

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 27 年 9 月 24 日 (2015.9.24)

【公表番号】特表 2014-501781 (P2014-501781A)

【公表日】平成 26 年 1 月 23 日 (2014.1.23)

【年通号数】公開・登録公報 2014-004

【出願番号】特願 2013-548475 (P2013-548475)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/12

【誤訳訂正書】

【提出日】平成 27 年 8 月 7 日 (2015.8.7)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 0 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 0 6】

本発明の一実施形態によれば、本発明は、再構成し、静脈内注射により投与することができる粉末の形のバンコマイシン医薬製剤を調製するための方法を対象とする。該方法は、塩酸バンコマイシンとポリエチレングリコール ( P E G ) の混合を溶液に溶解し、溶液を噴霧乾燥して粉末を形成することを含む。本発明の様々な実施形態において、溶液は、マンニトールをも含む。1 つの特定の実施形態において、溶液は、約 1 0 ~ 2 0 重量 % の塩酸バンコマイシンと、約 2 ~ 4 重量 % の P E G と、約 2 ~ 4 重量 % のマンニトールとを含む。さらに別の実施形態において、溶液は、エタノールを含む。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 0 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 0 7】

別の実施形態において、該方法は、塩酸バンコマイシンと、P E G と、クエン酸緩衝液とを含む溶液を噴霧乾燥して、再構成し、静脈内注射により投与することができる粉末を形成することを含む。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 1 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【 0 0 1 1 】

本発明は、再構成し、静脈内注射により投与することができる噴霧乾燥バンコマイシン品を提供するための方法および製剤を提供する。噴霧乾燥医薬製剤は、好ましくは、さらなる滅菌の必要性を回避するために無菌的に製造される。噴霧乾燥される医薬製剤は、好ましくは、（噴霧乾燥すると）好ましい水分含有量および再構成プロフィールを有する実質的に均一な粉末を提供するように選択される。

## 【 誤訳訂正 4 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 1 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【 0 0 1 2 】

一実施形態において、本発明は、塩酸バンコマイシンと、包装、再構成、および患者への静脈内注射による送達に好適な噴霧乾燥製剤を提供することが望ましい1つまたは複数の賦形剤とを含む製剤を対象とする。様々な実施形態において、噴霧乾燥に好適な塩酸バンコマイシン製剤は、注射用水（WFI）などの極性溶媒に塩酸バンコマイシンおよびポリエチレングリコール（PEG）を含む。1つの特定の実施形態において、製剤は、注射用水に、10～20重量%の濃度の塩酸バンコマイシン、1～5重量%の濃度のPEGおよび1～5重量%の濃度のマンニトールを含む。別の実施形態において、製剤は、クエン酸緩衝液に塩酸バンコマイシン（10～20重量%）およびPEG（1～5重量%）を含む。さらに別の実施形態において、製剤は、注射用水に、塩酸バンコマイシン（10～20重量%）、PEG（1～5重量%）およびエタノール（25重量%まで）を含む。

## 【 誤訳訂正 5 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【 0 0 4 0 】

加えて、噴霧乾燥製剤は、再構成時間が、少なくとも凍結乾燥製剤と同程度の速さである。例えば、噴霧乾燥製剤は、再構成時間が1分未満、例えば、50秒未満、40秒未満、さらには30秒未満であり得る。該製剤は、患者への静脈内注射による送達に適する。

## 【 誤訳訂正 6 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【 0 0 4 2 】

【表 3】

表 3

バッチ #	バッチ サイズ	水分% *	再構成時間(秒)	バンコマイシン B/ 単一最大不純物(%)
1	1 L	1.7 (GC)	30	未試験
2	5 L	0.79/0.82 (KF)	30	未試験
3	2 L	0.77/0.74 (KF)	23	92.5/1.7
4	1 L	1.0/0.9/1.1 (KF)	25/27/27/26	94.5/1.3
5	10 L	0.8/0.9/0.8/0.9(KF)	31/36/31/32	93.9/1.3

\*GC=ガスクロマトグラフィー; KF=カールフィッシャ

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 4】

【表 4】

表 4

バッチ #	製剤 バンコマイシン/PEG-400/ マンニトール/エタノール/WFI	水分% (KF)	再構成時間 (秒)	バンコマイシン B/ 単一最大不純物(%)
6	15%/3%/3%/10%/69%	0.8	45.4	94.2/1.5
7	18%/3%/3%/10%/66%	1.2	47.5	94.5/1.5
8	15%/2%/5%/0%/78%	0.7	22.9	94.6/1.5
9	20%/3%/3%/15%/59%	0.7	61.6	94.6/1.6

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 6】

【表 5】

表 5

試験番号.	試験 1	試験 2	試験 3	試験 4	試験 5
時間、開始-停止	10:00- 10:57	11:30- 12:05	13:49- 14:47	15:27- 15:53	10:07- 10:52
乾燥ガス(窒素)					
主なプロセスガス、kg/hr	1250	1250	1250	1250	1250
入口温度、℃	180	180	180	210	215
出口温度、℃	111	97-100	88-90	100	102-103
アトマイザ					
規格	圧力ノズル				
ノズル圧力、バール(g)	22-26	43-47	37-42	48-53	24-25
ノズル空気温度、℃	60	60	60	60	60
ノズル保護ガス流量、kg/hr	95	95	95	95	95
ノズル組合せ	67/20	67/20	67/17	67/17	57/17
供給物 (バンコマイシン(15%) / PEG-400 (3%) / マンニトール (3%) WFI (79%))					
密度、g/mL	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05
供給流量、kg/hr	28-29	43-44	53	60-61	60
粉末分析					
残留水分%(カルフィッシャ)	1.14/1.24	1.22/1.31	2.35/2.62/ 2.37	1.93/ 1.85	1.44/ 1.60
再構成時間(秒)	20	21	15	21	26
粒径、D50、 $\mu\text{m}$	32	33	36	32	43
収率					
回収生成物、サイクロン、kg	4.5	4.6	8.9	4.9	8.1
回収生成物、バグフィルタ、kg	0.3				

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0047

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0047】

【表 6】

表 6

試験番号	試験 6-1	試験 6-2	試験 6-3	試験 6-4
時間、開始:停止	11:14- 12:11	12:11- 13:15	13:15- 14:15	14:15- 15:08
乾燥ガス(窒素)				
主なプロセスガス、kg/hr	1250	1250	1250	1250
入口温度、℃	215	215	215	215
出口温度、℃	102-104	102-104	102-104	102-104
アトマイザ				
規格	圧力ノズル			
ノズル圧力、バール(g)	24-25	24-25	24-25	24-25
ノズル空気温度、℃	60	60	60	60
ノズル保護ガス流量、kg/hr	95	95	95	95
ノズル組合せ	57/17	57/17	57/17	57/17
供給物(バンコマイシン(15%) / PEG-400 (3%) / マンニトール (3%)、WFI (79%))				
密度、g/mL	1.05	1.05	1.05	1.05
供給流量、kg/hr	60	60	60	60
粉末分析				
サンプル時間	12:11	13:15	14:15	15:08
サンプル点	サイクロン	サイクロン	サイクロン	サイクロン
残留水分%(カルフィッシャ)	1.81/1.81	1.80/1.87	1.60/1.72	1.69/1.56
再構成時間(秒)	20	23	18	21
粒径、D50、 $\mu\text{m}$	44	44	47	42
収率				
回収生成物、サイクロン、kg	10.3	11.8	11.2	9.3
回収生成物、バグフィルタ、kg	0.3			

【誤訳訂正 1 0】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 8】

実施例 4

WFI 中塩酸バンコマイシン(15重量%)、PEG-400(3重量%)およびマンニトール(3重量%)の噴霧乾燥製剤を使用して、安定性試験用のバッチを作製し、Abbott Laboratories(イリノイ州 North Chicago)からAPIを調達した。噴霧乾燥バッチを25 / 60%相対湿度(RH)、30 / 60%RHおよび40 / 75%RHで3ヶ月間保管した。カルフィッシャによる水分、(再構成溶液の)pH、再構成時間およびクロマトグラフィー純度に関する安定性データを表7に示す。バンコマイシンについての現行のUSP(米国薬局方)論文に記載されている分析HPLC法を用いてクロマトグラフィー純度を調べた。噴霧乾燥品を作製するのに使用したAPIロットについての試験結果も比較のために示した。

【誤訳訂正 1 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 5 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 5 0 】

【表 7】

表 7

サンプル安定性 温度	安定性温度/ 時間	バンコマイシン B %	再構成時間 (s)(分:秒)	水分%	pH
API ロット 09097619	初期	91.9	実施せず	実施せず	実施せず
ロット 10-0212	初期	91.7	0:59	0.9	3.3
ロット 10-0212	25°C/1 ヶ月	91.2	0:23, 0:23, 0:22	1.0	3.3
ロット 10-0212	30°C/1 ヶ月	91.2	実施せず	1.0	3.3
ロット 10-0212	40°C/1 ヶ月	90.8	0:21, 0:21, 0:21	1.0	3.3
ロット 10-0212	25°C/2 ヶ月	90.6	0:21, 0:20, 0:20	1.1, 1.2	3.4
ロット 10-0212	30°C/2 ヶ月	90.2	0:30, 0:18, 0:16	1.1, 1.2	3.3
ロット 10-0212	40°C/2 ヶ月	89.2	0:17, 0:20, 0:16	1.1, 1.2	3.4
ロット 10-0212	25°C/3 ヶ月	90.8	0:20	1.1	3.3
ロット 10-0212	30°C/3 ヶ月	90.6	0:21	1.1	3.4
ロット 10-0212	40°C/3 ヶ月	89.4	0:17	1.1	3.4

【誤訳訂正 1 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 5 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 5 1 】

実施例 5

3つのバンコマイシン製剤をWFIまたはクエン酸緩衝液で調製した。溶液を上記のように噴霧乾燥した。得られた粉末を塩酸バンコマイシン APIとともに、表8に示されるように純度、再構成時間および水分について試験した。

【誤訳訂正 1 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 5 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 5 2 】

【表 8】

表 8

		噴霧乾燥製剤 1	噴霧乾燥製剤 2	噴霧乾燥製剤 3
	API	API 15%、 WFI	API 15%、 PEG-400 2.5%、 マンニトール 2.5%、WFI	API 15%、 PEG-400 3.0%、 クエン酸緩衝液
バンコマイシン B	94.9%	92.7%	94.4%	94.3%
N-デメチル- バンコマイシン	0.6%	0.7%	0.6%	0.6%
その他	4.5%	6.6%	5.0%	5.1%
再構成時間(秒)	N/A	21, 27, 28	25, 26, 31	69, 47, 40
水分% n=2	未 試験	2.1	1.5	1.3