



PCT

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6 C07D 475/08, A61K 31/505, 9/14, 9/20, 9/48</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/00492</p> <p>(43) 国際公開日 2000年1月6日(06.01.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03408</p> <p>(22) 国際出願日 1999年6月25日(25.06.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/180724 1998年6月26日(26.06.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 平山智章(HIRAYAMA, Tomoaki)[JP/JP] 村田 博(MURATA, Hiroshi)[JP/JP] 〒171-8545 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: FINE POWDER OF L-α-AMINOADIPIC ACID DERIVATIVE, ORAL SOLID PREPARATIONS CONTAINING THE SAME, AND METHOD FOR TREATMENT OF BULK POWDERS</p> <p>(54)発明の名称 L-α-アミノアジピン酸誘導体の微粉碎末、該微粉碎末を含有する経口固形製剤、及び原末処理法</p> <p>(57) Abstract A fine powder of N-(1-((2,4-diamino-6-pteridiny)methyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine-7-carbonyl)-L-α-aminoadipic acid can be prepared by subjecting a crystalline powder of the acid to impact milling or jet milling. Oral solid preparations containing the fine powder as the active ingredient are not impaired in stability, permit quick release of the active ingredient, and are guaranteed to exhibit a high content uniformity.</p>		

(57)要約

衝撃式粉碎法又はジェットミル粉碎法を用いてN-(1-(2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-カルボニル) L- α -アミノアジピン酸の結晶性粉末を処理して微粉碎末を得る。得られた微細粉末を有効成分とする経口用固形製剤は、安定性が損なわれることなく、有効成分が素早く放出され、含量均一性が保証される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア 共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノールウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明 細 書

L- α -アミノアジピン酸誘導体の微粉碎末、
該微粉碎末を含有する経口固形製剤、及び原末処理法

5 技術分野

本発明は、N-(1-(2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-カルボニル)L- α -アミノアジピン酸(以下MX-68とも称す)の微粉碎末、MX-68原末の処理法、該微粉碎末を有効成分として含有する経口用固形製剤およびその製造方法
10 に関する。

背景技術

新規抗リウマチ剤として開発中のMX-68の原末は、晶析溶媒の違いにより非晶質の微粉末と、粗大粒子を含み粒度分布が広く僅かに配向性を持った結晶性原末が得られる。主として有機溶媒溶液から得られるMX-68の非晶質原末は、
15 非常に溶解速度が速く、さらに微粉末であるため添加剤との混合性も良いが、安定性が低いという問題があった。一方、主として水溶液から得られるMX-68の結晶性原末は、非晶質原末と比較して安定性は優るものの、製剤化において、溶解性の低さ及びその不均一な粒度により含量均一性が保証できないという問題点が見出された。そのため、MX-68原末の安定性を確保しつつ、溶解性及び
20 含量均一性の問題を解決する手段が求められた。こうした原末の溶解性や製剤の含量均一性を改善する手段として、原末の粒子径を小さくすることによって表面積を増大し溶解速度を改善することが試みられ、一般にボールミルやハンマーミル等の原末と粉碎装置との摩擦を利用した機械的粉碎法が用いられている。また、結晶原末を非晶質化させることにより、溶解速度を高めることも知られている。
25 しかしながら、MX-68の結晶性原末の場合、結晶性が低下することにより安定性が損なわれるため、結晶性原末の結晶性を保持したまま、微粉碎処理が行える粉碎法が望まれた。

発明の開示

本発明者らは、上述の問題点を解決するため鋭意検討を重ねた結果、MX-68の結晶性原末を衝撃式粉砕法あるいはジェットミル粉砕法により微粉砕処理を行うことで、平均粒子径が5~25 μ mであり、さらに結晶性が保持された微粉砕末が得られ、この微粉砕末を処方することで、溶出性・含量均一性を改善させた製剤の調製に成功し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、平均粒子径が5~25 μ mであり、粉砕処理を施しても結晶性を保持したMX-68の微粉砕末を提供する。

また、本発明は、平均粒子径が5~25 μ mであり、粉砕処理を施しても結晶性を保持したMX-68の微粉砕末を有効成分として含有する経口用固形製剤を提供する。

さらに、本発明は、MX-68の結晶性原末を粉砕処理して平均粒子径が5~25 μ mであり、粉砕処理を施しても結晶性を保持したMX-68の微粉砕末を得ることを特徴とするMX-68の原末の処理方法を提供する。

さらに加えて、本発明は、MX-68の結晶性原末を衝撃式粉砕法又はジェットミル粉砕法を用いて粉砕処理する工程を含むことを特徴とするMX-68の微粉砕末を有効成分として含有する経口用固形製剤の製造方法を提供する。

本発明によれば、MX-68の結晶性原末の処理法として衝撃式粉砕法あるいはジェットミル粉砕法を用いることで、安定性を損なうことなく、有効成分が素早く放出され、含量均一性を保証できる経口固形製剤を得ることができる。なお、本発明において、N-(1-(2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-カルボニル)-L- α -アミノアジピン酸の結晶性原末は、本願の実施例1記載の、特開平6-239863号公報記載の方法、すなわち、MX-68のアルカリ性水溶液を等電点に導き、晶析することにより得ることができる。また、該結晶性原末は、MX-68の酸性水溶液を等電点に導き、晶析することにより得ることもできる。さらに、これら以外の方法で得られた該結晶性粉末も、本発明におけるMX-68の結晶性原末とすることができる。

図面の簡単な説明

図1は、MX-68の結晶性原末を含有した錠剤及び非晶質原末を含有した錠剤の溶出曲線を示すグラフである。

図2は、本発明の製剤及びMX-68の非晶質原末を含有した錠剤の溶出曲線を示すグラフである。

5

発明を実施するための最良の形態

本発明におけるMX-68の微粉碎末の平均粒子径は、例えば、本願の実施例1記載の、乾式粒度分布測定装置（エアロサイザーマッハ2（AEROSIZER mach 2）、アムハーストインスツルメント社（AMHERST PROCESS INSTRUMENTS, INC）製）を用いて測定することができる。その平均粒子径は、本発明のMX-68の微粉碎末においては、5～25 μ mである。5 μ m未満では、静電気を帯びやすくなること等による飛散、付着が生じる可能性が高くなり、25 μ mを越えるとMX-68の溶解性及び/又は含量均一性の低下が生じる可能性が高くなる。また、その平均粒子径は、8～15 μ mが好ましく、9～11 μ mが特に好ましい。

15 本発明における粉碎処理とは、原末と粉碎装置における衝撃子（例えば、衝撃板、ピン、エッジ、ハンマー、ブレード、及びカッター等が挙げられる）とが衝突する際の衝撃、及び/又は、原末同士の衝突を利用した、より微小な粉碎末を得る操作を意味し、従来の原末と粉碎装置との摩擦を利用した粉碎処理とは明確に区別できる。具体例としては、好ましくは、衝撃式粉碎法及びジェットミル粉
20 砕法が挙げられる。また、該粉碎処理により、MX-68の微粉碎末の5～30 μ mにおける粒度分布を80%以上とすることができる。

衝撃式粉碎法とは、高速回転式衝撃粉碎装置を使用することで実施される粉碎法で、一般に、その機能は回転円板型、スクリーンミル、遠心分離型ミルの3つに大別され、何れの方法も好適に用いることができる。回転円板型は、ロータが
25 回転円板で円板上にピンやエッジが備わっており、このロータが高速回転することで、試料との衝突時に切断、剪断、打砕が行われる。回転円板型の粉碎装置の具体例としては、遠心式粉碎機（日本精機製作所）、インパクトミル（株式会社ダルトン）等がある。スクリーンミルは、高速回転するハンマーと試料との衝撃で微粉碎を行う。スクリーンミルの粉碎装置の具体例としては、アトマイザー（東

京アトマイザー製造株式会社)、サンプルミル(東京アトマイザー製造株式会社)、及びバンタムミル(東京アトマイザー製造株式会社)等がある。遠心分離型ミルは、気流に乗って軸方向に移動した粒子が、高速回転する衝撃板により微粉碎される。

- 5 本発明におけるジェットミル粉碎法とは、ジェット粉碎装置を使用し、その機能は、高圧、高速で噴出する空気ジェット噴流に粉体を巻き込み、粉体相互の衝突によって微粉碎化する。ジェット粉碎装置の具体例としては、超微量ラボジェットミル(A-Oジェットミル、セイシン企業)がある。

10 本発明におけるMX-68の結晶性原末の衝撃式粉碎法及びジェットミル粉碎法は、乾式において粉体と高速回転するピンやハンマー等が衝突する際の衝撃や、高速気流下での粉体同士の衝突により、MX-68の結晶性原末が比較的容易に破碎される粉体特性を利用したものである。

15 本発明における結晶性を保持したMX-68の微粉碎末とは、粉碎処理前及び粉碎処理後の両方で、偏光顕微鏡を使用した観察において、偏光を有する部分が観察され、かつ、例えば本願の実施例2に記載の熱分析計による示差走査熱量測定において、185~195℃に出現した吸熱ピークの吸熱量が25~50mJ/mg、好ましくは30~50mJ/mgである、MX-68の微粉碎末を意味する。

20 本発明におけるMX-68の微粉碎末を含有する経口固形製剤としては、例えば、散剤、細粒剤、及び顆粒剤、並びにこれら散剤、細粒剤、及び顆粒剤を用いて製剤化されたカプセル剤、錠剤が挙げられ、好ましくは、散剤、細粒剤、及び顆粒剤を用いて製剤化されたカプセル剤、錠剤が挙げられる。

25 また、これらの製剤化においては、いわゆる乾式法あるいは湿式法等の公知の手段が用いることができる。製剤化にあたっては、通常医薬品の製剤化に用いられる種々の添加剤を、本発明の効果が損なわれない範囲内で配合することができる。例えば、賦形剤として乳糖、無水乳糖、造粒乳糖、白糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム等を、結合剤として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、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、

トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、デキストリン等を、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポピドン、トウモロコシデンプン等を、滑
 5 沢剤としてステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルク、シヨ糖脂肪酸エステル等を配合することができる。

実施例

次に、実施例を挙げ、本発明をさらに詳しく説明する。

10

実施例 1：原末の微粉碎処理

特開平 6-239863 号公報記載の方法で得られた MX-68 の結晶性原末（中外製薬（株）社製）を、瑪瑙乳鉢により人力で粉碎を行った。また、同原末を日本精機製作所製遠心式粉碎機（ZM-1）により、 $\phi 0.2$ mm スクリーン
 15 を使用し、ロータの回転速度を毎分 2000 回転に設定して粉碎を行った。さらに、同原末についてセイシン企業製微量ラボジェットミル（A-O ジェットミル）による粉碎も行った。その際に、MX-68 の微粉碎末の粒子径の大きさは、乾式粒度分布測定装置（AEROSIZER mach 2、AMHERST PROCESS INSTRUMENTS, INC）を用いて測定し、平均粒子径を求めた。その結果、何れの粉碎法においても、平
 20 均粒子径を 9~11 μ m にすることが可能であった（表 1）。

表 1

	平均粒子径 (μ m)
乳鉢粉碎原末	9.3
遠心式粉碎原末	11.4
ジェットミル粉碎原末	10.7

実施例 2：熱分析

特開平 6 - 2 3 9 8 6 3 号公報記載の方法で得られた MX - 6 8 の結晶性原末（中外製薬（株）社製）と実施例 1 の各粉碎法で得られた MX - 6 8 の微粉碎末を、熱分析計により示差走査熱量（D S C、昇温速度 5℃/分）を測定し、190℃
 5 付近に出現した吸熱ピークの吸熱量（MX - 6 8 の結晶性原末中の結晶性粒子が非晶質化する際に起こる吸熱反応に起因する）を算出した。その結果、未粉碎原末と比較して、乳鉢粉碎原末は吸熱量が低下していたが遠心式粉碎及びジェット
 ミル粉碎微粉碎末は、粉碎前後でそれぞれの吸熱量に変動は見られなかった（表
 2）。つまり、遠心式粉碎法及びジェットミル粉碎法では、MX - 6 8 の結晶性
 10 原末中の結晶性に影響を及ぼさないことが判明した。

表 2

	吸熱量 (mJ/mg)
未粉碎原末	33.5
乳鉢粉碎原末	22.3
遠心式粉碎原末	32.8
ジェットミル粉碎原末	33.2

実施例 3：安定性

特開平 6 - 2 3 9 8 6 3 号公報記載の方法で得られた MX - 6 8 の結晶性原末（中外製薬（株）社製）と実施例 1 で得られた乳鉢粉碎原末及び遠心式粉碎微粉
 15 砕末について、60℃、2週間保存時の安定性を比較した。その結果、実施例 2 で結晶性の低下が認められた乳鉢粉碎原末は、粉碎後に安定性が低下することが判明した。一方、粉碎前後で結晶性に変化が無かった遠心式粉碎微粉碎末は、粉碎後も同等の安定性を保持していることが明らかになった（表 3）。

表 3

	残存率 (%)
未粉碎原末	95.3
乳鉢粉碎原末	90.9
遠心式粉碎原末	96.3

実施例 4：含量均一性

特開平 6-239863 号公報記載の方法で得られた MX-68 の結晶性原末（中外製薬（株）社製）と実施例 1 で得られた遠心式粉碎微粉碎末について、以下の処方
 5 示した添加剤とを V 型ミキサーにより毎分 50 回転で混合し、ミキサー中から経時的に 6～9 ポイントでサンプリングした乾式混合末中の MX-68 含量を測定し、含量均一性を評価するため測定値の最大偏差を比較した（表 4）。その結果、未粉碎原末を含有した乾式混合末は、15 分間混合した際に最大偏差が 18.9% にまで達し、含量のバラツキが顕著に現れたが、遠心式粉碎微粉碎末を含有した乾式混合末は最大偏差が比較的小さく、粉碎処理によって製剤の含
 10 量均一性が改善されることが明らかになった。

[処方]	配合量 (mg)
MX-68	5
造粒乳糖	79.3
トウモロコシデンプン	15
含水二酸化ケイ素	0.2
ステアリン酸マグネシウム	0.5
合計	100

表 4

混合時間 (分)	最大偏差 (%)		
	5	10	15
未粉碎原末	6.6	6.9	18.9
遠心式粉碎原末	0.8	1.6	1.0

実施例 5 : 溶出速度

- 特開平 6 - 2 3 9 8 6 3 号公報記載の方法で得られた MX - 6 8 の結晶性原末 (中外製薬 (株) 社製) と非晶質原末及び実施例 1 で得られた遠心式粉碎微粉碎末について、以下の処方により錠剤を製造した。具体的には、MX - 6 8、乳糖、
- 5 結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウムを乾式混合後、水を加えて練合し造粒を行い、この造粒物を 5 0 °C にして乾燥後、ステアリン酸マグネシウムと混合し、加圧成形して ϕ 6 mm の錠剤を得た。この錠剤について、日本薬局方に規定される溶出試験の第 2 法 (パドル法) に準じ、日局第 1 液 5 0 0 ml を用いて 3 7 °C にて溶出試験を行った。
- 10 ここで参考データとして、表 5 に未粉碎原末と非晶質原末をイヌに経口投与 (1 mg / k g) し、血液中の MX - 6 8 濃度を測定した際の薬物動態学的パラメータの比較結果を示す。その結果、明らかに非晶質原末の方が吸収能が高いことが分かった。また、図 1 に示す溶出試験結果からも未粉碎原末含有錠は、非晶質原末含有錠と比較して、その溶出速度は低いことが分かった。即ち、未粉碎の結晶
- 15 性原末は非晶質原末と比較して溶解速度は遅く、生物学的利用率が劣るといえる。次に、図 2 に示すように、非晶質原末含有錠と遠心式粉碎微粉碎末含有錠の溶出試験結果を比較したところ、遠心式粉碎を施した MX - 6 8 の結晶性原末を含有する錠剤の溶出速度は著しく向上し、非晶質原末含有錠とほぼ同等の溶出プロファイルを持っていた。以上の結果から、MX - 6 8 の結晶性原末に微粉碎処理を
- 20 施すことで、生物学的利用率の向上も期待できることが明らかになった。

〔処方〕	配合量 (mg /錠)
MX-68	5
乳糖	65.5
結晶セルロース	20
クロスカルメロースナトリウム	5
ヒドロキシプロピルセルロース	4
ステアリン酸マグネシウム	0.5
合計	100

表5

	$C_{max}(ng/mL)$	$T_{max}(h)$	$AUC_{0-24}(ng \cdot h/mL)$
未粉碎原末	462 ± 78	1.1 ± 0.3	1597 ± 603
非晶質原末	650 ± 38	0.9 ± 0.1	1894 ± 81

産業上の利用の可能性

以上説明したように、MX-68の結晶性原末を衝撃式粉碎法あるいはジェットミル粉碎法により微粉碎することによって、安定性の低下を起すことなく、溶出速度が顕著に向上され、含量均一性が改善された製剤を得ることができた。

請求の範囲

1. 平均粒子径が5～25 μm であり、粉碎処理を施しても結晶性を保持した
N-(1-(2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル)-3,4-ジヒ
5 ドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-カルボニル) L- α -アミノアジピ
ン酸の微粉碎末。
2. 平均粒子径が5～25 μm であり、粉碎処理を施しても結晶性を保持した
N-(1-(2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル)-3,4-ジヒ
ドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-カルボニル) L- α -アミノアジピ
10 ン酸の微粉碎末を有効成分として含有する経口用固形製剤。
3. 粉碎処理が、衝撃式粉砕法である、請求項2記載の固形製剤。
4. 粉碎処理が、ジェットミル粉砕法である、請求項2記載の固形製剤。
5. 固形製剤が、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤又は錠剤である、請求項
2記載の固形製剤。
- 15 6. N-(1-(2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル)-3,4-
-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-カルボニル) L- α -アミノ
アジピン酸の結晶性原末を粉碎処理して平均粒子径が5～25 μm であり、粉碎
処理を施しても結晶性を保持したN-(1-(2,4-ジアミノ-6-プテリ
ジニル)メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-カル
20 ルボニル) L- α -アミノアジピン酸の微粉碎末を得ることを特徴とするN-(1-
-(2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル)-3,4-ジヒドロ-2
H-1,4-ベンゾチアジン-7-カルボニル) L- α -アミノアジピン酸の結
晶性原末の処理方法。
7. 粉碎処理が、衝撃式粉砕法である、請求項6記載の処理方法。
- 25 8. 粉碎処理が、ジェットミル粉砕法である、請求項6記載の処理方法。
9. N-(1-(2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル)-3,4-
-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-カルボニル) L- α -アミノ
アジピン酸の結晶性原末を衝撃式粉砕法又はジェットミル粉砕法を用いて粉碎処
理する工程を含むことを特徴とするN-(1-(2,4-ジアミノ-6-プテ

リジニル) メチル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-カルボニル) L- α -アミノアジピン酸の微粉碎末を有効成分として含有する経口用固形製剤の製造方法。

10. 固形製剤が、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤又は錠剤である、請求
5 項9記載の製造方法。

図 1

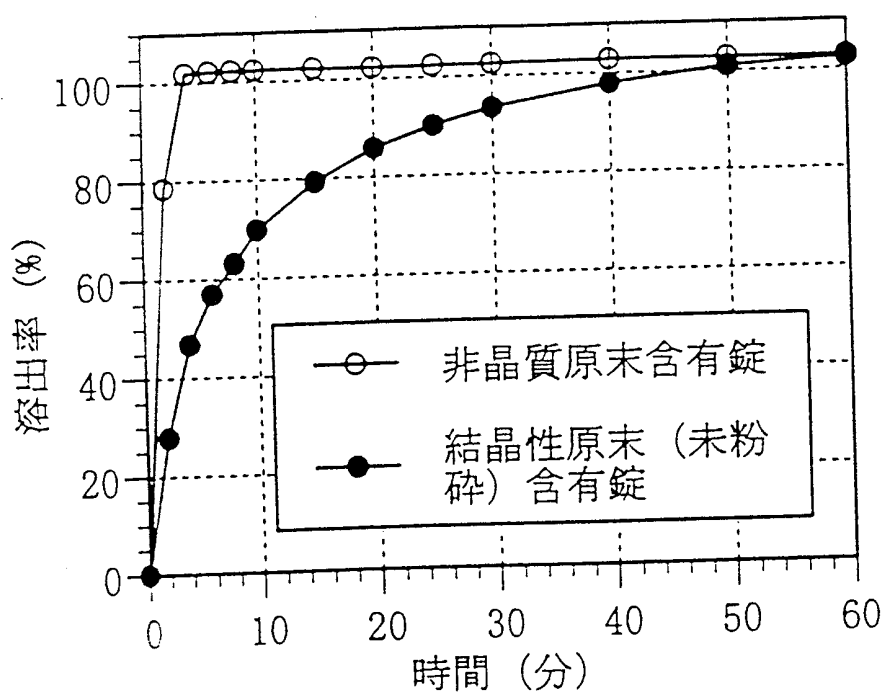
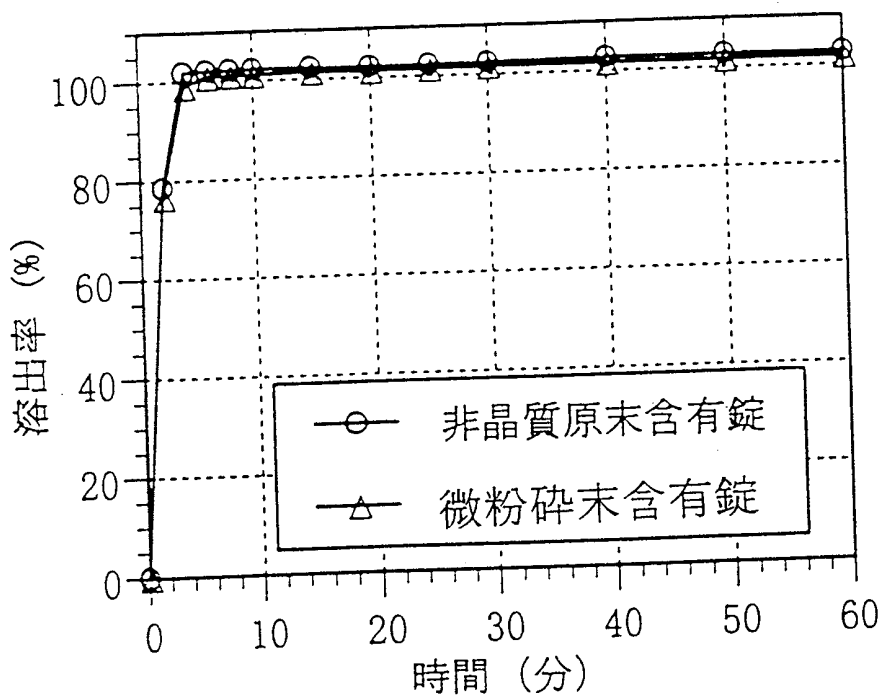



図 2



<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl⁶ C07D475/08, A61K31/505, A61K9/14, A61K9/20, A61K9/48</p>													
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl⁶ C07D475/08, A61K31/505, A61K9/14, A61K9/20, A61K9/48</p>													
<p>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</p>													
<p>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)</p> <p>CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)</p>													
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:15%;">引用文献の カテゴリー*</th> <th style="width:65%;">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</th> <th style="width:20%;">関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align:center;">A</td> <td>JP, 6-239863, A (中外製薬株式会社) 30. 8月. 1994(30. 08. 94) &AU, 9457158, A&EP, 676399, A1&CN, 1093365, A&US, 5728692, A &BR, 1100690, A3&SG, 52733, A1</td> <td style="text-align:center;">1-10</td> </tr> <tr> <td style="text-align:center;">A</td> <td>JP, 62-71552, A (武田薬品工業株式会社) 2. 4月. 1987(02. 04. 87) (ファミリーなし)</td> <td style="text-align:center;">1-10</td> </tr> <tr> <td style="text-align:center;">A</td> <td>JP, 51-9711, A (明治製菓株式会社) 26. 1月. 1976(26. 01. 76) (ファミリーなし)</td> <td style="text-align:center;">1-10</td> </tr> </tbody> </table>		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	A	JP, 6-239863, A (中外製薬株式会社) 30. 8月. 1994(30. 08. 94) &AU, 9457158, A&EP, 676399, A1&CN, 1093365, A&US, 5728692, A &BR, 1100690, A3&SG, 52733, A1	1-10	A	JP, 62-71552, A (武田薬品工業株式会社) 2. 4月. 1987(02. 04. 87) (ファミリーなし)	1-10	A	JP, 51-9711, A (明治製菓株式会社) 26. 1月. 1976(26. 01. 76) (ファミリーなし)	1-10
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											
A	JP, 6-239863, A (中外製薬株式会社) 30. 8月. 1994(30. 08. 94) &AU, 9457158, A&EP, 676399, A1&CN, 1093365, A&US, 5728692, A &BR, 1100690, A3&SG, 52733, A1	1-10											
A	JP, 62-71552, A (武田薬品工業株式会社) 2. 4月. 1987(02. 04. 87) (ファミリーなし)	1-10											
A	JP, 51-9711, A (明治製菓株式会社) 26. 1月. 1976(26. 01. 76) (ファミリーなし)	1-10											
<p><input 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。</p>													
<table style="width:100%;"> <tr> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> </td> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p> </td> </tr> </table>		<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>										
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>												
<p>国際調査を完了した日</p> <p style="text-align: center;">13. 09. 99</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">21.09.99</p>												
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p style="text-align: center;">日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p style="text-align: center;">郵便番号100-8915</p> <p style="text-align: center;">東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p style="text-align: center;">中木 亜希</p> <div style="text-align: right;">  4P 9282 </div> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03408

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D475/08, A61K31/505, A61K9/14, A61K9/20, A61K9/48

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.Cl⁶ C07D475/08, A61K31/505, A61K9/14, A61K9/20, A61K9/48

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

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

CAPLUS (STN), CAOLD (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.
A	JP, 6-239863, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 August, 1994 (30. 08. 94) & AU, 9457158, A & EP, 676399, A1 & CN, 1093365, A & US, 5728692, A & BR, 1100690, A3 & SG, 52733, A1	1-10
A	JP, 62-71552, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 2 April, 1987 (02. 04. 87) (Family: none)	1-10
A	JP, 51-9711, A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 26 January, 1976 (26. 01. 76) (Family: none)	1-10

 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
13 September, 1999 (13. 09. 99)Date of mailing of the international search report
21 September, 1999 (21. 09. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.