

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7208146号
(P7208146)

(45)発行日 令和5年1月18日(2023.1.18)

(24)登録日 令和5年1月10日(2023.1.10)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	38/46	(2006.01)	A 6 1 K	38/46
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/19	(2006.01)	A 6 1 K	9/19
A 6 1 K	47/42	(2017.01)	A 6 1 K	47/42
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26

請求項の数 11 (全14頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-547658(P2019-547658)

(86)(22)出願日 平成30年3月5日(2018.3.5)

(65)公表番号 特表2020-509052(P2020-509052
A)

(43)公表日 令和2年3月26日(2020.3.26)

(86)国際出願番号 PCT/EP2018/055285

(87)国際公開番号 WO2018/158459

(87)国際公開日 平成30年9月7日(2018.9.7)

審査請求日 令和3年3月4日(2021.3.4)

(31)優先権主張番号 102017104472.8

(32)優先日 平成29年3月3日(2017.3.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関
ドイツ(DE)

早期審査対象出願

前置審査

(73)特許権者 521327699

ノルドマルク ファーマ ゲーエムベーハー
ドイツ連邦共和国, 2 5 4 3 6 ウエーター
ゼン, ピンナウアレー, 4

(74)代理人 100112737

弁理士 藤田 考晴

(74)代理人 100136168

弁理士 川上 美紀

(74)代理人 100196117

弁理士 河合 利恵

(72)発明者 リチャード フューラー

シーノオー ノルドマルク アルツナイミ
ッテル ゲゼルシャフト ミト ベシュレ
ンクテル ハフツング ウント コンパニー
コマンデイトゲゼルシャフト ドイツ 2
最終頁に続く(54)【発明の名称】 ブルルリパーゼを含有する口腔内分散性錠剤を生産する方法およびブルルリパーゼを含む
液体医薬組成物を生産する方法。

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ブルルリパーゼを含有する口腔内分散性錠剤を生産する方法であって、
ブルルリパーゼおよび賦形剤を含有する水溶液、乳濁液または懸濁液を用意するステップ
と、前記水溶液、乳濁液または懸濁液を鋳型へと充填するステップと、前記鋳型中の前記水溶液、乳濁液または懸濁液を凍結させるステップと、前記鋳型中の前記水溶液、乳濁液または懸濁液をフリーズドライさせるステップと、
を含む、ブルルリパーゼを含有する口腔内分散性錠剤を生産する方法。

【請求項 2】

前記口腔内分散性錠剤は凍結乾燥物を含有する、請求項 1 に記載のブルルリパーゼを含有する口腔内分散性錠剤を生産する方法。

【請求項 3】

前記口腔内分散性錠剤はブルルリパーゼの前記水溶液、乳濁液または懸濁液の凍結乾燥物を含有する、請求項 1 または 2 に記載のブルルリパーゼを含有する口腔内分散性錠剤を生産する方法。

【請求項 4】

前記口腔内分散性錠剤は 0 以下の温度でフリーズドライされた、ブルルリパーゼの前記水溶液、乳濁液または懸濁液の凍結乾燥物を含有する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のブルルリパーゼを含有する口腔内分散性錠剤を生産する方法。

【請求項 5】

前記口腔内分散性錠剤は発泡性添加剤および崩壊剤を含有しない、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のブルルリパーゼを含有する口腔内分散性錠剤を生産する方法。

【請求項 6】

前記口腔内分散性錠剤は結合剤および構造形成賦形剤からなる群から選択される、少なくとも 1 種の賦形剤を含有する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のブルルリパーゼを含有する口腔内分散性錠剤を生産する方法。

【請求項 7】

前記口腔内分散性錠剤はブルルリパーゼ、結合剤、構造形成賦形剤、ならびに随意に、pH を調整するための酸もしくは塩基、および / または崩壊または溶解の挙動を改善するための界面活性剤を含有する、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載のブルルリパーゼを含有する口腔内分散性錠剤を生産する方法。

【請求項 8】

前記口腔内分散性錠剤はブルルリパーゼ、魚ゼラチン、マンニトール、および水酸化ナトリウムを含有する、請求項 7 に記載のブルルリパーゼを含有する口腔内分散性錠剤を生産する方法。

【請求項 9】

前記口腔内分散性錠剤はブルルリパーゼタンパク質を 0 . 1 ~ 2 0 m g 含む請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のブルルリパーゼを含有する口腔内分散性錠剤を生産する方法。

【請求項 10】

前記口腔内分散性錠剤が、200 μ l のプリスター中に、0 . 1 ~ 2 0 m g、好ましくは 0 . 5 ~ 1 0 m g、および特に好ましくは 1 ~ 5 m g のブルルリパーゼタンパク質を含有する、または、1200 μ l のプリスター中に、5 ~ 2 5 m g のブルルリパーゼタンパク質を含有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のブルルリパーゼを含有する口腔内分散性錠剤を生産する方法。

【請求項 11】

ブルルリパーゼを含む液体医薬組成物を生産する方法であって、

少なくとも 1 種の結合剤を含むブルルリパーゼを含有する水溶液、乳濁液または懸濁液を用意するステップと、

前記水溶液、乳濁液または懸濁液を鋳型へと充填するステップと、

前記鋳型中の前記水溶液、乳濁液または懸濁液を凍結させるステップと、

前記鋳型中の前記水溶液、乳濁液または懸濁液をフリーズドライさせるステップと、

前記フリーズドライさせるステップの後、得られた凍結乾燥物を液体に入れるステップと、

を含む、ブルルリパーゼを含む液体医薬組成物を生産する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、口腔内分散性錠剤に関し、この口腔内分散性錠剤はブルルリパーゼを含むことを特徴とする。本発明はさらに、水または他の飲料中にそのような口腔内分散性錠剤の溶液を含有する、液体医薬組成物に関する。本発明は、そのような口腔内分散性錠剤もしくは溶液を含有するか、またはそれからなる医薬製品に関する。特に、本発明は、消化不良、特に膵外分泌機能不全の治療に適切であるような医薬製品に関する。特に、そのような医薬製品は、膵嚢胞線維症を有する患者の膵外分泌機能不全の治療、および小児科の患者の膵外分泌機能不全の治療に適切である。

【背景技術】

【0002】

膵外分泌機能不全は、膵臓酵素の不十分な形成が生じる疾患であり、その結果として、もはや食物を十分に消化できなくなる。この疾患は、例えば、慢性膵炎における膵臓組織の損失または膵臓癌によって罹患するが、膵嚢胞線維症などの遺伝学的に関連する疾患が

10

20

30

40

50

原因で、先天性のものである可能性もある。膵外分泌機能不全は、脂漏症（脂肪便）などの様々な消化の問題をもたらし、かつ通常は、食事と共に消化酵素を投与すること（酵素補充療法）によって治療される。

【 0 0 0 3 】

膵嚢胞線維症は、常染色体劣性遺伝性の代謝障害であり、外分泌腺の全分泌の組成が変更される。膵嚢胞線維症では、細胞の塩および水の輸送が妨害され、とりわけ、膵臓により形成される消化液は、正常なものより粘着性であり、腺の排出管を詰まらせる。蓄積する消化液は、膵臓への刺激作用をもたらす、最終的には損傷をもたらす。

【 0 0 0 4 】

酵素補充の場合には、ブタの膵臓から得られる生産物が、いわゆる「パンクレアチン」の形態で、経口投与される。パンクレアチンは、多段プロセスで生産される固体であり、そのプロセスは、ブタの膵臓を脱脂すること、およびそこから繊維を除去することを含む。パンクレアチンは褐色粉体であり、所望の主成分であるリパーゼ、プロテアーゼ、およびアミラーゼに加えて、ブタの膵臓からの多くの残留物も含有する。ヨーロッパ薬局方（Ph. Eur.）には、パンクレアチンは、「膵臓粉体」（膵臓の粉体）として、およびアメリカ薬局方（USP）には、「パンクレアチン」または「パンクレリパーゼ」として記載されている。パンクレアチンのための、投与の一般的に利用可能な形態は、それぞれ、膵臓酵素、特にパンクレアチンリパーゼが酸性の胃液中で不安定であるので耐胃液性フィルムコーティングを備えることが好ましい、コーティング錠、マイクロ錠剤、マイクロ糖衣錠、カプセル剤、粉体、および粒剤またはペレット剤である。

【 0 0 0 5 】

しかしながら、パンクレアチンを用いる治療には、不利な点がある。一方、パンクレアチンは、膵臓からの非活性成分を大きい割合で含有している。したがって、その活性は比較的低く、効果的な治療を達成するために、大量のパンクレアチンを服用しなければならない。その製剤に応じて、多くのカプセル剤または錠剤を、服用しなければならず；個々の場合では、これらは、1回の食事当たり最大8～15個の錠剤またはカプセル剤であることもある。これは、不快であり、しばしば服薬遵守の問題につながる。一方、パンクレアチンは、ブタの膵臓に由来する、可変量のウイルスおよび微生物の不純物を含有する。ウシ海綿状脳症に関する議論の観点から、医薬製品中の、哺乳動物に由来する生物学的不純物は、承認当局によりますます批判的に見られている。したがって、動物組織から生産された医薬製品の承認は、ますます問題となる。さらになお問題であるのは、幼児および小児へのパンクレアチンの投与である。通常、幼児および小児は、カプセル剤を飲み込むことができない。したがって、例えば膵臓酵素調製物を含有しているカプセル剤を開け、その中に含有される、固体の耐胃液性にコーティングされた多粒子ユニットを、食品上または食品中に分配する。そのような経口摂取の場合には、機能的な耐胃液性コーティングの完全性は、咀嚼することにより破壊される可能性があり、酵素は、特に胃を通過する前に、間違った場所で放出され、変性し、したがって無効力化され得る。加えて、パンクレアチンは、液体形態で投与できず、同様に小児科における使用の障害の代表である。

【 0 0 0 6 】

さらに、プロテアーゼおよびアミラーゼは、パンクレアチン生産物中に常に存在し、いくつかの治療において望ましくなく：アミラーゼの含有は、膵嚢胞線維症を有する子供に望ましくなく、プロテアーゼは、急性膵炎または活性期の慢性膵炎の患者には禁忌である（特許文献1参照）。したがって、単一のタンパク質としてのリパーゼが利用可能であれば有利であろう。

【 0 0 0 7 】

膵リパーゼ以外のリパーゼの使用は、何度も提案されてきた。特に、微生物学的に生産されたリパーゼは、この目的のために開示されてきた。特許文献2は、真菌種リゾプス・アリズス（*Rhizopus arrhizus*）の発酵、およびその母液からのリパーゼの回収によるリパーゼの調製を開示している。膵臓の機能不全および類似の疾患を治療するための医薬製品としてのリパーゼの使用は、同様に提案されている。特許文献3は、

膵臓の機能不全を治療するための、パンクレアチンと組み合わせた同様のリパーゼの使用を記載している。特許文献4および特許文献1は、細菌のリパーゼが開示されており、膵臓の機能不全を治療するための医薬製品としてのそれらの使用が検討されている。

【0008】

特許文献5は、細菌のリパーゼ、プロテアーゼ、およびアミラーゼを含有する組成物を開示している。リパーゼは、シュードモナス (*Pseudomonas*) 属またはバークホルデリア (*Burkholderia*) 属に、またはバークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*) 種に由来してもよい。特許文献6は、同じ原料を含む速崩壊錠を開示しており、その速崩壊錠は、さらに発泡性添加剤を含有する。錠剤は、口腔中で迅速に溶解する。リパーゼの安定化は、結晶化または架橋によりもたらされる。ある特定のプロテアーゼおよびある特定のアミラーゼを含む混合物中の、バークホルデリア属に由来するリパーゼの、架橋されたりリパーゼ結晶の使用が開示される。

10

【0009】

最後に、特許文献7は、消化障害、特に膵炎および膵嚢胞線維症を治療するための、ブルルリパーゼの液体形態の調製を開示している。リパーゼは、バークホルデリア属、シュードモナス属、またはイネ苗立枯細菌病菌種 (*Burkholderia plantarii*) を発酵し、および培養上清からリパーゼを回収することにより得られる。

【0010】

しかしながら、ブルルリパーゼは、これまで医薬製品におけるその実際の使用を妨げてきた欠点を有する。それは、液体溶液中で熱不安定性であり、したがってそのような溶液は、室温で保管できず、これが欠点である。錠剤および粒剤の調製には、通常は、活性の相当な損失が伴う (未公表のデータ)。錠剤化するプロセスでは、20~70%のブルルリパーゼは、通常不活性化される。これは、リパーゼ活性の減少をもたらすだけでなく、様々なバッチにおける活性成分含有量の許容しがたい偏りをもたらす。

20

【0011】

パンクレアチンとは対照的に、ブルルリパーゼを用いると、たった1つの単一の消化酵素を含む医薬製品を提供することが可能である。さらに、ブルルリパーゼの比活性は非常に高いため、少量の物質のみを投与すればよい。ブルルリパーゼの安定性および活性のためのpH範囲は、pH4およびpH9の間であり、したがって、胃において非活性化されるブタ・リパーゼまたはブタ・パンクレアチンのそれぞれ安定性および活性に対する制約を克服する。限られた期間において、ブルルリパーゼは、pH4よりずっと低いpH値でもストレスに耐えることができる。このことは、細菌のリパーゼの脂肪分解効果が、市場で一般的な、消化障害の治療のための製品を用いる場合よりも、より高い効果で胃腸管において適用できることを意味する。ブルルリパーゼが、パンクレアチンに反して、胃液のpH値で、ある特定の期間、おおむね安定しているという事実により、経口投与形態の調製物の生産に、ブルルリパーゼが適切であるように思われる。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【文献】米国特許第5,645,832号明細書

40

独国特許出願公開第1642654号明細書

欧州特許出願公開第387945号明細書

米国特許第5,489,530号明細書

米国特許出願公開第2006/121017号明細書

国際公開第2010/025126号パンフレット

国際公開第2010/085975号パンフレット

国際公開第2010/025126号パンフレット

欧州特許第1804764号明細書

米国特許出願公開第2002/112449号明細書

【非特許文献】

50

【0013】

【文献】Erlanson, Ch. および Borgstrom, B: 「Tributyrine as a Substrate for Determination of Lipase Activity of Pancreatic Juice and Small Intestinal Content」; Scand. J. Gastroent. 5, 293 - 295 (1970)

Demeester, J. et al.: 「XI. Microbial Lipases (F.I.P)」; Drugs and the pharmaceutical sciences: 84, Pharmaceutical enzymes, 379 - 382 (1997)

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明の目的は、ブルリパーゼを含有する医薬製品を提供することである。この医薬製品は、ブルリパーゼの前述の問題を解決または緩和するように意図される。特に、医薬製品は、活性を大きく損失させることなく生産可能であるべきである。さらに、活性を激しく損失させることなく保管できる医薬製品を提供することが、本発明の目的である。加えて、その医薬製品は、正確に定義された用量で生産可能であるべきである。さらに、生産プロセスの間に、使用されるブルリパーゼの活性を大幅に減少させることなく、そのような医薬製品を生産することを可能とするプロセス（方法）が提供される。加えて、この医薬製品は、ブルリパーゼの液体形態の調製物の調製を可能とするはずであり、この調製物において、ブルリパーゼの活性は、医薬製品を調製するために本来使用されるブルリパーゼの活性と比較して、わずかに減少するだけであるか、または全く減少しない。この医薬製品は、液体形態の調製物中のブルリパーゼの投与を可能とするように意図される。したがって、小児科で使うことができ、ならびに / または膵囊胞線維症の治療、および / もしくは人工栄養における経管投与に適切である液体医薬組成物を提供することも本発明の目的である。

20

【発明を実施するための形態】

【0015】

口腔内分散性錠剤

30

本発明の1つの態様は、口腔内分散性錠剤であり、この口腔内分散性錠剤は、ブルリパーゼを含有することを特徴とする。ブルリパーゼ（国際一般名、INN）は、細菌種イネ苗立枯細菌病菌のリパーゼである。ブルリパーゼは、トリアシルグリセロールヒドロラーゼ（EC 3.1.1.3）であり、イネ苗立枯細菌病菌およびイネもみ枯細菌病菌（Burkholderia glumae）により生産されたりパーゼに相当するアミノ酸配列を有する。ブルリパーゼは、非組み換え型のグラム陰性細菌であるイネ苗立枯細菌病菌が生産株として使用される、古典的な発酵プロセスによって生産される。純粋なブルリパーゼは、3,500 u / mg（1ミリグラムのタンパク質当たりのトリブチリン単位）より高い比活性を有することもある。この高い脂肪分解活性のために、ブルリパーゼは、健康な人々および病気の人々における消化性能を助力するのに特に適切である。ブルリパーゼは、非常に高い濃度および高い活性で得ることができるため、少量の物質（すなわち、小さな質量または小さな体積の溶液のそれぞれ）のみを投与すればよい。消化障害を治療するための、ブルリパーゼの液状調製物の適切性は特許文献7により公知である。

40

【0016】

ブルリパーゼの固体形態の調製物の調製には、通常は、ブルリパーゼの活性の激しい損失が伴う。一般的には、使用されるブルリパーゼの本来の活性の約60%のみしか、錠剤に残らない。活性損失の程度は、プロセス条件にも依存する。同時に、ブルリパーゼは、錠剤に使用される一部の賦形剤に対して影響を受けやすいと思われる。しかしながら、驚くべきことに、ブルリパーゼを含有している口腔内分散性錠剤を生産すること

50

が可能であることを実証でき、その生産は、ブルルリパーゼの活性を損失させることなく事実上可能であった。口腔内分散性錠剤は、容易に生産でき、医薬製品にとって一般的な期間の、室温での保管を可能とする。数年間の保管においてさえ、その中に含有されるブルルリパーゼの活性は、薬学的に許容可能な程度までしか減少しない。

【 0 0 1 7 】

加えて、本発明による口腔内分散性錠剤は、例えば、場合によっては攪拌を用いて、口腔内分散性錠剤を、水、飲料等のような液体と単に組み合わせることにより、溶液、乳濁液、または懸濁液の、単純で迅速な調製を可能とする。したがって、口腔内分散性錠剤は、保管の間、調製物を冷却する必要無しに、液体医薬製品の提供を可能とする。一方で、ブルルリパーゼの液体形態の調製物は、熱不安定性であり、途切れないクールチェーンにまつわる問題全てを伴う冷却溶液の形態でしか売買できない。ここで、口腔内分散性錠剤は、液体形態の調製物の保管を回避するように、成功裡に使用できる。梱包も、液体の場合よりも簡単である。

【 0 0 1 8 】

ヨーロッパ薬局方、第 8 版 (Ph. Eur.)、Volume 1 - general part、monographic groups に従って、口腔内分散性錠剤には、最大で 3 分の崩壊時間 (水中) が必要である。本明細書に記載された口腔内分散性錠剤は、20 の水中に 2 分未満で溶解する。しかしながら、攪拌した場合は、口腔内分散性錠剤は通常、数秒以内、典型的には 10 秒未満、通常は 2 ~ 5 秒で溶解される。

【 0 0 1 9 】

本明細書に記載されるような口腔内分散性錠剤は凍結乾燥物を含有することが好ましい。口腔内分散性錠剤は、ブルルリパーゼを含有する組成物の凍結乾燥物を含有することが特に好ましい。そのような凍結乾燥物は、ブルルリパーゼの溶液、乳濁液、または懸濁液から、例えばフリーズドライすることにより調製できる。代替的な調製プロセスは、例えば噴霧乾燥、真空乾燥、または噴霧フリーズドライである。フリーズドライおよび噴霧フリーズドライを用いると、調製を、低温で穏やかに行うことができる。凍結乾燥物は、溶液から調製されることが好ましい。溶液は、非常に均質で、かつ高度に多孔性の凍結乾燥物を与え、この凍結乾燥物は、液体中に急速に溶解する。ブルルリパーゼの水溶液の凍結乾燥物を含有する、本発明による口腔内分散性錠剤が、特に好ましい。そのような溶液は、活性成分が非常に均質に分散している凍結乾燥物を生産する。さらに、フリーズドライの間の温度は、0 以下であることが好ましい。そのような温度において、ブルルリパーゼは安定している。本発明による口腔内分散性錠剤がブルルリパーゼの水溶液の凍結乾燥物を含有するなら、それは特に好ましく、この凍結乾燥物は、0 以下の温度でフリーズドライされている。ブルルリパーゼの溶液、乳濁液、または懸濁液は、フリーズドライされる前に、液体空気を用いて冷却されることが最も好ましい。急速な冷却は、均質に凍結された塊をもたらす。フリーズドライプロセスでは、古典的な錠剤のプレス成形の際よりも少ない賦形剤が使用され、その必要な賦形剤は、不活性化する様式で、ブルルリパーゼに対して作用しないか、ほとんど作用しない。ブルルリパーゼの発現および培養上清の治療後に形成されるような、凍結乾燥物を調製するためのブルルリパーゼの溶液の使用が、最も好ましい。その後、これらの溶液は、賦形剤と共に混合され、凍結乾燥されてもよい。口腔内分散性錠剤は、本明細書に記載されるような凍結乾燥物からなることが特に好ましい。

【 0 0 2 0 】

本発明による口腔内分散性錠剤の生産では、驚くべきことに、ブルルリパーゼは、不活性化されないか、またはほとんど不活性化されない。さらに、この口腔内分散性錠剤は、驚くべきことに、室温での保管において安定している。したがって、ブルルリパーゼの人為的な安定化が不要なこともある。結晶ブルルリパーゼの使用は不必要となる。ブルルリパーゼを架橋する必要もない。この両方は、リパーゼの安定化に関する文献において提唱されている (例えば、特許文献 8、段落 [0 3 3] 参照)。しかしながら、結晶化は、複雑で、容易に再現可能ではないプロセスであり、架橋は、同様に複雑であり、通常はブル

10

20

30

40

50

ルリパーゼの部分的な不活性化をもたらす。したがって、本発明による口腔内分散性錠剤は、その中に含有されるブルリパーゼが化学修飾されていないことを特徴とすることが好ましい。その中に含有されるブルリパーゼが、結晶形態で存在するのではなく、すなわち、非晶形であることを特徴とすることもさらに好ましい。ブルリパーゼが、化学修飾されておらず、非晶形で存在することが特に好ましい。本発明による口腔内分散性錠剤は、好ましくは、0.01重量%～90重量%、より好ましくは0.1重量%～40重量%、特に好ましくは1重量%～30重量%、および最も好ましくは2重量%～20重量%のブルリパーゼを含有する。特に指示のない限り、本明細書において与えられる全てのパーセンテージは、カールフィッシャーに従って測定されるような、残留水分含有量を含まない口腔内分散性錠剤の合計質量を指す。

10

【0021】

ブルリパーゼが圧力の作用により不活性化される可能性があるので、高い圧力は可能な限り避けられるべきである。したがって、本発明による口腔内分散性錠剤では、プレス成形工程が不要である本発明による生産プロセスが好ましい。本発明による口腔内分散性錠剤では、口腔内分散性錠剤を圧縮するまたは固めるためのいかなる機械的な圧衝撃も不要である、本発明による生産プロセスが特に好ましい。

【0022】

ブルリパーゼに加えて、本発明による口腔内分散性錠剤は、賦形剤も含有する。本出願に関する賦形剤は、医薬組成物に慣習的に使用される全てのアジュバントである。活性物質、特に酵素は、本出願に関する賦形剤ではない。賦形剤は、例えば、「米国薬剤師協会」の「薬学的賦形剤のハンドブック」に記載される。本発明による口腔内分散性錠剤に特に適切な賦形剤は、例えば、特許文献9の段落[0019]に記載されている。本発明による口腔内分散性錠剤は、好ましくは、10重量%～99.99重量%、より好ましくは60重量%～99.9重量%、特に好ましくは70重量%～99重量%、および最も好ましくは80重量%～98重量%の賦形剤を含有する。

20

【0023】

本発明による口腔内分散性錠剤は、ブルリパーゼに加えて、少なくとも1種の結合剤を含有することが好ましい。原理的には、公知の結合剤の全てが適切である。しかしながら、結合剤は、ゼラチン、加水分解されたゼラチン、ポリビニルピロリドン、例えばKollidon（登録商標）、セルロースエーテル、およびアルファ化デンプンからなる群から選択されることが好ましい。ゼラチンが特に好ましく、魚ゼラチンが最も好ましい。特に、結合剤は、変質されていない天然の魚ゼラチン、非ゲル化魚ゼラチン、加水分解された魚ゼラチン、または噴霧乾燥された魚ゼラチンであってもよい。結合剤は、賦形剤用に上で示された量で存在できる。好ましくは、本発明による口腔内分散性錠剤は、結合剤および構造形成賦形剤からなる群から選択される、少なくとも1種の賦形剤を含有する。

30

【0024】

原理的には、公知の充填剤および構造形成賦形剤の全てが適切である。これらは、糖アルコール類、糖類、セルロース粉末、硫酸カルシウム、および微結晶性セルロースからなる群から選択されることが好ましい。糖アルコール類および糖類が好ましく、マンニトールが最も好ましい。構造形成賦形剤は、賦形剤用に上で示された量で存在できる。

40

【0025】

本発明による口腔内分散性錠剤は、0.01重量%～90重量%のブルリパーゼ、5重量%～90重量%の結合剤、および5重量%～90重量%の構造形成賦形剤を含有することが好ましい。本発明による口腔内分散性錠剤は、0.1重量%～40重量%のブルリパーゼ、20重量%～80重量%の結合剤、および20重量%～80重量%の構造形成賦形剤を含有することがより好ましい。本発明による口腔内分散性錠剤は、1重量%～30重量%のブルリパーゼ、25重量%～55重量%の結合剤、および20重量%～50重量%の構造形成賦形剤を含有することが特に好ましい。本発明による口腔内分散性錠剤は、2重量%～20重量%のブルリパーゼ、30重量%～50重量%の結合剤、および25重量%～45重量%の構造形成賦形剤を含有することが最も好ましい。

50

【 0 0 2 6 】

さらに、本発明による口腔内分散性錠剤は、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、溶解補助剤、浸透圧を調節するための塩、崩壊剤、発泡性添加剤、およびpH緩衝液からなる群から選択される賦形剤を含有することもある。本発明による口腔内分散性錠剤は、ブルルリパーゼ、結合剤、構造形成賦形剤、乳化剤、および場合によっては、pH値を調整するための酸または塩基を含有するか、またはそれらからなることが好ましい。本発明による口腔内分散性錠剤は、ブルルリパーゼ、結合剤、構造形成賦形剤、および場合によっては、pHを調整するための酸または塩基を含有するか、またはそれらからなることがより好ましい。本発明による口腔内分散性錠剤は、ブルルリパーゼ、魚ゼラチン、マンニトール、および水酸化ナトリウムを含有するか、またはそれらからなることが最も好ましい。また、本発明による口腔内分散性錠剤は、ブルルリパーゼ、魚ゼラチン、マンニトール、およびクエン酸からなることが特に好ましい。また、本発明による口腔内分散性錠剤は、ブルルリパーゼ、魚ゼラチン、マンニトール、およびポロキサマーからなることが特に好ましい。また、本発明による口腔内分散性錠剤は、ブルルリパーゼ、魚ゼラチン、マンニトール、およびポリソルベートからなることが特に好ましい。

10

【 0 0 2 7 】

全ての他の原料に加えて、本明細書に開示される本発明による口腔内分散性錠剤はまた、残留量の水を含有してもよい。口腔内分散性錠剤中の残留水分の量は、好ましくは10重量%以下、より好ましくは7重量%以下、および最も好ましくは5重量%以下である。さらに、残留水分の量が0.1から10重量%までの範囲、好ましくは0.5から6重量%までの範囲、およびより好ましくは1から5重量%までの範囲内にあることが好ましい。残留水分の量は、それぞれ口腔内分散性錠剤の合計質量を指す。

20

【 0 0 2 8 】

ブルルリパーゼ、魚ゼラチン、マンニトール、水酸化ナトリウム、および残留量の水を含有する、本発明による口腔内分散性錠剤もまた、好ましい。ブルルリパーゼ、魚ゼラチン、マンニトール、水酸化ナトリウム、および残留量の水からなる、本発明による口腔内分散性錠剤が、特に好ましい。酸または塩基がpH値の調整のために使用される場合、口腔内分散性錠剤がこの酸または塩基を含有するという記述は、この酸または塩基の一部が、口腔内分散性錠剤の他の成分により中和され、したがってそれらの塩の形態で存在するという状態にも関する。

30

【 0 0 2 9 】

好ましい賦形剤は、口腔内分散性錠剤の保管の間、ブルルリパーゼの安定性を低下させないか、または実質的に低下させない。フリーズドライの間にフリーズドライされる液体組成物、およびフリーズドライのために調製される場合の液体組成物にも同じことが言える。しかしながら、これらは、約10 超では長期間保管できず、必要に応じて冷却する必要があるが、これは、そうしなければ、これらが部分的に不活性化されるためである。しかしながら、通常は、このことは、述べられた賦形剤の影響に起因するとは考えられない。これはむしろブルルリパーゼの特性である。

【 0 0 3 0 】

さらに、本発明による口腔内分散性錠剤は、安定化剤を含有してもよい。これらは、口腔内分散性錠剤自体中のブルルリパーゼを安定化させる安定化剤であってもよい。さらに、これらはまた、フリーズドライにより口腔内分散性錠剤を調製するために使用される液体組成物中のブルルリパーゼを安定化させる安定化剤であってもよい。これらはまた、それらを溶解、乳化、または懸濁することにより口腔内分散性錠剤から生産される液体医薬製品中のブルルリパーゼを安定化させる安定化剤であってもよい（さらに以下を参照）。最後に、これらはまた、食物摂取後に、身体中および特に胃腸管中のブルルリパーゼを安定化させる安定化剤であってもよい。安定化剤は、塩、有機酸、アミノ酸、界面活性剤、糖類、油、または粘度調節剤からなる群から選択されることが好ましい。安定化剤として塩化カルシウムを含有する、本発明による口腔内分散性錠剤が好ましい。

40

【 0 0 3 1 】

50

ブルルリパーゼに加えて、本発明による口腔内分散性錠剤は、他の活性成分を含有できる。

【0032】

ブルルリパーゼは、一部の発泡性添加剤および崩壊剤に影響を受けやすい。ブルルリパーゼは、発泡性添加剤から生じたガス気泡の界面における高エネルギーの界面現象の結果として、不活性化されることもある。したがって、口腔内分散性錠剤は、本明細書に記載されるようなものであることが好ましく、この口腔内分散性錠剤は、発泡性添加剤を含有しない。崩壊剤を含有しない口腔内分散性錠剤もまた、好ましい。発泡性添加剤も崩壊剤も含有しない口腔内分散性錠剤が、最も好ましい。

【0033】

本明細書に記載されるような口腔内分散性錠剤は、好ましくは0.1~20mg、より好ましくは0.5~10mg、特に好ましくは1~5mgのブルルリパーゼタンパク質を含有する。この点で、ブルルリパーゼの量は、その活性、および特定の治療に必要な投与量に当然依存する。したがって、0.1mg未満の量または20mgを超える量のブルルリパーゼタンパク質を使用することも可能である。

【0034】

本明細書に記載されるような本発明による口腔内分散性錠剤は、ブルルリパーゼに加えて、他の酵素、特に他の消化酵素を含有できる。特に、プロテアーゼおよびアミラーゼからなる群から選択される酵素は、消化酵素として考慮される。本発明は、プロテアーゼおよびアミラーゼの両方を含有する口腔内分散性錠剤にも関する。しかしながら、さらなる酵素を含有しない口腔内分散性錠剤が好ましい。そのような医薬形態は、プロテアーゼおよびアミラーゼなどの他の酵素の存在が望ましくない疾患の治療に適切である。例えば、プロテアーゼは、急性膵炎、または活性期の慢性膵炎に禁忌である。アミラーゼは、膵囊胞線維症において特に不都合である。

【0035】

口腔内分散性錠剤から生産される液体医薬組成物

本発明のさらなる態様は、ブルルリパーゼを含む液体医薬組成物であって、本明細書に記載されるような本発明による口腔内分散性錠剤を液体へ入れることにより調製されることを特徴とする液体医薬組成物である。したがって、口腔内分散性錠剤は、Alka-Seltzer（登録商標）を使用する場合と同じ方法に従って、生産および服用される。このタイプの液体医薬組成物は、特に子供に対してでさえ、容易に投与できるという利点を持つ。本発明による液体医薬組成物は、医薬製品の都合のよい投与の可能性、食品中のブルルリパーゼの均質な分布、および人工栄養における適用（経管投与）の可能性を提示する。本発明による液体医薬組成物は、本発明による口腔内分散性錠剤を、飲料へ入れることにより調製されることが好ましい。飲料は、例えば、水、オレンジジュースなどのフルーツジュース、牛乳等であってよい。本発明による液体医薬組成物は、溶液、懸濁液、または乳濁液であってよい。溶液が好ましい。水溶液が最も好ましく、その中では、飲料水の溶液が好ましい。

【0036】

液体医薬組成物中では、ブルルリパーゼは、0.0002mg/ml~50mg/mlの濃度、より好ましくは0.002mg/ml~5mg/mlの濃度、特に好ましくは0.001mg/ml~2mg/mlの濃度で存在することが好ましい。ブルルリパーゼの場合には、このデータは、ブルルリパーゼタンパク質に基づく。ブルルリパーゼは、通常は、糖類（例えば6-デオキシ-タレン（6-deoxy-talane））に関連して存在するが、ブルルリパーゼ含有量の測定では考慮されることはない。このことは、本明細書のブルルリパーゼに対して与えられる全ての量に適用するものとする。

【0037】

本発明による口腔内分散性錠剤はまた、当然、そのまま経口投与され、その後極めて短時間で、口腔中で溶解できる。しかしながら、本発明による液体医薬組成物としての投与が好ましい。本発明による口腔内分散性錠剤のみが、これまで医薬製品としてのブルルリ

10

20

30

40

50

パーゼの広範な使用を妨げてきた３つの問題を解決するので、ブルルリパーゼを含有する液体医薬組成物の提供を可能とする。本発明による口腔内分散性錠剤は、容易に、かつブルルリパーゼの活性を大きく損失させることなく調製できる。本発明による口腔内分散性錠剤は、ブルルリパーゼの活性を大きく損失させることなく長期間保管でき、かつ食物摂取の直前に、簡単な手段を用いて、数秒以内に液体の医薬形態に転換できる。これはまた、事実上、活性を損失させることなく行われる。

【００３８】

本発明による液体医薬組成物は、消化不良を予防および／もしくは治療するための、または消化不良が一因となる疾患を予防および／もしくは治療するための医薬製品であることが好ましい。食事を開始した後、好ましくは食事のおよそ１／４を摂取した後に、その飲料を飲み始めることが好ましい。

10

【００３９】

口腔内分散性錠剤を生産するためのプロセス

本発明のさらなる態様は、本明細書に記載されるような本発明による口腔内分散性錠剤を生産するプロセスであって、

- ブルルリパーゼおよび賦形剤を含有する水溶液、乳濁液、または懸濁液を用意するステップと、
 - 水溶液、乳濁液、または懸濁液を鋳型へと充填するステップと、
 - 鋳型中の、水溶液、乳濁液、または懸濁液をフリーズさせるステップと、
 - 鋳型中の、水溶液、乳濁液、または懸濁液をフリーズドライさせるステップと
- を含む。

20

【００４０】

口腔内分散性錠剤中のブルルリパーゼの活性の回収率は、凍結乾燥物を調製するために使用される溶液、乳濁液、または懸濁液と比較して、通常は９０％を超える。口腔内分散性錠剤の生産において使用される水溶液、乳濁液、または懸濁液中のブルルリパーゼの活性の、少なくとも９０％、より好ましくは９５％、および最も好ましくは９８％が口腔内分散性錠剤中に回収される、前述のプロセスが好ましい。溶液が使用されることが好ましい。

【００４１】

このプロセスを行うために、本発明による口腔内分散性錠剤を生産するための、本明細書に記載される全ての溶液、乳濁液、または懸濁液が適切である。さらに、これらの溶液、乳濁液、または懸濁液は、口腔内分散性錠剤のために記載される全ての原料、特に賦形剤を含有できる。さらに、本明細書に記載される、プロセスのステップおよびプロセス条件の全ては、制限無しに、凍結およびフリーズドライのために使用できる。一形態として、フリーズドライ向けのプリスター（b l i s t e r）が使用されることが好ましい。そのようなプリスターは、開示されている（例えば、特許文献１０参照）。

30

【００４２】

医薬製品

本発明のさらなる態様は、本発明による口腔内分散性錠剤または本発明による液体医薬製品を含む、リパーゼ不足を予防または治療するための医薬製品である。この医薬製品は、成人、小児、および幼児における消化不良を予防または治療するための医薬製品であることが好ましい。この医薬製品は、小児および幼児を治療するための医薬製品であることが好ましい。また、この医薬製品は、特に膵炎の結果としての消化障害、および膵囊胞線維症において生じる消化障害を治療するための医薬製品であることが好ましい。この医薬製品は、膵炎、特に膵外分泌機能不全などの膵臓病、および膵炎、特に膵外分泌機能不全などの、膵囊胞線維症に関連する膵臓病を予防および／または治療するための医薬製品であることが特に好ましい。

40

【実施例】

【００４３】

試薬／賦形剤

50

A v i c e l (登録商標) P H - 1 0 1 : F M C 社の微結晶性セルロース ;
E m c o m p r e s s : R o s e n b e r g 、ドイツの J R S P h a r m a 社、リン
酸水素カルシウム二水和物 ;
K o l l i d o n (登録商標) C L : L u d w i g s h a f e n 、ドイツの B A S F
S E 社のポリビニルピロリドン ;
A e r o s i l (登録商標) : E s s e n 、ドイツの E v o n i k I n d u s t r i e s
A G 社の発熱性ケイ酸。

【 0 0 4 4 】

分析の方法

特に指示のない限り、脂肪分解活性の分析的測定は、非特許文献 1 に従って、いわゆる
トリブチリンアッセイにより行われる。いわゆるトリブチリンアッセイにより測定された
脂肪分解活性の表示は、T B U 単位 (T B U u . 、場合によって T B U と略される) で
同義的に行われ、ここで、その表記 (省略点の有り / 無し、ハイフンの有り / 無し、なら
びにスペースの有り / 無し) は、場合によって、科学文献によって大幅に異なる。つまり
、 1 単位 (1 酵素単位) の酵素活性は、 1 分当たり $1 \mu \text{mol}$ の基質の物質変換に相当す
る。

【 0 0 4 5 】

与えられる値は、正規化された値であり、ブルルリパーゼのタンパク質含有量に基づく
。残留水分含有量は、カールフィッシャーに従って測定される。ここで、場合によっては
、ホルムアミドが可溶化剤として使用される。

【 0 0 4 6 】

破壊強度の分析的測定は、ヨーロッパ薬局方 (P h . E u r . 「 2 . 9 . 8 B r e a k i n g s t r e n g t h o f t a b l e t s 」) の関連する方法に従って、 S c h l e u n i g e r 6 D タイプの破壊強度試験器を用いて行われる。

【 0 0 4 7 】

実施例 1 : 口腔内分散性錠剤の調製

フリーズドライさせるための溶液の調製

2 6 . 1 1 部の水、 5 部の魚ゼラチン、および 4 部のマンニトールを合わせ、撹拌しな
がら 60 ± 2 まで加熱する。その溶液を 8 ± 2 まで冷却し、得られた溶液の p H
値を、 3 重量 % の水酸化ナトリウムの水溶液を添加することにより、 $7 . 75 \pm 0 . 25$
に調整する。そのためには、 1 . 4 4 部の水酸化ナトリウム溶液が必要である。その後、
6 3 . 4 5 部のブルルリパーゼ溶液を添加し、よく混合する。ブルルリパーゼ溶液は、 2
3 . 6 4 m g タンパク質 / m l のブルルリパーゼ濃度を有する。

【 0 0 4 8 】

フリーズドライ

このように調製した 2 0 0 m g の溶液を、それぞれ各ブリスターの 1 つの窪みへ入れる
。この窪みは、直径 1 1 . 5 0 m m および高さ 2 . 5 0 m m の錠剤の形状である。その後
、溶液を充填したブリスターを、 3 ~ 4 分以内に $- 80$ まで冷却する。その後、この冷
凍生産物を、 0 で、約 9 時間の期間にわたって、 5 重量 % 未満の含水量に下がるまで乾
燥させる。このように生産した錠剤は、 3 m g のブルルリパーゼタンパク質を含有する。
水中に錠剤を溶解した後、ブルルリパーゼ活性の回収率は、本来使用されるブルルリパー
ゼ溶液の活性の 9 8 . 7 % であった。この回収率で、その損失が、使用される機器にブル
ルリパーゼが接着することによってのみ発生すること、およびブルルリパーゼが、実際
には分解または非活性化されないことを、本質的に仮定できる。口腔内分散性錠剤は、許容
可能な視覚的印象を与える。それは、 1 8 . 8 で、 1 0 秒以内に撹拌することで、残留
することなく 1 0 0 m l の水中に溶解する。

【 0 0 4 9 】

実施例 2 : 保管安定性試験

生産された口腔内分散性錠剤のブリスターを、 4 0 および 7 5 % の大気湿度で、 3 ヶ
月間保管した。水中に錠剤を溶解した後、ブルルリパーゼ活性の回収率は、本来使用され

10

20

30

40

50

るブルリパーゼ溶液の活性の96.1%であった。36ヶ月を超える室温での保管では、ブルリパーゼの活性の変化は示されなかった。これらの値は、生産された口腔内分散性錠剤が、医薬製品として使用するためには、保管中に十分に安定していることを示唆する。

【0050】

実施例3：液体医薬製品の調製

プリスターの窪みからの錠剤を、100mlのEvian（登録商標）水中に置く。錠剤は、攪拌しながら2秒以内に、残留することなく溶解する。

【0051】

実施例4：比較例

古典的な錠剤化による、ブルリパーゼ（自家生産からのフリーズドライされた凍結乾燥物）を含有する錠剤の生産

この例では、国際薬学連合（Federation Internationale Pharmaceutique、FIP）の関連する方法により、非特許文献2に従って、脂肪分解活性の分析的測定を行った。この方法により測定された脂肪分解活性の表示は、FIP単位（FIP u.）でなされるが、ここで、この表記（省略点の有り/無し、ハイフンの有り/無し、ならびにスペースの有り/無し）は、場合によって、科学文献によって大幅に異なる。

【0052】

成分1)～6)を、Zoller自由落下混合機中で10分間混合した。成分7)を添加した後、その混合物を、最終的には、さらに5分間混合した。

- 1) ブルリパーゼ凍結乾燥物 11.02 g
(脂肪分解活性：3660 FIP u. / mg)
- 2) Avicel（登録商標）PH-101 38.77 g
- 3) Emcompress（登録商標） 42.01 g
- 4) タルカム Ph. Eur. 4.67 g
- 5) Kollidon（登録商標）CL 1.75 g
- 6) Aerosil（登録商標） 0.78 g
- 7) ステアリン酸マグネシウム Ph. Eur. 1.00 g

合計質量： 100.00 g

【0053】

プレス成形する準備ができた、得られた塊を、135.6 mgの平均質量の錠剤へと圧縮した。この目的のために、7.0 mmのせん孔（糖衣錠形）を備える、タイプKorsch EK 0の偏心錠剤プレス（KORSCH AG、Berlin、ドイツから入手可能）を使用した。プレス圧力は21 kNであった。錠剤の高さは、平均して3.46 mmであり、錠剤の破壊強度は、平均して157 Nであった。

【0054】

使用されるブルリパーゼ凍結乾燥物（活性成分）は、3660 FIP u. / mgの脂肪分解比活性を有する。11.02 gが使用されるため、およそ4033万FIP u.の脂肪分解活性を有するブルリパーゼの合計量を使用する。使用される成分の合計質量が100 gであるため、したがって、圧縮向けの混合物の成分の合計質量に対して、403.3 FIP u. / mgの比活性が算出される。混合後、プレス成形の準備ができた塊で、335 FIP u. / mgの脂肪分解比活性が測定される。したがって、16.9%の脂肪分解活性の損失は、単独で混合することに起因する。この最終生産物、すなわち圧縮錠剤には、244 FIP u. / mgの脂肪分解比活性しかない。したがって、プレス成形の結果として、27.2%（335 FIP u. / mgのプレス成形の準備ができた塊の脂肪分解比活性と比較して）の、脂肪分解活性のさらなる損失が存在する。したがって、ブルリパーゼの凍結乾燥物を処理して錠剤を得ることによる、脂肪分解活性の合計損失は、39.5%（403.3 FIP u. / mgから244 FIP u. / mgまでの減少）である。ブルリパーゼは通常、生産の間に液体溶液として最初に得られるので

10

20

30

40

50

、凍結乾燥が原因で、活性のさらなる損失が存在する。

【 0 0 5 5 】

したがって、混合およびプレス成形による、錠剤の古典的な生産におけるブルルリパーゼ活性の回収率は、本来使用されるブルルリパーゼ凍結乾燥物の活性のわずか 6 0 . 5 % である。これと比較して、本発明による口腔内分散性錠剤の生産におけるブルルリパーゼ活性の回収率は、当初使用されていたブルルリパーゼ溶液の活性の 9 8 . 7 % である。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 P	1/14 (2006.01)	A 6 1 P	1/14

5 4 3 6 ウエーターゼン ピンナウアレ 4

(72)発明者

ジャン リューデマン

シーノオー ノルドマルク アルツナイミッテル ゲゼルシャフト ミト ベシュレンクテル ハフツ
 ング ウント コンパニー コマンデイトゲゼルシャフト ドイツ 2 5 4 3 6 ウエーターゼン ピン
 ナウアレ 4

(72)発明者

リサ ギャレット

シーノオー キャタレント ファーマ ソリューションズ イギリス エスエヌ5 8 アールユー スウ
 インドン ウィルトシャー プラグローブ フランクランド ロード

審査官 春田 由香

(56)参考文献

特表 2 0 0 6 - 5 0 2 9 7 2 (J P , A)

Heubi, J. E. et al. , Safety and Efficacy of a Novel Microbial Lipase in Patients with Exocrine
 Pancreatic Insufficiency due to Cystic Fibrosis: A Randomized Controlled Clinical Trial , The
 Journal of Pediatrics , 2016年 , Vol.176 , p.156-161 , doi:10.1016/j.jpeds.2016.05.049
 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01710644 , Efficacy and Tolerability of NM-BL in Patients
 With Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Cystic Fibrosis , [online] , 2016年06月07日
 , [retrieved on 2021.05.07] , Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/c
 t2/show/NCT01710644

米子 真記 , 海外の指針等における小児の製剤開発 , 薬局 , 2013年 , 第64巻 , 第10号 , p.2
 619-2623

Stoltenberg, I., Breitzkreutz, J. , Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) - a novel solid or
 al dosage form for paediatric use , European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceuti
 cs , 2011年 , Vol.78, No.3 , p.462-469 , doi:10.1016/j.ejpb.2011.02.005

井阪 久美子 , 熊坂 治 , 小児用剤形と服薬アドヒアランス O D錠・チュアブル錠の小児へ
 の適応を視野に入れて , 薬局 , 2013年 , 第64巻 , 第10号 , p.2641-2649

Kristensen, H. G. , WHO guideline development of paediatric medicines: points to consider i
 n pharmaceutical development , International Journal of Pharmaceutics , 2012年 , Vol.43
 5, No.2 , p.134-135 , doi:10.1016/j.ijpharm.2012.05.054

Sznitowska, M. et al. , The physical characteristics of lyophilized tablets containing a model
 drug in different chemical forms and concentrations , Acta Poloniae Pharmaceutica , 2005
 年 , Vol.62, No.1 , p.25-29

Badgujar, B. P., Mundada, A. S. , The technologies used for developing orally disintegrating
 tablets: a review , Acta Pharmaceutica , 2011年 , Vol.61, No.2 , p.117-139 , doi:10.2478/
 v10007-011-0020-8

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 8 / 0 0 - 3 8 / 5 8

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

P u b M e d

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)