

(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2006-506440

(P2006-506440A)

(43) 公表日 平成18年2月23日(2006.2.23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07F 7/22 (2006.01)	C07F 7/22 C S P U	4C050
A61K 31/198 (2006.01)	A61K 31/198	4C086
A61K 31/555 (2006.01)	A61K 31/555	4C206
A61P 3/00 (2006.01)	A61P 3/00	4H049
A61P 17/06 (2006.01)	A61P 17/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-553902 (P2004-553902)	(71) 出願人	504448210 ウェルスプリング・ファーマシューティカル・コーポレーション
(86) (22) 出願日	平成15年11月18日 (2003.11.18)		アメリカ合衆国ニュージャージー州07753, ネプチューン, ハイウェイ・34・ノース 1430
(85) 翻訳文提出日	平成17年7月19日 (2005.7.19)	(74) 代理人	100099623 弁理士 奥山 尚一
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/036885	(74) 代理人	100096769 弁理士 有原 幸一
(87) 国際公開番号	W02004/045546	(74) 代理人	100107319 弁理士 松島 鉄男
(87) 国際公開日	平成16年6月3日 (2004.6.3)		
(31) 優先権主張番号	60/427, 851		
(32) 優先日	平成14年11月20日 (2002.11.20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 水溶性メソポルフィリン化合物および製造方法

(57) 【要約】

水溶性スズメソポルフィリン化合物を記載する。水溶性金属メソポルフィリン化合物および製薬学的調製物も記載する。

- 【特許請求の範囲】
- 【請求項 1】
第 2 の薬剤と錯体を形成しているスズメソポルフィリンを含む水溶性スズメソポルフィリン化合物。
- 【請求項 2】
前記第 2 の薬剤がアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の水溶性スズメソポルフィリン化合物。
- 【請求項 3】
前記水溶性スズメソポルフィリン化合物が液体または固体の形態である、請求項 2 に記載の水溶性スズメソポルフィリン化合物。 10
- 【請求項 4】
前記アミノ酸が、アルギニン、グリシン、アラニン、ロイシン、セリン、リジン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシンおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 2 に記載の水溶性スズメソポルフィリン化合物。
- 【請求項 5】
水溶性スズメソポルフィリン化合物と少なくとも 1 つの製薬学的に許容されうる担体を含む製薬学的製剤。
- 【請求項 6】
前記水溶性スズメソポルフィリン化合物が、第 2 の薬剤と錯体を形成しているスズメソポルフィリンを含む、請求項 5 に記載の製薬学的製剤。 20
- 【請求項 7】
前記第 2 の薬剤がアミノ酸を含む、請求項 6 に記載の製薬学的製剤。
- 【請求項 8】
前記水溶性スズメソポルフィリン化合物が、液体または固体の形態である、請求項 7 に記載の製薬学的製剤。
- 【請求項 9】
前記アミノ酸が、アルギニン、グリシン、アラニン、ロイシン、セリン、リジン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシンおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 7 に記載の製薬学的製剤。
- 【請求項 10】 30
前記製薬学的製剤が、約 0.1 ~ 約 50 mg のスズメソポルフィリンを含有する、請求項 7 に記載の製薬学的製剤。
- 【請求項 11】
スズメソポルフィリン化合物の溶液をアミノ酸と混合するステップを含む、スズメソポルフィリンの水溶性錯体を製造する方法。
- 【請求項 12】
前記溶液が塩基性溶液である、請求項 11 に記載の方法。
- 【請求項 13】
前記溶液が、水酸化ナトリウムの水溶液を含む、請求項 12 に記載の方法。
- 【請求項 14】 40
前記アミノ酸が、アルギニン、グリシン、アラニン、ロイシン、セリン、リジン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシンおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 2 に記載の方法。
- 【請求項 15】
前記アミノ酸に対するスズメソポルフィリン化合物の比が少なくとも約 2 : 1 である、請求項 11 に記載の方法。
- 【請求項 16】
前記塩基性溶液に対するスズメソポルフィリンの比が少なくとも約 1 : 3 である、請求項 14 に記載の方法。
- 【請求項 17】 50

溶液をろ過して、固体または製薬学的に許容されうる液体を得るステップをさらに含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 18】

前記ろ過後の生成物が固体である場合、固体を真空乾燥するステップをさらに含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記スズメソポルフィリン化合物がメソポルフィリンのハロゲン化物を含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 20】

前記ハロゲン化物がスズメソポルフィリンの二塩化物を含む、請求項 19 に記載の方法。

10

【請求項 21】

スズメソポルフィリン中間体に接触による水素化を実施するステップと、スズメソポルフィリンのギ酸塩を回収するステップと、ギ酸塩を乾燥してスズメソポルフィリンフォルメートを得るステップと、メソポルフィリン I X フォルメートに、緩衝化した反応条件下においてハロゲン化金属化合物による化学的金属挿入処理反応を実施して、金属メソポルフィリンのハロゲン化物を製造するステップとをさらに含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 22】

請求項 11 に記載の方法によって製造したスズメソポルフィリン化合物に少なくとも 1 つの製薬学的に許容されうる担体を混合したものを含む製薬学的製剤。

【請求項 23】

20

ヘミンと水素化触媒の反応混合物を第 1 の高い温度に第 1 の時間にわたって接触させるステップと、

前記反応混合物を第 2 の高い温度に第 2 の時間にわたって接触させるステップと、

前記反応混合物からギ酸塩を回収し、塩を乾燥して金属メソポルフィリン I X フォルメートを得るステップと、

メソポルフィリン I X フォルメートに、金属メソポルフィリンのハロゲン化物を製造する反応条件下においてハロゲン化金属化合物による化学的金属挿入処理反応を実施するステップと、塩基性溶液の存在下において前記金属メソポルフィリンのハロゲン化物に少なくとも 1 つのアミノ酸を反応させて金属メソポルフィリンの水溶性錯体を製造するステップと

30

を含む、金属メソポルフィリンの水溶性錯体を製造する方法。

【請求項 24】

前記第 1 の温度が第 2 の温度より高い、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記第 1 の温度が約 85 ~ 95 である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

ヘミンと水素化触媒の前記反応混合物が酸性溶液中に存在し、少なくとも 1 時間水素圧に接触される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記第 2 の温度が約 45 ~ 50 であり、前記第 2 の時間が少なくとも約 3 時間である、請求項 26 に記載の方法。

40

【請求項 28】

前記メソポルフィリン I X フォルメートを、ハロゲン化金属化合物による化学的金属挿入処理反応に接触させるステップが、緩衝化した酸性反応条件下において酸化剤の存在下において実施される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

請求項 23 に記載の方法によって製造される金属メソポルフィリン化合物を含む製薬学的組成物。

【請求項 30】

前記金属メソポルフィリンがスズメソポルフィリンを含む、請求項 29 に記載の製薬学

50

的組成物。

【請求項 3 1】

前記アミノ酸が、アルギニン、グリシン、アラニン、ロイシン、セリン、リジン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシンおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

水溶性スズメソポルフィリン化合物の製薬学的に有効な量を投与するステップを含む、病状を有するヒトを治療する方法。

【請求項 3 3】

前記水溶性スズメソポルフィリン化合物が、第 2 の薬剤と錯体を形成しているスズメソポルフィリンを含む、請求項 3 2 に記載の方法。 10

【請求項 3 4】

前記第 2 の薬剤がアミノ酸を含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記アミノ酸が、アルギニン、グリシン、アラニン、ロイシン、セリン、リジン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシンおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記病状が高ビリルビン血症である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記病状が乾癬である、請求項 3 5 に記載の方法。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本発明は、一般に、水溶性メソポルフィリン化合物とそれらを製造する方法とに関する。さらに具体的には、本発明の 1 つ以上の実施態様は、このような化合物を含有する新規製薬学的組成物を製造するための方法と、新生児高ビリルビン血症および他の形態の高ビリルビン血症などの種々の状態を治療する際の上記組成物の用途とに関する。

【背景技術】

【0002】

背景技術

スズ (I V) メソポルフィリン I X 塩化物すなわちスタンソポルフィン (s t a n n s o p o r f i n) は、図 1 に示す構造を有するメソポルフィリン化合物である。例えば、乾癬 (K a p p a s らに付与された米国特許第 4 , 7 8 2 , 0 4 9 号) および小児の黄疸 (例えば、米国特許第 4 , 6 8 4 , 6 3 7 号、同第 4 , 6 5 7 , 9 0 2 号および同第 4 , 6 9 2 , 4 4 0 号) を含む種々の疾患を治療する際の医薬としての用途が提案されている。スタンソポルフィン (s t a n n s o p o r f i n) はまた、哺乳類のヘム代謝を阻害すること、哺乳類のトリプトファン代謝速度を制御すること、およびヘムが哺乳類によって排泄される速度を増加することも知られている (共に K a p p a s らに付与された米国特許第 4 , 6 5 7 , 9 0 7 号、および同第 4 , 6 9 2 , 4 4 0 号) 。 40

【0003】

スタンソポルフィン (s t a n n s o p o r f i n) を入手する方法は当技術分野において既知である。図 2 に示す構造式の鉄 (I I I) プロポルフィリン I X 塩化物すなわちヘミンは、通常、出発物質として使用される。ヘミンは、一般に、水素化されて中間体メソポルフィリン I X ジヒドロクロライドを形成し、その後スズが挿入されてスタンソポルフィン (s t a n n s o p o r f i n) を生ずる。

【0004】

しかし、上記に参照するスタンソポルフィン (s t a n n s o p o r f i n) すなわちスズ (I V) メソポルフィリン I X の製造方法は非水溶性化合物を生ずる。非水溶性化合 50

物は治療薬として使用するのが困難であり、錠剤もしくはカプセルへの封入または粉末としての使用などの専用の送達方法がない。従って、新生児、小児および成人が罹患する状態の治療的治療へのスタンソポルフィン (stannso por fin) の適用が妨げられている。

【0005】

発明の開示

本発明の1つ以上の実施態様は、水溶性メソポルフィリン化合物を製造するための新規方法を提供する。具体的な実施態様は、水溶性金属メソポルフィリン化合物を製造するための新規方法を提供する。本発明の他の実施態様は、新生児高ビリルビン血症を含む種々の疾患を治療する際に使用するための水溶性スズメソポルフィリンを組み入れた新規製薬学的組成物を提供する。

10

【0006】

1つ以上の実施態様によると、塩基性溶液中でスズメソポルフィリンIX二塩化物すなわちスタンソポルフィン (stannso por fin) とアミノ酸が反応すると、新規最終化合物、スズ (IV) メソポルフィリンIXアルギネートなどのスズメソポルフィリンIXアミノ酸を形成する。1つ以上の実施態様によると、最終化合物は実質的に純粋で、水溶性の固体または粉末で単離できるように凍結して真空乾燥することができる。1つ以上の実施態様において、実質的に純粋で水溶性の固体または粉末は、注射、経口または経皮パッチなどの経皮的送達で使用して、治療的に有用で、活性な用量を可能にすることができる。

20

【0007】

発明を実施する最良の形態

本明細書に記載する種々のプロセスパラメーター (例にすぎないが、温度、時間および圧力) は近似値であって、変更されてもよく、あるステップは異なる順序で実施されてもよいことが考慮されるべきである。本発明のいくつかの例示的な実施態様を記載する前に、本発明は以下の説明に記載する構成または工程段階の細目に限定されないことが理解されるべきである。本発明は他の実施態様が可能であり、種々の方法で実施または実行することができる。

【0008】

一般に、1つ以上の実施態様によると、スズメソポルフィリン化合物を塩基性溶液などの溶液中で1種以上のアミノ酸と反応させて、スズメソポルフィリンの水溶性アミノ酸錯体すなわちスタンソポルフィン (stannso por fin) を製造する。1つ以上の実施態様によると、スズ (IV) メソポルフィリンIX二塩化物 (すなわちスタンソポルフィン (stannso por fin)) は種々の方法、例えば、参照として本明細書に組み入れられている、2003年6月3日提出の同時係属出願の米国特許出願第10/453,815号に開示されている方法によって入手することができる。しかし、他の方法を使用してスズメソポルフィリンIX二塩化物などのメソポルフィリンのハロゲン化物を製造することができることが理解され、本発明は特定のメソポルフィリン製造方法に限定されない。

30

【0009】

1つ以上の実施態様によると、2段階水素化方法を使用して、スズメソポルフィリンを製造する。第1の段階において、ヘミンと水素化触媒の反応混合物を第1の時間の間第1の高温に接触させる。ある実施態様において、第1の段階の温度は約85~95の範囲内であってもよく、時間は少なくとも約1時間、例えば、約1~3時間である。

40

【0010】

第2の水素化段階において、反応混合物を第2の時間にわたって第2の温度に冷却する。実質的に全てのヘミン (鉄 (III) プロポルフィリンIX塩化物) をメソポルフィリンIXフォルメートに変換するために、例えば、第2の温度は、約45~50の範囲内で、約3~6時間の第2の期間にわたって水素化することができる。ある実施態様において、この第2の段階はギ酸の存在下において実施してもよい。2つの工程段階を同一の

50

反応器内で実施することができるように、上記の第1の段階と同じ触媒を使用してもよい。必要に応じて、第2の段階を開始する前にさらに水素を反応器に供給してもよい。1つ以上の実施態様によると、第2の水素化段階はメソポルフィリンIXフォルメートの収率を増加すると同時に、最終の金属メソポルフィリンのハロゲン化物中の不純物の量を低下する。

【0011】

上記の方法によって、本発明のメソポルフィリンIX中間体化合物は二塩酸塩として単離されるのではなく、ギ酸塩として単離される。当然のことながら、スズ(IV)メソポルフィリン中間体を製造するために他の方法を使用することができることが理解される。

【0012】

メソポルフィリンIXフォルメートは、エーテルなどの溶媒または他の有機溶媒を添加することによってギ酸溶液から単離されて、メソポルフィリンIXフォルメート中間体を直接生じ、乾燥される。例えば、特にメチルtert-ブチルエーテル、ジエチルエーテルまたはジ-イソプロピルエーテルなどのエーテルを使用してもよい。本発明の1つの具体的な実施態様では、メチルtert-ブチルエーテルを使用することが挙げられる。

【0013】

上記の方法によると、他の方法と比較して少ない溶媒しか必要ではなく、このように容量が少ないと、中間体を得るための過剰時間が短くてすむ。例示的な実施態様において、約1:10~約1:20の溶媒量に対するヘミンの量の比を使用してもよい。また、メソポルフィリンIXフォルメートの過剰および洗浄は迅速である。乾燥後、粗中間体フォルメートは高収率(約80~95%)で得られ、純度はHPLCで確認したとき、約97%以上である。

【0014】

金属メソポルフィリンのハロゲン化物を得るためにメソポルフィリンIXフォルメートに金属を挿入することは、スタンソポルフィン(stannosoporphin)を製造するためのスズに具体的に言及して以下に記載されている。

【0015】

本発明の実施態様によると、メソポルフィリンIXフォルメートへのスズの挿入は図4に例示されている。1つ以上の実施態様において、メソポルフィリンIXフォルメートは、酸化剤の存在下において酢酸イオンで緩衝化した酢酸などの酸中でスズ(II)担体と共に加熱環流される。ハロゲン化スズ(II)または酢酸スズ(II)などのスズ(II)担体を使用することができる。好適な酢酸対イオンはアンモニウム、ナトリウムまたはカリウムイオンを含む。空気中の酸素または純粋な形態の酸素および過酸化水素などの酸化剤を使用してもよい。本発明の1つの例示的な実施態様において、メソポルフィリンIXフォルメートへの金属の挿入が生じる。1つ以上の実施態様において、メソポルフィリンIXフォルメートは、酢酸アンモニウムで緩衝化した酢酸中で塩化スズ(II)と共に加熱され、反応は空気の存在下において環流して実施される。この実施態様によると、スズメソポルフィリン二塩化物は、水を添加してから過剰し、フィルターケーキを提供することによって反応混合物から単離される。さらに例示的な実施態様によると、約90~100において乾燥する前に、フィルターケーキを、温度の高い希塩酸、例えば、約90~100、約0.1N~6Nの濃度の希塩酸中で粉砕する。この実施態様によると、未精製で、実質的に純粋なメソポルフィリン塩化物(粗スズ(IV)メソポルフィリンIX二塩化物は約75~95%の収率で得られ、HPLC分析で判断したとき純度は約95%である。

【0016】

少なくとも1つの実施態様によると、上記の方法で得られるスズメソポルフィリンIX二塩化物は、無機塩基水溶液、例えば、希水酸化アンモニウムに生成物を溶解してから、活性炭で処理することによってさらに精製することができる。次いで、生成物は、酢酸、塩酸またはそれらの混合物などの酸溶液に添加することによって再沈殿される。望ましい純度を確保するために、上記の溶解、活性炭処理および再沈殿ステップを数回、典型的に

10

20

30

40

50

は約1～3回反復することができる。乾燥する前に、任意の残存アンモニウム塩を除去するために、約90～100の温度の約0.1N～6Nの濃度の温度の高い希塩酸中でケーキを粉砕する。スズメソポルフィリン塩化物生成物(スズ(IV)メソポルフィリンIX二塩化物すなわちスタンソポルフィン(stannosoporphin))は約50～70%の収率で得られ、HPLC純度は約97%以上である。

【0017】

出発反応物質の規模の増加に基づいて適宜反応時間または乾燥時間を延長するなど、上記の手法をわずかに改良することによって、実質的に純粋または製薬学的品質のスズメソポルフィリン塩化物(スズ(IV)メソポルフィリンIX二塩化物すなわちスタンソポルフィン(stannosoporphin))を約0.1kg～数キログラムの量などの大規模な量で製造するためにも上記の方法を実施することができる。温度および加圧時間は、同様に、本発明の範囲内で適宜改良することができる。スズメソポルフィリン塩化物生成物(スズ(IV)メソポルフィリンIX二塩化物すなわちスタンソポルフィン(stannosoporphin))は、大規模生成方法において約60～90%の収率で得られ、HPLC純度は約97%である。

10

【0018】

本発明の1つ以上の実施態様によると、上記のように得られるスズ(IV)メソポルフィリンIXなどのスズメソポルフィリンを、次いで、塩基性溶液などの溶液中で1種以上のアミノ酸と反応させて、スズ(IV)メソポルフィリンIXの水溶性アミノ酸錯体すなわちスタンソポルフィン(stannosoporphin)を生成する。選択するアミノ酸は、アルギニン、グリシン、アラニン、ロイシン、セリンおよびリジンを含むが、これらに限定されない既知のアミノ酸の1つ以上であってもよい。塩基性溶液は、水酸化ナトリウム、リン酸三ナトリウム、アルカリ金属(第IIA族)の水酸化物、アルカリ土類金属(第IIA族)の水酸化物もしくはエタノールアミンなどのアミンまたは上記塩基の1つ以上の水溶液を含むが、これらに限定されない水溶性形態の任意の一般的な塩基を含んでもよい。

20

【0019】

本発明の水溶性化合物は、多種多様の経口および非経口剤形で製剤化し、投与することができる。従って、本発明の化合物は、注射、すなわち、静脈内、筋肉内、くも膜下腔内、皮内、皮下、十二指腸内または腹腔内に投与することができる。また、本発明の化合物は、吸入、例えば、経鼻的に投与することができる。さらに、本発明の化合物は経皮的に投与することができる。さらに、本発明の化合物は、経直腸的、経膈的または例えば、口腔の頬側粘膜などの任意の粘膜表面から投与することができる。以下の剤形は、作用成分として、図Iの化合物または図IもしくはIIの化合物の対応する製薬学的に許容される塩を含むことができることは当業者に明らかである。

30

【0020】

本発明の1つ以上の実施態様によると、製薬学的組成物の製剤化は、固体または液体であってもよい製薬学的に許容される担体の使用に関してもよい。固体の剤形には、粉末、錠剤、ピル、カプセル、カシェ、坐剤および分散性顆粒が挙げられる。固体の担体は、希釈剤、矯味矯臭剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、封入物質またはリポソーム製剤などの薬物送達剤として作用することもできる1つ以上の物質であってもよい。

40

【0021】

粉末を含む実施態様において、担体は、微粉化した作用成分との混合物中に存在する微粉化した固体である。錠剤を含む実施態様において、作用成分は、必要な結合特性を有する担体と好適な割合で混合され、望ましい形状およびサイズに打錠される。

【0022】

粉末および錠剤は、好ましくは、約0.1～約50%の作用化合物を含む。好適な担体には、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシ

50

メチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオ脂等が挙げられるが、これらに限定されない。「製剤化」という用語は、作用化合物を他の担体と共にまたは他の担体を伴わないで、作用化合物と関連する担体を取り囲むカプセルを提供する担体としての封入化材料と共に作用化合物を製剤化することを含むことを意図している。同様に、カシェおよびトローチも含まれる。錠剤、粉末、カプセル、ピル、カシェおよびトローチは、経口投与に好適な固体剤形として使用することができる。

【0023】

坐剤の製剤化は、脂肪酸グリセリドまたはカカオ脂の混合物などの低融点ワックスを最初に融解し、作用成分を攪拌することによって均一に分散する。次いで、融解した均一な混合物を好適なサイズの成型型にそそぎ、冷却させて固化させる。

10

【0024】

液剤には、溶液、懸濁液およびエマルジョン、例えば、水溶液またはプロピレングリコール水溶液が挙げられる。非経口注射液については、液剤はポリエチレングリコール水溶液の溶液の形態で製剤化することができる。

【0025】

経口使用に好適な水溶液は、作用成分を水に溶解し、好適な着色剤、芳香剤、安定剤および増粘剤を適宜添加することによって製剤化することができる。経口使用に好適な水性懸濁液は、細分割した作用成分を、天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび他の既知の懸濁化剤と共に水に分散することによって作製することができる。

20

【0026】

本発明の1つ以上の実施態様は、使用直前に経口投与のための液剤に変換されることが意図されている固形剤を含む。このような液剤には、溶液、懸濁液およびエマルジョンが挙げられる。これらの製剤は、作用成分以外に、着色剤、芳香剤、安定剤、緩衝剤、人工および天然甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤等を含有してもよい。

【0027】

製剤は、好ましくは、単位剤形の形態である。このような剤形では、製剤は、適当な量の作用成分を含有する単位用量に細分される。単位剤形は、包装された錠剤、カプセルおよびバイアルまたはアンプルに充填された粉末などの別個の量の製剤を含有する包装物である、包装された製剤であってもよい。また、単位剤形はカプセル、錠剤、カシェもしくはトローチ自体であっても、またはこれらのいずれかの適当な数が包装された形態のものであってもよい。

30

【0028】

単位剤形中の作用成分の量は、作用成分の特定の用途および効力並びに患者のサイズに応じて約0.1から約50mgまで、好ましくは0.1から10mgまで変更または調節することができる。組成物は、適宜、他の適合性のある治療薬を含有してもよい。

【0029】

1つ以上の実施態様によると、新生児高ビリルビン血症を治療するための薬剤としての治療的使用において、本発明の製薬学的方法に使用する化合物は、体重1キログラムあたり約0.1mg~約20mgを毎日の初回量が投与される(IM)。具体的な例示的な実施態様は、新生児高ビリルビン血症を治療するための、体重1キログラムあたり約0.5mg~約5mgの使用(IM)に関係する。しかし、この投与量は、患者の要件、治療対象の状態の重症度および使用する化合物に応じて変更してもよい。特定の状況に対する適切な投与量の決定は当技術分野の範囲内である。一実施態様において、一般に、治療は、化合物の至適容量より少ない少量から開始される。従って、用量は、その状況における最適の影響に達するまで少量ずつ増加される。

40

【0030】

本発明の例示的な実施態様は、以下の限定するものではない実施例を参照して、例示的な目的のためにさらに記載される。

【0031】

50

実施例 1 - スズ (IV) メソポルフィリン IX アルジネート塩の製造

A) メソポルフィリン IX フォルメートの製造 - 2000 ml の水素化容器に、40.0 g のヘミン、4.0 g の 5% Pd/c (50 重量%の水) および 800 ml の 96% ギ酸を添加した。報告によると、ヘミンおよびメソポルフィリン IX フォルメート並びに全ての反応中間体は感光性物質であるので、可視光線または紫外線に対する反応の暴露を最小にするようにこの手法全体に注意を払った。

【0032】

容器に窒素気流を 10 分間通気した。次いで、激しく攪拌しながら、水素で 50 psi に 10 分間加圧して、圧抜きし、このサイクルを反復した。さらに水素で容器を 50 psi に加圧し、温度を約 20 分で 90 °C に上昇させた。

10

【0033】

水素化反応を 90 °C、45 ~ 55 psi において 1 ~ 1.5 時間維持した。反応混合物は、90 °C において長時間は安定でなかった。この温度におけるこの時間は、全てのヘミンを溶解し、この物質の大半を中間体および最終生成物、メソポルフィリン IX フォルメートに変換するのに十分であった。反応液を 20 分間かけて 50 °C / 50 psi に冷却した。この圧力および温度を 3 時間維持した。反応混合物はこの温度において最長 18 時間安定であることが示された。反応液を 20 ~ 25 °C に冷却し、圧抜きし、窒素を通気した。

【0034】

20 g のセライトベッドでろ過して触媒を除去し、フィルターケーキを生じた。フィルターケーキを 50 ml のギ酸で 3 回すすいで、ギ酸を含む液およびフィルターケーキを、磁気回転子、温度計および蒸留塔を備える 2000 ml の三頸丸底フラスコに添加した。アスピレーターによる真空下でギ酸溶媒を残存容量 200 ml まで留去した。蒸留塔を添加ポートと交換した。中程度に攪拌しながら、800 ml のメチル tert - ブチルエーテルを 30 ~ 60 分かけて滴下した。得られた懸濁液を 20 ~ 25 °C において 60 分間攪拌してから、-20 ~ -25 °C に 1 ~ 2 時間冷却した。懸濁液を減圧ろ過した。フィルターケーキを 100 ml のろ液ですすいだから、50 ml のメチル tert - ブチルエーテルで 2 回すすぎ、40 ~ 60 °C、高真空下において 24 時間乾燥した。約 30 ~ 38 g のメソポルフィリン IX フォルメートを得た (収率 75 ~ 95%)。

20

【0035】

B) - 実質的に純粋なスズメソポルフィリン塩化物 (スズ (IV) メソポルフィリン IX 二塩化物すなわちスタンソポルフィン (stannosoporphin) の製造。機械的攪拌子、冷却器、気泡管および通気管を備える 1000 ml の三頸丸底遮光フラスコに 30.0 g のメソポルフィリン IX フォルメート、34.5 g の塩化スズ (II)、7.1 g の酢酸アンモニウムおよび 600 ml の酢酸を添加した。懸濁液を 20 ~ 25 °C において 30 分間攪拌した。報告によると、メソポルフィリン IX フォルメートおよびスズメソポルフィリン並びに全ての反応中間体は感光性物質であるので、光線に対する反応の暴露を最小にするようにこの手法全体に注意を払った。

30

【0036】

通気しながら反応液を 3 ~ 4 時間加熱環流した。反応液は 110 ~ 115 °C において最長 48 時間安定であることが示された。反応が終了したら、反応混合物を 60 ~ 70 °C に冷却して、60 分間で 20 ~ 25 °C に冷却しながら、300 ml の水を添加した。懸濁液を減圧ろ過した。フィルターケーキを 60 ml の水で 2 回すすいだ。攪拌子、温度計、冷却器および窒素通気を備える 1000 ml の三頸丸底遮光フラスコに上記ステップの湿った状態のケーキおよび 500 ml の 1N HCl を添加した。得られた懸濁液を 90 °C に 1 時間加温した。懸濁液を減圧ろ過した。フィルターケーキを 50 ml の 0.1N HCl で 2 回すすぎ、80 ~ 90 °C、高真空下で 24 時間乾燥した。約 25 ~ 28 g の精製していない実質的に純粋な (純度約 95% を超える) スズメソポルフィリン塩化物 (スズ (IV) メソポルフィリン IX 二塩化物、すなわちスタンソポルフィン (stannosoporphin)) を、収率 83 ~ 93% で得た。

40

50

【0037】

C) - アルギネート塩の製造 . 次いで、上記に言及した方法により製造したスズ (I V) メソポルフィリン I X 二塩化物を、アルギニンの水酸化ナトリウム水溶液の溶液と合わせて、反応が終了に近くなるように十分な時間の間混合した。アルギニンに対するスズ (I V) メソポルフィリン I X 二塩化物の比は約 2 : 1 である。水酸化ナトリウム水溶液に対するスズメソポルフィリン I X 二塩化物の比は約 1 : 3 である。次いで、溶液をろ過し、脱イオン水ですすぎ、凍結した。液体およびスズメソポルフィリン - アミノ酸錯体を含む液を凍結後、凍結した溶液を真空乾燥して、凍結乾燥した生成物を提供する。

【0038】

実施例 2 - スズ (I V) メソポルフィリン I X アルギネート塩の注射用または経皮的製剤の製剤化 10

A) - メソポルフィリン I X フォルメートの製造 - 2000 ml の水素化容器に、40 . 0 g のヘミン、4 . 0 g の 5 % P d / C (50 重量 % の水)、および 800 ml の 96 % ギ酸を添加した。報告によると、ヘミンおよびメソポルフィリン I X フォルメート並びに全ての反応中間体は感光性物質であるので、可視光線または紫外線に対する反応の暴露を最小にするようにこの手法全体に注意を払った。

【0039】

容器に窒素気流を 10 分間通気した。次いで、激しく攪拌しながら、水素で 50 p s i に 10 分間加圧して、圧抜きし、このサイクルを反復した。さらに水素で容器を 50 p s i に加圧し、温度を約 20 分で 90 に上昇させた。 20

【0040】

水素化反応を 90 、 45 ~ 55 p s i において 1 ~ 1 . 5 時間維持した。反応混合物は、90 において長時間は安定でなかった。この温度におけるこの時間は、全てのヘミンを溶解し、この物質の大半を中間体および最終生成物、メソポルフィリン I X フォルメートに変換するのに十分であった。反応液を 20 分間かけて 50 / 50 p s i に冷却した。この圧力および温度を 3 時間維持した。反応混合物はこの温度において最長 18 時間安定であることが示された。反応液を 20 ~ 25 に冷却し、圧抜きし、窒素を通気した。

【0041】

20 g のセライトベッドでろ過して触媒を除去した。フィルターケーキを 50 ml のギ酸で 3 回すすいで、ろ液を、磁気回転子、温度計および蒸留塔を備える 2000 ml の三頸丸底フラスコに添加した。アスピレーターによる真空下でギ酸溶媒を残存容量 200 ml まで留去した。蒸留塔を添加ポートと交換した。中程度に攪拌しながら、800 ml のメチル t e r t - ブチルエーテルを 30 ~ 60 分かけて滴下した。得られた懸濁液を 20 ~ 25 において 60 分間攪拌してから、- 20 ~ - 25 に 1 ~ 2 時間冷却した。懸濁液を減圧ろ過した。フィルターケーキを 100 ml のろ液ですすいでから、50 ml のメチル t e r t - ブチルエーテルで 2 回すすぎ、40 ~ 60 、高真空下において 24 時間乾燥した。約 30 ~ 38 g のメソポルフィリン I X フォルメートを得た (収率 75 ~ 95 %)。 30

【0042】

B) - 実質的に純粋なスズメソポルフィリン塩化物 (スズ (I V) メソポルフィリン I X 二塩化物、すなわちスタンスポルフィン (s t a n n s o p o r f i n) の製造 . 機械的攪拌子、冷却器、気泡管および通気管を備える 1000 ml の三頸丸底遮光フラスコに 30 . 0 g のメソポルフィリン I X フォルメート、34 . 5 g の塩化スズ (I I)、7 . 1 g の酢酸アンモニウム、および 600 ml の酢酸を添加した。懸濁液を 20 ~ 25 において 30 分間攪拌した。報告によると、メソポルフィリン I X フォルメートおよびスズメソポルフィリン並びに全ての反応中間体は感光性物質であるので、光線に対する反応の暴露を最小にするようにこの手法全体に注意を払った。 40

【0043】

通気しながら反応液を 3 ~ 4 時間加熱環流した。反応液は 110 ~ 115 において最 50

長48時間安定であることが示された。反応が終了したら、反応混合物を60~70に冷却して、60分間で20~25に冷却しながら、300mlの水を添加した。懸濁液を減圧ろ過した。フィルターケーキを60mlの水で2回すすいだ。攪拌子、温度計、冷却器および窒素通気を備える1000mlの三頸丸底遮光フラスコに上記ステップの湿った状態のケーキおよび500mlの1N HClを添加した。得られた懸濁液を90に1時間加温した。懸濁液を減圧ろ過した。フィルターケーキを50mlの0.1N HClで2回すすぎ、80~90、高真空下で24時間乾燥した。約25~28gの精製していない実質的に純粋な(純度約95%を超える)スズメソポルフィリン塩化物(スズ(IV)メソポルフィリンIX二塩化物すなわちスタンスオポルフィン(stannosoporphin))を、収率83~93%で得た。

10

【0044】

C) - アルギネート塩の製造。次いで、上記の方法により製造したスズ(IV)メソポルフィリンIX二塩化物を、過剰量のアルギニンの水酸化ナトリウム水溶液の溶液と合わせて(比は約2:1:3である)、溶解するように十分な時間の間混合した。アルギニンに対するスズ(IV)メソポルフィリンIX二塩化物の比は約2:1である。水酸化ナトリウム水溶液に対するスズメソポルフィリンIX二塩化物の比は約1:3である。次いで、溶液をろ過し、脱イオン水ですすぎ、凍結した。溶液を凍結後、凍結した溶液を真空乾燥して、凍結乾燥した生成物を生ずる。

【0045】

再構成される生成物はDI H₂Oもしくは5%生理食塩液または当技術分野において既知の他の注射用もしくは経皮用溶液の1つに再溶解され、このような注射または経皮的方法によって患者に送達することができることを本発明者らは予想している。他のアミノ酸も同様にスズ(IV)メソポルフィリンIX二塩化物と反応して、本発明に矛盾しない水溶性錯体を形成すると思われることを当業者は容易に理解すると思われる。

20

【0046】

例えば、本発明者らは、NaOHの存在下において数多くのアミノ酸とスズ-メソポルフィリンを製造し、反応させた。これらの反応から単離される物質を¹H NMRおよびUV/VIS(紫外可視)分光法で調査し、反応生成物の溶解度をそれぞれの出発物質の溶解度と比較して、アミノ酸-スズ-メソポルフィリン錯体がこのような反応から形成するかどうかも判定した。

30

【0047】

出発物質の¹H NMRスペクトルを反応生成物のスペクトルと比較すると、本質的に、アミノ酸とスズ-メソポルフィリンの1:1混合物が明らかになる。当技術分野において説明されるように、¹H NMR方法は、¹H NMR分光法は望ましい錯体の形成を検出するほど感度が十分でないことを示しているため、本発明者らは分析方法としてUV/VIS分光法も使用した。UV/VIS分光法は、アミノ酸とスズ-メソポルフィリンの錯体の形成に一致すると思われるスペクトルの別個のわずかな変化を明らかにした。

【0048】

溶解度プロファイルの変化も同様に、以下の表に示すように、反応混合物のアミノ酸成分の溶解度の変化により、NaOHの存在下においてスズメソポルフィリンとアミノ酸を混合すると新規の種、アミノ酸-スズ-メソポルフィリン錯体の形成を、示唆している(メタノール=MeOH、イソプロピルアルコール=IPA、酢酸エチル=EtOAc、テトラヒドロフラン=THF、メチル-t-ブチルエーテル=MTBE)。

40

【0049】

【表 1】

化合物	水	MeOH	IPA	EtOAc
スズメソポルフィリンナトリウム	Y	Y	S	N
L-アラニンナトリウム	Y	Y	N	N
L-ロイシンナトリウム	Y	N	N	N
L-セリンナトリウム	Y	N	N	N
L-アルギニンナトリウム	Y	N	N	N
L-グリシンナトリウム	Y	N	N	N
L-アラニン-錯体	Y	Y	N	N
L-ロイシン錯体	Y	Y	N	N
L-セリン-錯体	Y	Y	N	N
L-アルギニン-錯体	Y	Y	N	N
L-リジン錯体	Y	Y	N	N
L-グリシン錯体	Y	Y	N	N

10

【0050】

本発明者らは、さらに、本発明によりNaOHの存在下において数多くの追加のアミノ酸とスズメソポルフィリンを反応させた。これらの反応から単離される物質を¹H NMRおよびUV/VIS分光法で調査した。これらの追加の反応生成物の溶解度もそれぞれの出発物質と比較した。

20

【0051】

アミノ酸L-ヒスチジン、L-フェニルアラニンおよびL-チロシンは、それらが各々芳香族部分を含有するという点において、これまでに反応させたアミノ酸と異なる。ポルフィリンと上記アミノ酸の芳香族部分の相互作用は、錯体の¹H NMRスペクトルの明らかな化学シフト変化を生ずる。錯体の¹H NMRスペクトルは、-10.5 ppmに見られるスズメソポルフィリン¹H NMR共鳴のかなりの高磁場シフトを示す。錯体では、これらの共鳴は9.5 ppmにおいて見られる。UV/VISスペクトルの調査も、~350 nmに見られる吸収の大きな変化を示す。これらの吸収の変化は、アミノ酸とスズメソポルフィリン間に化学結合が形成される可能性を示しており、アミノ酸とスズメソポルフィリン間の錯体の形成をさらに証明している。

30

【0052】

【表 2】

出発物質

化合物	水	MeOH	IPA	EtOAc
スズメソポルフィリンナトリウム	Y	Y	S	N
L-アラニンナトリウム	Y	Y	N	N
L-ロイシンナトリウム	Y	N	N	N
L-リジンナトリウム	Y	N	N	N
L-グリシンナトリウム	Y	N	N	N
L-ヒスチジン	Y	N	N	N
L-フェニルアラニン	Y	N	N	N
L-チロシン	S	S	S	N

40

50

【 0 0 5 3 】

【 表 3 】

錯体

L-アラニン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-ロイシン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-セリン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-アルギニン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-リジン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-グリシン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-ヒスチジン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-フェニルアラニン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-チロシン-錯体	Y	Y	N	N	N

10

【 0 0 5 4 】

最後に、本発明者らは、本発明により、全ての既知の天然型アミノ酸とスズメソポルフィリンを反応させた。アミノ酸は、NaOH水溶液の存在下においてスズメソポルフィリンと反応させた。これらの反応から単離される物質を、¹H NMRおよびUV/VIS分光法で調査した。次いで、反応生成物の溶解度を、それぞれの出発物質の溶解度と比較

20

【 0 0 5 5 】

【 表 4 】

出発物質

化合物	水	MeOH	IPA	EtOAc
スズメソポルフィリンナトリウム	Y	Y	S	N
L-アラニンナトリウム	Y	Y	N	N
L-ロイシンナトリウム	Y	N	N	N
L-セリンナトリウム	Y	N	N	N
L-アルギニンナトリウム	Y	N	N	N
L-リジンナトリウム	Y	N	N	N
L-グリシンナトリウム	Y	N	N	N
L-ヒスチジンナトリウム	Y	N	N	N
L-フェニルアラニンナトリウム	Y	N	N	N
L-チロシンナトリウム	Y	S	N	N
DL-トリプトファンナトリウム	Y	Y	N	N
L-プロリンナトリウム				

30

40

【 0 0 5 6 】

【表 5】

錯体

L-アラニン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-ロイシン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-セリン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-アルギニン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-リジン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-グリシン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-ヒスチジン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-フェニルアラニン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-チロシン-錯体	Y	Y	N	N	N
DL-トリプトファン-錯体	Y	Y	N	N	N
L-プロリン-錯体					

10

【0057】

数多くの反応生成物は、それぞれの出発物質の溶解性と比較したとき、異なる溶解性を示す。結果として、反応混合物のアミノ酸成分の溶解度の変化は、スズ-メソポルフィリン-アミノ酸錯体の形成を示唆し、裏付けている。従って、アミノ酸の溶解性の変化をガイドとして使用すると、上記の表は、スズメソポルフィリンと掲載する全てのアミノ酸の錯体形成を示唆し、裏付けている。本発明者らは、表に示す他のアミノ酸の結果に基づいて、スズメソポルフィリンとアミノ酸のプロリンの同様の錯体形成を予想している。

20

【0058】

反応生成物の多くについて、スズメソポルフィリンナトリウムと反応生成物のUV/VISスペクトル間に、わずかな差から明らかな差を観察した。この変化は、新規化学種の形成を示している。アミノ酸のグリシンナトリウム、アラニンナトリウム、ロイシンナトリウム、リジンナトリウムおよびセリンナトリウムから誘導される反応生成物については、UV/VISスペクトルの~400nmのピークにショルダーが出現する。アミノ酸のヒスチジンナトリウム、フェニルアラニンナトリウム、チロシンナトリウム、トリプトファンナトリウム、メチオニンナトリウムおよびスレオニンナトリウムから誘導される反応生成物にはさらに劇的な変化が観察され、UV/VISスペクトルの~380nmに全く新規の吸収が観察される。アルギニンナトリウムから誘導される反応生成物のUV/VISスペクトルは、スズメソポルフィリンナトリウムのUV/VISスペクトルと比較するとき、本質的に変化がない。従って、スズ-メソポルフィリンの生化学的および治療的性質は、本発明によって形成される新規スズ-メソポルフィリン-アミノ酸錯体において示される可能性がある。

30

【0059】

本発明は特定の実施態様に言及して本明細書において記載されているが、これらの実施態様は本発明の原則および用途を例示するにすぎないことが理解されるべきである。従って、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の精神および範囲から逸脱することなく、数多くの改良を例示的な実施態様に加えることができることおよび他のアレンジを考案することができることが理解されるべきである。

40

【図面の簡単な説明】

【0060】

【図1】スズメソポルフィリン塩化物(スズ(IV)メソポルフィリンIX二塩化物)すなわちスタンスポルフィン(stannosoporphin)の化学構造を例示する。

【図2】鉄(III)プロトポルフィリンIX塩化物すなわちヘミンの化学構造を例示する。

【図3】鉄(III)プロトポルフィリンIX塩化物(フェリポルフィリンの塩化物(f

50

erriporphyrin) すなわちヘミン) のメソポルフィリンIXフォルメートへの変換を例示する。

【図4】メソポルフィリンIXフォルメートのスズメソポルフィリン塩化物(スズ(IV)メソポルフィリンIX二塩化物)、すなわちスタンソポルフィン(stannoporphin)への変換を例示する。

【図1】

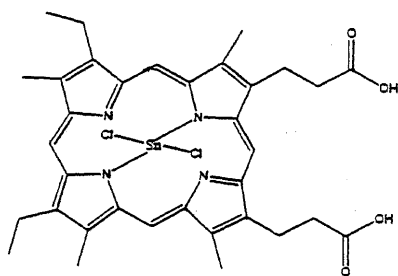


Figure 1

【図2】

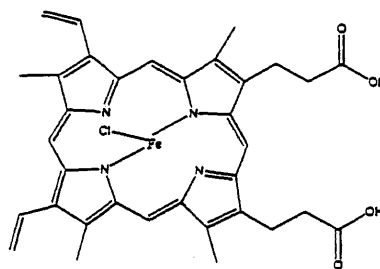


Figure 2

【 図 3 】

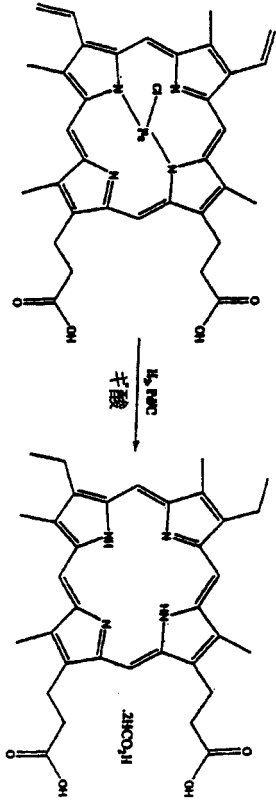


Figure 3

【 図 4 】

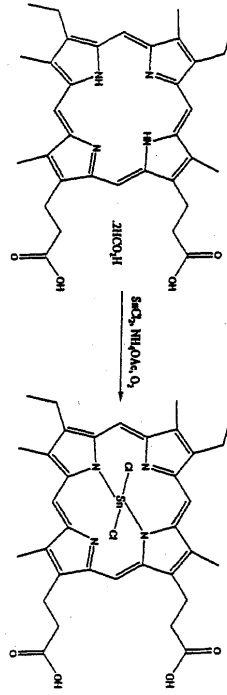


Figure 4

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/36885
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A61K 31/555 US CL : 514/185, 493, 184, 189		
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) U.S. : 514/185, 493, 184, 189		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,E	US 2003/0225264 A1 (VUKOVICH et al.), entire patent.	1-37
Y	US 5,912,341 A (HOFFMAN et al.) 15 June 1999, see entire patent.	1-37
Y	US 5,275,801 A (NIEBALLA et al.) 04 January 1994, see entire document.	1-37
<input 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	"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
"B"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 05 March 2004 (05.03.2004)		Date of mailing of the international search report 26 MAY 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Am: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized Officer Dwayne C. Jones Telephone No. (703) 308-1123

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/36885

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

WEST search terms include: mesoporphyrin, mesoporphyrin IX, stannoporphin, (amino near4 acid), (water near6 solubil54), (arg or argine or gly or glycine or ala or alanine or leu or leucine or serine or ser or lys or lysine or his or histidine or phe or phenylalanine or tyr or tyrosine)

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 D 487/22 (2006.01) C 0 7 D 487/22

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, 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, EC, EE, EG, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 レヴィンソン, ベンジャミン
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 0 2, モンゴメリー, デッド・トゥリー・ラン 9 1

(72) 発明者 ドラモンド, ジョージ・エス
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 0 2 3, ニュー・ヨーク, ウェスト・セヴンティーフス・ストリート 3 0 4

F ターム(参考) 4C050 PA02

4C086 AA03 CB04 HA28 MA02 MA04 MA10 NA02 NA10 ZA89 ZC21
 4C206 AA10 FA53 MA17 NA02 NA10 ZA89 ZC21
 4H049 VN03 VP01 VQ60 VR32 VR52 VU08 VW02