

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-526733

(P2008-526733A)

(43) 公表日 平成20年7月24日(2008.7.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/64 (2006.01)	A 6 1 K 31/64	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/36 (2006.01)	A 6 1 K 9/36	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/155	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-549261 (P2007-549261)
 (86) (22) 出願日 平成17年12月28日 (2005.12.28)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年8月21日 (2007.8.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2005/004609
 (87) 国際公開番号 W02006/071078
 (87) 国際公開日 平成18年7月6日 (2006.7.6)
 (31) 優先権主張番号 10-2004-0117781
 (32) 優先日 平成16年12月31日 (2004.12.31)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

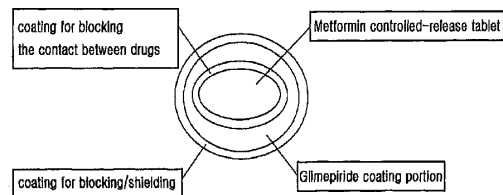
(71) 出願人 599139534
 ハンミ ファーム. シーオー., エル
 ティーディー.
 大韓民国 キョンギド ファソングン パ
 ルタンミョン ハゾリ 893-5
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100098925
 弁理士 上田 敏夫
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖尿病治療剤の経口投与用徐放性複合製剤及びその製造方法

(57) 【要約】

a) 活性成分としてメトホルミンまたは薬学的に許容可能なその塩、及びポリエチレンオキシドと天然ガムとからなる徐放化担体を含む徐放部；及びb) 前記徐放部の表面にコーティングされている、活性成分としてスルホニル尿素系の糖尿病治療剤を含む速放部を含む本発明の経口投与用徐放性複合製剤は、糖尿病の治療に有用である、何故ならそれは有効濃度の薬剤を一定のレベル維持できるからである。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 活性成分としてメトホルミンまたは薬学的に許容可能なその塩、及びポリエチレンオキシドと天然ガムとからなる徐放化担体を含む徐放部；及び b) 前記徐放部の表面にコーティングされている、活性成分としてスルホニル尿素系の糖尿病治療剤を含む、速放部を含む経口投与用徐放性複合製剤。

【請求項 2】

製剤の総重量を基準に前記徐放部が 85 ~ 99.5 重量%の量で、速放部が 0.5 ~ 1.5 重量%の量で含まれることを特徴とする、請求項 1 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 3】

薬理的活性成分同士の相互作用を阻止するために前記徐放部の表面にコーティングされた内被部をさらに含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 4】

製剤の総重量を基準に前記内被部が 0.5 ~ 5 重量%の量で含まれることを特徴とする、請求項 3 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 5】

前記速放部が安定化剤をさらに含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 6】

前記徐放性複合製剤を外部の影響から保護するための外被部をさらに含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 7】

製剤の総重量を基準に前記外被部が 0.5 ~ 5 重量%の量で含まれることを特徴とする、請求項 6 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 8】

前記メトホルミンの薬学的に許容可能な塩がメトホルミン塩酸塩、メトホルミンコハク酸エステルまたはメトホルミンフマル酸エステルであることを特徴とする、請求項 1 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 9】

前記ポリエチレンオキシドの平均分子量が 100,000 ~ 7,000,000 であることを特徴とする、請求項 1 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 10】

前記天然ガムがキサントガム、ローカストビーンガム、グアーガム及びこれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 11】

前記メトホルミン：徐放化担体の重量比が 1 : 0.01 ~ 1 : 1 であることを特徴とする、請求項 1 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 12】

前記徐放部が薬学的に許容可能な添加剤及び放出調節剤をさらに含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 13】

前記薬学的に許容可能な添加剤が中性の希釈担体、結合剤、潤滑剤またはこれらの混合物であることを特徴とする、請求項 12 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 14】

前記放出調節剤がワックスまたはポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合剤であることを特徴とする、請求項 12 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 15】

前記内被部の形成物質が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、ポリメタクリル酸、ポリエチレングリコール、タルク、二酸化チタ

10

20

30

40

50

ン及びこれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする請求項 3 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 1 6】

前記スルホニル尿素系の糖尿病治療剤がグリメピリド、グリブリド、グリピザイド及びグリクラジドからなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 1 7】

前記安定化剤が抗酸化剤、無機アルカリ化剤、有機アルカリ化剤及び塩基性アミノ酸からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 5 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 1 8】

前記スルホニル尿素系の糖尿病治療剤：安定化剤の重量比が 1 : 0 . 0 1 ~ 1 : 1 であることを特徴とする、請求項 5 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 1 9】

前記外被部の形成物質が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、ポリメタクリル酸、ポリエチレングリコール、タルク、二酸化チタン及びこれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 6 に記載の徐放性複合製剤。

【請求項 2 0】

1) メトホルミンまたはその薬学的に許容可能な塩と第 1 の親水性徐放担体を混合して、顆粒化する段階；
 2) 前記段階 1) で得た顆粒に第 1 の親水性担体と同種或いは異種の第 2 の親水性担体を混合する段階；
 3) 前記段階 2) で得た混合物に薬学的に許容可能な添加剤を添加して徐放部を製造する段階；
 4) 最終的に得られる徐放性製剤の活性成分同士の相互作用を阻止するために前記段階 3) で製造された徐放部をコーティングする段階；及び
 5) 前記段階 4) で得たコーティング済みの徐放性製剤をスルホニル尿素系の糖尿病治療剤でコーティングする段階を含む、徐放性複合製剤の製造方法。

【請求項 2 1】

前記徐放性複合製剤を外部の影響から保護するために外被部をコーティングする段階をさらに含むことを特徴とする、請求項 2 0 に記載の徐放性複合製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は 2 種の糖尿病治療剤の経口投与用徐放性複合製剤及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

メトホルミンは、肝臓でグルコース受容体を活性化させることによって患者の高い血糖レベルの調節のために考案された経口用薬剤である。メトホルミンは、糖尿病患者の体重減少を誘導し、血中の中性脂肪と低比重リポタンパク質 (LDL) の減少及び高比重リポタンパク質 (HDL) の増加効果を奏するため、インスリン非依存性糖尿病 (non-insulin-dependent diabetes mellitus、NIDDM) 患者の一次薬剤として用いることができる。

【0 0 0 3】

現在、メトホルミンはその塩酸塩の錠剤形態であるグルコファージ (登録商標) (GLUCOPHAGE (登録商標)、ブリストル・マイヤーズ スクイブ (Bristol-Myers Squibb) 社製) として市販されており、その一日の服用量は、効能及び耐性の両方を考慮して一日当り 2, 5 5 0 m g の最大勧奨投与量を超えない範囲内で個別的に決められる。メトホルミンの副作用は、食欲減退、腹部膨満感、吐き気、下痢などがあり、たまには、肌発疹とじんましんなどを誘発することもある。このような副作用は

10

20

30

40

50

、最少量及び/または維持量を減少させるか、或いは、徐放性製剤を投与することによって解決できる。

【0004】

グリメピリドは、経口投与用スルホニル尿素の一つであって、食事療法、運動療法、体重減量などでは改善できないインスリン非依存性糖尿病患者のための治療剤として用いられており、その錠剤は、アマリール（登録商標）（AMARYL（登録商標））、アベンテイスファーマ（Aventis Pharmaceuticals）社製）として市販されている。

【0005】

グリメピリドを含むスルホニル尿素系の薬物は、主に細胞に作用してインスリン分泌を促進させ、長期服用時には血糖値降下の効果をもたらすと知られている。

米国特許第6,031,004号は、インスリン非依存性糖尿病治療のための新規のメトホルミン塩と共に錠剤化されたグリブライド（glyburide）、グリピザイド（glipizide）またはグリメピリドのようなスルホニル尿素系の誘導体を含む治療剤を開示しており；国際特許公開第WO 00/03742号は、（a）メトホルミンとグリベンクラミド（glibenclamide）の混合物の湿式顆粒化により顆粒を形成し、（b）錠剤補助剤及び希釈剤とともに顆粒を混合した後、（c）混合物を錠剤化し、（d）前記錠剤を親水性セルロース高分子でコーティングする段階を含む、複合製剤の製造方法を開示している。しかし、このような複合製剤は満足できない放出挙動を示すという問題点を有する。

【0006】

一方、米国特許第6,682,759号は、（a）ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリエチレンオキッドを用いて塩酸メトホルミンを徐放性錠剤化し、（b）安定化剤を添加せずにヒドロキシプロピルメチルセルロースに分散させたグリメピリドを前記錠剤に噴霧する段階を含む複合製剤の製造方法を開示している。しかし、この複合製剤は、メトホルミンのシアノグアニジン（cyanoguanidine）誘導体とグリメピリドのスルホンアミド（sulfonamide）誘導体のような薬物の誘導体形成により薬物の有効濃度が減少するという問題がある。

従って、長期間に亘って均一に薬物が放出されて薬物の効力が持続的に維持できる、糖尿病複合治療剤の改善された経口投与用徐放性製剤の開発が求められている。

【特許文献1】米国特許第6,031,004号

【特許文献2】国際特許公開第WO00/03742号

【特許文献3】米国特許第6,682,759号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

従って、本発明の目的は長期間に亘って均一な放出速度を維持し、且つ製造方法が簡易なメトホルミンとスルホニル尿素系の糖尿病治療剤との経口投与用徐放性複合製剤及びその製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

前記目的を達成するために本発明は、a) 活性成分としてメトホルミン、または薬学的に許容可能なその塩及びポリエチレンオキッドと天然ガムとからなる徐放化担体を含む徐放部；及びb) 前記徐放部の表面にコーティングされている、活性成分としてスルホニル尿素系の糖尿病治療剤を含む速放部を含む経口投与用徐放性複合製剤を提供する。

【発明の効果】

【0009】

本発明による徐放性複合製剤は、経口投与時に安定化剤を含む速放部のスルホニル尿素系の糖尿病治療に対する迅速な薬物放出と共に、徐放部にポリエチレンオキッドと天然ガムとを徐放化担体として用いることによって、活性成分であるメトホルミンを長期間に亘

10

20

30

40

50

って均一旦つ持続的な薬効を示すように放出できるため薬学的に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明の経口投与用徐放性複合製剤は、a) 活性成分としてメトホルミンまたは薬学的に許容可能なその塩、及びポリエチレンオキシドと天然ガムとからなる徐放化担体を含む徐放部；及びb) 前記徐放部の表面にコーティングされている、活性成分としてスルホニル尿素系の糖尿病治療剤を含む速放部を含む。

【0011】

以下、本発明による製剤の各構成成分について詳細に説明する。

【0012】

1. 徐放部

本発明の製剤の徐放部は、徐放部の活性成分、徐放化担体、薬学的に許容可能な添加剤及び放出調節剤を含み、製剤の総重量に対して85～99.5重量%の量で用いられ得る。

【0013】

(1) 徐放部の活性成分

徐放部の活性成分は、インスリン非依存性糖尿病治療に用いられるメトホルミンまたはその塩化物、コハク酸エステル、またはフマル酸エステルのような薬学的に許容可能な塩が用いられ得る。

【0014】

(2) 徐放化担体

本発明の徐放化担体としては、ポリエチレンオキシドと天然ガムとの複合混合物が挙げられる。この中、ポリエチレンオキシドは平均分子量が100,000～7,000,000であるか、或いは分子量の異なる二種以上のポリエチレンオキシドを混合して用いることができる。

また、天然ガムとしてはキサンタンガム、ローカストビーンガム、グアーガム及びこれらの混合物を用いることができる。

本発明による徐放部の活性成分：徐放化担体の重量比は1：0.01～1：1、好ましくは、1：0.1～1：0.95である。また、ポリエチレンオキシド：天然ガムの重量比は1：0.1～1：10、好ましくは1：0.5～1：5である。

【0015】

(3) 薬学的に許容可能な添加剤

本発明の徐放部は薬学的に許容可能な添加剤をさらに含むことができ、前記添加剤は、中性の希釈担体のような経口用固形製剤に用いられ得る薬学的担体、結合剤、潤滑剤またはこれらの混合物を含む。

前記中性の希釈担体としては、ラクトース、デキストリン、澱粉、微細結晶性セルロース、リン酸二水素カリウム、炭酸カルシウム、サッカリドまたは二酸化ケイ素などが挙げられる。

本発明の結合剤としては、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンが挙げられる。

本発明の潤滑剤としては、ステアリン酸の亜鉛またはマグネシウム塩などが挙げられる。

本発明による徐放部の活性成分：各薬学的に許容可能な添加剤の重量比は1：0.0005～1：0.3、好ましくは、1：0.001～1：0.1である。

【0016】

(4) 放出調節剤

本発明の徐放性複合製剤には活性成分の放出パターンを精密に調節するために、徐放化担体が生体内でゲル物性を現すようにするための補助的な役割をするワックス及びポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンの混合剤などの選択的放出調節剤が任意の成分としてさらに用いられる。

本発明による徐放部の活性成分：放出調節剤の重量比は、1：0～1：0.9であるこ

10

20

30

40

50

とが好ましく、前記放出調節剤は製剤の総重量に対して0.001~0.1重量%の量で用いられることが好ましい。

【0017】

2. 内被部 (内部分離層)

徐放部及び速放部の活性成分同士の相互作用を阻止して速放部の活性成分の速やかな放出率を維持するために、本発明の徐放性複合製剤は、徐放部の表面にコーティングされた内部分離層として製剤の総重量に対して0.5~5重量%の量の内被部をさらに含むことができる。

本発明の内被部に用いられ得る成膜物質(被膜剤及び/またはコーティング剤)としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、ポリメタクリル酸、ポリエチレングリコール、タルク、二酸化チタン及びこれらの混合物が挙げられ、その他にも経口用固形製剤の剤形化において薬学分野で通常的に用いられる添加剤であれば、いずれでもよい。

【0018】

3. 速放部

本発明の製剤において、速放部は前述の徐放部の表面にコーティングされるか、内被部をさらに含む場合には内被部の表面にコーティングされ、この速放部は、活性成分、安定化剤、及び成膜物質を含むことができ、製剤の総重量に対して0.5~15重量%の量で用いられ得る。

【0019】

(1) 速放部の活性成分

速放部の活性成分としては、グリメピリド、グリブリド、グリピザイド及びグリクラジドなどのスルホニル尿素系の糖尿病治療剤が挙げられる。

【0020】

(2) 安定化剤

本発明の速放部は、活性成分の安全性向上のために安定化剤をさらに含むことができ、この安定化剤としては、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン及びトコフェロールのような抗酸化剤；水酸化ナトリウム及びアンモニアのような無機アルカリ化剤；メグルミン(N-methylglucamine)、エタノールアミン及びプロパノールアミンのような有機アルカリ化剤；またはアルギニン、リジン及びヒスチジンのような塩基性アミノ酸などが挙げられる。その他にも経口用固形製剤の剤形化において薬学分野で通常的に用いられる添加剤であれば、いずれでもよい。本発明による速放出性活性成分：安定化剤の重量比は1:0.01~1:1、好ましくは1:0.1~1:0.5である。

【0021】

(3) 成膜物質

本発明の製剤で用いられる速放部の成膜物質としては、前記内被部の成膜物質と同一の物質を用いることができ、速放出性活性成分：成膜物質の重量比は1:5~1:50、好ましくは1:10~1:30である。

【0022】

4. 外被部

外部の影響から本発明の複合製剤を保護するために、本発明の製剤は外被部であるフィルムコーティング層をさらに含むことができる。

外被部に用いられ得る成膜物質(フィルム形成化剤及び/または被覆剤)としては、前記内被部で用いられるものと同じの物質を用いることができ、製剤の総重量に対して0.5~5重量%の量で用いられ得る。

【0023】

本発明の経口投与用徐放性複合製剤は、下記段階を含む方法により製造することができる。

10

20

30

40

50

- 1) メトホルミンまたはその薬学的に許容可能な塩と第1の親水性徐放化担体とを混合して顆粒化する段階；
- 2) 前記段階1)で得た顆粒に第1の親水性担体と同種または異種の第2の親水性担体とを混合する段階；
- 3) 前記段階2)で得た混合物に薬学的に許容可能な添加剤を添加して徐放部を製造する段階；
- 4) 最終的に得られる徐放性製剤の活性成分同士の相互作用を阻止するために前記段階3)で製造された徐放部をコーティングする段階；及び
- 5) 前記段階4)から得たコーティング済みの徐放性製剤をスルホニル尿素系の糖尿病治療剤でコーティングする段階を含む方法。

10

前記方法は、外被部のコーティング段階をさらに含むことができる。

【実施例】

【0024】

次に、本発明を実施例により詳細に説明する。但し、下記実施例は本発明を例示するだけであり、本発明がこれらに限定されるのではない。

【0025】

I. メトホルミンの徐放性錠剤の製造

実施例 1

30メッシュを通したメトホルミン・HCl (ファイル薬品社 (H w a i l P h a r m . C o . , L t d) 製、韓国) 500 g、ポリエチレンオキシド (ポリオックス (登録商標) (P o l y o x (登録商標)) W S R凝集体、分子量 5,000,000、ユニオンカーバイド (U n i o n C a r b i d e) 社製) 80 g及びキサントガム (C p k e l c o社製) 100 gを混合して高速混合機 (S P G - 2、フジパウダル (F u j i p a u d a l) 社製) に導入した後、ポリビニルピロリドン (コリドン (登録商標) (K o l l i d o n (登録商標)) K - 90、B A S F社製) 20 gを前記蒸留水に溶解したバインダー溶液を加えて100~1000rpmで3分間混合して顆粒を形成した。生成した顆粒を乾燥させた後、30メッシュを通し、これにポリ酢酸ビニル / ポリビニルピロリドン混合剤 (コリドン (登録商標) (K o l l i d o n (登録商標)) S R、B A S F社製) 200 g、ワックス (コンプリトル (登録商標) (C o m p r i t o l (登録商標)) 888 A T O、ガットフォッセ (G a t t e f o s s e) 社製) 80 g及び二酸化ケイ素 10 gを加えて30分間混合した。最後にステアリン酸マグネシウム粉末 10 gを前記混合物に加えて3分間混合した後に圧縮し、表1に示すような組成を有する錠剤を製造した。

20

30

【表1】

成分		含量 (重量%)
顆粒 形成部	メトホルミン・HCl	50
	ポリエチレンオキシド (ポリオックス (登録商標) WSR、分子量 5,000,000)	8
	キサントガム	10
	ポリビニルピロリドン	2
混合部	ポリ酢酸ビニル / ポリビニルピロリドン混合剤	20
	ワックス	8
	二酸化ケイ素	1
	ステアリン酸マグネシウム	1
総量		100

40

【0026】

実施例 2 ~ 5

50

混合部にキサンタンガム（Cpkelco社製）を用いることと、分子量が異なるポリエチレンオキシドを用いることを除いては、実施例1と同様な方法で、それぞれ表2～5に示す組成を有する錠剤を製造した。また、これらの実施例では顆粒形成部にポリビニルピロリドン結合剤を使用しなかった。

【表2】

実施例2の錠剤の組成

成分		含量 (重量%)
顆粒 形成部	メトホルミン・HCl	50
	ポリエチレンオキシド (ポリオックス(登録商標)WSR、分子量 5,000,000)	5
混合部	ポリ酢酸ビニル / ポリビニルピロリドン混合剤	20
	ワックス	13
	キサンタンガム	10
	二酸化ケイ素	1
	ステアリン酸マグネシウム	1
総量		100

10

【表3】

実施例3の錠剤の組成

成分		含量 (重量%)
顆粒 形成部	メトホルミン・HCl	50
	ポリエチレンオキシド (ポリオックス(登録商標)N10、分子量 100,000)	5
混合部	ポリ酢酸ビニル / ポリビニルピロリドン混合剤	20
	ワックス	13
	キサンタンガム	10
	二酸化ケイ素	1
	ステアリン酸マグネシウム	1
総量		100

20

30

【表4】

実施例4の錠剤の組成

成分		含量 (重量%)
顆粒 形成部	メトホルミン・HCl	50
	ポリエチレンオキシド (ポリオックス(登録商標)1105、分子量 900,000)	5
混合部	ポリ酢酸ビニル / ポリビニルピロリドン混合剤	20
	ワックス	13
	キサンタンガム	10
	二酸化ケイ素	1
	ステアリン酸マグネシウム	1
総量		100

40

【表 5】

実施例 5 の錠剤の組成

成分		含量 (重量%)
顆粒 形成部	メトホルミン・HCl	50
	ポリエチレンオキシド (ポリオックス(登録商標)WSR、分子量 5,000,000)	10
混合部	ポリ酢酸ビニル / ポリビニルピロリドン混合剤	20
	ワックス	8
	キサントランガム	10
	二酸化ケイ素	1
	ステアリン酸マグネシウム	1
総量		100

10

【0027】

実施例 6

顆粒形成時に結合剤であるポリビニルピロリドン(コリドン(登録商標)K-90、BASF社製)を用いないことを除いては、前記実施例1と同様な方法で、表6に示す組成を有する錠剤を製造した。

20

【表 6】

成分		含量(重量%)
顆粒 形成部	メトホルミン・HCl	50
	ポリエチレンオキシド (ポリオックス(登録商標)WSR、 分子量 5,000,000)	10
	キサントランガム	10
混合部	ポリ酢酸ビニル / ポリビニルピロリドン混 合剤	20
	ワックス	8
	二酸化ケイ素	1
	ステアリン酸マグネシウム	1
総量		100

30

【0028】

実施例 7

顆粒形成時に蒸留水の代わりにイソプロピルアルコールを用いることを除いては、前記実施例1と同様な方法で、表7に示す組成を有する錠剤を製造した。

40

【表 7】

成分		含量(重量%)
顆粒 形成部	メトホルミン・HCl	50
	ポリエチレンオキシド (ポリオックス(登録商標) WSR、分子量 5,000,000)	8
	キサントガム	10
	ポリビニルピロリドン	2
混合部	ポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合 剤	20
	ワックス	8
	二酸化ケイ素	1
	ステアリン酸マグネシウム	1
総量		100

10

【0029】

実施例 8 ~ 10

顆粒形成時に蒸溜水の代わりに蒸溜水/イソプロピルアルコールの混合物(1:1(v/v))を用いることを除いては、前記実施例1と同様な方法で、表8~10に示す組成を有する錠剤を製造した。

20

【表 8】

実施例 8 の錠剤の組成

成分		含量 (重量%)
顆粒 形成部	メトホルミン・HCl	50
	ポリエチレンオキシド (ポリオックス(登録商標) WSR、分子量 5,000,000)	8
	キサントガム	10
	ポリビニルピロリドン	2
混合部	ポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合剤	28
	二酸化ケイ素	1
	ステアリン酸マグネシウム	1
総量		100

30

【表 9】

実施例 9 の錠剤の組成

成分		含量 (重量%)
顆粒 形成部	メトホルミン・HCl	50
	ポリエチレンオキシド (ポリオックス(登録商標) WSR、分子量 5,000,000)	16
	キサントガム	10
	ポリビニルピロリドン	2
混合部	ポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合剤	20
	二酸化ケイ素	1
	ステアリン酸マグネシウム	1
総量		100

10

【表 10】

実施例 10 の錠剤の組成

成分		含量 (重量%)
顆粒 形成部	メトホルミン・HCl	50
	ポリエチレンオキシド (ポリオックス(登録商標) WSR、分子量 5,000,000)	8
	キサントガム	18
	ポリビニルピロリドン	2
混合部	ポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合剤	20
	二酸化ケイ素	1
	ステアリン酸マグネシウム	1
総量		100

20

30

【0030】

実施例 11

顆粒形成時に適量の蒸留水/イソプロピルアルコールの混合物(1/1((v/v)))を用いることと、混合部にキサントガム(Cpkelco社製)及びローカストビーンガム(Sigma社製、米国)を用いることを除いては、前記実施例1と同様な方法で、表11に示す組成を有する錠剤を製造した。

【表 1 1】

成分		含量 (重量%)
顆粒 形成部	メトホルミン・HCl	50
	ポリエチレンオキシド (ポリオックス(登録商標) WSR、分子量 5,000,000)	10
	ポリビニルピロリドン	2
混合部	ポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合剤	20
	キサントガム	10
	ローカストビーンガム	6
	二酸化ケイ素	1
	ステアリン酸マグネシウム	1
総量		100

10

【0031】

実施例 1 2

顆粒形成時に適量の蒸留水/イソプロピルアルコールの混合物(1:1(v/v))を用いることと、混合部にキサントガム(Cpkelco社製)及びローカストビーンガム(Sigma社製、米国)を用いると共に、ポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合剤(コリドン(登録商標)SR、BASF社製)を用いないことを除いては、前記実施例1と同様な方法で表12に示す組成を有する錠剤を製造した。

20

【表 1 2】

成分		含量(重 量%)
顆粒形成 部	メトホルミン・HCl	50
	ポリエチレンオキシド (ポリオックス(登録商標) WSR、分子量 5,000,000)	10
	ポリビニルピロリドン	2
混合部	キサントガム	21
	ローカストビーンガム	15
	二酸化ケイ素	1
	ステアリン酸マグネシウム	1
総量		100

30

40

【0032】

II. メトホルミンとグリメピリドとの複合錠剤の製造

実施例 1 3

前記実施例12で製造したメトホルミンの徐放性錠剤を下記の段階を経てコーティングした。

(1) ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC2910、信越化学工業社製、日本)20gを適量のエタノール/塩化メチレン混合物(7/3(v/v))に溶解した後、ポリエチレングリコール6000(三洋化成工業(Sanyo chemical Inc)社製、日本)2.7gを添加し、攪拌して完全に溶解させた溶液を200メッシュに通した後、実施例12で製造したメトホルミンの徐放性錠剤に噴射してメトホルミン徐

50

放性錠剤を含む徐放部を形成した。

(2) グリメピリド(シプラ(Cipla)社製) 2.0gを適量のエタノール/塩化メチレン混合物(7/3(v/v))に溶解させた後、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC2910、信越化学工業社製、日本) 30gを添加し、溶けるまで攪拌した。メグルミン(N-methylglucamine、Sigma社製、米国) 0.5g及びポリエチレングリコール6000(三洋化成工業(Sanyo chemical Inc.)社製、日本) 4.0gを前記の溶液に加えて完全に溶解させた溶液を200メッシュに通した後、メトホルミンを含む徐放部に噴射して、グリメピリドを含む膜を形成した。

(3) ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC2910、信越化学工業社製、日本) 20gを適量のエタノール/塩化メチレン混合物(7/3(v/v))に溶解した後、二酸化チタン(クロノス(Kronos International)社製、米国) 2.4gを添加して均質粉碎機で粉碎し、ポリエチレングリコール6000(三洋化成工業(Sanyo chemical Inc.)社製、米国) 2.7gを添加して完全に溶解した溶液を200メッシュに通した後、前記のグリメピリド膜がコーティングされたメトホルミンの徐放性錠剤に噴射して、表13に示す組成を有する複合製剤を製造した。

【表13】

成分		含量(重量%)	
徐放部	顆粒形成部	メトホルミン・HCl	46.11
		ポリエチレンオキシド (ポリオックス(登録商標)WSR、分子量5,000,000)	9.22
		ポリビニルピロリドン	1.84
	混合部	キサントガム	19.37
		ローカストビーンガム	13.83
		二酸化ケイ素	0.92
		ステアリン酸マグネシウム	0.92
内被部	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.85	
	ポリエチレングリコール6000	0.25	
速放部	グリメピリド	0.18	
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.77	
	ポリエチレングリコール6000	0.37	
	メグルミン	0.05	
外被部	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.85	
	ポリエチレングリコール6000	0.25	
	二酸化チタン	0.22	
コーティング錠剤の総量		100	

【0033】

実施例14

速放部の安定化剤としてメグルミンの代わりにブチルヒドロキシアニソール0.5gを用いたことを除いては、前記実施例13と同様な方法で表14に示す組成を有する複合製剤を製造した。

【表 1 4】

成分		含量 (重量%)	
徐放部	顆粒 形成部	メトホルミン・HCl	46.11
		ポリエチレンオキシド (ポリオックス(登録商標) WSR、分子量 5,000,000)	9.22
		ポリビニルピロリドン	1.84
	混合部	キサントガム	19.37
		ローカストビーンガム	13.83
		二酸化ケイ素	0.92
		ステアリン酸マグネシウム	0.92
内被部	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.85	
	ポリエチレングリコール 6000	0.25	
速放部	グリメピリド	0.18	
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.77	
	ポリエチレングリコール 6000	0.37	
	ブチルヒドロキシアニソール	0.05	
外被部	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.85	
	ポリエチレングリコール 6000	0.25	
	二酸化チタン	0.22	
コーティング錠剤の総量		100	

10

20

【 0 0 3 4】

実施例 1 5

速放部の安定化剤としてメグルミンの代わりにトコフェロール(ロッシュ(Roche)社製、スイス) 0.5 gを用いたことを除いては、前記実施例 1 3と同様な方法で、表 1 5に示す組成を有する複合製剤を製造した。

30

【表 15】

成分		含量 (重量%)	
徐放部	顆粒 形成部	メトホルミン・HCl	46.11
		ポリエチレンオキシド (ポリオックス(登録商標) WSR、分子量 5,000,000)	9.22
		ポリビニルピロリドン	1.84
	混合部	キサントガム	19.37
		ローカストビーンガム	13.83
		二酸化ケイ素	0.92
		ステアリン酸マグネシウム	0.92
内被部	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.85	
	ポリエチレングリコール 6000	0.25	
速放部	グリメピリド	0.18	
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.77	
	ポリエチレングリコール 6000	0.37	
	トコフェロール	0.05	
外被部	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.85	
	ポリエチレングリコール 6000	0.25	
	二酸化チタン	0.22	
コーティング錠剤の総量		100	

10

20

【0035】

比較例 1

安定化剤であるメグルミンを用いないことを除いては、実施例 13 と同様な方法で、実施例 12 で製造したメトホルミンの徐放性錠剤をフィルムコーティングして表 16 に示す組成を有する複合製剤を製造した。

30

【表 16】

成分		含量 (重量%)	
徐放部	顆粒 形成部	メトホルミン・HCl	46.13
		ポリエチレンオキシド (ポリオックス(登録商標) WSR、 分子量 5,000,000)	9.23
		ポリビニルピロリドン	1.84
	混合部	キサントガム	19.38
		ローカストビーンガム	13.84
		二酸化ケイ素	0.92
		ステアリン酸マグネシウム	0.92
内被部	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.85	
	ポリエチレングリコール 6000	0.25	
速放部	グリメピリド	0.18	
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.77	
	ポリエチレングリコール 6000	0.37	
外被部	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.85	
	ポリエチレングリコール 6000	0.25	
	二酸化チタン	0.22	
コーティング錠剤の総量		100	

10

20

【0036】

試験例 1

生体外溶出試験 1

徐放化担体であるポリエチレンオキシドと天然ガムが放出速度にどのような影響を及ぼすかを測定するために、前記実施例 1 ~ 12 で製造された徐放性錠剤と対照製剤であるグルコファージ(登録商標)XR徐放錠(ブリストル・マイヤーズ スクイブ(Bristol-Myers Squibb Company)社製)を用いて大韓薬典に記載の溶出試験法(パドル法)に従って次のような条件下で生体外溶出試験を行い、各徐放性錠剤からのメトホルミン・HClの放出パターンを次の条件下で測定した。

30

【0037】

溶出試験装置：Erweka DT 80 (Erweka社製、ドイツ)

溶出液：大韓薬典に記載の崩壊試験法第2液(人工腸液)

溶出液の温度：37 ± 0.5

溶出液量：900 ml

40

回転速度：50 rpm

サンプル採取時間：1、2、3、4、6、8及び10時間毎に溶出溶液を採取して0.45 μmメンブレインフィルターで濾過した後に検液として用いた。溶出液を採取した後、溶出試験装置に新しい溶出液を同量補充した。

分析方法：検液及び常用標準液をもって233 nmで蒸留水を対照し、それぞれの吸光度を測定して溶出率を求めた。

放出量計算：累積放出量(Cummulative release amount)で計算した。

【0038】

その結果、図2~4に示すように、徐放化担体としてのポリエチレンオキシドまたは天

50

然ガムの使用量が増加するほど溶出速度が遅くなり、特に実施例 1 2 の錠剤は対照製剤と類似した放出パターンで薬物を持続的に放出した。

【 0 0 3 9 】

試験例 2

生体外溶出試験 2

実施例 1 3 で得られた徐放性錠剤のフィルムコーティングが、薬物の溶出速度にどのような影響を及ぼすかを比較するために、前記実施例 1 2 の徐放性製剤、実施例 1 3 の複合製剤及び対照製剤としてグルコファージ（登録商標）XR 徐放錠を用いたことを除いては、試験例 1 と同様な方法で生体外溶出試験を行った。

その結果、図 5 に示すように、実施例 1 3 による徐放性複合製剤は実施例 1 2 の複合製剤及び対照製剤と同様に持続的な薬物放出を示した。

【 0 0 4 0 】

試験例 3

生体外溶出試験 3

徐放性複合製剤におけるグリメピリドのコーティングが溶出速度にどのような影響を及ぼすかを比較するため、前記実施例 1 3 で製造された徐放性複合製剤と対照製剤であるアマリール（登録商標）錠（アベンティスファーマ（Aventis Pharmaceuticals Inc.）社製）を用いて大韓薬典に記載の溶出試験法（パドル法）に従って生体外溶出試験を行い、各製剤から活性成分であるグリメピリドの放出パターンを次のような条件下で測定した。

【 0 0 4 1 】

溶出試験装置：Erweka DT 80（Erweka社製、ドイツ）

溶出液：リン酸塩緩衝液（pH 7.8）

溶出液の温度：37 ± 0.5

溶出液量：900 ml

回転速度：75 rpm

サンプル採取時間：5、10、15 及び 30 分毎に溶出溶液を採取して 0.45 μm メンブレインフィルターで濾過した後に検液として用いた。溶出液を採取した後は、溶出試験装置に新しい溶出液を同量補充した。

分析方法：大韓薬典の一般試験法のうち、液体クロマトグラフィー法により次のような条件下で検液及び常用標準液の溶出率を求めた。

- カラム：オクタデシルシリル化カラム

- 移動相：リン酸二水素ナトリウム：アセトニトリル：水（0.5 g：500 ml：500 ml）を混合した後に 20 体積%のリン酸で混合物の pH を 2.5 ~ 3.5 に調節する。

- 検出器：紫外分光光度計（測定波長：228 nm）

- 注入量：50 μl

- 流速：0.5 ml/min

放出量計算：累積放出量で計算した。

その結果、図 6 に示すように、実施例 1 3 の錠剤からグリメピリドは対照製剤であるアマリール（登録商標）錠と同様の溶出率を表した。

【 0 0 4 2 】

試験例 4

生体外溶出試験 4

回転速度を 100 rpm 及び 150 rpm に変化させることを除いては、試験例 1 と同様な方法で、前記実施例 1 2 で製造された錠剤及び対照製剤に対して生体外溶出試験を行った。

その結果、図 7 及び図 8 に示すように、実施例 1 2 の錠剤は高い回転速度でも初期溶出における薬物の急激な放出を起こさず、安定した放出パターンを示した。

【 0 0 4 3 】

10

20

30

40

50

試験例 5

安定性試験

グリメピリドの pH 変化による溶液中の安定性を確認するために、実施例 13 の製剤のグリメピリド速放部の部分のみを分離して表 17 に示す溶液を加えて溶解し、常温に放置した後に所定時間毎にその含量を求めた。

【表 17】

溶液		速度定数 (K)	Log K	T _{50%}
pH 1.2	大韓薬典崩壊試験第 1 液	1.534	0.186	0.45
pH 4.0	英国薬局方緩衝溶液 (1998) (British pharmacopoeia buffer solution(1998))	0.337	- 0.472	2.06
pH 6.8	大韓薬典崩壊試験第 2 液	0.126	- 0.900	5.50
pH 7.8	対照錠剤であるアマリール溶出液 (リン酸塩緩衝液(pH 7.8))	0.065	- 1.187	10.66
pH 10.0	メグルミン 1%溶液	0.002	- 2.721	346.50
T _{50%} : 薬物の半分が分解されるのにかかる時間(T _{50%} =0.693/K)				

その結果、図 9 に示すように、アルカリ性化合物であるメグルミンが含まれた溶液におけるグリメピリドの K 値が最も低いため、最も安定的であることが分かった。

【0044】

試験例 6

安定性試験 (加速試験 (40%、75% 相対湿度))

有機アルカリ化剤であるメグルミンがグリメピリドの安定性に及ぼす影響を調べるために、前記実施例 13 と比較例 1 の徐放性複合製剤で安定性試験を行い、その結果を表 18 に示す。

【表 18】

	グリメピリド分解物 質(スルホンアミド(%))、基準 : 2.5%以下			
	初期	加速 1 ヶ月後	加速 3 ヶ月後	加速 6 ヶ月後
実施例 13	不検出	0.07	0.29	1.04
比較例 1	0.10	0.30	0.73	4.00

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図 1】本発明による徐放性複合製剤の構成成分を示した模式図である。

【図 2】本発明による実施例 1 ~ 4 で製造された徐放性錠剤とメトホルミン含有の対照製剤 (グルコファージ (登録商標) (GLUCOPHAGE (登録商標)) XR 徐放錠、(ブリistol・マイヤーズ スクイブ (Bristol-Myers Squibb Company) 社製) の溶出試験結果を示したグラフである。

【図 3】本発明による実施例 5 ~ 8 で製造された徐放性錠剤と対照製剤 (グルコファージ (登録商標) XR 徐放錠) の生体外溶出試験結果を示したグラフである。

【図 4】本発明による実施例 9 ~ 12 で製造された徐放性錠剤と対照製剤 (グルコファージ (登録商標) XR 徐放錠) の生体外溶出試験結果を示したグラフである。

【図5】本発明による実施例12で製造された徐放性錠剤、実施例13で製造された徐放性複合製剤及び対照製剤（グルコファージ（登録商標）XR徐放錠）の生体外溶出試験結果を示したグラフである。

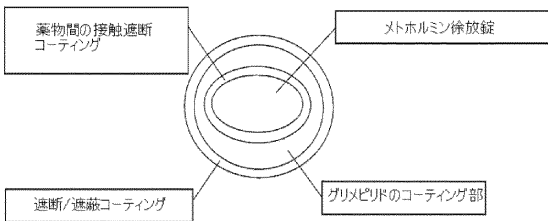
【図6】本発明による実施例13で製造された徐放性複合製剤とグリメピリド含有対照製剤（アマリール（登録商標）（AMARYL（登録商標））錠、アベンティスファーマ（Aventis Pharmaceuticals Inc.）社製）の溶出試験結果を示したグラフである。

【図7】本発明による実施例12で製造された徐放性錠剤の溶出口内の回転速度による溶出試験結果を示したグラフである。

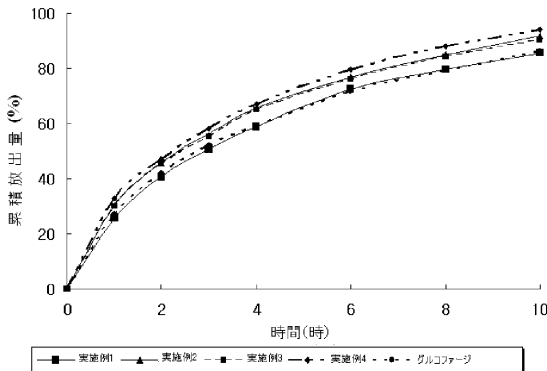
【図8】対照製剤（グルコファージ（登録商標）XR徐放錠）の溶出口内の回転速度による溶出試験結果を示したグラフである。

【図9】溶液のpH変化によるグリメピリドの安定性を示したグラフである。

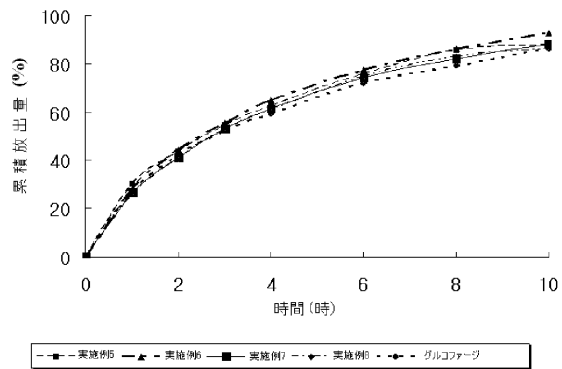
【図1】



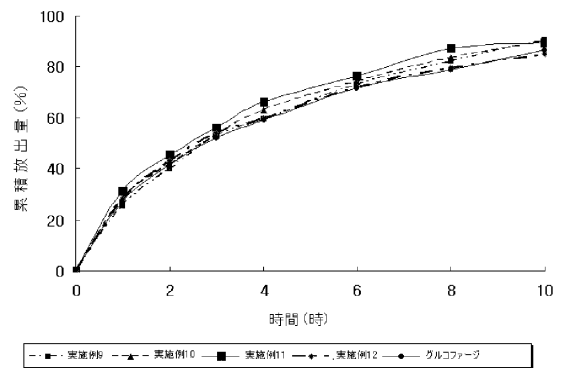
【図2】



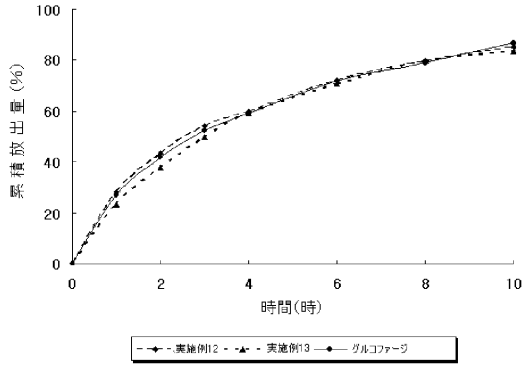
【図3】



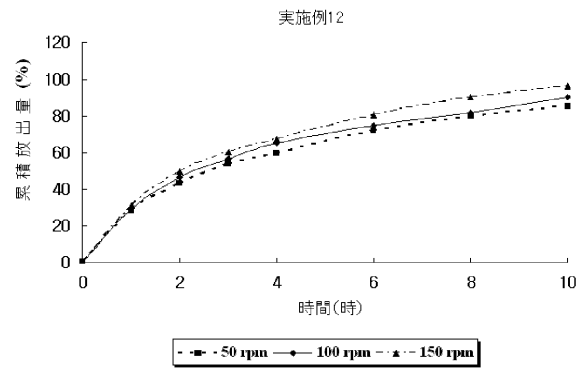
【図4】



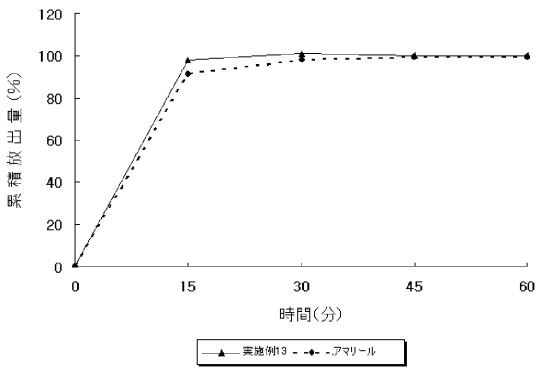
【 図 5 】



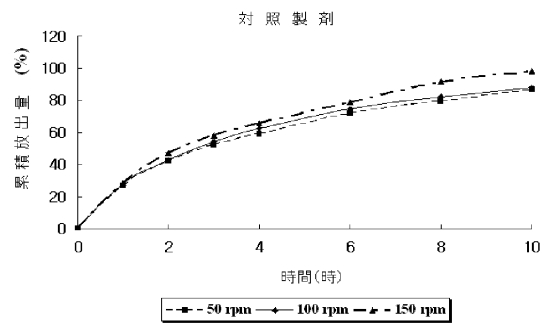
【 図 7 】



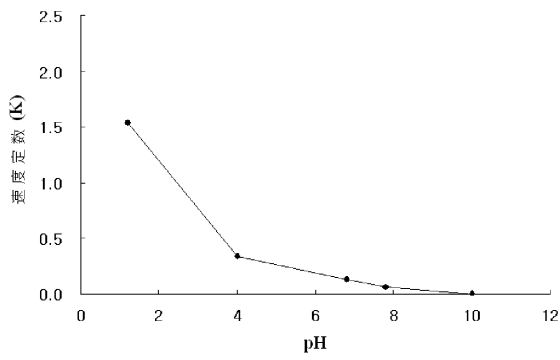
【 図 6 】





【 図 8 】



【 図 9 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR2005/004609
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61K 9/22(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC8 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA, MedLine, Delphion		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,682,759 B2 (DepoMed, Inc.) Jan. 27, 2004 see column 4 and Examples	1 - 21
A	US 2003/0104062 A1 (DepoMed, Inc.) Jun. 5, 2003 see the whole document	1 - 21
A	US 6,660,300 B1 (Bristol-Meyers Squibb Co.) Dec. 9, 2003 see the whole document	1 - 21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 06 APRIL 2006 (06.04.2006)		Date of mailing of the international search report 06 APRIL 2006 (06.04.2006)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 920 Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer KIM, KYOUNG MI Telephone No. 82-42-481-8161 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2005/004609

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
U6682759B2	27.01.2004	AU2003207755A1	02.09.2003
		CA2417686A1	01.08.2003
		EP1469838A1	27.10.2004
		JP2005521674T	21.07.2005
		US2003147952A1	07.08.2003
		W003066028A1	14.08.2003
US20030104062A1	05.06.2003	AU0767812B1	27.11.2003
		CA2396782AA	09.08.2001
		EP1251832A2	30.10.2002
		IL0150568A0	12.02.2003
		JP2003521507T2	15.17.2003
		MX2007254A	09.12.2002
		W000156544A2	09.08.2001
US6660300B1	09.12.2003	AP0001224A	14.11.2003
		AP20001885A0	30.09.2000
		AU0736951B2	09.08.2001
		AU3182899A1	11.10.1999
		BR9908911A	02.10.2001
		CA2320900AA	23.09.1999
		CN1203846C	01.06.2005
		CN1295467A	16.05.2001
		EAO003101B1	26.12.2002
		EP1063973A1	03.01.2001
		IO0026082A	23.11.2000
		JP2002506812T2	05.03.2002
		NZ0506202A	31.10.2003
		OA0011484A	03.05.2004
		US6475521	05.11.2002
		W09947128A1	23.09.1999

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ウー・ジョンソ
大韓民国 4 4 0 - 3 0 0 キョンギド、スウォンシ、ジャンガング、ジョンジャドン・ナンバー 9 1 4 番、デウォル・マウル 8 2 1 - 1 0 5

(72) 発明者 イ・ホンギ
大韓民国 4 4 1 - 7 0 8 キョンギド、スウォンシ、グウォンスング、ホメシルドン、サミック・2 チャ・アパートメント 2 0 2 - 6 0 4

(72) 発明者 チ・モンヒュク
大韓民国 4 4 1 - 3 6 0 キョンギド、スウォンシ、グウォンスング、ゴセクドン・ナンバー 2 9 0 - 6 0 番、2 0 1 ホ

(72) 発明者 キム・ヨンフン
大韓民国 4 4 0 - 3 2 0 キョンギド、スウォンシ、ジャンガング、ユルジョンドン・ナンバー 5 2 5 - 1 5 番、3 0 4 ホ

F ターム(参考) 4C076 AA44 BB01 CC21 DD28A DD29A EE16M EE23A EE23M EE30M EE32A
EE55M FF31
4C086 AA01 AA02 DA22 MA03 MA05 MA35 MA52 NA12 ZC35 ZC75
4C206 AA01 AA02 HA31 JA13 MA03 MA05 MA55 MA72 NA12 ZC35
ZC75