

(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2004-503521

(P2004-503521A)

(43) 公表日 平成16年2月5日(2004.2.5)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07C 57/15	C07C 57/15	2B150
A23K 1/16	A23K 1/16 301F	4C076
A61K 9/14	A61K 9/14	4C206
A61K 9/16	A61K 9/16	4H006
A61K 9/20	A61K 9/20	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 28 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2002-510425 (P2002-510425)	(71) 出願人	502453160
(86) (22) 出願日	平成13年4月24日 (2001.4.24)		バイオソルツ・ソシエタ・ア・レスポンサ
(85) 翻訳文提出日	平成14年12月16日 (2002.12.16)		ピリタ・リミタータ
(86) 国際出願番号	PCT/IT2001/000199		B I O S A L T S s . r . l .
(87) 国際公開番号	W02001/096281		イタリア、イー00198ローマ、ヴィア
(87) 国際公開日	平成13年12月20日 (2001.12.20)		・クラウディオ・モンテヴェルディ16番
(31) 優先権主張番号	RM2000A000322	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成12年6月14日 (2000.6.14)		弁理士 青山 稜
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)	(74) 代理人	100086405
			弁理士 河宮 治
		(74) 代理人	100081422
			弁理士 田中 光雄
		(72) 発明者	アントニエッタ・ブオノナト
			イタリア、イー00136ローマ、ヴィア
			・デッラ・バルドゥイーナ128番
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フマル酸のカルニチンおよびアミノ酸との複塩ならびにその塩を含有する食品補助剤、栄養補助剤および薬剤

(57) 【要約】

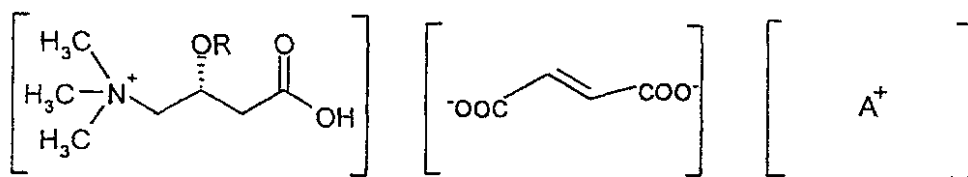
食品補助剤、栄養補助剤および薬剤の活性成分として有用である、フマル酸のL-カルニチンまたはイソバレリルカルニチンとアミノ酸との複塩を開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(I)

[式中、R は水素またはイソバレリルであり、[A⁺] はクレアチン、オルニチン、リジン、アルギニンおよびヒスチジンからなる群より選択される正に荷電したアミノ酸を意味する]

で示されるフマル酸塩。

【請求項 2】

- L - カルニチンおよびクレアチンフマル酸塩 ;
- イソバレリル L - カルニチンおよびクレアチンフマル酸塩 ;
- L - カルニチンおよびオルニチンフマル酸塩 ;
- イソバレリル L - カルニチンおよびオルニチンフマル酸塩 ;
- L - カルニチンおよびリジンフマル酸塩 ;
- イソバレリル L - カルニチンおよびリジンフマル酸塩 ;
- L - カルニチンおよびアルギニンフマル酸塩 ;
- イソバレリル L - カルニチンおよびアルギニンフマル酸塩 ;
- L - カルニチンおよびヒスチジンフマル酸塩 ; および
- イソバレリル L - カルニチンおよびヒスチジンフマル酸塩 ;

20

からなる群より選択される、請求項 1 記載のフマル酸塩。

30

【請求項 3】

活性源としての請求項 1 ないし 2 に記載の一般式 (I) のフマル酸塩と、薬理的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

【請求項 4】

さらに、酸化防止剤、補酵素およびミネラルから選択される 1 またはそれ以上の他の成分を含む、請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】

錠剤、咀嚼錠、ピル、トローチ、ロゼンジ、カプセル、顆粒または散剤の形態である、請求項 3 または 4 記載の組成物。

【請求項 6】

内部塩として 50 - 2000 mg、好ましくは 100 - 1000 mg の L - カルニチンまたはイソバレリル L - カルニチンを含む、式 (I) のフマル酸塩を活性成分として含む、単位投与形の、請求項 3 ないし 5 記載の組成物。

40

【請求項 7】

食品補助剤、栄養補助剤または薬剤としてヒトに使用するための、請求項 3 ないし 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

飼料用補助剤として家畜に使用するための、請求項 3 ないし 5 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

50

(技術分野)

本発明は、フマル酸の「カルニチン」(ここで、「カルニチン」とはL-カルニチンまたはイソバレリルL-カルニチンのいずれかを意味する)とアミノ酸との、安定した、吸湿性でない復塩に関する。本発明はまた、そのフマル酸の復塩を含有する食品補助剤(food supplement)、栄養補助剤(dietary supplement)、機能性食品または薬剤に関する。

【0002】

(背景技術)

フマル酸[(E)-2-ブテン二酸]は栄養学および治療学の両方の分野にて興味のある応用性を示す。

10

フマル酸は、飲料およびベーキングパウダーの調製における、その下痢作用により胃腸にて不快な副作用を引き起こす可能性のある酒石酸、ならびに果汁飲料におけるクエン酸の両方の代替品として使用される。

フマル酸は、灌流したラットの心臓にて(La Planteら、「灌流したラットの心臓でのフマル酸の効果および代謝作用; ¹³C質量アイソトポマー研究」、Am. J. Physiol. 272: E74-E82, 1997)、そして未成熟な心筋にて(Pearlら、「フマル酸塩に富む血液の心臓麻痺が未成熟な心筋の完全な機能的回復をもたらす」Ann. Thorac. Surg. 57: 1636-41, 1993)心臓保護作用を有すると評価されている。

【0003】

20

さらには、フマル酸は「薬理的に許容される酸」であり; その塩は、事実、例えば、the Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1 (1977) 1-19頁の「FDA-認証の市販の塩」の一覧表の中に含まれている。

薬剤の、その個々の薬理的に許容される塩への変更は、投与形態あるいは安定性、吸湿性、流動性等の薬剤の特定の特性を最適化するために広く利用される手段である。

L-カルニチン酸フマル酸塩およびイソバレリルL-カルニチン酸フマル酸塩は共に既知の化合物である。(フマル酸は二カルボン酸である: 上記した酸フマル酸塩においては2つのカルボキシル基のうち1つだけが塩化されている。)

【0004】

30

L-カルニチン酸フマル酸塩は、その製造および物理化学特性が例えば米国特許第4602039号に開示されており、L-カルニチン内部塩が吸湿性であるため貯蔵および加工処理の複合的な問題を解決するために開発された。L-カルニチン酸フマル酸塩は、事実、極めて安定しており、胃腸での副作用を誘発することもなく、さらにL-カルニチンの吸湿性を解決するために開発された非吸湿性の塩でもある、L-カルニチン酒石酸の湿気耐性特性よりもさらに優れた特性を示す。

しかし、酒石酸塩は、その両方のカルボキシル基がL-カルニチンで塩化されており、その結果、L-カルニチンをより高い割合で含有するという利点を有する(58%に対して68%)。

イソバレリルL-カルニチン酸フマル酸塩もまた、その製造が米国特許第5227518号に開示されており、湿気に対してかなりの耐性を有する安定した化合物である。

40

【0005】

酸フマル酸塩(他のカルボキシル基はL-カルニチンまたはイソバレリルL-カルニチンで塩化されている)の遊離カルボキシル基をも塩化しようとするあらゆる努力は今まで失敗に終わった。例えば、L-カルニチンフマル酸塩(すなわち、酒石酸塩で68%であり、酸フマル酸塩で58%であるのに対して、約73.5%と極めて高い割合のL-カルニチンの利点を有する中性塩)を製造する試みでは、極めて高い吸湿性の物質が得られ、L-カルニチン酸フマル酸塩とL-カルニチン内部塩の混合物からなる可能性がある。この内部塩が全体として最終生成物に高吸湿性を付与するものである。

酸フマル酸塩の遊離カルボキシル基をアルカノイルL-カルニチン、例えば、アセチルお

50

よびプロピオニル L - カルニチンで塩化しようとする場合にも同じように失敗する。

【 0 0 0 6 】

(発 明 の 開 示)

フマル酸のカルボキシル基の一方が L - カルニチンまたはイソバレリル L - カルニチンのいずれかで塩化されており、他のカルボキシル基もまた通常の滋養学的、栄養学的または治療学的特性を有する化合物で塩化するところの、安定した吸湿性でないフマル酸の複塩を提供することが本発明の目的である。

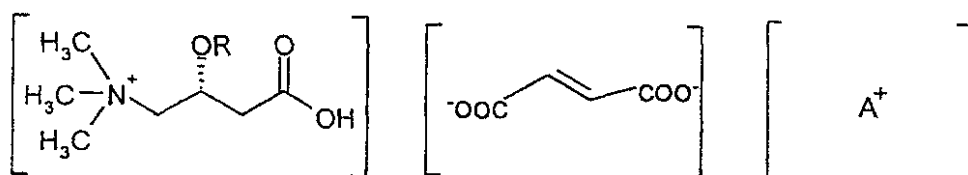
したがって、本発明の塩の有用性は、吸湿性がなく、高安定性であるだけでなく、その両方のカチオン基が寄与する限りにおいては、全体として該塩の滋養的、精力的および/または治療的効能にも見出すことができるのは明らかである。したがって、上記したこれらの新規な塩の効能は、該塩の「カルニチン」部分だけに帰するものではない。

10

【 0 0 0 7 】

上記した目的は、式 (I) :

【 化 2 】



20

(I)

[式 中 、 R は 水 素 また は イ ソ バ レ リ ル で あ り ; お よ び

[A +] は ク レ ア チ ン 、 オ ル ニ チ ン 、 リ ジ ン 、 ア ル ギ ニ ン お よ び ヒ ス チ ジ ン か ら な る 群 よ り 選 択 さ れ る 正 に 荷 電 し た ア ミ ノ 酸 を 意 味 す る]

の 、 L - カ ル ニ チ ン また は イ ソ バ レ リ ル L - カ ル ニ チ ン と 、 ア ミ ノ 酸 の フ マ ル 酸 の 複 塩 に よ り 達 成 さ れ る 。

【 0 0 0 8 】

次 の 式 (I) の 化 合 物 は 、 具 体 的 に は 本 発 明 に 含 ま れ て い る と 考 え ら れ る 。

- L - カルニチンおよびクレアチンフマル酸塩 ;
- イソバレリル L - カルニチンおよびクレアチンフマル酸塩 ;
- L - カルニチンおよびオルニチンフマル酸塩 ;
- イソバレリル L - カルニチンおよびオルニチンフマル酸塩 ;
- L - カルニチンおよびリジンフマル酸塩 ;
- イソバレリル L - カルニチンおよびリジンフマル酸塩 ;
- L - カルニチンおよびアルギニンフマル酸塩 ;
- イソバレリル L - カルニチンおよびアルギニンフマル酸塩 ;
- L - カルニチンおよびヒスチジンフマル酸塩 ; および
- イソバレリル L - カルニチンおよびヒスチジンフマル酸塩 。

30

40

【 0 0 0 9 】

リジン、アルギニンおよびヒスチジンは、蛋白中に存在するアミノ酸であり、すなわち、天然に存在する蛋白の加水分解を制御して得られる 20 種のアミノ酸のうちの 3 つである (例 え ば 、 J . D a v i d R a w n 、 B i o c h e m i s t r y , C h a p t e r 3 " A m i n o a c i d s a n d t h e p r i m a r y s t r u c t u r e o f p r o t e i n s " ; M c G r a w - H i l l 、 1 9 9 0) 。

アミノ酸の栄養学的および治療学的効能を説明するために、一般に、今日までこの点に関して極めて膨大な文献が公開されている (例 え ば 、 F . F i d a n z a お よ び G . L i g u o r i 、 N u t r i z i o n e u m a n a , C h a p t e r 3 ; " L e p r o t e

50

in", Casa Editrice Libreria Idelson, 1995; および I. Goldberg (Ed.) Functional Foods, Chapter 12, "Amino acids, peptides and proteins" Chapman & Hall, Inc. 1994) が、その生理学的役割を考慮して、標題がクレアチンおよびオルニチンに関するものを簡単に処理するのが有用であると考えられる。

【0010】

クレアチンは脊椎動物の骨格筋にかなりの量にて存在するアミノ酸であり、その内の約2/3がクレアチンリン酸塩として存在する。

クレアチンは、主に、肝臓および腎臓にて、3種のアミノ酸：炭素骨格を提供するグリシン、アミジノ基を放出するアルギニン、およびメチル基を放出するメチオニンから生合成される。クレアチンはクレアチニンとして尿と一緒に排泄される。クレアチンは主に肉中に存在するため、それは食事で摂取することができる。しかしながら、10グラム/日のクレアチンを摂取するためには、2.5kgの肉を食べなければならない。外因的供給および内因的生合成により、クレアチンがクレアチニンに一日にターンオーバーするのを補う必要があり、それは70kgの男性で約2グラムであると計算できる。

10

【0011】

クレアチンの生理学的役割は、特に骨格筋においてであるが、脳、肝臓および腎臓においても同様に極めて重要である：クレアチンは、ATPリン酸基と可逆的に結合することにより、エネルギーに富むリン酸基のリザーブとしての役割を果たす。ATPは厳密に限定された閾値より多くは組織中に貯蔵され得ないため、この反応は非常に重要である。組織中にあるクレアチンリン酸塩の含量は、リン酸基を供給する、ATPの5倍の量である。肉体的に適度に運動した後では、骨格筋中に存在するクレアチンリン酸塩が、ATPよりも大きく関連した量にて減少している。これはATPが脱リン酸化されるようにクレアチンリン酸塩が再びADPをリン酸化していることを意味する。

20

【0012】

ATPの代謝産生速度がATPの利用速度よりも大きい場合に、クレアチンリン酸塩が形成される。したがって、クレアチンリン酸塩は、エネルギー需要が代謝性リン酸化工程におけるATPの合成速度を越える際の平衡を保つのに適する、すぐに利用可能なエネルギーのリザーブである。

30

クレアチンが骨格筋系を強化し、そのクレアチンの摂取が肉体運動を続けることでなされるならば、その限りにおいては、競技者およびスポーツマンは主にクレアチンを摂取するであろう。クレアチンの摂取は脂肪の減少をもたらし、その一方で骨格筋を強化する。最近の研究により、クレアチンと炭水化物を組み合わせることで、筋肉細胞にクレアチンを輸出するという一の役割を果たしているようである、単純糖により刺激されるインスリン産生に帰するクレアチンの効果が増強することが明らかにされた。

【0013】

非蛋白産生アミノ酸である、オルニチンはリジンの低級相同物であり、アルギニンのグアニジン転移によって合成されるところの、尿生合成サイクルにおける重要な中間体である。オルニチンはグルタミン酸にも変換され得る。

40

式(I)のフマル酸塩は、それらが好都合にも栄養物質ならびに滋養および栄養補助剤の好ましい一つである固体投与形態の調製に向いている安定した非吸湿性の化合物であるだけでなく、「カルニチン」と上記したアミノ酸の生理学的活性を補足して単一の塩にて組み合わせた化合物である限りにおいては、本発明の目的を十分に果たすものである。

【0014】

例えば、クレアチンと「カルニチン」を単一の化合物に相互依存的に組み合わせるこれらのフマル酸塩は、一方で、筋細胞、特にI型筋肉繊維におけるエネルギーの産生を刺激し、重要なエネルギー担体(脂肪酸)を糸粒体に侵入させ、他方で、細胞呼吸(酸化的リン酸化)を介してATPが形成されることを刺激し、その同じ細胞小器官から離れることとなる。ATPは筋収縮に必要な機械的エネルギーを提供する。

50

以下の実施例は、本発明を限定するものではなく、本発明の化合物の調製および物理化学的特性を説明するものである。

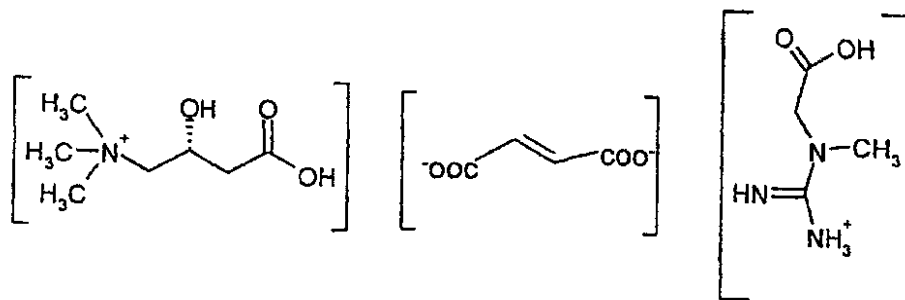
【0015】

(実施例)

実施例 1

L-カルニチンおよびクレアチンフマル酸塩 (BS/231)

【化3】



10

C₁₅H₂₇N₄O₉ として、M.W. 407.335

クレアチン-水和物 (14.9 g、0.1 モル) および L-カルニチン内部塩 (16.1 g、0.1 モル) を水 (500 mL) に溶かした。

その得られた溶液に、攪拌しながら、フマル酸 (11.6 g、0.1 モル) を加えた。完全に溶解した後、イソブタノールを加え、その混合物を減圧下、40 で蒸留した。得られた残渣をアセトンに溶かし、その混合物を数時間攪拌しながら放置した。

20

【0016】

ついで、その混合物を減圧下で濾過し、そうして得られた固体を、サーモスタット付きオープン中、30 で一夜乾燥させた。L-カルニチンおよびクレアチンフマル酸塩 (40.5 g) を白色結晶固体として得、それは吸湿性でなく、快適な味であることが証明された。

収率：96%

融点：134 (分解)

K.F. : 0.7%

[α]_D²⁰ : -10.7 (c = 1% H₂O)

pH : 5.5 (c = 1% H₂O)

割合：

L-カルニチン：40%

クレアチン：32%

フマル酸：28%

【0017】

元素分析： C % H % N %

計算値 44.22 6.67 13.75

測定値 44.01 6.59 13.68

NMR : D₂O = 6.6 (2H, s, -CH=CH-); 4.6 - 4.4 (1H, m, >CH-); 3.9 (2H, s, N-CH₂-COOH); 3.4 - 3.3 (2H, d, N-CH₂-CH); 3.2 (9H, s, (CH₃)₃-N); 2.9 (3H, s, N-CH₃); 2.5 - 2.4 (2H, d, CH₂-COOH)

40

HPLC :

カラム : Hypersil APS - 2 (5 μm) 200 x 4.6

温度 : 30

移動相 : CH₃CN / H₂O + 0.05 M KH₂PO₄ / CH₃CN (65 - 35 v / v)

pH : H₃PO₄ を用いて 4.7 に

50

流速：0.7 mL / 分

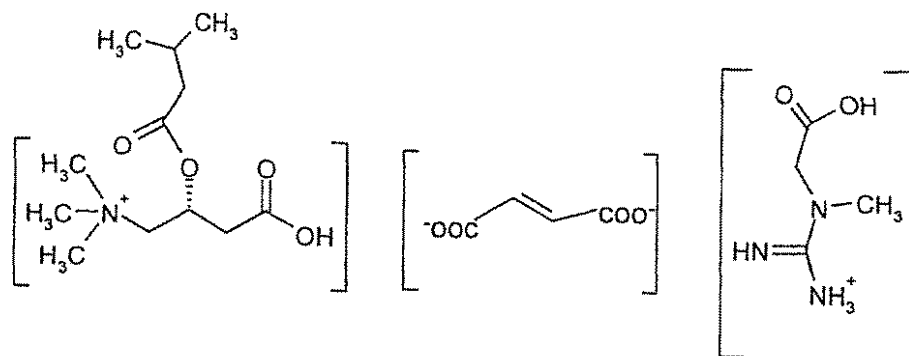
Rt：フマル酸 12.5；クレアチン 7.4；L-カルニチン 10.8

【0018】

実施例 2

イソバレリル L-カルニチンおよびクレアチンフマル酸塩 (BS / 232)

【化 4】



10

$C_{20}H_{35}N_4O_{10}$ として、M.W. 491

クレアチン-水和物 (14.9 g、0.1 モル) およびイソバレリル L-カルニチン内部塩 (24.5 g、0.1 モル) を水 (500 mL) に溶かした。

20

その得られた溶液に、攪拌しながら、フマル酸 (11.6 g、0.1 モル) を加えた。完全に溶解した後、イソブタノールを加え、その混合物を減圧下、40 で蒸留した。そうして得られた残渣をアセトンに溶かし、その混合物を数時間攪拌しながら放置した。

【0019】

ついで、その混合物を減圧下で濾過し、そうして得られた固体を、サーモスタット付きオーブン中、30 で一夜乾燥させた。イソバレリル L-カルニチンおよびクレアチンフマル酸塩 (47.2 g) を白色結晶固体として得、それは吸湿性でなく、95%エタノールから結晶化できることが証明された。

収率：97%

融点：125 - 127 (分解)

30

K.F. : 0.5%

$[\alpha]_D^{20}$: -8 (c = 1% H_2O)

pH : 5.3 (c = 1% H_2O)

元素分析： C % H % N %

計算値 48.9 7.13 11.4

測定値 48.7 7.11 10.98

【0020】

NMR : D_2O = 6.6 (2H, s, -CH=CH-); 4.6 - 4.4 (1H, m, >CH-); 3.9 (2H, s, N-CH₂-COOH); 3.4 - 3.3 (2H, d, N-CH₂-CH); 3.2 (9H, s, (CH₃)₃-N); 2.9 (3H, s, N-CH₃); 2.5 - 2.4 (2H, d, CH₂-COOH); 2.4 - 2.2 (2H, d, CH₂-CH<); 2.2 - 1.9 (1H, m, CH<); 1 - 0.8 (6H, d, CH(CH₃)₂)

40

HPLC :

カラム : Hypersil APS - 2 (5 μm) 200 x 4.6

温度 : 30

移動相 : $CH_3CN / H_2O + 0.05 M KH_2PO_4 / CH_3CN$ (65 - 35 v / v)

pH : H_3PO_4 を用いて 4.7 に

流速 : 0.7 mL / 分

50

R t : フマル酸 12.5 ; クレアチン 7.4 ; イソバレリル L - カルニチン 6.3

割合 :

イソバレリル L - カルニチン : 50 %

クレアチン : 27 %

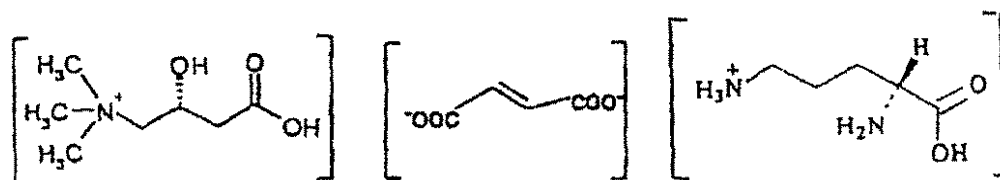
フマル酸 : 23 %

【0021】

実施例 3

L - カルニチンおよび L - オルニチンフマル酸塩 (BS / 238)

【化 5】



10

M . W . 409

L - カルニチン内部塩 (8 g、0.05 モル)、フマル酸 (5.8 g、0.05 モル) および L - オルニチン (6.6 g) を 60 の水 (7.5 mL) に溶かし、得られた粘性の透明な物質を、激しく機械的に攪拌しながら、アセトン溶液 (800 mL) にゆっくりと注いだ。沈殿した固体を濾過して乾燥させた。17 g の標記化合物を白色の非吸湿性固体として得た。

20

【0022】

収率 : 92 %

融点 : 185 - 187 (分解)

K . F . : 0.9 %

[]²⁰_D : -7.5 (c = 1 % H₂O)

pH : 4.7

NMR : D₂O = 6.6 (2H, s, -CH=CH-); 4.6 - 4.4 (1H, m, -CH-); 3.8 - 3.6 (1H, t, -CH-NH₂); 3.4 - 3.3 (2H, d, N-CH₂); 3.2 (9H, s, (CH₃)₃); 3 - 2.9 (2H, t, CH₂-NH₂); 2.6 - 2.5 (2H, d, CH₂-COOH); 2 - 1.8 (2H, m, CH₂-CH₂-NH₂); 1.8 - 1.6 (2H, q, CH₂-CH₂-CH)

30

【0023】

HPLC :

カラム : Hyper sil APS - 2 (5 nm) 200 x 4.6

温度 : 30

移動相 : CH₃CN / H₂O + 0.05 M KH₂PO₄ / CH₃CN (65 - 35 v / v)

pH : H₃PO₄ を用いて 4.7 に

流速 : 0.7 mL / 分

R t : フマル酸 12.5 ; L - カルニチン 10.8 ; L - オルニチン 9

40

割合 :

フマル酸 : 28.3 %

L - カルニチン : 39.4 %

L - オルニチン : 32.3 %

【0024】

実施例 4

L - カルニチンおよびリジンフマル酸塩 / イソバレリル L - カルニチンフマル酸塩 (BS / 239、BS / 240)

50

実施例 1 および 2 の操作に従い、クレアチン-水和物 (0.1 モル) の代わりにリジン (0.1 モル) を用い、各々、白色の非吸湿性化合物として得られる、L-カルニチンおよびリジンフマル酸塩ならびにイソバレリル L-カルニチンおよびリジンフマル酸塩を調製した。

【0025】

次の表 1 において、本発明の化合物を、60 ± 5 % の相対湿度、25 で 24 時間曝した後の、該化合物の重量増 (%) および外観を、L-カルニチンおよびイソバレリル L-カルニチン内部塩ならびに無水カルニチンと比較して示す。

参考：ファーマヨーロッパ、1996 年 11 月

【0026】

表 1

化合物	重量増 %	外観
L-カルニチン内部塩	19	潮解性
イソバレリル L-カルニチン内部塩	20	潮解性
無水クレアチン	3	流動性
実施例 1 の化合物 (BS / 231)	0.18	変化なし
実施例 2 の化合物 (BS / 232)	0.19	変化なし
実施例 3 の化合物 (BS / 238)	0.16	変化なし

【0027】

式 (I) の少なくとも 1 つのフマル酸の復塩を含有する組成物の調製は、製薬技法または薬剤術の分野に属する当業者にとって明らかであろう。 20

その組成物はさらに酸化防止剤、補酵素およびミネラル物質などの他の成分を含有していてもよく、錠剤、咀嚼錠、ピル、トローチ、ロゼンジ、カプセル、顆粒または散剤の形態にて提供することができる。

単位投与形において、それらの形態は、内部塩として 50 - 2000 mg、好ましくは 100 - 1000 mg の L-カルニチンまたはイソバレリル L-カルニチンを提供する、量の式 (I) のフマル酸塩を含有してもよい。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 December 2001 (20.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/96281 A1

(51) International Patent Classification: C07C 229/22, 229/26, 279/14, C07D 233/54, A23L 1/305, A61K 31/205

(74) Agents: CAVATTONI, Fabio et al., Cavattoni - Ramondi, Viale dei Partolli, 160, I-00197 Roma (IT).

(21) International Application Number: PCT/IT01/00199

(81) Designated States *emphatically*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) International Filing Date: 24 April 2001 (24.04.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: RM3000/900322 14 June 2000 (14.06.2000) IT

(84) Designated States *regionally*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).

(71) Applicant *for all designated States except US*: BIOSALTS S.R.L., (IT/IT) Via Claudio Monneverdi, 16, I-00198 Roma (IT).

Published:
— with international search report



(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant *for US only*: BUONONATO, Antonietta (IT/IT); Via della Balduina, 128, I-00136 Roma (IT).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/96281 A1

(54) Title: DOUBLE SALTS OF FUMARIC ACID WITH ACARNTINE AND AN AMINO ACID AND FOOD SUPPLEMENTS, DIETARY SUPPLEMENTS AND DRUGS CONTAINING SAME

(57) Abstract: Double fumarates of L-carnitine or isovaleryl-L-carnitine and an amino acid are disclosed which are useful as active ingredients of food supplements, dietary supplements or drugs.

Double salts of fumaric acid with a carnitine and an amino acid and food supplements, dietary supplements and drugs containing same.

The present invention relates to stable and non-hygroscopic double salts of fumaric acid (hereinbelow "double fumarates") with a "carnitine", wherein by "carnitine" either L-carnitine or isovaleryl L-carnitine are meant and an amino acid. The invention also relates to food supplements, dietary supplements, nutraceuticals and drugs containing said double fumarates.

Fumaric acid [(E)-2-butenedioic acid] exhibits interesting applications in both the nutritional and therapeutical field.

It is used as substitute for both tartaric acid which may bring about unpleasant gastrointestinal side effects due to its laxative effects, in the preparation of beverages and baking powders, and citric acid in fruit drinks.

The cardioprotective effect of fumaric acid has been assessed in the perfused rat heart (La Plante et al. "Effects and metabolism of fumarate in the perfused rat heart. A ¹³C mass isotopomer study", Am. J. Physiol. 272: E74-E82, 1997) and in the immature myocardium (Pearl et al. "Fumarate enriched blood cardioplegia results in complete functional recovery of immature myocardium" Ann. Thorac. Surg. 57: 1636-41, 1993).

Furthermore, fumaric acid is a "pharmacologically acceptable acid": its salts are in fact encompassed in the list of "FDA-approved commercially marketed salts" published e.g. in the Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, (1977) pages 1-19.

Conversion of drugs to their respective pharmacologically acceptable salt forms is a widely utilized means for optimizing the administration forms or certain properties of the drugs, such as stability, hygroscopicity, flowability and the like.

Both L-carnitine acid fumarate and isovaleryl acid fumarate are known compounds. (Fumaric acid is a dicarboxylic acid: in the aforesaid acid fumarates only one of the two carboxylic groups is salified).

L-carnitine acid fumarate, whose preparation and physico-chemical properties are disclosed e.g. in US patent 4,602,039, has been developed in order to overcome the complex problems of storage and processing due to L-carnitine inner salt hygroscopicity. L-carnitine acid fumarate is in fact very stable and, without provoking gastrointestinal side effects, shows a profile of humidity resistance even better than that of L-carnitine tartrate, a further non-hygroscopic salt which was also developed to overcome L-carnitine hygroscopicity.

The tartrate, however, has the advantage that both its carboxylic groups are salified with L-carnitine and consequently it contains a higher percentage in L-carnitine (68% vs. 58%).

Also isovaleryl L-carnitine acid fumarate, whose preparation is disclosed in the US patent 5,227,513, is a stable compound endowed with considerable resistance to humidity.

Every endeavour made to salify also the free carboxylic group of acid fumarates wherein the other carboxylic group is salified with L-carnitine or isovaleryl L-carnitine has failed to-date. For instance, the attempt of preparing L-carnitine fumarate (i.e. the neutral salt which would have the advantage of a very high percentage in L-carnitine, about 73.5% vs. 68% in the tartrate and 58% in the acid fumarate) results in a highly hygroscopic substance which likely consists of a mixture of L-carnitine acid fumarate and L-carnitine inner salt. It is this latter which imparts high hygroscopicity to the end product as a whole.

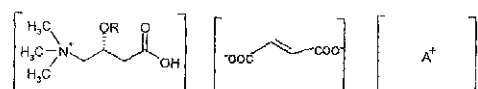
Similar failures occur if the attempt is made to salify the free carboxylic group of acid fumarates with alkanoyl L-carnitines, such as

acetyl and propionyl L-carnitines.

It is an object of the present invention to provide stable, non-hygroscopic double fumarates wherein one of the carboxylic groups of fumaric acid is salified with either L-carnitine or isovaleryl L-carnitine and the other carboxylic group is also salified with a compound endowed with useful nutritional, dietary or therapeutical properties.

It is, therefore, apparent that the utility of the salts of the present invention is to be found not only in their lack of hygroscopicity and high stability, but also insofar as both their cationic moieties contribute to the nutritional, energetic and/or therapeutic efficacy of the salt as a whole. The aforesaid efficacy of these novel salt is, therefore, not to be attributed exclusively to the "carnitine" moiety of the salt.

The aforesaid object is achieved by the double fumarates of L-carnitine or isovaleryl L-carnitine and an amino acid having the formula (I):



(I)

wherein: R is hydrogen or isovaleryl; and

[A⁺] is a positively charged amino acid selected from the group consisting of creatine, ornithine, lysine, arginine and histidine.

The following compounds of formula (I) are to be considered specifically encompassed by the present invention:

- L-carnitine and creatine fumarate;
- isovaleryl L-carnitine and creatine fumarate;
- L-carnitine and ornithine fumarate;
- isovaleryl L-carnitine and ornithine fumarate;

- L-carnitine and lysine fumarate;
- isovaleryl L-carnitine and lysine fumarate;
- L-carnitine and arginine fumarate;
- isovaleryl L-carnitine and arginine fumarate;
- L-carnitine and histidine fumarate; and
- isovaleryl L-carnitine and histidine fumarate.

Lysine, arginine and histidine are amino acids occurring in proteins, i.e. they are three out of the twenty amino acids which are obtained via controlled hydrolysis of naturally occurring proteins (see, e.g., J. David Rawn, Biochemistry, Chapter 3 "Amino acids and the primary structure of proteins", McGraw-Hill, 1990).

Whilst in order to illustrate the nutritional and therapeutic efficacy of the amino acids in general reference is made to the conspicuously vast literature published to-date on this matter (see, e.g., F. Fidanza and G. Liguori, Nutrizione umana, Chapter 3: "Le proteine", Casa Editrice Libreria Idelson, 1995; and I. Goldberg (Ed.), Functional Foods, Chapter 12, "Amino acids, peptides and proteins" Chapman & Hall, Inc. 1994), it is deemed useful to briefly address the topic of creatine and ornithine in view of their peculiar physiological role.

Creatine is an amino acid present in considerable amounts in the skeletal muscle tissue of vertebrates wherein about 2/3 thereof occurs as creatine phosphate.

Creatine is biosynthesized mainly in the liver and kidneys from three amino acids: glycine which provides the carbon skeleton, arginine which releases the amidino group and methionine which releases the methyl group. Creatine is excreted with urine as creatinine. Creatine can be taken with the diet since it is principally present in meat. However, in order to take 10 grams/day of creatine, 2.5 kg of meat should be eaten. The exogenous supply and endogenous biosynthesis must compensate for the daily turn-over of creatine to creatinine which in a 70-kg male subject can be estimated at about two grams.

The physiologic role of creatine is extremely important: principally in the skeletal muscle, but in the brain, liver and kidneys as well, creatine - by reversibly taking up ATP's phosphate groups - plays the role of reservoir of the energy-rich phosphate radicals. This reaction is critically important since ATP can not be stored in tissues in excess of a very limited threshold. It is creatine phosphate whose content in tissues is five times as much that of ATP, which provides for phosphate groups supply. Following a moderately wearying physical exertion, the creatine phosphate present in the skeletal muscle decreases in a far relevant amount than ATP does, thus showing that creatine phosphate rephosphorylates ADP as ATP becomes dephosphorylated.

When the rate of ATP's metabolic production exceeds ATP's utilization, this results in creatine phosphate formation. Creatine phosphate is, therefore, a reservoir of immediately available energy, suitable for counterbalancing energy demands exceeding ATP's synthesis rate in metabolic phosphorylation processes.

Creatine is mainly taken by athletes and sportsman insofar as it increases the skeletal musculature if its intake is accompanied by lasting physical exertion. Creatine intake results in a lowering of fat while it enhances skeletal muscle. Recent researches have shown that the combined intake of creatine and carbohydrates enhances creatine effects owing to insuline production that is stimulated by simple sugars which likely play a role in creatine exportation to muscle cells.

Ornithine, a non-protogenic amino acid, is a lower homolog of lysine and an important intermediate in urea biosynthesis cycle wherein it is synthesized by arginine transguanidization. Ornithine can also be converted to glutamic acid.

The fumarates of formula (I) fully accomplish the object of the present invention insofar as they are not only stable, non-hygroscopic compounds which favourably lend themselves to the preparation of

WO 01/96281

PCT/TT01/00799

6

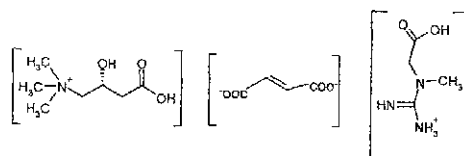
solid presentation forms which are the preferred ones for nutraceuticals and nutritional and dietary supplements, but also combine in single salts the complementary physiological activities of a "carnitine" and of the aforesaid amino acids.

For instance, those fumarates which combine creatine and a "carnitine" synergistically in a single compound, stimulate on one hand the production of energy in the myocytes, particularly in type 1 muscle fibers, allowing important energy-carriers (the fatty acids) to enter the mitochondrion, and, on the other hand, stimulate the ATP formed via cellular respiration (oxidative phosphorylation) to leave the same organelle. The ATP provides the mechanical energy needed for muscle contraction.

The following non-limiting examples illustrate the preparation and physico-chemical properties of some compounds of the present invention.

Example 1

L-carnitine and creatine fumarate (BS/231)



$C_{15}H_{27}N_4O_9$

M.W. 407.35

14.9 g (0.1 moles) of creatine monohydrate and 16.1 g (0.1 moles) of L-carnitine inner salt were dissolved in 500 mL of water.

To the resulting solution, 11.6 g (0.1 moles) of fumaric acid were added under stirring. Following complete dissolution isobutanol was added

WO 01/96281

PCT/TT01/00799

7

and the mixture distilled under vacuum at 40°C. The residue which was obtained was taken up with acetone and the mixture left under stirring for some hours.

The mixture was then filtered under vacuum and the solid thus obtained was dried in a thermostatic oven at 30°C overnight. 40.5g of L-carnitine and creatine fumarate were obtained as a white, crystalline solid which proved to be non-hygroscopic and of pleasant taste.

Yield 96%.

m.p. = 134°C (dec.)

K.F. = 0.7%

$[\alpha]_{20}^D = -10.7$ (c = 1% H₂O)

pH = 5.5 (c = 1% H₂O)

Ratio:

L-carnitine 40%

Creatine 32%

Fumaric acid 28%

Elementary analysis	C%	H%	N%
Calculated	44.22	6.67	13.75
Found	44.01	6.59	13.68

NMR: D₂O $\delta =$ 6.6 (2H, s, ---CH---); 4.6-4.4 (1H, m, $\text{---CH}^{\text{---}}$);
 3.9 (2H, s, N- CH_2 -COOH); 3.4-3.3 (2H, d, N- CH_2 -CH);
 3.2 (9H, s, (CH₃)₃-N); 2.9 (3H, s, N-CH₃); 2.5-2.4 (2H, d, CH₂-COOH)

HPLC:

Column: Hypersil APS-2 (5 μm) 200 x 4.6

Temperature: = 30°C

Mobile phase: CH₃CN/H₂O + 0.05 M KH₂PO₄/CH₃CN (65-35 v/v)

pH: 4.7 with H₃PO₄

Flow-rate: 0.7 mL/min

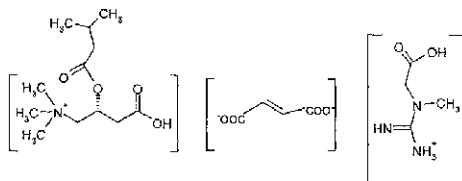
R_t = fumaric acid 12.5; creatine 7.4; L-carnitine 10.8.

WO 01/96281

PCT/TT01/00799

8

Example 2

Isovaleryl L-carnitine and creatine fumarate (BS/232) $C_{20}H_{35}N_4O_{10}$

M.W. 491

14.9 g (0.1 moles) of creatine monohydrate and 24.5 g (0.1 moles) of isovaleryl L-carnitine inner salt were dissolved in 500 mL of water.

To the resulting solution 11.6 g (0.1 moles) of fumaric acid were added under stirring. Following complete dissolution, isobutanol was added and the mixture distilled under vacuum at 40°C. The residue thus obtained was taken up with acetone and the resulting mixture left under stirring for some hours.

The mixture was then filtered under vacuum and the solid thus obtained dried in a thermostatic oven at 30°C overnight. 47.2 g of isovaleryl L-carnitine and creatine fumarate were obtained as a white, crystalline solid which proved to be non-hygroscopic and could be crystallized from 95% ethanol.

Yield: 97%

m.p. = 125-127°C (dec.)

K.F. = 0.5%

 $[\alpha]_D^{20} = -8$ (c = 1% H₂O)

D






WO 01/96281

PCT/TT01/00799

9

pH = 5.3 (c = 1% H₂O)

Elementary analysis	C%	H%	N%
Calculated	48.9	7.13	11.4
Found	48.7	7.11	10.98

NMR: D₂O δ = 6.6 (2H, s, ); 4.6-4.4 (1H, m, );3.9 (2H, s, N-CH₂-COOH); 3.4-3.3 (2H, d, N-CH₂-CH);3.2 (9H, s, (CH₃)₃-N); 2.9 (3H, s, N-CH₃);2.5-2.4 (2H, d, CH₂-COOH); 2.4-2.2 (2H, d, CH₂-);2.2-1.9 (1H, m, ); 1-0.8 (6H, d, )**HPLC:**

Column: Hypersil APS-2 (5 μm) 200 x 4.6

Temperature: = 30°C

Mobile phase: CH₃CN/H₂O + 0.05 M KH₂PO₄/CH₃CN (65-35 v/v)pH: 4.7 with H₃PO₄

Flow-rate: 0.7 mL/min

λ: 205 nm

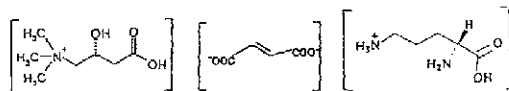
R_f = fumaric acid 12.5; creatine 7.4; isovaleryl L-carnitine 6.3.

Ratio:

Isovaleryl L-carnitine 50%

Creatine 27%

Fumaric acid 23%.

Example 3**L-carnitine and L-ornithine fumarate (BS/238)**

M.W. 409

WO 01/96281

PCT/TT01/00799

10

8 g (0.05 moles) of L-carnitine inner salt, 5.8 g (0.05 moles) of fumaric acid and 6.6 g of L-ornithine were dissolved in 7.5 mL of water at 60°C and the resulting thick, clear mass was slowly poured into a solution of acetone (800 mL) under vigorous mechanical stirring. A solid precipitated which was filtered off and dried. 17 g of the title compound as a white non-hygroscopic solid were obtained.

Yield: 92%

m.p. = 185-187°C (dec.)

K.F. = 0.9%

$[\alpha]_{20}$

[α] = -7.5 (c = 1% H₂O)

D

pH = 4.7

NMR: D₂O = 6.6 (2H, s, CH=CH); 4.6-4.4 (1H, m, -CH-);

3.8-3.6 (1H, t, -CH-NH₂); 3.4-3.3 (2H, d, N-CH₂); 3.2 (9H, s, (CH₃)₃);

3-2.9 (2H, t, CH₂-NH₂); 2.6-2.5 (2H, d, -CH₂-COOH);

2-1.8 (2H, m, CH₂-CH₂-NH₂); 1.8-1.6 (2H, q, CH₂-CH₂-CH₃).

HPLC:

Column: Hypersil APS-2 (5 nm) 200 x 4.6

Temperature: = 30°C

Mobile phase: CH₃CN/H₂O + 0.05 M KH₂PO₄/CH₃CN (65-35 v/v)

pH: 4.7 with H₃PO₄

Flow-rate: 0.7 mL/min

R_t = fumaric acid 12.5; L-carnitine 10.8; L-ornithine 9.

Ratio:

Fumaric acid 28.3%

L-carnitine 39.4%

L-ornithine 32.3%.

Example 4L-carnitine and lysine fumarate/isovaleryl L-carnitine fumarate (BS/239, BS/240)

Following the procedures of Examples 1 and 2 and substituting 0.1 moles of lysine for 0.1 moles of creatine monohydrate, L-carnitine and lysine fumarate and, respectively, isovaleryl L-carnitine and lysine fumarate occurring as white non-hygroscopic compounds were prepared.

In the following Table 1 the weight increase (%) and the appearance of some compounds of the present invention are shown in comparison with L-carnitine and isovaleryl L-carnitine inner salts and anhydrous creatine after exposure of the compounds to a relative humidity of 60±5% at 25%, for 24 hours.

Reference: Pharmaeuropa, November 1996.

Table 1

Compound	Weight increase %	Appearance
L-carnitine inner salt	19	deliquescent
Isovaleryl L-carnitine inner salt	20	deliquescent
Anhydrous creatine	3	flowable
Compound of Ex. 1 (BS/231)	0.13	no variation
Compound of Ex. 2 (BS/232)	0.13	no variation
Compound of Ex. 3 (BS/233)	0.16	no variation

The preparation of compositions containing at least one of the double fumarates of formula (I) shall be readily apparent to any expert in pharmaceutical technology or pharmacy.

The compositions may further contain other ingredients such as antioxidants, coenzymes and mineral substances and may occur in the form of tablets, chewable tablets, pills, troches, lozenges, capsules,

WO 01/96281

PCT/JP01/00199

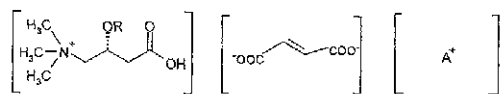
12

granulates or powders.

In unit dosage form, they may contain an amount of a fumarate of formula (I) providing 50-2000, preferably 100-1000, mg of L-carnitine or isovaleryl L-carnitine as inner salt.

Claims

1. A fumarate of formula (I):



(I)

wherein R is hydrogen or isovaleryl and [A⁺] is a positively charged amino acid selected from the group consisting of creatine, ornithine, lysine, arginine, and histidine.

2. The fumarate of claim 1, selected from the group consisting of:
- L-carnitine and creatine fumarate;
 - isovaleryl L-carnitine and creatine fumarate;
 - L-carnitine and ornithine fumarate;
 - isovaleryl L-carnitine and ornithine fumarate;
 - L-carnitine and lysine fumarate;
 - isovaleryl L-carnitine and lysine fumarate;
 - L-carnitine and arginine fumarate;
 - isovaleryl L-carnitine and arginine fumarate;
 - L-carnitine and histidine fumarate; and
 - isovaleryl L-carnitine and histidine fumarate;
3. A composition comprising a fumarate of general formula (I) as claimed in claims 1-2 as active principle and a pharmacologically acceptable excipient.
4. The composition of claim 3, further comprising one or more other ingredients selected from antioxidants, coenzymes and minerals.

5. The composition of claims 3 or 4, in the form of tablets, chewable tablets, pills, troches, lozenges, capsules, granulates or powders.
6. The composition of claims 3-5, in unit dosage form, comprising as active ingredient a fumarate of formula (I) containing 50-2000, preferably 100-1000, mg of L-carnitine or isovaleryl L-carnitine as inner salt.
7. The composition of claims 3-6, for human use as food supplement, dietary supplement or drug.
8. The composition of claims 3-5, for veterinary use as supplement for fodders.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		International Application No. PCT/IT 01/00199
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C229/22 C07C229/26 C07C279/14 C07D233/54 A23L1/305 A61K31/205		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C C07D A23L 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) EPD-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 602 039 A (CLAUDIO CAVAZZA) 22 July 1986 (1986-07-22) cited in the application claims; example 8	1,3
A	US 5 227 518 A (CLAUDIO CAVAZZA) 13 July 1993 (1993-07-13) cited in the application column 2, line 30 -column 4, line 24; claims	1,3
A	US 5 994 581 A (SEN-HAN FANG) 30 November 1999 (1999-11-30) column 5, line 11 -column 6, line 12; claims; examples	1,3
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex		
* Special categories of cited documents: "A" document claiming 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 claims, or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specifications) "O" document relating 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 "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
3 September 2001		07/09/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 16, Patentstr. 1 D-80001 Munich, Germany Tel. (+31-70) 340-2040, Telex 6511 opnl, Fax (+31-70) 340-3046		Authorized officer Zervas, B

* See PCT/ISA/210 (second edition) (12/01/98)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/IT 01/00199

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 354 848 A (LABORATOIRE ROGER BELLON) 14 February 1990 (1990-02-14) claims; examples -----	1, 3

Prior PCT: 2002/16 (for a mention of second sheet) (July 1993)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No.

PCT/IT 01/00199

Patent document cited in search report	Publication data	Patent family member(s)	Publication date
US 4602039 A	22-07-1986	IT 1178203 B	09-09-1987
		IT 1172394 B	18-05-1987
		AT 26699 T	15-05-1987
		CA 1252098 A	04-04-1989
		DE 3463261 D	27-05-1987
		DK 609984 A, B,	29-05-1985
		EP 0150688 A	07-08-1985
		ES 539072 A	16-11-1985
		GR 82612 A	02-05-1985
		IE 57942 B	19-05-1993
		KR 9003020 B	04-05-1990
		JP 1835400 C	29-03-1994
		JP 60158152 A	19-08-1985
US 5227518 A	13-07-1993	JT 1245699 B	14-10-1994
		CA 2069820 A	30-11-1992
		EP 0516594 A	02-12-1992
		IE 921699 A	02-12-1992
		JP 5148200 A	15-06-1993
		ZA 9203829 A	27-01-1993
US 5994581 A	30-11-1999	NONE	
EP 354848 A	14-02-1990	FR 2635264 A	16-02-1990
		AT 82122 T	15-11-1992
		DE 68903448 B	17-12-1992
		DE 68903448 T	18-03-1993
		DE 354848 T	21-05-1992
		EP 0428608 A	29-05-1991
		ES 2043062 T	15-12-1993
		NO 9001316 A	22-02-1990
		GR 90300149 T	27-09-1991
		GR 3006598 T	30-06-1993
		JP 2785989 B	13-08-1998
		JP 4500073 T	09-01-1992
PT 91430 A, B	08-03-1990		

Form PCT/ISA/210 (Patent family annex) (July 1999)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 31/205	A 6 1 K 31/205	
A 6 1 P 3/02	A 6 1 P 3/02	
C 0 7 C 229/22	C 0 7 C 229/22	
C 0 7 C 229/26	C 0 7 C 229/26	
C 0 7 C 279/14	C 0 7 C 279/14	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, 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, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

Fターム(参考) 2B150 AA01 AB03 DA41
 4C076 AA30 AA31 AA36 AA53 BB01 CC21 CC40 CC46
 4C206 AA01 FA44 FA59 KA15 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA55
 MA57 MA61 MA63 MA72 ZC21
 4H006 AA01 AA03 AB10 BN10 BP10 BS10 BU32 BU50 NB14 NB15
 NB23