

(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2015-534970

(P2015-534970A)

(43) 公表日 平成27年12月7日 (2015. 12. 7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/352 (2006. 01)	A 6 1 K 31/352	4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/20 (2006. 01)	A 6 1 K 9/20	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/48 (2006. 01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/08 (2006. 01)	A 6 1 K 9/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-537264 (P2015-537264)	(71) 出願人	512185235
(86) (22) 出願日	平成25年10月17日 (2013. 10. 17)		ザピオテック・ゲゼルシャフト・ミット・
(85) 翻訳文提出日	平成27年6月10日 (2015. 6. 10)		ベシュレンクテル・ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/071779		S A P I O T E C G m b H
(87) 国際公開番号	W02014/060548		ドイツ97082ヴュルツブルク、ニコラ
(87) 国際公開日	平成26年4月24日 (2014. 4. 24)		ウスシュトラーセ18番
(31) 優先権主張番号	12188789.7	(74) 代理人	100101454
(32) 優先日	平成24年10月17日 (2012. 10. 17)		弁理士 山田 卓二
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100062144
			弁理士 青山 篠
		(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子
		(74) 代理人	100156144
			弁理士 落合 康
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 多発性骨髄腫の治療のためのアントシアニン複合体

(57) 【要約】

本発明の主題は、医薬として使用するための、特に多発性骨髄腫を治療するための、デルフィニジンおよびスルホアルキルエーテルβシクロデキストリンの複合体である。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

医薬として使用するための、デルフィニジンおよびスルホアルキルエーテル β -シクロデキストリンの複合体。

【請求項 2】

多発性骨髄腫の治療において使用するための、請求項 1 に記載の複合体。

【請求項 3】

スルホアルキルエーテル β -シクロデキストリンが、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリンであることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の複合体。

【請求項 4】

スルホアルキルエーテル基によるシクロデキストリンの置換度が、3 ~ 8、好ましくは 4 ~ 8、より好ましくは 5 ~ 8、より好ましくは 6 ~ 7であることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 5】

多発性骨髄腫が、病期 I の多発性骨髄腫、病期 II の多発性骨髄腫、病期 III の多発性骨髄腫、無症候性多発性骨髄腫、症候性骨髄腫、最近診断された多発性骨髄腫、応答性多発性骨髄腫、安定性多発性骨髄腫、進行性多発性骨髄腫、再発性多発性骨髄腫および難治性多発性骨髄腫からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 6】

ボルテゾミブ、メルファラン、プレドニゾン、ビンクリスチン、カルムスチン、シクロホスファミド、デキサメタゾン、サリドマイド、ドキシソルビシン、シスプラチン、エトポシドおよびシタラビンからなる群から選択される少なくとも 1 つの治療剤を有効量にてさらに含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 7】

放射線療法および / または幹細胞移植を受けているか、あるいは放射線療法および / または幹細胞移植の準備をしている対象における多発性骨髄腫の治療において使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 8】

医薬的に許容し得る担体をさらに含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 9】

経口、非経口（例えば、皮下、筋肉内および静脈内）、経眼、経肺および経鼻からなる群から選択される形式で投与するための製剤形態にある、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 10】

経口投与形態が錠剤またはカプセルであることを特徴とする、請求項 9 に記載の複合体。

【請求項 11】

非経口投与形態が、液剤、懸濁剤または分散剤であることを特徴とする、請求項 9 に記載の複合体。

【請求項 12】

経眼、経肺および経鼻投与形態が、エアゾール剤、液剤、懸濁剤または分散剤であることを特徴とする、請求項 9 に記載の複合体。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、癌の治療のための医薬としてのアントシアニジンおよびスルホアルキルエーテル β -シクロデキストリンの複合体、ならびにアントシアニジンまたはその塩を含む組成物に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

アントシアニン類は、殆どの陸上高等植物に存在する抗酸化特性を有するジモクロミック色素 (zymochromic pigments) である。アントシアニン類は、非糖部分 (アグリコン) であり、そして糖部分を有するアントシアン類 (グリコシド) と密接に関連しており、これら双方はアントシアン類という総称の下に分類される。

【 0 0 0 3 】

多発性骨髄腫とは、形質細胞の変性である。形質細胞は、疾患および感染に対抗するために抗体を産生する免疫系の細胞である。これらの細胞は、血流により、特に骨髄に移送され、移送された箇所で蓄積して、永続的な損傷を正常組織に引き起こす。この重大な症候は、骨折、カルシウムレベルの増加 (カルシウム過剰症)、または腎不全である。骨の損傷の原因は、骨髄腫細胞の急激な増殖および骨質の再吸収に関与し得る破骨細胞を活性化する破骨細胞アクチベーター IL-6 の遊離にあり、この結果として、骨質損傷が生じ、ひいては骨折へと至る。骨髄内の骨髄腫細胞が、正常な細胞と入れ替わるので、正常な血液細胞 (特に、白血球細胞、加えて赤血球細胞) の生成にも影響が及び、一次的には感染リスクを増加させ、二次的には貧血に至る可能性がある。血小板数が低下することにより、血液凝固もまた低下する。高用量の化学療法および自家幹細胞移植により、平均余命が数年間引き延ばされ得るとしても、疾患診断後の 6 ヶ月時の罹患患者の平均余命は不十分である。それ故に、代替的かつ効果的な治療策および治療方法について緊急の必要性が存在する。

10

【 発明の概要 】

20

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 4 】

本発明の目的は、多発性骨髄腫の治療のために有効な医薬を提供することである。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 5 】

この目的は、請求項 1 ~ 2 に記載のアントシアニンおよびスルホアルキルエーテル β -シクロデキストリンの複合体により達成される。本発明の有利な実施態様は、サブクレームに開示される。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 0 6 】

30

原文に対応する記載なし。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 0 7 】

本明細書に使用される幾つかの用語を先に説明する。

【 0 0 0 8 】

本発明の複合体または本発明の組成物は、多発性骨髄腫に罹患している対象または個体を治療するために使用される。用語「対象」には、生存している動物およびヒトが含まれる。用語「少なくとも 1 つのアントシアニンを含む組成物」には、別の成分を含まないアントシアニン自体が含まれる。この治療の目的は、少なくとも部分的に骨髄腫細胞を殺傷または中和することである。「中和」または「殺傷」とは、本発明の内容においては、骨髄腫細胞増殖を、少なくとも部分的に破壊、分解、不活性化または防止することを意味する。「多発性骨髄腫」とは、形質細胞の癌である。多発性骨髄腫の病期は、国際病期分類システム (ISS) により規定され得る。この ISS は、 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -M) およびアルブミンに関する血液の試験結果の評価に基づいている (この各々 2 つの組合せにより、その他の試験因子と比較して、多発性骨髄腫について最も信頼できる予後診断が可能となる)。骨髄腫のための ISS に対応する診断基準の様々な病期は、次のとおりである; 病期 I: β_2 -M 3.5 mg/dL かつアルブミン $\geq 3.5 \text{ g/dL}$ 、病期 II: β_2 -M $< 3.5 \text{ mg/dL}$ または β_2 -M $3.5 \sim 5.5 \text{ mg/dL}$ 、かつアルブミン $< 3.5 \text{ g/dL}$ 、ならびに病期 III: β_2 -M $> 5.5 \text{ mg/dL}$ 。多発性骨髄腫の病期は、通常、様々な骨髄腫カテゴリーのうちの一つに分類される。多発性骨

40

50

髄腫は、無症候性または症候性であり得る。無症候性骨髄腫患者においては、臓器および組織の障害や症候は見られない。骨髄腫を原因とする臓器または組織の障害には、カルシウム過剰症、腎臓機能不全、貧血および骨の損傷が挙げられる。無症候性骨髄腫には、くすぶり型多発性骨髄腫（SMM）および病期Ⅰの多発性骨髄腫が挙げられる。SMMは、モノクローナルタンパク質および骨髄中の形質細胞の若干の増加を特徴とする。無痛性多発性骨髄腫（IMM）は、少量のモノクローナルタンパク質および骨髄中の形質細胞数の増加を特徴とする。多発性骨髄腫罹患患者は、その病状によっても特徴付けられる。この病状とは、患者が既に治療を受けているかどうか、またもし受けていれば、どのような結果であったかを基準にして決定される。再度または繰り返して疾患の診断を受けた患者は、本発明の内容において、骨髄腫に罹患しており、かつ既に治療を受けた個体である。既に治療を受けた患者は、下記に説明される様々な分類に入る。応答性疾患：治療に対して、M-タンパク質レベルが少なくとも50%まで低下するような応答をする骨髄腫をいう；安定性疾患：治療に対して、応答しない（即ち、M-タンパク質レベルが50%まで低下しない）が、さらに進行はしない（即ち、分解が起こらない）骨髄腫をいう；進行性疾患：分解がおこる活動性の骨髄腫をいう（即ち、M-タンパク質レベルの増加、かつより重大な臓器および組織の障害をいう）。主要な症例において、下記に言及される再発性疾患および/または難治性疾患は、進行性疾患として分類されてもよい。再発性疾患：最初は治療に対して応答するが、その後進行性病期に戻る骨髄腫をいう。難治性疾患：ファーストラインの治療に対して応答しない骨髄腫、ならびにその後の治療にもはや応答しない再発性の骨髄腫の両方をいう。後者は、再発性疾患ということもできる。

10

20

【0009】

本発明は、多発性骨髄腫に罹患している対象の治療方法であって、治療上有効量の本発明の複合体または本発明の組成物を該対象に投与する方法に関する。多発性骨髄腫は、あらゆる病期、上記したカテゴリーまたは病状にて治療され得る。本発明の複合体または組成物は、多発性骨髄腫の1以上の症候を低減させるために、単独にて、または少なくとも1つの別の治療剤と組み合わせて投与することができる。本発明の複合体または組成物は、別の治療剤と同時に投与されてもよく、これは同一組成物の構成成分であっても、または別の組成物中にて提供されてもよい。別法としては、本発明の複合体または組成物は、別の治療剤の投与前後に投与されてもよい。本発明の複合体または組成物は、別の治療剤と同一のまたは別の投与経路により投与されてもよい。この治療剤とは、化学療法剤、補助的治療剤またはその組合せであってもよい。「化学療法剤」とは、癌細胞に毒性である剤であり得る。本発明の内容において使用され得る化学療法剤の例示には、ボルテゾミブ（Velcade（登録商標）、Millennium社）、メルファラン、プレドニゾン、ビンクリスチン、カルムスチン、シクロホスファミド、デキサメタゾン、サリドマイド、ドキシソルピシン、シスプラチン、エトポシドおよびシタラビンが挙げられる。本発明の特に好ましい実施態様において、本発明の複合体または組成物は、ボルテゾミブ（Velcade（登録商標））と組み合わせて使用される。本発明のさらに好ましい実施態様において、本発明の複合体または組成物は、メルファランと組み合わせて使用される。「補助的治療剤」とは、多発性骨髄腫の症候および合併症を低下させるために使用される剤である。補助的治療剤の例示には、ビスホスホネート類、成長因子類、抗生物質類、利尿薬および鎮痛剤が挙げられる。抗生物質の例示には、硫黄含有薬剤類、ペニシリン類（例えば、ベンジルペニシリン、p-ヒドロキシベンジルペニシリン、2-ペンテニルペニシリン、N-ヘプチルペニシリン、フェノキシメチルペニシリン、フェネチシリン、メチシリン、オキサシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、ナフシリン、アンピシリン、アモキシシリン、シクラシリン、カルベニシリン、チカルシリン、ピペラシリン、アゾロシリン、メズロシリン、メシリナム、アムジノシリン）、セファロスポリンおよびその誘導体（例えば、セファロシン、セファピリン、セファセトリル、セファゾリン、セファレキシン、セファンジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフロキシム、セフォラニド、セホキシチン、セフォテタン、セファクロル、セフォタキシム、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフトジジム、モキサラクタム、セホペラゾン、セフィキシム、セフチ

30

40

50

ブテンおよびセフprozil)、オキシリン酸、アミフロキサシン、テマフロキサシン、ナリジクス酸、ピロミド酸、シプロフロキサシン、シノキサシン、ノルフロキサシン、パーフロキサシン、ロキサシン、オフロキサシン、エノキサシン、ピペミジン酸、スルバクタム、クラブリン酸、 β -プロモペニシラン酸、 β -クロロペニシラン酸、6-アセチルメチレンペニシラン酸、セファオキサゾール、スルタミシリン、アムジノシリンおよびスルバクタムのホルムアルデヒドハイドレートエステル、タゾバクタム、アズトレオナム、スルファゼチン、イソスルファゼチン、ノルカルジシン類、m-カルボキシフェニル、フェニルアセトアミドメチルホスホネート、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、デメクロサイクリン、デオキシサイクリン、メタサイクリンおよびミノサイクリンが挙げられる。ビスホスホネート類の例示には、エチドロネート (Dronel)、パミドロン酸 (Aredia)、アレンドロネート (Fosamax)、リセドロネート (Actonel)、ゾレドロネート (Zometa)、イバンドロネート (Boniva) が挙げられる。利尿薬の例示には、チアジド誘導体、例えば、アミロライド、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、メチルクロロチアジドおよびクロルタリドンが挙げられる。成長因子類の例示には、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、マクロファージコロニー-刺激因子 (M-CSF)、マルチコロニー刺激因子、エリスロポエチン、トロンプオエチン、オンコスタチンMおよびインターロイキン類が挙げられる。鎮痛剤の例示には、オピエート類 (例えば、モルフィン)、COX-2 阻害剤類 (例えば、ロフェコキシブ、バルデコキシブおよびセレコキシブ)、サリチレート類 (例えば、アスピリン、コリンマグネシウムトリサリチレート、サルサレート、ジルニサルおよびサリチル酸ナトリウム)、プロピオン酸誘導体 (例えば、フェノプロフェンカルシウム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセンおよびナプロキセンナトリウム)、インドール酢酸誘導体 (例えば、インドメタシン、スルフィンダック、エトドラクおよびトルメチン)、フェナメート (例えば、メフェナム酸およびメクロフェナメート)、ベンゾチアジン誘導体またはオキシカム類 (例えば、モービックまたはピロキシカム) またはピロ乳酸 (例えば、ケトロラク) が挙げられる。

【0010】

用語「治療」とは、本発明の内容において、下記に特定した結果を完全または部分的に達成することを意味する：臨床像を完全または部分的に低下させること；該疾患と関連のある少なくとも1つの臨床的症候または指標を改善すること；該疾患の進行を遅延、抑制または防止すること；または、該疾患の開始または発症を、完全または部分的に遅延、抑制または防止すること。処置される対象は、ヒトまたは動物、好ましくは哺乳類である。獣医学的医療処置、さらに家畜または野生動物の治療 (例えば、ヒツジ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ) には、実験動物 (例えば、ラット、マウス、モルモット、サル) もまたふくまれる。

【0011】

本発明の一実施態様において、本発明の複合体または組成物を、所望により別の治療剤と共に治療される対象は、放射線療法が施与される、および/または幹細胞療法のために準備される。本発明の複合体または組成物を、導入療法の経過中に用いて、好ましくは所望により別の治療剤と組み合わせて用いて、幹細胞の移植前に予め腫瘍量を低減させることができる (しかし、移植前だけでなく、幹細胞の移植期間中および/または幹細胞の移植期間後であってもよい)。

【0012】

本発明の複合体または組成物は、好ましくは医薬組成物として提供かつ投与される。用語「医薬組成物」には、1以上の有効成分、および1つの有効成分または複数の有効成分のための担体として機能する1以上の不活性物質を含む。医薬組成物は、本発明の複合体または組成物の経口、非経口 (皮下、筋肉内および静脈内)、経眼、経肺または経鼻投与を可能とする。非経口投与形態は、例えば、液剤、懸濁剤または分散剤であってもよい。経眼、経肺または経鼻投与形態は、例えば、エアロゾル、溶液剤、懸濁剤または分散剤であってもよい。製剤および投与のための適切な技術は、従来技術により公知である；例え

ば「Remington's Pharmaceutical Sciences」(Mack Publishing Co., Easton Pa.を参照されたい)。例えば、本発明の組成物および複合体は、医薬的に許容し得る担体（例えば、生理食塩水）を用いて対象に静脈内投与される。水溶液中、好ましくは生理学的に許容できる緩衝液（例えば、ハンス溶液、リンガー溶液または生理学的緩衝生理食塩水）中の製剤は、注射に適切である。非経口投与（静脈内、皮下、筋肉内および腹腔内投与を含む）のために、水性または油性溶液または固体製剤もまた有用である。該医薬組成物中の有効成分の割合は、変更することができ、通常単位用量あたり2～60重量%である。有効成分の割合は、有効用量が達成されるように適宜選択される。

【0013】

「塩」または「医薬的に許容される塩」は、投与後に医薬的に有効な有効成分またはその有効な代謝物を遊離できる医薬的観点から許容され得る本発明の化合物のあらゆる塩である。本発明の組成物および複合体の塩は、無機または有機の酸および塩基から得られうる。

10

【0014】

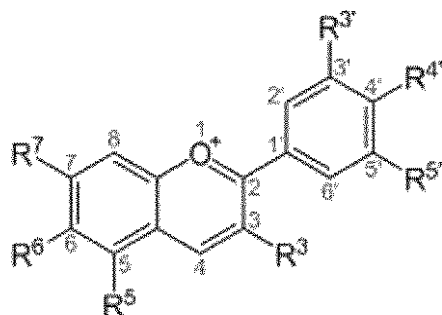
アントシアニジンは、「純粋形態」または「精製形態」で使用され得て、これは望ましくない成分が除去されることを意味する。

【0015】

「アントシアニジン類」は、下記の基本構造を有する：

【化1】

20



30

上記式中の置換基は、水素、水酸基およびメトキシ基からなる群から選択される。

【0016】

本発明のアントシアニジンと複合体形成され得るシクロデキストリン類は、 α -1,4-グリコシド結合により結合されたグルコース分子の環状オリゴ糖である。 β -シクロデキストリンは、7つのグルコース単位を有する。スルホアルキルエーテル β -シクロデキストリンの場合には、スルホアルキルアルコール中のグルコース単位の水酸基がエーテル化される。本発明によれば、一般的には、 β -シクロデキストリンの21のヒドロキシル基の内の幾つかのヒドロキシル基のみがエーテル化される。スルホアルキルエーテルシクロデキストリンの製造は、当業者には十分知られており、例えばUS 5,134,127またはWO 2009/134347 A2に記述されている。

40

【0017】

スルホアルキルエーテル基は、シクロデキストリン類の親水性または水溶性を高めるために、先行技術においてシクロデキストリンに用いられる。スルホアルキルエーテル基は、アントシアニジン類および対応する置換 β -シクロデキストリンの複合体の安定性を増強するためある程度寄与しており、このため酸化に対して特に感受性であるアントシアニジンの貯蔵安定性および製剤化能を実質的に改善する。本発明の複合体を、下記のより詳細な説明に示すとおり、貯蔵時に安定な水溶液または固体として製剤することができる。

【0018】

本発明によれば、特に好ましいものは、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン

50

ン (S E B - β - C D) を用いる複合体形成である。本発明の保護範囲を限定するものではないが、これについての考えられる説明としては、陰性電荷を帯びたスルホブチルユニットが、陽性電荷を帯びたアントシアニジンと電氣的に相互作用し、そしてアルキル基に関しては、ブチル基が、適切な立体相互作用が可能となる最適な長さを有することである。

【 0 0 1 9 】

シクロデキストリンのスルホアルキルエーテル基による置換度は、好ましくは 3 ~ 8、より好ましくは 4 ~ 8、より好ましくは 5 ~ 8、より好ましくは 6 ~ 7 である。6 ~ 7 の平均置換度を有する適切なスルホブチルエーテル β - シクロデキストリンは、例えば、文献 W O 2 0 0 9 / 1 3 4 3 4 7 A 2 に記述されており、商品名 C a p t i s o l (登録商標) として市販されている。4 ~ 5 の置換度、例えば 4.2 の置換度を有する対応するシクロデキストリンも同じように使用され得る。

【 0 0 2 0 】

本発明の純粋形態、塩形態または複合体形態にて使用されるアントシアニジン類は、好ましくはオーランチニジン、シアニジン、デルフィニジン、ユーロピニジン、ルテオリニジン、ペラルゴニジン、マルビジン、ペオニジン、ペチュニジンおよびロシニジンからなる群から選択される。化学構造は、上記式 I に対応しており、以下の置換パターンを有する。

【表 1】

	R ^{3'}	R ^{4'}	R ^{5'}	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷
オーランチニジン	-H	-OH	-H	-OH	-OH	-OH	-OH
シアニジン	-OH	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-OH
デルフィニジン	-OH	-OH	-OH	-OH	-OH	-H	-OH
ユーロピニジン	-OCH ₃	-OH	-OH	-OH	-OCH ₃	-H	-OH
ルテオリニジン	-OH	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-OH
ペラルゴニジン	-H	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-OH
マルビジン	-OCH ₃	-OH	-OCH ₃	-OH	-OH	-H	-OH
ペオニジン	-OCH ₃	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-OH
ペチュニジン	-OH	-OH	-OCH ₃	-OH	-OH	-H	-OH
ロシニジン	-OCH ₃	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-OCH ₃

【 0 0 2 1 】

特に好ましいものは、本明細書においてデルフィニジンである。

本発明は、医薬として使用するための、特に多発性骨髄腫の治療のための本発明の組成物または本発明の複合体の水溶液にも関する。

【 0 0 2 2 】

本発明の複合体および対応する水溶液の製造は、以下の工程を含む：

- スルホアルキルエーテル β - シクロデキストリンの水溶液を調製する工程、
- アントシアニジンを加えて混合し、該複合体を製造する工程。

【 0 0 2 3 】

工程 a) において、使用したシクロデキストリンの 5 ~ 10 重量 % を含む水溶液を調製することが好ましい。本発明の内容において、水溶液の pH は、アントシアニジン、好ましくはデルフィニジンの添加中または添加後、好ましくは添加前に、pH 7 未満、好ましくは 6 未満、より好ましくは 5 未満、さらに好ましくは 4 ~ 5 に調整されるのが特に好ましい。この pH で、水溶液中でのより高い複合体濃度を確立することができることが示された。

【 0 0 2 4 】

塩化物として計算されるアントシアニジンの濃度は、好ましくは、少なくとも 0.5 mg / ml、より好ましくは少なくとも 1.0 mg / ml、より好ましくは少なくとも 1.

5 mg/ml、より好ましくは2.0 mg/mlである。好ましい実施態様において、特に好ましい濃度範囲である少なくとも2.0 mg/mlは、特にpH 4～5の水溶液中で確立される。

【0025】

製造に関して、水溶液の構成要素を混合することは、攪拌することにより達成され、混合に要する好ましい時間は2～20時間である。この混合は、光誘導性の酸化を避けるために暗所で実施されるのが好ましい。

【0026】

本発明は、医薬として使用するための、特に多発性骨髄腫の治療として使用するための固体に関するものであって、この固体は、本発明に従って、上記した本発明の水溶液から溶媒を除去することにより得ることができる。該除去は、好ましくはフリーズドライ（凍結乾燥）により実施できる。本発明の医薬用水溶液および医薬用固体の双方は、良好な貯蔵安定性を有する。

10

【0027】

本発明は、添付の図面を参照して実施例においてさらに説明されるが、これは本発明を限定するものではない。

【実施例】

【0028】

I. アントシアニンデルフィニジンおよびシクロデキストリン類の複合体の製造

1. 使用材料：

20

【表2】

以下のシクロデキストリンを使用する：

α -CD	ID番号：CYL-2322
β -CD	ID番号：CYL-3190
γ -CD	ID番号：CYL-2323
(2-ヒドロキシプロピル)- β -CD	ID番号：L-043/07
スルホブチルエーテル- β -CD	ID番号：47K010111

塩化デルフィニジンは、Extrasynthese社から購入した。

30

【0029】

2. デルフィニジン含量の決定

逆相HPLC法を使用して、デルフィニジン含有組成物中の塩化デルフィニジン含量を決定した。下記試薬を、この目的のために使用した：

【表3】

精製水

クロマトグラフィー用メタノール

ギ酸、p.a

容量測定用溶液として1M塩酸

40

【0030】

使用したカラムは、Waters X-BridgeTM C18、35 μ l、150 mm $\times$ 4.6 mmであった。

【0031】

移動相は以下の通りであった：

フェーズA：水950 ml、メタノール50 ml、ギ酸10 ml

フェーズB：水50 ml、メタノール950 ml、ギ酸10 ml

【0032】

以下のグラジエントプログラムを使用した：

50

【表 4】

時間 [分]	%フェーズB
0	0
5	0
25	60
30	100

【0033】

停止時間：35分

10

分析後の時間（ポストタイム）：8分

流速：1ml / 分

注入量：20 μ l

カラム温度：30 + / - 2

UV-VIS 検出器：アッセイ用には530 μ m、不純物検出用には275 μ m

インテグレーター：面積

【0034】

溶液およびサンプル調製：

希釈溶液1：100mlのメタノールおよび2.6mlの1M HClの混合液

希釈溶液2：100mlの40%メタノールおよび2.6mlの1M HClの混合液

20

【0035】

キャリブレーション溶液：デルフィニジンの標準液を、10mlのフラスコ内で10mgの塩化デルフィニジンを秤量して、希釈溶液1にそれを溶解することにより調製した。溶解後に、該溶液を、約0.1mg/mlの濃度とするために希釈溶液2を用いて約10倍希釈した。

【0036】

コントロールのキャリブレーション溶液を、同じ方法で調製した。塩化デルフィニジンは、溶液中では不安定であるため、キャリブレーション溶液を直ちにHPLCにより分析した。

【0037】

30

試験溶液の調製：

本発明に従って調製した（調製については、下記を参照されたい）固体のデルフィニジン含量を決定するために、10mlのフラスコ内でおおよそ50mgの組成物を秤量した。その後、該組成物を、希釈溶液2に希釈して、おおよそ0.1mg/mlのデルフィニジン濃度が確立されるまで、同希釈溶液2を用いてさらに希釈した。

【0038】

サンプル中のデルフィニジン含量の決定を、記載した外部標準によるキャリブレーションを用いて、Agilent ChemStationソフトウェアを利用して計算した。

【0039】

40

実施例1：デルフィニジンおよびSBE- β -CDの複合体形成

この実施例において、種々のシクロデキストリンによるデルフィニジンとの複合体形成および水溶液中の該複合体の溶解度を試験した。

【0040】

10重量%の各シクロデキストリンを含む中性の水溶液を調製した。 β -CDが難水溶性であるため、2重量%濃度のみを選択した。

【0041】

5mlのシクロデキストリン水溶液および5mlの純水を各々、ガラスフラスコに入れた。その後、過剰量の塩化デルフィニジンを添加した。所要過剰量は、 α -、 β -および γ -シクロデキストリン溶液について10mgであり、HPBCD（2-ヒドロキシプロピ

50

ル - β - シクロデキストリン) および S B E - β - C D 溶液については 1 5 m g であった。

【 0 0 4 2 】

該懸濁液を、暗所において 3 0 で 2 0 時間攪拌した。その後、その懸濁液を、孔径 0 . 2 2 μ m のメンブレンフィルターを通して濾過した。

【 0 0 4 3 】

達成可能な溶解度を、下記表 1 に示す。

【表 5】

シクロデキストリン	シクロデキストリン濃度	塩化デルフィニジン
—	0	0.0 7 m g / m l
α -CD	1 0 %	0.1 4 m g / m l
β -CD	2 %	0.0 5 m g / m l
γ -CD	1 0 %	0.2 1 m g / m l
HPBCD	1 0 %	0.1 9 m g / m l
SBE- β -CD	1 0 %	0.6 6 m g / m l

10

【 0 0 4 4 】

複合体および複合体形成により達成される溶解度の増加は、その他のシクロデキストリン類よりも S B E - β - C D が非常に良好であることが判った。

20

【 0 0 4 5 】

実施例 2 : p H の影響

この実施例において、水溶液中のデルフィニジン - S B E - β - C D の溶解度に対する p H の影響を試験した。S E B - β - C D の水溶液を、実施例 1 の方法に従って調製したが、これらの溶液の p H を、1 M H C l を用いて表 2 に記載した酸性 p H 値に調整した。その後、塩化デルフィニジンを、実施例 1 の方法に従って加えて、さらなる処理を行った；唯一の例外は、攪拌時間を 2 . 5 時間に制限したことである。結果を、下記表 2 に示す。

【表 6】

p H	塩化デルフィニジン
6.0	0.6 0 m g / m l
4.8	2.1 2 m g / m l
4.1	2.0 3 m g / m l

30

【 0 0 4 6 】

複合体形成した塩化デルフィニジンの p H 値 4 ~ 5 での溶解度は、中性 p H と比較して、およそ 3 倍増加するということが判る。

【 0 0 4 7 】

実施例 3 : 本発明の固体の調製

この実施例において、本発明の複合体を、固体として製剤する。比較目的のために、デルフィニジン / H P B C D 複合体およびデルフィニジン / デンブン製剤を、固体形態で製造する。

40

【 0 0 4 8 】

実施例 3 . 1 : デルフィニジン / S B E - β - C D

5 g の S E B - β - C D を、4 0 m l の蒸留水に溶解して、透明な溶液を得た。溶液の p H を、1 M H C l を用いて p H 4 . 8 に調整した。その後、0 . 1 1 g の塩化デルフィニジンを加えて、該混合液を、暗所にて 2 7 で 2 時間攪拌した。この均質溶液を、0 . 4 5 μ m の孔径を有するニトロセルロースメンブレンフィルターを通して真空濾過した。該溶液を凍結させて、その後 - 4 8 、約 1 0 . 3 P a (7 7 m T o r r) 圧力下で凍結

50

乾燥させた。該凍結乾燥物を、粉碎して、0.3 mmのメッシュサイズの篩を通して篩過した。

【0049】

実施例3.2：デルフィニジン / H P B C D

これを実施例3.1と同じ方法で処理したが、かなりの量のサンプルが濾過の間に濾去された。この事実は、実施例3.1のS B E - β - C Dを使用する場合よりも、可溶化効果が顕著に低いことを示している。

【0050】

実施例3.3：デルフィニジン / デンブun製剤

5 gのデンプunを、40 mlの蒸留水に懸濁した。白色懸濁液を得た。該溶液のpHを、1 M H C lを用いて4.6に調整した。その後、0.11 gの塩化デルフィニジンを加えて、暗所にて27℃で2時間攪拌した。得られた均質液体を、凍結乾燥させて、この固形物を粉碎して、実施例3.1のとおり篩過した。

実施例3.1は本願のものであるが、実施例3.2および3.3は比較例である。

【0051】

実施例4：安定性試験

実施例3.1～3.3の固体を、下記条件下で貯蔵した：

- スクリューキャップ付き褐色ガラス容器内で、8日間、室温にて貯蔵、
- その後、ガラス容器内で、22日間、室温、暗所、酸素雰囲気下にて貯蔵。

【0052】

上記した貯蔵後期の22日間、20 ml容量のガラスバイアル内で行なった。事前に既に8日間貯蔵された各サンプル(250 ml)を、その中に入れ、該バイアルをラバーストッパーにより閉じて、密封した。2本の注射針により、バイアルのヘッドスペースを純酸素に置換した。その後、該サンプルを暗所にて貯蔵した。

【0053】

固体のデルフィニジン含量(塩化デルフィニジンとして計算し、重量%で示した)を、上記H P L C法により決定した。結果を下記の表3に示す。

【表7】

	経過時間 [日数]				
	開始	2	8	19	30
実施例3.1	1.69	1.52	1.55	1.40	0.93
実施例3.2	1.30	1.20	1.14	1.03	0.68
実施例3.3	1.60	1.59	1.56	1.53	1.15

【0054】

この結果は、純酸素雰囲気下であっても、良好な安定性、即ち良好な貯蔵適合性を有するデルフィニジン複合体を、本発明に従って調製できることを示している。この複合体は、水中、特に弱酸性溶液中で良好な溶解度も有しており、このためデルフィニジンを、本発明に従って様々な方法にて製剤することができる。本発明の固体安定性は、デンプunを含む製剤(実施例3.3)とほぼ同程度良好であったが、しかしこの比較例を水溶液として製剤することはできない。

【0055】

実施例5：水溶液中の安定性試験

既に上記した方法と同様に、逆相H P L C法を使用して、デルフィニジン含有溶液中の塩化デルフィニジン含量を決定した。以下の試薬を、この場合に使用した：

【表 8】

精製水

クロマトグラフィー用メタノール

ギ酸、p.a

容量測定用溶液として1M塩酸

【0056】

使用したカラムは、Waters X BridgeTM C18、35 μ l、150 mm $\times$ 4.6 mmであった。

10

【0057】

移動相は以下の通りであった：

フェーズA：水 770 ml、メタノール 230 ml、ギ酸 10 ml

フェーズB：水 50 ml、メタノール 950 ml、ギ酸 10 ml

【0058】

以下のグラジエントプログラムを使用した：

【表 9】

時間 [分]	%フェーズB
0	0
5	0
20	20
25	100

20

停止時間：25分

分析後の時間（ポストタイム）：8分

流速：1 ml / 分

注入量：20 μ l

カラム温度：30 + / - 2

UV-VIS検出器：アッセイ用には530 μ m、不純物検出用には275 μ m

30

インテグレーター：面積

【0059】

溶液およびサンプル調製：

希釈溶液1：100 mlのメタノールおよび2.6 mlの1M HClの混合液

希釈溶液2：100 mlの50%メタノールおよび2.6 mlの1M HClの混合液

キャリブレーション溶液：

デルフィニジン標準液を、10 mlのフラスコ内で10 mg 塩化デルフィニジンを秤量して、希釈溶液1にそれを溶解させることにより調製した。溶解後に、この溶液を、およそ0.1 mg / mlの濃度とするために、希釈溶液2を用いて約10倍に希釈した。

40

【0060】

コントロールのキャリブレーション溶液を同じ方法で調製した。塩化デルフィニジンは、溶液中では不安定であるため、該キャリブレーション溶液を直ちにHPLCにより分析した。

【0061】

試験溶液の調製：

本発明の水溶液中のデルフィニジン含量を決定するために、実施例3.1のデルフィニジン / SBE- β -CD（本願）およびデルフィニジン（比較例）を、1.584 mg / ml（本発明の実施例）または0.0216 mg / ml（比較例）の開始濃度（デルフィニジンを基準に）が確立されるまで、0.9% NaCl溶液に溶解させた。該溶液を、室

50

温で調製して、その後暗所において37℃で密閉バイアル内にて貯蔵した。

【0062】

デルフィニジン含量を、1、2、3および4時間後に決定した。下記の表は、前述開始濃度の%として決定した含量を示すものである。

【表10】

時間 [h]	非複合体デルフィニジン	デルフィニジン/SBE-β-CD
0	100%	100%
1	8.3%	80.7%
2	6.5%	74.5%
3	5.6%	64.7%
4	5.1%	62.8%

10

【0063】

サンプル中のデルフィニジン含量の決定を、記述した外部標準によるキャリブレーションを用いて、Agilent ChemStationソフトウェアを利用して計算した。

【0064】

II. イン・ビトロでの骨髓腫細胞に対するアントシアニジンのデルフィニジンおよびデルフィニジン-SBE-β-CD複合体の効果

20

1. 試験株および実験手順

イン・ビトロ実験において、マウス骨髓腫細胞株 MOPC-315 (ATTCカタログ番号TIB-23) に対する、デルフィニジン+スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリン複合体: sulfobutyl ether β-cyclodextrin complex (下記のデルフィニジン+SBEBCD) およびデルフィニジンの効果を、下記に記述したBLI (= 生物発光画像, bioluminescence imageing) 測定およびFACS (蛍光活性化細胞ソーティング, fluorescence activated cell sorting) 分析により試験した。使用した方法 (BLI 測定およびFACS分析) は、特許文献および技術文献 (例えば、FACSを基にした特許DE 1815352 C1) から当業者には十分知られている。

【0065】

30

2. BLI 測定

BLI 測定の結果を、図1~11に示し、治療生存細胞数についての情報を提供する。

【0066】

初期実験において、デルフィニジン+SBEBCDおよびSBEBCDの効果を調べた。第一に、RPMI-1640細胞培地 (100 μl) 中の対数増殖期の細胞を、24ウェルのポリスチレン細胞培養プレート (4000細胞/ウェル) に置いた。滅菌RPMI-1640を、コントロールとして用いた。100 μlのRPMI-1640に溶解したデルフィニジン+SBEBCDまたはSBEBCDを、次いで図3 (全て3連で測定した) に示したように事前に作成した連続希釈物に加えて、該細胞培養プレートを、37℃で48時間インキュベートした後、この培地を、純粋なRPMI-1640 (即ち、SBEBCDまたはデルフィニジン+SBEBCDを含まない新規培地) に交換して、該プレートを、37℃で48時間、再度インキュベートした。この目視結果を、図1 (デルフィニジン+SBEBCD)、図2 (SBEBCD) および図5 (コントロール) に示した。

40

【0067】

ウェル中の生存細胞数は、BLI 測定におけるウェル当たりに測定した放出光子数と相関しており、色彩を対応させることにより (赤 = 多数のシグナル/殆ど放出光子がない; 青色 = 多数のシグナル/多数の放出光子)、BLIの図1、2および5に表される。図1は、デルフィニジン+SBEBCDの含量が増加するにつれて、その毒性は全細胞が完全に死滅するまで高くなるが、一方でSBEBCDは、高用量でさえ殆ど毒性がないことを

50

示した。このことは図2から明らかである（図2中の「X」と示した最下列のウェルは、同濃度を入れた隣接するウェルの試験から明らかな失敗として除外した）。図6は、図1（デルフィニジン＋SBEBCD）および2（SBEBCD）にて視覚的に示した実験結果を、対照としてのコントロール（図5：培地のみ）を基準にした%としてまとめ直したものである。

【0068】

デルフィニジン自体の効果を、同じ実験手順を用いて試験した。この目的のために、RPMI-1640細胞培地（100 μ l）中の対数増殖期の細胞を、24ウェルのポリスチレン細胞培養プレート（4000細胞/ウェル）に同様に置いていた。その後、溶解した塩化デルフィニジン（10% DMSOおよび90% H_2O 中に溶解）（100 μ l）を、図9に記載した濃度にて加えて（全て3連で測定）、この細胞培養プレートを、37℃で48時間インキュベーションした後に、培地を、純粋なRPMI-1640（即ち、デルフィニジンを含まない新規培地）に交換して、プレートを37℃で48時間再度インキュベートした。このプレートについての視覚的結果を、図8（塩化デルフィニジン）および10（コントロール：滅菌RPMI-1640）に示した。細胞に対するDMSOの効果を確認できるように、更に2つのコントロールを追加して、並行して分析した〔図8および9、「DMSO高濃度」（100 μ g/ml DMSO）（100 μ l）および「DMSO低濃度」（50 μ g/ml DMSO）（100 μ l）を添加した後の各場合のウェルの最下列〕。図11は、図8（塩化デルフィニジン）にて視覚的に示した実験結果を、対照としてのコントロール（図10：培地のみ）を基準にした%として、まとめ直したものである。

10

20

【0069】

3. FACS分析

FACS分析の結果は、図12（デルフィニジン＋SBEBCD）、13（SBEBCD）、14（塩化デルフィニジン）、15（対照としてコントロールに基づいた、デルフィニジン＋SBEBCDおよびSBEBCD）および16（対照としてコントロールに各場合に基づいた、塩化デルフィニジン、「DMSO高濃度」および「DMSO低濃度」）に示され、またFACS分析のためにヨウ化プロピジウムで予め染色された死亡細胞数についての情報を示す。

【0070】

30

BLI測定およびFACS分析の実験結果を、下記のとおり 요약できる：

- デルフィニジン＋SBEBCDおよびデルフィニジン（塩化デルフィニジン）は、イン・ビトロでヒト骨髓腫細胞を死滅させる。
- この効果は、用量依存様式にて増大する（高用量にて全細胞が実質的に死滅する）。

【図 1】

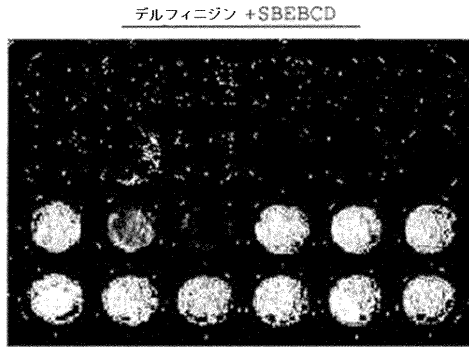


図 1

【図 2】

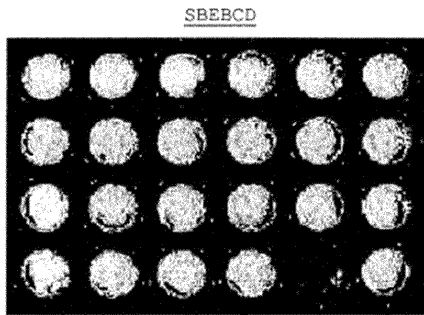


図 2

【図 4】

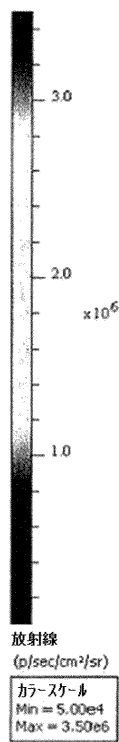


図 4

【図 3】

デルフィニジン + SBEB CD (図 1)
および SBEB CD (図 2) mg/ml のプレート配置

5	5	5	2.5	2.5	2.5
1.25	1.25	1.25	0.5	0.5	0.5
0.25	0.25	0.25	0.1	0.1	0.1
0.05	0.05	0.05	0.005	0.005	0.005

図 3

【図 5】

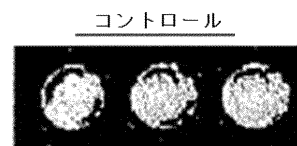


図 5

【図 6】

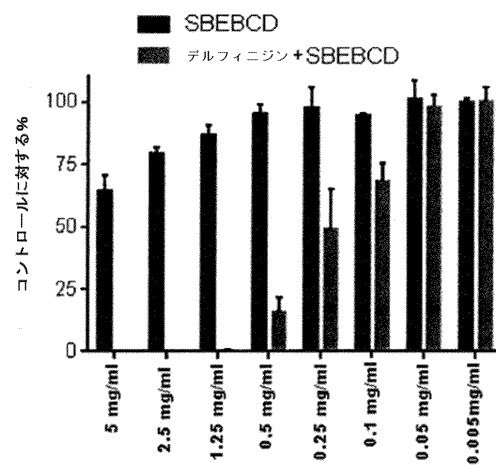


図 6

【 図 7 】

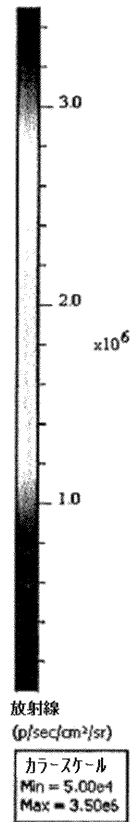


図 7

【 図 8 】

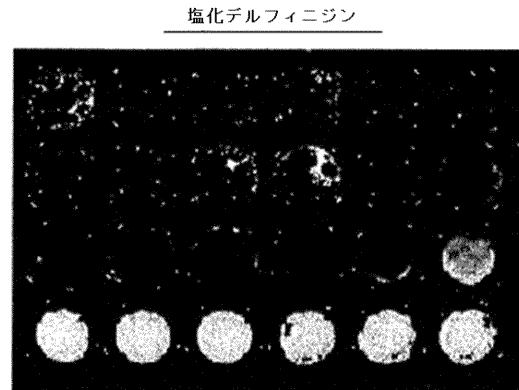


図 8

【 図 9 】

塩化デルフィニジン (図8) のプレート配置

mg/ml					
100	100	100	50	50	50
25	25	25	12.5	12.5	12.5
5	5	5	2.5	2.5	2.5
DMSO 高濃度	DMSO 高濃度	DMSO 高濃度	DMSO 低濃度	DMSO 低濃度	DMSO 低濃度

図 9

【 図 10 】

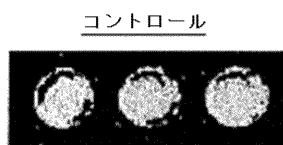


図 10

【 図 11 】

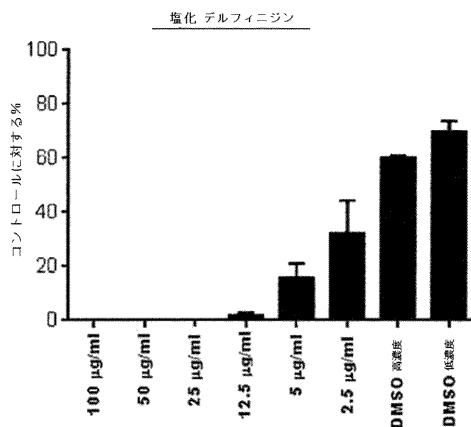


図 11

【 図 12 】

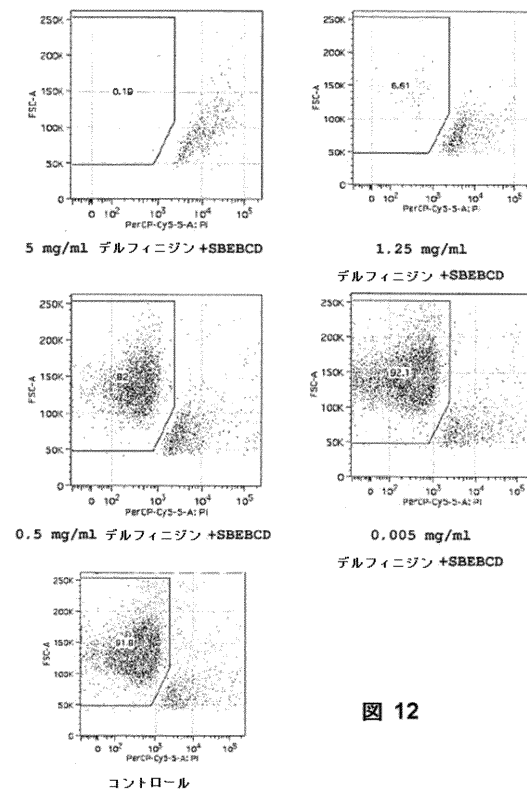


図 12

【図 13】

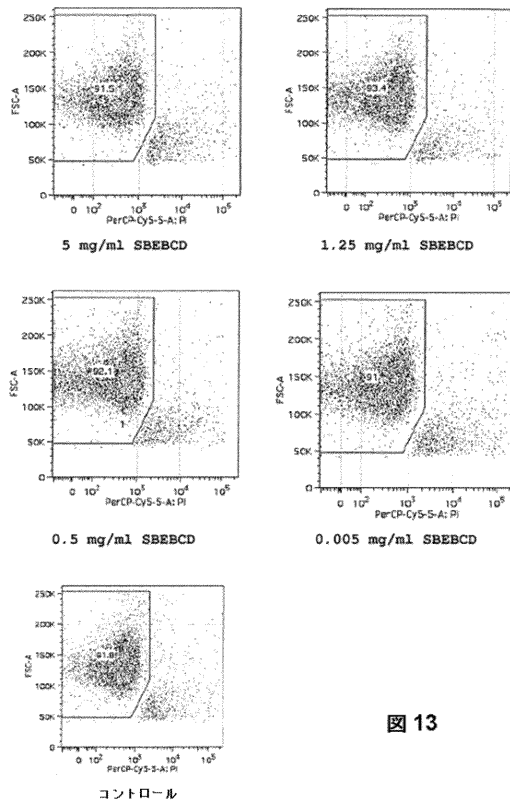


図 13

【図 14】

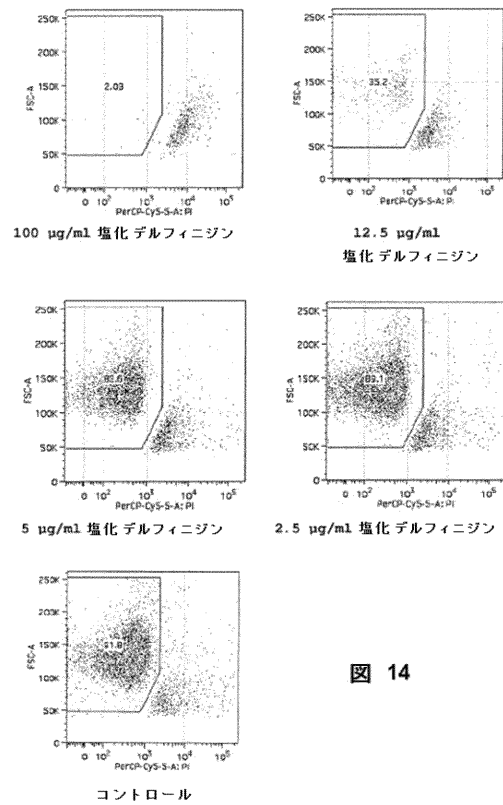


図 14

【図 15】

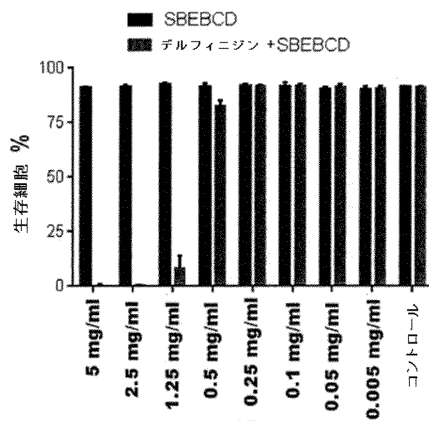


図 15

【図 16】

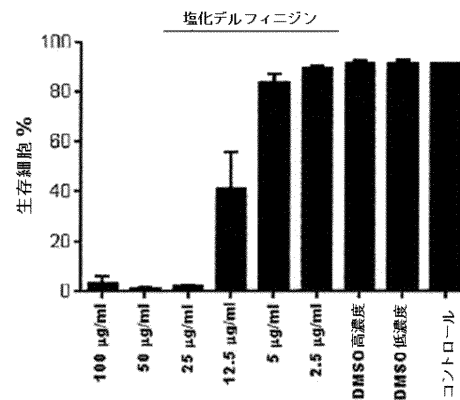


図 16

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/071779

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/7042 A61K47/40 A61P35/00
ADD.

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)

A61K A61P

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/013880 A1 (MAGNUSON BERNADENE ANN [US] ET AL) 20 January 2005 (2005-01-20) page 1, paragraph 2 page 2, paragraphs 20, 24 page 3, paragraph 31 page 12, paragraph 134 -----	1-12
A	KAMEI H ET AL: "SUPPRESSION OF TUMOR CELL GROWTH BY ANTHOCYANINS IN VITRO", CANCER INVESTIGATION, MARCEL DEKKER INC, US, vol. 13, no. 6, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 590-594, XP000995356, ISSN: 0735-7907 page 593; table 3 page 590, left-hand column, line 1 - right-hand column, line 6 ----- -/--	1-12

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

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 December 2013

Date of mailing of the international search report

10/12/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Economou, Dimitrios

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/071779

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	W0 2013/144297 A1 (SAPIOTEC GMBH [DE]) 3 October 2013 (2013-10-03) the whole document examples 1,3.1, claims 1,2,3,5 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/071779

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 2005013880	A1	20-01-2005	US 2005013880 A1	20-01-2005
			US 2006159781 A1	20-07-2006

WO 2013144297	A1	03-10-2013	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/071779

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K31/7042 A61K47/40 A61P35/00
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2005/013880 A1 (MAGNUSON BERNADENE ANN [US] ET AL) 20. Januar 2005 (2005-01-20) Seite 1, Absatz 2 Seite 2, Absätze 20, 24 Seite 3, Absatz 31 Seite 12, Absatz 134	1-12
A	----- KAMEI H ET AL: "SUPPRESSION OF TUMOR CELL GROWTH BY ANTHOCYANINS IN VITRO", CANCER INVESTIGATION, MARCEL DEKKER INC, US, Bd. 13, Nr. 6, 1. Januar 1995 (1995-01-01) , Seiten 590-594, XP000995356, ISSN: 0735-7907 Seite 593; Tabelle 3 Seite 590, linke Spalte, Zeile 1 - rechte Spalte, Zeile 6 ----- -/--	1-12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen
 ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Dezember 2013

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/12/2013

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Economou, Dimitrios

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/071779

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A,P	W0 2013/144297 A1 (SAPIOTEC GMBH [DE]) 3. Oktober 2013 (2013-10-03) das ganze Dokument Beispiele 1,3.1, Ansprüche 1,2,3,5 -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/071779

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2005013880 A1	20-01-2005	US 2005013880 A1	20-01-2005
		US 2006159781 A1	20-07-2006

WO 2013144297 A1	03-10-2013	KEINE	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/10 (2006.01)		A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)		A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 47/48 (2006.01)		A 6 1 K 47/48	
A 6 1 K 47/40 (2006.01)		A 6 1 K 47/40	
A 6 1 K 31/198 (2006.01)		A 6 1 K 31/198	
A 6 1 K 31/17 (2006.01)		A 6 1 K 31/17	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)		A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)		A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 33/24 (2006.01)		A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)		A 6 1 K 31/7068	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 ノルベルト・レーヴァー

ドイツ 9 7 0 8 2 ヴュルツブルク、ニコラウスシュトラッセ 2 0 番

(72) 発明者 イェンス・プロシャイト

ドイツ 9 7 2 0 9 ヴュルツブルク、ケルツェンライテ 3 5 番

F ターム (参考) 4C076 AA11 AA22 AA24 AA36 AA53 BB01 BB13 BB16 BB24 BB25
BB27 CC27 CC47 EE39E EE39R EE59
4C086 AA01 AA02 BA08 BC22 DA10 EA17 GA07 HA12 HA28 MA02
MA03 MA05 MA13 MA16 MA21 MA35 MA37 MA52 MA58 MA59
MA63 MA66 NA05 NA14 ZA96 ZB26
4C206 AA01 AA02 FA53 HA28 MA03 MA05 MA13 MA33 MA36 MA41
MA55 MA57 MA72 MA78 MA79 MA83 MA86 NA05 ZA96 ZB26