

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4659982号
(P4659982)

(45) 発行日 平成23年3月30日(2011.3.30)

(24) 登録日 平成23年1月7日(2011.1.7)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 31/4184	(2006.01)	A 61 K 31/4184
A61K 45/00	(2006.01)	A 61 K 45/00
A61K 9/70	(2006.01)	A 61 K 9/70 401
A61K 47/10	(2006.01)	A 61 K 47/10
A61K 47/12	(2006.01)	A 61 K 47/12

請求項の数 10 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-546761 (P2000-546761)
(86) (22) 出願日	平成11年5月4日(1999.5.4)
(65) 公表番号	特表2002-513753 (P2002-513753A)
(43) 公表日	平成14年5月14日(2002.5.14)
(86) 國際出願番号	PCT/EP1999/003029
(87) 國際公開番号	W01999/056734
(87) 國際公開日	平成11年11月11日(1999.11.11)
審査請求日	平成18年4月27日(2006.4.27)
(31) 優先権主張番号	198 20 151.6
(32) 優先日	平成10年5月6日(1998.5.6)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	300015403 ヘクサル・アクチエンゲゼルシャフト Hexa AG ドイツ連邦共和国デー-83607ホルツ キルヒエン、インドウストゥリーシュトラ ーセ25番
(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(74) 代理人	100140523 弁理士 渡邊 千尋
(74) 代理人	100103920 弁理士 大崎 勝真
(74) 代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カンデサルタン投与用経皮治療システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カンデサルタンシレキセチルを活性成分として有する経皮治療システムであって、前記経皮治療システムが、不透過性の外層、及び、取り外せる保護層を有し、かつ、皮膚の上に貼ることでカンデサルタンシレキセチルを皮膚内へ浸透させるための、絆創膏の形態であり、

前記絆創膏が、マトリックスシステム、または、膜システムを含むことを特徴とする、経皮治療システム。

【請求項 2】

その他の活性成分と組合せてカンデサルタンシレキセチルを活性成分とすることにより特徴付けられる、請求項1に記載の経皮治療システム。 10

【請求項 3】

利尿剤、及び／または、Ca-アンタゴニストをその他の活性成分とすることを特徴とする、請求項1または2に記載の経皮治療システム。

【請求項 4】

ポリエステル、ポリプロピレン、ポリウレタン、または、ポリエチレンベースである外層により特徴付けられる、請求項1～3のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項 5】

ポリエステル、ポリプロピレン、ポリシロキサン、ポリアクリル酸塩、エチレン-酢酸ビニル、ポリウレタン、ポリイソブテン、または、シリコーン被覆、及び／若しくは、ポ

リエチレン被覆を有する紙ベースである取り外せる保護層により特徴付けられる、請求項1～3のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項6】

前記マトリックスシステムが、

- ・不透過性の外層、
- ・1、若しくは、複数の活性成分を含有する自己粘着性のマトリックス層、または、
- 1、若しくは、複数の活性成分を含有し、感圧接着剤で積層されたマトリックス層、
- ・取り外せる保護層、
- ・活性成分としてカンデサルタンシレキセチルを有する、請求項1～5のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

10

【請求項7】

ポリアクリレート、シリコーン、ポリイソブチレン、天然ゴム、天然ゴム様合成ホモ-、共-、若しくは、ブロック重合体、ブチルゴム、スチロール/イソブレン-共重合体、ポリウレタン、エチレンの共重合体、ポリシロキサン、または、スチロール/ブタジエン-共重合体ベースであるマトリックス層により特徴付けられる、請求項6に記載の経皮治療システム。

【請求項8】

前記膜システムが、

- ・不透過性の外層、
- ・活性成分を含有するリザーバー、または、活性成分を含有するリザーバー層、
- ・微孔性、または、半透過性の膜、
- ・任意の感圧接着層、
- ・活性成分としてカンデサルタンシレキセチルを有する、請求項1～5のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

20

【請求項9】

ポリプロピレン、ポリ酢酸ビニル、ポリアミド、エチレン-酢酸ビニル-共重合体、または、シリコーンを含む不活性な重合体ベースである膜により特徴付けられる、請求項8に記載の経皮治療システム。

【請求項10】

浸透促進剤をさらに含み、前記浸透促進剤が、各々8個までのC原子を有する一価、及び/若しくは、多価の脂肪族、脂環式、及び/または芳香族-脂肪アルコール、並びに/または、ポリエチレングリコール；アルコール/水混合物；各々8～18個のC原子を有する飽和、及び/若しくは、不飽和の脂肪アルコール；テルペン；テルペン、並びに、エタノール、及び/または、プロピレングリコールの混合物；チャノキ油；飽和、及び/または、不飽和の環状ケトン；アルキル-メチルスルフォキシド；各々8～18個のC原子を有する飽和、及び/または、不飽和の脂肪酸；そのエステル、及び、塩；天然ビタミンE；合成ビタミンE、及び/または、ビタミンE誘導体；ソルビタン脂肪酸エステル、及び、エトキシ化ソルビタン脂肪酸エステル；アゾン（ラウロカプラム）；アルコールと混合したアゾン；尿素；1-アルキルピロリドン；カチオン基を一方の末端に有するポリエチレングリコール、及び、ジメチルシロキサンのブロック共重合体；葉酸-ポリエチレングリコール-リポソーム、プロリポソーム；ポリオキシエチレン-10-ステアリルエーテル；ポリオキシエチレン-10-ステアリルエーテル、及び、ジラウリル酸グリセリンの混合物；ドデシル-2-(N,N-ジメチルアミノ)-プロパノールテトラデカノエート、及び/または、ドデシル-2-(N,N-ジメチルアミノ)-プロピオネート；8個より多いC原子を有するN-アセチルプロリネートエステル；非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンのエステル；エトソム（リン脂質小胞）；ジメチル（アリールイミノ）スルフラン；オレイン酸アナログ、及び、プロピレングリコールの混合物；パディマットO、サリチル酸オクチル、オクチルメトキシシンナメート、及び、ラウロカプラムの混合物、並びに/または、これらの成分の混合物であることを特徴とする、請求項1～9のいずれか1項に記載の経皮治療システム。

30

40

50

【発明の詳細な説明】**【0001】**

本発明はカンデサルタン、並びに／または、その医薬的に許容され得るエステル、及び／若しくは、塩の利用のための、活性成分を含有する経皮システムに関する。

【0002】

カンデサルタン(2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸)は、高度に特異的な、非ペプチド性のアンジオテンシン-II-受容体アンタゴニストである。高い特異性を有し、AT₁-受容体に強い親和性を有すと同時に結合時間が長く、そのため長い効力を有する。カンデサルタンは主に、実質的な低血圧(器官が原因でない高血圧)、心臓疾病、卒中、腎臓炎(欧州特許第0459136 B1号)、及び、左心室肥大の処置に用いられる。

10

【0003】

経口投与の場合、カンデサルタンのエステル(カンデサルタンシレキセチル)、及び、1-(シクロヘキシルオキシカルボニロキシ)-エタノールは、胃の通過に必要とされる安定性を担保し、それにより生物学的利用能を高めるために「プロドラッグ」として使用(欧州特許第0459136 B1号)される(Kubo, K.; Kohara, Y.、及び、共同研究者; J. Med. Chem.; 36(16)2343~2349(1993年))。このエステルは、胃腸管で加水分解により、エステルよりも30%活性であるその活性形体であるカンデサルタンに完全に変換される。その後、カンデサルタンは広く組織、及び、血管に分配される。カンデサルタンの血管からの排除は、血漿からの排除と比べて著しく遅く起こり、それにより長時間維持される活性が生じる。カンデサルタンは部分的に肝臓で、不活性な代謝物に代謝される。カンデサルタン、及び、その代謝物はその後、肝臓-胆汁経路の後、便、及び、尿として排泄される。腸で水解されたカンデサルタンシレキセチルのエステル側鎖は主に、シクロヘキサノールとして吸収され、組織に分配される。肝臓ではシクロヘキサンジオール、シクロヘキサントリオール、及び、その他の分解産物への分解が起こる。カンデサルタンの生物学的利用能はその場合には、14%にしかならない。経口摂取による最大の治療効果は4週間後に到達され、それによる受容体の緩慢な占有が徐々に血圧低下を起こす。

20

【0004】

これまでのところ、カンデサルタンシレキセチルの投与は専ら経口、または、静脈を介して行われた。胃を通過する際にカンデサルタンが胃酸により分解されるので、活性成分をエステル化するか、または、例えば、胃液に耐性なように積層する等のお金のかかる投与形体に整形する必要があった。それにより追加の経費、同じく装置、及び、労働力の必要性、さらにまた、追加の材料の必要性が生じる。活性成分の経口適用の場合、その生物学的利用能は不満足なものである。この場合には、それは14%にしかならない。最初の肝臓通過の際の活性成分の肝臓による代謝は、望ましくない濃縮比、及び、毒性の副産物、同じく効能の減少につながり得る。

30

【0005】

本発明の課題は、これまで用いられてきた経口、または、静脈内投与形体の欠点を減らすことができるようなカンデサルタン、及び／または、その医薬的に許容されるエステル、若しくは、塩の全身投与のための経皮システムを確立することである。

40

【0006】

驚くべきことにカンデサルタン、並びに／または、その医薬的に許容されるエステル、及び、塩が経皮治療システムにより、医薬的に有効な血中濃度が達成されるような技術、及び、方法により投与され得ることが発見された。直接、全身で作用する活性成分カンデサルタン、並びに／または、その医薬的に許容されるエステル、及び、塩の使用の可能性により、生物学的利用能が相当高められ、用量レベルを下げることができる。代謝による生体への負荷、及び、肝臓への被害をそれにより著しく減少することができる。経皮治療システムの使用により血漿変動が回避され、そして、安定した血漿レベルが数日にわたって保証され得るような、制御され、調節された活性成分の放出が可能になる。活性成分の最適の効能は、それにより簡単に、そして確実に達成される。最大の治療効果は、早くも3

50

週間後には得られる。

【0007】

同様に、長所として、経口、または、経静脈投与と比べて絆創膏の簡単で、そして、便利な適用が挙げられる。システムは外側に適用されるので、交換なしで長い間、この方法によりその与えられた機能を果たすことができる。これは経口システムでは、消化作用によつて、長くても1日で生体から除かれるため全く不可能である。それに加えて、患者にとって1日に1回、1錠を摂取する必要があるよりも、1週間に1~2回だけ薬物摂取について考えなければならない方が簡単で好ましい。

【0008】

本発明の根底にある課題はここで、カンデサルタン、及び／または、その医薬的に許容されるエステル、若しくは、塩、特にカンデサルタン、及び／または、カンデサルタンシリセチルを成分とする絆創膏により解決される。

10

【0009】

可能なカンデサルタンの塩としては、例えば、カリウム、ナトリウム、及び、リチウム塩等のアルカリ塩、並びに、アンモニウム塩が問題となる。

【0010】

活性成分としてのカンデサルタン、及び／または、その医薬的に許容されるエステル、若しくは、塩はさらに、特に、例えば、ヒドロクロロチアジド(HCTZ)、または、アムロジピン(amlodipin)である利尿剤、及び、Ca-アンタゴニスト等のさらなる公知の活性成分と組合せ得る。これらの活性成分は、付加的な抗高血圧効果を生じる。

20

【0011】

本発明の絆創膏は、絆創膏であり得る。この絆創膏は、不透過性の外層、及び、取り外すことができる保護層を持つマトリックスシステム、または、膜システムであり得る。不透過性の外層の構成要素としては、場合により金属化するか、着色することができるポリエステル、ポリプロピレン、ポリウレタン、または、ポリエチレンが挙げられる。取り外すことができる保護層としてはポリエステル、ポリプロピレン、ポリシロキサン、ポリアクリレート、エチレン-酢酸ビニル、ポリウレタン、ポリイソブチレン、または、シリコーン積層、及び／若しくは、ポリエチレン積層された紙が考慮される。

【0012】

マトリックス絆創膏は、1若しくはそれ以上の活性成分、及び／または、その医薬的に許容されるエステル、若しくは、塩、並びに、場合によっては追加の活性成分、及び／または、浸透促進剤、及び／または、アミノ酸を有する自己粘着性のマトリックス層、または、感圧接着剤で積層されたマトリックス層である不透過性の外層、並びに、取り外すことができる保護層からなるなり得る。マトリックス内に含有される活性成分は、カンデサルタン、及び／または、その医薬的に許容されるエステル、若しくは、塩であり得、それとの組合せの追加の活性成分は、例えば、アムロジピン、または、HCTZである、Ca-アンタゴニスト、または、利尿剤等であり得る。

30

【0013】

マトリックスには、ポリアクリレート、シリコーン、ポリイソブチレン、天然ゴム、天然ゴムに類似の合成ホモ-、コ-、若しくは、ブロック重合体、ブチルゴム、スチロール／イソブチレン共重合体、ポリウレタン、エチレンの共重合体、ポリシロキサン、または、スチロール／ブタジエン共重合体等の医薬的にありふれたマトリックス形成体を用いることができる。

40

【0014】

本発明の別の態様は膜システムである。これは不透過性の外層、活性成分を含有するリザーバー(Reservoir)、若しくは、リザーバー層、半透性膜、任意の感圧接着層、及び、取り外すことができる保護層からなり得る。リザーバーはカンデサルタン、及び／または、その医薬的に許容されるエステル、若しくは、塩、場合により追加の活性成分、並びに／または、浸透促進剤、安定剤、乳化剤、増粘剤、及び／若しくは、その他の膜システム、若しくは、リザーバー絆創膏補助剤を含み得る。リザーバー、または、リザーバー層は外

50

層、及び、膜の間にある。ゲル形成体としては、必要であればメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニル重合体、ナトリウム- prioキレート(Plyoxilat)、カルボキシメチルセルロース、または、それらの混合物を用いることができる。

【0015】

通常、不活性な重合体、特に、ポリプロピレン、ポリ酢酸ビニル、ポリアミド、エチレン-酢酸ビニル-共重合体、または、シリコーン等をベースとする膜は、その孔の大きさごとに、活性成分放出を調節する効果を有し得る。

【0016】

上に記載した本発明のマトリックスシステム、または、膜システムのための感圧接着層としては、例えば、ポリウレタンベース、ポリイソブチレンベース、ポリビニルエーテルベース、シリコーンベース、または、アクリルベースの感圧性の粘着剤を選択することができる。

10

【0017】

シリコーンベースの粘着剤は、2つの主成分を基礎とするシリコーン粘着剤であり得る：特に、ポリシロキサン、及び、粘性を高める樹脂である重合体、または、粘着剤である。ポリシロキサン粘着剤は通常、適当な有機溶媒中に三次元珪酸構造を得るために、典型的には高分子のポリジオルガノシロキサンである粘着剤用の架橋剤、及び、樹脂とにより製造される。ポリシロキサン粘着剤の物理的な特性を変えるのに、重合体への樹脂の混合が最も重要な要因である(例えば、Sobieskiら、"Silicone Pressure Sensitive Adhesives"、"Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology" 第2版、第508～517頁(D.Satas編)Van Nostrand Reinhold、"New sive technology" 第2版、第508～517頁(D.Satas編) Van Nostrand Reinhold, New York(1989年)参照)。

20

【0018】

その他のシリコーンベースの圧感受性の粘着剤の例は、末端トリメチルシロキシ基で処理したポリジメチルシロキサンによりトリメチル化した珪酸ジオキシドである。

【0019】

アクリレートベース上の粘着剤は、種々のアクリル酸誘導体により構成される任意のホモ重合体、共重合体、または、ターポリマーであり得る。

30

【0020】

従って、アクリレートポリマーのポリマーは、1、若しくは、それより多くのアクリル酸のモノマー、及び、その他の共重合し得るモノマーにより構成され得る。それ以外にもアクリル酸アルキル、及び／または、メタクリル酸アルキル、及び／または、共重合し得る第2のモノマー、若しくは、官能基を有するモノマーをアクリルポリマー共重合体は包含し得る。モノマーとして添加される種類の割合を変えることにより、それから得られるアクリレートポリマーの粘着特性を変化させることができる。一般的に、アクリレートポリマーは少なくとも50重量%のアクリレート-、メタクリレート-、アルキルアクリレート-、または、アルキルメタクリレート-モノマー、0～20%のアクリレートと共に重合できる官能性モノマー、及び、0～40%の他のモノマーから成る。

40

【0021】

以下に、アクリル酸、メタクリル酸、ブチルアクリレート、ブチルメタクリレート、ヘキシルアクリレート、ヘキシルメタクリレート、イソオクチルアクリレート、イソオクチルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、デシルアクリレート、デシルメタクリレート、ドデシルアクリレート、ドデシルメタクリレート、トリデシルアクリレート、及び、トリデシルメタクリレートと一緒に使用し得るアクリレートモノマーを挙げる。

【0022】

上述のアクリレート、メタクリレート、アルキルアクリレート、または-メタクリレートと共に重合し得る官能性モノマーとして、例えば、アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、無水マレイン酸、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、

50

アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、アクリルニトリル、ジメチルアミノエチルアクリレート、ジメチルアミノエチルメタクリレート、tert-ブチルアミノエチルアクリレート、tert-ブチルアミノエチルメタクリレート、メトキシエチルアクリレート、及び、メトキシエチルメタクリレートを挙げることができる。

【0023】

本発明に適する感圧性アクリレートのさらなる詳細、及び、実施例は「Satas Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology」、"Acrylic Adhesives"第2版、第396～456頁(D.Satas編)、Van Nostrand Reinhold, New York(1989年)に記載される。

【0024】

浸透促進剤としては、例えば、エタノール、1,2-プロパンジオール、パントテニルアルコール、及び／若しくは、ポリエチレングリコール等の、各々8個のC原子の1価、及び／若しくは、多価の脂肪族、脂環式、並びに／または、芳香脂肪アルコール；アルコール／水混合物；各々、8～18個のC炭素の飽和、及び／若しくは、不飽和脂肪アルコール；テルペン；例えば、シネオール、カルベオール、メントン、テルピネオール、バーベノン、メントール、リモネン、チモール、シメン、テルピン-4-オール、ネオメントール、ゲラニトール、フェンチョン；テルペン、及び、エタノール、及び／または、プロピレングリコールの混合物；チャノキ油(teetree oil)；飽和、及び／または、不飽和の環状ケトン；アルキル-メチルスルホキシド；各々、8～18個のC原子の飽和、及び／または、不飽和の脂肪酸；そのエステル、及び、塩；天然ビタミンE；合成ビタミンE、及び／または、ビタミンE誘導体；ソルビタン脂肪酸エステル、及び、エトキシ化ソルビタン脂肪酸エステル；アゾン(azone)(ラウロカプラム(laurocapram))；アルコールと混合したアゾン；尿素；1-アルキルピロリドン；一方の末端にカチオン基を有するポリエチレングリコール、及び、ジメチルシロキサンのブロック共重合体；葉酸-ポリエチレングリコール-リポソーム、プロリポソーム；ポリオキシエチレン-10-ステアリルエーテル；ポリオキシエチレン-10-ステアリルエーテル、及び、グリセルジラウリレートの混合物；ドデシル-2-(N,N-ジメチルアミノ)-プロパノールテトラデカノエート、及び／または、ドデシル-2-(N,N-ジメチルアミノ)-プロピオネート；8個以上のC原子を有するN-アセチルプロピネートエステル；例えば、ラウリルエーテル、ポリオキシエチレンのエステル等の非イオン性界面活性剤；エトソム(ethosom)(リン脂質小胞)；ジメチル(アリールイミノ)スルフラン；オレイン酸アナログ、及び、プロピレングリコールの混合物；パディマット0(Padimat 0)、サリチル酸オクチル、オクチルメトキシシンナメート、及び、ラウロカプラムの混合物、並びに／または、これら全ての組成物の混合物を使用し得る。

【0025】

本発明をさらに以下の実施例により説明するが、それにより発明の範囲を限定するものではない。

【0026】

実施例1(マトリックス-絆創膏)

11.1gのカンデサルタンシレキセチルを純粋なアセトン75g中に溶解し、8gのコフェロールF1300(copherol F1300)を添加する。透明な溶液を、169gの36%アクリレート-共重合体(Duro-Tak 387-2353, Nat. Starch&Chemical B.V.)に添加し、攪拌する。均一な溶液をシリコーン化したポリエステルフィルム(例えば、75μm)、または、シリコーン化した紙に塗りつけ、35～85で乾燥させ、乾燥マトリックス重量 $80 \pm 10\%$ g/m²を得る。マトリックス側に最後に、取り外すことのできる保護層(例えば、ポリエステル15μm)を貼り付ける。20cm²平面のTTSを打ち抜く。この大きさの絆創膏は、16mgのカンデサルタン、及び、16mgのコフェロールを有する。

【0027】

実施例2(リザーバー絆創膏)(図参照)

まず最初に、65%純粋エタノール(体積／容量)、10%コフェロールF1300(体積／容量)、及び、1%ヒドロキシプロピルセルロース(体積／容量)の861.6gの混合物中に、138.4gのカンデサルタンシレキセチルを攪拌しながら溶解する。この混合物は、リザーバーの

10

20

30

40

50

真の溶液(Verumloesung)である。真の溶液 $400 \pm 5\% \text{ mg}$ によりリザーバーを満たす。経皮治療システム(図参照)は、1つとしては、接着剤を形成する任意の粘着層から成る。この層の上に熱封能のある、不透過性の外層を塗布する。皮膚に向けられる側に外層上のリザーバー層を固定し、微孔性のEVA-膜(Cotran 9702, 3M)で密閉する。取り外すことのできる保護層としては、シリコーン化されたPET-フィルムが役立つ。

【0028】

絆創膏はまた、以下のものを含有する：

カンデサルタンシレキセチル	55.36 mg (40 mg カンデサルタンに相当)	
コフェロールF 1300	40 mg	
純粋エタノール	300.64 mg	10
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/14	(2006.01) A 6 1 K 47/14
A 6 1 K	47/18	(2006.01) A 6 1 K 47/18
A 6 1 K	47/20	(2006.01) A 6 1 K 47/20
A 6 1 K	47/22	(2006.01) A 6 1 K 47/22
A 6 1 K	47/24	(2006.01) A 6 1 K 47/24
A 6 1 K	47/34	(2006.01) A 6 1 K 47/34
A 6 1 P	9/00	(2006.01) A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	13/12	(2006.01) A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 6

(72)発明者 トーマス・シュトゥリュングマン

ドイツ連邦共和国デー - 8 3 6 0 7 ホルツキルヒエン、インドウストゥリーシュトラーセ 25 番、
ヘクサル・アクチングゼルシャフト

審査官 岡山 太一郎

(56)参考文献 国際公開第 9 7 / 0 3 4 5 9 7 (WO , A 1)

特開平 0 9 - 1 0 0 2 4 0 (JP , A)

特開平 0 8 - 3 1 0 9 4 6 (JP , A)

特開平 0 3 - 0 7 2 4 1 6 (JP , A)

国際公開第 9 6 / 0 2 9 9 9 9 (WO , A 1)

特開平 0 2 - 0 7 8 6 1 5 (JP , A)

特開平 0 9 - 3 1 5 9 5 7 (JP , A)

国際公開第 9 8 / 0 0 0 1 4 2 (WO , A 1)

特開昭 6 3 - 2 5 8 8 1 7 (JP , A)

特開平 0 4 - 3 6 4 1 7 1 (JP , A)

特開平 1 1 - 3 1 5 0 3 4 (JP , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61K 31/00-31/80

A61K 9/00-9/72

A61K 45/00-45/08

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)