(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7285930号
(P7285930)

(45)発行日　令和5年6月2日(2023.6.2)

(24)登録日　令和5年5月25日(2023.5.25)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　38/13　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	38/13	ＺＭＤ	
Ａ６１Ｍ　11/00　(2006.01)	Ａ６１Ｍ	11/00	３００Ｄ	
Ａ６１Ｍ　15/06　(2006.01)	Ａ６１Ｍ	15/06	Ｂ	
Ａ６１Ｋ　9/127(2006.01)	Ａ６１Ｋ	9/127		
Ａ６１Ｋ　9/72　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	9/72		

ＦＩ

請求項の数　34　（全43頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-531031(P2021-531031)
(86)(22)出願日　令和1年12月3日(2019.12.3)
(65)公表番号　特表2022-510953(P2022-510953A)
(43)公表日　令和4年1月28日(2022.1.28)
(86)国際出願番号　PCT/EP2019/083470
(87)国際公開番号　WO2020/115032
(87)国際公開日　令和2年6月11日(2020.6.11)
審査請求日　令和4年11月10日(2022.11.10)
(31)優先権主張番号　18210255.8
(32)優先日　平成30年12月4日(2018.12.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
早期審査対象出願

(73)特許権者　520387689
ブレス テラポイティクス ゲーエムベーハー
ＢＲＥＡＴＨ ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ ＧＭＢＨ
ドイツ連邦共和国 ８０６３９ ミュンヘン，アルドリンゲンシュトラーセ ４
Ａｌｄｒｉｎｇｅｎｓｔｒ． ４ ８０６３９ Ｍｕｅｎｃｈｅｎ Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100133503
弁理士　関口 一哉
(72)発明者　デンク， オリファー
ドイツ連邦共和国 ８２５４１ ミュンズィング， ノルドリッヒェ ゼーシュトラーセ ３５

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　肺疾患の治療に使用するための吸入可能な組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

対象の肺疾患又は肺病態の予防又は治療で使用するためのリポソーム可溶化形態のシクロスポリンＡ（Ｌ－ＣｓＡ）を含む医薬組成物であって、

ここで、前記医薬組成物は、エアロゾルの形態で吸入により前記対象へ投与され、そして、

ここで、前記エアロゾルは、ネブライザ（１００）を用いて前記医薬組成物を噴霧することにより生成され、前記ネブライザは、

（ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、

－前記医薬組成物又はインターフェースを保持するための流体リザーバ（１０３）であって、前記インターフェースは前記エアロゾル発生器を流体リザーバに接続するように構成されている、流体リザーバ（１０３）と、

－複数の開口部を有する振動可能な膜（１１０）であって、前記開口部が塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液で測定した際に最大４．０μｍの空気動力学的質量中央径（ｍａｓｓ ｍｅｄｉａｎ ａｅｒｏｄｙｎａｍｉｃ ｄｉａｍｅｔｅｒ：ＭＭＡＤ）である液滴を含むエアロゾルを生成するのに適している、振動可能な膜と、を含むエアロゾル発生器；

（ｂ）前記エアロゾル発生器（１０１）により発生した前記エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバ（１０５）であって、前記チャンバが５０～１５０ｍｌの範囲の容量である内部ルーメンを有する、チャンバ；及び、

（ｃ）前記ネブライザ（１００）から供給される前記エアロゾルを前記対象へ送達するためのマウスピース（４０）であって、前記マウスピースが呼気フィルタ（３０）を有する、マウスピースを備え、
前記マウスピース（４０）が、
前記ネブライザ（１００）に接続可能な吸込口（４１）からユーザの口で受けられる吸入開口（４２）までの流体経路（４７）を画定する本体（４６）；と、
前記流体経路（４７）と流体連通するフィルタベース（３１）、前記フィルタベース（３１）に着脱可能に接続されたフィルタトップ（３３）、及び前記フィルタベース（３１）と前記フィルタトップ（３３）との間に設けられたフィルタ材（３２）を有する呼気フィルタ（３０）であって、ここで、前記フィルタトップ（３３）が、前記吸入開口を介した患者の呼息の際に前記流体経路（４７）から前記フィルタ材（３２）を通じて前記マウスピース（４０）の外側へと流体の排出を可能にする一方向弁（３９）と協働する呼気開口（３６）を有する、呼気フィルタ；と、を含み、
ここで、前記本体（４６）及び前記フィルタベース（３１）が統合一体ユニットである、医薬組成物。
【請求項２】
前記肺疾患又は肺病態が、喘息、難治性喘息、慢性閉塞性気管支炎、実質性であり線維性及び間質性の肺疾患及び肺炎症、閉塞性細気管支炎（ｂｒｏｎｃｈｉｏｌｉｔｉｓ ｏｂｌｉｔｅｒａｎｓ：ＢＯＳ）、並びに肺移植後の急性及び慢性の臓器移植拒絶反応及びこれに起因する前記疾患からなる群から選択される、請求項１に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項３】
前記肺疾患又は肺病態が、閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）グレードＩ以上である、請求項１～２のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項４】
前記肺疾患又は肺病態が、閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）グレードＩ又はＩＩである、請求項１～３のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項５】
前記肺疾患又は肺病態が、閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）グレードＩである、請求項１～４のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項６】
シクロスポリンＡを１ｍｇ／ｍＬ～１０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項７】
前記組成物が、水性液体ビヒクルを含む液体組成物である、請求項１～６のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項８】
前記液体組成物が、リポソーム可溶化形態のシクロスポリンＡ（Ｌ－ＣｓＡ）を３ｍｇ／ｍＬ～５ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で含む、請求項７に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項９】
シクロスポリンＡをリポソーム可溶化形態で含む前記液体組成物が、シクロスポリンＡ及びリポソーム形成構造体を含む凍結乾燥物の再構成によって得られる、請求項７～８のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項１０】
前記リポソーム形成構造体が、リン脂質の群から選択される膜形成物質で形成される二重膜を含む、請求項９に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項１１】
リン脂質の群から選択される前記膜形成物質が、天然リン脂質の混合物である、請求項１０に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項１２】

リン脂質の群から選択される前記膜形成物質が、大豆レシチン、Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ７５、Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ１００、Ｐｈｏｓｐｈｏｌｉｐｏｎ（登録商標）Ｇ９０、１００又は同等のレシチンからなる群から選択されるレシチンである、請求項１０又は１１に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１３】

前記組成物が、非イオン性界面活性剤の群から選択される少なくとも１つの溶解度向上物質を更に含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１４】

前記少なくとも１つの非イオン性界面活性剤が、ポリソルベートの群から選択される、請求項１３に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１５】

非イオン性界面活性剤の群から選択される前記溶解度向上物質が、ポリソルベート８０である、請求項１３又は１４に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１６】

リン脂質対ポリソルベートの重量比が、１５：１～９：１の範囲で選択される、請求項１４又は１５に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１７】

リン脂質対ポリソルベートの重量比が、１４：１～１２：１の範囲で選択される、請求項１６に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１８】

リン脂質対ポリソルベートの重量比が、１３：１である、請求項１６又は１７に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項１９】

前記組成物が、サッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖を含む、請求項１～１８のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２０】

前記組成物が、サッカロースを含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２１】

前記組成物が、サッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖を、前記医薬組成物の総重量に対して５～１５ｗｔ％の範囲で含む、請求項１～２０のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２２】

前記組成物が、サッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖を、前記医薬組成物の総重量に対して７．５～１２．５ｗｔ％の範囲で含む、請求項１～２１のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２３】

前記振動可能な膜（１１０）が、１００～４００個／mm^2の開口部を有する、請求項１～２２のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２４】

前記振動可能な膜（１１０）の前記複数の開口部が、前記振動可能な膜の前記エアロゾル放出側に向かって狭くなるテーパ形状を有する、請求項１～２３のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２５】

前記振動可能な膜の前記開口部が、走査型電子顕微鏡（ｓｃａｎｎｉｎｇ　ｅｌｅｃｔｒｏｎ　ｍｉｃｒｏｓｃｏｐｙ：ＳＥＭ）により測定した場合に１．５μｍ～３．０μｍの範囲の出口径を有する、請求項１～２４のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２６】

シクロスポリンＡが、前記対象に投与される量の少なくとも７０％の量（送達用量、Ｄｅｌｉｖｅｒｅｄ　ｄｏｓｅ：ＤＤ）で前記対象の両方の前記肺又は片方の前記肺に送達される、請求項１～２５のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２７】

シクロスポリンＡが、前記対象に投与される量の７０％～８０％の範囲の量で前記対象の両方の前記肺又は片方の前記肺に送達される、請求項１～２６のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２８】

シクロスポリンＡが、少なくとも２００ｍｇ／分の総排出速度（ｔｏｔａｌ　ｏｕｔｐｕｔ　ｒａｔｅ：ＴＯＲ）で、前記対象に投与される、請求項１～２７のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２９】

シクロスポリンＡが、２００～２５０ｍｇ／分の範囲の総排出速度（ｔｏｔａｌ　ｏｕｔｐｕｔ　ｒａｔｅ：ＴＯＲ）で、前記対象に投与される、請求項１～２８のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項３０】

前記対象によって吐き出されるシクロスポリンＡの量が、前記対象に投与されるシクロスポリンＡの総量の最大１０％である、請求項１～２９のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項３１】

前記対象によって吐き出されるシクロスポリンＡの量が、前記対象に投与されるシクロスポリンＡの総量の４％～８％である、請求項１～３０のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項３２】

シクロスポリンＡを含む前記医薬組成物１ｍＬが、最大５分の期間内にエアロゾル化される（噴霧化される）、請求項１～３１のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項３３】

キットであって、

－対象の肺疾患又は肺病態の前記予防又は治療で使用するためのリポソーム可溶化形態のシクロスポリンＡを含む医薬組成物；と、

－ネブライザ（１００）であって、前記ネブライザが、

（ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、

－前記医薬組成物又はインターフェースを保持するための流体リザーバ（１０３）であって、前記インターフェースは前記エアロゾル発生器を流体リザーバに接続するように構成されている、流体リザーバ（１０３）、及び

－複数の開口部を有する振動可能な膜（１１０）であって、前記開口部が塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液で測定した際に最大４．０μｍの空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）である液滴を含むエアロゾルを生成するのに適している、振動可能な膜を含むエアロゾル発生器；

（ｂ）前記エアロゾル発生器（１０１）により発生した前記エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバ（１０５）であって、前記チャンバが５０～１５０ｍｌの範囲の容量である内部ルーメンを有する、チャンバ；並びに、

（ｃ）前記ネブライザ（１００）から供給される前記エアロゾルを前記対象へ送達するためのマウスピース（４０）であって、前記マウスピースが呼気フィルタ（３０）を有する、マウスピースを備える、ネブライザと、を備え、

前記マウスピース（４０）が、

前記ネブライザ（１００）に接続可能な吸込口（４１）からユーザの口で受けられる吸入開口（４２）までの流体経路（４７）を画定する本体（４６）；と、

前記流体経路（４７）と流体連通するフィルタベース（３１）、前記フィルタベース（３１）に着脱可能に接続されたフィルタトップ（３３）、及び前記フィルタベース（３１

）と前記フィルタトップ（３３）との間に設けられたフィルタ材（３２）を有する呼気フィルタ（３０）であって、ここで、前記フィルタトップ（３３）が、前記吸入開口を介した患者の呼息の際に前記流体経路（４７）から前記フィルタ材（３２）を通じて前記マウスピース（４０）の外側へと流体の排出を可能にする一方向弁（３９）と協働する呼気開口（３６）を有する、呼気フィルタ；と、を含み、

ここで、前記本体（４６）及び前記フィルタベース（３１）が統合一体ユニットである、キット。

【請求項３４】

対象の肺疾患又は肺病態の前記予防又は治療で使用するためのリポソーム可溶化形態のシクロスポリンＡを含む前記医薬組成物が、リポソーム可溶化形態のシクロスポリンＡを含む凍結乾燥物、及び液体医薬組成物を形成する前記凍結乾燥物（ｌｙｏｐｈｉｌｓａｔｅ）の前記再構成のための滅菌液体水性担体液の形態で提供される、請求項３３に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、対象の肺疾患又は肺病態の予防又は治療で使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む医薬組成物に関する。本発明の医薬組成物は、振動可能な膜と混合チャンバとを備えるネブライザで生成されたエアロゾルの吸入によって投与することができる。

【背景技術】

【０００２】

国際公開第２００７／０６５５８８Ａ１号（特許文献１）は、治療有効量のシクロスポリン、水性担体液、リン脂質の群から選択される第１の可溶化物質、及び非イオン性界面活性剤の群から選択される第２の可溶化物質を含む液体医薬組成物、すなわちエアロゾル形態での肺適用に適している液体医薬組成物を開示する。

【０００３】

上記の医薬組成物は、それを必要とする対象に吸入され得る。シクロスポリンＡなどのシクロスポリンは、他の多くの大環状免疫抑制化合物と同様に、そのような治療を必要とする患者における免疫応答抑制のための非常に強力な薬物であることに留意すべきである。免疫抑制治療を必要としないか又は受けない他の個体では、しかしながら、これらの強力な化合物は、曝露時に危険ではないにしても望ましくない影響を有する可能性がある。

【０００４】

免疫抑制剤又は他の強力な薬物が吸入によって投与される場合は、通常、エアロゾルの形態であることが多く、そのような薬物を含む対応するエアロゾルを提供するためにネブライザが必要である。しかしながら、このようなネブライザを使用する場合、一部の噴霧液がユーザの呼気中にネブライザから排出される。特に、このタイプの既知のネブライザは、周囲開口と、周囲空気が吸入中にネブライザ内へ吸引されるのを可能にし、かつ呼気中に空気がネブライザから逃げるのを可能にする一方向弁を各々が備える呼気開口と、を備える。このタイプのネブライザは、例えば、欧州特許第１９２７３７３Ｂ１号（特許文献２）に開示されている。

【０００５】

いくつかの例では、上述のように、噴霧／エアロゾル化される液体は、患者の疾患に関して治療目的を果たすにもかかわらず、患者が吸入する環境に留まる個体に有害な化合物を含有し得る。呼気フィルタを使用することで、それらの成分は環境中に排出（排気）されるのを回避することが当技術分野で知られている。このような呼気フィルタを示す一例は欧州特許第１８６８５７０Ｂ１号明細書（特許文献３）である。

【０００６】

更に、特に上記の問題を考慮し、シクロスポリンＡなどの大環状免疫抑制剤が可能な限り最小量で、排他的に又は主に標的組織に投与されるべきであるという事実を考慮すると

、選択された免疫抑制薬の効果的な送達を可能にする吸入目的のための大環状免疫抑制薬を含む医薬組成物が依然として必要である。ここで、可能な限り多くの投与された免疫抑制薬は標的組織へ実際に送達され、かつ投与される最小量の化合物は投与中に患者によって吐き出される。更に、特に肺の末梢組織への大環状免疫抑制薬の改善された輸送が依然として必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【文献】国際公開第２００７／０６５５８８Ａ１号

欧州特許第１９２７３７３Ｂ１号

欧州特許第１８６８５７０Ｂ１号

【０００８】

したがって、本発明の目的は、吸入により投与することができる、それを必要とする対象における肺疾患又は肺病態の治療又は予防に有用な大環状免疫抑制薬を含む医薬組成物を提供することであって、これにより、

－免疫抑制剤は、標的組織へ実際に送達される最大量又は最大割合の送達を可能とする形態で投与される；そして、

－標的組織に送達されず、対象によって吐き出される投与された免疫抑制薬の量又は割合は、最小化される。

【０００９】

本発明の更なる目的は実施例及び特許請求の範囲を含む本開示から明らかになるであろう。

【発明の概要】

【００１０】

第１の態様では、本発明は、対象の肺疾患又は肺病態の予防又は治療で使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む医薬組成物を提供し、

ここで、該医薬組成物は、エアロゾルの形態で吸入により該対象へ投与され、そして、

ここで、該エアロゾルは、ネブライザ（１００）を用いて該医薬組成物を噴霧することにより生成され、該ネブライザは、

（ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、

－該医薬組成物又は流体リザーバ（１０３）を接続するように構成されたインターフェースを保持するための流体リザーバと、

－複数の開口部を有する振動可能な膜（１１０）であって、該開口部が塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液で測定した際に最大約４．０μｍの空気動力学的質量中央径（ｍａｓｓ　ｍｅｄｉａｎ　ａｅｒｏｄｙｎａｍｉｃ　ｄｉａｍｅｔｅｒ：ＭＭＡＤ）である液滴を含むエアロゾルを生成するのに適している、振動可能な膜と、を含むエアロゾル発生器；

（ｂ）該エアロゾル発生器（１０１）により発生した該エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバ（１０５）であって、該チャンバが約５０～約１５０ｍｌの範囲の容量である内部ルーメンを有する、チャンバ；及び、

（ｃ）該ネブライザ（１００）から供給される該エアロゾルを該対象へ送達するためのマウスピース（４０）であって、該マウスピースが呼気フィルタ（３０）を有する、マウスピースを備える。

【００１１】

第２の態様では、本発明は、対象の肺疾患又は肺病態を予防又は治療する方法を提供し、該方法は、吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を、該免疫抑制性大環状活性成分を含むエアロゾルの形態で、好ましくはリポソーム可溶化形態で吸入により該対象へ投与する工程を含み、

ここで、該エアロゾルは、ネブライザ（１００）を用いて該医薬組成物を噴霧することにより生成され、該ネブライザは、

（ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、
－流体リザーバ（１０３）、又は流体リザーバを接続するように構成されたインターフェースと、
－複数の開口部を有する振動可能な膜（１１０）であって、該開口部が塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液で測定した際に最大約４．０μｍの空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）である液滴を含むエアロゾルを生成するのに適している、振動可能な膜と、を含むエアロゾル発生器；
（ｂ）該エアロゾル発生器により発生した該エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバ（１０５）であって、該チャンバが約５０～約１５０ｍＬの範囲の容量である内部ルーメンを有する、チャンバ；及び、
（ｃ）該ネブライザ（１００）から供給される該エアロゾルを該対象へ送達するためのマウスピース（４０）であって、該マウスピースが呼気フィルタ（３０）を有する、マウスピースを備える。

【００１２】

第３の態様では、本発明は、キットを提供し、該キットは、
－対象の肺疾患又は肺病態の該予防又は治療で使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む医薬組成物；と、
－ネブライザ（１００）であって、該ネブライザが、
（ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、
－該医薬組成物又は流体リザーバ（１０３）を接続するように構成されたインターフェースを保持するための流体リザーバ、及び
－複数の開口部を有する振動可能な膜（１１０）であって、該開口部が塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液で測定した際に最大約４．０μｍの空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）である液滴を含むエアロゾルを生成するのに適している、振動可能な膜を含むエアロゾル発生器；
（ｂ）該エアロゾル発生器（１０１）により発生した該エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバ（１０５）であって、該チャンバが約５０～約１５０ｍｌの範囲の容量である内部ルーメンを有する、チャンバ；並びに、
（ｃ）該ネブライザ（１００）から供給される該エアロゾルを該対象へ送達するためのマウスピース（４０）であって、該マウスピースが呼気フィルタ（３０）を有する、マウスピースを備える、ネブライザと、を備える。

【図面の簡単な説明】

【００１３】

【図１】図１は、Ｔ字アダプタを介してネブライザに取り付けられた呼気フィルタを備える、本発明に係る吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分の投与に有用なネブライザの透視図を示す。ここで、該フィルタは正面図では右に向けられ、別個のマウスピースがアダプタに接続されている。
【図２】図２は、図１のネブライザの透視正面図を示すが、フィルタは右に傾斜している。
【図３】図３は、図１に係るネブライザのマウスピースの透視側面図を示す。
【図４】図４は、図３のマウスピース及びネブライザ混合チャンバの分解立体図を示　す。
【図５】図５は、図３及び図４のネブライザ及びマウスピースの縦断面図を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

用語「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔ　ｏｆ）」、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｓ　ｏｆ）」及び「からなること（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」とは、本明細書で使用される場合、言及された構成要素のみが存在することを意味する、いわゆるクローズドランゲージである。用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」及び「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」とは、本明細書で使用される場合、いわゆるオープンランゲージであり、１つ以上の更なる構成要素が存在してもよく、又は存在しなくてもよいことを意味する。

【００１５】
用語「活性成分」又は「有効活性成分」（また、本文書を通じて「ＡＰＩ」とも呼ばれる）とは、病態、障害又は疾患の予防、診断、安定化、治療、又は一般的に言えば管理に有用な、任意の種類の薬学的に活性な化合物又は誘導体を指す。
【００１６】
用語「治療有効量」とは、本明細書で使用される場合、所望の薬理効果を生み出すのに有用な用量、濃度又は強度を指す。本発明の文脈において、用語「治療上有効」とはまた、予防活性も含む。治療用量は個々の適用症例に応じて定義されるべきである。疾患の性質及び重症度、適用経路並びに患者の身長及び状態に応じて、治療用量は、当業者に公知の方法で決定されるべきである。
【００１７】
本発明の文脈において、「医薬組成物」は、少なくとも１つのＡＰＩ及び少なくとも１つのアジュバントの調製物であり、最も単純な場合、例えば水又は生理食塩水などの水性液体担体であり得る。
【００１８】
「Ａ」又は「ａｎ」は複数を除外せず、すなわち、単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」及び「その（ｔｈｅ）」は、文脈が明らかに別段の指示又は要求がない限り、複数の指示対象を含むと理解されるべきである。換言すれば、本開示の単数形の特徴又は限定への全言及は、明示的に別段の指定がない限り、又は言及がなされる文脈に逆のことが明確に暗示されない限り、対応する複数形の特徴又は限定を含むものとし、逆もまた同様である。したがって、用語「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」及び「その（ｔｈｅ）」は、別段の定義がない限り、「少なくとも１つ」又は「１つ以上」と同じ意味を持つ。例えば、「成分」への言及は、成分の混合物などを含む。
【００１９】
本明細書で使用される場合、用語「約（ａｂｏｕｔ）」又は「約（ｃａ．）」は、製造上の変動及び／又は時間による製品劣化に起因する含有量の違いなど、製薬業界で許容され、医薬製品に固有の変動を補うであろう。この用語は、製薬の実施において、評価されている製品が、特許請求される製品の記載された強度と哺乳動物において生物学的同等性であると見なされるようにする任意の変動を許容する。
【００２０】
属性又は値に関連する「本質的に」、「約」、「およそ」及び「実質的に」などは、的確な属性又は正確な値、並びに関連する技術分野で受け入れられている通常の範囲又は変動性内にあると典型的に考えられる任意の属性又は値を含む。例えば、「実質的に水を含まない」とは、水が製剤中に故意に含まれないが、残留湿気の存在を排除しないことを意味する。
【００２１】
本発明の文脈において、「コロイド水溶液」とは、好ましくは、最大１００ｎｍの平均直径及び／又は０．５０以下の多分散指数（ｐｏｌｙｄｉｓｐｅｒｓｉｔｙ ｉｎｄｅｘ：ＰＩ）を有する主に単層リポソームからなる有機溶媒を含まない溶液であって、活性薬剤が少なくとも主に溶解している溶液を意味する。好ましくは、水、又はより具体的には生理食塩水は、調製物に含有される唯一の液体溶媒である。更に、調製物は、水溶液又は水性コロイド溶液、すなわち単相性液体系であることが好ましい。そのような系はコロイド粒子サイズより大きい分散粒子を本質的に含まない。慣例により、約１μｍ未満の粒子は、別個の相を構成せず、かつ物理的な相境界をもたらさないコロイド粒子と見なされる。時として、１μｍをわずかに上回るサイズ範囲の粒子もまた依然としてコロイド状であると考えられる。しかしながら、好ましくは、本明細書で使用されるコロイド水溶液は、コロイドスペクトルに明らかに属さない粒子、すなわち例えば、１μｍ以上の直径である粒子を本質的に含まない。
【００２２】
第１の態様では、本発明は、対象の肺疾患又は肺病態の予防又は治療で使用するための

吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む医薬組成物を提供し、ここで、該医薬組成物は、エアロゾルの形態で吸入により該対象へ投与され、そして、ここで、該エアロゾルは、ネブライザ（１００）を用いて該医薬組成物を噴霧することにより生成され、該ネブライザは、

（ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、

－該医薬組成物又は流体リザーバ（１０３）を接続するように構成されたインターフェースを保持するための流体リザーバと、

－複数の開口部を有する振動可能な膜（１１０）であって、該開口部が塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液で測定した際に最大約４．０μｍの空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）である液滴を含むエアロゾルを生成するのに適している、振動可能な膜と、を含むエアロゾル発生器；

（ｂ）該エアロゾル発生器（１０１）により発生した該エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバ（１０５）であって、該チャンバが約５０～約１５０ｍｌの範囲の容量である内部ルーメンを有する、チャンバ；及び、

（ｃ）該ネブライザ（１００）から供給される該エアロゾルを該対象へ送達するためのマウスピース（４０）であって、該マウスピースが呼気フィルタ（３０）を有する、マウスピースを備える。

【００２３】

吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む本発明に係る使用のための医薬組成物は、対象における広範な肺疾患又は肺病態の予防又は治療において有用である。用語「対象」とは、本明細書で使用される場合、そのような肺疾患若しくは肺病態と診断されているか、又はそのような疾患若しくは病態を発症する恐れがある哺乳動物、より具体的には、ヒトを意味する。具体的な実施形態では、用語「対象」とは、本明細書で使用される場合、肺疾患又は肺病態と診断され、その治療を必要とするヒト又は患者を意味する。

【００２４】

具体的な実施形態では、本発明に係る使用のための組成物の投与により治療される該肺疾患又は肺病態は、肺疾患喘息、難治性喘息、慢性閉塞性気管支炎、実質性であり線維性及び間質性の肺疾患及び肺炎症、閉塞性細気管支炎（ｂｒｏｎｃｈｉｏｌｉｔｉｓ ｏｂｌｉｔｅｒａｎｓ：ＢＯＳ）、並びに肺移植後の急性及び慢性の臓器移植拒絶反応及びこれに起因する該疾患からなる群から選択される。更なる具体的な実施形態では、肺疾患又は肺病態は、随意には、肺移植又は造血幹細胞移植（ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｔｉｃ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌ ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ：ＨＳＣＴ）後の急性及び慢性の臓器移植拒絶反応後の閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）である。

【００２５】

更なる具体的な実施形態では、本発明に係る使用のための医薬組成物は、肺疾患若しくは肺病態の治療、又はそのような疾患又は病態、特にＢＯＳと診断されている対象又は患者において、上述したそのような肺疾患又は肺病態、例えばＢＯＳの進行の予防又は遅延に有用である。ＢＯＳの存在は、例えば、強制呼気量（ｆｏｒｃｅｄ ｅｘｐｉｒａｔｏｒｙ ｖｏｌｕｍｅ：ＦＥＶ）のスパイロメトリ測定値に基づいて判定することができる。好ましくは、１秒あたりの強制呼気量（$ＦＥＶ_1$）の減少は、ＢＯＳの存在の指標として、したがって、肺の慢性移植片拒絶のリスクの指標として使用される。$ＦＥＶ_1$測定は、現在の米国胸部学会（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｈｏｒａｃｉｃ Ｓｏｃｉｅｔｙ：ＡＴＳ）／欧州呼吸器学会（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｓｏｃｉｅｔｙ：ＥＲＳ）のスパイロメトリガイドラインに従って実施することができる。１秒あたりの強制呼気量（$ＦＥＶ_1$）はリットル（Ｌ）で表される。

【００２６】

閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）は、Ｅｓｔｅｎｎｅ Ｍら、「Ｂｒｏｎｃｈｉｏｌｉｔｉｓ ｏｂｌｉｔｅｒａｎｓ ｓｙｎｄｒｏｍｅ ２００１：ａｎ ｕｐｄａｔｅ ｏｆ ｔｈｅ ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ ｃｒｉｔｅｒｉａ.」、Ｊ Ｈｅａｒｔ Ｌｕｎｇ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ（２００２年）第２１巻第３号第２９７～３１０頁に記載されているように、こ

の肺疾患の進行度に従って等級分けすることができる。１秒あたりの強制呼気量（ＦＥＶ$_1$）の低減割合に基づき、ＢＯＳは以下のように等級分けすることができる：
－ＢＯＳ　０：ベースラインの９０％を超えるＦＥＶ$_1$
－ＢＯＳ　０－ｐ：ベースラインの８１％～９０％のＦＥＶ$_1$
－ＢＯＳ　１：ベースラインの６６％～８０％のＦＥＶ$_1$
－ＢＯＳ　２：ベースラインの５１％～６５％のＦＥＶ$_1$
－ＢＯＳ　３：ベースラインの５０％以下のＦＥＶ$_1$
【００２７】
本発明に係る使用のための組成物は、ＢＯＳグレードＩ（ＢＯＳ　１）以上、より具体的にはＢＯＳグレードＩ若しくはＩＩ、又は更により具体的にはＢＯＳグレードＩ（ＢＯＳ　１）の治療、又は進行の予防若しくは遅延で特に有用であり得る。
【００２８】
本発明に係る使用のための医薬組成物は、具体的な実施形態では、液体組成物であり得る。これらの実施形態では、本発明に係る使用のための組成物は、吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分と、活性成分が溶解、分散又は懸濁され得る液体担体又はビヒクルと、を含む。したがって、具体的な実施形態では、本発明に係る使用のための医薬組成物は、水性液体ビヒクルを含む液体組成物である。更なる具体的な実施形態では、液体ビヒクルは、水と、場合により１つ以上の生理学的に許容される有機溶媒、例えばエタノール又はプロピレングリコールなどだが、好ましくはエタノール及び／又はプロピレングリコールと、を含み得る、水性液体ビヒクルである。更なる具体的な実施形態では、液体ビヒクルは、塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）などの１つ以上の薬学的に許容される塩を含む。したがって、液体ビヒクルは、生理食塩水を含んでもよく、又は本質的に生理食塩水からなってもよい。これらの特定の実施形態並びに水性液体ビヒクルが更なる構成物又は溶媒を含む他の実施形態では、塩化ナトリウムの濃度は、約０．１～約７％（ｗ／ｖ）、又は約０．１～約３％（ｗ／ｖ）、又は約０．１～約０．９％（ｗ／ｖ）の範囲であり得る。好ましくは、約０．２５％（ｗ／ｖ）の塩化ナトリウム濃度である生理食塩溶液が使用され、ここで、用語「ｗ／ｖ」とは、水性液体組成物で構成される液体ビヒクルの体積当たりの溶解塩化ナトリウムの重量を意味する。
【００２９】
本発明に係る使用のための医薬組成物は、吸入可能な大環状免疫抑制活性成分を更に含む。そのような吸入可能な大環状免疫抑制活性成分の例としては、好ましくは治療有効量である、シクロスポリンＡ（ＣｓＡ）、タクロリムス、シロリムス及び／又はエベロリムスが挙げられるが、これらに限定されない。上記のような免疫抑制化合物は、唯一の活性成分として、又は２つ以上の異なる吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分の混合物の形態で、任意に他の非免疫抑制性及び／又は非大環状活性成分と組み合わせて存在し得る。具体的な実施形態では、しかしながら、本発明に係る使用のための医薬組成物は、ただ１つの吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む。
【００３０】
好ましい実施形態では、しかしながら、吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分は、シクロスポリンＡ（ＣｓＡ）及びタクロリムスから選択される。更に好ましい実施形態では、使用のための本医薬組成物で構成される吸入可能な免疫抑制性活性成分は、シクロスポリンＡ（シクロスポリンＡ；ＣｓＡ（シクロ－［［（Ｅ）－（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチル－２－（メチルアミノ）－６－オクテノイル］－Ｌ－２－アミノブチリル－Ｎ－メチルグリシル－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシル－Ｌ－バリル－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシル－Ｌ－アラニル－Ｄ－アラニル－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシル－Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシル－Ｎ－メチル－Ｌ－バリル］）である。ＣｓＡ又はより具体的にはＬ－ＣｓＡを含む医薬組成物は、例えば米国特許出願公開第２００９１６９６０７Ａ１号から公知であり、それに応じて調製することができる。
【００３１】
他の実施形態では、しかしながら、使用のための本医薬組成物で構成される吸入可能な

大環状免疫抑制活性成分は、タクロリムスである。

【００３２】

上記の吸入可能な大環状免疫抑制薬、特にシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）及びタクロリムスは、非常に低い量又は濃度のこれらの化合物に曝露された場合に患者又は他の個体において免疫調節効果を示す、非常に強力な活性化合物であることに留意すべきである。しかしながら、既に上述したように、これは、患者の疾患に関する治療目的に役立つにもかかわらず、患者が吸入する環境に留まる個体にとって有害であり、又は危険でさえあり得る。これに基づいて、これらの化合物、より具体的には吸入中に患者に吸収されなかったこれらの活性成分の一部の、呼気による患者以外の個体の望ましくない曝露のリスクを最小限に抑えながら、そのような化合物を含むエアロゾルの患者への効果的な投与を可能にする、ネブライザ又はマウスピースを提供することが特に重要である。

【００３３】

具体的な実施形態では、本発明に係る使用のための医薬組成物、より具体的には、本発明に係る使用のための液体医薬組成物は、選択された免疫抑制性大環状活性成分、特にシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）又はタクロリムス、好ましくはシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）を、約１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬ、好ましくは約２ｍｇ／ｍＬ～約８ｍｇ／ｍＬ、より好ましくは２．５ｍｇ／ｍＬ～約６ｍｇ／ｍＬ、更により好ましくは３ｍｇ／ｍＬ～約４ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度、特に約４ｍｇ／ｍＬの濃度で含む。

【００３４】

更なる具体的な実施形態では、本発明に係る使用のための医薬組成物において、吸入可能な免疫抑制性活性成分、特にシクロスポリンＡは、リポソーム可溶化形態（Ｌ－ＣｓＡ）で存在する。本発明に係る使用のための液体医薬組成物、好ましくは水性液体医薬組成物がリポソーム可溶化形態（Ｌ－ＣｓＡ）でシクロスポリンＡを含むそのような場合、Ｌ－ＣｓＡの対応する濃度は、約３ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬの範囲、より具体的には約３．８ｍｇ／ｍＬ～約４．２ｍｇ／ｍＬの範囲であり得る。

【００３５】

更なる具体的な実施形態では、使用のための本医薬組成物が吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分をリポソーム可溶化形態で含む場合特に、液体形態の医薬組成物は、免疫抑制大環状活性成分及びリポソーム形成構造体を含む凍結乾燥物の再構成によって得ることができる。

【００３６】

係るリポソーム形成構造体は、リン脂質の群から選択される膜形成物質、又はリン脂質の群から選択される２種以上の異なる膜形成物質を更に含んでいてもよい。用語「膜形成物質」とは、本明細書で使用される場合、物質が、水又は生理食塩水などの水性担体液中での自己集合によって脂質二重膜を形成することができる、及び／又は以下で更に詳細に記載されるような状況下において水性担体液中でリポソームを形成することができることを意味する。

【００３７】

本医薬組成物で構成され得るリポソーム形成構造体は、リン脂質の群から選択される膜形成物質から形成される二重膜を含み得る。リポソーム形成構造体は、連続した若しくは閉じた二重膜を有しても、又は有しなくてもよい。具体的な実施形態では、リポソーム形成構造体は、少なくとも部分的に単層形態で存在するか、又は好ましくは、主に単層形態で存在する。用語「単層」とは、本明細書で使用される場合、対応するリポソーム形成構造体が、層状配置の複数の脂質二重膜ではなく、単一の脂質二重膜によって形成された単一層のみを含むことを意味する。

【００３８】

具体的な実施形態では、吸入可能な大環状免疫抑制成分、具体的には上記のリポソーム形成構造体で構成され得るＣｓＡは、リポソーム形成構造体の二重膜に少なくとも部分的に組み込まれる（又はインターカレートされる）。用語「組み込まれた」とは、本明細書で使用される場合、ＣｓＡが親油性化合物であることに関して、ＣｓＡが脂質二重膜の親

水性外表面よりもむしろ、二重脂質膜の内側親油性部分に位置するか又はインターカレートされていることを意味する（表面という用語は、両方の表面、又はより具体的には、リポソーム形成構造体を形成する二重膜の内表面若しくは外表面を意味し得る）。更なる実施形態では、吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分、具体的にはＣｓＡ又はＬ－ＣｓＡは、リポソーム形成構造体の二重膜に主に（例えば、少なくとも約９０％、又は更に少なくとも約９５％～約９７．５％）組み込まれる。

【００３９】

本発明のリポソーム形成構造体で構成され得るリン脂質は、特に、天然又は濃縮リン脂質の混合物、例えば、市販のＰｈｏｓｐｈｏｌｉｐｏｎ（登録商標）Ｇ９０、１００又はＬｉｐｏｉｄ　９０、Ｓ１００などのレシチンである。

【００４０】

リン脂質とはリンを含有する両親媒性脂質である。ホスファチドとしても知られ、これらは特に生体膜の構成物を形成し、かつ製薬目的で頻繁に使用される二重層が、ホスファチジン酸から化学的に誘導されるリン脂質であるため、自然界で重要な役割を果たす。後者は、脂肪酸残基が異なる長さであり得る（通常は二重の）アシル化グリセロール－３－リン酸である。ホスファチジン酸の誘導体は、例えば、リン酸基がコリンで更にエステル化されたホスホコリン又はホスファチジルコリン、及びホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール等である。レシチンは、通常高い割合のホスファチジルコリンを含有する様々なリン脂質の天然混合物である。本発明係る好ましいリン脂質は、レシチン、並びにジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン及びジステアロイルホスファチジルコリンなどの純粋又は濃縮ホスファチジルコリンである。したがって、好ましい実施形態では、リン脂質の群から選択される膜形成物質は、天然リン脂質の混合物である。

【００４１】

好ましい実施形態では、リン脂質の群から選択される膜形成物質は、不飽和脂肪酸残基を含有するレシチンである。より更に好ましい実施形態では、リン脂質の群から選択される膜形成物質は、大豆レシチン、Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ１００、Ｐｈｏｓｐｈｏｌｉｐｏｎ（登録商標）Ｇ９０、１００又は同等のレシチンからなる群から選択されるレシチンである。更に好ましい実施形態では、リン脂質の群から選択される膜形成物質は、Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ１００、Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ７５、特にＬｉｐｏｉｄ　Ｓ１００から選択される。

【００４２】

本発明に係る使用のための医薬組成物、又はより具体的には、本医薬組成物で構成され得るリポソーム形成構造体は、非イオン性界面活性剤の群から選択される溶解度向上物質又は２種以上の異なる溶解度向上物質を更に含み得る。非イオン性界面活性剤は、他の界面活性剤として、少なくとも１つの比較的親水性な分子領域及び少なくとも１つの比較的親油性な分子領域を有する。モノマーの低分子量非イオン性界面活性剤、及びオリゴマー構造又はポリマー構造を有する非イオン性界面活性剤が存在する。上記のリポソーム形成構造体の溶解度向上物質として好適な非イオン性界面活性剤の例としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えばポリオキシエチレンソルビタンオレエート、ソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、ビタミンＥ－ＴＰＧＳ（Ｄ－ａ－トコフェリルポリエチレングリコール１０００スクシネート）及びチロキサポールなどが挙げられる。

【００４３】

具体的な実施形態では、非イオン性界面活性剤の群から選択される溶解度向上物質は、ポリソルベート及びビタミンＥ－ＴＰＧＳの群から選択され、好ましくはポリソルベートの群から選択される。特に好ましい実施形態では、非イオン性界面活性剤の群から選択される溶解度向上物質は、ポリソルベート８０である。

【００４４】

本医薬組成物の具体的な実施形態では、リン脂質の群から選択される膜形成物質、好ましくはレシチンの量は、非イオン性界面活性剤の群から選択される溶解度向上物質の量よ

りも多い。例示的な実施形態では、リン脂質の群から選択される膜形成物質（又は膜形成物質の合計）、好ましくはレシチンと、非イオン性界面活性剤の群から選択される溶解度向上物質（又は溶解性増強物質の合計）、好ましくはポリソルベートとの重量比は、約１５：１～約９：１、好ましくは約１４：１～約１２：１、例えば約１３：１の範囲で選択される。

【００４５】

更なる具体的な実施形態では、一方ではリン脂質の群から選択される膜形成物質（複数可）（の合計）及び非イオン性界面活性剤の群から選択される溶解度向上物質の重量比、他方では免疫抑制性大環状活性成分、好ましくはＣｓＡとの重量比は、約５：１～約２０：１、好ましくは約８：１～約１２：１、より好ましくは約１０：１の範囲で選択される。

【００４６】

なお更なる具体的な実施形態では、リン脂質の群から選択される膜形成物質、好ましくはレシチン、非イオン性界面活性剤の群から選択される溶解度向上物質、好ましくはポリソルベート、及び免疫抑制性大環状活性成分、好ましくはＣｓＡの間の重量比は、約１５：１：１．５～約５：０．３：０．５の範囲、好ましくは約９：０．７：１で選択される。

【００４７】

本発明に係る使用のための医薬組成物は、１つ以上の更なる賦形剤を更に含み得る。好適な賦形剤は当業者に公知である。例えば、本医薬組成物は、ｐＨを調整するためにｐＨ補正剤、例えば、生理学的に許容される塩基、酸又は塩を、場合により緩衝混液として、任意に含有することができる。これに関連して、用語「生理学的に許容される」とは、賦形剤の１つがそれ自体及び希釈されていない形態で許容されなければならないことを意味するものではなく、例えば水酸化ナトリウム溶液ではそうではないが、特に再構成後に凍結乾燥医薬組成物中に含有される濃度で許容されなければならないことを意味する。

【００４８】

ｐＨを調整するための好適なｐＨ補正剤又は緩衝剤は、とりわけ、意図された適用経路に関して選択され得る。この群の潜在的に有用な賦形剤の例としては、水酸化ナトリウム溶液、ナトリウム、カルシウム又はマグネシウムの塩基性塩、例えばクエン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、乳酸塩等、アミノ酸、酸性塩、例えばリン酸水素又はリン酸二水素、特にナトリウムのもの、更には有機及び無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、クエン酸、クロモグリシン酸、酢酸、乳酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、リジン、メチオニン、ナトリウム又はカリウムの酸性リン酸水素等が挙げられる。

【００４９】

いくつかの実施形態では、本発明に係る使用のための液体水性医薬組成物は、再構成後の医薬組成物の中性又は酸性ｐＨを確保するための緩衝剤を含む。好ましくは、本医薬組成物のｐＨは、最大約８．５の範囲、又は約２．５～約７．５の範囲である。肺又は非経口適用では、約４～約７．５のｐＨが好ましいが、但しこれが製剤の他の要件、例えば安定性の面などと適合することを条件とする。６．０～７．５若しくは６．０～７．０の範囲又は６．３～６．７の範囲のｐＨを確保するためにリン酸緩衝液で緩衝され、それによって組成物の安定性を著しく改善することができ、そして貯蔵中の望ましくないリゾレシチンの発生を効果的に低減することができる医薬組成物が特に好ましい。

【００５０】

更に、本医薬組成物は、特に水性液体の形態である場合、良好な忍容性を達成するために、とりわけ吸入などの特定の用途で重要な所望の重量オスモル濃度に調整するために、浸透圧活性アジュバントを含有してもよく、又は含有しなくてもよい。そのようなアジュバントは、それらの添加が必ずしも再構成後に等張性組成物をもたらさないとしても、可能な限り最高の生理学的忍容性を達成するために生理学的重量オスモル濃度に近い等張性で、等張化剤と称されることが多い。

【００５１】

特に頻繁に使用される等張化剤は塩化ナトリウムである。別の実施形態では、本医薬組成物は、塩化ナトリウムではないが例えば硫酸ナトリウム又はリン酸ナトリウムである、

等張化剤として本質的に中性の塩を含有する。しかしながら、等張化剤はまた、例えば塩化ナトリウム（生理食塩水）の水溶液の形態で、上記の水性ビヒクル又は担体液により構成され得ることに留意されたい。ただしこの場合、ナトリウム塩以外の塩も好ましい場合がある。したがって、特定のカルシウム塩及びマグネシウム塩は、おそらくそれら自体が投与によって引き起こされる局所刺激を打ち消すので、及び臨床文献（例えば、Ｈｕｇｈｅｓら、「Ｌａｎｃｅｔ．」（２００３年）第３６１巻第９３７５号第２１１４～７頁）で現在仮定されている気管支拡張作用を有するので、並びに／又は病原体に対する生物の自然防御としての粘液線毛クリアランスが間接的に支持されるように気道の粘膜のプロテオグリカンへの病原菌の接着を阻害するので（Ｋ．Ｗ．Ｔｓａｎｇら、「Ｅｕｒ．Ｒｅｓｐ．」（２００３年）第２１巻第９３２～９３８頁）、活性剤溶液の吸入において正の効果又は補助効果を有することが知られている。有利には、例えば、優れた肺忍容性を有し、かつ憂慮なく吸入することができる硫酸マグネシウムと、塩化カルシウム（１～１０ｍｍｏｌ）と、であり得る。

【００５２】

更なる具体的な実施形態では、本発明に係る使用のための医薬組成物は、緩衝剤及びキレート剤から選択される１つ以上の更なる賦形剤を含む。再構成後の本医薬組成物のｐＨを調整するための緩衝液として適した例示的な化合物としては、例えば、リン酸二水素ナトリウム二水和物及び／若しくはリン酸水素二ナトリウム・十二水和物、水酸化ナトリウム溶液、ナトリウム、カルシウム又はマグネシウムの塩基性塩、例えばクエン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、乳酸塩等、アミノ酸、酸性塩、例えばリン酸水素又はリン酸二水素、特にナトリウムのもの、更には有機及び無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、クエン酸、クロモグリシン酸、酢酸、乳酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、リジン、メチオニン、ナトリウム又はカリウムの酸性リン酸水素等、並びに上記の更なる緩衝系が挙げられる。更なる具体的な実施形態では、本発明に係る使用のための医薬組成物は、キレート剤、例えばエデト酸二ナトリウム二水和物、ＥＤＴＡカルシウムナトリウム、好ましくはエデト酸二ナトリウム二水和物から選択される１つ以上の更なる賦形剤を含む。

【００５３】

本発明に係る使用のための医薬組成物は、水性担体液に好適であり、かつ水性担体液中で再構成され得る凍結乾燥物の形態などの固体形態で提供され得る。用語「再構成された」とは、本明細書で使用される場合、固体材料の形態で凍結乾燥プロセスによって得られた又は生成された凍結乾燥医薬組成物が、水性担体液中に再溶解又は再分散、好ましくは再分散され得ることを意味する。

【００５４】

具体的な実施形態では、本発明に係る使用のための医薬組成物の調製に好適なそのような凍結乾燥医薬組成物は、サッカロース（スクロース；用語「サッカロース」及び「スクロース」とは、本明細書で使用される場合、同じ意味を有し、かつβ－Ｄ－フルクトフラノシルα－Ｄ－グルコピラノシドと同義に使用される；ＣＡＳ番号５７－５０－１）、ラクトース（β－Ｄ－ガラクトピラノシル－（１→４）－Ｄ－グルコース；ＣＡＳ番号６３－４２－３）及びトレハロース（α－Ｄ－グルコピラノシル－（１→１）－α－Ｄ－グルコピラノシド；ＣＡＳ番号９９－２０－７）からなる群から選択される少なくとも１つの二糖を更に含み得る。更なる具体的な実施形態では、少なくとも１つの二糖類は、凍結乾燥組成物の総重量に対して少なくとも約４０ｗｔ％の量で存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの二糖は、全て凍結乾燥組成物の総重量に対して、少なくとも約４０ｗｔ％～最大約９５ｗｔ％、又は最大約９０ｗｔ％、又は最大約８５ｗｔ％、又は最大約８０ｗｔ％の量で存在する。

【００５５】

更なる具体的な実施形態では、本発明の医薬組成物の調製に好適な凍結乾燥組成物は、凍結乾燥組成物の総重量に対して、少なくとも約４０ｗｔ％の量で存在する二糖類として、サッカロース及び／又はトレハロース、好ましくはサッカロースを含む。より更なる実施形態では、再構成による本医薬組成物の調製に好適な凍結乾燥組成物は、凍結乾燥組成

物の総重量に対して、又はこれに基づいて、少なくとも１つの二糖、好ましくはサッカロース及び／又はラクトース、特にサッカロースを約５０ｗｔ％から約８０ｗｔ％又は約７５ｗｔ％の範囲で選択される量で含み得る。更に好ましい実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は、凍結乾燥組成物の総重量に対して、約６０ｗｔ％～約７５ｗｔ％の範囲、更により好ましくは約６５ｗｔ％～約７０ｗｔ％の範囲で選択される、少なくとも１つの二糖、好ましくはサッカロース及び／又はラクトース、特にサッカロースを含み得る。

【００５６】

更なる具体的な実施形態では、本医薬組成物の調製に適した吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を、リポソーム可溶化形態、好ましくはＬ－ＣｓＡで含む凍結乾燥組成物は、サッカロース、ラクトース及び／又はトレハロースから選択される少なくとも１つの二糖の存在下において調製されている。

【００５７】

理論に束縛されることを望むものではないが、これは、凍結乾燥医薬組成物の総重量に対して好ましくは少なくとも４０ｗｔ％の量で存在する、サッカロース、ラクトース及びトレハロースの群から選択される二糖の安定化効果に起因し得る。更に、凍結乾燥医薬組成物、好ましくはＬ－ＣｓＡの上記の有益な特性は、サッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される二糖、好ましくはサッカロースが、リポソーム形成構造体の外側と内部ルーメンとに存在するという事実に起因し得る。

【００５８】

更なる実施形態では、再構成による本医薬組成物の調製に好適な凍結乾燥組成物は、凍結乾燥組成物の重量に基づいて、約２～約４ｗｔ％の量、好ましくは約２．２～約３．４ｗｔ％の量、又は更により好ましくは約２．４～約３．４ｗｔ－％の量、又は約２．４ｗｔ％～約３．０ｗｔ％の量でＣｓＡを含み得る。更なる具体的な実施形態では、そのような凍結乾燥組成物において、乾燥組成物中の少なくとも１つの二糖の重量と凍結シクロスポリンＡの重量との比は、約１０：１～約３０：１、又は約２０：１～約３０：１、又は約２０：１～約２７．５：１、又は更に約２２．５：１～約２７．５：１の範囲で選択され得る。

【００５９】

再構成による本医薬組成物の調製に好適な凍結乾燥前駆体組成物は、水性担体液、好ましくは滅菌水性担体液中に溶解、又はより具体的には分散され得る。水性担体液は、水又は薬学的に許容される塩若しくは等張化剤の水溶液であってもよく、好ましくは滅菌されていてもよい。好ましい実施形態では、しかしながら、滅菌水性担体液は、好ましくは全て０．２５％（ｗ／ｖ）の塩化ナトリウム含有量を有する水性塩化ナトリウム溶液である。更に、滅菌水性担体液は、好ましくは上記のように、１つ以上の緩衝剤を更に含んでもよい。好ましくは、滅菌水性担体液、特に水性塩化ナトリウム溶液は、４．０～７．０の範囲のｐＨ値及び約６０～約１００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの範囲の重量オスモル濃度を有する。

【００６０】

有利には、滅菌水性担体液は、本発明に係る使用のための医薬組成物の調製に好適な量で、ＣｓＡ又は別の免疫抑制性大環状活性成分、例えばタクロリムスをリポソーム可溶化形態で含む吸入用の水性リポソーム分散液の形態で提供される。具体的な実施形態では、凍結乾燥前駆体組成物及び水性担体液の量は、例示的に上述した範囲内で選択され得る。更に好ましい実施形態では、サッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖を含む選択された凍結乾燥前駆体組成物の量、好ましくは凍結乾燥組成物の総重量に関して少なくとも４０ｗｔ％の量、及び水性担体液の量は、得られる液体リポソーム分散物が、本発明に係る使用のための得られる医薬組成物の総重量に基づき、サッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖類、好ましくはサッカロースの含有量が約５～約１５ｗｔ％、好ましくは約７．５～約１２．５ｗｔ％の範囲になるように選択され得る。

【００６１】

特に好ましい実施形態では、サッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖は、得られた液体リポソーム分散物中に、全て液体リポソーム分散物の総重量に基づいて、約５～約１０ｗｔ％若しくは約７．５～約１０ｗｔ％の範囲の量、又は約７．５ｗｔ％若しくは約１０ｗｔ％の量で存在する。

【００６２】

例示的な実施形態では、滅菌水性担体液、特に上記の水性塩化ナトリウム溶液は、約２．７ｗｔ％のＣｓＡ（５ｍｇのＣｓＡに対応）を含有する実施例１に記載の凍結乾燥前駆体組成物の約１８５ｍｇのアリコートと組み合わせるために、約１．１０ｍＬ～約１．５０ｍＬの量で提供される。更なる例示的な実施形態では、滅菌水性担体液、特に上記の水性塩化ナトリウム溶液は、約２．７ｗｔ％のＣｓＡ（１０ｍｇのＣｓＡに対応）を含有する実施例１に記載の凍結乾燥前駆体組成物の約３７５ｍｇのアリコートと組み合わせるために、約２．２０ｍＬ～約２．８０ｍＬの量で提供される。

【００６３】

具体的な実施形態では、本発明に係る使用のための医薬組成物は、水性担体液又はビヒクルと、治療有効量の選択された大環状免疫抑制活性成分、好ましくはＣｓＡと、を含む液体リポソーム分散物の形態で、リポソーム可溶化形態で提供され得る。更なる実施形態では、液体リポソーム分散物は、可視粒子を本質的に含まない。該分散液を構成するリポソームは、好ましくは、平均直径、又はより具体的にはＭａｌｖｅｒｎ　ＺｅｔａＳｉｚｅｒを用いる光子相関分光法によって測定される最大約１００ｎｍのｚ平均直径を有し得る。好ましくは、液体リポソーム分散物は、約４０ｎｍ～約１００ｎｍの範囲、更により好ましくは約４０ｎｍ～約７０ｎｍの範囲の光子相関分光法（Ｍａｌｖｅｒｎ　ＺｅｔａＳｉｚｅｒ）によって測定されるｚ平均直径を有するリポソームを含む。そのような液体リポソーム分散物は、光子相関分光法によって測定される場合、最大約０．５０、好ましくは最大約０．４、更により好ましくは約０．１～約０．３の範囲の多分散指数（ＰＩ）を有し得る。更に、リポソーム可溶化形態である選択された大環状免疫抑制活性成分、好ましくはＣｓＡを含むこのような液体リポソーム分散物は、約３００～約５５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの範囲、好ましくは約４３０～約５５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの範囲の重量オスモル濃度を有し得る。このような液体リポソーム分散物のｐＨ値は、好ましくは約６．０～７．０の範囲である。更なる実施形態では、１：１０の希釈後、本発明のこの態様に係る液体リポソーム分散物は、最大２００ＮＴＵ（比濁法濁度単位）の混濁度を有する。

【００６４】

例示的な実施形態では、使用のための本医薬組成物は、タクロリムス又はＣｓＡ、好ましくはＣｓＡなどの吸入可能な大環状活性成分を、液体溶液の形態で、具体的には水性液体溶液の形態で、又はより具体的には上記のような液体分散物の形態で含み得る。更なる例示的な実施形態では、そのような液体組成物は、噴霧される最終液体医薬組成物の量に基づいて、約０．２～約２０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で、多くの場合約１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬの量で、シクロスポリンＡ（ＣｓＡ）を含み得る。シクロスポリンＡの場合、特にリポソーム可溶化形態（Ｌ－ＣｓＡ）では、この活性成分は多くの場合、約２ｍｇ／ｍＬ～約８ｍｇ／ｍＬ、好ましくは約２ｍｇ／ｍＬ～約６ｍｇ／ｍＬ、より好ましくは２．５ｍｇ／ｍＬ～約６ｍｇ／ｍＬ、更により好ましくは３ｍｇ／ｍＬ～約４ｍｇ／ｍＬの量で、特に上で既に記載されたように約４ｍｇ／ｍＬの濃度で含まれる。

【００６５】

多くの場合、上述のリン脂質又はレシチンは、噴霧される最終組成物の総重量に基づいて、約０．２～約１５ｗｔ％又は約１～約８ｗｔ％の量で、本発明に係る使用のための液体医薬組成物中に存在し得る。

【００６６】

更に上述のような非イオン性界面活性剤、好ましくはＴｗｅｅｎ８０などのポリソルベートは、噴霧される最終組成物の総重量に基づいて、約０．０１～約５ｗｔ％又は約０．１～約２ｗｔ％の量で、本発明に係る使用のための液体医薬組成物中に存在し得る。

【００６７】

本発明に係る使用のための医薬組成物は、以下で更に詳細に記載されるようなエアロゾルの形態で吸入により対象に投与されるが、該エアロゾルは、本医薬組成物の噴霧又はエアロゾル化によって生成される。本医薬組成物、好ましくは本液体医薬組成物の噴霧又はエアロゾル化は、ネブライザを用いることで達成される。好ましい実施形態では、そのようなネブライザは、上記のようにリリポソーム可溶化形態で提供される場合特に、溶液、コロイド製剤又は懸濁液の形態のＣｓＡ又はタクロリムスなどの大環状免疫抑制活性成分を含む本医薬組成物を、肺の末梢に到達させることができる高割合の液滴へと変換することができる。

【００６８】

本発明に係る使用のための医薬組成物を含むエアロゾル生成のためのネブライザは、構成要素（ａ）として、医薬組成物を保持するための流体リザーバ又は流体リザーバを接続するように構成されたインターフェースと、複数の開口部を有する振動可能な膜とを備えるエアロゾル発生器を備え、該開口部は、塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液で測定した場合に最大約４．０μｍの空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを生成するように構成されている。

【００６９】

本医薬組成物の噴霧に有用なネブライザの構成要素（ａ）によるエアロゾル発生器は、以下で更に詳細に説明するように、中央領域に複数の微小開口部を有する振動可能な膜を備えるいわゆる膜エアロゾル発生器であってもよい。医薬組成物、特に噴霧される液体医薬組成物は、中央領域の膜の片側に適用されてもよく、該膜は、典型的には約５０～約３００ｋＨｚの範囲、より具体的には約６０～約２００ｋＨｚ、又は約８０～約１８０ｋＨｚ、又は約１００～約１４０ｋＨｚの範囲の周波数にて振動子（圧電素子など）の手段で振動される。振動により、膜の片側に適用された液体医薬組成物は開口部を通過し、膜の反対側で噴霧される。したがって、具体的な実施形態では、エアロゾル発生器は、振動発生器として圧電素子（圧電結晶など）を備える。

【００７０】

エアロゾル発生器の振動可能な膜は、膜のエアロゾル放出側に向かって湾曲する凸形状を有してもよい。具体的な実施形態では、振動可能な膜は、流体リザーバとチャンバとを分離する。振動可能な膜は、鋼などの金属、又は本発明に係る使用のための組成物などの医薬組成物の投与に適合する他の金属若しくは材料で作製することができる。好ましい実施形態では、しかしながら、振動可能な膜は、ステンレス鋼を含むか又はステンレス鋼で作られる。

【００７１】

エアロゾル発生器の振動可能な膜は、本発明に係る使用のための医薬組成物が輸送され、それによって噴霧又はエアロゾル化され得る複数の開口部を有する。複数の開口部は、０．９％（ｗ／ｖ）水性塩化ナトリウム溶液の噴霧によって測定し、典型的には５μｍ未満又は最大約４．０μｍの範囲内の空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを生成するように構成されている。具体的な実施形態では、振動可能な膜の複数の開口部は、０．９％（ｗ／ｖ）水性塩化ナトリウム溶液の噴霧によって測定した場合に、約１．５μｍ～約５．０μｍの範囲、例えば約１．５μｍ～約４．０μｍ、又は約２．０μｍ～約４．０μｍ、又は２．４μｍ～約４．０μｍの範囲内の空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを生成するように構成されている。

【００７２】

更なる具体的な実施形態では、複数の開口部は、０．９％（ｗ／ｖ）水性塩化ナトリウム溶液の噴霧によって測定した場合に、約１．５μｍ～約３．９μｍの範囲、例えば２．０μｍ～約３．９μｍ又は２．４μｍ～約３．９μｍの範囲内の空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを生成するように構成されている。

【００７３】

代替的な実施形態では、それに応じて構成された複数の開口部を含む振動可能な膜によって生成された液滴の空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）は、以下の実施例２．２に記

載されるように、ＣｓＡ濃度４．０ｍｇ／ｍＬのリポソーム可溶化ＣｓＡ（Ｌ－ＣｓＡ）水溶液の噴霧化又はエアロゾル化によって決定することができる。これらの実施形態によれば、複数の開口部は、典型的には約６μｍ、例えば約２．０μｍ～約５．５μｍの範囲、又は２．５μｍ～約４．５μｍ、又は２．８μｍ～約４．４μｍの範囲内の空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）を有する液滴を含むエアロゾルを生成するように構成されている。

【００７４】

本明細書で言及される空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）の値は、典型的には、最大２．４までの範囲、より具体的には最大２．２まで若しくは最大２．０までの範囲、又は２．０未満、例えば最大１．８まで若しくは最大１．７までの範囲の幾何標準偏差（Ｇｅｏｍｅｔｒｉｃ　Ｓｔａｎｄａｒｄ　Ｄｅｖｉａｔｉｏｎ：ＧＳＤ）に関連付けられてもよく、又はより具体的には、１．１～最大２．４の範囲、より具体的には１．２～最大２．２又は１．３～最大２．０の範囲の幾何標準偏差（ＧＳＤ）に関連付けられてもよい。ＧＳＤ値が２．０未満である場合、エアロゾル発生器又は振動可能な膜によって生成される対応する液滴サイズ分布は、それぞれ、狭い液滴サイズ分布又は単分散エアロゾルと称される。

【００７５】

用語「液滴」とは、本明細書で使用される場合、ＣｓＡ又はタクロリムスなどの選択された免疫抑制性大環状活性成分を含む、本発明に係る使用のためのエアロゾル化医薬組成物の液滴又は粒子を指す。振動可能な膜又は複数の開口部によって生成された液滴のＭＭＡＤの決定に関連して、それぞれ、用語「液滴」とはまた、０．９％（ｗ／ｖ）水性塩化ナトリウム溶液の液滴を指すこともある。

【００７６】

エアロゾル化された医薬組成物の空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）及び他の測定基準は、例えばカスケードインパクタなどのインパクタによって、又は例えば欧州薬局方２．９．４４若しくは米国薬局方第１６０１章に記載されているようなレーザ回折分析によって、当業者に公知の方法で決定することができる。カスケードインパクタとして、「アンダーソン・カスケード・インパクタ」（Ａｄｅｒｓｏｎ　Ｃａｓｃａｄｅ　Ｉｍｐａｃｔｏｒ：ＡＣＩ）又は好ましくは「次世代インパクタ」（Ｎｅｘｔ　Ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ　Ｉｍｐａｃｔｏｒ：ＮＧＩ）などの多段式カスケードインパクタを使用してもよい。これらの方法は、例えば上述のＭＭＡＤ、微粒子量又は細粒分（ＦＰＤ（ｆｉｎｅ　ｐａｒｔｉｃｌｅ　ｄｏｓｅ）又はＦＰＦ（ｆｉｎｅ　ｐａｒｔｉｃｌｅ　ｆｒａｃｔｉｏｎ））、幾何標準偏差（ＧＳＤ）、及び呼吸可能用量又は吸入可能割合（ＲＤ（ｒｅｓｐｉｒａｂｌｅ　ｄｏｓｅ）又はＲＦ（ｒｅｓｐｉｒａｂｌｅ　ｆｒａｃｔｉｏｎ））などの本医薬組成物を含む生成されたエアロゾルのいくつかの測定基準の決定を可能にする。

【００７７】

ＡＣＩ又は好ましくはＮＧＩなどの多段式カスケードインパクタの使用は、例えばＮａＣｌの０．９％（ｗ／ｖ）溶液のエアロゾル化／噴霧化によって生成される空気力学的測定基準の特徴付けと、本発明に係る使用のための液体医薬組成物のエアロゾル化／噴霧化を可能にする。

【００７８】

本医薬組成物の噴霧化又はエアロゾル化に有用である振動可能な膜は、典型的には、約１０００～約５０００個の開口部、又は約２０００～約４０００個の開口部、しばしば約１５００～約３５００個の開口部を備えていてもよい。約３０mm^2未満、好ましくは約５mm^2～約３０mm^2、より好ましくは約６mm^2～約２０mm^2、そして更により好ましくは約７mm^2～約１５mm^2の直径であるそのような膜の典型的な有孔表面積に基づいて、振動可能な膜は、典型的には、有孔表面積１mm^2当たり約３０～約７００個の開口部、しばしば約６０～約６００個、又は約８０～約５００個、又は約１００～約４００個の開口部を有し得る。

【００７９】

走査型電子顕微鏡（ｓｃａｎｎｉｎｇ　ｅｌｅｃｔｒｏｎ　ｍｉｃｒｏｓｃｏｐｙ：ＳＥＭ）によって測定される開口部の平均幾何学径は、典型的には最大４．０μｍ、又はより具体的には約１．５μｍ～約３．０μｍ、又は約１．６μｍ～約２．８μｍ、又は約１．８μｍ～約２．６μｍの範囲であってもよく、標準偏差は、典型的には＋／－０．４μｍ、又はより具体的には＋／－０．３μｍ、又は更には＋／－０．２μｍであってもよい。

【００８０】

具体的な実施形態では、振動可能な膜の複数の開口部、又はより具体的には、複数の開口部の各開口部は、振動可能な膜のエアロゾル放出側に向かって狭くなるテーパ形状を有することがある。したがって、開口部は、振動可能な膜のエアロゾル放出側に向かって連続的又は不連続的に狭くなるチャネルとして形成されてもよい。更なる具体的な実施形態では、したがって、振動可能な膜の複数開口部又は複数開口部のうちの単一開口部は、上述のように、開口部の最小平均幾何学径に対応する出口径を有し得る。

【００８１】

エアロゾル発生器は、本発明に係る使用のための医薬組成物を保持するための流体リザーバ、又は本発明に係る使用のための医薬組成物を保持する流体リザーバを接続するように構成されたインターフェースを更に備える。具体的な実施形態では、エアロゾル発生器は、本発明に係る使用のための医薬組成物を保持するための流体リザーバを更に備える。流体リザーバを介して、具体的には本発明に係る使用のための液体医薬組成物などの液体を、複数の開口部を含有する振動可能な膜の中央領域の片側に適用することができる。流体リザーバは、蓋で閉じられてもよく、典型的には約１ｍＬ～約１０ｍＬの体積を有してもよい。

【００８２】

本発明に係る使用のための医薬組成物を含むエアロゾルを生成するためのネブライザは、構成要素（ｂ）として、エアロゾル発生器によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するためのチャンバを更に備え、該チャンバは、約５０～約１５０ｍＬの範囲の容積を有する内部ルーメンを持つ。具体的な実施形態では、チャンバの内部ルーメンは、６０ｍＬ超、好ましくは９０ｍＬ超、例えば約７０～約１３０ｍＬの範囲、又は約７５～約１２５ｍＬの範囲、又はより具体的には約８０～約１２０ｍＬの範囲、更により具体的には約９０～約１１０ｍＬ又は約１００ｍＬまでの範囲の容積を有し得る。

【００８３】

更に、本発明に係る使用のための医薬組成物を含むエアロゾルを生成するためのネブライザは、構成要素（ｃ）として、ネブライザによって供給されたエアロゾルを対象に送達するためのマウスピースを備え、該マウスピースは呼気フィルタを有する。

【００８４】

マウスピースは、ネブライザによって供給された本発明に係る使用のための医薬組成物を治療される対象へ送達することを可能にし、ネブライザに取り付けることができる。一態様によれば、マウスピースは、ネブライザに接続可能な吸込口から患者の口で受けられる吸入開口までの流体経路を画定する本体を備えてもよい。更に、マウスピースはまた、マウスピースに一体化されてもされなくてもよい呼気フィルタを有する。特定の実施形態では、フィルタは、流体経路と流体連通するフィルタベース、フィルタベースに取り外し可能に接続されたフィルタトップ、及びフィルタベースとフィルタトップとの間に設けられたフィルタ材を有し得る。フィルタトップは、一方向弁と協働する呼気開口を有してもよく、吸入開口を通じた患者の呼息時に流体経路からフィルタ材を通ってマウスピースの外側へと流体の排出を可能にする。一実施形態では、一方向弁は、フィルタ材とは反対側の呼気開口を覆う、シリコーン又は熱可塑性エラストマ（ｔｈｅｒｍｏｐｌａｓｔｉｃ　ｅｌａｓｔｏｍｅｒ：ＴＰＥ）などの可撓性材料で作られた円形ディスクによって構成され得る。したがって、この実施形態では、ディスクは、空気がマウスピースから逃げられるように、呼息中にバルブシート（呼気開口を横切る（架かる）リブなど）から押し出される。反対に、吸入中にディスクが吸引されることでバルブシートに押し付けられて、吸入中に空気がマウスピースへ入らないようすることができる。

【００８５】
いくつかの実施形態では、フィルタは、マウスピースに組み込まれてもよい。更なる実施形態では、マウスピースの本体及びフィルタベースは、統合一体ユニットであってもよい。言い換えると、これらの実施形態では、マウスピースの本体及びフィルタベースは１つの要素であり、互いに取り外し可能ではない。この構成により、本体とフィルタとを接続するチューブをできるだけ短く保つことができる。したがってマウスピースの全高を低減することができ、その結果、例えばユーザがテレビを視聴できるよう、フィルタは視覚的障害物を形成しない。その上、部品数は図１及び図２に関して説明した構成と比較して大幅に低減され、ここではたった３つの部品からなり、統合一体ユニットは、本体、並びにフィルタベース、フィルタ材及びフィルタトップからなる。加えて、長さは短くすることができ、これによりデッドスペースが最小限に抑えられる。
【００８６】
特定の一実施形態では、統合一体ユニットは、射出成形品である。したがって、コスト効率よくマウスピースを製造することができる。
【００８７】
加えて、全長は上述のようにマウスピースで短くすることができ、これによってデッドスペースが最小限に抑えられる。一態様によれば、これは、側面図で見た場合のフィルタベースの中心線とマウスピースの吸入開口との間の距離が少なくとも３０mmであるか、又は別の態様では少なくとも３５mmであるが、５０mm以下であり、別の態様では４０mm以下であることで補助される。したがって、ユーザの鼻がフィルタベースに触れることなく該鼻を収容するのに充分な空間が、フィルタベースと吸入開口との間に依然として存在するが、マウスピースの全長が最小化されることが保証され得る。
【００８８】
上述の実施形態に係る統合された一体ユニットを形成するためのマウスピース本体へのフィルタベースの一体化により、吸入中のユーザの視覚的障害を回避するためにマウスピースの全高を低くすることができる（上記参照）。一態様によれば、側面図で見たマウスピースの高さは９０mm以下であり、別の態様によれば８５mm以下であり、特定の一実施形態では８２mm未満である。例えば、最大高さは８１．５mmであり得る。
【００８９】
特定の一態様では、ユーザの歯の後ろに係合するためのマウスピースの保持リブが、吸入開口に隣接する本体の上側及び／又は本体の下側に設けられる。このような保持リブによりハンズフリーなネブライザの使用が容易となる。
【００９０】
マウスピースを人間工学的に改善するために、一態様では、平面図及び／又は側面図において湾曲した吸入開口を囲む本体の前縁部を提示する。したがって、吸入開口は魚の口のような形状である。
【００９１】
更に、一態様によれば、吸込口は、ネブライザの突起部へ圧入して接続可能な円錐形であってもよい（ルアーテーパ又はルアー・ロック・システムと同様）。マウスピースとネブライザとの間のインターフェースのこのような構成は、原則として、例えばフィルタが上方、下方、側面に向かう、又は傾斜した状態での、ネブライザに対するマウスピースの任意の向きを可能にする。統合一体ユニットと組み合わせて、ネブライザにおけるマウスピースの向きは、この一般的な可能性にもかかわらず、フィルタベースの構成及び／又はマウスピースの吸入口の構成によって有利に決定され得る。例えば、フィルタベースは、マウスピースがネブライザの突起部周辺を回転する場合にネブライザのチャンバと干渉し、そのような回転を防止又は制限するように構成されてもよい。
【００９２】
別の例では、吸入開口は、正面図において楕円形であってもよく、この楕円形は短軸及び長軸を有し、ここで、フィルタベース（及び／又は本体とフィルタベースとを接続するチューブ）は、本体から短軸に沿った方向に延在する。したがって、フィルタが上方（又

は下方）を向く配向のみが許容される。

【００９３】

一態様では、エアロゾル発生器、チャンバ及びマウスピースは、ネブライザの長手方向に沿ってこの順序で配置することができる。したがって、ネブライザ自体は既に比較的長い。だが、上述のように長手方向に沿ったマウスピースの全長を短くすることによって、ネブライザの全長を最小化することができる。したがって、マウスピースの吸入開口において歯でネブライザを保持する場合のレバーアームを減らし、ハンズフリー吸入を容易にすることができる。

【００９４】

更なる態様によれば、ネブライザは、上述のように流体リザーバを接続するように構成された流体リザーバ又はインターフェースを更に備え、ここで、エアロゾル発生器は、複数の開口部（上記参照）を有し、流体リザーバとチャンバとを分離する振動可能な膜を備える。

【００９５】

更なる態様によれば、流体リザーバ又はインターフェース及び膜は、ネブライザの長手方向に沿ってその順序で配置される。流体リザーバ又はインターフェース及び膜がネブライザの長手方向に沿ってこの順序で配置されると、ネブライザの一般的な長さは増大する。だが、上で説明したようにフィルタベースをマウスピースに組み込むことによってマウスピースを短くすることが可能であり、その結果、ネブライザの全長は最小限に抑えることができる。

【００９６】

同様に、チャンバが、ネブライザの長手方向に沿って３０ｍｍ～１００ｍｍ、特に５０ｍｍ～１００ｍｍ、より具体的には７０ｍｍ以上、例えば８０ｍｍ以上又は９０ｍｍ以上の長さ（L_C）を有する場合にも当てはまる。ここでも、ユーザが吸入するチャンバ内に充分大きなボーラスを提供するのに有益なそのようなチャンバの使用は、ネブライザを長くし、したがって、ネブライザがマウスピースの吸入開口において歯で保持される場合にレバーアームを長くする。フィルタを含むマウスピースを短くする可能性があるため、このレバーアームは再び長さを縮めるか、又は最小にすることができる。

【００９７】

一態様によれば、チャンバは、マウスピースの吸入開口を介した患者の吸入時に周囲空気がネブライザの外側からチャンバに入ることを可能にする一方向弁と協働する、周囲開口を有する。

【００９８】

上で示したように、本明細書に記載のマウスピース及びネブライザは、タクロリムス又はシクロスポリンＡ、特にシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）などの吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む本発明に係る使用のための医薬組成物の投与又は噴霧／エアロゾル化に有用である。

【００９９】

本発明の更なる特徴及び態様、特に本発明に係る使用のための医薬組成物の投与に有用なネブライザ及びマウスピースの更なる特徴及び態様は、添付の図面を参照して、特定の例に関して以下で更に詳細に説明される。いくつかの図面では、同一及び同様の要素には同一の参照番号が使用されている。

図面の詳細な説明

【０１００】

図１及び図２は、欧州特許第１９２７３７３Ｂ１号に記載されているものと同様の事前開発のネブライザ１００を示す。呼気フィルタ３０を設けるためには、最初に、エアロゾル発生器１０１によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するため、接続口１２１にてＴ字アダプタ１２０をネブライザ１００のチャンバ１０５へ接続することが考えられた（図５参照）。マウスピース４０は、接続口１２１の反対側の突起部１２２でアダプタ１２０に接続される。更に、フィルタベース３１、フィルタベース３１に着脱可能に接続さ

れたフィルタトップ３３、及びフィルタベース３１とフィルタトップ３３との間に設けられたフィルタ材３２を備える呼気フィルタ３０が提供される。フィルタベース３１は、接続口１２１と突起部１２２との間に位置するアダプタ１２０のフィルタ接続口１２３に接続される。

【０１０１】

しかしながら、このアプローチは、いくつかの理由で不利であると考えられている。まず、フィルタが上方に向けられている場合（図示せず）、フィルタはユーザの鼻及び目の直前に配置される。これは、特にユーザが吸入中にテレビを視聴しようとする場合、その高さに起因して不快に感じられる。

【０１０２】

図１に示すようにフィルタを右（あるいは左）、又は下方に向くように回転させようとすると、フィルタの側面が水平面と干渉するので、ネブライザがもはや水平面に配置されなくなり得るという問題が生じる。図２に示すように、フィルタを傾斜位置に配置すると、水平面に配置された場合にネブライザが不安定となる。そのため、ネブライザの取扱い性が損なわれる。そして更に、この構成は、複数の部品、すなわちＴ字アダプタ、フィルタベース、フィルタ材、フィルタトップ及びマウスピース（合計５部品）を使用する。これは、洗浄のために分解し、その後再び使用のために組み立てる必要があるため、ネブライザの取扱いにおいて不利であると考えらえる。更に、この構成は、ネブライザの全長Ｌｏを著しく増大させる。しかしながら、そのようなネブライザは、歯によってマウスピースの吸入開口でネブライザを保持することによってハンズフリーで使用されることが多い。だが、ネブライザが長くなればなるほどレバーアームが長くなり、ネブライザをハンズフリーで使用することがより困難になる。図２に示すようにフィルタが傾斜位置に配置されている場合、及び図１に示すように片側に回転されている場合、同じことが当てはまる。これらの位置は、不快に感じられる歯における回転力を誘発する。

【０１０３】

最後に、この構成は、マウスピース４０の接続口１２１から吸入開口４２までのデッドスペースを増やし、エアロゾルが呼気中に堆積してフィルタ上に洗い流され、したがって無駄にする可能性がある。

【０１０４】

具体的な実施形態では、エアロゾル発生器１００の構成要素（ｃ）に係る該マウスピース４０は、

－該ネブライザ１００に接続可能な吸込口４１から該ユーザの口で受けられる吸入開口４２までの流体経路４７を画定する本体４６；と、

－該流体経路４７と流体連通するフィルタベース３１、該フィルタベースに着脱可能に接続されたフィルタトップ３３、及び該フィルタベースと該フィルタトップとの間に設けられたフィルタ材３２を有する呼気フィルタ３０であって、ここで、該フィルタトップが、該吸入開口を介した患者の呼息の際に該流体経路から該フィルタ材を通じて該マウスピースの外側へと流体の排出を可能にする一方向弁３９と協働する呼気開口３６を有する、呼気フィルタ；と、を含み、ここで、該本体及び該フィルタベースが統合一体ユニットである。

【０１０５】

図面は、エアロゾル発生器１０１（図５参照）と、エアロゾル発生器によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するためのチャンバ１０５とを備えるネブライザ１００を示す。この例では、エアロゾル発生器１００は、中央領域１１１に複数の開口部を有する振動可能な膜１１０を備える。また、膜１１０を振動させるための圧電リング１１２が設けられている。

【０１０６】

その上、ネブライザ１００は、開口部を含有する膜１１０の中央領域１１１の片側に液体（本発明に係る使用のための液体医薬組成物など）を適用する流体リザーバ１０３を備える（図５参照）。流体リザーバ１０３は蓋１０４によって閉じられている。一般に、こ

のようなネブライザは、欧州特許第１９２７３７３Ｂ１号及び欧州特許第１３５３７５９Ｂ１号明細書にて開示されている。流体リザーバの代わりに、アンプルなどの流体リザーバを接続するように構成された針又はカラーなどのインターフェースを設けることも考えられる。そのようなシステムは、例えば欧州特許第１９１９５４２Ｂ１号に開示されている。

【０１０７】

使用時には、液体又は流体、より具体的には本発明に係る使用のための医薬組成物を、膜１１０（エアロゾル発生器）の片側に適用してもよく、圧電素子１１２を介して膜を振動させることによって開口部を通過させ、それによってエアロゾルはチャンバ１０５に導入（放出）される。したがって、膜１１０（エアロゾル発生器）は、流体リザーバ１０３とチャンバ１０５との間に配置される。チャンバ１０５は、対象又は患者によって吸入されるボーラスとして膜１１０によって生成されたエアロゾルを一時的に収容するように構成される。

【０１０８】

膜１１０が配置される端部とは反対側のチャンバ１０５の長手方向端部は、排出開口を画定し、断面が円形である突起部１０６を備える。突起部１０６はルアー・テーパ・システムと同様の雄テーパに似た円筒形又はテーパ状であってもよい。

【０１０９】

更に、チャンバ１０５は、テーブル等の水平面にネブライザ１００を設置可能なスタンドに類似する。

【０１１０】

その上、周囲開口１１３は、エアロゾル発生器１０１に近いチャンバ１０５の一端に配置される。これらの開口１１３は、フラップ又はリード弁などの一方向弁１１４と協働して、患者の吸入時に周囲空気がチャンバ１０５へ入ることを可能にする。

【０１１１】

ネブライザ１００が、ユーザが吸入する環境に留まる個体に有害であり得る化合物を含有する本発明に係る使用のための液体医薬組成物などの液体又は流体と共に使用される場合、呼気フィルタ３０を実装する必要がある。

【０１１２】

事前開発では、呼気フィルタ３０を取り付けるためにＴ字アダプタ１２０を使用することが考えられた。Ｔ字アダプタ１２０は断面が円形である吸込口１２１を備える。吸込口１２１はルアーテーパと同様の雌テーパに似た円筒形状又はテーパ状である。Ｔ字アダプタ１２０は、その吸込口１２１での圧入によって突起部１０６に接続される。

【０１１３】

吹出口１２２は、吸込口１２１に対向して配置されている。吹出口１２２は、突起部１０６と同様に構成され、したがって断面もまた円形であり、ルアー・テーパ・システムの雄テーパに似た円筒形状又はテーパ状であり得る。

【０１１４】

フィルタ接続口１２３は、吸込口１２１と吹出口１２２との間の中間位置に配置され、Ｔ字形を画定する吸込口１２１から吹出口１２２への方向に対して実質的に垂直に延在する。フィルタ接続口１２３は、断面が円形であり、ルアー・テーパ・システムの雄テーパに似た円筒形状又はテーパ状であってもよい。

【０１１５】

呼気フィルタ３０は、フィルタベース３１と、フィルタ材３２（図４及び図５参照）と、フィルタトップ３３とを備える。フィルタベース３１は、断面が円形であり、円筒形状又は雌ルアーテーパに似たテーパ状であってもよい接続チューブ３４を備える。したがって、呼気フィルタ３０は、圧入でフィルタ接続口１２３に接続することができる。

【０１１６】

フィルタ材３２はポリプロピレン等で作られていてもよい。一例では、フィルタは、例えばポリプロピレン系スパンボンドスクリムに取り付けられた混合合成繊維で作られても

よい。フィルタは、典型的には、１．５ｍｍ～５．５ｍｍ、又は２ｍｍ～５ｍｍ、又は約３．５ｍｍｍの厚さを有し得る。２００Ｐａでの通気性は約４００～約６００Ｌ／ｍ^{2}ｓであってもよく、及び／又は通気抵抗は９．５ｍ／分の中速で約４６．０ＰＡであってもよい。例示的なフィルタはＭｉｃｒｏｓｔａｔ＋２５０ＭＥＤとしてＲｉｅｎｓｃｈ＆Ｈｅｌｄ（ドイツ）より販売されている。図５から明らかなように、フィルタ材３２は、フィルタベース３１とフィルタトップ３３との間に挟まれている。したがって、フィルタトップ３３のフィルタベース３１は、フィルタ材３２を収容する区画を形成する。

【０１１７】

フィルタトップ３３は、例えばスナップフィットを用いてフィルタベース３１に着脱可能に取り付けられる。フィルタ材はフィルタトップ３３をフィルタベース３１から取り外すことで変更することができる。

【０１１８】

更に、フィルタトップは、チューブ又は他の機器を接続することを可能にする別の突起部３５を備えてもよい。だが、この突起部３５は、例えば装置の高さを低減するために省略されてもよい。

【０１１９】

更に、フィルタトップ３３には呼気開口３６が設けられている。呼気開口３６は断面が円形であってもよい。一態様では、複数の放射状リブ３７（図５）が呼気開口３６を横切って延在し、その中心にピン３８が形成される。一方向弁３９（本態様では可撓性材料からなるディスク）は、区画及びフィルタ材３２と反対側のリブ３７の側に配置されるようにピン３８に固定される。したがって、一方向弁３９は、流体がフィルタベース３１とフィルタトップ３３との間の区画から流れることを可能にし、弁３９が開く（ディスク３９は放射状リブ３７から持ち上がり、流体がリブ３７の間を呼気開口３６を通って外部に通過することを可能にする）。しかしながら、弁３９は、それが閉じるという点で、環境から区画に向かう反対方向の流体の流れを遮断する（ディスク３９は、リブ３７間の開口を閉じる放射状リブ３７に押し付けられ、したがって呼気開口３６を遮断する）。

【０１２０】

更に、図１及び図２は、集中治療室で使用されるチューブコネクタのように、断面が円形であり、雌ルアーテーパに似た円筒形状又はテーパ状の接続部分４１を有するマウスピース４０を示す。接続部分４１は圧入によってＴ字アダプタ１２０の吹出口１２２に接続される。これにより、接続口４１とＴ字アダプタ１２０との間の接続部に気密シールを設けることができる。

【０１２１】

吸入開口４２は、接続部分４１に対向して設けられてもよい。吸入開口４２は、図２から最もよく見えるように、断面が楕円形である。したがって、吸入開口４２は、スタンド１０７に対して実質的に水平及び／又は平行に向けられた長軸と、長軸に対して垂直に延びる短軸とを備える。

【０１２２】

これに関連して、マウスピース４０は、マウスピース４０が接続部分４１における円形断面から吸入開口４２の楕円形断面へとその断面を変化させるテーパ４３を含有する。したがって、マウスピース４０は、対象又は患者の口の中に収容される実質的な平坦部４４を画定する中間位置４３でテーパ状になる。

【０１２３】

更に、保持リブ４５は、部位４４から実質的に垂直に延びる吸入開口４２に隣接する楕円形断面の長辺に形成される。したがって、歯は、保持リブ４５の後ろで引っ掛かる又は係合することができ、ユーザは、自分の歯でネブライザ全体を保持し、ハンズフリーで使用することができる。

【０１２４】

しかしながら、この事前開発は、排気をフィルタにかける必要な機能を提供するにもかかわらず、欠点を有する。例えば、フィルタ３０が上方に向けられている場合（図示せず

）、フィルタはユーザの鼻及び目の直前に配置される。言い換えると、ネブライザの高さＨが高すぎる。これは、特にユーザが吸入中にテレビを視聴しようとする場合、不快に感じられる。図１に示すようにフィルタを右（あるいは左）又は下方に向くように回転させようとすると、フィルタ側面のせいでネブライザがもはやスタンド１０７から見て水平面に配置されなくなり得るという問題が生じる。図２に示すように、フィルタを傾斜位置に配置すると、水平面に配置された場合にネブライザが不安定となる。特に、この構成では、ネブライザは傾く傾向がある。そのため、ネブライザの取扱い性が損なわれる。

【０１２５】

そして更に、この構成は、複数の部品、すなわちＴ字アダプタ１２０、フィルタベース３１、フィルタ材３２、フィルタトップ３３及びマウスピース４０（全部５つの部品）を使用する。これは、洗浄のために分解し、その後再び使用のために組み立てる必要があり、部品の不正確な組立てと、フィルタ及び呼気バルブがない誤用につながる可能性があるため、ネブライザの取扱いにおいて不利であると考えらえる。

【０１２６】

更に、この構成は、ネブライザの全長Ｌｏを著しく増大させる。しかしながら、そのようなネブライザは、歯によって保持リブ４５を用いてマウスピースの吸入開口でネブライザを保持することによって、上記のようにハンズフリーで使用されることが多い。だが、ネブライザが長くなればなるほどレバーアームが長くなり、ネブライザをハンズフリーで使用することがより困難になる。この効果は、８０ｍｍ～１００ｍｍの間の長さＬｃを有する比較的長い混合チャンバ１０５が使用される場合、更に深刻である。

【０１２７】

最後に、この構成は、マウスピース４０の接続口１２１から吸入開口４２までのデッドスペースを増やし、エアロゾルが呼気中に堆積してフィルタ３２上に洗い流され、したがって無駄にする可能性がある。

【０１２８】

これらの問題の殆どは、特に、チャンバ１０５への画定されたコネクタを有する一体ユニットとして図３～図５で特に示されるように、アダプタ１２０及びフィルタベース３１がマウスピース４０に一体化されている場合に軽減され得る。

【０１２９】

したがって、一態様に係るマウスピース４０は、アダプタ１２０の接続口１２１に似た吸込口４１を有する本体４６を備える。吸込口４１は、したがって、圧入によってネブライザ１００のチャンバ１０５の突起部１０６に接続可能である。

【０１３０】

本体４６は吸込口４１から吸入開口４２までの流体経路４７を画定する。

【０１３１】

加えて、図３～図５に示す実施形態では、フィルタベース３１は、本体４６と一体的に形成されている。特に、本体１２６は、本体４６から吸入開口４２の短軸の方向へ垂直に延びるニップル４８を備える。ニップル４８はフィルタ接続突起部１２３及び接続口３５に類似する。したがって、本体は呼気フィルタ３０と共に、フィルタ材３２を通過し呼気開口３６を通って出る呼気フィルタ３０を通って流体経路４７に開口する開口部５０から、更なる流体経路４９を形成する。

【０１３２】

したがって、この好ましい実施形態によれば、フィルタベース３１、ニップル４８、並びに吸入開口４２及び接続口４１を含む本体４６は、統合一体ユニットを画定する。一態様では、この統合一体ユニットは、射出成形によって形成される。したがって、この実施形態では、本体（４６）とフィルタベース（３１）との該統合一体ユニットは統合一体ユニットであり、該ユニットは射出成形品である。

【０１３３】

フィルタ材３２及びフィルタトップ３３は前述と同じままであってもよい。吸入開口４２、リブ４５、テーパ４３及び部位４４に対するマウスピースの構成にも同様に当てはま

る。

【０１３４】

しかしながら、吸入開口４２に隣接するマウスピース４０の人間工学的形状を更に改善するために、吸入開口４２に接する縁部５１は、魚の口に類似した形状である。別の言い方をすれば、縁部は、図３から最もよく見えるように、側面図では内側に、上面図では外側に湾曲している。

【０１３５】

更なる実施形態では、開口４２は、歯での良好な保持を確実にするために、長手方向Ｌに互いに並置された少なくとも２つのリブを有することができる。

【０１３６】

使用中、液体、すなわち本発明に係る使用のための医薬組成物は、エアロゾルが一時的に貯蔵された場合、エアロゾル発生器１０１によってチャンバ１０５内に噴霧される。吸入開口４２を介してユーザが吸入する際、周囲空気が開口１１３を通って流れる。ここで、弁１１４はチャンバ１０５内に開き、エアロゾルを巻き込み、エアロゾルはチャンバ１０５から突起部１０６及び接続口４１を通って流体経路４７を通って流れ、図５の矢印Ｉで示すように吸入開口４２を通って吸入される。吸入中、周囲空気が呼気開口３６を通って入ることができないように、ディスク３９は、放射状リブ３７間の開口、したがって呼気開口３６を閉じる。

【０１３７】

呼息の際、患者又はユーザからの呼気は、吸入開口４２を通って導入され、図５の矢印Ｅで示すように流体経路４７及び４９を通り、開口部５０を通じて呼気フィルタ３０に流入し、フィルタ材３２を通過し、呼気開口３６を通って吸入フィルタ３０を出る。このプロセス中、ディスク３９は放射状リブ３７から持ち上げられ、呼気及びフィルタされた空気が呼気開口３６を通過して出ることを可能にする。このプロセス中、バルブ１４は開口１１３を閉じ、これにより、呼気が逃げる唯一の可能性はフィルタ３０を通ることとなる。特に、部分的に有毒な流体は、アシスタントのため環境へ放出されるのを避けるべきである。

【０１３８】

フィルタベース３１及びアダプタ１２０のマウスピース４０への、特にその本体４６への好ましい一体化に起因して、マウスピース４０の長さL_Mは、図１及び図２に示すアダプタ１２０及びマウスピース４０の長さと比較して短く保つことができる。これにより、ネブライザ１００の全長L_Oを短くすることができる。その結果、レバーアームを短くすることができ、保持リブ４５で係合する歯を介してネブライザ１００を保持し、これによりネブライザ１００を支持することで、ネブライザ１００をフリーハンドで使用しやすくなる。

【０１３９】

フィルタベース３１、ニップル４８、並びに吸入開口４２及び接続口４１を含む本体４６の一体ユニットとしての好ましい構成は、エアロゾルが装置から排気される前に、生成されたエアロゾルを含む呼気全体が確実にフィルタにかけられることを保証する。

【０１４０】

加えて、側面図（図５）に見られるフィルタベース１３１と吸入開口４２との間の距離Ｄを３０ミリメートル～５０ミリメートル、好ましくは３５ミリメートル～４０ミリメートルに保つことによって、ユーザの鼻が吸入フィルタ３０に触れることなく該鼻を収容するのに充分な空間ができ、同時にマウスピース４２の全長L_Mを最小に減少させる。

【０１４１】

更に、フィルタ接続口１２３及び接続チューブ３４を本体４６に組み込むことにより、フィルタベース３１を本体４６に近づけることができ、それによって側面図における全高Ｈを９０mm以下に低減することができる。図示した例では、最大高さＨは８１．５mmである。突起部３５を省略する場合、高さは更に高さH_1まで低減することができる。フィルタベースからマウスピースの呼気フィルタ開口までの全高は更に低減される。一態様

では、側面図（図５）で見たマウスピースの高さは７５ｍｍ以下であり、別の態様によれば７０ｍｍ以下であり、特定の一実施形態では５７ｍｍ未満である。例えば、最大高さは５６．２ｍｍであり得る。

【０１４２】

結果として、この実施形態に係る提案された態様は、上記のような内部事前開発と比較して、有意に大きな利点を提供する。

【０１４３】

吸込口４１は、雄テーパ（突起部１０６）と協働するルアーテーパ（突起部１０６）の雌テーパを形成するものとして上述している。更に、吸込口４１はまた、チャンバ１０５の雌テーパと協働するルアーテーパの雄テーパとして構成されてもよい。

【符号の説明】

【０１４４】

３０　呼気フィルタ
３１　フィルタベース
３２　フィルタ材
３３　フィルタトップ
３４　接続チューブ
３５　接続口
３６　呼気開口
３７　放射状リブ
３８　ピン
３９　一方向弁
４０　マウスピース
４１　吸込口
４２　吸入開口
４３　テーパ
４４　平坦部
４５　保持リブ
４６　マウスピース本体
４７　流体経路
４８　ニップル
４９　更なる流体経路
５０　更なる流体経路の開口
５１　本体先端
１００　ネブライザ
１０１　エアロゾル発生器
１０３　流体リザーバ
１０４　蓋
１０５　チャンバ
１０６（ネブライザの）突起部
１０７　スタンド
１１０　振動可能な膜
１１１　膜の中央領域
１１２　圧電素子
１１３　周囲開口
１１４　一方向弁
１２０　Ｔ字アダプタ
１２１　接続口
１２２　突起部
１２３　フィルタ接続口

【０１４５】
上で詳細に説明されたネブライザ及びマウスピースは、本発明に係る使用のための医薬組成物の投与を可能にする。特に、溶液、コロイド製剤又は懸濁液の形態で提供される場合、ネブライザ及びマウスピースは、本医薬組成物を含むエアロゾルを生成して、肺の末梢に到達することができる高い割合の液滴又は粒子（「細粒分」、Ｆｉｎｅ　Ｐａｒｔｉｃｌｅ　Ｆｒａｃｔｉｏｎ：ＦＰＦ）で投与することが可能となる。具体的な実施形態では、これらの液滴又は粒子は、例えばＭａｌｖｅｒｎ　ＭａｓｔｅｒＳｉｚｅｒ　Ｘを用いるレーザ回折によって、又はアンダーソン・カスケード・インパクタ（ＡＣＩ）若しくは次世代インパクタ（ＮＧＩ）などの多段式カスケードインパクタを用いて測定される場合、５μｍ以下の質量平均粒径を有する。

【０１４６】
本発明に係る使用のための医薬組成物の具体的な実施形態では、患者に投与されるエアロゾルは液滴を含み、ここで、以下の実施例２．２に記載されるような４ｍｇ／ｍＬの濃度でＬ－ＣｓＡを含む水性組成物を用いて測定した場合に、液滴の総数の少なくとも５０％、より具体的には約６０～約９５％、又はより具体的には約７０％～約９０％は、最大５μｍ（レーザ回折又は上記の多段式カスケードインパクタによって測定）の直径を有する。

【０１４７】
上で詳細に説明されたネブライザ及びマウスピースは、ジェットネブライザなどの従来のネブライザと比較して、送達用量（ＤＤ）及び呼吸可能用量（ＲＤ）で利用可能な薬物のより高い割合で、本発明に係る使用のための医薬組成物を投与することを更に可能にする。用語「送達用量」（ＤＤ）とは、本明細書で使用される場合、エアロゾル化及び吸入のためにネブライザに充填された活性成分の割合であって、標的組織に、本発明の場合には肺に、又はより具体的には肺の末梢組織に実際に送達される割合を意味する。したがって、本発明の具体的な実施形態では、吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分、好ましくはシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）は、対象に投与される量の少なくとも６０％の量、又は更に少なくとも７０％の量、より具体的には約７０％～約８０％の範囲の量で、対象の両方の肺（又は片方の肺）に送達される。

【０１４８】
更に、上記のネブライザ及びマウスピースは、噴霧され投与される最終医薬組成物に関して、約１の相対密度を有する液体組成物について約０．１５ｍＬ／分に対応する典型的には約１５０ｍｇ／分を超える高い総排出速度（ＴＯＲ）で使用するための医薬組成物の投与を可能にする。具体的な実施形態では、吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分は、少なくとも２００ｍｇ／分の総排出速度（ＴＯＲ）で、より具体的には約２００ｍｇ／分～約３００ｍｇ／分又は約２００～約２５０ｍｇ／分の範囲の総排出速度で、対象に投与される。したがって、上述のネブライザ及びマウスピースは、本発明の液体医薬組成物の噴霧時間を短くすることができる。明らかに、噴霧時間は、エアロゾル化される組成物の体積及び排出速度に依存する。

【０１４９】
本発明に係る使用のための医薬組成物の単位用量の体積は、短い噴霧時間を可能にするために低いことが好ましい。用量の体積、又は用量単位体積、又は単位用量体積とも称される体積は、１回の単回投与に使用することが意図されるエアロゾル化又は噴霧化される医薬組成物の体積として理解されるべきである。単位用量は、１回の単回投与のためネブライザに充填された製剤中のシクロスポリンＡの用量として定義される。具体的には、単位用量の体積は、１０ｍＬ未満であり得る。好ましくは、用量単位体積は、約０．３～約３．５ｍＬ、より好ましくは約１～約３ｍＬの範囲である。例えば、体積は約１．２５ｍＬ又は約２．５ｍＬである。再構成後に製剤が得られる場合、再構成用の生理食塩溶液の体積は、再構成製剤の所望の体積に応じて適合されるべきである。

【０１５０】
大環状免疫抑制活性成分、好ましくはＣｓＡの単位用量は、典型的には、約１ｍｇ～約

１５ｍｇの範囲内である。具体的な実施形態では、選択された活性成分、好ましくはＣｓＡの単位用量は、約５ｍｇ又は約１０ｍｇである。

【０１５１】

したがって、具体的な実施形態では、吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む該医薬組成物１ｍＬが、最大約５分、好ましくは最大約４分の期間内に、具体的には４ｍｇ／ｍＬの濃度でリポソーム可溶化形態のＣｓＡを含む水性液体組成物が投与される場合に、エアロゾル化される（噴霧化される）。

【０１５２】

高送達用量を提供し、短い噴霧時間を有することに加えて、本医薬組成物を投与するためのネブライザ及びマウスピースは、マウスピースの呼気フィルタによってＣｓＡ又はタクロリムスなどの免疫抑制性大環状活性成分による環境の汚染が防止されるように構成される。そのような呼気フィルタにより、呼気量のＣｓＡ又はタクロリムスなどの大環状免疫抑制活性成分の環境への放出を低減又は回避することができる。しかしながら、上記のように標的組織に実際に送達されるエアロゾルの液滴の割合が高いことに起因し、本発明に関連して使用されるネブライザ及びマウスピースは、呼気活性成分の有意な減少を可能にする。したがって、本発明の特定の実施形態では、対象によって吐き出される吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分の量は、標準化された模擬呼吸中にネブライザへ充填される活性成分の総量の最大１０％、より具体的には約４％～約８％であり、これは、対象に通常投与され、呼気フィルタ上に収集され得る量を測定する。

【０１５３】

したがって、具体的な実施形態では、本発明は、対象の肺疾患又は肺病態の予防又は治療で使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む医薬組成物、具体的にはシクロスポリンＡを提供し、

ここで、該医薬組成物は、エアロゾルの形態で吸入により該対象へ投与され、そして、

ここで、該エアロゾルは、ネブライザ（１００）を用いて該医薬組成物を噴霧することにより生成され、該ネブライザは、

（ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、

－該医薬組成物又は流体リザーバ（１０３）を接続するように構成されたインターフェースを保持するための流体リザーバと、

－複数の開口部を有する振動可能な膜（１１０）であって、該開口部が塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液で測定した際に最大約４．０μｍの空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）である液滴を含むエアロゾルを生成するのに適している、振動可能な膜と、を含むエアロゾル発生器；

（ｂ）該エアロゾル発生器（１０１）により発生した該エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバ（１０５）であって、該チャンバが約５０～約１５０ｍＬの範囲の容量である内部ルーメンを有する、チャンバ；及び、

（ｃ）該ネブライザ（１００）から供給される該エアロゾルを該対象へ送達するためのマウスピース（４０）であって、該マウスピースが呼気フィルタ（３０）を有する、マウスピースを備え、

ここで、吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分は、少なくとも２００ｍｇ／分の総排出速度（ＴＯＲ）で対象に投与され、好ましくはここで、対象によって吐き出される吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分の量は、ネブライザに充填された活性成分の総量の最大１０％、より具体的には約４％～約８％である（標準化された模擬呼吸中）。

【０１５４】

これらの具体的な実施形態はまた、他の全ての実施形態が、例えば、上記で詳細に説明したように投与される医薬組成物及び／若しくは吸入可能な大環状免疫抑制活性成分に関連して、並びに／又は本明細書に記載のネブライザ及びマウスピースに関連して、本明細書に開示される他の特徴、実施形態及び／又は態様と組み合わせられ得るので、理解されるべきである。更に、これらの実施形態は、例えば吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む医薬組成物１ｍＬが、最大約５分、好ましくは最大約４分の期間内にエアロゾル化

（噴霧化）される具体的な実施形態、特に約４ｍｇ／ｍＬの濃度でリポソーム可溶化形態のＣｓＡを含む水性液体組成物が上記のように投与される場合など、医薬組成物の投与の特定の特徴と組み合わされてもよく、又は組み合わされなくてもよい。

【０１５５】

本発明に係る使用のための医薬組成物は、所定の投薬レジメンに従って投与することができる。特に、組成物は、治療の各週の間に特定の回数投与することができる。例えば、医薬組成物は、１週間に３回投与することができる。好ましくは、製剤は毎日投与される。更により好ましくは、組成物は１日２回投与される。

【０１５６】

更なる態様では、本発明は、対象の肺疾患又は肺病態を予防又は治療する方法を提供し、該方法は、吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を、該免疫抑制性大環状活性成分を含むエアロゾルの形態で吸入により該対象へ投与する工程を含み、

ここで、該エアロゾルは、ネブライザ（１００）を用いて該医薬組成物を噴霧することにより生成され、該ネブライザは、

（ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、

－流体リザーバ（１０３）、又は流体リザーバを接続するように構成されたインターフェースと、

－複数の開口部を有する振動可能な膜（１１０）であって、該開口部が塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液で測定した際に最大約４．０μｍの空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）である液滴を含むエアロゾルを生成するのに適している、振動可能な膜と、を含むエアロゾル発生器；

（ｂ）該エアロゾル発生器により発生した該エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバ（１０５）であって、該チャンバが約５０～約１５０ｍｌの範囲の容量である内部ルーメンを有する、チャンバ；及び、

（ｃ）該ネブライザ１００から供給される該エアロゾルを該対象へ送達するためのマウスピース（４０）であって、該マウスピースが呼気フィルタ（３０）を有する、マウスピースを備える。

【０１５７】

肺疾患又は肺病態を予防又は治療するための方法は、以下の工程

－水性液体溶液の形態の吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む医薬組成物を提供すること、を更に含む。

【０１５８】

本発明のこの更なる態様に関連して、及び以下に記載される更なる態様に関連して、本発明の第１の態様について上で詳細に説明された本発明の全ての特徴、実施形態及び態様、並びにそれらの全組合せは、本治療方法に関連して、並びに本発明の医薬組成物及び以下で更に説明されるキットの使用について、等しく適用されることを理解されたい。

【０１５９】

第３の態様では、本発明は、吸入による対象の肺疾患又は肺病態の予防又は治療のための吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む医薬組成物の製造における吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分の使用を提供し、ここで、該医薬組成物は、エアロゾルの形態で吸入により該対象へ投与され、

ここで、該医薬組成物は、エアロゾルの形態で吸入により対象へ投与され、そして、

ここで、該エアロゾルは、ネブライザ（１００）を用いて該医薬組成物を噴霧することにより生成され、該ネブライザは、

（ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、

－該医薬組成物又は流体リザーバ（１０３）を接続するように構成されたインターフェースを保持するための流体リザーバと、

－複数の開口部を有する振動可能な膜（１１０）であって、該開口部が塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液で測定した際に最大約４．０μｍの空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）である液滴を含むエアロゾルを生成するのに適している、振動可能な膜と、を

含むエアロゾル発生器；
（ｂ）該エアロゾル発生器（１０１）により発生した該エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバ（１０５）であって、該チャンバが約５０～約１５０ｍｌの範囲の容量である内部ルーメンを有する、チャンバ；及び、
（ｃ）該ネブライザ（１００）から供給される該エアロゾルを該対象へ送達するためのマウスピース（４０）であって、該マウスピースが呼気フィルタ（３０）を有する、マウスピースを備える。
【０１６０】
第４の態様では、本発明は、キットを提供し、該キットは、
－対象の肺疾患又は肺病態の該予防又は治療で使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む医薬組成物；と、
－ネブライザ（１００）であって、該ネブライザが、
（ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、
－該医薬組成物又は流体リザーバ（１０３）を接続するように構成されたインターフェースを保持するための流体リザーバ、及び
－複数の開口部を有する振動可能な膜（１１０）であって、該開口部が塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液で測定した際に最大約４．０μｍの空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）である液滴を含むエアロゾルを生成するのに適している、振動可能な膜を含むエアロゾル発生器；
（ｂ）該エアロゾル発生器（１０１）により発生した該エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバ（１０５）であって、該チャンバが約５０～約１５０ｍｌの範囲の容量である内部ルーメンを有する、チャンバ；並びに、
（ｃ）該ネブライザ（１００）から供給される該エアロゾルを該対象へ送達するためのマウスピース（４０）であって、該マウスピースが呼気フィルタ（３０）を有する、マウスピースを備える、ネブライザと、を備える。
【０１６１】
本発明のこの態様に係るキットの具体的な実施形態では、対象の肺疾患又は肺病態の該予防又は治療で使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む該医薬組成物は、予め形成された水性液体組成物の形態で提供される。
【０１６２】
本発明のこの態様に係るキットの更なる具体的な実施形態では、対象の肺疾患又は肺病態の該予防又は治療で使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む該医薬組成物は、吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む凍結乾燥物、及び液体医薬組成物を形成する該凍結乾燥物の該再構成のための滅菌液体水性担体液の形態で提供される。
【０１６３】
以下の番号付き項目のリストは、本発明によって構成される実施形態である：
１．対象の肺疾患又は肺病態の予防又は治療で使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む医薬組成物であって、
ここで、該医薬組成物は、エアロゾルの形態で吸入により該対象へ投与され、そして、
ここで、該エアロゾルは、ネブライザ（１００）を用いて該医薬組成物を噴霧することにより生成され、該ネブライザは、
（ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、
－該医薬組成物又は流体リザーバ（１０３）を接続するように構成されたインターフェースを保持するための流体リザーバと、
－複数の開口部を有する振動可能な膜（１１０）であって、該開口部が塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液で測定した際に最大約４．０μｍの空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）である液滴を含むエアロゾルを生成するのに適している、振動可能な膜と、を含むエアロゾル発生器；
（ｂ）該エアロゾル発生器（１０１）により発生した該エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバ（１０５）であって、該チャンバが約５０～約１５０ｍｌの範囲の容量で

ある内部ルーメンを有する、チャンバ；及び、
（ｃ）該ネブライザ（１００）から供給される該エアロゾルを該対象へ送達するためのマウスピース（４０）であって、該マウスピースが呼気フィルタ（３０）を有する、マウスピースを備える、医薬組成物。
【０１６４】
２．該肺疾患又は肺病態が、喘息、難治性喘息、慢性閉塞性気管支炎、実質性であり線維性及び間質性の肺疾患及び肺炎症、閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）、並びに肺移植後の急性及び慢性の臓器移植拒絶反応及びこれに起因する該疾患からなる群から選択される、項目１に記載の使用のための医薬組成物。
【０１６５】
３．該肺疾患又は肺病態が、随意には、肺移植又は造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ）後の急性及び慢性の臓器移植拒絶反応後の閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）である、項目１又は２に記載の使用のための医薬組成物。
【０１６６】
４．該肺疾患又は肺病態が、閉塞性細気管支炎（ＢＯＳ）グレードＩ以上、具体的にはＢＯＳグレードＩ又はＩＩ、特にＢＯＳグレードＩである、項目１～３のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１６７】
５．対象の肺疾患又は肺病態の治療で使用するための、項目１～４のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１６８】
６．該吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分が、シクロスポリンＡ（ＣｓＡ）及びタクロリムスから選択される、項目１～５のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１６９】
７．該吸入可能な免疫抑制性活性成分が、シクロスポリンＡである、項目１～６のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１７０】
８．該吸入可能な免疫抑制性活性成分が、リポソーム可溶化形態（Ｌ－ＣｓＡ）で存在する、項目１～７のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１７１】
９．該組成物が、水性液体ビヒクルを含む液体組成物である、項目１～８のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１７２】
１０．該水性液体ビヒクルが、生理食塩水、好ましくは０．２５％（ｗ／ｖ）の濃度の生理食塩水から本質的になる、項目９に記載の使用のための組成物。
【０１７３】
１１．該免疫抑制性大環状活性成分を約１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で含む、項目１～１０のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１７４】
１２．該水性液体組成物が、リポソーム可溶化形態（Ｌ－ＣｓＡ）のシクロスポリンＡを約３ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で含む、項目１～１１のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１７５】
１３．該水性液体組成物が、リポソーム可溶化形態（Ｌ－ＣｓＡ）のシクロスポリンＡを約３．８ｍｇ／ｍＬ～約４．２ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で含む、項目１２に記載の使用のための医薬組成物。
【０１７６】
１４．吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分をリポソーム可溶化形態で含む該水性液体組成物が、該免疫抑制性大環状活性成分及びリポソーム形成構造体を含む凍結乾燥物の再構成によって得られる、項目１～１３のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【０１７７】
１５．該組成物が、サッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖、好ましくはサッカロースを含む、項目１～１４のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１７８】
１６．該組成物が、サッカロース、ラクトース及びトレハロースからなる群から選択される少なくとも１つの二糖、好ましくはサッカロースを、該得られた医薬組成物の総重量に対して約５～約１５ｗｔ％の範囲、好ましくは約７．５～約１２．５ｗｔ％の範囲の含有量で有する、項目１５に記載の使用のための医薬組成物。
【０１７９】
１７．該リポソーム形成構造体が、リン脂質の群から選択される膜形成物質で形成される二重膜を含む、項目１４～１６のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１８０】
１８．該リポソーム形成構造体が、少なくとも部分的に単層形態で存在する、項目１４～１７のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１８１】
１９．該吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分が、該リポソーム形成構造体の該二重膜に少なくとも部分的に組み込まれている（又はインターカレートされている）、項目１４～１８のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１８２】
２０．該吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分、具体的にはＣｓＡが、リポソーム形成構造体の二重膜に主に（例えば、少なくとも約９０％、又は更に少なくとも約９５％～約９７．５％）組み込まれる、項目１４～１９のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１８３】
２１．リン脂質の群から選択される該膜形成物質が、天然リン脂質の混合物である、項目１７～２０のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１８４】
２２．リン脂質の群から選択される該膜形成物質が、不飽和脂肪酸残基を含有するレシチンである、項目１７～２１のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１８５】
２３．リン脂質の群から選択される該膜形成物質が、大豆レシチン、Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ７５、Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ１００、Ｐｈｏｓｐｈｏｌｉｐｏｎ（登録商標）Ｇ９０、１００又は同等のレシチンからなる群から選択されるレシチンである、項目１７～２２のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１８６】
２４．該組成物が、非イオン性界面活性剤の群から選択される少なくとも１つの溶解度向上物質を更に含む、項目１４～２３のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１８７】
２５．該少なくとも１つの非イオン性界面活性剤が、ポリソルベートの群から選択される、項目２４に記載の使用のための医薬組成物。
【０１８８】
２６．非イオン性界面活性剤の群から選択される該溶解度向上物質が、ポリソルベート８０である、項目２４又は２５に記載の使用のための医薬組成物。
【０１８９】
２７．リン脂質対ポリソルベートの重量比が、約１５：１～約９：１の範囲、好ましくは約１４：１～約１２：１の範囲、例えば約１３：１で選択される、項目２４～２６のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０１９０】

２８．該一方の該（合計）リン脂質及び該非イオン性界面活性剤と、該吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分、具体的にはシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）との重量比が、約５：１～約２０：１の範囲、好ましくは約８：１～約１２：１の範囲、より好ましくは約１０：１で選択される、項目２４～２７のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【０１９１】

２９．該リン脂質（レシチン）、該非イオン性界面活性剤、及び該吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分、具体的にはシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）の間の重量比が、約１５：１：１．５～約５：０．３：０．５、好ましくは約９：０．７：１である、項目２４～２８のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【０１９２】

３０．該組成物が、１種以上の更なる賦形剤を含む、項目１～２９のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【０１９３】

３１．該１種以上の更なる賦形剤が、緩衝剤及びキレート剤から選択される、項目３０に記載の使用のための医薬組成物。

【０１９４】

３２．組成物が、約４３０～約５５０ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの範囲の重量オスモル濃度を有する分散液の形態である、項目１～３１のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【０１９５】

３３．該組成物が、最大約０．５０の光子相関分光法によって測定される多分散指数（ＰＩ）を有する分散液の形態である、項目１～３２のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【０１９６】

３４．該分散液が可視粒子を本質的に含まない、項目３２又は３３に記載の使用のための医薬組成物。

【０１９７】

３５．該分散液が、約４０～約１００ｎｍの範囲の光子相関分光法によって測定されるｚ平均直径を有するリポソームを含む、項目３２～３４のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【０１９８】

３６．該振動可能な膜（１１０）が、流体リザーバ（１０３）とチャンバ（１０５）とを分離する、項目１～３５のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【０１９９】

３７．該振動可能な膜（１１０）が、該膜の該エアロゾル放出側に向かって湾曲する凸形状を有する、項目１～３６のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【０２００】

３８．該振動可能な膜（１１０）が、約１００～約４００個／mm^2の開口部を有する、項目１～３７のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【０２０１】

３９．該振動可能な膜（１１０）の該複数の開口部が、該振動可能な膜の該エアロゾル放出側に向かって狭くなるテーパ形状を有する、項目１～３８のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【０２０２】

４０．該振動可能な膜（１１０）の該開口部が、走査型電子顕微鏡（ＳＥＭ）により測定した場合に最大４．０μｍの出口径を有する、項目１～３９のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【０２０３】

４１．該エアロゾル発生器（１０１）が、圧電素子（振動発生器としての圧電結晶など）を備える、項目１～４０のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【０２０４】
４２．該吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分が、該対象に投与される量の少なくとも７０％の量（送達用量、Ｄｅｌｉｖｅｒｅｄ　ｄｏｓｅ：ＤＤ）、より具体的には約７０％～約８０％の範囲の量で該対象の両方の該肺（又は片方の該肺）に送達される、項目１～４１のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２０５】
４３．該吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分分が、少なくとも２００ｍｇ／分の総排出速度（ＴＯＲ）で、より具体的には約２００～約２５０ｍｇ／分の範囲の総排出速度で、該対象に投与される、項目１～４２のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２０６】
４４．該対象によって吐き出される該吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分の量が、該対象に投与される活性成分の総量の最大１０％、より具体的には約４％～約８％である、項目１～４３のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２０７】
４５．該患者に投与される該エアロゾルが液滴を含み、４ｍｇ／ｍＬの濃度でＬ－ＣｓＡを含む水性組成物を用いて測定した場合に、該液滴の総数の少なくとも５０％、より具体的には約６０％～約９５％、又はより具体的には約７０％～約９０％が、最大５μｍ（レーザ回折又は上記の多段式カスケードインパクタによって測定）の直径を有する、項目１～４４のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２０８】
４６．吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む該医薬組成物１ｍＬが、最大約５分の期間内に、具体的には４ｍｇ／ｍＬの濃度でリポソーム可溶化形態のＣｓＡを含む水性液体組成物が投与される場合に、エアロゾル化される（噴霧化される）、項目１～４５のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２０９】
４７．該マウスピース（４０）が、
該ネブライザ（１００）に接続可能な吸込口（４１）から該ユーザの口で受けられる吸入開口（４２）までの流体経路（４７）を画定する本体（４６）；と、
該流体経路（４７）と流体連通するフィルタベース（３１）、該フィルタベースに着脱可能に接続されたフィルタトップ（３３）、及び該フィルタベースと該フィルタトップとの間に設けられたフィルタ材（３２）を有するフィルタ（３０）であって、ここで、該フィルタトップが、該吸入開口を介した患者の呼息の際に該流体経路から該フィルタ材を通じて該マウスピースの外側へと流体の排出を可能にする一方向弁（３９）と協働する呼気開口（３６）を有する、呼気フィルタ；と、を含み、
ここで、該本体及び該フィルタベースが統合一体ユニットである、項目１～４６のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２１０】
４８．該エアロゾル発生器（１０１）、該チャンバ（１０５）、及び該マウスピース（４０）が、該ネブライザ（１００）の長手方向に沿ってこの順序で配置されている、項目１～４７のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２１１】
４９．該流体リザーバ（１０３）又は該インターフェース及び該膜（１１０）が、該ネブライザ（１００）の長手方向に沿ってこの順序で配置されている、項目１～４８のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２１２】
５０．該チャンバ（１０５）が、２０ｍｍ～１００ｍｍ、特に５０ｍｍ～１００ｍｍの該ネブライザの長手方向に沿った長さ（L_C）を有する、項目１～４９のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２１３】
５１．該チャンバ（１０５）が、約７５～約１２５ｍｌの範囲の容積を有する内部ルー

メンを有する、項目１～５０のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２１４】
５２．該チャンバ（１０５）が、該マウスピース（４０）の該吸入開口（４２）を介した対象の吸入時に、該ネブライザ（１００）の外側から周囲空気が該チャンバ（１０５）内に入ることを可能にする一方向弁（１１４）を有する周囲開口（１１３）と協働する、項目１～５１のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２１５】
５３．該本体（４６）と該フィルタベース（３１）との該統合一体ユニットが、統合一体ユニットであり、該ユニットは射出成形品である、項目４７～５２のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２１６】
５４．側面図で見た場合の該フィルタベース（３１）と該マウスピース（４０）の該吸入開口（４２）との間の距離（Ｄ）が、少なくとも３０mm、好ましくは少なくとも３５mm～５０mm以下、好ましくは４０mm以下である、項目４７～５３のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２１７】
５５．側面図で見た場合の該マウスピース（４０）の最大高さ（Ｈ）が、９０mm以下、好ましくは８５mm以下である、項目４７～５４のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２１８】
５６．ユーザの該歯の後ろに係合するための該マウスピース（４０）の保持リブ（４５）が、該吸入開口（４２）に隣接する該本体（４６）の上側及び／又は該本体（４６）の下側に設けられる、項目４７～５５のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２１９】
５７．該吸入開口（４２）を取り囲む該本体（４６）の先端（５１）が、平面図及び／又は側面図において湾曲している、項目４７～５６のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２２０】
５８．該吸込口（４１）が、該ネブライザ（１００）の突起部（１０６）に圧入して接続可能であるように円錐形である、項目４７～５７のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２２１】
５９．該吸入開口（４２）が正面図において楕円形であり、該楕円形が短軸及び長軸を有し、ここで、該フィルタベース（３１）が、本体（４６）から該短軸に沿った方向に延在する、項目４７～５８のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【０２２２】
６０．対象の肺疾患又は肺病態を予防又は治療する方法であって、該方法は、吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を、該免疫抑制性大環状活性成分を含むエアロゾルの形態で吸入により該対象へ投与する工程を含み、
ここで、該エアロゾルは、ネブライザ（１００）を用いて該医薬組成物を噴霧することにより生成され、該ネブライザは、
（ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、
－流体リザーバ（１０３）、又は流体リザーバを接続するように構成されたインターフェースと、
－複数の開口部を有する振動可能な膜（１１０）であって、該開口部が塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液で測定した際に最大約４．０μmの空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）である液滴を含むエアロゾルを生成するのに適している、振動可能な膜と、を含むエアロゾル発生器；
（ｂ）該エアロゾル発生器により発生した該エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバ（１０５）であって、該チャンバが約５０～約１５０ｍｌ

の範囲の容量である内部ルーメンを有する、チャンバ；及び、
（ｃ）該ネブライザ１００から供給される該エアロゾルを該対象へ送達するためのマウスピース（４０）であって、該マウスピースが呼気フィルタ（３０）を有する、マウスピースを備える、方法。
【０２２３】
６１．以下の工程
－水性液体溶液の形態の吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む医薬組成物を提供すること、を更に含む、項目６０に記載の方法。
【０２２４】
６２．吸入による対象の肺疾患又は肺病態の予防又は治療のための吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む医薬組成物の製造における吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分の使用であって、ここで、該医薬組成物は、エアロゾルの形態で吸入により該対象へ投与され、
ここで、該医薬組成物は、エアロゾルの形態で吸入により対象へ投与され、そして、
ここで、該エアロゾルは、ネブライザ（１００）を用いて該医薬組成物を噴霧することにより生成され、該ネブライザは、
（ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、
－該医薬組成物又は流体リザーバ（１０３）を接続するように構成されたインターフェースを保持するための流体リザーバと、
－複数の開口部を有する振動可能な膜（１１０）であって、該開口部が塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液で測定した際に最大約４．０μｍの空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）である液滴を含むエアロゾルを生成するのに適している、振動可能な膜と、を含むエアロゾル発生器；
（ｂ）該エアロゾル発生器（１０１）により発生した該エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバ（１０５）であって、該チャンバが約５０～約１５０ｍｌの範囲の容量である内部ルーメンを有する、チャンバ；及び、
（ｃ）該ネブライザ（１００）から供給される該エアロゾルを該対象へ送達するためのマウスピース（４０）であって、該マウスピースが呼気フィルタ（３０）を有する、マウスピースを備える、使用。
【０２２５】
６３．キットであって、
－対象の肺疾患又は肺病態の該予防又は治療で使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む医薬組成物；と、
－ネブライザ（１００）であって、該ネブライザが、
（ａ）エアロゾル発生器（１０１）であって、
－該医薬組成物又は流体リザーバ（１０３）を接続するように構成されたインターフェースを保持するための流体リザーバ、及び
－複数の開口部を有する振動可能な膜（１１０）であって、該開口部が塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液で測定した際に最大約４．０μｍの空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）である液滴を含むエアロゾルを生成するのに適している、振動可能な膜を含むエアロゾル発生器；
（ｂ）該エアロゾル発生器（１０１）により発生した該エアロゾルを一時的に収容するためのチャンバ（１０５）であって、該チャンバが約５０～約１５０ｍｌの範囲の容量である内部ルーメンを有する、チャンバ；並びに、
（ｃ）該ネブライザ（１００）から供給される該エアロゾルを該対象へ送達するためのマウスピース（４０）であって、該マウスピースが呼気フィルタ（３０）を有する、マウスピースを備える、ネブライザと、を備える、キット。
【０２２６】
６４．対象の肺疾患又は肺病態の該予防又は治療で使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む該医薬組成物が、予め形成された水性液体組成物の形態で提供さ

れる、項目６３に記載のキット。

【０２２７】

６５．対象の肺疾患又は肺病態の該予防又は治療で使用するための吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む該医薬組成物が、吸入可能な免疫抑制性大環状活性成分を含む凍結乾燥物、及び液体医薬組成物を形成する該凍結乾燥物（ｌｙｏｐｈｉｌｓａｔｅ）の該再構成のための滅菌液体水性担体液の形態で提供される、項目６４に記載のキット。

【０２２８】

以下の実施例は本発明を説明するのに役立つが、これらは本発明の範囲を限定するものとして理解されるべきではない。

【実施例】

【０２２９】

実施例１：

１．１　工程１：シクロスポリンＡのリポソーム溶液の調製：

１．１．１　およそ７０％（約１０４Ｌ）の注射用水を調製容器に充填した。これを窒素ガスの導入により脱気し、最大４０～４５℃の温度まで加温した。サッカロース１８．０ｋｇ、リン酸二水素ナトリウム二水和物４５０．０ｇ、リン酸水素二ナトリウム十水和物６１２．０ｇ及びエデト酸二ナトリウム３６．０ｇを一緒に添加し、注射用水およそ５％（８、０Ｌ）をすすぎに使用した。混合物を、視覚的に透明な溶液が得られるまで撹拌した。溶液を２０～２５℃に冷却し、６４８０．０ｇの大豆レシチンＳ１００（Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ１００）を添加し、均一な分散液が得られるまで撹拌した。次いで、５０４．０ｇのポリソルベート８０ＨＰ（Ｔｗｅｅｎ８０）を発泡を避けるため穏やかに撹拌しながら添加し、ポリソルベートを保持する容器を注射用水およそ１００ｍＬですすいだ。その後、シクロスポリンＡ７２０．０ｇ及び注射用水およそ５％（８Ｌ）を添加し、均一な分散液が形成されるまで混合物を撹拌した。

【０２３０】

１．１．２　その後、得られた分散液を５～１０℃の温度に冷却し、ＧＥＡ高圧ホモジナイザを用いて、それぞれ１００ｂａｒ（第一段階）及び１０００ｂａｒ（第二段階）の圧力で高圧均質化に曝露した。高圧均質化を９回（サイクル）繰り返した。

【０２３１】

１．１．３　次いで、得られた均質化懸濁液を、最小０．２μｍの孔径を有するバイオバーデン還元フィルタを通して一度フィルタにかけ、充填／貯蔵タンク内に移した。

１．２　工程２：無菌充填、凍結乾燥及び包装

【０２３２】

１．２．１　１０ｍＬの充填容積を有するガラスバイアルを、熱風滅菌トンネル内で滅菌し、冷却し、充填／貯蔵タンクと充填針との間に０．２μｍの孔径である２つの滅菌フィルタを用いた防腐滅菌後に、上記の工程１に従って調製した分散液１．３５ｍＬ（５ｍｇ投与量）のアリコートで充填した。次いで、バイアルを滅菌凍結乾燥栓で部分的に閉じ、凍結乾燥機、すなわちＧＥＡ　Ｌｙｏｖａｃ　ＦＣＭに充填し、７２時間の凍結乾燥サイクルに従って凍結乾燥した。

【０２３３】

１．２．２　凍結乾燥の完了後、バイアルを凍結乾燥チャンバ内で自動的に完全に栓をした。バイアルを取り出し、フリップ・ティア・オフ（ｆｌｉｐ－ｔｅａｒ－ｏｆｆ）キャップで閉じた。各バイアルは、２％（ｗ／ｗ）の最大残留湿気及び３年の貯蔵寿命を有する、リポソーム可溶化形態である５ｍｇのシクロスポリンＡを含有するほぼ白色の均質な多孔質凍結乾燥ケーキおよそ１９０ｍｇを含有していた。

【０２３４】

１．２．３　上記のように調製された凍結乾燥製剤の組成を以下の表１に要約する。

表１：

成分	単位当たりの分量	分量%（w／w）
シクロスポリンA	5mg	2．69
ポリソルベート80	3．5mg	1．88
Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ100	45mg	24．18
スクロース	125mg	67．16
リン酸二水素ナトリウム二水和物	3．125mg	1．68
リン酸水素二ナトリウム・十二水和物	4．25mg	2．28
エデト酸二ナトリウム二水和物	0．25mg	0．13
合計	186．125mg	100．00

実施例２：噴霧及び吸入のためのリポソーム可溶化シクロスポリンＡのコロイド溶液を得るためのシクロスポリンＡを含む凍結乾燥組成物の再構成

【０２３５】

２．１　リポソーム可溶化されたシクロスポリンＡの含有量が１０ｍｇのコロイド溶液を調製するために、上記の実施例１に従って調製した凍結乾燥ケーキ３７２．３ｍｇのアリコートを、濃度０．２５％（ｗ／ｖ）の滅菌水性塩化ナトリウム溶液２．６５ｍＬ中に溶解して、濃度４ｍｇ／ｍＬのＣｓＡを有する吸入用リポソーマルシクロスポリンＡの乳白光性水溶液を得た。

【０２３６】

２．２　上記のように調製された再構成製剤の組成を以下の表２に要約する。

表２：

成分	単位当たりの分量	分量%（w／v）
シクロスポリンA	10mg	0．4
ポリソルベート80	7．5mg	0．28
Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ100	90mg	3.6
スクロース	250mg	10
リン酸二水素ナトリウム二水和物	6．25mg	0．25
リン酸水素二ナトリウム・十二水和物	8．5mg	0．34
エデト酸二ナトリウム二水和物	0．5mg	0．02
塩化ナトリウム	5．6mg	0．22又は0．23
注射用水	Ａｄ2．5mL	Ａｄ100

実施例３：

【０２３７】

３．１　呼吸シミュレーション実験は欧州薬局方２．９．４４に従い、１５呼吸／分の頻度及び５０：５０の吸入／呼息比で一回呼吸量５００ｍＬの呼吸パターンを有するＣｏｍｐａｓ　２呼吸シミュレータ（ＰＡＲＩ　ＧｍｂＨ、ドイツ）を用いて行った。

【０２３８】

３．２　上記実施例２．２に記載の組成物２．４ｍＬを、０．９％（ｗ／ｖ）水性塩化ナトリウム溶液で測定した場合に２．４～４．０μｍの範囲の空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）を有する粒子を持つエアロゾルを生成するように適合された膜を有する電子振動膜ネブライザに充填した。ネブライザは９４ｍＬの容積を有する混合チャンバを更に有していた。ネブライザを呼吸シミュレータの洞ポンプに接続した。エアロゾル液滴を含有する薬物を、２つの連続する吸気フィルタ（ポリプロピレン・フィルタ・パッドＧ３００、ＰＡＲＩ、直径６．５ｃｍのフィルタケーシング内）で収集した。吸気フィルタと呼吸シミュレータとの間に更なるフィルタを設置した（ＢＢ５０　ＴＥ、Ｐａｌｌ　Ｆｉｌｔｅｒｓｙｓｔｅｍｓ　ＧｍｂＨ、ドイツ）。

【０２３９】

３．３　完全に噴霧した後、吸入フィルタを取り外し、抽出し、抽出物を分析した。

【０２４０】

３．４　上記の呼吸シミュレーション実験の結果を以下の表３に要約する。

表３：

	平均値	標準偏差（ＳＤ）
総排出速度（ＴＯＲ）［ｍｇ／分］	２４５	３１
送達用量（ＤＤ）［ｍｇ］	６．９１６	０．３２２
送達用量（ＤＤ）［％］	７２．０	３．４
呼気量［ｍｇ］	０．８９９	０．２７１
呼気量［％］	９．４	２．８
ネブライザ中の残留物［ｍｇ］	１．２５３	０．３７９
ネブライザ中の残留物［％］	１３．１	４．０
呼吸可能用量（ＲＤ≦５μｍ）［ｍｇ］	５．６２０	０．４６５
呼吸可能用量（ＲＤ≦５μｍ）［％］	５８．５	４．８
エアロゾル生成の終了［分］	９．６４	１．６２
自動停止［分］	９．９８	１．５８

実施例４：

【０２４１】

４．１　これに加えて、生成されたエアロゾルを、次世代インパクタ（次世代カスケードインパクタ、ＮＧＩ）をそれぞれ用いる米国薬局方１６０１章、欧州薬局方２．９．４４に従って特徴付けて、１５．０＋／－０．７Ｌ／分の気流、２３．０＋／－２．０℃の空気温度及び５０．０＋／－５．０％の相対湿度で噴霧エアロゾルの空気力学的液滴サイズ分布を評価した。充填体積は実施例２．２に記載の組成物２．４ｍＬであった。米国薬局方手順から逸脱して、インパクタ温度をエアロゾル温度に適合させた（１８．０＋／－１．０℃）。マウスピースが取り付けられたネブライザを、ゴム製コネクタを介してＮＧＩの導入ポートに接続した。噴霧は、ネブライザの自動停止まで行われ、操作された。

【０２４２】

４．２　上記のエアロゾル特性評価実験（ｎ＝５）の結果を以下の表４に要約する。

表４：

	平均値	標準偏差（ＳＤ）
空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）［μｍ］	３．２６	０．２４
幾何標準偏差（ＧＳＤ）	１．６２	０．０４
微粒子量（ＦＰＤ≦５μｍ）［ｍｇ］	６．９５１	０．４７５
微粒子割合（ＦＰＦ≦５μｍ）［％］	８１．２	４．７
エアロゾル生成の終了［分］	１０．１	１．１８
自動停止［分］	１０．４１	１．２５

比較例１：

【０２４３】

実施例３及び実施例４を、０．９％（ｗ／ｖ）水性塩化ナトリウム溶液で測定した場合に４．１μｍの空気動力学的質量中央径を有する粒子を持つエアロゾルを生成するように適合された振動可能な膜を有する、ｅＦｌｏｗ（登録商標）Ｒａｐｉｄ　ｅｌｅｃｔｒｏｎｉｃ　ｎｅｂｕｌｉｚｅｒ（ＰＡＲＩ　ＧｍｂＨ、ドイツ）を用いて繰り返した。ネブライザは４８ｍＬの容積を有する混合チャンバを更に有していた。結果を以下の表５に要約する。

表５：

	平均値	標準偏差（ＳＤ）
総排出速度（ＴＯＲ）［ｍｇ／分］	１９２	１７
空気動力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）［μｍ］	３．２５	０．１５
幾何標準偏差（ＧＳＤ）	１．５４	０．０２
微粒子割合（ＦＰＦ≦５μｍ）［％］	８６．７	２．２
送達用量（ＤＤ）［ｍｇ］	３．６４９	０．２５３
送達用量（ＤＤ）［％］	３６．５	２．５
呼気量［ｍｇ］	１．２８７	０．４８６
呼気量［％］	１２．９	４．９
ネブライザ中の残留物［ｍｇ］	４．７０４	０．４０７
ネブライザ中の残留物［％］	４７．０	４．１
呼吸可能用量（ＲＤ≦５μｍ）［ｍｇ］	３．１６１	０．１８２
呼吸可能用量（ＲＤ≦５μｍ）［％］	３１．６	１．８
エアロゾル生成の終了［分］	６．８０	０．５４
自動停止［分］	７．０１	０．６０

【図面】

【図１】

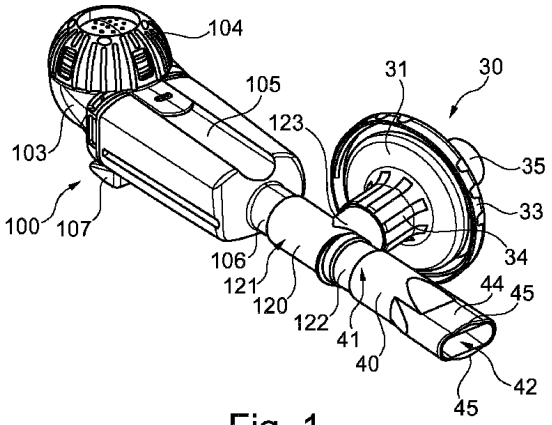

Fig. 1

【図２】

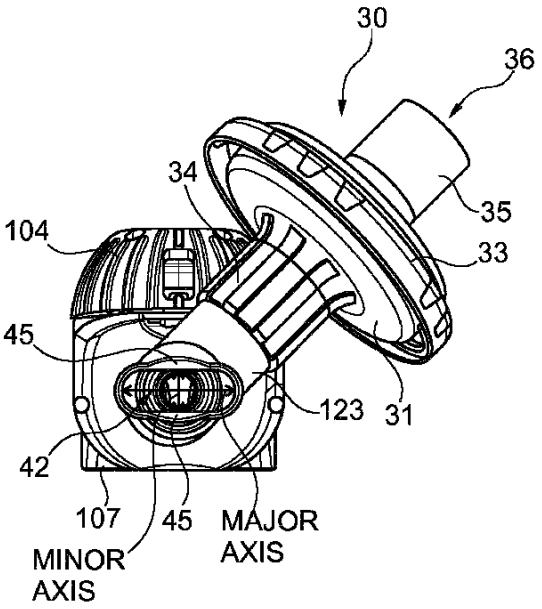

Fig. 2

【図３】

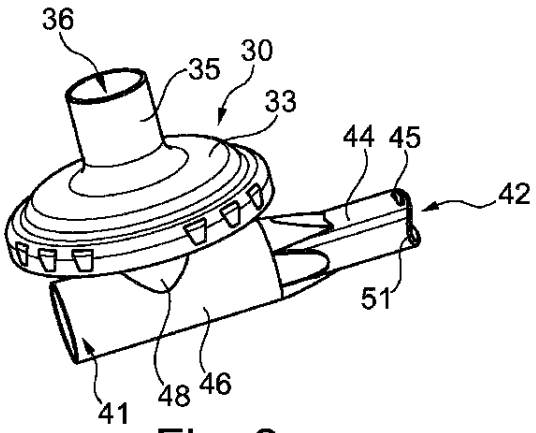

Fig. 3

【図４】

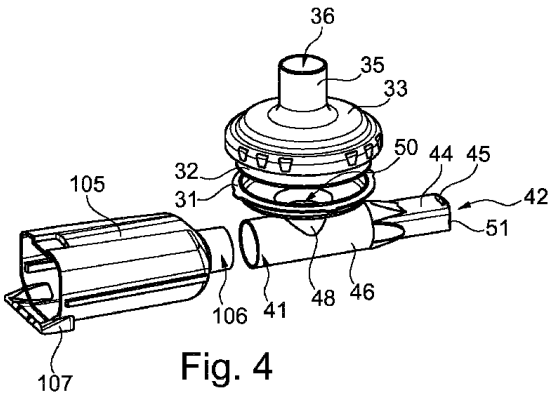

Fig. 4

【図５】

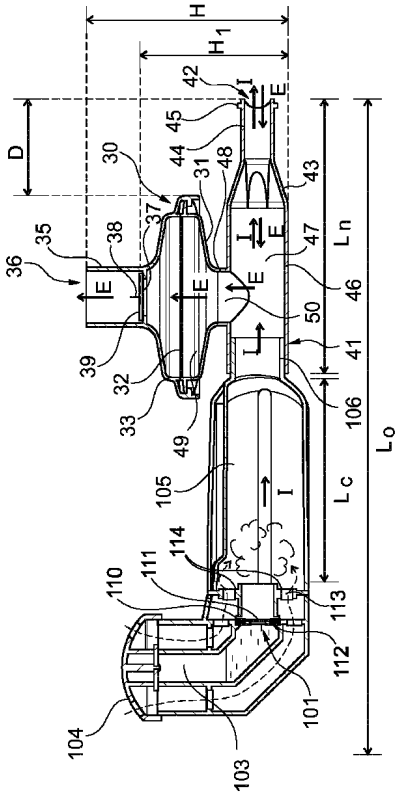
H
H1
D
Ln
Lc
Lo
I
E
30
31
32
33
35
36
37
38
39
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
101
103
104
105
106
110
111
112
113
114

Fig. 5

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI	
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00
Ａ６１Ｋ	*47/24*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/24
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26

審査官　大島 彰公

(56)参考文献
- 米国特許出願公開第２０１６／０１７５５４５（ＵＳ，Ａ１）
- 米国特許出願公開第２０１３／０１７７６２６（ＵＳ，Ａ１）
- 米国特許第０９５６６３９９（ＵＳ，Ｂ１）
- 国際公開第２０１２／０２６９６３（ＷＯ，Ａ１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
- Ａ６１Ｋ、Ａ６１Ｍ、Ａ６１Ｐ
- ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
- ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）