(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-517808
(P2025-517808A)
(43)公表日　令和7年6月10日(2025.6.10)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*31/137 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/137	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/138 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/138	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/58 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/58	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*31/575 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/575	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全20頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-569782(P2024-569782)
(86)(22)出願日　令和5年5月26日(2023.5.26)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月23日(2025.1.23)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/064259
(87)国際公開番号　WO2023/227782
(87)国際公開日　令和5年11月30日(2023.11.30)
(31)優先権主張番号　22175771.9
(32)優先日　令和4年5月27日(2022.5.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(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
最終頁に続く

(71)出願人　591095465
キエシ・ファルマチエウテイチ・ソチエタ・ペル・アチオニ
イタリア・パルマ・ビアパレルモ２６／エイ
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(74)代理人　100221578
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パルマ、ヴィア・パレルモ２６／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
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ＬＡＢＡ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ＣＯＰＤ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】
ＬＡＢＡ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】
ＬＡＢＡ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(ＴＡ－２００５)、インダカテロール、ミルベテロール、バンブテロール、クレンブテロール、ビランテロール、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。
【請求項３】
ＬＡＢＡ剤がホルモテロールフマル酸塩である、請求項１または２の医薬組成物。
【請求項４】
ＬＡＢＡ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】
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１～４の何れかの医薬組成物。
【請求項６】
酸が無機酸、好ましくはＨＣｌである、請求項１～５の何れかの医薬組成物。
【請求項７】
キレート剤がＥＤＴＡ、$EDTANa_2$、$EDTANa_2Ca$、ＥＤＴＡＣａ、好ましくは$EDTANa_4$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】
該酸とキレート剤の混合物がＨＣｌと$EDTANa_4$の混合物である、請求項１～７の何れかの医薬組成物。
【請求項９】
１Ｍ　ＨＣｌの量が０.０１～０.０７％ｗ／ｗの範囲である、請求項１～８の何れかの医薬組成物。
【請求項１０】
ＨＣｌの量が０.０１０～０.０３５％ｗ／ｗの範囲である、請求項９の医薬組成物。
【請求項１１】
ＨＣｌの量が０.０２０～０.０３０％ｗ／ｗの範囲である、請求項１０の医薬組成物。
【請求項１２】
$EDTANa_4$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１３】
$EDTANa_4$の量が０.０００１～０.０００９％ｗ／ｗの範囲である、請求項１２の医薬組成物。
【請求項１４】
$EDTANa_4$の量が０.０００１～０.０００５％ｗ／ｗの範囲である、請求項１３の医薬組成物。
【請求項１５】
$EDTANa_4$の量が０.０００２～０.０００３％ｗ／ｗの範囲である、請求項１４の医薬組成物。
【請求項１６】
ＨＣｌの量が０.０１～０.０７％ｗ／ｗ％ｗ／ｗの範囲であり、そして$EDTANa_4$の量が０.０００００２～０.００２％ｗ／ｗの範囲である、請求項１～１５の何れかの医薬組成物。
【請求項１７】
ＨＣｌの量が０.０１０～０.０３５％ｗ／ｗ％ｗ／ｗの範囲であり、そしてＥＤＴＡＮ

a_4の量が０.０００１～０.０００９％ｗ／ｗの範囲である、請求項１６の医薬組成物。
【請求項１８】
ＨＣｌの量が０.０１０～０.０３５％ｗ／ｗ％ｗ／ｗの範囲であり、そしてＥＤＴＡＮa_4の量が０.０００１～０.０００５％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０.０２０～０.０３０％ｗ／ｗ％ｗ／ｗの範囲であり、そしてＥＤＴＡＮa_4の量が０.０００２～０.００３％ｗ／ｗの範囲である、請求項１８の医薬組成物。
【請求項２０】
ＨＣｌの量が０.０２４％ｗ／ｗ％ｗ／ｗであり、ＥＤＴＡＮa_4の量が０.０００２５％ｗ／ｗである、請求項１９の医薬組成物。
【請求項２１】
ブデソニド、例えば一または二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、プレドニカルバート、アルクロメタゾン二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、ロフレポニド、エチプレドノールジクロアセ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１～２０の何れかの医薬組成物。
【請求項２２】
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二プロピオン酸エステル(ＢＤＰ)である、請求項２１の医薬組成物。
【請求項２３】
コルチコステロイドがベクロメタゾン二プロピオン酸エステル(ＢＤＰ)である、請求項２２の医薬組成物。
【請求項２４】
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１～２３の何れかの医薬組成物。
【請求項２５】
共溶媒がエタノールである、請求項２４の医薬組成物。
【請求項２６】
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１～２５の何れかの医薬組成物。
【請求項２７】
噴射剤がＨＦＡ１３４ａ、ＨＦＡ１５２ａおよびそれらの混合物から選択される、請求項２６の医薬組成物。
【請求項２８】
噴射剤がＨＦＡ１３４ａである、請求項２７の医薬組成物。
【請求項２９】
噴射剤がＨＦＡ１５２ａである、請求項２７の医薬組成物。
【請求項３０】
組成物が溶液である、請求項１～２９の何れかの医薬組成物。
【請求項３１】
ＬＡＢＡ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二プロピオン酸エステル(ＢＤＰ)であり、噴射剤がＨＦＡ１３４ａであり、無機酸がＨＣｌであり、キレート剤が$EDTANa_2$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１～３０の何れかの医薬組成物。
【請求項３２】

ＬＡＢＡ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二プロピオン酸エステル(ＢＤＰ)であり、噴射剤がＨＦＡ１５２ａであり、無機酸がＨＣｌであり、キレート剤がＥＤＴＡＮａ$_2$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１～３０の何れかの医薬組成物。

【請求項３３】

水の総量が２５００ppm未満である、請求項１～３２の何れかの医薬組成物。

【請求項３４】

組成物がアルミニウム、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たキャニスターに含まれる、請求項１～３３の何れかの医薬組成物。

【請求項３５】

請求項１～３３の何れかの医薬組成物を含むキャニスターであって、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、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(テフロン)、フッ素化エチレン－プロピレンポリマー(ＦＥＰ)、ポリエーテルスルホンポリマー(ＰＥＳ)、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(ＦＥＰ－ＰＥＳ)、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から選択される少なくとも１個の化合物を含むコーティングで内部コーティングされている、キャニスター。

【請求項３６】

請求項１～３３の何れかの医薬組成物を含む、ｐＭＤＩデバイスのためのキャニスター。

【請求項３７】

アルミニウム、ステンレス鋼またはＦＥＰコーティングされた缶から作られた、請求項３６のｐＭＤＩデバイスのためのキャニスター。

【請求項３８】

請求項１～３３の何れかの医薬組成物を含む、アルミニウム、ステンレス鋼またはＦＥＰコーティングされた缶から作られたキャニスターを含む、ｐＭＤＩデバイス。

【請求項３９】

医薬として使用するための、請求項１～３３の何れかの医薬組成物。

【請求項４０】

呼吸器障害の処置および／または予防のための、請求項３９の医薬組成物。

【請求項４１】

喘息またはＣＯＰＤの処置および／または予防のための、請求項４０の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

発明の分野

本発明は、一般に、ＬＡＢＡ剤、酸、キレート剤、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】

【０００２】

発明の背景

加圧式定量噴霧吸入器(ｐＭＤＩ)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。ｐＭＤＩ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、酸などのさらなる成分に依存して、最終ｐＭＤＩ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。ｐＭＤＩ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発射するための噴射剤を使用し得る。

【０００３】

ホルモテロールを含むｐＭＤＩ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。

【０００４】

ＷＯ０１／８９４８０は、溶液が見掛けのｐＨ３～３.５を有するような量のＨＣｌを含む、ＨＦＡ噴射剤および共溶媒の溶液にホルモテロールフマル酸塩を含む医薬組成物を開示する。

【０００５】

ＷＯ２０１９７２３６５５９は、ホルモテロールフマル酸塩、ベクロメタゾンニプロピオン酸エステル、ＨＦＡ噴射剤、共溶媒を含み、製剤がマレイン酸などの有機酸の添加により安定化されている、医薬組成物を開示する。

【０００６】

ＷＯ２０１１／０７６８４３は、ＨＦＡ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み、製剤が０.１～０.３μｇ／μｌの範囲を構成する量の１Ｍ　ＨＣｌを含む、安定化医薬組成物を記載する。

【０００７】

ＷＯ２０１５／１０１５７６は、特に、ＦＥＰ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ｐＭＤＩデバイスを記載する。ＦＥＰ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－ブロモ)－[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。

【０００８】

医薬組成物に含まれる活性医薬成分(ＡＰＩ)の化学的安定性は、市販に適する製剤を得るためおよび特に作動あたり一定量の活性成分の送達を確実とす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】

【０００９】

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、アルミニウム製などの市販の缶を使用する可能性のある、特にコルチコステロイドと組み合わせたＬＡＢＡ剤を含む代替的エアロゾル製剤を見出す必要がある。

【００１０】

本発明者らは、所望によりコルチコステロイドと組み合わせたＬＡＢＡ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ャ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し、適当な条件が達成されたとき製剤の安定性プロファイルも改善されることを驚くべきことに見出した。

【００１１】

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ＣＯＰＤなどの呼吸器疾患の処置のためのｐＭＤＩ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】

【００１２】

発明の概要

ある態様において、本発明は、ＬＡＢＡ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】
第二の態様において、本発明は、上記医薬組成物を含むｐＭＤＩデバイスのためのキャニスターであって、該缶がアルミニウム製またはＦＥＰコーティングされた缶である、キャニスターに関する。
【００１５】
さらなる態様において、本発明は、上記缶を含むｐＭＤＩデバイスに関する。
【００１６】
付加的な態様において、本発明は、医薬として使用するためのＬＡＢＡ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。
【００１７】
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、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。
【発明を実施するための形態】
【００１８】
発明の詳細な記載
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。
【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「ＥＤＴＡ」はエチレンジアミン四酢酸をいう。
【００２３】
特に断らない限り、用語「ＥＤＴＡＮａ$_4$」または「テトラナトリウムＥＤＴＡ」または「エデト酸四ナトリウム」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。
【００２４】
特に断らない限り、用語「ＥＤＴＡＮａ$_2$」または「ジナトリウムＥＤＴＡ」または「エデト酸二ナトリウム」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。
【００２５】
特に断らない限り、用語「ＥＤＴＡＮａ$_2$Ｃａ」または「エデト酸ナトリウムカルシウム」または「エデ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。
【００２６】
特に断らない限り、用語「ＥＤＴＡＣａ」または「エデト酸カルシウム」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。
【００２７】
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。
【００２８】

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。

【００２９】

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、例えば水が優勢な成分である水性液体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。

【００３０】

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。

【００３１】

上記のとおり、本発明は、所望により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ても、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。

【００３２】

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ＷＯ２０１９／２３６５５９に記載のものである。

【００３３】

ある実施態様において、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。

【００３４】

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。

【００３５】

他の実施態様において、本発明の製剤はＥＤＴＡ、ＥＤＴＡＮａ$_2$、ＥＤＴＡＮａ$_2$Ｃａ、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。より好ましくは製剤はＥＤＴＡＮａ$_4$を含む。

【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、好ましくは塩酸(ＨＣｌ)とキレート剤、好ましくはＥＤＴＡＮａ$_4$の混合物を含むことにより特徴づけられる。

【００３７】

特に、より好ましいある実施態様において、本発明の製剤はＨＣｌとＥＤＴＡＮａ$_4$の混合物を含む溶液である。これに関して、ｐＭＤＩ投与に適し、少なくともＬＡＢＡ剤および所望によりコルチコステロイドを含む製剤が、ＨＣｌとＥＤＴＡＮａ$_4$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だされた。下記実験の部で集めたデータから、ＨＣｌとＥＤＴＡＮａ$_4$の混合物の使用が、例えば製剤がアルミニウム缶に含まれるとき、活性成分の残存％に関して製剤の安定性を改善することが示された。

【００３８】

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マル

酸塩およびＢＤＰを含む製剤へのＨＣｌとＥＤＴＡＮａ$_4$の混合物の添加は、ＨＣｌのみ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、ホルモテロールフマル酸塩だけでなく、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安定化することができる。

【００３９】

有利には、ＨＣｌとＥＤＴＡＮａ$_4$の混合物を含む本発明の製剤の水の総量は、製剤の総重量に対して１５００ｐｐｍ、より高いさらに２０００ｐｐｍより高い。好ましくは水の総量は２５００ｐｐｍ未満である。

【００４０】

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ど、先行技術にいくつかの利点をもたらす。

【００４１】

本発明によると、製剤はｐＭＤＩ投与に適する溶液であり、ＬＡＢＡ剤および所望によりコルチコステロイドおよびＨＣｌとＥＤＴＡＮａ$_4$の混合物を含む。

【００４２】

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。

【００４３】

他の実施態様において、ＥＤＴＡＮａ$_4$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２～４ｍｇ／ｍｌの濃度で含まれる。より好ましくは２～３ｍｇ／ｍｌの濃度で含まれる。

【００４４】

ある実施態様において、医薬製剤に含まれる１Ｍ　ＨＣｌの量は０.０１～０.０７％ｗ／ｗ(製剤の総重量に基づく)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０.０２０～０.０３０％ｗ／ｗの範囲である；さらにより好ましくは１Ｍ　ＨＣｌの量は０.０２４％ｗ／ｗである。

【００４５】

他の実施態様において、医薬製剤に含まれるＥＤＴＡＮａ$_4$の量は０.００００２～０.００２％ｗ／ｗの範囲である。好ましくはＥＤＴＡＮａ$_4$の量は０.０００１～０.０００９％ｗ／ｗの範囲である；より好ましくはＥＤＴＡＮａ$_4$の量は０.０００１～０.０００５％ｗ／ｗの範囲である；なおより好ましくはＥＤＴＡＮａ$_4$の量は０.０００２～０.０００３％ｗ／ｗの範囲である；さらにより好ましくはＥＤＴＡＮａ$_4$の量は０.０００２５％ｗ／ｗである。

【００４６】

ある好ましい実施態様において、ＨＣｌの量は０.０１～０.０７％ｗ／ｗの範囲であり、そしてＥＤＴＡＮａ$_4$の量は０.０００００２～０.０００００２％ｗ／ｗの範囲である。好ましくは、ＨＣｌの量は０.０１０～０.０３５％ｗ／ｗの範囲であり、そしてＥＤＴＡＮａ$_4$の量は０.０００１～０.０００９％ｗ／ｗの範囲である。より好ましくは、ＨＣｌの量は０.０１０～０.０３５％ｗ／ｗの範囲であり、そしてＥＤＴＡＮａ$_4$の量は０.０００１～０.０００５％ｗ／ｗの範囲である。さらにより好ましくは、ＨＣｌの量は０.０２０～０.０３０％ｗ／ｗの範囲であり、そしてＥＤＴＡＮａ$_4$の量は０.０００２～０.０００３％ｗ／ｗの範囲である。なおより好ましくは、ＨＣｌの量は０.０２４％ｗ／ｗであり、ＥＤＴＡＮａ$_4$の量は０.０００２５％ｗ／ｗである。

【００４７】

ある実施態様において、本発明の製剤は、ＬＡＢＡ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ＥＤＴＡＮａ$_4$およびコルチコステロイドを含む。

【００４８】

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、クレンブテロール、ビランテロール、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。

【００４９】

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。

【００５０】

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。

【００５１】

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。

【００５２】

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、例えば一または二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、プレドニカルバート、アルクロメタゾン二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。

【００５３】

ベクロメタゾン二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。

【００５４】

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二プロピオン酸エステル(ＢＤＰ)である。

【００５５】

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。

【００５６】

ある実施態様において、本発明は、ＬＡＢＡ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。

【００５７】

ある好ましい実施態様において、本発明は、ＬＡＢＡ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。

【００５８】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、ＬＡＢＡ剤、コルチコステロイドおよびＨＣｌとＥＤＴＡNa_4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。

【００５９】

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。

【００６０】
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、ＢＤＰおよび無機酸とキレート剤の混合物を含む製剤、好ましくは溶液に関する。
【００６１】
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、ＢＤＰおよびＨＣｌとＥＤＴＡＮａ$_4$の混合物を含む製剤、好ましくは溶液に関する。
【００６２】
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。
【００６３】
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。
【００６４】
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、ＨＦＡ１３４ａ(１,１,１,２－テトラフルオロエタン)、ＨＦＡ２２７(１,１,１,２,３,３,３－ヘプタフルオロプロパン、ＨＦＡ１５２ａ(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。
【００６５】
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。
【００６６】
好ましくは噴射剤はＨＦＡ噴射剤、より好ましくはＨＦＡ１３４ａである。
【００６７】
等しく好ましい実施態様において、噴射剤はＨＦＡ１５２ａである。
【００６８】
ＨＦＡまたはＨＦＯは、製剤中に、製剤の総重量に基づき７５～９５％(ｗ／ｗ)、好ましくは８５～９０％(ｗ／ｗ)の範囲の量で存在し得る。
【００６９】
上記のとおり、ある実施態様において、本発明の無機酸とキレート剤の混合物を含む製剤は、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。これに関しておよびまた上記好ましい実施態様により、本発明は、ＨＦＡまたはＨＦＯ噴射剤、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。
【００７０】
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。
【００７１】
該共溶媒は、存在するとき、製剤の総重量に基づき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。
【００７２】
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。
【００７３】
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ＥＤＴＡＮａ$_4$)以外の賦形剤を含まなくてよい。

【００７４】

ある好ましい実施態様において、本発明は、ＬＡＢＡ剤およびコルチコステロイド、酸とキレート剤の混合物、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。

【００７５】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、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。

【００７６】

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、ＨＣｌとＥＤＴＡＮａ$_4$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。

【００７７】

より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、ＨＣｌとＥＤＴＡＮａ$_4$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。

【００７８】

等しく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、ＨＣｌとＥＤＴＡＮａ$_4$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。

【００７９】

ある実施態様において、本発明は、ホルモテロールフマル酸塩、ＢＤＰ、０.０１～０.０７％ｗ／ｗの範囲の量の１Ｍ　ＨＣｌ、０.００００２～０.００２％ｗ／ｗの範囲の量のＥＤＴＡＮａ$_4$、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。

【００８０】

ある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、０.０１～０.０３５％ｗ／ｗの範囲の量の１Ｍ　ＨＣｌ、０.０００１～０.０００９％ｗ／ｗの範囲の量のＥＤＴＡＮａ$_4$、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。

【００８１】

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、ＢＤＰ、０.０２０～０.０３０％ｗ／ｗの範囲の量の１Ｍ　ＨＣｌ、０.０００１～０.０００５％ｗ／ｗの範囲の量のＥＤＴＡＮａ$_4$、好ましくは０.０００２～０.０００３％ｗ／ｗ、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。

【００８２】

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、０.０００００２５％ｗ／ｗの量のＥＤＴＡＮａ$_4$、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。
【００８３】
等しく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ＥＤＴＡＮａ$_4$、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。
【００８４】
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。
【００８５】
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ＬＡＢＡ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系に溶解される。
【００８６】
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ｐＭＤＩ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。
【００８７】
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。
【００８８】
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。
【００８９】
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(ＰＦＡ)、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(ＰＴＦＥまたはテフロン)、フッ素化エチレン－プロピレンポリマー(ＦＥＰ)、ポリエーテルスルホンポリマー(ＰＥＳ)、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(ＦＥＰ－ＰＥＳ)、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。
【００９０】
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ｐＭＤＩ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ｐＭＤＩキャニスターに関する。アルミニウム缶が好ましい。
【００９１】
ある実施態様において、本発明は、上に詳細に記載する本発明の製剤が満たされた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、ｐＭＤＩデバイスに関する。
【００９２】
ｐＭＤＩ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。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ロム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、ＥＰＤＭ(エチレンプロピレンジエンモノマーのポリマー)、ＴＰＥ(熱可塑性エラストマー)、シクロオレフィンコポリマー(ＣＯＣ)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。

【００９３】
本発明の定量バルブは、典型的に作動あたり２５～１５０μl範囲、好ましくは５０～１００μl範囲、より好ましくは５０μl～７０μlの体積を送達できる；作動あたり５０μl、６３μlおよび１００μl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。
【００９４】
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。
【００９５】
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)水溶液としての一定量のＥＤＴＡＮａ$_4$のエタノール溶液への添加とバルク溶液の混合；
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。
【００９６】
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。安定性は、残存活性成分の含量の測定により評価される。
【００９７】
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。
【００９８】
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。
【００９９】
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。
【０１００】
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。
【０１０１】
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。
【０１０２】
本発明を、ここで次の実施例により説明し、限定はしない。
【実施例】
【０１０３】
<u>実験の部</u>
<u>実施例１</u>
ホルモテロールフマル酸塩二水和物(ＦＦ)およびベクロメタゾン二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、５０μl計量体積の定量バルブが圧着されたアルミニウムまたはＦＥＰ缶に含まれた溶液である。

【０１０４】
一定量のＨＣｌを単独でまたはＥＤＴＡＮａ$_4$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。
【表１】
表１

成分	製剤１ ％ｗ／ｗ	製剤２ ％ｗ／ｗ
ＦＦ	０.０１０	０.０１０
ＢＤＰ	０.１７２	０.１７２
１ＭＨＣｌ	０.０２４	０.０２４
ＥＤＴＡＮａ$_4$	０.０００２５	－
エタノール無水	１２	１２
ＨＦＡ１３４ａ	８７.７９３７５	８７.７９４

【０１０５】
製剤１～２を、上下逆にした位置で４０℃、７５％Ｒ.Ｈ.で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。
【０１０６】
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Ｔ３(３カ月)およびＴ６(６カ月)に測定した。
【０１０７】
ＡＰＩ残存％を表２および３に記載する。
【表２】
表２

製剤	缶	Ｔ１　４０°／７５％		
		ＦＦ％	ＢＤＰ％	見掛けのｐＨ
１	Ａｌ	９９.４	１０３.５	４.８
１	ＦＥＰ	９８.０	１０１.６	４.８
２	Ａｌ	９６.８	１０３.５	５.４

【０１０８】
【表３】
表３

製剤	缶	Ｔ３　２５°／６０％			Ｔ６　２５°／６０％		
		ＦＦ％	ＢＤＰ％	見掛けのｐＨ	ＦＦ％	ＢＤＰ％	見掛けのｐＨ
１	Ａｌ	９６.６	９８.５	５.２１	９５.２	１００.７	５.３７
１	ＦＥＰ	９７.０	９８.５	５.１４	９４.８	１００.１	５.５０
２	Ａｌ	９４.７	９９.１	５.６７	９１.１	１０１.９	６.０７

【０１０９】
表２および３によりみることができるとおり、ＨＣｌとＥＤＴＡＮａ$_4$の混合物を製剤１に添加したとき、アルミニウム缶においてさえ、ホルモテロール(ＦＦ)およびベクロメタゾン二プロピオン酸エステル(ＢＤＰ)の化学的安定性が改善される。注目すべきは、Ｆ

Ｆ残存％が９５％より高い値にさえ到達し得る。アルミニウム缶中の製剤１は、ＦＦ残存％の観点で、安定性の顕著な改善を示す。

【０１１０】

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)およびベクロメタゾン二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またはＦＥＰ缶に含まれた溶液である。

【０１１１】

一定量のＨＣｌを単独でまたはＥＤＴＡＮａ$_4$との混合物で製剤に添加し、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
１Ｍ　ＨＣｌ	０.０２４０
ＥＤＴＡＮａ$_4$	０.０００３
エタノール無水	１０
ＨＦＡ１５２ａ	８９.７

【０１１２】

製剤３を、上下逆にした位置で４０℃、７５％Ｒ.Ｈ.で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。

【０１１３】

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。

【０１１４】

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％	見掛けのｐＨ
３	Ａｌ	９７.０	１００.６	４.４９
３	ＦＥＰ	９８.１	１０１.９	４.０６

【０１１５】

【表６】

表６

製剤	缶	Ｔ３　２５°／６０％		
		ＦＦ％	ＢＤＰ％	見掛けのｐＨ
３	Ａｌ	９９.１	１０１.９	４.６０
３	ＦＥＰ	９７.７	１００.０	４.２０

【０１１６】
表５および６によりみることができるとおり、ＨＣｌとＥＤＴＡＮａ$_4$の混合物を製剤３に添加したとき、ホルモテロール(ＦＦ)およびベクロメタゾンジプロピオン酸エステル(ＢＤＰ)の最適化学安定性がアルミニウム缶においてさえ、達成される。注目すべきは、ＦＦ残存％が９５％より高い値にさえ到達し得る。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/064259

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/18 A61K47/10 A61K47/02 A61K31/167 A61K31/40
A61K31/573 A61K31/58
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)	1-5,7, 12-15, 21-30, 33-41
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	6,8-11, 16-20
Y	WO 2021/165348 A1 (CHIESI FARM SPA [IT]) 26 August 2021 (2021-08-26) 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	6,8-11, 16-20

-/--

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 August 2023	09/08/2023

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/064259

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2022/074183 A1 (CHIESI FARM SPA [IT]) 14 April 2022 (2022-04-14) page 13, line 17 - page 15, line 15 page 17 - page 19; examples 1,2 claims -----	6,8-11, 16-20

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/064259

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

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/573*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/573		
Ａ６１Ｋ	*31/57*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/57		
Ａ６１Ｋ	*9/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/12		
Ａ６１Ｋ	*47/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04		
Ａ６１Ｋ	*47/10*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10		
Ａ６１Ｋ	*47/18*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18		
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*11/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｍ	*15/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｍ	15/00		

,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,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４３１２２パルマ、ヴィア・パレルモ２６／ア、キエージ・フアルマチェウティチ・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４３１２２パルマ、ヴィア・パレルモ２６／ア、キエージ・フアルマチェウティチ・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４３１２２パルマ、ヴィア・パレルモ２６／ア、キエージ・フアルマチェウティチ・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４３１２２パルマ、ヴィア・パレルモ２６／ア、キエージ・フアルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ内

Ｆターム（参考）　4C076　AA24 BB27 CC15 DD22 DD37 DD49 DD62 FF68
4C084　AA17 MA05 MA13 MA57 NA10 ZA591 ZA592
4C086　AA01 AA02 DA10 DA11 DA12 MA03 MA05 MA13 MA57 NA10 ZA59 ZC75
4C206　AA01 AA02 FA14 FA18 KA01 MA03 MA05 MA33 MA77 NA10 ZA59