(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-543125
(P2024-543125A)
(43)公表日　令和6年11月19日(2024.11.19)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*47/36*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/36	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*9/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*38/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/02	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全56頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-530529(P2024-530529)
(86)(22)出願日　令和4年11月25日(2022.11.25)
(85)翻訳文提出日　令和6年7月17日(2024.7.17)
(86)国際出願番号　PCT/GB2022/052985
(87)国際公開番号　WO2023/094818
(87)国際公開日　令和5年6月1日(2023.6.1)
(31)優先権主張番号　2117005.5
(32)優先日　令和3年11月25日(2021.11.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　2208144.2
(32)優先日　令和4年6月1日(2022.6.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　2213306.0
最終頁に続く

(71)出願人　505141945
オレクソ・アクチエボラゲット
スウェーデン・Ｓ－７５１・０５・ウプサラ・ピー・オー・ボックス・３０３
(74)代理人　110001416
弁理士法人信栄事務所
(72)発明者　セヴマルケル，ヨーナス
スウェーデン，７５１　０５　ウプサラ，ピーオー　ボックス　３０３
(72)発明者　レン，ローベルト
スウェーデン，７５１　０５　ウプサラ，ピーオー　ボックス　３０３

Ｆターム（参考）　4C076　AA29 BB01 BB25 DD67 DD68 EE30
4C084　AA03 AA17 BA03 MA43
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　バイオ医薬品化合物を含む医薬組成物

(57)【要約】
本発明によれば、以下の混合物を含む非晶質の単粒子粉末の形態にある組成物が提供される：（ａ）薬理学的に有効な投薬量の少なくとも１つのバイオ医薬品化合物、並びに（ｂ）薬学的に許容される担体材料であって、その担体材料が二糖類及びポリマー材料の組み合わせを含む、薬学的に許容される担体材料。この点における好ましい薬学的に許容される担体としては、ラクトース又はトレハロース及びデキストリン（例えば、マルトデキストリン）が挙げられる。組成物は、１つ以上のアルキル糖類を更に含み得る。好ましいアルキル糖類としては、ショ糖モノラウレートなどのショ糖エステルが挙げられる。粉末組成物は、様々な構成要素を組み合わせて一緒に噴霧乾燥することによって生成され得る。
【選択図】図８

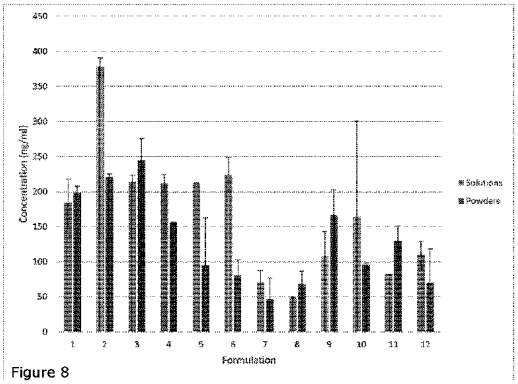


Figure 8

【特許請求の範囲】
【請求項１】
薬学的に許容される組成物であって、その組成物が、
（ａ）薬理学的に有効な投薬量の少なくとも１つのバイオ医薬品化合物と、
（ｂ）薬学的に許容される担体材料であって、その担体材料が二糖類及びポリマー材料の組み合わせを含む、薬学的に許容される担体材料と、の混合物を含む固形の非晶質の単粒子粉末組成物の形態にある、薬学的に許容される組成物。
【請求項２】
前記ポリマー材料が、マルトデキストリンを含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記二糖類が、マルチトール、トレハロース、スクラロース、ショ糖、イソマルト、マルトース及びラクトースからなる群から選択される、請求項１又は２に記載の組成物。
【請求項４】
前記二糖類が、ラクトース又はトレハロースを含む、請求項３に記載の組成物。
【請求項５】
前記担体材料が、トレハロース及びマルトデキストリン１９ＤＥの組み合わせを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項６】
前記組成物の総重量に基づく二糖類：ポリマーの重量比が、約１０：１～約１：１０の範囲にある、先行請求項のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７】
二糖類：ポリマーの前記比が、約２：１～約１：８の範囲にある、請求項６に記載の組成物。
【請求項８】
前記組成物の最も低い測定可能なガラス転移温度が、最大約３５％の相対湿度で測定された場合、少なくとも約１０℃である、先行請求項のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項９】
前記組成物が、ショ糖エステルを更に含む、先行請求項のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０】
前記ショ糖エステルが、ショ糖モノラウレートを含む、請求項９に記載の組成物。
【請求項１１】
前記少なくとも１つのバイオ医薬品化合物の前記薬理学的に有効な投薬量が、約１００ｍｇ以下である、先行請求項のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１２】
少なくとも１つのバイオ医薬品化合物が、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、酵素、抗体、ワクチン、及びヌクレオチドの群から選択される、先行請求項のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１３】
経鼻送達に適しており、かつ／又は適合されている、先行請求項のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１４】
前記粉末の粒子サイズ分布が、約３μｍを超えるＤ１０を含む、請求項１３に記載の組成物。
【請求項１５】
前記粉末が、約１０μｍ～約１００μｍの範囲内の体積基準平均直径を含む粒子サイズ分布を有する、請求項１３又は１４に記載の組成物。
【請求項１６】
前記バイオ医薬品化合物が、ワクチンである、請求項１３～１５のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１７】
経口送達に適しており、かつ／又は適合されている、請求項１～１２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１８】
前記バイオ医薬品化合物が、酵素である、請求項１７に記載の組成物。
【請求項１９】
注射又は注入による送達のために薬学的に許容される溶媒中に溶解されている、請求項１～１２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２０】
前記バイオ医薬品化合物が、抗体である、請求項１９に記載の組成物。
【請求項２１】
先行請求項のいずれか一項に記載の組成物の製造のためのプロセスであって、前記プロセスが、
（ｉ）適切な揮発性溶媒中で、１つ以上のバイオ医薬品化合物及び薬学的に許容される担体材料を一緒に混合するステップ、
（ｉｉ）ステップｉ）からの混合物を噴霧乾燥するステップを含む、プロセス。
【請求項２２】
請求項２１に記載のプロセスによって得られる、組成物。
【請求項２３】
請求項１～１６又は２２のいずれか一項に記載の組成物を鼻に送達するのに適したかつ／又は適合された鼻用アプリケーターデバイスであって、リザーバーを含むか、又はそれに付属し、かつ／若しくは取り付けられており、そのリザーバー内に前記組成物が収容されている、鼻用アプリケーターデバイス。
【請求項２４】
請求項２３に記載のアプリケーターデバイスの製造のためのプロセスであって、請求項２１に記載のプロセスと、それに続く、そのように形成された前記組成物を、前記アプリケーターデバイス内にあるか、又はそれに付属するか、若しくは取り付けられたリザーバーに装填することと、を含む、プロセス。
【請求項２５】
組成物中に含まれる前記少なくとも１つのバイオ医薬品化合物が有用である状態の治療における使用のための、請求項１～２０又は２２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２６】
組成物中に含まれる前記少なくとも１つのバイオ医薬品化合物が有用である状態の治療のための薬剤の製造のための、請求項１～２０又は２２のいずれか一項に記載の組成物の、使用。
【請求項２７】
請求項１～２０又は２２のいずれか一項に記載の組成物内に含まれる前記少なくとも１つのバイオ医薬品化合物が有用である状態の治療の方法であって、その方法が、前記状態に罹患しているか、又はそれになりやすい患者への本発明の組成物の投与を含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、様々な医学的状態において有用である生物学的薬剤を含む新しい医薬組成物に関する。本発明はまた、かかる組成物を製造し、それらを剤形に製剤化する方法にも関する。
【背景技術】
【０００２】
先行技術及び背景
本明細書における明らかに以前に公開された文書の列挙又は考察は、文書が最新技術又は共通の一般知識の一部であるという承認として必ずしも受け取られるべきではない。

【０００３】
様々な周知の薬物送達経路の中で、胃腸管への経口送達が最も一般的である。概して、患者及び開業医に最も好まれていると考えられている。
【０００４】
しかしながら、経口薬物投与は、有効成分が必然的に肝臓の初回通過代謝、胃腸管内（及び外）の酵素分解に供され、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患を治療するために血液脳関門（ＢＢＢ）へのアクセスが制限されているという事実を含む欠点を有することが既知である。これらの要因は、ある特定の薬物の有効性に影響を与えるだけでなく、場合によっては、投与経路として経口薬物送達を完全に不適格にする場合がある。
【０００５】
胃腸管への経口投与には、消化過程の一部として腸を介して有効成分を吸収する必要があり、これは時間がかかるという更なる欠点がある。更に、（低い生物学的利用能のために）多くの場合、高用量の有効成分が必要とされ、多くの副作用及び／又は安全性の問題の増加のリスクを伴う。
【０００６】
最後に、長期使用を制限する経口製剤の他の制限は、微生物の不安定性である。これは、制御するのに防腐剤の使用が必要となる場合があり、これは、刺激をもたらし、感作／アレルギー効果を引き起こす可能性がある。
【０００７】
急性障害などのある特定の状態の治療において、多くの場合、経口薬物送達によってもたらされ得るよりもより迅速な薬理学的効果の発現が非常に望ましい。
【０００８】
かかる場合、薬物はすぐに体循環に吸収されるという投与原則は、迅速な作用の発現をもたらす可能性が高くなる。これは非経口投与（皮下注射又は静脈内注射など）を介して行うことができるが、かかる送達手段は不便であり、かつ、患者にとってはそれを行うのに非常に困難及び／又は不可能な場合があり、コンプライアンスを確保し、かつ、望ましくないか、又は有害である影響を回避するために医師による時間のかかる介入が必要である。
【０００９】
有効成分の経粘膜投与は、実行可能な非経口投与の代替案である。それにより、薬物分子を粘膜（例えば、直腸、舌下、頬、肺、及び鼻腔内）を介して体循環に直接送達する可能性が生じ、患者のコンプライアンスの増加、薬物の生物学的利用能の改善、したがって、より低い用量、より迅速な作用の発現、及び副作用の低減などの利点をもたらす可能性がある。
【００１０】
しかしながら、薬物の経粘膜投与は、それ自体の非常に明確な問題がある。比較的大量の体液を含有する大きな器官である胃腸管とは異なり、口腔及び鼻腔などの空間は比較的小さく、はるかに少ない量の唾液及び／又は粘液などの体液を含有する。これは必然的に、単回用量で投与され得る有効成分の量にかなりの制限をもたらす。
【００１１】
更に、消化管は動的なシステムであるが、大部分では、いくぶんか「閉じた」システムである。逆に、口腔及び鼻腔の両方において起こる急速なクリアランス機構は、多くの場合、すでにより限られた量の薬物のための粘膜表面を横断する吸収に利用できる時間も限られていることを意味する。
【００１２】
この問題を解決するために、例えば、口腔粘膜薬物送達のための頬パッチ（例えば、Ｓｈｏｊａｅｉ，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉ．，１５，１９（１９９８）及びＧａｎｄｈｉ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，４３，６７（１９９４）を参照されたい）、及び鼻腔内薬物送達のためのインサイチュゲル化組成物（例えば、Ｂｅｒｔａｎ ｅｔ ａｌ，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍ

．Ｓｃｉ．，２７，６２（２００６）を参照されたい）などの生体接着性製剤化原理を含む、多数の製剤化原理が提唱されてきた。

【００１３】

固体にある経粘膜薬物送達システムは、製剤中のより高い薬物装填を可能にするというかなりの利点がある可能性がある。しかしながら、直腸、頬、舌下、及び肺粘膜に投与する場合、固形の薬物送達組成物がはるかに一般的であるが、鼻腔内薬物送達システムの大部分は、依然として、液体噴霧、典型的には水溶液の形態で提供される場合のままであり、薬物の溶解度は、吸収できる薬物の量を制限するもう１つの要因を担う。

【００１４】

ほとんど至る所にあるのが鼻腔内送達用の液体噴霧であるのは、鼻用粉末の形で固形医薬製剤を製剤化することが容易ではないためである。有効成分の肺への吸入に頻繁に用いられる粉末とは異なり、市販の鼻腔内粉末製剤はほとんどない。

【００１５】

乾燥粉末として製剤化される場合、経肺薬物送達組成物は、典型的には、より大きな担体粒子上のＡＰＩの微粉化粒子を含む「凝集」混合物の形態をとる。これらの凝集体は、吸入又はデバイスの発動時に解離／分解し、有効成分の微粒子のみを肺に堆積させることを意図している。

【００１６】

しかしながら、かかる薬物送達システムは、鼻腔内薬物送達の場合には有効に働かないことが理解されている。これは、かかる微粒子の存在が、意図した投与部位ではない肺への曝露の重大なリスクをもたらすためである。この問題を回避するために薬物の粒子サイズを増加させた場合、不均一な「相互作用」混合物において適切な相互作用を確保することが困難になる可能性が高く、これは、相互作用を確保するために２つの構成要素のサイズの実質的な違いに依存し、次いで、充填中の分離など潜在的な製造上の問題をもたらす。対応する担体の粒子サイズを増加させることによってこれと相殺しようと試みても、必ずしも問題が解決するとは限らず、すでに有限に制限されている剤形の総質量における不活性な賦形剤の質量が必然的に増加し、有効成分の用量の低減がもたらされる可能性がある。

【００１７】

鼻腔内送達用の乾燥粉末を製剤化することの難しさは、米国特許出願第２００５／００１４１１Ａ１号において対処されている。この文書において、経鼻投与用の粉末は、ガスの流れによって効率的に運ばれ、鼻に効率的に堆積できるように十分な微細さが必要であり、また、鼻腔内投与に常に必要な適切な粉末デバイスへの粉末の導入を容易にするのに十分な粗さも必要であると述べられている。ＵＳ２００５／００１４１１Ａ１は、有効成分を含む一次粒子のゆるく形成された二次粒子（凝集体）を作ることによって、どうやらこの問題を解決するようである。凝集体が数百ミクロンの寸法を有し、これにより、適切な鼻腔内投与（アプリケーター、ディスペンサー、又は吸入器）デバイスへのより効率的な装填が可能になると言われている。かかるデバイスを発動させ、組成物を投与すると、凝集体は、どうやら有効成分の一次粒子に急速に分解するようである。これらの一次粒子は、わずか数ミクロンのサイズであり、溶解を促進し、その後、有効成分の鼻腔内吸収を促進すると述べられている。

【００１８】

上述のように、全身吸収を意図した薬物の経粘膜（例えば、鼻腔内）送達は、必然的に経口投与の構成要素である初回通過代謝を回避する。薬物代謝は、有効成分の化学構造、物理構造、及び／又は生物学的活性を変更することができる酵素との化学反応を介して生じる。

【００１９】

ほとんどの薬物は、かかる化学反応を受けることができる官能基を含有する有機分子であるため、体外でそれらの官能基と相互作用できる物質と接触すると、多くの場合、何らかの形態の化学的分解を受けやすくなる。

【００２０】
かかる化学変換は、典型的には、医薬品分野では化学的「分解」として分類され、それは、多くの場合、有効性の損失、又は極端な状況では有毒な副産物をもたらす可能性があり、そのいずれか又は両方により、患者に無効であり、かつ／又は有害である薬物をもたらす可能性があるためである。
【００２１】
かかる分解がどのくらいの速さで生じ得るかは、薬物化合物がそもそもどの程度本質的に化学的に不安定であるか、製剤化の方法、及びその保管条件に依存する。多くの場合、高温及び湿度は、分解の加速をもたらす可能性がある。
【００２２】
かかる化学的完全性の損失は、測定可能であり、全ての医薬品が、貯蔵寿命がラベルに印刷されており、かつ／又はパッケージにエンボス加工されているのはそのためである。また、ある特定の所定の薬剤は、添付文書に、適切な保管条件に関する特定の印刷情報が含まれているのもそのためである。
【００２３】
経験則として、有効成分がより複雑であればあるほど、化学的又は物理的完全性の可能性が高くなり、問題である生物学的不活性化がもたらされる。この点において、ワクチン、酵素、抗体／その部分、並びに抗体類似体及び模倣物などの生物学的活性薬物／医薬有効成分（ＡＰＩ）は、例えば、それらの高次（例えば、三次）構造、並びに適切な立体構造と有効な機能との間の相互作用のために、特定の問題を提示する。
【００２４】
更に、小分子である他のＡＰＩと比較して、広範囲の疾患及び障害の治療においてますます有用であることが証明されているにもかかわらず、抗体／その部分などのある特定の生物学的薬剤又は生物製剤は、特に強力ではない場合があり、顕著な生物学的効果を達成するために高用量を必要とする場合がある。
【００２５】
教科書Ａｍｏｒｐｈｏｕｓ　Ｓｏｌｉｄ　Ｄｉｓｐｅｒｓｉｏｎｓ，Ｓｈａｈ　ｅｔ　ａｌ（Ｅｄｓ．），Ｓｐｒｉｎｇｅｒ（２０１４）の第１６章にＫｏｕ及びＺｈｏｕによって要約されているように、薬物が結晶の物理的状態とは対照的に非晶質で製剤化される場合、それは、典型的には、より高いエネルギー状態で提供されるため、化学的及び物理的により不安定になる可能性が高く、製薬製造者に課題を示す。
【００２６】
したがって、化学的安定性は、多くの場合、塩形成を介して薬物（特に小分子のもの）を結晶状態で提供することによって改善される。しかしながら、かかる塩の形態で大きな（巨大分子）生物製剤を提供することは単純な問題ではなく、実際には通常は選択肢ではない。
【００２７】
したがって、それが提供する前述の潜在的な利点の全てを考慮すると、改善された固形（例えば、粉末ベース）の経粘膜、特に鼻腔内薬物送達システムについての必要性が依然として残ったままである。
【００２８】
特に、薬物送達の分野では、以下の粉末薬物送達組成物についての満たされていない重大な臨床的必要性が残っている：
（ｉ）物理的及び化学的に安定しており、
（ｉｉ）
●十分な用量で、かつ／又は
●全身投与を意図している場合、
（比較的に言えば）可能な限り低い用量、及び鼻腔内などの経粘膜状況で利用可能な短い滞留時間で、必要な治療効果（発現速度及び／又は薬物標的へのアクセスなど）を提供するのに十分に浸透する形態で、有効成分を提供する。

【００２９】
上記に加えて、鼻腔内薬物送達のより具体的な分野では、効率的な以下の両方を可能にする適切なサイズの粒子を含む、かかる薬物送達組成物についての満たされていない重大な臨床的必要性が残っている。
●薬物送達デバイスの充填、及び
●関連する（例えば、鼻）腔内の沈着。
【００３０】
鼻腔内乾燥粉末製剤は、とりわけ、国際特許出願第２０１０／１４２６９６号及び同第２０１９／０３８７５６号、米国特許第１０，６５３，６９０（Ｂ１）号、並びに米国特許出願第２０１８／００９２８３９（Ａ）号から知られている。
【００３１】
生物製剤の噴霧乾燥は、例えば、Ｂｕｅｒｋｉ ｅｔ ａｌ，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍ．，４０８，２４８（２０１１）及びＬｉｐｉｕａｉｎｅｎ ｅｔ ａｌ，ｉｂｉｄ．，５４３，２１（２０１８）に開示されている。
【００３２】
本発明者らは、例えば、以下に開示するように、担体材料の特定の組み合わせと一緒にこれらの有効成分を噴霧乾燥するプロセスによって、ある特定の生物学的有効成分（すなわち、生物学的薬剤又は生物製剤）を非晶質乾燥粉末組成物の形態で製剤化することが可能であることを見出した。かかる組成物は、関連する有効成分の薬理学的及び／又は生物学的活性の著しい損失なしに、投与前のそれらの有効成分の安定性の驚くべき実質的な改善を提供し得る。かかる組成物は更に、投与後のそれらの有効成分の改善された生物学的利用能及び／又は吸収速度を提供し得る。
【発明の概要】
【００３３】
本発明の第１の態様によれば、固形の非晶質の単粒子粉末の形態の薬学的に許容される組成物であって、
（ａ）薬理学的に有効な投薬量の少なくとも１つのバイオ医薬品化合物と、
（ｂ）薬学的に許容される担体材料であって、その担体材料が二糖類及びポリマー材料の組み合わせを含む、薬学的に許容される担体材料と、の混合物を含む、薬学的に許容される組成物が提供され、
薬学的に許容される組成物は、以下一緒に「本発明の組成物」と称される。
【００３４】
本発明の組成物は、非晶質の単粒子粉末の形態にある。「単粒子」とは、本発明の粉末組成物を形成する複数の粒子が、均一又は不均一な混合物を含み、バイオ医薬品化合物（複数可）（本明細書では「有効成分（複数可）」、「薬学的有効成分（複数可）」、「薬理学的活性化合物（複数可）」、及び／又は「薬物（複数可）」とも称される）が、上で定義された担体材料内に、任意選択で他の成分の存在下で、非晶質状態でカプセル化されていることを意味する。したがって、本発明の粉末組成物の粒子は、有効成分、担体材料、及び任意選択で、他の成分の非晶質複合物として提供される。
【００３５】
それらの性質が非晶質であることにより、本発明の組成物は、完全に非晶質であり得、かつ／又は主に非晶質（例えば、約８０重量％超を含む約７５重量％超など、約９９重量％超を含む約９０重量％又は９５重量％超などの約５０重量％超の非晶質）であり得る。代替的に、本発明の組成物は、約２５％未満を含む約５０％未満、より好ましくは、約２０％未満、例えば、約５％未満又は約１％未満を含む約１０％未満の結晶質であり得る。結晶質の程度（％）は、粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）を使用して当業者によって決定され得る。固体ＮＭＲ、ＦＴ－ＩＲ、ラマン分光法、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）微量熱量測定、及び真の密度の計算などの他の技法もまた使用され得る。
【００３６】
後述するように、非晶質の物理的状態にあるにもかかわらず、本発明の組成物は、驚く

べき予想外の物理的及び化学的安定性を示し、したがって、通常の保管条件下で保管した場合に優れた貯蔵寿命を示す医薬品の形態で提供され得る。

【００３７】

本発明の組成物は、適切な技法によって、少なくとも最初は多粒子形態で（すなわち粉末として）生成される。概して、適切な技法は、噴霧乾燥、流動床技法、共沈、超臨界流体技法、スプレー造粒、極低温技法（凍結乾燥を含む）、エレクトロスピニング及び回転ジェット技法を含む「溶媒ベース」の方法、又は、溶融造粒、溶融押出、高剪断混合（例えば、ＫｉｎｅｔｉＳｏｌ（登録商標））、ミリング及び担体上の溶融材料技法（例えば、Ｍｅｌｔｄｏｓｅ（登録商標））を含む「融合ベース」の方法に分類される。好ましい方法には凍結乾燥が含まれ、より好ましくは、本発明の組成物は噴霧乾燥プロセスによって作製される。

【００３８】

かかる粉末は、任意の薬学的に許容される投与経路を介して患者に直接送達するのに適していてもよく、１人以上の患者に投与される薬学的に許容される剤形に後で製剤化され得る中間組成物として提供されてもよい。

【００３９】

この点において、製剤及び／又は剤形が患者に投与され、本発明の１つ以上の組成物を含む、医薬製剤及び／又は薬学的に許容される剤形が提供される。

【００４０】

したがって、適した医薬剤形は、例えば、注射又は注入によってかかる患者に送達するための、（例えば、投与の直前に）本発明の組成物を薬学的に許容される溶媒（水など）に溶解することによって調製され得る、溶液などの液体製剤を含み得る。かかる投与手段は、有効成分が抗体などである場合に有用であり得る。

【００４１】

代替の医薬剤形は、適切な剤形に装填され得るか、若しくは、例えば、注射若しくは注入によって送達し得るか、又は注射（例えば、皮下又は筋肉内）後、インプラント若しくはデポー製剤を形成するように形成され得る、適切な液体又は半固形担体に、懸濁又は溶解される本発明の組成物（例えば、その粒子）を含み得る液体懸濁液及び／又はゲル組成物などの液体又は半固形製剤を含み得る。

【００４２】

代替的に、本発明の組成物は、本質的に固形医薬剤形の一部として提供され得る。「固形」という用語は、閉じ込められていないときにその形状及び密度を保持し、かつ／又は分子が一般にそれらの間の反発力が許す限り強く圧縮されている物質のあらゆる形態を含むことが当業者によく理解されるであろう。したがって、本質的に固形製剤は、少なくとも約９５％（又は少なくとも約９９％）を含む、少なくとも約９０％などの少なくとも約８０％がかかる形態にある製剤である。

【００４３】

この点において、本発明の組成物は、個別に、かつ／又は集合的に、本発明の１つ以上の組成物から本質的になり得、かつ／又はそれを含み得る、複数の粒子を含む任意の多粒子形態（例えば、単純な粉末、顆粒、ペレット及び／又はビーズ）で提供され得る。

【００４４】

したがって、本発明の組成物は、単純な粉末混合物、粉末ミクロスフェア、コーティングされた粉末ミクロスフェア、凍結乾燥されたリポソーム分散液、又はそれらの組み合わせの形態に（例えば、噴霧乾燥により）調製後、提供され得る。

【００４５】

本発明の薬学的に許容される剤形が、本発明の１つ以上の組成物の粒子「から本質的になる」場合、これは、その剤形が、剤形の基本的で新規な特性（複数可）に実質的に影響を与えない他の特徴及び／又は構成要素と一緒に、本発明の１つ以上の組成物のみを含むことを意味すると理解される。代替的に、本発明の剤形が本発明の１つ以上の組成物「から本質的になる」状況では、これは、その剤形が、合計で、少なくとも約９７重量％（例

えば、約９９％）を含む少なくとも約９５％などの少なくとも約９０％の本発明の１つ以上の組成物を含むことを意味すると理解され得る。

【００４６】

代替的に、医薬剤形は、ペッサリー、座薬若しくは挿入物の別の形態、丸剤、カプセル、ケーキ、パッチ（例えば、頬パッチ）、フィルム（例えば、口腔内フィルム）、又は錠剤（例えば、舌下錠）などの単一の単位剤形で提供され得る、本発明の１つ以上の組成物を含み得る。

【００４７】

カプセルは、本発明の組成物を噴霧乾燥粉末として、舌下若しくは好ましくは経口送達用に設計された適切な材料から作られた薬学的に許容されるカプセルに直接装填することによって、又はかかる送達のためにカプセルに装填する前に、以下に記載する造粒ステップを含み得るかかるカプセルに装填する前に、組成物を賦形剤と混合することによって、調製され得る。経口送達は、有効成分が、例えば、酵素である場合に用いられ得る。

【００４８】

この点において、本発明の組成物は、ペレット又は丸剤に造粒され得るが、乾燥した自由流動性の粉末の形態で製剤化する（すなわち、投与のために提供する）こともできる。「乾燥」とは、本質的に水及び他の液体溶媒を含まないことを含み、これには、製剤の約５％未満又は約４％未満を含む約６％未満などの約１０％未満、より好ましくは約２％未満などの約３％未満、例えば、約１％未満が、水などの液体であることが含まれる。

【００４９】

本発明の粉末組成物の流動性は、かさ密度測定、又は粉末流速依存性試験、ケーキ化試験、凝集試験などを含む粉末流量分析器（例えば、両方ともＵＫのＳｔａｂｌｅ　Ｍｉｃｒｏ　Ｓｙｓｔｅｍｓ又はＭｅｒｉｔｉｃｓによって販売されるもの）で行われる測定を含む、当業者に既知の標準的な技法によって測定され得る。流動性の好ましい測定は、標準的な安息角であり、これは、回転シリンダ、固定ファンネル、又は傾斜ボックスを使用して実施され得る。

【００５０】

本発明の文脈において、「自由流動性」という用語は、製造中に本発明の組成物を薬物送達デバイスに効率的に充填することを可能にし、かつ／又はデバイスから排出されたときに十分なショット重量を提供する粉末を含むことを意図している（以下を参照）。

【００５１】

この用語はまた、粉末が、約４０°以下を含む約４５°以下などの約５０°以下、例えば、約３５°以下、より特に約３０°以下の安息角、約０．３ｇ／ｍＬ以上、例えば、約０．５ｇ／ｍＬ以上などの約０．４ｇ／ｍＬ以上、より特に約０．６ｇ／ｍＬ以上のかさ密度、及び／又は約０．６ｇ／ｍＬ以上などの約０．５ｇ／ｍＬ以上、例えば、約０．７ｇ／ｍＬ以上、特に約０．８ｇ／ｍＬ以上のタップ密度を示すことも含み得る。

【００５２】

乾燥粉末又は顆粒を含む剤形を作製するのに適切な技法には、単純な乾式混合、造粒（乾式造粒、湿式造粒、溶融造粒、熱可塑性ペレット化、スプレー造粒を含む）、押出／球形化、又はより好ましくは凍結乾燥若しくは噴霧乾燥が含まれる（以下参照）。

【００５３】

乾式造粒法も当業者に周知であり、例えば以下に記載されるように、スラッギング及びローラー圧縮を含む、一次粉末粒子が高圧下で凝集される任意の技法を含む。

【００５４】

湿式造粒法は、当業者に周知であり、水、エタノール又はイソプロパノールなどの揮発性の不活性溶媒を、単独又は組み合わせで、かつ任意選択でバインダー又は結合剤の存在下で含む造粒流体を使用した乾燥一次粉末粒子の混合物の塊化を伴う任意の技法を伴う。この技法は、湿った塊をふるいに通して湿った顆粒を生成することを含み得、それが次いで、好ましくは乾燥による損失が約３重量％未満になるように乾燥される。

【００５５】

溶融造粒は、溶融バインダー、又はプロセス中に溶融する固形バインダー（これらのバインダー材料は本発明の組成物の薬学的に許容される担体材料を含み得る）の添加を介して顆粒が得られる任意の技法を含むことが当業者に既知である。造粒後、バインダーは室温で固化される。熱可塑性ペレット化は溶融造粒に類似していることが既知であるが、バインダーの塑性特性が用いられる。両方のプロセスにおいて、得られる凝集体（顆粒）はマトリックス構造を含む。

【００５６】

押出／球形化は、成分の乾式混合、バインダーを用いた湿式塊化、押出、押出物の均一なサイズの回転楕円体への球形化、及び乾燥を伴う任意のプロセスを含むことが当業者に周知である。

【００５７】

スプレー造粒は、液体（溶液、懸濁液、溶融物）の乾燥と同時に流動床に造粒物を蓄積することを伴う任意の技法を含むことが当業者に既知である。したがって、この用語は、任意の噴霧コーティング造粒技法を一般に含むことに加えて、外来種子（細菌）が提供され、その上に顆粒が蓄積されるプロセス、並びに摩耗及び／又は破砕によって流動床に固有の種子（細菌）が形成されるプロセスを含む。噴霧された液体は細菌を覆い、粒子の更なる凝集を補助する。次に、それを乾燥させてマトリックスの形態で顆粒が形成される。

【００５８】

「凍結乾燥」という用語には、リオフィリセーション又はクリオデシケーション、及び生成物が凍結され、圧力が下げられ、昇華によって凍結溶媒（例えば、水）が除去される任意の低温脱溶媒和（例えば、脱水）プロセスが含まれる。

【００５９】

代替的に、本発明の組成物は、経口、頬及び／又は舌下使用のための錠剤の形態で提供され得る。かかる錠剤は、例えば、任意選択で、希釈剤、崩壊剤、流動促進剤及び／又は潤滑剤などの１つ以上の適切な賦形剤と一緒に混合された後に、本発明の組成物の直接圧縮（ｃｏｍｐｒｅｓｓｉｏｎ）／圧縮（ｃｏｍｐａｃｔｉｏｎ）によって形成され得、例えば、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ．Ｖｏｌｕｍｅ １，３rd Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａｕｇｓｂｕｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ（ｅｄｓ．），ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ（２００８）及びそこに引用されている文書に記載されているものなどの技法を使用して達成され得る。適した圧縮装置には、Ｋｉｌｉａｎ ＳＰ３００又はＫｏｒｓｃｈ ＥＫ０、ＸＰ１、ＸＬ１００、及びＸＬ２００などの標準的な打錠機が含まれる。

【００６０】

錠剤に用いられ得る適した崩壊剤（例えば、Ｒｏｗｅ ｅｔ ａｌ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，６th ｅｄ．（２００９）において定義される）には、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、低置換度ＨＰＣ、メチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶性セルロース、修飾セルロースガムなどのセルロース誘導体；中架橋デンプン、修飾デンプン、ヒドロキシプロピルデンプン、α化デンプンなどのデンプン誘導体；並びにアルギン酸カルシウム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、キトサン、コロイド状二酸化ケイ素、ドキュセートナトリウム、グアーガム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、ポラクリリンカリウム、及びポリビニルピロリドンなどの他の崩壊剤が含まれる。２つ以上の崩壊剤の組み合わせが使用され得る。

【００６１】

好ましい崩壊剤には、架橋ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、及びクロスカルメロースナトリウムなどの、いわゆる「超崩壊剤」（例えば、Ｍｏｈａｎａｃｈａｎｄｒａｎ ｅｔ ａｌ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｒｅｖｉｅｗ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，６，１０５（２０１１）において定義される）が含まれる。２つ以上の超崩壊剤

の組み合わせを使用することができる。

【００６２】

崩壊剤及び／又は超崩壊剤が錠剤で用いられる場合、組成物の総重量に基づいて０．５～１５重量％の（例えば、総）量で用いられ得る。好ましい範囲は、約２～約７重量％などの１～８重量％（例えば、約４重量％などの約５重量％）である。

【００６３】

存在する場合、バインダーは、好ましくは、錠剤製剤の総重量に基づいて０．５～２０重量％の量で用いられる。好ましい範囲は、１．０～１５重量％、例えば約２．０～約１２重量％（例えば、約１０重量％）である。適した結合剤には、セルロースガム及び微結晶性セルロースが含まれる。

【００６４】

本明細書に記載のように、本発明の組成物は、好ましくは噴霧乾燥のプロセスによって作製される。

【００６５】

更に、粉末の形態であろうとなかろうと、本発明の組成物を含む剤形は、他の点では、当業者に既知の標準的な技法によって、標準的な装置を使用して調製され得る。この点において、本発明の組成物は、本発明の組成物を含む剤形を作製するために、関連する調製物のために当技術分野で使用される従来の医薬添加剤及び／又は賦形剤と組み合わされ、標準的な技法を使用して様々な種類の医薬調製物に組み込まれ得る（例えば、Ｌａｃｈｍａｎ ｅｔ ａｌ，‘Ｔｈｅ Ｔｈｅｏｒｙ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ｐｈａｒｍａｃｙ’，ＣＢＳ，4th ｅｄｉｔｉｏｎ（２０１５）、‘Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ’，Ｔｒｏｙ（ｅｄ．），Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，23rd ｅｄｉｔｉｏｎ（２０２０）、及び／又は‘Ａｕｌｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ：Ｔｈｅ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｅ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ’，Ｔａｙｌｏｒ ａｎｄ Ａｕｌｔｏｎ（ｅｄｓ．），Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，5th ｅｄｉｔｉｏｎ，２０１７を参照されたい）。

【００６６】

どのようにそれらが製造されても、本発明の組成物は、有効成分の全身循環への経粘膜送達（及び、例えば、ワクチンの場合、全身免疫応答を生成する）、又は更に、例えば、ワクチンの場合、局所微小環境で免疫応答を生成するのに適しており、かつ／又はそのために製剤化されることが好ましい。

【００６７】

「経粘膜」という用語は、どのように患者に投与されても、有効成分（複数可）が溶解後、その粘膜表を横断して吸収され得るような形態で、組成物が関連する粘膜表面に提供されることを意味することを当業者は理解するであろう。したがって、関連する粘膜表面には、口腔、鼻、眼、膣、子宮頸、肺及び／又は肛門直腸の粘膜、より特には口腔粘膜（頬及び舌下粘膜を含む）及び鼻粘膜が含まれる。

【００６８】

したがって、本発明の組成物を含む剤形は、有効成分の経粘膜送達のために、患者の粘膜表面（肺、直腸、膣、頬、舌下、又は鼻腔内を含む）に直接投与され得る。肺、特に鼻腔内投与は、有効成分がワクチンである場合に特に有用であり、後者の場合、経粘膜吸収は、抗原に対する免疫応答を誘発するために必要ではない場合がある。

【００６９】

舌下粘膜に投与される場合、本発明の組成物は、例えば上記の舌下錠の形態にあり得、これは崩壊剤（ｄｉｓｉｎｔｅｇｒａｎｔｓ）又は崩壊剤（ｄｉｓｉｎｔｅｇｒａｔｉｎｇ ａｇｅｎｔｓ）を含み得、（これは、本発明のかかる組成物の崩壊／分散を測定可能な程度まで加速することができる任意の材料として定義され）、例えば、以下に記載するように、水性媒体と接触させたときに膨潤及び／又は膨張することができる材料によって達成され得る。

【００７０】
代替的に、本発明の組成物は、本明細書に記載の粉末の形態で舌下投与され得、それは、カプセル又は小袋などの適切な容器から口及び舌の下に出してもよい。
【００７１】
本発明の組成物が舌下投与、又はとりわけ鼻腔内投与に適しており、かつ／又はそのために製剤化されている場合、したがって、それらは好ましくは、有効成分（複数可）の投薬量が約１００ｍｇ以下であるか、又は10^9国際単位（ＩＵ）以下である粉末組成物の形態で投与される。かかる舌下及び／又は鼻用粉末組成物は、他の賦形剤と混合された本発明の組成物を含み得るか、又は上記で定義された本発明の組成物から本質的になり得る。
【００７２】
鼻腔内投与に適しており、かつ／又はそのために製剤化された本発明の組成物は、好ましくは、経鼻送達に適した投薬手段によって提供される。かかる投薬手段は、本発明の１つの噴霧乾燥粉末組成物を含有し得るか、又は２つ以上のかかる組成物を含有し得る。後者の場合、投薬手段は、２つ以上の投薬量の発明の当該組成物を含有し、その投薬量は各々、薬理学的に有効な用量の有効成分（複数可）を含有する。
【００７３】
本発明の２つ以上の組成物は、その投薬手段を含むか、又はその投薬手段と通信するいずれかのデバイスの反復発動のいずれかによって、鼻腔内に投与され得る。したがって、本発明の組成物は、適切なデバイス（例えば、鼻用アプリケーター若しくはディスペンサー（吸入器）、例えば、以下に記載されるもの）内に提供されてもよく、かつ／又はかかるアプリケーターの部分である、付属している、及び／若しくは付属して配置するのに適している容器若しくはリザーバー内に提供されてもよい。かかる容器又はリザーバーは、本発明の１つ以上の組成物を含み得、各々が薬理学的に有効な投薬量の当該有効成分を収容する。
【００７４】
このように、適切な投薬手段及び／又は鼻用アプリケーターは、１回だけ発動され、その発動に続いて適切な用量の有効成分を含む本発明の単一の組成物を送達し得（すなわち、単回使用投薬単位）、２回以上発動され、各々が適切な用量の有効成分を含む本発明の２つ以上の組成物を、かかる発動のたびに送達し得（すなわち、複数回使用の投薬単位）、かつ／又は１つ以上のかかる組成物を含む本発明の組成物（複数可）の交換源（例えば、容器又はリザーバー）で再充填され、単回及び／若しくは複数回の用量及び／若しくは投薬レジメンを提供し得る。
【００７５】
したがって、本発明の組成物は、複数の粒子の形態で投与することができ、その粒子は、個別に、かつ／若しくは集合的に本発明の組成物で構成され、かつ／又はそれを含むことができる。
【００７６】
したがって、本発明の組成物は、前述のように、（最初に）固形の乾燥した自由流動性の多粒子粉末の形態で調製される。
【００７７】
上述のように、本発明の組成物は、非晶質の単粒子粉末の形態で提供される。それらは、有効成分（複数可）のより小さい粒子と、より大きな、しかし分離された化学的に異なる担体物質の粒子と会合した規則的又は相互作用的な混合物などの混合物の形態で、異なる成分の粒子の２つ以上の別個の分離したセットの物理的会合で構成されていない。とは言うものの、本発明の組成物は、その後、相互作用混合物中の分離した大きな担体粒子に付着することができる小さな粒子として提供することができ、かかる提供は、吸入、例えば、肺を目的とする剤形の場合に有用である（例えば、Ｊ．Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，Ａｒｔ．ＩＤ　５６３５０１０，１－１９（２０１８）を参照されたい）。
【００７８】

前述のように、本発明の組成物を作製するプロセスは、本明細書で定義される通常の保管条件下で保管された場合に、物理的及び化学的安定性の両方に関して優れた貯蔵寿命を示す医薬品の形成を可能にする。

【００７９】

本発明の組成物は、好ましくは噴霧乾燥のプロセスによって調製される。噴霧乾燥のプロセスは、高温ガスを使用して急速に乾燥して、液体の流れを、気化した溶媒、並びに前もって溶液に溶解されていた溶質、及び／又は前もって蒸発した液体に懸濁されていた粒子を含む固形の粒子に変換することを伴う、溶液又は懸濁液（スラリーを含む）を含む液体から乾燥粉末を生成する任意の方法を含むことが当業者に理解されるであろう。

【００８０】

適切な噴霧乾燥装置は、比較的均一な液滴サイズを有する噴霧へと液体を分散させる噴霧ノズルなどの何らかの形態の噴霧化手段を含む。かかる手段は、乾燥した自由流動性の粉末を生成することができる任意の手段を含み得、高圧スワールノズル、回転ディスク及び／又は噴霧器ホイール、高圧単一流体ノズル、二流体ノズル及び／又は超音波ノズルを含み得る。

【００８１】

噴霧乾燥機は、単一効果又は多重効果噴霧乾燥機であり得、統合及び／若しくは外部振動流動床、粒子分離器、並びに／又はドラム又はサイクロンであり得る収集手段を含み得る。

【００８２】

本発明の更なる態様によれば、本発明の組成物を製造するためのプロセスが提供され、当該プロセスは、

ｉ）適切な揮発性溶媒中で、１つ以上の有効成分及び薬学的に許容される担体材料を一緒に混合するステップ、

ｉｉ）ステップｉ）からの混合物を噴霧乾燥するステップを含む。

【００８３】

好ましい揮発性溶媒としては、水、又は低級アルキルアルコール（例えば、メタノール、イソプロパノール、又はより特に、エタノール）、炭化水素（例えば、C_{5-10}アルカン）、ハロアルカン（例えば、ジクロロメタン）、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトンなど、若しくはそれらの混合物などの有機溶媒が挙げられる。

【００８４】

１つ以上の有効成分、本明細書に定義される薬学的に許容される担体材料（複数可）、及び本明細書に記載の他の任意選択の成分（例えば、以下に記載のアルキル糖類）を溶媒とともに一緒に混合して、噴霧乾燥され得る溶液が得られることが好ましい。

【００８５】

本発明の組成物に用いられ得る適切な薬学的に許容される担体材料には、通常の保管条件下で固体で、適切な組み合わせで、医薬使用及び／又は経粘膜（例えば、舌下又は特に鼻腔内）送達に適しており（及び／又は承認された）、かつ、それらの物理的及び／又は化学的完全性を維持することができ、かつ／あるいは任意の有効成分及び／又は組成物中に存在するか、若しくは存在し得る任意の他の成分（アルキル糖類など）の物理的及び／又は化学的完全性に影響を及ぼさない関連材料が含まれる。

【００８６】

化学的にも物理的にも安定性のある粉末などの固形組成物を得ようとすると、重大な困難が生じる可能性があることは周知である。組成物の物理的形態が通常の保管条件下で変化する場合（例えば、自由流動性の粉末から排出が困難な凝集塊へ）、有効成分の用量の再現性が失われる可能性がある。これは、本明細書に記載の鼻用アプリケーターから、又はそれを介して組成物を分注する場合に特にそうであり、かかる凝集は、有効成分を分注することが完全に不可能になる可能性がある。

【００８７】

本発明の組成物は、約８５％（例えば、約９０％）から最大約１２０％（例えば、約１１０％などの約１１５％）などの約８０％の目標重量に対する個々の粉末ショット重量、及び／又は約９０％（例えば、約９５％）～最大約１１５％（例えば、約１０５％などの約１１０％）などの約８５％の目標重量に対する平均粉末ショット重量によって測定される最小ショット重量を有し得る。

【００８８】

同様に、組成物の２回以上の用量を含有する複数回用量単位の場合、かかる安定性は、有効成分の用量の経時的な再現性を確保するために重要である。これらの問題のいずれも、被験者の健康に有害な影響を与える可能性があり、かつ／又は被験者の幸福を重大なリスクにさらす可能性がある。

【００８９】

本発明のある特定の組成物の場合、大気水への曝露は、固体安定性が低い粉末組成物をもたらす可能性がある。例えば、ある特定の（例えば、比較的高い）相対湿度への曝露は、例えば潮解によって、並びに／又は組成物、及び／若しくは担体材料などの組成物の個々の成分のガラス転移温度を低下させることによって、又は別の方法で組成物の物理的形態に影響を及ぼし得る。

【００９０】

したがって、本発明の組成物、並びにそれらを含む医薬製剤及び投薬手段（鼻用アプリケーターなど）は、好ましくは、本明細書で定義された保管条件下で大気水の侵入を実質的に防止する容器内にパッケージ化される。かかる容器は、錠剤及びカプセル用のブリスターパック並びにヒートシールされたアルミニウムパウチ及び／又は熱成形プラスチックなどのパッケージ化材料を含み得る。かかる容器はまた、例えば、３Å又は４Åの孔径を有するシリカゲル及び／又は適切なモレキュラーシーブなどの乾燥剤を含み得る。

【００９１】

「物理的及び化学的完全性を維持する」という表現は、本質的に化学的安定性及び固体安定性を意味する。

【００９２】

「化学的安定性」とは、本発明の任意の組成物が、医薬製剤若しくは剤形に製剤化された場合、及び／又は（適切な医薬パッケージの有無にかかわらず）そのための鼻用アプリケーター若しくはリザーバーなどの医薬投薬手段に装填された場合、又はそうでなければ、通常の保管条件下で、組成物自体又はそれに含まれる有効成分のいずれかのわずかな程度の化学的分解（ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ）若しくは分解（ｄｅｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ）を伴って単離された固形形態で保管され得ることを含む。

【００９３】

「化学的安定性」という用語はまた、「立体化学的」及び／又は「構成的」安定性を含み得、これは、「バイオ医薬品化合物」分子内の１つ以上のキラル中心で、ラセミ化などの立体化学的変換に対する耐性を意味する。

【００９４】

「物理的安定性」又は「固体安定性」とは、本発明の任意の組成物が、医薬製剤若しくは剤形に製剤化された場合、及び／又は（適切な医薬パッケージの有無にかかわらず）そのための鼻用アプリケーター若しくはリザーバーなどの医薬投薬手段に装填された場合、又はそうでなければ、通常の保管条件下で、組成物自体又はそれに含まれる有効成分のいずれかのわずかな程度の固体変化（例えば、結晶化、再結晶化、結晶化度の損失、固体相転移（例えば、ガラス状態若しくはゴム状態間、又は凝集形態へ））、水和、脱水、溶媒和、又は脱溶媒和を伴って、単離された固形形態で保管され得ることを含む。「物理的安定性」とはまた、折り畳まれたタンパク質の正しいコンフォメーションを保持すること、及び／又は以下に定義される生物学的活性の保持を含む。

【００９５】

本発明の組成物の「通常の保管条件」の例としては、医薬製剤若しくは剤形の形態にあるかどうかにかかわらず、及び／又は、アプリケーター、デバイス、薬物リザーバー（キ

ャニスター又は容器など）に装填される場合、又はそうでなければ、長期間（すなわち、約６か月などの約１２か月以上）、約－５０℃～約＋８０℃（好ましくは（約－２５℃などの）－８５℃～約５０℃などの約＋７５℃）の温度、及び／又は約０．１～約２バールの圧力（好ましくは大気圧）、及び／又は少なくとも約４６０ルクスのＵＶ光／可視光への曝露、及び／又は約５～約９５％（好ましくは約１０～約４０％）の相対湿度が挙げられる。

【００９６】

かかる条件下で、本発明の組成物（及び／又はそれに含まれる有効成分）は、鼻用アプリケーター若しくはそのリザーバー（適切な医薬パッケージの有無にかかわらず）などの医薬投薬手段に含まれるかどうかにかかわらず、又はそうでなければ、必要に応じて約１５％未満、より好ましくは約１０％未満、特に約５％未満が、化学的に分解（ｄｅｇｒａｄｅｄ）／分解（ｄｅｃｏｍｐｏｓｅｄ）され、かつ／又は固体変換されることが見出され得る。当業者は、温度及び圧力の上記の上限及び下限が通常の保管条件の極値を表し、これらの極値のある特定の組み合わせが通常の保管中に経験されないことを理解する（例えば、５０℃の温度及び圧力０．１バール）。

【００９７】

「通常の保管条件」の上記の定義にかかわらず、本発明の組成物（及び／又はそれに含有される有効成分）は、

（ａ）０℃若しくは室温（例えば、約２０℃若しくは約２５℃）若しくは約４０℃などの－２５℃を含む約－８５℃、及び７５％の相対湿度で、少なくとも約６か月若しくは少なくとも約１２か月を含む少なくとも約３か月、

（ｂ）０℃若しくは室温（例えば、約２０℃若しくは約２５℃）若しくは約３０℃などの－２５℃を含む約－８５℃未満で（例えば、約６０％を含む約６５％の相対湿度で）、約３６か月を含む少なくとも約２４か月などの少なくとも約１８か月、かつ／又は

（ｃ）約１００万ルクスを超えるＵＶ光で、少なくとも約１８時間

の保管後、約４％未満などの約５％未満（約１．５％未満、及び／又は更に約１％未満を含む、約２．５％未満（例えば、約２％未満）などの約３％未満を含む）化学的（及び／又は立体化学的）に分解され得る。

かかる化学的安定性、特に物理的安定性は、適切な用量が患者に送達されることを確実にするために、粉末などの固体組成物において重要である。

【００９８】

したがって、本発明の組成物は、任意の温度（例えば、０℃又は２０℃を含む－２５℃などの約－８５℃の低温）から最大約２５℃（例えば、最大約３０℃まで）で、好ましくは最大約４０℃又は更に最大約５０℃の変動を伴って、アプリケーター若しくはそのリザーバー（適切な医薬パッケージの有無にかかわらず）などの剤形内に、又はその他に、保管され得る。

【００９９】

本発明の組成物を生成するために用いられ得、かつ本明細書に記載の望ましい特性を有する特に好ましい薬学的に許容される担体材料としては、二糖類構成要素として、マルチトール、スクラロース、ショ糖、イソマルト、マルトース、ラクトース、及び特にトレハロースが挙げられる。

【０１００】

ポリマー材料構成要素について、本発明の組成物を生成するために用いられ得、本明細書に記載の望ましい特性を有する好ましい薬学的に許容される担体材料としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース、ＨＰＭＣ）、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）、エチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）、修飾セルロースガム、微結晶性セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース及びその誘導体；米デンプン、タピオカデンプン、小麦デンプン、並びにより特にトウモ

ロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン；α化デンプン、カルボキシメチルデンプン、並びに中架橋デンプン、修飾デンプン及びデンプングリコール酸ナトリウムなどのデンプン誘導体；デキストラン、プルラン、イヌリン、並びにデキストリン、シクロデキストリン、及びマルトデキストリンなどの線状又は分岐状デキストリンなどのデキストリンを含む多糖類；粉末トラガカント；ココアバター及び坐剤ワックスなどのワックス状の賦形剤；固形ポリエチレングリコールなどのポリオール；カルボマー及びその誘導体などのアクリルポリマー；ポリビニルピロリドン（ポビドン、ＰＶＰ）；架橋ポリビニルピロリドン；ポリエチレンオキシド（ＰＥＯ）；キトサン（ポリ－（Ｄ－グルコサミン））；ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ペクチンなどの天然ポリマー；スクレログルカン；キサンタンガム；グアーガム；ポリｃｏ－（メチルビニルエーテル／無水マレイン酸）；並びにクロスカルメロース（例えば、クロスカルメロースナトリウム）を含む。コハク酸ヒプロメロース（ＨＰＭＣＡＳ）、コポビドン及びポリビニルアルコール（ＰＶＡ、又はＰＶＯＨ）も言及され得る。

【０１０１】

より好ましいポリマー材料には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、及び、特にヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース２９０６、好ましくはヒプロメロース２９１０（すなわち「Ｅ」型）、及びより好ましくはＵＳＰ／ＮＦヒプロメロース２２０８（すなわち「Ｋ」型）など）、又は特に、シクロデキストリン（例えば、２－ヒドロキシプロピル－γ－シクロデキストリン、スルホブチルエーテルβ－シクロデキストリンナトリウム塩、ランダムメチル化β－シクロデキストリン、分岐β－シクロデキストリンなどのα－、β－、及びγ－シクロデキストリン及びその誘導体、特に、２－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン）を含むデキストリンなどの多糖類、並びにマルトデキストリンなどの線状又は分岐状デキストリンが挙げられる。

【０１０２】

いずれにしても本発明の組成物に使用するのに適したポリマーは、二糖類と組み合わせて任意の所与の量で用いられた場合に、有効成分に適した担体材料を形成できるように、十分に高い分子量を有する必要がある。

【０１０３】

任意の所与のポリマーについて、ポリマー鎖長（したがって分子量）は、その粘度に正比例する。言い換えれば、そのポリマーの溶液の粘度は、特定のポリマーの分子量又は鎖長に比例する。

【０１０４】

この点で、以下の、任意の所与の本質的な場合について、測定値として、ポリマーが２０℃で約１０００ｍＰａ＊ｓ以下（より好ましくは、約６０以下、特に約１０以下などの約１２０以下）の相対粘度値を有することが好ましい場合がある。

（ａ）粘度に関する標準的なＵＳＰ方法、すなわち＜９１１＞方法Ｉ及び／又は＜９１２＞方法Ｉによる、水中のポリマーの２％溶液としての水溶性ポリマー、並びに

（ｂ）ＵＳＰ方法＜９１１＞方法Ｉにより、溶媒系が乾燥又は部分的に水性であり得る、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸エチル、アセトニトリル、ジクロロメタン、トルエン、及びそれらの混合物などの適した有機溶媒中のポリマーの５重量％溶液としての水不溶性ポリマー。

【０１０５】

当業者は、試験されるポリマーにどの試験がより適しているかを理解するであろう。

【０１０６】

担体材料が、以下のガラス転移温度（Ｔｇ）を有する本発明の組成物を生じさせることができることが好ましい。

（ａ）医薬製剤若しくは剤形に容易に製剤化でき、かつ／又は、本明細書に記載の鼻用アプリケーター、若しくはかかるアプリケーター内、若しくはそれに付属する薬物リザーバー及び／若しくは容器などの適した投薬手段に容易に装填することができる、硬く及び

／又は脆い、「ガラス状」、非晶質の、粉末状の物理的形態としてのその生成が可能であり、かつ

（ｂ）本明細書に記載されるように、かかる医薬製剤、剤形、又はかかるアプリケーター若しくはリザーバーなどの投薬手段がパッケージ化され、その後、高い外部温度（例えば、最大約５０℃～約８０℃）に供された後に、その組成物が、より粘性若しくはゴム状の状態、及び／又は結晶状態に転換するよりもそのガラス状の状態に留まるほど十分に高い。

【０１０７】

このような極端な外部温度は、暖かくかつ／又は陽気な気候において、多くの場合、車両の内部で経験され、そのような車両は、頻繁に、炎天下で長期間にわたり駐車され、結果として生じる熱は莫大になり得る。本発明の（例えば、粉末）組成物のＴｇが低い場合、組成物は、かかる高温に曝露された後にかかる粘性／ゴム状の状態に転換する可能性があり、これは、本発明の組成物の非効率的な投薬、例えば、投薬手段又はアプリケーターを発動させたときに、アプリケーター又はそのためのリザーバーなどの投薬手段からの組成物（及び有効成分の用量（複数可）も）の非効率的な放出を生じさせる。更に、Ｔｇが低すぎると、舌下又は経口使用のための錠剤の形態の本発明の組成物の崩壊及び／又は溶解に影響を与える可能性がある。

【０１０８】

この点において、本発明の組成物の最も低い測定可能なＴｇは、最大約２５％を含む最大約３０％などの最大約３５％の相対湿度（例えば、約１５％未満などの最大約２０％、例えば、約１０％未満）で測定される場合、少なくとも約６０℃を含む少なくとも約５５℃など、少なくとも約５０℃などの少なくとも約４０℃を含む少なくとも約３５℃などの少なくとも約２５℃を含む少なくとも約２０℃などの少なくとも約１５℃など、少なくとも１０℃であることが好ましい。「最も低い測定可能なＴｇ」とは、本発明の組成物が、その性質において不均一である粒子を含み得ることを含む。特に、粒子は担体材料の別個の領域、又はそれらの複合混合物を含み得、したがって、個々の及び別個のＴｇ値を有し得る。最も低い測定可能なＴｇの値が組成物の物理的安定性に強い影響を与えることは当業者には明らかであろう。

【０１０９】

発明者らは、特に、二糖類と、ポリマー（例えば、本明細書で定義されるＨＰＭＣ）及び／又は特にデキストリンとの組み合わせを含む本発明の組成物が、単独又は単離して用いられる場合、他の担体材料と比較して、組成物及び有効成分の適切なレベルの物理的及び化学的安定性を生じさせることができることを見出した。

【０１１０】

したがって、担体材料の特に好ましい組み合わせは、α－Ｄ－ラクトース一水和物などのラクトース又はより好ましくはトレハロースと、デキストリン、特に２－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、又はマルトデキストリン１２ＤＥなどＤＥが１１を超える、又はマルトデキストリン１９ＤＥなどＤＥが１５を超える、マルトデキストリンと、が挙げられる。発明者らは、担体材料のかかる組み合わせを、有効成分及び存在する場合にはアルキル糖類と一緒に適切な比率で噴霧乾燥して、本明細書で定義された通常の保管条件下で、所望の物理的及び化学的安定性の両方を有する本発明の組成物を生成し得ることを見出した。

【０１１１】

発明者らは、担体材料中の二糖類及びポリマー成分の相対量（特に、ポリマーがデキストリンである場合）を、有効成分の所望のレベルの物理的及び／又は化学的安定性を確保し、同時に、物理的安定性に影響を及ぼすような様式で本発明の組成物のＴｇを低下させないように調整して得ることを見出した。

【０１１２】

用いられる有効成分に応じて、組成物の総重量に基づいて、重量で約５０：１～約１：５０の二糖類：ポリマー（例えば、デキストリン）比が機能し得ることが見出された。好

ましい比率は、組成物の総重量に基づいて、約１０：１～約１：４０（最大約１：３０又は最大約１：２０を含む）、例えば、約４：１、約３：１、又は約２：１などの約５：１を含む約７：１～約１：５、例えば、１：３又は１：２を含む約１：８などの約１：１０、より好ましくは約８：１（例えば、約７：１、約３：１、約２：１、又は約１：１）～約１：８（例えば、約１：３又は約１：２）の二糖類：ポリマー（例えば、デキストリン）の範囲にある。

【０１１３】

したがって、担体材料の特に好ましい組み合わせには、トレハロース、又はα－Ｄ－ラクトース一水和物などのラクトースと、デキストリン、特に、２－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、又はより好ましくは、マルトデキストリンと、が挙げられる。

【０１１４】

マルトデキストリンはＤＥ（デキストロース当量）によって分類され、ＤＥ値が高いほど、グルコース鎖の平均長は短くなる。

【０１１５】

好ましいマルトデキストリンとしては、ＤＥが、８～１２などの６～１５、又は１５を超える、例えば、３８、３９などの最大４７、好ましくは、２３、２４、２５、若しくは２６、又はより好ましくは１６、１７、１８、２０、２１、若しくは２２、及び特に１９のＤＥを有するものが挙げられる。２０を超えるＤＥを有するマルトデキストリンは、「グルコースシロップ」と称されることが当業者には理解されるであろう。

【０１１６】

１５を超えるＤＥを有するマルトデキストリンは、１５以下のＤＥを有するものよりも低い平均分子量を有する。全てのマルトデキストリンは、異なる鎖長を有する多糖類の混合物であり、１５を超えるＤＥを有するマルトデキストリンは、より大きな分子量の糖単位が少ない。

【０１１７】

１２以下のＤＥを有するマルトデキストリンなど、より低いＤＥを有するマルトデキストリンが、より長い多糖鎖（例えば、約２４個以上のグルコース単位を有する）を含有し、ショ糖エステルのような有効成分及び／又は界面活性剤などの他の成分と一緒に水溶液中に存在する場合に凝集体を形成し得、噴霧乾燥前に濁った溶液を生じさせるヘリックス構造を形成する傾向を有することを見出した。この濁りは、製造中に安定性及び／又は加工性の問題を起こす可能性があり、インラインフィルタの使用を必要とする。

【０１１８】

前述の濁りの問題が、本発明の組成物内に含まれるマルトデキストリンの相対量を低減させることによってある程度緩和され得ることを見出したが、これは、他の担体材料（例えば、二糖）、有効成分、又はショ糖エステルなどのある特定の添加剤などの他の成分の量を増加させることによって達成され得、マルトデキストリンの分子量が高いほど、含まれる必要が少なくなり、濁りを緩和するために添加される必要がある、例えば、二糖類又はショ糖エステルが多くなる。

【０１１９】

この濁りを低減するためにより多くのショ糖エステルを添加する場合、本明細書に記載されるように、吸収促進効果を含む適切な（例えば、物理的、化学的及び／又は生物学的）効果を提供するために必要とされるよりも多くが添加される必要がある場合がある。逆に、担体材料中のマルトデキストリンに対して二糖類の量を増加させることは、Ｔｇに対する負の影響を有する場合があり、したがって、本明細書に記載の組成物の固体安定性に対して負の影響を有する場合がある。

【０１２０】

かかる問題は、完全に異なるマルトデキストリン、すなわち、１５を超えるＤＥ、例えば、ＤＥ１８、２０、又はより好ましくは１９のＤＥを有するものなどの、より高いＤＥを有するものを使用することによって、低減され得、おそらく完全に回避され得ることを

見出した。

【０１２１】

上記にもかかわらず、本明細書に記載の粉末組成物における使用に適したマルトデキストリンを含むポリマーは、それにもかかわらず、任意の所与の量（二糖類と組み合わせて）で用いられる場合、適切な程度の物理的安定性の提供を含む、有効成分に適した担体材料を形成することができるような十分に高い分子量を有する必要がある。

【０１２２】

二糖類及び／又はポリマー材料（マルトデキストリンを含む）の前述のリストのうちのいずれかからの混合物が用いられ得る。

【０１２３】

本発明の組成物に用いられ得る担体材料の量は、（当該組成物の１回用量が投薬手段又は他のものに含まれるかどうかにかかわらず）典型的には、組成物の総重量に基づいて、約５０重量％～約７５重量％を含む約１０重量％（例えば、約３５重量％を含む約２５重量％）～約８５重量％など、最大約９９重量％（例えば、最大約９５重量％又は約９０重量％）を含む約５重量％～約９９．９重量％の範囲にある。

【０１２４】

どんな最終混合物中のそれらの比率であっても、本発明の組成物は、二糖類及びポリマー材料（例えば、デキストリン）の組み合わせを含む噴霧乾燥担体材料を含む。したがって、担体材料は、担体材料を他の必須構成要素と一緒に噴霧乾燥して本発明の組成物を形成するか、又はより好ましくは、本発明の組成物の必須成分の全てを一緒に噴霧乾燥することによってインサイチュで作製されるかのいずれかの前に、関連する成分を噴霧乾燥して複合担体材料を形成することによって調製され得る。本発明の組成物は、Ｌ－ロイシン、イソロイシン、トリロイシン、Ｌ－チロシン、又はＬ－アルギニンなどの加工助剤の存在下で噴霧乾燥することによって調製され得る。

【０１２５】

本発明の組成物は、少なくとも１つのバイオ医薬品化合物を含み得る。「バイオ医薬品化合物」とは、この定義には、バイオ医薬品化合物が生体又はその生成物から生成されるか、又は生体の構成要素を含む、生物学的薬剤又は生物製剤が含まれる。

【０１２６】

バイオ医薬品化合物には、タンパク質及び／又はオリゴ若しくはポリペプチド、酵素、抗体／その部分、ワクチン、ヌクレオチドなど、又は抗体類似体、抗体模倣物、免疫グロブリン、免疫調節剤、又はこれらの組み合わせが含まれる。バイオ医薬品化合物にはまた、血液（例えば、血液中に浮かんだ血液細胞）、血液構成要素（例えば、ヒト血液構成要素）、細胞、アレルゲン（例えば、花粉、イエダニ、動物のふけ、カビ、薬物昆虫毒、及び様々な食品）、遺伝子、ウイルス（例えば、動物ウイルス、植物ウイルス、細菌ウイルス、バクテリオファージ、古細菌ウイルス、ヘルパーウイルス、マイコウイルス、向神経性ウイルス、新規ウイルス、緊急ウイルス、オンコウイルス、オーファンウイルス、パッセンジャーウイルス、プロウイルス、レトロウイルス、遅発性ウイルス、ＤＮＡウイルス、ｄｓＤＮＡウイルス、ｄｓＤＮＡ－ＲＴウイルス、ｄｓＲＮＡウイルス、核細胞質大型ＤＮＡウイルス（ＮＣＬＤＶ）、ネガティブセンスｓｓＲＮＡウイルス、ＲＮＡウイルス、ｓｓＤＮＡウイルス、ｓｓＲＮＡウイルス、サテライトウイルス（一本鎖ＲＮＡサテライトウイルス、二本鎖ＤＮＡサテライトウイルス、及び一本鎖ＤＮＡサテライトウイルスを含む）、ビリオン、ウイルス粒子、ウイルス様粒子、カプシドウイルス様粒子、ウイルスの構成要素及び／若しくは要素（カプシド、カプソメア、内因性ウイルス要素（ＥＶＥ）、ヌクレオカプシドなど）、毒素（例えば、細菌由来の毒素（炭疽菌致死毒素、ボツリヌス毒素、百日咳毒素、ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃａｌエンテロトキシンＢ（ＳＥＢ）など）、菌類及び藻類（アフラトキシン、サキシトキシン、ネオサキシトキシン、アマニチン、ボミトキシン（デオキシニバレノール）、ジアセトキシシルペノール、Ｔ－２及びＨＴ－２毒素など）、植物（アブリン及びリシンなど）、毒（神経毒、血液毒、細胞毒など）、又はそれらの組み合わせが含まれ得る。かかる生物学的薬剤又は生物製剤は、腫瘍学

、心血管疾患、感染症、自己免疫又は炎症性疾患、代謝性疾患などの群から選択される１つ又は複数の主要な適応症の治療又は予防に使用され得る。

【０１２７】

用いられ得るかかるタンパク質及び／又はオリゴ若しくはポリペプチドは、天然に存在するもの、並びにそれらの合成類似体、半合成、合成、プロテオ－スを含むことを理解されたい。そのようなタンパク質及び／又はオリゴ若しくはポリペプチドは、天然に存在する又は組換えのタンパク質及び／又はペプチドであることが好ましい。かかるタンパク質、オリゴ及び／又はポリペプチドは、５ｋＤａ超、例えば、１０ｋＤａ超、例えば、３０ｋＤａ超を含む２０ｋＤａ超の分子量を有することが更に好ましい。

【０１２８】

天然に存在するタンパク質、オリゴペプチド及び／又はポリペプチドの種類には、アクチン、Ａｒｐ２／３、Ａｒｐ２／３、コロニン、ジストロフィン、ホルミン、ＦｔｓＺ、グロベリン（ｇｌｏｖｅｒｉｎ）、ケラチン、ミオシン、チューブリンなどの細胞骨格タンパク質；コラーゲン、エラスチン、Ｆ－スポンジン、ピカチュリン、フィブロネクチンなどの細胞外マトリックスタンパク質；血漿タンパク質などの球状タンパク質（例えば、血清アミロイドＰ構成要素）、補体タンパク質などの凝固因子（例えば、Ｃ１阻害剤、Ｃ３変換酵素）、第ＸＩＩＩ因子、タンパク質Ｃ、タンパク質Ｓ、タンパク質Ｚ、タンパク質Ｚ関連プロテアーゼ阻害剤、トロンビン、フォンビルブランド因子、急性相タンパク質（例えば、Ｃ反応性タンパク質）；ヘモプロテイン（例えば、ヘモグロビン）、細胞接着タンパク質（例えば、カダリン、エペンディミン、インテグリン、ＮＣＡＭ、セレキシン）、膜透過輸送タンパク質（例えば、ＣＦＴＲ、グリコホリンＤ、スクラムブラーゼ）、イオンチャネル（例えば、カリウムチャネル、カルシウムチャネル、ナトリウムチャネル、グルコーストランスポーター）、ホルモン及び成長因子（例えば、コロニー刺激因子（ＣＳＦ）、上皮成長因子（ＥＧＦ）、線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ）、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、形質転換成長因子（ＴＧＦ）、血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ））、膜貫通受容体（例えば、ロドプシン）、細胞内受容体（例えば、エストロゲン受容体）、ＤＮＡ結合タンパク質（例えば、ヒストン、プロタミン）、転写及び調節タンパク質（例えば、ＣＩタンパク質、Ｃ－ｍｙｃ、ＦＯＸＰ２、ＦＯＸＰ３、ＭｙｏＤ、Ｐ５３）、ＲＮＡ結合タンパク質（例えば、ＳＲＲＴ）、免疫系タンパク質（例えば、免疫グロブリン、主要組織適合性抗原、Ｔ細胞受容体）、栄養貯蔵及び／又は輸送タンパク質（例えば、フェリチン）、シャペロンタンパク質（例えば、ＧｒｏＥＬ）、サイトカイン及び類似体（組換えサイトカインを含む）、例えば、ＩＬ－１受容体アンタゴニスト、アナキンラ、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１７、ＩＬ－２３、ＩＬ－２７、ＩＬ－３３、ＩＬ－３５又は、より特に、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、又はＩＬ－２１など、ＴＮＦ－アルファ、ＩＦＮ－アルファ、ピホナキン、モベナキン、アダルギロイキンアルファ（ａｄａｒｇｉｌｅｕｋｉｎ　ａｌｆａ）、アルデスロイキン、セルモロイキン、デニロイキンジフチトクス、ペガルデスロイキン（ｐｅｇａｌｄｅｓｌｅｕｋｉｎ）、テセロイキン、ツコツズマブセルモロイキン（ｔｕｃｏｔｕｚｕｍａｂ　ｃｅｌｍｏｌｅｕｋｉｎ）、ダニプレスチム（ｄａｎｉｐｌｅｓｔｉｍ）、ムプレスチム、ビネトラキン（ｂｉｎｅｔｒａｋｉｎ）、アテキサキンアルファ、エモクタキン、イロデカキン、オプレルベキン、エドデキンアルファ、シントレデキンベスドトックス、イボクタデキン、タンパク質治療薬に発展したサイトカイン（例えば、骨形成タンパク質（ＢＭＰ）、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、インターフェロンアルファ、ＩＬ－１１）、酵素（例えば、酸化還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、リアーゼ、イソメラーゼ、リガーゼ）、プロ酵素（例えば、アンジオテンシノーゲン、トリプシノーゲン、キモトリプシノーゲン、ペプシノゲン、プロトロンビン、プラスミノーゲン、プロカスパーゼ、パシファスチン、プロエラスターゼ、プロリパーゼ、プロカルボキシポリペプチダーゼ）、例えば、α－グルコシダーゼ、α－Ｄ－ガラクトシダーゼ、β－グルコセレブロシダーゼ、イドロン酸－２－スルファターゼ、ｎ－アセチルガラクトサミン－６－スルファターゼ、ｎ－アセチルガラクトサミン－４－スルファターゼ、膵酵素産物（ＰＥＰ）、パンクレリパーゼを

含み、消化酵素の混合物、リパーゼ、プロテアーゼ及びアミラーゼ；アルテプラーゼ、レテプラーゼ、及びテネクテプラーゼ；ドルナーゼアルファ、ペグロチカーゼ、ラスブリカーゼ、Ｌ－アスパラギナーゼ、コラゲナーゼ、ペガデマーゼ（ウシ）、グルカルピダーゼ、オクリプラスミン；並びにラクターゼ（ａｓｐｅｒｉｌｌｕｓ　ｏｒｙｚａｅ、ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ　ｎｉｇｅｒ、ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ　ｆｒａｇｉｌｉｓ、ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ　ｌａｃｔｉｓ又はＥ　ｃｏｌｉ由来）；抗Ｍｕｅｌｌｅｒｉａｎホルモンなどのヒトペプチドホルモン、アディポネクチン、副腎皮質刺激ホルモン、アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン、抗利尿ホルモン、心房性ナトリウム利尿ペプチド、コレシストキニン、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチスタチン、エンドセリン、卵胞刺激ホルモン、ガラニン、ガストリン、グルカゴン様ペプチド－１、グルカゴン及びグルカゴン様ペプチド－１類似体、ダシグルカゴン、ゴナドトロピン放出ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン、ヘプシジン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎盤性ラクトゲン、成長ホルモン、インヒビン、レプチン、リポトロピン、黄体形成ホルモン、メラノサイト刺激ホルモン、モチリン、オレキシン、オステオカルシン、膵臓ポリペプチド、プロラクチン、プロラクチン放出ホルモン、リラキシン、レニン、成長ホルモン阻害ホルモン、成長ホルモン放出抑制ホルモン、ソマトトロピン放出阻害因子、ソマトトロピン放出阻害ホルモン、トロンボポエチン、甲状腺刺激ホルモン、サイロトロピン、サイロトロピン放出ホルモン、グアニリンウログアニリン、テトラコサクティド、メカセルミン、ソマプシタン、ペグビソマント、デセモプレシン、テルリプレシン、リプレシン、オルニプレシン、アルギプレシン、デモキシトシン、カルベトシン、オクレオチド、バプレオチド、エルカトニン、又はそれらの組み合わせが含まれる。

【０１２９】

他の種類のタンパク質、オリゴペプチド、及び／又はポリペプチドとしては、ウイルスタンパク質又は細菌タンパク質が挙げられ得る。「ウイルスタンパク質又は細菌タンパク質」という用語は、ウイルス又は細菌の構成要素及び生成物の両方であり、好ましくは、ウイルス又は細菌のゲノムによってコードされるタンパク質を含む。好ましくは、ウイルスタンパク質は、ウイルスのカプシド又はエンベロープの構成要素である。ウイルスタンパク質は、コロナウイルスのスパイク（Ｓ）タンパク質又はその一部分若しくはバリアント、インフルエンザウイルスのヘマグルチニン（Ｈ）若しくはノイラミニダーゼ（Ｎ）タンパク質又はその一部分若しくはバリアント、アデノウイルスのＬ３タンパク質又はその一部分若しくはバリアント、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）の融合タンパク質又はその一部分若しくはバリアントであり得る。

【０１３０】

タンパク質は、オリゴペプチド又はポリペプチドは、ヒトインスリン、シクロスポリン、インスリン、インターフェロンβ、インターフェロンγ、ＴＰＡ、アルブミン、ＨＧＨ、第ＶＩＩＩ因子、エリスロポエチン、カルシトニン、オキシトシン、バソプレシン、ボクロスポリン、サブスタンスＰ、カシニン、ニューロキニンＡ、エレドアシン、ニューロキニンＢ、ＶＩＰ（血管作動性腸ペプチド、ＰＨＭ２７）、ＰＡＣＡＰ（下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド）、ペプチドＰＨＩ２７（ペプチドヒスチジンイソロイシン２７）、ＧＨＲＨ１－２４（成長ホルモン放出ホルモン１－２４）、グルカゴン、セクレチン、ＮＰＹ（ニューロペプチドＹ）、ＰＹＹ（ペプチドＹＹ）、ＡＰＰ（トリ膵臓ポリペプチド）、ＰＰＹ膵臓ポリペプチド、プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）ペプチド、エンドモルフィン、エンケファリンペンタペプチド、プロダイノルフィンペプチド、カルシトニン、アミリン、ＡＧＧ０１、Ｂ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）ラクトトリペプチド、伝統的な中国医学Ｃｏｌｌａ　Ｃｏｒｉｉ　Ａｓｉｎｉ由来のペプチド構成要素、ブセレリン、ゴナドレリン、ゴセレリン、ヒストレリン、リュープロレリン、ナファレリン、トリプトレリン、アバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、レルゴリクス、テベレリクス、デスモプレシン、リラグルチド、エキセナチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、セマグルチド、ソマトスタチン及び類似体、オクトレオチド、パシレオチド、ランレオチド、テリパラチド、又はブ

セレリン、ゴナドレリン、ゴセレリン、ヒストレリン、リュープロレリン、ナファレリン、トリプトレリン、アバレリクス、セトロレリクス、デガレリクス、ガニレリクス、エラゴリクス、レルゴリクス、テベレリクス、ロイプロリド、リラグルチド、オクトレオチド、デスモプレシンのうちの１つ以上を含むペプチドではない。

【０１３１】

本発明の組成物に用いられ得るバイオ医薬品化合物にはまた、抗体も含まれる。「抗体」という用語は、ポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体を含むと理解されるであろう。この用語はまた、以下のような抗体の全てのアイソタイプを含む：ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、及びＩｇＥ。抗体は、ポリクローナル抗体であってもよく、モノクローナル抗体であることが好ましい。

【０１３２】

いくつかの状況では、特に、抗体がヒト患者に繰り返し投与される場合、モノクローナル抗体がヒトモノクローナル抗体又はヒト化モノクローナル抗体である場合が好ましい。適したモノクローナル抗体は、既知の技法、例えば、‘Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｍｅｅｔｉｎｇ ｔｈｅ Ｃｈａｌｌｅｎｇｅｓ ｉｎ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ，Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ，Ｄｅｌｉｖｅｒｙ ａｎｄ Ｓｔａｂｉｌｉｔｙ ｏｆ Ｆｉｎａｌ Ｄｒｕｇ Ｐｒｏｄｕｃｔ’ Ｓｔｅｖｅｎ Ｓｈｉｒｅ，（Ｗｏｏｄｈｅａｄ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，２０１５），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ａｎｄ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ’，Ｓｈｉｒｅ ｅｔ ａｌ（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２０１０）、‘Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｆｒｏｍ Ｂｅｎｃｈ ｔｏ Ｃｌｉｎｉｃ’，Ｚｈｉｑｉａｎｇ Ａｎ（Ｗｉｌｅｙ ２００９）、‘Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ；Ａ ｍａｎｕａｌ ｏｆ ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ’，Ｈ Ｚｏｌａ（ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，１９８８）及び‘Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ’，ＳＧＲ Ｈｕｒｒｅｌｌ（ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，１９８２）に記載されているものによって調製され得、これらの文書の関連する開示は、参照により本明細書に組み込まれる。多重特異性又は単一特異性であるポリクローナル抗体が生成され得る。

【０１３３】

一実施形態では、抗体は、マウス、ヒト（ヒト化を含む）、又はキメラ抗体であり得る。キメラ抗体は、Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ（１９９８，８ｔｈ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｐａｒｔ ２，７９２－７９９）によって議論されており、この文書の関連する開示は、参照により本明細書に組み込まれる。適して調製された非ヒト抗体は、既知の方法で、例えば、マウス抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）をヒト抗体のフレームワークに挿入することによって、「ヒト化」され得る。抗体は、所望の抗原又はエピトープに対する特異性を有するヒト抗体のアミノ酸配列を有するという意味で、ヒト抗体であり得るが、それらは、ヒトの免疫化を必要としない当技術分野で既知の方法を使用して調製され得る。例えば、本質的にヒト免疫グロブリン遺伝子を含有するトランスジェニックマウスが利用可能であり（Ｖａｕｇｈａｎ ｅｔ ａｌ（１９９８）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１６，５３５－５３９を参照されたい）、この文書の関連する開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３４】

本発明に従って使用され得る（モノクローナル）抗体の非限定的な例は、エドレコロマブ（Ｌ０１ＸＣ０１）、トシツモマブ（Ｖ１０ＸＡ５３）、リツキシマブ（Ｌ０１ＸＣ０２）、バシリキシマブ（Ｌ０４ＡＣ０２）、インフリキシマブ（Ｌ０４ＡＢ０２）、アダリムマブ（Ｌ０４ＡＢ０４）、イブリツモマブ（Ｖ１０ＸＸ０２）、ベドリズマブ（Ｌ０４ＡＡ３３）、トラスツズマブ（Ｌ０１ＸＣ０３）、ゲムツズマブオゾガマイシン（Ｌ０１ＸＣ０５）、セツキシマブ（Ｌ０１ＸＣ０６）、ベバシズマブ（Ｌ０１ＸＣ０７）、パニツムマブ（Ｌ０１ＸＣ０８）、デノスマブ（Ｍ０５ＢＸ０４）、エボロクマブ（Ｃ１０

ＡＸ１３）、ブロダルマブ（Ｌ０４ＡＣ１２）、エレヌマブ（Ｎ０２ＣＤ０１）、カツマキソマブ（ｃａｔｕｍａｘｏｍａｂ）（Ｌ０１ＸＣ０９）、オファツムマブ（Ｌ０１ＸＣ１０）、イピリムマブ（Ｌ０１ＸＣ１１）、エレヌマブ－ａｏｏｅ、ブレンツキシマブベドチン（Ｌ０１ＸＣ１２）、ペルツズマブ（Ｌ０１ＸＣ１３）、トラスツズマブエムタンシン（Ｌ０１ＸＣ１４）、オビヌツズマブ（Ｌ０１ＸＣ１５）、ジヌツキシマブベータ（Ｌ０１ＸＣ１６）、ニボルマブ（Ｌ０１ＸＣ１７）、ナタリズマブ（Ｌ０４ＡＡ２３）、イキセキズマブ（Ｌ０４ＡＣ１３）、レスリズマブ（Ｒ０３ＤＸ０８）、デュピルマブ（Ｄ１１ＡＨ０５）、ペムブロリズマブ（Ｌ０１ＸＣ１８）、ブリナツモマブ（Ｌ０１ＸＣ１９）、ラムシルマブ（Ｌ０１ＸＣ２１）、ネシツムマブ（Ｌ０１ＸＣ２２）、エロツズマブ（Ｌ０１ＸＣ２３）、ダラツムマブ（Ｌ０１ＸＣ２４）、モガムリズマブ（Ｌ０１ＸＣ２５）、イノツズマブオゾガマイシン（Ｌ０１ＸＣ２６）、オララツマブ（Ｌ０１ＸＣ２７）、デュルバルマブ（Ｌ０１ＸＣ２８）、ベルメキマブ（Ｌ０１ＸＣ２９）、アベルマブ（Ｌ０１ＸＣ３１）、アテゾリズマブ（Ｌ０１ＸＣ３２）、セミプリマブ（Ｌ０１ＸＣ３３）、モキセツモマブパスドトックス（Ｌ０１ＸＣ３４）、タファシタマブ（Ｌ０１ＸＣ３５）、エンフォルツマブベドチン（Ｌ０１ＸＣ３６）、ポラツズマブベドチン（Ｌ０１ＸＣ３７）、イサツキシマブ（Ｌ０１ＸＣ３８）、ベランタマブマホドチン（Ｌ０１ＸＣ３９）、ドスターリマブ（Ｌ０１ＸＣ４０）、トラスツズマブデルクステカン（Ｌ０１ＸＣ４１）、二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ、ブリナツマブなど）、ソリトマブ、ＡＭＧ３３０、ＭＴ１１２、ＭＴ１１１、ＢＡＹ２０１０１１２、ＭＥＤＩ－５６５、フレマネズマブ、ガルカネズマブ－ｇｎｌｍ、エプチネズマブ－ｊｊｍｒ、ウステキヌマブ、エクリズマブ、オマリズマブ、又はそれらの組み合わせである。

【０１３５】

本発明に従って使用され得る抗体の他の非限定的な例としては、エタネルセプト、トシリズマブ、シルツキシマブ、サリルマブ、オロキズマブ、シルクマブ、チルドラキズマブ、グセルクマブ、ＢＩ－６５５０６６、ＬＹ３０７４８２８、ｓｅｃｕｋｉｎｕｍａｂ、ＣＮＴＯ６７８５、ビメキズマブ、ＳＣＨ－９００１１７、ＭＬＤＬ１２７８Ａ、ボコシズマブ、ブリアキヌマブ、ムロモナブ、アブシキシマブ、アレムツズマブ、セルトリズマブ、カナキヌマブ、ベリムマブ、イダルシズマブ、メポリズマブ、アリロクマブ、オクレリズマブ、エミシズマブ、ベンラリズマブ、ブロスマブ、ラナデルマブ、エマパルマブ、イバリズマブ、ラブリズマブ、ロモソズマブ、リサンキズマブ、ブロルシズマブ、クリザンリズマブ、サシツズマブ、エファリズマブ、ネバクマブ、ダクリズマブ、オマリズマブ、ウステキヌマブ、アドトラスツズマブエムタンシン、ｆａｍ－トラスツズマブデルクステカン、サトラリズマブ、イネビリズマブ、テプロツムマブ、エビナクマブ、アミバンタマブ、トラロキヌマブ、アニフロルマブ、ロンカスツキシマブテシリン、アトルティビマブ、マフティビマブ、オデシビマブ－ｅｂｇｎ、マルゲツキシマブ－ｃｍｋｂ、アンスビマブ－ｚｙｋｌ、アデュカヌマブ、アデュカヌマブ－ａｖｗａ、レグダンビマブ、ソトロビマブ、チソツマブベドチン、チソツマブベドチン－ｔｆｔｖ、テゼペルマブ、テゼペルマブ－ｅｋｋｏ、テベンタフスプ、テベンタフスプ－ｔｅｂｎ、ファリシマブ、ファリシマブ－ｓｖｏａ、スチムリマブ、スチムリマブ－ｊｏｍｅ、レラトリマブ、チキサゲビマブ、シルガビマブ、カシリビマブ、イムデビマブ、チスレリズマブ（ｔｉｓｌｅｌｉｚｕｍａｂ）、オンブルタマブ（ｏｍｂｕｒｔａｍａｂ）、スペソリマブ、ニルセビマブ、テクリスタマブ、ウブリツキシマブ、モスネツズマブ、トレメリムマブ、ペンプリマブ、レカネマブ、イノリモムブ（ｉｎｏｌｉｍｏｍｂ）、テプリズマブ、ドナネマブ、ミルベツキシマブソラブタンシン、トリパリマブ、シンチリマブ、レチファンリマブ、オポルツズマブモナトックス、ナルソプリマブ、又はそれらの組み合わせが挙げられる。

【０１３６】

本発明の組成物に用いられ得るバイオ医薬品化合物にはまた、抗体模倣物も含まれる。使用され得る抗体模倣物の非限定的な例としては、アフィボディ分子（ＡＢＹ－０２５など）、アフィリン（ＳＰＶＦ２８０１など）、アフィマー、アフィチン、アルファボディ（ＣＭＰＸ－１０２３など）、アンチカリン、アビマー、設計されたアンキリン反復タン

パク質（ＭＰ０１１２などのＤＡＲＰｉｎ）、フィノマー、クニッツドメインペプチド（Ｅｃａｌｌａｎｔｉｄｅ（Ｋａｌｂｉｔｏｒ）など）、アドネクチン及びモノボディ（Ｐｅｇｄｉｎｅｔａｎｉｂ（Ａｎｇｉｏｃｅｐｔ）など）、ｎａｎｏＣＬＡＭＰ、ラクダ抗体などの単一ドメイン抗体、並びにＩｇＮＡＲから得られたV_{NAR}断片、軟骨魚由来の（免疫グロブリン新抗原受容体）、二価単一ドメイン抗体（ｃａｐｌａｃｉｚｕｍａｂ（Ｃａｂｌｉｖｉ）など）、並びにアルマジロ反復タンパク質以下で設計されたアルマジロ反復タンパク質、ペプチドアプタマー、及びノッチン、又はそれらの組み合わせが挙げられる。

【０１３７】

代替における本発明の組成物は、抗体断片（Ｆ（ａｂ）、例えば、ラニビズマブ（Ｓ０１ＬＡ０４）、二価抗体断片（$F(ab')_2$）などの抗体由来分子、並びに抗原結合部位を保持する可変断片（Ｆｖ）及びその他の断片などの関連する分子、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、（二価（例えば、ダイアボディ）又は三価であり得る）、単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）、又はそれらの組み合わせを含む。「二価」とは、抗体、抗体模倣物、抗体由来分子、及び関連する分子が２つの抗原結合部位を有することを意味する。対照的に、一価分子は、１つの抗原結合部位のみを有する。特異的結合部位を保持する抗体由来分子の合成に関与する技法の一般的なレビューは、Ｗｉｎｔｅｒ　＆　Ｍｉｌｓｔｅｉｎ（１９９１）Ｎａｔｕｒｅ　３４９，２９３－２９９に見出される。

【０１３８】

「ＳｃＦｖ分子」とは、V_H及びV_Lパートナードメインが柔軟なオリゴペプチドを介して連結されている分子を含む。抗体全体ではなく抗体由来の分子を使用には、数倍の利点がある。断片のより小さいサイズは、標的部位へのよりよい浸透などの改善された薬理学的特性をもたらし得る。補体結合などの抗体全体のエフェクター機能は除去される。Ｆａｂ、Ｆｖ、ＳｃＦｖ、及びｄＡｂ抗体由来分子は全て、抗体由来分子において発現され、抗体由来分子から分泌され得、したがって容易に大量の分子の生成が可能である。

【０１３９】

かかる抗体、抗体模倣物、抗体由来分子、及び関連する分子は、単一特異性、二重特異性、若しくは多重特異性、又はこれらの組み合わせであり得ることを理解されたい。二重特異性又は多重特異性とは、それらが２つ以上の異なる標的に結合するという意味を含む。

【０１４０】

「抗体」という用語はまた、インビボ及びインビトロベースの両方の選択方法を使用してスクリーニング及び選択され得る抗体様分子を含む。かかる選択方法には、酵母表面ディスプレイ、原核又は細菌表面ディスプレイ、哺乳動物表面ディスプレイ、リボソームディスプレイ、ｍＲＮＡディスプレイ、ｃＤＮＡディスプレイ、ＣＩＳディスプレイ、共有結合抗体ディスプレイ（ＣＡＤ）、インビトロ区画化（ＩＶＣ）、及びファージディスプレイ技法、又は分子のための他のランダム選択技法が含まれる。

【０１４１】

本発明の組成物に用いられ得るバイオ医薬品化合物にはまた、以下の抗体／免疫グロブリンが含まれる：免疫グロブリン、正常ヒト、血管外投与用（Ｊ０６ＢＡ０１）、免疫グロブリン、正常ヒト、血管内投与用（Ｊ０６ＢＡ０２）、抗Ｄ（ｒｈ）免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ０１）、破傷風免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ０２）、水痘／帯状疱疹免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ０３）、Ｂ型肝炎免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ０４）、狂犬病免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ０５）、風疹免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ０６）、ワクシニア免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ０７）、ブドウ球菌免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ０８）、サイトメガロウイルス免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ０９）、ジフテリア免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ１０）、Ａ型肝炎免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ１１）、脳炎、ダニ媒介免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ１２）、百日咳免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ１３）、麻疹免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ１４）、耳下腺炎免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ１５）、パリビズマブ（Ｊ０６ＢＢ１６）、モタビズマブ（Ｊ０６ＢＢ１７）、ラキシバクマブ（Ｊ０６ＢＢ１８）、

ベズロクスマブ（Ｊ０６ＢＢ２１）、オビルトキサキシマブ（Ｊ０６ＢＢ２２）、炭疽菌免疫グロブリン（Ｊ０６ＢＢ１９）、組み合わせ（Ｊ０６ＢＢ３０）、又はそれらの組み合わせ。

【０１４２】

本発明の組成物は、バイオ医薬品化合物が１つ以上のワクチンを含む場合に特に有用である。

【０１４３】

発展途上国におけるワクチン接種プログラムの改善を考慮する場合、コストは重要な要因である。ワクチンコストを低減する１つの方法は、より安定したワクチン組成物を生成することであり、かかる組成物は、コールドチェーンを必要とせず、例えば、それらをより安価で出荷及び保管しやすくする。更に、最適ではない保管条件下でのワクチンの活性の損失は、効果の低いワクチン接種プログラムに顕著に寄与すると考えられている（Ｂｒａｎｄａｕ ｅｔ ａｌ，２００３）。Ｗｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｓａｔｉｏｎ（ＷＨＯ）は、３７℃で１週間保管した後のワクチン製剤の最低力価を要求している。しかしながら、多くのワクチンは、室温でわずか１時間保管した場合、その効力の５０％以上を損失する可能性がある（Ｐｌｏｔｋｉｎ＆Ｏｒｅｎｓｔｅｉｎ，２００４）。

【０１４４】

一実施形態では、ワクチンは、生ワクチン又は活性ワクチン、弱毒化ワクチン、生弱毒化ワクチン（例えば、麻疹、おたふく風邪、及び風疹（ＭＭＲ）ワクチン、水痘（水疱瘡）ワクチン）、不活性化ワクチン又は死菌ワクチン（例えば、ポリオワクチン、インフルエンザワクチン）であり得る。

【０１４５】

一実施形態では、ワクチンは、例えば、生弱毒化ワクチン、不活性化ワクチン、サブユニットワクチン、組換えワクチン、多糖類ワクチン、コンジュゲートワクチン、トキソイドワクチン、ウイルスベクターワクチン、及び／又はメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）ワクチンなどの全病原体ワクチン、サブユニットワクチン、又は核酸ワクチンであり得る。

【０１４６】

別の実施形態では、ワクチンは、サブユニットワクチン（例えば、Ｂ型肝炎、無細胞百日咳ワクチンインフルエンザ、ＨＩＶ、ＨＰＶ、マラリア、淋病、ポリオ、ジカ、天然痘、猿痘、様々な種類のがん（ＨＥＲ２（ヒト上皮成長因子受容体２）、ＥＧＦＲ（上皮成長因子受容体）、ＣＤ－２０、ＶＥＧＦ（血管内皮成長因子）、ＶＥＧＦＲ（血管内皮成長因子受容体）、ＣＥＡ（がん胎児性抗原）、ＣＡ－１２５（がん抗原１２５）、ＭＵＣ－１（ムチン１）、又はＭＡＧＥ（黒色腫関連抗原）を発現及び／若しくは過剰発現するがんなど）、より特に、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）及び／若しくは重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）などの呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）又はコロナウイルス（いずれかの変異体を含む）によって引き起こされる急性呼吸器疾患、特にＣＯＶＩＤ－１９に対する、又は例えば、タンパク質がスパイク（Ｓ）タンパク質若しくはその一部である、タンパク質サブユニットワクチン、例えば、組換えワクチン若しくはウイルス様粒子（ＶＬＰ）ワクチン（カプシドウイルス様粒子、ウイルスカプシド由来のウイルス様粒子を含む）；多糖類ワクチン、例えば、肺炎球菌多糖類ワクチン、髄膜炎球菌ワクチン；あるいはコンジュゲートワクチン、例えば、肺炎球菌コンジュゲートワクチン、インフルエンザ菌（ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａ）Ｂ型コンジュゲート、髄膜炎球菌コンジュゲートワクチン、ＭｅｎＡＣＷＹなど）であり得る。サブユニットワクチンは、異なる系、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ系、酵母細胞系、昆虫細胞系、植物系、又は哺乳動物細胞系で生成され得る。

【０１４７】

更に別の実施形態では、ワクチンは、核酸ワクチン（ＤＮＡワクチン又はＲＮＡワクチンなど、好ましくはＲＮＡがメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）である）であり得る。かかるワクチンの例としては、がんに対するＤＮＡワクチン、結核に対するＤＮＡワクチン

、エドワージエラ・タルダに対するＤＮＡワクチン、ＨＩＶに対するＤＮＡワクチン、炭疽菌に対するＤＮＡワクチン、インフルエンザに対するＤＮＡワクチン、デング熱に対するＤＮＡワクチン、腸チフスに対するＤＮＡワクチン、種々の抗原に対するＤＮＡワクチン（例えば、p^{CE6}、p^{CE18}、プラスミドｐＳｉａ１０、ｐＩＤＳｉａ１０、ｐＩＤＯｍｐＵ、ｐＳｉＶａ１などの形態のＳ ｉｎｉａｅ ＤＮＡワクチン）、予防ＤＮＡワクチン、非複製ｍＲＮＡワクチン、インビボ自己複製ｍＲＮＡワクチン、インビトロ樹状細胞非複製ｍＲＮＡワクチン、樹状細胞ワクチン、個別化がんワクチン（例えば、ワクチン内のＲＮＡ配列ががん特異的抗原子をコードするように設計されている）、ＳＡＲＳ疾患に対するＲＮＡワクチン（コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２によって引き起こされるもの、すなわち、コロナウイルス２０１９、又はＣＯＶＩＤ－１９など）が挙げられ得る。

【０１４８】

更に別の実施形態では、ワクチンは、トキソイドワクチン（例えば、破傷風トキソイド（ＴＴ）ワクチン、ジフテリアワクチン、ジフテリア、百日咳、及び破傷風（ＤＰＴ）ワクチン、又はボツリヌストキソイドワクチン）であり得る。疑いを避けるために、トキソイドワクチンには、例えば、疾患を引き起こす細菌によって作製された毒素を使用するものが含まれる。

【０１４９】

更に別の実施形態では、ワクチンは、ウイルスベクターワクチンであり得る。ウイルスベクターは、ポックスウイルス（例えば、ワクチンウイルス、修飾ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）、アビポックス、鶏痘）、レトロウイルス（例えば、レンチウイルス）、水疱性口内炎ウイルス（ＶＳＶ）、麻疹ウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、サイトメガロウイルス、センダイウイルス、単純ヘルペスウイルス、又はそれらの組み合わせであり得る。ウイルスベクターは、生又は活性ウイルスワクチン、弱毒化ウイルスワクチン、生弱毒化ウイルスワクチン、不活性又は死菌ウイルスワクチンであり得る。

【０１５０】

更に別の実施形態では、ワクチンは、細菌ベクターワクチンであってもよい。細菌ベクターは、乳酸菌Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｂｏｖｉｓ ＢＣＧ、Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｓｐｐ、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｓｕｂｔｉｌｉｓ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、Ｓｈｉｇｅｌｌａ、Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｓｐｐ、Ｖｉｂｒｉｏ Ｃｈｏｌｅｒａ、Ｖｉｂｒｉｏ ａｎｇｕｉｌｌａｒｕｍ、Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｓｅｕｄｏｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ、Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ、Ｌｉｓｔｅｒｉａ Ｍｏｎｏｃｙｔｏｇｅｎｅｓ、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ、Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｅｎｔｅｒｏｃｏｌｉｔｉｃａ、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｓｍｅｇｍａｔｉｓ、Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ、又はそれらの組み合わせであり得る。

【０１５１】

更に別の実施形態では、ワクチンは、例えば、肺炎球菌細菌感染症に対するコンジュゲートワクチンであり得る。

【０１５２】

更に別の実施形態では、ワクチンは、組換えベクターワクチンであり得る。

【０１５３】

更に別の実施形態では、ワクチンは、ナノ粒子ベースのワクチン（例えば、メソポーラスシリカナノ粒子（ＭＳＮ）ベースのワクチン又は固体脂質ナノ粒子（ｓＬＮＰ）ベースのワクチン）、又はウイルス様粒子（ＶＬＰ）ワクチン（例えば、カプシドＶＬＰワクチン又はウイルスカプシド由来のＶＬＰワクチン）であり得、そのワクチンの各々は、インフルエンザ、ＨＩＶ、ＨＰＶ、マラリア、淋病、ポリオ、ジカ、天然痘、猿痘、細菌感染症（例えば、Ｃｈｌａｍｙｄｉａ ｔｒａｃｈｏｍａｔｉｓ、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ、Ｂｏｒｄｅｔｅ

ｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ、又はＭｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓなど）、又は様々な種類のがん（例えば、ＨＥＲ２（ヒト上皮成長因子受容体２）、ＥＧＦＲ（上皮成長因子受容体）、ＣＤ－２０、ＶＥＧＦ（血管内皮成長因子）、ＶＥＧＦＲ（血管内皮成長因子受容体）、ＣＥＡ（がん胎児性抗原）、ＣＡ－１２５（がん抗原１２５）、ＭＵＣ－１（ムチン１）、又はＭＡＧＥ（黒色腫関連抗原）を発現及び／又は過剰発現するがん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、子宮頚がん、及び卵巣がんなど）、より特に、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）及び／又は重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）などの呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）又はコロナウイルス（いずれかの変異体を含む）などのウイルスによって引き起こされる急性呼吸器疾患、特にＣＯＶＩＤ－１９に対して有効であり得る。ナノ粒子又はＶＬＰベースのワクチンはまた、タンパク質又はその部分（例えば、ウイルス、細菌、哺乳動物、真菌、又は寄生虫タンパク質など、それらのタンパク質又はその部分は、膜タンパク質、表面タンパク質、融合タンパク質、エンベロープタンパク質、構造タンパク質、スパイクタンパク質、ヌクレオカプシド若しくはカプシドタンパク質、又はそれらの組み合わせであり得る）、ＤＮＡ、脂質、多糖類、毒素、（細菌毒素など）、ｍＲＮＡ、ＲＮＡ、又はウイルスワクチン（生又は活性ウイルスワクチン、弱毒化ウイルスワクチン、生弱毒化ウイルスワクチン、不活性化又は死菌ウイルスワクチンなど）を運搬及び／又は送達し得る。ナノ粒子又はＶＬＰベースのワクチンはまた、更に、ＴＬＲアゴニスト及びサイトカインなどのアジュバント及び免疫刺激分子を運搬及び／又は送達し得る。

【０１５４】

任意選択で、ワクチン組成物の形態にある本発明の組成物は、アジュバントを含み得る。「アジュバント」という用語は、製剤内の本発明の１つ以上の生成物の生物学的効果を増加させるために製剤に添加される任意の化合物を意味することが意図される。アジュバントは、異なるアニオン、例えば、限定されないが、フッ化物、塩化物、臭化物、ヨウ化物、チオシアネート、亜硫酸塩、水酸化物、ホスファート、カルボナート、ラクタート、グリコラート、シトラート、ボラート、タルトラート、及び異なるアシル組成のアセタートを有する亜鉛、銅、又は銀塩のうちの１つ以上であり得る。アジュバントはまた、有機ポリカチオン（例えば、ポリエチレンイミン（ＰＥＩ））、カチオン性セルロースエーテルなどのカチオン性ポリマー、カチオン性セルロースエステル、脱アセチル化ヒアルロン酸、キトサン、カチオン性デンドリマー、ポリ（ビニルイミダゾール）などのカチオン性合成ポリマー、及びポリヒスチジン、ポリリジン、ポリアルギニン、及びこれらのアミノ酸を含有するペプチドなどのカチオン性ポリペプチド、カチオン性（Ｎ３）又はアニオン性（Ｌ３）脂質アジュバントであり得る。宿主種に応じて、免疫学的応答を増加させるために様々なアジュバントが使用され得る。かかるアジュバントには、トキソイドアジュバント、サイトカイン、ナチュラルキラーＴ細胞（ＮＫＴ）リガンド（例えば、アルファ－ガラクトシルセラミド（アルファＧａｌＣｅｒ）及び類似体）、Ｃ型レクチン受容体（ＣＬＲ）リガンド、ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）アゴニスト（例えば、ＣｐＧ、ＣｐＧ ＯＤＮ、ポリＩ：Ｃ、グルコピラノシル脂質Ａ（ＧＬＡ）、モノホスホリル脂質Ａ（ＭＰＬ）、レシキモド（Ｒ８４８）、フラゲリン、イミダゾキノリン（例えば、イミキモド））、ＳＴＩＮＧリガンド（例えば、ＳＴＩＮＧアゴニスト：ビス－（３’，５’）－環状二量体グアノシン一リン酸（ｃ－ｄｉ－ＧＭＰ又はｃｄＧＭＰ））、ムラミルジペプチド、ＥＰ１０９９４２、ＥＰ１８０５６４及びＥＰ２３１０３９の「Ｉｓｃｏｍｓ」、リゾールシチンなどの界面活性物質、ポリオニオン、ペプチド、リムペットヘモシアニン（ＫＬＨ）、アルミニウム塩、ミョウバン、Ａｌｈｙｄｒｏｇｅｌ、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、サポニンベースのアジュバント（例えば、マトリックスＭ１）、デルタイヌリン微粒子アジュバント（例えば、Ａｄｖａｘ）、ＤＥＡＥ－デキストラン、中性油（例えば、ミグリオール）、植物油（例えば、落花生油）、スクアレン（例えば、シャークスクワレン（ｓｈａｒｋ ｓｑｕａｌｅｎｅ））エマルジョン（例えば、ＭＦ５９、ＡＳ０３、フロイントの完全又は不完全アジュバント、ＭｏｎｔａｎｉｄｅＩＳＡ５１、ＭｏｎｔａｎｉｄｅＩＳＡ７２０）、リポソーム（例えば、ＤＯＰＥ（１，２－ジ－（９Ｚ－

オクタデセノイル）－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン）：ＤＤＡ（ジメチルジオクタデシルアンモニウム臭化物塩）多重層リポソーム、Ｎ－［１－（２，３－ジオレオイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＡＰ）リポソーム）、脂質ナノ粒子、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）ナノ粒子、Ｐｌｕｒｏｎｉｃポリオール又はＲｉｂｉアジュバントシステム、核酸（例えば、一本鎖ＲＮＡ）、Ｈｉｌｔｏｎｏｌ、又はそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。「Ｐｌｕｒｏｎｉｃ」、「Ａｌｈｙｄｒｏｇｅｌ」、「Ｈｉｌｔｏｎｏｌ」、「Ｍｏｎｔａｎｉｄｅ」は、登録商標である。

【０１５５】

かかるワクチンは、疾患、障害、及び／又は状態に対するワクチン接種、それらのリスクの低減、予防、又はそれらとの戦いにおける使用に適しているであろう。当該疾患、障害、及び／又は状態は、例えば、ウイルス、細菌、及び／又は寄生虫感染によって引き起こされ得る。代替的に、当該疾患、障害、及び／又は状態は、自己免疫疾患、心血管疾患、炎症性疾患、代謝性疾患、及び／又はがんを含む、内因性及び／又は遺伝的／環境的病因を有し得る。

【０１５６】

好ましい実施形態では、疾患、障害及び／又は状態を引き起こすウイルスは、オルトミキソウイルス（例えば、インフルエンザＡ（Ｈ１Ｎ１）、Ａ（Ｈ３Ｎ２）、Ａ（Ｈ７Ｎ７）、Ａ（Ｈ３Ｎ８）などのインフルエンザウイルス、イサウイルス、又はソゴトウイルス）、パルボウイルス（例えば、アデノ随伴ウイルス、イヌパルボウイルス（ＣＰＶ）、ネコ汎白血球減少症（ＦＰＶ）、ミンク腸炎ウイルス（ＭＥＶ））、アデノウイルス、ニューモウイルス（例えば、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ））、ヘルペスウイルス（例えば、単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）、ネコヘルペスウイルス１型（ＦＨＶ－１）、ウマヘルペスウイルス（ＥＨＶ）、水痘帯状疱疹ウイルス）、マトナウイルス（例えば、風疹ウイルス）、ラブドウイルス（狂犬病ウイルス）、レトロウイルス（例えば、レンチウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）、ヒトＴリンパ球向性ウイルス（ＨＴＬＶ））、ポックスウイルス（例えば、ワクシニアウイルス、天然痘ウイルス、猿痘）、パラミキソウイルス（例えば、麻疹ウイルス、ニューカッスル病ウイルス、おたふく風邪ウイルス、イヌジステンパーウイルス（ＣＤＶ）、イヌパラインフルエンザウイルス（ＣＰｉ））、パピローマウイルス（例えば、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ））、レオウイルス（例えば、ロタウイルス）、ピコルナウイルス（例えば、ポリオウイルス、肝ウイルスＡウイルス、肝ウイルスＢウイルス）、カリウイルス（例えば、ノルウォークウイルス、サポウイルス、ネコカリシウイルス（ＦＣＶ）などのウイルス）、ノロウイルス、フラウイルス（例えば、西ナイルウイルス、デング熱ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、ジカウイルス、日本脳炎ウイルス）、トガウイルス（例えば、アルファウイルス）又はコロナウイルス（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２などの重症急性呼吸器症候群コロナウイルス）であり得る。

【０１５７】

好ましい実施形態では、細菌は、ｃｏｃｃｕｓ細菌（例えば、Ｃｈｌａｍｙｄｉａ ｔｒａｃｈｏｍａｔｉｓ、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ａｇａｌａｃｔｉａｅ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｂｏｖｉｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｅｑｕｉ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ）、ｂａｃｉｌｌｕｓ細菌（例えば、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｎｔｈｒａｃｉｓ、Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ、Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｂｒｏｎｃｈｉｓｅｐｔｉｃａ、Ｃｈｌａｍｙｄｏｐｈｉｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｔｅｔａｎｉ、Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ、Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｅｐｒａｅ、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ、Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｏｌｅｒａｅ、Ｒｉｃｋｅｔ

ｔｓｉａ）、らせん状（スピロヘータ又はスピリラ）細菌（例えば、Ｂｏｒｒｅｌｉａ ｂｕｒｇｄｏｒｆｅｒｉ、Ｌｅｐｔｏｓｐｉｒａ、Ｌｅｐｔｏｓｐｉｒａ ｉｎｔｅｒｒｏｇａｎｓ、Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ ｐａｌｌｉｄｕｍ、Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ ｄｅｎｔｉｃｏｌａ）、Ｎｅｏｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ ｒｉｓｔｉｃｉｉ、又はマイコプラズマ（例えば、Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ ｇａｌｌｉｓｅｐｔｉｃｕｍ、Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ ｈｙｏｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）であり得る。

【０１５８】

好ましい実施形態では、寄生虫は、原虫（例えば、ジアルジア、マラリア原虫）、寄生蠕虫（例えば、扁形動物、線虫）、又は外部寄生虫（例えば、ダニ（ｔｉｃｋ）、ノミ、シラミ、ダニ（ｍｉｔｅ））であり得る。

【０１５９】

好ましい実施形態では、自己免疫疾患は、ブドウ膜炎、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎（ｈｉｄｒａｄｅｎｉｔｉｓ ｓｕｐｐｏｒａｔｉｖａ）、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、１型糖尿病、重症筋無力症、ギランバレー症候群、変形性関節症、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、発作性夜間ヘモグロビン尿症、視神経脊髄炎、慢性特発性蕁麻疹、片頭痛、又は嚢胞性線維症であり得る。

【０１６０】

一実施形態では、がんは、がん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、生殖細胞がん、又は芽腫であり得る。好ましくは、がんは、骨及び筋肉がん、脳及び神経系のがん（例えば、神経膠芽腫、神経膠腫、神経芽細胞腫、脊索腫）、乳がん（例えば、乳がん、髄様がん、葉状腫瘍）、内分泌系がん（例えば、甲状腺がん、多発性内分泌腫瘍症候群、副腎皮質がん）、眼がん（例えば、ぶどう膜黒色腫、網膜芽細胞腫、視神経膠腫）、胃腸がん（例えば、胃（ｇａｓｔｒｉｃ）（胃（ｓｔｏｍａｃｈ））がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、膵臓がん、肝臓がん胆嚢がん）、生殖器及び婦人科がん（例えば、膀胱がん、子宮頚がん、卵巣がん、腎細胞がん、前立腺がん、腎芽腫、尿路上皮性膀胱がん）、頭頸部がん（例えば、頭頸部がん、食道がん、咽頭がん、口腔がん）、造血がん（ホジキンリンパ腫、エイズ関連リンパ腫、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫）、皮膚がん（例えば、黒色腫）、基底細胞がん、扁平上皮細胞皮膚がん、角化棘細胞腫）、胸部がん及び呼吸器がん（例えば、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸膜肺芽腫）、ウイルス関連がん（例えば、ＨＩＶ／ＡＩＤＳ関連がん）であり得る。

【０１６１】

別の実施形態では、がんは、ＨＥＲ２（ヒト上皮成長因子受容体２）、ＥＧＦＲ（上皮成長因子受容体）、ＣＤ－２０、ＶＥＧＦ（血管内皮成長因子）、ＶＥＧＦＲ（血管内皮成長因子受容体）、ＣＥＡ（がん胎児性抗原）、ＣＡ－１２５（がん抗原１２５）、ＭＵＣ－１（ムチン１）、ＭＡＧＥ（黒色腫関連抗原）などの１つ以上の腫瘍関連抗原を発現及び／又は過剰発現していてもよい。

【０１６２】

したがって、ワクチンの例としては、注射型ポリオワクチン（ソークワクチン）、Ａ型肝炎ワクチン、狂犬病ワクチン（例えば、イヌ科、ネコ科又はヒト狂犬病ワクチン）、インフルエンザワクチン（例えば、ウマインフルエンザワクチン）、ダニ媒介脳炎ワクチン、東部及び西部ウマ脳脊髄炎ワクチン（ＥＥＥ／ＷＥＥ）、コロナウイルス（例えば、ＳＡＲＳコロナウイルス）ワクチン（ＢＢＩＢＰ－ＣｏｒＶ、ＣｏｒｏｎａＶａｃ、Ｃｏｖａｘｉｎ、ＱａｚＶａｃ、ＴＵＲＫＯＶＡＣ、ＣｏｖｉＶａｃを含む）、注射型腸チフロイドワクチン、コレラワクチン、ペタシスワクチン、百日咳ワクチン、炭疽菌ワクチン、コレラワクチン、ペストワクチン、サルモネラワクチン、結核ワクチン、腸チフスワクチン、腸内毒素原性Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉワクチン、生弱毒化インフルエンザワクチン（ＬＡＩＶ）例えば、ＦＬＵＭＩＳＴ、日本脳炎ワクチン、麻疹ワクチン、おたふく風邪ワクチン、麻疹及び風疹（ＭＲ）ワクチン、麻疹、おたふく風邪、及び風疹（ＭＭＲ）ワクチン、麻疹、おたふく風邪、風疹、及び水痘（ＭＭＲＶ）ワクチン、ポリオワ

クチン、ロタウイルスワクチン、風疹ワクチン、天然痘ワクチン、水痘ワクチン、黄熱ワクチン、帯状疱疹（ｚｏｓｔｅｒ）／帯状疱疹（ｓｈｉｎｇｌｅｓ）ワクチン、ダニ媒介性脳炎ワクチン、ＣＯＶＩＤ－１９）、ｍＲＮＡワクチン、トキソイドワクチン（例えば、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、ボツリヌムトキソイド）、ウイルスベクターワクチン、ＤＮＡワクチン、組換えベクターワクチン、サブユニットワクチン（タンパク質サブユニット、例えば、Ｂ型肝炎、無細胞性百日咳ワクチン、多糖類、例えば、肺炎球菌多糖類ワクチン、髄膜炎菌ワクチン、又はコンジュゲート、例えば、肺炎球菌コンジュゲートワクチン、インフルエンザ菌Ｂ型コンジュゲートワクチン、髄膜炎菌コンジュゲートワクチンなど）、組換えワクチン、コンジュゲートワクチン、並びにワクチンアジュバント、又はそれらの組み合わせが挙げられ得る。

【０１６３】

ワクチンの他の例としては、エボラワクチン、ジカワクチン、ポックスウイルスワクチン（例えば、猿痘ワクチン）、ＲＳＶワクチン、ＨＩＶワクチン、ネコ鼻気管炎（ＦＶＲ）ワクチン、ウマ西ナイルウイルスワクチン、ポトマック馬熱（ＰＨＦ）ワクチン、ウマヘルペスウイルスワクチン、マラリアワクチン（例えば、ＲＴＳ、Ｓ／Ａ　Ｓ０１又はＭｏｓｑｕｉｒｉｘ（登録商標））又はがんに対するワクチン（例えば、ＨＥＰＬＩＳＡＶ－Ｂ（登録商標）、Ｇａｒｄａｓｉｌ（登録商標）、Ｃｅｒｖａｒｉｘ（登録商標）、Ｔ－ＶＥＣ（Ｉｍｌｙｇｉｃ（登録商標））、Ｓｉｐｕｌｅｕｃｅｌ－Ｔ、ＰＲＯＳＴＶＡＣ（登録商標）、ＣＶＡＣ－３０１（ＰＡＮＶＡＣ（登録商標））、ＣＶ９１０４、ＭＶＡ．５Ｔ４、ＭＶＡ－ＢＮ（Ｒ）－ＨＥＲ２、ＴｒｏＶａｘ（登録商標）、ＤＣＶａｘ－Ｌ、ＴＡＥＫ－ＶＡＣ－ＨｅｒＢｙ、ＣｈＡｄＯｘ１－ＭＡＧＥＡ３－ＮＹＥＳＯ、Ｒｉｎｄｏｐｅｐｉｍｕｔ、及びＨＥＲ２及び短尾奇形発現がんに対するワクチンが挙げられる。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、ワクチンは対象に１回のみ投与され得る。他の実施形態では、ワクチンは、対象に２回又は複数回投与され得る。例えば、ワクチンが不活性化ワクチン、サブユニットワクチン、組換えワクチン、多糖類ワクチン、コンジュゲートワクチン、又はトキソイドワクチンである実施形態では、対象に、一次用量、及び１つ以上の後続のブースター用量を別個に投与することが適切であり得る。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、ワクチンは、別の種類のバイオ医薬品化合物（例えば、抗体）と組み合わせて対象に投与され得る。したがって、免疫化は、能動的及び／又は受動的免疫化の構成要素を含み得る。能動免疫化は、抗原への曝露後に能動免疫化を誘発するが、受動的免疫化は、例えば、（例えば、別の宿主から）外因的に生成される事前形成された抗体を介して、受動的に免疫を提供する。

【０１６６】

免疫療法、任意選択で、免疫療法は、腫瘍溶解性ウイルス療法である。腫瘍溶解性ウイルス療法（ＯＶ）とは、複製能力のあるウイルスを使用してがん細胞に感染させ、破壊する免疫療法の形態の意味を含む。好ましくは、能力のあるウイルスは、腫瘍細胞を特異的に攻撃するが、健康な細胞は攻撃しない。

【０１６７】

本発明の組成物はまた、

●外因性抗原、内因性抗原、及び自己抗原、若しくはそれらの組み合わせを含む抗原、並びに／又は

●レトロウイルス（例えば、レンチウイルス）、ポックスウイルス、アデノウイルス、及びアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、若しくはそれらの組み合わせを含むウイルスベクターを含み得る。

【０１６８】

本発明の組成物に用いられ得るバイオ医薬品化合物にはまた、アプタマー（ＤＮＡ、ＲＮＡ、ＸＮＡ、又はペプチドアプタマーを含む）、モルフォリノ、ＣｐＧオリゴデオキシ

ヌクレオチド、ポリプリン逆フーグスティーンヘアピン、又はそれらの組み合わせを含むオリゴヌクレオチド、並びに、ヌクレオチド（例えば、アデノシン一リン酸（ＡＭＰ）、グアノシン一リン酸（ＧＭＰ）、シチジン一リン酸（ＣＭＰ）、ウリジン一リン酸（ＵＭＰ）、環状アデノシン一リン酸（ｃＡＭＰ）、環状グアノシン一リン酸（ｃＧＭＰ）、環状シチジン一リン酸（ｃＣＭＰ）、環状ウリジン一リン酸（ｃＵＭＰ）、デオキシアデノシン一リン酸（ｄＡＭＰ）、デオキシグアノシン一リン酸（ｄＧＭＰ）、デオキシトシチジン一リン酸（ｄＣＭＰ）、（デオキシ）チミジン一リン酸（ｄＴＭＰ）、アデノシン二リン酸（ＡＤＰ）、グアノシン二リン酸（ＧＤＰ）、シチジン二リン酸（ＣＤＰ）、ウリジン二リン酸（ＵＤＰ）、デオキシアデノシン二リン酸（ｄＡＤＰ）、デオキシグアノシン二リン酸（ｄＧＤＰ）、デオキシシチジン二リン酸（ｄＣＤＰ）、（デオキシ）チミジン二リン酸（ｄＴＤＰ）、アデノシン三リン酸（ＡＴＰ）、グアノシン三リン酸（ＧＴＰ）、シチジン三リン酸（ＣＴＰ）、ウリジン三リン酸（ＵＴＰ）、デオキシアデノシン三リン酸（ｄＡＴＰ）、デオキシグアノシン三リン酸（ｄＧＴＰ）、デオキシシチジン三リン酸（ｄＣＴＰ）、（デオキシ）チミジン三リン酸（ｄＴＴＰ））、ヌクレオシド及び対応する核酸塩基（例えば、アデニン、アデノシン、デオキシアデノシン、グアニン、グアノシン、デオキシグアノシン、チミン、５－メチルウリジン、チミジン、ウラシル、ウリジン、デオキシウリジン、シトシン、シチジン、デオキシシチジン）、アンチセンス要素（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アンチセンスＲＮＡ）、ｓｉＲＮＡ治療薬（例えば、ＯＮＰＡＴＴＲＯ（登録商標）（パチシラン）及びＧＩＶＬＡＡＲＩ（商標）（ギボシラン））、ｍＲＮＡ治療薬、ＤＮＡ治療薬、又はそれらの組み合わせが含まれる。

【０１６９】

本発明の組成物に用いられ得るバイオ医薬品化合物には、インターロイキン（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－２７、ＩＬ－４、ＩＬ－１０、ＩＬ－３５、ＩＬ－３３）、サイトカイン（例えば、インターフェロン、Ｇ－ＣＳＦ）、ケモカイン（例えば、ＣＣＬ３、ＣＣＬ２６、ＣＸＣＬ７）、シトシンホスフェート－グアノシン、オリゴデオキシヌクレオチド、グルカン、又はそれらの組み合わせなどの免疫調節剤も含まれる。

【０１７０】

加えて、及び／又は代替的に、本発明の組成物に用いられ得る好ましいバイオ医薬品化合物には、室温及び大気圧で、少なくとも約１０μｇ／ｍＬなどの少なくとも約１００μｇ／ｍＬを含む、少なくとも約１ｍｇ／ｍＬなど少なくとも約１０ｍｇ／ｍＬ、例えば、少なくとも約１μｇ／ｍＬ、特に、少なくとも約０．５μｇ／ｍＬ、例えば、少なくとも約０．０５μｇ／ｍＬなどの少なくとも約０．１μｇ／ｍＬ、特に、少なくとも約０．０１μｇ／ｍＬである水性溶解度を有する（上に列挙されるか、又はその他の）ものが含まれる。「水性」溶解度は、純粋な水における溶解度だけでなく、関連する生理学的流体、特に鼻に見られるもの（等張性及びｐＨの観点からもシミュレートすることができる）における溶解度を含むことが理解されるであろう。

【０１７１】

本発明の組成物に用いられ得る好ましい有効成分としては、融合タンパク質アバタセプト及び以下の抗体：ペムブロリズマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ、ニボルマブ、インフリキシマブ、エクリズマブ、オマリズマブ、セツキシマブ及びパニツムマブ、フレマネズマブ、ガルカネズマブ－ｇｎｌｍ、及びエプチネズマブ－ｊｊｍｒ；以下の酵素：アルテプラーゼレテプラーゼ、テネクテプラーゼ、ドルナーゼアルファ、ペグロチカーゼ、ラスブリカーゼ及びＬ－アスパラギナーゼ；並びに以下のワクチン：チフロイドワクチン、百日咳ワクチン、コレラワクチン、結核ワクチン、腸チフスワクチン、麻疹、おたふく風邪及び／又は風疹（ＭＭＲを含む）ワクチン、ポリオワクチン、黄熱ワクチン、帯状疱疹（ｚｏｓｔｅｒ）／帯状疱疹（ｓｈｉｎｇｌｅｓ）ワクチン、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド及びボツリヌストキソイドワクチン、特にインフルエンザワクチン及びＳＡＲＳコロナウイルス（例えば、ＳＡ

ＲＳ－ＣｏＶ－２）ワクチンが挙げられる。

【０１７２】

本発明の組成物に用いられ得る他の有効成分には、がん胎児性抗原（ＣＥＡ）、がん関連腫瘍マーカー（がん抗原１２５（ＣＡ－１２５）など）、ムチン１（ＭＵＣ－１）、黒色腫関連抗原（ＭＡＧＥ）などが挙げられる。

【０１７３】

同じ又は異なるクラスの前述の有効成分のうちの１つ以上の組み合わせが用いられ得る。

【０１７４】

本発明の組成物が、噴霧乾燥のプロセスによるものを含む、前述の溶媒ベースのプロセスによって作製される場合、これは、非晶質の担体材料内に自由に分散し、カプセル化されているため、もはや結晶塩の形態ではない形態での有効成分の存在をもたらし得る。本発明の組成物は、本明細書に記載の通常の保管条件下で、その有効成分のほとんど損失のない又は損失のない化学的安定性をもたらし得る。

【０１７５】

更に、このように調製される場合、本発明の組成物中に存在するバイオ医薬品化合物は、関連する組成物の製造前に、単離された形態のバイオ医薬品化合物と比較した場合、本質的に同じ生物学的活性を有し得る。「本質的に同じ生物学的活性」とは、例えば、以下に記載されるように議題のバイオ医薬品化合物についての適切なアッセイによって測定され得る、約８５％未満、約８０％未満、約７５％未満、約７０％未満、約６５％未満、約６０％未満、約５５％未満、約５０％未満、約４５％未満、約４０％未満、約３５％未満、約２０％未満、約２５％未満、約２０％未満、又は約１５％を含む、約９０％未満などの約９５％未満、特に約１０％未満の生物学的活性の損失（これは、用いられるバイオ医薬品化合物に応じて、効力、結合活性、及び／又は免疫応答などの薬理学的効果を含み得る）があることを含む。

【０１７６】

更に、本発明の組成物は、単離された固形形態で、医薬製剤若しくは剤形に製剤化された場合、及び／又は（適切な医薬パッケージの有無にかかわらず）そのための鼻用アプリケーター若しくはリザーバーなどの医薬投薬手段に装填された場合、又はそうでなければ、上記で定義された通常の保管条件下で、以下に記載されるように議題のバイオ医薬品化合物についての適切なアッセイによって測定され得る、バイオ医薬品化合物の生物学的活性のわずかな程度の損失（例えば、約８５％未満、約８０％未満、約７５％未満、約７０％未満、約６５％未満、約６０％未満、約５５％未満、約５０％未満、約４５％未満、約４０％未満、約３５％未満、約２０％未満、約２５％未満、約２０％未満、又は約１５％を含む、約９０％未満などの約９５％未満、特に約１０％未満のバイオ医薬品化合物の生物学的活性の損失）を伴って保管され得る。

【０１７７】

本発明の組成物の単回用量で用いられ得る有効成分の量は、その薬理学的効果を発揮するのに十分である必要がある。経粘膜（例えば、舌下、頬、特に鼻腔内に）投与される本発明の組成物については、その量は単回投与で約１００ｍｇを超えない必要がある。上記の関連するバイオ医薬品化合物の実際の用量は、当技術分野で既知であり、Ｍａｒｔｉｎｄａｌｅ－Ｔｈｅ　Ｃｏｍｐｌｅｔｅ　Ｄｒｕｇ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ，４０th　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ（２０２０）及びそこに言及されている文書などの医学文献において議題の有効成分について記載され得、それら文書の全てに関連する開示は、参照により本明細書に組み込まれる。しかしながら、本発明の組成物は、同じ有効成分を含む先行技術の組成物と比較して、良好な生物学的利用能及び／又は迅速な吸収を示し、より迅速な作用の発現及び／又はより高い血漿濃度をもたらすことが見出され得る。

【０１７８】

この点で、本発明の組成物中の有効成分の薬理学的に適切な量は、文献で言及されてい

る量よりも少なくてもよい可能性がある（上記参照）。それにもかかわらず、かかる量は、当業者によって決定され得、治療される状態の種類及び重症度、並びに個々の患者に何か最も適しているかによって異なり得る。これはまた、製剤の性質並びに治療される状態の種類及び重症度、及び治療される特定の患者の年齢、体重、性別、腎機能、肝機能及び応答によって変わる可能性が高い。

【０１７９】

バイオ医薬品化合物の効力、及び用いられる最終剤形に応じて、本発明の組成物で用いられ得る有効成分の総量は、組成物の総重量に基づいて、約０．０００１重量％又は約０．０００２重量％、例えば、約０．１重量％を含む約０．０１重量％など（例えば、約１重量％、約２重量％又は約５重量％）、約１０重量％（例えば、約２０重量％）などの約０．００１重量％～約７５重量％などの最大約９５重量％、例えば約５０重量％、例えば約４０重量％の範囲にあり得る。これは、本発明による投薬手段に最初に存在する組成物の別個の用量（同じである必要がある）の数とは無関係である。

【０１８０】

肺、頬、舌下、又は好ましくは鼻腔内を含む経粘膜投与の場合、単位投薬量当たりの（遊離酸／塩基として計算される）有効成分の適切な用量は、用いられ有効成分に応じて、約１ｍｇ～約６０ｍｇ（例えば、約１０ｍｇなどの約３ｍｇ～約５０ｍｇ）など、約１μｇを含む約０．１μｇなどの約０．０１μｇ（例えば、約２５０μｇなどの約１０μｇ）～最大約１００ｍｇ（例えば、約８０ｍｇ）の範囲にある。

【０１８１】

他の投与形態（例えば、注射又は経口による投与）の場合、単位投薬量当たりの（遊離酸／塩基として計算される）有効成分の適切な用量は、用いられる有効成分に応じて、約１ｍｇ～約３００ｍｇ（例えば、約１０ｍｇ～約２００ｍｇなどの約３ｍｇ）など、約１μｇ～約５００ｍｇなどの約１，０００ｍｇ（例えば、約４００ｍｇ）の範囲にある。

【０１８２】

代替的に、有効成分の適切な用量は、種々の生物学的薬剤（すなわち、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、酵素、抗体及びその部分、ワクチン、ヌクレオチドなど、抗体類似体、抗体模倣物、免疫グロブリン、免疫調節剤、血液、血液構成要素、細胞、アレルゲン、遺伝子、ウイルス、毒素、毒、又はそれらの組み合わせ）の生物学的活性又は効果（バイオ医薬化合物の質量ではなく）に基づくことができる。適切な用量は、約10^{-9}国際単位（ＩＵ）～約1×10^{9}ＩＵの範囲にあり得る。国際単位（ＩＵ）とは、国際的に受け入れられている標準化された生物学的手順（Ｗｏｒｌｄ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ（ＷＨＯ）Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｓｔａｎｄａｒｄｓを参照）に従って試験された場合の特定の効果を生成する有効成分の量の意味を含む。種々のバイオ医薬化合物に応じて適切なＩＵを計算するための方法は、当業者に既知であろう。

【０１８３】

本発明の３つの更なる態様によれば、以下が提供される。

●その中に含まれる少なくとも１つのバイオ医薬品化合物が（例えば、当該組成物の鼻腔内などの経粘膜投与により）有用である状態の治療での使用のための本発明の組成物、

●その中に含まれる少なくとも１つのバイオ医薬品化合物が有用である状態の治療のための（例えば、鼻腔内などの経粘膜用）薬剤の製造のための本発明の組成物の使用、及び

●本発明の組成物内に含まれる少なくとも１つのバイオ医薬品化合物が有用である状態の治療の方法であって、当該状態を患っているか、又はそれになりやすい患者に本発明の組成物（例えば、鼻腔内などの経粘膜）投与を含む、方法。

【０１８４】

本発明の組成物は、かかる組成物に含まれる有効成分（複数可）の性質に応じて、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、多発性硬化症、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性、糖尿病、尿崩症、がん、並びに乾癬性関節炎及び慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）を含む広範囲の臨床状態の治療に有用である。

【０１８５】

例えば、バタセプト及びアダリムマブ（抗ＴＮＦ（アルファ）剤）を含む本発明の組成物は、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性結腸炎、乾癬、化膿性汗腺炎、ブドウ膜炎、及び若年性特発性関節炎の治療に使用され得、例えば、ラニビズマブ及びアフリベルセプトを含む本発明の組成物は、糖尿病性網膜症及び加齢性黄斑変性の治療に使用され得、例えば、アダリムマブを含む本発明の組成物は、乾癬及び強直性脊椎炎の治療に使用され得、例えば、セツキシマブ及びパニツムマブを含む本発明の組成物は、ＥＧＦＲ発現転移性結腸直腸がんの治療に使用され得、ペムブロリズマブ（抗ＰＤ－１剤）を含む本発明の組成物は、黒色腫、非小細胞肺がん、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、胃がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、結腸直腸がん、腎細胞がん、及び乳がんを治療するために使用され得、ウステキヌマブ（抗インターロイキン（ＩＬ）－１２／２３剤）を含む本発明の組成物は、乾癬を治療するために使用され得、トラスツズマブ（抗ＨＥＲ２剤）を含む本発明の組成物は、乳がんを治療するために使用され得、ベバシズマブ（抗ＶＥＧＦ剤）を含む本発明は、結腸がんを治療するために使用され得、リツキシマブ（抗ＣＤ２０剤）を含む本発明の組成物は、非ホジキンリンパ腫を治療するために使用され得、ニボルマブ（抗ＰＤ１剤）を含む本発明の組成物は、黒色腫、非小細胞肺がん、腎細胞がん及び頭頸部がんを治療するために使用され得、インフリキシマブ（抗ＴＮＦ（アルファ）剤）を含む本発明の組成物は、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、及び乾癬を治療するために使用され得、エクリズマブ（抗補体成分Ｃ５剤）を含む本発明の組成物は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、非定型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、及び視神経脊髄炎を治療するために使用され得、オマリズマブ（抗ＩｇＥ剤）を含む本発明の組成物は、喘息及び慢性特発性蕁麻疹を治療するために使用され得、セツキシマブ及びパニツムマブ（抗ＥＧＦＲ剤）を含む本発明の組成物は、結腸直腸がんを治療するために使用され得、フレマネズマブ（例えば、フレマネズマブ－ｖｆｒｍ）、ガルカネズマブ（例えば、ガルカネズマブ－ｇｎｌｍ）、及びエプチネズマブ（例えば、エプチネズマブ－ｊｊｍｒ）（カルシトニン遺伝子関連ペプチド（ＣＧＲＰ）阻害剤）を含む本発明の組成物は、片頭痛を治療するために使用され得る。

【０１８６】

関連する酵素を含む本発明の組成物は、グリコーゲン貯蔵障害（α－グルコシダーゼ）、脂質貯蔵障害（α－Ｄ－ガラクトシダーゼＡ及びβ－グルコセレブロシダーゼ）、ムコ多糖症（α－Ｌ－イズロニダーゼ及びイズロネート－２－スルファターゼ）、ムコ多糖症（Ｎ－アセチルガラクトサミン－６－スルファターゼ及びＮ－アセチルガラクトサミン－４－スルファターゼ）、様々な膵臓疾患、嚢胞性線維症、シュワックマン・ダイヤモンド症候群、慢性膵炎、膵臓腫瘍、又は膵臓の全部又は一部の除去（ＰＥＰ）、急性心筋梗塞（アルテプラーゼ、リテプラーゼ、及びテネクテプラーゼ）、嚢胞性線維症（ドルナーゼアルファ）、慢性痛風（ペグロチカーゼ）、腫瘍溶解症候群（ラスブリカーゼ）、白血病（Ｌ－アスパラギナーゼ）、デュピュイトラン拘縮（コラゲナーゼ）などのコラーゲンに基づく疾患、重度の複合免疫不全症（ペガデマーゼ、ウシ）、メトトレキサートの解毒（グルカルピダーゼ）、ｖｉｔｒｅｏｍａｃｕｌａｒ癒着（オクリプラスミン）、急性心筋梗塞（アルテプラーゼ、レテプラーゼ、及びテネクテプラーゼ）、嚢胞性線維症（ドルナーゼアルファ）、慢性痛風（ペグロチカーゼ）、腫瘍溶解症候群（ラスブリカーゼ）及びＬ－白血病（アスパラギナーゼ）などの様々な状態に使用され得る。

【０１８７】

ワクチンを含む本発明の組成物は、前述のもののうちのいずれかを含む、免疫応答を誘発することが意図される関連する状態を治療するために使用され得る。

【０１８８】

前述のように、本発明の組成物はまた、１つ以上のアルキル糖類を含み得るか、又はそれらと一緒に投与され得る。アルキル糖類を含む本発明の組成物は、例えば、アルキル糖類を含まず、かつ／又は界面活性剤として作用することが既知の異なる賦形剤を含む対応する組成物と比較して、驚くほど良好な生物学的利用能及び吸収速度を示すことが見出され得る。

【０１８９】
用いられ得るアルキル糖類には、アルキルグリコシドが含まれ、これは、C_{7-18}アルキルグリコシドなどのアルキル基への連結によって結合される任意の糖として定義することができる。したがって、アルキルグリコシドは、アルキルマルトシド（ドデシルマルトシドなど）、アルキルグルコシド、アルキルスクロシド、アルキルチオマルトシド、アルキルチオグルコシド、アルキルチオショ糖、及びアルキルマルトトリオシドを含み得る。しかしながら、アルキル糖類は糖エステルであることが好ましい。
【０１９０】
本発明の組成物に使用できる糖エステルには、ラフィノースエステルなどの三糖類エステル、グルコースエステル、ガラクトースエステル及びフルクトースエステルなどの単糖類エステル、並びに／又は好ましくは、マルトースエステル、ラクトースエステル、トレハロースエステル、及び特に１つ以上のショ糖エステルなどの二糖類エステルが含まれる。
【０１９１】
本発明の組成物に用いられショ糖エステルは、６～２０の親水性－親油性バランス値を有し得る。「親水性－親油性バランス」（ＨＬＢ）という用語は、当業者によって十分に理解されるであろう専門用語である（例えば、ＩＣＩ Ａｍｅｒｉｃａｓ Ｉｎｃにより１９７６発行（１９８０改訂）された‘Ｔｈｅ ＨＬＢ Ｓｙｓｔｅｍ：Ａ Ｔｉｍｅ－Ｓａｖｉｎｇ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｅｍｕｌｓｉｆｉｅｒ Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ’を参照されたく、文書の第７章（２０～２１ページ）は、ＨＬＢ値を決定するための方法を提供している）。ショ糖エステルの脂肪酸鎖が長く、エステル化度が高いほど、ＨＬＢ値は低くなる。好ましいＨＬＢ値は、１０～２０、より好ましくは１２～２０である。
【０１９２】
したがって、ショ糖エステルには、C_{8-22}飽和又は不飽和脂肪酸エステル、好ましくは飽和脂肪酸エステル、好ましくはC_{10-18}脂肪酸エステル、最も好ましくはC_{12}脂肪酸エステルが含まれる。かかるショ糖エステルが形成され得る特に適した脂肪酸には、エルカ酸、ベヘン酸、オレイン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸及びラウリン酸が含まれる。特に好ましいかかる脂肪酸はラウリン酸である。市販のショ糖エステルには、Ｓｕｒｆｈｏｐｅ（登録商標）及びＲｙｏｔｏ（登録商標）（Ｍｉｔｓｕｂｉｓｈｉ－Ｋａｇａｋｕ Ｆｏｏｄｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｊａｐａｎ）の商標で販売されているものが含まれる。
【０１９３】
ショ糖エステルは、脂肪酸のジエステル又はモノエステル、好ましくはショ糖モノラウレートなどのモノエステルであり得る。当業者は、「モノラウレート」という用語がラウリン酸のモノエステルを指し、「ラウリン酸エステル」及び「ラウレート」という用語が同じ意味を有し、したがって交換可能に使用できることを理解するであろう。市販のショ糖モノラウレート製品は、「ショ糖ラウレート」と称されることもある。Ｓｕｒｆｈｏｐｅ（登録商標）Ｄ－１２１６（Ｍｉｔｓｕｂｉｓｈｉ－Ｋａｇａｋｕ Ｆｏｏｄｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｊａｐａｎ）などの市販のショ糖モノラウレート（又はショ糖ラウレート）製品は、少量のジエステル及び／又はより高級のショ糖エステル、並びに少量の他のショ糖エステル及び遊離ショ糖を含有し得、本発明での使用に適している。当業者は、本明細書における特定のショ糖エステルへの任意の言及は、主構成要素としてそのショ糖エステルを含む市販の製品を含むことを理解するであろう。
【０１９４】
好ましいショ糖エステルは、１つのショ糖エステルのみを含有し、これは、単一のショ糖エステル（例えば、市販のショ糖エステル製品）が、主構成要素として単一のショ糖エステルを含有することを意味する（市販の製品は、不純物を含有する場合があり、例えば、モノエステル製品は、少量のジエステル及び／又はより高級のエステルを含有し得、かかる製品は、本発明の文脈において「１つのショ糖エステルのみを含有する」とみなされ得る）。本明細書で使用される場合、「主構成要素」という用語は、典型的に、ある特定

の範囲のエステル組成で販売されている、一般的な市販の界面活性剤製品などのショ糖エステルの混合物中の主要構成要素（例えば、約７０重量／重量％又は体積／体積％などの約５０重量％超又は体積％超）を指すと理解されるであろう。

【０１９５】

特に好ましいショ糖エステルは、ショ糖モノラウレートである。

【０１９６】

本発明の組成物内又は本発明の１つ以上の組成物を含む最終剤形において含まれるかどうかにかかわらず、用いられ得るアルキル糖類の量は、組成物の総重量に基づいて、約０．５重量％～約５重量％、好ましくは、約０．７５重量％～約３重量％（例えば、約１重量％などの約２重量％まで）などの約０．１重量％～約１０重量％の範囲にあり得る。

【０１９７】

更に、１つ以上の（更なる）界面活性剤を含む、任意選択の追加の賦形剤が本発明の組成物内で用いられ得るか、又は本発明の組成物とともに投与され得る。言及され得る界面活性剤には、ポリオキシル８ステアレート（Ｍｙｒｊ（商標）Ｓ８）、ポリオキシル３２ステアレート（Ｇｅｌｕｃｉｒｅ（登録商標）４８／１６）、ポリオキシル４０ステアレート（Ｍｙｒｊ（商標）Ｓ４０）、ポリオキシル１００ステアレート（Ｍｙｒｊ（商標）Ｓ１００）、及びポリオキシル１５ヒドロキシステアレート（Ｋｏｌｌｉｐｈｏｒ（登録商標）ＨＳ　１５）を含むポリオキシエチレンエステル（例えば、Ｍｙｒｊ（商標））、ポリオキシルセトステアリルエーテル（例えば、Ｂｒｉｊ（商標）ＣＳ１２、ＣＳ２０及びＣＳ２５）、ポリオキシルラウリルエーテル（例えば、Ｂｒｉｊ（商標）Ｌ９及びＬ２３）、及びポリオキシルステアリルエーテル（例えば、Ｂｒｉｊ（商標）Ｓ１０及びＳ２０）を含むポリオキシエチレンアルキルエーテル（例えば、Ｂｒｉｊ（商標））、並びにラウロイルポリオキシグリセリド（Ｇｅｌｕｃｉｒｅ（登録商標）４４／１４）及びステアロイルポリオキシグリセリド（Ｇｅｌｕｃｉｒｅ（登録商標）５０／１３）を含むポリオキシグリセリド（例えば、Ｇｅｌｕｃｉｒｅ（登録商標））、ソルビタンモノパルミテート（Ｓｐａｎ（商標）４０）及びソルビタンモノステアレート（Ｓｐａｎ（商標）６０）を含むソルビタンエステル（例えば、Ｓｐａｎ（商標））、ポリソルベート４０（ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノパルミテート）、ポリソルベート６０（ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノステアレート）及びポリソルベート２０（ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノラウレート）を含むポリソルベート（Ｔｗｅｅｎｓ（商標））、並びにラウリルスルファトナトリウム；並びに２－オレオイルグリセロール、２－アラキドノイルグリセロール、モノラウリン、グリセロールモノミリステート、グリセロールモノパルミテート、グリセリルヒドロキシステアレート、そして好ましくは、グリセロールモノステアレート、グリセロールモノオレエート（例えば、Ｃｉｔｈｒｏｌ（登録商標））及びグリセロールモノカプリレート（例えば、Ｃａｐｍｕｌ（登録商標））などのモノアシルグリセロール（モノグリセリド）が含まれる。他の界面活性剤としては、ラウリルラクテート、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、及びポロキサマーが挙げられ得る。

【０１９８】

本発明の組成物に含まれ得るか、又は本発明の組成物とともに投与され得る他の任意選択の追加の成分（賦形剤）としては、等張性及び／又は浸透性の薬剤（例えば、塩化ナトリウム）、コレステロール及びフィトステロール（例えば、カンペステロール、シトステロール、及びスチグマステロール）などのステロール（又はステロイドアルコール）；抗酸化剤（例えば、メタ重亜硫酸ナトリウム、又は加えて、α－トコフェロール、アスコルビン酸、アスコルビン酸カリウム、アスコルビン酸ナトリウム、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、没食子酸ドデシル、没食子酸オクチル、没食子酸プロピル、オレイン酸エチル、モノチオグリセロール、コハク酸ビタミンＥポリエチレングリコール、又はチモール）；キレート（錯化）剤（例えば、それらの薬剤のいずれかの塩形態を含む、エデト酸（ＥＤＴＡ）、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、マルトール及びガラクトース）；防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、又

は加えて、ベンジルアルコール、ホウ酸、パラベン、プロピオン酸、フェノール、クレゾール、又はキシリトール）；粘度調整剤又はゲル化剤（ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなどを含むセルロース誘導体、デンプン及び修飾デンプン、コロイド状二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミニウム、ポリカルボフィル（例えば、Ｎｏｖｅｏｎ（登録商標））、カルボマー（例えば、Ｃａｒｂｏｐｏｌ（登録商標））並びにポリビニルピロリドンなど）；カルボキシメチルセルロース、修飾セルロースガム及びカルボキシメチルセルロースナトリウム（ＮａＣＭＣ）などの粘膜付着性ポリマー；中架橋デンプン、修飾デンプン及びデンプングリコール酸ナトリウムなどのデンプン誘導体；架橋ポリビニルピロリドン、カルボマー及びその誘導体（ポリカルボフィル、Ｃａｒｂｏｐｏｌ（登録商標）など）などのアクリルポリマー；ポリエチレンオキシド（ＰＥＯ）；キトサン（ポリ－（Ｄ－グルコサミン））；ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ペクチンなどの天然ポリマー；スクレログルカン；キサンタンガム；グアーガム；ポリコ－（メチルビニルエーテル／無水マレイン酸）；及びクロスカルメロース（例えば、クロスカルメロースナトリウム）；ｐＨ緩衝剤（例えば、クエン酸、マレイン酸、リンゴ酸、若しくはグリシン又はクエン酸ナトリウムなどのそれらの対応する塩）；着色剤；浸透促進剤（例えば、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ピロリドン、又はトリカプリリン）；他の脂質（中性及び極性）；メチル、ヒドロキシル、アミノ、及び／又はニトロから選択される１つ以上の基で任意選択で置換された安息香酸、例えば、トルイル酸又はサリチル酸などの芳香族カルボン酸；必要に応じて、香味料（例えば、レモン、ペパーミント粉末、又は好ましくはメンソール）、甘味料（例えば、ネオヘスペリジン、アセスルファムＫ、又はスクラロース）、並びに染料が挙げられる。他の賦形剤としては、三糖類（例えば、ラフィノース）及びマンニトール、並びにｐＨ調節剤（例えば、塩酸及び水酸化ナトリウム）が挙げられ得る。

【０１９９】

本発明の組成物自体と一緒に含まれ得るかかる「追加の」賦形剤（本発明の組成物に存在し得るアルキル糖類ではない界面活性剤を含む）の総量（含まれる剤形に関係なく）は、組成物の総重量に基づいて、最大約５重量％などの最大約１５重量％（例えば、約１０重量％）であり得る。

【０２００】

本発明の１つ以上の組成物を含む最終剤形内に含まれ得るかかる「追加の」賦形剤の総量は、例えば、１つ以上の追加の賦形剤が、錠剤、フィルムなどの充填剤又は担体である場合、最大約９９％、例えば、最大約９０％を含む、最大約９９．９％などの、最大約９９．９９％であり得る。

【０２０１】

当業者は、本発明の組成物にいずれかの追加の任意選択の成分が含まれる場合、それらの成分の性質、及び／又は含まれるそれらの成分の量が、前述の理由から、組成物のＴｇに有害な影響を及ぼしてはならないことを理解するであろう。この点において、かかる任意選択の成分は、噴霧乾燥プロセスに組み込まれ得るか（すなわち、適切な揮発性溶媒中で有効成分及び担体材料と一緒に混合され、次いで噴霧乾燥される）、又は噴霧乾燥された複数の粒子に別個に含まれ得る。

【０２０２】

本発明の更なる態様によれば、医学（ヒト及び獣医学）における使用のための本発明の組成物が提供され、したがって、関連する有効成分が治療するのに既知である状態の医学的治療を必要とする患者の治療において使用するための本発明の組成物が提供される。

【０２０３】

かかる状態の「治療」には、治療的、対症的、及び緩和的治療に加えて、かかる状態の予防又は診断が含まれる。

【０２０４】

本発明の組成物は、当業者に既知の任意の適した投薬手段によって投与され得る。本発

明の組成物は、適した鼻用アプリケーター又はディスペンサー手段によって、経粘膜、特に鼻腔内に投与され得、この手段は、適した用量の有効成分を本発明の１つ以上の組成物の形態で鼻腔内へ投与することができる。

【０２０５】

したがって、適した鼻腔投薬手段及び／又はアプリケーターは、１回以上の用量の本発明の組成物自体を収容及び保管することができるか、又は、１回以上の用量の本発明の組成物を収容及び保管し、水の浸入によるものを含め、組成物の物理的及び化学的完全性の重大な損失がないようにするリザーバー／容器に取り付けることができる。このようにして、組成物は、アプリケーターデバイスがエンドユーザーによって発動されるとすぐに使用可能になり（これが単回投与又は複数回投与の使用であるかにかかわらず）、その上で、アプリケーターは、本明細書で定義される適切な用量の有効成分を有する組成物（例えば、粉末）を対象の鼻粘膜に送達する。

【０２０６】

適切なアプリケーター手段は、先行技術に記載されている。本発明の組成物とともに使用される場合、かかる組成物は、かかるアプリケーター手段に取り付けられているか、又はその一部を形成するリザーバーに装填され得、アプリケーター手段、又はディスペンサーが発動されるまでそこに収容される。以下、「アプリケーター」、「ディスペンサー」、「デバイス」、「アプリケーター手段」、「分注手段」、「アプリケーターデバイス」、「分注デバイス」、及び「吸入器」という用語は、交換可能に使用され得、同じことを意味し得る。

【０２０７】

本発明の固形の多粒子粉末組成物を収容するリザーバーは、不透明であり得る。本発明の組成物の安定性のために、投与又は使用の前にリザーバーの内容物（すなわち、粉末組成物）を検査する必要はない。

【０２０８】

「不透明」という用語は、当業者には、「透明又は半透明ではない、光を通さない、かつ／又は光が通過することを可能にしない」ことを含むことが理解されるであろう。

【０２０９】

したがって、本発明の組成物を含むアプリケーターは、アプリケーターのリザーバーの内容物を観察することができる検査ウィンドウを含まず（又は必要としない）、この点において、その特性が完全に不透明であり得、すなわち、少なくとも約９９％などの少なくとも約９８％、特に約９９．９％の不透明であり、かつ／又は約１％以下などの約２％以下、特に約０．１％の透明、半透明、及び／又は光に透過可能であり、リザーバーの内容物の検査を可能にし得る。

【０２１０】

したがって、そのようなアプリケーター手段は、出口手段を介してリザーバーから本明細書に記載の粉末組成物を排出するための機構も含み得、この出口手段は、適切な形状のノズルなど、鼻孔などのヒトの体腔に配置するためのサイズであるあらゆるものを含む。

【０２１１】

したがって、粉末を排出するための機構は、デバイスを発動させるための手段を含み得、これは、呼吸で作動される発動、又はユーザーによるデバイスの発動時に力を生成するための発動手段を含み得る。

【０２１２】

したがって、アプリケーターは、治療用量の有効成分を提供する単一の投与ステップで（かつデバイスが「プライミング」を必要としない様式で）再現可能で十分な量の粉末製剤を提供することができる必要がある。

【０２１３】

粉末の形態で本発明の組成物を投与するために用いられ得る鼻用アプリケーター／吸入デバイスは、肺への有効成分の送達の分野で既知の技術に基づいて適合させることができる定量吸入デバイス（ＭＤＩ）、乾燥粉末吸入デバイス（ＤＰＩ；低、中、及び高抵抗の

ＤＰＩを含む）及びソフトミスト吸入デバイス（ＳＭＩ）などの複数回投与用途を含み得る。

【０２１４】

ＭＤＩでは、本発明の組成物が、それにおいて典型的に用いられる噴霧剤などの溶剤中に懸濁されたときに、安定した懸濁剤を形成することができ、この噴霧剤が、送達デバイスの作動時にエアロゾルを形成するのに十分な蒸気圧を有しなければならない（例えば、炭化水素、フルオロカーボン、水素含有フルオロカーボン、又はそれらの混合物）。

【０２１５】

しかしながら、鼻用アプリケーターが、発動後に組成物が分注され、使用後に廃棄される単回投与アプリケーターである場合、有効成分の単回投与を送達するための適したアプリケーター手段又はデバイスには、呼吸補助式及び吹き込み補助式の考案されたもの（Ｏｐｔｉｎｏｓｅ（登録商標）など）、並びにＵＳ６，３９８，０７４、ＵＳ６，９３８，７９８、又はＵＳ９，７２４，７１３に記載されるものが含まれ、全ての文書の関連する開示は、参照により本明細書に組み込まれる。本出願の図１及び２は、それぞれ、ＵＳ６，３９８，０７４の図１及び図２に基づいており、図３～７は、それぞれ、ＵＳ９，７２４，７１３の図１９～図２３に基づいている。両方とも、本発明の組成物を鼻腔内投与するために用いられ得るアプリケーターの図である。

【０２１６】

図１では、デバイスは、出口チャネル４０（すなわち、前述の「出口手段」の一部）と、ユーザーがデバイスを発動させることを可能にする把持手段６０とを組み込んだ本体上部／ディスペンサーヘッド１を備える。本体上部／ディスペンサーヘッド１の内側に、参照番号２によってその組み立てが指定された要素が取り付けられ、これは、リザーバー１０及び空気ブラスト２０のための空気チャンバー２２を組み込む。この要素２は、本体１と一体に生成することが可能である。また、本体上部１に対して、及び要素２に対してスライドできるようにするために本体下部３も提供され、ユーザーは、この本体下部に押し力を加えてデバイスを発動させる。

【０２１７】

リザーバー１０は、本発明の組成物の単回投与量を収容する。リザーバー１０は、空気入口１１及び生成物出口１５を有する。空気を透過するグリッドを含む生成物保持デバイス１２は、組成物が分注されるまで生成物をリザーバー１０内に保持するために、空気入口１１内に配置される。生成物出口１５は、閉鎖ボール１６によって、好ましくはシール様式で遮断され、これは、アプリケーターが発動されて生成物が分注されているときに空気の流れによってその遮断位置から除去される。

【０２１８】

ユーザーがデバイスを発動させると、ピストン２１がチャンバー２２に含まれる空気２０を圧縮するように、プランジャー２５に圧力が加えられる。グリッド１２は空気を透過するため、チャンバー２２内の空気の圧縮は空気ブラストを生み出し、これがリザーバー１０に伝達され、その結果、生成物出口１５を遮断している閉鎖ボール１６に加えられる。

【０２１９】

閉鎖ボール１６の寸法及びリザーバー生成物出口１５でのその固定は、空気２０のブラストによってリザーバー１０を通して最低限の所定の圧力が生み出されたときに、ボール１６がその遮断位置から除去されるようなものである。

【０２２０】

閉鎖ボール１６によって生み出された予圧縮は、ボールがその遮断位置から除去されたときに、ユーザーの手に蓄積されるエネルギーが、プランジャー２５と一体のピストン２１がチャンバー２２内で推進され、それによって、空気２０の強力なブラスト、すなわち、本発明の組成物の投与量を細かく噴霧するのに適した気流を生み出すようなものであることを保証する。

【０２２１】

この最小圧力に達すると、ボールがデバイスの出口チャネル４０に向かって迅速に移動し、ブラストによって生み出された空気２０の流れが、リザーバー１０内に収容される本発明の組成物の投与量を実質的に全て排出する。

【０２２２】

好ましくは、出口チャネル４０は、生成物の投与量がボール１６の周りを流れることによって出口チャネル４０を通って排出されることを可能にするために、閉鎖ボール１６の直径よりも大きい直径を有する。発動後の同じデバイスを表す図２に示されるように、チャネル４０は、生成物が排出されているときにデバイスからのボールの排出を防ぐために、ボール１６を停止又は固定する手段４１を備える。

【０２２３】

本発明の組成物を鼻腔内に投与するために用いられ得る更なる実施形態は、本出願の図３～７として再現される、ＵＳ９，７２４，７１３の列７、行５０～列８、行６１及び図１９～２３に提供される。

【０２２４】

この実施形態では、リザーバー１０が、ユーザーがデバイスを発動できるようにする把持手段又はフィンガーレスト６０を有するディスペンサー出口チャネル４０（すなわち、前述の「出口手段」の一部）を含む本体上部／ディスペンサーヘッド１内に固定される。本体上部／ディスペンサーヘッド１の放射状ショルダー３７（図５を参照）は、本体上部／ディスペンサーヘッド１内のリザーバー１０の組み立て位置を有利に規定する。

【０２２５】

機械的開口システムは、ロッド６１、６２のセットを含み、デバイスが発動されると、第２のロッド部分６２が当該第１のロッド部分６１に押される。それらの発動ストロークの終わりに、すなわち分注位置において、ロッド６１、６２のセットは、球形である閉鎖要素１６、特に上で考察した第１の実施形態のようなボールと協同作用し、それを閉鎖位置から機械的に排出する。

【０２２６】

この実施形態では、ピストン２１は、第１のロッド部分６１から分離されており、空気チャンバー２２及び第１のロッド部分６１に固定されている円筒面６１４の両方に対してスライドする。図７は、静止位置にある、図３～６のデバイスの空気エキスペラーの斜視図である。

【０２２７】

したがって、空気チャンバー２２は円筒形であり得、静止位置では、フルーティング又は溝６１５で周囲の空気と連絡し、このフルーティングは、当該円筒面６１４に形成され、特に静止位置でピストン２１と協同作用する。したがって、ピストン２１は、発動中に円筒壁６１４上を気密様式にスライドし、静止位置で当該フルーティング６１５と協同作用する内側リップ２１５を含む。ピストン２１はまた、発動中に当該ピストン２１を空気チャンバー２２内で動かすプッシャー要素２５（第１の実施形態では「プランジャー」と呼ばれる）の上縁２５１と協同作用する軸方向延長部２１６を含む。

【０２２８】

保持部材４２は、発動中に第１のロッド部分６１の上部軸方向端部６１０と接触する軸方向延長部４３によって下向きに延長される。

【０２２９】

加えて、この実施形態では、本体外部はなく、空気チャンバー２２の下部軸方向縁部上に組み立てられたカバー２７のみが存在する。

【０２３０】

発動後に空気エキスペラーが自動的に静止位置に戻るように、空気チャンバー２２の放射状フランジ２２５と、第１のロッド部分６１及び円筒面６１４を形成する部分との間にばね８０が提供される。

【０２３１】

動作原理は次のとおりである。図３の静止位置では、リザーバー１０は、保持部材４２

及び閉鎖要素／ボール１６によってシール様式で閉じられている。空気エキスペラーは、ピストン２１の内側リップ２１５と円筒面６１４のフルーティング６１５との間の協同作用によって大気に開放されている。

【０２３２】

デバイスを発動させたい場合、ユーザーはプッシャー要素２５を押す。この最初のストロークの間、ピストンの内側リップ２１５は、フルーティング６１５を離れて、円筒面６１４と気密様式に協同作用するようになり、それによって、空気チャンバー２２が閉じる。同時に、プッシャー要素２５の上縁２５１が、ピストン２１の軸方向延長部２１６と接触し、第１のロッド部分６１の上部軸方向端部６１０が、保持部材４２の軸方向延長部４３と接触する。

【０２３３】

しかしながら、図４に見られるように、第２のロッド部分６２の上部軸方向端部６２１は、依然として、閉鎖要素／ボール１６の丸みを帯びた表面５５と接触していない。

【０２３４】

したがって、継続的な発動は、同時に、空気チャンバー内でピストン２１を動かし、それによって、そこに含まれる空気を圧縮し、保持部材４２を、リザーバー１０を閉じる位置から遠ざける。第２のロッド部分６２が閉鎖要素／ボール１６の丸みを帯びた表面５５に接触すると、当該閉鎖要素／ボールは、空気エキスペラーによって圧縮された空気の影響下で組成物が排出され得るように、その閉鎖位置から機械的に排出される。

【０２３５】

分注位置を図５に示す。図５に見られるように、保持部材４２は、空気エキスペラーによって提供される圧縮空気の影響下で組成物が排出されている間に、第１のロッド部分６１から離れる可能性がある。この位置では、当該閉鎖要素／ボールは、圧縮空気の影響下で流体又は粉末が分注され得るように、リザーバー１０から排出される。したがって、閉鎖要素／ボール１６は、本体上部／ディスペンサーヘッド１のスプライン３に詰まり、このスプラインは、特に、当該閉鎖要素／ボール１６が当該本体上部ディスペンサーヘッド１から排出される任意のリスクを防止する。

【０２３６】

図６に示されるように、ユーザーがデバイスを緩めると、発動中に圧縮されていたばね８０が、第１のロッド部分６１をその静止位置に向けて戻す。これは、閉鎖要素１６及び保持部材４２をそれらの閉鎖位置に向かって、又はその近くに吸引する吸引力を生み出す。したがって、これにより、空気エキスペラーが自動的に静止位置に戻る間に汚れないように、空のリザーバーが空気エキスペラー上に組み立てられたままの状態で、新しい吸引経路が遮断される。しかしながら、当該内側リップがフルーティング６１５ともう一度協同作用するようになるまで円筒面６１４が内側リップ２１５上をスライドするように、ピストン２１は、空気チャンバー２２との摩擦及びリザーバー３０内に生み出された吸引力の結果としてその分注位置に留まる。この時点で、空気チャンバー２２は再び周囲の空気と連絡しており、静止位置に戻ることによる吸引力はもはや生み出されない。したがって、ピストン２１はまた、その静止位置に向かって引き込まれる。これにより、使用後にリザーバーを閉じることができる。

【０２３７】

任意選択で、本体上部／ディスペンサーヘッド１及び空のリザーバー１０によって形成されたユニットを、空気エキスペラーから取り外して、満杯のリザーバーを含む新しいユニットと交換することができる。

【０２３８】

使用できる適切なアプリケーターデバイスには、Ａｐｔａｒ　Ｐｈａｒｍａ，Ｆｒａｎｃｅから入手可能なもの（ＵＤＳ　Ｍｏｎｏｐｏｗｄｅｒ）が含まれる。例えば、国際特許出願第２０２２／２０８０１４号及び同第２０２１／００５３１１号を参照されたい。本発明の組成物（特に粉末の形態のもの）と組み合わせて使用され得るアプリケーターデバイスの他の例としては、米国特許出願第２０１１／００４５０８８号、米国特許第７，

７２２，５６６号（例えば、図１及び７を参照）及び同第５，７０２，３６２号並びに国際特許出願第２０１４／００４４００号に記載されているものが挙げられ、これらの文書の関連する開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２３９】

本発明の更なる態様によれば、本発明の組成物を含むアプリケーターデバイスを製造するためのプロセスが提供され、当該プロセスは、当該組成物を当該アプリケーターデバイス内にあるか、又はそれに付属するリザーバーに装填するステップを含む。

【０２４０】

本発明の更なる態様によれば、本発明の固形の非晶質の単粒子粉末組成物をヒト患者の体腔に投与するのに適している無針アプリケーターが提供され、その腔は、粘膜表面を含み、アプリケーターは、

（ｉ）本発明の組成物を含む当該アプリケーター内にあるか、又は付属する（任意選択で不透明な）リザーバーと、

（ｉｉ）ユーザーによるデバイスの発動時に力を生成するための任意選択の発動手段と、

（ｉｉｉ）分注手段であって、それを介して、当該発動後に、当該粉末組成物が分注され得る、分注手段と、を含む。

【０２４１】

本発明の別の態様によれば、本発明の１つ以上の組成物を粉末の形態で含むアプリケーター及び／又はディスペンサーデバイスが提供され、このアプリケーター又はデバイスは、１つ以上の本発明の組成物を送達するために１回以上発動され得、各かかる発動のたびに各々が適切な用量の有効成分を含み、そのアプリケーター／ディスペンサーデバイスは、以下を備える：

少なくとも１つの組成物が分注される出口、

ユーザーによるデバイスの発動時に外部から力（例えば、気流）を発生させる手段、

ディスペンサー出口と直接若しくは間接的に連絡しているか、又は連絡するように配置することができる、当該本発明の１つ以上の組成物を収容する少なくとも１つの（任意選択で交換可能な）リザーバー、

組成物が分注されるまでリザーバー内に１つ以上の組成物を保持するための、デバイス及び／又はリザーバーにおける置換可能な、任意選択で可逆的なシール手段、

本発明の単回組成物が、デバイスが発動されたときに加力手段によって機械的に排出されるように当該シール手段と協同作用する機械的開口システム、並びに

任意選択で、更なる組成物が分注されるまで、更なる組成物をリザーバー内に保持するために、デバイス及び／又はリザーバーを再シールするための機構。

【０２４２】

本発明のなお更なる態様によって、単回用量の本発明の組成物を含み、その組成物を分注するのに適したアプリケーター及び／又はディスペンサーデバイスが提供され、このアプリケーター／ディスペンサーデバイスは、以下を含む：

ディスペンサー出口、

静止位置と分注位置との間で空気チャンバー内をスライドするピストンを含む、デバイスが発動している間に空気の流れを発生させるための空気エキスペラー、

当該ピストンは、当該空気チャンバー内で気密様式にスライドする、

当該空気エキスペラーに接続されている空気入口を含む、本発明の組成物の用量を収容する少なくとも１つのリザーバー、

当該ディスペンサー出口に接続されている組成物出口、

組成物が分注されるまでリザーバー内に組成物を保持するための置換可能なシール手段（例えば、保持部材）を含む、当該空気入口、

リザーバーの組成物出口にはめられた閉鎖要素によって閉じられている、当該組成物出口、

デバイスが発動している間に閉鎖位置から機械的に閉鎖要素を排出するように当該閉鎖要

素と協同作用する機械的開口システムを更に含む、当該デバイス、及び
静止位置にあるとき、当該空気チャンバーと非気密様式に協同作用する、当該空気エキスペラーの当該ピストン。

【０２４３】

本発明の後者の態様では、以下のことが好ましい。

（ｉ）当該ピストンが気密様式にスライドする空気チャンバーは実質的に円筒形であり、

（ｉｉ）閉鎖要素はリザーバーの組成物出口に圧力ばめされており、

（ｉｉｉ）当該空気チャンバーは静止位置で大気と連絡しており、かつ／又は

（ｉｖ）当該ピストンは、円筒面と協同作用するのに適している内側リップを含み、当該円筒面は、静止位置にあるピストンの当該内側リップと非気密様式に協同作用するフルーティングを含む。

【０２４４】

かかる鼻用アプリケーター又は分注デバイスは、鼻腔（例えば、鼻孔）への当該粉末の効率的な送達を可能にする、適切で再現可能な粉末噴霧パターン及び／又は幾何学的プルーム形状を提供することができる。

【０２４５】

本発明の組成物において、平均粒子サイズは、重量、数、又は体積基準の平均直径として提示され得る。本明細書で使用される場合、「重量基準平均直径」という用語は、平均粒径が、重量による粒子サイズ分布、すなわち、各サイズクラスにおける既存の分率（相対量）が、例えば、ふるい分け（例えば、湿式ふるい分け）によって得られる重量分率として定義される分布から特徴付けられ、かつ定義されることを含むように当業者に理解される。「体積基準平均直径」という用語は、重量基準平均直径と意味が類似しているが、平均粒子サイズが、体積による粒子サイズ分布、すなわち、各サイズクラスにおける既存の分率（相対量）が、例えば、レーザー回折によって測定された体積分率として定義される分布から特徴付けられ、かつ定義されることを含むように当業者に理解される。本明細書で使用される場合、「数基準平均直径」という用語は、平均粒径が、数による粒子サイズ分布、すなわち、各サイズクラスにおける既存の分率（相対量）が、例えば、顕微鏡検査によって測定された数分率として定義される分布から特徴付けられ、かつ定義されることを含むように当業者に理解される。例えば、Ｍａｌｖｅｒｎ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｌｔｄ（Ｗｏｒｃｅｓｔｅｒｓｈｉｒｅ，ＵＫ）、Ｓｙｍｐａｔｅｃ ＧｍｂＨ（Ｃｌａｕｓｔｈａｌ－Ｚｅｌｌｅｒｆｅｌｄ，Ｇｅｒｍａｎｙ）及びＳｈｉｍａｄｚｕ（Ｋｙｏｔｏ，Ｊａｐａｎ）が販売する機器など、この分野で周知の他の機器を用いて、粒子サイズを測定し得る。

【０２４６】

本発明の組成物が、例えば、経口、局所、口腔、眼又は他の粘膜への、又は注射若しくは注入による投与のために製剤化される場合、粒子サイズは重要ではない（又はむしろ重要ではないかもしれない）が、本発明の粉末組成物は、典型的には、約０．５μｍ（例えば、約１μｍ）などの約０．２μｍ～最大約１，０００μｍ（例えば、約４００μｍ又は約５００μｍなどの最大約５００μｍ）の範囲内の体積基準平均直径（ＶＭＤ）を有し、かつ適切な粒子サイズ範囲は、かかる組成物を含むことが意図される剤形に基づいて選択され得る。

【０２４７】

しかしながら、当業者は、効果的な鼻腔内投与を可能にするために、粉末が典型的には約５μｍ～最大約３００μｍ（例えば、最大約２００μｍ）の範囲内の体積基準平均直径（ＶＭＤ）を有することを理解するであろう。用いられるアプリケーターデバイスに応じて、ＶＭＤは、約２０μｍ～約６０μｍなど、約１０μｍ～約１００μｍの範囲にあり得る。

【０２４８】

鼻腔内薬物送達のための好ましい粒子サイズ分布はまた、Ｄ１０が約１０μｍ超などの

約３μｍ超及び約７５μｍ未満（例えば、最大約５０μｍ）で、Ｄ９０が約１００μｍ未満などの約８０μｍ～約１，０００μｍ（例えば、約５００μｍ）であるものを含み得る。当業者は、パラメーター「Ｄ１０」（又は「Ｄｖ（１０）」）が、それを下回るサイズにサンプル中の材料の総体積の１０％が含まれる粒子サイズ分布のサイズ（又は直径）を意味することを理解するであろう。同様に、「Ｄ９０」（又は「Ｄｖ（９０）」）は、それを下回るサイズに材料の９０％が含まれるサイズを意味する。

【０２４９】

当業者は、効果的な肺投与を可能にするために、粉末が典型的には約０．２μｍ～最大約１０μｍの範囲内のＶＭＤを有するであろうことを理解するであろう。

【０２５０】

上記の範囲内の粒子サイズ分布及びＶＭＤを有する粉末とは、バルクＶＭＤ及び／又は放出ＶＭＤ、すなわち、それぞれ、最初にデバイスに装填されたとき及び／又はそこから排出されたときの粒子サイズ分布、を含む。

【０２５１】

粒子サイズは、Ｓｙｍｐａｔｅｃ及びＭａｌｖｅｒｎなどの製造業者から入手可能な乾式分散技法を含む乾式（又は湿式）粒子サイズ測定技法などの標準装置で測定できる。

【０２５２】

好ましい粒子形状は、球形又は実質的に球形を含み、これは、粒子が約２０未満、より好ましくは約４未満などの約１０未満、及び特に約２未満のアスペクト比を有し、かつ／又は粒子の少なくとも約９０％において、平均値の約３０％以下などの平均値の約５０％以下、例えば、その値の約２０％以下の半径（重心から粒子表面までで測定）の変動を有し得ることを意味する。

【０２５３】

それでも、粒子は、不規則な形状（例えば、「レーズン」型）、針型、円盤型、又は直方体型の粒子を含む、任意の形状であり得る。非球形粒子の場合、サイズは、例えば同じ重量、体積、又は表面積の対応する球形粒子のサイズとして示され得る。

【０２５４】

鼻用アプリケーター及び／又はディスペンサーデバイスから放出された（分注された）本発明の粉末組成物の噴霧角度は、好ましくは約９０°未満である必要がある。

【０２５５】

本明細書において「約」という言葉が、例えば、用量、重量、体積、サイズ、直径、縦横比、角度などの絶対量、又は組成物中の個々の構成要素若しくは組成物の一成分の相対量（例えば、パーセンテージ）（濃度及び比率を含む）、時間枠、及び温度、圧力、相対湿度などのパラメーターなど、量の文脈で用いられる場合、かかる変数は概算であり、したがって、本明細書で指定された実際の数値から±１０％、例えば、±５％、及び好ましくは±２％（例：±１％）変動する可能性があることが理解されよう。これは、かかる数字が最初にパーセンテージとして示される場合であっても当てはまる（例えば、「約１０％」は、数字１０について±１０％を意味し得、９％～１１％のいずれかである）。

【０２５６】

本発明の組成物は、生物学的活性を著しく損失することなく、広い範囲の温度及び／又は相対湿度にわたって、調製され、その後保管することができるという利点を有する。したがって、本発明の組成物は、対象に投与される有効成分の量に影響を与えることなく、低温（例えば、氷点下）に供され得る。更に、本発明の組成物は、関連する従来技術の組成物よりも高温でより物理的及び化学的に安定であるという利点を有し得る。

【０２５７】

本発明の組成物は更に、先行技術の組成物と比較して有効成分のより高い生物学的利用能を提供するという利点を有し得る。本発明の組成物は、より迅速な吸収とともにこのより高い生物学的利用能を提供し得、これは、かかる従来技術及び／又は市販の組成物よりも迅速な作用の開始をもたらす可能性が高く、したがって、重要な医学上の要求を満たす。

【０２５８】
本明細書に記載の組成物、医薬製剤、使用、及び方法は、関連する有効成分が既知の状態の治療において、鼻腔内などの経粘膜投与若しくはその他の方法による前述の状態の治療における使用のためであるかどうかにかかわらず、先行技術で既知である類似の製剤若しくは方法（治療）よりも、ファーストレスポンダー、医師、及び／若しくは患者にとって便利であり得、効果的であり得、低い毒性であり得、広範囲の活性を有し得、強力であり得、少ない副作用を生成し得、低い患者間変動を有し得るか、又はその類似の製剤若しくは方法（治療）を上回る他の有用な薬理学的特性を有し得るという利点も有し得る。
【０２５９】
本発明は、図を参照して、以下の実施例によって示されるが、決して限定されるものではなく、その図１～図７は、粉末組成物を分注するために使用され得るアクチュエーターデバイスの図面を表し、図８及び図９が、噴霧乾燥された粉末の形成後のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＲＢＤスパイクタンパク質の種々の条件下での保持された活性対噴霧乾燥前の初期溶液に対する同じタンパク質の活性を示す。
【図面の簡単な説明】
【０２６０】
【図１】図１は粉末組成物を分注するために使用され得るアクチュエーターデバイスの図面を表す。
【図２】図２は粉末組成物を分注するために使用され得るアクチュエーターデバイスの図面を表す。
【図３】図３は粉末組成物を分注するために使用され得るアクチュエーターデバイスの図面を表す。
【図４】図４は粉末組成物を分注するために使用され得るアクチュエーターデバイスの図面を表す。
【図５】図５は粉末組成物を分注するために使用され得るアクチュエーターデバイスの図面を表す。
【図６】図６は粉末組成物を分注するために使用され得るアクチュエーターデバイスの図面を表す。
【図７】図７は粉末組成物を分注するために使用され得るアクチュエーターデバイスの図面を表す。
【図８】図８は、噴霧乾燥された粉末の形成後のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＲＢＤスパイクタンパク質の種々の条件下での保持された活性対噴霧乾燥前の初期溶液に対する同じタンパク質の活性を示す。
【図９】図９は、噴霧乾燥された粉末の形成後のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＲＢＤスパイクタンパク質の種々の条件下での保持された活性対噴霧乾燥前の初期溶液に対する同じタンパク質の活性を示す。
【０２６１】
実施例１
本発明の組成物Ｉ
３０ｍＬのガラスバイアルに、必要量の凍結乾燥されたβ－ガラクトシダーゼ（ラクターゼ酵素、ｍｇ当たり５０００単位、Ｍｅｒｃｋ／Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ Ｇｅｒｍａｎｙ）及び以下の賦形剤：トレハロース（Ｍｅｒｃｋ／Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、マルトデキストリン（ＭＤ）ＩＴ１２及びＩＴ１９（Ｒｏｑｕｅｔｔｅ、Ｆｒａｎｃｅ）、スクロースラウレートＤ１２１６（ＳＬ、Ｍｉｔｓｕｂｉｓｈｉ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ、Ｊａｐａｎ）、及びＨＰＭＣ Ｋ３（Ｄｕｐｏｎｔ、ＵＳＡ）を添加することによって、６つの製剤、各々約２ｇの粉末を調製した。組成物は、（個々の構成要素を重量％で）以下の表１に示した。

【表１】

表１

製剤	ラクターゼ	トレハロース	MD IT12	MD IT19	SL	HPMC
1	0.61	40.0	52.3	0	3.05	0
2	1.22	40.0	51.7	0	3.05	0
3	1.22	40.0	0	53.3	1.49	0
4	0.61	40.0	47.4	0	3.05	4.80
5	0.61	40.0	52.3	0	3.05	0
6	0.61	40.0	0	53.9	1.49	0

【０２６２】

次いで、バイアルを－２０℃で保たれた冷凍庫に入れた。出荷前に、バイアルを乾燥剤（モレキュラーシーブ）を含むアルミニウムバッグに入れ、濡れた氷を含む断熱箱に入れた。

【０２６３】

拡張カラムを備えたＰｒｏＣｅｐＴ噴霧乾燥機を使用して、Ｘｅｄｅｖ（ベルギー）で噴霧乾燥を実施した。調製された６つの製剤から、ノズルのタイプ及びプロセス条件を変更することによって、合計１２個のサンプルが生成された。噴霧乾燥プロセスの概要を以下の表２に示す。

【０２６４】

噴霧乾燥の前に、６つの調製された製剤を、得られた固形充填（ｗ／ｗ％、水：固体）が５～１０％の範囲で水に溶解させた。これらの溶液から、０．５ｍＬを各バイアルから別個のＬＣバイアルに抽出し、出荷前に冷凍庫に入れた。これらは、噴霧乾燥の前に酵素の活性を決定するために使用された参照溶液であった。

【０２６５】

溶液の送り速度を４ｇ／分に設定し、表２に示されるサンプルについて１～５分の間の処理時間を得た。処理中の熱曝露の可能性を低減するために、いくつかの実行中に氷浴を使用して収集容器を冷却した。

【表２】

表２

ID	使用された製剤	ノズルのタイプ	ループタイプ[1]	冷却されたか?	収率(%)	T_{in} (℃)[2]	T_{out} (℃)[3]	固形L(%)
001	1	超音波	開放	いいえ	約100	160	58	10
002	1	二流体	開放	いいえ	68	120	47	10
003	5	超音波	開放	いいえ	81	160	60	10
004	5	超音波	開放	はい	82	160	59	10
005	3	超音波	開放	いいえ	81	160	60	7.5
006	3	超音波	開放	はい	83	160	58	7.5
007	2	超音波	閉鎖	いいえ	81	160	65	7.5
008	2	超音波	閉鎖	はい	85	160	66	7.5
009	4	超音波	閉鎖	いいえ	76	160	66	10
010	4	超音波	閉鎖	はい	75	160	68	10
011	6	二流体	閉鎖	いいえ	81	120	50	5
012	6	二流体	閉鎖	はい	81	120	50	5

注記

1.「開放」とは空気に開いていることを意味し、「閉鎖」とは窒素ガス下にあることを意味する

2.スプレーノズルの入口温度

3.サイクロン出口の出口温度

【０２６６】

噴霧乾燥後、出荷までサンプルを冷凍庫に入れた。サンプルを上記と同じ条件、すなわち乾燥剤及び濡れた氷を使用して出荷した。

【０２６７】

酵素活性アッセイを、酵素の基質として２－ニトロフェニルβ－Ｄ－ガラクトピラノシド（ＯＮＰＧ、Ｍｅｒｃｋ／Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｇｅｒｍａｎｙ）を使用して実施した。

【０２６８】

分析前に、１００ｍｇの各噴霧乾燥材料を別個のＬＣバイアルに移し、参照溶液と同じ濃度に希釈した（上記参照）。

【０２６９】

酵素溶液、参照及び噴霧乾燥粉末をＰＢＳ（ｐＨ７．４）で希釈し、その後、５ｍＭのＯＮＰＧを過剰に添加した。混合物のＵＶ／ｖｉｓ吸光度を、４２０ｎｍで、０．５、１、２、３、４、及び５分で測定した。これを二重に実施した。

【０２７０】

噴霧乾燥溶液の吸光度を、線形回帰を使用して対応する参照溶液と比較した。参照溶液を、１００％の活性を有するものとして指定し、一方、傾きの除算の商を使用して、噴霧乾燥溶液の保持活性を決定した。結果を以下の表３に示す。（注記－参照サンプルの完全性に関していくつかの不確実性があるため、サンプル００１及び００２の結果は除外された。）

【表３】

表３

	サンプル				
	003	004	005	006	007
時間(分)	420nm の吸光度				
0.5	0.0585	0.0620	0.1280	0.1220	0.1165
1	0.1160	0.1175	0.2455	0.2335	0.2160
2	0.2260	0.2270	0.4740	0.4540	0.4125
3	0.3355	0.3370	0.7030	0.6685	0.6110
4	0.4445	0.4480	0.9245	0.8810	0.8050
5	0.5540	0.5580	1.1345	1.0850	0.9915
傾き	0.111	0.112	0.231	0.220	0.201
参照の傾き	0.128	0.128	0.252	0.252	0.239
活性[1]	87%	87%	92%	88%	84%
	サンプル				
	008	009	010	011	012
時間(分)	420nm の吸光度				
0.5	0.1165	0.0650	0.0695	0.0680	0.0625
1	0.2195	0.1230	0.1320	0.1360	0.1210
2	0.4240	0.2365	0.2530	0.2620	0.2380
3	0.6310	0.3490	0.3745	0.3890	0.3550
4	0.8320	0.4625	0.4965	0.5175	0.4730
5	1.0305	0.5750	0.6160	0.6425	0.5880
傾き	0.208	0.116	0.124	0.129	0.118
参照の傾き	0.239	0.148	0.148	0.133	0.133
活性[1]	87%	78%	84%	97%	88%

注記

1.活性=噴霧乾燥サンプルの傾き/参照サンプルの傾き×100

【０２７１】

結果は、本発明による噴霧乾燥プロセス後の酵素の活性の損失が最小限であることを示す。

【０２７２】

実施例２

本発明の組成物ＩＩ

必要量の凍結乾燥されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤスパイクタンパク質（Ｌ４５２Ｒ）、Ｈｉｓ　Ｔａｇ（「Ｓタンパク質」、ＳＰＤ－Ｃ５２Ｈｅ、ＡＣＲＯ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、ＵＳ）、及び以下の賦形剤：トレハロース二水和物（Ｐｆａｎｓｔｉｅｌ、ＵＳ）、マルトデキストリン（ＭＤ）ＩＴ１９（Ｒｏｑｕｅｔｔｅ、Ｆｒａｎｃｅ）、スクロースラウレートＤ１２１６（ＳＬ、Ｍｉｔｓｕｂｉｓｈｉ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ、Ｊａｐａｎ）、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、及び純粋な脱イオン水（５％固形充填）を１００ｍＬのガラスフラスコに添加することによって、各々約２．５～２．６ｇの粉末を含む１２個の製剤を調製した。製剤は、（個々の構成要素を重量％で）以下の表４に示される組成物ａを有した。

【表４】

表４

製剤	Sタンパク質	トレハロース	MD IT19	SL	PBS
7	0.0009	20.0	73.0	3.0	-
8	0.0009	40.0	53.0	3.0	-
9	0.0009	60.0	33.0	3.0	-
10	0.0009	80.0	13.0	3.0	-
11	0.0009	20.0	76.0	-	-
12	0.0009	80.0	16.0	-	-
13	0.0009	20.0	57.0	-	19
14	0.0009	61.0	16	-	19
15	0.0009	20.0	76.0	3.0	-
16	0.0009	40.0	53.0	3.0	-
17	0.0009	60.0	33.0	3.0	-
18	0.0009	80.0	53.0	3.0	-

4%の最終粉末中の公称水分含有量。

【０２７３】

噴霧乾燥は、超音波及び二流体ノズルの両方を使用して、延長されたカラムを備えるＰｒｏＣｅｐＴ噴霧乾燥機を使用して実施した。噴霧乾燥プロセスの概要を以下の表５に示す。

【０２７４】

噴霧乾燥の前に、０．８ｍＬの溶液を各バイアルから別個のＬＣバイアルに抽出し、冷凍庫（－２０℃）に入れた。これらは、噴霧乾燥前にタンパク質の初期活性を決定するために使用される参照溶液であった。

【０２７５】

溶液の送り速度を４ｇ／分に設定し、表５に示されるサンプルについて約１３分の処理時間を得た。

【表５】

表５

製剤	ノズルのタイプ	回復(%)	T_{in}(℃)	固形 L(%)
7	超音波	68	160	5
8	超音波	87	160	5
9	超音波	82	160	5
10	超音波	79	160	5
11	超音波	77	160	5
12	超音波	88	160	5
13	超音波	101	160	5
14	超音波	88	160	5
15	二流体	72	120	5
16	二流体	74	120	5
17	二流体	71	120	5
18	二流体	71	120	5

【０２７６】

噴霧乾燥後、サンプルを乾燥剤を含む密封されたアルミニウムパウチに入れ、分析まで－２０℃で保管した。追加の粉末を同じ方法でパッケージ化し、－２０℃、－５℃、２０

℃、及び４０℃の４つの異なる温度で４週間保管した。

【０２７７】

タンパク質活性を、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓｐｉｋｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｔｉｔｅｒ Ａｓｓａｙ Ｋｉｔ，ＥＬＩＳＡ（ＲＡＳ－Ａ０２０－９６ＴＥＳＴ、ＡＣＲＯ Ｂｉｏ ｓｙｓｔｅｍｓ、ＵＳ）を使用して分析した。分析前に、噴霧乾燥材料及び初期溶液を約０．２ｎｇ／ｍＬの目標濃度に希釈し、全てのサンプルを二重で分析した。

【０２７８】

図８に示すように、初期溶液に関連する粉末の噴霧乾燥後に測定された保持活性は、３０％（許容される損失）～１００％（最小損失）の範囲にあった。

【０２７９】

第２の分析を、４週間の保管後に実施した。図９に示すように、分析の間及び分析内の両方でのいくつかの変動（保管時のより高い活性及び二重間の変動を含む）に留意して、全ての温度で保管された全てのサンプルで活性が保持されたことが明らかであった。

【図面】

【図１】

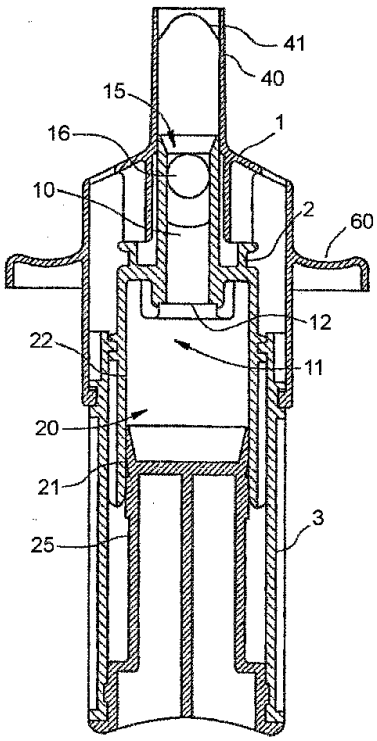


Figure 1

【図２】

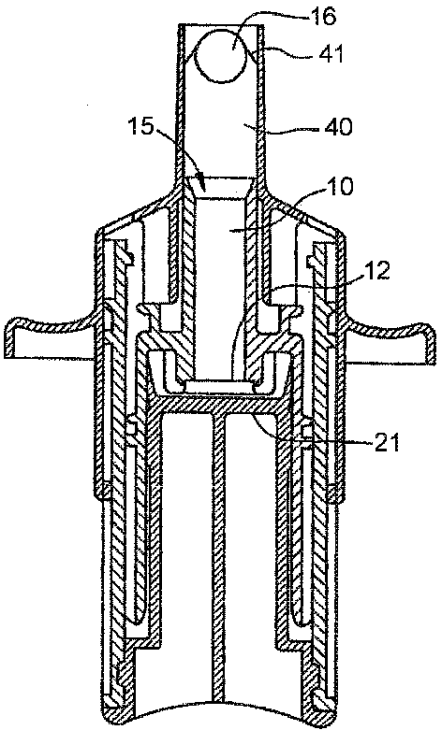


Figure 2

【図３】

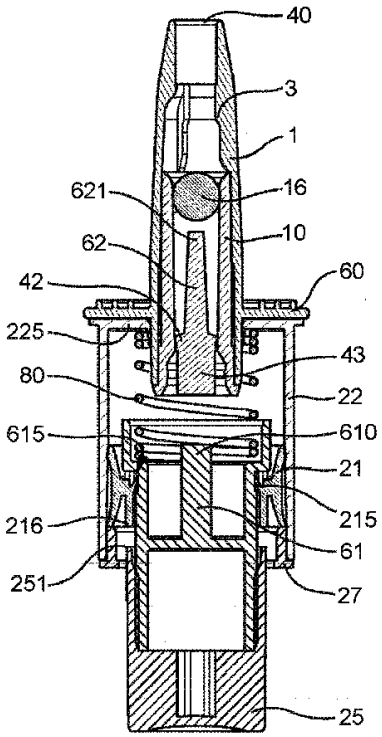


Figure 3

【図４】

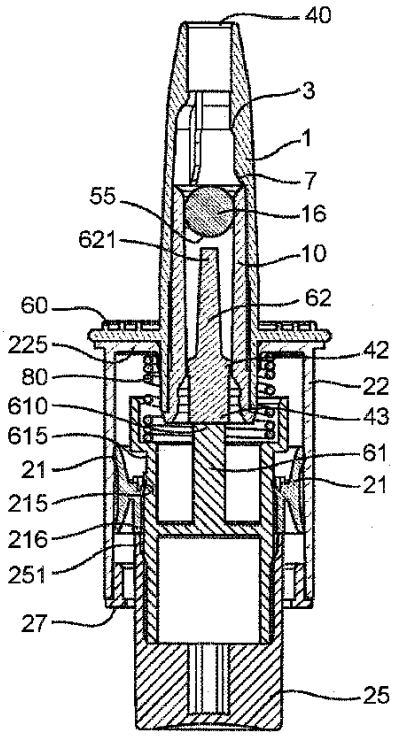


Figure 4

【図５】

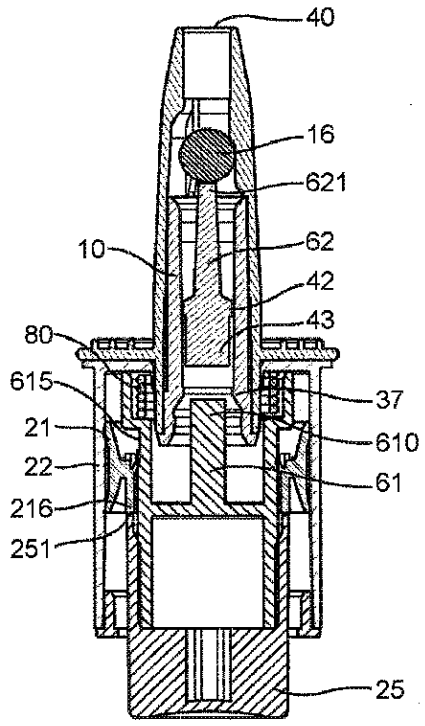


Figure 5

【図６】

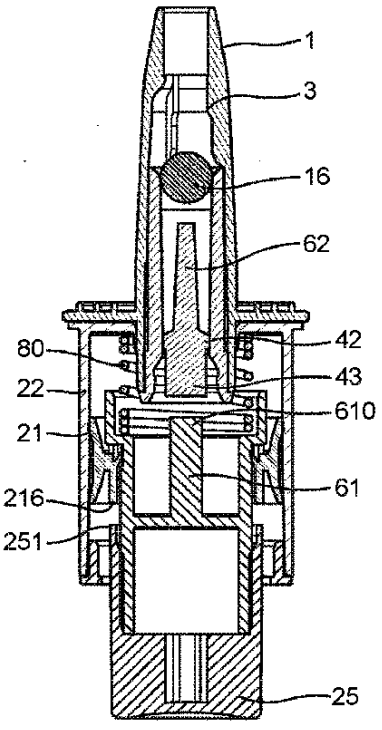


Figure 6

【図７】

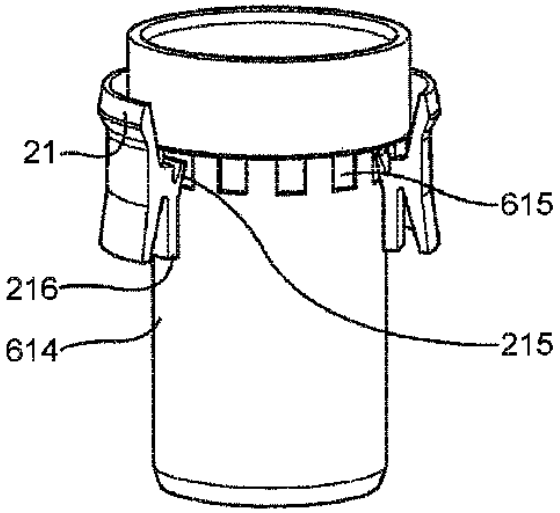
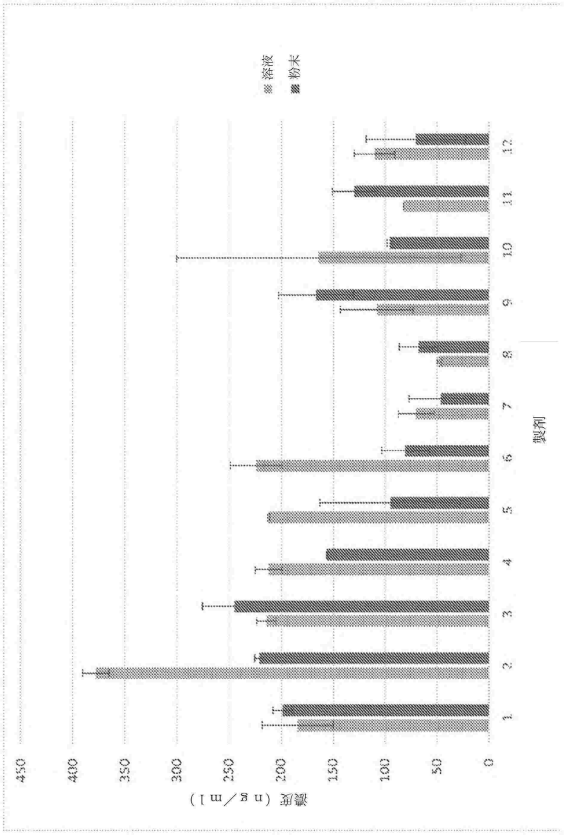
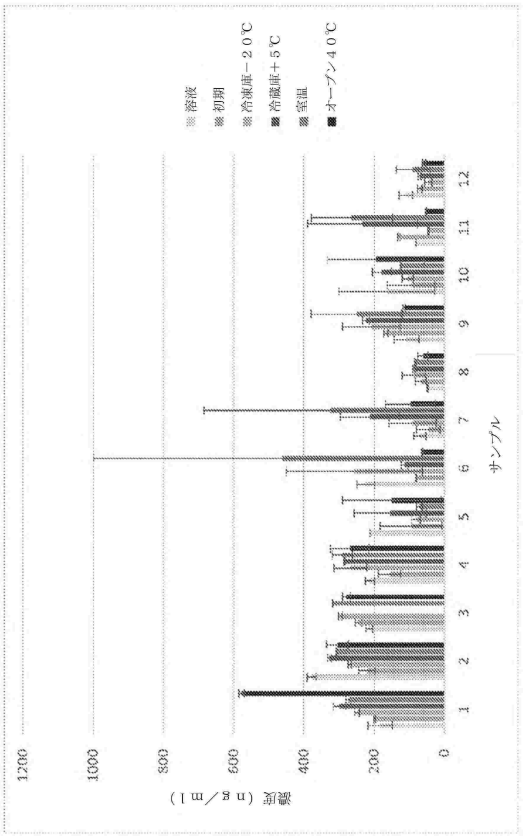


Figure 7

【図８】



【図９】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2022/052985

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/16 A61M15/08 A61K38/47 A61P1/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104 489 669 A (SHENZHEN INST OF ADV TECH CAS) 8 April 2015 (2015-04-08) abstract examples 2, 3 claims	1-3,5-8, 11,12, 17,18, 21,22, 25-27
X	EP 3 698 773 A1 (UNIV DEGLI STUDI DI PARMA [IT]) 26 August 2020 (2020-08-26) page 4, column 6, paragraph 0035 page 7, column 11, paragraph 0053-0054 page 7, column 12, paragraph 0059 page 10, column 17, paragraph 0097 examples claims	1-4,6-8, 11-16, 21-27

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 January 2023	16/01/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	van de Wetering, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2022/052985

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/005325 A1 (OREXO AB [SE]) 14 January 2021 (2021-01-14) page 13, line 25 - page 15, line 11 page 16, lines 9-22 page 22, line 9 - page 28, line 26; figures 1-7 page 29, lines 24-29 examples	1-4, 6-11, 13-15, 21-27
X	US 2009/226530 A1 (LASSNER PETER K [DE] ET AL) 10 September 2009 (2009-09-10) page 1, paragraph 0010 - page 2, paragraph 0021 page 14, paragraph 0144 - page 17, paragraph 0156 page 17, paragraph 0160 page 30, paragraph 0276-278; table 13 claims	1,3,4, 6-8,11, 12,19-27
X	MAZZOBRE MARIA FLORENCIA ET AL: "Protective Role of Trehalose on Thermal Stability of Lactase in Relation to its Glass and Crystal Forming Properties and Effect of Delaying Crystallization", LWT- FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY, vol. 30, no. 3, 1 May 1997 (1997-05-01), pages 324-329, XP055940497, United Kingdom ISSN: 0023-6438, DOI: 10.1006/fstl.1996.0231 abstract page 325, left-hand column, paragraph 2	1-8,11, 12,17, 18,22, 25-27
X,P	WO 2021/234366 A1 (OREXO AB [SE]) 25 November 2021 (2021-11-25) page 6, lines 29-37 page 17, lines 21-29 page 18, lines 11-21 page 20, lines 12-21 page 41, lines 11-20 page 42, line 29 - page 44, line 9 page 47, line 32 - page 51, line 35; figures 1-7 page 54, lines 19-26 examples	1-4, 6-16, 21-27

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2022/052985

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 104489669 A	08-04-2015	NONE	
EP 3698773 A1	26-08-2020	EP 3698773 A1	26-08-2020
		US 2020268880 A1	27-08-2020
WO 2021005325 A1	14-01-2021	AU 2020311020 A1	03-03-2022
		BR 112022000260 A2	03-03-2022
		CA 3145965 A1	14-01-2021
		CL 2022000033 A1	19-08-2022
		CN 114096249 A	25-02-2022
		CO 2022000254 A2	29-04-2022
		EP 3996687 A1	18-05-2022
		IL 289513 A	01-03-2022
		JP 2022540227 A	14-09-2022
		KR 20220034153 A	17-03-2022
		PE 20220581 A1	20-04-2022
		US 10653690 B1	19-05-2020
		WO 2021005325 A1	14-01-2021
US 2009226530 A1	10-09-2009	AU 2009204863 A1	23-07-2009
		BR PI0907186 A2	14-07-2015
		CA 2711984 A1	23-07-2009
		CN 101969929 A	09-02-2011
		CN 104188911 A	10-12-2014
		EP 2249809 A1	17-11-2010
		JP 6043736 B2	14-12-2016
		JP 6078217 B2	08-02-2017
		JP 2011509972 A	31-03-2011
		JP 2014129357 A	10-07-2014
		KR 20100120289 A	15-11-2010
		NZ 586828 A	21-12-2012
		NZ 601913 A	28-02-2014
		NZ 621174 A	25-09-2015
		RU 2010133997 A	27-02-2012
		RU 2014138803 A	20-04-2016
		SG 187473 A1	28-02-2013
		SG 2013054218 A	30-10-2014
		TW 200944245 A	01-11-2009
		TW 201603833 A	01-02-2016
		US 2009226530 A1	10-09-2009
		WO 2009090189 A1	23-07-2009
WO 2021234366 A1	25-11-2021	AU 2021276611 A1	15-12-2022
		BR 112022023307 A2	20-12-2022
		DK 3962455 T3	24-10-2022
		EP 3962455 A1	09-03-2022
		ES 2929818 T3	02-12-2022
		IL 297658 A	01-12-2022
		LT 3962455 T	25-10-2022
		PT 3962455 T	13-10-2022
		SI 3962455 T1	30-11-2022
		US 2022087938 A1	24-03-2022
		WO 2021234366 A1	25-11-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/43 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/43		
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	M	
Ａ６１Ｋ	*39/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/00	G	
Ａ６１Ｋ	*31/7088(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7088		

(32)優先日 令和4年9月12日(2022.9.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

Ｆターム（参考）
MA52 MA59 NA05 NA10 NA11
4C085 AA03 AA13 AA14 EE01 GG08 GG10
4C086 AA01 EA16 MA02 MA03 MA05 MA52 MA59 NA05 NA10 NA11