

(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2008-543871
(P2008-543871A)

(43) 公表日 平成20年12月4日(2008.12.4)

(51) Int.Cl.

A61K 31/65 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/65
A 61 P 31/04

テーマコード(参考)

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2008-517178 (P2008-517178)
 (86) (22) 出願日 平成18年6月16日 (2006. 6. 16)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年2月8日 (2008.2.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/023613
 (87) 国際公開番号 WO2006/138641
 (87) 国際公開日 平成18年12月28日 (2006.12.28)
 (31) 優先権主張番号 60/691,173
 (32) 優先日 平成17年6月16日 (2005. 6. 16)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 591011502
 ワイス
 W y e t h
 アメリカ合衆国 O 7 9 4 0 - 0 8 7 4 ニュ
 ージャージー州 マディソン、ファイブ・
 ジラルダ・ファームズ
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】チゲサイクリンのための製造プロセス

(57) 【要約】

本明細書において、静脈内注入に適合するチゲサイクリンの調製物のための製造プロセスが開示される。具体的には、本発明の重要な特徴は、上記プロセスの段階の間、温度および酸素レベルを制御することである。チゲサイクリンは、非反応性ガス(例えば、窒素)を含む不活性ガス媒体を注入すること、および温度の制御により、プロセスの間保護される。本発明の実施形態は、バルク水溶液の温度制御と共に、溶存酸素のレベルを制御することにより、0.9%未満の総分解物量でのチゲサイクリンの製造を提供することである。本発明のさらなる実施形態は、0.9%未満の総分解産物を有する再構成可能な粉末としてのチゲサイクリンのための製造プロセスを提供することであり、そしてさらに、少なくとも80Lスケールにおける、注射用水(WFI)とチゲサイクリンとの溶液からチゲサイクリンの再構成可能な粉末を提供することである。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

0 . 9 %未満の総分解産物を有する再構成可能な粉末としてのチゲサイクリンの生成のための製造プロセスであって：

a . 約 2 ~ 約 8 の温度を維持しながら、W F I 水中の酸素レベルを 0 . 5 p p m 以下に低下させ、そして維持する段階；

b . 該温度および酸素レベルを維持しながら、約 1 0 m g / m L ~ 5 0 m g / m L の濃度にて、段階 a の該水においてチゲサイクリンの溶液を形成する段階；

c . 段階 b の該溶液を、バイアルに充填する段階；

d . 段階 c の該溶液を凍結乾燥し、バイアル中に 2 5 m g ~ 1 5 0 m g の再構成可能な粉末を形成する段階；

e . 窒素下で、該バイアルをシールする段階、
を包含する、製造プロセス。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の製造プロセスであって、前記プロセスの段階 b におけるチゲサイクリンの前記溶液が、約 2 0 m g / m L の濃度である、製造プロセス。

【請求項 3】

請求項 1 または請求項 2 に記載の製造プロセスであって、前記プロセスの段階 d における 5 0 m g ~ 1 5 0 m g の再構成可能な粉末が、前記バイアル中に存在する、製造プロセス。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか 1 項に記載のプロセスであって、段階 b において、チゲサイクリンの前記水溶液が、8 0 L に等しいか、または 8 0 L よりも多い、プロセス。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれか 1 項に記載のプロセスであって、段階 a における水中の前記酸素レベルが、窒素を注入することにより、0 . 5 p p m であるか、または 0 . 5 p p m 未満である、プロセス。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれか 1 項に記載のプロセスであって、段階 a における水中の前記酸素レベルが、窒素を注入することにより、約 0 . 4 p p m であるか、または 0 . 4 p p m 未満である、プロセス。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれか 1 項に記載のプロセスであって、段階 a における水中の前記酸素レベルが、窒素を注入することにより、約 0 . 1 p p m であるか、または 0 . 1 p p m 未満である、プロセス。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 請求項 7 のいずれか 1 項に記載のプロセスであって、静脈内投与の前の、再構成が利用可能なチゲサイクリンの粉末が、少なくとも 1 8 ヶ月の貯蔵寿命を有する、プロセス。

【請求項 9】

請求項 1 の上記プロセスに記載の製造された凍結乾燥チゲサイクリン粉末であって、該チゲサイクリンの粉末が、実質的に図 1 で示されるような逆相 H P L C 溶出プロフィールを有する、凍結乾燥チゲサイクリン粉末。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 請求項 8 のいずれか 1 項に記載のプロセスにより製造された、生成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

(発明の分野)

本発明は、チゲサイクリンの調製物のための製造プロセスに関する。

10

20

30

40

50

【背景技術】**【0002】**

(発明の背景)

チゲサイクリンは、広範な抗菌活性のスペクトルを有する抗生物質である。重要なことに、チゲサイクリンは、いくつかのバクテリア耐性株に対して効果的である。粉末状態でのチゲサイクリンは、静脈内注入前に、適合する再構成希釈剤の添加により再構成される。抗生物質チゲサイクリンは、t - ブチルグリシル置換ナフタセンカルボキサミド遊離塩基である。

【0003】

しかし、チゲサイクリンは、大気中の酸素による酸化的分解を含む分解、およびエピマー形成に対して脆弱なため、製造が困難である。

10

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0004】**

それゆえ、バルク製造において、チゲサイクリンのエピマー化および酸化を制御する製造プロセスに対するニーズが存在する。

20

【課題を解決するための手段】**【0005】**

(発明の要旨)

本発明は、凍結乾燥された粉末状態のバルク製造の間エピマー形成および酸化分解を制御することによる、チゲサイクリンのための製造プロセスに関する。具体的には、本発明の重要な特徴は、上記プロセスの段階の間、温度および酸素レベルを制御することである。チゲサイクリンは、非反応性ガス（例えば、窒素）を含む不活性ガス媒体を注入すること、および温度の制御により、プロセスの間保護される。

20

【0006】

本発明の実施形態は、バルク水溶液の温度制御と共に、溶存酸素のレベルを制御することにより、0.9%未満の総分解物量でのチゲサイクリンの製造を提供することである。

20

【0007】

本発明のさらなる実施形態は、0.9%未満の総分解産物を有する再構成可能な粉末としてのチゲサイクリンのための製造プロセスを提供することであり、そして少なくとも80Lスケールにおける、注射用水（WFI）とチゲサイクリンとの溶液からチゲサイクリンの再構成可能な粉末をさらに提供することである。

30

【0008】

本発明の実施形態は、約10mg/mL～50mg/mL、好ましくは20mg/mLの濃度でのWFI水におけるチゲサイクリンの製造プロセスを提供することである。ここで、上記水中の酸素レベルは、該水に窒素ガスを注入することにより0.5ppm未満であり、そして該溶液が、バイアルに添加され得、該バイアル中のその溶液が、再構成可能な粉末に凍結乾燥され得る。

30

【0009】

本発明のさらなる実施形態は、チゲサイクリン粉末の上記製造の間、バルク溶液のための約13時間～約24時間の総製造保持時間を有する製造プロセスを提供することである。

40

【0010】

本発明のさらなる実施形態は、静脈内投与前の再構成が利用可能な、そして少なくとも18ヶ月の貯蔵寿命を有するチゲサイクリン粉末を提供することである。

【0011】

本発明のさらなる実施形態は、上記WFI水が、約2～約8の温度である製造プロセスを提供することである。

【0012】

本発明のさらなる実施形態は、最初のバイアルの充填から凍結乾燥サイクルの開始まで

50

の 6 時間の最大滅菌保持時間を提供することである。

【 0 0 1 3 】

本発明の実施形態は、以下の段階を含む 0 . 9 % 未満の総分解産物を有する再構成可能な粉末としてのチゲサイクリンの生成のための製造プロセスを提供することである：

a . 約 2 ~ 約 8 の温度を維持しながら、W F I 水中の酸素レベルを 0 . 5 p p m 以下に低下させ、そして維持する段階；

b . 上記温度および酸素レベルを維持しながら、約 1 0 m g / m L ~ 5 0 m g / m L の濃度にて、段階 a の上記水においてチゲサイクリンの溶液を形成する段階；

c . 段階 b の上記溶液を、バイアルに充填する段階；

d . 段階 c の上記溶液を凍結乾燥し、バイアル中に 2 5 m g ~ 1 5 0 m g の再構成可能な粉末を形成する段階；および

e . 窒素下で、上記バイアルをシールする段階。

【 0 0 1 4 】

好ましくは、上述のプロセスの段階 b におけるチゲサイクリンの溶液は、約 2 0 m g / m l の濃度である。

【 0 0 1 5 】

好ましくは、5 0 m g ~ 1 5 0 m g 、さらに好ましくは 5 0 m g の再構成可能な粉末が、上述のプロセスの段階 d のバイアル中に存在する。

【 0 0 1 6 】

凍結乾燥され、そして再構成されたチゲサイクリンの粉末は、実質的に図 1 で示されるような逆相 H P L C 溶出プロフィールを有することが分析された。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 7 】

(発明の詳細な説明)

本発明は、0 . 9 % 未満の総分解物を有する再構成可能な粉末としてのチゲサイクリンのための製造プロセスを提供する。上記チゲサイクリンの再構成可能な粉末を調製するためのプロセスは、8 0 L の、または 8 0 L よりも大きなスケールにおける、注射用水 (W F I) とチゲサイクリンとの溶液から提供され得る。

【 0 0 1 8 】

総分解産物により、本発明者らは、チゲサイクリンの分解の結果である化合物または生成物を意味する。これら化合物または生成物としては、チゲサイクリンの酸化によって形成されるもの（例えば、C - 1 1 位でヒドロキシリル基を形成するか、または次いで C - 6 位で脱水して 6 - エン産物を形成する）、あるいは副反応（例えば、脱カルボキシリ化、加水分解、光化学反応、または閉環）（C - 4 位での光誘導反応によって、加水分解および脱アミノを通して形成される生成物）によって形成される化合物または生成物が挙げられる。エピマーは、上記定義に含まれる。ミノサイクリン、および 9 - アミノ ミノサイクリンは、上記定義から除外される。

【 0 0 1 9 】

「 0 . 9 % 未満の総分解産物 」 により、本発明者らは、チゲサイクリンの溶液形成後であるが凍結乾燥前である 2 4 時間ににおける、チゲサイクリンに対する総分解産物量の割合が 0 . 9 % 未満であることを意味する。

【 0 0 2 0 】

一般的に、上記プロセスは、約 1 0 m g / m l ~ 5 0 m g / m l 、好ましくは 2 0 m g / m L の濃度での W F I 水におけるチゲサイクリンの溶液を提供する。ここで、上記水中的酸素レベルは、該水に窒素ガスを注入することにより 0 . 5 p p m 未満であり、そして該溶液が、バイアルに添加され得、該バイアル中のその溶液が、再構成可能な粉末に凍結乾燥され得る。

【 0 0 2 1 】

本発明は、再構成に利用でき、そしてさらに少なくとも 1 8 ヶ月の貯蔵寿命を有するチゲサイクリン粉末の生成のための、約 1 3 時間 ~ 約 2 4 時間のバルク溶液に対する総製造

10

20

30

40

50

保持時間有する製造プロセスを提供する。

【0022】

本発明は、製造プロセスを提供する。ここで、WFI水は、約2～約8の温度で保持され、そして上記水は、酸素レベルが5 ppm未満となるように、さらに窒素を注入される。

【0023】

最初のバイアルのバルク溶液の充填から凍結乾燥サイクルの開始までの6時間の最大滅菌保持時間は、分解の制御を確実にするために開発された。

【0024】

本発明は、チゲサイクリンを添加する前に、約2～約8の温度を維持しながら、0.5 ppm未満にWFI水中の酸素レベルを先ず低下させ、そして維持し、そして上記温度および酸素レベルをなお維持しながら、約10mg/mL～50mg/mLの溶液を形成することにより、0.9%未満の総分解産物を有する再構成可能な粉末としてのチゲサイクリンの生成のための製造プロセスを提供する。チゲサイクリンの水溶液は、バイアルに添加され得、さらに再構成可能な粉末に凍結乾燥され得、そしてこのバイアルはさらに、窒素下でシールされ得る。

【0025】

好ましくは、チゲサイクリンの溶液が、20mg/mLであり、そして上記バイアルが、凍結乾燥後約50mgの再構成可能な粉末を有する。

【実施例】

【0026】

以下の実施例は、本発明のプロセスを記述し、例示だけの目的のために示される。本発明は、詳細に、そして具体的な実施形態を参照して記載されているが、種々の変更および改良が、本発明の主旨および意図から逸脱することなく、このような実施形態に対して行われ得ることは、当業者にとって明らかである。

【0027】

以下は、代表的なバッチサイズである80Lでの、注射用チゲサイクリン(Tigecycline)のための代表的な製造プロセスを記載する。

【0028】

非滅菌バルク配合段階

1. バルク配合段階を開始する前に、配合ライン、充填ライン、配合物輸送ラインならびに配合タンク、中間タンク、および貯蔵タンクを、濾過された窒素で、バージする。

【0029】

2. 注射用水の要求量の約95%(76L)を配合タンクに添加し、溶存酸素量が0.5mg/L(ppm)以下となるまで、濾過された窒素を注入しながら2～8に水を冷却する。

【0030】

3. 上記水の溶存酸素量を測定する。上記溶存酸素量が、0.5mg/Lより高い場合には、溶存酸素量が0.5mg/L(ppm)以下となり、そして温度が2～8となるまで、上記水に、濾過された窒素を注入し続ける。

【0031】

4. 注入を続け、濾過された窒素で貯蔵タンクを加圧する。薬物物質を添加する前に、配合タンク中の上記水の窒素ガス注入を中止し、濾過された窒素で一面を覆い続ける。

【0032】

5. 全体のプロセスの間中、濾過された窒素のフローを維持することにより、薬物物質が空気に曝されないことを確実にしながら、1600gの薬物物質を上記タンクに添加する。

【0033】

6. 上記バルク溶液を攪拌する。上記溶液の温度は2～8でなければならない。

【0034】

10

20

30

40

50

7. 最終的な体積 / 重量 (80 L) に達するまで、注射用水を配合タンクに添加し、溶液を攪拌する。

【 0 0 3 5 】

8. 配合タンクにおいて、濾過された窒素で覆うことを維持する。溶存酸素量を測定する。

【 0 0 3 6 】

9. 上記溶液の溶存酸素量が 0.5 mg / L より高い場合には、安定な溶存酸素量測定値が得られるまで、濾過された窒素を注入し続ける。

【 0 0 3 7 】

無菌濾過および無菌充填

1. 滅菌したガラスバイアル中に充填し、定期的に充填重量を検査する。バイアルを部分的に閉める。このプロセスは、6時間（最大許容可能な滅菌溶液の保持時間）で完了すべきである。

【 0 0 3 8 】

2. 部分的に閉められたバイアルを、充填機器からトレイに載せる。密閉された輸送ポートに、満載されたトレイを置く。

【 0 0 3 9 】

3. この段階までの製造プロセスは、13時間～24時間（最大許容可能なバルク溶液の保持時間）で完了すべきである。

【 0 0 4 0 】

凍結乾燥

1. 棚の入口の温度を 2 (± 5) に設定する。

【 0 0 4 1 】

2. 上記バイアルを載せる。

【 0 0 4 2 】

3. 上記凍結乾燥器のドアを閉め、サイクルを開始する。

【 0 0 4 3 】

4. 棚の入口の温度を -45 に下げる。棚の入口での、 -45 (± 5) の温度を、4時間保持するか、または -17 以下の生成物温度に達するまで、保持する。

【 0 0 4 4 】

5. 最初の乾燥段階を開始する前に、チャンバー圧力を 150 mトール (mT) ± 150 mT に下げる。

【 0 0 4 5 】

6. 上記生成物の崩壊温度 (-6.5) / 共融温度 (-0.74) 未満の生成物温度に制限するために、棚温度を上げることによって最初の乾燥を開始し、最大20時間（棚温度： -10 ~ +25 ）続けるか、または生成物温度が 0 より高くなるまで続ける。

【 0 0 4 6 】

7. 上記棚の入口の温度を 40 (± 5) まで上げることによる最後の乾燥を行い、9時間保持するか、または生成物温度が、少なくとも 3 時間、 30 より高く維持されるまで、保持する。

【 0 0 4 7 】

8. 濾過された窒素で、 12.5 psi (± 0.5 psi) の部分真空に弱め、上記バイアルを完全に閉める。

【 0 0 4 8 】

9. 部分真空を大気圧に弱める。

【 0 0 4 9 】

10. 上記乾燥器からバイアルを取り出し、クリンプでシールする (c r i m p - s e a l) 。

【 0 0 5 0 】

10

20

30

40

50

H P L C 試験

サンプルバイアルの内容物を、希釈剤に溶解する。必要であれば、サンプル溶液を希釈し、そしてグラジエント溶出を使用して、逆相カラムによりクロマトグラフィを行う。不純物を、付随して得られる、サンプル調製物クロマトグラムにおける不純物ピークの面積と、標準調製物クロマトグラムにおけるチゲサイクリンピークの平均面積との比較により決定する。

【 0 0 5 1 】

クロマトグラフィのカラム（長さ約 15 cm、内径約 4.6 mm）を、Inertsil ODS2（粒径 5 μm）または等価物によりパックする。

【 0 0 5 2 】

検出器 248 nm で、フルスケール当たり約 0.5 吸光度単位の感度で操作できる、紫外線分光光度検出器。

【 0 0 5 3 】**試薬および材料**

アセトニトリル HPLC グレード。

水 HPLC 適合。

リン酸 試薬グレード、約 87% H₃PO₄。

水酸化カリウム溶液 (1N) 試薬グレード。

トリフルオロ酢酸 試薬グレード。

二塩基性リン酸カリウム K₂HPO₄、HPLC グレード。

ナトリウム EDTA (エチレンジニトリロ) - 4 酢酸 2 ナトリウム塩 - HPLC グレード。

ナトリウム亜硫酸水素塩 NaHSO₃、試薬グレード。

移動相 A 950 mL の水に、二塩基性リン酸カリウムの 4.35 g およびナトリウム EDTA の 0.93 g を溶解する。リン酸により、pH を 6.4 に調整する。50 mL のアセトニトリルを添加し、よく混合する。必要な場合は、孔径 0.45 μm の膜フィルターで濾過する。必要な場合は、脱気する。

移動相 B 500 mL の水に二塩基性リン酸カリウムの 4.35 g およびナトリウム EDTA の 0.93 g を溶解する。リン酸により、pH を 6.4 に調整する。500 mL のアセトニトリルを添加し、よく混合する。必要な場合は、孔径 0.45 μm の膜フィルターで濾過する。必要な場合は、脱気する。

【 0 0 5 4 】

希釈剤 1 リッター容量フラスコに、二塩基性リン酸カリウムの 4.35 g およびナトリウム亜硫酸水素塩の 0.50 g を秤量する。水で溶解し、水で容量まで希釈する。1N 水酸化カリウムにより、この溶液の pH を 8.0 に調整する。

【 0 0 5 5 】

EDTA 溶液 1 リッター容量フラスコに、ナトリウム EDTA の 3.7 g を秤量する。950 mL の水で溶解する。50 mL アセトニトリルを添加し、よく混合する。

【 0 0 5 6 】**チゲサイクリン参考標準 既知の濃度。****【 0 0 5 7 】**

以下の材料、方法、および手順を使用して、チゲサイクリン溶液の純度プロフィールにおける処理パラメータ（例えば、温度、時間、および溶存酸素量）の効果を調査するための、さらなる研究の結果を、表 A ~ O において示す。

【 0 0 5 8 】**(材料および方法)**

チゲサイクリン薬物物質 ロット番号 871858C

0.1N NaOH ロット番号 9712031

0.1N HCl ロット番号 2853

滅菌注射用水 ロット番号 J3N472 (B.Braun)

10

20

30

40

50

(手順)

実験を、標準的な実験室の明るさの条件下で、プラスチックのグローブバック中で実施した。プラスチックのグローブボックスを、ビーカーのヘッドスペースを制御するために使用する。パッчサイズを、200mLとした。

【0059】

1. 意図どおりに溶液中の酸素レベルを達成するために、窒素と空気の混合物を含む上記グローブバッグを準備する。

【0060】

2. マグネットスター上に、被覆されたビーカーを置く。ビーカーとクーラーを接続する。上記クーラーを所望される設定値に設定する。

10

【0061】

3. 200mLの滅菌注射用水(SWF)を上記ビーカーに添加する。平衡化させる。温度および酸素量を測定する。所望した条件に達するときに、正確に秤量されたAPIを添加し、溶解するまで混合する。必要であれば、溶解を助けるためにスパチュラを使用する。pHを調整するために、製造用の、0.1N NaOHと0.1N HClのいずれかの4mL、および196mLの注射用水(WFI)を使用する。

【0062】

4. 完全な溶解後、約5.5mLの溶液をバイアルに移し、それらを閉める。これらバイアルを、適切なヘッドスペース条件で閉める。適切な温度条件中にこのバイアルを置く。

20

【0063】

5. 1時間、4時間、8時間、10時間、12時間、および24時間で、上記バイアルをサンプリングする。上記サンプルを分析のために送る。翌日の分析のために、-20で、上記10時間、12時間、および24時間のサンプルを冷凍する。

【0064】

6. pHを測定し、各時点での溶液の色を記録する。

【0065】

(結果)

(実験条件)

上記1時間のサンプルを、直接ビーカーから取る。ヘッドスペース条件の模擬実験をするために、より遅い時点でのサンプルを、上記バッグのガス体で処理された、閉じたバイアルにおいて収集し、それから個々の温度条件を維持するために、水浴または冷蔵庫に配置した。これは、実験室における安全性を維持するために行つた。使い捨てプラスチックグローブバッグは、サンプル中の所望される溶存酸素(DO)量をもたらすヘッドスペース酸素レベルを維持するために、窒素および空気の混合物の一定のフローを要求する。サンプルのpHを、各サンプリング時点で、測定した。

30

【0066】

(濃度および分解のプロファイル)

濃度および分解のプロファイルを、上記記載したように、HPLCにより分析した。結果は、上記プロセスから酸素を除去し、温度を制御する場合、ほとんど分解が見られないことを、示している。分解は、より高温条件下で、わずかにより高かった。

40

【0067】

上記さらなる研究の結果は、上記プロセスから酸素を除去する場合、ほとんど分解が見られないことを、示している(試行H、I、及びK~Oを参照のこと)。分解は、より高温条件下で、わずかにより高かった。研究されたpHの範囲(7.7~8.2)は、チゲサイクリンのバルク溶液の分解において、重要な効果を有さなかった。しかし、わずかにより高い分解が、pH8.2、温度8、かつ溶存酸素2ppmでのサンプルで見られた(pH7.7、同じ温度、かつ同じ溶存酸素量での溶液と比較した場合)。24時間後の総分解量は、温度と溶液中の溶存酸素レベルとの間の相互作用を示している。バルク溶液を調整する温度、または保持する温度に関係なく、上記酸素レベルが、0ppmと約0.

50

4 ppmとの間である場合には、見出される分解要素の総量は最小となる。0 . 4 ppmの酸素レベル～1 . 2 ppmの酸素レベル 上記酸素レベルが増加する場合に、バルク溶液が生成される温度、および保持される温度を、4 から2 に低くする限り、分解生成物の総量は、なお最小であり得る。比較の試行A～GおよびJで示されるように、受け入れることができない分解産物レベルが見出される。

【0068】

【化1】

試行A:チゲサイクリン20mg/mL、(温度2°C、pH8.2、酸素=2.0mg/mL)

時間 (mg/mL)	濃度	RRT															
		MW=633	MW=572	MW=601	MW=583	9-アミノ	エピマ-	MW=557	ニ-	MW=556	MW=597	1.67	1.85	1.12	1.45	1.58	総量
1	19.639	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	0.18	BRL	BRL	0.10	BRL	0.06	BRL	0.06	BRL	0.47	
4	19.610	BRL	BRL	BRL	0.10	0.06	BRL	0.20	0.06	BRL	0.10	0.09	0.08	BRL	0.08	BRL	0.76
8	19.473	BRL	0.07	BRL	0.17	0.06	BRL	0.19	BRL	BRL	0.10	0.14	0.07	BRL	0.07	BRL	0.86
10	19.806	BRL	0.18	0.07	0.21	0.07	BRL	0.25	BRL	0.06	0.10	0.18	0.08	BRL	0.08	BRL	1.26
12	19.901	0.05	0.19	0.08	0.19	0.06	BRL	0.26	0.06	0.06	0.10	0.19	0.08	BRL	0.08	BRL	1.40
24	19.504	BRL	0.34	0.15	0.28	0.07	BRL	0.23	0.06	0.08	0.11	0.29	0.14	BRL	0.09	BRL	1.86

RRTは、相対的な保持である(カラムクロマグラフーにおける):同一条件下での標準に対する、要素の正味の保持容量(時間)の割合。
BRLは、記録限界未満を意味する(チゲサイクリンのピークの0.05%未満を意味する)。

試行B:チゲサイクリン20mg/mL、(温度8°C、pH8.2、酸素=2.0mg/mL)

時間 (Hrs)	濃度 (mg/ml)	RRT																	
		MW=633	MW=572	MW=570	MW=553	0.55	0.50	0.58	0.64	0.74	0.76	0.78	1.25	1.64	1.67	1.85	2.25	1.45	他の全 物の総 量
1	19.149	BRL	BRL	BRL	BRL	0.11	0.07	BRL	0.20	BRL	BRL	0.10	0.14	0.08	BRL	0.07	BRL	0.75	
4	19.046	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	0.20	0.06	BRL	0.19	BRL	0.05	0.25	0.07	BRL	0.07	BRL	1.12	
8	18.795	BRL	BRL	BRL	0.07	0.36	BRL	0.17	0.27	0.06	BRL	0.23	0.06	0.07	BRL	0.07	BRL	1.85	
10	19.144	0.10	0.10	0.14	BRL	0.55	0.06	0.25	0.32	BRL	BRL	0.07	0.08	0.11	0.29	0.09	BRL	2.38	
12	18.668	0.12	0.14	0.21	BRL	0.62	0.06	0.27	0.29	BRL	0.24	BRL	0.08	0.11	0.09	0.23	0.08	BRL	2.61
24	17.784	0.23	0.19	0.40	0.06	1.46	0.14	0.62	0.42	BRL	0.06	0.23	0.05	0.16	0.25	0.11	0.12	0.06	0.19

【0069】

【化2】

試行C:チゲサイクリン20mg/mL、(温度2°C、pH7.7、酸素=2.0mg/mL)

時間 (mg/mL)	濃度 (mg/mL)	RRT															
		MW=633	MW=572	MW=601	MW=583	9-アミノ 0.64	エピマ- 0.74	MW=557	ミノ 0.78	MW=556	MW=597	1.12 1.85	1.45 1.67	1.58 1.85	総量		
1	19.339	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	0.20	0.08	BRL	0.10	BRL	0.06	BRL	0.07	BRL	0.59
4	19.246	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	0.19	BRL	BRL	0.09	BRL	0.05	BRL	0.06	BRL	0.60
8	19.031	BRL	0.05	BRL	0.14	0.06	BRL	0.19	BRL	BRL	0.11	BRL	0.14	BRL	0.07	BRL	0.87
10	19.415	BRL	0.15	0.06	0.23	0.06	BRL	0.27	BRL	BRL	0.10	BRL	0.17	BRL	0.08	BRL	1.20
12	19.048	BRL	0.17	0.07	0.21	0.07	BRL	0.30	0.05	0.06	0.10	BRL	0.20	BRL	0.07	BRL	1.38
24	19.226	BRL	0.30	0.14	0.28	0.05	BRL	0.21	BRL	BRL	0.09	BRL	0.27	BRL	0.06	BRL	1.52

試行D:チゲサイクリン20mg/mL、(温度8°C、pH7.7、酸素=2.0mg/mL)

時間 (Hrs)	濃度 (mg/ml)	RRT																			
		MW=633	MW=572	MW=601	MW=583	9-アミノ 0.58	エピマ- 0.64	MW=557	MW=528	ミノ 1.25	MW=556	MW=597	1.64 1.67	1.45 1.85	1.58 2.25	他の全 物の量					
1	19.168	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	0.06	BRL	0.19	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	0.07	BRL	0.65				
4	18.918	BRL	BRL	BRL	BRL	0.10	0.06	0.16	0.05	BRL	0.18	BRL	0.05	(<0.05)	0.21	0.08	BRL	1.09			
8	18.915	BRL	BRL	BRL	BRL	0.23	0.05	BRL	0.19	BRL	BRL	BRL	0.11	0.37	0.14	BRL	0.06	BRL	1.57		
10	19.292	BRL	0.12	0.09	0.45	0.06	0.21	0.27	0.05	BRL	0.25	0.05	0.06	0.10	0.24	0.08	BRL	0.07	BRL	2.27	
12	18.728	BRL	0.19	0.14	0.55	0.06	0.24	0.29	BRL	BRL	0.24	BRL	0.07	0.10	0.08	0.28	0.09	BRL	0.10	BRL	0.05
24	18.050	0.09	0.18	0.28	1.14	0.11	0.53	0.36	0.05	BRL	0.27	BRL	0.15	0.19	0.09	0.51	0.10	0.15	0.07	BRL	0.05

【0070】

【化3】

チゲサイクリン20mg/mL、試行E、(温度5°C、酸素=2.0mg/mL)

時間 (Hrs)	濃度 (mg/mL)	RRT									
		MW=633	MW=570	MW=601	MW=583	イピマ-	MW=528	ミノ	MW=556	MW=597	2.25.1.45
1	0.09	0.10	0.12	0.14	0.23	0.36	0.50	0.55	0.58	0.74	1.25
4	19.261	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	0.08	0.16	0.05	BRL
8	19.215	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	0.17	0.07	0.17
12	18.970	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	0.26	0.12	0.22	0.07
24	18.475	0.07	0.12	0.11	BRL	BRL	0.61	0.33	0.33	0.07	0.24
	17.950	0.10	0.16	0.17	0.10	0.99	0.08	0.46	0.43	0.05	0.28
								0.13	0.27	BRL	0.44 ^a
									0.12	0.33	0.07
										0.07	4.23

ミノは、共溶出

チゲサイクリン20mg/mL、試行F、(温度2°C、酸素=1.0mg/mL)

時間 (Hrs)	濃度 (mg/mL)	RRT									
		MW=570	MW=572	MW=601	MW=583	イピマ-	MW=556	MW=597	1.45	総量	
1	0.14	0.23	0.50	0.55	0.58	0.74	0.76	1.64	1.67		
4	18.733	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	0.15	BRL	0.10	BRL
8	18.700	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.10	0.07	0.16	BRL	0.09
12	18.729	BRL	0.09	0.06	0.13	0.08	0.17	0.07	0.10	0.14	0.08
24	18.543	BRL	0.13	0.07	0.16	0.07	0.18	0.06	0.09	0.15	0.09
	18.818	0.08	0.29	0.12	0.21	0.07	0.19	0.06	0.10	0.16	0.08
										0.07	1.43

【0071】

【化4】

チグサイクリン20mg/mL、試行G、(温度5°C、酸素=1.0mg/mL)

時間 (Hrs)	濃度 (mg/mL)	RRT										
		MW=570 0.14	MW=572 0.23	MW=601 0.36	MW=583 0.50	エビマ- 0.58	エビマ- 0.74	MW=528 1.25	エビマ- 1.64	MW=556 1.67	MW=597 1.85	2.25 1.45
1	18.577	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	0.16	BRL	BRL	0.11	0.08	BRL
4	18.694	BRL	0.07	BRL	BRL	0.10	0.07	0.17	BRL	BRL	0.07	BRL
8	18.487	BRL	0.17	BRL	0.09	0.13	0.07	0.18	0.05	BRL	0.11	BRL
12	18.507	BRL	0.27	BRL	0.13	0.16	0.07	0.20	0.06	BRL	0.07	BRL
24	18.587	0.09	0.52	0.06	0.23	0.18	0.08	0.21	0.10	0.05	0.11	0.23
											0.10	0.07
											0.08	0.09

試行H:チグサイクリン20mg/mL、(温度5°C、pH=7.9、酸素=1.0mg/mL)

時間 (Hrs)	濃度 (mg/mL)	RRT													
		MW=633 0.12	MW=572 0.23	MW=601 0.50	MW=583 0.55	9-アミノ 0.58	9-アミノ 0.64	エビマ- 0.74	エビマ- 0.76	MW=557 0.78	エビマ- 1.64	MW=556 1.67	MW=597 1.85	1.12 1.45	1.58 総量
1	19.457	BRL	BRL	BRL	0.09	BRL	0.19	BRL	BRL	0.12	BRL	0.07	BRL	0.09	0.06
4	19.441	BRL	BRL	BRL	0.09	BRL	0.20	BRL	BRL	0.09	BRL	0.05	BRL	0.11	0.07
8	19.361	BRL	BRL	BRL	0.09	BRL	0.19	BRL	BRL	0.10	BRL	0.07	BRL	0.07	0.06
10	19.447	BRL	0.07	BRL	0.09	BRL	0.25	0.05	BRL	0.11	0.12	0.08	BRL	0.07	0.06
12	20.119	0.05	0.08	BRL	0.09	BRL	0.27	0.06	BRL	0.10	0.06	0.09	BRL	0.07	0.06
24	19.319	BRL	0.11	0.06	0.05	0.09	BRL	0.23	BRL	0.15	0.12	0.10	BRL	0.05	0.06

【0072】

【化5】

試行I:チガサイクリン20mg/mL、(温度5°C、pH=7.9、酸素=1.0mg/mL)

時間 (Hrs)	濃度 (mg/mL)	RRT														
		MW=633 0.12	MW=572 0.23	MW=601 0.50	MW=583 0.55	9-アミノ 0.58	イピマ- 0.64	MW=557 0.74	ミノ 0.76	MW=556 1.67	MW=597 1.85	1.12	1.45	1.58	総量	
1	19.263	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	0.19	BRL	BRL	0.13	BRL	0.06	BRL	0.09	BRL	
4	19.361	BRL	BRL	BRL	0.09	BRL	0.21	BRL	BRL	0.10	BRL	0.05	BRL	BRL	0.54	
8	19.131	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	0.18	BRL	BRL	0.09	BRL	0.05	BRL	BRL	0.54	
10	19.204	0.05	0.07	BRL	0.05	0.08	BRL	0.29	0.06	BRL	0.08	0.08	BRL	0.07	BRL	0.53
12	19.151	0.06	0.07	BRL	0.07	BRL	0.26	BRL	BRL	0.08	BRL	0.08	BRL	0.07	BRL	0.98
24	19.242	BRL	0.12	0.07	0.06	0.10	BRL	0.23	BRL	0.11	0.09	0.10	BRL	0.08	BRL	0.71

チガサイクリン20mg/mL、試行J、(温度8°C、酸素=1.0mg/mL)

時間 (Hrs)	濃度 (mg/mL)	RRT												
		MW=572 0.09	MW=601 0.23	MW=601 0.50	MW=583 0.55	イピマ- 0.58	ミノ 0.74	MW=557 0.78	ミノ 1.25	MW=528 1.64	MW=556 1.67	MW=597 1.85	1.45	総量
1	19.515	BRL	BRL	BRL	0.06	0.20	BRL	BRL	0.11	0.09	0.09	0.08	0.62	
4	19.469	BRL	0.09	0.05	0.08	0.06	0.22	BRL	BRL	0.09	0.17	0.08	0.06	0.90
8	19.323	BRL	0.14	0.09	0.08	0.06	0.22	BRL	BRL	0.09	0.15	0.10	0.07	1.00
12	19.140	BRL	0.20	0.12	0.09	0.06	0.24	BRL	BRL	0.10	0.19	0.11	0.06	1.17
24	19.152	0.05	0.39	0.20	0.14	0.08	0.28	0.07	0.08	0.11	0.21	0.10	0.05	1.76

【0073】

【化6】

試行K:チゲサイクリン20mg/mL、(温度2°C、pH=8.2、酸素=0.1mg/mL)

時間 (Hrs)	濃度 (mg/mL)	RRT															
		MW=633 0.12	MW=572 0.23	MW=601 0.50	MW=583 0.55	9-アミノ 0.58	エピマ- 0.64	MW=557 0.74	ミノ 0.76	MW=556 0.78	MW=597 1.64	1.67	1.85	1.12	1.45	1.58	総量
1	19.187	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	0.16	BRL	BRL	0.12	BRL	0.08	BRL	0.08	BRL	0.51
4	19.324	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	0.18	0.06	BRL	0.13	BRL	0.08	BRL	0.08	BRL	0.61
8	19.127	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	0.18	0.08	BRL	0.13	BRL	0.08	BRL	0.08	BRL	
10	20.357	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	0.19	BRL	BRL	0.15	BRL	0.10	BRL	0.08	BRL	0.63
12	19.956	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	0.22	BRL	BRL	0.10	BRL	0.09	BRL	0.09	BRL	0.59
24	19.067	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	0.17	BRL	BRL	0.14	BRL	0.08	BRL	0.08	BRL	0.56

試行L:チゲサイクリン20mg/mL、(温度2°C、pH=7.7、酸素=0.1mg/mL)

時間 (Hrs)	濃度 (mg/mL)	RRT															
		MW=633 0.12	MW=572 0.23	MW=601 0.50	MW=583 0.55	9-アミノ 0.58	エピマ- 0.64	MW=557 0.74	ミノ 0.76	MW=556 0.78	MW=597 1.64	ミノ 1.67	MW=556 1.67	MW=597 1.85	ミノ 1.12	1.45	1.58
1	19.23	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	0.17	BRL	BRL	0.14	BRL	0.07	BRL	0.08	BRL	0.53
4	19.053	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	0.17	BRL	BRL	0.15	BRL	0.08	BRL	0.07	BRL	0.54
8	18.988	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	0.17	0.05	BRL	0.13	BRL	0.08	BRL	0.08	BRL	0.60
10	19.424	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	0.22	0.05	BRL	0.13	BRL	0.08	BRL	0.07	BRL	0.62
12	19.448	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	0.23	BRL	BRL	0.14	BRL	0.08	BRL	0.07	BRL	0.58
24	19.156	BRL	BRL	BRL	BRL	0.09	BRL	0.21	BRL	BRL	0.13	BRL	0.09	BRL	0.08	BRL	0.61

【0074】

【化7】

試行M:チゲサイクリン20mg/mL、(温度8°C、pH=7.7、酸素=0.1mg/mL)

時間 (Hrs)	濃度 (mg/ml)	RRT																
		MW=633 0.12	MW=572 0.23	MW=601 0.50	MW=583 0.55	9-アツノ 0.58	イエマ- 0.74	イエマ- 0.74	MW=557 0.76	ζ/ 1.64	MW=556 1.67	MW=597 1.85	1.12	1.45	1.58	総量		
1	19.270	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	0.20	0.06	BRL	0.14	BRL	BRL	BRL	BRL	0.47		
4	19.340	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	0.23	0.06	BRL	0.08	BRL	0.06	BRL	0.06	BRL	0.57	
8	19.238	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	0.24	0.06	BRL	0.11	BRL	0.06	BRL	0.07	BRL	0.62	
10	19.240	BRL	BRL	BRL	BRL	0.09	0.07	BRL	0.25	0.05	BRL	0.09	(<0.05)	0.08	BRL	0.07	BRL	0.71
12	19.240	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	0.27	0.05	BRL	0.12	0.07	0.08	BRL	0.07	BRL	0.73	
24	19.193	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	BRL	0.29	BRL	BRL	0.09	(<0.05)	0.08	BRL	0.09	BRL	0.62	

試行N:チゲサイクリン20mg/mL、(温度8°C、pH=8.2、酸素=0.1mg/mL)

時間 (Hrs)	濃度 (mg/ml)	RRT																
		MW=633 0.12	MW=572 0.23	MW=601 0.50	MW=583 0.55	9-アツノ 0.58	イエマ- 0.64	イエマ- 0.74	MW=557 0.76	ζ/ 1.64	MW=556 1.67	MW=597 1.85	1.12	1.45	1.58	総量		
1	19.343	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	0.20	BRL	BRL	(<0.05)	BRL	0.11	BRL	0.07	BRL	0.46	
4	19.378	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	0.21	BRL	BRL	0.10	BRL	0.09	BRL	0.07	BRL	0.54	
8	19.275	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	BRL	0.22	BRL	BRL	0.08	BRL	0.08	BRL	0.08	BRL	0.53	
1R	19.415	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	0.06	BRL	0.29	0.05	BRL	0.08	BRL	0.09	BRL	0.09	BRL	0.72
12	19.382	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07	0.06	BRL	0.31	BRL	0.11	0.07	0.08	BRL	0.08	0.05	BRL	0.83
24	19.211	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06	BRL	0.31	BRL	BRL	0.13	0.07	0.11	BRL	0.10	0.05	BRL	0.82

【0075】

【化8】

チゲサイクリン20mg/mL、試行O、(温度5°C、酸素=0. 1mg/mL)

時間 (Hrs)	濃度 (mg/ml)	RRT			総量
		0.58	0.74	1.64	
1	18.777	0.07	0.21	0.05	0.08
4	18.971	0.09	0.23	BRL	0.08
8	19.051	0.09	0.23	BRL	0.06
12	18.722	0.07	0.24	BRL	0.08
24	19.238	0.07	0.25	BRL	0.11

10

20

30

40

【図面の簡単な説明】

【0076】

【図1】図1は、製造プロセスからのチゲサイクリンの逆相HPLC溶出プロファイルの代表的なクロマトグラムを示す。

【図2】図2は、チゲサイクリン製造プロセスの段階を示す。

50

【図1】

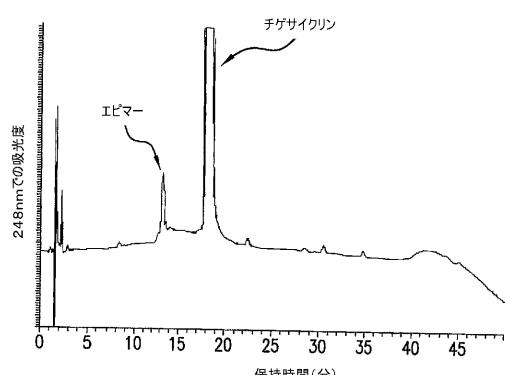


FIG.1

【図2】

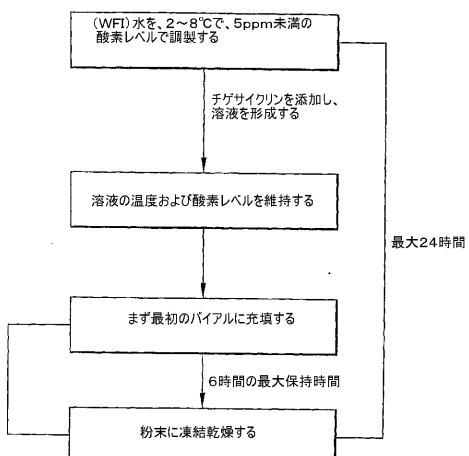


FIG.2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/023613

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/19 A61K31/65 C07C237/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
--

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE
--

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MURALIDHARAN GOPAL ET AL: "Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 49, no. 1, January 2005 (2005-01), pages 220-229, XP002425287 ISSN: 0066-4804 abstract page 221, right-hand column, paragraph 1	9,10
Y	US 3 026 248 A1 (NOSEWORTHY MELVIN M ET AL) 20 March 1962 (1962-03-20) column 1, line 11 - line 29 column 3, line 40 - line 43	1-8
Y		1-8
		-/-

<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 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

Date of mailing of the International search report
--

21 March 2007

29/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016

Marchand, Petra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/023613

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>PAWELECZYK E ET AL: "KINETICS OF DRUG DECOMPOSITION. PART 74. KINETICS OF DEGRADATION OF MINOCYCLINE IN AQUEOUS SOLUTION" POLISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND PHARMACY, POLISH ACADEMY OF SCIENCES INSTITUTE OF, PL, vol. 34, no. 5/6, 1982, pages 409-421, XP008066822 ISSN: 0301-0244 the whole document esp. page 417, lines 10-14</p> <hr/>	1-8
Y	<p>WATERMAN K C ET AL: "STABILIZATION OF PHARMACEUTICALS TO OXIDATIVE DEGRADATION" PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND TECHNOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 7, no. 1, January 2002 (2002-01), pages 1-32, XP009051878 ISSN: 1083-7450 the whole document esp. table 3 esp. page 27, left column, 3rd paragraph - right column, 1st paragraph</p> <hr/>	1-8
A	<p>GARRISON M W ET AL: "Tigecycline: An investigational glycylcycline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms" CLINICAL THERAPEUTICS, EXCERPTA MEDICA, PRINCETON, NJ, US, vol. 27, no. 1, January 2005 (2005-01), pages 12-22, XP004778945 ISSN: 0149-2918 the whole document</p> <hr/>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/023613

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3026248	A1	NONE	

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,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,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,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 チャナナ , グルムク

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10994 , ウエスト ナイアック , グレン ローズ コート 7

(72)発明者 ベンチュラ , ドミニク

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19343 , グレンムーア , ウォータービュー ドライブ 90

(72)発明者 サンダース , リチャード

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10901 , サファーン , バン アルスタイン アベニュー 2

(72)発明者 ファウジ , マーティ ピー .

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07960 , モリスタウン , デュークス コート 1

F ターム(参考) 4C086 AA02 AA04 DA29 MA01 MA04 MA44 MA66 NA02 ZB35