

(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2012-522764

(P2012-522764A)

(43) 公表日 平成24年9月27日(2012.9.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 47/26 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/26	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 47/36 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/36	
<b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38	
<b>A 6 1 K 47/42 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/42	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-503351 (P2012-503351)	(71) 出願人	511237704
(86) (22) 出願日	平成22年3月31日 (2010. 3. 31)		ビアルーポルテラ エ セーアー. ソ
(85) 翻訳文提出日	平成23年11月30日 (2011. 11. 30)		シエダッド アノニマ
(86) 国際出願番号	PCT/PT2010/000015		ポルトガル ペー-4745-457 サ
(87) 国際公開番号	W02010/114405		ン マメデ ド コロナド アー アヴェ
(87) 国際公開日	平成22年10月7日 (2010. 10. 7)		ニダ ダ シデルルジャ ナシオナル
(31) 優先権主張番号	61/165,794	(74) 代理人	100092093
(32) 優先日	平成21年4月1日 (2009. 4. 1)		弁理士 辻居 幸一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニトロカテコール誘導体を含む医薬製剤及びその製造方法

## (57) 【要約】

本発明は、本明細書で定義されるような式 I のニトロカテコール誘導体、その塩、エステル、水和物、溶媒和物及びその他の誘導体から選択される少なくとも 1 種の活性医薬成分を含む組成物及び医薬製剤並びにその製造方法に関する。

【図面】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

安定な組成物であって、

2, 5 - ジクロロ - 3 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド、5 - [ 3 - ( 2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール、その塩、エステル、水和物、溶媒和物及びその他の誘導体から選択される少なくとも 1 種の活性医薬成分 ( A P I ) と、

少なくとも 1 種のフィラーと、

少なくとも 1 種のバインダーと、

を含み、

前記少なくとも 1 種の活性医薬成分が顆粒の形態で存在することを特徴とする安定な組成物。

10

## 【請求項 2】

前記少なくとも 1 種の A P I が、2, 5 - ジクロロ - 3 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドと、5 - [ 3 - ( 2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールとの組み合わせである、請求項 1 に記載の安定な組成物。

20

## 【請求項 3】

前記 A P I の 10 % 未満が、70 %、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40 %、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 % 若しくは 25 % での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 1 又は 2 に記載の安定な組成物。

## 【請求項 4】

前記 A P I の 5 % 未満が、70 %、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40 %、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 % 若しくは 25 % での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 3 に記載の安定な組成物。

## 【請求項 5】

前記 A P I の 3 % 未満が、70 %、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40 %、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 % 若しくは 25 % での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 4 に記載の安定な組成物。

30

## 【請求項 6】

前記 A P I の 1 % 未満が、70 %、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40 %、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 % 若しくは 25 % での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 5 に記載の安定な組成物。

## 【請求項 7】

総不純物量における上昇が、70 %、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40 %、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 % 若しくは 25 % での 3 年の貯蔵で 5 % 未満である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の安定な組成物。

40

## 【請求項 8】

総不純物量における上昇が、70 %、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40 %、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 % 若しくは 25 % での 3 年の貯蔵で 2 % 未満である、請求項 7 に記載の安定な組成物。

## 【請求項 9】

総不純物量における上昇が、70 %、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40 %、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 % 若しくは 25 % での 3 年の貯蔵で 1 % 未満である、請求項 8 に記載の安定な組成物。

## 【請求項 10】

総不純物量における上昇が、70 %、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40 %、相対湿度

50

75%での6カ月の貯蔵及び/又は相対湿度60%、30 若しくは25 での3年の貯蔵で0.5%未満である、請求項9に記載の安定な組成物。

【請求項11】

前記少なくとも1種のフィラーが、ラクトース、とうもろこしデンプン及び微結晶セルロースから選択される、請求項1～10のいずれかに記載の安定な組成物。

【請求項12】

前記少なくとも1種のバインダーが、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチル又はエチルセルロース、アルファ化とうもろこしデンプン及びゼラチンから選択される、請求項1～11のいずれかに記載の安定な組成物。

【請求項13】

前記顆粒が、前記少なくとも1種のフィラー及び/又は前記少なくとも1種のバインダーを更に含む、請求項1～12のいずれかに記載の安定な組成物。

【請求項14】

崩壊剤、グライダント及び滑沢剤から選択される少なくとも1種の追加の賦形剤を更に含む、請求項1～14のいずれかに記載の安定な組成物。

【請求項15】

改善された嵩密度を示す、請求項1～14のいずれかに記載の安定な組成物。

【請求項16】

0.1g/mlより大きい嵩密度を示す、請求項15に記載の安定な組成物。

【請求項17】

0.2g/mlより大きい嵩密度を示す、請求項16に記載の安定な組成物。

【請求項18】

0.3g/mlより大きい嵩密度を示す、請求項17に記載の安定な組成物。

【請求項19】

0.5g/mlより大きい嵩密度を示す、請求項18に記載の安定な組成物。

【請求項20】

0.6g/mlより大きい嵩密度を示す、請求項19に記載の安定な組成物。

【請求項21】

前記活性医薬成分が治療有効量で存在する、請求項1～20のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項22】

追加のAPIを含む、請求項1～21のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項23】

請求項1～22のいずれかに記載の安定な組成物を含む医薬製剤。

【請求項24】

錠剤又はカプセルの剤形である、請求項23に記載の医薬製剤。

【請求項25】

安定である、請求項23又は24に記載の医薬製剤。

【請求項26】

前記APIの10%未満が、70、湿度無制御での15日の貯蔵、40、相対湿度75%での6カ月の貯蔵及び/又は相対湿度60%、30 若しくは25 での3年の貯蔵で分解する、請求項25に記載の医薬製剤。

【請求項27】

前記APIの5%未満が、70、湿度無制御での15日の貯蔵、40、相対湿度75%での6カ月の貯蔵及び/又は相対湿度60%、30 若しくは25 での3年の貯蔵で分解する、請求項26に記載の医薬製剤。

【請求項28】

前記APIの3%未満が、70、湿度無制御での15日の貯蔵、40、相対湿度75%での6カ月の貯蔵及び/又は相対湿度60%、30 若しくは25 での3年の貯蔵で分解する、請求項27に記載の医薬製剤。

10

20

30

40

50

## 【請求項 29】

前記 A P I の 1 % 未満が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 28 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 30】

安定な医薬製剤を製造する方法であって、

2, 5 - ジクロロ - 3 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド、5 - [ 3 - ( 2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール及びこれらの塩

10

から選択される少なくとも 1 種の活性医薬成分 ( A P I ) を造粒して顆粒を形成し、

造粒の前、最中又はその後に、少なくとも 1 種のフィラーを前記少なくとも 1 種の活性医薬成分と混合し、

造粒の前、最中又はその後に、少なくとも 1 種のバインダーを前記少なくとも 1 種の活性医薬成分と混合し、

医薬製剤を剤形に調製する

ことを含むことを特徴とする、方法。

## 【請求項 31】

前記少なくとも 1 種の A P I が、2, 5 - ジクロロ - 3 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドと、5 - [ 3 - ( 2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールとの組み合わせである、請求項 30 に記載の方法。

20

## 【請求項 32】

前記少なくとも 1 種のフィラーが、ラクトース、とうもろこしデンプン及び微結晶セルロースから選択される、請求項 30 又は 31 に記載の方法。

## 【請求項 33】

前記少なくとも 1 種のバインダーが、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチル又はエチルセルロース、アルファ化とうもろこしデンプン及びゼラチンから選択される、請求項 30 ~ 32 のいずれかに記載の方法。

30

## 【請求項 34】

剤形での前記 A P I の 10 % 未満が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 30 ~ 33 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 35】

剤形での前記 A P I の 5 % 未満が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 34 に記載の方法。

## 【請求項 36】

剤形での前記 A P I の 3 % 未満が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 35 に記載の方法。

40

## 【請求項 37】

剤形での前記 A P I の 1 % 未満が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 36 に記載の方法。

## 【請求項 38】

総不純物量における上昇が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で 5 % 未満である、請求項 30 ~ 37 のいずれかに記載の方法。

50

## 【請求項 39】

総不純物量における上昇が、70、湿度無制御での15日の貯蔵、40、相対湿度75%での6カ月の貯蔵及び/又は相対湿度60%、30若しくは25での3年の貯蔵で2%未満である、請求項38に記載の方法。

## 【請求項 40】

総不純物量における上昇が、70、湿度無制御での15日の貯蔵、40、相対湿度75%での6カ月の貯蔵及び/又は相対湿度60%、30若しくは25での3年の貯蔵で1%未満である、請求項39に記載の方法。

## 【請求項 41】

総不純物量における上昇が、70、湿度無制御での15日の貯蔵、40、相対湿度75%での6カ月の貯蔵及び/又は相対湿度60%、30若しくは25での3年の貯蔵で0.5%未満である、請求項40に記載の方法。

10

## 【請求項 42】

前記造粒を高せん断ミキサ又は流動層乾燥機で行う、請求項30～41のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 43】

前記造粒プロセスが湿式造粒である、請求項30～42のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 44】

前記顆粒を乾燥させることを更に含む、請求項43に記載の方法。

## 【請求項 45】

前記乾燥が流動層乾燥機又は箱型乾燥機で行われる、請求項44に記載の方法。

20

## 【請求項 46】

前記顆粒の篩過を更に含む、請求項30～45のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 47】

造粒の前、最中又はその後に少なくとも1種の追加の賦形剤を添加することを更に含む、請求項30～46のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 48】

前記顆粒及び/又は組成物が改善された嵩密度を示す、請求項30～47のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 49】

前記顆粒及び/又は組成物が0.1g/mlより大きい嵩密度を示す、請求項48に記載の方法。

30

## 【請求項 50】

前記顆粒及び/又は組成物が0.2g/mlより大きい嵩密度を示す、請求項49に記載の方法。

## 【請求項 51】

前記顆粒及び/又は組成物が0.3g/mlより大きい嵩密度を示す、請求項50に記載の方法。

## 【請求項 52】

前記顆粒及び/又は組成物が0.4g/mlより大きい嵩密度を示す、請求項51に記載の方法。

40

## 【請求項 53】

前記顆粒及び/又は組成物が0.5g/mlより大きい嵩密度を示す、請求項52に記載の方法。

## 【請求項 54】

前記顆粒及び/又は組成物が0.6g/mlより大きい嵩密度を示す、請求項53に記載の方法。

## 【請求項 55】

前記剤形が錠剤であり、前記製剤を調製する工程が圧縮を含む、請求項30～54のいずれかに記載の方法。

50

## 【請求項 5 6】

前記剤形がカプセルであり、前記製剤を調製する工程がカプセルの充填を含む、請求項 30～54 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 5 7】

安定な組成物であって、

2, 5 - ジクロロ - 3 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド、5 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジクロロ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1 , 2 - ジオール、その塩、エステル、水和物、溶媒和物及びその他の誘導体から選択される少なくとも 1 種の活性医薬成分 ( A P I ) と、

少なくとも 1 種のフィラーと、

少なくとも 1 種のバインダーと、

を含み、

前記少なくとも 1 種のフィラーがホスフェート誘導体ではなく、

前記少なくとも 1 種のバインダーが P V P 誘導体化合物ではない

ことを特徴とする、安定な組成物。

## 【請求項 5 8】

前記 A P I の 10 % 未満が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 5 7 に記載の安定な組成物。

## 【請求項 5 9】

前記 A P I の 5 % 未満が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 5 8 に記載の安定な組成物。

## 【請求項 6 0】

前記 A P I の 3 % 未満が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 5 9 に記載の安定な組成物。

## 【請求項 6 1】

前記 A P I の 1 % 未満が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 6 0 に記載の安定な組成物。

## 【請求項 6 2】

総不純物量における上昇が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で 5 % 未満である、請求項 5 7 ~ 6 1 のいずれかに記載の安定な組成物。

## 【請求項 6 3】

総不純物量における上昇が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で 2 % 未満である、請求項 6 2 に記載の安定な組成物。

## 【請求項 6 4】

総不純物量における上昇が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で 1 % 未満である、請求項 6 3 に記載の安定な組成物。

## 【請求項 6 5】

総不純物量における上昇が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で 0 . 5 % 未満である、請求項 6 4 に記載の安定な組成物。

## 【請求項 6 6】

10

20

30

40

50

前記少なくとも１種のフィラーが、ラクトース、とうもろこしデンプン及び／又は微結晶セルロースから選択される、請求項 57～65 のいずれかに記載の安定な組成物。

【請求項 67】

前記少なくとも１種のバインダーが、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチル又はエチルセルロース、アルファ化とうもろこしデンプン及びゼラチンから選択される、請求項 57～66 のいずれかに記載の安定な組成物。

【請求項 68】

崩壊剤、グライダント及び滑沢剤から選択される少なくとも１種の追加の賦形剤を更に含む、請求項 57～67 のいずれかに記載の安定な組成物。

【請求項 69】

改善された嵩密度を示す、請求項 57～68 のいずれかに記載の安定な組成物。

【請求項 70】

0.1 g/ml より大きい嵩密度を示す、請求項 69 に記載の安定な組成物。

【請求項 71】

0.2 g/ml より大きい嵩密度を示す、請求項 70 に記載の安定な組成物。

【請求項 72】

0.3 g/ml より大きい嵩密度を示す、請求項 71 に記載の安定な組成物。

【請求項 73】

0.4 g/ml より大きい嵩密度を示す、請求項 72 に記載の安定な組成物。

【請求項 74】

0.5 g/ml より大きい嵩密度を示す、請求項 73 に記載の安定な組成物。

【請求項 75】

0.6 g/ml より大きい嵩密度を示す、請求項 74 に記載の安定な組成物。

【請求項 76】

前記活性医薬成分が治療有効量で存在する、請求項 57～75 のいずれかに記載の安定な組成物。

【請求項 77】

追加の API を更に含む、請求項 57～76 のいずれかに記載の安定な組成物。

【請求項 78】

請求項 57～77 のいずれかに記載の安定な組成物を含む医薬製剤。

【請求項 79】

錠剤又はカプセルの剤形である、請求項 78 に記載の医薬製剤。

【請求項 80】

前記組成物が改善された見掛け密度を示す、請求項 78 又は 79 に記載の医薬製剤。

【請求項 81】

前記組成物が 0.1 g/ml より大きい見掛け密度を示す、請求項 80 に記載の医薬製剤。

【請求項 82】

前記組成物が 0.5 g/ml より大きい見掛け密度を示す、請求項 81 に記載の医薬製剤。

【請求項 83】

安定である、請求項 78～82 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 84】

前記 API の 10% 未満が、70℃、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40℃、相対湿度 75% での 6 カ月の貯蔵及び／又は相対湿度 60%、30℃ 若しくは 25℃ での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 83 に記載の医薬製剤。

【請求項 85】

前記 API の 5% 未満が、70℃、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40℃、相対湿度 75% での 6 カ月の貯蔵及び／又は相対湿度 60%、30℃ 若しくは 25℃ での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 84 に記載の医薬製剤。

10

20

30

40

50

## 【請求項 86】

前記 A P I の 3 % 未満が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 85 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 87】

前記 A P I の 1 % 未満が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 86 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 88】

総不純物量における上昇が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で 5 % 未満である、請求項 83 ~ 87 のいずれかに記載の医薬製剤。

10

## 【請求項 89】

総不純物量における上昇が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で 2 % 未満である、請求項 88 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 90】

総不純物量における上昇が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で 1 % 未満である、請求項 89 に記載の医薬製剤。

20

## 【請求項 91】

総不純物量における上昇が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵、40、相対湿度 75 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 60 %、30 若しくは 25 での 3 年の貯蔵で 0.5 % 未満である、請求項 90 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 92】

安定な組成物であって、

2, 5 - ジクロロ - 3 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド、5 - [ 3 - ( 2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール、その塩、エステル、水和物、溶媒和物及びその他の誘導体から選択される少なくとも 1 種の活性医薬成分 ( A P I ) と、

30

少なくとも 1 種のフィラーと、

少なくとも 1 種のバインダーと、

を含み、

前記少なくとも 1 種のフィラーがホスフェート誘導体ではなく、

前記少なくとも 1 種のバインダーがポビドン化合物ではなく、

前記少なくとも 1 種の活性医薬成分が顆粒の形態で存在する

ことを特徴とする、安定な組成物。

## 【請求項 93】

前記少なくとも 1 種の A P I が、2, 5 - ジクロロ - 3 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドと、5 - [ 3 - ( 2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールとの組み合わせである、請求項 92 に記載の安定な組成物。

40

## 【請求項 94】

前記 A P I の 10 % 未満が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵で分解する、請求項 92 又は 93 に記載の安定な組成物。

## 【請求項 95】

前記 A P I の 5 % 未満が、70、湿度無制御での 15 日の貯蔵で分解する、請求項 9

50



4 に記載の安定な組成物。

【請求項 9 6】

前記 A P I の 3 % 未満が、7 0 、湿度無制御での 1 5 日の貯蔵で分解する、請求項 9 5 に記載の安定な組成物。

【請求項 9 7】

前記 A P I の 1 % 未満が、7 0 、湿度無制御での 1 5 日の貯蔵で分解する、請求項 9 6 に記載の安定な組成物。

【請求項 9 8】

総不純物量における上昇が、7 0 、湿度無制御での 1 5 日の貯蔵、4 0 、相対湿度 7 5 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 6 0 %、3 0 若しくは 2 5 での 3 年の貯蔵で 5 % 未満である、請求項 9 2 ~ 9 7 のいずれかに記載の安定な組成物。

10

【請求項 9 9】

総不純物量における上昇が、7 0 、湿度無制御での 1 5 日の貯蔵、4 0 、相対湿度 7 5 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 6 0 %、3 0 若しくは 2 5 での 3 年の貯蔵で 2 % 未満である、請求項 9 8 に記載の安定な組成物。

【請求項 1 0 0】

総不純物量における上昇が、7 0 、湿度無制御での 1 5 日の貯蔵、4 0 、相対湿度 7 5 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 6 0 %、3 0 若しくは 2 5 での 3 年の貯蔵で 1 % 未満である、請求項 9 9 に記載の安定な組成物。

【請求項 1 0 1】

総不純物量における上昇が、7 0 、湿度無制御での 1 5 日の貯蔵、4 0 、相対湿度 7 5 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 6 0 %、3 0 若しくは 2 5 での 3 年の貯蔵で 0 . 5 % 未満である、請求項 1 0 0 に記載の安定な組成物。

20

【請求項 1 0 2】

前記顆粒が、前記少なくとも 1 種のフィラー及び / 又は前記少なくとも 1 種のバインダーを更に含む、請求項 9 2 ~ 1 0 1 のいずれかに記載の安定な組成物。

【請求項 1 0 3】

改善された嵩密度を示す、請求項 9 2 ~ 1 0 2 のいずれかに記載の安定な組成物。

【請求項 1 0 4】

0 . 1 g / m l より大きい嵩密度を示す、請求項 1 0 3 に記載の安定な組成物。

30

【請求項 1 0 5】

0 . 5 g / m l より大きい嵩密度を示す、請求項 1 0 4 に記載の安定な組成物。

【請求項 1 0 6】

追加の A P I を更に含む、請求項 9 2 ~ 1 0 5 のいずれかに記載の安定な組成物。

【請求項 1 0 7】

請求項 9 0 ~ 1 0 6 のいずれかに記載の安定な組成物を含む医薬製剤。

【請求項 1 0 8】

錠剤又はカプセルの剤形である、請求項 1 0 7 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 0 9】

前記組成物が改善された見掛け密度を示す、請求項 1 0 7 又は 1 0 8 に記載の医薬製剤。

40

【請求項 1 1 0】

前記組成物が 0 . 1 g / m l より大きい嵩密度を示す、請求項 1 0 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 1 1】

前記組成物が 0 . 5 g / m l より大きい嵩密度を示す、請求項 1 1 0 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 1 2】

安定である、請求項 1 0 7 ~ 1 1 1 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 1 1 3】

50

前記 A P I の 1 0 % 未満が、7 0 、湿度無制御での 1 5 日の貯蔵、4 0 、相対湿度 7 5 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 6 0 %、3 0 若しくは 2 5 での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 1 1 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 1 4】

前記 A P I の 5 % 未満が、7 0 、湿度無制御での 1 5 日の貯蔵、4 0 、相対湿度 7 5 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 6 0 %、3 0 若しくは 2 5 での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 1 1 3 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 1 5】

前記 A P I の 3 % 未満が、7 0 、湿度無制御での 1 5 日の貯蔵、4 0 、相対湿度 7 5 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 6 0 %、3 0 若しくは 2 5 での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 1 1 4 に記載の医薬製剤。

10

【請求項 1 1 6】

前記 A P I の 1 % 未満が、7 0 、湿度無制御での 1 5 日の貯蔵、4 0 、相対湿度 7 5 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 6 0 %、3 0 若しくは 2 5 での 3 年の貯蔵で分解する、請求項 1 1 5 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 1 7】

総不純物量における上昇が、7 0 、湿度無制御での 1 5 日の貯蔵、4 0 、相対湿度 7 5 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 6 0 %、3 0 若しくは 2 5 での 3 年の貯蔵で 5 % 未満である、請求項 1 1 2 ~ 1 1 6 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 1 1 8】

総不純物量における上昇が、7 0 、湿度無制御での 1 5 日の貯蔵、4 0 、相対湿度 7 5 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 6 0 %、3 0 若しくは 2 5 での 3 年の貯蔵で 2 % 未満である、請求項 1 1 7 に記載の医薬製剤。

20

【請求項 1 1 9】

総不純物量における上昇が、7 0 、湿度無制御での 1 5 日の貯蔵、4 0 、相対湿度 7 5 % での 6 カ月の貯蔵及び / 又は相対湿度 6 0 %、3 0 若しくは 2 5 での 3 年の貯蔵で 1 % 未満である、請求項 1 1 8 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 2 0】

総不純物量における上昇が、7 0 、湿度無制御での 1 5 日の貯蔵で 0 . 5 % 未満である、請求項 1 1 9 に記載の医薬製剤。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本開示は、ニトロカテコール誘導体及びその塩から選択される少なくとも 1 種の活性医薬成分 ( active pharmaceutical ingredient ) を含む組成物及び医薬製剤に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

レボドパ ( L - D O P A ) は、臨床診療において数十年に亘ってパーキンソン病を含む様々な状態の対症療法に使用されてきた。L - D O P A は血液脳関門を通過することができ、次にそこでドーパミンに変換されてそのレベルを上昇させる。しかしながら、L - D O P A のドーパミンへの変換は末梢組織でも起き得ることから、L - D O P A の投与時に有害な作用が引き起される恐れがある。従って、末梢組織におけるドーパミンへの変換を防止する末梢性アミノ酸デカルボキシラーゼ ( A A D C ) 阻害剤 ( カルビドパ、ベンセラジド等 ) の同時投与が標準的な臨床診療になっている。

40

【0 0 0 3】

これが、酵素であるカテコール - O - メチルトランスフェラーゼ ( C O M T ) の阻害剤の開発への関心につながった。これは C O M T が L - D O P A の分解を触媒することから、この酵素の阻害によって L - D O P A で治療中のパーキンソン病患者に臨床的改善がもたらされるといふ仮説に基づいたものである。

【0 0 0 4】

50

国際公開第W O 2 0 0 7 / 0 1 3 8 3 0号及び第W O 2 0 0 7 / 1 1 7 1 6 5号パンフレットに記載のように、ニトロカテコール誘導体である本明細書で開示の式Iの化合物は強力な長時間作用型のCOMT阻害剤であることが判明している。これらの化合物は、バイオアクティブかつバイオベイラブルである。このため、式Iの化合物は、カテコールアミンのO-メチル化の阻害が治療的に有益になり得る一部の中枢及び末梢神経系疾患（例えば、気分障害、パーキンソン病及びパーキンソン病疾患（Parkinson's disorders）、下肢静止不能症候群等の運動障害、胃腸障害、浮腫形成状態、高血圧）の治療において潜在的に価値のある薬剤学的性質を有する。更に、これらの化合物は、カテコールアミンのO-メチル化の阻害に関係しないその他の疾患及び障害の治療においても活性を有し得る。

10

## 【0005】

しかしながら、式Iの化合物は特定の賦形剤に弱いことも判明していて、これらの賦形剤は、式Iの化合物の分解及び/又はこれらの化合物を含有している組成物及び製剤の安定性の欠如を引き起こし得る。式Iの化合物は、低い嵩密度及び/又は流動特性の不良も示し得て、これが活性化化合物を含有する安定した用量の製剤の処方及び/又は製造をより困難にし得る。

## 【発明の概要】

## 【0006】

ここで発明者は、本明細書で定義されるような式Iのニトロカテコール誘導体、その塩、エステル、水和物、溶媒和物及びその他の誘導体から選択される少なくとも1種の活性医薬成分（「API」）を含む安定な組成物及びその製剤を発見した。好ましくは、この少なくとも1種のニトロカテコール誘導体は2,5-ジクロロ-3-(5-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4,6-ジメチルピリジン-1-オキシド又は5-[3-(2,5-ジクロロ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3-ニトロベンゼン-1,2-ジオールである。この少なくとも1種のニトロカテコール誘導体は、2,5-ジクロロ-3-(5-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4,6-ジメチルピリジン-1-オキシドと5-[3-(2,5-ジクロロ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3-ニトロベンゼン-1,2-ジオールとの混合物でもあり得る。

20

30

## 【0007】

少なくとも1つの実施形態において、このAPIは顆粒の形態で存在し得る。一部の実施形態において、この組成物及び/又は製剤は更なるAPIを含み得て、例えば、組成物及び/又は製剤は、式Iのニトロカテコール誘導体から選択された少なくとも1種のAPIに加えて、L-DOPA等の更なるAPI、末梢性アミノ酸デカルボキシラーゼ（ADC）阻害剤（カルビドパ、ベンセラジド等）を含み得る。更なる実施形態において、組成物及び/又は製剤は、少なくとも1種のフィラー及び少なくとも1種のバインダーも含み得る。好ましくは、このフィラーはホスフェート誘導体ではない。好ましくは、このバインダーはポリビニルピロリドン（PVP）誘導体化合物ではない。APIが顆粒の形態で存在する様々な実施形態において、この少なくとも1種のフィラー及び少なくとも1種のバインダーは独立して粒内（すなわち、APIと共に造粒される及び/又はAPIと同じ顆粒内に含まれる）、粒外（すなわち、APIの顆粒の外側に存在する）又は部分的に粒内で部分的に粒外になり得る。本開示の更に別の実施形態において、組成物は、API単体のものより大きく、特定の実施形態においては著しく上昇した嵩密度を示し得る。組成物は、圧縮性等のその他の特徴における改善も示し得る。本明細書に記載の方法の利用によって、組成物の顆粒特性も改善され得る（顆粒サイズ、顆粒サイズ及び/又は顆粒質量の均一性における改善等）。組成物及び/又は製剤は、時間経過後や異なる条件下でも安定であり、また特定の実施形態においてはより高い安定性を示し得る。

40

## 【発明を実施するための形態】

50

## 【0008】

上記の概要及び以下の詳細な説明は例示及び説明のためのものに過ぎず、請求される本発明を限定するものでないと理解されたい。本発明のその他の実施形態は、本明細書に開示の本発明の仕様及び実際を考慮すれば当業者には明らかである。

## 【0009】

様々な実施形態において、本開示は、本明細書で定義されるような式 I のニトロカテコール誘導体、その塩、エステル、水和物、溶媒和物及びその他の誘導体から選択される少なくとも 1 種の API と、少なくとも 1 種のフィラーと、少なくとも 1 種のバインダーとを含む安定な組成物及びその製剤に関する。別の実施形態において、この少なくとも 1 種のフィラーはホスフェート誘導体ではなく及び / 又はこの少なくとも 1 種のバインダーは PVP 誘導体化合物ではない。API は顆粒の形態で存在し得る。

10

## 【0010】

本明細書で使用の用語「顆粒 (granule)」、「顆粒の形態 (granular form)」、「API 顆粒」及びこれらの変化形は、本明細書で定義されるような式 I のニトロカテコール誘導体、その塩、エステル、水和物、溶媒和物及びその他の誘導体から選択される API の湿式又は乾式造粒によって製造された粒子のことである。本開示の様々な実施形態において、API は 2 種以上の式 I のニトロカテコール誘導体を含み得て、例えば、組成物は 2, 5 - ジクロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド及び 5 - [3 - (2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールを含み得る。顆粒は更に、少なくとも 1 種のフィラー及び / 又は少なくとも 1 種のバインダーを含み得る。

20

## 【0011】

本明細書で使用の用語「組成物 (composition)」及びその変化形は、本明細書で定義されるような式 I のニトロカテコール誘導体、その塩、エステル、水和物、溶媒和物及びその他の誘導体から選択される少なくとも 1 種の API と、少なくとも 1 種のフィラーと、少なくとも 1 種のバインダーとを含む複合材料を意味することを意図する。特定の実施形態において、この組成物は、2 種以上の式 I のニトロカテコール誘導体 (すなわち、複数の API) を含み得て、例えば、組成物は 2, 5 - ジクロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドと、5 - [3 - (2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールと、少なくとも 1 種のホスフェート誘導体と、少なくとも 1 種の PVP 誘導体化合物とを含み得る。組成物はその少なくとも 1 種の API の顆粒を含み得て、またその少なくとも 1 種のフィラー及び少なくとも 1 種のバインダーは独立して粒内 (すなわち、API と共に造粒される及び / 又は API と同じ顆粒内に含まれる)、粒外 (すなわち、API の顆粒の外側に存在する) 又は部分的に粒内で部分的に粒外になり得る。例えば、フィラーは、10 ~ 90 質量%、20 ~ 80 質量%、30 ~ 70 質量%、40 ~ 60 質量% 又は約 50 質量% が粒内となり、残りが粒外となり得る。バインダーは、10 ~ 90 質量%、20 ~ 80 質量%、30 ~ 70 質量%、40 ~ 60 質量% 又は約 50 質量% が粒内となり、残りが粒外となり得る。組成物は更に少なくとも 1 種の賦形剤を含み得て、この賦形剤は粒内、粒外又は部分的に粒内で部分的に粒外となり得る。組成物は、好ましくは、カプセルの充填、打錠及び / 又は患者への直接投与 (例えば、サシェ包装) に適している。

30

40

## 【0012】

本明細書で使用の用語「製剤 (formulation)」、「医薬製剤 (pharmaceutical formulation)」及びその変化形は、剤形へと更に加工又は処方される本明細書に記載の組成物を含むことを意図する。単なる例として、様々な例示的な実施形態において、製剤は、患者への投与に適した剤形 (カプセル、錠剤等の圧

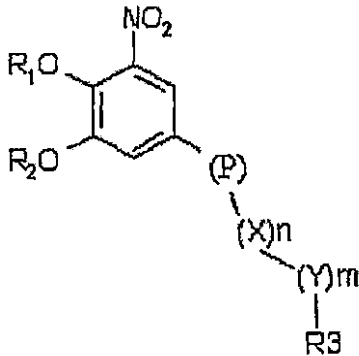
50

縮剤形等)で、典型的には顆粒の形態の、本明細書に記載の組成物を含み得る。別の例示的な実施形態において、製剤は、少なくとも1種の賦形剤と混合されて患者への投与に適した剤形(カプセル、錠剤等の圧縮剤形等)で、典型的には顆粒の形態の、本明細書に記載の組成物を含み得る。

【0013】

本明細書において、式Iのニトロカテコール誘導体は、以下のように定義される。

【化1】



10

式中、 $R_1$ 及び $R_2$ は独立して水素又は生理的条件下で加水分解性の基から選択され、任意で置換される低級アルカノイル又はアロイルであり、

20

Xはメチレン基であり、

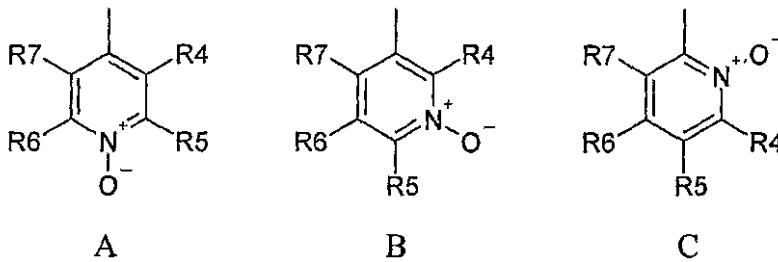
Yは酸素、窒素又は硫黄の原子であり、

nは0、1、2及び3から選択され、

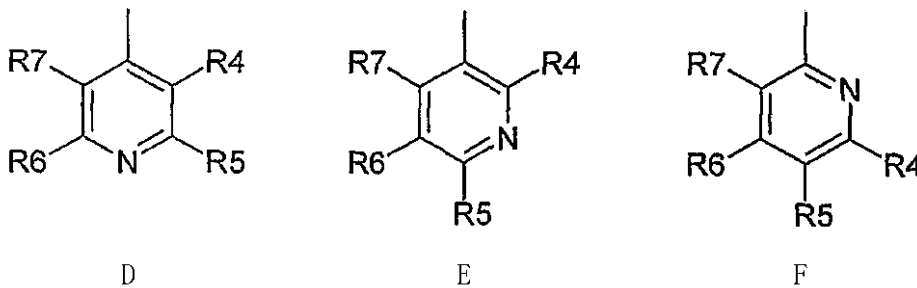
mは0又は1であり、

$R_3$ は、印がついていない結合によって示されるように連結される、式A、B、C、D、E及びF：

【化2】



30



40

(式中、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_7$ は独立して水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -チオアルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_6 - C_{12}$ -アリーロキシ又は $C_6 - C_{12}$ -チオアリーロキシ、 $C_1 - C_6$ -アルカノイル又は $C_7 - C_{13}$ -アロイル基、アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ -ジアルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ -シクロアルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ -ヘテロシクロアルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルスルホニル、 $C_6 - C_{12}$ -アリーロ

50

スルホニル、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、例えばトリフルオロメチル、シアノ、ニトロ又はヘテロアリアル基から選択され、或いは残基  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及び  $R_7$  の 2 個以上が一緒になって脂肪族若しくはヘテロ脂肪族環又は芳香族若しくはヘテロ芳香族環を表す) から選択されるピリジン基であり、

P は中央ユニット、例えば平面ユニットであり、例えば 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2, 5 - ジイル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3, 5 - ジイル、4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3, 5 - ジイル、1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル、1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 - ジイル、2 H - テトラゾール - 2, 5 - ジイル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4, 5 - ジイル、1 - アルキル - 3 - (アルコキシカルボニル) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジイル (アルキルは、メチル、エチル、 $n$  - プロピル及び  $n$  - ブチルで表わされ、またアルコキシはメトキシ、エトキシ、 $n$  - プロポキシ及びイソプロポキシで表わされる)、1 - アルキル - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジイル (アルキルは、メチル、エチル、 $n$  - プロピル及び  $n$  - ブチルで表わされる)、チアゾール - 2, 4 - ジイル、1 - H - ピラゾール - 1, 5 - ジイル、ピリミジン - 2, 4 - ジイル、オキサゾール - 2, 4 - ジイル、カルボニル、1 H - イミダゾール - 1, 5 - ジイル、イソキサゾール - 3, 5 - ジイル、フラン - 2, 4 - ジイル、3 - アルコキシカルボニルフラン - 2, 4 - ジイル (アルコキシは、メトキシ、エトキシ、 $n$  - プロポキシ及びイソプロポキシで表わされる)、ベンゼン - 1, 3 - ジイル及び (Z) - 1 - シアノエテン - 1, 2 - ジイルの位置異性体から選択されるものである。生理学的条件下で加水分解性の適切な基は当該分野において周知であり、また O 原子と共にエーテル、エステル、炭酸又はエステル結合を形成する基を含む。

【0014】

好ましくは、P は、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2, 5 - ジイル及び 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3, 5 - ジイルから選択される。

【0015】

式 I の少なくとも 1 種のニトロカテコール誘導体は、好ましくは 2, 5 - ジクロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド又は 5 - [3 - (2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールである。

【0016】

この少なくとも 1 種の式 I のニトロカテコール誘導体は、2, 5 - ジクロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドと、5 - [3 - (2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールとの混合物でもあり得る。

【0017】

この少なくとも 1 種のニトロカテコール誘導体が 2 種のニトロカテコール誘導体 (2, 5 - ジクロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド、5 - [3 - (2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール等) の混合物である実施形態において、これら 2 つの成分の比は約 50 : 50 又はその変化形、例えば約 60 : 40、70 : 30、80 : 20、90 : 10、95 : 5、97 : 3 又は 99 : 1 になり得る。或いは、これらの 2 種のニトロカテコール誘導体の一方の割合は、もう一方のニトロカテコールの量の 5% を含めたこの値までの量 (5% 以下) (an amount up to and including 5%)、3% 以下又は 1% 以下の量で存在し得る。例えば、5 - [3 - (2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールは、2, 5 - ジクロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 -

10

20

30

40

50

イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドの量の 5 % 以下の量、3 % 以下の量又は 1 % 以下の量で存在し得る。

【0018】

本明細書で開示されるような式 I のニトロカテコール誘導体、その塩、エステル、水和物、溶媒和物及びその他の誘導体から選択される少なくとも 1 種の API は低い嵩密度を示し得ることから、これを剤形に処方及び製造するのは困難である。例えば、後述の方法で測定した場合、式 I のニトロカテコールである 2, 5 - ジクロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドは、造粒及び / 又は処方前に 0.1 g / ml 未満の嵩密度を示し、5 - [3 - (2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールは、造粒及び / 又は処方前に約 0.2 g / ml の嵩密度を示し得る。

10

【0019】

低嵩密度の API の処方には、多くの問題が生じることが多い。例えば、含有量の均一性の不良、粒子の偏析、流動性が殆どない又は全くないこと、平均質量変動性の高さ、錠剤のキャッピング及びラミネーション並びに錠剤の高い摩損度である。

【0020】

少なくとも 1 つの例示的な実施形態において、組成物及び / 又は製剤中に存在するこの少なくとも 1 種の API の量 (又は用量) は好ましくは治療有効量である。本明細書で言うところの「治療有効量 (therapeutically effective amount)」は、開示の組成物の投与によって治療可能な及び / 又は予防可能なあらゆる状態をいくらかでも治療、緩和及び / 又は予防するのに十分な治療薬の量を意味する。この量は、例えば、検出可能な治療効果又は予防効果又は回復効果を示すに十分な量であり得る。この効果には、例えば、本明細書で挙げた状態の治療、緩和及び / 又は予防が含まれ得る。(例えば、特定の患者の治療に) 実際に必要な量は様々な要素に左右され、この要素には治療及び / 又は予防の対象となる疾患、その重症度、使用する具体的な医薬組成物、患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別及び食事、投与方法、投与時間、投与経路、治療薬の排出速度、治療期間、治療薬と組み合わせる又は同時に使用する薬剤並びに当業者に周知のその他のこのような要素が含まれる。様々な実施形態において、例えば、錠剤 (すなわち、カプセル又は錠剤の剤形) は 1 mg 以上の API、例えば 2.5 mg 以上、5 mg 以上、10 mg 以上、20 mg 以上、40 mg 以上、50 mg 以上又は 100 mg 以上の API を含有し得る。製剤における API 含有量は、0.02 ~ 90 質量%、例えば 0.1 ~ 70 質量%、0.2 ~ 50 質量% 又は 0.3 ~ 45 質量% であり得る。

20

30

【0021】

本開示の少なくとも 1 種のフィラーには、炭酸カルシウム、セルロース粉末、ケイ酸化微結晶セルロース、酢酸セルロース、圧縮糖、精製粉末糖、デキストラン、デキストリン、デキストロース、フルクトース、カオリン、ラクチトール、ラクトース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、微結晶セルロース、ポリデキストロース、シメチコン、アルギン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、スクロース、トレハロース及びキシリトールが含まれる。

40

【0022】

好ましくは、少なくとも 1 種のフィラーはホスフェート誘導体ではない。本明細書で使用する用語「ホスフェート誘導体 (phosphate derivative)」及びその変化形は、リン酸カルシウムを含む物質を意味することを意図し、二塩基性無水リン酸カルシウム (例えば、A - TAB<sup>TM</sup>、Di - Cafos A - N<sup>TM</sup>、Emcompress<sup>TM</sup> (無水)、Fujicalin<sup>TM</sup>)、二塩基性リン酸カルシウム二水和物 (例えば、Cafos<sup>TM</sup>、Calipharm<sup>TM</sup>、Calstar<sup>TM</sup>、Di - Cafos<sup>TM</sup>、Emcompress<sup>TM</sup>) 及び三塩基性リン酸カルシウム (例えば、Tri - Cafos<sup>TM</sup>、TRI - CAL<sup>TM</sup>WG、TRI - TAB<sup>TM</sup>) が含まれるが、これらに限定はされない。別の

50

実施形態において、この少なくとも1種のフィラーは、デンプン、ラクトース及びセルロースから選択され得る。少なくとも1つの実施形態において、少なくとも2種のフィラーが存在し得て、例えばデンプン、ラクトース及び/又はセルロースの組み合わせである。

【0023】

様々な実施形態において、例えば、少なくとも1種のフィラーは、組成物及び/又は製剤の0.5~99.5質量%、例えば組成物及び/又は製剤の総質量の20~95質量%、40~95質量%、40~85質量%、40~70質量%、60~95質量%又は80~95質量%を構成し得る。フィラーは、粒内、粒外又は部分的に粒内で部分的に粒外となり得る。例として、組成物及び/又は製剤は、85質量%のフィラーを含み得る。この少なくとも1種のフィラーの量は、部分的には、組成物及び/又は製剤の所望の用量、嵩密度及び安定性に依りて変化する。

10

【0024】

本開示の少なくとも1種のバインダーは、アラビアゴム、アルギン酸、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セラトニア、綿実油、デキストリン、デキストロース、ゼラチン、グアーガム、水添植物油タイプI、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、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、マルトデキストリン、マルトース、メチルセルロース、エチルセルロース、微結晶セルロース、ポリデキストロース、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、アルギン酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン、ステアリン酸、スクロース及びゼインから選択され得る。

20

【0025】

本開示の様々な実施形態において、この少なくとも1種のバインダーはPVP誘導体化合物ではない。本明細書で使用の用語「PVP誘導体化合物」及びその変化形は、ポリビニルピロリドン(PVP)及びその置換されたものを含む物質を意味することを意図しており、ポビドン(例えば、Plasdone、kollidon)、コポビドン(例えば、Plasdone S-630<sup>TM</sup>、kollidon VA-64<sup>TM</sup>)及び架橋PVP(例えば、クロスポビドン)が含まれるが、これらに限定はされない。別の実施形態において、この少なくとも1種のバインダーはデンプンから選択され得て、少なくとも1つの実施形態において、このバインダーはStarch 1500<sup>TM</sup>であり得る。

30

【0026】

様々な実施形態において、この少なくとも1種のバインダーは、組成物及び/又は製剤の0.5~40質量%、例えば組成物及び/又は製剤の総質量の1~25質量%、5~20質量%、8~15質量%又は10~15質量%を構成し得る。バインダーは、粒内、粒外又は部分的に粒内で部分的に粒外となり得る。単なる例として、組成物及び/又は製剤は、6~8質量%のバインダー、例えば7質量%又は6.3質量%のバインダーを含み得る。この少なくとも1種のバインダーの量は、部分的には、得られる組成物及び/又は製剤の所望の用量、嵩密度及び安定性に依りて変化する。

【0027】

一例示的な実施形態において、組成物及び/又は製剤は、0.2~50質量%のAPIと、5~10質量%のバインダーと、33~85質量%のフィラーとを含み、例えば以下の組成物及び/又は製剤である。

40

API	0.2~50質量%
フィラー	35.0~85.0質量%
バインダー	1.0~15.0質量%
滑沢剤	1.0~15.0質量%
崩壊剤	1.0~15.0質量%
API	30.0~50.0質量%
フィラー	35.0~60.0質量%
バインダー	3.0~10.0質量%

50



滑沢剤	1.0 ~ 10.0 質量%
崩壊剤	3.0 ~ 10.0 質量%
A P I	0.2 ~ 35 質量%
フィラー	50.0 ~ 85.0 質量%
バインダー	3.0 ~ 10.0 質量%
滑沢剤	1.0 ~ 10.0 質量%
崩壊剤	3.0 ~ 10.0 質量%

## 【0028】

本発明は、本発明の組成物を含む製剤にも関係する。このような製剤は、カプセル等の剤形又は錠剤等の圧縮形態になり得る。

## 【0029】

本発明は、本発明の組成物又は製剤を製造する方法も含み、この方法は、

2, 5 - ジクロロ - 3 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4 , 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシド、5 - [ 3 - ( 2 , 5 - ジクロロ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ] - 3 - ニトロベンゼン - 1 , 2 - ジオール及びこれらの塩から選択される少なくとも1種の活性医薬成分を造粒して顆粒を形成し、

造粒の前、最中又はその後に、少なくとも1種のフィラーをこの少なくとも1種の活性医薬成分と混合し、

造粒の前、最中又はその後に、少なくとも1種のバインダーをこの少なくとも1種の活性医薬成分と混合し、

医薬製剤を剤形に調製する工程を含む。

## 【0030】

好ましくは、フィラーはホスフェート誘導体ではない。好ましくは、バインダーはポリビニルピロリドン ( P V P ) 誘導体化合物ではない。

## 【0031】

この少なくとも1種のA P Iと、少なくとも1種のフィラーと、少なくとも1種のバインダーとを、混合によって組み合わせ得る ( 本明細書においてはブレンドするとも称される ) 。適当な装置、混合時間及び混合速度は、例えば存在している材料の量、使用する混合プロセスのタイプ及び当業者に公知のその他のパラメータに基づいて当業者によって容易に求められ得る。例えば、様々な実施形態において、成分は、V - ブレンド、高せん断ミキサ、当業者に公知のその他の混合装置及び / 又はプロセスを利用して手動で混合され得る。更なる例として、成分は、適当な時間に亘って ( 例えば、1 ~ 20分、2 ~ 10分 ) 混合され得る。

## 【0032】

様々な例示的な実施形態において、混合物は乾式又は湿式で造粒され得る。好ましくは、顆粒は、少なくとも1種の造粒液を使用して湿式で造粒される。例として、この少なくとも1種の造粒液は、水、エタノール、イソプロパノール及び / 又はアセトンから選択され得る。造粒液は好ましくは水である。造粒のための適当な装置、混合時間及び混合速度は、例えば材料の量及び存在する場合は造粒液の量に基づいて当業者によって求められ得る。例えば、様々な実施形態において、成分は、高せん断ミキサ、遊星型ミキサ、当業者に公知のその他の造粒装置及び / 又はプロセスを利用して手動で造粒され得る。更なる例として、様々な実施形態において、成分は、適当な時間、例えば1 ~ 60分間又は2 ~ 30分間に亘って造粒され得る。造粒の終点の判断は当業者の能力の範囲内であるが、顆粒内部に捕捉される空気量の低下をもたらず顆粒サイズ及び粒子の凝集の安定化の観察によって、或いは電圧、導電性 トルク ( conductivity torque ) 、消費電力又は近赤外法の安定したレオロジー的又は相関的な測定の達成によって求めることができる。造粒速度は、造粒機混合速度の5 ~ 100%、例えば25 ~ 100%になり得る。

## 【0033】

10

20

30

40

50

湿式造粒プロセスの完了後、次に顆粒を乾燥させ得る。顆粒を、6%未満、好ましくは5%未満、より好ましくは1~3%の乾燥減量( loss on drying : LOD )値にまで乾燥させ得る。LODを計算するための適切な方法を、以下で説明する。適当な乾燥装置、乾燥時間及び温度は、例えば存在する材料の量、材料の水分含有量及び造粒液の量に基づいて当業者によって求められ得る。非限定的な例として、流動層乾燥機又は箱型乾燥機を、例えば25以上、40以上又は70以上で使用して顆粒を乾燥させ得る。例えば、顆粒を66で乾燥させ得る。

【0034】

顆粒は、篩過され得る。顆粒の篩過によって、特定の粒子サイズの顆粒が分離される。また、篩過を利用して、剤形の処方又は製造に有利なサイズの粒子を選択し得る。様々な実施形態において、顆粒は、0.5mm以上、例えば0.6mm、0.8mm、1.0mm及び1.6mmのスクリーン又は篩で篩過され得る。

10

【0035】

組成物は更に、造粒の前、最中又はその後に、少なくとも1種のAPI、少なくとも1種のフィラー及び少なくとも1種のバインダーとブレンドされ得る少なくとも1種の追加の賦形剤を含み得る。例えば、少なくとも1つの実施形態において、この少なくとも1種の追加の賦形剤は、崩壊剤、グライダント( glidant )及び滑沢剤等の賦形剤から選択され得る。

【0036】

本開示の適切な崩壊剤には、寒天、炭酸カルシウム、アルギン酸、リン酸カルシウム(三塩基性)、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ドキュセートナトリウム、グアーガム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、メチルセルロース、微結晶セルロース、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ポラクリリンカリウム、ケイ酸化微結晶セルロース、デンプン、アルファ化デンプン及びこれらの混合物が含まれる。崩壊剤は、複数の崩壊剤の組み合わせであり得、及び/又は少なくとも2種の崩壊剤が存在し、例えばデンプングリコール酸ナトリウムとカルボキシメチルスターチナトリウムとの組み合わせ(商品名ExploTab™で販売されているもの等)である。

20

【0037】

崩壊剤は、組成物及び/又は製剤の0.5~40質量%、例えば1~25質量%、5~20質量%、10~15質量%又は5~15質量%を構成し得る。例として、組成物及び/又は製剤は、6~9質量%の崩壊剤、例えば6.8質量%の崩壊剤を含み得る。この少なくとも1種の崩壊剤の量は、部分的に、得られる組成物及び/又は製剤の所望の用量、嵩密度及び安定性に依りて変化する。

30

【0038】

本開示の適切なグライダントには、ケイ酸カルシウム、粉末セルロース( cellulose, powdered )、コロイド状二酸化ケイ素、ケイ酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、デンプン、タルク及びこれらの混合物が含まれる。

【0039】

グライダントは、組成物及び/又は製剤の0.1~15質量%、例えば0.5~15質量%、1~10質量%又は2~6質量%を構成し得る。グライダントの量は、部分的に、得られる組成物及び/又は製剤の所望の用量、嵩密度及び安定性に依りて変化する。

40

【0040】

本開示の滑沢剤には、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリン、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、水添ヒマシ油、水添植物油タイプI、ラウリル硫酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、中鎖トリグリセリド、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムステアリルフマレート、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸スクロース、ステアリン酸亜鉛及びこれらの混合物が含まれる。

50

## 【0041】

滑沢剤は、組成物及び/又は製剤の0.1~15質量%、例えば0.5~15質量%、1~10質量%、1~2質量%又は2~8質量%を構成し得る。滑沢剤の量は、部分的に、得られる組成物及び/又は製剤の所望の用量、嵩密度及び安定性に依りて変化する。

## 【0042】

この少なくとも1種の賦形剤を、少なくとも1種のAPIの混合の前、最中又はその後、また造粒の前(先立って)又は最中に添加し得て、従ってこの賦形剤は粒内賦形剤になり得る。或いは、この少なくとも1種の賦形剤を組成物に造粒後に、例えば顆粒とのブレンドによって添加し得ることから、この賦形剤は粒外賦形剤として存在し得る。様々な実施形態において、少なくとも1種の第1の賦形剤を造粒の前又は最中に添加し得て、少なくとも1種の第2の賦形剤及び/又は更なる少なくとも1種の第1の賦形剤を造粒後に組成物に添加し得る。例えば、崩壊剤を造粒前又はその最中に添加し、滑沢剤及びグライダントを造粒後に添加し得る。

10

## 【0043】

少なくとも1種のAPIと、少なくとも1種のフィラーと、少なくとも1種のバインダーを含む組成物を使用して製剤を調製し得て、例えばカプセルを充填する又は錠剤を形成する。

## 【0044】

本開示で使用するためのカプセルには、ゼラチンカプセル及びヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロス)カプセルが含まれるが、これらに限定はされない。本開示の実施形態に従った組成物でこのようなカプセルを充填するのに適した方法は、当業者に周知である。

20

## 【0045】

本開示の錠剤は、当業者に公知のいずれの方法によっても形成し得て、この方法は例えば圧縮である。本開示の少なくとも1つの実施形態において、錠剤は、例えば水性のフィルムコーティング、溶媒系のフィルムコーティング及び/又は糖衣でコーティングされ得る。

## 【0046】

また、本発明の製剤は、例えば本発明の組成物に着色剤を含めること並びに/又は組成物及び/若しくは製剤のコーティングによって着色され得る。

30

## 【0047】

本開示の少なくとも1種の実施形態において、製剤は、少なくとも1種のAPIと、少なくとも1種のフィラーと、少なくとも1種のバインダーとを任意で顆粒の形態で含むカプセルであり、また少なくとも1種のグライダント及び/又は少なくとも1種の崩壊剤を更に含み得る。本開示の少なくとも1種の実施形態において、製剤は、少なくとも1種のAPIと、少なくとも1種のフィラーと、少なくとも1種のバインダーとを任意で顆粒の形態で含む錠剤であり、また更に少なくとも1種のグライダント、少なくとも1種の滑沢剤及び/又は少なくとも1種の崩壊剤を含み得る。

## 【0048】

組成物は、APIだけの場合より改善された嵩密度及び/又は流動特性を示し得る。本明細書で使用の用語「改善された嵩密度(improved bulk density)」、「大幅に改善された嵩密度(significantly improved bulk density)」及びその変化形は、組成物の嵩密度が、APIだけの場合のおよそ少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍又は少なくとも5倍であることを意味する。化合物又は組成物の嵩密度を当該分野で一般に認められている方法を使用して求めることは、当業者の能力の範囲内である。しかしながら、適切な方法には、例えばEuropean Pharmacopeia(第6版)、Test 2.9.15「apparent volume」の285~286頁(EDQM, 2007)及びUSP 31(第1巻)、test <616>の231~232頁(The United States Pharmacopeia Convention, 2008)が含まれる。適

40

50

切な方法を以下に記載する。

【0049】

装置：高さ  $3 \pm 0.2$  mm から 1 分間あたり  $250 \pm 15$  回のタップが可能な落下装置。ホルダを備えたメスシリンダ用の支持台は  $450 \pm 5$  g の質量を有する。

質量  $220 \pm 40$  g の  $250$  ml のメスシリンダ（目盛りは  $2$  ml 間隔）。

【0050】

方法：乾燥したシリンダ内に、 $100.0$  g (mg) の試験物質を圧縮することなく導入する。シリンダをホルダに固定する。ゆるみ状態の見掛け体積 ( $V_0$ ) をミリリットル単位まで読み取る。タップを  $10$  回、 $500$  回、 $1250$  回行い、対応する体積  $V_{10}$ 、 $V_{500}$  及び  $V_{1250}$  をミリリットル単位まで読み取る。 $V_{500}$  と  $V_{1250}$  との差が  $2$  ml より大きい場合、更に  $1250$  回のタップを行う。

10

【0051】

或いは、 $100.0$  g の選択が不可能な場合、任意の質量の試験試料を選択し（ただし、 $50 \sim 250$  ml の体積）、上述したようにその見掛け体積  $V_0$  を測定し、試料を秤量し、その質量を結果に記入する。次に、かさ/見掛け密度を、以下の式：

$$m / V_0$$

を使用して  $g/ml$  で求め得る。式中、 $m$  は質量（グラム）であり、 $V_0$  はゆるみ状態での見掛け体積である。

【0052】

次に、タップ後の見掛け密度を、以下の式：

$$M / V_{1250}$$

を使用して  $g/ml$  で求め得る。式中、 $m$  は質量（グラム）であり、 $V_{1250}$  は、 $1250$  回のタップ後の見掛け体積である。

20

【0053】

例えば、上述したように、式 I のニトロカテコールである 2, 5 - ジクロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドは、造粒前に  $0.1$  g/ml 未満の嵩密度を示す。2, 5 - ジクロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドを含む本開示の組成物は、 $0.2$  g/ml 以上、例えば  $0.4$  g/ml 以上又は  $0.5$  g/ml 以上の嵩密度を示す。2, 5 - ジクロロ - 3 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドを含むカプセル充填用又は打錠用の最終ブレンド物として使用するための本開示の組成物も、 $0.2$  g/ml 以上、例えば  $0.4$  g/ml 以上、 $0.5$  g/ml 以上及び  $0.6$  g/ml 以上の嵩密度を示し得る。

30

【0054】

開示の特定の実施形態において、開示の圧縮製剤（錠剤等）は、 $0.5 \sim 1.5$  g/ml、例えば  $0.6 \sim 1.4$  g/ml、 $0.7 \sim 1.3$  g/ml 又は  $0.8 \sim 1.2$  g/ml の見掛け密度を示す。

【0055】

圧縮製剤の見掛け密度は製剤の質量及び体積で測定され、また十分に当業者の能力の範囲内である。

40

【0056】

当該分野で一般に認められている方法を使用して化合物又は組成物の流動性/流量を測定することもまた、当業者の能力の範囲内である。しかしながら、適切な方法には、例えば、USP 31 (第 1 巻)、test <1174> (The United States Pharmacopeia Convention, 2008) に記載の、オリフィスを通る流量の試験が含まれる。流動性は、ガラス漏斗の直径  $10$  mm の開口部を流れる単位時間あたりの質量として測定され得る。 $10$  g/秒より大きい流量値は良好と見なされ、 $10$  g/秒未満の値は不良と見なされる。

50

## 【0057】

圧縮性指数 (compressibility index) 及びハウスナー比も、化合物又は組成物を評価するのに適した方法である。例えば、圧縮性指数及びハウスナー比は、USP 31 (第1巻)、test <1174> (The United States Pharmacopeia Convention, 2008) を使用し、顆粒のかさ容積 ( $V_0$ ) 及びタップ体積 ( $V_f$ ) の両方を測定して評価され得る。次に、圧縮性指数 (CI) を、以下の式：

$$CI (\%) = 100 \times [(V_0 - V_f) / V_0]$$

を使用して計算し得る。

## 【0058】

ハウスナー比 (HR) は、以下の式：

$$HR = V_0 / V_f$$

を使用して計算することができる。

## 【0059】

圧縮性指数は、計算した値が15%未満の場合に良好と見なされる。ハウスナー比值 (流動性の測定値) は、計算した値が1.25未満の場合に良好と見なされる。

## 【0060】

組成物及び/若しくは製剤は安定である並びに/又はその他の組成物及び/若しくは製剤より高い安定性を示す。本明細書で使用の用語「安定性 (stability)」、「安定した (stable)」及びその変化形は、組成物及び/又は製剤中の少なくとも1種のAPIが分解する割合が、40%、相対湿度75%の試験条件下での6カ月間又は25%若しくは30%、相対湿度60%の試験条件下での3年間又は70%、湿度無制御の試験条件下での15~30日間で15質量%未満であることを意味することを意図する。様々な実施形態において、例えば、これらの条件下において、少なくとも1種のAPIの10質量%未満、8質量%未満、6質量%未満、5質量%未満、4質量%未満、3質量%未満、2質量%未満又は1質量%未満が分解し得る。当該分野で一般に認められている方法を使用して化合物、組成物又は製剤の安定性を測定することは当業者の能力の範囲内である。例えば、少なくとも1種のAPIの量はいずれの適切な方法 (例えば、HPLC) によっても測定され得る。例えば、様々な実施形態において、安定な組成物又は製剤のアクセイ (すなわち、APIの量) は、試験条件後に85~115%のAPI (95~105%のAPI等) を示し得る。

## 【0061】

分解は、分解物質に化学変化をもたらす少なくとも1種の反応 (酸化、還元、加水分解等) から成る化学的プロセスであり、1種以上の新しい化合物が生成される。これらの新しい化合物 (又は不純物) は、所定の組成物及び/又は製剤におけるAPIの量の低下及び/又は変動につながり得て、その有効性が低下する。また、患者に不要な及び/又は有害な副作用をもたらし得る。本明細書で使用の用語「不純物 (impurity)」は、組成物及び/又は製剤中にAPIの10質量%未満の量 (例えば、APIの5質量%未満、3質量%未満、1質量%未満又は0.5質量%未満) で存在する全てのこのような新しい化合物を意味する。このため、本明細書に記載の条件下及び時間での組成物及び/又は製剤における総不純物量の変化もまた、安定な組成物又は製剤を表し得て、また適切な方法 (例えば、HPLC) によって測定され得る。様々な実施形態において、例えば、安定な組成物及び/又は製剤におけるAPIに対する総不純物量は、試験条件後に5質量%未満、2質量%未満、1質量%未満又は0.5質量%未満上昇し得る。

## 【0062】

安定性は、多種多様なその他の試験条件の影響下でも試験し得て、この条件には例えば

- ・ 40%、相対湿度75%で6カ月間
- ・ 25%又は30%、相対湿度60%で3~5年後 (長期条件)、
- ・ 70%、湿度無制御で15~30日後 (ストレス条件)

10

20

30

40

50

が含まれる。

【0063】

安定性を外見でも判断し得る。本明細書で使用の用語「視覚的安定性 (visual stability)」及びその変化形は、顆粒、組成物及び/又は製剤の色、圧縮製剤の完全性 (例えば、割れていない)、形状及び/又はサイズにおけるわずかな変化を意味すると意図される。

【0064】

本明細書で使用の用語「より高い安定性 (enhanced stability)」、「改善された安定性 (improved stability)」及びその変化形は、所定の組成物及び/若しくは製剤における少なくとも1種のAPIの分解量並びに/又は所定の組成物及び/若しくは製剤における不純物の増加が、試験条件に供された比較用の組成物及び/若しくは製剤のものより少ないことを意味する。

10

【0065】

特に記載がない限り、記載の有無に関わらず、本文及び請求項で使用の数値は全て「約」という語によって全てのケースにおいて修飾されていると理解されたい。また、本文及び請求項で使用の正確な数値は、開示の追加の実施形態を構成すると理解されるべきである。実施例で開示の数値の正確さを確保するための努力がなされた。しかしながら、測定された数値は本質的に、そのそれぞれの測定技法に見られる標準偏差由来のある程度の誤差を含み得る。

【0066】

本明細書で使用の定冠詞、不定冠詞は「少なくとも1種(1つ)」を意味し、明確にそうではないと記載されていない限り、「たった1種(1つ)」であると限定されるべきではない。このため、例えば、「その製剤」又は「製剤」の使用は、少なくとも1種(1つ)の製剤を意味すると意図される。

20

【0067】

開示のその他の実施形態は、本開示の仕様及び実際を考慮すれば当業者には明らかである。仕様及び実施例は例示的なものに過ぎないと見なされ、本発明の真の範囲及び精神は、請求項によって示されると意図される。

【実施例】

【0068】

以下の実施例は、請求の本発明を限定することを意図していない。

30

【0069】

実施例 1

4種の低用量カプセルを、まずAPI、デンプン及びラクトースを以下の表1に記載の量で混合することによってパイロットバッチ規模で形成した(バッチA~D)。これらの実施例で使用したAPIは、2,5-ジクロロ-3-(5-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4,6-ジメチルピリジン 1-オキシドであった。次に、精製水を各混合物に添加し、混合物を混合によって造粒した。

【0070】

次に、顆粒を、流動層乾燥機を使用し、顆粒の乾燥減量値が6%未満になるまで乾燥させた。乾燥させた顆粒を篩過し、次に表1に記載の残りの原料とブレンドした。ゼラチンカプセルに、1nCAPHSCカプセル充填機を使用して製剤を充填した。

40

【0071】

顆粒及び最終組成物を、上記の方法を使用して嵩密度及びタップ密度について評価した。流動性/流量もまた、USP31(第1巻)、test<1174>(The United States Pharmacopeia Convention, 2008)に記載の、オリフィスを通る流量の試験によって評価した。流動性は、ガラス漏斗の直径10mmの開口部を流れる単位時間あたりの質量として測定された。10g/秒より大きい流量値は良好と見なされ、10g/秒未満の値は不良と見なされる。

50

## 【0072】

圧縮性指数及びハウスナー比を、USP31（第1巻）、test<1174>（The United States Pharmacopeia Convention, 2008）を使用し、顆粒の嵩容積（ $V_0$ ）及びタップ体積（ $V_f$ ）の両方を測定して評価した。次に、圧縮性指数（CI）を、以下の式：

$$CI(\%) = 100 \times [(V_0 - V_f) / V_0]$$

を使用して計算した。

## 【0073】

ハウスナー比（HR）を、以下の式：

$$HR = V_0 / V_f$$

を使用して計算することができる。

10

## 【0074】

圧縮性指数は、計算した値が15%未満の場合に良好と見なされる。ハウスナー比值（流動性の測定値）は、計算した値が1.25未満の場合に良好と見なされる。

## 【0075】

水分量又は乾燥度を、USP31（第1巻）、test<731>（The United States Pharmacopeia Convention, 2008）に記載されるように乾燥減量によって測定した。この試験は、試験対象の物質を正確に秤量することを伴う（ $m_0$ ）（例えば、1～2gの試料量を使用する）。次に、試験試料を、一定質量（ $m_f$ ）が得られるまで105で乾燥させる。水分量は、以下の式：

$$LOD(\%) = [(m_0 - m_f) / m_0] \times 100$$

を使用して計算することができる。

20

## 【0076】

カプセルを、質量の均一性及び不純物について評価した。質量の均一性を、20個のカプセルの個々の質量によって評価した。次に、平均質量及び標準偏差を計算した。総不純物量をHPLC法を使用して、0.05%未満の定量限界値で得た。

## 【0077】

結果を以下の表2に示す。全てのバッチが良好な顆粒及びカプセル特性を示した。

## 【0078】

## 実施例2

4種の高用量カプセルを、まずAPI、デンプン及びラクトースを以下の表1に記載の量でV-ブレンダで混合することによって、実験室規模で形成した（バッチE～H）。これらの実施例で使用したAPIは、2,5-ジクロロ-3-(5-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4,6-ジメチルピリジン-1-オキシドであった。精製水を各混合物に添加し、手動で混合した。次に、このようにして得られた湿塊を、振動造粒ラボラトリで造粒した。

30

## 【0079】

次に、顆粒を、箱型乾燥機で顆粒の乾燥減量値が6%未満になるまで乾燥させた。乾燥させた顆粒を篩過した。次に、顆粒を、表1に記載の残りの原料とV-ブレンダでブレンダーした。ゼラチンカプセルに、1nCAPHSCカプセル充填機を使用して製剤を充填した。

40

## 【0080】

バッチE～Hのそれぞれを、上記の実施例1の記載のように評価し、結果を以下の表3に記載する。全てのバッチが良好な顆粒及びカプセル特性を示した。

## 【0081】

【表 1】

バッチ製剤

原料 (%/カプセル)	バッチ							
	A	B	C	D	E	F	G	H
API 9-1067	0.4	0.4	0.4	0.4	40	40	40	40
とうもろこし デンプン	0	82.0	40.8	26.0	0	42.4	21.2	14.0
ラクトース200	82.0	0	41.2	56.0	42.4	0	21.2	28.4
スターチ <sup>1500</sup> ™	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8
ExploTab™	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8
精製水	q.ad	q.ad	q.ad	q.ad	q.ad	q.ad	q.ad	q.ad
シリカ(コロイド状、含水) (Sylloid™)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
タルク	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
カプセルサイズ1	1 un	1 un	1 un	1 un	1 un	1 un	1 un	1 un

10

【0082】

【表 2】

バッチA～Dの分析結果

バッチ	A	B	C	D
顆粒結果				
高密度 (g/ml)	0.62	0.59	0.60	0.64
タップ密度 1250 (g/ml)	0.75	0.73	0.70	0.74
圧縮性指数	良好	良好	良好	良好
ハウスナー比	良好	良好	良好	良好
流量	良好	良好	良好	良好

30

カプセル結果				
均一性(質量) (RSD%)	2.39	1.77	1.26	1.14
不純物(%)	3.34	3.30	3.23	3.38

【0083】

40



【表 3】

バッチ E～H の分析結果

バッチ	E	F	G	H
顆粒結果				
嵩密度 (g / m l)	0.60	0.57	0.55	0.56
タップ密度 1 2 5 0 (g / m l)	0.68	0.62	0.60	0.64
圧縮性指数	良好	良好	良好	良好
ハウスナー比	良好	良好	良好	良好
流量	良好	不良	不良	不良
カプセル結果				
均一性 (質量) (R S D %)	2.86	2.34	2.08	2.89
不純物 (%)	2.95	3.07	2.98	2.97

10

20

## 【 0 0 8 4 】

## 実施例 3

実施例 1 及び 2 からの全てのバッチをストレス試験に供してその安定性を測定した。8 種のバッチのそれぞれを 1 5 日間に亘って室温及びストレス条件下 (7 0 °C、相対湿度無制御) で貯蔵した。全てのバッチを、両方の貯蔵条件での不純物含有量について試験した。結果を表 4、5 に示す。不純物の値を、H P L C 法を使用して 0 . 0 5 % 未満の定量限界値で得た。

## 【 0 0 8 5 】

これらのバッチで使用した A P I は製剤前に約 3 % の不純物を含有した (不純物 8 から構成される)。

30

## 【 0 0 8 6 】

【表 4】

バッチA～Dについての安定性試験の結果

	A		B		C		D	
用量	低		低		低		低	
貯蔵	RT	SC	RT	SC	RT	SC	RT	SC
総不純物量 (%)	3.34	3.89	3.30	5.04	3.23	5.36	3.39	4.03
不純物 8	3.34	3.03	3.30	2.90	3.23	3.29	3.39	3.17
不純物 1	<0.05	0.76	<0.05	1.37	NP	1.38	NP	0.68
不純物 2	NP	0.06	NP	0.05	NP	0.19	NP	0.11
不純物 3	NP	NP	NP	0.07	NP	0.14	NP	NP
不純物 4	NP	NP	NP	0.20	NP	0.10	<0.05	<0.05
不純物 5	NP	NP	NP	0.18	NP	0.15	NP	NP
不純物 6	NP	0.07	NP	0.14	NP	0.14	NP	0.07
不純物 7	NP	<0.05	NP	0.12	NP	0.13	NP	NP

10

20

RT - 室温

SC - ストレス条件

NP - 存在せず (検出限界値未満)

【 0 0 8 7 】

【表 5】

バッチ E～H についての安定性試験の結果

	E		F		G		H	
用量	高		高		高		高	
貯蔵	RT	SC	RT	SC	RT	SC	RT	SC
総不純物量 (%)	2.96	2.86	3.07	3.03	2.98	2.78	2.97	2.78
不純物 8	2.96	2.78	3.07	2.94	2.98	2.71	2.97	2.75
不純物 1	0.06	0.08	NP	0.10	NP	0.07	NP	0.06
不純物 2	NP	<0.05	NP	<0.05	NP	NP	NP	NP
不純物 3	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
不純物 4	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	NP	NP	NP	NP
不純物 5	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
不純物 6	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
不純物 7	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP

10

20

RT - 室温

SC - ストレス条件

NP - 存在せず (検出限界値未満)

【0088】

実施例 4

実施例 2 からのバッチ E を長期安定性試験に供してその安定性を測定した。ある試験において、バッチは 6 カ月間に亘って 25℃、相対湿度 60% で貯蔵され、第 2 の試験において、バッチは 6 カ月間に亘って 40℃、相対湿度 75% で貯蔵された。各試験後、バッチをアッセイ及び不純物含有量について試験した。結果を表 6 に示す。アッセイ及び不純物値を、HPLC 法を使用して 0.05% 未満の定量限界値で得た。

30

【0089】

【表 6】

バッチ E についての安定性データ

バッチ	E		
時間	0	6カ月	6カ月
貯蔵		25°C/60% RH	40°C/75% RH
アッセイ (%)	96	99	98
総不純物含有量の変化 (%)	<0.05	<0.05	<0.05

40

【0090】

比較例

3 種の中用量カプセルを、まず以下の表 7 に記載の量の API、フィラー、バインダー

50

及び崩壊剤（比較例においてより少量、バッチ I 及び J において全量）を 3 分間に亘って高せん断混合機で混合することによって形成した。これらの実施例で使用した A P I は、2, 5 - ジクロロ - 3 - ( 5 - ( 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル ) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) - 4, 6 - ジメチルピリジン 1 - オキシドであった。精製水を各混合物に 3 分間に亘って添加し、混合物を、更に 3 分間に亘って混合することによって造粒した。

【 0 0 9 1 】

次に、顆粒を、流動層乾燥機を使用し、顆粒の乾燥減量値が 6 % 未満になるまで乾燥させた。乾燥させた顆粒を篩過し、次に表 7 に記載の残りの原料と双円錐ブレンダー ( b i c o n i c b l e n d e r ) でブレンドした。ゼラチンカプセルに、1 n C A P H S カプセル充填機を使用して製剤を充填した。

10

【 0 0 9 2 】

【表 7】

比較例 1 の製剤

バッチ	比較例	I	J
原料 (%/カプセル)			
A P I	2	2	2
リン酸二カルシウム (フィラー)	33		
ラクトース (フィラー)		80	54
微結晶セルロース (フィラー)	46		
クロスカルメロースーナトリウム (崩壊剤)	2		
とうもろこしデンプン (フィラー)			27
ポビドン (バインダー)	7		
精製水	適量	q.ad	q.ad
化工デンプン (バインダー)		7	7
ナトリウムアミドグリコレート (崩壊剤)		7	7
クロスカルメロースーナトリウム (崩壊剤)	4		
シリカ (コロイド状、含水) (滑沢剤)	4	2	2
タルク (滑沢剤)	2	2	2
ステアリン酸マグネシウム (滑沢剤)	2		

20

30

【 0 0 9 3 】

顆粒及びカプセルを評価し、結果を以下の表 8 に示す。25%、相対湿度 60% の場合と、もう一方の 40%、相対湿度 75% の場合の 2 つの安定性試験後 (両方共、6 カ月間)、バッチ I 及び J は比較用の組成物より高い安定性を示すことが観察された。

【 0 0 9 4 】

【表 8】

40℃、相対湿度75%での6カ月後の製剤の安定性

バッチ	比較例			I			J		
時間 (月)	0	6	6	0	6	6	0	6	6
貯蔵		25°C/60% RH	40°C/75% RH		25°C/60% RH	40°C/75% RH		25°C/60% RH	40°C/75% RH
アッセイ (%)	99	99	92	98	100	102	97	98	100
総不純物含有量における変化		0.07	2.34		検出なし	0.15		検出なし	0.15

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/PT2010/000015
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K9/16      A61K31/00      A61K9/48 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/094053 A1 (PORTELA & CA SA [PT]; LEARMONTH DAVID ALEXANDER [PT]; KISS LASZLO ERNO) 7 August 2008 (2008-08-07)	1-56
A	page 6, lines 12-15 page 25; example 2	57-120
A	WO 2007/013830 A1 (PORTELA & CA SA [PT]; LEARMONTH DAVID ALEXANDER [PT]; KISS LASZLO ERNO) 1 February 2007 (2007-02-01)	1-120
A	page 8, lines 15-16 page 25, lines 28-34 page 44; example 8	
A	EP 1 845 097 A1 (PORTELA & CA SA [PT]) 17 October 2007 (2007-10-17) the whole document	1-120
<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 "E" earlier document 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 <b>5 November 2010</b>		Date of mailing of the international search report <b>23/11/2010</b>
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 <b>Raposo, Antonio</b>

2

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/PT2010/000015

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008094053 A1	07-08-2008	AR 065098 A1	13-05-2009
		AU 2007346018 A1	07-08-2008
		CA 2678391 A1	07-08-2008
		CN 101631548 A	20-01-2010
		EP 2124947 A1	02-12-2009
		US 2010113529 A1	06-05-2010
		ZA 200905940 A	26-05-2010
WO 2007013830 A1	01-02-2007	AR 058439 A1	06-02-2008
		AU 2006272978 A1	01-02-2007
		CA 2616377 A1	01-02-2007
		EP 1907382 A1	09-04-2008
		JP 2009544571 T	17-12-2009
		KR 20080033243 A	16-04-2008
		US 2009054437 A1	26-02-2009
EP 1845097 A1	17-10-2007	AR 060421 A1	18-06-2008
		AU 2007235755 A1	18-10-2007
		CA 2648914 A1	18-10-2007
		CN 101454285 A	10-06-2009
		EP 2027091 A1	25-02-2009
		JP 2009533423 T	17-09-2009
		KR 20080108327 A	12-12-2008
		WO 2007117165 A1	18-10-2007
		RU 2008143670 A	20-05-2010
		US 2010168113 A1	01-07-2010
		ZA 200809479 A	28-10-2009

## 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	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20		
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48		
A 6 1 K	9/16	(2006.01)	A 6 1 K	9/16		
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16		

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(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, SE, S I, SK, SM, 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, 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, I N, 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 , PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74) 代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72) 発明者 ヴァスコンセロス テオフィロ カルドソ デ

ポルトガル ペー - 4 7 4 5 - 4 5 7 サン マメデ ド コロナド アー アヴェニダ ダ シ  
デルルジャ ナシオナル

(72) 発明者 リマ リカルド ジョルジェ ドス サントス

ポルトガル ペー - 4 7 4 5 - 4 5 7 サン マメデ ド コロナド アー アヴェニダ ダ シ  
デルルジャ ナシオナル

(72) 発明者 バホカス ペドロ ミゲル ダ コスタ

ポルトガル ペー - 4 7 4 5 - 4 5 7 サン マメデ ド コロナド アー アヴェニダ ダ シ  
デルルジャ ナシオナル

(72) 発明者 ペレイラ リージャ ソフィア デ カストロ

ポルトガル ペー - 4 7 4 5 - 4 5 7 サン マメデ ド コロナド アー アヴェニダ ダ シ  
デルルジャ ナシオナル

(72) 発明者 コスタ ルイ セルデイラ デ カンボス

ポルトガル ペー - 4 7 4 5 - 4 5 7 サン マメデ ド コロナド アー アヴェニダ ダ シ  
デルルジャ ナシオナル

F ターム (参考) 4C076 AA31 AA36 AA53 BB01 CC01 DD28 DD29 DD41C DD52B EE31  
EE32 EE38 EE42 FF04 FF05 FF06 FF09 FF36 FF65 FF67  
4C086 AA01 AA02 BC71 GA08 GA09 MA03 MA05 MA35 MA37 MA41  
MA52 NA03 NA06 ZA02 ZA15