

(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2007-505943**(P2007-505943A)**(43) 公表日 **平成19年3月15日(2007.3.15)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C O 7 6
A 6 1 K 31/566 (2006.01)	A 6 1 K 31/566	4 C O 8 6
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 9/36 (2006.01)	A 6 1 K 9/36	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-528011 (P2006-528011)	(71) 出願人	500058936
(86) (22) 出願日	平成16年8月27日 (2004. 8. 27)		ワトソン ファーマシューティカルズ,
(85) 翻訳文提出日	平成18年3月31日 (2006. 3. 31)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/028100		アメリカ合衆国 カリフォルニア 928
(87) 国際公開番号	W02005/034922		80, コロナ, ボニー サークル 3
(87) 国際公開日	平成17年4月21日 (2005. 4. 21)		11
(31) 優先権主張番号	10/668, 104	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成15年9月22日 (2003. 9. 22)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(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】 結合型エストロゲンのための組成物および関連方法

(57) 【要約】

経口用結合型エストロゲン処方物が開示され、記載される。一局面において、この経口用処方物は、コアと、このコア上の1種以上のコーティングとを有する錠剤であり得る。結合型エストロゲン成分に加えて、このコアは、1種以上の有機性賦形剤および1種以上の無機性賦形剤を含み得る。一局面において、この有機性賦形剤は、約20% (w/w) 未満のセルロース成分、および約50% (w/w) 未満の糖成分を含み得る。別の局面において、この無機性賦形剤は、約10% (w/w) 未満のリン酸カルシウム(三塩基)成分を含み得る。なお別の局面において、この処方物は、約40 および約75% 相対湿度で約2ヶ月間保管した場合に、亀裂を生じない。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

固体の経口投薬形態にある薬学的組成物であって、該組成物は、以下：

治療的に有効な量の、少なくとも 1 種の結合型エストロゲンまたはその要素と、少なくとも 1 種の有機性賦形剤と、少なくとも 1 種の無機性賦形剤とを含むコアであって、ここで該少なくとも 1 種の有機性賦形剤は、約 25% (w/w) 未満のセルロース成分、および約 50% (w/w) 未満の糖成分を含み、該少なくとも 1 種の無機性賦形剤は、約 20% (w/w) 未満の量のリン酸カルシウム (三塩基) 成分を含む、コア；ならびに

ホルモンを含まない薬学的に受容可能なコーティング、

を含み、

該組成物は、約 2 ヶ月間、40 および 75% 相対湿度で保管した場合に亀裂が入らない組成物。

10

【請求項 2】

結合型エストロゲンの前記治療的に有効な量は、約 0.1 mg ~ 約 3 mg である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

前記量は、約 0.625 mg である、請求項 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

前記コーティングは、糖コーティングである、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 5】

前記コーティングは、アクリルコーティングである、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

前記糖成分は、約 5% (w/w) ~ 約 50% (w/w) の量で存在する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

前記糖成分は、約 10% (w/w) ~ 約 40% (w/w) の量で存在する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記糖成分は、約 20% (w/w) ~ 約 30% (w/w) の量で存在する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 9】

前記リン酸カルシウム (三塩基) 成分は、約 1% (w/w) ~ 約 15% (w/w) の量で存在する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

前記リン酸カルシウム (三塩基) 成分は、約 5% (w/w) ~ 約 15% (w/w) の量で存在する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記リン酸カルシウム (三塩基) 成分は、約 1% (w/w) ~ 約 10% (w/w) の量で存在する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 12】

前記リン酸カルシウム (三塩基) 成分は、約 5% (w/w) ~ 約 10% (w/w) の量で存在する、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記結合型エストロゲンは、天然由来である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

前記結合型エストロゲンは、合成由来である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

前記結合型エストロゲンは、エストロゲン様要素の混合物である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

50

【請求項 16】

前記結合型エストロゲンは、エストロゲンのエステルである、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

前記セルロース成分は、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、これらの塩、これらの誘導体、およびこれらの混合物から本質的になる群より選択されるメンバーである、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

前記セルロース成分は、ヒドロキシプロピルセルロースである、請求項 17 に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

前記糖成分は、スクロース、グルコース、マンノース、フルクトース、ラクトース、およびこれらの混合物から本質的になる群より選択されるメンバーである、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

前記糖成分はスクロースである、請求項 19 に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

前記スクロースは、テンサイ源、サトウキビ源、澱粉源、サッカリド変換源、ポリサッカリド変換源、およびこれらの混合物から本質的になる群より選択される源に由来する、請求項 20 に記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

前記スクロースはサトウキビ源に由来する、請求項 21 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、一般に、結合型エストロゲン処方物およびこのような組成物の投与方法に関する。従って、本発明は、製薬科学、医学、化粧品、および関連する科学の分野を網羅する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

結合型エストロゲンは、エストロゲンホルモン欠乏により誘導されるかまたは悪化する種々の状態を処置または予防するために、エストロゲン補充物として何年にもわたって使用されてきた。特に、閉経期付近、閉経期、および閉経後の女性が経験する状態（例えば、骨粗鬆症、のぼせ、膣萎縮症、および心臓発作に対する防御の喪失）は、エストロゲン補充療法手順の一部として、結合型エストロゲンを使用して改善され得る。

【0003】

結合型エストロゲンは、種々の投与経路を用いて投与され得るものの、経口用錠剤投与は、従来から最も一般的であった。このような処方物は、結合型エストロゲンを含んでいるだけでなく、エストロゲン補充の生理学的効果とバランスを取るために、他のホルモン（例えば、プロゲステロン）も含んでいた。例えば、結合型エストロゲン、または結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロンとの組み合わせのいずれかを含む経口用エストロゲン補充錠剤が、商標名プレマリン（登録商標）、プレムプロTM、およびプレムフェーズ（登録商標）で Wyeth - Ayerst Laboratories, Inc. により現在市販されている。

【0004】

結合型エストロゲンの経口用錠剤レジメンは、許容可能な治療効果を達成できたが、公知の経口用錠剤処方物に関する種々の欠点がお存在する。このような欠点の例としては

10

20

30

40

50

、随伴性薬物放出 (erratic drug release)、結合型エストロゲンの分解、および保管の間の錠剤処方物に亀裂が入ることが挙げられる。

【0005】

結合型エストロゲンを投与するために、即時放出および徐放性両方の種々の経口用錠剤処方物が現在知られている。例えば、特許文献1：米国特許第5,395,627号（これは、その全体が本明細書に参考として援用される）は、薬学的顆粒および経口用錠剤製造において使用されるべき顆粒を作製するためのプロセスを開示する。この顆粒は、分離に対して非常に抵抗性であり、かつ特定のステロイド（例えば、エストロゲンおよびプロゲステロン）に対して増大した安定性を示す。

【0006】

特許文献2：米国特許第5,547,948号（これは、その全体が本明細書に参考として援用される）は、2種以上の薬理的に活性な薬剤を同時に送達するために使用される打錠された医療用錠剤へ適用するための糖コーティング組成物を開示する。特に、この糖コーティング組成物は、糖、治療量のホルモン性ステロイド、およびホルモン性ステロイド放出制御量の微結晶性セルロースを含む。この錠剤コアは、従来、この糖コーティング中で特定のステロイドとともに同時に送達される医薬因子を含む。

【0007】

特許文献3：米国特許第5,720,977号（これは、その全体が本明細書に参考として援用される）は、水溶性かつ安定なエストロゲン化合物（例えば、エストロピペート、またはエストロン）、水溶性カルシウム塩、および薬学的に受容可能な賦形剤を含む、発泡性経口用処方物を開示する。この錠剤の発泡作用は、エストロンおよび他のエストロゲンの非水溶性の性質に起因して、身体がこれらを吸収するのを助けることが意図される。さらに、発泡の原因となる成分のカルシウム要素は、骨の喪失および骨粗鬆症からさらに保護するために、カルシウム補充物として使用され得る。

【0008】

特許文献4：米国特許第5,908,638号（これは、その全体が本明細書に参考として援用される）は、経口投与されると、規則的に少しずつ放出される（すなわち、徐放性の）、低用量結合型エストロゲンを含む固体の投薬単位形態を開示する。一般に、エストロゲンおよび他のホルモン（含まれる場合）の徐放は、高分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含めることによって達成され、高分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、他の親水性ガムとさらに組み合わせられ得る。制御放出に加えて、この特許は、その処方物内の水分含有量の厳密な制御が、結合型エストロゲンの安定化およびその均一の放出に必須であることを開示している。

【0009】

前述にも拘わらず、経口用結合型エストロゲン錠剤に関連する問題（例えば、不溶性、不安定性および錠剤の亀裂）が依然として残っている。従って、これらの欠点を克服するかまたは少なくとも改善する経口用錠剤処方物が、進行中の研究および開発努力によって求められ続けている。

【特許文献1】米国特許第5,395,627号明細書

【特許文献2】米国特許第5,547,948号明細書

【特許文献3】米国特許第5,720,977号明細書

【特許文献4】米国特許第5,908,638号明細書

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0010】

（発明の要旨）

従って、本発明は、約2ヶ月間にわたって約40%および約75%相対湿度で保管した後に亀裂が入らない、固体の経口投薬形態にある薬学的組成物を提供する。言い換えると、この組成物は、たいいていの環境における周囲条件下で安定である。一局面において、この固体の経口投薬形態は、治療的に有効な量の、結合型エストロゲンまたはそのホルモン

10

20

30

40

50

様要素、少なくとも1種の有機性賦形剤、少なくとも1種の無機性賦形剤を含むコアを有する錠剤であり得る。種々の特定の結合型エストロゲンおよびその特定の量が含まれ得る。しかし、一局面において、この結合型エストロゲンは、約0.1mg~約3mgの量で存在し得る。別の局面において、この量は、約0.625mgであり得る。

【0011】

種々の有機性賦形剤は、本発明の経口用処方物のコア中で使用され得る。一局面において、この有機性賦形剤は、約25%(w/w)未満のセルロース成分、および50%(w/w)未満の糖成分を含み得る。さらに、種々の無機性賦形剤が使用され得るが、一局面において、この無機性賦形剤は、約10%(w/w)未満のリン酸カルシウム(三塩基)成分を含み得る。

10

【0012】

上記のコアに加えて、本発明の経口用処方物は、外側コーティングを含み得る。一局面において、このコーティングは、実質的にホルモン非含有であり得る。別の局面において、このコーティングは、1種以上の糖成分を含み得る。なお別の局面において、このコーティングは、1種以上のアクリルポリマーを含み得る。

【0013】

本発明のより重要な特徴をかなり広く概説したので、以下の詳細な説明は、よりよく理解され得、よって当該分野への本発明の寄与が、よりよく認識され得る。本発明の他の特徴は、添付の図面および特許請求の範囲と合わせて、以下の発明の詳細な説明からより明らかになるか、または本発明を実施することで分かり得る。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

(詳細な説明)

本発明を開示し、記載する前に、本発明は、本明細書に開示される特定の構造、プロセス工程、または材料に限定されるのではなく、関連分野の当業者によって認識されるように、その均等物にまで及ぶことが理解されるべきである。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を記載する目的で使用されるにすぎず、限定することを意図しないこともまた理解されるべきである。

【0015】

(定義)

本発明を記載し、権利主張するにあたって、以下の用語が使用される。

30

【0016】

単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「この(その)(the)」は、文脈が明らかに別のことを示さない限り、複数の参照を含む。従って、例えば、「(1種の)ポリマー(a polymer)」への言及は、1種以上の型のポリマーへの言及を含み、「(1種の)エストロゲン(an estrogen)」への言及は、1種以上の型のエストロゲンへの言及を含む。

【0017】

用語「処方物」および「組成物」は、本明細書で交換可能に使用され得る。

【0018】

語句「治療的に有効な量」とは、治療的補充または適切なホルモン補充の結果を達成するに十分な結合型エストロゲンの量をいう。有効量の決定は、製薬科学、化粧品科学、および医学の当業者の十分な技術範囲内である。例えば、Meiner and Tonascia, 「Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis」, Monographs in Epidemiology and Biostatistics, Vol. 8 (1986) (その全体が本明細書に参考として援用される)を参照のこと。

40

【0019】

本明細書で使用される場合、「~を含まない(~非含有の)」および「~を実質的に含まない(実質的に~非含有の)」とは、特定の薬剤もしくは化合物が存在しないか、また

50

は存在したとしても、このような薬物もしくは化合物が測定可能な程度にその機能的な目的を提供しない量でしか存在しないことをいう。例えば、ホルモン「を含まない」またはホルモンを「実質的に含まない」錠剤コーティングは、完全にホルモン非含有であるか、または測定可能な生理学的効果を全く提供しないような微量のホルモンしか含まない。いくつかの場合、語句「～を完全に含まない」は、特定の薬剤もしくは化合物が完全にかつ全く存在しないことを示すために使用され得る。

【0020】

用語「投与」とは、結合型エストロゲンの経口送達をいう。この投与方法および他の投与方法は、薬学分野の当業者に周知である。

【0021】

用語「セルロース」とは、酸素結合によって結合して、本質的に直鎖状の長い分子鎖を形成する無水グルコース単位からなるポリサッカリドをいう。多くの特定のセルロース含有化合物 (cellulose inclusive compound) は、薬学分野において公知であり、賦形剤として使用されている。この化合物としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、ヒドロキシブチルエチルセルロース、ヒドロキシブチルメチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および他のセルロース誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。よって、用語「セルロース」の記載は、包括的に、このような特定のセルロース化合物、および他の明示的に記載されていないこのようなセルロース化合物を含むと解釈されるべきである。

【0022】

用語「糖」とは、天然から得られたか、天然源から生成されたか、または人工的に製造されたかのいずれかである、任意の型の単純な糖質 (例えば、モノサッカリドまたはジサッカリド、またはこれらの組み合わせ) をいう。種々の糖が公知であり、種々の薬学的処方物中で使用されている。その糖としては、スクロース、グルコース、マンノース、フルクトース、ラクトースなどが挙げられるが、これらに限定されない。よって、用語「糖」の記載は、包括的に、このような特定の化合物、および他の明示的に記載されていないこのような化合物を含むと解釈されるべきである。

【0023】

濃度、量、溶解度、および他の数値データは、範囲の形式で表され得るかまたは示され得る。このような範囲形式は、便宜上および簡潔さのために使用されているに過ぎず、よって、範囲の限界として明示的に記載されている数字を含むだけでなく、各数値および部分範囲が明示的に記載されているかのように、その範囲内に含まれる個々の数値もしくは部分範囲を全て含むこともまた、弾力的に解釈されるべきであることが理解されるべきである。

【0024】

例示すると、「約1% (w/w) ~ 約10% (w/w)」の濃度範囲は、約1% ~ 約10% (w/w) の明示的に記載された濃度を含むのみならず、その示された範囲内の個々の濃度および部分範囲もまた含むと解釈されるべきである。従って、この数値範囲内に含まれるのは、例えば、2% (w/w)、5% (w/w)、および8% (w/w) のような個々の濃度、ならびに、例えば、1% (w/w) ~ 3% (w/w)、2% (w/w) ~ 4% (w/w)、3% (w/w) ~ 8% (w/w)、5% (w/w) ~ 9% (w/w)、1% (w/w) ~ 7% (w/w) などのような部分範囲である。同じ原理が、ただ1つの数値を記載している範囲に当てはまる。

【0025】

同様に、「約10% (w/w) 未満」と記載される開放型の範囲は、「約1% (w/w) ~ 約10% (w/w)」の範囲について上記で詳しく述べたように、その値および範囲の全てを含むと解釈されるべきである。さらに、機能的限定は、開放型の範囲によって明示的に記載されていない限界に関して存在し得、かつこのような限定は、明示的に記載されていないものの、本願の開示の一部として本質的に含まれることが理解される。このよ

10

20

30

40

50

うな解釈は、記載されている範囲の幅または特徴とは無関係に適用されるべきである。

【0026】

(発明)

本発明は、結合型エストロゲン、1種以上の無機性賦形剤、1種以上の有機性賦形剤、および1種以上の充填剤を含むコア、ならびに糖または1種以上のアクリルポリマーおよび/もしくはコポリマーのいずれかを含むコーティングを含む、処方物に関する。本発明の経口投薬処方物は、一局面において、コアおよびコーティングを有する錠剤を包含する。この錠剤は、薬学分野の当業者に公知の種々の技術に従って作製され得る。例えば、そのコアは、公知であるように、粒子状の成分、すなわちビーズ状の成分の単純な混合物を含んでいてもよいし、特定の形態 (c o n f i g u r a t i o n) (例えば、結合型エストロゲンによって取り囲まれた賦形剤の中心コア) を有するビーズが提供されてもよい。他の考えられるコアの形態は、当業者によって容易に認識される。

10

【0027】

本発明の結合型エストロゲンは、結合型エストロゲンとして当該分野で一般に公知でありかつ記載されているものである。米国薬局方 (U S P 23) を参照のこと。結合型エストロゲンは、代表的には、エストロゲン様要素 (例えば、エストロンおよびエキリン) の混合物であるが、本発明は、このような混合物を利用するか、または選択されたかもしくは個々のエストロゲン様要素のみを含むかのいずれかであるように処方され得る。これらの結合型エストロゲンは、合成起源であってもよいし、天然起源であってもよい。天然に存在する結合型エストロゲンは、妊娠した雌馬の尿から得られ、その後、処理され、安定化され得る。このような処理の例は、米国特許第2,565,115号および同第2,720,483号 (これらは、各々、本明細書に参考として援用される) に記載される。多くの結合型エストロゲン製品が、いまや市販されている。

20

【0028】

結合型エストロゲンはまた、合成により作製される。合成により作製されたエストロゲンの例としては、エストロピベートおよびエチニルエストラジオールが挙げられる。「結合型エストロゲン」とは、本明細書で使用される場合、例えば、局方に含まれる上記で示した天然および合成両方の結合型エストロゲン、ならびに当業者によってそのように考えられる他のエストロゲンを含む。さらに「結合型エストロゲン」とは、このような化合物のエステル (例えば、硫酸エステル)、このような化合物の塩 (例えば、ナトリウム塩)、およびこのような化合物の塩のエステル (例えば、硫酸エステルのナトリウム塩)、ならびに当該分野で公知の他の誘導体をいう。いくつかの具体例としては、以下が挙げられる: 17 - ジヒドロエキリンおよび17 - ジヒドロエキリン、エキレニン、17 - ジヒドロエキレニンおよび17 - ジヒドロエキレニン、エストロン、17 - エストラジオール、およびそれらの硫酸ナトリウムエステル。

30

【0029】

本発明の錠剤中に含まれる特定の結合型エストロゲン用量は、特定の治療的効果を達成するために必要とされる任意の投薬量であり得、示される具体的な処置、およびその錠剤中に含まれる特定の結合型エストロゲンに依存して変化し得る。しかし、一般に、錠剤中に含まれる結合型エストロゲンの投薬量は、約0.2 mg / 錠剤 ~ 約3.0 mg / 錠剤の範囲であり得る。

40

【0030】

さらに、本発明の投薬形態は、他のホルモン (例えば、プロゲスチンおよびアンドロゲン) を含み得る。このようなホルモンは、以下でさらに議論されるように、本発明の錠剤のコアまたはコーティングのいずれかの中に組み込まれ得る。使用され得る特定のプロゲスチンとしては、プロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、および種々の合成プロゲスチン、ならびに経口避妊薬分野において一般に公知でありかつ使用されているそれらの塩、エステル、および誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。使用され得る特定のアンドロゲンとしては、テストステロン、メチルテストステロン、ならびにそれらの他の公知の誘導体およびそれらのエステルおよび塩 (デカノエート (d e c o n o a t e)

50

、シピオネート(cypionate)、プロピオネートなど)が挙げられるが、これらに限定されない。これらのホルモンのいずれも、ミクロン程度にされ得る。

【0031】

この無機性賦形剤としては、リン酸カルシウム(三塩基)、および炭酸カルシウムが挙げられる。このリン酸カルシウム(三塩基)は、組成物重量の約20%未満で存在する。いくつかの局面において、このリン酸カルシウム(三塩基)は、約15重量%未満で存在し；いくつかの局面において、組成物の約10重量%未満であり；いくつかの局面において、8重量%未満であり；そしていくつかの局面において、5重量%未満である。別の局面において、このリン酸カルシウム(三塩基)成分は、約0.5重量%~約20重量%の量で存在し得る。一局面において、このリン酸カルシウム(三塩基)がこれらの割合で存在する場合、米国特許第5,908,638号の組成物と比較して、この組成物の物理的安定性が保管の間、(例えば、亀裂の入りが減少することによって)大いに高まることが発見されている。

10

【0032】

本発明はまた、錠剤コア中の1種以上の有機性賦形剤(例えば、セルロース成分)を含む。一局面において、このセルロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり得る。この組成物のコアにおいて使用され得る他の賦形剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、それらの誘導体および塩、ならびにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、他の有機性賦形剤(例えば、ポリエチレングリコール、タルク、ラクトース、澱粉、ソルビトール、マンニトール、ポリビニルピロリドン)もまた、使用され得る。

20

【0033】

1つの特定の局面において、ラクトース、または別の糖が、コア中に含まれてもよく、コア中で、このラクトースまたは他の糖は、この処方物の約50重量%未満で存在する。一局面において、このラクトースまたは他の糖は、約1重量%~約50重量%の量で存在し得る。いくつかの局面において、この量は、約10重量%~約50重量%であり得；いくつかの局面において、約10重量%~約40重量%であり得；いくつかの他の局面において、約10重量%~約30重量%であり得；なお他の局面において、約5重量%~約30重量%であり得；さらにいくつかの他の局面において、約5重量%~約50重量%であり得る。一局面において、この量は、約20重量%~約30重量%であり得る。

30

【0034】

上記のコア成分および量にも関わらず、その結果、一局面において、本発明の錠剤は、この組成物の約25%(w/w)未満の量の、ゲルを形成する賦形剤(例えば、種々のセルロースおよびゼラチン)を含み得る。使用時に、このような賦形剤は、水溶液中でゲルを形成し、よって、この錠剤コーティングに消化液が浸透する場合、このコアは膨脹し、このコーティングが破壊されて、結合型エストロゲンの放出を促進する。本発明の別の局面において、ゲルを形成する賦形剤の量は、この組成物の約20%(w/w)未満であり得る。なお別の局面において、この量は、この組成物の約15%(w/w)未満であり得る。さらなる局面において、この量は、約1%(w/w)~25%(w/w)であり得る。

40

【0035】

本発明の錠剤のためのコーティングは、広範な種々の材料(糖ならびにアクリルポリマーおよびコポリマーが挙げられる)から作られ得る。特に注意すべきことは、一局面において、このコーティング中にホルモンが含まれないことである。他の局面においては、このコーティングは、当業者に公知の種々の他の成分(例えば、可塑剤、着色剤、および溶媒または他のビヒクル)に加えて、ホルモンを含み得る。注目すべきことには、このような成分は、初期の薬物放出を達成するために、消化液(gastrointestinal fluid)中で最初に可溶性であるバリアを作り出す。対照的に、多くの徐放性処方物(例えば、米国特許第5,908,638号に開示される処方物)は、この錠剤コーティングが、少なくとも最初の数時間で胃液を浸透させないコーティングを提供すること

50

を必要とする。よって、一局面において、本発明の錠剤は、被験体の胃にある間に初期の薬物放出を提供するコーティングを含み得る。別の局面において、初期の薬物放出は、投与後約2時間未満で起こり得る。なお別の局面において、初期の薬物放出は、投与後約1時間未満で起こり得る。

【0036】

広範な種々の糖が、当業者に公知であるように、本発明のコーティングのために使用され得る。適切な糖の例としては、種々の源（例えば、テンサイ源またはサトウキビ源）、澱粉、サッカリドもしくはポリサッカリド変換源に由来する、薬学的適用における使用に適していると考えられるスクロースが挙げられるが、これらに限定されない。

【0037】

当業者に公知の多くのアクリルポリマーもしくはコポリマーはまた、本発明の錠剤のコーティングを形成するために使用され得る。具体的ポリマーの例としては、アクリルエステルのポリマー（例えば、メタクリレート、およびメチルメタクリレートコポリマー）が挙げられるが、これらに限定されない。種々の受容可能なポリマーは、種々の市販の供給源（例えば、Rohm and Haas Corporationから市販されるEUDRAGIT（登録商標）ポリマー）から入手され得る。一局面において、このコーティングは、アクリルポリマーまたはコポリマーの混合物またはブレンドを含み得る。別の局面において、この混合物は、約1:10～約10:1の比で存在し得る。さらなる局面において、この比は、約1:5～5:1であり得る。なお別の局面において、この比は、約1:2～約2:1であり得る。

【0038】

本発明は、少なくとも以下の点で、以前から知られている、そして/または以前に開示された処方物とは異なる：

a) 約50重量%以下；または約1重量%～50重量%；または約5重量%～50重量%、もしくは約10重量%～40重量%、もしくは約10重量%～30重量%；または約20重量%～30重量%の量のラクトースまたは類似の糖賦形剤が存在すること；

b) 20重量%未満；または約0.5重量%～20重量%；または約5重量%～20重量%；または約5重量%～15重量%；または約1重量%～15重量%；または約1重量%～10重量%；または約5重量%～10重量%のリン酸カルシウム（三塩基）が存在すること；

c) いくつかの実施形態においては、外側コーティング層中に実質的な量のホルモンが存在しないこと；

d) コアからの薬物放出を制御するための一助となる外側コーティング層に、実質的な量の微結晶性セルロースが存在しないこと；

e) 胃の消化液（gastrointestinal fluid）中での溶解を妨げ、よって胃の中での薬物放出を最小にしか妨げない、外側層としての実質的な量の水分バリアを付与するポリマー（すなわち、エチルセルロース）が存在しないこと；ならびに

f) この組成物の約25%（w/w）未満；この組成物の20%（w/w）未満、この組成物の15%（w/w）未満、またはこの組成物の約1%（w/w）～約25%（w/w）の量の、ゲルを形成する賦形剤が存在すること。

【0039】

結合型エストロゲンのための組成物が、上記の異なる特性を含む場合に、この組成物は、長期の保管にわたって亀裂を生じず、プレマリン（登録商標）として公知の商業的に成功した製品に非常に匹敵する薬物放出を提供し、さらに調製するのが簡単であることを発見した。先行技術の既知のまたは開示された組成物は、商業的に使用されているが、上記の特徴のうちの1つ以上を欠いており、よって最適な安定性および患者の容認について改善される必要がある。

【0040】

より具体的には、米国特許第5,547,948号は、結合型エストロゲンと賦形剤とを含むコア、ならびに同様にホルモンと微結晶性セルロース（これは、コーティングから

10

20

30

40

50

のホルモンの放出を制御する)とを含む糖コーティングを開示する。'948特許における発明は、糖コーティング中のホルモンを送達することに関し、結合型エストロゲンをコアから送達し、なお亀裂が入らない組成物(ここでこのような組成物は、無機性賦形剤(例えば、リン酸カルシウム(三塩基))を含む)を教示も示唆もしない。対照的に、本発明は、ホルモンの放出を制御する糖コーティングを含まない。

【0041】

米国特許第5,395,627号は、ホルモン投薬形態を教示し、ここでこのコアは、デソゲステロール(desogestrel)、エチニルエストラジオール、およびラクトースならびにポリビニルピロリドン(とりわけ)、ならびにHPMCとPEGとを含むフィルムコーティングから製造される。この明細書は、組成物の約70重量%~約95重量%の希釈剤(例えば、ラクトース)を教示し、結合型エストロゲンを含むことを教示しない。対照的に、本発明の賦形剤は、約50重量%以下のラクトースを含み、無機性賦形剤(例えば、リン酸カルシウム(三塩基))を含み、結合型エストロゲンを含む。

10

【0042】

米国特許第5,720,977号は、エストロピペート、グリセロリン酸カルシウム、クエン酸、および発泡性を提供するための炭酸ナトリウムを含む処方物を教示する。エストロピペートは、本発明においても使用され得、結合型エストロゲンが非常に水分感受性であるのに対して、エストロピペートが「安定である」ことが公知である点で、天然に存在する結合型エストロゲンとは一般に異なる。第3欄17~25行目を参照のこと。

【0043】

米国特許第5,908,638号は、安定な結合型エストロゲン処方物を完成するために、以下のことを教示する：a)水分含有量は、遊離水2.5%未満でなければならない；b)無機性賦形剤は、存在してはならない；c)シェラックコーティングは避けなければならない；c)そのコア錠剤は、水分バリア材料を用いてコーティングされなければならない。第7欄、第8欄、第10欄、および14欄を参照のこと。この特許は、有機性賦形剤に結合した水が、結合型エストロゲンに対していかなる有害な効果をももたらさないことを教示する。第8欄、39~41行を参照のこと。

20

【0044】

これらの教示とは対照的に、本発明は、無機性賦形剤を含み、いくつかの実施形態では、シェラックコーティングを含み、そして水分バリアコーティングを含まない。むしろ、糖コーティングまたはアクリルコーティングだけが使用される。さらに、いかなる理論にも束縛されることは望まないが、1種以上の上記の独特の特性の特定の組み合わせが、商業的に成功しているプレマリン(登録商標)処方物に匹敵する速度で薬物を送達する結合型エストロゲン処方物を生じると考えられる。さらに、このような処方物は安定であり、かつ促進安定性温度および湿度条件下で、長期間(例えば、1ヶ月、2ヶ月またはそれ以上)保管した際に亀裂が生じない。すなわち、より実質的な性質のうち、促進安定性試験を通過することによって示されるように、本発明の組成物は、種々の環境において見出されるような温度および湿度の周囲条件下で、安定でありかつ長期間にわたって亀裂が生じない。

30

【0045】

本発明の成功に寄与した1つの要因は、繰り返して、いかなる理論にも束縛されることは望まないが、以前に開示された結合型エストロゲン処方物よりも少量(すなわち、約50重量%以下および本明細書で開示される他の量)のラクトースの存在であり得る。別の寄与因子は、繰り返して、いかなる理論にも束縛されることは望まないが、少量(約20重量%以下または本明細書で開示される他の量)のカルシウム化合物(例えば、リン酸カルシウム(三塩基))の存在であり得る。これらの要因のうちの1つ以上が、単独でまたは組み合わせると、上記の望ましい物理的特性に寄与することにもまた考えられる。

40

【0046】

当業者に公知の種々の従来法が、本発明の錠剤を製造するために使用され得る。このような方法の例(例えば、湿式顆粒形成、流動床顆粒形成、乾式顆粒形成、および直接加圧

50

）が、Remington's Pharmaceutical Sciences pp. 1615 - 1649 (第19版, 1995)に見出され得る。

【0047】

(実施例1:)

活性バルク成分を秤量し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel K-3) と一緒に窒素雰囲気下で粉碎した。この混合物を、#20メッシュスクリーンに通した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で脱水アルコールとブレンドし、乾燥した。乾燥の差異の喪失は、2.5%以下であった。次いで、この乾燥混合物を、再びメッシュ#20スクリーンに通した。この混合物を、再び窒素雰囲気下で、リン酸カルシウム (三塩基)、ラクトース (Fast-flow 316) および微結晶性セルロース (Avicel PH 113) とブレンドした。この混合物を、滑沢剤としてのステアリン酸およびステアリン酸マグネシウムでさらに処理した。得られたブレンドを再び乾燥させた。乾燥の差異の喪失は、2.5%以下であった。次いで、この乾燥混合物を、ロータリータレットプレスで錠剤へと打錠した。

10

【0048】

(実施例2:)

実施例1のように調製され、表1に示されるコア組成を有する錠剤を、24"のAccelacota Side Vented コーティングパンの中に入れて、シェラックでコーティングした。これの次に、糖のコーティングを行った。得られた糖コーティング錠剤を、Nary オープン中、50 で24時間にわたって硬化させた。この糖コーティング錠剤の組成を、以下の表1に示す。

20

【0049】

(表1: 糖コーティングした0.625mg 結合型エストロゲン錠剤の組成)

【0050】

【表 1】

成分	Mg/錠剤
コア	
結合型エストロゲン	0.625
Methocel K-3 Prem. LV	40.0
ラクトース (Fast-flo316)	55.5
リン酸カルシウム(三塩基) , USP	7.0
Avicel PH 113	26.0
ステアリン酸	0.65
硫酸マグネシウム NF	0.65
45/200 アルコール中 #4 精製製薬用粘薬, NF	7.2 (固体)
タルク, USP (Alphafil 500)	7.2
コーティング	
スクロース, NF	111.3
硫酸カルシウム , NF	6.23
タルク, USP	2.25
PEG 8000, USP	0.09
Carnuba Wax, NF	0.15
合計	264.8 mg/錠剤

10

20

30

40

【0051】

(実施例3:)

実施例1のように調製され、表2におけるコア組成を有する錠剤を、24" Accelacota Side Vented コーティングパンに入れ、メタクリル酸コポリマーでコーティングした。このようなコポリマーは、市販されており、Eudragit RL30DおよびEudragit RS30Dとして公知である。得られたアクリルコーティング錠剤を、Naryオープン中、50で24時間にわたって硬化させた。このアクリルコーティング錠剤の組成を、以下の表2に示す。

【0052】

(表2:アクリルコーティングした0.625mg結合型エストロゲン錠剤の組成)

【0053】

50

【表 2】

成分	Mg/錠剤
コア	
結合型エストロゲン	0.625
Methocel K-3 Prem. LV	40.0
ラクトース (Fast-flo316)	55.5
リン酸カルシウム(三塩基) , USP	6.5
Avicel PH 113	26.0
ステアリン酸	0.65
硫酸マグネシウム NF	0.65
タルク , USP (Alphafil 500)	5.35
コーティング	
Eudragit RS-30D	4.88(固体)
Eudragit RL-30D	2.44(固体)
クエン酸トリエチル	0.33
消泡剤	0.70
Opadryl, Clear (YS-1-10925-A)	1.3
合計	144.9 mg/錠剤

10

20

30

【0054】

(実施例4:)

安定性および薬物放出速度を、実施例1および表1において調製される糖コーティング錠剤について研究した。安定性を、種々の保管条件下でモニターした。これらの条件は、以下を含んだ：2週間後、50、75% 相対湿度；1ヶ月後、40、75% 相対湿度；2ヶ月後、40、75% 相対湿度。これらのサンプルを、米国薬局方に具体的に示されているように、種々の活性化合物および分解生成物についてモニターした。このデータを表3に示す。これらのデータは、本発明の糖コーティング錠剤が、これらの促進条件下全てで安定であったことを示す。このことは、種々の活性化合物および分解生成物が米国薬局方に特定された限度内にあったという事実によって立証される。

40

【0055】

(表3: 0.625 mg のコーティング(糖)錠剤)

【0056】

【表 3】

結合型エストロゲン安定性試験									
製品 : 0.625 mg コーティング錠剤									
ロット番号		EXPWS 1246							
コーティング									
R&D s/n		001659		001752		002163		002300	
保管条件		初期		50c,75% RH/ 2週間		40c, 75% RH/ 1ヶ月		40c, 75% RH/ 2ヶ月	
		USP 限界	% 実測	% 実測	% 初期	% 実測	% 初期	% 実測	% 初期
エストロン		52.5-61.5%	49.1	50.8	103.5	50.2	102.2	50.2	102.2
エキリン		22.5-30.5%	22.7	23.3	102.6	23.0	101.3	23	101.3
エストロン+エキリン		79.5-88.0%	71.8	74.0	103.1	73.2	101.9	73.2	101.9
17a-ジヒドロエキリン		13.5-19.5%	14.0	14.5	103.6	14.3	102.1	14.5	103.6
17a-エストラジオール		2.5-9.5%	3.8	3.8	100.0	3.9	102.6	3.9	102.6
17b-エストラジオール		<2.25%	0.60	0.59	98.3	0.56	93.3	0.62	103.3
17b-ジヒドロエキリン		0.5-4.0%	1.3	1.3	100.0	1.3	100.0	1.4	107.7
17a-ジヒドロエキレニン		<3.25%	2.05	2.19	106.8	2.16	105.4	2.2	107.3
17b-ジヒドロエキレニン		<2.75%	0.56	0.63	112.5	0.58	103.6	0.44	78.6
d8,9 デヒドロエストロン		<6.25%	4.72	4.91	104.0	4.68	99.2	4.53	96.0
エキレニン		<5.5%	2.6	2.8	107.7	2.8	107.7	2.8	107.7
エキリン/エストロン		0.35-0.65%	0.46	0.48	100.0	0.46	100.0	0.46	99.7
LOD%			1.15	1.79		1.55		1.33	

10

20

。

【0057】

(実施例5:)

安定性および薬物放出速度を、実施例1および表2に従って生成したアクリルコーティング錠剤について研究した。安定性を種々の条件下でモニターした。これらの条件は、以下を含んだ：2週間後、50、75% 相対湿度；1ヶ月後、40、75% 相対湿度；2ヶ月後、40、75% 相対湿度。これらのサンプルを、米国薬局方に具体的に示されているように、種々の活性化合物および分解生成物についてモニターした。このデータを表4に示す。これらのデータは、本発明のアクリルコーティング錠剤が、これらの促進条件下全てで安定であったことを示す。このことは、種々の活性化合物および分解生成物が米国薬局方に特定された限度内にあったという事実によって立証される。

30

【0058】

(表4: 0.625 mg のコーティング(アクリル)錠剤)

【0059】

【表 4】

結合型エストロゲン安定性試験											
製品 : 0.625 mg コーティング錠剤											
ロット番号	EXPWS 1251										
コーティング	10% Eudragit/RS:RL (2:1)										
R&D s/n		001560	01656		001767		020874		002298		
保管条件		初期	50c, 75% RH/ 2週間		40c, 75% RH /1ヶ月		40c, 75% RH /2ヶ月		40c, 75% RH/ 3ヶ月		
	USP限界	% 実測	% 実測	% 初期	% 実測	% 初期	% 実測	% 初期	% 実測	% 初期	変更
エストロン	52.5-61.5%	55.9	55.2	98.7	56.6	101.3	55.9	100.00	56.4	100.9	0.5
エキリン	22.5-30.5%	27.3	26.5	97.1	27.1	99.3	26.5	97.1	26.4	96.7	0.9
エストロン+エキリン	79.5-88.0%	83.2	81.7	96.2	83.6	100.5	82.4	99.0	82.9	99.6	0.3
17a-ジヒドロエキリン	13.5-19.5%	17.9	17.4	97.2	17.9	100.0	17.6	98.3	18.1	101.1	-0.2
17a-エストラジオール	2.5-9.5%	4.6	4.5	97.8	4.7	102.2	4.7	102.2	4.8	104.3	-0.2
17b-エストラジオール	<2.25%	1.26	1.11	88.1	0.90	71.4	0.96	76.2	0.88	69.8	0.38
17b-ジヒドロエキリン	0.5-4.0%	2.3	2.2	95.7	2.6	108.7	2.4	104.3	2.4	104.3	-0.1
17a-ジヒドロエキレニン	<3.25%	1.65	1.79	108.5	2.03	123.0	2.34	141.8	2.82	170.9	-1.17
17b-ジヒドロエキレニン	<2.75%	0.77	0.67	87.0	0.97	126.0	0.86	111.7	0.68	88.3	0.09
d8,9-ジヒドロエストロン	<6.25%	4.15	4.07	98.1	4.13	99.5	4.02	96.9	3.91	94.2	0.24
エキレニン	<5.5%	2.2	2.5	113.6	2.3	104.5	2.6	118.2	3.0	136.4	-0.8
エキリン/エストロン	0.35-0.65%	0.49	0.48	98.0	0.48	97.6	0.47	96.7	0.47	95.6	0.02
L0D%		2.52	2.35		2.94		3.04		3.18		

10

20

30

40

50

。

【0060】

(実施例6:)

薬物放出プロフィールを、本発明の糖コーティング結合型エストロゲン錠剤について得た。標準的な米国薬局方の方法論に従った。この方法論は、蒸留水(900ml)およびパドルを50rpmで使用する工程を包含した。このデータを、図1に示されるようにグラフで示した。ポジティブコントロールであるプレマリン(登録商標)を使用して、このデータをさらに検証した。

【0061】

これらのデータは、本発明の少なくとも数種の糖コーティング錠剤が、いくつかの条件下で、プレマリン(登録商標)製品とほぼ同じ速度で結合型エストロゲンを放出することを示す。

【0062】

(実施例7:)

この薬物放出プロフィールを、本発明のアクリルコーティング結合型エストロゲン錠剤について得た。標準的な米国薬局方の方法論に従った。この方法論は、蒸留水(900ml)およびパドルを50rpmで使用する工程を包含した。このデータを、図2に示されるようにグラフで示した。ポジティブコントロールであるプレマリン(登録商標)を使用して、このデータをさらに検証した。

【0063】

これらのデータは、本発明のアクリルコーティング錠剤が、プレマリン(登録商標)製品とほぼ同じ速度で結合型エストロゲンを放出することを示す。この放出速度は、試験された全ての条件に対して似ていたことに注意すべきである。

【0064】

当然のことながら、上記の組み合わせ方は、本発明の原理の適用を例示しているに過ぎないことが理解されるべきである。多くの改変および代替的な組み合わせ方が、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、当業者によって考案され得る。添付の特許請求の

範囲は、このような改変および組み合わせ方を網羅することが意図される。従って、本発明は、本発明の最も实际的でかつ好ましい実施形態であると現在考えられているものと合わせて、上記で具体的にかつ詳細に記載されてきたが、多くの改変（大きさ、材料、形状、形態、機能および操作様式、アセンブリおよび用途におけるバリエーションが挙げられるが、これらに限定されない）が、本明細書に記載される原理および概念から逸脱することなく行われ得ることが、当業者に明らかである。

【図面の簡単な説明】

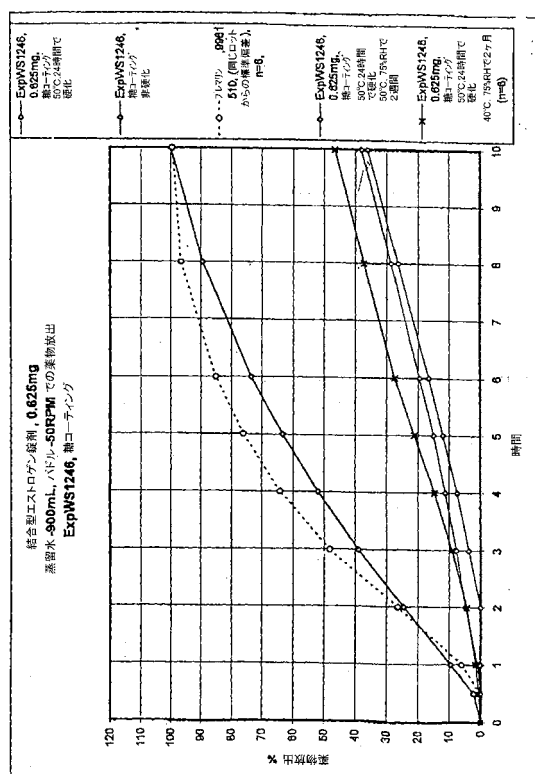
【 0 0 6 5 】

【図 1】図 1 は、コントロールとしてのプレマリン（登録商標）錠剤と比較した場合の、種々の糖コーティングされた 0.625 mg 用量の結合型エストロゲン錠剤で達成された比較薬物放出結果のグラフ図を示す。

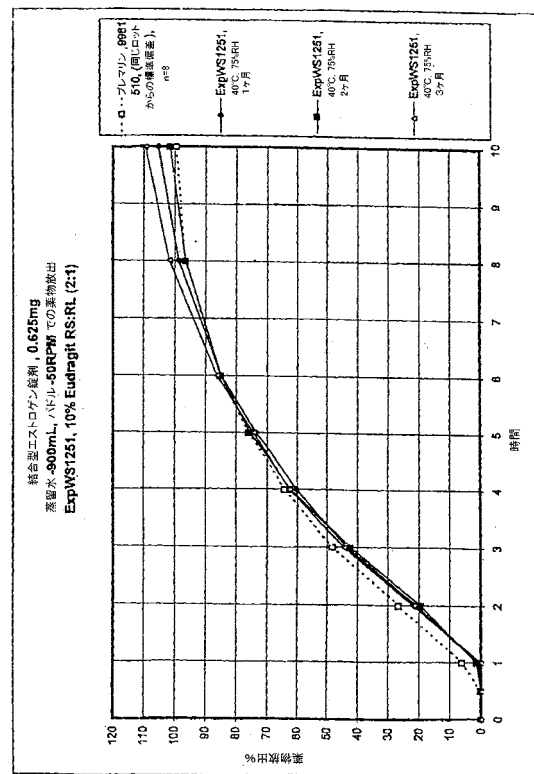
10

【図 2】図 2 は、コントロールとしてのプレマリン（登録商標）錠剤と比較した場合の、種々のアクリルコーティングされた 0.625 mg 用量の結合型エストロゲン錠剤で達成された比較薬物放出結果のグラフ図を示す。

【图 1】



【图 2】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/28100												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A 61 K 9/36 US CL : 424/480 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) U.S. : 424/480, 424/464, 424/479, 424/475, 424/482 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) East, Pubmed, CAPlus														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A,P</td> <td>US 6630166 B1 (HO et al.) 07 October 2003 (07.10.2003), whole document, claims 1-11 in particular</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 4,309,405 A (GULEY et al.) 05 January 1982 (05.01.1982).</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 5,547,948 A (BARCOMB) 20 August 1996 (20.08.1996).</td> <td>1-22</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A,P	US 6630166 B1 (HO et al.) 07 October 2003 (07.10.2003), whole document, claims 1-11 in particular	1-22	A	US 4,309,405 A (GULEY et al.) 05 January 1982 (05.01.1982).	1-22	A	US 5,547,948 A (BARCOMB) 20 August 1996 (20.08.1996).	1-22
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A,P	US 6630166 B1 (HO et al.) 07 October 2003 (07.10.2003), whole document, claims 1-11 in particular	1-22												
A	US 4,309,405 A (GULEY et al.) 05 January 1982 (05.01.1982).	1-22												
A	US 5,547,948 A (BARCOMB) 20 August 1996 (20.08.1996).	1-22												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 application or patent 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 21 January 2005 (21.01.2005)		Date of mailing of the international search report 14 FEB 2005												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-8300		Authorized officer David Vanik Telephone No. (571) 272-3104												

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	9/32	(2006.01)	A 6 1 K 9/32
A 6 1 P	5/30	(2006.01)	A 6 1 P 5/30

(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, IT, LU, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ホー , トーマス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 6 0 6 , アーバイン , オーク アベニュー 1 4 6 0 1

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA43 AA44 BB01 CC30 DD24 DD24H DD26 DD28 DD28H
DD41C DD67A DD67H EE10H EE12H EE23H EE31A EE32A EE48H EE55H
EE57H FF04 FF21 FF26 FF36
4C086 AA01 AA02 DA09 MA03 MA05 MA35 MA52 NA03 ZC11