60 L / 分と30 L / 分との間でわずか4.0%であり、また、E D の顕著な差が観察されたが、M M A D は有意ではなかった($p > 0.05$)。高抵抗R S O O 装置は、60 L / 分と30 L / 分との間に、十分な乱流レジメンによって引き起こされる吸入流量非依存性を示した(D a l N e g r o R W、2015)。したがって、低抵抗R S O O 装置はエアロゾル特性の観点からはより優れた性能を発揮するが、その特性は個々の患者間で有意に異なる可能性があり、効率のばらつきを生じる。しかし、高抵抗R S O 1 装置の場合、60 L / 分と30 L / 分との間で流量非依存性は観察されず、このことから、R S O O 装置の穴が小さいことがポリコナゾールナノ凝集体のエアロゾル化に寄与することが裏付けられた。

20

30

【 0 1 3 3 】

G. 異なる用量負荷ごと

コンディショニング前のポリコナゾールナノ凝集体のかさ密度は、T F F を使用して凍結する前の溶液の固体負荷(1~3% w / v)に関係なく、通常約30 mg / cm³である。しかし、かさ密度は、コンディショニングまたは外部から加えられた物理的せん断応力により、100 mg / cm³まで徐々に増加する。ポリコナゾールナノ凝集体を、かさ密度が約60 mg / cm³になるようにコンディショニングし、粉末充填レベルの影響を、#3サイズのH P M C カプセルで評価した。#3カプセルの容量は0.3 mLであるため、カプセルに挿入できるポリコナゾールナノ凝集体の最大量は、コンディショニング後に約20 mgである。したがって、ポリコナゾールナノ凝集体のエアロゾル性能を、カプセル1個あたり10~20 mgの用量範囲で評価した。高抵抗R S O O およびR S O 1 装置を60 L / 分の流量で使用し、T u k e y - K r a m e r H S D 検定を実施して異なる粉末レベル間の結果を比較した。

40

【 0 1 3 4 】

高抵抗R S O O 装置は、F P F (計量用量の%)、F P F (送達された用量の%)、およびM M A D で有意差($p > 0.05$)を示さなかったが、高抵抗R S O 1 装置を使用した場合の10 mg と20 mg との間では性能が異なっていた($p < 0.05$)。高抵抗R S O O 装置を使用したエアロゾル性能の一貫性は、ポリコナゾールナノ凝集体の場合に狭

50

い分布で粒子をエアロゾル化するのを助け得る小さな穴の結果であり得る。

【0135】

3. 材料および方法

A. 材料

ポリコナゾールUSPは、Aurobino Pharma Ltd. (ハイデラバード、インド) から購入した。HPLCグレードのアセトニトリル (ACN)、メタノール、およびトリフルオロ酢酸 (TFA) は、Fisher Scientific (ピッツバーグ、PA) から購入した。自社製のろ過水 (Evoqua、ウォーレンデル、PA) を使用し、発熱物質を含まないマンニトールであるPearlitol (登録商標) PF は、Roquette America Inc. (ジュネーブ、IL) から寄付された。

10

【0136】

B. 粉末製剤の調製

ポリコナゾール (95% w/w) およびマンニトール (5% w/w) を、アセトニトリルと水との混合物 (30:70、50:50、または70:30 v/v) に溶解し、溶液中の固形分を1~3% (w/v) とした。透明な溶液が得られるまで、溶液を超音波処理した。次に、溶液を、回転している極低温に冷却された (-60 または -150) ステンレス鋼ドラムに約10cmの高さから滴下した。小規模の場合、シリンジ針 (18ゲージ) を有する10mLシリンジを使用して、溶液をドラム上に供給した。大規模プロセスの場合、Masterflex (登録商標) L/S (登録商標) High-performance Precision Platinum-Cured Siliconポンプチューブ (サイズ16、Cole-Parmer、ヴァーノンヒルズ、IL) を備えたMasterflex (登録商標) L/S (登録商標) 蠕動ポンプ (Cole-Parmer、ヴァーノンヒルズ、IL) を使用して、25mL/分の流量で溶液をドラム上に送液した。凍結過程の間に、液体窒素で満たしたステンレス鋼製の凍結乾燥機トレイに凍結したサンプルを回収し、サンプルを凍結乾燥機に移す前に、-80 の冷凍庫に移して余分な液体窒素を除去した。Virtis Advantage 2.0またはVirtis Advantage Pro 棚式凍結乾燥機 (Virtis Company Inc.、ガーディナー、NY) を使用して、溶媒を昇華させ、サンプルを乾燥させた。一次乾燥過程の間、棚を-40 で20時間維持し、棚の温度を20時間かけて25 まで直線的に上昇させ、その後25 で20時間維持した。二次乾燥は25 で20時間行った。凍結乾燥過程の間、圧力は100mTorrに保った。

20

30

【0137】

C. X線粉末回折 (XRPD)

粉末の結晶化度を、5~40° 2θ (0.02°ステップ、2°/分、40kV、15mA) を測定するX線回折 (MiniFlex 600、株式会社リガク、東京、日本) を使用して同定した。

【0138】

D. 走査型電子顕微鏡法 (SEM)

SEM (Zeiss Supra 40V SEM、Carl Zeiss、ハイデンハイム・アン・デア・ブレンツ、ドイツ) を使用して、粉末サンプルの表面形態を測定し、エアロゾル化後のナノ粒子を同定した。表面形態を同定するために、粉末のアリコートカーボンテープ上に置き、画像を撮影する前に、厚さ20nmの60/40 Pd/Auでスパッタコーティングした。ナノ粒子を測定するために、1~2mgの粉末をDP4吹送器 (Penn-Century Inc.、ウィンドムア、PA) に入れ、3mLシリンジを使用して380μmの片面研磨P型シリコンウエハ上にエアロゾル化し、画像を撮影する前に、厚さ5nmの60/40 Pd/Auでスパッタコーティングした。

40

【0139】

E. 原子間力顕微鏡法 (AFM)

ナノ凝集体の画像を得るために、金でコーティングしたMikroMasch Hi'Res-C15/Cr-Auカンチレバー (nanoWorld AG、ヌーシャテル、ス

50

イス)を備えたAsylum MFP-3D AFM(Oxford Instruments、オックスフォードシャー、英国)を使用した。このカンチレバーは、共振周波数が325kHz、力定数が40N/m、標準的な先端半径が1nmである。DP4吹送器(Penn-Century Inc.、ウィンドムア、PA)を利用して、粉末をシリコンウエハに貼り付けた。1~2mgの粉末を吹送器に入れ、3mLシリンジを使用して粉末を380µmの片面研磨P型シリコンウエハ上にエアロゾル化した。粉末を負荷した後、ウエハに強く付着しなかった余分な粉末を圧縮窒素ガスで吹き飛ばした。トポグラフィーを、走査速度1.00Hzでタッピングモードで実施した。AFMの他の値を、サンプルごとに最適化した。512x512の解像度を使用して画像を収集し、Gwyddionソフトウェア(64ビットWindowsバージョン2.50)(NecasおよびKlapetek、2012)で処理した。

10

【0140】

F. 粉末コンディショニング

1. 3gの粉末を60mLのバイレックス瓶に加えた。瓶を60rpmで30分間回転させて粉末をせん断し、室温で乾燥剤中に保存した。

【0141】

G. 空気力学的粒度分布分析

粉末の空気力学特性を、Critical Flow Controller(TPK型、MSP Corporation、シヨアビュー、MN)およびHigh Capacity Pump(HCP5型、MSP Corporation、シヨアビュー、MN)を備えたNext Generation Pharmaceutical Impactor(NGI)(MSP Corporation、シヨアビュー、MN)によって測定した。約5~20mgの粉末製剤を#3 HPMCカプセル(Vcaps(登録商標)plus、Capsugel(登録商標)、モリスタウン、NJ)に挿入し、Plastiape RS01またはRS00 DPIのいずれかによって、合計4Lの気流量でUSPインダクションポートを通してNGI中に分散させた。プレセパレーターは使用しなかった。1.5%(w/v)のポリソルベート20のメタノール溶液をNGIの回収プレートに塗布してコーティングし、使用前に20分間乾燥させた。分散後、0.1%(v/v)のTFAを含む水とアセトニトリルとの混合物(50:50v/v)を使用して粉末を抽出し、HPLCを使用してポリコナゾール含有量を分析した。MMAD、幾何標準偏差(GSD)、および微粒子画分(FPF)を、Copley Inhaler Testing Data Analysis Software(CITDAS)バージョン3.10(Copley Scientific、ノッティンガム、英国)を使用して計算した。

20

30

【0142】

H. 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)

ポリコナゾール含有量の定量分析のために、Shimadzu DGU 14Aデガッサー(島津製作所、京都、日本)およびWaters Xbridge C18カラム(4.6x150mm、3.5µm)(ミルフォード、MA)に接続されたDionex Ultimate 3000 HPLCシステム(サニーベール、CA)を使用した。0.1%(v/v)のTFAを含む40/60(v/v)の水/アセトニトリルの移動相を0.8mL/分の流量で25で4分間使用する、アイソクラティック法を使用した。サンプル濃度は、254nmの波長を使用して確認した。62.5ng/mLと500µg/mLのポリコナゾール濃度間の標準曲線の直線性研究を7µLの注入量で実施した。

40

【0143】

I. Brunauer-Emmett-Teller(BET)比表面積(SSA)分析

SSAを測定するために、Monosorb(商標)高速表面積分析器MS-21型(Quantachrome Instruments、ポイントンビーチ、FL)を使用した。粉末製剤サンプルを、周囲温度で24時間にわたって20psiの窒素ガスを使用して脱ガスした。窒素とヘリウムとの混合物(30:70v/v)を吸着ガスとして使用した。

50

【0144】

J. 熱重量分析 (TGA)

粉末製剤の含水率を測定するためにTGAを実施した。Mettler Thermo gravimetric Analyzer、TGA/DSC 1型(コロンバス、OH)を使用した。約2~5mgのサンプルをアルミナるつぼ(Mettler-Toledo、コロンバス、OH)に入れ、るつぼの蓋で覆った。るつぼを5 /分のランプ速度で25 から150 に加熱した。サンプルの含水率は、25 と125 との間でのサンプル重量の減少を比較することによって計算した。

【0145】

K. 様々な温度での凍結の写真

TFFによる様々な処理温度間での凍結速度の差を観測するために、凍結過程を、18~55mm IS STMレンズ(Canon USA、メルビル、NY)を備えたCanon DSLRカメラ、EOS Rebel SL1型(Canon USA、メルビル、NY)によって60フレーム/秒のフレームレート、1280x720の解像度で撮影した。撮影された画像は、サンプルのみを表示するために約200x200にトリミングした。

10

【0146】

L. 統計分析

スチューデントのt検定を適用して、空気力学特性が統計的に異なるかどうかを測定した。p値が0.05未満で、有意差ありと見なした。JMP(登録商標)10.0.0を適用して、データのp値を計算した。

20

【0147】

本明細書で開示および特許請求される組成物および方法はすべて、本開示に照らして過度の実験を行うことなく製造し実施することができる。本開示の組成物および方法を、好ましい実施形態に関して記載してきたが、本開示の概念、精神および範囲から逸脱することなく、本明細書に記載の方法、および該方法の工程または工程の順序に変形を加えてもよいことが当業者には明らかであろう。より具体的には、化学的にも生理学的にも関連する特定の薬剤を、本明細書に記載の薬剤の代わりに使用して、同じまたは類似の結果を達成し得ることが明らかであろう。当業者には明らかなそのようなすべての類似の代替物および変更は、添付の特許請求の範囲によって定義される本開示の精神、範囲および概念の範囲内にあると見なされる。

30

【0148】

参考文献

以下の参考文献は、例示的な手順の、またはその他詳細の補足を本明細書に記載される手順その他に提供する範囲で、参照により本明細書に具体的に組み込まれる。

40

50

U.S. Patent Application No. 2010/0221343

Armer *et al.*, WO2016057712A1, 2016.

Arora *et al.*, *Mol Pharm.*; 12(6):2001-9, 2015.

Arora *et al.*, *Expert opinion on drug delivery*; 13(2):183-93, 2016.

Beach *et al.*, *J Colloid Interface Sci.*; 247(1):84-99, 2002.

Begat *et al.*, *KONA Powder Part J.*; 23:109-21, 2005.

Begat *et al.*, *J Pharm Sci.*; 98(8):2770-83, 2009. 10

Beinborn *et al.*, *Int J Pharmaceut.*; 429(1-2):46-57, 2012.

Beinborn *et al.*, *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e V.*; 81(3):600-8, 2012a.

Beinborn *et al.*, *Int J Pharmaceut.*; 429(1-2):46-57, 2012b.

Besbes *et al.*, *J Mol Liq.*; 145:1-4, 2009.

Borro *et al.*, *Transplant Proc.*; 40(9):3090-3, 2008. 20

Carvalho *et al.*, *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e V.*; 88(1):136-47, 2014.

Chiou and Riegelman, *J Pharm Sci.*; 60(9):1281-302, 1971.

Correa-Soto *et al.*, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.*; 146:86-95, 2017.

Cunningham *et al.*, *J. Chem Eng Data.*; 12(3):336-7, 1967.

Dal Negro RW, *Multidiscip Respir Med.*; 10(1):13, 2015.

DiNunzio *et al.*, *Mol Pharm.*; 5(6):968-80, 2008. 30

Dry Powder Inhaler RS01: 使用方法: Plastiape; [以下から入手可能 :
plastiape.com/en/content/1635/dry--powder--inhaler--rs01--how--use.

Du *et al.*, Evaluation of Granulated Lactose as a Carrier for DPI Formulations: Effect of Drug Loading.: 743-6, 2014.

Du *et al.*, *J Pharm Sci.*; 106(1):366-76, 2017.

Elkins *et al.*, *Open Respir Med J.*; 8:1-7, 2014.

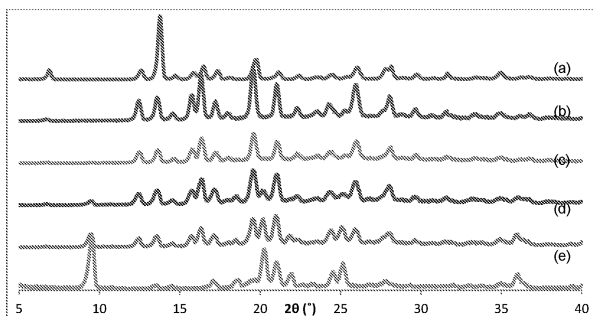
Engstrom *et al.*, *Pharm Res.*; 25(6):1334-46, 2008. 40

- Engstrom *et al.*, *Pharm Res.*;25(6):1334--46, 2008.
- Espina *et al.*, *Chemical research in toxicology*; 22(2):299-310, 2009.
- Flament *et al.*, *Int J Pharmaceut.*; 275(1-2):201-9, 2004.
- Gu *et al.*, *Sep Technol.*; 4:258--61, 1994.
- Hickey *et al.*, *Pharm Tech.*; 18:58-64, 1994.
- Hilberg *et al.*, *Eur Respir J.*; 40(1):271-3, 2012.
- Hinds WC., *Aerosol technology : properties, behavior, and measurement of airborne particles*. 2nd ed. New York: Wiley; xx, 483 p. p., 1999. 10
- Johnston *et al.*, USA patent PCT/US2008/067766. 2015 Mar 3, 2015.
- Kawashima *et al.*, *Pharm Res.*; 15(11):1748-52, 1998.
- Lang *et al.*, *Mol Pharm.*;11(1):186-96, 2014.
- Lang *et al.*, *J Drug Deliv Sci Tec.*;24(2):205-11, 2014.
- Le and Schiller, *Curr Fungal Infect Rep.*; 4(2):96-102, 2010.
- Liu *et al.*, *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e V.*;96:132-42, 2015.
- Longest and Hindle, *Pharm Res.*; 34(10):2049-65, 2017. 20
- Moon *et al.*, *Mol Pharm.* 2019.
- Moon *et al.*, *Respir Drug Deliv.*;3:611--6, 2016.
- Necas and Klapetek , *Dent Eur J Phys.*;10(1):181--8, 2012.
- Necas and Klapetek, *Dent Eur J Phys.*; 10(1):181-8, 2012.
- O'Donnell *et al.*, *Drug Dev Ind Pharm.*;39(2):205-17, 2013.
- Offerdahl *et al.*, *J Pharm Sci.*; 94(12):2591-605, 2005.
- Overhoff *et al.*, *Pharm Res.*;25(1):167-75, 2008.
- Overhoff *et al.*, *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e V.*;65(1):57-67, 2007b. 30
- Overhoff *et al.*, *Int J Pharmaceut.*;336(1):122-32, 2007a.
- Overhoff *et al.*, *J Drug Del Sci Tech.*; 19(2):89-98, 2009.
- Overhoff *et al.*, *J Drug Del Sci Tech.*;19(2):89--98, 2009.
- Overhoff *et al.*, *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e V.*;65(1):57--67, 2007.
- Parumasivam *et al.*, *Aaps J.*;19(1):191--202, 2017.
- Pauli *et al.*, *J Nat Prod.*; 75(4):834-51 2012.
- Price *et al.*, *Int J Pharmaceut.*; 246(1-2):47-59, 2002. 40

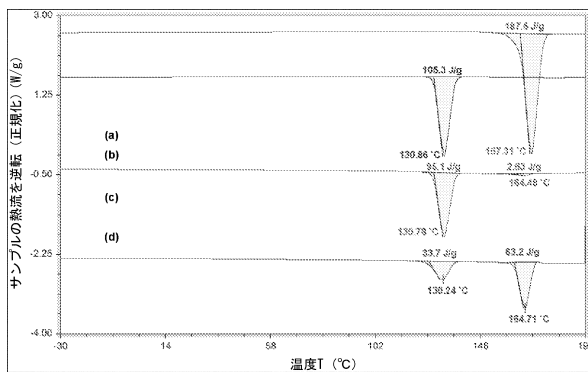
- Purvis *et al.*, *Aaps Pharmscitech.*;8(3):E58, 2007.
- Rambhatla *et al.*, *Aaps Pharmscitech.*, 5(4):e58, 2004.
- Ramos and Diogo, *Int J Pharmaceut.*; 501(1-2):39-48, 2016.
- Roscigno *et al.*, WO2017192993A1, 2017.
- Shaikh and Patil, *Sci Pharm.*; 80(4):879-88 2012.
- Silverstein *et al.*, *Spectrometric identification of organic compounds*. 7th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; x, 502 p. p., 2005.
- Sinha *et al.*, *Nanomedicine*; 9(1):94-104, 2013. 10
- Sinswat *et al.*, *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e V.*; 69(3):1057-66, 2008.
- Steckel and Muller, *Int J Pharm.*;154(1):31-7, 1997.
- Tan *et al.*, *Pharm Res.*; 33(8):1923-35, 2016.
- Thakkar *et al.*, *Hum Vaccin Immunother.*;13(4):936-46, 2017.
- Thompson *et al.*, *J Chromatogr A.*;1134(1--2):201--9, 2006.
- Tian *et al.*, *The journal of physical chemistry B.*; 121(25):6108-16, 2017. 20
- Tolman *et al.*, *Eur J Pharm Biopharm.*; 72(1):199-205, 2009a.
- Tolman *et al.*, *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 53(6):2613-5, 2009b.
- Wang *et al.*, *Aaps Pharmscitech.*;15(4):981-93, 2014.
- Watts *et al.*, *Int J Pharmaceut.*;384(1-2):46-52, 2010.
- Watts *et al.*, *Pharm Res.*;30(3):813--25, 2013.
- Watts, *et al.*, 2013
- Wisniewski R., *Spray Drying Technology Review*. 45th International Conference on Environmental Systems; 12-16 July 2015; Bellevue, Washington 2015.
- Wong YL, *Ann Acad Med Singapore*;22(1):99-102, 1993. 30
- Yang *et al.*, *Int J Pharmaceut.*;361(1-2):177-88, 2008.
- Yazdi and Smyth, *Int J Pharm.*; 511(1):403-14, 2016a.
- Yazdi and Smyth, *Int J Pharm.*; 502(1-2):170-80, 2016b.
- Young *et al.*, *J Pharm Pharmacol.*; 54(10):1339-44, 2002.
- Yu *et al.*, *J Pharm Sci.*; 87(6):774-7, 1998.
- Zarzycki *et al.*, *The international journal of the Japan Society for Analytical Chemistry*; 22(3):453--6, 2006.
- Zhang *et al.*, *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e V.*;82(3):534-44, 2012. 40

【図面】

【図 1】

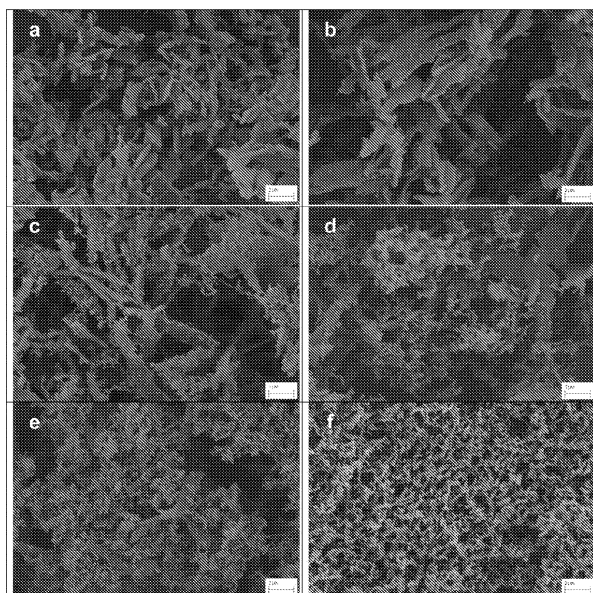


【図 2】

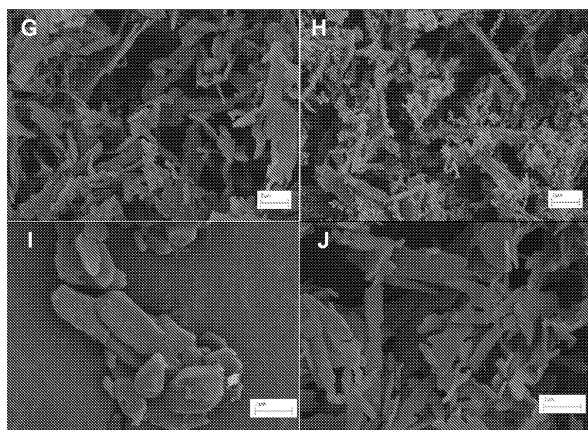


10

【図 3 - 1】



【図 3 - 2】



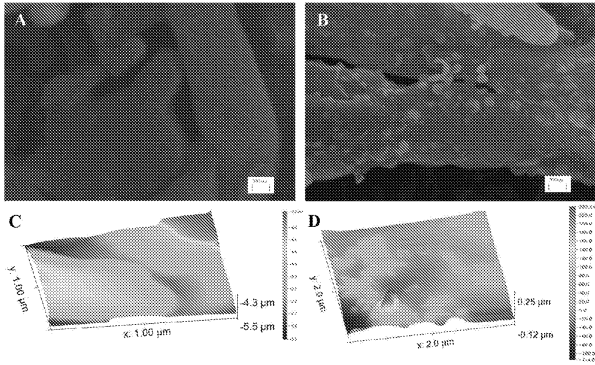
20

30

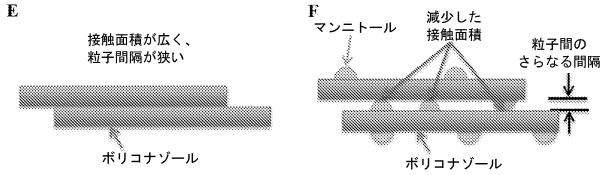
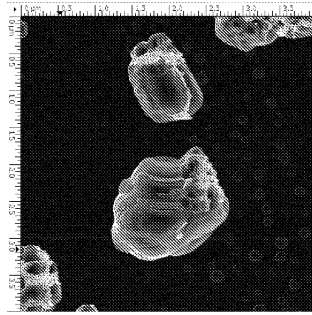
40

50

【図4】

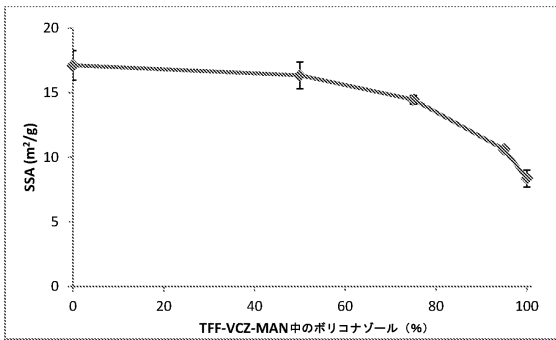


【図5】

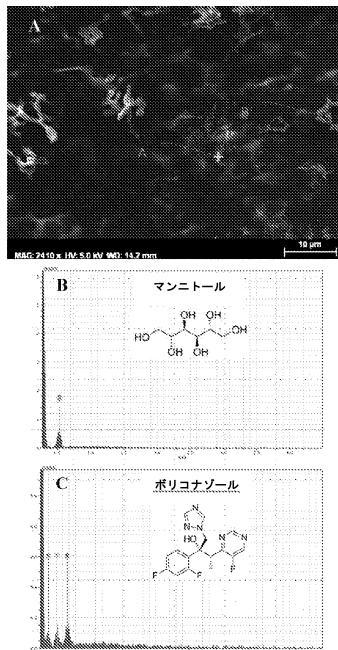


10

【図6】



【図7】



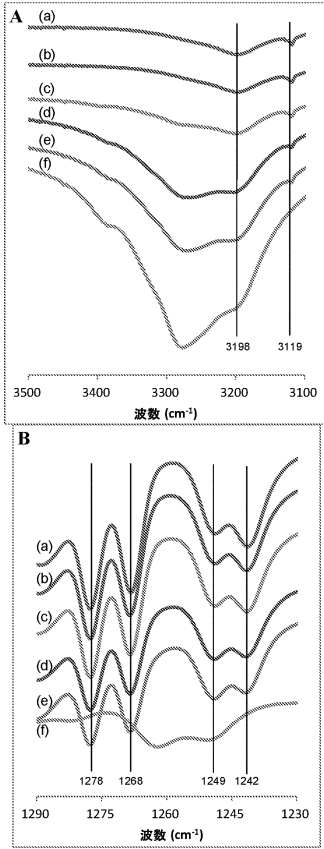
20

30

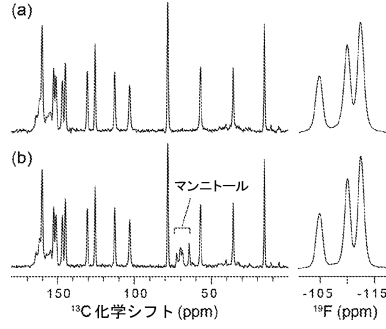
40

50

【 図 8 】



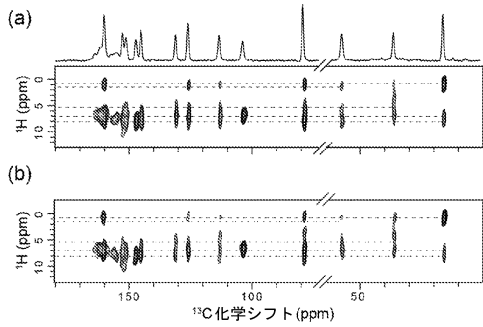
【 図 9 】



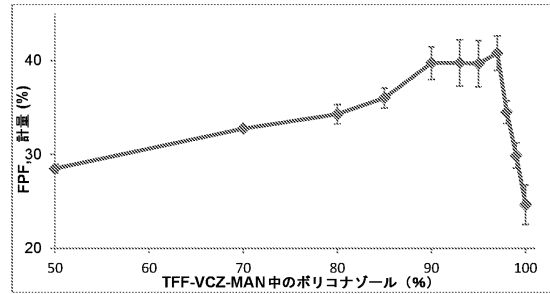
10

20

【 図 10 】



【 図 11 】

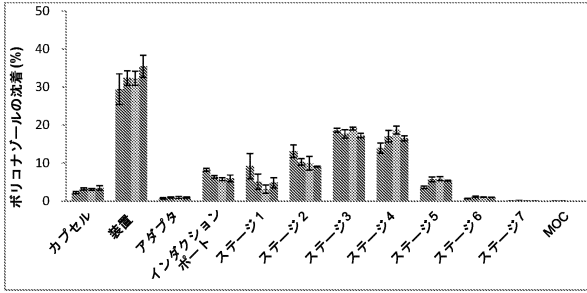


30

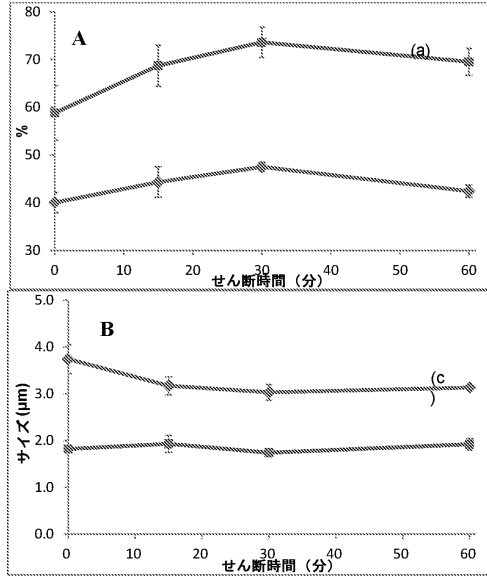
40

50

【図 1 2】

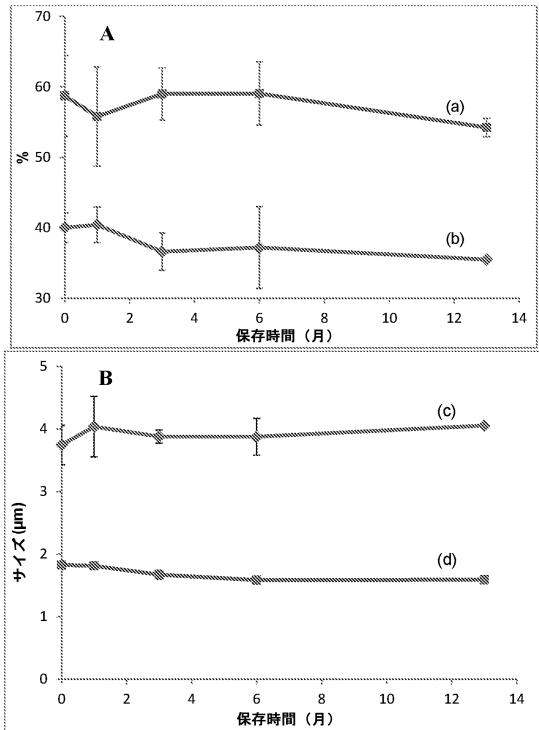


【図 1 3】

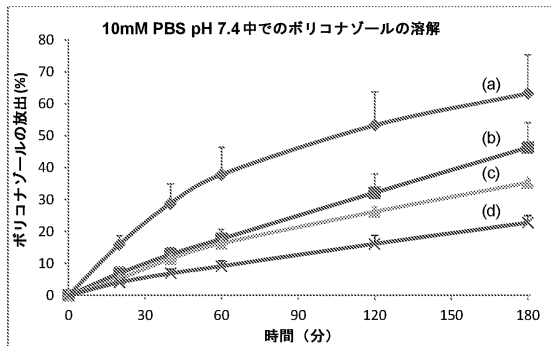


10

【図 1 4】



【図 1 5】



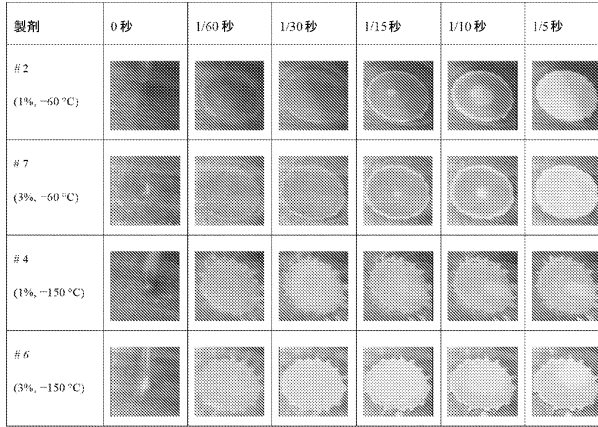
20

30

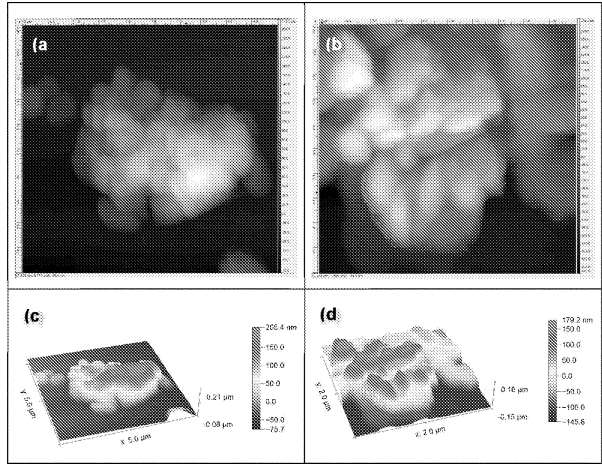
40

50

【図 16】

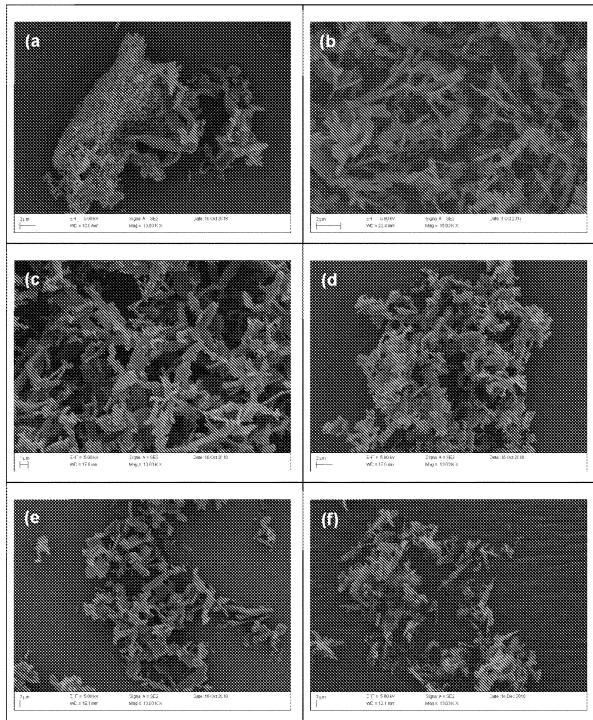


【図 17】

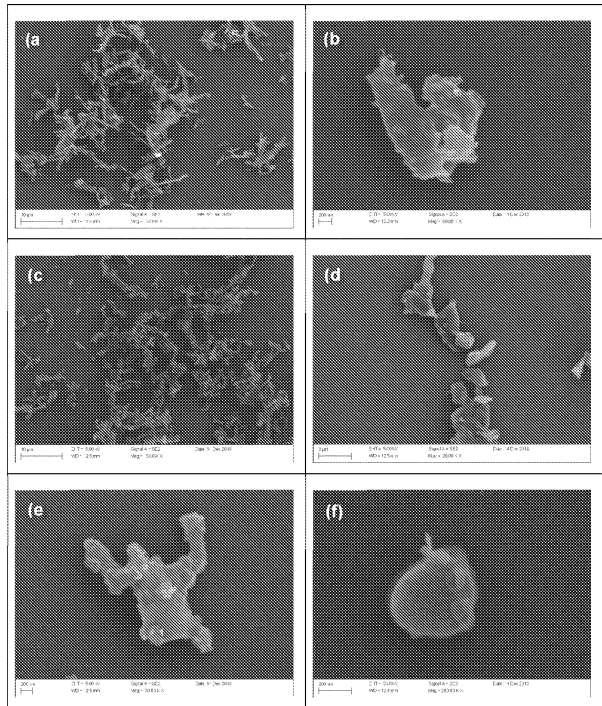


10

【図 18】



【図 19】




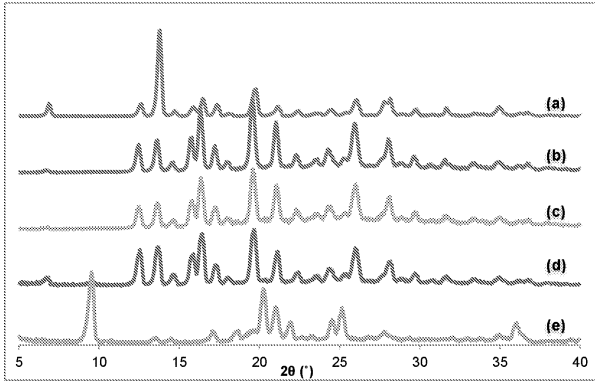
20

30

40

50

【 2 0】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	9/16 (2006.01)	A 6 1 K	9/16	

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ウィリアムズ サード ロバート オー .

アメリカ合衆国 7 8 7 4 6 テキサス州 オースティン ウェストレイク ドライブ 2 3 0 5 エイ

(72)発明者 ムーン チェホ

アメリカ合衆国 7 8 7 5 9 テキサス州 オースティン グレイト ヒルズ トライアル 1 0 0 5 0

(72)発明者 ワッツ アラン ビー .

アメリカ合衆国 7 8 7 0 4 テキサス州 オースティン イースト リバーサイド ドライブ 2 2 2 # 3 0 6

(72)発明者 コレン ジョン ジェイ .

アメリカ合衆国 7 8 7 5 0 テキサス州 オースティン アリソン パーク トレイル 1 1 1 1 3

審査官 石井 裕美子

(56)参考文献 特表2009-514902(JP,A)

特表2008-518007(JP,A)

特表2018-514569(JP,A)

Advanced Drug Delivery Reviews, 2015年, Vol.85, pp.83-99

International Journal of Pharmaceutics, 2012年, Vol.429, pp.46-57

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 K 4 5 / 0 0 - 4 5 / 0 8

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)