(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2005-530835
(P2005-530835A)
(43)公表日　平成17年10月13日(2005.10.13)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
A61K 9/107	A61K	9/107	4C076
A61K 9/14	A61K	9/14	4C086
A61K 9/20	A61K	9/20	4C206
A61K 9/48	A61K	9/48	
A61K 31/16	A61K	31/16	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 41 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2004-514802 (P2004-514802)
(86)(22)出願日　平成15年6月20日 (2003.6.20)
(85)翻訳文提出日　平成16年12月17日 (2004.12.17)
(86)国際出願番号　PCT/EP2003/006496
(87)国際公開番号　WO2004/000273
(87)国際公開日　平成15年12月31日 (2003.12.31)
(31)優先権主張番号　MI2002A001392
(32)優先日　平成14年6月25日 (2002.6.25)
(33)優先権主張国　イタリア(IT)

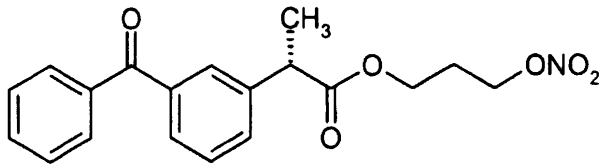
(71)出願人　398034032
ニコックス　エス　エイ
フランス、エフ－０６９０６　ソフィア　アンティポリス　セデックス、エスペース、ガイア　セカンド－バティメント　ファースト、ルート　デ　ドライアンス、２４５５
(74)代理人　100065248
弁理士　野河　信太郎
(72)発明者　デル　ソルダト，ピエロ
イタリア、アイ－２００５２　モンツァ、ヴィア　イー．トティ　２２
(72)発明者　サンタス，ジャンカルロ
イタリア、アイ－２０１４６　ミラノ、ヴィア　ズアラ、８

最終頁に続く

(54)【発明の名称】改良された生物学的利用能を有する液体薬剤の経口医薬形態

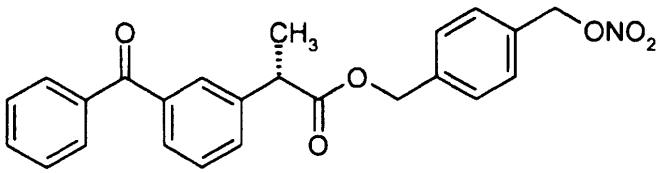
(57)【要約】
本発明は、固体の経口形態にある、液体薬剤の投与のための新規な医薬組成物に関し、該組成物は、固体不活性担体上に吸着された1種以上の有効成分、1種以上の界面活性剤、ならびに任意に補助界面活性剤および／または吸着増強剤を含む。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
混合物が：
i) 1種以上の液体有効成分と、
ii) 1種以上の界面活性剤と、
iii) 任意に補助界面活性剤および／または
iv) 任意に吸着増強剤
とを含み、組成物が、生物学的流体のような水性媒体と接触すると水中油型エマルションを形成する、固体不活性担体に吸着された混合物からなる経口投与のための医薬組成物。
【請求項２】
不活性担体に吸着された混合物が：
i) 1種以上の液体有効成分；
ii) 1種以上の界面活性剤；
iii) 吸着増強剤
を含む、請求項1に記載の医薬組成物。
【請求項３】
組成物が、生物学的流体のような水性媒体と接触すると0.05ミクロン～50ミクロンの平均液滴サイズを有する水中油型エマルションを形成する、請求項1または2に記載の医薬組成物。
【請求項４】
組成物が、生物学的流体のような水性媒体と接触すると5ミクロン未満の平均液滴サイズを有する水中油型エマルションを形成する、請求項1または2に記載の医薬組成物。
【請求項５】
液体有効成分が、NO-放出非ステロイド系抗炎症薬である、請求項1または2に記載の医薬組成物。
【請求項６】
NO-放出非ステロイド系抗炎症薬が、
(S)-3-ベンゾイル-α-メチルベンゼン酢酸 3-(ニトロオキシ)プロピル エステル
【化１】



(I)

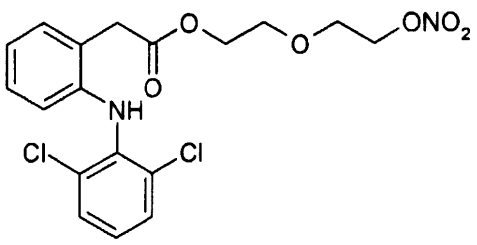
(S)-3-ベンゾイル-α-メチルベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシメチル)-フェニルメチル エステル
【化２】



(II)

2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]ベンゼン酢酸 5-(ニトロオキシ)エチル-オキシエチル エステル

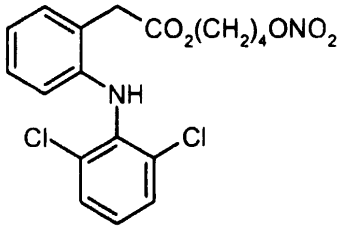
【化３】



(III)

2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]ベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル (NO-ジクロフェナク)

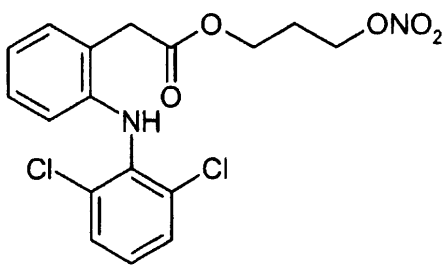
【化４】



(IV)

2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-ベンゼン酢酸 3-(ニトロオキシ)プロピル エステル

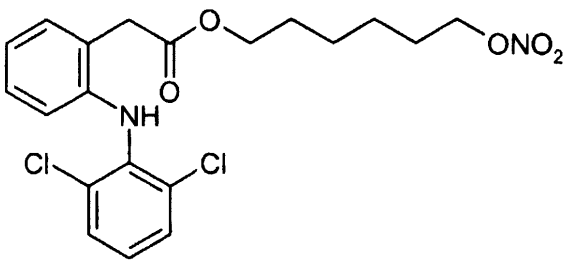
【化５】



(V)

2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]ベンゼン酢酸 6-(ニトロオキシ)ヘキシル エステル

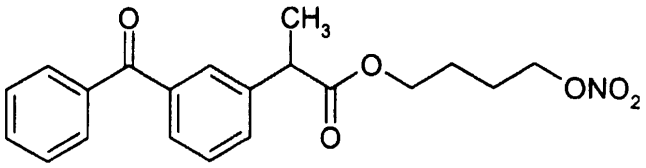
【化６】



(VI)

3-ベンゾイル-α-メチルベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

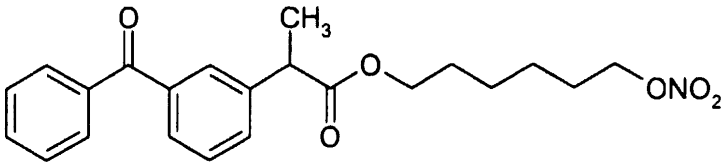
【化７】



(VII)

3-ベンゾイル-α-メチルベンゼン酢酸 6-(ニトロオキシ)ヘキシル エステル

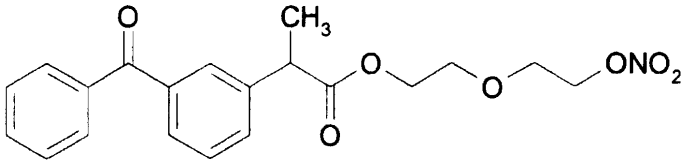
【化８】



(VIII)

3-ベンゾイル-α-メチルベンゼン酢酸 5-(ニトロオキシ)エチルオキシエチル エステル

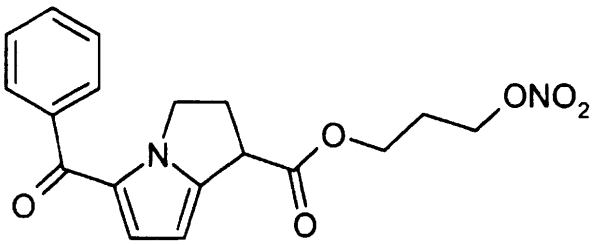
【化９】



(IX)

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 3-(ニトロオキシ)プロピル エステル

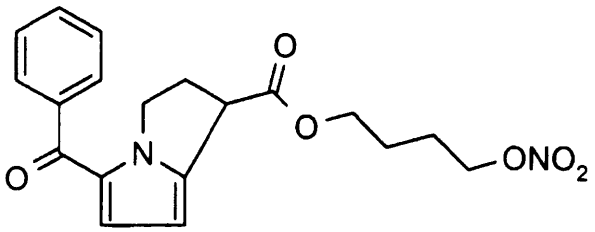
【化１０】



(X)

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

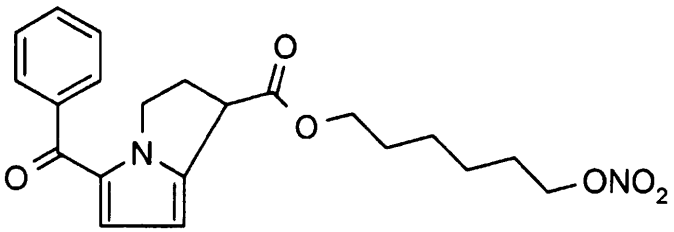
【化１１】



(XI)

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 6-(ニトロオキシ)ヘキシル エステル

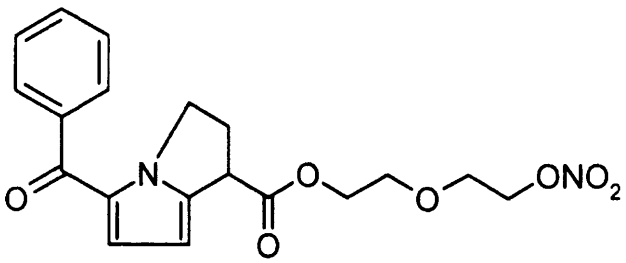
【化１２】



(XII)

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 5-(ニトロオキシ)-エチルオキシエチル エステル

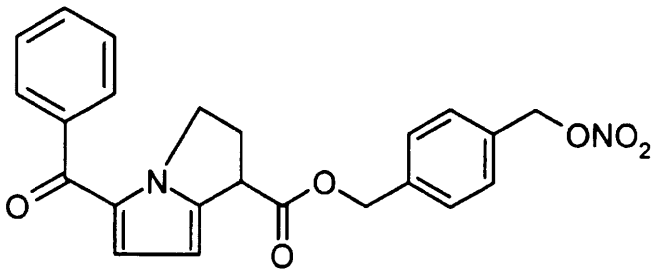
【化１３】



(XIII)

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 4-(ニトロオキシメチル)-フェニルメチル エステル

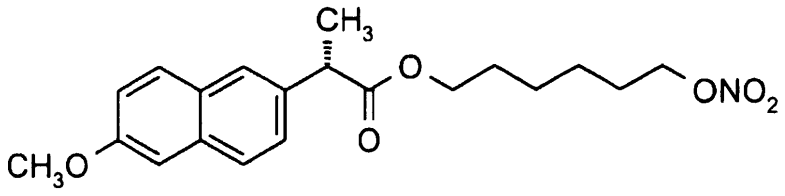
【化１４】



(XIV)

(S)-6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレン酢酸 6-(ニトロオキシ)ヘキシル エステル

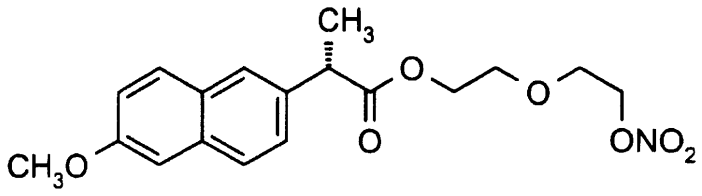
【化１５】



(XV)

(S)-6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレン酢酸 5-(ニトロオキシ)エチル-オキシエチル エステル

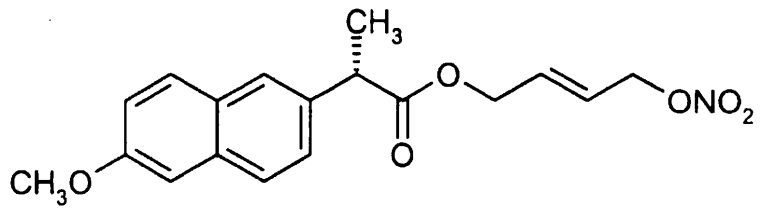
【化１６】



(XVI)

(S)-6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレン酢酸 4-ニトロオキシ-2-ブテニル エステル

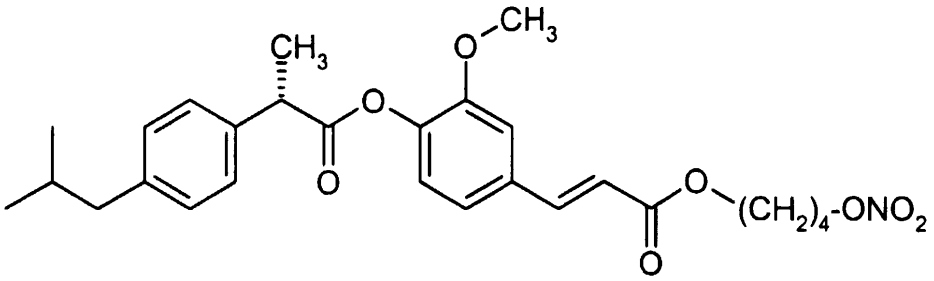
【化１７】



(XVII)

トランス-3-[4-[α-メチル-4-(2-メチルプロピル)ベンゼン] アセチルオキシ]-3-メトキシ-フェニル]-2-プロペン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

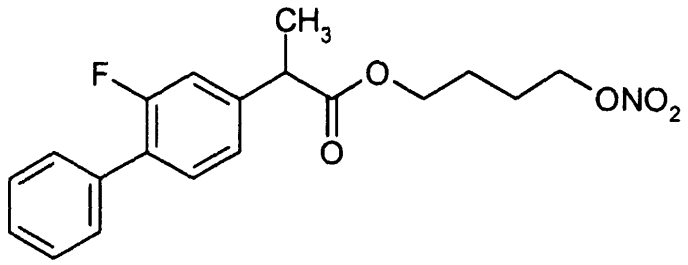
【化１８】



(XVIII)

2-フルオロ-α-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル (NO-フルルビプロフェン)

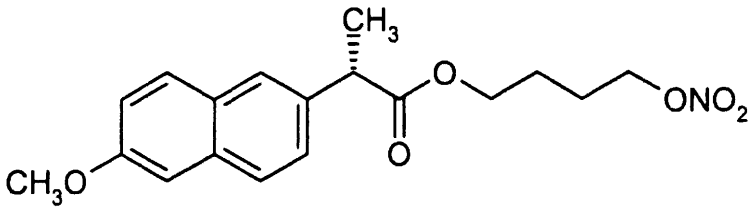
【化１９】



(XIX)

(S)-6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレン酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル (NO-ナプロキセン)

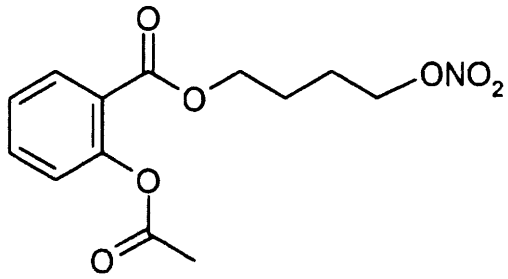
【化２０】



(XX)

2-(アセチルオキシ)安息香酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

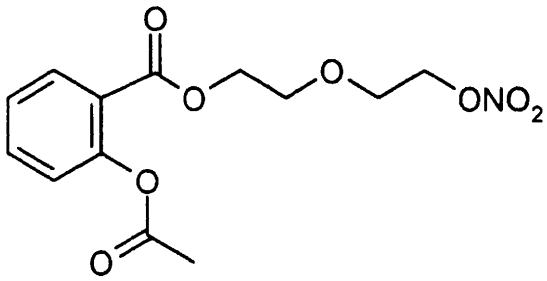
【化２１】



(XXI)

2-(アセチルオキシ)安息香酸 5-(ニトロオキシ)エチルオキシエチル エステル

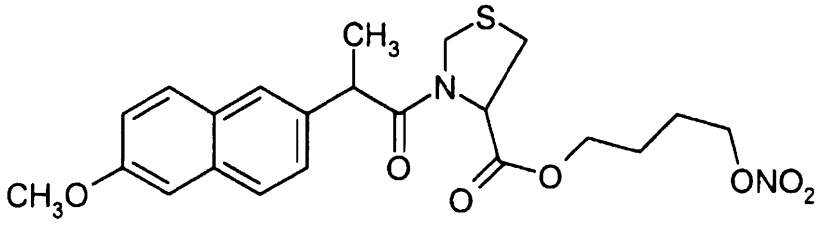
【化２２】



(XXII)

3-(6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレンアセチル)-チアゾリジン-4-カルボン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

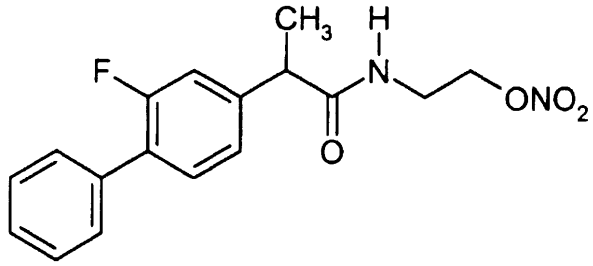
【化２３】



(XXIII)

N-(2-ニトロオキシエチル)-2-フルオロ-α-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-アセトアミド

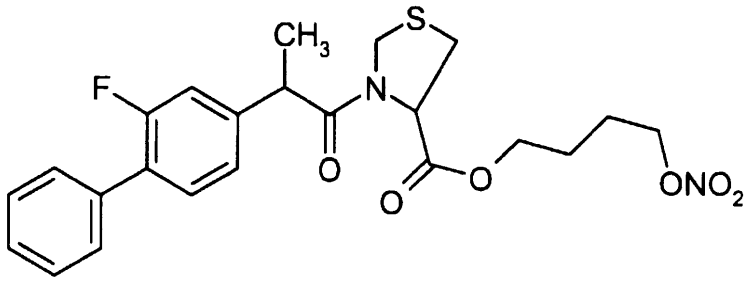
【化２４】



(XXIV)

3-[2-フルオロ-α-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-アセチル]- チアゾリジン-4-カルボン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

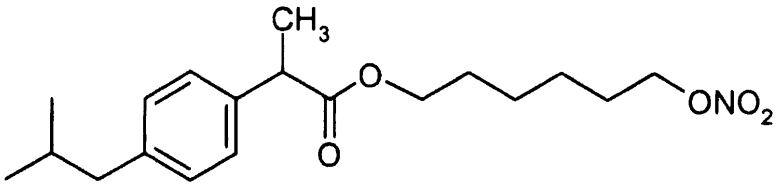
【化２５】



(XXV)

α-メチル-4-(2-メチルプロピル)ベンゼン酢酸 6-(ニトロオキシ)ヘキシル エステル

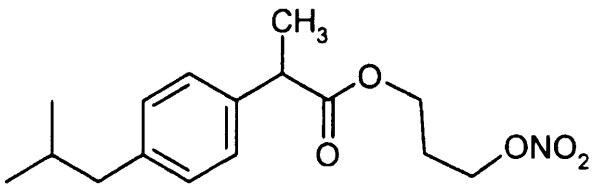
【化２６】



(XXVI)

α-メチル-4-(2-メチルプロピル)ベンゼン酢酸 3-(ニトロオキシ)プロピル エステル

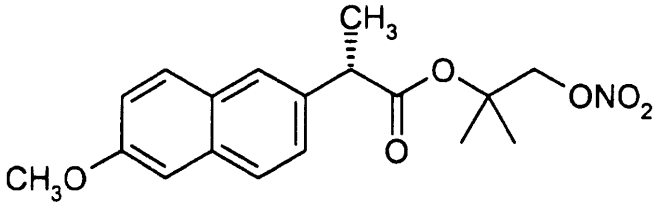
【化２７】



(XXVII)

(S)-6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレン酢酸 1-ニトロオキシ-2-メチル-2-プロピル エステル

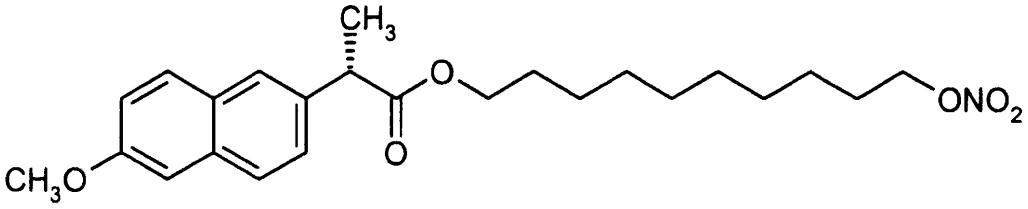
【化２８】



(XXVIII)

(S)-6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレン酢酸 10-(ニトロオキシ)デシル エステル

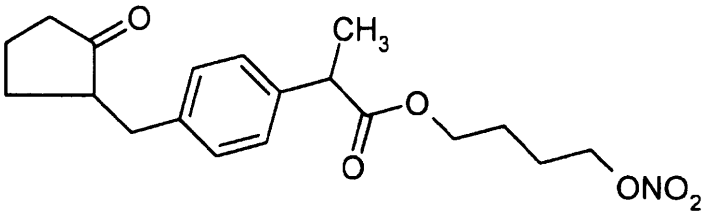
【化２９】



(XXIX)

α-メチル-4-[(2-オキソシクロペンチル)メチル]ベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

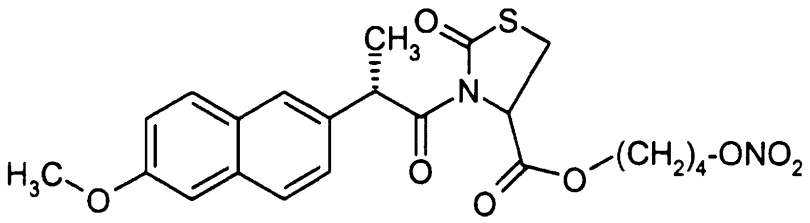
【化３０】



(XXX)

3-(6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレンアセチル)-R(-)-2-オキソチアゾリジン-4-カルボン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

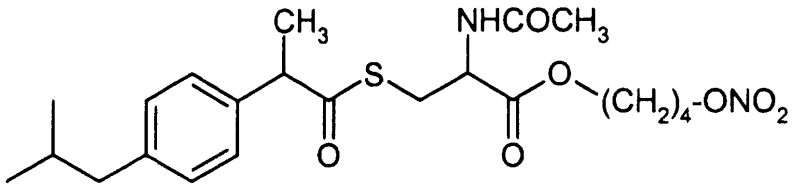
【化３１】



(XXXI)

(S)-N-アセチル-[α-メチル-4-(2-メチルプロピル)ベンゼンアセチル]-システイン 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

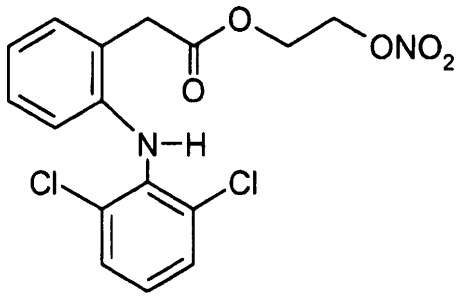
【化３２】



(XXXII)

2-[2,6-ジクロロフェニル)アミノ]ベンゼン酢酸 2-(ニトロオキシ)エチル エステル

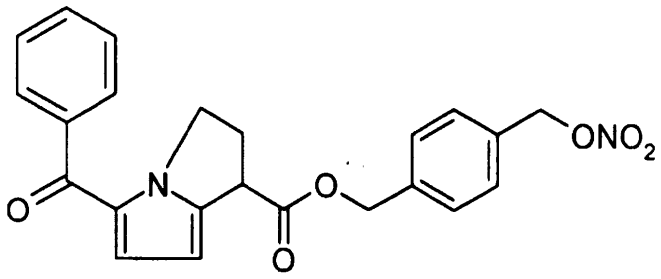
【化３３】



(XXXIII)

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 4-(ニトロオキシメチル)-フェニルメチル エステル

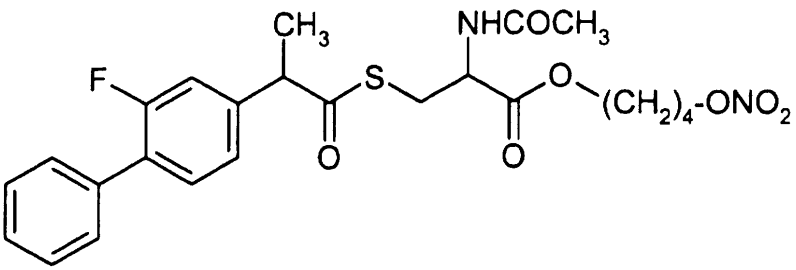
【化３４】



(XXXIV)

(S)-N-アセチル-[2-フルオロ-α-メチル(1,1'-ビフェニル)-4-アセチル]システイン 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

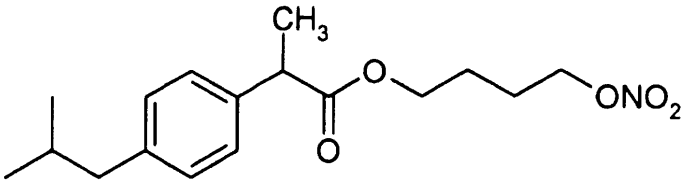
【化３５】



(XXXV)

α-メチル-4-(2-メチルプロピル)ベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

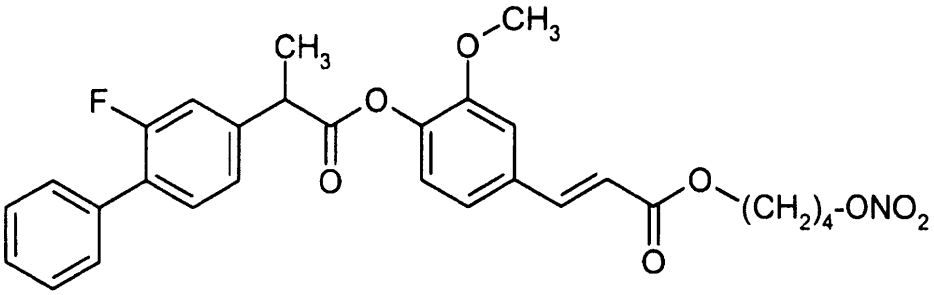
【化３６】



(XXXVI)

トランス-3-[4-[2-フルオロ-α-メチル(1,1'-ビフェニル)-4-アセチルオキシ]-3-メトキシ-フェニル]-2-プロペン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

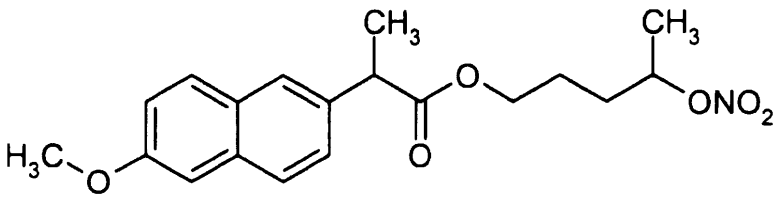
【化３７】



(XXXVII)

(S)-6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレン酢酸 4-(ニトロオキシ)-4-メチルブチル エステル

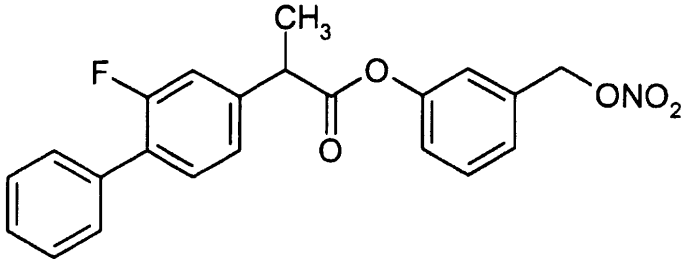
【化３８】



(XXXVIII)

2-フルオロ-α-メチル- [1,1'-ビフェニル]-4-酢酸 3-(ニトロオキシメチル)フェニル エステル

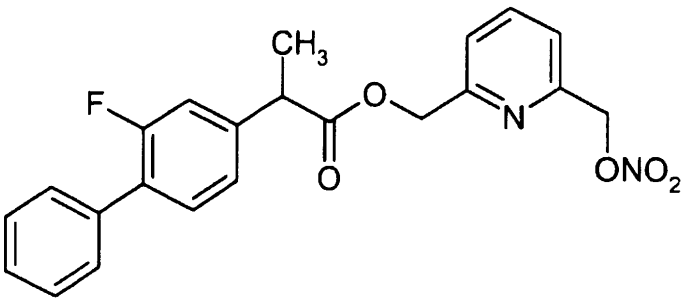
【化３９】



(XXXIX)

2-フルオロ-α-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸 6-(ニトロオキシメチル)-2-メチルピリジル エステル

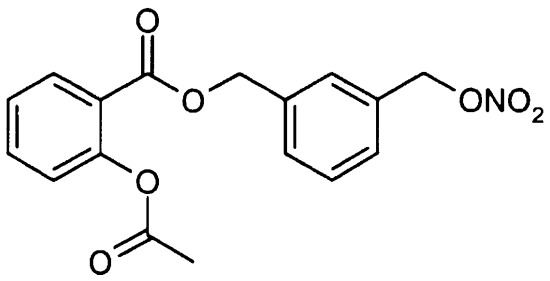
【化４０】



(XL)

2-(アセチルオキシ)安息香酸 3-(ニトロオキシメチル)- メチルフェニル エステル

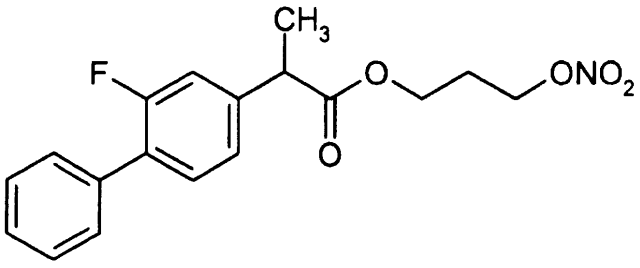
【化４１】



(XLI)

2-フルオロ-α-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸 3-(ニトロオキシ)プロピル エステル

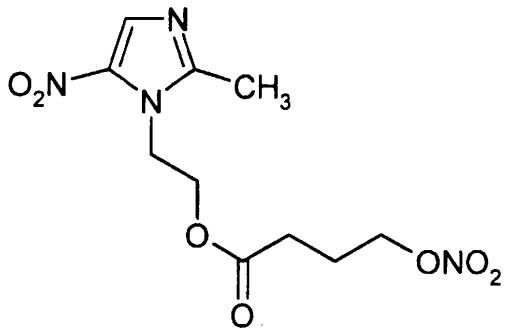
【化４２】



(XLII)

4-(ニトロオキシ)酪酸 2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-エチル エステル

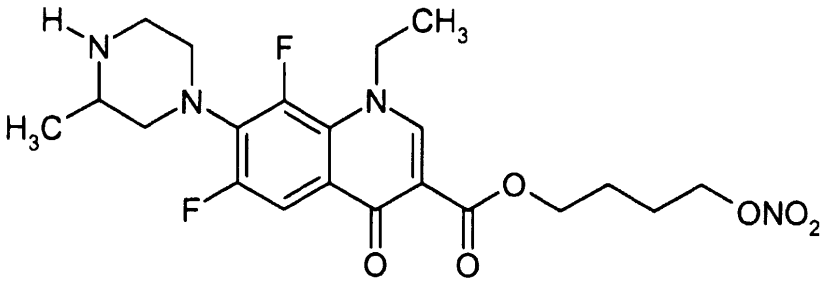
【化４３】



(XLIII)

1-エチル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

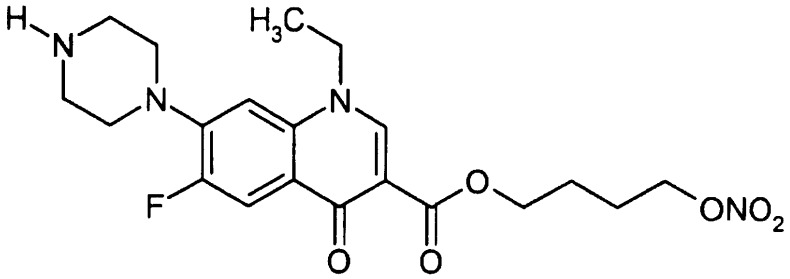
【化４４】



(XLIV)

ノルフロキサシン 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

【化４５】



(XLV)

からなる群より選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項７】

液体有効成分が、ニコチン、ニトログリセリン、バルプロ酸、ベンゾナタート、クロフィブラート、クロルフェニラミン、クロルフェノキサミン、クロルフェンテルミンおよびクロルプロマジン、液体ビタミンならびにそれらの混合物からなる群より選択される、請求項1～4に記載の医薬組成物。

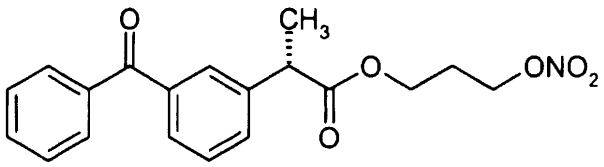
【請求項８】

界面活性剤が、アルカリ石鹸、有機アミン石鹸、硫酸エステル、アルキルアリールスルホネート、ポリエチレングリコールエステルおよびエーテル、ポリソルベートのようなカチオン、アニオンおよびノニオン界面活性剤から選択される、請求項1～7に記載の医薬組

成物。
【請求項９】
界面活性剤が、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、モノラウリルグリセロ硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、セトリミド、アーラセル、ツィーン、キャプマル、クレモフォール、ラブラファク、ラブラフィルおよびラブラソル、またはそれらの混合物からなる群より選択される、請求項8に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
補助界面活性剤が、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、イソブチルアルコールのような直鎖状または分岐鎖状のアルコール、好ましくはC_1～C_6アルコール、ならびにグリセロール、エチレングリコール、プロピレングリコール、イソプロピレングリコール、ブチレングリコール、イソブチレングリコールのようなポリオールから選択される、先行する請求項のいずれか1つに記載の医薬組成物。
【請求項１１】
吸着増強剤が、ポリソルベート、ソルビタンエステル、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、エトキシジグリコール、エトキシル化ノニルフェノール、ポリエチレンラウリルエーテル、ホスホリピド誘導体、脂肪酸エステル、胆汁酸誘導体、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドおよび2-ピロリドンのような非プロトン性溶媒から選択される、先行する請求項のいずれか1つに記載の医薬組成物。
【請求項１２】
固体不活性担体が、ベントナイト、カオリンのようなクレイ、エアロシル、カボシルのようなシリカ誘導体、アビセルのようなセルロース誘導体、マグネシウムトリシリケート、タルクのようなシリケート、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのようなアルカリ土類金属の水酸化物、デンプン、糖ならびにシクロデキストリンからなる群より選択される、先行する請求項のいずれか1つに記載の医薬組成物。
【請求項１３】
固体不活性担体がシリカである、請求項9に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
有効成分：界面活性剤の比が1：0.1～1：10である、先行する請求項のいずれか1つに記載の医薬組成物。
【請求項１５】
補助界面活性剤：界面活性剤の比が1：0.1～1：5である、先行する請求項のいずれか1つに記載の医薬組成物。
【請求項１６】
吸着増強剤：界面活性剤の比が、1：0.1～1：10である、先行する請求項のいずれか1つに記載の医薬組成物。
【請求項１７】
混合物：固体担体の比が、1：20～10：1、好ましくは1：2～2：1である、先行する請求項のいずれか1つに記載の医薬組成物。
【請求項１８】
錠剤、被覆錠剤、サッシェおよびカプセルの形態にある、先行する請求項のいずれか1つに記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、固体経口形態にある液体薬剤の投与のための新規な医薬組成物に関し、該組成物は、固体不活性担体上に吸着された1種以上の有効成分、1種以上の界面活性剤ならびに任意に補助界面活性剤(co-surfactant)および／または吸着増強剤を含む。
【背景技術】

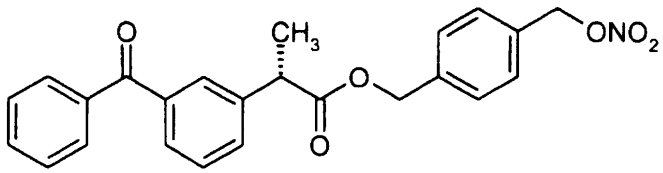
【０００２】
室温で液体の薬剤を経口投与するのが難しいことが当該技術においてよく知られている。一般に、これらの薬剤は、乏しい水溶性、それにより制限された吸収を示し、乏しい生物学的利用能とともに患者内および患者間の変動により特徴付けられる吸収度となる。したがって、該化合物の生物学的利用能および治療活性を大きく落とし得るこれらの特徴を向上し得る自由に使える組成物を得ることが重要である。
【０００３】
一般に、油性薬剤は充填、減損などに関する技術的問題を示すゼラチンソフトまたはハードカプセルに製剤化される。これらは不活性担体上に吸着させることもできるが、この場合、技術的問題を解決することはできるが、生物学的利用能を向上させるのが不可能である。
【０００４】
WO 01/66087号およびWO 01/66088号には、液体有効成分、例えばナプロキセンのニトロオキシ誘導体またはその他のNSAIDの経口投与のための医薬組成物が開示されている。該組成物は、有効成分のほかにも、1種以上の界面活性剤、任意に油状もしくは半固体の脂肪、または1種以上の短鎖アルコールを含む。これらの組成物は、胃腸内の流体のような水性媒体と接触すると、インサイチューで水中油型エマルションを形成する。
【０００５】
WO 95/08983号では、経口投与に適した自己乳化性組成物が開示され、該組成物は生物学的流体と接触すると、インサイチューでマイクロエマルションを形成する。記載されている組成物は、有効成分、グリセリドおよび脂肪酸エステルの混合物からなる親油性相、界面活性剤、補助界面活性剤ならびに胃腸内の流体からなる親水性相を含む。
【０００６】
EP 274 870号において、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)および界面活性剤を含む医薬組成物が開示され、該組成物は経口投与すると有効成分を含むミセルを形成することができる。
【０００７】
WO 01/41737号において、固体担体および液体薬剤または貧溶解性薬剤の溶液を含む、即放出(immediate-release)固体経口医薬組成物が記載されている。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００８】
今回、驚くべきことに、生物学的流体および医薬形態を摂取するために用いられる水と接触するとインサイチューでエマルションを形成し得る固体医薬組成物中に固体薬剤を処方することにより、室温で液体の薬剤の経口生物学的利用能を向上し得ることが見出された。
【課題を解決するための手段】
【０００９】
特に、本発明は、固体不活性担体に吸着された混合物からなる経口投与のための固体医薬組成物の製造に関し、該混合物は：
i) 1種以上の液体有効成分と、
ii) 1種以上の界面活性剤と、
iii) 任意に補助界面活性剤および／または
iv) 任意に吸着増強剤
とを含み、該組成物は、生物学的流体のような水性媒体と接触すると水中油型エマルションを形成する。
【００１０】
特に好ましくは、不活性担体に吸着された混合物が：
i) 1種以上の液体有効成分；
ii) 1種以上の界面活性剤；

iii) 吸着増強剤
を含む、請求項1に記載の医薬組成物である。
【発明を実施するための最良の形態】
【００１１】
液体有効成分について、室温で液体、通常は油状である薬剤を意味する。室温で油状の液体である薬剤の例は、例えば、出願人の名におけるEP 609415号、EP 670825号、EP 722434号、EP 759899および特許出願WO 00/51988号、WO 00/61537号、WO 00/61541号およびWO 01/54691号に記載される非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)のような薬剤のいくつかのナイトレートエステルである。
【００１２】
上記のナイトレートエステルの例は、次である：
(S)-3-ベンゾイル-α-メチルベンゼン酢酸 3-(ニトロオキシ)プロピル エステル
【化１】



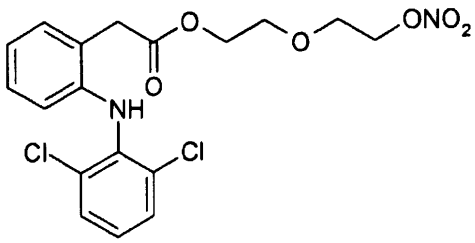
(I)

【００１３】
(S)-3-ベンゾイル-α-メチルベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシメチル)-フェニルメチル エステル
【化２】



(II)

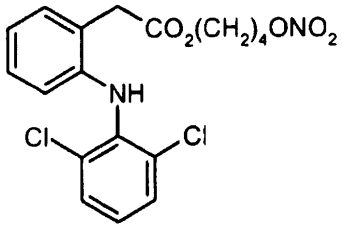
【００１４】
2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]ベンゼン酢酸 5-(ニトロオキシ)エチル-オキシエチル エステル
【化３】



(III)

【００１５】
2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]ベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル (NO-ジクロフェナク)

【化４】

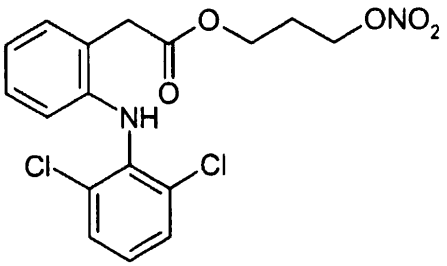


(IV)

【００１６】

2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-ベンゼン酢酸 3-(ニトロオキシ)プロピル エステル

【化５】

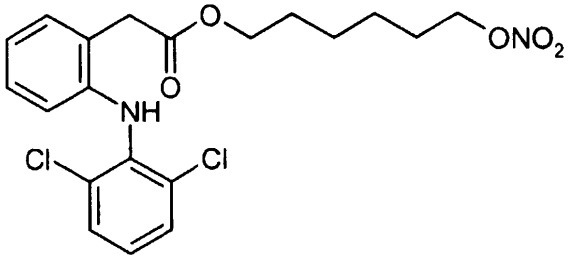


(V)

【００１７】

2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]ベンゼン酢酸 6-(ニトロオキシ)ヘキシル エステル

【化６】

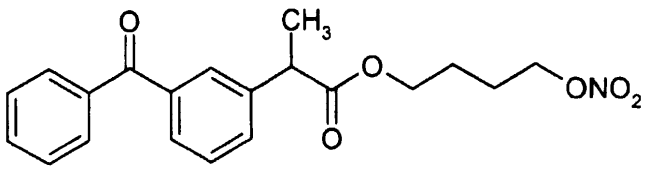


(VI)

【００１８】

3-ベンゾイル-α-メチルベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

【化７】

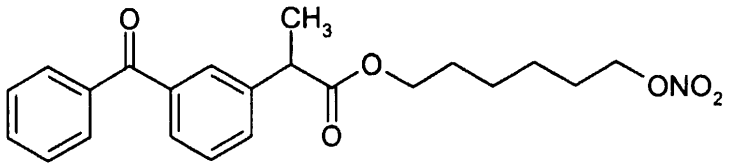


(VII)

【００１９】

3-ベンゾイル-α-メチルベンゼン酢酸 6-(ニトロオキシ)ヘキシル エステル

【化８】

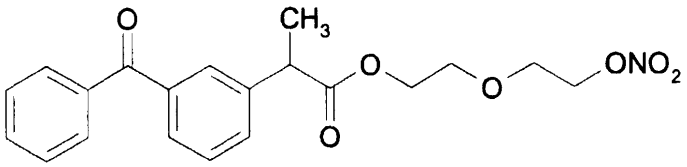


(VIII)

【００２０】

3-ベンゾイル-α-メチルベンゼン酢酸 5-(ニトロオキシ)エチルオキシエチル エステル

【化９】

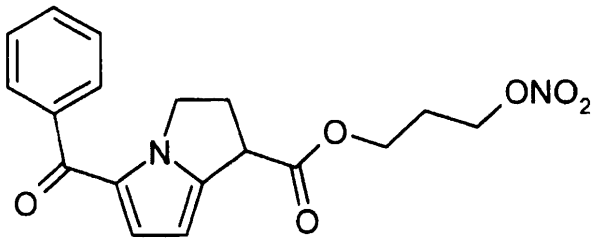


(IX)

【００２１】

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 3-(ニトロオキシ)プロピル エステル

【化１０】

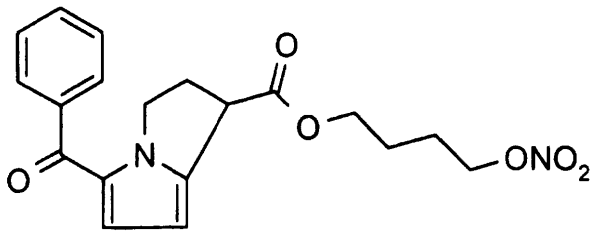


(X)

【００２２】

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

【化１１】

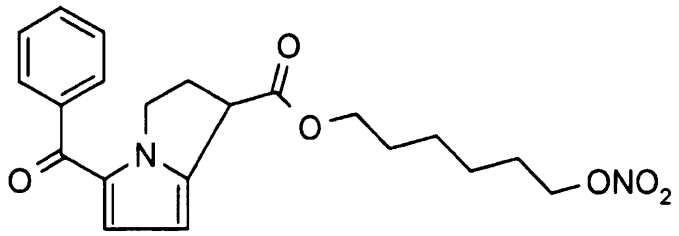


(XI)

【００２３】

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 6-(ニトロオキシ)ヘキシル エステル

【化１２】

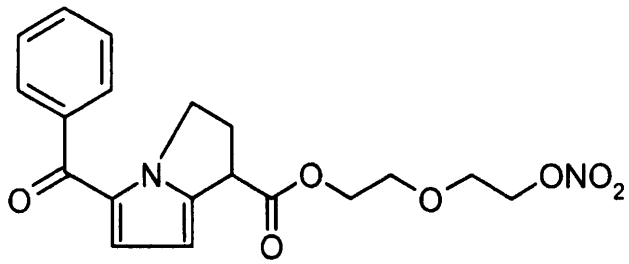


(XII)

【００２４】

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 5-(ニトロオキシ)エチル-オキシエチル エステル

【化１３】

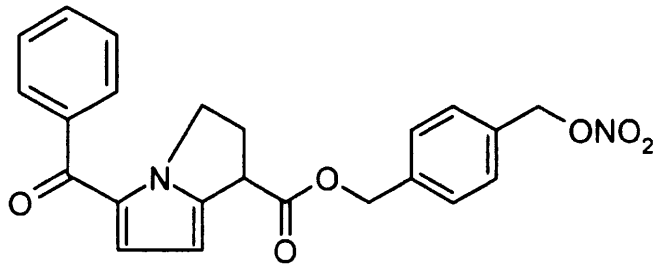


(XIII)

【００２５】

5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 4-(ニトロオキシメチル)-フェニルメチル エステル

【化１４】

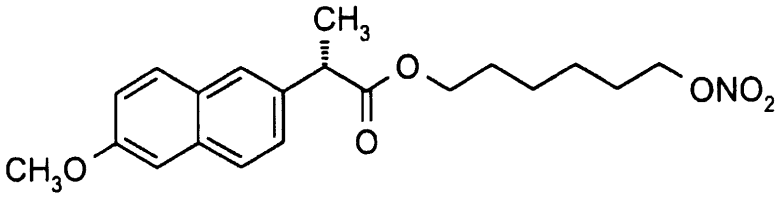


(XIV)

【００２６】

(S)-6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレン酢酸 6-(ニトロオキシ)ヘキシル エステル

【化１５】

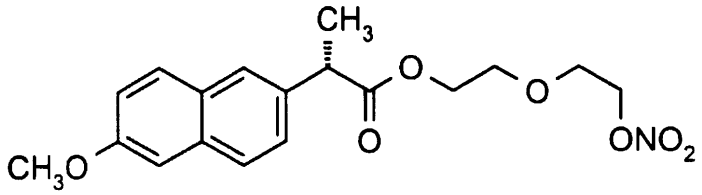


(XV)

【００２７】

(S)-6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレン酢酸 5-(ニトロオキシ)エチル-オキシエチル エステル

【化１６】

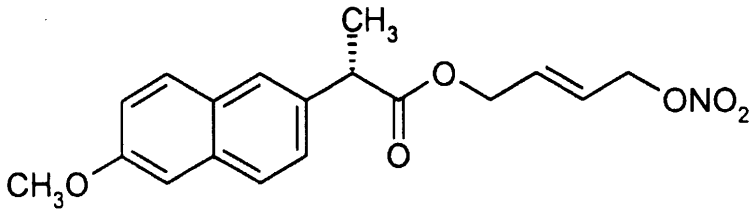


(XVI)

【００２８】

(S)-6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレン酢酸 4-ニトロオキシ-2-ブテニル エステル

【化１７】

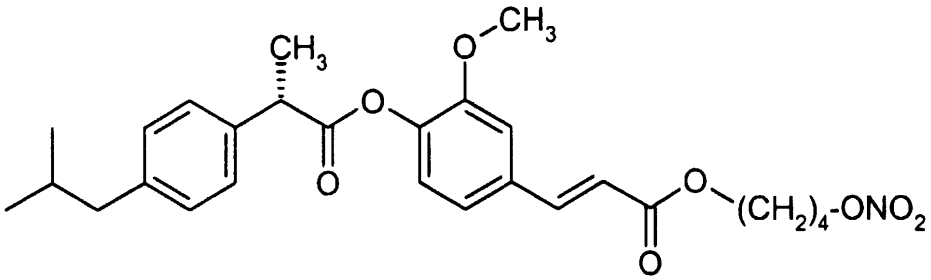


(XVII)

【００２９】

トランス-3-[4-[α-メチル-4-(2-メチルプロピル)ベンゼン] アセチルオキシ]-3-メトキシ-フェニル]-2-プロペン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

【化１８】

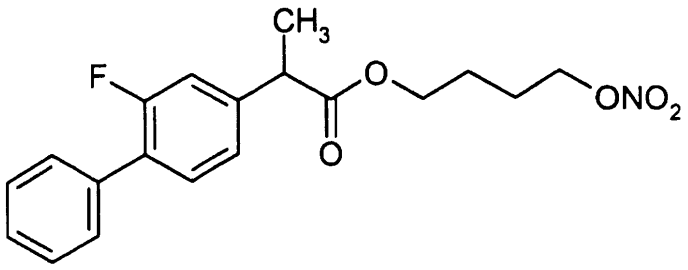


(XVIII)

【００３０】

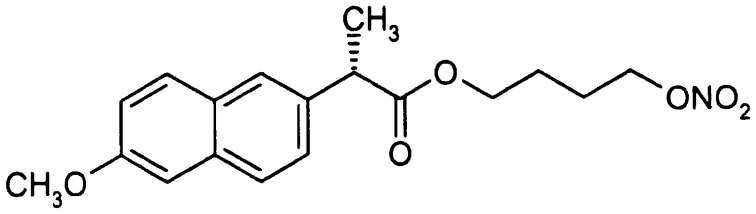
2-フルオロ-α-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル (NO-フルルビプロフェン)

【化１９】



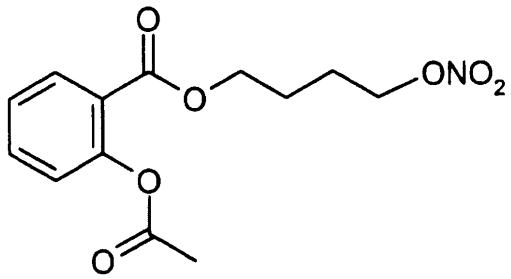
(XIX)

【００３１】
(S)-6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレン酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル (NO-ナプロキセン)
【化２０】



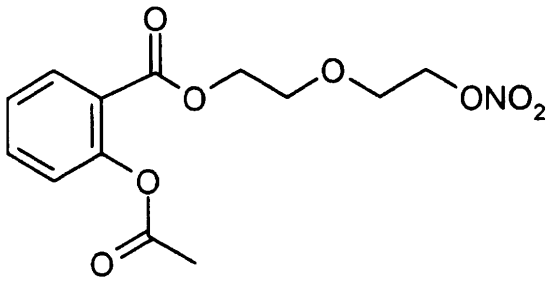
(XX)

【００３２】
2-(アセチルオキシ)安息香酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル
【化２１】



(XXI)

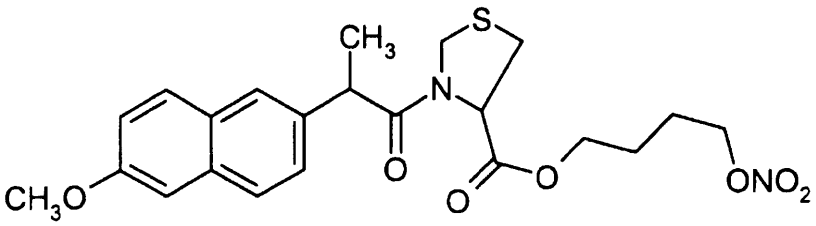
【００３３】
2-(アセチルオキシ)安息香酸 5-(ニトロオキシ)エチルオキシエチル エステル
【化２２】



(XXII)

【００３４】
3-(6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレンアセチル)-チアゾリジン-4-カルボン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

【化２３】

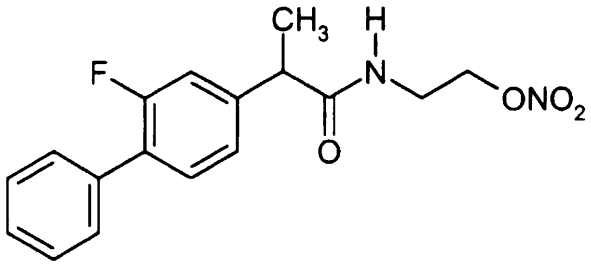


(XXIII)

【００３５】

N-(2-ニトロオキシエチル)-2-フルオロ-α-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-アセトアミド

【化２４】

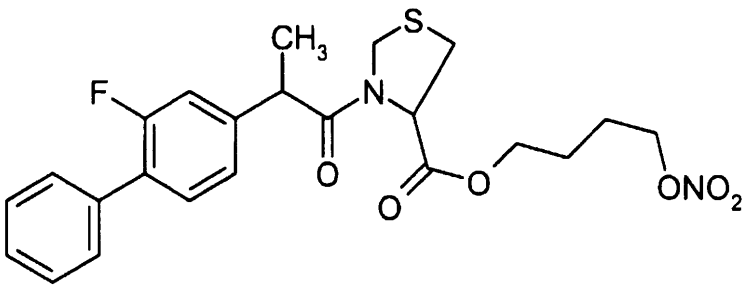


(XXIV)

【００３６】

3-[2-フルオロ-α-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-アセチル]-チアゾリジン-4-カルボン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

【化２５】

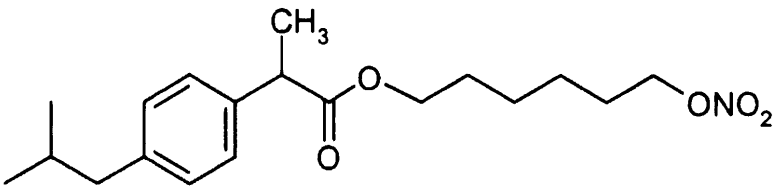


(XXV)

【００３７】

α-メチル-4-(2-メチルプロピル)ベンゼン酢酸 6-(ニトロオキシ)ヘキシル エステル

【化２６】

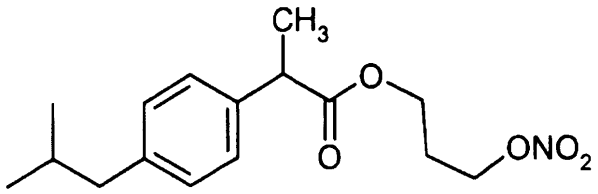


(XXVI)

【００３８】

α-メチル-4-(2-メチルプロピル)ベンゼン酢酸 3-(ニトロオキシ)プロピル エステル

【化２７】

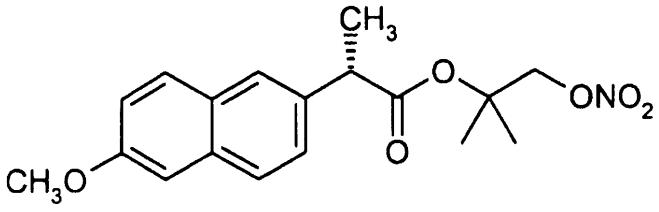


(XXVII)

【００３９】

(S)-6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレン酢酸 1-ニトロオキシ-2-メチル-2-プロピル エステル

【化２８】

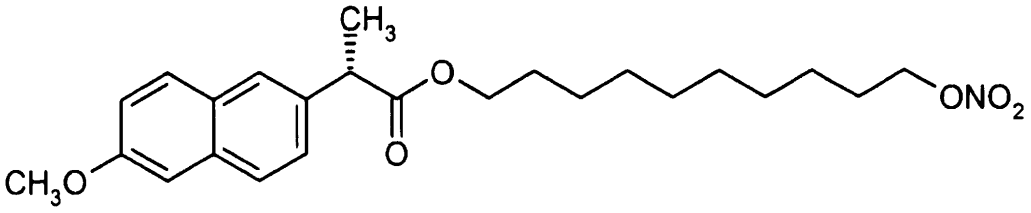


(XXVIII)

【００４０】

(S)-6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレン酢酸 10-(ニトロオキシ)デシル エステル

【化２９】

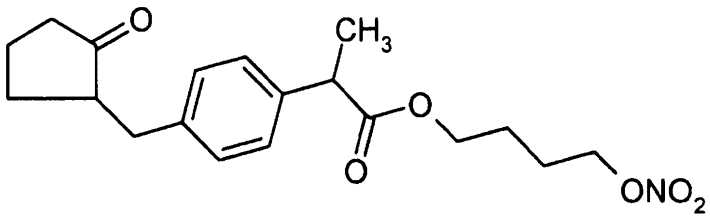


(XXIX)

【００４１】

α-メチル-4-[(2-オキソシクロペンチル)メチル]ベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシ)-ブチル エステル

【化３０】

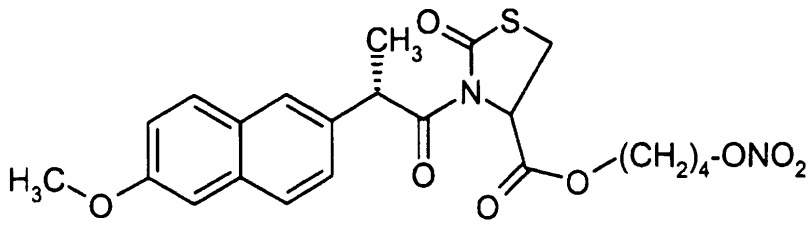


(XXX)

【００４２】

3-(6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレンアセチル)-R(-)-2-オキソチアゾリジン-4-カルボン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

【化３１】

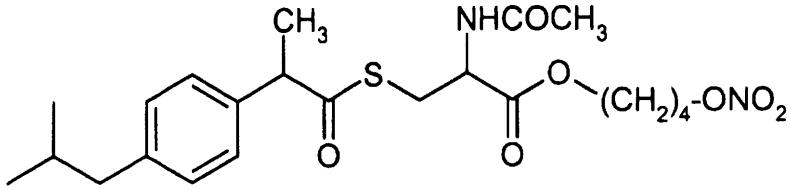


(XXXI)

【００４３】

(S)-N-アセチル-[α-メチル-4-(2-メチルプロピル)ベンゼン-アセチル]-システイン 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

【化３２】

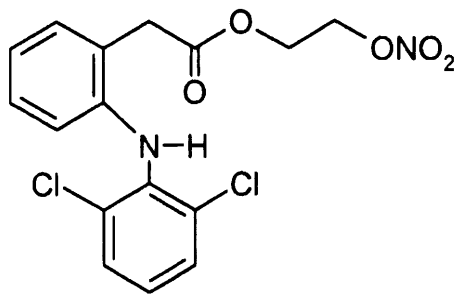


(XXXII)

【００４４】

2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]ベンゼン酢酸 2-(ニトロオキシ)エチル エステル

【化３３】

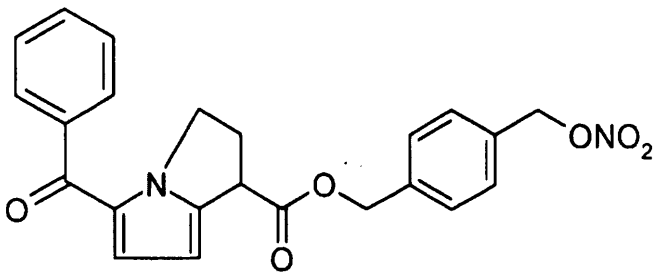


(XXXIII)

【００４５】

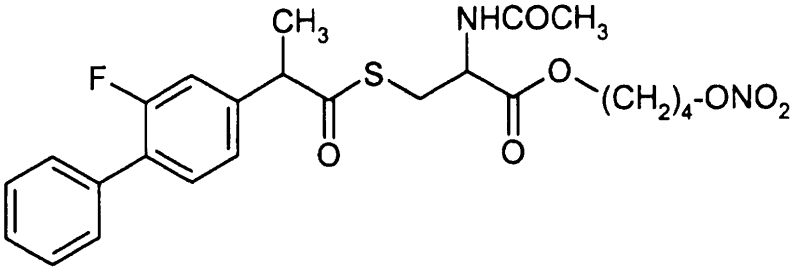
5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸 4-(ニトロオキシ-メチル)フェニルメチル エステル

【化３４】



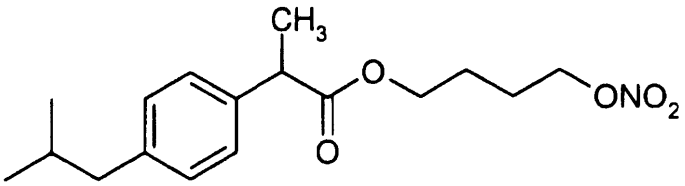
(XXXIV)

【００４６】
(S)-N-アセチル-[2-フルオロ-α-メチル(1,1'-ビフェニル)-4-アセチル]システイン 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル
【化３５】



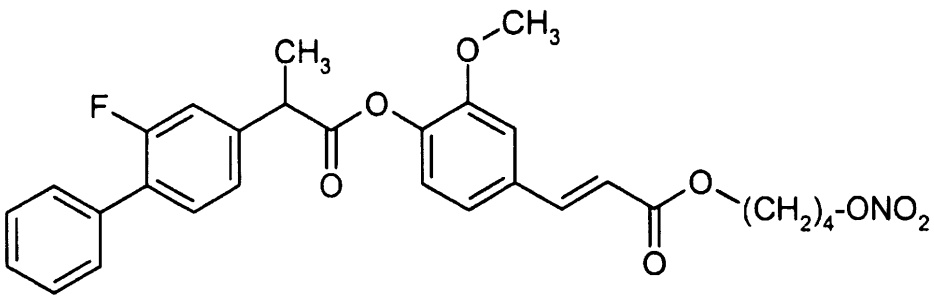
(XXXV)

【００４７】
α-メチル-4-(2-メチルプロピル)ベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル
【化３６】



(XXXVI)

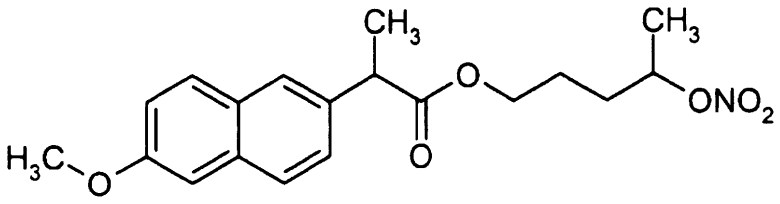
【００４８】
トランス-3-[4-[2-フルオロ-α-メチル(1,1'-ビフェニル)-4-アセチルオキシ]-3-メトキシ-フェニル]-2-プロペン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル
【化３７】



(XXXVII)

【００４９】
(S)-6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレン酢酸 4-(ニトロオキシ)-4-メチルブチル エステル

【化３８】

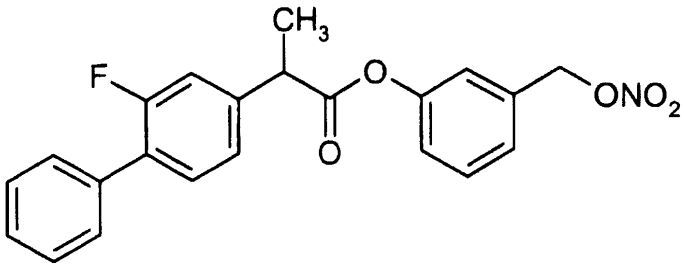


(XXXVIII)

【００５０】

2-フルオロ-α-メチル- [1,1'-ビフェニル]-4-酢酸 3-(ニトロオキシメチル)フェニル エステル

【化３９】

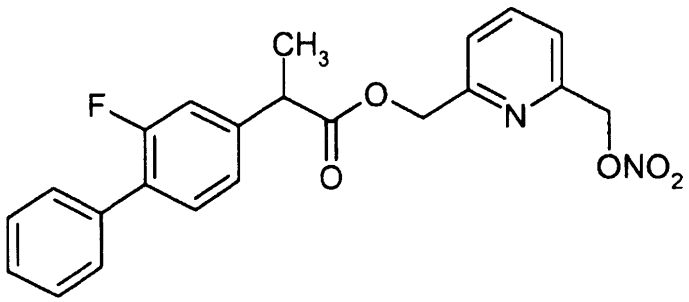


(XXXIX)

【００５１】

2-フルオロ-α-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸 6-(ニトロオキシメチル)-2-メチルピリジル エステル

【化４０】

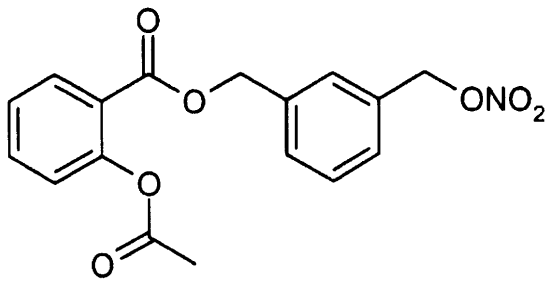


(XL)

【００５２】

2-(アセチルオキシ)安息香酸 3-(ニトロオキシメチル)-メチルフェニル エステル

【化４１】

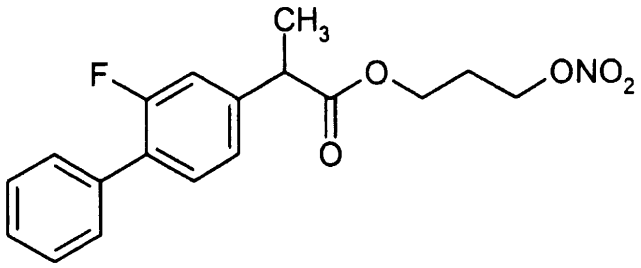


(XLI)

【００５３】

2-フルオロ-α-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸 3-(ニトロオキシ)プロピル エステル

【化４２】

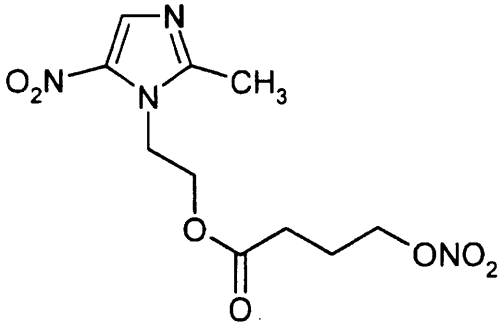


(XLII)

【００５４】

4-(ニトロオキシ)酪酸 2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-エチル エステル

【化４３】

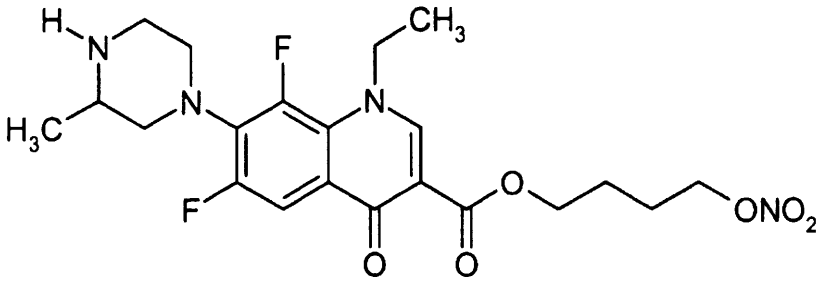


(XLIII)

【００５５】

1-エチル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

【化４４】

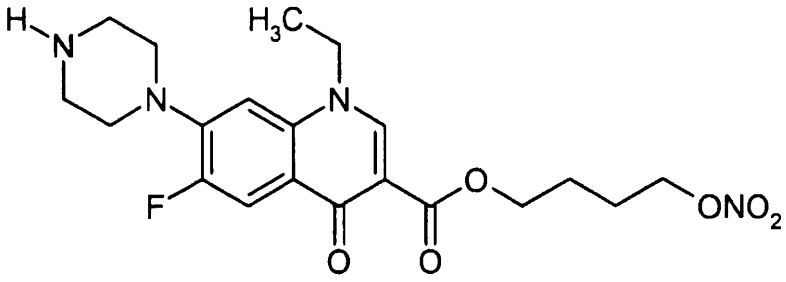


(XLIV)

【００５６】

ノルフロキサシン 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル

【化４５】



(XLV)

【００５７】

液体薬剤の更なる例は、ニコチン、ニトログリセリン、バルプロ酸、ベンゾナタート、クロフィブラート、クロルフェニラミン、クロルフェノキサミン、クロルフェンテルミンおよびクロルプロマジン、ならびに液体ビタミンである。

【００５８】

本発明の組成物は、患者が医薬形態を摂取すると、減少した液滴サイズを有するエマルションを形成することができる。エマルションの平均液滴サイズは、0.1～50ミクロンであり、好ましくは5ミクロン未満である。

エマルションの液滴サイズは、ビーカーに0.1N HCl水溶液50 mlおよび試験する組成物100 mgを加えることによりエマルション形成の模擬実験をすることにより測定する。混合物がエマルションを形成するのに必要な時間は、組成物により20秒～10分で変動し得る。エマルションの平均液滴サイズは、次いで光散乱技法または電子顕微鏡法を用いることにより測定した。

【００５９】

用い得る界面活性剤の例は、アニオン、ノニオンおよびカチオン界面活性剤である。それらの例は、限定されないが、ステアリン酸ナトリウムおよびステアリン酸カリウムのようなアルカリ石鹸、有機アミン石鹸、ラウリル硫酸ナトリウム、モノラウリルグリセロ硫酸ナトリウム塩、アルキルアリールスルホネートのような硫酸エステル、ポリエチレングリコールのエステルおよびエーテル、ポリソルベート、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、セトリミド、特に市販で入手可能な製品であるアーラセル(Arlacel)、ツィーン(Tween)、キャプマル(Capmul)、クレモフォール(Cremophor)、ラブラファク(Labrafac)、ラブラフィル(Labrafil)、ラブラソル(Labrasol)などを挙げることができる。

【００６０】

補助界面活性剤も添加するのが有用であり得る場合があり、それは非常に明確なHLB(親水性-親油性バランス)が要求される場合である。好ましい補助界面活性剤は、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、イソブチルアルコールのような直鎖状または分岐鎖状のアルコール、好ましくはC_1～C_6アルコール、ならびにグリセロール、エチレングリコール、プロピレングリコール、イソプロピレングリコール、ブチレングリコール、イソブチレングリコールのようなポリオールである。

【００６１】

吸着を向上させるために、界面活性剤および任意に補助界面活性剤中に溶解または懸濁させた有効成分に吸着増強剤を添加することができる。多くの物質が上記の活性を有しており、これらのうち、次のものを挙げることができる：ポリソルベート、ソルビタンエステル、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、エトキシジグリコール、エトキシル化ノニルフェノール、ポリエチレンラウリルエーテル、ホスホリピド誘導体、脂肪酸エステル、胆汁酸誘導体、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドおよび2-ピロリドンのような非プロトン性溶媒。

【００６２】

有効成分、界面活性剤および吸着増強剤の混合物は、例えば易流動性に関する限りの良好な技術的特徴を有する粉末が得られるような比で不活性担体上に吸着されることが可能になる。該混合物の吸着には、医薬分野で通常用いられる一般的な造粒機、ニーダーまたは混合機を用い得る。一般に、混合物／固体担体の比は、1：20～10：1で変動することができるが、好ましい比は1：2～2：1である。

【００６３】

固体担体としては、いずれの非毒性医薬化合物を用いることができ、例えばベントナイト、カオリンのようなクレイ、エアロシル(Aerosil)、カボシル(Cabosil)のようなシリカ誘導体、アビセルのようなセルロース誘導体、マグネシウムトリシリケート、タルクのようなシリケート、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのような水酸化物、デンプン、糖ならびにシクロデキストリンが挙げられる。シリカが好ましい吸着剤である。

【００６４】

有効成分：界面活性剤の重量比は、1：0.1～1：10、好ましくは1：0.3～1：3で変動し得る。

補助界面活性剤：界面活性剤の重量比は、1：0.1～1：5、好ましくは1：0.1～1：5で変動し得る。

吸着増強剤：界面活性剤の重量比は、1：0.1～1：10、好ましくは1：0.3～1：3で変動し得る。

混合物：固体担体の重量比は、1：20～10：1、好ましくは1：2～2：1で変動し得る。

【００６５】

得られる物質は、易流動性の粉末であり、例えばサッシェ、錠剤(チューイング、発泡性または速溶解性(quick dissolution)の錠剤)、有効成分を胃腸管の特定の領域で放出させるような放出制御カプセルまたは錠剤(この目的で、コーティングは胃耐性であるか、または腸の領域、例えば結腸に特異的に向けられたものとなる)の形態にあるいくつかの医薬形態で用いることができる。

【００６６】

医薬形態のタイプにより、所望の製剤を得るために適当な医薬添加物を用い得る。つまり、サッシェの場合、糖、懸濁剤、呈味剤および甘味料を用いることができ、錠剤およびカプセルには、希釈剤、崩壊剤および滑沢剤を用い得る。これらの材料の例は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985に見出すことができる。

【実施例】

【００６７】

実施例

実施例1

コロイドシリカ上に吸着させた2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-ベンゼン酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル (NO-ジクロフェナク；式(IV))の製造

式(IV)の化合物	100 g
クレモフォールEL	50 g
ホスホリポン(Phospholipon) 80 H	50 g
エアロシル200	100 g
エクスプロタブ(Explotab)	100 g

【００６８】

クレモフォールELおよび式IVの化合物を適切な容器に入れ、均質に混合した。同時にエアロシル200、ホスホリポン80 Hおよびエクスプロタブを別に混合した。粉末混合物を、混合機にゆっくりと導入し、成分の完全な吸着が達成されるまで攪拌下におく。エマルションの平均液滴サイズ：2.2ミクロン(最小0.27、最大13.3)。

【００６９】

実施例2

実施例1の有効成分混合物を用いた経口使用のための医薬散剤形態(サッシェ)の製造

実施例 1の混合物	400 g
オレンジアロマパウダー	150 g
レモンアロマ	50 g
サッカリンナトリウム	10 g
サッカロース	2390 g

【００７０】

サッシェの製造のために、実施例1に記載のようにして吸着させたNO-ジクロフェナクに、オレンジおよびレモンのフレーバー、ならびにサッカリンナトリウムおよびサッカロースを加えて混合した。キューブミキサーを用いて9 rpmで15分間攪拌した。混合物を、それぞれ3.0 gの重量のサッシェに分配した。

【００７１】

溶解試験

実施例2に記載のようにして得られた混合物に、0.1N HCl中、37℃で50 rpmの回転速度で溶解試験を行った。溶解の結果を表1に列挙する。

【００７２】

【表１】

	エアロシル200上に吸収させたNO-ジクロフェナク(エマルションの形成なし)	本発明の組成物(実施例2)
時間	% 溶解	%溶解
0	0	0
15	3.4	88.7
30	4.8	90.2
60	5.7	93.2

【００７３】

実施例3

コロイドシリカ上に吸着させた2-フルオロ-α-メチル(1,1'-ビフェニル)-4-酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル (NO-フルルビプロフェン；式(XIX))の製造

NO-フルルビプロフェン	406 g
クレモフォールEL	106 g
エアロシル200	300 g
エクスプロタブ	200 g

【００７４】
適切な容器に、NO-フルルビプロフェンおよびクレモフォールELを投入し、均質な物質が得られるまで混合物を攪拌した。別に、エアロシル200をエクスプロタブと混合し、全体を前記の混合物に加えて均質な混合物を得、これを0.85 mmのふるいに入れた。
エマルションの平均液滴サイズ：1.5ミクロン(最小0.20；最大12.8)。
【００７５】
実施例3.1
実施例3で得られた有効成分混合物を用いた経口使用のための医薬粉末形態(サッシェ)の製造

実施例 3の混合物	1000 g
サッカリンナトリウム	20 g
オレンジアロマ	300 g
サッカロース	4674 g

【００７６】
それぞれ有効成分200 mgを含む3 gのサッシェを製造するために、実施例3において記載したようにして得られた混合物1000 gを、サッカリンナトリウム、オレンジアロマおよびサッカロースと混合した。
【００７７】
実施例3.2
実施例3の混合物を用いた錠剤の製造

実施例3の混合物	500 g
PVP K30	20 g
アビセルpH 102	277 g

【００７８】
PVP K 30を水300 gに溶解し、溶液をエルウェカ(Erweka)ミキサー中で実施例3の混合物を湿らすのに用いた。このようにして得られた物質を2 mmのふるいに入れ、次いでこれを40℃の乾燥機で3時間乾燥させた。その後、これを流動造粒機中で1 mmのふるいに入れ、Vミキサー中で攪拌下に15分間でアビセルを加えた。物質を、18×10 mmの長楕円形のパンチを用いて理論重量800 mgで打錠した。次の特徴を有する錠剤が得られた：
【００７９】
有効成分(a.i.)名 NO-フルルビプロフェン： 201.3 mg/cpr

硬度：	4 Kp
脆砕性(Friability)：	< 0.1%
分散(Disgregation)時間：	4分

【００８０】
実施例4
(S)-6-メトキシ-α-メチル-2-ナフタレン酢酸 4-(ニトロオキシ)ブチル エステル (NO-ナプロキセン；式(XX)の化合物)を用いた固体医薬形態(顆粒)の製造

NO-ナプロキセン	100 mg
ツィーン80	50 mg
ホスホリポン80 H	50 mg
エアロシル200	100 mg
エクスプロタブ	100 mg

【００８１】
ホスホリポン80H 100 mgを、85℃の加熱により水2.5 mlに分散させた。ホスホリポン80 Hの分散液を、攪拌下にNO-ナプロキセンおよびツィーン80の混合物に添加した。ホスホリポンの添加後、エアロシルおよびエクスプロタブを攪拌下に添加した。顆粒を得て、乾燥機中で乾燥させた。顆粒を600μmのふるいにかけた。この顆粒400 mgを水20 mlに分散させることにより、平均液滴サイズ2.2ミクロン(最小0.27；最大13.3)を有するエマルションを得た。

【００８２】

実施例5

実施例3.2に記載のようにして得られた錠剤を用いた被覆錠剤の製造

実施例3.2のNO-フルルビプロフェン錠剤	800 g
メトセルE15	150 g
二酸化チタン	20 g
タルク	20 g
PEG 600	30 g
96%アルコール	1600 g

メトセルE 15およびPEG 6000を、適切な容器中で溶解させ、次いでタルクおよび二酸化チタンをその中に分散させた。実施例3.2に記載のようにして製造した錠剤をペレグリーニ容器に投入し、次のパラメータによるフィルム形成懸濁物を用いて錠剤の被覆を行った：

入口空気(Air entry)：	60℃ (300 mc^3/h)
吸引：	0.4 mc^3/h
ドラム回転：	4 r/m
フィルム形成溶液範囲：	30 ml/分

【００８３】

実施例6

実施例3.2に記載のようにして得られた錠剤を用いた胃耐性被覆錠剤の製造

実施例 3.2のようにして得られた錠剤	19 kg
オイドラギットE 30 D	0.49 kg
タルク	0.19 kg
クエン酸トリエチル	0.05 kg
二酸化チタン	0.05 kg
シリコン消泡剤(Silicon antifoam)	0.005 kg

【００８４】

オイドラギットL30Dを、水1.1 kgに泡立ちを回避しながら攪拌下に添加する。NaOH 6.5 gを添加し、攪拌をさらに30分間継続する。ラテックスを得て、これを0.25 mmメッシュのふるいにかけた。クエン酸トリエチル、タルクおよび消泡剤を添加し、この懸濁物をオイドラギットの懸濁物と一緒に均質にする。実施例3.2に従って製造した錠剤を容器に導入し、蠕動ポンプおよびグラコ(Graco)アトマイザーガンを用いることにより、上記のようにして得られた混合物と共に噴霧した。混合物は、1.5バールの圧力で、7 m^3/分の空気容量(air capacity)の40 g/分の速度で55℃にて噴霧した。錠剤の温度は34℃に維持した。

【００８５】

実施例7

実施例2に記載のNO-ジクロフェナク経口製剤(サッシェ)の薬物動力学および薬力学の人間での評価

6人の健康な固定された(fastened)患者に、実施例2に記載のようにして製剤化した75、100および150 mgのNO-ジクロフェナクのサッシェを投与した。

【００８６】

薬物動力学的パラメータを評価するために、血液サンプルを医薬製剤の投与後0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24および32時間で採取した。有効成分NO-ジクロフェナクならびにその代謝物ジクロフェナクおよびヒドロキシ誘導体4-OH-ジクロフェナクを、予め有効にしたLC/MS/MS法により血漿中で測定した(dosed)。いずれの投与量においてもサンプル中にNO-ジクロフェナクは見られなかった。ジクロフェナク(D)および4-ヒドロキシジクロフェナク(4OH-ジクロフェナク、4OH-D)について得られた血漿レベルの薬物動力学のパラメータを、表2に報告する。

【００８７】

投与後0.5、1、3、6、10、24および32時間で採取された血液サンプル中のCOX-1/COX-2の阻害も、同じ患者において評価した。得られた結果を表3に列挙する。

【００８８】

【表２】

	サッシェ100 mg	
	D	4OH-D
C_{max} (ng/mL)	415.7	281
T_{max} (h)	0.55	1.4
t1/2 (h)	6.85	11.3
$AUC_{(0-t)}$	1097.1	2446.2
$AUC_{(0-\infty)}$	1168.5	2909
MRT (h)	7.31	16.1

【００８９】

【表３】

COX 1およびCOX 2阻害

	投与前		1時間		10時間	
	ng/ml	%阻害	ng/ml	%阻害	ng/ml	% 阻害
COX 1 (TBX2)	24.95	0	5.28	-60%	14.03	-19%
COX 2 (PGE2)	55.29	0	29.55	-75%	10.55	-108%

【００９０】

薬物動力学および薬力学の両方として得られた結果は、実施例2に記載のNO-ジクロフェナク製剤が、ジクロフェナクの血漿レベル、ならびにシクロオキシゲナーゼ1および2阻害に従って測定された抗炎症性活性の点で良好な生物学的利用能を有することを示す。

【００９１】

実施例8

通常のゼラチンカプセルに対する、サッシェおよび錠剤に製剤化されたNO-フルルビプロフェン(式XIX)の生物学的利用能の比較

8.1：医薬形態

8.1.A) 通常の錠剤

NO-フルルビプロフェン	100 mg
トウモロコシデンプン(Mais starch)	300 mg
アビセル	40 mg
タルク	20 mg
コロイドシリカ	5 mg
カルボキシメチルセルロース	40 mg
ステアリン酸マグネシウム	10 mg

【００９２】

有効成分を、界面活性剤および吸着増強剤なしでデンプンおよびシリカ上に吸着させた。吸着後、顆粒をタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびカルボキシメチルセルロースと混合し、ゼラチンハードカプセルに充填した。

【００９３】

8.1.B) サッシェ

サッシェを、実施例3.1に記載のようにして製造する。

【００９４】

8.1.C) 錠剤

錠剤を、実施例 3.2に記載のようにして製造する。

生物学的利用能の研究を、12人の健康な対照について行う。対象に、それぞれ異なる3回、無作為化した様式で、それぞれNO-フルルビプロフェンを含む2つの100 mgカプセル、200 mgのカプセル(caps)および200 mgの錠剤を投与した。

血液サンプルを各投与後の以下に列挙する時間に採取した：0.25、0.50、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16および24時間。各血漿サンプル中のフルルビプロフェン濃度をLC/MS/MS法で測定した。

【００９５】

得られた結果を図1に報告し、薬物動力学的パラメータを表4に示す。

得られた結果は、サッシェおよび錠剤の両方が、C_{max}およびAUCの点の両方でよりよい吸収を示すので、通常のカプセルに比べて生物学的に同等ではないことを示す。

【００９６】

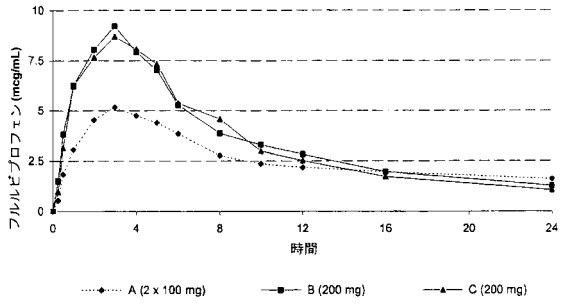
【表４】

	製剤8.1.A (2×100 mg カプセル)	製剤8.1. B (200 mg サッシエ)	製剤8.1.C (200 mg 錠剤)
C_{max} (μg/mL)	5.8	9.7	9.2
T_{max} (h)	3	3	3
t1/2 (h)	21.2	8.7	10.2
$AUC_{(0-t)}$	62.7	86.3	83.2

【図面の簡単な説明】

【００９７】

【図１】


10
7.5
5
2.5
0
フルルビプロフェン (mcg/mL)
0
4
8
12
16
20
24
時間
A (2 x 100 mg)
B (200 mg)
C (200 mg)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/06496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/107 A61K31/216 A61K31/235 A61K31/407 A61K31/426
A61K31/44 A61K31/4164 A61K31/4709

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)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 66087 A (ASTRAZENECA AB) 13 September 2001 (2001-09-13) cited in the application claims; examples	1,2,5,6, 8-10,18
A	WO 01 66088 A (ASTRAZENECA AB) 13 September 2001 (2001-09-13) cited in the application examples 1-15, 18-20; claims 1-5, 12-37	1,2,5,6, 8-10,18
A	WO 00 61537 A (NICOX SA) 19 October 2000 (2000-10-19) cited in the application example 6	1,5,6

☐ 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
14 November 2003	27/11/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Van Amsterdam, L

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/06496

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 7
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 7

Present claim 1 relates to an extremely large number of possible pharmaceutical compositions. In fact, the claims contain so many options that a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claim impossible. Consequently, the search has been guided by those parts of the application which do appear to be sufficiently clear. The search has related to pharmaceutical compositions according to claim 1, wherein the liquid active ingredient is a NO-releasing non-steroidal anti-inflammatory drug (see claim 5).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/06496

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0166087 A	13-09-2001	AU 3787501 A	17-09-2001
		BR 0109012 A	03-06-2003
		CA 2401857 A1	13-09-2001
		CN 1416336 T	07-05-2003
		CZ 20023006 A3	12-02-2003
		EP 1267831 A1	02-01-2003
		HU 0300539 A2	28-07-2003
		JP 2003525893 T	02-09-2003
		NO 20024194 A	03-09-2002
		WO 0166087 A1	13-09-2001
		SK 12582002 A3	01-04-2003
		US 2003077303 A1	24-04-2003
WO 0166088 A	13-09-2001	AU 3787601 A	17-09-2001
		BR 0109014 A	03-06-2003
		CA 2401498 A1	13-09-2001
		CN 1416335 T	07-05-2003
		CZ 20023005 A3	12-02-2003
		EP 1267832 A1	02-01-2003
		HU 0300882 A2	29-09-2003
		JP 2003525894 T	02-09-2003
		NO 20024272 A	05-11-2002
		WO 0166088 A1	13-09-2001
		SK 12572002 A3	02-05-2003
		US 2003161846 A1	28-08-2003
WO 0061537 A	19-10-2000	IT MI990753 A1	13-10-2000
		AU 4400100 A	14-11-2000
		BR 0009702 A	08-01-2002
		CA 2370412 A1	19-10-2000
		CN 1354740 T	19-06-2002
		WO 0061537 A2	19-10-2000
		EP 1169294 A2	09-01-2002
		HU 0203378 A2	28-01-2003
		JP 2002541233 T	03-12-2002
		NO 20014927 A	13-12-2001
		PL 350777 A1	10-02-2003

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 31/19	Ａ６１Ｋ 31/19	
Ａ６１Ｋ 31/21	Ａ６１Ｋ 31/21	
Ａ６１Ｋ 31/216	Ａ６１Ｋ 31/216	
Ａ６１Ｋ 31/223	Ａ６１Ｋ 31/223	
Ａ６１Ｋ 31/403	Ａ６１Ｋ 31/403	
Ａ６１Ｋ 31/4164	Ａ６１Ｋ 31/4164	
Ａ６１Ｋ 31/426	Ａ６１Ｋ 31/426	
Ａ６１Ｋ 31/4402	Ａ６１Ｋ 31/4402	
Ａ６１Ｋ 31/465	Ａ６１Ｋ 31/465	
Ａ６１Ｋ 31/496	Ａ６１Ｋ 31/496	
Ａ６１Ｋ 31/5415	Ａ６１Ｋ 31/5415	
Ａ６１Ｋ 47/02	Ａ６１Ｋ 47/02	
Ａ６１Ｋ 47/04	Ａ６１Ｋ 47/04	
Ａ６１Ｋ 47/10	Ａ６１Ｋ 47/10	
Ａ６１Ｋ 47/12	Ａ６１Ｋ 47/12	
Ａ６１Ｋ 47/14	Ａ６１Ｋ 47/14	
Ａ６１Ｋ 47/16	Ａ６１Ｋ 47/16	
Ａ６１Ｋ 47/18	Ａ６１Ｋ 47/18	
Ａ６１Ｋ 47/20	Ａ６１Ｋ 47/20	
Ａ６１Ｋ 47/22	Ａ６１Ｋ 47/22	
Ａ６１Ｋ 47/26	Ａ６１Ｋ 47/26	
Ａ６１Ｋ 47/34	Ａ６１Ｋ 47/34	
Ａ６１Ｋ 47/36	Ａ６１Ｋ 47/36	
Ａ６１Ｋ 47/38	Ａ６１Ｋ 47/38	
Ａ６１Ｋ 47/40	Ａ６１Ｋ 47/40	
Ａ６１Ｋ 47/44	Ａ６１Ｋ 47/44	

(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,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,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,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,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 マセッロニ, クリスティナ
イタリア、アイ－２００３０ ボヴィシオ マスシアゴ、ヴィア ダンテ、９

Ｆターム(参考) 4C076 AA17 AA29 AA31 AA36 AA44 AA53 AA54 AA95 BB01 CC04
CC05 CC11 CC13 CC29 CC42 DD03 DD05 DD19 DD27 DD28
DD29 DD30 DD37 DD38 DD39 DD41 DD44 DD46 DD47 DD49
DD52 DD55 DD57 DD60 DD61 DD63 DD67 DD70 EE09 EE23
EE31 EE38 EE39 EE52 EE58 FF02 FF15 FF16 FF27 FF34
FF43 FF68
4C086 AA01 AA02 BC10 BC17 BC20 BC29 BC38 BC82 BC89 GA07
GA12 MA03 MA05 MA22 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 NA11
NA13 NA15 ZA07 ZA08 ZA40 ZB11 ZC02
4C206 AA01 AA02 DA01 DB25 DB43 EA06 MA03 MA05 MA42 MA55
MA57 MA61 MA63 MA72 NA11 NA13 ZA07 ZA08 ZA40 ZB11

ZC02