

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4266399号
(P4266399)

(45) 発行日 平成21年5月20日 (2009.5.20)

(24) 登録日 平成21年2月27日 (2009.2.27)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/5575 (2006.01)

A 6 1 K 31/5575

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/36

請求項の数 5 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-334142
 (22) 出願日 平成9年12月4日 (1997.12.4)
 (65) 公開番号 特開平11-171760
 (43) 公開日 平成11年6月29日 (1999.6.29)
 審査請求日 平成16年8月31日 (2004.8.31)

(73) 特許権者 000003001
 帝人株式会社
 大阪府大阪市中央区南本町 1 丁目 6 番 7 号
 (74) 代理人 100099678
 弁理士 三原 秀子
 (72) 発明者 牧野 悠治
 東京都千代田区内幸町 2 丁目 1 番 1 号 帝
 人株式会社内
 (72) 発明者 木下 渉
 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人
 株式会社 東京研究センター内
 審査官 伊藤 清子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粉末状吸入用医薬品組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

球形度0.90以上に成型された薬物のみから構成される薬物微粒子と、賦形剤とを含んで成り、

薬物は、プロピオン酸ベクロメタゾン、またはプロスタグランジン E₁ であり、

賦形剤の95重量%以上は、30-150 μmの範囲の粒子径を有し、

賦形剤は、比表面積S₀ > 1.75の滑らかな表面でない、粉末状吸入用医薬品組成物。 __

【請求項 2】

賦形剤が乳糖、ブドウ糖、果糖、マンニトール、蔗糖、麦芽糖およびデキストランから選ばれた 1 種あるいは 2 種以上である請求項 1 記載の粉末状吸入用医薬品組成物。

【請求項 3】

球形に成型された薬物微粒子が噴霧乾燥法で製造される請求項 1 記載の粉末状吸入用医薬品組成物。

【請求項 4】

球形に成型された薬物微粒子の80重量%以上が0.5-10 μmの範囲の粒子径を有する請求項 1 記載の粉末状吸入用医薬品組成物。

【請求項 5】

薬物と賦形剤との重量比が0.1:99.9-50:50である請求項 1 記載の粉末状吸入用医薬品組成物。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【 発明の属する技術分野 】

本発明は薬物の肺内沈着量が増加した新規な粉末状吸入用医薬品組成物に関する。更に詳しくは薬物微粒子を球形に成型することにより薬物微粒子と賦形剤との付着力が調節され、その結果吸入された後の薬物微粒子の肺内沈着量が増加した新規な粉末状吸入用医薬品組成物に関する。

【 0 0 0 2 】

【 従来技術 】

吸入剤とは、口腔あるいは鼻腔から、気管、気管支、肺胞などの主に下気道へ薬物を投与することを目的とした製剤である。ここでいう下気道とは気道のうち、気管、気管支、細気管支、肺胞等と定義される。

10

【 0 0 0 3 】

吸入剤は、喘息、気管支炎、肺気腫等の胸部疾患に対する局所投与製剤として実用化されており、また近年生理活性ペプチド類、蛋白質等を肺胞から全身血流へ移行させる投与方法としても注目を集めている。

【 0 0 0 4 】

このような吸入剤の剤型として、吸入液剤、フロンまたは代替フロン製剤、粉末吸入剤の3つがある。吸入液剤は通常薬物の水溶液であり、ネブライザーにより霧化されて微少の液滴となって患者の自発呼吸下で吸入され、気道内に液滴の形で沈着する。フロンまたは代替フロン製剤は、フロンまたは代替フロンに加圧下で薬物が分散または溶解された製剤であり、加圧式定量噴霧吸入器 (Metered Dose Inhaler; MDI) と呼ばれる加圧容器に充填されて用いられる。投与時は、加圧下のMDIから開放されるとフロンまたは代替フロンが気化し、溶解・分散していた薬物が通常薬物の微粒子粉末となって気道内に沈着する。また、粉末吸入剤は薬物を主とする微粒子粉末を例えば粉末状組成物として賦形剤などとともにプリスター等の容器に充填し、通常患者自身の吸気により適当な投与器から該容器内の微粒子粉末が粉末エアロゾル化されて吸入され、薬物粉末として気道内に沈着する。

20

【 0 0 0 5 】

これらの吸入剤の剤型のうち、吸入液剤は一般に高価で大きく重いネブライザーでの投与がため、また薬液をネブライザーに充填する際に細菌等の混入の危険があるため、医療機関以外で患者自身が投与するには適さない。フロンまたは代替フロン製剤は、投与器であるMDIが軽量で携帯性がよく、また密封された容器に製剤が充填されいるが、フロンはオゾン層破壊、代替フロンは温室効果の要因であり、地球環境を考える上ではその使用は控えらるべきである。これらに対して粉末吸入剤は、一般にその投与器は軽量で携帯性がよく、また細菌等の混入を防ぐように構成されており、製剤中に環境破壊に関わるような成分を含まないことから、理想的な吸入剤の剤型であると考えられている。

30

【 0 0 0 6 】

さらに粉末吸入剤には次の3種がある。

(1) 薬物微粒子と乳糖等から選ばれる該薬物微粒子より粒径の大きい賦形剤粒子とが均一に混合された混合粒子が適当な容器から気道内に投与されると、賦形剤は口腔、咽頭あるいは喉頭に沈着するが薬物微粒子のみ気管、気管支等の下気道にまで到達、沈着する粉末状組成物。

40

【 0 0 0 7 】

(2) 薬物微粒子どうしが柔らかく造粒されて比較的大きな粒径となっている粉末状製剤が、適当な容器から気道内に投与されると飛行中に構成薬物微粒子に解離され、生成した薬物微粒子が気管、気管支等の下気道に到達、沈着する粉末状組成物。

【 0 0 0 8 】

(3) 薬物微粒子のみからなる粉末状製剤で、適当な容器から気道内に投与されると該薬物微粒子が気管、気管支等の下気道にまで到達、沈着する粉末状組成物。

これらの中でも薬物量が少ない場合は1回分投与量の粉末状薬物を分割することが困難であるために(1) のような薬物と賦形剤との粉末状組成物が使用されることが多い。

50

【0009】

前述したように(1)のような粉末状組成物は、吸入された後賦形剤と薬物とが分離しより大きい粒径の賦形剤は口腔、咽喉に沈着し、より小さい粒径の薬物のみが気管、気管支、肺にまで到達して沈着し局所で薬効を発揮するか、あるいは肺から血中に吸収されて全身作用を発揮することが期待されている。しかし、粒径の小さい薬物は薬物同士が凝集して粒径の大きい二次粒子を生成することが知られており、吸入されても気管、気管支、肺に到達せず口腔、咽喉に沈着してしまふことがある。この現象は脂溶性の高い薬物で特に多く認められる。また更に、粒径の小さい薬物粒子は粒径の大きい賦形剤表面に付着することが知られており、この付着力が強すぎると薬物は吸入操作中に賦形剤から分離せず口腔、咽喉に沈着してしまい期待された薬効を発揮することができない。一方、この付着力が弱すぎると混合粉体を製造する過程で薬物が混合容器に付着してしまい損失することなどがおきる。特に脂溶性の高い薬物の場合薬物の混合容器への付着は顕著に認められる。

10

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、薬物微粒子と賦形剤粒子との間の付着力を最適に設定し、製造効率及び薬効を最大にした粉末状吸入用医薬品組成物を提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは鋭意研究した結果、薬物微粒子を球形に成型することにより薬物微粒子同士の凝集及び薬物微粒子と賦形剤との付着を最適化することに成功し本発明に到達した。

20

【0012】

【発明の実施の形態】

本発明で「球形」とは、Wadellの球形度 $s_v (= x_v^2 / S)$ で粒子を評価して0.90以上のものをいう。なお x_v は球体積相当径であるが、本発明では実用上フラウンホーファー回折の原理に基づくレーザー回折型粒度分布測定装置で得られる体積平均径を用いる。Sは粒子の表面積であって、空気透過法またはガス透過法により測定される比表面積から換算する。

また、本発明で「滑らか」とは、空気透過法またはガス透過法により測定される比表面積 S_0 (単位重量あたり) が1.75以下のものをいう。

30

【0013】

粒子間の相互作用を最小にするために粒子の表面積を最小にすることは当該業者であれば容易に到達する手段である。従って薬物粒子を球形に成型すること自体は新規ではない。例えば、W096/09814号明細書において「少なくとも90%以上が1から10 μm の空力学的平均径を有する球形で滑らかな水溶性材料による治療・診断用マイクロパーティクル」がクレームされている。しかし該特許においては球形であることの定義もなく、また球形であることの効果について明らかにする実施例等の記載もない。粉末状吸入剤において球形に成型された薬物粒子がその気管、気管支、肺への沈着効率を上昇させることは本発明者らによりはじめて知見された。

【0014】

本発明の球形の薬物粒子は気管、気管支、肺に沈着するためにその粒径が0.5-10 μm の範囲にある必要から通常の造粒では製造できず、噴霧乾燥法、晶析法、超臨界流体再結晶化法などで製造することができる。この中でも噴霧乾燥法がもっとも一般的である。噴霧乾燥法による本発明の薬物微粒子は、プロピオン酸ベクロメタゾン(以下BDPとする)10gを無水エタノール500mLに溶解してサンプル溶液を調製し、噴霧乾燥機としてGS-31(ヤマトラボテック(株))を用い、ノズル径:0.4 mm、入口温度:105℃、出口温度:70-80℃、送液速度:6.5 g/min、熱風風量:0.6 m³/min、噴霧圧力:2.5 kg/cm²、の条件で上記サンプル溶液を噴霧乾燥して製造することが出来る。(製造例1)

40

このようにして製造された粉体粒子は回収率50%で得られ、図1に示す走査型電子顕微鏡像に見られる球形粒子($s_v > 0.90$)であり、平均径 1.5 μm 、85%以上が0.5-10 μm の範囲であった。

50

【 0 0 1 5 】

本発明に用いられる薬物は原則としては吸入薬として使用されるものであれば特に限定されないが、特に粒子同士が凝集しやすいものが挙げられる。そのような例としては脂溶性の高い薬物、あるいは特異的に凝集性が高い薬物が挙げられる。

脂溶性の高い薬物としては副腎皮質ホルモン類、性ホルモン類、活性型ビタミンD₃類、プロスタグランジン類などが挙げられる。副腎皮質ホルモン類としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、酢酸トリアムシノロン、フルニソリド、ブデソニドおよびプロピオン酸フルチカゾンなど、性ホルモン類としては、テストステロン、エストロジェンおよびエストラジオールなど、活性型ビタミンD₃類としては、1, 24-ジヒドロキシビタミンD₃、1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃（カルシフェロール）、カルシポトリオール、1-ヒドロキシ-24-オキソビタミンD₃、1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃-26,23-ラクトン、1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃-26,23-パーオキシラクトンおよび26,26,26,27,27,27-ヘキサフルオロ-1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃など、プロスタグランジン類としては、プロスタグランジンE₁（アルプロスタジル）、プロスタグランジンF₂（ジノプロスト）、プロスタグランジンI₂（エポプロステノール）、ベラプロストおよびクリンプロストなどを挙げられる。

特異的に凝集性が高い薬物の例としてはインスリン、カルシトニンなどの高分子量ペプチド類が挙げられる。

【 0 0 1 6 】

本発明の賦形剤としては通常吸入剤の賦形剤として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば乳糖、ブドウ糖、マンニトール、果糖、蔗糖、アラビノース、キシリトール、デキストロース、麦芽糖およびトレハロースおよびこれらの1水和物や、デキストラン、デキストリン等多糖類が挙げられる。これらの中でも乳糖が最も一般的に使用される。

【 0 0 1 7 】

本発明で使用される賦形剤の形状は原則としては口腔、咽喉内に沈着するような粒径であればいずれの形状でもよく、95重量%以上の粒径が、30-150 μmの範囲であることが好ましい。つまり、薬物微粒子と同様に球形として成型する場合には薬物微粒子と同様な噴霧乾燥法や特表平4-504427号公報に記載されているような特定の条件での析出法などで造粒される。また、球形に成型しない場合には通常の機械的粉碎法で大きな粒子から所望の範囲の粒径に調製される。しかし、賦形剤が特表平4-504427号公報に記載された表面よりも滑らかでなく、表面にある程度の平面構造を持っていたり、あるいは多孔状で表面積が大きい形状の方がより気管、気管支、肺への沈着率が向上することが本発明者らにより知見されている。

【 0 0 1 8 】

本発明で使用される薬物量は薬物の薬効の強さにより変わり、1回分の製剤単位に有効な量が含有される。

【 0 0 1 9 】

本発明の薬物と賦形剤との重量比は0.1:99.9-50:50の範囲内であり、この割合は薬物量によって変化する。従って本発明で使用される賦形剤量は薬物量により変化するが、おお

【 0 0 2 0 】

そ10 ng-5 mgの範囲内である。

本発明の医薬品組成物は、上記の製造例1により得たBDP微粒子1.0 g、および微粉碎乳糖（一水和物；Pharmatose 200M；DMV社）を100メッシュパス、400メッシュオンに篩い分けたもの（以下100-400M乳糖）61.5 gを、V型混合機にて3.5時間混合して製造することが出来る。（製造例2）このようにして得られた組成物から無作為に30サンプルを抽出してそのBDP含量を測定した結果、CV値が3.1%とほぼ均一に混合されていた。製造された組成物の走査型電子顕微鏡像を図2に示す。

【 0 0 2 1 】

【 発明の効果 】

かくして本発明により気管、気管支、肺への沈着率が良好な粉末吸入用医薬品組成物が提供され、その意義は高い。

【 0 0 2 2 】

【実施例】

以下、実施例により本発明を詳述するが、これらは本発明を説明するものであって本発明を限定するものではない。

【 0 0 2 3 】

[実施例 1]

プロピオン酸ベクロメタゾン球形微粒子製剤の吸入効率評価

本実施例は、製造例 1 にて得られた球形に成型されたプロピオン酸ベクロメタゾン（以下球形BDP）と100-400M乳糖（比表面積 $S_0 > 1.75$ ）を含んでなる混合粉体（1）の吸入送達上の効果を、以下の対照製剤との比較評価を実施したものである。

(1) 球形BDP + 100-400M乳糖（本発明製剤 1）

(2) 球形BDP + 吸入用乳糖（本発明製剤 2）

(3) 粉碎BDP + 100-400M乳糖（対照製剤 1）

(4) 粉碎BDP + 吸入用乳糖（対照製剤 2）

ここでいう粉碎BDPとは日本薬局方BDP（藤川（株））であり、また吸入用乳糖（Pharmatose 325M, DMV社）とは再結晶された乳糖一水和物であって、滑らかな表面（ $S_0 < 1.75$ ）を有している。（2）から（4）までの製剤は、製造例 2 に準じてBDP1.0g と乳糖61.5g をV型混合機にて3-4時間混合することにより得た。これらをゼラチン3号カプセル（各製剤について）30個に、5mgずつ充填した。アンダーセンカスケードインパクター2台に、上記カプセルを充填した投与器Inhalater MTM（ベーリンガー・インゲルハイム社）を2股のインダクションポートを介して据え付けた図3に示す装置を用いて、それぞれのカスケードインパクターを1CFM（=28.3L/min）流量で吸引しながら、15秒間隔で各製剤あたり30個のカプセルを吸引させ評価した。各製剤ごとに、BDPについて、投与器残存量、カプセル残存量、インダクションポート付着量、インパクターのプレセパレーター、プレート沈着量、バックアップフィルター（BUF）沈着量を高速液体クロマトグラフィーにて定量した。

評価の結果を表1・2に示す。なおこの評価は25℃、40%RHの条件で実施した（実施例2～3も同じ）。得られた値は30カプセルの合計値であり、フラクション（括弧内のカプセル充填量に対する%値）は30カプセルの平均値とみなすことができる。0.65～5.8 μ m（Stage2-6）のフラクションは、製剤中含量に対する臨床における下気道沈着分に相当する。このフラクションについては本発明製剤である（1）および（2）は同等であり、これらは対照製剤である（3）および（4）に対して有意に高い値（約1.4倍）を示した。

カプセル残存のフラクションについて（1）および（2）の製剤は、（3）および（4）の製剤より有意に低く、しかも（1）<（2）という結果であった。また、特にカプセル中残存分の粉体の走査型電子顕微鏡観察において、（1）と（2）の製剤では多くの場合、薬物BDP微粒子と乳糖とが分散して存在していたのに対して、（3）および（4）の製剤では薬物微粒子が乳糖に付着したままの粉体、および薬物微粒子同士が凝集している粉体が多くみられた。

【 0 0 2 4 】

【表 1】

10

20

30

40

	(1) 球形 BDP + 100-400M 乳糖 (本発明製剤 1) [μ g] ([%] 対充填量)	(2) 球形 BDP + 吸入用乳糖 (本発明製剤 2) [μ g] ([%] 対充填量)
投与器	109.7 (4.8)	66.4 (3.7)
カプセル	368.8 (16.2)	482.7 (26.8)
インダクションポート	720.3 (31.7)	387.6 (21.5)
プレセパレーター	408.4 (18.0)	270.4 (15.0)
5.8 μ m ~ (Stage0-1)	374.2 (16.5)	380.0 (21.1)
0.65 ~ 5.8 μ m (Stage2-6)	289.3 (12.7)	217.8 (12.1)
~ 0.65 μ m (Stage7, BUF)	4.0 (0.2)	0.0 (0.0)

10

【 0 0 2 5 】

【 表 2 】

(表1のつづき1)

	(3) 粉碎 BDP + 100-400M 乳糖 (対照製剤 1) [μ g] ([%] 対充填量)	(4) 粉碎 BDP + 吸入用乳糖 (対照製剤 2) [μ g] ([%] 対充填量)
投与器	82.4 (3.7)	177.2 (7.4)
カプセル	904.3 (40.8)	874.5 (36.4)
インダクションポート	486.6 (21.1)	350.1 (14.6)
プレセパレーター	205.8 (9.3)	424.9 (17.7)
5.8 μ m ~ (Stage0-1)	345.1 (15.6)	350.2 (14.6)
0.65 ~ 5.8 μ m (Stage2-6)	190.3 (8.6)	227.4 (9.5)
~ 0.65 μ m (Stage7, BUF)	2.9 (0.1)	0.0 (0.0)

20

30

【 0 0 2 6 】

【 実施例 2 】

プロスタグランジンE₁球形微粒子製剤の吸入効率評価

プロスタグランジンE₁ (アルプロスタジル; 以下PGE₁) をBDPと同じ条件で噴霧乾燥し、球形粒子 ($s > 0.9$) を得た。対照粒子としてPGE₁ を酢酸エチル / ヘプタンに溶解させて再結晶させ、得られた結晶を乳糖で粉碎して球形粒子と同等の粒径 (1.9 ~ 2.0 μ m) の粒子を得た。実施例 1 と同様に、球形または粉碎したPGE₁ 粒子と100-400M乳糖または吸入

40

(1) 球形PGE₁ + 100-400M乳糖 (本発明製剤 3)(2) 球形PGE₁ + 吸入用乳糖球形乳糖 (本発明製剤 4)(3) 粉碎PGE₁ + 100-400M乳糖 (対照製剤 3)(4) 粉碎PGE₁ + 吸入用乳糖 (対照製剤 4)

実施例1と同様に、これら製剤をゼラチン3号カプセル (各製剤について) 90個に、5mgずつ充填した。上記カプセルを充填した投与器 Inhaler MTM (ペーリンガー・インゲルハイム社) を据え付けた図3に示す装置を用いて、それぞれのカスケードインパクターを1CFM (=28.3L/min) 流量で吸引しながら、15秒間隔で各製剤あたり90個のカプセルを吸引させ評価した。各製剤ごとに、各部分でのPGE₁ 定量を高速液体クロマトグラフィーにて実施

50

した。

評価の結果を表3・4に示す。0.65~5.8 μ m (Stage2-6)のフラクションは本発明製剤である(1)および(2)は同等であり、これらは対照製剤(3)および(4)に対して有意に高い値を示した。カプセル残存のフラクションについても実施例1と同傾向であり、(1)および(2)の製剤は(3)および(4)の製剤より有意に低く、しかも(1)<(2)という結果であった。

【0027】

【表3】

	(1) 球形 PGE ₁ +100-400M 乳糖 (本発明製剤3) [μ g] ([%] 対充填量)	(2) 球形 PGE ₁ +吸入用乳糖 (本発明製剤4) [μ g] ([%] 対充填量)
投与器	47.6 (2.7)	56.6 (3.2)
カプセル	252.0 (14.3)	436.5 (24.7)
インダクションポート	558.7 (31.7)	376.4 (21.3)
プレセパレーター	315.5 (17.9)	281.0 (15.9)
5.8 μ m ~ (Stage0-1)	304.9 (17.3)	358.8 (20.3)
0.65~5.8 μ m (Stage2-6)	275.0 (15.6)	254.5 (14.4)
~0.65 μ m (Stage7, BUF)	8.8 (0.5)	3.5 (0.2)

【0028】

【表4】

(表3のつづき1)

	(3) 粉碎 PGE ₁ +100-400M 乳糖 (対照製剤3) [μ g] ([%] 対充填量)	(4) 粉碎 PGE ₁ +吸入用乳糖 (対照製剤4) [μ g] ([%] 対充填量)
投与器	57.0 (3.2)	144.4 (8.1)
カプセル	714.6 (40.1)	636.6 (35.7)
インダクションポート	365.3 (20.5)	278.2 (15.6)
プレセパレーター	172.9 (9.7)	239.0 (13.4)
5.8 μ m ~ (Stage0-1)	290.5 (16.3)	280.0 (15.7)
0.65~5.8 μ m (Stage2-6)	181.8 (10.2)	205.1 (11.5)
~0.65 μ m (Stage7, BUF)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)

【0029】

[実施例3]

BDP球形微粒子製剤のステンレス缶器壁への付着量評価

直径58mm、高さ750mmの円柱状のステンレス缶(円柱の底面の一方は開放されている)に、製造例および実施例1で製造した、(1)球形BDP+100-400M乳糖(本発明製剤1)、(2)球形BDP+吸入用乳糖(本発明製剤2)を各々1.5gをとり、2時間振盪機によって底面直径方向に振盪した。振盪中はフタをして粉体の飛散を防いだ。振盪後フタをとり、内容物を取り出した。さらにステンレス缶をスパテルで軽くたたきなどして粉末製剤を排出した。取り出した(排出した)粉体を電子天秤にて正確に秤量して、ステンレス缶への仕込み量から粉体付着・吸着率を算出した。またステンレス缶を5mLのアセトニトリ

ルにて抽出して高速液体クロマトグラフィーにて定量し、同様に仕込み量から付着・吸着率を算出した。重量および抽出により算出した値は同等であり、(1)9%、(2)16%であった。これより球形乳糖より通常の乳糖を用いたほうが、材料への付着が少ないことが示された。

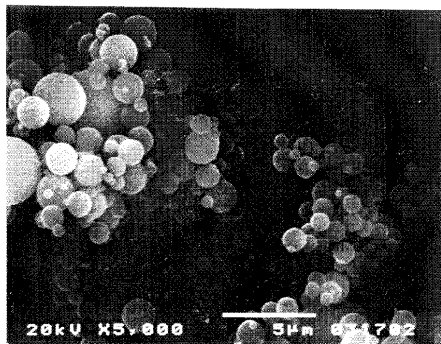
【図面の簡単な説明】

【図1】製造例1で製造したBDP球形微粒子の透過型電子顕微鏡写真を示す。

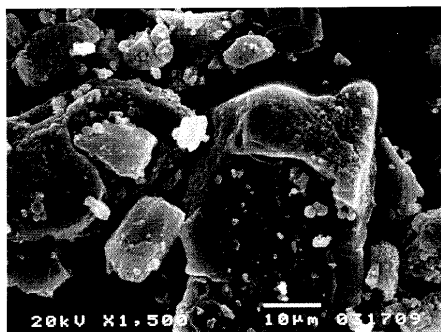
【図2】製造例2で製造したBDP球形微粒子 / 吸入用乳糖（重量比 1:61.5）の透過型電子顕微鏡写真を示す。

【図3】実施例1～2で用いた吸入効率評価装置を示す。

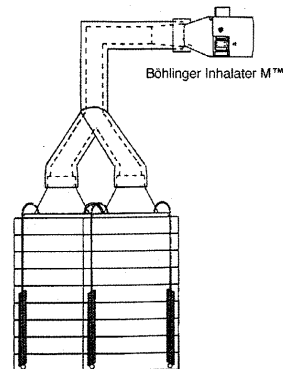
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 9/72 (2006.01) A 6 1 K 9/72

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

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/573
A61K 31/5575
A61K 9/00-9/72
A61K 47/00-47/48