

(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2012-500245

(P2012-500245A)

(43) 公表日 平成24年1月5日(2012.1.5)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 31/4439 (2006.01)	A 61 K 31/4439	4 C 0 6 3
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00 1 2 3	4 C 0 8 6
A 61 P 41/00 (2006.01)	A 61 P 41/00	
A 61 P 7/02 (2006.01)	A 61 P 7/02	
C 07 D 401/12 (2006.01)	C 07 D 401/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2011-523405 (P2011-523405)
(86) (22) 出願日	平成21年8月17日 (2009.8.17)
(85) 翻訳文提出日	平成23年2月17日 (2011.2.17)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2009/060592
(87) 國際公開番号	W02010/020602
(87) 國際公開日	平成22年2月25日 (2010.2.25)
(31) 優先権主張番号	61/090,018
(32) 優先日	平成20年8月19日 (2008.8.19)
(33) 優先権主張国	米国(US)

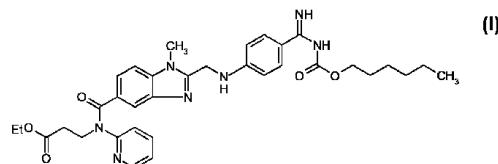
(71) 出願人	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173
(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(74) 代理人	100116919 弁理士 斎藤 房幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経皮的インターベンション心臓カテーテル法のためのダビガトラン

(57) 【要約】

本発明は、場合によりその薬学的に許容しうる塩の形態である、式(I)のダビガトランエテキシラートの新規使用、および本目的に使用されうる新規医薬製剤に関する。

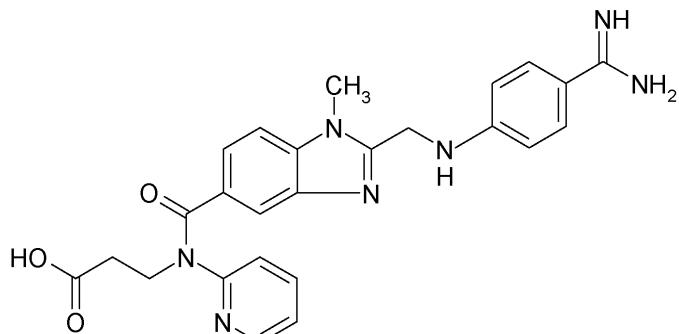


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I :

【化 4】



II

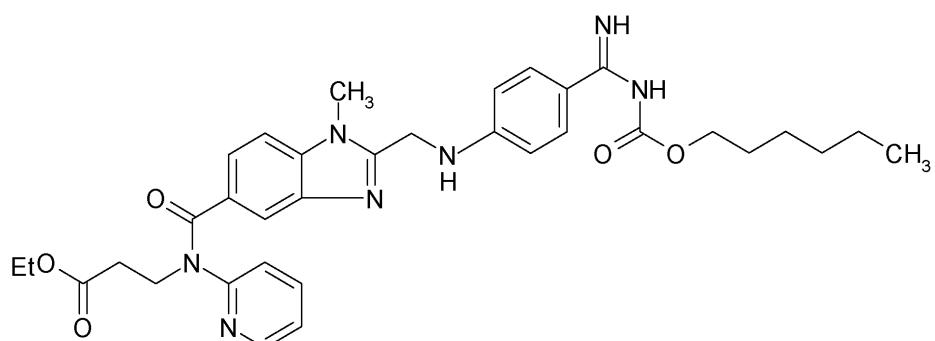
の化合物（場合により、その互変異性体、薬学的に許容しうる塩またはプロドラッグの形態である）の、経皮的インターベンション心臓カテーテル法における補助的薬物療法用の医薬の製造のための使用。

【請求項 2】

式 I I の化合物のプロドラッグが、式 I :

20

【化 5】



I

の化合物（場合により、その互変異性体および薬学的に許容しうる塩の形態である）である、請求項 1 記載の経皮的インターベンション心臓カテーテル法における補助的薬物療法用の医薬としての使用。

【請求項 3】

一日あたり、50～400mgの間、特に好ましくは、75～350mgの式 I の化合物を投与する、請求項 2 記載の使用。

【請求項 4】

薬学的に許容しうる塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロスルファート、ヒドロホスファート、ヒドロメタンスルホナート、ヒドロニトарат、ヒドロマレアート、ヒドロアセタート、ヒドロベンゾアート、ヒドロシトラート、ヒドロフマラート、ヒドロタルトラート、ヒドロラクタート、ヒドロオキサラート、ヒドロスクシナート、ヒドロベンゾアートおよびヒドロ-p-トルエンスルホナート、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヒドロスルファート、ヒドロホスファート、ヒドロマレアート、ヒドロフマラートおよびヒドロメタンスルホナートから選択される酸付加塩を含む、請求項 2～3 のいずれか一項記載の使用。塩酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、安息香酸および酢酸からなる塩が特に好ましい。本発明によれば、メタンスルホン酸からなる塩（場合により、メシラートとも称される）が本発明の範囲内において、非常に重要である。

40

【請求項 5】

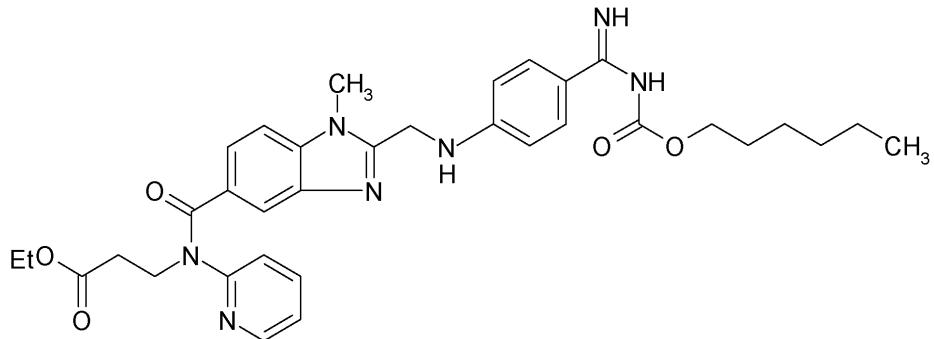
50

薬学的に許容しうる塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヒドロスルファート、ヒドロホスファート、ヒドロマレアート、ヒドロフマラートおよびヒドロメタンスルホナートを含む、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 6】

経皮的インターベンション心臓カテーテル法における補助的薬物療法用の医薬としての、式 I :

【化 6】



I

(場合により、その互変異性体および薬学的に許容しうる塩の形態である)の化合物。

【請求項 7】

薬学的に許容しうる塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロスルファート、ヒドロホスファート、ヒドロメタンスルホナート、ヒドロニトラート、ヒドロマレアート、ヒドロアセタート、ヒドロベンゾアート、ヒドロシトラート、ヒドロフマラート、ヒドロタルトラート、ヒドロラクタート、ヒドロオキサラート、ヒドロスクシナート、ヒドロベンゾアートおよびヒドロ-p-トルエンスルホナート、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヒドロスルファート、ヒドロホスファート、ヒドロマレアート、ヒドロフマラートおよびヒドロメタンスルホナートから選択される酸付加塩を含む、請求項 6 記載の使用のための式 I の化合物。塩酸、メタンスルホン酸、マレイイン酸、安息香酸および酢酸からなる塩が特に好ましい。本発明によれば、メタンスルホン酸からなる塩(場合により、メシラートとも称される)が本発明の範囲内において、非常に重要である。

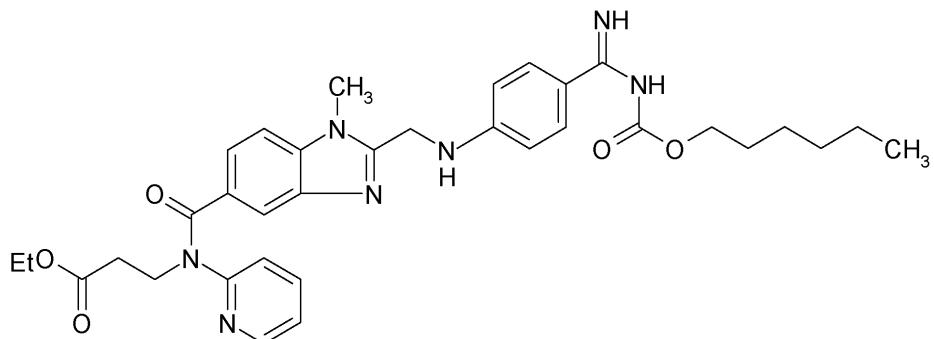
【請求項 8】

薬学的に許容しうる塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヒドロスルファート、ヒドロホスファート、ヒドロマレアート、ヒドロフマラートおよびヒドロメタンスルホナートを含む、請求項 6 または 7 記載の使用のための式 I の化合物。

【請求項 9】

経皮的インターベンション心臓カテーテル法における補助的薬物療法用の、式 I :

【化 7】



I

(場合により、その互変異性体および薬学的に許容しうる塩の形態である)の化合物を含む医薬組成物。

50

【発明の詳細な説明】

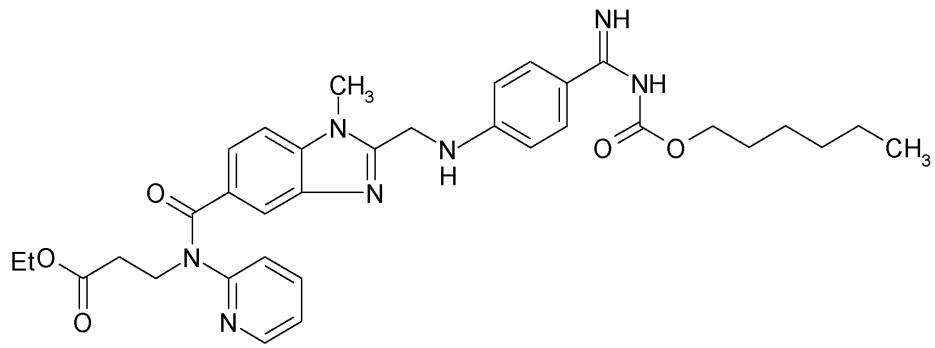
【技術分野】

【0001】

本発明は、場合によりその薬学的に許容しうる塩の形態である、式I：

【0002】

【化1】



のダビガトランエテキシラートの新規使用、および本目的に使用しうる新規医薬製剤に関する。

【0003】

本発明の背景

式Iの化合物は先行技術により周知であり、WO 98 / 37075において最初に開示された。それは、例えば、深部静脈血栓症の術後予防および脳卒中の予防、特に、心房細動患者における脳卒中の予防に使用できる強力なトロンビン阻害剤である。

【0004】

本発明は、式Iの化合物の、経皮的インターベンション心臓カテーテル法における補助的薬物療法としての使用に関する。

【0005】

本発明の詳細な説明

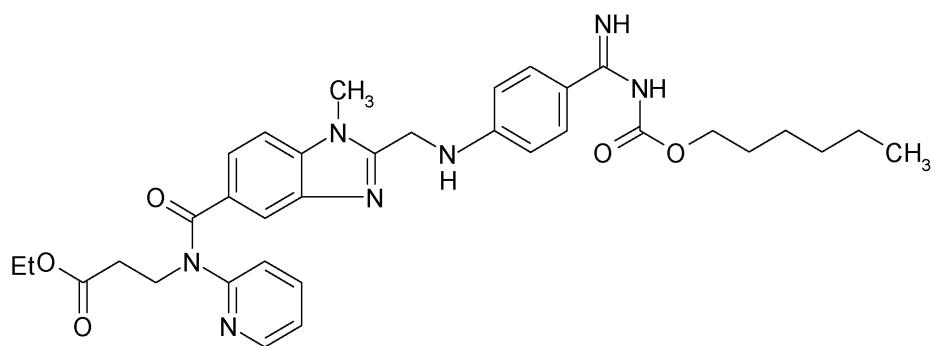
経皮的インターベンション心臓カテーテル法（PCI = 経皮的冠動脈インターベンション）は、冠状動脈疾患に潜在的リスクのある患者に実施される検査である。しばしば、例えば、胸部における圧迫感もしくは痛覚などの症状、または、心臓の電流パターン（心電図）における病的変化が、心臓カテーテル法の根拠となる。この検査において、冠状動脈血管に流量の問題があるかどうかが決定される。そのような流量の問題が見つかれば、心臓カテーテル法の間に、経皮的バルーン拡張術またはステント移植が原因となる病巣に実施されうる。

【0006】

本発明は、場合によりその互変異性体および薬学的に許容しうる塩の形態の、式I：

【0007】

【化2】



10

20

30

40

50

の化合物の、経皮的インターベンション心臓カテーテル法における補助的薬物療法としての使用に関する。

【0008】

ダビガトランエキシラートの薬学的に許容しうる塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロスルファート、ヒドロホスファート、ヒドロメタンスルホナート、ヒドロニトарат、ヒドロマレアート、ヒドロアセタート、ヒドロベンゾアート、ヒドロシトラート、ヒドロフマラート、ヒドロタルトラート、ヒドロラクタート、ヒドロオキサラート、ヒドロスクシナート、ヒドロベンゾアートおよびヒドロ-p-トルエンスルホナート、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヒドロスルファート、ヒドロホスファート、ヒドロマレアート、ヒドロフマラートおよびヒドロメタンスルホナートから選択される酸付加塩が含まれる。塩酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、安息香酸および酢酸からなる塩が特に好ましい。本発明によれば、メタンスルホン酸からなる塩（場合により、メシラートとも称される）が本発明の範囲内において、非常に重要である。10

【0009】

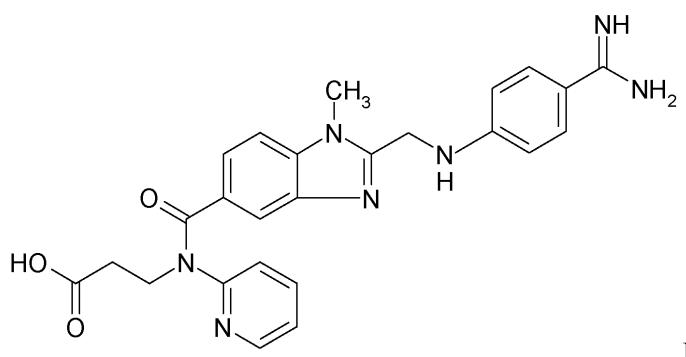
ダビガトランエキシラートの酸付加塩、特に、メタンスルホン酸塩は、例えば、WO 03/074056に開示されている。そのメタンスルホン酸塩の特定の多形体IおよびII、または、その半水和物もまた先行技術（WO 2005/028468）により周知である。本発明は、式Iの化合物の塩の溶媒和物および水和物の使用を含む。20

【0010】

式Iの化合物の活性成分は、ダビガトランと称され、下記の式II：

【0011】

【化3】



に示される。

【0012】

本発明による使用には、式IIの化合物の、経皮的インターベンション心臓カテーテル法における補助的薬物療法としての使用も含まれる。

【0013】

本発明によれば、薬物療法を実施するために、一日あたり、好ましくは、50から400mgの間の、特に好ましくは、75から350mgの式Iの化合物が投与される。一日あたり、特に好ましくは、110～300mg、さらに好ましくは、150～220mgの化合物Iが投与される。40

【0014】

式Iの化合物は、好ましくは、経皮的インターベンション心臓カテーテル法と同時または前に投与される。特に好ましくは、式Iの化合物は、心臓カテーテル法の前に投与される。例えば、経皮的インターベンション心臓カテーテル法の12～48時間、好ましくは16～36時間、特に好ましくは18～24時間前に、上記記載の投与量で、式Iの化合物の投与を始めることが望ましい。

【0015】

10

20

30

40

50

式Iの化合物は、好ましくは、例えば、WO 03 / 074056に記載されているような多微粒子状医薬製剤を用いて投与される。WO 03 / 74056の図1は、適したペレットの断面によって、好ましい医薬組成物の概略的構造を示す。このペレットのほぼボル状／球状のコア領域は、薬学的に許容しうる有機酸、好ましくは、酒石酸、を含む／からなる。それから、いわゆる分離層と呼ばれる活性物質を含む層から酸のコアを分離する層がくる。分離層は、次に、同様に球状の殻の形状である活性物質層に取り囲まれ、それは、今度は、ペレットの耐摩耗性および保存安定性を高めるコーティングで覆われてもよい。

【0016】

本発明によれば、好ましく使用されるこの種のペレット製剤の調製は、部分工程の連続として特徴づけられる。第一に、コア1が薬学的に許容しうる有機酸から調製される。本発明の範囲内において、酒石酸がコア1の調製に使用される。このようにして得られたコア物質1は、それから、分離懸濁液2を噴霧することによって、いわゆる、分離された酒石酸コア3に変換される。その次に調製されたダビガトラン懸濁液4は、一以上の工程段階中のコーティング過程によって、これらのコートされたコア3に噴霧される。このように得られた活性物質ペレット5は、次いで、適したカプセルに封入される。

【0017】

次に続く実験の節では、本発明により特に好ましく使用される医薬製剤の調製を要約する。

【0018】

実施例1 - スターターペレットの調製

凹底と攪拌棒を備えた標準的な混合容器内で、480kgの水を50まで加熱し、攪拌しながら120kgのアカシア（アラビアゴム）を添加する。透明な溶液が得られるまで一定温度で攪拌を続ける。透明溶液が得られた時点で（通常1～2時間後）、攪拌しながら600kgの酒石酸を添加する。酒石酸は一定温度で添加し、攪拌を続ける。添加終了後、混合物をさらに約5から6時間攪拌する。

【0019】

1000kgの酒石酸を、ゆっくりと回転している（3回転／分）噴霧と粉末添加装置を備えた無孔水平パン（unperforated horizontal pan）（例えばDriamat 2000/2.5）に添加する。噴霧開始前に、酸のサンプルをふるい分析用にとっておく。問題の酸は、粒径0.4～0.6mmの範囲の酒石酸粒子である。

【0020】

上記方法で得られた酸ゴム溶液を、このように提供された酒石酸粒子上に噴霧する。噴霧の間、供給される空気の量を、1000m³/h、35～75に調節する。差圧は2ミリバール、パンの回転速度は、9回転／分である。ノズルは、中身より350～450mm離れて配置すべきである。

【0021】

酸ゴム溶液を、代替的に、以下の過程で噴霧する。約4.8kgの酸ゴム溶液を粒径0.4～0.6mmの酒石酸粒子上に噴霧し、溶液を分配後、約3.2kgの酒石酸粉末を湿気を帯びた酒石酸粒子に振りかける。問題の酒石酸粉末は、粒径が50ミクロン未満の微細な酒石酸粒子からなる。全部で800kgの酒石酸粉末が必要である。上記酒石酸粉末を振りかけ、分配した後、噴霧物質を、製品温度が約40に達するまで乾燥させる。今度は、酸ゴム溶液の噴霧を行う。

【0022】

これらのサイクルを酸ゴム溶液を使い切るまで繰り返す。その過程が終了した時点で、酸ペレットを、3rpmで240分間、パン中乾燥させる。乾燥終了後のケーキングを防ぐために、断続的なプログラムを毎時3分間3rpmで実行する。本例では、このことは、パンを1時間おきに3分間3rpmで回転させ、その後、放置することを意味する。酸ペレットを、その後、乾燥装置に移す。その後、60で48時間を超えてそれらを乾燥させる。最後に、粒径分布をふるい分析により決定する。直径0.6～0.8mmの粒径が産物に

10

20

30

40

50

対応する。この比率は、85%を超えていなければならない。

【0023】

実施例2 - スターターペレットの単離

分離懸濁液を調製するために、666.1(347.5)kgのエタノールを混合容器に入れ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(33.1(17.3)kg)を約600rpmで攪拌しながら添加し、溶解させる。その後、同様の条件下、0.6(0.3)kgのジメチコンを添加する。使用の直前に、タルク(33.1(17.3)kg)を、再度攪拌しながら添加し、懸濁させる。

【0024】

酸ペレット1200(600)kgをコーティング装置(例えば、GS-Coater Mod. 600/M od. 1200)に注入し、回転するパン中、何時間も続く連續した噴霧過程において、1200kgの混合物の場合には32kg/h、600kgの混合物には21kg/hの噴霧速度で、上記記載の分離懸濁液をその中に噴霧する。ペレットも70以下の温度で連續的に供給空気により乾燥させる。

【0025】

GS-Coaterが空になった後、単離したスターターペレットをふるい分けにより分画する。直径1.0mm以下の産物画分を保存し、さらに使用する。

【0026】

実施例3 - ダビガトランエテキシラート懸濁液の調製

26.5kgのヒドロキシプロピルセルロースを、プロペラ攪拌器を取り付けた1200リットルの混合容器中の720kgのイソプロパノールに添加し、混合物を完全に溶解するまで(約12~60時間；約500rpm)攪拌する。溶液が透明になった時点で、132.3kgのダビガトランエテキシラートメタンスルホナート(多形体I)を攪拌しながら(400rpm)添加し、混合物をさらに約20~30分間攪拌する。その後、21.15kgのタルクを一定の攪拌速度で添加し、同じ速度でさらに約10~15分間継続して攪拌する。上記記載の過程は、好ましくは、窒素雰囲気下で実施する。

【0027】

形成されたすべての固まりを、UltraTurrax stirrerを使用し、ホモジナイズにより破壊する(約60~200分間)。懸濁液の温度は、全製造過程にわたり30を超えてはならない。

【0028】

懸濁液は、確実に沈殿がおこらないようにするため、さらなる過程の準備ができるまで攪拌する(約400rpm)。

【0029】

懸濁液を30未満で保存する場合、最大でも48時間以内にさらなる処理をしなければならない。例えば、懸濁液を製造し、22で保存する場合、60時間以内にさらなる処理をしなければならない。

【0030】

実施例4 - ダビガトランエテキシラート活性物質ペレットの調製

無孔容器を備えた水平パンを使用する(GS Coater Mod. 600)。流動床法と対照的に、「上方噴霧」(top-spray)法により、回転パン中、ペレットの流動床に懸濁液を噴霧する。それは、直径1.4mmのノズルを通して噴霧される。乾燥空気は、ペレットの床に、いわゆる浸漬回転翼(immersion blade)を介して入れられ、後壁の角の穴を介して排出される。

【0031】

実施例2により得られた酒石酸ペレット320kgを水平パンに入れ、ペレットの床を加熱する。産物の温度が43に達した時点で、噴霧を開始する。実施例3により事前に調製された900kgの懸濁液を、まず、2時間、噴霧速度20kg/hで、その後、24kg/hで噴霧する。懸濁液を常に攪拌する。供給される空気の温度は最高でも75である。供給される空気の量は約1900m³/hである。

10

20

30

40

50

【0032】

その後、ペレットを、水平パン（5回転／分）中、空気流入温度が少なくとも30℃、最高で50℃、空気流入量が500m³/hで、約1～2時間を超えて乾燥させる。

【0033】

このように得られた325kgのペレットを、その後、再度水平パンに入れ、43℃まで加熱する。実施例3により事前に調製された懸濁液900kgを、まず、2時間、噴霧速度20kg/hで、その後、24kg/hで噴霧する。懸濁液を常に攪拌する。供給される空気の温度は最高で75℃である。供給される空気の量は約1900m³/hである。

【0034】

その後、ペレットを、水平パン（5回転／分）中、空気流入温度が少なくとも30℃、最高で50℃、空気流入量が500m³/hで、約1～2時間を超えて乾燥させる。 10

【0035】

乾燥したペレットを、その後、メッシュサイズ1.6mmの振動ふるいに通し、更なる過程に必要になるまで、乾燥剤入りの容器に保存する。

【0036】

実施例5 - 製剤の例

以下の製剤の例は、その後、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルにパックすることにより、実施例4により得られた活性物質ペレットから得られる：

【0037】

【表1】

20

成分	量 [mg] 1カプセル当たり	量 [mg] 1カプセル当たり
活性物質I	86.48 ⁽¹⁾	126.83 ⁽²⁾
アカシア（アラビアゴム）	4.43	6.50
酒石酸	88.56	129.9
ヒドロキシメチル-プロピルセルロール 2910	2.23	3.27
ジメチルポリシロキサン 350	0.04	0.06
タルク	17.16	25.16
ヒドロキシプロピルセルロース	17.30	25.37
HPMC カプセル	60 ⁽³⁾	70 ⁽⁴⁾
合計	276.2	387.1

30

⁽¹⁾ 75mgの遊離活性物質塩基に対応

⁽²⁾ 110mgの遊離活性物質塩基に対応

⁽³⁾ カプセルサイズの重量は約60mgである

⁽⁴⁾ カプセルサイズの重量は約70mgである

40

【0038】

別の形態において、本発明は、経皮的インターベンション心臓カテーテル法における補助的薬物療法としての上記記載の医薬製剤の一つに関する。

【0039】

別の形態において、本発明は、経皮的インターベンション心臓カテーテル法のための補助的薬物療法としての、60～90mg、好ましくは、70～80mg、特に好ましくは、約75mgの式Iのダビガトランエテキシラートを含む医薬製剤に関する。別の形態において、本発明は、経皮的インターベンション心臓カテーテル法のための補助的薬物療法としての、90～130mg、好ましくは、100～120mg、好ましくは、105～115mg、

50

特に好ましくは、約110mgの式Iのダビガトランエテキシラートを含む医薬製剤に関する。

【0040】

別の形態において、本発明は、経皮的インターベンション心臓カテーテル法のための補助的薬物療法としての、60～90mg、好ましくは、70～80mg、特に好ましくは、約75mgの式Iのダビガトランエテキシラートを、そのメタンスルホン酸塩の多形体Iの形態で含む医薬製剤に関する。別の形態において、本発明は、経皮的インターベンション心臓カテーテル法のための補助的薬物療法としての、90～130mg、好ましくは、100～120mg、好ましくは、105～115mg、特に好ましくは、約110mgの式Iのダビガトランエテキシラートを、そのメタンスルホン酸塩の多形体Iの形態で含む医薬製剤に関する。

10

【0041】

別の形態において、本発明は、経皮的インターベンション心臓カテーテル法のための補助的薬物療法としての、そのメタンスルホン酸塩の多形体Iの形態の式Iのダビガトランエテキシラートに加えてヒドロキシメチルプロピルセルロースも含む医薬製剤に関する。

【0042】

別の形態において、本発明は、経皮的インターベンション心臓カテーテル法のための補助的薬物療法としての、そのメタンスルホン酸塩の多形体Iの形態の式Iのダビガトランエテキシラートに加えてポリジメチルシロキサンも含む医薬製剤に関する。

20

【0043】

別の形態において、本発明は、経皮的インターベンション心臓カテーテル法のための、補助的薬物療法としての、そのメタンスルホン酸塩の多形体Iの形態の式Iのダビガトランエテキシラートに加えて、成分、アラビアゴム、酒石酸、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ポリジメチルシロキサン、タルクおよびヒドロプロピルセルロースも含む医薬製剤に関する。

【0044】

別の形態において、本発明は、経皮的インターベンション心臓カテーテル法のための補助的薬物療法としての、そのメタンスルホン酸塩の多形体Iの形態の式Iのダビガトランエテキシラートに加えて、成分、アラビアゴム、酒石酸、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ポリジメチルシロキサン、タルクおよびヒドロキシプロピルセルロースのみを含む医薬製剤に関する。

30

【0045】

別の形態において、本発明は、経皮的インターベンション心臓カテーテル法を実施する方法に関し、式Iのダビガトランエテキシラートを、場合により、その互変異性体、薬学的に許容しうる塩、多形体、溶媒和物または水和物の形体で使用することを特徴とする。

【0046】

別の形態において、本発明は、経皮的インターベンション心臓カテーテル法を実施する方法に関し、式Iのダビガトランエテキシラートを、上記記載の医薬製剤の一つの形態で使用することを特徴とする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2009/060592

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4439 A61P7/02
--

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) A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
--

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, 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	<p>WO 2008/009638 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; CLEME) 24 January 2008 (2008-01-24)</p> <p>page 1</p> <p>page 3, line 31 - page 4, line 16</p> <p>page 6, line 30 - page 7, line 8</p> <p>page 7, line 30 - line 33</p> <p>page 13, line 27 - line 30</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	1-9

<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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

26 November 2009

Date of mailing of the international search report
--

07/12/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016
--

Authorized officer

Olausson, Jenny

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2009/060592

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2007, GUAN, JIAN ET AL: "Direct thrombin inhibitors and their clinical application" XP002557171 retrieved from STN Database accession no. 2008:959595 abstract ----- VAN RYN JOANNE; HAUEL NORBERT; WALDMANN LISA; WIENEN WOLFGANG: "Dabigatran inhibits both clot-bound and fluid phase thrombin in vitro: Effects compared to heparin and hirudin" BLOOD, 16 November 2007 (2007-11-16), page 68B, XP008115219 ISSN: 0006-4971 the whole document ----- SINNAEVE PETER R: "The good, the bad, and the ugly: triple therapy after PCI in patients requiring chronic anticoagulation." EUROPEAN HEART JOURNAL MAR 2007, vol. 28, no. 6, 1 March 2007 (2007-03-01), pages 657-658, XP002557172 ISSN: 0195-668X page 658, column 1 page 658, column 2 ----- CEQUIER A ET AL: "Direct thrombin inhibitors in percutaneous coronary intervention. Bivalirudin" REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA SUPLEMENTOS 200611 ES, vol. 6, no. H, November 2006 (2006-11), pages 18H-28H, XP008115221 ISSN: 1131-3587 abstract page 22H, column 1 page 27H, column 1 ----- ERIKSSON B I ET AL: "Dabigatran etexilate" NATURE REVIEWS. DRUG DISCOVERY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 7, no. 7, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 557-558, XP002510104 ISSN: 1474-1776 -----	1 1-9 1-9 1-9 1-9
A	----- -/-	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2009/060592

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HARALD LANGER ET AL: "The Coagulation Cascade-Clinical Implications" HERZ KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN, URBAN & VOGEL, MU, vol. 30, no. 3, 1 May 2005 (2005-05-01), pages 170-175, XP019383976 ISSN: 1615-6692 -----	1-9
A	WO 03/074056 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BRAUNS ULRICH [DE]) 12 September 2003 (2003-09-12) -----	1-9
A	WO 2008/043759 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; POP M) 17 April 2008 (2008-04-17) -----	1-9
X,P	BAETZ, BROOKE E. ET AL: "Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases" PHARMACOTHERAPY , 28(11), 1354-1373 CODEN: PHPYDQ; ISSN: 0277-0008, November 2008 (2008-11), XP8100341 abstract -----	2,6,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

				International application No PCT/EP2009/060592	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
WO 2008009638	A2	24-01-2008	AU 2007276205 A1 CA 2657266 A1 EA 200900091 A1 EC SP099049 A EP 2043631 A2 KR 20090029849 A US 2008039391 A1	24-01-2008 24-01-2008 30-06-2009 27-02-2009 08-04-2009 23-03-2009 14-02-2008	
WO 03074056	A1	12-09-2003	AU 2003210400 A1 BR 0306559 A CA 2476054 A1 CN 1638771 A EC SP045331 A EP 1485094 A1 EP 1870100 A1 HR 20040807 A2 JP 3866715 B2 JP 2005519099 T JP 2007056018 A JP 2006328081 A MX PA04008542 A NO 326918 B1 NZ 535663 A NZ 546367 A SG 146435 A1	16-09-2003 30-11-2004 12-09-2003 13-07-2005 19-04-2006 15-12-2004 26-12-2007 28-02-2005 10-01-2007 30-06-2005 08-03-2007 07-12-2006 06-12-2004 16-03-2009 30-06-2006 29-08-2008 30-10-2008	
WO 2008043759	A1	17-04-2008	CA 2666396 A1 EP 2074112 A1	17-04-2008 01-07-2009	

フロントページの続き

(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 ライリー,ポール・エイ

ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラーセ 173、ペーリンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーテー・パテンツ

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC26 DD12 EE01

4C086 AA01 BC39 GA07 GA08 MA01 MA04 MA36 MA37 NA14 NA15
ZA54