

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年7月9日 (09.07.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/084531 A1

(51) 国際特許分類:

C07H 17/02 (2006.01)	A61P 7/10 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)	A61P 9/04 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)	A61P 9/10 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 9/12 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)	A61P 19/06 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	

(TAKEUCHI, Hideki) [JP/JP]; 〒9420145 新潟県上越市頸城区上吉197番地5 キッセイ薬品工業株式会社上越化学研究所内 Niigata (JP). ▲鶴▼栄治 (TSURU, Eiji) [JP/JP]; 〒9420145 新潟県上越市頸城区上吉197番地5 キッセイ薬品工業株式会社上越化学研究所内 Niigata (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2008/073405

(22) 国際出願日:

2008年12月24日 (24.12.2008)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, 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.

(30) 優先権データ:

特願 2007-337985

2007年12月27日 (27.12.2007) JP

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3998710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 竹内 秀樹

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: MONOSEBACATE OF PYRAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ピラゾール誘導体のモノセバシン酸塩

(57) Abstract: The invention provides a novel form of 3-(3-{4-[3-(β-D-glucopyranosyloxy)-5-isopropyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3-methylphenoxy}propylamino)-2,2-dimethylpropionamide with improved storage stability. Since bis[3-(3-{4-[3-(β-D-glucopyranosyloxy)-5-isopropyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3-methylphenoxy}propylamino)-2,2-dimethylpropionamide monosebacate has an extremely excellent storage stability, it is useful as a pharmaceutical drug substance. Further, it shows an extremely good crystalline property and can be purified by a simple method, and therefore is suitable for industrial production.

(57) 要約: 【課題】本発明は、3-(3-{4-[3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-メチルフェノキシ}プロピルアミノ)-2,2-ジメチルプロピオンアミドの保存安定性が改良された新規形態を提供する。【解決手段】ビス[3-(3-{4-[3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-メチルフェノキシ}プロピルアミノ)-2,2-ジメチルプロピオンアミド]・モノセバシン酸塩は、極めて優れた保存安定性を有することから、医薬品原体として有用である。更には、極めて良好な結晶性を示し、簡便な方法により精製が可能であるため、工業的生産に適している。

WO 2009/084531 A1

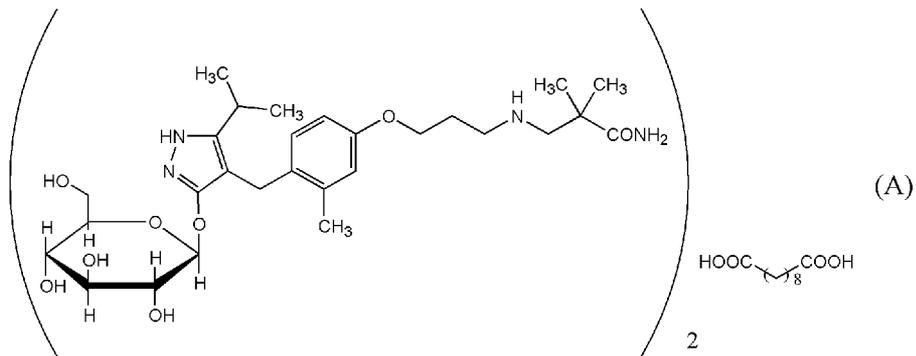
明 細 書

ピラゾール誘導体のモノセバシン酸塩

技術分野

[0001] 本発明は、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現し、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患やガラクトース血症等の血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、式：

[0002] [化1]

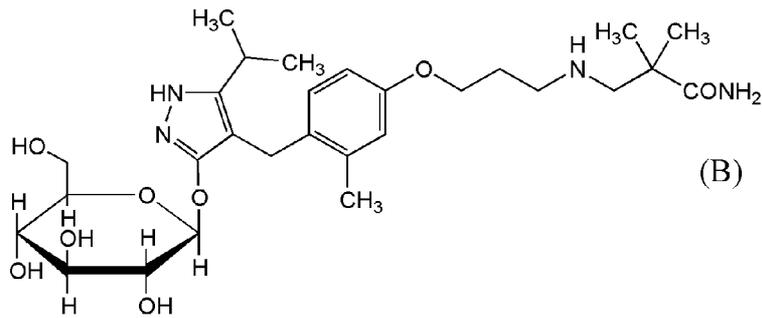


で表される化合物(化学名:ビス[3-(3-{4-[3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-メチルフェノキシ}プロピルアミノ)-2,2-ジメチルプロピオンアミド]・モノセバシン酸塩;以下、「モノセバシン酸塩」と略称する場合がある)に関するものである。

背景技術

[0003] ヒトSGLT1活性阻害作用を発現し、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患やガラクトース血症等の血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、式：

[0004] [化2]



で表される化合物(遊離体)が開示されているが(特許文献1参照)、その具体的な塩化合物については何ら報告されていない。

特許文献1:国際公開第2004/018491号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 特許文献1記載の化合物(B)は非晶質であり、下記の試験例(保存安定性試験)にて記載の通り、化合物の分解に伴う純度低下や潮解性が認められ、保存安定性が悪く、医薬品原体として使用するには物性の改良が必要である。

本発明は、高い保存安定性を有し、医薬品原体としての使用に適する前記化合物(B)の別異な形態を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題に鑑み、鋭意検討した結果、ビス[3-(3-{4-[3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-メチルフェノキシ}プロピルアミノ)-2,2-ジメチルプロピオンアミド]・モノセバシン酸塩が、極めて優れた保存安定性を備え、しかも極めて良好な結晶性を有し工業的生産に適していることから、医薬品原体として好適な化合物であることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0007] すなわち、本発明は、

- (1)前記化学構造式(A)で表される化合物;
- (2)結晶性である、前記(1)記載の化合物;
- (3)粉末X線回折図において、回折角(2θ (°))として 7.6 ± 0.1 、 8.5 ± 0.1 、 10.6 ± 0.1 、 12.8 ± 0.1 及び 17.6 ± 0.1 に特徴的なピークを有することを特徴と

する、前記(2)記載の化合物；

(4)示差走査熱量チャートにおいて、130°C付近に吸熱ピークを有することを特徴とする、前記(2)記載の化合物；

(5)¹³C固体NMRスペクトルチャートにおいて、化学シフト値(δ(ppm))として101.4±0.2、100.9±0.2、82.8±0.2、74.2±0.2、40.9±0.2、25.5±0.2、23.1±0.2及び22.3±0.2に特徴的なピークを有することを特徴とする、前記(2)記載の化合物；

(6)前記(1)～(5)のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物；

(7)高血糖症に起因する疾患又は血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療用である前記(6)記載の医薬組成物；

(8)前記(1)～(5)のいずれかに記載の化合物とスルフォニルウレア薬及びグリニド系薬のいずれかとを組み合わせる医薬；

(9)前記(1)～(5)のいずれかに記載の化合物とグリクラジド及びミチグリニドカルシウム水和物のいずれかとを組み合わせる前記(8)記載の医薬；

(10)高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用である前記(8)又は(9)記載の医薬；等に関するものである。

発明の効果

[0008] 本発明のモノセバシン酸塩は、長期保存において潮解を起こすことが無く、また純度低下が殆ど認められず、保存安定性に優れている。また、極めて良好な結晶性を有し、流動性に優れており、例えば、製剤化において取扱い易い化合物である。更には、簡便な方法により高純度に精製可能なため、工業的生産に適している。

発明を実施するための最良の形態

[0009] 本発明のモノセバシン酸塩は、例えば、以下の方法により製造することができる。

すなわち、例えば、特許文献1に記載の方法又はそれに準拠した方法に従い製造できる、遊離体である化合物(B)と、等量(0.5当量)または小過剰量のセバシン酸とを適当な良溶媒中で混合し、加熱下に溶解後、必要に応じて適宜貧溶媒を加え、放冷又は水冷下、或いは室温付近にて析出したモノセバシン酸塩を単離精製すること

により製造することができる。

[0010] 良溶媒としては、塩形成を妨害しない溶媒であればよく、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノールなどのアルコール類を用いることができる。また、二種類以上の良溶媒を組み合わせる用いてもよい。

[0011] 塩形成後に良溶媒中に適宜添加することができる貧溶媒としては、例えば、酢酸エチルなどのカルボン酸エステル類；ヘプタン、トルエンなどの炭化水素類；ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテルなどのエーテル類を用いることができる。また、二種類以上の貧溶媒を組み合わせる用いてもよい。

[0012] なお、良溶媒としてエタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール又は2-ブタノールを使用した場合は、モノセバシン酸塩が溶媒和結晶として析出することがあるが、その溶媒和結晶を加熱下及び／又は減圧下に乾燥させ、適宜溶媒を除去することにより、本発明のモノセバシン酸塩を製造することもできる。

[0013] 本発明のモノセバシン酸塩は、上記の方法等に従い製造したモノセバシン酸塩を、必要に応じて、例えば、エタノール-ジイソプロピルエーテル混合溶媒、エタノール-2-ブタノール混合溶媒、メタノール-ジイソプロピルエーテル混合溶媒、メタノール-tert-ブチルメチルエーテル混合溶媒、メタノール-酢酸エチル混合溶媒、1-プロパノールなど適当な再結晶溶媒を用いて再結晶を行い精製することができる。

[0014] 本発明のモノセバシン酸塩は、高血糖症に起因する疾患又は血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防又は治療剤として有用である。

本発明において、高血糖症に起因する疾患としては、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うつ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等を挙げることができる。また、血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患としては、ガラクトース血症等を挙げることができる。

[0015] 本発明に係る医薬組成物は、モノセバシン酸塩と賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの、医薬品添加物として慣用されている製剤担体とを適宜混合すること

により製造することができる。

[0016] 本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤などを挙げることができ、経口又は非経口的に投与される。モノセバシン酸塩の投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患及び治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合は成人1日当たり約0.01mg～約1000mgの範囲で、非経口投与の場合は成人1日当たり約0.001mg～約300mgの範囲で、1回又は数回に分けて適宜投与することができる。

[0017] また、本発明の化合物は、スルフォニルウレア薬(Sulfonylureas)及びグリニド系薬(Glinides)のいずれかとを組み合わせる用いることができる。スルフォニルウレア薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド(グリベンクラミド)、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド等を、グリニド系薬としては、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド等を挙げることができる。尚、各薬物の投与量は、それぞれの有効量に準じて、患者の年齢、性別、体重、疾患及び治療の程度等により適宜決定される。

[0018] 本発明の化合物とスルフォニルウレア薬及びグリニド系薬のいずれかとを組み合わせる用いる場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物とスルフォニルウレア薬及びグリニド系薬のいずれかとを組み合わせる用いる医薬とは、上記の投与形態で使用する単一製剤や別個の製剤の組み合わせのいずれをも含む。

実施例

[0019] 本発明の内容を以下の実施例及び試験例を用いて、さらに詳細に説明するが、本発明はこれらの内容に限定されるものではない。

[0020] (実施例1)

ビス[3-(3-{4-[3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-メチルフェノキシ}プロピルアミノ)-2,2-ジメチルプロピオンアミド]・モノセバシン酸塩

3-(3-{4-[3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-メチルフェノキシ}プロピルアミノ)-2,2-ジメチルプロピオンアミド(1.00g)とセバシン酸(0.18g)をエタノール(10mL)に懸濁し、5分間70°Cで加熱攪拌し溶解した。70°Cでジイソプロピルエーテル(5mL)を加え、室温下1時間攪拌した。析出物をろ取後、減圧下50°Cで乾燥し、標題化合物(1.05g)を得た。更に、当該化合物をエタノール(10mL)に加熱還流して溶解した後、ジイソプロピルエーテル(5mL)を加え、室温まで冷却し、一晚攪拌した。析出した結晶をろ取り、減圧下50°Cで乾燥後、精製した標題化合物の結晶(0.96g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (δ (ppm)): 1.00-1.10 (12H, m), 1.24 (4H, s), 1.40-1.50 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.17 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.26 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.70-2.80 (1H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.40-3.50 (3H, m), 3.62 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 3.93 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.20-4.80 (1H, br), 5.18 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.69 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.47 (1H, s)

[0021] 得られたモノセバシン酸塩の結晶について、粉末X線回折、示差走査熱量、赤外吸収スペクトル、 ^{13}C 固体NMRスペクトルを以下の条件で測定し、各データを得た。

[0022] 粉末X線回折については、粉末X線回折装置RINT2100(株式会社リガク)を用いて測定した(測定条件;CuK α 線、管電圧40kV、管電流40mA)。

得られた回折図を図1に示し、主要なピークの回折角(2θ ($^\circ$))及びピークの相対強度(%)を表1に示す。

[0023] [表1]

回折角	相対強度
6.7	22
7.6	93
8.5	61
10.6	90
12.2	44
12.8	100
17.0	47
17.6	63
18.5	48
24.5	38

[0024] 示差走査熱量については、示差走査熱量分析装置Thermo Plus DSC8230(株式会社リガク)を用いて測定した(測定サンプル量5.35mg、昇温速度10°C/分、基準物質;酸化アルミニウム)。得られたチャートを図2に示す。

吸熱ピーク:129.7°C

[0025] 赤外吸収スペクトルについては、AVATAR320(サーモエレクトロン株式会社)を用いて、臭化カリウム錠剤法により測定した。得られたスペクトルチャートを図3に示す。

赤外吸収ピークの特徴的な波数(cm^{-1}):3240、2930、1670、1560、1500、1400、1290、1250、1070

[0026] ^{13}C 固体NMRスペクトルについては、検体を4 mmのジルコニア製のローターに充填し、Bruker社製 Avance DRX500(回転速度10kHz)を用いて、CP/MAS法により測定した。得られたスペクトルチャートを図4に示す。

^{13}C 固体NMRの化学シフト値 (δ (ppm)):180.8, 158.9, 157.0, 148.3, 138.2, 134.3, 131.2, 119.7, 109.2, 101.4, 100.9, 82.8, 76.5, 74.2, 69.4, 57.2, 54.7, 54.4, 40.9, 25.5, 23.1, 22.3

[0027] (実施例2)

ビス[3-(3-{4-[3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-メチルフェノキシ}プロピルアミノ)-2,2-ジメチルプロピオンアミド]・モノセバシン酸塩

3-(3-{4-[3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-メチルフェノキシ}プロピルアミノ)-2,2-ジメチルプロピオンアミド(20.25g)とセバシン酸(3.63g)とを1-プロパノール(210mL)に懸濁し、65°Cで加熱攪拌して溶解させた後10分間攪拌した。容器を水浴につけ

て冷却し、室温で一晩攪拌した。析出した結晶をろ取し、減圧下室温で2時間、50°Cで2時間乾燥し、標題化合物(22.9g)の結晶を得た。実施例1と同様の粉末X線回折測定の結果、得られた結晶は実施例1と同様の回折図を示した。

[0028] (試験例1)

保存安定性試験

実施例1のモノセバシン酸塩の結晶及び比較例として非晶質の3-(3-{4-[3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-メチルフェノキシ}プロピルアミノ)-2,2-ジメチルプロピオンアミド(遊離体)を、40°C/75%相対湿度下及び60°C開放下において保存し、潮解性の有無及び2ヶ月間の保存安定性を調べた。保存安定性に関しては、被験化合物の開始時と2ヶ月後の純度をHPLCにより測定し、比較した。HPLCによる測定条件は下記の通りである。

測定条件

検出器:紫外可視吸光光度計/波長:225nm

カラム:Phenomenex社製LUNA C18(2), 5 μm, 4.6×250mm, 細孔径100×10⁻¹⁰m

カラム温度:25°C付近一定温度

試料濃度:1mg/mL

注入量:10 μL

流量:1.2mL/分

移動相A:10mMリン酸水素二カリウム水溶液をリン酸でpH7.8に調整した液

移動相B:アセトニトリル

移動相比率

0~30分:移動相A/移動相B=78/22, 30~50分:移動相A/移動相B=

78/22→30/70, 50~60分:移動相A/移動相B=30/70

面積測定範囲:分析開始から50分までとした。なお、ブランク由来のピークの面積を計算から除外した。

[0029] 40°C/75%相対湿度下保存における試験結果は表2の通りである。本条件下に

において、遊離体では実験開始初期から潮解性が認められる上、純度低下が観測されたのに対し、本発明のモノセバシン酸塩は優れた保存安定性を示した。

[0030] [表2]

測定時期	実施例1 モノセバシン酸塩 (結晶)		比較例 遊離体 (非晶質)	
	開始時	2ヶ月後	開始時	2ヶ月後
純度(%)	99.6	99.5	98.7	97.0
潮解性	無し		有り	

[0031] 60°C開放下保存における試験結果は表3の通りである。高温環境下において、遊離体では分解による著しい純度低下がみられたのに対し、本発明のモノセバシン酸塩はほとんど純度低下が無く、優れた保存安定性を示した。

[0032] [表3]

測定時期	実施例1 モノセバシン酸塩 (結晶)		比較例 遊離体 (非晶質)	
	開始時	2ヶ月後	開始時	2ヶ月後
純度(%)	99.6	99.2	98.7	95.3

[0033] 以上の通り、表2及び3記載の結果の如く、本発明のモノセバシン酸塩は極めて優れた保存安定性を示し、遊離体における純度低下や潮解性などの物性上の課題を解決することができる優れた化合物である。

[0034] (試験例2)

経口グルコース負荷試験

(1)スルフォニルウレア薬との併用効果

約16時間絶食させた雄性9週齢のWistarラット(日本チャールス・リバー)(各群6例)に、対照群では蒸留水及び0.1%メチルセルロース溶液を、モノセバシン酸塩単独群では蒸留水に溶解したモノセバシン酸塩(以下、「モノセバシン酸塩調製液」という)(前記化合物(B)(遊離体)として0.03mg/kg)及び0.1%メチルセルロース溶液を、グリクラジド単独群では0.1%メチルセルロース溶液に溶解したグリクラジド(以下、「グリクラジド調製液」という)(グリクラジドとして0.3mg/kg)及び蒸留水を、グリクラジド併用群ではモノセバシン酸塩調製液及びグリクラジド調製液(化合物(B)として0.03mg/kg及びグリクラジドとして0.3mg/kg)を、それぞれ2.5mL/kgず

つ経口投与した。続けて0.4g/mLグルコース溶液(5mL/kg)を経口投与した。採血は、被験薬投与前及び投与1時間後に尾静脈より行い、グルコースC-IIテストワコー(和光純薬工業株式会社)を用いて血漿中グルコース濃度を測定した。結果を表4に示す。表中の数値は、平均値±標準誤差を表す。対照群に比して、モノセバシン酸塩単独群及びグリクラジド単独群ではいずれも投与1時間後の血漿中グルコース濃度は低値を示し、グリクラジド併用群ではさらに低値を示した。

[0035] [表4]

群	血漿中グルコース濃度(mg/dL)	
	投与直前	投与1時間後
対照群	84.9 ± 1.9	152.1 ± 7.0
モノセバシン酸塩単独群	81.6 ± 3.1	127.6 ± 3.8
グリクラジド単独群	80.7 ± 6.7	136.5 ± 6.7
グリクラジド併用群	84.4 ± 3.8	110.2 ± 6.2

[0036] (2)グリニド系薬との併用効果

グリクラジド単独群及びグリクラジド併用群におけるグリクラジドに代えて、ミチグリニドカルシウム水和物(JAN)(ミチグリニドカルシウム水和物として0.3mg/kg)(それぞれミチグリニド単独群及びミチグリニド併用群と称する)を用いて、上記(1)と同様の方法で、血漿中グルコース濃度を測定した。結果を表5に示す。表中の数値は、平均値±標準誤差を表す。対照群に比して、モノセバシン酸塩単独群及びミチグリニド単独群ではいずれも投与1時間後の血漿中グルコース濃度は低値を示し、ミチグリニド併用群ではさらに低値を示した。

[0037] [表5]

群	血漿中グルコース濃度(mg/dL)	
	投与直前	投与1時間後
対照群	86.8 ± 0.9	164.9 ± 2.4
モノセバシン酸塩単独群	83.8 ± 1.8	141.3 ± 5.6
ミチグリニド単独群	85.8 ± 1.7	119.1 ± 5.8
ミチグリニド併用群	83.0 ± 2.4	114.0 ± 1.6

産業上の利用可能性

[0038] 本発明に係るモノセバシン酸塩は、優れた保存安定性やその他物性を有しており、医薬品原体として有用である上、工業的生産に適している。

図面の簡単な説明

[0039] [図1]図1は、実施例1で得られたモノセバシン酸塩の粉末X線回折図である。縦軸はX線の回折強度(cps)を示し、横軸は回折角(2θ (°))を示す。

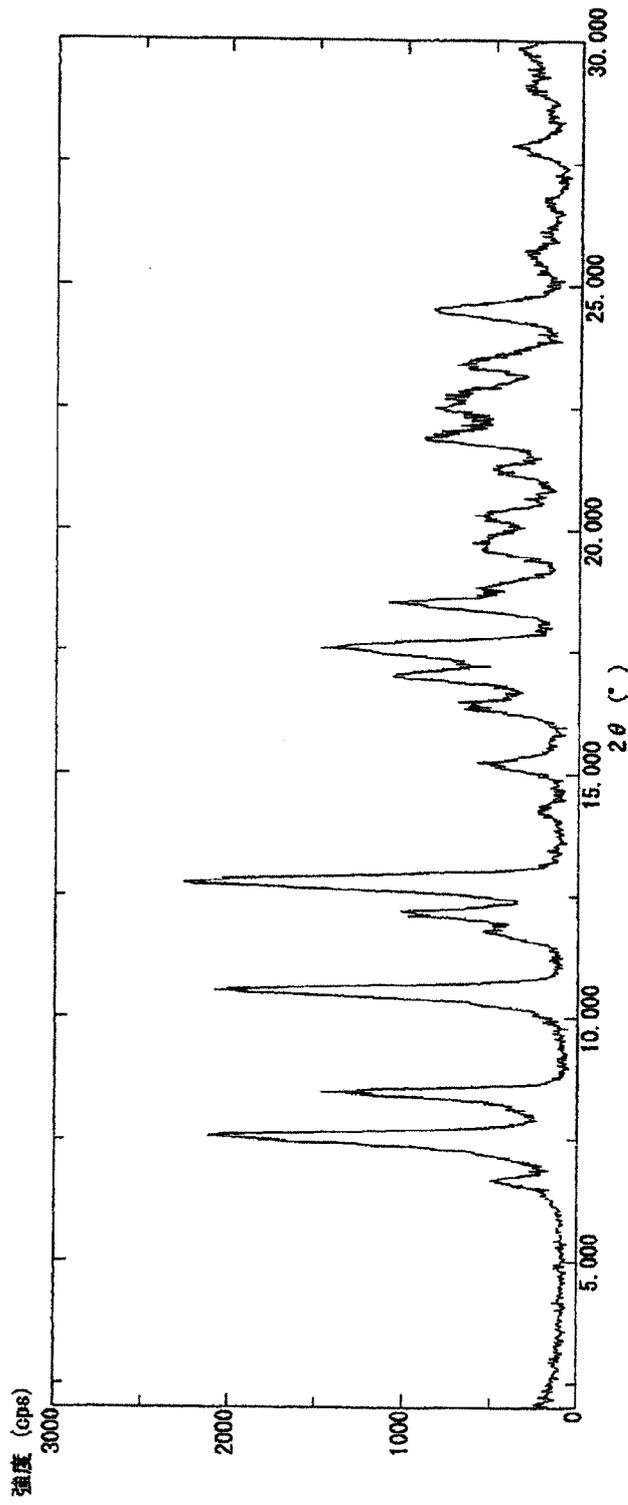
[図2]図2は、実施例1で得られたモノセバシン酸塩の示差走査熱量チャートである。縦軸はHeat Flow / mWを示し、横軸は温度(°C)を示す。

[図3]図3は、実施例1で得られたモノセバシン酸塩の赤外吸収スペクトルチャートである。縦軸は透過率(%T)を示し、横軸は波数(cm^{-1})を示す。

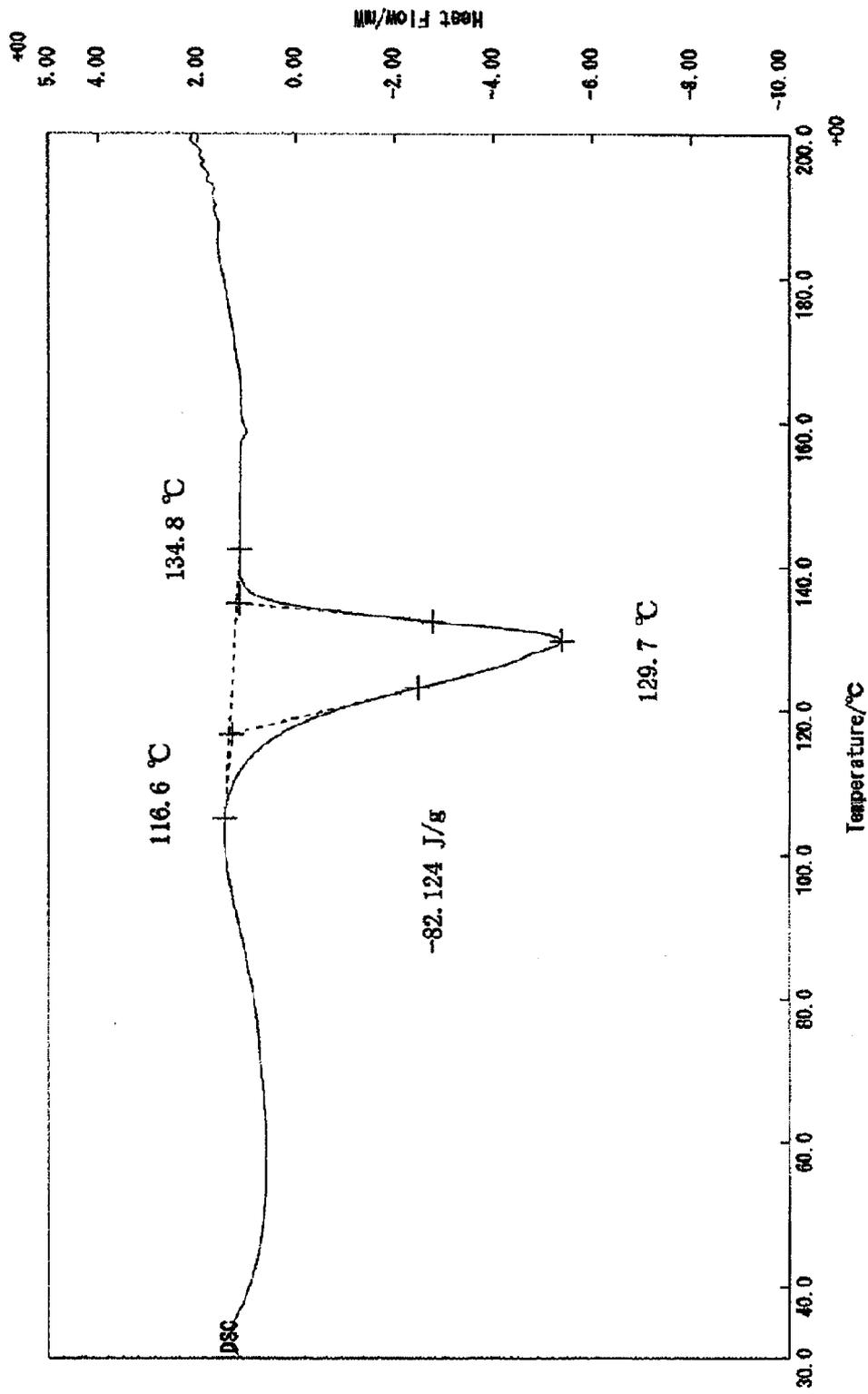
[図4]図4は、実施例1で得られたモノセバシン酸塩の ^{13}C 固体NMRスペクトルチャートである。縦軸は強度を示し、横軸は化学シフト値(δ (ppm))を示す。

[10] 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用である請求項8又は9記載の医薬。

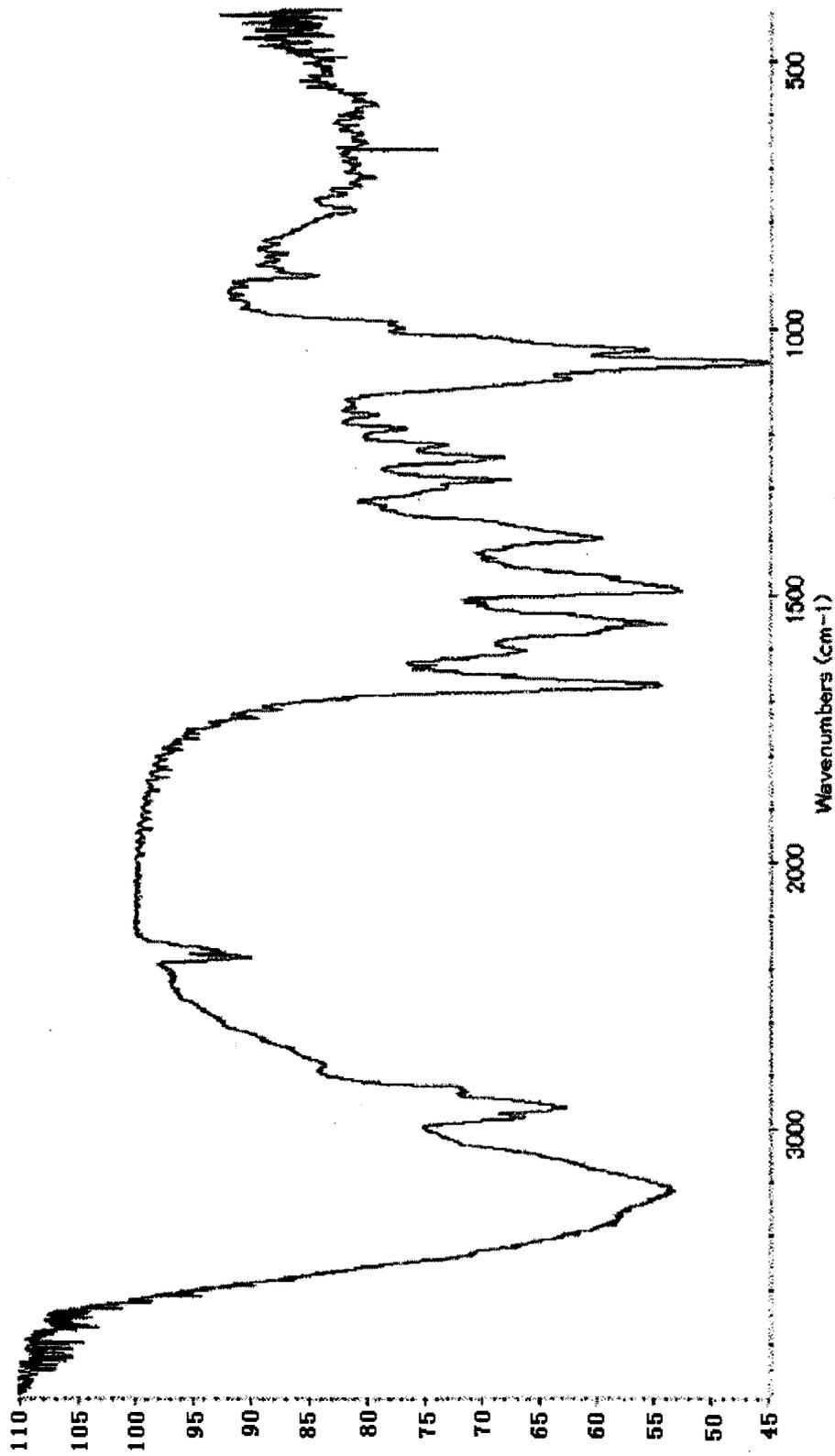
[図1]



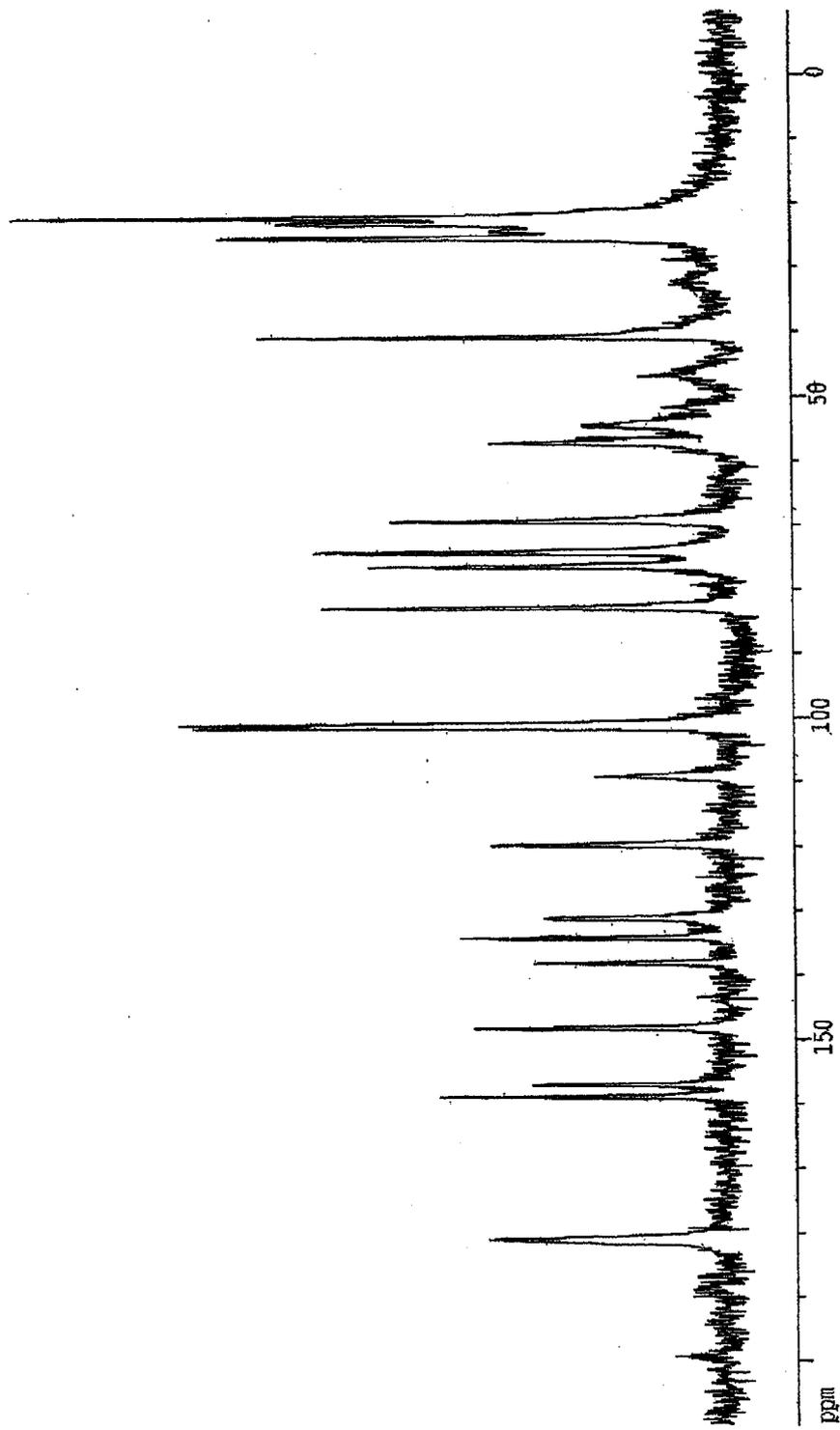
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/073405

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07H17/02(2006.01) i, A61K31/7056(2006.01) i, A61P3/00(2006.01) i, A61P3/04(2006.01) i, A61P3/06(2006.01) i, A61P3/08(2006.01) i, A61P3/10(2006.01) i, A61P7/10(2006.01) i, A61P9/04(2006.01) i, 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) C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/08, A61P3/10, A61P7/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P19/06, A61P43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/018491 A1 (KISSEI PHARM CO., LTD.), 04 March, 2004 (04.03.04), Full text; particularly, pages 60, 66; examples 111, 128 & US 2005/0272669 A1 & EP 1548024 A1	1-10
Y	WO 2006/077426 A2 (ASTEX THERAPEUTICS LTD.), 27 July, 2006 (27.07.06), Claim 7 & EP 1846393 A2 & JP 2008-528470 A	1-10
Y	WO 2006/097849 A1 (GLAXOSMITHKLINE), 21 September, 2006 (21.09.06), Page 11, Par. No. [0028] & EP 1846003 A1	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 January, 2009 (22.01.09)		Date of mailing of the international search report 03 February, 2009 (03.02.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/073405

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2007-516155 A (COUNCIL SCI & IND RES INDIA), 21 June, 2007 (21.06.07), Claim 15 & WO 2005/035517 A1	1-10
Y	US 2006/0111560 A1 (GLENMARK PHARM LTD.), 25 May, 2006 (25.05.06), Claim 4 (Family: none)	1-10
A	WO 2004/019958 A1 (KISSEI PHARM CO., LTD.), 11 March, 2004 (11.03.04), Full text & AU 2003262262 A1	1-10
A	WO 2004/014932 A1 (KISSEI PHARM CO., LTD.), 19 February, 2004 (19.02.04), Full text & US 2006/0166899 A1 & EP 1544208 A1	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/073405

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07H17/02(2006.01)i, A61K31/7056(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/08(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P7/10(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i</p>														
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/08, A61P3/10, A61P7/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P19/06, A61P43/00</p>														
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2009年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2009年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2009年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2009年	日本国実用新案登録公報	1996-2009年	日本国登録実用新案公報	1994-2009年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2009年													
日本国実用新案登録公報	1996-2009年													
日本国登録実用新案公報	1994-2009年													
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CPlus (STN), REGISTRY (STN)</p>														
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2004/018491 A1 (KISSEI PHARM CO LTD) 2004.03.04, 全文 特 に、60頁、66頁、実施例111, 128 & US 2005/0272669 A1 & EP 1548024 A1</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2006/077426 A2 (ASTEX THERAPEUTICS LTD) 2006.07.27, 請求項 7 & EP 1846393 A2 & JP 2008-528470 A</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2006/097849 A1 (GLAXOSMITHKLINE) 2006.09.21, 11頁の段落 28 & EP 1846003 A1</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	Y	WO 2004/018491 A1 (KISSEI PHARM CO LTD) 2004.03.04, 全文 特 に、60頁、66頁、実施例111, 128 & US 2005/0272669 A1 & EP 1548024 A1	1-10	Y	WO 2006/077426 A2 (ASTEX THERAPEUTICS LTD) 2006.07.27, 請求項 7 & EP 1846393 A2 & JP 2008-528470 A	1-10	Y	WO 2006/097849 A1 (GLAXOSMITHKLINE) 2006.09.21, 11頁の段落 28 & EP 1846003 A1	1-10
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号												
Y	WO 2004/018491 A1 (KISSEI PHARM CO LTD) 2004.03.04, 全文 特 に、60頁、66頁、実施例111, 128 & US 2005/0272669 A1 & EP 1548024 A1	1-10												
Y	WO 2006/077426 A2 (ASTEX THERAPEUTICS LTD) 2006.07.27, 請求項 7 & EP 1846393 A2 & JP 2008-528470 A	1-10												
Y	WO 2006/097849 A1 (GLAXOSMITHKLINE) 2006.09.21, 11頁の段落 28 & EP 1846003 A1	1-10												
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>														
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>														
<p>国際調査を完了した日</p> <p>22.01.2009</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>03.02.2009</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>渕野 留香</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>	<table border="1"> <tr> <td>4P</td> <td>9048</td> </tr> </table>	4P	9048										
4P	9048													

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2007-516155 A (COUNCIL SCI & IND RES INDIA) 2007.06.21, 請求項15 & WO 2005/035517 A1	1-10
Y	US 2006/0111560 A1 (GLENMARK PHARM LTD) 2006.05.25, 請求項4 (ファミリーなし)	1-10
A	WO 2004/019958 A1 (KISSEI PHARM CO LTD) 2004.03.11, 全文 & AU 2003262262 A1	1-10
A	WO 2004/014932 A1 (KISSEI PHARM CO LTD) 2004.02.19, 全文 & US 2006/0166899 A1 & EP 1544208 A1	1-10