

(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2004-517111**(P2004-517111A)**(43) 公表日 **平成16年6月10日(2004.6.10)**

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/343	A 6 1 K 31/343	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/16	A 6 1 K 9/16	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
C 0 7 D 307/87	C 0 7 D 307/87	
// A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁)

(21) 出願番号	特願2002-554084 (P2002-554084)	(71) 出願人	591143065 ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベ ット
(86) (22) 出願日	平成14年1月3日 (2002.1.3)		
(85) 翻訳文提出日	平成15年7月4日 (2003.7.4)		
(86) 国際出願番号	PCT/DK2002/000003		デンマーク国、2500 バルビーーコペ ンハーゲン、オッテイリアベエイ、9
(87) 国際公開番号	W02002/053133	(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(87) 国際公開日	平成14年7月11日 (2002.7.11)	(74) 代理人	100092244 弁理士 三原 恒男
(31) 優先権主張番号	PA2001 00016	(74) 代理人	100093919 弁理士 奥村 義道
(32) 優先日	平成13年1月5日 (2001.1.5)	(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 實
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シタロプラムを含有する薬学的調合物

(57) 【要約】

本発明は、シタロプラム塩基又はその薬学的に許容し得る塩及び場合により薬学的に許容し得る賦形剤をローラー圧縮する工程からなる方法によって製造されることを特徴とする、シタロプラムを含有する固形単位投薬形に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

シタロプラム塩基又はその薬学的に許容し得る塩及び場合により薬学的に許容し得る賦形剤をローラー圧縮する工程からなる方法によって製造されることを特徴とする、シタロプラムを含有する固形単位投薬形。

【請求項 2】

有効成分が

a) ローラー圧縮工程でほとんど希釈されていないか又は

b) ローラー圧縮工程でほとんどすべての賦形剤と混合されている、請求項 1 記載の固形単位投薬形。

10

【請求項 3】

有効成分 2 - 60 % w / w (シタロプラム塩基として計算して)、好ましくは有効成分 10 - 40 % w / w (シタロプラム塩基として計算して)、そして更に好ましくは有効成分 15 - 25 % w / w (シタロプラム塩基として計算して)を含有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の固形単位投薬形。

【請求項 4】

圧縮後の有効成分含有顆粒がメジアン (median) 粒子サイズ少なくとも 40 μm 、好ましくは 40 ~ 250 μm 、さらに好ましくは 45 ~ 200 μm 、そして最も好ましくは 50 ~ 180 μm の範囲で有する、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の固形単位投薬形。

20

【請求項 5】

有効成分がシタロプラム臭化水素酸塩又はシタロプラム塩酸塩である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の固形単位投薬形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1 (3 (ジメチルアミノ)プロピル) 1 (4 フルオロフェニル) 1, 3 ジヒドロ 5 イソベンゾフランカルボニトリルを含有する新規薬学的調合物に関する。

【背景技術】

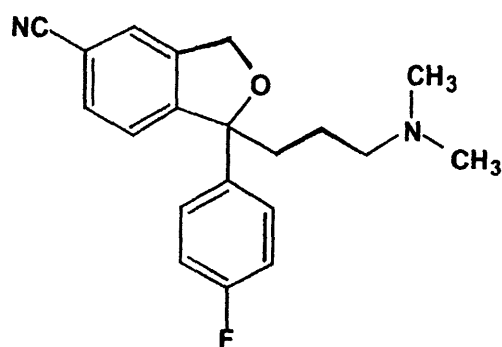
【0002】

シタロプラムは次式の構造を有する周知の抗うつ薬である：

30

【0003】

【化学式 1】



40

【0004】

これは抗うつ活性を有する選択性の、中枢活性なセロトニン (5 ヒドロキシトリプタミン; 5 HT) 再取り込み阻害剤である。

【0005】

シタロプラムは最初ドイツ特許第 2, 657, 271 号明細書 (米国特許第 4, 136, 193 号明細書に対応) に開示された。この特許明細書には、ある方法によるシタロプラ

50

ムの製造が開示され、そしてシタロプラムの製造に使用される別の方法の概要が述べられている。製造されたシタロプラムを結晶形で、シュウ酸塩、臭化水素酸塩及び塩酸塩としてそれぞれ単離する。さらにシタロプラム塩基は油状物として得られる（B.P. 175 C / 0.03 mmHg）。この特許明細書には、またシタロプラムの塩を含有する錠剤の製造の概要が開示されている。シタロプラムはその臭化水素酸塩及びその塩酸塩としてそれぞれ市販されている。

【0006】

結晶性シタロプラム塩基の製造は同時係属出願中のデンマーク特許出願（DK）第200000402号明細書に記載されている。この特許明細書には、結晶性シタロプラム塩基の製造方法及び結晶性シタロプラム塩基を粗シタロプラム臭化水素酸塩の純粋な臭化水素酸塩への精製で中間体として使用する方法が開示されている。この特許明細書には、またシタロプラムの塩基を含有する錠剤の製造の概要が開示されている。

10

【0007】

シタロプラムは湿潤顆粒化されたシタロプラム臭化水素酸塩、ラクトース及びその他の賦形剤の圧縮によって製造された錠剤として多くの国々で市販されている。

【0008】

再現可能な調合物を用いる錠剤の製造はすべての乾燥成分が良好な流動性質を有することを必要とするが十分に認められる。有効成分が良好な流動性質を有する場合、錠剤は成分の直接圧縮によって製造することができる。しかしながら多くの場合有効物質の粒子サイズが小さいので有効物質は粘着性であるか又はわずかな流動性質を有する。

20

【0009】

さらに、比較的大きい粒子サイズの賦形剤と混合された小さい粒子サイズの有効物質は、打錠工程の間に通常分離するか（segregate）又はデミックス（demixed）される。

【0010】

小さい粒子サイズ、わずかな流動性及び分離の課題は、有効物質の粒子サイズを大きくし、通常有効成分を単独で又は増量剤及び（又は）その他の通常の錠剤成分と組み合わせることで顆粒化することによって常に解決される。

【0011】

1つのこのような顆粒化法は“湿潤”顆粒化法である。この方法を用いて乾燥固体（有効成分、増量剤、結合剤等々）を混合し、水又は他の湿潤剤（たとえばアルコール）で湿らせ、凝集物又は顆粒を湿った固体によって形成させる。湿潤塊状化（wet massing）を所望の均一粒子サイズが達成されるまで続け、その後顆粒化された生成物を乾燥する。

30

【0012】

“湿潤”顆粒化法に対する代替法は“溶融”顆粒化であり、これは“熱可塑性”顆粒化法としても周知である。この際低溶融固体を顆粒化剤として使用する。予め乾燥固体を混合し、結合剤が溶融されるまで加熱する。結合剤が液化し、粒子の表面上に散布されるので、粒子は相互の接着し、顆粒を形成する。冷却しながら結合剤を固化し、乾燥顆粒生成物を生じる。

40

【0013】

湿潤顆粒化法も、溶融顆粒法もエネルギー集約型ユニット操作であり、これは複雑で高価な装置及び技術上の手腕を必要とする。

【0014】

シタロプラム臭化水素塩の製造に使用される方法は約2～20 μmの極めて小さい粒子サイズを有する生成物をもたらす、これは小さい粒子サイズを有する多くのその他の微粒子生成物のように極めてわずかな流動性質を有する。したがって打錠の間シタロプラムの適切な配量を達成するために、比較的大きい粒子サイズ及び改善された流動性質を有するシタロプラムの顆粒を製造することが必要であると考えられる。

【0015】

50

市販されているシタロプラム錠剤は種々の賦形剤と共に、流動床乾燥された、湿潤顆粒化されたシタロプラム臭化水素酸塩から製造された錠剤である。

【0016】

第三のサイズ拡大法はサイズ拡大を機械的手段によって行うローラー圧縮である。この方法を用いて、乾燥固体をシートを生じる2本のローラーの間で圧縮し、ついでこのシートを機械的手段、たとえば回転ミル及び振動スクリーンによって細片化して顆粒とする。

【0017】

ローラー圧縮で顆粒化を1つの装置に統合することは、この処理を調節するのが困難であり、そしてこの処理が極めて幅広い又は複双峰性(bimodal)ですらある粒子サイズ分布を生じがちである結果となる。幅広い又は複双峰性の粒子サイズ分布は、しばしば不都合な作用、たとえば悪い流動性質、分離、デミックス等々を有し、これが一定の組成を有する薬学的に許容し得る固形単位投薬形の合成の後の工程を妨害する。

10

【0018】

ローラー圧縮がより少ない処理工程を必要とし、湿潤又は熔融顆粒化に係わる方法に比べてはるかに少ない消費時間及び安価であるという事実を考慮すれば、シタロプラム臭化水素酸塩のローラー圧縮法が所望される。

【0019】

これまでシタロプラム錠剤のローラー圧縮を妨げていた障害は、現在まで迂回されてきた。

【0020】

驚くべきことに、本発明者は、実質上希釈されていないシタロプラムのローラー圧縮によって製造され、かつ増量剤のメジアン粒子サイズに匹敵するメジアン粒子サイズを有する顆粒が顆粒の幅広い又は複双峰性(bimodal)粒子サイズ分布に拘わらず圧縮錠剤の製造に有用であることを見出した。

20

【0021】

同様に驚くべきことに、本発明者は少量の流動促進剤(glidant)を除いて最終調合物のためのすべての賦形剤と混合したシタロプラムをローラー圧縮して製造された顆粒が、顆粒の幅広い又は複双峰性(bimodal)粒子サイズ分布に拘わらず圧縮錠剤の製造に有用であることを見出した。

【0022】

カプセル中での正確な配量もこのようにローラー圧縮された顆粒を用いて可能となる。

30

【発明の目的】

【0023】

本発明の目的はローラー圧縮されたシタロプラムを含有する新規の薬学的単位投薬形を提供することにある。

【0024】

本発明の第二の目的はシタロプラム含有カプセルを提供することにある。

【0025】

本発明の第三の目的はシタロプラムを含有するローラー圧縮された顆粒を提供することにある。

40

【0026】

本発明の第四の目的はシタロプラムのローラー圧縮方法を提供することにある。

【発明の要旨】

【0027】

本発明はとりわけ下記の事項単独又は組み合わせからなる：

シタロプラム塩基又はその薬学的に許容し得る塩のローラー圧縮によって製造されたシタロプラムを含有する固形単位投薬形であって、この場合その薬学的に許容し得る賦形剤は顆粒化の前に場合により有効成分と混合することができ、そして場合によりローラー圧縮された顆粒を外顆粒層の(extragranular)薬学的に許容し得る賦形剤と混合し、その後該顆粒又は外顆粒層の賦形剤との混合物を圧縮して錠剤とするか又は硬ゼラ

50

チンカプセルに充填することを特徴とする、上記固形単位投薬形。

【0028】

シタロプラム塩基又はその薬学的に許容し得る塩を含有する顆粒であって、該顆粒をシタロプラム塩基又はその薬学的に許容し得る塩及び場合により薬学的に許容し得る賦形剤を含有する粉末のローラー圧縮によって製造することを特徴とする、上記顆粒。

【0029】

シタロプラム塩基又はその薬学的に許容し得る塩を含有する顆粒の製造方法にあつて、該方法はシタロプラム塩基又はその薬学的に許容し得る塩及び場合により薬学的に許容し得る賦形剤を含有する粉末のローラー圧縮からなる、上記製造方法。

【0030】

シタロプラムを単独で圧縮するか又は場合により少量の流動促進剤、たとえばステアリン酸マグネシウムと混合して、圧縮装置中で表面への付着を最小にすることができる。その後、顆粒を外顆粒層の賦形剤と混合し、混合物を形成させる。この混合物を圧縮して錠剤とするか又は硬ゼラチンカプセルに充填することができる。

【0031】

別の最終工程で、シタロプラムを圧縮の前にすべての賦形剤と混合するか又は場合により圧縮後に添加される少量の流動促進剤以外のすべての成分と混合することができる。したがって場合により流動促進剤と混合された顆粒は、錠剤化のために又は硬ゼラチンカプセルに充填するために用意される。すべての成分を顆粒中に“封じ込め”、したがってデミックス (demix) することできない。

【0032】

シタロプラム及び場合により薬学的に許容し得る賦形剤をローラー圧縮して、薬学的に許容し得る固形単位投薬形の製造に使用することができる顆粒にすることは、時間のかかる加熱工程又は乾燥工程を必要とする湿潤又は溶融顆粒化を回避する大きな利点を有する。

【0033】

本明細書において、“粒子サイズ分布”とは Sympatec Helios 装置でレーザー回折によって測定される同等の球形直径の分布を意味する。増量剤及び圧縮されていないシタロプラムに対する粒子サイズ分布は 1 パールの分散圧で測定され、一方圧縮された顆粒に対する粒子サイズ分布は 0.2 パールの分散圧で測定され、誤った結果をもたらす顆粒の脱凝集を回避する。対応して“メジアン粒子サイズ”は上記粒子サイズ分布のメジアンを意味する。

【0034】

したがって本発明の 1 つの実施態様において、本発明はローラー圧縮されたシタロプラム塩基又はその薬学的に許容し得る塩及び薬学的に許容し得る賦形剤の混合物を圧縮することによって製造された錠剤に関する。

【0035】

別の実施態様において、本発明はローラー圧縮されたシタロプラム塩基又はその薬学的に許容し得る塩及び薬学的に許容し得る賦形剤の混合物を硬ゼラチンカプセルに充填することによって製造されるカプセルに関する。

【0036】

錠剤への圧縮又は硬ゼラチンカプセルに充填するための顆粒の流動性、分離及びデミキシング (demixing) 性質、そしてそれ故にその適性はメジアン粒子サイズのほかに粒子サイズの分布に依存する。

【0037】

本発明の固形単位投薬形は結合剤を含有しないのが好ましい。

【0038】

本発明の固形単位投薬形は有効成分 2 - 60 % w / w (シタロプラム塩基として計算して)、好ましくは有効成分 10 - 40 % w / w (シタロプラム塩基として計算して)、そして更に好ましくは有効成分 15 - 25 % w / w (シタロプラム塩基として計算して) を含有する。本発明の固形単位投薬形は有効成分 20 % w / w (シタロプラム塩基として計算

10

20

30

40

50

して)を含有するのが好ましい。

【0039】

本発明の1つの好ましい実施態様において、本発明は有効成分がシタロプラム臭素化水素塩又はシタロプラム塩酸塩である固形単位投薬形に関する。本発明の固形単位投薬形に含有される有効成分はシタロプラム臭素化水素塩であるのが好ましい。

【0040】

本発明の別の好ましい実施態様において、本発明は有効成分がシタロプラム塩基である固形単位投薬形に関する。

【0041】

本発明の固形単位投薬形はラクトース、又はその他の砂糖、好ましくはソルビトール、マンニトール、デキストロース及び(又は)ショ糖、リン酸カルシウム(二塩基、三塩基、含水及び(又は)無水)、デンプン、化工デンプン、微結晶セルロース、硫酸カルシウム及び(又は)炭酸カルシウムから選ばれた増量剤を含有することができる。好ましい実施態様において、本発明の固形単位投薬形はラクトースを含有しない。

【0042】

増量剤は微結晶セルロース、たとえばPenwest Pharmaceuticalsによって製造されたProSolveSMCC90又はFMCコポレーションによって製造されたAvicelPH200又はAvicelPH101である。

【0043】

有効成分及び増量剤の他に、固形単位投薬形は種々の他の通常の賦形剤、たとえば崩壊剤及び場合により滑沢剤、着色剤及び甘味料の微量を含むことができる。

【0044】

本発明により使用される滑沢剤は1種以上の次のステアリン酸金属塩(マグネシウム、カルシウム、ナトリウム)、ステアリン酸、ロウ、植物硬化油、タルク及びコロイドシリカであるのが好ましい。

【0045】

滑沢剤はステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウムであるのが好ましい。

【0046】

崩壊剤はナトリウムデンプングリコラート、クロスカメロース、クロスポビドン、低度に置換されたヒドロキシプロピルセルロース、化工コーンスターチ、前糊化デンプン及び天然デンプンを含む。

【0047】

圧縮後、有効成分を含有する顆粒は好ましくはメジアン粒子サイズ少なくとも40µm、更に好ましくは40~250µm、より好ましくは45~200µm、そして最も好ましくは50~180µmの範囲で有するのが好ましい。

【0048】

有効成分は圧縮前に粉末形である。これは好ましくはメジアン粒子サイズ20µm以下、さらに好ましくは15µm以下である。

【0049】

本発明の固形医薬単位投薬形は押し込み供給力(forced feed capability)を有する錠剤プレスを用いて通常の方法で製造することができる。

【0050】

本発明の充填される硬ゼラチンカプセルは粉末充填に適するカプセル増量剤を用いて通常の方法で製造することができる。

【0051】

本発明のある実施態様において使用されるシタロプラムの薬学的に許容し得る塩の結晶は、米国特許第4,136,193号明細書に記載されている方法にしたがって製造することができる。

【0052】

本発明のある実施態様において使用されるシタロプラムの薬学的に許容し得る塩の結晶は

、同時係属出願中のデンマーク特許(DK)第200000402号明細書に記載されている方法にしたがって製造することができる。

【0053】

次に、本発明を例にしたがって説明する。しかしながらこれらの例は単に本発明を説明することを意図しており、これらは本発明を限定するものではない。

【0054】

例1

シタロプラム臭化水素塩の圧縮

シタロプラム臭化水素塩(8000g)をMg-ステアリン酸塩(80g)と通常の混合によって混合する。混合物をAlexanderwerkWP120x40Vローラー圧縮機で圧縮する。 10

【0055】

圧縮に関するパラメーターを次の通り設定する：

ローラー速度：8rpm

ローラー圧：6.5kN/cm²(70バール)

オーガー速度：35rpm

生成物流動：14kg/h

スクリーン：2.0mm及び0.8mm

真空：オン

生じた顆粒は例3における引き続きの打錠で外顆粒層を構成する。顆粒は次の性質を有する： 20

かさ密度：0.40g/ml

打たれた密度(1250打)：0.52g/ml

穴15mmを通過する流動性：5.3g/s

供給物として使用されるシタロプラム臭化水素塩並びに生じた顆粒に対する粒子サイズ分布を表1に列挙する。

【0056】

例2

ステアリン酸マグネシウムを除いたすべての成分の圧縮

シタロプラム臭化水素塩(3740g)、結合剤としてのKollidonVA64(748g)及び増量剤としてのAvicelPH101(14209g)を通常のミキサーで混合する。混合物をAlexanderwerkWP120x75Vローラー圧縮機で圧縮する。 30

【0057】

圧縮に関するパラメーターを次の通り設定する：

ローラー速度：6rpm

ローラー圧：7.8kN/cm²(90バール)

オーガー速度：45rpm

生成物流動：65kg/h

スクリーン：2.0mm及び0.8mm(それぞれ100及び70rpm) 40

真空：オン

生じた顆粒は例4における引き続きの打錠で外顆粒層を構成する。顆粒は次の性質を有する：

かさ密度：0.55g/ml

打たれた密度(1250打)：0.75g/ml

供給材料及び生じた顆粒に対する粒子サイズ分布を表1に列挙する。

【0058】

表1：シタロプラム臭化水素塩結晶(圧縮に供給)；圧縮材料、例1及び2；及び賦形剤、KollidonVA64(748g)及び増量剤としてのAvicelPH101及びProSolVSCMC90に関する粒子サイズ分布(Sympatech Helos) 50

【 0 0 5 9 】

【 表 1 】

クオンタイル (quantile) (%)	シタロプラム HBr (μm)	例 1 (μm)	例 2 (μm)	Kollidon VA 64 (μm)	Avicel PH 101 (μm)	ProSolv SCMC90 (μm)
95	97.0	737	712	---	178	280
90	72.3	652	598	148	149	232
50	14.0	169	71.4	63.3	68.5	114
10	1.2	6.3	12.0	18.5	23.4	32.1

10

【 0 0 6 0 】

例 3

外顆粒層賦形剤と混合された、圧縮されたシタロプラム臭化水素塩の打錠

例 1 からの圧縮された材料 (5 8 0 0 g) を増量剤としてのケイ化された微結晶セルロース (ProSolvSCMC90) (2 2 7 6 5 g) と BohlePTM200 (1 0 0 L) ミキサー中で 3 分間 7 r p m で混合する。ステアリン酸マグネシウム (1 4 4 g) を余分の (e x t r a) 流動促進剤として添加し、30 秒間混合を続ける。

20

【 0 0 6 1 】

上記混合物 2 5 k g を F e t t e P 1 2 0 0 I C 錠剤プレスで 5 0 , 0 0 0 ~ 1 2 5 , 0 0 0 錠剤 / 時間の速度で打錠する。顆粒を押込供給機によって供給する。

錠剤コア重量は 1 2 5 m g であり、これはシタロプラム塩基同等物 2 0 m g の錠剤濃度に相当する。

【 0 0 6 2 】

打錠の間、サンプルを顆粒 5 0 0 g ごとに取り出す。これは錠剤 4 0 0 0 個ごとのサンプリングに相当する。打錠を 1 8 4 , 0 0 0 個の錠剤の製造後に終了する。

30

【 0 0 6 3 】

各サンプルから錠剤 2 個を、水溶液中での UV - 吸収を用い、したがって全体で 9 2 個の錠剤を分析する認可された方法によって検定する。シタロプラム含量の相対標準偏差は 4 . 4 % である。

【 0 0 6 4 】

例 4

シタロプラム臭化水素塩、KollidonVA64 及び AvicelPH101 と外顆粒層ステアリン酸マグネシウムの圧縮された混合物の打錠

例 2 から得られた顆粒を流動促進剤としての Mg - ステアリン酸塩と混合する。混合を 7 r p m で 3 0 秒間、BohlePTM200 ミキサー (1 0 0 L) 中で混合する。

40

【 0 0 6 5 】

表 2 : 錠剤の組成

内顆粒層 (In t r a g r a n u l a r p h a s e)	%	内顆粒層 量 (g)	錠剤 1 個あたりの %	錠剤 1 個あたりの m g
シタロプラム H B r	2 0 . 0 %	3 7 4 0	1 9 . 9 %	2 5 . 0
K o l l i d o n V A 6 4	4 . 0 %	7 4 8	4 . 0 %	5 . 0
A v i c e l P H 1 0 1	7 6 . 0 %	1 4 2 0 9	7 5 . 6 %	9 5 . 0

外顆粒層

50

M g - ステアリン酸塩 0 . 5 % 9 0 0 . 5 % 0 . 6

上記混合物 1 8 k g を F e t t e P 1 2 0 0 / I C 錠剤プレスで 5 0 , 0 0 0 ~ 1 2 5 , 0 0 0 錠剤 / 時間の速度で打錠する。顆粒を押し込み供給機によって供給する。

錠剤コア重量は 1 2 5 m g であり、これはシタロプラム塩基同等物 2 0 m g を有する錠剤濃度に相当する。

【 0 0 6 6 】

打錠の間、サンプルを顆粒 5 0 0 g 毎取り出す。これは錠剤 4 0 0 0 個毎のサンプリングに相当する。打錠を 1 2 4 , 0 0 0 個の錠剤の製造後に終了する。

【 0 0 6 7 】

各サンプルから錠剤 2 個を、水溶液中での U V - 吸収を用い、したがって全体で 9 2 個の錠剤を分析する認可された方法によって検定する。シタロプラム含量の相対標準偏差は 1 . 2 % である。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
11 July 2002 (11.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/053133 A1

- (51) **International Patent Classification:** **A61K 9/16**,
C07D 307/87, A61P 25/24, A61K 9/14 // 31/34
- (21) **International Application Number:** PCT/DK02/00003
- (22) **International Filing Date:** 3 January 2002 (03.01.2002)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
PA2001 00015 5 January 2001 (05.01.2001) DK
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** **H. LUNDBECK A/S** [DK/DK]; Omløvej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen (DK).
- (72) **Inventors; and**
(75) Inventors/Applicants (for US only): **LILJEGREN, Ken** [DK/DK]; Mølledalen 30, Jorsrup, DK-3300 Værløse (DK). **HOLM, Per** [DK/DK]; Grøndals Parkvej 54, DK-2720 Vanløse (DK).
- (81) **Designated States (national):** AE, AG, AI, AM, AT, AU (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE, EL (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GH, GI, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Designated States (regional):** ARIPO patent (GI, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published:**
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/053133 A1

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING CITALOPRAM(57) **Abstract:** A solid unit dosage form comprising citalopram which is prepared by a process comprising a step wherein citalopram base or a pharmaceutically acceptable salt and optionally pharmaceutically acceptable excipients is roller compacted.

WO 02/053133

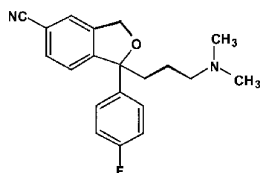
PCT/DK02/00003

Pharmaceutical composition containing Citalopram

The present invention relates to a novel pharmaceutical composition containing citalopram, 1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile.

Background of the Invention.

Citalopram is a well-known antidepressant drug that has the following structure:



It is a selective, centrally active serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) reuptake inhibitor, accordingly having antidepressant activities.

Citalopram was first disclosed in DE 2,657,013, corresponding to US 4,136,193. This patent publication describes the preparation of citalopram by one method and outlines a further method which may be used for preparing citalopram. The citalopram prepared was isolated in crystalline form as the oxalate, the hydrobromide and the hydrochloride salt, respectively. Furthermore, the citalopram base was obtained as an oil (B.P. 175 C/0.03 mmHg). The publication also outlines the manufacture of tablets containing salts of citalopram. Citalopram is marketed as the hydrobromide and the hydrochloride, respectively.

Manufacture of crystalline citalopram base is disclosed in co-pending DK 2000 00402. This patent publication describes the preparation of crystalline citalopram base and the use of crystalline citalopram base as an intermediate in the purification of crude citalopram hydrobromide into pure citalopram hydrobromide. The publication also outlines the manufacture of tablets containing citalopram base.

CONFIRMATION COPY

WO 02/053133

PCT/DK02/00003

2

Citalopram is marketed in a number of countries as a tablet prepared by compression of wet-granulated citalopram hydrobromide, lactose and other excipients.

5 It is well-recognized that preparation of tablets with a reproducible composition requires that all the dry ingredients have good flow properties. In cases, where the active ingredient has good flow properties, tablets can be prepared by direct compression of the ingredients. However, in many cases, where the particle size of the active substance is small, the active substance is cohesive or has poor flow properties.

10 Further, active substances with a small particle size mixed with excipients having a larger particle size will typically segregate or de-mix during the tableting process.

The problems of small particle size, poor flowability and segregation are conventionally solved by enlarging the particle size of the active substance, usually by granulation of the active ingredient either alone or in combination with a filler and/or other conventional tablet ingredients.

15 One such granulation method is the "wet" granulation process. Using this method, the dry solids (active ingredients, filler, binder etc.) are blended and moistened with water or another wetting agent (e.g. an alcohol) and agglomerates or granules are built up of the moistened solids. Wet massing is continued until a desired homogenous particle size has been achieved whereupon the granulated product is dried.

20 An alternative to the "wet" granulation method is the "melt" granulation, which is also known as the "thermal plastic" granulation process, where a low melting solid is used as the granulation agent. Initially, the dry solids are blended and heated until the binder melts. As the binder is liquefied and spreads over the surface of the particles, the particles will adhere to each other and form granules. The binder solidifies upon cooling forming a dry granular product.

30 Wet granulation as well as melt granulation are energy intensive unit operations requiring complicated and expensive equipment as well as technical skill.

WO 02/053133

PCT/DK02/00003

3

The process used for the preparation of citalopram hydrobromide results in a product with a very small particle size around 2-20 μm that, as many other particulate products with a small particle size, has very poor flow properties. Thus, in order to achieve appropriate dosing of the citalopram during tableting, it is considered necessary to make a granulate of citalopram with larger particle size and improved flow properties.

The citalopram tablet that is marketed is a tablet made from fluid-bed dried, wet-granulated citalopram hydrobromide with various excipients.

A third size enlargement method is roller compaction where the size enlargement is done by mechanical means. Using this method, the dry solids are compressed between two rollers resulting in a sheet which subsequently is broken down into a granulate by mechanical means such as a rotating mill and oscillating screens.

The integration of the granulation into one apparatus in roller compaction results in that the process is difficult to control and tends to give very broad or even bimodal particle size distributions. Broad or bimodal particle size distributions will often have adverse effects, such as poor flow characteristics, segregation, de-mixing and the like, hampering the later stages of the formulation of a pharmaceutical acceptable solid unit dosage form with constant composition.

In view of the fact that roller compaction requires fewer process steps, is much less time consuming and cheaper than the processes involving wet or melt granulation, there is a desire for a process for roller compaction of citalopram hydrobromide.

The obstacles that hitherto have hindered roller compaction of citalopram tablets have now been circumvented.

It has, surprisingly, been found that a granulate prepared by roller compaction of essentially undiluted citalopram and having a median particle size comparable to the median particle size of the filler is useful for the manufacture of compressed tablets despite the broad or bimodal particle size distribution of the granulate.

WO 02/053133

PCT/DK02/00003

4

Likewise surprising, it has been found that a granulate prepared by roller compaction of citalopram mixed with all excipients for the finished formulation except for a small amount of glidant is useful for the manufacture of compressed tablets despite the broad or bimodal particle size distribution of the granulate.

5 Accurate dosing in capsules may also be with such roller compacted granulates.

Objects of the Invention

10 It is the object of the present invention to provide a novel pharmaceutical unit dosage form containing roller compacted citalopram.

A second object of the invention is to provide a capsule containing citalopram.

15 A third object of the invention is to provide a roller compacted granulate comprising citalopram.

A fourth object of the invention is to provide a process for roller compaction of citalopram.

20 Summary of the Invention

The invention then, *inter alia*, comprises the following alone or in combination:

25 A solid unit dosage form comprising citalopram prepared by roller compaction of citalopram base or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where pharmaceutically acceptable excipients optionally may be mixed with the active ingredient before granulation, and optionally the roller compacted granulate may be mixed with extragranular pharmaceutically acceptable excipients, whereupon said granulate or mixture with extragranular excipients is compressed into a tablet or filled in a hard
30 gelatine capsule.

A granulate comprising citalopram base or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where said granulate is formed by roller compaction of a powder comprising

WO 02/053133

PCT/DK02/00003

5

citalopram base or a pharmaceutically acceptable salt thereof and optionally pharmaceutically acceptable excipients.

5 A method for manufacture of a granulate comprising citalopram base or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where said method comprises roller compaction of a powder comprising citalopram base or a pharmaceutically acceptable salt thereof and optionally pharmaceutically acceptable excipients.

10 Citalopram can be compacted alone or optionally mixed with a small amount of glidant, such as magnesium stearate, to minimize adhesion to surfaces in the compaction equipment. Afterwards, the granulate is mixed with extragranular excipients in order to form a mixture, which can be compressed into a tablet or filled in a hard gelatine capsule.

15 At the other end of the scale, citalopram may be mixed with all excipients prior to compaction, or, optionally, all ingredients but a small amount of glidant, which is added after compaction. Thus, the granulate, optionally admixed with glidant, is ready for tableting or filling in a hard gelatine capsule. All ingredients are "locked" in the granule and cannot demix.

20

The roller compaction of citalopram and optional pharmaceutically acceptable excipients into a granulate, which can be used in formulation of pharmaceutical acceptable solid unit dosage forms has the great advantage, that wet or melt granulation, which requires a time-consuming heating or drying step, is avoided.

25

As used herein, "particle size distribution" means the distribution of equivalent spherical diameters as determined by laser diffraction in a Sympatec Helos equipment. The particle size distributions for fillers and uncompacted citalopram are determined at 1 bar dispersive pressure, whereas the particle size distributions for compacted granulates are determined at 0.2 bar dispersive pressure in order to avoid deaggregation of the granules leading to erroneous results. "Median particle size", correspondingly, means the median of said particle size distribution.

30

WO 02/053133

PCT/DK02/00003

6

Thus in one embodiment of the invention, the present invention relates to a tablet prepared by compression of a mixture of roller compacted citalopram base or a pharmaceutically acceptable salt thereof and pharmaceutically acceptable excipients.

- 5 In another embodiment, the present invention relates to a capsule prepared by filling a mixture of roller compacted citalopram base or a pharmaceutically acceptable salt thereof and pharmaceutically acceptable excipients in a hard gelatine capsule.

10 Flow, segregation and demixing properties and, hence, the suitability of the granulates for compression into tablets or filling in hard gelatine capsules depend, besides the median particle size, on the particle size distribution.

Preferably, the solid unit dosage forms according to the invention do not contain a binder.

15

The solid unit dosage form according to the invention may contain 2-60% w/w active ingredient calculated as citalopram base, preferably 10-40% w/w active ingredient calculated as citalopram base, and more preferred 15-25% w/w active ingredient calculated as citalopram base. Suitably, the solid unit dosage form of the invention
20 contains 20% w/w active ingredient calculated as citalopram base.

In one preferred embodiment of the invention, the present invention relates to a solid unit dosage form wherein the active ingredient is citalopram hydrobromide or citalopram hydrochloride. Preferably the active ingredient contained in the solid unit
25 dosage form of the invention is citalopram hydrobromide.

In another preferred embodiment of the invention, the present invention relates to a solid unit dosage form wherein the active ingredient is citalopram base.

30 The solid unit dosage form according to the invention may contain a filler selected from lactose, or other sugars e.g. sorbitol, mannitol, dextrose and sucrose, calcium phosphates (dibasic, tribasic, hydrous and anhydrous), starch, modified starches,

WO 02/053133

PCT/DK02/00003

7

microcrystalline cellulose, calcium sulphate and/or calcium carbonate. In a preferred embodiment, the solid unit dosage form of the invention does not contain lactose.

Suitably the filler is a microcrystalline cellulose such as ProSolv SMCC90 manufactured by Penwest Pharmaceuticals or Avicel PH 200 or Avicel PH 101
5 manufactured by FMC Corporation.

Besides the active ingredient and filler, the solid pharmaceutical unit dosage forms may include various other conventional excipients such as disintegrants, and optionally minor amounts of lubricants, colorants and sweeteners.

10

Lubricants used according to the invention may suitably be one or more of the following metallic stearates (magnesium, calcium, sodium), stearic acid, wax, hydrogenated vegetable oil, talc and colloidal silica.

15 Suitably the lubricant is magnesium stearate or calcium stearate

Disintegrants include sodium starch glycolate, croscarmellose, crospovidone, low substituted hydroxypropylcellulose, modified cornstarch, pregelatinized starch and natural starch.

20

The granulate comprising the active ingredient after compaction has preferably a median particle size of at least 40 μm , more preferred in the range of 40 – 250 μm , even more preferred in the range of 45 – 200 μm and most preferred in the range of 50 – 180 μm .

25

The active ingredient is prior to compaction in the form of a powder, which preferably has a median particle size below 20 μm and more preferred below 15 μm .

The solid, pharmaceutical unit dosage form of the invention may be prepared by
30 conventional methods using a tablet press with forced feed capability.

The filled, hard gelatine capsule of the invention may be prepared by conventional methods using a capsule filler suitable for powder filling.

WO 02/053133

PCT/DK02/00003

8

The crystals of a pharmaceutically acceptable salt of citalopram used in one embodiment of the invention may be produced according to methods described in US 4,136,193.

- 5 The crystals of citalopram base used in one embodiment of the invention may be produced according to methods described in co-pending DK 2000 00402. In the following, the invention is illustrated by way of examples. However, the examples are merely intended to illustrate the invention and should not be construed as limiting.

10

Example 1**Compaction of citalopram hydrobromide**

- 15 Citalopram hydrobromide (8000 g) was mixed with Mg-stearate (80 g) by conventional mixing. The mixture was compacted on an Alexanderwerk WP120 x 40 V roller compactor.

The parameters for the compaction were set as follows:

- 20 Roller speed: 8 rpm
Roller pressure: 6.5 kN/cm² (70 bar)
Auger speed: 35 rpm
Product flow: 14 kg/h
Screens: 2.0 mm and 0.8 mm
25 Vacuum: On

The resulting granulate constitutes the intragranular phase in subsequent tableting in example 3. The granulate had the following properties:

- 30 Bulk density: 0.40 g/mL
Tapped density (1250 taps): 0.52 g/mL
Flowability through 15 mm orifice: 5.3 g/s

WO 02/053133

PCT/DK02/00003

9

The particle size distributions for the citalopram hydrobromide used as feed as well as the resulting granulate are listed in table 1.

5 **Example 2**

Compaction of all ingredients, except magnesium stearate

Citalopram hydrobromide (3740 g), Kollidon VA64 (748 g) as binder and Avicel PH
10 101 (14209 g) as filler was mixed by conventional mixing. The mixture was
compacted on an Alexanderwerk WP 200 x 75 V roller compactor.

The parameters for the compaction were set as follows:

Roller speed: 6 rpm
15 Roller pressure: 7,8 kN/cm² (90 bar)
Auger speed: 45 rpm
Product flow: 65 kg/h
Screens: 2.0 mm and 0.8 mm (100 and 70 rpm respectively)
Vacuum: On

20

The resulting granulate constitutes the intragranular phase in subsequent tableting in
example 4. The granulate had the following properties:

Bulk density: 0.55 g/mL
25 Tapped density (1250 taps) 0.75 g/mL

The particle size distributions for the feed materials as well as the resulting granulate
are listed in table 1.

30

WO 02/053133

PCT/DK02/00003

10

Table 1: Particle size distribution (Sympatec Helos) for citalopram hydrobromide crystals (feed to compaction); compacted material, examples 1 and 2; and excipients, Kollidon VA 64, Avicel PH 101 and ProSolv SCMC90

Quantile (%)	Citalopram HBr (μm)	Example 1 (μm)	Example 2 (μm)	Kollidon VA 64 (μm)	Avicel PH 101 (μm)	ProSolv SCMC90 (μm)
95	97.0	737	712	—	178	280
90	72.3	652	598	148	149	232
50	14.0	169	71.4	63.3	68.5	114
10	1.2	6.3	12.0	18.5	23.4	32.1

5

Example 3

Tabletting of compacted citalopram hydrobromide mixed with extragranular excipients.

10

Compacted material (5800 g) from example 1 was mixed with silicified microcrystalline cellulose (ProSolv SMCC90) (22765 g) as filler in a Bohle PTM 200 (100 L) mixer for 3 minutes at 7 rpm. Magnesium stearate (144 g) was added as extra

15

glidant and mixing continued for 30 seconds.

25 kg of the above mixture was tableted on a Fette P 1200 IC tablet press at speeds of 50,000 to 125,000 tablets/hour. The granulate was fed by means of a forced feeder.

20

Tablet core weight was 125 mg corresponding to a tablet strength of 20 mg citalopram base-equivalent.

During tabletting, samples were withdrawn at every 500 g granulate corresponding to every 4000 tablets. Tabletting ended after manufacture of 184,000 tablets.

WO 02/053133

PCT/DK02/00003

11

Two tablets from each sample were assayed by a validated method using UV-absorption in an aqueous solution, thus analysing in total 92 tablets. The relative standard deviation in citalopram content was 4.4%.

5

Example 4**Tabletting of compacted mixture of citalopram hydrobromide, Kollidon VA64 and Avicel PH 101 with extragranular magnesium stearate.**

10

Granulate from example 2 was mixed with Mg-stearate as glidant. Mixing was performed in a Bohle PTM 200 (100 L) mixer for 30 seconds at 7 rpm.

Intragranular phase	%-intragran.	qty (g)	% pr.tab.	mg pr.tab.
Citalopram HBr	20.0 %	3740	19,9 %	25.0
Kollidon VA64	4.0 %	748	4.0 %	5.0
Avicel PH101	76.0 %	14209	75,6 %	95.0
Extragranular phase				
Mg-stearate	0.5%	90	0.5 %	0.6

Table 2: Composition of tablets

15

18 kg of the above mixture was tableted on a Fette P 1200 IC tablet press at speeds of 50,000 to 125,000 tablets/hour. The granulate was fed by means of a forced feeder. Tablet core weight was 125 mg corresponding to a tablet strength of 20 mg citalopram base-equivalent.

20

During tableting, samples were withdrawn at every 500 g granulate corresponding to every 4000 tablets. Tableting ended after manufacture of 124,000 tablets.

25

Two tablets from each sample were assayed by a validated method using UV-absorption in an aqueous solution, thus analysing in total 92 tablets. The relative standard deviation of content of citalopram base equivalent content was 1.2%.

WO 02/053133

PCT/DK02/00003

12

Claims

1. A solid unit dosage form comprising citalopram, **characterised in that** it is prepared by a process comprising a step wherein citalopram base or a pharmaceutically acceptable salt, and optionally pharmaceutically acceptable excipients is roller compacted.
2. The solid unit dosage form according to claim 1, **characterised in that** the active ingredient is
- a) essentially undiluted at the roller compacting step; or
- b) mixed with essentially all the excipients at the roller compacting step.
3. The solid unit dosage form according to claims 1-3, **characterised in that** it contains 2-60% w/w active ingredient calculated as citalopram base, preferably 10-40% w/w active ingredient calculated as citalopram base and more preferred 15-25% w/w active ingredient calculated as citalopram base.
4. The solid unit dosage form according to claim 1-3, **characterised in that** the granulate comprising the active ingredient after compaction has a median particle size of at least 40 μm , preferably in the range of 40 – 250 μm , more preferred in the range of 45 – 200 μm and most preferred in the range of 50 – 180 μm .
5. The solid unit dosage form of claims 1-4, **characterised in that** the active ingredient is citalopram hydrobromide or citalopram hydrochloride.

【 国際調査報告 】

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/DK 02/00003
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: A61K 9/16, C07D 307/87, A61P 25/24, A61K 9/14 // A61K 31/34 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)		
IPC7: A61K, C07D, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP 1152000 A1 (SUMIKA FINE CHEMICALS CO. LTD.), 7 November 2001 (07.11.01), claims 1-19 --	1-5
P,X	WO 0180619 A2 (H. LUNDBECK A/S), 1 November 2001 (01.11.01), claims 1-33 --	1-5
X	Churchill Livingstone, "Pharmaceutics: The Science of dosage form design", Aulton Michael, 1998, pages 627-628 --	1-5
A	GB 1358915 A (MERCK & CO. INC.), 3 July 1974 (03.07.74), claims 1-13 --	1-5
<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 "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		Date of mailing of the international search report
2 April 2002		11-04-2002
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer FERNANDO FARIETA/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 02/00003

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	US 2001/0031784 A1 (PETERSEN ET AL), 18 October 2001 (18.10.01), claims 1-12 --	1-5
A	US 4136193 A (BOGESO ET AL), 23 January 1979 (23.01.79), claims 1-18 -- -----	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No.	
Information on patent family members				PCT/DK 02/0003	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP	1152000	A1	07/11/01	AU 3508501 A	08/11/01
				US 2001049450 A	06/12/01
WO	0180619	A2	01/11/01	DE 20113195 U	15/11/01
				DK 200100203 U	10/11/01
				FI 5176 U	27/12/01
				FR 2812811 A	15/02/02
				GB 0118579 D	00/00/00
				HU 0103071 D	00/00/00
				NO 20013891 D	00/00/00
GB	1358915	A	03/07/74	NONE	
US	2001/0031784	A1	18/10/01	NONE	
US	4136193	A	23/01/79	AT 359488 B	10/11/80
				AT 360001 B	10/12/80
				AT 360002 B	10/12/80
				AT 571979 A	15/05/80
				AT 572079 A	15/05/80
				AT 947276 A	15/04/80
				AU 509445 B	15/05/80
				AU 2107377 A	13/07/78
				BE 850401 A	14/07/77
				CA 1094087 A	20/01/81
				CH 626886 A	15/12/81
				CH 632258 A	30/09/82
				CH 632259 A	30/09/82
				DE 2657013 A,C	28/07/77
				DK 13177 A	15/07/77
				DK 143275 B,C	03/08/81
				ES 454980 A	01/04/78
				FI 63754 B,C	29/04/83
				FI 770073 A	15/07/77
				FR 2338271 A,B	12/08/77
				GB 1526331 A	27/09/78
				IE 44055 B	29/07/81
				JP 1368581 C	11/03/87
				JP 52105162 A	03/09/77
				JP 61035986 B	15/08/86
				NL 192451 B,C	01/04/97
				NL 7700244 A	18/07/77
				NO 147243 B,C	22/11/82
				NO 770109 A	15/07/77
				NZ 183001 A	02/06/78
				SE 429551 B,C	12/09/83
				SE 7614201 A	15/07/77
				ZA 7700057 A	30/11/77

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 リルイエグレン、ケン

デンマーク国、ヴェアレーゼ、ヨンストルプ、メレダーレン 3 0

(72)発明者 ホルム・ペール

デンマーク国、ヴァンレーゼ、グレンダルス・パルクヴェイ、5 4

Fターム(参考) 4C076 AA32 AA36 BB01 CC01 CC44 DD41X EE07 EE16 EE31A EE48
GG12

4C086 BA06 MA01 MA05 MA35 MA41 MA52 ZA12