

(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2006-519687  
(P2006-519687A)

(43) 公表日 平成18年8月31日(2006.8.31)

(51) Int.C1.

B01J 2/04 (2006.01)  
A61J 3/02 (2006.01)

F 1

B01J 2/04  
A61J 3/02

テーマコード(参考)

4C047  
4G004

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2006-502813 (P2006-502813)  
 (86) (22) 出願日 平成16年2月25日 (2004.2.25)  
 (85) 翻訳文提出日 平成17年10月18日 (2005.10.18)  
 (86) 國際出願番号 PCT/SE2004/000246  
 (87) 國際公開番号 WO2004/076057  
 (87) 國際公開日 平成16年9月10日 (2004.9.10)  
 (31) 優先権主張番号 0300514-7  
 (32) 優先日 平成15年2月26日 (2003.2.26)  
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)

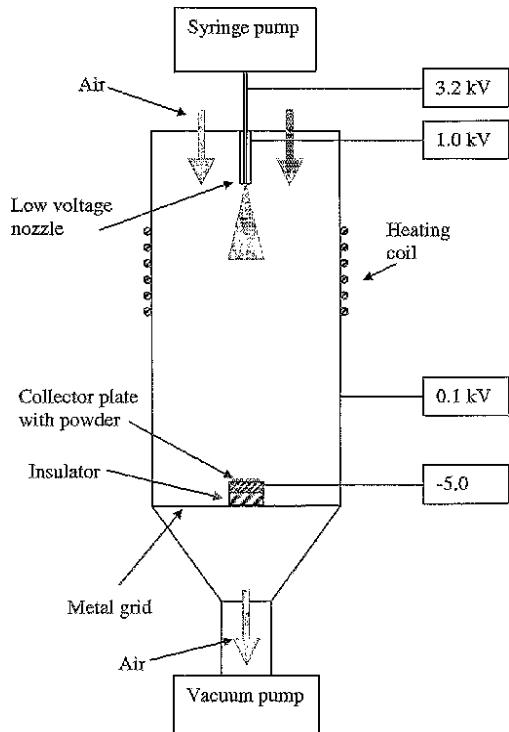
(71) 出願人 391008951  
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ  
 A S T R A Z E N E C A A K T I E B O  
 L A G  
 スウェーデン国エスエー-151 85セ  
 デルティエ  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 葉  
 (74) 代理人 100067035  
 弁理士 岩崎 光隆  
 (74) 代理人 100064610  
 弁理士 中嶋 正二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粉体生成装置および粉体を製造する方法

## (57) 【要約】

特に、単に医薬用粉体の製造のためのみではない、粉体の生成のための粉体生成装置。この装置は、液体供給手段(13)と、放出ノズル(20)と周囲に接地手段を備えた液滴発生手段と、およびリアクタとを含んでなり、前記液滴発生手段の前記放出ノズルが3ミリメーター以下であることを特徴とする。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

特に医薬粉体を製造するためのみではない、粉体を生成する粉体生成装置であって、液体供給手段と、

放出ノズルと周囲に接地手段を備えた液滴発生手段と、および  
リアクタとを含んでなり、

前記液滴発生手段の前記放出ノズルが、3ミリメーター以下であることを特徴とする粉体生成装置。

**【請求項 2】**

前記放出ノズルが、1ミリメーター以下の内径を有する請求項1記載の粉体生成。

10

**【請求項 3】**

前記放出手段と前記接地手段の間に+2.2kVの電位差がある請求項1または2に記載の粉体生成手段。

**【請求項 4】**

前記リアクタが低圧リアクタである請求項1～3のいずれかひとつに記載の粉体生成手段。

**【請求項 5】**

前記リアクタが非対称的なチャンバーである請求項1～4のいずれかひとつに記載の粉体生成手段。

**【請求項 6】**

請求項1～5のいずれかひとつに記載の粉体生成手段を利用する、粉体を生成する方法。

20

**【発明の詳細な説明】****【発明の詳細な説明】****【0001】****[背景]**

本発明は、粉体生成装置および方法、および特に液体の電気流体力学的(EHD)噴霧およびその乾燥粉体化に関する。この装置および方法は、特に医薬粉体製造の分野にのみではない、様々な応用に使用される種々の粉体の生成に使用されうる。この装置および方法によれば、サイズ分布、密度、形態学、固体状態などの点で様々な特性の粉体を製造することができる。

30

**【0002】**

先行技術には、液体の静電噴霧とその乾燥粉体化を用いて粉体を製造する、いくつかの既知の発明がある。本発明は、この先行技術に伴う多くの問題点および制限を処理する。

**【0003】****[先行技術]**

EHD噴霧乾燥は、よく知られた技術であり、サイズ分布が狭い液滴を製造する。従来のノズル(2)(図1参照)は、通常10～20kV程度までの高電圧で作動する。この従来のノズルでは、ノズルの下流の離れた地点にカウンタ電極(counter electrode)(1)が必要である。このカウンタ電極には、接地か、またはノズルの電位とは異なる電位のどちらかが適用される。ノズルの下流に位置しているため、カウンタ電極上に液滴が沈着(deposition)することになり、それゆえ、生成物の収量が低くなり、それほど決定的な方法ではない。

40

**【0004】**

噴霧電位を高くすると、液滴は高く荷電される。液滴の表面荷電濃度は、液滴が乾燥するにつれて、荷電濃度限界に達するまで増加する。この荷電濃度限界は、反発電気力が液滴の凝集力(cohesive forces)および表面張力(surface tension)に接近しているか、または超えている場合である。この結果、液滴は崩壊して広範囲のサイズ分布を有する多数の液滴になる。液滴の崩壊後得られるエアロゾルはサイズ分布の点からは、粉体製造には十分ではない特質を示す。先行技術で述べられているリアクタは、それゆえ、常に放電手段(7)を備えている。放電手段は、通常適切な位置に置かれており、典型的には、噴霧の軸

50

に沿って、噴霧点の反対側にある。

【0005】

十分または部分的に放電された液滴は、空力または重力によってのみ制御されうるか、または移送されうる。先行技術では、この放電された液滴は、空気流(3)によって移送され、フィルター(4)に集められる。従来のリアクタでは、溶液は空気流に垂直に噴霧され、次いで粒子軌道(6)は、90度回転する。それゆえ、リアクタ壁およびリアクタの他の部分上に沈着するため、収量は低い。フィルターは、また連続的な回収が不可能であるので、粒子の収集に不適切でもある。

【0006】

液滴は荷電されると、互いに反発する。しかしながら、この放電された液滴は、凝集して、サイズ分布はより幅広くなる。凝集率が高くなるため、この方法では、多数のノズルを使用することによって、スケール・アップすることができない。

【0007】

従来のリアクタでは、噴霧乾燥することができる液体の種類に制限がある。主な制限ファクターは、液体の導電性である。液体の導電性は $10^{-5} \text{ S/m} \sim 10^{-7} \text{ S/m}$ の範囲になければならないことが、文献に開示されている。

【0008】

先行技術に述べられているこのような既知の装置および方法の有用性には限界がある。液滴の荷電を利用する電気的手段によって液滴の移送および収集を制御でき、多くのノズルを使用することによって、スケール・アップでき、そして、先行技術にみられる導電性の範囲を越えている液体を使用することができ、下流のカウンタ電極を必要とせず、生成した液滴を放電する必要のない、ノズルを有するリアクタ内で液滴を生成させることができる装置および方法のニーズが存在している。

【0009】

[本発明]

本発明の目的は、液体の静電噴霧・乾燥を用いて粉体を製造する従来の方法および装置に伴う様々な問題点および制限を解消することにある。

【0010】

更なる目的は、先行技術の装置および方法によって放出(dispensed)されることができる導電性および粘度の範囲を越えている導電性および粘度を有する液体を放出することができる装置および方法を提供することにある。

【0011】

本発明は、粉体を生成する装置および方法、とりわけ、医薬用粉体を製造することのためのみではない、特に液体を静電的に噴霧・乾燥し、粉体化することを提供する。

【0012】

本発明の一つの態様によれば、装置内に提供されるいくつかの部材がある。種々の部材は、液体供給手段(fluid supply means)、液滴発生手段(droplets generation means)およびリアクタ(reactor)である。

【0013】

[液体供給手段]

図4において、本発明の一つの形態は、液体供給手段(13)から構成される。本発明のある形態では、液体供給手段は、液体を過剰に加圧するための手段を含んでなることができる。本発明の好ましい形態では、液体供給手段は、液体供給装置(liquid feeder)から構成される。大部分の液体は、タンクまたは他の任意のキャビティに蓄えることができる。医薬が放出される本発明の好ましい形態では、液体の供給手段は、液体の医薬特性に影響を与えない形態である必要があろう。この特定の実施形態では、好ましい液体の流速は、1秒につき0.5マイクロリットルである。好適なポンプは、シリンジポンプ(syringe pump)であるか、または安定な流速を提供することができる他の任意のポンプである。

【0014】

[液滴発生手段]

10

20

30

40

50

液滴発生手段は、適切な液体供給手段によって供給される液体を受け入れ、出口(11)(図2参照)を備えている、電気的に導電性液体を放出するノズル(10, 20)と、前記の放出ノズルを取り囲み、液体放出ノズルの出口の遠位にあり、そしてそれに対して電位差を有しているカウンタ電極手段(8)とを含んでなる。この液滴発生手段は、放出ノズルの内径が、3ミリメートル以下であることを特徴とする。好ましい形態では、放出ノズルの内径は、1ミリメートル以下であり、本発明の特に好ましい形態では、液体が先行技術にみられる上述の導電範囲を越えている場合は、内径は0.5ミリメートル以下である。

#### 【0015】

本発明の好ましい形態では、電気的に導電する液体放出ノズル(10)は、小口径のシリンジ針(syringe needle)の形を取ることができる。適切な放出ノズルは、機械加工することができるし、または小口径のシリンジ針を使用することができる。ノズルは、電気的に導電性がある必要があり、放出される液体の特性に影響を与えない材料で作られる必要がある。こうした適切な針の材料は、たとえば、ステンレス鋼または他の適切な非反応性材料である。このノズルは、注入成型されうるか、または導電部分を有するプラスチック加工されうる。この導電部分は、液体に浸漬し、ノズルに接触しないようにすることができる。

#### 【0016】

接地手段(grounding means)またはカウンタ電極手段(8)が、液体放出ノズル(fluid-dispensing nozzle)を少なくとも一部分、取り囲んでいる。この手段は、液体放出ノズルの出口の遠位にある。本発明の好ましい形態では、接地手段は、リングまたはシリンダーの形であり、完全にノズルを取り囲む。上記ほど好ましいわけではない本発明の他の形態では、接地手段内に遮断(break)があってもよい。これによって、電気的非導電サポート(electrically non-conducting support)を、液体放出ノズルに接続することができる。使用中の接地手段は、電気的導電性液体放出ノズルに対し電気的電位差を持っている。噴霧が得られるのに必要な電位差は、新規な幾何学的形状(novelty geometry)のために、先行技術にみられるものより著しく低い。本発明の好ましい形態では、電位差は+2.2kV(14, 15)である。たとえば、この電位差は、接地手段が電気的電位+1kV(14)を有しており、そして放出ノズルが+3.2kV(15)である結果である。接地手段が実際に接地されている場合、すなわち、電位が0ボルトである場合は、液滴は接地手段に引き寄せられ、したがって、適切に放出されないことが見出されている。電位差は、2.2kVより大きくても小さくてもよいが、この大きさによってこの特定のノズルの直径、流速および医薬のエタノール溶液に対し最良の結果が得られることが判明している。この電位差は、たとえば、高電圧DC/DCコンバーター(High voltage DC/DC converter)のような多くの手段によって発生させることができる。好ましくは、放出ノズルとカウンタ電極間の電位差は5kV以下である。より好ましくは、電位差は3キロボルト以下である。ノズルとカウンタ電極に適用される電位は、コロナ放電またはストリーマ形成が起こるような大きさ以下にすべきである。

#### 【0017】

低い噴霧電圧によって、適度に荷電された液滴が得られ、放電は必要ない。電位差は、空中に浮遊する液滴の放電が必要ないように、十分に低く特性付けされる。

#### 【0018】

接地手段(8)(図2参照)は、様々な形を有することができるが、好ましくは、リングまたはシリンダーの形である。本発明の好ましい形態では、図解しているように、接地手段は、ノズルの出口と同じ高さの位置のシリンダーから構成される。接地手段は、好ましくは、金属材料から作られ、特に好ましくは、それは機械加工されるが、それほど好ましいというわけではないが、型に入れて作られる。プラスチック材料または好ましくはセラミックスのような絶縁材料は、好ましくは、液体放出ノズルと接地手段(12)(図3参照)の間の部分(volume)を占める。多くの場合、空気または別のガスまたはガス混合物を、電気的絶縁を十分提供するのに使用することができる。この材料の目的は、接地手段を液体放出ノズルから電気的に絶縁することと、接地手段内の放出ノズルを支持することの両方

10

20

30

40

50

である。この放出ノズルは、接地手段の中央に位置するのがよい。

【0019】

[リアクタ]

たとえば、エタノールのような有機溶媒中の一つまたはいくつかの薬剤の溶液は、上述のノズル；(図4(20)参照)を用いて放出される。本発明の好ましい形態では、噴霧を、軸方向に対称のリアクタ内部で発生させ、乾燥し、粉体とする。それほどは好ましい形態とはいえないが、噴霧をリアクタの外で発生させ、そして、リアクタに誘導することもできる。この液滴は、空気流(19)またはある例では加熱することができる他の任意のガスによって乾燥される。液滴が乾燥される空気またはガスの加熱は、たとえば、リアクタの壁の内側またはリアクタのキャビティの内側に位置している加熱コイルのような様々な種類の加熱手段を用いて得ることができる。好ましい形態では、この加熱コイルは、リアクタ(16)の外側周囲に巻きつけられる。別の好ましい形態では、上述の空気またはガスを、リアクタに入る前に加熱することができる。蒸発率を増加させるには、液体を、エアロゾル化する前に加熱することができる。

10

【0020】

一つの好ましい形態では、リアクタの形は、軸対称であり、円筒状かまたは円錐状である。たとえば、非円状断面または非対称形のような他の形も、本発明ではそれほど好ましくない形態としては用いることができる。リアクタの大きさは、液滴および粒子沈着が最小限になるようにすべきである。特定の形態では、リアクタの直径は15cmであり、その高さは30cmである。双方の寸法は、様々なサイズのノズルまたは様々な数のノズルにあわせて、より高くするか、またはより低くすることができる。このリアクタの寸法は、滞留時間にも影響を与える、その結果乾燥プロセスに影響を与える。リアクタの寸法および幾何学的形状は、内部流に関連して最適化されなければならない。

20

【0021】

一つの好ましい形態では、リアクタは、真空または低圧(25)に連結し、ノズルから離れた噴霧方向の空気流(19)またはガスの流れを得る。ある形態では、こうした流れは必要ない。流出率は、また、リアクタ内の液滴および粒子の滞留時間を制御するのに使用されることもできる。滞留時間は、乾燥プロセスの重要な制御パラメーターである。

【0022】

本発明の好ましい形態では、液滴に適度な荷電を提供することができることがわかった。適度の荷電は、大部分の液滴が、前記液滴が空気中に流れている全時間中、レイリーリミット(Rayleigh limit)以下であるときである。本発明の好ましい形態によると、先行技術に見られるより、より低い電圧で作動し、その結果、より少ない荷電の液滴を作る。液滴および粒子の荷電が十分に低いと、放電は必要ないし、放電手段を実施する必要がないので、リアクタを著しく簡素化することができる。放電手段のないリアクタは、作動および最適化するのに極めてより決定的で且つより扱いやすいものとなる。

30

【0023】

しかしながら、適度の荷電は、前記空気流の液滴または粒子の移送に影響を与えるのに十分であり、その結果、液滴または粒子は、互いに反発し、凝集を最小にするであろう。望ましくない沈着、特にリアクタ壁(そこだけではないが)の望ましくない沈着は、液滴(17)と同じ極性の電位を適用することにより避けることができる。液滴および粒子のリアクタ内部の沈着を少なくすることによって、目的物収量を高くすることができる。望ましくない沈着(17)の場所に適用される電位は、十分に高くし、荷電液滴または荷電粒子を反発させるのがよい。回収表面(collecting surface)(18)上の電位は、十分に高くし、効率的に荷電粒子を収集すべきである。リアクタの様々な部材に適用されるすべての電位は、コロナ放電またはストリーマ形成を起こすような大きさ以下にするのがよい。

40

【0024】

上述のノズルに適用される噴霧電圧が低いと、適度に荷電された液滴が得られ、放電は必要ない。荷電された液滴を電場によって移送し、収集することができる。本発明の一つの形態では、乾燥粒子は、逆極性(opposite polarity)(18)の荷電ソリッドプレート(ch

50

arged solid plate)(21)上に収集される。このプレートは、更に液滴または粒子と同じ極性の電位につながっている導電性グリッド上に置かれている絶縁ディスク(22)上に置くことができる。本発明の他の好ましい形態では、乾燥粒子は、回転ディスク、回転シリンダー、可動式コンベアベルト(moving conveying belt)または生成された粉体を連続的に収集し、回収する他の任意の手段で収集される。

#### 【0025】

上記に述べられたように、本発明の好ましい形態の一つでは、液体の流速は1秒当たり0.5マイクロリットルである。ある適用では、これで十分でありうる。このプロセスは、より大きい直径のノズルを使用すること、または多くのノズルを使用することによりスケール・アップすることができる。液滴の単極荷電によって、凝集は起こらない。こうした場合において、本発明の更なる好ましい形態では、複数のノズルが提供される。たとえば、互いにすぐ近くに10個のノズルを存在させることができる。この場合、液体放出ノズルは、放出される液体をひとつの液滴の流れの中に存在させることを確実にするために、互いにかなり密接していることが望ましい。本発明の他の形態では、接地手段は、液体放出ノズル全体を取り囲むことができる。それほど好ましいわけではないが、本発明の他の形態では、各液体放出ノズルは、それを取り囲む別々の接地手段を有してもよい。

#### 【0026】

本発明は、ステロイドまたは吸入物質のような他の適切な粉体のような医薬を含めた様々な物質の粉体を製造することができる。特定の物質の粉体を製造できるか否かは、前記物質の、上記に述べたノズルを用いて噴霧できる適切な溶媒に対する溶解性に左右される。適切な溶媒とは、たとえば、エタノール、ヘプタン、ブタノール、メタノール、エチレングリコール、オクタノール、アセトン、プロピレングリコール、アセトン、ジオキサン、ドデカノール、ヘキサンなど、および更に水である。本発明は、先行技術にみられるものと比較して、たとえば、水のようなより高い導電性の液体を放出することができる。10<sup>-2</sup> S/mまでの導電性を有する液体を、本発明を使用して放出することができる。

#### 【0027】

粒子サイズは、主として、液体の流速、ノズルの幾何学的形状、溶媒特性および溶液中の薬剤濃度に左右される。粒子の形態は、主として、溶液中の薬剤濃度、溶媒特性、蒸発速度、液滴滞留時間、および空気温度および空気流速度に左右される。

#### 【0028】

本発明の好ましい形態によって、呼吸に適する範囲、すなわち、2ミクロンと5ミクロンの間のサイズである粒子を提供することができる。このサイズの粒子は、最良の医薬効果を提供することがわかっている。本発明の好ましい形態によって、大きな範囲の導電性を有している液体を放出することができるという事実は、他の助剤(agents)を添加することなく、より広範囲の物質を放出することを可能にする。2ミクロンより小さいサイズの粒子でも製造することが可能である。10nmまでのサイズの粒子を製造することができる。5~100ミクロンのサイズ範囲の粒子もまた製造することができる。本発明によって、サイズ分布の狭い粒子から構成される粉体が製造されうる。

#### 【0029】

本発明によって、均一の粒子と比較してより小さい密度を有している多孔性粒子から構成される粉体を製造することができる。多孔性粒子は、空気力学的サイズよりも大きな幾何学的形状サイズを有している。多孔性粒子は、肺沈着の改善および医薬の有効性に望ましいと認められてきた。多孔性は、溶液中の薬剤濃度を変更することおよび乾燥条件を変更することによって得られ且つ制御できる。

本発明は、固体粒子から構成される粉体を製造することができる。

#### 【0030】

本発明は、ブデソニド・ホルモテロールまたは同一の噴霧可能溶媒に溶解することができる他の任意の薬剤の組み合わせのような医薬を含む、多くの薬剤物質溶液から粉体を製造することができる。多成分溶液による結果では、たとえば、ブデソニド・ホルモテロールの両方を別々の粒子内に含んでいる多成分粉体がある。

## 【0031】

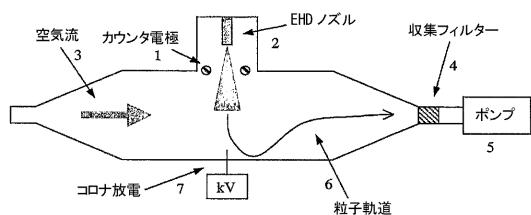
最後に、本発明が述べられた実施形態に限定されず、添付のクレームの範囲内で多くの様々な方法で改変されうることが理解されるであろう。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0032】

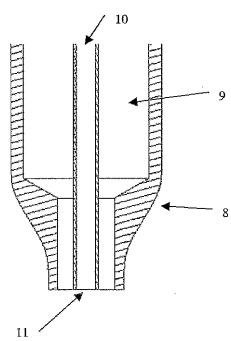
(原文に記載なし)

【図1】



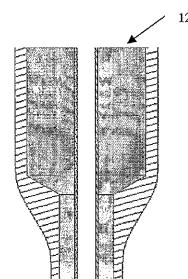
【図2】

Figure 2

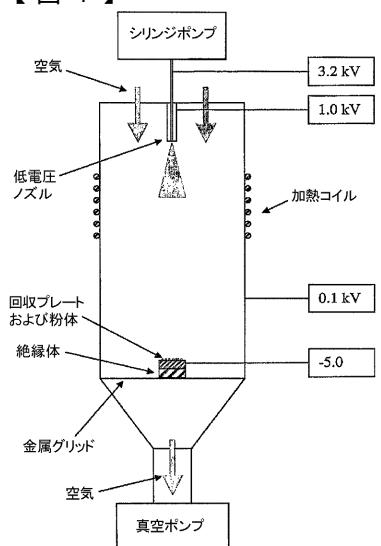


【図3】

Figure 3



【図4】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE 2004/000246

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**IPC7: B01J 2/02, B05B 5/025**

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)

**IPC7: A61K, B01J, B05B**

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)

## WPI DATA, EPO-INTERNAL

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6479077 B1 (JEAN-PASCAL DOMINIQUE M BORRA), 12 November 2002 (12.11.2002), column 3, line 40 - line 50; column 4, line 26 - line 33; column 6, line 22 - line 26, figure 1, abstract  --	1-6
Y	WO 02085530 A1 (ASTRAZENECA AB), 31 October 2002 (31.10.2002), page 1, line 24 - line 26; page 2, line 20 - line 25, figures 1-3, abstract  --	1-6
A	WO 0230163 A1 (ACE LAB. INC.), 11 April 2002 (11.04.2002), page 4, line 8 - page 5, line 21, figure 1, abstract  --	1-6

 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
"B"	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	Date of mailing of the international search report
6 May 2004	15-06-2004
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 Lars Hennix/MP Telephone No. +46 8 782 25 00

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE 2004/000246

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/0150669 A1 (DAVID Y.H. PUI ET AL), 17 October 2002 (17.10.2002), page 4, paragraph 0045; page 5, paragraph 0048; abstract --	1-6
A	EP 0258016 A1 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY), 2 March 1988 (02.03.1988), figure 4, abstract --	1-6
A	WO 0187491 A1 (REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA), 22 November 2001 (22.11.2001), figure 1, abstract --	1-6
A	US 4264641 A (JOHN F. MAHONEY ET AL), 28 April 1981 (28.04.1981), figure 1, abstract -----	1-6

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

31/03/2004

International application No.  
PCT/SE 2004/000246

US	6479077	B1	12/11/2002	AU	3194597	A	14/01/1998
				CA	2259253	A,C	31/12/1997
				DE	69717997	D,T	13/11/2003
				EP	0910463	A,B	28/04/1999
				JP	2000512893	T	03/10/2000
				NL	1003442	C	07/01/1998
				WO	9749484	A	31/12/1997
WO	02085530	A1	31/10/2002	AU	6796801	A	21/01/2002
				EP	1299683	A	09/04/2003
				JP	2004502921	T	29/01/2004
				SE	0101478	D	08/00/0000
WO	0230163	A1	11/04/2002	AU	9238201	A	15/04/2002
				KR	2002023057	A	28/03/2002
US	2002/0150669	A1	17/10/2002	NONE			
EP	0258016	A1	02/03/1988	AU	601472	B	13/09/1990
				AU	7725087	A	03/03/1988
				BR	8704407	A	19/04/1988
				CA	1260328	A	26/09/1989
				DE	3765213	D	00/00/0000
				JP	2566983	B	25/12/1996
				JP	63069555	A	29/03/1988
				KR	9505188	B	19/05/1995
				MX	165819	B	07/12/1992
				US	4748043	A	31/05/1988
				ZA	8706454	A	26/04/1989
WO	0187491	A1	22/11/2001	AU	6162501	A	26/11/2001
				CA	2409093	A	22/11/2001
				CN	1443095	T	17/09/2003
				EP	1282470	A	12/02/2003
				JP	2004500975	T	15/01/2004
				US	2002007869	A	24/01/2002
US	4264641	A	28/04/1981	NONE			

---

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,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,MD,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

(72)発明者 オレスト・ラストフ

スウェーデン、エス-221 87ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

Fターム(参考) 4C047 LL02

4G004 EA05