

(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2010-529094

(P2010-529094A)

(43) 公表日 平成22年8月26日(2010.8.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2010-510844 (P2010-510844)	(71) 出願人	500152119 アバンテイス・フアルマ・エス・アー フランス国、エフ-92160・アントニ ー、アブニユ・レイモン・アロン、20
(86) (22) 出願日	平成20年6月6日(2008.6.6)	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(85) 翻訳文提出日	平成22年1月28日(2010.1.28)	(74) 代理人	100140523 弁理士 渡邊 千尋
(86) 国際出願番号	PCT/FR2008/000766	(74) 代理人	100103920 弁理士 大崎 勝真
(87) 国際公開番号	W02009/004188	(74) 代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(87) 国際公開日	平成21年1月8日(2009.1.8)		
(31) 優先権主張番号	0704095		
(32) 優先日	平成19年6月8日(2007.6.8)		
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリソルベート80中への溶媒中のドセタキセルの直接溶解

(57) 【要約】

本発明は、有機溶媒中のドセタキセルの可溶化、ドセタキセルとポリソルベート80との混合物および溶媒の蒸発に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ポリソルベート 80 中のドセタキセル溶液を調製するための方法であって、ドセタキセルが、40 から 153 の沸点を有するエタノール以外の有機溶媒中に溶解させられ、得られた溶液がポリソルベート 80 と混合され、溶解溶媒が減圧下で蒸発させられることを特徴とする方法。

【請求項 2】

ドセタキセルは、結晶形にあることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ドセタキセルは、トリハイドレート形、アセトネート形またはアセトニトリル溶媒和物形にあることを特徴とする、請求項 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

溶解溶媒は、アセトン、アセトニトリル、メチレンクロライドもしくは DMF から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、ポリソルベート 80 中のドセタキセル溶液を調製するための新規方法に関する。

【0002】

本発明は、本発明の第 1 実施形態によると、より特に有機溶媒中へのドセタキセルの可溶化、ポリソルベート 80 との混合、および溶媒の蒸発に関する。

20

【背景技術】**【0003】**

ポリソルベート中へのドセタキセルの直接可溶化は、たとえ可能であっても、困難な工程である。そのためには、極めて効率的な攪拌システムまたは有効成分にとって有害な温度上昇を必要とする。現在までは、ポリソルベート 80 中のドセタキセル溶液は、エタノール中にドセタキセルを溶解させる第 1 工程、ポリソルベートと混合する第 2 工程、さらに最後にエタノールを蒸発させる第 3 工程から構成される 3 工程法によって調製されてきた。

30

【0004】

ドセタキセルを含む市販組成物の最終調製物中で使用されるエタノールが本発明の状況において使用できる唯一の溶媒ではなかったことは明白である。従ってドセタキセルを可溶化することができ、ポリソルベートとあらゆる比率で混和性である多数の溶媒を使用できる。そこで大気圧で 40 から 153 の沸点を示す溶媒を使用することができる。これらの溶媒の中でも、クロロアルカン類および特にジクロロメタンもしくはクロロホルム、アミド類、例えばジメチルホルムアミドもしくはジメチルアセトアミド、エステル類、例えばエチルアセテート、ケトン類、例えばアセトンもしくはメチルイソブチルケトン、またはニトリル類、例えばアセトニトリルを挙げることができる。好ましい溶媒は、アセトン、アセトニトリル、メチレンクロライドもしくはジメチルホルムアミドから選択される。本発明の状況において出発材料として使用されるドセタキセルは、非晶質ドセタキセルまたは例えばアセトネート、アルコレート、ハイドレートもしくはアセトニトリルとの結晶などの任意の形態で結晶化されたドセタキセルであってよい。

40

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

本発明による方法は、ポリソルベートの添加および溶媒の蒸留が後に続く、溶媒中で固体形にあるドセタキセルの溶解には限定されず、精製カラムの出口で入手されるドセタキセル溶液を使用することからなっておりよい。この溶液は、例えばエチルアセテート、アセトン、メチレンクロライドもしくはテトラヒドロフランなどの単一溶媒中でのドセタキセル

50

ル溶液であってよいが、さらに上述した溶媒の混合液中の溶液であってもよい。このカラムは、一般にはシリカのカラムから構成されているが、精製を可能にする任意の他の材料もまた使用できる。本発明者らは、本発明の状況では、シリカおよび特に L i c h r o s p h e r (商標) の下で販売されるシリカを使用することを好んでいる。全体として好ましくは、粒径 12 μm を示す L i c h r o s p h e r シリカが利用される。

【課題を解決するための手段】

【0006】

精製されるドセタキセル溶液は、好ましくはエチルアセテート中または、エチルアセテートと例えばシクロヘキサン、ヘキサン類もしくはトルエンなどの炭化水素との混合液中のドセタキセル溶液である。結果として精製カラムから生じる溶液は、存在するドセタキセルが必要な純度を有する場合は、ポリソルベートと直接的に混合することができ、次に溶媒は任意の溶媒和物形にあるドセタキセルの中間結晶化工程を用いずに蒸発させることができる。これは、経済的観点から、相当に大きな利点を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0007】

以下では、本発明を限定すると見なすべきではない下記の実施例を参照しながら、本発明についてより十分に説明する。

【実施例1】

【0008】

(F T A 1 5 2)

ドセタキセルトリハイドレート 4 . 3 3 2 0 g を無水エタノール 3 7 . 9 g 中に溶解させ、108 . 0 g のポリソルベート 8 0 を滴下すると、相当に多量の気泡が出現する。蒸留は、浴温 4 0 を用いて 5 0 m b a r の圧力下で実施する。4 時間 1 0 分間にわたり蒸留した後、下記が得られる。蒸留液 3 3 . 9 g 、ならびにエタノール 0 . 0 1 % 未満および不純物 0 . 2 8 % を含むポリソルベート中のドセタキセル溶液 1 6 7 . 8 g (確認中) 。

20

【実施例2】

【0009】

(F T A 1 5 3)

アセトニトリル溶媒和物形にあるドセタキセル 4 . 2 0 1 7 g をアセトニトリル 5 3 3 m L (4 1 9 . 2 g) 中に溶解させ、108 . 0 m L のポリソルベート 8 0 を滴下する。溶解は、浴温 4 0 を用いて 5 5 m P a の平均圧力下で実施する。6 時間 2 5 分間にわたり蒸留した後、下記が得られる。アセトニトリル 0 . 0 6 % および不純物 0 . 4 1 % を含むポリソルベート中のドセタキセル溶液 9 9 . 2 g 。

30

【0010】

アセトニトリル溶媒和物は、下記の方法で調製する。

【0011】

本方法は、トルエン / アセトニトリル混合液からの結晶化によって単離されるドセタキセルを得るために、7 位および 1 0 位で二重保護されたドセタキセルの脱保護化 (d e t r o c i n g) からなる。

40

【0012】

以下を 1 L 反応器へ装填する。エチルアセテート 9 0 0 m L 、4 - メトキシフェノール 7 . 8 m g およびトリクロロエトキシカルボニル基によって二重保護されたドセタキセル 7 8 g 。

【0013】

反応媒体を攪拌し、次にエチルアセテート 1 2 0 m L を減圧下で蒸留して取り除く。2 3 へ戻し、亜鉛 3 7 g を装填する。次に酢酸 7 4 g をランさせるが、その間は温度を 2 5 ± 2 に維持する。酢酸中でランするためには 1 時間 1 5 分を要する。攪拌を 1 時間 1 5 分維持すると、この終了時には反応が完了する。

【0014】

50

反応媒体は窒素（亜鉛ケーキ）下で濾過し、ケーキはエチルアセテートを用いて3回洗浄する。母液および洗浄液を結合し、次にこれらを水、さらに水性ナトリウムバイカーボネート溶液で洗浄する。エチルアセテート2 mL中の4-メトキシフェノール7.2 mgの溶液を有機相へ装填し、次に水で洗浄を実施する。

【0015】

引き続き、アセトニトリルへの溶媒の変更を実施する。溶媒変更の終了時に、温度を25℃へ戻し、次に2時間にわたりトルエン113 mLをランさせる。この温度で一晩かけて攪拌を維持し、次に反応媒体を3時間にわたり0℃へ冷却する。入手したスラリーを0.5 μmで濾過する。ケーキは、低温トルエンですすぎ洗いする。このようにして得たケーキをオープン中で一定重量へ乾燥させる（27時間）。

【0016】

こうして白色粉末51.7 gが得られる。

【0017】

【表1】

測定項目	試験値
分析したRY (%)	87.8
含水率 (%)	0.6
アセトニトリル	4.7
エチルアセテート	0.2
溶媒の合計	5.5
現状に関する含有率 (%)	95.2
無水ベースでの含有率 (%)	100.8
不純物の合計 (%)	0.73

【実施例3】

【0018】

(FTA154)

トリハイドレート形にあるドセタキセル4.3324 gをジメチルホルムアミド85 g中に溶解させ、108.0 gのポリソルベート80を滴下する。蒸留は、浴温67℃を用いて48 mPaの圧力下で実施する。6時間15分間にわたり蒸留した後、下記が得られる。ジメチルホルムアミド0.01%および不純物0.43%を含むポリソルベート中のドセタキセル溶液106.1 g（確認中）。

【実施例4】

【0019】

(FTA155)

アセトネート形にあるドセタキセル4.1792 gをアセトン21 mL中に溶解させ、108.0 gのポリソルベート80を滴下する。蒸留は、浴温38℃を用いて46 mbarの圧力下で実施する。4時間45分間にわたり蒸留した後、下記が得られる。アセトン0.01%および不純物0.34%を含むポリソルベート中のドセタキセル溶液99.7 g。

【実施例5】

【0020】

(FTA156)

ドセタキセルトリハイドレート4.33 gはジクロロメタン165.4 g中に溶解させ、108.0 gのポリソルベート80を滴下する。蒸留は、浴温38℃を用いて84 mbarの圧力下で実施する。5時間5分間にわたり蒸留した後、下記が得られる。ジクロロ

10

20

30

40

50

メタン 0.11% および不純物 0.35% を含むポリソルベート中のドセタキセルの溶液
101.2 g。

【実施例 6】

【0021】

(FTA151)

シリカカラム上での精製の結果として生じ、濃度 2.7 (重量/重量)% でエチルアセテート中に溶解させたドセタキセル 148.1 g を混合し、108.2 g のポリソルベート 80 を滴下する。蒸留は、浴温 40 を用いて 55 mbar の圧力下で実施する。3 時間 15 分間にわたり蒸留した後、下記が得られる。ジクロロメタン 0.01 重量% および不純物 0.64% を含むポリソルベート中のドセタキセル溶液 95.1 g。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2008/000766

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/337		
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 C07D		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 522 936 A (RHONE POULENC RORER SA [FR]) 13 January 1993 (1993-01-13) the whole document	1-4
Y	US 6 040 330 A (HAUSHEER FREDRICK H [US] ET AL) 21 March 2000 (2000-03-21) the whole document	1-4
A	US 2004/116720 A1 (SHARMA ARUN PRAKASH [IN] ET AL SHARMA ARUN PRAKASH [IN] ET AL) 17 June 2004 (2004-06-17) the whole document	1-4
P,A	WO 2007/085067 A (QUIRAL QUIMICA DO BRASIL S A [BR]; BIORGANICA LTDA [BR]; MACHADO ANTON) 2 August 2007 (2007-08-02) the whole document	1-4
<input 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 document 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		*Z* 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	
28 janvier 2009	03/02/2009	
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 Gregoire, Ariane	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/000766

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0522936	A	13-01-1993	AT 161193 T	15-01-1998
			AT 147992 T	15-02-1997
			AU 666859 B2	29-02-1996
			AU 2278792 A	11-02-1993
			CA 2102777 A1	09-01-1993
			CA 2102778 A1	09-01-1993
			CZ 9400032 A3	15-02-1995
			DE 69217056 D1	06-03-1997
			DE 69217056 T2	05-06-1997
			DE 69223624 D1	29-01-1998
			DE 69223624 T2	23-04-1998
			DK 593601 T3	09-02-1998
			DK 593656 T3	10-02-1997
			EP 0522937 A1	13-01-1993
			EP 0593601 A1	27-04-1994
			EP 0593656 A1	27-04-1994
			ES 2110003 T3	01-02-1998
			ES 2096091 T3	01-03-1997
			FI 940073 A	07-01-1994
			FI 940074 A	07-01-1994
			FR 2678833 A1	15-01-1993
			WO 9300928 A1	21-01-1993
			WO 9300929 A1	21-01-1993
			GR 3022355 T3	30-04-1997
			GR 3025714 T3	31-03-1998
			HK 1006207 A1	12-02-1999
			HU 65960 A2	29-08-1994
			IE 922212 A1	13-01-1993
			IE 922213 A1	13-01-1993
			JP 2595458 B2	02-04-1997
			JP 6507913 T	08-09-1994
			JP 2618596 B2	11-06-1997
			JP 6507914 T	08-09-1994
			MX 9203959 A1	01-01-1993
			MX 9203960 A1	01-01-1993
			NO 934609 A	14-12-1993
NO 934610 A	14-12-1993			
PL 169372 B1	31-07-1996			
RU 2134123 C1	10-08-1999			
SG 80541 A1	22-05-2001			
SK 1594 A3	05-10-1994			
TW 495362 B	21-07-2002			
TW 577752 B	01-03-2004			
US 5403858 A	04-04-1995			
ZA 9204999 A	28-04-1993			
US 6040330	A	21-03-2000	AU 764626 B2	28-08-2003
			AU 2496300 A	24-07-2000
			CA 2321826 A1	13-07-2000
			CN 1293570 A	02-05-2001
			EP 1061915 A1	27-12-2000
			JP 2002534382 T	15-10-2002
WO 0040238 A1	13-07-2000			
US 2004116720	A1	17-06-2004	NONE	
WO 2007085067	A	02-08-2007	BR PI0600194 A	23-10-2007
			CA 2640950 A1	02-08-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/000766

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007085067 A		EP 1978953 A1	15-10-2008

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

		Demande internationale n° PCT/FR2008/000766
A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K31/337		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 522 936 A (RHONE POULENC RORER SA [FR]) 13 janvier 1993 (1993-01-13) le document en entier	1-4
Y	US 6 040 330 A (HAUSHEER FREDRICK H [US] ET AL) 21 mars 2000 (2000-03-21) le document en entier	1-4
A	US 2004/116720 A1 (SHARMA ARUN PRAKASH [IN] ET AL SHARMA ARUN PRAKASH [IN] ET AL) 17 juin 2004 (2004-06-17) le document en entier	1-4
P,A	WO 2007/085067 A (QUIRAL QUIMICA DO BRASIL S A [BR]; BIORGANICA LTDA [BR]; MACHADO ANTON) 2 août 2007 (2007-08-02) le document en entier	1-4
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents cités:		
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent		*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date		*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)		*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens		*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets
P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 28 janvier 2009		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 03/02/2009
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Gregoire, Ariane

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2008/000766

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0522936	A	13-01-1993	AT 161193 T	15-01-1998
			AT 147992 T	15-02-1997
			AU 666859 B2	29-02-1996
			AU 2278792 A	11-02-1993
			CA 2102777 A1	09-01-1993
			CA 2102778 A1	09-01-1993
			CZ 9400032 A3	15-02-1995
			DE 69217056 D1	06-03-1997
			DE 69217056 T2	05-06-1997
			DE 69223624 D1	29-01-1998
			DE 69223624 T2	23-04-1998
			DK 593601 T3	09-02-1998
			DK 593656 T3	10-02-1997
			EP 0522937 A1	13-01-1993
			EP 0593601 A1	27-04-1994
			EP 0593656 A1	27-04-1994
			ES 2110003 T3	01-02-1998
			ES 2096091 T3	01-03-1997
			FI 940073 A	07-01-1994
			FI 940074 A	07-01-1994
			FR 2678833 A1	15-01-1993
			WO 9300928 A1	21-01-1993
			WO 9300929 A1	21-01-1993
			GR 3022355 T3	30-04-1997
			GR 3025714 T3	31-03-1998
			HK 1006207 A1	12-02-1999
			HU 65960 A2	29-08-1994
			IE 922212 A1	13-01-1993
			IE 922213 A1	13-01-1993
			JP 2595458 B2	02-04-1997
			JP 6507913 T	08-09-1994
			JP 2618596 B2	11-06-1997
			JP 6507914 T	08-09-1994
			MX 9203959 A1	01-01-1993
			MX 9203960 A1	01-01-1993
			NO 934609 A	14-12-1993
			NO 934610 A	14-12-1993
			PL 169372 B1	31-07-1996
			RU 2134123 C1	10-08-1999
			SG 80541 A1	22-05-2001
			SK 1594 A3	05-10-1994
			TW 495362 B	21-07-2002
			TW 577752 B	01-03-2004
			US 5403858 A	04-04-1995
ZA 9204999 A	28-04-1993			
US 6040330	A	21-03-2000	AU 764626 B2	28-08-2003
			AU 2496300 A	24-07-2000
			CA 2321826 A1	13-07-2000
			CN 1293570 A	02-05-2001
			EP 1061915 A1	27-12-2000
			JP 2002534382 T	15-10-2002
WO 0040238 A1	13-07-2000			
US 2004116720	A1	17-06-2004	AUCUN	
WO 2007085067	A	02-08-2007	BR PI0600194 A	23-10-2007
			CA 2640950 A1	02-08-2007

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2008/000766

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007085067 A		EP 1978953 A1	15-10-2008

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 オトラン, ジャン - ルネ
フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ
イス、デパルトマン・ブルベ気付

(72)発明者 デイデイエ, エリツク
フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ
イス、デパルトマン・ブルベ気付

(72)発明者 フク, エリー
フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ
イス、デパルトマン・ブルベ気付

(72)発明者 ナカシユ, モスタファ
フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ
イス、デパルトマン・ブルベ気付

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB11 DD08E FF12 FF15 GG46

4C086 AA01 AA02 BA02 MA02 MA05 MA17 MA55 NA02 ZB26