

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第4969728号
(P4969728)

(45) 発行日 平成24年7月4日 (2012.7.4)

(24) 登録日 平成24年4月13日 (2012.4.13)

(51) Int.Cl. F I

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/38

請求項の数 12 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2000-602037 (P2000-602037)	(73) 特許権者	501435026
(86) (22) 出願日	平成12年2月29日 (2000.2.29)		エティファーム
(65) 公表番号	特表2003-506316 (P2003-506316A)		フランス・9 2 2 1 3・サン・クルー・セ
(43) 公表日	平成15年2月18日 (2003.2.18)		デクス・ビューロー・ドゥ・ラ・コリンヌ
(86) 国際出願番号	PCT/FR2000/000495		・パティマン・デー・1 9 4
(87) 国際公開番号	W02000/051568	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開日	平成12年9月8日 (2000.9.8)		弁理士 村山 靖彦
審査請求日	平成18年12月14日 (2006.12.14)	(74) 代理人	100064908
審判番号	不服2009-21723 (P2009-21723/J1)		弁理士 志賀 正武
審判請求日	平成21年11月9日 (2009.11.9)	(74) 代理人	100089037
(31) 優先権主張番号	99/02516		弁理士 渡邊 隆
(32) 優先日	平成11年3月1日 (1999.3.1)	(74) 代理人	100110364
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低破碎性の口内散乱型錠剤及びその調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

唾液と接触すると30秒未満で口内で崩壊するように設計されたタイプの急速崩壊性錠剤であって、

飲み込み容易な懸濁液を形成し、

被覆化された、微結晶又は微粒剤の形態にある作用物質と、

少なくとも1の崩壊剤、可溶性薬剤、及び潤滑剤が含まれる賦形剤の混合物とを含み、

当該潤滑剤は、粉末形態にあり且つ当該錠剤表面に分布し、

破碎性が、フランス薬局方(第10版、V.5.1-錠剤の破碎性、1993年1月)に特定されるようにして測定すると、1%未満であり、

これによって当該錠剤を標準プロセスによりパッケージすることが可能であり、そしてそれがパッケージされるブリスター包装より、当該錠剤を押し出してそのシールを穿孔化することで、簡単に取り出せ、取り出す際に当該錠剤が壊れる危険性を低減させることを可能にするのに必要且つ適切な硬度を有することを特徴とする錠剤。

【請求項 2】

最大の大きさが、5 mmより大きいことを特徴とする請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 3】

前記の潤滑剤が、薬学的に許容される潤滑剤であって、その融点が少なくとも35 で

あることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の錠剤。

【請求項 4】

前記の潤滑剤が、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウム=ステアリル=フマレート、ステアリン酸、及び微粉化ポリオキシエチレングリコールを含む群から選択されることを特徴とする請求項 1 乃至 3 の何れか一項に記載の錠剤。

【請求項 5】

前記の潤滑剤が、ステアリン酸マグネシウムであることを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れか一項に記載の錠剤。

【請求項 6】

前記の潤滑剤の量が、1000部当たり0.2乃至10部(潤滑剤の重量/錠剤の全重量)の範囲にあることを特徴とする請求項 1 乃至 5 の何れか一項に記載の錠剤。

10

【請求項 7】

前記の潤滑剤は、その成分粒子が表面にスプレーされたときにそれに接着するような粒径を有することを特徴とする請求項 1 乃至 6 の何れか一項に記載の錠剤。

【請求項 8】

前記の崩壊剤が、クロスカルメロース、クロスポビドン、及びそれらの混合物を含む群より選択されることを特徴とする請求項 1 乃至 7 の何れか一項に記載の錠剤。

【請求項 9】

前記の賦形剤の混合物が、易透化剤、可溶化剤、甘味料、香味料、または着色料を更に含むことを特徴とする請求項 1 乃至 8 の何れか一項に記載の錠剤。

20

【請求項 10】

開封する際に切り取られるプラスチック製のカバーを更に含む、アルミニウムのみからなるブリスタ内にパッケージされるように設計されていることを特徴とする請求項 1 乃至 9 の何れか一項に記載の錠剤。

【請求項 11】

請求項 1 乃至 10 の何れか一項に記載の錠剤の調製方法であって、以下の工程：
 -まず、被覆化した、微結晶又は微粒剤の形態にある作用物質、そして次に、崩壊剤、可溶性薬剤、及び潤滑剤が含まれる一連の賦形剤を選択する工程；
 -当該潤滑剤以外の、当該賦形剤及び当該作用物質を混合する工程；
 -錠剤を形成するのに必要なこの混合物の一定量を、当該混合物をその中で圧縮するための圧縮装置であって必要量の潤滑剤がその壁面に予め適用されている圧縮装置の腔内にフィードする工程；
 -当該混合物を圧縮し、そして形成された錠剤を取り出す工程；
 を含むことを特徴とする方法。

30

【請求項 12】

前記の圧縮力が、3 kN乃至50 kNの範囲内にあることを特徴とする請求項 11 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

40

本発明は、口内で分散可能な錠剤、即ち、好ましくは40秒未満又は30秒未満で、口内で唾液に接触すると崩壊するように設計されたものと同様の、急速崩壊性錠剤に関する。本発明はまた、この錠剤を調製する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

以前から既知の急速崩壊性錠剤、例えば本出願人の仏国特許FR 97 09233、FR 98 14034、FR 92 08642、及びFR 91 09245に記載されるものは、しばしば高い破碎性を呈し、そしてそれは輸送及びパッケージの際に細心の注意を必要とし、使用するパッケージングの選択を制限する。

【0003】

50

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は第一に、これに関係したタイプの錠剤であって、心地よい食味及び破碎性(フランス薬局方第10版、V.5.1-錠剤の破碎性、1993年1月)に規定されるようにして測定したもの)を有するもの、即ち通常の方法で輸送及びパッケージされることを可能にするのみならず、患者が使用するのを容易にすることを可能にする、摩擦に対する抵抗性及び硬度を有するものを提供することである。

【0004】**【課題を解決するための手段】**

本発明者らは驚くべきことに、そして予期せぬことに、これらの特徴の全て(その中の一部は他のものに対して不適合性である)を、急速に崩壊する錠剤であって、唾液と接触すると30秒未満で口内で崩壊し、飲み込み容易な懸濁液を形成するものになるように設計されたものと同様のものに取り込むことが可能であることを発見した。このような錠剤は、被覆化された、微結晶又は微粒剤の形態にある作用物質(有効成分: active agent)、並びに少なくとも一の崩壊剤、可溶性薬剤(soluble agent)及び潤滑剤を含む賦形剤の混合物をベースとしていて、圧縮前には、当該潤滑剤の少なくともより多くの部分は、当該賦形剤の混合物中にはもはや存在しないが、引き続いて錠剤を形成する塊の外表面に接触している。

10

【0005】**【発明の実施の形態】**

このタイプの錠剤は、標準的な操作によりパッケージングすることができるが、即ち、通常の工業機械を使用して行うことができる。この錠剤は、当該錠剤を押し出すことによりブリスタ包装のシールを切り取り、穿孔化し、又は引きちぎり、錠剤が破壊される危険性を実質的に低減しつつ、それが中にパッケージングされるブリスタ包装から容易に取り出すことを可能にするのに十分な硬度を有する。

20

【0006】

従って本発明の錠剤は、組成物内で使用され粉末の形態をとる潤滑剤の大部分が、錠剤の表面に分布していること、そしてフランス薬局方(第10版、V.5.1-錠剤の破碎性、1993年1月)に規定されるようにして測定した破碎性が1%未満、そして好ましくは0.5%未満であるという事実により特徴づけられる。

【0007】

潤滑剤は、薬学的に許容される潤滑剤であって、その融点が少なくとも35、好ましくは50よりも高いものの中から選択される。

30

【0008】

好ましくは潤滑剤は特に、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウム=ステアリル=フマレート、ステアリン酸、微小化ポリオキシエチレングリコール(微小化Macrogol 6000)、ロイシン、安息香酸ナトリウム、及びこれらの混合物を含む群より選択される。

【0009】

本発明の錠剤中で使用される潤滑剤の量は、1000部当たり0.2乃至10部(潤滑剤の重量/錠剤の全重量)の範囲、そして好ましくは1000部当たり3乃至6部の範囲にある。

【0010】

本発明の錠剤の好ましい態様によれば、潤滑剤全量は、錠剤の外表面に分布している。

40

【0011】

この量は、既知の、問題としているタイプの急速崩壊性錠剤、即ち潤滑剤が賦形剤中に分配されているものに要求されるものにおいて要求されるものと比較して、最大で10倍少ないということを強調せねばならない。

【0012】

粉末の形態にある当該潤滑剤の粒度分布は、その成分粒子が表面にスプレーされたときにそれに付着する程度のものである。

【0013】

好ましい態様によれば、この粒径は30ミクロン未満、そして好ましくは10ミクロン未満で

50

ある。

【0014】

崩壊剤は、特に架橋済カルボキシメチルセルロースナトリウム、産業界でクロスカルメロース (croscarmellose)、クロスポビドン (crospovidone) として知られるもの、及びこれらの混合物を含む群より選択される。

【0015】

可溶性薬剤は好ましくは、希釈された可溶性薬剤であって、結合性を有するもの、例えば、特にポリオールである。この可溶性薬剤は有益には、本出願人名義の特許 (出願) FR 97 09233、又はFR98 14034中の記載に沿って選択することができる。

【0016】

本発明の錠剤の好ましい態様によれば、賦形剤の混合物には、易透化剤、可溶化剤 (solubilising agent)、甘味料、香料、着色料が含まれる。

【0017】

使用する易透化剤は、具体的には、水性溶媒に対して親和性の高いシリカ、例えば沈殿化シリカであって、商品名SYLOID (商標) で良く知られているもの、コロイド状シリカであって、商品名AEROSIL (商標) 200で良く知られているもの、マルトデキストリン、ベータシクロデキストリン、そしてこれらの混合物を含む群より選択される化合物とすることができる。

【0018】

甘味料は、具体的にはアスパルテーム、カリウムアセスルファム (acesulfam)、サッカリン酸ナトリウム、ネオヘスペリジンジドロカルコン (neohesperidine didrochalcone)、及びこれらの混合物を含む群より選択することができる。

【0019】

香料及び着色料は、錠剤の製薬において通常使用されるものである。

【0020】

問題としている急速崩壊性錠剤において使用することができる何れの作用物質も、本発明の錠剤に役立つ。

【0021】

作用物質に関しては、胃腸の鎮静薬、制酸薬、鎮痛剤、抗炎症薬、冠状血管拡張薬、末梢及び大脳の血管拡張薬、抗-感染剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗寄生虫薬、抗癌剤、抗不安薬、神経弛緩薬、中枢神経系刺激薬、抗うつ剤、抗ヒスタミン物質、抗下痢物質、下剤、ダイエットサプリメント、免疫抑制剤、コレステロール低下剤、ホルモン類、酵素類、鎮痙薬、抗狭心症薬、心臓リズム作用薬、動脈高血圧の処置に使用される薬、抗片頭痛物質、血液凝固に影響する薬、抗てんかん物質、筋弛緩薬、糖尿病の治療に使用される薬、甲状腺疾患の治療に使用される薬、利尿薬、食欲抑制剤、抗喘息薬、去痰薬、咳止め、粘液制御剤、充血緩和剤、睡眠薬、抗-吐き気剤、造血剤、尿酸除去誘発物質、植物抽出物、造影剤を含む群のうちの少なくとも1を使用することができる。

【0022】

本発明の、直径が17mmの錠剤の場合、その硬度は有益には20Nより大きく、好ましくは40Nより大きく、又は更に好ましくは80Nより大きい。全ての場合においてこの硬度は、少なくとも、当該錠剤をパッケージしたブリスタをシールするカバーを破るのに必要な力に等しい。

【0023】

本発明における錠剤の破碎性は、フランス薬局方に規定される方法により測定されるものであるが、これは1%未満、そして好ましくは0.5%未満である。

【0024】

本発明の錠剤の最大の寸法は、5mmより大きくてもよく、又はさらには17mmよりも大きく手もよく、そして25mmに達するものでも良い。

【0025】

このサイズにある通常の錠剤は、これがパッケージングされているブリスタから取り除か

10

20

30

40

50

れて投与される際に、特にプリスタが金属製の材料、例えばアルミニウムのみによりできている場合に壊れる傾向にある。

【0026】

低破砕性のため、この種の破損は、本発明の錠剤の場合には生じないが、これはアルミニウムのみからなるプリスタへパッケージングする場合に特に適するものである。

【0027】

実際に、本発明の錠剤の、破壊に対する抵抗性が高いことは、錠剤が壊れる危険性を実質的に低減することを可能にし、そして本発明の錠剤を押し出すことにより、プリスタを引きちぎり、穿孔処理し、又はプリスタのシールを破ることにより当該錠剤を容易に除去することを可能にする。

10

【0028】

更に、本発明の錠剤は、二重に保護されたプリスタ内に保持することができるようにして、子供に対する安全基準に適合することを可能にする。即ちプリスタは、破られ、及び/又は剥がして開けられる場合と比較して、剥離不能なプリスタ以外のパッケージングから錠剤を取り出す際に破壊される危険性が実質的に低減される。

【0029】

従って、完全に防湿性であり、且つ非常に良好な貯蔵特性の商品が得られることを可能にする、相当の厚みのアルミニウムのみからなるプリスタ内に、本発明の錠剤をパッケージすることが可能である。

【0030】

20

本発明の錠剤の産生については、本発明の方法を以下に示す。

【0031】

通常の組成物の錠剤の製造に關しての方法は既知であり、これには必然的に通常の且つかなりの量の潤滑剤が含まれている。一般的には、錠剤の重量に対して、その他の成分との混合物で0.5乃至2%を占めている。潤滑剤は、圧縮を促進するのみならず、粉末混合物のフローを補助する。これらの方法においては、例えば特許EP 673 280に記載されるもの等の装置を使用するが、これらは潤滑剤を圧縮機のダイヘスプレーして、圧縮機のべた付きを制限又は防止するのに適している。

【0032】

この方法によりえられた錠剤は、本発明の錠剤との関係において上に定義した有利な特徴と示さない。

30

【0033】

後者は、本発明の方法を採用することにより得られるが、これは以下の工程を含んでいる。

-まず、被覆化した、微結晶又は微粒剤の形態にある作用物質、そして次に、崩壊剤、可溶性薬剤、及び潤滑剤が含まれる一連の賦形剤を選択する工程；

-少なくとも当該潤滑剤の大部分の量以外の、当該賦形剤及び当該作用物質を混合する工程；

-当該混合物をその中で圧縮するための圧縮装置であって、必要量の潤滑剤がその壁面に予め適用されている圧縮装置の腔内に、錠剤を形成するのに必要なこの混合物の一定量をフィードする工程；

40

-当該混合物を圧縮し、そして形成された錠剤を放出する工程。

【0034】

本発明の方法は、錠剤を得るために適用することが必要な圧縮力が、既知の方法におけるものよりも明らかに低く、通常の錠剤のものに等しいか又はそれよりも大きくさえある硬度が得られるという事実に基づく利点を有している。

【0035】

本発明の方法の好ましい態様によれば、当該圧縮力は、3kN乃至50kN、好ましくは4kN乃至40kN、そして更により好ましくは5kN乃至25kNの範囲内にある。

【0036】

50

このような圧縮力であっても、硬度が20Nより大きい、そして好ましくは40Nより大きい、そして更により好ましくは80Nより大きい大型の錠剤を得ることが可能である。

【0037】

更には、従来技術の錠剤では、錠剤中において使用する作用物質に依存して、賦形剤の混合物中に導入する潤滑剤の量を調節することが必要であるとも言及せねばならない。これとは対照的に、そして完全に有利な点であるが、本発明の方法は、使用する作用物質に依存して、賦形剤の混合物の調製をこのようにして調節する必要はない。

【0038】

本発明は、以下に記載される、本発明の有利な態様に関連した非限定的な実施例を参照することによりよりよく理解することができる。

10

【0039】

(実施例1)

パラセタモール(アセトアミノフェン)の500mg錠剤

表1は、錠剤中の内容物、及びこの錠剤の重量組成を示す。

【0040】

【表1】

成分	錠剤中の内容量	組成率
被覆化パラセタモール	548.70	39.17
直接圧縮用マンニトール	514.80	36.74
マンニトール結晶粉末	171.50	12.24
クロスポビドン	120.00	8.57
アスパルテーム	40.00	2.86
クロスグリ香料	5.00	0.36
ステリン酸マグネシウム	0.90	0.06
全量	1400.70mg	100.0%

20

30

【0041】

この錠剤を、下記のようにして調製した。

パラセタモールの微結晶を、流動床プラントに入れ、そしてEUDRAGIT E 100、EUDRAGIT NE 30 D、及びコロイド状シリカのエタノール中分散液を当該微結晶に噴霧して、以下の表2に示される組成の10%ポリマーで被覆された微結晶を得た。

【0042】

賦形剤は全て、ステアリン酸マグネシウム以外をふるいにかけて、そして被覆化パラセタモールと賦形剤とからなる混合物を、乾燥混合機中でホモジナイズした。

40

【0043】

次の工程は、直径が17mmのダイとパンチとが装着された圧縮機で圧縮を行い、ダイとパンチの壁をまず、潤滑剤としてのステアリン酸マグネシウムで噴霧した(ダイとパンチに付着しなかった過剰量のステアリン酸マグネシウムは、圧縮前に吸引除去した)。

【0044】

圧縮力は、16kN乃至25kNの範囲にあったが、これにより80ニュートンの硬度の錠剤が製造された。

【0045】

このようにして調製された錠剤の口内での崩壊時間は、30秒未満である。

50

【 0 0 4 6 】

この時間は、口に錠剤を入れて唾液と接触させるときから、唾液との接触で当該錠剤が崩壊して生じる懸濁液を飲み込むまでの時間の長さに対応する。

【 0 0 4 7 】

その破砕性は、フランス薬局方(第 1 0 版、V.5.1錠剤の破砕性、1993年1月)に規定される方法により、刃付破砕性試験機を使用して測定すると、1%未満である。

【 0 0 4 8 】

錠剤の表面に分布しているステアリン酸マグネシウムの量は、1000部当たり0.64部又は0.9mgである。

【 0 0 4 9 】

【表 2】

成分	錠剤中の内容量	組成率
被覆化パラセタモール	500.00	91.12
Eudragit NE 30 D ドライ	12.10	2.21
Eudragit E 100	24.30	4.43
コロイド状シリカ	12.30	2.24
全量	548.70mg	100.0%

【 0 0 5 0 】

(実施例 2)

イブプロフェン200mg錠剤

表 3 は、この錠剤の単位内容量を示す。

【 0 0 5 1 】

【表 3】

成分	錠剤当たりの内容量	組成率
被覆化イブプロフェン顆粒	256.20	36.60
マンニトール顆粒	192.80	27.54
マンニトール粉末	193.40	27.63
クロスカルメロース	21.00	3.00
沈殿化シリカ	7.00	1.00
アスパルテーム	25.00	3.57
レモンフレーバー	4.00	0.57
ステアリン酸マグネシウム	0.60	0.09
全量	700.00mg	100.00%

【 0 0 5 2 】

表 2 に示される賦形剤を、細孔サイズが1000ミクロンのふるいにかけてスクリーニングした。

【 0 0 5 3 】

種々の成分を適切な容量の別個の容器内へと秤量した。

【 0 0 5 4 】

被覆済イブプロフェン顆粒(その製剤形態は下記の表3に示す)、マンニトール細粒、マンニトール粉末、クロスカルメロース、アスパルテム、沈殿化シリカ、及び香味料を一つづつ混合機の中に配置した。

【 0 0 5 5 】

均質な混合物が調製された。

【 0 0 5 6 】

ロータリー圧縮機のダイとパンチの壁に、ステアリン酸マグネシウムを噴霧した(ステアリン酸マグネシウムの過剰量は、吸引除去した)。

10

【 0 0 5 7 】

調製した混合物を、ステアリン酸マグネシウムで被覆されたパンチ間にある、当該ロータリー圧縮機のダイへと入れ、7kN程度の圧縮力で圧縮して、下記の特徴：

-錠剤の平均重量が665mg乃至735mgの範囲；

-破壊強度が、20N乃至50Nの範囲；

-破砕性が、1%未満；

-口内での平均崩壊時間が30秒未満

を有する錠剤を得た。

【 0 0 5 8 】

この崩壊時間は、口内に錠剤をいれて唾液と接触させてから、当該錠剤が唾液と接触して生じる懸濁液を飲み込むまでの時間の長さに対応する。

20

【 0 0 5 9 】

最終的な錠剤中におけるステアリン酸マグネシウムの量は、1000部当たり0.8部又は0.6mgである。

【 0 0 6 0 】

【表 4】

イブプロフェン被覆化顆粒の組成

成分	錠剤の容量	組成率
イブプロフェン	200.00	78.06
エチルセルロース	35.00	13.66
沈殿化シリカ	14.20	5.55
HPMC*	7.00	2.73
全量	256.20mg	100.00%

30

*HPMC:ヒドロキシプロピルメチルセルロース

40

【 0 0 6 1 】

(実施例 3)

アスピリン500mg錠剤

表 5 は、この錠剤の単位容量を示す。

【 0 0 6 2 】

【表 5】

成分	錠剤の含量	組成率
被覆化アスピリン顆粒	564.00	40.29
マンニトール顆粒	336.00	24.00
マンニトール粉末	336.00	24.00
クロスポビドン	120.00	8.57
沈殿化シリカ	14.00	1.00
アスパルテーム	14.40	1.03
カリウムアセスルファム (potassium acesulfam)	9.60	0.89
レモンフレーバー	5.00	0.36
ステアリン酸ナトリウム	0.90	0.06
全量	1400.00mg	100.00%

10

【0063】

20

この錠剤は、実施例1と同様にして、下記の表6に示される被覆済顆粒を使用して、そしてそのダイとパンチの壁に予めナトリウム=ステアリン酸=フマレートを噴霧しておいた圧縮機で錠剤を圧縮して調製した。

【表6】

成分	錠剤の含量	組成率
アスピリン	500.00	88.85
エチルセルロース	50.00	8.87
HPMC*	10.00	1.77
コロイド状シリカ	4.00	0.71
全量	564.00mg	100.00%

30

*HPMC:ヒドロキシプロピルメチルセルロース

【0064】

このようにして得られた錠剤は、以下の特徴:

- ナトリウム=ステアリン酸=フマレートの量が、1000部当たり0.64部又は0.9mg ;
- 破壊力が、30N乃至60N ;
- 破砕性が、1%未満 ;
- 崩壊時間が30秒未満を呈する。

40

フロントページの続き

- (72)発明者 ローラン・ディ・コスタンゾ
フランス・F - 9 4 1 2 0・フォンテネ - スー - ボワ・リュ・レヴェレン・オウブリ・1 5
- (72)発明者 エドゥアール・アンドレ・ジェンドロ
フランス・F - 2 8 5 0 0・ガルネイ・リュ・ドゥ・ドリュウ・2 4
- (72)発明者 マテュー・エルネス・ジャン・バプティスト・ディ・コスタンゾ
フランス・F - 0 6 6 5 0・オピオ・シュマン・デ・クロワ(番地なし)
- (72)発明者 シャルル・アンドレ・ショヴォー
フランス・F - 0 6 5 6 0・ヴァルボンヌ・リュエユ・デ・ブリュイエール・2

合議体

審判長 今村 玲英子

審判官 前田 佳与子

審判官 中村 浩

- (56)参考文献 特開平 1 1 - 3 5 4 5 0 (J P , A)
国際公開第 9 7 / 4 7 2 8 7 (W O , A 1)
特開平 1 0 - 2 9 8 0 6 1 (J P , A)
特公昭 4 1 - 1 1 2 7 3 (J P , B 1)
特開昭 5 6 - 1 4 0 9 8 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K9/00-9/72

A61K47/00-47/48

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580