

(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2009-536195

(P2009-536195A)

(43) 公表日 平成21年10月8日 (2009.10.8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-509484 (P2009-509484)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成19年5月7日 (2007.5.7)		アストラゼネカ・アクチエボラード
(85) 翻訳文提出日	平成20年12月1日 (2008.12.1)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2007/000440		LAG
(87) 国際公開番号	W02007/129961		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成19年11月15日 (2007.11.15)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	60/799, 058	(74) 代理人	100127926
(32) 優先日	平成18年5月9日 (2006.5.9)		弁理士 結田 純次
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次
		(74) 代理人	100140132
			弁理士 竹林 則幸
		(74) 代理人	100091731
			弁理士 高木 千嘉
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 最終容器中で電離放射線により滅菌されるプロトンポンプ阻害剤を含む非経口製剤

(57) 【要約】

本発明は、酸感受性プロトンポンプ阻害剤を含む安定な滅菌非経口製剤に関する。この製剤、酸感受性プロトンポンプ阻害剤及び場合により薬学的に許容しうる賦形剤を含む固形製剤は、その最終容器中で電離放射線により滅菌されている。この容器はいくつかの区画から構成され得、そして適切な溶媒を分離して含有し、これが固形製剤と同時に、滅菌、すなわち放射線照射される。あるいは、適切な溶媒は、別に滅菌されるか又は無菌で製造される。固形製剤は、患者に投与される前に適切な溶媒に溶解される、すなわち即席調製される。本発明はまた、製造された滅菌非経口製剤、安定な固形製剤、上記非経口製剤及び固形製剤を得るための方法、さらにその治療的使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

酸感受性プロトンポンプ阻害剤を含む固形製剤及び場合により薬学的に許容しうる賦形剤を含む安定な滅菌非経口製剤であって、該製剤はその最終容器中で電離放射線により滅菌されている、安定な滅菌非経口製剤。

【請求項 2】

酸感受性プロトンポンプ阻害剤が水溶性である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

電離放射線が、ガンマ線及び電子ビーム放射線の群より選択される、請求項 1 又は 2 に記載の製剤。

10

【請求項 4】

容器が多重チャンバ容器であり、そして 1 つの区画が安定な固形製剤を含み、そして第二の区画が溶媒を含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の製剤。

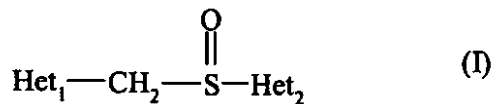
【請求項 5】

容器がその構成内に組み込まれた粒子フィルターを有する、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 6】

酸感受性プロトンポンプ阻害剤が、式 I

【化 1】



20

[式中、Het₁は、

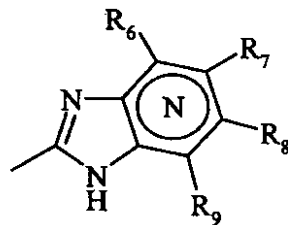
【化 2】



30

であり、Het₂は、

【化 3】



であり、ここで

ベンゾイミダゾール部分中の N は、R₆～R₉ で置換された炭素原子のうちの 1 つが置換基のない窒素原子と場合により交換されていてもよいことを意味し；

R₁、R₂ 及び R₃ は同じか又は異なり、そして水素、アルキル、場合によりフッ素で置換されるアルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノ、ハロゲン、フェニル及びフェニルアルコキシより選択され；

R₄ 及び R₅ は同じか又は異なり、そして水素、アルキル及びアラルキルより選択され；

R'₆ は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルキル及びアルコキシであり；

R₆～R₉ は同じか若しくは異なり、そして水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、オキサゾリル、ピロリル、トリフルオロアルキルより選択されるか、又は隣接した基 R₆～R₉ が環構造を形成する] 又はその単一の鏡像異性体より選択され、

50

そして上記定義において、アルキル基、アルコキシ基及びその部分は、分枝もしくは直鎖のC₁-C₉-鎖であっても、シクロアルキルアルキルのように環状アルキル基を含んでもよい、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の製剤。

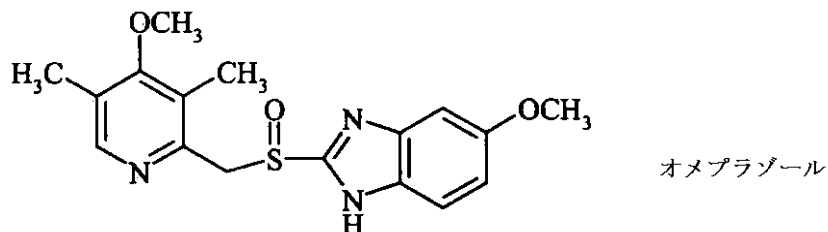
【請求項 7】

式 I の化合物が、薬学的に許容しうる塩の形態又はその中性形態である、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の製剤。

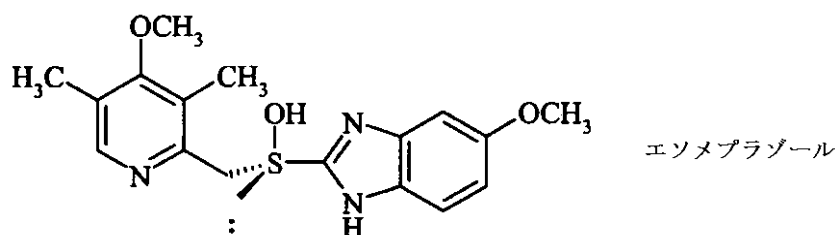
【請求項 8】

一般式 I の化合物が、

【化 4】



又は



のいずれかのナトリウム塩又はカリウム塩より選択される、請求項 6 に記載の製剤。

【請求項 9】

容器が、ガンマ線又は電子ビーム放射線に対して耐性の容器である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 10】

酸感受性プロトンポンプ阻害剤及び場合により薬学的に許容しうる賦形剤を含む安定な固形製剤であって、該製剤は電離放射線により滅菌されている、製剤。

【請求項 11】

酸感受性プロトンポンプ阻害剤が水溶性である、請求項 10 に記載の製剤。

【請求項 12】

電離放射線が、ガンマ線及び電子ビーム放射線の中から選択される、請求項 10 又は 11 に記載の製剤。

【請求項 13】

酸感受性プロトンポンプ阻害剤が、請求項 6 において定義される一般式 I を有する化合物より選択される、請求項 10～12 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 14】

式 I の化合物が、薬学的に許容しうる塩の形態又はその中性形態である、請求項 10～13 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 15】

式 I の化合物が、

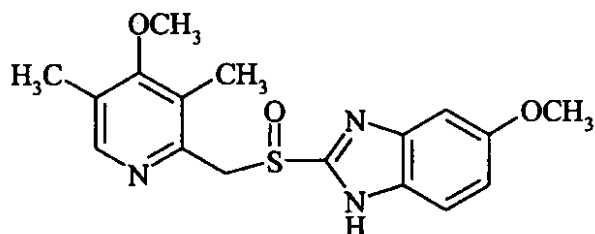
10

20

30

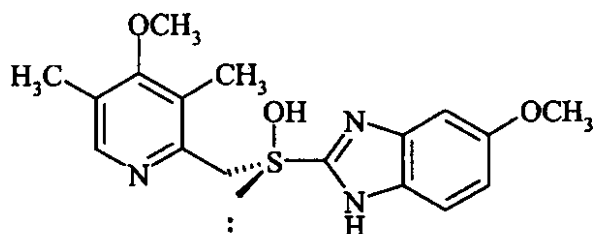
40

【化 5】



オメプラゾール

又は



エソメプラゾール

10

のナトリウム塩又はカリウム塩より選択される、請求項 13 に記載の製剤。

【請求項 16】

請求項 10～15 のいずれか 1 項に記載の安定な固形製剤を溶媒と共に含む、非経口投与用の液剤。

20

【請求項 17】

酸感受性プロトンポンプ阻害剤を、薬学的に許容しうる賦形剤と場合により混合し、その後、適切な溶媒、例えば水又はエタノール中に場合により溶解し、そして噴霧乾燥して、最終的に製剤を電離放射線を用いて滅菌する、請求項 10～15 のいずれか 1 項に記載の製剤の製造方法。

【請求項 18】

電離放射線が、ガンマ線及び電子ビーム放射線の群より選択される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の製剤を含む製品の製造方法であって、以下の工程

30

：
(i) 酸感受性プロトンポンプ阻害剤及び場合により薬学的に許容しうる賦形剤を含む製剤を容器に充填する工程；並びに

(ii) 該充填された容器を、電離放射線を使用して滅菌する工程を含む、方法。

【請求項 20】

電離放射線が、ガンマ線及び電子ビーム放射線の群より選択される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

電離放射線が、約 45 kGy までの最少吸収線量を有する、請求項 19 又は 20 に記載の方法。

40

【請求項 22】

電離放射線が、10～40 kGy の範囲の吸収線量を有する、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

電離放射線が約 25 kGy の吸収線量を有する、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

医薬における使用のための、請求項 1～9 のいずれかに記載の製剤、又は請求項 10～15 のいずれか 1 項に記載の安定な固形組成物。

【請求項 25】

50

胃腸疾患の処置を必要とする対象に、水性溶媒を用いて再構成した後の、請求項 10～15 のいずれか 1 項に記載の安定な固形組成物を投与する、該疾患の予防又は処置のための方法であって、上記処置を必要とする被験体に投与される、方法。

【請求項 26】

胃腸疾患の処置のための医薬の製造における、請求項 10～15 のいずれか 1 項に記載の安定な固形製剤の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

10

本発明は、酸感受性プロトンポンプ阻害剤を含む安定な滅菌非経口製剤に関する。製剤、酸感受性プロトンポンプ阻害剤及び場合により薬学的に許容しうる賦形剤を含む非経口用途用の固形製剤は、その最終容器中で電離放射線により滅菌される。この容器はいくつかの区画から構成され得、それらのうちの 1 つには個別に適切な溶媒が入っており、これは、容器の他の区画中に個別に入れられた固形製剤と同時に滅菌される、すなわち放射線照射される。あるいは、適切な溶媒は、別に滅菌されるか、又は無菌で製造される。非経口用途用の固形製剤は、患者に投与される前に適切な溶媒に溶解される、すなわち即席で (ex tempore) 調製される。本発明はまた、このようにして製造された安定な滅菌非経口製剤、上記のような安定な固形製剤、上記非経口製剤を得るための方法、さらにその治療用途に関する。

20

【背景技術】

【0002】

発明の背景及び先行技術

ガンマ線を滅菌に使用し得ることは当該分野で公知である。例えば、WO 04/037224 (これは、アリール複素環式化合物、増粘剤及び可溶化剤、例えばシクロデキストリンを含む懸濁液の形態の注射可能デポー製剤を記載する) を参照のこと。ガンマ線はこの製剤のための滅菌方法として述べられる。

【0003】

無水エタノール溶液からのプロトンポンプ阻害剤化合物の噴霧乾燥は、パントプラゾールナトリウム水和物の非晶質形態を製造するために使用されており (International Journal of Pharmaceutics 292 (2005) 59-68)、そしてパントプラゾールナトリウムをロードした腸溶性被覆微粒子が、ポリマー溶液を使用した噴霧乾燥により製造されている (International Journal of Pharmaceutics 324 (2006) 10-18)。エタノール溶液からの噴霧乾燥は、オメプラゾールと γ -シクロデキストリンとの間の包接錯体を得るための 1 つの可能な方法として使用されてきた (Arias et al, Drug Development and Industrial Pharmacy 26(3), p 253-259 (2000))。

30

【0004】

US 6,331,174 B1 は、注射用の予め充填された使い捨て注射器に関し、この注射器は、構成材料としてはガラスを避ける。この注射器はガンマ線に耐性であるように設計されている。

40

【0005】

EP 1369130 A1 は、低い水溶性で非ペプチドの生理活性化合物が、その化合物の溶解度より高い量で生分解性ポリマーの有機溶媒溶液中にある、持続性放出製剤を製造するための方法に関する。得られた持続性放出製剤の滅菌製剤を製造するために、 γ 線を用いた滅菌方法が使用され得る。この製造された低い水溶性の非ペプチド化合物の持続性放出製剤を、他の薬物と共に同時投与し得ることも、この特許明細書中で述べられている。同時投与が可能な薬物のリストは、ランソプラゾールのようなプロトンポンプ阻害剤に言及する。しかし、低い水溶性の非ペプチド化合物の製造された持続性放出製剤と共に同時投与され得る薬物が、滅菌工程を受けるといふ開示も提案もない。

W097/09026 は、無菌で医薬品を充填された非密封薬剤容器の無菌的かつ自動的な輸送方

50

法に関する。

【0006】

プロトンポンプ阻害剤は、熱及び光に対して感受性であり、液体溶液中では化学的分解を受けやすい。化学的分解はpH依存性であり、反応速度は低いpH値では非常に高い。プロトンポンプ阻害剤化合物を含む非経口投与用製剤は、それらの化学的感受性のために、使用直前の滅菌溶媒での即席の再構成用の固形製剤として製剤化される。これまでこれらの固形製剤は、滅菌ろ過され無菌充填された溶液の凍結乾燥により得られていた。凍結乾燥は、材料（この場合は溶液）を真空中で凍結—乾燥して凍結した水を蒸発させる方法である。得られた生成物は多孔性のケーキ又は粉末である。凍結乾燥は複雑で時間のかかる方法であり、それ故非常に費用がかかる。

10

【0007】

プロトンポンプ阻害剤の化学的不安定性により、このクラスの化合物の加熱滅菌は不可能である。これらの化合物は、それらの光感受性のため、光からも保護されていなければならない。

プロトンポンプ阻害剤は、例えばオメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、レミノプラゾール及びエソメプラゾールの一般名で知られる化合物である。オメプラゾール及びその治療上許容しうる塩は、EP-A1-0005129に記載される。EP-A1-124495は、オメプラゾールの特定の塩を記載し、EP-A1-174726、EP-A1-166287及びGB 2163747は、それぞれランソプラゾール、パントプラゾール及びラベプラゾールに関する。

20

WO 94/27988は、オメプラゾールの単一の鏡像異性体の塩（エソメプラゾールの薬学的に許容しうるアルカリ塩、例えばナトリウム塩及びマグネシウム塩を含む）に関する。

【0008】

WO 94/02141は、抗潰瘍ベンゾイミダゾール化合物、例えばオメプラゾールの注射剤を記載する。この注射剤は凍結乾燥した生成物を含み、これを使用直前に生理食塩水に溶解する。凍結乾燥した生成物は、溶媒として水を使用して水酸化ナトリウムと共にオメプラゾールのナトリウム塩から製造される。

【0009】

WO 05/058277は、ランソプラゾール及びキレート剤を含む注射可能製剤を記載し、そしてWO 05/065682は、ラベプラゾールの非経口製剤を記載する。

30

WO 01/28558は、凍結乾燥されていない、代替の種類の非経口製剤を記載する。これらの製剤は、水を含まないか、又はほとんど水を含まない安定な液体製剤であり、ポリエチレングリコール及び活性成分のナトリウム塩又はカリウム塩を含む。

非経口投与を意図した製剤は、満足な水溶性を有する活性化合物を含むべきである。これらの製剤はまた、適切な貯蔵安定性を有し、かつそれを維持しなければならず、取り扱いが容易で安価に製造されるべきである。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、どんな凍結乾燥法／凍結乾燥工程もその製剤の製造過程で使用することなく、滅菌溶媒中での即席の再構成後の非経口投与に適した安定な固形製剤を提供する。

40

【課題を解決するための手段】

【0011】

驚くべきことに、電離放射線により、酸感受性プロトンポンプ阻害剤化合物（これは露光に対して感受性である）を含む固形製剤を滅菌することが可能であることが見いだされた。

【0012】

本発明の概要

本発明は、酸感受性プロトンポンプ阻害剤及び場合により薬学的に許容しうる賦形剤を含む安定な滅菌非経口製剤であって、該製剤が最終容器中で電離放射線により滅菌されて

50

いる製剤に関する。上記容器又は別の適切なパッケージ中の滅菌された安定な固形組成物は、室温で及び／又は高温で貯蔵することができる。このような滅菌された安定な固形製剤は、非経口投与用の液剤の即席の調製に適している。

【0013】

本発明の一実施態様によれば、製品は、別個の区画中に安定な固形製剤及び適切な溶媒をそれぞれ含む多重区画の容器である。この製品は、放射線により滅菌される。非経口製剤の投与前に、これらの別個の区画の間の壁が破壊され、そして非経口投与用の即席で調製された液剤が形成される。

あるいは、この製品は、安定な固形製剤を含む単一区画の容器である。この製品は放射線により滅菌される。投与前に、適切な溶媒がこの製品に、すなわち単一区画の容器に加えられて、非経口投与用の即席の液剤を形成することができる。

10

【0014】

本発明はまた、酸感受性プロトンポンプ阻害剤及び場合により薬学的に許容しうる賦形剤を含む安定な固形製剤であって、該固形製剤が電離放射線により滅菌されている製剤に関する。

【0015】

本発明はまた、酸感受性プロトンポンプ阻害剤及び場合により薬学的に許容しうる賦形剤を含む滅菌された安定な固形製剤の即席調製された液剤に関する。非経口投与用のこのような液剤は、滅菌された安定な固形製剤を適切な滅菌溶媒と混合することにより調製される。

20

非経口投与に適した即席液剤の調製に適した溶媒は、例えば生理食塩水のような水性溶媒である。溶媒は滅菌であり、かつ投与の前に最終容器に無菌で充填されなければならない。

あるいは、別の区画中に存在する溶媒及び安定な固形製剤は、最終容器中で滅菌される。

【0016】

非経口投与用の即席調製された液剤は、粒子を含まないか本質的に含まない状態でなくてはならない。従って、非経口製剤の投与用の最終容器は、その構成に組み込まれた粒子フィルターを有していてもよい。以下に考察されるように、可能な粒子混入物を除去するための溶液ろ過工程、その後の噴霧乾燥工程は、本発明の1つの局面による安定な固形製剤の製造において使用され得る。

30

【0017】

用語「滅菌された安定な製剤」は、貯蔵の間に全く分解を示さないか有意な分解をほとんど示さない製剤を含む(すなわち、分解が、滅菌されていない出発材料とほぼ同じレベルである)ことを意図される。

【0018】

用語「電離放射線」は、別の記載がなければ、ガンマ線、電子ビーム放射線及びX線照射を含むことを意図される。本発明の一実施態様によれば、ガンマ線が滅菌に使用される。別の実施態様によれば、電子ビームが滅菌に使用される。さらなる実施態様によれば、X線が滅菌に使用される。ガンマ線又は電子ビーム放射線による滅菌については、約45kGyまでの線量、例えば10~40kGyが使用され、好ましくは約25kGyである。安定な固形製剤及び任意の溶媒がその最終容器中にある場合、放射線がその容器並びにその内容物全体、すなわち固形製剤及び任意の溶媒を透過することが重要である。

40

従って、容器の材料は、本発明の結果にとって決定的になり得、そしてそれは放射線耐性であるべきである。

【0019】

本発明において使用される薬学的に許容しうる賦形剤は、ラクトース、デキストラン、塩化ナトリウム、ポリビドン、シクロデキストリン類又はアミノ酸、例えばアルギニン、システイン、グリシン、ヒスチジン、メチオニン若しくはリシンなどより選択される。照射後の変色及びわずかな分解を全く示さないか又は少ししか示さない賦形剤を選択するこ

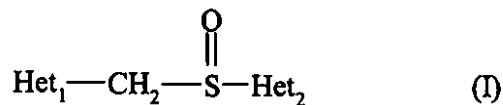
50

とが決定的となり得る。従って、その賦形剤が照射の間又は照射後に、化学的にも物理的にも特性を著しく変化しないかぎり、他の薬学的に不活性な賦形剤も使用することができる。

【0020】

本発明の一実施態様は、酸感受性プロトンポンプ阻害剤が、式 (I)

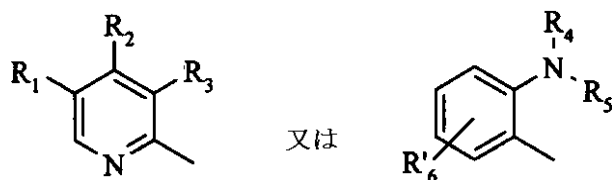
【化1】



10

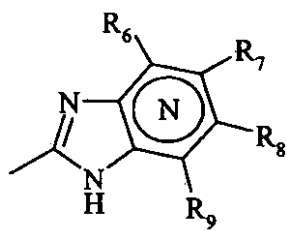
[式中、Het₁は

【化2】



であり、Het₂は

【化3】



20

であり、ここで

ベンゾイミダゾール部分中のNは、R₆~R₉で置換された炭素原子のうちの1つが、置換基のない窒素原子と場合により交換されていてもよいことを意味し；

R₁、R₂及びR₃は同じか又は異なり、そして水素、アルキル、場合によりフッ素で置換されるアルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノ、ハロゲン、フェニル及びフェニルアルコキシより選択され；

30

R₄及びR₅は同じか又は異なり、そして水素、アルキル及びアラルキルより選択され；

R'₆は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルキル及びアルコキシであり；

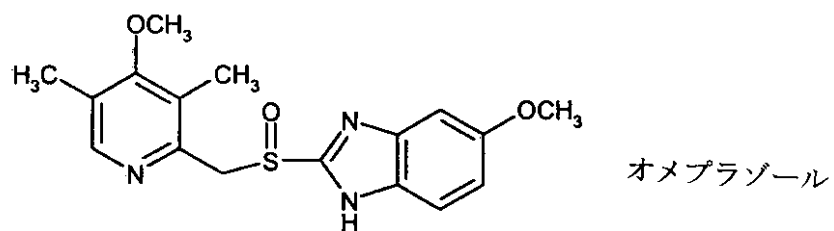
R₆~R₉は同じか若しくは異なり、そして水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ハロ-アルコキシ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、オキサゾリル、ピロリル、トリフルオロアルキルより選択されるか、又は隣接した基R₆~R₉が環構造を形成する]の化合物又はその単一の鏡像異性体より選択される。

【0021】

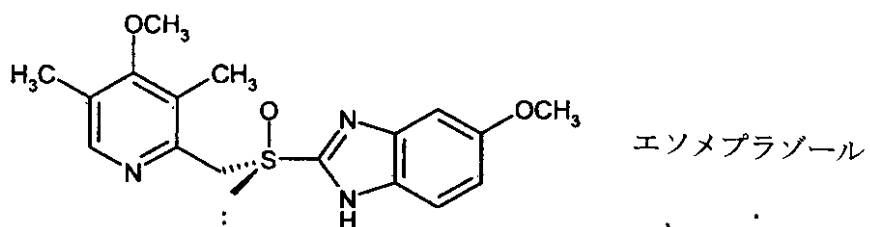
上記定義におけるアルキル基、アルコキシ基及びそれらの部分は、分枝もしくは直鎖のC₁-C₉-鎖であっても、シクロアルキルアルキルのように環状アルキル基を含んでもよい；式 (I) に従うプロトンポンプ阻害剤の例は、

40

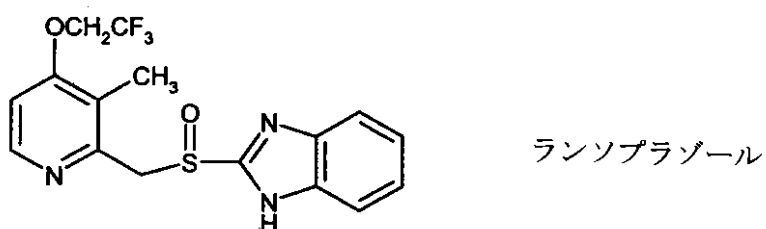
【化 4】



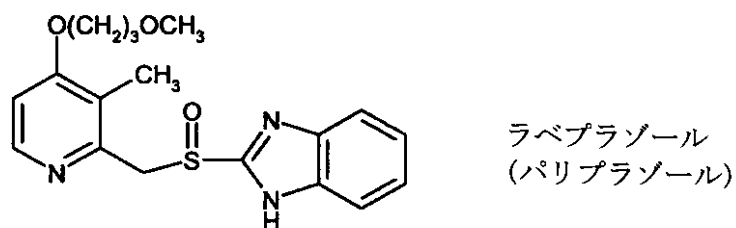
10



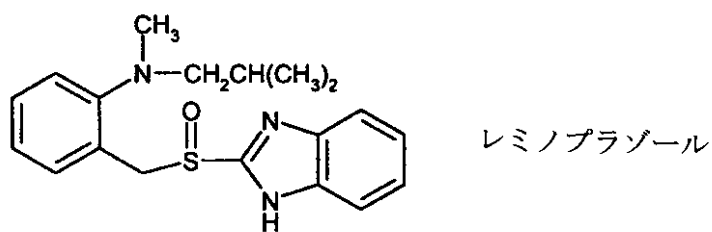
20



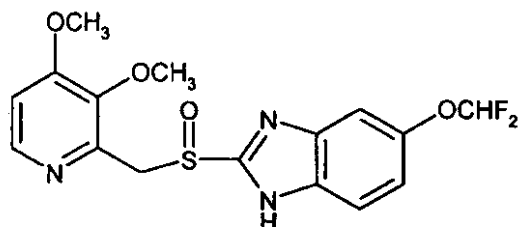
30



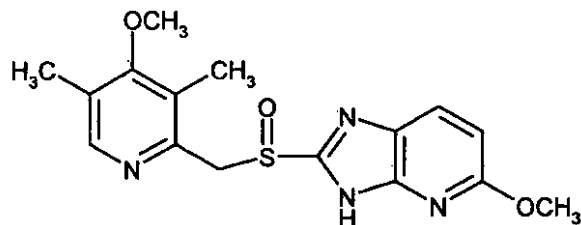
40



【化 5】

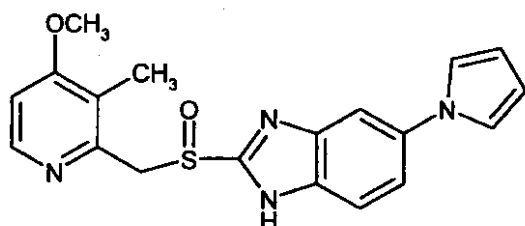


パントプラゾール



テナトプラゾール

及び



イラプラゾール

である。

【0022】

本発明の滅菌非経口製剤において使用される酸感受性プロトンポンプ阻害剤は、それらの中性形態で使用されても、水に可溶である薬学的に許容しうる塩、例えば、それらのNa⁺、K⁺、Li⁺又はTBA (tert-ブチルアンモニウム) 塩のうちのいずれか1つより選択されるアルカリ塩の形態で使用されてもよい。

【0023】

さらに、あらゆる示された化学式又は名称は、その立体異性体及び光学異性体及びそれらのラセミ化合物、さらに別々の鏡像異性体の種々の比率での混合物、上記異性体及び鏡像異性体が存在する場合、さらにそれらの薬学的に許容しうる塩及びそれらの溶媒和物（例えば水和物）も全て包含する。上で列挙された化合物は、それらの互変異性体形態であってもよい。列挙された化合物の生物学的機能を有する、上に列挙された化合物の誘導体、例えばプロドラッグ、（例えばUS 2005/0182101を参照のこと）も本発明に含まれる。

【0024】

上で例示したプロトンポンプ阻害剤は、例えばEP-A1-0005129、EP-A1-174 726、EP-A1-166 287、GB 2 163 747並びにWO 90/06925、WO 91/19711、WO 91/19712、WO 98/54171、WO 94/27988、WO 98/54171及びWO 00/044744において開示される。上記プロトンポンプ阻害剤化合物の単一の鏡像異性体の適切な製造方法は、例えばWO 96/02535、WO 97/02261及びWO 04/035565に記載される。

【0025】

酸感受性プロトンポンプ阻害剤は、水性溶媒中で十分な溶解度を有するべきであり、すなわちPh Eur 2005に従って可溶性 (soluble) であるか又はやや可溶性 (sparingly soluble) であるべきである。プロトンポンプ阻害剤化合物は、本発明において、その中性、すなわち非塩形態又は水和物のような溶媒和物を含む薬学的に許容しうる塩の形態のいずれかで使用される。

【0026】

用語「可溶性 (soluble)」及び「やや可溶性 (sparingly soluble)」は、ヨーロッパ薬局方 (European Pharmacopoeia) (Ph Eur 2005)に従って定義される。

【0027】

本発明の一実施態様によれば、式(I)の化合物又はその個々の単一の鏡像異性体は、特許請求された滅菌非経口製剤及び滅菌固形製剤中に薬学的に許容しうる塩の形態で組み込まれる。

【0028】

本発明の別の実施態様において、上記薬学的に許容しうる塩は、エソメプラゾールのナトリウム塩又はカリウム塩（その溶媒和物、例えば水和物を含む）である。別の実施態様において薬学的に許容しうる塩は、オメプラゾールのナトリウム塩又はカリウム塩（その溶媒和物、例えば水和物を含む）である。

10

【0029】

本発明はまた、その最終容器中の非経口製剤を製造するための方法に関し、この方法は以下の工程：(i)酸感受性プロトンポンプ阻害剤(固体状態)及び場合により薬学的に許容しうる賦形剤を、制御された環境条件下で容器に充填する工程、及び(ii)予め充填された容器を電離放射線を使用することにより滅菌する工程を含む。上記容器は、例えば式(I)の化合物のナトリウム塩又はカリウム塩を含み、これは適切な水溶性を有する。

【0030】

この実施態様において、容器は放射線耐性でなくてはならず、すなわち、照射中又は照射後に化学的にも物理的にも特性を有意に変化してはならない。本発明に適した容器の一例は、限定されないが、放射線耐性材料、例えば放射線耐性ガラスでできたバイアルである。放射線耐性ガラスは、典型的に酸化セリウムを含有し、これは照射後にガラスが特性を変化させるのを防止する。対照的に、通常のホウケイ酸ガラスは、典型的に照射後に褐色に変わる。あるいは、容器は、放射線耐性のポリプロピレン、ポリエチレン若しくは他の適切な材料又はそれらの組み合わせから製造されてもよい。

20

【0031】

一例は、2つの区画が弱いシールにより分離されている2チャンババッグであり得、これは別々の予め充填された区画中に、非経口投与用の液剤の即席調製のための薬物及び溶媒を含む。この弱いシールは、溶媒を含む区画で例えば手により圧力を加えることにより壊れ、閉じた系内での薬物と溶媒との完全な混合を可能にする。従って、製品はその最終容器中で電離放射線を用いて滅菌される。

30

【0032】

容器で使用される材料は、放射線耐性であるべきであり、すなわち照射中又は照射後に化学的にも物理的にも有意に特性を変化しないべきである。2チャンババッグの機能についての重要なパラメータの例は、例えば水バリア特性、シール強度、可撓性、引張強度、透明度及び外観である。弱いシールの特性、例えば、シール強度、バリア特性及び開封に特別考慮するべきである。弱いシールの特性が放射線により有意に影響を受けないことは重要である。

【0033】

電離放射線が、ポリプロピレンベースのフィルムから製造されたバッグでの弱いシールのシール強度に対して有意な影響を有さないことが実証されている。

40

容器材料を、追加として(特に粉末区画上を覆って)、高バリア材料、例えばアルミホイルで被覆して、活性成分への露光並びに／又は例えば湿気、酸素及び／若しくは二酸化炭素への暴露を回避することができる。アルミホイル/ラミネートをポリプロピレンベースのフィルム上に剥離可能でかつ永続的なやり方で、弱いシールの特性に有意に影響することなく溶接することが可能であることも実証されている。

【0034】

容器はさらに、例えばアルミニウム又は他のあらゆる適切な材料から製造された別のパック中に置くことができる。容器は、その最終パック中に置かれた後に滅菌してもよい。

50

プロトンポンプ阻害剤化合物での容器の充填は、プロトンポンプ阻害剤化合物の感受性のために、制御された条件下で、例えば制御された室温及び乾燥条件下で行われるべきである。

【0035】

本発明はまた、非経口製剤及び固形製剤のいずれかの製造のための方法に関し、ここで酸感受性プロトンポンプ阻害剤は場合により薬学的に許容しうる賦形剤と混合され、その後、製剤それ自体又はその最終容器中で電離放射線を照射される。この製剤は、凍結乾燥されていなくても凍結乾燥されてもよい。特定の状況下では、凍結乾燥した製剤を使用することができる。例えば、凍結乾燥した固形製剤及び適切な溶媒を予め充填された最終容器が滅菌される。

10

【0036】

製造を容易にするために、固形製剤を電離放射線による滅菌の前に最終容器に充填する場合に、非凍結乾燥固形製剤を使用して、優れた貯蔵安定性を得、そして増強された特性、例えば固形製剤のより良好な流動能を有することが都合がよい。本発明の一実施態様によれば、固形製剤は凍結乾燥されず、そして放射線により滅菌される前にその最終容器中に充填される。滅菌された製剤は、非経口投与用の液剤の即席調製に適している。

【0037】

固形製剤は、場合により、最初に酸感受性プロトンポンプ阻害剤化合物及び任意の薬学的に許容しうる賦形剤の乾燥粉末を水又はエタノール溶液中に溶解し、次いで製剤を適切な噴霧乾燥機(実施例4を参照のこと)で乾燥することにより製造され得る。あるいは、種々の成分を水又はエタノール溶液に別々に溶解し、次いで噴霧乾燥してもよい。最終的に、固形製剤の成分は一緒に混合される。

20

【0038】

以下の実施例4において、エソメプラゾールナトリウム製剤の噴霧乾燥は、従来の実験室規模の噴霧乾燥機でその製剤の水溶液から行われた。噴霧乾燥は、かなり高い吸気(inlet air)温度を用いて行われる。物質が熱に対して感受性である場合でさえ、高温の吸気を使用され得る。この乾燥工程の間に水がその物質／製剤から蒸発してその物質／製剤を冷却し、そして吸气流中の暴露時間は非常に短いという事実が原因で、物質／製剤がこの吸気温度に耐えるのだらうという説明が可能である。

【0039】

製造方法の一局面によれば、溶解した成分は、溶液を噴霧乾燥する前に粒子保持フィルターを通過する。このろ過工程は、製剤中の粒子を回避するために有利かもしれない。噴霧乾燥工程は、増強された粉末特性(例えば、制御された粒径及び密度)及び粉末の増強された溶解特性のような追加の利点を固形製剤にもたらし得る。

30

【0040】

噴霧乾燥は、プロトンポンプ阻害剤化合物の製造に由来するあらゆる粒状物質のような粒子を本質的に含まない固形製剤を提供するために無菌で行われ得る。従って、噴霧乾燥した材料は非経口投与用の液剤の即席調製に適する。本発明の別の実施態様によれば、凍結乾燥していない固形製剤は、その最終容器中に充填されて放射線により滅菌される前に噴霧乾燥される。

40

【0041】

本発明に適した最終容器は、多重区画システム、例えば2チャンバ注入バッグ及び2区画注射器である。これらの容器はまた、粒子フィルターを備えていてもよく、すなわち非経口投与用の液剤が身体への投与前にデバイスでろ過される。

例えば、容器が2チャンバ容器、例えば注入バッグである場合、チャンバの一方は固形製剤を充填され、そして他方のチャンバは適切な溶媒を充填され、そして弱いシールがこれら2つのチャンバを分離する。溶媒は、場合により薬学的に許容しうる不活性な賦形剤、例えば最終液剤のpHを制御する賦形剤を含み得る。

【0042】

次いで容器全体、すなわちその最終容器中の非経口製剤を電離放射線により滅菌する。

50

滅菌された注入バッグは、非経口投与のための「使い易い」即席調製品である。

あるいは、安定な固形製剤を最初に製造し、次いで容器へ製剤を無菌充填する前に、場合により滅菌溶媒（この溶媒は別個の区画中に予め充填されている）と共に電離放射線により滅菌する。

従って、本発明は、凍結乾燥プロセス／工程を製造において使用することなく、非経口投与用の液剤の即席調製のための、その最終容器中の滅菌された非経口製剤を提供する。

【0043】

滅菌された固形組成物を1つの区画に含み、そして場合により第2の区画に再構成溶媒を含む、その最終容器中の製造された非経口製剤は、室温（実施例、表1を参照のこと）又は高温（例えば40℃／75％RH）で少なくとも12ヶ月間、活性成分の有意な分解なく（10

【0044】

本発明はまた、医薬における、本発明の製品、例えばその最終容器中の滅菌された非経口製剤又は滅菌された固形製剤のいずれかの使用に関する。特許請求された滅菌非経口製剤又は滅菌固形製剤において使用される薬学的に活性な化合物は、酸分泌経路の最終段階において胃酸分泌を制御し、それにより刺激に関わりなく基底胃酸分泌及び刺激された胃酸分泌を減少することにより、哺乳動物（ヒトを含む）において胃酸分泌を抑制するために有用である。

【0045】

本発明において使用される薬学的に活性な化合物は、胃酸分泌抑制剤として有効であり、従って抗潰瘍薬として有用である。より一般的な意味で、これらは、哺乳動物及び特にヒトにおける胃酸関連症状（例えば、逆流性食道炎、胃炎、十二指腸炎、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍を含む）の予防及び処置に使用することができる。さらにこれらは、胃酸抑制作用が望ましい他の胃腸障害の処置のため、例えばNSAID治療中の患者において、非潰瘍性消化不良（Non Ulcer Dyspepsia）を有する患者において、症候性胃食道逆流を有する患者において、及びガストリノーマを有する患者において、使用され得る。これらはまた、集中治療状態の患者において、急性上部消化管出血の患者において、胃酸の吸引を防止するために術前及び術後に、ストレス潰瘍及びぜん息を予防及び処置するため、並びに睡眠の改善のために使用され得る。さらに、本発明の化合物は、乾癬の処置において、さらに30

【0046】

本発明の実施において、治療量の大きさは、処置される疾患の性質及び重篤度に依存する。用量、及び投薬頻度もまた、個々の患者の年齢、体重及び応答性に従って変動し得る。ゾリンジャー-エリソン症候群、又は消化性潰瘍出血を有する患者には、平均的な患者よりも高い用量の必要性のような、特別な要件が必要となり得る。小児及び肝臓疾患を有する患者は、一般的に平均よりもいくらか低い用量が有益である。従って、場合によっては、以下に示される範囲外の用量を使用とすることが必要であるかもしれず、例えば長期の処置はより低い用量を必要とし得る。このようなより高い用量及びより低い用量は本発明の範囲内である。日用量は、5mg～300mgの間で変化し得る。注射及び注入に適した用量は、例えば5、10、15、20、30、40、60、80及び100mgの薬学的活性化合物を含む。40

【0047】

薬学的に活性なプロトンポンプ阻害剤化合物及び他の活性成分を含む併用製剤及び併用治療もまた使用され得る。このような他の活性成分の例としては、限定されないが、抗菌化合物、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)（例えばアセチルサリチル酸、ジクロフェナク、ナプロキセン及びCOX-2薬）、制酸剤、アルギネート、運動促進薬、運動刺激薬、及びH₂ブロッカー、例えばラニチジンが挙げられる。

【0048】

疑念を回避するために、「処置」は、症状の治療的処置に加えて予防も含む。50

本発明はまた、胃腸疾患の処置において使用される医薬の製造における、上で開示された製剤の使用に関する。

本発明はまた、本発明による安定な固形製剤のいずれか1つがそれを必要とする患者に投与される、胃腸疾患を予防及び処置するための方法に関する。

【実施例】

【0049】

以下では、4種の酸感受性プロトンポンプ阻害剤、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾール及びエソメプラゾールを、薬学的に許容しうる賦形剤（例えば、不活性成分ラクトース）と共に、又は薬学的に許容しうる賦形剤を伴わずに含む製剤であって、ガンマ線又は電子ビーム放射線により滅菌されている製剤の非限定的例により本発明を説明した。エソメプラゾールのナトリウム塩を、薬学的に許容しうる賦形剤（例えば不活性成分塩化ナトリウム）と共に、または薬学的に許容しうる賦形剤を伴わずに含む電子ビーム放射線を照射した噴霧乾燥固形製剤に関する例も含まれる。これらの製剤を、凍結乾燥した製剤（ガンマ線滅菌なし）及びガンマ線滅菌していないエソメプラゾールナトリウム物質（乾燥粉末）と比較した。これらの結果は、本発明のガンマ線滅菌又は電子ビーム放射線滅菌した固形製剤の良好な安定性を示す。

10

実施例5は、エソメプラゾールナトリウムの製造のための適切な経路を例示する。

【0050】

実施例1. エソメプラゾールナトリウムの安定なガンマ線滅菌製剤

エソメプラゾールナトリウムの3種の異なるガンマ線滅菌した製剤(A-C)を、室温で異なる貯蔵期間後に分析した。製剤A-Bは、ガラスバイアルに充填されたエソメプラゾールナトリウム（乾燥粉末）を含んでいた。製剤Cは、エソメプラゾールナトリウムとラクトースの15:85% w/w混合物（乾燥粉末）を含んでいた。使用した滅菌線量は25kGyであった。ガンマ線滅菌していないエソメプラゾールナトリウム薬物(D)を参照として使用した。粉末の外観を異なる貯蔵期間後に測定した。

20

【0051】

【表 1】

表 1 25℃で貯蔵された異なるエソメプラゾール製剤の外観及び有機不純物

	A	B	C	D	
製剤	エソメプラゾールナトリウム	エソメプラゾールナトリウム	エソメプラゾールナトリウム：ラクトース (15:85% w/w)	エソメプラゾールナトリウム	
パッケージ	ねじぶた付チューブ、 I 型ガラス ¹	バイアル、 I 型ガラス ¹ (放射線耐性)	ねじぶた付チューブ、 I 型ガラス ¹	溶接したアルミニウムバッグ内の二重 LDPE-バッグ	10
ガンマ線照射 (25kGy の滅菌線量)	有り	有り	有り	無し	
貯蔵期間 — 0 ヶ月					
外観	非常にわずかな黄色	非常にわずかな黄色	わずかに黄色	白色～ほとんど白色	20
有機不純物、 合計(面積%)	<0.1	<0.1	0.2	<0.1	
貯蔵期間 — 12 ヶ月					
外観	わずかに黄色	わずかに黄色	黄色	白色～ほとんど白色	
有機不純物、 合計(面積%)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	30

¹ I 型ガラスは、ヨーロッパ薬局方 (Ph Eur 2005) において規定されるとおり、ガラス自体の化学配合により高い加水分解耐性を有する中性ガラスである。

【0052】

表 1 に示されるように、ガンマ線滅菌した製剤 A－C は照射後も安定なままであり、そして有機不純物の量は照射していないエソメプラゾールナトリウム (D) と同じ範囲内であった。照射後の製剤のいくつかのわずかな変色が観察され得る。

記載された製剤 (A－C) にガンマ線耐性でかつ適切にシールされた容器を使用する重要性を表 2 に示す。放射線非耐性の I 型ガラスを照射した場合、このガラスは照射後に褐色に変化する。放射線耐性ガラスは無色のままである。放射性非耐性ガラスチューブ中で照射された製剤は黒色になり、40℃/75%RH の加速環境で貯蔵した場合、多量の有機不純物を示した。この効果は、ガラス材料自体の効果よりむしろチューブの不適切な (緊密でない) シールによって生じるようである。

適切なシールを備えたガンマ線耐性ガラスを使用した場合、製剤は 40℃/75%RH で 12 ヶ月後でさえも安定なままであり、このことは、酸感受性プロトンポンプ阻害剤の熱及び湿気に対する既知の不安定性からは予想外であると考えざるを得ない。

【0053】

40

【表 2】

表2 2つの異なるガラスバイアルにパッケージされ、40℃/75%RH で貯蔵された、照射した
エソメプラゾール製剤の外観及び有機不純物

	A	B
製剤	エソメプラゾールナトリウム	エソメプラゾールナトリウム
パッケージ	ねじぶた付チューブ、 I 型ガラス ¹	バイアル、 I 型ガラス ¹ (放射線耐性)
ガンマ線照射 (25kGy の滅菌線量)	有り	有り
照射後のパッケージの外観	褐色	無色
貯蔵期間 — 0 ヶ月		
外観	非常にわずかに黄色	非常にわずかに黄色
有機不純物、 合計 (面積%)	<0.1	<0.1
貯蔵期間 — 12 ヶ月		
外観	黒色	黄色
有機不純物、 合計 (面積%)	3.3	0.2

¹ I 型ガラスは、ヨーロッパ薬局方 (Ph Eur 2005) において規定されるとおり、ガラス自体の化学配合により高い加水分解耐性を有する中性ガラスである。

【0054】

実施例 2. ガンマ線滅菌したエソメプラゾールナトリウムの凍結乾燥製剤

凍結乾燥した製剤 (E) をガンマ線 (25kGy) で滅菌した。照射後の外観及び有機不純物の合計量を、ガンマ線照射していない製剤 (F) と比較した。

【0055】

【表 3】

表3 凍結乾燥したエソメプラゾール(20mg)製剤の、25kGyでのガンマ線照射後の外観及び有機不純物

	E	F
製剤	エソメプラゾール Na (EDTA を含む)	エソメプラゾール Na (EDTA を含む)
パッケージ	バイアル、 I 型ガラス ¹	バイアル、 I 型ガラス ¹
ガンマ線照射 (25kGy の滅菌線量)	有り	無し
外観	わずかに緑色	白色～オフホワイト
有機不純物、 合計(面積%)	0.4	0.2

¹ I 型ガラスは、ヨーロッパ薬局方 (Ph Eur 2005)において規定されるとおり、ガラス自体の化学配合により高い加水分解耐性を有する中性ガラスである。

【0056】

表3に示されるように、いくらかの少ない変色及び軽微な分解が観察され得る。

【0057】

実施例3. 3種の酸感受性プロトンポンプ阻害剤のガンマ線滅菌された製剤

実施例1に例示されるエソメプラゾールナトリウムに加えて、3種の他の酸感受性プロトンポンプ阻害剤（オメプラゾールナトリウム、パントプラゾールナトリウム及びランソプラゾール）を、25kGyの滅菌線量を用いてガンマ線滅菌した。粉末の外観を、ガンマ線滅菌の前後に測定した。

【0058】

【表4】

表4 ガンマ線滅菌の前後の3種の酸感受性プロトンポンプ阻害剤の外観

プロトンポンプ阻害剤 (粉末)	外観	
	滅菌前	滅菌後(25 kGy)
オメプラゾールナトリウム	白色～オフホワイト	非常にわずかに黄色
パントプラゾールナトリウム	白色～オフホワイト	非常にわずかに黄色
ランソプラゾール	非常にわずかに黄褐色	非常にわずかに黄褐色

【0059】

実施例1及び2のように、いくらか少しの(非常に軽微な)変色が、これらのうち2種の製剤、すなわちオメプラゾールナトリウム及びパントプラゾールナトリウムについて照射後に観察され得るが、ランソプラゾールについては変色は全く観察されなかった。

【0060】

実施例4. エソメプラゾールナトリウムの電子ビーム放射線を照射した安定な製剤

エソメプラゾールナトリウムの3種の異なる製剤(G-I)を、約25kGyの線量に対応する電子ビーム放射線で滅菌した。製剤Gは、エソメプラゾールナトリウム薬物(乾燥粉末)を含んでおり、製剤Hは噴霧乾燥したエソメプラゾールナトリウム(乾燥粉末)を含んでおり、そして製剤Iは、エソメプラゾールナトリウム及び塩化ナトリウムの噴霧乾燥した50:50% w/w混合物(乾燥粉末)を含んでいた。噴霧乾燥した製剤は、最初に乾燥エソメプラ

10

20

30

40

50

ゾールナトリウム粉末を(賦形剤と共に、または賦形剤を伴わずに)水に溶解し、次いで実験室規模の噴霧乾燥機で並流及び二流体ノズルを使用してこの配合物を乾燥することにより得られた。吸気温度は約170℃であり、そして排気温度は約80～90℃であった。

【0061】

全ての製剤を小さいポリプロピレンプラスチックバッグにパッケージし、これをアルミニウムバッグ内に入れた。粉末の外観及び有機不純物の合計量を照射前後に測定した。

【0062】

【表5】

表5 異なるエソメプラゾール製剤の照射前後の外観及び有機不純物

	G	H	I
製剤	エソメプラゾールナトリウム	エソメプラゾールナトリウム、 噴霧乾燥粉末	エソメプラゾールナトリウム:塩化ナトリウム (50:50% w/w)、 噴霧乾燥粉末
照射前			
外観	白色～オフホワイト	オフホワイト	オフホワイト
有機不純物、 合計(面積%)	<0.1	<0.1	<0.1
電子ビーム照射(25kGy)後			
外観	オフホワイト、わずかに着色	オフホワイト、わずかに着色	オフホワイト、わずかに着色
有機不純物、 合計(面積%)	<0.1	0.1	0.1

【0063】

表5の結果は、ガンマ線滅菌後に得られた結果と非常に類似しており、それ故両方の種類の放射線を使用することができる。実施例1～3のように、いくらか少ない変色が観察され得る。

【0064】

実施例5. エソメプラゾールナトリウムの製造

エソメプラゾールナトリウムは、WO 96/02535 (参照により本明細書に加入される)に記載される方法を使用して製造され得る。

エソメプラゾールカリウムを出発物質として使用することによっても製造し得る。エソメプラゾールカリウムは、WO 98/54171 (参照により本明細書に加入される)に記載されるように製造され得る。

【0065】

エソメプラゾールカリウムからエソメプラゾールナトリウムの製造

酢酸及び水を、エソメプラゾールカリウムのトルエン中攪拌懸濁液に加え、それによりエソメプラゾールを有機相に溶解させた。有機相をブラインで洗浄した。メタノール、続いて水酸化ナトリウム水溶液を加えることによりエソメプラゾールナトリウムが沈殿した。粗生成物を単離し、そしてトルエンで洗浄した。

最後に、エソメプラゾールナトリウムの粗生成物を水/アセトン中でアセトニトリルを貧溶媒 (anti-solvent) として使用して再結晶した。純粋な生成物を単離し、アセトニトリルで洗浄し、乾燥した。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000440

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 25 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the formulation.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000440

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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: A61K, A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPD-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005065682 A2 (LYKA LABS LTD), 21 July 2005 (21.07.2005), the whole document --	1-26
Y	WO 2005058277 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO LTD), 30 June 2005 (30.06.2005), the whole document --	1-26
Y	WO 2004037224 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.), 6 May 2004 (06.05.2004), page 1, line 3 - line 9; page 4, line 32 - page 5, line 9; page 8, line 21 - page 9, line 27, example 1, claims 1-15 --	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2007

Date of mailing of the international search report

20 -07- 2007

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Andreas Gustafsson/CM
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000440

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4678809 A (PHILLIPS), 7 July 1987 (07.07.1987), column 1, line 46 - line 48; column 2, line 16 - line 22; column 2, line 52 - column 3, line 4, column 3, line 35 - line 48; column 3, line 65 - column 4, line 8; column 7, line 5 - line 34, claim 1 --	1-26
A	LI, C. et al " Preformulation Studies for the Development of a Parental Liquid Formulation of an Antitumor Agent, AG337", PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, September-October 1997, Vol.17, No.5, p.181-186, see introduction, Terminal Sterilization Procedures, Terminal Sterilization Methods, table 4, abstract -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000440

International patent classification (IPC)

A61K 9/08 (2006.01)
A61L 2/08 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is UDDQMKBKMT.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

30/06/2007

International application No.

PCT/SE2007/000440

WO	2005065682	A2	21/07/2005	BR	PI0416027 A	02/01/2007
				EP	1713476 A	25/10/2006
				US	20070014875 A	18/01/2007
WO	2005058277	A1	30/06/2005	CA	2548074 A	30/06/2005
				EP	1694296 A	30/08/2006
				JP	2005200409 A	28/07/2005
WO	2004037224	A1	06/05/2004	AU	2003267763 A	13/05/2004
				BR	0315663 A	30/08/2005
				CA	2498276 A	06/05/2004
				CN	1703198 A	30/11/2005
				EP	1562546 A	17/08/2005
				JP	2006219501 A	24/08/2006
				JP	2006505579 T	16/02/2006
				KR	20050071611 A	07/07/2005
				MX	PA05004299 A	03/08/2005
				NL	1024616 A	27/04/2004
				NO	20051187 A	11/04/2005
				PL	375603 A	12/12/2005
				RU	2292207 C	27/01/2007
				RU	2005112202 A	20/11/2005
				US	20040146562 A	29/07/2004
				ZA	200501979 A	26/04/2006
US	4678809	A	07/07/1987	NONE		

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 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(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,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,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,BH,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,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,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ミカエル・ブリュールス
スウェーデン国 S-4 3 1 8 3 メルンダール. アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メル
ンダール

(72)発明者 ヨハンナ・カールソン
スウェーデン国 S-4 3 1 8 3 メルンダール. アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メル
ンダール

Fターム(参考) 4C076 AA12 AA29 BB01 BB11 CC16 FF70
4C084 AA17 MA17 MA43 MA66 NA20 ZA712 ZC022
4C086 AA01 AA02 BC39 GA07 GA08 MA01 MA04 MA17 MA43 MA66
NA20 ZA71 ZC02