

【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27年7月23日(2015.7.23)

【公表番号】特表2014-516081(P2014-516081A)

【公表日】平成26年7月7日(2014.7.7)

【年通号数】公開・登録公報2014-036

【出願番号】特願2014-514631(P2014-514631)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 K	33/14	(2006.01)
A 6 1 K	9/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/407	(2006.01)
A 6 1 K	31/7084	(2006.01)
A 6 1 K	31/7076	(2006.01)
A 6 1 K	31/7072	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/14	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	33/14
A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	31/407
A 6 1 K	31/7084
A 6 1 K	31/7076
A 6 1 K	31/7072
A 6 1 K	37/02
A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	43/00

1 1 1

【誤訳訂正書】

【提出日】平成27年6月5日(2015.6.5)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】治療の方法

【技術分野】

【0001】

この出願は、2011年6月7日に出願された米国仮特許出願第61/494,198号、2011年6月13日に出願された米国仮特許出願第61/496,317号、および2012年4月27日に出願された米国仮特許出願第61/639,619号の利益およびそれらからの優先権を請求し、それぞれの内容はこれらの全体が参照により本明細書に援用される。

【0002】

技術分野

本発明は、被験体の肺に活性薬剤を投与するための方法、組成物および器具に関する。

【背景技術】

【0003】

エアロゾル化医薬は、呼吸器の疾患に罹患する個体を治療するために頻繁に使用される。エアロゾルの吸入は、疾患の部位（たとえば、気道）に直接医薬の治療濃度を送達する有効なアプローチである。ジェット噴霧器などの噴霧装置は、液体の医薬品から呼吸用エアロゾル粒子（たとえば直径が<10mmである粒子）を生成するために、一般に使用される。ジェット噴霧器（Jet Nebulizers）の例は、医薬品の単一用量を送達するために10~20分をたいてい必要とするPari LC StarおよびPari LC Plusを含む。慢性肺疾患の被験体については、複数の日ごとのエアロゾル治療を必要とするかもしれない、ジェット噴霧器を介した薬物送達と関連する時間負担が相当になり得る（たとえば一日あたり2時間を超えて、またはより多くの時間エアロゾル療法に専念する）。このような療法の例として、Elkins et al., N Engl J Med, 354 (3) : 229-40 (2006) は、CF患者に彼らの起きている時間の間に、Pari LC Plusジェット噴霧器を介して、1日あたり2回4mlの7%高張食塩水を送達することが、肺の悪化速度の減少および肺機能の適度な改善を導くことを示した。同時に、この治療は、一日あたり治療に費やされる30分強を追加する。同様に、Ramsey et al.、N Engl J Med, 340 (1) : 23-30 (1999) は、CF患者に彼らの起きている時間の間に、Pari LC PLUSジェット噴霧器を介して5mlの無菌のトブラマイシン抗生物質溶液を投与することが、肺の悪化速度の減少および肺機能における改善を導くことを証明した。同時に、この治療は、一日あたり治療に費やされる40分強を追加する。

【0004】

エアロゾル療法と関連する時間負担を改善する1つのストラテジーは、より新たな、より効率的な噴霧装置による医薬の送達を介する。肺の医薬における現在の最高水準の技術は、気道に対するより迅速かつ効率的なエアロゾル化医薬の送達である。これらの高効率噴霧システムの第一目標は、薬物送達時間を減少させて、患者の時間負担を最小限にすることである。これらの装置の例は、PARI eFLOW（商標）噴霧器およびAEROGEN PRONEB（商標）噴霧器などの、振動メッシュ噴霧器を含む（表1において示した操作パラメーター）。振動メッシュ噴霧器は、およそ半分の時間でジェット噴霧器と同等の吸入薬剤の用量を送達することができる。より効率的な振動する噴霧器から生じる時間節約は、患者が多大な治療の負担に曝される呼吸器の疾患にとって重要である。このような装置の別の例は、測定用量吸入器および乾燥粉末吸入器である。これらの装置は、噴霧器と比較して最大の送達可能用量および許容性に関して多少の限界を有する一方で、これらはさらに薬物送達時間の減少を介して患者にさらなる便宜を提供する。

【0005】

しかし、高効率噴霧器の使用による時間節約は、患者がたいていいくつかの吸入治療、経口治療、物理療法および運動の組み合わせを受けることが必要とされる囊胞性線維形成などの呼吸器の疾患に十分ではないかもしれない。CF患者が治療指針によって推奨される治療に1日あたり2~3時間を費やすことは、まれではない (Flume et al., Am J Respir Crit Care Med. 2007 Nov 15;176 (10) :957-69; Sawicki et al., J Cyst Fibros. 2009 Mar;8 (2) :91-6)。この広範な治療処方計画による治療負担は非常に大きいため、患者の起きている時間の間に別の吸入治療を追加することは、たいていその他の治療の置き換えまたはコンプライアンスの減少を引き起こす。この理由のために、既存の治療処方計画に別の吸入治療を追加することと比較して、患者が眠っている時間の間の吸入治療の投与は、起きている時間の間にこれらの患者が経験する治療負担に寄与しないので有益であり得るし、同様に、このような一晩のエアロゾル送達が、一晩治療および日々の治療の両方の有効性の改善と関連するコンプライアンスの改善を生じてもよい。

#### 【0006】

最も一般に使用される噴霧装置（ジェットおよび振動メッシュ噴霧器を含む）は、短期間（たとえば、1治療あたり5~20分）にわたって濃縮された「ボーラス」として、患者にエアロゾル化医薬を送達する。これらのボーラスは、たいてい短期間で必要な治療上の濃度より高く、肺の内腔および周囲組織において活性治療薬剤の迅速な増大を引き起こす。同様に、これらのボーラスは、このような薬剤への全身曝露を引き起こす。吸入されたエアロゾルのボーラス投与後のこれらのピークの局所的および全身濃度は、望ましくない安全性および許容性プロファイルを引き起こす可能性があり、それは標準的な治療への療法の採用を妨げ得る。たとえば、慢性的に吸入されたコルチコステロイドは、CFにおける肺機能減退の速度に対して疾患を緩和する影響を有することが示された (Ren et al., J Pediatr., 153 (6) :746-51 (2008), de Boeck et al., Eur Respir J., 37 (5) : 1091-5 (2011)) が、患者の線形成長の減少および全身曝露によるインシュリン/経口の低血糖使用的增加を伴う。したがって、吸入されたコルチコステロイドは、CF肺疾患の一般的な治療のために推奨されない (Flume et al., Am J Respir Crit Care Med. 2007 Nov 15;176 (10) :957-69)。

#### 【0007】

最も一般に使用される噴霧装置（ジェットおよび振動メッシュ噴霧器を含む）は、短期間にわたって濃縮された「ボーラス」として、患者にエアロゾル化医薬を送達する（たとえば1治療あたり5~20分）。しかし、多くの医薬品にとって、「ボーラス」エアロゾル送達は、最適でない。

#### 【0008】

本発明は、被験体の肺に活性薬剤を投与するための方法、組成物および器具を提供することによって、本技術における従来の欠点に対処することができる。

#### 【発明の概要】

#### 【0009】

本発明の第1の側面は、その必要のある被験体の少なくとも1つの肺/肺群を治療する方法であって：被験体の少なくとも1つの肺/肺群に活性薬剤を投与すること（たとえば、持続投与することまたは輸液投与することによって）を含む、方法である。

#### 【0010】

いくつかの態様において、投与することは、エアロゾル投与によって実施される。

#### 【0011】

いくつかの態様において、投与することは、吸入投与によって実施される。

#### 【0012】

いくつかの態様において、投与する工程は、経鼻カニューレ、フェースマスクまたは気道陽圧マスク（たとえば、持続的気道陽圧（CPAP）マスクまたは上下二層の気道陽圧（biPAP）マスク）によって実施される。

#### 【0013】

いくつかの態様において、投与することは、気道表面に対する活性薬剤の投与によって

実施される。

【0014】

いくつかの態様において、投与することは、被験体の少なくとも1つの肺からの粘液クリアランスを増強するのに有効である。

【0015】

本発明の1つの非限定的な例は、その必要のある被験体の肺からの粘液クリアランスを増強する方法であって、(i)前記肺の気道粘液分泌に含水するために十分であり、および(ii)実質的にその下の肺気道上皮細胞を脱水するために不十分である量で前記被験体の肺の気道表面に対してオスモライトを投与することを含み、前記投与する工程が、前記被験体の肺からの粘液クリアランスを増強するために十分な時間実施される、方法である。いくつかの態様において、投与する工程は、前記被験体に生理食塩水または高張性生理食塩水などの前記オスモライトを含むエアロゾルを投与することによって実施される。

【0016】

本発明のさらなる側面は、本明細書において記述した方法の実施における使用のための、薬学的に許容される担体(たとえば、液体担体、乾燥粉末担体)内の本明細書において記述した活性薬剤である。

【0017】

本発明のさらなる側面は、本明細書において記述した方法の実施における使用のためのエアロゾルジェネレータまたは噴霧器(たとえば、本明細書において記述した)である。

【0018】

前述は、本発明の例証であり、およびその限定として解釈されるべきでない。

【0019】

本発明は、ここに示した図面および以下に示した明細書においてより詳細に説明してある。本明細書において引用される全ての米国特許参照文献の開示は、あたかも完全に示されるようにこれらの全体が本明細書に参照により援用される。

【0020】

添付の図面は、それは本明細書中に組み込まれかつ本明細書の一部を構成しており、本発明の態様を図示し、および本説明と共に、本発明の原理を説明するのに役に立つ。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】図1は、本発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムまたは組み込まれた噴霧チャンバー(INC)に基づいた装置の斜視図である。

【図2A】図2A~2Dは、図1のエアロゾル送達システムの断面側面図である。例示的な寸法を図2B~2Dにおいて図示してある。

【図2B】図2A~2Dは、図1のエアロゾル送達システムの断面側面図である。例示的な寸法を図2B~2Dにおいて図示してある。

【図2C】図2A~2Dは、図1のエアロゾル送達システムの断面側面図である。例示的な寸法を図2B~2Dにおいて図示してある。

【図2D】図2A~2Dは、図1のエアロゾル送達システムの断面側面図である。例示的な寸法を図2B~2Dにおいて図示してある。

【図3】図3は、図1のエアロゾル送達システムの粒子選別チャンバーにおける嵌入バッフルの断面側面図である。

【図4】図4は、図3の嵌入バッフルの部分的な切取斜視図である。

【図5】図5は、図1のエアロゾル送達システムを収容するためのエアロゾル送達ユニットの斜視図である。

【図6】図6は、図5のエアロゾル送達ユニットの切取斜視図である。

【図7】図7~11は、発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムのためのエントレインメントチャンバーの断面側面図である。

【図8】図7~11は、本発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムのためのエントレインメントチャンバーの断面側面図である。

【図9】図7～11は、本発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムのためのエントレインメントチャンバーの断面側面図である。

【図10】図7～11は、本発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムのためのエントレインメントチャンバーの断面側面図である。

【図11】図7～11は、本発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムのためのエントレインメントチャンバーの断面側面図である。

【図12】図12～13は、本発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムのためのエントレインメントチャンバーの上面図である。

【図13】図12～13は、本発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムのためのエントレインメントチャンバーの上面図である。

【図14】図14は、本発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムのための粒子選別チャンバーの斜視側面図である。

【図15】図15～16は、本発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムのための粒子選別チャンバーの断面側面図である。

【図16】図15～16は、本発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムのための粒子選別チャンバーの断面側面図である。

【図17】図17～19は、本発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムのための粒子選別チャンバーの斜視側面図である。

【図18】図17～19は、本発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムのための粒子選別チャンバーの斜視側面図である。

【図19】図17～19は、本発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムのための粒子選別チャンバーの斜視側面図である。

【図20】図20は、本発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムのための粒子選別チャンバーの断面側面図である。

【図21】図21は、本発明のいくつかの態様に従ったエアロゾル送達システムのための粒子選別チャンバーの断面側面図である。

【図22】図22は、独立型Aerogen Aeroneb Labの振動メッシュ噴霧器について容積正規化した確率の関数としてのエアロゾル粒径のグラフである。

【図23】図23は、2.5mmのノズルまたはジェットを有する図1～4で示す装置10について正規化した確率の関数としてのエアロゾル粒径のグラフである。

【図24】図24は、3.5mmのノズルまたはジェットを有する図1～4で示すINCに基づいた装置について正規化した確率の関数としてのエアロゾル粒径のグラフである。

【図25】図25は、図1～4に示すような、粒子選別チャンバーとして従来の経鼻カニューレSalter HF1600を含むINCに基づいたシステムについての、1分および30分の期間にわたってのmg/分でのエアロゾル質量アウトプットが、2.5mmのノズルでは30分にわたって安定なアウトプットだが、3.5mmのノズルではそうではないことを示す棒グラフである。

【図26】図26は、図1～4に示すような、粒子選別チャンバーとして従来の経鼻カニューレSalter HF1600を含むいくつかの態様によるINCに基づいたシステムについての、1分および30分の期間にわたってのmg/分でのNaCl質量アウトプットが、2.5mmのノズルでは30分にわたる安定なアウトプットだが、3.5mmのノズルではそうではないことを示す棒グラフである。

【図27】図27は、エアロゾル発生後のt=0およびt=29分に1分間にわたって、2.5mmまたは3.5mmのノズルを有する図1～4に示した従来の経鼻カニューレSalter HF1600を含む、いくつかの態様に従ったINCに基づいたシステムについて、霧状の7%NaCl溶液および経鼻カニューレにおいてレインアウトした流体の質量の棒グラフである。

【図28】図28は、エアロゾル発生後のt=0およびt=29分での1分間にわたって、いくつかの態様にしたがった異なる寸法のINCに基づいたシステムについてのmg/分でのNaCl質量アウトプットの棒グラフであり、システムは図1～4に示した従来の経鼻カニューレSalter HF1600を含み、および図2Bに示した寸法を有する。

【図29】図29は、エアロゾル発生後のt=0およびt=29分での1分間にわたって、いくつか

の態様にしたがった異なる寸法のINCに基づいたシステムについてのmg/分でのエアロゾル質量アウトプットの棒グラフであり、システムは図1-4に示した従来の経鼻カニューレSalter HF1600を含み、および図2Dに示した寸法を有する。

【図30】図30は、8時間の時間にわたっての、いくつかの態様にしたがったINCに基づいたシステムについてのmg/分でのNaCl質量アウトプットの棒グラフであり、システムは2.5mmのノズルを有する図1-4に示した従来の経鼻カニューレSalter HF1600を含む。

【図31】図31は、Salter HF1600などの従来の経鼻カニューレである。

【図32】図32-34は、本発明のいくつかの態様にしたがった経鼻カニューレ配置である。

【図33】図32-34は、本発明のいくつかの態様にしたがった経鼻カニューレ配置である。

【図34】図32-34は、本発明のいくつかの態様にしたがった経鼻カニューレ配置である。

【図35】図35は、いくつかの態様にしたがった図32に図示したようなカスタム経鼻カニューレを持つ図1-4のINCに基づいたエアロゾル送達システムを使用して8時間にわたって送達された捕獲された乾燥NaClの棒グラフである。

【図36】図36A-36Eは、従来のカニューレSalter HF1600(図36A-C)をいくつかの態様にしたがってレインアウトの減少がある図32に示したカスタム経鼻カニューレと比較するカニューレにおけるレインアウトのデジタルイメージである(図36D、E)。

【図37】図37A-37Cは、1)従来の噴霧器(Aeroneb Pro #150(図37A)およびNeb #007(図37B))および2)図1-4に図示した噴霧器(Aeroneb Pro #150 + INCおよびNeb #007 + INC(図37A-37C))からのエアロゾルについての粒径の確率のグラフである。

【図38】図38は、コンプライアンスチャンバーから臍動ポンプへの直結接続からの、時間に対する流速アウトプットのグラフである。

【図39】図39は、コンプライアンスチャンバーから臍動ポンプへの直結接続からの、時間に対する流速のグラフである。

【図40】図40は、カニューレなしおよびコンプライアンスチャンバー(円シンボルを伴う2本のライン)3.5mmのノズル、並びにカニューレおよびコンプライアンスチャンバーなし(四角のシンボルおよび三角形シンボル)の3.5mmのノズルを使用して図1-4の送達システムからアウトプットされたエアロゾルの粒径のグラフである。

【図41】図41は、肺生成によるエアロゾルの予測される沈着速度を示す。表2に示した操作パラメーターは、Multiple-Path Particle Dosimetry(MPPD)モデルソフトウェア(version V2.1; Hamner Institute, Durham, NC)を使用してJet Nebulizer(Pari LC Star)およびVibrating Mesh Nebulizer(Pari eFlow)についてのエアロゾル沈着速度を見積るために使用した。振動メッシュ噴霧器は、ジェネレーション1-16の単位時間あたりジェット噴霧器より~2倍のエアロゾルを送達すると予測され、これは、HSの治療標的である肺の纖毛性気管支の領域に対応する。これらの予測されるデータは、男性における吸入された放射性トレーサをイメージングすることによって評価したインビボで観察される沈着に一致していることに留意されたい(Sood et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 167 (2): 158, 2003)。図41のAは、肺表面領域の四角のセンチメートルあたりの分あたりに沈着するエアロゾルの予測される容積(ナノリットル)を示す。図41Bは、図41Aと同じデータを示すが、肺表面領域の四角のセンチメートルあたりの分あたりに沈澱する塩化ナトリウムの予測される質量(数マイクログラム)として表してあり、7%の高張性生理食塩水のエアロゾル化と仮定する。同様に、その他の図は、エアロゾルの容積(ナノリットル)および塩化ナトリウムの質量(数マイクログラム)に関する両方のデータを示す。

【図42】図42は、HSの短期間対延長した送達のASL高さ(含水)に対する効果を示す。HBEは、沈着速度が減少したが、送達が延長した状態(たとえば、エアロゾル「輸液」)と比較して2つの市販の噴霧器(Pari eFlowおよびPari LC Star)について予測される沈着速度および時間にて7%の高張食塩水エアロゾルを送達することによって、NaClの同等の質

量に曝露した。図42Aは、3つの異なる噴霧療法速度/時間を評価するために使用した実験条件を示し、7.5分間の $14 \mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$  NaClは、Pari eFlowからの送達をシミュレートし、15分間の $7.5 \mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$  NaClは、Pari LC Starからの送達をシミュレートし、および60分間の $1.75 \mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$  HSは、ゆっくりした送達または「輸液」送達をシミュレートする。図42Bは、eFlow(短いダッシュ)およびLC Star(長いダッシュ)について予測される沈着がASL高さにおける迅速な上昇を生じさせ~ $45 \mu\text{m}$ にてプラトーに達し、およびエアロゾル送達の停止に応じて迅速にベースラインに戻ることを示す。ASL高さにおけるピークの増大は、「輸液」HS送達(実線)についてわずかに低いが、ASL高さの増加は、60分の時間の全体にわたって維持される。図42Cは、各装置の統合した効率と比較するためのASLデータについての曲線(AUC)下のベースライン修正領域を示す。したがって、気道表面含水における2倍を超える増大は、臨床実務において一般に使用される噴霧器からのNaClの予測される沈着速度に関して、NaClの同一の質量の沈着速度を減少させることによって、「輸液」送達について達成される。

【図43】図43は、細胞容積(細胞の含水)に対するHS送達速度の効果を示す。(A)  $200 \text{nI}/\text{分}/\text{cm}^2$ (または $14 \mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$ )の速度にて7%のHSに曝露されたHBEの共焦点イメージ。投薬の2分後に、ASL高さは最大限に増加する(赤で示した)。その一方で、細胞高さは実質的に減少される(緑で標識した細胞)。挿入図は、両方の時点にて単一の細胞の細胞高さ(容積)の減少の拡大図を示す。細胞含水の減少は、細胞の高張性ASLからの水の減少を反映する、すなわち細胞が脱水される。(B) 細胞高さにおける変化を、図42において測定したASLについて使用したNaCl沈着速度/噴霧療法速度について比較した。沈着した $1.75 \mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$ のNaClは、沈着した $7.5 \mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$ および $14 \mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$  NaClと比較して、細胞高さ/含水における最小の変化を生じる。

【図44】図44は、NaCl沈着速度(7%のHSを使用して)の関数として、ASL高さにおける予想対観察の変化を示す。ASL高さにおいて最大の観察された変化を、示したNaClの沈着速度について測定した。ASL高さにおいて観察された変化は、低沈着速度( $1.75 \mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$ 以下)にて予想される変化と比例する。水は、好みの浸透勾配にもかかわらず、粘膜下コンパートメントからASLに流れないので、より高い沈着速度では、ASL高さにおいて観察された変化は、予想される値よりも少ない。

【図45】図45は、HSの短期間対延長された送達の纖毛拍動に対する効果を示す。HBEは、15分間 $5.25 \mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$ のNaClまたは $10.5 \mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$  NaCl 7.5分のいずれかを沈着させることにより7%の高張性生理食塩水に曝露した。纖毛運動を微速度顕微鏡によって捕獲して、視野における纖毛の密度(%領域)として解析した。

【図46】図46は、培養したヒト気管支上皮細胞に対するHSの迅速送達に応答するIL-8の分泌のグラフを示す。

【図47】図47は、培養したヒト気管支上皮細胞におけるASL高さに対する同等のNaCl質量沈着の速度にて投与した7%および14% HSの影響のグラフを示す。

【図48】図48は、培養したヒト気管支上皮細胞における同等の沈着の速度にて投与した7%および14% HSに応答するIL-8分泌を示す。

【図49】図49は、培養されたヒト気管支上皮細胞におけるASL高さに対する8時間にわたって投与した7%のHSの持続効果のグラフを示す。

【図50】図50は、CF患者からの初代ヒト気管支上皮細胞の表面上に7%のHS投与の後のpH減少および緩衝液の使用を介したこのような減少の希薄化のグラフを示す。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0022】

エアロゾル薬物送達の速度を最大にし、および医薬品をエアロゾル化するための時間を減少させる現在の傾向とは逆に、本方法は、短いエアロゾル「ボーラス」送達としてよりはむしろ、緩慢なエアロゾル「輸液」として、または延長された期間にわたってより低い速度にて、エアロゾル化した治療薬を送達することに関する。本発明の方法は、短いボーラス送達より大きな利益を提供することができる。延長された期間にわたって低い速度でのエアロゾル化した治療薬の沈着は、相対的に長い時間(たとえば、3時間~8時間または

一晩)にわたるより低い流速の送達のためにデザインした噴霧システムで行うことができる。

#### 【0023】

本発明は、現在使用されるものより有意に緩慢な速度にて、および現在使用されるものより長い期間、エアロゾル化活性化合物を送達する方法に関する。このアプローチは、現在の「より速いことがよりよい」アプローチの逆である。しかし、本明細書において記述した実施例は、活性化合物のより遅いエアロゾル送達速度が3倍の利益を提供することを示すだろう。第1に、実施例は、延長された期間にわたるエアロゾル化医薬品の送達が、より短い期間での活性化合物の速い送達速度(たとえば、従来のジェットまたは振動メッシュ噴霧器による送達)より治療的に有益であることを示す。第2に、本明細書に提供された実施例は、「ボーラス」よりむしろエアロゾル「輸液」として治療薬を送達する方法が、望ましくない適切でない効果を最小限にし、または除去するだろうことを示すだろう。重要なことに、これらの適切でない効果(たとえば、線毛運動障害、気管支収縮、炎症誘発性薬剤分泌、高い全身薬物曝露)は、緩慢な送達/輸液器具によって除去することができる。第3に、本明細書に提供された実施例は、本発明の方法が、従来にはエアロゾル送達の既存の経路では使用可能でなかった製剤および強度での薬剤の治療的な使用を可能にすることを証明するだろう。最後に、延長された期間にわたる低流速でのエアロゾルの送達は、睡眠と両立する。したがって、エアロゾル「輸液」の送達は、一晩投与される場合には、エアロゾル療法のために必要である覚醒時間の量(たとえば、治療または時間負担)を減少させるだろう。

#### 【0024】

いくつかの態様にしたがって、本発明の方法は、その必要のある被験体の少なくとも1つの肺/肺群を治療することを含み、以下を含む：被験体の少なくとも1つの肺/肺群に活性薬剤を投与すること(たとえば、持続投与することまたは輸液投与することによって)。

#### 【0025】

本発明のさらなる方法は、その必要のある被験体の肺からの粘液クリアランスを増強する方法を含み、(i)前記肺の気道粘液分泌に含水するために十分であり、および(ii)実質的にその下の肺気道上皮細胞を脱水するために不十分である量および速度において前記被験体の前記肺の気道表面に対してオスモライトを投与することを含み、前記投与する工程は、前記被験体の肺からの粘液クリアランスを増強するために十分な時間実施される。

#### 【0026】

いくつかの態様において、その必要のある被験体の肺の表面の含水を増強する方法が提供され、本方法は、(i)前記表面に含水するために十分であり、および(ii)実質的にその下の肺気道上皮細胞を脱水するために不十分である量および速度において前記被験体の前記肺の気道表面に対してオスモライトを投与することを含み、前記投与する工程は、前記被験体の前記肺の前記表面の含水を増強するために十分な時間実施される。

#### 【0027】

##### 1. 定義。

本発明の方法によって治療される被験体は、ヒト被験者および獣医学的目的のための動物被験体(たとえば、イヌ、ネコ、サル、チンパンジー)を包含する。被験体は、雄型でも雌性でもよく、および任意の適した年齢、たとえば、新生児、乳児、少年少女、青年、成人または老人であってもよい。いくつかの態様において、被験体は、好ましくは哺乳動物である。

#### 【0028】

本明細書に使用される「オスモライト」活性化合物は、浸透活性の分子または化合物(すなわち、「オスモライト類」)をいう。「浸透活性」化合物は、公知であり(たとえば、R. Boucherらの複合噴霧器システム、米国特許出願20100074881(2010年3月25日に公開された)を参照されたい)、また、気道または肺の上皮表面に対して膜不浸透性(すなわ

ち、本質的に非吸収)であってもよい。

【0029】

本明細書に使用される「気道表面」および「肺表面」は、気管支および細気管支などの肺の気道表面、肺胞表面、並びに経鼻および洞の表面を包含する。

【0030】

本明細書に使用される「生理食塩水」は、水の中に塩化ナトリウムが含まれる、それからなる、または本質的にそれからなる溶液をいう。生理食塩水は、高張性、等張性または低張性であることができる。いくつかの態様において、生理食塩水は、重量の約0.1%～約40%、またはその中の任意の範囲、限定されないが重量の約0.1%～約10%、約0.5%～約15%、約1%～約20%、約5%～約25%、約10%～約40%、もしくは約15%～約35%などの量の塩化ナトリウムを含むことができる。ある態様において、塩化ナトリウムは、重量の約0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、またはその中の任意の範囲の量で溶液に包含される。

【0031】

本明細書に使用される「高張性生理食塩水」は、水の中に0.9重量%を超える塩化ナトリウムが含まれる、それからなる、または本質的にそれからなる溶液をいう。一般に、塩化ナトリウムは、重量の約0.9%～約40%、またはその中の任意の範囲、限定されないが重量の約1%～約15%、約5%～約20%、約5%～約25%、約10%～約40%、もしくは約15%～約35%などの量の溶液に包含される。ある態様において、塩化ナトリウムは、重量の約0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、またはその中の任意の範囲の量で溶液に包含される。

【0032】

本明細書に使用される「低張性生理食塩水」は、水の中に0.9重量%未満の塩化ナトリウムが含まれる、それからなる、または本質的にそれからなる溶液をいう。いくつかの態様において、塩化ナトリウムは、重量の約0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、またはその中の任意の範囲の量で溶液に包含される。

【0033】

本明細書に使用される「等張性生理食塩水」は、水の中に0.9重量%の塩化ナトリウムが含まれる、それからなる、または本質的にそれからなる溶液をいう。

【0034】

いくつかの態様にしたがって、生理食塩水(たとえば、高張性生理食塩水)は、賦形剤を含むことができる。賦形剤は、薬学的に許容される賦形剤ができることがある。本明細書に使用される「薬学的に許容される」は、化合物または組成物が、疾患の重症度および治療の必要性に照らして過度に有害な副作用を伴わずに、本明細書に記載の治療を達成するために、被験体への投与に適することを意味する。例示的な賦形剤は、緩衝液および/または緩衝剤(たとえば、アニオン、カチオン、有機化合物、塩、その他)を包含するが、限定されない。例示的な緩衝液は、炭酸/カルボナート/ビカルボナートに基づいた緩衝液、フタル酸水素二ナトリウム/オルトリン酸二水素ナトリウムに基づいた緩衝液、トリス(ヒドロキシルメチル)アミノメタン/塩酸に基づいた緩衝液、バルビタールナトリウム/塩酸に基づいた緩衝液、およびそれらの任意の組み合わせを包含するが、限定されない。例示的な緩衝剤は、炭酸、カルボナート、ビカルボナート、フタル酸水素二ナトリウム、オルトリン酸二水素ナトリウム、トリス(ヒドロキシルメチル)アミノメタン、塩酸、バルビタールナトリウム、溶解CO<sub>2</sub>(たとえば、6.6より高いpHにて調製されたCO<sub>2</sub>)、およびそれらの任意の組み合わせを包含するが、限定されない。ある態様において、生理食塩水は、ビカルボナートアニオン(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)などのビカルボナート緩衝液賦形剤を含む。いくつかの態様において、高張性生理食塩水は、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸および/または6.5より高いpHにて調製された溶解CO<sub>2</sub>を含む。さらなる成分は、さ

らに以下で述べるように、治療される特定の条件に応じて所望の通り包含されることができる。

#### 【0035】

気道上皮細胞に関して本明細書に使用される「実質的に脱水する」は、以下を生じるために十分な細胞の脱水をいう：(a) 細胞容積の少なくとも5、10、15または20パーセントの喪失；(b) 少なくとも20または40パーセントの、それらの細胞から突き出ている線毛の拍動の阻害；(c) これらを覆っている気道表面の液体/粘液層に水を供与し、およびこれにより含水する、脱水された細胞の能力における減少；および／または(d) IL-8分泌の増加などの炎症誘発性状態を生じる。

#### 【0036】

本明細書に使用される「含水する」、「含水」およびそれらの文法的な变形体は、肺の気道表面に対して水をもたらすこと、置くこと、引き込む(draw)ことおよび／または同様のことをいう。ある態様において、含水は、本発明の方法によって増強される。含水は、以下によって増強することができる：(a) 少なくとも約1%、5%、10%、15%、20%もしくはより多くの気道上皮細胞の細胞容積における増加、(b) 少なくとも約1%、5%、10%、15%、20%もしくはより多くによる気道上皮細胞から突き出している線毛の拍動における増加、並びに／または(c) これらを被っている気道表面の液体/粘液層に水を供与し、およびこれにより含水するために、気道上皮細胞の能力を増加させること。

#### 【0037】

##### 2. 活性薬剤

本発明の態様は、(i) 粘液クリアランスを増強または促進する；(ii) 抗菌活性を有する；(iii) 抗炎症活性を有する；(iv) または気管支拡張活性を有する薬剤を包含する、肺に対するエアロゾルとして送達することができる多様な医薬を想定する。噴霧器を介したボーラス投与後の高い局所的または全身的濃度のため望ましくない安全性または許容性の特性をもつ薬剤については、経鼻カニューレを介する患者に対する8~24時間または一晩の経過にわたる吸入による投与は、このような薬剤について治療指数を改善し得る。

#### 【0038】

##### 粘液クリアランスを促進する例示的な薬剤：

適切な粘液クリアランス(MC)は、正常な気道健康の維持における重要な要素であり、粘液血流学、気道含水および線毛の拍動の周波数(CBF)に依存的である。異常な粘液クリアランスは、環境の、または遺伝的な原因による慢性気管支炎を有する患者の表現型の重要な一因である。正常な粘液クリアランスは、以下を必要とする：1) 気道表面の適切な含水および2) 粘液と細胞表面との間の強力な粘着性の相互作用の非存在。含水は、周囲線毛および粘液層におけるムチンの濃度によって、形式的に定義される。イオン輸送特性は塩および水(すなわち溶媒)の量を調節し、また杯細胞および腺は気道表面上のムチンの濃度を制御する。たばこ煙曝露と関連する慢性気管支炎(すなわち、COPD)を有する囊胞性線維形成(CF)患者および被験体の両方は、杯細胞および腺の過形成に伴う気道含水の減少およびムチン過分泌の結果として、固体%によって定量化される粘液濃度における増大を示す。疾患重症度の関数として、および急性悪化において、両方とも、上皮細胞に固着する粘着性の粘液を產生するムチン/粘液濃度を高くし、炎症性反応および気道壁傷害を開始し、並びに病原微生物のための成長培地として役に立つ(Boucher, R.C. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. European Respiratory Journal, 2004. 23 (1) :146-158 and Matsui, H., Grubb, B.R., Tarran, R., Rander, S.H., Gatzzy, J.T., Davis, C.W., and Boucher, R.C. 1998. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. Cell 95: 1005-1015 and Matsui, H., Wagner, V.E., Hill, D.B., Schwab, U.E., Rogers, T.D., Button, B., Taylor, R.M., 2nd, Superfine, R., Rubinstein, M., Iglesias, B.H., et al. 2006. A physical linkage between cystic fibrosis airway surface dehydration and Pseudomonas aeruginosa biofilms

. Proc Natl Acad Sci U S A 103 : 18131-18136 )。

【 0 0 3 9 】

A. オスモライト。

CF気道表面への含水を回復する単純な手段は、高張性オスモライト溶液（最も頻繁には7%の高張性生理食塩水（HS））を吸入することであり、それは気道表面上に水を引き込む。気道表面の潤滑性の周囲線毛層（PCL）の再含水は、粘液クリアランス（MC）およびしたがって、吸入された感染性因子の除去を促進する。

【 0 0 4 0 】

吸入されたHSは、全国的にCF患者の～60%によってそのまま使用される独特の治療薬であるが、肺疾患に対して常用するためにFDA承認されていない。したがって、HSは、最も効果的であり、かつ十分に許容される用量および投与頻度を同定するための厳密な臨床的試験を受けていない。その代わりに、HS療法は、患者および医師による実務において最適化されてきた。最も一般的には、HSは、治療あたり7%高張性生理食塩水4mLの2回の15分の吸入治療として投与される。患者によって使用されるHSの張性（7%のNaCl）は、一般に許容される（すなわち最小の刺激または気管支収縮）最大濃度として同定されてきた。治療は、ジェット噴霧器（すなわちPARI LC-STAR（商標）またはPLUS（商標）噴霧器）によって一般に投与され、それは患者によってその他の霧状にされた医薬について使用され、およびしたがって、利用可能であり、かつよく知られている。HSでの毎日2回の治療は、その他の療法に費やされる既存の1日2～3時間に上乗せされる、2回のHS治療のための時間負担（噴霧器洗浄/滅菌に加えて、治療あたり15分）が相当であることがあたりまえである。

【 表 1 】

表 1：高張性生理食塩水を投与する研究の比較

	Donaldson et al. <sup>a</sup>	Elkins et al. <sup>b</sup>
生理食塩水濃度	7%	7%
使用した装置	Pari LC Star	Pari LC Plus
噴霧器にロードした容積	5 ml	4 ml
沈着画分	18% <sup>c</sup>	19.75% <sup>d</sup>
エアロゾル粒径（MMAD）	1.2 - 3.8 $\mu$ m <sup>e</sup>	2 - 4.1 $\mu$ m <sup>e</sup>
1日あたりの投与	4	2
1日あたり肺に沈着される最大容積 <sup>f</sup>	3.6 ml	1.58 ml
1日あたり肺に沈着されるNaClの最大質量 <sup>g</sup>	252 mg	110.6 mg
14または28日に改善された FEV <sub>1</sub>	147 ml	~68 ml <sup>h</sup>

a. Donaldson et al., N Engl J Med. 2006 Jan 19;354 (3) :241-50.

b. Elkins et al., N Engl J Med, 354 (3) :229-40 (2006) .

c. 沈着画分は、Kellerman et al., Pulm Pharmacol Ther. 2008 Aug;21 (4) :600-7 の公開された研究から得た。

d. 沈着画分は、Byrne et al., Arch Dis Child. 2003 Aug;88 (8) :715-8 の公開された研究から得た。

e. Pari LC Star および Plus によって作られるエアロゾル粒径は、文献において多様に報告され、および報告された範囲として引用される。

f. 送達される推定容積は、噴霧器が噴霧療法の終わりに残っている液体を有するであろうため、過剰評価である。

g. 送達される NaCl の推定質量はまた、いくらかの液体が噴霧器に残るであろうため、過剰評価である。

h. 示した値は、48週の送達の後の FEV<sub>1</sub> である。それは提供されたのみであるが、FEV<sub>1</sub> グラフから、およびテキストに述べられた値であり、その値は 2 週から研究の終わりまでほとんど変化しなかった。

**【 0 0 4 1 】**

最近、2つの研究が、(1)肺機能、MCCおよび生活の質に対する毎日4回の吸入された高張食塩水(HS)における短期間(2週間)の有益な効果(Donaldson et al., N Engl J Med. 2006 Jan 19;354 (3):241-50)および(2)肺機能および肺悪化における減少に対する毎日2回の吸入されたHSの延長された期間(1年間)の利益(Elkins et al., N Engl J Med, 354 (3):229-40 (2006))を記述した。Elkinsに対するDonaldsonの比較は、「より多くの塩」を送達するほど、肺機能における利益がより大きいことを示唆する。表1に示したように、Donaldson研究における被験体は、B.I.D.投与(1.58mlの7%HSの肺沈着が予測される)によりElkins研究において達成された(FEV1における~68mlの改善)より~2倍高い、毎日4回の投与(3.6mlの7%HSの肺沈着が予測される)による肺機能における平均改善(FEV1における147mlの改善)を示した。しかし、Donaldson処方計画における毎日4回の投与は、現在の治療負担環境において可能でない。したがって、HSの治療上の利益が最大にならなかったと考える理由がある。たとえば、Elkins研究は、偽薬に対しHSにおいて被験体の肺悪化における有意な減少を観察した一方で、HSにおける患者の59%はなおも悪化を経験し、有害事象予防における改善もまた必要であることを示唆した。

**【 0 0 4 2 】**

12%までのHSの投与は、以前に評価されている(Robinson et al., Thorax. 1997 Oct;52 (10):900-3)。しかし、7%より高い濃度のHSは、エアロゾル送達の確立した方法では十分に許容されていない。現在使用されているPari LC Starなどの従来のジェット噴霧器による7%HSエアロゾルの経口送達は、様々な程度の気道閉塞および反応性の気道疾患有する全てのCF患者によって許容されるというわけではない。HS療法の許容性の欠如は、口咽頭表面のHSへの高曝露を導く噴霧器マウスピースからのNaCl質量の高速放出に関連し得る。同様に、肺における高速のNaCl質量沈着は、胸部緊張、咳および肺機能における急性低下などの有害事象を引き起こす(Elkins et al.)。COPDにおいて、NaClの高速送達は、ヒスタミン遊離を開始し、これが気道痙攣に寄与する(Taube et al., Am J Respir Crit Care Med. 2001 Nov 15;164 (10 Pt 1): 1810-5)。細胞レベルにおいて、気道上皮に対するNaCl質量の高速投与は、気道上皮細胞を実質的に脱水して細胞収縮、線毛拍動頻度の阻害および肺炎症を引き起こす炎症性刺激の解放を引き起こす(Zhou et al., Journal of Cystic Fibrosis Vol, 10Supplement 1, Page S18)。KellermanらによるPari LC Starのための測定された噴霧器効率に基づいて、このジェット噴霧器によって投与される7%HS投与について噴霧器からのNaCl質量の放出速度および肺におけるNaCl質量の沈着速度が決定した(表2)。

**【 0 0 4 3 】**

Pari eFlowなどの高効率振動メッシュ噴霧器の有効性の増加とともに、元来はジェット噴霧器を介して投与されたCF肺疾患のための吸入治療は、現在これらのより速い噴霧器によって投与される。Pari eFlowについて公開された効率(Coates et al., J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2011 Jun;24 (3): 157-63)に基づくと、時間単位あたりのNaCl質量の放出および肺沈着の速度は、ジェット噴霧器より高効率振動メッシュ噴霧器の方が、さらに高い(表2)。

## 【表2】

表2：Elkinsら、Donaldsonらおよび本発明の方法の比較：使用した従来のジェット噴霧器、振動メッシュ噴霧器およびParion装置についてのNaClの肺沈着質量の速度

参照文献	Elkins et al., Kellerman et al.	Elkins et al., Coates et al.	本発明の方法	本発明の方法
生理食塩水濃度	7%	7%	7%	30%
使用した装置	Pari LC Plus	Pari eFlow	Parion CSD-1 装置	Parion CSD-1 装置
充填容積	4 ml	2.5 ml	29 ml <sup>a</sup>	6.7 ml <sup>a</sup>
噴霧時間	15分	4.8分	8時間	8時間
噴霧器からのNaCl質量の放出速度	11 mg/分 <sup>b</sup>	36 mg/分	4.2 mg/分	4.2 mg/分
肺沈着の画分効率	0.18	0.38	たとえば、0.05	たとえば、0.05
沈着した肺用量	~50 mg	~67 mg	~100 mg	~100 mg
肺におけるNaCl質量の沈着速度	3.4 mg/分	14 mg/分	0.21 mg/分	0.21 mg/分
投与頻度	BID	BID	QD	QD
1日あたりの肺の用量	~100 mg	~130 mg	~100 mg	~100 mg

<sup>a</sup>経鼻カニューレから放出される容積

<sup>b</sup>1.7mlの残留容積に基づいた速度

## 【0044】

加えて、本発明の方法を使用することは、患者の肺へ低い速度にてNaClの実質的により大きな質量の投与を可能にし、望ましい場合、従来のジェットまたは振動メッシュ噴霧器の場合より低く肺におけるNaCl質量の沈着速度を保持する一方で6~8時間にわたる。CF患者の肺において沈着した~250mgのNaCl質量/日(Donaldson et al.)が、CF患者の肺において沈着した~100mgのNaCl質量/日(Elkins et al.)よりも優れた効力を生じたという観察に基づいて、これは、有益である(表3)。

## 【表3】

表3：Elkins らおよび本発明の方法の比較：NaCl 質量の沈着の低速度を維持する一方で増加した肺に沈着した NaCl 質量；

参照文献	Elkins et al., Kellerman et al.	Donaldson et al.	本発明の方法	本発明の方法
生理食塩水濃度	7%	7%	7%	30%
使用した装置	Pari LC Plus	Pari LC Star	Parion 装置	Parion CSD-1 装置
充填容積	4 ml	5 ml	72 ml <sup>a</sup>	17 ml <sup>a</sup>
噴霧時間	15 分	~18 分	8 時間	8 時間
噴霧器からの NaCl 質量の放出速度	11 mg/分 <sup>b</sup>	~11 mg/分	11 mg/分	11 mg/分
肺沈着の画分効率	0.20	0.18	たとえば、0.05	たとえば、0.05
沈着した肺用量	~50 mg	~70 mg	~250 mg	~250 mg
肺における NaCl 質量の沈着速度	3.4 mg/分	~3.4 mg/分	0.53 mg/分	0.53 mg/分
投与頻度	BID	QID	QD	QD
1 日あたりの肺の用量	~100 mg	~250 mg	~250 mg	~250 mg

<sup>a</sup> 経鼻カニューレから放出される容積

<sup>b</sup> 1.7ml の残留容積に基づいた速度

## 【0045】

最後に、被験体に経鼻カニューレを通してエアロゾルを投与する一方、エアロゾルの一定の量が経鼻の通過において沈着する。本発明の方法により可能にされる低い速度でのHSの高濃度の投与は、これらが患者の経鼻の通過において沈着するエアロゾルの容積を減少させるので、有益である。

## 【0046】

本発明の方法によって達成される肺における時間単位あたりのNaCl質量の沈着のための低速度は、6~8時間にわたって肺において沈着することができるNaClのより多い質量と組み合わせて、HSの改善された安全性、許容性および効力を導く。さらにまた、噴霧器からのNaCl質量放出の低速度および肺におけるNaCl質量沈着の低速度のため、7%を超えるHSは、本発明の方法によって以前には従来の噴霧器によって達成することができない良好な安全性、許容性および効力プロファイルで投与することができる。

## 【0047】

気道表面上へのNaClの沈着速度は、エアロゾル液滴および液滴密度におけるNaClの濃度の結果を反映する。両方の変数は、NaCl沈着の所望の「低」速度を達成するために操作することができる。たとえば、延長された期間にわたるHS沈着のより遅い速度を達成する1つの方法は、比較的遅い速度にて装置から放出し、その結果として同等に限定された速度にて気道において沈着する、14%HSまたは21%HSなどの7%を超えるHSを使用することによる。7~10%HS製剤より高いHS製剤の濃度の送達は、患者によって経験される多くの有害事象のため、たとえばPari LC StarまたはeFlowを介する、吸入されるHS送達の従来の方法を介して可能でない。

## 【0048】

実用的な用語において、測定されたCSD-1装置からのエアロゾルアウトプットおよび測定された肺沈着の効率に応じて、HS薬物製品の濃度は、気道表面に対するNaCl質量沈着の所望の速度を生じるように調整することができる。Parion CSD-1装置のエアロゾルアウト

プット特徴およびおそらくインビボ沈着画分を考慮すると、7、14および21%HSを噴霧して0.1～4mg/分の沈着速度を達成することが望ましいであろう。なお、被験体へのエアロゾル提示の低速度を考慮すると、0.5mg/分の沈着速度は、Pari LC噴霧器における7%HSの噴霧の間に達成される、すなわち～3.3mg/分よりもまだはるかに少なく、かつPari LC Star(～0.4 mg/分)によって送達される正常な生理食塩水のものを模倣する。

## 【0049】

当業者は、気道表面に対する活性な薬学的成分の最終的な沈着速度が、以下の産物であることを理解するだろう：1) 所定の患者集団における所定の装置について測定された沈着効率（沈着した用量/装置から放出した用量）；2) 薬物製品の活性な薬学的成分の濃度（たとえば、7%HSにおける70mg/ml NaCl）、および3) 装置からのエアロゾルの放出速度（装置から放出されるml/分）。装置沈着効率は、ヒト被験者の肺において沈着する放射標識されたエアロゾルのイメージングを介して測定することができる（Hyder et al., J Aersol Med 1985; 17:811-825）。エアロゾル送達装置からのエアロゾルのアウトプットは、フィルターに対するエアロゾルの直接的な捕捉を介して測定することができる。多様な医薬品製剤科学および解析方法を、薬物製品を製剤化し、およびAPIの濃度を検証するために使用することができる。

## 【0050】

当業者は、気道表面上のオスモライトの沈着によって提供される浸透性原動力が、任意の所定のオスモライトについての分子あたりのオスモル(O/M)の分子量(MW)および数に依存的であることを理解するだろう。したがって、NaClについて本明細書において提供される、肺における時間単位あたりの質量の沈着についての低速度は、その他の浸透性薬剤に対して容易に置き換えることができる。たとえば、以下で算出されるように、気道表面上の1分あたり沈着する6.25mgマンニトールは、1分あたり沈着する1mg NaClとほぼ同じ浸透性原動力をもたらすだろう：

## 【数1】

$$MW_{\text{マンニトール}} * O/M_{\text{マンニトール}}$$


---

$$MW_{\text{NaCl}} * O/M_{\text{NaCl}}$$

## 【0051】

本発明の活性化合物は、イオン性オスモライト（すなわち、塩）でもよく、または非イオン性オスモライト（すなわち、糖、糖アルコールおよび有機オスモライト）でもよい。天然においてラセミである活性化合物の両方のラセミ形態は、本発明において有用である活性化合物の群に包含されることが明確に意図される。浸透性活性化合物の全てのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、多形体および偽多形体並びにラセミ混合物が本発明によって包含されることに留意すべきである。

## 【0052】

イオン性オスモライトである本発明において有用な活性オスモライトは、薬学的に許容されるアニオンおよび薬学的に許容されるカチオンの任意の塩を包含する。好ましくは、アニオンおよびカチオンのいずれか（または両方）は、これらが投与される気道表面との関係において、非吸収性である（すなわち、浸透圧的に活性であり、および迅速能動輸送に依存しない）。このような化合物は、限定されないがFDAに承認された商業的に販売される塩に含有されるアニオンおよびカチオンを包含し、たとえば参照により本明細書に援用されるRemington: The Science and Practice of Pharmacy, Vol. II, pg. 1457 (19. sup. th Ed. 1995) を参照されたい、そしてこれらの従来の組み合わせを包含する任意の組み合わせにおいて使用することができる。

## 【0053】

本発明を実施するために使用することができる薬学的に許容される浸透活性アニオンは

、アセテート、ベンゼンスルホナート、ベンゾアート、ビカルボナート、ビタータラート、ブロミド、カルシウムエデタート、カンシラート(カンファースルホナート)、カルボナート、塩化物、シトラート、ジヒドロクロリド、エデタート、エジシラート(1,2-エタンエジスルホナート)、エストラート(ラウリルサルフェート)、エシラート(1,2-エタンエジスルホナート)、スマート、グルセプタート、グルコナート、グルタマート、グリコールリルアルサニラート(*p*-グリコールアミドフェニルアルソナート)、ヘキシリゾルシナート、ヒドラバミン(*N,N'*-ジ(デヒドロアビエチル)エチレンジアミン)、ヒドロブロミド、ハイドロクロライド、ヒドロキシナフトアート、ヨージド、イセチオナート、ラクタート、ラクトビオナート、マラート、マレアート、マンデラート、メシラート、メチルブロミド、メチルニトラート、メチルサルフェート、ムカート(mucate)、ナプシラート、ニトラート、ニトライト(nitrte)、パモアート(エンボナート(embonate))、パントテナート、ホスフェートまたはジホスフェート、ポリガラクツロナート、サリチラート、ステアラート、塩基性酢酸塩、スクシナート、サルフェート、タンナート、タータラート、テオクラート(8-クロロテオフィリナート)、トリエチルヨージド、ビカルボナート、その他を包含するが、限定されない。特に好ましいアニオンは、塩化物サルフェート、ニトラート、グルコナート、ヨージド、ビカルボナート、ブロミドおよびホスフェートを包含する。

#### 【0054】

本発明を実施するために使用することができる薬学的に許容されるカチオンは、ベンザチン(*N,N'*-ジベンジルエチレンジアミン)、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(*N*-メチルD-グルカミン)、プロカイン、D-リジン、L-リジン、D-アルギニン、L-アルギニン、トリエチルアンモニウム、*N*-メチルD-グリセロールおよび同様のものなどの有機カチオンを包含するが、限定されない。特に好ましい有機カチオンは、3-炭素、4-炭素、5-炭素および6-炭素有機カチオンである。本発明の実施において有用な金属性カチオンは、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛、鉄、アンモニウムおよび同様のものを包含するが、限定されない。特に好ましいカチオンは、ナトリウム、カリウム、コリン、リチウム、メグルミン、D-リジン、アンモニウム、マグネシウムおよびカルシウムを包含する。

#### 【0055】

本発明を実施するために本明細書において記述したナトリウムチャネル遮断薬とともに使用してもよい浸透活性塩の具体例は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化コリン、コリンヨージド、塩化リチウム、塩化メグルミン、塩化L-リジン、塩化D-リジン、塩化アンモニウム、硫酸カリウム、硝酸カリウム、グルコン酸カリウム、ヨウ化カリウム、塩化第二鉄、塩化第一鉄、臭化カリウム、その他を包含するが、限定されない。単一の塩または異なる浸透活性塩の組み合わせのいずれも、本発明を実施するために使用してもよい。異なる塩の組み合わせは好ましい。異なる塩が使用されるとき、アニオンまたはカチオンの1つは、異なる塩の中で同じであってもよい。

#### 【0056】

本発明の浸透活性化合物はまた、糖、糖アルコールおよび有機オスモライトなどの非イオン性オスモライトを包含する。本発明の実施において有用な糖および糖-アルコールは、3-炭素糖(たとえば、グリセロール、ジヒドロキシアセトン)；4-炭素糖(たとえば、エリスロース、トレオースおよびエリトルロースのDおよびL型)；5-炭素糖(たとえば、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、ブシコース、フルクトース、ソルボースおよびタガトースのDおよびL型)；および6-炭素糖(たとえば、アルトース、アロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトースおよびタロースのDおよびL型、並びにアロ-ヘプツロース、アロ-ヘプロース、グルコ-ヘプツロース、マンノ-ヘプツロース、グロ(gulo)-ヘプツロース、イド(ido)-ヘプツロース、ガラクト-ヘプツロース、タロ-ヘプツロースのDおよびL型)を包含するが、限定されない。本発明の実施において有用なさらなる糖は、ラフィノース、ラフィノース系列オリゴ糖およびスタキオースを包含する。本発明において有用な各糖/糖アルコールの還元型のDおよびL型の両

方もまた、本発明の範囲内の活性化合物であり、たとえば、グルコースであり、還元されたときソルビトールになる；本発明の範囲内で、ソルビトールおよび糖/糖アルコール（たとえば、マンニトール、ズルシトール、アラビトール）のその他の還元型は、したがって本発明の活性化合物である。

#### 【0057】

本発明の浸透活性化合物は、加えて、「有機オスモライト」と称する非イオン性オスモライトのファミリーを包含する。用語「有機オスモライト」は、一般的に、腎臓における細胞内オスモル濃度を制御するために使用される分子をいうために使用される。たとえば、それぞれ参照により本明細書に援用されるJ. S. Handler et al., Comp. Biochem. Physiol., 117, 301-306 (1997) ; M. Burg, Am. J. Physiol., 268, F983-F996 (1995) を参照されたい。本発明者は本発明の任意の特定の理論に拘束されることを望んでいないが、気道/肺の表面上の細胞外容積を制御することにおいて、これらの有機オスモライトが有用であるように見える。本発明における活性化合物として有用な有機オスモライトは、化合物の3つの主要なクラスを包含するが、限定されない：ポリオール（多価アルコール）、メチルアミンおよびアミノ酸。本発明の実施において有用であると考慮されるポリオール有機オスモライトは、イノシトール、ミオ-イノシトールおよびソルビトールを包含するが、限定されない。本発明の実施において有用なメチルアミン有機オスモライトは、コリン、ベタイン、カルニチン（L-、D-およびDL型）、ホスホリルコリン、リゾ-ホスホリルコリン、グリセロホスホリルコリン、クレアチンおよびクレアチンホスフェートを包含するが、限定されない。本発明のアミノ酸有機オスモライトは、グリシン、アラニン、グルタミン、グルタマート、アスパルテート、プロリンおよびタウリンのD型およびL型を包含するが、限定されない。本発明の実施において有用なさらなるオスモライトは、チフロースおよびサルコシンを包含する。哺乳動物の有機オスモライトが好ましく、ヒト有機オスモライトが最も好ましい。しかし、一定の有機オスモライトは、細菌、酵母および海洋動物由来のものであり、およびこれらの化合物はまた、本発明の範囲内の有用な活性化合物である。

#### 【0058】

一定の環境下で、オスモライト前駆体を被験体に投与してもよい；したがって、これらの化合物もまた、本発明の実施において有用である。本明細書に使用される用語「オスモライト前駆体」は、異化作用または同化作用のいずれかの代謝工程によってオスモライトに変換される化合物をいう。本発明のオスモライト前駆体は、グルコース、グルコース重合体、グリセロール、コリン、ホスファチジルコリン、リゾ-ホスファチジルコリンおよび無機のホスフェートを包含し、それらはポリオールおよびメチルアミンの前駆体であるが、限定されない。本発明の範囲内のアミノ酸オスモライトの前駆体は、加水分解されてオスモライトアミノ酸を産するタンパク質、ペプチドおよびポリアミノ酸、並びにアミノ基転移などの代謝工程によってオスモライトアミノ酸に変換することができる代謝性前駆体を包含する。たとえば、アミノ酸グルタミンの前駆体はポリ-L-グルタミンであり、およびグルタマートの前駆体はポリ-L-グルタミン酸である。

#### 【0059】

CFTR機能不全と関連する疾患のための気道表面pHにおける減少を予防するための賦形剤として使用される緩衝システム

7%および7%より高い高張性生理食塩水の製剤について、ビカルボナートアニオンを含有する製剤は、特にCFまたはCOPDなどのCFTR機能不全を伴う呼吸器障害のために、特に有用であり得る。 $\text{HCO}_3^-$  包含のための2つの理由がある。第1に、最近の所見は、cAMPおよびATPで活性化される単一のCFTRチャンネルについて $\text{HCO}_3^-$ 透過性/ $\text{Cl}^-$ 透過性の相対比が0.1~0.2であるが、汗腺管におけるその比は、刺激の条件に依存して、実質的に0からほぼ1.0の範囲であることができることを示す。すなわち、cAMP + cGMP + -ケトグルタレートを組み合わせることにより、 $\text{Cl}^-$ 透過性のものとほぼ同等のCFTR  $\text{HCO}_3^-$ 透過性を得ることができる(Quinton et al. Physiology, Vol. 22, No. 3, 212-225, June 2007)。したがって、CF気道は、補充療法の必要において、 $\text{HCO}_3^-$ が枯渇されても、または酸性であっても

よい。CFTR不存在に依存的なビカルボナート分泌はまた、CF気道容量の悪化を引き起こし、気道表面液体層の酸性化と関連する気道状態に応答し得る (Coakley et al., Proc Natl Acad Sci USA, 100 (26) :16083-8 (2003) )。

#### 【0060】

気道における高浸透圧性薬剤沈着後の気道表面pHにおける減少を予防するための賦形剤として使用される緩衝システム

気道表面上の7%HSなどの高浸透圧性薬剤の投与は、気道表面液体層(ASL、図50)のpHにおける一過性の減少を生じさせ得る。pHにおけるこの一過性の減少は、気道にさらなる刺激を生じさせ得る。したがって、高浸透圧性薬剤を緩衝賦形剤と共に製剤化することは、有益であり得る。

#### 【0061】

気道表面上にエアロゾルとして沈着する高浸透圧性薬剤は、気道上皮からの水の流出を生じさせることができる。流出した水は、大気のCO<sub>2</sub>ガスとともに迅速に平衡化することができ [CO<sub>2</sub>(g) CO<sub>2</sub>(l)]、これが迅速に炭酸を形成することができる [CO<sub>2</sub>(l) + H<sub>2</sub>O(l) H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(l)]。その後、炭酸は、ASLのpHを低下させることができる [H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(l) HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> + H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>]。ASLのpHを維持するために、ビカルボナートアニオンは、CFTRを介して気道上皮細胞から分泌され得る。

#### 【0062】

十分に高速度にて高浸透圧性薬剤が気道表面上に沈着するとき、それは気道表面上へと水の迅速流出を生じさせることができ、ASLにおけるCO<sub>2</sub>の迅速平衡、およびその後のASL酸性化は、気道上皮からの緩衝イオン分泌の速度を超えることができる。それ故、pHにおける一過性の低下が生じ得る。この現象は、CFまたはCOPD患者など、CFTR機能の減少を伴うヒト被験者において悪化し得る。

#### 【0063】

十分な緩衝能力の緩衝賦形剤を伴う高浸透圧性薬剤の製剤は、同定することができ、その結果、ASLの酸性化は減弱されるか、または完全に予防される。例示的な緩衝システムは、炭酸/カルボナート/ビカルボナートに基づいた緩衝液；フタル酸水素二ナトリウム/あるいはリン酸二水素ナトリウムに基づいた緩衝液；トリス(ヒドロキシルメチル)アミノメタン/塩酸に基づいた緩衝液；バルビタールナトリウム/塩酸に基づいた緩衝液；およびそれらの任意の組み合わせを含むことができるが、限定されない。

#### 【0064】

この証拠のため、本発明の方法によって投与される7%または7%を超える高張性生理食塩水の製剤におけるビカルボナートアニオンの包含は、特に有用だろう。ビカルボナートアニオンの1~200mMまでの濃度を含有する製剤は、7%または7%を超えるHS溶液のために特に利益がある。

#### 【0065】

化学的修飾オスモライトまたはオスモライト前駆体もまた、本発明の範囲内であることが意図される。このような化学的修飾は、オスモライトまたはオスモライト前駆体の効果を変化させる、または増強する(たとえば、オスモライト分子の分解を阻害する)さらなる化学的基をオスモライト(または前駆体)に連結することを含む。このような化学的修飾は、薬物またはプロドラッグで利用されており、当該技術分野において公知である。(たとえば、米国特許第4,479,932および第4,540,564; Shek, E. et al., J. Med. Chem. 19: 113-117 (1976); Bodor, N. et al., J. Pharm. Sci. 67: 1045-1050 (1978); Bodor, N. et al., J. Med. Chem. 26: 313-318 (1983); Bodor, N. et al., J. Pharm. Sci. 75: 29-35 (1986) を参照されたい、それぞれ参照により本明細書に援用される)。

#### 【0066】

酸性エアロゾルの投与に続く気道表面pHにおける減少を予防するための賦形剤として使用される緩衝システム

気道表面に対する緩衝されていないエアロゾルの大容積の投与は、気道表面液体層(ASL)のpHにおける一過性の減少を生じさせ得る。pHにおけるこの一過性の減少は、気道に

さらなる刺激を生じさせるかもしれない。したがって、任意のエアロゾル化した薬物製品を緩衝賦形剤と共に製剤化することは、有益であり得るし、エアロゾルのpHを中性領域に十分に維持し、およびエアロゾル沈着の際のASLのpHにおける減少を予防する。

#### 【0067】

##### B. ナトリウムチャネル遮断薬

気道上皮による調整されたイオン輸送は、粘膜表面の含水レベルを直接調節する。重要なことに、上皮ナトリウムチャネル(ENaC)を介したナトリウム吸収は、含水における律速段階を提供する。ENaCにおける機能喪失変化を有するヒト被験者では、「湿った」気道表面および非常に速い粘液クリアランス(上記を参照されたい)を有する(Kerem et al., N Engl J Med. 1999 Jul 15;341(3):156-62)。逆に、ENaCを通したナトリウム吸収の増加は、肺CF患者における粘液脱水および粘液栓の形成の根底にある原因であることを示した。さらにまた、肺においてENaCを過剰発現するトランスジェニックマウスは、死を生じる脱水された気道表面および減少した/不在の粘液クリアランスを有する(Hummel et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Oct 14;94(21):11710-5)。臨床的および実験的なデータから予測されるように、ENaCの薬理学的遮断は気道表面上の液体を保存し、および粘液クリアランスを増加させる(Hirsh et al., J Pharmacol Exp Ther. 2008;325(1):77-88)。特定の例は、以下を包含するが、これらに限定されない：

#### 【0068】

##### a. 小分子チャンネル遮断薬：

小分子ENaC遮断薬は、ENaCチャンネル孔を通したナトリウム輸送を直接予防することができる。本発明の方法によって投与することができるENaC遮断薬は、以下によって例証されるアミロリド、ベンザミル、フェンアミル(phenamill)、およびアミロリド類似体を包含するが、限定されない：米国特許第6,858,614、米国特許第6,858,615、米国特許第6,903,105、米国特許第6,995,160号、米国特許第7,026,325号、米国特許第7,030,117号、米国特許第7,064,129号、米国特許第7,186,833号、米国特許第7,189,719号、米国特許第7,192,958号、米国特許第7,192,959号、米国特許第7,241,766号、米国特許第7,247,636号、米国特許第7,247,637号、米国特許第7,317,013号、米国特許第7,332,496号、米国特許第7,345,044号、米国特許第7,368,447号、米国特許第7,368,450号、米国特許第7,368,451号、米国特許第7,375,107号、米国特許第7,399,766号、米国特許第7,410,968号、米国特許第7,820,678号、米国特許第7,842,697号、米国特許第7,868,010号および米国特許第7,875,619号。

#### 【0069】

##### b. プロテアーゼ阻害剤：

ENaCタンパク質分解は、ENaCを通したナトリウム輸送を増加するためによく記述される。プロテアーゼ阻害剤は内因性の気道プロテアーゼの活性を遮断し、それによって、ENaC切断および活性化を予防する。ENaCを切断するプロテアーゼは、フーリン(furin)、メプリン(meprin)、マトリプターゼ(matriptase)、トリプシン、チャンネル関連プロテアーゼ(CAPs)および好中球エラスターーゼを包含する。本発明の方法によって投与することができるこれらのプロテアーゼのタンパク質分解活性を阻害することができるプロテアーゼ阻害剤は、カモスタッフ、プロスタシン(prostasin)、フーリン(furin)、アプロチニン、ロイベプチンおよびトリプシン阻害剤を包含するが、限定されない。

#### 【0070】

##### c. 核酸および小さな干渉するRNA(siRNA)：

任意の適した核酸(またはポリ核酸)は、本発明を実施するために使用することができ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、siRNA、miRNA、miRNA擬態、アンタゴミル(antagonir)、リボザイム、アプタマーおよびデコイオリゴヌクレオチド核酸を包含するが、限定されない。たとえば、米国特許出願公開第20100316628号を参照されたい。一般に、このような核酸は、17もしくは19ヌクレオチドの長さから23、25もしくは27ヌクレオチドの長さまで、またはそれ以上であってもよい。

#### 【0071】

任意の適したsiRNA活性薬剤は、本発明を実施するために使用することができる。例は、米国特許第7,517,865号および米国特許出願第20100215588号；第20100316628号；第2010008366号；および第20110104255号において記述されたものを包含するが、限定されない。一般に、siRNAsは、17もしくは19ヌクレオチドの長さから23、25もしくは27ヌクレオチドの長さまで、またはそれ以上である。

#### 【0072】

##### C. 分泌促進物質 (Secretogogues)

囊胞性線維形成 (CF) 遺伝子における変異は、呼吸器の上皮を横切る異常なイオン輸送を生じる (Matsui et al., Cell 1998; 95 : 1005-15)。CFである患者における気道上皮によるナトリウムの過剰な吸収および塩化物分泌の不能は、不適当な塩吸収によって生成された浸透勾配下で水吸収を駆動し、気道粘液分泌を脱水し、およびPCLにおける液量を減少させる。COPDにおいて、たばこ煙はCFTR機能を損なわせ、したがってCFに類似の後天性の表現型を作り出す。

#### 【0073】

##### a. P2Y<sub>2</sub>受容体アゴニスト：

現在の発明の方法によって投与してもよい薬剤は、P2Y<sub>2</sub>アゴニストの群を包含する。プリン性 (P2Y<sub>2</sub>) 受容体は、ヒト気管支上皮 (HBE) の内腔表面上に豊富であり、およびCl<sup>-</sup>分泌を刺激してNa<sup>+</sup>吸収を阻害することが公知である (Goralski et al., Curr Opin Pharmacol. 2010 Jun; 10 (3) :294-9)。UTPは、気道上皮において塩化物分泌の強い刺激、ナトリウム吸収の阻害および気道表面液体層における増加を提供し、したがって肺の主要な防御機構である粘液クリアランスを増加させる、内因性P2Y<sub>2</sub>受容体アゴニストの一例である。CFおよび原発性線毛運動異常 (PCD) 患者の気道表面にエアロゾルを介して送達されるウリジン-5-三リン酸 (UTP) を使用した早期研究は、MCを増強することおよび平均咳クリアランス率を改善することにおいてUTPの有用性を示唆した。

#### 【0074】

しかし、UTPは、肺の内腔に沿って並んでいる細胞外酵素によって迅速に分解される ( $t_{1/2} = \sim 45$ 秒) か、または気道表面液体層において可溶性形態として存在する。同様に、低い作用強度を有する薬剤は、これらが肺の表面に十分な量において送達させることができないので、最高値まで達しない効力を受ける。このような薬剤の吸入は、実用的でないかもしれない非常に頻繁な投与処方計画を必要としてもよい。短い半減期または低い作用強度を受ける薬剤については、経鼻カニューレを介して患者に対する8~24時間または一晩の経過にわたる吸入による投与は、このような薬剤のための効力を改善する。

#### 【0075】

P2Y<sub>2</sub>受容体の天然のアゴニストは、ヒト上皮表面上に存在するエクトヌクレオチダーゼと呼ばれている細胞外酵素のクラスによるインビボでの酵素加水分解に感受性である (Lazarowski et al., J Biol Chem. 279 (35) : 36855-64 (2004))。結果的に、これらのアゴニストは、非常に短い半減期を有する。同様に、現在臨床開発中の操作されたヌクレオチドに基づいたP2Y<sub>2</sub>アゴニストは、気道上皮の表面上で加水分解され (Yerxa et al., J Pharmacol Exp Ther. 2002 Sep; 302 (3) : 871-80)、および中間 ( $t_{1/2} = \sim 30$ 分) のインビボ半減期を有する可能性が高い。天然のアゴニスト並びに操作されたヌクレオチドに基づいたP2Y<sub>2</sub>アゴニストの酵素的分解を考慮すると、エブセレンなどのエクトヌクレオチダーゼ阻害剤は、内因性 (たとえばATP) または外因性に送達されるP2Y<sub>2</sub>アゴニストの半減期を延長するために、本発明の方法によって投与することができる。

#### 【0076】

受容体減感作またはアゴニスト刺激に対する受容体の反応性の減少は、細胞挙動に対して有意な影響を有するような潜在性をもつ調節性プロセスを示す。P2Y(2)、細胞外ヌクレオチドによって活性化されるGタンパク質結合受容体は、多くの組織にて減感作を受ける (Sanabria et al., Endothelium. 15 (1) : 43-51 2008)。受容体減感作は、吸入を経て投与される受容体アゴニストの臨床的有効性または作用の期間の減少に関連していた。P2Y<sub>2</sub>受容体減感作の程度は、アゴニスト濃度に依存的であり、アゴニスト濃度の増大と

共に増大する。延長された(時間)期間の間アゴニストの有効な濃度を生じるように高濃度P2Y<sub>2</sub>受容体アゴニストを投与すると、このようなアゴニストが治療薬として使用されるときに、受容体減感作および潜在的に有効性の減少を生じる可能性が高い。

#### 【0077】

本発明の方法によって投与することができるP2Y<sub>2</sub>アゴニストは、ATP、UTP、UTP-SおよびジヌクレオチドP2Y<sub>2</sub>受容体アゴニスト(たとえば、デヌホゾールまたはジカホゾール)などのP2Y<sub>2</sub>受容体アゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む。P2Y<sub>2</sub>受容体アゴニストは、典型的には気道表面、特に経鼻の気道表面による塩化物および水分泌を刺激するのに有効な量で含まれる。

#### 【0078】

P2Y<sub>2</sub>受容体アゴニストデヌホゾールは、1日に3回Pari LC Starジェット噴霧器によって4mlのデヌホゾールの15mg/ml溶液の迅速噴霧療法を経て投与したときに、CF患者における48週間のプラセボ対照試験において臨床的有効性を証明することができなかった。このような投薬処方計画は、~0.8mg/分の速度にて1日あたり~36mgのデヌホゾールの肺沈着を引き起こす(Pari LCジェット噴霧器の~20%の沈着効率; 1日に3回吸入のために4mlの15mg/mlの溶液中の60mgのデヌホゾールの~15分の噴霧療法)。延長した8時間のエアロゾル投与にわたる0.004mg/分~0.4mg/分の速度での現在の発明の方法にしたがった肺の表面に対するデヌホゾールの沈着により、デヌホゾールの有効性を改良することができる。P2Y<sub>2</sub>アゴニストATP、UTP、ジカホゾールおよび類似の半減期および作用強度を持つその他のP2Y<sub>2</sub>アゴニストは、類似の速度にて有効性を改善して投与することができる。

#### 【0079】

適したP2Y<sub>2</sub>受容体アゴニストは、限定されないが、米国特許第6,264,975号、米国特許第5,656,256号、米国特許第5,292,498号、米国特許第6,348,589号、米国特許第6,818,629号、米国特許第6,977,246号、米国特許第7,223,744号、米国特許第7,531,525号および米国特許出願2009/0306009号に記述され、これらのそれぞれが参照により本明細書に援用される。

#### 【0080】

b. CaCCsおよびCIC-2クラスチャネルなどの代わりのクロライドチャネルの活性化因子:

CaCCsは、概して哺乳動物の細胞に発現され、ここでこれらは、トランス上皮液分泌、卵母細胞受精、嗅覚および感覚シグナル伝達、平滑筋収縮、並びにニューロンおよび心臓興奮を含む広範な生理機能に関与する。細胞全体の現在の解析は、膜脱分極後のゆっくりとした活性化、定常電流を表面上整流すること、および塩化物よりも優れたヨウ化物の透過性を含む、CaCCサブファミリー間でいくつかの共通の特色を示す。単一のチャネル解析では、4またはより多くの異なるCaCCサブクラスを示唆し、心筋細胞における2pS未満から気道上皮細胞における50pSまでの広範な報告された単一のチャネル透過性であった。

#### 【0081】

CaCC活性化の結果は、細胞タイプ特異的、たとえば上皮細胞における塩化物分泌、嗅覚受容体ニューロンにおける活動電位生成、平滑筋収縮および卵母細胞における精液過多症の予防である。平滑筋肉細胞などの、いくつかの細胞型において、膜脱分極は、電位開口型のカルシウムチャネルを活性化し、細胞内カルシウム濃度を増加させる。CaCCsは、ほぼ30年前に機能的に特徴づけられたが、これらの分子同一性は、ベストロフィン(BEST1-BEST4)(Sun et al., Proc Natl Acad Sci US A 99: 4008-4013 (2002) およびTsunenari et al., J Biol Chem 278: 41114-41125 (2003))およびカルシウム活性化クロライドチャネルC1CAファミリータンパク質(Gruber et al., Genomics 1998; 54: 200-214)およびCIC3(Huang P et al. (2001) Regulation of human CLC-3 channels by multifunctional Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase. JBC 276: 20093-100)を含む潜在的候補では、最近まで不明なままであった。3つの独立した研究室が、CaCCのための強力な候補として、アノクタミン1とも呼ばれるTMEM16Aを同定した(Yang YD et al. (2008) TMEM16A confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance. Na

ture. 455: 1210-15; Caputo A et al. (2008) TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. Science. 322: 590-4; Schroeder BC et al. (2008) Expression cloning of TMEM16A as a calcium-activated chloride channel subunit. Cell. 134: 1019-29)。3つの異なるストラテジーを使用した：複数の膜貫通セグメントおよび未知の機能をもつ膜タンパク質を検索するデータベース（Yang YD et al. (2008) TMEM16A confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance. Nature. 455: 1210-15）、インターロイキン4（IL4）処理した気管支上皮細胞がCaCC活性の増加を示すという観察後の機能的ゲノム科学（Caputo A et al. (2008) TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. Science. 322: 590-4）および内因性CaCC活性を有さないアホロートル卵母細胞を用いた発現クローニング（Schroeder BC et al. (2008) Expression cloning of TMEM16A as a calcium-activated chloride channel subunit. Cell. 134: 1019-29）。その電気生理学的特性における天然のCaCCsに対する類似性、種々のトランスフェクト細胞系におけるCaCC電流の出現、RNAiノックダウン後のCaCC電流の減少およびその体内分布を含む、TMEM16AがCaCCの重要な構成要素であることを示唆する強力な証拠がある。TMEM16Aは、明らかにカルシウム制御に関するドメインを持たない8つの推定上の膜貫通セグメントを有する。

#### 【0082】

CIC2は、偏在して発現され、クロラайдチャネルを内向きに整流し、これが細胞膨潤によって活性化される。CIC2は、細胞容積調節に関与すると考えられたが、しかし、それは、多くの組織において特徴づけられた容積感受性のクロラайдチャネルとは異なる生物物理学的特徴を有する。適した代わりのクロラайдチャネル活性化因子は、米国特許第6015828号、第6159969号および第7253295号に記述されている。

#### 【0083】

##### c. CFTR活性のモジュレーター

遺伝致死疾患囊胞性線維症は、CFTRタンパク質、気道上皮において発現されるcAMP活性化クロラайдチャネルをコードする遺伝子に生じる突然変異である。CFTRにおける種々の突然変異は、CFTRを介して気道上皮の表面への塩化物イオン分泌を制限することによって、およびナトリウムイオン吸収の調節不全によってイオン輸送機能障害を起こして、ナトリウムカチオンの過剰な吸収を引き起こす。イオン輸送におけるこれらの欠陥は、気道表面液体層の含水の障害を生じ、粘液クリアランスが減少し、および肺機能の進行性喪失を引き起こす。最近では、CFTR昨日の欠損がたばこ煙曝露された組織に存在することが示されており、したがって、COPDにおけるCFTR機能不全の役割を暗示している。

#### 【0084】

1500以上の推定上の突然変異がCFTRにおいて記述されており、それは、遺伝子欠損の分子機構にしたがってクラスに分けることができる（Rowe et al., PULM Pharmacol Ther., 23(4): 268-78 (2010)）。各々のこれらの突然変異のバイオロジーの理解は、特定の突然変異タイプに基づいた治療ストラテジーを導いた。クラスI突然変異は、CFTRのコード領域内に中途での終止コドン（PTC、たとえばナンセンス突然変異）を含み、これが正常なタンパク質翻訳の中途での切断を生じさせる。これらの突然変異は、CF患者の10%において見いだされるが、特にアシュケナジユダヤ人において共通である（突然変異体CFTR対立遺伝子の75%）。クラスII CFTR突然変異は、F508del CFTR、ヒトにおいて最も共通の突然変異を含む（対立遺伝子の75%の原因であり、およびCF患者のおよそ90%において見いだされる）。508の位置におけるフェニルアラニンの欠失は、CFTRがヌクレオチド結合ドメイン1（NBD1）と膜貫通ドメインの間のドメイン-ドメイン相互作用による安定化の欠損によって特徴づけられる異常なフォールディングを示すようになる。ミスフォールドされたタンパク質は、小胞体（ER）内の細胞シャペロンによって認識され、プロテアソームに向けられ、および細胞表面にてその活性部位に到達する前に迅速に分解される。ミスフォールドされたタンパク質の認識および分解を担う細胞機構は、100%効率的ではないので、特定の個体は、低レベルのF508del CFTRの表面発現を示し、これがF508del CFTRについて

ホモ接合性の個体において観察される部分的なCFTR活性（およびより軽度のCF表現型）を説明し得るし、およびタンパク質修復による影響を受けやすい集団を表し得る。細胞表面にあるときでも、F508del CFTRはゲーティングの減少を示し、またミスフォールドされたCFTRがCFTRイオンチャネル活性を減少させたことを示唆する。クラスIIIおよびIV CFTR突然変異は、細胞表面に到達する全長CFTRによって特徴づけられるが、異常なチャンネルゲーティング（クラスIII、たとえばG551D）またはイオンチャネル孔（クラスIV、たとえばR117H）の伝導率の減少のために、イオン輸送活性の減少を示す。同様に、スプライシング突然変異体（クラスV）およびC-末端（クラスVI）内の突然変異は、また全長であるが、血漿膜内の活性なチャンネルの数の減少のために、活性の減少を示す。CFTR突然変異体の分子原理は、複雑であり、かつなおも不完全であるが、CFTR突然変異体の分類は、開発において薬剤の活性に基づいた治療的に関連した群に単純化することができる。従来の、および高スループット薬物発見プログラムの両方により、特異的突然変異体CFTR対立遺伝子に応える新規化合物を発見することとなった。これらの「CFTRモジュレーター」は、CFTRタンパク質を修復することが意図される薬物であり、および続く各節において記述してある。

#### 【0085】

血漿膜に属する機能障害性CFTRを生じる細胞-表面囊胞性線維形成膜透過性制御因子CFTR突然変異クラスの強化剤は、クラスIII、IV、VおよびVI突然変異を含み、およびCFTR活性化因子のための潜在的標的である。G551D CFTRは、これが正常な表面発現および半減期を示すが、ヌクレオチド結合ドメイン内のアデノシン三リン酸（ATP）結合ポケットにおけるアミノ酸置換のために、チャンネルゲーティングに重篤な欠損を与えるので、この薬剤のカテゴリーについての原型CFTR対立遺伝子を表す（Gregory, R.J. et al. (1991) Maturation and function of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator variants bearing mutations in putative nucleotide-binding domains 1 and 2. MCB 11 : 3886-93; Bompadre, S.G. et al. (2007) G551D and G1349D, two CF-associated mutations in the signature sequences of CFTR, exhibit distinct gating defects. Gen Physiol. 129: 285-298）。Flavonoids are well known activators of mutant CFTR and were among the first to be studied for beneficial effects in human individuals (including topical administration)。フラボノイドは、突然変異体CFTRの周知の活性化因子であり、およびヒト個体における有益な効果（局所的投与を含む）について研究された最初のものであった。ゲニステインなどの薬剤は、経鼻気道における有効性の欠如による影響を受けたが、より最近の試みでは、鼻におけるフラボノイドケルセチンの活性が証明された。しかし、フラボノイド薬剤は、難溶性および全身性の吸収による障害があり、および吸入される治療薬についての芳しくない開発候補である。より最近の発見ストラテジーは、内因性制御（たとえば、環状アデノシン一リン酸（cAMP）-依存的な制御）を回復するCFTR活性を「強化する」化合物の同定および潜在的に有害であり得る過剰な、構成的活性化を伴わないイオン輸送（一定の下痢性疾患で見られる過剰なCFTR活性化など）に焦点が集まってきた。このタイプの薬剤の同定では、細胞に基づいたスクリーニングするアッセイ法においてアニオントロポス性に対する効果を測定することによって突然変異体CFTRを活性化する薬剤を発見するために、高スループットスクリーニングに基づいたストラテジーに適している。塩化物感受性色素、膜潜在性蛍光共鳴エネルギー転送に基づいた解析および気道单層の細胞透過性を含む、多数の特異的ストラテジーがこのソートのスクリーンのために使用してきた。突然変異体CFTRの小分子強化剤の同定および特性付けにより、インビトロで、およびクリニックにおいて明確な活性を持つ薬剤の開発に至った。

#### 【0086】

有意な試みが、F508del CFTRのフォールディングを修正し、したがって、ミスフォールドされたタンパク質に対するイオンチャネル活性を回復する目標に向けられた。現在CFTR生合成と互作用することが公知の多数のタンパク質と相応する細胞の標的の多様なアレイが調査されている。4-フェニルブチラートなどの薬剤は、フォールディングプロセスにとって中心的であるHsc70（またはその他の細胞シャペロン）をダウンレギュレートし、お

およびクリニックにおいて試験された化合物の初期の例である。その他のより最近の試みは、F508del発現細胞と試験化合物のインキュベーション後のクロライドチャネル機能についての高スループットスクリーニングライブラリーから生じた。多数のこれらのストラテジーでは、シャペロン経路を介して細胞生合成に対処し得るF508delコレクターを同定した。このような薬剤の薬理学的活性は、また細胞プロセシング機構またはエンドサイトーシス輸送の減少の特色に起因する代替表面リサイクルを介して血漿膜におけるF508del CFTR半減期を増大することが報告されていた。薬剤のこのクラスは、インビボにおけるこれらの安全性が確認される場合、潜在的薬物開発候補であり得る。その他の化合物は、CFTRと直接相互作用することが示されており、細胞フォールディングまたは細胞品質制御的一般的な側面を変化させる薬剤よりも優れた特異性を提供し得る。ミスフォールドされたタンパク質に対する全細胞の反応は、また標的を表し得る。ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)は、遺伝子発現に対して広範囲にわたる効果を有し、およびHDACファミリーの特定のファミリーは、F508del CFTRの分解を促進するER関連分解経路に関与する。HDAC阻害剤でのCF細胞の治療は、ERストレスを調整することができ、スペロイルアニリドヒドロキサム酸などのHDACs、並びにHDACsのsiRNA-サイレンシングは、細胞膜におけるF508del CFTRのレベルを増加させる。これらなどのアプローチの組み合わせにより、F508del修正のための多数の潜在的薬物が明らかになる。このようなストラテジーの1つより多くを使用するF508del CFTRの相加的または相乗的救出は、CF呼吸器上皮において正常な表現型を与えるために十分なイオン輸送活性を達成する望みを提供し得る。

#### 【0087】

中途での終止コドン(PTC)のリードスルーは、CFおよびPTCによって引き起こされる多くのその他の遺伝的疾患の根底にある原因に対処するためのもう一つの刺激的なアプローチである。一定のアミノグリコシドおよびその他の薬剤は、リボソームサブユニット内の真核生物rRNAと相互作用する能力を有する。この相互作用は、原核生物において見られるものよりも非常に弱く、およびヒト個体におけるアミノグリコシド毒性の主因とは異なるが、それはリボソームの正常な校正機能を中断することによって真核生物翻訳の忠実度を適度に減少させることができる。中途での終止コドンにおける近い同族アミノ酸の挿入により、タンパク質翻訳を、通常mRNA転写物の末端に存在するいくつかの終止コドンの1つに到達し、および適切に利用されるまで続けることができる。ストラテジーの特異性は、mRNAの真正末端におけるより優れた終止コドン忠実度に起因しており、かつ天然の終止コドンを越えて検出可能な伸張を示さないことによってインビトロにおいて確立された。

#### 【0088】

本発明の方法によって投与することができるCFTR活性調節化合物は、米国第2009/0246137 AI号、米国第2009/0253736 AI号、米国第2010/0227888 AI、米国第7645789号、米国2009/0246820 AI号、米国第2009/0221597 AI号、米国第2010/0184739 AI号、米国第2010/0130547 AI号、米国2010/0168094 AI号、米国第7553855号、米国第7,772,259 B2号、米国第7,405,233 B2号、米国第2009/0203752号および米国第7,499,570号において記述された化合物を含むが、限定されない。

#### 【0089】

D. 粘液/ムチン修飾薬

#### 【0090】

a. 還元薬：

ムチンタンパク質は、共有結合(ジスルフィド)および非共有結合の形成を介して高分子重合体内に組織される。還元薬での共有結合の破壊は、インビトロにおける粘液の粘弹性を減少させる確立された方法であり、および粘液粘着性を最小限にし、およびインビボでのクリアランスを改善すると予測される。還元剤は、インビトロにおける粘液粘性を減少させることが周知であり、および痰試料を処理するための助けとして一般に使用される(Hirsch, S.R., Zastrow, J.E., and Kory, R.C. Sputum liquefying agents: a comparative in vitro evaluation. J.Lab. Clin.Med. 1969. 74:346-353)。還元剤の例は、N-アセチルシステイン、N-アシステリン、カルボシステイン、グルタチオン、ジチオスレイ

トール、チオレドキシン含有タンパク質およびトリス（2-カルボキシエチル）ホスフィンを含むが、限定されないタンパク質ジスルフィド結合を還元させることができるスルフィド含有分子またはホスフィンを含む。

#### 【0091】

N-アセチルシステイン（NAC）は、粘質の、または厚くなった気道粘液をゆるめるために、胸部物理療法と組み合わせて使用することが承認されている。CFおよびCOPDにおける経口または吸入NACの効果を評価する臨床研究は、粘液の流論理特性の改善を報告しており、肺機能の改善に向かい、および肺悪化を減少する（Duijvestijn YCM and Brand PLP. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. Acta Paediatr 88: 38-41. 1999）。しかし、臨床データの優位は、経口的または吸入によって投与されるときに、NACが気道粘液閉塞を治療するために最善でもわずかに有効な治療薬剤であることを示唆する。NACを使用についての既存の臨床文献の最近のコクランレビューは、CFに対するNACの有効性を補助する証拠は見いださなかった（Nash EF, Stephenson A, Ratjen F, Tullis E. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 21 (1) :CD007168.）。NACのかろうじた臨床利益は、以下を反映する：

#### 【0092】

臨床研究におけるNACでの明らかな治療上利益の欠如は、肺表面上でのこの分子の無効を反映する。具体的には、NACは、NACが（1）相対的に非効率的な気道表面環境を還元する薬剤であり（たとえばCF pH 6.5 - 7.2）；および（2）迅速に代謝されて、および気道表面からクリアされるので、有効な肺薬物の基本特性を有さない（Jayaraman S, Song Y, Vetrivel L, Shankar L, Verkman AS. Noninvasive in vivo fluorescence measurement of airway-surface liquid depth, salt concentration, and pH. J Clin Invest. 2001 ;107 (3) :317-24）。より詳細には、気道におけるその短い半減期のため、現在のジェットネブまたは振動メッシュ技術を経た迅速投与後の気道の表面上のNAC常在時間である短時間にわたってインビトロにおいてMuc5B、主要なゲル形成気道ムチンを還元するために非常に高濃度のNAC（200mMまたは3.26%）が必要とされる。非臨床研究において、吸入によって投与した<sup>14</sup>C-ラベルしたNACは、半減期が6から36分（未発表の観察）までの範囲であって、肺からの迅速な除去を示す。さらにまた、気道表面のpH環境において（CFおよびCOPD気道においてpH 6.0 ~ 7.2の範囲で測定される）、NACは、負に荷電したチオラートとしてその反応性の状態で部分的に存在するだけである（Jayaraman S, Song Y, Vetrivel L, Shankar L, Verkman AS. Noninvasive in vivo fluorescence measurement of airway-surface liquid depth, salt concentration, and pH. J Clin Invest. 2001 ;107 (3) :317-24）。

#### 【0093】

その適度な活性を克服するために、NACは、エアロゾル「ボーラス」（一般に～20%の肺沈着画分を伴うジェット噴霧器）を介して、濃縮された、高張性溶液（Mucomyst（登録商標）は、20%または1.27M溶液である）として、最も一般的には投与される。したがって、従来の20%のNACの4mL用量は、～10.7mg/分の速度にて、～160mg/用量の肺沈着を生じる（～20%のPari LCジェット噴霧器の沈着効率；吸入のためには4mlの200mg/mlの溶液中の800mgのNACの～15分の噴霧療法にて1日1回）。

#### 【0094】

しかしNAC溶液の迅速エアロゾル送達は、それが（1）不快な硫黄の味覚/匂いを有し；および（2）肺刺激および気管支収縮を含む副作用と関連し、これには、気管支拡張薬などの救出薬物療法の同時投与を必要とし得るため、濃縮NACの許容性に影響を与える。

#### 【0095】

本発明の方法にしたがったNACの投与は、1日の肺用量（増大有効性に）の増大が可能であり、その一方で、（許容性を改善するために）提示の速度を減少させる。現在の発明の方法にしたがった肺の表面上のNACの沈着は、0.005mg/分～5.4mg/分の速度にて延長された8時間にわたってこの効果を達成することができ、エアロゾル投与は、NACの有効性の改

良が可能である。さらにまた、本発明の方法によって記述されるように、肺の表面上のpH減少を予防する緩衝能力を持つ賦形剤とNACの同時処方により、安全性、許容性または安全指標の組み合わせにおけるさらなる改善が可能である。

#### 【0096】

##### b. 表面活性物質：

表面活性物質および洗浄剤は、粘液粘弾性を減少させることができた展開薬であり、粘液クリアラビリティを改善する。表面活性物質の例は、DPPC、PF、パルミチン酸、パルミトイル-オレオイルホスファチジルグリセロール、表面活性物質タンパク質（たとえばS P-A、BまたはC）を含み、もしくは動物由来でも（たとえば、ウシまたは豚腹肺から、洗浄した、または細かく切り刻まれたブタ肺から抽出される）またはこれらの組み合わせでもよい。たとえば、米国特許第7,897,577号；第5,876,970号；第5,614,216号；第5,100,806号および第4,312,860号を参照されたい。表面活性物質製品の例は、Exosurf、Pumactant、KL-4、Venticute、Alveofact、Curosurf、InfasurfおよびSurvantaを含む。洗浄剤の例は、Tween-80およびトリトン-X 100を含むが、限定されない。

#### 【0097】

##### c. 去痰剤：

グアイフェネシン（たとえば、米国特許第7,345,051号を参照されたい）を含むが、限定されない任意の適切な去痰剤を使用することができる。

#### 【0098】

##### d. DNase：

Dornase Alpha（たとえば、米国特許第7,482,024号を参照されたい）を含むが、限定されない任意の適切なデオキシリボヌクレアーゼを使用することができる。

#### 【0099】

##### 例示的な抗感染剤

慢性閉塞性肺疾患は、急性および慢性細菌感染の両方を併発する。急性および慢性感染症は、肺悪化の形態で急性再発を有する慢性炎に至る。根底にある炎症は、多様な吸入抗炎症薬剤で治療される。たとえば、囊胞性線維形成において、慢性感染を生じさせている最も一般的な細菌は、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）（*P. aeruginosa*）であり、および本菌に対して有効である抗生物質は、治療の主要な構成要素である（Flume, Am Jes pir Crit Care Med. 176 (10) :957-69 (2007)）。また、細菌などの黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）（*S. aureus*）、バークホルデリア・セパシア（*Burkholderia c epacia*）（*B. cepacia*）およびその他のグラム陰性生物並びに嫌気生物を呼吸器の分泌物から単離し、CFである人々は、彼らの肺健康を維持するためにこれらの病原体の治療からの利益を得てもよい。嫌気性菌は、またCF気道、慢性副鼻腔炎である被験体における鼻（*s inus*）、およびCOPDである可能性が高い被験体の気道の特色と認識される。同様に、特に高齢者集団における、および睡眠の間の、誤嚥または微量誤嚥は、化学的間質性肺炎、嫌気性感染およびその後の気管支拡張症に関連する。誤嚥に関連した間質性肺炎および嫌気性感染の理想的な治療は、即時処置であるだろう。したがって、抗生物質は、肺悪化の間および慢性の抑圧療法として初期の感染症を根絶するために使用される。

#### 【0100】

抗生物質活性の主要な計測は、最小阻害濃度（MIC）である。MICは、インビトロにおける微生物の成長を完全に阻害する抗生物質の最低の濃度である。MICは、抗生物質の作用強度の優れた指標であるが、これは抗菌活性の時間経過について何も示さない。PKパラメーターは、抗生物質の肺組織レベル時間経過を定量化する。抗生物質の有効性を評価するために最も重要である3つの薬物動態学的パラメーターは、ピーク組織レベル（Cmax）、トラフレベル（Cmin）および組織中濃度曲線下領域（AUC）である。これらのパラメーターは、組織レベル時間経過を定量化するが、これらは、抗生物質の死滅活性を記述しない。

#### 【0101】

MICと共にPKパラメーターを組み込むことにより、我々に抗生物質の活性を定量化する3つのPK/PDパラメーターを与える：Peak/MIC比、T > MICおよび24時間-AUC/MIC比。Peak/MI

C比は、単にMICによって割ったC<sub>max</sub>である。T > MIC (MIC以上の時間) は、血清レベルがMICを上回る投薬量間隔の割合である。24時間-AUC/MIC比は、MICによって24時間-AUCを割ることによって決定される。死滅活性を最も記述する抗生物質の3つの薬力学的特性は、時間-依存性、濃度-依存性および持続的効果である。死滅の割合は、死滅するために必要な延べ時間(時間依存的)または濃度増大の効果(濃度依存的)のいずれかによって決定される。持続的効果は、ポスト-抗生物質効果(PAE)を含む。PAEは、抗生物質の曝露後の細菌成長の持続的な抑制である。

#### 【0102】

これらのパラメーターを使用して、抗生物質は、3つのカテゴリーに分けることができる：

#### 【化1】

活性のパターン	抗生物質	療法の目標	PK/PD パラメーター
I型 濃度依存的な死滅および長期にわたる持続的な効果	アミノグリコシド ダブトマイシン フルオロキノロン ケトライド	濃度を最大化	24h-AUC/MIC ピーク/MIC
II型 時間依存的死滅および最小限の持続的な効果	カルバペネム セファロスポリン エリスロマイシン リネゾリド ペニシリン	曝露の時間を最大にする	T > MIC
III型 時間依存的死滅および中程度から長期にわたる持続的な効果	アジスロマイシン クリンダマイシン オキサゾリジノン テトラサイクリン バンコマイシン	薬物の量を最大にする	24h-AUC/MIC

#### 【0103】

I型抗生物質(AGのもの、フルオロキノロン、ダブトマイシンおよびケトリド)については、理想的な投薬処方計画は、濃度が高いほど、死滅の度合いがより広範かつより速くなるため、濃度を最大にすることだろう。したがって、24時間-AUC/MIC比およびPeak/MIC比は、抗生物質の有効性の重要な予測手段である。アミノグリコシドについては、耐性を予防するために少なくとも8-10のPeak/MIC比を有することが最善である。フルオロキノロングラム陰性細菌については、最適な24時間-AUC/MIC比は、およそ125である。グラム陽性に対しては、40が最適にみえる。しかし、FQのもののための理想的な24時間-AUC/MIC比は、文献において広く変化する。

#### 【0104】

II型抗生物質(ベータラクタム、クリンダマイシン、エリスロマイシン、カルバペネムおよびリネゾリド)は、完全に逆の特性を示す。これらの抗生物質のための理想的な投薬処方計画は、曝露時間を最大にする。T > MICは、有効と最も相關するパラメーターである。ベータラクタムおよびエリスロマイシンについては、MIC以上の時間が、投薬間隔の少なくとも70%であるとき、最大死滅が見られる。

#### 【0105】

III型抗生物質(バンコマイシン、テトラサイクリン、アジスロマイシンおよびダルフルオブリスチン-キヌブリスチン組み合わせ)は、混合された特性を有し、これらは時間依存的死滅および適度な持続効果を有する。これらの抗生物質のための理想的な投薬処方計画は、受けた薬物の量を最大にする。したがって、24時間-AUC/MIC比は、有効性と相關す

るパラメーターである。バンコマイシンについては、少なくとも125の24時間-AUC/MIC比が必要である。

#### 【0106】

II型およびIII型抗生物質についての薬物動態学的および薬力学的特性を考慮すると、エアロゾル「輸液」による投与は、このような薬剤についての有効性を改善するだろう。たとえば、カルバペネム抗生物質は、酵素デヒドロペプチダーゼ-Iによってインビボで酵素加水分解に感受性である。このように、短い除去半減期(2時間未満)に至る。抗生物質のこのクラスの有効性の最善の測定は、時間の最小割合に基づいており、薬物濃度が標的組織における最小阻止濃度(MIC)を上回っている。大部分の投薬処方計画は、少なくとも50%のMIC以上の時間(TaM)、したがって、連続的な輸液のための必要である。カルバペネムの高い全身濃度は、前痙攣効果、ならびに腎臓および肝臓毒性を有し得る。

#### 【0107】

必要のある患者の肺に連続的なエアロゾルを経てカルバペネムを送達すると、肺において高TaMを維持するが、全身副作用に対する可能性を減少させる安全な、および便利な方法が可能となる。Pari LCジェット噴霧器を経た4mlの通常の生理食塩水中の500mg～2,000mgの吸入メロペネム投与BIDは、CF細菌感染の治療のために使用してもよい。このような投与は、1日あたり2回の15分の噴霧療法期間の間に気道表面に沈着される6.7mg/分～26.7mg/分のメロペネムの速度にて生じる。20mg～1,200mg用量のメロペネムは、1日あたりCF患者の肺において沈着され、および本発明の方法にしたがって8時間またはより長い延長されたエアロゾル投与の間に気道表面に沈着される0.04mg/分～2.5mg/分のメロペネムの間の速度にて投与され、より優れた組み合わせの安全性、許容性および有効性の結果が可能にすることができる。メロペネムに感受性の細菌によって生じる呼吸器の感染に罹患しているCF、COPD、非CF気管支拡張症、吸収性肺炎、喘息およびVAP患者を含むが、限定されない患者は、このような治療からの利益を得るであろう。カルバペナム抗生物質の例は、：イミペナム、ペニペナム、メロペナム、ドリペネム、ピアペナム、MK-826、DA-1131、ER-35786、レナペナム、S-4661、CS-834(R-95867のプロドラッグ)、KR-21056(KR-21012のプロドラッグ)、L-084(LJC 11036のプロドラッグ)およびCXA-101である。

#### 【0108】

必要のある患者の肺に連続的なエアロゾルを経てクラスIII抗生物質を送達すると、肺における高24時間-AUC/MICを維持するが、全身副作用に対する可能性を減少させる安全な、および便利な方法が可能となる。たとえば、20～1,200mgのバンコマイシンは、1日あたりCF患者の肺において沈着され、および本発明の方法にしたがって8時間またはより長い延長されたエアロゾル投与の間に気道表面に沈着される0.04mg/分～2.5mg/分のメロペネムの間の速度にて投与され、迅速な吸入送達またはIV輸液と比較してより優れた組み合わせの安全性、許容性および有効性の結果を可能にすることができる。バンコマイシンに感受性の細菌によって生じる呼吸器の感染に罹患しているCF、COPD、喘息、VAP、HAP、CAP患者およびその他の患者を含むが、限定されない患者は、このような治療から利益を得るであろう。

#### 【0109】

本発明の方法にしたがって延長された期間にわたってエアロゾル吸入を経た投与からの利益を得ているさらなる抗生物質の薬剤についての用量および速度は、下の表4に収載してある。これらの抗生物質の薬剤の沈着の速度は、該当する場合、関連した菌株についてのMIC値以上の濃度およびMIC以上の時間または24時間AUC/MICなどのその他の関連したパラメーターを維持するために最適化される。

## 【表4】

表4：肺に沈着される最小および最大用量、並びにCSD-1装置を介した気道表面に対する抗生物質の沈着の最小および最大速度

抗生物質	肺における沈着用量 (mg/1日)	沈着のCSD-1速度 (1日あたり8時間、mg/分)	一定の10mlのASL容積あたりに正規化した沈着のCSD-1速度 (1日あたり8時間、ASL容積あたりに正規化した: g/L ASL/時間)	一定の10mlのASL容積あたりに正規化した沈着のCSD-1速度 (1日あたり8時間、ASL容積あたりに正規化した: Mol/L ASL/時間)
バンコマイシン	1200	2.50	15.00	1.01E-02
	20	0.04	0.25	1.68E-04
メロペネム	1200	2.50	15.00	3.43E-02
	20	0.04	0.25	5.71E-04
エルタペネム	200	0.42	2.50	5.26E-03
	5	0.01	0.06	1.32E-04
ドリペネム	300	0.63	3.75	8.93E-03
	20	0.04	0.25	5.95E-04
イミペネム	800	1.67	10.00	3.15E-02
	20	0.04	0.25	7.89E-04
リネゾリド	360	0.75	4.50	1.34E-02
	5	0.01	0.06	1.85E-04

## 【0110】

## 例示的な抗炎症剤

吸入されたコルチコステロイドは、気道製薬に至る急性および慢性炎症によって特徴づけられる喘息、COPDおよびその他の呼吸器の疾患のための慢性的治療の標準である。本発明の方法による投与に適したコルチコステロイドの例は、ベクロメタゾン、ブデソニドおよびフルチカゾンを含む。NSAIDsは、ステロイド非含有抗炎症剤薬物療法の群である。NSAIDsは、ステロイド性抗炎症薬物療法と同じ副作用のリスクを有さないが、長期の使用で、これらは内出血または腎臓問題を生じ得る。

## 【0111】

アラキドン酸代謝の製品、具体的にはロイコトリエン(LT)は、肺炎症に寄与する。システィニルロイコトリエン(LTC4、LTD4およびLTE4)は、好酸球、肥満細胞およびマクロファージによって主に産生される。本発明の方法による投与に適したロイコトリエン修飾因子の例は、モンテロイカストジロイトンおよびザフィルルカストを含む。

## 【0112】

肥満細胞安定化薬は、アレルギー性疾患を予防する、または制御するために使用されるクロモリン(クロモグリク酸ナトリウム)などのクロモネ薬物である。これらは、肥満細胞脱顆粒のために必須のカルシウムチャネルを遮断して、細胞を安定化し、およびこれによりヒスタミンおよび関連したメディエーターの解放を予防する。吸入器として、これらは、喘息を治療するために、花粉症(アレルギー性鼻炎)に対する鼻内噴霧として、およびアレルギー結膜炎のための点眼として使用される。最後に、経口形態において、これら

は、肥満細胞症のまれな状態を治療するために使用される。

#### 【 0 1 1 3 】

PDE4阻害剤は、肺炎症を調整することが示されており、慢性閉塞性肺疾患の治療のために使用されてきた。本発明の方法による投与に適したPDE4阻害剤の例は、テオフィリンおよびロフルミラストを含む。

#### 【 0 1 1 4 】

例示的な気管支拡張薬

#### 【 0 1 1 5 】

a. NO、NOドナー、NOおよびペルオキシナイトライスカベンジャー サンド誘導性NO合成活性モジュレーター

一酸化窒素(NO)は、吸入を経て外因的に投与することができる強力な内因性血管拡張および気管支拡張薬である。これは、内皮細胞カルシウム依存的酵素一酸化窒素シンセターゼを介してL-アルギニンの末端グアニジン窒素原子の変換によって合成され、次いで細胞膜に広がって酵素グアニル酸シクラーゼを活性化する。この酵素は、環状グアノシン一リン酸(cGMP)の合成を増強し、血管の緩和および気管支平滑筋および血管の血管拡張作用を生じさせる(Palmer, Circ Res., 82(8):852-61 (1998))。

#### 【 0 1 1 6 】

血管の内側を覆う内皮細胞において合成される一酸化窒素は、健康な呼吸器および心臓血管系を維持するために重要な広範な機能を有する(Megson IL et al Expert Opin Investig Drugs. 2002 May; 11(5):587-601.)。一酸化窒素利用能の減少は、多くの疾患の開始および進行に関係し、および疾患進行を予防するのを補助する補助的一酸化窒素の送達は、魅力的な治療上の選択肢である。一酸化窒素ドナー薬物は、全身一酸化窒素送達の有用な手段を表し、および有機ニトロートは、アンギナからの症候の軽減のための有効な療法として長年の間使用してきた。しかし、ニトロートは、限界を有し、および一酸化窒素が重要な生物学的メディエーターであるという発見以来、多数の代わりの一酸化窒素ドナークラスが出現してきた。

#### 【 0 1 1 7 】

呼吸器管において、NOは、寄宿性および炎症性の細胞によって產生される(Ricciardolo FL et al. Curr Drug Targets 2006 Jun; 7(6):721-35)。NOは、酵素NO合成酵素(NOS)によって触媒されるL-アルギニンの酸化を介して生成される。NOSは、3つの異なるアイソフォームで存在する：ニューロンNOS(nNOS)、誘導性NOS(iNOS)および内皮NOS(eNOS)。NOS(nNOSおよびeNOS)の構成的アイソフォームに由来するNOおよびその他のNO-付加物分子(ニトロソチオール)は、気管支運動性の緊張度を調整することができる。NO合成酵素の誘導性アイソフォームに由来するNOは、NF-κB依存的な経路を介して異なるサイトカインによってアップレギュレートされ、免疫調節性効果を持つ炎症誘発性メディエーターであるようである。高齢のCF患者において、iNOSの発現は、有意に減少される(Yoon et al, J Clin Invest. 2006 Feb; 116(2):436-46)。慢性CFにおけるiNOSのこの発現の減少は、緑膿菌(*P. aeruginosa*)のムコイドmuc突然変異体部分母集団の出現と関連する。CF気道における15mM NO<sub>2</sub><sup>-</sup>は、pH 6.5にてmucA緑膿菌(*P. aeruginosa*)を死滅することが示唆された。NOそれ自体は、または鉄二トロシリル種の前駆体として、この抗菌効果に關係した。したがって、吸入NaNO<sub>2</sub>を含むが、限定されない吸入NO<sub>2</sub><sup>-</sup>は、CF療法としての魅力を有する。酸化ストレス状態でのNOの產生は、喘息およびCOPDにおける炎症性反応を増幅し得る強力な酸化薬(反応性の窒素種)を二次的に生成する。その上、NOは、吐き出すことができ、レベルは、安定なアトピー型喘息において、並びに喘息およびCOPDにおける悪化の間に異常である。したがって、吐き出されたNOは、根底にある炎症性プロセスをモニターするための非侵襲性ツールであるかもしれない。NOS制御は、喘息およびCOPDなどの気道の慢性炎症性疾患の予防および治療における新規標的を提供することを示唆する。

#### 【 0 1 1 8 】

本発明の方法による投与に適したNO、NOドナーおよびNO合成酵素活性モジュレーターの

例は、吸入NO、Vallance et al. Fundam Clin Pharmacol. 2003 Feb;17(1) : 1-10, Al-Sa'doni HH et al. Mini Rev Med Chem. 2005 Mar;5(3) :247-54, Miller MR et al. Br J Pharmacol. 2007 Jun;151(3) :305-21. Epub 2007 Apr 2 and Katsumi H et al. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2007 Jul;5(3) :204-8において開示された薬剤を含む。

#### 【0119】

一定の状態下で、誘導性NO合成酵素活性は、NOの生産過剰を引き起こし、これが次いで炎症および組織傷害を増大する。これらの状態下では、本発明の方法によって投与される以下の誘導性NO合成酵素阻害剤、NO捕捉剤およびペルオキシナイト捕捉剤が適する：Bonnefous et al. J Med. Chem., 2009, 52(9), pp 3047-3062, Muscara et al AJP - GI June 1999 vol. 276 no. 6 G1313-G1316 or Hansel et al. FASEB Journal. 2003; 17:1298-1300。

#### 【0120】

##### a. 2アドレナリン作動性受容体アゴニスト：

受容体アゴニストの超治療濃度の投与は、受容体減感作および有効性の喪失を引き起こすことが確立されている。たとえば、この現象は、2-アドレノ受容器に基づいた気管支拡張薬について記述されている(Duringer et al., Br J Pharmacol., 158(1) : 169-79 (2009))。これらの受容体アゴニスト薬剤の高濃度は、受容体リン酸化、内部移行および潜在性分解を引き起こす。経鼻カニューレを経た患者に対する8~24時間または一晩の期間にわたる吸入による、迅速な噴霧器を介したボーラス投与後に速成耐性を生じさせる受容体アゴニストの投与は、速成耐性の程度の減少のために、このような薬剤の有効性を改善する。2アドレナリン作動性受容体アゴニストは、アルブテロール、レバルブテロール、サルブタモール、プロカテロール、テルブタリン、ピルブテロールおよびメタブロテレノールを含む。

#### 【0121】

##### その他の例示的治療薬

本発明の方法による投与に適した治療薬のその他のクラスの例は、リバビリンなどの抗ウイルス薬、アンホテリシン、イントラコナゾールおよびビリコナゾールなどの抗真菌薬、シクロスボリン、タクロリムスおよびシロリムスなどの抗-拒否薬、アトロベント、siRNAs、遺伝子治療ベクター、アプタマー、エンドセリン-受容体アンタゴニスト、-1-抗トリプシンおよびプロスタサイクリンなどの抗コリン作動性薬を含むが、限定されない気管支拡張薬を含む。

#### 【0122】

##### 3. 方法および装置。

本発明の方法によって治療される被験体または患者は、囊胞性線維形成、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎および気腫を含む）、非囊胞性線維形成気管支拡張症、原発性毛様体運動異常、副鼻腔炎、鼻副鼻腔炎、経鼻脱水（たとえば、酸素の吸入投与のため）、喘息、気腫、肺炎（ベンチレータ誘導される肺炎および吸収性肺炎を含む）、ウイルス性細気管支炎、感染性薬剤（たとえばインフルエンザ、RSウイルス、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、ブルクホルデリア・セポシア(*Burkholderiacepacia*)、炭疽菌、その他、塵、放射性粒子、感染症薬剤、煙、毒性もしくは腐食性の化学物質および/または刺激物、他の吸入による呼吸器管傷害に罹患した、またはに罹患するリスクのあるものを含むが、限定されない。

#### 【0123】

##### A. エアロゾル投与

本明細書において記述したように、気道上皮細胞の望ましくない脱水を回避して、および/または1つもしくは複数のその他の目的を達成するために、本発明を実施する際に使用するためにエアロゾルを投与するための噴霧器は、好ましくは低アウトプット噴霧器である(BoucherおよびJohnson(米国特許出願公開第2009/0104272号)において記述されたWestmed Heart High Output Nebulizerなどの高アウトプット噴霧器とは対照的に；およ

びLC STAR(商標)圧力駆動エアロゾル噴霧器およびBoucher et al., Multiple Nebulizer System(米国特許出願第20100074881号(2010年3月25日に公開された))に記述されたPARI eFLOW(商標)超音波噴霧器とは対照的に)。適した低アウトプット噴霧器は、下記に詳述したようなエアロゾル送達システムを含む。

#### 【0124】

##### 例示的なエアロゾル送達システム

いくつかの態様において、エアロゾル送達システムは、延長された期間の間(1日あたり0.5時間~8時間および最高24時間/日)安定したエアロゾルアウトプット性能を維持することができ得る。レインアウトおよびスパッタリングは、被験体または患者が眠っている時などの延長された期間の治療時間にわたって減少され得る。本明細書に使用される、用語「レインアウト」は、表面上に収集されるエアロゾルからの液体をいう。レインアウトは、表面上の慣性嵌入、重力沈降または凝縮のために生じ得る。「スパッタリング」は、装置から、たとえば、経鼻カニューレの経鼻分岐から出るレインアウトをいう。レインアウトは、システムのエアロゾルアウトプットを減少させ得るし、およびスパッタリングは、患者の不快を生じさせ得る。

#### 【0125】

エアロゾル送達システムは、肺送達のために経鼻カニューレを介して被験体の鼻にエアロゾルを送達し得る。いくつかの態様において、レインアウトは、システムのエアロゾルアウトプット(容積アウトプット)を実質的に減少させずに減少され得る。所望のアウトプットを達成すると共に、レインアウトおよびスパッタリングを制限し、または減少させ得る。したがって、患者が眠る間に経鼻カニューレを介して一晩の延長されたエアロゾル投与を使用することが望ましいであろう。このような延長されたエアロゾル投与は、従来のボーラスエアロゾル送達治療で提示される昼間治療の負担を無くすだろう。さらにまた、このような延長されたエアロゾル投与は、ボーラスエアロゾル送達と比較してより遅い速度での延長送達から利益を得ている治療薬についての有効性、有効性、安全性および許容性の改善を可能にするだろう。

#### 【0126】

図1-4にて図示したように、エアロゾル送達システム10は、パルス状または非パルス状のガス流、エントレインメント(entrainment)チャンバー20および粒子選別チャンバー40の供与源を含む。エントレインメントチャンバー20は、エアロゾルジェネレータ22、エアロゾル導入口24、エントレインメント流体導入口26、エントレインメント流体排出口28およびレインアウト収集排出口またはドレイン30を含む。エントレインメント流体排出口28は、第1端部28Aおよび第2端部28Bを含む。粒子選別チャンバー40は、嵌入バッフル42、粒子選別チャンバー排出口44およびレインアウト収集排出口またはドレイン50を含む。流体経路60は、導入口26を介して、エントレインメントチャンバー20を介して、流体排出口28の外へ、粒子選別チャンバー40内に、バッフル42周辺で、および排出口44の外へ、パルス状または非パルス状のガス流の供与源から流れている流体によって一般に定義される。排出口44は、被験体にエアロゾルを送達するための経鼻カニューレなどのカニューレ(図示せず)に接続されてもよい。図2Bに示したように、送達システム10は、ポンプ130および随意のコンプライアンスチャンバー133に接続されてもよい。図2Cに示したように、送達システム10は、ポンプおよび随意のパルス状フロージェネレータ134に接続されてもよい。

#### 【0127】

エアロゾルジェネレータ22は、エアロゾルをエントレインメントチャンバー20に提供するように構成されている現在のジェット噴霧器、超音波噴霧器または振動メッシュ噴霧器などの噴霧器ユニットでもよい。市販の噴霧器は、Aerogen Aeroneb Lab, Pro and Soloからの振動メッシュ噴霧器、Phillipsおよびその他の製造業者からのPari eFlow振動メッシュ技術、Omronの振動ホーン技術、振動メッシュまたは超音波技術を含む。流体導入口26は、エントレインメントチャンバー20内に、および一般に流体経路60に沿った粒子選別チャンバー40を介して流れるエントレインメントガスを提供するための空気またはその他

のガス源などの流体源に接続していてもよい。エントレインメントガスは、流体経路60に沿って一般に移動し、および排出口28を介してエアロゾルジェネレータ22から、バッフル42周辺に、およびエントレインメントチャンバー排出口44からエアロゾルを運ぶ。図3および4に示したように、バッフル42は、支持体42Aによって位置に保たれる。

#### 【0128】

この配置において、ジェネレータ22によって生成されるエアロゾルは、広範囲の粒径の粒子を含み得る。エントレインメントガスが排出口28を介してエアロゾルを運ぶとき、排出口28の第1端部28Aが第2端部28Bの断面積より大きい断面積を有するので、ガスの速度は増加する。このような狭小化により、バッフルの方へエアロゾル粒子の移動を促進するノズルまたはジェットを作製する。ジェット開口部28Bの直径は、エアロゾル粒子の種々の速度を達成し、および結果的にバッフルに対するエアロゾル粒子の嵌入を増減するよう調整することができる。したがって、エントレインメントガスおよびエアロゾルは、速度を増加してバッフル42に向けられる。バッフル42は、エントレインメントガスおよびエアロゾルが所定速度であるときに、より大きなエアロゾル粒子がバッフル42周辺を通過することが一般にできないように、その大きさが設定され、および構成される。したがって、より小さなエアロゾル粒子は、バッフル42の周りを通過し得るし、その結果排出口44の外へ、および経鼻カニューレ内に通過する生じるエアロゾル粒子は、エントレインメントチャンバー20のエアロゾル粒子より一般に小さい。

#### 【0129】

いくつかの態様において、粒子選別チャンバーを出るエアロゾル粒子の体積平均径 (volumetric mean diameter, VMD) は、1~4 μmであり、および4 μmを上回る粒子の割合は、粒子選別チャンバー40からカニューレ内に排出される総粒子容積の5%未満、2%未満または1%未満である。本明細書に使用される用語「体積中央径 (volumetric median diameter)」または「VMD」は、エアロゾル粒子の半分の質量がより大きな直径をもつ粒子に含まれ、およびより小さな直径をもつ粒子に半分が含まれるような粒径直径である。導入口26に入る流速は、0.5L/分~5L/分の間およびより好ましくは、1~3L/分の間であってもよい。バッフル42は、環状でもよいが、球形、三角、矩形、五角形、六角形および6+n-角形(式中n=1)が提供されてもよく、バッフルは十字形またはその他の適した様式で取り付けられてもよい。1~5L/分間の流速については、ノズル直径は、好ましくは0.5~5mmの間の直径である。あまりに小さいノズル直径は、装置の効率的な洗浄を妨げ得るし、およびあまりに大きいノズル直径は、有効な粒子選別のためにあまりに多くの気流を必要と得る。高い気流は、患者によってあまり許容されないであろう。

#### 【0130】

図2Bに示したように、コンプライアンスチャンバー133を、ポンプ130からの圧力またはフロー振動の量が減少されたエントレインメント流体導入口26への空気供与源を生じるように使用し得る。コンプライアンスチャンバー133は、ポンプ130から任意のフロー振動を減少させるために十分なサイズのチャンバーでもよい。随意のコンプライアンスチャンバー133を、適切な排出容積で所与の粒径の再生可能なエアロゾルを提供するために使用し得る。しかし、いくつかの態様において、パルス状の気流を使用することが望ましいであろう。任意の特定の理論によって拘束されることは望まないが、パルス状のエントレインメント流体は、ノズル直径、バッフルサイズおよび形状が同等であるなどの全てのその他の要因と共に1pmsにおける同じ平均フローの非パルス状エントレインメント流体と比較して、より低い粒径選択さえも提供し得ると現在考えられるが、より低い排出エアロゾル容積に対応する。したがって、図2Cに示したように、再生可能な、パルス状の流体フローをエントレインメント流体導入口26に提供するための弁を有するチャンバーまたは流体経路などのパルス状のフロージェネレータ134を提供し得る。

#### 【0131】

いくつかの態様において、エアロゾルは、粒子選別チャンバー排出口44を出て、たとえば、経鼻カニューレ内に入るので、エアロゾルの体積中央径 (VMD) は、噴霧器の約6 μmの約2 μm未満減少させ得る。特に、3~4 μmより大きな粒子の割合を低下してもよい。大

量のエアロゾル容積および質量がこれらの大きな粒子に位置されるので、一定のサイズを上回る大きな粒子からのフィルタリングにより、エアロゾル排出の速度（ $\mu\text{l}/\text{分}$ ）およびエアロゾル（ $\text{mg}/\text{分}$ ）に含まれる治療薬についての排出の速度の減少を引き起こす。表5は、本発明の装置10によって7%の高張食塩水薬物製品でAerogen Aeroneb Pro噴霧器によって生じる大きな粒子の除去を示す。容積正規化された粒子の75%が、独立型噴霧器について $4\mu\text{m}$ を上回るサイズを有したが、本発明の装置10のポート44を出る容積正規化された粒子のわずか2%が $4\mu\text{m}$ より大きかった。大きな粒子からのフィルタリングにより、時間（ $\mu\text{l}/\text{分}$ ）の単位あたり粒子選別チャンバー排出口44から排出されるエアロゾル粒子に含まれるエアロゾル化された流体の容積に関してエアロゾルアウトプットの減少を引き起こした。加えて、粒子選別チャンバー排出口44からの時間（ $\text{mg}/\text{分}$ ）のユニットあたりのNaCl質量のアウトプットは、それに応じて減少した。

【表5】

表5: 延長されたエアロゾル投与を支持する装置10による大きなエアロゾル粒子の除去

	DV <sub>50</sub> ( $\mu\text{m}$ )	0.3から1 $\mu\text{m}$ 以内の 粒子につ いてのア ウトプッ ト(%)	1から2 $\mu\text{m}$ 以内 の粒 子 につい てのア ウトプ ット(%)	2から3 $\mu\text{m}$ 以内 の粒 子 につい てのア ウトプ ット(%)	3から4 $\mu\text{m}$ 以内 の粒 子 につい てのア ウトプ ット(%)	>4 $\mu\text{m}$ 粒 子に ついて のアウ トプッ ト(%)	合計アウトプ ット%または $\mu\text{l}/\text{分}$
<b>独立型噴霧器 Aeroneb Pro</b>							
	6.6 $\mu\text{m}$	1%	5%	9%	10%	75%	100%
噴霧器 から の エアロ ゾル容 積アウ トプッ ト( $\mu\text{l}$ /分)			31 $\mu\text{l}/\text{分}$	55 $\mu\text{l}/\text{分}$	61 $\mu\text{l}/\text{分}$	458 $\mu\text{l}/\text{分}$	613.4 $\mu\text{l}/\text{分}$
NaCl 質 量アウ トプッ ト(mg/ 分)*		0.4 mg/分	2.1 mg/ 分	3.9 mg/ 分	4.3 mg/ 分	32.1 mg/ 分	42.8 mg/分
<b>エアロゾル送達システム10を伴うAerogen Aeroneb Pro噴霧器</b>							
	1.6 $\mu\text{m}$	17%	49%	23%	8%	2%	100%
ポート 44 から のエア ロゾル容 積アウ トプッ ト( $\mu\text{l}/\text{分}$ )		10 $\mu\text{l}/\text{分}$	28 $\mu\text{l}/\text{分}$	14 $\mu\text{l}/\text{分}$	4 $\mu\text{l}/\text{分}$	1 $\mu\text{l}/\text{分}$	58 $\mu\text{l}/\text{分}$
ポート 44 から のNaCl 質量ア ウトプ ット(mg /分)*		0.7mg/分	2.0mg/ 分	0.9mg/ 分	0.3mg/ 分	0.1mg/ 分	4mg/分

\*7%の高張性生理食塩水溶液使用。

【0132】

図5および6に示したように、エアロゾル送達システム10は、容器またはエアロゾル送達ユニット100の中心領域110に位置してもよく、これはエアロゾル送達システム10を作動するための種々の補助構成要素を含んでいてもよい。たとえば、エアロゾル送達ユニット100は、エアロゾルジェネレータ22の操作を制御するための噴霧器コントローラ120、空気ボ

ンプ130、随意のコンプライアンスチャンバー133およびエントレインメントチャンバー導入口24に濾過された気流を提供するためのHEPAフィルター132、ポンプ130およびユニット100のその他の構成要素の操作を制御するためのエレクトロニクスを囲い込むためのエレクトロニクスユニット140、送達ユニット100の種々の構成要素に電力を提供するための電力供給150（コントローラ120およびエレクトロニクスユニット140などの）および送達ユニット100のオンオフを切り替えるための動力スイッチ160を含み得る。

#### 【0133】

いくつかの態様において、環境空気をエントレインメント流体として使用してもよい。エントレインメント流体は、除湿され、および／または乾燥された、圧縮空気、並びに／または酸素（低湿度酸素を含む）でもよい。

#### 【0134】

いくつかの態様において、嵌入バッフルは、形状が環状であるが、その他においてこれは、三角、四角、七角形、六角形または $n > 6$ の頂点を持つ多角形、球形、橢円または粒子選別<sub>のため</sub>の急な段階機能を提供するために最適化されたその他である。

#### 【0135】

いくつかの態様において、エアロゾルエントレインメントチャンバーおよび粒子選別<sub>チャンバー</sub>を接続するテーカー付きノズルまたはジェットは、予め定められた直径より大きいエントレインメント流体におけるエアロゾル粒子の量を減少させるために、巻込み(entrained)エアロゾルの速度を上げ、およびバッフルにこれを嵌入するように大きさを設定し、および構成される。粒子選別<sub>チャンバー</sub>に面するこのようなノズルまたはジェットの直径は、0.5～5L/分のエントレインメント流体の気流について2～4mmの間である。

#### 【0136】

いくつかの態様において、エントレインメント流体が5L/分を超えるときに、エントレインメントチャンバーからの粒子選別<sub>チャンバー</sub>へのノズルまたはジェットの直径は、2mより小さくすることができる。ノズル直径、流速およびバッフル寸法に対する修正を相互に関係づけられ、およびその中の生じるエアロゾルおよび粒径サイズ分布にそれぞれ寄与し得ることを理解すべきである。

#### 【0137】

いくつかの態様において、経鼻カニューレは、加熱される。カニューレ長、カニューレの管直径、二分枝および分岐は、カニューレにおけるレインアウトを減少させるが、カニューレに入るエアロゾルの速度として表される分岐から排出されるエアロゾルの量を増加させるように、大きさを設定しても、および構成されても、並びに／または粒子選別<sub>チャンバー</sub>からのエアロゾルアウトプットにと合わせてもよいことを理解すべきである。

#### 【0138】

図1-4にて図示したように、エントレインメントチャンバー20の流体排出口28は、流体経路60に沿ってエントレインメントガスの速度を上げるように構成される。しかし、いくつかの態様において、エントレインメント流体経路60およびエントレインメントチャンバー20は、代わりの配置によって提供されてもよいことを理解すべきである。本発明に従った態様を、図7-13に示してある非限定的な例示的なエントレインメントチャンバーを以下に関してここで記述する。

#### 【0139】

図7にて図示したように、エアロゾルジェネレータ222を有するエントレインメントチャンバー220、導入口226および排出口228は、エントレインメント流体経路260を提供するように構成される。図7にて図示したように、エントレインメントチャンバー220は、一般に流体フローまたは流体経路260を提供するための直線通路として構成される。図8にて図示したように、エントレインメントチャンバー320は、エアロゾルジェネレータ322、エントレインメント流体経路360を提供する導入口326および排出口328を含み、斜めに(at an angle)エアロゾルを巻込む(entrain)。図9に示したように、エントレインメントチャンバー420は、排出口428にて出る下方への流体経路460を提供するようにチャンバー420の側から下流方向に入る流体フローを提供するためのエアロゾルジェネレータ422および導入口426

を含む。図10に示したように、エントレインメントチャンバー520は、排出口528にて出る下方への流体経路560を提供するようにチャンバー520の側から上流方向に入る流体フローを提供するためのエアロゾルジェネレータ522および導入口526を含む。図11に示したように、エントレインメントチャンバー620は、排出口628にて出る下方への流体経路660を提供するようにチャンバー620の側から一般に垂直な方向に入れる流体フローを提供するためのエアロゾルジェネレータ622および導入口626を含む。

#### 【0140】

したがって、図9-11に示したように、エントレインメント流体は、エアロゾルジェネレータに隣接してエントレインメントチャンバーの側から1つのまたは複数の導入口によって提供してもよい。図12で示すいくつかの態様において、エアロゾルジェネレータ722を伴うエントレインメントチャンバー720は、一般に環状の流体フロー760を提供し、次いでチャンネル726Aを経てチャンバー720の中心領域に入る導入口726を含んでいてもよい。流体フロー760は、たとえば、図9-11にて図示したように、次いでエアロゾルジェネレータ722から離れる方向にチャンバー720を出てもよい。図13に示したように、エントレインメントチャンバー820は、その中にエアロゾルを巻込むために横向きの流体フロー経路860を提供するためのエアロゾルジェネレータ822および複数の導入口826を含む。流体フロー860は、たとえば、図9-11にて図示したように、次いでエアロゾルジェネレータ822から離れる方向にチャンバー820を出てもよい。

#### 【0141】

図1-4に示したように、パルス状または非パルス状のガス流の供与源、バッフル42およびノズル28の粒子選別チャンバー40の組み合わせからのシステムを介した適切な気流の組み合わせは、選択的に所与のサイズの粒子をバッフル42の周りに移動して、およびたとえば経鼻カニューレ内に排出口44を経て、チャンバー40を出させることができるように構成される。しかし、いくつかの態様において、エントレインメント流体経路60およびエントレインメントチャンバー20は、代わりの配置によって提供されてもよいことを理解すべきである。本発明に従った態様は、図14-20に示してある非限定的な例示的な粒子選別チャンバーを以下に関してここで記述する。

#### 【0142】

いくつかの態様において、粒子選別チャンバーは、より大きな粒径を有するエアロゾル粒子が粒子選別チャンバーにおいてレインアウトするように構成された非直線エントレインメント流体経路を提供するように構成される。図14にて図示したように、粒子選別チャンバー940は導入口928および排出口940および湾曲部分942を有する一般に管状の部材として提供される。粒子選別チャンバー940を1つの湾曲部分942と共に図示してあるが、複数のループを提供してもよいことを理解すべきである。図15にて図示したように、粒子選別チャンバーは、導入口1028、排出口1044およびチャンバー1040の一部を部分的に遮断することによって曲線の流体経路1060を提供する複数のバッフル1042を含む。粒子選別チャンバー1040は、3つのバッフル1042と共に図示してあるが、任意の適当な数のバッフルを使用してもよいことを理解すべきである。図16にて図示したように、粒子選別チャンバー1140は、導入口1128、排出口1144およびエントレインメント流体経路1160において所与のサイズの粒子をトラップする粒子またはメッシュフィルタ1142を含む。フィルター1142からのレインアウトまたは流体エアロゾル粒子は、次いでドレン1150を介してチャンバー1140を出る。

#### 【0143】

いくつかの態様において、一般に環状または「サイクロン」流体フローを作製するように構成されている粒子選別チャンバーによる非直線流体経路を提供してもよい。図17および18にて図示したように、遠心沈着を介してより大きなエアロゾル液滴を取り除くために、「サイクロン」間接濾過システムを図示してある。図17にて図示したように、粒子選別チャンバー1240は、導入口1228、排出口1244、先細りにされた本体1242およびドレン1250を含む。湾曲する本体1242は、流体経路1260を作製するように構成されており、これは導入口1228からドレン1250へ下方向にらせん形になり、および次いで排出口1244の方へ

上方向にらせん形になる。経路1260の下方向の半径は、一般に上方向におけるよりも大きい。図18にて図示したように、粒子選別チャンバー1340は、一方の端部にて導入口1328および反対側にて排出口1344を含む。チャンバー1340は、円筒形チャンバー1340を介して螺旋形の流体経路1360を提供するように構成される。

#### 【0144】

いくつかの態様において、機構的構成要素を粒子選別チャンバーにおける非直線フロー経路を提供するために使用してもよい。図19に示したように、円筒状物品選択チャンバー1440は、螺旋フロー経路1460を形成する螺旋バリア1442を含む。図20に示したように、粒子選別チャンバー1540は、フロー経路1560を曲げるための複数の非直線通路1542を含む。図21に示したいくつかの態様において、粒子選別は、水篩機1500において行う。水篩機1500は、取り入れ口1502および垂直の本体1504およびアウトプット1506を含む。取り入れ口1502は、噴霧器に接続され、水篩機本体1504において、粒子は、小さな流動床から空気流に放出され、および上方へ運ばれる。空気速度は、粒径選択を決定してもよく、その結果空気速度が増加するにつれて、より大きな粒子が運ばれる。

#### 【0145】

##### a. 経鼻カニューレ

いくつかの態様において、粒子選別チャンバーに接続された経鼻カニューレは、これらがレインアウトを減少させるために高エアロゾルアウトプットレベルにて延長された期間にわたってエアロゾルを行う能力のためにデザインされる。カニューレの分岐からのエアロゾルアウトプットのレベルは、好ましくは治療上の利益を誘発するために十分であり得る。さらにまた、このようなカニューレを経た気流は、それが延長された期間にわたって患者が許容することができる範囲で、および一般に5L未満/分であってもよい。吸入された高張食塩水例に基づいたアウトプットの治療的に関連したレベルについての代表値は、本節において考察してある。

#### 【0146】

b. 延長された期間にわたるエアロゾル投与の間の経鼻カニューレの分岐からの十分なアウトプットを達成すること

カニューレにおいて生じる過剰なレインアウトは、このような流体が患者の鼻に経鼻カニューレの分岐から噴出されるときに、治療レベル以下にカニューレの分岐からのエアロゾルアウトプットを減少させて、患者に刺激飛沫を生じさせる。

#### 【0147】

いくつかの態様において、経鼻カニューレは、エアロゾル粒子の重力沈降を減少させ、次いでこれがカニューレにおけるレインアウトとして蓄積するように最適化され、これは、よりカニューレにおいて使用される管の直径を増加させること、および／または1～2L/分から3～4L/分までおよびそれ以上の気流の増大を経て経鼻カニューレを介してエアロゾルが移動する速度を上げることによって、達成し得る。

#### 【0148】

いくつかの態様において、経鼻カニューレは、エアロゾル粒子の慣性嵌入を減少させ、次いでたとえば、顔面部分管内に供給管の二分枝位置における嵌入を減少させることを経てカニューレにおけるレインアウトとして蓄積するように最適化される。

#### 【0149】

いくつかの態様において、経鼻カニューレは、エアロゾル粒子の慣性嵌入を減少させ、次いでたとえば、供給管および顔面部分管のための平滑な孔管の使用を経てカニューレにおけるレインアウトとして蓄積するように最適化される。

#### 【0150】

いくつかの態様において、経鼻カニューレは、エアロゾル粒子の慣性嵌入を減少させ、たとえば、顔面部分内に入る単一の顔面部分ラインを介してカニューレにおけるレインアウトとして蓄積するように最適化される。

#### 【0151】

慣性嵌入と重力沈降の間の釣合いを考慮しても、および／または最小レベルのレインア

ウトを達成するように最適化してもよいことを理解すべきである。

#### 【0152】

被加熱管のない加熱空気CPAPシステムにおいて、空気は、管の壁に対するその後の水分の凝縮を伴って管において冷却されるので、凝縮は、さらなるレインアウトに寄与する。被加熱空気が使用されない現在の発明の態様において、外界温度ガスが使用され、およびガスの温度および経鼻カニューレ管は類似するので、凝縮は、レインアウトの主因ではない。被加熱空気が使用される本発明の態様において、凝縮は、経鼻カニューレにおいてレインアウトに寄与し得るし、および凝縮を制御するための適切な計測を使用し得る。

#### 【0153】

従来の経鼻カニューレ1600は、図31に図示してある。経鼻カニューレ1600は、供給管1610、二分枝接合部1620、顔面部分管1630および経鼻分岐1640を含む。従来のカニューレ1600において、エアロゾルの慣性嵌入は、たとえば、二分枝接合部1620にて（ここではより大きなエアロゾル粒子が二分枝接合部1620の急激な湾曲の間に影響を与え、およびレインアウトし得る）、および／または経鼻分岐1640にて（ここでは、より大きなエアロゾル粒子が経鼻分岐1640において鋭い湾曲位置にて影響を与え、およびレインアウトし得る）生じ得る。

#### 【0154】

図32にて図示したように、レインアウトの減少は、たとえば、二分枝接合部を除去することによって、および供給管の単一のラインを使用することによって達成し得る。図32に示したように、経鼻カニューレ1700は、供給管1710、ダミー顔面部分アーム1730および経鼻分岐1740を含む。経鼻カニューレ1700は、二分枝接合部を含まず、およびしたがって、経鼻分岐1740より前のレインアウトを減少し得る。いくつかの態様において、ダミー顔面部分アーム1730は、患者に対して分岐1740を固定するのを補助するために含まれてもよく；しかし、顔面部分アーム1730は、分岐1740と流体連通しても、またはしてなくてもよい。エアロゾルがダミー顔面部分アーム1730に入らないように、ストッパーまたは壁（図示せず）をダミー顔面部分アーム1730から分岐1740を分離してもよい。ダミー顔面部分アーム1730は、その代わりに分岐1740に流動的に連通された中空管でもよく、および／またはこれらは、現在の発明の要旨を逸脱しない範囲でレインアウトおよび／またはスパッターを取り除くための排水溝を提供することを理解すべきである。

#### 【0155】

いくつかの態様において、レインアウトおよび／またはスパッタリングは、2本の別々の供給ラインを使用して減少される。図33にて図示したように、経鼻カニューレ1800は、経鼻分岐1840のそれぞれの端部に接続された2本の別々の供給ライン1810A、1810Bを含む。したがって、単一の供給管ラインから二分枝接合部を除去し、および経鼻分岐1840への2つの別々の入力が提供される。図1-4における粒子選別チャンバー44からの出口は、このような二重の供給ラインを収容するために2つのアウトプットを含むように結果的に修飾してもよい。さらにまた、単一または2つの独立した粒子選別チャンバーに接続された2つの独立したエアロゾルエントレインメントチャンバーは、二重のカニューレ供給管ラインへのエアロゾル供給を提供するために使用することができる。最後に、2つ以上の完全なシステム（噴霧器、エントレインメントチャンバーおよび粒子選別チャンバー）を供給ラインに供給するために使用することができる。このようなアプローチは、また経鼻カニューレの分岐からのアウトプットを増やすために使用してもよい。

#### 【0156】

図34に示したように、もう一つの経鼻カニューレ1900は、2本の別々の供給ライン1910A、1910Bを含み、これは、それぞれ個々の経鼻分岐1940A、1940Bに接続される。図34にて図示したように、個々の経鼻分岐1940A、1940Bは、慣性嵌入およびレインアウトを引き起こし得る流路における突然の変化を含み得る従来の経鼻分岐と比較して、レインアウトおよび／またはスパッタリングを減少させ得る。

#### 【0157】

いくつかの態様において、過剰なレインアウトを生じさせることなく延長された期間に

わたって経鼻カニューレを介してエアロゾルを送達するために、経鼻カニューレおよび十分なアウトプットレベルにて延長された期間にわたってエアロゾルを通すその能力を、粒子選別チャンバーからのエアロゾルアウトプットに合わせてもよい。たとえば、より大きな直径管およびより少ない嵌入表面を持つ経鼻カニューレは、それぞれ2、3および4 $\mu\text{m}$ を上回る粒子のより大きな容積でエアロゾルを通すことができるであろう。同様に、より小さな直径管およびより広い嵌入表面を持つ経鼻カニューレは、それぞれ2、3および4 $\mu\text{m}$ を上回る粒子のより少ない容積で十分なアウトプットレベルにて延長された期間にわたってエアロゾルのみを通すことができる。高レベルのアウトプットにて延長された期間にわたってエアロゾルの送達のためにデザインされた改善されたカニューレは、重力沈降のためのカニューレにおけるレインアウトを最小限にするために患者によってなおも許容される最も大きな直径管を有し、一方でまた慣性嵌入を介して生じるレインアウトを最小限にするためにカニューレ内部のエアロゾル経路内の嵌入表面の和を減少させる。現在の発明にしたがった態様は、ここで以下の非限定的な例に関して記述される。

#### 【0158】

c. 延長された期間にわたるエアロゾル投与の間の肺における容積沈着によるエアロゾルの速度

延長したエアロゾル送達の間の肺の表面に対する沈着のエアロゾル速度についての代表値を提供するために、CF肺疾患についての吸入高張食塩水療法に基づいた沈着を解析した。CF患者の肺において沈着された~110mgから250mgのNaClは、~18分まで以上の間のボラスエアロゾル用量として投与されるときに肺機能の有意な改善を生じたことが証明されている(Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R., Harbour C., Moriarty CP., Marks G.B., Belousova E.G., Xuan W., and Bye P.T.P. 2006. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 354 (3) :229-240; Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., and Boucher R.C. 2006. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. N Engl J Med 354 (3) :241-250)。6~8時間(および1日最高24時間)の延長された時間にわたる同じ質量の沈着されるNaClの延長されたエアロゾル投与は、より優れた安全性および有効性を誘発し得る。8時間の延長されたエアロゾル投与でCF患者の肺に110mgのNaClを沈着するためには、肺の表面に対するNaCl質量沈着の速度は、約0.23mg/分であり得る。肺において沈着された250mgのNaCl用量については、肺の表面に対するNaCl質量沈着の速度は、約0.52mg/分であり得る。これらのNaCl質量沈着の速度は、薬物製品における活性医薬品成分の濃度の関数として、気道の表面に対するエアロゾル容積沈着の速度を定義する。表6は、これらのNaCl(mg)沈着速度を提供するために、エアロゾル化溶液におけるHSの濃度の関数として、気道の表面に対するエアロゾル容積沈着についてのこのような速度を提供する。

#### 【表6】

表6:異なる濃度のNaClであるエアロゾル化溶液について8時間のエアロゾル投与にわたって沈着されるNaClの治療用量を達成するための気道の表面に対するエアロゾル容積沈着についての速度

8時間のエアロゾル投与にわたって沈着される110mgのNaClを達成するための気道の表面に対するエアロゾル容積沈着速度

	7% HS	10% HS	12% HS	14% HS	21% HS
$\mu\text{l}/\text{分}$	3.3	2.3	1.9	1.6	1.1
NaClのmg/分	0.23	0.23	0.23	0.23	0.23

8時間のエアロゾル投与にわたって沈着される250mgのNaClを達成するための気道の表面に対するエアロゾル容積沈着速度

	7% HS	10% HS	12% HS	14% HS	21% HS
$\mu\text{l}/\text{分}$	7.4	5.2	4.3	3.7	2.5
NaClのmg/分	0.52	0.52	0.52	0.52	0.52

## 【0159】

d. 延長した期間にわたるエアロゾル投与の間の経鼻カニューレの分岐からの十分なアウトプットを達成する

前述の節は、NaCl質量および単位時間あたりの気道の表面に対して沈殿されるエアロゾル化したNaCl溶液容積についての速度の概要を提供する。現在の節は、異なる沈着効率を考慮して、前述の節において記述した肺沈着の速度を達成するために必要だろう本発明の装置10の分岐からのエアロゾル容積アウトプットについて考察する。代表的な沈着効率は、～1%から25%の範囲であり得る。エアロゾル化NaCl溶液および沈着効率の濃度の関数として、8時間の延長されたエアロゾル投与にわたって達成されるターゲットされた250mgのNaClの肺沈着を生じるために、本発明の装置の経鼻カニューレの分岐からの異なる速度のエアロゾル排出が必要である。下の表7は、排出される用量の1%から25%の範囲の沈着効率のために8時間にわたってCF患者の肺に250mgのNaClを沈着するために、7%～21%の高張性生理食塩水について、経鼻カニューレの分岐からのエアロゾルアウトプットのレベルについての値(μl/min)を提供する(沈着効率=沈着された用量/分岐からの排出された用量)。経鼻カニューレの分岐から排出される少なくとも30μl/minのエアロゾル化した7%のHSには、肺におけるこのような鼻腔内エアロゾルの非常に高い25%沈着を仮定することが必要であらうことが明らかである。25%以下の肺沈着効率で鼻腔内に投与されたエアロゾルについては、30μl/minより高いアウトプットが望ましい。加えて、このようなアウトプットは、望ましい治療用量を送達し、および患者が十分に通用するためには、過剰なレインアウトを伴わずに8時間にわたって減少することなく一貫して生成されなければならないだろう。21%の高張性生理食塩水が使用されるべきであるならば、沈着効率が25%である場合、10μl/minのアウトプットでは、CF患者の深部肺への250mgのNaClの投与を補助するだろう。同様に、5%の沈着効率および7%の高張性生理食塩水で肺に沈着される250mgのNaClを達成するためには、経鼻カニューレの分岐からの～150μl/minのアウトプットが必要だろう。1%の沈着効率では、肺に沈着される250mgのNaClを達成するためには、経鼻カニューレの分岐からの～745μl/minのアウトプットが必要だろう。8時間の延長されたエアロゾル投与の間に患者の肺に沈着される50mg用量のNaCl質量のみが治療的に十分であらう場合、25%のエアロゾル沈着効率で、経鼻カニューレの分岐から排出される2μl/minだけの21%のHSエアロゾルのアウトプットが必要だろう。その他より強力な治療薬については、10倍、または100倍低い程度のアウトプット(それぞれ0.2および0.02μl/min)で十分であり得る。

## 【表7】

表7：異なるHS濃度で、および異なる沈着効率下で肺への250mgのNaClを送達するために経鼻カニューレの分岐から必要とされる分あたりのアウトプット

	7% HS	10% HS	12% HS	14% HS	21% HS
1% 沈着	745 μl/min	520 μl/min	435 μl/min	370 μl/min	250 μl/min
5% 沈着	149 μl/min	104 μl/min	87 μl/min	74 μl/min	50 μl/min
10% 沈着	74 μl/min	52 μl/min	43 μl/min	37 μl/min	25 μl/min
15% 沈着	50 μl/min	35 μl/min	29 μl/min	25 μl/min	17 μl/min
20% 沈着	37 μl/min	26 μl/min	22 μl/min	19 μl/min	12 μl/min
25% 沈着	30 μl/min	21 μl/min	17 μl/min	15 μl/min	10 μl/min

## 【0160】

経鼻カニューレの分岐から排出されるNaCl溶液のエアロゾル化された容積について表7において示した速度(μl/min)から、カニューレの分岐からのNaCl質量排出の対応する速度を算出することができる(NaCl濃度(mg/μl) × エアロゾル排出速度μl/min)。気道の表面に対して沈着される0.52mg/分のNaClの推定される治療範囲において投薬速度を生じるために必要とされる、経鼻カニューレの分岐からのNaCl質量排出のための速度を沈着効率の関数として、表8に示してある。

## 【表8】

表8：経鼻カニューレの分岐から排出される、および肺に250mgのNaClを送達するために肺において沈着されるNaClの質量のための分あたりのアウトプット

	排出されるNaClの質量mg/分	沈着されるNaClの質量mg/分
5% 沈着	10.4 mg/分	0.52 mg/分
10% 沈着	5.2 mg/分	0.52 mg/分
15% 沈着	3.5 mg/分	0.52 mg/分
20% 沈着	2.6 mg/分	0.52 mg/分
25% 沈着	2.1 mg/分	0.52 mg/分

## 【0161】

e. 粒子サイズ分布を制御することによる延長されたエアロゾル送達の間の経鼻カニューレ内のレインアウトを減少する

経鼻カニューレを経た延長されたエアロゾル送達のためのチャレンジの1つが、上で記述した経鼻カニューレの分岐からの治療的に関連したアウトプットを達成し、一方で経鼻カニューレにおける流体蓄積を制限し、または減少する。このような蓄積された流体またはレインアウトは、最後に経鼻カニューレを妨げ、およびエアロゾルアウトプットを減少させる。レインアウトは、加えて飛沫、またはカニューレの分岐から排出された流体液滴を生じさせ、次いでこれが患者に対する許容性を減少させる。3~4μmより大きい粒子の小容積の正規化された割合および1.2~1.9μmの全体のVMDであるエアロゾルのみが、経鼻カニューレを経た延長投与および肺におけるその後の効率的な沈着に適する。

## 【0162】

現在のジェット噴霧器および振動メッシュ噴霧器は、大きなサイズのため、慣性嵌入および重力沈降のためにレインアウトの可能性が高い大量のエアロゾル粒子を生成する。これらの大きな粒子は、経鼻カニューレにおいて、および患者の経鼻の通過において過剰な流体蓄積を引き起こす。したがって、実質的に、全ての大きな粒子は、経鼻カニューレ中にこのようなエアロゾルを巻込む、および鼻腔内にこのようなエアロゾルを投与する前に除去することを必要とする。

## 【0163】

加えて、鼻腔内経路を経たエアロゾルの肺沈着は、経鼻カニューレの分岐から排出される用量の1%~25%付近の沈着効率の減少を示す。大量のエアロゾル質量を含む大きなエアロゾル粒子の除去は、低い沈着効率と合わせて、経鼻カニューレにおいて過剰なレインアウトを生じることなく経鼻カニューレの分岐から排出されるエアロゾル容積/分に関して十分なアウトプットを達成するための課題を生じる。

## 【0164】

経鼻カニューレへのエアロゾル移行の前により大きなエアロゾル粒子を濾過すると、カニューレにおけるレインアウトを制限し、および延長されたエアロゾル送達にわたる安定なアウトプットを可能になる。図1-4の装置の調整により、2L/分の非発振気流で作動される2.5mmのノズルで、独立型噴霧器についての上記の4μmから図1-4の装置について~1.3~1.9μmの経鼻カニューレに入るエアロゾルのVMDを徐々に減少させる(図22、23および表5における2.5mmおよび3.5mmのノズルについてのVMD)。次に、VMDのこのような減少は、3μmおよび4μmより大きな粒子の割合の減少を引き起こす(表5)。結果的に経鼻カニューレに入るこのようなエアロゾルは、エアロゾル送達の延長された期間にわたって、経鼻カニューレにおける限られたレインアウトで(図26)安定なアウトプットを可能にする(図24、25、30および35)。

## 【0165】

下で提供した例において、いくつかのカニューレを、30分から8時間にわたる延長されたエアロゾル期間にわたって図1-4からの装置で試験した。このようなカニューレは、レインアウトトラップまたはカニューレ内のエアロゾル経路からレインアウトを隔離するようにデザインされた特別な特徴のいづれも含まない。7フィートSalter HF1600カニューレ

および図1-4からの装置で実行した8時間の間に、~1.1mlのレインアウトを生じて、実行した8時間の後期部分の方のエアロゾルアウトプットを低下させた(図30)。カスタム7フィート経鼻カニューレ(図32)および図1-4からの装置で実行した類似の8時間の間に、~0.3mlのレインアウトが、実行した8時間の後期部分の方のエアロゾルアウトプットの任意の障害を伴わずに生じた(図35)。これらの結果は、任意の特別なレインアウト保持特性を伴わずに、経鼻カニューレにおいて蓄積するが、8時間のエアロゾル送達にわたって安定なエアロゾルアウトプットを低下させない内径が4~4.5mmおよび長さが7~9フィートの供給管で、経鼻カニューレにおけるレインアウトのおおよその量を同定する。レインアウトトラップまたはカニューレ内のエアロゾル経路からレインアウトを隔離するようにデザインされた特別な特徴を含むカニューレは、延長された期間にわたってエアロゾルアウトプットを低下することなく、たとえば、10ml以上までのより大きなレインアウト容積を収容することができるだろう。

#### 【0166】

f. 延長されたエアロゾルの間の経鼻カニューレの分岐からのスパッターを制限する

延長されたエアロゾル送達の間の経鼻カニューレ内の過剰なレインアウトは、最終的に患者の鼻孔への経鼻カニューレの分岐からのレインアウトされた流体の飛沫または放出を引き起こす。このようなイベントは、あまりに頻繁に生じる場合、患者の不快を引き起こす可能性が高く、および特に患者が眠っている場合、延長された期間にわたってこのようなエアロゾル送達の許容性を減少させる。したがって、経鼻カニューレの分岐からのスパッターを制限することが望ましい。1-2回の飛沫/時間の範囲は、延長された期間にわたって許容され得るが、一方スパッターが5~10分毎に1回および更に悪いことに毎分では、延長された期間にわたってこのようなエアロゾル送達の許容性が減少する可能性が高い。カスタムカニューレと組み合わせて使用される図1-4で示す適切に調整された装置は(図32)、8時間のエアロゾル投与の間、1時間あたり0.5~1の飛沫を生じる。

#### 【0167】

g. 例示的な態様

#### 【0168】

代表的な振動メッシュ噴霧器からの粒径分布

従来のジェット噴霧器、超音波噴霧器および振動メッシュ噴霧器は、比較的粒径の広い分布を持つ粒子を典型的には生じる。図22は、7%の高張性生理食塩水溶液でAerogen Aeroneb(商標)Lab噴霧器についてレーザー回折機器(Spraytech)によって測定した代表的な粒径分布を示す。図22で示した体積中央径(VMD)は、4.2μmであった。このようなエアロゾルは、3~4μmを超える大きな割合の容積正規化粒子を有する。より大きな粒子が経鼻カニューレの長さを介して移動する経過中に衝撃または重力沈殿する可能性が高いので、このような粒径分布のエアロゾルは、経鼻カニューレにおいて巻込むのが困難であろう。生じるレインアウトは、このようなレインアウト液滴が経鼻カニューレの排出位置に到達し、および患者によって潜在的に吸入されるときに、患者に不快を生じさせ得る。

#### 【0169】

延長されたエアロゾル送達にわたって安定なエアロゾルアウトプットのためにデザインされた本発明の装置10からの粒径分布

図1-4にて図示したようなエアロゾル送達システム10を図2Bにおいて装置の具体的寸法で構築した。粒子選別チャンバー40の慣性衝撃装置設計により、排出口44を出て、および結果的に経鼻カニューレに入る粒子サイズの制御が可能だった。粒径選択を調整する、または制御することができるであろう要因のいくつかは、全体の流速および慣性衝撃装置ノズル28の直径であった。この実験において使用した操作パラメーターは、2L/分の非発振アウトプットを提供するコンプライアンスチャンバー、7%(w/v)のNaCl溶液、~20および50%の相対湿度と共に、2L/分流速を含んだ。Aerogen Aeroneb(商標)Proと共に配布される電子ドライブを利用した。2L/分の流速にて、7%のNaCl溶液を霧状にして、エアロゾルに1.9μmのVMDおよび4μmより大きな粒子の最小の割合(図23)で粒子選別チャンバーにて2.5mmのノズルを備えた本発明の装置10のポート44を出た。同じ条件下で、3.5mmノ

ズルを備えた本発明の装置10は、 $3.1\text{ }\mu\text{m}$ のVMDおよび $4\text{ }\mu\text{m}$ を上回る粒子のより大きな割合でエアロゾルを生成した（図24）。

#### 【0170】

延長されたエアロゾル送達にわたる安定なエアロゾルアウトプットのためにデザインされた本発明の装置10から出る安定なエアロゾルアウトプット

2.5mmおよび3.5mmのノズルを備えた図2Bにおける装置の具体的寸法を持つ本発明の装置10で実行した30分の過程において、安定なアウトプットを維持する能力を試験した。長さ7フィートSalter（商標）HF1600追加酸素経鼻カニューレを使用した。経鼻カニューレの分岐から出るエアロゾルアウトプットを実行の最初の1分目の60秒の間および最後の60秒の間フィルターで収集した。60秒の収集の後の湿式フィルターの重量を、mg/分でエアロゾルアウトプットの質量を決定するために使用した。次いで、フィルターを乾燥して、沈着したNaClの質量を決定して、mg/分でNaCl質量のアウトプットを算出するために使用した。2.5mmのノズルについては、経鼻カニューレの分岐からの最初の1分目のアウトプットは、エアロゾルの質量について36mg/分およびNaClの質量について4.0mg/分であった（図25および26）。30分目のアウトプットは、エアロゾルの質量について41mg/分およびNaClの質量について3.7mg/分であった。3.5mmのノズルについては、経鼻カニューレの分岐からの1分のアウトプットは、エアロゾルの質量について55mg/分およびNaClの質量について6.1mg/分であった（図25および26）。実行した30分の最後でのアウトプットは、エアロゾルの質量について43mg/分およびNaClの質量について3.8mg/分であった。2.5mmのノズルについては、実行した30分の最後でのアウトプットは、実行した30分の1分目と比較して不变のままであった（1分目のエアロゾル質量/分の113%および1分目のNaCl質量/分の92%）。3.5mmのノズルについては、実行した30分の1分目と比較して、実行した30分の最後でのアウトプットは、減少した（1分目のエアロゾル質量/分の77%および1分目のNaCl質量/分の63%）。両方の実行において、7%のNaCl溶液の相当する量を霧状にした（2.5mmのノズルについて9.6mlおよび3.5mmのノズル9.2mlについて）。

#### 【0171】

2.5mmのノズルを伴う本発明の装置10を伴う経鼻カニューレにおける減少したレインアウト

上記した30分の実験において、30分の実行の完了の後の経鼻カニューレにおけるレインアウトした流体の質量を実行される30分の前後の経鼻カニューレの重さを計ることによって決定した。経鼻カニューレにおいてレインアウトした液体の質量は、2.5mm直径の遠位排出端部28Bと比較してエントレインメントチャンバー排出口28がノズルの遠位排出端部28Bにて3.5mmの直径を有する装置においておよそ4.4倍高かった（図1-4および図27において示した3.5mmの直径端部28Bでの設定での1,059mgのレインアウトした液体と比較して、2.5mmの直径端部28Bでの設定での241mgのレインアウトした液体）。

#### 【0172】

ノズル28Bの直径を変化することによる装置10のエアロゾルアウトプット排出ポート44を調整する

上の30分の実験に記載されているように、ノズル28Bの直径を変えることにより、粒径分布、安定したエアロゾルアウトプットおよび経鼻カニューレ内に蓄積されるレインアウトに関して、装置10の性能の調整が可能になる。端部28Bは、エントレインメントチャンバー20および粒子選別チャンバー40とは別の部品として提供し得る。いくつかの態様において、端部28Bは、調整力および調整を増すためにチャンバーを調整するためのチャンバー20、40内に異なるサイズのノズルを挿入し得るように、除去可能でもよい。しかし、端部28Bは、本発明の範囲内において、また装置10に組み込まれてもよいことを理解すべきである。

#### 【0173】

装置10のエアロゾルエントレインメントチャンバーおよび粒子選別チャンバーの寸法

2つのサイズのエアロゾル送達システム10を構築し（図2Bおよび2D）、およびこれらの装置からのエアロゾルアウトプットを比較した。ノズル28Bの直径は、両方の装置において

て2.5mmであった。より小さな寸法のエアロゾル送達システム10(図2D)は、同じ操作条件(図28および29)下で、より大きな寸法の類似のシステム(図2B)と比較して30分の時間にわたって同じように安定なアウトプットを維持することができた。両方のシステムは、一般に同じまたは類似のアウトプットを提供した。任意の特定の理論によって拘束されることを望まないが、チャンバー20、40の寸法は、システムのエアロゾルアウトプットまたは性能に対して有意な効果を有さないであろうと現在考えられる。より小さなシステムについては、経鼻カニューレの分岐からの最初の1分目のアウトプットは、エアロゾルの質量について38mg/分およびNaClの質量について3mg/分であった。実行した30分の最後の1分のアウトプットは、エアロゾルの質量について40mg/分およびNaClの質量について3.2mg/分であった。実行した30分にわたって経鼻カニューレにおいて蓄積されたレインアウトした流体の質量は、より大きなシステムにおける経鼻カニューレにおいて蓄積された流体の241mgと比較して2.5mmの排出端部28Bのためについて205mgであった。

#### 【0174】

図2Dからのより小さな装置10の性能を、下記のように8時間の実験の経過において異なる経鼻カニューレでさらに試験した。

#### 【0175】

図1-4において組み込まれた噴霧療法チャンバーの性能に対する安定な対パルス状の気流の影響

一般に利用できる蠕動性の、振動板または回転仕切板ポンプは、たいていL/分などの時間の単位あたりの平均気流によって特徴づけられる。しかし、このような平均は、たいてい安定したアウトプットの代わりに、パルス状または振動気流の結果である。たいてい、振幅を取り払い、および安定な、同一のアウトプットを生じるように、コンプライアンスチャンバー、このようなポンプの一回の操作サイクルあたりに放出される容積を複数倍超える一定の容積の容器が使用される。

#### 【0176】

図1-4における装置の試験において使用した蠕動Pump 130のフロー拍動性を評価するために、流量計TSI 4000のアナログ出力をAgilent Technologies混合信号オシロスコープ(E1457)に有線でつなぎ、およびデータをusbに記録した。生電圧を記録し、および2つの周波数にて(小および大スケール変異を調査するために)流速を事前処理した(電圧出力範囲0-10 Vは、0 - 200L/分の流速範囲を表すという事実を使用して較正した)。2Lの容積を持つコンプライアンスチャンバーをポンプのアウトプットに直列で接続して、その影響を調査した。図38および39は、Pump Aアウトプットの振動性質および気流の振幅に対する2Lコンプライアンスチャンバーの影響を示す。圧縮空気を、比較のための安定した気流を提供するために使用した。2Lコンプライアンスチャンバーを使用により、Pump Aからのアウトプットの振動性質を減少させ、または除去した。

#### 【0177】

図2Bからの一体化した噴霧療法チャンバーが大きな粒子を除去する能力を、コンプライアンスチャンバーおよびPump Aあり、およびなしで調査した。3.5mmのノズルおよび2L/分平均気流での同一の操作条件で、コンプライアンスチャンバーのないPump Aによって生じた振動気流は、コンプライアンスチャンバーありのPump Aからの安定した気流と比較して大きな粒子のより有効な除去を引き起こした(それぞれ1.9 μm対3.1 μmのVMD、図40)。大量のエアロゾル容積は、大きなエアロゾル粒子内に含まれるので、VMDの減少は、エアロゾル容積排出の速度の減少を伴う。これらの結果を考慮して、本発明の装置10は、非パルス状の気流およびわずかに小さなノズル28B直径を使用すること、またはパルス状の気流およびわずかにより大きなノズル28B直径を使用することのいずれかにより、全てのその他の要因および操作条件は同等で、(1)少ない割合の3-4 μmを上回る粒子および(2)十分な速度のエアロゾル排出で、ポート44からエアロゾルを生じることができる。

#### 【0178】

図2Bからの本発明の装置から安定した気流を生成するために、コンプライアンスチャンバー133をポンプ130の下流に使用した。しかし、振動気流は、組み込んだ噴霧療法チャン

バーが大きなエアロゾル粒子を濾過する能力を増加させるために、使用することができる。したがって、いくつかの態様において、図2Cで示したパルス状フロージェネレータ134を、エアロゾル送達システム10へのポンプ入力を制御するために使用してもよい。しかし、ポンプのパルス状フローは、いくつかの態様にしたがって組み込んだ噴霧療法チャンバーがより大きなエアロゾル粒子を濾過する能力を増加させるために十分であろうことを理解すべきである。

#### 【0179】

図2Dからの寸法を持つ装置10で試験した延長されたエアロゾル送達のためのカニューレ以前には、経鼻カニューレは、これらを介して通過する完全に加湿されたガスの凝縮を最小限にするように、または高フロー追加酸素の例のように、これらを介して高ガス流を可能にするようにデザインされていた。しかし、重力沈降および慣性嵌入によって抑制される、エアロゾルからのレインアウトの蓄積の物理学は、経鼻カニューレを介して通過する加湿されたガスで液体の蓄積を抑制する水蒸気の凝縮とは基本的に異なる。したがって、経鼻カニューレを介して通過するエアロゾルからのレインアウトを最小限にするために、新たな経鼻カニューレデザインを実行した。

#### 【0180】

過剰なレインアウトを引き起こさずに延長された期間にわたって経鼻カニューレを介してエアロゾルを送達するために、経鼻カニューレおよびその十分なアウトプットレベルにて延長された期間にわたってエアロゾルを通す能力は、粒子選別チャンバーからのエアロゾルアウトプットと慎重に合わせ得る。より大きな直径管およびより少ない嵌入表面を持つ経鼻カニューレでは、レインアウトを伴わずにそれぞれ2、3および4μmを上回るより大きな容積の粒子であるエアロゾルができる。同様に、より小さな直径管およびより広い嵌入表面をもつ経鼻カニューレでは、レインアウトを伴わずにそれぞれ2、3および4μmを上回るより小さな容積である粒子で十分なアウトプットレベルにて延長された期間にわたってエアロゾルを通すことができるだけである。高レベルのアウトプットにて延長された期間にわたってエアロゾルの送達のためにデザインされたカニューレは、(1)重力沈降のためのカニューレにおけるレインアウトを最小限にするために患者によって許容される最も大きな直径管を、および(2)慣性嵌入を介して生じるレインアウトを最小限にするためにカニューレ内部のエアロゾル経路内の嵌入表面の数の減少を有すべきである。

#### 【0181】

Salter HF1600などの標準的な追加酸素経鼻カニューレは、図31に示したように3-9フィートの供給管1610、二分枝接合部1620、顔面部部分管1630、顔面部部分および分岐1640を含む。このようなカニューレは、レインアウトの実質的量を生成し得る(図2Dおよび2.5mmおよび3.5mmのノズル28Bからの寸法を持つ装置10での表9における30分実行データ)。このようなレインアウトは、カニューレ内に流体の蓄積を引き起こし、分岐からの飛沫を引き起こし、および延長されたエアロゾル投与期間にわたってエアロゾルアウトプットを減少する。標準的な操作条件下でのSalter HF1600カニューレでの8時間実行において(図2Dからの寸法での装置10、2.5mmのノズル、2L/分気流、7%の高張性生理食塩水)、流体の実質的量が、2時間のエアロゾル化を越えて5~10分毎に生じるスパッターおよびカニューレの管における流体の大きな液滴の明らかな移動を伴ってカニューレ内に蓄積した。8時間実行の最後に、8時間実行の前後でカニューレの重量の変化によって決定すると、およそ1.1mlがカニューレ内に蓄積したし、およびカニューレにおける流体ブーリングの視覚的観察によってさらにサポートされた(実行した8時間の最後にて図36A~36C)。結果的に、エアロゾルアウトプットは、8時間実行の最後の方で減少した(図30)。

#### 【0182】

延長されたエアロゾル送達の間の既存の追加酸素経鼻カニューレのこのような最適以下の性能のため、延長された期間にわたって改善されたエアロゾル通過特性を持つカスタムカニューレをデザインした(図32-34)。レインアウトの減少のものである改善は、顔面部に直接供給管の単一のラインを延長することによって(図32)、顔面部に供給管の2本のラインを延長することによって(図33)、または経鼻分岐に直接供給管の2本のライ

ンを巻込ませることによって(図34)達成した。内部に、4.5mmおよび7フィートの長さの内径を持つ平滑な供給管を使用した。顔面部分1741直径は、5mmであり、供給管の端部からダミー顔面部分アーム1730まで25mmの顔面部分の長さである。このようなカニューレは、30分の実行にわたって最適化されていない追加酸素経鼻カニューレSalter HF1600と比較して3倍まで小さいレインアウトを生じた(図2Dおよび2.5mmおよび3.5mmのノズル28Bからの寸法を持つ装置10での表9における30分実行データ)。

#### 【0183】

加えて、このようなカニューレは、8時間にわたって減少を伴わずに安定なアウトプットで8時間エアロゾル送達にわたって改善された性能を示した(図35)。対照的に、類似の条件下で使用した最適化されていない7フィートSalter(商標)HF1600カニューレは、8時間にわたって徐々に減少するNaCl質量アウトプットを生じた(図30)。さらにまた、カスタムカニューレにおいて蓄積される全体のレインアウトは、Salter HF1600と比較して減少された;8時間実行の間、図34からのカスタムカニューレは、Salter HF1600において蓄積される~1.1mlのレインアウト(図36A-C)と比較してカニューレ内に0.3mlが蓄積した(図36Dおよび36E)。最後に、経鼻カニューレに対する分岐からの飛沫は、Salter HF1600についての1時間あたり6~12回と比較して1時間あたり~0.5~1回の割合にて生じた(224 $\mu$ l/8時間の平均;~50 $\mu$ l/飛沫は、~0.5飛沫/時間を引き起こす)。

#### 【表9】

表9: 延長されたエアロゾル送達における標準的および最適化されたカニューレの性能

カニューレ	INC ノズル (mm)	n 繰り返し	1分目のアウトプット、NaCl (mg/分)	30分目のアウトプット、NaCl (mg/分)	レインアウト ( $\mu$ l)	レインアウト (%)	スパッター ( $\mu$ l、%)
全長 HF1600	3.0 mm	n=4	4.4	4.0	803	5.3	N/A
全長 HF1600	2.5 mm	n=2	3.1	3.4	203	1.1	N/A
カスタム #1 図 32	3.0 mm	n=2	5.6	4.7	610	3.9	N/A
カスタム #1 図 32	2.5 mm	n=2	3.0	2.6	200	1.1	N/A
カスタム #2 図 33	3.0 mm	n=2	4.7	3.9	360	2.0	0ul, 0%
カスタム #2 図 33	2.5 mm	n=3	3.1	2.8	151	0.8	0ul, 0%
カスタム #3 図 34	3.0 mm	n=2	4.1	3.8	262	1.5	54ul, 0.3%
カスタム #3 図 34	2.5 mm	n=2	3.0	3.0	110	0.6	0ul, 0%

#### 【0184】

積極的粒径選択は、エアロゾルジェネレータからの粒径分布の開始に関係なく経鼻カニューレを介した投与に適したエアロゾルを提供する

いくつかの態様において、エアロゾルジェネレータから本発明の装置に入る粒径分布にかかわりなく、30分より長い期間または2、4、6もしくは8もしくは10もしくは24時間以上ほどの長い間にわたって経鼻カニューレを介した投与のために適したVMDを有するエアロゾルを生成するために、積極的粒径選択が提供され得る。したがって、本発明に従った態様は、減少したVMDを有するエアロゾルを生成するために、振動メッシュ噴霧器、ジェット噴霧器および超音波噴霧器を含む種々のエアロゾルジェネレータからの入力を取り込むことができるであろう。図37A-Cは、エアロゾルジェネレータからのこのような装置への入力に関係なく、安定な粒径で図1-4に示した装置がエアロゾルアウトプットを生じる能力を図示するグラフである。Aerogen Aeroneb(商標)Lab, Pro and Soloからの振動メッシュ噴霧器、Phillipsおよびその他の製造業者からのPari eFlow(商標)振動メッシュ

技術、Omronの振動ホーン技術、振動メッシュまたは超音波技術を含むが、限定されない任意の適したエアロゾルジェネレータを使用してもよい。したがって、図1-4の装置は、経鼻カニューレにこれらが入る前にエアロゾルを正規化する「スペーサー」として使用することができる。いくつかの態様において、 $3\mu\text{m}$ 以下のVMDの50%、75%または100%の粒子を生成する噴霧器は、本明細書において記述したエントレインメントチャンバーおよび粒子選別チャンバーと共に使用するために望ましいであろう。

#### 【0185】

##### B. 乾燥粉末投与

気道上皮細胞の望ましくない脱水を回避し、および／または本明細書において記述した1つのまたは複数のその他の目的を達成するために、本発明を実施する際に使用するためにエアロゾルを投与するための好ましい液体に基づいた噴霧器に加えて、本発明の方法にしたがって本発明において記述した所望の治療薬を送達するために、乾燥粉末吸入器技術をまた利用してもよい。

#### 【0186】

この態様にしたがって、乾燥粉末吸入器技術で慣習的であるように、治療薬の乾燥粉末製剤のボーラスを投与する代わりに、乾燥粉末の輸液では、本明細書において記述した乾燥粉末製剤化された治療薬の質量について、肺沈着の好ましい速度にしたがって、このような治療の必要のある患者に投与される。たとえば、乾燥粉末NaCl療法については、このような治療の必要のある患者の気管気管支樹に沈着される時間単位あたりのNaClの質量についての速度は、本発明の方法において記述した好ましい速度の範囲にあるだろう。この態様にしたがって、従来技術の乾燥粉末吸入器技術は、長時間区分にわたる投与のために構成される。

#### 【0187】

あるいは、本発明の方法に記載されているように肺沈着の時間単位あたりの質量についての好ましい速度にしたがって投与される治療薬の乾燥粉末製剤の断続的パルスが、また使用される。

#### 【0188】

長時間区分にわたる投与のために構成された計量用吸入器システムおよび装置は、本発明の方法を実施するための乾燥粉末吸入器技術の代わりに、また使用することができる。

#### 【0189】

いくつかの態様において、エアロゾル（液体または乾燥粉末）投与工程は、前記活性薬剤が投与される速度を制限することを含み、その結果、少なくとも1つの望ましくない前記活性薬剤の副作用（たとえば、肺気道上皮細胞の脱水、前記活性薬剤の望ましくない高システムレベル、前記活性薬剤による受容体減感作、十分に高濃度での標的組織における、またはそれに対する望ましくない短い滞留時間、その他）が減少される。

#### 【0190】

いくつかの態様において、投与する工程は、前記活性薬剤投与される期間を延長することを含み、その結果、前記活性薬剤の少なくとも1つの所望の効果（たとえば、気道粘液分泌の含水；増強された粘液クリアランス；十分に高濃度での標的組織における、またはそれに対する延長された滞留時間）を増強する（たとえば、前記活性薬剤の同じ量がより短い期間にわたって投与されたときに達成される所望の効果の程度と比較して、たとえば：延長された期間の投与の2分の1、3分の1、4分の1の時間）。

#### 【0191】

投与する工程の特定のパラメーターは、投与される特定の活性薬剤に依存するだろう。たとえば、活性薬剤は、塩化ナトリウムの水溶液を含むオスモライトである場合、塩化ナトリウムは、重量の0.5、1、2または4パーセントから8、10、12、20、30または40重量パーセントの量で含まれてもよく、投与は、前記被験体の肺表面に0.1から3mgの塩化ナトリウムを沈着することによって実施してもよい。

#### 【0192】

いくつかの態様において、投与する工程は、1、2または4分～30、40または60分までの時間の間に実施される。

#### 【0193】

いくつかの態様において、投与する工程は、30、40または60分～2、4、6または8時間までの間に実施される。

#### 【0194】

いくつかの態様において、投与する工程は、2、4、6または8時間～12または24時間までの間に実施される。

#### 【0195】

いくつかの態様において、投与する工程は、一晩および／または前期被験体が眠る間に実施される。

#### 【0196】

本発明は、以下非限定的な実施例においてより詳細に説明してある。

#### 【実施例】

#### 【0197】

##### 実験

前の「より速いことがよりよい」アプローチに対する直観に反して、延長した時間区域にわたる実質的に（実際に使用されるジェットおよび振動メッシュ噴霧器より）より遅い速度でのHSエアロゾルの投与が、気道表面に沈着されたNaClの固定された質量について気道表面液体（ASL）容積（または高さ）の積分した（総）増大として定義されるHSの治療上の利益を改善することを、我々は見いだした。さらにまた、HSの送達速度を減少させると、毛様体打撃（または粘液クリアランス）を阻害し、および炎症誘発性メディエーター（たとえばIL-8）を産生する予想外の結果を最小限にすることを、我々は見いだした。これらのデータを下で記述してある。

#### 【0198】

##### ASL高さ（容積）に対するHS送達速度の効果

我々の発見を生じたデータは、十分に分化した、ドナー肺に由來した初代ヒト気管支上皮（HBE）細胞培養を利用するASL含水に対するHS沈着の効果の研究から生じる。HBEは、以下を含むインビオでの気道上皮の多数の特性を要約する1) 線毛細胞および杯細胞への分化；2) イオン輸送によって媒介されるASL容積制御；3) ムチンおよび粘液を産生する能力（Davidson et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000 Oct;279 (4) :L766-78 and Bernacki et al., Am J Respir Cell Mol Biol. 1999 Apr;20 (4) : 595-604）および4) 粘液層の同調的な輸送を促進する（Matsui et al., Cell 95: 1005-1015）。

#### 【0199】

インビトロにおける7%のHS送達速度の効果を試験するために、我々は、異なる噴霧器システムから、インビオでの肺沈着速度をシミュレートする培養に対して、少しの、ナノリットル容積の7%のHSを送達することができる、改変された超音波噴霧器をデザインした。

#### 【0200】

沈着速度および送達時間を使用して7%のHSの沈着に後のASL高さ（すなわち含水）の変化を、HSが異なる噴霧器装置からインビオで投与されるときに達成されるモデルを、我々は比較した。図41に示したように、所与の噴霧器からの肺におけるエアロゾル沈着の予測される速度は、可変であり、および肺の解剖学的領域で異なる。異なる市販の噴霧器からの沈着の代表であるものをインビトロにおいて試験する沈着速度を選択するために、我々は、肺の関連した大気道生成について予測されるエアロゾル沈着速度を、これらの領域が最も大きなエアロゾル容積/表面領域を生じるだろうため、平均した（この予測は、インビオでの複数の放射性トレーサ沈着研究によってサポートされる）。したがって、我々は、Pari LC Plus（ジェット噴霧器）およびPari eFlow（振動メッシュ噴霧器）についてそれぞれ100および200 nL/min/cm<sup>2</sup>の沈着速度を評価した。加えて、我々は、LC Plusについて予測されるものに比較して4倍HS沈着を減少する効果を試験した（60分間の間25 nL/min/cm<sup>2</sup>）（図42A）。重要なことに、HS沈着の速度および送達の時間は、試験した3つの条件

について異なると共に、NaClの質量またはNaClの用量は、全ての3つの条件で同一である（HBEの $1\text{cm}^2$ 培養に送達される $105\text{ }\mu\text{g}$ ）。我々は、試験した最も遅いHS送達速度（ $25\text{nI}/\text{分}/\text{cm}^2$ ）は、優れたASL高さ（含水）の蓄積効果を生じ、これはAUC<sub>1h</sub>に関して（図42C）、 $>2$ 倍（LC Plus噴霧器と比較して）または $>4$ 倍（技術水準eFlow噴霧器と比較して）であった。下で、我々は、この直観に反した効果を生じる機構的基礎を記述する。

### 【0201】

#### 遅いHS送達での統合された有効性の増加の機構的基礎

この思いがけない結果を媒介する機構は、複雑である。LC Plusを模倣する沈着の速度に応答するASL容積（含水）は、まず最初に持続的エアロゾル化の間のプラトー後の時間に比例し、ナトリウム吸収（アミロリドによって阻害される）（図42B）の活性のためにエアロゾルの停止後に迅速にベースラインに戻る。プラトーは、細胞収縮と関連し（ルミナル浸透圧の増加のため）、これが細胞透水性の減少を誘導し、これがHS（NaCl）勾配に応答して気道表面への水の移動を制限する（図43Aおよび43B）。eFlowでの迅速エアロゾル沈着を「模倣する」データによって明らかにされるように（図42B）、細胞容積およびそれ故、細胞透水性における減少は、HS投与の速度と比例し、およびASL高さ/含水における絶対増大を制限する。（1）最大ASL高さは、両方の沈着速度と類似である；（2）エアロゾル化する期間は、高フローデバイスについてよりも短い；および（3）吸収速度が低および高沈着速度装置と類似であるので、統合されたASL含水反応は、高フローシステムでよりも小さいためである。対照的に、より低い流速（たとえば $25\text{ nI}/\text{分}/\text{cm}^2$ ）でのHSの送達は、ほとんど細胞体積収縮（図43Aおよび43B）および細胞の透水性の減少を生じないので、ASL高さに対する添加されたNaClの完全な効果が明らかにされる（図42B）。重要なことに、長期にわたる間隔でのHSの遅い送達が、高フローデバイスに類似のピークの含水有効性（最大ASL高さ）を生じると共に、現在HS投与のために使用される短期/高フロー送達システムと比較して（図42C）、遅い送達システムの組み込まれた有効性および有効性の期間は、非常に増加する。我々は、現在予測されているよりゆっくり送達されるHSでの期間および統合された有効性の増加は、臨床的利益の増加へと移されるだろうと推測する。

### 【0202】

#### 迅速HS送達での細胞収縮についての分子基礎

高張性生理食塩水が気道上皮の先端の表面に提示されるとき、これは周囲気道表面液体のモル浸透圧濃度（張性）を上げる。次いで、水は、粘膜下（血液面する側）スペースから気道内腔まで気道上皮に含まれる導水路を介して流れて、ASLの等張を回復する。頂端膜は、基底面膜より水浸透性である、すなわち細胞は、ASLモル浸透圧濃度を追跡する「浸透圧計」としての機能することに留意されたい。高張性生理食塩水が、水が粘膜下スペースからより浸透性でない基底面膜を横切って細胞へ移動することができるより急速な速度にて提示される場合、気道表面上のハイパー浸透圧（高張性の）液体は、裏打ちする気道上皮細胞からより浸透性の頂端膜を横切って選択的に水を引き込み、細胞収縮（崩壊）を生じさせる。気道上皮細胞は、気道表面液体に隣接する細胞膜（すなわち「頂端」膜）からの透水性を減少することによって容積枯渇および収縮からそれ自体を防御し、細胞が水分移行を行う能力を制限する。この仮説によって予想されるとおり、我々は、低沈着速度において、ASL高さ（容積）は、送達される塩の質量およびASL等張性を与えるよう粘膜下組織から引き込まれる水の量から予測されるものを反映することを観察した（図44）。しかし、 $25\text{ nI}/\text{分}/\text{cm}^2$ を上回る7%のHS送達速度にて、観察されたASL高さにおける変化は、細胞収縮および上皮透水性の減少のため、送達される塩の質量に基づいて予想されるものより低い。

### 【0203】

したがって、これらのインビトロデータは、高張性生理食塩水が高速度にて送達されるときに、吸入された高張食塩水の含水活性は、以下によって減少されることを示す：1) 上皮が等張性上皮下スペース（血管を含む）から高張性のASLへ水を通す能力の減少；および2) 気道上皮によるNaClの能動的トランス上皮吸収（これは送達され、高濃度に到達

するため）。対照的に、ゆっくりとした、HSの「穏やかな」送達は、気道表面液体モル浸透圧濃度（張性）のより穏やかな増大を生じ、その結果、(1)細胞収縮で誘導されるトランス上皮浸透圧水分移行の減少がなく、および(2)ASLにおける $\text{Na}^+$ および $\text{Cl}^-$ の濃度は、エアロゾル沈着された $\text{NaCl}$ のトランス上皮 $\text{Na}^+$ （および $\text{Cl}^-$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ ）吸着を促進するのに十分なほど高レベルに上昇しない。

#### 【0204】

HSの遅い送達は、シリアスタシスに対するHSの効果を最小限にする

いくつかの耳鼻咽喉科学研究からのデータは、上咽頭への高張性生理食塩水（HS）のその局所的な適用が、毛様白銅周波数（CBF）の有意な阻害を生じることを示す。これらの研究は、現在の臨床診療において使用される迅速なHS送達の方法に類似のHSのボーラス投与でなされた。HSは、気道含水を増加することは十分に考証されているが、毛様白銅の阻害または緩徐化は、粘液クリアランスを増加させる全体の治療上の目標を損なうだろう。現在の臨床的吸入噴霧器に一致する沈着速度で（すなわち、ナノリットル/分/ $\text{cm}^2$ の範囲で）与えられたときに、どれほどの高張性溶液がヒト下気道上皮細胞における纖毛拍動に影響を及ぼすかについては、ほとんど知られていない。図45に示したように、CF気道に由来するヒト気道上皮の初代培養に臨床的HS投与を模倣する速度にてHSが沈着するときに、気道上皮細胞は縮小し（図43Aおよび43B）、および纖毛は駆動を打つ数（図45A）およびBF（図45B）は、即時に減少される。しかし、図44に示したように、より遅いHSの送達速度（75 nL/分/ $\text{cm}^2$ ）では、（同じ量の $\text{NaCl}$ を両方のHS沈着速度下での培養に添加したにもかかわらず）纖毛拍動の阻害に対して非常に小さな効果を有する。併せると、これらのデータは、CBFの阻害は、ASL容積（含水）が増加するときに達成される粘液クリアランスの加速に対して反対に作用することが予測されるので、臨床的に行われている、HSのボーラス送達が粘液クリアランスを増加させるために最適でないという考えを支持する。さらにまた、長い時間にわたる $\text{NaCl}$ の同じ質量の送達により、含水における最大の増大を生じ、並びに毛様拍動に対して最小の効果を有する。

#### 【0205】

Pari LC StarおよびeFlowを経たHS投与に基づいた沈着速度での迅速なHS到達は、炎症誘発性サイトカイン放出を引き起こす

Pari LC Star（ヒト被験者において~3.4mg/分/肺および細胞培養において7  $\mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$ ）およびeFlow（ヒト被験者において~6.6 mg/分/肺および細胞培養において14  $\mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$ ）技術を経たHS投与の代表的 $\text{NaCl}$ 質量沈着の速度は、気道細胞培養モデルにおいてIL-8サイトカイン分泌を引き起こす（図46）。比較的高い速度の $\text{NaCl}$ 沈着は、細胞収縮を生じ、次いで細胞のストレス応答、たとえばIL-8放出を引き起こし、吸入されるHS投与後の臨床研究において報告された $\text{FEV}_1$ における急性低下、咳および胸部緊張に関連している可能性が高い。同時に、CSD-1装置を経たHS投与の代表的な $\text{NaCl}$ 沈着の速度（1.1  $\mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$ ）では、IL-8分泌を生じない。したがって、このような低い速度は、ヒト被験者に対する吸入されるHSの安全な投与のための鍵である可能性が高い。

#### 【0206】

7%を超えるHS製剤の使用と、比例的に減少するエアロゾル沈着速度により、ASL高さの増大が引き起こされる

上で概説したように、低い速度の $\text{NaCl}$ 質量沈着は、吸入されるHSの安全な投与のための鍵であるように見える。8時間の延長されたエアロゾル投与にわたる（すなわち「遅い」速度にて）、以前には治療的に有効なことが示されたCF患者の肺への迅速「ボーラス」投与を介してCF患者の肺に投与される110mgおよび250mgの $\text{NaCl}$ は、IL-8を放出し、およびシリアスタシスを誘導しそうにない。このような速度を達成するための1つの方法は、7%を超えるHS製剤を使用することである。エアロゾル沈着速度とは逆に様々なHS %を利用する培養に対する同一の速度での $\text{NaCl}$ 送達の影響を調査するために、気道表面液体高さ、シリアスタシスおよびIL-8放出に対する7%HS（100 nL/分/ $\text{cm}^2$ にて沈着する）および14%HS（50 nL/分/ $\text{cm}^2$ にて沈着する）製剤の効果を調査した。両方とも7  $\mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$ の $\text{NaCl}$ 沈着速度を達成するために気道細胞培養モデルの表面上に100 nL/分/ $\text{cm}^2$ 対50 nL/分/ $\text{cm}^2$ の速度に

てエアロゾルとして投与した7%および14%のHS製剤は、ASL高さにおける類似の増加を誘発した（図47）。

#### 【0207】

7%を超えるHS製剤の使用と、比例的に減少するエアロゾル沈着速度により、IL-8分泌は誘導されない

IL-8分泌に対するエアロゾル送達速度および% HS製剤の効果を調査した（図48）。気道表面にeFlowの送達の速度（ $14 \mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$ ）にて送達された7%のHS溶液は、IL-8分泌における増大を生じた。逆に、Parion CSD-1沈着速度（ $1.75 \mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$ ）での7%のHSの送達は、IL-8分泌における増大を生じなかった。重要なことに、半分のエアロゾル沈着速度での、14%のHSの送達は、またIL-8分泌における増大を生じなかった。Pari LC Star沈着速度（ $7 \mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$ ）での7%のHSの送達は、IL-8分泌における増大を生じたことに留意されたい。また、半分のエアロゾル速度での14%のHSの送達は、IL-8分泌における相対的な増大を生じなかった。

#### 【0208】

8時間にわたるHSエアロゾルの遅い延長された投与は、減感作を伴わずにASLの持続的回復を引き起こす

気道表面に対するHSの延長された投与の効果を、ASL高さにおける持続的増大について調査した。7%のHSエアロゾルを $1.75 \mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$ の「遅い」速度にて8時間気道表面上に送達した。ASLにおける持続的増大が生じ、これは、延長されたエアロゾル投与の8時間にわたって減少することなく維持された（図49）。

#### 【0209】

##### 本発明の態様：

その必要のある被験体の少なくとも1つの肺/肺群を治療する方法であって：被験体の少なくとも1つの肺/肺群に活性薬剤を投与することを含む、方法。

投与することは、経鼻カニューレまたはフェースマスクを介して延長された期間にわたってエアロゾル吸入によって実施される、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

投与することは、吸入投与によって実施される、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

前記投与する工程は、経鼻カニューレ、フェースマスクまたは気道陽圧マスク（たとえば、持続的気道陽圧（CPAP）マスクまたは上下二層の気道陽圧（biPAP）マスク）によって実施される、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

投与することは、気道表面に活性薬剤の投与によって実施される、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

投与することは、被験体の少なくとも1つの肺からの粘液クリアランスを増強するのに有効である、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

投与する工程は、持続性に投与する、または輸液を投与する工程である、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

投与する工程は、投与される前記活性薬剤の量を制限すること、および／または前記活性薬剤が投与される速度を制限することを含み、その結果、少なくとも1つの望ましくない前記活性薬剤の副作用（たとえば、肺気道上皮細胞の脱水、前記活性薬剤の望ましくない高システムレベル、前記活性薬剤による受容体減感作、十分に高濃度での標的組織における、またはそれに対する望ましくない短い滞留時間、その他）が減少される、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

投与する工程は、前記活性薬剤が投与される期間を延長することを含み、その結果、前記薬剤の少なくとも1つの所望の効果（たとえば、気道粘液分泌の含水；増強された粘液クリアランス；十分に高濃度での標的組織における、またはそれに対する延長された滞留時間）を増強する（たとえば、前記活性薬剤の同じ量がより短い期間にわたって投与されたときに達成される所望の効果の程度と比較して、たとえば：延長された期間の投与の2分の1、3分の1、4分の1の時間）、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

活性薬剤は、含水剤（たとえば、オスモライト、ナトリウムチャネル遮断薬または分泌

促進物質（たとえば、P2Y<sub>2</sub>受容体アゴニスト））、粘液修飾薬（たとえば、還元剤、表面活性物質、去痰剤、DNase）、抗感染剤、抗炎症薬剤、気管支拡張薬、NOまたはNOドナー、別の治療薬またはこれらの組み合わせである、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

活性薬剤は、II型抗生物質（たとえば、カルバペネム、セファロスポリン、エリスロマイシン、リネゾリド、ペニシリン、その他）またはIII型抗生物質（たとえば、アジスロマイシン、クリンダマイシン、オキサゾリジノンエステル、テトラサイクリン、バンコマイシン、その他）、別の治療薬またはこれらの組み合わせである、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

活性薬剤は、抗ウイルス薬（たとえばリバビリン、気管支拡張薬、siRNAs、遺伝子療法ベクター、アプタマー、エンドセリン-受容体アンタゴニスト、-1-抗トリプシンまたはプロスタサイクリン）である、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

活性薬剤は、含水剤（たとえば、オスモライト、ナトリウムチャネル遮断薬または分泌促進物質（たとえば、P2Y<sub>2</sub>受容体アゴニスト））、粘液修飾薬（たとえば、還元剤、表面活性物質、去痰剤、DNase）、抗感染剤、抗炎症薬、気管支拡張薬、NOまたはNOドナー、II型抗生物質（たとえば、カルバペネム、セファロスポリン、エリスロマイシン、リネゾリド、ペニシリン、その他）またはIII型抗生物質（たとえば、アジスロマイシン、クリンダマイシン、オキサゾリジノンエステル、テトラサイクリン、バンコマイシン、その他）、抗ウイルス薬（たとえば、リバビリン）、気管支拡張薬、siRNAs、遺伝子療法ベクター、アプタマー、エンドセリン-受容体アンタゴニスト、-1-抗トリプシン、プロスタサイクリンまたはその他の治療薬の任意の組み合わせを含む2つ以上の活性薬剤の組み合わせである、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

前記被験体は、囊胞性線維形成、慢性気管支炎、気腫、鼻炎および副鼻腔炎などの静脈洞炎関連障害、慢性閉塞性肺疾患、誤嚥性肺炎、肺の細菌感染、ウイルス感染もしくは真菌感染に冒されている、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

前記投与する工程は、1、2または4分～30、40または60分までの時間の間に実施される、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

前記投与する工程は、30、40または60分～2、4、6または8時間までの間に実施される、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

前記投与する工程は、2、4、6または8時間～12または24時間までの間に実施される、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

前記投与する工程は、一晩および／または前期被験体が眠る間に実施される、前述の態様のいずれかにしたがった方法。

前述の態様のいずれかの方法を実施する際に使用するための薬学的に許容される担体中に本明細書において記述した活性薬剤を含む組成物。

前述の態様のいずれかの方法を実施する際に使用するためのエアロゾルジェネレータまたは噴霧器（たとえば、本明細書において記述したとおり）。

#### 【0210】

前述は、本発明の例証であり、およびその制限として解釈されない。

#### 【誤訳訂正2】

【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】

エントレインメント流体導入口、エアロゾル導入口、およびエントレインメント流体排出口を含むエントレインメントチャンバーであって、前記エントレインメント流体導入口は、ガス源と前記エントレインメントチャンバーとを流体的に接続するように構成され、前記エアロゾル導入口は、エアロゾルジェネレータによって生成された導入エアロゾルを

受けるように構成され、前記エントレインメントチャンバーは、前記導入エアロゾルの少なくとも一部が、前記エントレインメントチャンバー内で前記ガス源からのガス流に巻込まれて巻込みエアロゾル流を生成するように構成される、エントレインメントチャンバーと、

前記エントレインメントチャンバーの前記エントレインメント流体排出口と流体連通したノズルであって、前記巻込みエアロゾル流の速度を増加させるように構成されるノズルと、

流体経路を画定する粒子選別チャンバーであって、粒子選別チャンバー排出口を含み、前記ノズルから前記流体経路内への前記巻込みエアロゾル流を受けるように構成される粒子選別チャンバーであって、前記流体経路および前記ノズルは、一体的に、前記排出エアロゾル流の体積中央径（VMD）が、前記巻込みエアロゾル流のVMDよりも小さくなるように構成される、粒子選別チャンバーと、を備える装置。

#### 【請求項2】

前記ノズルは、第1断面積を有する導入開口部を画定する第1端部を含み、前記導入開口部は、前記エントレインメント流体排出口から前記巻込みエアロゾル流を受けるように構成され、前記ノズルは、さらに、前記第1断面積よりも小さい第2断面積を有する排出開口部を画定する第2端部を含み、前記第2端部は、前記粒子選別チャンバー導入口と流体接続している、請求項1に記載の装置。

#### 【請求項3】

前記粒子選別チャンバーは、前記巻込みエアロゾル流中の所定の直径よりも大きいエアロゾル粒子の量を減少させるように構成されるバリアを含む、請求項1に記載の装置。

#### 【請求項4】

前記流体経路が非直線通路である、請求項1に記載の装置。

#### 【請求項5】

前記バリアが、バッフル、フィルター、湾曲部分、螺旋バリアおよび水篩機の1または複数から選択される、請求項4に記載の装置。

#### 【請求項6】

前記エアロゾル導入口が、エアロゾルジェネレータとして、噴霧器と接続するように構成される、請求項1に記載の装置。

#### 【請求項7】

前記粒子選別チャンバー排出口が、経鼻カニューレと連結するように構成される、請求項1に記載の装置。

#### 【請求項8】

前記エントレインメントチャンバーがレインアウト収集排出口を画定する、請求項1に記載の装置。

#### 【請求項9】

前記導入エアロゾルが、オスモライト、分泌促進物質、粘液改変剤（粘液溶解薬）、タイプII抗生物質およびこれらの組み合わせからなる群より選択される活性薬剤を含む、請求項1に記載の装置。

#### 【請求項10】

エントレインメント流体導入口、エアロゾル導入口、およびエントレインメント流体排出口を含むエントレインメントチャンバーであって、前記エントレインメント流体導入口は、ガス源と前記エントレインメントチャンバーとを流体的に接続するように構成され、前記エアロゾル導入口は、エアロゾルジェネレータによって生成された前記エアロゾルを受けるように構成され、前記エントレインメントチャンバーは、前記導入エアロゾルの少なくとも一部が、前記エントレインメントチャンバー内で前記ガス源からのガス流に巻込まれて巻込みエアロゾル流を生成するように構成される、エントレインメントチャンバーと、

前記エントレインメントチャンバーの前記エントレインメント流体排出口と流体連通し

たノズルであって、前記巻込みエアロゾル流の速度を増加させるように構成されるノズルと、

流体経路を画定する粒子選別チャンバーであって、粒子選別チャンバー導入口および粒子選別チャンバー排出口を含み、前記粒子選別チャンバー導入口は、前記ノズルから前記流体経路内への前記巻込みエアロゾル流を受けるように構成され、前記粒子選別チャンバーは前記粒子選別チャンバー排出口において排出エアロゾル流を生成するように構成される粒子選別チャンバーと、を備え、

前記粒子選別チャンバーおよびノズルは、一体的に、前記排出エアロゾル流の体積中央径（VMD）が、前記巻込みエアロゾル流のVMDよりも小さくなるように、前記巻込みエアロゾル流中の所定の直径よりも大きいエアロゾル粒子の一部を除去するように構成される、

エアロゾル送達ユニット。

【請求項11】

前記ガス源と前記エントレインメント流体導入口との間に配置されたコンプライアンスチャンバーであって、前記ガス源からのガスの流れ中のフロー振動を減少させるように構成されるコンプライアンスチャンバーをさらに含む、請求項10に記載のエアロゾル送達ユニット。

【請求項12】

前記エアロゾルジェネレータと前記エアロゾル導入口との間に配置された粒子フィルターであって、前記エアロゾルジェネレータによって生成されたエアロゾルをフィルタリングするために構成される粒子フィルターをさらに含む、請求項10に記載のエアロゾル送達ユニット。

【請求項13】

前記エントレインメントチャンバーが、さらに、前記エントレインメントチャンバー中の前記ガスの経路に対して斜めに、前記エアロゾルジェネレータからの前記エアロゾルを前記ガス源からのガス中に巻込むように構成される、請求項10に記載のエアロゾル送達ユニット。

【請求項14】

前記所定の直径が $2\text{ }\mu\text{m} \sim 4\text{ }\mu\text{m}$ であるように、前記ノズルおよび前記粒子選別チャンバーが構成される、請求項10に記載のエアロゾル送達ユニット。

【請求項15】

前記排出エアロゾル流のエアロゾル粒子の体積中央径（VMD）が $1\text{ }\mu\text{m} \sim 4\text{ }\mu\text{m}$ であるように、前記ノズルおよび前記粒子選別チャンバーが構成される、請求項10に記載のエアロゾル送達ユニット。

【請求項16】

$4\text{ }\mu\text{m}$ を上回る直径を有する前記排出エアロゾル流のエアロゾル粒子の割合が約5% < クレーム21と比較すると less than が抜けています > であるように、前記ノズルおよび前記粒子選別チャンバーが構成される、請求項10に記載のエアロゾル送達ユニット。

【請求項17】

エントレインメント流体導入口、エアロゾル導入口、およびエントレインメント流体排出口を含むエントレインメントチャンバーであって、前記エントレインメント流体導入口は、ガス源と前記エントレインメントチャンバーとを流体的に接続するように構成され、前記エアロゾル導入口は、エアロゾルジェネレータによって生成された導入エアロゾルを受けるように構成され、前記エントレインメントチャンバーは、前記導入エアロゾルの少なくとも一部が、前記エントレインメントチャンバー内で前記ガス源からのガス流に巻込まれて巻込みエアロゾル流を生成するように構成される、エントレインメントチャンバーと、

前記エントレインメントチャンバーの前記エントレインメント流体排出口と流体連通したノズルであって、前記巻込みエアロゾル流の速度を増加させるように構成されるノズル

と、

流体経路を画定する粒子選別チャンバーであって、バリアおよび粒子選別チャンバー排出口を含み、前記ノズルからの前記巻込みエアロゾル流を受けるように構成され、前記粒子選別チャンバーが前記巻込みエアロゾル流中の所定の直径よりも大きいエアロゾル粒子の量を減少させることができるように、前記バリアが前記流体経路内に配置される、粒子選別チャンバーと、を備える装置。

【請求項 18】

前記ノズルが排出開口部を画定し、前記排出開口部の直径対前記排出開口部とバリアとの間の距離の比が約 0.14 ~ 約 0.20 である、請求項 17 に記載の装置。

【請求項 19】

前記所定の直径が 2  $\mu\text{m}$  ~ 4  $\mu\text{m}$  であるように、前記ノズルおよび前記粒子選別チャンバーが構成される、請求項 17 に記載の装置。

【請求項 20】

前記排出エアロゾル流のエアロゾル粒子の体積中央径 (VMD) が 1  $\mu\text{m}$  ~ 4  $\mu\text{m}$  であるように、前記ノズルおよび前記粒子選別チャンバーが構成される、請求項 19 に記載の装置。

【請求項 21】

4  $\mu\text{m}$  を上回る直径を有する前記排出エアロゾル流のエアロゾル粒子の割合が約 5 % 未満であるように、前記ノズルおよび前記粒子選別チャンバーが構成される、請求項 19 に記載の装置。

【誤訳訂正 3】

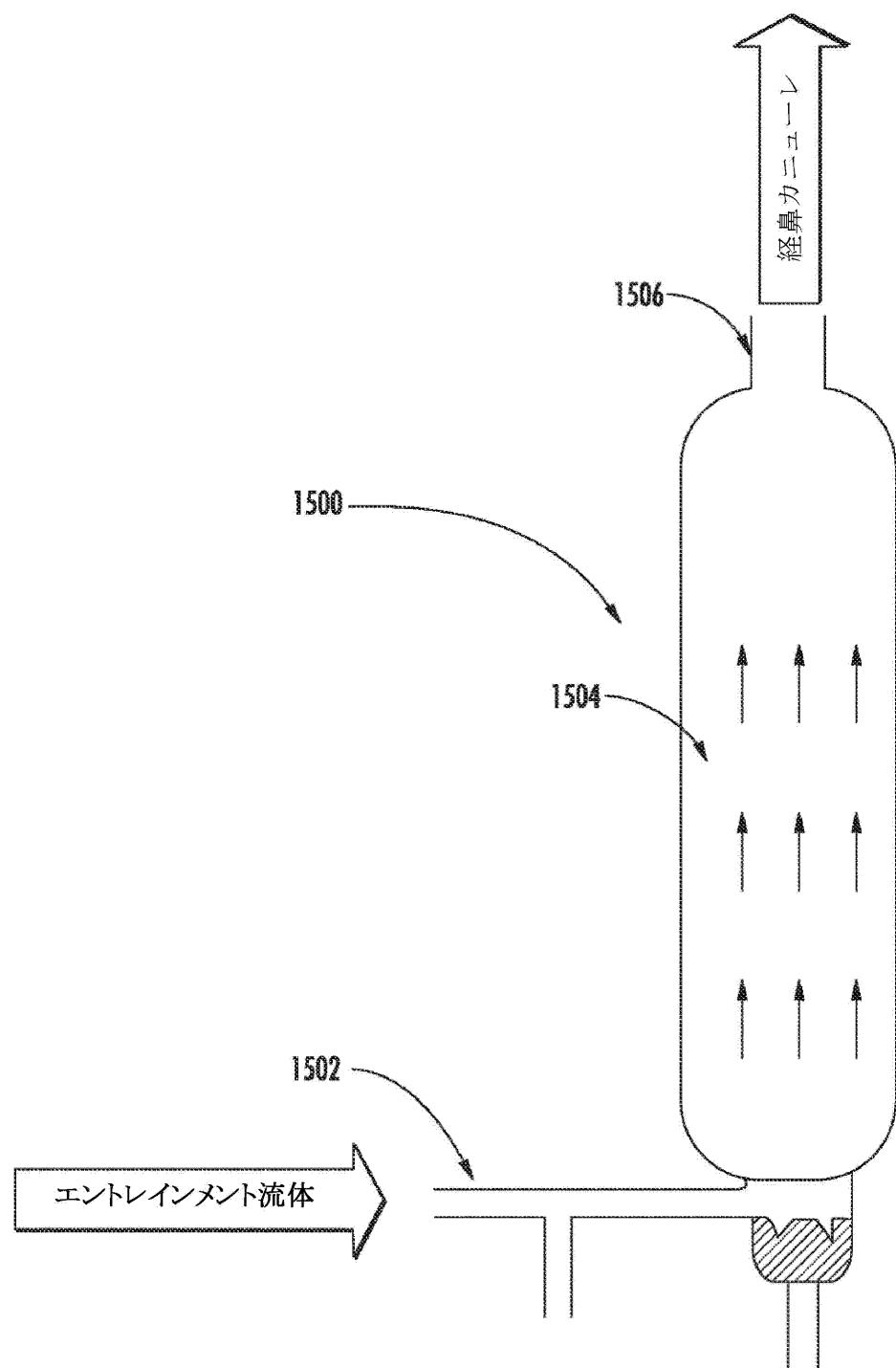
【訂正対象書類名】図面

【訂正対象項目名】図 21

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図 2 1】



【誤訛訂正 4】

【訂正対象書類名】図面

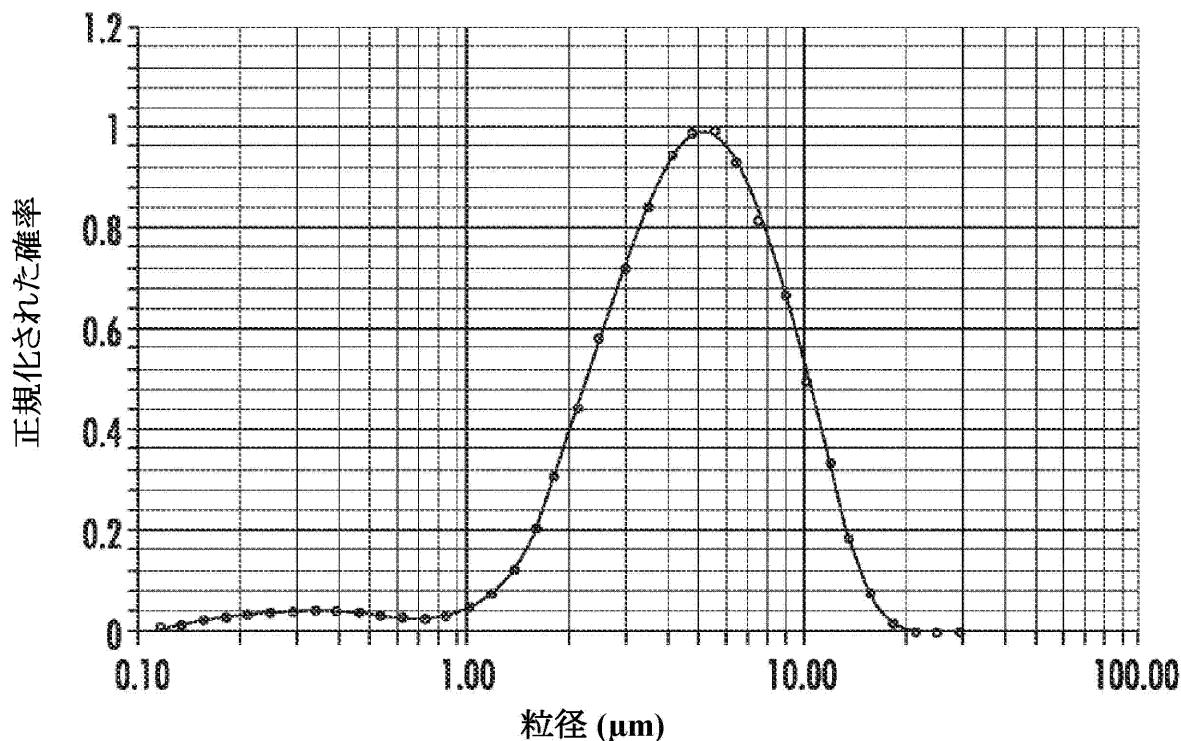
【訂正対象項目名】図 2 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図 2 2】

凝集粒径分布



【誤訛訂正 5】

【訂正対象書類名】図面

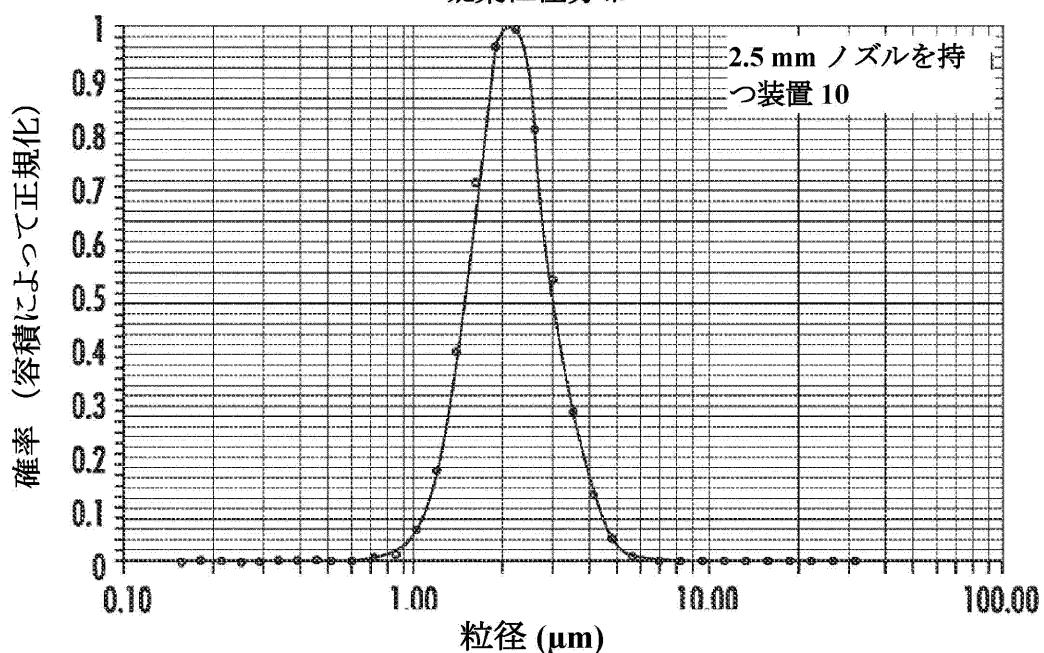
【訂正対象項目名】図 2 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図 2 3】

凝集粒径分布



【誤訛訂正 6】

【訂正対象書類名】図面

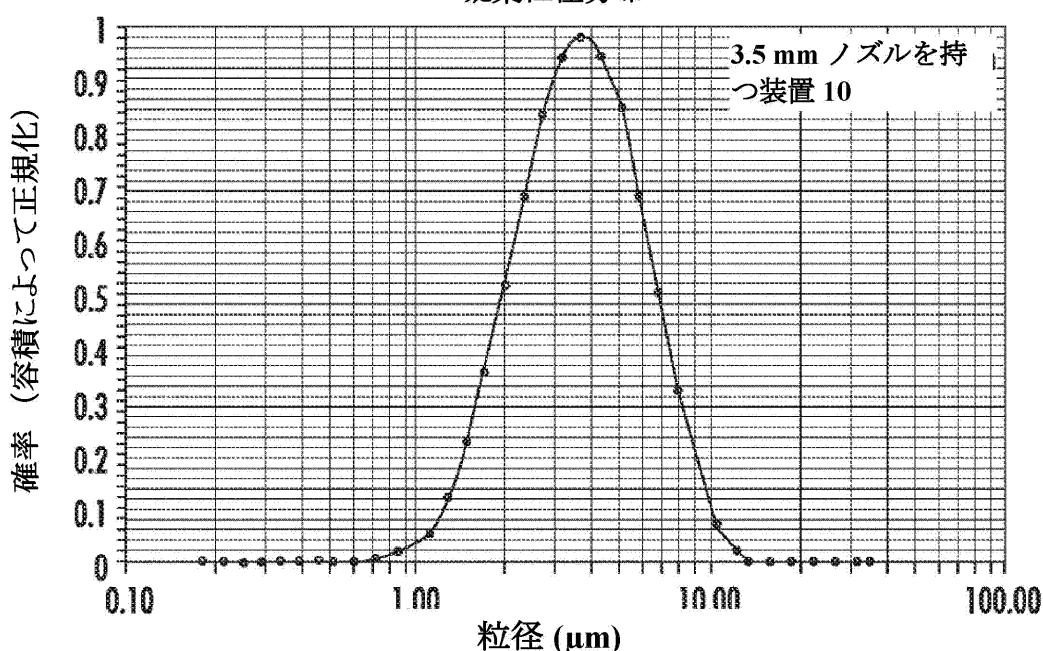
【訂正対象項目名】図 2 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図24】

凝集粒径分布



【誤訛訂正7】

【訂正対象書類名】図面

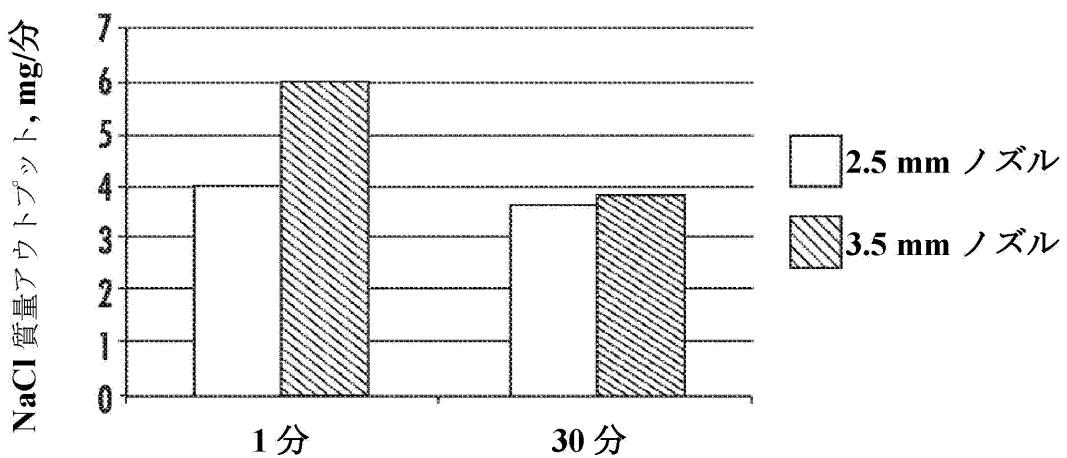
【訂正対象項目名】図26

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図26】

経鼻カニューレのプロングからのNaCl  
質量アウトプット



【誤訛訂正8】

【訂正対象書類名】図面

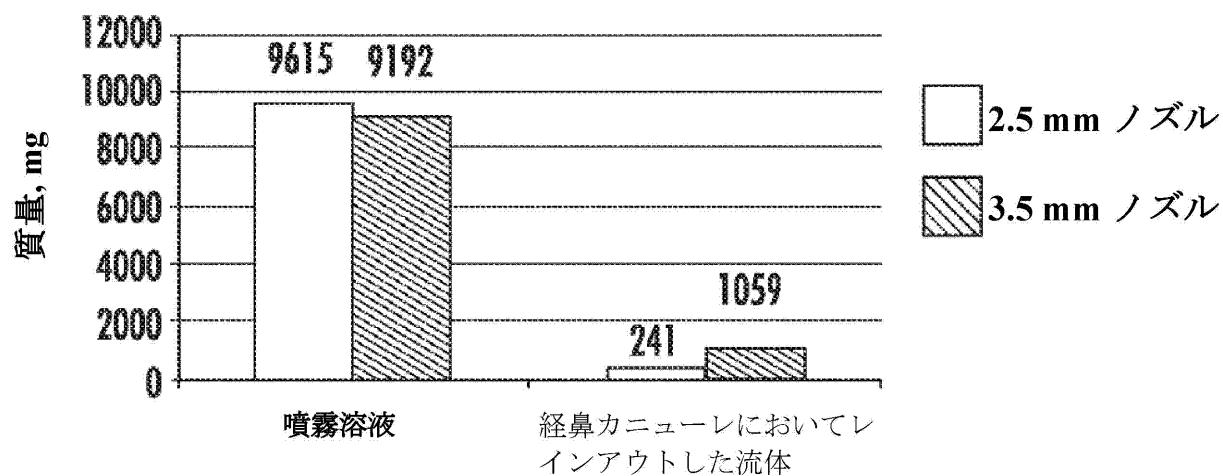
【訂正対象項目名】図27

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【図 2 7】

30 分実行における噴霧した 7%NaCl 溶液および経鼻カニューレにおいてレインアウトした流体の質量



## 【誤訛訂正 9】

【訂正対象書類名】図面

【訂正対象項目名】図 2 9

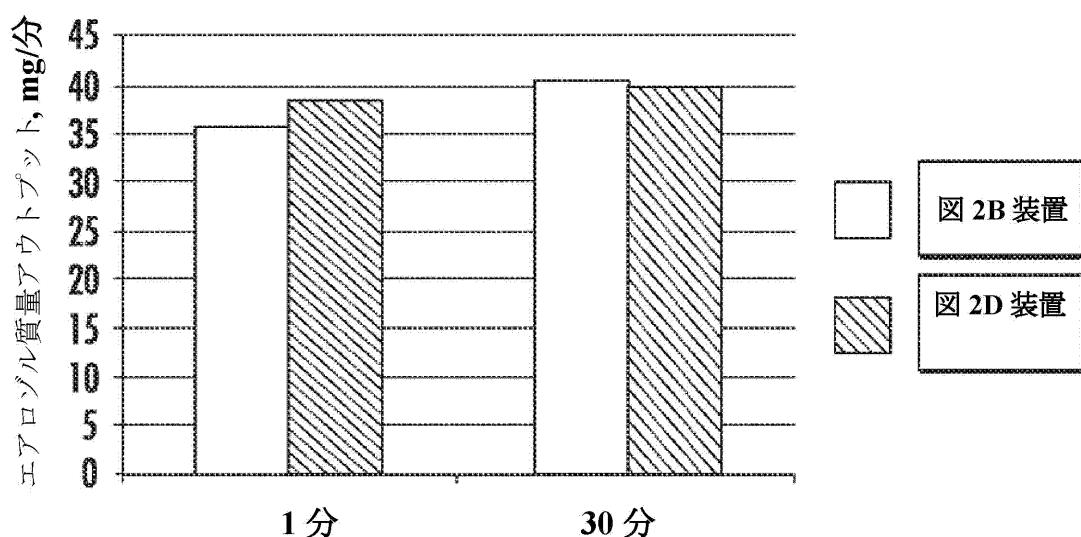
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【図 2 9】

経鼻カニューレのプロングからのアウトプット

プット



## 【誤訛訂正 10】

【訂正対象書類名】図面

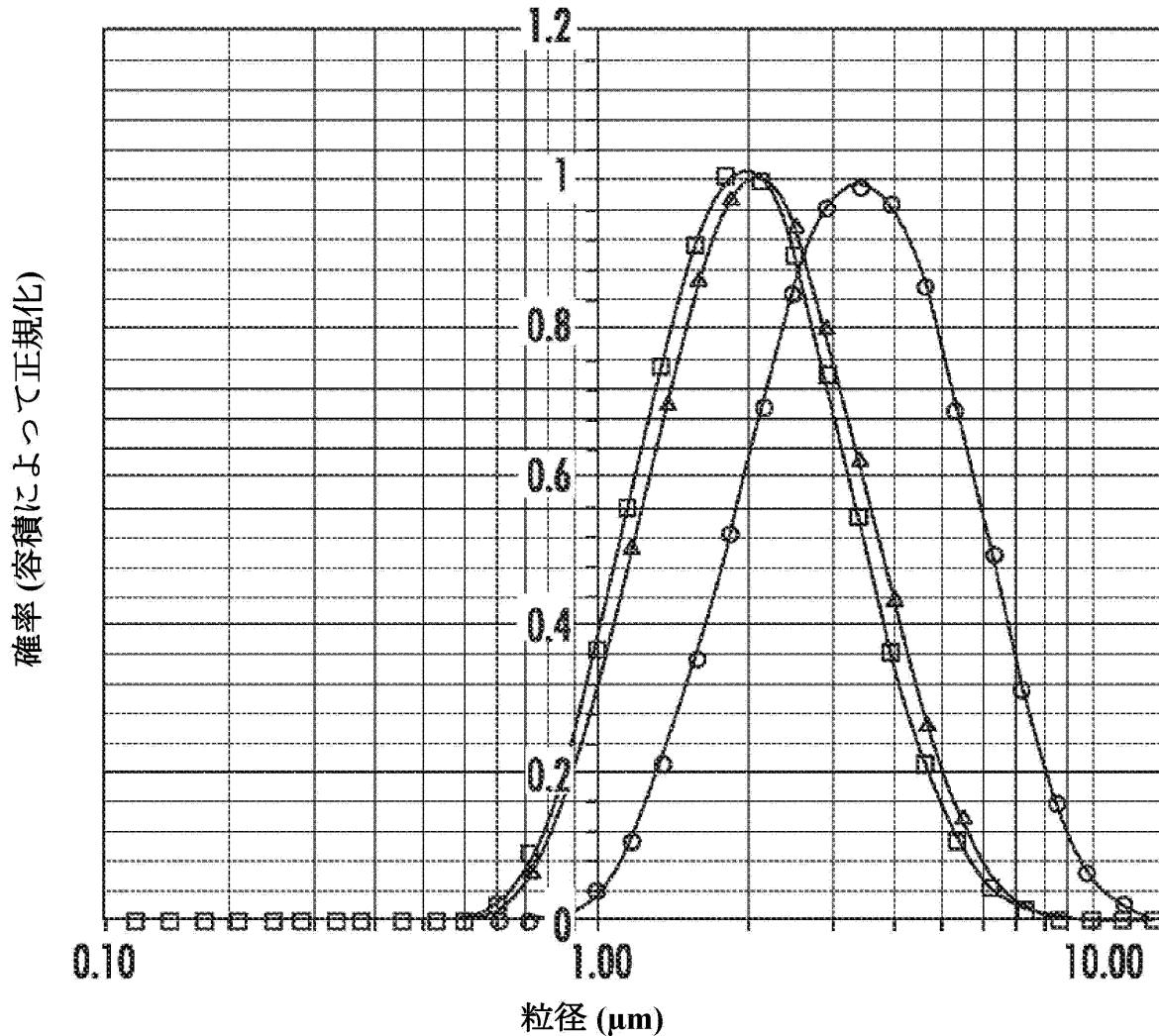
【訂正対象項目名】図 4 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図 4 0】

## 凝聚粒子サイズ分布



【誤訛訂正 1 1】

【訂正対象書類名】図面

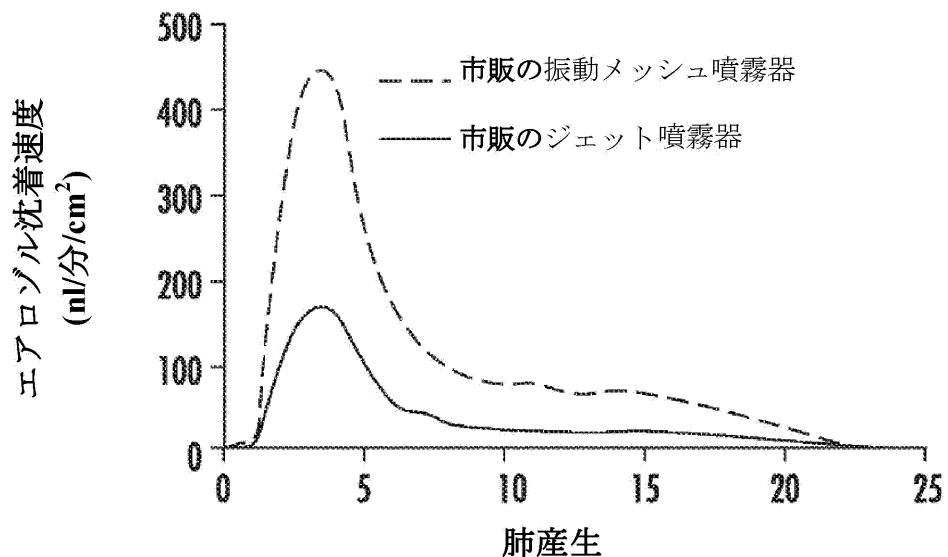
【訂正対象項目名】図 4 1

【訂正方法】変更

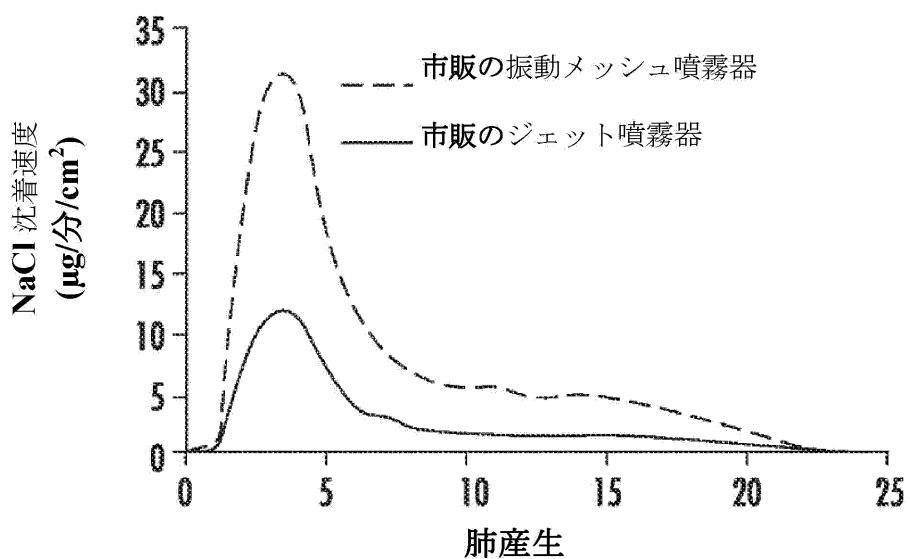
【訂正の内容】

【図 4 1】

A)



B)



【誤訳訂正 1 2】

【訂正対象書類名】図面

【訂正対象項目名】図 4 2 A

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図 4 2 A】

噴霧器刺激	噴霧器容積アウトプット(nl/分/cm <sup>2</sup> )	噴霧器 NaCl 質量アウトプット(ug/分/cm <sup>2</sup> )	操作の時間(分)	送達された NaCl の合計質量(ug)
振動メッシュ(PARI eFLOW)	200	14	7.5	105
ジェット 噴霧器(PARI LC STAR)	100	7	15	105
ゆっくりした送達	25	1.75	60	105

【誤訛訂正 1 3】

【訂正対象書類名】図面

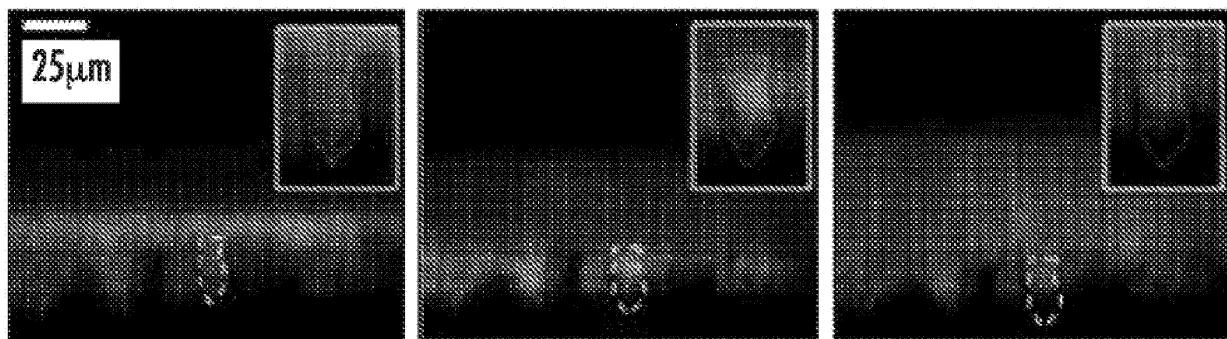
【訂正対象項目名】図 4 3 A

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図 4 3 A】

0 分                    1 分                    2 分



1. ASL容積増大(赤)
2. 細胞容積の減少(緑)