

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-500332

(P2017-500332A)

(43) 公表日 平成29年1月5日(2017.1.5)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|----------------------------------|-----------------|-------------|
| A 6 1 K 9/14 (2006.01) | A 6 1 K 9/14 | 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 31/4545 (2006.01) | A 6 1 K 31/4545 | |
| A 6 1 K 47/34 (2017.01) | A 6 1 K 47/34 | |
| A 6 1 K 47/38 (2006.01) | A 6 1 K 47/38 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2016-541265 (P2016-541265) | (71) 出願人 | 500031124 ラボラトリオス・デル・ドクトル・エステ ベ・ソシエダッド・アノニマ |
| (86) (22) 出願日 | 平成26年12月19日 (2014.12.19) | | スペイン、エー08041バルセロナ、ア ベニーダ・マレ・デ・ドゥ・デ・モンセラ ット221番 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成28年8月4日 (2016.8.4) | (74) 代理人 | 100094640 弁理士 紺野 昭男 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2014/078783 | (74) 代理人 | 100103447 弁理士 井波 実 |
| (87) 国際公開番号 | W02015/097090 | (74) 代理人 | 100111730 弁理士 伊藤 武泰 |
| (87) 国際公開日 | 平成27年7月2日 (2015.7.2) | (74) 代理人 | 100180873 弁理士 田村 慶政 |
| (31) 優先権主張番号 | 13382545.5 | | |
| (32) 優先日 | 平成25年12月23日 (2013.12.23) | | |
| (33) 優先権主張国 | 欧州特許庁 (EP) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、難溶性薬物の固体粒子、それらを含む医薬組成物およびそれらの調製方法に関する。本発明に係る組成物は、安定であると共に向上した溶解プロファイルを示す。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

難溶性薬物の固体粒子であって、100 μm以下の平均粒径を有し、前記難溶性薬物の表面に可溶化剤が吸着されてなる、固体粒子。

【請求項 2】

前記難溶性薬物が、因子 X a 阻害剤から選択される抗凝血薬から選択される、請求項 1 に記載の固体粒子。

【請求項 3】

前記難溶性薬物がリパーロキサパンである、請求項 2 に記載の固体粒子。

【請求項 4】

前記難溶性薬物がアピキサパンである、請求項 2 に記載の固体粒子。

【請求項 5】

前記難溶性薬物が、100 μm未満、好ましくは50 μm未満、好ましくは30 μm未満、好ましくは20 μm未満、より好ましくは10 μm未満の平均粒径を有する微粉化形態である、請求項 1～4のいずれか一項に記載の固体粒子。

【請求項 6】

前記可溶化剤が、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルアルキルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、コポビドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カーボポール、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、ローカストビーンガム、セルロースガム、ジェランガム、トラガカントゴム、カラヤガム、グアーガム、アカシアゴム、ポロキサマー、シクロデキストリン、デキストリン誘導体、界面活性剤およびそれらの混合物から選択される、請求項 1 に記載の固体粒子。

【請求項 7】

前記可溶化剤が、自己乳化性モノオレイン酸グリセリル、ドキュセートナトリウム、乳化蠟 B P、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、ラウリン酸、ミリスチルアルコール、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、乳化蠟、モノオレイン酸グリセリル、リン脂質、ポリオキシエチレンアルキルエーテル（マクロゴールセトステアリルエーテル、マクロゴールラウリルエーテル、マクロゴールオレイルエーテル、マクロゴールステアリルエーテル）、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体（リシノール酸マクロゴールグリセロール、ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート 20、40、60 および 80）、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリオキシシルグリセリド（カプリロカプロイルポリオキシシルグリセリド、ラウロイルポリオキシシルグリセリド、リノレオイルポリオキシシルグリセリド、オレオイルポリオキシシルグリセリドおよびステアロイルポリオキシシルグリセリド）、ソルビタンエステル（ラウリン酸ソルビタン、オレイン酸ソルビタン、パルミチン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、ステアリン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン）、クエン酸トリエチルおよびそれらの混合物から選択される界面活性剤である、請求項 1 に記載の固体粒子。

【請求項 8】

前記可溶化剤が、固体のラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシシルグリセリドから選択される界面活性剤である、請求項 1 に記載の固体粒子。

【請求項 9】

(a) 前記可溶化剤をプロトン性もしくは非プロトン性の極性もしくは非極性溶媒またはそれらの混合物に溶解または懸濁させる工程と、

(b) 工程 (a) で得られた前記溶液を前記難溶性薬物の表面に注ぐか噴霧する工程とを含んでなることを特徴とする、請求項 1 に記載の固体粒子の製造方法。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

前記溶媒が水である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の固体粒子を、少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤と共に含んでなる経口医薬組成物であり、好ましくは前記固体粒子が抗凝血薬を含んでなり、より好ましくは前記固体粒子がリバーロキサバンまたはアピキサバンを含んでなる、経口医薬組成物。

【請求項 1 2】

錠剤、ミニ錠剤または口腔内分散性錠剤である、請求項 1 1 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 1 3】

直接圧縮によって調製される、請求項 1 2 に記載の経口医薬組成物。

10

【請求項 1 4】

(a) 請求項 1 に記載の固体粒子を調製する工程と、

(b) 工程 (a) の前記粒子を少なくとも 1 種の医薬賦形剤と混合する工程と

を含んでなる、請求項 1 1 に記載の経口医薬組成物の製造方法。

【請求項 1 5】

工程 (b) で得られた前記混合物を圧縮して錠剤にする工程をさらに含んでなる、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

血栓塞栓性疾患の予防および / または治療に用いられる、請求項 1 1 に記載の経口医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、難溶性薬物の固体粒子、それらを含む医薬組成物、およびそのような組成物の調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

医薬品は様々な方法で投与することができるが、簡便な投与としては、経口薬物送達が好き嫌い投与経路である。固体経口剤形は、より高い薬物安定性、より正確な投薬および投与の簡便性を与えるため、特に好ましい。但し治療を有効にするために、経口剤形はその吸収のために薬物を容易に放出しなければならない。

30

【0003】

多くの新しい医薬品原薬は難水溶性であり、そのため経口投与後に十分に吸収されない。さらに、大部分の薬物の吸収は上部小腸で行われ、回腸を通った後に大きく低下するが、これは吸収ウィンドウ (absorption window) が小さいことを意味する。医薬産業における現在の課題の 1 つは、例えば、薬物をその取込みのために必要な短い時間枠で確実に放出する速放性製剤 (fast release formulation) の開発により、あるいは薬物の溶解性を高めることにより、薬物の生物学的利用能を向上させる戦略を見出すことである。

【0004】

40

薬物の溶解性を高めるために各種技術が用いられており、そのような技術としては、例えば、粒径の減少、複合体の形成、固溶体の形成、粒子の表面特性の変化、およびナノ粒子やリポソームのような薬物粒子のコロイド系への組み込みなどが挙げられる。

【0005】

5 - クロロ - N - [2 - オキソ - 3 - [4 - (3 - オキソモルホリン - 4 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 (S) - イルメチル] - チオフェン - 2 - カルボキサミドは、血液凝固因子 X a の経口投与可能な低分子阻害剤であり、各種血栓塞栓性疾患の予防および / または治療のために研究され (WO 0 1 / 4 7 9 1 9 号参照) 、リバーロキサバン (INN) またはイグザレルト (登録商標) という商品名で知られている。リバーロキサバンならびにいくつかの他の直接因子 X a 阻害剤 (ダビガトラン、アピキサバン

50

、キシメラガトラン、オタミキサバン、エドキサバン、ベトリキサバン)は事実上水不溶性であり(25 で100mg/L未満)、さらに、エタノールなどの多くの有機溶媒において低い溶解性を有し、そのため製剤者に大きな課題を与える。さらに、リバーロキサバンは低用量薬物であるため、錠剤における薬物の一様な分布の達成に関するさらなる課題が存在する。

【0006】

また、同じ化学物質の異なる固体形態は、製剤の生物学的利用能および安定性に影響を与え得る異なる化学的および物理的特性を有する場合がある。

【0007】

リバーロキサバンの場合、この製品の保有者(EMAウェブサイトを参照)は、多形性について試験し、多形Iが熱力学的に安定であり、これを全ての錠剤の製剤で使用していると述べている。

10

【0008】

先行技術は、その生物学的利用能を向上させるためのリバーロキサバンを製剤化する各種手法を開示している。WO2005/060940は、リバーロキサバンを親水性化(hydrophilize)し、かつ生物学的利用能を向上させるために、親水性マトリックス形成剤の使用と組み合わせた湿式造粒法の使用を教示している。

【0009】

US2010/0151011は、活性薬剤を1種以上の賦形剤と共に溶解して調製することができる、多微粒子形態のリバーロキサバンの固体医薬剤形を開示している。このプロセスでは溶解物または溶解押出物を得て、これを粉碎後にカプセル化することができる顆粒または粉末にするか、さらに他の賦形剤と共に加工して顆粒にし、これを圧縮して錠剤にすることができる。しかし、使用することができる賦形剤を制限し、かつさらに溶解物の生成を可能にするのに適した高温での作業を必要とするため、溶解加工は特に望ましい手順ではない。これにより、最終剤形における分解生成物の存在の原因となり得る、薬物分解および多形転移のリスクならびに薬物と賦形剤との反応が増加する。US2010/0151011は、リバーロキサバンを氷酢酸に入れた賦形剤(ポリビニルピロリドン)と共に高温で溶解し、蒸留および乾燥させる方法も開示している。得られた顆粒を粉碎して篩にかける。上に記載したように、この方法は、リバーロキサバンを溶解するために使用することができる好適な溶媒が存在しないという事実悩まされている。酢酸は蒸発による除去を必要とする高沸点溶媒である。故に、このプロセスは大量のエネルギーを消費するものであり、大規模な製造には適していない。

20

30

【0010】

WO2010/003641は、賦形剤として可溶化剤および疑似乳化剤を含むリバーロキサバンの医薬組成物を開示している。可溶化剤は界面活性剤であってもよく、疑似乳化剤は天然ゴムなどの天然物である。乾式造粒、多微粒子を形成するためのペレット積層、溶解およびその後の粉碎、または貧溶媒を用いる共沈により、この組成物を調製することができる。これらのプロセスは、顆粒の形態の一次医薬組成物を形成するといわれており、次いでこれをさらなる賦形剤と混合し、かつ圧縮して錠剤を得ることにより、さらに剤形に加工する。この刊行物の開示によれば、この組成物は即時放出製剤であることが好ましい。この刊行物に開示されているプロセスは、中間生成物、すなわち圧縮して錠剤を形成する前の顆粒の生成を含み、故に複数の工程を含む。さらに、共沈などのプロセスは大量の溶媒を使用し、不経済であり、環境的観点から望ましくもない。

40

【0011】

WO2010/146179は、リバーロキサバンと少なくとも1種の賦形剤との乾燥混合または乾式造粒、リバーロキサバンと賦形剤との共粉碎、溶解した賦形剤との熱溶解造粒、または賦形剤との熱溶解押出により調製される、リバーロキサバンの固体医薬組成物を開示している。次いで、混合物を凝集させ、造粒液体を用いて造粒するか、圧縮前に粉碎して錠剤を形成することができる。上に記載したように、溶解加工は、エネルギー必要量の観点と、長時間の加熱により活性薬剤の分解を引き起こす可能性があるという点で、

50

大規模な製造には望ましくないプロセスである。さらに、共粉碎は非常に大量のエネルギーを消費するプロセスである。さらに最適な混合均一性は、共粉碎および乾式造粒プロセスを用いて達成するには困難であり得る。

【0012】

先行技術に記載されている方法は、錠剤調製プロセス全体に対して重大な欠点をもたらす望ましくない工程を含む。したがって、低い水溶解性を有する薬物または実際に水不溶性の薬物の組成物であって、良好な混合均一性を有し、かつ一定の放出および溶解プロファイルを達成することができ、かつさらに薬物の良好な生物学的利用能を有する組成物を提供することが望ましい。また、製品分解のリスクの少ない、単純なプロセスにより容易に製造することができる組成物を提供することが望ましい。本プロセスにより、多形転移または活性薬剤の分解を引き起こしやすいプロセス工程（例えば、溶融加工または共沈）の使用を回避することが好ましい。活性薬剤の即時もしくは調節放出が得られるように容易に構成することができるプロセスを提供することがさらに望ましい。有機溶媒および高温の使用を最小限に抑え、このようにして環境的および経済的利点を提供するものであればさらに望ましい。本発明はこれらの目的の少なくとも1つ以上を達成することを目標とする。

10

【発明の概要】

【0013】

本発明の発明者らは意外にも、難溶性薬物の固体粒子であって、100 μm以下の平均粒径を有し、可溶化剤が難溶性薬物の表面に吸着されてなる固体粒子が、薬物の安定性および薬物の多形性に影響を与えることなく薬物の溶解性を高めることができることを見出した。前記固体粒子を含む医薬製剤は、有効成分の即時放出を示し、かつ取込み後1時間未満に有効量の薬物を確実に放出する。

20

【0014】

特に、本発明の一態様は、難溶性薬物の固体粒子であって、100 μm以下の平均粒径を有し、可溶化剤が難溶性薬物の表面に吸着されてなる固体粒子に関する。

【0015】

一つの実施形態において、当該難溶性薬物は、リバーロキサバン、ダビガトラン、アピキサバン、キシメラガトラン、オタミキサバン、エドキサバン、ベトリキサバンなどのXa阻害剤から選択される抗凝血薬から選択され、Xa阻害剤はリバーロキサバンまたはアピキサバンであることが好ましい。さらなる実施形態において、当該難溶性薬物は微粉化形態であり、100 μm未満、好ましくは50 μm未満、好ましくは30 μm未満、好ましくは20 μm未満、より好ましくは10 μm未満の平均粒径を有することが好ましい。

30

【0016】

第2の態様において、本発明は前記固体粒子の調製方法に関する。

【0017】

さらなる態様において、本発明は、上記固体粒子を、少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤と共に含んでなる経口医薬組成物であり、好ましくは当該難溶性薬物の固体粒子が抗凝血薬を含んでなり、より好ましくは当該固体粒子がリバーロキサバンまたはアピキサバンを含んでなる組成物に関する。

40

【0018】

一つの実施形態において、本医薬組成物は、錠剤、ミニ錠剤または口腔内分散性錠剤である。

【0019】

さらなる態様において、本発明は、前記経口医薬組成物の製造方法に関する。

【0020】

最後に、本発明は、それらの態様のうちの1つにおいて、当該難溶性薬物の固体粒子が血栓塞栓性疾患の予防および/または治療に用いられる抗凝血薬を含む、経口医薬組成物に関する。

【0021】

50

これらの態様およびそれらの好ましい実施形態は、発明を実施するための形態ならびに特許請求の範囲においてもさらに定義されている。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】直接圧縮によって調製された錠剤の溶解プロファイルと比較した、本発明にしたがって調製された錠剤の溶解プロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明の根底にある技術的問題は、難溶性薬物を、その安定性に影響を与えることなくその溶解プロファイルを保証する医薬組成物において使用するために、難溶性薬物の溶解性の改善に対する他の解決法を提供することにある。

10

【0024】

本発明の組成物は、安定であり、調製が容易であり、かつその低い溶解性にも関わらず有効成分の所望の生体外放出が得られる。本発明の製剤の1つのさらなる利点は、有効成分の多形安定性を保証するという点にある。

【0025】

本発明の一態様は、難溶性薬物の固体粒子であって、100 μm以下の平均粒径を有し、可溶化剤が難溶性薬物の表面に吸着されてなる固体粒子に関する。

【0026】

B C S分類体系によれば、「難溶性薬物」という用語は、pH 1 ~ pH 7.5の範囲にわたって250 ml以下の水性媒体に可溶でない薬物として理解される。当該薬物は、以下の様々な公知の薬物：

20

・アシクロビル、ダルナビル、インジナビル、テノホビル、エファビレンツ、フルコナゾール、イトラコナゾール、ネルフィナビル、ネビラピン、プラジカンテル、リトナビルなどの抗感染症薬

・ビカルタミド、シプロテロン、ゲフィチニブ、イマチニブおよびタモキシフェンなどの抗悪性腫瘍薬

・アセタゾラミド、アトルバスタチン、ベニジピン、カンデサルタン、カルベジロール、クロピドグレル、エゼチミブ、イルベサルタン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、シンバスタチン、テルミサルタン、チクロピジン、バルサルタン、ベラパミル、ワルファリンなどの心血管作動薬

30

・リパーロキサパン、アピキサパンなどの抗血栓薬から選択することができる。

【0027】

好ましくは、当該難溶性薬物は、リパーロキサパン、アピキサパン、ダビガトラン、キシメラガトラン、オタミキサパン、エドキサパンおよびベトリキサパンなどのXa阻害剤から選択される抗凝血薬である。リパーロキサパンまたはアピキサパンは好ましい薬物である。

【0028】

この点に関しては、本発明で使用されるリパーロキサパンまたはその溶媒和物もしくは水和物ならびに薬学的に許容されるそれらの塩は、好ましくは国際公開第01/47919号に概説されている手順にしたがって得られることに留意されたい。このようにして得られた固体については、結晶形Iとして国際公開第2007/037132号に記載されている。本発明で使用されるリパーロキサパンは、微粉化されていても微粉化されていなくてもよい。リパーロキサパンは、100 μm未満、好ましくは50 μm未満、好ましくは30 μm未満、好ましくは20 μm未満、より好ましくは10 μm未満の平均粒径を有する好ましくは微粉化形態で提供されることが好ましい。

40

【0029】

本明細書で使用される「平均粒径」という用語は、当業者に知られているその従来の意味を有し、例えば、沈降フィールドフロー分別、光子相関分光法、レーザ回折またはディ

50

スク遠心分離などの当該技術分野で知られている粒径測定法によって測定することができる。本明細書で言及される平均粒径は、粒子の重量分布に関する。その例において「100 μm未満の平均粒径」とは、粒子の重量の少なくとも90%が100 μm未満の粒径を有すること意味し、同じことが言及される他の粒径にも当て嵌まる。

【0030】

本明細書で使用される「粒子」という用語は、明確な物理的境界を有する物質または組成物のあらゆる固体または半固体部分を意味するものとする。特に、本発明は、粉末の意味を込めて「粒子」を使用する。本発明の固体粒子は、可溶化剤が吸着した難溶性薬物を含有する。本発明の固体粒子は、可溶化剤とは異なる他の医薬賦形剤を含有していない。これらの固体粒子は、100 μm未満、好ましくは50 μm未満、好ましくは30 μm未満、好ましくは20 μm未満、より好ましくは10 μm未満の平均粒径を有する。

10

【0031】

固体粒子の総量に対する本発明の微粒子に含まれる当該難溶性薬物の割合は、0.1~99.9重量%、好ましくは0.5~99重量%、特に10~95重量%でなければならない。

【0032】

特に明記しない限り、全ての量は本明細書において乾燥物質を基準とした重量%で表されている。

【0033】

本明細書において使用される「可溶化剤」という用語は、溶解性を高めるために使用される物質を意味するものとする。可溶化剤の例としては、限定されるものではないが、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルアルキルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、コポビドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カーボポール、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、ローカストビーンガム、セルロースガム、ジェランガム、トラガカントゴム、カラヤガム、グアーガム、アカシアゴム、ポロキサマー、シクロデキストリン、デキストリン誘導体、界面活性剤およびそれらの混合物ならびに当業者に知られている他の材料が挙げられる。

20

【0034】

本明細書において使用される「界面活性剤」という用語は、それらを含む水溶液の表面張力を低下させるために使用される物質を意味するものとする。界面活性剤は、アニオン性、カチオン性および非イオン性として分類される。界面活性剤の例としては、限定されるものではないが、自己乳化性モノオレイン酸グリセリル、ドキュセートナトリウム、乳化蠟B P、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、ラウリン酸、ミリスチルアルコール、ソルビン酸、乳化蠟、モノオレイン酸グリセリル、リン脂質、ポリオキシエチレンアルキルエーテル(マクロゴールセトステアリルエーテル、マクロゴールラウリルエーテル、マクロゴールオレイルエーテル、マクロゴールステアリルエーテル)、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体(リシノール酸マクロゴールグリセロール、ヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール)、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(ポリソルベート20、40、60および80)、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリオキシシルグリセリド(カプリロカプロイルポリオキシシルグリセリド、ラウロイルポリオキシシルグリセリド、リノレオイルポリオキシシルグリセリド、オレオイルポリオキシシルグリセリドおよびステアロイルポリオキシシルグリセリド)、ソルビタンエステル(ラウリン酸ソルビタン、オレイン酸ソルビタン、パルミチン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、ステアリン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン)、クエン酸トリエチルおよびそれらの混合物ならびに当業者に知られている他の界面活性剤が挙げられる。界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシシルグリセリドから選択されることが好ましい。

30

40

【0035】

本発明の固体粒子において、可溶化剤は当該難溶性薬物の表面に吸着されている。驚く

50

べきことに、その吸着により水性媒体における当該薬物の湿潤性が顕著に高まると共に、次いで消化管 pH における溶解性が高まる。

【0036】

本発明の吸着質を形成する例示的な方法の1つは溶媒処理である。溶媒処理は、可溶化剤を溶媒に溶解する工程と、それを当該薬物上に注ぐか噴霧した後に、蒸発または非溶媒との混合により溶媒を除去する工程とからなる。溶媒の除去により固体の吸着質が得られることが好ましい。得られる本発明の吸着質は、高い物理的安定性および溶解性能を有する。

【0037】

プロトン性もしくは非プロトン性の極性もしくは非極性溶媒中で可溶化剤の吸着を行うことができる。好適な溶媒としては、例えば、アルコール、アセトン、アセトニトリル、水またはそれらの混合物が挙げられる。環境上の理由のために、好ましい溶媒は水である。

10

【0038】

本発明の態様は、

(a) 可溶化剤をプロトン性もしくは非プロトン性の極性もしくは非極性溶媒またはそれらの混合物中に溶解または懸濁させる工程と、

(b) 工程(a)で得られた溶液または懸濁液を当該難溶性薬物の表面に注ぐか噴霧する工程と

を含んでなることを特徴とする、前記固体粒子の製造方法に関する。

20

【0039】

好ましい実施形態において、溶媒は水である。

【0040】

可溶化剤の水溶液を難溶性薬物の表面に注ぐ工程(工程b)および35~65の範囲の温度で乾燥する工程により、可溶化剤の当該難溶性薬物への吸着を行う。次いで、微粉末を得るために当該固体粒子を篩にかける。

【0041】

別の態様において、本発明は、少なくとも1種の医薬賦形剤と共に前記固体粒子を含む経口医薬組成物に関する。本発明の組成物に組み込むことができる薬学的に許容される賦形剤としては、限定されるものではないが、充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤など、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

30

【0042】

充填剤の例としては、限定されるものではないが、スクロース、グルコース、ラクトース、マンニトール、キシリトール、デキストロース、微結晶性セルロース、共処理された微結晶性セルロース、マルトース、ソルビトール、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、カラギーナン、キトサン、ペクチン酸、アルギン酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウムなどが挙げられ、かつそれらの混合物も挙げられる。充填剤はラクトースおよび微結晶性セルロースであることが好ましい。

【0043】

本発明に係る製剤中の充填剤の割合は、本製剤の総重量に対して約20重量%~約80重量%、好ましくは約30重量%~約70重量%、より好ましくは約40~約60重量%である。

40

【0044】

結合剤の例としては、限定されるものではないが、微結晶性セルロース、変性セルロース(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(すなわちHPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(すなわちHPMCまたはヒプロメロース)、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、エチルセルロース、セルロースガム)などのセルロース、キサンタンガム、糖類(例えば、スクロース、グルコース、アミロース、マルトデキストリン、デキストロースなど)、コーンスターチ、ジャガイモ澱粉、部分化澱粉(例えば、澱粉1500)などの澱粉、ポリ

50

酢酸ビニル (Kollicoat SR)、ポリビニルアルコール - ポリエチレングリコールグラフト共重合体 (Kollicoat IR)、コポビドン、架橋ポリビニルピロリドン、アクリル酸ポリマー (カーボポール)、ポロキサマー、ポリカルボフィル、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコールまたはそれらの組み合わせが挙げられる。結合剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースであることが好ましい。

【0045】

本発明に係る製剤中の結合剤の好ましい割合は、本製剤の乾燥物質の総重量に対して約 0.1 重量% ~ 約 30 重量%、好ましくは約 0.1 重量% ~ 10 重量%、より好ましくは約 0.1 重量% ~ 5 重量% である。

【0046】

有用な崩壊剤の例は、コーンスターチ、ジャガイモ澱粉、加工澱粉 (例えば、澱粉グリコール酸ナトリウム) および部分 化澱粉 (例えば、澱粉 1500) などの澱粉、変性ポリビニルピロリドン (例えば、架橋を促進する条件で重合されたクロスコポビドン) などのポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム (クロスカルメロースナトリウム)、イオン交換樹脂 (例えば、ポラクリリンカリウム (Polacrilin potassium)、ポラクリレックス)、ノイシリン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはそれらの組み合わせである。

【0047】

本発明に係る製剤中の崩壊剤の好ましい割合は、本製剤の乾燥物質の総重量に対して約 0.1 重量% ~ 約 20 重量%、好ましくは約 1 重量% ~ 18 重量%、より好ましくは約 5 ~ 15 重量% である。

【0048】

滑沢剤の例としては、限定されるものではないが、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク粉末、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【0049】

本発明に係る製剤中の滑沢剤の好ましい割合は、本製剤の乾燥物質の総重量に対して約 0.5 重量% ~ 約 10 重量% である。最も好ましい割合は、本製剤の乾燥物質の総重量に対して約 1.0 重量% ~ 7.0 重量% である。

【0050】

また、本発明の製剤は、薬物の色、安定性、放出制御または味マスキングを与えるためのコーティング層をさらに含んでもよい。

【0051】

そのようなコーティングプロセスで使用することができるコーティング剤の例としては、限定されるものではないが、セルロース誘導体、ビニル誘導体、ポリマーおよびコポリマー、ゴム、アクリル酸もしくはメタクリル酸ポリマー、コポリマー、そのエステルもしくは誘導体など、またはそれらの組み合わせが挙げられる。用いることができるセルロース誘導体としては、限定されるものではないが、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスルホエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど、またはそれらの組み合わせが挙げられる。用いることができるビニル誘導体、それらのポリマーおよびコポリマーとしては、限定されるものではないが、ビニルピロリドンのコポリマー、ポリビニルアルコールのコポリマー (Kollicoat IR)、ポリビニルピロリドンまたはそれらの組み合わせが挙げられる。用いることができるゴムとしては、限定されるものではないが、アラビ

10

20

30

40

50

アゴム、アルギン酸塩、グアーガム、ローカストビーンガム、カラギーナン、ペクチン、キサンタンガム、ジェランガム、マルトデキストリン、ガラクトマンナン、カラヤガムなど、またはそれらの組み合わせが挙げられる。用いることができるアクリル酸もしくはメタクリル酸ポリマー、それらのコポリマー、エステルもしくは誘導体としては、限定されるものではないが、a)メタクリル酸、メタクリル酸エステル、アクリル酸およびアクリル酸エステルから選択されるモノマーから形成されるコポリマー、b)メタクリル酸ブチル、メタクリル酸(2-ジメチルアミノエチル)およびメタクリル酸メチルから選択されるモノマーから形成されるコポリマー、c)アクリル酸エチル、メタクリル酸メチルおよびトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリドから選択されるモノマーから形成されるコポリマー、またはd)カルボキシルメチルセルロースナトリウムと組み合わせた第四級アンモニウム基を含む/含まないアクリル酸とメタクリル酸とのコポリマー、例えば、オイドラギットEPO(メタクリル酸ジメチルアミノエチルコポリマー、塩基性ブチル化メタクリル酸コポリマー)、オイドラギットRLおよびRS(メタクリル酸トリメチルアンモニオエチルコポリマー)、オイドラギットNE30DおよびオイドラギットNE40D(アクリル酸エチル-メタクリル酸メチルコポリマー)、オイドラギットRD100(カルボキシルメチルセルロースナトリウムを含むアンモニオメタクリル酸コポリマー)のような、オイドラギット(登録商標)という商標でRohm社から入手可能なものなど、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

10

【0052】

コーティング層のために使用される非重合性の薬学的に許容される薬剤としては、限定されるものではないが、脂肪酸、長鎖アルコール、脂肪、特にグリセリンと脂肪酸のモノエステル、ジエステルもしくはトリエステル、蝋など、またはそれらの組み合わせが挙げられる。用いることができる脂肪酸としては、限定されるものではないが、デセン酸、ドコサン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、水添パーム核油、水添落花生油、水添パーム油、水添菜種油、水添米糠油、水添大豆油、水添ヒマワリ油、水添ヒマシ油、水添綿実油など、およびそれらの混合物が挙げられる。用いることができる長鎖一価アルコールとしては、限定されるものではないが、セチルアルコール、ステアリンアルコールおよびそれらの混合物が挙げられる。用いることができる蝋としては、限定されるものではないが、鯨蝋、カルナウバ蝋、日本蝋、シロヤマモモ蝋、亜麻蝋、蜜蝋、中国蝋、セラック蝋、ラノリン蝋、サトウキビ蝋、カンデリラ蝋、パラフィン蝋、微晶蝋、ワセリン蝋(*petrolatum wax*)、カーボワックス、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、トリステアリン酸グリセリル、ジパルミチン酸グリセリル、トリパルミチン酸グリセリル、モノパルミチン酸グリセリル、ジラウリン酸グリセリル、トリラウリン酸グリセリル、モノラウリン酸グリセリル、トリミリスチン酸グリセリル、モノデセン酸グリセリル、ジデセン酸グリセリル、トリデセン酸グリセリル(*glyceryl tridecenoate*)、ベヘン酸グリセリルなど、またはそれらの混合物が挙げられる。

20

30

【0053】

さらなる実施形態において、重合性もしくは非重合性の薬学的に許容される薬剤または任意のそれらの組み合わせに加えて、コーティング層は、限定されるものではないが、可塑剤、粘着防止剤(*anti-tacking agent*)、顔料など、またはそれらの組み合わせなどの、1種以上の薬学的に許容される賦形剤を場合によりさらに含んでもよい。用いることができる可塑剤としては、限定されるものではないが、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸アセチルトリブチル、アセチル化モノグリセリド、グリセリン、トリアセチン、フタル酸エステル(例えば、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル)、ヒマシ油、ソルビトールおよびジブチルセッケート(*dibutyl seccate*)またはそれらの組み合わせが挙げられる。用いることができる粘着防止剤としては、限定されるものではないが、タルクまたはモノステアリン酸グリセリルが挙げられる。限定されるものではないが、二酸化チタン、酸化鉄またはそれらの混合物などの顔料を用いてもよい。

40

50

【0054】

「組成物」または「製剤」という用語は、本発明の目的では互換的に用いられる。

【0055】

一つの実施形態において、本発明による組成物は、カプセル、錠剤、ミニ錠剤、スティック製剤、口腔内分散性錠剤、再構成のための乾燥懸濁液、溶液もしくは懸濁液のための粉末もしくは顆粒、顆粒など、またはそれらの任意の組み合わせの形態であってもよい。本発明の好ましい実施形態において、剤形は、錠剤、ミニ錠剤または口腔内分散性錠剤である。最終剤形に応じて、本発明の組成物は、上記賦形剤またはいくつかのさらなる賦形剤（限定されるものではないが、甘味料、着香料、着色料など、またはそれらの組み合わせなど）などの、適当な薬学的に許容される賦形剤を含んでいてもよい。さらに、本発明の範囲内で剤形をカプセル化したりコーティングしたりできるものと想定される。好ましい一実施形態において、本発明の組成物は錠剤の形態である。さらなる実施形態において、当該技術分野で知られている従来の技術を用いて本発明の組成物を製造してもよい。

10

【0056】

別の態様において、本発明は、可溶化剤が当該難溶性薬物上に吸着されてなる当該固体粒子を、少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤と共に含んでなる組成物の調製方法を提供する。本発明の特定の実施形態において、前記組成物は直接圧縮によって調製される錠剤である。

【0057】

本発明の経口医薬組成物の製造方法は、

(a) 前記固体粒子を調製する工程と、

(b) 工程(a)の粒子を少なくとも1種の医薬賦形剤と混合する工程と、

を含む。

20

【0058】

剤形が錠剤である特定の事例では、本方法は、工程(b)で得られた混合物を圧縮して錠剤にする工程をさらに含む。

【0059】

特に、本発明の組成物の調製方法は、

(i) 溶媒に入れて可溶化剤の溶液を調製する工程と、

(ii) 工程(i)の溶液を当該難溶性薬物の表面に注ぐか噴霧する工程と、

(iii) 工程(ii)で得られた混合物を乾燥および篩い分けする工程と、

(iv) 篩にかけて微粉末を得る工程と、

(v) 工程(iv)の微粉末を医薬賦形剤と混合する工程と、

(vi) 工程(v)の混合物を滑らかにする工程と、

(vii) 錠剤化する工程と、

(ix) 場合によりフィルムコーティングする工程と、

を含む。

30

【0060】

さらなる態様において、本発明は、血栓塞栓性疾患の予防および/または治療のための薬の製造で使用される、当該難溶性薬物の固体粒子が抗凝血薬を含む本発明の医薬組成物を提供する。

40

【0061】

本発明を以下の実施例によりさらに例示するが、それらは例示のためのものであり、決して本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【実施例】

【0062】

比較例1 (直接圧縮 - 吸着された粒子なし)

【表 1】

| 成分 | mg / 錠剤 | % w / w |
|-------------------|---------|---------|
| リバーロキサバン | 10 | 11,76 |
| 微結晶性セルロース | 40 | 47,06 |
| ラクトースー水和物 | 26,5 | 31,18 |
| クロスカルメロースナトリウム | 3 | 3,53 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 3 | 3,53 |
| ラウリル硫酸ナトリウム | 2 | 2,35 |
| ステアリン酸マグネシウム | 0,5 | 0,59 |
| 精製水 | q. s. | q. s. |
| 合計 | 85 | 100,00 |

10

手順

プロセスの簡単な説明は以下のとおりである。

1. 予め篩にかけたリバーロキサバン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラクトースー水和物、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを混合する。
2. 工程 1 の混合物を微結晶性セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムと混合する。
3. 工程 2 の混合物をステアリン酸マグネシウムで滑らかにする。
4. この混合物を圧縮して錠剤にする。

20

【 0 0 6 3 】

実施例 2

【表 2】

| 成分 | mg / 錠剤 | % w / w |
|-------------------|---------|---------|
| リバーロキサバン | 10 | 11,76 |
| 微結晶性セルロース | 40 | 47,06 |
| ラクトースー水和物 | 26,5 | 31,18 |
| クロスカルメロースナトリウム | 3 | 3,53 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 3 | 3,53 |
| ラウリル硫酸ナトリウム | 2 | 2,35 |
| ステアリン酸マグネシウム | 0,5 | 0,59 |
| 精製水 | q. s. | q. s. |
| 合計 | 85 | 100,00 |

30

手順

本プロセスの簡単な説明は以下のとおりである。

1. S L S を水に溶かす。
2. 工程 1 の溶液をリバーロキサバン上に噴霧するか注ぐ。
3. この混合物を乾燥して篩にかけて、塊 / 凝集物を砕く。
4. 工程 3 の粉末をラクトース、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウムと混合する。
5. 工程 4 の混合物をステアリン酸マグネシウムで滑らかにする。
6. この混合物を圧縮して錠剤にする。

40

【 0 0 6 4 】

実施例 3

【表 3】

| 成分 | mg / 錠剤 | %w / w |
|-------------------|---------|--------|
| リバーロキサバン | 10.04 | 11.8 |
| 微結晶性セルロース | 39.99 | 47.00 |
| ラクトース水和物 | 26.5 | 31.2 |
| クロスカルメロースナトリウム | 3 | 3.5 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 3 | 3.5 |
| ポリソルベート80 | 2 | 2.4 |
| ステアリン酸マグネシウム | 0,5 | 0.6 |
| 精製水 | q. s. | q. s. |
| 合計 | 85 | 100,00 |

10

手順

必要なプロセスの簡単な説明

1. ポリソルベート80を水に溶かす。
2. 工程1の溶液をリバーロキサバン上に噴霧するか注ぐ。
3. この混合物を乾燥して篩にかけて、塊/凝集物を砕く。
4. 工程3の粉末をラクトース、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウムと混合する。
5. 工程4の混合物をステアリン酸マグネシウムで滑らかにする。
6. この混合物を圧縮して錠剤にする。

20

【0065】

実施例4：実施例1および実施例2の製剤の溶解プロファイルの比較

実施例1および実施例2の錠剤の溶解は、USP-II装置において75rpmで、0.4%ラウリル硫酸ナトリウムを含有するpH4.5の酢酸緩衝液900ml中で行う。溶解プロファイルは、本発明にしたがって調製された錠剤により当該薬物の溶解性が高まることを明らかに実証している(図1)。

【0066】

実施例5

30

【表 4】

| 成分 | mg / 錠剤 | %w / w |
|----------------|---------|--------|
| アピキサバン | 2,5 | 2,5 |
| 微結晶性セルロース | 41 | 41 |
| ラクトース水和物 | 51,5 | 51,5 |
| クロスカルメロースナトリウム | 4 | 4 |
| ラウリル硫酸ナトリウム | 0,5 | 0,5 |
| ステアリン酸マグネシウム | 0,5 | 0,5 |
| 精製水 | q. s. | q. s. |
| 合計 | 100 | 100 |

40

手順

必要なプロセスの簡単な説明

1. ラウリル硫酸ナトリウムを水に溶かす。
2. 工程1の溶液をアピキサバン上に噴霧するか注ぐ。
3. この混合物を乾燥して篩にかけて、塊/凝集物を砕く。
4. 工程3の粉末をラクトース、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウムと混合する。
5. 工程4の混合物をステアリン酸マグネシウムで滑らかにする。

50

6. この混合物を圧縮して錠剤にする。

【 図 1 】

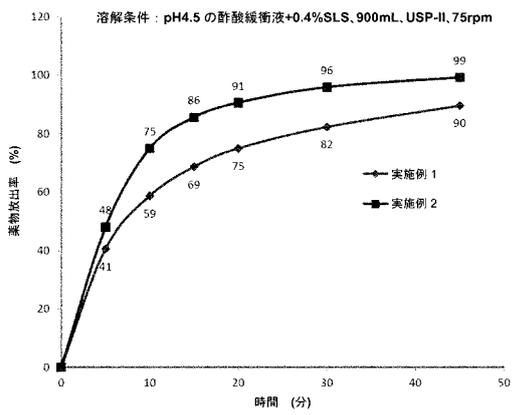


FIG. 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/078783

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/14 A61K9/20 A61K9/16 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, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BIOSIS, FSTA | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | EP 0 616 841 A1 (KANEFUCHI CHEMICAL IND [JP]) 28 September 1994 (1994-09-28) claims 1-13 examples page 6, line 48 - line 55 ----- | 1,5-15 |
| X | US 2010/159001 A1 (CARDINAL JOHN R [US] ET AL) 24 June 2010 (2010-06-24) example 2 ----- | 1,5-15 |
| Y | WO 2010/017948 A2 (RATIOPHARM GMBH [DE]; RIMKUS KATRIN [DE]; MUSKULUS FRANK [DE]; BRUECK) 18 February 2010 (2010-02-18) examples claims 1-15 page 1, paragraph 4 ----- | 1-16 |
| | ----- -/-- | |
| <input checked="" 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 | | "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 |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date | | "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 |
| "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) | | "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 |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | | "&" document member of the same patent family |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |
| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report | |
| 24 February 2015 | 06/03/2015 | |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Schüle, Stefanie | |

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/078783

| 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 2010/147978 A1 (PFIZER [US]; SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; NAUSE RICHARD G [US]) 23 December 2010 (2010-12-23) claims 1-20 examples ----- | 1-16 |
| Y | WO 2010/146179 A2 (KRKA TOVARNA ZDRAVIL D D NOVO MESTO [SI]; SEDMAK GREGOR [SI]; VRECER F) 23 December 2010 (2010-12-23) cited in the application examples ----- | 1-16 |
| Y | WO 2011/042156 A1 (RATIOPHARM GMBH [DE]; STEFAN RALPH [DE]; PAETZ JANA [DE]) 14 April 2011 (2011-04-14) examples ----- | 1-16 |

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/078783

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|----|------------------|-------------------------|------------------|
| EP 0616841 | A1 | 28-09-1994 | CA 2124568 A1 | 28-04-1994 |
| | | | CN 1091628 A | 07-09-1994 |
| | | | DE 69322764 D1 | 04-02-1999 |
| | | | DE 69322764 T2 | 06-05-1999 |
| | | | EP 0616841 A1 | 28-09-1994 |
| | | | ES 2124794 T3 | 16-02-1999 |
| | | | JP 3492688 B2 | 03-02-2004 |
| | | | US 5547683 A | 20-08-1996 |
| | | | WO 9408709 A1 | 28-04-1994 |
| ----- | | | | |
| US 2010159001 | A1 | 24-06-2010 | AU 2009335766 A1 | 07-07-2011 |
| | | | CA 2746855 A1 | 15-07-2010 |
| | | | CN 102325526 A | 18-01-2012 |
| | | | EA 201190063 A1 | 28-02-2012 |
| | | | EP 2379060 A2 | 26-10-2011 |
| | | | JP 2012512896 A | 07-06-2012 |
| | | | US 2010159001 A1 | 24-06-2010 |
| | | | WO 2010080580 A2 | 15-07-2010 |
| ----- | | | | |
| WO 2010017948 | A2 | 18-02-2010 | CA 2733611 A1 | 18-02-2010 |
| | | | EP 2317980 A2 | 11-05-2011 |
| | | | US 2011189279 A1 | 04-08-2011 |
| | | | WO 2010017948 A2 | 18-02-2010 |
| ----- | | | | |
| WO 2010147978 | A1 | 23-12-2010 | AU 2010260208 A1 | 15-12-2011 |
| | | | CA 2765413 A1 | 23-12-2010 |
| | | | CN 102802608 A | 28-11-2012 |
| | | | EP 2442791 A1 | 25-04-2012 |
| | | | JP 2012530141 A | 29-11-2012 |
| | | | KR 20120029428 A | 26-03-2012 |
| | | | RU 2012101214 A | 27-07-2013 |
| | | | SG 176785 A1 | 30-01-2012 |
| | | | US 2012087978 A1 | 12-04-2012 |
| | | | US 2014030330 A1 | 30-01-2014 |
| | | | US 2014335178 A1 | 13-11-2014 |
| | | | WO 2010147978 A1 | 23-12-2010 |
| ----- | | | | |
| WO 2010146179 | A2 | 23-12-2010 | EA 201190319 A1 | 29-06-2012 |
| | | | EP 2442799 A2 | 25-04-2012 |
| | | | WO 2010146179 A2 | 23-12-2010 |
| ----- | | | | |
| WO 2011042156 | A1 | 14-04-2011 | EP 2485715 A1 | 15-08-2012 |
| | | | US 2012231076 A1 | 13-09-2012 |
| | | | WO 2011042156 A1 | 14-04-2011 |
| ----- | | | | |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------|---------------|-------------|
| A 6 1 K 47/32 (2006.01) | A 6 1 K 47/32 | |
| A 6 1 K 47/36 (2006.01) | A 6 1 K 47/36 | |
| A 6 1 K 47/40 (2006.01) | A 6 1 K 47/40 | |
| A 6 1 K 47/14 (2006.01) | A 6 1 K 47/14 | |
| A 6 1 K 47/20 (2006.01) | A 6 1 K 47/20 | |
| A 6 1 K 47/18 (2006.01) | A 6 1 K 47/18 | |
| A 6 1 K 47/12 (2006.01) | A 6 1 K 47/12 | |
| A 6 1 K 47/10 (2006.01) | A 6 1 K 47/10 | |
| A 6 1 K 9/20 (2006.01) | A 6 1 K 9/20 | |
| A 6 1 P 7/02 (2006.01) | A 6 1 P 7/02 | |

(81) 指定国 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, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 タイアジ、ジアウディン
 スペイン国 エ - 0 8 1 0 7 マルトレリエス - バルセロナ ボル . インドウ . ロカ . カリエノサ
 ント マルティ エセ / エネ

(72) 発明者 ミストリ、メガル
 インド国 3 8 0 0 0 7 グジャラート アーメダバード、パルディ、デラサール、ニア ダール
 ニダール、ピー / 5 / 8 ラマン スムルティ フラッツ

(72) 発明者 グラティ、インデル
 インド国 1 1 0 0 7 5 ニューデリー、ドワルカ、セクター - 5、ポケット - 1、ディディエー
 エスエフエス フラッツ、2 2 9

(72) 発明者 ダール、ヴィパン
 インド国 1 1 0 0 7 5 ニューデリー、ドワルカ、セクター - 5、ポケット - 1、ディディエー
 エスエフエス フラッツ、2 2 9

F ターム(参考) 4C076 AA29 AA36 AA42 AA44 BB01 CC14 DD09E DD15E DD37E DD41E
 DD45E DD46E DD48E DD55E DD60E DD63E DD67 EE06E EE09E EE16E
 EE23E EE30E EE31E EE32E EE38E EE39E EE47E FF23 FF27 FF33
 4C086 AA01 AA02 BC73 CB05 GA04 GA09 MA03 MA05 MA35 MA52
 NA02 NA05 NA11 ZA54 ZC20