(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-510223
(P2023-510223A)
(43)公表日　令和5年3月13日(2023.3.13)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4045(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4045	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*9/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/28	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*9/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	
Ａ６１Ｋ	*9/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/06	
Ａ６１Ｋ	*47/38 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全17頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-540995(P2022-540995)
(86)(22)出願日　令和3年1月15日(2021.1.15)
(85)翻訳文提出日　令和4年7月1日(2022.7.1)
(86)国際出願番号　PCT/EP2021/050770
(87)国際公開番号　WO2021/144403
(87)国際公開日　令和3年7月22日(2021.7.22)
(31)優先権主張番号　62/962,574
(32)優先日　令和2年1月17日(2020.1.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　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,
最終頁に続く

(71)出願人　590002013
ソシエテ・デ・プロデュイ・ネスレ・エス・アー
スイス， １８００ ヴヴェイ， アヴェニュー ネスレ ５５
(74)代理人　100088155
弁理士　長谷川 芳樹
(74)代理人　100107456
弁理士　池田 成人
(74)代理人　100162352
弁理士　酒巻 順一郎
(74)代理人　100140453
弁理士　戸津 洋介
(72)発明者　シャー， サイド， エム
アメリカ合衆国， フロリダ州， ボカラ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　徐放性メラトニンペレットを含む剤形

(57)【要約】
組成物は、治療上有効な経口用医薬剤形を含む。剤形は、酸性ｐＨを有する水性担体材料と、中に第１の用量のメラトニンを有する複数の個々のペレットと、を含む。個々のペレットは、（ｉ）固体コアと、（ｉｉ）固体コア上の活性コーティングであって、メラトニン及び親水性結合剤を含む、活性コーティングと、（ｉｉｉ）活性コーティング上の腸溶性コーティングと、を含む。腸溶性コーティングの溶解ｐＨは水性担体材料の酸性ｐＨよりも高い。
【選択図】　なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療上有効な経口用医薬剤形を含む組成物であって、
（ａ）酸性ｐＨを有する水性担体材料、及び
（ｂ）中に第１の用量のメラトニンを有する複数の個々のペレットであって、（ｉ）固体コアと、（ｉｉ）前記固体コア上の活性コーティングであって、メラトニン及び親水性結合剤を含む、活性コーティングと、（ｉｉｉ）前記活性コーティング上の腸溶性コーティングであって、溶解ｐＨが前記水性担体材料の前記酸性ｐＨよりも高い、腸溶性コーティングと、を含む、個々のペレット、
を含む、組成物。
【請求項２】
前記メラトニンが、５μｍ～４０μｍのメラトニンメジアン径を有する粉末である、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記水性担体材料が、中に第２の用量のメラトニンを含み、前記剤形が、前記対象の口腔及び胃に前記第２の用量のメラトニンを放出する、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
前記剤形が飲料であり、前記水性担体材料が水を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
前記剤形がグミであり、前記水性担体材料がグミゲル化剤である、請求項１に記載の組成物。
【請求項６】
前記個々のペレットが、前記活性コーティング上の分離コーティングと、前記分離コーティング上であって間にあるサブコートと、前記サブコート上の腸溶性コーティングと、を更に含み、
前記サブコートが、ヒドロゲル形成ポリマー及び酸を含み、前記酸が、０．１～４．４のｐＨを前記ヒドロゲル形成ポリマーに付与し、
前記分離コーティングが、前記酸を前記メラトニンから分離する、請求項１に記載の組成物。
【請求項７】
前記水性担体材料がヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、前記固体コアが０．１～２ｍｍの直径を有する微結晶セルロースビーズであり、前記親水性結合剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記メラトニンが前記親水性結合剤に保持された５μｍ～４０μｍのメラトニンメジアン径を有する粉末であり、前記分離コーティングがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記ヒドロゲル形成ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記酸がクエン酸を含み、前記分離コーティングがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項６に記載の組成物。
【請求項８】
請求項２～７のいずれか一項に記載の特徴の任意の組み合わせを含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項９】
治療有効量の経口用医薬剤形を、該医薬剤形を必要とする患者に投与することを含む、方法であって、前記剤形が、
（ａ）酸性ｐＨを有する水性担体材料、及び
（ｂ）中に第１の用量のメラトニンを有する複数の個々のペレットであって、（ｉ）固体コアと、（ｉｉ）前記固体コア上の活性コーティングであって、メラトニン及び親水性結合剤を含む、活性コーティングと、（ｉｉｉ）前記活性コーティング上の腸溶性コーティングであって、溶解ｐＨが前記水性担体材料の前記酸性ｐＨよりも高い、腸溶性コーティングと、を含む、個々のペレット、
を含む、方法。

【請求項１０】
前記メラトニンが、５μｍ～４０μｍのメラトニンメジアン径を有する粉末である、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
前記水性担体材料が、中に第２の用量のメラトニンを含み、前記剤形が、前記対象の口腔及び胃に前記第２の用量のメラトニンを放出する、請求項９に記載の方法。
【請求項１２】
前記剤形が飲料であり、前記水性担体材料が水を含む、請求項９に記載の方法。
【請求項１３】
前記剤形がグミであり、前記水性担体材料がグミゲル化剤である、請求項９に記載の方法。
【請求項１４】
前記個々のペレットが、前記活性コーティング上の分離コーティングと、前記分離コーティング上であって間にあるサブコートと、前記サブコート上の腸溶性コーティングと、を更に含み、
前記サブコートが、ヒドロゲル形成ポリマー及び酸を含み、前記酸が、０．１～４．４のｐＨを前記ヒドロゲル形成ポリマーに付与し、
前記分離コーティングが、前記酸を前記メラトニンから分離する、
請求項９に記載の方法。
【請求項１５】
前記水性担体材料がヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、前記固体コアが０．１～２ｍｍの直径を有する微結晶セルロースビーズであり、前記親水性結合剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記メラトニンが前記親水性結合剤に保持された５μｍ～４０μｍのメラトニンメジアン径を有する粉末であり、前記分離コーティングがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記ヒドロゲル形成ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記酸がクエン酸を含み、前記分離コーティングがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
前記剤形が、前記患者の睡眠を補助するために治療上有効なものである、請求項９に記載の方法。
【請求項１７】
請求項１０～１６のいずれか一項に記載の特徴の任意の組み合わせを含む、請求項９に記載の方法。
【請求項１８】
水性担体材料を複数の個々のペレットと組み合わせて、治療上有効な経口用医薬剤形を形成することを含む、方法であって、
前記水性担体材料が酸性ｐＨを有し、
前記複数の個々のペレットが、中に第１の用量のメラトニンを有し、（ｉ）固体コアと、（ｉｉ）前記固体コア上の活性コーティングであって、メラトニン及び親水性結合剤を含む、活性コーティングと、（ｉｉｉ）前記活性コーティング上の腸溶性コーティングであって、溶解ｐＨが前記水性担体材料の前記酸性ｐＨよりも高い、腸溶性コーティングと、を含む、方法。
【請求項１９】
前記メラトニンが、５μｍ～４０μｍのメラトニンメジアン径を有する粉末である、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
前記水性担体材料が、中に第２の用量のメラトニンを含み、前記剤形が、前記対象の口腔及び胃に前記第２の用量のメラトニンを放出する、請求項１８に記載の方法。
【請求項２１】
前記剤形が飲料であり、前記水性担体材料が水を含む、請求項１８に記載の方法。

【請求項２２】
前記剤形がグミであり、前記水性担体材料がグミゲル化剤である、請求項１８に記載の方法。
【請求項２３】
前記個々のペレットが、前記活性コーティング上の分離コーティングと、前記分離コーティング上であって間にあるサブコートと、前記サブコート上の腸溶性コーティングと、を更に含み、
前記サブコートが、ヒドロゲル形成ポリマー及び酸を含み、前記酸が、０．１～４．４のｐＨを前記ヒドロゲル形成ポリマーに付与し、
前記分離コーティングが、前記酸を前記メラトニンから分離する、請求項１８に記載の方法。
【請求項２４】
前記水性担体材料がヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、前記固体コアが０．１～２ｍｍの直径を有する微結晶セルロースビーズであり、前記親水性結合剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記メラトニンが前記親水性結合剤に保持された５μｍ～４０μｍのメラトニンメジアン径を有する粉末であり、前記分離コーティングがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記ヒドロゲル形成ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記酸がクエン酸を含み、前記分離コーティングがヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
請求項１９～２４のいずれか一項に記載の特徴の任意の組み合わせを含む、請求項１８に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
[0001]本出願は、２０２０年１月１７日に出願された米国仮特許出願第６２／９６２，５７４号の優先権の利益を主張するものであり、参照によりその全体が組み込まれる。
【０００２】
[技術分野]
[0002]本出願は、メラトニン組成物、より具体的には、徐放性メラトニン剤形の技術分野に関するものである。
【背景技術】
【０００３】
[0003]メラトニンは、概日リズム障害、睡眠障害、時差ぼけ、交替勤務症候群、季節性情動疾患、不眠症、高齢者におけるメラトニン欠乏症、及び多くの他の病状の治療に有効であることが示されているホルモンである。メラトニンは、典型的には、経口錠剤又は液滴剤形で投与される。
【０００４】
[発明の概要]
[0004]丸剤よりも飲み込みやすい剤形で徐放性用量のメラトニンを送達することができる新規なメラトニン組成物が必要とされている。
【０００５】
[0005]そのような組成物の例としては、酸性ｐＨを有する水性担体材料と、中に第１用量のメラトニンを有する複数の個々のペレットと、を含む、治療上有効な経口用医薬剤形が挙げられる。個々のペレットは、固体コアと当該固体コア上の活性コーティングを含む。活性コーティングは、メラトニン及び親水性結合剤を含む。腸溶性コーティングは、活性コーティング上にある。腸溶性コーティングの溶解ｐＨは水性担体材料の酸性ｐＨよりも高い。
【０００６】

[0006]組成物は、以下の追加の特徴のうちの１つ以上を更に含んでもよい。
【０００７】
[0007]メラトニンは、５μｍ～４０μｍのメラトニンメジアン径を有する粉末であり得る。
【０００８】
[0008]水性担体材料は、中に第２の用量のメラトニンを含み得、剤形は、対象の口腔及び胃に第２の用量のメラトニンを放出する。
【０００９】
[0009]剤形は飲料であり、水性担体材料は水を含む。
【００１０】
[0010]剤形はグミであってもよく、水性担体材料はグミゲル化剤（ｇｕｍｍｙ　ｇｅｌｌｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）であってもよい。
【００１１】
[0011]個々のペレットは、活性コーティング上の分離コーティングと、分離コーティング上であって間にあるサブコートと、サブコート上の腸溶性コーティングと、を更に含み得る。サブコートは、ヒドロゲル形成ポリマー及び酸を含み得、酸は、０．１～４．４のｐＨをヒドロゲル形成ポリマーに付与し得る。分離コーティングは、酸をメラトニンから分離し得る。
【００１２】
[0012]水性担体材料は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり得る。固体コアは、０．１～２ｍｍの直径を有する微結晶セルロースビーズであり得る。親水性結合剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得る。メラトニンは、親水性結合剤に保持された５μｍ～４０μｍのメラトニンメジアン径を有する粉末であり得る。分離コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得、ヒドロゲル形成ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得、酸は、クエン酸を含み得る。分離コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得る。
【００１３】
[0013]組成物は、これらの特徴の任意の組み合わせを含み得る。
【００１４】
[0014]治療方法の例としては、治療有効量の経口用医薬剤形を、当該医薬剤形を必要とする患者に投与することが挙げられる。剤形は、酸性ｐＨを有する水性担体材料と、中に第１の用量のメラトニンを有する複数の個々のペレットと、を含む。個々のペレットは、固体コアと当該固体コア上の活性コーティングを含む。活性コーティングは、メラトニン及び親水性結合剤を含む。腸溶性コーティングは、活性コーティング上にある。腸溶性コーティングの溶解ｐＨは水性担体材料の酸性ｐＨよりも高い。
【００１５】
[0015]方法は、以下の追加の特徴のうちの１つ以上を更に含んでもよい。
【００１６】
[0016]メラトニンは、５μｍ～４０μｍのメラトニンメジアン径を有する粉末であり得る。
【００１７】
[0017]水性担体材料は、中に第２の用量のメラトニンを含み得、剤形は、対象の口腔及び胃に第２の用量のメラトニンを放出する。
【００１８】
[0018]剤形は飲料であってもよく、水性担体材料は水を含む。
【００１９】
[0019]剤形はグミであってもよく、水性担体材料はグミゲル化剤であってもよい。
【００２０】
[0020]個々のペレットは、活性コーティング上の分離コーティングと、分離コーティング上であって間にあるサブコートと、サブコート上の腸溶性コーティングと、を更に含

み得る。サブコートは、ヒドロゲル形成ポリマー及び酸を含み得、酸は、０．１～４．４のｐＨをヒドロゲル形成ポリマーに付与し得る。分離コーティングは、酸をメラトニンから分離し得る。

【００２１】

[0021]水性担体材料は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり得る。固体コアは、０．１～２ｍｍの直径を有する微結晶セルロースビーズであり得る。親水性結合剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得る。メラトニンは、親水性結合剤に保持された５μｍ～４０μｍのメラトニンメジアン径を有する粉末であり得る。分離コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得、ヒドロゲル形成ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得、酸は、クエン酸を含み得る。分離コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得る。

【００２２】

[0022]剤形は、患者の睡眠を補助するために治療上有効なものであり得る。

【００２３】

[0023]治療方法は、これらの特徴の任意の組み合わせを含み得る。

【００２４】

[0024]加工方法の例としては、水性担体材料を複数の個々のペレットと組み合わせて、治療上有効な経口用医薬剤形を形成することが挙げられる。水性担体材料は、酸性ｐＨを有する。複数の個々のペレットは、中に第１の用量のメラトニンを有する。個々のペレットは、固体コアと当該固体コア上の活性コーティングを含む。活性コーティングは、メラトニン及び親水性結合剤を含む。腸溶性コーティングは、活性コーティング上にある。腸溶性コーティングの溶解ｐＨは水性担体材料の酸性ｐＨよりも高い。

【００２５】

[0025]方法は、以下の追加の特徴のうちの１つ以上を更に含んでもよい。

【００２６】

[0026]メラトニンは、５μｍ～４０μｍのメラトニンメジアン径を有する粉末であり得る。

【００２７】

[0027]水性担体材料は、中に第２の用量のメラトニンを含み得、剤形は、対象の口腔及び胃に第２の用量のメラトニンを放出する。

【００２８】

[0028]剤形は飲料であってもよく、水性担体材料は水を含む。

【００２９】

[0029]剤形はグミであってもよく、水性担体材料はグミゲル化剤であってもよい。

【００３０】

[0030]個々のペレットは、活性コーティング上の分離コーティングと、分離コーティング上であって間にあるサブコートと、サブコート上の腸溶性コーティングと、を更に含み得る。サブコートは、ヒドロゲル形成ポリマー及び酸を含み得、酸は、０．１～４．４のｐＨをヒドロゲル形成ポリマーに付与し得る。分離コーティングは、酸をメラトニンから分離し得る。

【００３１】

[0031]水性担体材料は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり得る。固体コアは、０．１～２ｍｍの直径を有する微結晶セルロースビーズであり得る。親水性結合剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得る。メラトニンは、親水性結合剤に保持された５μｍ～４０μｍのメラトニンメジアン径を有する粉末であり得る。分離コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得、ヒドロゲル形成ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得、酸は、クエン酸を含み得る。分離コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得る。

【００３２】

[0032]剤形は、患者の睡眠を補助するために治療上有効なものであり得る。

【００３３】
[0033]方法は、これらの特徴の任意の組み合わせを含み得る。
【００３４】
[0034]加工方法は、これらの特徴の任意の組み合わせを含み得る。
【発明を実施するための形態】
【００３５】
[0035]本明細書に記載のメラトニン組成物の第１の例は、腸に送達される少なくとも一段階で、メラトニンを対象の胃腸管に放出するように設計されている。本組成物は、数時間、対象の腸内でメラトニンの徐放性放出を提供し、対象が終夜睡眠を維持するのに役立つ。
【００３６】
[0036]本明細書に記載のメラトニン組成物の第２の例は、少なくとも二段階で、メラトニンを対象の胃腸管に放出するように設計されている。第１段階では、本組成物は、そのメラトニンの一部を口腔及び胃に放出して、対象が眠りにつくのを助けるメラトニンの初期バースト用量（ｉｎｉｔｉａｌ　ｂｕｒｓｔ　ｄｏｓｅ）を提供する。第２段階では、本組成物は、数時間、対象の腸内でメラトニンの徐放性放出用量を提供し、対象が終夜睡眠を維持するのに役立つ。
【００３７】
[0037]これらの例では、メラトニンは、水性担体材料中に分散された複数の個々のペレットによって担持される。水性担体材料は、ペレットを飲み込みやすくする。
【００３８】
[0038]個々のペレットは、少なくとも部分的に、固体コアと当該固体コア上の活性コーティングで構成される。活性コーティングは、５μｍ～４０μｍのメラトニンメジアン径を有する、親水性結合剤に保持された粉末からのメラトニンを含む。腸溶性コーティングは、活性コーティング上にある。腸溶性コーティングの溶解ｐＨは水性担体材料の酸性ｐＨよりも高く、ペレットが水性担体材料にメラトニンを放出するのを実質的に防ぐ。
【００３９】
[0039]ペレットは、胃腸管で個々の小さな丸剤のように挙動する個々のモノリシック体である。各ペレットは、それぞれの用量のメラトニンで構成され、個別に腸溶性コーティングされている。概して、個々のペレットには、固体コア、活性コーティング、及び腸溶性コーティングが含まれるが、これらに限定されない。ここで、ペレットの例について更なる詳細を提供する。
【００４０】
[0040]固体コアは、不活性固体材料であり得る。不活性固体材料は、１つ以上の機能的及び／又は非機能的コーティングが塗布される固体の機械的ベース又はフレームを形成する。
【００４１】
[0041]不活性固体材料の可能な一例として、ノンパレイル糖ビーズがある。ノンパレイル糖ビーズは、糖球体と呼ばれることもあり、スクロース、ラクトース、Ｄ－マンニトール、ショ糖などの１種以上の糖から主に構成される医薬賦形剤である。糖は、薬学的に不活性であり、ほとんどのヒト及び動物によって消化可能である。一部のノンパレイル糖ビーズは、トウモロコシデンプンなど、同じく不活性かつ消化可能である補助要素を１つ以上含んでいることもある。
【００４２】
[0042]不活性固体材料の可能な別の例としては、不活性な賦形剤ビーズがある。ある特定のセルロース系材料は、ノンパレイルビーズと同様の機械的特性を有する固体コアを形成することができる許容可能な医薬賦形剤である。例として、微結晶セルロース（ＭＣＣ）ペレット又はヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＭＰＣ又はヒプロメロース）は、不活性であり、水に実質的に不溶性である。ＭＣＣなどのいくつかのセルロース系材料は水に不溶性であるため、多くのノンパレイル糖ビーズのように水の侵入によって溶解

することはない。したがって、メラトニンのより長い徐放性放出が好ましい場合、微結晶セルロースなどのセルロース系材料が有用であり得る。微結晶セルロースは、水に実質的に不溶性であるため、ビーズが元のまま維持される場合、固体コア材料が可溶性である場合と同じほど迅速に、それぞれの用量のメラトニンをペレットがすぐに放出するのを防ぐことができる。

【００４３】

[0043]固体コアの形状は、いかなる特定の形状にも限定されない。固体コアのほとんどの例は、球状であり得るが、非晶質形状を含む他の形状も可能である。不活性な医薬担体として使用され得る様々な材料の球状固体コアが、市販されている。

【００４４】

[0044]固体コアは、固体コアの一端から他端までの最大測定値である限界寸法を有する。球状コアの場合、限界寸法は直径である。

【００４５】

[0045]固体コアのある特定の例では、固体コアの平均限界寸法は、≦２ｍｍ、０．１ｍｍ～２ｍｍ、０．１ｍｍ～１．５ｍｍ、０．１ｍｍ～１ｍｍ、０．４ｍｍ～０．１．５ｍｍ、０．４ｍｍ～１．２ｍｍ、０．４ｍｍ～０．６ｍｍ、又は約０．５ｍｍである。限界寸法測定値は、メッシュ径及び／又は粒子径分析器による測定値に基づき得る。

【００４６】

[0046]固体コアのサイズは、製剤によって異なり得る。固体コアのサイズは、コアの表面積を規定する。コアの表面積は、コア上に保持され得るメラトンの用量を制限する。コアサイズが大きくなると、より大きな用量のメラトニンを担持することができるが、ペレットが液体又はグミ剤形に充填される場合、理想的ではない。大きなペレットは、飲み込むのが難しい場合があり、又は噛まれて破壊される場合がある。より小さいペレットは、飲み込みやすく、噛まれる可能性が低い。

【００４７】

[0047]活性コーティングは、固体コア上のコーティングであり、治療上活性な成分としてメラトニンを含む。メラトニン源は、実質的に純粋（例えば、少なくとも純度９９．８％のメラトニン）であるだけでなく、非常に小さい粒子径も有するよう有利に選択される粉末である。メラトニン粉末は、剤形に直接使用される。特定の例では、メラトニンは、活性コーティング内に配置される前に溶媒に溶解しない。

【００４８】

[0048]用語「粒子径」は、本明細書で使用するとき、多結晶質であってもよい粉末を構成する個々の粒子の大きさを指す。粉末中の個々の粒子の大きさは、通常、均一ではなく、それらは、メジアン径周辺で変化し得るサイズ範囲にわたって分布する。

【００４９】

[0049]粒子径の測定値を報告する従来の技術により、粉末試料のＤ値、すなわちＤ１０、Ｄ５０、及びＤ９０を報告する。Ｄ１０は、試料の質量の１０％がその値よりも小さい限界寸法（ｃｒｉｔｉｃａｌ　ｄｉｍｅｎｓｉｏｎ）を有する粒子である粒子径である。Ｄ５０は、試料の質量の５０％がその値よりも小さく、試料の質量の５０％がその値よりも大きい、粒子の径である。Ｄ９０は、試料の質量の９０％がその値よりも小さく、試料の質量の１０％がその値よりも大きい、粒子の限界寸法である。粉末試料の粒子径は、ふるい分け、レーザー回折、光散乱、及び／又は画像解析によって測定することができる。限界寸法は、単一（ｉｎｄｉｖｉｄｕａｌ）の粒子の一端から他端までの寸法の１種を指す。球体では、例えば、限界寸法は直径である。

【００５０】

[0050]組成物のいくつかの例では、粉末中の個々のメラトニン結晶のメジアン径は、５μｍ～４０μｍの範囲である。組成物のいくつかの例では、粒子径分布は、Ｄ１０≦５、Ｄ５０≦２０、及びＤ９０≦４０である。

【００５１】

[0051]小さなメラトニン粒子を使用することは、いくつかの理由で有利である。まず

、メラトニンは腸内での溶解度が低いため、小さな粒子にすることでメラトニンの表面積を大きくし、溶解性を高めている。第２に、小さな粒子は、メラトニンを固体コアの表面にわたってより均一に分散させることができる。

【００５２】

[0052]活性コーティングはまた、固体コア上でメラトニン粒子を一緒に結合する親水性結合剤も含む。活性コーティングは、メラトニン、結合剤、及び水を一緒にブレンドして、中に分散されたメラトニン粒子を有する液体コーティングを形成することによって調製され得る。固体コアは、流動床コーティングなどの従来のペレットコーティングメカニズムを使用して、活性コーティングでコーティングされ得る。

【００５３】

[0053]特定の例では、親水性結合剤は、ヒドロゲル形成ポリマーである。ヒドロゲル形成ポリマーは、水を吸収可能なポリマーである。ヒドロゲル形成ポリマーは、放出制御ポリマーとして作用して、所望の期間にわたって胃腸管へのメラトニンの徐放を提供することができる。結合剤に有用なヒドロゲル形成ポリマーとしては、例えば、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース系ポリマー；ヒアルロネート；アルギネート；多糖類、ヘテロ多糖類、ペクチン；ポロキサマー；ポロキサミン；エチレンビニルアセテート；ポリエチレングリコール；デキストラン；ポリビニルピロリドン；キトサン；ポリビニルアルコール；プロピレングリコール；ポリビニルアセテート；ホスファチジルコリン、レシチン；ミグリオール；ポリ乳酸；ポリヒドロキシ酪酸；これらの混合物、これらのコポリマー、及びこれらの誘導体などが挙げられ得る。

【００５４】

[0054]ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、ヒドロゲルを形成し、安全であり、メラトニンと共に良好に機能するので、剤形のある特定の製剤に使用される。

【００５５】

[0055]活性コーティングは、親水性結合剤及びメラトニンとブレンドされた酸を含み得る。使用される場合、酸は、加工中に親水性結合剤及びメラトニンを水と組み合わせることから形成された水性マトリックスに酸性ｐＨを付与する。

【００５６】

[0056]酸は、例えば、クエン酸、コハク酸、酒石酸などの低分子量カルボン酸であってもよい。カルボン酸の量は、酸性ｐＨをヒドロゲルマトリックスに付与するのに十分である。本明細書に記載の量のカルボン酸によってヒドロゲルマトリックスに対して提供されるいくつかの好適なｐＨ範囲としては、０．１～５、１～５、２～５、２～４．５、３～５、３～４．５、３．３～５、若しくは３．４～４．５、又は４．４以下が挙げられる。

【００５７】

[0057]活性コーティングは、活性コーティング成分を水と一緒にブレンドすることによって調製することができる。親水性結合剤は水の一部を吸収し、メラトニン粒子が分散している水性マトリックスを形成する。この水性マトリックスは、流動床コーティングなどの医薬コーティング技術によって固体コアに塗布され得る。

【００５８】

[0058]必要に応じて、活性コーティング上に、任意選択のサブコートを付与してもよい。サブコートは、特定の機能を果たすように選択され得る。

【００５９】

[0059]サブコートは、活性コーティング及び腸溶性コーティング内の材料が互いに相互作用するのを防ぐために、活性コーティングと腸溶性コーティングとの間の物理的障壁として作用し得る。

【００６０】

[0060]サブコートは、ペレットからのメラトニン放出速度に影響を及ぼす放出制御コーティングとして作用し得る。そのようなサブコートは、胃腸管に所望の放出プロファイ

ルを提供するように選択することができる。

【００６１】

[0061]サブコートは、活性コーティングの周りにｐＨ制御を提供するように調節することができる。メラトニンはｐＨ＝４．４超で低い水溶性を有するため、胃腸管からの水がサブコートと接触する際に、サブコートは４．４以下の局所的ｐＨを付与するために使用することができる。そのような場合、サブコート材料は、ヒドロゲル形成ポリマー及び酸を含む。

【００６２】

[0062]サブコート中のヒドロゲル形成ポリマーが水に接触すると、水を吸収して膨潤し、ヒドロゲルマトリックスを形成する。次いで、ヒドロゲルマトリックスは、コアの周りに水性環境を作り出す。ヒドロゲル中の酸は、ヒドロゲルのｐＨを４．４以下又は０．１～４．４に低下させる。酸性ヒドロゲルは、ペレットが位置する胃腸管の領域のｐＨに関係なく、メラトニンが可溶性のままである局所的な酸性環境内にメラトニンを保持するのに役立ち得る。

【００６３】

[0063]サブコートに有用なヒドロゲル形成ポリマーとしては、例えば、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース系ポリマー；ヒアルロネート；アルギネート；多糖類、ヘテロ多糖類、ペクチン；ポロキサマー；ポロキサミン；エチレンビニルアセテート；ポリエチレングリコール；デキストラン；ポリビニルピロリドン；キトサン；ポリビニルアルコール；プロピレングリコール；ポリビニルアセテート；ホスファチジルコリン、レシチン；ミグリオール；ポリ乳酸；ポリヒドロキシ酪酸；これらの混合物、これらのコポリマー、及びこれらの誘導体などが挙げられ得る。

【００６４】

[0064]サブコートが酸を含有する場合、コアとサブコートとの間に分離コーティングを配置してもよい。分離コーティングの目的は、摂取後まで活性コーティング中のメラトニンとサブコート中の酸とを分離することである。分離コートに有用なヒドロゲル形成ポリマーとしては、例えば、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース系ポリマー；ヒアルロネート；アルギネート；多糖類、ヘテロ多糖類、ペクチン；ポロキサマー；ポロキサミン；エチレンビニルアセテート；ポリエチレングリコール；デキストラン；ポリビニルピロリドン；キトサン；ポリビニルアルコール；プロピレングリコール；ポリビニルアセテート；ホスファチジルコリン、レシチン；ミグリオール；ポリ乳酸；ポリヒドロキシ酪酸；これらの混合物、これらのコポリマー、及びこれらの誘導体などが挙げられ得る。特定の例では、ＨＰＭＣが分離コーティング材料として使用される。

【００６５】

[0065]腸溶性コーティングは、個々のペレット上に、又は存在する場合はサブコート若しくは分離コーティング上に配置され得る。腸溶性コーティングは、メラトニンが胃中でペレットから放出されるのを実質的に防ぐ。腸溶性コーティング材料は、ｐＨ依存性の溶解度を有する。胃の低ｐＨでは、腸溶性コーティング材料は、典型的には実質的に不溶性である。このため、腸溶性コーティングは胃中で元のままであり、これは、ペレット中のメラトニンが胃中に放出されるのを実質的に防ぐ。

【００６６】

[0066]腸溶性コーティング材料は、溶解ｐＨを有し、それを超えると可溶性となる。溶解ｐＨは、典型的には、ヒトの腸内で見られるｐＨである。ペレットが溶解ｐＨ以上のｐＨを有する領域に入ると、腸溶性コーティングが溶解する。腸溶性コーティングが溶解するにつれて、メラトニンがペレットから腸内に放出され、そこで身体により全身に吸収され得る。

【００６７】

[0067]腸溶性コーティング材料は、胃腸管の所望の領域でメラトニンを確実にペレッ

トから放出させるために、その溶解ｐＨに基づいて選択され得る。腸溶性コーティング材料の例としては、シェラック、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、エチルセルロース／ナトリウムアルギネート、ヒプロメロースアセテートスクシネート、又はメタクリル酸－エチルアクリレートコポリマーなどのメタクリル酸系ポリマー若しくはコポリマーが挙げられる。

【００６８】

[0068]腸溶性コーティングの例を、溶解ｐＨと共に表１に報告する。

【表１】

表１

腸溶性コーティング材料の例

銘柄	会社	包括名	溶解ｐＨ
ＫＯＬＬＩＣＯＡＴ（登録商標）ＭＡＥ　３０ＤＰ	ＢＡＳＦ　Ｃｏｒｐ．	メタクリル酸－エチルアクリレートコポリマー	５．５以上
ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＦＳ　３０Ｄ	Ｅｖｏｎｉｋ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ　ＡＧ	カルボン酸官能基を有するメタクリル系コポリマー	７以上
ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｓ１００	Ｅｖｏｎｉｋ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ　ＡＧ	メタクリル酸及びメチルメタクリレートをベースとしたアニオン性コポリマー。	７以上
ＡＱＯＡＴ（登録商標）ＡＳ－ＨＦ	信越化学工業	ヒプロメロースアセテートスクシネート	６以上

【００６９】

[0069]ペレットは、水性担体により胃に運ばれ、胃中で分散し、メラトニンを胃中に実質的に放出させずに胃を通過するように調節される。ある特定の例では、ペレットは、腸内で見られるｐＨ範囲内で、メラトニンを少なくとも３時間、最大１０時間の徐放性で放出する。特定の例では、ペレットは、それが通過するｐＨ環境は関係なく摂取後３～１０時間にわたってメラトニンを放出し得る。ペレットから徐放されたこのメラトニンは、対象が終夜睡眠を維持するのに役立ち得る。

【００７０】

[0070]ペレットは、経口用医薬剤形の一部として治療対象に投与される。ペレットに加えて、剤形は担体材料を含む。担体材料は、摂取される前にペレットが分散されている材料である。

【００７１】

[0071]腸溶性コーティングが担体材料中で溶解するのを防ぐために、担体材料は、腸溶性コーティングの溶解ｐＨ未満のｐＨを有する。ｐＨは、担体材料自体の固有の性質であってもよく、又は担体材料中の酸によって担体材料に付与されてもよい。担体材料中の酸の量は、所望のｐＨを担体材料に付与するのに十分な量である。

【００７２】

[0072]担体材料は、多くの異なる形態を有し得るが、組成物の多くの例では、水性担体材料である。水性担体材料において、水は媒体の一部として使用される。

【００７３】

[0073]組成物のある特定の例では、組成物は飲むことによって摂取されるように設計されており、組成物に飲料又は飲料様剤形を与える。この様式では、ペレットは、治療対象が液体を飲んだ際に、担体材料と共に飲み込まれる。この剤形は、丸剤の飲み込みが困難な対象にとって有益であり得る。本明細書では、ペレットは液体担体材料に添加され、同時に摂取される。

【００７４】

[0074]液体担体材料は、多くの異なる方法で作製され得る。ある特定の例では、液体担体材料は、水及び酸で構成される。それはまた、とりわけ例えば、香味剤、甘味料、防腐剤、界面活性剤、乳化剤、炭酸化成分、粘度調整剤、及び金属イオン封鎖剤などの他の

飲料製造成分を含んでもよい。

【００７５】

[0075]液体担体材料形態は、上記の酸などの酸を含み得る。酸は、剤形内に酸性環境を作り出し、ペレット上の腸溶性コーティングが担体材料内又は加工中に溶解するのを実質的に防ぐ。液体担体材料中の酸の量は、０．５～５、１～５、２～５、３～５、３～４．５、又は３～４のｐＨを液体担体材料溶液に付与するのに十分である。

【００７６】

[0076]組成物のある特定の例では、剤形は、中でペレットが分散したグミである。そのような例では、担体材料は、グミ剤形を調製するのに好適である。

【００７７】

[0077]グミ担体材料は、グミの物理的構造を形成するゲル化剤を含む。ゲル化剤の例としては、ペクチン、ゼラチン、ＨＰＭＣ、又は別の従来のゲル化剤材料が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７８】

[0078]グミ担体材料は、酸を含んでもよい。酸は、グミ内に酸性微小環境を作り出し、ペレット上の腸溶性コーティングがグミ内又は加工中に溶解するのを実質的に防ぐ。グミ担体材料中の酸の量は、０．５～５、１～５、２～５、３～５、３～４．５、又は３～４のｐＨをグミ剤形に付与するのに十分である。

【００７９】

[0079]グミ担体材料はまた、ゲル化剤が吸収する水を含み、これによりゲル化剤が膨潤し、グミの物理的構造が形成される。使用される水の量は、選択されるゲル化剤によって異なる。

【００８０】

[0080]グミ剤形は、香味剤及び／又は甘味料で風味付けされ得る。多様な従来の香味剤が使用され得る。同様に、多様な天然甘味料及び人工甘味料が使用され得る。

【００８１】

[0081]担体材料は、液体、グミ、又はそれ以外のいずれであっても、固体形態又は可溶性形態のいずれかでメラトニンを中に含み得る。担体材料中にある量のメラトニン（ａｎ　ａｍｏｕｎｔ　ｏｆ　ｍｅｌａｔｏｎｉｎ）を含めることにより、担体材料は、対象が眠りにつくのを助けるメラトニンの初期バースト用量を提供する。次いで、ペレット内にある残りのメラトニンは、対象が終夜睡眠を維持するのに役立つように腸内でメラトニンの徐放性放出を提供する。

【００８２】

[0082]所与の単位剤形における合計メラトニン用量は、ペレットに１００％あってもよく、又はペレットと担体物質に分配されてもよい。ある特定の例では、組成物は、ペレット中のメラトニン％対担体材料中のメラトニン％で、５０％ペレット：５０％担体材料、６０％ペレット：４０％担体材料、７０％ペレット：３０％担体材料、８０％ペレット：２０％担体材料、９０％ペレット：１０％担体材料、９５％ペレット：５％担体材料を有する。

【００８３】

[0083]剤形は、身体における疾患又は病状に影響を与える治療上の利益を提供するのに十分な量である治療有効量でヒト又は動物患者に経口投与することができる。

【００８４】

[0084]メラトニンの治療有効量は０．１～１，０００ｍｇ／日、例えば０．１～２５ｍｇ／日、０．１～１０ｍｇ／日、１～２０ｍｇ／日、１～１０ｍｇ／日、２～１０ｍｇ／日、５０～７５ｍｇ／日、７５～１００ｍｇ／日、１００～１５０ｍｇ／日、１５０～２００ｍｇ／日、２００～２５０ｍｇ／日、２５０～３００ｍｇ／日、３００～３５０ｍｇ／日、３５０～４００ｍｇ／日、４００～４５０ｍｇ／日、４５０～５００ｍｇ／日、５００～５５０ｍｇ／日、５５０～６００ｍｇ／日、６００～６５０ｍｇ／日、６５０～７００ｍｇ／日、７００～７５０ｍｇ／日、７５０～８００ｍｇ／日、８００～８５０ｍ

ｇ／日、８５０～９００ｍｇ／日、９００～９５０ｍｇ／日、９５０～１，０００ｍｇ／日であってもよい。より高い用量（１，０００～３，０００ｍｇ／日）も有効な場合がある。ｍｇ単位の重量は、多くの場合、ｋｇ単位の患者の体重に対して修正されるので、これらの例示的な用量はまた、１日当たり体重１ｋｇ当たりのｍｇ（ｍｇ／ｋｇ）の単位で記述することができる。

【００８５】

[0085]実際には、治療有効量は、年齢、体重、身長、病状の重症度をはじめとする患者に関連する多数の因子、投与技術、及び他の因子に応じて異なり得る。患者に投与される治療有効量は、医療従事者であれば関連する状況を考慮して決定することができる。

【００８６】

[0086]治療有効量は、経験的証拠から決定又は予測することができる。具体的な用量は、多数の因子に従って様々であり得、最初に実験に基づいて決定することもできる。

【００８７】

[0087]組成物を、単回用量として投与してもよく、投与レジメンの一部として投与してもよい。投与レジメンでは、治療有効量は、所望の治療奏功をもたらすのに調節可能な用量である。

【００８８】

[0088]複数回用量を所定の時間間隔で投与してもよく、後続の用量を状況に応じて相対的に低減又は増加してもよい。

【００８９】

[0089]本開示が病状を治療することに言及している場合、用語「治療する」、「治療」、又は「治療する」という単語の他の変形が、病状の予防、病状の管理、及び病状からの実質的な症状緩和を含むことを理解されたい。

【００９０】

[0090]組成物は、ペレット及び担体材料を別々に作製し、次いでそれらを最終的な剤形に組み合わせることによって調製され得る。担体材料が液体である場合、ペレットは液体に直接添加され得る。

【００９１】

[0091]担体材料がグミである場合、ペレットをゲル化前にゲル化剤と組み合わせ、その後、中のペレットと共にゲル化プロセスを行うことができる。このプロセスは、ペレットをグミ内に配置することで、グミが口内に置かれてペレットが噛まれる又は飲み込まれる際に、ペレットが口及び胃腸管に送達されるようにする。

【００９２】

[0092]ペレットは、所望のサイズの固体コアを得、コーティングを塗布することによって調製され得る。活性コーティングは、固体コアを活性コーティング材料でコーティングすることによって、固体コアに塗布され得る。活性コーティング材料は、メラトニン、結合剤、及び水の溶液であり得る。固体コアを活性コーティングでコーティングすることは、流動床コーティングなどによって実施され得る。活性コーティングは、コア上で乾燥させることができる。

【００９３】

[0093]腸溶性コーティングは、流動床コーティングなどの従来の腸溶性コーティング技術を使用して塗布され得る。腸溶性コーティングは、塗布後に乾燥され得る。

【実施例】

【００９４】

[0094]以下の実施例は、組成物の特定の実施例の態様を例示するために提供される。可能な実施例の範囲は、本実施例の詳細に限定されるものではない。

【００９５】

[0095]組成物の特定の実施例は、以下の手順に従って調製される。

【００９６】

[0096]Ｗｕｒｓｔｅｒ　Ｍｏｄｅｌ　３２００流動床コーター内に、２００ｋｇのＭ

ＣＣ不活性ノンパレイル球体（直径１ｍｍ～１．４ｍｍを有するＶＩＶＡＰＵＲ（登録商標）グレード１０００）を投入する。ＨＰＭＣ（ＰＨＡＲＭＡＣＯＡＴ（登録商標）６０３）の１０％水溶液中に分散された１０ｋｇの微粉化メラトニンを、入口空気温度から華氏１００度までででＭＣＣ球体上に徐々に噴霧コーティングする。

【００９７】

[0097]微粉化メラトニンがノンパレイル球体上に噴霧された後、ＨＰＭＣ（ＰＨＡＲＭＡＣＯＡＴ（登録商標）６０３）の１０％水溶液５ｇを、微粉化メラトニン層上に噴霧コーティングする。

【００９８】

[0098]ＨＰＭＣ（ＰＨＡＲＭＡＣＯＡＴ（登録商標）６０３）の１０％水溶液に溶解した５０ｋｇのクエン酸を、ＨＰＭＣ層上に噴霧コーティングする。

【００９９】

[0099]乾燥重量３２ｋｇの腸溶性コーティング懸濁液を、クエン酸層上に噴霧コーティングする。腸溶性コーティング懸濁液には、２７．７ｋｇのＫＯＬＬＩＣＯＡＴ（登録商標）ＭＡＥ　３０Ｄ、２．８ｋｇのＰＬＡＳＡＣＲＹＬ（登録商標）Ｔ２０、及び１．５ｋｇのクエン酸トリエチルが含まれる。

【０１００】

[0100]コーティングされた球体は、コーターから排出された後、分級されて、あらゆる凝集した球体又は微粉が除去される。

【０１０１】

[0101]完成した腸溶性コーティングされた球体は、グミ当たり０．０５ｍｇ～２０ｍｇのいずれかの量のメラトニンを目標として、ゲル化／インキュベーション／硬化期間の開始時にＨＰＭＣグミに添加される。グミマトリックスのｐＨは、許容可能な緩衝液又は酸を使用して４．０未満に保たれる。着色剤又は香味剤は、必要に応じてグミに添加され得る。

【０１０２】

[0102]本開示では、例示的な実施形態を説明しているが、組成物及び方法の全ての可能な実施形態を説明しているわけではない。特定の特徴が特定の実施例の文脈で開示される場合、その特徴はまた、他の実施例と組み合わせて、及び／又は他の実施例の文脈において、可能な範囲で使用することができる。組成物及び方法は、多くの異なる形態で具現化することができ、本明細書に記載の実施例のみに限定されるものとして解釈されるべきではない。

【０１０３】

[0103]組成物及び方法は、例示的な実施形態に関連して説明される詳細に限定されるものではない。特許請求されるものの範囲から逸脱することなく、作製され得る組成物及び為され得る方法の多くの変形及び修正が存在する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/050770

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K9/50 A61K31/00 A61K47/38
ADD.

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95/03043 A1 (OREGON STATE [US]) 2 February 1995 (1995-02-02) page 13, line 20 - page 14, line 2 page 16; example 1	1-25
Y	KR 2004 0026374 A (KOREA RES INST CHEM TECH) 31 March 2004 (2004-03-31) the whole document	1-25

☐ 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 March 2021	06/04/2021

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, Fax: (+31-70) 340-3016	Raposo, Antonio

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2021/050770

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9503043 A1	02-02-1995	AU 7550994 A	20-02-1995
		WO 9503043 A1	02-02-1995
KR 20040026374 A	31-03-2004	NONE	

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FＩ		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｐ	*25/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/20	
Ａ６１Ｐ	*25/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/18	

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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

トン ホーランド ドライヴ １１００

(72)発明者 ハッサン， ダニエル

アメリカ合衆国， フロリダ州， ボカラトン ホーランド ドライヴ １１００

Ｆターム（参考） 4C076 AA09 AA12 AA45 BB01 CC01 DD43Z EE31A EE32A FF04 FF25 FF35 FF61

4C086 AA01 AA02 BC13