

(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2006-512358

(P2006-512358A)

(43) 公表日 平成18年4月13日(2006.4.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/18	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/58 (2006.01)	A 6 1 K 9/58	4 C 2 O 6
A 6 1 K 9/32 (2006.01)	A 6 1 K 9/32	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-561893 (P2004-561893)	(71) 出願人	303055305
(86) (22) 出願日	平成15年12月18日 (2003.12.18)		ランバクシー ラボラトリーズ リミテッ ド
(85) 翻訳文提出日	平成17年8月3日 (2005.8.3)		インド国 デリー, ニューデリー 110 019, ネール プレイス, 19
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/006072		
(87) 国際公開番号	W02004/056354	(74) 代理人	100083932
(87) 国際公開日	平成16年7月8日 (2004.7.8)		弁理士 廣江 武典
(31) 優先権主張番号	1292/DEL/2002	(74) 代理人	100129698
(32) 優先日	平成14年12月20日 (2002.12.20)		弁理士 武川 隆宣
(33) 優先権主張国	インド (IN)	(74) 代理人	100129676
			弁理士 ▲高▼荒 新一
		(74) 代理人	100130074
			弁理士 中村 繁元
		(74) 代理人	100135585
			弁理士 西尾 務
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タムスロシンの放出制御薬剤組成物

(57) 【要約】

本発明は、タムスロシンあるいはその薬剤学的に許容される塩の放出を制御された薬剤組成物に関する。特に本発明は、放出制御製剤をタムスロシンと球体化剤の混合物に加えることで得られる球体核を含んだ放出制御性を有する個別薬剤あるいは複合薬剤の製剤に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

タムスロシンの放出制御性薬剤組成物であって、本組成物は

(a) i . タムスロシン

i i . 略 10 % w / w から 45 % w / w の球体化剤

i i i . 1 種以上の速度制御ポリマー

を含む球体核と、

(b) 該球体核を覆う腸溶性コーティングと、

を含んでいることを特徴とする薬剤組成物。

【請求項 2】

タムスロシンとはタムスロシンの遊離基、薬剤学的に利用可能な塩及び異性体を含むことを特徴とする請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

タムスロシンの薬剤学的に利用可能な塩とは、塩酸塩、ヨウ化水素塩、臭化水素酸及びフマル酸水素を含むことを特徴とする請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】

タムスロシンの薬剤学的に利用可能な塩は塩酸塩であることを特徴とする請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】

組成物は略 0 . 03 % 重量 % から略 0 . 33 重量 % のタムスロシンの濃縮物を含むことを特徴とする請求項 1 記載の組成物。

【請求項 6】

球体化剤は微晶質セルロースであることを特徴とする請求項 1 記載の組成物。

【請求項 7】

速度制御ポリマーとは、腸溶性ポリマー、非水溶性ポリマー、水溶性ポリマー高級脂肪酸のアルカリ性金属塩、ワックス、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 1 記載の組成物。

【請求項 8】

組成物は、略 20 重量 % から略 90 重量 % の速度制御ポリマーを含んでいることを特徴とする請求項 1 記載の組成物。

【請求項 9】

腸溶性ポリマーとは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセートフタレート、メタアクリル酸とエチルアクリレートのコポリマーを含むことを特徴とする請求項 7 記載の組成物。

【請求項 10】

腸溶性ポリマーとは 1 種以上のメタアクリル酸とエチルアクリレートのコポリマーを含むことを特徴とする請求項 9 記載の組成物。

【請求項 11】

ワックスとは、水酸化植物油、長鎖脂肪酸のエステル、長鎖脂肪酸、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 7 記載の組成物。

【請求項 12】

ワックスは、モノステアリン酸グリセリンであることを特徴とする請求項 11 記載の組成物。

【請求項 13】

ワックスは、ステアリン酸であることを特徴とする請求項 11 記載の組成物。

【請求項 14】

水溶性ポリマーとは、ポリビニルピロリドン、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ソジウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 7 記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

非水溶性ポリマーとは、エチルセルロース、セルロースアセテート、第4級アンモニウム基を有するメタアクリル酸-アクリル酸コポリマー、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項7記載の組成物。

【請求項 16】

高級脂肪酸のアルカリ性金属塩とは、マグネシウムステアレート、亜鉛ステアレート、カルシウムステアレート、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項7記載の組成物。

【請求項 17】

高級脂肪酸のアルカリ性金属塩は、マグネシウムステアレートであることを特徴とする請求項16記載の組成物。 10

【請求項 18】

球体核は、1種以上の薬剤学的に利用可能な賦形剤を含むことを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項 19】

薬剤学的に利用可能な賦形剤とは、可塑剤、希釈剤、着色剤及び香料を含むことを特徴とする請求項18記載の組成物。

【請求項 20】

腸溶性コーティング層とは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルフタレート、セルロースアセテートフタレート、アクリル酸とメタアクリル酸のコポリマー、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項1記載の組成物。 20

【請求項 21】

腸溶性コーティングとは、アルカリ化剤、可塑剤、粘度修正剤及び乳白剤を含むことを特徴とする請求項20記載の組成物。

【請求項 22】

組成物とはカプセル体、袋体及び錠剤形状であることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項 23】

タムスロシンの放出制御性薬剤組成物の製造方法であって、本方法は、
(a) タムスロシン、球体化剤及び1種以上の速度制御ポリマーを顆粒化処理して顆粒混合物を得るステップと、
(b) 該顆粒混合物を押出処理して押出物を得るステップと、
(c) 該押出物を球体化処理して球体核を得るステップと、
(d) 該球体核を乾燥させるステップと、
(e) 該球体核を腸溶性ポリマーでコーティング処理するステップと、
を含むことを特徴とする薬剤組成物の製造方法。 30

【請求項 24】

タムスロシンとは、タムスロシンの遊離基、薬剤学的に利用可能な塩及び異性体を含むことを特徴とする請求項24記載の方法。

【請求項 25】

タムスロシンの薬剤学的に利用可能な塩とは、塩酸塩、ヨウ化水素塩、臭化水素酸塩及びフマル酸水素を含むことを特徴とする請求項24記載の方法。 40

【請求項 26】

タムスロシンの薬剤学的に利用可能な塩は塩酸塩であることを特徴とする請求項25記載の方法。

【請求項 27】

薬剤組成物は、略0.03重量%から略0.33重量%のタムスロシンの濃縮物を含むことを特徴とする請求項23記載の方法。

【請求項 28】

球体剤は微晶質セルロースであることを特徴とする請求項23記載の方法。 50

【請求項 29】

速度制御ポリマーとは、腸溶性ポリマー、非水溶性ポリマー、水溶性ポリマー、高級脂肪酸のアルカリ性金属塩、ワックス、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 23 記載の方法。

【請求項 30】

薬剤組成物は、略 20 重量 % から略 90 重量 % の速度制御ポリマーの濃縮物を含むことを特徴とする請求項 23 記載の方法。

【請求項 31】

腸溶性ポリマーとは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセートフタレート、メタアクリル酸とエチルアクリレートのコポリマーを含むことを特徴とする請求項 29 記載の方法。 10

【請求項 32】

腸溶性ポリマーとは、メタアクリル酸及びエチルアクリレートのコポリマーを含むことを特徴とする請求項 31 記載の方法。

【請求項 33】

ワックスとは、水酸化植物油、長鎖脂肪酸のエステル、長鎖脂肪酸、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 29 記載の方法。

【請求項 34】

ワックスは、モノステアリン酸グリセリンであることを特徴とする請求項 33 記載の方法。 20

【請求項 35】

ワックスは、ステアリン酸であることを特徴とする請求項 33 記載の方法。

【請求項 36】

水溶性ポリマーとは、ポリビニルピロリドン、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ソジウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 29 記載の方法。

【請求項 37】

非水溶性ポリマーとは、エチルセルロース、セルロースアセート、第 4 級アンモニウム基を有するメタアクリル酸 - アクリル酸コポリマー、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 29 記載の方法。 30

【請求項 38】

高級脂肪酸のアルカリ性金属塩とは、マグネシウムステアレート、亜鉛ステアレート、カルシウムステアレート及びこれらの混合物であることを特徴とする請求項 29 記載の方法。

【請求項 39】

高級脂肪酸のアルカリ性金属塩はマグネシウムステアレートであることを特徴とする請求項 38 記載の方法。

【請求項 40】

球体核は 1 種以上の薬剤学的に利用可能な賦形剤を含むことを特徴とする請求項 23 記載の方法。 40

【請求項 41】

薬剤学的に利用可能な賦形剤とは、可塑剤、希釈剤、着色剤あるいは香料を含むことを特徴とする請求項 40 記載の方法。

【請求項 42】

腸溶性コーティングは、腸溶性ポリマーを含むことを特徴とする請求項 23 記載の方法。

【請求項 43】

腸溶性ポリマーとは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルフタレート、セルロースアセートフタレート、アクリル酸とメタアクリル酸のコポリマー 50

、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 4 2 記載の方法。

【請求項 4 4】

腸溶性コーティングとは、アルカリ化剤、可塑剤、粘度修正剤及び乳白剤を含むことを特徴とする請求項 4 2 記載の方法。

【請求項 4 5】

組成物とは、カプセル体、袋体あるいは錠剤であることを特徴とする請求項 2 3 記載の方法。

【請求項 4 6】

タムスロシンの放出制御性薬剤組成物の製造方法であって、本方法は、

(a) タムスロシンと球体化剤を拡散された 1 種以上の速度制御ポリマーと共に顆粒化 10
処理し、顆粒物を得るステップと、

(b) 押出装置で前記顆粒物を押出処理し、押出物を形成するステップと、

(c) 該押出物を球体核が形成されるまで球体化処理するステップと、

(d) 前記球体核を腸溶性ポリマーでコーティング処理するステップと、
を含むことを特徴とする製造方法。

【請求項 4 7】

タムスロシンとは、タムスロシンの遊離基、薬剤学的に利用可能な塩及び異性体を含むことを特徴とする請求項 4 6 記載の方法。

【請求項 4 8】

タムスロシンの薬剤学的に利用可能な塩とは、塩酸塩、ヨウ化水素塩、臭化水素酸塩、 20
及びフマル酸水素を含むことを特徴とする請求項 4 7 記載の方法。

【請求項 4 9】

タムスロシンの薬剤学的に利用可能な塩は塩酸塩であることを特徴とする請求項 4 8 記載の方法。

【請求項 5 0】

薬剤組成物は、略 0 . 0 3 重量 % から略 0 . 3 3 重量 % のタムスロシンの濃縮物を含むことを特徴とする請求項 4 6 記載の方法。

【請求項 5 1】

球体化剤は微晶質セルロースであることを特徴とする請求項 4 6 記載の方法。

【請求項 5 2】

速度制御ポリマーとは、腸溶性ポリマー、非水溶性ポリマー、水溶性ポリマー、高級脂 30
肪酸のアルカリ性金属塩、ワックス、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 4 6 記載の方法。

【請求項 5 3】

薬剤組成物は、略 2 0 重量 % から略 9 0 重量 % の速度制御ポリマーの濃縮物を含むことを特徴とする請求項 4 6 記載の方法。

【請求項 5 4】

腸溶性ポリマーとは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースア 40
セテートフタレート、メタアクリル酸とエチルアクリレートのコポリマーを含むことを特徴とする請求項 5 2 記載の方法。

【請求項 5 5】

腸溶性ポリマーとは、メタアクリル酸とエチルアクリレートのコポリマーを含むことを特徴とする請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 5 6】

ワックスとは、水酸化植物油、長鎖脂肪酸のエステル、長鎖脂肪酸、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 5 2 記載の方法。

【請求項 5 7】

ワックスは、モノステアリン酸グリセリンであることを特徴とする請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 5 8】

ワックスは、ステアリン酸であることを特徴とする請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 5 9】

水溶性ポリマーとは、ポリビニルピロリドン、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ソジウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 5 2 記載の方法。

【請求項 6 0】

非水溶性ポリマーとは、エチルセルロース、セルロースアセテート、第 4 級アンモニウム基を有するメタアクリル酸とアクリル酸のコポリマー、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 5 2 記載の方法。

10

【請求項 6 1】

高級脂肪酸のアルカリ性金属塩とは、マグネシウムステアレート、亜鉛ステアレート、カルシウムステアレート、及びこれらの混合物であることを特徴とする請求項 5 2 記載の方法。

【請求項 6 2】

高級脂肪酸のアルカリ性金属塩はマグネシウムステアレートであることを特徴とする請求項 6 1 記載の方法。

【請求項 6 3】

球体核は、1 種以上の薬剤学的に利用可能な賦形剤を含むことを特徴とする請求項 4 6 記載の方法。

20

【請求項 6 4】

薬剤学的に利用可能な賦形剤とは、可塑剤、希釈剤、着色剤及び香料を含むことを特徴とする請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 6 5】

腸溶性コーティングは腸溶性ポリマーを含むことを特徴とする請求項 4 6 記載の方法。

【請求項 6 6】

腸溶性ポリマーとは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルフタレート、セルロースアセテートフタレート、アクリル酸とメタアクリル酸のコポリマー、及びこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 6 5 記載の方法。

【請求項 6 7】

腸溶性コーティングとは、アルカリ化剤、可塑剤、粘度修正剤及び乳白剤を含むことを特徴とする請求項 4 6 記載の方法。

30

【請求項 6 8】

組成物とは、カプセル体、袋体あるいは錠剤であることを特徴とする請求項 4 6 記載の方法。

【請求項 6 9】

良性前立腺過形成の治療方法であって、タムスロシンの放出制御性薬剤組成物の投与ステップを含んでおり、該組成物は、

(a) i . タムスロシン

i i . 略 1 0 % w / w から略 4 5 % w / w の球体化剤

40

i i i . 速度制御ポリマーと、

を含む球体核と、

(b) 該球体核を覆う腸溶性コーティングと、

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 7 0】

1 個以上の個別薬剤を含む放出制御性薬剤組成物であって、前記個別薬剤は、

(a) i . タムスロシンと、

i i . 略 1 0 % w / w から略 4 5 % w / w の球体化剤と、

i i i . 速度制御ポリマー、

とを含む球体核と、

50

(b) 該球体核を覆う腸溶性コーティングと、
を含んでいることを特徴とする薬剤組成物。

【請求項 71】

組成物とは、カプセル体、袋体あるいは錠剤であることを特徴とする請求項 70 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の技術分野は放出制御されたタムスロシン(tamsulosin)の薬剤組成物あるいはその薬剤学的に利用可能な塩に関する。特に本発明は、タムスロシンと球体化剤との混合物に放出制御剤を加えることによって得られる球体核を含む放出制御された個別あるいは複合薬剤に関する。本発明はまたこのような薬剤の製造にも関する。

10

【背景技術】

【0002】

改良放出薬剤の臨床結果の改善の必要性については従来技術にて説明されている。これは、短い半減期、特定領域吸収性、胃腸障害、あるいは高血漿濃度でのその他の副作用を有する薬剤において特に重要である。通常の改良薬剤放出方法の 1 つは、改良放出特性を有するように設計されたモノリシック構造の使用である。モノリシック構造には浸透性薬剤デリバリーシステム、生物学的浸食性あるいは非浸食性マトリックス構造等がある。

【0003】

20

現在、処方されている改良放出薬剤の大部分はモノリシック構造であるが、これは重大な欠点を有する。意図的あるいは事故によるデリバリーシステムの不調によって過剰供給が引き起こされることがある。過剰供給は、化合物によっては中毒症状や致命的な結果につながる可能性がある。さらに、比較的多くのモノリシック構造の胃内からの放出は、食物の存在や非存在、及び摂取した食物の種類によって影響される。

【0004】

このような不都合があるため、モノリシック構造から、個別の薬剤が改良放出特性を有する複合薬剤への変換が進められている。最終投薬形態は錠剤形に押圧されているか、カプセルや袋体に詰められた状態の複合薬剤から成る。投与されると、個々の薬剤成分は胃腸内で自由に分散し、胃腸粘膜の炎症を引き起こす虞がある薬剤の部分的集中を防止する。また、この構造体を構成するそれぞれの成分単位が小さいため、投薬形態は患者の胃からの排出時間の変動とは無関係である。

30

【0005】

複合投薬形態物の表面積は大きいので、完全で均一な吸収を促進し、最高血漿変動を最小限に抑制し、副作用の可能性を減少させる。さらなる利点は、薬剤は消化管を通過して自由に配分されるため、吸収変化性が減少し、溶解特性に再現性があり、胃腸における活性物質の高部分集中を防止することができる。

【0006】

このような放出制御性を有する複合薬剤からの薬剤放出は、酵素または pH プロセスによるコーティングの溶解あるいは浸食のいずれかによって制御される。浸食性コーティングは腸内で溶ける腸溶性ポリマーの使用を含む。

40

【0007】

複合薬剤の製造方法には以下の方法が含まれる：

(a) 押出球状化方法

(b) 湿潤顆粒化方法

(c) 乾燥顆粒化方法：乾燥顆粒化方法には主に以下の 2 工程がある：

1. 殴打工程

2. ローラ押圧工程

【0008】

50

押出／球状化方法は、均一サイズの微粒子を製造するための複数段階工程である。主に制御放出または遅延放出に適した複微粒子の製造に使用される。この工程は容積密度を高め、流体特性を向上させ、低密度の微細分割された流動的な賦形剤粉末によるダスト問題を減少させる。一般的な工程には、湿潤塊化工程、その後の湿潤塊体を円筒形体に押し出す工程、引き続きこの円筒形体を球状化する工程の別々の工程が含まれる。押出工程は、湿潤塊体を型に通し、均一直径の筒体へ形成する工程を含んでいる。押出された筒体は同程度の長さで切れる。これら筒体は、固定側壁と高速回転する底板またはディスクを備えたボウルを含む装置内で球状粒体化される。この球体化は微粒子同士と、微粒子と装置との衝突によって生じる摩擦によるものである。この工程は、球体化を補助する球体化剤を必要とする。

10

【0009】

タムスロシン、5 - [(2 R) - 2 - [[2 - (2 エトキシ フェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 2 - メトキシベンゼンスルホンアミドは、人体の前立腺内の α_1 レセプターに選択性を示す α_1 - アドレノセプターブロッカーである。EP 3 443 2 及び米国特許 4 731 478 号において、心臓不全及び良性前立腺過形成の治療に有効なアルファ - アドレナリン性ブロック活性を有する薬学的に活性な物質として開示されている。

【0010】

タムスロシンの薬物動力学的研究によれば、腸から吸収され、ほぼ完全に生物学的に活性である。

20

【0011】

米国特許第 4 772 475 号は、個々の薬剤が放出制御剤、生理学的活性物質及び薬剤形成物質の顆粒製品を含む経口薬剤放出制御複合薬剤を開示する。この特許では、薬剤を形成する物質（結晶性セルロース）は少なくとも 50 重量 % 以上でなければならないことを強調している。本発明の薬剤は高度な物理強度性を有しており、腸溶性コーティングが無くとも溶解速度を制御することができる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

しかしながら、タムスロシンは腸から吸収されるため、目的は薬剤が完全に吸収される腸内で徐々に薬剤を放出できる組成物の開発である。

30

【0013】

腸溶性コーティングされたタムスロシン放出制御性薬剤は所望の部位において放出を提供できることが発見された。放出制御性組成物は 50 % w / w 以下の球体化剤で製造できる。

【0014】

球体核を含むタムスロシンの放出制御性薬剤組成物が提供される。核は、タムスロシン、略 10 % ~ 45 % w / w の球体化剤、速度制御ポリマー及び腸溶性コーティング外層等を含んでいる。腸溶性コーティングは核を覆うように提供される。

【課題を解決するための手段】

40

【0015】

核は糖、ノン - パレイユ シード (non-pareil seed)、微晶質セルロース、セルフェアー (celphere)、二酸化シリコン砂、ガラス、プラスチック、ポリスチレン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等を含むことができる。糖はグルコース、マンニトール、ラクトース、キシリトール、デキストロース及びスクロースを含むことができる。核は非溶解性物質、溶解性物質及び膨張性物質を含むことができる。

【0016】

薬剤組成物の実施例は球体化工程によって製造される。球体化剤には微晶質セルロースがある。タムスロシンとは遊離基、薬剤学的に利用可能な塩及びタムスロシンの異性体を含むことができる。タムスロシンの薬剤学的に利用可能な塩とは塩酸塩、ヨウ化水素塩、

50

臭化水素酸塩、フマル酸水素を含むことができる。例えば、タムスロシンの薬剤学的に利用可能な塩は塩酸塩でよい。薬剤組成物は略0.03重量%から略0.33重量%のタムスロシンの濃縮物を含むことができる。

【0017】

速度制御ポリマーとは腸溶性ポリマー、非水溶性ポリマー、水溶性ポリマー、高級脂肪酸のアルカリ金属塩、ワックス及びこれらの混合物を含むことができる。速度制御ポリマーは薬剤組成物中に略20重量%から90重量%の濃度で存在することができる。

【0018】

腸溶性ポリマーとはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、メタアクリル酸及びエチルアクリレートコポリマーを含むことができる。特に、腸溶性ポリマーとはメタアクリル酸及びエチルアクリレートコポリマーを含むことができる。

10

【0019】

ワックスとは、水酸化植物油、長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪酸及びこれらの混合物を含むことができる。ワックスはモノステアリン酸グリセリン及びステアリン酸を含むことができる。

【0020】

水溶性ポリマーとは、ポリビニルピロリドン、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ソジウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース及びこれらの混合物を含むことができる。

20

【0021】

非水溶性ポリマーとはエチルセルロース、セルロースアセテート、第4級アンモニウム基を有するメタアクリル酸-アクリル酸コポリマー及びこれらの混合物を含むことができる。

【0022】

高級脂肪酸のアルカリ金属塩とはマグネシウムステアレート、亜鉛ステアレート、カルシウムステアレート及びこれらの混合物を含むことができる。特に、高級脂肪酸のアルカリ金属塩はマグネシウムステアレートを含むことができる。

【0023】

球体核は1種以上の薬剤利用可能賦形剤を含むことができる。薬剤利用可能賦形剤とは可塑剤、希釈剤、着色剤及び香料を含むことができる。

30

【0024】

腸溶性コーティングとはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルフタレート、セルロースアセテートフタレート、アクリル酸とメタアクリル酸とのコポリマー及びこれらの混合物を含むことができる。腸溶性コーティングとはアルカリ化剤、可塑剤、粘着修正剤及び乳白剤を含むこともできる。

【0025】

薬剤組成物はカプセル状、袋体状及び錠剤状に製剤される。

【0026】

別の実施例によって、タムスロシンの放出制御性薬剤組成物の製造工程が提供される。本工程は、タムスロシン、球体化剤、及び1種以上の速度制御ポリマーを含む球体核を提供するステップ、及び球体核を腸溶性ポリマーでコーティング処理するステップ含む。核は押出球体化法で製造することができる。押出球体化工程は、タムスロシン、球体化剤及び速度制御ポリマーの顆粒化ステップ、顆粒化混合物の押出ステップ、得られた押出物の球体化ステップ、得られた球体核の乾燥ステップ、これらの球体核を腸溶性ポリマーでコーティング処理するステップを含んでいる。

40

【0027】

タムスロシンとはタムスロシンの遊離基、薬剤学的に利用可能な塩及び異性体を含むことができる。タムスロシンの薬剤学的に利用可能な塩とは塩酸塩、ヨウ化水素塩、臭化水素酸塩、フマル酸水素でよい。1例では、タムスロシンの薬剤学的に利用可能な塩は塩

50

酸塩でよい。薬剤組成物は略0.03重量%から略0.33重量%のタムスロシンの濃縮物を含むことができる。

【0028】

速度制御剤とは腸溶性ポリマー、非水溶性ポリマー、水溶性ポリマー、高級脂肪酸のアルカリ金属塩、ワックス及びこれらの混合物を組成物の略20重量%から90重量%の濃度で含むことができる。

【0029】

腸溶性ポリマーとは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセートフタレート、メタアクリル酸及びエチルアクリレートコポリマーを含むことができる。特に、腸溶性ポリマーとはメタアクリル酸及びエチルアクリレートコポリマーを含むことができる。

10

【0030】

ワックスとは水酸化植物油、長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪酸及びこれらの混合物を含むことができる。特にワックスは、モノステアリン酸グリセリン及びステアリン酸を含むことができる。

【0031】

水溶性ポリマーとはポリビニルピロリドン、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ソジウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース及びこれらの混合物を含むことができる。

【0032】

非水溶性ポリマーとはエチルセルロース、セルロースアセート、第4級アンモニウム基を有するメタアクリル酸-アクリル酸コポリマー及びこれらの混合物を含むことができる。

20

【0033】

高級脂肪酸のアルカリ金属塩とはマグネシウムステアレート、亜鉛ステアレート、カルシウムステアレート及びこれらの混合物を含むことができる。特に、高級脂肪酸のアルカリ金属塩はマグネシウムステアレートを含むことができる。

【0034】

球体核は1種以上の薬剤利用可能賦形剤を含むことができる。薬剤利用可能賦形剤とは可塑剤、希釈剤、着色剤及び香料を含むことができる。

30

【0035】

腸溶性ポリマーとはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルフタレート、セルロースアセートフタレート、アクリル酸及びメタアクリル酸のコポリマー及びこれらの混合物を含むことができる。腸溶性コーティングはアルカリ化剤、可塑剤、粘度修正剤及び乳白剤を含むこともできる。

【0036】

薬剤組成物はカプセル状、袋体状及び錠剤状に製剤される。

【0037】

さらに別の実施例によって、タムスロシンの放出制御性薬剤組成物の製造工程が提供される。この工程は、拡散された1種以上の速度制御ポリマーを有するタムスロシン及び球体化剤の顆粒化ステップ、押出装置を使用して顆粒化物を押出すステップ、得られた押出物を球体核が形成されるまで球体化するステップ及び得られた球体核をコーティング処理するステップを含む。

40

【0038】

タムスロシンとは、遊離基、タムスロシンの薬剤学的に利用可能な塩及び異性体を含むことができる。タムスロシンの薬剤学的に利用可能な塩とは塩酸塩、ヨウ化水素塩、臭化水素酸塩、フマル酸水素を含むことができる。例えば、タムスロシンの薬剤学的に利用可能な塩は塩酸塩でよい。薬剤組成物は略0.03重量%から略0.33重量%のタムスロシンの濃縮物を含むことができる。

【0039】

50

速度制御剤とは腸溶性ポリマー、非水溶性ポリマー、水溶性ポリマー、高級脂肪酸のアルカリ金属塩、ワックス、及びこれらの混合物を組成物の略20重量%から90重量%の濃度で含むことができる。

【0040】

腸溶性ポリマーとは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセートフタレート、メタアクリル酸及びエチルアクリレートコポリマーを含むことができる。特に、腸溶性ポリマーとはメタアクリル酸及びエチルアクリレートコポリマーを含むことができる。

【0041】

ワックスとは水酸化植物油、長鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪酸及びこれらの混合物を含むことができる。特に、ワックスはモノステアリン酸グリセリン及びステアリン酸を含むことができる。

【0042】

水溶性ポリマーとはポリビニルピロリドン、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ソジウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース及びこれらの混合物を含むことができる。

【0043】

非水溶性ポリマーとはエチルセルロース、セルロースアセート、第4級アンモニウム基を有するメタアクリル酸-アクリル酸コポリマー及びこれらの混合物を含むことができる。

【0044】

高級脂肪酸のアルカリ金属塩とはマグネシウムステアレート、亜鉛ステアレート、カルシウムステアレート及びこれらの混合物を含むことができる。特に、高級脂肪酸のアルカリ金属塩はマグネシウムステアレートを含むことができる。

【0045】

球体核は1種以上の薬剤利用可能賦形剤を含むことができる。薬剤利用可能賦形剤とは可塑剤、希釈剤、着色剤及び香料を含むことができる。

【0046】

腸溶性コーティングとは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルフタレート、セルロースアセートフタレート、アクリル酸及びメタアクリル酸のコポリマー及びこれらの混合物を含むことができる。腸溶性コーティングはアルカリ化剤、可塑剤、粘着修正剤及び乳白剤も含むことができる。

【0047】

薬剤組成物はカプセル状、袋体状及び錠剤状に製剤される。

【0048】

さらに別の実施例では、放出制御性薬剤組成物の製造方法は、コーティングを有する核の提供ステップ、個別薬剤形成ステップ、及び1個以上の個別薬剤の組み合わせによる投与形態物形成ステップを含む。

【0049】

放出制御性複合薬剤投与形態物の製造方法の実施例は、1以上の後述する特徴を含むことができ、前述のいずれか1以上の特徴を含むことができる。1個以上の個別薬剤の組み合わせステップは、個別薬剤をカプセル体または袋体に詰めるステップあるいは、個別薬剤を錠剤に押圧するステップを含むことができる。

【0050】

さらに別の実施例では、良性前立腺過形成症の治療方法が提供される。この方法は球体核を含むタムスロシンの放出制御性薬剤組成物の投与ステップを含む。この核はタムスロシン、略10%w/wから略45%w/wの球体化剤、及び1種以上の速度制御ポリマーを含む。核はその後腸溶性コーティングでコーティング処理される。

【0051】

実施例は、1以上の前述の特徴を含むことができる。発明の実施例の詳細は次で説明す

10

20

30

40

50

る。本発明のその他の特性、目的及び利点は明細書の説明と請求の範囲から明らかになるであわックス。

【発明を実施するための最良の形態】

【0052】

本発明は、核がタムスロシン、略10%w/wから略45%w/wの球体化剤及び速度制御ポリマーを含んだ腸溶性コーティング球体核を含んだ放出制御性個別薬剤または複合薬剤に関する。

【0053】

「球体」は薬剤技術において一般的な用語であり、略0.1mmから2.5mmの直径を有する球体顆粒物を意味する。

10

【0054】

タムスロシンとはタムスロシンの遊離基、薬剤学的に利用可能な塩あるいは異性体を含むことができる。薬剤学的に利用可能な塩とは塩酸塩、ヨウ化水素塩、臭化水素酸塩、フマル酸水素を含むことができる。タムスロシンは組成物の略0.03重量%から略0.33重量%を構成する。

【0055】

球体化剤は、活性物質球と共に球体化されて球体核を形成するあらゆる薬剤利用可能物質を含むことができる。最も一般的な球体化剤は微晶質セルロースである。利用できる微晶質セルロースには例えばFMCコーポレーションのアビスル(Avicel)PH101またはアビスルPH102がある。球体化剤は製剤物の略10重量%から略45重量%の範囲で存在することができる。

20

【0056】

速度制御剤とは腸溶性ポリマー、非水溶性ポリマー、水溶性ポリマー、高級脂肪酸のアルカリ性金属塩、ワックス、及びこれらの混合物を含むことができる。

【0057】

適切な腸溶性ポリマーとは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、ポリメチルラクリレート及びアクリル酸とメタアクリル酸のコポリマー(Eudragitの商標で販売されている)、例えば、Eudragit L30D-55(メタアクリル酸-エチルアクリレートコポリマーの拡散された陰イオン水性ポリマー)、Eudragit L100-55(水性拡散物として還元されることができるスプレー乾燥させたEudragit L30D-55)、Eudragit L100(pH6.0以上で溶解する陰イオンポリマー粉末)及びEudragit S100(pH7.0以上で溶解する陰イオンポリマー粉末)の従来のもを含む。

30

【0058】

適切なワックスとは、水酸化植物油、長鎖脂肪酸エステル、ステアリン酸及びオレイン酸、これらの混合物の長鎖脂肪酸等を含む。

【0059】

適切な非水溶性ポリマーとは、エチルセルロース、セルロースアセテート、ポリエチレンとビニルアセテートのコポリマー、Eudragit RL、Eudragit RS及びEudragit NE等の商標で販売されている第4級アンモニア基を有するメタアクリル酸メチルメタアクリレートコポリマーを含む。

40

【0060】

適切な高級脂肪酸のアルカリ性金属塩とはマグネシウムステアレート、亜鉛ステアレート、カルシウムステアレートを含む。

【0061】

適切な水溶性ポリマーとはポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースソジウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース及びこれらの混合物を含むことができる。

【0062】

50

速度制御ポリマーは、製剤物の略20重量%から略90重量%を構成することができる。本発明の速度制御ポリマーは結合剤として作用することもでき、適切な溶媒システムに追加、溶解あるいは拡散されることができ、得られた溶液または拡散物はその後活性剤を顆粒処理するために使用される。得られた顆粒塊はその後押出ステップまたは球体化ステップで処理される。この方法によって、速度制御ポリマーに薬剤放出をより効果的に遅延させることができる。

【0063】

選択的に、活性物質、球体化剤及び速度制御ポリマーに加えて、球体核はその他の薬剤利用可能賦形剤をも含むことができる。ここで使用するその他の薬剤利用可能賦形剤は可塑剤、希釈剤、着色剤及び香料を含む。

10

【0064】

適切な希釈剤とは、ラクトース、澱粉、糖アルコール、スクロース及びこれらの混合物を含む。

【0065】

本発明による放出制御性組成物は次のステップで製造される。

- a. タムスロシン、球体化剤及び速度制御ポリマーを水で顆粒化処理する。
- b. 得られた顆粒混合物を押出処理する。
- c. 得られた押出物を球体核が形成されるまで球体化処理する。

【0066】

または、ステップa)による顆粒化処理は速度制御ポリマーを拡散させながら行ってもよい。

20

【0067】

押出処理は、スクリーフールド押出装置、円筒形ロールまたはギヤロール等のグラビティ・フィード押出装置、及びピストン・フィード押出装置等あらゆる押出装置で行うことができる。

【0068】

本発明による薬剤組成物はさらに球体核を覆うように腸溶性コーティングを含んでいる。コーティングは胃の酸性環境内においては実質的に溶解せず、腸内で放出制御状態で長時間かけて十分に溶解する。

【0069】

腸溶性コーティングの例には、中和ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMC P)コーティング、蜜蝋、モノステアリン酸グリセリン、シェラック及びセルロース、シェラック及びステアリン酸；メタアクリル酸及びメタアクリル酸メチルエステル(Eudragit、商品名)の中和コポリマーあるいはメタリックステアレートを含むポリメタアクリル酸エステルの中和コポリマーがある。

30

【0070】

ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート等の従来の腸溶性コーティングを利用してもよい。

【0071】

腸溶性コーティングの大部分の物質は酸性であるため、活性物質と接触すると化学的に不安定になる。これは、水酸化ナトリウム、水酸化ポタシウム、炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースソジウム、酸化マグネシウム及び水酸化マグネシウムの適切なアルカリ化剤を使用することで防止できる。腸溶性コーティングは、シトレート、トリアセチン、ジエチルフタレート、ジブチルフタレート、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、トリブチルシトレートの可塑剤を含むこともできる。腸溶性コーティングは抗接着剤あるいは粘着修正剤をコーティング工程を安定させるための不活性補助剤として含むこともできる。適切な粘着修正剤はタルク、カオリンまたは無水コロイドシリカを含むことができる。コーティングは二酸化チタニウム等の乳白剤を含むことができる。

40

【0072】

50

腸溶性コーティング層は、流動化コーティングあるいはパンコーティング等の従来のコーティング方法で球体核の表面に形成できる。

【 0 0 7 3 】

本発明による組成物はカプセル体、袋体に詰められるか、従来の薬学技術を用いて錠剤に押圧されることができる。前述の改良型複合薬剤システムを次の実施例でさらに説明する。これらの例は本明細書に記載の技術、組成物及び概念の説明であり、発明を限定するものではない。

【 実施例 1 】

【 0 0 7 4 】

【 表 1 】

	材料	Mg / カプセル
核	タムスロシンハイドロクロライド	0.4
	微晶質セルロース	126
	マグネシウムステアレート	20
	澱粉	64.6
	メタアクリル酸-エチルアクリレート コポリマー拡散物	79.0
	精製水	q.s.
腸溶性コーティング	メタアクリル酸エチルアクリレートコポリマー	6.59
	水酸化ナトリウム	0.08
	トリアセチン	0.99
	タルク	1.31
	二酸化チタン	0.11
	精製水	q.s.

10

20

【 実施例 2 】

【 0 0 7 5 】

【 表 2 】

	材料	Mg / カプセル
核	タムスロシンハイドロクロライド	0.4
	微晶質セルロース	126
	ステアリン酸グリセリン	20
	澱粉	64.6
	メタアクリル酸-エチルアクリレート コポリマー拡散物	79.0
	精製水	Qs
腸溶性コーティング	実施例 1 と同じ	

30

【 実施例 3 】

【 0 0 7 6 】

40

【表 3】

	材料	Mg/カプセル
核	タムスロシンハイドロクロライド	0.4
	微晶質セルロース	118
	ステアリン酸	18
	澱粉	60.6
	メタアクリル酸-エチルアクリレートコポリマー拡散物	74
	ポビドン	5
	精製水	Qs
腸溶性コーティング	実施例 1 と同じ	

10

【0077】

製造ステップ：

1. タムスロシンハイドロクロライドを水に溶解させて、得られる溶液をミキサー内で微晶質セルロースの顆粒化処理に使用する。

2. ステップ 1 の顆粒物を液床乾燥器内で 60 で乾燥させ、篩にかけて大きさが略 600 μ 以下の微粒子を得る。

3. ステアリン酸マグネシウム / モノステアリン酸グリセリン / ステアリン酸及び澱粉を篩にかけ大きさが 600 μ 以下の微粒子を得、ステップ 2 の顆粒物と共にミキサー中で混合する。

20

4. ステップ 3 の混合物を、拡散させたメタアクリル酸 - エチルアクリレートコポリマー (Eudragit L30D55) と共にロータリーミキサーグラインダー中で顆粒化処理する。実施例 3 では、同じ混合物を水中でポビドンの 10% 溶液でさらに顆粒化処理する。

5. ステップ 4 の顆粒化物を内径 1 mm の管で押出処理する。

6. ステップ 5 の押出物を 3.25 mm ピッチのプレートを備えた球体化器で球体化処理する。

7. ステップ 6 で得られた球体核を液床乾燥機内にて 60 で 1 時間乾燥させる。

8. 腸溶性コーティング物質を水中で拡散させて Eudragit L100:55 の拡散腸溶性コーティングを製造する。

30

9. ステップ 7 の球体核をステップ 8 の拡散物で略 3.33% w/w の重量を追加するようにコーティングする。

10. ステップ 9 のコーティングされた核をカプセルに詰める。

【0078】

タムスロシンの体外放出性を調べるため、実施例 1 で得られたカプセルと FLOMAX カプセル (Boehringer Ingelheim 製 0.4 mg タムスロシン含有) とを比較した。溶解実験は 50 rpm、pH 6.8 磷酸バッファ 500 ml 中で USP 装置 II を使用して行った。結果は表 1 に示す。

【0079】

40

【表 4】

時間	タムスロシン放出 (%)	
	実施例 1 カプセルからの場合	FLOMAX カプセルからの場合
1	45	39
2	71	61
4	90	90
6	94	107

50

表 4 : U S P 溶解装置 I I / 5 0 0 m l ・ p H 6 . 8 磷酸バッファ / 5 0 r p m を使用した、カプセルからのタムスロシン体外放出性データ（実施例 1 のもの）と、F L O M A X カプセル（B o e h r i n g e r I n g e l h e i m 製）との比較

【 0 0 8 0 】

本発明の特徴について実施例を利用して説明してきたが、本発明の本質から逸脱しない範囲でそれらの改良及び組み合わせが可能であることは言うまでもない。さらに、それら具体的な組み合わせは請求の範囲には記載されていないが、本発明の範囲を限定するものではない。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/IB 03/06072
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/18 A61K9/16 A61P13/08		
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) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 064 938 A (SANOFI SYNTHELABO) 3 January 2001 (2001-01-03) claims 1-3, 7-12 paragraphs '0015!-'0037!	1-71
Y	US 5 158 777 A (ABRAMOWITZ ROBERT ET AL) 27 October 1992 (1992-10-27) claims 1-6 column 3, line 1 -column 4, line 18 column 4, line 54 -column 4, line 68 examples 1-3 ----- -/-	1-71
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 March 2004		Date of mailing of the international search report 14/04/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schifferer, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/IB 03/06072

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	<p>WO 03 039530 A (LEMMENS JACOBUS M ;SYNTHON B V (NL); VAN DALEN FRANS (NL); PLATTEE) 15 May 2003 (2003-05-15)</p> <p>claims 1-33 page 5, line 1 -page 6, line 14 page 7, line 2 -page 9, line 12 page 10, line 3 -page 11, line 6 page 12, line 3 -page 13, line 5 page 14, line 3 -page 14, line 18 page 15, line 3 -page 18, line 17</p>	1-4,6,7, 9,10,14, 15, 18-22, 69-71
A	<p>DEBUNNE A ET AL: "Development and in vitro evaluation of an enteric-coated multiparticulate drug delivery system for the administration of piroxicam to dogs" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 54, no. 3, November 2002 (2002-11), pages 343-348, XP004394053 ISSN: 0939-6411 abstract page 344, left-hand column, line 45 -page 345, right-hand column, line 28</p>	1-71
A	<p>WILLIAMS III R O ET AL: "Influence of processing and curing conditions on beads coated with an aqueous dispersion of cellulose acetate phthalate" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 49, no. 3, 2 May 2000 (2000-05-02), pages 243-252, XP004257164 ISSN: 0939-6411 abstract page 244, right-hand column, line 6 -page 244, right-hand column, line 32</p>	1-71
A	<p>US 6 248 363 B1 (CHEN FENG-JING ET AL) 19 June 2001 (2001-06-19) claims 1,2,22,23,28-30,45 example 8 column 6, line 1 column 7, line 23 column 41, line 28 -column 47, line 28</p>	1-71

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Patent Application No.

PCT/IB 03/06072

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1064938	A	03-01-2001	EP 1064938 A1	03-01-2001
			AU 6274700 A	31-01-2001
			BR 0011999 A	05-03-2002
			CA 2370067 A1	04-01-2001
			CN 1358088 T	10-07-2002
			CZ 20014639 A3	17-04-2002
			WO 0100182 A1	04-01-2001
			EP 1194131 A1	10-04-2002
			HU 0202259 A2	28-12-2002
			JP 2003503341 T	28-01-2003
			NO 20016282 A	27-02-2002
			PL 354399 A1	12-01-2004
			SK 19102001 A3	09-05-2002
			TR 200103604 T2	22-04-2002
			ZA 200109849 A	29-11-2002
US 5158777	A	27-10-1992	NONE	
WO 03039530	A	15-05-2003	DE 20220415 U1	09-10-2003
			WO 03039530 A1	15-05-2003
			WO 03039531 A1	15-05-2003
			NL 1021822 C2	15-07-2003
			NL 1021822 A1	08-05-2003
			NL 1021857 C2	09-01-2004
			NL 1021857 A1	08-05-2003
			US 2003147950 A1	07-08-2003
			US 2003147955 A1	07-08-2003
US 6248363	B1	19-06-2001	AU 1798101 A	04-06-2001
			CA 2391923 A1	31-05-2001
			EP 1233756 A1	28-08-2002
			JP 2003517470 T	27-05-2003
			WO 0137808 A1	31-05-2001
			US 2003077297 A1	24-04-2003
			US 2003180352 A1	25-09-2003
			US 2003215496 A1	20-11-2003
			US 2003064097 A1	03-04-2003

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 47/14 (2006.01)		A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)		A 6 1 K 47/12	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)		A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)		A 6 1 P 13/08	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, 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, 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 ジェイン , ギリシュ , クマール
 インド国 デリー , デリー 1 1 0 0 3 4 , ピタムブラ , ティチャーズ コロニー , シャーダ ニ
 ケタン , 4
- (72) 発明者 スリサラン , シーサラン
 インド国 タミールナド , マドライ 6 2 5 0 1 2 , アバニアプラム , マルカndan コビル ス
 トリート , サドウ スピア プライ レイン , 9 エイ
- (72) 発明者 ラムパル , アショク
 インド国 パンジャブ , アムリトサー 1 4 3 0 0 1 , ラム チラース ロード , セワ ナガール
 , 1 4

F ターム(参考) 4C076 AA41 AA54 AA67 BB01 CC11 CC17 DD41 DD46 EE08 EE11H
 EE16 EE31 EE32 EE33 FF25 FF31 GG12 GG16
 4C206 AA01 AA02 JA13 MA03 MA05 MA72 NA12 NA13 ZA37 ZA81