

(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2013-543881

(P2013-543881A)

(43) 公表日 平成25年12月9日 (2013.12.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁)

(21) 出願番号	特願2013-540410 (P2013-540410)	(71) 出願人	513134007
(86) (22) 出願日	平成23年11月28日 (2011.11.28)		フォーマック ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成25年6月11日 (2013.6.11)		エン. ヴェー.
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/071186		ベルギー, ベー-3001 ルーヴェン,
(87) 国際公開番号	W02012/072580		ガストン ゲーンスラーン 1
(87) 国際公開日	平成24年6月7日 (2012.6.7)	(74) 代理人	100088904
(31) 優先権主張番号	10192938.8		弁理士 庄司 隆
(32) 優先日	平成22年11月29日 (2010.11.29)	(74) 代理人	100124453
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 資延 由利子
		(74) 代理人	100135208
			弁理士 大杉 卓也
		(74) 代理人	100152319
			弁理士 曾我 亜紀

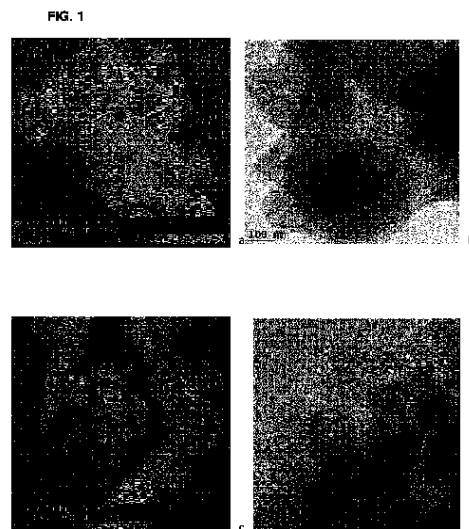
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 秩序化したメソポーラスシリカの圧縮製剤

(57) 【要約】

有効成分が充填された秩序化したメソポーラスシリカと、結晶セルロース (MCC) とクロスカルメロースナトリウムとの組合せと、任意の更なる賦形剤と、を含む、圧縮製剤。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効成分が充填された秩序化したメソポーラスシリカと、結晶セルロース（MCC）とクロスカルメロースナトリウムとの組合せと、任意の更なる賦形剤と、を含む、圧縮製剤。

【請求項 2】

前記秩序化したメソポーラスシリカの細孔サイズが 5 nm ~ 30 nm の範囲内である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

前記秩序化したメソポーラスシリカの細孔サイズが 6 nm ~ 14 nm の範囲内である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 4】

錠剤の形態の、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 5】

医薬錠剤の形態の、請求項 4 に記載の製剤。

【請求項 6】

即時放出型である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 7】

前記秩序化したメソポーラスシリカが、均一なサイズの円筒状の細孔の六方晶系に秩序化した二次元配列である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 8】

前記秩序化したメソポーラスシリカが約 3 nm ~ 14 nm の範囲のシリカ壁厚を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 9】

前記壁厚が約 4 nm ~ 10 nm の範囲内である、請求項 8 に記載の製剤。

【請求項 10】

前記有効成分が、BCS クラス II 又はクラス IV の薬物である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 11】

前記錠剤製剤中における MCC とクロスカルメロースナトリウムとの重量 / 重量比が、3 : 1 ~ 25 : 1 の範囲内である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 12】

前記錠剤製剤中における MCC とクロスカルメロースナトリウムとの重量 / 重量比が、5 : 1 ~ 15 : 1 の範囲内である、請求項 11 に記載の製剤。

【請求項 13】

前記錠剤製剤中における、有効成分を充填したメソポーラスシリカと前記 MCC / クロスカルメロースナトリウム混合物との重量 / 重量比が、3 : 1 ~ 1 : 4 の範囲内である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 14】

20 % (w / w) ~ 75 % (w / w) の、有効成分が充填された秩序化したメソポーラスシリカを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 15】

15 % (w / w) ~ 85 % (w / w) の結晶セルロースを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 16】

3 % (w / w) ~ 15 % (w / w) のクロスカルメロースナトリウムを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 17】

5 % (w / w) ~ 15 % (w / w) のクロスカルメロースナトリウムを含む、請求項 1 ~ 16 に記載の製剤。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

0% (w/w) ~ 50% (w/w) の更なる賦形剤を含む、請求項 1 ~ 13 及び 17 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の医薬製剤を調製する方法であって、有効成分が充填された秩序化したメソポーラスシリカと、結晶セルロースとクロスカルメロースナトリウムとの組合せと、任意の賦形剤との混合物を圧縮させることを含む、方法。

【請求項 20】

有効成分が充填された秩序化したメソポーラスシリカと、結晶セルロースとクロスカルメロースナトリウムとの組合せと、任意の賦形剤との混合物。

10

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、有効成分が充填された秩序化したメソポーラスシリカと、結晶セルロースとクロスカルメロースナトリウムとの組合せと、任意の更なる賦形剤と、を含む、圧縮製剤に関する。

【背景技術】**【0002】**

秩序化したメソポーラスシリカ (OMS) 材料は昔から、触媒、非線形光学及び分子吸着等の幅広い用途においてかなりの関心を引いてきた。これらの材料は、直径 2 nm ~ 50 nm の均一なメソ細孔の配列を示し、良好な熱水安定性及び化学安定性を示す。メソポーラス分子篩が、既存のゼオライトのものよりも大きい規則的に配列したチャネルを有するため、比較的大きな分子の吸着、単離又は触媒変換反応にそれらを利用することができる。

20

【0003】

最近になって、経口薬物送達システムとしての OMS 材料の開発への関心が急速に増している。それらの大きな細孔体積 (最大 2.5 mL/g) は大きな比表面積 (最大 1000 m²/g) と併せて、大きい薬物充填容量をもたらす。加えて、合成中に細孔サイズ及び表面化学を使用者の利用ニーズに合わせて変更することができる。

【0004】

30

近年開発された薬物の多くは、胃腸 (GI) 管全体にわたって不完全な溶解をもたらす難水溶性に苦慮しており、低く一定でない生物学的利用能をもたらす。1990 年半ばには、新たな薬物候補のおおよそ 40% が芳しくない生物学的利用能に起因して開発に失敗したと報告されており、この数は増大している。したがって、この重要な製剤の難題を克服するための革新的なアプローチの発展が緊急に必要とされており、新たな薬物送達システムの開発を大いに望ましいものとしている。

【0005】

OMS 材料の細孔構造は、難溶性の薬物の溶解速度を改善させるのに重要な特質である。細孔は薬物分子よりも数倍大きいだけなので、薬物は閉じ込められ結晶化することがない。この形態で、化合物は、それらの結晶状態と比較した場合、とりわけ高い格子エネルギーにより溶解度が制限される場合に、より速い溶解速度を示す。さらに、これは非特許文献 1 によって示されるように経口の生物学的利用能を増大させる。

40

【0006】

それらの製造及び投与のし易さから、依然として錠剤形態の製剤が、医薬品及び何らかの他の種類の有効成分にとって最も魅力的な剤形となっている。

【0007】

特許文献 1 は、1 つ又は複数の細孔中に 1 つ又は複数の RTIL カチオンと 1 つ又は複数の官能化有機基とを有する、常温イオン液体 (RTIL) をテンプレートとした多孔質シリケート体を記載している。これらの材料の平均細孔径は約 1 nm ~ 約 4 nm の様々な値をとる。実施例 7 は、クロスカルメロースナトリウムと結晶セルロースとを含有するよ

50

うな材料の配合を例示している。

【0008】

特許文献2は、酸性媒体中でトリブロックポリオキシアルキレン等の両親媒性のブロックコポリマーをテンプレート剤 (templating agents) として用いた後に高温で焼成を行うことによって調製される、秩序化したメソポーラス材料を開示している。かかる材料の1つはSBA-15メソポーラスシリカ材料であり、これは秩序化した二次元六方晶系 (p6mm) ハニカムメソ構造を有する。

【0009】

特許文献3は、弱酸性条件又は中性条件下で調製される秩序化したメソポーラス材料を開示している。

【0010】

非特許文献2は、圧力に対するMCM-41、SBA-15及びシリカゲルの応答を評価しているが、1つの圧力値のみを利用して、それらのアセスメントを制御放出製剤に限定している。

【0011】

これより、錠剤の製造等のために、有効成分が充填されたシリカ材料を圧縮するのに必要とされる圧力は、薬物の放出に悪影響を及ぼすことが分かった。圧力を増大させると、シリカからの薬物の放出が低下することが分かった。同じ血漿濃度を実現するためにより大量の有効成分が必要とされるので、錠剤からの不十分な放出は望ましくない。圧縮工程における圧力変化に起因する薬物の放出の変動は、付随する薬物の血漿濃度の変化のために、回避しなければならない。

【0012】

上述の参考文献はいずれも、有効成分の放出を改善させるための、有効成分が充填された秩序化したメソポーラス材料を含有する圧縮製剤における、結晶セルロースとクロスカルメロースナトリウムとの併用を教示も示唆もしていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】米国特許出願公開第2006/0018966号

【特許文献2】米国特許第6592764号

【特許文献3】国際公開第2009/133100号

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献1】Mellaerts et al. (Eur J Pharm Biopharm 69 : 223-230, 2008)

【非特許文献2】Ghedini et al. (Micropor and Mesopor Mater 132:258-267, 2010)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明の目的は、圧縮されていない材料からの薬物の放出と比較した場合に、薬物の放出が許容可能な範囲内で変わらないか、又は更には全く変わらない、薬物を充填したメソポーラスシリカ材料を含む、錠剤等の圧縮製剤を提供することである。更なる目的は、薬物の放出が圧縮工程で加えられる圧力から、許容可能な範囲内で独立しているか、又は更には完全に独立している、錠剤製剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明は、有効成分を充填したシリカ材料と任意に他の賦形剤とを含む圧縮される成分混合物に、結晶セルロースとクロスカルメロースナトリウムとを組み合わせることで、圧縮圧力の作用下における有効成分の放出の低下及び放出のばらつきの問題が完全に又は許容可能な程度 (正: extent) に克服されるという知見に基づくものである。

【0017】

一態様では、本発明は、有効成分が充填された秩序化したメソポーラスシリカと、結晶セルロース（MCC）とクロスカルメロースナトリウムとの組合せと、任意の更なる賦形剤と、を含む、圧縮製剤に関する。秩序化したメソポーラスシリカは約5nm～約30nmの細孔径を有していてもよい。

【0018】

一実施の形態において、圧縮製剤は錠剤の形態をとる。

【0019】

一実施の形態において、上記圧縮製剤は、ヒト又は獣医科いずれかにおける医薬品用途のためのものである。更なる実施の形態では、上記圧縮製剤が錠剤製剤である。

【0020】

別の実施の形態では、錠剤製剤は即時放出型である。

【0021】

別の実施の形態では、秩序化したメソポーラスシリカは、直径が約5nm～約30nmであるか、又は直径が約6nm～約16nmであるか、又は直径が約6nm～約14nmである、均一なサイズの円筒状の細孔が六方晶系に秩序化した二次元配列である。

【0022】

別の実施の形態では、秩序化したメソポーラスシリカは、約4nm～14nmの範囲、とりわけ約4nm～10nmの範囲又は約4nm～8nmの範囲の壁厚を有する。

【0023】

更なる態様では、本発明は、本明細書で規定される圧縮製剤を調製する方法であって、有効成分が充填された秩序化したメソポーラスシリカと、結晶セルロースとクロスカルメロースナトリウムとの組合せと、任意の更なる賦形剤と、を圧縮させることを含む、方法に関する。

【0024】

更なる態様では、本発明は、有効成分が充填された秩序化したメソポーラスシリカと、結晶セルロースとクロスカルメロースナトリウムとの組合せと、任意の賦形剤との混合物に関する。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】イトラコナゾール（ITZ）が充填されたCOK-12の顕微鏡写真である。（a）未圧縮物のSEM、（b）480MPaの圧縮後のSEM、（c）未圧縮物のTEM、（d）480MPaの圧縮後のTEM。

【図2】（ ）0MPa、（ ）72MPa及び（ ）120MPaで圧縮された充填済みのSBA-15（上）及びCOK-12（下）のSAXSパターンである。

【図3】（ ）0MPa、（ ）72MPa及び（ ）120MPaで圧縮された未充填（上）及び充填済み（下）のCOK-12サンプルについての窒素吸着／脱着等温線である。

【図4】ITZ、並びに充填済みのOMSである（a）SBA-15、（b）COK-15、（c）480MPa後のSBA-15、及び（d）480MPa後のCOK-12のDSCサーモグラムである。

【図5】SGF+0.5wt%のSLS中における、OMS内に充填されかつ（ ）0MPa、（ ）72MPa、（ ）120MPa、（ ）240MPa、（ ）360MPa及び（ ）480MPaで圧縮されたITZ、並びに（ ）結晶ITZの放出プロファイル（n=3、平均±標準偏差）である。

【図6】（ ）7/3、（ ）1/1及び（ ）3/7の濃度で、OMS内に充填されたITZを、MCCと混合させて含有する錠剤（上）、並びに、これに（ ）66.5/28.4/5.1、（ ）47.4/47.6/5、及び（ ）28.5/66.7/4.8でクロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol（商標）すなわちAC）を添加した錠剤（下）からの放出プロファイルである。塗りつぶされた記

10

20

30

40

50

号及び中抜き記号はそれぞれ 0 MPa 及び 120 MPa を指す。SGF + 0.5 wt % の SLS (n = 3、平均 ± 標準偏差)。

【図 7】900 ml の 0.01 M (pH 7) リン酸塩緩衝液 + 0.1 % の SLS 中における、20 % (w/w) のエゼチミブ (正: ezetimibe) / COK - 12 と MCC と 5 % (w/w) のクロスカルメロースナトリウムとを含有する錠剤からの放出プロファイルである。

【図 8】900 ml の 0.01 M (pH 7) リン酸塩緩衝液 + 0.1 % の SLS 中における、20 % (w/w) のエゼチミブ / COK - 12 と MCC と 10 % のクロスカルメロースナトリウムとを含有する錠剤からの放出プロファイルである。

【図 9】900 ml の 0.1 N HCl 中におけるネビボロール / COK 12 を含有する錠剤からの 50 rpm での放出プロファイルである。

【図 10】900 ml の SGF 中におけるタダラフィル / COK - 12 を含有する錠剤からの 50 rpm での放出プロファイルである。

【発明を実施するための形態】

【0026】

「薬物」という用語は、「医薬品有効成分」又は「有効成分」という用語と同義であると意図される。薬物はヒトのためのものであっても又は獣医科用のものであってもよい。

【0027】

本明細書中で使用される場合、「錠剤」又は「錠剤製剤」という用語は、ヒト又は温血動物への有効成分の投与のための任意の圧縮された剤形を指す。錠剤は、経口投与、舌下投与、直腸内投与、腔内投与のためのものであっても、又は埋込みによるものであってもよい。錠剤は、円形、楕円形、カプセル形状、又は任意の他の既知の形態等の医薬品分野で知られている任意の形状又はサイズをとることができ、カプレット、ミニ錠剤、マイクロ錠剤等が挙げられ得る。所望であれば、錠剤はポリマーコーティングで覆われていてもよい。

【0028】

「メソ細孔」又は「メソポーラス」等の用語は、2 nm ~ 50 nm の範囲の細孔サイズを有する多孔質構造を指す。これらの用語は特定の空間的構成又は製造方法を示唆するものではない。特定のメソポーラスシリカは、2 nm ~ 30 nm の範囲、又は 2 nm ~ 20 nm の範囲、又は 4 nm ~ 16 nm の範囲、又は 6 nm ~ 14 nm の範囲の細孔サイズを有する。

【0029】

本明細書中で使用される場合には必ず、メソポーラスシリカに関する「秩序化した」という用語は、少なくとも 1 つのレベルの構造秩序、とりわけ 1 つのレベルの構造秩序を有するシリカを指す。一実施形態において、「秩序化した」という用語は、規則的な細孔サイズ及びモルフォロジを有するメソ細孔の秩序化した配列を指す。

【0030】

秩序化したメソポーラスシリカに関して使用される場合、「薬物を充填した」及び「充填済みの」という用語は、同義語であると意図される。

【0031】

「圧縮された」という用語は、圧力が加えられた製剤を指す。様々な圧力、例えば、50 MPa ~ 500 MPa の範囲、又は 50 MPa ~ 300 MPa の範囲、又は 50 MPa ~ 200 MPa の範囲、又は 70 MPa ~ 150 MPa の範囲、又は 60 MPa ~ 180 MPa の範囲、又は 60 MPa ~ 140 MPa の範囲、又は 60 MPa ~ 120 MPa の範囲、又は 60 MPa ~ 100 MPa の範囲の圧力を使用することができる。

【0032】

本発明は、未圧縮材料からの薬物の放出と比較した場合に、薬物の放出が変わらないか、又は薬物の放出が許容可能な範囲内で変わらない、薬物を充填したメソポーラスシリカ材料を含む錠剤等の圧縮製剤に関連するものである。「許容可能な範囲内」という用語は、薬物の放出が所望の薬理効果を発揮するのに十分であることを意味する。一実施形態に

10

20

30

40

50

において、この用語は、例えば 120 分後、又は例えば 60 分後、又は例えば 30 分後に放出される薬物の量が、圧縮材料からの薬物放出を未圧縮材料からの薬物放出と比較した場合に、又は様々な圧力、例えば以下に述べる範囲内の圧力で圧縮された材料からの薬物放出を比較した場合に、30%の差、又は20%の差、又は10%の差、又は5%の差を示すことを意味するものであってもよい。

【0033】

パーセンテージに関して本明細書中で使用される場合、「w/w」は重量/重量を意味し、「w/v」は重量/体積を意味する。

【0034】

本発明の錠剤製剤は、有効成分が充填された秩序化したメソポーラスシリカと、結晶セルロースとクロスカルメロースナトリウムとの組合せと、任意の賦形剤との混合物の混合物を圧縮させることによって調製することができる。

10

【0035】

様々な秩序化したメソポーラスシリカ、とりわけ、ハニカム構造を有する六方晶系に秩序化したメソポーラスシリカ、すなわち二次元(2D)六方晶系(平面群、 $p6mm$)メソポーラスシリカを本発明で 사용할 ことができる。対象となるものは、適切な構造保全を可能なものとするのに十分な厚みの非晶質壁を有する秩序化したメソポーラスシリカである。一実施形態において、壁は、約2nm~約14nm、又は約3nm~約14nm、又は約4nm~約14nm、又は約4nm~約10nm、又は約4nm~8nm、又は約4nm~約7nmの範囲内である厚みを有する。

20

【0036】

対象となるものは、5nm~20nmの範囲、又は4nm~20nmの範囲、又は5nm~16nmの範囲、又は5nm~14nmの範囲、又は6nm~20nmの範囲、又は6nm~16nmの範囲、又は6nm~14nmの範囲の細孔径を有する秩序化したメソポーラスシリカである。一実施形態において、秩序化したメソポーラスシリカは細孔内に官能化有機基を有しない。

【0037】

秩序化したメソポーラスシリカは、界面活性剤又はブロックコポリマー等の構造指向性の有機テンプレート分子を用いてシリカ前駆体を連結させた後、構造指向性の分子を除去することによって得ることができる。シリカ前駆体としては、アルカリシリケート、例えばケイ酸ナトリウム等のケイ酸塩；ケイ酸；及びオルトケイ酸テトラアルキル、例えば、オルトケイ酸テトラエチル(TEOS)、オルトケイ酸テトラメチル(TMOS)及びオルトケイ酸テトラプロピル(TPOS)が挙げられる。また、シリカ前駆体は、脱重合によってシリカの多量体型から得ることもできる。例としては、焼成シリカ、シリカゲル及び沈殿シリカが挙げられる。テンプレート分子は通常、例えば400を超え、又は500を超えの高温(正:increased temperatures)における焼成工程によって、又は代替的には構造指向性の有機テンプレート分子を溶解する溶媒を用いた抽出によって除去される。

30

【0038】

使用することができる秩序化したメソポーラスシリカは、特許文献2に記載されているメソポーラスシリカである。中でも、これらは、秩序化した二次元六方晶系($p6mm$)ハニカムメソ構造を有するメソポーラス(正:mesoporous)シリカ材料、とりわけSBA-15と表される材料である。これらの材料は、約 $690\text{ m}^2/\text{g}$ ~約 $1040\text{ m}^2/\text{g}$ の範囲の大きいブルナウアー-エメット-テラー(BET)表面積を有する多孔質構造を有していてもよく、それらは最大約 2.5 mL/g の細孔容積を有していてもよく、それらは約 7.45 nm ~ 45 nm の範囲の極端に大きい面間隔 $d(100)$ を有していてもよく、それらは約 4.0 nm ~ 30 nm の範囲の細孔サイズを有していてもよく、それらは約 3 nm ~ 14 nm の範囲のシリカ壁厚を有していてもよい。かかる材料は、酸性媒体中で両親媒性のブロックコポリマー、とりわけトリブロックポリオキシアルキレンをテンプレート剤として使用した後、高温で焼成することによって調製することができる。

40

50

【0039】

使用することができる更なる秩序化したメソポーラスシリカは、特許文献3に記載されているメソポーラスシリカ、とりわけCOK-12と称されるシリカ材料である。同様に2D六方晶系に秩序化したメソ構造を有する点でSBA-15材料と構造上類似するこれらの材料は、わずかに厚いシリカ壁、とりわけ4nmより大きい壁厚を有し、細孔壁内におけるケイ酸塩の異なる結合性を有する。例えば²⁹Si MAS NMRによって測定した場合、これらの材料、とりわけCOK-12中におけるQ3シリカとQ4シリカとの比率は、約0.65未満、好ましくは約0.60未満であってもよい。COK-12材料は、SBA-15材料と同じ出発材料から、変更した合成手法を用いて得ることができる。この手法では、テンプレート剤として両親媒性のブロックコポリマー、とりわけトリブロックポリオキシアルキレンの存在下、pH5~pH8、又はpH5.5~pH7、又はpH6~pH7等の中性又は弱酸性の反応条件においてシリカを調製する。好ましくは、これらの範囲内にpHを安定化させるために緩衝液、例えばクエン酸塩/クエン酸緩衝液を使用する。トリブロックポリオキシアルキレンはとりわけ、ポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコール-ポリエチレングリコールのコブロックポリマー、例えば、商標「Pluronic（商標）」で販売されるポリマー、例えばPluronic 123（商標）である。COK-12のような材料の調製のより詳細な説明については、特許文献3を参照されたい。

10

【0040】

一実施形態において、本発明で使用される秩序化したメソポーラスシリカはSBA-15又はCOK-12である。対象となるものは、約4nm~14nm、又は約5nm~14nm、とりわけ約6nm~14nm若しくは約6nm~12nmの均一なサイズの円筒状の細孔を有する、SBA-15メソポーラスシリカ又はCOK-12メソポーラスシリカである。それらの細孔容積は、約0.8mL/g~1.2mL/g又は約0.9mL/g~1.1mL/gの範囲内であってもよく、それらの比表面積は、約500m²/g~1000m²/g又は約600m²/g~800m²/gの範囲内であってもよい。

20

【0041】

秩序化したメソポーラスシリカ材料には有効成分が充填されており、「充填（loaded）」という用語は、有効成分が、シリカの細孔内の表面を含むシリカの表面に吸着されていることを意味する。有効成分の大部分は、シリカ材料の細孔内に組み込まれている。有効成分が吸着されたかかるシリカは「充填済みのシリカ」と称される。「充填」及び「組み込み（incorporated）」という用語は本件では同義と意図される。

30

【0042】

「有効成分」という用語は、ヒト又は動物、とりわけ温血動物への経口投与のための任意の医薬品有効成分又は他の有効成分を包含するものであると意図される。医薬品有効成分は、合成分子、生体分子、抗体等を含む。他の有効成分としては、全身の健康状態に効果があるか、又は皮膚、髪、唇及び目等の外観に効果がある成分が挙げられる。かかる成分としては、例えば、食餌用栄養補助食品（dietary food supplements）、ビタミン、ミネラル、繊維、脂肪酸及びアミノ酸等の栄養補助食品（food supplements）が挙げられる。かかる成分の例は、ビタミンC、 ω -3脂肪酸、カロテン及びフラボノイドである。

40

【0043】

秩序化したメソポーラスシリカ内に組み込まれる有効成分は、シリカの間隙に収まり得るようなサイズを有する。とりわけ、その寸法の1つは細孔の直径よりも小さく、例えば、約12nm未満、又は約10nm未満、又は約7nm未満、又は約5nm未満、又は約2nm未満である。一実施形態において、有効成分は、約200~約1000（ダルトン）の範囲、とりわけ約200~約800の範囲の分子量を有する。

【0044】

一実施形態において、メソポーラスシリカ内に充填される場合、有効成分は、有効成分自体に比べて、又は有効成分と放出に影響を及ぼさない成分とを含有する製剤に比べて放出の増大を示す。放出の増大は、例えば、生理的条件（pH、温度）下において放出され

50

る有効成分の重量パーセンテージの10%、又は20%、又は30%、又は50%の増大とすることができる。

【0045】

更なる実施形態では、メソポーラスシリカ内に組み込まれる有効成分は、本発明の圧縮製剤からの即時放出を示す。「即時放出」という用語は、例えば、生理的条件(pH、温度)下における、60分以内、例えば、30分以内、又は20分以内、又は15分以内等での、薬物の少なくとも60%の放出を意味する。

【0046】

一実施形態において、有効成分は、水又は水性媒体、とりわけ生理的水性媒体中に、極めてわずかに溶解性であるか又は事実上不溶性である。マニュアルであるPharmaceutics (M.E. Aulton)によれば、任意の溶媒溶解度は、化合物1gを溶解するのに必要とされる溶媒の量(g)として定義される。これにより、以下の溶解度適性が定義される: 10g~30g(「可溶性」); 30g~100g(「やや溶解しにくい」); 100g~1000g(「わずかしが溶解しない」); 1000g~10000g(「極めてわずかしが溶解しない」又は「難溶性」)及び10000g超(事実上不溶性)。

【0047】

薬学的に有効な成分は、いわゆるBCSのクラスII及びクラスIVに属するものとすることができる。生物薬剤学分類システム(BCS)は、原薬(drug substances)をこれらの水溶解度及び腸透過性に基づき4つのクラスに分類するものである:

クラスI - 高透過性、高溶解度

クラスII - 高透過性、低溶解度

クラスIII - 低透過性、高溶解度

クラスIV - 低透過性、低溶解度

【0048】

溶解度のクラス境界は、37°Cでの1.2~7.5のpH範囲にわたる水性媒体中における薬物の250ml以下の即時放出(「IR」)型製剤での最大用量強度(dose strength)の溶解度に基づくものである。原薬は、最大用量強度がこれらの条件下で可溶性である場合には高溶解度を有し、これが当てはまらない場合には低溶解度を有する。質量決定に基づき又は静脈内基準用量と比較して、投与量の90%以上が溶解する場合に、薬物は高溶解性であるとみなされる。即時放出型の薬物製品は、原薬の85%以上が、様々なpHの900ml以下の体積の媒体中に30分以内に溶解する場合に、急速に溶解するとみなされる。原薬は、ヒトにおける吸収量が投与量の90%より多いと求められる場合に高透過性であるとみなされる。

【0049】

透過性のクラス境界は、ヒトの腸管膜を介する物質移動速度の測定に直接基づくものであり、原薬の吸収量(吸収される用量の一部分、全身の生物学的利用能ではない)に間接的に基づくものである。原薬は、ヒトにおける吸収量が投与量の90%より多い場合に高浸透性であるとみなされる。IR(即時放出)型の原薬は、ヒトにおける吸収量が投与量の90%未満であると求められる場合に低透過性を有するとみなされる。

【0050】

BCSクラス2の薬物としては、例えばイトラコナゾール(正: itraconazole)、フルコナゾール、テルコナゾール、ケトコナゾール、グリセオフルビン及びグリセオベルジン(griseoverdin)等の抗真菌薬; スルファサラジン等の抗感染症薬; 抗マラリア薬(例えばアトバクオン); 免疫系調節薬(例えばシクロスポリン); 心血管薬(例えばジゴキシン及びスピロラクトン); イブプロフェン(鎮痛剤); リトナビル、ネビラピン及びロピナビル(抗ウイルス薬); クロファジニン(抗らい菌薬); ジロキサニドフロエート(抗アメーバ薬); グリベンクラミド(抗糖尿病薬); ニフェジピン(抗狭心症薬); スピロラクトン(利尿剤); ダナゾール等のステロイド類やステロイド類; カルバマゼピン; アシクロビル等の抗ウイルス薬; アモキシシリン、テトラサイクリン又はメトロニダゾール等の抗生物質; 胃酸抑制剤(シメチジン、ラニチジン、ファモチジン及びニザチジン

10

20

30

40

50

等のH₂ブロッカー；オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール及びパントプラゾール（正：pantoprazole）を含むプロトンポンプ阻害薬）、粘液溶解薬（マгалドレード（正：magaldrate））が挙げられる。

【0051】

ほとんどのBCSクラスIVの薬物は脂溶性又は疎水性の薬物である。例としてはアセタゾールアミド、フロセミド、トブラマイシン、セフロキシム、アロプリノール、ダブソン、ドキシサイクリン、パラセタモール、ナリジクス酸、クロロチアジド、トブラマイシン、シクロスポリン、タクロリムス及びパクリタキセルが挙げられる。

【0052】

難水溶性な有効成分の更なる例として、プロスタグランジン類、例えばプロスタグランジンE₂、プロスタグランジンF₂及びプロスタグランジンE₁；細胞毒、例えばパクリタキセル、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エビルビシン、イダルビシン、ゾルビシン、ミトキサントロン、アムサクリン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ダクチノマイシン（正：dactinomycine）、ブレオマイシン；メタロセン類、例えば二塩化チタンメタロセン；脂質-薬剤接合体、例えばジミナゼンステアレート及びジミナゼンオレエート；クリンダマイシン等の抗感染症薬；抗寄生虫薬、例えばクロロキン、メフロキン、プリマキン、バンコマイシン、ベクロニウム、ペンタミジン、メトロニダゾール、ニモラゾール、チニダゾール、アトバクオン、プバルバクオン、ニフルチモックス（正：nifurtimox）；抗感染症薬、例えばメトトレキサート、アザチオプリンが挙げられる。

10

【0053】

「有効成分」という用語は小さな抗体フラグメントも包含する。小さな抗体フラグメントの例としてはFv、Fv'、Fv''フラグメント、一本鎖Fv（scFv）抗体、Fabフラグメント抗体、Fab'フラグメント抗体、重鎖若しくは軽鎖のCDRのフラグメント抗体又はナノボディ（Nanobodies）が挙げられる。さらにアプタマー、例えばDNAアプタマー、RNAアプタマー又はペプチドアプタマー等の小さなオリゴ核酸又はペプチド分子をも包含する。

20

【0054】

秩序化したメソポーラスシリカ材料は、従来技術に記載されている、溶媒法、初期湿潤（incipient wetness）法、又は溶融法によって充填することができる。

【0055】

溶媒法では、有効成分の溶液、特に有機溶媒溶液による処理によってシリカに有効成分を充填させた後、溶媒を除去する。それによって、有効成分は、シリカの細孔内の表面を含むシリカの表面に吸着ようになる。この方法で使用される適切な有機溶媒としては、難水溶性の有効成分が可溶性である溶媒が挙げられる。ほとんどの場合この目的に好適な溶媒はジクロロメタンである。使用することができる他の有機溶媒は、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、2-プロパノール、ジエチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、ヘキサフルオロイソプロパノール、アセトン；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-ピロリジノン又はジメチルスルホキシド等の極性非プロトン性溶媒；ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の非極性溶媒を含む。例えば、メソポーラスシリカ内に有効成分を充填するのに、1ml当たり約50mgの有効成分を含有する溶液を使用することができる。

30

40

【0056】

初期湿潤法では、有効成分の濃縮溶液でシリカを湿潤させるのに対し、溶融法では、溶融させた有効成分とシリカとを混合させる。メソポーラスシリカ材料内における有効成分の含有量は、充填済みのシリカ材料の総重量に対して、約1%～約50%、又は約10%～約30%、又は（正：or）約15%～約25%の範囲、例えば約20%とすることができる（本明細書中、パーセンテージは全て重量/重量である）。

【0057】

溶融法では、有効成分をメソポーラスシリカとともに溶融させる。

【0058】

50

本発明で使用される結晶セルロース(MCC)としては、結晶セルロース自体及び他の成分との混合物、例えばケイ酸化結晶セルロースが挙げられる。使用することができるMCCの例としては以下のものが挙げられる：

FMC BioPolymerから入手可能なAvicel(商標)シリーズの製品、とりわけ、Avicel PH 105(商標)、Avicel PH 101(商標)、Avicel PH 301(商標)；

JRS Pharmaから入手可能な結晶セルロース製品、とりわけ、Vivapur(商標) 105、Vivapur(商標) 101、Emcocel(商標) SP 15、Emcocel(商標) 50M 105、Prosolv(商標) SMCC 50、とりわけProso1v(商標) SMCC HD90；

商品名Pharmacel(商標)、とりわけPharmacel(商標) 105、Pharmacel(商標) 101としてDMVから入手可能な結晶セルロース製品；

Blanverから入手可能な結晶セルロース製品、とりわけ、Tabulose(Microcel)(商標) 101、Tabulose(Microcel)(商標) 103；

Ceolus(商標) PH-F20JP、Ceolus(商標) PH-101、Ceolus(商標) PH-301、Ceolus(商標) KG-802、Ceolus(商標) KG-1000等の、Asahi Kasei Corporationから入手可能な結晶セルロース製品。

【0059】

一実施形態において、結晶セルロースはAvicel(商標) PH 105である。

【0060】

クロスカルメロースナトリウムは、医薬製剤における崩壊剤として使用される内部架橋した(internally cross-linked)カルボキシメチルセルロースナトリウムである。架橋によって水溶解度が低下する一方、依然として水中で材料を(スポンジのように)膨潤させてその重量の何倍も吸収させることが可能である。結果として、それは優れた薬物の溶解特性及び崩壊特性をもたらす。

【0061】

一実施形態において、圧縮製剤は、20%~75%、又は25%~70%、又は5%~15%の、有効成分が充填された秩序化したメソポーラスシリカを含む。更なる実施形態では、圧縮製剤が、10%~90%、又は15%~85%、又は20%~75%、又は30%~70%、又は15%~30%、又は50%~90%、又は60%~85%の結晶セルロースを含む。更なる実施形態では、圧縮製剤が、3%~20%のクロスカルメロースナトリウム、又は5%~20%、又は5%~15%、又は7.5%~15%、又は10%~15%のクロスカルメロースナトリウムを含む。圧縮製剤は、0%~50%、又は0%~30%、又は0%~20%、又は5%~15%、又は5%~10%の更なる賦形剤を含有していてもよい。本段落のパーセンテージは全て重量/重量である。

【0062】

クロスカルメロースナトリウムが本発明の製剤中に少量、例えば3%~10%又は3%~5%存在する場合、これらの製剤中のMCCは、本明細書中に述べる量で使用されるケイ酸化(正:silicified)MCCとすることができる。実施形態によっては、圧縮製剤中のMCCがケイ酸化MCCである。

【0063】

また、圧縮製剤は任意の(正:optional)賦形剤を含有していてもよい。これらは、希釈剤、結合剤、造粒剤、流動促進剤(流動助剤)、滑沢剤；崩壊剤、甘味料、香料、及び錠剤の見た目を魅力的なものとする顔料等の当該技術分野で通例使用される成分のいずれかを含み得る。かかる賦形剤の例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ラクトース及びタルクが挙げられる。

【0064】

圧縮製剤中におけるMCCとクロスカルメロースナトリウムとの重量/重量比は、3:1~25:1の範囲、又は5:1~15:1の範囲、例えば約5:1若しくは約10:1若しくは約14:1とすることができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 5 】

圧縮製剤中における、有効成分を充填したメソポーラスシリカとMCC / クロスカルメロースナトリウム混合物との重量 / 重量比は、様々な値をとることができるが、とりわけ、3 : 1 ~ 1 : 4、又は2 : 1 ~ 1 : 3、又は1 : 1 ~ 1 : 3の範囲、例えば約2 : 1若しくは1 : 1若しくは1 : 3である。

【 0 0 6 6 】

本発明の圧縮製剤を調製するのに使用される成分又は賦形剤の混合物の組成は通常、得られる圧縮製剤と同じであると考えられる。

【 0 0 6 7 】

圧力に応じた、秩序化したメソポーラスシリカ材料の構造及び性能を求めた。種々の圧縮度によって得られる錠剤の放出速度論から、薬物の放出の低減が示された。理論に拘束されるものではないが、圧縮中に加えられる圧力は、例えば外側の細孔が完全につぶれ壁が破断することによって細孔構造が損傷を受けると考えられる。例えばSBA - 15及びCOK - 12等の秩序化したメソポーラスシリカ材料の圧縮は、圧力が増大するにつれて細孔容積及び表面積の低減をもたらした。未充填の材料は圧密化にほとんど耐られず、このことにより細孔内に充填された薬物分子が構造上の支持体として機能するため、印加される圧力の影響が緩和されることが示唆され得る。しかしながら、多孔度の全体の減少は、薬物の放出の全体的な低減をもたらした。

【 0 0 6 8 】

さらに、様々な濃度の結晶セルロース(MCC)を単独で圧縮される混合物に添加することは、薬物の放出プロファイルに対する圧力のマイナスの効果を克服するのに不十分であることが立証された。さらに、クロスカルメロースナトリウムの添加によっては、有効成分の放出挙動は影響を受けなかった。

【 0 0 6 9 】

本明細書中で使用される場合、単数形は複数形を含み、逆の場合も同様に、複数形は単数形を含む。例えば、「有効成分が充填された」という用語は、「1つ又は複数の有効成分が充填された」も含むと意図される。数値に関して使用される場合、「約」という用語は、関連分野で一般に知られている意味を有する。或る特定の実施形態において、「約」という用語は、省略されていてもよく、又は数値 $\pm 10\%$ 、又は $\pm 5\%$ 、又は $\pm 2\%$ 、又は $\pm 1\%$ を意味すると解釈してもよい。

【 0 0 7 0 】

態様又は実施形態に関して記載される任意の特徴は、本明細書中に記載される他の態様又は実施形態にも適用することができる。他の態様又は実施形態の特徴は、特定の態様又は実施形態に関して記載される特徴と組み合わせることができる。

【 0 0 7 1 】

本明細書中で引用される任意の参考文献は引用することにより本明細書の一部をなすものとする。

【 0 0 7 2 】

以下の実施例は、本発明を例示するものと意図され、その範囲に限定すると解釈されるものではない。

【 実施例 】

【 0 0 7 3 】

実施例 1 : メソポーラスシリカの合成

240 gの2M HCl中に24 gのPluronic P123 (商標) 酸化エチレン(EO) - 酸化プロピレン(PO)トリブロックコポリマー($\text{EO}_{20}\text{PO}_{70}\text{EO}_{20}$)を攪拌しながら溶解させることによってSBA - 15を合成した。次に、50.4 gのオルトケイ酸テトラエチル(TEOS)を120 gの脱イオン H_2O で希釈した。その後、このTEOS混合物を、37 で激しく攪拌しながら酸性のPluronic (商標) 溶液に滴加した。5分後、混合物を37 の静的合成条件で24時間放置した。それから、混合物温度をその後更に48時間で90 に上昇させた。続いて、混合物を室温に冷

10

20

30

40

50

却させ、110 mm 濾紙上で真空濾過を行い、脱イオン水で洗浄して乾燥させた。最後に、得られた生成物を1 / 分で550 まで加熱し、大気圧下で8時間焼成し、Pluronic P123 (商標) をシリカ材料の細孔から除去した。

【0074】

107.5 g の脱イオン水中に4.0 g のPluronic P123 (商標) を攪拌しながら溶解させた後、3.684 g のクエン酸一水和物及び2.540 g のクエン酸三ナトリウム二水和物 (正: dihydrate) を添加することによってCOK-12を合成した。得られた界面活性剤溶液を24時間攪拌した。10.4 g のケイ酸ナトリウム溶液 (10% NaOH、27% SiO₂、Merck (Darmstadt, Germany)) を30.0 g の水で希釈し、界面活性剤溶液に添加した。ケイ酸ナトリウムの添加の前後にpHを測定した。機械式攪拌機を用いて175 rpmで5分間、最終混合物を攪拌し、室温において静的合成条件下で24時間維持した。合成された材料をその後濾過し、80 で乾燥させて、1 / 分の加熱速度を用いて300 で8時間及び500 で8時間の二段階で焼成した。

10

【0075】

He比重瓶法

真粒子密度を測定するのにBeckmanモデル930のガスヘリウムピクノメータを使用した。サンプルは、40 の真空オープンから取り出した直後に1 mbarの減圧下で分析した。報告される密度値は3つの測定値の平均である。

【0076】

タップ密度

振動式体積計 (jolting volumeter) を用いてタップ密度を測定した。1 mmのふるいにかけたサンプルは、105 のオープンから取り出した直後に分析した。その後、35 mLを50 mL容のメスシリンダに注いだ。2%未満の体積差がセット間で実現するまで、サンプルを240タップ/分における500回、750回及び1250回の連続するタップセットにかけた。嵩密度及びタップ密度の報告される値は、3つの測定値の平均である。

20

【0077】

粒径分布分析

HeNeレーザー (633 nm) を用いたレーザー散乱により出発材料の粒径分布を評価するのに、Malvern Mastersizer (商標) (Hoeilaart, Belgium) を使用した。サンプルは全て、分析前に水に懸濁させて、超音波で処理した。算出はミー散乱理論 (Mie-theory) を用いて行った。報告される値は3つの反復試験値の平均である。表1は、未充填のOMS材料の薬学的に関連する粉末パラメータをまとめたものである。タップ密度測定を行ってOMS材料の圧縮性及び流動性を評価した。Hausner比及びCarrr指数の値はそれぞれ式1及び式2を用いて求めた。式中のB及びTはそれぞれ嵩密度及びタップ密度を表す。

30

$$H = \frac{T}{B} \quad (1)$$

$$C = 100 \left(1 - \frac{B}{T} \right) \quad (2)$$

【0078】

表1. 秩序化したメソポーラスシリカ (OMS) の原末特性

40

【表 1】

OMS	嵩密度 ρ bulk (g/cm ³)	タップ密度 ρ tapped (g/cm ³)	真密度 ρ true (g/cm ³)	Carr Index 指数	Hausner Ratio 比	PSD (μ m) D (v, 0.50)
SBA-15	0.092 \pm 0.006	0.163 \pm 0.013	2.11 \pm 0.02	43.8 \pm 3.3	1.8 \pm 0.1	13.8 \pm 0.2
COK-12	0.094 \pm 0.003	0.144 \pm 0.005	1.72 \pm 0.04	34.3 \pm 2.9	1.5 \pm 0.1	19.0 \pm 0.1

10

【0079】

実用的観点から、23以上のCarr指数及び1.5以上のHausner比を有する粉末は、流動しにくい粉末と特徴付けられる。得られる高い値は、材料が両方とも、錠剤の開発における難題である低い圧縮性及び流動性を示すことを示唆している。COK-12の0.094 g/cm³の嵩密度はSBA-15についての0.092 g/cm³よりもわずかに高いのに対して、得られる34.29のCarr指数及び1.52のHausner比がより低いため、より良好な流動性材料であることが示唆される。

20

【0080】

実施例2：薬物の充填

毛細管力により薬物を細孔内に注入させる初期湿潤手法を用いて、イトラコナゾールをシリカ材料上に充填した。薬物をシリカ内に充填するには50 mg/mLのイトラコナゾールの塩化メチレン溶液を使用した。標的薬物の充填率は20% (wt/wt)であった。その後、湿潤した材料を1 mbarの減圧における40の真空オープンに最低24時間入れ、残留する塩化メチレンを全て除去した。

30

【0081】

0 MPa及び480 MPaで圧縮した充填済みのCOK-12のSEM画像及びTEM画像を図1に示す。SBA-15と比較すると、未圧縮COK-12のモルフォロジは、共有結合により連結する1 μ m未満のより小さい粒子からなり、図1aに見られるようにランダムに配向するより大きな集塊を形成する。480 MPaにかけられた材料はもはや、これらのはっきりとした別個のサブミクロン粒子を示さなかった。しかしながら、図1bは、より大きな凝集体の全体的なモルフォロジが無傷のままであることを明らかにしている。図1cにおけるTEM画像は、未圧縮COK-12のはっきりとした六方晶系ハニカム様の細孔構造を明確に示している。480 MPaへの圧縮後、個々の粒子の小塊は表面から離脱し、図1dに示されるように、もはや細孔のコントラストを示さず、印加される圧力による大きな損傷が示された。しかしながら、印加される極度の圧力にもかかわらず、依然として無傷の状態の細孔を観察することができた。

40

【0082】

実施例3：圧縮

圧縮のために、イトラコナゾールを充填したOMSと結晶セルローズ（正：microcrystalline cellulose）（Avicel（商標））との混合物を、クロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol（商標））有りとしとで調製した。幾何学的希釈によって均質サンプルを調製し、圧縮直前にスパチュラで13 mmのダイに注いだ後、再度混合した。材料に、72 MPa、120 MPa、240 MPa、360 MPa及び480 MPaの

50

特定圧力を10秒間手動で加えるのに、Rodac RQPBA15を使用した。その後、得られたサンプルを、更なる分析の前に乳鉢及び乳棒を用いて粉碎した。

【0083】

N₂ 吸着 - 脱着等温線

Micrometrics Tristar II 3020 (商標) 装置を用いて - 196 でシリカ材料の窒素吸着等温線を測定した。サンプルは、薬物を充填したシリカ及び未充填シリカについてそれぞれ110 及び250 で窒素流の下で一晩前処理した。細孔容積及び表面積は、Jaroniec and Krukのtプロット法を用いて算出した (Chem. Mater. 16:899-905, 2004を参照)。メソ細孔のサイズ分布は、Kruk - Jaroniec - Sayari (KJS) モデルを用いた窒素等温線の吸着枝に由来するものであった。

10

【0084】

両方の材料の窒素の吸着等温線のtプロット分析から得られる多孔度及び表面積を表2に列挙する。元のCOK-12材料及びSBA-15材料は、細孔容積及び比表面積について非常に類似する値を示す。構造劣化は、両方の材料の比表面積及び容積の全体的な減少により観測されるように圧力が増大することによって起こる。比表面積及び容積の変に比べて、KJS細孔径サイズはあまり影響を受けない。KJS細孔サイズ直径が比較的影響を受けないように見えるのに対して、細孔容積及び表面積の減少差は、TEM分析によって観察されるように、細孔の部分的な崩壊に起因して幾つかの細孔が塞がれ、また耐久性の乏しい細孔が圧縮により完全に崩壊する一方、一部の細孔は依然として影響を受けないという仮定を裏付けるものである。未充填の材料では、より大きな細孔のより小さな細孔への崩壊によって、全体的なマイクロ細孔容積は圧力とともに増大するのに対し、メソ細孔容積は減少した。充填済み材料にかかるマイクロ多孔度は検出することができず、このことは細孔内部に充填するイトラコナゾール分子に起因するものと考えられる。

20

【0085】

0MPa、72MPa及び120MPaの圧力に関する、未充填及びイトラコナゾールを充填したCOK-12の窒素吸着等温線の差異を図3に示す。等温線は典型的にメソポラス材料についてのIUPACの分類に準拠するIV型である。吸着される窒素の体積の全体的な減少は、細孔を満たすイトラコナゾールに起因すると想定される。細孔容積のより大きな減少に基づき、未充填の材料は、圧力に対する感受性がより大きいことが判明した。圧縮されたサンプルにおける凝縮 (condensation) 前の領域におけるおよそ0.45の相対圧における伸長が観察され、これは、部分的及び/又は完全な細孔崩壊に起因する均一な細孔構造の変化を示唆するものであった。対照的に、イトラコナゾールを充填した材料は、圧力の増大によって吸着する体積のわずかな減少のみを伴うそのヒステリシスループ形状を全体的に維持していた。したがって、薬物が圧縮中に構造上の支持体として機能すると推測することができる。

30

【0086】

変調示差走査熱量測定 (MDSC)

イトラコナゾールの物理的状态を評価するのにDSC 2920 (TA Instruments (Belgium)) を使用した。充填した4mg ~ 8mgの各OMSサンプルを、40秒毎に±0.212 の許容度を有する2 / 分の走査速度で30 から180 に加熱した。結晶イトラコナゾールは初めに20 / 分の走査速度で30 から180 に加熱した。その後、結晶イトラコナゾールを30 に急冷し、40秒の周期で約0.212 の許容度を用いて2 / 分で100 に加熱した。実験は全て、50mL / 分の流量の乾燥窒素を用いて開放型アルミニウム鍋で行った。温度及びエンタルピーの応答を校正するためにインジウムを使用した。熱容量を校正するにはサファイアを使用した。サンプルは二度分析した。

40

【0087】

薬物の充填後、変調DSCを用いてイトラコナゾールの物理的状态を求めた。結晶イトラコナゾールは168 で溶融する。ガラス質のイトラコナゾールは、2つの他の吸熱転

50

移とともに 59 でガラス転移を示す。第 1 の転移は分子の回転制限に起因して 74 で観測され、キラルネマチックメソ相を形成する等方液体転移によって起こる第 2 の転移は 90 で観測される。充填済みの薬物の状態に起因して、図 4 に示されるように、SBA-15 又は COK-12 のいずれについても、ガラス転移ではなく、大きいか又は低い溶解温度を検出することができた。これは細孔への充填が成功したことを立証するものである。その上、結晶ピークがないこと及び / 又はガラス転移が検出されたことに起因して薬物分子が 480 MPa における圧縮後も細孔内に残っていることを証明するために MDS C も使用した。

【0088】

高速液体クロマトグラフィ (HPLC) アッセイ

10

UV 検出器を備える HPLC システムを用いてイトラコナゾールの含有量及び溶解を求めた。UV シグナルが 260 nm に示され、ピークは一体となった。アセトニトリル / 0.01 N テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 (50 / 50、v / v) からなる移動相を 0.45 µm の PTFE 膜で濾過し、使用前に脱気した。1.5 mL / 分の流量及び 20 µL の注入量で Chromolith (商標) RP-18E 100 × 4.6 mm (Merck (Darmstadt, Germany)) を用いた。各サンプルについて、3 つの反復試験値を室温で分析した。標準曲線は 0.1 µg / mL ~ 300 µg / mL の濃度範囲にわたって線形であった。

【0089】

未圧縮の SBA-15 及び COK-12 のイトラコナゾール含有量は、HPLC によって測定した場合、それぞれ 19.1 ± 0.2 (w / w %) 及び 18.1 ± 0.2 (w / w %) であった。手動によるプレスを用いて、その後、これらのサンプルに 72 MPa、120 MPa、240 MPa、360 MPa 及び 480 MPa の圧力を加えた。圧縮後、各サンプルを、放出実験前に乳鉢及び乳棒を用いて粉碎した。

20

【0090】

図 5 は、両方の材料についての圧力の増大に伴う、細孔サイズ及び体積の減少に起因する薬物の放出の全体的な低減を明らかにしている。部分的及び / 又は全体の細孔崩壊によって、薬物が細孔系の内部に閉じ込められるため、薬物の放出が低下する。溶解結果は、SBA-15 が COK-12 よりも圧縮に対してより大きな感受性を示すという SAXS の所見と一致するものである。図 5 に示されるように、SBA-15 による放出は、240 MPa まで結晶イトラコナゾールよりも速い。対照的に、圧縮された COK-12 サンプルは全て、結晶イトラコナゾールに比べてより高いパーセントの放出をもたらした。その上、未圧縮 SBA-15 は、60 分で 75.6 ± 2.7 のパーセント放出をもたらし、480 MPa の圧力の印加後には 47.0 ± 4.1 に低下する。60 分で、COK-12 は 0 MPa で 72.0 ± 2.3 % を放出し、圧縮前後の COK-12 のより大きい細孔サイズに起因して、480 MPa の圧力の印加後にはあまり低下させることなく 63.5 ± 0.9 % となった。

30

【0091】

実施例 4 : *in vitro* イトラコナゾール放出

in vitro 薬物の放出アセスメントは、pH 1.2 において擬似胃酸 (SGF) + 0.5 % (w / w) のラウリル硫酸ナトリウム (SLS) 中で行った。実験は、65 rpm の回転ミキサーを用いて、 0.8 ± 0.1 mg の薬物の入った 10 mL 容の試験管内で行った。特定の時点 (5 分、10 分、15 分、30 分及び 60 分) で、サンプルを回収し、HPLC 分析前に 0.45 µm の PTFE 膜で濾過した。放出サンプルは全て三度測定した。

40

【0092】

走査型電子顕微鏡法 (SEM)

モルフォロジは走査型電子顕微鏡法 (SEM) を用いて評価した。画像は Philips SEM XL30 FEG 機 (Philips (Eindhoven, The Netherlands)) によって高真空モードで撮影した。サンプルは全て室温で撮像するために金でコートしておいた。

50

【0093】

透過型電子顕微鏡法 (TEM)

TEM画像は、200 kVで運転される電界放射電子銃を備える Philips CM 200 FEG (Philips (Eindhoven, The Netherlands)) 顕微鏡を用いて得た。各サンプルは、少量の粉末を、レース状カーボンフィルムでコートした銅製TEM用格子の上に置くことによって室温で調製した。

【0094】

小角X線散乱 (SAXS)

2つテープ片の間に置いた粉末サンプルのSAXSパターンは、真空において室温 (25) で、SAXSe ss mc 2 機 (Anton Paar GmbH (Austria)) により、軸を平行化したCuK 放射 (0.154 nm) 及びイメージングプレート検出器を用いて測定した。テープの散乱は、バックグラウンドとして除去される。バックグラウンドの除去及び計器による広幅化に関する補正は、SAXSquantソフトウェア (Anton Paar GmbH (Austria)) を用いて行った。

10

【0095】

SAXSによって測定される (100) 面の回折の強い反射から、ユニットセル ($a = 2d_{100} / 3$) が求められた。KJS細孔径 (Dp) 壁は式3を用いて算出した。式中、tが統計的膜厚を表し、 p/p° が吸着等温線における毛細管凝縮段階であり、a、b及びcの最良適合パラメータがそれぞれ1.15、0.87及び0.27である。

$$Dp = -a \log b p p^\circ + 2t + c \quad (3)$$

20

【0096】

壁厚は、ユニットセル (a) とDpとの差である。これらの結果から、壁厚が圧縮の増大に伴って増大することが示され、更には一部の細孔が完全に崩壊するという仮説が裏付けられる。未充填のものに比べて未圧縮の充填済み材料のより大きな壁厚は、メソ細孔壁上に堆積するイトラコナゾール分子に起因するものである。

【0097】

充填済み材料の圧密化に対する耐久性を比較する上で、図2は、0 MPa、72 MPa及び120 MPaの圧力における充填済みのSBA-15及びCOK-12のSAXS結果を示している。いずれの材料も面間隔dにおける移行を示さない。しかしながら、ピークの広幅化が、細孔の秩序化、歪み又は細孔の形状いずれかの低下、及び/又はドメインサイズの低減に起因して、72 MPaにおけるSBA-15について観察された。ピークの広幅化は、充填済みCOK-12では240 MPaまで観察されなかった。²⁹Si MAS NMRによって求められるCOK-12のより厚い壁及びケイ酸塩のフレームワークのより高い凝縮度によって、この材料はより頑強となる。同じ圧力で圧縮したサンプル間の重大な差異が、SAXS分析に基づき観察された。

30

【0098】

表2: N₂の物理吸着及び小角X線散乱 (SAXS) によって求められる、純粋な秩序化したメソポーラスシリカ材料及び薬物を充填した秩序化したメソポーラスシリカ材料 (OMS) のテクスチャ特性

【表 2 - 1】

OMS	圧力 pressure (MPa)	細孔径 pore diameter (nm)	壁厚 wall thickness (nm)	メソ細 孔表面 積 S_{me} (m^2/g)	メソ細 孔容積 V_{me} (mL/g)	マイク ロ細孔 容積 V_{mi} (mL/g)
充填 済み SBA- 15	0	8.1	2.9	618	1.048	0.009
	72	8.1	2.9	562	0.920	0.002
	120	8.1	2.9	621	0.994	0.014
	240	8.1	2.9	565	0.840	0.010
	360	8.0	3.0	529	0.731	0.017
	480	7.8	3.3	487	0.618	0.020
COK- 12	0	9.1	3.0	652	1.054	0.013
	72	9.0	3.1	554	0.912	0.023
	120	8.9	3.2	534	0.851	0.017
	240	8.6	3.5	500	0.750	0.020
	360	8.4	3.7	498	0.711	0.027
	480	8.1	4.0	445	0.551	0.027

10

20

30

40

【表 2 - 2】

OMS	圧力 pressure (MPa)	細孔径 pore diameter (nm)	壁厚 wall thickness (nm)	メソ細 孔表面 積 S_{me} (m^2/g)	メソ細 孔容積 V_{me} (mL/g)	マイク ロ細孔 容積 V_{mi} (mL/g)
Loaded SBA- 15	0	7.8	3.3	360	0.740	-
	72	7.8	3.2	289	0.590	-
	120	7.7	3.3	274	0.546	-
	240	7.8	3.2	257	0.510	-
	360	7.7	3.3	231	0.425	-
	480	7.9	3.1	203	0.346	-
Loaded COK- 12	0	8.7	3.4	334	0.664	-
	72	8.7	3.4	296	0.594	-
	120	8.6	3.5	280	0.564	-
	240	8.4	3.7	256	0.513	-
	360	8.2	3.9	226	0.421	-
	480	8.0	4.0	203	0.362	-

10

20

30

40

メソ細孔表面積 (S_{me})、メソ細孔容積 (V_{me})、マイクロ細孔容積 (V_{mi})

【0099】

実施例 5：MCC 及びクロスカルメロースナトリウムの添加

様々な濃度の MCC を、120 MPa の圧縮前にイトラコナゾールを充填した OMS に添加した。サンプルは、7/3、1/1 及び 3/7 の薬物を充填した COK-12/MCC (wt/wt) 濃度で調製し、薬物含有量はそれぞれ 14.07%、9.97%、6.00% となった。図 6 は、各混合物における COK-12 についての圧縮前後のイトラコ

50

ナゾールの放出を示している。120 MPaの圧縮後、溶解の低減はMCCの使用によって完全には回復しなかった。しかしながら、MCCの量を増大させると、図6に見られるように圧縮後の放出損失が改善された。同様の所見はSBA-15によっても観察された。

【0100】

圧縮前に、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol (商標)) を、イトラコナゾールを充填したCOK-12/MCC混合物に添加した。サンプルは、66.5/28.4/5.1、47.4/47.6/5、及び28.5/66.7/4.8のイトラコナゾールを充填したCOK-12/MCC/AC (w/w) 濃度で調製し、薬物含有量はそれぞれ、13.33%、9.50%及び5.45%となった。Ac-Di-Sol (商標) の添加は図6に示されるように薬物の放出を改善させた。28.5/66.7/4.8の混合物は、圧縮前後で放出差を示さなかった。未圧縮サンプルは、5分及び60分それぞれにおいて79.5 ± 4.0及び80.5 ± 3.5を放出した。120 MPaにおける圧縮後、放出結果は、5分及び60分それぞれで72.2 ± 4.2及び82.2 ± 1.1である。圧縮後の放出差が28.5/66.5/5.0のSBA-15/MCC/AC濃度では実現されないという類似の結果がSBA-15についても得られた。

10

【0101】

実施例 6

以下の実施例では、COK-12が実施例1に記載されるメソポーラスシリカである。使用される結晶セルロース (MCC) は、商品名Ceolus KG-1000 (商標) として入手可能な材料とし、使用されるクロスカルメロースナトリウムは、商品名Ac-di-sol (商標) として入手可能な材料とした。

20

【0102】

初期湿潤法を用いた含浸によってエゼチミブを、秩序化したメソポーラスシリカ上に充填させた。1400 mgのエゼチミブを24 mlのアセトンに溶解させた。エゼチミブ溶液を4.00 gのCOK-12粉末に等量で3回に分けて添加し、各添加後、COK-12/エゼチミブ混合物を大きなスパチュラで均質化させた。溶媒を除去すると、20% (w/w) の薬物含有量を有する粉末が得られた。エゼチミブを充填したCOK-12材料はエゼチミブ/COK-12と称する。

【0103】

37で50 RPMのパドル速度によりHanson Vision (商標) 溶解装置を用いて溶解を行った。in vitroでの薬物の放出アセスメントは、pH 1.2において擬似胃酸 (SGF) + 0.5% (w/v) のラウリル硫酸ナトリウム (SLS) 中で行った。実験は、65 rpmの回転ミキサーを用いて0.8 ± 0.1 mgの薬物の入った10 mL容の試験管内で行った。特定の時点 (5分、10分、15分、30分及び60分) で、1.0 mLのサンプルを取り出し、HPLC分析前に0.45 µmのPTFE膜で濾過した。回収した体積は、同量の新しい媒体に置き換えた。放出サンプルは全て二度測定した。

30

【0104】

溶解実験において、エゼチミブ/COK-12粉末製剤を含む錠剤を比較した。使用される溶解媒体は、次のように調製される0.01 M リン酸塩緩衝液 (pH 7) + 0.1% のSLSとした。2.68 gのNa₂HPO₄ · 7H₂O + 1 gのSLSを900 mLのMilli-Q水に溶解し、Milli-Q水で1.0 lに希釈した。1.56 gのNaH₂PO₄ · 2H₂O + 1 gのSLSを900 mLのMilli-Q水に溶解し、Milli-Q水で1.0 lに希釈した。両溶液を混合させて、pH 7を有する溶解媒体を得た。

40

【0105】

Milli-Q (商標) は、様々な団体 (authorities) (例えばISO 3696) によって規定されるような「1型」の「超純」水、及びかかる水を製造するための同製造業者の装置についての商標である。Milli-Q (商標) の調製は、抵抗率 (典型的に1

50

8.2 M・cm) で便宜的に特徴付けられる純度を実現するような、濾過と脱イオン化との連続工程を含む精製プロセスを伴う。

【0106】

表3は、10mgの用量を有する錠剤を製造するのに使用した2つの製剤の錠剤組成を示す。この表では、「%」は製剤の総重量に対する成分の重量/重量(w/w)を指す。

【0107】

表3：エゼチミブ/COK-12を含む錠剤配合物

【表3】

Ingredient	成分	錠剤製剤 Tablet formulation 1		錠剤製剤 Tablet formulation 2	
		%	mg	%	mg
エゼチミブ Ezetimibe/COK-12		21.96	54.9	21.96	54.9
Lactose	ラクトース	50.28	125.70	54.03	135.07
MCC		16.76	41.90	18.01	45.03
クロスカルメロースナトリウム Croscarmellose sodium		10.00	25.00	5.00	12.50
	ステアリン酸Mg				
Mg stearate		1.00	2.50	1.00	2.50
Total	合計	100	250	100	250

10

20

【0108】

エゼチミブ/COK-12粉末製剤の隣で、錠剤製剤1から調製される錠剤を溶解実験において試験した。結果を図7に示す。これは、37及び50RPMのパドル速度での900mLの0.01Mリン酸塩緩衝液(pH7)+0.1%SLS中における、5%のクロスカルメロースナトリウムを含有するこれらの錠剤からの放出を図示している。エゼチミブの放出は満足のいくものであったが、圧縮圧力の増大に伴って放出が或る程度低減した。

【0109】

エゼチミブ/COK-12粉末製剤の隣で、10%のクロスカルメロースナトリウムを含む錠剤を類似の溶解実験において試験した。結果を図8に示す。これは、37及び50RPMのパドル速度での900mLの0.01Mリン酸塩緩衝液(pH7)+0.1%SLS中における、20%(w/w)のエゼチミブ/COK-12錠剤からの放出を図示している。エゼチミブの放出はエゼチミブ/COK-12粉末製剤のものに近似するものであった。放出は圧縮圧力の増大に伴って関連する程度に影響を受けるものではなかった。

30

【0110】

図8は、37及び50RPMのパドル速度での900mLの0.01Mリン酸塩緩衝液(pH7)+0.1%SLS中における、様々な圧力を用いて圧縮した、10%のクロスカルメロースナトリウムを含む20%(w/w)のエゼチミブ/COK-12錠剤からの溶解/放出を示している。

40

【0111】

実施例7

実施例6に記載の手法を用いて、ネビボロールをCOK-12メソポーラスシリカ上に充填した。このようにして得られた製剤はネビボロール/COK-12と称される。2つの錠剤組成を評価した(表4を参照)。錠剤1は、クロスカルメロースナトリウム(正: croscarmellosesodium)を含有するものではなかったが、錠剤2は、8%(w/w)のクロスカルメロースナトリウムを含有するものであった。

【0112】

50

表 4 : 錠剤組成

【表 4】

		Tablet formulation 1	Tablet formulation 2
		錠剤製剤	錠剤製剤
Ingredient	成分	% (w/w)	% (w/w)
ネビボロール			
Nebivolol/COK-12		13.6	13.6
MCC		84.4	80.4
クロスカルメロースナトリウム			
Croscarmellose sodium		-	4.00
ステアリン酸M g			
Mg stearate		1.00	1.00
Talc	タルク	1.00	1.00
Total	合計	100	100

10

【0113】

20

いずれの場合も、このような量の賦形剤の混合物を使用して50mgの錠剤重量を得た。放出実験の結果を図9に示す。

【0114】

実施例8：タダラフィルの放出

タダラフィル/CMO錠剤を調製するのに使用される賦形剤配合物の組成を表5に示す。

【0115】

表 5 : タダラフィル/COK-12錠剤の錠剤配合物の組成

【表 5】

30

賦形剤		
Excipient		%(w/w)
Tadalafil	タダラフィル	31.18
PanExcea TM MHC300G		57.82
クロスカルメロースナトリウム		
Croscarmellose sodium		10
ステアリン酸Mg		
Mg stearate		1

40

【0116】

PanExcea(商標)MHC300Gは、89%(w/w)のMCCと2%(w/w)のヒドロキシプロピルメチルセルロースと9%(w/w)のクロスポビドンとの混合

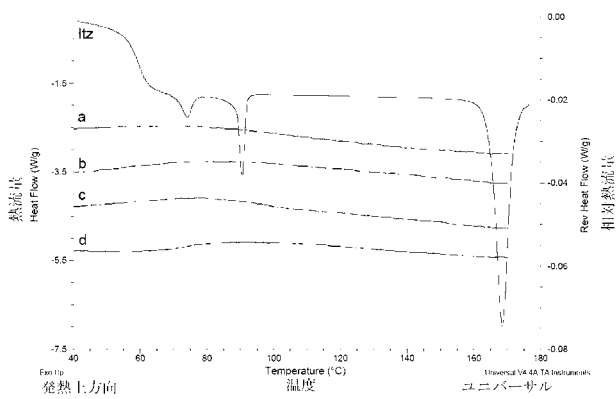
50

物の商品名である。

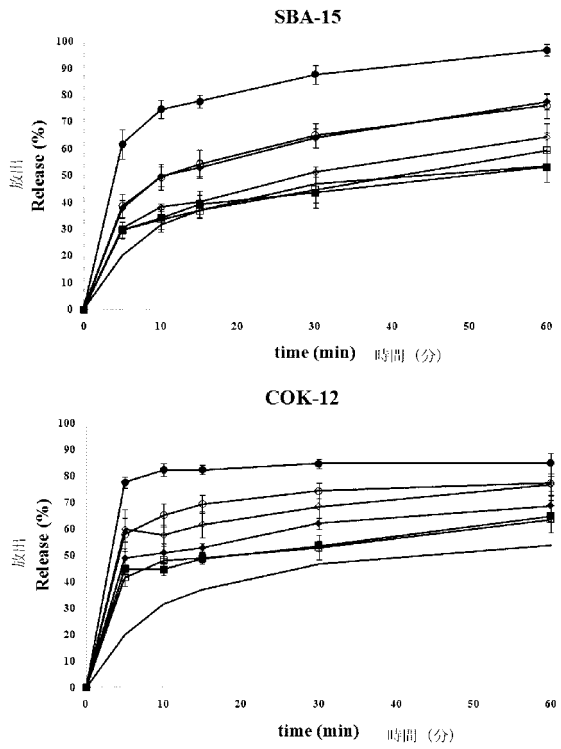
【 0 1 1 7 】

このような量の賦形剤の混合物を使用して 1 5 2 m g の錠剤重量を得た。放出実験の結果を図 1 0 に示す。

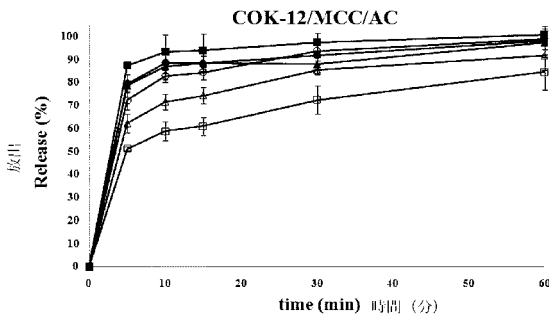
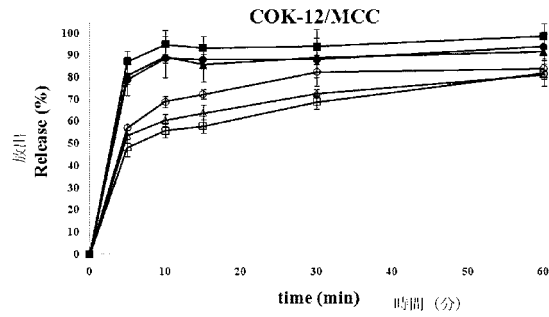
【 図 4 】



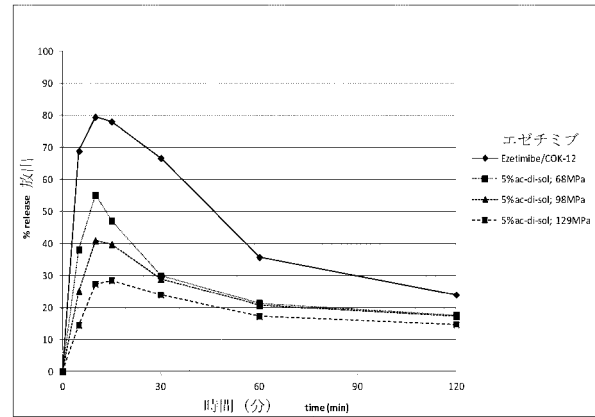
【 図 5 】



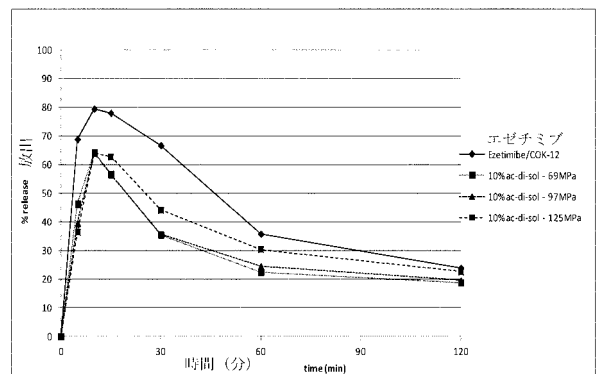
【図 6】



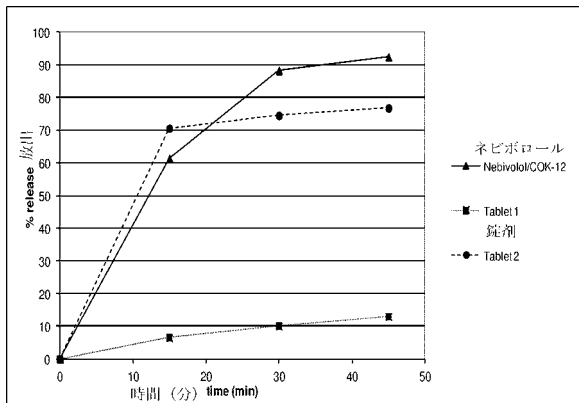
【図 7】



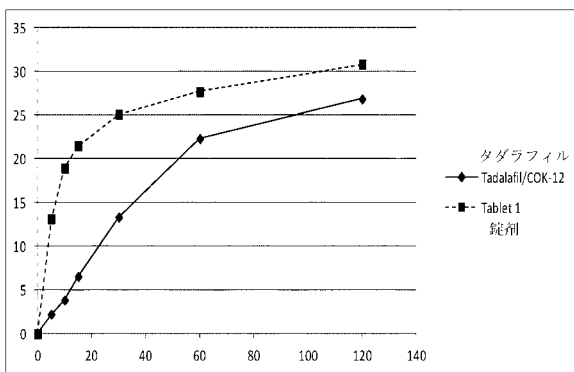
【図 8】



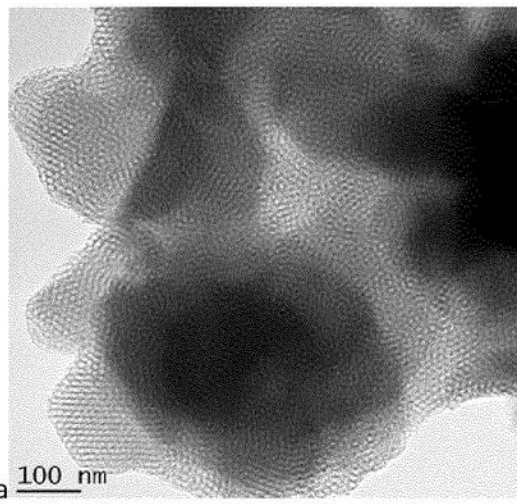
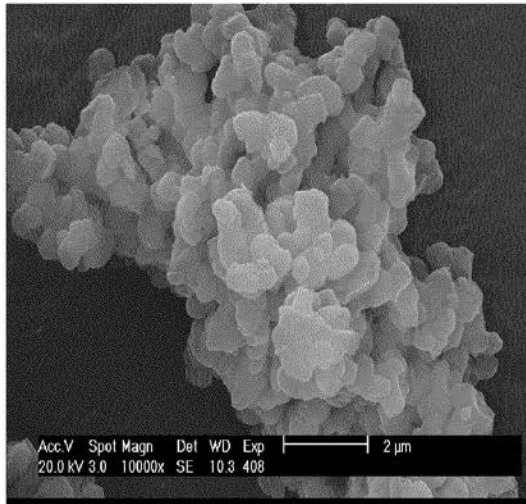
【図 9】



【図 10】

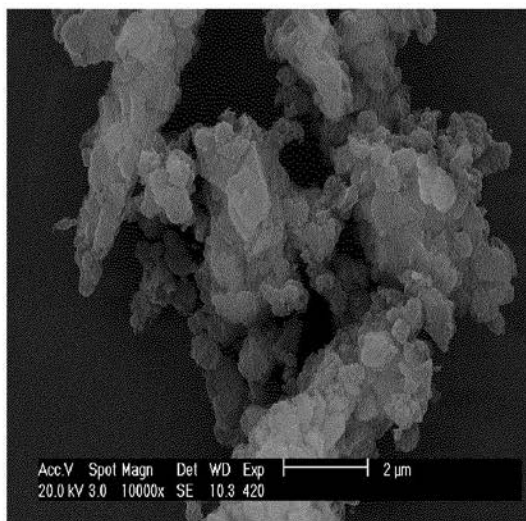


【 図 1 】

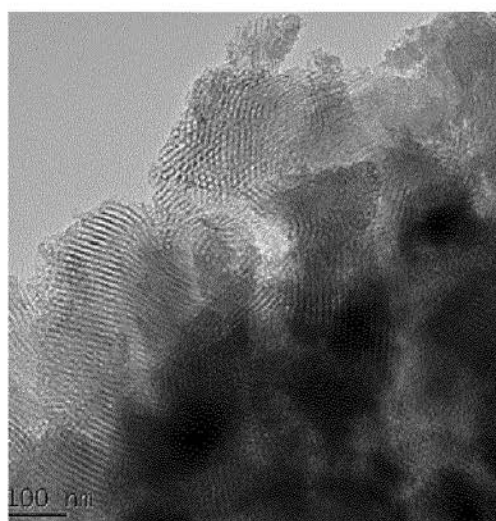


a

b

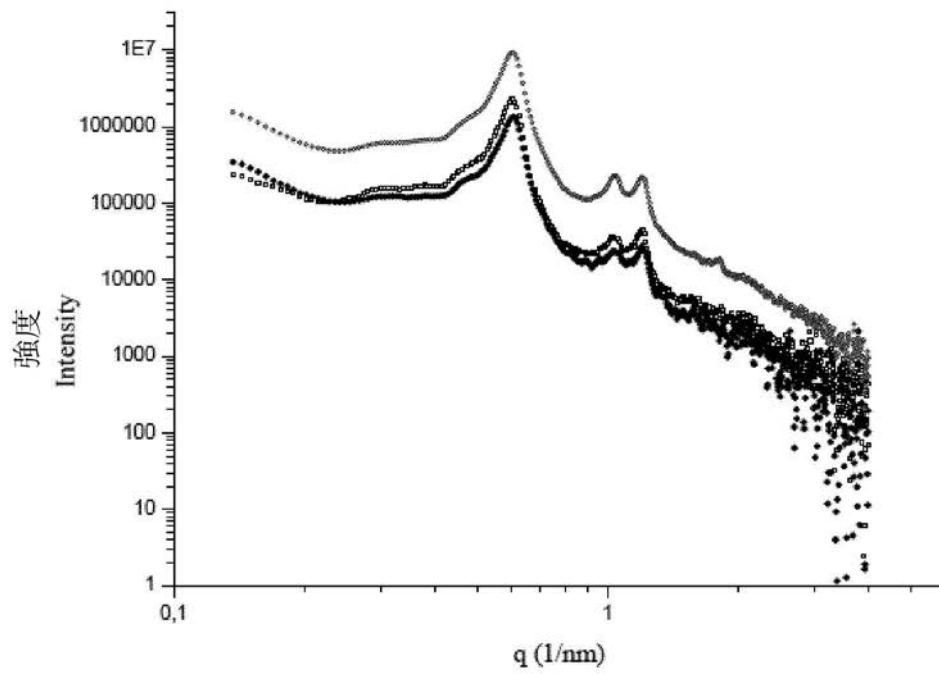
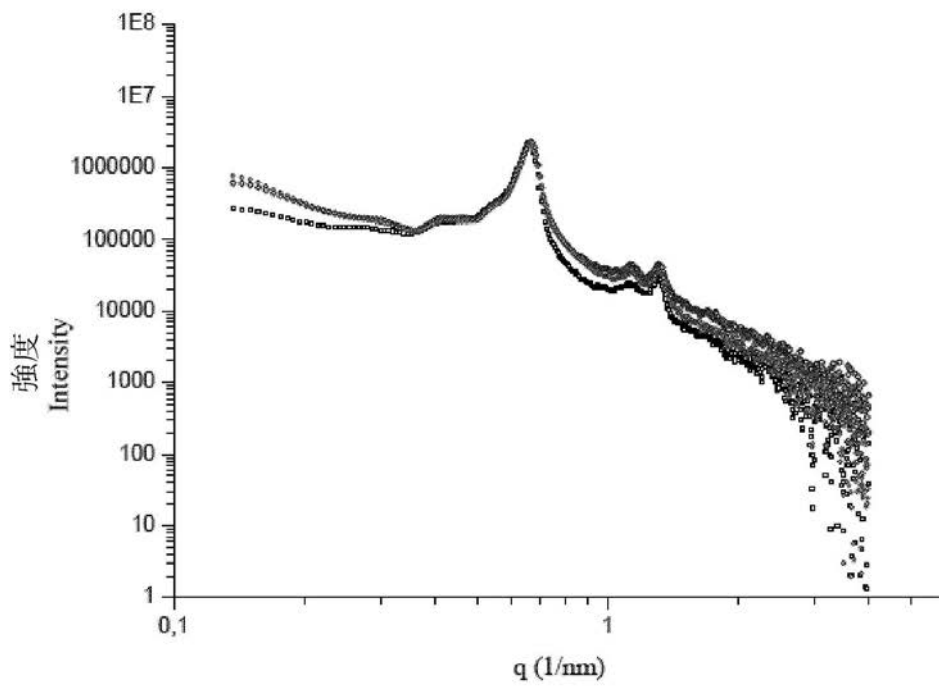


c

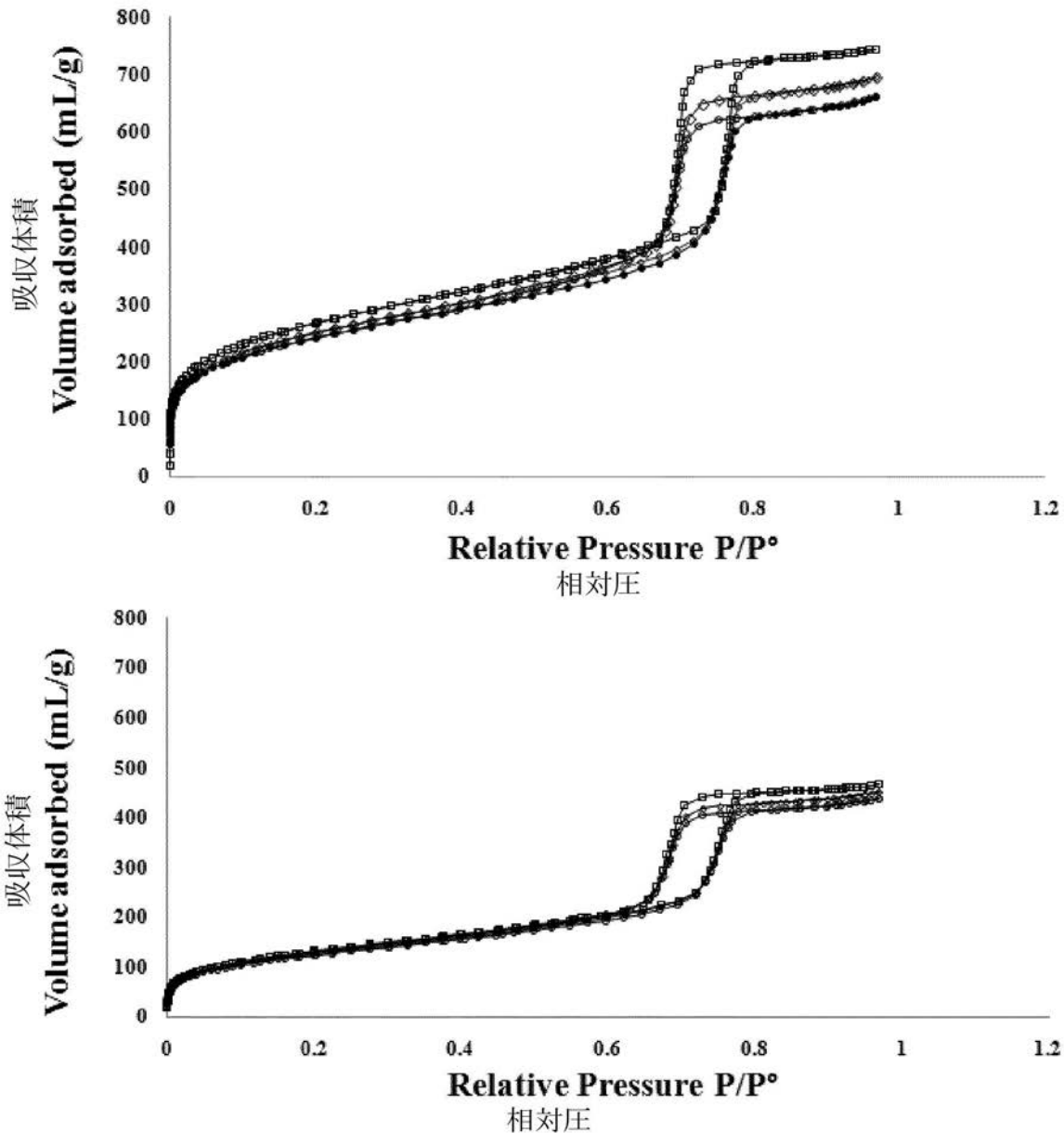


d

【 図 2 】



【 図 3 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成25年10月2日 (2013.10.2)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

有効成分が充填された秩序化したメソポーラスシリカと、結晶セルロース（MCC）とクロスカルメロースナトリウムとの組合せと、任意の更なる賦形剤と、を含む、圧縮製剤。

【 請求項 2 】

前記秩序化したメソポーラスシリカの細孔サイズが5 nm～30 nmの範囲内である、請求項1に記載の製剤。

【 請求項 3 】

錠剤の形態の、請求項1～2のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 4】

前記秩序化したメソポーラスシリカが、均一なサイズの円筒状の細孔の六方晶系に秩序化した二次元配列である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 5】

前記秩序化したメソポーラスシリカが約 3 nm ~ 14 nm の範囲のシリカ壁厚を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 6】

前記有効成分が、BCS クラス II 又はクラス IV の薬物である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 7】

前記錠剤製剤中における MCC とクロスカルメロースナトリウムとの重量 / 重量比が、3 : 1 ~ 25 : 1 の範囲内である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 8】

前記錠剤製剤中における、有効成分を充填したメソポーラスシリカと前記 MCC / クロスカルメロースナトリウム混合物との重量 / 重量比が、3 : 1 ~ 1 : 4 の範囲内である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 9】

20 % (w / w) ~ 75 % (w / w) の、有効成分が充填された秩序化したメソポーラスシリカ ; 15 % (w / w) ~ 85 % (w / w) の結晶セルロース ; 3 % (w / w) ~ 15 % (w / w) のクロスカルメロースナトリウム ; 及び 0 % (w / w) ~ 50 % (w / w) の更なる賦形剤を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の製剤。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/071186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 ADD. A61K9/14		
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 practical, search terms used) EP0-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/018966 A1 (LIN VICTOR S [US] ET AL) 26 January 2006 (2006-01-26) cited in the application page 14; example 7 (i) Tablet 1	1-20
Y	US 6 592 764 B1 (STUCKY GALEN D [US] ET AL) 15 July 2003 (2003-07-15) cited in the application the whole document	2,3,8,9
Y	WO 2009/133100 A2 (FORMAC PHARMACEUTICALS N V [BE]; JAMMAER JASPER [BE]; AERTS ALEXANDER) 5 November 2009 (2009-11-05) cited in the application the whole document	2,3,8,9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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		Date of mailing of the international search report
19 March 2012		23/03/2012
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
		Palma, Vera

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/071186

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006018966 A1	26-01-2006	EP 1660222 A2	31-05-2006
		JP 2006528194 A	14-12-2006
		US 2006018966 A1	26-01-2006
		US 2006154069 A1	13-07-2006
		US 2009252811 A1	08-10-2009
		WO 2005009602 A2	03-02-2005

US 6592764 B1	15-07-2003	US 6592764 B1	15-07-2003
		US 2003205528 A1	06-11-2003

WO 2009133100 A2	05-11-2009	AU 2009242175 A1	05-11-2009
		CA 2721485 A1	05-11-2009
		CN 102066256 A	18-05-2011
		EP 2282973 A2	16-02-2011
		JP 2011518756 A	30-06-2011
		US 2011081416 A1	07-04-2011
		WO 2009133100 A2	05-11-2009

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72)発明者 ヴィアルバンド, モニカ

ベルギー, ベー - 3 0 0 0 ルーヴェン, ノールマンネンストラット 6 8 バス 8

(72)発明者 マーチンス, ヨハン

ベルギー, ベー - 3 0 4 0 フルデンベルグ, ボルハイデストラット 2 5

(72)発明者 ファン デン ムーター, ギー

ベルギー, ベー - 3 2 1 2 ペレンベルグ, ローストラット 6 9

(72)発明者 キエケンス, フィリップ

ベルギー, ベー - 2 4 4 0 ゲール, モセルゴーレン 4 4

Fターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC31 DD29B DD29E EE31B EE32B EE45B FF06 GG14

4C086 AA01 AA02 BC60 GA07 GA12 MA03 MA05 MA35 NA02 NA11

ZB35