

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-546201

(P2024-546201A)

(43)公表日 令和6年12月18日(2024.12.18)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	4 C 0 7 6
A 6 1 M 13/00 (2006.01)	A 6 1 M 13/00	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/00	
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 K 9/72	
A 6 1 K 47/06 (2006.01)	A 6 1 K 47/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全16頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-533818(P2024-533818)	(71)出願人	502343252
(86)(22)出願日	令和4年12月19日(2022.12.19)		アプター フランス エスアーエス
(85)翻訳文提出日	令和6年6月4日(2024.6.4)		A P T A R F R A N C E S A S
(86)国際出願番号	PCT/FR2022/052421		フランス、エフ - 2 7 1 1 0 ル ヌーブ
(87)国際公開番号	WO2023/118717		ール、リュディ ル プリュール
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)		L i e u - d i t L e P r i e u r e
(31)優先権主張番号	2113999		, 2 7 1 1 0 L e N e u b o u r g ,
(32)優先日	令和3年12月20日(2021.12.20)		F r a n c e
(33)優先権主張国・地域又は機関	フランス(FR)	(74)代理人	100098394
			弁理士 山川 茂樹
(81)指定国・地域	AP(BW,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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	ベイロン, イサベル
			フランス国・8 1 1 0 0 ・カストル・リ
			ュ メイヨ・5 4
		(72)発明者	ロッシ, イレーネ
			イタリア国・6 3 0 7 4 ・(アスコリ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 サルプタモールを含む医薬組成物

(57)【要約】

本発明は、薬学的に許容可能なサルプタモール塩をベースとする有効成分、1, 1 - ジフルオロエタン ( R - 1 5 2 a ) およびエタノールからなる医薬組成物に関する。本発明はまた、呼吸障害の治療での医薬組成物の使用、医薬組成物を含むキャニスター並びにこのようなキャニスターを備えた定量噴射式吸入器に関する。本発明は、最終的には、この医薬組成物及び定量噴射式吸入器中のこのキャニスターの使用に関する。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

次の化合物からなる医薬組成物：

- ( a ) 薬学的に許容可能なサルブタモール塩ベース有効成分、
- ( b ) 1 , 1 - ジフルオロエタン ( R - 1 5 2 a )、及び
- ( c ) エタノール。

**【請求項 2】**

前記有効成分 ( a ) は、サルブタモール塩であり、好ましくは、サルブタモール硫酸塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3】**

有効成分 ( a ) の質量比率は、前記医薬組成物の総質量を基準にして、0 . 0 5 質量 % ~ 0 . 5 質量 %、有利には、0 . 1 質量 % ~ 0 . 4 質量 % 及び好ましくは、0 . 2 質量 % ~ 0 . 3 5 質量 % である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

**【請求項 4】**

1 , 1 - ジフルオロエタン ( b ) の質量比率は、前記医薬組成物の総質量を基準にして、8 9 . 5 質量 % ~ 9 9 . 9 質量 %、特に、9 4 . 5 質量 % ~ 9 9 . 9 質量 %、有利には、9 6 . 6 質量 % ~ 9 9 . 7 質量 %、及び好ましくは、9 7 . 6 5 質量 % ~ 9 9 . 3 質量 % である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 5】**

エタノール ( c ) の質量比率は、前記医薬組成物の総質量を基準にして、0 . 0 5 質量 % ~ 1 0 質量 %、特に、0 . 0 5 質量 % ~ 5 質量 %、有利には、0 . 2 質量 % ~ 3 質量 %、及び好ましくは、0 . 5 質量 % ~ 2 質量 % である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 6】**

喘息または慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D ) などの呼吸障害の治療に使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 7】**

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を含むキャニスター。

**【請求項 8】**

請求項 7 に記載のキャニスターを備えた定量噴射式吸入器 ( M D I ) 。

**【請求項 9】**

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の、または定量噴射式吸入器 ( M D I ) 中の請求項 7 に記載のキャニスターの使用。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、呼吸障害の治療で使用できる医薬組成物であって、サルブタモール塩、特に、サルブタモール硫酸塩ベースの有効成分、及び 1 , 1 - ジフルオロエタンにより形成される噴射剤ガスを含む医薬組成物に関する。

**【0002】**

本発明はまた、この医薬組成物を含むキャニスター、並びにこのようなキャニスターを備えた定量噴射式吸入器にも関する。

**【0003】**

本発明は、最終的には、この医薬組成物及び定量噴射式吸入器中のこのキャニスターの使用に関する。

**【背景技術】****【0004】**

サルブタモール並びにその誘導体は、喘息及び慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D ) などの呼吸障害の治療における気管支拡張剤として既知の有効成分である。

**【0005】**

10

20

30

40

50

サルブタモール又はその誘導体の 1 種を含む医薬組成物は、従来法では、定量噴射式吸入器 (MDI) により患者に送達される。

【0006】

定量噴射式吸入器は、医薬組成物を含むキャニスター、制御された量の有効成分を含む医薬組成物の供給を可能にする計量弁及び計量弁に圧力を加えることを可能にし、マウスピースを備えたアプリケーターを備えた投与装置である。

【0007】

医薬組成物は、有効成分が溶解、懸濁又は分散された噴射剤ガス、及び必要に応じ、特に、界面活性物質、極性賦形剤及び防腐剤から選択できる 1 種又は複数の他の化合物を含む。医薬目的のために定量噴射式吸入器に組み込まれる噴射剤ガスの選択は、数年の間で

10

変化した。

【0008】

オゾン層に対するそれらの有害な作用を考慮して、長期間にわたって使用されたクロロフルオロカーボン (CFC) は中止され、ヒドロフルオロカーボン (HFC) が受け容れられた。

【0009】

これは、つい最近ヒドロフルオロアルカン (HFA) という用語で命名されたもので、例えば、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン (HFC - 134a、HFA - 134a 又は R - 134a) 及び 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン (HFC - 227ea、HFA - 227ea 又は R - 227ea) などがあり、これらは、オゾン

20

層に対し有害な影響又はヒト毒性を持たない化合物である。

【0010】

しかし、これらのヒドロフルオロアルカン R - 134a 及び R - 227ea は、温室効果に無視できない影響を有する高い地球温暖化係数 (GWP) が特徴であるので、サルブタモール、又はその誘導体 1 種、及び代替噴射剤ガスを含む医薬組成物が提案された。

【0011】

従って、本明細書の参考文献の [1] ~ [3] として言及されているそれぞれの文献の国際公開第 2013/054137 号、国際公開第 2014/170689 号及び国際公開第 2013/054135 号は、特定のヒドロフルオロカーボン (HFC) 又はヒドロフルオロアルカン (HFA)、1, 1 - ジフルオロエタン (HFC - 152a、HFA - 152a 又は R - 152a) のサルブタモール硫酸塩を含む医薬組成物中への組み込みについて記載している。

30

【0012】

[4] として言及されている、文献の米国特許出願公開第 2007/041911 号明細書は、サルブタモールの酸付加塩、共溶媒並びに有機酸又は無機酸を含む医薬組成物中の噴射剤ガスとして使用できる一定数のヒドロフルオロカーボン類の中で、HFC - 152a を付随的に言及している。しかし、文献 [4] は、R - 152a を特に組み込んだ医薬組成物のなんらの例も記載していない。

【0013】

[5] として言及されている最近の文献の米国特許出願公開第 2021/244688 号明細書は、サルブタモール単独、又は少なくとも 1 種の長時間作用性ムスカリン受容体遮断薬及び / 又は少なくとも 1 種の副腎皮質ステロイド、並びに噴射剤ガスとしての HFA - 152a を一緒に含む医薬組成物について記載している。しかし、文献 [5] では、組み込まれたサルブタモールは、いわゆるサルブタモール「塩基」であり、これは、全てのサルブタモールの薬学的に許容可能な誘導体、特にサルブタモールの塩を除外して定義されている。

40

【0014】

より具体的には、文献 [1] 及び [2] に記載された医薬組成物は、サルブタモール硫酸塩、R - 152a 並びに 1 種又は複数の界面活性物質を含み、その役割は、噴射剤ガス中の有効成分の粒子の分散を支援することである。

50

## 【 0 0 1 5 】

文献 [ 1 ] では、この界面活性物質はオレイン酸であり、一方、文献 [ 2 ] では、この界面活性物質は、オレイン酸以外の少なくとも 1 種の化合物を含む。

## 【 0 0 1 6 】

これらは、特に好ましい実施形態ではないが、文献 [ 1 ] 及び [ 2 ] 中に記載の医薬組成物もまた、エタノールなどの 1 種又は複数の極性賦形剤、例えば、エタノールを含み、これらは、噴射剤中の界面活性物質を可溶化する効果及び / 又はキャニスターの表面上の有効成分の粒子の堆積を抑制する効果を有すると記載されている。

## 【 0 0 1 7 】

対照的に、文献 [ 3 ] に記載の医薬組成物は、界面活性物質は望ましくないと思われること、及び界面活性物質を使用しなくても安定な懸濁液を形成すること興味があるという理由で界面活性物質を含まない。文献 [ 3 ] は、噴射剤ガス R - 1 5 2 a の使用は、界面活性物質及び極性賦形剤を含まず、それにもかかわらず、それらを定量噴射式吸入器 ( M D I ) などの薬物投与装置を用いて投与した場合、良好な医薬特性を有する医薬組成物の調製を可能とすることを明記している。

10

## 【 0 0 1 8 】

しかし、発明者らは、サルブタモール硫酸塩及び R - 1 5 2 a のみからなる医薬組成物では、予測されるエアロゾル化特性を得ることができないことを観察した。

## 【 0 0 1 9 】

従って、本発明はこの観察を基準として、エアロゾル化特性、ひいては呼吸器疾患の治療を目的とした医薬組成物によって与えられる治療特性を絶えず改善することに基づいている。

20

## 【 発明の概要 】

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 2 0 】

この目的ならび他の目的は、まず第 1 に、上述のタイプの医薬組成物、即ち、サルブタモールベースの有効成分及び噴射剤ガスとしての 1 , 1 - ジフルオロエタンを含む医薬組成物により達成される。

## 【 0 0 2 1 】

本発明では、医薬組成物は、次の化合物からなる：

30

- ( a ) 薬学的に許容可能なサルブタモール塩ベース有効成分、
- ( b ) 1 , 1 - ジフルオロエタン ( R - 1 5 2 a )、及び
- ( c ) エタノール。

## 【 0 0 2 2 】

発明者らは、予想外で、驚いたことに、サルブタモール塩、R - 1 5 2 a 及びエタノールのみを含む医薬組成物は、文献 [ 3 ] に記載のサルブタモール塩及び R - 1 5 2 a のみを含む医薬組成物より遙かに高いエアロゾル化特性を達成でき、この注目すべきエアロゾル化特性は、さらに、経時的に安定であることを観察した。

## 【 0 0 2 3 】

この結果は、サルブタモール硫酸塩及び R - 1 5 2 a を含む医薬組成物中にエタノールを組み込むのを制限する、更には、回避することを推奨した文献 [ 1 ] ~ [ 3 ] の教示に反するので、なおさら予想外である。これらの文献は、特に、エタノールは、特に若い患者の、口内及び咽頭の受け入れられないかぶれを引き起こす、及び / 又は大きすぎて肺の深層細気管支中への許容可能な侵入を得ることができない液滴直径を特徴とする医薬組成物の粗い噴霧を引き起こす可能性があることを報告している。

40

## 【 0 0 2 4 】

本発明による医薬組成物の有利な変形例では、有効成分 ( a ) は、サルブタモール塩である。

## 【 0 0 2 5 】

本発明の好ましい変形例では、この有効成分 ( a ) はサルブタモール硫酸塩である。

50

## 【0026】

有効成分(a)は、有利には、粒子の形態であり、そのサイズは、それが含まれる医薬組成物の吸入による送達に適合される。従来には、有効成分(a)の、通常、 $Dv_{50}$ と表記される粒子の中央粒径は、 $6\mu\text{m}$ 以下であり、これは、少なくとも50体積%の有効成分粒子が $6\mu\text{m}$ 以下の直径を有することを意味する。

## 【0027】

この有効成分(a)の粒子の中央粒径は、有利にも、 $5\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $0.5\mu\text{m} \sim 5\mu\text{m}$ 、より好ましくは、 $1\mu\text{m} \sim 4\mu\text{m}$ である。

## 【0028】

本発明による組成物の変形例では、有効成分(a)の質量比率は、医薬組成物の総質量を基準にして、 $0.05\text{質量}\% \sim 0.5\text{質量}\%$ である。この質量比率は、有利には、医薬組成物の総質量を基準にして、 $0.1\text{質量}\% \sim 0.4\text{質量}\%$ 及び好ましくは、 $0.2\text{質量}\% \sim 0.35\text{質量}\%$ である。

10

## 【0029】

本発明による組成物の変形例では、1,1-ジフルオロエタン(b)の質量比率は、医薬組成物の総質量を基準にして、 $89.5\text{質量}\% \sim 99.9\text{質量}\%$ である。

## 【0030】

別の変形例では、1,1-ジフルオロエタン(b)の質量比率は、医薬組成物の総質量を基準にして、 $94.5\text{質量}\% \sim 99.9\text{質量}\%$ である。この質量比率は、有利には、医薬組成物の総質量を基準にして、 $96.6\text{質量}\% \sim 99.7\text{質量}\%$ 、好ましくは、 $97.65\text{質量}\% \sim 99.3\text{質量}\%$ である。

20

## 【0031】

本発明による組成物の変形例では、エタノール(c)の質量比率は、医薬組成物の総質量を基準にして、 $0.05\text{質量}\% \sim 10\text{質量}\%$ である。

## 【0032】

別の変形例では、エタノール(c)の質量比率は、医薬組成物の総質量を基準にして、 $0.05\text{質量}\% \sim 5\text{質量}\%$ である。

## 【0033】

本発明による医薬組成物のエアロゾル化特性は、相対的に低いエタノールの質量比率で達成でき、これにより、たとえ若年者であっても、患者の健康に対し危険をもたらさない。

30

## 【0034】

エタノールの質量比率は、有利には、医薬組成物の総質量を基準にして、 $0.2\text{質量}\% \sim 3\text{質量}\%$ 、好ましくは、 $0.5\text{質量}\% \sim 2\text{質量}\%$ である。

## 【0035】

第2に、本発明は、呼吸障害に罹患している、又は罹患し易い患者の治療に使用するための医薬組成物に関する。

## 【0036】

本発明では、この呼吸障害の治療に使用される医薬組成物は、上記で定義されたとおりであり、すなわち、次の化合物を含む：

40

(a) 薬学的に許容可能なサルブタモール塩ベース有効成分、

(b) 1,1-ジフルオロエタン(R-152a)、及び

(c) エタノール。

## 【0037】

医薬組成物に関連する上記特徴、特に、有効成分並びにこの医薬組成物を構成する種々の化合物の質量比率に関する特徴は、無論、呼吸障害の治療での本発明の使用に適用可能である。

## 【0038】

このような呼吸障害は、喘息又は慢性閉塞性肺疾患(COPD)であり得る。

## 【0039】

50

本発明の場合、患者は、上記で定義の医薬組成物の治療の観点からの有効量の投与により治療できる。

【0040】

第3に、本発明はまた、医薬組成物を含むキャニスター、並びにこのようなキャニスターを備えた定量噴射式吸入器に関する。

【0041】

本発明では、この医薬組成物は、上記で定義されたとおりであり、すなわち、有効成分(a)、噴射剤ガスとしてのR-152a及びエタノールからなり、これらの化合物に対する特徴は、単独で得ることも、組み合わせで得ることもできる。

【0042】

第4に、本発明は医薬組成物及び/又は上記で定義の定量噴射式吸入器(MDI)中のキャニスターの使用に関する。このような装置は、従来から、サルブタモール又は薬学的に許容可能なその塩をベースにした有効成分を含む医薬組成物を送達するために使用されている。

【0043】

本発明のその他の特徴及び利点は、医薬組成物の実施例並びにインピトロエアロゾル化特性、本発明によりC4及びC4'と表記される2種の医薬組成物、及びその他の、文献[1]及び[3]の教示によるC1~C3及びC3'と表記される医薬組成物比較例の評価に関する以下の追加の説明を読み取ることにより明確になるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】NGI薬剤インパクターのステージの関数としての、T0で測定した医薬組成物C1~C4の投与又は吸込からのサルブタモール粒子の堆積比率(%で表した)を示すグラフである。

【図2A】NGI薬剤インパクターのステージの関数としての、T0で測定した医薬組成物C3'及びC4'の投与又は吸込からのサルブタモール粒子の堆積比率(%で表した)を示すグラフである。

【図2B】NGI薬剤インパクターのステージの関数としての、T3Mで測定した医薬組成物C3'及びC4'の投与又は吸込からのサルブタモール粒子の堆積比率(%で表した)を示すグラフである。

【図2C】NGI薬剤インパクターのステージの関数としての、T6Mでそれぞれ測定した医薬組成物C3'及びC4'の投与又は吸込からのサルブタモール粒子の堆積比率(%で表した)を示すグラフである。

【図3】NGI薬剤インパクターのステージの関数としての、T0、T3M及びT6Mで測定した本発明による医薬組成物C4'の投与からのサルブタモール粒子の堆積比率(%で表した)を示す図2A、図2B及び図2Cのグラフの再現である。

【図4】NGI薬剤インパクターのステージの関数としての、T0、T3M及びT6Mで測定した比較例の医薬組成物C3'の投与からのサルブタモール粒子の堆積比率(%で表した)を示す図2A、図2B及び図2Cのグラフの再現である。

【発明を実施するための形態】

【0045】

実施例1

試験に供されたエアロゾルは、同じバッチの化合物、アルミニウムから作製されたキャニスター及び計量弁で製造された。

【0046】

4種の医薬組成物C1~C4を下表1に挙げる量のサルブタモール硫酸塩(約2µmの中央粒径)、オレイン酸及びエタノールを用いて調製した。

【0047】

10

20

30

40

50

【表 1】

組成物	サルブタモール硫酸塩 (m g)	オレイン酸 (m g)	エタノール (m g)
C 1	30.125 ± 2.5%	28.438 ± 2.5%	0
C 2	30.125 ± 2.5%	34.125 ± 2.5%	0
C 3	30.125 ± 2.5%	0	0
C 4	30.125 ± 2.5%	0	113.750 ± 2.5%

10

表 1

## 【0048】

適用できる場合は、オレイン酸又はエタノールを最初にマニュアルで4つの別個のシリーのキャニスターに導入し、続けて、サルブタモール硫酸塩を導入した。

## 【0049】

次に、計量弁を適切な器具を用いてそれぞれのキャニスターに圧着した後、適切な器具を用いて計量弁を介してR-152a噴射剤ガスを11375mgの医薬組成物の総質量に達するように導入した。

20

## 【0050】

エアロゾルをこのように詰め込み、少なくとも1週間の細菌性疾患の伝染性が消失するまでの期間の間、いわゆる倒立状態（バルブを下方にして）で保管した。

## 【0051】

この細菌性疾患の伝染性が消失するまでの期間の終了時に、空気力学的粒度分布（APSD）測定を実施した。

## 【0052】

弁を出る有効成分の空気力学的粒径の評価から構成されるT0でのこの試験を、気管支樹の近似モデル化を可能にする多段医薬インパクターにより実施した。本発明の事例では、使用した医薬インパクターは、ヨーロッパ薬局方の装置Eに相当する次世代インパクター（NGI）であった。

30

## 【0053】

より具体的には、試験は、30L/分の流速、5投与量のそれぞれの組成物C1～C4をNGIインパクターに噴出させることにより実施した。

## 【0054】

図1のグラフは、咽頭及び口内（T&Mと表記）に、及びインパクターの各ステージ（S1～S8と表記）で堆積したサルブタモールの比率を示す。

## 【0055】

最適治療効力を確保するためには、ステージ3～6（S3～S6と表記）で、及び更に詳細には、S4及びS5で堆積した比率が最大化されなければならない。

40

## 【0056】

図1は、1質量%のエタノールを含む本発明による医薬組成物C4は、この治療効力を効率的に最適化可能にする。理由は、これらのステージS3～S6、特に、ステージS4及びS5でのサルブタモール堆積の比率は、比較例の医薬組成物C1～C3を用いたこれらの同じステージでのサルブタモール堆積の比率より極めて明確に大きいためである。この現象は、比較例の医薬組成物C3を用いるとより顕著である。比較例の医薬組成物C1及びC2で得られたデータに関して、本発明による医薬組成物C4の組み込みは、微細粒子のステージS3からステージS4へ、特に、微細粒子のサイズがより小さい、ステージ

50

S 5 への移動を可能にすることが観察される。

【 0 0 5 7 】

この観察は以下の理由で更に驚くべきことである：

- 一方では、比較例の医薬組成物 C 1 及び C 2 はそれぞれ、好ましい範囲内の 0 . 2 質量% ~ 1 . 0 質量%の界面活性物質、この場合は 0 . 2 5 質量%及び 0 . 3 質量%の質量比率の、文献 [ 1 ] で教示のオレイン酸を含むことであり、及び

- 他方では、界面活性物質もエタノールも含まない比較例の医薬組成物 C 3 は、文献 [ 3 ] により良好な医薬品特性を有すると記載されていることである。

【 0 0 5 8 】

更に、本発明による医薬組成物の治療特性は、医薬組成物 C 1、C 2 及び C 4 中に存在するオレイン酸又はエタノールが質量比率（質量%）で記載された、下表 2 で報告された微細粒子の比率のデータにより裏付けされる。

【 0 0 5 9 】

【 表 2 】

組成物	オレイン酸 (質量%)	エタノール (質量%)	微細粒子の比率 (%)
C 1	0 . 2 5	0	1 5
C 2	0 . 3	0	1 6
C 3	0	0	1 3
C 4	0	1 . 0 0	2 1

表 2

【 0 0 6 0 】

実施例 2

実施例 1 と同様にして、同一の操作プロトコルに従って、同じバッチの化合物、アルミニウムから作製されたキャニスター及び計量弁を用いて、定量噴射式吸入器を作成した。

【 0 0 6 1 】

第 1 ステップでは、計量弁を適切な器具を用いてそれぞれのキャニスターに圧着した。

【 0 0 6 2 】

第 2 ステップでは、パイロット設備を用いて、以下の 2 つのステップで、計量弁を経由して導入することにより、2 つの別個のシリーズの定量噴射式吸入器に充填した：

- 3 0 . 1 2 5 m g のサルブタモール硫酸塩（約 5  $\mu$  m の中央粒径）、量を減らした噴射剤ガス R - 1 5 2 a 及び、適用できる場合は、医薬組成物の総質量を基準に、下表 3 に示した質量比率のエタノールを含む濃縮懸濁液の充填、次に、

- 9 . 5 7 g の医薬組成物の総量に達するのに十分な量の R - 1 5 2 a 噴射剤ガスの充填。

【 0 0 6 3 】

【 表 3 】

組成物	C 3'	C 4'
メタノール（質量%）	0	1 . 0 0

表 3

## 【 0 0 6 4 】

上記の実施例 1 と同様に、30 L / 分の流速、5 投与量のそれぞれの組成物 C 3 ' 及び C 4 ' を N G I インパクターに噴出させることにより、3 つのシリーズの空気力学的粒度分布 ( A P S D ) 測定試験を実施した。

## 【 0 0 6 5 】

第 1 のシリーズの空気力学的粒度分布測定試験は、T 0、即ち、実施例 1 で言及した細菌性疾患の伝染性が消失するまでの期間の終わりに、得られた医薬組成物 C 3 ' 及び C 4 ' に対して実施した。

## 【 0 0 6 6 】

この第 1 のシリーズの T 0 での試験の結果を図 2 A に示す。

10

## 【 0 0 6 7 】

第 2 のシリーズの空気力学的粒度分布測定試験は、これらの同じ医薬組成物 C 3 ' 及び C 4 ' に対して、T 3 M で、即ち、T 0 から開始して 3 か月の保管期間後までの期間にわたり、定量噴射式吸入器を倒立状況 ( パルプを下方にして ) で、40 及び 75 % のそれぞれの温度及び相対湿度条件下に 3 か月間置くことによる、前記組成物 C 3 ' 及び C 4 ' を含む定量噴射式吸入器での保管後に、実施した。これらの温度及び湿度の条件は、医薬品規制調和国際会議 ( I C H Q 1 安定性ガイドライン ) の指令に準拠している。

## 【 0 0 6 8 】

T 3 M でのこの第 2 のシリーズの試験の結果を図 2 B に示す。

## 【 0 0 6 9 】

20

第 3 のシリーズの空気力学的粒度分布測定試験は、これらの同じ医薬組成物 C 3 ' 及び C 4 ' に対して、T 6 M で、即ち、T 0 から開始して 6 か月の保管期間後までの期間にわたり、定量噴射式吸入器を倒立状況で、前の試験で記載の温度及び相対湿度条件下に 6 か月間置くことによる、前記組成物 C 3 ' 及び C 4 ' を含む定量噴射式吸入器での保管後に、実施した。

## 【 0 0 7 0 】

T 6 M でのこの第 3 のシリーズの試験の結果を図 2 C に示す。

## 【 0 0 7 1 】

図 3 及び図 4 は、本発明による医薬組成物 C 4 ' で得られた図 2 A ~ 2 C のグラフ ( 図 3 ) 及び比較例の医薬組成物 C 3 ' ( 図 4 ) を一緒にまとめたものである。この比較例の医薬組成物 C 3 ' は、文献 [ 3 ] の教示と一致することを明示する。

30

## 【 0 0 7 2 】

図 2 A ~ 2 C、図 3 及び図 4 のグラフは、一方では、咽頭及び口内 ( T & M ) に堆積した、及び他方では、インパクターの 8 つのステージ ( S 1 ~ S 8 と表記 ) のそれぞれで堆積したサルブタモールの比率を示す。

## 【 0 0 7 3 】

最適治療効力を確保するためには、ステージ S 3 ~ S 6 で堆積した比率が最大化され、T & M で堆積した比率が最小化されなければならない。

## 【 0 0 7 4 】

図 2 A、図 2 B 及び図 2 C は、1 質量 % のエタノールを含む本発明による医薬組成物 C 4 ' は、この治療効力を効率的に最適化可能にする。

40

## 【 0 0 7 5 】

一方では、図 2 A を参照すると、医薬組成物 C 4 ' を用いて、ステージ S 3 ~ S 6 の T 0 でのサルブタモールの堆積比率の合計は、比較例の医薬組成物 C 3 ' を用いたこれらの同じステージ S 3 ~ S 6 の T 0 でのサルブタモールの堆積比率の合計より有意に大きい。この観察は、図 2 B 及び図 2 C のグラフを参照すると、更に顕著である。

## 【 0 0 7 6 】

他方では、更に図 2 A を参照すると、本発明による医薬組成物 C 4 ' を用いた、T 0 での T & M のサルブタモールの堆積比率は約 35 % であり、従って、比較例の医薬組成物 C 3 ' を用いた T 0 でのサルブタモールの約 45 % の堆積比率より遙かに少ないことがわか

50

る。図 2 B 及び図 2 C を参照すると、この 35% の比率は、本発明による医薬組成物 C 4 ' では、T 3 M 及び T 6 M で保存され、一方、比較例の組成物 C 3 ' では、この値は約 70% に達するまで増加することが観察される。

【 0 0 7 7 】

図 3 は、本発明による医薬組成物 C 4 ' は、40% 及び 75% の相対湿度で 6 か月間の保管の後であっても、この最適化された治療効力を経時的に維持することを示す。実際に、この図 3 のグラフは、実質的に重ねることが出来、ステージ S 3 ~ S 6 でのサルブタモールの堆積比率の合計、並びに T & M でのサルブタモールの堆積比率は T 0、T 3 M 及び T 6 M で類似であり、又は、同一でさえある。換言すれば、本発明による医薬組成物 C 4 ' は、経時的に安定なエアロゾル化特性を特徴とする。

10

【 0 0 7 8 】

これに対して、図 4 を参照すると、比較例の医薬組成物 C 3 ' では、40% で 75% の相対湿度で少なくとも 3 か月の保管後 ( T 3 M ) に既に治療効力は極めて低下し、T 6 M ではなおさら低下することが観察される。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 7 9 】

【 特許文献 1 】 [ 1 ] 国際公開第 2 0 1 3 / 0 5 4 1 3 7 号

【 特許文献 2 】 [ 2 ] 国際公開第 2 0 1 4 / 1 7 0 6 8 9 号

【 特許文献 3 】 [ 3 ] 国際公開第 2 0 1 3 / 0 5 4 1 3 5 号

20

【 特許文献 4 】 [ 4 ] 米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 4 1 9 1 1 号明細書

【 特許文献 5 】 [ 5 ] 米国特許出願公開第 2 0 2 1 / 2 4 4 6 8 8 号明細書

【 図面 】

【 図 1 】

【 図 2 A 】

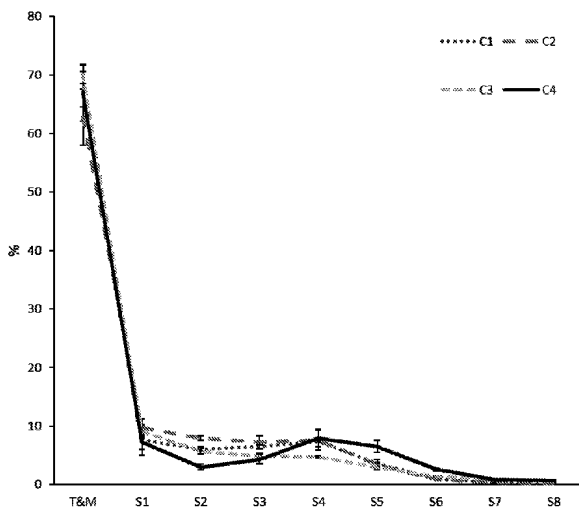


FIG. 1

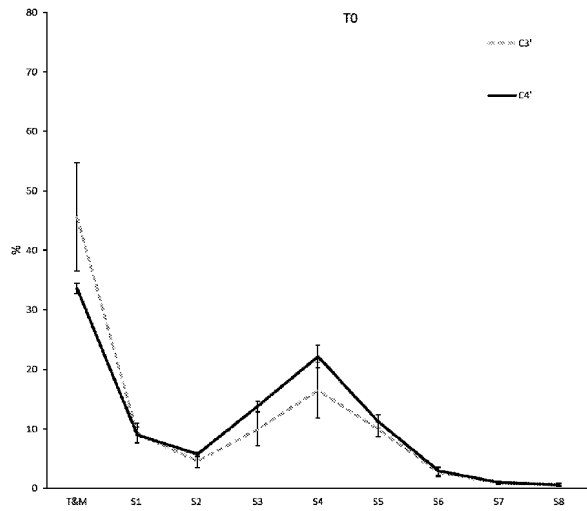


FIG. 2A

30

40

50

【 2 B 】

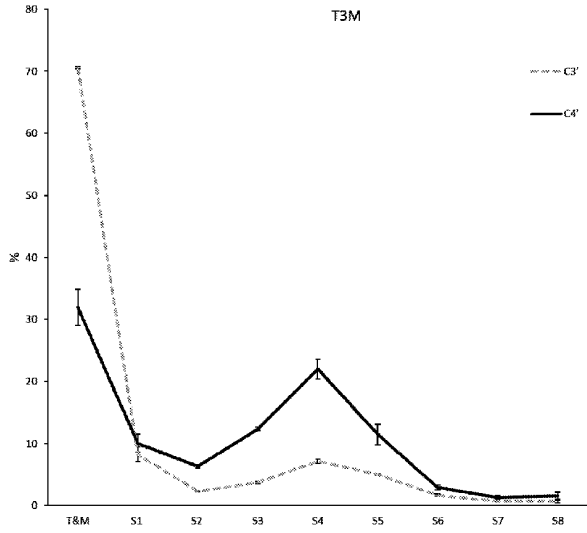


FIG. 2B

【 2 C 】

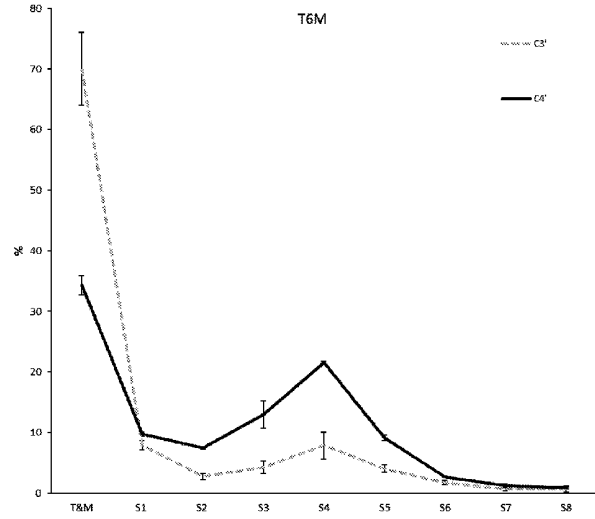


FIG. 2C

10

20

【 3 】

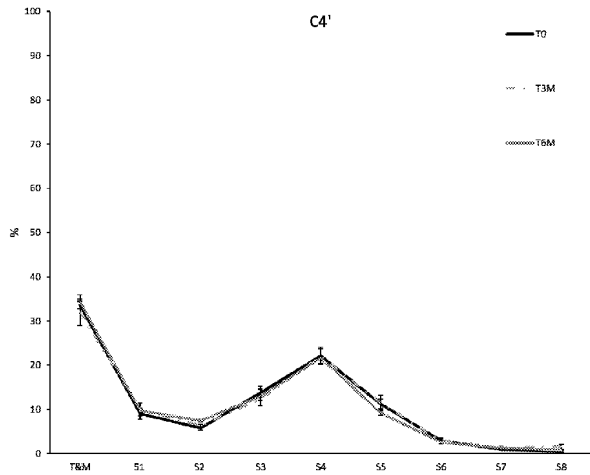


FIG. 3

【 4 】

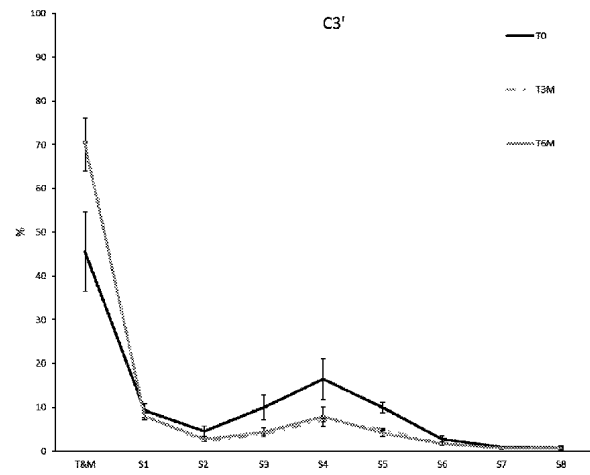


FIG. 4

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR2022/052421

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> A61K 9/00(2006.01)i; A61K 47/10(2017.01)i; A61K 47/24(2006.01)i 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) 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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2021244688 A1 (NOAKES TIMOTHY JAMES [GB] ET AL) 12 August 2021 (2021-08-12) claims 1-93; example 1	1-9
A	US 2007041911 A1 (SCHMIDT FRIEDRICH [DE] ET AL) 22 February 2007 (2007-02-22) paragraph [0003]; claims 1-24; examples	1-9
<input 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 30 March 2023		Date of mailing of the international search report 12 April 2023
Name and mailing address of the ISA/EP European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer Schneider, Aurore Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.  
**PCT/FR2022/052421**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2021244688	A1	12 August 2021	AU	2019264005	A1	12 November 2020
				BR	112020022144	A2	26 January 2021
				CA	3098414	A1	07 November 2019
				CN	112040930	A	04 December 2020
				EP	3787598	A1	10 March 2021
				ES	2912541	T3	26 May 2022
				GB	2573297	A	06 November 2019
				JP	7213889	B2	27 January 2023
				JP	2021531238	A	18 November 2021
				US	2021244688	A1	12 August 2021
				WO	2019211578	A1	07 November 2019
US	2007041911	A1	22 February 2007	AR	057745	A1	12 December 2007
				PE	20070353	A1	19 April 2007
				TW	200800141	A	01 January 2008
				US	2007041911	A1	22 February 2007
				UY	29740	A1	30 March 2007
				WO	2007020204	A2	22 February 2007

10

20

30

40

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2022/052421

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b>		
INV.	A61K9/00 A61K47/10 A61K47/24	
ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)		
A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2021/244688 A1 (NOAKES TIMOTHY JAMES [GB] ET AL) 12 août 2021 (2021-08-12) revendications 1-93; exemple 1 -----	1-9
A	US 2007/041911 A1 (SCHMIDT FRIEDRICH [DE] ET AL) 22 février 2007 (2007-02-22) alinéa [0003]; revendications 1-24; exemples -----	1-9
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention	
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date	"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément	
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)	"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier	
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens	"&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
30 mars 2023	12/04/2023	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé	
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Schneider, Aurore	

1

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (avril 2005)

10

20

30

40

50

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

**PCT/FR2022/052421**

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
<b>US 2021244688 A1</b>	<b>12-08-2021</b>	<b>AU 2019264005 A1</b>	<b>12-11-2020</b>
		<b>BR 112020022144 A2</b>	<b>26-01-2021</b>
		<b>CA 3098414 A1</b>	<b>07-11-2019</b>
		<b>CN 112040930 A</b>	<b>04-12-2020</b>
		<b>EP 3787598 A1</b>	<b>10-03-2021</b>
		<b>ES 2912541 T3</b>	<b>26-05-2022</b>
		<b>GB 2573297 A</b>	<b>06-11-2019</b>
		<b>JP 7213889 B2</b>	<b>27-01-2023</b>
		<b>JP 2021531238 A</b>	<b>18-11-2021</b>
		<b>US 2021244688 A1</b>	<b>12-08-2021</b>
<b>WO 2019211578 A1</b>	<b>07-11-2019</b>		
<b>US 2007041911 A1</b>	<b>22-02-2007</b>	<b>AR 057745 A1</b>	<b>12-12-2007</b>
		<b>PE 20070353 A1</b>	<b>19-04-2007</b>
		<b>TW 200800141 A</b>	<b>01-01-2008</b>
		<b>US 2007041911 A1</b>	<b>22-02-2007</b>
		<b>UY 29740 A1</b>	<b>30-03-2007</b>
		<b>WO 2007020204 A2</b>	<b>22-02-2007</b>

10

20

30

40

50

## 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 47/10 (2017.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	

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,N  
E,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,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,I  
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,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

ピチエーノ)・サン ベネデット デル トロント・ヴィア デル パツラーディオ・4 0

(72)発明者 サライユ, セゴレーヌ

フランス国・2 7 4 0 0・ウドゥブヴィル・リュ ドゥ レゴリーズ・1 ビス

F ターム (参考) 4C076 AA24 AA93 BB27 CC15 DD35 DD37 FF68 FF70

4C206 AA01 AA02 FA14 KA01 KA14 MA03 MA05 MA33 MA76 NA10

ZA59