

【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29年3月23日 (2017.3.23)

【公開番号】特開2016-41713(P2016-41713A)

【公開日】平成28年3月31日 (2016.3.31)

【年通号数】公開・登録公報2016-019

【出願番号】特願2015-199079(P2015-199079)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 9/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 37/08

【誤訳訂正書】

【提出日】平成29年2月9日 (2017.2.9)

【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 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 0 9 】

【図 1】本記載による例示的な共懸濁剤組成物（グリコピロレート、すなわち長時間作用性のムスカリン拮抗剤を活性剤として含ませた）が呈した粒子サイズ分布を示すグラフである。共懸濁剤 M D I は、温度サイクリング条件（- 5 または 4 0 の 6 時間の保持時間を交互）に 1 2 週間さらした。

【図 2】本記載による例示的な共懸濁剤組成物（グリコピロレート、すなわち長時間作用性のムスカリン拮抗剤を活性剤として含ませた）が呈した粒子サイズ分布を示すグラフである。共懸濁剤 M D I は、温度サイクリング条件（- 5 または 4 0 の 6 時間の保持時間を交互）に 2 4 週間さらした。

【図 3】実施例 5 に従って調製したさまざまな懸濁粒子の形態を例証する顕微鏡写真である。

【図 4】グリコピロレートを使用して形成した活性剤粒子と糖を使用して形成した懸濁粒子とを使用して形成した共懸濁剤の可視化を可能にする 2 つのバイアルの写真である。

【図 5】本明細書に記載のとおり共懸濁剤組成物から送達された 4 つの異なる用量のグリコピロレートの単回投与後 2 4 時間の期間にわたり達成された血清中グリコピロレート濃度レベルを示すグラフである。

【図 6】本明細書に記載のとおり共懸濁剤の形態で製剤化された記載の用量のグリコピロレートの単回投与を受けた後 2 4 時間の期間にわたり患者が経験したベースラインから

の FEV_1 の平均変化（単位：リットル）を示すグラフである。この試験では、Spiriva（18 μ g のチオトロピウム）が活性対照として含まれ、Spiriva の単回投与を受けていた患者が経験したベースラインからの FEV_1 の平均変化（単位：リットル）も示す。

【図 7】本明細書に記載のとおり共懸濁剤の形態で製剤化された記載の用量のグリコピロレートの単回投与を受けた後で患者が経験したベースラインからの FEV_1 のピーク変化の対プラセボ値（単位：リットル）と、投与後 12 時間にわたる FEV_1 の曲線下面積および投与後 24 時間にわたる FEV_1 の曲線下面積の対プラセボ値とを、評価した 4 つの用量全てについて示す棒グラフである。この試験では、Spiriva（18 μ g のチオトロピウム）が活性対照として含まれており、前記パラメーターについての Spiriva 単回投与後の結果も、この図に示す。

【図 8】本明細書に記載のとおりグリコピロレート共懸濁剤の記載の用量の単回投与を受けた後、ベースラインからの FEV_1 の 12 % 超の変化 + ベースラインから 150 mL の変化という改善、または、ベースラインからの FEV_1 の変化率（%）に関わらずベースラインから 200 mL の絶対的な改善を達成した患者の比率を示すグラフである。この試験では、Spiriva（18 μ g のチオトロピウム）が活性対照として含まれており、前記パラメーターについての Spiriva 単回投与後の結果も、この図に示す。

【図 9】本明細書に記載のとおりグリコピロレート共懸濁剤の記載の用量の単回投与を受けた後、患者が経験した深吸気量のピーク変化を示す棒グラフである。この試験では、Spiriva（18 μ g のチオトロピウム）が活性対照として含まれており、前記パラメーターについての Spiriva 単回投与後の結果も、この図に示す。

【図 10】本明細書に記載のとおりグリコピロレート共懸濁剤の記載の用量の単回投与を受けた後、患者において達成された FEV_1 AUC の変化を示す棒グラフである。本記載によるグリコピロレート共懸濁剤により達成された結果を、本明細書中で提供した教示に従って調製されていないグリコピロレートの粉末製剤の投与を受けた患者の公表試験において報告されている FEV_1 AUC の変化との比較で示す。

【図 11】本記載に従って調製し（4.5 μ g / 作動の送達用量のグリコピロレートと 6 mg / mL の懸濁粒子とを含有する）、温度サイクリング条件（-5 または 40 °C での 6 時間の保持時間を交互）にさらした例示的なグリコピロレート共懸濁剤の粒子サイズ分布を示すグラフである。

【図 12】本記載に従って調製し（36 μ g / 作動の送達用量のグリコピロレートと 6 mg / mL の懸濁粒子とを含有する）、温度サイクリング条件（-5 または 40 °C での 6 時間の保持時間を交互）にさらした例示的なグリコピロレート共懸濁剤の粒子サイズ分布を示すグラフである。

【図 13】本記載に従って調製した例示的なグリコピロレート共懸濁剤（4.5 μ g / 作動の送達用量のグリコピロレートと 6 mg / mL の懸濁粒子とを含有する）の、缶の寿命を通した送達用量を示すグラフである。

【図 14】本記載に従って調製した例示的なグリコピロレート共懸濁剤（36 μ g / 作動の送達用量のグリコピロレートと 6 mg / mL の懸濁粒子とを含有する）の、缶の寿命を通した送達用量を示すグラフである。

【図 15】本記載に従って調製し（36 μ g / 作動の送達用量のグリコピロレートと 6 mg / mL の懸濁粒子とを含有する）、25 °C / 60 % RH、非保護での 12 カ月の保管にさらした例示的なグリコピロレート共懸濁剤の粒子サイズ分布を示すグラフである。

【図 16】本記載に従って調製し（32 μ g / 作動の送達用量のグリコピロレートと 6 mg / mL の懸濁粒子とを含有する）、温度サイクリング条件（-5 または 40 °C での 6 時間の保持時間を交互）にさらした例示的なグリコピロレート共懸濁剤の、缶の寿命を通した平均送達用量を示すグラフである。

【図 17】本記載に従って調製し（32 μ g / 作動の送達用量のグリコピロレートと 6 mg / mL の懸濁粒子とを含有する）、温度サイクリング条件（-5 または 40 °C での 6 時間の保持時間を交互）にさらした例示的なグリコピロレート共懸濁剤の粒子サイズ分布

を示すグラフである。

【図 1 8】本記載に従って調製し（ $24 \mu\text{g}$ / 作動の送達用量のグリコピロレートと $6 \text{ mg} / \text{mL}$ の懸濁粒子とを含有する）、 50 / 周囲相対湿度で 6 週間の保管および 40 で 12 週間にさらした例示的なグリコピロレート共懸濁剤の粒子サイズ分布を示すグラフである。

【図 1 9】ホルモテロールフマレート 活性剤粒子を含む本記載に従って調製した共懸濁剤組成物の可視化を可能にする写真である。

【図 2 0】本記載に従って調製した、ホルモテロールフマレート 共懸濁剤組成物により達成される送達用量均一性を示すグラフである。

【図 2 1】本記載に従って調製し、 25 / $75\% \text{ RH}$ で保護用のオーバーラップなしの条件、または、 40 / $75\% \text{ RH}$ で保護用のオーバーラップありの条件で 3 カ月間保管した例示的なホルモテロールフマレート 共懸濁剤組成物の、カスケードインパクションにより定量した空気力学的粒子サイズ分布を示すグラフである。

【図 2 2】ホルモテロールフマレート を活性剤として含む例示的な共懸濁剤組成物の化学的な安定性を示すグラフである。この図に示す結果により、結晶性のホルモテロールフマレート を使用して製剤化した共懸濁剤組成物において達成されたホルモテロールフマレート の化学的な安定性を、噴霧乾燥されたホルモテロールフマレート を使用して調製した懸濁剤の化学的な安定性と比較することが可能である。

【図 2 3】トレハロース懸濁粒子の顕微鏡写真を示す。

【図 2 4】 $\text{HP} -$ シクロデキストリン懸濁粒子の顕微鏡写真を示す。

【図 2 5】 Ficoll MP70 懸濁粒子の顕微鏡写真を示す。

【図 2 6】イヌリン懸濁粒子の顕微鏡写真を示す。

【図 2 7】本記載に従って調製しグリコピロレート活性剤粒子を含む例示的な共懸濁剤組成物の、カスケードインパクションにより定量した空気力学的粒子サイズ分布を示すグラフである。

【図 2 8】本記載に従って調製しホルモテロールフマレート 活性剤粒子を含む例示的な共懸濁剤組成物の、カスケードインパクションにより定量した空気力学的粒子サイズ分布を示すグラフである。

【図 2 9】本記載に従って調製した超低用量のホルモテロールフマレート 共懸濁剤組成物により達成された送達用量均一性を示すグラフである。

【図 3 0】例示的な共懸濁剤により達成された、グリコピロレート（上）およびホルモテロール（下）の粒子サイズ分布を、グリコピロレートまたはホルモテロールフマレート いずれかを単独で含む製剤により達成された粒子サイズ分布との比較で例証するグラフである。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0059

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0059】

特定の実施形態では、ホルモテロール粒子を形成するために利用されるホルモテロール物質はホルモテロールフマレートであり、そのような一実施形態では、ホルモテロールフマレートは、二水和物形態で存在する。本明細書に記載の組成物がホルモテロールを含む場合、一定の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、ホルモテロールを、MDI の 1 作動当たり約 $1 \mu\text{g}$ ~ 約 $30 \mu\text{g}$ 、約 $1 \mu\text{g}$ ~ 約 $10 \mu\text{g}$ 、約 $2 \mu\text{g}$ ~ $5 \mu\text{g}$ 、約 $2 \mu\text{g}$ ~ 約 $10 \mu\text{g}$ 、約 $5 \mu\text{g}$ ~ 約 $10 \mu\text{g}$ 、および $3 \mu\text{g}$ ~ 約 $30 \mu\text{g}$ から選択される目標となる送達用量を達成する濃度で含んでもよい。他の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、ホルモテロールを、1 作動当たり最大約 $30 \mu\text{g}$ 、最大約 $10 \mu\text{g}$ 、最大約 $5 \mu\text{g}$ 、最大約 $2.5 \mu\text{g}$ 、最大約 $2 \mu\text{g}$ または最大約 $1.5 \mu\text{g}$ から選択される目標となる送達用量をもたらすのに十分な量で含んでもよい。本明細書に記載のとおり目標となる送

達用量を達成するために、本明細書に記載の組成物がホルモテロールを活性剤として含む場合、特定の実施形態では、組成物中に含まれるホルモテロールの量は、たとえば、約 0.01 mg/ml ~ 約 1 mg/ml、約 0.01 mg/ml ~ 約 0.5 mg/ml、および約 0.03 mg/ml ~ 約 0.4 mg/ml から選択してもよい。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0162

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0162】

本明細書に記載のとおりホルモテロールフマレートは、医薬組成物を備える定量噴霧式吸入器を調製した。ホルモテロールフマレート、すなわち (±)-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]ホルムアニリドフマレート、別名 (±)-2'-ヒドロキシ-5'-[(RS)-1-ヒドロキシ-2-[[(RS)-p-メトキシ-メチルフェネチル]-アミン]エチル]ホルムアニリドフマレート、二水和物を微粉化して、活性剤粒子を形成した。微粉化されたホルモテロールフマレート (FF) の粒子サイズ分布をレーザー回折により定量した。この微粉化された粒子の50体積%は1.6 μm未満の光学直径を呈し、90体積%は3.9 μm未満の光学直径を呈した。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0169

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0169】

ホルモテロールフマレート MDI 組成物を本発明に従って調製した。微粉化されたホルモテロールフマレートは市販のものを入手し、実施例1に記載のように測定したその粒子サイズ分布を、 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90} がそれぞれ0.6 μm、1.9 μmおよび4.4 μm、スパンが2.0と特徴付けた。使用する懸濁粒子を、実施例1に記載のものと同様の様式で調製した。MDIの製造は、薬物添加容器(DVA)を用いて、まず、懸濁粒子量の半分を加え、次に、微結晶性のFFを充填し、最後に、残り半分の懸濁粒子を一番上に加えることにより達成された。10%RH未満の湿度制御環境下でDAVに物質を加えた。次に、DAVを4Lの懸濁容器に接続した。次に、既知量のHFA-134a噴射剤(Ineos Fluor、Lyndhurst、UK)をDAV中に加えることによりスラリーを形成し、次いでこのスラリーを懸濁容器から取り出し、穏やかに渦流させる。次に、このスラリーを懸濁剤混合容器に戻し、インペラで穏やかに攪拌しながら、追加のHFA-134aで希釈して、目標濃度の最終懸濁剤を形成する。バッチ作製全体を通して、容器内部の温度を21~23℃で維持した。30分間のバッチ再循環後、懸濁剤混合物を、50 μLのEPDMバルブ(Bespak、King's Lynn、UK)経由で、14 mLのフッ化エチレンポリマー(FEP)で被覆したアルミニウム缶(Presspart、Blackburn、UK)に充填した。次に、試料缶を、正確な製剤量を確実にするための缶の総合アッセイ用にランダムに選択した。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0172

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0172】

ホルモテロールフマレート MDI 組成物を本発明に従って調製した。微粉化されたホルモテロールフマレートは、市販のものを入手し、実施例1に記載のように測定したその粒

子サイズ分布を、 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90} がそれぞれ $0.6\mu\text{m}$ 、 $1.9\mu\text{m}$ および $4.4\mu\text{m}$ 、スパンが2.0と特徴付けた。使用する懸濁粒子を、実施例1に記載のものと同様の様式で調製した。MDIの製造は、実施例12に記載のように達成された。エアロゾル性能は、USP<601>に従って調べた。流速 $30\text{L}/\text{分}$ で運転するNext Generation Impactor (NGI)を粒子サイズ分布の定量に使用した。試料缶を作動装置中に設置し、2回の空作動およびさらに2回の呼び水用空作動を行った。5回の作動分を、USPスロートの付いたNGI中で回収した。バルブ、作動装置、スロート、NGIカップ、ステージおよびフィルターを、体積測定して分配した溶媒ですすいだ。試料溶液を、薬物特異的なクロマトグラフィー法を用いてアッセイした。フィルターを通ったステージ3の合計分を用いて微細粒子分率を定義した。FF共懸濁剤の空気力学的粒子サイズ分布を、製造後、ならびに、 $25/75\% \text{RH}$ (保護されていない缶)および $40/75\% \text{RH}$ (アルミニウムフォイルの小袋中に包まれた保護されている缶)での保管の3カ月後に評価した。図21に示す空気力学的粒子サイズ分布からは、本発明において記載する組成物は、加速条件であっても望ましい安定性特徴を示すことが実証される。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0173

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0173】

実施例11に従って調製した共懸濁剤中に含まれるホルモテロールフマレート (FF) の化学的な安定性を評価した。HFA134aを含有するFF MDI缶は、アルミニウムフォイルの小袋でオーバーラップし、 $25/60\%$ 相対湿度、および $40/75\%$ 相対湿度の条件で、それぞれ13カ月間および6カ月間保管した。同様に、HFA227eaを含有するFF MDI缶は、アルミニウムフォイルの小袋でオーバーラップし、 $25/60\%$ 相対湿度、および $40/75\%$ 相対湿度の条件で6カ月間保管した。不純物Fの量、FFの特徴的な分解産物、および総不純物量を逆相HPLCアッセイにより以下のように定量した。各缶を冷やし、切り開き、カンの内容物を遠心管に移動し、この内容物を有機溶媒に溶解し、次いでこの溶液から水性溶媒を沈殿した添加剤 (DSPC) に加え、この溶液を遠心分離して透明な上清溶液を得、各試料溶液を、C18カラム、 $4.6 \times 150\text{mm}$ および $3.0\mu\text{m}$ 粒子サイズを用いて分析した。カラム温度は 30°C で維持した。注入体積は $20\mu\text{L}$ であり、流速は $1\text{mL}/\text{分}$ に設定し、 214nm でのUV吸収を定量することにより検出した。勾配は、 $\text{pH}3.1$ の水性リン酸緩衝液とアセトニトリルとを混合して使用し、 17% アセトニトリルでまず27分、次に 50% アセトニトリルで30秒間、次いで 75% アセトニトリルで6.5分および 17% アセトニトリルで8分間とした。不純物は、ホルモテロールのピーク面積の面積率 (%) として報告された (可能な場合、関連のある応答因子について補正した)。図22 (または表9および10) に示すように、HFA134a中で懸濁粒子と懸濁させた結晶性のFF活性剤粒子を用いて調製した共懸濁剤は、温度 $25/60\%$ 相対湿度の条件では18カ月間化学的に安定であったが、これに対し、噴霧乾燥させた非共懸濁ホルモテロール剤は、同じ保管条件下で、より急速な分解速度を示した。同様に、結晶性のFF活性剤粒子は、表11に示すように、HFA227a中で化学的に安定な共懸濁剤を形成した。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0177

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0177】

本実施例において使用した、微粉化されたホルモテロールフマレート二水和物 (FF)

(Inke, S. A., Barcelona, スペイン) は、微粉化された粒子の 50 体積%が $1.9 \mu\text{m}$ 未満の光学直径を呈し、90 体積%が $4.1 \mu\text{m}$ 未満の光学直径を呈するという、レーザー回折による粒子サイズ分布を有した。4つのバッチの懸濁粒子を、実施例 1 に記載のように噴霧乾燥により製造した。全 4 つのバッチは水溶液から噴霧乾燥させたので、溶液濃度および噴霧乾燥パラメーターを表 12 に示す。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0184

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0184】

グリコピロレート (GP) 活性剤粒子とホルモテロールフマレート (FF) 活性剤粒子とを含む共懸濁剤組成物を作製し、この共懸濁剤組成物を組み込んでいる MDI を調製した。作製した共懸濁剤組成物には、GP 活性剤粒子、FF 活性剤粒子、または GP 活性剤粒子および FF 活性剤粒子両方の組合せを含ませた。GP および FF 物質は、表 14 に示すとおり粒子サイズ分布を有する微粉化された結晶性の物質として供給された。