

(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2012-508216

(P2012-508216A)

(43) 公表日 平成24年4月5日(2012.4.5)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07C 215/28 (2006.01)	C07C 215/28	4 C 2 O 6
C07C 213/10 (2006.01)	C07C 213/10	4 H 006
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 37/06	
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	
A61K 31/137 (2006.01)	A61K 31/137	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-535130 (P2011-535130)	(71) 出願人	504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成21年11月10日 (2009.11.10)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(85) 翻訳文提出日	平成23年7月11日 (2011.7.11)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(86) 國際出願番号	PCT/EP2009/064891	(74) 代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(87) 國際公開番号	W02010/055028	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87) 國際公開日	平成22年5月20日 (2010.5.20)	(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(31) 優先権主張番号	08168865.7		
(32) 優先日	平成20年11月11日 (2008.11.11)		
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有機化合物

(57) 【要約】

本発明は、2-アミノ-2-[2-(4-C₂-₂0-アルキル-フェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールの結晶形および水和物、およびその使用、特に様々な自己免疫性疾患の治療または予防における使用に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

約 3 . 6 、 7 . 1 、 10 . 7 、 12 . 5 、 15 . 4 および 20 . 6 度の 2 のピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする結晶形 (I 形) である、 2 - アミノ - 2 - (2 - (4 - オクチルフェニル) エチル) - プロパン - 1 , 3 - ジオール (FTY720) の結晶性塩酸塩。

【請求項 2】

約 3 . 5 、 6 . 9 、 10 . 4 、 14 . 6 、 19 . 2 、 20 . 3 および 20 . 9 度の 2 のピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする結晶形 (II 形) である、 2 - アミノ - 2 - (2 - (4 - オクチルフェニル) エチル) - プロパン - 1 , 3 - ジオール (FTY720) の結晶性塩酸塩。10

【請求項 3】

約 3 . 5 、 6 . 9 、 10 . 3 、 14 . 4 、 18 . 9 、 20 . 3 、 20 . 7 および 24 . 2 度の 2 のピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする結晶形 (III 形) である、 2 - アミノ - 2 - (2 - (4 - オクチルフェニル) エチル) - プロパン - 1 , 3 - ジオール (FTY720) の結晶性塩酸塩。

【請求項 4】

実質的に水和物の形態である、 2 - アミノ - 2 - (2 - (4 - オクチルフェニル) エチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール (FTY720) の結晶性塩酸塩。20

【請求項 5】

約 2 . 9 、 17 . 2 、 30 . 6 、 28 . 2 、 24 . 4 、 8 . 6 および 25 . 9 度の 2 のピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする結晶形を含む、 請求項 4 に記載の塩。

【請求項 6】

実質的に純粋な結晶形である、 請求項 1 から 5 のいずれかに記載の塩。

【請求項 7】

治療で使用される、 請求項 1 から 6 のいずれかに記載の塩。

【請求項 8】

臓器移植もしくは組織移植の拒絶、 自己免疫疾患または炎症状態の治療または予防において使用する、 請求項 1 から 6 のいずれかに記載の塩。30

【請求項 9】

薬学的に許容される担体または賦形剤を伴う、 請求項 1 から 6 のいずれかに記載の塩を含む医薬組成物。

【請求項 10】

臓器もしくは組織移植の拒絶、 自己免疫疾患または炎症状態の治療または予防のための医薬の製造のための、 請求項 1 から 6 のいずれかに記載の塩の使用。30

【請求項 11】

請求項 1 から 6 のいずれかに記載の塩を治療有効量投与することを含む、 患者の臓器移植もしくは組織移植の拒絶、 自己免疫疾患または炎症状態の治療または予防方法。

【請求項 12】

請求項 2 または請求項 3 に記載の結晶塩を 40 未満の温度に冷却することを含む、 請求項 1 に記載の結晶塩の製造方法。40

【請求項 13】

10 未満、 例えば 8 未満、 例えば 2 から 8 の温度への冷却を含む、 請求項 12 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、 化合物 FTY720 塩酸塩の結晶形および水和物、 およびその使用に関する。50

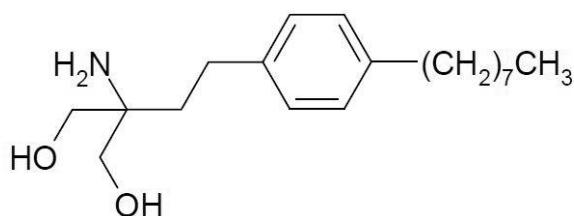
【背景技術】

【0002】

2 - アミノ - 2 - [2 - (4 - C₂ - 20 - アルキル - フェニル) エチル] プロパン - 1 , 3 - ジオール化合物は欧洲特許出願公開第 0627406 号明細書に開示され、これに関連する開示は参考により本明細書に組み込む。観察された活性に基づいて、この化合物は免疫抑制剤として有用であると判明している。したがってこの化合物は、多発性硬化症を含む様々な自己免疫疾患の治療または予防に有用となり得る。このクラスの具体的な化合物は、FTY720 (2 - アミノ - 2 - [2 - (4 - オクチルフェニル) エチル] プロパン - 1 , 3 - ジオール ; フィンゴリモド) である。これは遊離塩基または塩酸塩の形態で得ることができる。FTY720 の構造は、下記式 :

【0003】

【化1】



10

20

で示される。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、FTY720 塩酸塩が多形を示すという発見に部分的に基づく。本明細書で示す実施例が説明するように、FTY720 塩酸塩は室温において特定の結晶形（以降、I 形）として存在する。結晶形 I は、およそ 40 の遷移温度で代替の結晶形（II 形）に変化する。さらに結晶形 II は、およそ 66 の温度で第 3 の結晶形（III 形）へと遷移する。およそ 107 の温度で、FTY720 塩酸塩は、より結晶秩序の低い相を形成する。

30

【0005】

したがって本発明は、FTY720 塩酸塩の新規の結晶形（その溶媒和物、特に水和物を含む）を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】(説明なし。)

【図2】(説明なし。)

【図3】(説明なし。)

【図4】(説明なし。)

【発明を実施するための形態】

40

【0007】

FTY720 塩酸塩の結晶形 I は、次の 2 値の少なくとも 2 つ、好ましくは少なくとも 4 つ、より好ましくは全てのピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とする : 3 . 6 、 7 . 1 、 10 . 7 、 12 . 5 、 15 . 4 および 20 . 6 度の 2 。前記 2 値のピークは、次の相対強度を有していてもよい : 3 . 6 (強) 、 7 . 1 (弱) 、 10 . 7 (弱) 、 12 . 5 (弱) 、 15 . 4 (中) および 20 . 6 (中) 。

【0008】

一実施形態において、この結晶形は、次の 2 値の少なくとも 2 つ、好ましくは少なくとも 4 つ、より好ましくは全てのピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とする : 3 . 5 5 、 7 . 1 2 、 10 . 7 1 、 12 . 4 8 、 15 . 4 2 および 20 . 5 9 度の 2 。前

50

記2 値のピークは、次の相対強度を有してもよい：3.55（強）、7.12（弱）、10.71（弱）、12.48（弱）、15.42（中）および20.59（中）。特定の実施形態において、この結晶形は、図1に示すパターンに実質的に対応するX線粉末回折パターンを特徴とする。

【0009】

F T Y 7 2 0 塩酸塩の結晶（I I形）は、次の2 値の少なくとも2つ、好ましくは少なくとも4つ、より好ましくは全てのピークを有するX線粉末回折パターンを特徴とする：3.5、6.9、10.4、14.6、19.2、20.3および20.9度の2。前記2 値のピークは、次の相対強度を有してもよい：3.5（強）、6.9（弱）、10.4（弱）、14.6（弱）、19.2（弱）、20.3（弱）、20.9（弱）。

10

【0010】

一実施形態において、この結晶形は、次の2 値の少なくとも2つ、好ましくは少なくとも4つ、より好ましくは全てのピークを有するX線粉末回折パターンを特徴とする：3.47、6.92、10.38、14.58、19.20、20.34および20.86度の2。前記2 値のピークは、次の相対強度を有してもよい：3.47（強）、6.92（弱）、10.38（弱）、14.58（弱）、19.20（弱）、20.34（弱）および20.86（弱）。特定の実施形態において、この結晶形は、図2に示すパターンに実質的に対応するX線粉末回折パターンを特徴とする。

20

【0011】

F T Y 7 2 0 塩酸塩の結晶形（I I I形）は、次の2 値の少なくとも2つ、好ましくは少なくとも4つ、より好ましくは全てのピークを有するX線粉末回折パターンを特徴とする：3.5、6.9、10.3、14.4、18.9、20.3、20.7および24.2度の2。前記2 値のピークは、次の相対強度を有してもよい：3.5（強）、6.9（弱）、10.3（弱）、14.4（弱）、18.9（弱）、20.3（弱）、20.7（弱）および24.2（弱）。

20

【0012】

一実施形態において、この結晶形は、次の2 値の少なくとも2つ、好ましくは少なくとも4つ、より好ましくは全てのピークを有するX線粉末回折パターンを特徴とする：3.46、6.88、10.32、14.41、18.94、20.26、20.73および24.23度の2。前記2 値のピークは、次の相対強度を有してもよい：3.46（強）、6.88（弱）、10.32（弱）、14.41（弱）、18.94（弱）、20.26（弱）、20.73（弱）および24.23（弱）。

30

【0013】

特定の実施形態において、この結晶形は、図3に示すパターンに実質的に対応するX線粉末回折パターンを特徴とする。

【0014】

さらに本発明は、F T Y 7 2 0 塩酸塩の結晶形I IまたはI I I形を40 未満の温度に冷却することを含む、F T Y 7 2 0 塩酸塩の結晶形Iの製造方法を提供する。好ましくは、本方法は、結晶形Iに確実に変換するために30 以下、好ましくは20 以下、またはさらにより好ましくは10 以下、例えばさらに8 以下、例えば2から8 の温度に冷却することを含む。

40

【0015】

F T Y 7 2 0 塩酸塩が、実質的に水和物の形態で存在し得ることもわかっている。一実施形態において、水和物は、約2.9、17.2、30.6、28.2、24.4、8.6、および25.9度の2 の、少なくとも2つ、好ましくは少なくとも4つ、より好ましくは全てのピークを有するX線粉末回折パターンを特徴とする。前記2 値のピークは次の相対強度を有してもよい：2.9（強）、17.2（中）、30.6（弱）、28.2（弱）、24.4（弱）、8.6（弱）、および25.9（弱）。特定の実施形態において、図4に示すパターンに実質的に対応するX線粉末回折パターンを特徴とするF

50

TY720 塩酸塩の水和物が提供される。

【0016】

具体例として、かつこれらに限定されず、FTY720 塩酸塩の様々な結晶形および水和物は、本明細書の実施例で示す手順に従って得ることができる。詳細には、FTY720 塩酸塩の様々な多形体間での相互転換は、実施例に記載する手順に従ってFTY720 塩酸塩を加熱または冷却することにより、達成することができる。

【0017】

有利なことに、本発明の様々な結晶塩の形態は、FTY720 の遊離塩基形態と比較して、1つまたは複数の望ましい特性を有することができる。例えば、本発明の結晶塩は、特に保管および流通中に遊離塩基より安定で良質となり得る。さらに、本塩は、水中での高い解離度および、実質的に向上した水溶性を有することができる。本塩は、測定可能な水の吸収や損失を示さないという点でも有利となり得る。

10

【0018】

本明細書の実施例で示すように、結晶形はX線粉末回折スペクトルの主ピークによって特徴付けることができる。赤外分光法(IRD)の吸収パターンまたは示差走査熱量測定法(DSC)の相転移シグナルなどのそれらの物理的パラメータにおいて、結晶形もまた、これらの熱力学的安定性に関連して異なってもよい。

20

【0019】

本発明の実施形態において、本発明の様々な結晶塩形は、実質的に純粋な結晶形である。本明細書で使用される「実質的に純粋な」という用語は、例えばX線粉末回折、ラマン分光法またはIR分光法により求められる多形純度が、90%を超え、より好ましくは95%を超え、より好ましくは96%を超え、より好ましくは97%を超え、より好ましくは98%を超え、より好ましくは99%を超える、結晶形に関する基準を含む。

20

【0020】

本発明の結晶塩を含む医薬製剤もまた、提供される。本発明の医薬製剤は、製剤全重量を基準にして、好ましくは0.01から20重量%、より好ましくは0.1から10%、例えば0.5から5重量%塩を含む。

20

【0021】

医薬製剤は、経口投与、例えば錠剤またはカプセルに適切な形態の、固体の医薬組成物とすることができる。本組成物は、従来の方法、例えば本発明の塩を薬学的に許容される担体または希釈剤と混合することによって製造することができる。

30

【0022】

特定の実施形態において、製剤は、本発明の塩および糖アルコールを含む固体の医薬組成物である。このタイプの組成物は国際公開第2004/089341号に開示され、その内容は参照により本明細書に組み込む。この公開において開示された固形組成物は、本発明の塩の経口投与に特によく適している。本組成物は、本化合物の全身投与の好都合な手段を提供し、注射または経口使用の液体配合物の欠点がなく、よい物理化学的および貯蔵特性がある。特に、本発明の組成物は、高い安定性と同様に組成物の全体にわたる化合物の分布において高いレベルの均一性を示すことができる。したがって、本組成物は高速自動化装置で製造することができ、その結果、手動カプセル化を必要としない。

40

【0023】

糖アルコールは希釈剤、担体、充填材または增量剤として働くことができ、適切にはマンニトール、マルチトール、イノシトール、キシリトールまたはラクチトール、好ましくは実質的に吸湿しない糖アルコール、例えばマンニトール(D-マンニトール)であってもよい。単一の糖アルコール、または2種以上の糖アルコールの混合物、例えばマンニトールとキシリトールの混合物を、例えば1:1から4:1の比で使用することができる。

【0024】

特に好ましい実施形態において、糖アルコールは高い比表面積を有し、噴霧乾燥組成物、例えばマンニトール組成物から調製される。このタイプのマンニトール組成物を使用すると、組成物中のマンニトール全体にわたって化合物の均一な分布を促進するのを助ける

50

ことができる。より高い表面積は、より小さい平均サイズおよび／または各粒子のより粗い表面を有する粒子からなる糖アルコール、例えばマンニトール製剤を提供することにより達成することができる。例えば300μm以下の平均粒子サイズを有する噴霧乾燥糖アルコール、例えばマンニトールの使用は、また、その組成物から形成される錠剤の圧縮性および硬度を向上させることが見出された。

【0025】

好ましくは、糖アルコール製剤、例えば、マンニトールの単点表面積は1から7m²/g、例えば、2から6m²/g、または、3から5m²/gである。マンニトール製剤は、好適には平均粒子径が100から300μm、例えば、150から250μmであり、蒿比重が0.4から0.6g/mL、例えば、0.45から0.55g/mLである。適切な比表面積の大きいマンニトールはE.Merck社から市販されているPartek M200である。10

【0026】

本組成物は、組成物全重量に対して、好ましくは75から99.99重量%、より好ましくは、85から99.9重量%、例えば、90から99.5重量%の糖アルコール類を含有する。

【0027】

本組成物は好ましくはさらに潤滑剤を含有する。適切な潤滑剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、パルミトステアリン酸グリセリル、フマル酸ステアリルナトリウム、キャノーラ油、硬化ヒマシ油（例えば、Cutina（登録商標）またはLubriwax 101（登録商標））等の硬化植物油、鉱物油、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、流動シリコーン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、安息香酸ナトリウム、タルク、ポロキサマー、または上記のいずれかの混合物が挙げられる。好ましい潤滑剤としては、ステアリン酸マグネシウム、硬化ヒマシ油または鉱物油を含む。コロイド状二酸化ケイ素とポリエチレングリコールは、潤滑剤としてやや好ましくない。20

【0028】

本組成物は、組成物の全重量に対して好ましくは0.01から5重量%、より好ましくは1から3重量%、例えば、約2重量%の潤滑剤を含有する。

【0029】

本組成物は、担体、結合剤または希釈剤などの1種または複数のさらなる賦形剤を含むことができる。特に、本組成物は微結晶性セルロース（例えば、Avicel（登録商標））、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン）またはリン酸二カルシウムを、好ましくは組成物の全重量に対して、0.1から90重量%、例えば、1から30重量%の量を含有することができる。例えば、微結晶セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤を用いる場合には、組成物の全重量に対して、好ましくは1から8重量%、例えば、3から6重量%の量で含有するのが好ましい。結合剤を用いると、製剤の顆粒強度が増大し、このことは、細粒化の際に特に重要である。微結晶セルロースおよびメチルセルロースは、高い錠剤硬度および／またはより長い崩壊時間が必要な場合に特に好ましい。ヒドロキシプロピルセルロースは、より速い崩壊が必要な場合に好ましい。場合により、キシリトールを追加の結合剤として、例えば、20重量%までの量の糖アルコール類、例えば、キシリトールを、例えば、微結晶セルロースに添加することができる。3040

【0030】

一実施形態において、本組成物は、さらに安定剤、好ましくはグリシンHC1または炭酸水素ナトリウムを含む。安定剤は、例えば0.1から30重量%、好ましくは1から20重量%の量を含むことができる。

【0031】

本組成物は、粉末、顆粒もしくはペレットの形態、または、例えば、錠剤、またはカプ

セル剤のような単位剤形となり得る。本発明の組成物は、経口的に投与できるカプセル殻、特に、硬質ゼラチン殻中にカプセル化することに十分適合している。

【0032】

代替として、本組成物は、圧縮して錠剤とすることもできる。場合によって、錠剤は、例えば、タルク、多糖類（例えば、セルロース）またはヒドロキシプロピルメチルセルロースのコーティング剤によって被覆されていてもよい。

【0033】

医薬カプセルが単位剤形である場合、各単位剤形は、例えば、約0.5から約10mgの本発明の塩を含有する。

【0034】

本発明の組成物は、標準的な安定性試験条件でよい安定特性を示す。例えば、1年、2年、3年、またははるかに長い期間の貯蔵安定性を有している。安定特性は、例えば、20、40または60などの特定温度で、特定の期間保存した後、例えばHPLC分析によって分解物を測定することによって決定できる。

【0035】

本発明の医薬組成物は、標準的な方法、例えば、通常の混合、造粒、糖衣コーティング、溶解または凍結乾燥法によって製造することができる。使用できる手順は、当分野で知られており、例えば、L.Lachmannら、*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 第3版, 1986、H.Suckeら、*Pharmazeutische Technologie*, Thiem, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 第4版(Springer Verlag, 1971)およびRemington's Pharmaceutical Sciences, 第13版,(Mack Publ., Co. 1970)またはその後の版に記載されている。

【0036】

一実施形態において、本医薬組成物は

- (a) 本発明の塩を糖アルコールと混合すること；
 - (b) (a)で得られた混合物を粉碎および／または造粒すること；および
 - (c) (b)で得られた粉碎および／または造粒混合物と潤滑剤とを混合すること
- を含む方法により製造される。

【0037】

この方法を用いることによって、十分なレベルの含量および混合均一性（すなわち、組成物全体に塩が実質的に均一に分布していること）、溶出時間および安定性を有する製剤が得られる。

【0038】

本塩は、場合によって、塊を除くためにステップ(a)の前に微粉化し、および／または例えば400から500μmメッシュの篩を用いて予備篩にかけてもよい。適切には、混合ステップ(a)は、任意の適切な混和機または混合機中で、例えば100から400回転で、塩と、例えばマンニトールなどの糖アルコール類とを混和することを含む。

【0039】

本方法は、成分を乾式混合することによって行うことができる。本実施形態において、粉碎ステップ(b)は、適切にはステップ(a)で得られた混合物を好ましくは、400から500μmメッシュサイズを有する篩に通すことを含む。工程ステップ(a)は、プレミックスを形成するために、最初塩の全量と少量の糖アルコール、例えば、糖アルコール全量の5から25重量%とを混合するステップを含む。続いて、糖アルコールの残量をプレミックスに添加する。ステップ(a)は、また、結合剤溶液、例えば、メチルセルロースおよび／またはキシリトールの、例えば水溶液をその混合物に加えるステップを含む。代替として、結合剤を乾燥混合物に加え、水を造粒ステップにて加えることもできる。

【0040】

(b)で得られた粉碎混合物は、潤滑剤と混合する前にもう一度、場合によって、混和

10

20

30

40

50

してもよい。潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムは、混合する前に例えば800から900μmの篩を用いて予備篩にかけるのが好ましい。

【0041】

代替として、湿式造粒法が用いられる。この実施形態においては、塩を好ましくは最初に所望の糖アルコール、例えばマンニトールと乾式混合し、次いで、得られた糖アルコール／塩混合物をヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤と乾式混合する。次いで、水を加えて、混合物を、例えば自動化造粒機を用いて造粒する。次いで、造粒物を乾燥し、粉碎する。

【0042】

所望により、ステップ(c)において、追加の量の結合剤を、(b)で得られた混合物に添加してもよい。

【0043】

本方法は、(c)で得られた混合物を錠剤化するか、例えば、自動カプセル化装置を用いて、硬質ゼラチンカプセルにカプセル化するさらなるステップを含んでもよい。個々の外観を知らせ、また、直ちにそれと分かるようにカプセルを着色するか、または印を付けてもよい。色素の使用は、カプセルの識別のみならず見栄えをよくするのに役立つことができる。製剤に通常用いられる適切な色素として、カロチノイド、酸化鉄、およびクロロフィルが挙げられる。好ましくは、本発明のカプセルはコードを使用して印を付ける。

【0044】

本発明の塩および多形体は、
20

a)臓器または組織の移植における拒絶反応の治療および予防、例えば、心臓、肺、心臓と肺の組合せ、肝臓、腎臓、膵臓、皮膚または角膜移植を受けた患者の治療、および骨髄移植後に時に生じる移植組織対宿主病の予防；特に、急性または慢性の同種または異種移植における拒絶反応の治療または例えば膵臓小島細胞等のインスリン産生細胞の移植；および

b)自己免疫疾患の、または炎症状態、例えば関節リウマチ、全身性エリトマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型またはII型糖尿病、およびそれに関連する障害、脈管炎、悪性貧血、シェーグレン症候群、ブドウ膜炎、乾癬、グレーブス眼症、円形脱毛症その他、アレルギー性疾患、例えばアレルギー喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎／結膜炎、アレルギー性接触皮膚炎、場合によって基礎異常応答(underlying aberrant reaction)を有していてもよい炎症性疾患、例えば炎症性大腸疾患、クローン病または潰瘍性大腸炎、内因性喘息、炎症性肺損傷、炎症性肝損傷、炎症性糸球体損傷、アテローム性動脈硬化症、骨関節炎、刺激性接触皮膚炎およびさらなる湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、免疫介在障害の皮膚症状、炎症性眼疾患、角結膜炎、心筋炎または肝炎の治療および予防に有用であり得る。

【0045】

上記使用については、必要とする用量は、当然、投与の様式、治療する具体的な症状および所望の効果に依存して変化する。一般に、満足すべき結果は、約0.1から約100mg/kg体重の日用量で得られることが示される。より大きい哺乳動物、例えばヒトに示される日用量は、約0.5mgから2000mgの範囲にあり、例えば、1日当たり最大4回の分割用量または遅延型で投与するのが好都合である。

【0046】

本塩は、任意の適切な経路で、例えば経口的に、例えば錠剤またはカプセルの形態で、局所的にまたは非経口的に、例えば、静脈内に投与することができる。少なくとも1種の薬学的に許容される担体または希釈剤と関連した本発明の塩を含む医薬組成物は、薬学的に許容される担体または希釈剤と混合することによって従来の手法で製造することができる。経口投与用の単位剤形は、例えば約0.1mgから約500mgの活性物質を含む。

【0047】

本塩は、単独の有効成分として、または、例えば同種移植の急性もしくは慢性拒絶、または炎症性もしくは自己免疫障害の治療または予防のための、免疫調節レジメンにおける

10

20

30

40

50

薬物もしくは他の抗炎症剤と一緒に投与することができる。例えば、これらは、カルシニユーリン阻害剤、例えばシクロスボリンA、シクロスボリンG、FK-506、ABT-281、ASM981；mTOR阻害剤、例えばラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシ)エチルラパマイシン、CCT779、ABT578またはAP23573など；コルチコステロイド；シクロホスファミド；アザチオプレン；メトトレキセート；別のS1P受容体アゴニスト、例えばFTY720またはその類似物(analog)；それのレフルノミドまたは類似物；ミゾリビン；ミコフェノール酸；ミコフェノール酸モフェチル；15-デオキシスペルグアリンまたはその類似物；免疫抑制モノクローナル抗体、例えば白血球受容体に対するモノクローナル抗体、例えばMHC、CD2、CD3、CD4、CD11a/CD18、CD7、CD25、CD27、B7、CD40、CD45、CD58、CD137、ICOS、CD150(SLAM)、OX40、4-1BBまたはそれらのリガンド、例えばCD154；または他の免疫調節化合物、例えば少なくともCTL4の細胞外ドメインの一部またはその変異体、例えば非CTL4タンパク質配列に結合した少なくともCTL4の細胞外部またはその変異体を有する組換え結合分子、例えばCTL4 Ig(例えば登録番号ATCCC68629)またはその変異体、例えばLEA29Y、または他の接着分子阻害剤、例えばmAbs、またはLFA-1アンタゴニスト、セレクチンアンタゴニストおよびVLA-4アンタゴニストを含む低分子量阻害剤との組合せで使用することができる。10

【0048】

本塩が別の免疫調節剤または抗炎症剤と共に投与される場合、同時投与される免疫調節剤または抗炎症剤の用量は、当然、使用される併用薬のタイプおよび治療される症状などに依存して変化する。20

【0049】

したがって、本発明は以下を提供する：

1. 治療有効量の本発明の結晶塩を対象に投与することを含む、臓器または組織移植拒絶を治療または予防する方法。

2. 治療有効量の本発明の結晶塩を対象に投与することを含む、自己免疫疾患または炎症状態を治療または予防する方法。

3. 薬剤として使用される本発明の結晶塩。

4. 本発明の結晶塩および薬学的に許容される希釈剤または担体を含む医薬組成物。

5. 例えば上に開示される方法において医薬の調製のための、本発明の結晶塩の使用。

6. (a) 本発明の結晶塩、および(b) 上記状態の予防または治療に適切な第2の製剤原料(drug substance)を含む製薬の組合せ。

7. 例えば(a) 本発明の結晶塩、および(b) 上記状態の予防または治療に適切な第2の製剤原料の、同時または順次の同時投与を含む、上に定義される方法。

【0050】

以下の実施例は本発明を例証する。実施例1から13において、化合物A、FTY720またはFTY720塩酸塩への言及は、本発明の様々な結晶塩形のいずれかを指すものを含むと考えるべきである。

【実施例】

【0051】

実施例1

微粉化した化合物A、例えば2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオール塩酸塩(FTY720)を篩にかけ、篩にかけた化合物116.7gを、9683.3gの微結晶性セルロース剤と混合する。次いで、混合物を30メッシュ篩を用いてFrewitt MG I装置(米国Key International Inc.製)で粉碎する。ステアリン酸マグネシウムを20メッシュの篩を用いて篩にかけ、篩にかけたステアリン酸マグネシウム200gをFTY720混合物と混和して製剤組成物を製造する。

【0052】

50

20

30

40

50

次いで、製剤組成物を 7 mm のダイを用いて打錠機で圧縮成型し、以下を含む 120 mg の錠剤を生成する。

化合物 A 例えれば F T Y 7 2 0 *	1 . 4 m g
微結晶性セルロース、例えれば Avicel PH 102	116 . 2 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 . 4 m g
合計	120 m g

* 遊離の化合物 A 1 mg は F T Y 7 2 0 の 1 . 12 m g と等価である。

【0053】

実施例 2

さらなる実施例において、ステアリン酸マグネシウムの代わりに Cutina (登録商標：硬化ヒマシ油) を用いる以外は実施例 1 の方法を繰り返す。 10

【0054】

実施例 3

化合物 A (例えれば F T Y 7 2 0) および微結晶性セルロース (例えれば Avicel PH 102) を、 18 メッシュの篩を用いてそれぞれ別々に篩にかける。篩にかけた 1 . 9 g の F T Y 7 2 0 を、 篩にかけた微結晶性セルロース剤 40 g と、ブレンダー内で 32 rpm で 120 回転混合する。次いで F T Y 7 2 0 混合物を、 35 メッシュの篩を通して篩にかける。

【0055】

篩にかけた F T Y 7 2 0 混合物を、さらに 340 . 1 g の微結晶性セルロース (例えれば Avicel PH 102) とヒドロキシプロピルセルロース 12 g と共に造粒機に加える。混合物を 3 分間混合する。次いで、水を 100 ml / 分の速度で加え、その混合物を 2 分間造粒した。造粒を棚段乾燥機に移し、150 分間 50 °C で乾燥する。 20

【0056】

次いで、混合物を Frewitt MG I 装置中で 35 メッシュの篩を用いて粉碎する。ステアリン酸マグネシウムを篩にかけ、篩にかけた化合物 6 g を F T Y 7 2 0 混合物と 32 rpm で 90 回転ブレンドし、ブレンド中の微結晶性セルロース (例えれば Avicel PH 102) 全体に S1P 受容体アゴニストが実質的に均一に分布した製剤組成物を製造する。 30

【0057】

次いで製剤組成物を、H & K 400 カプセル化装置でサイズ 3 の硬質ゼラチン殻に充填する。製剤組成物 120 mg を、各カプセルに加える。したがって各カプセルは、次のものを含む：

F T Y 7 2 0 *	0 . 56 m g
微結晶性セルロース	114 . 04 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	3 . 6 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 . 8 m g
合計	120 m g

【0058】

実施例 4

さらなる実施例において、ステアリン酸マグネシウムを Cutina (登録商標) (水素化ヒマシ油) に置き換えるという点を除き、実施例 3 の方法を繰り返す。 40

【0059】

実施例 5

さらなる実施例において、ヒドロキシプロピルセルロースをヒドロキシプロピルメチルセルロースに置き換えるという点を除き、実施例 3 の方法を繰り返す。

【0060】

実施例 6 a

微粉化化合物 A (例えれば F T Y 7 2 0) を、400 μm (40 メッシュ) の篩を用いて篩にかける。篩にかけた化合物 58 . 35 g を、25 L Bohle ピンブレンダー内で 2

40ブレンド回転 (blending revolutions) して微結晶性セルロース (例えばAvicel PH 102) 4841.65gと混合する。次いで、その混合物を425μmメッシュ篩を用いてFrewitt MGI装置内で粉碎し、粉碎した混合物をもう一度混ぜ合わせる。ステアリン酸マグネシウムを篩にかけ、篩にかけた化合物100gをFTY720混合物とブレンドし、S1P受容体アゴニストがブレンド全体に実質的に均一に分布した製剤組成物を製造する。次いで、製剤組成物を、H&K400カプセル化装置上でサイズ3の硬質ゼラチン殻に充填する。製剤組成物120mgを各カプセルに加える。したがって、各カプセルは、次のものを含む:

FTY720*	1.4mg
微結晶性セルロース	116.2mg
ステアリン酸マグネシウム	2.4mg
合計	120mg

【0061】

実施例6b

代替実施形態においては、カプセル剤を、実施例6aに記載した成分を用い、実施例6aに記載した量を製造する。ただし、FTY720は(篩にかける前の)マンニトール14mgとまず混合する。次いで、上記のように、この混合物を篩にかける。次いで、篩にかけた混合物を残りのマンニトールとブレンドし、ステアリン酸マグネシウムを加え、続いて追加のブレンドを行い、カプセル剤中に充填する。

【0062】

実施例7および8

さらなる実施例においては、各カプセルが各成分を次の量含むこと以外は実施例6に記載したように、カプセル剤を調製する:

【0063】

【表1】

	実施例7	実施例8
FTY720*	2.8mg	5.6mg
微結晶性セルロース	114.8mg	112mg
ステアリン酸マグネシウム	2.4mg	2.4mg
合計	120mg	120mg

【0064】

実施例9から11

さらなる実施例において、各場合でステアリン酸マグネシウムをCutina(登録商標)(水素化ヒマシ油)と置き換えるという点を除き実施例6から8に記載したように、カプセル剤を調製する。

【0065】

実施例12および13

各成分を量り乳鉢内で混合し、次いでカプセル剤に充填することによって、次の成分を含むカプセル剤を調製する:

【0066】

10

20

30

40

【表2】

	<u>実施例12</u>	<u>実施例13</u>
FTY720	5mg	1mg
D-マンニトール	83.7mg	117mg
コーンスターク	24mg	-
Avicel(登録商標)PH101	12mg	-
ヒドロキシプロピルセルロース	0.3mg	7mg
タルク	3mg	3mg
Lubriワックス(登録商標)101	2mg	2mg
合計	130mg	130mg

10

【0067】

実施例14

FTY720 HC1の多形体および水和物
示差走査熱量測定法(DSC)曲線を、PerkinElmer DSC-7およびPyris 1システムを用いて記録した。

【0068】

DSC加熱曲線はおよそ40、66および107の3つの特徴的遷移を示す。40での第1の吸熱ピークの後に小さい発熱ピークが続くが、これはI形の融解の後にI形への再結晶が続くことを暗示している。II形とIII形間の第2の遷移は、固体-固体遷移である。第3の遷移は107で観察された。107より上では、X線粉末パターンはほぼ消滅し2.9°に1つだけ強いピークが残り、この温度より上では結晶秩序のより低い相が生成したことを示唆した。熱顕微鏡は、107より上で複屈折を示し、これは、分解の開始である約260より低い約230でのみ消滅した。次いで、DSCで見られる異なる遷移の性質を調査するために、温度可変XRPDを実行した。加熱速度は10K/分で、ステージ時間は各実験で5分であった。X線粉末ダイヤグラムをScintag X1回折システムを用いて、CuK照射で2°から35°(2)の間で記録した。温度可変および湿度可変のXRPDを、温湿度制御装置を備えたScintag XDS 2000システムを用いて実行した。

20

【0069】

温度可変XRPDによると、FTY720 HC1は、少なくとも4つの異なる結晶形で存在し得る。107より上では回折ピークが事実上全て消滅し、2.9°に1つだけ強いピークが残った。これらの発見は、DSCの結果に一致している。しかし、0で見られたさらなる結晶形(IV形)は、XRPDでのみ観察され、DSCにおいては現われなかった。IV形のX線粉末パターンがI形のパターンに非常に類似し、DSCにおいて熱的事象が観察されなかつたので、IV形の結晶性状がI形に非常に類似していると推測することができる。

30

【0070】

FTY720塩酸塩形IのXRPDダイヤグラムは図1に示され、下記に示す有意なピークを持つ：

40

【0071】

【表3】

度2θ	d間隔(Å)	相対強度
3.55	24.875	強
7.12	12.394	弱
10.71	8.255	弱
12.48	7.090	弱
15.42	5.742	中
20.59	4.309	中

10

【0072】

特定の実施形態において、FTY720塩酸塩形IのXRDダイヤグラムは：

【0073】

【表4】

度2θ	d間隔	相対強度(%)
3.55	24.875	100
7.12	12.394	4
10.71	8.255	10
12.48	7.090	7
15.42	5.742	15
20.59	4.309	20

20

【0074】

FTY720塩酸塩形IIのXRDダイヤグラムは図2に示され、下記に示す有意なピークを持つ：

【0075】

【表5】

度2θ	d間隔(Å)	相対強度
3.47	25.467	強
6.92	12.756	弱
10.38	8.513	弱
14.58	6.070	弱
19.20	4.617	弱
20.34	4.362	弱
20.86	4.254	弱

30

【0076】

特定の実施形態において、FTY720塩酸塩形IIのXRDダイヤグラムは：

【0077】

【表6】

度2θ	d間隔	相対強度(%)
3.47	25.467	100
6.92	12.756	5
10.38	8.513	9
14.58	6.070	6
19.20	4.617	9
20.34	4.362	8
20.86	4.254	13

40

50

【0078】

F T Y 7 2 0 塩酸塩形 I I I の X R P D ダイヤグラムは図 3 に示され、下記に示す有意なピークを持つ：

【0079】

【表 7】

度 2 θ	d間隔(Å)	相対強度
3.46	25.467	強
6.88	12.826	弱
10.32	8.559	弱
14.41	6.138	弱
18.94	4.679	弱
20.26	4.378	弱
20.73	4.279	弱
24.23	3.668	弱

10

【0080】

特定の実施形態において、F T Y 7 2 0 塩酸塩形 I I I の X R P D ダイヤグラムは：

【0081】

【表 8】

20

度 2 θ	d間隔	相対強度(%)
3.46	25.467	100
6.88	12.826	6
10.32	8.559	11
14.41	6.138	6
18.94	4.679	8
20.26	4.378	7
20.73	4.279	14
24.23	3.668	6

30

【0082】

誤差およそ ± 0 . 2 度のマージンが、2 の角度割り当て (angle assignment) のそれぞれに存在する。

【0083】

吸着 / 脱着等温線を、動的水蒸気吸着測定装置 (D V S - 1) を用いて測定した。測定は 25 および 40 で行なった。

【0084】

25 で記録した水脱着等温線は、90 % から 60 % の相対湿度 (r . h .) の間で、ほとんど一定の水含有率 5 . 2 から 5 . 9 % を示した。このことは、水和物の生成を示唆する (一水和物の理論上の水含量は 4 . 9 8 % である)。40 で記録された水吸着等温線は、80 % r . h . で既に第 1 の著しい水の取込みを示したが、25 で記録された等温線は、90 % r . h . で第 1 の取込みを示した。60 および 75 % r . h . で 1 か月間ならびに 80 および 75 % r . h . で 1 か月保存した I 形の試料は、10 . 2 から 10 . 6 % (これは水 2 モルについて算定した水含有率 9 . 4 8 % に近い) の水含有率を有する水和物形態への変換を示す。

40

【0085】

水和物の X R P D ダイヤグラムは図 4 に示され、下記の有意なピークを持つ：

【0086】

【表9】

度2θ	d間隔(Å)	相対強度
2.9	30.298	強
17.2	5.160	中
30.6	2.921	弱
28.2	3.161	弱
24.4	3.651	弱
8.6	10.280	弱
25.9	3.438	弱

10

【0087】

特定の実施形態において、水和物のXRDダイヤグラムは以下の通りである：

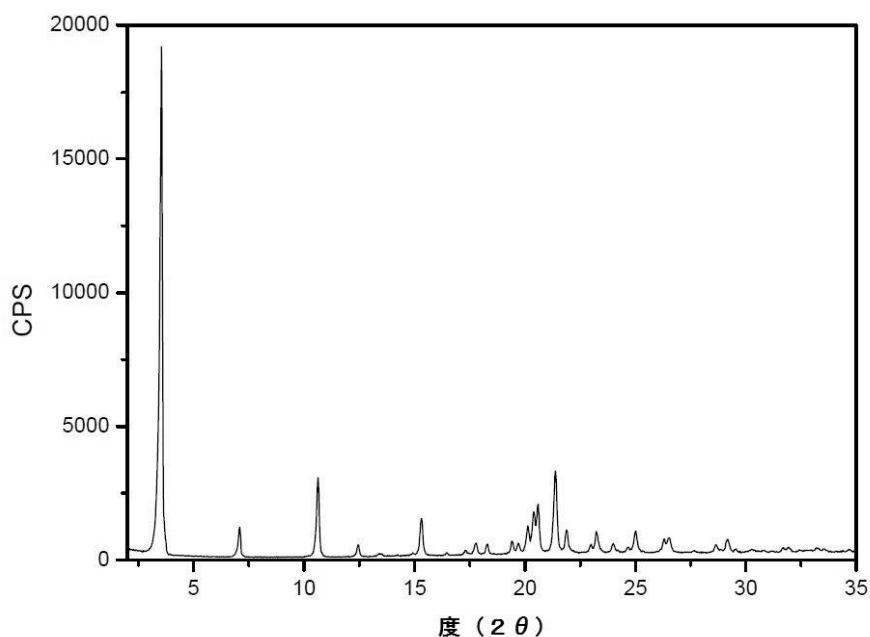
【0088】

【表10】

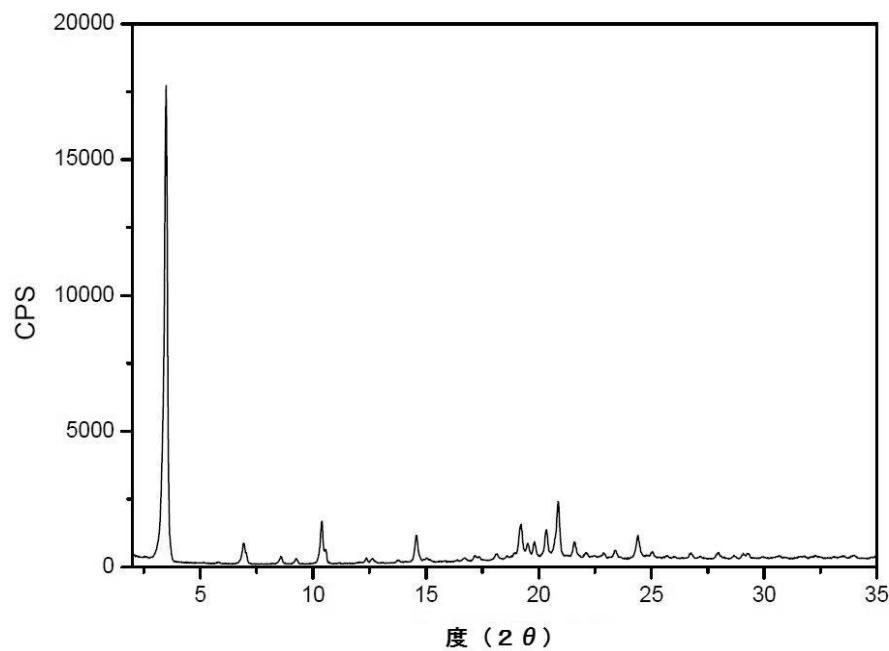
度2θ	d間隔	相対強度(%)
2.9	30.298	100
17.2	5.160	26
30.6	2.921	6
28.2	3.161	5
24.4	3.651	4
8.6	10.280	4
25.9	3.438	4

20

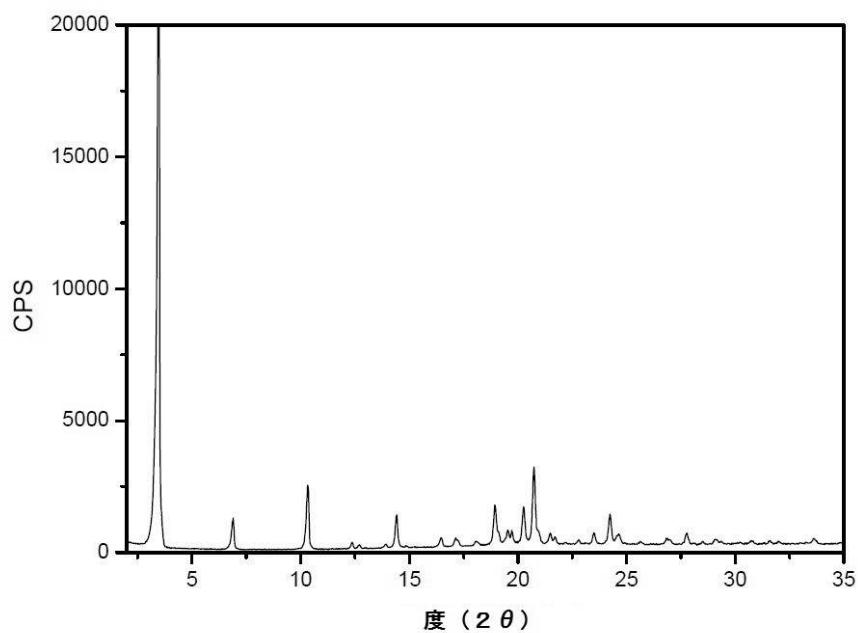
【図1】



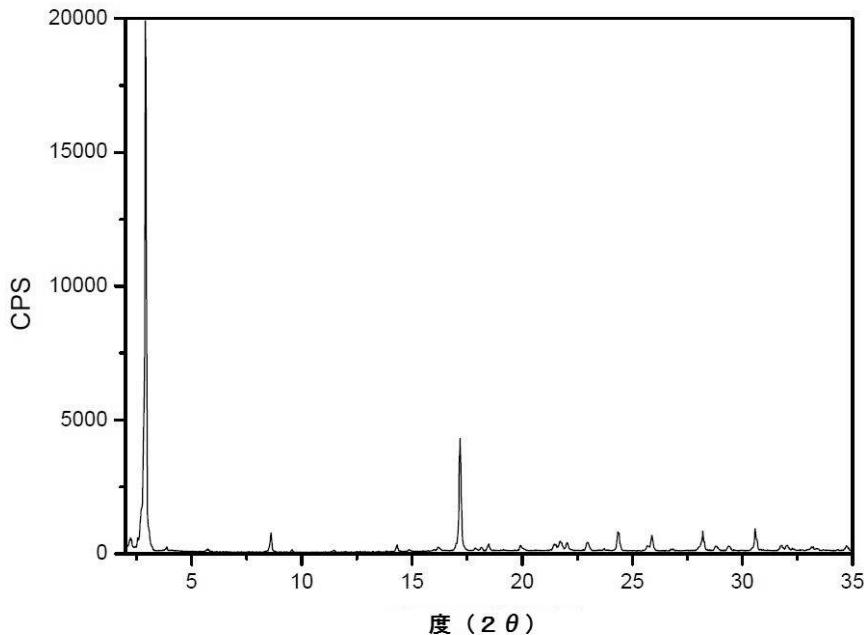
【図2】



【図3】



【図4】



【手続補正書】

【提出日】平成23年8月9日(2011.8.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

実質的に水和物の形態である2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオール(FTY720)の塩酸塩を含む、医薬組成物。

【請求項2】

約2.9、17.2、30.6、28.2、24.4、8.6および25.9度の2のピークを含むX線粉末回折パターンを特徴とする結晶形の水和物を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

水含有率が5.2~10.6%である、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項4】

治療で使用するための、請求項1から3のいずれかに記載の組成物。

【請求項5】

臓器移植もしくは組織移植の拒絶、自己免疫疾患または炎症状態の治療または予防において使用するための、請求項1から4のいずれかに記載の組成物。

【請求項6】

臓器もしくは組織移植の拒絶、自己免疫疾患または炎症状態の治療または予防のための医薬の製造のための、請求項1から4のいずれかに記載の組成物の使用。

【請求項7】

結晶形である2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールの塩酸塩の水和物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2009/064891

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C215/28 A61K31/137 A61P37/02

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) C07C 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, BEILSTEIN 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.
X	WO 2004/089341 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; MITSUBISHI PHARMA CORP [J]) 21 October 2004 (2004-10-21) cited in the application examples 1-24 page 10 -----	1,6-11
X	US 6 476 004 B1 (SAKAI ATSUSHI [JP] ET AL) 5 November 2002 (2002-11-05) column 8, lines 48-66 column 10, lines 34-38 -----	1,6-11 -/-

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> 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 8 March 2010	Date of mailing of the international search report 19/05/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Götz, Gerhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No
PCT/EP2009/064891

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KIUCHI M ET AL: "Synthesis and Immunosuppressive Activity of 2-Substituted 2-Aminopropane-1,3-diols and 2-Aminoethanols" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON., US, vol. 43, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 2946-2961, XP002271142 ISSN: 0022-2623 page 2953: preparation of compound 6	1,6-11

Form PCT/I/SA210 (continuation of second sheet) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/064891

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 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:

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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet.

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 additional fees.

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.:

see annexe

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2009/064891

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTMSA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 6-11 (all in part), 12-13

Form I of FTY720

2. claims: 2, 6-11 (all in part)

Form II of FTY720

3. claims: 3, 6-11 (all in part)

Form III of FTY720

4. claims: 4-5, 6-11 (all in part)

FTY720 in the form of a hydrate

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/064891

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004089341	A	21-10-2004	AT 501681 A1 AT 504853 A2 AT 414508 T AU 2004228929 A1 BE 1015972 A5 BR P10409250 A CA 2521325 A1 CL 7452004 A1 CN 1767819 A DE 102004016947 A1 DE 202004021680 U1 DK 1613288 T3 EC SP056090 A EP 1613288 A1 EP 2008650 A2 ES 2320767 T3 ES 2228282 A1 FR 2854073 A1 GB 2400318 A GR 2004100121 A HK 1071685 A1 HK 1091114 A1 HR 20050886 A2 IE 20040246 A1 IS 8114 A JP 2004307506 A KR 20050121712 A MA 27729 A1 MX PA05010860 A NZ 542622 A PE 07432009 A1 PT 1613288 E RU 2358716 C2 SI 1613288 T1 ZA 200507394 A		15-10-2006 15-08-2008 15-12-2008 21-10-2004 06-12-2005 28-03-2006 21-10-2004 11-02-2005 03-05-2006 21-10-2004 22-04-2010 23-03-2009 01-03-2006 11-01-2006 31-12-2008 28-05-2009 01-04-2005 29-10-2004 13-10-2004 17-12-2004 04-08-2006 26-06-2009 30-11-2006 15-12-2004 01-11-2005 04-11-2004 27-12-2005 02-01-2006 25-05-2006 31-01-2009 17-07-2009 25-02-2009 20-06-2009 30-04-2009 28-03-2007
US 6476004	B1	05-11-2002	NONE		

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 0 7 B 63/00 (2006.01) C 0 7 B 63/00 E

(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,S,K,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 マツ,ミハエル

スイス国 バーゼル ツェーハー-4002, ポストファッシュ, ノバルティス ファーマ アー
ゲー内

(72) 発明者 ジョルディン, グイド

スイス国 バーゼル ツェーハー-4002, ポストファッシュ, ノバルティス ファーマ アー
ゲー内

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA03 FA08 KA01 MA01 MA04 NA14 ZB08 ZB11
4H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AB22 AB27 AD15 BC10 BJ50 BN10
BU32