

(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2016-536285

(P2016-536285A)

(43) 公表日 平成28年11月24日(2016.11.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4422 (2006.01)	A 6 1 K 31/4422	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/41	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 9/24 (2006.01)	A 6 1 K 9/24	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-521303 (P2016-521303)	(71) 出願人	512049982
(86) (22) 出願日	平成26年10月8日 (2014.10.8)		ゼンティーバ, カー. エス.
(85) 翻訳文提出日	平成28年4月7日 (2016.4.7)		チェコ国, 1 0 2 3 7 プラハ 1 0,
(86) 国際出願番号	PCT/CZ2014/000113		ウー カベロブニー 1 3 0
(87) 国際公開番号	W02015/051771	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成27年4月16日 (2015.4.16)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	PV2013-783	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成25年10月8日 (2013.10.8)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	チェコ (CZ)	(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アムロジピン及びバルサルタンを含む安定な医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は単層錠剤の形態を有する安定な医薬組成物に関する。当該組成物は、バルサルタン、アムロジピン又はそれらの薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む。本発明に係る医薬組成物は、さらなる活性成分としてヒドロクロロチアジドを含んでもよい。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アムロジピン及びバルサルタン又はそれらの薬学的に許容される塩を含む単層錠剤の製造方法であって、以下：

a) バルサルタン又はその薬学的に許容される塩を、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とともに、湿潤剤として水を使用して造粒し、

b) アムロジピン又はその薬学的に許容される塩を、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とともに、乾式造粒し、

c) 得られたアムロジピンの顆粒を、バルサルタンの顆粒及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤と混合し、当該混合物をホモジナイズし、その打錠用混和物をコアである固体片に圧縮し、そして

d) 得られたコアに任意にコーティングを施すこと、
を特徴とする、製造方法。

【請求項 2】

項目 a) に係る、バルサルタン及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤の混合物を水で湿潤し、得られる混合物を練合造粒又は流動造粒によって顆粒に加工することを特徴とする、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

項目 a) に係る、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤が、充填剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】

項目 b) に係る、アムロジピン及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤の乾燥混合物を、ブリケットティング又は圧密により $3 \sim 12 \text{ kN/cm}$ の力を用いて、乾式造粒することを特徴とする、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 5】

項目 a) に係る、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤が、充填剤、崩壊剤、流動促進剤、潤滑剤、又はそれらの組み合わせを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 1 から 4 に記載の製造方法。

【請求項 6】

アムロジピンの顆粒を、バルサルタンの顆粒及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤と混合し、当該混合物をホモジナイズして、その打錠用混和物を 30 N の最小強度を有する固体片に圧縮することを特徴とする、請求項 1 から 5 に記載の製造方法。

【請求項 7】

項目 c) に係る、顆粒外 (extragranular) 部分の少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤が、充填剤、崩壊剤、流動促進剤、潤滑剤又はそれらの組み合わせを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 1 から 6 に記載の製造方法。

【請求項 8】

前記充填剤が、微結晶セルロース、粉末セルロース、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、ケイ化微結晶セルロース、ラクトース一水和物、無水ラクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクチトール、フルクトース、デキストラン、スクロース、炭酸マグネシウム、デンプン及びアルファ化デンプンを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 1 から 7 に記載の製造方法。

【請求項 9】

前記結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、デンプン、アルファ化デンプン、ポリメタクリレート、ゼラチン、ヒプロメロース、ポビドン及び微結晶セルロースを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 1 から 7 に記載の製造方法。

【請求項 10】

前記湿潤剤が、ポリソルベート及びラウリル硫酸ナトリウムを含む群から選択されるこ

10

20

30

40

50

とを特徴とする、請求項 1 から 7 に記載の製造方法。

【請求項 1 1】

前記崩壊剤が、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム及びポラクリンカリウムを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 1 から 7 に記載の製造方法。

【請求項 1 2】

前記流動促進剤が、タルク、デンプン及びコロイド状二酸化ケイ素を含む群から選択されることを特徴とする、請求項 1 から 7 に記載の製造方法。

【請求項 1 3】

前記潤滑剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ケイ酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、マクロゴール、水素添加植物油及びラウリル硫酸ナトリウムを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 1 から 7 に記載の製造方法。

【請求項 1 4】

項目 c) に係る、バルサルタンの顆粒、アムロジピンの顆粒及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む投入混合物に、ヒドロクロロチアジドをさらに添加することを特徴とする、請求項 1 から 1 3 に記載の単層錠剤の製造方法。

【請求項 1 5】

ヒドロクロロチアジドを任意に (f r e e l y) 粉末の形態で添加することを特徴とする、請求項 1 4 に記載の単層錠剤の製造方法。

【請求項 1 6】

湿式造粒により調製される顆粒の形態で 3.5 ～ 4.5 重量 % の量のバルサルタン又はその薬学的に許容される、乾式造粒により調製される顆粒の形態で 0.5 ～ 4 重量 % の量のアムロジピン又はその薬学的に許容される塩、3.2 ～ 5.4.5 重量 % の量の充填剤、0.2 ～ 2 重量 % の量の付着防止剤、0.1 ～ 1 重量 % の量の流動促進剤、2 ～ 6 重量 % の量の結合剤、1 ～ 8 重量 % の量の崩壊剤、そして 0.2 ～ 2 重量 % の量の湿潤剤、を含むことを特徴とする単層錠剤。

【請求項 1 7】

5 ～ 50 mg のヒドロクロロチアジドをさらに含むことを特徴とする、請求項 1 6 に記載の単層錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本発明は、単層錠剤の形態である、バルサルタン及びアムロジピンを含む安定な医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

背景技術

特許出願 WO 2000/02543 A は、AT1 レセプターアンタゴニスト (S) - N - (1 - カルボキシ - 2 - メチルプロプ - 1 - イル) - N - ペンタノイル - N - [2' (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イルメチル] アミン (バルサルタン) 又はその薬学的に許容される塩、及びカルシウムチャンネルブロッカー 3 - エチル - 5 - メチル (4 R S) - 2 - [(2 - アミノエトキシ) メチル] - 4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - メチル - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3, 5 - ジカルボキシレート (アムロジピン) 又はその薬学的に許容される塩による、高血圧の組み合わせ治療について記載する。

【0003】

バルサルタン及びアムロジピンを含む 1 つの剤形の一定の組み合わせは、特許出願 WO 2007/022113 A に記載される。当該発明は、より低用量のバルサルタン (1.6

10

20

30

40

50

0 mg 以下) の場合は単層錠剤、又は、より高用量のバルサルタン (160 mg 超) の場合は二層錠剤の形態の、医薬組成物に関する。単層錠剤は、アムロジピン、バルサルタン及び薬学的に許容される賦形剤の混合物の乾式造粒 (圧密) によって調製され、錠剤への圧縮に続き、おそらくコーティングされる。二層錠剤はバルサルタンの造粒、アムロジピンの乾式又は湿式造粒により調製され; 得られた顆粒はその後個別に、二層錠剤へと圧縮され、おそらくコーティングされる。320 mg のバルサルタン及び5 mg のアムロジピンを含む単層錠剤も本発明に従って調製されるが、この場合は単一の成分と比較して生物学的同等性が明らかでなかった。この発見に基づき、より高い力価 (strength) のバルサルタン (バルサルタン/アムロジピン 320/5 mg 及び320/10 mg) のための二層錠剤が開発された。

10

【0004】

出願WO2009/084003Aは、市販の二層錠剤 (エックスフォージ (EXFORAGE) (登録商標)) と比較して生物学的に同等である、アムロジピン及びバルサルタンの組み合わせを含む単層錠剤について記載するが、調製された錠剤は35重量%未満のバルサルタンを含み、そのため、より高用量のバルサルタンを含む錠剤は非常に大きく、患者にとって不都合である。本発明に係る単層錠剤は、薬学的に許容される賦形剤とともに両方の活性物質の乾式造粒、そして得られた顆粒の単層錠剤へのその後の圧縮によって調製される。

【0005】

出願WO2003/097045Aには、バルサルタン、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドを含む医薬組成物が記載され、そこでは個々の活性物質が好ましくは互いに分離される (パーツからなるキット)。特許出願WO2008002905Aは、単層及び二層錠剤の形態でバルサルタン、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドを含む医薬組成物について記載する。単層錠剤はアムロジピン、バルサルタン、ヒドロクロロチアジド及び薬学的に許容される賦形剤の混合物の乾式造粒 (圧密) によって調製され、得られた顆粒は錠剤へと圧縮され、おそらくコーティングされる。活性物質及び薬学的に許容される賦形剤の乾式造粒では、単一の成分と生物学的に同等である高用量のバルサルタン (160 mg 超) 及びアムロジピンを含む単層錠剤を調製することができないということは、出願WO2007/022113Aから知られる。バルサルタン、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドを含む組成物の場合にも、同様の問題が予想されるが、その設計は特許出願WO2008002905Aの対象ではない。

20

30

【0006】

驚くべきことに、一般に用いられるすべての用量 (バルサルタン/アムロジピン 160/5 mg、160/10 mg、320/5 mg 及び320/10 mg) に対して、単一の成分と比較して生物学的に同等である、アムロジピン及びバルサルタンの組み合わせを含む単層錠剤が調製され得ることが見出され、より高い力価の錠剤は、先行技術から知られる単層錠剤と同様に、市販の二層錠剤 (エックスフォージ (登録商標)) と比較してより軽量である。本発明に係る方法により調製されるアムロジピン、バルサルタン及びヒドロクロロチアジドの組み合わせを含む単層錠剤も、一般に用いられるすべての用量に対して生物学的に同等であることがさらに見出された。

40

【発明の概要】

【0007】

発明の開示

本発明は、単層錠剤の形態を有し、バルサルタン、アムロジピン又はそれらの薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。本発明に係る医薬組成物は、さらなる活性成分としてヒドロクロロチアジドを任意に含む。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1a】 ベシル酸アムロジピンの溶解プロファイル。本図は、最初の調製ノルバスク (

50

Norvasc) (登録商標) (別名イスチン (Istin) (登録商標)) と比較した、3つのプロトタイプのアムロジピン／バルサルタン 10／160mg の溶解プロファイルを示す。プロトタイプAは、pH 1.2 及び pH 6.8 の両方の環境においてより遅くベシル酸アムロジピンは顆粒からよりゆっくりと放出される。これは、溶解的観点から、プロトタイプB及びCが好適であるように思われることを意味する。図1c 及び1d は、最初のアムロジピンのイスチン (登録商標) と比較した、より高い力価のアムロジピン／バルサルタンを比較する。

【図1b】ベシル酸アムロジピンの溶解プロファイル。本図は、最初の調製ノルバスク (Norvasc) (登録商標) (別名イスチン (Istin) (登録商標)) と比較した、3つのプロトタイプのアムロジピン／バルサルタン 10／160mg の溶解プロファイルを示す。プロトタイプAは、pH 1.2 及び pH 6.8 の両方の環境においてより遅くベシル酸アムロジピンは顆粒からよりゆっくりと放出される。これは、溶解的観点から、プロトタイプB及びCが好適であるように思われることを意味する。図1c 及び1d は、最初のアムロジピンのイスチン (登録商標) と比較した、より高い力価のアムロジピン／バルサルタンを比較する。

10

【図1c】ベシル酸アムロジピンの溶解プロファイル。本図は、最初の調製ノルバスク (Norvasc) (登録商標) (別名イスチン (Istin) (登録商標)) と比較した、3つのプロトタイプのアムロジピン／バルサルタン 10／160mg の溶解プロファイルを示す。プロトタイプAは、pH 1.2 及び pH 6.8 の両方の環境においてより遅くベシル酸アムロジピンは顆粒からよりゆっくりと放出される。これは、溶解的観点から、プロトタイプB及びCが好適であるように思われることを意味する。図1c 及び1d は、最初のアムロジピンのイスチン (登録商標) と比較した、より高い力価のアムロジピン／バルサルタンを比較する。

20

【図1d】ベシル酸アムロジピンの溶解プロファイル。本図は、最初の調製ノルバスク (Norvasc) (登録商標) (別名イスチン (Istin) (登録商標)) と比較した、3つのプロトタイプのアムロジピン／バルサルタン 10／160mg の溶解プロファイルを示す。プロトタイプAは、pH 1.2 及び pH 6.8 の両方の環境においてより遅くベシル酸アムロジピンは顆粒からよりゆっくりと放出される。これは、溶解的観点から、プロトタイプB及びCが好適であるように思われることを意味する。図1c 及び1d は、最初のアムロジピンのイスチン (登録商標) と比較した、より高い力価のアムロジピン／バルサルタンを比較する。

30

【図2a】バルサルタンの溶解プロファイル。本図は、同一の傾向、すなわち、アムロジピン／バルサルタン 10／160 のプロトタイプBについて最も遅い溶解プロファイルを示す。本プロファイルは、最初のバルサルタン製品ーディオバン (Diován) (登録商標) と比較する。より高い力価の10／320mg の比較を図2c 及び2d に示す。

【図2b】バルサルタンの溶解プロファイル。本図は、同一の傾向、すなわち、アムロジピン／バルサルタン 10／160 のプロトタイプBについて最も遅い溶解プロファイルを示す。本プロファイルは、最初のバルサルタン製品ーディオバン (Diován) (登録商標) と比較する。より高い力価の10／320mg の比較を図2c 及び2d に示す。

【図2c】バルサルタンの溶解プロファイル。本図は、同一の傾向、すなわち、アムロジピン／バルサルタン 10／160 のプロトタイプBについて最も遅い溶解プロファイルを示す。本プロファイルは、最初のバルサルタン製品ーディオバン (Diován) (登録商標) と比較する。より高い力価の10／320mg の比較を図2c 及び2d に示す。

40

【図2d】バルサルタンの溶解プロファイル。本図は、同一の傾向、すなわち、アムロジピン／バルサルタン 10／160 のプロトタイプBについて最も遅い溶解プロファイルを示す。本プロファイルは、最初のバルサルタン製品ーディオバン (Diován) (登録商標) と比較する。より高い力価の10／320mg の比較を図2c 及び2d に示す。

【図3】pH 6.8 における3ヶ月の安定性試験後のバルサルタンの溶解プロファイル。開発された3つすべてのプロトタイプA、B及びCは、40℃及び75%の相対湿度の条件で、3か月間負荷をかけた。プロトタイプA及びCについての溶解プロファイルは大幅

50

に減速した。本図は、生物学的同等性の観点からより重要なバルサルタンについてのプロファイルを示す。プロトタイプBは最も安定な製剤を示す。

【図4】アムロジピン／バルサルタン／HCTZの3つの組み合わせにおけるバルサルタンの溶解プロファイル。図4は、アムロジピン及びヒドロクロロチアジドとの3つの組み合わせにおける、バルサルタンの溶解プロファイルについて説明する。この放出は2つの組み合わせの場合と同様の傾向を示し、それゆえ、本プロトタイプの場合、最初の調製ディオバン（Diován）（登録商標）に匹敵する生物学的同等性が証明されることが予想される。

【発明を実施するための形態】

【0009】

好ましい実施態様では、当該医薬組成物はバルサルタン、ベシル酸アムロジピン、及び活性成分として任意にヒドロクロロチアジドを含む。錠剤中のバルサルタンの量は、40mg～320mg、好ましくは80mg、160mg及び320mgであり；アムロジピンの量は1.25mg～20mg、好ましくは2.5mg、5mg及び10mgであり；ヒドロクロロチアジドの量は5mg～50mg、好ましくは12.5mg及び25mgである。

【0010】

単層錠剤中のバルサルタンの量が、錠剤重量に関連して35重量%超であり、その生物学的利用能を向上するために、それは好ましくは微粉化形態である。微細材料の圧密を確実にするために、湿式造粒法が選択された。

【0011】

アムロジピンの製剤の観点から、一方では、活性成分それ自体の安定性を、そして他方では、最終剤形における含量均一性の重要なパラメータを考慮することが必要であった。

【0012】

本発明に係る医薬組成物は、単層錠剤の形態を有し、充填剤、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、崩壊剤及び流動促進剤から成る群から選択される、薬学的に許容される賦形剤を含む。

【0013】

好適な充填剤は、微結晶セルロース、粉末セルロース、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、ケイ化微結晶セルロース、ラクトース一水和物、無水ラクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクチトール、フルクトース、デキストラン、スクロース、炭酸マグネシウム、デンプン、アルファ化デンプンである。

【0014】

好適な結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、デンプン、アルファ化デンプン、ポリメタクリレート、ゼラチン、ヒプロメロース、ポビドン及び微結晶セルロースである。

【0015】

好適な崩壊剤は、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ポラクリリンカリウムである。

【0016】

好適な湿潤剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベートである。

【0017】

好適な流動促進剤は、タルク、デンプン、コロイド状二酸化ケイ素である。

【0018】

好適な付着防止剤（潤滑剤）は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ケイ酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、マクロゴール、水素添加植物油、ラウリル硫酸ナトリウムである。

【0019】

本発明に係る医薬品は以下：

バルサルタン 35～45重量%

10

20

30

40

50

アムロジピン	0.5～4重量%
充填剤	32～54.5重量%
付着防止剤	0.2～2重量%
流動促進剤	0.1～1重量%
結合剤	2～6重量%
崩壊剤	1～8重量%
湿潤剤	0.2～2重量%

を含む。

【0020】

本発明に係る単層錠剤には、任意にコーティングが施される。

10

【0021】

好ましい実施態様における単層錠剤は、32～54.5重量%の範囲内で、充填剤、例えば、微結晶セルロース、粉末セルロース、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、ケイ化微結晶セルロース、ラクトース一水和物、無水ラクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクチトール、フルクトース、デキストラン、スクロース、炭酸マグネシウム、デンプン、アルファ化デンプンを含む。付着防止剤（潤滑剤）の群からは、0.2～2重量%の範囲内で用いられ、それはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ケイ酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、マクロゴール、水素添加植物油、ラウリル硫酸ナトリウムとすることができる。流動促進剤は、0.1～1重量%の範囲内で用いられ、タルク、デンプン及びコロイド状二酸化ケイ素によって表される。結合剤は、2～6重量%の量で存在し、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、デンプン、アルファ化デンプン、ポリメタクリレート、ゼラチン、ヒプロメロース、ポビドン及び微結晶セルロースである。崩壊剤は、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ポラクリリンカリウムを含む群から選択され、通常、1～8重量%の量が用いられる。

20

【0022】

本発明はさらに、アムロジピン及びバルサルタンを含む単層錠剤の製造方法に関する。

【0023】

バルサルタンを少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とともに、造粒機（高せん断ミキサー）で練合により、又は流動化空気（流動層造粒装置）によって、湿潤剤として水を使用して造粒する。所望の顆粒を達成するとすぐに、混合物を1～3重量%の得られる顆粒湿度（granulate humidity）へと乾燥させる。

30

【0024】

ベシル酸アムロジピンを少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とともに、湿潤剤を使用することなく乾式造粒する、すなわち、顆粒は一方では、固体片へと圧縮し、その後破碎し、粉末へと篩過する、ブリケットティングにより製造される。もう一つの選択肢は、活性物質及び賦形剤の混合物を反対方向に回転する二つのローラ間で圧縮し、圧力によって混合物を圧密して、その後篩過する、圧密方法である。圧密には3～12kN/cmの力が用いられる。

40

【0025】

アムロジピンの圧密産物をバルサルタンの顆粒及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤と混合し、混合物をホモジナイズして、打錠用混和物を固体片へと圧縮するとともに、得られるコアは30Nの最小強度を有する。圧縮後、コーティングをコアに塗布し、錠剤を最終乾燥に供する。

【0026】

本発明はさらに、アムロジピン、バルサルタン及びヒドロクロロチアジドを含む単層錠剤の製造方法に関する。

【0027】

バルサルタンを少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とともに、造粒機（高せん

50

断ミキサー)で練合により、又は流動化空気(流動層造粒装置)によって、湿潤剤として水を使用して造粒する。所望の顆粒を達成するとすぐに、混合物を1~3重量%の得られる顆粒湿度へと乾燥させる。

【0028】

ベシル酸アムロジピンを少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とともに、湿潤剤を使用することなく乾式造粒する、すなわち、顆粒は一方では、固体片へと圧縮し、その後破碎し、粉末へと篩過する、ブリケッティングにより製造される。もう一つの選択肢は、活性物質及び賦形剤の混合物を反対方向に回転する二つのローラ間で圧縮し、圧力によって混合物を圧密して、その後篩過する、圧密方法である。圧密には3~12kN/cmの力が用いられる。

10

【0029】

アムロジピンの圧密産物を、バルサルタンの顆粒及びヒドロクロロチアジドそれ自体と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤と混合し、混合物をホモジナイズして、打錠用混和物を固体片へと圧縮するとともに、30Nの最小強度を有するコアを得る。圧縮後、コーティングをコアに塗布し、錠剤を最終乾燥に供する。

【0030】

本発明に係る製剤の利点には、ベシル酸アムロジピンに対する乾燥処理方法の使用から得られるより高い安定性、及び含量均一性の許容値が明確に挙げられる。すべての剤形は同一の技術により製造される。達成された安定性は、選択された製造技術が両方の活性物質の適合性を確実にすることを確認した。当該剤形は、両方の活性物質がより密着している単層錠剤であるにもかかわらず安定である。単層錠剤の製造は特別な打錠機の使用を必要とせず；当該製造は従来の打錠機で実行可能である。さらに、錠剤の大きさは、特に患者のコンプライアンスの観点から非常に有利である。最初の調製エックスフォージ(登録商標)の重さは900mg超であるが、最大使用量の活性物質を含む本発明に係る単層錠剤、すなわち、10mgのアムロジピン及び320mgのバルサルタンは、たった768mgの重さである。

20

【実施例】

【0031】

実施例1—バルサルタンを含む顆粒(湿式造粒)及び粉末アムロジピンから作られる単層錠剤

30

値はmgで示す。

【0032】

【表 1】

表 1

1 tbl. flm. の組成	プロトタイプ 1
バルサルタン	160.0
ベシル酸アムロジピン	13.9
ケイ化微結晶セルロース	67.0
ソルビトール	18.5
炭酸カルシウム+アルファ化デンプン	18.5
アルファ化デンプン	6.0
ポビドン	15.0
フマル酸ステアリルナトリウム	8.0
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0
クロスポビドン	26.0
コロイド状二酸化ケイ素	4.0
コーティング層(マクロゴール、ヒプロメロース、二酸化チタン、タルク、酸化鉄)	10.0
合計	348.9

10

20

【0033】

バルサルタンを、ソルビトール、クロスポビドン、ケイ化微結晶セルロース、ポビドン及びラウリル硫酸ナトリウムとともに、造粒装置中でホモジナイズし、その後、湿潤剤として水を使用して練合により造粒する。所望の顆粒を達成するとすぐに、混合物を1～3重量%の得られる顆粒湿度へと乾燥させる。ベシル酸アムロジピンを賦形剤—最大1.0 mmの網目の大きさの篩を通して篩過した、クロスポビドンの他の一部、アルファ化デンプン、炭酸カルシウムと微結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム及びコロイド状二酸化ケイ素、とともに顆粒に添加した。最後の均質化後、打錠用混和物を少なくとも30 Nの強度を有する固体片へと圧縮する。圧縮後、そのコアをヒプロメロース懸濁液でコーティングする。コアの重量が10 mgまで増加した時に、コーティングを完了し、錠剤を最終乾燥に供する。産物の温度は42℃を超えるべきではない。

30

【0034】

本方法で製造された錠剤は、より低含量のアムロジピンを有し；実験が繰り返され、同一の結果が証明された。顆粒外相 (extragranular phase) におけるアムロジピンの混合は重要であり；そのため、以下に説明する別の製造方法が試された。

40

【0035】

実施例2—バルサルタンをアムロジピンとともに含む顆粒（湿式造粒）から作られる単層錠剤

値はmgで示す。

【0036】

【表 2】

表 2

1 tbl. film. の組成	プロトタイプ A
バルサルタン	160.0
ベシル酸アムロジピン	13.9
ケイ化微結晶セルロース	67.0
ソルビトール	18.5
炭酸カルシウム+アルファ化デンプン	18.5
アルファ化デンプン	6.0
ポビドン	15.0
フマル酸ステアリルナトリウム	8.0
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0
クロスポビドン	26.0
コロイド状二酸化ケイ素	4.0
コーティング層(マクロゴール、ヒプロメロース、二酸化チタン、タルク、酸化鉄)	10.0
合計	348.9

【0037】

バルサルタンを、アムロジピン、ソルビトール、クロスポビドン、ケイ化微結晶セルロース、ポビドン及びラウリル硫酸ナトリウムとともに、造粒装置中でホモジナイズし、その後、湿潤剤として水を使用して練合により造粒する。所望の顆粒を達成するとすぐに、混合物を1～3%の得られる顆粒湿度へと乾燥させる。その他の賦形剤—最大1.0mmの網目の大きさの篩を通して篩過した、クロスポビドンの他の一部、アルファ化デンプン、炭酸カルシウムと微結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム及びコロイド状二酸化ケイ素、を顆粒に添加する。最後の均質化後、打錠用混和物を少なくとも30Nの強度を有する固体片へと圧縮する。圧縮後、そのコアをヒプロメロース懸濁液でコーティングする。コアの重量が10mgまで増加した時に、コーティングを完了し、錠剤を最終乾燥に供する。産物の温度は42℃を超えるべきではない。

【0038】

実施例3—バルサルタンを含む顆粒（湿式造粒）及び圧密されたアムロジピンから作られる単層錠剤

【0039】

10

20

30

40

【表 3】

表 3

1 tbl. flm. の組成	プロトタイプ B (mg)
バルサルタン	160.0
ベシル酸アムロジピン	13.9
ケイ化微結晶セルロース	67.0
ソルビトール	18.5
炭酸カルシウム+アルファ化デンプン	18.5
アルファ化デンプン	6.0
ポビドン	15.0
フマル酸ステアリルナトリウム	9.0
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0
クロスポビドン	36.0
コロイド状二酸化ケイ素	4.8
微結晶セルロース	74.3
コーティング層(マクロゴール、ヒプロメロース、二酸化チタン、タルク、鉄)	10.0
合計	435.0

【0040】

バルサルタンを、ソルビトール、クロスポビドン、ケイ化微結晶セルロース、ポビドン及びラウリル硫酸ナトリウムとともに、造粒装置中でホモジナイズし、その後、湿潤剤として水を使用して練合により造粒する。所望の顆粒を達成するとすぐに、混合物を1～3重量%の得られる顆粒湿度へと乾燥させる。ベシル酸アムロジピンを、微結晶セルロース、クロスポビドン、コロイド状二酸化ケイ素及びフマル酸ステアリルナトリウムとともに、1.0 mmの網目の大きさの篩を通して篩にかけ、圧縮機で混合物を圧密する。圧密された材料を顆粒と、残りの賦形剤－クロスポビドン、アルファ化デンプン、炭酸カルシウムと微結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム及びコロイド状二酸化ケイ素の残りの部分、とともに混合する。最後の均質化後、打錠用混和物を少なくとも30 Nの強度を有する固体片へと圧縮する。圧縮後、そのコアをヒプロメロース懸濁液でコーティングする。コアの重量が10 mgまで増加した時に、コーティングを完了し、錠剤を最終乾燥に供する。産物の温度は42℃を超えるべきではない。

【0041】

実施例4－バルサルタンを含む顆粒（湿式造粒）及びアムロジピンを含む顆粒（湿式造粒）から作られる単層錠剤

【0042】

【表 4】

表 4

1 tbl. flm. の組成	プロトタイプ C
バルサルタン	160.0
ベシル酸アムロジピン	13.9
ケイ化微結晶セルロース	67.0
ソルビトール	18.5
炭酸カルシウム+アルファ化デンプン	18.5
アルファ化デンプン	6.0
ポビドン	19.5
フマル酸ステアリルナトリウム	8.0
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0
クロスポビドン	26.0
コロイド状二酸化ケイ素	4.0
ラクトースー水和物	34.8
デンプン	23.5
コーティング層(マクロゴール、ヒプロメロース、二酸化チタン、タルク、鉄)	10.0
合計	411.7

【0043】

バルサルタンを、ソルビトール、クロスポビドン、ケイ化微結晶セルロース、ポビドン及びラウリル硫酸ナトリウムとともに、造粒装置中でホモジナイズし、その後、湿潤剤として水を使用して練合により造粒する。所望の顆粒を達成するとすぐに、混合物を1～3重量%の得られる顆粒湿度へと乾燥させる。ベシル酸アムロジピンを、ラクトース、デンプン及びポビドンとともに、水を用いて練合により造粒する。その顆粒を、その後1～3重量%の湿度を達成するまで乾燥させる。2種類の顆粒を混合し、最後に残りの賦形剤とホモジナイズする。打錠用混和物を少なくとも30Nの強度を有する固体片へと圧縮する。圧縮後、そのコアをヒプロメロース懸濁液でコーティングする。コアの重量が10mgまで増加した時に、コーティングを完了し、錠剤を最終乾燥に供する。産物の温度は42℃を超えるべきではない。

【0044】

プロトタイプの比較

3つすべてのプロトタイプA、B及びCをそれぞれ比較した。錠剤に加速条件－40℃の温度及び75%の相対湿度、で負荷をかけた。重要なパラメータ、特に純度、含量均一性及び溶解を測定した。試験の結果を表5に示す。

【0045】

【表 5】

表 5：プロトタイプの分析的評価

		プロトタイプ A	プロトタイプ B	プロトタイプ C
アムロジピンの含量	開始	9.9 mg	9.9 mg	9.9 mg
	3M 40°C 75% RH	9.7 mg	9.8 mg	10.0 mg
	CU	5.4	6.0	9.0
バルサルタンの含量	開始	157.4 mg	155.6 mg	154.5 mg
	3M 40°C 75% RH	157.7 mg	154.5 mg	155.5 mg
	CU	5.9	3.9	4.8
純度	開始	0.20重量% Imp D (A) <0.05重量% Imp B (V)	0.25重量% Imp D (A) <0.05重量% Imp B (V)	0.16重量% Imp E (A) <0.05重量% Imp B (V)
	3M 40°C 75% RH	0.86重量% Imp D (A) <0.05重量% Imp B (V)	0.37重量% Imp D (A) <0.05重量% Imp B (V)	0.53重量% Imp F (A) <0.05重量% Imp B (V)
水	開始	2.2重量%	2.6重量%	2.6重量%
	3M 40°C 75% RH	5.9重量%	6.2重量%	6.2重量%

RH－相対湿度

M－月

CU－含量均一性

Imp B (V)－不純物B (バルサルタン)－ベンジル (2S)－3－メチル－2－
[(ペンタノイル [(2'－(1H－テトラゾール－5－イル) ビフェニル－4－イル
] メチル] アミノ] ブタノアート

Imp D (A)－不純物D (アムロジピン)－3－エチル5－メチル2－[(2－ア
ミノエトキシ) メチル]－4－(2－クロロフェニル)－6－メチルピリジン－3，5－
ジカルボキシレート

Imp E (A)－不純物E (アムロジピン)－ジエチル (4RS)－2－[(2－ア
ミノエトキシ) メチル]－4－(2－クロロフェニル)－6－メチル－1，4－ジヒドロ
ピリジン－3，5－ジカルボキシレート

Imp F (A)－不純物F (アムロジピン)－ジメチル (4RS)－2－[(2－ア
ミノエトキシ) メチル]－4－(2－クロロフェニル)－6－メチル－1，4－ジヒドロ
ピリジン－3，5－ジカルボキシレート

【0046】

含量及び含量均一性は全てのプロトタイプについて満足である。直接混合（実施例1）と比較したアムロジピンの調製方法の変更は、含量不均一性の問題に対する解決をもたらした。しかしながら、純度に関してはプロトタイプ間で認識できる違いがある。もっとも悪い事例は、両方の活性物質をひとつのステップであわせて造粒する、プロトタイプAである。加速条件下で3ヶ月後、不純物Dの含量は0.86重量%の値まで増加する。純度的観点から最良であると思われるのは、ベシル酸アムロジピンを乾式方法－圧密を用いて処理する、プロトタイプBである。プロトタイプAは溶解的観点からも受け入れられない。アムロジピンについての溶解プロファイルは相当に遅い。加えて、バルサルタンの溶解プロファイルはより深刻である。この場合も最良の結果を示したのはプロトタイプBであ

る。プロトタイプ A 及び C に用いられた製造方法である、アムロジピン造粒の場合、安定性試験中のバルサルタンのプロファイルは相当に遅くなった（図 3）。

【0047】

表 5 に示される結果によれば、プロトタイプ B は最も安定なものである（ベシル酸アムロジピンの顆粒（乾式造粒－圧密により調製される）をバルサルタンの顆粒（湿式造粒により調製される）と、顆粒外の賦形剤とともに混合し；続く均質化の後、打錠用混和物を固体片－コアへと圧縮し、コーティングを施す、実施例 3）。同様の方法で、320 mg のバルサルタン及び 5 mg のアムロジピン並びに 320 mg のバルサルタン及び 10 mg のアムロジピンを含む単層錠剤が調製された。図 1 及び 2 に示した溶解プロファイルは、製剤が単一成分製品－ディオバン及びイスチン、と類似することを示唆し、それはインビボ（*in-vivo*）の生物学的同等性試験においても確認された。

10

【0048】

生物学的同等性試験

【0049】

開発されたアムロジピン／バルサルタンの組み合わせを、単一成分製品－ベシル酸アムロジピンについてはイスチン（登録商標）又はノルバスク（登録商標）、そしてバルサルタンについてはディオバン（登録商標）、と比較して、インビボで試験した。

【0050】

【表 6】

20

表 6：インビボ試験に供された力価の組成

物質	10/160 mg 力価		10/320 mg 力価		機能
	量 (mg)	量 (重量%)	量 (mg)	量 (重量%)	
活性物質					
バルサルタン	160.000	36.782	320.000	41.667	活性成物
ベシル酸アムロジピン	13.870	3.189	13.870	1.806	活性成物
コア中の賦形剤					
ケイ化微結晶セルロース	67.000	15.402	134.000	17.448	充填剤
ソルビトール	18.500	4.253	37.000	4.818	充填剤
炭酸マグネシウム＋ アルファ化デンプン	18.500	4.253	37.000	4.818	充填剤
アルファ化デンプン	6.000	1.379	12.000	1.563	充填剤
ポビドン	15.000	3.448	30.000	3.906	結合剤
フマル酸ステアリルナトリウム	9.000	2.069	17.000	2.214	潤滑剤
ラウリル硫酸ナトリウム	2.000	0.460	4.000	0.521	湿潤剤
クロスポビドン	36.000	8.276	62.000	8.073	崩壊剤
コロイド状二酸化ケイ素	4.800	1.103	8.800	1.146	流動促進剤
微結晶セルロース	74.330	17.087	74.330	9.678	充填剤
コーティング中の賦形剤					
ヒプロメロース	7.752	1.782	12.000	1.563	フィルム形成剤
マクロゴール	1.329	0.306	1.940	0.253	可塑剤
二酸化チタン	0.775	0.178	1.560	0.203	着色剤
タルク	0.111	0.026	2.300	0.299	流動促進剤
酸化鉄	0.033	0.008	0.200	0.026	着色剤

30

40

【0051】

【表 7】

表 7：生物学的同等性試験の結果

	アムロジピン/バルサルタン 10/160 mg		アムロジピン/バルサルタン 10/320 mg	
	アムロジピン	バルサルタン	アムロジピン	バルサルタン
AUC	100.9%	103.8%	98%	97.2%
cmax	98.6%	109.0%	100%	103.1%

10

【0052】

実施例 5－バルサルタンを含む顆粒（湿式造粒）、圧密されたアムロジピン及び粉末 HCTZ から調製される単層錠剤

【0053】

【表 8】

表 8

1 tbl. flm. の組成	プロトタイプ B (mg)
バルサルタン	320.0
ベシル酸アムロジピン	13.9
ヒドロクロロチアジド	25.0
ケイ化微結晶セルロース	134.0
ソルビトール	37.0
炭酸カルシウム＋アルファ化デンプン	37.0
アルファ化デンプン	12.0
ポビドン	305.0
フマル酸ステアリルナトリウム	17.0
ラウリル硫酸ナトリウム	4.0
クロスポビドン	62.0
コロイド状二酸化ケイ素	8.8
微結晶セルロース	74.3
コーティング層(マクロゴール、ヒプロメロース、二酸化チタン、タルク、鉄)	30.0
合計	435.0

20

30

40

【0054】

バルサルタンを、ソルビトール、クロスポビドン、ケイ化微結晶セルロース、ポビドン及びラウリル硫酸ナトリウムとともに、造粒装置中でホモジナイズし、その後、湿潤剤として水を使用して練合により造粒する。所要の顆粒が達成されるとすぐに、混合物を 1～3 から 3 % の得られる顆粒湿度へと乾燥させる。ベシル酸アムロジピンを、微結晶セルロース、クロスポビドン、コロイド状二酸化ケイ素及びフマル酸ステアリルナトリウムとともに、1.0 mm の網目の大きさの篩を通して篩にかけ、圧縮機で混合物を圧密する。圧

50

密された材料を顆粒と、残りの賦形剤－クロスボドン、アルファ化デンプン、炭酸カルシウムと微結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム及びコロイド状二酸化ケイ素の残りの部分、並びに活性成分ヒドロクロチアジド、とともに混合する。最後の均質化後、打錠用混和物を少なくとも30Nの強度を有する固体片へと圧縮する。圧縮後、そのコアをヒプロメロース懸濁液でコーティングする。コアの重量が20mgまで増加した時に、コーティング工程を完了し、錠剤を最終乾燥に供する。産物の温度は42℃を超えるべきではない。

【図1a】

ベシル酸アムロジピンの溶解プロファイル

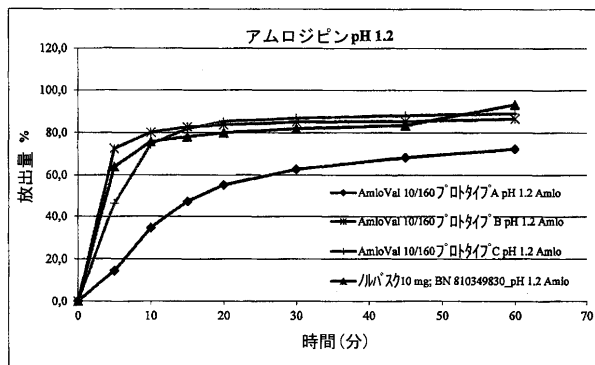


Fig. 1a

【図1b】

ベシル酸アムロジピンの溶解プロファイル

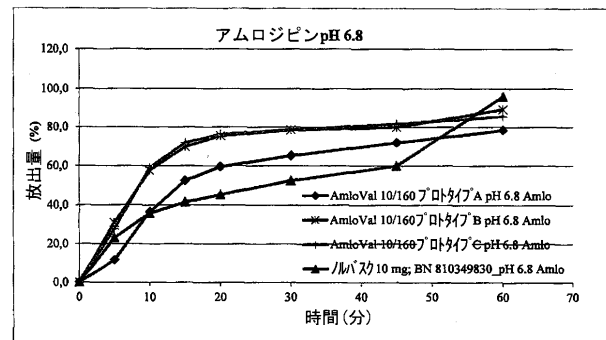


Fig. 1b

【図 1 c】

ベシル酸アムロジピンの溶解プロファイル

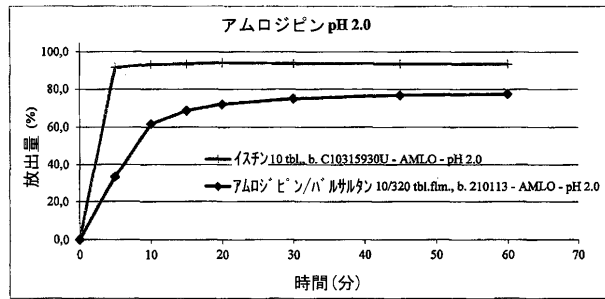


Fig. 1c

【図 1 d】

ベシル酸アムロジピンの溶解プロファイル

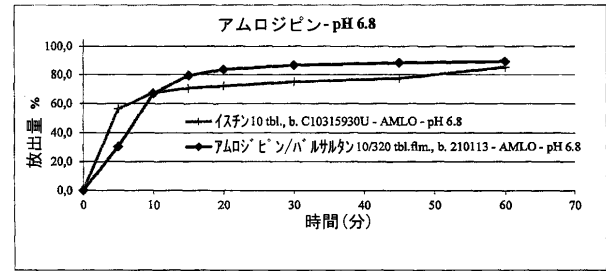


Fig. 1d

【図 2 a】

バルサルタンの溶解プロファイル

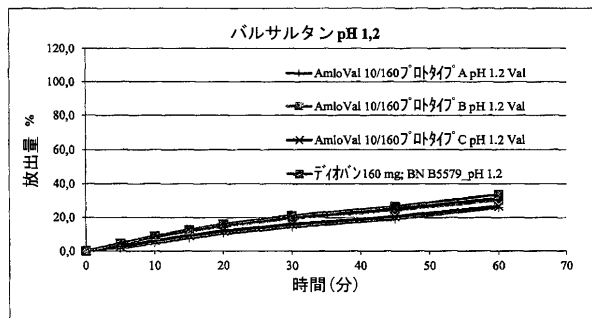


Fig. 2a

【図 2 b】

バルサルタンの溶解プロファイル

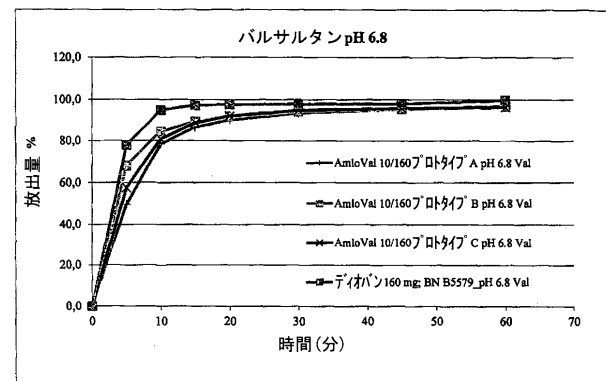


Fig. 2b

【図 2 c】

バルサルタンの溶解プロファイル

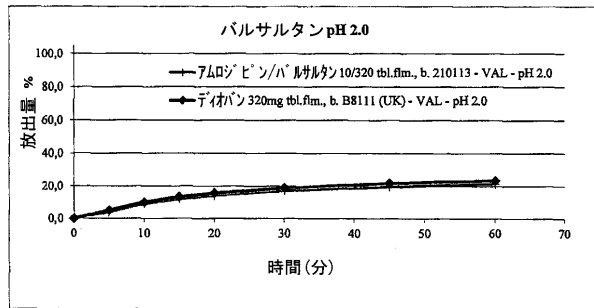


Fig. 2c

【図 2 d】

バルサルタンの溶解プロファイル

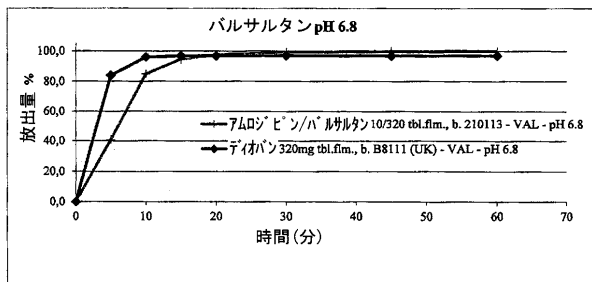


Fig. 2d

【図 3】

pH 6.8における3ヶ月の安定性試験後のバルサルタンの溶解プロファイル

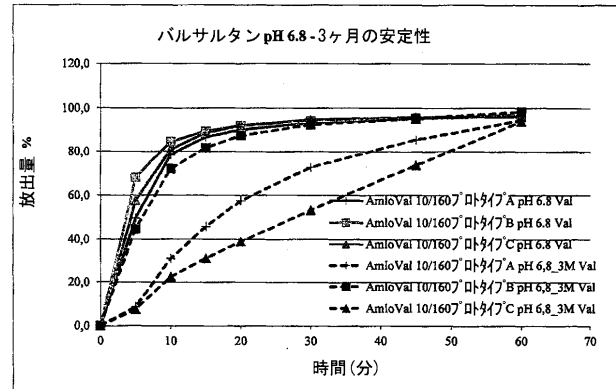


Fig. 3

【図 4】

アムロジピン/バルサルタン/HCTZの3つの組み合わせにおけるバルサルタンの溶解プロファイル

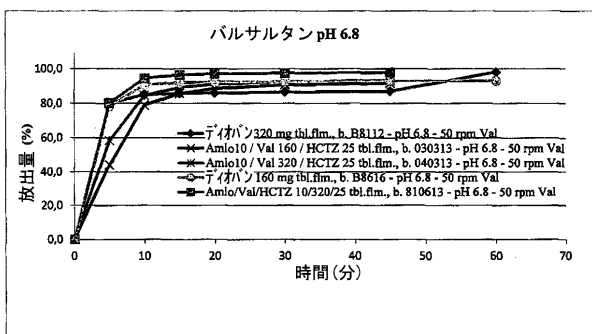


Fig. 4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/CZ2014/000113

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K9/28 A61K31/41 A61K31/4422 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, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/097045 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SHETTY SURAJ SHIVAPPA [US]) 27 November 2003 (2003-11-27)	16,17
A	page 5, paragraph 3 claims 4,5; examples 2,3 page 12, paragraph 1-4	1-15
X	WO 2007/022113 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; JOSHI YATINDRA [US]; WAGN) 22 February 2007 (2007-02-22)	16,17
A	paragraphs [0013] - [0026]; examples 1-5	1-15
X	WO 2009/084003 A1 (LUPIN LTD [IN]; KUTE ANIRUDHA BHAGIRATH [IN]; MALEWAR NIKHIL PRABHAKAR) 9 July 2009 (2009-07-09)	16,17
A	page 7, line 1 - page 9, line 5; examples 1,2	1-15
☐ 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
5 January 2015		14/01/2015
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
		Toulacis, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/CZ2014/000113

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03097045	A1	27-11-2003	AR 040014 A1 09-03-2005
			AT 429223 T 15-05-2009
			AU 2003240261 A1 02-12-2003
			BR 0310092 A 15-02-2005
			CA 2486144 A1 27-11-2003
			CN 1652777 A 10-08-2005
			CN 101890166 A 24-11-2010
			CY 1109240 T1 02-07-2014
			DK 1507529 T3 03-08-2009
			EC SP045429 A 03-01-2005
			EG 24716 A 07-06-2010
			EP 1507529 A1 23-02-2005
			ES 2325207 T3 28-08-2009
			HK 1074773 A1 11-09-2009
			IL 164925 A 30-04-2014
			JP 5132872 B2 30-01-2013
			JP 2005533023 A 04-11-2005
			JP 2010209123 A 24-09-2010
			KR 20050000546 A 05-01-2005
			KR 20110107877 A 04-10-2011
			MX PA04011385 A 14-02-2005
			MY 138838 A 31-07-2009
			NO 333011 B1 18-02-2013
			NZ 536557 A 27-10-2006
			PE 04392004 A1 20-08-2004
			PT 1507529 E 24-07-2009
			RU 2324482 C2 20-05-2008
			SI 1507529 T1 31-10-2009
			TW 1358291 B 21-02-2012
			US 2005222137 A1 06-10-2005
			US 2009099241 A1 16-04-2009
			US 2012115854 A1 10-05-2012
			WO 03097045 A1 27-11-2003
			ZA 200408737 A 22-02-2006
WO 2007022113	A2	22-02-2007	AR 055120 A1 08-08-2007
			AU 2006279670 A1 22-02-2007
			AU 2010227062 A1 04-11-2010
			BR PI0614790 A2 12-04-2011
			CA 2617367 A1 22-02-2007
			CN 101237859 A 06-08-2008
			EC SP088188 A 26-03-2008
			EP 1917002 A2 07-05-2008
			GT 200600371 A 21-03-2007
			JP 2009504744 A 05-02-2009
			JP 2013091660 A 16-05-2013
			KR 20080034159 A 18-04-2008
			KR 20120078751 A 10-07-2012
			KR 20120135356 A 12-12-2012
			MA 29734 B1 01-09-2008
			NZ 565020 A 29-07-2011
			PE 04202007 A1 21-05-2007
			RU 2012131668 A 27-01-2014
			US 2008171086 A1 17-07-2008
			US 2010303906 A1 02-12-2010
			US 2012177733 A1 12-07-2012
			WO 2007022113 A2 22-02-2007
			ZA 200800397 A 25-03-2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/CZ2014/000113

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009084003 A1	09-07-2009	AU 2008344891 A1	09-07-2009
		EP 2240163 A1	20-10-2010
		JP 2011507973 A	10-03-2011
		US 2010272801 A1	28-10-2010
		WO 2009084003 A1	09-07-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/549 (2006.01)	A 6 1 K 31/549	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/46 (2006.01)	A 6 1 K 47/46	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	

(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

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100203828

弁理士 喜多村 久美

(72)発明者 ヤナ サランドバー

チェコ国, 1 5 8 0 0 プラハ 1 3 ストドゥールキ, ビエデルマノバー 1 4 0 5 / 2

(72)発明者 ルツィエ クルンブホルツォバー

チェコ国, 2 7 6 0 1 メルニーク, ストゥデンツカー 2 4 8 8

(72)発明者 テレザ バジロバー

チェコ国, 1 4 2 0 0 プラハ 4, ホルピッカー 6 8 7 / 2 7

(72)発明者 マルケータ プラチュナー

チェコ国, 1 5 8 0 0 プラハ 1 3 ストドゥールキ, カー ザフラーダカーム 1 9

(72)発明者 レンカ クカチュコバー

チェコ国, 1 5 5 0 0 プラハ 5, ノバー コロニエ 1 4 4 8

(72)発明者 アレシュ パルトウーニェク

チェコ国, 1 0 9 0 0 プラハ 1 0, レススネロバー 2 6 8

Fターム(参考) 4C076 AA40 AA44 BB01 CC11 DD24C DD24X DD25A DD26A DD27C DD28A

DD28H DD29A DD29H DD38A DD41C DD47C DD67A EE11A EE16A EE16B

EE23C EE23H EE23X EE30A EE31A EE31B EE32A EE32B EE32H EE33B

EE38A EE38B EE42A EE58C FF05 FF06 FF09 FF36 GG12

4C086 AA01 AA02 BC26 BC62 BC89 MA03 MA05 MA35 MA52 NA03

NA05 ZA42 ZC75