

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-502675

(P2005-502675A)

(43) 公表日 平成17年1月27日(2005.1.27)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/573	A 6 1 K 31/573	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/12	A 6 1 K 9/12	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/70	A 6 1 K 9/70	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/167	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 K 47/06	A 6 1 K 47/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 72 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-524562 (P2003-524562)	(71) 出願人	596129215 シェーリング コーポレイション Schering Corporation アメリカ合衆国 ニュージャージー 07 033-0530, ケニルワース, ギ ャロッピング ヒル ロード 2000, パテント デパートメント - ケイ-6 -1 1990 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-05 30, U. S. A
(86) (22) 出願日	平成14年8月27日 (2002. 8. 27)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月25日 (2004. 2. 25)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/027336		
(87) 国際公開番号	W02003/020253		
(87) 国際公開日	平成15年3月13日 (2003. 3. 13)		
(31) 優先権主張番号	60/315, 386		
(32) 優先日	平成13年8月28日 (2001. 8. 28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 喘息治療用の製薬組成物

## (57) 【要約】

喘息を治療するエアロゾル化処方物（これは、フロ酸モメタゾンおよびフマル酸フォルモテロールを含有する）およびそれを調製する方法が開示されている。本発明は、CFCを実質的に含まない非毒性処方物であって、改善された安定性および医薬との適合性を有しかつ比較的簡単に製造される処方物を製造するためのプロセスに関する。本発明の処方物は、他のエアロゾル組成物について当該技術分野で通例の手順に従って、製造される。典型的には、この噴霧剤以外の全ての成分は、混合され、そしてエアロゾル容器に導入される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器であって、該吸入用エアロゾル懸濁液処方物は、以下を含有する：有効量のフロ酸モメタゾン；有効量のフマル酸フォルモテロール；および 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン；ここで、フロ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロールの比率は、約 400  $\mu$ g のフロ酸モメタゾン：約 12  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールから約 50  $\mu$ g のフロ酸モメタゾン：約 6  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールまでであり、ここで、該フマル酸フォルモテロールは、該フロ酸モメタゾンと共に凝結し、ここで、該処方物は、実質的に担体を含まない、吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

10

## 【請求項 2】

さらに、界面活性剤を含有する、請求項 1 に記載の吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

## 【請求項 3】

前記フロ酸モメタゾンが、約 50  $\mu$ g の量で存在しており、そして前記フマル酸フォルモテロールが、約 6  $\mu$ g の量で存在している、請求項 1 に記載の吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

## 【請求項 4】

前記フロ酸モメタゾンが、約 100  $\mu$ g の量で存在しており、そして前記フマル酸フォルモテロールが、約 6  $\mu$ g の量で存在している、請求項 1 に記載の吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

20

## 【請求項 5】

前記フロ酸モメタゾンが、約 50  $\mu$ g の量で存在しており、そして前記フマル酸フォルモテロールが、約 8  $\mu$ g の量で存在している、請求項 1 に記載の吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

## 【請求項 6】

前記フロ酸モメタゾンが、約 100  $\mu$ g の量で存在しており、そして前記フマル酸フォルモテロールが、約 8  $\mu$ g の量で存在している、請求項 1 に記載の吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

## 【請求項 7】

前記フロ酸モメタゾンが、約 200  $\mu$ g の量で存在しており、そして前記フマル酸フォルモテロールが、約 12  $\mu$ g の量で存在している、請求項 1 に記載の吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

30

## 【請求項 8】

前記フロ酸モメタゾンが、約 400  $\mu$ g の量で存在しており、そして前記フマル酸フォルモテロールが、約 12  $\mu$ g の量で存在している、請求項 1 に記載の吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

## 【請求項 9】

気道におけるアレルギー反応および炎症反応を治療する方法であって、吸入により、請求項 1 に記載のエアロゾル懸濁液処方物を投与する工程を包含する、方法。

40

## 【請求項 10】

吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器であって、該吸入用エアロゾル懸濁液処方物は、以下を含有する：有効量のフロ酸モメタゾン；有効量のフマル酸フォルモテロール；バルキング剤であって、該バルキング剤は、該処方物の約 0.05 重量% ~ 約 0.3 重量% の量で存在している；および 1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン；ここで、フロ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロールの比率は、約 400  $\mu$ g のフロ酸モメタゾン：約 12  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールから約 50  $\mu$ g のフロ酸モメタゾン：約 6  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールまでであり、ここで、該フマル酸フォルモテロールは、該フロ酸モメタゾンと共に凝結する、吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

50

## 【請求項 1 1】

さらに、界面活性剤を含有する、請求項 1 0 に記載の吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

## 【請求項 1 2】

前記フロ酸モメタゾンが、約 5 0  $\mu$  g の量で存在しており、そして前記フマル酸フォルモテロールが、約 6  $\mu$  g の量で存在している、請求項 1 0 に記載の吸入処方用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

## 【請求項 1 3】

前記フロ酸モメタゾンが、約 1 0 0  $\mu$  g の量で存在しており、そして前記フマル酸フォルモテロールが、約 6  $\mu$  g の量で存在している、請求項 1 0 に記載の吸入処方用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

10

## 【請求項 1 4】

前記フロ酸モメタゾンが、約 5 0  $\mu$  g の量で存在しており、そして前記フマル酸フォルモテロールが、約 8  $\mu$  g の量で存在している、請求項 1 0 に記載の吸入処方用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

## 【請求項 1 5】

前記フロ酸モメタゾンが、約 1 0 0  $\mu$  g の量で存在しており、そして前記フマル酸フォルモテロールが、約 8  $\mu$  g の量で存在している、請求項 1 0 に記載の吸入処方用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

## 【請求項 1 6】

前記フロ酸モメタゾンが、約 2 0 0  $\mu$  g の量で存在しており、そして前記フマル酸フォルモテロールが、約 1 2  $\mu$  g の量で存在している、請求項 1 0 に記載の吸入処方用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

20

## 【請求項 1 7】

前記フロ酸モメタゾンが、約 4 0 0  $\mu$  g の量で存在しており、そして前記フマル酸フォルモテロールが、約 1 2  $\mu$  g の量で存在している、請求項 1 0 に記載の吸入処方用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

## 【請求項 1 8】

前記バルキング剤が、ラクトース、グルコース、トレハロース、スクロースおよびマンニトールからなる群から選択される、請求項 1 0 に記載の吸入処方用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

30

## 【請求項 1 9】

気道におけるアレルギー反応および炎症反応を治療する方法であって、吸入により、請求項 1 0 に記載のエアロゾル懸濁液処方物を吸入によって投与する工程を包含する、方法。

## 【請求項 2 0】

吸入用エアロゾル懸濁液処方物を製造する方法であって、該吸入用エアロゾル懸濁液処方物は、以下を含有する：有効量のフロ酸モメタゾン；有効量のフマル酸フォルモテロール；および 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン；ここで、フロ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロールの比率は、約 4 0 0  $\mu$  g のフロ酸モメタゾン：約 1 2  $\mu$  g のフマル酸フォルモテロールから約 5 0  $\mu$  g のフロ酸モメタゾン：約 6  $\mu$  g のフマル酸フォルモテロールまでであり、ここで、該フマル酸フォルモテロールは、該エアロゾル懸濁液処方物において該フロ酸モメタゾンと共に凝結し、ここで、該処方物は、バルキング剤を含まず、該方法は、以下の工程を包含する：

40

- a) 微粉化したフロ酸モメタゾンおよびフマル酸フォルモテロールの乾燥粉末ブレンドと乾燥粉末界面活性剤とを混合して、均一混合物を形成する工程；
- b) 該混合物を計量用量吸入器キャニスターに充填する工程；
- c) 該キャニスターを絞り弁でクランプする工程；および
- d) 該キャニスターに非クロロフルオロカーボン噴霧剤を充填する工程。

## 【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の方法により製造された、製品。

50

**【請求項 2 2】**

前記乾燥粉末界面活性剤が、レシチン、ステアリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸マグネシウム、パルミチン酸マグネシウムおよびラウリン酸マグネシウムからなる群から選択される、請求項 2 0 に記載の方法。

**【請求項 2 3】**

吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器であって、該吸入用エアロゾル懸濁液処方物は、以下を含有する：有効量のフロ酸モメタゾン；有効量のフマル酸フォルモテロール；乾燥粉末界面活性剤；および 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン；ここで、フロ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロールの比率は、約 400  $\mu$ g のフロ酸モメタゾン：約 12  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールから約 50  $\mu$ g のフロ酸モメタゾン：約 6  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールまでであり、ここで、該フマル酸フォルモテロールは、該フロ酸モメタゾンと共に凝結し、ここで、該処方物は、追加賦形剤を含まず、ここで、該計量用量吸入器は、該計量用量吸入器を作動すると、均一薬剤含量を有する用量を発する、

10

吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

**【請求項 2 4】**

吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器であって、該吸入用エアロゾル懸濁液処方物は、以下を含有する：有効量のフロ酸モメタゾン；有効量のフマル酸フォルモテロール；および 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン；ここで、フロ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロールの比率は、約 400  $\mu$ g のフロ酸モメタゾン：約 12  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールから約 50  $\mu$ g のフロ酸モメタゾン：約 6  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールまでであり、ここで、該フマル酸フォルモテロールは、該フロ酸モメタゾンと共に凝結し、ここで、該処方物は、0.1%未満のフロ酸モメタゾンのエポキシド崩壊生成物を含有する、

20

吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

**【請求項 2 5】**

吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器であって、該吸入用エアロゾル懸濁液処方物は、以下を含有する：有効量のフロ酸モメタゾン；有効量のフマル酸フォルモテロール；および 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン；ここで、フロ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロールの比率は、約 400  $\mu$ g のフロ酸モメタゾン：約 12  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールから約 50  $\mu$ g のフロ酸モメタゾン：約 6  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールまでであり、ここで、該フマル酸フォルモテロールは、該フロ酸モメタゾンと共に凝結し、ここで、該計量用量吸入器を作動すると分配される微粒子の割合は、約 55% ~ 約 85% であり、ここで、該微粒子は、約 4.7  $\mu$ m 未満の粒径を有する、

30

吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

**【請求項 2 6】**

前記計量用量吸入器を作動すると分配される微粒子の割合が、約 65% ~ 約 80% であり、ここで、該微粒子が、約 4.7  $\mu$ m 未満の粒径を有する、請求項 2 5 に記載の吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器。

40

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、クロロフルオロカーボン (CFC) を含まないエアロゾル懸濁液処方に関する。さらに特定すると、本発明は、CFC を実質的に含まない処方および医薬用途 (特に、計量用量加圧吸入器 (MDI)) で特に有用性がある処方に関する。

**【背景技術】****【0002】**

計量用量吸入器は、効果的な経口および経鼻送達システムであることが判明しており、これらは、喘息患者に気管支拡張化合物およびステロイド化合物を送達するだけでなく他の

50

化合物（例えば、ペンタミジンおよび非気管支拡張抗炎症薬）を送達するために、広く使用されている。このようにして投与される化合物の活性が急速に始まり、また、著しい副作用がないために、この経路を経由して投与する多数の化合物が処方されている。典型的には、この薬剤は、噴霧剤システム（これは、一般に、適当な蒸気圧を有しかつ経口または経鼻投与に適当な1種またはそれ以上の噴霧剤を含有する）により、患者に送達される。さらに好ましい噴霧剤システムは、典型的には、CFC噴霧剤11、CFC噴霧剤12、CFC噴霧剤114またはそれらの混合物を含有する。しばしば、これらの噴霧剤システムの蒸気圧は、その噴霧剤に揮発性が低い液体賦形剤を混合することにより、調節される。

#### 【0003】

しかしながら、噴霧剤であるCFC11、CFC12およびCFC114は、クロロフルオロカーボンとして知られている種類の化合物に属し、これらは、大気中のオゾンの枯渇に関係している。オゾンは、ある種の有害な紫外線を遮断し、それにより、大気中のオゾン含量が減少すると、皮膚癌の発症率が高まると推論されている。1970年代には、エアロゾルからのCFCの放出を減らす対策がとられた。他の噴霧剤（例えば、炭化水素）は、使用されていたが、その製品は、異なる様式で送達されていた。医薬用途でのCFCの使用量が比較的少ない（すなわち、全CFC放出の1%未満）ので、また、計量用量吸入器に関しては、健康上の利点があるので、当時は、計量用量吸入器のCFC噴霧剤の使用を制限する対策はとられなかった。

#### 【0004】

しかしながら、継続したさらに高度なオゾンの測定がなされるにつれて、初期におけるCFC使用の規制が不十分であり、CFCの放出を大幅に減らすために、さらに大きな対策をとるべきであることが明らかとなった。CFCの製造を事実上中止することが推奨されている。結果として、中長期的には、CFC噴霧剤を使用し続けることは不可能であり得る。非加圧計量用量吸入器を使用する試みがなされているものの、これらの装置の多くは、十分に成功しているとは言えない。これらの関連した性能の問題点のいくつかには、以下がある：均一用量の送達、機械的な複雑性、エアロゾル容器1ユニットあたりに必要な用量の提供、厳しい規制基準の遵守、および個人が使用するのが困難であること（なぜならば、患者が急に投薬する必要があるとき、患者の使用には、大きすぎるかおよび/または扱いにくいからである）。

#### 【0005】

結果として、CFCを含まない加圧エアロゾル処方（例えば、実質的にCFCを含まない計量用量吸入器）が必要とされている。非CFC噴霧剤システムは、加圧計量用量吸入器のいくつかの基準を満たさなければならない。それらは、非毒性で、安定であり、そして医薬および弁/アクチュエータ中の他の主要部品に非反応性でなければならない。適当であることが分かった1つの噴霧剤には、 $\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{AF}_3$ があり、これはまた、HFA227、HFC227または1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパンとして知られている。以下、この噴霧剤は、HFA227と呼ぶ。しかしながら、HFA227の一部の特定の物理的特性（例えば、極性および溶解性）は、通例使用されるCFC噴霧剤のものとは異なる。通例使用される界面活性剤は、HFA227に不溶であり得る。さらに、溶液として医薬を送達する場合、その医薬は、この噴霧剤に難溶性であり得る。HFA227と以前に使用されていたCFC噴霧剤との間の極性の差により、CFC噴霧剤をHFA227で置き換えたとき、医薬の送達が異なり得る。医薬は、非CFC噴霧剤では、クリーム状になったり、沈降または集塊し得る（これは、CFC噴霧剤では起こらなかった）。他のこのような非クロロフルオロカーボン噴霧剤には、ヒドロフルオロカーボン134a（これはまた、1,1,1,2-テトラフルオロエタンまたはHFA134aとして知られている）がある。以下、この噴霧剤は、HFA134aと呼ぶ。

#### 【0006】

計量用量吸入器においてHFA227と併用してモメタゾン含有する従来の処方物は、この噴霧剤と組み合わせた結晶状態でモメタゾンを懸濁するために、メタノールを使用す

10

20

30

40

50

る。これらの処方は、長時間にわたって、改善された安定性を有する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

上記の特定の組み合わせでは、望ましい溶解性、安定性、低い毒性、正確な投薬量、正しい粒径（もし懸濁液であるなら）および/または計量用量吸入器の通例使用される弁アセンブリとの適合性を提供し得ない。従って、上記弱点がない喘息治療用のCFCを含まない処方物、およびそれらを製造する方法が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

（発明の要旨）

従って、本発明は、CFCを実質的に含まない非毒性処方物であって、改善された安定性および医薬との適合性を有しかつ比較的簡単に製造される処方物を製造するためのプロセスに関する。

【0009】

本発明はまた、吸入用エアロゾル懸濁液処方を含む計量用量吸入器に関し、該吸入用エアロゾル懸濁液処方物は、以下を含有する：有効量のフロン酸モメタゾン；有効量のフマル酸フォルモテロール；および1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン；ここで、フロン酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロールの比率は、約400 μgのフロン酸モメタゾン：約12 μgのフマル酸フォルモテロールから約50 μgのフロン酸モメタゾン：約6 μgのフマル酸フォルモテロールまでであり、ここで、該フマル酸フォルモテロールは、該フロン酸モメタゾンと共に凝結し、ここで、該処方は、実質的に担体を含まない。

【0010】

本発明はまた、吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用量吸入器に関し、該吸入用エアロゾル懸濁液処方物は、以下を含有する：有効量のフロン酸モメタゾン；有効量のフマル酸フォルモテロール；約0.05重量%～約0.3重量%の量で存在する、バルキング剤；および1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン；ここで、フロン酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロールの比率は、約400 μgのフロン酸モメタゾン：約12 μgのフマル酸フォルモテロールから約50 μgのフロン酸モメタゾン：約6 μgのフマル酸フォルモテロールまでであり、ここで、該フマル酸フォルモテロールは、該フロン酸モメタゾンと共に凝集する。

【0011】

本発明はまた、吸入用エアロゾル懸濁液処方物を製造する方法に関し、該吸入用エアロゾル懸濁液処方物は、以下を含有する：有効量のフロン酸モメタゾン；有効量のフマル酸フォルモテロール；および1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン；ここで、フロン酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロールの比率は、約400 μgのフロン酸モメタゾン：約12 μgのフマル酸フォルモテロールから約50 μgのフロン酸モメタゾン：約6 μgのフマル酸フォルモテロールまでであり、ここで、該フマル酸フォルモテロールは、該エアロゾル懸濁液処方物中のフロン酸モメタゾンと共に凝集し、ここで、該処方物は、バルキング剤を含まず、該方法は、以下の工程を包含する：微粉化したフロン酸モメタゾンおよびフマル酸フォルモテロールの乾燥粉末ブレンドと乾燥粉末界面活性剤とを混合して、均一混合物を形成する工程；該混合物を計量用量吸入器キャニスターに充填する工程；該キャニスターを絞り弁でクランプする工程；および該キャニスターに非クロロフルオロカーボン噴霧剤を充填する工程。本発明はまた、前述の方法で製造した製品に関する。

【0012】

本発明はまた、吸入用エアロゾル懸濁液処方を含む計量用量吸入器に関し、該吸入用エアロゾル懸濁液処方物は、以下を含有する：有効量のフロン酸モメタゾン；有効量のフマル酸フォルモテロール；乾燥粉末界面活性剤；および1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフ

10

20

30

40

50

ルオロプロパン；ここで、フロネ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロールの比率は、約 400  $\mu$ g のフロネ酸モメタゾン：約 12  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールから約 50  $\mu$ g のフロネ酸モメタゾン：約 6  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールまでであり、ここで、該フマル酸フォルモテロールは、該フロネ酸モメタゾンと共に凝集し、ここで、該処方は、追加賦形剤を含まず、ここで、該計量用量吸入器は、該計量用量吸入器を作動すると、均一薬剤含量を有する用量を発する。

【0013】

本発明はまた、吸入用エアロゾル懸濁液処方を含む計量用量吸入器に関し、該吸入用エアロゾル懸濁液処方、以下を含有する：有効量のフロネ酸モメタゾン；有効量のフマル酸フォルモテロール；および 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン；ここで、フロネ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロールの比率は、約 400  $\mu$ g のフロネ酸モメタゾン：約 12  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールから約 50  $\mu$ g のフロネ酸モメタゾン：約 6  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールまでであり、ここで、該フマル酸フォルモテロールは、該フロネ酸モメタゾンと共に凝集し、ここで、該処方は、0.1%未満のフロネ酸モメタゾンのエポキシド崩壊生成物を含有する。

10

【0014】

本発明はまた、吸入用エアロゾル懸濁液処方を含む計量用量吸入器に関し、該吸入用エアロゾル懸濁液処方、以下を含有する：有効量のフロネ酸モメタゾン；有効量のフマル酸フォルモテロール；および 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン；ここで、フロネ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロールの比率は、約 400  $\mu$ g のフロネ酸モメタゾン：約 12  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールから約 50  $\mu$ g のフロネ酸モメタゾン：約 6  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールまでであり、ここで、該フマル酸フォルモテロールは、該フロネ酸モメタゾンと共に凝集し、ここで、該計量用量吸入器を作動すると分配される微粒子の割合は、約 55% ~ 約 85% であり、ここで、該微粒子は、約 4.7  $\mu$ m 未満の粒径を有する。

20

【0015】

(発明の詳細な説明)

フロネ酸モメタゾンは、ELOCON (登録商標) ローション、クリームおよび軟膏の活性成分であるが、9, 21 - ジクロロ - 11 (ベータ), 17 - ジヒドロキシ - 16 (アルファ) - メチルプレグナ - 1, 4 - ジエン - 3, 20 - ジオン 17 - (2 - フロエート) の化学名を有する抗炎症コルチコステロイドである。それは、事実上、水に不溶であり、メタノール、エタノールおよびイソプロパノールに僅かに溶解性であり、アセトンおよびクロロホルムに溶解性であり、そしてテトラヒドロフランに十分に溶解する。オクタノールと水の間のその分配係数は、5000 より高い。モメタゾンは、種々の水和形状、結晶形状および鏡像異性体形状 (例えば、一水和物) で存在できる。この製品は、Schering - Plough Corporation (Kenilworth, New Jersey) から入手できる。

30

【0016】

フマル酸フォルモテロールは、選択的ベータ<sub>2</sub> - アドレナリン作動性気管拡張薬である。その化学名は、(±) - 2 - ヒドロキシ - 5 - [(1RS) - 1 - ヒドロキシ - 2 - [(1RS) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチル] - アミノ]エチル]ホルマニリドフマレート二水和物である。フマル酸フォルモテロールは、白色から黄色がかった結晶性粉末であり、これは、氷酢酸に十分に溶解性であり、メタノールに溶解性であり、エタノールおよびイソプロパノールに難溶性であり、水に僅かに溶解性であり、アセトン、酢酸エチルおよびジエチルエーテルに事実上不溶性であることが報告されている。フマル酸フォルモテロールは、種々の水和形状、結晶形状および鏡像異性体形状 (例えば、一水和物) で存在できる。この製品は、Novartis Corporation (East Hanover, New Jersey) から市販されている。

40

【0017】

本発明は、医薬がフマル酸フォルモテロールおよびフロネ酸モメタゾンまたはその最終塩、

50

鏡像異性体および包接化合物である場合に、特に有用である。

【0018】

このフロ酸モメタゾンおよびフマル酸フォルモテロールは、約1：1のフロ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロール、または約50：1のフロ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロール、または約20：1のフロ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロール、または約12：1のフロ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロール、または約16：1のフロ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロール、または約10：1のフロ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロール、または約8：1のフロ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロールの重量比であり得る。

【0019】

これらの比率は、大体、1用量あたり、6  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロール：50  $\mu$ g のフロ酸モメタゾン、または1用量あたり、約6  $\mu$ g：100  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロール：フロ酸モメタゾン、または1用量あたり、約8  $\mu$ g：100  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロール：フロ酸モメタゾン、または1用量あたり、約6  $\mu$ g：200  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロール：フロ酸モメタゾン、または1用量あたり、約8  $\mu$ g：200  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロール：フロ酸モメタゾン、または1用量あたり、約12  $\mu$ g：200  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロール：フロ酸モメタゾン、または1用量あたり、約12  $\mu$ g：400  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロール：フロ酸モメタゾンに等しい。

【0020】

噴霧剤ベースの製薬エアロゾル処方物は、当該技術分野において、典型的には、その噴霧剤として、液状クロロフルオロカーボンの混合物を使用するが、他の多くは、単一の噴霧剤を使用する。当該技術分野で公知であるように、この噴霧剤は、活性成分および賦形剤の両方のビヒクルとして働く。フルオロトリクロロメタン、ジクロロジフルオロメタンおよびジクロロテトラフルオロエタンは、吸入による投与用のエアロゾル処方物において、最も一般的に使用されている噴霧剤である。このようなクロロフルオロカーボン(CFC's)は、しかしながら、オゾン層の破壊に関与しており、それらの生産は、段階的に中止されつつある。HFA 134aおよびHFA 227は、多くのクロロフルオロカーボン噴霧剤よりもオゾンに対して害が少ないと言われており、両方とは、個別に、または組合せて、いずれかで、本発明の範囲内で使用されると考えられる。しかしながら、通常のクロロフルオロカーボンまたはそれらの混合物もまた、本発明の処方物用の噴霧剤として使用され得る。

【0021】

当業者に知られているように、担体/バルキング剤とは、活性薬剤成分および賦形剤(もし存在するならば)がその中または上で分散されている不活性物質である。本発明の処方物が噴霧剤としてHFA 227を使用するとき、驚くべきことに、担体は必要ではないことが分かった。従って、吸入用エアロゾル懸濁液処方物を含む計量用吸入器が開示されており、該吸入用エアロゾル懸濁液処方物は、以下を含有する：有効量のフロ酸モメタゾン；有効量のフマル酸フォルモテロール；および1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン；ここで、フロ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロールの比率は、約400  $\mu$ g のフロ酸モメタゾン：約12  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールから約50  $\mu$ g のフロ酸モメタゾン：約6  $\mu$ g のフマル酸フォルモテロールまでであり、ここで、該フマル酸フォルモテロールは、該フロ酸モメタゾンと共に凝結し、ここで、該処方物は、実質的に担体を含まない。

【0022】

本発明の処方物を製造する方法は、好ましくは、フロ酸モメタゾンおよびフマル酸フォルモテロール、必要に応じて、液状賦形剤および必要に応じて、界面活性剤と併用して、HFA 227またはHFA 134aまたはそれらの組合せを使用する。この賦形剤は、医薬と噴霧剤との相溶性を促進し、また、適当な範囲(すなわち、約2.76 ~ 5.52  $\times 10^5$  ニュートン/平方メートル絶対(40 ~ 80 psi)、好ましくは、約3.45 ~ 4.83  $\times 10^5$  ニュートン/平方メートル絶対(50 ~ 70 psi))まで排出圧力を低

10

20

30

40

50



下させる。選択する賦形剤は、医薬に非反応性であって比較的的非毒性でなければならず、約  $3.45 \times 10^5$  ニュートン/平方メートル絶対 (50 psi) の蒸気圧を有するべきである。

【0023】

以下で使用する「中鎖脂肪酸」との用語は、6個～12個の炭素原子、好ましくは、8個～10個の炭素原子を有する-COOH基で終わっているアルキル基の鎖を意味する。「短鎖脂肪酸」との用語は、4個～8個の炭素原子を有する-COOH基で終わっているアルキル基の鎖を意味する。「アルコール」との用語は、 $C_1 \sim C_3$  アルコール(例えば、メタノール、エタノールおよびイソプロパノール)を含む。

【0024】

好ましい賦形剤には、以下がある：(Huls America, Inc. Piscataway, N. J. から) Miglyol 840の商品名で入手できる中鎖脂肪酸のプロピレングリコールジエステル；(Hulsから) Miglyol 812の商品名で入手できる中鎖脂肪酸のトリグリセリドエステル；(E. I. DuPont de Nemours and Co. Inc. Wilmington, Del. から) Vertrel 245の商品名で入手できるパーフルオロジメチルシクロブタン；(PCR Gainesville, Fla. から) オクタフルオロシクロブタンの商品名で入手できるパーフルオロシクロブタン；(BASF Parsippany, N. J. から) EG 400の商品名で入手できるポリエチレングリコール；(Pluess-Stauffer International Stanford, Conn. 製の)メタノール；(Gattefosse Elmsford, N. Y. から)ラウログリコールの商品名で入手できるプロピレングリコールモノラウレート；(Gattefosseから)Transcutolの商品名で入手できるジエチレングリコールモノエチルエーテル；(Gattefosseから)Labrafac Hydro WL 1219の商品名で入手できる中鎖脂肪酸のポリグリコール化グリセリド；アルコール(例えば、エタノール、メタノールおよびイソプロパノール)；(Pluses-Stauffer Internationalから)入手できるユーカリ油；およびそれらの混合物。

【0025】

界面活性剤は、しばしば、薬剤の安定な懸濁液を維持しかつ絞り弁を潤滑するのを助けるといったような目的で、エアロゾル処方物に含有される。本発明の処方物は、その薬剤形状が噴霧剤中で緩く凝結して沈降または緻密化する傾向を示さないので、(例えば、使用直前の穏やかなかき混ぜによる)素早い分散性を維持するための界面活性剤を必要としない。HFA 227の場合、静置すると、薬剤粒子は、その凝結状態で懸濁したままになる。それゆえ、界面活性剤は、必要に応じて、その表面張力および医薬と噴霧剤との間の界面張力を低くするために加えられ得る。この医薬、噴霧剤および賦形剤が懸濁液を形成する場合、界面活性剤は、必要である場合もない場合もある。この医薬、噴霧剤および賦形剤が溶液を形成する場合、界面活性剤は、一部には、特定の医薬および賦形剤の溶解度に依存して、必要である場合もない場合もある。この界面活性剤は、医薬と非反応性で、医薬、賦形剤および噴霧剤の間の表面張力を低下させるか、および/または弁の潤滑剤として作用する任意の適当な非毒性化合物であり得る。好ましい界面活性剤には、以下がある：

(Henkel Corp. Emery Group, Cincinnati, Ohioから)オレイン酸NF 6321の商品名で入手できるオレイン酸；(Arrow Chemical, Inc. Westwood, N. J. 製の)セチルピリジニウムクロライド；(Lucas Meyer Decatur, III. から)Epikuron 200の商品名で入手できる大豆レシチン；(ICI Specialty Chemicals, Wilmington, Del. から)Tween 20の商品名で入手できるポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート；(ICIから)Tween 60の商品名で入手できるポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート；(ICIから)Tween 80の商品名で入手できるポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレート；(ICIから)Brij 76の商品名で入手できるポリオキシエチ

10

20

30

40

50

レン(10)ステアリルエーテル；(ICIから)Brig 92の商品名で入手できるポリオキシエチレン(2)オレイルエーテル；(BASFから)Tetronic 150 R1の商品名で入手できるポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン-エチレンジアミンブロック共重合体；(BASFから)Pluronic L-92, Pluronic L-121およびPluronic F68の商品名で入手できるポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンブロック共重合体；(Rhône-Poulenc Mississauga Ontario, Canadaから)Alkasurf CO-40の商品名で入手できるヒマシ油エトキシレート；およびそれらの混合物。

【0026】

エタノールに僅かに溶解性の他の薬剤と同様に、フロ酸モメタゾンは、エタノール含有処方物において、結晶成長を示す傾向がある。薬剤粒径の成長を促進しない処方パラメータは、公知である。これらのパラメータにより、必要なエタノール濃度を最小にして、不快な味覚が生じる可能性を減らし、また、その組成物を子供やアルコール許容度が低い人が使用するのに適当にするという利点を得られる。

10

【0027】

計量用量調合器から薬剤を一貫して提供し、予測可能に送達するために、一定の最低レベルのエタノールが好ましい。この最低レベルは、全処方物の約1重量%であり、これにより、わずかに許容できる薬剤送達を得られる。エタノールの量を多くすると、一般に、薬剤送達特性が向上する。しかしながら、この処方物内での薬剤結晶の成長を防止するために、エタノールの濃度を制限することが好ましい。実験データによれば、粒径の成長を防止する際には、エタノールの重量に対するフロ酸モメタゾンの重量の比率が重要であることが明らかである。

20

【0028】

これらの活性成分は、以下のようにして、この処方物を収容する容器に入れられ得る：医薬を収容する容器は、1段階または多段階（好ましくは、1段階）で、薬剤、エタノールおよび界面活性剤で満たすことができる。同様に、同じ段階または多段階で、この容器には、この噴霧剤または噴霧剤混合物が加えられ得る。本発明の処方物の懸濁液は、成分の綿状沈殿物を含む。綿状沈殿物とは、完全な沈降に抵抗する格子型構造を形成する粒子の凝集体である。その格子の緩い構造により、その凝集体は、少しかき混ぜると、簡単に崩壊して、容易に分散することが可能である。さらに具体的には、モメタゾンが噴霧剤に懸濁されると、時間の経過と共に、モメタゾンの粒子は、その懸濁液の中心で綿状沈殿する傾向にある。これらの粒子は、計量用量吸入器キャニスターをかき混ぜるか振盪すると、容易に分散する。驚くべきことに、この懸濁液にフォルモテロールを加えても、この現象は変わらなかった。この噴霧剤がHFA227であるとき、フマル酸フォルモテロールおよびフロ酸モメタゾンは、そのモメタゾンおよびフォルモテロールが互いに凝集するように、懸濁液中にて、凝結体を形成する。この噴霧剤がHFA134aであるとき、その吸入器を起動した際の薬剤送達を高めるために、約0.05重量%～約0.3重量%の量で、バルキング剤またはキャリア（例えば、ラクトース）が存在していることが好ましい。134aベースの処方物を使うと、HFA134aがHFA227よりも低密度であるので、このフォルモテロール、モメタゾンおよびラクトースがキャニスターの底部に沈降する傾向がある；それゆえ、均一な薬剤送達を得るために、そのメーターの起動前に、この懸濁液を再編するべくキャニスターを振盪することが好ましい。HFA134a懸濁液で使用され得る他のバルキング剤には、例えば、マンニトール、グルコース、スクロースおよびトレハロースが挙げられる。

30

40

【0029】

本発明の処方物は、他のエアロゾル組成物について当該技術分野で通例の手順に従って、製造される。典型的には、この噴霧剤以外の全ての成分は、混合され、そしてエアロゾル容器に導入される。これらの容器は、次いで、その噴霧剤の沸点より低い温度まで冷却され得、その絞り弁が容器にクランプされる前に、必要量の冷却した噴霧剤が加えられる。あるいは、これらの容器には、噴霧剤で満たす前に、絞り弁を取り付けることができ、こ

50

の弁を通して、必要量の噴霧剤が導入される。

【0030】

本発明の処方物は、通常の充填設備を使用して、これらのエアロゾル容器に充填され得る。HFA227およびHFA134aが、本発明のエアロゾル弁アセンブリで現在利用できる全てのエラストマー化合物とは適合性ではないので、他の材料（例えば、白ブナゴム）で代用するか、賦形剤および必要に応じて界面活性剤（これらは、その弁部品に対するHFA227または134aの悪影響を軽減する）を使用する必要がある。本発明の懸濁液は、好ましくは、当該技術分野で公知の加圧充填方法または冷充填方法のいずれかにより、調製され得る。

【0031】

特定の用途に依存して、この容器は、1回または複数回の投薬用の所定量の処方物で充填され得る。典型的には、この容器は、複数回の投薬用の大きさにされ、従って、送達される処方物は、各投薬について、実質的に均一であることが非常に重要である。例えば、この処方物が気管支拡張用である場合、その容器は、典型的には、200回の起動に十分な量の処方物で充填される。

【0032】

適当な懸濁液は、一部には、その処方物のいくつかの物理的特性（すなわち、粒子凝集速度、凝集体の大きさおよび微粒子クリーム化/沈降速度）を観察することにより、そして、それらを受容可能な標準と比較することにより、ふるい分けされ得る。このような適当な懸濁液は、推奨される保存温度範囲全体にわたって医薬の溶解度を測定することにより、ふるい分け/評価され得る。

【0033】

計量用量吸入器には、効能および安定性を考慮して、懸濁液が特に好まれ得る。当業者は、その処方物の特性に依存して、1種またはそれ以上の防腐剤、緩衝液、酸化防止剤、甘味料および/または香料または他の味覚マスキング剤を加えるように選択され得る。

【0034】

利用できる絞り弁送達容量は、1回の起動あたり、約25~約100マイクロリットルの範囲であるのに対して、特定の状態を治療するために1用量内に必要な薬剤物質の量は、一般に、弁の1回の起動あたり約10~約500マイクログラムである。これらの2つの要素を合わせて、一定処方物に対する前述のエタノールパラメータ内での点を決定する限度が得られる。このような量の決定は、当業者の範囲内である。

【0035】

下部呼吸器系障害（例えば、喘息）を治療するのに適当な本発明の処方物では、少なくとも、その薬剤の相当部分は、呼吸できる大きさ（例えば、最大寸法が約0.5~約10マイクロメートル）の懸濁した粒子として、存在している。上部呼吸器系障害（例えば、鼻炎）を治療するのに適当な処方物では、それよりある程度大きい薬剤粒子が許容できるが、前述の大きさの範囲が好ましい。この活性化化合物が懸濁液を形成する場合、その粒径は、比較的均一であるべきであり、実質的に全ての粒子は、好ましくは、約0.1~25ミクロン、好ましくは、0.5~10ミクロン、さらに好ましくは、1~5ミクロンの間の範囲である。25ミクロンよりも大きい粒子は、口腔咽頭空洞にとどまり得るのに対して、約0.5ミクロンより小さい粒子は、好ましくは、吐き出され易く、従って、患者の肺に達しないので、使用されない。

【0036】

以下の実施例3、4および5で示すように、有効量のフロ酸モメタゾンおよびフマル酸フォルモテロールでの治療にかけられる気道の疾患を治療する方法もまた、本発明の範囲内である。それらの医薬は、実施例3、4および5で示すように、その用量に従って、1日1回または2回、投与され得る。

【0037】

本発明の他の局面は、新規処方物を包含し、この処方物は、2種の薬剤物質粉末（フロ酸モメタゾンおよびフマル酸フォルモテロール）を第三粉末界面活性剤（例えば、レシチン

10

20

30

40

50

、ステアリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸マグネシウム、パルミチン酸マグネシウム、ラウリン酸マグネシウムおよび当業者に公知の他の適当な乾燥粉末ブレンド界面活性剤)を用いて分散し、よく混合した三元ブレンドの分散系を含有する。

【0038】

この乾燥ブレンドは、例えば、Turbula Mixer T2C中にて、約5分間、または均一な粉末ブレンドを得るために当業者に公知の時間にわたって、混合され得る。この分散系は、粉末充填器具を使って、各吸入器の缶に(例えば、Autodose Powdermium-One Too Many Systemにより、15mLのアルミニウムテフロン(登録商標)被覆した(FPT-フッ化エチレン共重合体)缶または他の高分子被覆した缶に)個々に計量供給される。これらの缶は、次いで、63マイクロリットルの弁などでクランプされ得、そして噴霧剤充填設備(例えば、Pamasol Model P2008/012)を使用して、HFA227またはHFA134a噴霧剤で充填され得る。その懸濁液生成物で充填された缶は、その後、当業者に公知であるように、約5分間にわたって、超音波処理器(例えば、Branson 5210超音波処理器)で超音波処理される。

10

【0039】

これらの特定の処方物により、2種の薬剤物質の配合MDIを製造することが可能となり、これは、賦形剤および/または添加剤を追加することなしで、一貫したDrug Content Uniformity(DCU)を示す。この種の乾燥2段階充填手順を使用すると、その充填プロセス中の活性成分の結晶成長の可能性がなくなり、この充填プロセスの初期、中期および末期で充填される生成物の一貫した粒径分布が保証される。この処方物および充填プロセスにより、結晶成長なしで、ケーキングなしで、懸濁媒体HFA-227中での粒子の十分な分散が保証され、また、その用量の送達時での十分な薬剤含量均一性が保証される。

20

【実施例】

【0040】

本発明の特定の局面は、さらに、以下の実施例で説明される。これらの実施例では、「パーセント」とは、特に明記しない限り、重量パーセントを示す。以下の実施例は、本発明をさらに説明する。

【0041】

以下の乾燥粉末ブレンド試料を調製した。

30

【0042】

(実施例1)

【0043】

【表1】

フロ酸モメタゾン (mg)	フマル酸フォルモテロール (mg)	レシチン (mg)	ブレンドの全量 (mg)	1缶あたりの重量 (mg)
616.0	61.70	0.686	678.4	13.57
621.0	62.00	0.070	683.1	13.66
621.0	61.80	0.144	682.9	13.66

\*: 全ての重量は、三元ブレンド中にて、w/w基準で提示されている

40

明らかのように、フロ酸モメタゾン：フマル酸フォルモテロールの重量比は、大体、約10：1である。調製には、Turbula混合機にて、約5分間にわたって、上記量で、フロ酸モメタゾン、フマル酸フォルモテロールおよびレシチンの乾燥粉末ブレンドを直接混合する。その後、その混合物を、Autodose Powdermium粉末充填器具などを使用して、15mLキャニスターに計量供給する。その後、63マイクロリットルの弁でクランプし、そして約10g/缶まで、その噴霧剤を加える。次いで、5分間超音波処理する。

【0044】

(実施例2)

50

【 0 0 4 5 】

【 表 2 】

表 2. フロロモメタゾン、フマル酸フォルモテロール、レシチン および HFA-227* のMDI 処方ブレンド			
フロロモメタゾン (%)	フマル酸フォルモテロール (%)	レシチン (%)	HFA-227 (%)
0.1	0.01	0.01	99.88
0.1	0.01	0.001	99.89
0.1	0.01	0.002	99.89

\*: 全ての重量は、仕上げ製品 中にてw/w基準で提示されている

表 2 は、仕上げ計量用量吸入器キャニスターにて H F A - 2 2 7 と配合したときの種々の量の活性成分および界面活性剤を記述している。

10

【 0 0 4 6 】

本発明の他の特定の局面は、さらに、以下の実施例で記述される。再度、これらの実施例では、「パーセント」とは、特に明記しない限り、重量パーセントを示す。以下の実施例は、本発明をさらに説明する。

【 0 0 4 7 】

実施例 3、4 および 5 は、本発明の処方物の種々の量の種々の成分の例を提供する。

【 0 0 4 8 】

( 実施例 3 )

【 0 0 4 9 】

【 表 3 】

20

処方試作品 (薬物：薬物)  比	フロ酸モメタゾン (%)	フマル酸 フォルモテロール (%)	オレイン酸 (%)	エタノール (%)	HFA-227 (%)
A (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0.001	2.378	97.5
B (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0	2.437	97.5
C (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0.011	2.368	97.5
D (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	2.251	97.5
E (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0	2.379	97.5
F (50 µ:6 µ)	0.056	0.007	0.001	2.436	97.5
G (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	2.426	97.5
H (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	1.5	98.426
I (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	1.75	98.176
J (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.0	1.5	98.437
K (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.0	1.75	98.187
L (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	1.5	98.251
M (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	1.75	98.001
N (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.0	1.5	98.262
O (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.0	1.75	98.012

10

20

30

( 実施例 4 )

【 0 0 5 0 】

【 表 4 】

処方試作品 (薬物：薬物) 比	フロ酸モメタゾン (%)	フマル酸 フォルモテロール (%)	オレイン酸 (%)	エタノール (%)	HFA-134a (%)
A (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0.001	2.378	97.5
B (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0	2.437	97.5
C (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0.011	2.368	97.5
D (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	2.251	97.5
E (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0	2.379	97.5
F (50 µ:6 µ)	0.056	0.007	0.001	2.436	97.5
G (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	2.426	97.5
H (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	1.5	98.426
I (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	1.75	98.176
J (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.0	1.5	98.437
K (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.0	1.75	98.187
L (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	1.5	98.251
MP (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	1.75	98.001
N (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.0	1.5	98.262
O (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.0	1.75	98.012

10

( 実施例 5 )

【 0 0 5 1 】

【 表 5 】

20

処方試作品 (薬物：薬物) 比	フロ酸モメタゾン (%)	フマル酸 フォルモテロール (%)	オレイン酸 (%)	エタノール (%)	HFA-227/HFA- 134a (50:50) (%)
A (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0.001	2.378	97.5
B (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0	2.437	97.5
C (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0.011	2.368	97.5
D (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	2.251	97.5
E (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0	2.379	97.5
F (50 µ:6 µ)	0.056	0.007	0.001	2.436	97.5
G (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	2.426	97.5
H (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	1.5	98.426
I (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	1.75	98.176
J (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.0	1.5	98.437
K (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.0	1.75	98.187
L (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	1.5	98.251
M (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	1.75	98.001
N (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.0	1.5	98.262
O (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.0	1.75	98.012

30

本発明の処方物を、実施例 6 および 7 で記述しているように、Andersen Cascade Impactor を使用して、さらに分析した。この Andersen Cascade Impactor は、風媒粒子（さらに特定すると、医薬エアロゾル）の粒径分布を測定するのに広く使用されている。8 段階 Andersen Impactor は、最後の押し込み段階後、バックアップフィルターと併用するとき、9 つのサイズ間隔に試料を分離する。図 1 ~ 4 では、これは、10 µm 未満の粒径を有する粒子の段階 0 から、段階 8 の 0.65 ~ 0.43 µm の粒径までに対応しており、最終段階は、0.43 µm 未満の粒子用のフィルターに対応している。図面にある「喉部」での粒径の測定は、この Impactor の入口ポートに対応している。微粒子画分は、4.7 µm 未満の粒径を有する粒子の割合として、規定される。微粒子用量は、各作動における大きさが 4.7 µm 未満の量 (µg / 用量) として、規定される。µg / ショットは、作動時に計量用量吸入器を出る、放出された薬剤生成物の全量である。Andersen Cascade Impactor を使用する処方物の放出用量の粒径分布の測定は、当業者に公知で

40

50

ある。

【0052】

(実施例6)

(バルキング剤システムなしでのフォルモテロール/モメタゾンの6/50 $\mu$ g作動の組合せ吸入器 - HFA227に関するAndersen Cascade Impactorのデータ)

【0053】

【表6】

	フロ酸モメタゾン					
	最初	1ヶ月		3ヶ月		4ヶ月
	-	4C/40C	40C/75%	4C/40C	25C/60%	40C/75%
微粒子画分 %	36.5	16.4	25.3	9.8	30.4	18.6
微粒子用量 ( $\mu$ g/ショット)	19.7	9.2	13.9	5.3	16.1	10.4
MMAD (ミクロン)	3.7	5.0	4.1	6.3	4.2	4.6
$\mu$ g/ショット (計量用量)	62.9	62.6	62.4	60.5	61.5	63.3

10

	フマル酸フォルモテロール					
	最初	1ヶ月		3ヶ月		4ヶ月
	-	4C/40C	40C/75%	4C/40C	25C/60%	40C/75%
微粒子画分 %	46.3	39.0	41.1	35.2	47.3	40.1
微粒子用量 ( $\mu$ g/ショット)	2.6	2.2	2.4	1.9	2.6	2.2
MMAD (ミクロン)	3.2	3.3	3.2	3.3	3.2	3.4
$\mu$ g/ショット (計量用量)	6.6	6.3	6.6	6.3	6.5	6.5

20

計量用量吸入器中で、バルキング剤または担体なしで、HFA227を使用して、6 $\mu$ gのフマル酸フォルモテロールおよび50 $\mu$ gのフロ酸モメタゾンを含む処方物を、Andersen Cascade Impactorで分析して、時間の経過に伴う活性薬剤成分の量および吸入器を出ていく活性剤の粒径を分析した。分かるように、規定の条件下にて、温度サイクルを通じて、長時間にわたって、このモメタゾンおよびフォルモテロールの微粒子用量は、許容限界内で維持された(4ヶ月の時点で、モメタゾンについて、19.7~10.4、およびフォルモテロールについて、2.6~2.2)。長時間にわたって両方の活性剤について計量した用量もまた、許容限界内であった(4ヶ月の時点で、モメタゾンについて、62.9~63.3、およびフォルモテロールについて、6.6~6.5)。このデータは、それぞれ、図1および2で示したモメタゾンおよびフォルモテロールについての粒径分布に対応している。このデータは、2種の活性剤の改良された許容できる薬剤送達を示している。

30

【0054】

フロ酸モメタゾンの微粒子画分は、ほぼ半分だけ減少するように見えたが、これは、使用したフロ酸モメタゾンの等級の粗さに起因していた。製品の品質と、その製品に懸濁された対応する薬剤物質のサイズ範囲の減少には、序列相関性がある。5~10ミクロンより大きい大結晶を高い割合で含有する薬剤物質からは、典型的な有効局所肺医薬の範囲外の空気力学的粒径分布を有する製品が得られることが判明した。粗い薬剤生成物を含有する製品もまた、時間および温度と共に、許容できない粒子成長を示す。

40

【0055】

フロ酸モメタゾンの粒径分布が細かいと、計量用量吸入器の作動時に吸入器を出ていく処方物の微粒子画分が改善される。実際、上記実施例で使用した等級のモメタゾンは、-10および40の2週間温度サイクル後、細かい粒径の変化割合が約50%であった。しかしながら、フロ酸モメタゾンだけを使用した類似のmdiでは同様であるが、さらに細かい等級のフロ酸モメタゾンの場合は、同じサイクル条件下にて、細かい粒径等級の変化割合は、約15%以下であることが示された。これにより、このモメタゾンに関する微粒子画分が増加し、それにより、そのモメタゾンの薬剤送達が改善される。それゆえ、細かい粒径の薬剤物質を使用するとき、時間および温度と共に粒子成長を示さない薬剤粒子

50



を懸濁した生成物が生じる。その空気力学的粒径分布は、十分に、典型的な有効局所肺医薬の範囲内である（例えば、これらの粒子の50%より多くは、4.7ミクロン未満である）。これはまた、時間および温度に伴う有意な粒子成長を示さない。

## 【0056】

フロ酸モメタゾンを含む経口MDIの場合、Andersen Cascade Impactorおよび1リットル入口ポートを使用して、100 $\mu$ g/作動強度に対する許容できる製品プロフィールの一例を以下に示す。このデータは、この計量用量吸入器の2回の作動に基づいていることに注目すべきである。

## 【0057】

## 【表7】

10

表 1

ANDERSEN CASCADE IMPACTOR の段階	プレートに堆積された粒子の量
第1群 - 入口ポート + 段階 0	8-22 $\mu$ g
第2群 - 段階 1 + 段階 2	12-21 $\mu$ g
第3群 - 段階 3 + 段階 4	122-140 $\mu$ g
第4群 - 段階 5- フィルター	22-41 $\mu$ g

20

第1群における微粒子の割合は、約4.9%～約9.8%の範囲である。第2群における微粒子の割合は、約7.3%～約9.4%の範囲である。フィルターへの段階3における微粒子の割合（第3群および第4群）は、好ましくは、その微粒子が約4.7 $\mu$ m未満の粒径を有する場合、上記表のデータに基づいて、約55%～約85%、好ましくは、65%～約80%、または約80%、または約85%、および約81%～約89%の範囲である。最後に、第4群における微粒子の割合は、約13.4%～約18.3%の範囲である。

30

## 【0058】

この薬剤生成物に含まれる懸濁されたフロ酸モメタゾンの大きさは、種々の様式で、制御され得る。その薬剤物質は、製品バッチ製造前に、さらに効率的に粉碎され得る。これには、微粉化給送速度を低下させること、遠心分級を使用して大きい粒子を除去すること、およびその物質が微粉化装置に給送されるサイクル数を多くすること（例えば、二重微粉化）を挙げることができる。あるいは、この薬剤物質は、例えば、超臨界流体技術により、製品バッチ製造前に、噴霧乾燥して、均一な薬剤物質小粒子を作成し得る。さらに、その製造方法は、例えば、バッチ製造温度を低くすることにより、その薬剤濃縮物を調製するのに使用されるアルコールのレベルを低くすることにより、またはその均質化時間を短くすることにより、改良できる。最後に、薬剤物質の粒径を制御する当該技術分野で公知の他の方法（例えば、界面活性剤の使用または他の粒径成長遅延アプローチ）もまた、使用され得る。

40

## 【0059】

## （実施例7）

（フォルモテロール/モメタゾンの6/50 $\mu$ g/作動の組合せ吸入器 - HFA134aに関するAndersen Cascade Impactorのデータ - 低バルキング剤システム）

## 【0060】

50

【表 8】

フロ酸モメタゾン						
	最初	1ヶ月		3ヶ月		4ヶ月
	-	4C/40C	40C/75%	4C/40C	25C/60%	40C/75%
微粒子画分 %	25.7	20.1	20.1	20.0	22.6	17.7
微粒子用量 (µg/ショット)	13.6	10.6	10.1	10.0	11.4	8.8
MMAD (ミクロン)	3.9	4.3	4.3	4.6	4.3	4.5
µg/ショット (計量用量)	64.1	65.0	62.2	62.6	62.1	63.7

フマル酸フォルモテロール						
	最初	1ヶ月		3ヶ月		4ヶ月
	-	4C/40C	40C/75%	4C/40C	25C/60%	40C/75%
微粒子画分 %	42.5	38.0	41.3	40.2	43.6	40.3
微粒子用量 (µg/ショット)	2.4	2.0	2.1	2.2	2.3	2.1
MMAD (ミクロン)	2.9	3.1	2.9	3.2	3.0	3.1
/ショット (計量用量)	6.9	6.5	6.3	6.8	6.7	6.6

計量用量吸入器中で、バルキング剤としてラクトースを使って、HFA134aを使用して、6 µgのフマル酸フォルモテロールおよび50 µgのフロ酸モメタゾンを含む処方物を、Andersen Cascade Impactorで分析して、時間の経過に伴う活性薬剤成分の量および吸入器を出ていく活性剤の粒径を分析した。分かるように、温度サイクルを通じて、長時間にわたって、このモメタゾンおよびフォルモテロールの微粒子用量は、許容限界内で維持された（モメタゾンについて、13.6～8.8、およびフォルモテロールについて、2.4～2.1）。さらに、実際に送達された計量用量もまた、長時間にわたって、許容限界内に維持された（モメタゾンについて、64.1～63.7、およびフォルモテロールについて、6.9～6.6）。これらのデータは、図3および4で示したフォルモテロールおよびモメタゾンについての粒径分布にそれぞれ対応している。モメタゾンおよびフォルモテロールの両方に対する微粒子画分は、許容限界内で維持された。これらのデータはまた、計量用量吸入器を経由した2種の活性剤の改良された薬剤送達を示している。さらに、実施例6で述べたように、フロ酸モメタゾンだけを使用した類似のm diでは同様であるが、さらに細かい等級のフロ酸モメタゾンの場合は、同じサイクル条件下にて、細かい粒径の変化割合は、約15%以下だけあることが示された。これにより、このモメタゾンに関する微粒子画分が増加し、それにより、そのモメタゾンの薬剤送達が改善される。

【0061】

(実施例8)

本発明の処方物の分解生成物を、40 および75%相対湿度で、4ヶ月で、分析した。

【0062】

【表9】

10

20

30

不純物	HFA 277, 非バルク化	HFA 134A, 低バルク化
フォルモテロール分解生成物 2566	0.10	0.21
全フォルモテロール既知分解 w/o SCH-2566	0.10	0.09
全フォルモテロール未知分解	0.13	0.38
全フォルモテロール分解 w/o XSCH- 2566	0.23	0.47
化合物 E	0.06	0.23
全モメタゾン既知分解 w/o 化合物 E	0	0
全モメタゾン未知分解	0.13	0.13
全モメタゾン分解	0.19	0.35
全関連物質	0.51	1.03

10

分かるように、HFA 227を含有する非バルク化処方物は、全体として、HFA 134aを含有するバルク化処方物よりも、分解生成物が著しく少なかった。具体的には、これらのHFA 227処方物は、化合物E（これは、フロ酸モメタゾンと会合したエポキシ型分解物である）と呼ばれる分解生成物を0.1%未満で含有していた。0.1%未満の化合物Eを含むフロ酸モメタゾン含有する処方物は、フロ酸モメタゾン含有する吸入可能処方におけるこの特定化合物の存在についてのFDA仕様を満たす。

20

【0063】

(実施例9)

(フォルモテロール/モメタゾンの6/50 $\mu$ g作動の組合せ吸入器 - HFA 227の薬剤含量均一性、バルキング剤システムなし)

30

【0064】

【表10】

	フロ酸モメタゾン		
	最初	1ヶ月	
	-	4C/40C	40C/75%
全体の間中 $\mu$ g/ショット	54.7	55.6	54.9
相対標準偏差	11.5	9.6	6.1

	フマル酸フォルモテロール		
	最初	1ヶ月	
	-	4C/40C	40C/75%
全体の間中 $\mu$ g/ショット	5.7	5.5	5.7
相対標準偏差	11.6	10.4	6.6

40

(実施例10)

(フォルモテロール/モメタゾンの6/50 $\mu$ g作動の組合せ吸入器 - HFA 134aの薬剤含量均一性、低バルキング剤システム)

【0065】

【表11】

	フロ酸モメタゾン		
	最初	1ヶ月	
	-	4C/40C	40C/75%
全体の間中 $\mu\text{g}/\text{ショット}$	59.1	55.7	57.0
相対標準偏差	17.9	10.9	19.6

	フマル酸フォルモテロール		
	最初	1ヶ月	
	-	4C/40C	40C/75%
全体の間中 $\mu\text{g}/\text{ショット}$	6.2	5.6	6.0
相対標準偏差	17.3	11.2	26.1

10

この吸入器の薬剤含量均一性(DCU)を、その製品の寿命全体にわたって活性成分の用量の一貫性があるかどうかを確認するために、120用量MDIの寿命全体にわたって、測定した。各処方(HFA227またはHFA134a)の5個のキャニスターを分析し、各キャニスターは、120回の医薬作動を送達し、1回の作動あたりの吸入器から出ていく活性剤の量は、作動を変えて(例えば、11、12、13、14、(初期)、59、60、61、62(中期)および117、118、119および120(終期))、測定した。この初期、中期および終期の作動に対して、平均を決定し、全体的な平均を決定して、上記実施例9および10で示した。このHFA227処方は、MDIの寿命全体にわたって放出された薬剤の量について、相対標準偏差が低かったのに対して、両方の処方は、長時間にわたる薬剤含量均一性について、許容できる結果が得られた。

20

## 【0066】

本発明の種々の実施態様の前述の記述は、本発明の種々の局面を代表するものであり、全てを網羅するとは解釈されず、あるいは、開示した正確な形態に本発明を限定するとは解釈されない。多くの改良および変更は、確かに、当業者に想起される。本発明の範囲は、添付の請求の範囲によってのみ完全に規定されると解釈される。

30

## 【図面の簡単な説明】

## 【0067】

【図1】図1は、バルキング剤なしでHFA227を使うフマル酸フォルモテロール/フロ酸モメタゾンの6/50 $\mu\text{g}$ 作動の組合せ吸入器の3ユニットの平均のフロ酸モメタゾンAndersen Cascade Impactorプロフィールである。

【図2】図2は、バルキング剤なしでHFA227を使うフマル酸フォルモテロール/フロ酸モメタゾンの6/50 $\mu\text{g}$ 作動の組合せ吸入器の3ユニットの平均のフマル酸フォルモテロールAndersen Cascade Impactorプロフィールである。

【図3】図3は、低バルキング剤を使うフマル酸フォルモテロール/フロ酸モメタゾンの6/50 $\mu\text{g}$ 作動の組合せ吸入器とHFA134aとの3ユニットの平均のフマル酸フォルモテロールAndersen Cascade Impactorプロフィールである

40

【図4】図4は、低バルキング剤を使うフマル酸フォルモテロール/フロ酸モメタゾンの6/50 $\mu\text{g}$ 作動の組合せ吸入器とHFA134aとの3ユニットの平均のフロ酸モメタゾンAndersen Cascade Impactorプロフィールである。

【 図 1 】

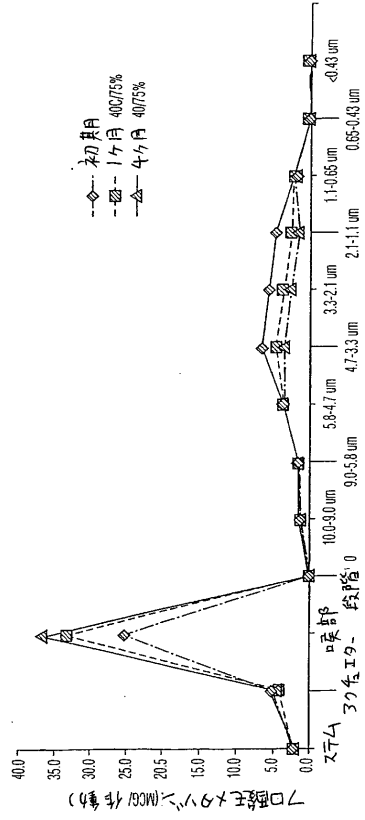


FIG. 1

【 図 2 】

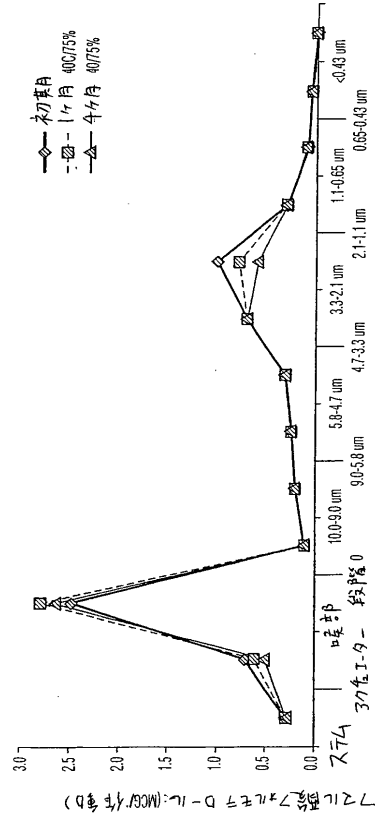


FIG. 2

【 図 3 】

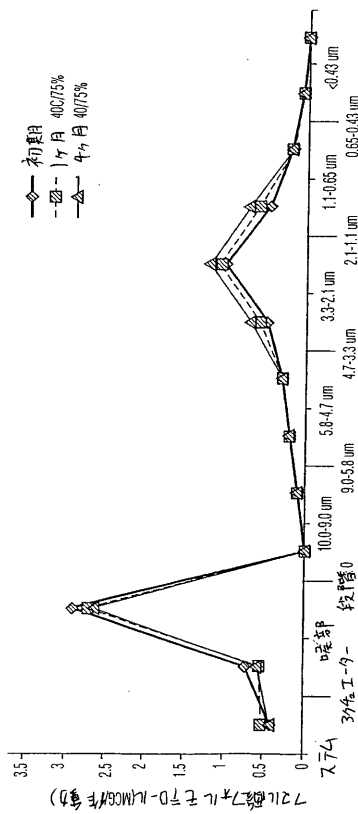


FIG. 3

【 図 4 】

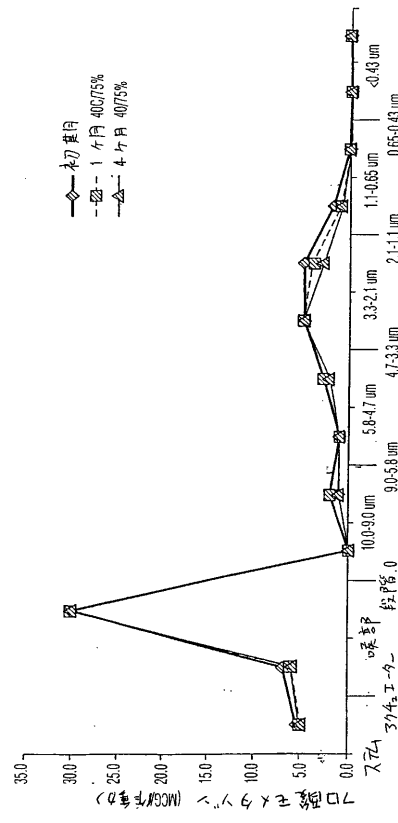


FIG. 4

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
13 March 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/020253 A2

(51) International Patent Classification: A61K 31/00  
(21) International Application Number: PCT/US02/27336  
(22) International Filing Date: 27 August 2002 (27.08.2002)  
(25) Filing Language: English  
(26) Publication Language: English  
(30) Priority Data: 60/315,386 28 August 2001 (28.08.2001) US

DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MY, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NI, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION (US/US); Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

Declarations under Rule 4.17:

as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MY, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NI, SN, TD, TG).

as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations

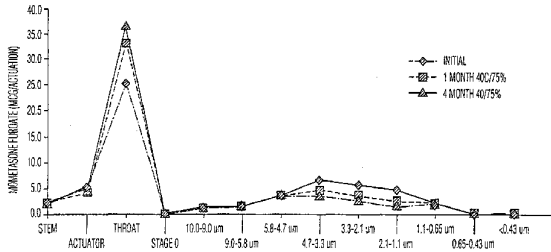
[Continued on next page]

(72) Inventors: and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): SEQUEIRA, Joel, A. [US/US]; 6 Mary Ellen Drive, Edison, NJ 08820 (US); SHARPE, Stefan, A. [US/US]; 270 5th Street, Jersey City, NJ 07302 (US); HART, John, L. [GB/US]; 12 Cobble Lane, Bedminster, NJ 07921 (US).

(74) Agent: LIPKA, Robert, J.; Schering-Plough Corporation, Patent Department-K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF ASTHMA



WO 03/020253 A2

(57) Abstract: Disclosed are aerosolized formulations for the treatment of asthma that contain mometasone furoate and formoterol fumarate and processes for preparing the same.

WO 03/020253 A2 

**Published:**

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 03/020253

PCT/US02/27336

**PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF ASTHMA**

The present invention is directed to aerosol suspension formulations which  
5 are free of chlorofluorocarbons (CFC's). More specifically, the present invention is  
directed to formulations that are substantially free of CFC's and formulations that  
have particular utility in medicinal applications, especially in metered dose  
pressurized inhalers (MDI's).

Metered dose inhalers have proven to be effective oral and nasal delivery  
10 systems that have been used extensively for delivering bronchodilating and  
steroidal compounds to asthmatics, as well as delivering other compounds such as  
pentamidine and non-bronchodilator anti-inflammatory drugs. The rapid onset of  
activity of compounds administered in this manner and the absence of any  
significant side effects have resulted in a large number of compounds being  
15 formulated for administration via this route. Typically, the drug is delivered to the  
patient by a propellant system generally comprising one or more propellants which  
have the appropriate vapor pressure and which are suitable for oral or nasal  
administration. The more preferred propellant systems typically comprise CFC  
propellant 11, CFC propellant 12, CFC propellant 114 or mixtures thereof. Often  
20 the vapor pressure of the propellant systems is adjusted by admixing a less volatile  
liquid excipient with the propellant.

However, propellants CFC 11, CFC 12 and CFC 114 belong to a class of  
compounds known as chlorofluorocarbons, which have been linked to the depletion



WO 03/020253

PCT/US02/27336

2

of ozone in the atmosphere. It has been postulated that ozone blocks certain harmful UV rays and thus a decrease in the atmospheric ozone content will result in an increase in the incidence of skin cancer. In the 1970's certain steps were taken to reduce the CFC emissions from aerosols. Other propellants, such as  
5 hydrocarbons, were used, or the product was delivered in a different manner. Because CFC usage in medicinal applications is relatively low, i.e. less than 1% of total CFC emissions, and because of the health benefits associated with metered dose inhalers, steps were not taken at that time to restrict the use of CFC propellants in metered dose inhalers.

10 However, continuing and more sophisticated ozone measurements have indicated that the earlier restrictions in CFC usage were insufficient and that additional, significant steps should be taken to drastically reduce CFC emissions. Recommendations have been made that CFC production be virtually discontinued. As a result, it may not be possible to continue to use CFC propellants in the  
15 intermediate and long term. While some efforts have been made to use non-pressurized metered dose inhalers, many of these devices have not been completely successful. Some of the performance issues related to these are: delivery of uniform doses, mechanical complexity, provision of the required doses per unit of an aerosol container, compliance with stringent regulatory standards,  
20 and difficulty for individuals to utilize because they are bulky and/or cumbersome for patient use, particularly when patient has an acute need for the medication.

As a result, there is a need for CFC-free pressurized aerosol formulations, such as metered dose inhalers, which are substantially free of CFC's. Non-CFC propellant systems must meet several criteria for pressurized metered dose

WO 03/020253

PCT/US02/27336

3

inhalers. They must be non-toxic, stable and non-reactive with the medicament and the other major components in the valve/actuator. One propellant which has been found to be suitable is  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ , also known as HFA 227, HFC 227 or 1,1,1,2,3,3,3 heptafluoropropane. From hereon forward, this propellant will be referred to as HFA 227. However, certain physical properties, i.e., polarity and solubility of HFA 227 differ from those of commonly used CFC propellants. Commonly used surfactants may be insoluble in HFA 227. Moreover, where the medicament is to be delivered as a solution, the medicament may not be readily soluble in this propellant. The polarity difference between HFA 227 and the previously used CFC propellants may result in a different delivery of the medicament when HFA 227 replaces a CFC propellant. The medicament may cream, settle or agglomerate in the non-CFC propellant even though this did not occur in the CFC propellant. Another such non-chlorofluorocarbon propellant is Hydrofluorocarbon 134a, also known as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or HFA 134a. From hereon forward, this propellant will be referred to as HFA 134a

Prior art formulations containing mometasone in combination with HFA 227 in a metered dose inhaler utilize ethanol to suspend the mometasone in a crystalline state in combination with the propellant. These formulations have improved stability over time.

The specific combinations noted above may not provide the desired solubility, stability, low toxicity, exact dosage, correct particle size (if suspension) and/or compatibility with commonly used valve assemblies of metered dose inhalers. Accordingly, there exists a need for CFC free formulations for the

WO 03/020253

PCT/US02/27336

4

treatment of asthma, and processes for producing the same, that do not suffer from the aforementioned infirmities.

#### **SUMMARY OF THE INVENTION**

Accordingly, the present invention is directed to a process for producing non-toxic formulations that are substantially free of CFC's that have improved stability and compatibility with the medicament and which are relatively easily manufactured.

The present invention is also directed to a metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation, said aerosol suspension formulation for inhalation comprising: an effective amount of mometasone furoate; an effective amount of formoterol fumarate; and 1,1,1,2,3,3,3,-heptafluoropropane; wherein the ratio of mometasone furoate to formoterol fumarate is about 400 µg of mometasone furoate to about 12 µg of formoterol fumarate to about 50 µg of mometasone furoate to about 6 µg of formoterol fumarate, wherein the formoterol fumarate flocculates with the mometasone furoate, and wherein the formulation is substantially free of a carrier.

The present invention is also directed to a metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation, said aerosol suspension formulation for inhalation comprising: an effective amount of mometasone furoate; an effective amount of formoterol fumarate; about 0.05% to about 0.3% by weight of a bulking agent; and 1,1,1,2-tetrafluoroethane; wherein the ratio of mometasone furoate to formoterol fumarate is about 400 µg of mometasone furoate to about 12 µg of formoterol fumarate to about 50 µg of mometasone furoate to about 6 µg of

WO 03/020253

PCT/US02/27336

5

formoterol fumarate, and wherein the formoterol fumarate flocculates with the mometasone furoate.

The present invention is also directed to a process for producing an aerosol suspension formulation for inhalation, said aerosol suspension formulation for inhalation comprising: an effective amount of mometasone furoate; an effective amount of formoterol fumarate; and 1,1,1,2,3,3,3,-heptafluoropropane; wherein the ratio of mometasone furoate to formoterol fumarate is about 400 µg of mometasone furoate to about 12 µg of formoterol fumarate to about 50 µg of mometasone furoate to about 6 µg of formoterol fumarate, and wherein the formoterol fumarate is flocculated with the mometasone furoate in said aerosol suspension formulation, and wherein the formulation is free of a bulking agent, comprising the steps of: mixing a dry powder blend of micronized mometasone furoate and formoterol fumarate with a dry powder surfactant to form a uniform mixture; filling said mixture into a metered dose inhaler canister; crimping said canister with a metering valve; and filling said canister with a nonchlorofluorocarbon propellant. The present invention is also directed to the products produced by the foregoing process.

The present invention is also directed to a metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation, said aerosol suspension formulation for inhalation comprising: an effective amount of mometasone furoate; an effective amount of formoterol fumarate; a dry powder surfactant ;and 1,1,1,2,3,3,3,-heptafluoropropane; wherein the ratio of mometasone furoate to formoterol fumarate is about 400 µg of mometasone furoate to about 12 µg of formoterol fumarate to about 50 µg of mometasone furoate to about 6 µg of formoterol fumarate, wherein the formoterol fumarate flocculates with the

WO 03/020253

PCT/US02/27336

6

mometasone furoate, wherein the formulation is free of additional excipients, and wherein the metered dose inhaler emits a dose having uniform drug content upon actuation of the metered dose inhaler.

The present invention is also directed to a metered dose inhaler containing  
5 an aerosol suspension formulation for inhalation, said aerosol suspension  
formulation for inhalation comprising: an effective amount of mometasone furoate;  
an effective amount of formoterol fumarate; and 1,1,1,2,3,3,3,-heptafluoropropane;  
wherein the ratio of mometasone furoate to formoterol fumarate is about 400 µg of  
mometasone furoate to about 12 µg of formoterol fumarate to about 50 µg of  
10 mometasone furoate to about 6 µg of formoterol fumarate, wherein the formoterol  
fumarate flocculates with the mometasone furoate, and wherein the formulation  
contains less than 0.1% of an epoxide degradation product of mometasone furoate.

The present invention is also directed to a metered dose inhaler containing  
an aerosol suspension formulation for inhalation, said aerosol suspension  
15 formulation for inhalation comprising: an effective amount of mometasone furoate;  
an effective amount of formoterol fumarate; and 1,1,1,2,3,3,3,-heptafluoropropane;  
wherein the ratio of mometasone furoate to formoterol fumarate is about 400 µg of  
mometasone furoate to about 12 µg of formoterol fumarate to about 50 µg of  
mometasone furoate to about 6 µg of formoterol fumarate, wherein the formoterol  
20 fumarate flocculates with the mometasone furoate, wherein the percent of the fine  
particles dispensed upon actuation of the metered dose inhaler is about 55% to  
about 85% and wherein said fine particles have a particle size of less than about  
4.7µm.

WO 03/020253

PCT/US02/27336

7

**BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS**

Figure 1 is the mometasone furoate Andersen Cascade Impactor profile of the mean of three units of the formoterol fumarate/mometasone furoate 6/50 µg actuation combination inhaler with HFA 227 and no bulking agent.

5 Figure 2 is the formoterol fumarate Andersen Cascade Impactor profile of the mean of three units of the formoterol fumarate/mometasone furoate 6/50 µg actuation combination inhaler with HFA 227 and no bulking agent.

Figure 3 is the formoterol fumarate Andersen Cascade Impactor profile of the mean of three units of the formoterol fumarate/mometasone furoate 6/50 µg actuation combination inhaler and HFA 134a with low bulking agent.

Figure 4 is the mometasone furoate Andersen Cascade Impactor profile of the mean of three units of the formoterol fumarate/mometasone furoate 6/50 µg actuation combination inhaler and HFA 134a with low bulking agent.

**DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION**

15 Mometasone furoate, the active component of ELOCON® lotion, cream, and ointment, is an anti-inflammatory corticosteroid having the chemical name, 9,21-Dichloro-11(beta),17-dihydroxy-16(alpha)-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-(2 furoate). It is practically insoluble in water; slightly soluble in methanol, ethanol, and isopropanol; soluble in acetone and chloroform; and freely soluble in  
20 tetrahydrofuran. Its partition coefficient between octanol and water is greater than 5000. Mometasone can exist in various hydrated, crystalline and enantiomeric forms, e.g., as a monohydrate. This product is available from Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey.

WO 03/020253

PCT/US02/27336

8

Formoterol fumarate is a selective beta<sub>2</sub>-adrenergic bronchodilator. Its chemical name is (±)-2-hydroxy-5-[(1RS)-1-hydroxy-2-[[ (1RS)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]- amino]ethyl]formanilide fumarate dihydrate.

Formoterol fumarate is a white to yellowish crystalline powder, which is reportedly  
5 freely soluble in glacial acetic acid, soluble in methanol, sparingly soluble in ethanol and isopropanol, slightly soluble in water, and practically insoluble in acetone, ethyl acetate, and diethyl ether. Formoterol fumarate can exist in various hydrated, crystalline, and enantiomeric forms, e.g., as a monohydrate. This product is available commercially from Novartis Corporation, East Hanover, New Jersey.

10 The invention is of particular utility where the medicament is formoterol fumarate and mometasone furoate, or end salts, enantiomers and clathrates thereof.

The mometasone furoate and formoterol fumarate can be in a weight ratio of about 1 to 1 mometasone furoate to formoterol fumarate, or about 50 to 1  
15 mometasone furoate to formoterol fumarate, or about 20 to 1 mometasone furoate to formoterol fumarate, or about 12 to 1 mometasone furoate to formoterol fumarate, or about 16 to 1 mometasone furoate to formoterol fumarate, or about 10 to 1 mometasone furoate to formoterol fumarate, or about 8 to 1 mometasone furoate to formoterol fumarate.

20 These ratios roughly equate to a dose range of 6 µg of formoterol fumarate to 50 µg of mometasone furoate per dose, or about 6 µg to 100 µg of formoterol fumarate to mometasone furoate per dose, or about 8 µg to 100 µg of formoterol fumarate to mometasone furoate per dose, or about 6 µg to 200 µg of formoterol fumarate to mometasone furoate per dose, or about 8 µg to 200 µg of formoterol

WO 03/020253

PCT/US02/27336

9

fumarate to mometasone furoate per dose, or about 12 µg to 200 µg of formoterol fumarate to mometasone furoate per dose, or about 12 µg to 400 µg of formoterol fumarate to mometasone furoate per dose.

Propellant-based pharmaceutical aerosol formulations in the art typically use  
5 a mixture of liquid chlorofluorocarbons as the propellant, although many others use a single propellant. As is known in the art, the propellant serves as a vehicle for both the active ingredients and excipients. Fluorotrichloromethane, dichlorodifluoromethane and dichlorotetrafluoroethane are the most commonly used propellants in aerosol formulations for administration by inhalation. Such  
10 chlorofluorocarbons (CFC's), however, have been implicated in the destruction of the ozone layer and their production is being phased out. HFA 134a and HFA 227 are said to be less harmful to the ozone than many chlorofluorocarbon propellants, and both either individually or in combination are considered to be used within the scope of the present invention. However, conventional chlorofluorocarbons, or  
15 mixtures thereof, may also be used as propellants for the formulations of the present invention.

As is known to one of skill in the art, a carrier and/or bulking agent is an inert substance in which or on to which the active drug ingredient(s) and excipient(s) if present are dispersed. When the formulations of the present invention utilize HFA  
20 227 as the propellant, it has been surprisingly found that a carrier is not necessary. Accordingly there is disclosed a metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation, said aerosol suspension formulation for inhalation comprising: an effective amount of mometasone furoate; an effective amount of formoterol fumarate; and 1,1,1,2,3,3,3,-heptafluoropropane; wherein the



WO 03/020253

PCT/US02/27336

10

ratio of mometasone furoate to formoterol fumarate is about 400 µg of mometasone furoate to about 12 µg of formoterol fumarate to about 50 µg of mometasone furoate to about 6 µg of formoterol fumarate, wherein the formoterol fumarate flocculates with the mometasone furoate, and wherein the formulation is

5 substantially free of a carrier.

The processes for producing the formulations of the present invention preferably utilize HFA 227 or HFA 134a, or a combination thereof, in combination with mometasone furoate and formoterol fumarate, optionally, a liquid excipient, and optionally a surfactant. The excipient facilitates the compatibility of the

10 medicament with the propellant and also lowers the discharge pressure to an acceptable range, i.e., about  $2.76\text{-}5.52 \times 10^5$  newton/meter<sup>2</sup> absolute (40 to 80 psi), preferably  $3.45\text{-}4.83 \times 10^5$  newton/meter<sup>2</sup> absolute (50 to 70 psi). The excipient chosen must be non-reactive with the medicaments, relatively non-toxic, and should have a vapor pressure below about  $3.45 \times 10^5$  newton/meter<sup>2</sup> absolute (50

15 psi).

As used hereinafter the term "medium chain fatty acids" refers to chains of alkyl groups terminating in a -COOH group and having 6-12 carbon atoms, preferably 8-10 carbon atoms. The term "short chain fatty acids" refers to chains of alkyl groups terminating in a --COOH group and having 4-8 carbon atoms. The

20 term "alcohol" includes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcohols, such as methanol, ethanol and isopropanol.

Among the preferred excipients are: propylene glycol diesters of medium chain fatty acids available under the tradename Miglyol 840 (from Huls America, Inc. Piscataway, N.J.); triglyceride esters of medium chain fatty adds available under the tradename Miglyol 812 (from Huls); perfluorodimethylcyclobutane

WO 03/020253

PCT/US02/27336

11

available under the tradename Vertrel 245 (from E. I. DuPont de Nemours and Co. Inc. Wilmington, Del.); perfluorocyclobutane available under the tradename octafluorocyclobutane (from PCR Gainsville, Fla.); polyethylene glycol available under the tradename EG 400 (from BASF Parsippany, N.J.); menthol (from Pluess-  
5 Stauffer International Stanford, Conn.); propylene glycol monolaurate available under the tradename lauroglycol (from Gattefosse Elmsford, N.Y.); diethylene glycol monoethylether available under the tradename Transcutol (from Gattefosse); polyglycolized glyceride of medium chain fatty adds available under the tradename Labrafac Hydro WL 1219 (from Gattefosse); alcohols, such as ethanol, methanol  
10 and isopropanol; eucalyptus oil available (from Pluses-Stauffer International); and mixtures thereof.

A surfactant is frequently included in aerosol formulations, for purposes such as assisting with maintaining a stable suspension of the drug and lubricating the metering valve. The formulation of the present invention does not require a  
15 surfactant for maintenance of ready dispersability (such as by moderate agitation immediately prior to use), as the drugs form loose floccules in the propellant and does not exhibit a tendency to settle or compact. In the case of HFA 227 upon undisturbed storage, the drug particles remain suspended in their flocculated state. Thus, a surfactant optionally may be added to lower the surface and interfacial  
20 tension between the medicaments and the propellant. Where the medicaments, propellant and excipient are to form a suspension, a surfactant may or may not be required. Where the medicament, propellant and excipient are to form a solution, a surfactant may or may not be necessary, depending in part, on the solubility of the particular medicament and excipient. The surfactant may be any suitable, non-toxic

WO 03/020253

PCT/US02/27336

12

compound which is non-reactive with the medicament and which substantially reduces the surface tension between the medicament, the excipient and the propellant and/or acts as a valve lubricant. Among the preferred surfactants are: oleic acid available under the tradename oleic acid NF6321 (from Henkel Corp. Emery Group, Cincinnati, Ohio); cetylpyridinium chloride (from Arrow Chemical, Inc. Westwood, N.J.); soya lecithin available under the tradename Epikuron 200 (from Lucas Meyer Decatur, Ill.); polyoxyethylene(20) sorbitan monolaurate available under the tradename Tween 20 (from ICI Specialty Chemicals, Wilmington, Del.); polyoxyethylene(20) sorbitan monostearate available under the tradename Tween 60 (from ICI); polyoxyethylene(20) sorbitan monooleate available under the tradename Tween 80 (from ICI); polyoxyethylene (10) stearyl ether available under the tradename Brij 76 (from ICI); polyoxyethylene (2) oleyl ether available under the tradename Brij 92 (from ICI); Polyoxyethylene-polyoxypropylene-ethylenediamine block copolymer available under the tradename Tetronic 150 R1 (from BASF); polyoxypropylene-polyoxyethylene block copolymers available under the tradenames Pluronic L-92, Pluronic L-121 and Pluronic F 68 (from BASF); castor oil ethoxylate available under the tradename Alkasurf CO-40 (from Rhone-Poulenc Mississauga Ontario, Canada); and mixtures thereof.

As with other drugs which have slight solubility in ethanol, there is a tendency for mometasone furoate to exhibit crystal growth in ethanol-containing formulations. Formulation parameters which do not promote drug particle size growth are known. These parameters provide the advantage of minimizing the required ethanol concentrations, to reduce the potential for unpleasant taste

WO 03/020253

PCT/US02/27336

13

sensations and render the compositions more suitable for use by children and others with low alcohol tolerance.

A certain minimum level of ethanol is preferred to provide consistent and predictable delivery of the drug from a metered dose dispenser. This minimum  
5 level is about 1 weight percent of the total formulation, which results in a marginally acceptable drug delivery. Increased amounts of ethanol generally improve drug delivery characteristics. However, to prevent drug crystal growth in the formulation, it is preferred to limit the concentration of ethanol. Experimental data indicate that the ratio of the weight of mometasone furoate to the weight of ethanol is important  
10 in preventing particle size increases.

The active ingredients may be put into the containers housing the formulation as follows: the container that houses the medication can be filled with medicine, ethanol and a surfactant in single or multiple steps, preferably in a single step. Similarly, the propellant or mixture of propellants may be added to the  
15 container in the same or in multiple steps. The suspensions of the formulations of the present invention contain floccules of the ingredients. A floccule is an aggregation of particles that form a lattice type of structure that resists complete settling. The loose structure of the lattice permits the aggregates to break up easily and distribute readily with a small amount of agitation. More specifically, when  
20 mometasone is suspended in a propellant, over time the particles of mometasone will tend to flocculate in the center of the suspension. These particles readily disperse upon agitation or shaking of the metered dose inhaler canister. Surprisingly, the addition of formoterol to the suspension did not alter this phenomena. When the propellant is HFA 227, the formoterol fumarate and

WO 03/020253

PCT/US02/27336

14

mometasone furoate form floccules in suspension such that the mometasone and formoterol are aggregated with each other. When the propellant is HFA 134a, the presence of a bulking agent or carrier such as lactose in an amount of about 0.05% to about 0.3% by weight is preferred to enhance drug delivery upon actuation of the inhaler. With 134a based formulations, the formoterol, mometasone and lactose have a tendency to sediment to the bottom of the canister because HFA 134a is less dense than HFA 227; thus shaking of the canister to re-form the suspension prior to actuation of the meter is preferred for uniform drug delivery. Other bulking agents that may be used in HFA 134a suspensions include, for example, mannitol, glucose, sucrose and trehalose.

Formulations of the invention are made according to procedures customary in the art for other aerosol compositions. Typically, all components except the propellant are mixed and introduced into aerosol containers. The containers can then be chilled to temperatures below the boiling point of the propellant, and the required amount of the chilled propellant added before the metering valve is crimped on to the container. Alternatively, the containers can be fitted with a metering valve before being filled with propellant, and the required quantity of propellant will be introduced through the valve.

The formulations of the present invention may be filled into the aerosol containers using conventional filling equipment. Since HFA 227 and HFA 134a may not be compatible with all elastomeric compounds currently utilized in present aerosol valve assemblies, it may be necessary to substitute other materials, such as white buna rubber, or to utilize excipients and optionally surfactants which mitigate the adverse effects of HFA 227 or 134a on the valve components.

WO 03/020253

PCT/US02/27336

15

Suspensions of the present invention preferably may be prepared by either the pressure filling or cold filling procedures known in the art.

Depending on the particular application, the container may be charged with a predetermined quantity of formulation for single or multiple dosing. Typically, the container is sized for multiple-dosing, and, therefore it is very important that the formulation delivered is substantially uniform for each dosing. For example, where the formulation is for bronchodilation, the container typically is charged with a sufficient quantity of the formulation for 200 actuations.

Suitable suspensions may be screened in part by observing several physical properties of the formulation, i.e. the rate of particle agglomeration, the size of the agglomerates and the rate of particulate creaming/settling and comparing these to an acceptable standard. Such, suitable solutions may be screened/evaluated by measuring the solubility of the medicament over the entire recommended storage temperature range.

For metered dose inhalers, suspensions may be particularly preferred for efficacy and stability considerations. Those skilled in the art may choose to add one or more preservative, buffer, antioxidant, sweetener and/or flavors or other taste masking agents depending upon the characteristics of the formulation.

The available metering valve delivery volumes range from about 25 to about 100 microliters per actuation, while the amounts of drug substance required in a dose for treating a particular condition is generally about 10 to about 500 micrograms per valve actuation. These two factors combined pose limitations that dictate the points within the foregoing ethanol parameters for a given formulation. The determination of such amounts is within the skill of workers in this art.

WO 03/020253

PCT/US02/27336

16

In formulations of the present invention which are suitable for treating lower respiratory system disorders such as asthma, at least a substantial portion of the drug is present as suspended particles having respirable sizes, e.g., about 0.5 to about 10 micrometers in their largest dimension. In formulations which are suitable for treating upper respiratory system disorders such as rhinitis, somewhat larger drug particles may be permissible, but the foregoing size range remains preferred. Where the active compound forms a suspension, the particle size should be relatively uniform, with substantially all the particles preferably ranging between about 0.1-25 microns, preferably 0.5-10 microns, more preferably 1-5 microns. Particles larger than 25 microns may be held up in the oropharyngeal cavity, while particles smaller than about 0.5 micron preferably are not utilized, since they would be more likely to be exhaled and, therefore, not reach the lungs of the patient.

Also within the scope of the present invention is methods of treating diseases of the airways susceptible to treatment with mometasone furoate and formoterol fumarate in effective amounts as set forth in examples 3, 4 and 5 below. The medicaments may be administered once or twice a day in accordance with the doses set forth in examples 3, 4 and 5.

Another aspect of the present invention comprises novel formulations comprising a dispersion system of a well mixed ternary blend of the two drug substance powders mometasone furoate and formoterol fumarate dispersed with a third powder-surfactant, such as, for example lecithin, stearic acid, palmitic acid, magnesium stearate, magnesium palmitate, magnesium laurate and other suitable dry powder blend surfactants as are known to one of skill in the art.

WO 03/020253

PCT/US02/27336

17

The dry blend may be mixed for example in a Turbula Mixer T2C for about 5 minutes, or for such amount of time is known to one of skill in the art to achieve a uniform blend of the powders. This dispersion system is metered individually into each inhaler can with a powder filling instrument, such as for example by an Autodose Powderium - One Too Many System, into 15 mL aluminum teflon coated (FPT - fluorinated ethylene copolymer) or other polymer coated, cans. The cans can then be crimped with 63 microliter valves or the like and filled with HFA-227 or HFA-134a propellant using propellant filling equipment, such as, for example, a Pamasol Model P2008/012. The cans filled with the suspension product are thereafter sonicated by a sonicator, such as, for example, a Branson 5210 sonicator for about 5 minutes as is known to one in the art.

These particular formulations allow for the manufacture of a two drug substance combination MDI that exhibits a consistent Drug Content Uniformity (DCU) without the use of additional excipients and/or additives. The use of this type of dry 2-step filling procedure precludes the possibility of crystal growth of the active ingredients during the filling process and assures a consistent particle size distribution in the product filled during the beginning, middle and end of the filling process. This formulation and filling process assure adequate dispersion of the particles in the suspending medium HFA-227, absence of crystal growth, absence of caking and adequate drug content uniformity upon delivery of the dose.

Certain aspects of the invention are further described in the following examples. In the examples, "percent" indicates weight percentage unless the context clearly indicates otherwise. The examples below further describe the present invention.



WO 03/020253

PCT/US02/27336

18

The following dry powder blend samples were prepared.

**Example 1**

Mometasone Furoate (mg)	Formoterol Fumarate (mg)	Lecithin (mg)	Total Weight of Blend (mg)	Weight Per Can (mg)
616.0	61.70	0.686	678.4	13.57
621.0	62.00	0.070	683.1	13.66
621.0	61.80	0.144	682.9	13.66

\*: All weights presented on the w/w basis in the ternary blend.

5

As is apparent, the weigh ratio of mometasone furoate to formoterol fumarate is roughly about 10 to 1. To prepare, directly mix a dry powder blend of the mometasone furoate, formoterol fumarate and lecithin in a Turbula mixer for about 5 minutes in the above identified amounts. Thereafter, meter the mixture into the 15 mL canister using an Autodose Powderium powder filling instrument or the like. Thereafter, crimp with a 63 microliter valve and add the propellant up to about 10 g/can. Then, sonicate for 5 minutes.

10

**Example 2**

Mometasone Furoate (%)	Formoterol Fumarate (%)	Lecithin (%)	HFA-227 (%)
0.1	0.01	0.01	99.88
0.1	0.01	0.001	99.89
0.1	0.01	0.002	99.89

\*: All weights presented on the w/w basis in the finished product.

15

Table 2 describes the various amounts of the active ingredients and surfactant when combined with HFA-227 in the finished metered dose inhaler canister.

Certain other aspects of the invention are further described in the following 5 examples. Again, in the examples, "percent" indicates weight percentage unless the context clearly indicates otherwise. The examples below further describe the present invention.

Examples 3, 4 and 5 provide examples of the varying amounts of various ingredients of the formulations of the present invention.

WO 03/020253

PCT/US02/27336

20

**Example 3**

Formulation Prototype (Drug:Drug) Ratio	Mometasone Furoate (%)	Formoterol Fumarate (%)	Oleic Acid (%)	Ethanol (%)	HFA-227 (%)
A (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0.001	2.378	97.5
B (50 µg:8 µg)	0.056	0.007	0	2.437	97.5
C (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0.011	2.368	97.5
D (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	2.251	97.5
E (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0	2.379	97.5
F (50 µ:6 µ)	0.056	0.007	0.001	2.436	97.5
G (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	2.426	97.5
H (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	1.5	98.426
I (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	1.75	98.176
J (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.0	1.5	98.437
K (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.0	1.75	98.187
L (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	1.5	98.251
M (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	1.75	98.001
N (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.0	1.5	98.262
O (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.0	1.75	98.012

WO 03/020253

PCT/US02/27336

21

**Example 4**

Formulation Prototype (Drug:Drug) Ratio	Mometasone Furoate (%)	Formoterol Fumarate (%)	Oleic Acid (%)	Ethanol (%)	HFA-134a (%)
A (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0.001	2.378	97.5
B (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0	2.437	97.5
C (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0.011	2.368	97.5
D (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	2.251	97.5
E (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0	2.379	97.5
F (50 µ:6 µ)	0.056	0.007	0.001	2.436	97.5
G (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	2.426	97.5
H (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	1.5	98.426
I (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	1.75	98.176
J (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.0	1.5	98.437
K (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.0	1.75	98.187
L (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	1.5	98.251
MP (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	1.75	98.001
N (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.0	1.5	98.262
O (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.0	1.75	98.012

5

WO 03/020253

PCT/US02/27336

22

**Example 5**

Formulation Prototype (Drug:Drug) Ratio	Mometasone Furoate (%)	Formoterol Fumarate (%)	Oleic Acid (%)	Ethanol (%)	HFA-227/HFA-134a (50:50) (%)
A (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0.001	2.378	97.5
B (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0	2.437	97.5
C (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0.011	2.368	97.5
D (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	2.251	97.5
E (100 µg:8 µg)	0.112	0.009	0	2.379	97.5
F (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.001	2.436	97.5
G (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	2.426	97.5
H (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	1.5	98.426
I (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.011	1.75	98.176
J (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.0	1.5	98.437
K (50 µg:6 µg)	0.056	0.007	0.0	1.75	98.187
L (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	1.5	99.251
M (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.011	1.75	98.001
N (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.0	1.5	98.262
O (200 µg:12 µg)	0.224	0.014	0.0	1.75	98.012

5

10

WO 03/020253

PCT/US02/27336

23

The formulations of the present invention were further analyzed using an Andersen Cascade Impactor as described in Examples 6 and 7. The Andersen Cascade Impactor is widely used for measuring the particle size distribution of airborne particles and more specifically pharmaceutical aerosols. The eight stage Andersen Impactor separates the sample into nine size intervals when used with a backup filter after the last impaction stage. In Figures 1 to 4, this corresponds Stage 0 of particles having a particle size less than 10  $\mu\text{m}$  to a particle size of 0.65-0.43  $\mu\text{m}$  in stage 8, with the final stage corresponding to the filter for particles less than 0.43  $\mu\text{m}$ . The measurement of the particle size at the "throat" in the figures corresponds to the entry port of the Impactor. The fine particle fraction is defined as the percentage of particles having a particle size of less than 4.7  $\mu\text{m}$ . The fine particle dose is defined as the amount in  $\mu\text{g}$  per dose that is less than 4.7  $\mu\text{m}$  in size in each actuation. The  $\mu\text{g}/\text{shot}$  is the total amount of emitted drug product that exits the metered dose inhaler upon actuation. The determination of the particle size distribution of the emitted dose of the formulation using an Andersen Cascade Impactor is known to one of skill in the art.

**Example 6**

Andersen Cascade Impactor data on Formoterol/Mometasone 6/50  $\mu\text{g}/\text{actuation}$  combination Inhaler – HFA 227, without bulking agent system

	Mometasone Furoate					
	Initial	1 Month		3 Month		4 Month
		4C/40C	40C/75%	4C/40C	25C/80%	40C/75%
Fine Particle Fraction %	36.5	16.4	25.3	9.8	30.4	18.6
Fine Particle Dose ( $\mu\text{g}/\text{shot}$ )	19.7	9.2	13.9	5.3	16.1	10.4
MMAD (microns)	3.7	5.0	4.1	6.3	4.2	4.6
$\mu\text{g}/\text{shot}$ (metered dose)	62.9	62.6	62.4	60.5	61.5	63.3

25

WO 03/020253

PCT/US02/27336

24

	Formoterol Fumarate					
	Initial	1 Month		3 Month		4 Month
		4C/40C	40C/75%	4C/40C	25C/60%	40C/75%
Fine Particle Fraction %	48.3	38.0	41.1	36.2	47.3	40.1
Fine Particle Dose ( $\mu\text{g}/\text{shot}$ )	2.8	2.2	2.4	1.9	2.6	2.2
MMAD (microns)	3.2	3.3	3.2	3.3	3.2	3.4
$\mu\text{g}/\text{shot}$ (metered dose)	6.6	6.3	6.6	6.3	6.5	6.5

A formulation containing 6  $\mu\text{g}$  of formoterol fumarate and 50  $\mu\text{g}$  of mometasone furoate using HFA 227 in the absence of a bulking agent or carrier in a metered dose inhaler was analyzed by an Andersen Cascade Impactor to analyze the amount of active drug ingredients and the particle size of the actives exiting the inhaler over time. As can be seen, the fine particle dose of the mometasone and formoterol over time and through temperature cycling under the conditions specified was maintained within acceptable limits (19.7 to 10.4 for mometasone and 2.6 to 2.2 for formoterol at the 4 month point). The metered dose for both actives over time was also within acceptable limits (62.9 to 63.3 for mometasone and 6.6 to 6.5 for formoterol at the 4 month point). This data corresponds to the particle size distribution for mometasone and formoterol set forth in figures 1 and 2, respectively. This data indicates improved and acceptable drug delivery of the two actives.

While the fine particle fraction of mometasone furoate appeared to decrease by nearly half, this was attributed to the coarseness of the grade of mometasone furoate used. There is a rank order correlation of the quality of the product with a decrease in the size range of the corresponding drug substance suspended in the product. It was determined that drug substance containing a high proportion of large crystals that are greater than 5 to 10 microns produces a product with an aerodynamic particle size distribution that is outside the range of a typical

WO 03/020253

PCT/US02/27336

25

efficacious topical lung medication. The product containing coarser drug product also shows unacceptable particle growth with time and temperature.

A finer particle size distribution of the mometasone furoate improves the fine particle fraction of the formulation exiting the inhaler upon actuation of the metered dose inhaler. Indeed, the grade of mometasone used in the above example had a  
5 percent change in fine particle size of about 50% after two weeks of temperature cycling at -10 °C and 40 °C. However, with a similar mdi using mometasone furoate alone, but with a finer grade of mometasone furoate, it showed only about a 15% or less change in fine particle size under the same cycling conditions. This  
10 results in an increase in the fine particle fraction with regards to the mometasone, and thus improved drug delivery of the mometasone. Thus, it has been found that when a finer particle size grade of the drug substance is used, a product is produced which has suspended drug particles which do not exhibit particle growth with time and temperature. The aerodynamic particle size distribution is well within  
15 the range of a typical efficacious topical lung medication, e.g., greater than 50% of the particles are less than 4.7 microns. It also shows no significant particle growth with time and temperature.

In the case of the oral MDI containing mometasone furoate, an example of an acceptable product profile for the 100 µg /actuation strength, using an Andersen  
20 Cascade Impactor and 1-liter entry port, is given below. It should be noted that the data is based on two actuations of the metered dose inhaler.



Table 1

ANDERSEN CASCADE IMPACTOR STAGE	AMOUNT OF PARTICLE DEPOSITED ON PLATES
Group 1- Entry port + Stage 0	8-22 µg
Group 2 - Stage 1 + Stage 2	12-21 µg
Group 3 - Stage 3 + Stage 4	122-140 µg
Group 4 - Stage 5-Filter	22-41 µg

The percentage of fine particles in group 1 ranges from about 4.9% to about 9.8%. The percentage of fine particles in group 2 ranges from about 7.3% to about 9.4%. The percentage of fine particles in stage 3 to the filter (groups 3 and 4) should preferably be in a range of about 55% to about 85% where the fine particles have a particle size of less than about 4.7µm, preferably 65% to 80%, or about 80%, or about 85%, and about 81% to about 89% based upon data from above table. Finally, the percentage of fine particles in group 4 ranges from about 13.4% to about 18.3%.

The size of the suspended mometasone furoate drug contained in the drug product may be controlled in various ways. The drug substance may be more efficiently milled prior to product batch manufacture. This could include reducing the micronization feed rate, employing centrifugal classification to remove larger particles and increasing the number of cycles the material is fed into the micronizer e.g., double micronizing. Alternatively, the drug substance may be spray dried prior to product batch manufacture, for example, by super critical fluid technology, to create uniformly small drug substance particles. Further the method of

WO 03/020253

PCT/US02/27336

27

manufacture can be modified, e.g., by reducing the temperature of batch  
 manufacture, reducing the level of alcohol used to prepare the drug concentrate, or  
 reducing the homogenization time. Finally, other processes of controlling drug  
 substance particle size that are known in the art, e.g., using surfactants or other  
 5 particle size growth retardation approaches may also be used.

**Example 7**

10 **Andersen Cascade Impactor data on Formoterol/Mometasone 6/50  
 µg/actuation combination Inhaler – HFA 134a, low bulking agent system**

	Mometasone Furoate					
	Initial	1 Month		3 Month		4 Month
		4C/40C	40C/75%	4C/40C	25C/80%	40C/75%
Fine Particle Fraction %	25.7	20.1	20.1	20.0	22.5	17.7
Fine Particle Dose (µg/shot)	13.6	10.0	10.1	10.0	11.4	8.8
MMAD (microns)	3.9	4.3	4.3	4.6	4.3	4.5
µg /shot (metered dose)	64.1	65.0	62.2	62.6	62.1	63.7

	Formoterol Fumarate					
	Initial	1 Month		3 Month		4 Month
		4C/40C	40C/75%	4C/40C	25C/80%	40C/75%
Fine Particle Fraction %	42.5	38.0	41.3	40.2	43.8	40.3
Fine Particle Dose (µg/shot)	2.4	2.0	2.1	2.2	2.3	2.1
MMAD (microns)	2.9	3.1	2.9	3.2	3.0	3.1
/shot (metered dose)	6.9	6.5	6.3	6.8	6.7	6.6

A formulation containing 6 µg of formoterol fumarate and 50 µg of  
 15 mometasone furoate using HFA 134a with lactose as a bulking agent in a metered  
 dose inhaler was analyzed by an Andersen Cascade Impactor to analyze the  
 amount of active drug ingredients and the particle size of the actives exiting the  
 inhaler over time. As can be seen, the fine particle dose of the mometasone and  
 formoterol over time and through temperature cycling was maintained within  
 20 acceptable limits (13.6 to 8.8 for mometasone and 2.4 to 2.1 for formoterol).  
 Additionally, the metered dose actually delivered was also maintained over time

WO 03/020253

PCT/US02/27336

28

within acceptable limits (64.1 to 63.7 for mometasone, 6.9 to 6.6 for formoterol).  
 These data correspond to the particle size distribution for formoterol and  
 mometasone set forth in figures 3 and 4, respectively. The fine particle fraction for  
 both mometasone and formoterol was maintained within acceptable limits. These  
 5 data also indicate improved drug delivery of the two actives via metered dose  
 inhalation. Additionally, as set forth in example 6, with a similar mdi using  
 mometasone furoate alone, but with a finer grade of mometasone furoate showed  
 only about a 15% or less change in fine particle size under the same cycling  
 conditions. This results in an increase in the fine particle fraction with regards to  
 10 the mometasone, and thus improved drug delivery of the mometasone.

**Example 8**

The degradation products of the formulations of the present invention were  
 analyzed at 4 months time at 40 °C and 75% relative humidity.

IMPURITY	HFA 277, NON-BULKED	HFA 134A, LOW BULKED
Formoterol deg. product - 2566	0.10	0.21
Total formoterol known deg. w/o SCH-2566	0.10	0.09
Total formoterol unknown degradation	0.13	0.38
Total formoterol degradation w/o XSCH-2566	0.23	0.47
Compound E	0.06	0.23
Total mometasone known deg. w/o Compound E	0	0
Total mometasone unknown degradation	0.13	0.13
Total mometasone degradation	0.19	0.35
Total related subs	0.51	1.03

WO 03/020253

PCT/US02/27336

29

As can be seen, the non-bulked formulations containing the HFA 227 had substantially less degradation products as a whole as compared to the bulked formulations containing the HFA 134a. Specifically, the HFA 227 formulations contained less than 0.1% of a degradation product called compound E which is an epoxide type degradant associated with mometasone furoate. Formulations containing mometasone furoate containing less than 0.1% of compound E meet FDA specifications for the presence of this particular compound in inhalable formulations containing mometasone furoate.

**Example 9****Drug Content Uniformity of Formoterol/Mometasone 6/50 µg/actuation combination Inhaler – HFA 227, no bulking agent system**

	Mometasone Furoate		
	Initial	1 Month	
	-	4C/40C	40C/75%
Overall Mean µg/shot	54.7	55.6	54.9
Relative Standard Deviation	11.5	9.6	6.1

	Formoterol Fumarate		
	Initial	1 Month	
	-	4C/40C	40C/75%
Overall Mean µg/shot	5.7	5.5	5.7
Relative Standard Deviation	11.6	10.4	6.6

**Example 10****Drug Content Uniformity of Formoterol/Mometasone 6/50 µg/actuation combination Inhaler – HFA 134a, low bulking agent system**

	Mometasone Furoate		
	Initial	1 Month	
	-	4C/40C	40C/75%
Overall Mean µg/shot	59.1	55.7	57.0
Relative Standard Deviation	17.9	10.9	19.6

WO 03/020253

PCT/US02/27336

30

	Formoterol Fumarate		
	Initial	1 Month	
	-	4C/40C	40C/75%
Overall Mean µg/shot	6.2	5.6	6.0
Relative Standard Deviation	17.3	11.2	26.1

The Drug Content Uniformity (DCU) of the inhaler was measured throughout the life of a 120 dose MDI to ascertain whether there was a consistency of dose of the active ingredients throughout the life of the product. Five canisters of each formulation (HFA 227 or HFA 134a) were analyzed and each canister delivered 120 actuations of medication and the amount of actives exiting the inhaler per actuation was measured at varying actuations, e.g., numbers 11, 12, 13, 14, (beginning) 59, 60, 61, 62 (middle) and 117, 118, 119 and 120 (end). Means were determined for the beginning, middle and end actuations, and an overall mean was determined and set forth in Examples 9 and 10 above. While the HFA 227 formulation had a lower relative standard deviation for the amount of drug emitted throughout the life of the MDI, both formulations yielded acceptable results for drug content uniformity over time.

The foregoing descriptions of various embodiments of the invention are representative of various aspects of the invention, and are not intended to be exhaustive or limiting to the precise forms disclosed. Many modifications and variations undoubtedly will occur to those having skill in the art. It is intended that the scope of the invention shall be fully defined solely by the appended claims.

WO 03/020253

PCT/US02/27336

31

We Claim:

1. A metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation, said aerosol suspension formulation for inhalation comprising: an effective amount of mometasone furoate; an effective amount of formoterol fumarate; and 1,1,1,2,3,3,3,-heptafluoropropane; wherein the ratio of mometasone furoate to formoterol fumarate is about 400  $\mu\text{g}$  of mometasone furoate to about 12  $\mu\text{g}$  of formoterol fumarate to about 50  $\mu\text{g}$  of mometasone furoate to about 6  $\mu\text{g}$  of formoterol fumarate, wherein the formoterol fumarate flocculates with the mometasone furoate, and wherein the formulation is substantially free of a carrier.
2. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation of claim 1 further comprising a surfactant.
3. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation of claim 1, wherein the mometasone furoate is present in an amount of about 50  $\mu\text{g}$  and the formoterol fumarate is present in an amount of about 6  $\mu\text{g}$ .
4. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation of claim 1, wherein the mometasone furoate is present in an amount of about 100  $\mu\text{g}$  and the formoterol fumarate is present in an amount of about 6  $\mu\text{g}$ .
5. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation of claim 1, wherein the mometasone furoate is present in an amount of about 50  $\mu\text{g}$  and the formoterol fumarate is present in an amount of about 8  $\mu\text{g}$ .

WO 03/020253

PCT/US02/27336

32

6. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation of claim 1, wherein the mometasone furoate is present in an amount of about 100  $\mu\text{g}$  and the formoterol fumarate is present in an amount of about 8  $\mu\text{g}$ .
- 5
7. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation of claim 1, wherein the mometasone furoate is present in an amount of about 200  $\mu\text{g}$  and the formoterol fumarate is present in an amount of about 12  $\mu\text{g}$ .
- 10
8. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation of claim 1, wherein the mometasone furoate is present in an amount of about 400  $\mu\text{g}$  and the formoterol fumarate is present in an amount of about 12  $\mu\text{g}$ .
9. A method for treating allergic and inflammatory reactions in the respiratory tract, comprising administering by inhalation an aerosol suspension formulation according to claim 1.
- 15
10. A metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation, said aerosol suspension formulation for inhalation comprising: an effective amount of mometasone furoate; an effective amount of formoterol fumarate; a bulking agent present in an amount of about 0.05% to 0.3% by weight of the formulation; and 1,1,1,2-tetrafluoroethane; wherein the ratio of mometasone furoate to formoterol fumarate is about 400  $\mu\text{g}$  of mometasone furoate to about 12  $\mu\text{g}$  of formoterol fumarate to about 50  $\mu\text{g}$  of mometasone furoate to about 6  $\mu\text{g}$  of
- 20

WO 03/020253

PCT/US02/27336

33

formoterol fumarate, and wherein the formoterol fumarate flocculates with the mometasone furoate.

11. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for  
5 inhalation of claim 10 further comprising a surfactant.
12. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for  
inhalation formulation of claim 10, wherein the mometasone furoate is present in an  
amount of about 50  $\mu\text{g}$  and the formoterol fumarate is present in an amount of  
10 about 6  $\mu\text{g}$ .
13. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for  
inhalation formulation of claim 10, wherein the mometasone furoate is present in an  
amount of about 100  $\mu\text{g}$  and the formoterol fumarate is present in an amount of  
15 about 6  $\mu\text{g}$ .
14. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for  
inhalation formulation of claim 10, wherein the mometasone furoate is present in an  
amount of about 50  $\mu\text{g}$  and the formoterol fumarate is present in an amount of  
20 about 8  $\mu\text{g}$ .
15. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for  
inhalation formulation of claim 10, wherein the mometasone furoate is present in an



WO 03/020253

PCT/US02/27336

34

amount of about 100 µg and the formoterol fumarate is present in an amount of about 8 µg.

16. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation formulation of claim 10, wherein the mometasone furoate is present in an amount of about 200 µg and the formoterol fumarate is present in an amount of about 12 µg.

17. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation formulation of claim 10, wherein the mometasone furoate is present in an amount of about 400 µg and the formoterol fumarate is present in an amount of about 12 µg.

18. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation formulation according to claim 10, wherein the bulking agent is selected from the group consisting of lactose, glucose, trehalose, sucrose and mannitol.

19. A method for treating allergic and inflammatory reactions in the respiratory tract, comprising administering by inhalation an aerosol suspension formulation according to claim 10.

20. A process for producing an aerosol suspension formulation for inhalation, said aerosol suspension formulation for inhalation comprising:

WO 03/020253

PCT/US02/27336

35

an effective amount of mometasone furoate; an effective amount of formoterol fumarate; and 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane; wherein the ratio of mometasone furoate to formoterol fumarate is about 400 µg of mometasone furoate to about 12 µg of formoterol fumarate to about 50 µg of mometasone furoate to about 6 µg of formoterol fumarate, wherein the formoterol fumarate is flocculated with the mometasone furoate in said aerosol suspension formulation, and wherein the formulation is free of a bulking agent, comprising the steps of:

- a) mixing a dry powder blend of micronized mometasone furoate and formoterol fumarate with a dry powder surfactant to form a uniform mixture;
- b) filling said mixture into a metered dose inhaler canister;
- c) crimping said canister with a metering valve; and
- d) filling said canister with a nonchlorofluorocarbon propellant.

21. The product produced by the process of claim 20.

22. The process according to claim 20, wherein the dry powder surfactant is selected from the group consisting of lecithin, stearic acid, palmitic acid, magnesium stearate, magnesium palmitate, and magnesium laurate.

23. A metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation, said aerosol suspension formulation for inhalation comprising: an effective amount of mometasone furoate; an effective amount of formoterol fumarate; a dry powder surfactant; and 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane; wherein the ratio of mometasone furoate to formoterol fumarate is about 400 µg of

WO 03/020253

PCT/US02/27336

36

5 mometasone furoate to about 12 µg of formoterol fumarate to about 50 µg of  
mometasone furoate to about 6 µg of formoterol fumarate, wherein the formoterol  
fumarate flocculates with the mometasone furoate, wherein the formulation is free  
of additional excipients, and wherein the metered dose inhaler emits a dose having  
uniform drug content upon actuation of the metered dose inhaler.

24. A metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for  
inhalation, said aerosol suspension formulation for inhalation comprising: an  
effective amount of mometasone furoate; an effective amount of formoterol  
10 fumarate; and 1,1,1,2,3,3,3,-heptafluoropropane; wherein the ratio of mometasone  
furoate to formoterol fumarate is about 400 µg of mometasone furoate to about 12  
µg of formoterol fumarate to about 50 µg of mometasone furoate to about 6 µg of  
formoterol fumarate, wherein the formoterol fumarate flocculates with the  
mometasone furoate, and wherein the formulation contains less than 0.1% of an  
15 epoxide degradation product of mometasone furoate.

25. A metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for  
inhalation, said aerosol suspension formulation for inhalation comprising: an  
effective amount of mometasone furoate; an effective amount of formoterol  
20 fumarate; and 1,1,1,2,3,3,3,-heptafluoropropane; wherein the ratio of mometasone  
furoate to formoterol fumarate is about 400 µg of mometasone furoate to about 12  
µg of formoterol fumarate to about 50 µg of mometasone furoate to about 6 µg of  
formoterol fumarate, wherein the formoterol fumarate flocculates with the  
mometasone furoate, wherein the percent of the fine particles dispensed upon

WO 03/020253

PCT/US02/27336

37

actuation of the metered dose inhaler is about 55% to about 85%, and wherein said fine particles have a particle size of less than about 4.7 $\mu$ m.

26. The metered dose inhaler containing an aerosol suspension formulation for inhalation according to claim 25, wherein the percent of the fine particles dispensed upon actuation of the metered dose inhaler is about 65% to about 80%, and wherein said fine particles have a particle size of less than about 4.7 $\mu$ m.

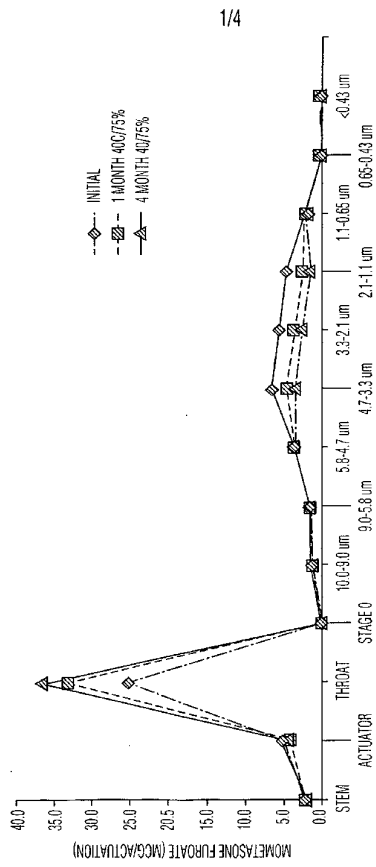


FIG. 1

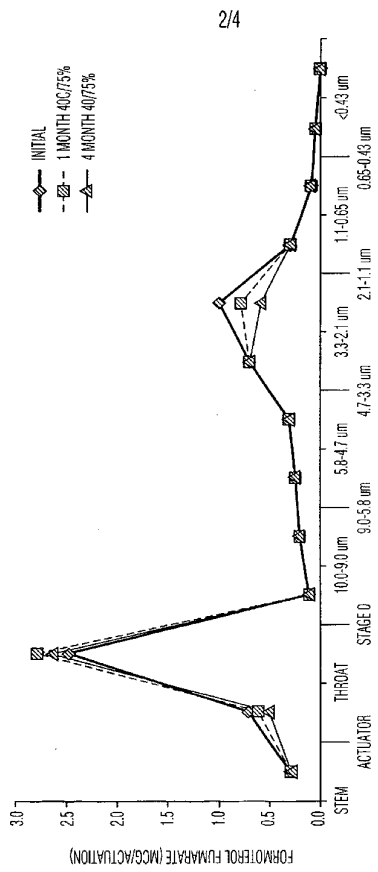


FIG. 2

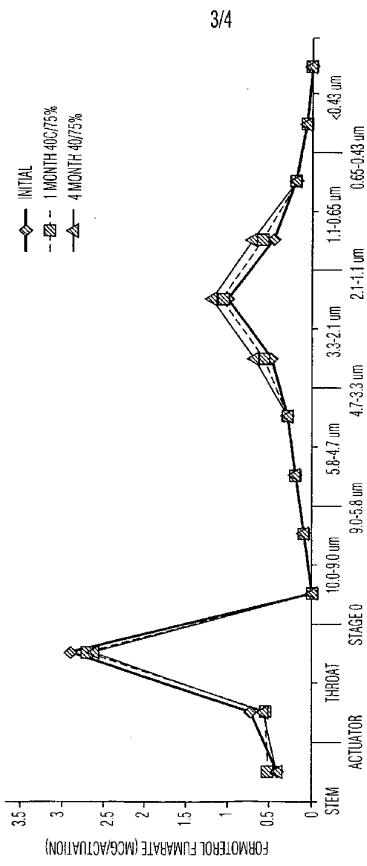


FIG. 3

4/4

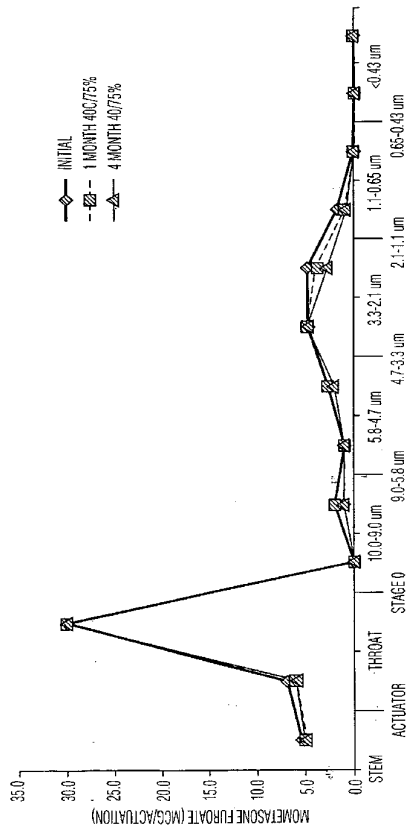


FIG. 4



## 【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
13 March 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/020253 A3

- (51) **International Patent Classification:** A61K 9/12, 31/58, 31/167, A61P 11/06 // (A61K 31/58, 31-167) RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM.
- (21) **International Application Number:** PCT/US02/27336 (84) **Designated States (regional):** ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, UJ, TM), European patent (AL, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (22) **International Filing Date:** 27 August 2002 (27.08.2002)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:** 60/315,385 28 August 2001 (28.08.2001) US  
**Declarations under Rule 4.17:**  
*as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GF, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MY, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*  
*as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations*
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** SCHERING CORPORATION [US/US]; Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).
- (72) **Inventors; and**
- (75) **Inventors/Applicants (for US only):** SEQUIRA, Joel, A. [US/US]; 6 Mary Ellen Drive, Edison, NJ 08820 (US). SHARPE, Stefan, A. [US/US]; 270 5th Street, Jersey City, NJ 07302 (US). HART, John, L. [GB/US]; 12 Cobble Lane, Bedminster, NJ 07921 (US).
- (74) **Agent:** LIPKA, Robert, J.; Schering-Plough Corporation, Patent Department-K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).  
**Published:**  
*with international search report*
- (81) **Designated States (national):** AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LI, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MY, NZ, NO, NZ, PH, PL, PT, (88) **Date of publication of the international search report:** 22 May 2003  
*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 03/020253 A3

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF ASTHMA(57) **Abstract:** Disclosed are aerosolized formulations for the treatment of asthma that contain mometasone furoate and formoterol fumarate and processes for preparing the same.

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/US 02/27336
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K9/12 A61K31/58 A61K31/167 A61P11/06 //(A61K31/58, 31:167)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
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 practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, FAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 78744 A (GLAXO GROUP LTD.; ROCHE TREVOR CHARLES (GB); GAVIN BRIAN CHARLES (I)) 25 October 2001 (2001-10-25) page 3, line 20 - page 4, line 26 page 6, line 23 - line 35 examples 1-3	1-26
X	WO 00 51591 A (NOVARTIS ERFINDE VERWALT GMBH; NOVARTIS AG (CH); CLARKE JEREMY GUY) 8 September 2000 (2000-09-08) page 1, paragraph 2 - paragraph 3 page 3, paragraph 4 - page 6, paragraph 3 page 7, paragraph 4 - page 8, paragraph 1 example 1	1-26
--- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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 ** 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 *** 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. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 February 2003		28/02/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 940-2940, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Giménez Miralles, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/US 02/27336
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 00 53187 A (TROFAST JAN ;ASTRAZENECA AB (SE); BAUER CARL AXEL (SE)) 14 September 2000 (2000-09-14) page 3, line 10 - line 20 page 6, line 13 - line 20 examples 7,8 ----	1-26
Y	WO 98 08519 A (SCHERING CORP) 5 March 1998 (1998-03-05) page 4, line 24 -page 5, line 3 page 6, line 34 -page 7, line 31 examples ----	1-26
Y	WO 97 47286 A (JINKS PHILIP A ;OLIVER MARTIN J (GB); PALING SIMON G (GB); JAISWAL) 18 December 1997 (1997-12-18) page 4, line 12 -page 5, line 13 page 5, line 21 -page 6, line 16 examples ----	1-26
A	WO 00 44352 A (SCHERING CORP) 3 August 2000 (2000-08-03) claim 21 -----	1-26

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 02/27336**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: —  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2.  Claims Nos.: —  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: —  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4-(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 02 27336

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box I.1

Although claims 9 and 19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

-----

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				PCT/US 02/27336		
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 0178744	A	25-10-2001	AU 4854101 A WO 0178744 A1	30-10-2001 25-10-2001		
WO 0051591	A	08-09-2000	AU 3284300 A BR 0008699 A CA 2362499 A1 CN 1341017 T CZ 20013168 A3 WO 0051591 A1 EP 1156790 A1 HU 0200142 A2 JP 2002538110 A NO 20013988 A NZ 513742 A SK 12302001 A3 US 2002055494 A1	21-09-2000 26-12-2001 08-09-2000 20-03-2002 12-12-2001 08-09-2000 28-11-2001 29-06-2002 12-11-2002 16-08-2001 28-09-2001 03-12-2001 09-05-2002		
WO 0053187	A	14-09-2000	AU 3687400 A WO 0053187 A1	28-09-2000 14-09-2000		
WO 9808519	A	05-03-1998	AT 202936 T AU 719079 B2 AU 4232997 A BR 9711445 A CN 1233960 A CZ 9900632 A3 DE 69705628 D1 DE 69705628 T2 DK 927037 T3 EP 0927037 A1 ES 2159148 T3 BR 3036674 T3 HK 1018206 A1 JP 3264496 B2 JP 2000503673 T KR 2000035879 A NO 990956 A NZ 334112 A PL 331828 A1 PT 927037 T SK 25399 A3 TR 9900379 T2 TW 475901 B WO 9808519 A1 ZA 9707668 A	15-07-2001 04-05-2000 19-03-1998 24-08-1999 03-11-1999 14-07-1999 16-08-2001 08-05-2002 24-09-2001 07-07-1999 16-09-2001 31-12-2001 12-10-2001 11-03-2002 28-03-2000 26-06-2000 28-04-1999 28-07-2000 02-08-1999 31-10-2001 10-12-1999 21-05-1999 11-02-2002 05-03-1998 26-02-1998		
WO 9747286	A	18-12-1997	AU 726382 B2 AU 3373997 A CA 2257841 A1 EP 0934057 A1 JP 2000513340 T NO 985720 A NZ 333202 A US 6054488 A WO 9747286 A1 ZA 9704546 A	02-11-2000 07-01-1998 18-12-1997 11-08-1999 10-10-2000 11-02-1999 23-06-2000 25-04-2000 18-12-1997 23-11-1998		
WO 0044352	A	03-08-2000	AU 3470000 A	18-08-2000		

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/US 02/27336	
Parent document cited in search report	Publication date	Parent family member(s)	Publication date
WO 0044352 A		CA 2360649 A1	03-08-2000
		CN 1341013 T	20-03-2002
		EP 1146859 A1	24-10-2001
		JP 2002535352 T	22-10-2002
		WO 0044352 A1	03-08-2000

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/24	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM

(74) 代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74) 代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72) 発明者 セクエイラ, ジョエル エー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08820, エディソン, メリー エレン ドライブ 6

(72) 発明者 シャープ, ステファン エー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07302, ジャージー シティ, 5 ティーエイチ ストリート 270

(72) 発明者 ハート, ジョン エル.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07921, ベッドミニスター, コブル レーン 12

F ターム(参考) 4C076 AA24 BB21 BB40 CC04 CC15 DD35 DD41 DD63 DD67 DD70

4C086 AA01 AA02 AA10 DA10 MA02 MA05 MA13 MA59 MA70 NA20

ZA59 ZB11 ZB13

4C206 AA01 AA10 GA01 GA31 MA02 MA05 MA33 MA79 MA90 NA20

ZA59 ZB11 ZB13