

(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2020-528882
(P2020-528882A)

(43) 公表日 令和2年10月1日(2020.10.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 235/34 (2006.01)	C O 7 C 235/34	4 C O 7 6
A61P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	4 C 2 0 6
A61P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 H 0 0 6
A61K 31/165 (2006.01)	A 6 1 K 31/165	
A61K 9/22 (2006.01)	A 6 1 K 9/22	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-501384 (P2020-501384)
 (86) (22) 出願日 平成30年9月7日 (2018.9.7)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年1月7日 (2020.1.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2018/104573
 (87) 国際公開番号 WO2019/011349
 (87) 国際公開日 平成31年1月17日 (2019.1.17)
 (31) 優先権主張番号 201710560983.8
 (32) 優先日 平成29年7月11日 (2017.7.11)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 中国 (CN)

(71) 出願人 520007178
 インスティテュート オブ マテリア メ
 ディカ、 チャイニーズ アカデミー オ
 ブ メディカル サイエンス
 中華人民共和国 100050 ベイジン
 シーチェン ディストリクト シアン
 ノン タン ストリート ナンバー1
 (71) 出願人 520007189
 シージャージュアン イーリン ファーマ
 シューティカル カンパニー リミテッド
 中華人民共和国 050035 ホーペイ
 シージャージュアン ハイテク ディ
 ベロップメント ディストリクト ティア
 ンシャン ストリート ナンバー238

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フェノラミンB型結晶、その製造方法並びにその組成物及び用途

(57) 【要約】

本発明は、フェノラミンB型結晶、その製造方法並びにその組成物及び用途を開示し、具体的に、フェノラミン化合物(化学名称:トランス-2-(2,5-ジメトキシフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)アクリルアミド)のB型結晶、その製造方法並びにその組成物及び用途を開示する。具体的に、本発明は、固体状態で存在するフェノラミンB型結晶の固体物質、B型結晶の固体物質の製造方法、フェノラミンB型結晶の固体物質の、薬物活性成分としてパーキンソン病(Parkinson's disease、PD)の予防治療、学習及び記憶障害の改善、記憶能力減退及びアルツハイマー病(Alzheimer's disease、AD)の治療のための薬物の調製における応用を開示する。

【化1】

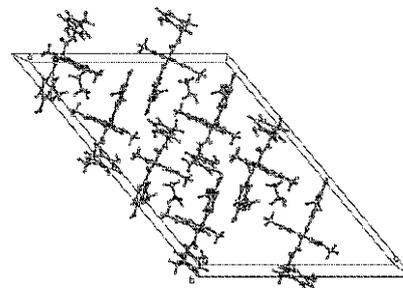


図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単結晶 X 線回折構造分析を使用する場合に、単斜晶系対称性を示し、空間群が C c であり、格子定数の値が $a = 31.18$ オングストローム、 $b = 8.92$ オングストローム、 $c = 22.50$ オングストローム、 $\beta = 90^\circ$ 、 $\alpha = 128.4^\circ$ であり、格子内の分子数が $Z = 8$ であり、フェノラミン分子の以外、格子内に結晶エタノール分子が含まれる、ことを特徴とするフェノラミン B 型結晶の固体物質。

【請求項 2】

一連の亜型を含み、異なる亜型におけるフェノラミン分子と結晶エタノール分子との割合が $1 : 0.5 \sim 1 : 0.1$ であるが、フェノラミン分子と結晶エタノール分子との割合が $1 : 0.5$ である亜型、フェノラミン分子と結晶エタノール分子との割合が $1 : 0.2$ である亜型が好ましく、フェノラミン分子と結晶エタノール分子との割合が $1 : 0.2$ である亜型がより好ましい、ことを特徴とするフェノラミン B 型結晶の固体物質。

【請求項 3】

フェノラミン分子と結晶エタノール分子との割合が $1 : 0.2$ である亜型であって、粉末 X 線回折分析によって Cu K 放射線を用いた実験条件下で、回折ピークの位置である $2 - \theta$ 値 ($^\circ$) 又は d 値 (オングストローム)、回折ピーク相対強度ピーク高さ値 (Height %) 又はピーク面積値 (Area %) は、下記の表に示すようなものである、ことを特徴とするフェノラミン B 型結晶の固体物質に関する。

【表 1】

ピーク	2θ $\pm 0.2^\circ$	$d(\text{\AA})$ $\pm 0.2 \text{\AA}$	高さ% $\pm 10\%$	エリア% $\pm 10\%$	ピーク	2θ $\pm 0.2^\circ$	$d(\text{\AA})$ $\pm 0.2 \text{\AA}$	高さ% $\pm 10\%$	エリア% $\pm 10\%$
1	7.3	12.1	34	28	25	24.8	3.6	27	23
2	8.0	11.0	12	8	26	25.6	3.5	51	60
3	10.1	8.7	14	17	27	26.1	3.4	33	32
4	10.6	8.4	79	62	28	26.9	3.3	9	7
5	11.5	7.7	48	38	29	27.6	3.2	3	3
6	12.7	7.0	6	6	30	27.8	3.2	3	3
7	12.9	6.8	6	6	31	28.4	3.1	4	6
8	13.5	6.5	11	6	32	29.5	3.0	4	3
9	14.5	6.1	9	9	33	30.0	3.0	4	5
10	16.0	5.5	100	100	34	31.8	2.8	4	9
11	16.7	5.3	16	10	35	32.3	2.8	10	12
12	17.4	5.1	21	32	36	33.4	2.7	1	1
13	17.6	5.0	25	40	37	34.1	2.6	3	1
14	17.8	5.0	25	44	38	34.9	2.6	5	8
15	18.4	4.8	24	19	39	36.6	2.5	4	8
16	18.8	4.7	16	15	40	38.2	2.4	4	8
17	19.6	4.5	46	36	41	38.5	2.3	5	7
18	20.2	4.4	27	24	42	39.7	2.3	3	4
19	20.7	4.3	3	1	43	41.2	2.2	1	2
20	21.4	4.2	50	46	44	42.1	2.1	3	3
21	21.7	4.1	26	48	45	43.1	2.1	2	1
22	22.3	4.0	6	2	46	46.9	1.9	2	2
23	23.0	3.9	13	11	47	49.9	1.8	1	1
24	24.4	3.7	81	95					

【請求項 4】

熱重量分析を行う場合に、 $100 \sim 150$ の範囲に 1 つの重量減少ピークがあり、重量減少量が $1.5\% \sim 5.0\%$ である、ことを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のフェノラミン B 型結晶の固体物質。

【請求項 5】

示差走査熱量分析を行うと、30～150 の範囲に昇温速度が3 /minである場合に、そのDSCスペクトルにおいて123 ±3 と130 ±3 の温度にそれぞれ1つの吸熱ピークがある、ことを特徴とする請求項1～3のいずれか一項に記載のフェノラミンB型結晶の固体物質。

【請求項 6】

減衰全反射フーリエ赤外分光法で分析を行う場合に、3392、3174、3014、2937、2834、2060、1864、1649、1591、1514、1497、1464、1428、1414、1359、1287、1267、1223、1171、1126、1108、1046、952、933、907、896、857、819、773、735、710、688、643、629、562、541、514、493、452 cm⁻¹に赤外線スペクトルの特性ピーク（ただし、赤外線スペクトルの特性ピークの許容偏差が±2 cm⁻¹）がある、ことを特徴とする請求項1～3のいずれか一項に記載のフェノラミンB型結晶の固体物質。

10

【請求項 7】

請求項1～6のいずれか一項に記載のフェノラミンB型結晶の固体物質の製造方法であって、エタノールの単一溶媒又はエタノール含有混合溶媒を使用して、15℃～80℃の温度でフェノラミンのサンプルを完全に溶解させ、環境温度4℃～80℃、環境湿度10%～75%、常圧又は真空の条件下で再結晶化して、フェノラミンB型結晶の固体物質を調製する、ことを特徴とするフェノラミンB型結晶の固体物質の製造方法。

20

【請求項 8】

前記エタノール含有混合溶媒におけるエタノール含有量が重量で40%以上であり、好ましくは、前記エタノール含有混合溶媒がエタノールと、メタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール、クロロホルム、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、ピリジン、ジオキサソ、氷酢酸、ギ酸、エーテル、トルエン、ベンゼン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、DMF、石油エーテル又は水などの溶媒から選択された少なくとも一種との混合溶媒である、ことを特徴とする請求項7に記載の製造方法。

【請求項 9】

請求項1～4のいずれか一項に記載のフェノラミンB型結晶の固体物質を1-99.9%、好ましくは10-99.99%、より好ましくは50-99.9%、最も好ましくは90-99.9%含む、ことを特徴とするフェノラミンの混合結晶型の固体物質。

30

【請求項 10】

有効剤量の請求項1～6のいずれか一項に記載のフェノラミンB型結晶の固体物質及び薬学的に許容可能な担体を含む、或いは、有効剤量の請求項8に記載のフェノラミンの混合結晶型の固体物質及び薬学的に許容可能な担体を含むことを特徴とする薬物組成物。

【請求項 11】

フェノラミンの一日投与量が10～3000mgの範囲にあることを特徴とする請求項10に記載の薬物組成物。

40

【請求項 12】

前記組成物の剤形は、錠剤、カプセル、丸剤、注射剤、徐放性又は放出制御性製剤で、固体剤形であることを特徴とする請求項10に記載の薬物組成物。

【請求項 13】

請求項1～6のいずれか一項に記載のフェノラミンB型結晶の固体物質、又は請求項9に記載のフェノラミンの混合結晶型の固体物質、又は請求項10に記載の薬物組成物の、パーキンソン病の予防治療、学習及び記憶障害の改善、記憶能力減退及びアルツハイマー病の治療のための薬物の調製における応用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、フェノラミン (fenolamine) の、固体状態で存在する B 型結晶の固体物質の状態形態を発見することに関する。当該 B 型結晶の製造方法を提供することに関する。フェノラミン B 型結晶を含有する薬物組成物、及び任意の比率の B 型結晶を含む混合結晶型を含有する薬物組成物を提供することに関する。さらに、本発明は、フェノラミン結晶型物質の、薬物有効成分としてパーキンソン病 (Parkinson's disease、PD) の予防治療、学習及び記憶障害の改善、記憶能力減退及びアルツハイマー病 (Alzheimer's disease、AD) の治療のための予防治療薬物の調製における応用に関する。

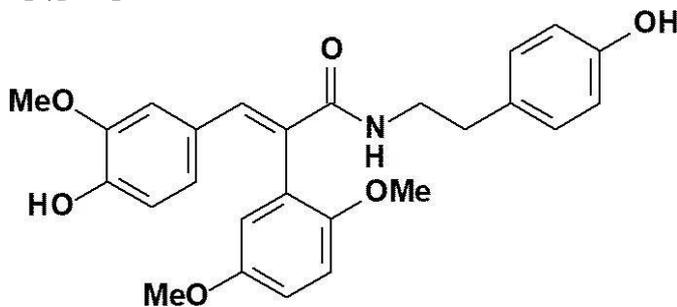
【背景技術】

【0002】

フェノラミン (化学名称：トランス - 2 - (2, 5 - ジメトキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - N - (4 - ヒドロキシフェネチル) アクリルアミド) は、その分子構造式が下記に示している。

【0003】

【化 1】



【0004】

フェノラミンは、スクアモスアミドの誘導体であり、その化合物構造が中国特許 CN 1 4 4 5 2 1 1 (公開番号) に既に開示されており、当該特許において中国医学アカデミーマテリア・メディカ研究所より提出した「新規なスクアモスアミド誘導体及びその製造方法並びにその薬物組成物及び用途」が記載されており^[1]、その実施例 2 4 においてフェノラミンの合成方法が言及され、その中に、フェノラミンはクロロホルム溶媒での再結晶によって得られ、粉末 X 線回折分析によってからわかるように、当該フェノラミンの固体サンプルが結晶クロロホルム分子を含む F 型結晶である。

【0005】

文献検索により 1 8 件のフェノラミンの関連文献が得られるが^[2 - 19]、これらの文献は、いずれもフェノラミンの薬理効果または薬物動態などの点において研究を行ったものであり、その製造方法及び結晶型物質に関して言及されていない。

【0006】

国内外の特許及び文献検索により、フェノラミンのほかの結晶型に関する特許又は文献報告は開示されていない。

【0007】

本発明は、上記の特許又は文献に記載のものと異なる新規なフェノラミン B 型結晶の固体物質状態及び製造方法を発見し、フェノラミン B 型結晶の固体物質の、経口投与で吸収された後の血液における結晶型物質及び血中薬物濃度変化の特徴を発見し、フェノラミン B 型結晶の固体物質の安定性が良好であると発見する。

【0008】

本発明は、フェノラミンの結晶型固体物質の存在状態に着目し、結晶型のスクリーニング技術及び結晶型の生物活性評価技術により、薬物の有効成分の原料の面では、結晶型固体物質の存在種類及び状態特性を見つけて発見し、結晶型物質と薬力学的研究とを組み合わせ、最高の臨床効果を有するフェノラミンの優れた薬用結晶型固体物質を見つけ、発見、開発するために基本的な科学データを提供するとともに、フェノラミン固体薬物原料物質に基づいて国内又は国際的な知的財産発明の特許保護を求めるために科学的根拠を提供

10

20

30

40

50

すること、を目的とする。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明によって解決しようとする第1の技術課題は、フェノラミンの新規な固体物質存在状態及びキャラクタリゼーション、即ちフェノラミンB型結晶を提供することにある。

【0010】

早期研究から分かるように、フェノラミンは、再結晶過程においてアセトン（A型結晶）、エタノール（B型結晶）、イソプロパノール（C型結晶）、酢酸エチル（E型結晶）、クロロホルム（F型結晶）などの溶媒分子と結合して、結晶形態が異なる溶媒和物を形成しやすいものである。本願のフェノラミンB型結晶は、フェノラミンとエタノールによって形成されるエタノール和物であって、特殊な溶媒和物としての非化学量論的溶媒和物である。このような溶媒和物は、化合物分子と溶媒分子との割合が往々整数比にならず、溶媒分子が結晶格子に特定位置を占めるが、溶媒分子の数の増減による格子配置への影響が小さい。そのため、B型結晶は、一連の亜型を含む結晶形態組であり、異なる亜型の間に同一又は類似の空間格子配列規律が存在するが、含まれる結晶エタノールの数が異なるので、異なる量の結晶エタノールを含む結晶形態が、 B_1 型結晶、 B_2 型結晶、 B_3 型結晶、 \dots B_n 型結晶によって区別される。

10

【0011】

さらに、フェノラミンB型結晶の単結晶X線回折データを利用して、結晶エタノール含有量の違いによる単純のフェノラミン結晶形態の粉末パターンへの影響が発見される。即ち、B型結晶のサンプルにおける結晶エタノール含有量が減少することに伴って、その理論的粉末回折パターンにおける回折ピークの位置が基本的に一致するが、回折ピークの強度が変化する。そのうち、 2θ の値が 10.5° 、 16.0° と 24.2° である回折ピークの相対強度がもっとも著しく変化する。結晶エタノール含有量の減少に伴って、 2θ の値が 10.5° である回折ピークの強度が増加するが、 2θ の値が 24.2° である回折ピークの強度が低下する。

20

【0012】

本発明によって解決しようとする第2の技術課題は、フェノラミンB型結晶の固体物質の製造方法を提供することにある。

30

【0013】

本発明によって解決しようとする第3の技術課題は、フェノラミンB型結晶純物質又は任意の比率（ただし、0を含まず）のB型結晶を含む混合結晶型を含有する固体薬物及びその組成物を提供することにある。

【0014】

本発明によって解決しようとする第4の技術課題は、一日投与量が $10 \sim 3000 \text{ mg}$ の範囲にある薬物組成物であって、フェノラミンB型結晶の固体物質を薬物活性成分として用いる薬物組成物を提供することにある。前記薬物組成物は、錠剤、カプセル、丸剤、注射剤、徐放性又は放出制御性製剤の薬物を含む。

40

【0015】

本発明によって解決しようとする第5の技術課題は、フェノラミンB型結晶の固体物質の、パーキンソン病（Parkinson's disease、PD）の予防治療、学習及び記憶障害の改善、記憶能力減退及びアルツハイマー病（Alzheimer's disease、AD）の治療のための薬物の調製における応用、に関する。

【課題を解決するための手段】

【0016】

上記の技術課題を解決するために、下記の技術案を提供する。

【0017】

1. フェノラミンのB型結晶のサンプルの形態特徴について

1.1 本発明は、単結晶X線回折構造分析を使用する場合に、単斜晶系対称性を示し、

50

空間群が Cc であり、格子定数の値が $a = 31.18$ オングストローム、 $b = 8.92$ オングストローム、 $c = 22.50$ オングストローム、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 128.4^\circ$ であり、格子内の分子数が $Z = 8$ であり、フェノラミン分子の以外、格子内に結晶エタノール分子が含まれる、フェノラミン B 型結晶の固体物質に関する。図 1 はフェノラミンの B 型結晶の分子配列図を示す。図 2 は単結晶データの計算によって得られる B 型結晶の固体物質の理論的粉末回折パターンを示す。図 3 ~ 図 4 は、結晶エタノールを異なる量で含む B 型結晶の固体物質の理論的粉末回折パターンをそれぞれ示す。

【0018】

1.2 本発明は、B 型結晶が一連の亜型を含み、異なる亜型におけるフェノラミン分子と結晶エタノール分子との割合が $1:0.5 \sim 1:0.1$ であるが、フェノラミン分子と結晶エタノール分子との割合が $1:0.5$ である亜型、フェノラミン分子と結晶エタノール分子との割合が $1:0.2$ である亜型が好ましく、フェノラミン分子と結晶エタノール分子との割合が $1:0.2$ である亜型がより好ましい、フェノラミン B 型結晶の固体物質に関する。

10

【0019】

なお、本願に記載の B 型結晶が一連の亜型を含むのは、B 型結晶の中にはフェノラミン分子と結晶エタノール分子との割合が異なる複数種類の亜型が存在してもいいことを指す。

【0020】

通常、製造されたフェノラミンは、基本的に一つの亜型からなるものである。当該亜型の含有量が重量パーセントで 80% を超えてもいいが、好ましくは 85% 超えであり、より好ましくは 90% 超えであり、更に好ましくは 95% 超えであり、より更に好ましくは 99% 超えである。

20

【0021】

さらに、製造されたフェノラミンには、当該亜型の以外、他の組成を不純物の量で含有してもいい。前記他の組成が、当該亜型以外のフェノラミンの B 型結晶の他の亜型を含んでもいい。

【0022】

場合によって、本発明は、複数種類の亜型が同時に存在するフェノラミンの混合物を製造することもできる。即ち、製造されたフェノラミンは、異なる亜型のフェノラミンの B 型結晶が特定の割合で組み合わせてなるものである。

30

【0023】

なお、本発明に記載の異なる亜型において、フェノラミン分子と結晶エタノール分子との割合が $1:0.5 \sim 1:0.1$ であることは、異なる亜型のフェノラミン分子と結晶エタノール分子との割合がそれぞれ独立に $1:0.5 \sim 1:0.1$ であることを指す。

【0024】

1.3 本発明は、粉末 X 線回折分析によって $CuK\alpha$ 放射線を用いた実験条件下で、回折ピークの位置である $2-\theta$ 値 ($^\circ$) 又は d 値 (オングストローム)、回折ピーク相対強度ピーク高さ値 (Height%) 又はピーク面積値 (Area%) は、下記の表に示すようなものである (図 5、表 1.1)、フェノラミン B 型結晶の固体物質に関する。

40

【0025】

【表 1 . 1】

表 1 . 1 フェノラミンB型結晶の粉末X線回折ピーク値

ピーク	2θ ±0.2°	d(Å) ±0.2 Å	高さ% ±10%	エリア% ±10%	ピーク	2θ ±0.2°	d(Å) ±0.2 Å	高さ% ±10%	エリア% ±10%
1	7.3	12.1	34	28	25	24.8	3.6	27	23
2	8.0	11.0	12	8	26	25.6	3.5	51	60
3	10.1	8.7	14	17	27	26.1	3.4	33	32
4	10.6	8.4	79	62	28	26.9	3.3	9	7
5	11.5	7.7	48	38	29	27.6	3.2	3	3
6	12.7	7.0	6	6	30	27.8	3.2	3	3
7	12.9	6.8	6	6	31	28.4	3.1	4	6
8	13.5	6.5	11	6	32	29.5	3.0	4	3
9	14.5	6.1	9	9	33	30.0	3.0	4	5
10	16.0	5.5	100	100	34	31.8	2.8	4	9
11	16.7	5.3	16	10	35	32.3	2.8	10	12
12	17.4	5.1	21	32	36	33.4	2.7	1	1
13	17.6	5.0	25	40	37	34.1	2.6	3	1
14	17.8	5.0	25	44	38	34.9	2.6	5	8
15	18.4	4.8	24	19	39	36.6	2.5	4	8
16	18.8	4.7	16	15	40	38.2	2.4	4	8
17	19.6	4.5	46	36	41	38.5	2.3	5	7
18	20.2	4.4	27	24	42	39.7	2.3	3	4
19	20.7	4.3	3	1	43	41.2	2.2	1	2
20	21.4	4.2	50	46	44	42.1	2.1	3	3
21	21.7	4.1	26	48	45	43.1	2.1	2	1
22	22.3	4.0	6	2	46	46.9	1.9	2	2
23	23.0	3.9	13	11	47	49.9	1.8	1	1
24	24.4	3.7	81	95					

10

20

【0026】

本発明の幾つかの具体的な実施形態によれば、粉末X線回折分析によってCuK α 放射線を用いた実験条件下で、前記フェノラミンB型結晶の固体物質は、回折ピークの位置である2-Theta値(°)又はd値(オングストローム)、回折ピーク相対強度ピーク高さ値(Height%)又はピーク面積値(Area%)が下記の表に示すようなものである(図6、表1.2)。

30

【0027】

【表 1 . 2】

表 1. 2 フェノラミンB型結晶の粉末X線回折ピーク値

ピーク	2θ ±0.2°	d(Å) ±0.2 Å	高さ% ±10%	エリア% ±10%	ピーク	2θ ±0.2°	d(Å) ±0.2 Å	高さ% ±10%	エリア% ±10%
1	7.3	12.2	23	16	29	29.9	3.0	5	7
2	8.0	11.0	9	4	30	30.1	3.0	6	4
3	10.5	8.4	62	40	31	31.9	2.8	5	8
4	11.4	7.7	37	23	32	32.2	2.8	16	12
5	12.6	7.0	6	4	33	33.0	2.7	1	0
6	12.9	6.8	5	4	34	33.4	2.7	2	1
7	13.4	6.6	7	3	35	34.0	2.6	4	3
8	14.4	6.1	7	5	36	34.7	2.6	9	12
9	16.0	5.5	92	73	37	34.9	2.6	9	9
10	16.7	5.3	11	6	38	36.1	2.5	5	6
11	17.4	5.1	26	24	39	36.4	2.5	6	8
12	17.7	5.0	37	32	40	36.6	2.5	5	8
13	18.3	4.8	24	15	41	38.2	2.4	8	10
14	18.7	4.7	17	11	42	39.4	2.3	5	6
15	19.5	4.5	49	32	43	39.7	2.3	5	6
16	20.1	4.4	30	21	44	41.8	2.2	4	5
17	21.3	4.2	66	54	45	43.0	2.1	2	1
18	21.7	4.1	29	53	46	44.0	2.1	2	1
19	22.2	4.0	6	2	47	44.5	2.0	3	3
20	22.9	3.9	15	10	48	45.4	2.0	2	1
21	24.3	3.7	100	100	49	46.0	2.0	1	0
22	24.7	3.6	32	39	50	46.4	2.0	1	1
23	25.5	3.5	70	62	51	46.8	1.9	4	5
24	26.0	3.4	49	37	52	47.5	1.9	1	0
25	26.8	3.3	13	7	53	49.7	1.8	2	2
26	27.6	3.2	7	4	54	50.9	1.8	2	2
27	28.4	3.1	7	5	55	55.4	1.7	1	1
28	29.4	3.0	5	4					

10

20

30

【0028】

1.4 本発明は、示差走査熱量分析を行うと、30～150 の範囲に昇温速度が3/minである場合に、そのDSCスペクトルにおいて123 ±3 と130 ±3の温度にそれぞれ1つの吸熱ピークがある(図7)、フェノラミンB型結晶の固体物質に関する。

【0029】

1.5 本発明は、熱重量分析を行う場合に、100～150 の範囲に1つの重量減少ピークがあり、重量減少量が1.5%～5.0%である(図8)、フェノラミンB型結晶の固体物質に関する。

40

【0030】

1.6 本発明は、減衰全反射フーリエ赤外分光法で分析を行う場合に、3392、3174、3014、2937、2834、2060、1864、1649、1591、1514、1497、1464、1428、1414、1359、1287、1267、1223、1171、1126、1108、1046、952、933、907、896、857、819、773、735、710、688、643、629、562、541、514、493、452 cm⁻¹に赤外線スペクトルの特性ピーク(ただし、赤外線スペク

50

トルの特性ピークの許容偏差が $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$)がある(図9)、フェノラミンB型結晶の固体物質に関する。

【0031】

1.7 任意の比率で本発明に記載のフェノラミンB型結晶の固体物質成分を含むフェノラミンの混合結晶型固体物質である。

【0032】

2. フェノラミンB型結晶のサンプル及び混合結晶の製造方法の特徴について

2.1 本発明は、エタノールの単一溶媒又はエタノール含有混合溶媒を使用して、 $15^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ の温度でフェノラミンのサンプルを完全に溶解させ、環境温度 $4^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、環境湿度 $10\% \sim 75\%$ 、常圧又は真空実験の条件下で再結晶化して、フェノラミンB型結晶の固体物質を調製することを特徴とするフェノラミンB型結晶の固体物質の製造方法に関する。

10

【0033】

2.2 本発明は、上記の方法で調製したフェノラミンB型結晶成分を、任意の比率及び慣用の方法で他のフェノラミンの結晶型固体物質と混合させてなるフェノラミンの混合結晶型固体物質に関する。

【0034】

3. フェノラミンの結晶型成分を含む薬物製剤組成物、投与量特徴及び製薬用途について

3.1 本発明は、フェノラミンB型結晶及び薬学的に許容可能な担体を含む、薬物組成物に関する。

20

【0035】

3.2 本発明は、フェノラミンの混合結晶型固体物質及び薬学的に許容可能な担体を含む、薬物組成物に関する。

【0036】

3.3 本発明は、フェノラミンの一日投与量が $10 \sim 3000 \text{ mg}$ の範囲にある、薬物組成物に関する。

【0037】

3.4 本発明は、前記の薬物組成物が、様々な錠剤、カプセル、丸剤、注射剤、徐放性又は放出制御性製剤である、薬物組成物に関する。

30

【0038】

3.5 本発明は、フェノラミンB型結晶の、パーキンソン病(Parkinson's disease、PD)の予防治療、学習及び記憶障害の改善、記憶能力減退及びアルツハイマー病(Alzheimer's disease、AD)の治療のための薬物の調製における応用に関する。

【0039】

3.6 本発明は、任意の比率のフェノラミンB型結晶を含むフェノラミンの混合結晶型成分の、パーキンソン病(Parkinson's disease、PD)の予防治療、学習及び記憶障害の改善、記憶能力減退及びアルツハイマー病(Alzheimer's disease、AD)の治療のための薬物の調製における応用に関する。

40

【0040】

3.7 本発明は、薬物組成物の、パーキンソン病(Parkinson's disease、PD)の予防治療、学習及び記憶障害の改善、記憶能力減退及びアルツハイマー病(Alzheimer's disease、AD)の治療のための薬物の調製における応用に関する。

【0041】

本発明は、本発明のフェノラミンB型結晶成分、本発明のフェノラミンの混合結晶型固体物質を活性成分とする薬物組成物に関する。当該薬物組成物は、本分野の公知方法で調製できる。本発明のフェノラミンB型結晶成分、本発明のフェノラミンの混合結晶型固体物質と、1種又は複数の薬学的に許容可能な固体または液体の賦形剤及び/又はアジュバン

50

トと組み合わせて、人間または動物での使用に適した剤形を調製することができる。本発明のフェノラミンB型結晶成分、本発明のフェノラミンの混合結晶型固体物質の、薬物組成物における含量は通常0.1~95重量%である。

【0042】

本発明のフェノラミンB型結晶成分、本発明のフェノラミンの混合結晶型固体物質又はこれらを含む薬物組成物は、単位剤形で投与でき、投与経路が経腸的または非経腸的であってもよく、例えば、経口、静脈注射、筋肉注射、皮下注射、鼻、口腔粘膜、目、肺及び気道、皮膚、膣、直腸等が挙げられる。

【0043】

本発明の投与剤形は、固体剤形が好ましい。固体剤形は、錠剤（一般的な錠剤、腸溶性錠剤、ロゼンジ錠、分散錠、チュアブル錠、発泡錠、口腔内崩壊錠を含み）、カプセル剤（ハードカプセル、ソフトカプセル、腸溶性カプセルを含み）、顆粒剤、パウダー、ペレット、滴下ピル、坐薬、膜剤、パッチ、（粉末）エアロゾル、スプレー剤等であってもよい。

10

【0044】

本発明のフェノラミンB型結晶成分、本発明のフェノラミンの混合結晶型固体物質は、一般的な製剤に調製してもよく、徐放性製剤、放出制御性製剤、ターゲット製剤及び様々な微粒子投与システムに調製してもよい。

【0045】

本発明のフェノラミンB型結晶成分、本発明のフェノラミンの混合結晶型固体物質を錠剤にするために、本分野における公知の様々な賦形剤、例えば希釈剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤を幅広く使用することができる。希釈剤としては、澱粉、デキストリン、ショ糖、ブドウ糖、乳糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、微結晶セルロース、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム等であってもよい。湿潤剤としては、水、エタノール、イソプロパノール等であってもよい。結合剤としては、澱粉シロップ、デキストリン、シロップ、ハニー、グルコース溶液、微結晶セルロース、アラビアガム、ゼラチンシロップ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、アクリル樹脂、カルボマー、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等であってもよい。崩壊剤としては、乾燥デンプン、微結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、架橋ポリビニルピロリドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルデンプンナトリウム、炭酸水素ナトリウム及びクエン酸、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ドデシル硫酸ナトリウム等であってもよい。潤滑剤及び流動促進剤としては、タルク、シリカ、ステアリン酸塩、酒石酸、流動パラフィン、ポリエチレングリコール等であってもよい。

20

30

【0046】

さらに、錠剤をコーティング錠に調製してもよく、例えば、糖衣錠、フィルムコーティング錠、腸溶性コーティング錠、又は二層錠及び多層錠に調製してよい。

【0047】

投与単位をカプセル剤に調製するために、有効成分である本発明のフェノラミンB型結晶成分、本発明のフェノラミンの混合結晶型固体物質と、希釈剤、流動促進剤と混合し、混合物をハードカプセル又はソフトカプセルに直接入れてもよい。有効成分である本発明のフェノラミンB型結晶成分、本発明のフェノラミンの混合結晶型固体物質を、先ず希釈剤、結合剤、崩壊剤とともに顆粒又はペレットに調製して、さらにハードカプセル又はソフトカプセルに入れてもよい。本発明のフェノラミンB型結晶成分、本発明のフェノラミンの混合結晶型固体物質錠剤を調製するための様々な希釈剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、流動促進剤の種は、本発明のフェノラミンB型結晶成分、本発明のフェノラミンの混合結晶型固体物質のカプセル剤の調製に適用できる。

40

【0048】

さらに、必要に応じて、薬物製剤に、着色料、防腐剤、香料、矯味剤又は他の添加剤を添

50

加してもよい。

【0049】

薬物使用の目的を達成し、治療効果を強化するために、本発明の薬物又は薬物組成物は、如何なる公知の投与方法で投与してもよい。

【0050】

本発明のフェノラミンB型結晶成分、本発明のフェノラミンの混合結晶型固体物質の薬物組成物の投与量は、予防又は治療すべき疾患の性質と重症度、患者または動物の個々の状態に応じて、投与経路及び剤形等が大幅に変化してもよい。上記の投与量は、1つの投与単位で投与してもよく、いくつかの投与単位に分けて投与してもよく、これは、医師の臨床経験及びほかの治療手段を組み合わせる投与計画によるものである。

10

【0051】

本発明のフェノラミンB型結晶成分、本発明のフェノラミンの混合結晶型固体物質又は組成物は、単独で、または他の治療薬物や対症薬物と組み合わせて投与できる。本発明のフェノラミンB型結晶成分、本発明のフェノラミンの混合結晶型固体物質はほかの治療薬と相乗作用する場合に、その投与量が実際の状況に応じて調整してもよい。

【0052】

4. 本発明の有利な技術的効果について

4.1 フェノラミンB型結晶の人体外溶解性の利点：

【0053】

本発明のフェノラミンB型結晶の固体物質は、人体内のpHが異なる環境を模倣する六つの溶媒系にいずれも良好な溶解性という利点を示し、既に開示されたF型結晶より優れるものである。

20

【0054】

4.2 フェノラミンB型結晶の薬として安全に製造できる利点：

【0055】

本発明のフェノラミンB型結晶の固体物質に含有する結晶溶媒がエタノールであり、ヒト健康に対する影響がほとんどないので、フェノラミンB型結晶の固体物質は薬として安全に製造できる利点がある。

【0056】

4.3 フェノラミンB型結晶の安定性：

30

【0057】

本発明のフェノラミンB型結晶の固体物質は、優れた安定性を有している。影響因子実験の結果によれば、フェノラミンB型結晶の固体物質は、高湿度、光照射の条件下で安定的であることを示し、高温条件下でエタノール含有量がより低い亜型へ転換する。

【図面の簡単な説明】

【0058】

【図1】図1はフェノラミンB型結晶のサンプルの分子配列図である。

【図2】図2はフェノラミンB型結晶のサンプルの理論的粉末X線回折パターンである（フェノラミン：エタノール＝2：1）。

【図3】図3はフェノラミンB型結晶のサンプルの理論的粉末X線回折パターンである（フェノラミン：エタノール＝4：1）。

40

【図4】図4はフェノラミンB型結晶のサンプルの理論的粉末X線回折パターンである（フェノラミン：エタノール＝2：0）。

【図5】図5はフェノラミンB型結晶のサンプルの粉末X線回折パターンである。

【図6】図6はフェノラミンB型結晶のサンプルの粉末X線回折パターンである。

【図7】図7はフェノラミンB型結晶のサンプルのDSCスペクトルである。

【図8】図8はフェノラミンB型結晶のサンプルのTGスペクトルである。

【図9】図9はフェノラミンB型結晶のサンプルの赤外吸収スペクトルである。

【図10】図10は六つの異なる溶媒系におけるフェノラミンB型結晶の溶解曲線図である。

50

【発明を実施するための形態】

【0059】

以下、図面及び実施例を参照しつつ本発明の実施形態を詳しく説明するが、本発明の保護範囲は、ここに限定することではない。

【実施例】

【0060】

実施例1

フェノラミンB型結晶のサンプルの製造方法1：

フェノラミン1.46kgを無水エタノール7.3Lに溶かして、加熱するとともに攪拌することで溶解させてから、熱いうちに精製ベーキング-パッキング作業場内の結晶化ポットに圧入し濾過を行い、20℃で一晩放置した。製品を濾過収集し、エタノールのおいがなくなるように85℃に真空乾燥した(約48時間の時点で、製品は結晶エタノールが1/2となるフェノラミンである)。細かく研磨し80メッシュの篩を通過させてから、100℃、10mmHgの真空の条件下で96時間ほど乾燥し(12時間ごとに材料を反転させ)、エタノール含有量が1.7-2.4%という合格レベルになるまでエタノール含有量を測定して、製品1.276kgが得られた。当該製品は、ガスクロマトグラフィーによるエタノール含有量が2.0%であり、即ち、1/5個の結晶エタノールを含むフェノラミンB型結晶の亜型です。その粉末X線回折パターン、示差走査熱量図、熱重量図、赤外スペクトルは、図5、図7~図9に示している。

10

【0061】

フェノラミンB型結晶のサンプルの製造方法2：

無水エタノール溶媒を使用して、40℃でフェノラミンのサンプルを完全に溶解させ、温度が4-40℃である条件で1~5日放置して、フェノラミンの無色透明結晶が得られた。単結晶X線回折分析を行ったところ、サンプルが単斜晶系対称性を示し、空間群がCcであり、格子定数の値が $a = 31.18$ オングストローム、 $b = 8.92$ オングストローム、 $c = 22.50$ オングストローム、 $\beta = 90^\circ$ 、 $\gamma = 128.4^\circ$ であり、格子内の分子数が $Z = 8$ であり、フェノラミン分子の以外、格子内に結晶エタノール分子が含まれ、フェノラミンとエタノール分子との割合が2:1(図1)である。粉末X線回折分析を行ったところ、その粉末X線回折パターンが図6に示している。

20

【0062】

フェノラミンB型結晶のサンプルの製造方法3：

40%エタノール、75%エタノール又は95%エタノールの混合溶媒系のようなエタノール含有混合溶媒を使用して、15-80℃でフェノラミンのサンプルを完全に溶解させ、温度が10-20℃である条件で7日放置して、フェノラミンの無色透明結晶が得られた。粉末X線回折分析を行ったところ、その粉末回折パターンが図6と一致している。

30

【0063】

エタノール：メタノール(2:1)の混合溶媒系のようなエタノール含有混合溶媒を使用して、50℃でフェノラミンのサンプルを完全に溶解させ、温度が20℃である条件で7日放置して、フェノラミンの無色透明結晶が得られた。粉末X線回折分析を行ったところ、その粉末回折パターンが図6と一致している。

40

【0064】

エタノール：クロロホルム(1:1)の混合溶媒系のようなエタノール含有混合溶媒を使用して、30℃でフェノラミンのサンプルを完全に溶解させ、温度が10℃である条件で10日放置して、フェノラミンの無色透明結晶が得られた。粉末X線回折分析を行ったところ、その粉末回折パターンが図6と一致している。

【0065】

エタノール：アセトニトリル(3:1)の混合溶媒系のようなエタノール含有混合溶媒を使用して、60℃でフェノラミンのサンプルを完全に溶解させ、温度が40℃である条件で5日放置して、フェノラミンの無色透明結晶が得られた。粉末X線回折分析を行ったところ、その粉末回折パターンが図6と一致している。

50

【0066】

エタノール：アセトン（1：1）の混合溶媒系のようなエタノール含有混合溶媒を使用して、20 でフェノラミンのサンプルを完全に溶解させ、温度が4 である条件で12日放置して、フェノラミンの無色透明結晶が得られた。粉末X線回折分析を行ったところ、その粉末回折パターンが図6と一致している。

【0067】

エタノール：シクロヘキサン（1：1）の混合溶媒系のようなエタノール含有混合溶媒を使用して、20 でフェノラミンのサンプルを完全に溶解させ、温度が4 である条件で12日放置して、フェノラミンの無色透明結晶が得られた。粉末X線回折分析を行ったところ、その粉末回折パターンが図6と一致している。

10

【0068】

エタノール含有混合溶媒とは、エタノールと、メタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール、クロロホルム、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、ピリジン、ジオキサン、氷酢酸、ギ酸、エーテル、トルエン、ベンゼン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、DMF、石油エーテル又は水などの単一溶媒系のうち1種または複数種類を使用して、任意割合で混合してなるものであり、好ましくは、エタノールの割合が体積で40%より大きい。

【0069】

フェノラミンB型結晶のサンプルの製造方法4：

エタノール含有量が5.3%であるフェノラミンB型結晶の亜型を乾燥して、異なる乾燥条件で、エタノール含有量が異なるフェノラミンB型結晶の亜型が得られ、表2に示されている。

20

【0070】

【表2】

表2

順番	サンプル番号	エタノール含有量の平均値 (%)
1	フェノラミンB型結晶の原薬	5.30
2	フェノラミンB型結晶の原薬を60°Cで24時間減圧乾燥したもの	4.55
3	フェノラミンB型結晶の原薬を80°Cで24時間減圧乾燥したもの	3.92
4	フェノラミンB型結晶の原薬を100°Cで12時間減圧乾燥したもの	3.57
5	フェノラミンB型結晶の原薬を100°Cで24時間減圧乾燥したもの	3.76
6	フェノラミンB型結晶の原薬を105°Cで4時間減圧乾燥したもの	3.71
7	フェノラミンB型結晶の原薬を105°Cで12時間減圧乾燥したもの	3.66
8	フェノラミンB型結晶の原薬を105°Cで24時間減圧乾燥したもの	3.45

30

40

【0071】

実施例2

フェノラミンB型結晶の固体物質の薬として安全に製造できる利点：

フェノラミンB型結晶の固体物質に含有する結晶溶媒がエタノールであり、人体健康に対する影響がほとんどないので、フェノラミンB型結晶の固体物質は薬として安全に製造できる利点がある。

50

【 0 0 7 2 】

実施例 3

六つの溶媒系におけるフェノラミン B 型結晶の固体物質の溶解性の利点：

エタノール含有量が 2.0% であるフェノラミン B 型結晶のサンプル（フェノラミン：エタノール = 1：0.2）を使用して、溶解性を評価した。

【 0 0 7 3 】

（1）薬局方付録における溶出率測定法に採用の溶媒系、（2）生物体内の異なる器官の消化液の pH 値、（3）水不溶性薬物の溶解性の改善を参考根拠として、溶媒系を選択した。以上の 3 つの参考根拠に基づいて、pH 値が 1.2 の 0.1 N 塩酸溶液、pH 値が 4.5 の酢酸塩緩衝溶液、pH 値が 6.5 のリン酸塩緩衝溶液、pH 値が 6.7 の水溶液、pH 値が 7.0 の 0.2% SDS 溶液、pH 値が 7.3 の 0.5% SDS 溶液という六つの pH 値の溶媒系が調製された。

10

【 0 0 7 4 】

溶解度測定法（『一般的な経口固形製剤の溶出率試験の技術ガイドライン（ドラフト）』、2012.10、薬品評価センター）を参照して測定を行った。吸光度のデータによって、サンプル溶解の重量パーセントを計算した。時間を横軸とし、溶解含有量を縦軸とし、それぞれ溶解度曲線を描き、図 10 に示されている。そのデータは以下の表 3 に示している。

【 0 0 7 5 】

【表 3】

20

表 3 異なる溶媒におけるフェノラミン B 型結晶の溶出量のデータ (%)

溶媒系	時間 (min)									
	5	15	30	60	120	180	240	300	360	420
0.1N塩酸	0.00	0.00	2.35	5.75	11.42	14.07	18.54	20.04	23.69	25.07
酢酸塩緩衝溶液	0.00	0.00	0.49	2.57	7.54	11.34	15.82	19.51	20.15	20.71
リン酸塩緩衝溶液	49.51	49.81	49.89	49.96	51.08	51.72	51.87	53.32	53.40	53.47
0.2%SDS	21.57	32.50	42.43	59.66	91.98	92.35	95.75	95.82	95.90	95.93
0.5%SDS	35.04	55.30	73.32	86.90	97.35	97.69	98.40	98.47	98.51	100.00
水	0.00	0.34	2.01	5.26	11.42	20.22	21.94	26.04	28.96	32.13

30

【 0 0 7 6 】

実施例 4

フェノラミン B 型結晶の固体物質の安定性：

フェノラミンの B 型結晶のサンプル（結晶エタノール含有量が 2.58%）のそれぞれを口開きの清浄な表面皿に入れ、60 の高温、40 °C、25 の高温で、90% ± 5% の相対湿度、4500 lx ± 500 lx の照度の条件下で 10 日放置し、0 日目、5 日目及び 10 日目にサンプリングし、粉末 X 線回折及びガスクロマトグラフィーによって分析したところ、フェノラミンの B 型結晶は、高湿度、光照射の条件下で安定であると示し、高温条件下でエタノール含有量がより低い亜型へ転換した。高温で 10 日を経た後に、結晶エタノール含有量が約 2.1% となった。

40

【 0 0 7 7 】

実施例 5

組成薬物製剤の製造方法 1（錠剤）：

フェノラミン B 型結晶純物質、又は任意の比率の B 型結晶を含む混合結晶型固体物質を組成薬物の原料薬物として用い、また、いくつかの賦形剤を組成薬物錠剤の調製のためのアジュバント成分として用いて、特定の比率の配合で錠剤あたりの薬物含有量が 10 ~ 500 mg である錠剤サンプルを調製した（表 4 に、錠剤の配合比を示し）、ことを特徴とする組成薬物の錠剤の製造方法。

【 0 0 7 8 】

【表 4】

表 4 フェノラミン組成薬物の錠剤の調製処方

原料及びアジュバントの名称	処方投与量						
	処方 1	処方 2	処方 3	処方 4	処方 5	処方 6	処方 7
フェノラミン (mg)	10.0	50.0	100.0	200.0	250.0	300.0	500.0
乳糖 (mg)	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量
澱粉 (mg)	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (mg)	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量
微結晶セルロース (mg)	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量
タルク粉末 (mg)	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量
ステアリン酸マグネシウム (mg)	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量
1%ヒドロキシメチルセルロースナトリウム (mg)	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量

10

【0079】

フェノラミン B 型結晶純物質、又は任意の比率の B 型結晶を含む混合結晶型原料薬物を錠剤製剤に調製する方法としては、幾つかの賦形剤と原料薬物とを均一に混合し、1%のヒドロキシメチルセルロースナトリウム溶液を適当量添加して、ソフト原料に調製し、篩にかけて粒子化し、湿った顆粒を乾燥させ、スクリーニングし整粒し、ステアリン酸マグネシウム及びタルク粉末を入れて均一に混合し、圧縮して錠剤を得た。

【0080】

組成薬物製剤の製造方法 2 (カプセル) :

フェノラミン B 型結晶純物質、又は任意の比率の B 型結晶を含む混合結晶型固体物質を組成薬物的の原料薬物として用い、また、いくつかの賦形剤を組成薬物カプセルの調製のためのアジュバント成分として用いて、特定の比率の配合でカプセルあたりの薬物含有量が 10 ~ 500 mg であるカプセルサンプルを調製した (表 5 に、カプセルの配合比を示し)、ことを特徴とする、組成薬物カプセルの製造方法。

20

【0081】

【表 5】

表 5 フェノラミン組成薬物のカプセル製剤の原料薬物及びアジュバント処方

原料及びアジュバントの名称	処方投与量						
	処方 1	処方 2	処方 3	処方 4	処方 5	処方 6	処方 7
フェノラミン (mg)	10.0	50.0	100.0	200.0	250.0	300.0	500.0
乳糖 (mg)	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量
澱粉 (mg)	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量
微結晶セルロース (mg)	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量
ステアリン酸マグネシウム (mg)	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量
1%ヒドロキシメチルセルロースナトリウム (mg)	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量	適当量

30

【0082】

フェノラミン B 型結晶純物質、又は任意の比率の B 型結晶を含む混合結晶型原料薬物をカプセル製剤に調製する方法としては、幾つかの賦形剤と原料薬物とを均一に混合し、1%のヒドロキシメチルセルロースナトリウム溶液を適当量添加し、湿った顆粒を調製し、乾燥し、クリーニングし整粒し、ステアリン酸マグネシウムを入れて均一に混合し、カプセルに差し入れて、得られ、或いは、造粒工程を使用せずに、フェノラミン B 型結晶原料薬物と幾つかの賦形剤とを直接均一に混合し、篩にかけて、カプセルに装入して、得られた。

40

【0083】

実施例 6

フェノラミン結晶型組成薬物の投与量 1 (錠剤) :

B 型結晶フェノラミンを薬物の活性成分として用い、一日投与量が 10 ~ 3000 mg であり、また、それぞれに 1 日に 1 回または 1 日に 2 回投与され、活性成分含有量が 10、100、200、300、500 mg である一般的な錠剤タイプで、1 回に 1 ~ 6 錠で投与する錠剤であってもよい、ことを特徴とする、結晶型フェノラミンのサンプルを薬物活性成分として開発した薬物組成物。

【0084】

50

フェノラミン結晶型組成薬物の投与量2（カプセル）：

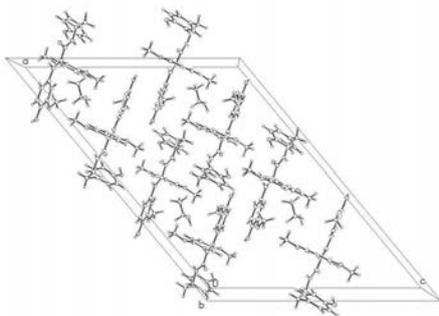
B型結晶フェノラミンを薬物の活性成分として用い、一日投与量が10 - 3000 mgであり、また、それぞれに1日に1回または1日に2回投与され、活性成分含有量が10、100、200、300、500 mgであるカプセルで、1回に1～6カプセルで投与する錠剤であってもよい、ことを特徴とする、結晶型フェノラミンのサンプルを薬物の活性成分として開発した薬物組成物。

【0085】

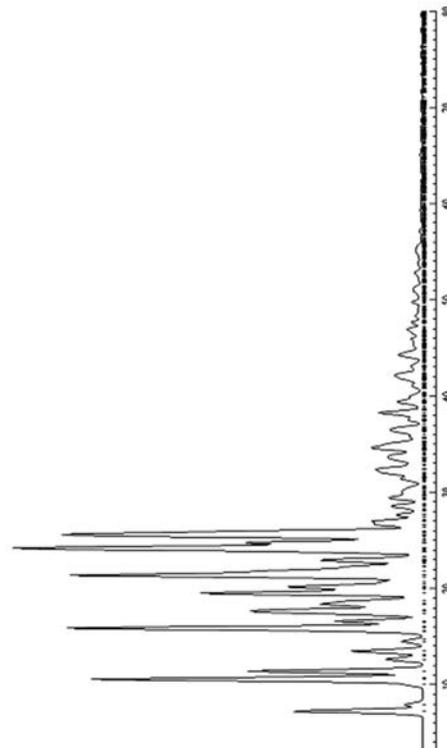
なお、本発明に関わるフェノラミン結晶型薬物組成物の、有効成分の投与量において多くの影響要因があり、例えば、予防及び治療の用途の違いによる一日投与量の差異、病気の性質と病気の重症度の違いによる一日投与量の差異、患者の性別、年齢、体表面積の違いによる一日投与量の差異、及び投与経路、投与回数、治療の目的の違いによる一日投与量の差異が挙げられる。さらに、結晶型サンプル間の吸収及び血中薬物濃度の違いなどは、本発明におけるフェノラミン結晶型成分の1日あたりの適正量の範囲が0.01～300 mg/kg体重、好ましいが1～50 mg/kg体重である、となる。使用の際に、実際の予防及び治療の状況に応じて異なるフェノラミンB型結晶の有効成分の総投与量の計画を設定し、複数回又は1回の投与方式で完了することが好ましい。

10

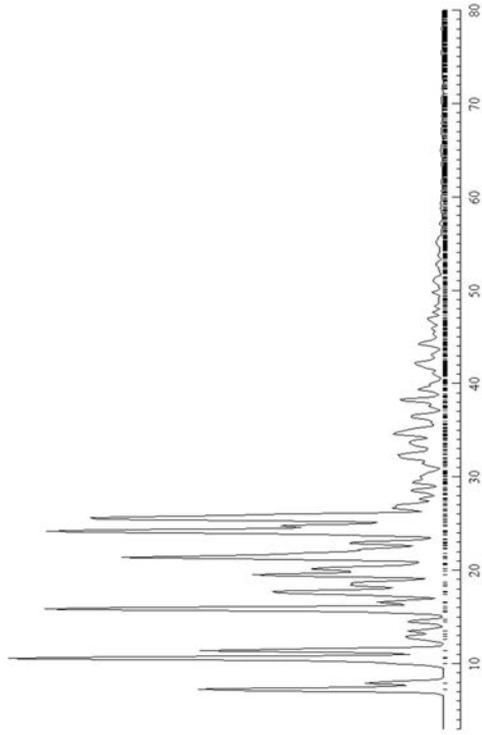
【図1】



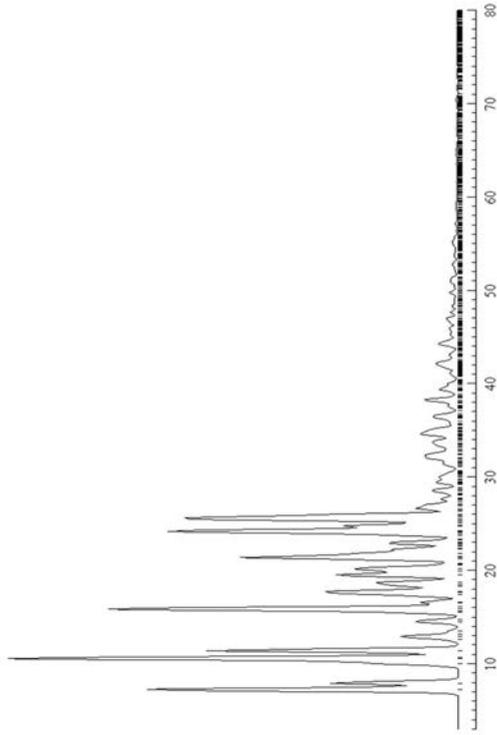
【図2】



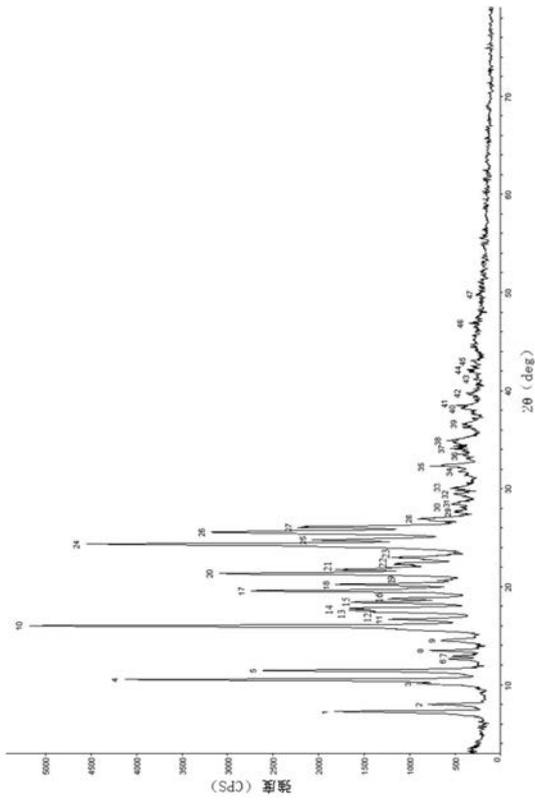
【 図 3 】



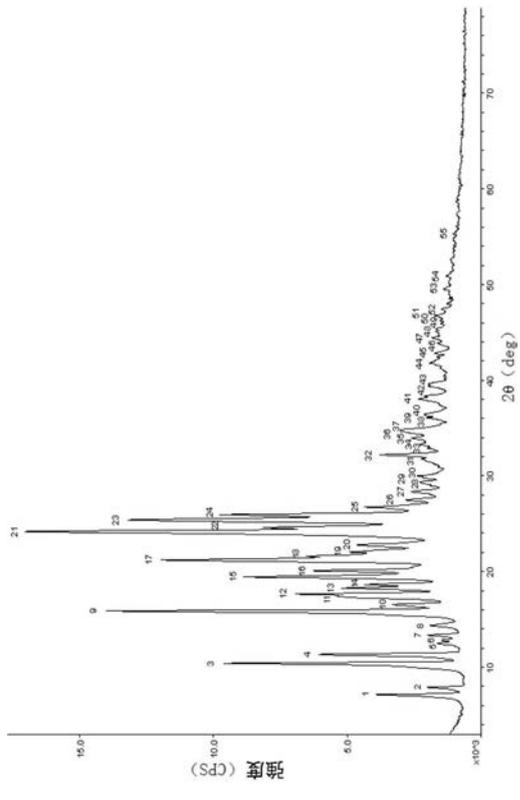
【 図 4 】



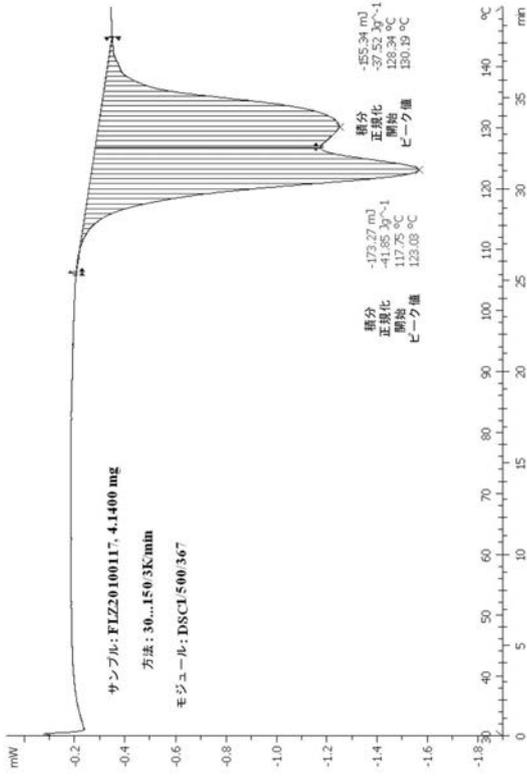
【 図 5 】



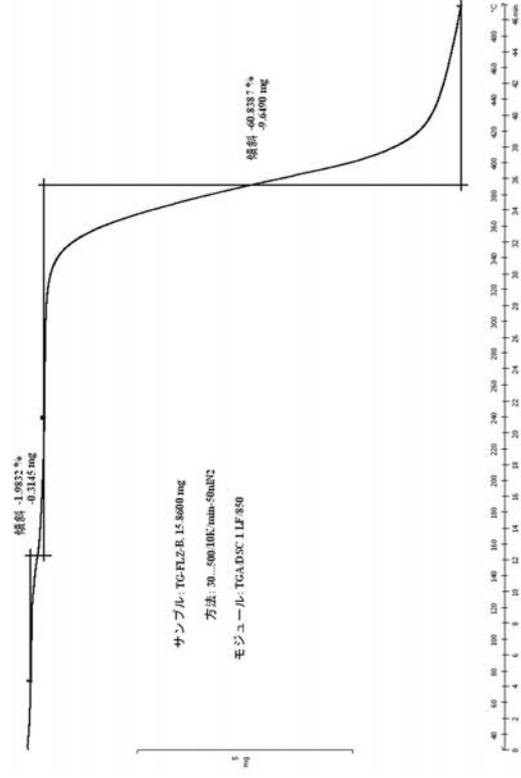
【 図 6 】



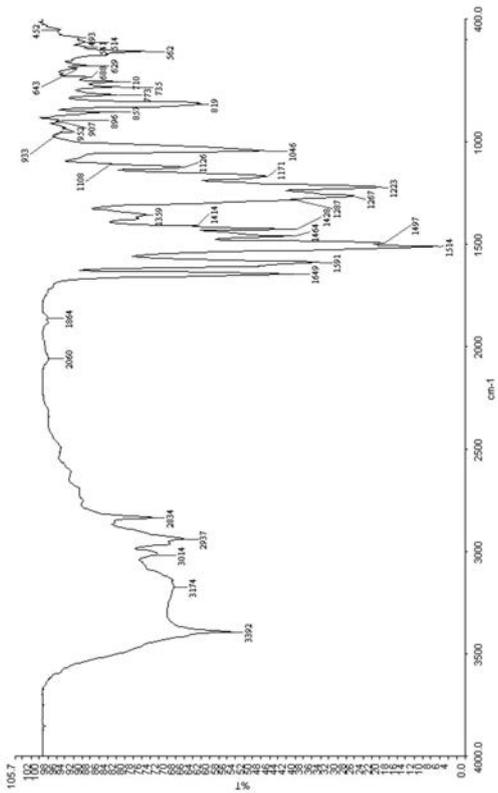
【 図 7 】



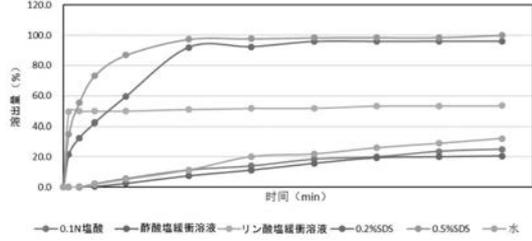
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】



【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2018/104573
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07C 233/17(2006.01); C07C 233/01(2006.01); C07C 235/34(2006.01); A61P 25/16(2006.01); A61K 31/165(2006.01)		
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) C07C233; C07C235; A61P25; A61K31		
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 practicable, search terms used) CNABS; CNTXT; CNKI; VEN; USTXT; WOTXT; EPTXT; ISI Web of Science; STN; 百度学术, Baidu Scholar; 中国医学科学院, 以岭药业, 吕扬, 杨世颖, 刘耕陶, 张丹, 鲍秀琦, 谢平, 季小慎, 芬乐胺, 番荔枝酰胺, 结晶, 晶体, 晶型, 乙醇, FLZ, squamosamide, crystal+, ethanol, 芬乐胺的结构		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1445211 A (INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCE) 01 October 2003 (2003-10-01) description, page 3, paragraphs 3 and 4, and embodiment 24	1-13
A	季小慎等 (JI, Xiaoshen et al.). "番荔枝酰胺的全合成研究 (Studies on Total Synthesis of Squamosamide)" <i>药学报 (Acta Pharmaceutica Sinica)</i> , Vol. 28, No. (6), 30 June 1993 (1993-06-30), ISSN: 0513-4870, pages 428-431	1-13
<input 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 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		"I" 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 18 October 2018		Date of mailing of the international search report 16 November 2018
Name and mailing address of the ISA/CN State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/104573

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 1445211 A	01 October 2003	CN 1308288 C	04 April 2007

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2018/104573
A. 主题的分类 C07C 233/17(2006.01)i; C07C 233/01(2006.01)i; C07C 235/34(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61K 31/165(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07C233; C07C235; A61P25; A61K31 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS; CNXT; CNKI; VEN; USTXT; WOTXT; EPTXT; ISI Web of Science; STN; 百度学术: 中国医学科学院, 以岭药业, 吕扬, 杨世颖, 刘耕陶, 张丹, 鲍秀琦, 谢平, 季小慎, 芬乐胺, 番荔枝酰胺, 结晶, 晶体, 晶型, 乙醇, FLZ, squamosamide, crystal+, ethanol, 芬乐胺的结构		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 1445211 A (中国医学科学院药物研究所) 2003年 10月 1日 (2003 - 10 - 01) 说明书第3页第3、4段, 实施例24	1-13
A	季小慎等. "番荔枝酰胺的全合成研究" 药学报, 第28卷, 第6期, 1993年 6月 30日 (1993 - 06 - 30), ISSN: 0513-4870, 第428-431页	1-13
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。		
<input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2018年 10月 18日		国际检索报告邮寄日期 2018年 11月 16日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10) 62019451		受权官员 臧丽红 电话号码 (86-512) 88996851

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2018/104573

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1445211	A	2003年 10月 1日	CN	1308288	C	2007年 4月 4日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/52 (2006.01)	A 6 1 K	9/52	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26	
C 0 7 C 231/24 (2006.01)	C 0 7 C	231/24	C S P

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74) 代理人 100079049

弁理士 中島 淳

(74) 代理人 100084995

弁理士 加藤 和詳

(72) 発明者 ルー、ヤン

中華人民共和国 050035 ホーベイ シージャージュアン ハイ-テク ディベロップメント ディストリクト ティアンシャン ストリート ナンバー 238

(72) 発明者 ヤン、シーイン

中華人民共和国 050035 ホーベイ シージャージュアン ハイ-テク ディベロップメント ディストリクト ティアンシャン ストリート ナンバー 238

(72) 発明者 リュウ、ゲンタオ

中華人民共和国 050035 ホーベイ シージャージュアン ハイ-テク ディベロップメント ディストリクト ティアンシャン ストリート ナンバー 238

(72) 発明者 チャン、ダン

中華人民共和国 050035 ホーベイ シージャージュアン ハイ-テク ディベロップメント ディストリクト ティアンシャン ストリート ナンバー 238

(72) 発明者 バオ、シウチー

中華人民共和国 050035 ホーベイ シージャージュアン ハイ-テク ディベロップメント ディストリクト ティアンシャン ストリート ナンバー 238

(72) 発明者 シエ、ピン

中華人民共和国 050035 ホーベイ シージャージュアン ハイ-テク ディベロップメント ディストリクト ティアンシャン ストリート ナンバー 238

F ターム(参考) 4C076 AA37 AA38 AA53 AA94 BB01 CC01 DD28 DD41 DD67 EE31

EE32 EE38 FF32 FF63

4C206 AA01 AA02 AA03 GA09 GA28 MA01 MA04 MA55 MA56 MA57

MA72 MA86 NA03 NA11 NA12 ZA02 ZA15 ZA16

4H006 AA01 AA02 AB20 AD15 BB14 BC51 BJ50 BN30 BP30

【要約の続き】

