

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4896480号  
(P4896480)

(45) 発行日 平成24年3月14日 (2012. 3. 14)

(24) 登録日 平成24年1月6日 (2012. 1. 6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 8 J 3/12 (2006. 01)

C O 8 J 3/12 Z

C O 8 L 101/02 (2006. 01)

C O 8 L 101/02

C O 8 K 5/053 (2006. 01)

C O 8 K 5/053

請求項の数 3 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2005-287359 (P2005-287359)  
 (22) 出願日 平成17年9月30日 (2005. 9. 30)  
 (65) 公開番号 特開2006-124695 (P2006-124695A)  
 (43) 公開日 平成18年5月18日 (2006. 5. 18)  
 審査請求日 平成20年9月25日 (2008. 9. 25)  
 (31) 優先権主張番号 特願2004-289468 (P2004-289468)  
 (32) 優先日 平成16年10月1日 (2004. 10. 1)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

前置審査

(73) 特許権者 306014736  
 第一三共ヘルスケア株式会社  
 東京都中央区日本橋三丁目14番10号  
 (73) 特許権者 000002956  
 田辺三菱製薬株式会社  
 大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号  
 (74) 代理人 100088616  
 弁理士 渡邊 一平  
 (72) 発明者 塩沢 浩美  
 東京都中央区日本橋本町二丁目7番1号  
 ゼファーマ株式会社内  
 (72) 発明者 松下 剛士  
 東京都中央区日本橋本町二丁目7番1号  
 ゼファーマ株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 陰イオン交換樹脂の粒子状組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

陰イオン交換樹脂と、常温で固体又は半固体の ポリエチレングリコール 及び / 又は非イオン界面活性剤を含有してなり、

前記 ポリエチレングリコール 及び / 又は非イオン界面活性剤を、前記陰イオン交換樹脂に対して 5 ~ 200 質量 % の割合で含有し、

前記陰イオン交換樹脂と前記 ポリエチレングリコール 及び / 又は非イオン界面活性剤を、水系造粒することにより得られる陰イオン交換樹脂の粒子状組成物。

【請求項 2】

前記陰イオン交換樹脂がコレステミド又はコレステラミンである請求項 1 に記載の陰イオン交換樹脂の粒子状組成物。

【請求項 3】

非イオン界面活性剤がポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーである請求項 1 又は 2 に記載の陰イオン交換樹脂の粒子状組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、水等の液体に接触すると強力な膨潤性を示す陰イオン交換樹脂を、特定の基剤を配合することにより、有機溶媒を使用することなく、水系造粒を可能にし、かつ粒子に均質なコーティングを可能にする優れた粒子特性を付与した陰イオン交換樹脂の粒子状

10

20

組成物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

陰イオン交換樹脂の一つであるコレスチミドは、2 - メチルイミダゾールとエピクロロヒドリンの共重合体であり、そのイオン交換樹脂の作用に基づく胆汁酸吸着により、血清総コレステロールの低下作用を有している。現在、その製剤は、スタチン系薬物の製剤とともに高コレステロール血症の治療薬として広く使用され、通常、コレスチミドとして1回1.5gの投与量で1日2回朝夕食後、水とともに経口投与される。しかしながら、コレスチミド自体は水を含めた多くの溶媒に不溶で、吸水膨潤するため服用しづらく口腔内で残留して違和感が大きいという課題があった。このような理由から市販の製剤も様々な工夫が成されているが、現状では未だ十分とはいえず、特に顆粒剤においてその傾向が著しいため、更なる服用感の改善が望まれていた。

10

【0003】

顆粒剤において望ましくない原薬の諸特性を隠蔽しようとする場合、原薬粉体を適当な方法で造粒した後、各種コーティング基剤でコーティングする方法が一般的である。粉体の造粒法には大きく分けて、原料粉体を湿潤状態で結合剤等とともに造粒する湿式法と、粉体を直接圧縮してスラッグ状等にしたものを粉碎して製粒する乾式法がある。現状では特別な場合を除いて、湿式法が多用されている。湿式法は原料粉体表層の溶解、結合剤による架橋等を基本的なメカニズムとするため、その造粒性は原料となる粉体の物性に大きく影響される。前述したとおり、コレスチミドは多くの溶媒に不溶であり、また、吸水膨潤性を有しているため、有機溶媒を用いない水系湿式造粒法では造粒され難いという性質を有する。例えば、経口固形製剤の造粒において汎用される結合剤液を注加して水系で練合した場合、その膨潤性により機械的な圧密化を受けないため、練合物を押し出し造粒に付した場合においても造粒され難く、特にコーティング用として適した粒子径及び粒子形状を有する粒子を、歩留まりよく好収率で得るのは極めて困難である。

20

【0004】

そこで、特許文献1には、陰イオン交換樹脂の顆粒剤を製造する従来技術として参考例が記載されており、それによれば、陰イオン交換樹脂〔特に、特開昭60-209523号公報記載の2 - メチルイミダゾール - エピクロロヒドリン共重合体(MCI-196)〕をヒドロキシプロピルセルロースとともに混合し、更にモノステアリン酸グリセリンのエタノール溶液を加えて練合後、押し出し造粒を行う方法が報告されている。しかしながら、これら是有機溶媒を使用する上、通常このような製造法により得られた造粒物の大きさや形状は不均一でかつ造粒物の表面に凹凸があるため、均質なコーティングを行うことは困難であり、また、造粒物の表面全てを被覆するには多量の基剤を必要とするといった課題を有している。更に、このように、コレスチミドの造粒物を多量の基剤を用いて被覆した場合は、製剤の服用量がより多くなるといった課題も有している。

30

【0005】

また、造粒時に結合剤液を用いない技術として、特許文献2には、粉体と粉粒状のポリエチレングリコール等の低融点物質を混合し、この混合物を流動下加熱して、低融点物質が溶融する過程で粉体を付着させて得られる粒状物とその製造法が開示されている。この方法は造粒時に水や有機溶媒等を用いない点では乾式造粒法に分類され、コレスチミド等の陰イオン交換樹脂に代表される水に対して極めて特殊な性質を有する粉体への有用性は認められる。しかしながら、これらの技術においては、得られた造粒物の粒度が、使用する低融点物質の粒度そのものに影響されるため、造粒物の自由な粒径制御が困難であるという課題を有している。

40

【0006】

更に上記技術の他に、特許文献3には、陽イオン交換樹脂をカルボキシメチルセルロースナトリウムや中粘度のヒドロキシメチルセルロース等のゲル化剤等とともに水系で練合し、ペーストを調製し、これを押し出し造粒して得られる陽イオン交換樹脂製剤の技術が記載されている。しかしながら、この技術は、ペースト状に調製された練合物を、長時間

50

かけて乾燥することが必要な製造法を適用して得られる製剤に関するものであり、煩雑で簡便性に欠ける。

【 0 0 0 7 】

このように水に対して極めて膨潤性が高いという特殊な性質を有するコレスチミド、コレスチラミン等の陰イオン交換樹脂の水系湿式造粒における造粒性を改善し、特にコーティング用の素顆粒として適した粒子状組成物を製造することは非常に難しく、より平易な方法により製造できる技術の開発が望まれていた。

【 0 0 0 8 】

【特許文献 1】特開平 7 - 9 7 3 3 0 号公報

【特許文献 2】特開昭 5 8 - 2 1 4 3 3 3 号公報

【特許文献 3】特開 2 0 0 0 - 1 0 3 7 3 9 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 9 】

したがって、本発明の課題は、コレスチミド、コレスチラミン等の陰イオン交換樹脂を、その使用が制限されていたり、望ましくないとされている有機溶媒を使用することなく、水系造粒によって均質なコーティングを可能にする粒子径や粒子形状を有する陰イオン交換樹脂の粒子状組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

この様な実情に鑑み、本発明者らはコレスチミド等の陰イオン交換樹脂の水系での造粒性改善につき鋭意検討したところ、コレスチミド等の陰イオン交換樹脂に、例えば、経口固形製剤の造粒時に一般的に用いられるヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤を配合して水系で練合した場合においては、コレスチミド等の陰イオン交換樹脂は極度に膨潤してしまって圧密化されず、結果として殆ど造粒されるには至らなかった。

【 0 0 1 1 】

本発明者らは、更に鋭意検討した結果、コレスチミド、コレスチラミン等の陰イオン交換樹脂に、常温で固体又は半固体のポリエチレングリコールを、特に陰イオン交換樹脂に対して 5 質量 % 以上を均一に配合すると、驚くべきことに、水を加えて練合した際にもコレスチミド、コレスチラミン等の陰イオン交換樹脂の膨潤性は抑えられ、圧密化された状態を維持でき、しかもその練合物は、適度な結合力を有し、押し出し造粒の後、マルメライザー等による整粒時にも粒子の粉化が起らず、球形化处理が可能であることを見いだした。

また更に検討した結果、ポリエチレングリコールの他に、非イオン界面活性剤にも前述の効果があることも併せて見いだした。

したがって、本発明は上記の新たな知見に基づいてなされたものである。

【 0 0 1 2 】

すなわち、本発明によれば、陰イオン交換樹脂とポリエチレングリコール及び / 又は非イオン界面活性剤を含有してなる粒子状組成物、が提供される。ここで、上記の含有態様は、陰イオン交換樹脂とポリエチレングリコール及び / 又は非イオン界面活性剤が均質な状態で分布しているものであることが好ましい。

本発明においては、ポリエチレングリコール及び / 又は非イオン界面活性剤を、陰イオン交換樹脂に対して 5 ~ 2 0 0 質量 % の割合で含有する。

【 0 0 1 3 】

また、本発明によれば、陰イオン交換樹脂とポリエチレングリコール及び / 又は非イオン界面活性剤を、水系造粒することにより得られる陰イオン交換樹脂の粒子状組成物、が提供される。

上記した本発明の陰イオン交換樹脂の粒子状組成物又はその製造法においては、陰イオン交換樹脂がコレスチミド又はコレスチラミンであり、更に、非イオン界面活性剤がポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーであることが好ましい。

10

20

30

40

50

## 【発明の効果】

## 【0014】

本発明によれば、コレスチミド、コレスチラミン等の陰イオン交換樹脂を、その使用が制限されていたり、望ましくないとされている有機溶媒を使用することなく、水系造粒により均質なコーティングが可能な粒子径や粒子形状を備えた陰イオン交換樹脂の粒子状組成物を得ることが出来るという顕著な効果を奏する。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0015】

以下、本発明を更に詳細に説明する。

本発明の粒子状組成物は、陰イオン交換樹脂とポリエチレングリコール及び／又は非イオン界面活性剤を含有してなるものである。

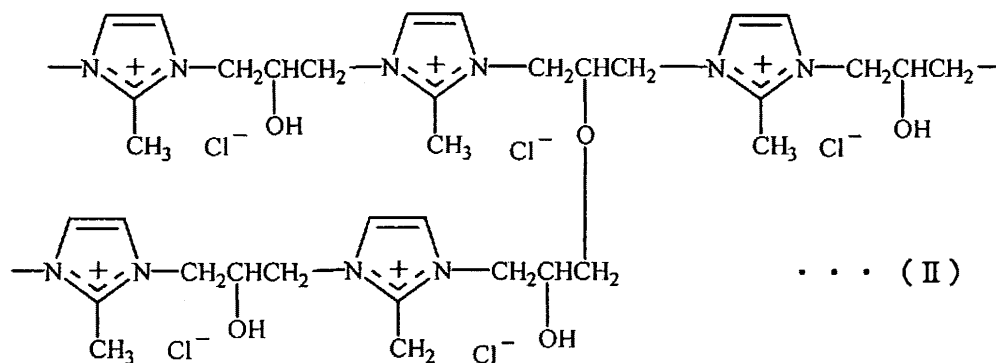
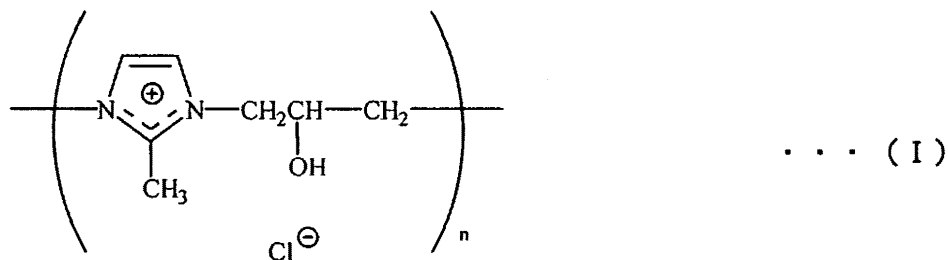
まず、本発明の粒子状組成物を構成する各成分について説明する。

本発明における陰イオン交換樹脂とは、正の電荷基を持ち陰イオンを捕捉する医薬品として適用可能なイオン交換体の樹脂のことであり、そのイオン交換機能により血清総コレステロール低下作用、血中リン低下作用等の活性を示し、高コレステロール血症治療剤、高リン血症治療剤等として使用されるものであれば特に限定はない。具体的には、コレスチミド、コレスチラミン、コレスチポール、塩酸セベラマー、塩酸コレセベラム等が挙げられ、中でもコレスチミド、すなわち（2-メチルイミダゾール-エピクロロヒドリン共重合体）が特に好ましい。

コレスチミドは、不規則に入り乱れた複雑な立体構造を有するが、下記式（I）の基本構造で示され、また、その構造は部分的には下記式（II）で示され、エピクロロヒドリン誘導体とイミダゾール誘導体に代表されるアミン類の重合反応、すなわち、特開昭60-209523号公報に記載の製造方法によって容易に入手することができる。

## 【0016】

## 【化1】



## 【0017】

なお、コレスチミドは、JANでは一般名 *colestimide*（化学名：2-methylimidazole-epichlorohydrin copolymer

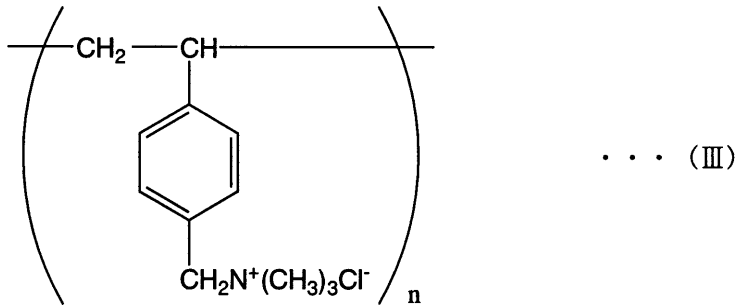
）として登録されているが、INNでは一般名 *colestilan*（化学名：2-methylimidazole polymer with 1-chloro-2,3-epoxypropane）として登録されている。

【0018】

その他の好ましい陰イオン交換樹脂としては、コレスチラミン、コレスチポール等が挙げられる。なお、コレスチラミンは4級アンモニウム基を付加したスチレン-ジビニルベンゼン共重合体を含む強塩基性陰イオン交換樹脂で、その基本構造は下記式（III）で表される。

【0019】

【化2】



10

【0020】

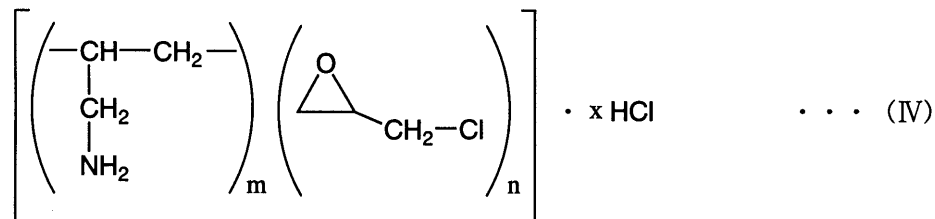
コレスチポールは、（クロロメチル）オキシランを付加したN-（2-アミノエチル）-N'-[2-[(2-アミノ-エチル)アミノ]エチル]-1,2-エタンジアミン重合体である。コレスチラミン及びコレスチポールはシグマ社から市販されている。

【0021】

塩酸セベラマーの基本構造は下記式（IV）で表され、米国特許第5496545号公報に記載の方法、又はそれに準ずる方法により製造することができる。

【0022】

【化3】



20

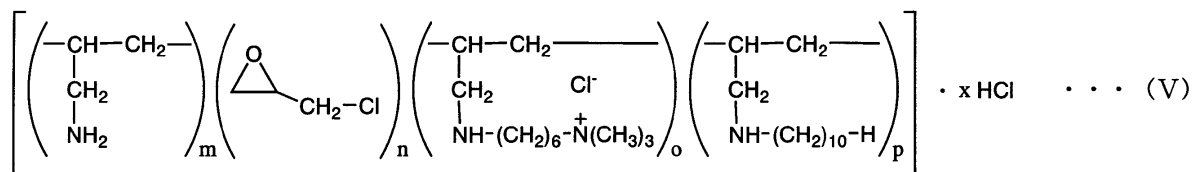
30

【0023】

塩酸コレセベラムの基本構造は下記式（V）で表され、米国特許第5607669号公報に記載の方法、又はそれに準ずる方法により製造することができる。

【0024】

【化4】



40

【0025】

なお、その他、特表平9-504782号、9-500368号、10-501264号、10-501842号、11-507093号、11-512074号及び5-51

50

2332号、並びに特開平8-208750号、9-202732号、10-114661号及び11-228449号の各公報等に記載の陰イオン交換樹脂も、本発明において使用することができ、これらは上記の各公報に記載の製造法により容易に製造することができる。

#### 【0026】

本発明において用いられる多価アルコールは、上記の陰イオン交換樹脂と水系練合した場合に、陰イオン交換樹脂の膨潤性を抑制し、かつ陰イオン交換樹脂に対して適度な結合力を与え、その結果、均質なコーティングを施すことを可能にする性質を有するものであれば特に限定されない。多価アルコールとしては、例えば、ポリエチレングリコール、糖アルコール、グリセリン、プロピレングリコール等が挙げられる。これらの中でも、上記の観点から、特にポリエチレングリコールが好ましい。

10

#### 【0027】

一般にポリエチレングリコールは、その性状として、常温において液体、半固体及び固体のものが存在するが、中でも常温で固体又は半固体のものが好ましく、広範な数平均分子量のポリエチレングリコールにおいて本発明の効果が認められる。本発明で好適に用いられる常温で固体又は半固体のポリエチレングリコールとしては、その数平均分子量が800以上であるのが好ましく、1500~20000の範囲であるのがより好ましく、4000~20000の範囲であるのが更に好ましい。数平均分子量が800未満であり、常温において液体であるポリエチレングリコール、例えばポリエチレングリコール400（マクロゴール400、三洋化成工業製）等を単独で用いた場合、水系造粒時に上記の陰イオン交換樹脂の膨潤を抑制することができず好ましくない。

20

#### 【0028】

また、本発明において用いられる非イオン界面活性剤は、上記の陰イオン交換樹脂の膨潤性を抑制し、かつ陰イオン交換樹脂に対して適度な結合力を与え、その結果、均質なコーティングを施すことを可能にする性質を有するものであればよく、例えば、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル等が挙げられる。これらの中でも、特にポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーが好ましい。ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、酸化プロピレンと酸化エチレンの共重合物であり、その組成比により種々のものが存在するが、コレスチミド、コレスチラミン等の陰イオン交換樹脂に不都合となる程度の膨潤性を付与することなく練合を可能にし、かつ陰イオン交換樹脂に対して適度な結合力を与え、その結果、均質なコーティングを施すことを可能にする性質を有する組成比のものであればよい。具体的には、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール（PEP101、フロイント産業製）、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール（プルロニックF68、旭電化工業製）等が挙げられる。

30

本発明に用いられる多価アルコール及び/又は非イオン界面活性剤は、本発明の目的を損なわない範囲内において、それぞれの1種又は必要に応じ2種以上を使用することができる。

#### 【0029】

40

本発明において「含有してなる」とは、各成分が混じり合っていることを意味しており、陰イオン交換樹脂と多価アルコール及び/又は非イオン界面活性剤が均質な状態で分布していることが好ましい。ここで、「均質な状態で分布している」とは、多価アルコール及び/又は非イオン界面活性剤の各成分が、陰イオン交換樹脂と「全体からみて均質に配合されている状態にある」ことを指し、言い換えると、必ずしも完全にムラなく分布している必要はなく、多価アルコール及び/又は非イオン界面活性剤が全体に散在していれば足りるということを意味する。したがって、これら多価アルコール及び/又は非イオン界面活性剤等の添加剤が主薬である陰イオン交換樹脂とは混じり合っている状態になく、局部的に偏在している状態の粒子状組成物（例えば、多価アルコール及び/又は非イオン界面活性剤からなる添加剤を陰イオン交換樹脂のコーティング剤として使用された場合）の

50

ようなものは除かれる。

【 0 0 3 0 】

また、多価アルコール及び / 又は非イオン性界面活性剤の配合量は、その総量として、陰イオン交換樹脂に対して 5 ~ 2 0 0 質量 % であり、好ましくは 1 0 ~ 1 0 0 質量 % であり、更に好ましくは 1 5 ~ 5 0 質量 % であり、もっとも好ましくは 2 0 ~ 5 0 質量 % である。この理由としては、5 質量 % 未満では、造粒が進行しないことが多いからである。一方、2 0 0 質量 % を超える場合には製剤の一回の服用量が多くなり、実用上好ましくないからである。

【 0 0 3 1 】

本発明の粒子状組成物には、本発明の目的を損なわない範囲内において、粒子状組成物に通常使用される任意の添加剤を含有することができる。このような添加剤としては、医学的に許容され、添加物として使用される各種添加剤であれば特に制限されない。かかる添加剤としては、例えばポリビニルピロリドンのような結合剤、カルメロースカルシウムのような崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤、甘味剤、清涼化剤、着香剤、香料、芳香剤、着色剤、発泡剤、安定 ( 化 ) 剤、抗酸化剤、保存剤、p H 調節剤、可溶化剤、溶解補助剤、流動化剤、緩衝剤、賦形剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 3 2 】

次に、本発明に係る陰イオン交換樹脂の粒子状組成物の製造法を説明する。

すなわち、本発明の製造法では、陰イオン交換樹脂と多価アルコール及び / 又は非イオン界面活性剤を水系造粒することにより、粒子状組成物を得ることができる。

具体的には、本発明における粒子状組成物は、陰イオン交換樹脂と多価アルコール及び / 又は非イオン性界面活性剤の混合物に、精製水を加えて練合した後、造粒し、減圧乾燥、通風乾燥、流動層乾燥等により水分を除去して得られる。多価アルコール及び / 又は非イオン性界面活性剤はその全量又は一部を水溶液として練合時に加えてもよい。また、造粒機によっては、練合と造粒を同一の装置内で連続的に行うことができる。造粒時には製剤的に許容される賦形剤等を添加してもよい。こうして得られた造粒物は、更に、整粒機 ( 例えば、マルメライザー ( ダルトン社製 ) ) 等により球形化处理するのがよい。本発明によって得られた粒子状組成物は、必要に応じて篩過することにより、特定の粒度のものを選択することができる。

【 0 0 3 3 】

本発明における「水系造粒」とは、エタノール等の有機溶媒を用いずに練合 ( 水系練合 ) し、造粒することを意味するが、均質なコーティングを施すことが可能な粒子径や粒子形状を有する粒子状組成物を製造し得る限りにおいて、少量の有機溶媒 ( 例えば、アルコール等 ) が入っているものを用いた造粒を含むものとする。

本発明において「均質なコーティングを施すことが可能」とは、陰イオン交換樹脂の粒子状組成物の粒径にバラツキが少なく、かつ表面の凹凸が少ないものを指し、具体的には平均粒子径が 2 5 0  $\mu$  m 以上のものであり、好ましくは 2 5 0  $\mu$  m ~ 1 4 0 0  $\mu$  m であるもの、更に好ましくは 2 5 0  $\mu$  m ~ 8 5 0  $\mu$  m の範囲にあるものを意味する。つまり、適度な結合力を有さない粒子状組成物は、粒子径が 2 5 0  $\mu$  m より小さい粒子を多く含む結果、平均粒子径が 2 5 0  $\mu$  m 未満で粒子状組成物の粒径がばらついたものとなり、それと同時に造粒物の表面は凸凹になる。このような粒子状組成物は、コーティングを施すことが困難であることに加え、コーティング用添加物の使用量が多くなるため経済的にも好ましくない。

【 0 0 3 4 】

本発明の粒子状組成物を製造する工程において「練合する」とは、2 種類以上の原料混合物を必要により結合剤等を含んだ液体で濡らし、全体を混和することをいう。その方法に用いる装置としては、一般的に湿潤した粉体を均質に混合できる装置であれば特に限定されない。具体的には、各種ニーダー、各種ミキサー、ボールミル、ライカイ機等が挙げられる。また、「水系練合」とは、エタノール等の有機溶媒を用いずに練合を意味するが

10

20

30

40

50

、本発明において練合時に陰イオン交換樹脂の膨潤を抑制して練合が可能である限り、少量の有機溶媒（例えば、アルコール等）が入っているものを用いた練合を含むものとする。

#### 【0035】

本発明における粒子状組成物の造粒法としては、例えば、攪拌造粒、押し出し造粒、流動層造粒、転動造粒、転動流動造粒等が挙げられる。攪拌造粒は、例えばバーチカルグラニュレーター（パウレック社製）等の装置を用いて行われる。押し出し造粒は、例えばドームグラン（ダルトン社製）等の装置を用いて行われる。流動層造粒は、例えばフローコーター（フロイント産業製）等を用いて行われる。また、転動造粒は、例えばCFグラニュレーター（フロイント産業製）等の装置を用いて行われる。更に、転動流動造粒には、例えばニューマルメライザー（ダルトン社製）等の装置が用いて行われる。これらの中でも、得られる粒子状組成物の粒度分布幅が小さく、目的とする粒径範囲の粒子状組成物が効率よく得られる観点から、特に押し出し造粒が好ましい。

#### 【実施例】

#### 【0036】

以下、本発明を実施例により、更に詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例によって何等限定されるものではない。なお、以下で用いたコレスチミドとしては特開昭59-1154321号公報に基づいて製造したものを使用した。また、コレスチラミンとしては、市販品（A-430MR、ピュロライト社製）を使用した。

#### 【0037】

##### （実施例1）

コレスチミド257.8g（固形分240g）に対して、ポリエチレングリコール1500（マクロゴール1500、三洋化成工業製）60gを精製水198.2gに溶解した液を用い、万能混合攪拌機（5DMR、三英製作所製）で練合した。次いで、0.8mmスクリーンを装着したドームグラン（DG-L1、ダルトン社製）を用いて練合品を押し出し造粒し、得られた押し出し品（以下、これを「練合・押し出し品」と略記することがある。）を2mmギザプレートを装着したマルメライザー（QJ-230TG、ダルトン社製）で整粒した。更に、流動層造粒機（FLO-1、フロイント産業・大川原製作所製）を用いて造粒品を乾燥（品温50℃で3時間保持）し、コレスチミド含有粒子状組成物（以下、これを「乾燥品」と略記することがある。）を得た。

#### 【0038】

##### （実施例2）

コレスチミド257.8g（固形分240g）に対して、ポリエチレングリコール4000（マクロゴール4000、三洋化成工業製）60gを精製水198.2gに溶解した液を用い、実施例1と同様の方法でコレスチミド含有粒子状組成物を得た。

#### 【0039】

##### （実施例3）

コレスチミド257.8g（固形分240g）及びポリエチレングリコール6000（マクロゴール6000粉末、三洋化成工業製）60gを混合して得られた混合物に対して、精製水198.2gを用い、実施例1と同様の方法でコレスチミド含有粒子状組成物を得た。

#### 【0040】

##### （実施例4）

コレスチミド257.8g（固形分240g）に対して、ポリエチレングリコール2000（マクロゴール2000、三洋化成工業製）60gを精製水246.2gに溶解した液を用い、実施例1と同様の方法でコレスチミド含有粒子状組成物を得た。

#### 【0041】

##### （実施例5）

コレスチミド257.8g（固形分240g）に対して、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール（PEP101、フロイント産業製）60gを



精製水 150.2 g に溶解した液を用い、実施例 1 と同様の方法でコレスチミド含有粒子状組成物を得た。

【0042】

(実施例 6)

コレスチミド 257.8 g (固形分 240 g) に対して、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール (プルロニック F 68、旭電化工業製) 60 g を精製水 150.2 g に溶解した液を用い、実施例 1 と同様の方法でコレスチミド含有粒子状組成物を得た。

【0043】

(実施例 7)

コレスチミド 257.8 g (固形分 240 g) 及びポリエチレングリコール 6000 (マクロゴール 6000 粉末、三洋化成工業製) 24 g を混合し、精製水 198.2 g を用い、実施例 1 と同様の方法でコレスチミド含有粒子状組成物を得た。

【0044】

(実施例 8)

コレスチミド 257.8 g (固形分 240 g) に対してポリエチレングリコール 6000 (マクロゴール 6000 粉末、三洋化成工業製) 120 g を混合して得られた混合物に対して、精製水 198.2 g を用い、実施例 1 と同様の方法でコレスチミド含有粒子状組成物を得た。

【0045】

(実施例 9)

コレスチミド 257.8 g (固形分 240 g) 及びポリエチレングリコール 6000 (マクロゴール 6000 粉末、三洋化成工業製) 60 g を混合して得られた混合物に対して、ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール (PEP 101、フロイント産業製) 24 g を精製水 198.2 g に溶解した液を用い、実施例 1 と同様の方法でコレスチミド含有粒子状組成物を得た。

【0046】

(実施例 10)

コレスチミド 257.8 g (固形分 240 g) 及びポリエチレングリコール 6000 (マクロゴール 6000 粉末、三洋化成工業製) 60 g を混合して得られた混合物に対して、ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール (PEP 101、フロイント産業製) 60 g を精製水 150.2 g に溶解した液を用い、実施例 1 と同様の方法でコレスチミド含有粒子状組成物を得た。

【0047】

(実施例 11)

コレスチミド 257.8 g (固形分 240 g) 及びポリエチレングリコール 6000 (マクロゴール 6000 粉末、三洋化成工業製) 60 g を混合して得られた混合物に対して、ポリエチレングリコール 4000 (マクロゴール 4000、三洋化成工業製) 24 g を精製水 198.2 g に溶解した液を用い、実施例 1 と同様の方法でコレスチミド含有粒子状組成物を得た。

【0048】

(実施例 12)

コレスチミド 257.8 g (固形分 240 g) 及びポリエチレングリコール 6000 (マクロゴール 6000 粉末、三洋化成工業製) 60 g を混合して得られた混合物に対して、ポリエチレングリコール 4000 (マクロゴール 4000、三洋化成工業製) 60 g を精製水 150.2 g に溶解した液を用い、実施例 1 と同様の方法でコレスチミド含有粒子状組成物を得た。

【0049】

以上の実施例 1 ~ 12 で用いた多価アルコール及び / 又は非イオン性界面活性剤、及びこれらのコレスチミドに対する配合量を表 1 に示す。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 0 】

【表 1】

|         | 多価アルコール   | 非イオン界面活性剤              | コレステリドに対する配合量(質量%) |           |    |
|---------|---|------------------------|--------------------|-----------|----|
|         |   |                        | 多価アルコール            | 非イオン界面活性剤 | 合計 |
| 実施例 1   | マクロ <sup>*</sup> - $\beta$ 1500                                 | —                      | 25                 | —         | 25 |
| 実施例 2   | マクロ <sup>*</sup> - $\beta$ 4000                                 | —                      | 25                 | —         | 25 |
| 実施例 3   | マクロ <sup>*</sup> - $\beta$ 6000                                 | —                      | 25                 | —         | 25 |
| 実施例 4   | マクロ <sup>*</sup> - $\beta$ 20000                                | —                      | 25                 | —         | 25 |
| 実施例 5   | —   | PEP101                 | —                  | 25        | 25 |
| 実施例 6   | —   | ブ <sup>*</sup> ルニツクF68 | —                  | 25        | 25 |
| 実施例 7   | マクロ <sup>*</sup> - $\beta$ 6000                                 | —                      | 10                 | —         | 10 |
| 実施例 8   | マクロ <sup>*</sup> - $\beta$ 6000                                 | —                      | 50                 | —         | 50 |
| 実施例 9   | マクロ <sup>*</sup> - $\beta$ 6000                                 | PEP101                 | 25                 | 10        | 35 |
| 実施例 1 0 | マクロ <sup>*</sup> - $\beta$ 6000                                 | PEP101                 | 25                 | 25        | 50 |
| 実施例 1 1 | マクロ <sup>*</sup> - $\beta$ 6000/マクロ <sup>*</sup> - $\beta$ 4000 | —                      | 25/10              | —         | 35 |
| 実施例 1 2 | マクロ <sup>*</sup> - $\beta$ 6000/マクロ <sup>*</sup> - $\beta$ 4000 | —                      | 25/25              | —         | 50 |

10

## 【 0 0 5 1 】

## (比較例 1)

コレステリド 2 5 7 . 8 g ( 固形分 2 4 0 g ) 及び乳糖 ( D M V 2 0 0 M 、 H M S 社製 ) 6 0 g を混合して得られた混合物に対して、ヒドロキシプロピルセルロース ( H P C - S L 、 日本曹達製 ) 1 2 g を精製水 1 9 8 . 2 g に溶解した液を用い、実施例 1 と同様の方法でコレステリド含有組成物を得た。

20

## 【 0 0 5 2 】

## (比較例 2)

コレステリド 2 5 7 . 8 g ( 固形分 2 4 0 g ) に対して、ポリエチレングリコール 4 0 0 ( マクロゴール 4 0 0 、 三洋化成工業製 ) 6 0 g を精製水 1 9 8 . 2 g に溶解した液を用い、実施例 1 と同様の方法でコレステリド含有組成物を得た。

## 【 0 0 5 3 】

## (実施例 1 3)

コレステラミン 2 6 5 . 2 g ( 固形成分 2 4 0 g ) 及びポリエチレングリコール 6 0 0 0 ( マクロゴール 6 0 0 0 粉末、三洋化成工業製 ) 6 0 g を混合して得られた混合物に対して、精製水 2 3 8 . 8 g を用い、実施例 1 に記載の方法と同様にして、コレステラミン含有粒子状組成物を得た。

30

## 【 0 0 5 4 】

## (実施例 1 4)

コレステラミン 2 6 5 . 2 g ( 固形成分 2 4 0 g ) に対して、ポリオキシエチレン ( 1 0 5 ) ポリオキシプロピレン ( 5 ) グリコール ( P E P 1 0 1 、 フロイント産業製 ) 6 0 g を精製水 1 9 0 . 8 g に溶解した液を用い、実施例 1 と同様の方法でコレステラミン含有粒子状組成物を得た。

40

## 【 0 0 5 5 】

## (実施例 1 5)

コレステラミン 2 6 5 . 2 g ( 固形成分 2 4 0 g ) 及びポリエチレングリコール 6 0 0 0 ( マクロゴール 6 0 0 0 粉末、三洋化成工業製 ) 6 0 g を混合して得られた混合物に対して、ポリオキシエチレン ( 1 0 5 ) ポリオキシプロピレン ( 5 ) グリコール ( P E P 1 0 1 、 フロイント産業製 ) 2 4 g を精製水 1 9 0 . 8 g に溶解した液を用い、実施例 1 と同様の方法でコレステラミン含有粒子状組成物を得た。

## 【 0 0 5 6 】

## (比較例 3)

コレステラミン 2 6 5 . 2 g ( 固形成分 2 4 0 g ) 及び乳糖 ( D M V 2 0 0 M 、 H M S

50

社) 60 g を混合して得られた混合物に、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SL、日本曹達製) 12 g を精製水 238.8 g に溶解した液を用い、実施例 1 と同様の方法でコレスチラミン含有粒子状組成物を得た。

#### 【0057】

##### 〔試験例 1〕 練合・押し出し品の嵩密度測定

実施例 1 ~ 12、比較例 1 及び比較例 2 で得られた練合・押し出し品を、50 mL のメスシリンダーに、それぞれ 5 ~ 20 g とり、嵩密度の測定を行った。ゆるめ密度とは、試料を一定の高さから自由落下させることにより、容器に粗充填した時の見掛け密度のことであり、かため密度とは、粗充填した試料を、タッピング等により一定の体積となるまで密充填した時の見掛け密度のことである。従って、試料の膨潤を抑制できた場合は、ゆるめ密度、かため密度ともに大きい傾向を示す。

10

#### 【0058】

##### 【表 2】

| 嵩密度 (g/mL) | 比較例 1 | 比較例 2 | 実施例 1 | 実施例 2 | 実施例 3 | 実施例 4 | 実施例 5 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ゆるめ密度      | 0.20  | 0.23  | 0.38  | 0.39  | 0.38  | 0.35  | 0.37  |
| かため密度      | 0.36  | 0.37  | 0.69  | 0.71  | 0.68  | 0.74  | 0.70  |

| 嵩密度 (g/mL) | 実施例 6 | 実施例 7 | 実施例 8 | 実施例 9 | 実施例 10 | 実施例 11 | 実施例 12 |
|------------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| ゆるめ密度      | 0.37  | 0.34  | 0.40  | 0.39  | 0.33   | 0.39   | 0.36   |
| かため密度      | 0.72  | 0.63  | 0.74  | 0.78  | 0.64   | 0.73   | 0.67   |

20

#### 【0059】

以上の試験結果より、多価アルコール又はノ及び非イオン性界面活性剤を添加した実施例 1 ~ 12 は、比較例 1 と比較して、ゆるめ密度及びかため密度ともに、およそ 2 倍となっており、水系造粒時におけるコレスチミドの膨潤を顕著に抑制することができた。一方、低分子量のポリエチレングリコールを単独で用いた場合 (比較例 2) には、比較例 1 と同様にコレスチミドの膨潤を抑制することは出来なかった。

#### 【0060】

##### 〔試験例 2〕 乾燥品の嵩密度測定及び粒度分布測定

30

実施例 1 ~ 12 及び比較例 1 で得られた乾燥品を約 50 g とり、ロータップ式篩振とう機を用いて粒度分布を測定した。また、実施例 1 ~ 12 及び比較例 1 で得られた乾燥品につき試験例 1 と同様の方法で嵩密度の測定を行った。これらの結果をそれぞれ以下の表 3 及び表 4 に示す。

#### 【0061】

【表 3】

| 粒度分布 (%)               | 比較例 1 | 実施例 1 | 実施例 2 | 実施例 3 | 実施例 4 | 実施例 5 | 実施例 6 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1400 $\mu\text{m}$ on  | 0.0   | 0.9   | 0.4   | 0.0   | 1.4   | 0.0   | 0.0   |
| 850 $\mu\text{m}$      | 0.4   | 13.1  | 11.4  | 0.5   | 20.4  | 11.5  | 3.5   |
| 710 $\mu\text{m}$      | 3.0   | 22.2  | 21.0  | 32.2  | 47.8  | 67.7  | 59.9  |
| 500 $\mu\text{m}$      | 7.5   | 32.2  | 36.7  | 45.9  | 28.3  | 16.0  | 26.6  |
| 355 $\mu\text{m}$      | 14.4  | 21.9  | 22.1  | 11.5  | 1.6   | 2.9   | 6.5   |
| 250 $\mu\text{m}$      | 24.1  | 7.3   | 6.2   | 7.1   | 0.3   | 1.3   | 2.5   |
| 250 $\mu\text{m}$ pass | 50.7  | 2.4   | 2.2   | 2.8   | 0.2   | 0.6   | 1.0   |

10

| 粒度分布 (%)               | 実施例 7 | 実施例 8 | 実施例 9 | 実施例 10 | 実施例 11 | 実施例 12 |
|------------------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 1400 $\mu\text{m}$ on  | 0.0   | 0.7   | 0.1   | 0.0    | 0.0    | 0.0    |
| 850 $\mu\text{m}$      | 0.6   | 15.2  | 10.4  | 7.6    | 16.5   | 2.5    |
| 710 $\mu\text{m}$      | 13.4  | 65.8  | 50.7  | 77.3   | 58.7   | 59.0   |
| 500 $\mu\text{m}$      | 35.1  | 16.7  | 33.1  | 12.0   | 22.2   | 29.3   |
| 355 $\mu\text{m}$      | 20.6  | 1.4   | 4.8   | 1.0    | 2.4    | 4.7    |
| 250 $\mu\text{m}$      | 15.8  | 0.1   | 0.5   | 1.3    | 0.2    | 3.5    |
| 250 $\mu\text{m}$ pass | 14.4  | 0.1   | 0.4   | 0.9    | 0.1    | 1.0    |

\*1400  $\mu\text{m}$  on とは、目開き1400  $\mu\text{m}$  篩上を示し、250  $\mu\text{m}$  pass とは、目開き250  $\mu\text{m}$  篩下を示す。

20

【 0 0 6 2 】

【表 4】

| 嵩密度 (g/mL) | 比較例 1 | 実施例 1 | 実施例 2 | 実施例 3 | 実施例 4 | 実施例 5 | 実施例 6 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ゆるめ密度      | 0.34  | 0.54  | 0.53  | 0.56  | 0.59  | 0.60  | 0.59  |
| かため密度      | 0.41  | 0.59  | 0.57  | 0.61  | 0.61  | 0.62  | 0.63  |

| 嵩密度 (g/mL) | 実施例 7 | 実施例 8 | 実施例 9 | 実施例 10 | 実施例 11 | 実施例 12 |
|------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| ゆるめ密度      | 0.45  | 0.62  | 0.62  | 0.62   | 0.63   | 0.62   |
| かため密度      | 0.50  | 0.64  | 0.63  | 0.64   | 0.65   | 0.64   |

30

【 0 0 6 3 】

多価アルコール及び／又は非イオン性界面活性剤を添加することにより、比較例 1 と比較して、水系造粒時における結合力を維持したままコーティングに適した所望の粒度分布を有する陰イオン交換樹脂の粒子状組成物を得ることができた。一方、一般的な添加剤である乳糖及びヒドロキシプロピルセルロースを添加した比較例 1 では、水系造粒時における結合力を維持出来ず、その結果コーティングに適した所望の粒度分布（平均粒子径が 250  $\mu\text{m}$  以上、かつ粒度分布幅が狭いもの）の粒子状組成物を得ることはできなかった。

40

また、実施例 1 ～ 12 で得られた乾燥品の嵩密度は、比較例 1 のそれに比して、乾燥後も大きく、練合時における膨潤抑制作用により練合品は圧密化され、より緻密で重質な粒子状組成物を得ることができた。

【 0 0 6 4 】

[ 試験例 3 ] 練合・押し出し品の嵩密度測定

実施例 13 ～ 15 及び比較例 3 で得られた練合・押し出し品につき試験例 1 と同様の方法で嵩密度の測定を行った。その結果を以下の表 5 に示す。

【 0 0 6 5 】

【表 5】

| 嵩密度 (g/mL) | 比較例 3 | 実施例13 | 実施例14 | 実施例15 |
|------------|-------|-------|-------|-------|
| ゆるめ密度      | 0.21  | 0.32  | 0.29  | 0.33  |
| かため密度      | 0.36  | 0.57  | 0.52  | 0.60  |

## 【0066】

以上の試験結果より、多価アルコール又はノ及び非イオン性界面活性剤を添加した実施例13～15は、比較例3と比較して、ゆるめ密度及びかため密度ともに、およそ2倍となっており、水系造粒時におけるコレスチミドの膨潤を顕著に抑制することができた。

10

## 【0067】

〔試験例4〕 乾燥品の嵩密度測定及び粒度分布測定

実施例13～15及び比較例3で得られたコレスチラミン含有粒状組成物につき、試験例3と同様にして乾燥品の比容積の測定を行った。また、試験例2と同様にして乾燥品の粒度分布の測定を行った。これらの結果をそれぞれ以下の表6及び表7に示す。

## 【0068】

【表 6】

| 粒度分布 (%)               | 比較例 3 | 実施例13 | 実施例14 | 実施例15 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 1400 $\mu\text{m}$ on  | 0.1   | 0.0   | 0.0   | 0.1   |
| 850 $\mu\text{m}$      | 0.8   | 2.5   | 0.2   | 26.4  |
| 710 $\mu\text{m}$      | 9.1   | 20.5  | 9.3   | 38.0  |
| 500 $\mu\text{m}$      | 31.9  | 57.3  | 59.6  | 32.2  |
| 355 $\mu\text{m}$      | 8.1   | 14.9  | 16.6  | 3.0   |
| 250 $\mu\text{m}$      | 4.5   | 3.4   | 7.1   | 0.1   |
| 250 $\mu\text{m}$ pass | 45.5  | 1.4   | 7.2   | 0.2   |

\*1400  $\mu\text{m}$  on とは、目開き1400  $\mu\text{m}$  篩上を示し、250  $\mu\text{m}$  pass とは、目開き250  $\mu\text{m}$  篩下を示す。

20

## 【0069】

【表 7】

| 嵩密度 (g/mL) | 比較例 3 | 実施例13 | 実施例14 | 実施例15 |
|------------|-------|-------|-------|-------|
| ゆるめ密度      | 0.39  | 0.60  | 0.57  | 0.57  |
| かため密度      | 0.45  | 0.61  | 0.61  | 0.60  |

30

## 【0070】

多価アルコール及びノ又は非イオン性界面活性剤を添加することにより、比較例3と比較して、水系造粒時における結合力を維持したままコーティングに適した所望の粒度分布を有する陰イオン交換樹脂の粒子状組成物を得ることができた。

40

## 【0071】

〔試験例5〕 形状観察

実施例3、実施例6及び、実施例9及び比較例1で得られた組成物、並びに実施例14及び実施例15並びに比較例3で得られた組成物を、850  $\mu\text{m}$ ～500  $\mu\text{m}$ に篩別し、顕微鏡による形状の観察を行った。その結果をそれぞれ図1～7に示す。

比較例1で得られたコレスチミド含有組成物と比較して、多価アルコール又はノ及び非イオン性界面活性剤を添加した実施例3、実施例6及び実施例9においては、いずれも均一なコーティングに適した滑らかな表面を持つ球形の粒子状組成物を得ることができた。

また、比較例3で得られたコレスチラミン含有組成物と比較して、多価アルコール又はノ及び非イオン性界面活性剤を添加した実施例14及び実施例15においては、いずれも

50

均一なコーティングに適した滑らかな表面を持つ球形の粒子状組成物を得ることができた。

【 0 0 7 2 】

〔 試験例 6 〕 コール酸ナトリウム吸着試験

実施例 1 ~ 1 2 で得られたコレステリド含有粒子状組成物のコーティング品及び市販のコレステリド顆粒剤（コレバイン顆粒 7 0 %、三菱ウェルファーマ製）につき、コール酸ナトリウムの吸着試験を行った。実施例 1 ~ 1 2 で得られたコレステリド粒子状組成物を用いたコーティング品におけるコール酸ナトリウムの吸着量は上記市販品に対する吸着量とほぼ一致した。

なお、上記コレステリド含有粒子状組成物のコーティング品は、コレステリド含有粒子状組成物に対して、エチルセルロース（エトセル S T D、ダウケミカル社製）及びヒドロキシプロピルセルロース（H P C - S S L、日本曹達製）をメタノールに溶解した溶液（コーティング用添加剤の総量は、コレステリド含有粒子状組成物に対して 6 ~ 1 2 質量 %）を用い、流動層造粒機（F L O - 1、フロイント産業・大川原製作所製）にてコートすることにより得た。

【 0 0 7 3 】

〔 試験例 7 〕 口腔内官能試験

実施例 1 ~ 1 2 のコレステリド含有粒子状組成物を用いたコーティング品及び市販のコレステリド顆粒剤（コレバイン顆粒 7 0 %、三菱ウェルファーマ製）につき、口腔内官能試験を行った。実施例の粒子状組成物を用いたコーティング品は、口腔内における膨潤性、付着性は市販品と比較し明らかに改善された。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 7 4 】

本発明は、コレステリド、コレステラミン等の陰イオン交換樹脂を、その使用が制限されていたり、望ましくないとされている有機溶媒を使用することなく、多価アルコール（但し、液体のポリエチレングリコールを除く）及び／又は非イオン性界面活性剤を配合することにより、水系造粒によっても陰イオン交換樹脂の膨潤を抑制し、造粒を可能にするばかりでなく、適度な結合性を付与することにより造粒後の粒子として均質なコーティングを可能にする粒子径や粒子形状等の優れた粒子特性を有する陰イオン交換樹脂の粒子状組成物を提供するものとして有用である。また、前記試験例に示すように、本発明によって提供される陰イオン交換樹脂の粒子状組成物は、該陰イオン交換樹脂が有するコール酸ナトリウムの吸着という薬理作用を保持しつつ、均質なコーティングが可能になったことにより、有機溶媒を用いて製造していた従来の粒子状組成物のもつ口腔内における付着性等を抑制し、服用感の優れたコレステリド含有粒子状組成物等の陰イオン交換樹脂の粒子状組成物を提供することができる。

【 0 0 7 5 】

また、本発明は、コレステリド、コレステラミン等の陰イオン交換樹脂と、多価アルコール及び／又は非イオン性界面活性剤とを、有機溶媒を用いることなく、水系造粒することによりコーティング用として適した粒子径や粒子形状等の優れた粒子特性を有する陰イオン交換樹脂の粒子状組成物の製造法を提供したものとして有用である。本発明の製造法によれば、強力な膨潤性を有する陰イオン交換樹脂を水系造粒することが可能になるばかりでなく、比較的形状が均一で、均質なコーティングを可能にする優れた粒子特性を有する陰イオン交換樹脂の粒子状組成物を歩留まりよく、好収率で製造することができる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 7 6 】

【 図 1 】 実施例 3 で得られたコレステリド含有粒子状組成物の顕微鏡による形状写真を示す。

【 図 2 】 実施例 6 で得られたコレステリド含有粒子状組成物の顕微鏡による形状写真を示す。

【 図 3 】 実施例 9 で得られたコレステリド含有粒子状組成物の顕微鏡による形状写真を示す。

す。

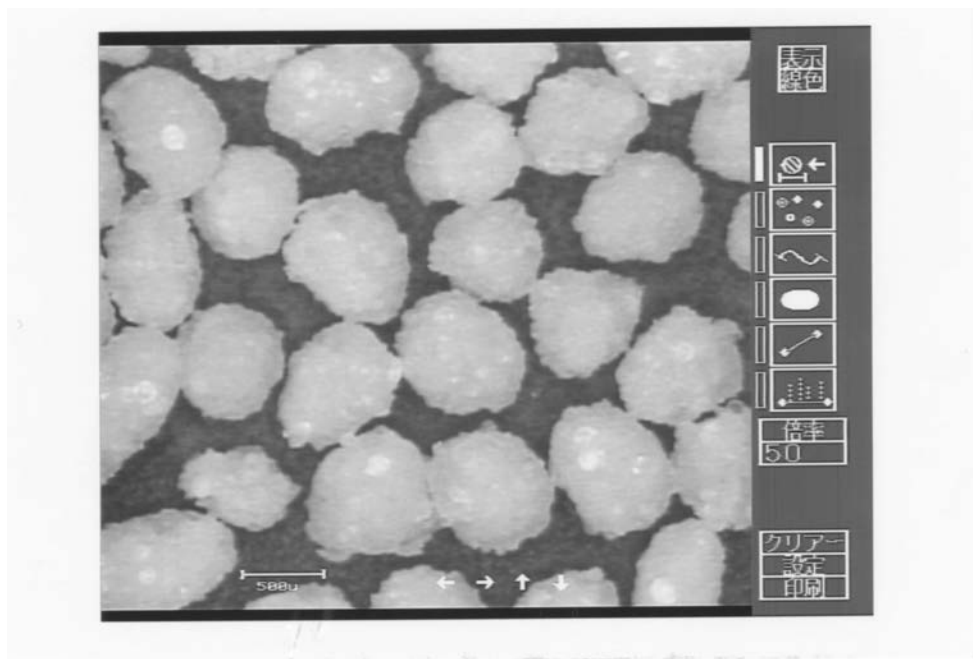
【図 4】比較例 1 で得られたコレステミド含有粒子状組成物の顕微鏡による形状写真を示す。

【図 5】実施例 1 4 で得られたコレステラミン含有粒子状組成物の顕微鏡による形状写真を示す。

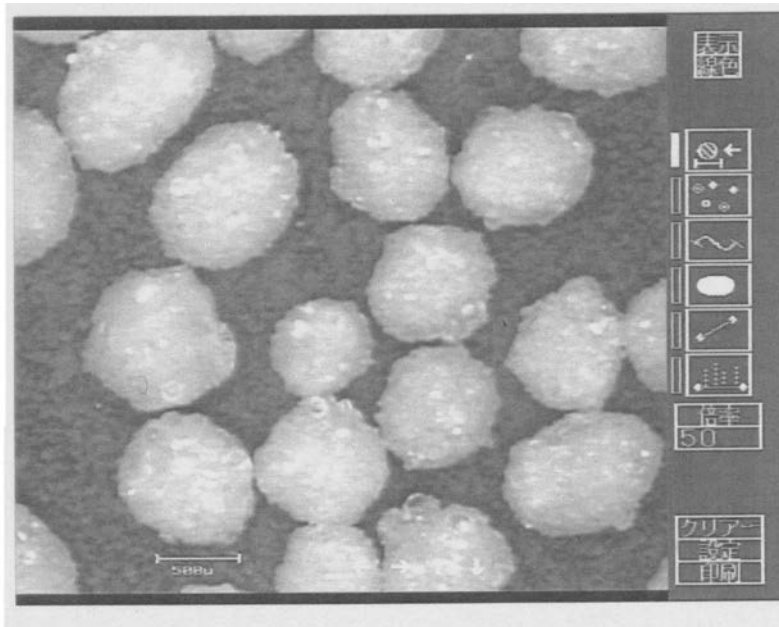
【図 6】実施例 1 5 で得られたコレステラミン含有粒子状組成物の顕微鏡による形状写真を示す。

【図 7】比較例 3 で得られたコレステラミン含有粒子状組成物の顕微鏡による形状写真を示す。

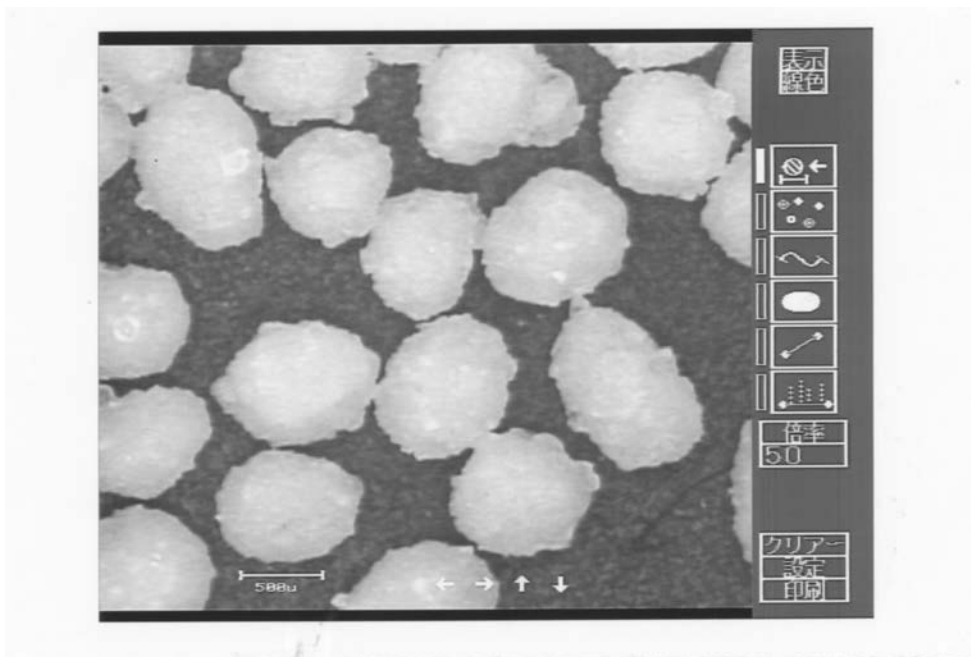
【図 1】



【図 2】

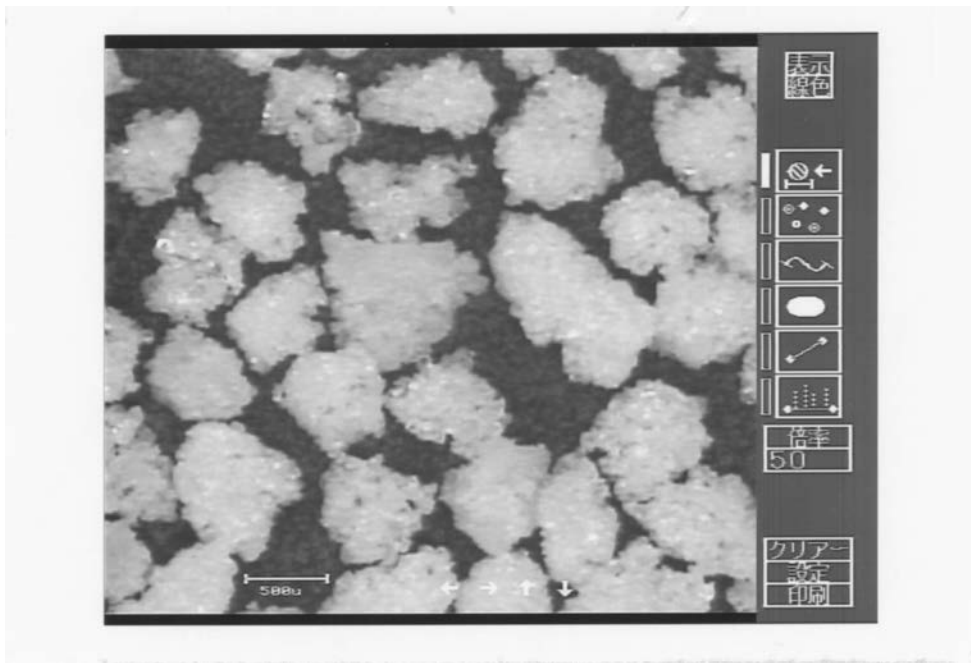


【図 3】

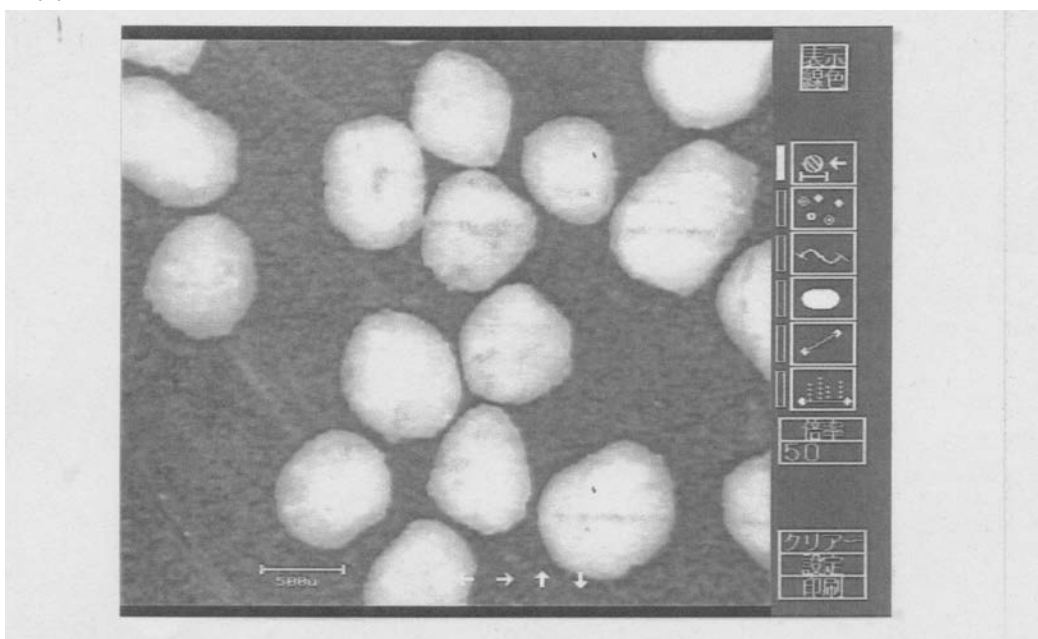




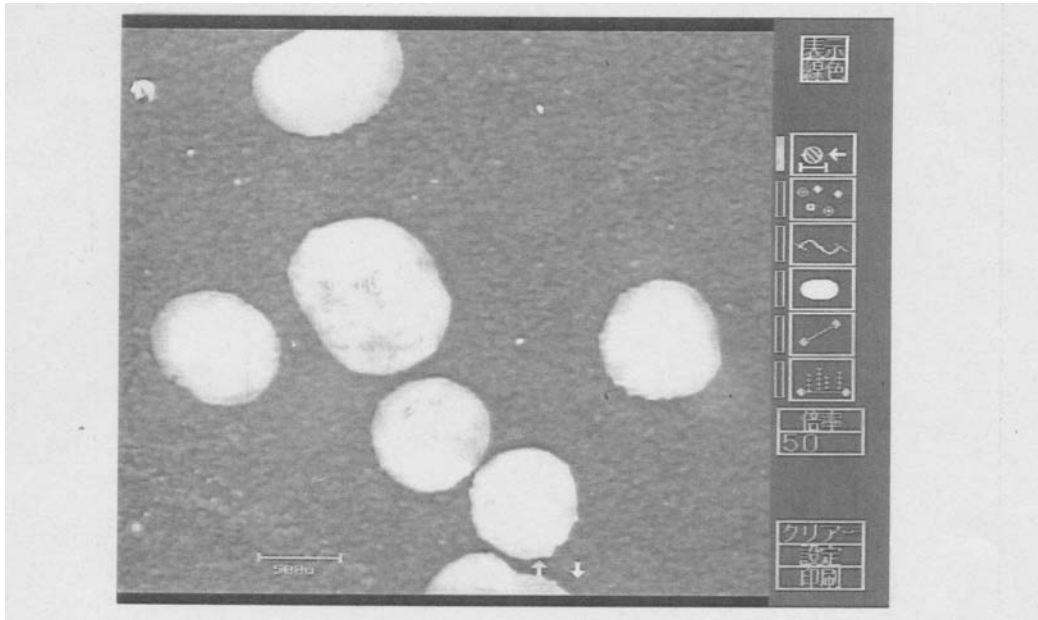
【図4】



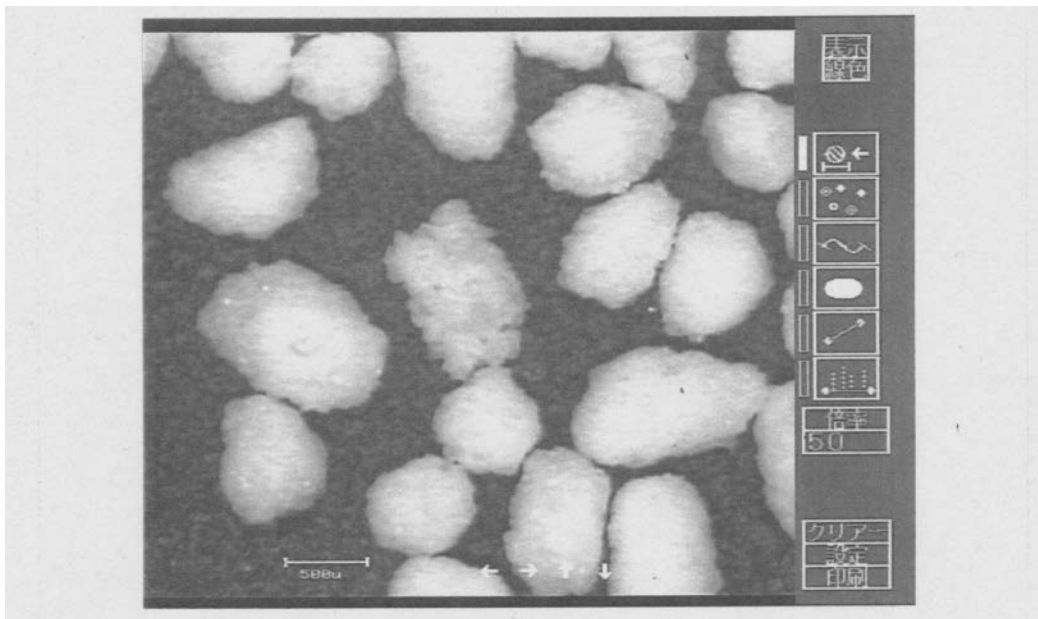
【図5】



【図 6】



【図 7】



---

フロントページの続き

(72)発明者 岸本 英之

東京都中央区日本橋本町二丁目7番1号 ゼファーマ株式会社内

審査官 一宮 里枝

(56)参考文献 特開平02-124819(JP,A)

再公表特許第2002/019993(JP,A1)

特開平06-009408(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C08J 3/00 - 3/28

C08K 3/00 - 13/08

C08L 1/00 - 101/14

A61K 9/00 - 9/72

A61K 31/33 - 33/44

A61K 47/00 - 47/48

B01J 39/00 - 49/02