【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成28年5月26日(2016.5.26)

【公開番号】特開2013-216688(P2013-216688A)
【公開日】平成25年10月24日(2013.10.24)
【年通号数】公開・登録公報2013-058
【出願番号】特願2013-145351(P2013-145351)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　9/72　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/12　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/06　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/24　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/12　(2006.01)
Ａ６１Ｍ　11/00　(2006.01)
Ａ６１Ｍ　11/08　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　9/72
Ａ６１Ｋ　9/12
Ａ６１Ｋ　47/06
Ａ６１Ｋ　47/24
Ａ６１Ｋ　47/12
Ａ６１Ｍ　11/00　Ｄ
Ａ６１Ｍ　11/08

【誤訳訂正書】
【提出日】平成28年3月24日(2016.3.24)
【誤訳訂正１】
【訂正対象書類名】特許請求の範囲
【訂正対象項目名】全文
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
１つ以上の生物活性薬剤の肺送達のための呼吸器用分散物であって、該分散物は、５μｍ未満の空気力学的平均直径を有する複数の穿孔化微細構造物が分散されている懸濁媒体を含み、ここで、該懸濁媒体は、少なくとも１つのプロペラントを含み、かつ該穿孔化微細構造物に浸透し、
該穿孔化微細構造物は、該穿孔化微細構造物の容量が平均粒子容量の７０％未満を構成するに十分に多孔性であり、該粒子容量は該微細構造物が中実であった場合に該穿孔化微細構造物によって置換される該懸濁媒体の容量に対応し、
該穿孔化微細構造物は、孔、空隙、中空、空間、開口部、穿孔または穴を含み、該孔、空隙、中空、空間、開口部、穿孔または穴は、該懸濁媒体が該微細構造物に自由に浸透、充填または充満することを可能にし、該充填された微細構造物の平均密度は、該懸濁媒体の密度の０．６ｇ／ｃｍ^{3}以内であり、
該穿孔化微細構造物は、ジラウロイルホスファチジルコリン、ジオレイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステロイルホスファチジルコリン、ベヘノイルホスファチジルコリン、アラキドイルホスファチジルコリンおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される界面活性剤を含む、
呼吸器用分散物。

【請求項２】
前記プロペラントが、１，１，１，２－テトラフルオロエタン、１，１，１，２，３，３，３－ヘプタフルオロ－ｎ－プロパン、ペルフルオロエタン、モノクロロジフルオロメタン、１，１－ジフルオロエタン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される化合物を含む、請求項１に記載の呼吸器用分散物。
【請求項３】
前記穿孔化微細構造物の平均の幾何学的直径が１μｍ～５μｍである、請求項１に記載の呼吸器用分散物。
【請求項４】
前記懸濁媒体に浸透される前記穿孔化微細構造物の密度が、該懸濁媒体の密度と同質である、請求項１に記載の呼吸器用分散物。
【請求項５】
前記生物活性薬剤が、抗アレルギー剤、気管支拡張剤、肺界面活性剤、鎮痛剤、抗生物質、抗感染剤、ロイコトリエンインヒビターまたはアンタゴニスト、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、抗腫瘍剤、抗コリン作用剤、麻酔剤、抗結核剤、画像化剤、心臓血管剤、酵素、ステロイド、遺伝物質、ウイルス性ベクター、アンチセンス剤、タンパク質、ペプチド、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項１に記載の呼吸器用分散物。
【請求項６】
前記生物活性薬剤が気管支拡張剤を含む、請求項１に記載の呼吸器用分散物。
【請求項７】
前記気管支拡張剤が、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、フォルモテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、サルブタモール、アルブテロール、サルメテロール、およびテルブタリンのうちの１つ以上を含む、請求項６に記載の呼吸器用分散物。
【請求項８】
前記生物活性薬剤が抗炎症剤を含む、請求項１に記載の呼吸器用分散物。
【請求項９】
前記抗炎症剤が抗炎症性ステロイドを含む、請求項８に記載の呼吸器用分散物。
【請求項１０】
前記抗炎症剤が、フルチカゾン、ベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニド、トリペダン、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、またはトリアムシノロンのうちの１つ以上を含む、請求項８に記載の呼吸器用分散物。
【請求項１１】
前記生物活性薬剤が抗感染剤を含む、請求項１に記載の呼吸器用分散物。
【請求項１２】
前記抗感染剤が、セファロスポリン、マクロライド、キノリン、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン、およびペンタミジンのうちの１つ以上を含む、請求１１に記載の呼吸器用分散物。
【請求項１３】
前記抗感染剤がゲンタマイシンを含む、請求項１１に記載の呼吸器用分散物。
【請求項１４】
肺送達のための呼吸器用分散物であって、該分散物は、
５μｍ未満の空気力学的平均直径を有する複数の穿孔化微細構造物が分散されている懸濁媒体であって、該穿孔化微細構造物は１つ以上の生物活性薬剤を含む、懸濁媒体、を含み、
ここで、該懸濁媒体は、少なくとも１つのプロペラントを含み、かつ該穿孔化微細構造物に浸透し、
該穿孔化微細構造物は、該穿孔化微細構造物の容量が平均粒子容量の７０％未満を構成するに十分に多孔性であり、該粒子容量は該微細構造物が中実であった場合に該穿孔化微

細構造物によって置換される該懸濁媒体の容量に対応し、
該穿孔化微細構造物は、孔、空隙、中空、空間、開口部、穿孔または穴を含み、該孔、空隙、中空、空間、開口部、穿孔または穴は、該懸濁媒体が該微細構造物に自由に浸透、充填または充満することを可能にし、該充填された微細構造物の平均密度は、該懸濁媒体の密度の０．６ｇ／ｃｍ^{3}以内であり、
該穿孔化微細構造物は、ジラウロイルホスファチジルコリン、ジオレイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステロイルホスファチジルコリン、ベヘノイルホスファチジルコリン、アラキドイルホスファチジルコリンおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される界面活性剤を含む、
呼吸器用分散物。
【請求項１５】
前記プロペラントが、１，１，１，２－テトラフルオロエタン、１，１，１，２，３，３，３－ヘプタフルオロ－ｎ－プロパン、ペルフルオロエタン、モノクロロジフルオロメタン、１，１－ジフルオロエタン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される化合物を含む、請求項１４に記載の呼吸器用分散物。
【請求項１６】
前記穿孔化微細構造物の平均の幾何学的直径が１μｍ～５μｍである、請求項１４に記載の呼吸器用分散物。
【請求項１７】
前記懸濁媒体に浸透される前記穿孔化微細構造物の密度が、該懸濁媒体の密度と同質である、請求項１４に記載の呼吸器用分散物。
【請求項１８】
前記生物活性薬剤が、抗アレルギー剤、気管支拡張剤、肺界面活性剤、鎮痛剤、抗生物質、抗感染剤、ロイコトリエンインヒビターまたはアンタゴニスト、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、抗腫瘍剤、抗コリン作用剤、麻酔剤、抗結核剤、画像化剤、心臓血管剤、酵素、ステロイド、遺伝物質、ウイルス性ベクター、アンチセンス剤、タンパク質、ペプチド、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項１４に記載の呼吸器用分散物。
【請求項１９】
前記生物活性薬剤が気管支拡張剤を含む、請求項１４に記載の呼吸器用分散物。
【請求項２０】
前記気管支拡張剤が、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、フォルモテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、サルブタモール、アルブテロール、サルメテロール、およびテルブタリンのうちの１つ以上を含む、請求項１９に記載の呼吸器用分散物。
【請求項２１】
前記生物活性薬剤が抗炎症剤を含む、請求項１４に記載の呼吸器用分散物。
【請求項２２】
前記抗炎症剤が抗炎症性ステロイドを含む、請求項２１に記載の呼吸器用分散物。
【請求項２３】
前記抗炎症剤が、フルチカゾン、ベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニド、トリペダン、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、またはトリアムシノロンのうちの１つ以上を含む、請求項２１に記載の呼吸器用分散物。
【請求項２４】
前記生物活性薬剤が抗感染剤を含む、請求項１４に記載の呼吸器用分散物。
【請求項２５】
前記抗感染剤が、セファロスポリン、マクロライド、キノリン、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン、およびペンタミジンのうちの１つ以上を含む、請求項２４に記載の呼吸器用分散物。
【請求項２６】

前記抗感染剤がゲンタマイシンを含む、請求項２４に記載の呼吸器用分散物。
【請求項２７】
１つ以上の生物活性薬剤の肺送達のための呼吸器用分散物であって、該分散物は、５μｍ未満の空気力学的平均直径を有し約５０％ｗ／ｗより多いリン脂質および少なくとも１つの生物活性薬剤を含む複数の微細構造物が分散されている懸濁媒体を含み、ここで、該懸濁媒体は、少なくとも１つのプロペラントを含み、ここで、該微細構造物は、該懸濁媒体中に懸濁した場合に該微細構造物の容量が平均粒子容量の７０％未満を構成するに十分に多孔性であり、該粒子容量は該微細構造物が中実であった場合に該穿孔化微細構造物によって置換される該懸濁媒体の容量に対応し、
該微細構造物は、孔、空隙、中空、空間、開口部、穿孔または穴を含み、該孔、空隙、中空、空間、開口部、穿孔または穴は、該懸濁媒体が該微細構造物に自由に浸透、充填または充満することを可能にし、
該リン脂質が、ジラウロイルホスファチジルコリン、ジオレイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステロイルホスファチジルコリン、ベヘノイルホスファチジルコリン、アラキドイルホスファチジルコリン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、
呼吸器用分散物。
【請求項２８】
前記プロペラントが、１，１，１，２－テトラフルオロエタン、１，１，１，２，３，３，３－ヘプタフルオロ－ｎ－プロパン、ペルフルオロエタン、モノクロロジフルオロメタン、１，１－ジフルオロエタン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される化合物を含む、請求項２７に記載の呼吸器用分散物。
【請求項２９】
少なくとも２つの生物活性薬剤の肺送達のための呼吸器用分散物であって、該分散物は、５μｍ未満の空気力学的平均直径を有する複数の穿孔化微細構造物が分散されているプロペラント懸濁媒体を含み、ここで、該２つの生物活性薬剤は、個々の穿孔化微細構造物に組み込まれており、
該プロペラント懸濁媒体は、該穿孔化微細構造物に浸透し、
該穿孔化微細構造物は、該穿孔化微細構造物の容量が平均粒子容量の７０％未満を構成するに十分に多孔性であり、該粒子容量は該微細構造物が中実であった場合に該穿孔化微細構造物によって置換される該懸濁媒体の容量に対応し、
該穿孔化微細構造物は、孔、空隙、中空、空間、開口部、穿孔または穴を含み、該孔、空隙、中空、空間、開口部、穿孔または穴は、該懸濁媒体が該微細構造物に自由に浸透、充填または充満することを可能にし、該充填された微細構造物の平均密度は、該懸濁媒体の密度の０．６ｇ／ｃｍ^{3}以内であり、
該穿孔化微細構造物は、ジラウロイルホスファチジルコリン、ジオレイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステロイルホスファチジルコリン、ベヘノイルホスファチジルコリン、アラキドイルホスファチジルコリンおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される、
呼吸器用分散物。
【請求項３０】
前記生物活性薬剤のうちの少なくとも１つが気管支拡張剤を含む、請求項２９に記載の呼吸器用分散物。
【請求項３１】
前記気管支拡張剤が、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、フォルモテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、サルブタモール、アルブテロール、サルメテロール、およびテルブタリンのうちの１つ以上を含む、請求項３０に記載の呼吸器用分散物。
【請求項３２】
前記生物活性薬剤のうちの少なくとも１つが抗炎症剤を含む、請求項３０に記載の呼吸

器用分散物。
【請求項３３】
前記抗炎症剤が抗炎症性ステロイドを含む、請求項３２に記載の呼吸器用分散物。
【請求項３４】
前記抗炎症剤が、フルチカゾン、ベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニド、トリペダン、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、またはトリアムシノロンのうちの１つ以上を含む、請求項３２に記載の呼吸器用分散物。
【請求項３５】
前記生物活性薬剤のうちの少なくとも１つが抗感染剤を含む、請求項３０に記載の呼吸器用分散物。
【請求項３６】
前記抗感染剤が、セファロスポリン、マクロライド、キノリン、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン、およびペンタミジンのうちの１つ以上を含む、請求項３５に記載の呼吸器用分散物。
【請求項３７】
前記抗感染剤がゲンタマイシンを含む、請求項３５に記載の呼吸器用分散物。
【請求項３８】
前記生物活性薬剤のうちの少なくとも１つが抗炎症剤を含む、請求項２９に記載の呼吸器用分散物。
【請求項３９】
前記抗炎症剤が、フルチカゾン、ベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニド、トリペダン、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、またはトリアムシノロンのうちの１つ以上を含む、請求項３８に記載の呼吸器用分散物。
【請求項４０】
前記生物活性薬剤のうちの少なくとも１つが抗腫瘍剤を含む、請求項３８に記載の呼吸器用分散物。
【請求項４１】
前記生物活性薬剤のうちの少なくとも１つが抗ヒスタミン剤を含む、請求項３８に記載の呼吸器用分散物。
【請求項４２】
前記生物活性薬剤のうちの少なくとも１つが抗感染剤を含む、請求項３８に記載の呼吸器用分散物。
【請求項４３】
前記抗感染剤が、セファロスポリン、マクロライド、キノリン、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン、およびペンタミジンのうちの１つ以上を含む、請求項４２に記載の呼吸器用分散物。
【請求項４４】
前記抗感染剤がゲンタマイシンを含む、請求項４２に記載の呼吸器用分散物。
【請求項４５】
前記生物活性薬剤のうちの１つが抗結核剤を含む、請求項３８に記載の呼吸器用分散物。
【請求項４６】
前記生物活性薬剤のうちの１つがベクロメタゾンを含む、請求項２９に記載の呼吸器用分散物。
【請求項４７】
前記生物活性薬剤のうちの１つがフォルモテロールを含む、請求項２９に記載の呼吸器用分散物。
【請求項４８】
前記生物活性薬剤のうちの１つが二プロピオン酸ベクロメタゾンを含み、前記生物活性薬剤のうちの１つがフォルモテロールを含む、請求項２９に記載の呼吸器用分散物。

【請求項４９】
前記生物活性薬剤のうちの１つがブデソニドを含み、前記生物活性薬剤のうちの１つがフォルモテロールを含む、請求項２９に記載の呼吸器用分散物。
【請求項５０】
前記生物活性薬剤のうちの１つがフルチカゾンを含み、前記生物活性薬剤のうちの１つがサルメテロールを含む、請求項２９に記載の呼吸器用分散物。
【請求項５１】
前記生物活性薬剤のうちの１つがフルチカゾンを含み、前記生物活性薬剤のうちの１つがフォルモテロールを含む、請求項２９に記載の呼吸器用分散物。
【請求項５２】
前記生物活性薬剤のうちの１つがベクロメタゾンを含み、前記生物活性薬剤のうちの１つがアルブテロールを含む、請求項２９に記載の呼吸器用分散物。
【請求項５３】
前記生物活性薬剤のうちの１つが抗コリン作用剤を含む、請求項２９に記載の呼吸器用分散物。

【誤訳訂正２】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００１６
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００１６】
本発明の安定化調製物は、中空および／または多孔性の穿孔化微細構築物の使用によってこれらおよび他の利点を提供する。穿孔化微細構造物は、先行技術の分散調製物に顕著な、ファンデルワールス力のような分子引力を実質的に減少させる。特に、取り囲む流体媒体が浸透または充填される穿孔化（または多孔性の）微細構造物もしくは微粒子または懸濁媒体の使用は、粒子間の破壊性引力を有意に減少させる。さらに、分散物の成分は、分極率の差異（すなわち、減少Ｈａｍａｋｅｒ定数差分）を最小にするように、さらに調製物を安定化するように選択され得る。相対的に高密度の中実粒子または非多孔性粒子（代表的には、微粉にされた）を含む処方物とは異なり、本発明の分散物は、穿孔化微粒子によって規定される粒子の密度と懸濁媒体の密度との間の差異はわずかしか有さず、実質的に同質である。

【誤訳訂正３】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００３０
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００３０】
このように、本発明の別の局面は、約２０％ｗ／ｗを超える界面活性剤および少なくとも１つの生物活性薬剤を含有する複数の微粒子が分散されている懸濁媒体を含む１つ以上の生物活性薬剤の肺送達のための呼吸器用分散物を提供し、ここで上記の懸濁媒体は、少なくとも１つのプロペラントを含む。当業者は、他の物理化学的特徴に起因して、取り込まれた高界面活性剤粒子の形態は、分散物を実質的に不安定化することなく変化し得ることを理解する。このように、安定化分散物は、それらが比較的低い多孔性を示すか、または実質的に中実であるとしても、このような微粒子を伴って形成され得る。すなわち、本発明の好ましい実施態様は、高レベルの界面活性剤と会合した、穿孔化微細構造物またはミクロスフェアを含むが、受容可能な分散物は、同じ界面活性剤濃度の多孔性が比較的低い粒子を使用して形成され得る。このことについて、そのような実施態様は、本発明の範

囲内であることが特に意図される。

【誤訳訂正４】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００４６
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００４６】
先に議論されるように、粒子と連続相との間の密度の差異の最小化は、懸濁媒体が粒子容量のほとんどを構成するような、微細構造物の穿孔化および／または中空性質に大きく依存する。本明細書中で使用する用語「粒子容量」は、粒子が中実である場合、取り込まれた中空／多孔性粒子によって置換される懸濁媒体の容量（すなわち、粒子の境界によって規定される容量）に対応する。説明の目的のために、そして上記に議論するように、これらの流体が充填された粒子の容量は、「実質的粒子」とよばれ得る。好ましくは、生物活性薬剤／賦形剤シェルまたはマトリクスの平均容量（すなわち、穿孔化微細構造物によって実際に置換される媒体の容量）は、平均の粒子容量の７０％未満（または、実質的粒子の７０％未満）を含む。より好ましくは、微粒子マトリクスの容量は、平均粒子容量の約５０％未満、約４０％未満、約３０％未満、または約２０％未満さえ含む。さらにより好ましくは、シェル／マトリクスの平均容量は、平均粒子容量の約１０％未満、約５％未満、または約３％未満を含む。当業者は、そのようなマトリクスまたはシェル容量が、代表的には、中に見出される懸濁媒体によって圧倒的に示される実質的な粒子密度にほとんど寄与しないことを理解する。当然のことながら、選択された実施態様において、穿孔化微細構造物を形成するために使用される賦形剤は、得られるマトリクスまたはシェルの密度が、周囲の懸濁媒体の密度に近似するように選択され得る。

【誤訳訂正５】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００４９
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００４９】
ここで、驚くべきことに、本発明の多孔性構造物が、密なパッキングに接近する高容量割合でさえ、望ましくない粘弾性挙動を示さないことが見出された。対照的に、それらは依然として、中実微粒子を含む類似の懸濁物と比較してほとんどまたは全く降伏応力を有さない、自由流動の低粘性懸濁物のままである。開示される懸濁物の低粘性は、少なくとも大部分が、流体充填中空多孔性粒子間のファンデルワールス引力が比較的低いことに起因すると考えられる。このように、選択された実施態様において、開示された分散物の容量割合は、約０．３を越える。他の実施態様は、０．３～約０．５のオーダー、または０．５～約０．８のオーダーのパッキング値を有し得、より高い値は、密なパッキング状態に接近する。さらに、粒子沈殿は、容量割合が密なパッキングに接近する場合に自然に減少する傾向にあるので、比較的濃縮された分散物の形成は、処方物の安定性をさらに増大させ得る。

【誤訳訂正６】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００７０
【訂正方法】変更
【訂正の内容】

【００７０】
このような界面活性剤レベルが穿孔化微細構造物において好ましく使用されるが、それらは、比較的非多孔性、または実質的に中実の粒子を含む安定化されたシステムを提供するために使用され得る。すなわち、好ましい実施態様は、高レベルの界面活性剤と会合した穿孔化微細構造物またはマイクロスフェアを含むが、受容可能な分散物が、同じ界面活性剤濃度の比較的低い多孔度の粒子（すなわち、約１０％ｗ／ｗまたは２０％ｗ／ｗより大きい）を用いて形成され得る。このことについて、そのような実施態様は、本発明の範囲内にあることが特に意図される。

【誤訳訂正７】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】００９５
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【００９５】
どの成分が選択されても、粒子生成における第１の工程は、代表的には供給ストック調製を含む。好ましくは、選択された薬物は、濃縮溶液を生成するために水中に溶解される。薬物はまた、特に水不溶性薬剤の場合において、エマルジョン中に直接的に分散され得る。あるいは、薬物は、中実微粒子分散物の形態で取り込まれ得る。使用される薬物の濃度は、最終的な粉末において必要とされる薬物の用量、ならびにＭＤＩ薬物懸濁物の性能（例えば、微細粒子用量）に依存する。必要とされる場合、共界面活性剤（例えば、ポロキサマー１８８またはスパン１８０）は、この付属の溶液に添加され得る。さらに、糖およびデンプンのような賦形剤もまた、添加され得る。

【誤訳訂正８】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】０１２４
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【０１２４】
図１の右カラムに示されるように、微細構造物の中空性質もまた、さらなる発泡剤の取り込みによって増強された。より詳細には、１Ａ２～１Ｆ２と標示した一連の６つの顕微鏡写真は、透過型電子顕微鏡（ＴＥＭ）によって明らかにされたように、破砕された微細構造物の断面を示す。これらの画像の各々を、左カラムの対応するＳＥＭ顕微鏡写真を生成するために使用したのと同じ微細構造物調製物を用いて生成した。得られた穿孔化微細構造物の中空性質および壁厚の両方は、選択した発泡剤の濃度に大きく依存するようであった。すなわち、ＰＦＣ／ＰＣ比が増加するにつれて調製物の中空性質は増加するようであり、そして粒子壁の厚さは減少するようであった。図１Ａ２～１Ｃ２において見られ得るように、実質的に、中実の構造を、フルオロカーボン発泡剤をわずかに含むかまたは全く含まない処方物から得た。逆に、約４５という比較的高いＰＦＣ／ＰＣ比を用いて生成した穿孔化微細構造物（図１Ｆ２に示した）は、非常に中空であり、約４３．５～２６１ｎｍの範囲の比較的薄い壁を有することが判明した。