

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-511145
(P2025-511145A)

(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	4 C 0 8 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全23頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2024-557950(P2024-557950)
 (86)(22)出願日 令和5年3月23日(2023.3.23)
 (85)翻訳文提出日 令和6年11月21日(2024.11.21)
 (86)国際出願番号 PCT/CN2023/083375
 (87)国際公開番号 WO2023/185624
 (87)国際公開日 令和5年10月5日(2023.10.5)
 (31)優先権主張番号 PCT/CN2022/084214
 (32)優先日 令和4年3月30日(2022.3.30)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 中国(CN)
 (81)指定国・地域 AP(BW,CV,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)

最終頁に続く

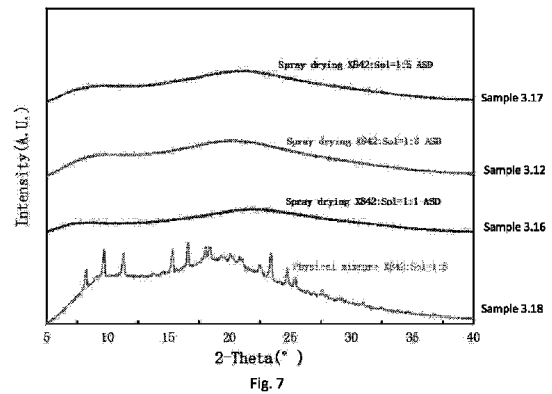
(71)出願人 524360248
 ギジヨウ・シノルダ・バイオメディシン・カンパニー・リミテッド
 GUIZHOU SINORDA BIO MEDICINE CO., LTD
 中華人民共和国550000ギジヨウ、グイヤン、ナショナル・ハイ・テック・ゾーン、ウエスト・アール・アンド・ディー・ベース、ビルディング3、サード・フロンティア・フロア
 (71)出願人 524360259
 シャンハイ・シノルダ・バイオメディシン・カンパニー・リミテッド
 SHANGHAI SINORDA BIOMEDICINE CO., LTD.

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 X 8 4 2 製剤

(57)【要約】

本開示は、非晶質X842と水溶性両親媒性担体とを含む固体分散体を含む経口投与用医薬製剤を提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非晶質X842と水溶性両親媒性担体とを含む固体分散体を含む経口投与用医薬製剤。

【請求項 2】

前記担体が、ポリマー担体である、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 3】

前記ポリマー担体が、ビニルカプロラクタムを含む、請求項2に記載の医薬製剤。

【請求項 4】

前記ポリマー担体が、ビニルアセテートを含む、請求項2または3に記載の医薬製剤。

【請求項 5】

前記ポリマー担体の平均分子量が、ゲル浸透クロマトグラフィーにより決定される場合、40,000~250,000g/molの範囲、好ましくは80,000~150,000g/molの範囲である、請求項2~4のいずれか一項に記載の医薬製剤。

10

【請求項 6】

X842と担体の乾燥重量比が、2:1~1:20、例えば1:1~1:10、例えば1:2~1:10、例えば1:2~1:7、例えば1:3~1:7、例えば1:3~1:5である、前記のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 7】

前記固体分散体が、噴霧乾燥により形成される、前記のいずれか一項に記載の医薬製剤。

20

【請求項 8】

単位用量の形態である、前記のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 9】

単位用量中の非晶質X842の量が、0~100mg、例えば10~60mg、例えば10~40mg、例えば10~25mg、例えば10~24mgである、請求項8に記載の医薬製剤。

【請求項 10】

3ヶ月またはそれ以上、好ましくは6ヶ月またはそれ以上、より好ましくは12ヶ月またはそれ以上の有効期間を有する、前記のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 11】

AUCまたは C_{max} などの経口バイオアベイラビリティが、結晶性X842より高く、例えば、結晶性X842の1.2倍またはそれ以上、1.5倍またはそれ以上、2倍またはそれ以上、好ましくは、結晶性X842の3倍またはそれ以上、より好ましくは、結晶性X842の6倍またはそれ以上である、前記のいずれか一項に記載の医薬製剤。

30

【請求項 12】

消化器炎症性疾患または胃酸関連疾患、例えばびらん性胃食道逆流症(eGERD)を処置する方法に使用するための、前記のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 13】

非晶質X842と水溶性両親媒性担体とを含む固体分散体であって、該固体分散体は、X842および担体の溶液、例えばX842および担体のエタノール溶液を噴霧乾燥することによって得られる、固体分散体。

40

【請求項 14】

消化器炎症性疾患または胃酸関連疾患、例えばびらん性胃食道逆流症(eGERD)を処置する方法に使用するための、請求項13に記載の固体分散体。

【請求項 15】

請求項1~11のいずれか一項に記載の医薬製剤または請求項13~14のいずれか一項に記載の固体分散体を含む、錠剤またはカプセル剤。

【請求項 16】

崩壊剤、例えばポリビニルポリピロリドンをさらに含む、請求項15に記載の錠剤。

【請求項 17】

崩壊剤とX842の乾燥重量比が、少なくとも1.1:1、例えば少なくとも1.4:1、例えば

50

少なくとも1.7:1、例えば少なくとも2:1、例えば少なくとも2.8:1である、請求項15または16に記載の錠剤またはカプセル剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、消化器炎症性疾患または胃酸関連疾患の処置分野に関し、特に、この目的のために開発されたX842の固体分散体(SD)に関する。

【背景技術】

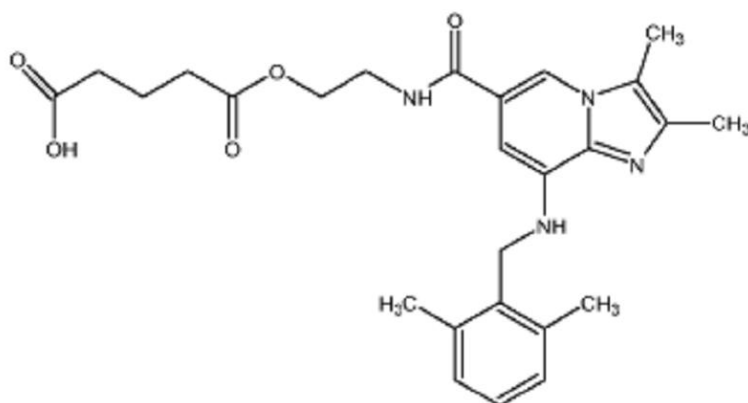
【0002】

WO 2010/063876は、X842と称されることが多い化合物5-{2-[(8-[(2,6-ジメチルベンジル)アミノ]-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)カルボニル)-アミノ]エトキシ}-5-オキソペンタン酸が胃液分泌の有効な阻害剤であることを開示している。

【0003】

X842は、以下の式：

【化1】



を有する。

【0004】

US2022002297は、X842の2つの結晶形を開示しており、薬剤調合に使用するためには、活性医薬成分(API)が高度に結晶形であることが望ましいと述べている。

【0005】

しかし、X842の溶解度は非常に低く、X842の有効な経口製剤を調製するのは困難である。

【発明の概要】

【0006】

本開示の目的は、X842の溶解度の問題を克服し、それによってこの薬剤を用いた有効な処置を容易にすることである。

【0007】

本発明者らは、X842と担体との固体分散体であって、固体分散体X842が非晶質形態を有する固体分散体によって、この目的が達成されることを見出した。

【0008】

したがって、本開示は、以下の実施態様の項目別リストを提供する。

1. 非晶質X842と水溶性両親媒性担体とを含む固体分散体を含む経口投与用医薬製剤。
2. 前記担体が、ポリマー担体である、項1に記載の医薬製剤。
3. 前記ポリマー担体が、ビニルカプロラクタムを含む、項2に記載の医薬製剤。
4. 前記ポリマー担体が、ビニルアセテートを含む、項2または3の医薬製剤。
5. 前記ポリマー担体の平均分子量が、ゲル浸透クロマトグラフィーにより決定される

10

20

30

40

50

場合、40,000～250,000g/molの範囲である、項2～4のいずれか一項に記載の医薬製剤。

6. 前記ポリマー担体の平均分子量が、ゲル浸透クロマトグラフィーにより決定される場合、80,000～150,000g/molの範囲である、項5に記載の医薬製剤。

7. X842と前記担体の乾燥重量比が、2:1～1:20、例えば1:2～1:10、例えば1:1～1:10、例えば1:2～1:7、例えば1:3～1:7、例えば1:3～1:5である、前記のいずれか一項に記載の医薬製剤。

8. 前記固体分散体が、噴霧乾燥により形成される、前記のいずれか一項に記載の医薬製剤。

9. X842および前記担体の溶液を噴霧乾燥することによって得られる、項8に記載の医薬製剤。

10

10. 前記固体分散体が、有機溶媒中のX842および担体の溶液を噴霧乾燥することによって得られる、項9に記載の医薬製剤。該有機溶媒は、X842を噴霧乾燥するのに適したいずれかの溶媒であり、好ましくは、無水エタノール、メタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドおよびクロロホルムである。

11. 単位用量の形態である、前記のいずれか一項に記載の医薬製剤。

12. 単位用量中の非晶質X842の量が、10～100mg、例えば10～60mg、例えば10～40mg、例えば10～25mg、例えば10～24mgである、項11に記載の医薬製剤。

13. 消化器炎症性疾患または胃酸関連疾患、例えばびらん性胃食道逆流症(eGERD)を処置する方法に使用するための、項1～12のいずれか一項に記載の医薬製剤。

20

14. 非晶質X842と水溶性両親媒性担体とを含む固体分散体であって、該固体分散体は、X842および該担体の溶液を噴霧乾燥することによって得られる、固体分散体。

15. 前記溶液が、有機溶媒中のX842および担体の溶液である、項14に記載の固体分散体。該有機溶媒は、X842を噴霧乾燥するのに適したいずれかの溶媒であり、好ましくは、無水エタノール、メタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドおよびクロロホルムである。

16. ノズル温度が、前記噴霧乾燥中に55～99の範囲、例えば65～95の範囲、例えば70～85の範囲である、項14または15に記載の固体分散体。

17. 噴霧乾燥中にノズルに供給される溶液の温度が、25～99の範囲、例えば55～99の範囲、例えば65～95の範囲、例えば70～85の範囲である、項14～16のいずれか一項に記載の固体分散体。

30

18. 3ヶ月またはそれ以上、好ましくは6ヶ月またはそれ以上、より好ましくは12ヶ月またはそれ以上の有効期間を有する、項1～13のいずれか一項に記載の医薬製剤または項14～17のいずれか一項に記載の固体分散体。

19. 経口バイオアベイラビリティが、結晶性X842より高い、項1～13のいずれか一項に記載の医薬製剤または項14～17のいずれか一項に記載の固体分散体。

20. AUCまたはC_{max}などの経口バイオアベイラビリティが、結晶性X842の1.2倍またはそれ以上、1.5倍またはそれ以上、2倍またはそれ以上、好ましくは、結晶性X842の3倍またはそれ以上、より好ましくは、結晶性X842の6倍またはそれ以上である、項1～13のいずれか一項に記載の医薬製剤または項14～17のいずれか一項に記載の固体分散体。

40

21. 消化器炎症性疾患または胃酸関連疾患、例えばびらん性胃食道逆流症(eGERD)を処置する方法に使用するための、項14～20のいずれか一項に記載の固体分散体。

22. 項1～13および18～20のいずれか一項に記載の医薬製剤または14～20のいずれか一項に記載の固体分散体、を含む錠剤またはカプセル剤。

23. 崩壊剤、例えばポリビニルピロリドンをさらに含む、項22に記載の錠剤またはカプセル剤。

24. 崩壊剤とX842の乾燥重量比が、少なくとも1.1:1、例えば少なくとも1.4:1、例えば少なくとも1.7:1、例えば少なくとも2:1、例えば少なくとも2.8:1である、項22

50

または23に記載の錠剤またはカプセル剤。

25. セルロース賦形剤、例えば微結晶セルロース(MCC)をさらに含む、項22~24のいずれか一項に記載の錠剤またはカプセル剤。

26. ラクトースをさらに含む、項22~25のいずれか一項に記載の錠剤またはカプセル剤。

27. 前記錠剤またはカプセル剤が、3ヶ月またはそれ以上、好ましくは6ヶ月またはそれ以上、より好ましくは12ヶ月またはそれ以上の有効期間を有する、項22~26のいずれか一項に記載の錠剤またはカプセル剤。

28. 経口バイオアベイラビリティが、結晶性X842を含むX842カプセル剤より高い、項22~27のいずれか一項に記載の錠剤またはカプセル剤。

29. AUCまたは C_{max} などの経口バイオアベイラビリティが、X842カプセル剤の1.2倍またはそれ以上、1.5倍またはそれ以上、2倍またはそれ以上、好ましくは、結晶性X842を含むX842カプセル剤の3倍またはそれ以上、より好ましくは、結晶性X842を含むX842カプセル剤の6倍またはそれ以上である、項22~28のいずれか一項に記載の錠剤またはカプセル剤。

30. 消化器炎症性疾患または胃酸関連疾患、例えばびらん性胃食道逆流症(eGERD)を処置するための医薬の製造における、項1~13および18~20のいずれか一項に記載の医薬製剤の使用。

31. 消化器炎症性疾患または胃酸関連疾患、例えばびらん性胃食道逆流症(eGERD)を処置するための医薬の調製における、項14~20のいずれか一項に記載の固体分散体の使用。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】図1は、さまざまな質量比のさまざまな担体を含む混合物または固体分散体(溶媒法により形成)中のX842の溶解度を示す(下記の実施例1を参照)。

【0010】

【図2】図2は、さまざまな固体分散体および物理的混合物のX842溶解度測定結果を示す。「Sol」はSoluplusを意味する。

【0011】

【図3】図3は、3つの異なる固体分散体(噴霧乾燥法により調製されたもの、ホットメルト押し出し(HME)法により調製されたもの、および溶媒法により調製されたもの)、物理的混合物、SoluplusおよびX842のPXRDディフラクトグラムを示す。

【0012】

【図4】図4および図5は、試料3.1~3.11のPXRDディフラクトグラムである(これらの試料の調製は、以下の実施例のセクションに記載されている)。

【0013】

【図5】図4および図5は、試料3.1~3.11のPXRDディフラクトグラムである(これらの試料の調製は、以下の実施例のセクションに記載されている)。

【0014】

【図6】図6および図7は、試料3.12~3.18のPXRDディフラクトグラムである(これらの試料の調製は、以下の実施例のセクションに記載されている)。

【0015】

【図7】図6および図7は、試料3.12~3.18のPXRDディフラクトグラムである(これらの試料の調製は、以下の実施例のセクションに記載されている)。

【0016】

【図8】図8は、試料3.12、3.13、3.16、3.17(噴霧乾燥により形成された固体分散体)、試料3.15および3.18(物理的混合物)のX842溶解度測定結果である。

【0017】

【図9】図9は、組成物1~4から形成された錠剤(これらの錠剤の調製は以下の実施例のセクションに記載されている)および参照カプセル剤からのX842の溶出を示す。

10

20

30

40

50

【0018】

【図10】図10は、固体分散体粉末を室温で6ヶ月間静置した安定性実験結果である。

【0019】

【図11】図11は、固体分散体錠剤を室温で3ヶ月間静置した安定性実験結果である。

【0020】

【図12】図12および図13は、ビーグル犬体内における固体分散体錠剤および基準カプセル剤の薬物動態パラメータ結果を示す。

【0021】

【図13】図12および図13は、ビーグル犬体内における固体分散体錠剤および基準カプセル剤の薬物動態パラメータ結果を示す。

10

【0022】

詳細な説明

本発明の文脈において、「有効期間」とは、10%またはそれ以下の薬物が分解される薬物の有効期間を意味する。

【0023】

本発明の文脈において、「結晶性X842」は、非晶質状態とは対照的に、X842が安定した結晶形で存在する状態を意味し、このような「結晶性X842」は、例えば、US2022002297A1に開示されているA型およびB型、特にA型である。

【0024】

本開示の第1の態様として、経口投与用医薬製剤が提供される。該製剤は、非晶質X842と水溶性両親媒性担体とを含む固体分散体を含む。この製剤は、X842の迅速な溶出を促進し、したがって、即時放出の医薬製剤と称され得る。

20

【0025】

前記担体は、典型的にはポリマーである。一実施態様において、前記ポリマー担体は、ビニルカプロラクタムおよび/またはビニルアセテートを含む。好ましくは、前記ポリマー担体は、ビニルカプロラクタムおよびビニルアセテートを含む。

【0026】

前記ポリマー担体の平均分子量(ゲル浸透クロマトグラフィーにより測定されるもの)は、好ましくは40,000~250,000g/molの範囲、より好ましくは80,000~150,000g/molの範囲である。

30

【0027】

ビニルカプロラクタムおよびビニルアセテートを含み、80,000~150,000g/molの範囲の平均分子量(ゲル浸透クロマトグラフィーによって決定されるもの)を有するポリマー担体の例は、BASFからのSoluplusである。

【0028】

X842と担体の乾燥重量比は、好ましくは2:1~1:20、好ましくは1:1~1:10、より好ましくは1:1~1:10、より好ましくは1:2~1:7、より好ましくは1:3~1:7、最も好ましくは1:3~1:5である。

【0029】

第1の態様の実施態様において、前記固体分散体は、噴霧乾燥によって形成される。典型的には、前記固体分散体は、X842および担体の溶液を噴霧乾燥することによって得られる。前記溶液は、例えばエタノール溶液であり得る。噴霧乾燥のさらなる実施態様は、第3の態様に関連して以下に説明される。

40

【0030】

第1の態様の医薬製剤は、例えば、単位用量の形態であり得る。このような単位用量において、非晶質X842の量は、10~100mg、例えば10~60mg、例えば10~40mg、例えば10~25mg、例えば10~24mgであり得る。X842の効率的な溶出は、X842の量が比較的少ないことを意味する。

【0031】

本開示の第2の態様として、第1の態様の医薬製剤は、消化器炎症性疾患または胃酸関

50

連疾患、例えばびらん性胃食道逆流症(eGERD)を処置する方法に使用するために提供される。処置する方法において、医薬製剤は経口投与するよう意図される。

【0032】

本開示の第3の態様として、非晶質X842と水溶性両親媒性担体とを含む固体分散体であって、前記固体分散体は、X842および担体の溶液、例えばエタノール溶液を噴霧乾燥することによって得られる、固体分散体が提供される。

【0033】

前記噴霧乾燥中に、ノズル温度は、例えば55~99 の範囲、例えば65~95 の範囲、例えば70~85 の範囲であり得る。また、前記噴霧乾燥中にノズルに供給される溶液の温度は、25~99 の範囲、例えば55~99 の範囲、例えば65~95 の範囲、例

10

【0034】

その他、第1の態様の実施態様および実施例は、第3の態様にも準用される。

【0035】

本開示の第4の態様として、第3の態様の固体分散体は、消化器炎症性疾患または胃酸関連疾患、例えばeGERDを処置する方法に使用のために提供される。処置する方法において、前記固体分散体は、経口投与するよう意図される。

【0036】

本開示の第5の態様として、第1の態様の医薬製剤または第3の態様の固体分散体を含む錠剤またはカプセル剤が提供される。

20

【0037】

前記錠剤またはカプセル剤は、崩壊剤、例えば非セルロース崩壊剤を含み得る。非セルロース系崩壊剤の好ましい例としては、ポリビニルピロリドンがある。崩壊剤とX842の乾燥重量比は、典型的には、少なくとも1.1:1、例えば少なくとも1.4:1、好ましくは少なくとも1.7:1、例えば少なくとも2:1、例えば少なくとも2.8:1である。この乾燥重量比の上限は4:1であり得る。

【0038】

一実施態様において、前記錠剤またはカプセル剤は、セルロース賦形剤および/またはラクトースをさらに含む。セルロース賦形剤は、例えば、MCCであり得る。

30

【0039】

前記錠剤またはカプセル剤中の非晶質X842の量は、10~100mg、例えば10~60mg、例えば10~40mg、例えば10~25mg、例えば10~24mgであり得る。

【0040】

本開示の第6の態様として、第5の態様の錠剤またはカプセル剤は、消化器炎症性疾患または胃酸関連疾患、例えばeGERDを処置する方法に使用するために提供される。本発明の処置する方法は、錠剤またはカプセル剤を経口投与するよう意図される。

【0041】

上述の治療方法の対象は、好ましくは、ヒトである。

40

【0042】

本開示の第7の態様として、消化器炎症性疾患または胃酸関連疾患、例えばびらん性胃食道逆流症(eGERD)を処置するための医薬を調製するための、第1の態様の医薬製剤または第3の態様の固体分散体、または第5の態様の錠剤またはカプセル剤の使用が提供される。

【0043】

本開示の第8の態様として、第3の態様の固体分散体粉末を室温で3ヶ月またはそれ以上、好ましくは6ヶ月またはそれ以上、より好ましくは12ヶ月またはそれ以上放置した後、そのPXRDは、それが依然としてアモルファスであり、安定したままであることを示す。

50

【0044】

本開示の第9の態様として、第5の態様の固体分散体の錠剤またはカプセル剤を室温に3ヶ月またはそれ以上、好ましくは6ヶ月またはそれ以上、より好ましくは12ヶ月またはそれ以上放置した後、その溶出速度は基本的に前と同様であり、安定したままである。

【0045】

本開示の第10の態様として、第5の態様の固体分散体の錠剤またはカプセル剤が経口投与された後、AUCまたは C_{max} などの経口バイオアベイラビリティは、結晶性X842を含むX842カプセル剤より高い。例えば、固体分散体の錠剤またはカプセル剤の経口バイオアベイラビリティは、X842カプセル剤の1.2倍またはそれ以上、2倍またはそれ以上、好ましくは、X842カプセル剤の3倍またはそれ以上、より好ましくは、X842カプセル剤の6倍またはそれ以上である。例えば、第5の態様の固体分散体の錠剤またはカプセル剤のAUCは、X842カプセル剤の1.2倍またはそれ以上、2倍またはそれ以上、好ましくは、X842カプセル剤の3倍またはそれ以上、より好ましくは、X842カプセル剤の6倍またはそれ以上である。例えば、第5の態様の固体分散体の錠剤またはカプセル剤の C_{max} は、X842カプセル剤の1.2倍またはそれ以上、2倍またはそれ以上、好ましくは、X842カプセル剤の3倍またはそれ以上、より好ましくは、X842カプセル剤の6倍またはそれ以上である。

10

【実施例】

【0046】

実施例1

20

溶媒法によりX842およびさまざまな担体(さまざまな比)の固体分散体を調製し、pH6.8での溶解度を測定した。

【0047】

X842(API)および担体を250mLビーカーに入れ、次に、約150mLの無水エタノールを添加した。APIの量は、約70mgとし、APIと担体の乾燥重量比は、1:3、1:5または1:10とした。担体は、PVP/VA64(BASFからのポリ-(ビニルピロリドン-コ-ビニルアセテート))、PVP K30(BASFからのポリビニルピロリドンK30((C_6H_9NO)_n))、Affinisol-15 LV(HPMC)、plasdone™ s-630(N-ビニル-2-ピロリドンおよびビニルアセテートの60:40線状ランダムコポリマー)、PEG6000、Soluplus(BASFからのポリビニルカプロラクタムポリビニルアセテート-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー(PEG 6000:ビニルカプロラクタム:ビニルアセテート=13:57:30))またはKlucel EF(ヒドロキシプロピルセルロース(HPC))とした。超音波処理を用いて、エタノールにAPIを完全に溶解させた。

30

【0048】

この溶液を磁器皿に加え、80℃水浴に設置し、溶媒を蒸発させた。固形残渣を40℃の真空乾燥オーブンに24h入れた。乾燥残渣を65メッシュのふるいで細かく粉碎した。

【0049】

参照として、APIと各担体の乾燥重量比が1:10の物理的混合物を調製した。

【0050】

各固体分散体および混合物におけるAPIの溶解度は、以下のプロトコルに従って測定した。50mLの遠心分離管に固体分散体/混合物を加え、pH 6.80リン酸緩衝液20mLを添加し、次いで、25℃で、24h振盪機で振盪した(振盪速度:130r/min)。次に、遠心分離管から適量の液体を取り出し、0.22µmの微細孔膜を通過させた。最後に、HPLCを用いてX842の溶解度を決定した(n=3)。結果を以下の表1および図1に示す。

40

【0051】

50

【表 1】

表1.さまざまな物理的混合物(M)および固体分散体(SD)のリン酸緩衝液(pH 6.80)におけるX842の溶解度($\mu\text{g/mL}$)

	PVP/ VA64	s-630	Soluplus	PVP K30	PEG6000	Klucel EF	Affinisol- 15LV
M, 1:10の比率	5.08	5.26	2.52	2.49	1.76	8.60	7.82
SD, 1:3の比率	6.73	8.88	24.29	6.21	6.38	10.92	13.52
SD, 1:5の比率	9.49	6.81	30.38	9.25	9.14	9.00	14.40
SD, 1:10の比率	11.58	11.59	47.28	7.83	8.69	12.02	15.70

10

【0052】

注目すべきことに、表1は、Soluplus担体はAPIとの物理的混合物では(他のほとんどの担体と比べても)効果がないが、比率に依存しない固体分散体では他のすべての担体より優れていることを示している(図1も参照)。

20

【0053】

実施例2.1

X842(17wt.%)およびSoluplus(83wt.%)から、下記に従って固体分散体を調製した:

【0054】

1gのX842および5gのSoluplusをよく混合し、物理的混合物を得た。ホットメルト押し出し機を開き、押し出し温度を160 に設定した(ツインスクリュー速度100rpm)。温度に達し、30分間安定化させた後、物理的混合物をホットメルト押し出し、押し出しストリップを得た。ホットメルト押し出しストリップを冷却し、65メッシュのふるいを通して粉碎し、固体分散体を得た。

30

【0055】

この固体分散体を、粉末X線回折(PXRD)を用いて分析した。さらに、固体分散体のX842の溶解度を試験した。これについては後述する。

【0056】

実施例2.2

X842(17wt.%)およびSoluplus(83wt.%)から、下記に従って固体分散体を調製した:

【0057】

1gのX842および5gのSoluplusをよく混合し、物理的混合物を得た。ホットメルト押し出し機を開き、押し出し機温度を120 に設定した(ツインスクリュー速度100rpm)。温度に達し、30分間安定化させた後、物理的混合物をホットメルト押し出し、押し出しストリップを得た。ホットメルト押し出しストリップを冷却し、65メッシュのふるいを通して粉碎し、固体分散体を得た。

40

【0058】

固体分散体のX842の溶解度を試験した。これについては後述する。

【0059】

実施例2.3

X842(17wt.%)、ポリマー担体であるポリビニルアルコール(66wt.%)およびソルビトール(17wt.%)から、下記に従って固体分散体を調製した:

【0060】

1gのX842、4gのポリビニルアルコール(PVOH)および1gのソルビトールをよく混合

50

し、物理的混合物を得た。ホットメルト押し出し機を開き、押し出し温度を190 に設定した(ツインスクリュー速度75rpm)。温度に達し、30分間安定化させた後、物理的混合物をホットメルト押し出し、押し出しストリップを得た。ホットメルト押し出しストリップを冷却し、65メッシュのふるいを通して粉碎し、固体分散体を得た。

【0061】

固体分散体のX842の溶解度を試験した。これについては後述する。

【0062】

実施例2.4

X842(17wt.%)、ポリマー担体であるポリビニルアルコール(41.5wt.%)、およびソルビトール(41.5 wt.%)から、下記に従って固体分散体を調製した：

10

【0063】

1gのX842、4gのポリビニルアルコール(PVOH)および1gのソルビトールをよく混合し、物理的混合物を得た。ホットメルト押し出し機を開き、押し出し温度を190 に設定した(ツインスクリュー速度75rpm)。温度に達し、30分間安定化させた後、物理的混合物をホットメルト押し出し、押し出しストリップを得た。ホットメルト押し出しストリップを冷却し、65メッシュのふるいを通して粉碎し、固体分散体を得た。

【0064】

固体分散体のX842の溶解度を試験した。これについては後述する。

【0065】

実施例2.5

20

X842(17wt.%)およびSoluplus(83wt.%)から、噴霧乾燥法を用いて以下のように固体分散体を調製した：

【0066】

0.5gのX842および2.5gのSoluplusを無水エタノールに添加し、水浴中で70 に加熱してX842を完全に溶解させた。噴霧乾燥装置を開き、ノズル温度を75 に設定した。温度に達したら、溶液をペリスタルティック・ポンプ(5~20rpm)でノズルに送り、噴霧乾燥を行った。

【0067】

この固体分散体を、粉末X線回折(PXRD)を用いて分析した。さらに、固体分散体のX842の溶解度を試験した。これについては後述する。

30

【0068】

実施例2.6(溶解度決定)

実施例2.1~2.5で調製した固体分散体、および溶媒法(乾燥重量比1:5、実施例1参照)で形成したX842/Soluplus固体分散体のX842の溶解度を試験した。X842および担体の物理的混合物も参照として試験した。

【0069】

25mg(X842で測定)の固体分散体または物理的混合物を25mLのpH6.8リン酸緩衝液に添加し、約1mg/mLのX842を含む懸濁液を調製した。懸濁液を振盪機で振盪した(振盪速度：130rpm)。1時間、2時間、4時間、8時間および24時間後に2mLの試料を採取し、0.22µmの微細孔膜で濾過した。メタノールを添加して2倍または10倍に希釈した(決定範囲内の濃度になるように)。10µLをHPLCに注入し、溶解度を決定した。

40

【0070】

図2に示されている結果では、実施例2.5に従って調製した固体分散体は、他の固体分散体や物理的混合物よりも有意に優れていることを示している。

【0071】

実施例2.7(PXRD)

PXRDを実施して、実施例2.5の固体分散体(これは優れたX842の溶解度を有する)を実施例2.1の固体分散体(160 でのホットメルト押し出しにより調製)と比較した。さらに、溶媒法によって形成されたX842/Soluplus固体分散体(乾燥重量比1:5、実施例1を参照)、X842/Soluplus物理的混合物(乾燥重量比1:5)、Soluplus単独およびX842単

50

独についてもPXRDRを実施し、さらなる参照とした。

【0072】

PXRDR実験では、装置はNippon ScienceのSmartlab9kwを使用し、条件は以下の通りとした：Cuターゲット、K線($\lambda = 0.15406\text{nm}$)、動作電圧と電流はそれぞれ45kVと100mAで、5°から40°までの2θの範囲で4°/分の速度で走査。

【0073】

図3に示されている得られたPXRDRディフラクトグラムは、ホットメルト押し出しおよび溶媒法によって形成された固体分散体、および物理的混合物において、X842の結晶性が保持されていることが示している。さらに、図2は、これらの形態が、噴霧乾燥によって形成された固体分散体(実施例5.2)と比較して、X842の溶解度が劣っていることを示している。最後に、図3は、噴霧乾燥によって形成された固体分散体においてX842が非晶質であることを示している。このように、図2および図3は、X842が非晶質である固体分散体がX842の溶解度の鍵となることを示している。

10

【0074】

実施例3.1(PXRDR)

第2ラウンドのPXRDRを実施した。このラウンドには以下の試料を含ませた：

- 3.1-X842およびSoluplusの1:3の比率でのスプレー乾燥(ノズル温度=75°C)固体分散体；
- 3.2-実施例2.5の固体分散体；
- 3.3-Soluplusのみ；
- 3.4-X842およびSoluplusの1:5の比率でのホットメルト押し出し(T=175°C、50rpm)固体分散体；
- 3.5-X842、Soluplusおよびマンニトールの1:3:2の比率でのホットメルト押し出し(T=175°C、50rpm)固体分散体；
- 3.6-X842およびPVP/VA64の1:5の比率でのホットメルト押し出し(T=160°C、30rpm)固体分散体；
- 3.7-X842およびSoluplusの1:5の比率での物理的混合物；
- 3.8-X842のみ；
- 3.9-X842およびSoluplusの1:3の比率での噴霧乾燥(ノズル温度=60°C、エタノール)固体分散体；
- 3.10-X842およびSoluplusの1:3の比率での噴霧乾燥(ノズル温度=90°C、エタノール)固体分散体；および
- 3.11-X842およびSoluplusの1:3の比率での噴霧乾燥(ノズル温度=75°C、メタノール)固体分散体。

20

30

【0075】

図4および図5に示されている得られたPXRDRディフラクトグラムは、X842/Soluplus溶液の噴霧乾燥では非晶質X842を含む固体分散体が生成するのに対し、ホットメルト押し出し固体分散体は結晶性X842を含むことを再び示している。

【0076】

実施例3.2(PXRDR)

第3ラウンドのPXRDRを実施した。このラウンドには以下の試料を含ませた：

- 3.12-X842およびSoluplusの1:3の比率での噴霧乾燥(ノズル温度=75°C)固体分散体；
- 3.13-X842、SoluplusおよびSiO₂の1:1:1の比率での噴霧乾燥(ノズル温度=75°C)固体分散体；
- 3.14-SiO₂のみ；
- 3.15-X842、SoluplusおよびSiO₂の1:1:1:1の比率での物理的混合物；
- 3.16-X842およびSoluplusの1:1の比率での噴霧乾燥(ノズル温度=75°C)固体分散体；および
- 3.17-X842およびSoluplusの1:5の比率での噴霧乾燥(ノズル温度=75°C)固体分散

40

50

体；

3.18-X842およびソリュプラスの1:5の比率での物理的混合物。

【0077】

図6および図7に示されている得られたPXRDディフラクトグラムは、X842/Soluplus溶液の噴霧乾燥により、1:5の比率だけでなく、1:3および1:1の比率でも、非晶質X842を含む固体分散体が生成することを再び示している。

【0078】

実施例3.3(溶解度決定)

試料3.12、3.13、3.15、3.16および3.17のX842の溶解度は、以下に従って測定した：

【0079】

25mg(X842で測定)の試料を25mLのpH6.8リン酸緩衝液に添加し、約1mg/mLのX842を含む懸濁液を調製した。この懸濁液を振盪機で振盪した(振盪速度 = 130rpm、温度 = 25)。1時間、2時間、4時間、8時間および24時間後、2mLの懸濁液試料を採取し、0.22 μmの微細孔膜で濾過した。濾液0.5mLにメタノールを添加し、10倍または2倍に希釈した(決定範囲内の濃度になるように)。10 μLをHPLCに注入し、溶解度を決定した。

【0080】

図8に示されている結果では、非晶質X842を含む固体分散体は、結晶性X842を含む物理的混合物と比較して、X842の溶解度が劇的に改善されていることを示している。図8はさらに、X842とSoluplusの1:1の比率よりも、X842とSoluplusの1:5または1:3の比率の方が効果的であり、試験した比率のうち、1:3と1:5の両方が非常に効果的であることを示している。

【0081】

実施例4.1(錠剤の調製)

噴霧乾燥またはホットメルト押し出しによって調製されたX842およびSoluplusのさまざまな固体分散体を含む組成物から錠剤を調製した。各錠剤の重量は350mgとし、各錠剤中のX842の量は25mgとした。

【0082】

以下の方法で調製した組成物1：固体分散体(噴霧乾燥により調製)、MicroceLac 100(1:3の比率での微結晶繊維および乳糖)、および二酸化ケイ素を自己密封袋に入れ、よく混合した後、直接打錠した(錠剤の厚さ = 0.8 ~ 1.0mm；打錠圧 = 4 ~ 6kN；錠剤の硬度は60 ~ 80N)。

【表2】

	1錠当たりの重量(mg)	比率
固体分散体(X842:Soluplus≈1:3)	105(X842: 25 mg)	30%
MicroceLac 100	203	58%
ポリビニルポリピロリドン(PVPP)	35	10%
二酸化ケイ素	7	2%
総量	350	100%

【0083】

以下の方法で調製した組成物2：固体分散体(ホットメルト押し出しにより調製)、MicroceLac 100(1:3の比率での微結晶セルロースおよび乳糖)、および二酸化ケイ素を自己密封袋に入れ、よく混合した後、直接打錠した(打錠圧 = 18 ~ 20kN；錠剤の硬度は60 ~ 70N)。

10

20

30

40

50

【表 3】

	1錠当たりの重量(mg)	比率
固体分散体(X842:Soluplus≈1:5)	172(X842:25mg)	49%
MicroceLac 100	136	39%
ポリビニルポリピロリドン	35	10%
二酸化ケイ素	7	2%
総量	350	100%

10

【0084】

以下の方法で調製した組成物3：固体分散体(噴霧乾燥により調製)、MicroceLac 100(1：3の比率での微結晶セルロースおよび乳糖)、および二酸化ケイ素を自己密封袋に入れ、よく混合した後、直接打錠した(錠剤の厚さ = 0.8 ~ 1.0 mm ; 打錠圧 = 4 ~ 6 kN ; 錠剤の硬度は60 ~ 80 N)。

【表 4】

	1錠当たりの重量(mg)	比率
固体分散体(X842:Soluplus:SiO ₂ =1:1:1)	75 (X842:25mg)	21%
MicroceLac 100	198	57%
ポリビニルポリピロリドン	70	20%
二酸化ケイ素	7	2%
総量	350	100%

20

【0085】

以下の方法で調製した組成物4：固体分散体(噴霧乾燥により調製)、MicroceLac 100(1：3の比率での微結晶セルロースおよび乳糖)、および二酸化ケイ素を自己密封袋に入れ、よく混合した後、直接打錠した(錠剤の厚さ = 0.5 ~ 0.8 mm ; 打錠圧 = 5 ~ 8 kN ; 錠剤の硬度は50 ~ 80 N)。

30

【表 5】

	1錠剤当たりの重量(mg)	比率
固体分散体(X842:Soluplus≈1:3)	105(X842:25mg)	30%
MicroceLac 100	168	48%
ポリビニルポリピロリドン	70	20%
二酸化ケイ素	7	2%
総量	350	100%

40

【0086】

実施例4.2(溶出の決定)

溶出決定法(中国薬局方2020年版四大原則0931第二法パドル法(Chinese Pharmacopoeia 2020 edition of the four general principles 0931 second method paddle method))に従い、各組成物について2錠(X842の約50mgに相当)をカップに入れ、pH6.8のリン酸緩衝液(溶出溶媒)900mLを添加して懸濁液を調製した。懸濁液を振盪機で振盪した(振盪機の振盪速度 = 100rpm)。0.5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間および10時間後に5mLの懸濁液試料を採取し(同量の溶媒を補充しながら)、0.22 μmの微細孔膜で濾過した。濾液をメタノールで2倍に希釈し、再度濾過し、HPLCに注入し、ピーク面積を測定することにより溶解度を決定した。

50

【 0 0 8 7 】

参照として、結晶性X842を含む組成物(US2022002297に開示されているA型など)を含むカプセル剤を懸濁し、同様に分析した。

【 0 0 8 8 】

表2および図9に示されている得られたX842の溶出は、非晶質X842の固体分散体を含む錠剤(すなわち、組成物1、3および4から形成された錠剤)が、結晶性X842の固体分散体を含む錠剤(組成物2)およびX842カプセル剤参照物(同じく結晶性X842を含む)より優れていることを示している。

【 0 0 8 9 】

【表6】

10

表2.X842 SD錠剤試験-3回の並行試験による平均値、溶出溶媒：pH 6.8

試験試料	0h	0.5h	1h	2h	4h	6h	8h	10h
組成物2(X842:Soluplus=1:5 HME SD 10%PVPP)	0%	33%	35%	35%	34%	35%	34%	33%
組成物1(X842:Soluplus=1:3 ASD 10%PVPP)	0%	89%	97%	97%	94%	96%	95%	91%
組成物4(X842:Soluplus=1:3 ASD 20%PVPP)	0%	99%	98%	96%	98%	98%	95%	94%
組成物3 (X842:Soluplus:SiO2=1:1:1 ASD 20%PVPP)	0%	97%	98%	95%	96%	96%	92%	93%
X842カプセル剤	0%	4%	5%	5%	4%	4%	4%	4%

20

【 0 0 9 0 】

実施例5(固体分散体粉末の安定性試験)

噴霧乾燥法で調製したX842 ASD粉末をジップロックに入れ、室温で約6ヶ月間保存し、従来の方法でPXRD図を収集した。

【 0 0 9 1 】

30

図10に示されているように、X842 ASD粉末のPXRD図は、X842 ASD粉末の安定性は良好で、室温で約6ヶ月間保存した後も非晶質であることを示している。

【 0 0 9 2 】

実施例6(固体分散体錠剤の安定性試験)

前記の調製した固体分散体：組成物1および組成物2を含む錠剤を、室温で少なくとも3ヶ月間保存した後、保存後の錠剤の溶出安定性を、実施例4.2に記載の溶出決定法に従って測定した。

【 0 0 9 3 】

以下の表3および図11に示されているように、記載された錠剤の溶出安定性試験結果では、前記保存後の溶出速度は、基本的に最初の打錠日と同じであり、試験された錠剤が良好な安定性を有することを示している。

40

【 0 0 9 4 】

50

【表 7】

表3. X842 SD錠剤の安定性試験-3回の並行試験による平均値、溶出溶媒：pH 6.8

試験試料	0	0.5	1	2	4	6	8	10
噴霧乾燥 X842:Sol=1:3 SD錠剤 (10% PVPP)-最初の打錠日から:3 ヶ月17日	0%	84%	95%	99%	98%	98%	96%	97%
噴霧乾燥 X842:Sol=1:3 SD錠剤 (10% PVPP)-最初の打錠日	0%	79%	94%	98%	95%	95%	94%	93%
ホットメルト押し出しX842:Sol= 1:5 SD錠剤(10% PVPP)-最初の打 錠日から:4ヶ月29日	0%	34%	35%	36%	36%	36%	35%	35%
ホットメルト押し出しX842:Sol= 1:5 SD錠剤(10%PVPP)-最初の打 錠日	0%	35%	36%	36%	36%	35%	35%	35%

10

【0095】

実施例7(インビボでの薬物動態研究)

実験方法：体重8kg～12kgのビーグル犬6頭を標準動物飼育室で1週間飼育後、試験に使用する。試験前に24時間絶食させた後、2群に分け、単回投与自己交差試験を採用し、投与量は50mg/犬とし；X842噴霧乾燥賦形剤物理的混合物、X842噴霧乾燥ASD(組成物1)錠剤、X842ホットメルト押し出しSD(組成物2)およびX842カプセル剤の合計4群を投与し、各群7日間のウォッシュアウト期間を設けた。投与前の11時点と投与後0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、12時間、24時間に1.5mLの血液を採取した。血液を5000rpmで10分間遠心分離し、上層の血漿を2～8で分離し、採取した血漿試料は分析前に-80の冷蔵庫で保存した。分析終了後、残りの血漿試料は-80の冷蔵庫に連続的に保存する。血漿試料を取り出した後、室温に置き、ボルテックスをかけてよく混合し(必要に応じて、ブランク試料を使用前に遠心分離することができる)、試料80μLを1.5mLの遠心分離管に入れ、メタノール40μLおよび内標準溶液(ブランク試料には、内標準の代わりに同容量のメタノールを添加する)360μLを加え、ボルテックスをかけて混合し、5分間(14000rpm)遠心分離し、上清を一定量とり、LC-MS/MS試料分析を行う。X842、活性代謝物TX07(8-[(2,6-ジメチルベンジル)アミノ]-N-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド、Linaprazan、AZD0865)および内標準物質のピーク面積を分析・記録し、DASソフトウェアを用いてデータ処理を行う。

20

30

【0096】

次のクロマトグラフィー条件を使用：クロマトグラフィーカラムのモデル:Thermo AQUASIL C18、4.6μm、50mm×2.1mm；移動相:Aは0.1%ギ酸水溶液、Bは0.1%ギ酸メタノール溶液；ニードル洗浄液:50%メタノール水；移動相勾配溶出法を下表に示す。

40

【表 8】

時間(min)	0.5	2.5	2.51	3.5
B相(%)	40	95	40	停止

【0097】

最初の勾配(B%)：40%；カラム温度：40；流速：0.6mL/min；注入量：3μL；実行時間：3.5min；オートサンプラー温度：4。

【0098】

マススペクトロメトリー条件:ESI源付きLCMS-8060マススペクトロメーター、正イオ

50

ンMRM走査

【 0 0 9 9 】

実験結果として、X842噴霧乾燥賦形剤物理的混合物、X842噴霧乾燥ASD(組成物1)錠剤、X842ホットメルト押し出しSD(組成物2)およびX842カプセル剤を含む4群の血漿中濃度-時間曲線を図12および13に示し、いくつかのPKパラメータを表3および表4に示す。

【 0 1 0 0 】

【表9】

表3.X842のPKパラメータ

パラメータ	単位	X842噴霧乾燥A SD(組成物1)錠剤	X842噴霧乾 燥賦形剤物 理的混合物 錠剤	X842カプセ ル剤	X842ホット メルト押し 出しSD(組成 物2)錠剤
T _{1/2α}	h	46.27	0.15	11.66	11.88
T _{1/2β}	h	46.33	0.39	23.27	15.63
T _{max}	h	0.50	1.00	0.50	2.00
C _{max}	ng/mL	105.39	12.59	8.65	2.74
AUC ₍₀₋₂₄₎	ng/mL*h	269.61	4.99	34.69	7.95
AUC _(0-∞)	ng/mL*h	403.94	5.96	45.65	13.29

10

20

【 0 1 0 1 】

【表10】

表4. TX07PKパラメータ(X842の活性代謝物)

パラメータ	単位	X842噴霧乾燥 ASD(組成物1) 錠剤	X842噴霧乾燥 賦形剤物理的 混合物錠剤	X842カプ セル剤	X842ホットメ ルト押し出し SD(組成物2)錠 剤
T _{1/2α}	h	1.47	1.38	1.47	2.11
T _{1/2β}	h	19.81	37.63	19.50	37.04
T _{max}	h	2.00	2.00	2.00	4.00
C _{max}	ng/mL	494.50	143.97	117.45	49.17
AUC ₍₀₋₂₄₎	ng/mL*h	2422.70	900.72	745.29	342.42
AUC _(0-∞)	ng/mL*h	2512.56	940.62	777.33	356.87

30

【 0 1 0 2 】

表3に示されているプロトタイプ薬X842の測定結果によれば、AUC(0-24h)は、X842噴霧乾燥ASD(組成物1)錠剤群では269.61ng/mL*hと最大であり；X842カプセル剤群では34.69ng/mL*hであり；X842ホットメルト押し出しSD(組成物2)錠剤群では7.95ng/mL*hであり；X842噴霧乾燥賦形剤物理的混合錠剤群では4.99ng/mL*hと最小であり；X842噴霧乾燥ASD(組成物1)錠剤群は他の3群のそれぞれ7.77倍、33.91倍、54.03倍である。

40

【 0 1 0 3 】

表4に示されている活性代謝物TX07の分析結果によれば、AUC(0-24h)は、X842噴霧乾燥ASD(組成物1)錠剤群では2422.70ng/mL*hと最大であり、X842噴霧乾燥賦形剤物理的混合錠剤群では900.72ng/mL*hであり；X842カプセル剤群では745.29ng/mL*hであり；X842ホットメルト押し出しSD(組成物2)錠剤群では342.42ng/mL*h

50

と最小であり；X842噴霧乾燥ASD(組成物1)錠剤群は他の3群のそれぞれ2.39倍、3.25倍、7.08倍である。

【0104】

上記の結果では、X842と活性代謝物TX07の両方が、X842噴霧乾燥ASD群でははるかに高い濃度で測定され、他の群に比べてバイオアベイラビリティが有意に改善されていることを示している。

【0105】

ビーグル犬の体内において、本発明のX842固体分散体(噴霧乾燥法)錠剤の血中濃度は、X842カプセル剤よりも高く、これは、本発明のX842非晶質固体分散体が、胃および腸管におけるX842の過飽和濃度をより良好に維持し、それによってその経口バイオアベイラビリティを増加させることができることを証明する。

【0106】

上記実施例の各技術的特徴は、任意に組み合わせることができるが、説明を簡潔にするために、上記実施例における各技術的特徴の可能な組み合わせを全て記載しているわけではないが、これらの技術的特徴の組み合わせが矛盾を生じない限り、全て本発明の範囲内にあるものとする。

【0107】

以上の実施例は、本発明のいくつかの実施形態を示したに過ぎず、その説明は比較的具体かつ詳細であり、したがって、発明特許の範囲を限定するものではない。当業者は、本発明の概念から逸脱することなく、いくつかの変更および改良を行うことができ、これらはすべて本発明の保護範囲に属することを指摘すべきである。したがって、本発明の特許の保護範囲は、添付の特許請求の範囲に基づくべきである。

【図面】

【図1】

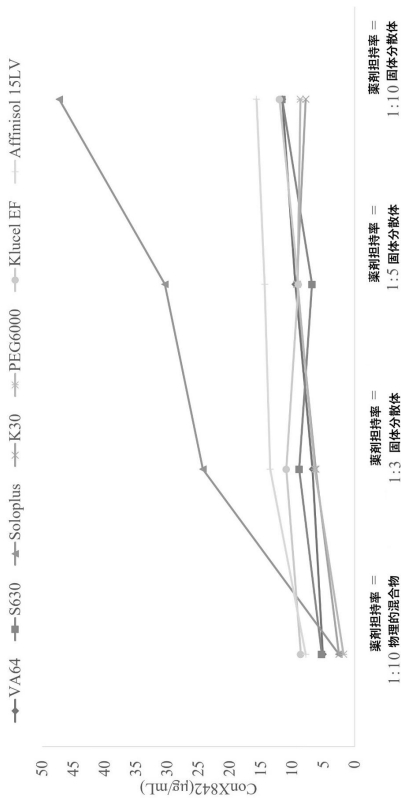


図1

【図2】

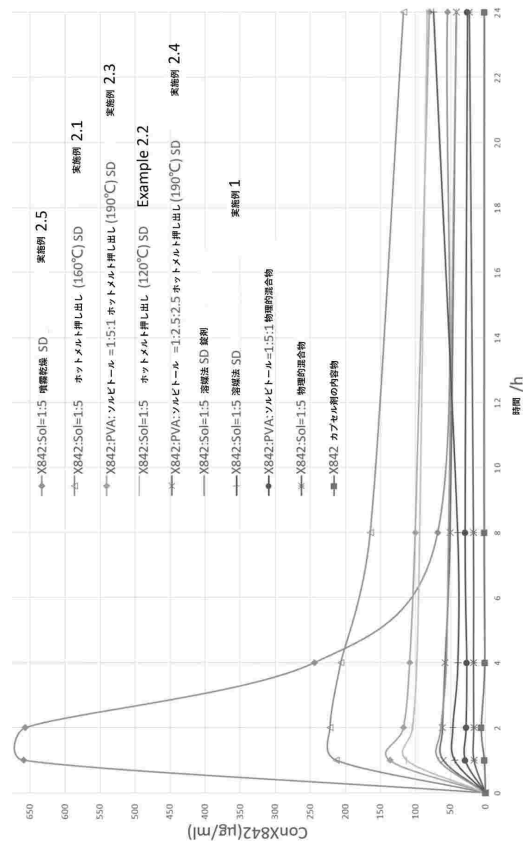


図2

10

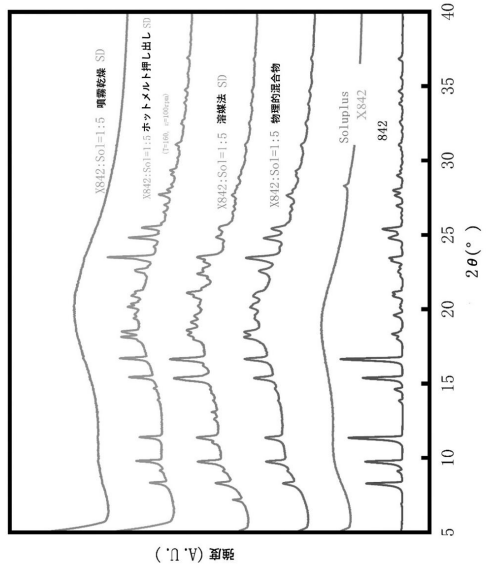
20

30

40

50

【 図 3 】



【 図 4 】

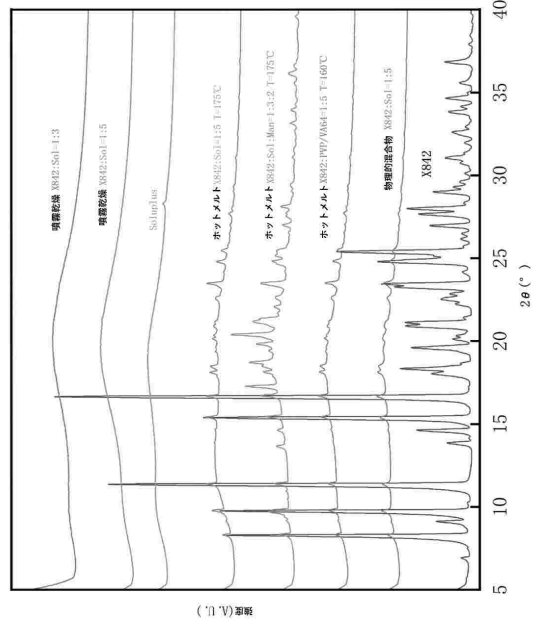


図 3

図 4

【 図 5 】

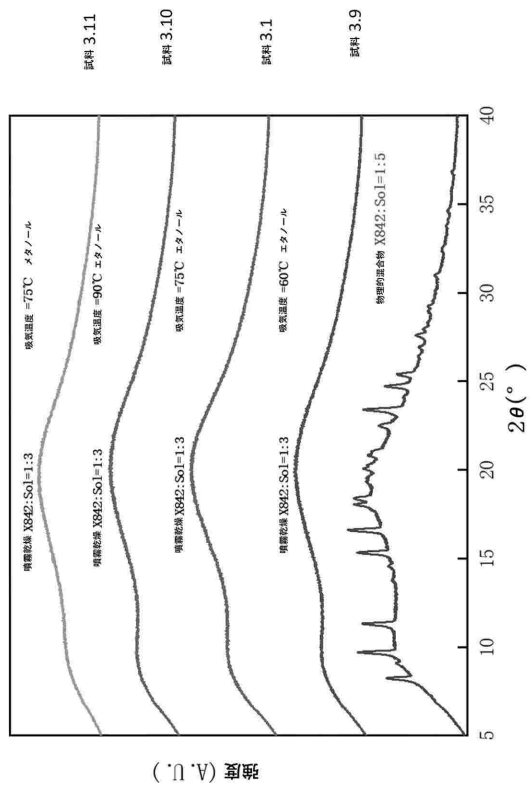


図 5

【 図 6 】

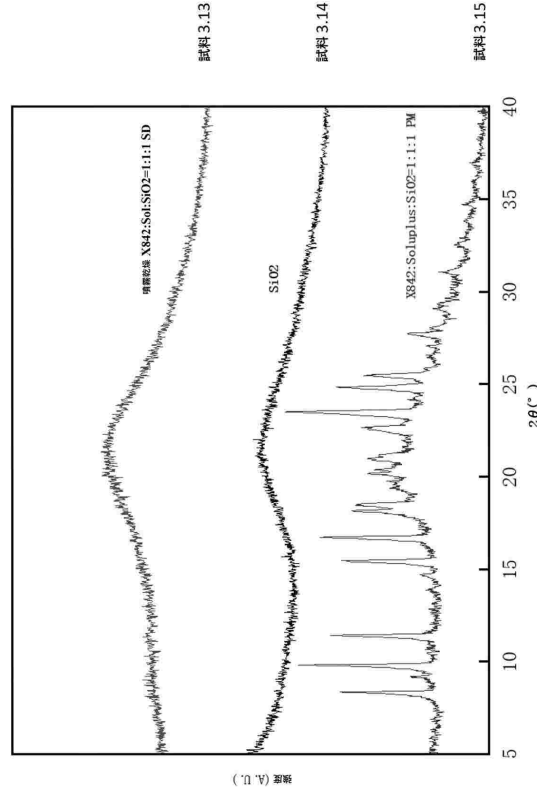


図 6

10

20

30

40

50

【 図 7 】

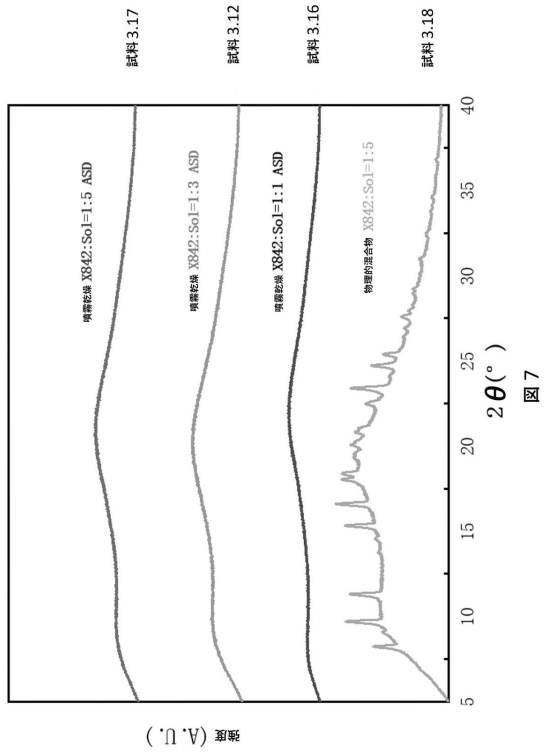


図 7

【 図 8 】

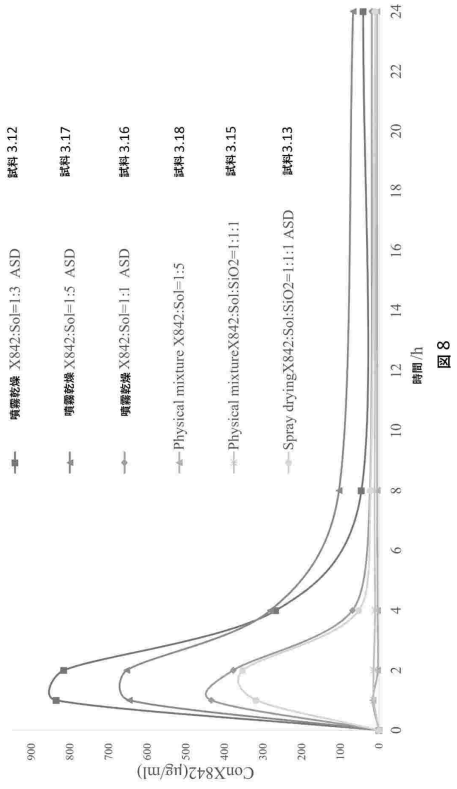


図 8

【 図 9 】

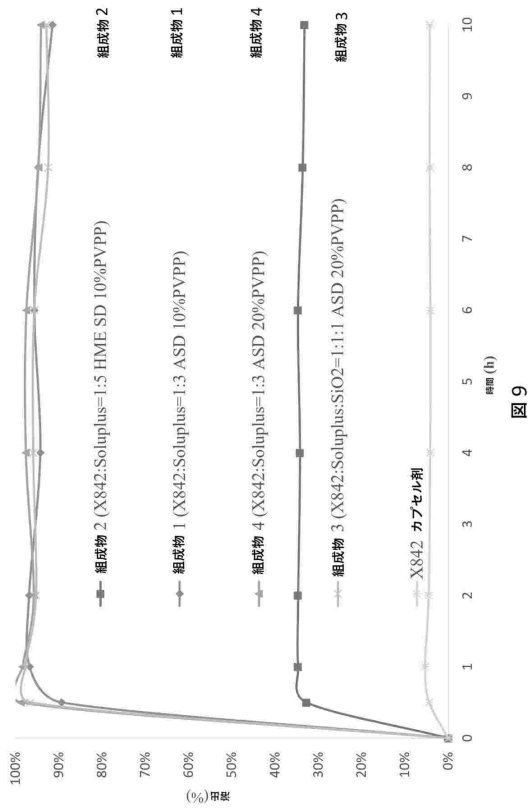


図 9

【 図 10 】

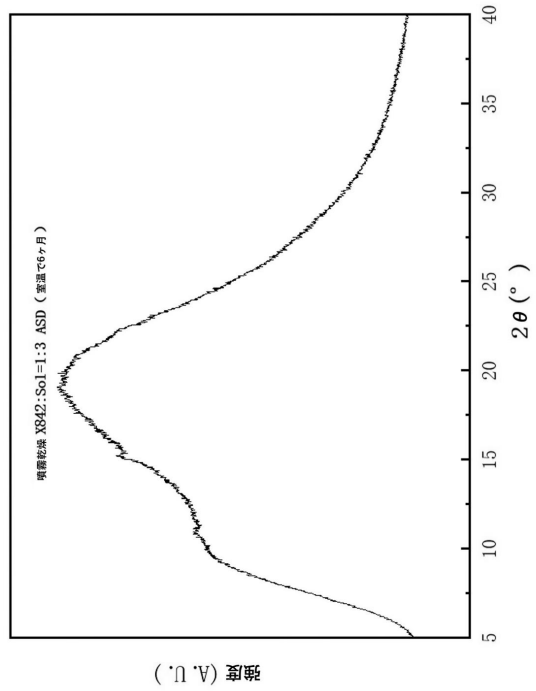


図 10

【 図 1 1 】

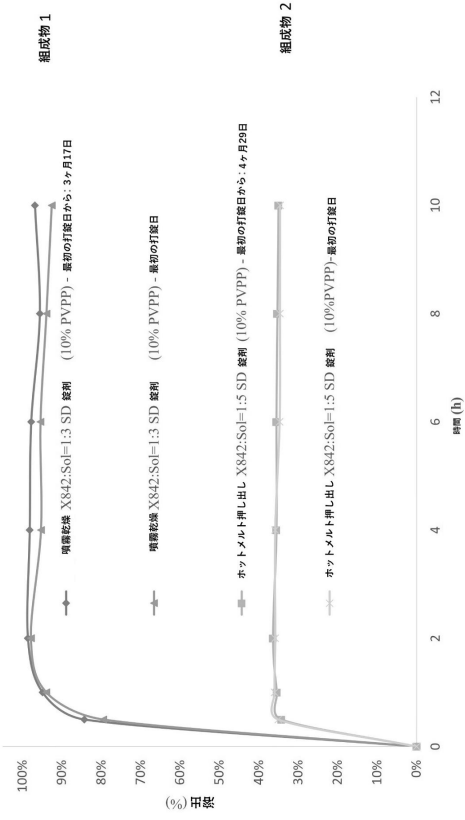


図 11

【 図 1 2 】

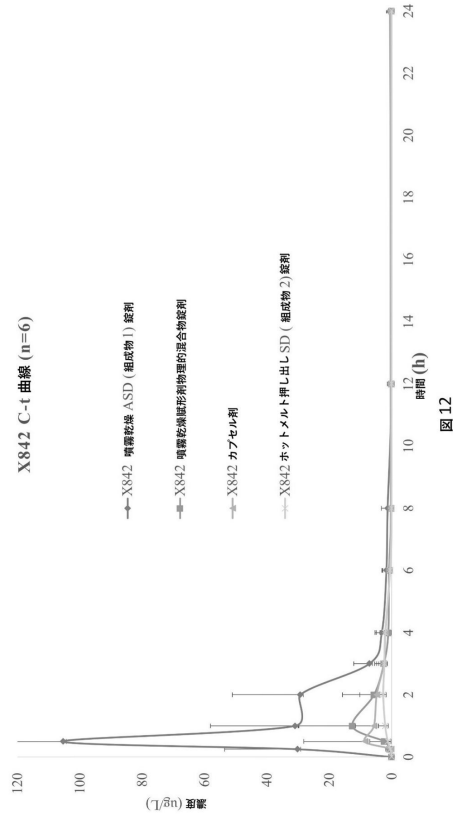


図 12

【 図 1 3 】

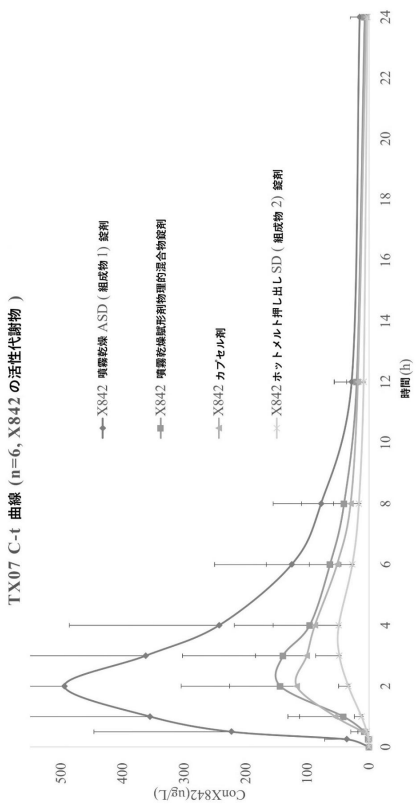


図 13

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/CN2023/083375

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K9/14	A61K9/16	A61P1/00
		A61K9/20
ADD.		A61K31/00
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, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BIOSIS, FSTA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/089580 A1 (CINCLUS PHARMA AG [CH]) 14 May 2021 (2021-05-14) the whole document -----	1-17
A	US 2022/002297 A1 (DAHLSTRÖM MIKAEL [SE] ET AL) 6 January 2022 (2022-01-06) cited in the application the whole document paragraph [0077] -----	1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 22 June 2023	Date of mailing of the international search report 30/06/2023	
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 Schüle, Stefanie	

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/CN2023/083375

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021089580	A1	14-05-2021	
		AU 2020377451 A1	26-05-2022
		BR 112022008384 A2	12-07-2022
		CA 3156073 A1	14-05-2021
		CN 114901262 A	12-08-2022
		EP 4054537 A1	14-09-2022
		IL 292682 A	01-07-2022
		JP 2023500904 A	11-01-2023
		KR 20220097431 A	07-07-2022
		US 2022362223 A1	17-11-2022
		WO 2021089580 A1	14-05-2021

US 2022002297	A1	06-01-2022	NONE

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	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	

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. ジップロック

中華人民共和国 2 0 1 3 0 4 シャンハイ、パイロット・フリー・トレード・ゾーン、リン・ガン・スペシャル・エリア・オブ・チャイナ (シャンハイ)、ウェイジャン・ロード・ナンバー 1 7 5、フィフス・フロア、ルーム 5 0 4

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ワン, ジャンシン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ、プドン・ニューエリア、ジャンヘン・ロード、ナンバー 8 2 6

(72)発明者 ヤン, ジャンガン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ、プドン・ニューエリア、ジャンヘン・ロード、ナンバー 8 2 6

(72)発明者 ホウ, ピンション

中華人民共和国 5 5 0 0 0 0 グイジョウ、グイヤン、ナショナル・ハイ・テック・ゾーン、ウエスト・アール・アンド・ディー・ベース、ビルディング 3、サーティーンズ・フロア

(72)発明者 ルウ, ミン

中華人民共和国 5 5 0 0 0 0 グイジョウ、グイヤン、ナショナル・ハイ・テック・ゾーン、ウエスト・アール・アンド・ディー・ベース、ビルディング 3、サーティーンズ・フロア

F ターム (参考) 4C076 AA36 AA53 BB01 CC04 CC16 EE07 EE16 EE16B FF33 FF34
FF36 GG09

4C086 AA01 AA10 GA15 MA02 MA05 MA35 MA37 MA52 NA02 NA03
NA11 ZA66 ZA68 ZB11