

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5995331号
(P5995331)

(45) 発行日 平成28年9月21日 (2016. 9. 21)

(24) 登録日 平成28年9月2日 (2016. 9. 2)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/7048 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 K 47/10 (2006. 01)

A 6 1 K 47/10

A 6 1 P 1/12 (2006. 01)

A 6 1 P 1/12

A 6 1 P 31/04 (2006. 01)

A 6 1 P 31/04

請求項の数 12 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2014-129106 (P2014-129106)
 (22) 出願日 平成26年6月24日 (2014. 6. 24)
 (62) 分割の表示 特願2009-546419 (P2009-546419)
 の分割
 原出願日 平成20年1月17日 (2008. 1. 17)
 (65) 公開番号 特開2014-205701 (P2014-205701A)
 (43) 公開日 平成26年10月30日 (2014. 10. 30)
 審査請求日 平成26年7月23日 (2014. 7. 23)
 (31) 優先権主張番号 60/881, 137
 (32) 優先日 平成19年1月19日 (2007. 1. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

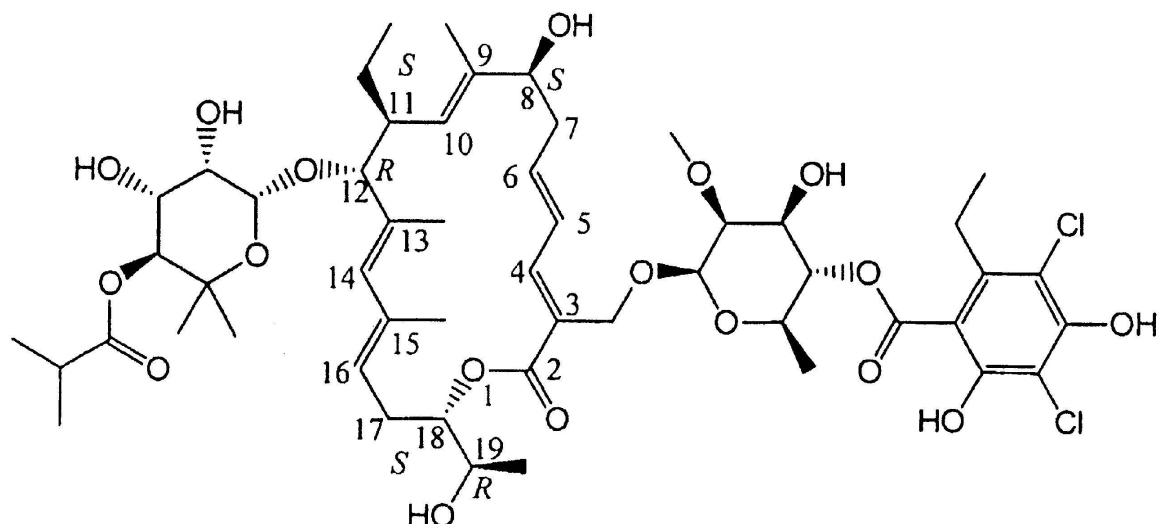
(54) 【発明の名称】 安定なチアクミシン組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療的に有効な量の式：

【化 1】



10

で表される化合物、安定化量のブチル化されたヒドロキシアニソールおよびブチル化され

20

たヒドロキシトルエンからなる群から選択される抗酸化剤、ならびに微結晶セルロース、澱粉、ヒドロキシプロピルセルロース、澱粉グリコール酸ナトリウム、イソプロピルアルコール、ステアリン酸マグネシウムおよびこれらの組合せからなる群から選択される一つ以上の医薬的に許容される賦形剤を含む、C.ディフィシルに伴う下痢（CDAD）治療用の、固形投与形態にあり、長時間にわたって腸管内で実質的に一定の薬物濃度をもたらす調節された放出特性を有する医薬組成物。

【請求項 2】

医薬組成物が湿気の存在下で安定である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

医薬組成物が熱の存在下で安定である、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 4】

上記化合物の治療的有効量が 25 mg ~ 500 mg である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

一つ以上の抗酸化剤の安定化量が、上記の組成物の全重量の 0.001% ~ 50% である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項 6】

抗酸化剤がブチル化されたヒドロキシトルエンである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項 7】

組成物が経口投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一つに記載の組成物。

20

【請求項 8】

固形投与形態が高密度のポリエチレン（HDPE）ボトル中に調剤されている、請求項 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項 9】

固形投与形態が錠剤である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項 10】

固形投与形態が単位投与パッケージ中に調剤されている、請求項 1 ~ 9 のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項 11】

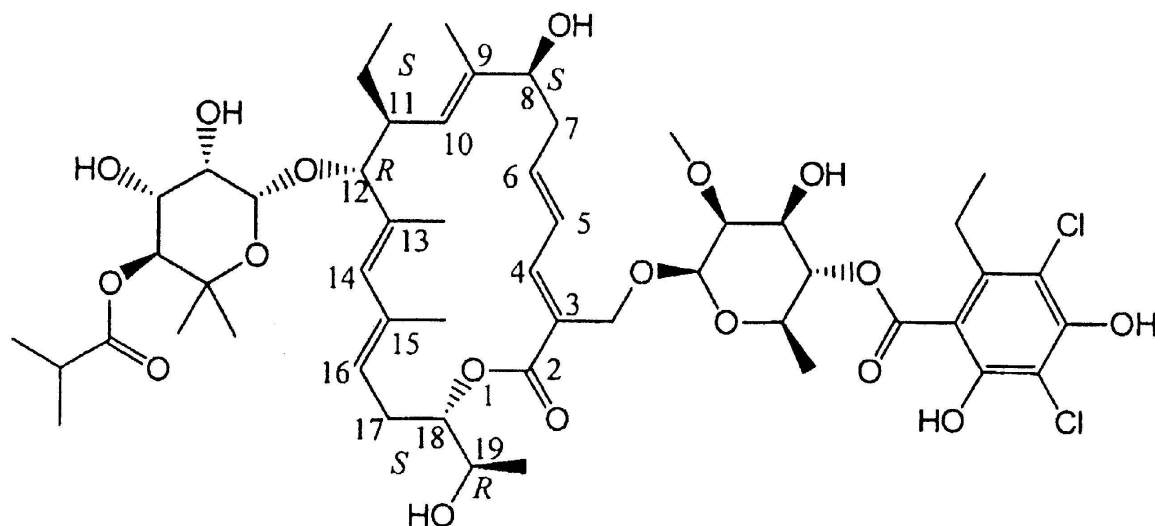
単位投与パッケージがブリスターパックである、請求項 10 に記載の組成物。

30

【請求項 12】

治療的に有効な量の式：

【化 2】



40

で表される化合物、組成物の全重量の 0.001% ~ 5% のブチル化されたヒドロキシトルエン、ならびに微結晶セルロース、澱粉、ヒドロキシプロピルセルロース、澱粉グリコール酸

50

ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムからなる群から選択される一つ以上の医薬的に許容される賦形剤を含み、長時間にわたって腸管内で実質的に一定の薬物濃度をもたらす調節された放出特性を有する、C.ディフィシルに伴う下痢（CDAD）治療用の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、一般に医薬製剤の分野に関するものであり、より詳細には、実質的に安定で、保管期間の長期化および治療方法の改善を可能ならしめる、ジフィミシン（difimicin）のような一つ以上のチアクミシン類（tiacumicins）の医薬組成物の製造方法に関するものである。

10

なお、この出願は、2007年1月19日に提出された米国仮特許出願第60/881,137号からの優先権を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

チアクミシン類は、18-員のマクロライド環を含む構造的に関連した一群の化合物である。チアクミシン群の個々の化合物（例えば、チアクミシンA-F）は、例えば米国特許第4,918,174号およびJ. Antibiotics, 1987, 575-888に開示されている。

【0003】

チアクミシン類は、種々の病原菌に対して活性を有することが開示されている。したがって、チアクミシン類は一般に哺乳動物における細菌感染症、特に胃腸器官の細菌感染症の治療に有用であると期待されている。

20

【0004】

そのような治療の例は、クロストリジウム・ディフィシルによる下痢（CDAD）およびその他の疾患、感染症、および/または大腸炎、偽膜性大腸炎、抗菌剤関連性下痢のような症状、およびC. ディフィシル、C. ペルフルィンゲンス、メチシリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス（MRSA）のようなスタフィロコッカス種、バンコマイシン耐性エンテロコクシ（VRE）のようなエンテロコッカスによる感染症、ならびにクロストリジウムの小腸結腸炎、新生児の下痢、抗菌剤関連性小腸結腸炎、散発性の小腸結腸炎、病院内小腸結腸炎、大腸炎膜、感染性の下痢、および過敏性の腸シンドロームを含む同様の疾患の治療を含む。

30

例えば、WO2006/085838、WO 2005/112990、US2006/0100164およびSwansonら、「In vitro and in vivo evaluation of tiacumicins B and C against *Clostridium difficile*」、Antimicrobial Agents and Chemotherapy (June 1991)、1108-1111頁参照。

これらの特許、特許出願および参考文献は、全体的に参照としてここに組み込まれる。

【0005】

3-[[[6-デオキシ-4-O-(3,5-ジクロロ-2-エチル-4,6-ジヒドロキシベンゾイル)-2-O-メチル-(-D-マンノピラノシル)オキシ]-メチル]-12(R)-[[6-デオキシ-5-C-メチル-4-O-(2-メチル-1-オキソプロピル)-(-D-イルキソ-ヘキソピラノシル)オキシ]-11(S)-エチル-8(S)-ヒドロキシ-18(S)-(1(R)-ヒドロキシエチル)-9,13,15-トリメチルオキサシクロオクタデカ-3,5,9,13,15-ペンタン-2-オンとも呼ばれるジフィミシンは、次の一般式で示される、

40

【0006】

[illegible]

ジフィミシンおよびその誘導体を得る方法は、例えば米国特許出願公開番号2006/0257981、ならびに米国特許第5,583,115号および第5,767,096号に開示されている。これらの特許および特許出願は、全体的にここに参照として組み込まれる。

【発明が解決しようとする課題】

チアクミシン類は、水分の存在下に流動性が乏しく、安全性に問題のあることが分かっているため、水分の存在下でも安定なこれらの医薬の組成物が強く望まれている。

本発明は、安定性および保管期間が向上した、ジフィミシンのようなチアクミシン類の新規な製剤に対する要求を満たすものである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 9 】

発明の概要

本発明は、ジフィミシンおよびその他のチアクミシン類の安定性が実質的に向上した組成物に関する。

したがって、本発明の態様は、チアクミシン類、好ましくはジフィミシンの組成物の有効量の減少を防ぎ、かかる組成物の保管期間を実質的に延長させる。

【 0 0 1 0 】

本発明の具体的態様は、治療的に有効な量の一つ以上のチアクミシン類、好ましくはジフィミシン、安定化させるに足る量の一つ以上の抗酸化剤、好ましくはブチル化されたヒドロキシトルエン、および任意の一つ以上の医薬的に許容される賦形剤を含む、実質的に安定な医薬組成物を提供する。

ある実施形態において、安定化させるに足る一つ以上の抗酸化剤の量は、該組成物の全重量の約0.001%～約50%である。

【 0 0 1 1 】

本発明の態様は、治療的に有効な量の一つ以上のチアクミシン類、好ましくはジフィミシン、安定化させるに足る量の一つ以上の抗酸化剤、好ましくはブチル化されたヒドロキシトルエン、および任意の一つ以上の医薬的に許容される賦形剤を含む、殊に熱および/または湿気存在下でも実質的に安定な医薬組成物を患者に投与することを含む、抗菌剤、癌化学療法剤または抗ウイルス剤の使用に関連した疾患、感染症および/またはその他の症状を治療または予防する方法をも提供する。

【 0 0 1 2 】

典型的な疾患、感染症および／または症状は、次のもの：C. ディフィシル関連の下痢(C

DAD)、大腸炎、偽膜性大腸炎、抗菌剤関連性下痢、C. ディフィシル、C. ペルフルインゲンス、スタフィロコッカス種もしくはエンテロコッカスによる感染症、クロストリジウム腸炎、新生児の下痢、抗菌剤関連性腸炎、散発性の腸炎、病院内腸炎、および過敏性の腸シンドロームを含むが、これらに限定されるものではない。

好ましい態様において、上記の疾患、感染症および/またはその他の症状は、C. ディフィシル - 関連性下痢 (CDAD) である。

【0013】

ある態様は、治療的に有効な量のジフィミシン、組成物の全重量の約0.001%～約5%のブチル化されたヒドロキシトルエン、および任意に一つ以上の微結晶性セルロース、澱粉、ヒドロキシプロピルセルロース、澱粉グリコール酸ナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物を提供する。

10

【0014】

ある態様において、ジフィミシンは、関連化合物A、関連化合物B、関連化合物C、関連化合物D、関連化合物E、関連化合物F、関連化合物G、関連化合物H、関連化合物I、関連化合物J、関連化合物K、関連化合物L、関連化合物M、関連化合物N、関連化合物O、リピアルミシンA4、チアクミシンA、チアクミシンF、またはチアクミシンC、これらの組合せ、あるいはこれらすべての化合物とともに投与される。

【0015】

本発明の態様は、治療的に有効な量のジフィミシン、組成物の全重量の約0.001%～約5%のブチル化されたヒドロキシトルエン、および任意に一つ以上の微結晶性セルロース、澱粉、ヒドロキシプロピルセルロース、澱粉グリコール酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを含む医薬組成物をも提供する。

20

【0016】

本発明のその他の観点、特徴および優利な点は、以下の詳細な説明および図面から明らかになるであろう。

ここで触れるすべての特許、公報および特許出願は、それらの全てが参照としてここに組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は、ジフィミシンに関連する化合物の可能な構造を示す。

30

【図2】図2は、ジフィミシンを含むが、抗酸化剤を含まない製剤のゼロ時におけるHPLCクロマトグラムを示す。

【図3】図3は、ジフィミシンを含むが、抗酸化剤を含まない製剤の40 / 75%相対湿度での2か月後の圧縮錠剤のHPLCクロマトグラムを示す。

【図4】図4は、ジフィミシンおよびBHTを含む製剤のゼロ時のHPLCクロマトグラムを示す。

【図5】図5は、ジフィミシンおよびBHTを含む製剤の40 / 75%相対湿度での2か月後の圧縮錠剤のHPLCクロマトグラムを示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

40

発明の詳細な説明

本発明の態様は、治療的に有効な量の一つ以上のチアクミシン類、好ましくはジフィミシン、安定化させるに足る量の一つ以上の抗酸化剤、および任意に一つ以上の医薬的に許容される賦形剤を含む、実質的に安定な医薬組成物を含む。

【0019】

本発明の態様は、治療的に有効な量の一つ以上のチアクミシン類、好ましくはジフィミシン、安定化させるに足る量の一つ以上の乾燥剤、および任意に一つ以上の医薬的に許容される賦形剤を含む、実質的に安定な医薬組成物を提供することでもある。

【0020】

乾燥剤は、シリカゲル、モレキュラーシーブ、(例えば、合成結晶アルモシリケートゼ

50

オライト金属、)、クレイ(例えば、モントモリロナイトクレイまたはベントナイトクレイ)および酸化カルシウムの一つ以上を含むが、これらに限定されない。

これらの態様は、同様に作用して、実質的に安定な組成物をもたらすと信じられている。

【0021】

ここで用いられている「実質的に安定」という言葉は、少なくとも6か月間、好ましくは少なくとも約1年間、より好ましくは少なくとも約18か月間、そして最も好ましくは少なくとも約2年間、所定の条件下に保管した後で活性成分を分析したときに、ゼロ時の組成物中に当初存在していた活性成分の約90%以上が残存していることを意味する。

【0022】

あるいは、ジフィミシンに関連する不純物の増加率が、少なくとも6か月間、好ましくは少なくとも約1年間、より好ましくは少なくとも約18か月間、そして最も好ましくは少なくとも約2年間、所定の条件下に保管した後で、ゼロ時に当初存在していた不純物の約1.5%以下、好ましくは約1%未満、より好ましくは約0.75%未満、そして最も好ましくは約0.50%未満であるときに、かかる組成物は実質的に安定である。

【0023】

本発明の好ましい態様において、製薬産業(例えば、製造中、包装中、輸送中、および/または製造業者、流通業者および/もしくは消費者による保管中)で通常遭遇する湿気および/または温度変化の下で、約1、2、3または6か月間、好ましくは少なくとも約1年間、より好ましくは約18か月間、そして最も好ましくは約2年間、本発明の医薬組成物は実質的に安定である。

【0024】

「関連不純物」という言葉は、ジフィミシンの分解産物である関連化合物Lのような、一つ以上のチアクミシン類の好ましくない分解産物をいう。

本発明の製剤は、通常の保管条件下、約18%~約30%、好ましくは約25%、そして約60%までの相対湿度(RH)(例えば、少なくとも約20%RH、好ましくは約30%RH、より好ましくは少なくとも約50%RH)で、少なくとも約1、2もしくは3か月間、好ましくは少なくとも約6か月間、より好ましくは少なくとも約1年間、さらに好ましくは少なくとも約18か月間、そして最も好ましくは少なくとも約2年間保管したときに、安定であると考えられている。

【0025】

本発明の製剤は、約40%、最も好ましくは約40%で、約75%RHまで(例えば、少なくとも約40%RH、好ましくは少なくとも約50%RH、より好ましくは少なくとも約60%RH、そして最も好ましくは約75%RH)の加速保管条件で、少なくとも3か月間、好ましくは少なくとも約6か月間、より好ましくは少なくとも1年間、さらに好ましくは少なくとも約18か月間、そして最も好ましくは少なくとも約2年間保管したときにも安定であると考えられている。

一般に、加速保管条件下で3か月間試験して安定であると判定された製剤は、通常の保管条件下で少なくとも約2年間は安定である。

【0026】

本発明の製剤の安定性は、当該技術分野における当業者に知られているいかなる方法によっても評価することができる。

例えば、安定性は、HPLC分析およびクロマトグラフィによる純度の測定を介して評価することができる。

図2~5の医薬組成物は、以下のパラメーター、手順および計算を用いて評価された。

【0027】

移動相A: 2LのHPLC水にトリフルオロ酢酸2.0 mLを加え、ろ過、脱気

移動相B: 2Lのアセトニトリルにトリフルオロ酢酸1.0 mLを加え、ろ過脱気

カラム: 多孔性のシリカ、すなわち直径3~10 μm微孔性セラミック(例えばAgilent Zorbax Eclipse XDB-C8 3.5 μmもしくはその均等物)に化学的に結合したオクチルシラン

10

20

30

40

50

を含む4.6 x 150 mm カラム

検出：230 nm.

流速：約1.0 mL/分

注入量：約10 µL.

保持時間：約20 分

pH 4 クエン酸緩衝液：HPLC グレード水1000 mL に約1.9 g の無水クエン酸を溶解し、10 N NaOHでpH4.0 (0.1に調整

溶出液：200 mLのpH 4クエン酸緩衝液と300 mLのアセトニトリルを混合

グラディエントプログラム：時間 (粉) 移動相 A % 移動相 B %

0	60	40
3.0	50	50
14.0	39	61
14.5	60	40

10

本発明の製剤の保持時間は、好ましくは約 8 ~ 約 1 2 分である。

【 0 0 2 8 】

標準的な製造法：100 mL 容量のフラスコに約 2 0 m g の医薬組成物を正確に秤って入れる。ボルテックス (vortex) を溶解し、希釈液で所定量に希釈する。

【 0 0 2 9 】

試料の調製：1 0 以上のカプセルから錠剤を注意深く除き、空気を緩く吹き付けてプラセボ粉末を除去する。錠剤全体の重量を正確に記録し、粉碎して微粉末とする。医薬組成物 2 0 0 m g に等しい正確に秤量された粉末の部分を、1 0 0 mL容量のフラスコに移した。希釈液をフラスコの約半分まで加え、機械的な振とう機で約 3 0 分間振とうする。希釈液で所定量に希釈し、よく混合し、一部を 0 . 4 5 µ m のメンブランフィルター (Milllex-HVまたはその均等物) で濾過する。さらに希釈液で 5 . 0 mL ~ 5 0 . 0 mL に希釈する。

20

【 0 0 3 0 】

プラセボの調製：プラセボ粉末を約 1 5 0 m g 正確に秤量し、1 0 0 m L 容量のフラスコに入れる。希釈液をフラスコの約半分まで加え、機械的な振とう機で約 3 0 分間振とうする。希釈液で所定量に希釈し、よく混合し、一部を 0 . 4 5 µ m のメンブランフィルター (Milllex-HVまたはその均等物) で濾過する。さらに希釈液で 5 . 0 mL ~ 5 0 . 0 mL に希釈する。

30

【 0 0 3 1 】

システムの適合 (米国薬局方の総則クロマトグラフィ <621> を参照) : 手順で指示されたようにして、標準製剤をクロマトグラフィにかけ、ピークリスponsを記録する。

【 0 0 3 2 】

注射剤に匹敵する本発明の製剤のピーク領域の相対的な標準偏差は、好ましくは NMT 約 5 . 0 % であり、より好ましくは NMT 約 2 . 0 % である。

本発明の製剤のテイリングファクターは、好ましくは NMT 約 5 . 0 であり、より好ましくは NMT 約 2 . 0 である。

【 0 0 3 3 】

手順：等しい量 (約 1 0 µ L) 希釈液、プラセボ、標準製剤およびサンプル製剤を別々にクロマトグラフに注入し、クロマトグラムを記録し、主ピークについてのリスponsを測定する。

40

【 0 0 3 4 】

次の式を用いて、分析値を計算する。

【 数 1 】

$$\% \text{分析値} = \frac{R_u}{R_s} \times \frac{\text{Std Wt (mg)}}{\text{Std Dil (mL)}} \times P \times \frac{100 \text{ (mL)}}{\text{Spl Wt (mg)}} \times 10 \times \frac{\text{ATW (mg)} \times 100}{\text{LC (mg / cap)}}$$

【 0 0 3 5 】

50

ここで、

R_u = サンプル製剤から得られた製剤ピーク領域

R_s = 標準製剤から得られた製剤ピーク領域

P = 参照標準の純度

Std Wt = 標準重量 (mg)

Std Dil = 標準希釈 (mL)

Spl Wt = サンプル重量 (mg)

ATW = 錠剤重量の平均

LC = ラベルクレイム (mg/カプセル)

【 0 0 3 6 】

10

希釈液およびプラセボに起因するピークを無視し、個々および全体の不純物のパーセンテージw/wを次の式により計算する。

【数 2】

$$\% \text{個々の不純物} = \frac{R_i}{R_u} \times 100$$

$$\text{全体の不純物} (\% w/w) = \sum \% (w/w) \text{個々の不純物}$$

【 0 0 3 7 】

ここで、

20

R_i = サンプル製剤から得られた不純物のピーク領域

R_u = サンプル製剤から得られた製剤ピーク領域

【 0 0 3 8 】

本発明の態様は、異なった結晶多形およびそれらの誘導体ならびにそれらの組合せを含み、一つ以上のチアクミシン類、好ましくはジフィミシンの医薬組成物を含む。

【 0 0 3 9 】

ジフィミシンのような一つ以上のチアクミシン類の治療的に有効な投与量は、一般的に、約1 mg ~ 約1000 mg、好ましくは約5 mg ~ 約 500 mgであり、より好ましくは約25 mg ~ 約500 mgの範囲である。

【 0 0 4 0 】

30

したがって、例示的な投与量は、約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約300 mg、約450 mgおよび約500 mgを含むが、これらに限定されるものではなく、好ましくは約50 mg、約100 mgおよび約200 mgである。

【 0 0 4 1 】

ある態様において、ジフィミシンは、一つ以上の関連化合物 A (RRT = 0.71, 1028 mass)、関連化合物 B (RRT = 0.75, 989 mass)、関連化合物 C (RRT = 0.78, 0.81 mass)、関連化合物 D (RRT = 0.81, 970 mass)、関連化合物 E (RRT = 0.84, 1042 mass)、関連化合物 F (RRT = 0.86, 1022 mass)、関連化合物 G (RRT = 0.88, 1042 mass)、関連化合物 H (RRT = 0.98, 1042 mass)、関連化合物 I (RRT = 1.03, 1040 mass)、関連化合物 J (RRT = 1.07, 1056 mass)、関連化合物 K (RRT = 1.11, 1040 mass)、関連化合物 L (RRT = 1.13, 1070 mass)、関連化合物 M (RRT = 1.13, 1054 mass)、関連化合物 N (RRT = 1.19, 1070 mass)、関連化合物 O (RRT = 1.23, 1054 mass)、リピアルミシン A 4 (RRT = 0.89, 1042 mass)、チアクミシン C (RRT = 0.95, 1056 mass) およびチアクミシン F (RRT = 0.92, 1056 mass) とともに投与される。

40

【 0 0 4 2 】

チアクミシン A (RRT 1.10) のようなその他のチアクミシン類も、任意に本発明の製剤に含まれていてもよい。

図 1 は、これらの化合物の一般的な構造を開示している。

ある態様において、医薬組成物は、そのような物質を約 20 % 未満、好ましくは約 5 % のように、約 10 % 以下含む。

50

【 0 0 4 3 】

例えば、ある製剤は、ゼロ時に、約 1 0 % 未満、好ましくは約 1 % のような約 5 % 以下の関連化合物 A ~ O ; 約 1 0 % 未満、好ましくは約 1 . 5 % のような約 5 % 以下のリピアルミシン A 4 ; 約 1 0 % 未満、好ましくは約 1 % のような約 5 % 以下のチアクミシン A、チアクミシン C および / またはチアクミシン F を含む。

【 0 0 4 4 】

本発明のある態様は、ゼロ時に図 4 のクロマトグラムにより実質的に描写される HPLC プロファイルにより、あるいは 4 0 / 7 5 % R H で 2 か月後の圧縮錠剤として図 5 のクロマトグラムにより実質的に描写される HPLC プロファイルにより特徴づけることもできる。

【 0 0 4 5 】

抗酸化剤は、1 つ以上の次のもの： ブチル化されたヒドロキシアニソール (BHA)、ブチル化されたヒドロキシトルエン (BHT)、アスコルビン酸、アスコルビルパルミテート、没食子酸プロピル、没食子酸ドデシル、没食子酸エチル、没食子酸オクチル、 α -トコフェロール、アスコルビン酸ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、フマル酸、リンゴ酸、および当該分野で知られているその他の医薬的に適合し得る抗酸化剤を含むが、これらに限定されず、好ましくはブチル化されたトルエン (BHT) である。

【 0 0 4 6 】

安定化に足る一つ以上の抗酸化剤の量は、一般に、組成物の全重量の約 0.001% ~ 約 50% であり、好ましくは組成物の全重量の約 0.01% ~ 約 25% である。

例えば、本発明のある態様において、ブチル化されたヒドロキシトルエン (BHT) の安定化に足る量は、組成物の全重量の約 0.001% ~ 約 5% であり、好ましくは組成物の全重量の約 0.01% ~ 約 0.5% であり、より好ましくは組成物の全重量の約 0.01% ~ 約 0.15% である。

【 0 0 4 7 】

BHT のような一つ以上の抗酸化剤を、乾燥粉末として、(非限定的な、例えば、イソプロピルアルコールおよびメタノールのような溶媒を用いた) 溶液で、または当業者に知られているその他の形態で、本発明の製剤に加えることができる。

【 0 0 4 8 】

本発明の医薬組成物は、抗菌剤、癌化学療法剤または抗ウイルス剤の使用に関連した疾患、感染症および / またはその他の症状の治療または予防のために用いられ得る。

【 0 0 4 9 】

上記の疾患、感染症および / またはその他の症状は、次の： C. ディフィシル関連の下痢 (CDAD)、大腸炎、偽膜性大腸炎、抗菌剤関連性下痢、C. ディフィシル、C. ペルフルリゲンズ、スタフィロコッカス種もしくはエンテロコッカスによる感染症、クロストリジウム腸炎、新生児の下痢、抗菌剤関連性腸炎、散発性の腸炎、病院内腸炎、膜性の大腸炎、感染性の下痢および過敏性の腸シンドロームを含むが、これらに限定されるものではない。

好ましい態様において、上記の疾患、感染症および / またはその他の症状は、C. ディフィシル-関連の下痢 (CDAD) である。

【 0 0 5 0 】

本発明の態様の一つである医薬組成物は、経口、直腸、膣、粘膜、経皮、非経口、皮下、筋肉内、または静脈内投与用に、好ましくは経口用に製造することができる。

【 0 0 5 1 】

これらの組成物は、毎日 (例えば、1 日に 1 回、2 回、3 回または 4 回)、あるいはそれより少ない頻度 (例えば、2 日に 1 回、または 1 週間に 1 回もしくは 2 回) 投与することができる。

例えば、ある態様では、ジフィミシンは約 50 mg ~ 約 200 mg を毎日 1 回または 2 回投与することができる。

【 0 0 5 2 】

本発明の組成物は、一つ以上の医薬的に許容される賦形剤、または上記の投与方法に適していて、かつ当業者に広く知られている不活性成分をさらに含むことができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 3 】

不活性成分は、活性成分を、例えば、溶解、懸濁、濃縮、希釈、滑沢、乳化、さらなる安定化、保存、保護、着色、着香および/またはファッション化して、安全で便利な、あるいは使用に差し支えない、適用できて効果的な製剤にすることができる。

【 0 0 5 4 】

また、医薬を製剤化する薬科学者の判断に従って、賦形剤を含むこともできる。

さらに、その他の活性成分を含んで、2成分または多成分の医薬としてもよい。

【 0 0 5 5 】

例えば、一つ以上の不活性な希釈剤および/または充填剤（例えば、ショ糖、ソルビトール、砂糖、マンニトール、微結晶性セルロース、バレイショ澱粉を含む澱粉、炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、ラクトース、燐酸カルシウム、硫酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム）；一つ以上の造粒および崩壊剤（例えば、微結晶性セルロースを非限定的に含むセルロース誘導体、バレイショ澱粉を含む澱粉、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸塩またはアルギン酸）；一つ以上の結合剤（例えば、ショ糖、グルコース、マンニトール、ソルビトール、アカシア、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、澱粉、化澱粉、微結晶性セルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはポリエチレングリコール）；および一つ以上の滑沢剤、潤滑剤、および抗付着剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、硬化植物油またはタルク）；ならびにこれらの組合せ。

【 0 0 5 6 】

その他の医薬的に許容される賦形剤は、着色剤、着香剤、可塑剤、湿潤剤、緩衝剤などであり、これらは参照として全体的にここに組み込まれる例えばAuthur H. Kibbe編、The Handbook of Pharmaceutical Excipients、第3版、American Pharmaceutical Association, Washington, DCに記載されている。

【 0 0 5 7 】

本発明の態様の1つである医薬組成物から製造され得る固形の投与形態は、錠剤、カプレット剤、カプセル剤、直腸もしくは膣坐剤、丸剤、糖衣錠、ロゼンジ、顆粒剤、ビーズ、マイクロスフェア、ペレットおよび散剤、ならびにこれらの組合せを含む。

【 0 0 5 8 】

製剤は、液剤、懸濁液剤、乳剤、シロップ剤およびエリキシル剤の形態に調製することもできる。

これら液体の投与形態は、上記の固形成分に加えて、液体の希釈剤を含むこともできる。

【 0 0 5 9 】

そのような希釈剤は、水もしくは食塩水、エタノールおよびその他の医薬的に許容されるアルコール類、炭酸エチル、酢酸エチル、プロピレングリコール、ジメチルホルムアミド、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油のような医薬的に許容される油、ソルビタンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビトールおよび寒天のような、溶媒、可溶化剤、懸濁化剤、および乳化剤を非限定的に含むことができる。

酸性および中性の希釈剤が一般に好ましく、より好ましいのは酸性の希釈剤である。

【 0 0 6 0 】

本発明の態様の一つである医薬組成物は、便利な投与量の活性成分で用いられる。一般に、活性成分のレベルは、医師、薬剤師、薬科学者、あるいはその他の当業者の判断に従って増減され得る。他の不活性成分の量は、必要に応じて調整され得る。

【 0 0 6 1 】

本発明の製剤は、即時放出性または調節された放出性のいずれであってもよい（例えば、長時間にわたって腸管内で実質的に一定の薬物濃度をもたらす医薬組成物、および当座のまたは周囲の基準に基づいて調節された放出特性を有する医薬組成物。例えば、Modified-Release Drug Delivery Technology, M. J. Rathbone, J. HodgraftおよびM.S. Rober

10

20

30

40

50

ts編、Marcel Dekker, Inc. New York参照)。

【0062】

例えば、本発明のある態様において、即時放出性の錠剤は、一つ以上の微結晶性セルロース、澱粉、ヒドロキシプロピルセルロース、ラクトース1水和物、無水ラクトース、タルク、コロイド状の二酸化ケイ素、プロピドン、クエン酸、ポロキサマー、澱粉グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸およびステアリン酸マグネシウムを非限定的に含む医薬的に許容される賦形剤を一つ以上含む。

【0063】

一つの実施形態において、一つ以上の医薬的に許容される賦形剤は、一つ以上の微結晶性セルロース、澱粉、ヒドロキシプロピルセルロース、澱粉グリコール酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを非限定的に含む。

10

【0064】

微結晶性セルロースは、組成物の全重量の約1%～約90%、好ましくは組成物の全重量の約5%～約50%存在することができる。

澱粉は、組成物の全重量の約1%～25%存在することができる。

ヒドロキシプロピルセルロースは、組成物の全重量の約0.01%～約25%、好ましくは組成物の全重量の約0.05%～約10%存在することができる。

【0065】

澱粉グリコール酸ナトリウムは、組成物の全重量の約0.01%～約25%、好ましくは組成物の全重量の約0.05%～約10%存在することができる。

20

ステアリン酸マグネシウムは、組成物の全重量の約0.01%～約25%、好ましくは組成物の全重量の約0.05%～約10%存在することができる。

【0066】

本発明のある実施形態は、一つ以上のコーティングを含むことができる。

コーティングは、パンコーティング、流動床コーティングまたはスプレーコーティングのような通常の方法のいずれによっても行うことができる。コーティングは、懸濁液、スプレー、ダストまたは粉末として適用することができる。

【0067】

コーティングは、当該技術分野で周知の方法に従って、第2の医薬活性物質の即時放出性、遅延/腸溶放出性または持続放出性のために製剤化され得る。

30

通常のコーティング技術は、ここにその全体が参照として組み込まれる例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18版(1990)に記載されている。

【0068】

即時放出性のコーティングは、通常、製品の優美さを向上させるため、ならびに防湿および味や臭いをマスキングするために採用される。

胃液中での速やかなフィルムの崩壊が、効果的な崩壊および溶出をもたらすのに重要である。EUDRAGIT RD100 (商標、Rohm)はそのようなコーティング物質の一例である。それは、水不溶性のカチオン性メタクリレートコポリマーと水溶性のセルロースエーテルとの組合せである。それは、粉末の形態で簡単に調剤されて容易に噴霧できる懸濁液となり、乾燥して滑らかな皮膜となる。そのような皮膜は、pHおよび皮膜の厚さに関係のない速さで、液体媒体中で速やかに崩壊する。

40

【0069】

保護コーティング層(すなわちシール・コート)は、所望により、パン・コーティング、あるいは水もしくは適当な有機溶媒中のポリマーの溶液を用いるかまたはポリマーの水性分散液を用いる流動床コーティングのような通常のコーティング技術により適用され得る。

【0070】

保護層に適した材料は、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー、エチルセルロース水性分散液などのようなセルロース誘導体を

50

含む。

保護コーティング層は、一つ以上の抗酸化剤、キレート化剤、色素または染料をさらに含むことができる。

【0071】

腸溶性のコーティング層は、パン・コーティング、あるいは水もしくは適当な有機溶媒中のポリマーの溶液を用いるかまたはポリマーの水性分散液を用いる流動床コーティングのような通常のコーティング技術により、単独でまたはシールコーティングとともに、コア上に適用することができる。

市販されている pH に敏感なあらゆるポリマーが含まれる。

【0072】

医薬活性物質は、胃のおよそ pH 4.5 (この値に限定されないが) 以下の酸性雰囲気では溶出されない。医薬活性物質は、所定時間経過後に、あるいは胃を通過した後に、pH に敏感な層がより高い pH で溶けたときに利用可能な状態にならなければならない。好ましい遅延時間は 1 ~ 6 時間の範囲である。

【0073】

腸溶性のポリマーは、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、例えば商品名 EUDRAGIT L12.5, L100 もしくは EUDRAGIT S12.5, S100 で知られている物質のようなメタクリル酸 / メタクリル酸メチルエステル共重合体、または腸溶性のコーティングを得るのに用いられる同様の化合物を非限定的に含む。

【0074】

水性のコロイド状ポリマー分散液または再分散液、例えば EUDRAGIT L 30D-55、EUDRAGIT L100-55、EUDRAGIT S100、EUDRAGIT 製剤 4110D (Rohm Pharma); AQUATERIC, AQUACOAT CPD 30 (FMC); KOLLICOAT MAE 30D および 30DP (BASF); EASTACRYL 30D (Eastman Chemical) も適用され得る。

【0075】

持続溶出性のフィルム・コートは、ワックスもしくはワックス様物質、脂肪族アルコール、シェラック、ゼイン、硬化植物油、水不溶性セルロース、アクリル酸および / またはメタクリル酸のポリマーのような水不溶性の物質、ならびに当該技術分野で知られているその他の徐々に消化もしくは分散され得る固形物を含み得る。

疎水性のコーティング材料用の溶媒は、有機溶媒または水性溶媒であり得る。

【0076】

好ましくは、疎水性のポリマーは、(i) アルキルセルロース好ましくはエチルセルロースのような水不溶性のセルロースポリマー; (ii) アクリルポリマー; または (iii) これらの混合物から選択される。

本発明のその他の好ましい実施形態において、制御された溶出性を有するコーティング剤を含む疎水性の材料は、アクリルポリマーである。

【0077】

医薬的に許容されるアクリルポリマーはいずれも本発明の目的のために用いることができる。

上記のアクリルポリマーは、カチオン性、アニオン性または非イオン性のポリマーであってよく、アクリレート類、メタクリル酸またはメタクリル酸エステルで形成されるメタクリレート類であり得る。

【0078】

アクリルポリマーの適当な例は、アクリル酸とメタクリル酸とのコポリマー、メタクリル酸コポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノエチルメタクリレート、メチルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸コポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸コポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー

10

20

30

40

50

、メタクリル酸コポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、メタクリル酸アルキルアミンコポリマー、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（メタクリル酸）（アンハイドライド）、メチルメタクリレート、ポリメタクリレート、メチルメタクリレートコポリマー、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（メチルメタクリレート）コポリマー、ポリアクリルアミド、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ（メタクリル酸アンハイドライド）およびグリシジルメタクリレートコポリマーを非限定的に含む。

【0079】

バリアーコートは、1つのコーティングともう1つのコーティングの間、あるいは元の投与形態（例えば圧縮錠剤、カプセルの殻など）の外側に含むことができる。

10

【0080】

バリアーコートは、メチルメタクリレートコポリマー、（上記のような）腸溶性／遅延放出性コートまたはバリアー（非機能的）層に含まれ得る。それは、保護コートとして作用し、内部の医薬成分が湿気と接触するのを防止し、あるいは医薬活性成分がバリアーコートの内側から外側へ、もしくは外側から内側へもれ出るのを防止する。

湿気に対するバリアーコートは、当業者に知られているいずれの適用可能なタイプのコートにも含まれ得る。

【0081】

本発明のある実施形態において、製剤の固形成分はブレンドされ、任意に乾式もしくは湿式造粒により顆粒化され、錠剤に圧縮され、任意にコーティングされる。

20

【0082】

打錠および／またはコーティングは、標準的な産業的な手段により行われ得る。適用可能であれば、パンのスピードおよび標的へのスプレー割合は、コーティングされる特定の錠剤に適するように調整され得る。本発明によれば、適当なコーティングはいずれも採用することができる。

【0083】

その他の実施形態において、医薬組成物はゼラチン硬カプセルのようなカプセルに充填して用いるか、あるいはその他通常の固形投与形態を製造するのに用いられる。

【0084】

本発明による組成物は、錠剤もしくは固形物充填カプセルのような最終投与形態、または溶液、シロップ、懸濁液、乳液などのような液状の最終投与形態を製造するために、所望の医薬的賦形剤を添加するまでの間、粉末、顆粒、中間製品、懸濁液または溶液の形態で保管することができる。

30

【0085】

本発明の製剤である固形の投与形態は、どのような色であってもよく、あるいは一つ以上の色の組合せであってもよい。

固形の投与形態は、どのような形状、例えば板状および／または卵型であってもよい。

【0086】

固形の投与形態は、どのような形態に調剤されてもよい。例えば、錠剤またはカプセル剤は、プリスターパック（例えば、ACLAR 2000（商標）またはPVDC プリスターパック、好ましくはアルミニウム-アルミニウムプリスターパック）または高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル中に調剤され得る。

40

【0087】

これらは好ましくは乾燥剤を入れてあるか、そして／またはインダクションシールで子供が開けられないようにしたようなインダクションシールを備えている。

【0088】

プリスターパックのような単位投与パッケージ中に含まれる錠剤またはカプセル剤の数は、特に限定されず、例えば2、4、6、8、10、12、16、20、24、48、56、75または100錠またはカプセルであり得る。

【0089】

50

以下の実施例は、本発明をさらに説明するためのものであり、いかなる意味においても本発明を制限するものと解釈してはならない。

【実施例】

【0090】

実施例1：ジフィミシンの医薬組成物

表1に示される成分でジフィミシンの医薬組成物を製造した。

【表1】

表1

成分	重量/錠剤 (mg)
ジフィミシン	200.0
微結晶性セルロース	76.7
澱粉	40.0
ヒドロキシプロピルセルロース	16
ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)	0.3
澱粉グリコール酸ナトリウム	6.0
メタノール	(最終製品中になし)
精製水	(最終製品中になし)
ステアリン酸マグネシウム	3

【0091】

ジフィミシンを微結晶性セルロース（例えばAvicel PH 101）、澱粉（例えばスターチ1500）、澱粉グリコール酸ナトリウムおよびヒドロキシプロピルセルロースと混合した。この混合物にBHTのメタノール溶液を噴霧した。噴霧した混合物をヒドロキシプロピルセルロースとともに、水中高せん断造粒機により造粒し、流動床乾燥機中で乾燥した。澱粉グリコール酸ナトリウムをさらに加えた。得られた組成物をステアリン酸マグネシウムで滑りよくし、両凸状のカプセル型錠剤に圧縮した。

【0092】

錠剤のいくつかを、圧縮前に微結晶性セルロース粉末とともにサイズ0の 그레이の コニ - スナップカプセルに充填するのに用いた。米国薬局方のパドル法（100 rpmおよび37）により、ラウリル硫酸ナトリウムの3.0%媒体900 mL中で、固形投与形態中の活性成分の85%以上が30分以内に溶解した。

【0093】

実施例2：ジフィミシン製剤の安定性の比較

ジフィミシンをBHT、BHAとともに含むか、または抗酸化剤を含まない表2の製剤の安定性を、表3において比較した。

インダクションシールを備え、乾燥剤を入れたまたは入れてない標準的なHDPE医薬容器中、40℃、相対湿度(RH)75%で保管した。高性能液体クロマトグラフィ (HPLC) 標準分析を用いて、これらの錠剤のサンプルを不純物のレベルについて分析した。

【0094】

【表 2】

表 2

成分	製剤 (抗酸化剤なし) (mg)	製剤 抗酸化剤あり (mg)
ジフィミシン	200	200
微結晶性セルロース	83	83
澱粉	40	40
澱粉グリコール酸ナトリウム	6	6
ヒドロキシプロピルセルロース	16	16
BHT または BHA	N/A	0.3
イソプロピルアルコール	N/A	(最終製品中になし)
澱粉グリコール酸ナトリウム	8	8
精製水	(最終製品中になし)	(最終製品中になし)
ステアリン酸マグネシウム	3	3

10

20

【 0 0 9 5 】

【表 3】

表 3

	時間	分析 %	% 関連化合物 L (RRT 1.13)
ジフィミシン (抗酸化剤なし)	イニシャル	102.9	0.314
	1 か月 (乾燥剤あり)	95.4	0.398
	2 か月 (乾燥剤あり)	97.3	0.450
	2 か月 (乾燥剤なし)	99.7	0.460
ジフィミシン BHA あり	イニシャル	99.4	0.306
	1 か月 (乾燥剤あり)	96.0	0.381
	2 か月 (乾燥剤あり)	97.1	0.389
	2 か月 (乾燥剤なし)	97.1	0.368
ジフィミシン BHT あり	イニシャル	100.2	0.312
	1 か月 (乾燥剤あり)	96.5	0.338
	2 か月 (乾燥剤あり)	97.8	0.370
	2 か月 (乾燥剤なし)	98.1	0.350

【 0 0 9 6 】

相対的保持時間(RRT) 1.13を有する表 3 中の関連化合物Lは、ジフィミシンの酸化物であると信じられている。図 1 は関連化合物Lの可能な構造を開示している。

【 0 0 9 7 】

実施例 3：異なった投与形態およびパッケージの安定性

表 4 に示されるように、ジフィミシンを含む、異なった投与形態およびパッケージの本発明の医薬組成物の安定性を、25 / 60%RHで比較した。

【 0 0 9 8 】

10

20

30

40

【表 4】

表 4

条件	時間	溶出 (% 30 分間)	分析 (%)
HDPE ボトル			
錠剤コア インダクションシール 乾燥剤なし	イニシャル	102	99.0
	1 か月*	---	---
	2 か月	97	97.0
	3 か月	93	95.8
錠剤コア インダクションシール 乾燥剤あり	イニシャル	102	99.0
	1 か月*	---	---
	2 か月	98	96.5
	3 か月	95	98.1
カプセル被覆 シールなし 乾燥剤あり	イニシャル	102	99.0
	1 か月	97	99.4
	2 か月*	---	---
	3 か月 s	99	98.8
カプセル被覆 インダクションシール 乾燥剤あり	イニシャル	102	99.0
	1 か月	---	99.2
	2 か月	98	98.2
	3 か月	99	97.3
ブリスターパック			
錠剤コア Al-Al ブリスターパック	イニシャル	98	100.6
	1 か月	97	100.2
	2 か月*	---	---
	3 か月*	---	---

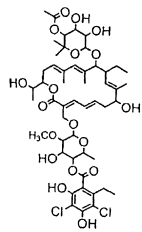
* この期間内にデータを収集しなかった

【 0 0 9 9 】

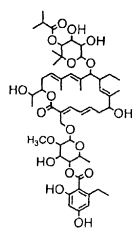
上記で、本発明は特定の製剤を用いて記述されているが、その記載および実施例は本発明の構造的および機能的な原理を説明することを意図しており、本発明の範囲を限定することを意図したものではないということは、理解されるべきである。

逆に、本発明はあらゆる修飾、改変および置換を含むことを意図している。

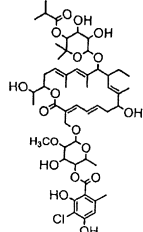
【図 1 - 1】



関連化合物 A

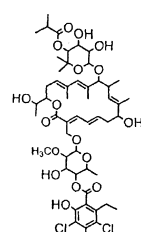


関連化合物 B

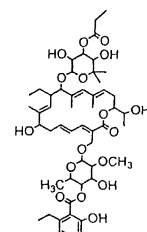


関連化合物 C

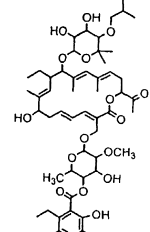
【図 1 - 2】



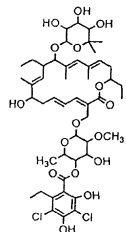
関連化合物 G



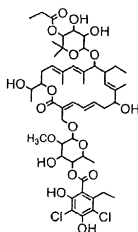
関連化合物 H



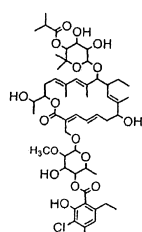
関連化合物 I



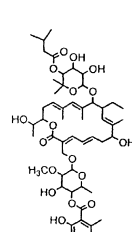
関連化合物 D



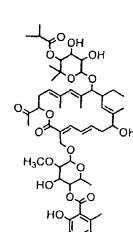
関連化合物 E



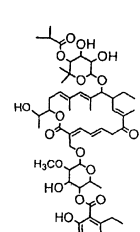
関連化合物 F



関連化合物 J

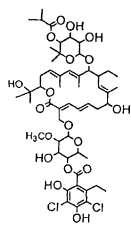


関連化合物 K

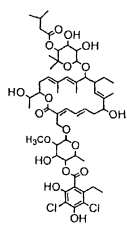


関連化合物 L

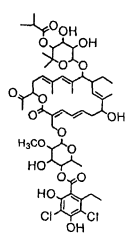
【図 1 - 3】



関連化合物 M

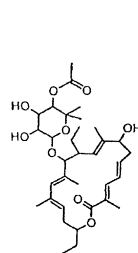


関連化合物 N

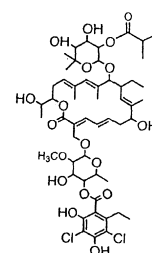


関連化合物 O

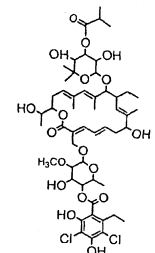
【図 1 - 4】



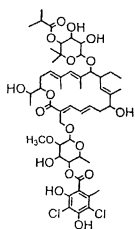
チアクミシン A



チアクミシン C

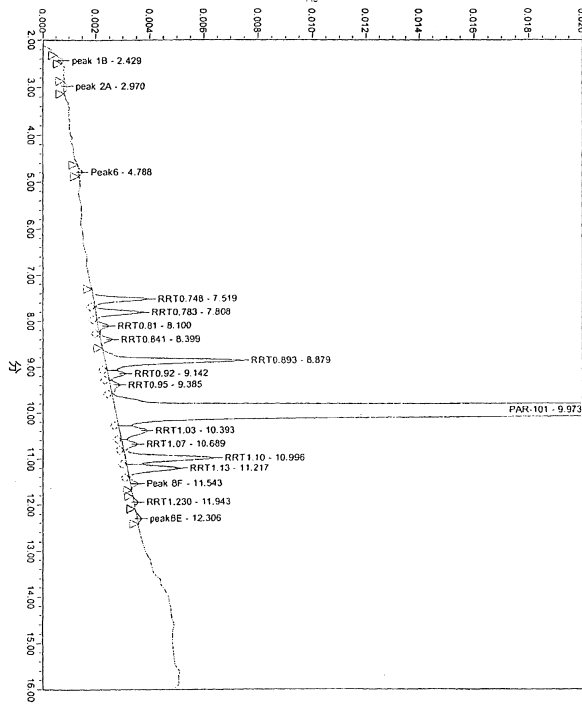


チアクミシン F

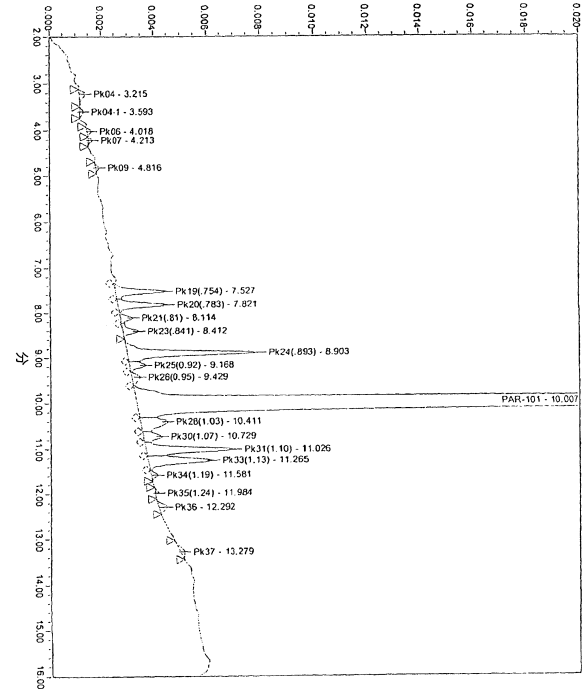


リビアルミシン A 4

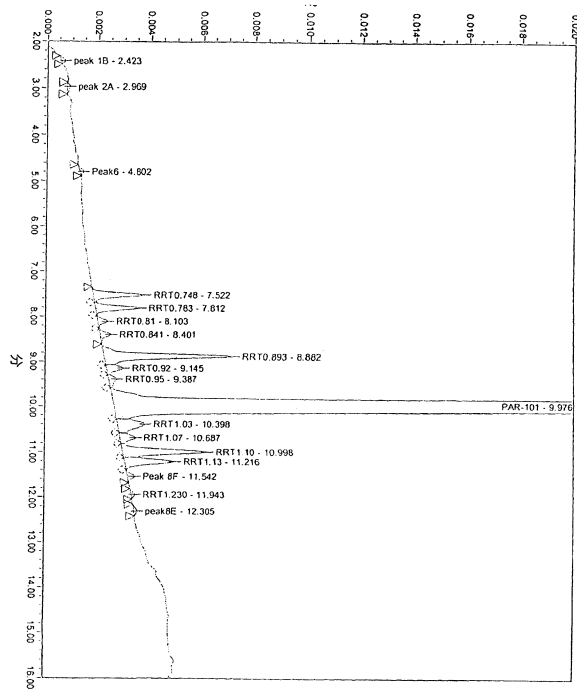
【図 2】



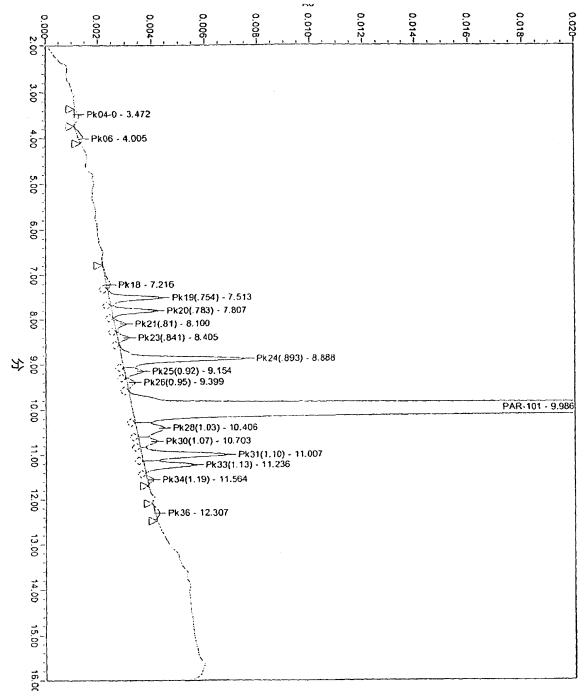
【図 3】



【図 4】



【図 5】



フロントページの続き

- (74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
- (74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
- (74)代理人 100065248
弁理士 野河 信太郎
- (72)発明者 サングビ, スケツ
アメリカ合衆国、ニュージャージー 08824、ケンドール パーク、ハンコック ドライブ 1
- (72)発明者 ローチ, マーク
アメリカ合衆国、ニューヨーク 10583、スカーズデール、パーマー アベニュー 19
- (72)発明者 ゴウ, ジョセフ, エフ.
アメリカ合衆国、ニュージャージー 07834、デンビル、フォックス ヒル ドライブ 270
- (72)発明者 ヒー, ピン
アメリカ合衆国、ニュージャージー 10901、サファーン、パウダー ホーン ドライブ 23
- (72)発明者 ミッテルバーグ, マイケル
アメリカ合衆国、ニュージャージー 10977、スプリング バレー、トゥー ラム リッジ
ロード(番地なし)

審査官 安藤 公祐

- (56)参考文献 国際公開第2006/085838(WO, A1)
米国特許出願公開第2004/0224020(US, A1)
特開平05-192094(JP, A)
日本医薬品添加剤協会, 医薬品添加物辞典, 薬事日報社, 1994年 1月14日, 第1版, 63、214

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/7048
A61K 47/10
A61P 31/04
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
PubMed