

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-517809

(P2025-517809A)

(43)公表日 令和7年6月10日(2025.6.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	9/12 (2006.01)	A 6 1 K	9/12	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	9/72 (2006.01)	A 6 1 K	9/72	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04	4 C 2 0 6	
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全21頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-569783(P2024-569783)	(71)出願人	591095465
(86)(22)出願日	令和5年5月26日(2023.5.26)		キエシ・ファルマチエウティチ・ソチエ
(85)翻訳文提出日	令和7年1月23日(2025.1.23)		タ・ペル・アチオニ
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/064258		イタリア・バルマ・ピアパレルモ26ノ
(87)国際公開番号	WO2023/227781		エイ
(87)国際公開日	令和5年11月30日(2023.11.30)	(74)代理人	100106518
(31)優先権主張番号	22175770.1		弁理士 松谷 道子
(32)優先日	令和4年5月27日(2022.5.27)	(74)代理人	100156144
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 落合 康
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV)	(74)代理人	100221578
	最終頁に続く		弁理士 林 康次郎
		(72)発明者	ザンベッリ, エンリコ
			イタリア43122バルマ、ヴィア・パレルモ26ノア、キエージ・ファルマチエウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 加圧式定量噴霧吸入器のための医薬製剤

(57)【要約】

本発明は、一般に、所望により他の活性成分と組み合わせたL A B A剤、L A M A剤、酸とキレート剤の混合物、噴射剤および共溶媒を含む、医薬組成物に関する。

本発明はまた喘息およびC O P Dなどの呼吸器疾患の処置のための医薬組成物も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

L A B A 剤、L A M A 剤、共溶媒、噴射剤および酸とキレート剤の混合物を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

L A B A 剤がフェノテロール、ホルモテロールフマル酸塩、ホルモテロールフマル酸塩二水和物、アルホルモテロール、カルモテロール(T A - 2 0 0 5)、インダカテロール、ミルベテロール、バンブテロール、クレンブテロール、ピランテロール、オロダテロール、アベジテロール、テルブタリン、サルメテロール、ジアステレオ異性混合物およびその薬学的に許容される塩またはその水和物からなる群から選択される、請求項 1 の医薬組成物。

10

【請求項 3】

L A B A 剤がホルモテロールフマル酸塩である、請求項 2 の医薬組成物。

【請求項 4】

L A B A 剤がホルモテロールフマル酸塩二水和物である、請求項 3 の医薬組成物。

【請求項 5】

任意の薬学的カウンターイオンを伴うグリコピロニウム、イプラトロピウム、オキシトロピウム、トロスピウム、チオトロピウム、アクリジニウムおよびウメクリジニウムからなる群から選択される L A M A 剤をさらに含む、請求項 1 ~ 4 の何れかの医薬組成物。

【請求項 6】

L A M A 剤がグリコピロニウム臭化物である、請求項 5 の医薬組成物。

20

【請求項 7】

酸が無機酸、有機酸またはそれらの混合物から選択される、請求項 1 ~ 6 の何れかの医薬組成物。

【請求項 8】

酸が無機酸である、請求項 1 ~ 7 の何れかの医薬組成物。

【請求項 9】

無機酸が H C l である、請求項 8 の医薬組成物。

【請求項 10】

キレート剤が E D T A、E D T A N a₂、E D T A N a₂ C a、E D T A C a、好ましくは E D T A N a₄ から選択される、請求項 1 ~ 9 の何れかの医薬組成物。

30

【請求項 11】

該酸とキレート剤の混合物が H C l と E D T A N a₄ の混合物である、請求項 1 ~ 10 の何れかの医薬組成物。

【請求項 12】

1 M H C l の量が 0.01 ~ 0.08 % w / w の範囲である、請求項 1 ~ 9 の何れかの医薬組成物。

【請求項 13】

1 M H C l の量が 0.010 ~ 0.035 % w / w の範囲である、請求項 12 の医薬組成物。

40

【請求項 14】

1 M H C l の量が 0.015 ~ 0.020 % w / w の範囲である、請求項 13 の医薬組成物。

【請求項 15】

E D T A N a₄ の量が 0.00002 ~ 0.002 % w / w の範囲である、請求項 1 ~ 11 の何れかの医薬組成物。

【請求項 16】

E D T A N a₄ の量が 0.0001 ~ 0.0009 % w / w の範囲である、請求項 15 の医薬組成物。

【請求項 17】

50

EDTANa₄の量が0.0001～0.0005%w/wの範囲である、請求項16の医薬組成物。

【請求項18】

EDTANa₄の量が0.0001～0.0003%w/wの範囲である、請求項17の医薬組成物。

【請求項19】

HClの量が0.01～0.08%w/w%w/wの範囲であり、そしてEDTANa₄の量が0.00002～0.002%w/wの範囲である、請求項1～18の何れかの医薬組成物。

【請求項20】

HClの量が0.010～0.035%w/w%w/wの範囲であり、そしてEDTANa₄の量が0.0001～0.0009%w/wの範囲である、請求項19の医薬組成物。

【請求項21】

HClの量が0.015～0.020%w/w%w/wの範囲であり、そしてEDTANa₄の量が0.0001～0.0005%w/wの範囲である、請求項20の医薬組成物。

【請求項22】

HClの量が0.015～0.020%w/w%w/wの範囲であり、そしてEDTANa₄の量が0.0001～0.0003%w/wの範囲である、請求項21の医薬組成物。

【請求項23】

HClの量が0.018%w/w%w/wであり、EDTANa₄の量が0.0002%w/wである、請求項22の医薬組成物。

【請求項24】

ブデソニド、例えば一またはニプロピオン酸エステルとしてのベクロメタゾン(BDP)、フルニソリド、例えばプロピオン酸またはフロ酸エステルとしてのフルチカゾン、シクレソニド、例えばフロ酸エステルとしてのモメタゾン、モメタゾンデソニド、ロフレボニド、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ナフロコルト、デフラザコルト、ハロプレドン酢酸エステル、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、クロコルトロン、チプレダン、プレドニカルバート、アルクロメタゾンニプロピオン酸エステル、ハロメタゾン、リメキソロン、デプロドンプロピオン酸エステル、トリアムシノロン、ベタメタゾン、フルドロコルチゾン、デスオキシコルチコステロン、ロフレボニド、エチプレドノールジクロアセタートから選択されるコルチコステロイドをさらに含む、請求項1～23の何れかの医薬組成物。

【請求項25】

コルチコステロイドがブデソニドまたはベクロメタゾンニプロピオン酸エステル(BDP)である、請求項24の医薬組成物。

【請求項26】

コルチコステロイドがベクロメタゾンニプロピオン酸エステル(BDP)である、請求項25の医薬組成物。

【請求項27】

共溶媒が1～4個の炭素原子を有する脂肪族アルコールである、請求項1～26の何れかの医薬組成物。

【請求項28】

共溶媒がエタノールである、請求項27の医薬組成物。

【請求項29】

噴射剤がヒドロフルオロアルカン(HFA)およびヒドロフルオロオレフィン(HFO)およびそれらの混合物から選択される、請求項1～28の何れかの医薬組成物。

【請求項30】

噴射剤がHFA134a、HFA152aおよびこれらの混合物から選択される、請求項29の医薬組成物。

【請求項31】

10

20

30

40

50

噴射剤が H F A 1 3 4 a である、請求項 3 0 の医薬組成物。

【請求項 3 2】

噴射剤が H F A 1 5 2 a である、請求項 3 0 の医薬組成物。

【請求項 3 3】

組成物が溶液である、請求項 1 ~ 3 2 の何れかの医薬組成物。

【請求項 3 4】

L A B A 剤がホルモテロールフマル酸塩二水和物であり、コルチコステロイドがベクロメタゾンニプロピオン酸エステル(B D P)であり、L A M A 剤がグリコピロニウム臭化物であり、噴射剤が H F A 1 3 4 a であり、無機酸が H C l であり、キレート剤が E D T A N a₂ であり、共溶媒がエタノールであり、かつ組成物が溶液である、請求項 1 ~ 3 3 の何れかの医薬組成物。

10

【請求項 3 5】

L A B A 剤がホルモテロールフマル酸塩二水和物であり、コルチコステロイドがブデソニドまたはベクロメタゾンニプロピオン酸エステル(B D P)であり、L A M A 剤がグリコピロニウム臭化物であり、噴射剤が H F A 1 5 2 a であり、無機酸が H C l であり、キレート剤が E D T A N a₂ であり、共溶媒がエタノールであり、かつ組成物が溶液である、請求項 1 ~ 3 3 の何れかの医薬組成物。

【請求項 3 6】

キャニスターがアルミニウム、ステンレス鋼、陽極酸化アルミニウムおよびフッ素不動態化アルミニウムから作られる、請求項 1 ~ 3 5 の何れかの医薬組成物を含む、キャニスター。

20

【請求項 3 7】

請求項 1 ~ 3 5 の何れかの医薬組成物を含む、p M D I デバイスのためのキャニスター。

【請求項 3 8】

アルミニウムまたはステンレス鋼製の請求項 3 7 の p M D I デバイスのためのキャニスター。

【請求項 3 9】

請求項 1 ~ 3 5 の何れかの医薬組成物を含む、アルミニウムまたはステンレス鋼製のキャニスターを含む、p M D I デバイス。

30

【請求項 4 0】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 3 5 の何れかの医薬組成物。

【請求項 4 1】

呼吸器障害の処置および/または予防のための、請求項 4 0 の医薬組成物。

【請求項 4 2】

喘息または C O P D の処置および/または予防のための、請求項 4 1 の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の分野

40

本発明は、一般に、L A B A 剤、L A M A 剤、酸とキレート剤の混合物、噴射剤および共溶媒を含む医薬組成物に関する；本発明はさらに呼吸器疾患の処置および予防におけるそのような医薬組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

発明の背景

加圧式定量噴霧吸入器(p M D I)は、吸入により医薬品を呼吸管に投与するための周知デバイスである。p M D I デバイスは、典型的に医薬含有キャニスター(またはここに記載する「缶」)およびマウスピースを有するアクチュエータハウジングを備える。缶は通常定量バルブアセンブリと圧着されている。活性成分ならびに賦形剤、酸などのさらなる

50

成分に依存して、最終 p M D I 製剤は溶液または懸濁液の形態をとり得る。当分野で知られるとおり、溶液は一般に沈殿物または粒子を実質的に欠くとして意図され、一方懸濁液は典型的に一定量の不溶性物質または沈殿物を有する製剤をいう。p M D I デバイスは、エアロゾルとして医薬品を含む液滴を呼吸管への発射するための噴射剤を使用し得る。

【 0 0 0 3 】

グリコピロニウム臭化物(グリコピロレートとしても知られる)は、長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(L A M A)に分類され、L A B A 剤およびコルチコステロイドと組み合わせたとき、呼吸器疾患の処置に特に効果的な気管支拡張剤である。

【 0 0 0 4 】

ホルモテロールとグリコピロニウム臭化物の組み合わせを含む p M D I デバイスに適するエアロゾル吸入組成物は文献に記載されている。

【 0 0 0 5 】

W O 2 0 1 1 / 0 7 6 8 4 2 は、良好な安定性プロファイルを示す、一定量の 1 M 塩酸(H C l)を含む、H F A 噴射剤および共溶媒に溶解された、グリコピロニウム臭化物を含む医薬組成物を記載する。

【 0 0 0 6 】

W O 2 0 1 1 / 0 7 6 8 4 3 は、0.1 ~ 0.3 μg / μl の範囲の量を構成する 1 M H C l を含む、H F A 噴射剤および共溶媒に溶解されたホルモテロール、グリコピロニウム臭化物を含む安定化医薬組成物を記載する。

【 0 0 0 7 】

W O 2 0 1 5 / 1 0 1 5 7 6 は、特に、F E P コーティングされた缶に含まれた、ホルモテロール、ベクロメタゾンニプロピオン酸エステルおよびグリコピロニウム臭化物溶液の使用に適する p M D I デバイスを記載する。そこに開示されるとおり、F E P コーティングされた缶に含まれた製剤は安定性が改善し、主に N - (3 - プロモ) - [2 - ヒドロキシ - 5 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [1 - (4 - メトキシフェニル) プロパン - 2 - イルアミノ] エチル] フェニル] ホルムアミドに関連する分解産物の量が減少する。

【 0 0 0 8 】

医薬組成物に含まれる活性医薬成分(A P I)の化学的安定性は、市販に適する製剤を得るために特に望まれる。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

上記先行技術は有効な製剤および技術的準備を提供するが、長期の製品寿命を通して安定であり、アルミニウムまたはステンレス鋼製などの市販の缶を使用する可能性のある、特に L A M A 剤およびコルチコステロイドと組み合わせた L A B A 剤を含む代替的エアロゾル製剤を見出す必要がある。

【 0 0 1 0 】

本発明者らは、所望により L A B A 剤および / またはコルチコステロイドと組み合わせた L A M A 剤を含む製剤に酸とキレート剤の混合物を包含することにより、製剤がアルミニウムキニスターに含まれているときでも、該活性成分の分解を実質的に回避し、故に長期間にわたり製剤を安定に維持することを驚くべきことに見出した。

【 0 0 1 1 】

有利には、ここに記載する酸とキレート剤の混合物を含む該エアロゾル製剤は、噴射剤中で製剤化したとき、共溶媒の存在下で、特に喘息および / または C O P D などの呼吸器疾患の処置のための p M D I デバイスに、優れたエアロゾル化性能で、使用可能であり得る。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 2 】

発明の概要

ある態様において、本発明は、L A B A 剤、L A M A 剤、共溶媒、噴射剤および酸とキ

10

20

30

40

50

レート剤の混合物を含む医薬組成物に関する。

【0013】

特に、本発明は、コルチコステロイド剤もまた含むそのような製剤に関する。

【0014】

さらなる態様において、本発明は、医薬として使用するためのLABA剤、LAMA剤および所望によりコルチコステロイド剤、共溶媒、噴射剤および酸とキレート剤の混合物を含む該医薬組成物の使用に関する。

【0015】

さらなる態様において、本発明は、さらに呼吸器障害、特に喘息およびCOPDの処置および/または予防のためのLABA剤、LAMA剤、共溶媒、噴射剤および酸とキレート剤の混合物を含む医薬組成物の使用に関する。

10

【発明を実施するための形態】

【0016】

さらなる態様において、本発明は、本発明の医薬組成物を含む、pMDIデバイスのためのキャニスターに関する。

【0017】

なおさらなる態様において、本発明は、好ましくはここに記載するキャニスターに含まれた、上記製剤を含む、pMDIデバイスに関する。

【0018】

発明の詳細な記載

20

異なる定義しない限り、ここで使用する全ての技術的および科学的用語は当業者に一般に理解されるのと同じ意味を有する。

【0019】

ホルモテロールまたはその塩または該塩の溶媒和物と酸の間の「モル比」は、製剤内のホルモテロールまたはその塩または該塩の溶媒和物のモル数および製剤における選択した酸のモル数を考慮して計算する。

【0020】

特に断らない限り、用語「LABA」または「LABA剤」は、その意味にホルモテロールフマル酸塩、アルホルモテロールまたはフェノテロールなどの、当分野で知られる、長時間作用型ベータ2アゴニストを含む。

30

【0021】

特に断らない限り、用語「ホルモテロールフマル酸塩」または「FF」は(R,R)-(±)ホルモテロールフマル酸塩またはその二水和物をいう。

【0022】

特に断らない限り、用語「LAMA」または「LAMA剤」は、その意味に当分野で知られるとおり、グリコピロニウム、メトスコポラミン、イプラトロピウムなどの、長時間作用型ムスカリン受容体アンタゴニストを含む。

【0023】

グリコピロニウム臭化物は、化学的に3-[(シクロペンチルヒドロキシフェニルアセチル)オキシ]-1,1-ジメチルピロリジニウムプロマイドとして定義され、配置(3R,2'R)-、(3S,2'R)-、(3R,2'S)-および(3S,2'S)-を有する4つの可能な異なる立体異性体に対応する2個のキラル中心を有する。これらの純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマーの何れかまたは任意のこれらの組み合わせの形態でのグリコピロニウム臭化物を本発明の実施に際して使用できる。

40

【0024】

特に断らない限り、用語「グリコピロニウム臭化物」は、グリコピロレート(USAN名)としても知られる(3S,2'R)-、(3R,2'S)-3-[(シクロペンチルヒドロキシフェニルアセチル)オキシ]-1,1-ジメチルピロリジニウムプロマイドラセミ混合物をいう。

【0025】

特に断らない限り、用語「EDTA」はエチレンジアミン四酢酸をいう。

50

【0026】

特に断らない限り、用語「EDTANa₄」または「テトラナトリウムEDTA」または「エドト酸四ナトリウム」は4個のナトリウム原子を有するエチレンジアミン四酢酸の塩をいう。

【0027】

特に断らない限り、用語「EDTANa₂」または「ジナトリウムEDTA」または「エドト酸二ナトリウム」は2個のナトリウム原子を有するエチレンジアミン四酢酸の塩をいう。

【0028】

特に断らない限り、用語「EDTANa₂Ca」または「エドト酸ナトリウムカルシウム」または「エドト酸カルシウム二ナトリウム」は、2個のナトリウム原子および1個のカルシウム原子を有するエチレンジアミン四酢酸の塩をいう。

10

【0029】

特に断らない限り、用語「EDTACa」または「エドト酸カルシウム」は1個のカルシウム原子を有するエチレンジアミン四酢酸の塩をいう。

【0030】

用語「%w/w」は、製剤の総重量に対する成分の重量パーセンテージを意味する。

【0031】

用語「%w/v」は、製剤の総体積に対する成分の重量パーセンテージを意味する。

【0032】

ここで意図される用語「見掛けのpH」に関して、pHの計算は、一般に、水性液体、すなわち水が優勢な成分であるときの特徴であることは留意すべきである。比較的非プロトン性の溶媒(例えば本発明で使用する噴射剤、例えばHFAまたはHFO系)において、プロトンは非水和であり、その活性係数は水溶液中と異なり得る。電磁場(EMF)に関してネルンストの式(反応に参加するイオン濃度の関数として電気化学的セルの電位を記載する)を適用し、pHメーターガラス電極系はプロトン濃度および媒体極性に関して価値あるミリボルトアウトプットをもたらすとしても、pHメーター読み取り値が本発明の「見掛けのpH」を表す。この方向で、本発明の見掛けのpHは、例えば、“Correlation between Apparent pH and Acid or Base Concentration in ASTM Medium” Orest Popovych, Analytical Chemistry 1964, 36,4,878-882; Analytical Standard Test Method (ASTM) D6423 - 19 “Standard Test Method for Determination of pH of Denatured Fuel Ethanol and Ethanol Fuel Blends” に示される、当分野で知られる技術により測定できる。

20

30

【0033】

用語「キレート剤」は、例えば、Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents, 2009に示される、キレートと称される錯体環様構造を形成するよう金属イオンと連結できる有機化合物をいう。

【0034】

上記のとおり、本発明は、所望によりLAMA剤および/またはコルチコステロイドと組み合わせたLABA剤を含む製剤への酸とキレート剤の混合物の包含が、アルミニウム缶に含まれているとき、特に該製剤が溶液の形態であるとき、こうして得られた製剤を安定化することを予想外に示した。

40

【0035】

ある実施態様により、本発明の製剤は、有機酸、無機酸またはそれらの混合物から選択される酸とキレート剤の混合物を含むことにより特徴づけられる。本発明によると、本発明の製剤に適する有機酸は、例えばWO2019/236559に記載のものである。

【0036】

ある好ましい実施態様において、本発明の製剤は無機酸とキレート剤の混合物を含むことにより特徴づけられる。

【0037】

50

さらに好ましい実施態様において、本発明の製剤は塩酸、硝酸およびリン酸からなる群から選択される無機酸を含むことにより特徴づけられる。好ましくは無機酸は塩酸(HCl)である。塩酸とリン酸の混合物がなお好ましい。

【0038】

ある実施態様において、本発明の製剤はEDTA、EDTANa₂、EDTANa₂Ca、EDTACaからなる群から選択されるキレート剤を含むことにより特徴づけられる。好ましくは製剤はEDTANa₄を含む。

【0039】

特に、好ましいある実施態様において、本発明の製剤は無機酸、好ましくは塩酸(HCl)とキレート剤、好ましくはEDTANa₄の混合物を含むことにより特徴づけられる。

10

【0040】

ある特に好ましい実施態様において、本発明の製剤は、HClとEDTANa₄の混合物を含む。これに関して、pMDI投与に適し、少なくともLAMA剤および所望によりLABA剤および/またはコルチコステロイドを含む製剤が、HClとEDTANa₄の混合物を使用したとき特に安定であることが驚くべきことに見出された。下記実験の部で集めたデータから、HClとEDTANa₄の混合物の使用が、製剤がアルミニウム缶に含まれるときでさえ、安定性を高めることが示された。HClとEDTANa₄の混合物は、こうして得られた製剤に、FEP技術により得られる安定性と同程度の安定性をアルミニウム缶においてもたらす。

【0041】

20

好ましい実施態様において、本発明の製剤は溶液の形態である。

【0042】

実験の部、表2、3、5および6に示すとおり、アルミニウム缶に含まれるホルモテロールフルマル酸塩、グリコピロニウム臭化物およびBDPを含む溶液製剤へのHClとEDTANa₄の混合物の添加は、EDTAと混合されていないHClを含む対応する製剤に対して、活性成分、特にホルモテロールフルマル酸塩の残存%の観点で製剤の安定性を高める。該無機酸とキレート剤の組み合わせで認識されるとおり、実際、ホルモテロールフルマル酸塩だけでなく、グリコピロニウム臭化物およびベクロメタゾンニプロピオン酸エステルなどの製剤に含まれる他の活性成分も、FEP技術の使用により得られる安定性と同程度まで安定化することができる。

30

【0043】

本発明は、特にpMDIデバイスのための溶液として製剤化されたとき、長期にわたる製剤の安定性の増加、良好な有効期間、最終製剤の良好な再現性、商業上容易に入手可能な缶内での最適化学条件維持ならびに医薬の一貫した送達および有効性など、先行技術にいくつかの利点をもたらす。

【0044】

なおさらに、無機酸とキレート剤の混合物によりFEPコーティングされた缶の使用を回避し、故に、単純な製造工程および最終デバイス系を提供し得る。先行文献から知られかつ上記のとおり、FEPコーティングされた缶に含まれるホルモテロールおよびグリコピロニウム臭化物を含む製剤は、実際、同製剤が例えばアルミニウム缶に含まれるときに達成できない安定性の改善をもたらす。

40

【0045】

本発明者らは、無機酸とキレート剤の組み合わせ、特にHClとEDTANa₄の混合物が、先行文献のFEP技術を使用して得たのと安定性が同程度であるほどの安定性を本発明の製剤に提供できることを、予想外に発見した。

【0046】

本発明によると、製剤はpMDI投与に適し、少なくともLAMA剤および所望によりLABA剤および/またはコルチコステロイドおよびHClとEDTANa₄の混合物を含む。

【0047】

50

ある実施態様において、HClは1Mである、すなわち1M HClを含む規定量の水溶液を医薬製剤に添加する。

【0048】

他の実施態様において、EDTANa₄を1~5mg/mlの濃度で含む水溶液として製剤に添加する。好ましくは2~3mg/mlの濃度で含まれる。

【0049】

ある実施態様において、医薬製剤に含まれる1M HClの量は0.01~0.08%w/wの範囲である。好ましくは、1M HClの量は0.010~0.035%w/wの範囲である；より好ましくは1M HClの量は0.015~0.020%w/wの範囲である；さらにより好ましくは1M HClの量は0.018%w/wである。

10

【0050】

他の実施態様において、医薬製剤に含まれるEDTANa₄の量は0.00002~0.002%w/wの範囲である。好ましくはEDTANa₄の量は0.0001~0.0009%w/wの範囲である；より好ましくはEDTANa₄の量は0.0001~0.0005%w/wの範囲である；より好ましくはEDTANa₄の量は0.0001~0.0003%w/wの範囲である；さらにより好ましくはEDTANa₄の量は0.0002%w/wである。

【0051】

ある好ましい実施態様において、医薬製剤に含まれる1M HClの量は0.01~0.08%w/wの範囲であり、そしてEDTANa₄の量は0.00002~0.002%w/wの範囲である。

20

【0052】

より好ましくは、HClの量は0.015~0.035%w/wの範囲であり、そしてEDTANa₄の量は0.0001~0.0009%w/wの範囲である。さらにより好ましくは、HClの量は0.015~0.025%w/wの範囲であり、そしてEDTANa₄の量は0.0001~0.0005%w/wの範囲である。なおより好ましくは、HClの量は0.015~0.025%w/wの範囲であり、そしてEDTANa₄の量は0.0001~0.0003%w/wの範囲である。特により好ましくは、HClの量は0.018%w/wであり、EDTANa₄の量は0.0002%w/wである。

【0053】

ある実施態様において、本発明の製剤は、上に示す実施態様に従う量でLABA剤、LAMA剤、無機酸、好ましくはHClとキレート剤の混合物、好ましくはEDTANa₄およびコルチコステロイドを含む、溶液である。

30

【0054】

ある好ましい実施態様において、本発明の製剤のLABA剤は、フェノテロール、ホルモテロールフマル酸塩、ホルモテロールフマル酸塩二水和物、アルホルモテロール、カルモテロール(TA-2005)、インダカテロール、ミルベテロール、バンブテロール、クレムテロール、ピランテロール、オロダテロール、アベジテロール、テルブタリン、サルメテロール、ジアステレオ異性混合物およびその薬学的に許容される塩またはその水和物からなる群から選択される。

40

【0055】

さらに好ましい実施態様において、LABAはホルモテロールフマル酸塩、好ましくはホルモテロールフマル酸塩二水和物である。

【0056】

他の実施態様において、本発明の製剤は、サルブタモール、または(R)-サルブタモール(レバルブテロール)またはその薬学的に許容される塩またはその水和物を含む。

【0057】

好ましくは、本発明によるLABAは0.0005~0.04%w/w、より好ましくは0.001~0.03%w/w、さらにより好ましくは0.005~0.02%w/wの量で含まれる。

50

【0058】

ある実施態様において、本発明の製剤のLAMA剤は、任意の薬学的カウンターイオンを伴うグリコピロニウム、イプラトロピウム、オキシトロピウム、トロスピウム、チオトロピウム、アクリジニウムおよびウメクリジニウムからなる群から選択される。

【0059】

好ましいLAMA剤はグリコピロニウム臭化物である。

【0060】

ある実施態様において、LAMA剤、好ましくはグリコピロニウム臭化物は、本発明の製剤に0.005~0.14%(w/w)、好ましくは0.010~0.13%(w/w)、より好ましくは0.010~0.045%(w/w)の範囲で存在し、ここで、%(w/w)は、組成物の総重量に対するパーセントとして表した成分の重量での量を意味する。

10

【0061】

ある実施態様において、本発明の製剤のコルチコステロイド成分は、ブデソニド、例えば一またはニプロピオン酸エステルとしてのベクロメタゾン、フルニソリド、例えばプロピオン酸またはフロ酸エステルとしてのフルチカゾン、シクレソニド、例えばフロ酸エステルとしてのモメタゾン、モメタゾンデソニド、ロフレポニド、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ナフロコルト、デフラザコルト、ハロプレドン酢酸エステル、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、クロコルトロン、チプレダン、プレドニカルパート、アルクロメタゾンニプロピオン酸エステル、ハロメタゾン、リメキシロン、デプロドンプロピオン酸エステル、トリアムシノロン、ベタメタゾン、フルドロコルチゾン、デスオキシコルチコステロン、ロフレポニド、エチプレドノールジクロアセタートからなる群から選択される。

20

【0062】

ベクロメタゾンニプロピオン酸エステル(BDP)およびブデソニドが特に好ましい。

【0063】

さらに好ましい実施態様において、コルチコステロイド成分はベクロメタゾンニプロピオン酸エステル(BDP)である。

【0064】

本発明の他の実施態様により、コルチコステロイド成分、好ましくはBDPは0.01~0.7%w/w、より好ましくは0.05~0.5%w/w、さらにより好ましくは0.08~0.35%w/wの量で含まれる。

30

【0065】

ある実施態様において、本発明は、LABA剤、LAMA剤、コルチコステロイドおよび酸とキレート剤の混合物を含む、pMDI投与に適する製剤、好ましくは溶液に関する。

【0066】

ある好ましい実施態様において、本発明は、LABA剤、LAMA剤、コルチコステロイドおよび無機酸とキレート剤の混合物を含む、pMDI投与に適する製剤、好ましくは溶液に関する。

【0067】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、LABA剤、LAMA剤、コルチコステロイドおよびHClとEDTANa₄の混合物を含む、pMDI投与に適する製剤、好ましくは溶液に関する。

40

【0068】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、ホルモテロールフマル酸塩、グリコピロニウム臭化物、BDPおよび無機酸とキレート剤の混合物を含む、pMDI投与に適する製剤、好ましくは溶液に関する。

【0069】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、グリコピロニウム、ホルモテロール、BDP、HClとEDTANa₄の混合物を含む製剤、好ましくは溶液に関する。

50

【0070】

上記のとおり、本発明の製剤はpMDI溶液としての投与に特に適する。これに関して、本製剤はまた下記のとおり噴射剤および好ましくは、共溶媒も含む。

【0071】

本発明の製剤の噴射剤は、ヒドロフルオロアルカン(HFA)およびヒドロフルオロオレフィン(HFO)およびそれらの混合物から選択される。

【0072】

ある実施態様において、ヒドロフルオロアルカン噴射剤は、HFA 134a(1,1,1,2-テトラフルオロエタン)、HFA 227(1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン、HFA 152a(1,1-ジフルオロエタン)およびこれらの混合物からなる群から選択される。

10

【0073】

ある実施態様において、本発明の製剤のHFO噴射剤は、1,3,3,3-テトラフルオロプロペン(HFO-1234ze)および2,3,3,3-テトラフルオロプロペン(HFO-1234yf)からなる群から選択される。

【0074】

好ましくは噴射剤はHFA噴射剤、より好ましくはHFA 134aである。

【0075】

等しく好ましい実施態様において、噴射剤はHFA 152aである。

【0076】

HFAまたはHFOは製剤に75~95%(w/w)、好ましくは85~90%(w/w)の範囲の量で存在し得る。

20

【0077】

上記好ましい実施態様により、本発明は、共溶媒および所望により低揮発性成分も含む、上に詳述した製剤に関する。

【0078】

好ましくは、該共溶媒は、製剤内の成分の溶解度を高めることができる極性化合物である。好ましい共溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなど、好ましくはエタノール、より好ましくは無水エタノールなどの1~4個の炭素原子を有する脂肪族アルコールである。

30

【0079】

該共溶媒は、存在するとき、5%w/w~20%w/w、より好ましくは10%~15%w/wを構成する量で使用される。

【0080】

ある実施態様において、本発明の製剤が上記成分からなるとしても、さらなる実施態様において、本発明の製剤は、所望により賦形剤、添加物または低揮発性成分などのさらなる成分をさらに含み得る。該成分の添加は、例えば製剤の物理化学的性質の修飾のために適切に調整され得る。

【0081】

低揮発性成分は、存在するとき、25℃で0.1kPa未満、好ましくは0.05kPa未満の蒸気圧を有することにより特徴づけられる化合物である。好ましい低揮発性成分はグリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールまたはそのエステル、パルミチン酸アスコルビルおよびミリスチン酸イソプロピルからなる群から選択され、ここで、ミリスチン酸イソプロピルおよびグリセロールが特に好ましい。

40

【0082】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、LAMA剤、LABA剤およびコルチコステロイド、無機酸とキレート剤の混合物、HFA噴射剤および1~4個の炭素原子を有する脂肪族アルコール、好ましくはエタノールを含む、それからなるまたは本質的にそれからなるpMDI投与に適する製剤、好ましくは溶液に関する。

【0083】

50

特に好ましい実施態様において、本発明は、グリコピロニウム臭化物、ホルモテロールフマル酸塩、BDP、HClとEDTANa₄の混合物、HFA噴射剤、好ましくはHFA134aまたはHFA152aおよびエタノール、より好ましくは無水エタノールを含む、それからなるまたは本質的にそれからなるpMDI投与に適する製剤、好ましくは溶液に関する。

【0084】

より特に好ましい実施態様において、本発明は、グリコピロニウム臭化物、ホルモテロールフマル酸塩、BDP、HClとEDTANa₄の混合物、HFA134aおよびエタノール、好ましくは無水エタノールを含む、それからなるまたは本質的にそれからなるpMDI投与に適する製剤、好ましくは溶液に関する。

10

【0085】

等しく好ましい実施態様において、本発明は、グリコピロニウム臭化物、ホルモテロールフマル酸塩、BDP、HClとEDTANa₄の混合物、HFA152aおよびエタノール、好ましくは無水エタノールを含む、それからなるまたは本質的にそれからなるpMDI投与に適する製剤、好ましくは溶液に関する。

【0086】

ある実施態様において、本発明は、グリコピロニウム臭化物、ホルモテロールフマル酸塩、BDP、0.01~0.08%w/wの範囲の量の1M HCl、0.00002~0.002%w/wの範囲の量のEDTANa₄、HFA134aおよびHFA152aから選択されるHFA噴射剤、エタノール、好ましくは無水エタノールを含む、それからなるまたは本質的にそれからなるpMDI投与に適する製剤、好ましくは溶液に関する。

20

【0087】

ある好ましい実施態様において、本発明は、グリコピロニウム臭化物、ホルモテロールフマル酸塩、BDP、0.010~0.035%w/wの範囲の量の1M HCl、0.0001~0.0009%w/wの範囲の量のEDTANa₄の量、HFA134aおよびHFA152aから選択されるHFA噴射剤およびエタノール、好ましくは無水エタノールを含む、それからなるまたは本質的にそれからなるpMDI投与に適する製剤、好ましくは溶液に関する。

【0088】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、グリコピロニウム臭化物、ホルモテロールフマル酸塩、BDP、0.015~0.020%w/wの範囲の量の1M HCl、0.0001~0.0005%w/w、好ましくは0.0001~0.0003%w/wの範囲の量のEDTANa₄、HFA134aおよびHFA152aから選択されるHFA噴射剤およびエタノール、好ましくは無水エタノールを含む、それからなるまたは本質的にそれからなるpMDI投与に適する製剤、好ましくは溶液に関する。

30

【0089】

特に好ましい実施態様において、本発明は、ホルモテロールフマル酸塩、BDP、0.024%w/wの量の1M HCl、0.000025%w/wの量のEDTANa₄、HFA134aおよびエタノール、好ましくは無水エタノールを含む、それからなるまたは本質的にそれからなるpMDI投与に適する製剤、好ましくは溶液に関する。

40

【0090】

等しく好ましい実施態様において、本発明は、グリコピロニウム臭化物、ホルモテロールフマル酸塩、BDP、0.018%w/wの量の1M HCl、0.00002%w/wの量のEDTANa₄、HFA152aおよびエタノール、好ましくは無水エタノールを含む、それからなるまたは本質的にそれからなるpMDI投与に適する製剤、好ましくは溶液に関する。

【0091】

ある実施態様において、製剤は、上に明確に定義した以外のさらなる賦形剤を含まない。例えば、製剤は共溶媒、噴射剤、無機酸およびキレート剤(例えばHClおよびEDTANa₄)以外の賦形剤を含まなくてよい。

50

【 0 0 9 2 】

本発明によると、本製剤は、溶液、懸濁液または溶液および懸濁液を含む系であり得る。

【 0 0 9 3 】

好ましい実施態様において、本発明の製剤は溶液である。好ましくは製剤の薬学的活性成分の1種以上、より好ましくは全て、例えばL A B A、L A M Aおよび/またはコルチコステロイドは、噴射剤および共溶媒に完全かつ均一に溶解される。

【 0 0 9 4 】

缶またはキャニスターが関係する限り、本発明の製剤を含むのに適するp M D Iデバイスのキャニスターの一部または全部は、金属、例えばアルミニウム、または合金、ステンレス鋼または陽極酸化アルミニウム、フッ素不動態化アルミニウムなどで作られ得る。あるいは、キャニスターはプラスチック缶またはプラスチック被覆ガラス瓶であり得る。

【 0 0 9 5 】

金属キャニスターの内部表面の一部または全ては、不活性有機コーティングで裏打ちされていてよい。

【 0 0 9 6 】

コーティングは、典型的に缶の内部表面に適用され、そうして缶の内部表面とそれに含まれる製剤の間の界面として作用する内部層を提供する。

【 0 0 9 7 】

これに関して、本発明の適当なコーティングされた缶は、好ましくはエポキシ-フェノール樹脂、ペルフルオロポリマー、ペルフルオロアルコキシアルカンポリマー、ペルフルオロアルコキシアルキレンポリマー(P F A)、ペルフルオロアルキレンポリマー、ポリテトラフルオロエチレンポリマー(P T F Eまたはテフロン)、フッ素化エチレン-プロピレンポリマー(F E P)、ポリエーテルスルホンポリマー(P E S)、フッ素化エチレン-プロピレンポリエーテルスルホンポリマー(F E P - P E S)、ポリアミド、ポリイミド、ポリアミドイミド、ポリフェニレンスルフィド、血漿、それらの混合物または組み合わせを含む不活性有機または無機コーティングで内部表面を一部または全部コーティングされ得る。

【 0 0 9 8 】

好ましい実施態様において、本発明は、アルミニウムまたはステンレス鋼製のp M D Iキャニスターに含まれた上記製剤に関する。故に、ある態様において、本発明は、上に詳細に記載する本発明の製剤で満たされたアルミニウムまたはステンレス鋼製のp M D Iキャニスターに関する。アルミニウム缶が好ましい。

【 0 0 9 9 】

p M D Iデバイスのキャニスターは、典型的に治療有効用量の活性成分を送達するための定量バルブが圧着される。

【 0 1 0 0 】

定量バルブアセンブリは、低密度ポリエチレン、クロロブチルまたはブROMブチルゴムなどのブチルまたはハロブチルゴム(所望によりイソブチレンとイソプレンのハロゲン化コポリマー)、ブタジエン-アクリロニトリル、ネオプレン、E P D M(エチレンプロピレンジエンモノマーのポリマー)、T P E(熱可塑性エラストマー)、シクロオレフィンコポリマー(C O C)またはこれらの組み合わせから選択される適切な弾性材料で作られた少なくとも1個のゴム製ガスケットシールを含む。

【 0 1 0 1 】

本発明の定量バルブは、典型的に作動あたり25~150 μ l範囲、好ましくは50~100 μ l範囲、より好ましくは50 μ l~70 μ lの体積を送達できる;作動あたり50 μ l、63 μ lおよび100 μ lが最も好ましい。本発明の適当なバルブは商業的に入手可能である。

【 0 1 0 2 】

本発明のさらなる態様により、本発明の医薬組成物でエアロゾル吸入器を満たす方法が

10

20

30

40

50

提供される。医薬エアロゾル製造の当業者に周知の慣用のバルク製造法および機構を、充填済キャニスターの商業的生産のための大規模バッチの製造のために用い得る。

【0103】

一般的例として、該方法は：

- a) ホルモテロールフマル酸塩、BDP、グリコピロニウム臭化物およびエタノールを含む溶液の調製；
 - b) 一定量の1M HClのエタノール溶液への添加とバルク溶液の混合；
 - c) 一定量のEDTA Na₄(水溶液として)のエタノール溶液への添加および
 - d) キャニスターの該溶液での充填；
 - e) バルブの圧着およびHFA噴射剤でのガス供給
- の工程を含み得る。

10

【0104】

包装された本発明の製剤は、通常の温度および湿度の条件下で保管したとき、長期間安定である。

【0105】

安定性は残存活性成分の含量の測定により評価する。

【0106】

さらなる態様において、本発明は、医薬として使用するための上記製剤に関する。故に、本発明は、医薬の製造のためのここに記載する製剤の使用に関する。

【0107】

好ましくは、本発明の製剤は、全タイプの喘息および慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの広範な呼吸器障害の予防目的または症状軽減のためである。

20

【0108】

ある好ましい実施態様において、本発明は、呼吸器障害の処置および/または予防のための、好ましくは喘息またはCOPDの処置および/または予防のための、ここに記載する製剤に関する。

【0109】

本発明の医薬組成物の使用が有益であり得る他の呼吸器障害は、慢性閉塞性細気管支炎、慢性気管支炎、気腫、急性肺傷害(ALI)、嚢胞性線維症、鼻炎および成人または急性呼吸窮迫症候群(ARDS)などの炎症および粘液の存在の結果としての末梢気道の閉塞により特徴づけられるものである。

30

【0110】

認識されるとおり、ここに記載する実施態様は、上記および下記のとおり、他の全ての好ましい実施態様とのあらゆる可能な組み合わせでも、全て本発明の範囲に含まれることが意図される。

【0111】

本発明を、ここで次の実施例により説明し、限定しない。

【実施例】

【0112】

実験の部

40

実施例 1

ホルモテロールフマル酸塩二水和物(FF)、グリコピロニウム臭化物(GB)およびベクロメタゾンニプロピオン酸エステル(BDP)を含むpMDI投与を意図する製剤の化学的安定性を試験するために、試験を実施した。該製剤は、63 μl計量体積の定量バルブが圧着されたアルミニウム缶(AI)またはFEPコーティングされた缶(FEP)に含まれた溶液である。

【0113】

一定量のHClを単独でまたはEDTA Na₄との混合物で製剤に添加し、そうして、表1に記載する製剤1~2を得た。

50

【表 1】

表 1

成分	製剤 1 % w / w	製剤 2 % w / w
FF	0.008	0.008
BDP	0.136	0.136
GB	0.017	0.017
1M HCl	0.018	0.018
EDTANa ₄	0.0002	—
エタノール無水	12	12
HFA134a	87.8208	87.821

10

【0114】

製剤 1 ~ 2 を、上下逆にした位置で 40 °、75 % R.H. で 1 か月間安定性チャンパーに入れ、API アッセイおよび関連する分解産物を T 1 (1 カ月) に測定した。

【0115】

製剤を 25 °、60 % R.H. の別の安定性条件でも 6 カ月間試験し、API アッセイおよび関連分解産物を T 3 (3 カ月) および T 6 (6 カ月) に測定した。API 残存 % を表 2 および 3 に記載する。

20

【表 2】

表 2

製剤	缶	T 1 40 ° / 75 %			
		FF%	BDP%	GB%	見掛けの pH
1	A1	98.1	102.5	103.0	4.92
1	FEP	99.6	103.8	104.0	4.94
2	A1	92.2	101.9	103.0	5.51
2	FEP	99.2	101.6	102.3	4.70

30

【0116】

【表 3】

表 3

製剤	缶	T 3 25 ° / 60 %				T 6 25 ° / 60 %			
		FF%	BDP%	GB%	見掛けの pH	FF%	BDP%	GB%	見掛けの pH
1	A1	97.4	98.5	100	5.52	94.2	100.0	99.0	5.41
1	FEP	100.8	103.2	104	5.20	92.2	98.1	97.0	5.26
2	A1	92.5	99.7	100	5.91	81.7	99.7	99.0	6.29
2	FEP	99.9	99.4	101.5	5.02	94.4	98.5	97.8	5.11

40

【0117】

表 2 および 3 によりみることができるとおり、HCl と EDTANa₄ の混合物を製剤 1 に添加したとき、ホルモテロール (FF)、グリコピロニウム臭化物 (GB) およびベクロメタゾンニプロピオン酸エステル (BDP) の化学安定性の顕著な改善が達成される。注目すべきは、FF 残存 % は、アルミニウム缶で 3 カ月後 FF % が顕著に減少する、製剤 2 と異なり、アルミニウム缶において 90 % より高い値が達成され得る。

50

【0118】

アルミニウム缶中の製剤1は、FF残存%の観点で、FEPコーティングされた缶における製剤の安定性と同等である、安定性の顕著な改善を示す。

【0119】

表2および3から明らかとなり、本発明のHClとEDTANa₄の混合物は、API、特にホルモテロールの残存%の観点で、FEP技術を使用して得られるのと同程度の高い安定性である安定性を提供する。

【0120】

実施例2

第二の試験を、HFA152a噴射剤中にホルモテロールフマル酸塩二水和物(FF)、グリコピロニウム臭化物(GB)およびベクロメタゾンニプロピオン酸エステル(BDP)を含む、pMDI投与を意図する製剤の化学安定性を試験するために実施した。該製剤は、63μl計量体積の定量バルブが圧着されたアルミニウム缶(A1)またはFEPコーティングされた缶(FEP)に含まれた溶液である。

【0121】

EDTANa₄との混合物である一定量のHClの量を製剤に添加し、そうして、表4に記載する製剤3を得た。

【表4】

表4

成分	製剤3%w/w
FF	0.0107
BDP	0.1788
GB	0.0224
1M HCl	0.0240
EDTANa ₄	0.0003
エタノール無水	10
HFA152a	89.7

【0122】

製剤3を、上下逆にした位置で40℃、75%R.H.で、1カ月間安定性チャンバーに入れ、APIアッセイおよび関連する分解産物をT1(1カ月)に測定した。

【0123】

製剤を、25℃、60%R.H.の別の安定性条件でも3か月間試験し、APIアッセイおよび関連分解産物をT3(3カ月)に測定した。

【0124】

API残存%を表5および6に記載する。

【表5】

表5

製剤	缶	T1 40° / 75%			
		FF%	BDP%	GB%	見掛けのpH
3	A1	96.6	100.6	101.0	4.48
3	FEP	98.6	102.5	102.5	4.27

【0125】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6

製剤	缶	T3 25° / 60%			
		FF%	BDP%	GB%	見掛けの pH
3	A1	100.4	102.5	103.0	4.57
3	FEP	99.8	101.3	102.0	4.50

【0126】

10

表 5 および 6 によりみることができるとおり、HCl と EDTA Na₄ の混合物を製剤 3 に添加したとき、ホルモテロール (FF)、グリコピロニウム臭化物 (GB) およびベクロメタゾンニプロピオン酸エステル (BDP) の最適化学安定性が達成される。

【0127】

アルミニウム缶における製剤 3 は、FF 残存 % の観点で、特にアルミニウム缶で 3 カ月後、FEP コーティングされた缶における製剤の安定性と同等である安定性の顕著な改善を示す。

【0128】

表 5 および 6 から明らかとなっており、本発明の HCl と EDTA Na₄ の混合物は、API、特にホルモテロールの残存 % の観点で、FEP 技術を使用して得られるのと同程度の高い安定性である安定性を提供する。

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/064258

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K47/18	A61K47/10
	A61K31/573	A61K31/58
	A61K47/02	A61K31/167
		A61K31/40
ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 475 467 B1 (KELLER MANFRED [DE] ET AL) 5 November 2002 (2002-11-05)	1-7, 10, 15-18, 24-33, 36-42
Y	column 3, line 33 - line 51 column 7, line 7 - line 31 column 8, line 38 - column 9, line 36 column 12; example 13 claims	8, 9, 11-14, 19-23
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 August 2023		Date of mailing of the international search report 09/08/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Muller, Sophie

10

20

30

40

3

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/064258

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 2021/165348 A1 (CHIESI FARM SPA [IT]) 26 August 2021 (2021-08-26)</p> <p>page 1, line 4 - line 7 page 5, line 14 - page 6, line 7 page 13, line 21 - line 25 page 14, line 12 - line 14 page 18 - page 19; example 1 claims</p> <p>-----</p>	<p>8, 9, 11-14, 19-23</p>
Y	<p>WO 2022/074183 A1 (CHIESI FARM SPA [IT]) 14 April 2022 (2022-04-14)</p> <p>page 13, line 17 - page 15, line 15 page 17 - page 19; examples 1, 2 claims</p> <p>-----</p>	<p>8, 9, 11-14, 19-23</p>

10

20

30

40

3

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/064258

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date				
US 6475467	B1	05-11-2002	AT 234604 T	15-04-2003			
			AU 749697 B2	04-07-2002			
			BE 2013C027 I2	04-12-2018			
			CA 2338680 A1	17-02-2000			
			CN 1315852 A	03-10-2001			
			DK 1102579 T3	14-07-2003			
			EP 1102579 A1	30-05-2001			
			ES 2193726 T3	01-11-2003			
			JP 4672143 B2	20-04-2011			
			JP 2002522374 A	23-07-2002			
			LU 92254 I2	17-09-2013			
			NO 328096 B1	07-12-2009			
			NO 2012019 I1	27-12-2012			
			NZ 509489 A	25-10-2002			
			PT 1102579 E	31-07-2003			
			US 6475467 B1	05-11-2002			
			WO 0007567 A1	17-02-2000			
			ZA 200100569 B	26-09-2001			

WO 2021165348	A1	26-08-2021	AU 2021223587 A1	29-09-2022			
			BR 112022014228 A2	13-09-2022			
			CA 3165307 A1	26-08-2021			
			CL 2022002235 A1	24-03-2023			
			CN 113274596 A	20-08-2021			
			CN 115087431 A	20-09-2022			
			CO 2022012449 A2	09-09-2022			
			EP 4106722 A1	28-12-2022			
			GB 2593970 A	13-10-2021			
			IL 295269 A	01-10-2022			
			JP 2023513969 A	04-04-2023			
			KR 20220144361 A	26-10-2022			
			PE 20230236 A1	07-02-2023			
			US 2023080276 A1	16-03-2023			
			WO 2021165348 A1	26-08-2021			

			WO 2022074183	A1	14-04-2022	AU 2021356146 A1	04-05-2023
						CA 3193038 A1	14-04-2022
CN 116419749 A	11-07-2023						
CO 2023004162 A2	17-04-2023						
EP 4225267 A1	16-08-2023						
IL 301617 A	01-05-2023						
KR 20230084482 A	13-06-2023						
WO 2022074183 A1	14-04-2022						

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/18 (2017.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 K 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	
A 6 1 K 31/575 (2006.01)	A 6 1 K 31/575	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/57 (2006.01)	A 6 1 K 31/57	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

ーニ内

- (72)発明者 ボネッリ, サウロ
イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア、キエージ・ファルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ内
- (72)発明者 マットゥーロ, アンジェロ ベネデット
イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア、キエージ・ファルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ内
- (72)発明者 ウズベルティ, フランチェスカ
イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア、キエージ・ファルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ内
- (72)発明者 カヴェッキ, アレッサンドロ
イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア、キエージ・ファルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ内

F ターム (参考) 4C076 AA24 AA93 BB27 CC15 DD22 DD37 DD49 DD62 FF68
4C084 AA20 MA05 MA13 MA57 NA05 NA10 ZA591 ZA592 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 BC07 CB05 CB22 DA10 DA11 DA12 MA03 MA05
MA13 MA57 NA05 NA10 ZA59 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA14 FA17 KA01 MA03 MA05 MA33 MA77 NA05
NA10 ZA59 ZC75