

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年5月18日(18.05.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/082430 A1

- (51) 国際特許分類:
C09B 67/48 (2006.01) C07D 493/10 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01) C09B 11/28 (2006.01)
C07D 311/80 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/083730
- (22) 国際出願日: 2016年11月14日(14.11.2016)
- (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 2015-222186 2015年11月12日(12.11.2015) JP
- (71) 出願人: 参天製薬株式会社(SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄三丁目9番19号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 大野 敦嗣(OHNO, Atsushi); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 川島 健二(KAWASHIMA, Kenji); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 山本 悟功(YAMAMOTO, Noriyoshi); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP).
- (74) 代理人: 正林 真之, 外(SHOBAYASHI, Masayuki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内1-7-12 サピアタワー Tokyo (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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: HIGH-PURITY FLUORESCHEIN SODIUM

(54) 発明の名称: 高純度フルオレセインナトリウム

(57) Abstract: Provided are a method for purifying fluorescein sodium, a method for producing substantially organic-solvent-free fluorescein sodium or high-purity fluorescein sodium, substantially organic-solvent-free fluorescein sodium or high-purity fluorescein sodium, and an ophthalmic diagnostic reagent that includes substantially organic-solvent-free fluorescein sodium or high-purity fluorescein sodium. A method for purifying fluorescein sodium, the method including adding 2-propanol or 2-butanol to an aqueous solution in which fluorescein sodium has been dissolved, and crystallizing the fluorescein sodium.

(57) 要約: フルオレセインナトリウムを精製する方法、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム又は高純度フルオレセインナトリウムを製造する方法、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム又は高純度フルオレセインナトリウム、及び実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム又は高純度フルオレセインナトリウムを含む眼科用診断試薬を提供すること。フルオレセインナトリウムを溶解させた水溶液に2-プロパノール又は2-ブタノールを加えて、フルオレセインナトリウムを結晶化させることを含む、フルオレセインナトリウムを精製する方法。



WO 2017/082430 A1

明 細 書

発明の名称：高純度フルオレセインナトリウム

技術分野

[0001] 本発明は、フルオレセインナトリウムの精製方法、高純度フルオレセインナトリウム及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 従来より、フルオレセインナトリウムは、眼科学における診断試薬として広く使われている。フルオレセイン点眼剤はドライアイ、角膜の擦過傷、潰瘍、角膜ヘルペスなどの診断に効果的であり、フルオレセイン造影剤は加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、眼内の炎症などの識別に利用されている。

[0003] 市販されている商用グレードのフルオレセインナトリウムは、医薬品として用いるには純度が低いので、医薬品グレードとするためには精製するなどして純度を高めることが求められる。

[0004] 特許文献1には、商用グレードのフルオレセインナトリウムをO, O'-ジアセチルフルオレセインに転化させ、次に、当該O, O'-ジアセチルフルオレセインに転化させてフルオレセインに戻し、ナトリウム塩を形成し、最終不純物を除去して、実質的に純粋なフルオレセインを調製する方法が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特許第5384363号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 特許文献1に開示されるフルオレセインの調製方法は、化学構造の変化を伴うフルオレセインの調製方法であり、フルオレセインナトリウムを直接的に得る調製方法ではない。

[0007] フルオレセインナトリウムの純度を高めるために、再結晶化する手法が考

えられる。しかしながら、従来からのフルオレセインナトリウムの再結晶化方法では、再結晶化したフルオレセインナトリウムに有機溶媒が残留し、有機溶媒を除去することが困難であった。

[0008] 本発明は、フルオレセインナトリウムを精製する方法、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム又は高純度フルオレセインナトリウムを製造する方法、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム又は高純度フルオレセインナトリウム、及び実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム又は高純度フルオレセインナトリウムを含む眼科用診断試薬を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、精製に供するフルオレセインナトリウムを溶解させた水溶液に2-プロパノール又は2-ブタノールを加えてフルオレセインナトリウムを結晶化させることにより、実質的に有機溶媒を含有せず、かつ、純度が99.5%を超える、フルオレセインナトリウムが得られることを見出し、本発明を完成するに至った。具体的には、本発明は以下のようなものを提供する。

[0010] (1) 本発明は、フルオレセインナトリウムを溶解させた水溶液に2-プロパノール又は2-ブタノールを加えて、フルオレセインナトリウムを結晶化させることを含む、フルオレセインナトリウムを精製する方法である。

[0011] (2) また、本発明は、商用グレードのフルオレセインナトリウムを溶解させた水溶液に2-プロパノール又は2-ブタノールを加えて、フルオレセインナトリウムを結晶化させることを含む、純度99.5%を超えるフルオレセインナトリウムを製造する方法である。

[0012] (3) また、本発明は、商用グレードのフルオレセインナトリウムを溶解させた水溶液に2-プロパノール又は2-ブタノールを加えて、フルオレセインナトリウムを結晶化させることを含む、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウムを製造する方法である。

[0013] (4) また、本発明は、前記水溶液は、エタノール又はメタノールを含む

、（１）～（３）の何れか１項に記載の方法である。

[0014] （５）また、本発明は、フルオレセインナトリウムにメタノール又はエタノールを加えるステップ、前記ステップで得られた溶液に水を加えて水溶液を得るステップ、前記水溶液に２－プロパノール又は２－ブタノールを加えるステップ、及び、前記２－プロパノール又は２－ブタノールを加えた後の前記水溶液中のフルオレセインナトリウムを結晶化させるステップを含む、フルオレセインナトリウムを精製する方法である。

[0015] （６）また、本発明は、商用グレードのフルオレセインナトリウムにメタノール又はエタノールを加えるステップ、前記ステップで得られた溶液に水を加えて水溶液を得るステップ、前記水溶液に２－プロパノール又は２－ブタノールを加えるステップ、及び、前記２－プロパノール又は２－ブタノールを加えた後の前記水溶液中のフルオレセインナトリウムを結晶化させるステップを含む、純度９９．５％を超えるフルオレセインナトリウムを製造する方法である。

[0016] （７）また、本発明は、商用グレードのフルオレセインナトリウムにメタノール又はエタノールを加えるステップ、前記ステップで得られた溶液に水を加えて水溶液を得るステップ、前記水溶液に２－プロパノール又は２－ブタノールを加えるステップ、及び、前記２－プロパノール又は２－ブタノールを加えた後の前記水溶液中のフルオレセインナトリウムを結晶化させるステップを含む、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウムを製造する方法である。

[0017] （８）また、本発明は、前記２－プロパノール又は２－ブタノールを加えた後の前記水溶液の温度が５℃～７５℃である、（１）～（７）の何れか１項に記載の方法である。

[0018] （９）また、本発明は、前記２－プロパノール又は２－ブタノールを加えた後の前記水溶液から結晶化したフルオレセインナトリウムを分離し、乾燥させる操作／ステップを伴う、（１）～（８）の何れか１項記載の方法である。

[0019] (10) また、本発明は、除塵操作を伴う、(1)～(5)の何れか1項に記載の方法である。

[0020] (11) また、本発明は、純度99.5%を超えるフルオレセインナトリウムである。

[0021] (12) また、本発明は、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウムである。

[0022] (13) また、本発明は、CuK α 放射線を使用する粉末X線回折において、回折角(2 θ ±0.2°)16.9°のピーク強度を100%とした場合、回折角(2 θ ±0.2°)26.4°に相対強度が25%以上の回折ピークを有し、回折角(2 θ ±0.2°)7.0°以下には相対強度が25%以上のピークを有さない、フルオレセインナトリウムである。

[0023] (14) また、本発明は、(11)～(13)の何れか1項に記載のフルオレセインナトリウムを含む、眼科用診断試薬である。

(15) また、本発明は、眼科用診断ないし眼疾患の診断のための試薬の製造のための(11)～(13)の何れか1項に記載のフルオレセインナトリウムの使用又は応用である。

(16) また、本発明は、眼科用診断試薬ないし眼疾患診断試薬を製造するための、(11)～(13)の何れか1項に記載のフルオレセインナトリウムの使用又は応用である。

(17) また、本発明は、眼科用診断試薬ないし眼疾患診断試薬としての使用のための(11)～(13)の何れか1項に記載のフルオレセインナトリウムである。

(18) また、本発明は、眼科用診断ないし眼疾患の診断のための(11)～(13)の何れか1項に記載のフルオレセインナトリウムの使用又は応用である。

(19) また、本発明は、(11)～(13)の何れか1項に記載のフルオレセインナトリウムを用いて眼科用診断を行う方法又は眼疾患を診断する方法である。

(20) また、本発明は、眼科用診断ないし眼疾患の診断を必要とする対象に(11)～(13)の何れか1項に記載のフルオレセインナトリウムを適用することにより、眼科用診断を行う方法又は眼疾患を診断する方法である。

(21) また、本発明は、前記眼科用診断ないし眼疾患の診断が角結膜障害、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、及び眼内の炎症からなる群より選択される少なくとも1つの診断である、(14)～(20)の何れか1項に記載の発明である。

(22) また、本発明は、前記角結膜障害がドライアイ、角結膜の擦過傷、潰瘍、及び角膜ヘルペスからなる群より選択される少なくとも1つである(21)に記載の発明である。

(23) また、本発明は、前記試薬が点眼剤及び/又は造影剤である、(14)～(17)の何れか1項に記載の発明である。

(24) また、本発明は、前記フルオレセインナトリウムが点眼剤及び/又は造影剤に含まれる、(14)～(22)の何れか1項に記載の発明である。

発明の効果

[0024] 本発明によれば、フルオレセインナトリウムを精製する方法、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム又は高純度フルオレセインナトリウムを製造する方法、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム又は高純度フルオレセインナトリウム、及び実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム又は高純度フルオレセインナトリウムを含む眼科用診断試薬を提供できるという優れた効果がある。本明細書において、「実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム又は高純度フルオレセインナトリウム」は、実質的に有機溶媒を含有しない高純度フルオレセインナトリウムを含んでもよい。

図面の簡単な説明

[0025] [図1]本発明の実施例1で得られた医薬品グレードのフルオレセインナトリウ

ムの外観写真である。

[図2]本発明の実施例1で用いた試薬A（商用グレードのフルオレセインナトリウム）の外観写真である。

発明を実施するための形態

[0026] 以下、本発明の実施形態について詳細に説明するが、本発明は以下の実施形態に何ら限定されるものではなく、本発明の目的の範囲内において、適宜変更を加えて実施することができる。

[0027] <フルオレセインナトリウムを精製する方法>

本発明のフルオレセインナトリウムを精製する方法は、フルオレセインナトリウムを溶解させた水溶液に2-プロパノール又は2-ブタノールを加えて、フルオレセインナトリウムを結晶化させることを含む。具体的には、本発明のフルオレセインナトリウムを精製する方法は、精製に供するフルオレセインナトリウムに水を加えて、フルオレセインナトリウムを溶解させた水溶液を得る工程、前記水溶液に2-プロパノール又は2-ブタノールを加える工程、及び、前記2-プロパノール又は2-ブタノールを加えた後の前記水溶液中のフルオレセインナトリウムを結晶化させる工程を含む。精製に供するフルオレセインナトリウムにメタノール及びエタノールからなる群より選択される少なくとも1つと水とを加えて、フルオレセインナトリウムを溶解させた水溶液を得る工程を含む。上記水溶液に溶解させるフルオレセインナトリウムは、典型例としては、精製に供するフルオレセインナトリウム（通常、精製に供するフルオレセインナトリウム組成物である。以下、同様。）であり、これは下記のように表される。

[0028] 精製に供するフルオレセインナトリウムは、フルオレセインナトリウム以外に、フルオレセインの合成時に生じる副生成物、異性体など、また、酸化生成物、及び分解生成物などを含有する市販のフルオレセインナトリウムであってもよいし、純度が99.5%以下、例えば、99.3%以下、99.2%以下、通常、市販品によくある90~97%程度、具体的には、90.0%以上99.5%以下、93.0%以上99.0%以下、96.0%以上9

8. 5%以下、より具体的には、93.0%以上94.0%以下又は97.0%以上98.0%以下、さらに具体的には93.0%以上93.9%以下又は97.0%以上97.9%以下である通常純度のフルオレセインナトリウムであってもよい。本明細書において、これらの市販のフルオレセインナトリウム、通常純度のフルオレセインナトリウムを「商用グレードのフルオレセインナトリウム」と総称する。本明細書において、化合物としてのフルオレセインナトリウムと、該フルオレセインナトリウム以外の成分とを含むものを「フルオレセインナトリウム組成物」ということがある。該フルオレセインナトリウム以外の成分としては、例えば、上述の副生成物、異性体、酸化生成物、分解生成物などの不純物が挙げられ、また、精製に用いる水、2-プロパノール、2-ブタノールなどの溶媒などが挙げられる。

[0029] フルオレセインナトリウムの純度とは、かかるフルオレセインナトリウム組成物中のフルオレセインナトリウムの含有率であり、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）を用いて後述する条件により分析した分析結果から得られるものである。本明細書において、純度が99.5%を超えるフルオレセインナトリウム（具体的には、フルオレセインナトリウム組成物である。）を「高純度フルオレセインナトリウム」ということがある。通常、高純度フルオレセインナトリウムは、医薬品グレードのフルオレセインナトリウム（通常、フルオレセインナトリウム組成物である。）を含む。本明細書において、「医薬品グレードのフルオレセインナトリウム」とは、純度が99.5%を超えるフルオレセインナトリウム（通常、フルオレセインナトリウム組成物である。）を意味する。

[0030] 本発明によれば、商用グレードのフルオレセインナトリウムから、実質的に有機溶媒を含有しない、高純度フルオレセインナトリウムを得ることができる。

[0031] ここで、「実質的に有機溶媒を含有しない」とは、フルオレセインナトリウム（通常、フルオレセインナトリウム組成物である。）に含有される有機溶媒が0.5質量%以下であることをいう。残留する有機溶媒の含有量は核

磁気共鳴スペクトル（ $^1\text{H-NMR}$ ）の測定結果に基づいて定量することができる。核磁気共鳴スペクトルでは、溶媒として重水を用い、例えばエタノールは、フルオレセイン由来の7.8 ppm付近のピークの積分値を1としたとき、3.65 ppm付近のピークの積分値をAとし、また、2-プロパノールは、フルオレセイン由来の7.8 ppm付近のピークの積分値を1としたとき、1.17 ppm付近のピークの積分値をBとすると、エタノールと2-プロパノールの質量%はそれぞれ、以下の計算式で算出できる。

$$\text{エタノールの質量\%} = (A \div 2 \times 46.07) \div (A \div 2 \times 46.07 + B \div 6 \times 60.10 + 376.27) \times 100$$

$$\text{2-プロパノールの質量\%} = (B \div 6 \times 60.10) \div (A \div 2 \times 46.07 + B \div 6 \times 60.10 + 376.27) \times 100$$

[0032] 次に、フルオレセインナトリウムを精製する方法の好ましい例について具体的に説明する。

実製造における現実的な量でフルオレセインナトリウムを溶解できる有機溶媒としては、メタノール、エタノールなどが好ましい。具体的には、上述の、精製に供するフルオレセインナトリウムを溶解させた水溶液を得る工程は、精製に供するフルオレセインナトリウムにメタノール及びエタノールからなる群より選択される少なくとも1つと水とを加えて、フルオレセインナトリウムを溶解させた水溶液を得る工程であることが好ましい。かかる工程において、精製に供するフルオレセインナトリウムに対し、メタノール及びエタノールからなる群より選択される少なくとも1つと水とは実質的に同時に加えてもよいが、前者を加えた後、後者の水を加えることが好ましく、具体的には、まず初めに、精製に供するフルオレセインナトリウムを少量の良溶媒となるメタノール又はエタノールに溶解させた後、水を加えて水溶液とすることが好ましい。該水溶液を得る工程において、より具体的には、精製に供するフルオレセインナトリウムをメタノール又はエタノールに溶解させた後、ガラスフィルターなどの濾材を用いて濾過し、好ましくはさらに、先に用いたメタノール又はエタノールで洗浄して得られる濾液又は該濾液の濃

縮物（湿固体であってもよい）に水を加えてもよいし、該濾液の濃縮物（湿固体であってもよい）若しくは乾固物に対し、先に用いたメタノール又はエタノールを加えてフルオレセインナトリウムの溶液を得た後、該溶液に水を加えてもよい。そして、この水溶液に貧溶媒となる２－プロパノール又は２－ブタノールを加えて熟成し、再結晶化させることによってフルオレセインナトリウムを精製することができる。

熟成温度は、 5°C 以上 75°C 以下が好ましく、 65°C 以上（かつ 75°C 以下）に加温した後、 15°C 以下（かつ 5°C 以上）まで冷却（自然冷却も含む）することがより好ましい。熟成時間は、回収量にもよるが、１時間以上が好ましく、３時間以上２４時間以内がより好ましい。上記条件で熟成することにより、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム、又は高純度フルオレセインナトリウムを得ることが可能となる。

[0033] また、精製に供するフルオレセインナトリウムに対し、貧溶媒である２－プロパノール又は２－ブタノールの添加量は、 5 v/w 以上 20 v/w 以下が好ましく、 8 v/w 以上 10 v/w 以下がより好ましい。精製に供するフルオレセインナトリウムに対し、良溶媒であるメタノール又はエタノールの添加量は、 0 v/w 以上 3 v/w 以下が好ましく、 0.1 v/w 以上 2.0 v/w 以下がより好ましい。良溶媒としては、メタノール単独又はエタノール単独に限られず、メタノールとエタノールの混合溶媒であってもよい。貧溶媒としては、２－プロパノール単独又は２－ブタノール単独に限られず、２－プロパノールと２－ブタノールとの混合溶媒であってもよい。水（ H_2O ）の添加量は、 0.3 v/w 以上 2.0 v/w 以下が好ましく、 1.3 v/w 以上 1.8 v/w 以下がより好ましい。なお、「溶媒量（ v/w ）」は、精製に供するフルオレセインナトリウムの質量（ g ）に対する溶媒の体積（ mL ）を表す。溶媒を上記範囲の添加量とすることにより、フルオレセインナトリウム（通常、フルオレセインナトリウム組成物であってもよい。）に含まれる有機溶媒を実質的になくすることが可能となり、後述するように、所望の結晶形態を有する、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナト

リウム又は高純度フルオレセインナトリウムを得ることができる。

[0034] 熟成後、再結晶化して析出したフルオレセインナトリウムを固液分離で取り出し、先に使用した2-プロパノール又は2-ブタノールにより洗浄して湿固体を取り出し、乾燥させることにより、所望の実質的に有機溶媒を含有しない、高純度フルオレセインナトリウムを得ることができる。固液分離や乾燥は、効率良く溶媒を除去するために、減圧下で行うことが好ましい。減圧する場合は、0.01MPa以下が好ましく、0.005MPa以下がより好ましい。乾燥温度は、30℃以上100℃以下が好ましく、80℃程度がより好ましい。また、乾燥温度が2-プロパノール又は2-ブタノールの沸点を超える場合には、常圧で乾燥してもよい。

[0035] 上記固液分離の際には、得られるフルオレセインナトリウムを医薬品として用いる場合、前処理として、除塵操作を行う必要がある。除塵操作は、製造管理及び品質管理基準 (Good Manufacturing Practice) を満たす操作であれば特に限定されないが、濾紙を用いた粗濾過若しくはガラスフィルターを用いた精密濾過がより好ましい。除塵操作は、固液分離に先立ち、フルオレセインナトリウムの再結晶化又はそれ以前において行うことが好ましく、熟成後かつ再結晶化以前において行うことがより好ましい。

[0036] なお、上述した精製方法は、1回に限らず、さらに純度を上げるために、上述した精製方法を2回以上繰り返してもよい。上述した精製方法を繰り返す場合、繰り返す回数は、上記範囲内であれば特に限定されないが、工業性、効率などの点で、10回以下が好ましく、8回以下がより好ましく、5回以下がさらに好ましい。

[0037] フルオレセインナトリウムの純度が上がりにくい場合や、さらに純度を上げたい場合には、固液分離され洗浄された湿固体（以下、試料という）を容器に入れ、加湿・加温下静置した後、減圧乾燥してもよい。試料の厚みは、0.5mm～4cmが好ましく、温度は15℃～80℃が好ましく、湿度は30%RH～100%RHが好ましい。静置時間は、5時間～48時間が好

ましく、10時間～20時間がより好ましい。減圧は、0.01MPa以下が好ましく、0.005MPa以下がより好ましい。乾燥温度は、30℃以上100℃以下が好ましく、70℃以上90℃以下がより好ましい。

[0038] <実質的に有機溶媒を含有しない高純度フルオレセインナトリウムを製造する方法>

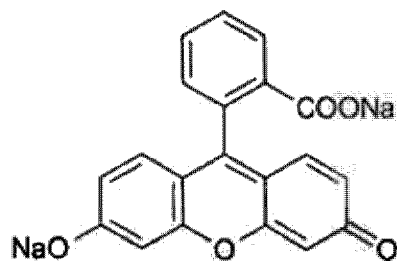
本発明の実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム又は高純度フルオレセインナトリウムを製造する方法は、商用グレードのフルオレセインナトリウムを溶解させた水溶液に2-プロパノール又は2-ブタノールを加えて、フルオレセインナトリウムを結晶化させることを含む。当該方法は、上述したフルオレセインナトリウムを精製する方法で説明した条件と同様の条件により、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム又は高純度フルオレセインを製造する方法である。

[0039] 本発明によれば、商用グレードのフルオレセインナトリウムから、医薬品グレードの実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム又は高純度フルオレセインナトリウムを製造することができる。

[0040] <実質的に有機溶媒を含有しない高純度フルオレセインナトリウム>

フルオレセインナトリウムは、下記の式で示される。

[化1]



[0041] 本発明においてフルオレセインナトリウムの純度は、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）により下記の条件により分析した時のフルオレセインナトリウム成分の面積百分率（以下、HPLC純度ということがある）から定量したものである。

装置：Waters製HPLC (Waters 2998 Photo diode Array Detector, Waters e2695 Separations Module、SMC Column Heater)

カラム：XBridge C8 4.6×150mm、3.5 μ m

カラム温度：45 $^{\circ}$ C

検出波長：UV 280nm

移動相A：1%酢酸水溶液 (pH 2.8)

移動相B：メタノール

流速：1.0mL/min

クラジエント条件：下記の表1の通りである。

[0042] [表1]

時間 (min)	流量 (ml/min)	移動相 A	移動相 B
	1.00	80.0	20.0
15.0	1.00	80.0	20.0
40.0	1.00	5.0	95.0
40.1	1.00	80.0	20.0
50.0	1.00	80.0	20.0

[0043] また、本発明の高純度フルオレセインナトリウムは、実質的に有機溶媒を含有しないことを特徴とする。残留する有機溶媒の含有量は、上述したように、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$) を測定し、測定した核磁気共鳴スペクトルに基づいて含有量を定量することができる。

[0044] フルオレセインナトリウム (通常、フルオレセインナトリウム組成物である。) が含有する有機溶媒の量は、本発明者らが鋭意検討を重ねた結果、フルオレセインナトリウムの結晶形態に依存していることがわかった。本発明の実質的に有機溶媒を含有しない、高純度フルオレセインナトリウムの結晶形態 (以下、結晶形態Aという) は、有機溶媒を含有しにくい結晶形態を有している。

この結晶形態Aは、CuK α 放射線を使用する粉末X線回折において、回折角(2 θ ±0.2°)16.9°のピーク強度を100%とした場合、回折角(2 θ ±0.2°)26.4°に相対強度が25%以上の回折ピークを有し、回折角(2 θ ±0.2°)7.0°以下には相対強度が25%以上の回折ピークを有さないことによって特徴付けられる。さらに、結晶形態Aを特徴付ける相対強度が25%以上の回折ピークとして、回折角(2 θ ±0.2°)9.7°、14.0°の回折ピークが挙げられ、さらに、回折角(2 θ ±0.2°)22.6°の回折ピークが挙げられる。なお、粉末X線回折においては、回折角の値は±0.2°の測定誤差を生じる。回折角(2 θ ±0.2°)26.4°の回折ピークの相対強度は、50%以上であってよく、70%以上であってもよい。

[0045] 結晶形態Aを有するフルオレセインナトリウムは、粉末X線回折装置(RINT-Ultima III:リガク社製)を用いて下記の測定条件でX線回折した。結晶形態Aの粉末X線回折データを表2に示す。

(測定条件)

X線源: Cu

電圧: 40kV

電流: 40mA

発散スリット: 1.0mm

発散縦制限スリット: 10mm

散乱スリット: 開放

受光スリット: 開放

第1スリット: なし

第2スリット: なし

入射スリット: なし

受光スリット: なし

走査モード: 連続

サンプリング幅: 0.0200°

走査範囲： 5.0000° - 40.0000°

積算回数： 1

スキャンスピード： 4.000° / min.

走査軸： 2θ / θ

θオフセット： 0.0000°

[0046] [表2]

ピーク番号	回折角(2θ)	ピーク番号	回折角(2θ)	ピーク番号	回折角(2θ)
1	7.6	10	18.2	19	26.4
2	9.7	11	19.4	20	27.3
3	10.4	12	21.4	21	28.1
4	11.5	13	22.1	22	28.5
5	13.2	14	22.6	23	29.5
6	14.0	15	23.1	24	31.2
7	15.2	16	24.2	25	31.9
8	15.7	17	24.8	26	34.3
9	16.9	18	25.3	27	36.7

[0047] <眼科用診断試薬>

上述した実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム又は高純度フルオレセインナトリウムは、眼科用検査用試薬として用いることができる。眼科用検査用試薬は、通常、眼疾患の診断のための試薬であり、眼科用診断試薬ともいう。具体的には、点眼剤として、角結膜障害の診断、例えばドライアイ、角結膜の擦過傷、潰瘍、角膜ヘルペスなどの診断に有効である。また、造影剤として、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、眼内の炎症などの識別にも有効である。

実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム若しくは高純度フルオレセインナトリウムを用いて眼科用診断を行う方法又は眼疾患を診断する方法もまた、本発明の一つである。かかる診断方法は、通常、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム若しくは高純度フルオレセインナトリウムを含む眼科用診断試薬を点眼剤として眼に滴下し、例えば、黄緑色に染色すれば角結膜障害があると診断することができ、また、造影剤

として眼に滴下し、例えば、血管の状態を把握することができ、病変を検出できれば加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、眼内の炎症などであると診断することができる。

[0048] 以下、実施例を基に本発明をさらに詳細に説明する。

[0049] [実施例 1]

市販のフルオレセインナトリウム試薬 [試薬 A] 1 g を特級エタノール (濃度 99.5 体積%) 2 mL に加えて 1 時間かけて攪拌溶解させ、水 1.4 mL を加えて、75°C まで加熱した。特級 2-プロパノール (濃度 99.7 体積%) 10 mL を加えた後、約 18 時間かけて攪拌冷却して 12°C とした。析出した固体を減圧下で固液分離し、特級 2-プロパノール 1 mL で 3 回洗浄した。得られた湿固体を減圧下 80°C で乾燥し、医薬品グレードのフルオレセインナトリウム (結晶形態 A、収率 35.7%) を得た。減圧は 0.1 kPa 以上、1 kPa 以下の範囲内で行った (以下、同様)。

[0050] [実施例 2]

実施例 1 の [試薬 A] の代わりに市販のフルオレセインナトリウム試薬 [試薬 B] を用いること以外は、実施例 1 と同様な操作を行うことにより、医薬品グレードのフルオレセインナトリウム (結晶形態 A、収率 44.1%) を得た。

[0051] [実施例 3]

実施例 1 の [試薬 A] の代わりに市販のフルオレセインナトリウム試薬 [試薬 C] を用いること以外は、実施例 1 と同様な操作を行うことにより、医薬品グレードのフルオレセインナトリウム (結晶形態 A、収率 42.1%) を得た。

[0052] 実施例 1 ~ 3 で得た各フルオレセインナトリウムの純度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて定量し、残留溶媒の質量を核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$) を用いて定量した。結果を表 3 に示す。表中の%は、質量%を示す。また、図 1 に実施例 1 で得られた医薬品グレードのフルオレセインナトリウムの写真を示し、図 2 に試薬 A の商用グレードのフルオレ

セインナトリウムの写真を示す。

[0053] [表3]

	実施例1	実施例2	実施例3
試薬Aの純度(外観)	97.3% (茶褐色)		
試薬Bの純度(外観)		97.9% (茶褐色)	
試薬Cの純度(外観)			97.0% (茶褐色)
残留エタノール	検出されず	検出されず	検出されず
残留2-プロパノール	0.07%	0.04%	0.14%
得られたフルオレセインナトリウムの純度(外観)	99.7% (橙色)	99.7% (橙色)	99.7% (橙色)

[0054] [結果・考察]

図2に示す試薬Aの商用グレードのフルオレセインナトリウムの茶褐色の粉末は、図1に示す高純度フルオレセインナトリウムの橙色の粉末に精製された。他の実施例でも同様であった。表3から明らかなように、商用グレードのフルオレセインナトリウム(試薬A~C)から、残留溶媒が0.2%以下である、高純度フルオレセインナトリウムを得られることが確認された。したがって、実施例1~実施例3により得られるフルオレセインナトリウムは医薬品グレードのフルオレセインナトリウムとして適用できる。

[0055] [実施例4]

市販のフルオレセインナトリウム(試薬D:純度99.2%)20gと特級エタノール(濃度99.5体積%)200mLの混合溶液を室温で1時間15分間攪拌した後、濾過補助剤を充填したガラスフィルターでろ過し、特級エタノール20mLで4回洗浄した。濾液を減圧下濃縮・乾固し、特級2-プロパノール(濃度99.7体積%)40mLを加えて減圧下濃縮する操作を3回繰り返した。核磁気共鳴スペクトル($^1\text{H-NMR}$)にてエタノール、2-プロパノールの残存量を確認後、これらの有機溶媒が含まれるフルオレセインナトリウムを原料として使用し、添加する各有機溶媒の総量が表4中にあるエタノール量、2-プロパノール量となるようにした。そして、表

4に示すように原料1gとエタノールの混合液に水を加え、各温度で、特級2-プロパノールを加えて数時間～24時間攪拌した。析出した各固体を減圧濾過し、特級2-プロパノール1mLで数回洗浄し、得られた湿固体を80℃で減圧乾燥して乾燥固体を得た。

[0056] 実施例4-1～実施例4-17における、核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR)により定量された残留溶媒の質量、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)により定量した純度、及び収率を表4に示す。表中、2-プロパノールを「IPA」、エタノールを「EtOH」、また検出不能なものを「N.D.」と表記する。

[0057] [実施例4-18]

実施例4-4で得られた結晶形態Aのフルオレセインナトリウム0.59gを5mLのバイアル管に充填し、深さ1.5cm程度であることを確認した。50℃、100%RHにした乾燥機内へ、このバイアルを15時間静置した。¹H-NMRにて2-プロパノールの質量%を確認したところ、0.028%に低減できた。これを80℃で減圧乾燥し、0.52g回収した(回収率:88.1%)。

[0058]

[表4]

実施例	条件				EtOH 質量% (¹ H-NMR)	IPA 質量% (¹ H-NMR)	純度 (HPLC、 280nm)	収率
	IPA (v/w)	EtOH (v/w)	H ₂ O (v/w)	温度				
4-1	5	0.5	0.41	75°C	0.06%	0.48%	99.7%	56.2%
4-2	5	0.015	0.33	75°C	N.D.	0.19%	99.8%	75.0%
4-3	5	0.031	0.41	75°C	0.06%	0.48%	99.7%	56.2%
4-4	10	2	1.3	15°C	N.D.	0.48%	99.6%	58.1%
4-5	10	2	1.3	15°C	N.D.	0.32%	99.6%	68.5%
4-6	8	1.6	1.04	15°C	N.D.	0.42%	99.7%	67.4%
4-7	10	1	1.3	75°C、 後に 5°Cに冷却	N.D.	0.27%	99.7%	74.1%
4-8	10	2	1.3	5°C	N.D.	0.29%	99.7%	61.4%
4-9	10	3	1.3	75°C、 後に 5°Cに冷却	N.D.	0.29%	99.7%	64.6%
4-10	10	2.5	1.5	75°C、 後に 5°Cに冷却	N.D.	0.23%	99.8%	72.4%
4-11	10	2.5	1.7	75°C、 後に 5°Cに冷却	N.D.	0.27%	99.9%	63.7%
4-12	10	2.5	1.8	75°C、 後に 5°Cに冷却	N.D.	0.27%	99.9%	65.6%
4-13	10	2.5	2	75°C、 後に 5°Cに冷却	0.07%	0.19%	99.9%	54.4%
4-14	10	2.5	1.5	75°C、 後に 10°Cに冷却	N.D.	0.21%	99.7%	62.2%
4-15	10	2.5	1.5	75°C、 後に 20°Cに冷却	N.D.	0.19%	99.7%	45.6%
4-16	10	2.5	1.5	75°C、 後に 25°Cに冷却	0.02%	0.20%	99.7%	27.1%
4-17	10	2	1.5	75°C、 後に 15°Cに冷却	N.D.	0.19%	99.8%	72.7%

[0059] [結果・考察]

表4の結果から明らかなように、実施例4-1～実施例4-17におけるフルオレセインナトリウムは、何れも純度が99.5%を超え、残留溶媒の含有量も極めて少ない。さらに、実施例4-18の操作を加えたフルオレセインナトリウムは、さらに残留溶媒の含有量を低減させることができた。また、実施例4-1～実施例4-18におけるフルオレセインナトリウムは、粉末X線回折の分析結果から、表2に示す特有のピークを有する、結晶形態Aであることが確認された。

[0060] [実施例5]

市販のフルオレセインナトリウム（試薬F：純度93.7%、茶褐色）1

gと特級エタノール（濃度99.5体積%）10mLの混合溶液を室温で1時間攪拌した後、濾過補助剤を充填したガラスフィルターでろ過し、特級エタノール1mLで4回洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、濃縮残渣2.3gを取得した。この残渣に特級エタノール0.47mL、水1.4mLを加え、外温75℃で、特級2-プロパノール（濃度99.7体積%）9.5mLを加えて溶解した後、外温12.5℃で15時間37分間攪拌した。析出した各固体を減圧濾過し、特級2-プロパノール1mLで3回洗浄し、得られた湿固体を80℃で減圧乾燥し、医薬品グレードのフルオレセインナトリウム（結晶形態A、収率47.3%、純度99.6%、エタノール含有量：検出されず、2-プロパノール含有量：0.21質量%）を得た。

[0061] [結果・考察]

実施例5におけるフルオレセインナトリウムは、何れも純度が99.5%を超え、残留溶媒の含有量も極めて少ない。実施例5におけるフルオレセインナトリウムは、粉末X線回折の分析結果から、表2に示す特有のピークを有する、結晶形態Aであることが確認された。

[0062] [実施例6]

市販のフルオレセインナトリウム（試薬E：純度99.4%）0.98gと特級エタノール（濃度99.5体積%）10mLの混合溶液を室温で2時間攪拌した後、濾過補助剤を充填したガラスフィルターでろ過し、特級エタノール1mLで4回洗浄した。濾液を減圧下濃縮した。核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR）にてエタノールの残存量を確認後、3v/wになるようにエタノールを添加した。この混合液に水1.5mLを加え、内温75度まで加熱し、特級2-ブタノール9.80mLを加えた後、12.5℃へ冷却し、14時間攪拌した。析出した固体を減圧濾過し、特級2-ブタノール2mLで4回洗浄し、得られた湿固体を80℃で減圧乾燥して結晶形態Aとして0.76g（収率：76.3%、純度99.6%、エタノール含有量：0.044質量%、2-ブタノール含有量：0.31質量%）を得た。

[0063] [比較例1]

フルオレセインナトリウム試薬〔試薬D〕5gと特級エタノール（濃度99.5体積%）50mLの混合溶液を室温で1時間攪拌した後、濾過補助剤を充填したガラスフィルターでろ過し、特級エタノール5mLで4回洗浄した。濾液を11.4gになるまで濃縮し、特級2-プロパノール（濃度99.7%）50mLを加え、5分割した後、80℃で24時間攪拌した。析出した各固体を減圧濾過し、特級2-プロパノール1mLで2回洗浄し、湿固体を80℃で減圧乾燥して乾燥固体を得た。結果を表5に示す。

[0064] [表5]

温度	80℃
収率	79.5%
EtOH 質量%(HNMR)	3.01%
IPA 質量%(HNMR)	13.7%
結晶形態	B

[0065] 結晶形態Bを有するフルオレセインナトリウムのX線回析データを表6に示す、

[表6]

ピーク番号	回折角(2θ)	ピーク番号	回折角(2θ)	ピーク番号	回折角(2θ)
1	6.0	11	17.3	21	27.2
2	8.0	12	17.9	22	28.2
3	9.2	13	18.5	23	28.8
4	10.4	14	19.6	24	30.3
5	10.9	15	20.4	25	30.7
6	11.5	16	20.9	26	31.3
7	13.0	17	21.6	27	32.0
8	14.6	18	23.5	27	32.6
9	15.2	19	24.3	28	34.2
10	16.9	20	24.8	29	27.2

[0066] [結果・考察]

表5及び表6の結果から明らかのように、再結晶化の際に、フルオレセインナトリウム水溶液を用いない比較例1では、残留溶媒の含有量が多く、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウムは得られなかった。

[0067] [比較例 2]

フルオレセインナトリウム [試薬 D] 5 g と特級エタノール 50 mL の混合溶液を室温で 1 時間攪拌した後、濾過補助剤を充填したガラスフィルターでろ過し、特級エタノール 5 mL で 4 回洗浄した。濾液を 13.0 g になるまで濃縮し、特級 2-ブタノール 50 mL を加え、5 分割した後、15°C、95°C の各温度で 22 時間攪拌した。析出した各固体を減圧濾過し、特級 2-ブタノール 2 mL で 2 回洗浄し、湿固体を 80°C で減圧乾燥して乾燥固体を得た。結果を表 7 に示す。

[0068] [表 7]

温度	15°C	95°C
収率	42.2%	78.8%
EtOH 重量%(HNMR)	0.45%	N.D.
2-BuOH 重量%(HNMR)	4.13%	8.75%
結晶形態	アモルファス	C

[0069] 結晶形態 C を有するフルオレセインナトリウムの X 線回折データを表 8 に示す。

[表 8]

ピーク番号	回折角(2θ)	ピーク番号	回折角(2θ)	ピーク番号	回折角(2θ)
1	5.7	7	17.8	13	23.2
2	6.6	8	18.7	14	23.5
3	12.1	9	19.5	15	24.4
4	13.0	10	20.2	16	25.4
5	14.3	11	20.6	17	27.1
6	16.6	12	21.7	18	28.7

[0070] [結果・考察]

表 7 及び表 8 の結果から明らかなように、再結晶化の際に、フルオレセインナトリウム水溶液を用いない比較例 2 では、何れの温度においても、残留溶媒の含有量が多く、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウムは得られなかった。

請求の範囲

- [請求項1] フルオレセインナトリウムを溶解させた水溶液に2-プロパノール又は2-ブタノールを加えて、フルオレセインナトリウムを結晶化させることを含む、フルオレセインナトリウムを精製する方法。
- [請求項2] 商用グレードのフルオレセインナトリウムを溶解させた水溶液に2-プロパノール又は2-ブタノールを加えて、フルオレセインナトリウムを結晶化させることを含む、純度99.5%を超えるフルオレセインナトリウムを製造する方法。
- [請求項3] 商用グレードのフルオレセインナトリウムを溶解させた水溶液に2-プロパノール又は2-ブタノールを加えて、フルオレセインナトリウムを結晶化させることを含む、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウムを製造する方法。
- [請求項4] 前記水溶液は、エタノール又はメタノールを含む、請求項1～3の何れか1項記載の方法。
- [請求項5] フルオレセインナトリウムにメタノール又はエタノールを加えるステップ、前記ステップで得られた溶液に水を加えて水溶液を得るステップ、前記水溶液に2-プロパノール又は2-ブタノールを加えるステップ、及び、前記2-プロパノール又は2-ブタノールを加えた後の前記水溶液中のフルオレセインナトリウムを結晶化させるステップを含む、フルオレセインナトリウムを精製する方法。
- [請求項6] 商用グレードのフルオレセインナトリウムにメタノール又はエタノールを加えるステップ、前記ステップで得られた溶液に水を加えて水溶液を得るステップ、前記水溶液に2-プロパノール又は2-ブタノールを加えるステップ、及び、前記2-プロパノール又は2-ブタノールを加えた後の前記水溶液中のフルオレセインナトリウムを結晶化させるステップを含む、純度99.5%を超えるフルオレセインナトリウムを製造する方法。
- [請求項7] 商用グレードのフルオレセインナトリウムにメタノール又はエタノ

ールを加えるステップ、前記ステップで得られた溶液に水を加えて水溶液を得るステップ、前記水溶液に2-プロパノール又は2-ブタノールを加えるステップ、及び、前記2-プロパノール又は2-ブタノールを加えた後の前記水溶液中のフルオレセインナトリウムを結晶化させるステップを含む、実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウムを製造する方法。

[請求項8] 前記2-プロパノール又は2-ブタノールを加えた後の前記水溶液の温度が5℃～75℃である、請求項1～7の何れか1項記載の方法。

[請求項9] 前記2-プロパノール又は2-ブタノールを加えた後の前記水溶液から結晶化したフルオレセインナトリウムを分離し、乾燥させる操作／ステップを伴う、請求項1～8の何れか1項記載の方法。

[請求項10] 除塵操作を伴う、請求項1～9の何れか1項記載の方法。

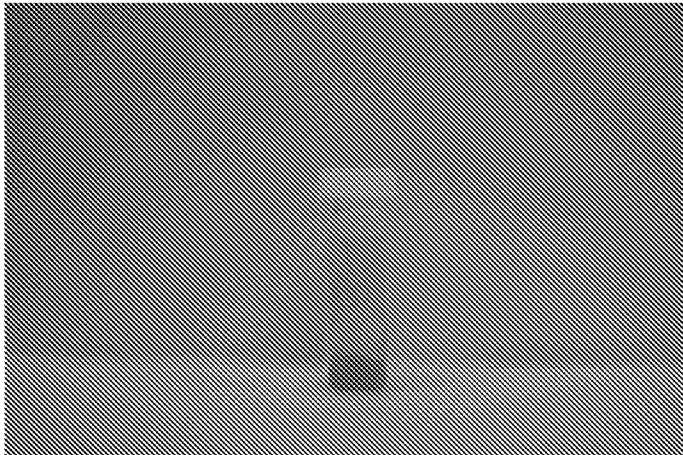
[請求項11] 純度99.5%を超えるフルオレセインナトリウム。

[請求項12] 実質的に有機溶媒を含有しないフルオレセインナトリウム。

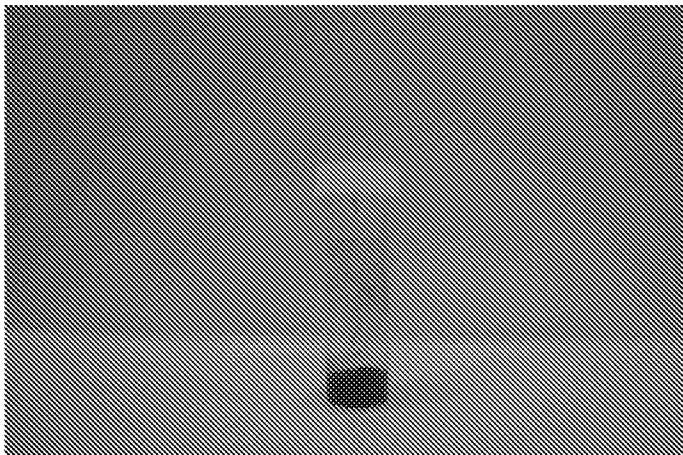
[請求項13] CuK α 放射線を使用する粉末X線回折において、回折角(2 θ ±0.2°)16.9°のピーク強度を100%とした場合、回折角(2 θ ±0.2°)26.4°に相対強度が25%以上の回折ピークを有し、回折角(2 θ ±0.2°)7.0°以下には相対強度が25%以上のピークを有さない、フルオレセインナトリウム。

[請求項14] 請求項11～13の何れか1項記載のフルオレセインナトリウムを含む、眼科用診断試薬。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/083730

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C09B67/48(2006.01)i, A61K49/00(2006.01)i, C07D311/80(2006.01)i, C07D493/10(2006.01)i, C09B11/28(2006.01)i

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)
C09B67/48, A61K49/00, C07D311/80, C07D493/10, C09B11/28

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	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	CN 101270124 A (SHANDONG TESTING AND ANALYSIS CENTER), 24 September 2008 (24.09.2008), claims; page 3, lines 4 to 13; examples 1 to 4, 6 (Family: none)	11-12, 14 13 1-10
X Y A	CN 101628907 A (GUANGZHOU BAIYUNSHAN MINGXING PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 20 January 2010 (20.01.2010), claims; page 3, line 5 to page 4, line 6; examples (Family: none)	11-12, 14 13 1-10

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 19 January 2017 (19.01.17)	Date of mailing of the international search report 31 January 2017 (31.01.17)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/083730

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Noriaki HIRAYAMA, Yuki Kagobutsu Kessho Sakusei Handbook, 2008, pages 17 to 23, 37 to 40, 45 to 51, 57 to 65, page 57, line 1 to page 65, line 3, page 17, 2.1	13 1-12,14
A	WO 2008/073764 A2 (ALCON MANUFACTURING, LTD.), 19 June 2008 (19.06.2008), & JP 2010-512409 A & JP 2013-241472 A & JP 5384363 B2 & US 2008/0176930 A1 & EP 2114953 A2 & EP 2481741 A1 & CA 2671860 A & CN 101605796 A & AU 2007333307 A & RU 2009126572 A & HK 1134288 A & MX 2009005679 A & KR 10-2015-0013356 A & CL 35932007 A & AR 64288 A & KR 10-2009-0086620 A & ZA 200903447 A & TW 200838864 A & ES 2387925 T	1-14
A	US 5055595 A (CIBA-GEIGY CORP.), 08 October 1991 (08.10.1991), & JP 2-191673 A & EP 373104 A1 & DE 58908041 C & CA 2002978 A1	1-14

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. C09B67/48(2006.01)i, A61K49/00(2006.01)i, C07D311/80(2006.01)i, C07D493/10(2006.01)i, C09B11/28(2006.01)i</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.Cl. C09B67/48, A61K49/00, C07D311/80, C07D493/10, C09B11/28</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> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2017年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2017年	日本国実用新案登録公報	1996-2017年	日本国登録実用新案公報	1994-2017年				
日本国実用新案公報	1922-1996年														
日本国公開実用新案公報	1971-2017年														
日本国実用新案登録公報	1996-2017年														
日本国登録実用新案公報	1994-2017年														
<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>CPlus/REGISTRY (STN)</p>															
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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 colspan="2">関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X Y A</td> <td>CN 101270124 A (SHANDONG TESTING AND ANALYSIS CENTER) 2008.09.24, 特許請求の範囲、第3頁第4-13行、実施例1-4、6（ファミリーなし）</td> <td>11-12, 14 13 1-10</td> <td></td> </tr> <tr> <td>X Y A</td> <td>CN 101628907 A (GUANGZHOU BAIYUNSHAN MINGXING PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2010.01.20, 特許請求の範囲、第3頁第5行-第4頁第6行、実施例（ファミリーなし）</td> <td>11-12, 14 13 1-10</td> <td></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 請求項の番号		X Y A	CN 101270124 A (SHANDONG TESTING AND ANALYSIS CENTER) 2008.09.24, 特許請求の範囲、第3頁第4-13行、実施例1-4、6（ファミリーなし）	11-12, 14 13 1-10		X Y A	CN 101628907 A (GUANGZHOU BAIYUNSHAN MINGXING PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2010.01.20, 特許請求の範囲、第3頁第5行-第4頁第6行、実施例（ファミリーなし）	11-12, 14 13 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 請求項の番号													
X Y A	CN 101270124 A (SHANDONG TESTING AND ANALYSIS CENTER) 2008.09.24, 特許請求の範囲、第3頁第4-13行、実施例1-4、6（ファミリーなし）	11-12, 14 13 1-10													
X Y A	CN 101628907 A (GUANGZHOU BAIYUNSHAN MINGXING PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2010.01.20, 特許請求の範囲、第3頁第5行-第4頁第6行、実施例（ファミリーなし）	11-12, 14 13 1-10													
<p>☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。</p>		<p>☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。</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>19.01.2017</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>31.01.2017</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁（ISA/J P）</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<table border="1"> <tr> <td>特許庁審査官（権限のある職員）</td> <td>4 P</td> <td>5809</td> </tr> <tr> <td>伊佐地 公美</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>電話番号 03-3581-1101 内線</td> <td>3492</td> <td></td> </tr> </table>		特許庁審査官（権限のある職員）	4 P	5809	伊佐地 公美			電話番号 03-3581-1101 内線	3492				
特許庁審査官（権限のある職員）	4 P	5809													
伊佐地 公美															
電話番号 03-3581-1101 内線	3492														

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 請求項の番号
Y A	平山令明, 有機化合物結晶作製ハンドブック, 2008, p. 17-23, 37-40, 45-51, 57-65, 第 57 頁第 1 行~第 65 頁第 3 行、第 17 頁 2. 1	13 1-12, 14
A	WO 2008/073764 A2 (ALCON MANUFACTURING, LTD.) 2008. 06. 19, & JP 2010-512409 A & JP 2013-241472 A & JP 5384363 B2 & US 2008/0176930 A1 & EP 2114953 A2 & EP 2481741 A1 & CA 2671860 A & CN 101605796 A & AU 2007333307 A & RU 2009126572 A & HK 1134288 A & MX 2009005679 A & KR 10-2015-0013356 A & CL 35932007 A & AR 64288 A & KR 10-2009-0086620 A & ZA 200903447 A & TW 200838864 A & ES 2387925 T	1-14
A	US 5055595 A (CIBA-GEIGY CORPORATION) 1991. 10. 08, & JP 2-191673 A & EP 373104 A1 & DE 58908041 C & CA 2002978 A1	1-14