



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 A61K 47/02, 47/20, 47/22, 47/34, 31/55 // C07D 487/06, 498/06</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO 94/20143</p> <p>(43) 国際公開日 1994年9月15日(15.09.94)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00261 (22) 国際出願日 1994年2月21日(21. 02. 94)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平5/42430 1993年3月3日(03. 03. 93) JP</p> <p>(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 福山真一(FUKUYAMA, Shinichi)(JP/JP) 〒659 兵庫県芦屋市碓町13-27-710 Hyogo, (JP) 唐土紀嗣(MOROKOSHI, Noritsugu)(JP/JP) 〒535 大阪府大阪市旭区高殿6-22-26-322 Osaka, (JP) 中島啓一(NAKASHIMA, Keiichi)(JP/JP) 〒563-01 大阪府豊能郡豊能町東ときわ台6-11-15 Osaka, (JP) 幸田繁孝(KODA, Shigetaka)(JP/JP) 〒636 奈良県生駒郡三郷町東信貴ヶ丘3-2-33 Nara, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 関 英男(SEKI, Hideo) 〒532 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AU, CA, CN, FI, HU, JP, KR, NO, RU, UA, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title : OPTICAL ISOMERIZATION INHIBITOR</p> <p>(54) 発明の名称 光学異性化抑制剤</p> <p>(57) Abstract</p> <p>An inhibitor comprising an antioxidant and usable for inhibiting the optical isomerization of optically active drugs.</p>		

(57) 要約

抗酸化剤からなる、光学活性な薬物の光学異性化抑制  
剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	CZ	チェッコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダードトバゴ
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム

## 明 細 書

## 光学異性化抑制剤

## 技術分野

本発明は、光学異性化抑制剤およびそれを含有する製  
5 剤に関するものであり医療の分野で利用される。

## 背景技術

光学活性な薬物の光学異性化を抑制するために抗酸化  
剤を使用するということは知られていない。

## 発明の開示

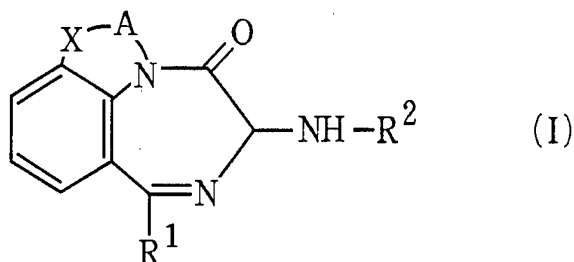
10 光学活性な薬物においては、その薬物の光学異性体は  
不純物としてみなされるものである。本発明は光学活性  
な薬物の光学異性化を抑制することを目的としている。

本発明の発明者らは鋭意研究の結果、抗酸化剤が、光  
学活性な薬物の光学異性化を抑制することを見出し、こ  
15 の発明を完成した。

従って、本発明の目的は、抗酸化剤からなる光学異性  
化抑制剤を提供することにある。

さらに、本発明のもう1つの目的は、光学活性な薬物  
およびその光学異性化抑制剤として抗酸化剤を含有する  
20 ことを特徴とする製剤を提供することにある。

本発明に使用される光学活性な薬物としてはどのよう  
なものでもよいが、特に下記一般式 ( I ) :



5

[式中、 $R^1$  は適当な置換基を有していてもよいアリール基、 $X$  は  $-O-$  または 
$$\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ R^3 \end{array}$$

(式中、 $R^3$  は水素または低級アルキル基を意味する)、

10  $A$  は結合手、または低級アルキル基を有していてもよい低級アルキレン基、

$R^2$  は水素またはアシル基を意味する]

で示される化合物の光学活性体またはその医薬として許容される塩が挙げられる。

15 化合物 (I) はコレシストキニン拮抗作用を有し、肺炎等の予防および/または治療薬として有用であることが知られている (特開平 2 - 1 1 1 7 7 4 号公報)。

化合物 (I) の光学活性体の好適な医薬として許容される塩類は常用の無毒性塩類であり、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩および例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土金属塩のような金属塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 $N, N'$ -ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩、例えば酢酸塩、マレイン酸

20

25

塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酢酸、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との塩等が挙げられる。

この明細書の以上および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の好適な例および説明を以下詳細に述べる。

10 「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1個ないし6個を意味するものとする。

「高級」とは、特に指示がなければ、炭素原子7個ないし20個を意味するものとする。

R<sup>1</sup>の好適な「アリール基」としては、フェニル、ナフチル等が挙げられ、上記アリール基はハロゲン、アミノ基、低級アルコキシ基、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキル基等の適当な置換基1個以上、好ましくは1個ないし3個を有していてもよい。

好適な「ハロゲン」および「モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキル基」の好適な「ハロゲン部分」としては塩素、臭素、フッ素および沃素が挙げられる。

好適な「低級アルコキシ基」としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、第三級ペン

チルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

好適な「低級アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレンまたはヘキサメチレンのような炭素原子1個ないし6  
5 個、好ましくは炭素原子1個ないし3個を有する直鎖アルキレン基が挙げられ、上記低級アルキレン基は低級アルキル基1個以上、好ましくは1ないし3個を有していてもよい。

好適な「低級アルキル基」および「モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキル基」の好適な「低級アルキル部分」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、第三級ペンチル、ヘキシル等の炭素原子1個ないし6個、好ましくは炭素原子1個ない  
10 し4個を有する直鎖または分枝鎖アルキル基が挙げられる。  
15

好適な「アシル基」としてはカルバモイル基、脂肪族アシル基ならびに芳香族アシル基と呼ばれる芳香環を含むアシル基または複素環アシルと呼ばれる複素環を含む  
20 アシル基等が挙げられる。

上記アシル基の好適な例としては、

カルバモイル基；

例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、  
25

オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイル等の低級または高級アルカノイル基；

例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、第三級ペンチルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニル等の低級または高級アルコキシカルボニル基；

10 例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル等の低級または高級アルカンスルホニル基；

例えばメトキシスルホニル、エトキシスルホニル等の低級または高級アルコキシスルホニル基等のような脂肪族アシル基；

15 例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイル等のアロイル基；

例えばフェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニルイソブチリル、フェニルペンタノイル、フェニルヘキサノイル等のフェニル（低級）アルカノイル基、例えばナフチルアセチル、ナフチルプロパノイル、ナフチルブタノイル等のナフチル（低級）アルカノイル基等が例として挙げられるアル（低級）アルカノイル基；

25 例えばフェニルプロペノイル、フェニルブテノイル、フェニルメタクリロイル、フェニルペンテノイル、フェ

ニルヘキセノイル等のフェニル（低級）アルケノイル基、例えばナフチルプロペノイル、ナフチルブテノイル、ナフチルペンテノイル等のナフチル（低級）アルケノイル基等が例として挙げられるアル（低級）アルケノイル基；

5

例えばベンジルオキシカルボニル等のフェニル（低級）アルコキシカルボニル基等が例として挙げられるアル（低級）アルコキシカルボニル基；

例えばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等のアリールオキシカルボニル基；

10

例えばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル等のアリールオキシ（低級）アルカノイル基；

例えばフェニルカルバモイル等のアリールカルバモイル基；

15

例えばフェニルチオカルバモイル等のアリールチオカルバモイル基；

例えばフェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイル等のアリールグリオキシロイル基；

例えばベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル等のアレーンスルホニル基等のような芳香族アシル基；

20

複素環カルボニル基；

例えばチエニルアセチル、チエニルプロパノイル、チエニルブタノイル、チエニルペンタノイル、チエニルヘキサノイル、チアゾリルアセチル、チアジアゾリルアセチル、テトラゾリルアセチル等の複素環（低級）アルカ

25



ノイル基；

例えば複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイル等の複素環（低級）アルケノイル基；

- 5        例えばチアゾリルグリオキシロイル、チエニルグリオキシロイル等の複素環グリオキシロイル基等のような複素環アシル基が挙げられ、上記のような「複素環カルボニル基」、「複素環（低級）アルカノイル基」、「複素環（低級）アルケノイル基」および「複素環グリオキシロイル基」の好適な複素環部分は、さらに詳細には酸素原子、イオウ原子、窒素原子等のようなヘテロ原子少なくとも1個を含む飽和または不飽和単環式または多環式複素環基を意味する。
- 10

- 15        そしてそのとりわけ好ましい複素環基としては、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルおよびそのN-オキシド、ジヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、例えば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル等のトリアゾリル、例えば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル等のテトラゾリル等の窒素原子1個ないし4個を含む不飽和3ないし8員、さらに好ましくは5または6員複素単環基；
- 20

- 25        例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル等の窒素原子1個ないし4個を含む飽

和 3 ないし 8 員、さらに好ましくは 5 または 6 員複素単環基；

例えば、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、  
5 イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル等の窒素原子 1 個ないし 4 個を含む不飽和縮合複素環基；

例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、例えば  
1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジ  
アゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル等のオキサジ  
10 アゾリル等の酸素原子 1 個ないし 2 個および窒素原子 1  
個ないし 3 個を含む不飽和 3 ないし 8 員、さらに好ましくは 5 または 6 員複素単環基；

例えば、モルホリニル、シドノニル等の酸素原子 1 個  
ないし 2 個および窒素原子 1 個ないし 3 個を含む飽和 3  
15 ないし 8 員、さらに好ましくは 5 または 6 員複素単環  
基；

例えば、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリ  
ル等の酸素原子 1 個ないし 2 個および窒素原子 1 個ない  
し 3 個を含む不飽和縮合複素環基；

20 例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、例えば 1,  
2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリ  
ル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジ  
アゾリル等のチアジアゾリル、ジヒドロチアジニル等の  
イオウ原子 1 個ないし 2 個および窒素原子 1 個ないし 3  
25 個を含む不飽和 3 ないし 8 員、さらに好ましくは 5 また

は 6 員複素単環基；

例えば、チアゾリジニル等のイオウ原子 1 個ないし 2 個および窒素原子 1 個ないし 3 個を含む飽和 3 ないし 8 員、さらに好ましくは 5 または 6 員複素単環基；

5   例えば、チエニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニル等のイオウ原子 1 個ないし 2 個を含む不飽和 3 ないし 8 員、さらに好ましくは 5 または 6 員複素単環基；

10   例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等のイオウ原子 1 個ないし 2 個および窒素原子 1 個ないし 3 個を含む不飽和縮合複素環基；

例えば、フリル等の酸素原子 1 個を含む不飽和 3 ないし 8 員、さらに好ましくは 5 ないし 6 員複素単環基；

15   例えば、ジヒドロオキサチイニル等の酸素原子 1 個およびイオウ原子 1 個ないし 2 個を含む不飽和 3 ないし 8 員、さらに好ましくは 5 または 6 員複素単環基；

例えば、ベンゾチエニル、ベンゾジチイニル等のイオウ原子 1 個ないし 2 個を含む不飽和縮合複素環基；

20   例えば、ベンゾオキサチイニル等の酸素原子 1 個およびイオウ原子 1 個ないし 2 個を含む不飽和縮合複素環基等のような複素環基が挙げられる。

前記アシル部分は、例えばフッ素、塩素、臭素または沃素のようなハロゲン、ヒドロキシ基、ニトロ基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、  
25   イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等の低

級アルキル基、アミノ基、保護されたアミノ基、複素環部分と低級アルキル部分が前記のものを参照すればよい複素環（低級）アルキルアミノ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の低級アルコキシ基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、例えばN，N-ジメチルアミノメチル、N，N-ジエチルアミノメチル、N，N-ジプロピルアミノメチル、N，N-ジメチルアミノエチル、N，N-ジエチルアミノエチル、N，N-ジプロピルアミノエチル、N，N-ジメチルアミノプロピル、N，N-ジエチルアミノプロピル、N，N-ジプロピルアミノプロピル、N，N-ジブチルアミノメチル、N，N-ジペンチルアミノメチル、N，N-ジヘキシルアミノメチル等のN，N-ジ（低級）アルキルアミノ（低級）アルキル基、例えばヒドロキシイミノメチル、ヒドロキシイミノエチル、ヒドロキシイミノプロピル、ヒドロキシイミノブチル、ヒドロキシイミノペンチル、ヒドロキシイミノヘキシル等のヒドロキシイミノ（低級）アルキル基、例えばフェニルイミノメチル、フェニルイミノエチル、フェニルイミノプロピル、フェニルイミノブチル、フェニルイミノペンチル、フェニルイミノヘキシル等のフェニルイミノ（低級）アルキル基等が例として挙げられるアリールイミノ（低級）アルキル基、例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル等の低級アルカノ

イル基のようなアシル基、低級アルキル部分と複素環部分とが前記のものを参照すればよいようなヒドロキシ（低級）アルキル複素環（低級）アルキル基、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキル基、例えば  
5 フェニルアミノ等のアリアルアミノ基等のような1個ないし10個の同じであるかまたは異なる適当な置換基を有していてもよい。

好適な「保護されたアミノ基」としてはアシルアミノ基等が挙げられる。

10 「アシルアミノ基」の好適な「アシル部分」については前記のものを参照すればよい。

好適な「保護されたカルボキシ基」としてはエステル化されたカルボキシ基等が挙げられる。

エステル化されたカルボキシ基のエステル部分の好適  
15 な例としては、適当な置換基少なくとも1個を有していてもよい例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステル等の低級アルキルエ  
20 テル、その例として、例えばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメ  
25 テル、1（または2）-アセトキシエチルエ  
テル、1（または2または3）-アセトキシプロピルエ

ステル、 1 (または 2 または 3 または 4) - アセトキシ  
 ブチルエステル、 1 (または 2) - プロピオニルオキシ  
 エチルエステル、 1 (または 2 または 3) - プロピオニ  
 ルオキシプロピルエステル、 1 (または 2) - ブチリル  
 5 オキシエチルエステル、 1 (または 2) - イソブチリル  
 オキシエチルエステル、 1 (または 2) - ピバロイルオ  
 キシエチルエステル、 1 (または 2) - ヘキサノイルオ  
 キシエチルエステル、 イソブチリルオキシメチルエステ  
 ル、 2 - エチルブチリルオキシメチルエステル、 3, 3  
 10 - ジメチルブチリルオキシメチルエステル、 1 (または  
 2) - ペンタノイルオキシエチルエステル等の低級アル  
 カノイルオキシ (低級) アルキルエステル、例えば 2 -  
 メシルエチルエステル等の低級アルカンシルホニル (低  
 級) アルキルエステル、例えば 2 - ヨードエチルエステ  
 15 ル、 2, 2, 2 - トリクロロエチルエステル等のモノ  
 (またはジまたはトリ) ハロ (低級) アルキルエステ  
 ル、例えばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、  
 エトキシカルボニルオキシメチルエステル、 2 - メトキ  
 シカルボニルオキシエチルエステル、 1 - エトキシカル  
 20 ボニルオキシエチルエステル、 1 - イソプロポキシカル  
 ボニルオキシエチルエステル等の低級アルコキシカルボ  
 ニルオキシ (低級) アルキルエステル、フタリジリデン  
 (低級) アルキルエステル、または例えば (5 - メチル  
 - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) メチ  
 25 ルエステル、 (5 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオ

キソール-4-イル)メチルエステル、(5-プロピル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)エチルエステル等の(5-低級アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)(低級)アルキルエステル；

例えばビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル；

例えばエチニルエステル、プロピニルエステル等の低級アルキニルエステル；

10 例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェニルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス(メトキシフェニル)メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジ第三級ブチルベンジルエステル等の適当な置換基少なくとも1個を有していてもよいモノ(またはジまたはトリ)フェニル(低級)アルキルエステルのような適当な置換基少なくとも1個を有していてもよいアル(低級)アルキルエステル；

20 例えばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステル等の適当な置換基少なくとも1個を有していてもよいアリールエステル；

25 フタリジルエステル等のようなものが挙げられる。

前記化合物 ( I ) の光学活性体の中で好ましい例は下記のとおりである。

$R^1$  はハロゲンを有していてもよいフェニル基、

X は  $-O-$  または 
$$\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ R^3 \end{array}$$

5

(式中、 $R^3$  は水素または低級アルキル基を意味する)、

A は結合手、または低級アルキル基を有していてもよい低級アルキレン基、

$R^2$  は水素；

10      ハロゲン、ヒドロキシ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、保護されたアミノ基および複素環 (低級) アルキルアミノ基よりなる群から選択された置換基 1 個ないし 3 個を有していてもよいアル (低級) アルケノイル基 [さらに好ましくはハロゲン、

15      ハロゲン、ヒドロキシ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基およびイミダゾリル (低級) アルキルアミノ基よりなる群から選択された置換基 1 個または 2 個を有していてもよいフェニル (低級) アルケノイル基、最も好ましくはハロゲン、ヒ

20      ドロキシ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基およびイミダゾリル (低級) アルキルアミノ基よりなる群から選択された置換基 1 個または 2 個を有していてもよいフェニル (低級) アルケノイル基] ；

25



カルボキシ基または保護されたカルボキシ基を有して  
いてもよい複素環（低級）アルケノイル基 [さらに好ま  
しくはカルボキシ基または保護されたカルボキシ基を有  
していてもよいインドリル（低級）アルケノイル基；イ  
ミダゾリル（低級）アルケノイル基；またはキノリル  
5 （低級）アルケノイル基、最も好ましくはカルボキシ基  
またはエステル化されたカルボキシ基を有していてもよ  
いインドリル（低級）アルケノイル基；イミダゾリル  
（低級）アルケノイル基；またはキノリル（低級）アル  
ケノイル基] ；  
10

N，N-ジ（低級）アルキルアミノ（低級）アルキル  
基、ヒドロキシイミノ（低級）アルキル基、アリールイ  
ミノ（低級）アルキル基、アシル基またはヒドロキシ  
（低級）アルキル複素環（低級）アルキル基を有してい  
てもよい複素環カルボニル基 [さらに好ましくはN，N  
15 -ジ（低級）アルキルアミノ（低級）アルキル基、ヒド  
ロキシイミノ（低級）アルキル基、フェニルイミノ（低  
級）アルキル基、低級アルカノイル基またはヒドロキシ  
（低級）アルキルピペラジニル（低級）アルキル基を有  
していてもよいインドリルカルボニル基；キノリルカル  
ボニル基；またはインドリニルカルボニル基] ；  
20

ハロゲン、アミノ基およびモノ（またはジまたはト  
リ）ハロ（低級）アルキル基よりなる群から選択された  
置換基 1 個ないし 3 個を有していてもよいアロイル基  
25 [さらに好ましくはハロゲン、アミノ基およびモノ（ま

たはジまたはトリ) ハロ (低級) アルキル基よりなる群から選択された置換基 1 個または 2 個を有していてもよいベンゾイル基] ;

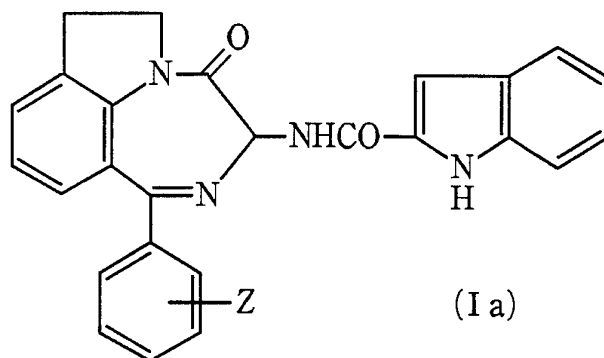
5 ハロゲンまたは低級アルコキシ基を有していてもよいアリールカルバモイル基 [さらに好ましくはハロゲンまたは低級アルコキシ基を有していてもよいフェニルカルバモイル基] ;

10 アリールアミノ (低級) アルカノイル基 [さらに好ましくはフェニルアミノ (低級) アルカノイル基] ; または

15 アミノ基または保護されたアミノ基を有していてもよいアル (低級) アルカノイル基 [さらに好ましくはアミノ基またはアシルアミノ基を有していてもよいフェニル (低級) アルカノイル基、最も好ましくはアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基またはフェニル-チオカルバモイルアミノ基を有していてもよいフェニル (低級) アルカノイル基] である。

さらに、本発明に使用される光学活性な薬物の特に好ましい例は下記一般式 (I a) :

20



(Ia)

25

(式中、Zは水素またはハロゲンを意味する)

で示される化合物の光学活性体またはその医薬として許容される塩が挙げられる。

光学異性化抑制剤として使用される抗酸化剤の好ましい例としては、亜硫酸アルカリ金属（例えば、亜硫酸ナトリウム等）、亜硫酸水素アルカリ金属（例えば、亜硫酸水素ナトリウム等）、ピロ亜硫酸アルカリ金属（例えば、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、チオ硫酸アルカリ金属（例えば、チオ硫酸ナトリウム等）、ロンガリット、アスコルビン酸、イソアスコルビン酸、チオグリセロール、チオソルビトール、塩酸システイン、トコフェロール（例えば、 $\alpha$ -トコフェロールなど）、ジブチルヒドロキシルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、ノルジヒドログアヤレチック酸、エタノール、アラニン（例えば、 $\alpha$ -アラニンなど）、グリシン、ユビキノン、カロチノイド等が挙げられる。

本発明の製剤の剤形は特に限定されず、所望に応じて、錠剤、散剤、顆粒剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、エリキシル剤、注射剤等として使用することができるが、薬物を液状とした製剤が特に好ましい。

この発明の製剤は、例えばしょ糖、スターチ、マンニット、ソルビット、乳糖、グルコース、セルロース、タルク、燐酸カルシウム、炭酸カルシウム等の賦形剤、

例えばセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、しょ糖、スターチ等の結合剤、例えばスターチ、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩、ヒドロキシプロピルスターチ、グリコールスターチナトリウム、炭酸水素ナトリウム、磷酸カルシウム、クエン酸カルシウム等の崩解剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑剤、  
5 例例えばクエン酸、メントール、グリシン、オレンジ末等の芳香剤、例えばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウム等の懸濁剤、分散剤、  
10 例例えば水、ポリエチレングリコール等の溶剤のような医薬用として常用される種々の有機または無機の添加剤を含んでいることができる。

本発明の製剤は、光学活性な薬物に光学異性化抑制剤として前述の抗酸化剤ならびに必要により前述の慣用の添加剤を配合した後、慣用の方法で所望の剤形へと導くことにより製造することができる。

20 本発明の製剤において、光学活性な薬物と抗酸化剤（光学異性化抑制剤）との含量の割合は特に限定されず、薬物と抗酸化剤の種類等により適宜選択されるが、通常は薬物と抗酸化剤との重量比が約100：1乃至約1：1000、好ましくは約50：1乃至約1：500、特に好ま  
25 しくは約30：1乃至約1：200である。

本発明の抗酸化剤が光学活性な薬物の光学異性化を抑制することを示すため、以下の試験を行なった。

#### 試験方法

薬物（FK480）をPEG400またはPEG400-グリセリン混液に加え、50℃で数時間攪拌し溶解させた。これに、各種抗酸化剤を適当量添加し、超音波照射して溶解（グリシン、DL- $\alpha$ -アラニンを添加した場合、懸濁液となる）させたものを試料とした。

これらの試料を共栓試験管にとり、気密状態で60℃のミニジェットオープン内に7日間あるいは14日間保存した。

そして、各経時点において、液体クロマトグラフ法により光学異性体量を測定した。光学異性体量の算出式を次に示す。

$$\text{光学異性体量 (\%)} = \frac{\text{光学異性体のピーク面積}}{\text{光学異性体のピーク面積} + \text{FK480のピーク面積}} \times 100$$

#### 試験結果

20

25

表 1

	試 料	光学異性体量 (%)	
		イニシャル	60℃, 7日間
5	対照 : FK480 (2mg) PEG400 (313.2mg) グリセリン (34.8mg)	0 . 0 9	1 . 4 0
	( 1 ) FK480 (2mg) PEG400 (453.7mg) エタノール (244.3mg)	0 . 0 7	0 . 2 8
10	( 2 ) FK480 (2mg) PEG400 (349mg) エタノール (349mg)	0 . 0 7	0 . 2 5
	( 3 ) FK480 (2mg) PEG400 (313.2mg) グリセリン (34.8mg) グリシン (3.4mg)	0 . 0 7	0 . 4 9

表 2 - 1

	試 料	光学異性体量 (%)	
		イニシャル	60℃, 14日間
15	対照 : FK480 (2mg) PEG400 (313.2mg) グリセリン (34.8mg)	0 . 0 9	3 . 8 4
20	( 4 ) FK480 (2mg) PEG400 (313.2mg) グリセリン (34.8mg) DL- $\alpha$ -アラニン (0.4mg)	0 . 0 8	0 . 5 4

表 2 - 2

	試料	光学異性体量 (%)	
		イニシャル	60℃, 14日間
5	(5) FK480 (2mg) PEG400 (313.2mg) グリセリン (34.8mg) DL- $\alpha$ -アラニン (0.04mg)	0.08	0.43
	(6) FK480 (2mg) PEG400 (349mg) エタノール (349mg)	0.07	0.53
10	(7) FK480 (2mg) PEG400 (313.2mg) グリセリン (34.8mg) DL- $\alpha$ -トコフェロール (2.0mg)	0.09	0.74
	(8) FK480 (2mg) PEG400 (313.2mg) グリセリン (34.8mg) DL- $\alpha$ -トコフェロール (0.4mg)	0.09	0.68
15	(9) FK480 (2mg) PEG400 (313.2mg) グリセリン (34.8mg) BHT (1.0mg)	0.09	0.70
	(10) FK480 (2mg) PEG400 (313.2mg) グリセリン (34.8mg) BHT (0.15mg)	0.09	0.69
20	(11) FK480 (2mg) PEG400 (313.2mg) グリセリン (34.8mg) アスコルビン酸 (0.08mg)	0.09	0.95

表 2 - 3

	試料	光学異性体量 (%)	
		イニシャル	60℃, 14日間
5	FK480 (2mg) PEG400 (313.2mg) (12) グリセリン (34.8mg) ピロ亜硫酸ナトリウム (0.9mg)	0.09	0.80
10	FK480 (2mg) PEG400 (313.2mg) (13) グリセリン (34.8mg) ピロ亜硫酸ナトリウム (0.2mg)	0.09	0.64

※

・ F K 4 8 0 : ( 3 S ) - 1 - ( 2 - フルオロフェニ  
ル ) - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 -  
15 ( 2 - インドリルカルボニルアミノ ) - 4 - オ  
キシピロロ [ 3 , 2 , 1 - j k ] [ 1 , 4 ] ベ  
ンゾジアゼピン

・ P E G 4 0 0 : ポリエチレングリコール 4 0 0

・ B H T : ジブチルヒドロキシトルエン

20 上記試験結果より、抗酸化剤が光学活性な薬物の光学  
異性化を抑制していることがわかる。

以下、本発明を実施例によってより詳しく説明する  
が、必ずしもこれに限定されるものではない。

#### 実施例 1

25 d l - α - トコフェロール、ポリエチレングリコール



400 および濃グリセリンを混合後 F K 4 8 0 を加えて  
 攪拌溶解し、軟カプセルの内容液を作成する。一方、ゼ  
 ラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール液、パラオキ  
 シ安息香酸エチルおよびパラオキシ安息香酸プロピル  
 5 を混合し、攪拌溶解して軟カプセル剤皮の溶液を作成す  
 る。

上記で作成した二つの液を常法に従って充填加工して  
 軟カプセル剤を得る。

10 なお、濃グリセリンは剤皮の安定化のために加えられ  
 ている。

一カプセル当りの組成は以下の通りである。

軟カプセル ( 1 ) ( サイズ : 6 号 o v a l )

内容液

	F K 4 8 0	0 . 5 m g
	d l - $\alpha$ - トコフェロール	0 . 2 m g
15	ポリエチレングリコール 4 0 0	3 1 4 . 3 7 m g
	濃グリセリン	3 4 . 9 3 m g
		<hr/>
		3 5 0 . 0 0 m g

剤皮

	ゼラチン	1 3 3 . 3 1 m g
20	濃グリセリン	4 6 . 8 0 m g
	D-ソルビトール液	1 7 . 0 2 m g
	パラオキシ安息香酸エチル	0 . 5 8 m g
	パラオキシ安息香酸プロピル	0 . 2 9 m g
		<hr/>
		1 9 8 . 0 0 m g

24

軟カプセル ( 2 ) ( サイズ : 6 号 o v a l )

内容液

	FK 4 8 0	1 . 0	mg
	d l - $\alpha$ - トコフェロール	5 . 0	mg
	ポリエチレングリコール 4 0 0	3 0 9 . 6	mg
5	濃グリセリン	3 4 . 4	mg
		<hr/>	
		3 5 0 . 0 0	mg

剤皮

軟カプセル ( 1 ) と同じ成分

軟カプセル ( 3 ) ( サイズ : 4 号 o v a l )

10

内容液

	FK 4 8 0	0 . 5	mg
	d l - $\alpha$ - トコフェロール	0 . 2	mg
	ポリエチレングリコール 4 0 0	2 0 9 . 0 7	mg
	濃グリセリン	2 3 . 2 3	mg
		<hr/>	
		2 3 3 . 0 0	mg

15

剤皮

	ゼラチン	8 8 . 8 7	mg
	濃グリセリン	3 1 . 2 0	mg
	D - ソルビトール液	1 1 . 3 5	mg
	パラオキシ安息香酸エチル	0 . 3 9	mg
	パラオキシ安息香酸プロピル	0 . 1 9	mg
		<hr/>	

20

1 3 2 . 0 0 mg

25

軟カプセル ( 4 ) ( サイズ : 4 号 o v a l )

内容液

	F K 4 8 0	0 . 2 5 m g
	d l - $\alpha$ - トコフェロール	0 . 2 0 m g
5	ポリエチレングリコール 4 0 0	2 0 9 . 2 9 m g
	濃グリセリン	2 3 . 2 6 m g
		<hr/>
		2 3 3 . 0 0 m g

剤皮

軟カプセル ( 3 ) と同じ成分

10 実施例 2

実施例 1 の軟カプセル ( 1 ) 及び ( 2 ) の内容液のかわりに、前記試験で使用した試料 ( 3 ) ~ ( 5 ) 及び ( 7 ) ~ ( 1 3 ) を使用し、実施例 1 と同様にして軟カ  
15 プセル剤を得る。

実施例 3

F K 4 8 0 、ポリエチレングリコール 4 0 0 および  
d l -  $\alpha$  - トコフェロールを常法に従って溶解し、経口  
20 用液剤を得る。

液剤の成分比は下記の通りである。

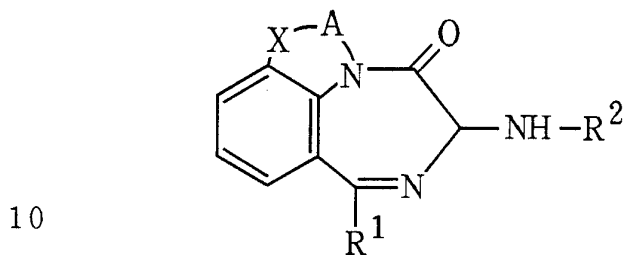
	F K 4 8 0	1 0 m g
	d l - $\alpha$ - トコフェロール	1 0 m g
	ポリエチレングリコール 4 0 0	適 量
		<hr/>
		5 0 m l

## 請求の範囲

1. 抗酸化剤からなる、光学活性な薬物の光学異性化抑制剤。

2. 請求の範囲第1項記載の光学異性化抑制剤と光学活性な薬物を含有することを特徴とする製剤。

3. 光学活性な薬物が一般式：



[式中、 $R^1$  は適当な置換基を有していてもよいアリール基、

X は  $-O-$  または  $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ R^3 \end{array}$

(式中、 $R^3$  は水素または低級アルキル基を意味する)、  
A は結合手、または低級アルキル基を有していてもよい低級アルキレン基、

$R^2$  は水素またはアシル基を意味する]

20 示される化合物の光学活性体またはその医薬として許容される塩である請求の範囲第2項記載の製剤。

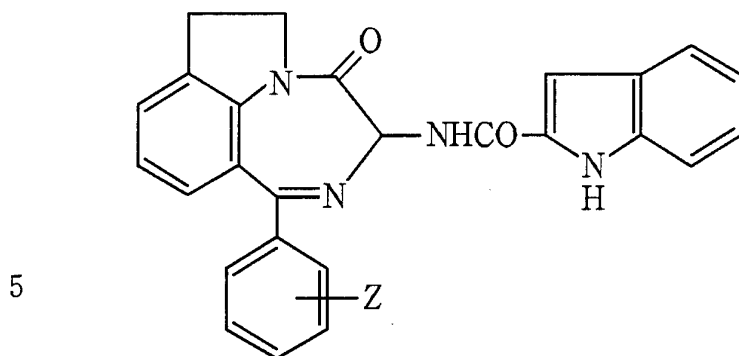
4.  $R^1$  がハロゲンを有していてもよいフェニル基、

X が  $-O-$  または  $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ R^3 \end{array}$

(式中、 $R^3$  は水素または低級アルキル基を意味する)、  
A が結合手、または低級アルキル基を有していてもよい  
低級アルキレン基、および  
5  $R^2$  が水素；ハロゲン、ヒドロキシ基、ニトロ基、低級  
アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミ  
ノ基およびイミダゾリル（低級）アルキルアミノ基より  
なる群から選択された置換基 1 個または 2 個を有してい  
てもよいフェニル（低級）アルケノイル基；カルボキシ  
10 基または保護されたカルボキシ基を有していてもよいイ  
ンドリル（低級）アルケノイル基；イミダゾリル（低  
級）アルケノイル基；キノリル（低級）アルケノイル  
基；N, N-ジ（低級）アルキルアミノ（低級）アルキ  
ル基、ヒドロキシイミノ（低級）アルキル基、フェニル  
15 イミノ（低級）アルキル基、低級アルカノイル基または  
ヒドロキシ（低級）アルキルピペラジニル（低級）アル  
キル基を有していてもよいインドリルカルボニル基；キ  
ノリルカルボニル基；インドリニルカルボニル基；ハロ  
ゲン、アミノ基およびモノ（またはジまたはトリ）ハロ  
（低級）アルキル基よりなる群から選択された置換基 1  
20 個または 2 個を有していてもよいベンゾイル基；ハロゲ  
ンまたは低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル  
カルバモイル基；フェニルアミノ（低級）アルカノイル  
基；またはアミノ基またはアシルアミノ基を有してい  
てもよいフェニル（低級）アルカノイル基である請求の範  
25 囲第 3 項記載の製剤。

5.  $R^2$  が水素；ハロゲン、ヒドロキシ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基およびイミダゾリル（低級）アルキルアミノ基よりなる群から選択された置換基 1 個または 2 個を有していてもよいフェニル（低級）アルケノイル基；カルボキシ基またはエステル化されたカルボキシ基を有していてもよいインドリル（低級）アルケノイル基；イミダゾリル（低級）アルケノイル基；キノリル（低級）アルケノイル基；N, N-ジ（低級）アルキルアミノ（低級）アルキル基、ヒドロキシイミノ（低級）アルキル基、フェニルイミノ（低級）アルキル基、低級アルカノイル基またはヒドロキシ（低級）アルキルピペラジニル（低級）アルキル基を有していてもよいインドリルカルボニル基；キノリルカルボニル基；インドリルカルボニル基；ハロゲン、アミノ基およびモノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキル基よりなる群から選択された置換基 1 個または 2 個を有していてもよいベンゾイル基；ハロゲンまたは低級アルコキシ基を有していてもよいフェニルカルバモイル基；フェニルアミノ（低級）アルカノイル基；またはアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基またはフェニル-チオカルバモイルアミノ基を有していてもよいフェニル（低級）アルカノイル基である請求の範囲第 4 項記載の製剤。

6. 光学活性な薬物が一般式：



(式中、Zは水素またはハロゲンを意味する)

で示される化合物の光学活性体またはその医薬として許容される塩である請求の範囲第3項記載の製剤。

10 7. 光学活性な薬物が

(3S)-1-(2-フルオロフェニル)-3,4,6,7-テトラヒドロ-3-(2-インドリルカルボニルアミノ)-4-オキソピロロ[3,2,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン

15 またはその医薬として許容される塩である請求の範囲第6項記載の製剤。

8. 光学活性な薬物と光学異性化抑制剤との重量比が100:1乃至1:1000である請求の範囲第2乃至7項のいずれか1項に記載の製剤。

20 9. 光学活性な薬物と光学異性化抑制剤との重量比が50:1乃至1:500である請求の範囲第8項記載の製剤。

10. 光学活性な薬物と光学異性化抑制剤との重量比が30:1乃至1:200である請求の範囲第9項記載の製剤。

25

11. 光学異性化抑制剤がトコフェロールである請求の範囲第2乃至10項のいずれか1項に記載の製剤。
12. ポリエチレングリコールを含有する請求の範囲第2乃至11項のいずれか1項に記載の製剤。
- 5 13. 抗酸化剤を製剤に加えることからなる光学活性な薬物の光学異性化を抑制する方法。
14. 請求の範囲第1項記載の光学異性化抑制剤と光学活性な薬物を混合することを特徴とする製剤の製造法。

10

15

20

25



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00261

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl <sup>5</sup> A61K47/02, 47/20, 47/22, 47/34, A61K31/55 // C07D487/06, 498/06 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 <sup>5</sup> A61K47/00-47/34, A61K31/55, C07D487/06, 498/06 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)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 57-80328 (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), May 19, 1982 (19. 05. 82), & EP, A, 51962 & US, A, 4582845	1, 2, 8-10, 12-14
X	JP, A, 1-9285 (Shiseido Co., Ltd.), January 12, 1989 (12. 01. 89), (Family: none)	1, 2, 8-14
X	JP, A, 56-127309 (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), October 6, 1981 (06. 10. 81), (Family: none)	1, 2, 8-10, 12-14
X	JP, B1, 36-14048 (N.V. Philips' Gloeilampen- fabrieken), August 22, 1961 (22. 08. 61), (Family: none)	1, 2, 8-14
X	JP, A, 2-111774 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), April 24, 1990 (24. 04. 90) & EP, A, 360079 & US, A, 491847	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search April 12, 1994 (12. 04. 94)		Date of mailing of the international search report May 10, 1994 (10. 05. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer  Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
<b>Int. Cl<sup>5</sup> A 61K 47/02, 47/20, 47/22, 47/34, A 61K 31/55 // C 07D 487/06, 498/06</b>		
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))		
<b>Int. Cl<sup>5</sup> A 61K 47/00-47/34, A 61K 31/55, C 07D 487/06, 498/06</b>		
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		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
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	JP, A, 57-80328 (住友化学工業株式会社), 19. 5月. 1982 (19. 05. 82) & EP, A, 51962 & US, A, 4582845	1, 2, 8-10, 12-14
X	JP, A, 1-9285 (株式会社 資生堂), 12. 1月. 1989 (12. 01. 89) (ファミリーなし)	1, 2, 8-14
X	JP, A, 56-127309 (第一製薬株式会社), 6. 10月. 1981 (06. 10. 81) (ファミリーなし)	1, 2, 8-10,
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 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」 先行文献ではあるが、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	
12. 04. 96	10. 05. 94	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 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)  佐野 整博 ㊟	4 C 7 0 1 9
	電話番号 03-3581-1101 内線	3 4 5 2

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	JP, B1, 36-14048 (エヌ・ペー・フィリップス・フルーイ ランペンフアブリケン), 22. 8月. 1961 (22. 08. 61) (ファミリーなし)	12-14 1, 2, 8-14
X	JP, A, 2-111774 (藤沢薬品工業株式会社), 24. 4月. 1990 (24. 04. 90) & EP, A, 360079 & US, A, 491847	1-14