

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4815085号
(P4815085)

(45) 発行日 平成23年11月16日 (2011.11.16)

(24) 登録日 平成23年9月2日 (2011.9.2)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/427 (2006.01) A 6 1 K 31/427
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
A 6 1 K 47/34 (2006.01) A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 31/513 (2006.01) A 6 1 K 31/513

請求項の数 8 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-536118 (P2001-536118)	(73) 特許権者	391008788
(86) (22) 出願日	平成12年11月10日 (2000.11.10)		アボット・ラボラトリーズ
(65) 公表番号	特表2003-530310 (P2003-530310A)		ABBOTT LABORATORIES
(43) 公表日	平成15年10月14日 (2003.10.14)		アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット
(86) 国際出願番号	PCT/US2000/030910		パーク アボット パーク ロード 10
(87) 国際公開番号	W02001/034118		O
(87) 国際公開日	平成13年5月17日 (2001.5.17)	(74) 代理人	100062007
審査請求日	平成19年10月29日 (2007.10.29)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	09/439,514	(74) 代理人	100105131
(32) 優先日	平成11年11月12日 (1999.11.12)		弁理士 井上 満
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113332
			弁理士 一入 章夫
		(74) 代理人	100103920
			弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固体分散体医薬製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リトナビルを含む医薬組成物であり、該組成物中のリトナビルが、水溶性ポリマーを包含するマトリックス内における非晶質リトナビルの固体分散体として処方される、医薬組成物。

【請求項 2】

前記水溶性ポリマーがポリエチレングリコール (PEG) である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記水溶性ポリマーが PEG 8000 である、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 4】

前記固体分散体がさらに (2S, 3S, 5S) - 2 - (2, 6 - ジメチルフェノキシアセチル) アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - [2S - (1 - テトラヒドロピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチル - ブタノイル] アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサン (ABT - 378) を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記固体分散体がゼラチンカプセルに封入される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記固体分散体がタブレットに圧縮される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

20

製薬上許容され得る充填剤、希釈剤、潤滑剤および崩壊剤界面活性剤から成る群から選択される添加剤をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記固体分散体が粉碎され、デリバリーシステムに処方される、請求項 1 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、製薬化学および有機化学の分野に関係し、向上したバイオアベイラビリティを有する新規固体分散体医薬製剤を提供するものである。

10

【0002】

(発明の背景)

医薬品の経口用剤形の潜在的な有用性の一つの尺度は、その剤形を経口投与した後に観察されるバイオアベイラビリティである。経口投与した時、多様な因子が薬物のバイオアベイラビリティに影響を及ぼし得る。これらの因子には、水への溶解度、胃腸管を通した薬物吸収、投薬強度、および初回通過効果が挙げられる。水への溶解度は、これらの因子の中で最も重要なものの一つである。薬物の水への溶解度が劣る時、多くの場合、向上した水への溶解度を有するその薬物の塩または他の誘導体を特定する試みがなされる。良好な水への溶解度を有する薬物の塩または他の誘導体が特定された時、一般に、その塩または誘導体の水溶液製剤は、最適な経口バイオアベイラビリティを提供するであろうと解釈される。そこで、薬物の経口用水溶液製剤のバイオアベイラビリティは、一般に、標準または理想バイオアベイラビリティとして用いられ、これに照らして他の経口用剤形が測られる。

20

【0003】

患者のコンプライアンスおよび味覚のマスキングを含む多様な理由のため、通常、カプセルまたはタブレットなどの固体剤形が液体剤形より好まれる。しかし、薬物の経口用固体剤形は、一般に、その薬物の経口用溶液より低いバイオアベイラビリティを提供する。適する固体剤形の開発の一つの目的は、薬物の経口用水溶液製剤によって示される理想的なバイオアベイラビリティにできる限り近い薬物のバイオアベイラビリティを得ることである。

30

【0004】

代替の剤形が固体分散である。用語「固体分散体」は、溶解（または融解）法、溶媒法、または溶解－溶媒法によって製造される、固体状態の不活性担体またはマトリックス内の一つ以上の有効成分の分散体を指す。(Chiou and Riegelman, Journal of Pharmaceutical Sciences, 60, 1281 (1971))。機械混合による固体希釈剤中の一つまたは複数の薬物の分散体は、このカテゴリーには包含されない。固体分散体は、固体状態の分散体と呼ぶこともできる。

【0005】

レトロウイルスプロテアーゼ阻害化合物は、インヴィトロおよびインビボで HIV プロテアーゼの阻害に有用であり、HIV (ヒト免疫不全ウイルス) 感染の抑制および AIDS (後天性免疫不全症候群) の治療に有用である。HIV プロテアーゼ阻害化合物は、典型的には経口バイオアベイラビリティが乏しいことを特徴とする。HIV プロテアーゼ阻害化合物の例には、

40

(2S, 3S, 5S) - 5 - (N - (N - ((N - メチル - N - ((2 - イソプロピル - 4 - チアゾリル) メチル) アミノ) カルボニル) L - バリニル) アミノ - 2 - (N - ((5 - チアゾリル) メトキシ - カルボニル) - アミノ) - アミノ - 1, 6 - ジフェニル - 3 - ヒドロキシヘキサノール (リトナビル) ;

(2S, 3S, 5S) - 2 - (2, 6 - ジメチルフェノキシアセチル) アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - [2S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルブタノイル] - アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサノール (ABT - 378) ;

50

N- (2 (R) -ヒドロキシ-1 (S) -インダニル) -2 (R) -フェニルメチル-4 (S) -ヒドロキシ-5- (1- (4- (3-ピリジルメチル) -2 (S) -N' - (t-ブチルカルボキサミド) -ピペラジニル)) -ペンタンアミド (インジナビル) ;
 N-t-ブチル-デカヒドロ-2- [2 (R) -ヒドロキシ-4-フェニル-3 (S) - [[N- (2-キノリルカルボニル) -L-アスパラギニル] アミノ] ブチル] - (4 a S, 8 a S) -イソキノリン-3 (S) -カルボキサミド (サキナビル) ;
 5 (S) -Boc-アミノ-4 (S) -ヒドロキシ-6-フェニル-2 (R) -フェニルメチルヘキサノイル- (L) -Val- (L) -Phe-モルホリン-4-イルアミド ;
 1-ナフトキシアセチル-β-メチルチオ-Ala- (2 S, 3 S) -3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-ブタノイル-1, 3-チアゾリジン-4-t-ブチルアミド ;
 5-イソキノリノキシアセチル-β-メチルチオ-Ala- (2 S, 3 S) -3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-ブタノイル-1, 3-チアゾリジン-4-t-ブチルアミド ;
 [1 S- [1 R- (R-), 2 S*]) -N¹- [3- [[(1, 1-ジメチルエチル) アミノ] カルボニル] (2-メチルプロピル) アミノ] -2-ヒドロキシ-1- (フェニルメチル) プロピル] -2- [(2-キノリニルカルボニル) アミノ] -ブタンジアミド ;
 VX-478 ; DMP-323 ; DMP-450 ; AG1343 (ネルフィナビル) ; BMS 186, 318 ; SC-55389a ; BILA 1096 BS ; および U-140690、またはそれらの組合せが挙げられる。

10

【0006】

20

一部の薬物は有機溶媒への良好な溶解度を有することが予想されるが、そうした溶液を経口投与することによって薬物が良好なバイオアベイラビリティを得るという結果には必ずしもならない。

【0007】

ポリエチレングリコール (PEG) 固体分散体制剤は、一般に、多くの化合物の溶解およびバイオアベイラビリティを向上させることが知られている。しかし、最近、Aungstらは、これが、DMP323と呼ばれる環状尿素構造主鎖を有するHIVプロテアーゼ阻害剤のバイオアベイラビリティを向上させることができなかったことを実証した (Aungst et al., International Journal of Pharmaceutics, 156, 79 (1997))。

30

【0008】

従って、より安定であり、向上したバイオアベイラビリティを有するレトロウイルスプロテアーゼ阻害剤の固体分散体医薬製剤を提供することは、当該技術分野に対して有意な貢献となる。

【0009】

(発明の要約)

本発明は、向上したバイオアベイラビリティを有するレトロウイルスプロテアーゼ阻害剤およびPEGを含む安定な固体分散体を提供する。

【0010】

本発明は、製薬上許容され得る担体、希釈剤、または賦形剤を有する上に記載したような安定な固体分散体を含む医薬組成物も提供する。

40

【0011】

さらに、本発明は、上に記載したような安定な固体分散体を製造するための方法を提供する。

【0012】

本発明は、有効量の上に記載したような安定な固体分散体をそうした治療が必要な哺乳動物に投与することを含むHIV感染を治療する方法をさらになお提供する。

【0013】

(図の簡単な説明)

図1は、PEG 8000中の非晶質ABT-538の分散体を説明するものである。

50

【0014】

図2は、PEG 8000中の非晶質ABT-538の分散体のバイオアベイラビリティを説明するものである。

【0015】

図3は、ABT-538のインビボインヴィトロ相関関係を説明するものである。

【0016】

図4は、ABT-378の溶解を説明するものである。

【0017】

図5は、ネルフィナビルを溶解を説明するものである。

【0018】

(発明の詳細な説明)

本発明は、向上した溶解および経口バイオアベイラビリティを有するプロテアーゼ阻害剤のための固体分散系の製造に関する。

【0019】

HIVプロテアーゼ阻害化合物を含む固体(分子)分散体は、HIVプロテアーゼ阻害化合物を十分な量の有機溶媒に溶解または分散させ、続いて適する水溶性担体に分散させることによって製造することができる。適する有機溶媒には、メタノール、エタノール、またはプロテアーゼ阻害剤を溶解する他の有機溶媒などの製薬上許容され得る溶媒が挙げられる。適する水溶性担体には、ポリエチレングリコール(PEG)、プルロニック、ペンタエリスリトール、ペンタエリスリトールテトラアセタート、ポリオキシエチレンステアラート、ポリ-ε-カプロラクトン、およびこれらに類するものなどのポリマーが挙げられる。

【0020】

次に、有機溶媒(好ましくは、エタノール)を蒸発させて除去して、溶融マトリックス中に分散/溶解した薬物を残すことができ、これを、その後、冷却する。固体マトリックスは、薬物の溶解を最大にするなどの方法で微細に分散された(分子分散)化合物を有し、それ故、吸収を制限する溶解速度を示す薬物のバイオアベイラビリティを向上させる。製造の容易さもこのタイプの製剤の特徴である。溶媒を蒸発させて固形塊を生じたら、塊を粉碎し、サイズ分けして、任意に適する送達系に処方する。従って、水溶性が劣る薬物の溶解を向上させることによって、適する担体中の薬物を固体としてゼラチンカプセルに充填することができ、または場合によっては、マトリックスをタブレットに圧縮することができる。

【0021】

本発明の送達系は、溶解度およびバイオアベイラビリティを増大させ、HIVプロテアーゼ阻害化合物の溶解速度を向上させる。

【0022】

所望の最終生成物を生成する前に、他の製薬上許容可能な賦形剤を処方に追加してもよい。適する賦形剤には、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、あるいはカプセルまたはタブレットを製造するために必要であろう他の製薬上許容され得る充填剤、希釈剤、潤滑剤、崩壊剤、およびこれらに類するものが挙げられる。

【0023】

HIVプロテアーゼ阻害化合物を含む得られた組成物は、経口投与に際して直接服用することができ、経口投与に適するビヒクルに希釈することができ、カプセルに充填することができ、または経口投与用のタブレットにすることができ、または当業者には明らかな他の何らかの手段によって送達することができる。本発明組成物を用いて、前記HIVプロテアーゼ阻害化合物の経口バイオアベイラビリティおよび溶解度を向上させることができる。

【0024】

例えば、一日に体重1kgあたり0.001~1000mg、しかしより通常には、一日に体重1kgあたり0.1~50mgの量の1日量のHIVプロテアーゼ阻害剤全量を1

10

20

30

40

50

回量でヒトに投与することもできるし、または分割量で投与することもできる。投薬単位組成物は、1日量になるようにそれらの約数になるような量を含有することができる。しかし、あらゆる特定の患者の特定の投薬レベルは、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与期間、排出率、併用して投与される薬物および治療を受けている特定の疾病の重度を含む多様な因子に依存するであろうことは理解されるであろう。

【0025】

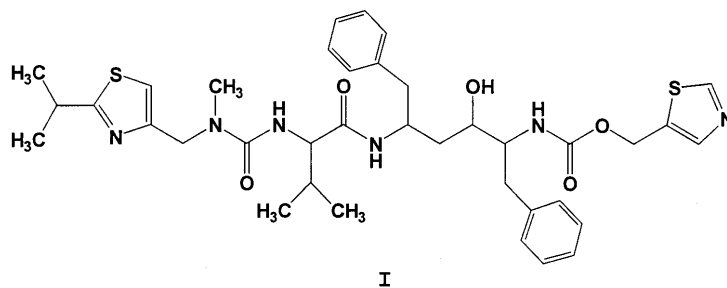
本発明では、好ましくは、ABT-538（リトナビル）をHIVプロテアーゼ阻害剤として用いた。さらに、二つのプロテアーゼ阻害剤、ABT-378およびメシル酸ネルフィナビルを固体分散体中で試験して、この系で達成することができる向上した溶解を実証した。

【0026】

本発明の一つの側面は、式 I

【0027】

【化1】



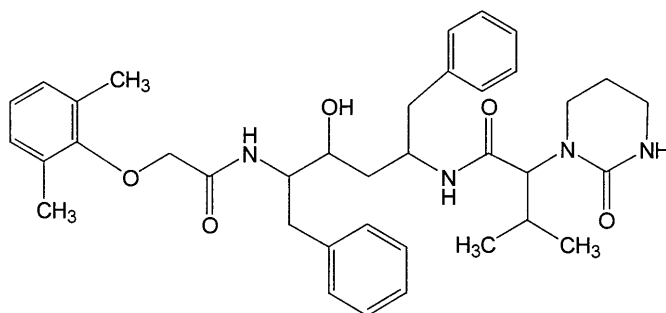
の化合物の固体分散体を提供する。式 I の化合物は、Abbott Laboratories によって商品名 Norvir（登録商標）で市販されている、一般名リトナビル（ritonavir）〔(2S, 3S, 5S) - 5 - (N - (N - ((N - メチル - N - ((2 - イソプロピル - 4 - チアゾリル) - メチル) アミノ) カルボニル) L - パリニル) アミノ - 2 - (N - ((5 - チアゾリル) メトキシ - カルボニル) - アミノ) - 1, 6 - ジフェニル - 3 - ヒドロキシヘキサン〕の HIV プロテアーゼ阻害剤である。これおよび他の化合物、ならびにそれらを製造するための方法は、米国特許第 5, 648, 497 号および第 5, 541, 206 号に開示されている。これらの特許の開示内容は、本明細書中に参照により取り入れる。

【0028】

固体分散体に処方することができるさらなる HIV プロテアーゼ阻害剤には、式 II :

【0029】

【化2】



の化合物が挙げられる。式 II の化合物は、ABT-378 ((2S, 3S, 5S) - 2

10

20

30

40

50

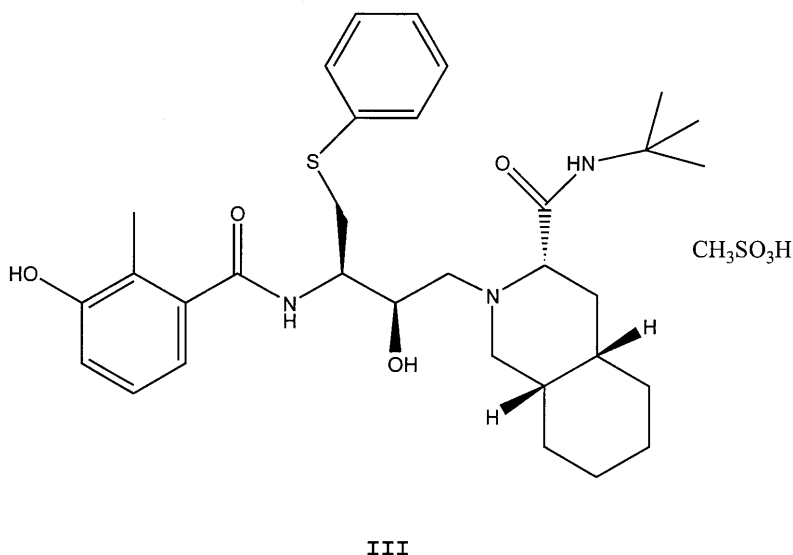
ー（２，６－ジメチルフェノキシアセチル）－アミノ－３－ヒドロキシ－５－（２Ｓ－（１－テトラヒドロピリミド－２－オニル）－３－メチル－ブタノイル）アミノ－１，６－ジフェニルヘキサン）として知られている。これおよび他の化合物、ならびにそれらを製造するための方法は、米国特許第５，９１４，３３２号において特定されている。この特許の開示内容は、本明細書中に参照により取り入れる。

【００３０】

以下に提供する式Ⅲの化合物は、メシル酸ネルフィナビル（nelfinavir mesylate）として知られており（カルフォルニア州、ラ・ホーヤのAgouron Pharmaceuticalsによって商品名Viracept（登録商標）で市販されている）、固体分散体に処方することができる別のHIVプロテアーゼ阻害剤である。

【００３１】

【化３】



【００３２】

本発明をさらに説明するために、以下の実施例を提供する。

【００３３】

（実施例）

実施例１

分散体の調製

A． リトナビル（ABT－５３８）分散体の調製：

２５０ｍＬの丸底フラスコ内でABT－５３８を少量の１００％エタノールに溶解することによってサンプルを調製した。このフラスコを渦式攪拌し、その後、７５℃に維持された水浴内に配置した。PEGが溶解するまで継続的に渦式攪拌をしながら、PEG ８０００を熱アルコール溶液に添加した。次に、フラスコにロータリーエバポレーターを装着し、真空下で１５分間、水浴（７５℃）に浸して、エタノールを除去した。大部分のエタノールを蒸発させた後、フラスコを氷浴に１５分間浸けた。次に、フラスコの内容物を室温で６時間、真空乾燥させた。固体を結晶皿に移し、真空下で一晩置いて、残留エタノールを除去した。その後、材料を粉碎し、篩い分けした。１４９～４２０μmの範囲のサイズの粒子を後続の研究に用いた。これらの分散体に用いた薬物装填量は、１０、２０および３０％ w/wであった。

【００３４】

B． ABT－３７８分散体の調製：

ABT－３７８のアルコール溶液（約０．１ｇ／ｍＬ）を用い、上記セクションAと同じ方法によって、１０％分散体を調製した。

【００３５】

C. メシル酸ネルフィナビル分散体の調製：

メシル酸ネルフィナビルは、Agouron Pharmaceuticals, Inc. から商品名Virucept（登録商標）で入手できる。

【0036】

ネルフィナビルのアルコール溶液（約0.035 g/mL）を用い、上記セクションAと同じ方法によって、10%分散体を調製した。

【0037】

すべての分散体の力価値ならびに溶解サンプルの濃度をHPLCによって測定した。

【0038】

D. 結果：

10

0.1N HCl中におけるABT-538と比較したATB-538分散体のインビトロでの溶解データ（図1に示す、別様に指示がない限り、 $N = 3 \pm SD$ ）は、分散体が薬物の溶解速度を著しく向上させたことを示している。薬物装填量は、ランク順に薬物放出率を低下させる。上記ABT-538分散体での薬物において、インビボで薬物装填効果を誘発するバイオアベイラビリティの研究を行った。Marshall Research Animals（ニューヨーク州、ノース・ローズ）から入手した8匹のビーグル犬をこの研究に用いた。動物は、各々の期間、投薬する前に一晩絶食させたが、水は無制限に与えた。投薬の約30分前に、各イヌに皮下投薬量 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ のヒスタミンを与えた。4方法の交叉研究において、10、20および30%の固体分散体を $5 \text{ mg}/\text{kg}$ 含有するカプセル（それぞれ、製剤A、BおよびC）を、結晶質薬物を対照として試験した。

20

【0039】

各イヌに投薬し、その後、約10mLの水を与えた。約1週間のウォッシュアウト期間を用いて、各投薬期間を隔てた。Marshallらによって報告された方法（Marshall, K. C., Eiden, E. and McDonald, E. Determination of Ritonavir, a new HIV Protease Inhibitor, in Biological Samples Using Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography.（逆相高速液体クロマトグラフィーを用いる、生物学的サンプルにおける、リトナビル、新規HIVプロテアーゼ阻害剤の測定）J. Chromatography B. 704（1997）307-313）によって、血漿サンプルを分析した。

30

【0040】

研究の結果を図2に示す。結果は、固体分散体が対照と比較して吸収を向上させることを示している。インビトロインビボ相関関係を確立した。図3に示すAUC対20分間に溶解した量のプロットは直線であり、これは優れた相関関係を示している。

【0041】

二つの追加のプロテアーゼ阻害剤（ABT-378およびメシル酸ネルフィナビル）の溶解特性も測定した。対照と比較したABT-378分散体のインビトロでの溶解データ（図4）は、分散体の調製が薬物の溶解速度を著しく向上させることを明らかに示している。分散体からの放出率における変動は、これらの分散体の調製が薬物の湿潤問題を完全に克服するように最適化されていなかったということに起因する。それにもかかわらず、観察される向上は有意である〔信頼区画95%を示す〕。

40

【0042】

メシル酸ネルフィナビル固体分散体は、純薬物と比較して向上したインビトロでの溶解速度も示している（図5）。

【0043】

E. 結論：

HIVプロテアーゼ阻害剤（例えば、ABT-538（リトナビル）、ABT-378、およびメシル酸ネルフィナビル）の固体分散体は、これらの薬物の溶解速度を著しく向上させる。溶解速度のこの向上は、バイオアベイラビリティの向上に反映される。分散体に

50

ついて確立された優れたインビボ-インヴィトロ相関関係は、インヴィトロでの溶解がこれらの系についてのインビボでのバイオアベイラビリティに反映することを示唆している。

【0044】

実施例 2

溶融 PEG 8000 中の分散体の安定性

70℃で溶融状態の PEG 8000 中の ABT-538 の分散体の安定性を試験した。一単位約 5 mg 量の分散体（6 週間、室温で熟成させたもの）を 4 mL のガラス瓶に入れた。最初の時点を除いて、これらの瓶は 70℃のオープン内に置き、これを所定の間隔でサンプリングして、氷水中で冷却し、HPLC までフリーザー内に置いた。すべてのサンプルを回収した後、HPLC によってそれらを ABT-538 について分析した。HPLC システムは、Hitachi AS 4000 自動試料採取装置、SP 8800 三重ポンプ、Applied Biosystems 783 検出器、PE Nelson データ収集システムから成った。他のクロマトグラフの細目には、Regis Little Champ 5 cm C-18 カラム、過塩素酸テトラメチルアンモニウム水溶液 (TMAP) / アセトニトリル / メタノール (55 / 40 / 5) 10 mL 中 0.1 % のトリフルオロ酢酸の水溶液から成る移動相が含まれた。流量は、1 mL / 分であり、検出波長は、205 nm であり、注入量は、100 µL であった。ABT-538 のピーク面積対対象範囲における濃度の標準曲線を実験で得られた面積数と比較した。

10

【0045】

20

実施例 3

経口バイオアベイラビリティの研究に関する追加プロトコル

イヌ（ビーグル犬、性別混在、体重 7 ~ 14 kg）は、投薬前に一晩絶食させるが、水は無制限に与えてよい。各イヌには、投薬の約 30 分前に、皮下投薬量 100 µg / kg のヒスタミンを与える。各イヌに 5 mg / kg の薬物量に相当する一回分の固体投薬を施す。この投薬後、約 10 ミリリットルの水を与える。投薬前、および薬物投与の 0.25、0.5、1.0、1.5、2、3、4、6、8、10 および 12 時間後に血液サンプルを採取する。遠心分離によって赤血球から血漿を分離し、分析まで冷凍（-30℃）する。母薬の濃度は、血漿サンプルの液-液抽出後に低波長 UV 検出での逆相 HPLC によって測定する。曲線の下で母薬の面積を台形法によって研究の時間経過とともに計算する。経口投与後の曲線の下で面積を一回の静脈内投与から得られるものと比較することによって、各試験組成物の絶対バイオアベイラビリティを計算する。各カプセルまたはカプセル組成物は、少なくとも 6 匹のイヌを含む群において評価する。報告する値は、各群のイヌの平均値である。

30

【図面の簡単な説明】

【図 1】 PEG 8000 中の非晶質 ABT-538 の分散体を説明するものである。

【図 2】 PEG 8000 中の非晶質 ABT-538 の分散体のバイオアベイラビリティを説明するものである。

【図 3】 ABT-538 のインビボ-インヴィトロ相関関係を説明するものである。

【図 4】 ABT-378 の溶解を説明するものである。

40

【図 5】 ネルフィナビルの溶解を説明するものである。

【図 1】

37°Cにおける、PEG 8000中の非晶質ABT-538分散体の
0.1N HClへの溶解

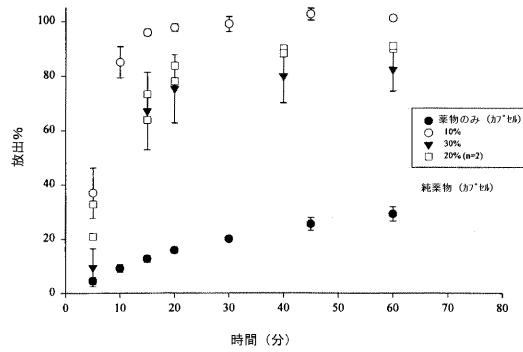


Figure 1

【図 2】

PEG 8000中の非晶質ABT-538分散体
(交叉設計, n=7)

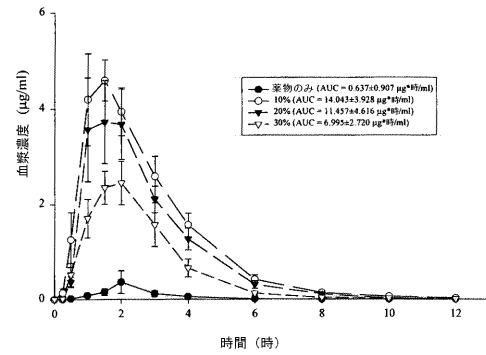


Figure 2

【図 3】

インビボ-インヴィトロ相関関係
イヌでの研究
5mg/kgと37°C、50rpmにおける0.1N HClへの溶解

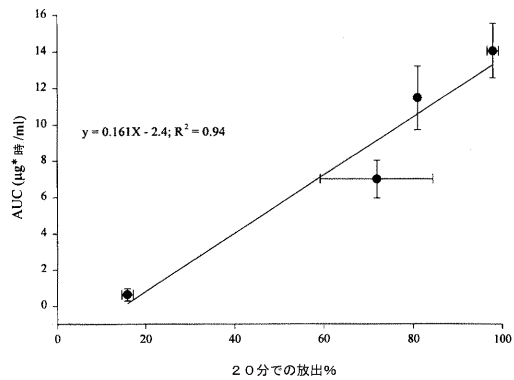


Figure 3

【図 4】

37°Cにおける0.1N HClへのABT-378の溶解
(カプセル1個あたり薬物3.6mg)

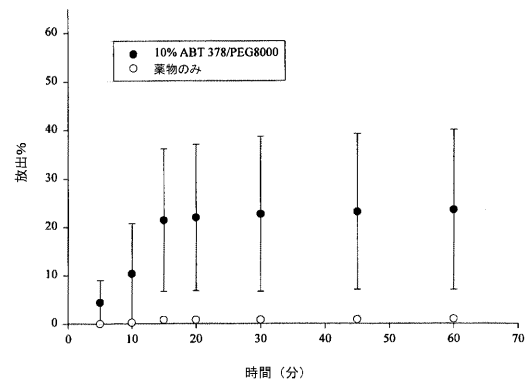


Figure 4

【図 5】

37°Cにおける0.1N HClへのネルフィナビル
(カプセル1個あたり25mg)

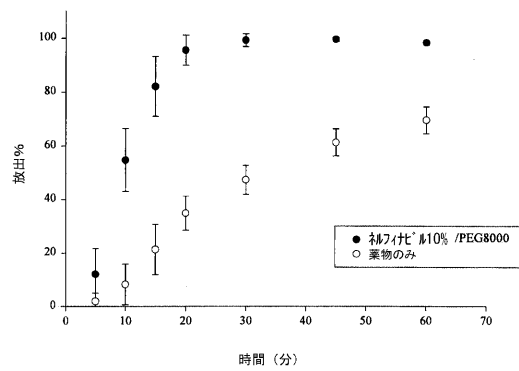


Figure 5

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 31/18 (2006.01) A 6 1 P 31/18

(74)代理人 100117053

弁理士 相馬 貴昌

(72)発明者 フォート, ジェイムズ・ジェイ

アメリカ合衆国、バージニア・23113、ミッドロジアン、リーフイールド・テラス・2700

(72)発明者 クリル, ステイブ・エル

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07928、チャットラム、マイヤーズビル・ロード・44

(72)発明者 ロウ, デバリーナ

アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、カントリー・クラブ・ドライブ・835
・シー

(72)発明者 チウ, イーホン

アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、ハニーサツクル・レイン・6118

(72)発明者 ポーター, ウィリアム・アール

アメリカ合衆国、イリノイ・60061、バーノン・ヒルズ、マンチエスター・レイン・20

(72)発明者 シュミット, エリック・エイ

アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、エバークグリーン・コート・319

審査官 伊藤 基章

(56)参考文献 特表平09-502715 (JP, A)

SERAJUDDIN, A.T., Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs, J Pharm Sci, 1999年, Vol.88, No.10, p.1058-66

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00

A61K 9/00

A61K 45/00

A61P 47/00

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)