

(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2005-520799

(P2005-520799A)

(43) 公表日 平成17年7月14日(2005.7.14)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	4 B O 1 8
A 2 3 L 1/30	A 2 3 L 1/30	4 C O 7 6
A 6 1 K 31/473	A 6 1 K 31/473	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/568	A 6 1 K 31/568	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-556042 (P2003-556042)	(71) 出願人	504195956
(86) (22) 出願日	平成14年12月27日 (2002.12.27)		ベザン アンテルナシオナル ベルジック
(85) 翻訳文提出日	平成16年8月17日 (2004.8.17)		ベルギー王国 B-1620 ドロゲンボ
(86) 国際出願番号	PCT/FR2002/004575		ス フロート ペイガールデンストラート
(87) 国際公開番号	W02003/055464		1 2 8
(87) 国際公開日	平成15年7月10日 (2003.7.10)	(71) 出願人	504195897
(31) 優先権主張番号	01/16934		ガレニクス イノベーション
(32) 優先日	平成13年12月27日 (2001.12.27)		フランス国 F-33127 サンージャ
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		ン ディラック アレ デ パランク (番
			地なし)
		(74) 代理人	100080159
			弁理士 渡辺 望穂
		(74) 代理人	100090217
			弁理士 三和 晴子
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 即時放出型の微細化された医薬または栄養補助食品の粉末

(57) 【要約】

本発明は、最大で100 μmの粒径分布を有し、少なくとも1つの活性物質と、少なくとも1つの湿潤剤と、少なくとも1つの希釈剤との組合せを含む、即時放出型の微細化された医薬または栄養補助食品の粉末に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

最大で 100 μm の粒径を有し、少なくとも 1 つの活性物質と、少なくとも 1 つの湿潤剤と、少なくとも 1 つの希釈剤との組合せを含む、即時放出型の医薬または栄養補助食品の微細化された粉末。

【請求項 2】

最大で 50 μm の粒径を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の粉末。

【請求項 3】

最大で 10 μm の粒径を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の粉末。

【請求項 4】

粘膜に投与された場合に、すべての活性物質の 30 秒未満での溶解を可能とすることを特徴とする、請求項 1～3 のいずれかに記載の粉末。

【請求項 5】

活性物質が微細化された形状であることを特徴とする、請求項 1～4 のいずれかに記載の粉末。

【請求項 6】

シプロテロンアセテート、ノルエチステロンアセテート、プロゲステロン、3-ケト-
 デソゲストレル、ノルゲステミート、レボノルゲゲストレル、デソゲストレル、ゲストデ
 ン、エストラジオールおよびその誘導体などの天然エストロゲン、エチニルエストラジ
 オール、 Δ -4-アンドロステンジオン、テストステロン、ジヒドロテストステロン、アン
 ドロスタノロンなどの合成エストロゲン、DHEA、トリニトリン、フェンタニール、ニ
 トログリセリン、ニコチン（ニコチン S（-））、スコポラミン、クロニジン、硝酸イ
 ソソルビド、ジプロピオン酸アルクロメタゾン(alclometasone dipropionate)、フロログ
 ルシノール、モルシドミン、アセタゾールアミド、アシクロビル、アダパレン、ジプロ
 ピオン酸アルクロメタゾン(alclomethasone dipropionate)、アムシノニド、アメリン(amel
 ine)、硫酸バメタン+エスチン、吉草酸ベータメタゾン、ジプロピオン酸ベータメタゾ
 ン、ブフェキサマック、カフェイン、カルシポトリオール水和物(calcipotriol monohydrate)、
 セトリモニウムブロマイド、プロピオン酸クロベータゾール、クリラノマー、デ
 ソナイド、デクスパンテノール、ジクロフェナック、ジフルコルトロン、吉草酸塩、ジフ
 ルプレドナート、ジフェンヒドラミン塩酸塩、硝酸エコナゾール、エリスロマイシン、
 ピバル酸フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド(fluocinodine)、フ
 ルオコルトロン、ヘキサ酸フルオコルトロン、ピバル酸フルオコルトロン、ヒドロコ
 ルチゾン、ヒドロコルチゾンアセテート、イバシタビン(ibacitabine)、イブプロフェン
 、イミキモド(imiquimod)、ケトコナゾール、ケトプロフェン、リドカイン、メトロニ
 ダゾール、硝酸ミコナゾール、ミノキシジル、ニフルム酸、ペンシクロビル、過酸化ベン
 ズイル、ピロキサム(piroxam)、ヨウ化ポビドン、プロメストリエン(promestriene)
 、ピラゾニブタゾン、ロキシスロマイシン、サルファアセトアミド、トリアムシノロン、
 タザロテン、トレチノインおよびイソトレチノイン、トリクロカルバン、ビダラビンモノ
 リン酸塩(vidarabine monophosphate)、 β -3-アドレナリン拮抗薬、成長ホルモン、
 オキシブチニン、ブプレノルフィン、ベルゴリド、ネステロン(nestorone)、7 α -メ
 チルー19-ノルテストステロン、メカミラミン、サルブタモール、クレンプテロール、セ
 レギリン、ブスピロン、ケトチフェン、リドカイン、ケトロラック、エプタゾシン、イン
 シュリン、 α -インターフェロン、プロスタグランジン、5-アミノレブリン酸、ベンゾジ
 アゼピンアルプロゾラム、ジクロフェナック、フェノプロフェン、フルビプロフェン、ケ
 トプロフェン、メチルフェニデート、ミコナゾール、ピロキシカム、ブプレノルフィン、
 アルプロゾラム(alerozolam)、デクスedetomidine(dexmedetomidine)、プラゾシン
 (α -アドレナリン拮抗薬)、アルプロスタジル、ツロブテロール(β -アドレナリン拮
 抗薬)、エチニルエストラジオール+ノルエルゲストロミン、ケトロラック、フィソスチ
 グミン、メディンドロール(α -アドレナリン拮抗薬)、ロチゴチン(D2 ドーパミン
 拮抗薬)、チアトルセリン、エソメプラゾール、メラガトラン(Melagatran)（血栓症の

10

20

30

40

50

場合)、ロスバスタチン、エゼチミド、ピタバスタチン(高脂肪血症)、ミチグリニド(II型糖尿病)、シロミラスト、ビオザン(Viozan)(喘息)、アリピパゾール(Aripipazole)(精神医学)、オマパトリラット(Omapatrilat)(高血圧)、オルゼル(Orzel)(癌腫学)、カスポフォンジンアセテート(Caspofongin acetate)、ポリコナゾール(感染症)、エトリコキシブ(炎症)やバルデコキシブ(関節炎)、パレコキシブなどの新しいCOX阻害剤、物質P拮抗薬(Substance P antagonist)(うつ病)、ダリフェナシン(泌尿器科学)、エレトリブタン(偏頭痛)、アロセトロン、テガセロド(Tegaserod)、カプラビリン(HIV)、フィナステライド(5-αアルファーレダクターゼ阻害剤)およびそれらの組合せより成る群から、活性物質が選択されることを特徴とする、請求項1~5のいずれかに記載の粉末。

10

【請求項7】

活性物質が、ビタミン、無機塩類、および醸造酵母を含む群から選択されることを特徴とする、請求項1~6のいずれかに記載の粉末。

【請求項8】

湿潤剤が、ソルビトールなどのポリオール、またはグリセリン、ポリエチレングリコール、ヘキシレングリコール、トリアセチン、硬化ひまし油などの硬化植物油、Lutrol(登録商標) F68などのポリオキシ(エチレン)ポリオキシ(プロピレン)共重合体、Cremophor(登録商標)などのポリオキシエチレンアルキルエーテル、およびそれらの混合物から選択されることを特徴とする、請求項1~7のいずれかに記載の粉末。

【請求項9】

希釈剤が、カルシウムもしくはナトリウムの炭酸塩または重炭酸塩、スクロース、マニトール、キシリトール、ソルビトール、ラクトース、マルトール(maltotol)、グルコース、セルロースまたは微結晶性セルロース粉末、デンプンおよびその誘導体、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デキストレート、デキストリン、デキストロース賦形剤、フルクトース、カオリン、ラクチトールおよびそれらの混合物よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項1~8のいずれかに記載の粉末の使用。

20

【請求項10】

静電気防止剤をさらに含むことを特徴とする、請求項1~9のいずれかに記載の粉末。

【請求項11】

静電気防止剤が、コロイダルシリカ、ケイ酸マグネシウム、タルク、ケイ酸カルシウム、第三リン酸カルシウムおよびそれらの混合物よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項10に記載の粉末。

30

【請求項12】

アカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶性セルロース、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、グルコース、グアールガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、ポビドン、予めゼラチン化したデンプン、およびそれらの混合物よりなる群から選択されてよい結合剤をさらに含むことを特徴とする、請求項1~11のいずれかに記載の粉末。

【請求項13】

ミリスチン酸イソプロピルや、オレイン酸などの脂肪酸などの脂肪族系の脂肪酸エステル；エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどのアルコールまたはポリオール；精油およびテルペン誘導体の成分(オイゲノール、ゲラニオール、ネロール、ユーカリプトール、またはメントールなど)；ポリオキシエチレンソルビタン(脂肪酸エステル)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ひまし油に由来するポリオキシエチレンなどの、好ましくは非イオン系の界面活性剤；グリセリン、尿素などの保湿剤；α-ヒドロキシ酸(乳酸、クエン酸など)、2,3-ラウリルエーテル、アプロチニン、アゾン(azone)、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、シクロデキストリン、硫酸デキストラン、ラウリン酸、リゾホスファチジルコリン、メントール、メトキシサリチル酸塩、オレイン酸メチル、オレイン酸、ホスフ

40

50

ァチジルコリン、ポリオキシエチレン、ポリソルベート 80、EDTA ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、グリコデオキシキコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、タウロデオキシキコール酸ナトリウム、スルホキシド、アルキルグリコシド、およびそれらの混合物などの角質溶解剤よりなる群から選択される吸収促進剤をさらに含むことを特徴とする、請求項 1～12 のいずれかに記載の粉末。

【請求項 14】

甘味剤および／または風味剤をさらに含むことを特徴とする、請求項 1～13 のいずれかに記載の粉末。

【請求項 15】

甘味剤が、アスパルテーム、デキストレート、デキストロース、フルクトース、マンニトール、ナトリウムサッカリン(sodium saccharinate)またはカルシウムサッカリン(calcium saccharinate)、ソルビトール、スクラロース、スクロース、およびそれらの混合物よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項 14 に記載の粉末。

【請求項 16】

風味剤が、合成、半合成、または天然の風味、例えば、ミント、ペパーミント、レモン、バナナ、イチゴ、ラズベリー、みかん、オレンジ、バニラ、パッションフルーツ、キャラメル、およびそれらの混合よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項 14 に記載の粉末。

【請求項 17】

頬粘膜、鼻粘膜または膣粘膜における適用に好適の形状であることを特徴とする、請求項 1～16 のいずれかに記載の粉末。

【請求項 18】

頬粘膜へ舌下投与するのに好適な形状であることを特徴とする、請求項 1～14 のいずれかに記載の粉末。

【請求項 19】

噴霧可能な形状であることを特徴とする、請求項 1～18 のいずれかに記載の粉末。

【請求項 20】

1 回分のパッケージにパッケージされていることを特徴とする、請求項 1～18 のいずれかに記載の粉末。

【請求項 21】

剥がせる蓋(peelable operculum)付きの熱成形されたカプセルにパッケージされることを特徴とする、請求項 1～18 のいずれかに記載の粉末。

【請求項 22】

当業者に公知である粉末の投与に好適なパッケージに入っていることを特徴とする、請求項 1～18 のいずれかに記載の粉末。

【請求項 23】

即時放出型の医薬または栄養補助食品の組成物を作るための、請求項 1～20 のいずれかに記載の粉末の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、粘膜に適用する、特に口腔内用の、即時放出型の微細化された医薬または栄養補助食品の粉末に関する。

【0002】

医薬組成物または栄養補助食品組成物を調製するために、本発明による微細化された粉末を使用すると、活性物質を含む該組成物が粘膜を通じて投与された場合、特に口腔内投与された場合に、活性物質の迅速な放出(または「即効放出(flash)」)が可能となる。

【0003】

活性物質の迅速な放出を可能にする医薬の形状は、既に公知である。それらは、「lyoc製法」タイプの錠剤、または、例えばZydis（登録商標）（Scherer（登録商標））の技術などの口内で迅速に粉状化する錠剤、あるいは「ウェーハ（wafer）」の形状で提供される薄膜タイプのシステム、すなわち、程度の差はあれ活性物質の迅速な溶解を可能にする、口腔内で適用するための薄膜である。

【0004】

しかしながら、これら2つの医薬の形状にはいくつかの欠点がある。錠剤の場合は、非常に砕けやすく、そのことが取扱いを難しくしており、さらに、粉状化される時間がしばしば10秒を超える。薄膜の場合は、非常に薄いために適用が困難である。加えて、これら2つの医薬の形状は、比較的少量の活性物質しか含有できず、構造上の完全性のために多様な異なる賦形剤が必要であるという重大な欠点を抱えている。 10

【0005】

そこで本出願人は、従来技術の配合物が直面する欠点を克服できる医薬の形状を開発しようと努めてきた。

そして本出願人はある粉末の開発に成功し、医薬組成物または栄養補助食品組成物において該粉末を使用することにより、前記組成物が口腔内に投与された場合に、単独のまたは組み合わせられた活性物質の迅速および短時間での放出が可能となっている。

本発明の目的において、「迅速および短時間での放出」という表現は、30秒未満、好ましくは15秒未満、より好ましくは10秒未満で、すべての活性物質が放出することを意味する。 20

【0006】

本発明による粉末は、従来技術の錠剤や薄膜と異なり、取り扱う際も適用する際も困難ではない。また、相当量の活性物質の添加も可能とする。具体的には、一回の用量当たりの活性物質の添加量は、特に「ウェーハ」タイプの薄膜またはその均等物の技術によって強えられる20mgよりかなり多くすることができる。

したがって、本発明による粉末は、従来技術における公知の医薬の形状に比べて多くの利点を有する。

【0007】

このように本発明は、最大で100 μ mの粒径を有し、少なくとも1つの活性物質と、少なくとも1つの湿潤剤と、少なくとも1つの希釈剤との組合せを含む、即時放出型の医薬または栄養補助食品用の微細化された粉末に関する。 30

【0008】

好ましくは、本発明による即時放出型の微細化された粉末は、組成物の総質量を基準にして、0.001～99質量%の活性物質と、1～60質量%の湿潤剤と、0.1～99%の希釈剤と、を含む。当業者であれば、医薬を配合して調製するための従来技術、例えば（1）J. Control Release, 1999, Vol. 61: 175-183、（2）J. Pharm., 2000, 171-277、（3）J. Control Release, 2001, Vol. 77: 1-6、（4）J. Pharm. Pharmacol., 1996, Vol. 48: 255などに記載された内容に従って、即時放出型の微細化された粉末における様々な構成要素のレベルを適応させて、粉末が、本明細書において定義された物理的、機械的、化学的特徴を有する、具体的には、粒径、活性物質の放出運動性(release kinetic)、または残留物の湿度(residual humidity)の特徴を有するようにすることができる。 40

【0009】

本発明による活性物質とは、活性物質が適用または投与される人間または動物の体に対して、治療、美容、または栄養補助の性質を有する測定可能な活性を有するすべての物質を指す。

【0010】

本発明による湿潤剤とは、活性物質および微細化された粉末に含まれるその他の賦形剤の可溶化および／または溶解を促進する助剤を指す。特に本発明による湿潤剤は、前記微細化された粉末において高い湿潤性指標を可能にすることを特徴とし、これは角度計によ 50

って接触角（ α ）を測定することによって視覚化されるが、その角度は小さく、好ましくは $0 \sim 90^\circ$ の範囲、より好ましくは $0 \sim 60^\circ$ の範囲、最も好ましくは $0 \sim 45^\circ$ の範囲である。

【0011】

本発明による希釈剤とは、選択された量の活性物質を含有する予め決められた総容積が得られるまで、活性物質を含有する微細化された粉末組成物を完成させるために使用される助剤を指す。活性物質自体の容積は、活性物質の持つ性質により異なってくるが、一般的には、適切な量の前記活性物質よりなる所望の容積で、最終的な微細化された粉末を実現するには不十分である。

【0012】

本発明によれば、上述のいくつかの特徴の組み合わせを有し、最大で $100 \mu\text{m}$ の粒径を有する微細化された粉末は、活性領域が広いことから、粘膜において対象とされた標的部位または細胞受容体で、粉末が含有する活性物質の生物学的利用率を非常に高めることが可能であることが示されている。

【0013】

本発明による即時放出型の微細化された粉末の「粒径」とは、粉末を構成する粒子の平均的な大きさを指す。粒子の平均的な大きさは、それ自体が周知である従来技術によって測定可能である。より具体的には、実施例に記載されたように、当業者はBeckman Coulter(登録商標)またはMalvern(登録商標)タイプのレーザー粒度分布測定機器を使用して測定可能である。

【0014】

出願人は、本発明による即時放出型の微細化された粉末の粒径分布が狭いガウス曲線を描き、従って粒径の値は、前記粉末に含まれる粒子の大部分における本来の大きさに対応することに注目してきた。

【0015】

本発明による即時放出型の微細化された粉末は、実施例に示された通り、ザルトリウス社（Sartorius Company）が販売するザルトリウス（Sartorius）（登録商標）MA 30タイプの湿度分析器を使用して、製造者の推奨に従って測定される通り、 $0.01 \sim 15\%$ 、好ましくは $0.1 \sim 5\%$ の残留物の湿度を都合よく有する。本発明による即時放出型の微細化された粉末の残留物の湿度が低いことにより、前記粉末に含まれる粒子同士の凝集の形成を防ぐ、または少なくとも大きく減少させることが可能である。事実、凝集の形成は、適用の際に粘膜と接触する粉末の活性領域の値、およびその結果として粘膜の標的部位または受容体に対する活性物質の生物学的利用率の値に影響を与える可能性が高い。

【0016】

また、ある限定内において、微細化された粉末の粒径が小さくなるほど、対象となる標的部位に対する活性物質の生物学的利用率が高まり、粘膜における標的部位または受容体へと活性物質が完全に放出するのに要する時間が減少するということも、本発明によって示されてきた。

したがって好ましくは、本発明による微細化された粉末は、最大で $50 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは最大で $10 \mu\text{m}$ の粒径を有する。

実施例1においては、 $3 \mu\text{m}$ 未満の粒径を有する本発明による即時放出型の微細化された粉末が示されている。

【0017】

また、 $0.01 \mu\text{m}$ 未満の粒径を有する微細化された粉末では、特に粉末の粒子がお互いに塊状化することによって、活性物質の即時放出の能力が変化することも本発明によって示されてきた。このように、小さすぎる粒径を有する微細化された粉末では、粉末内に形成される凝集粒子の中に活性物質が残留することにより、粘膜の標的部位に対する活性物質の生物学的利用率が低くなる。言い方を変えれば、予期されたこととは異なり、微細化された粉末の粒径を、 $0.01 \mu\text{m}$ 未満と、あまり小さくしすぎると、より大きな粒径、例えば $1 \sim 5 \mu\text{m}$ の粒径を有する微細化された粉末に比べて、粘膜と接触する該粉末の

10

20

30

40

50

活性領域が狭まるという影響が出る。

【0018】

本発明の即時放出型の微細化された粉末の好ましい実施形態によれば、前記粉末は、 $0.01 \sim 100 \mu\text{m}$ 、好ましくは $0.1 \sim 100 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $1 \sim 50 \mu\text{m}$ 、そして最も好ましくは $1 \sim 20 \mu\text{m}$ の粒径を有する。

【0019】

本発明による即時放出型の微細化された粉末は、pHが5～9の緩衝液内であろうと人工唾液の水溶液内であろうと、水媒体において30秒未満、ほとんどの場合は10秒未満の溶解運動性(dissolution kinetic)を有する。

したがって、本発明の即時放出型の微細化された粉末の好ましい特徴によれば、前記粉末は、30秒未満で、好ましくは15秒未満で、最も好ましくは10秒未満で、すべての活性物質が放出することを可能にする。 10

【0020】

本発明の即時放出型の微細化された粉末は、特に、原位置、粘膜、特に頬粘膜における活性物質または複数の活性物質の組合せの迅速な放出に好適である。

【0021】

即時放出型の微細化された粉末の好ましい実施形態によれば、活性物質自体が微細化された形状である。

したがって、本発明の微細化された粉末のより好ましい実施形態によれば、活性物質は他の原材料と共に微細化される。このことによって活性物質と粘膜との接触領域が増加するために、粉末が活性物質を迅速かつ均等に放出させる能力をさらに高める。さらに、微細化された商品の噴霧や、1回分のパッケージまたは剥がせる蓋(peelable operculum)付きの熱成形されたカプセルの使用などの、いくつかの粉末パッケージシステムが特によく適合する。 20

【0022】

本発明に従って使用される粉末の活性物質は、以下の薬物療法学の一群において伝統的に使用されるものから選択されてよい：アレルギー学、麻酔法／蘇生法、癌腫学および血液学、心臓病学および脈管学、避妊法および妊娠中絶法、皮膚病学、内分泌学、胃腸・肝臓学、婦人科学および産科学、免疫学および移植剤、伝染病学および寄生虫学、代謝・糖尿病および栄養学、神経学／精神病学、眼科学、耳鼻咽喉科学、呼吸器学、リウマチ病学、口腔病学、薬理学、泌尿器科学／腎臓病学。さらに次のものからも選択されてよい：鎮痛剤／解熱および抗痙攣剤、抗炎症剤、放射線学で使用される造影剤、止血剤、および血液処理剤および誘導体。 30

【0023】

活性物質は、粘膜障壁を越えて体循環に到達する活性物質よりなる群から選択されるのが有利である。そうした例を以下に挙げるがこれに限定されるものではない：シプロテロンアセテート、ノルエチステロンアセテート、プロゲステロン、3-ケト-デソゲストレル、ノルゲステミート、レボノルゲストレル、デソゲストレル、ゲストデン、エストラジオールおよびその誘導体などの天然エストロゲン、エチニルエストラジオール、 Δ^4 -アンドロステンジオン、テストステロン、ジヒドロテストステロン、アンドロスタノロンなどの合成エストロゲン、DHEA、トリニトリン、フェンタニール、ニトログリセリン、ニコチン(ニコチン S(-))、スコポラミン、クロニジン、硝酸イソソルビド、ジプロピオン酸アルクロメタゾン(alclometasone dipropionate)、フロログルシノール、モルシドミン、およびそれらの組合せ。 40

【0024】

また、たとえば以下のような粘膜障壁を越えて局所的に作用する活性物質からの選択も可能である：アセタゾールアミド、アシクロビル、アダパレン、ジプロピオン酸アルクロメタゾン(alclomethasone dipropionate)、アムシノニド、アメリン(ameline)、硫酸バメタン+エスチン、吉草酸ベータメタゾン、ジプロピオン酸ベータメタゾン、ブフェキサマック、カフェイン、カルシポトリオール一水和物(calcipotriol monohydrate)、セトリ 50

モニウムブロマイド、プロピオン酸クロベータゾール、クリラノマー、デソナイド、デク
スパンテノール、ジクロフェナック、ジフルコルトロン、吉草酸塩、ジフルプレドナート
、ジフェンヒドラミン塩酸塩、硝酸エコナゾール、エリスロマイシン、ピバル酸フルメタ
ゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルトロン、ヘキサ酸フル
オコルトロン、ピバル酸フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンアセテ
ート、イバシタビン (ibacitabine)、イブプロフェン、イミキモド、ケトコナゾール、
ケトプロフェン、リドカイン、メトロニダゾール、硝酸ミコナゾール、ミノキシジル、ニ
フルム酸、ペンシクロビル、過酸化ベンゾイル、ピロキシサム、ヨウ化ポビドン、プロメス
トリエン、ピラゾニブタゾン、ロキシスロマイシン、サルファアセトアミド、トリウムシ
ノロン、タザロテン、トレチノインおよびイソトレチノイン、トリクロカルバン、ビダラ
ビンモノリン酸塩 (vidarabine monophosphate)、およびそれらの組合せ。 10

【0025】

また、以下の活性物質から選択されてもよい： β -3-アドレナリン拮抗薬、成長ホル
モン、オキシブチニン、ブプレノルフィン、ベルゴリド、ネステロン、7 α -メチルー1
9-ノルテストロン、メカミラミン、サルブタモール、クレンブテロール、セレギリン、
ブスピロン、ケトチフェン、リドカイン、ケトロラック、エプタゾシン、インシュリン、
 α -インターフェロン、プロスタグランジン、5-アミノレブリン酸、ベンゾジアゼピン
アルプロゾラム、ジクロフェナック、フェノプロフェン、フルビプロフェン、ケトプロフ
ェン、メチルフェニデート、ミコナゾール、ピロキシカム、ブプレノルフィン、アルプロ
ゾラム (alerozolam)、デクスmedetomidine (dexmedetomidine)、プラゾシン (α -ア
ドレナリン拮抗薬)、アルプロスタジル、ツロブテロール (β -アドレナリン拮抗薬)、
エチニルエストラジオール+ノルエルゲストロミン、ケトロラック、フィソスチグミン、
メディンドロール (α -アドレナリン拮抗薬)、ロチゴチン (D2 ドーパミン拮抗薬)
、チアトルセリン、およびそれらの組合せ。 20

【0026】

また、以下の活性物質から選択されてもよい：エソメプラゾール、メラガトラン (Mela
gatan) (血栓症の場合)、ロスバスタチン、エゼチミド、ピタバスタチン (高脂肪血症
)、ミチグリニド (II型糖尿病)、シロミラスト、ビオザン (Viozan) (喘息)、アリピパ
ゾール (Aripipazole) (精神医学)、オマパトリラット (Omapatrilat) (高血圧)、オル
ゼル (Orzel) (癌腫学)、カスポフォンジンアセテート (Caspofongin acetate)、ポリ
コナゾール (感染症)、エトリコキシブ (炎症) やバルデコキシブ (関節炎)、パレコキ
シブなどの新しいCOX阻害剤、物質P拮抗薬 (Substance P antagonist) (うつ病)、ダ
リフェナシン (泌尿器科学)、エレクトリプタン (偏頭痛)、アロセトロン、テガセロド (Tegaserod)、
カブラビリン (HIV)、フィナステライド (5- α -アルファーレダクター
ゼ阻害剤) およびそれらの組合せ (但し、これらに限定されない)。 30

【0027】

本発明に基づいて使用される粉末は、1つまたはそれ以上の活性物質がお互いに組み合
わされたものを含有してよい。

栄養補助を目的とした適用のためには、活性物質は、例えばビタミン、鉱物塩、醸造酵
母等からなる群などの、栄養補助食品として認可された原料の一覧から選択されてよい。 40

【0028】

湿潤剤は、例えば施行中の欧州薬局方またはアメリカ薬局方 (USP) において従来そ
のように見なされているものであっても、または医薬品グレードや栄養補助食品グレート
を有する他のいかなる湿潤剤であってもよい。本発明の微細化された粉末に含有される湿
潤剤は、欧州薬局方またはアメリカ薬局方 (USP) において界面活性剤として分類され
ている助剤も含む。実際、本発明の即時放出型の微細化された粉末における特別な局面に
従い、界面活性剤もまた湿潤剤として使用される。

【0029】

好ましくは、湿潤剤は、ソルビトールなどのポリオール、またはグリセリン、ポリエチ
レングリコール、ヘキシレングリコール、トリアセチン、硬化ひまし油などの硬化植物油 50

、Lutrol（登録商標） F 6 8 などのポリオキシ（エチレン）ポリオキシ（プロピレン）共重合体、Cremophor（登録商標）などのポリオキシエチレンアルキルエーテル、およびそれらの混合物よりなる群から選択される（但し、これらに限定されない）。

【0030】

好ましくは、希釈剤は、カルシウムもしくはナトリウムの炭酸塩または重炭酸塩、スクロース、マニトール、キシリトール、ソルビトール、ラクトース、マルトール（maltotol）、グルコース、セルロースまたは微結晶性セルロース粉末、デンプンおよびその誘導体、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デキストレート、デキストリン、デキストロース賦形剤、フルクトース、カオリン、ラクチトールおよびそれらの混合物よりなる群から選択される（但し、これらに限定されない）。

10

より好ましくは、本発明に基づく微細化された粉末は、少なくとも1つの静電気防止剤を含む。

【0031】

実際、少なくとも1つの静電気防止剤を加えることにより、本発明の微細化された粉末が含有するすべての活性物質を迅速に放出する能力を格段に高めることを可能にすることが、本発明によって示されている。少なくとも1つの静電気防止剤を加えることにより、粉末の粒径が小さいことに起因する粉末の凝集の形成を防ぐ、または少なくとも大幅に減少させることを可能とする。したがって、少なくとも1つの静電気防止剤を加えることにより、粒子間で凝集していない、粒径の小さな微細化された粉末を得ることが可能となり、粉末の粒子がお互いによく分離しているので、粉末適用時に、粉末と粘膜とにおいて最大の接触領域を得ることを可能にし、その結果、粘膜上の該当する標的部位または受容体に対する活性物質の接触性または生物学的利用率が最大となる。

20

【0032】

好ましくは、本発明の即時放出型の微細化された粉末は、組成物の総質量を基準にして0.01～10%の1つまたはそれ以上の静電気防止剤を含む。

好ましくは、静電気防止剤は、コロイダルシリカ、ケイ酸マグネシウム、タルク、ケイ酸カルシウム、および第三リン酸カルシウムよりなる群から選択される（但し、これらに限定されない）。

【0033】

本発明に従って使用される粉末は、アカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶性セルロース、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、グルコース、グアールガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、ポビドン、予めゼラチン化したデンプン、およびそれらの混合物よりなる群から選択される結合剤も含んでよい（但し、これらに限定されない）。

30

【0034】

本発明に従って使用される粉末は、必要に応じ、浸透促進剤、より好ましくは本開示において「吸収促進剤」と呼ばれるものも含んでよい。「吸収促進剤」とは、皮膚または粘膜を通じた活性物質の可逆的な拡散を促進する分子、および、担体と表皮の角質層または粘膜との間における活性物質の分配を促進する可溶化剤または湿潤剤を意味する。

吸収促進剤が、上記に定義されたように湿潤剤でもある場合、前記吸収促進剤は、湿潤剤をすでに含んでいる微細化された粉末組成物に加えられる。

40

【0035】

吸収促進剤は、ミリスチン酸イソプロピルや、オレイン酸などの脂肪酸などの脂肪族系の脂肪酸エステル；エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどのアルコールまたはポリオール；精油およびテルペン誘導体の成分（オイゲノール、ゲラニオール、ネロール、ユーカリプトール、またはメントールなど）；ポリオキシエチレンソルビタン（脂肪酸エステル）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ひまし油に由来するポリオキシエチレンなどの、好ましくは非イオン系の界面活性剤；グリセリン、尿素などの保湿剤； α -ヒドロキシ酸（乳酸、クエン酸など）、2,3-ラウリルエーテル、アプロチニン、アゾン（azone）、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化セ

50

チルトリメチルアンモニウム、シクロデキストリン、硫酸デキストラン、ラウリン酸、リゾホスファチジルコリン、メントール、メトキシサリチル酸塩、オレイン酸メチル、オレイン酸、ホスファチジルコリン、ポリオキシエチレン、ポリソルベート 80、EDTA ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、グリコデオキシキコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸ナトリウム、スルホキシド、アルキルグリコシド、およびそれらの混合物などの角質溶解剤よりなる群から選択されてよい（但し、これらに限定されない）。さらに、患者の薬剤服用遵守の改善を図るために、甘味剤および／または風味剤が随意に組成物に加えられるてよい。

【0036】

10

甘味剤は、アスパルテム、デキストレート、デキストロース、フルクトース、マンニトール、ナトリウムサッカリン(sodium saccharinate)またはカルシウムサッカリン(calcium saccharinate)、ソルビトール、スクラロース、スクロース、およびそれらの混合物よりなる群から選択されてよい（但し、これらに限定されない）。

【0037】

風味剤は、合成、半合成、または天然の風味よりなる群から選択されてよい。例えば、ミント、ペパーミント、レモン、バナナ、イチゴ、ラズベリー、みかん、オレンジ、バニラ、パッションフルーツ、キャラメル、およびそれらの混合が記載されてよい。

【0038】

本発明に従って使用される粉末を含有する組成物は、粘膜投与される。例えば、頬粘膜、鼻粘膜または膣粘膜を通して、および舌下投与によっても適用されてよい。

20

【0039】

一般的に、本発明の即時放出型の微細化された粉末は、粘膜の表面への適用を可能にする工夫と共に使用されてよい。

本発明に従って使用される粉末を含有する組成物は、スプレーか、4箇所がシールされた1回分のパケットか、または長手方向のシールとチューブ両端のシールを有するチューブ状のパケットである「スティックパック」などの3箇所がシールされた1回分のパケットか、剥がせる蓋(peelable operculum)付きの熱成形されたカプセルか、または、当業者に公知である粉末の投与に好適なその他のパッケージか、の形状にパッケージされた乾燥形態であると有利である。これらのパッケージにより、活性物質の正確な服用量を容易に与えることが可能である。

30

【0040】

本発明に従って使用される粉末を製造する状況において、当業者に公知のすべての方法が使用されてよい。

粉末を調製する方法の例として、後に微細化を伴う湿式造粒法または乾式造粒法が挙げられる。

【0041】

またはもう1つの方法によれば、活性物質は微細化された後に粉末形状の賦形剤と混合される。そしてそのようにして得られた混合物が湿式造粒法または乾式造粒法によって粒状化され、次に微細化される。

40

【0042】

本発明に従った即時放出型の微細化された粉末を調製するためには、(1) 活性物質、(2) 湿潤剤、(3) 希釈剤、好ましくは(4) 静電気防止剤、また、随意に(5) 結合剤および／または吸収促進剤などのその他の賦形剤が、その混合物が均質化するまでミキサー造粒機-乾燥機型の機器内で混合されると有利である。次に、湿った顆粒を得るために、湿潤性溶液または懸濁液が攪拌によって混合され、次に該湿潤性溶液は、顆粒形成用溶媒を蒸発させるために乾燥される。

【0043】

次に粉末は、キャリブレーション(calibration)後に微細化される。

微細化のためには、例えばエアジェット微細化装置タイプALPINEまたはJET MILLを、製

50

造者の推奨に従って使用することにより、好ましくは従来のエアジェット方法が使用される。

【0044】

微細化機GALETTE Alpine 200ASにおける微細化のための好ましいパラメータは、以下のとおりである：

- ーインジェクター：7～8 b a r
- ークラウン（Crown）：4～6 b a r
- ースピード：25 k g / h

【0045】

本願人によって実施された特定の試験において、微細化される前の粉末は、平均的な粒子のサイズ（粒径）が約160 μmであった。微細化後、得られた即時放出型の微細化された粉末の粒径は、2.3 μmであった。 10

【0046】

活性物質がそのまま微細化されても、材料の最終的な混合物が微細化されてもよい。

【0047】

本発明はさらに説明されるが、以下の図および実施例に限定されるものではない。

【0048】

実施例1：本発明に従って使用される粉末

以下の質量の組成物を有する、それぞれ4つの粉末が調製された：

【0049】 20

【表1】

表1

組成物	分量 %
フロログルシノール	10
ソルビトール	89
プロピレングリコール	1

30

【0050】

【表2】

表2

組成物	分量 %
テストステロン	10
ソルビトール	88
Cremophor RH40	2

40

【0051】

【表 3】

表 3

組成物	分量 %
ジヒドロテストステロン	5
キシリトール	90
グリセロール	3
トウイーン 80	2

10

【0052】

【表 4】

表 4

組成物	分量 %
モルシドミン	10
キシリトール	83
プロピレングリコール	5
Montanox 80	2

20

【0053】

静電気防止剤を除く多様な粉状の成分が、ROTOLAB ZANCHETTA（登録商標）の真空型のミキサー／造粒機／乾燥機、またはそれと同等のミキサー／造粒機において、混合物が均質化されるまで混合される。次に、湿った顆粒を得るために、液体成分を含む湿潤性溶液または懸濁液が、攪拌によって混合される。

30

【0054】

次にこの顆粒は、顆粒形成用溶媒を蒸発させるために、適切な条件下で乾燥される。次にこの顆粒は乾燥され、およびキャリブレーションされ、ALPINEまたはJETMILタイプのエアジェット微細化機（またはそれと同等のもの）を使用して微細化される。

【0055】

実施例 2：本発明に従った即時放出型の粉末

以下の質量の組成物を有する粉末が調製される。

【0056】

【表 5】

表 5

組成物	分量 %
Apomorphine	10
ソルビトール	89.01
プロピレングリコール	0.90
コロイダルシリカ	0.09

40

50

【0057】

製造工程

静電気防止剤を除く多様な粉状の成分が、ROTOLAB ZANCHETTA（登録商標）の真空型のミキサー／造粒機／乾燥機、またはそれと同等のミキサー／造粒機において、混合物が均質化されるまで混合される。次に、湿った顆粒を得るために、液体成分を含む湿潤性溶液または懸濁液が、攪拌によって混合される。

【0058】

次にこの顆粒は、顆粒形成用溶媒を蒸発させるために、適切な条件下で乾燥され、キャリアレーションされ、GALETTE Alpine 200ASまたはJETMILタイプのエアジェット微細化機（またはそれと同等のもの）を使用して微細化される。

10

【0059】

微細化のパラメータ：

インジェクター：8 b a r s、クラウン（Crown）：6 b a r s、スピード：25 k g / h

微細化された粉末の粒径が小さいことに起因する凝集現象を減らすために、ターブラー（Turbula）ミキサーにおける累進的な混合によって、予めスクリーンをかけた静電気防止剤（コロイダルシリカ）が加えられる。

【0060】

微細化前の顆粒の調整

－粒径：振動機Sirocco 2000が装備されたレーザー顆粒計測器（granulometer）Malvern Mastersizer 2000を使用して実施された。

20

パラメータ：圧力＝2 b a r s；振動＝80%

結果：平均粒径＝157.98 μm

－流動性：欧州薬局方の試験4.2；2.9.16に基づく流動

サンプル質量＝100 g、流動度＝∞

－見かけ容積：欧州薬局方の試験4.2；2.9.15に基づく

サンプル質量＝100 g

V0における見かけ容積＝166 mL

V10における見かけ容積＝156 mL

30

V500における見かけ容積＝148 mL

V10－V500＝6 mL

－相対湿度レベル測定：湿度分析器MA 30 Sartorius Parametersを使用して実施

パラメータ：サンプル質量＝2 g、温度＝75℃、

乾燥時間＝自動

結果＝相対湿度＝1.41%

【0061】

最終的な微細化粉末の調整

－粒径：振動機Sirocco 2000が装備されたレーザー顆粒計測器（granulometer）Malvern Mastersizer 2000を使用して実施された。

40

パラメータ：圧力＝3 b a r s；振動＝70%

結果：平均粒径＝2.349 μm

－流動性：欧州薬局方の試験4.2；2.9.16に基づく流動

サンプル質量＝100 g、流動度＝∞

－見かけ容積：欧州薬局方の試験4.2；2.9.15に基づく

サンプル質量＝50 g

V0における見かけ容積＝178 mL

V10における見かけ容積＝170 mL

V500における見かけ容積＝164 mL

50

V 1 0 - V 5 0 0 = 8 m L

－相対湿度レベル測定：湿度分析器MA 30 Sartorius Parametersを使用して実施
パラメータ：サンプル質量＝約 3 g、温度＝75℃、乾燥時間＝自動、試験番号＝3

結果＝平均相対湿度＝1.08%

－i n v i t r oでの溶解運動性 (dissolution kinetic)

操作条件：1 gの微細化された粉末が、37℃で、10 gの媒体内で500 RPMでの電磁攪拌によって溶解される。

【0062】

【表6】

表6

10

媒 体	時間 (秒)
リン酸塩緩衝液 pH 4.5	4.63
リン酸塩緩衝液 pH 8	8.36
リン酸塩緩衝液 pH 7.4	5.87
人工唾液	2.72

20

【0063】

実施例2に基づく粉末の、微細化前の粒径分布図が、図1に示されている。

【0064】

実施例3：本発明による即時放出型の粉末

以下の質量の組成物を有する粉末が調製される。

【0065】

【表7】

表7

30

組成物	分量 %
テストステロン	10
デキストラン	87.91
グリセロール	1.99
コロイダルシリカ	0.1

【0066】

製造工程

40

静電気防止剤を除く多様な粉状の成分が、先端にスプレーノズルが装備されたミキサー造粒機一流動床式乾燥機タイプ、またはそれと同等のミキサー造粒機において、混合物が均質化されるまで混合される。次に、溶液を同時に均質に分布させ、顆粒の溶媒を蒸発させるために乾燥させる目的で、液体成分を含む湿潤性溶液または懸濁液が、スプレーノズルを使用して移動する製造物に噴霧される。

【0067】

次にこの顆粒は、キャリブレーションされ、GALETTE Alpine 200 ASまたはJETMILタイプのエアジェット微細化装置（またはそれと同等のもの）を使用して微細化される。設定パラメータは、実施例1において記載されたものと同一である。

微細化された粉末の粒径が小さいことに起因する凝集現象を減らすために、ターブラー

50

(Turbula) ミキサーにおける累進的な混合によって、予めスクリーンをかけた静電気防止剤（コロイダルシリカ）が加えられる。

【0068】

最終的な微細化粉末の調整

－ i n v i t r oでの溶解運動性

操作条件：1 gの微細化された粉末が、37℃で、10 gの媒体内で500 RPMでの電磁攪拌によって溶解される。

【0069】

【表8】

表8

10

媒 体	時間 (秒)
リン酸塩緩衝液 pH 4.5	8.9
リン酸塩緩衝液 pH 8	7.23
リン酸塩緩衝液 pH 7.4	7.74
人工唾液	6.78

20

【0070】

実施例3に基づく粉末の、微細化前の粒径分布図が、図2に示されている。

【0071】

実施例4：本発明による即時放出型の粉末

以下の質量の組成物を有する粉末が調製される。

【0072】

【表9】

表9

30

組成物	分量 %
ジヒドロテストステロン	5
マンニトール	90
プロピレングリコール	3

【0073】

製造工程：

実施例2による。

40

最終的な微細化粉末の調整

－ i n v i t r oでの溶解運動性

操作条件：1 gの微細化された粉末が、37℃で、10 gの媒体内で500 RPMでの電磁攪拌によって溶解される。

【0074】

【表 10】

表 10

媒 体	時間 (秒)
リン酸塩緩衝液 pH 4.5	6.28
リン酸塩緩衝液 pH 8	7.71
リン酸塩緩衝液 pH 7.4	6.14
人工唾液	4.97

10

【図面の簡単な説明】

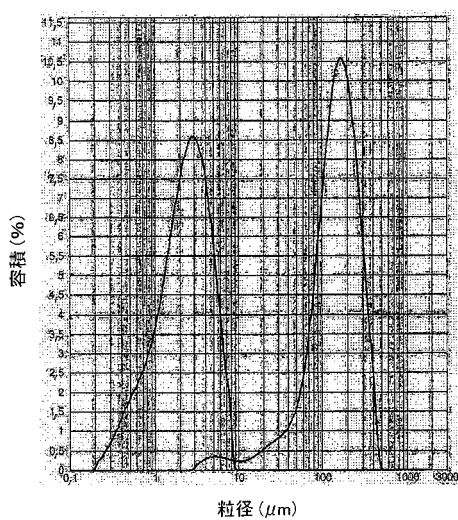
【0075】

【図 1】 図 1 は、実施例 2 で調製された本発明の即時放出型の微細化された粉末について、その微細化前と微細化後における粒径分布図を示している。図 1 において横座標は、粒径が μm で示されている。縦座標は、容積がパーセントで示されている。

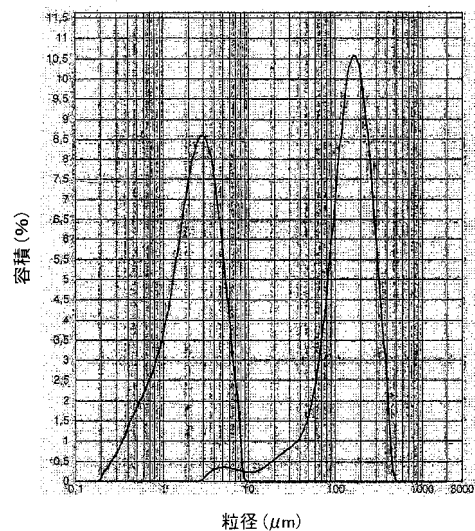
【図 2】 図 2 は、実施例 3 で調製された本発明の即時放出型の微細化された粉末について、その微細化前と微細化後における粒径分布図を示している。図 2 において横座標は、粒径が μm で示されている。縦座標は、容積がパーセントで示されている。

20

【図 1】



【図 2】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internat. Application No PCT/FR 02/04575									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/00 A61K47/10 A61K47/26											
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td> US 5 073 374 A (J.A. MCCARTY) 17 December 1991 (1991-12-17) claims column 2, line 13 - line 48 column 1, line 23 - line 34 --- </td> <td> 1,6,8,9, 12,13, 17,18,23 </td> </tr> <tr> <td>X</td> <td> US 5 157 030 A (A. GALAT) 20 October 1992 (1992-10-20) claims examples --- -/-- </td> <td> 1,4,5,8, 9,12,13, 17,19, 22,23 </td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 5 073 374 A (J.A. MCCARTY) 17 December 1991 (1991-12-17) claims column 2, line 13 - line 48 column 1, line 23 - line 34 ---	1,6,8,9, 12,13, 17,18,23	X	US 5 157 030 A (A. GALAT) 20 October 1992 (1992-10-20) claims examples --- -/--	1,4,5,8, 9,12,13, 17,19, 22,23
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	US 5 073 374 A (J.A. MCCARTY) 17 December 1991 (1991-12-17) claims column 2, line 13 - line 48 column 1, line 23 - line 34 ---	1,6,8,9, 12,13, 17,18,23									
X	US 5 157 030 A (A. GALAT) 20 October 1992 (1992-10-20) claims examples --- -/--	1,4,5,8, 9,12,13, 17,19, 22,23									
☒ 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. *Z* document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search 16 April 2003		Date of mailing of the international search report 28/04/2003									
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scarponi, U									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	Application No
PCT/FR	02/04575

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 24019 A (ORBON) 20 May 1999 (1999-05-20) claims page 4, line 4 - line 10 example 3 ---	1,6,8,9, 13,22,23
X	WO 99 51239 A (DU PONT) 14 October 1999 (1999-10-14) claims 1-5,15-17 page 5, line 3 -page 6, line 14 page 6, line 36 -page 7, line 15 page 9, line 31 -page 10, line 25 examples page 11, line 5 - line 9 page 2, line 31 - line 33 ---	1,4, 8-13,19, 21-23
A	US 5 320 848 A (R.P. GEYER ET AL.) 14 June 1994 (1994-06-14) claims column 4, line 34 - line 35 examples column 5, line 3 - line 68 ---	1-23
A	EP 0 358 951 A (BASF) 21 March 1990 (1990-03-21) claims column 2, line 35 - line 40 ---	1-23
A	US 5 068 467 A (Y. KUNIMI ET AL.) 26 November 1991 (1991-11-26) claims ---	1-23
A	EP 0 266 113 A (AMERICAN HOME PRODUCTS) 4 May 1988 (1988-05-04) claims examples ---	1-23
A	WO 01 03672 A (PROGRAPHARM) 18 January 2001 (2001-01-18) claims examples -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

nation on patent family members

Internz Application No
PCT/FR 02/04575

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5073374	A	17-12-1991	AU 631584 B2	03-12-1992
			AU 4665489 A	26-06-1990
			CA 2004033 A1	31-05-1990
			DK 92991 A	16-05-1991
			EP 0371466 A1	06-06-1990
			EP 0446298 A1	18-09-1991
			JP 4502318 T	23-04-1992
			NO 912001 A	24-05-1991
			NZ 231570 A	25-06-1991
			WO 9006136 A1	14-06-1990
			US 5112616 A	12-05-1992
			ZA 8909070 A	29-08-1990
US 5157030	A	20-10-1992	NONE	
WO 9924019	A	20-05-1999	AU 1307399 A	31-05-1999
			CN 1244794 T	16-02-2000
			EP 0966271 A1	29-12-1999
			JP 2001507722 T	12-06-2001
			WO 9924019 A1	20-05-1999
WO 9951239	A	14-10-1999	AT 223719 T	15-09-2002
			AU 3463799 A	25-10-1999
			BR 9908810 A	19-12-2000
			CA 2321523 A1	14-10-1999
			CN 1296412 T	23-05-2001
			DE 69902893 D1	17-10-2002
			DK 1067936 T3	17-02-2003
			EE 200000589 A	15-04-2002
			EP 1067936 A1	17-01-2001
			ES 2181417 T3	16-02-2003
			HU 0101517 A2	28-11-2001
			JP 2002510634 T	09-04-2002
			NO 20005043 A	06-10-2000
			NZ 507566 A	26-11-2002
			PL 343421 A1	13-08-2001
			PT 1067936 T	31-12-2002
			SK 14612000 A3	10-07-2001
			WO 9951239 A1	14-10-1999
			US 6238695 B1	29-05-2001
			US 2001012518 A1	09-08-2001
US 5320848	A	14-06-1994	US 5380535 A	10-01-1995
			AU 653423 B2	29-09-1994
			AU 2146792 A	08-01-1993
			CA 2103443 A1	29-11-1992
			EP 0587744 A1	23-03-1994
			JP 2948317 B2	13-09-1999
			JP 6511478 T	22-12-1994
			WO 9221328 A1	10-12-1992
EP 358951	A	21-03-1990	DE 3827362 A1	15-02-1990
			AT 75941 T	15-05-1992
			DE 58901404 D1	17-06-1992
			EP 0358951 A1	21-03-1990
			JP 2243630 A	27-09-1990
			US 4950654 A	21-08-1990

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal	Application No
	PCT/FR 02/04575

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5068467	A	26-11-1991	JP 1213245 A	28-08-1989
			JP 1828511 C	15-03-1994
			JP 5036424 B	31-05-1993
			AU 2983789 A	24-08-1989
			CA 1333071 A1	15-11-1994
			CN 1035510 A , B	13-09-1989
			DE 68902657 D1	08-10-1992
			DE 68902657 T2	28-01-1993
			EP 0330352 A1	30-08-1989
			KR 9305255 B1	17-06-1993
EP 266113	A	04-05-1988	US 4760093 A	26-07-1988
			AT 63464 T	15-06-1991
			AU 594203 B2	01-03-1990
			AU 7950987 A	28-04-1988
			CA 1290251 A1	08-10-1991
			DE 3770116 D1	20-06-1991
			EP 0266113 A1	04-05-1988
			ES 2032450 T3	16-02-1993
			GR 3002108 T3	30-12-1992
			IE 61952 B1	30-11-1994
			JP 2542400 B2	09-10-1996
			JP 63112513 A	17-05-1988
			KR 9513751 B1	15-11-1995
WO 0103672	A	18-01-2001	FR 2795962 A1	12-01-2001
			AU 5993600 A	30-01-2001
			BG 106398 A	30-09-2002
			BR 0012250 A	26-03-2002
			CN 1373658 T	09-10-2002
			CZ 20020018 A3	17-04-2002
			EP 1194125 A1	10-04-2002
			WO 0103672 A1	18-01-2001
			HU 0202062 A2	28-12-2002
			JP 2003504324 T	04-02-2003
			NO 20016308 A	21-12-2001
			SK 19392001 A3	04-04-2002
			TR 200200013 T2	21-06-2002
			US 2002098227 A1	25-07-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Demande internationale No
 PCT/FR 02/04575

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K9/00 A61K47/10 A61K47/26		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 073 374 A (J.A. MCCARTY) 17 décembre 1991 (1991-12-17) revendications colonne 2, ligne 13 - ligne 48 colonne 1, ligne 23 - ligne 34 ---	1,6,8,9, 12,13, 17,18,23
X	US 5 157 030 A (A. GALAT) 20 octobre 1992 (1992-10-20) revendications exemples ---	1,4,5,8, 9,12,13, 17,19, 22,23 -/--
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 16 avril 2003		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 28/04/2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/TRK 02/04575

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 99 24019 A (ORBON) 20 mai 1999 (1999-05-20) revendications page 4, ligne 4 - ligne 10 exemple 3 ---	1,6,8,9, 13,22,23
X	WO 99 51239 A (DU PONT) 14 octobre 1999 (1999-10-14) revendications 1-5,15-17 page 5, ligne 3 -page 6, ligne 14 page 6, ligne 36 -page 7, ligne 15 page 9, ligne 31 -page 10, ligne 25 exemples page 11, ligne 5 - ligne 9 page 2, ligne 31 - ligne 33 ---	1,4, 8-13,19, 21-23
A	US 5 320 848 A (R.P. GEYER ET AL.) 14 juin 1994 (1994-06-14) revendications colonne 4, ligne 34 - ligne 35 exemples colonne 5, ligne 3 - ligne 68 ---	1-23
A	EP 0 358 951 A (BASF) 21 mars 1990 (1990-03-21) revendications colonne 2, ligne 35 - ligne 40 ---	1-23
A	US 5 068 467 A (Y. KUNIMI ET AL.) 26 novembre 1991 (1991-11-26) revendications ---	1-23
A	EP 0 266 113 A (AMERICAN HOME PRODUCTS) 4 mai 1988 (1988-05-04) revendications exemples ---	1-23
A	WO 01 03672 A (PROGRAPHARM) 18 janvier 2001 (2001-01-18) revendications exemples -----	1-23

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au: nbres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 02/04575

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5073374	A	17-12-1991	AU 631584 B2	03-12-1992
			AU 4665489 A	26-06-1990
			CA 2004033 A1	31-05-1990
			DK 92991 A	16-05-1991
			EP 0371466 A1	06-06-1990
			EP 0446298 A1	18-09-1991
			JP 4502318 T	23-04-1992
			NO 912001 A	24-05-1991
			NZ 231570 A	25-06-1991
			WO 9006136 A1	14-06-1990
			US 5112616 A	12-05-1992
			ZA 8909070 A	29-08-1990
US 5157030	A	20-10-1992	AUCUN	
WO 9924019	A	20-05-1999	AU 1307399 A	31-05-1999
			CN 1244794 T	16-02-2000
			EP 0966271 A1	29-12-1999
			JP 2001507722 T	12-06-2001
			WO 9924019 A1	20-05-1999
WO 9951239	A	14-10-1999	AT 223719 T	15-09-2002
			AU 3463799 A	25-10-1999
			BR 9908810 A	19-12-2000
			CA 2321523 A1	14-10-1999
			CN 1296412 T	23-05-2001
			DE 69902893 D1	17-10-2002
			DK 1067936 T3	17-02-2003
			EE 200000589 A	15-04-2002
			EP 1067936 A1	17-01-2001
			ES 2181417 T3	16-02-2003
			HU 0101517 A2	28-11-2001
			JP 2002510634 T	09-04-2002
			NO 20005043 A	06-10-2000
			NZ 507566 A	26-11-2002
			PL 343421 A1	13-08-2001
			PT 1067936 T	31-12-2002
			SK 14612000 A3	10-07-2001
			WO 9951239 A1	14-10-1999
			US 6238695 B1	29-05-2001
			US 2001012518 A1	09-08-2001
US 5320848	A	14-06-1994	US 5380535 A	10-01-1995
			AU 653423 B2	29-09-1994
			AU 2146792 A	08-01-1993
			CA 2103443 A1	29-11-1992
			EP 0587744 A1	23-03-1994
			JP 2948317 B2	13-09-1999
			JP 6511478 T	22-12-1994
			WO 9221328 A1	10-12-1992
EP 358951	A	21-03-1990	DE 3827362 A1	15-02-1990
			AT 75941 T	15-05-1992
			DE 58901404 D1	17-06-1992
			EP 0358951 A1	21-03-1990
			JP 2243630 A	27-09-1990
			US 4950654 A	21-08-1990

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 02/04575

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5068467 A	26-11-1991	JP 1213245 A	28-08-1989
		JP 1828511 C	15-03-1994
		JP 5036424 B	31-05-1993
		AU 2983789 A	24-08-1989
		CA 1333071 A1	15-11-1994
		CN 1035510 A , B	13-09-1989
		DE 68902657 D1	08-10-1992
		DE 68902657 T2	28-01-1993
		EP 0330352 A1	30-08-1989
		KR 9305255 B1	17-06-1993
EP 266113 A	04-05-1988	US 4760093 A	26-07-1988
		AT 63464 T	15-06-1991
		AU 594203 B2	01-03-1990
		AU 7950987 A	28-04-1988
		CA 1290251 A1	08-10-1991
		DE 3770116 D1	20-06-1991
		EP 0266113 A1	04-05-1988
		ES 2032450 T3	16-02-1993
		GR 3002108 T3	30-12-1992
		IE 61952 B1	30-11-1994
		JP 2542400 B2	09-10-1996
		JP 63112513 A	17-05-1988
		KR 9513751 B1	15-11-1995
WO 0103672 A	18-01-2001	FR 2795962 A1	12-01-2001
		AU 5993600 A	30-01-2001
		BG 106398 A	30-09-2002
		BR 0012250 A	26-03-2002
		CN 1373658 T	09-10-2002
		CZ 20020018 A3	17-04-2002
		EP 1194125 A1	10-04-2002
		WO 0103672 A1	18-01-2001
		HU 0202062 A2	28-12-2002
		JP 2003504324 T	04-02-2003
		NO 20016308 A	21-12-2001
		SK 19392001 A3	04-04-2002
		TR 200200013 T2	21-06-2002
		US 2002098227 A1	25-07-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/04	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/08	A 6 1 K 47/08	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/16	A 6 1 K 47/16	
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/42	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/44	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/46	A 6 1 K 47/46	

(81)指定国 AP(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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE, ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,M Z,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ベス ジェローム
フランス国 F-33480 リストラック メドック バルバ シュマン デ ヴァン (番地なし)

(72)発明者 ベス ロランス
フランス国 F-33480 リストラック メドック バルバ シュマン デ ヴァン (番地なし)

Fターム(参考) 4B018 LE02 LE03 MD01 MD07 MD23 MD81 ME14 MF08
4C076 AA29 BB02 BB21 BB25 BB30 DD15 DD19 DD24 DD25 DD26
DD27 DD29 DD37 DD38 DD38X DD39 DD39X DD41 DD43 DD45
DD49 DD54 DD61 DD61T DD63 DD67 EE16 EE23 EE23X EE30
EE31 EE32 EE36 EE38 EE41 EE41T EE42 EE48 EE53 EE53X
EE56 EE56T FF33
4C086 AA10 BC73 DA09 GA09 GA12 MA03 MA05 MA43 MA56 MA59
MA63 NA02 ZC03