

(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2012-506899

(P2012-506899A)

(43) 公表日 平成24年3月22日 (2012.3.22)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 D 487/04	(2006.01)	C O 7 D 487/04	1 3 7	4 C O 5 O
A 6 1 K 31/407	(2006.01)	C O 7 D 487/04	C S P	4 C O 8 6
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/407		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 O 1	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 29/00		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願2011-533741 (P2011-533741)	(71) 出願人	511107245
(86) (22) 出願日	平成21年10月30日 (2009.10.30)		ツェー・アー・イー・エルバイオサイエン
(85) 翻訳文提出日	平成23年6月10日 (2011.6.10)		スシーズ、ゲーエムペーハー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/064390		ドイツ連邦共和国72076、チュービン
(87) 国際公開番号	W02010/049525		ゲン、パウル・エールリッヒ・シュトラ
(87) 国際公開日	平成22年5月6日 (2010.5.6)		セ15
(31) 優先権主張番号	08168127.2	(74) 代理人	100060368
(32) 優先日	平成20年10月31日 (2008.10.31)		弁理士 赤岡 迪夫
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100124648
			弁理士 赤岡 和夫
		(72) 発明者	アルブレヒト、ウオルフガング
			ドイツ連邦共和国89075、ウルム、ア
			ルフレット・メンドラー・ウェック25/1
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 リコフェロンのコリンおよびトロメタミン塩

(57) 【要約】

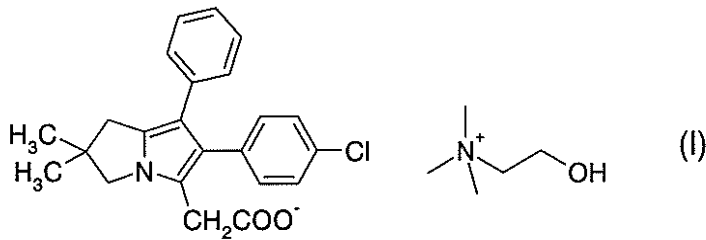
本発明はリコフェロンのコリン塩およびトロメタミン塩に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I で表される 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 7 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロリシン - 5 - イル酢酸コリン塩。

【化 1】

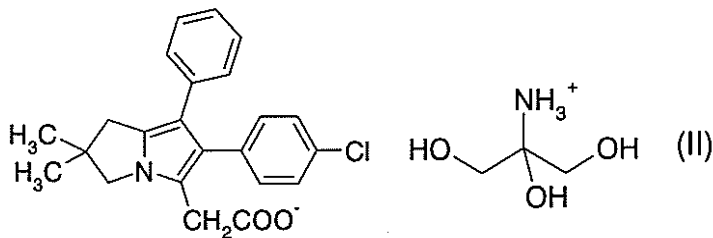


10

【請求項 2】

式 II で表される 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 7 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロリジン - 5 - イル酢酸トロメタミン塩。

【化 2】



20

【請求項 3】

請求項 1 または 2 の塩と、一以上の薬学的に許容し得る補助剤とを含んでいる医薬組成物。

【請求項 4】

リュウマチ病の処置のための医薬品の製造のための請求項 1 または 2 の塩の使用。

30

【請求項 5】

リュウマチ病の処置に使用するための請求項 1 または 2 の塩。

【請求項 6】

リュウマチ病の処置方法であって、そのような処置を必要とする対象へ請求項 1 または 2 の塩の治療有効量を投与することよりなる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、リコフェロンの塩基付加塩、それらの製造方法、そのような塩を含んでいる医薬製剤、およびそれらの使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

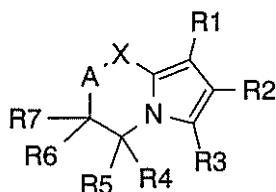
リコフェロンは、シクロオキシゲナーゼおよび 5 - リポオキシゲナーゼの有望な阻害剤の INN 名である。リコフェロンはリュウマチ病の処置、および例えば *Drugs of the Future* 1995, 20 (10) : 1007 - 1009 に見られるアレルギーに誘発された疾患の予防処置に適している。さらにリコフェロンは軟骨保護 (WO - A 03 / 020267)、胃保護 (WO - A 03 / 097041) および抗新生物性 (WO - A 08 / 012110) を持っている。

【0003】

これら文献のどれもリコフェロンの塩を記載していない。単に、一般式

50

【化 3】



で表される環状ピロール化合物は塩基付加塩、例えば水酸化ナトリウムまたはカリウムのような無機塩基との塩、またはモノ - , ジ - またはトリエタノールアミン等のような有機塩基との塩を形成し得ることを述べている。

10

【 0 0 0 4】

リコフェロンの溶解度およびそのためバイオアベイラビリティはむしろ低い。また、リコフェロンは数週間にわたって上昇温度で貯蔵される時分解を受ける。

【発明の開示】

【 0 0 0 5】

本発明は、溶解度に関して改良されたりコフェロンの他の形を提供する目的に基づいている。さらなる目的は、安定性に関して改良されたりコフェロンの形を提供することである。

【 0 0 0 6】

今や驚くべきことに、これらの目的はリコフェロンのコリン塩、そして特にトロメタミン塩によって達成されることが発見された。

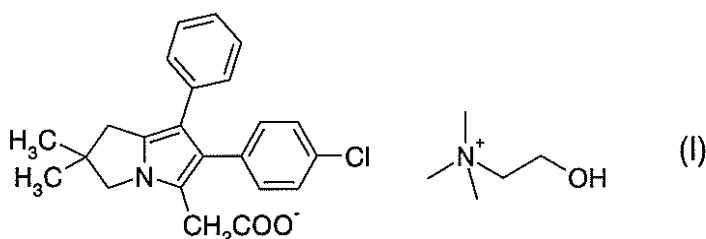
20

【 0 0 0 7】

それ故本発明は、

(i) 式 I の 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 7 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロリジン - 5 - イル酢酸コリン塩 ;

【化 1】

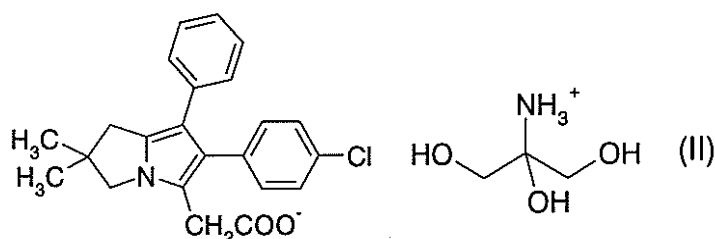


30

および、

(i i) 式 I I の 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 7 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロリジン - 5 - イル酢酸トロメタミン塩に関する。

【化 2】



40

【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 8】

【図 1 A】実施例 1 A において製造したコリン塩の粉末 X 線回折図である。

【図 1 B】実施例 1 B において製造したコリン塩の粉末 X 線回折図である。

50

【図 2】実施例 1 B において製造したコリン塩の赤外スペクトルである。

【図 3】実施例 2 において製造したトロメタミン塩の粉末 X 線回折図である。

【図 4】実施例 2 において製造したトロメタミン塩の赤外スペクトルである。

【図 5 A】上昇温度において 4 週間貯蔵後のリコフェロン、リコフェロンコリン塩（実施例 1 B において製造）およびリコフェロントロメタミン塩（実施例 2 において製造）中の既知および未知不純物の合計量である。

【図 5 B】上昇温度において 8 週間貯蔵後のリコフェロン、リコフェロンコリン塩およびリコフェロントロメタミン塩中の既知および未知不純物の合計量である。

【詳細な説明】

【0009】

10

本発明のコリン塩は、それらの X 線回折図（粉末回折図）によって特徴付けることができる。一具体例によると、本発明はコリン塩の二つの結晶形 a）および b）に関し、それらの X 線回折図は、モノクロマチック Cu K α 1 放射線と Vantac デテクターを用い、Bruker - AXS D8 Advance 粉末 X 線回折計（Bruker - AXS, カールスルーエ、ドイツ）で測定する時、以下の特徴的 2 θ （ ± 0.2 ）値を持っている。

a）8.7, 12.3, 13.8, 14.2, 14.5, 15.5, 18.6, 21.5；または

b）9.0, 9.4, 12.5, 15.4, 16.2, 17.1, 20.0, 20.3, 21.6

【0010】

20

特定の具体例によれば、本発明は図 1 A または図 1 B に示す X 線回折図を有するコリン塩に関する。

【0011】

本発明のコリン塩は、それらの赤外スペクトルによっても特徴付けることができる。一具体例によれば、本発明は赤外スペクトルにおいて $1580 \pm 0.5 \text{ cm}^{-1}$ および $1358 \pm 0.5 \text{ cm}^{-1}$ にピークを有するコリン塩に関する。特定の具体例によれば、本発明は図 2 に示した赤外スペクトルを有するコリン塩に関する。

【0012】

コリン塩は、リコフェロンを 50 において無水エタノールに溶解し、65 へ加熱下溶解したリコフェロンヘメタノール中のコリン溶液を加え、混合物が冷却するのを許容しながら溶媒の一部を蒸発し、ジエチルエーテルを加え、そして沈澱物を回収することによって製造することができる。

30

【0013】

代ってコリン塩は、リコフェロンを 75 において無水エタノールに溶解し、温度を 75 に保ちながらコリンの水溶液を溶解したリコフェロンへ加え、還流下攪拌し、混合物が 35 へ冷えるのを許容し、温度を 35 に保ちながらジエチルエーテルの第 1 の部分を 15 分間に加え、温度を 35 に保ちながらジエチルエーテルの第 2 の部分を 30 分間に加え、懸濁液を 2 時間で 23 へ冷却し、この温度で約 15 時間攪拌し、懸濁液を 2 時間で -13 へさらに冷却し、この温度で約 2 時間攪拌し、そして沈澱物を回収することによって製造することができる。

40

【0014】

本発明のトロメタミン塩は、それらの X 線回折図（粉末回折）によって特徴付けることができる。一具体例によれば、本発明はモノクロマチック Cu K α 1 放射線と Vantac デテクターを用い、Bruker - AXS D8 Advance 粉末 X 線回折計（Bruker - AXS, カールスルーエ、ドイツ）で測定し、以下の特徴的 2 θ （ ± 0.2 ）値を有する。8.5, 9.1, 9.8, 11.0, 12.8, 17.5, 17.9, 21.3, 22.0, 23.3, 24.0 および 31.6

【0015】

特定の具体例によれば、本発明は図 3 に示した X 線回折図を有するトロメタミン塩に関する。

50

【0016】

トロメタミン塩は、それらの赤外スペクトルによっても特徴付けることができる。一具体例によれば、本発明は赤外スペクトルにおいて $165 \pm 0.5 \text{ cm}^{-1}$ および $1379 \pm 0.5 \text{ cm}^{-1}$ にピークを有するトロメタミン塩に関する。特定の具体例によれば、本発明は図4に示した赤外スペクトルを有するトロメタミン塩に関する。

【0017】

トロメタミン塩は、リコフェロンを無水エタノールに溶解し、47において溶解したリコフェロンヘトロメタミンを加え、この濃度で約1時間攪拌し、温度を47に保ちながらジイソプロピルエーテルを加え、懸濁液を3時間で27へ冷却し、この温度で約1時間攪拌し、懸濁液を1時間で-13へさらに冷却し、この温度で約2時間攪拌し、そして沈澱物を回収することによって製造することができる。

10

【0018】

本発明のトロメタミン塩は、遊離酸と比較する時改善された溶解度を示す。リコフェロントロメタミン塩は、上昇温度において数週間貯蔵する時、遊離酸およびコリン塩よりも一層安定である。

【0019】

本発明のリコフェロン塩は、強力なシクロオキシゲナーゼおよび/またはリポオキシゲナーゼ阻害剤であることが証明されている。強い鎮痛効果と、酵素シクロオキシゲナーゼ(CO)およびリポオキシゲナーゼに対する似た阻害効果($IC_{50} \text{ LO} / IC_{50} \text{ CO} = \text{約} 1$)が注目される。それ故それらはアラキドン酸代謝の変化に関連した疾病の処置に使用することができる。特に、リュウマチ病およびアレルギーで誘発される病気の予防が挙げられる。本発明のリコフェロン塩はこのため効果的な抗炎症剤、鎮痛剤、解熱剤および抗アレルギー剤を代表し、そして抗気管支収縮活性を有し、そして血栓症およびアナフィラキシーおよび敗血症ショックの予防に、そして乾癬、じんま疹、アレルギー性および非アレルギー性急性および慢性発疹のような皮膚病の処置のために使用することができる。加えてそれらを高コレステロール血症の処置に使用することができる。

20

【0020】

本発明のリコフェロン塩は、単一の治療活性成分として、または他の治療活性成分との混合物として投与することができる。それらはそのまま投与することができるが、しかしそれらは一般に薬剤組成物として、すなわち活性成分と一以上の薬学的に許容し得る補助剤、特に担体、希釈剤および/または添加剤との混合物として投与される。化合物または組成物は、例えば経腸的に、例えば経口または経直腸的に、または非経口的、例えば皮下、静脈内または筋肉内に投与することができるが、しかし経口投与形で投与することが好ましい。

30

【0021】

薬剤組成物および薬剤的担体または希釈剤の性格は所望の投与モードに依存する。経口組成物は、例えば錠剤またはカプセルの形であることができ、そして結合剤(例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガントまたはポリビニルピロリドン)、充填剤(例えば乳糖、糖、メイズデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン)、滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたは二酸化ケイ素)、崩壊剤(例えばデンプン)、または湿潤剤(例えばラウリル硫酸ナトリウム)のような慣用の補助剤を含むことができる。経口液剤は、水性または油性の懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ、エリキサーまたはスプレー等の形であることができ、または水もしくは他の適当な担体で再構築するための乾燥粉末の形でよい。そのような液剤は慣用の添加剤、例えば懸濁剤、矯味剤、希釈剤、または乳化剤を含んでもよい。慣用の薬剤担体との溶液または懸濁液を非経口投与に使用することができる。

40

【0022】

本発明のリコフェロン塩は、非経口投与用のリコフェロンの溶液の調製に特に適している。例えば、塩は投与前に適当な溶剤に溶解される粉末として提供しても良い。適当な溶剤は良く知られており、例えば10%エタノール添加0.9%食塩水を含む。加えて、溶

50

液は非経口処方に普通に用いられる補助剤、例えば糖アルコール糖をさらに含むことができる。

【0023】

リコフェロンでの処置は、通常薬学的プラクティスに従って処方されたりリコフェロンの有効量を処置すべき個体、好ましくは哺乳類と、特にヒトへ投与することによって行われる。そのような処置が指示されるかどうか、およびそれらが行われる形は個々のケースに依存し、そして徴候、症状および/または存在する機能不全と、そして特定の徴候、症状および/または機能不全の発展と、そしてさらなる要因を考慮に入れた医学的評価(診断)に従う。

【0024】

通常処置は、約10mgないし約2000mg、そして特に10mgないし約1000mgの1日当りの投与量が処置すべき個体へ供給されるように、場合により他の活性成分もしくは活性成分含有製品と一所にまたは交代に、単一または複数日投与によって行われる。

【0025】

以下の実施例は本発明を限定なしで例証する。

【0026】

X線粉末回折像はBruker - AXS D8 Advance X線回折計(Bruker - AXS, カールスルーエ ドイツ)上に記録された。サンプルホルダーは測定の間その表面に平行な平面において20rpmに回転された。測定条件は以下のとおりである。放射線: CuK α , 電源40kV/4mA, 分岐スリット0.6mm, 抗散乱スリット5.59mm, デテクタースリット10.28mm, スタート角2°, 終了角55°, ステップ0.016° 2 θ , 粗データはプログラムEVA(Bruker - AXS, カールスルーエ、ドイツ)を用いて評価された。

【0027】

赤外スペクトルは、直接測定のためのスマートエンジュレンスDiamond ATRユニットを備えたThermo Nicolet Avatar 330 FR - IR上で記録された(測定モード: 範囲4000.0 - 500.0cm⁻¹, 検出限界(絶対値)0.075, 感度50)。

【0028】

[実施例1]

A. 6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-5-イル酢酸コリン塩の製造

リコフェロン0.25mol(94.97g)を50においてエタノール1050mlに溶かした。メタノール中のコリン45%溶液74.02ml(コリン0.2625molに相当)を加え、そして混合物を65へ加熱し、この温度に30分間保った。その後油浴を除去し、溶媒約950mlを蒸発して除去した。ジエチルエーテル500mlを加え、白色沈澱を濾過し、ジエチルエーテル200mlで洗い、真空中30で乾燥した。

収量97.9g(=81%)、化学的純度(HPLC): 99.7%(含水量2.2%)
このコリン塩のX線回折図は図1Aに示されている。

【0029】

B. 6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-5-イル酢酸コリン塩の製造

リコフェロン(2.45kg)をエタノール(6.6L)中にスラリー化した。このスラリーを75へ加熱し、温度を75を保って50%コリン水溶液(1.65kg)を導入し、ラインをエタノール(3.2L)で洗った。生成した溶液を30分間還流下(77)に攪拌し、0.3 μ mカートリッジフィルターで濾過し、フィルターを温エタノール(2.5L)で洗った。溶液を35へ冷却し、温度を35に保ってジエチルエーテル(30.9L)を30分間で加えた。懸濁液を2時間で23へ冷却し、この温度で約

10

20

30

40

50

15時間攪拌し、さらに1時間で-13℃へ冷却し、この温度で2時間攪拌した。生成物を遠心分離し、ケーキを冷ジエチルエーテル(7.7L)で洗った。湿ったケーキを約30℃で72時間乾燥した。

収量2.7kg (=87%)、化学的純度(HPLC)99.84%(含水量3.5%)

このコリン塩のX線回折図および赤外スペクトルをそれぞれ図1Bおよび図2に示す。

【0030】

〔実施例2〕

6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-5-イル酢酸トロメタミン塩の製造

リコフェロン(2.25kg)をエタノール(59.2L)中にスラリー化した。このスラリーを溶解するまで47℃へ加熱した。温度を47℃に保ってトリメタミン(0.79kg)を導入し、生成するスラリーを47℃で1時間攪拌した。温度を47℃に保ってジイソプロピルエーテル(14.8L)を15分間に加えた。懸濁液を3時間で27℃へ冷却し、この温度で約1時間攪拌し、さらに1時間で-13℃へ冷却し、この温度で2時間攪拌した。生成物を遠心分離し、ケーキを冷ジイソプロピルエーテル(7.1L)で洗った。湿ったケーキは約80℃で15時間乾燥した。

収量2.73kg (=92%)、化学的純度(HPLC)>99.9%(含水量0.1%)

トロメタミン塩のX線回折図および赤外スペクトルをそれぞれ図3および図4に示す。

【0031】

〔実施例3〕

6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-5-イル酢酸コリン塩を含む薬剤組成物

以下の成分を含んでいる錠剤を慣用の方法で製造した。

リコフェロンコリン塩 127.2mg

(リコフェロン遊離酸100mgに相当)

カルボキシメチルセルロースNa塩 20mg

微結晶セルロース 90mg

Sepistab 116mg

コリドン 16mg

タルク 5mg

ステアリン酸マグネシウム 3mg

【0032】

以下の成分を含んでいる錠剤を慣用の方法で製造した。

リコフェロンコリン塩 63.6mg

(リコフェロン遊離酸50mgに相当)

コリドンVA64 8mg

Pharmaburst 120mg

コリドンCL 25mg

マンニトール 290mg

ステアリン酸マグネシウム 5mg

【0033】

〔実施例4〕

6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-5-イル酢酸トロメタミン塩を含む薬剤組成物

以下の成分を含んでいる錠剤を慣用の方法で製造した。

リコフェロントロメタミン塩 131.9mg

(リコフェロン遊離酸100mgに相当)

カルボキシメチルセルコースNa塩 20mg

微結晶セルロース 88mg

S e p i t a b 1 0 0 m g
 コリドン 1 6 m g
 タルク 5 m g
 ステアリン酸マグネシウム 3 m g

【 0 0 3 4 】

以下の成分を含んでいる錠剤を慣用の方法で製造した。

M L 3 0 0 0 コリン塩 6 5 . 9 5 m g

(リコフェロン遊離酸 5 0 m g に相当)

コリドン V A 6 4 8 m g

P h a m a b u r s t 1 2 0 m g

コリドン C L 2 5 m g

マンニトール 2 9 0 m g

ステアリン酸マグネシウム 5 m g

【 0 0 3 5 】

〔 実施例 5 〕

6 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 7 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロリジン - 5 - イル酢酸と比較した、6 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 7 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロリジン - 5 - イル酢酸コリン塩および6 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 7 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロリジン - 5 - イル酢酸トロメタミン塩の溶解度

【 0 0 3 6 】

5 . 1 2 - ピロリドン中の溶解度

リコフェロン (遊離酸) および対応する塩 (実施例 1 A および 2) の約 5 0 0 m g を 2 - ピロリドン 1 m l に懸濁し、3 0 分間混合した。温度は 2 5 に保った。遠心後上清中のリコフェロンの濃度を H P L C と U V 検出によって決定した。結果を表 1 に要約する。

【 0 0 3 7 】

【 表 1 】

化合物	溶解度 (m g / m l)
リコフェロン (遊離酸)	4 7
リコフェロントロメタミン塩	6 6
リコフェロンコリン塩	2 7 4

【 0 0 3 8 】

5 . 2 促進状態をシミュレートした腸液 (F a S S I F) 中の溶解度

F a S S I F は、文献 (例えば M a r q u e s M . D i s s o l u t i o n T e c h n o l o g i e s , M a y 2 0 0 4) に従って調製した。ブランク F a S S I F は水 5 L 中に N a O H ペレット 1 . 7 4 g と、N a ₂ H P O ₄ ・ H ₂ O 1 9 . 7 7 g と、そして N a C l 3 0 . 9 3 g を溶解することによって調製した。p H 値は 1 N N a O H を用いて 6 . 5 に調節した。使用可能 F a S S I F は、ブランク F a S S I F 5 0 0 m l 中にタウロコール酸ナトリウム 3 . 3 g を溶解することによって調製した。次に、ジクロロメタン中レシチン 1 0 0 m g / m l の溶液 1 1 . 8 m l を加え、その後溶媒ジクロロメタンを真空下 4 0 で除去した。その後透明溶液を目盛つき 2 L フラスコへ移し、ブランク F a S S I F で容積とした。

【 0 0 3 9 】

溶解度研究はリコフェロン (遊離酸) 、リコフェロントロメタミン塩 (実施例 2) 、およびリコフェロンコリン塩 (実施例 1 A) について実施された。テスト品をビーカーに入れ、F a S S I F とマグネチック攪拌棒を加え、混合物をマグネチックスターラーを用い

て攪拌した。15分後サンプルを採取し、濾過し、透明な濾液をHPLCにより分析し、リコフェロンの濃度を決定した。

【0040】

溶解試験は、FaSSIF100mlとFaSSIF30ml中で実施された。低い容積は薬物と腸液容積の間の生理的比率をシミュレートするために選択された。

【0041】

【表2】

化合物	FaSSIF100ml中 の溶解度		FaSSIF30ml中 の溶解度	
	重量* (mg)	濃度 (mg/ml)	重量* (mg)	濃度 (mg/ml)
リコフェロン (遊離酸)	51.4	0.007	50.8	0.007
リコフェロン トロメタミン塩	49.7	0.165	50.2	0.149
リコフェロン コリン塩	50.6	0.228	50.3	0.222

*リコフェロン（遊離酸）として

10

20

【0042】

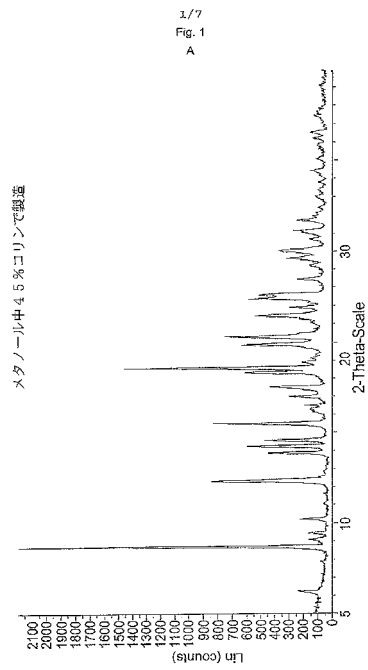
〔実施例6〕

6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-5-イル酢酸と比較した、6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-5-イル酢酸コリン塩および6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-5-イル酢酸トロメタミン塩の安定性

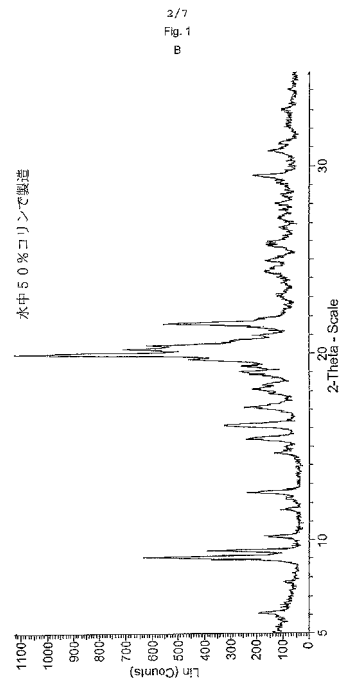
原料(a)リコフェロン、(b)リコフェロンコリン塩(実施例1A)、および(c)リコフェロントロメタミン塩(実施例2)を40、50、60および70において開放容器中で、また40および75%相対湿度において貯蔵した。サンプルを4週および8週の貯蔵期間後分析した。5種の既知不純物と未知不純物の定量のため確認された方法が使用された。結果は図5Aおよび5Bに示されている。

30

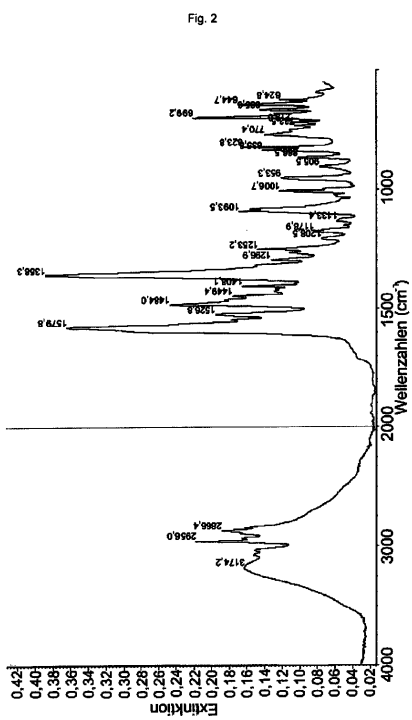
【図 1 A】



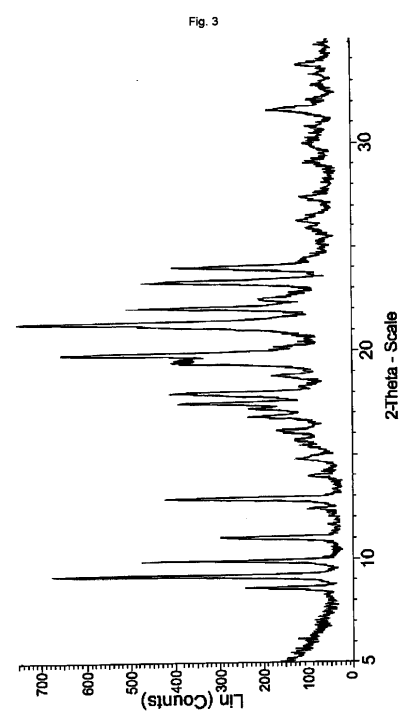
【図 1 B】



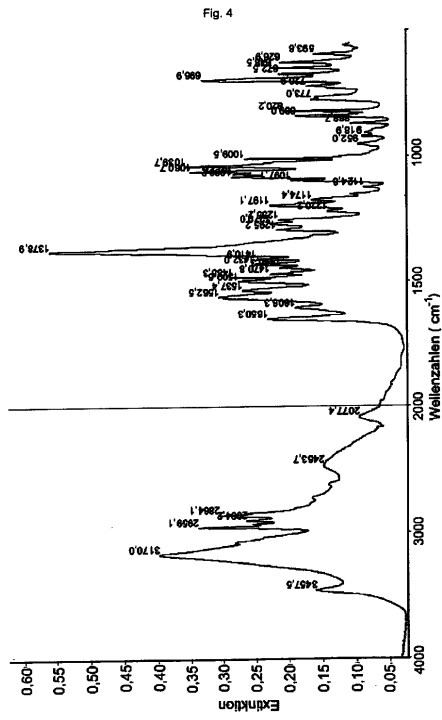
【図 2】



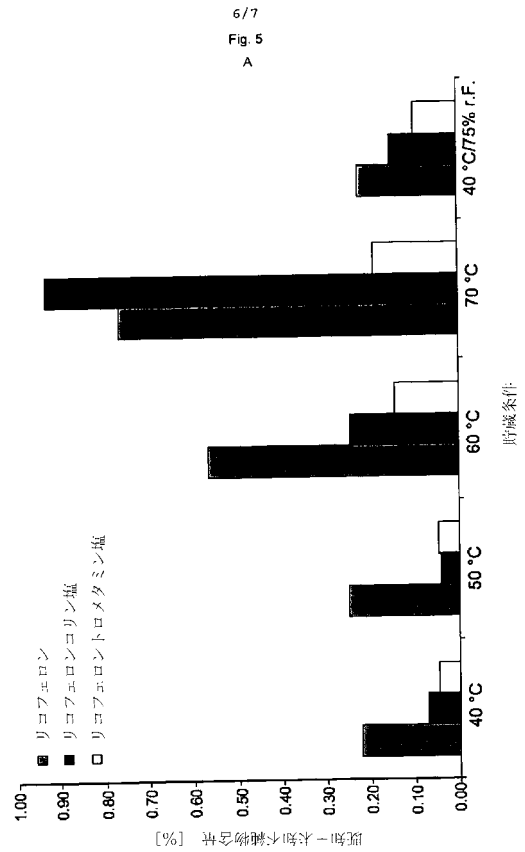
【図 3】



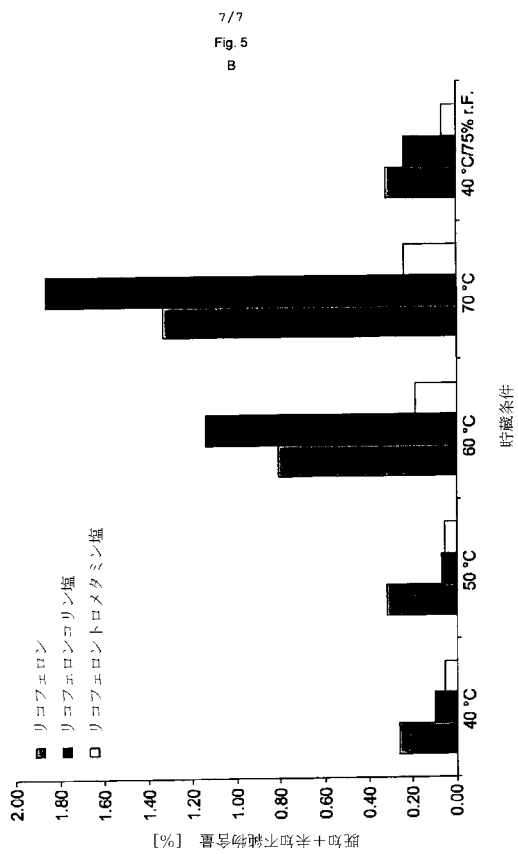
【図 4】



【図 5 A】



【図 5 B】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/064390

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/407 A61P19/02		
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) C07D 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 practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/020267 A (MERCKLE GMBH [DE]; ASCENTIA PHARMA INC [CA]; PELLETIER JEAN-PIERRE [CA]) 13 March 2003 (2003-03-13) cited in the application page 10, line 16 - page 10, line 30	1-6
Y	SERAJUDDIN ET AL: "Salt formation to improve drug solubility" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 59, no. 7, 24 August 2007 (2007-08-24), pages 603-616, XP022211982 ISSN: 0169-409X 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 "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 7 December 2009		Date of mailing of the international search report 11/12/2009
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 Usuelli, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/064390

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 869 117 A (DOMPE INT SAM [MC]) 7 October 1998 (1998-10-07) page 2, lines 39-44 -----	1,3-6
Y	WO 2006/083687 A (CARDIOME PHARMA CORP [CA]; WAGNER EMILY W [US]; PLOUVIER BERTRAND M C) 10 August 2006 (2006-08-10) page 2, lines 1-8 -----	1,3-6
Y	EP 0 521 393 A (FARMAKA SRL [IT]) 7 January 1993 (1993-01-07) page 1, lines 1-44 -----	1,3-6
Y	EP 1 908 757 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 9 April 2008 (2008-04-09) paragraph [0007] -----	1,3-6
Y	WO 2007/096588 A (AVIDEX LTD [GB]; MATTHEWS IAN RICHARD [GB]) 30 August 2007 (2007-08-30) page 2, lines 1,2 -----	1,3-6
Y	WO 2007/015724 A (MALLINCKRODT BAKER INC [US]; FARINA JAMES [US]; BRITTAIN HARRY G [US]) 8 February 2007 (2007-02-08) paragraph [0013] -----	2-6
Y	WO 94/11332 A (MENARINI LAB [ES]; CARGANICO GERMANO [ES]; MAULEON CASELLAS DAVID [ES]) 26 May 1994 (1994-05-26) page 4, lines 8-21 -----	2-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/064390

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03020267	A	13-03-2003	BR 0212244 A CN 1549711 A EP 1427410 A1 HU 0401283 A2 IS 7166 A JP 2005504781 T MX PA04001868 A NZ 531226 A RU 2303447 C2	05-10-2004 24-11-2004 16-06-2004 28-12-2004 27-02-2004 17-02-2005 05-10-2005 28-07-2006 27-07-2007
EP 0869117	A	07-10-1998	DE 69800276 D1 IT 1290448 B1	05-10-2000 03-12-1998
WO 2006083687	A	10-08-2006	NONE	
EP 0521393	A	07-01-1993	AT 135681 T DE 69209166 D1 DE 69209166 T2 DK 0521393 T3 ES 2084878 T3 GR 3020190 T3 IT 1250636 B	15-04-1996 25-04-1996 25-07-1996 22-07-1996 16-05-1996 30-09-1996 21-04-1995
EP 1908757	A	09-04-2008	CA 2614545 A1 CN 101218220 A WO 2007007628 A1 KR 20080023734 A US 2009182039 A1	18-01-2007 09-07-2008 18-01-2007 14-03-2008 16-07-2009
WO 2007096588	A	30-08-2007	AU 2007217170 A1 CA 2643668 A1 CN 101384595 A EA 200801875 A1 EP 1991548 A1 JP 2009527538 T KR 20080103523 A US 2009221590 A1 ZA 200806508 A	30-08-2007 30-08-2007 11-03-2009 30-12-2008 19-11-2008 30-07-2009 27-11-2008 03-09-2009 24-06-2009
WO 2007015724	A	08-02-2007	NONE	
WO 9411332	A	26-05-1994	AT 153649 T AU 674040 B2 AU 5421094 A BG 61723 B1 BG 99609 A BR 9307408 A CA 2149013 A1 CZ 9501149 A3 DE 69311130 D1 DE 69311130 T2 DE 668851 T1 DK 668851 T3 EP 0668851 A1 ES 2058024 A1 ES 2081780 T1 FI 952230 A GR 96300012 T1	15-06-1997 05-12-1996 08-06-1994 30-04-1998 31-01-1996 24-08-1999 26-05-1994 18-10-1995 03-07-1997 18-09-1997 10-10-1996 22-12-1997 30-08-1995 16-10-1994 16-03-1996 09-05-1995 31-03-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/064390

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9411332	A	GR 3024344 T3	31-10-1997
		HK 1006306 A1	19-02-1999
		HU 71903 A2	28-02-1996
		HU 219975 B	28-10-2001
		JP 3778516 B2	24-05-2006
		JP 8503203 T	09-04-1996
		NO 951790 A	06-07-1995
		NO 2006007 I1	14-08-2006
		NZ 257557 A	26-01-1996
		PL 308466 A1	24-07-1995
		RO 118712 B1	30-09-2003
		RU 2128160 C1	27-03-1999
		SK 60395 A3	13-09-1995
		US 5554789 A	10-09-1996

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 P	11/08 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1	
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
		A 6 1 P	17/00	
		A 6 1 P	3/06	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 シュトリーゲル, ハンス - ギュンター
ドイツ連邦共和国 8 9 1 4 3、ブラウボイレ、ライハ - ウェック 6

(72)発明者 ラウファー, シュテファン
ドイツ連邦共和国 7 2 0 7 0、チュービンゲン、オットーエルバーウェック 8 7

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC04 EE01 FF05 GG01 HH01
4C086 AA01 AA03 CB03 GA14 MA01 MA02 MA04 MA05 NA03 ZA07
ZA08 ZA54 ZA59 ZA89 ZB11 ZB13 ZB15 ZC20 ZC33