



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 31/195, 47/10, 47/14, 47/38	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/13281 (43) 国際公開日 1994年6月23日 (23.06.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01692 (22) 国際出願日 1992年12月24日 (24. 12. 92) (30) 優先権データ 特願平4/325632 1992年12月4日 (04. 12. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エスエス製薬株式会社 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 池田保夫 (IKEDA, Yasuo) [JP/JP] 〒275 千葉県習志野市津田沼6-7-20-307 Chiba, (JP) 笠井収一 (KASAI, Shuichi) [JP/JP] 〒286 千葉県成田市吾妻2-2-11-102 Chiba, (JP) 榎本 聡 (ENOMOTO, Satoru) [JP/JP] 〒286 千葉県成田市南平台1143 Chiba, (JP) 今森勝美 (IMAMORI, Katsumi) [JP/JP] 〒284 千葉県四街道市下志津新田2521-86 Chiba, (JP) 岩佐 曜 (IWASA, Akira) [JP/JP] 〒284 千葉県四街道市鹿渡886-16 Chiba, (JP) (74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC GEL PREPARATION

(54) 発明の名称 消炎鎮痛ゲル製剤

(57) Abstract

An anti-inflammatory and analgesic gel preparation having a viscosity of 5,000-35,000 cP and a yield value of 5 dyn/cm² or above and comprising diclofenac or a salt thereof, a dibasic acid ester, a lower alcohol, and a nonionic high-molecular compound selected from among (a) hydroxypropylcellulose with a molecular weight of 0.5 million or above in an amount of 1.5-4 wt.%, (b) hydroxyethylcellulose with a molecular weight of 1.25 million or above in an amount of 2-4 wt.% and (c) a mixture of components (a) and (b) in an amount of 1.5-4 wt.%. It is excellent in percutaneous absorbability and usability and can exhibit fully the pharmacological effect of diclofenac or its salt.

(57) 要約

ジクロフェナク又はその塩、二塩基酸エステル、低級アルコール、並びに
(a) 分子量50万以上のヒドロキシプロピルセルロース1.5~4重量%、
(b) 分子量125万以上のヒドロキシエチルセルロース2~4重量%、及び
(c) 分子量50万以上のヒドロキシプロピルセルロースと分子量125万以上
のヒドロキシエチルセルロースの混合物を1.5~4重量%、
から選ばれる非イオン性高分子を含有し、粘度5,000~35,000 cps、
降伏値5 dyn/cm²以上である消炎鎮痛ゲル製剤。

本発明のゲル製剤は、経皮吸収性及び使用性に優れたものであり、ジクロフェ
ナク又はその塩の有する薬理効果を十分に発揮させることができる。

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

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

明 細 書

発明の名称

消炎鎮痛ゲル製剤

技術分野

本発明は、経皮吸収性及び使用性に優れた消炎鎮痛ゲル製剤に関する。

背景技術

ジクロフェナク又はその塩は、優れた消炎鎮痛作用を有し、経口剤あるいは坐剤として臨床の場で広く用いられている。しかし、経口剤あるいは坐剤として用いた場合、消化管障害をはじめとした種々の副作用が知られており、これらの副作用を軽減するため、消化管を介さずに経皮的に吸収させ、局所又は全身に作用せしめることを目的とした外用剤が提案されている。しかしながら、ジクロフェナク又はその塩は経皮吸収性が悪いいため、いまだ市場に供されていない。

一方、ゲル製剤は他の外用剤に比べ、使用感に優れているという特徴を有しているが、ジクロフェナク又はその塩を有効成分とする場合、ジクロフェナク又はその塩を高濃度に含有させるとゲル構造が壊れ、液状となったり、経時的に結晶が析出するという問題があった。

しかるところ、本発明者らは、非イオン性高分子をゲル化剤として用い、二塩基酸エステル及び低級アルコールを含有する基剤をゲル化させれば、ジクロフェナク又はその塩を高濃度かつ安定に含有させたゲル製剤が得られることを見出し、先に特許出願した（WO 92/07561）。

しかしながら、このゲル製剤は、経皮吸収性及び使用性の面で充分満足できるものではなかった。

従って、経皮吸収性及び使用性に優れた消炎鎮痛ゲル製剤が望まれていた。

かかる実情において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、ジクロフェナク又はその塩、二塩基酸エステル、低級アルコール及び特定の非イオン性高分子を用い、特定の粘度及び降伏値にすれば、経皮吸収性及び使用性に優れた消炎鎮痛ゲル製剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

発明の開示

本発明は、ジクロフェナク又はその塩、二塩基酸エステル、低級アルコール、

並びに

- (a) 分子量50万以上のヒドロキシプロピルセルロース1.5～4重量%、
- (b) 分子量125万以上のヒドロキシエチルセルロース2～4重量%、及び
- (c) 分子量50万以上のヒドロキシプロピルセルロースと分子量125万以上のヒドロキシエチルセルロースの混合物を1.5～4重量%、

から選ばれる非イオン性高分子を含有し、粘度5,000～35,000 cps、降伏値5 dyn/cm²以上である消炎鎮痛ゲル製剤を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明に用いるジクロフェナクの塩としては、薬学的に許容されるものならいずれでも良く、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、トリエタノールアミン等のアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニア、第1級、第2級若しくは第3級のアシルアミン、アルカノールアミンとの塩が挙げられ、特に好ましいものとしては、ナトリウム塩、アンモニウム塩が挙げられる。これらのジクロフェナク又はその塩の含有量は、薬効を発現する量であれば良く、特に制限されないが、一般には0.1～20重量%（以下、単に%で示す）、特に0.5～10%が好ましい。

二塩基酸エステルとしては、低級アルコール及び水の混合溶液に溶解し、ジクロフェナク又はその塩の皮膚透過性を向上させ得るものが好ましく、具体的にはアジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル等が挙げられ、これらは単独でも、また2種以上を混合して用いても良い。二塩基酸エステルの配合量は、所望するジクロフェナク又はその塩の吸収を達成する量を配合することが必要であるが、一般には0.5～20%、特に1.5～10%が好ましい。

低級アルコールは、薬学的に許容されるものであれば良く、特に制限されないが、エチルアルコール、イソプロピルアルコール又はそれらの混合物が挙げられる。これら低級アルコールの配合量は、使用する非イオン性高分子の種類、製剤のpH、ジクロフェナク又はその塩及び他の液体成分の種類や量等によっても異なる。

るが、一般には10～80%、特に25～70%が好ましい。

非イオン性高分子としては、

- (a) 分子量50万以上のヒドロキシプロピルセルロース1.5～4重量%、
- (b) 分子量125万以上のヒドロキシエチルセルロース2～4重量%、及び
- (c) 分子量50万以上のヒドロキシプロピルセルロースと分子量125万以上のヒドロキシエチルセルロースの混合物を1.5～4重量%、

から選ばれるものが使用される。分子量がこれら未満のものでは十分な粘度及び降伏値のゲル製剤が得られない。また、配合量がこれら未満でも十分な粘度及び降伏値のものが得られず、これらを超えるとゲル製剤の粘度が高すぎ、使用感が悪くなる。

これらの非イオン性高分子のうち、好ましい分子量の範囲にあるヒドロキシプロピルセルロースとしては、例えばMF（ハーキュレス社製）、HF（ハーキュレス社製）等；ヒドロキシエチルセルロースとしては、例えばCF-W（フジケミカル社製）、CF-X（フジケミカル社製）等の市販品を使用することができる。

本発明のゲル製剤は、pHが酸あるいはアルカリ側にあると、製剤を同一部位に連続塗布した場合、ジクロフェナク又はその塩の経皮吸収性が変化したり、皮膚の刺激等人体にとって好ましくない影響を及ぼすと共に、ジクロフェナク又はその塩の溶解性は溶媒のpHに影響されるため、経時的にpHの変化により結晶を析出することがある。このため、本発明のゲル製剤にはpH調整剤を加え、製剤のpHを5～8.5、好ましくは5.5～8の範囲に調節することが望ましい。pH調整剤の種類は、製剤のpHを上記の範囲に調節することができ得るものならいずれでも良く、特に限定されないが、塩酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機のpH調整剤、酢酸、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、アジピン酸、サリチル酸等の有機酸あるいはそれらの塩が挙げられ、これらは1種又は2種以上を併用しても良く、さらに、酸性のpH調整剤と塩基性のpH調整剤を用い、緩衝作用を持つ組合せとしても良い。

本発明のゲル製剤の製造法は特に限定されないが、一般的には液体成分を混合し、これにジクロフェナク又はその塩を溶解させ、pH調整剤を添加してpHを調節

した後、攪拌しながら非イオン性高分子を徐々に加えてゲル製剤とするのが好ましいが、ゲルの処方や製剤機器の特性等に合わせ、他の方法により製造することもできる。本発明のゲル製剤には、必要に応じて、保湿剤、溶解助剤、安定化剤、着香剤、着色剤、さらに必要に応じて経皮吸収性を調節したり、使用感を向上させる目的で、界面活性剤、尿素、サリチル酸メチル、クロタミトン及びメントール等の通常外用剤に用いられる添加剤を加えても良い。これらのうち、安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、無水亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ロンガリット等を全組成中に0.02~1%、特に0.05~0.5%配合するのが好ましい。

このようにして得られる本発明のゲル製剤は、25℃における粘度が5,000~35,000 cps、降伏値が5 dyn/cm²以上であることが必要である。これらの粘度及び降伏値の範囲内にあれば、ジクロフェナク又はその塩の経皮吸収性及び使用性が特に優れたものとなる。また、粘度が5,000 cps未満では、塗布時にゲルが液化して患部を確実に覆うことができず、35,000 cpsを超えるとべとついて使用感が悪くなる。降伏値が5 dyn/cm²未満ではゲル製剤が流れ落ちてしまう。

実施例

次に実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例1

表1~3に示す組成のゲル製剤を製造し、その粘度及び降伏値を測定した。

(製法)

イソプロピルアルコール、アジピン酸ジイソプロピル及び精製水の一部を混合後、ジクロフェナクナトリウムを溶解させ、次いでヒドロキシエチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースを加え、均一に攪拌した後、乳酸でpHを約7に調整し、残りの精製水をもって全量100gとしてゲル製剤を得た。

(測定法)

粘度：E型粘度計を用い、25.0℃、ローター3°28'、回転数5rpmで測定した。

降伏値：E型粘度計を用い、上記と同様に粘度測定を行い、下式より

Casson降伏値を求めた。

$$\sqrt{S} = \sqrt{S_c} + \sqrt{\mu_c D}$$

S：ずり応力

D：ずり速度

S_c ：Casson降伏値

μ_c ：Casson粘度

表 1

成 分 (%)	本 発 明 品					比 較 品			
	1	2	3	4	5	1	2	3	4
ジクロフェナクナトリウム	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
アジピン酸ジイソプロピル	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
乳 酸	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
イソプロピルアルコール	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00
ヒドロキシプロピルセルロース (H) ¹⁾	—	—	—	—	—	4.00	5.00	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース (MF) ²⁾	2.00	3.00	4.00	—	—	—	—	5.00	—
ヒドロキシプロピルセルロース (HF) ³⁾	—	—	—	1.50	2.00	—	—	—	1.00
精 製 水	51.96	50.96	49.96	52.46	51.96	49.96	48.96	48.96	52.96
粘度 (cps, 5rpm, 25 °C)	5300	14200	26700	5200	9933	4300	8900	42233	1147
降伏値 (dyn/cm ²)	5.15	17.06	54.61	6.55	12.46	0.74	2.86	152.22	1.64

1 : 平均分子量 300,000 (日本曹達社製)

2 : 平均分子量 600,000

3 : 平均分子量 1,000,000

表 2

成 分 (%)	本発明品			比 較 品		
	6	7	8	5	6	7
ジクロフェナクナトリウム	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
アジピン酸ジイソブロピル	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
乳 酸	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
イソブロピルアルコール	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00
ヒドロキシエチルセルロース (CF-X) ¹⁾	2.00	—	—	1.5	5.00	—
ヒドロキシエチルセルロース (CF-W) ²⁾	—	3.00	4.00	—	—	—
ヒドロキシエチルセルロース (SP-750) ³⁾	—	—	—	—	—	4.00
精 製 水	51.96	50.96	49.96	52.46	48.96	49.96
粘度 (cps, 5rpm, 25℃)	9400	5800	34900	3236	43333	3700
降伏値 (dyn/cm ²)	24.68	8.35	110.46	15.37	300.05	6.60

1 : 平均分子量 2,300,000

2 : 平均分子量 1,270,000

3 : 平均分子量 1,210,000 (ダイセル化学工業社製)

表 3

成 分 (%)	本発明品			比較品	
	9	10	11	8	9
ジクロフェナクナトリウム	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
アジピン酸ジイソプロピル	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
乳 酸	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
イソプロピルアルコール	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00
ヒドロキシエチルセルロース (CF-X) ¹⁾	0.50	1.00	1.50	0.50	2.50
ヒドロキシプロピルセルロース (HF) ²⁾	1.50	1.00	0.50	0.50	2.50
精 製 水	51.96	51.96	51.96	52.96	48.96
粘度 (cps, 5rpm, 25 °C)	8267	7267	5800	1967	68433
降伏値 (dyn/cm ²)	15.29	12.04	11.02	1.15	337.07

1 : 平均分子量 2,300,000

2 : 平均分子量 1,000,000

試験例 1

実施例 1 で得られた本発明品 10 並びに比較品 8 及び 9 のゲル製剤について、経皮吸収性を調べた。

すなわち、剃毛したハートレー系モルモット♂（体重約 500 g）の背部に試料 1.0 g を塗布し、塗布 2、4 及び 6 時間後の血中ジクロフェナク濃度を HPLC 法により測定した。結果を表 4 に示す。

表 4 血中ジクロフェナク濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

時間 (hr.)	本発明品 10	比較品 8	比較品 9
0	0.00	0.00	0.00
2	0.12	0.04	0.01
4	0.13	0.06	0.02
6	0.11	0.06	0.02

表 4 の結果から明らかなように、本発明のゲル製剤は、比較品に比べ、高い血中ジクロフェナク濃度を示し、ジクロフェナクの経皮吸収性に優れていることが確認された。

また、本発明のゲル製剤は使用性にも優れるものであったが、比較品 8 はゲルが液化してしまい、また比較品 9 はべたつくなど、使用性の面でも劣るものであった。

試験例 2

実施例 1 で得られた本発明品 10 及びこれにピロ亜硫酸ナトリウム 0.05 g を加えた本発明品 12 について、50℃で 1 ヶ月保存して経時安定性を調べた。

その結果、いずれのゲル製剤も安定性に優れたものであり、特にピロ亜硫酸ナトリウムを加えたものは優れていた。

実施例 2

実施例 1 の本発明品 10 において、アジピン酸ジイソプロピルをセバシン酸ジイソプロピル又はセバシン酸ジエチルに、またイソプロピルアルコールをエチルアルコールに代え、同様にしてゲル製剤を製造した。

得られたゲル製剤は、経皮吸収性及び使用性に優れたものであった。

産業上の利用可能性

本発明の消炎鎮痛ゲル製剤は、経皮吸収性及び使用性に優れたものであり、ジクロフェナク又はその塩の有する薬理効果を十分に発揮させることができる。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP92/01692

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ A61K31/195, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/38

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. Cl⁵ A61K31/195, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/38

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.
Y	JP, A, 3-291222 (Sagitta Arzneimittel GmbH), December 20, 1991 (20. 12. 91), & EP, A, 450123	1-5
Y	JP, A, 63-287721 (Sato Pharmaceutical Co., Ltd.), November 24, 1988 (24. 11. 88), (Family: none)	1-5
Y	JP, A, 60-48921 (Mepha AG), March 16, 1985 (16. 03. 85), & EP, A, 135617 & US, A, 4540572	1-5
Y	JP, A, 63-8329 (CIBA-Geigy AG), January 14, 1988 (14. 01. 88), & DE, A, 3720896 & GB, A, 2192539 & FR, A, 2601588 & US, A, 4999379	1-5

☒ 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

March 31, 1993 (31. 03. 93)

Date of mailing of the international search report

April 20, 1993 (20. 04. 93)

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)) Int. Cl. ⁸ A 61 K 31 / 195 , A 61 K 47 / 10 , A 61 K 47 / 14 , A 61 K 47 / 38		
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. Cl. ⁸ A 61 K 31 / 195 , A 61 K 47 / 10 , A 61 K 47 / 14 , A 61 K 47 / 38		
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
Y	JP, A, 3-291222 (ザギタ・アルツナイミツテル・ゲゼ ルシャフト・ミット・ベシユレンクテル・ハフツング) 20. 12月. 1991 (20. 12. 91) & EP, A, 450123	1-5
Y	JP, A, 63-287721 (佐藤製薬株式会社) 24. 11月. 1988 (24. 11. 88) (ファミリーなし)	1-5
Y	JP, A, 60-48921 (メファ アクチエンゲゼルシャフト)	1-5
☒ 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、一般的技术水準を示すもの 「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 31. 03. 93	国際調査報告の発送日 20.04.93	
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) 穴 吹 智 子 ㊞	4 C 8 4 1 3
電話番号 03-3581-1101 内線		3453

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
Y	16. 3月. 1985 (16. 03. 85) &EP, A, 135617 &US, A, 4540572 JP, A, 63-8329 (チバーガイギーアクチエン ゲゼル シャフト) 14. 1月. 1988 (14. 01. 88) &DE, A, 3720896 &GB, A, 2192539 &FR, A, 2601588 &US, A, 4999379	1-5