

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4358446号  
(P4358446)

(45) 発行日 平成21年11月4日(2009.11.4)

(24) 登録日 平成21年8月14日(2009.8.14)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12
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
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10

請求項の数 20 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-587778 (P2000-587778)	(73) 特許権者	595047961
(86) (22) 出願日	平成11年12月17日(1999.12.17)		イヴァックス リサーチ インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2002-532428 (P2002-532428A)		IVAX Research, Inc.
(43) 公表日	平成14年10月2日(2002.10.2)		アメリカ合衆国、フロリダ州 33137-3227、マイアミ、ビスケイン ブールバード 4400
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/030171	(74) 代理人	110000475
(87) 国際公開番号	W02000/035458		特許業務法人みのり特許事務所
(87) 国際公開日	平成12年6月22日(2000.6.22)	(74) 代理人	100068032
審査請求日	平成17年6月17日(2005.6.17)		弁理士 武石 靖彦
(31) 優先権主張番号	09/215, 279	(74) 代理人	100080333
(32) 優先日	平成10年12月18日(1998.12.18)		弁理士 村田 紀子
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フルオロアルカンおよびブデソニドを含有する医薬用エアゾール製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

定量バルブを備えた加圧定投与量吸入器であって、  
ブデソニド、  
少なくとも1種のフルオロアルカン噴霧剤、および  
エタノールを包含する組成物から調合された加圧溶液エアゾール製剤を含むもので、  
上記組成物の上記ブデソニドの含有量が0.01~1重量%で、上記エタノールの含有量が少なくとも10重量%であり、上記エタノールが上記ブデソニドをエタノールと噴霧剤の混合物中に溶解または可溶化する量で存在すること、及び上記組成物が界面活性剤を含まないことを特徴とする吸入器。

【請求項 2】

上記エタノールは少なくとも15重量%の割合で存在することを特徴とする請求項1に記載の加圧定投与量吸入器。

【請求項 3】

上記エタノールは少なくとも20重量%の割合で存在することを特徴とする請求項1に記載の加圧定投与量吸入器。

【請求項 4】

上記エタノールは少なくとも25重量%の割合で存在することを特徴とする請求項1に記載の加圧定投与量吸入器。

【請求項 5】

10

20

上記噴霧剤は1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパンを含むことを特徴とする請求項1に記載の加圧定投与量吸入器。

【請求項6】

上記製剤がクロロフルオロカーボンを殆ど含まないことを特徴とする請求項1に記載の加圧定投与量吸入器。

【請求項7】

上記エタノールが0 で上記ブテソニドを溶液中に維持するに十分な量で存在することを特徴とする請求項1に記載の加圧定投与量吸入器。

【請求項8】

上記製剤の全重量に対し上記ブテソニドが0.05 ~ 0.5重量%の割合で存在し、上記エタノールが10 ~ 40重量%の割合で存在することを特徴とする請求項1に記載の加圧定投与量吸入器。

【請求項9】

上記エアゾール製剤が40 までの条件下で安定に用いられることを特徴とする請求項1に記載の加圧定投与量吸入器。

【請求項10】

加圧エアゾール容器に用いるために採用されるエアゾール製剤溶液であって、前記エアゾール製剤が

ブテソニド；

少なくとも1種のフルオロアルカン噴霧剤；および

エタノールを包含する組成物で、

上記組成物の上記ブテソニドの含有量が0.01 ~ 1重量%で、上記エタノールの含有量が少なくとも10重量%であり、上記エタノールが上記ブテソニドをエタノールと上記噴霧剤の混合液中に溶解または可溶化する量で存在し、かつ界面活性剤を含まない組成物から調合されたエアゾール製剤溶液。

【請求項11】

上記エタノールが少なくとも15重量%の割合で存在することを特徴とする請求項10に記載のエアゾール製剤溶液。

【請求項12】

上記エタノールが少なくとも20重量%の割合で存在することを特徴とする請求項10に記載のエアゾール製剤溶液。

【請求項13】

上記エタノールが少なくとも25重量%の割合で存在することを特徴とする請求項10に記載のエアゾール製剤溶液。

【請求項14】

上記噴霧剤が1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパンを含むことを特徴とする請求項10に記載のエアゾール製剤溶液。

【請求項15】

上記製剤がクロロフルオロカーボンを殆ど含まないことを特徴とする請求項10に記載のエアゾール製剤溶液。

【請求項16】

上記エタノールが0 で上記ブテソニドを溶液中に維持するに十分な量で存在することを特徴とする請求項10に記載のエアゾール製剤溶液。

【請求項17】

上記製剤の全重量に対し上記ブテソニドが0.05 ~ 0.5重量%の割合で存在し、上記エタノールが10 ~ 40重量%の割合で存在することを特徴とする請求項10に記載のエアゾール製剤溶液。

【請求項18】

10

20

30

40

50

上記エアゾール製剤が40 までの条件下で安定に用いられることを特徴とする請求項10に記載のエアゾール製剤溶液。

【請求項19】

上記ブデソニドが、エタノールと噴霧剤からなる上記混合物中に超音波処理で溶解又は可溶化されていることを特徴とする請求項11 - 18いずれか1項のエアゾール製剤溶液。

【請求項20】

上記溶液が、直径250 μmのスプレーオリフィスで適用可能である請求項11 - 19いずれか1項のエアゾール製剤溶液。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明はフルオロアルカンおよび共溶媒に溶解または可溶化した、ブデソニドを含有する医薬用エアゾール製剤に関する。

【0002】

(背景技術)

医薬用エアゾール製剤に用いられるクロロハイドロカーボンおよびクロロフルオロカーボン噴霧剤は、一般に環境に優しくないと考えられている。従って、これらの噴霧剤のほとんどは加圧定投与量吸入器に使用して安全であると指定されている1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン (HFA - 134a) および1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン (HFA - 227ea) に置き換えられている。

【0003】

医薬用エアゾール製剤は一般に溶液または懸濁液タイプである。それぞれのタイプは少なくとも薬剤と噴霧剤で構成される。溶液タイプエアゾール製剤は噴霧剤、または噴霧剤と共溶剤に溶解または可溶化した薬剤を含む。懸濁液タイプエアゾール製剤は、噴霧剤中に分散された粒子の形の薬剤を含む。懸濁液タイプエアゾール製剤は通常界面活性剤を含み、共溶剤を含む場合もある。通常のブデソニドエアゾール製剤は懸濁液タイプである。

【0004】

米国特許第5, 736, 124 (Akehurst) は、薬剤が共溶媒中に分散した粒子である懸濁液タイプエアゾール製剤を開示している。薬剤が溶解するのを避けるため、共溶剤は5%以下で存在する(第4欄、13~24行)。

【0005】

国際出願公開公報No. WO98/05302には、薬剤が共溶剤中に分散した粒子である懸濁液タイプエアゾール製剤が開示されている。共溶剤は6~25重量%で存在し得る。しかしながら、WO98/05302は、選ばれた薬剤が共溶剤に溶解せず、薬剤粒子形状が維持される様に、薬剤と共溶剤が選ばれなければならないことを教示している。

【0006】

薬品ブデソニドは通常エアゾール中に調合することが困難であることが分かっている。従って、通常温度および湿度条件で保存中に化学的および物理的に安定であるブデソニドを含むエアゾール製剤の必要性が、残された重要な問題である。

【0007】

(発明の開示)

本発明の目的は、冷蔵する必要のない安定なブデソニドの溶液製剤を含む定投与量吸入器を提供することである。

【0008】

本発明の別な目的は冷蔵する必要のない、エアゾールとして使用するに適した安定なブデソニドの溶液製剤を提供することである。

【0009】

上記その他の目的は以下により驚異的に達成される。本発明は定量バルブを備え、加圧溶

10

20

30

40

50

液エアゾール製剤を含む容器を包含する新規加圧定投与量吸入器を提供するが、その製剤は

ブデソニド；

少なくとも1種のフルオロアルカン噴霧剤；および

ブデソニドを共溶剤と噴霧剤の混合物中に溶解または可溶化する量の共溶剤を包含する組成物から調合される。

【0010】

本発明はまた、加圧エアゾール容器に用いるために採用される新規エアゾール製剤溶液を提供する。エアゾール製剤は：

ブデソニド；

少なくとも1種のフルオロアルカン噴霧剤；および

ブデソニドを共溶剤と噴霧剤の混合物中に溶解または可溶化する量の共溶剤を包含する組成物から調合される。

【0011】

(好ましい実施態様の詳細な説明)

意外にも、ブデソニドの化学的および物理的に安定なエアゾール製剤を、共溶剤と噴霧剤の混合物中にブデソニドが溶解又は可溶化する、異常に高濃度の共溶剤を用いて調合し得ることが見出された。本発明により調合されるブデソニドエアゾール製剤は、高い温度(40)で安定であり、冷蔵を必要としない。

【0012】

本発明のタイプのエアゾール製剤に用いられるブデソニドの量は、エアゾール製剤の全重量に対し通常約0.01~約1重量%、好ましくは約0.05~0.5重量%、最も好ましくは約0.3重量%である。ここで言う重量%はすべて、特に断らない限り製剤の全重量に基づく。

【0013】

吸入に適し、共溶剤と噴霧剤の混合物中にブデソニドを溶解または分散させ得るものであればいかなる共溶剤も使用できる。適した共溶剤の例にはアルコール類、エーテル類、炭化水素類およびパーフルオロカーボン類が含まれる。共溶剤が短鎖極性アルコールであることが好ましい。また、共溶剤がエタノールまたはイソプロパノール等の1~6個の炭素原子を含む脂肪族アルコールであることがより好ましい。最も好ましい共溶剤はエタノールである。適当な炭化水素の例にはn-ブタン、ペンタン、ネオペンタンおよびイソペンタンが含まれる。適当なエーテルの例にはジメチルエーテルおよびジエチルエーテルが含まれる。適当なパーフルオロカーボンの例にはパーフルオロプロパン、パーフルオロブタン、パーフルオロシクロブタンおよびパーフルオロペンタンが含まれる。

【0014】

エタノールを共溶剤として用いる場合、エアゾール製剤の全重量に対し共溶剤は通常約6重量%~約40重量%の割合で存在する。エタノールの量は、ブデソニドをエタノールと噴霧剤の混合物中に完全に溶解または可溶化する量である。エタノールの量は、は凍結温度、例えば0でブデソニドを完全に溶液中に保つに十分な量であることが好ましい。一般に、温度が下がるほどブデソニドのエタノール中の溶解度が減少する。従って、ブデソニドを環境温度または室温で完全に溶解または可溶化するに必要な量以上の過剰のエタノールが好ましい。この点で、エタノールの量は少なくとも10重量%であることが好ましく、少なくとも15重量%であることがより好ましく、少なくとも20重量%であることがさらに好ましく、少なくとも25重量%であることが最も好ましい。本明細書の開示に基づき、安定な溶液を生成するためには、薬剤の濃度が低いほど、通常は必要な共溶剤の濃度が低く、その逆でもあることを当業者は理解し得ると思われる。さらに、使用する噴霧剤のタイプも、ブデソニドをエタノールと噴霧剤の混合物中に完全に溶解又は可溶化するに必要なエタノールの量に影響することも、当業者は理解し得ると思われる。一般に、噴霧剤の極性が大きいほど、ブデソニドを完全に溶解または可溶化するに必要なエタノールの量が少なくなる。例えば、噴霧剤としてHFA-134aを用いた場合、エタノール

10

20

30

40

50

の量は約10～約30重量%であることが好ましい。HFA-227eaを噴霧剤として使用した場合、エタノールの量は約6～約20重量%であることが好ましい。

【0015】

吸入に適した任意のフルオロアルカン噴霧剤を使用し得る。適した噴霧剤の例にはHFA-134a、HFA-227ea、HFA-125（ペンタフルオロエタン）、HFA-152a（1,1,1-ジフルオロエタン）およびHFA-32（ジフルオロメタン）が含まれる。噴霧剤を必要な性質にするため、炭化水素および/または脂肪族ガスを添加しても良い。エアゾール製剤にクロロフルオロカーボンがほとんど含まれないことが好ましい。しかしながら、必要あればクロロフルオロカーボンを使用することもできる。フルオロアルカンが1,1,1,2-テトラフルオロエタン（HFA-134a）または1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン（HFA-227ea）であることが好ましい。噴霧剤として単一のフルオロアルカンを使用することが最も好ましい。

10

【0016】

噴霧剤はエアゾール製剤の全重量に対し通常約60～約94重量%、好ましくは約70～約90重量%の割合で存在する。

【0017】

好ましいエアゾール製剤は約90重量%より少ないHFA-134aまたはHFA-227ea、少なくとも10重量%のエタノール、および約0.05～約0.5重量%のブデソニドを包含する。特に好ましいエアゾール製剤は約86重量%のHFA-227ea、約14重量%のエタノール、および約0.3重量%のブデソニドを包含する。他の特に好ましいエアゾール製剤は約75重量%のHFA-143a、約25重量%のエタノール、および0.3重量%のブデソニドを包含する。

20

【0018】

エアゾール製剤に界面活性剤が含まれないことが好ましい。

【0019】

加圧定投与量吸入器は現在公知である。患者の肺または鼻に薬剤を施すに適した任意の加圧定投与量吸入器を使用し得る。加圧定投与量吸入器には通常、直径約460 $\mu$ mのスプレーオリフィスを有するアクチュエーターが装備されている。しかしながら、本発明で用いられるより高濃度の溶剤では、溶剤が吸入後にできるだけ速やかに揮発することが望ましい。これはスプレーオリフィス直径を例えば250 $\mu$ mに小さくすることにより粒子径を小さくし、約10重量%以上の溶剤濃度の使用と組み合わせることで達成される。本明細書が提供する開示に基づき、これ以上の実験を行わず選ばれた定量バルブのための所定の投与量を配送するために、当業者は成分の濃度を調整することが可能であると思われる。例えば、配合物の蒸気圧を調整するために組成を変更することもできる。エアゾール製剤と定量バルブは通常、治療上有効な量のブデソニドを提供するために選ばれる。治療上有効な量のブデソニドの一例は、一回の噴霧剤あたり約50～約400 $\mu$ g、好ましくは約150～約250 $\mu$ gである。

30

【0020】

加圧定投与量吸入器を任意の適当な方法で作成することができる。例えば、選ばれた量のブデソニドを秤量し、プラスチック被覆ガラス瓶またはアルミニウム小缶等の適当な容器に入れる。次いで缶に共溶剤を秤量し添加する。容器に非気体性の成分をすべて添加後、定量バルブを閉じて容器を密閉する。次いで所定量の噴霧剤を定量バルブを通じて容器に加える。超音波処理等で製剤を攪拌することにより、ブデソニドを共溶剤と噴霧剤の混合液に溶解または可溶化することができる。全重量約12グラムを有する製剤を溶解または可溶化するために、約5分間の超音波処理が適当であることが分かった。

40

【0021】

以下の非限定的な実施例を参照して本発明を説明する。

【0022】

（実施例1～4）

本発明による4種のエアゾール組成物を、表1～5に示す成分を用いて調合した。その工

50

程は以下のとおりである：

- 1．共溶剤をプラスチック被覆ガラス瓶またはアルミニウム缶中に秤量する。
- 2．秤量した薬剤を瓶または缶に加える。
- 3．瓶または缶上のバルブを閉める。
- 4．バルブを通して既知量の噴霧剤を瓶または缶に加える。
- 5．製剤を約5分間超音波処理する。

【0023】

以下の3つの良く知られた試験法、および薬局方フォーラム第22巻No.6の標準法を用いて製剤を試験した。

- (1) アンデルセン多重ステージカスケードインパクター
- (2) 単一ステージ液体インピンジャー
- (3) ユニットスプレー

10

【0024】

表2はアンデルセン多重ステージカスケードインパクターを用いる実施例1の製剤の試験結果を示す。これらの試験結果は、本発明による溶液製剤が肺へ適用するのに適当であることを示している。ステージ2～Fは通常のアプリーターから肺へ到達し得る薬剤を示す。ステージ2～Fに対して全薬剤量が約30%であれば良好であると考えられるが、表2から分かる様に、本発明はステージ2～Fに対して、46.99%という高い全体量を達成した。

【0025】

20

表3は単一ステージインピンジャーを用いる実施例1および2の製剤の試験結果を示す。ステージ2は通常のアプリーターから肺に到達し得る薬剤を示す。ステージ2に対して約30%の薬剤量は良好と考えられるが、表3から分かる様に、本発明は63.47%までの画期的に高い全体量を達成することが可能であった。

【0026】

表4はユニットスプレー分析を用いる実施例1の製剤の試験結果を示す。試験は約10%の薬剤がアクチュエーター上に保持され、約90%の薬剤が投薬チューブに分配されたことを示し、これは組成物をエアゾール製剤として使用し得ることを現している。

【0027】

表6はユニットスプレー分析を用い、製剤を40のオープン中で5日間保存した実施例3および4の製剤の試験結果を示す。表6の試験結果は、本発明によるブデソニドエアゾール製剤が高い温度で画期的に安定であり、冷蔵を必要としないことを示している。試験結果はまた、約10%の薬剤がアクチュエーターに保持され、約90%の薬剤が投薬チューブに配分されたことを示し、組成物がエアゾール製剤として使用し得ることを現している。

30

【0028】

表7はアンデルセン多重ステージカスケードインパクターを用いる実施例3の製剤の試験結果を示す。缶の最初、中央および末端はそれぞれ、肺経の投与に適用し得るステージ2～Fの薬剤の全量を示す。ステージ2～Fに対し、缶の初期は全量の37.35%、中期は全量の36.54%、終期は全量の30.56%を有していた。

40

【0029】

【表1】

成分	実施例 1		実施例 2	
	(g)	(%)	(g)	(%)
ブデソニド	0.0361	0.282%	0.0361	0.288%
エタノール	1.76	13.74 %	1.50	12.01 %
H F A - 2 2 7 e a	11.0220	85.98 %	10.9815	87.70 %

10

【 0 0 3 0 】

【 表 2 】

	実施例 1	
	( $\mu$ g)	(%)
アクチュエーター	106.07	6.36
バルブ	7.11	0.43
導入口	609.32	36.52
ステージ 0	111.80	6.70
ステージ 1	50.45	3.02
ステージ 2	18.97	1.14
ステージ 3	62.66	3.76
ステージ 4	205.02	12.29
ステージ 5	314.00	18.82
ステージ 6	93.27	5.59
ステージ 7	37.11	2.22
ステージ F	52.82	3.17
全薬剂量	1668.58	100
ショット数	10	
平均ショット重量	57.92	
実際の配送投与量 ( $\mu$ g/アクチュエーション)	166.86	
物質バランス (%)	102	
MMAD (ミクロン)	2.1	
GSD	2.3	
微細粒子投与量 ( $\mu$ g)	784	
微細粒子の割合 (%)	50%	

20

30

40

【 0 0 3 1 】

【 表 3 】

	実施例 1		実施例 2			
	量 ( $\mu\text{g}$ )	量 (%)	量 ( $\mu\text{g}$ )	量 (%)	量 ( $\mu\text{g}$ )	量 (%)
バルブ/アクチュエーター	47.59	12.25	193.92	68.04	21.97	8
喉/首	87.33	22.47	25.11	8.81	60.38	21.98
ステージ 1 (上部インピンジャー)	25.09	6.46	5.01	1.76	17.99	6.55
ステージ 2 (下部インピンジャー)	228.56	58.82	60.95	21.36	174.35	63.47
ショット数	2		2		2	
平均ショット重量	63.55		47.25*		63.05	
実際に配送した投与量	194.28		142.50		137.35	
物質バランス (%)	109		105		76	

\*可能なアクチュエーションミスファイヤー

【0032】

【表4】

	実施例 1	
	量 ( $\mu\text{g}$ )	量 (%)
アクチュエーター	41.08	11.17
投与チューブ	326.63	88.93
ショット数	2	
平均ショット重量	60.95	
実際に配送した投与量	183.86	
物質バランス (%)	107.12	

【0033】

【表5】

成分	実施例 3		実施例 4	
	(g)	(%)	(g)	(%)
ブデソニド	0.0319	0.25 %	0.0322	0.26 %
エタノール	2.5000	19.21 %	2.5344	20.21 %
HFA-134a	10.4817	80.54 %	9.9748	79.53 %

【0034】

【表6】



	実施例 3 (径時変化)						実施例 4 (径時変化)	
	試験 1	試験 2	試験 3	試験 4	試験 5	試験 6	試験 1	試験 2
アクチュエーター上の量 (μg)	32.32	41.62	51.52	42.84	48.70	50.51	54.87	50.11
アクチュエーターにおける量 (%)	13.96	10.44	13.24	10.98	12.78	13.08	14.85	13.11
チューブ中の量 (μg)	199.29	356.90	337.48	347.43	332.31	332.52	314.62	332.28
チューブにおける量 (%)	86.04	89.56	86.76	89.02	87.22	86.92	85.15	86.89
ショット数	2	2	2	2	2	2	2	2
平均ショット重量	44.80	74.35	72.95	74.15	72.05	72.55	69.6	70.8
実際に配送した投与量 (μg) / アクチュエーション	115.81	199.26	194.50	195.13	190.50	193.02	184.74	181.72
平均物質バランス	106%	109%	109%	107%	108%	109%	103%	105%

10

【 0 0 3 5 】

【 表 7 】

	実施例 3					
	(初期)		(中期)		(終期)	
	量 (μg)	量 (%)	量 (μg)	量 (%)	量 (μg)	量 (%)
アクチュエーター	127.1	7.72	111.23	6.38	144.95	7.95
バルブ	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
導入口	784.96	47.69	870.78	49.91	998.48	54.83
ステージ 0	88.70	5.39	93.77	5.37	84.62	4.65
ステージ 1	30.47	1.85	31.28	1.79	36.36	2.00
ステージ 2	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0
ステージ 3	27.70	1.68	29.53	1.69	0.00	0.00
ステージ 4	116.81	7.10	124.53	7.14	87.07	4.78
ステージ 5	263.08	15.98	273.07	15.65	249.01	13.67
ステージ 6	102.60	6.23	101.21	5.80	108.12	5.94
ステージ 7	48.37	2.94	50.46	2.89	52.67	2.89
ステージ F	56.30	3.42	58.71	3.37	59.81	3.28
全薬剂量	1646.09	100.00	1744.56	100.00	1821.09	100.00
ショット数	10		10		10	
平均ショット重量	73.03		72.63		71.66	
実際に配送した投与量 (μg / アクチュエーション)	164.60		174.46		182.11	
物質バランス (%)	92%		98%		104%	
MMAD (ミクロン)	1.8		1.8		1.7	
GSD	2.6		2.6		2.7	
微細粒子投与量 (μg)	615		638		557	
微細粒子の割合 (%)	40%		39%		33%	

20

30

40

【 0 0 3 6 】

クレームした発明をその特定の実施態様を参照して詳細に説明したが、本発明の範囲と精神から逸脱することなくクレームされた発明の様々な変更、変法が可能であることは、通常の技術を有する当業者に明らかであると思われる。

## フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I  
**A 6 1 P 5/44 (2006.01) A 6 1 P 5/44**
- (72)発明者 ブロンディノ, フランク, イー.  
 アメリカ合衆国、フロリダ州 3 3 3 1 7、プランテーション、ローズ テラス 6 2 3 7
- (72)発明者 ブルーケイト, マイケル  
 アメリカ合衆国、フロリダ州 3 3 1 5 0、マイアミ ショアーズ、ノースウエスト ファースト  
 アヴェニュー 9 8 0 1
- (72)発明者 ビューネイフ, マリア, ダブリュー.  
 アメリカ合衆国、フロリダ州 3 3 1 4 1、マイアミ ビーチ、サウスショアー ドライブ 3  
 シー 1 1 0
- (72)発明者 カヴァノー, ケリー, エイ.  
 アメリカ合衆国、フロリダ州 3 3 0 3 2、ホームステッド、サウスウエスト ワンハンドレッド  
 フィフティフォース アベニュー 2 7 4 2 1
- (72)発明者 メディナ, ロール, エイ.  
 アメリカ合衆国、フロリダ州 3 3 1 7 2、マイアミ、ノースウエスト ナインティナインス ブ  
 レイス 2 6 9 4

審査官 松波 由美子

- (56)参考文献 国際公開第 9 8 / 0 2 4 4 2 0 (WO, A 1)  
 特開平 0 4 - 3 2 7 5 2 7 (JP, A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/58  
 A61K 9/12  
 A61K 9/72  
 A61K 47/06  
 A61K 47/10  
 A61P 5/44