

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3877329号
(P3877329)

(45) 発行日 平成19年2月7日(2007.2.7)

(24) 登録日 平成18年11月10日(2006.11.10)

(51) Int. Cl.

A 6 1 K 9/52 (2006.01)

F I

A 6 1 K 9/52

請求項の数 20 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平6-517408	(73) 特許権者	アンドルックス ファーマスーティカルズ 、インコーポレーテッド
(86) (22) 出願日	平成5年6月3日(1993.6.3)		アメリカ合衆国 33314 フロリダ州
(65) 公表番号	特表平9-500866		フォート ラウダーデイル スウィート
(43) 公表日	平成9年1月28日(1997.1.28)		201 サウス ウェスト フォーティ
(86) 国際出願番号	PCT/US1993/005922		セブンス アベニュー 4001番
(87) 国際公開番号	W01994/028882	(74) 代理人	弁理士 坂本 徹
(87) 国際公開日	平成6年12月22日(1994.12.22)		
審査請求日	平成12年5月24日(2000.5.24)	(74) 代理人	弁理士 原田 卓治
		(72) 発明者	チェン、チーミン
			アメリカ合衆国 33328 フロリダ州
			クーパー シティ、サウス ウェスト
			フィフティセブンス マナー 8670番
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多粒状物の脈動性投薬システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

- a) 使用の環境においてその一体性を維持しないキャリアー・メジウムであって、カプセル、錠剤、座薬およびパウチから成る群から選択されるものと、
- b) 前記キャリアー・メジウムによって共に保持されるペレットの複数種類の個体群であって、各個体群のペレットは、前記環境と接触した後、治療用薬剤が異なった時間において前記環境内に放出されるように調整されているものを含み、
- c) 各ペレットは1) 前記治療用薬剤および治療用薬剤とは異なる薬剤である調節剤を含むコアであって、前記調節剤は水に可溶であり、溶解したとき浸透圧効果を提供するものと、2) 前記コアを包囲するコーティングであって、少なくとも1種類の水浸透性、フィルム形成、水不溶性ポリマー材料と疎水性剤とから成り、前記疎水性剤が脂肪酸、ワックスおよび脂肪酸の塩類から成る群から選択され、前記水不溶性ポリマー材料の少なくとも25%の量をもって存在し、或る個体群のペレットの全ては略均一なコーティングを備えており、これが前記環境に暴露後、水を前記コアに侵入させ、かつこのコーティングを介して治療用薬剤を特定の時間に前記環境内に拡散させ、そして
- d) 各個体群のペレットは、それ以外の個体群のペレットとは異なった時間において使用環境内に前記治療用薬剤を放出させるコーティングを備えており、それによって前記個体群を全て同時に前記環境に暴露すると、複数の逐次的な治療性放出状態を提供するが、各個体群は前記治療用薬剤について異なった時間の放出を提供し、この場合各個体群のペレットは前記使用環境において平均放出時間を有し、これは少なくとも1時間づつ他の全ての

10

20

個体群のペレットの平均放出時間とは別個であることを特徴とする水性液体含有環境内へ複数の逐次的、脈動性放出状態において治療用薬剤を投与するための単位投薬フォーム。

【請求項 2】

各個体群のペレットが他の個体群のそれとコーティングの厚さにおいて異なっている請求項 1 記載の単位投薬フォーム。

【請求項 3】

前記フィルム形成、水不溶性ポリマー材料が、アクリルおよびメタクリル酸エステルのコポリマー、アクリルおよびメタクリル酸エステルのコポリマーと第 4 アンモニウム塩基、セルロース誘導体、およびアクリル樹脂から成る群の少なくとも一種類から選択される請求項 2 記載の単位投薬フォーム。

10

【請求項 4】

前記治療用薬剤がジルチアゼムの薬学的に受容可能な形態であり、前記コアは少なくとも一種類の加工助剤を含み、また前記フィルム形成ポリマー材料は、少なくとも一種類の可塑剤との組み合わせにおけるアクリルおよびメタクリル酸エステルと 6 %未満の第 4 アンモニウム基とのコポリマーを含んで成り、前記疎水性剤は、前記ポリマー材料の少なくとも 40 %の量において存在するステアリン酸塩である請求項 2 記載の投薬フォーム。

【請求項 5】

前記治療用薬剤がジルチアゼムの薬学的に受容可能な形態であり、前記コアは少なくとも一種類の加工助剤を含み、また前記ポリマー材料はアクリルおよびメタクリル酸エステルのコポリマーを含んでおり、前記疎水性剤は、前記ポリマー材料の少なくとも 40 %の量において存在するステアリン酸塩である請求項 2 記載の投薬フォーム。

20

【請求項 6】

少なくとも 2 種類の個体群のペレットが存在する請求項 2 記載の投薬フォーム。

【請求項 7】

少なくとも 3 種類の個体群のペレットが存在する請求項 2 記載の投薬フォーム。

【請求項 8】

各個体群のペレットが他の個体群とは、前記ペレットを包囲するコーティングにおける前記ポリマー材料に対する前記疎水性剤の割合において異なっている請求項 1 記載の単位投薬フォーム。

【請求項 9】

前記ポリマー材料が、アクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルのコポリマー、第 4 アンモニウム塩基を有するアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルのコポリマーと第 4 アンモニウム塩基、セルロースエーテル誘導体、およびアクリル樹脂から成る群の少なくとも一種類である請求項 8 記載の単位投薬フォーム。

30

【請求項 10】

前記治療用薬剤がジルチアゼムの薬学的に受容可能な形態であり、前記コアは少なくとも一種類の加工助剤を含み、また前記ポリマー材料は、少なくとも一種類の可塑剤との組み合わせにおけるアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルと 6 %未満の第 4 アンモニウム基とのコポリマーを含んで成り、前記疎水性剤はステアリン酸塩である請求項 8 記載の単位投薬フォーム。

40

【請求項 11】

前記治療用薬剤がジルチアゼムの薬学的に受容可能な形態であり、前記コアは少なくとも一種類の加工助剤を含み、また前記ポリマー材料はアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルのコポリマーを含んでおり、前記疎水性剤はステアリン酸塩である請求項 8 記載の投薬フォーム。

【請求項 12】

少なくとも 3 種類の個体群のペレットが存在する請求項 8 記載の投薬フォーム。

【請求項 13】

少なくとも 2 種類の個体群のペレットが存在する請求項 8 記載の投薬フォーム。

【請求項 14】

50

ペレットのコア内の調節剤の量が他の全ての個体群のペレットにおける調節剤の量とは異なっていて、放出時間の制御に寄与する請求項 1 記載の投薬フォーム。

【請求項 15】

前記カプセルがゼラチンカプセルである請求項 1 記載の投薬フォーム。

【請求項 16】

前記ポリマー材料が、使用環境において遭遇する pH 範囲にわたって pH には影響されない請求項 1 記載の投薬フォーム。

【請求項 17】

a) 請求項 1 において定義したように複数個のコアを生成する工程と、
b) 第一個体群の前記コアを請求項 1 において定義したコーティングをもって均一に塗布し、それによってフィルム塗布したペレットの個体群を生成する工程であって、前記ペレットは水および前記治療用薬剤に対し限定された浸透性を有し、それにより前記ペレットの使用環境に対する暴露の後、特定の時間において水が前記コア内に拡散し、治療用薬剤が前記コアから前記使用環境内へ拡散する工程と、
c) 少なくとも一種別の個体群のコアを請求項 1 において定義したコーティングをもって均一に塗布し、それによってフィルム塗布したペレットの少なくとも一種別の個体群を生成する工程であって、前記ペレットは水および前記治療用薬剤に対し限定された浸透性を有し、それにより前記ペレットの前記使用環境に対する暴露の後、他の個体群のペレットの特定の時間とは異なった特定の時間において水が前記コア内に拡散し、治療用薬剤が前記コアから前記使用環境内へ拡散し、各個体群のペレットは少なくとも 1 時間づつ他の個体群の平均放出時間とは別の平均放出時間を有する工程と、
d) 異なった個体群のペレットを所定割合で混合する工程と、
e) 前記混合物の所定量の集合体を形成する工程と、
f) 各集合体を、使用環境においてその一体性を維持しないキャリアー・メジウム内に共に保持して、単位投薬フォームを調製する工程であって、前記キャリアー・メジウムがカプセル、錠剤、座薬およびパウチから成る群から選択されるものを含むことを特徴とする水性液体含有環境内へ複数の逐次的、脈動性放出状態において治療用薬剤を投与するための単位投薬フォームを調製する方法。

【請求項 18】

a) 使用の環境においてその一体性を維持しないキャリアー・メジウムと、
b) 前記キャリアー・メジウムによって共に保持される少なくとも一種別の個体群のペレットであって、前記個体群のペレットは、前記環境と接触した後、治療用薬剤が所定の時間において前記環境内に放出されるように調整されており、
c) 各ペレットは 1) 前記治療用薬剤および治療用薬剤とは異なる薬剤である調節剤を含むコアであって、前記調節剤は水に可溶であり、溶解したとき浸透圧効果を提供するものと、2) 前記コアを包囲する放出制御コーティングであって、少なくとも 1 種類の水浸透性、フィルム形成、水不溶性ポリマー材料と疎水性剤とから成り、前記疎水性剤は脂肪酸、ワックスおよび脂肪酸の不溶性塩類から成る群から選択されるものであり、前記疎水性剤は前記水不溶性ポリマー材料の少なくとも 25% の量で存在し、前記個体群のペレットは略均一なコーティングを備えており、これが前記環境に暴露後、水を前記コアに侵入させ、かつこのコーティングを介して治療用薬剤を少なくとも 1 時間で前記環境内に拡散させることを特徴とする治療用薬剤を少なくとも一回の脈動性放出状態において、水性液体含有環境内に投与するための単位投与フォーム。

【請求項 19】

前記放出制御コーティングを伴わない前記治療用薬剤の迅速放出供給体を含むことによって 2 脈動性投薬フォームを提供し、前記使用環境に対する暴露後、前記迅速放出供給体から第一の脈動が迅速に出現し、第二の脈動は前記放出制御コーティングによって前記迅速放出供給体から少なくとも 1 時間遅延する請求項 18 記載の単位投薬フォーム。

【請求項 20】

治療用薬剤の前記迅速放出体がペレット状である請求項 19 記載の単位投薬フォーム。

【発明の詳細な説明】

技術分野

私の発明は吸収性が制御された薬学的製剤、そしてより詳細には複数種類の異なった個体群の粒状物の集合から成る単位投薬フォームであって、投与されると、治療用薬剤を逐次、脈動性（パルス状）の態様において放出するものに関する。

背景技術

数多くの治療用薬剤は血液中に均一な濃度で存在する場合が最も効果的である。それらは低レベルでは効果が無く、また高レベルでは有毒である可能性があり、たとえば心臓、腎臓または聴覚障害を惹き起こす可能性がある。妥当で一定の、効果的かつ安全な血液レベルは医薬品の均一な溶液を直接血液中に静脈注入することによって成就される。殆どの状況、たとえば獣医学上の薬剤、長期投薬および病院外部の外来ヘルスケアにおいてこれは実用的では無く、その場合治療効果は経口の適量処方で達成可能である。一日一回の服用は一般的に血液レベルをピークに上昇させ、次に薬剤が最初血液中に吸収され、次いで排出または代謝されると、低下することになる。より均一な血液レベルを達成するためには、その薬剤を一日を通して時間を切った間隔に亘り分割した服用量において投与し、時間の経過につれて脈動性の血液濃度を生成させればよい。或る状況では、この方が均一な血液レベルより一層効果的であり得る。多くの投薬単位を一日中摂取するのは不便である。また、或る分量を飲み忘れたり、あるいは二重に飲んだり、という誤りが起こりがちである。

Magruder他の米国特許第4,851,229号(1989年7月25日特許)は定常状態投薬法対脈動性投薬法の相対的利点を論述しており、また医薬品の脈動性投与のための複合的構造を有する単位投薬フォームであって、浸透圧ポンプメカニズムと、シェルに小さな孔を備え、これを介して医薬品が放出される半透過性のシェルとを利用するものを開示している。

フジオカ他の米国特許第5,001,692号(1991年4月30日特許)は、脈動性放出効果を得るための多層を備えた調合剤を開示している。

マルヤマ他の米国特許第5,017,381号(1991年5月21日特許)は、脈動性投与システムを提供するためのハウジング内の複数個のカップ型エレメントを開示している。これらのシステムは特別な構造のための特別な製造手順および装置を要し、このことが従来の薬学的製造手順よりもコストが掛かり、また信頼性を低くする可能性がある。それらは特定の時間間隔で容易に制御できない恐れがある。それらは、血液中において短く、有用な半減期を有する、迅速に吸収され、かつ排出される医薬品について最も望ましい単一の投薬フォームにおいて多数の脈動を生じるために容易に適合することが出来ない。

発明の開示

従って、本発明の目的は医薬品または治療用薬剤のための単位投薬用フォームを提供することである。これは一連の逐次的、脈動性の放出状態で使用環境内にその医薬品を放出させるものであり、これはまた最適の経済性および信頼性のために従来の薬学的装置および製品を用いるものである。本発明の他の目的は様々なタイミング間隔、異なった治療用薬剤および薬剤の組合わせについて容易に適合可能である投薬単位を提供することである。本発明の更に他の目的は単に1乃至2回の脈動以上の顕著なコスト増加を伴わずに、単一の単位投薬用フォーム内で多数の脈動を得ることが出来るシステムを提供することである。更に他の本発明の目的は、使用環境内への投与に先立って医薬品を不利な環境条件から保護するための手段を提供することである。

本発明の多粒状物脈動性医薬品システムは、少なくとも二つの個体群のポリマーフィルムで塗被したペレットであって医薬品および浸透圧剤を収容するものを含む。各ペレットは、コア内への水の浸透度および環境内への医薬品放出前の遅れ時間を制御するために、可成りの量の疎水性剤と組合わせを水浸透性、水不溶性、フィルム形成ポリマー物質のコーティングを備えている。

各個体群のペレット上のコーティングは、単位投薬体における他の全ての個体群のペレット上のコーティングとは十分に異なっていて、可成りの時間間隔によって互いに別個の医薬品

10

20

30

40

50

の脈動を提供するので、ただ1回の投薬体の投与が一日中血液内へ放出される医薬品の脈動のシーケンスをもたらす。その放出速度はコート厚さ、コーティング内の疎水性剤の割合、およびペレット内の浸透圧剤の割合を変化させることによって制御することが出来る。

本発明のこれらおよび他の目的、効果および特徴は図面と関連して詳細な説明を考慮することによって一層明白となるであろう。

【図面の簡単な説明】

第1図は本発明の単位投薬用フォームについての概略図を示している。

第2図は三個体群のペレットから水性環境内への医薬品の送出しを示す複合グラフである。

第3図は本発明の他の単位投薬用フォームについての概略図を示している。

発明を実施するための最良の態様

先ず最初に第1図および第2図を参照すると、単位投薬体1は三個体群のペレット11、12および13を収容するゼラチンカプセル2を含む。各ペレットはコア3を有している。コアは医薬品Dおよび水溶性調節剤、この場合には塩化ナトリウム(NaCl)を含んでいる。これらは適所に結合剤、たとえばポリビニルピロリドンによって保持される。各コア3を完全に包囲しているのは水不溶性、水浸透性フィルム生成ポリマー材料から成る保護性フィルムコーティングである。コーティングの厚さは或る個体群の中では均一であり、そしてコーティング厚さは、医薬品Dが使用環境内に放出されるまでの遅れ時間を決定する。ペレット11の第一の個体群は薄いコーティング14を有し、ペレット12の第二個体群はより厚いコーティング15を有し、ペレット13の第三個体群は最も厚いコーティング16を有している。この投薬フォームが適切な使用環境、たとえば消化管、膣または肛門における液体に対し暴露されると、カプセル2は溶解するか、あるいはその結着性を喪失し、その結果ペレットはその液体に直接暴露される。水はコーティングを介して緩慢に拡散し、コア3に達し、そして医薬品Dおよび調節剤または浸透圧剤NaClを湿潤させる。浸透圧剤は水に関して医薬品と競い合う。浸透圧剤が溶液中に侵入すると、コア内の浸透圧が上昇し、より多くの水が吸い込まれ、ペレットは膨潤する。これは試験管内で明瞭に認められるが、この場合寸法を2倍にすることができる。このことが隔膜を薄くする。溶解した医薬品はより薄い隔膜を介して一層迅速に拡散する。第2図は三個体群のペレットがどのようにしてそれらの医薬品を水性環境中に放出するかをグラフで示している。単一組の座標上に重ね合わせたのは三個体群のペレットのそれぞれについての放出プロフィールであり、グラフ111はペレット11に関する溶液中の医薬品の濃度対時間を表しており、グラフ112はペレット12に関し、そしてグラフ113はペレット13に関してのものであるが、全ては試験管内の37℃の水中で行われた。各個体群のペレットについての平均放出時間、すなわちペレット内の医薬品の半量が放出されたときの時間、すなわち時間211、212、213は1時間以上の時間について、互いに別個であって、医薬品の効果的な脈動性投与を保証することが明らかである。

消化管の様々な部分のpHは可成り変動性があり、消化管を通過する固体の通過時間はまた、個体間および同一個体内でも異なった状況下の、双方において変動性がある。これらの変動性が本放出時間間隔の目的を損なわないことを保証するために、コーティングは、使用環境において遭遇するpH範囲にわたってその特性において実質的にpH独立性である物質から調製すればよい。このコーティングは水浸透性、フィルム形成ポリマー材料、たとえばセルロースエーテル誘導体、アクリル樹脂、第4アンモニウム基を有するアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルのコポリマーならびにアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルのコポリマーから構成される。ポリマー材料と組み合わせられるのは、疎水性薬剤、たとえば脂肪酸、ワックスおよび脂肪酸の塩類、たとえばステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸カルシウムである。薬剤のグレードとしては純粋なステアリン酸塩でなくてもよく、他の脂肪酸塩を少量含んでもよい。疎水性剤は水に対するコーティングの浸透性を減少させるために添加され、それらはポリマー材料の25%乃至50%を超える量をもって添加される。コーティングに対し少量のステアリン酸塩を添加して、粘性を減

10

20

30

40

50

小さめるのは一般的なプラクティスであるが、それは浸透性を減少させる目的での、このような大量なものではない。また可塑剤を、コーティング材料に添加して脆性を減少させてもよい。

さて、第3図を参照すると、本発明の他の実施態様4が示されており、ここではカプセル2内に二個体群のペレットが存在する。コア3は第1図のように形成すればよい。コーティングは全て略同一の厚さであるが、それらは、小円5で表されるように、疎水性剤、すなわちステアリン酸マグネシウムについて異なった割合を有する結果、水に対する浸透性が異なっている。迅速放出ペレット6はステアリン酸マグネシウムをポリマー材料に対し30%の量を含んでおり、また緩慢放出ペレット7はステアリン酸マグネシウム50%を含んでいる。薬学技術において周知の他の薬剤または加工助剤が使用可能であり、それらは各種の可塑剤、結合剤等である。ペレットはキャリアー・メジウムすなわちバインダーと混合してもよく、そのメジウムは使用の体腔環境に暴露されると、その一体性を喪失するので、それらのペレットを錠剤、座薬等の単位投薬フォームに形成することが出来、これらはそのペレットを放出させるための使用環境において崩壊することになる。この単位投薬フォームは防水性パウチであってもよく、これから個体群のペレットの集合を空けて食品またはその他の当該技術分野で周知の投薬フォームとすることができる。

以下の実施例は多粒状物の、脈動性単位投薬フォームの代表的処方およびその製造方法を説明するものである。

実施例 I

塩化ナトリウム80gおよびポリビニルピロリドン24gを水1.2kg中に溶解し、その中に微粉碎したdiltiazem hydrochloride(ジルチアゼム・ハイドロクロライド)を懸濁させる。

流動層コーターにおいて、澱粉/蔗糖シード(40/50メッシュ)400gを温風中に懸濁させ、シードが所望の薬剤効力を伴って均一に塗布されるまでdiltiazem懸濁液でスプレー塗装する。

イソプロピルアルコール中のステアリン酸マグネシウムをEudragit NE30D(アクリル酸エチルおよびメタクリル酸メチルをベースとする中性コポリマーの水性分散液であって、乾燥物質30%を含むものの商標で、ドイツ国WeiterstadtのRohm Pharmから得られる)と、乾燥ポリマー対ステアリン酸マグネシウムの比率2:1において混合する。十分な量のポリマー懸濁液を活性なコア上にスプレーして、特有のフィルムコーティング厚さを提供し、或る個体群のペレットについて特有の遅れ時間および放出速度を成就させる。最終塗布ペレットは50で2時間乾燥し、水分の完全な除去を確実にして、コア内容物を安定させる。

この手順を少なくとも更に1回、異なったコーティング厚さを用いて反復し、異なった遅れ時間および放出速度を得る。この実施例では、二個体群を調製し、一方はコーティングについて10%の重量増加とし、もう一方は30%の重量増加とする。

単位投薬体は二個体群を共に所定の割合で混合し充填カプセルに充填することによって調製される。

実施例 II

活性コアを実施例Iにおけるように調製する。

ステアリン酸マグネシウムおよびトリアセチン可塑剤をEudragit RS 30D懸濁液と乾量比1:0.6:2で混合する(Eudragit RS 30Dは低含有量の第4アンモニウム塩基を伴うアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルをベースとするコポリマーの水性分散液の商標)。

このポリマー懸濁液を実施例Iにおけるようにコア上に塗布して、複数種類の個体群を調製するが、それぞれは特有のコーティング厚さを有して、水性使用環境における医薬品の特有の遅れ時間および放出時間を提供する。

異なった個体群のペレットを混合し、そしてこの混合物は実施例Iに関して説明したようにカプセルを充填するために使用される。

流動層コーターは当該技術分野において周知であり、本方法において有用であることが判

10

20

30

40

50

明しているが、その他の当該技術分野において周知のコーティング装置および方法もまた本発明で利用し得る。

本明細書中で使用される術語「治療用薬剤」および「医薬品」は限定を伴うことなく、人間および動物に有用な抗生物質、精神安定剤、心臓、肝臓、腎臓、中枢神経系および筋肉に作用する薬品、妊娠調節剤、ホルモン剤、耐腫瘍剤を包含し、更に医薬品の組合わせを含んでいてもよい。

術語「キャリアー・メジウム」および「単位投薬フォーム」は限定を伴うことなく、使用環境において一体性を維持できない、すなわち体液で溶解するキャリアー・メジウムとして薬学技術において周知であるカプセル内に収容されるペレットの個体群の不連続の集合体を含み、あるいは使用環境においてその一体性が維持されないキャリアー・メジウムとして結合剤を使用して錠剤または座薬に圧縮された個体群の不連続の集合体としたものを含んでいる。個体群のペレットから錠剤を形成するために一般に使用される薬剤であって、それらに限定されないものには結合剤、崩解剤および充填剤としてラクトース、微結晶セルロース、りん酸二カルシウム、澱粉ならびに潤滑剤としてのステアリン酸塩類、更に座薬用に好ましいココアバターがある。投薬フォームはあらゆる水性媒質中に迅速に溶解するように、あるいは或る種の環境においては解離に抗するように調整してもよく、たとえば腸溶皮を施した錠剤はそのpHが1程度にまで低い酸性の胃を通過して、そのpHが7.5であるアルカリ性の腸管に到達するまでペレットを放出しないことにしている。

本発明の別の実施態様においては、上記のように遅らせた放出特性を備えたペレットを含有する、塗布した医薬品の第一個体群を、遅らせた放出コーティングを有していないペレットの第二個体群と組み合わせて、2種類の脈動を有する投薬単位を提供する。第一の脈動は第二個体群のペレットがその環境に対し暴露されると、速やかに出現し、第二の脈動は第一個体群のペレット上の特別のコーティングによって遅延されるものである。場合により、単位投薬フォームにおける全ての治療用薬剤を単一の個体群として、放出制御コーティングによって遅らせた単一の脈動を提供してもよい。

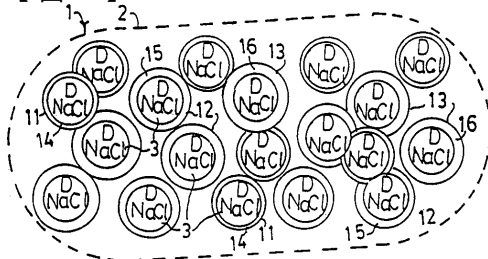
上に開示した発明は数多くの特別な特徴を有しており、それらは好ましくは組合わせにおいて用いられるべきであるが、本発明の範囲から逸脱することなく、各々も別個に有用である。本発明者は自分の発明について好ましい実施態様を示し、かつ説明して来たが、本明細書において具体的に例示または説明した以外にも発明を具体化し得ること、また本発明のフォームおよびパーツのアレンジメントならびに実施の具体的な方法において或る種の変更が添付した特許請求の範囲内で発明の元となるアイデアまたは原理の範囲中で行い得ることが理解されよう。

10

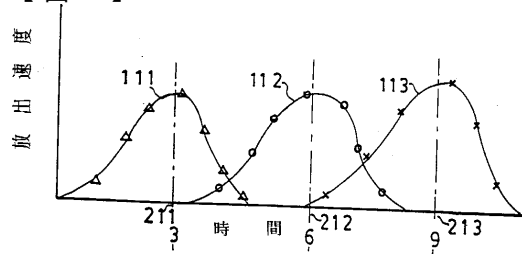
20

30

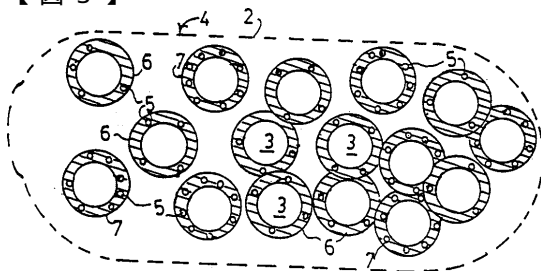
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



フロントページの続き

審査官 油科 壮一

(56)参考文献 特開平01-132521(JP,A)
特開昭62-030709(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
A61K 9/52 - 9/66