(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2003 年2 月13 日 (13.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/011296 A1

(51) 国際特許分類7: A61K 31/495, 31/551, 9/48, 47/02, A61P 9/04 // C07D 295/08

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/07656

(22) 国際出願日: 2002 年7 月29 日 (29.07.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-229086 2001 年7 月30 日 (30.07.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区平野町二丁目６番９号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 稲森 武 (INAMORI,Takeshi) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目２番６号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 三浦 享 (MIURA,Susumu) [JP/JP]; 〒176-0002 東京都 練馬区 桜台三丁目１１番２号１３０１号室 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 高柳 昌生 (TAKAYANAGI,Masau); 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目２番６号 三菱ウェルファーマ株式会社 知的財産部 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): 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, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

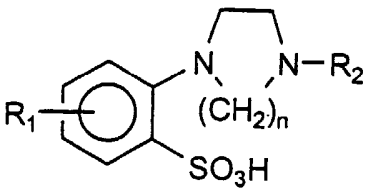
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING AMINOBENZENE- SULFONIC ACID DERIVATIVES AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: アミノベンゼンスルホン酸誘導体を活性成分とする医薬品製剤



(I)

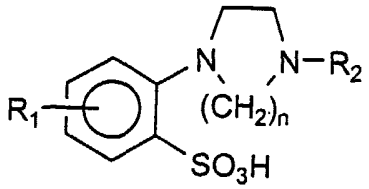
(57) Abstract: Stable pharmaceutical preparations containing as the active ingredient aminobenzenesulfonic acid derivatives of the general formula (I) known as remedies for cardiac failure, salts thereof, or hydrates or solvates of both, which are substantially suppressed in the formation of substances A, B, and C exhibiting specific retention times in liquid chromatography of the preparations with a specific mobile phase. (I) Preferred embodiments of the invention include pharmaceutical preparations characterized in that the first coating layer does not contain titanium oxide; and those characterized in that the second coating layer contains titanium oxide.

[続葉有]

WO 03/011296 A1

(57) 要約:

心不全治療薬として知られる下記一般式（Ｉ）



…（Ｉ）

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分とする安定な医薬品製剤であって、該医薬品製剤を特定の移動相を使用して、液体クロマトグラフィー上で、特定の保持時間を有する物質Ａ，Ｂ，Ｃの生成が実質的に抑制された医薬品製剤。

本発明の好ましい態様として、第一のコーティング層が酸化チタンを含まないことを特徴とする医薬品製剤；第二のコーティング層が酸化チタンを含むことを特徴とする医薬品製剤等が挙げられる。

明　細　書

アミノベンゼンスルホン酸誘導体を活性成分とする医薬品製剤

技術分野

本発明は光分解物の生成を防止するために、コーティングを施した医薬品製剤に関するものである。

背景技術

医薬品製剤の光分解を防止するための遮光の方法としては、製剤バルク自体を遮光する遮光コーティングや、包装で遮光する遮光PTP包装、両面アルミ包装、遮光紙の使用などが知られている。このうち、包装で遮光する方法は、包装開封後の安定性を保証できないので、製剤バルク自体を遮光する方法が望ましいとされている。また、遮光コーティングのうち、遮光成分としては、酸化チタンを使用するのが一般的で、いろいろな処方が公知になっている。

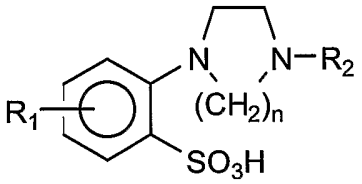
特開平３－７２６３号、特開平４－１３９１２７号、特開平９－２２１４７９号、特開平１０－２９８０７７号及びWO９９／４０９１９号各号公報に記載のアミノベンゼンスルホン酸誘導体は、心不全治療薬として知られており、これらの公報には、その錠剤としての一般的な製造方法及び処方が記載されている。これらの化合物を錠剤とした場合、素錠では光試験で光分解物を生成してしまうため、遮光コーティングが必要である。しかし、遮光コーティングの成分として一般的に使用される酸化チタンを使用した場合には、前述のアミノベンゼンスルホン酸誘導体が酸化チタンと反応して別の光分解物を生成してしまい、通常の遮光コーティングでは十分な安定性を保証することができなかった。

従って、本発明は、前述のアミノベンゼンスルホン酸誘導体の安定な薬剤を供給することを目的としている。

発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、前述のアミノベンゼンスルホン酸誘導体の素錠に、まず酸化チタンなしのコーティングを施し、その後、酸化チタンを含むコーティングを施すことにより、原薬としてのアミノベンゼンスルホン酸及び光の反応による分解物、並びに、原薬としてのアミノベンゼンスルホン酸、酸化チタン及び光による分解物の生成を防止した錠剤を提供できることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明の要旨は、下記一般式（Ｉ）



…（Ｉ）

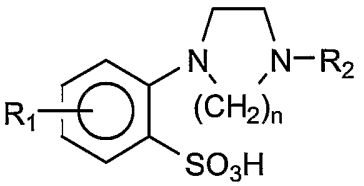
（式中、R_1 は水素原子、C_1-C_6 のアルキル基、C_3-C_7 のシクロアルキル基、C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、またはC_6-C_{12}のアリール基を表し；R_2 は水素原子、C_1-C_6 のアルキル基、またはシアノ基、ニトロ基、C_1-C_6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、C_1-C_6 のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる１または２以上の置換基を有していてもよいC_7-C_{12}のアラルキル基を表し；ｎは１から４の整数を表す。）

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬品製剤であって、該医薬品製剤をリン酸２水素ナトリウム２水和物７．８ｇを水／アセトニトリル混液（６：１）１０００ｍＬに溶解した溶液に８モル

／Ｌの水酸化ナトリウム溶液を加えてｐＨ７．０に調製した希釈液で抽出した後、紫外吸光光度計２２０ｎｍ、オクチルシリル化シリカゲル充填カラム（４ｍｍ×２５０ｍｍ）、４０℃、リン酸２水素ナトリウム２水和物７．８ｇを水／アセトニトリル混液（６：１）１０００ｍＬに溶解した移動相を使用して、前記有効成分の保持時間が約７分となるように調整した流量で溶出する高速液体クロマトグラフィー上で約６．４分の保持時間を有する物質Ａ、該高速液体クロマトグラフィー上で約１５．６分の保持時間を有する物質Ｂ、及び、該高速液体クロマトグラフィー上で約２２．８分の保持時間を有する物質Ｃの生成が実質的に抑制された医薬品製剤に存する。

本発明の好ましい態様として、コーティング層が、二層からなることを特徴とする前記医薬品製剤；コーティング層が、前記物質Ａの生成を実質的に抑制するための第一のコーティング層、並びに、前記物質Ｂ及び物質Ｃの生成を実質的に抑制するための第二のコーティング層からなることを特徴とする前記医薬品製剤；第一のコーティング層が酸化チタンを含まないことを特徴とする前記医薬品製剤；第二のコーティング層が酸化チタンを含むことを特徴とする前記医薬品製剤；薬剤が錠剤であること；並びに、素錠に対して、第一のコーティング層、次いで、第二のコーティング層でコーティングされていることが挙げられる。

また、本発明の要旨として、下記一般式（Ｉ）



…（Ｉ）

（式中、R_1 は水素原子、C_1-C_6 のアルキル基、C_3-C_7 のシクロアルキル基、C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、またはC_6-C_{12}のアリール基を表し；R_2 は水素原子、C_1-C_6 のアルキ

ル基、またはシアノ基、ニトロ基、C_1-C_6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、C_1-C_6 のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる１または２以上の置換基を有していてもよいC_7-C_{12}のアラルキル基を表し；ｎは１から４の整数を表す。）

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくはそれらの溶媒和物を有効成分とする素錠に対する二層のコーティングを施した錠剤であって、当該有効成分、酸化チタン及び光との反応により生成する物質の生成を実質的に抑制する性質を有する第一のコーティング層、並びに、当該有効成分及び光との反応により生成する物質の生成を実質的に抑制する性質を有する第二のコーティング層を含むことを特徴とする錠剤が挙げられる。

なお、上記の錠剤として、第一のコーティング層が酸化チタンを含まないこと；第二のコーティング層として酸化チタンを含むこと；及び、素錠に対して、第一のコーティング層、次いで、第二のコーティング層でコーティングされていることが好ましい態様として挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳述する。

本発明の医薬品製剤の有効成分としては、上記一般式（Ｉ）で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくはそれらの溶媒和物が挙げられる。上記一般式（Ｉ）中、R_1 で定義されるC_1-C_6のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、 tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、 tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。C_3-C_7 のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シ

クロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基としては、例えば、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。C_6-C_{12}のアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

R_1の好ましい例として、水素原子、C_1-C_6のアルキル基、C_5-C_6のシクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子またはフェニル基が挙げられ、さらに好ましい例として、R_1がC_1-C_3のアルキル基、シクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、塩素原子、臭素原子またはフェニル基が挙げられ、特にメチル基またはプロピル基であることが好ましい。

R_2 で定義されるC_1-C_6 のアルキル基としては、例えば、上記R_1で定義したようなアルキル基が挙げられる。C_7-C_{12}のアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。このアラルキル基は、シアノ基；ニトロ基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、 tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等のC_1-C_6 のアルコキシ基；上記R_1で定義したようなハロゲン原子；上記R_1で定義したようなアルキル基及びアミノ基からなる群から選ばれる１または２個以上の置換基を有していてもよい。

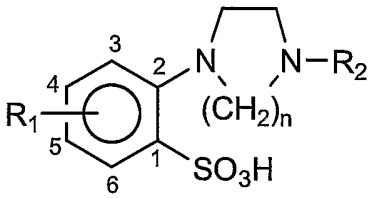
R_2の好ましい例としては、水素原子、C_1-C_3のアルキル基、並びに、C_1-C_3のアルキル基、C_1-C_3のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる１または２以上の置換基を有していても良いC_7-C_{12}のアラルキル基が、さらに好ましい例としては、R_2が水素原子またはC_1

－C_3のアルコキシ基から選ばれる１または２以上の置換基を有していても良いC_7－C_{12}のアラルキル基が挙げられ、特に、水素原子であることが好ましい。

また、上記一般式（Ｉ）中、ｎとしては２であることが好ましい。

なお、本発明における好適な具体例としては、下記表１及び表２に示す化合物を挙げることができる。

表 1



化合物 No.	R_1の置換位置	R_1	n	R_2
1	−	H	2	H
2	3	$-CH_3$	2	H
3	3	$-CH_2CH_3$	2	H
4	3	$-CH_2CH_2CH_3$	2	H
5	3	$-CH(CH_3)_2$	2	H
6	3	$-(CH_2)_3CH_3$	2	H
7	4	$-CH_3$	2	H
8	4	$-CH_2CH_3$	2	H
9	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	H
10	4	$-CH(CH_3)_2$	2	H
11	4	$-(CH_2)_3CH_3$	2	H
12	5	$-CH_3$	2	H
13	5	$-CH_2CH_3$	2	H
14	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	H
15	5	$-CH(CH_3)_2$	2	H

表１　つづき

化合物 No.	R_1の置換位置	R_1	n	R_2
16	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	H
17	5	$-(CH_2)_4CH_3$	2	H
18	5	$-(CH_2)_5CH_3$	2	H
19	6	$-CH_3$	2	H
20	6	$-CH_2CH_3$	2	H
21	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	H
22	–	H	2	$-CH_3$
23	3	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$
24	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
25	3	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_3$
26	3	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-CH_3$
27	4	$-CH_3$	2	$-CH_3$
28	4	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$
29	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
30	5	$-CH_3$	2	$-CH_3$
31	5	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$

表１　つづき

化合物 No.	R_1の置換位置	R_1	n	R_2
32	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
33	5	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_3$
34	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-CH_3$
35	5	$-(CH_2)_4CH_3$	2	$-CH_3$
36	5	$-(CH_2)_5CH_3$	2	$-CH_3$
37	6	$-CH_3$	2	$-CH_3$
38	6	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$
39	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
40	6	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_3$
41	6	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-CH_3$
42	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
43	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
44	5	$-CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
45	5	$-CH_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
46	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
47	5	$-CH(CH_3)_2$	2	$-(CH_2)_2CH_3$

表１　つづき

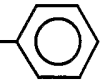
化合物 No.	R_1の置換位置	R_1	n	R_2
48	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
49	5	$-(CH_2)_5CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
50	–	H	2	$-(CH_2)_2CH_3$
51	–	H	2	$-CH_2-$
52	3	$-CH_3$	2	$-(CH_2)_2-$
53	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$
54	4	$-CH_3$	2	$-(CH_2)_3-$
55	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$
56	5	$-CH_3$	2	$-CH_2-$
57	5	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_2-$
58	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$
59	5	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_2-$
60	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-CH_2-$
61	5	$-(CH_2)_4CH_3$	2	$-(CH_2)_3-$ 

表１　つづき

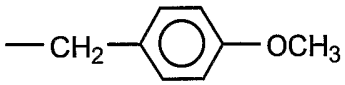
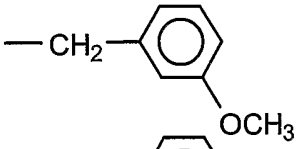
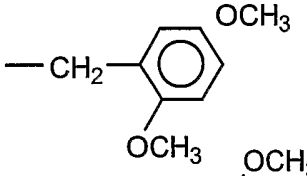
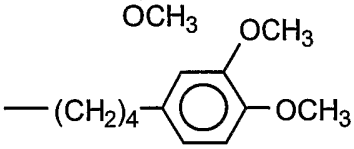
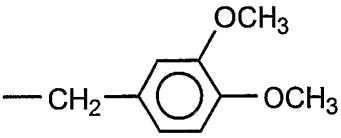
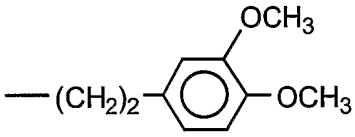
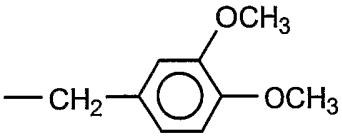
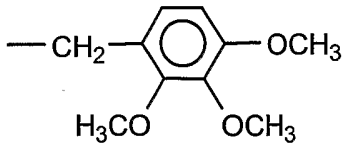
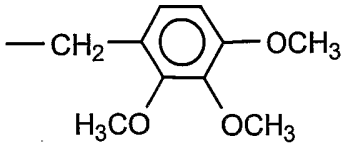
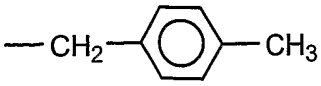
化合物 No.	R_1の置換位置	R_1	n	R_2
62	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	
63	5	$-CH(CH_3)_2$	2	
64	5	$-CH(CH_3)_2$	2	
65	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	
66	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	
67	5	$-CH(CH_3)_2$	2	
68	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	
69	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	
70	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	
71	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	

表１　つづき

化合物 No.	R_1の置換位置	R_1	n	R_2
72	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2-C_6H_4-CH_3$
73	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-C_6H_4-CH_3$
74	6	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_2-C_6H_4-CH_3$
75	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-C_6H_4-Cl$
76	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-C_6H_4-Cl$
77	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-C_6H_4-Cl$
78	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-C_6H_4-Cl$
79	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-C_6H_4-OCH_3$
80	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-C_6H_4-OCH_3$
81	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2-C_6H_4-OCH_3$
82	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-C_6H_4-OCH_3$
83	–	H	3	H
84	5	$-CH_3$	3	H

表１　つづき

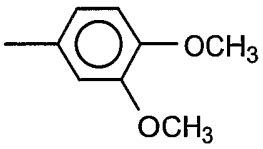
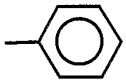
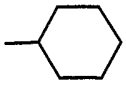
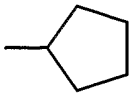
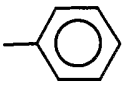
化合物 No.	R_1の置換位置	R_1	n	R_2
85	5	$-CH_2CH_3$	3	H
86	5	$-(CH_2)_2CH_3$	3	H
87	5	$-CH(CH_3)_2$	3	H
88	5	$-(CH_2)_2CH_3$	3	H
89	5	$-(CH_2)_2CH_3$	3	$-CH_3$
90	5	$-(CH_2)_2CH_3$	3	
91	5		2	H
92	5	$-F$	2	H
93	5	$-Cl$	2	H
94	5	$-Br$	2	H
95	5	$-CF_3$	2	H
96	5		2	H
97	5		2	H
98	5		2	$-CH_3$
99	5	$-Cl$	2	$-CH_3$

表１　つづき

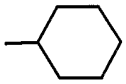
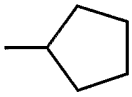
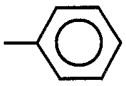
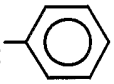
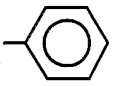
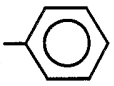
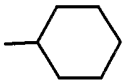
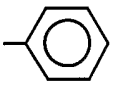
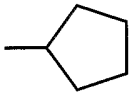
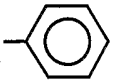
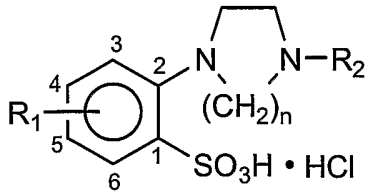
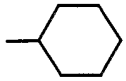
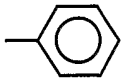
化合物 No.	R_1の置換位置	R_1	n	R_2
100	5	$-Br$	2	$-CH_3$
101	5	$-CF_3$	2	$-CH_3$
102	5		2	$-CH_3$
103	5		2	$-CH_3$
104	5		2	$-CH_2-$
105	5	$-Cl$	2	$-CH_2-$ 
106	5	$-Br$	2	$-CH_2-$ 
107	5	$-CF_3$	2	$-CH_2-$ 
108	5		2	$-CH_2-$ 
109	5		2	$-CH_2-$ 

表 2



化合物 No.	R_1の置換位置	R_1	n	R_2
110	5	$-CH_2CH_2CH_3$	2	H
111	5	$-CH(CH_3)_2$	2	H
112	5		2	H
113	5		2	H
114	5	−Cl	2	H
115	5	−Br	2	H
116	5	$-CF_3$	2	H

上記表１及び表２中、R_1の置換位置が５位である化合物が好ましく、さらに好適な化合物としては以下の化合物が挙げられる。

５－メチル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－トリフルオロメチル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－ｎ－プロピル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－フェニル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－クロロ－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－ブロモ－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－iso－プロピル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－シクロヘキシル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－ｎ－プロピル－２－（１－ホモピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－ｎ－プロピル－２－[４－（２，３，４－トリメトキシベンジル）－１－ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸；

５－ｎ－プロピル－２－[４－（３，４－ジメトキシベンジル）－１－ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸

なお、上記の化合物のうち、特に好ましい例としては、５－メチル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸及び５－ｎ－プロピル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸が挙げられる。

また上記で挙げた化合物の薬学的に許容されうる塩類も本発明の範囲に包含される。上記化合物の塩類としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、トリエチルアミン塩等の低級アルキルアミン塩、２－ヒドロキシエチルアミン塩、ビス－（２－ヒドロキシエチル）アミン塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン塩等のヒドロキシ低級アルキルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩等のシクロアルキルアミン塩、Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチレンジアミン塩等のベンジルアミン塩、ジベンジルアミン塩等のアミン塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；または、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

なお、塩や遊離形態の化合物の他、これらの任意の水和物あるいは溶媒和物を本発明の医薬の有効成分として用いても良い。上記化合物の溶媒和物を形成しうる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、

イソプロピルアルコール、アセトン、酢酸エチル、塩化メチレン等が挙げられる。

本発明の有効成分としては、５－メチル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸　一水和物が最も好ましいものとして挙げられる。

上記一般式（Ｉ）で示されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体は公知の化合物であり、例えば日本特許出願特開平３－７２６３号及び特開平９－２２１４７９号各号公報、欧州特許出願公開公報３９０６５４号及び７７９２８３号、並びに、米国特許公報５０５３４０９号及び５９９０１１３号等に記載の方法により、容易に合成することができ、当業者が容易に入手することができる化合物である。

以下、本発明の医薬品製剤の代表例として錠剤を例に説明するが、本発明の要旨を超えない限り、本発明は錠剤に限定されるものではない。

上記有効成分を錠剤化するに当たっては、通常の製剤化技術を用いる。すなわち、本化合物と賦形剤を混合し、必要があれば造粒、整粒し、滑沢剤を混合して打錠する。賦形剤としては、乳糖、マンニトール、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、結晶セルロースなどが挙げられる。造粒する際の結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポビドンなどが挙げられる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸などが挙げられる。また、必要があれば、崩壊剤、流動改善剤などを添加しても良い。崩壊剤としては、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスポビドンなどが挙げられる。流動改善剤としては、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

これら添加物の量は、製剤設計、製剤の安定性の確保、製造のスケールアップ性などを考慮して決めるものである。

また、混合する場合は、通常のバーチカルグラニュレーターなどを用いる。造粒する場合は、造粒法としては通常の造粒法でよく、たとえば、流動層造粒法、撹拌造粒法などが挙げられる。それぞれ、流動層造粒機、バーチカルグラニュレーターなどを用いる。滑沢剤を混合する場合は、Ｖ型混合機などを用いる。打錠する場合は、通常の打錠機を用いる。

本発明においては、上記で得られた化合物を活性成分として含む素錠に対し、最終医薬品製剤をリン酸２水素ナトリウム２水和物７．８ｇを水／アセトニトリル混液（６：１）１０００ｍＬに溶解した溶液に８モル／Ｌの水酸化ナトリウム溶液を加えてｐＨ７．０に調製した希釈液で抽出した後、紫外吸光光度計２２０ｎｍ、オクチルシリル化シリカゲル充填カラム（４ｍｍ×２５０ｍｍ）、４０℃、リン酸２水素ナトリウム２水和物７．８ｇを水／アセトニトリル混液（６：１）１０００ｍＬに溶解した移動相を使用して、前記有効成分の保持時間が約７分となるように調整した流量で溶出する高速液体クロマトグラフィー上で約６．４分の保持時間を有する物質Ａ、該高速液体クロマトグラフィー上で約１５．６分の保持時間を有する物質Ｂ、及び、該高速液体クロマトグラフィー上で約２２．８分の保持時間を有する物質Ｃの生成が実質的に抑制されるようにコーティング層を施す。

コーティング層は、二層からなることが好ましく、なかでも、第一のコーティング層により前記物質Ａの生成を実質的に抑制し、第二のコーティング層により前記物質Ｂ及びＣの生成が実質的に抑制するような処方とするのが好ましい。

第一のコーティング層としては、前記物質Ａの生成が実質的に抑制されるような処方であれば特に制限はされないが、その一例として、酸化チタンを含まないコーティング層であることが挙げられる。酸化チタンを含まなければ、その他の処方としては特に制限はされない。即ち、第

一のコーティング層では、前記有効成分と酸化チタン及び光との反応により生成する物質である前記物質Ａの生成が実質的に抑制されるような処方であれば良い。

第二のコーティング層としては、前記物質Ｂ及びＣの生成が実質的に抑制されるような処方であれば特に制限はされないが、その一例として、酸化チタンを含むコーティング層であることが挙げられる。酸化チタンを含めば、その他の処方としては特に制限はされない。即ち、第二のコーティング層では、前記有効成分及び光との反応により生成する物質である前記物質Ｂ及び前記物質Ｃの生成が実質的に抑制されるような処方であれば良い。

なお、上記は遮光剤として酸化チタンを使用した例を本発明の一例として説明したが、遮光剤として酸化チタン以外の物質を使用した場合には、第一のコーティング層では、本発明の有効成分と使用した遮光剤及び光との反応により生成する物質の生成を実質的に抑制するような処方にすれば良い。

素錠をコーティングするに当たっては、通常のコーティング機を用いる。コーティング処方としては、コーティング基剤が主成分になる。コーティング基剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどが挙げられる。このほかに、必要があれば、可塑剤、遮光剤などを添加してもよい。可塑剤としては、マクロゴール、プロピレングリコールなどが挙げられる。遮光剤としては、酸化チタンその他、医薬品製造で通常使用される遮光剤が挙げられるが、本発明において好ましい遮光剤は酸化チタンである。

これらの組成比は個々の成分添加の目的を十分に達成できるものである必要があるが、たとえば、コーティング基剤：可塑剤：遮光剤＝５：１：１などでよい。コーティングでは、これらコーティング成分を水な

いし有機溶媒に溶解ないし懸濁させてコーティング液として、素錠に噴霧する。

コーティング液の固形分濃度は、コーティング機器の特性と運転条件、また、目的とするコーティングの品質によるが、たとえば、１～５０％、好ましくは、１０～１５％でよい。また、素錠１錠当たりのコーティングの量は、本化合物の分解物の生成を抑制するという目的を十分に達成できる量である必要があり、活性成分の含量、訴状の重量､サイズ、形状などによっても異なる。たとえば、活性成分を０．２ｍｇ含有する重量１３５ｍｇ、サイズ７ｍｍφ９Ｒの素錠に対しては、「本化合物＋酸化チタン＋光」による分解物の生成を抑制するために、第1のコーティング層として酸化チタンなしコーティングが３ｍｇ以上、さらに、「本化合物＋光」による分解物の生成を抑制するために、第２のコーティング層として酸化チタンを含むコーティングが３ｍｇ以上必要である。

本発明の薬剤は、錠剤に成形されることが好ましい。本発明の薬剤の服用量は、治療や予防の目的、治療または予防する疾患の種類、患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定すればよいが、通常の場合、成人一日あたり傾向投与により0.01mg～1000mg程度を投与することができる、このような投与量を１日あたり１～数回に分けて投与するのが望ましい。

（実施例）

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。なお、以下の実施例で示した有効成分は、５－メチル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸　一水和物であり、特開平９－２２１４７９号公報の例１に記載の方法に従って製造したものを使用した。

実施例１

（分解物の確認）

製剤処方として、有効成分０．２ｍｇ相当、マンニトール適量、トウモロコシデンプン２３．０ｍｇ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース６．８ｍｇ、ヒドロキシプロピルセルロース１０．１ｍｇ、ステアリン酸マグネシウム２．７ｍｇ、素錠合計１３５ｍｇになるように、通常の方法で混合、造粒、滑沢剤混合、打錠を行い、錠剤径７ｍｍφの素錠（処方１）を得た。

処方１の素錠に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース３．１ｍｇ、プロピレングリコール０．６ｍｇ、酸化チタン（ＣＲ－ＥＬ、以下「酸化チタンＡ」と称することもある）０．９ｍｇ、タルク０．４ｍｇ、合計５．０ｍｇになるようにコーティングし、酸化チタンＡを含むコーティング錠（処方２）を得た。

処方１及び処方２の錠剤に対して光試験器を用いて６０万Ｌｕｘ・ｈｒ、１２０万Ｌｕｘ・ｈｒの光を照射し、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）にて類縁物試験を行った。類縁物試験は、上記で得られた錠剤をリン酸２水素ナトリウム２水和物７．８ｇを水／アセトニトリル混液（６：１）１０００ｍＬに溶解した溶液に８モル／Ｌの水酸化ナトリウム溶液を加えてｐＨ７．０に調製した希釈液で抽出した後、ＨＰＬＣ分析し、標準品と比較することにより行なった。なお、試料溶液の調製は暗室で行なった。ＨＰＬＣの条件は以下のとおりである。

ＨＰＬＣ分析条件

検出　　：紫外吸光光度計２２０ｎｍ

カラム　　：ＯＴＳ（オクチルシリル化シリカゲル）を充填、

４ｍｍφ×２５０ｍｍ

カラム温度：４０℃

移動相　　：リン酸２水素ナトリウム２水和物７．８ｇを水／アセトニトリル混液（６：１）１０００ｍＬに溶解

流量　　：活性成分の保持時間が約７分になるように調整

試験結果は表３の通りである。

素錠では、物質Ｂ及び物質Ｃが光照射とともに増加し、遮光のための酸化チタンを含むコーティングをすると、物質Ａが光照射とともに増加した。これらの光分解物の生成量は許容できない範囲なので、生成抑制のための対策が必要であった。

表３　類縁物試験結果

処方(光照射量Lux・hr)	物質Ａ(R6.4)	物質Ｂ(R15.6)	物質Ｃ(R22.8)
処方１（０万）	０．０	０．０	０．０
処方１（６０万）	０．０	０．５	０．３
処方１（１２０万）	０．０	１．２	０．７
処方２（０万）	０．１	０．０	０．０
処方２（６０万）	０．６	０．０	０．０
処方２（１２０万）	１．２	０．０	０．０

（各物質の生成率（％）、Ｒの次の数字はＨＰＬＣ分析での保持時間を示す）

実施例２

（２層コーティングの必要性確認）

上記実施例１で得られた処方１の素錠に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース３．８ｍｇ、プロピレングリコール０．７ｍｇ、タルク０．５ｍｇ、合計５．０ｍｇになるようにコーティングし、酸化チタンなしのコーティング錠（処方３）を得た。

処方１の素錠に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース３．１ｍｇ、プロピレングリコール０．６ｍｇ、酸化チタン（Ａ－１００、以下「酸化チタンＢ」と称することもある）０．９ｍｇ、タルク０．４ｍｇ、合計５．０ｍｇになるようにコーティングし、酸化チタンＢを含むコーティング錠（処方４）を得た。

処方１の素錠に、第１のコーティング層として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース３．８ｍｇ、プロピレングリコール０．７ｍｇ、タルク０．５ｍｇ、合計５．０ｍｇになるように酸化チタンなしのコーティングをし、引き続き、第２のコーティング層としてヒドロキシプロピルメチルセルロース３．１ｍｇ、プロピレングリコール０．６ｍｇ、酸化チタン（ＣＲ－ＥＬ、酸化チタンＡ）０．９ｍｇ、タルク０．４ｍｇ、合計５．０ｍｇになるように酸化チタンＡを含むコーティングをし（コーティング量は合計１０．０ｍｇ）、２層コーティング錠（処方５）を得た。

処方１～５の錠剤に対して光試験器を用いて３００万Ｌｕｘ・ｈｒの光を照射し、ＨＰＬＣにて類縁物試験を行った。類縁物試験は前記と同じ条件で行った。

試験結果は表４の通りである。

酸化チタンなしコーティングでは、素錠で生成する分解物の生成を抑制できない。また、酸化チタンＡまたはＢを含むコーティングでは、素錠で生成する分解物の生成を抑制できたが、新たな分解物を生成した。本化合物と酸化チタンとが接触しない２層コーティングにより、「本化合物＋光」、「本化合物＋酸化チタン＋光」による分解物の生成を抑制できた。

表４　３００万Ｌｕｘ・ｈｒ照射後の類縁物試験結果

処方	物質Ａ(R6.4)	物質Ｂ(R15.6)	物質Ｃ(R22.8)
処方１（素錠）	０．０	３．４	０．５
処方２（酸化チタンＡ）	０．５	０．０	０．０
処方３（酸化チタンなし）	０．０	３．５	０．６
処方４（酸化チタンＢ）	０．３	０．０	０．０
処方５（２層コーティング）	０．０	０．０	０．０

（各物質の生成率（％）、Ｒの次の数字はＨＰＬＣ分析での保持時間を示す）

実施例３

（コーティングの必要量の確認）

前記で得られた処方1の素錠に、前記処方５の第１のコーティング層と同じ組成でコーティング量が０、１、３、５ｍｇになるようなコーティングを行い、引き続き、それぞれに前記処方５の第２のコーティング層と同じ組成でコーティング量が３ｍｇになるようなコーティングを行い、処方６、７、８、９の２層コーティング錠を得た。

前記で得られた処方１の素錠に、前記処方５の第１のコーティング層と同じ組成でコーティング量が３ｍｇになるようなコーティングを行い、引き続き、前記処方５の第２のコーティング層と同じ組成でコーティング量が０、１、５ｍｇになるようなコーティングを行い、処方１０、１１、１２の２層コーティング錠を得た。

処方６～１３の錠剤に対して光試験器を用いて１５０万Ｌｕｘ・ｈｒの光を照射し、ＨＰＬＣにて類縁物試験を行った。類縁物試験は前記と同じ条件で行った。

試験結果は表５の通りである。

第１、２のコーティング量とも３ｍｇであれば、分解物の生成を抑制できた。

表５　１５０万Ｌｕｘ・ｈｒ照射後の類縁物試験結果

処方(コーティング量)	物質Ａ(R6.4)	物質Ｂ(R15.6)	物質Ｃ(R22.8)
処方６（0mg+3mg）	０．８	０．０	０．０
処方７（1mg+3mg）	０．１	０．０	０．０
処方８（3mg+3mg）	０．０	０．０	０．０
処方９（5mg+3mg）	０．０	０．０	０．０
処方１０（3mg+0mg）	０．０	３．５	０．６
処方１１（3mg+1mg）	０．０	１．０	０．３
処方１２（3mg+5mg）	０．０	０．０	０．０

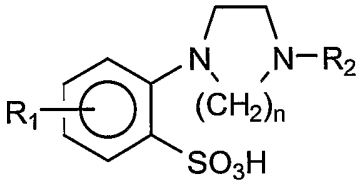
（各物質の生成率（％）、Ｒの次の数字はＨＰＬＣ分析での保持時間を示す）

産業上の利用可能性

本発明によれば、心不全治療薬として知られているアミノベンゼンスルホン酸誘導体の安定な医薬品製剤を提供することが可能である。

請　求　の　範　囲

１．下記一般式（Ｉ）



…（Ｉ）

（式中、R_1 は水素原子、C_1-C_6 のアルキル基、C_3-C_7 のシクロアルキル基、C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、またはC_6-C_{12}のアリール基を表し；R_2 は水素原子、C_1-C_6 のアルキル基、またはシアノ基、ニトロ基、C_1-C_6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、C_1-C_6 のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる１または２以上の置換基を有していてもよいC_7-C_{12}のアラルキル基を表し；ｎは１から４の整数を表す）

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬品製剤であって、該医薬品製剤をリン酸２水素ナトリウム２水和物７．８ｇを水／アセトニトリル混液（６：１）１０００ｍＬに溶解した溶液に８モル／Ｌの水酸化ナトリウム溶液を加えてｐＨ７．０に調製した希釈液で抽出した後、紫外吸光光度計２２０ｎｍ、オクチルシリル化シリカゲル充填カラム（４ｍｍ×２５０ｍｍ）、４０℃、リン酸２水素ナトリウム２水和物７．８ｇを水／アセトニトリル混液（６：１）１０００ｍＬに溶解した移動相を使用して、前記有効成分の保持時間が約７分となるように調整した流量で溶出する高速液体クロマトグラフィー上で約６．４分の保持時間を有する物質Ａ、該高速液体クロマトグラフィー上で約１５．６分の保持時間を有する物質Ｂ、及び、該高速液体クロマトグラフィー上で約２２．８分の保持時間を有する物質Ｃの生成が実質的に抑制され

た医薬品製剤。

２．コーティング層が、二層からなることを特徴とする請求項１記載の医薬品製剤。

３．コーティング層が、請求項１記載の物質Ａの生成を実質的に抑制するための第一のコーティング層、並びに、請求項１記載の物質Ｂ及び物質Ｃの生成を実質的に抑制するための第二のコーティング層からなることを特徴とする請求項１または２に記載の医薬品製剤。

４．第一のコーティング層が酸化チタンを含まないことを特徴とする請求項１から３のいずれかに記載の医薬品製剤。

５．第二のコーティング層が酸化チタンを含むことを特徴とする請求項１から４のいずれかに記載の医薬品製剤。

６．錠剤であることを特徴とする請求項１から５のいずれかに記載の医薬品製剤。

７．素錠に対して、第一のコーティング層、次いで、第二のコーティング層でコーティングされていることを特徴とする請求項６に記載の医薬品製剤。

８．R_1の置換位置が５位である請求項１から７のいずれかに記載の医薬品製剤。

９．ｎが２である請求項１から８のいずれかに記載の医薬品製剤。

１０．R_2が水素原子、C_1-C_3のアルキル基、または、C_1-C_3のアルキル基、C_1-C_3のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる１または２以上の置換基を有していても良いC_7-C_{12}のアラルキル基である請求項１から９のいずれかに記載の医薬品製剤。

１１．R_2が水素原子及びC_1-C_3のアルコキシ基から選ばれる１または２以上の置換基を有していても良いC_7-C_{12}のアラルキル基である請求項１から１０のいずれかに記載の医薬品製剤。

１２．R_2が水素原子である請求項１から１１のいずれかに記載の医薬品製剤。

１３．R_1が水素原子、C_1-C_6 のアルキル基、C_5-C_6のシクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、またはフェニル基である請求項１から１２のいずれかに記載の医薬品製剤。

１４．R_1がC_1-C_3のアルキル基、シクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、塩素原子、臭素原子またはフェニル基である請求項１から１３のいずれかに記載の医薬品製剤。

１５．R_1がメチル基またはプロピル基である請求項１から１４のいずれかに記載の医薬品製剤。

１６．有効成分が、下記化合物から選ばれる請求項１から７のいずれかに記載の医薬品製剤。

５－メチル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－トリフルオロメチル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－ｎ－プロピル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－フェニル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－クロロ－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－ブロモ－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－iso－プロピル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－シクロヘキシル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－ｎ－プロピル－２－（１－ホモピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－ｎ－プロピル－２－[４－（２，３，４－トリメトキシベンジ

ル）－１－ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸；

５－ｎ－プロピル－２－[４－（３，４－ジメトキシベンジル）－１－ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸

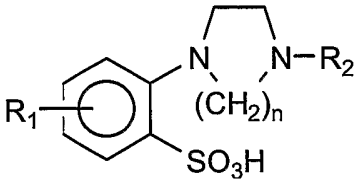
１７．有効成分が、下記化合物から選ばれる請求項１６記載の医薬品製剤。

５－メチル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸；

５－ｎ－プロピル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸

１８．有効成分が、５－メチル－２－（１－ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸　一水和物である請求項１から１７のいずれかに記載の医薬品製剤。

１９．下記一般式（Ｉ）



…（Ｉ）

（式中、R_1 は水素原子、C_1-C_6 のアルキル基、C_3-C_7 のシクロアルキル基、C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、またはC_6-C_{12}のアリール基を表し；R_2 は水素原子、C_1-C_6 のアルキル基、またはシアノ基、ニトロ基、C_1-C_6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、C_1-C_6 のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる１または２以上の置換基を有していてもよいC_7-C_{12}のアラルキル基を表し；ｎは１から４の整数を表す）

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する素錠に対する二層のコーティングを施した錠剤であって、当該有効成分、酸化チタン及び光との反応により生成する物質の生成を実質的に抑制する性質を有する第一のコーティング層、並びに、当該有効成分及び光との

反応により生成する物質の生成を実質的に抑制する性質を有する第二のコーティング層を含むことを特徴とする錠剤。

２０．第一のコーティング層が酸化チタンを含まないことを特徴とする請求項１９に記載の錠剤。

２１．第二のコーティング層が酸化チタンを含むことを特徴とする請求項１９または２０に記載の錠剤。

２２．素錠に対して、第一のコーティング層、次いで、第二のコーティング層でコーティングされていることを特徴とする請求項１９から２１のいずれかに記載の錠剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/07656

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl^7 A61K31/495, 31/551, 9/48, 47/02, A61P9/04 // C07D295/08

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)
Int.Cl^7 A61K31/495, 31/551, 9/48, 47/02, A61P9/04, C07D295/08

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)
CAPLUS, REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 01/45739 A1 (Mitsubishi-Tokyo Pharm. Inc.), 28 June, 2001 (28.06.01), (Family: none)	1,6,8-18 2-5,7,19-22
X Y	WO 99/40919 A1 (Mitsubishi Chemical Corp.), 19 August, 1999 (19.08.99), & CA 2320627 A & EP 1062948 A1 & US 2002/28822 A1	1,6,8-18 2-5,7,19-22
X Y	JP 10-298077 A (Mitsubishi Chemical Ind., Ltd.), 10 November, 1998 (10.11.98), (Family: none)	1,6,8-18 2-5,7,19-22

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 September, 2002 (20.09.02)	08 October, 2002 (08.10.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/07656

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	EP 779283 A1 (Mitsubishi Chemical Corp.), 18 June, 1997 (18.06.97), & CA 2192731 A & JP 9-221479 A & JP 2001-316381 A & US 5990113 A & CN 1202488 A	1,6,8-18 2-5,7,19-22
X Y	JP 4-139127 A (Mitsubishi Kasei Corp.), 13 May, 1992 (13.05.92), (Family: none)	1,6,8-18 2-5,7,19-22
X Y	EP 390654 A1 (Mitsubishi Kasei Corp.), 03 October, 1990 (03.10.90), & JP 3-7263 A & US 5053409 A & CA 2013037 A	1,6,8-18 2-5,7,19-22
Y	JP 2001-81033 A (Towa Yakuhin Kabushiki Kaisha), 27 March, 2001 (27.03.01), (Family: none)	2-5,7,19-22

国際調査報告	国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０２／０７６５６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Int.Cl⁷　A61K31/495,31/551,9/48,47/02,A61P9/04 // C07D295/08

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））
Int.Cl⁷　A61K31/495,31/551,9/48,47/02,A61P9/04,C07D295/08

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

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）
CAPLUS,REGISTRY(STN)

Ｃ．　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
X Y	WO 01/45739 A1(MITSUBISHI-TOKYO PHARM.INC.) 2001.06.28 （ファミリーなし）	1,6,8-18 2-5,7,19-22
X Y	WO 99/40919 A1(MITSUBISHI CHEMICAL CORP.) 1999.08.19 & CA 2320627 A & EP 1062948 A1 & US 2002/28822 A1	1,6,8-18 2-5,7,19-22
X Y	JP 10-298077 A(MITSUBISHI CHEMICAL IND.,LTD.) 1998.11.10 （ファミリーなし）	1,6,8-18 2-5,7,19-22

☒ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「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
「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
「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）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「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
「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
「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
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
２０．０９．０２	08.10.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　９１５９ 冨永　保 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９０

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
X Y	EP 779283 A1(MITSUBISHI CHEMICAL CORP.) 1997.06.18 & CA 2192731 A & JP 9-221479 A & JP 2001-316381 A & US 5990113 A & CN 1202488 A	1,6,8-18 2-5,7,19-22
X Y	JP 4-139127 A(MITSUBISHI KASEI CORP.) 1992.05.13 （ファミリーなし）	1,6,8-18 2-5,7,19-22
X Y	EP 390654 A1(MITSUBISHI KASEI CORP.) 1990.10.03 & JP 3-7263 A & US 5053409 A & CA 2013037 A	1,6,8-18 2-5,7,19-22
Y	JP 2001-81033 A(TOWA YAKUHIN K.K.) 2001.03.27 （ファミリーなし）	2-5,7,19-22