

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 7 月 6 日 (06.07.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/070934 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 235/26 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01)

府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田
薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/024260

(22) 国際出願日:

2005 年 12 月 28 日 (28.12.2005)

(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 2004-381960

2004 年 12 月 28 日 (28.12.2004) JP

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安
田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (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: CRYSTAL OF BICYCLIC FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF,
AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 二環性縮合複素環誘導体の結晶、その製造法および用途

(57) Abstract: A crystal of a p-toluenesulphonate salt of 5-(5-[[2-(2-chlorophenyl)ethyl]amino]pentanoyl)-1,3- dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one, a pharmaceutical composition comprising the crystal, a process for producing the crystal, and use of the crystal. The crystal has excellent acetylcholinesterase inhibitory activity and effects of preventing and/or treating dysuria and also has excellent stability.

(57) 要約: 本発明は、5- (5- [[2- (2-クロロフェニル) エチル] アミノ] ペンタノイル) -1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンの p-トルエンスルホン酸塩の結晶、当該結晶を含む医薬組成物、ならびに当該結晶の製造法および用途を提供する。当該結晶は、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用、排尿障害予防・治療効果を有し、かつ安定性に優れている。

WO 2006/070934 A1

明細書

二環性縮合複素環誘導体の結晶、その製造法および用途

技術分野

- 5 本発明は、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害作用、排尿障害の治療効果などを有する二環性縮合複素環誘導体の結晶、当該結晶を含む医薬組成物、ならびに当該結晶の製造法および用途に関する。

背景技術

- 10 医薬組成物は、品質保持および保管の容易性のため、一般に、物理的および化学的に安定であることが求められる。医薬組成物だけでなく、原料化合物もまた物理的および化学的に安定であることが好ましい。従って、このような化合物は結晶、特に安定な結晶形を有する結晶の形態であることが好ましい。

- 一方、医薬産業上、吸収性が良く、より安定なアセチルコリンエステラーゼ阻
15 害薬、排尿障害予防・治療薬の結晶が望まれている。例えば、国際公開第03/
57254号パンフレットには、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、
排尿障害の予防・治療に有用な5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩の無色結晶が記載されている。しかし
20 ながら、国際公開第03/57254号パンフレットは、当該化合物のより安定な結晶形に関しては具体的に考慮していない。

従って、吸収性が良く、かつアセチルコリンエステラーゼ阻害薬、排尿障害予防・治療薬として有用な化合物のより安定な結晶が望まれている。

25

発明の開示

本発明者らは、上記の課題に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、特定の結晶形を有する5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンのp-トルエンスルホン酸塩の結晶が、高純度、高品質であり、吸湿性が低

く、通常条件下で長期間保存しても変質せず、安定性に極めて優れていることを見出し、この知見に基づいて、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- [1] 粉末X線結晶回析により、面間隔（d値）約4.6、約5.9、約9.3、
5 約18.2オングストロームに特徴的ピークを有する回析パターンを示す、5-（5-（[2-（2-クロロフェニル）エチル]アミノ）ペンタノイル）-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンのp-トルエンスルホン酸塩の結晶（以下、K型結晶と称する場合がある）、
- [2] 上記[1]記載の結晶を含有してなる医薬組成物、
- 10 [3] 排尿障害の予防・治療剤である上記[2]記載の医薬組成物、
- [4] 上記排尿障害が排尿困難である上記[3]記載の医薬組成物、
- [5] 上記[1]記載の結晶と排尿障害を引き起こす疾患を治療する薬剤とを組み合わせる医薬組成物、
- [6] 上記[1]記載の結晶と他の疾患治療のために投与されるがそれ自体が排
15 尿障害を惹起する薬剤とを組み合わせる医薬組成物、
- [7] 哺乳動物に対して、上記[1]記載の結晶の有効量を投与することを特徴とする排尿障害の予防・治療方法、
- [8] 排尿障害の予防・治療剤を製造するための上記[1]記載の結晶の使用、
- [9] 5-（5-クロロペンタノイル）-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ
20 -2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩と2-（2-クロロフェニル）エチルアミンまたはその塩とを有機溶媒の存在下で反応させることを特徴とする、5-（5-（[2-（2-クロロフェニル）エチル]アミノ）ペンタノイル）-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩の製造法、
- 25 [10] 有機溶媒がトルエンである上記[9]記載の製造法、および
- [11] (1) 5-（5-クロロペンタノイル）-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩と2-（2-クロロフェニル）エチルアミンまたはその塩とを有機溶媒の存在下で反応させることにより、5-（5-（[2-（2-クロロフェニル）エチル]アミノ）ペンタノ

イル) - 1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-
-オンを得ること、

(2) 得られた5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンをp-トルエンスルホン酸と接触させることにより、5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンのp-トルエンスルホン酸塩の粗結晶を得ること、および

(3) 得られた粗結晶を酢酸エチル：エタノール＝2：1の混合溶媒から再結晶して、5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンのp-トルエンスルホン酸塩の結晶を得ること
を特徴とする、5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンのp-トルエンスルホン酸塩の結晶の製造法を提供する。

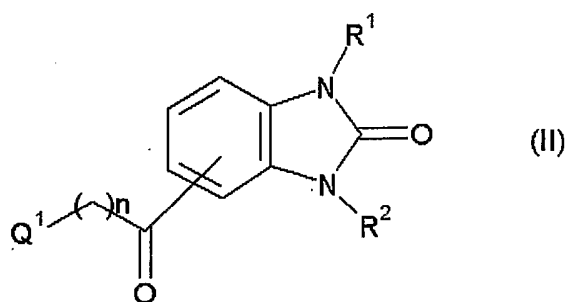
さらに、本発明は、

[12] 融点が約148℃～約150℃である上記[1]記載の結晶、

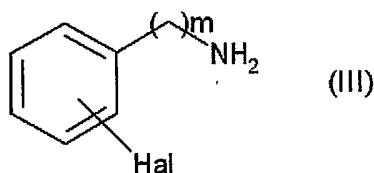
[13] 粉末X線結晶回析により、面間隔(d値)約3.2、約3.4、約4.6、約5.4、約5.7、約5.9、約6.3、約8.2、約9.3、約18.

2オングストロームに特徴的ピークを有する回析パターンを示す上記[1]記載の結晶、

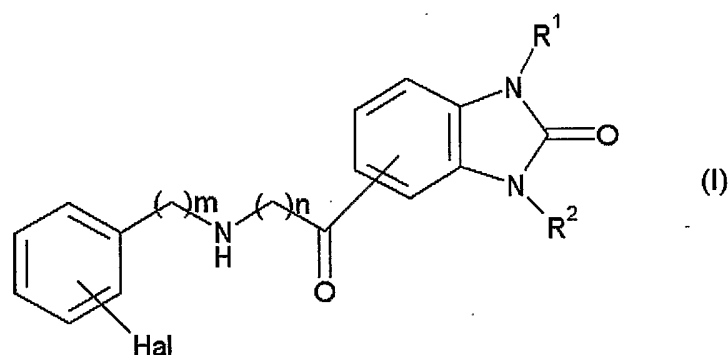
[14] 式



〔式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、 n は1～6の整数を、 Q^1 は脱離基を示す。〕で表される化合物（以下、化合物（I I）ともいう）またはその塩と、式



- 5 〔式中、Halはハロゲン原子を、 m は1～6の整数を示す。〕で表される化合物（以下、化合物（I I I）ともいう）またはその塩とを有機溶媒の存在下で反応させることを特徴とする、式



- 〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物
- 10 (I)ともいう）またはその塩の製造法、
- 〔15〕有機溶媒がトルエンである上記〔14〕記載の製造法、
- 〔16〕さらにヨウ化ナトリウムおよびジイソプロピルエチルアミンの存在下で反応させる上記〔14〕記載の製造法、
- 〔17〕反応温度が約100℃～約110℃で、反応時間が約2時間～約4時間
- 15 である上記〔14〕記載の製造法、
- 〔18〕化合物（I I）またはその塩1モルに対して化合物（I I I）またはその塩を約1.4当量モル反応させる上記〔14〕記載の製造法、および
- 〔19〕化合物（I I）が5-（5-クロロペンタノイル）-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンで、化合物（I I
- 20 I）が2-（2-クロロフェニル）エチルアミンである上記〔14〕記載の製造法を提供する。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明を詳細に説明する。

(1) 本発明の結晶の製造法

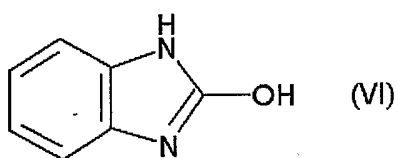
本発明の 5- (5- { [2- (2-クロロフェニル) エチル] アミノ} ペンタ
5 ノイル) -1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-
2-オンまたはその塩（特に、p-トルエンスルホン酸塩）を含む本発明の化合
物 (I) またはその塩の結晶（以下、単に「本発明の結晶」と略記する場合もあ
る）は、例えば、以下の (I) → (IV) の方法で製造することができる。

10 なお、原料化合物は、塩を形成している場合も含み、このような塩としては、
例えば、後記の塩と同様のものなどが挙げられる。

また、各工程で得られる化合物は反応液のままかあるいは粗製物として次の反
応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、
再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することが
できる。

15 また、式中の化合物が市販されている場合には市販品をそのまま用いることも
できる。

(I) 式

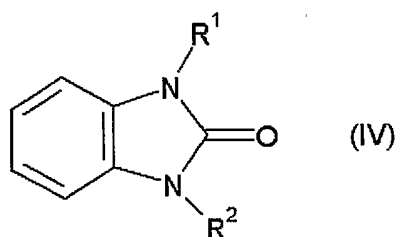


で表される化合物（以下、化合物 (VI) ともいう）またはその塩と、式

20



[式中、RはC₁₋₆アルキル基を、Q³は脱離基を示す。] で表される化合物
（以下、化合物 (VII) ともいう）またはその塩と反応させて、式



〔式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を示す。〕で表される化合物
(以下、化合物 (IV) ともいう) またはその塩を製造する。

Q^3 で示される脱離基としては、ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子、ヨ
5 ヨウ素原子) などが用いられ、なかでもヨウ素原子が好ましい。

R 、 R^1 および R^2 で示される C_{1-6} アルキル基としては、例えば、メチル、エ
チル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*ter*
t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが用いられ、
なかでもメチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキル基が好ましく、特にメ
10 チルが好ましい。

化合物 (VI) またはその塩は自体公知の方法で製造するか、市販のものを使用
することができる。

化合物 (VII) またはその塩は自体公知の方法で製造するか、市販のものを使用
することができる。

15 化合物 (VI) またはその塩と化合物 (VII) またはその塩の反応は、塩基
存在下、溶媒中で行うことができる。

塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキ
シド、ナトリウム*tert*-ブトキシドなどを用いることができる。

溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド (DMF)、メタノールなどを
20 用いることができる。

特に、塩基としてナトリウムメトキシドを用い、かつ溶媒としてメタノールを
用いることは、取り扱いに危険を伴う水素化ナトリウム等の塩基の使用を回避す
ることが可能となる点で好ましい。

化合物 (VII) またはその塩は、化合物 (VI) またはその塩 1 モルに対し
25 て、約 2 ~ 6 当量モル、好ましくは約 3 当量モル用いる。

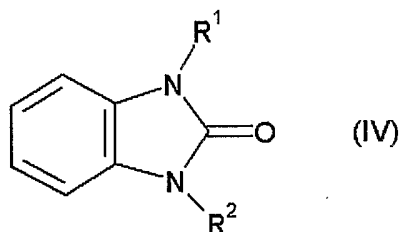
塩基は、化合物 (V I) またはその塩 1 モルに対して、約 2 ～ 4 当量モル、好ましくは約 2.5 当量モル用いる。

反応温度は通常、約 20 ～ 約 50 °C、好ましくは約 35 ～ 約 45 °C である。

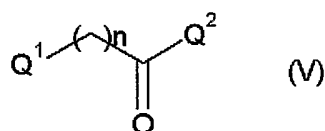
反応時間は用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが通常、約 30 分 ～ 3 時間、好ましくは約 1 時間である。

得られた生成物を、例えば、シリカゲルクロマトグラフィーなどで精製し、DMF-水系で晶出することにより、化合物 (I V) またはその塩を得ることができる。

(I I) 上記の反応で得られた、式

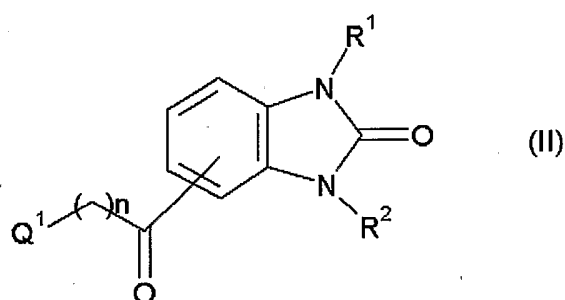


〔式中、R¹およびR²は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と、式



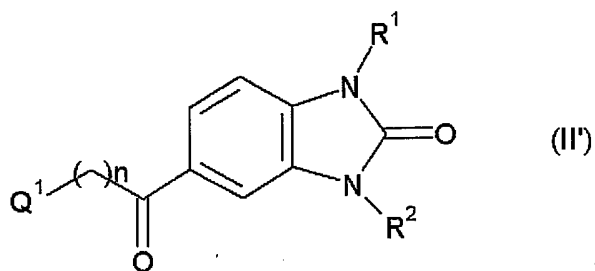
〔式中、nは1～6の整数を、Q¹は脱離基を、Q²は脱離基を示す。〕で表さ

れる化合物 (以下、化合物 (V) ともいう) またはその塩とを有機溶媒の存在下で反応させて、式



〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を製造する。

化合物 (I I) としては、



〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩が好ましい。

n は 1 ～ 6 の整数を示し、なかでも 4 が好ましい。

- 5 Q^1 で示される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）などが用いられ、なかでも塩素原子が好ましい。

Q^2 で示される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）などが用いられ、なかでも塩素原子が好ましい。

- 10 化合物（V）またはその塩は自体公知の方法で製造するか、市販のものを使用することができる。

化合物（IV）またはその塩と化合物（V）またはその塩との反応は、例えば、アシル化反応を用いて行うことができる。

- 15 アシル化反応は、例えば、塩化アルミニウム、塩化鉄、塩化亜鉛、塩化コバルトなどのルイス酸およびハロゲン系溶媒、芳香族溶媒、ニトリル系溶媒などの溶媒の存在下で行うことができる。

溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、1，4-ジクロロブタン、アセトニトリルなどを用いることができる。

上記アシル化反応においては、ルイス酸として塩化亜鉛を用い、溶媒としてアセトニトリルを用いることが、グリーンケミストリーの観点から好ましい。

- 20 化合物（V）またはその塩は、化合物（IV）またはその塩 1 モルに対して、約 0.1 ～ 20 当量モル、好ましくは約 1 ～ 2 当量モル用いる。

ルイス酸は、化合物（IV）またはその塩 1 モルに対して、約 0.01 ～ 20 当量モル、好ましくは約 0.1 ～ 5 当量モル用いる。

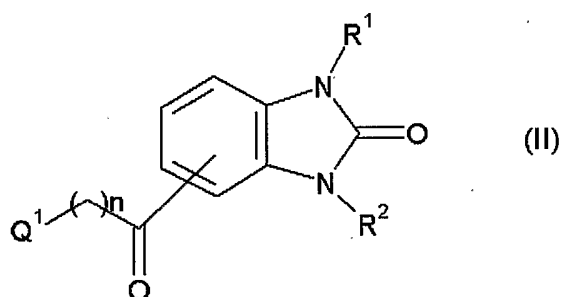
- 25 反応温度は通常、約 $-100 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは約 $10 \sim 80^\circ\text{C}$ である。

反応時間は用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常、約 1 分～ 2 4 時間、好ましくは約 3 0 分～約 1 2 時間である。

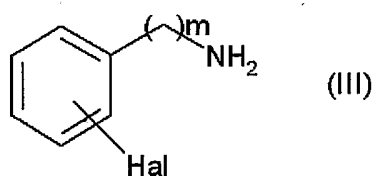
本反応は、副生する塩化水素を系外に放出することができ、化合物 (I V) の化合物 (I I) への転化率を向上させることができるという観点から、窒素気流下で行うことが好ましい。

得られた化合物 (I I) またはその塩は、例えば、エタノール/イソプロピルエーテル = 1 : 2、エタノール/n-ヘプタン = 1 : 1 等の混合溶媒を用いて晶出することができる。特に、本晶出では、エタノール/n-ヘプタン = 1 : 1 混合溶媒を用いることは、高脂溶性の類縁物質を大幅に削減することができるので好ましい。

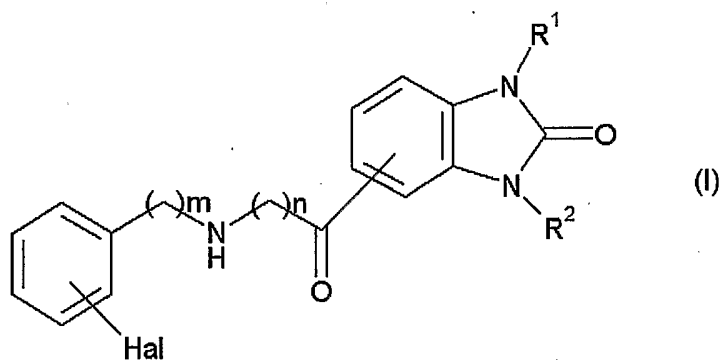
(I I I) 式



〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と、式

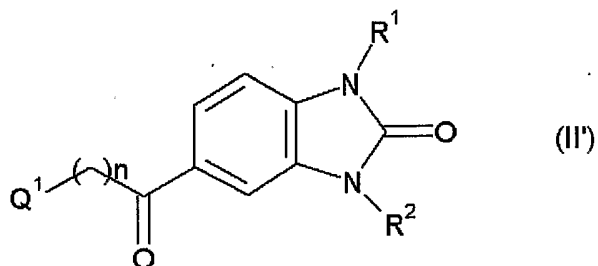


〔式中、H a l はハロゲン原子を、m は 1 ～ 6 の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩とを有機溶媒の存在下で反応させて、式



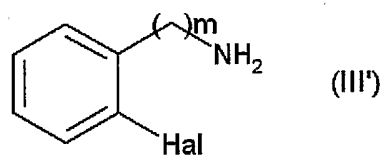
〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を製造する。

化合物 (I I) としては、



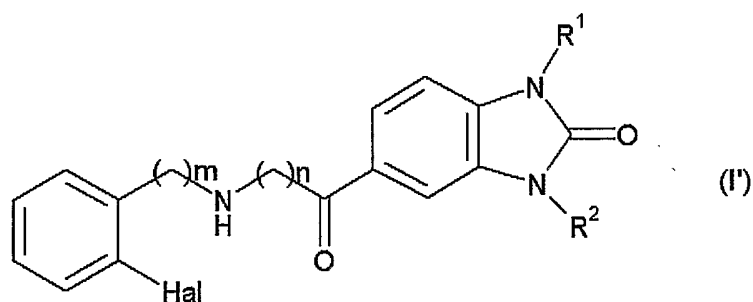
- 5 〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物 (I I')）ともいう）が好ましく、特に 5-（5-クロロペンタノイル）-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンが好ましい。

化合物 (I I I) としては、



- 10 〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物 (I I I')）ともいう）が好ましく、特に 2-（2-クロロフェニル）エチルアミンが好ましい。

化合物 (I) としては、



- 15 〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物 (I')）ともいう）が好ましく、特に 5-（5- { [2-（2-クロロフェニル）エチル] アミノ } ペンタノイル）-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンが好ましい。

化合物 (I I I) またはその塩は自体公知の方法で製造するか、市販のものを
使用することができる。

化合物 (I I) またはその塩と化合物 (I I I) またはその塩との反応は、溶
媒非存在下でも可能であるが、好ましくは、有機溶媒中、アミンなどの塩基存在
5 下で行う。

有機溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、イソブタノール、
イソプロピルアルコール、ジメチルホルムアミドなどが用いられ、なかでもトル
エンが好ましい。

本反応は、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどの反応促進剤およびジイソ
10 プロピルエチルアミン、トリエチルアミンなどの塩基を添加して行うのが好まし
い。

本反応では、溶媒としてトルエンを用い、反応促進剤としてヨウ化ナトリウム
および塩基としてジイソプロピルエチルアミンを用いることが、反応のスケール
アップの観点から好ましい。

15 化合物 (I I I) またはその塩は、化合物 (I I) またはその塩 1 モルに対し
て、約 1 ~ 20 当量モル、好ましくは約 1 ~ 2 当量モル用いる。特に好ましくは、
化合物 (I I I) またはその塩を化合物 (I I) またはその塩 1 モルに対して約
1.4 当量モル用いることにより、副生物の生成を顕著に抑制することができる。

ヨウ化ナトリウムなどの反応促進剤は、化合物 (I I) またはその塩 1 モルに
20 対して、約 1 ~ 10 当量モル、好ましくは約 1.2 当量モル用いる。

ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基は、化合物 (I I) またはその塩 1 モ
ルに対して、約 1 ~ 2 当量モル、好ましくは約 1.5 当量モル用いる。

反応温度は通常、約 50 ~ 約 110 °C、好ましくは約 100 ~ 約 110 °Cであ
る。

25 反応時間は用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常、約 1 分 ~ 24
時間、好ましくは約 2 時間 ~ 約 4 時間である。

得られた生成物は、減圧濃縮等の自体公知の晶出方法により晶出することがで
きるが、好ましくは、得られた生成物を減圧濃縮に付すことなく、直接 p-トル
エンスルホン酸/アセトン溶液を滴下して晶出し、その後、n-ヘプタンを滴下

して、化合物（I）またはその塩の結晶を押し出すことができる。この方法は、操作性および収率が向上するという点で好ましい。

- （I V）得られた化合物（I）またはその塩の粗生成物を精製することにより、高純度でK型結晶を得る。K型結晶については「（3）本発明の結晶の性質」で
5 後述する。

精製は、酢酸エチル：エタノール＝2：1の混合溶媒を化合物（I）の粗精製物に対して約1～100当量体積を用いて再結晶することにより行うことができる。

精製時の温度は通常、約0～約80℃、好ましくは約20～約30℃である。

- 10 精製時間は通常、約30分～約48時間、好ましくは約12時間～約24時間である。

得られた結晶の解析方法としては、例えば粉末X線回折などのX線回折による結晶解析の方法が一般的である。さらに、結晶の方位を決定する方法としては、機械的な方法または光学的な方法なども挙げられる。

- 15 上記の製造法で得られる化合物（I）またはその塩の結晶はK型結晶であり、高純度、高品質であり、吸湿性が低く、通常条件下で長期間保存しても変質せず、安定性に極めて優れている。

- 本発明の結晶としては、5-（5-（[2-（2-クロロフェニル）エチル]アミノ}ペンタノイル）-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩、特にp-トルエンスルホン酸塩の結晶が
20 好ましく用いられる。

（2）塩

- 5-（5-（[2-（2-クロロフェニル）エチル]アミノ}ペンタノイル）-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンを含む化合物（I）の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、
25 有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

- 5 有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N，N－ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

- 10 有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

- 15 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

- 20 これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、本発明の結晶の塩は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩などであってもよい。また、本発明の結晶の塩は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p－トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩であってもよい。

- 25 塩としては、p－トルエンスルホン酸塩が最も好ましい。

（３）本発明の結晶の性質

5－（5－{〔2－（2－クロロフェニル）エチル〕アミノ}ペンタノイル）－1，3－ジメチル－1，3－ジヒドロ－2H－ベンゾイミダゾール－2－オンのp－トルエンスルホン酸塩の結晶としては、例えば粉末X線結晶回析により、

面間隔（d 値）約 5、約 6、約 9、約 18 オングストロームに特徴的ピークを有する回析パターンを示すものなど、好ましくは、粉末 X 線結晶回析により、面間隔（d 値）約 4.6、約 5.9、約 9.3、約 18.2 オングストロームに特徴的ピークを有する回析パターンを示すものなどが挙げられる。より好ましくは、
5 粉末 X 線結晶回析により、面間隔（d 値）約 3、約 5、約 6、約 8、約 9、約 18 オングストロームに特徴的ピークを有する回析パターンを示すものなどが挙げられる。

上記結晶は、例えば 140℃～160℃の融点、好ましくは 148℃～150℃の融点を有する。

10 本明細書中では、上記のような特定の結晶形を有する本発明の結晶を K 型結晶ともいう。

より好ましくは、5-（5-（[2-（2-クロロフェニル）エチル]アミノ）ペンタノイル）-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンの p-トルエンスルホン酸塩の結晶は、例えば 148℃～1
15 50℃の融点を有し、かつ、粉末 X 線結晶回析により、面間隔（d 値）約 3.2、約 3.4、約 4.6、約 5.4、約 5.7、約 5.9、約 6.3、約 8.2、約 9.3、約 18.2 オングストロームに特徴的ピークを有する回析パターンを示す K 型結晶である。

5-（5-（[2-（2-クロロフェニル）エチル]アミノ）ペンタノイル）
20 -1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンの p-トルエンスルホン酸塩の結晶は、上記特定の結晶形を有することにより、高純度（純度 99.9%）、高品質であり、吸湿性が低く、通常条件下で長期間保存しても変質せず、安定性に極めて優れているという種々の利点を有する。

（4）本発明の結晶の処方

25 本発明の結晶は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対して、後述する各種疾患の予防・治療剤として用いることができる。

本発明の医薬組成物の製造に用いられる薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用される各種有機または無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、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カルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、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、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

- 5 無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸等が挙げられる。

- 10 着色剤としては、例えば食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素；食用レーキ色素、三二酸化鉄等が挙げられる。

甘味剤としては、例えばアスパルテーム、アセスルファムカリウム、サッカリンナトリウム等が挙げられる。

- 15 吸着剤としては、例えば有孔デンプン、ケイ酸カルシウム（商品名：フローライトRE）、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（商品名：ノイシリン）、軽質無水ケイ酸（商品名：サイリシア）等が挙げられる。

本発明の医薬組成物で用いられる本発明の結晶の含有量は、剤全体の約0.1～100重量%である。

- 20 本発明の医薬組成物で用いられる担体の含有量は、剤全体の約0～約99.9重量%、好ましくは約1～約99.9重量%である。

（5）投与形態

- 25 医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および液剤、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

- 例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、
5 D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウム
など）、結合剤（例、 α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、
ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤
（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）
10 などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あ
るいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコー
ティングすることにより製造される。

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング
基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤など
が挙げられる。

- 15 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、
ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または
2種以上を併用してもよい。

- 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メ
20 チルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセ
タールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE
〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンな
どの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

- 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチル
25 セルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサ
クシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなど
のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品
名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL
ー30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS

〔オイドラギット S（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS〔オイドラ
5 ギット RS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギット NE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その 2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮
10 光剤を用いてもよい。

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩
15 化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウ
20 ム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

（6）本発明の結晶の用途

本発明の結晶は、毒性も少なく、優れた尿流率および排尿効率の改善作用を示すと共に、排尿圧および血圧には影響を与えないことから、ヒト等の哺乳動物の
25 排尿障害の予防・治療剤として使用することができる。例えば、以下の 1）から 7）等に起因する排尿障害、特に排尿困難の予防・治療剤として使用することができる。1）前立腺肥大症、2）膀胱頸部閉鎖症、3）神経因性膀胱、4）糖尿病、5）手術、6）低緊張性膀胱、および 7）シェーグレン症候群（ドライアイ、ドライマウス、膣乾燥等）。

より具体的には、前立腺肥大症による低緊張膀胱、糖尿病による低緊張膀胱、糖尿病性神経障害による低緊張膀胱、特発性低緊張膀胱（加齢によるものを含む）、多発性硬化症による低緊張膀胱、パーキンソン病による低緊張膀胱、脊髄損傷による低緊張膀胱、手術後の低緊張膀胱、脳梗塞による低緊張膀胱、糖尿病による神経因性膀胱、糖尿病性神経障害による神経因性膀胱、多発性硬化症による神経因性膀胱、パーキンソン病による神経因性膀胱、脊髄損傷による神経因性膀胱、脳梗塞による神経因性膀胱などによる排尿困難の予防・治療剤として用いることができる。

さらに、本発明の結晶は、過活動膀胱による切迫尿意および頻尿、過活動膀胱を伴った低緊張性膀胱および尿失禁等の蓄尿障害の予防・治療剤としても用いることができる。

本発明の結晶は、AChE 阻害活性を有し、且つブチリルコリンエステラーゼ（BuChE）阻害活性を有しないとの特徴を有することにより、排尿時における排尿筋の収縮作用の増強効果を示す一方、蓄尿時における排尿筋の基底張力の増大をもたらさず、膀胱コンプライアンスの低下を来することがないので、ジスチグミンやネオスチグミンなどの従来の非選択的コリンエステラーゼ阻害剤における蓄尿機能の阻害という重大な副作用を回避することができる。また、本発明の結晶は、AChE 阻害活性を有し、且つ BuChE 阻害活性を有しないとの特徴を有することにより、口渇を伴わない排尿障害、例えば過活動膀胱（例えば頻尿、夜間頻尿・尿失禁等）等の予防・治療剤として用いることができる。

また、本発明の結晶は緑内障の予防・治療薬としても用いることができる。

ここで、上記疾患の「予防」とは、例えば、当該疾患に関連する何らかの因子により、発症の危険性が高いと予想される当該疾患を発症していない患者あるいは発症しているが自覚症状のない患者に対し、本発明の結晶を含む医薬組成物を投与すること、あるいは当該疾患治療後、当該疾患の再発が懸念される患者に対し、本発明の結晶を含む医薬組成物を投与することを意味する。

（７）本発明の結晶の投与量

本発明の医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等により異なるが、例えば、排尿困難治療剤として、成人（体重約 60 kg）に対して、経口剤

として、1回当たり有効成分（本発明の結晶）として約0.005～1000mg、好ましくは約0.05～500mg、さらに好ましくは約0.5～200mgであり、1日1回の投与でもよいし、数回に分けて投与することもできる。

（8）他の剤との組み合わせ利用

- 5 本発明の結晶は、本発明の結晶と、排尿障害（例えば、排尿困難等）を引き起こす疾患を治療する薬剤もしくは他の疾患治療のために投与されるがそれ自体が排尿障害（例えば、排尿困難等）を惹起する薬剤など（以下、併用薬物と略記する）とを組み合わせる含む医薬組成物の形態で用いることができる。

- 「排尿障害を引き起こす疾患を治療する薬剤」としては、前立腺肥大症の治療薬、前立腺癌の治療薬、慢性膀胱炎の治療薬、便秘の治療薬、大腸癌の治療薬、子宮癌の治療薬、糖尿病の治療薬、脳血管障害の治療薬、脊髄損傷の治療薬、脊髄腫瘍の治療薬、多発性硬化症の治療薬、アルツハイマー病を含む痴呆症の治療薬、パーキンソン病の治療薬、進行性核上性麻痺の治療薬、ギラン・バレー症候群の治療薬、急性汎自律神経異常症の治療薬、オリーブ橋小脳萎縮症の治療薬、頸椎症の治療薬などが挙げられる。

- 前立腺肥大症の治療薬としては、例えば、Allylestrenol、Chlormadinone acetate、Gestonorone caproate、Norgestrel、Mestranol、Finasteride、PA-109、THE-320などが挙げられる。また、前立腺肥大に伴う排尿障害の治療薬として、YM-31758、YM-32906、KF-20405、MK-0434、フィナステリド、CS-891などの α -リダクターゼ阻害薬などが挙げられる。

- 前立腺癌の治療薬としては、例えば、Ifosfamide、Estramustine phosphate sodium、Cyproterone、Chlormadinone acetate、Flutamide、Cisplatin、Londax、Leuprolide、Leuprolide-DDS、Buserelin、Goserelin-DDS、Fenretinide、Bicalutamide、Vinorelbine、Nilutamide、Leuprolide-DDS、Deslorelin、Cetrorelix、Ranpirnase、Leuprolide-DDS、Sargramostim、Prinomastat、Exisulind、Buserelin-DDS、Abarelix-DDSなどが挙げられる。

慢性膀胱炎の治療薬としては、例えば、Flavoxate hydrochlorideなどが挙げられる。

便秘の治療薬としては、例えば、Sennoside A・B、Phenovalinなどが挙げられる。

大腸癌の治療薬としては、例えば、Chromomycin A3、Fluorouracil、Tegafur、Krestinなどが挙げられる。

- 5 子宮癌の治療薬としては、例えば、Chromomycin A3、Fluorouracil、Bleomycin hydrochloride、Medroxyprogesterone acetateなどが挙げられる。

糖尿病の治療薬としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビグアナイド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

- 10 インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、CS-011などが挙げられる。

- 15 インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレパグリニド、ナテグリニド、KA
20 D-1229、JTT-608などが挙げられる。

ビグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。

- インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが
25 が挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9（w/w）%の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。

α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えばAJ-9677、BMS-196085、SB-226552、SR-58611-A、CP-114271、
5 L-755507などが挙げられる。

上記以外にも、糖尿病治療薬としては、例えばエルゴセット、プラムリントイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

脳血管障害の治療薬としては、例えば、Nicaraven、Bencyclane fumarate、Eurnamonine、Flunarizine、Nilvadipine、Ibutilast、Argatroban、Nizofenone、Naftidrofuryl、Nicergoline、Nimodipine、Papaveroline、Alteplase、Viquidil hydrochloride、Moxisylyte、Pentoxifylline、Dihydroergotoxine mesylate、Lemildipine、Cyclandelate、Xanthinol nicotinate、Febarbamate、Cinnarizine、Memantine、Ifenprodil、Meclofenoxate hydrochloride、Ebsele
10 n、Clopidogrel、Nebracetam、Edaravone、Clinprost-DDS、Vatanidipine、Ancrod、Dipyridamoleなどが挙げられる。
15

脊髄損傷の治療薬としては、例えば、Methylprednisolone、Dural graft matrixなどが挙げられる。

脊髄腫瘍の治療薬としては、例えば、Nimustine hydrochlorideなどが挙げられる。

20 多発性硬化症の治療薬としては、例えば、Interferon- β -1bなどが挙げられる。

アルツハイマー病を含む痴呆症の治療薬としては、例えば、Aniracetam、Arginine pyroglutamate、Nefiracetam、Nimodipine、Piracetam、Propenthylline、Vinpocetine、Indeloxazine、Vitamin E、Cinepazide、Memantine、Lisuride hydrogen malate、Pramiracetam、Zuclopenthixol、Protirelin、EGB-761、
25 Acetyl-L-carnitine、Phosphatidylserine、Nebracetam、Taltireline、Cholinealphoscerate、Ipidacrine、Talsaclidine、Cerebrolysin、Rofecoxib、ST-618、T-588、Tacrine、Physostigmine-DDS、Huperzine A、Donepezil、Rivastigmine、Metrifonate、TAK-147などが挙げられる。

パーキンソン病の治療薬としては、例えば、Talipexole、Amantadine、Pergo-
lide、Bromocriptine、Selegiline、Mazaticol hydrochloride、Memantine、L
isuride hydrogen malate、Trihexyphenidyl、Piroheptin hydrochloride、Te-
rguride、Ropinirole、Ganglioside-GM1、Droxidopa、Riluzole、Gabergoline、
5 Entacapone、Rasagiline、Pramipexole、L-dopa-methylester、Tolcapone、Re-
macemide、Dihydroergocryptine、Carbidopa、Selegiline-DDS、Apomorphin-
e、Apomorphine-DDS、Etilevodopa、Levodopa などが挙げられる。

進行性核上性麻痺の治療薬としては、例えば、L-ドーパ (L-dopa)、カルビ
ドパ (carbidopa)、ブロモクリプチン (bromocriptine)、ペルゴリド (pergo-
lide)、リスリド (lisuride)、アミトリプチリン (amitriptyline) などが挙
10 げられる。

ギラン＝バレ症候群の治療薬としては、例えば、ステロイド剤やプロチレリン
(protireline) などの TRH 製剤などが挙げられる。

急性汎自律神経異常症の治療薬としては、例えば、ステロイド剤、ドロキシド
15 パ (L-threo-DOPS)、ジヒドロエルゴタミン (dihydroergotamine)、アメジニ-
ウム (amezinium) などが挙げられる。

オリーブ橋小脳萎縮症の治療薬としては、例えば、TRH 製剤、ステロイド剤あ
るいはミドドリン (midodrine)、アメジニウム (amezinium) などが挙げられ
る。

20 頸椎症の治療薬としては、例えば、消炎鎮静薬などが挙げられる。

「他の疾患治療のために投与されるがそれ自体が排尿障害を惹起する薬剤」と
しては、例えば、鎮痛薬 (モルヒネ、塩酸トラマドールなど)、中枢性骨格筋弛
緩薬 (バクロフェンなど)、ブチロフェノン系抗精神病薬 (ハロペリドールな
ど)、頻尿・尿失禁治療薬 (塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン、トルテロ
25 ジン、ダリフェナシン、YM-905/YM-537、テミベリン (NS-21)、KRP-197、トロス-
ピウムなどのムスカリン拮抗薬；塩酸フラボキサートなどの平滑筋弛緩薬；NC-
1800 などの筋弛緩薬；クレンブトールなどの Beta2 アゴニスト；ZD-0947、NS-8、
KW-7158、WAY-151616 などのカリウムチャンネル開口薬；ONO-8711 などの PGE2
アンタゴニスト；レジニフェラトキシン、カプサイシンなどのバニロイド受容

体アゴニスト；TAK-637、SR-48968(saredutant)、SB-223412 (talnerant) などのタキキニン拮抗薬；デルタオピオイドアゴニストなど）、鎮痙薬（臭化ブチルスコポラミン、臭化ブトロピウム、臭化チキジウム、臭化チメピジウム、臭化プロパンテリンなど）、消化管潰瘍治療薬（コランチル、メサフィリン、シメチジンなど）、パーキンソン病治療薬（塩酸トリヘキシフェニジル、ビペリデン、塩酸マザチコール、レボドパなど）、抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ホモクロルシクリジンなど）、三環系抗うつ薬（塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸クロミプラミン、アモキサピン、塩酸デシプラミンなど）、フェノチアジン系抗精神病薬（クロルプロマジン、プロペリシアジン、レボメプロマジン、チオリダジンなど）、ベンゾジアゼピン系精神安定薬・睡眠鎮静薬（ジアゼパム、クロルジアゼボキシド、クロチアゼパム、エスタゾラムなど）、抗不整脈薬（ジソピラミドなど）、血管拡張薬（塩酸ヒドララジンなど）、脳末梢循環改善薬（ペントキシフィリンなど）、気管支拡張薬（テオフィリン、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリンなど）、 β -アドレナリン遮断薬（塩酸プロプラノロールなど）、感冒薬（ダンリッチなど）、末梢性骨格筋弛緩薬（ダントロレンナトリウムなど）、抗結核薬（イソニアジドなど）などが挙げられる。

本発明の結晶と併用薬物とを組み合わせることにより、

- (1) 本発明の結晶または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、
- (2) 患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明の結晶と併用する薬物を選択することができる、
- (3) 本発明の結晶と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、
- (4) 本発明の結晶と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、
- (5) 本発明の結晶と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、
- (6) 本発明の結晶と併用薬物の併用により、副作用（併用薬物の投与により誘発される口渇）が軽減される、

などの優れた効果を得ることができる。

以下、本発明の結晶と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

- 本発明の結晶と前記した併用薬物を組み合わせて用いる場合には、個々の薬物の最少推奨臨床投与量を基準とし、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、投与方法、剤型、薬物の組み合わせなどにより、適宜選択することができる。ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。
- 典型的には、本発明の結晶と、各種疾患治療薬から選ばれる少なくとも一種の化合物またはその塩との組み合わせに関する個々の一日投与量は、それらが単独で投与される場合の実態に関して最少推奨臨床投与量の約 1 / 50 以上最大推奨レベル以下の範囲である。

- 本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の結晶と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の結晶またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

- 本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の結晶と併用薬物とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、
- (1) 本発明の結晶と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、
 - (2) 本発明の結晶と併用薬物とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の同一投与経路での同時投与、
 - (3) 本発明の結晶と併用薬物とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、
 - (4) 本発明の結晶と併用薬物とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の異なる投与経路での同時投与、
 - (5) 本発明の結晶と併用薬物とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の結晶；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の結晶を併用薬物と共に、または本発明の結晶と併用薬物とを別々に、自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、
5 注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製
10 剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤および崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤および無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーン
15 ターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、
20 ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、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カルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

25 溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレ

ステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、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、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

着色剤としては、例えば食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素；食用レーキ色素、三二酸化鉄等が挙げられる。

甘味剤としては、例えばアスパルテーム、アセスルファムカリウム、サッカリンナトリウム等が挙げられる。

吸着剤としては、例えば有孔デンプン、ケイ酸カルシウム（商品名：フローライトRE）、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（商品名：ノイシリン）、軽質無水ケイ酸（商品名：サイリシア）等が挙げられる。

本発明の併用剤における本発明の結晶と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の結晶の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし約99.99重量%、好

ましくは約0.1ないし約50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし約20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし約99.99重量%、好ましくは約0.1ないし約50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし約20重量%程度である。

本発明の結晶および併用薬物を含有する本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0ないし約99.98重量%、好ましくは約1ないし約99.98重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

本発明の結晶および併用薬物をそれぞれ単独で含有する本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0ないし約99.98重量%、好ましくは約1ないし約99.99重量%、好ましくは約10ないし約90重量%程度である。

また、本発明の結晶および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、本発明の結晶および／または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸およびそのアルカリ金属塩、クエン酸およびそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、

溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

- 5 経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の結晶および／または併用薬物を例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレン
- 10 グリコール 6000 など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、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、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレング
- 15 リコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであつてもよい。
- 20

- 例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の結晶および／または併用薬物を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド
- 25 [例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など]、中級脂肪酸 [例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など]、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔２〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

本発明の結晶は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用剤は、併用薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

以下に、〔１〕本発明の結晶または併用剤の注射剤およびその調製、〔２〕本発明の結晶または併用剤の徐放性製剤または速放性製剤およびその調製、〔３〕本発明の結晶または併用剤の舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

〔１〕注射剤およびその調製

本発明の結晶または併用剤を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩または／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の結晶または併用剤と所望により安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

注射剤中の本発明の結晶または併用剤の濃度は０．５～５０ｗ／ｖ％、好ましくは３～２０ｗ／ｖ％程度である。また安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の濃度は０．５～５０ｗ／ｖ％、好ましくは３～２０ｗ／ｖ％が好ましい。

また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート８０、マクロゴール等）、可溶剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸およびそのアルカリ金属塩、クエン酸およびそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、ｐＨ調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ

安息香酸エチル、安息香酸等)、溶解剤(濃グリセリン、メグルミン等)、溶解補助剤(プロピレングリコール、白糖等)、無痛化剤(ブドウ糖、ベンジルアルコール等)などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

- 5 注射剤はpH調節剤の添加により2～12、好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。

注射剤は本発明の結晶または併用剤と所望により安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

- 10 注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば100℃～121℃の条件で5分～30分高圧加熱滅菌するのがよい。

- 15 さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

〔2〕徐放性製剤または速放性製剤およびその調製

本発明の結晶または併用剤を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回

- 20 投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ(メタクリル酸アンヒドリド)、グリシジルメタクリレ

ート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100、RL-100、RS-30D、RL-30D、RL-PO、RS-PO（アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギットNE-30D（メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラブリーワックス（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィル（calcium polycarbophil）（前記はいずれもBFグッドリッチ社製）、ハイビスワコー103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアルキル基またはカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90%（w/w）、好ましくは約35ないし約80%（w/w）、さらに好ましくは約40ないし75%（w/w）、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30%（w/w）、好ましくは約3ないし約15%（w/w）である。被膜剤は親水性

物質をさらに含んでもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約 50% (w/w) 以下、好ましくは約 5~約 40% (w/w)、さらに好ましくは約 5~約 35% (w/w) である。ここで上記% (w/w) は被膜剤液から溶媒 (例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等) を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

徐放性製剤は、以下に例示するように本発明の結晶または併用剤を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

(I. 本発明の結晶または併用剤を含む核の調製)

10 被膜剤で被覆される本発明の結晶または併用剤を含む核 (以下、単に核と称することがある) の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒または細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約 150 ないし 2,000 μm 、さらに好ましくは約 500 ないし約 1,400 μm である。

15 核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の本発明の結晶または併用剤の含量は、約 0.5 ないし約 95% (w/w)、好ましくは約 5.0 ないし約 80% (w/w)、さらに好ましくは約 30 ないし約 70% (w/w) である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

25 結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニック F68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスポビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPG) などが用いられる。中で

も、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約 $100\text{ }\mu\text{m}$ ないし約 $1,500\text{ }\mu\text{m}$ であるものが好ましい。

核に含まれる本発明の結晶または併用剤と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基またはカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約 1 ないし約 15% (w/w)、好ましくは約 1 ないし約 10% (w/w)、さらに好ましくは約 2 ないし約 8% (w/w) である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

25 (I I. 核の被膜剤による被覆)

前記 I で得られた核を、前記水不溶性物質および pH 依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマーまたは親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

- 5 被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約 1 ないし約 90 %（w/w）、好ましくは約 5 ないし約 50 %（w/w）、さらに好ましくは約 5 ないし 35 %（w/w）である。

- 被膜剤液の溶媒としては水または有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1 ないし 100 % の範囲で変化させることができ、好ましくは 1 ないし約 30 % である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水および水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。
- 10
- 15

- 噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。
- 20
- 25

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であつても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であつてもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である本発明の結晶または併用剤に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、
5 乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセル PH101 など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種または二種以上を組み合わせ使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約 4.5～約 99.4 w/w%、好ましくは約 20～約 98.5 w/w%、さらに好ましくは約 30～約 97 w/w% である。

速放性製剤における本発明の結晶または併用剤の含量は、速放性製剤全量に対して、約 0.5～約 95%、好ましくは約 1～約 60% の範囲から適宜選択することができる。

15 速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、BASF 社製、コリドン CL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキスプロタブ）、部分 α 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種または二種以上を組み合わせ使用できる。
20 崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約 0.05～約 30 w/w%、好ましくは約 0.5～約 15 w/w% である。

速放性製剤が経口固型製剤である場合、上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでいてもよい。このような添加剤として

- は、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、矯味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

- 速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、バーチカルグラニュレーター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

- このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

〔3〕舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バツカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

舌下錠、バツカルまたは口腔内速崩壊剤としては、本発明の結晶または併用剤と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、
5 水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために β -シクロデキストリンまたは β -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。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、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好
15 ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セル
20 ロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが
25 挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、

炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤は、本発明の結晶または併用剤と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、
5 所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時にもしくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バッカル錠または口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、
10 成形後、乾燥させて製造してもよい。

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の結晶または併用剤および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（c a s t）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、
15 酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボフィル、カルボポール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広
20 げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温もしくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の結晶または併用剤と、本発明の結晶または併用剤とは不活性である水溶性もしくは水拡散性キャリアーとの網状体
25 からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の結晶または併用剤を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の結晶または併用剤に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ (psyllium) 種子タンパクなどの動物性タンパク類
5 もしくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン－アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L－アラニン、L－アスパラギン酸、L－グルタミン酸、L－ヒドロシキプロリン、L－イソロイシン、L－ロイシンならびにL－フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

15 マトリックス形成剤は、その1種もしくはそれ以上を、固形成の前に、溶液または懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の結晶または併用剤の拡散状態をその溶液または懸濁液中に維持する助けをすること
20 ができる。

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香料、甘味料もしくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラール社 (FD&C) ブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などの
25 FD&C染料が挙げられる。適当な香料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーならびにグレープフレーバーおよびその組み合わせたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。

適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

5 製剤には通常約 0.1～約 50 重量%、好ましくは約 0.1～約 30 重量%の本発明の結晶または併用剤を含み、約 1 分～約 60 分の間、好ましくは約 1 分～約 15 分の間、より好ましくは約 2 分～約 5 分の間に（水に）本発明の結晶または併用剤の 90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、バッカルなど）や、口腔内に入れられて 1 ないし 60 秒以内に、好ましくは 1 ないし 30 秒以内に、さらに好ましくは 1 ないし 10 秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

10 上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約 10～約 99 重量%、好ましくは約 30～約 90 重量%である。 β -シクロデキストリンまたは β -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は 0～約 30 重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約 0.01～約 10 重量%、好ましくは約 1～約 5 重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約 0.1～約 90 重量%、好ましくは、約 10～約 70 重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約 0.1～約 50 重量%、好ましくは約 10～約 30 重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約 0.1～約 30 重量%、好ましくは約 10～約 25 重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約 0.1～約 10 重量%、好ましくは約 1～約 5 重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

25 本発明の併用剤の投与量は、本発明の結晶および／または併用薬物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、排尿困難患者（成人、体重約 60 kg）一人あたり、通常、本発明の結晶および併用薬物の予防・治療薬の経口剤として、それぞれ 1 回あたり有効成分として約 0.005～約 1000 mg、好ましくは約 0.05～約 500 mg、さらに好ましくは約 0.5～約 200 mg であり、1 日 1 回の投与でもよいし、数回に分けて投与することもできる。

本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の結晶を投与してもよいし、本発明の結晶を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明の結晶を投与する方法が挙げられる。本発明の結晶を先に投与する場合、本発明の結晶を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

10

実施例

以下に、実施例、製剤例および試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。また、以下の参考例および実施例において、%は特記しない限り重量パーセントを示す。

15 融点はビュッヒ社製535型融点測定装置およびヤナコ機器開発研究所（株）社製MP-500Dを用いて測定した。粉末X線結晶回折のデータは、線源としてCu-K α_1 線を用い、RINT1100型（理学電気（株））を用いて測定した。

20 (実施例1)

1, 3-ジメチルー1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン
1H-ベンゾイミダゾール-2-オール（0.80kg）およびヨウ化メチル
（2.54kg、3.0当量）をジメチルホルムアミド（1.6L）に懸濁させ、
28%ナトリウムメトキシド／メタノール溶液（2.88kg、2.5当量）を
25 40℃で2時間かけて滴下した。減圧濃縮後、水（3.2L）を添加して減圧濃縮した。水（12.8L）を添加した後、種結晶を添加して室温で1時間攪拌した。10℃以下に冷却して1時間攪拌後、結晶を濾取した。冷水（8.0L）で結晶を洗浄し、減圧乾燥して微黄褐色結晶として表題化合物（0.82kg）を得た。

(実施例 2)

5- (5-クロロペンタノイル) -1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2
H-ベンゾイミダゾール-2-オン

- 5 実施例 1 で得た 1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン (10.0 g) および 5-クロロバレリルクロリド (12.4 g、1.3 当量) をアセトニトリル (70 mL) 中、窒素気流下で 70℃ に加温した。塩化亜鉛 (1.68 g、0.2 当量) を添加し 6 時間加熱還流した後、酢酸エチル (70 mL) および水 (70 mL) を添加して分液した。有機層を 5% 塩化ナトリウム水溶液 (70 mL) で 2 回洗浄後、減圧濃縮した。エタノール (35 mL) を添加して減圧濃縮する操作を 2 回行った後、エタノール (50 mL) を添加し 65℃ で溶解した。n-ヘプタン (50 mL) を 60℃ 以上で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。10℃ 以下に冷却して 2 時間攪拌後、結晶を濾取した。冷エタノール (25 mL) - n-ヘプタン (25 mL) で結晶を洗浄し、減圧乾燥して微黄褐色結晶として表題化合物 (12.5 g) を得た。

(実施例 3)

- 5- (5- { [2- (2-クロロフェニル) エチル] アミノ } ペンタノイル) -1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン
p-トルエンスルホン酸塩

- 25 実施例 2 で得た 5- (5-クロロペンタノイル) -1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン (10.0 g)、2- (2-クロロフェニル) エチルアミン (7.76 g、1.4 当量)、ヨウ化ナトリウム (6.41 g、1.2 当量) および N-エチルジイソプロピルアミン (6.91 g、1.5 当量) をトルエン (70 mL) 中、窒素気流下で 3 時間加熱還流した。80℃ まで冷却後、エタノール (20 mL)、次いで 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (70 mL) を添加した。25℃ まで冷却後、同温度で分液、次いで水 (70 mL) で 2 回洗浄した。有機層に p-トルエンスルホン酸一水和物 (6.78 g、1.0 当量) のアセトン (70 mL) 溶液を室温で滴下し、種結晶 (K 型

晶)を加え1時間攪拌した後、*n*-ヘプタン(70 mL)を滴下して15時間攪拌した。10℃以下に冷却して1時間攪拌後、結晶を濾取した。冷アセトン(50 mL)で結晶を洗浄し、減圧乾燥して白色結晶として表題化合物(16.2 g)を得た。さらに表題化合物(10.0 g)をエタノール(26.7 mL) - 酢酸エチル(53.3 mL)から再結晶して、表題化合物(9.50 g)を融点 148-150℃の白色結晶として得た。

(実施例4)

粉末X線結晶回折

10 実施例3で得られた結晶の粉末X線結晶回折は、粉末X線結晶回折測定法を用いて行った。試験条件は以下のとおりである。

スキャンスピード: 6° / min

スキャンステップ: 0.02°

走査軸 : 2θ / θ

15 走査範囲 : 3~40°

粉末X線結晶回折のデータは以下のとおりである。

回折角: 2θ (°) 4.86、9.46、14.04、15.06、15.48、16.34、19.32、26.18、27.84

面間隔: d 値 (オングストローム) 18.17、9.34、8.15、6.30、5.88、5.72、5.42、4.59、3.40、3.20

(製剤例1)

(1) 実施例3の結晶	1 g
(2) 乳糖	197 g
25 (3) トウモロコシ澱粉	50 g
(4) ステアリン酸マグネシウム	2 g

上記(1)、(2)およびトウモロコシ澱粉(20 g)を混和し、トウモロコシ澱粉(15 g)と25 mLの水とから作ったペーストとともに顆粒化し、これ

にトウモロコシ澱粉（15 g）と上記（4）を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤1錠当たり実施例3の結晶を0.5 mg含有する直径3 mmの錠剤2000個を製造する。

5 (製剤例2)

(1) 実施例3の結晶	2 g
(2) 乳糖	197 g
(3) トウモロコシ澱粉	50 g
(4) ステアリン酸マグネシウム	2 g

10

製剤例1と同様の方法により、錠剤1錠当たり実施例3の結晶を1.0 mg含有する直径3 mmの錠剤2000個を製造する。

(製剤例3)

15 (1) 実施例3の結晶	5.0 mg
(2) 乳糖	60.0 mg
(3) トウモロコシ澱粉	35.0 mg
(4) ゼラチン	3.0 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg

20

上記（1）、（2）および（3）の混合物を10%ゼラチン水溶液0.03 ml（ゼラチンとして3.0 mg）を用い、1 mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥した後、再び篩過した。得られた顆粒を上記（5）と混合し、圧縮した。得られた中心錠を蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して、コート錠を得る。

25

(試験例1) アセチルコリンエステラーゼ阻害活性の測定

実施例 3 の結晶のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性の測定を、ヒト赤血球由来アセチルコリンエステラーゼを用いて、アセチルチオコリン法 (Ellman 法) にて行った。

ヒト赤血球由来のアセチルコリンエステラーゼ (Sigma 社) を蒸留水にて
 5 0. 2 IU/mL の濃度に溶解し酵素標品とした。96 well マイクロプレートに薬液 (20 μ L)、80 mM Tris-HCl (pH 7. 4) (30 μ L)、酵素標品 (50 μ L) および 5 mM 5, 5-dithio-bis (2-nitrobenzoic acid) (Sigma 社) (50 μ L) を分注し、10 秒間振とうした。4 mM acetylthiocholin iodide (Sigma 社) (50 μ L) を添加し、再度振とうした直後から 10 分
 10 間 30 秒間隔で 414 nm における吸光増加を測定した。次式により酵素活性を測定した。

$$R = 5. 74 \times 10^{-7} \times \Delta_A$$

15

(式中、R は酵素活性 (mol)、 Δ_A は 414 nm の吸光増加を示す)

各化合物について少なくとも 3 回実験を繰り返し、50 % 阻害濃度 (IC_{50}) を求めた。また、上記方法と同様にして、従来の排尿障害治療剤であるジスチグミンのアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を測定した。結果を表 1 に示す。

表 1

化合物	IC_{50} (nM)
実施例 3 の結晶	6. 6
ジスチグミン	651. 9

20

上記の結果より、本発明の結晶は優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有することがわかる。

(試験例 2) 吸湿性試験

25 実施例 3 の結晶 0. 3 g を秤量瓶に量り、25 $^{\circ}$ C で相対湿度 (RH) 75 % (塩化ナトリウムの飽和溶液) および RH 93 % (硝酸カリウムの飽和溶液) の

デシケータ中で開栓して14日間保存し、その重量変化率を調べた。結果を表2に示す。

表 2

保存期間 (日)	重量変化率 (%)	
	25℃/75%RH	25℃/93%RH
4	+0.11	+0.06
7	+0.11	+0.09
14	+0.18	+0.15

上記の結果より、本発明の結晶は重量変化がほとんどなく吸湿性が認められないことがわかる。

また、各試料の粉末X線解析像はいずれも保存前と同様であり、結晶形の変化は認められなかった。

(試験例3) 安定性試験

10 実施例3の結晶を、以下の各条件下で保存した試料の性状、残存率を調べた。
 保存条件：1. 60℃で3ヶ月間（褐色ガラス瓶、気密）；2. 40℃、相対湿度75%で3ヶ月間（褐色ガラス瓶、気密）；3. 40℃、相対湿度75%で3ヶ月間（褐色ガラス瓶、開栓）；4. キセノンランプ下（6万ルクス）で20時間（120万ルクス・h）（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆ったシャーレ）
 15 結果を表3に示す。

表 3

保存条件	性状	残存率 (%)
1 (60℃/3ヶ月)	白色結晶	99.8
2 (40℃/75%RH, 気密)	白色結晶	101.6
3 (40℃/75%RH, 開栓)	白色結晶	100.2
4 (キセノンランプ/20時間)	白色結晶	100.1

上記の結果より、本発明の結晶は性状の変化、残存率の低下は認められず、安定であることがわかる。

また、粉末X線解析像はいずれも保存前と同様であり、結晶形の変化は認められなかった。

産業上の利用可能性

本発明の結晶は、特定の結晶形を有するので、高純度、高品質であり、吸湿性が低く、通常条件下で長期間保存しても変質せず、安定性に極めて優れている。

本発明の結晶は、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用、排尿障害予防・

- 5 治療効果を有し、かつ毒性は低く、医薬品として有用である。

本出願は日本で出願された特願 2004-381960 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。また、本明細書で引用した特許文献および非特許文献は、引用したことによってその内容の全てが開示されたと同程度に

- 10 本明細書中に組み込まれるものである。

請求の範囲

1. 粉末X線結晶回析により、面間隔（d 値）約 4. 6、約 5. 9、約 9. 3、約 1 8. 2 オングストロームに特徴的ピークを有する回析パターンを示す、5-
 5 （5- { [2-（2-クロロフェニル）エチル] アミノ} ペンタノイル）-1,
 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンの p-
 トルエンスルホン酸塩の結晶。
2. 請求項 1 記載の結晶を含有してなる医薬組成物。
- 10 3. 排尿障害の予防・治療剤である請求項 2 記載の医薬組成物。
4. 前記排尿障害が排尿困難である請求項 3 記載の医薬組成物。
- 15 5. 請求項 1 記載の結晶と排尿障害を引き起こす疾患を治療する薬剤とを組み合わせ
 わせてなる医薬組成物。
6. 請求項 1 記載の結晶と他の疾患治療のために投与されるがそれ自体が排尿障
 害を惹起する薬剤とを組み合わせる医薬組成物。
- 20 7. 哺乳動物に対して、請求項 1 記載の結晶の有効量を投与することを特徴とす
 る排尿障害の予防・治療方法。
8. 排尿障害の予防・治療剤を製造するための請求項 1 記載の結晶の使用。
- 25 9. 5-（5-クロロペンタノイル）-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-
 2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩と 2-（2-クロロフェニ
 ル）エチルアミンまたはその塩とを有機溶媒の存在下で反応させることを特徴と
 する、5-（5- { [2-（2-クロロフェニル）エチル] アミノ} ペンタノイ

ル) - 1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩の製造法。

10. 有機溶媒がトルエンである請求項9記載の製造法。

5

11. (1) 5-(5-(5-クロロペンタノイル)-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩と2-(2-クロロフェニル)エチルアミンまたはその塩とを有機溶媒の存在下で反応させることにより、5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンを得ること、

(2) 得られた5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンをp-トルエンスルホン酸と接触させることにより、5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンのp-トルエンスルホン酸塩の粗結晶を得ること、および

(3) 得られた粗結晶を酢酸エチル：エタノール=2：1の混合溶媒から再結晶して、5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンのp-トルエンスルホン酸塩の結晶を得ること
を特徴とする、5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンのp-トルエンスルホン酸塩の結晶の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/024260

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D235/26 (2006.01), **A61K31/4184** (2006.01), **A61P7/10** (2006.01), **A61P13/10** (2006.01), **A61P43/00** (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)

A61K31/4184, A61P7/10, A61P13/10, A61P43/00, C07D235/26

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-335701 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 28 November, 2003 (28.11.03), Full text & WO 2003/057254 A1 & EP 1466625 A1	1-6, 8-11
P, A	JP 2005-35996 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 February, 2005 (10.02.05), Full text & WO 2005/000354 A1 & EP 1640021 A1	1-6, 8-11

☐ 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 April, 2006 (07.04.06)

Date of mailing of the international search report
18 April, 2006 (18.04.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/024260

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 7 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/024260

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

<With respect to unity of invention>

The inventions of claims 1 to 6 and 8 pertain to a crystal of a p-toluenesulphonate salt of 5-(5-[[2-(2-chlorophenyl)ethyl]amino]pentanoyl)-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzoimidazol-2-one p-toluenesulphonate or a pharmaceutical composition comprising the crystal (referred to as "invention group 1", hereinafter).

In contrast, the inventions of claims 9 and 10 pertain to a process for producing 5-(5-[[2-(2-chlorophenyl)ethyl]amino]pentanoyl)-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzoimidazol-2-one or a salt thereof (referred to as "invention group 2, hereinafter), and the invention of claim 11 pertains to a process for producing a crystal of a p-toluenesulphonate salt of 5-(5-[[2-(2-chlorophenyl)ethyl]amino]pentanoyl)-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzoimidazol-2-one (referred to as "invention group 3, hereinafter).

Although all of the invention groups 1 to 3 relate to 5-(5-[[2-(2-chlorophenyl)ethyl]amino]pentanoyl)-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzoimidazol-2-one or a salt thereof, a crystal of a p-toluenesulphonate salt of this compound is known (see Reference 1). Thus, this feature cannot be considered to be a technical feature which shows a contribution to the prior art.

Therefore, there is found no special technical feature common to these invention groups, and these inventions are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

Document 1: JP 2003-335701 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.),
28 November, 2003 (28.11.03),

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D235/26(2006.01), A61K31/4184(2006.01), A61P7/10(2006.01),
A61P13/10(2006.01), A61P43/00(2006.01)

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 (I P C))

Int.Cl. A61K 31/4184, A61P 7/10, A61P 13/10, A61P 43/00, C07D 235/26

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

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 6 年

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(STN), 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	JP 2003-335701 A (武田薬品工業株式会社) 2 0 0 3 . 1 1 . 2 8, 全 文 & WO 2003/057254 A1 & EP 1466625 A1	1 - 6、 8 - 1 1
P, A	JP 2005-35996 A (武田薬品工業株式会社) 2 0 0 5 . 0 2 . 1 0, 全 文 & WO 2005/000354 A1 & EP 1640021 A1	1 - 6、 8 - 1 1

☐ 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

0 7 . 0 4 . 2 0 0 6

国際調査報告の発送日

1 8 . 0 4 . 2 0 0 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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)

榎本 佳子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

3 3 3 6

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 7 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって P C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。
特別ページ参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

<発明の単一性について>

請求の範囲1-6、8は、特定の粉末X線結晶回折パターンを示す5-（5- { [2-（2-クロロフェニル）エチル] アミノ } ペンタノイル）-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オンのp-トルエンスルホン酸塩の結晶、又はそれを含有する医薬組成物に関する発明である（以下発明群1という）。

一方、請求の範囲9、10は、5-（5- { [2-（2-クロロフェニル）エチル] アミノ } ペンタノイル）-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩の製造法に関する発明（以下発明群2という）、請求の範囲11は5-（5- { [2-（2-クロロフェニル）エチル] アミノ } ペンタノイル）-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オンのp-トルエンスルホン酸塩の結晶の製造法に関する発明（以下発明群3という）である。

ここで、上記発明群1～3はいずれも5-（5- { [2-（2-クロロフェニル）エチル] アミノ } ペンタノイル）-1, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-オン又はその塩に関するものであるが、当該化合物のp-トルエンスルホン酸塩の結晶は公知であるから（文献1参照）、この点を、先行技術に対して貢献する技術的特徴と認めることはできない。

してみると、各発明群は特別な技術的特徴を共有するものとはいえず、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

文献1：JP 2003-335701 A（武田薬品工業株式会社）2003.11.28