

(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2006-519906
(P2006-519906A)

(43) 公表日 平成18年8月31日(2006.8.31)

(51) Int.C1.

C08B 37/10 (2006.01)
A 61 K 31/727 (2006.01)
A 61 P 7/02 (2006.01)

F 1

C08B 37/10
A 61 K 31/727
A 61 P 7/02

テーマコード(参考)

4 C086
4 C090

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2006-506297 (P2006-506297)
(86) (22) 出願日 平成16年3月4日 (2004.3.4)
(85) 翻訳文提出日 平成17年9月6日 (2005.9.6)
(86) 國際出願番号 PCT/IB2004/000625
(87) 國際公開番号 WO2004/078791
(87) 國際公開日 平成16年9月16日 (2004.9.16)
(31) 優先権主張番号 60/452,701
(32) 優先日 平成15年3月7日 (2003.3.7)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 500379200
ファイザー ヘルス アクティエボラード
スウェーデン国、エスー112 87 ス
トックホルム
(74) 代理人 100099759
弁理士 青木 篤
(74) 代理人 100077517
弁理士 石田 敏
(74) 代理人 100087871
弁理士 福本 積
(74) 代理人 100087413
弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人 100108903
弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ヘパリンの固体形態の製造方法

(57) 【要約】

本発明は、溶媒又は混合溶媒中のヘパリン、ヘパリン塩又はヘパリン錯体を含有する溶液を、ヘパリン製品の乾燥形態に製造する新規方法であって、大気圧又は真空下及び好適な乾燥温度でのドラム乾燥機の使用を特徴とする前記方法を提供する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

溶媒又は混合溶媒中のヘパリン含有溶液を、ヘパリンの乾燥固体形態に製造する方法であって、大気圧下又は真空下、及び好適な乾燥温度でのドラム乾燥機の使用を特徴とする前記方法。

【請求項 2】

前記ヘパリンが遊離ヘパリンであるか；又はアルカリ金属、又はアルカリ土類金属、又はアンモニウム、又は第4アンモニウム、又は第3アミン、又はいずれかの有機塩基とのヘパリンの塩であるか；又は無機又は有機塩、例えば、アンモニウム塩、又は第4アンモニウム塩、又は第3アミン塩とヘパリンとの錯体である、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記ヘパリンが、ヘパリン・ナトリウムである、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項 4】

前記ヘパリン溶液の溶媒が、水であるか、又は水混和性有機溶媒を含む水、又はアルコールである、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

前記有機溶媒が、アルコール、又は混合アルコールである、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

前記有機溶媒がアセトンである、請求項4に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記ドラム乾燥機が、2重ドラム乾燥機である、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

前記ドラム乾燥機が、單一ドラム乾燥機である、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

前記乾燥温度が20～210の間にある、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

前記乾燥温度が130～170の間にある、請求項1に記載の方法。

【請求項 11】

前記圧力が、0.01mmHg～大気圧の間にある、請求項1に記載の方法。

30

【請求項 12】

前記圧力が大気圧である、請求項10に記載の方法。

【請求項 13】

前記ヘパリンの乾燥固体形態が、前記ヘパリン含有溶液とドラムとの接触開始から1分以内に生じる、請求項1に記載の方法。

【請求項 14】

前記ヘパリンの乾燥固体形態が、少なくとも140u/mgの効力をもつ、請求項1に記載の方法。

【請求項 15】

前記ヘパリンの乾燥固体形態が、少なくとも160u/mgの効力をもつ、請求項1に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本願は、2003年3月7日に出願の米国仮出願第60/452,701号に基づく優先権を主張する。

【0002】**発明の分野**

本発明は、溶媒又は混合溶媒中のヘパリン、ヘパリン塩又はヘパリン錯体を含有する溶液を、ヘパリン製品の固体形態に製造する新規方法であって、大気圧又は真空下及び好適な乾燥温度でのドラム乾燥機の使用を特徴とする前記方法を提供する。

50

【背景技術】

【0003】

本発明の背景

本明細書中、「ヘパリン」という、ヘパリン、ヘパリン塩、及びヘパリン錯体は、抗血液凝固剤、抗血栓剤、及び医療機器のコーティング剤として、ヘルスケア産業において広く使用されている。ヘパリン塩は、低分子量ヘパリン、例えば、Fragmin (登録商標) (Dalteparin Sodium) [WO 80/01383] を製造するための出発材料としても使用される。ヘパリンは、動物の組織及び臓器から抽出することができます、そして典型的には、いくつかの生物学的に由来する不純物、例えば、タンパク質、及びグリコサミノグリカン、例えば、Dermatan Sulfateを含む。多数の抽出方法が開示されており、例えは、米国特許 US 2571679, US 2954321, US 3337409, US 6232093B1、並びにその中に引用された文献中に開示されている。

10

【0004】

典型的なヘパリン製造及び精製方法において、ヘパリンの固体形態を製造するためには、大容量の水混和性有機溶媒、例えば、エタノール [US 2571679, US 2954321]、メタノール [US 2884358, US 2797184, US 3337409]、アセトン [US 2954321] その他を用いて、その水溶液から沈澱される。沈澱したヘパリンは、水混和性溶媒で脱水され、又は濾過により回収され、そしてその後、ほとんどは、約40~75 で真空下で乾燥される。他の乾燥方法も、水中の再構成ペーストとしてヘパリンを沈澱させ、その後、凍結乾燥させるために使用される [US 3817831]。

20

【0005】

ヘパリン溶液のスプレー乾燥方法は、中国特許出願CN 1218058A (1999-06-02公開) に開示された。ヘパリン溶液を噴霧し、そして190~200 でスプレー乾燥機に入る熱風中で乾燥させることにより、128 u/mgの比活性をもつ乾燥粉末が得られた。

30

【0006】

従来の方法でヘパリンの固体形態を製造する方法には固有の問題が伴う。これらの中で最も大きな問題は、潜在的に危険で可燃性の有機溶媒を過剰に使用すること、乾燥工程の間の正確な真空及び温度制御の要求、沈澱、乾燥、粉碎、及び再乾燥ステップを含む多数工程段階の要求、ひじょうに長いプロセス・サイクル時間の要求、高資本及び運転費の要求、比較的長い労働時間の要求、スプレー・ノズルの頻繁な洗浄の要求、取り扱い及び同伴に因る有意な生産量損失、並びに上記熱に敏感なヘパリン製品に対する潜在的に有害な品質の影響である。典型的には、抗血液凝固特性(効力)を保持するためには、長時間、特に乾燥ステージの間、処理温度は100 を上廻ってはならない。

30

【0007】

单一又は2重ドラム乾燥機は、化学及び製薬産業において広く使用されている。これらのドラム乾燥機は、1回の操作で、固体製品、例えば、無機塩 [US 2034599]、第3アミン・オキシド [US 3330327]、及び多糖類 [US 6485945] を製造するための溶液処理のために使用される。2重ドラム乾燥機は、2つのカウンター又は同時回転ドラムから構成され、これらは、蒸気又は他の好適な熱流体により、内側から加熱される。2重ドラム乾燥機内では、乾燥される溶液は、複数ドラム間のニップ内に充填され、そしてドラム表面上で薄層に圧搾され、ここで、熱ドラム表面により乾燥される。ナイフが、乾燥した固体を剥がし、そしてさらなる下流処理のためにホッパー内に集められる。それは、温度感受性の化学物質のためには真空下で操作されうる。この乾燥プロセスの滞留時間は、ひじょうに短く、そしてほんの数秒である。これは、感熱性製品にとっては特に有益である。乾燥プロセスは、バッチ・半連続又は連続モードで実行される。

40

【発明の開示】

50

【 0 0 0 8 】**本発明の概要**

本発明は、大気圧又は真空圧下で、かつ、好適な乾燥温度で運転されるドラム乾燥機を用いて、ヘパリンを含有する溶液をヘパリンの固体形態に製造する新規方法を提供する。好ましくは、2重乾燥ドラムが使用される。本発明は、添付の請求の範囲により、さらに開示される。

【 0 0 0 9 】

本発明により処理される溶液は、主成分としてヘパリンを含有する。それは、ヘパリン精製又は製造プロセスからの溶液、汚染物を含む動物粘膜、組織又は臓器の抽出溶液、又は樹脂に吸収されたヘパリンから溶出された汚染物を含む溶液であることができる。このような汚染物は、例えば、グリコサミノグリカン、タンパク質、バクテリア、硫酸デルマタン(dermatan sulfate)、病原体等でありうる。

【 0 0 1 0 】

本発明の方法を適用することにより、その液溶からの固体ヘパリンの製造は、従来の抽出、製造又は精製工程における多工程の代わりに、ドラム乾燥機による1ステップ操作を使用する。特に、本発明は、多量の危険、かつ、高価な有機溶媒の使用要求の除去、プロセス・サイクル時間の減少、連続乾燥プロセスの可能性付与、エネルギー効率の改善、及び有機溶媒の取扱いにおける作業員の安全性リスクの低下に対しすばらしい有利性を提供する。

【 発明を実施するための最良の形態 】**【 0 0 1 1 】****発明の詳細な説明**

本発明は、主成分として、ヘパリン、ヘパリン塩又はヘパリン錯体、好ましくは、ヘパリン・ナトリウムを、溶媒、例えば、水；又は混合溶媒、例えば、1以上の水混和性有機溶媒、例えば、アルコール(エタール、メタノール、n-プロパンノール又はイソプロパンノール)又はアセトンと混合された水；又は、特定のヘパリン錯体、例えば、ヘパリン-塩化ベンザルコニウム錯体の場合には、アルコール中に、含有する溶液を製造して、ヘパリンの固体形態製品を得るために単一又は2重ドラム乾燥機、好ましくは、2重ドラム乾燥機を使用する新規方法を提供する。

【 0 0 1 2 】

2重ドラム乾燥機内では、供給された溶液は、それが、さらなる乾燥のためにドラム表面に付着する前に最適特性、例えば、粘度に達するまで、複数ドラム間のニップ内で、及び一定温度で加熱される。單一ドラム乾燥機が、供給溶液を好ましくは予熱し、そしてヘパリンの溶液を乾燥させるための適當なローディング技術を使用することにより、使用される場合には、類似のアプローチが採られる。

【 0 0 1 3 】

本発明の方法は、ドラムとの接触開始から1分未満でヘパリン溶液の乾燥固体形態を提供する。例えば、ヘパリンの乾燥固体形態は、30秒未満で溶液から得られうる。

【 0 0 1 4 】

ヘパリンの乾燥固体形態は、以下の手順により得られうる：

- 1) 本発明に係る乾燥方法を使用することにより、
- 2) ほとんど、許容される低レベルの揮発性物質及び水分を含有するフレーク及び粉末の形態での、ヘパリンの乾燥固体形態は、その後、1セットのスクレーパー・ブレードによりドラム表面から除去され、
- 3) ヘパリンの固体形態は、ホッパー又は他のタイプの容器内に回収され、そしてさらなる処理及び粉碎のために搬送される。

【 0 0 1 5 】

ドラム乾燥機上に供給されるヘパリン含有溶液の濃度は、1~50重量% / 容積(g/mL)、好ましくは、約10~17重量% / 容積(g / mL)の濃度範囲にありうる。

【 0 0 1 6 】

10

20

30

40

50

ドラム乾燥機上に供給されるヘパリン含有溶液の温度は、周囲温度～溶液の沸点下の温度の範囲内、好ましくは、周囲温度にある。

【0017】

乾燥温度は、20～210、好ましくは、約130～170の範囲内にある。この温度は、ドラム内側の蒸気圧を調整することにより調節されうる。

ドラム乾燥機内の運転圧力は、(0.01mmHgまでの)真空～大気圧の範囲、好ましくは、大気圧にあることができる。

【0018】

ドラム乾燥機の最適操作設定は、使用される乾燥機の特定のタイプに、そしてまた、ドラム乾燥機内に供給されるヘパリン含有溶液の濃度に依存する。一般に、本発明によれば、ヘパリン含有溶液及びドラム乾燥機の乾燥プロセスの最適条件は、非制限的な、以下の条件を調整することにより達成されうる：供給速度、供給溶液の温度、ドラムの回転速度、製品スクレーパー・ブレードの位置、ドラムの表面積、ドラム表面の運転温度、及び乾燥フード内の運転圧力。これらの最適条件は、当業者により決定されうる。

【0019】

請求に係る乾燥プロセスは速い。それは、バッチ・半連続又は連続モードで実行されうる。本発明の方法により乾燥される製品の品質特性は、従来の方法により作られる品質と同様又は多少良いものである。乾燥した製品の水分その他の揮発性物質含有量は、5重量%未満であることができる。

【0020】

本発明に係る方法は、少なくとも100u/mgの効力をもつヘパリンの乾燥固体形態を提供する。例えば、本発明に係る方法は、少なくとも140u/mgの効力をもつヘパリンの乾燥固体形態を提供する。さらなる例においては、本発明に係る方法は、少なくとも160u/mgの効力をもつヘパリンの乾燥固体形態を提供する。

【0021】

本発明に係る方法は、精製されたヘパリン溶液、並びにヘパリンがタンパク質及びグリコサミノグリカン不純物を含んでいるところのヘパリン粗溶液に等しく適用しうる。本発明は、さまざま、粗又は精製、ヘパリン製品の溶液を乾燥させて、当該ヘパリン製品の対応の固体形態、例えば、遊離ヘパリン、アルカリ金属、例えば、ナトリウムとのヘパリンの塩、アルカリ土類金属、例えば、カルシウムとのヘパリンの塩、アンモニウム、又は第4アンモニウム、又は第3アミン、又はいずれかの有機塩基とのヘパリンの塩、第4アンモニウム、又は第3アミン、又はいずれかの有機塩基と無機又は有機酸との塩とのヘパリンの錯体、例えば、ヘパリン-塩化ベンザルコニウム錯体、ヘパリン-塩化トリドデシルメチルアンモニウム錯体を得るために使用されうる。本発明の好ましい使用は、溶媒又は混合溶媒中のヘパリン・ナトリウム溶液を乾燥させるためのものである。

【0022】

本発明は、非制限的に、ヘパリン精製又は製造プロセス、汚染物を含む動物粘膜、組織又は臓器の抽出溶液、又は樹脂に吸収されたヘパリンから溶出された汚染物を含む溶出溶液に由来する主成分としてヘパリンを含有する溶液を、さまざまな純度のヘパリンを含む固体になりうるヘパリン製品に加工するために有用である。このような汚染物は、例えば、グリコサミノグリカン、タンパク質、バクテリア、硫酸デルマタン、病原体等でありうる。本発明に係る方法は、要求される生産速度にしたがって、スケール・アップ又はスケール・ダウンされることもできる。

【0023】

本発明の利点は、当該プロセスが従来のプロセスよりも安全に運転できるように、より少量の有機溶媒の使用を提供する。本発明の適用を通じて、ヘパリン含有溶液は、1ステップで固体形態に乾燥されることでき、これは、従来の乾燥プロセスに固有の問題を取り除く。特に、本発明は、多量の潜在的に有害な有機溶媒の要求を減少させ、バッチ・サイクルの回数を減少させ、資本及び運転費用を低下させ、そしてバッチ当たりの労働要求を低下させる。

10

20

30

40

50

以下の実施例は、本発明を説明するためのものであり、いかなる方法によっても本発明を制限するものと解してはならない。

【実施例】

【0024】

実施例

実施例1：2重ドラム乾燥機による大気圧下での乾燥

周囲温度における水中13%（重量）のヘパリン・ナトリウムと4%（重量）のSDA-3A Alcoh o lの溶液（1.0リッター）（精製ヘパリン）を、2.6R.P.M.のドラム回転速度、72.5psigの蒸気圧（4.96bar、159°の蒸気温度）、約3/8インチ（9.5mm）におけるNIPレベル、0.008インチ（0.203mm）におけるドラム・ギャップ、及び大気圧でのドラム内圧力をもって、Buflovak e（登録商標）6×8 Vacuum and Atmospheric Double Drum Dryerに、供給した。0.3ポンド（131.6g）のヘパリン・ナトリウムの乾燥固体形態を上記乾燥機に付着するホッパー内に回収した。総運転時間は10.25分であり、これは、1平方フィート当り1時間当り0.88ポンド（8.292kg/時/m²）の乾燥速度に等価であった。生成物（製品）の分析結果を、表1に列記する。サンプル効力を、米国薬局方に記載される標準法により測定する。残存溶媒（エタノールとメタノール）の含有量をガスクロマトグラフィーにより測定する。製品の色は、光UV-V isスペクトロフォトメーターで測定する。水中の上記乾燥製品の25%（g/mL）溶液を使用し、そして製品の仕様は、0.15A.U.未満の吸収を要求する。結果は、0.06A.U.である（表1）。 10 20

【0025】

実施例2：2重ドラム乾燥機を用いた減圧下での乾燥

実施例1におけるものと同一の2重ドラム乾燥機、及び同一のヘパリン・ナトリウム溶液のバッチを使用した。手順は、実施例1におけるものと同一である。但し、乾燥機は、3R.P.M.のドラム回転速度、50psigの蒸気圧（3.45bar、148°の蒸気温度）、0.009インチ（0.229mm）のドラム・ギャップ、64mmHgの減圧処理圧で運転された。ヘパリン・ナトリウムの乾燥固体形態0.26ポンド（117.9g）を、7.5分後に上記溶液1リッターから得た。これは、1平方フィート当り1時間当り1.04ポンド（10.152kg/時/m²）の乾燥に対応する。製品の分析結果を表1に列記するが、実施例1におけるものと同一の分析方法を使用する。 30

【0026】

実施例3：対照実験、標準法による乾燥

ヘパリン・ナトリウムのサンプル溶液は、実施例1と2において使用したものと同一の親溶液に由來した。当該溶液を、まず、溶液1リッター当り約750mLのSDA-3Aアルコールで処理して、ヘパリン・ナトリウムを沈澱させた。その後、上清液体をデカンテーションした。残存するペースト様懸濁液を、ヘパリン・ナトリウムの重量の約8倍を添加することによりSDA-3Aアルコールで脱水した。上清液体を、デカンテーションした。この脱水ステップを、同一比のSDA-3Aアルコールを添加することによりさらに2回繰り返した。その後、沈澱を、60時間にわたり40~75°の間で、真空下、トレーカー乾燥により乾燥させ、そして粉碎し、そしてさらに1日間再乾燥させた。使用した分析法は、上記実施例1のものと同一であった。 40

結果を表1に列記する。

【0027】

【表1】

表1. 乾燥精製ヘパリンの分析結果

項	効力 IU/mg	残存水分 (LOD)	残存エタノール/ メタノール	400nmに おける吸収
実施例1	162 IU/mg	3.2%	<0.1% / <0.1%	0.06A.U.
実施例2	160 IU/mg	4.8%	<0.1% / <0.1%	0.05A.U.
実施例3	157 IU/mg	0.9%	8% / <0.1	0.04A.U.

10

【0028】

実施例4：90重量%を超えるヘパリンと、硫酸デルマタンその他の不純物としての残存物を含むグリコサミノグリカン溶液（粗ヘパリン）のドラム乾燥

周囲温度における水中9.5%（重量）の粗ヘパリンと5%（重量）のSDA-3A Alcohولの溶液（1.5リッター）を、3R.P.M.のドラム回転速度、75psigの蒸気圧（5.1bar、161での蒸気温度）、0.006インチ（0.15mm）におけるドラム・ギャップ、及び大気圧でのドラム内圧力をもって、Bufflovak（登録商標）6×8 2重ドラム乾燥機に、供給した。乾燥粗ヘパリン粉末（60グラム）を上記乾燥機に付着するホッパー内に回収した。総運転時間は10分間であった。生成物（製品）の分析結果を、表2に列記する。サンプル効力を、米国薬局方に記載される標準法により測定する。製品中の残存エタノールとメタノールをガスクロマトグラフィーにより測定する。製品の色は、UV-VISスペクトロフォトメーターで測定する。水中の上記ドラム乾燥製品の1%溶液（g/ml）を、本ケースにおいて使用した。なぜなら、粗ヘパリンは、ヘパリン製造プロセスにおけるこの中間段階において存在する不純物に因り、より高い吸収をもつからである。結果を表2に列記する。表2のデータから分かるように、本実施例の乾燥粗ヘパリンの効力は、実施例3における標準法により乾燥された精製ヘパリンの効力に匹敵する。

20

30

【0029】

乾燥粗ヘパリンのサンプルを、次に、標準的な化学物質精製ステップを用いて実験室内で精製し、そして凍結乾燥させた。このドラム乾燥させた粗ヘパリンから得られた精製ヘパリンの分析結果を表2Aに示す。

【0030】

【表2】

表2. 乾燥精製ヘパリンの分析結果

項	効力 IU/mg	残存水分 (LOD)	残存エタノール/ メタノール	400nmに おける吸収 (1%溶液)
実施例4	151 IU/mg	2.8%	<0.5%	0.07A.U.

40

【0031】

【表3】

表2A：ドラム乾燥粗ヘパリンからの精製ヘパリンの分析結果

項	効力	残存水分 (LOD)	残存エタノール／ メタノール	400nmに おける吸収 (1%溶液)
実施例4	175u/mg	0.1%	<0.6%	0.05A.U.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/000625

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C08B37/10 A61K31/727

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 C08B

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, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, CHEM ABS Data, INSPEC, BIOSIS, IBM-TDB

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 737 692 A (AMERCHOL CORP) 16 October 1996 (1996-10-16) page 6, lines 14-16; claim 2 -----	1
A	EP 0 712 864 A (CV THERAPEUTICS INC) 22 May 1996 (1996-05-22) page 6, lines 45,46; example 1 -----	
A	DATABASE COMPENDEX 'Online! ENGINEERING INFORMATION, INC., NEW YORK, NY, US; MA TING ET AL: "Processing technology of anticoagulative material added in superfine CaCO ₃ powder" XP002283000 Database accession no. EIX99454800206 abstract -/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

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

Date of mailing of the international search report

3 June 2004

25/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Radke, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational Application No
PCT/IB2004/000625**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& SHANGHAI JIAOTONG DAXUE XUEBAO; SHANGHAI JIAOTONG DAXUE XUEBAO/JOURNAL OF SHANGHAI JIAOTONG UNIVERSITY 1999 SHANGHAI JIAOTONG UNIV, SHANGHAI, CHINA, vol. 33, no. 2, 1999, pages 222-223, 232,	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No PCT/IB2004/000625

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0737692	A 16-10-1996	US	5621088 A	15-04-1997
		US	5597811 A	28-01-1997
		AT	212041 T	15-02-2002
		BR	9601302 A	13-01-1998
		CA	2173642 A1	11-10-1996
		DE	69618496 D1	21-02-2002
		DE	69618496 T2	19-09-2002
		EP	0737692 A1	16-10-1996
		ES	2166411 T3	16-04-2002
		JP	3369845 B2	20-01-2003
		JP	8337602 A	24-12-1996
EP 0712864	A 22-05-1996	US	5521303 A	28-05-1996
		AT	213000 T	15-02-2002
		AU	682792 B2	16-10-1997
		AU	3424095 A	26-04-1996
		CA	2160440 A1	14-04-1996
		DE	69525306 D1	21-03-2002
		DE	69525306 T2	19-12-2002
		EP	0712864 A2	22-05-1996
		JP	2655592 B2	24-09-1997
		JP	8253502 A	01-10-1996
		US	6632801 B1	14-10-2003

フロントページの続き

(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,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,M,D,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 ラグハバン , ランガナサ

アメリカ合衆国 , オハイオ 45005 , フランクリン , インダストリアル ドライブ 160 ,
ファルマシア ヘッパー インコーポレイティド

(72)発明者 ジェット , ジェイ リー

アメリカ合衆国 , オハイオ 45005 , フランクリン , インダストリアル ドライブ 160 ,
ファルマシア ヘッパー インコーポレイティド

F ターム(参考) 4C086 AA04 EA27 MA01 MA04 NA20 ZA54

4C090 AA03 BA68 BC30 BD50 CA19 DA22 DA23