

【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】令和3年6月10日(2021.6.10)

【公開番号】特開2020-73515(P2020-73515A)

【公開日】令和2年5月14日(2020.5.14)

【年通号数】公開・登録公報2020-019

【出願番号】特願2019-232073(P2019-232073)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|--------|-----------|
| A 6 1 K | 31/58 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/12 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/72 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/10 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/32 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 11/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/06 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/167 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/34 | (2017.01) |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) |

【F I】

| | |
|---------|--------|
| A 6 1 K | 31/58 |
| A 6 1 K | 9/12 |
| A 6 1 K | 9/72 |
| A 6 1 K | 47/10 |
| A 6 1 K | 47/32 |
| A 6 1 P | 11/00 |
| A 6 1 K | 47/06 |
| A 6 1 K | 31/167 |
| A 6 1 K | 47/34 |
| A 6 1 P | 43/00 |
| | 1 2 1 |

【誤訳訂正書】

【提出日】令和3年4月23日(2021.4.23)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬学的組成物であって、

(i) ホルモテロールフマル酸塩二水和物と、

(i i) プデソニドと、

(i i i) ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、またはポリビニルピロリドン及びポリエチレングリコールの混合物を含む界面活性剤成分と、

(i v) 少なくとも90重量%が1,1-ジフルオロエタン(R-152a)である噴霧剤成分と、

を含み、前記組成物が懸濁液である、薬学的組成物。

【請求項2】

エタノールを更に含む、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

エタノールを含まない、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

前記組成物の少なくとも 95 重量 % が、前記 4 つの成分 (i)、(i i)、(i i i) 及び (i v) からなる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

前記組成物の少なくとも 98 重量 % が、前記 4 つの成分 (i)、(i i)、(i i i) 及び (i v) からなる、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

前記組成物の少なくとも 99 重量 % が、前記 4 つの成分 (i)、(i i)、(i i i) 及び (i v) からなる、請求項 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

完全に前記 4 つの成分 (i)、(i i)、(i i i)、及び (i v) からなる、請求項 1 または 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記噴霧剤成分の少なくとも 95 重量 % が 1,1 - ジフルオロエタン (R - 152a) である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記噴霧剤成分の少なくとも 99 重量 % が 1,1 - ジフルオロエタン (R - 152a) である、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

前記噴霧剤成分が、0.5 ~ 10 ppm の、フッ化ビニル、塩化ビニル、フッ化ビニリデン及びクロロ - フルオロエチレン化合物から選択される 1 以上の化合物を含む不飽和不純物を含有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記噴霧剤成分が、1 ~ 5 ppm の前記不飽和不純物を含有する、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

前記界面活性剤成分が、ポリビニルピロリドン及びポリエチレングリコールの混合物を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

コーティングされていないアルミニウム容器中で 40 及び 75 % の相対湿度で 3 カ月貯蔵した後における、前記ホルモテロールフルマル酸塩二水和物及び前記ブデソニドの分解から生じて存在しうる不純物の量が、前記ホルモテロールフルマル酸塩二水和物、前記ブデソニド、及び前記不純物の総重量を基準として、0.7 重量 % 未満である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

コーティングされていないアルミニウム容器中で 40 及び 75 % の相対湿度で 3 カ月貯蔵した後における、前記ホルモテロールフルマル酸塩二水和物及び前記ブデソニドの分解から生じて存在しうる不純物の量が、前記ホルモテロールフルマル酸塩二水和物、前記ブデソニド、及び前記不純物の総重量を基準として、0.5 重量 % 未満である、請求項 13 に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

コーティングされていないアルミニウム容器中で 40 及び 75 % の相対湿度で 3 カ月貯蔵した後における、前記ホルモテロールフルマル酸塩二水和物及び前記ブデソニドの分解から生じて存在しうる不純物の量が、前記ホルモテロールフルマル酸塩二水和物、前記ブデソニド、及び前記不純物の総重量を基準として、0.3 重量 % 未満である、請求項 14 に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

調製直後に前記薬学的組成物中に元々含有されている前記ホルモテロールフルマル酸塩二

水和物及び前記ブデソニドの少なくとも 99.0 重量%が、コーティングされていないアルミニウム容器中で 40 及び 75 %の相対湿度で 3 カ月貯蔵した後の前記組成物中に存在することになる、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

調製直後に前記薬学的組成物中に元々含有されている前記ホルモテロールマル酸塩二水和物及び前記ブデソニドの少なくとも 99.5 重量%が、コーティングされていないアルミニウム容器中で 40 及び 75 %の相対湿度で 3 カ月貯蔵した後の前記組成物中に存在することになる、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

調製直後に前記薬学的組成物中に元々含有されている前記ホルモテロールマル酸塩二水和物及び前記ブデソニドの少なくとも 99.7 重量%が、コーティングされていないアルミニウム容器中で 40 及び 75 %の相対湿度で 3 カ月貯蔵した後の前記組成物中に存在することになる、請求項 17 に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、500 ppm 未満の水を含有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、100 ppm 未満の水を含有する、請求項 19 に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、50 ppm 未満の水を含有する、請求項 20 に記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、10 ppm 未満の水を含有する、請求項 21 に記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、5 ppm 未満の水を含有する、請求項 22 に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、0.5 ppm 超の水を含有する、請求項 19 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 25】

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、1 ppm 超の水を含有する、請求項 24 に記載の薬学的組成物。

【請求項 26】

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、1000 ppm 未満の酸素を含有する、請求項 1 ~ 6 及び 19 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、500 ppm 未満の酸素を含有する、請求項 26 に記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、100 ppm 未満の酸素を含有する、請求項 27 に記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、50 ppm 未満の酸素を含有する、請求項 28 に記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、0.5 ppm 超の酸素を含有する、請求項 26 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 31】

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、1 ppm超の酸素を含有する、請求項30に記載の薬学的組成物。

【請求項32】

前記ホルモテロールフマル酸塩二水和物及び前記ブデソニドが微粉化形態である、請求項1～31のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項33】

請求項1～32のいずれか1項に記載の薬学的組成物を含有する密封及び加圧エアロゾル容器を取り付けた、定量吸入器(MDI)。

【請求項34】

薬学的組成物を安定化させる方法であって、前記薬学的組成物が、噴霧剤と、前記噴霧剤に溶解または懸濁されるホルモテロールフマル酸塩二水和物と、ブデソニドと、少なくとも1つの界面活性剤化合物を含む界面活性剤成分とを含み、前記方法が、少なくとも90重量%が1,1-ジフルオロエタン(R-152a)である噴霧剤成分を前記噴霧剤として使用することを含む、方法。

【請求項35】

前記噴霧剤成分の少なくとも95重量%が1,1-ジフルオロエタン(R-152a)である、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記噴霧剤成分の少なくとも99重量%が1,1-ジフルオロエタン(R-152a)である、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

前記噴霧剤成分が完全に1,1-ジフルオロエタン(R-152a)である、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

前記噴霧剤成分が、0.5～10 ppmの、フッ化ビニル、塩化ビニル、フッ化ビニリデン及びクロロ-フルオロエチレン化合物から選択される1以上の化合物を含む不飽和不純物を含有する、請求項34～36のいずれか1項に記載の方法。

【請求項39】

前記界面活性剤成分が、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール界面活性剤、オレイン酸、及びレシチンからなる群から選択される少なくとも1つの界面活性剤化合物を含む、請求項34～38のいずれか1項に記載の方法。

【請求項40】

前記界面活性剤成分が、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール界面活性剤、またはそれらの混合物を含む、請求項34～38のいずれか1項に記載の方法。

【請求項41】

結果として得られる薬学的組成物は、コーティングされていないアルミニウム容器中で40及び75%の相対湿度で1カ月貯蔵した後における、前記ホルモテロールフマル酸塩二水和物及び前記ブデソニドの分解から生じて存在しうる不純物の量が、前記ホルモテロールフマル酸塩二水和物、前記ブデソニド、及び前記不純物の総重量を基準として、0.1重量%未満である、請求項34～40のいずれか1項に記載の方法。

【請求項42】

結果として得られる薬学的組成物は、コーティングされていないアルミニウム容器中で40及び75%の相対湿度で3カ月貯蔵した後における、前記ホルモテロールフマル酸塩二水和物及び前記ブデソニドの分解から生じて存在しうる不純物の量が、前記ホルモテロールフマル酸塩二水和物、前記ブデソニド、及び前記不純物の総重量を基準として、0.5重量%未満である、請求項34～41のいずれか1項に記載の方法。

【請求項43】

調製直後に前記薬学的組成物中に元々含有されている前記ホルモテロールフマル酸塩二水和物及び前記ブデソニドの少なくとも99.0重量%が、コーティングされていないアルミニウム容器中で40及び75%の相対湿度で3カ月貯蔵した後の前記組成物中に存

在することになる、請求項 3 4 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記薬学的組成物の水分含有量を、前記薬学的組成物の総重量を基準として 5 0 0 p p m 未満に維持するように、前記薬学的組成物の調製のための成分及び条件を選択することを更に含む、請求項 3 4 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 5】

結果として得られる薬学的組成物の酸素含有量が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、1 0 0 0 p p m 未満である、請求項 3 4 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記ホルモテロールフマル酸塩二水和物及び前記ブデソニドが微粉化形態である、請求項 3 4 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記薬学的組成物が、前記噴霧剤として 1 , 1 , 1 , 2 - テトラフルオロエタン (R - 1 3 4 a) または 1 , 1 , 1 , 2 , 3 , 3 , 3 - ヘプタフルオロプロパン (R - 2 2 7 e a) を利用するが、それ以外は同一の薬学的組成物と比較して安定化される、請求項 3 4 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記薬学的組成物が、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載されるものである、請求項 3 4 に記載の方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 2 6】

好適なホルモテロールの薬学的に許容される塩には、有機酸及び無機酸由来の酸付加塩、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、ヒドロキ安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、グルタル酸塩、グルコン酸塩、及びオレイン酸塩が挙げられる。ホルモテロールのフマル酸塩が好ましく、特に好ましい実施形態では、本発明の薬学的組成物はホルモテロールフマル酸塩二水和物を含む。特に好ましい薬学的組成物は、少なくとも 1 つのホルモテロール化合物が本質的にホルモテロールフマル酸塩二水和物からなるものである。「本質的に～からなる」という用語は、少なくとも 1 つのホルモテロール化合物の少なくとも 9 5 重量 % 、より好ましくは少なくとも 9 8 重量 % 、特に少なくとも 9 9 重量 % がホルモテロールフマル酸塩二水和物であることを意味する。少なくとも 1 つのホルモテロール化合物が完全にホルモテロールフマル酸塩二水和物である薬学的組成物が、最も好ましい。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 2 9】

このため、好ましい実施形態では、本発明の薬学的組成物は、ホルモテロールフマル酸塩二水和物とブデソニドとの両方を含む。好ましくは、ホルモテロールフマル酸塩二水和物及びブデソニドは、本発明の薬学的組成物において唯一の薬学的有効成分である。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0030】

少なくとも1つのホルモテロール化合物、例えば、ホルモテロールフルマル酸塩二水和物とブデソニドとの重量比は、典型的には、1：4～1：70の範囲である。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0035

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0035】

本発明の好ましい実施形態において、

(i) ホルモテロールフルマル酸塩二水和物と、

(ii) ブデソニドと、

(iii) ポリビニルピロリドン及びポリエチレングリコールから選択される少なくとも1つの界面活性剤化合物を含む、界面活性剤成分と、

(iv) 1,1-ジフルオロエタン(R-152a)を含む噴霧剤成分と、を含む、薬学的組成物が提供されることが、上の考察から明らかとなるであろう。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0038

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0038】

ホルモテロールフルマル酸塩二水和物などのホルモテロール化合物を含有する薬学的組成物中に1,1-ジフルオロエタン(R-152a)を含む噴霧剤を使用することで、予想外に、ホルモテロール化合物の化学的安定性を、それがR-134aまたはR-227eaのいずれかを噴霧剤として含有する既知の製剤において呈する安定性と比較して改善できることが分かった。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0069

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0069】

実施例1

いくつかの実験を実施して、HFA-227eaまたはHFA-152aのいずれかを噴霧剤として含有する定量吸入器(MDI)におけるブデソニド及びホルモテロールフルマル酸塩二水和物の複合薬製剤のインビトロエアロゾル化を調査した。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0071

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0071】

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用して、エアロゾル化試験後の薬物含有量を決定した(以下参照)。分析には、粒径が2.6μmの100×3mmのAcrylic or Phenyl-Xカラムを使用した。カラムを、250nmの波長で動作するUV検出器に連結した。オートサンプラーを周囲温度で動作させ、分析のために100μlの試料をカラムに注射した。クロマトグラフィー条件は以下の表1に示す。

【表1】

表1

| 薬物 | ポンプ流量 (m l. 分 ⁻¹) | 移動相 (勾配溶離) | UV波長 (nm) | カラム温度 (°C) |
|-------------------------------|-------------------------------|--|-----------|------------|
| ブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩二水和物(二重検出) | 0. 55 | 移動相A : 10 mMのギ酸アンモニウム(ギ酸でpH 3. 0に調整) 移動相B : アセトニトリル | 250 | 40 |

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0074

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0074】

HFA-227eaまたはHFA-152aのいずれかを噴霧剤として使用したコーティングされていないアルミニウム缶に貯蔵したブデソニド／ホルモテロール複合薬製剤のインビトロのエアロゾル化性能を、時間ゼロ(T=0)と、40及び75%の相対湿度で1カ月(T=1M)及び3カ月(T=3M)貯蔵した(バルブを下げた状態にて)後で決定した。ブデソニドについての結果を表3に、ホルモテロールフマル酸塩二水和物についての結果を表4に示す。加えて、HFA-152a系及びHFA-227ea系からのブデソニド及びホルモテロールの空気動力学的粒径分布(APSD)を、それぞれ図1A/B及び2A/Bに示す。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0079

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0079】

HFA-227eaまたはHFA-152aのいずれかを噴霧剤として使用したコーティングされたアルミニウム缶に貯蔵したブデソニド／ホルモテロール複合薬製剤のインビトロのエアロゾル化性能を、時間ゼロ(T=0)と、40及び75%の相対湿度で1カ月(T=1M)、3カ月(T=3M)、及び6カ月(T=6M)貯蔵した(バルブを下げた状態にて)後で決定した。ブデソニドについての結果を表5に、ホルモテロールフマル酸塩二水和物についての結果を表6に示す。加えて、HFA-152a系及びHFA-227ea系からのブデソニド及びホルモテロールの空気動力学的粒径分布(APSD)を、それぞれ図3A/B及び4A/Bに示す。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0084

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0084】

実施例2

HFA-227ea噴霧剤またはHFA-152a噴霧剤のいずれかにおけるブデソニドとホルモテロールフマル酸塩二水和物との複合薬製剤の安定性を、時間ゼロ(T=0)と、バルブを下げる、コーティングされていないアルミニウム缶中で40及び75%の

相対湿度（R H）または25及び60%の相対湿度（R H）のいずれかで1カ月（T = 1 M）及び3カ月（T = 3 M）貯蔵した後とで調査した。

【誤訛訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0088

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0088】

【表7】

表7. T = 0、T = 1 M@ 40°C / 75% RH及び25°C / 60% RH、ならびにT = 3 M@ 40°C / 75% RH及び25°C / 60% RHで貯蔵した際のアッセイパーセンテージ及び総不純物パーセンテージに基づく、コーティングされていないアルミニウム缶に入ったHFA-152a中のブデソニド（BUD）及びホルモテロールフマル酸塩二水和物（FFD）の化学的安定性

| 時点 | A P I | アッセイ% (L C) | 総不純物% (BUD+FFD) |
|------------------|------------------|-------------|-----------------|
| T = 0 | BUD ¹ | 99.02 | N. D. |
| | FFD ² | 104.2 | |
| T = 1 M@ 25 / 60 | BUD | 101.5 | N. D. |
| | FFD | 102.6 | |
| T = 1 M@ 40 / 75 | BUD | 100.5 | N. D. |
| | FFD | 99.5 | |
| T = 3 M@ 25 / 60 | BUD | 99.5 | 0.11 |
| | FFD | 100.4 | |
| T = 3 M@ 40 / 75 | BUD | 99.8 | 0.23 |
| | FFD | 99.9 | |

【誤訛訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0089

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0089】

【表 8】

表 8. T = 0、T = 1 M@ 40°C / 75% RH 及び 25°C / 60% RH、ならびに T = 3 M@ 40°C / 75% RH 及び 25°C / 60% RH で貯蔵した際のアッセイパーセンテージ及び総不純物パーセンテージに基づく、コーティングされていないアルミニウム缶に入った HFA-227ea 中のブデソニド (BUD) 及びホルモテロールフマル酸塩二水和物 (FFD) の化学的安定性

| 時点 | API | アッセイ% (LC) | 総不純物% (BUD+FFD) |
|------------------|------------------|------------|-----------------|
| T = 0 | BUD ¹ | 99.02 | N. D. |
| | FFD ² | 104.2 | |
| T = 1 M@ 25 / 60 | BUD | 101.5 | 0.33 |
| | FFD | 102.6 | |
| T = 1 M@ 40 / 75 | BUD | 100.5 | 0.54 |
| | FFD | 99.5 | |
| T = 3 M@ 25 / 60 | BUD | 98.6 | 0.89 |
| | FFD | 97.6 | |
| T = 3 M@ 40 / 75 | BUD | 97.2 | 1.26 |
| | FFD | 95.5 | |

【誤訛訂正 14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0091

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0091】

【表 9】

表 9. T = 0、T = 1 M@ 40°C / 75% RH、T = 3 M@ 40°C / 75% RH、及び T = 6 M@ 40°C / 75% RH で貯蔵した際のアッセイパーセンテージ及び総不純物パーセンテージに基づく、コーティングされたアルミニウム缶に入った HFA-152a 中のブデソニド (BUD) 及びホルモテロールフマル酸塩二水和物 (FFD) の化学的安定性

| 時点 | API | アッセイ% (LC) | 総不純物% (BUD+FFD) |
|------------------|------------------|------------|-----------------|
| T = 0 | BUD ¹ | 99.8 | N. D. |
| | FFD ² | 99.4 | |
| T = 1 M@ 40 / 75 | BUD | 100.1 | N. D. |
| | FFD | 98.5 | |
| T = 3 M@ 40 / 75 | BUD | 98.2 | 0.19 |
| | FFD | 98.6 | |
| T = 6 M@ 40 / 75 | BUD | 98.5 | 0.25 |
| | FFD | 97.9 | |

【誤訛訂正 15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 9 2

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0 0 9 2】

【表 1 0】

表 1 0. T = 0、T = 1 M@40°C / 75% RH、T = 3 M@40°C / 75% RH、
及び T = 6 M@40°C / 75% RH で貯蔵した際のアッセイパーセンテージ及び総不
純物パーセンテージに基づく、コーティングされたアルミニウム缶に入った HFA-22
7ea 中のブデソニド (BUD) 及びホルモテロールフマル酸塩二水和物 (FFD) の化
学的安定性

| 時点 | A P I | アッセイ% (L C) | 総不純物% (BUD+FFD) |
|-----------------|------------------|-------------|-----------------|
| T = 0 | BUD ¹ | 99.02 | N. D. |
| | FFD ² | 104.2 | |
| T = 1 M@40 / 75 | BUD | 98.5 | 0.29 |
| | FFD | 97.5 | |
| T = 3 M@40 / 75 | BUD | 98.2 | 0.55 |
| | FFD | 97.5 | |
| T = 6 M@40 / 75 | BUD | 97.4 | 1.82 |
| | FFD | 97.2 | |

¹ブデソニド

²ホルモテロールフマル酸塩二水和物

【誤訛訂正 1 6】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 9 9

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0 0 9 9】

【表 11】

表 11. PVP を含む場合と含まない場合の HFA-227ea 及び HFA-152a 中のブデソニド／ホルモテロール複合製剤におけるブデソニド (BUD) 及びホルモテロール (FFD) の懸濁液安定性プロファイル

| 製剤 | 開始サイズ (ミクロン)) | 堆積までの 時間 (分) |
|---|----------------------|-----------------|
| BUD ¹ ／FFD ² 、PEG ³ 、PVP ⁴ 、及びHFA-227ea | 3. 54 | 1. 34 |
| BUD／FFD、PEG、PVP、及びHFA-152a | 2. 85 | 2. 00 |
| BUD／FFD、PEG、HFA-227 | 5. 25 | <0. 5 |
| BUD／FFD、PEG、HFA-152a | 4. 29 | <0. 5 |

¹ブデソニド

²ホルモテロールフマル酸塩二水和物

³PEG 1000

⁴ポリビニルピロリドン

【誤訳訂正 17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0100

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0100】

本発明は以下の態様を包含するものである。

[項 1]

薬学的組成物であって、

(i) ホルモテロール、ホルモテロールの薬学的に許容される塩、ホルモテロールのプロドラッグ、ホルモテロール溶媒和物、ホルモテロールの薬学的に許容される塩の溶媒和物、及びホルモテロールのプロドラッグの溶媒和物から選択される、少なくとも 1 つのホルモテロール化合物と、

(ii) 少なくとも 1 つのコルチコステロイドと、

(iii) 少なくとも 1 つの界面活性剤化合物を含む界面活性剤成分と、

(iv) 1,1-ジフルオロエタン (R-152a) を含む噴霧剤成分と、を含む、薬学的組成物。

[項 2]

極性添加剤を更に含む、項 1 に記載の薬学的組成物。

[項 3]

前記極性添加剤がエタノールである、項 2 に記載の薬学的組成物。

[項 4]

極性添加剤を含まない、項 1 に記載の薬学的組成物。

[項 5]

エタノールを含まない、項 1 に記載の薬学的組成物。

[項 6]

前記組成物の少なくとも 95 重量 %、好ましくは少なくとも 98 重量 %、より好ましくは少なくとも 99 重量 % が、前記 4 つの成分 (i)、(ii)、(iii)、及び(iv) からなる、項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 7]

完全に前記 4 つの成分 (i) 、 (i i) 、 (i i i) 、 及び (i v) からなる、 項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 8]

前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物が、 ホルモテロールフマル酸塩二水和物を含む、 項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 9]

前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物が、 本質的にホルモテロールフマル酸塩二水和物からなる、 項 8 に記載の薬学的組成物。

[項 10]

前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物が、 完全にホルモテロールフマル酸塩二水和物からなる、 項 8 に記載の薬学的組成物。

[項 11]

前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドが、 プデソニド、 モメタゾン、 ベクロメタゾン、 フルチカゾン、 及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、 少なくとも 1 つの化合物を含む、 項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 12]

前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドが プデソニドを含む、 項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 13]

前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドが 本質的に プデソニドからなる、 項 12 に記載の薬学的組成物。

[項 14]

前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドが 本質的に プデソニドからなる、 項 12 に記載の薬学的組成物。

[項 15]

前記噴霧剤成分の少なくとも 90 重量 % が 1 , 1 - ジフルオロエタン (R - 152a) である、 項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 16]

前記噴霧剤成分の少なくとも 99 重量 % が 1 , 1 - ジフルオロエタン (R - 152a) である、 項 15 に記載の薬学的組成物。

[項 17]

前記噴霧剤成分が完全に 1 , 1 - ジフルオロエタン (R - 152a) である、 項 15 に記載の薬学的組成物。

[項 18]

前記噴霧剤成分が、 0 . 5 ~ 10 ppm 、 例えは、 1 ~ 5 ppm の不飽和不純物を含有する、 項 15 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 19]

前記界面活性剤成分が、 ポリビニルピロリドン、 ポリエチレングリコール界面活性剤、 オレイン酸、 及びレシチンからなる群から選択される少なくとも 1 つの界面活性剤化合物を含む、 項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 20]

前記界面活性剤成分が、 ポリビニルピロリドン、 ポリエチレングリコール界面活性剤、 またはそれらの混合物を含む、 項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 21]

前記界面活性剤成分が、 本質的に、 ポリビニルピロリドン、 ポリエチレングリコール界面活性剤、 またはそれらの混合物からなる、 項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 22]

コーティングされていないアルミニウム容器中で 40 及び 75 % の相対湿度で 1 カ月

貯蔵した後で、前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物、前記少なくとも 1 つのコルチコステロイド、及び前記不純物の総重量を基準として、0 . 3 重量 % 未満、好ましくは 0 . 2 重量 % 未満、より好ましくは 0 . 1 重量 % 未満の前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物及び前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドの分解に由来する不純物を生む、項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 2 3]

コーティングされていないアルミニウム容器中で 4 0 及び 7 5 % の相対湿度で 3 カ月貯蔵した後で、前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物、前記少なくとも 1 つのコルチコステロイド、及び前記不純物の総重量を基準として、0 . 7 重量 % 未満、好ましくは 0 . 5 重量 % 未満、より好ましくは 0 . 3 重量 % 未満の前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物及び前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドの分解に由来する不純物を生む、項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 2 4]

調製直後に前記薬学的組成物中に元々含有されている前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物及び前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドの少なくとも 9 9 . 0 重量 % 、好ましくは少なくとも 9 9 . 5 重量 % 、より好ましくは少なくとも 9 9 . 7 重量 % が、コーティングされていないアルミニウム容器中で 4 0 及び 7 5 % の相対湿度で 3 カ月貯蔵した後の前記組成物中に存在することになる、項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 2 5]

前記組成物の元の薬学的活性の少なくとも 9 9 . 0 % 、好ましくは少なくとも 9 9 . 5 % 、より好ましくは少なくとも 9 9 . 7 % が、4 0 及び 7 5 % の相対湿度で 3 カ月間貯蔵した後で保持される、項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 2 6]

懸濁液形態である、項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 2 7]

溶液形態である、項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 2 8]

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、5 0 0 p p m 未満、好ましくは 1 0 0 p p m 未満、より好ましくは 5 0 p p m 未満、更により好ましくは 1 0 p p m 未満、特に 5 p p m 未満の水を含有する、項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 2 9]

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、0 . 5 p p m 超、例えば、1 p p m 超の水を含有する、項 2 8 に記載の薬学的組成物。

[項 3 0]

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、1 0 0 0 p p m 未満、好ましくは 5 0 0 p p m 未満、より好ましくは 1 0 0 p p m 未満、特に 5 0 p p m 未満の酸素を含有する、項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 3 1]

前記組成物が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、0 . 5 p p m 超、例えば、1 p p m 超の酸素を含有する、項 3 0 に記載の薬学的組成物。

[項 3 2]

前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物及び前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドが微粉化形態である、項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 3 3]

有孔微細構造を含まない、項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項 3 4]

項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を含有する、密封容器。

[項 3 5]

コーティングされていないアルミニウム缶である、項34に記載の密封容器。

[項36]

定量吸入器（MDI）と共に使用するための加圧エアロゾル容器である、項34または項35に記載の密封容器。

[項37]

項36に記載の密封容器を取り付けた、定量吸入器（MDI）。

[項38]

呼吸器障害を患っているかまたは患う可能性のある患者を治療するための方法であって、前記患者に、治療または予防有効量の項1～33のいずれか1項に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。

[項39]

前記呼吸器障害が、喘息または慢性閉塞性肺疾患である、項38に記載の方法。

[項40]

前記薬学的組成物が、定量吸入器（MDI）を使用して前記患者に送達される、項38または39に記載の方法。

[項41]

薬学的組成物を安定させる方法であって、前記薬学的組成物が、噴霧剤と、前記噴霧剤中に溶解または懸濁される、ホルモテロール、ホルモテロールの薬学的に許容される塩、ホルモテロールのプロドラッグ、ホルモテロールの溶媒和物、ホルモテロールの薬学的に許容される塩の溶媒和物、及びホルモテロールのプロドラッグの溶媒和物から選択される少なくとも1つのホルモテロール化合物と、を含み、前記方法が、1,1-ジフルオロエタン（R-152a）を含む噴霧剤成分を前記噴霧剤として使用することを含む、方法。

[項42]

前記少なくとも1つのホルモテロール化合物がホルモテロールフマル酸塩二水和物を含む、項41に記載の方法。

[項43]

前記少なくとも1つのホルモテロール化合物が、本質的にホルモテロールフマル酸塩二水和物からなる、項42に記載の方法。

[項44]

前記少なくとも1つのホルモテロール化合物が、完全にホルモテロールフマル酸塩二水和物からなる、項42に記載の方法。

[項45]

前記噴霧剤成分の少なくとも90重量%が1,1-ジフルオロエタン（R-152a）である、項41～44のいずれか1項に記載の方法。

[項46]

前記噴霧剤成分の少なくとも99重量%が1,1-ジフルオロエタン（R-152a）である、項45に記載の方法。

[項47]

前記噴霧剤成分が、完全に1,1-ジフルオロエタン（R-152a）である、項45に記載の方法。

[項48]

前記噴霧剤成分が、0.5～10ppm、例えば、1～5ppmの不飽和不純物を含有する、項45～47のいずれか1項に記載の方法。

[項49]

前記薬学的組成物が、少なくとも1つの界面活性剤化合物を含む界面活性剤成分を追加で含む、項41～48のいずれか1項に記載の方法。

[項50]

前記界面活性剤成分が、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール界面活性剤、オレイン酸、及びレシチンからなる群から選択される少なくとも1つの界面活性剤化合物を含む、項49に記載の方法。

[項 5 1]

前記界面活性剤成分が、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール界面活性剤、またはそれらの混合物を含む、項 4 9 に記載の方法。

[項 5 2]

前記界面活性剤成分が、本質的に、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール界面活性剤、またはそれらの混合物からなる、項 4 9 に記載の方法。

[項 5 3]

前記薬学的組成物が、少なくとも 1 つのコルチコステロイドを追加で含む、項 4 1 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 5 4]

前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドが、ブデソニド、モメタゾン、ベクロメタゾン、フルチカゾン、及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、少なくとも 1 つの化合物を含む、項 5 3 に記載の方法。

[項 5 5]

前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドがブデソニドを含む、項 5 3 に記載の方法。

[項 5 6]

前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドが本質的にブデソニドからなる、項 5 5 に記載の方法。

[項 5 7]

前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドが完全にブデソニドからなる、項 5 5 に記載の方法。

[項 5 8]

前記薬学的組成物が、項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の通りである、項 4 1 に記載の方法。

[項 5 9]

コーティングされていないアルミニウム容器中で 4 0 及び 7 5 % の相対湿度で 1 カ月貯蔵した後の結果として得られる薬学的組成物が、前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物及び前記不純物の総重量を基準として、0 . 3 重量 % 未満、好ましくは 0 . 2 重量 % 未満、より好ましくは 0 . 1 重量 % 未満の前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物の分解に由来する不純物を生むことになる、項 4 1 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 6 0]

コーティングされていないアルミニウム容器中で 4 0 及び 7 5 % の相対湿度で 1 カ月貯蔵した後の結果として得られる薬学的組成物が、前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物、前記少なくとも 1 つのコルチコステロイド、及び前記不純物の総重量を基準として、0 . 3 重量 % 未満、好ましくは 0 . 2 重量 % 未満、より好ましくは 0 . 1 重量 % 未満の前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物及び前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドの分解に由来する不純物を生むことになる、項 5 3 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 6 1]

コーティングされていないアルミニウム容器中で 4 0 及び 7 5 % の相対湿度で 3 カ月貯蔵した後の結果として得られる薬学的組成物が、前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物及び前記不純物の総重量を基準として、0 . 7 重量 % 未満、好ましくは 0 . 5 重量 % 未満、より好ましくは 0 . 3 重量 % 未満の前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物の分解に由来する不純物を生むことになる、項 4 1 ~ 5 2 及び 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 6 2]

コーティングされていないアルミニウム容器中で 4 0 及び 7 5 % の相対湿度で 3 カ月貯蔵した後の結果として得られる薬学的組成物が、前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物、前記少なくとも 1 つのコルチコステロイド、及び前記不純物の総重量を基準として、0 . 7 重量 % 未満、好ましくは 0 . 5 重量 % 未満、より好ましくは 0 . 3 重量 % 未満

の前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物及び前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドの分解に由来する不純物を生むことになる、項 5 3 ~ 5 8 及び 6 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 6 3]

調製直後に前記薬学的組成物中に元々含有されている前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物の少なくとも 9 9 . 0 重量%、好ましくは少なくとも 9 9 . 5 重量%、より好ましくは少なくとも 9 9 . 7 重量%が、コーティングされていないアルミニウム容器中で 4 0 及び 7 5 % の相対湿度で 3 カ月貯蔵した後の前記組成物中に存在することになる、項 4 1 ~ 5 2 、 5 9 、及び 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 6 4]

調製直後に前記薬学的組成物中に元々含有されている前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物及び前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドの少なくとも 9 9 . 0 重量%、好ましくは少なくとも 9 9 . 5 重量%、より好ましくは少なくとも 9 9 . 7 重量%が、コーティングされていないアルミニウム容器中で 4 0 及び 7 5 % の相対湿度で 3 カ月貯蔵した後の前記組成物中に存在することになる、項 5 3 ~ 5 8 、 6 0 、及び 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 6 5]

前記組成物の元の薬学的活性の少なくとも 9 9 . 0 %、好ましくは少なくとも 9 9 . 5 %、より好ましくは少なくとも 9 9 . 7 %が、コーティングされていないアルミニウム容器中で 4 0 及び 7 5 % の相対湿度で 3 カ月間貯蔵した後で保持される、項 4 1 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 6 6]

前記薬学的組成物の前記水分含有量を、前記薬学的組成物の総重量を基準として、 5 0 0 p p m 未満、好ましくは 1 0 0 p p m 未満、より好ましくは 5 0 p p m 未満、更により好ましくは 1 0 p p m 未満、特に 5 p p m 未満に維持するように、前記薬学的組成物の調製のための成分及び条件を選択することを更に含む、項 4 1 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 6 7]

前記結果として得られる薬学的組成物の酸素含有量が、前記薬学的組成物の総重量を基準として、 1 0 0 0 p p m 未満、好ましくは 5 0 0 p p m 未満、より好ましくは 1 0 0 p p m 未満、特に 5 0 p p m 未満である、項 4 1 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 6 8]

前記少なくとも 1 つのホルモテロール化合物が微粉化形態である、項 4 1 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 6 9]

前記少なくとも 1 つのコルチコステロイドが微粉化形態である、項 5 3 ~ 5 8 、 6 0 、 6 2 、及び 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 7 0]

前記薬学的組成物が有孔微細構造を含まない、項 4 1 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 7 1]

前記加圧エアロゾル容器に取り付けられたノズル及びバルブアセンブリと、前記容器と前記ノズル / バルブアセンブリとの間に密封をもたらすために、E P D M 、クロロブチル、プロモブチル、及びシクロオレフィンコポリマーゴムから選択されるエラストマー材料から作製されるガスケットと、を備える、項 3 7 に記載の定量吸入器。