

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6234412号
(P6234412)

(45) 発行日 平成29年11月22日(2017.11.22)

(24) 登録日 平成29年11月2日(2017.11.2)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/439	(2006.01)	A 6 1 K 31/439
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/16	(2006.01)	A 6 1 K 47/16

請求項の数 14 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-181131 (P2015-181131)
(22) 出願日	平成27年9月14日 (2015.9.14)
(62) 分割の表示	特願2012-536017 (P2012-536017) の分割
原出願日	平成22年10月27日 (2010.10.27)
(65) 公開番号	特開2016-6117 (P2016-6117A)
(43) 公開日	平成28年1月14日 (2016.1.14)
審査請求日	平成27年10月6日 (2015.10.6)
(31) 優先権主張番号	1287/KOL/2009
(32) 優先日	平成21年10月27日 (2009.10.27)
(33) 優先権主張国	インド (IN)

(73) 特許権者 504265031
ルビン・リミテッド
インド、ムンバイ 400 055、サン
タクルツ (イースト)、オフ ウエスタ
ーン エクスプレス ハイウェイ、カルパ
タルー インスパイア サード フローア
Kalpataru Inspire 3
rd Floor, Off Western
Express Highway, S
antacruz (East), Mumb
ai 400 055, India

(74) 代理人 100079577
弁理士 岡田 全啓

(74) 代理人 100167966
弁理士 扇谷 一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リファキシミンの固溶体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リファキシミンと薬学的に許容できる担体とを含んでおり、

前記薬学的に許容できる担体が、尿素、有機酸、ポリエチレン・グリコール、コポリドン、ポリメタクリレート、ポリ酢酸ビニル、セルロース誘導体、自己乳状担体、ポロキサマ、グリセリル・ビヘネイト、モノグリセライドのポリエチレン・グリコール派生物、ビタミンE、水酸基ステアリン酸のポリエチレンもしくはポリオキシエチレンエステル、ポリオキシグリセライド、ポリエソキシレート化されたヒマシ油、もしくは、それらの組み合わせから選択されており、

前記リファキシミンは、固溶体の約0.1重量%から約90重量%からなること、を特徴とするリファキシミンの固溶体。

10

【請求項 2】

リファキシミンとポビドンとを含んでいること、を特徴とする、請求項1に記載のリファキシミンの固溶体。

【請求項 3】

ポロキサマをさらに含んでいること、を特徴とする、請求項2に記載のリファキシミンの固溶体。

【請求項 4】

前記リファキシミンとポロキサマとポビドンとの重量比は、1:1:2の割合であること、を特徴とする請求項3に記載のリファキシミンの固溶体。

20

【請求項 5】

ポリソルベート 80 をさらに含んでいること、を特徴とする、請求項 2 に記載のリファキシミンの固溶体。

【請求項 6】

ソルビタンモノラウレートをさらに含んでいること、を特徴とする、請求項 2 に記載のリファキシミンの固溶体。

【請求項 7】

リファキシミンと T P G S とを含んでいること、を特徴とする、請求項 1 に記載のリファキシミンの固溶体。

【請求項 8】

リファキシミンとポリエチレン・グリコールとを含んでいること、を特徴とする、請求項 1 に記載のリファキシミンの固溶体。

【請求項 9】

コポビドン₈をさらに含んでいること、を特徴とする、請求項 8 に記載のリファキシミンの固溶体。

【請求項 10】

治療法上有効な量を、必要とする患者に投薬することを含んでいること、を特徴とする微生物感染症の治療および/または予防のための薬剤の製造のための請求項 1 に記載のリファキシミンの固溶体の使用。

【請求項 11】

治療法上有効な量を、必要とする患者に投薬することを含んでいること、を特徴とする過敏性腸症候群またはクローン病の治療および/または予防のための薬剤の製造のための請求項 1 に記載のリファキシミンの固溶体の使用。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の固溶体を含んでいること、を特徴とする薬学組成物。

【請求項 13】

かたくり粉、小麦でんぷん、コーンスターチ、微結晶性セルロース、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、ヒドロキシプロピルメチル・セルロース (H P M C)、エチルセルロース、ナトリウム・カルボキシ・メチル・セルロース、アカシア・ゴム、アルギン酸、グァール・ガム、デンプン加水分解物、デキストリン、ポビドン、シロップ、ポリエチレン・オキシド、ポリビニール・ピロリドン、ポリ N ビニールアミド、ポリエチレン・グリコール、ゼラチン、ポリプロピレン・グリコール、トラガカント、もしくは、それらの組み合わせから選択される薬学的に許容される添加剤をさらに含む、ことを特徴とする請求項 12 に記載の薬学組成物。

【請求項 14】

前記組成物は錠剤の形態であること、を特徴とする請求項 12 に記載の薬学組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、リファキシミン (r i f x i m i n) の溶解度を増加させて、胃腸有用性を改善するリファキシミンの固溶体、並びに、その固溶体を作成する工程に関する。さらに、本発明は、リファキシミンの固溶体を含んでいる薬学組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

抗生物質のリファキシミンは、特許文献 1 において初めて開示された。マーチ (M a r c h i) 他の関連特許文献 2 は、抗菌性を有するイミダゾ - リファマイシン (i m i d a z o - r i f a m y c i n) 誘導体、および、それを作成するための関連工程を開示する。また、特許文献 2 は、抗菌性薬学組成物、および胃腸管 (G I T) の抗菌性病気を治療するために抗菌性薬学組成物を使用する方法を開示する。

【0003】

10

20

30

40

50

リファマイシン系のリファキシミンは、本質的には、非吸収性で、非全身性で、半合成抗生物質である。抗菌の範囲は、ほとんどのグラム陽性菌およびグラム陰性菌、並びに、好気性菌および嫌気性菌の両方を含む。リファキシミンは、病因の一部または全部が、グラム陽性菌およびグラム陰性菌による、腸の強力な慢性の感染症に依存している病理（下痢症候群、改変腸管微生物植物群、夏の下痢のような症状の発現、旅行者の下痢および腸炎を伴う）の処置、胃腸手術における手術前後の感染合併症の予防、および、補助としてのハイパーアンモニアエミア(hyperammonaemia)療法のために、特定国で承認されている。

【0004】

リファキシミンは、現在、「Xifaxan（商標）」というブランド名で、200mgの錠剤が、旅行者の下痢のために市販されている。リファキシミンがこれらの感染症を処置する利点は、（1）周辺を狙った抗生物質の派生、（2）他の処置と比較して改善された持続性の二つである。

10

【0005】

リファキシミンは、実際、水に不溶であり、胃腸管(GIT)の中で溶けない。また、リファキシミンの相対的な不溶性は、無視できる体内吸収をもたらす。口経投薬では、薬の0.5%未満しか、血流中に吸収されない。

【0006】

リファキシミンが、腸に局在している感染症を処置することに有効であることは知られている。リファキシミンが、侵略的な有機体によって引き起こされた全身感染症を処置することに適していることは知られていない。リファキシミンの溶解度を増加させることによって、投薬がかなり減少でき、その結果、投薬をより多くの患者に対応させることができる。溶解度を増加させて、胃腸有用性を改善するように、リファキシミンの開発が必要である。

20

【0007】

グハガレ(Ghagare)他による特許文献3は、リファキシミンの溶解度を増加させ、その結果、体内のリファキシミンの生物学的有用性を増加させたリファキシミン複合体を開示する。

【先行技術文献】

【特許文献】

30

【0008】

【特許文献1】イタリア国特許No. 1154655

【特許文献2】米国特許No. 4,341,785

【特許文献3】WO2010067072

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

我々は、リファキシミンの溶解度と胃腸有用性とを驚くほどに増加させたリファキシミンの固溶体を作成する。

【0010】

40

本発明の目的は、リファキシミンの固溶体を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

リファキシミンの固溶体は、リファキシミンと薬学的に許容できる担体とを含む。

【0012】

別の実施の形態では、リファキシミンの固溶体は、リファキシミンの等価量に比例してリファキシミンの溶解度が增加する。

【0013】

別の実施の形態は、リファキシミンの溶解度が30%以上増加している、リファキシミンの固溶体に関する。

50

【 0 0 1 4 】

別の実施の形態では、リファキシミンの固溶体は、リファキシミンの等価量に比例してリファキシミンの胃腸有用性が増加する。

【 0 0 1 5 】

別の実施の形態は、固溶体のリファキシミンの溶解度が、リファキシミンの等価量に比例して等価浸透性を維持しながら、リファキシミンの等価量に比例して増加している、リファキシミンの固溶体に関する。

【 0 0 1 6 】

別の実施の形態では、リファキシミンの固溶体は、リファキシミンの溶解度と胃腸有用性との両方が増加する。

10

【 0 0 1 7 】

別の実施の形態は、リファキシミンの固溶体を作成するために工程に関する。

【 0 0 1 8 】

別の実施の形態は、リファキシミンの固溶体を含む薬学組成物に関する。

【 0 0 1 9 】

別の実施の形態は、口経摂取される、市販の有用な錠剤の中のリファキシミンの等価投薬量に比例して、もしくは、水や正規食塩溶液などの単純溶液の中のリファキシミンの等価投薬量に比例して、より高い溶解度および改善された胃腸（GIT）有用性を提供するリファキシミンの治療法上有効な量を含む、安定したリファキシミンの固溶体を含む薬学組成物に関する。

20

【 0 0 2 0 】

別の実施の形態は、リファキシミンの固溶体の治療法上有効な量を、必要とする患者に投薬することを含む、微生物の感染症の処置および/または防止方法に関する。

【 0 0 2 1 】

別の実施の形態は、有益な効果を患者に提供するために十分な投与量、投薬頻度および継続期間において、患者に毎日数回または一度投薬される、リファキシミンの治療法上有効な量を含む、安定した固溶体を含む薬学組成物に関する。前記患者は、旅行者下痢、肝性脳症、伝染性下痢症、憩室疾患、結腸手術の前の抗菌予防、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病、クロストリジウム・ディフィシル（*Clostridium difficile*）に関係した下痢、小腸の細菌異常増殖、旅行者下痢予防、赤痢、囊炎、消化性潰瘍、外科的予防、および胃性消化不良に苦しんでいる。

30

【 0 0 2 2 】

さらに別の実施の形態は、第2薬学的活性剤と共に投薬される、リファキシミンの治療法上有効な量を含む、安定した固溶体を含む薬学組成物に関する。

【 0 0 2 3 】

別の実施の形態は、第2薬学的活性剤と共に投薬される、リファキシミンの治療法上有効な量を含む、安定した固溶体を含む「変更された放出」薬学組成物に関する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 4 】

本発明は、リファキシミンの溶解度と胃腸有用性とが増加する、リファキシミンと薬学的に許容できる担体とを含む、リファキシミンの固溶体、並びに、そのような固溶体を作成する工程に関する。

40

【 0 0 2 5 】

また、本発明は、リファキシミンの溶解度を増加させて胃腸有用性を改善する、リファキシミンの治療法上有効な量を含む、リファキシミンの固溶体を含む薬学組成物に関する。

【 0 0 2 6 】

薬の溶解度を増加させる技術は、前薬または塩の生成などの化学的变化、並びに、固溶体、ナノ結晶体やナノ粒子、共結晶体および多孔質構造物上の積载体などの物理的变化、並びに、ペーハー調整剤、共溶媒および湿潤剤などの溶剤組成物の変更、並びに、サイク

50

ロデキストリン、包含錯体、リポソーム、ポリマーのミセル、乳剤、マイクロエマルジョンおよび両親媒性ポリマー、界面活性分散剤、コロイド粉碎またはジェット粉碎による微粉化などの担体システムを含む。

【0027】

固溶体の技術は、溶けにくい活性薬学成分の溶解の改良において、最も普通に用いられる技術である、ことがしばしば証明されている。その技術は、簡単で経済的で有利であるからである。

【0028】

固溶体の利点は、水を吸収し易い担体において、分散による湿潤性を増加させ、薬の粒径を減少させて、二相固溶体の表面積を増加させ、非晶質系の結晶度または産物を抑制することである。

10

【0029】

固溶体は、代用または隙間の結晶質溶液、もしくは、非晶質溶液などの単相である。または、固溶体は、共晶、結晶質薬と非晶質担体との分散、もしくは、非晶質薬と非晶質担体との分散などの二相系である。固溶体は、分子レベルにおいて、相互に2つの化合物の分散の結果の単相である。

【0030】

固溶体を形成する種々の方法は、伝統的なクールメルト（冷却溶融）法、高熱ステージ押出し法、溶融凝集法、メルトレックス（mel t r e x：商標）法、共沈殿法、真空乾燥などの溶剤蒸発法、熱板乾燥法、低温での遅速蒸発法、回転式蒸発法、噴霧乾燥法、冷凍乾燥法、脱水乾燥法および超激流体乾燥法を含む。

20

【0031】

（定義）

ここで使用されている「リファキシミン」という用語は、特に規定しなければ、リファキシミン系、薬学的に許容できる塩、多形物、溶媒化合物、水化物、それらの鏡像異性体を示す。

【0032】

「治療法上有効な量」とは、処理される状態の進行を停止または減少させる、そうでなければ、処理される状態を完全にまたは一部回復させる、または、処理される状態を緩和させる、活性剤の量を意味する。当該技術分野の熟練者は、過度の負担なく、通常の実験によって、そのような量を容易に決定することができる。

30

【0033】

「固溶体」という用語は、湿潤度および/または溶解度を増加させる不活性な固体または半固体の担体の中における、1つ以上の組成物（例えば、リファキシミンのような反応性物質）の細かく分散された分配を意味する。「固溶体」は半固溶体をも含む。反応性物質は、分子が分散した形態（すなわち、固体溶融のような形態）で、細かい水晶が分散した形態で、ガラスの非晶質相の形態で、あるいは、細かい非晶質粉末のように分散した形態で存在している。また、共融混合物、すなわち、反応性物質と担体との結晶構造は、「固溶体」の定義の中に含まれる。

【0034】

「溶解度」は、水、緩和液、胃腸の模擬流体および胃腸液などの水のような媒体の中のリファキシミンの溶解度を意味する。

40

【0035】

ここで使用されている「形成物」または「組成物」とは、リファキシミンと他の組成物（添加剤、安定剤、分散剤、界面活性剤など）とを含む組成物である。

【0036】

「薬学的に許容できる」とは、生物学的でない、さもなければ、好ましくない材料からなる担体までを意味する。

【0037】

「投薬」とは、必要とする患者に薬の化合物を提供することを意味する。

50

【0038】

投薬の「頻度」とは、繰り返しの投薬が定められるとき、どれくらいの頻度で薬が与えられるかを意味する。例えば、薬は、毎日、投薬される。「持続時間」とは、繰り返しの投薬が行われる全期間を意味する。

【0039】

「変更された放出」とは、特定期間、予め決定された比率で、局部にまたは全身に薬を放出する薬物送達システムを意味する。言い換えれば、変更された放出は、直接の放出を除いたものである。変更された放出は、長期放出、計画放出、期限放出、拡張放出、持続放出、管理放出、遅延放出、周期放出、および、別のそのような投薬形態と共に互換的に用いられる。

10

【0040】

リファキシミンの固溶体は、リファキシミンと薬学的に許容できる担体とを含む。リファキシミンの固溶体は、さらに、界面活性剤、乳化剤、安定剤などを含む。固溶体の作成に使用される溶媒は、除去される。リファキシミンと薬学的に許容できる担体とは、様々な比率で存在している。

【0041】

担体と溶媒の選択は、リファキシミンの化学に依存する。最も関係している選択基準は、担体の混和性と、固溶体製造工程中および保管中の良好な安定性とである。

【0042】

リファキシミンの固溶体を作成するために用いられる薬学的に許容できる担体は、尿素、砂糖、有機酸、ポリエチレン・グリコール、ポビドン、コポビドン、ポリメタクリレート (polymethacrylates)、ポリ酢酸ビニル、セルロース誘導体、自己乳状担体、ポロキサマ、グリセリル・ビヘネイト (glyceryl behenate: コンプリトール)、ゲルシレ (gelucire: モノグリセライドのポリエチレン・グリコール派生物、すなわち、PEG基のモノグリセライド)、トコフェロール (tocopherol) などのビタミンE、トコトリエノール、ソルトールHS (solutol HS: 商標) などの水酸基ステアリン酸のポリエチレンまたはポリオキシエチレンエステル、ラブラフィル (labrafil: 商標) やゲルシレ44/14やラブラソル (labrasol) などのポリオキシシルグリセライド、クレモフォア (cremophore) などのポリエソキシレート化されたヒマシ油、もしくは、それらの組み合わせを含む。しかし、薬学的に許容できる担体は、これらに限るものではない。

20

30

【0043】

溶媒は、水、双極子非プロトン性溶媒、ポリエチレン・グリコール、ポリエチレングリコール・エーテル、モノまたはジグリセライドのポリエチレン・グリコール派生物、緩和液、水溶性有機溶媒、有機溶媒、または、それらの組み合わせを含む。しかし、溶媒はこれらに限るものではない。

【0044】

界面活性剤は、ラブラフィルやゲルシレ44/14やラブラソルなどのポリオキシシルグリセライド、クレモフォアRH40やクレモフォアELPやポリソルベート (Polysorbate) 80HPなどのポリエソキシレート化されたヒマシ油、または、ビタミンE TPGSや同様のもの、もしくは、それらの組み合わせを含む。しかし、界面活性剤はこれらに限るものではない。

40

【0045】

油は、中鎖トリ中性脂肪、ヒマシ油、中鎖モノ中性脂肪、中鎖ジ中性脂肪、ピーナッツ油や綿実油や大豆油などの食用植物油、もしくは、それらの組み合わせを含む。しかし、油はこれらに限るものではない。油は、中性脂肪を除いて、例えば、炭化水素油、または、シリコン油や同様のもの、もしくは、それらの組み合わせでもよい。

【0046】

乳化剤は、脂質やレシチンなどのりん酸脂質を含む。しかし、乳化剤はこれらに限るものではない。レシチンは、高りん酸塩チジルコリン (phosphatidylchol

50

ine) 包含レシチン、または、低りん酸塩チジルコリン包含レシチンや同様のもの、もしくは、それらの組み合わせである。

【0047】

安定剤は、酸化防止剤、アルカリ化剤、ペーハー変更剤、結晶化防止剤、もしくは、それらの組み合わせを含む。しかし、安定剤はこれらに限るものではない。

【0048】

リファキシミンの固溶体は、固溶体の総重量の約0.1重量%~90重量%のリファキシミンを含む。治療上の投薬量は、体重と病状の重大性とに従って変化する。1日の投薬量は、最大2400mgまでで、1回で投薬される、または、2回または3回以上に分けて投薬される。

10

【0049】

以上の例は、本発明を説明する実施の形態であり、例示に過ぎない。当該技術分野の熟練者は、本発明の趣旨および範囲から逸れないで、変形および変更してよい。そのようなすべての変更および変形は、本発明の範囲に含まれるものである。

【0050】

【表1】

成分	例							
	1	2	3	4	5	6	7	8
リファキシミン	600g	100g	100g	600g	600g	600g	600g	100g
ポビドン	600g	200g	300g			350g	400g	
コポビドン					500g			
ポロキサマ		100g						
ポリエチレン・グリコール					20g			300g
α TPGS				400g				
テュウイー ン 80						50g		
スパン 20							45g	
アルコール		q.s.	q.s.				q.s.	q.s.
水							q.s.	

20

30

【0051】

上記の例は、以下の方法によって作成される。

【0052】

例1：溶融による固溶体

手順：

1. 全ての成分を、適したふるいに通してふるい分ける。
2. 秤量のポビドンを溶かす。
3. かき混ぜながら、上記ポビドンが溶けた部分に、リファキシミンを加える。
4. 上記原料を室温で冷やした後、粉碎して所望のふるいに通す。

40

【0053】

例2：溶媒蒸発法による固溶体

手順：

1. 全ての成分を、適したふるいに通してふるい分ける。
2. かき混ぜながら、リファキシミン、ポビドンおよびポロキサマを、アルコールの中に溶かす。
3. 上記混合物を蒸発させる。
4. 上記原料を小片にした後、粉碎して所望のふるいに通す。

【0054】

50

例 3 : 溶媒蒸発法による固溶体

手順 :

- 1 . 全ての成分を、適したふるいに通してふるい分ける。
- 2 . かき混ぜながら、リファキシミンおよびポビドン、アルコールの中に溶かす。
- 3 . 上記混合物を蒸発させる。
- 4 . 上記原料を小片にした後、粉碎して所望のふるいに通す。

【 0 0 5 5 】

例 4 : 水溶性ポリマーを用いたホットメルト押出法による固溶体

手順 :

- 1 . 全ての成分を、適したふるいに通してふるい分ける。
- 2 . ふり分けられた全ての材料を一様に混合する。
- 3 . ホットメルト押出機の中に上記混合物を加え、押出物を集める。
- 4 . 上記押出物を粉碎して所望のふるいに通す。

10

【 0 0 5 6 】

例 5 : 水溶性ポリマーおよび可塑剤を用いたホットメルト押出法による固溶体

手順 :

- 1 . 全ての成分を、適したふるいに通してふるい分ける。
- 2 . ふり分けられた全ての材料を一様に混合する。
- 3 . ホットメルト押出機の中に上記混合物を加え、押出物を集める。
- 4 . 上記押出物を粉碎して所望のふるいに通す。

20

【 0 0 5 7 】

例 6 : 水溶性ポリマーおよび界面活性剤を用いたホットメルト押出法による固溶体

手順 :

- 1 . 全ての成分を、適したふるいに通してふるい分ける。
- 2 . ふり分けられた全ての材料を一様に混合する。
- 3 . ホットメルト押出機の中に上記混合物を加え、押出物を集める。
- 4 . 上記押出物を粉碎して所望のふるいに通す。

【 0 0 5 8 】

例 7 : 共沈殿法による固溶体

手順 :

- 1 . 全ての成分を、適したふるいに通してふるい分ける。
- 2 . かき混ぜながら、秤量したリファキシミン、ポビドンおよびスパン 2 0 (S p a n 2 0) を、アルコールの中に溶かす。
- 3 . かき混ぜながら、上記溶液に水を加え、沈殿物を形成する。
- 4 . 上記沈殿物を乾燥して粉碎し、所望のふるいに通す。

30

【 0 0 5 9 】

例 8 : 溶媒蒸発法による固溶体

手順 :

- 1 . 全ての成分を、適したふるいに通してふるい分ける。
- 2 . かき混ぜながら、秤量したリファキシミンおよびポリエチレン・グリコールを、アルコールの中に溶かす。
- 3 . 上記混合物を、回転式蒸発乾燥器を用いて蒸発させる。
- 4 . 上記原料を小片にした後、粉碎して所望のふるいに通す。

40

【 0 0 6 0 】

リファキシミンの固溶体は、口経摂取される、商業的に有効な錠剤または投薬形態の中のリファキシミンの等価量に比例して、あるいは、水、正規食塩溶液、胃腸模擬流体または緩和液などの単純溶液の中のリファキシミンの等価量に比例して、リファキシミンより高い溶解度を提供し、胃腸 (G I T) 有用性を改善する。溶解度の増加は 3 0 % 以上である。

【 0 0 6 1 】

50

別の実施の形態は、難溶性の薬の溶解を向上させることを意図する、審査、分析および作成のための様々の方法に関する。これらの分析方法は、溶解研究、飽和溶解度研究、湿潤性研究、浸透性研究、X線回折研究などを含む。

【0062】

溶解度研究は、pH 6.8のトリス・フォスファート(Tris Phosphate)緩
和液および純水における、純リファキシミンの溶解度が、それぞれ、0.01mg/ml
および10μg/ml未満であるにもかかわらず、pH 6.8のトリス・フォスファート緩
和液および純水における、リファキシミン、ポロキサマ188およびポビドン(1:1:
2)を用いて作成された固溶体の溶解度が、それぞれ、0.23mg/mlおよび0.3
8mg/mlであることを明らかにする。同様に、pH 6.8のトリス・フォスファート緩
和液および純水における、リファキシミンとポビドン(1:3)を用いて作成された固溶
体の溶解度は、それぞれ、0.35mg/mlおよび0.38mg/mlである。したが
って、リファキシミンの固溶体の溶解度が増加し、全身吸収の増加なし(それは、セル浸
透研究から明白である)で、改善された胃腸有用性をもたらす。

10

【0063】

(MDCKセル(Mardin Darby Canine Kidney cells)を用いた、リファキシミンおよびリファキシミンの固溶体のための透過性の研究)

10μモルのリファキシミンおよびリファキシミンの固溶体の最終凝縮を、MDCK
セルと共に培養されたトランス井戸(transwell)プレートの頂点側に置く。3つ
の井戸が、サンプルごとに用いられる。プレートは、振動している37℃の水槽内に2時
間置かれる。0分および180分に、試料処理のために、頂点から20μlおよび基底側
から100μlを取り出す。ルシファー・イエロー(Lucifer Yellow:商
標)は、セルの単層保全を見るためにマーカーとして使用される。プロプラナロール(Pr
opronalol:商標)は、透過性マーカーとして使用される。

20

【0064】

MDCKセルの保全は、ルシファー・イエローによる調整通り、適していることが認め
られた。頂点の相対的領域は、2時間後でさえ100%残っている。リファキシミンの検
出は、トランスウェルの基底側において全く認められなかった。その結果、浸透性は現れ
ない傾向を反映する(基礎値が0であるので、私たちは方程式を通してPAPPを計算で
きない)。

30

【0065】

リファキシミンの固溶体および固溶体を含む組成物は、リファキシミンが局部的に活動
する抗生物質であるので有利である。従って、より高い腸のレベルが達成できる。さら
に、様々な有機体のためのリファキシミンの最小発育阻止濃度(生体内)が、糞の中のリ
ファキシミンの濃度より非常に少ないので、様々な病原性の病気の処置のために通常使
用されるリファキシミンの投薬量は減少する。健康なボランティアに400mgの14C-リ
ファキシミンの経口投薬の後に、投薬量の約97%は、未変化薬として、ほぼ全て糞中
で発見され、0.32%は尿の中で発見された。

【0066】

最小発育阻止濃度(MIC)は、目に見える成長を完全に抑制するリファキシミンの最
低濃度として定義される(細かくて殆んど目に見えないもや、または、単一コロニーは、
無視される)。

40

【0067】

【表 2】

表 1：選択された腸内病原菌のためのリファキシミンのMIC₉₀

病原菌	No. of Strains	MIC ₉₀ µg/ml
カンピロバクタ	9	32
空腸菌	54	128
クロストリジウム	93	128
ディフィシレ	56	128
エシュリキア属		
大腸菌	75	32
腸毒葉種	97	32
ヘリコバクタ ピロリ	40	4 (MIC ₅₀)
サルモネラ菌	46	64
シガエラ菌	36	64
コレラ菌	403	4
エルシニア	74	16
腸炎		
その他	21	4

10

【0068】

溶解度が増加されるので、固溶体の形態におけるリファキシミンの投薬量は、減少できる。量的な方法（拡散技術）は、純リファキシミンに対するリファキシミンの固溶体の抗菌効果を評価するために使用される。ゾーン直径の測定は、抗菌性化合物に対するバクテリアの感受性を評価する。

20

【0069】

（カッププレート法または井戸プレート法を用いた、リファキシミンおよびリファキシミンの固溶体の殺菌活動度の決定）

栄養寒天培養地が蒸留水の中に作成され、この媒体が圧力がまの中で121で15分間、殺菌される。この媒体は、無菌ペトリプレートの中に無菌で移され、媒体は数分間固まらせる。固体化の後に、テスト微生物、すなわち、大腸菌（100 µl）が、各プレートの中に加えられて、拡散器によってこの培養菌が広げられる。穴明け機によってプレートの中に井戸が作成される。各井戸の中に無菌で試験試料（リファキシミンおよびリファキシミンの固溶体）200 µlがそれぞれ加えられる。そして、このプレートは、孵卵器の中に37で24時間置かれた後、井戸の周りの抑制域が観測される。

30

【0070】

24時間後のリファキシミンは、抑制域の非常に取るに足らない領域を示す。ポビドンを含むリファキシミンの固溶体（1：3）と、ポロキサマおよびポビドンを含むリファキシミンの固溶体（1：1：2）とは、それぞれ、15 mmと10 mmとの抑制域の領域を示す。

【0071】

本発明のリファキシミンの固溶体は、薬学的に許容できる添加剤と共に、固体、半固体または液体の作成物の中に形成できる。あるいは、錠剤（単一層、多層錠剤、ミニ錠剤、生体接着錠剤、カプセル錠剤、母体錠剤、錠剤内の錠剤、粘液接着錠剤、変更された放出錠剤、パルス放出錠剤、時限放出錠剤、遅延放出錠剤、制御放出錠剤、拡張放出錠剤および持続放出錠剤）、ペレット、ビーズ、小粒、持続放出組成物、ピル、トローチ、硬質カプセル、軟質カプセル、液体の詰まった軟質のゼラチンカプセル、マイクロカプセル、ミニ錠剤、カプセルや小球体の中の錠剤、母体組成物、浸透性組成物、生体接着組成物、支持のための粉/ペレット/小粒、粉、溶液、支持物、袋、乳剤などの中に形成できる。

40

【0072】

リファキシミンの固溶体を含む組成物は、結合剤、希釈剤、潤滑剤、流滑剤および界面活性剤を含む薬学的に許容できる添加剤を含む。しかし、薬学的に許容できる添加剤は、

50

これらに制限されない。

【0073】

使われた添加剤の量は、活性剤がどのくらい使用されているかに依存する。1つの添加剤は、複数の機能を実行できる。

【0074】

結合剤は、かたくり粉や小麦でんぷんやコーンスターチなどのでんぷん、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピル・セルロースやヒドロキシエチル・セルロースやヒドロキシプロピルメチル・セルロース（HPMC）やエチル・セルロースやナトリウム・カルボキシ・メチル・セルロースなどのセルロース、アカシアやアルギン酸やグアール・ガムなどの天然ガム、デンプン加水分解物、デキストリン、ポビドン、シロップ、ポリエチレン・オキシド、ポリビニール・ピロリドン、ポリNビニールアミド、ポリエチレン・グリコール、ゼラチン、ポリプロピレン・グリコール、トラガント、それらの組み合わせ、および、その他の当業者に周知の材料を含む。しかし、結合剤はこれらに制限されない。

10

【0075】

フィラーまたは希釈剤は、菓子屋の砂糖、圧縮性砂糖、デキストレート、デキストリン、ブドウ糖、果糖、ラクチトール、マンニトール、蔗糖、でんぷん、乳糖、キシリトール、ソルビトール、滑石、微結晶性セルロース、炭酸カルシウム、2塩基または3塩基のリン酸カルシウム、硫酸カルシウムなどを含む。しかし、フィラーまたは希釈剤は、これらに制限されない。

20

【0076】

潤滑剤は、マグネシウム、アルミニウムやカルシウムや亜鉛のステアリン酸塩、ポリエチレン・グリコール、グリセリル・ベヘネート、鉱油、ナトリウム・ステアリル・フマル酸塩、ステアリン酸、水素と化合した植物油および滑石から選択される。しかし、潤滑剤はこれらに制限されない。

【0077】

流滑剤は、二酸化ケイ素、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、でんぷん、滑石、第三リン酸カルシウム、カルシウム珪酸塩、ケイ酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、シリコンヒドロゲルおよびその他の当業者に周知の材料を含む。しかし、流滑剤はこれらに制限されない。

30

【0078】

リファキシミンの固溶体を含む組成物は、任意に界面活性剤を含む。好ましい界面活性剤は、ポリオキシプロピレン（ポリ（プロピレン酸化物））とポロキサマとして周知のポリオキシエチレン（ポリ（エチレン酸化物））の中性の疎水性鎖で構成された共重合体である。しかしながら、別の界面活性剤は、スルホコハク酸・ジオクチル・ナトリウム（DSS）、トリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ポリオキシエチレン・ソルビタンおよびポロキシアルコール派生物、第4アンモニウム塩、もしくは、当業者に知られた別の薬学的に許容できる界面活性剤などが用いられる。

【0079】

別の実施の形態は、口経で使用するための、リファキシミンの固溶体を含む、変更された放出薬学的組成物に関する。

40

【0080】

別の実施の形態は、リファキシミンの固溶体を含む、直接の放出組成物と、リファキシミンの固溶体を含む、変更された放出組成物との様々な組み合わせに関する。

【0081】

リファキシミンの固溶体を含む薬学的投薬形態は、任意に、フィルム・コーティング、砂糖コーティング、腸溶コーティング、生体接着コーティングおよび別の周知のコーティングなどの1つ以上のコーティングを有することができる。これらのコーティングは、薬学的組成物が、活動が要求される場所で薬を放出することを助ける。1つの例として、付加コーティングは、投薬が口または食道に接触することを防止する。別の例として、付加コーティングは、小腸に達するまで、元の状態が維持される（例えば、腸溶コーティング

50

)。生体接着の時期尚早な露出または口の中での薬学的投薬形態の溶解は、H P M Cまたはゼラチンなどの親水性重合体の層またはコーティングで阻止することができる。任意に、オイドラギット (E u d r a g i t : 商標) F S 3 0 D、または別の適当な重合体または剤が、コーティング組成物の中に組み込まれ、薬の放出を遅らせて、結腸の中で薬を確実に放出する。

【 0 0 8 2 】

これらのコーティング層は、コーティング剤、乳白剤、味マスキング剤、フィラー、磨剤、着色剤、抗留め剤などを含む群から選択された1つ以上の添加物を含む。

【 0 0 8 3 】

コーティング工程の中で役に立つコーティング剤は、マルトデキストリンなどの多糖類、メチル・セルロースまたはエチル・セルロースなどのアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース (例えば、ヒドロキシプロピル・セルロースまたはヒドロキシプロピルメチレンセルロース)、ポリビニール・ピロリドン、アカシア、とうもろこし、蔗糖、ゼラチン、シェラック、セルロースアセテートフタル酸塩、脂質、合成樹脂、アクリルポリマー、オパドリ (O p a d r y : 商標)、ポリビニール・アルコール (P V A)、ビニルピロリドンおよび酢酸ビニルのコポリマー (例えば、プラスドンのブランド名で市販されている)、および、メタクリル酸を基礎にしたポリマー (オイドラギットのブランド名で市販されている) を含む。しかし、コーティング剤は、これらに限定されるものではない。これらは、水溶性系、非水溶性系、あるいは、水溶性系および非水溶性系の組み合わせから、適宜適用される。添加剤は、満足できるフィルムを得るためのフィルム形成機を共に含む。これらの添加物は、フタル酸ジブチルやクエン酸トリエチルやポリエチレン・グリコール (P E G) などの可塑剤、滑石やステアリン酸やステアリン酸マグネシウムやコロイド状二酸化ケイ素などの抗留め剤、ポリソルベートやラウリル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤、滑石や沈降炭酸カルシウムなどのフィラー、蜜蝋やカナウバ蝋や塩素と合成した蝋などの磨き剤、二酸化チタンなどの乳白剤を含む。これらの全ての添加剤は、当業者に周知のレベルで使用される。

【 0 0 8 4 】

リファキシミンの固溶体を含む薬学的投薬形態は、様々な方法でコーティングされる。適切な方法は、圧縮コーティング、流動する床または容器内でのコーティング、および、ホット溶融 (押し出し) コーティングを含む。そのような方法は当業者に周知である。

【 0 0 8 5 】

不溶性ポリマー (例えば、セルロースアセテート、エチル・セルロース) の非透過性コーティングは、コーティングの中に可溶性孔形成剤 (例えば、P E G、P V A、砂糖、塩、洗剤、クエン酸トリエチル、トリアセチンなど) を包含することによって、遅延された / 変更された放出 (D R / M R) のための腸溶コーティングとして、使用できる。

【 0 0 8 6 】

また、結腸細菌による酵素的切断に影響され易いポリマーのコーティングは、回腸末端部と上昇結腸に確実に放出する別の手段である。カルシウムペクチンなどの材料は、コーティングとして投薬形態および多粒体に適用され、下方胃腸管の中で、バクテリアの動作のために壊れる。また、生体接着の多粒体のカプセル化のためのカルシウムペクチンのカプセルにも利用可能である。

【 0 0 8 7 】

実施の形態では、コーティングはさらに薬を含む。

【 0 0 8 8 】

実施の形態では、リファキシミンの固溶体を含む薬学組成物は、第1層、第2層、および / または、第3層を含む多層錠剤である。ここで、各層は、1つ以上の添加剤を含む。マルチ層錠剤または勾配錠剤は、いくつかの異なった方法によって組み立てられる。

【 0 0 8 9 】

1つの実施の形態では、リファキシミンの固溶体を含む錠剤は、少なくとも1つの固い核と2つの外層とを含み、1つ以上の添加剤を含む。核は、リファキシミンの固溶体と放

10

20

30

40

50

出制御剤とを含む。2つの外層は生体接着剤である。

【0090】

別の実施の形態では、リファキシミンの固溶体を含む錠剤は、少なくとも1つの核と2つの外層とを含み、薬と1つ以上の添加剤とを含む。また、そのような錠剤は、別々の層の中に異なる薬を包含することによって、異なる時間に異なる薬の放出を始めるために使用される。

【0091】

別の実施の形態では、リファキシミンの固溶体を含む多層のタブレットは、核と2つの外層とを含み、リファキシミンの固溶体と1つ以上の添加剤とを含む。ここで、少なくとも1つの添加剤は、水を吸収し難い。

10

【0092】

別の実施の形態は、多層錠剤を含む、リファキシミンの固溶体を含む組成物に関する。多層錠剤は、1つ以上の放出制御剤からなる少なくとも1つの層と、リファキシミンの固溶体と、生体接着剤からなる少なくとも1つの層と、で構成されている。各層は、1つ以上の添加剤を含む。

【0093】

別の実施の形態は、多層錠剤を含む、リファキシミンの固溶体を含む組成物に関する。多層錠剤は、1つ以上の放出制御剤からなる少なくとも1つの層と、生体接着剤からなる少なくとも1つの層と、で構成されている。各層は、1つ以上の添加剤およびリファキシミンの固溶体を含む。

20

【0094】

放出制御剤は、水を吸収し易い、または、水を吸収し難い、または、それらの組み合わせである。

【0095】

水を吸収し易い速度制御剤は、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（例えば、ハイプロメロース）、ナトリウム・カルボキシメチル・セルロース、アルギン酸ナトリウム、カルボマー（カルボポール: Carboxypol（商標））、キサントラン・ガム、グアール・ガム、ローカスト・ビーン・ガム、ポリ酢酸ビニル、ポリビニル・アルコール、もしくは、それらの組み合わせから選択される。しかし、水を吸収し易い速度制御剤は、これらに限るものではない。

30

【0096】

母体中の水を吸収し難い速度制御剤は、水素と化合した植物油、蜜蝋を浄化した粒を含む別の適当な剤、脂肪性の酸、セチル・アルコールやミリスチル・アルコールやステアリル・アルコールなどの長鎖脂肪性のアルコール、モノステアリン酸グリセリンやグリセリル・ジステアレートや水素と化合したヒマシ油のグリセリル・エステルなどの脂肪酸のグリセリル・エステルなどの中性脂肪、鉱油などの油、または、アセチル化した中性脂肪、エチル・セルロース、ステアリン酸、パラフィン、カナウバ蝋、タルク、カルシウムやマグネシウムや亜鉛や当業者に周知の別の材料などのステアリン酸塩、もしくは、それらの組み合わせを含む。しかし、水を吸収し難い速度制御剤は、これらに限るものではない。

40

【0097】

別の実施の形態は、リファキシミンの固溶体と、少なくとも1つの膨張可能なポリマーを含む薬学組成物に関する。膨張可能なポリマーは、クロスリンクされた（ポリ）アクリル酸、（ポリ）アルキレン酸化物、ポリビニル・アルコール、ポリビニル・ピロリドン、ポリウレタンヒドロゲル、無水マレイン酸コポリマーやセルロースポリマーや多糖類やでんぷんやでんぷんを基礎にしたポリマーなどの無水マレイン酸ポリマーを含む。しかし、膨張可能なポリマーは、これらに限るものではない。

【0098】

リファキシミンの固溶体を含む薬学組成物は、乾式造粒法、湿式造粒法、熔融造粒法、直接圧縮法、二重圧縮法、押出し球晶化法、層状法などの周知の様々な方法で作成される。

50

【 0 0 9 9 】

本発明のリファキシミンの固溶体を含む薬学組成物は、説明の目的のためだけに以下に掲載された例を参照しながら、さらに詳説される。そして、本発明はそれらに限定されるものではない。

【 0 1 0 0 】

【表 3】

例 9

リファキシミン 200 mg 錠剤	
成分	mg/錠剤
固溶リファキシミン	800
微結晶性セルロース	117
ナトリウムでんぷん グリコール酸塩	38
コロイド状二酸化ケイ素	20
Mg-ステアリン酸塩	25
錠剤の平均重量	1000

10

【 0 1 0 1 】

リファキシミンの固溶体と、微結晶性セルロースと、ナトリウムでんぷんグリコール酸塩、コロイド状二酸化ケイ素およびMg-ステアリン酸塩のそれぞれの半分の量とは、ふるいにかけて、一様に混合され、その後、ローラーコンパクターを使用して小さな塊にされる。小さな塊は、さらに小さな塊にされて、ナトリウムでんぷんグリコール酸塩、コロイド状二酸化ケイ素およびMg-ステアリン酸塩の残りの量と共に混合され、その後、適当なパンチを使用して圧縮される。

20

【 0 1 0 2 】

【表 4】

例 10

リファキシミン 150 mg MR 錠剤	
成分	mg/錠剤
固溶リファキシミン	600
ハイプロメロース	100
マンニトール	40
コロイド状二酸化ケイ素	20
Mg-ステアリン酸塩	25
錠剤の平均重量	785

30

【 0 1 0 3 】

リファキシミンの固溶体と、マンニトールと、ハイプロメロースと、コロイド状二酸化ケイ素およびMg-ステアリン酸塩のそれぞれの半分の量とは、ふるいにかけて、一様に混合され、その後、ローラーコンパクターを使用して小さな塊にされる。小さな塊は、さらに小さな塊にされて、コロイド状二酸化ケイ素およびMg-ステアリン酸塩の残りの量と共に混合され、その後、適当なパンチを使用して圧縮される。

40

【 0 1 0 4 】

【表 5】
例 11

リファキシミン 200 mg ER 錠剤	
成分	mg/錠剤
第 1 層	
固溶リファキシミン	800
ハイプロメロース	100
マンニトール	40
微結晶性セルロース	30
コロイド状二酸化ケイ素	20
Mg-ステアリン酸塩	25
第 1 層の平均重量	1015
第 2 層 (生体接着層)	
ポリエチレン・オキシド	90
ハイプロメロース	90
コロイド状二酸化ケイ素	20
Mg-ステアリン酸塩	20
第 2 層の平均重量	220
二層錠剤の全重量	1235

10

20

【 0 1 0 5 】

リファキシミンの固溶体と、マンニトールと、ハイプロメロースと、微結晶性セルロースと、コロイド状二酸化ケイ素および Mg - ステアリン酸塩のそれぞれの半分の量とは、ふるいにかけて、一様に混合され、その後、ローラーコンパクターを使用して小さな塊にされる。小さな塊は、さらに小さな塊にされて、コロイド状二酸化ケイ素および Mg - ステアリン酸塩の残りの量と共に混合され、その後、適当なパンチを使用して圧縮される。第 2 層のポリエチレン酸化物と、ハイプロメロースと、コロイド状二酸化ケイ素と、Mg - ステアリン酸塩とは、ふるいにかけて、一様に混合され、その後、適当なパンチによって薬層と共に圧縮される。

【 0 1 0 6 】

別の実施の形態は、様々な腸内病原菌または細菌の感染容易性とその後の根絶における、リファキシミンの溶解度の効果に関する。

30

【 0 1 0 7 】

本発明の別の目的は、リファキシミンまたは薬学的に許容できる塩の費用対効果が良い構成を供給することである。

【 0 1 0 8 】

別の実施の形態は、いくつかの腸内病原菌の侵略的性質による様々な病原菌または細菌の感染容易性とその後の根絶における、リファキシミンの溶解度の効果に関する。

【 0 1 0 9 】

別の実施の形態は、様々な病原菌または細菌の感染容易性に対する耐性発達における、リファキシミンの溶解度の効果に関する。

40

【 0 1 1 0 】

さらに別の実施の形態は、旅行者の下痢、肝性脳症、伝染性下痢症、憩室疾患、結腸手術前の抗菌予防、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病、クロストリジウム・ディフィシルに関係した下痢、小腸細菌異常増殖、旅行者下痢予防、赤痢、嚢炎、消化性潰瘍、外科的予防および胃性消化不良の処置のためのリファキシミンを含む、安定した固溶体を含む薬学組成物に関する。さらに、それは、旅行者の下痢を引き起こす莢膜桿菌の処置に使用できる。それは、患者に有益な効果を十分に提供するために、繰り返しまたは一度の投薬量、頻度、継続期間などの様々な投薬計画で投薬される。

【 0 1 1 1 】

50

別の実施の形態では、リファキシミンの固溶体を含むリファキシミン組成物は、第2薬学的活性剤と共に投薬される。第2薬学的活性剤は、抗生物質、腸運動抑制剤、抗炎症剤、抗伝染病剤、利尿剤、抗糖尿病剤、抗真菌剤、鎮痛剤、抗アレルギー剤、抗潰瘍剤、鎮吐剤、免疫抑制剤、抗ウイルス剤、抗レトロウイルス剤、酸性還元剤、ステロイド剤、酵素剤、酵素阻害剤、タンパク質剤、ペプチド剤および鎮咳剤、もしくは、それらの組み合わせなどである。第2薬学的活性剤は、口経組成物の中に含まれ、リファキシミンと共に、または、リファキシミンと別々に投薬される。仮に、別々に投薬されるならば、第2薬学的活性剤は、口経組成物の投薬前後に、同時に実質的に投薬される。第2薬学的活性剤は、例えば、薬学的に、口経でまた静脈で投薬される。第2薬学的活性剤は、患者に有益な効果を有効に提供するための投薬の量、頻度および継続期間で、リファキシミンと共に提供される。

10

【0112】

別の実施の形態では、リファキシミンの固溶体を含む構成物が、キットとして、すなわち、構成材料がパッケージされた状態で同封されて提供される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/34	(2017.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22

- (72)発明者 クルカルニ シリシュクマール
インド国 4 1 1 0 4 2 プーネ、マハラシュトラ、タルカ・ムルシ、ナンデ・ビレッジ、4 6 エイ / 4 7 エイ、ルピン・リミテッド(リサーチ パーク)
- (72)発明者 ダラル サティシュ クマール
インド国 4 1 1 0 4 2 プーネ、マハラシュトラ、タルカ・ムルシ、ナンデ・ビレッジ、4 6 エイ / 4 7 エイ、ルピン・リミテッド(リサーチ パーク)
- (72)発明者 ジャハジルダール ハーシャル アニル
インド国 4 1 1 0 4 2 プーネ、マハラシュトラ、タルカ・ムルシ、ナンデ・ビレッジ、4 6 エイ / 4 7 エイ、ルピン・リミテッド(リサーチ パーク)

審査官 安藤 公祐

- (56)参考文献 特表2013-508451(JP, A)
国際公開第2009/008005(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 3 9
A 6 1 K 9 / 2 0
A 6 1 K 4 7 / 1 0
A 6 1 K 4 7 / 1 2
A 6 1 K 4 7 / 1 4
A 6 1 K 4 7 / 1 6
A 6 1 K 4 7 / 2 2
A 6 1 K 4 7 / 2 6
A 6 1 K 4 7 / 3 2
A 6 1 K 4 7 / 3 4
A 6 1 K 4 7 / 3 8
A 6 1 P 1 / 1 2
A 6 1 P 3 1 / 0 4
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)