

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-507164

(P2017-507164A)

(43) 公表日 平成29年3月16日 (2017.3.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/22 (2006.01)	A 6 1 K 9/22	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-556754 (P2016-556754)	(71) 出願人	391022452
(86) (22) 出願日	平成27年3月4日 (2015.3.4)		エフ エム シー コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成28年11月4日 (2016.11.4)		FMC CORPORATION
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/018743		アメリカ合衆国 19104 ペンシルベ
(87) 国際公開番号	W02015/138200		ニア州 フィラデルフィア ウォールナッ
(87) 国際公開日	平成27年9月17日 (2015.9.17)		トストリート2929
(31) 優先権主張番号	61/951,065	(74) 代理人	100095407
(32) 優先日	平成26年3月11日 (2014.3.11)		弁理士 木村 満
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100109449
(31) 優先権主張番号	62/073,365		弁理士 毛受 隆典
(32) 優先日	平成26年10月31日 (2014.10.31)	(74) 代理人	100132883
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森川 泰司
		(74) 代理人	100148633
			弁理士 桜田 圭
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 放出制御組成物及び方法

(57) 【要約】

1つの態様では、本発明は、エチルセルロースコーティング層を有する放出制御固体剤形を製造する方法に向けられ、この層は3から8のHLB値を有する有機エステルである融合助剤を含む。そのような融合助剤の使用は、コーティングプロセス後の更なる硬化工程を必要とせずに効果的な放出制御コーティングの形成を可能とする。他の態様では、この発明は、製造されるコーティングされた剤形だけでなく、そのような方法において有益な水性分散液にも関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 水、(ii) エチルセルロース、(iii) イオン性界面活性剤、及び、(iv) 3 から 8 の HLB 値を有する有機エステルである融合助剤を含む水性懸濁液を、コーティングを形成するように、活性成分を含む固体コアに適用することを含む、放出制御固体剤形を製造する方法。

【請求項 2】

前記融合助剤は、3.5 から 7 の HLB 値を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記融合助剤は、4 から 5 の HLB 値を有する、請求項 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記融合助剤は、 $C_5 - C_{17}$ 飽和又は不飽和脂肪族炭化水素部分を含む、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記融合助剤は、ソルビタンエステル及びプロピレングリコールモノエステルからなる群から選択される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記融合助剤は、プロピレングリコールモノラウレート及びソルビタンモノオレエートからなる群から選択される、請求項 5 に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記融合助剤は、前記エチルセルロースの総重量に基づき、4 重量%と 30 重量%との間の量で存在する、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記界面活性剤は、アニオン性界面活性剤である、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記界面活性剤は、アルキルサルフェートである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウムである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記水性懸濁液は、可塑剤を更に含む、請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 12】

前記可塑剤は、ジブチルセバケート、ジエチルフタレート、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール及びトリアセチンからなる群から選択される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の方法により製造される、固体剤形。

【請求項 14】

a) 水、b) エチルセルロース、c) イオン性界面活性剤、及び、d) 3 から 8 の HLB 値の有機エステルである融合助剤、を含む、放出制御コーティングを製造するのに適した水性懸濁液組成物。

40

【請求項 15】

前記融合助剤は、3.5 から 7 の HLB 値を有する、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記融合助剤は、4 から 5 の HLB 値を有する、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記融合助剤は、 $C_5 - C_{17}$ 飽和又は不飽和脂肪族炭化水素部分を含む、請求項 14 から 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

50

前記融合助剤は、ソルビタンエステル及びプロピレングリコールモノエステルからなる群から選択される、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記融合助剤は、プロピレングリコールモノラウレート及びソルビタンモノオレエートからなる群から選択される、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記融合助剤は、前記エチルセルロースの総重量に基づき、4 重量%と 30 重量%との間の量で存在する、請求項 14 から 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記界面活性剤は、アニオン性界面活性剤である、請求項 14 から 20 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 22】

前記水性懸濁液は、可塑剤を更に含む、請求項 14 から 21 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1 つの態様では、本発明は、エチルセルロースコーティング層を有する放出制御固体剤形を製造する方法に向けられ、この層は 3 から 8 の HLB 値を有する有機エステルである融合助剤 (coalescing agent) を含む。そのような融合助剤の使用は、コーティングプロセス後の更なる硬化工程を必要とせずに効果的な放出制御コーティングの形成を可能とする。他の態様では、この発明は、製造されるコーティングされた剤形だけでなく、そのような方法において有益な水性分散液にも関する。

20

【背景技術】

【0002】

放出制御剤形は、即時放出剤形の投与と比較すると、剤形の投与後に長時間の薬理作用を提供するように設計される。このような持続的な応答は、即時放出及び短時間作用の製品では得られない多くの固有の治療上の利点を与える。

【0003】

当該技術分野で知られている放出制御剤形は、コーティングされたビーズ、ペレット又は球状体、コーティングされたカプセル、コーティングされたタブレット及びイオン交換樹脂を含み、活性薬剤の徐放はコーティング層又はマトリックス製剤を通した活性薬剤の浸透を介して実現され、薬剤の放出を遅くする。

30

【0004】

全ての放出制御剤形の本質的な特徴は剤形の安定性である。医薬剤形の安定性は、特定の一連の条件下での特定の容器内の貯蔵の間における、その物理的、化学的、微生物学的、治療学的、薬学的及び毒物学的特性の恒常性を示す。安定性試験は、新薬承認申請 (New Drug Applications) (NDAs) 及び新薬治験許可申請 (Investigational New Drug Applications) (INDs) だけでなく、U. S. P. の適正製造基準 (Good Manufacturing Practices) (GMPs) でも必要とされる。

40

【0005】

疎水性ポリマーは、放出制御剤形の開発のために、タブレット、カプセル、坐薬、球状体、ビーズ又はマイクロスフィアをコーティングするフィルム形成剤として使用されてきた。従来技術では、これらの疎水性コーティングは、有機溶液、擬似ラテックス又は懸濁液の形態中で製剤化されることが知られている。これらのポリマーの大部分は水に不溶性であるので、有機溶媒中のポリマー溶液を (ビーズ又はタブレット等の) 個々の薬剤形態上に噴霧して、溶媒はコーティングプロセスの間に蒸発させる。しかし、蒸発した溶媒は環境汚染問題をもたらす。加えて、有機溶媒を用いたコーティング製剤は、燃焼性、発がん性及び安全性に関して固有の問題を有する。

50

【0006】

これらの理由から、放出制御製剤を調製するためには、不溶性ポリマーのラテックス又は擬似ラテックスをベースとする水性ポリマーコーティング組成物を使用することが望ましい。望ましい放出制御コーティングを製造するためにうまく用いられるラテックスの中には、エチルセルロースをベースとするものがある。しかし、このようなエチルセルロースコーティングの貯蔵安定性を高めるために、望ましくは追加のプロセス工程が使用される。従って、例えば、特許文献1（L i ら）には、エチルセルロース又は類似のポリマー材料の水性分散液から製造されたコーティングの貯蔵安定性は、高湿度下でコア基板をコーティングして、その後加熱処理工程を用いて乾燥させるプロセスによって向上され得ることが記載されている。このプロセスは望ましい放出制御コーティングを作り出すが、特殊な機器の使用及び／又は監視を必要として製造時間を増加させる追加プロセス（加熱）工程の使用を必要とし得る。従って、当該プロセスがそのような特定の機器の使用及び／又はそのような追加のプロセス工程の実行を必要としない、エチルセルロースの水性分散液からの効果的な放出制御コーティングの製造方法を有することが望まれる。

10

【0007】

融合助剤はしばしば封止剤及び塗料の製造に使用されるが、そのような製剤から得られるコーティングは一般的に不浸透性となるように設計される。従って、例えば、特許文献2（Q u i n n）には、（エチルセルロースを含む）水性ポリマー分散液をベースとした不浸透性コーティング又はフィルムの形成に適した組成物が記載されており、この分散液は、プロピレングリコールモノステアレート等の融合助剤を任意に含み得る。やや同様のものでは、特許文献3（L y n c h ら）には、塗料、封止剤等に有用な、水不溶性ポリマーの水性分散液中における融合助剤としてのエチレングリコール及び／又は（プロピレングリコールモノラウレートを含む）プロピレングリコールの特定の脂肪酸エステルの使用について記載されている。このように、3から8のHLB値を有する有機エステルである融合助剤を使用するエチルセルロース分散液から剤形のための放出制御コーティングが製造され得るということは予想し得ないことである。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】米国特許第7829148号明細書

30

【特許文献2】米国特許第4629753号明細書

【特許文献3】米国特許第8153707号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

1つの態様では、本発明は、放出制御固体剤形を製造する方法に関し、この方法は、（i）水、（i i）エチルセルロース、（i i i）イオン性界面活性剤、及び、（i v）3から8のHLB値を有する有機エステルである融合助剤を含む水性懸濁液を、コーティングを形成するように、活性成分を含む固体コア（s o l i d c o r e）に適用することを含む。

40

【0010】

別の態様では、この発明は、そのようなプロセスにより製造される、放出制御固体剤形に関する。

【0011】

また別の態様では、本発明は、放出制御コーティングを製造するのに適した水性懸濁液組成物に関し、この組成物は、（a）水、（b）エチルセルロース、（c）イオン性界面活性剤、及び、（i v）3から8のHLB値を有する有機エステルである融合助剤、を含む。

【発明を実施するための形態】

【0012】

50

1つの態様では、本発明は、放出制御固体剤形を製造する方法に関し、この方法は、(i) 水、(ii) エチルセルロース、(iii) イオン性界面活性剤、及び、(iv) 3から8のHLB値を有する有機エステルである融合助剤を含む水性懸濁液を、コーティングを形成するように、活性成分を含む固体コアに適用することを含む。

【0013】

米国薬局方協会(The United States Pharmacopeial Convention) (“USP”) 一般章<711>溶解(General Chapter<711>Dissolution)で特定されているプロセスに従って装置2(Paddle Apparatus)を用いてin vitroで測定した時、薬剤の即時放出は、15分未満において薬剤の85%より多くが放出されるものと多くの場合みなされる。ここで使用される放出制御とは、即時放出ではない任意の放出プロファイルを含むし、並びに、上記のUSPプロトコルに従って測定された場合、15分より長い時間における85%未満の薬剤放出、及び、例えば2時間、4時間、6時間若しくは8から12時間の任意の時間又はそれより長い時間全てにおける100%の薬剤放出を含む。ここで使用される放出制御は、持続放出及び徐放出を意味する。

【0014】

本発明の実施に使用される固体コアは活性成分を含み、ベース、タブレット又は任意の他の従来の固体剤形の形態であり得る。コーティングされ得る形態の中には、ノンパレル(nonpareil)層薬剤、微結晶性セルロースビーズ及び押し出し加工/球形化により調製されたビーズがある。本発明の放出制御コーティングがタブレットに適用される場合、タブレットコアは、任意の薬学的に許容される不活性医薬充填剤(希釈剤)材料と共に、活性成分を含み得る。この材料は、スクロース、デキストロース、ラクトース、微結晶性セルロース、キシリトール、フルクトース、ソルビトール及びそれらの混合物等を含むが、これらに限定されない。また、カルシウム又はマグネシウム石鹸を含む任意の一般的に許容される薬学的潤滑剤の有効量を、タブレットコア成分の圧縮前の上述の賦形剤の成分に添加してもよい。最も好ましくは、固体剤形の約0.5重量%から3重量%の量におけるステアリン酸マグネシウムである。

【0015】

活性成分は、放出制御組成物中で有益に使用される任意の薬学的、治療学的又は栄養補助的な活性成分を含んでもよい。本発明の組成物中に使用され得る活性成分は、水溶性及び水不溶性化合物の両方を含む。実例として、使用され得る活性成分の非限定的な実施例は、抗ヒスタミン剤(例えば、ジメンヒドリネート、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン及びデクスクロルフェニラミンマレエート)、鎮痛剤(例えば、アスピリン、コデイン、モルヒネ、ジヒドロモルフォン、オキシコドン等)、抗炎症剤(例えば、ナプロキシン、ジクロフェナク、インドメタシン、イブプロフェン、アセトアミノフェン、アスピリン、スリンダク)、胃腸剤及び制吐剤(例えば、メトクロプラミド)、抗てんかん剤(例えば、フェニトイン、メプロバメート及びニトラゼパム)、血管拡張剤(例えば、ニフェジピン、パパベリン、ジルチアゼム及びニカルジリン)、鎮咳剤及び去痰剤(例えば、コデインホスフェート)、抗喘息剤(例えば、テオフィリン)、抗痙攣剤(例えば、アトロピン、スコポラミン)、ホルモン(例えば、インスリン、レバリン)、利尿剤(例えば、エルタクリミン酸、ベンドロフルアジド)、抗降圧剤(例えば、プロプラノロール、クロニジン)、気管支拡張剤(例えば、アルブテロール)、抗炎症性ステロイド(例えば、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、プレドニゾン)、抗生物質(例えば、テトラサイクリン)、痔疾用剤、睡眠剤、向精神剤、止瀉剤、粘液溶解剤、鎮静剤、充血抑止剤、緩下剤、制酸剤、ビタミン、(フェニルプロパノールアミン等の食欲抑制剤を含む)刺激剤を含む。上記のリストは他の活性成分を除外することを意図していない。

【0016】

放出制御コーティングを製造するために適しておりこの発明のプロセスで使用される本発明の水性懸濁液は、エチルセルロース、イオン性界面活性剤、及び、3から8のHLB値の有機エステルである融合助剤を含む。

【0017】

典型的な水性分散液は、20重量%から40重量%のエチルセルロースを含み得る。市販のエチルセルロースの水性分散液は、例えば、エフエムシーコーポレーションからアクアコート（登録商標）ECDの名称で販売されているものが利用可能であり、カラコン（Colorcon）からシュアリス（登録商標）の名称で販売されているものが利用可能である。アクアコート（登録商標）ECDは、24.5重量%から29.5重量%のエチルセルロース、0.9重量%から1.7重量%のラウリル硫酸ナトリウム及び1.7重量%から3.3重量%のセチルアルコールを含む水性分散液である。

【0018】

本発明で用いられる融合助剤は3から8のHLB値を有する。好ましくは、融合助剤は3.5から7のHLB値を有し、最も好ましくは、融合助剤は4から5のHLB値を有する。“HLB値”の用語は、親水性と親油性の両方の基を含む両親媒性分子の親水性－親油性バランスを示す。親水性－親油性バランス（HLB）値は、これらの基の比率の尺度として使用される。HLB値は非イオン性分子について算出され、その値は0から20の範囲となる。10より上のHLB値を有する化合物は水に親和性を有し（親水性）、10より下のHLB値を有するものは油の親和性（親油性）を有する。イオン性界面活性剤は最近相対的なHLB値が割り当てられ、数の範囲を60まで広げることを可能にする。

10

【0019】

本発明の実施に用いられる融合助剤は、典型的に、式 RCOOR^1 を有する有機エステルであり、式中、Rは $\text{C}_5 - \text{C}_{17}$ の炭化水素部分であり、且つ R^1 は前記エステルが3から8のHLB値を有するのに十分な親水性を有する有機部分である。Rは脂肪族であっても又は芳香族基を含んでもよく、飽和又は不飽和であってもよい。好ましくは、Rは $\text{C}_5 - \text{C}_{17}$ の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素部分である。ここで使用される場合、“有機部分”の用語は、1又は複数の水素、酸素、硫黄又は窒素原子で置換されていてもよい炭素をベースとする部分を示す。

20

【0020】

好ましい融合助剤の第1の種類は、式 $\text{RCOOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ であり、式中、Rは $\text{C}_5 - \text{C}_{17}$ の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素部分であるプロピレングリコールモノエステルである。この種類の好ましい融合助剤は、プロピレングリコールモノカプリレート及びプロピレングリコールモノラウレートを含み、プロピレングリコールモノラウレートが特に好ましい。実際の手法として、プロピレングリコールモノエステルが使用される時、そのような化合物は典型的にその対応するジエステルとの混合物となっている。好ましくは、融合助剤がプロピレングリコールモノラウレートを含む時、そのような混合物は少なくとも40重量%のモノエステルを含み、より好ましくはそのような混合物は少なくとも90重量%のモノエステルを含む。

30

【0021】

好ましい融合助剤の第2の種類は、式中、Rが $\text{C}_5 - \text{C}_{17}$ の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素であるソルビタンエステルであり、特にソルビタンモノオレエートである。

【0022】

融合助剤は、典型的に、エチルセルロースポリマーの総重量に基づき、4重量%と30重量%との間の量、好ましくは9重量%と15重量%との間の量で存在する。

40

【0023】

このような水性懸濁液中に用いられる界面活性剤は、薬学的に許容され、貯蔵間の分散液の安定性を効果的に維持する任意のイオン性界面活性剤であってもよい。そのような界面活性剤はカチオン性又はアニオン性界面活性剤であってもよいが、典型的にはアニオン性界面活性剤が使用される。使用され得るアニオン性界面活性剤の例は、アルカリ金属及びアンモニウム石鹼（例えば、オレイン酸、ステアリン酸及びリシノール酸等の長鎖脂肪酸のナトリウム塩、カリウム塩又はアンモニウム塩）、二価及び三価の金属石鹼、アミン石鹼、アルキルサルフェート、並びに、アルキルホスフェートを挙げることができる。P. MuthuprasanaらのBasic and Potential Appli

40

cations of Surfactants—A Review, Int. J. PharmaTech. Res. 2009, 1 (4)を参照されたい。好ましい界面活性剤はアルキルサルフェートを含み、ラウリル硫酸ナトリウムが特に好ましい。

【0024】

界面活性剤は、懸濁液の安定性を維持するために十分な量で使用され、典型的に、懸濁液の総重量に基づき、0.2重量%と2重量%との間、好ましくは0.9重量%と1.7重量%との間で含まれる。

【0025】

水性分散液と一緒に可塑剤の使用がフィルムの物理的特性を更に改善し得ることが見出されているので、本発明に使用される水性ポリマーコーティング組成物は適切な可塑剤の有効量を含むことが好ましい。適切な可塑剤の例は、ジブチルセバケート、ジエチルフタレート、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール及びトリアセチン等の水不溶性の可塑剤を含むが、他の水不溶性の可塑剤（アセチル化モノグリセリド、フタレートエステル、ヒマシ油等）が使用されることも可能である。トリエチルシトレートは特に好ましい可塑剤である。可塑剤は、典型的に、エチルセルロースポリマーの総重量に基づき、15重量%と40重量%との間の量、好ましくは20重量%と30重量%との間の量で存在する。

【0026】

本発明の実施に使用される水性懸濁液は、フィルム形成剤、可塑剤及び溶媒系（即ち、水）に加えて、優雅さと製品の識別性を提供するために、好ましくは着色剤を含む。色は、治療上の活性成分の溶液に、水性ポリマーコーティング組成物の代わり、又は水性ポリマーコーティング組成物に加えて、添加されてもよい。例えば、水溶性ポリマー溶液に剪断しながら色を添加して、その後可塑化アクアコート（登録商標）ECDエチルセルロース分散液に追加する時に低剪断を利用することによって、アルコール又はプロピレングリコールをベースとする着色分散液、粉碎アルミニウムレーキ及び二酸化チタン等の乳白剤の使用を介して、アクアコート（登録商標）ECDエチルセルロース分散液に色を加えることができる。あるいは、本発明の製剤に色を提供する任意の適切な方法を用いてもよい。

【0027】

水性懸濁液は、当業者に公知の機器を使用して固体コアに適用され得る。従って、水性懸濁液は、ウルスターインサートを備えたボトムスプレー流体床コーターを用いてビーズ上にコーティングされ得る。トップスプレー及びタンジェンシャルスプレー流体床並びに変性させたコーティングパンもまた、ビーズコーティングのために使用され得る。サイドベント及び従来のコーティングパンは、タブレットコーティングのために使用され得る。

【0028】

毛管力に抵抗性がある緩く詰まった又は付着性の粒子は、焼結又は融合によるコヒーレントフィルムの形成が後に続く、基板表面上の粒子の最密充填に依存する、フィルム形成メカニズムを妨害するので、例えば、基板上での噴霧又は流動化による適用前又は適用間に、ラテックス又は擬似ラテックス粒子が、分散液中で凝集、凝結又は凝固しないことが重要である。

【0029】

この発明の固体剤形は、上述したように、固体コアを水性分散液でコーティングすることにより形成される。水性懸濁液は、所望の放出速度を有するコーティングが得られるような量で適用される。このコーティング厚さは、関連する特定の活性成分、所望の放出速度、未コーティングの基板の粒子サイズ及び形状、その表面の平滑性等を含む、多数の要因に基づき選択される。一般的に、形成されるフィルムの厚さは5ミクロン以上であるべきである。5ミクロン未満の厚さのフィルムは、不十分なフィルム強度及び完全性を有することがあり、これはフィルム特性に経時的な変化を引き起こし得る。具体的な上限は無いが、フィルムが厚すぎる場合、放出速度は過度に遅くなり得る。典型的に、コーティングは、50 μm と250 μm との間の厚さだろう。

【0030】

本発明の実施に使用される水性懸濁液は、任意の特定の湿度要件又は追加の加熱工程無しに効果的な放出制御剤形を形成するが、所望される場合そのような条件／工程を用いてもよい。

【0031】

ここに記載される各々の成分、化合物、置換基又はパラメータは、単独での、又は、ここに記載される他の成分、化合物、置換基又はパラメータのありとあらゆる1又は複数との組み合わせでの使用について開示されているものとして解釈されることは理解されるべきである。

【0032】

10

ここに記載される各々の成分、化合物、置換基又はパラメータについての各々の量／値又は量／値の範囲は、ここに記載される任意の他の成分（1又は複数）、化合物（1又は複数）、置換基（1又は複数）又はパラメータ（1又は複数）について記載される各々の量／値又は量／値の範囲と組み合わせて開示されているものとしても解釈されること、並びに、ここに記載される2以上の成分（1又は複数）、化合物（1又は複数）、置換基（1又は複数）又はパラメータ（1又は複数）についての量／値又は量／値の範囲の任意の組み合わせもまた、上述のように、本記載の目的のために互いに組み合わせて開示されていることは理解されるべきである。

【0033】

20

ここに記載される各々の範囲の各々の下限は、同じ成分、化合物、置換基又はパラメータについてここに記載される各々の範囲の各々の上限との組み合わせについて開示されているものとして解釈されることは、更に理解されるべきである。従って、2つの範囲の開示は、各々の範囲の各々の下限と各々の範囲の各々の上限との組み合わせに由来する4つの範囲の開示として解釈される。3つの範囲の開示は、各々の範囲の各々の下限の各々の範囲の各々の上限との組み合わせ等に由来する9つの範囲の開示として解釈される、等である。更に、本開示又は実施例中に記載の成分、化合物、置換基又はパラメータの特定の量／値は、範囲の下限又は上限のいずれかの開示として解釈され、そのため、その成分、化合物、置換基又はパラメータについての範囲を形成するために、本出願の他の場所に記載されている同じ成分、化合物、置換基又はパラメータについての範囲又は特定の量／値の任意の他の下限又は上限と組み合わせることができる。

30

【実施例】

【0034】

以下の実施例はこの発明の原理に従って本発明を説明するために提供されるが、添付の特許請求の範囲に示されるものを除き、いかなる方法においても本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0035】

（実施例1）

最低フィルム形成温度（“MFFT”）についてのプロピレングリコールモノエステルの効果

40

24重量%のトリエチルシトレート（“TEC”）（エチルセルロースポリマーの重量に基づく）と共に、以下の表1に示される重量で示される融合助剤（エチルセルロース固体の重量に基づく）を添加することによって、アクアコート（登録商標）ECD-30をベースとするいくつかの水性懸濁液を調製した。脱イオン水を添加して、懸濁液を15%固体に希釈した。

【0036】

そのような懸濁液のMFFTを、MFFTパーモデル90を用いて試験した。MFFTパーをプリセットし、予測されるMFFT値に応じて所望の温度範囲を選択した。この研究では、範囲3（5℃から18℃）、範囲4（15℃から33℃）又は範囲5（23℃から50℃）を使用した。400ミクロンキューブアプリーケーターを用いて、温かい温度側から冷たい温度側へ製剤を適用し、フィルムが形成された後のMFFT値を読み取った。

50

【0037】

次の融合助剤を評価した。

- ・PGML—プロピレングリコールモノラウレート。ラウログリコール（登録商標）90（Gattefosse）（HLB 4.3）。
- ・PGMC—プロピレングリコールモノカプリレート。カプリオール（登録商標）90（Gattefosse）（HLB 6）。
- ・PGML／PGDL—51.5％プロピレングリコールモノラウレート及び48.5％プロピレングリコールジラウレートを含む混合物。

【0038】

このような試験の結果を以下の表1に要約する。

10

【0039】

【表1】

表1

	MFFT (°C)		
%助剤 (Aid)	PGML	PGMC	PGML/PGDL (51.5% PGML)
0	>23	>23	
4.1	9.3 /9.70	11.1 /10.8	
8.5	10.8	16.7	
18.5	9	16.7	8.9

20

【0040】

上記のデータは、プロピレングリコールモノエステルを含む融合助剤を含む3つの懸濁液の全てが低下したMFFTを示したということを示す。製剤は、MFFTより高い温度で適用された時、均質となっており、滑らかなフィルムを生成した。

30

【0041】

（実施例2）

MFFTについての他の類似した化学物質の効果

実施例1のプロセスを用いて、融合助剤として類似した化合物を用いていくつかの懸濁液を調製した。このような化合物は、9重量％の割合で添加された（エチルセルロース固体の重量に基づく）。評価した化合物は、PGDL（プロピレングリコールジラウレート、HLB 2）、GMC（グリセリルモノカプリレート、HLB 8.3）、GML（グリセリルモノオレエート、HLB 2.8）及びTGDS（トリグリセロールジイソステアレート、HLB 10-13）とした。PGDLが製剤のMFFTを効果的に低下させなかった一方、GMC、GML及びTGDSは製剤と良好な融和性を持っていなかった。長時間にわたって混合した後でさえも、製剤中に粘着性の残留物が見られた。MFFTバ

40

【0042】

（実施例3）

テオフィリン放出速度についてのPGMLの効果

テオフィリンベレット（70％テオフィリン、Spansules Pharma Tech）を、融合助剤有り又は無しで、24％TEC可塑化アクアコート（登録商標）ECDコーティング製剤を用いてコーティングした。TECの使用基準はエチルセルロースポリマーの重量に基づく。コリコート（登録商標）IRを孔形成剤として使用した。コリコート（登録商標）IR対エチルセルロースの重量比は15／85に維持した。コーティ

50

ング製剤を作る時、PGMLをアクアコート（登録商標）ECD-30中に添加した。

【0043】

コーティングプロセスの条件は、入口温度65℃、噴霧量10.0g/分、露点10℃、空気流量65m³/時間、霧化圧2.0バールとした。コーティング条件は、融合助剤有り又は無しで同様にした。8.9%PGML製剤は何の異常も観察されずにテオフィリンペレット上にコーティングされた一方で、27%PGML製剤はコーティングプロセスの間いくらか粘着性を有していた。

【0044】

ペレットの溶解プロファイルを、100rpmの攪拌速度及び271nmUV吸光度を有するpH7.5の0.05Mリン酸緩衝液900mL体積で、USP装置1を用いて測定した。表2は、（後硬化無しの）未硬化ペレット及び（75%相対湿度下60℃で2時間後硬化した）硬化ペレットのテオフィリン溶解プロファイルを示す。具体的には、ペレットから放出された薬剤のパーセンテージを列挙する。

【0045】

【表2】

表2. テオフィリン溶解速度*についてのPGMLの効果

時間 (Hrs)	コントロール	-0% PGML		4.3% PGML		8.9% PGML	
	未硬化	60℃、75%RH ／2時間		未硬化	60℃、75%RH ／2時間		60℃、75%RH ／2時間
1	44 ± 6.1	4	4	2	3 ± 0.6	2	
2	78 ± 4.4	7 ± 0.6	9 ± 0.6	4 ± 0.6	5	5	
4	97 ± 1.5	15	20 ± 1.2	9 ± 0.6	11 ± 0.6	10	
6	103 ± 1.0	23 ± 0.6	30 ± 2.1	15 ± 0.6	17	16	
8		31 ± 0.6	39 ± 2.5	21 ± 0.6	22 ± 0.6	21 ± 1.0	

表2—続き

時間 (Hrs)	コントロール - 12% PGML		16% PGML		27% PGML*	
	未硬化	60℃、75%RH ／2時間	未硬化	60℃、75%RH ／2時間	未硬化	60℃、75%RH ／2時間
1	3	3	3	3	7	8
2	5	6 ± 0.6	5	6	13	14
4	10 ± 0.6	10 ± 0.6	10	11	23	24
6	15 ± 0.6	15	15	16 ± 0.6	31	32
8	20 ± 0.6	20 ± 0.6	19	20	39	39

* 放出パーセント平均 ± S. D. (n=3)

** コーティングの間に粘着性が観察された

【0046】

上記結果は、本発明の組成物が、高湿度及び／又は高温での硬化を必要とせずに、所望の放出制御特性を示すことを指し示している。

【0047】

(実施例4)

テオフィリン放出速度についてのソルビタンモノオレエートの効果

実施例3のプロセス及び材料を用いて、融合助剤として（PGMLではなく）12%ソルビタンモノオレエートを含むタブレットを製造した。未硬化及び硬化（60℃で2時間）の両方での薬剤放出のパーセンテージを、実施例3で記載したように測定した。このような試験の結果を表3に要約する。

【0048】

【表3】

10

表3
放出パーセント平均 ± S.D. (n=3)

時間(Hours)	未硬化	硬化
1	6	4 ± 0.6
2	12 ± 0.6	9 ± 0.6
4	21 ± 0.6	17
6	29 ± 1.0	24 ± 0.6
8	37 ± 1.0	30 ± 1.0

20

【0049】

上記結果は、本発明の組成物が、高湿度及び／又は高温での硬化を必要とせずに、所望の放出制御特性を示すことを指し示している。

【0050】

(実施例5)

ジルチアゼム放出速度についてのPGMLの効果

ジルチアゼムHClペレット（60%ジルチアゼムHCl、Ria International）を、融合助剤有り又は無しで、アクアコート（登録商標）ECDを用いてコーティングして、エチルセルロース固体をベースとする24%TECを用いて可塑化した。コーティングプロセスの条件は、入口温度65℃、噴霧量10.0g/分、露点10℃、空気流量65m³/時間、霧化圧2.0バールとした。コーティングしたペレットを湿度制御無しで60℃で2時間硬化した。入口温度は、多量の融合助剤が使用された時に粘着性となるのを避けるため、50℃から55℃に低下させた。ジルチアゼムHClペレットの溶解プロファイルを、100rpmの攪拌速度及び237nmUV吸光度を有する脱イオン水900mL体積で、USP装置1を用いて測定した。このような試験の結果を以下の表4に要約する。

30

【0051】

40

【表 4】

表4. ジルチアゼムHCl放出速度*についてのPGMLの効果

時間 (Hrs)	コントロール - 0% PGML		8.9% PGML	
	(未硬化)	(60°C／2時間)	(未硬化)	(60°C／2時間)
1	76 ± 1.5	2 ± 0.6	7 ± 0.7	4 ± 0.6
2	87 ± 1.2	13 ± 1.2	17	12 ± 1.7
4	93	36 ± 1.7	40 ± 0.7	31 ± 2.1
6	96	53 ± 1.0	55 ± 0.7	47 ± 2.1
8	99	65 ± 1.0	66	59 ± 2.0

10

20

30

* 放出パーセント平均 ± S. D. (n=3)

【0052】

上記結果は、本発明の組成物が、高湿度及び／又は高温での硬化を必要とせずに、所望の放出制御特性を示すことを指し示している。

【0053】

(実施例6)

ジルチアゼム放出速度についてのソルビタンモノオレエートの効果

融合助剤として（PGMLではなく）12%ソルビタンモノオレエートが使用されることを除き、実施例5に記載のプロセス及び材料を用いてペレットを製造した。未硬化並びに硬化（60°Cで2時間及び75%相対湿度下60°Cで2時間）の両方での薬剤放出のパーセンテージを、実施例5で記載したように測定した。このような試験の結果を以下の表5に要約する。

40

【0054】

【表 5】

表5

放出パーセント平均 $\pm$ S.D. (n=3)

時間(Hours)	未硬化	硬化 (2時間 60°C)	硬化 (2時間 60°C 75%RH)
1	1 $\pm$ 0.6	1	27 $\pm$ 3.1
2	6 $\pm$ 0.6	4 $\pm$ 1.2	36 $\pm$ 4.2
4	24 $\pm$ 1.5	15 $\pm$ 1.5	47 $\pm$ 3.6
6	40 $\pm$ 3.1	30 $\pm$ 1.7	55 $\pm$ 2.1
8	53 $\pm$ 3.2	44 $\pm$ 2.1	60 $\pm$ 1.5

10

【0055】

(実施例7)

テオフィリン放出速度についてのプロピレングリコールモノラウレート及びジラウレート混合物の効果

約94重量% PGMLを含むPGMLの代わりに51.5重量% PGML及び48.5重量% PGDL (プロピレングリコールジラウレート)を含むPGML及びPGDLの混合物が使用されることを除き、実施例3のプロセスを繰り返した。使用されたPGML及びPGDLの総重量は、エチルセルロース含有量に基づき8.9%であった。このような評価の結果を以下の表6に要約する。

20

【0056】

【表6】

表6. テオフィリン溶解プロファイル*についてのPGML及びPGDLの効果

時間(Hrs)	94% PGML /6% PGDL 混合物		51.5% PGML /48.5% PGDL 混合物	
	未硬化	硬化	未硬化	硬化
1	3 $\pm$ 0.6	2	2 $\pm$ 0.6	2
2	5	5	4	4
4	11 $\pm$ 0.6	10	9 $\pm$ 0.6	7 $\pm$ 0.6
6	17	16	13	11 $\pm$ 0.6
8	22 $\pm$ 0.6	21 $\pm$ 1.0	18 $\pm$ 0.6	15

30

40

* 放出パーセント平均 $\pm$ S. D. (n=3)

【0057】

上記結果は、51.5重量%/48.5重量%のPGML/PGDL混合物がよく作用していることを証明している。

【0058】

(実施例8)

テオフィリンの放出速度についてのPGMCの効果

PGMLの代わりにプロピレングリコールモノカプリレート (PGMC) を用いて実施例3のプロセスを行った。このような評価の結果を表7に要約する。

50

【 0 0 5 9 】

【 表 7 】

表7. テオフィリン放出速度*についてのPGMCの効果

時間 (Hrs)	0% PGMC		8.9% PGMC		12% PGMC	
	未硬化	60℃、75%RH ／2時間	未硬化	60℃、75%RH ／2時間	未硬化	60℃、75%RH ／2時間
1	44 ± 6.1	4	3	2 ± 0.6	2 ± 0.6	2
2	78 ± 4.4	7 ± 0.6	6	4 ± 0.6	5 ± 0.6	4
4	97 ± 1.5	15	13	8 ± 0.6	10 ± 1.2	8
6	103 ± 1.0	23 ± 0.6	20	13 ± 0.6	16 ± 1.2	12
8		31 ± 0.6	27 ± 0.6	18 ± 0.6	20 ± 1.5	16 ± 0.6

* 放出パーセント平均 ± S. D. (n=3)

【 0 0 6 0 】

上記結果は、PGMCがECD製剤の融合を改善することができ、更なる硬化プロセス無しでの放出制御コーティングとして許容される結果をもたらすということを証明している。

【 0 0 6 1 】

(実施例 9)

PGMLとECD-30の混合物の安定性

アクアコート（登録商標）ECD-30を、8.9% PGML（分散液中のエチルセルロース固体の重量に基づく）と混ぜて、室温条件下（20℃から25℃）及び上昇させた条件下（40℃、75%RH）で3ヶ月間置いておいた。そのような貯蔵の後、TEC及び他の成分を添加し、混合物を15%固体濃度に希釈した。テオフィリンペレットをコーティングして、得られた固体剤形を実施例3に示した手順に従って評価した。このような評価の結果を表8に要約する。

【 0 0 6 2 】

10

20

30

【表 8】

表. 8

時間 (Hrs)	8.9% PGML 未硬化			8.9% PGML 硬化 60°C、75%RH／2時間		
	最初	室温(RT) ／3ヶ月	40°C、75%RH ／3ヶ月	最初	室温(RT) ／3ヶ月	40°C、75%RH ／3ヶ月
1	3±0.6	2	3	2	2	3±0.6
2	5	4±0.6	7	5	4	5
4	11±0.6	9	14±1.0	10	8	10±0.6
6	17	14	21±1.0	16	13	14±1.2
8	22±0.6	19	28±1.2	21±1.0	16±0.6	19±1.2

* 放出パーセント平均 ± S. D. (n=3)

【0063】

上記結果は、この発明の水性懸濁液は、高湿度及び上昇させた温度条件下でさえも、長期間にわたって貯蔵安定性であることを示している。

【0064】

(付記)

(付記1)

(i) 水、(ii) エチルセルロース、(iii) イオン性界面活性剤、及び、(iv) 3から8のHLB値を有する有機エステルである融合助剤を含む水性懸濁液を、コーティングを形成するように、活性成分を含む固体コアに適用することを含む、放出制御固体剤形を製造する方法。

【0065】

(付記2)

前記融合助剤は、3.5から7のHLB値を有する、付記1に記載の方法。

【0066】

(付記3)

前記融合助剤は、4から5のHLB値を有する、付記2に記載の方法。

【0067】

(付記4)

前記融合助剤は、C₅－C₁₇飽和又は不飽和脂肪族炭化水素部分を含む、付記1から3のいずれか1つに記載の方法。

【0068】

(付記5)

前記融合助剤は、ソルビタンエステル及びプロピレングリコールモノエステルからなる群から選択される、付記4に記載の方法。

【0069】

(付記6)

前記融合助剤は、プロピレングリコールモノラウレート及びソルビタンモノオレエートからなる群から選択される、付記5に記載の方法。

【0070】

(付記 7)

前記融合助剤は、前記エチルセルロースの総重量に基づき、4重量%と30重量%との間の量で存在する、付記1から6のいずれか1つに記載の方法。

【0071】

(付記 8)

前記界面活性剤は、アニオン性界面活性剤である、付記1から7のいずれか1つに記載の方法。

【0072】

(付記 9)

前記界面活性剤は、アルキルサルフェートである、付記8に記載の方法。

10

【0073】

(付記 10)

前記界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウムである、付記9に記載の方法。

【0074】

(付記 11)

前記水性懸濁液は、可塑剤を更に含む、付記1から10のいずれか1つに記載の方法。

【0075】

(付記 12)

前記可塑剤は、ジブチルセバケート、ジエチルフタレート、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール及びトリアセチンからなる群から選択される、付記11に記載の方法。

20

【0076】

(付記 13)

付記1から12のいずれか1つに記載の方法により製造される、固体剤形。

【0077】

(付記 14)

a) 水、b) エチルセルロース、c) イオン性界面活性剤、及び、d) 3から8のHLB値の有機エステルである融合助剤、を含む、放出制御コーティングを製造するのに適した水性懸濁液組成物。

【0078】

30

(付記 15)

前記融合助剤は、3.5から7のHLB値を有する、付記14に記載の組成物。

【0079】

(付記 16)

前記融合助剤は、4から5のHLB値を有する、付記15に記載の組成物。

【0080】

(付記 17)

前記融合助剤は、 $C_5 - C_{17}$ 飽和又は不飽和脂肪族炭化水素部分を含む、付記14から16のいずれか1つに記載の組成物。

【0081】

40

(付記 18)

前記融合助剤は、ソルビタンエステル及びプロピレングリコールモノエステルからなる群から選択される、付記17に記載の組成物。

【0082】

(付記 19)

前記融合助剤は、プロピレングリコールモノラウレート及びソルビタンモノオレエートからなる群から選択される、付記18に記載の組成物。

【0083】

(付記 20)

前記融合助剤は、前記エチルセルロースの総重量に基づき、4重量%と30重量%との

50

間の量で存在する、付記 14 から 19 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0084】

(付記 21)

前記界面活性剤は、アニオン性界面活性剤である、付記 14 から 20 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0085】

(付記 22)

前記水性懸濁液は、可塑剤を更に含む、付記 14 から 21 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 2015/018743
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>A61K 9/22 (2006.01)</i> <i>A61K 47/38 (2006.01)</i> <i>A61K 47/22 (2006.01)</i> 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 31/00, 9/00-9/22, 47/00-47/38 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSearch (RUPTO internal), Espacenet, Patentscope, DWPI, EAPATIS, USPTO, PAJ, Patentscope, PubMed		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4330338 A (PURDUE RESEARCH FOUNDATION) 18.05.1982, abstract, col. 4, line 3, claims	1-6, 14-19
Y	US 4629753 A (THE LUBRIZOL CORPORATION) 16.12.1986, abstract, claims, col. 3, lines 15-33, col. 20, lines 12-22	1-6, 14-19
Y	US 5273760 A (EUROCELTIGUE, S.A.) 28.12.1993, abstract, claims 1-25, examples, Tables 2, 12, 18	1-6, 14-19
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 29 April 2015 (29.04.2015)		Date of mailing of the international search report 04 June 2015 (04.06.2015)
Name and mailing address of the ISA/RU: Federal Institute of Industrial Property, Berezhkovskaya nab., 30-1, Moscow, G-59, GSP-3, Russia, 125993 Facsimile No: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37		Authorized officer T. Chapala Telephone No. 8(495)531-64-81

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 2015/018743
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. ☐ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3. ☒ Claims Nos.: 7-13, 20-22 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.	
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 9/36 (2006.01)	A 6 1 K 9/36	

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

(72)発明者 ヤン、フイ エス
 アメリカ合衆国 0 8 5 3 6 ニュージャージー州 プレーンズボロ デイジーコート 6

(72)発明者 マ、フア
 アメリカ合衆国 0 8 5 5 8 ニュージャージー州 スキルマン ウェストバリーコート 1 9

(72)発明者 ストークス、ケビン
 アメリカ合衆国 0 8 6 9 0 ニュージャージー州 ハミルトンスクエア シェルフラワーレーン 2 5

F ターム(参考) 4C076 AA44 CC15 DD01 DD02 DD21 DD37 DD44 DD46 DD47 DD57
 EE23 EE32 EE48 FF21 FF31
 4C084 AA17 MA34 NA12