

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7523545号
(P7523545)

(45)発行日 令和6年7月26日(2024.7.26)

(24)登録日 令和6年7月18日(2024.7.18)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	A 6 1 K 31/4985
A 6 1 K 31/351(2006.01)	A 6 1 K 31/351
A 6 1 K 9/14(2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/20(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/48(2006.01)	A 6 1 K 9/48

請求項の数 14 (全28頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-535788(P2022-535788)
(86)(22)出願日	令和2年12月22日(2020.12.22)
(65)公表番号	特表2023-514005(P2023-514005 A)
(43)公表日	令和5年4月5日(2023.4.5)
(86)国際出願番号	PCT/KR2020/018871
(87)国際公開番号	WO2021/133023
(87)国際公開日	令和3年7月1日(2021.7.1)
審査請求日	令和4年12月12日(2022.12.12)
(31)優先権主張番号	10-2019-0174277
(32)優先日	令和1年12月24日(2019.12.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)
(31)優先権主張番号	10-2020-0038569
(32)優先日	令和2年3月30日(2020.3.30)

最終頁に続く

(73)特許権者	516132149 ハンミ ファーマシューティカルズ カン パニー リミテッド 大韓民国 445-910 キョンギド ファソン シパルタン ミョンムハ ロ214
(74)代理人	110001519 弁理士法人太陽国際特許事務所
(72)発明者	チャン、ソンフン 大韓民国 14045 キョンギ-ド アンヤン-シ、トンアン-グ、タルアン- ロ、40、306-302
(72)発明者	イ、カンヨン 大韓民国 16830 キョンギ-ド ンイン-シ、スジ-グ、スブン-ノ、9

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 シタグリブチン及びダバグリフロジンを含む複合製剤及びその製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

シタグリブチン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物、及び
ダバグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物を含む
複合製剤であり、

滑沢剤として、フマル酸ステアリルナトリウムを含み、

前記フマル酸ステアリルナトリウムが、複合製剤総重量対比で、3ないし8重量%含まれる、

複合製剤。

【請求項2】

前記シタグリブチン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物は、
シタグリブチンリン酸塩水和物である、請求項1に記載の複合製剤。

【請求項3】

前記ダバグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物は、
ダバグリフロジンL-プロリンである、請求項1に記載の複合製剤。

【請求項4】

微結晶セルロース(MCC)、マンニトール、前糊化澱粉、低置換度ヒドロキシプロピル
セルロース(L-HPC)、クロスポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリ
ウム(cross-linked CMC Na)、及びそれらの混合物のうちから選択される賦形剤
を含む、請求項1に記載の複合製剤。

【請求項 5】

前記複合製剤は、錠剤、カプセル剤または顆粒剤の形態である、請求項 1 に記載の複合製剤。

【請求項 6】

前記複合製剤は、シタグリブチン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物；ダバグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物；及びフマル酸ステアリルナトリウムを含む圧縮顆粒を含む、請求項 1 に記載の複合製剤。

【請求項 7】

前記複合製剤は、横縦長が、それぞれ 5 ないし 15 mm であり、厚みが 3 ないし 8 mm の形態である、請求項 1 に記載の複合製剤。

10

【請求項 8】

前記シタグリブチン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物は、複合製剤総重量において、10 ないし 40 重量%で含まれる、請求項 1 に記載の複合製剤。

【請求項 9】

前記ダバグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物は、複合製剤総重量において、2 ないし 10 重量%で含まれる、請求項 1 に記載の複合製剤。

【請求項 10】

メトホルミン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物をさらに含む、請求項 1 に記載の複合製剤。

20

【請求項 11】

シタグリブチン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物、ダバグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物；賦形剤及び滑沢剤；を含む混合部を製造する段階と、

前記混合部を顆粒化させる段階と、
得られた顆粒物に滑沢剤をさらに付加して混合する段階と、を含み、
前記滑沢剤がフマル酸ステアリルナトリウムを含み、
前記フマル酸ステアリルナトリウムが、複合製剤総重量対比で、3 ないし 8 重量%含まれる、

請求項 1 ~ 10 のうちいずれか 1 項に記載の複合製剤の製造方法。

30

【請求項 12】

シタグリブチン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物；賦形剤及び滑沢剤；を含む第 1 混合部を製造する段階と、

ダバグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物；賦形剤及び滑沢剤；を含む第 2 混合部を製造する段階と、

前記第 1 混合部及び / または前記第 2 混合部をそれぞれ個別的に顆粒化させる段階と、
得られた顆粒物に、非顆粒化混合部、及びさらなる滑沢剤を混合する段階と、を含み、
前記滑沢剤がフマル酸ステアリルナトリウムを含み、
前記フマル酸ステアリルナトリウムが、複合製剤総重量対比で、3 ないし 8 重量%含まれる、

40

請求項 1 ~ 10 のうちいずれか 1 項に記載の複合製剤の製造方法。

【請求項 13】

前記顆粒化させる段階は、ローラ圧着機（ローラコンパクタ）を利用し、圧着物を形成する段階を含む、請求項 11 に記載の製造方法。

【請求項 14】

さらなる滑沢剤を混合した混合物を打錠する段階をさらに含む、請求項 11 に記載の複合製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、シタグリプチン及びダパグリフロジンを含む複合製剤及びその製造方法に係り、さらに具体的には、安定性、生産性、溶出率及び配合適合性にすぐれながらも、大きさを小型化させることができる複合製剤及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

第二型糖尿患者は、一般的に、過体重、腹部肥満、高血圧を伴うことになり、それによって糖尿病は、高血圧、高脂血症、心筋梗塞、脳卒中のような二次的な慢性疾患あるいは代謝症候群を引き起こす疾病と知られており、大韓糖尿病学会の診療指針によれば、症状改善増大のために、薬物併合療法が積極的に勧告されている。特に、DPP-4抑制剤系薬物とSGLT-2抑制剤系薬物との併用は、最近、学界で糖尿病治療において、すぐれた

10

10 効能と効果とを立証され、メトホルミン (metformin) との三剤治療までも研究されている分野である。

【0003】

シタグリプチン (sitagliptin) (製品名: ジャヌビア錠) は、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 抑制剤系薬剤であり、化合物名は、(R)-3-アミノ-1-(3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-1-オンである。シタグリプチンは、インクレチンという胃腸管ホルモンの分解を抑制し、インシュリンとグルカゴンとを調節するインクレチンの機能が、体内において良好になされるようにすることにより、血糖を調節し、第二型糖尿病患者にシタグリプチンを経口投与するといき、HbA1cレベルが有意的に低下し、空腹時血糖及び食後血糖の分泌が低減すると知られている。

20

【0004】

ダパグリフロジン (dapagliflozin) (製品名: フォシーガ錠) は、ナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT-2: sodium-glucose linked transporter 2) 抑制剤系薬剤であり、化合物名は、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)フェニル]-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオールである。ダパグリフロジンは、腎臓においてSGLT2を選択的に抑制し、尿においてグルコース排出を増強させ、それにより、インシュリン感受性を改善させ、糖尿病合併症の発病を遅延させることにより、血漿グルコースレベルを正常化させることができる。原開発社であるアストラゼネカABにおいて、ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物を有効成分にする錠剤形態 (フォシーガ錠) として市販されている。

30

【0005】

シタグリプチン及びダパグリフロジンは、低血糖の危険性なしに、血糖を降下させる主効果以外にも、シタグリプチンの場合、膵臓ベータ細胞保護効果、GLP-1増大効果があり、ダパグリフロジンの場合、体重低減効果、血圧降下効果があり、2つの有効成分の組み合わせが相乗的な効果を示す臨床的結果として紹介されている。また、糖尿病患者の場合、糖尿が進むほど、血糖調節が困難であり、合併症を伴うことになり、特に、高齢者糖尿病患者の場合、高血圧、肥満、高脂血症を共に病んでいる可能性が高い。そのような糖尿患者の特性上、服薬順応度は非常に重要な要素であり、服薬順応度が低下する患者の生活の質を落とすだけでなく、患者の治療率が低下させ、個人医療費増大と、保険財政の悪化とをもたらしてしまう。従って、シタグリプチンとダパグリフロジンとを含む複合製剤開発が必要である。

40

【0006】

ところで、前記複合製剤の開発は、各主成分 (API) の物性、錠剤の大きさのような山積みされた問題点により、いまだに試みされていない。シタグリプチン主成分の場合、1錠当たり含有される量が多く、粘性を有するために、生産工程において、パンチ付着 (stickiness) が起こりやすいという問題点がある。また、ダパグリフロジン主成分の場合、密度が低く、少量にもかかわらず、主成分の体積が大きく、生産性が良好ではなく、他の主

50

成分、及び賦形剤との層分離が生じる可能性が高く、主成分が互いに塊となる特性があり、凝集体形成の可能性が高いために、製剤均一性を確保し難いという問題点がある。

【0007】

さらに、シタグリプチンとダパグリフロジンとの各主成分を含む代表的な錠剤の総質量（シタグリプチンとして100mgを含むジャヌビア錠100mgの総量：約416.1mg、ダパグリフロジンとして10mgを含むフォシーガ錠10mgの総量：約260mg）を考慮するとき、各主成分を含む複合製剤とする場合、主成分と賦形剤とを含む総量が増大し、それによる錠剤サイズ自体が大きくなることにより、服薬順応度が下がるという問題点がある。または、複合製剤総量と錠剤サイズとを過度に小さくする場合、賦形剤対比の主成分比率上昇により、製品生産時、主成分の物性克服が困難となる。また、複合製剤に含まれる互いに異なる2つの成分いずれにも対する配合適合性を満足させる賦形剤を選別することは、複合製剤開発分野において、最も重要でありつつも、解決が困難な問題点中の一つである。さらに、シタグリプチンとダパグリフロジンとの2つの薬物成分それぞれが示す、血漿において、薬物が最高濃度になる時間（ T_{max} ）がいずれも1時間ほど（シタグリプチン1～4時間/ダパグリフロジン1～2時間）であるということを示すので、2つの成分をいずれも含むと共に、すぐれた溶出率を有する複合製剤を開発する必要がある。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【文献】韓国特許公開公報第10-2016-0111237号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

一態様は、安定性、生産性、溶出性及び配合適合性にすぐれながらも、同時に剤形サイズの小型化が可能であり、それにより、服薬順応度を高めることができる、シタグリプチン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物、並びにダパグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物を含む複合製剤を提供するものである。

【0010】

他の一態様は、前記複合製剤の製造方法を提供するものである。

【0011】

本出願の他の目的及び利点は、添付された請求範囲と共に、下記の詳細な説明により、さらに明確になるであろう。本明細書に記載されていない内容は、本出願の技術分野、または類似した技術分野において、当業者であるならば、十分に認識して類推することができるものであるので、その説明を省略する。

【課題を解決するための手段】

【0012】

一態様は、

シタグリプチン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物、及びダパグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物を含む複合製剤であり、

40

滑沢剤として、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、またはそれらの組み合わせを含む複合製剤を提供する。

【0013】

他の一態様は、

シタグリプチン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物、並びにダパグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物；賦形剤及び滑沢剤；を含む混合部を製造する段階と、

前記混合部を顆粒化（granulation）させる段階と、

50

前記顆粒物に滑沢剤をさらに付加して混合する段階と、を含む前述の一態様による複合製剤の製造方法を提供する。

【0014】

さらに他の一態様は、

シタグリプチン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物；賦形剤及び滑沢剤；を含む第1混合部を製造する段階と、

ダパグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物；賦形剤及び滑沢剤；を含む第2混合部を製造する段階と、

前記第1混合部及び/または前記第2混合部をそれぞれ個別的に顆粒化させる段階と、得られた顆粒物に、非顆粒化(non-granulation)混合部、及びさらなる滑沢剤を混合する段階と、を含む前述の一態様による複合製剤の製造方法を提供する。

10

【発明の効果】

【0015】

一態様によるシタグリプチン及びダパグリフロジンを含む複合製剤は、安定性、生産性、溶出性及び配合適合性にすぐれながらも、同時に剤形サイズの小型化が可能であり、それにより、服薬順応度を高めることができる。一態様による製造方法は、複合製剤のフロー性及び打錠性のような製剤学的特性を改善させ、製造生産性を高めることができる。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】シタグリプチン及びダパグリフロジンの複合成分に対し、ステアリン酸マグネシウム存在いかんを異ならせて製造した圧着フレーク及び錠剤を撮影した写真である。

20

【図2】シタグリプチン及び乳糖を混合して打錠した錠剤、並びにシタグリプチン及び乳糖以外の賦形剤と混合して打錠した錠剤の写真である。

【図3】フマル酸ステアリルナトリウム(P R U V(登録商標))の量を異ならせた実施例5及び比較例5の打錠後の錠剤性状を撮影した写真、及びそれぞれの錠剤打錠時、顆粒排出所要時間を測定した結果を示した図である。

【図4】実施例5～8、並びに比較例6及び8のシタグリプチン溶出試験結果を示したグラフである。

【図5】実施例5～8、並びに比較例6及び8のダパグリフロジン溶出試験結果を示したグラフである。

30

【図6】実施例9ないし12の複合錠剤を製造する工程を示す工程図である。図6に表示された数字は、表18(実施例9及び10)並びに表19(実施例11及び12)に表示された成分の数字を示したものである。

【図7】実施例11及び実施例12で製造した顆粒を利用し、粒度分布(mesh profile)を測定した結果を示したグラフである。

【図8】(a)ジャヌビア100mg(シタグリプチンとして、100mg)、(b)フォシーガ10mg(ダパグリフロジンプロパンジオール水和物12.3mg)、及び(c)実施例13で製造した複合錠剤を撮影した写真である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

以下、本発明についてさらに詳細に説明する。

40

【0018】

本明細書で使用される全ての技術用語は、異なって定義されない以上、関連分野で通常の当業者が一般的に理解するような意味で使用される。また、本明細書には、望ましい方法や試料が記載されるが、それと類似しているか、あるいは同等なものも、本明細書の範疇に含まれる。また、本明細書に記載された数値は、明示されていなくとも、「約」の意味を含むと見なす。本明細書に参考文献として記載される全ての刊行物の内容は、全体が本明細書に参照として統合される。本明細書で使用された用語「約」は、言及される値がある程度変わりうるということを意味する。例えば、前記値は、10%、5%、2%または1%にも変わるものである。例えば、「約5」は、4.5と5.5との間、4.75と5

50

． 25 との間、または 4．9 と 5．1 との間、または 4．95 と 5．05 との任意の値を含むことを意味する。本明細書で使用された用語「有する」、「有することができる」、「含む」または「含むものでもある」というような表現は、当該特徴（例：数値、または成分のような構成要素）の存在を示し、さらなる特徴の存在を排除するものではない。

【 0 0 1 9 】

一態様は、シタグリブチン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物、並びにダバグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物を含む複合製剤であり、

滑沢剤として、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、またはそれらの組み合わせを含む複合製剤を提供する。

【 0 0 2 0 】

一具体例において、前記複合製剤は、滑沢剤として、フマル酸ステアリルナトリウムを含む。

【 0 0 2 1 】

主成分である前記シタグリブチンまたは前記ダバグリフロジンは、それらの結晶形、水和物、共結晶、溶媒化物、塩、部分立体異性体または鏡像異性体をいずれも含むものである。

【 0 0 2 2 】

前記薬剤学的に許容可能なその塩は、当該技術分野で一般的に使用されうる任意の薬剤学的に許容される塩を称する。

【 0 0 2 3 】

一具体例において、前記シタグリブチン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物は、シタグリブチンリン酸塩水和物でありうる。

【 0 0 2 4 】

一具体例において、前記ダバグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物は、薬剤学的に許容可能なダバグリフロジンの共結晶でありうる。一具体例において、前記ダバグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩は、ダバグリフロジン L - プロリンまたはダバグリフロジンプロパンジオール水和物でありうる。一具体例において、ダバグリフロジン L - プロリンでありうる。

【 0 0 2 5 】

一具体例において、前記シタグリブチン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物は、複合製剤総重量において、10 ないし 40 重量%、例えば、25 ないし 35 重量%で含むものでもある。

【 0 0 2 6 】

一具体例において、前記ダバグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物は、複合製剤総重量において、2 ないし 10 重量%、例えば、2 ないし 6 重量%で含むものでもある。

【 0 0 2 7 】

一具体例において、前記滑沢剤として、フマル酸ステアリルナトリウムは、複合製剤総重量につき、3 ないし 8 重量%含まれるものでもある。

【 0 0 2 8 】

滑沢剤として、最も汎用されるステアリン酸マグネシウムは、本出願の複合製剤の生産性及び打錠性を上昇させるものの、主成分の類縁物質を経時的に増加させるために、非常に不利であると確認された（試験例 1 及び 3）。それに反し、フマル酸ステアリルナトリウムは、生産性及び打錠性を上昇させるだけでなく、類縁物質の基準を満足させることができるほどに安定した複合製剤を形成することができる（試験例 3）。前記フマル酸ステアリルナトリウムは、複合製剤総重量につき、3 ないし 8 重量%含まれるものでもある。3 重量%に及んでいない場合、十分な安定性及び生産性が確保されえない憂いがあり、8 重量%を超える場合、主成分の溶出率低下が憂慮されうる（試験例 4 , 5 及び 6）。

【 0 0 2 9 】

10

20

30

40

50

前記複合製剤は、希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤及び放出調節剤のうちから選択される1種以上の賦形剤を含んでもよい。

【0030】

前記希釈剤は、例えば、D-マンニトール、前糊化澱粉、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HP C)、微結晶セルロース(M C C)、スクロース、ソルビトール、キシリトール、グルコース、及びそれらの任意混合物からなる群のうちからも選択されるが、それらに限定されるものではない。

【0031】

一具体例において、前記希釈剤は、D-マンニトール、前糊化澱粉、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HP C)、微結晶セルロース、及びそれらの任意組み合わせによって構成された群のうちからも選択される。

10

【0032】

前記崩壊剤は、例えば、クロスボビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(cross-linked C M C N a、C . C M C N a ; またはクロスカルメロースナトリウム)、とうもろこし澱粉、カルボキシメチルセルロースカルシウム、澱粉グリコール酸ナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HP C)、及びそれらの任意混合物からなる群のうちからも選択されるが、それらに限定されるものではない。一具体例において、前記崩壊剤は、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムである。

【0033】

前記結合剤は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ゼラチン、ポビドン、及びそれらの任意混合物からなる群のうちからも選択されるが、それらに限定されるものではない。一具体例において、前記結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロースである。

20

【0034】

前記放出調節剤は、例えば、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、カルボキシビニル高分子、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、グアーガム、カルボキシメチルセルロース及びその誘導体、メチルセルロース及びその誘導体、ポビドン・ポリ酢酸ビニル共重合体、及びそれらの任意混合物からなる群のうちからも選択されるが、それらに限定されるものではない。一具体例において、前記放出調節剤は、ヒドロキシプロピルセルロースである。

30

【0035】

一具体例において、前記複合製剤は、微結晶セルロース(M C C)、マンニトール、前糊化澱粉、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HP C)、クロスボビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(cross-linked C M C N a)、及びそれらの任意混合物のうちから選択される賦形剤を含んでもよい。

【0036】

前記複合製剤は、錠剤、カプセル剤または顆粒剤の形態でありうる。一具体例による複合製剤は、混合錠または二層錠でありうる。

【0037】

一具体例において、前記複合製剤は、主成分及び賦形剤を含む圧縮顆粒を含む錠剤の形態でありうる。該圧縮顆粒を含む錠剤の場合、直打型錠剤に比べ、打錠時、キャビティ内部に供給される混合物のフロー性にすぐれ、生産性にすぐれ、含量均一性にすぐれていると確認された(試験例7)。

40

【0038】

前記複合製剤は、さらなる薬学的に許容可能な賦形剤を含んでもよく、前記さらなる薬学的に許容可能な賦形剤としては、抗酸化剤、甘味剤、保存剤、コーティング剤、粘度調節剤、及びそれらの任意組み合わせからなる群のうちから選択される成分を使用することができる。

【0039】

50

前記複合製剤は、横縦長がそれぞれ約 5 ないし 15 mm である形態でありうる。前記複合製剤の厚みは、約 3 ないし 8 mm でありうる。一具体例による複合製剤は、横縦長がそれぞれ約 5 ないし 15 mm であり、厚みが約 3 ないし 8 mm の形態でありうる。一具体例による複合製剤は、横約 10 ないし 15 mm、縦約 5 ないし 10 mm、厚み約 3 ないし 8 mm である形態でありうる。前記複合製剤の横長は、例えば、約 10, 11, 12, 13, 14 または 15 mm でありうる。前記縦複合製剤の縦長は、例えば、約 5, 6, 7, 8, 8 または 10 mm でありうる。前記複合製剤の厚みは、例えば、約 3, 4, 5, 6, 7 または 8 mm でありうる。

【0040】

前記複合製剤は、長方形の楕円錠剤でありうる。前記複合製剤は、2つの有効成分をそれぞれ含む2個の錠剤を服用する場合より、飲み込みやすいのである。一般的には、薬物投与後、人体の喉の狭い部位を通過するとき、錠剤は、最小断面積を維持して喉を下っていく。このとき、錠剤の小断面積を維持するためには、錠剤の横縦・厚みのうち、小さい値を有する2つの変数を維持して喉を下っていくことになる。例えば、図8は、(a) ジャヌビア錠(シタグリブチン100mg)、(b) フォシーガ錠(ダパグリフロジンプロパンジオール水和物12.3mg)、及び(c) 実施例13で製造した錠剤のイメージは、喉を下るときに整列されると予測されるそれぞれの錠剤の様子を示す。一具体例によるシタグリブチン及びダパグリフロジンの2つの有効成分を含む複合製剤は、それぞれの有効成分を単一成分として含む個別的な錠剤を同時に服用する場合と比較し、薬の大きさ、重さ、喉越え時の断面積を小さくすることができ、大きい錠剤の喉越えに不都合を覚える患者の服用便宜性を高めることができる。

【0041】

前記複合製剤は、1以上の糖尿病治療剤をさらに含んでもよい。例えば、前記複合製剤は、メトホルミン、または薬剤学的に許容可能なその塩をさらに含んでもよい。一具体例による複合製剤は、シタグリブチン、ダパグリフロジン及びメトホルミンを含む三剤複合製剤でありうる。

【0042】

他の一態様は、前記複合製剤の製造方法を提供する。

【0043】

一具体例による前記製造方法は、

シタグリブチン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物、並びにダパグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物；賦形剤及び滑沢剤；を含む混合部を製造する段階と、

前記混合部を顆粒化(granulation)させる段階と、

前記顆粒物に滑沢剤をさらに付加して混合する段階と、を含んでもよい。

【0044】

他の一具体例による前記製造方法は、

シタグリブチン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物；賦形剤及び滑沢剤；を含む第1混合部を製造する段階と、

ダパグリフロジン、または薬剤学的に許容可能なその塩、またはそれらの水和物；賦形剤及び滑沢剤；を含む第2混合部を製造する段階と、

前記第1混合部及び/または前記第2混合部をそれぞれ個別的に顆粒化させる段階と、

得られた顆粒物に、非顆粒化(non-granulation)混合部、及びさらなる滑沢剤を混合する段階と、を含んでもよい。

【0045】

一具体例において、前記顆粒化させる段階は、乾式顆粒法によって遂行されうる。前記乾式顆粒法は、ローラ圧着機(roller compactor)を利用し、圧着フレーク(flake)を形成する段階を含むものでもある。

【0046】

一具体例において、前記製造方法は、さらなる滑沢剤を混合した混合物を打錠する段階

をさらに含むことにもなる。

【実施例】

【0047】

以下、本発明について、実施例によって詳細に説明する。しかし、それら実施例は、単に例示的なものであり、本発明は、それら実施例によって制限されると意図されるものではない。

【0048】

試験方法

下記試験例において、類縁物質分析、溶出分析及び含量分析条件は、次のような方法で遂行した。

【0049】

【表1】

1. 類縁物質項目の分析条件 [HPLC分析法]

検出器	紫外外部吸光光度計 (測定波長: 220 nm)			
カラム	C18 HPLC (15 cm x 4.6 mm, 2.7 μm) またはそれと同等なカラム			
カラム温度	30°C			
流量	時間(分)	移動相 A	移動相 B	流量
	0	80	20	0.8 mL/分
	5	80	20	0.8 mL/分
	60	40	60	0.8 mL/分
	65	80	20	0.8 mL/分
	80	80	20	0.8 mL/分
移動相	—移動相 A: pH 3.0 緩衝液 / —移動相 B: アセトニトリル			
希釈液	移動相 A: 移動相 B = 60:40 (v/v)			
分析時間	80分			
注入量	検液及び標準液 10 μL			
検液調製	該薬 20錠を取り、重量を精密に計り、500mL 容量のフラスコに入れ、マグネチックバーと希釈液 600mL ほどとを入れ、60分間攪拌して十分に溶解させた後、マグネチックバーを取り出し、希釈液で標線を合わせる。その液を 0.45 μm メンブレンフィルタで濾過し、検液とする			

【0050】

10

20

30

40

50

【表 2】

2. 溶出項目の分析条件 [HPLC分析法]

検出器	紫外外部吸光光度計（測定波長：205 nm）
カラム	C18 HPLC（15 cm x 4.6 mm, 5 μm）またはそれと同等なカラム
カラム温度	25℃
流量	1.0 mL/分
移動相	pH 7.2 緩衝液：アセトニトリル=3：2（v/v）
希釈液	移動相と同一
分析時間	30分
注入量	検液及び標準液 20 μL
検液調製	溶出開始後、分析するサンプリング時点において、溶出液 10 mL を取り、0.45 μm メンブレンフィルタで濾過した液を検液とする
溶出装置	大韓民国薬典一般試験法溶出試験法のうち第2法（パドル法）
溶出試験液	pH 1.2 液（大韓民国薬典崩壊試験法の第1液） 900 mL
溶出器温度	37℃±0.5℃
溶出器回転数	75±2 rpm

10

【0051】

【表 3】

3. 含量項目の分析条件 [HPLC分析法]

検出器	紫外外部吸光光度計（測定波長：205 nm）
カラム	C18 HPLC（15 cm x 4.6 mm, 5 μm）またはそれと同等なカラム
カラム温度	25℃
流量	1.0 mL/分
移動相	pH 7.2 緩衝液：アセトニトリル=3：2（v/v）
希釈液	移動相と同一
分析時間	30分
注入量	検液及び標準液 20 μL
検液調製	錠剤 5 T 分量を取り、ポリリュームフラスコ 500 mL に入れ、希釈液で 300 mL ほど充填した後、超音波抽出を 1 時間ほど進める。該ポリリュームフラスコを、常温に冷やした後、希釈液で標線を合わせる。該ポリリュームフラスコの液を 4 mL 取り、50 mL ポリリュームフラスコに入れ、希釈液で標線を合わせる。該液を、0.45 μm メンブレンフィルタで濾過した液を検液とする

20

30

【0052】

試験例 1：滑沢剤による類縁物質試験

一般的に広く使用するステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として使用する場合による複合製剤の安定性について試験した。下記表 1 による処方でもって、下記 [サンプル製法] によって錠剤を製造した。その後、各サンプルにつき、類縁物質を測定し（表 1 ないし 3）、ステアリン酸マグネシウム存在いかんによる圧着フレーク及び錠剤の性状を比較した（図 1）。図 1 は、ステアリン酸マグネシウム存在いかんによる圧着フレーク及び錠剤を撮影した写真である。

【0053】

[サンプル製法]

40

50

(1) 秤量：各成分1,000T分量を秤量した。

(2) 篩分け：最終混合に投入する滑沢剤除いた全ての賦形剤につき、30メッシュ篩を通過させて篩分けを行った。

(3) 混合：篩を通過した粉末を、Bin Mixerを利用し、17rpmで30分間混合した。

(4) 圧縮 (compacting)：ローラコンパクタ (roller compactor) を利用し、ローラrpm3.0/スクリーrpm35.0rpm、油圧2.5Mpaを利用し、圧着フレークを形成した。

(5) 整粒：オシレータ (oscillator) を利用し、前記(4)段階で製造されたフレークを20メッシュで整粒した。

(6) 最終混合：前記(5)段階で製造された結果物と、残っている最終混合滑沢剤とを投入し、Bin Mixerを利用し、17rpmで5分間混合した。

(7) 打錠：AutoTab-200TR (市橋精機 (株)、日本) を利用し、直径8.0mmの円形パンチを利用し、錠剤硬度10~12kPで打錠した。

【0054】

【表4】

【表1】

工程	賦形剤名	処方1 (シタグリプチン 単一成分)	処方2 (タパグリフォン 単一成分)	処方3 (タパグリフォン 及びシタグリ プチンの複合 成分)	処方4 (複合成分+ス テアリン酸除外)
秤量 ↓ 篩分け 及び 混合 ↓ 圧着 ↓ 整粒	シタグリプチン 酸塩水和物	128.5	-	128.5	
	タパグリフォン ンシプロリン	-	15.6	15.6	
	微結晶セルロース (MCC)	153.2	266.1	137.6	145.6
	D-マンニトール	102.0			
	クロスカルメロースト リウム	8.3			
	ステアリン酸	4.0			0.0
最終混合	ステアリン酸マグネ シウム	4.0			0.0
総計 (mg)		400.0			400.0

【0055】

【表5】

【表2】 加速条件の類縁物質結果

シタグリプチンの総類縁物質 (%) 結果 [総類縁物質基準：0.2%] 以下

	処方1 (シタグリプチン単 一成分)	処方2 (タパグリフォン単 一成分)	処方3 (タパグリフォン 及びシタグリ プチンの複合 成分)	処方4 (複合成分+ステ アリン酸除外)
初期	0.01	-	0.01	0.01
加速1ヵ月	0.03	-	0.09	0.04
加速3ヵ月	0.08	-	0.25	0.09

10

20

30

40

50

【 0 0 5 6 】

【表 6】

〔表 3〕 加速条件の類縁物質結果

ダパグリフロジンの総類縁物質 (%) 結果 [総類縁物質基準 : 0. 2 %] 以下

	処方 1 (シタグリブチン単一成分)	処方 2 (ダパグリフロジン単一成分)	処方 3 (ダパグリフロジン及びシタグリブチンの複合成分)	処方 4 (複合成分+ステアリン酸除外)
初期	-	0.03	0.05	0.04
加速 1 ヶ月	-	0.20	0.78	0.22
加速 3 ヶ月	-	0.58	2.21	0.63

10

【 0 0 5 7 】

前記実験結果によれば、シタグリブチン及びダパグリフロジンが共に含まれた混合顆粒において、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムが使用される場合、加速保管条件において類縁物質が大きく増加し、またステアリン酸マグネシウムを除く場合、顆粒工程及び製品打錠時、パンチ及び生産設備に接着されるイシューによる生産性低下が生じた。従って、該滑沢剤は、生産性及び打錠性のために必要であるが、ステアリン酸マグネシウムは、主成分の安定性を低下させ、適切ではないと確認された。

20

【 0 0 5 8 】

試験例 2 : 賦形剤による類縁物質試験

製造例 1

シタグリブチンとダパグリフロジンとの 2 つの主成分の共存時、安定性を評価するために、シタグリブチンリン酸塩水和物 128.5 mg (シタグリブチンとして、100 mg) と、ダパグリフロジン L - プロリン 15.6 mg (ダパグリフロジンとして、10 mg) とを含む錠剤を圧着して製造した。AutoTab - 200TR (市橋精機 (株)、日本) 打錠機を使用し、フレークを形成し、加速条件 (40 / 75 % RH) 1 ヶ月 / 2 ヶ月で類縁物質発生量を測定し、安定性を確認した。

【 0 0 5 9 】

製造例 2

主成分シタグリブチンと賦形剤との配合適合性を知るために、賦形剤の種類を異ならせ、シタグリブチンと混合した。前述の賦形剤と主成分シタグリブチンとを 20 メッシュ篩分けした後、Tubular Mixer を使用し、各 30 分ずつ混合した。その後、他の主成分であるダパグリフロジンを投入し、混合及び圧着し、錠剤に製造した。AutoTab - 200TR (市橋精機 (株)、日本) 打錠機を使用し、フレークを形成し、加速条件 (40 / 75 % RH) 1 ヶ月 / 2 ヶ月で類縁物質発生量を測定し、安定性を確認した。

30

【 0 0 6 0 】

製造例 3

主成分ダパグリフロジンと賦形剤との配合適合性を知るために、賦形剤の種類を異ならせ、ダパグリフロジンと混合した。前述の賦形剤と主成分ダパグリフロジンとを 20 メッシュ篩分けした後、Tubular Mixer を使用し、各 30 分ずつ混合した。その後、他の主成分であるシタグリブチンを投入し、混合及び圧着して錠剤に製造した。AutoTab - 200TR (市橋精機 (株)、日本) 打錠機を使用し、フレークを形成し、加速条件 (40 / 75 % RH) 1 ヶ月 / 2 ヶ月で類縁物質発生量を測定し、安定性を確認した。

40

【 0 0 6 1 】

総類縁物質含量基準

常用される総類縁物質含量基準は、国内許可された類縁物質基準により、シタグリブチンの場合、総類縁物質 0. 2 % 未満であり、ダパグリフロジンの場合、総類縁物質 2. 0 % 未満であるとする。

50

【 0 0 6 2 】

【 表 7 】

〔表4〕 シタグリプチンの総類縁物質含量（％）

成分	API+API	シタグリプチンの配合適合性 API+賦形剤 (mg)								
		128.5 mg (シタグリプチンとして 100mg)								
シタグリプチン リン酸塩水和物	128.5mg									
ダパグリフロジン L-プロリン	15.6 mg	15.6 mg (ダパグリフロジンとして 10mg)								
賦形剤	-	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	50 mg	50 mg
	ダパグリ フロジン	MCC	DCP 無水物	乳糖 水和物	マンニトール	DCP 水和物	前糊化 澱粉	L-HPC	クロス ホビドン	C. CMC Na
初期	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01
加速1ヵ月	0.02	0.02	0.02	0.14	0.03	0.17	0.05	0.02	0.04	0.02
加速2ヵ月	0.03	0.03	0.03	0.28	0.04	0.31	0.07	0.06	0.05	0.03

10

【 0 0 6 3 】

製造例 1 及び製造例 2 で製造した錠剤を利用して測定した類縁物質試験結果を、前記表 4 に示した。前記表 4 でのように、シタグリプチンの場合、賦形剤として、乳糖水和物またはジカルシウムホスフェート水和物（DCP 水和物）を含む場合、総類縁物質含量がそれぞれ 0.2% 超過であり、基準を満足させることができなかった。

20

【 0 0 6 4 】

特に、シタグリプチンと乳糖水和物とを混合する場合、加速 2 ヶ月において、性状を観察するとき、高温で褐色物質を作り出すメイラード反応（Maillard reaction）による褐変現象を示し、処方に適さないということを確認した（図 2）。図 2 は、シタグリプチン及び乳糖を混合して打錠した錠剤を、乳糖以外の賦形剤と混合して打錠した錠剤の写真である。

【 0 0 6 5 】

【 表 8 】

〔表5〕 ダパグリフロジンの総類縁物質含量（％）

成分	API+API (mg)	ダパグリフロジンの配合適合性 API+賦形剤 (mg)								
		15.6 (ダパグリフロジンとして 10mg)								
ダパグリフロジン L-プロリン	15.6									
シタグリプチン リン酸塩水和物	128.5mg	128.5 mg (シタグリプチンとして 100mg)								
賦形剤	-	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	50 mg	50 mg
	シタ グリ プチン	MCC	DCP 無水物	乳糖 水和物	マンニトール	DCP 水和物	前糊化 澱粉	L-HPC	クロス ホビドン	C. CMC Na
初期	0.01	0.03	0.05	0.04	0.04	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04
加速1ヵ月	0.02	0.04	1.79	0.05	0.07	0.98	0.07	0.05	0.05	0.05
加速2ヵ月	0.03	0.05	3.52	0.06	0.08	1.25	0.09	0.08	0.06	0.06

40

【 0 0 6 6 】

製造例 1 及び製造例 3 で製造した錠剤を利用して測定した類縁物質試験結果を、前記表

50

5 に示した。前記表 5 でのように、ダパグリフロジンの場合、賦形剤として、ジカルシウムホスフェート無水物（DCP無水物）を含む場合、総類縁物質含量がそれぞれ 2.0% 超過であり、基準を満足させることができなかった。また、賦形剤として、ジカルシウムホスフェート水和物（DCP水和物）を含む場合にも、総類縁物質含量基準は満足させたが、他の賦形剤対比で、類縁物質発生量が多かった。

【0067】

試験例 3：滑沢剤及び賦形剤による類縁物質試験

前記試験例 1 及び 2 における処方別安定性比較結果を基に、生産に適し、安定性が確保された滑沢剤ないし賦形剤の選定が必要であるということを確認した。従って、さまざまな種類の滑沢剤及び賦形剤の種類による安定性試験を行った。錠剤生産を完了した後、加速条件及び苛酷条件において安定性評価を進めた。

10

【0068】

下記表 6 による処方で、下記 [サンプル製法] によって錠剤を製造した。

【0069】

[サンプル製法]

(1) 秤量：各成分 1 , 0 0 0 T 分量を秤量した。

(2) 篩分け：最終混合に投入する滑沢剤を除いた全ての賦形剤及び主成分につき、30 メッシュ篩を通過させて篩分けを行った。

(3) 混合：篩を通過した粉末を、Bin Mixer を利用し、17 rpm で 30 分間混合した。

20

(4) 圧縮：ローラコンパクタを利用し、ロール rpm 3.0 / スクリュー rpm 35.0 rpm、油圧 2.5 Mpa を利用し、圧着フレークを形成した。

(5) 整粒：オシレータを利用し、前記 (4) 段階で製造されたフレークを、20 メッシュで整粒した。

(6) 最終混合：前記 (5) 段階で製造された結果物と、残っている最終混合滑沢剤とを投入し、Bin Mixer を利用し、17 rpm で 5 分間混合した。

(7) 打錠：AutoTab - 200TR (市橋精機 (株) 、日本) を利用し、横 12.8 mm、縦 7.0 mm の長方形パンチを利用し、錠剤硬度 12 ~ 14 kp で打錠した。

【0070】

30

40

50

【表 9】

[表 6] 賦形剤/滑沢剤種類別処方 [単位: mg]		実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
工程番号	賦形剤名 処方特性	賦形剤 MCC 滑沢剤 PRUV®	賦形剤 MCC+ マンニトール 滑沢剤 PRUV®	賦形剤 MCC+ L-HPC 滑沢剤 PRUV®	賦形剤 MCC+ DCP 滑沢剤 PRUV®	賦形剤 MCC+ マンニトール 滑沢剤 GMS	賦形剤 MCC+ マンニトール 滑沢剤 ステアリン酸 マグネシウム	賦形剤 MCC+ マンニトール 滑沢剤 ステアリン酸 カルシウム	賦形剤 MCC+ マンニトール 滑沢剤 ステアリン酸 カルシウム
1	シタグリブチン酸水和物								
2	ダバグリブチンL-プロリン								
3	微結晶セルロース	239.6							
4	D-マンニトール		100.0						
5	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース			100.0					
6	リン酸二カルシウム無水物				100.0				
7	クロスカルメルロースNa								
8	PRUV®								
9	モノステアリン酸ゲリセル					14.0			
10	ステアリン酸マグネシウム					14.0			
11	ステアリン酸カルシウム							14.0	
12	ステアリン酸スクロース								14.0
13	PRUV®								
14	モノステアリン酸ゲリセル					14.0			
15	ステアリン酸マグネシウム						14.0		
16	ステアリン酸カルシウム							14.0	
17	ステアリン酸スクロース								14.0
	総計 (mg)					420.0			
秤量 ↓		239.6				128.5			
篩分け						15.6			
及び						139.6			
混合 ↓							100.0		
圧縮 ↓								100.0	
整粒									
最終混合									

10

20

30

40

【0071】

加速条件(40、相対湿度75%)で保管するとき、シタグリブチンの総類縁物質を評価した結果を、下記表7に示した。

【0072】

50

【表 1 0】

【表 7】シタグリプチンの総類縁物質 (%) 結果 [基準総類縁物質基準 : 0. 2%以下]

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
初期	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02
加速 1 ヶ月	0.02	0.03	0.03	0.04	0.22	0.26	0.22	0.24
加速 3 ヶ月	0.05	0.06	0.05	0.09	0.62	0.81	0.73	0.82

【 0 0 7 3】

加速条件 (4 0 、 相対湿度 7 5 %) で保管するとき、ダパグリフロジンの総類縁物質を評価した結果を、下記表 8 に示した。

【 0 0 7 4】

【表 1 1】

【表 8】ダパグリフロジンの総類縁物質 (%) 結果 [基準総類縁物質基準 : 2. 0%以下]

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
初期	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
加速 1 ヶ月	0.23	0.22	0.26	0.92	0.42	0.53	0.48	1.58
加速 3 ヶ月	0.68	0.73	0.75	2.30	1.62	1.89	1.79	1.97

【 0 0 7 5】

苛酷条件 (6 0) で保管するとき、シタグリプチンの総類縁物質を評価した結果を、下記表 9 に示した。

【 0 0 7 6】

【表 1 2】

【表 9】シタグリプチンの総類縁物質 (%) 結果 [基準総類縁物質基準 : 0. 2%以下]

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
初期	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02
加速 1 ヶ月	0.11	0.02	0.03	0.04	0.28	0.38	0.33	0.35
加速 3 ヶ月	0.14	0.16	0.18	0.18	0.85	1.18	1.02	1.21

【 0 0 7 7】

苛酷条件 (6 0) で保管するとき、ダパグリフロジンの総類縁物質を評価した結果を、下記表 1 0 に示した。

【 0 0 7 8】

【表 1 3】

【表 1 0】ダパグリフロジンの総類縁物質 (%) 結果 [基準総類縁物質基準 : 2. 0%以下]

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
初期	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
加速 1 ヶ月	0.24	0.26	0.33	1.11	0.51	0.60	0.54	0.66
加速 3 ヶ月	0.98	0.99	1.08	2.75	1.97	2.25	2.16	2.42

【 0 0 7 9】

前記表 7 ~ 1 0 の結果によれば、滑沢剤として、フマル酸ステアリルナトリウム (P R

UV（登録商標））を使用する場合（実施例1～3）、類縁物質基準を満足させると分かり、安定性を阻害しない適切な滑沢剤であると確認された。それに反し、比較例1～4によれば、他の滑沢剤であるモノステアリン酸グリセリル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸スクロースのいずれにおいても、加速条件及び苛酷条件の基準に不適であることを確認した。

【0080】

また、フマル酸ステアリルナトリウム（PRUV（登録商標））と共に、賦形剤として、微結晶セルロース、D-マンニトール及び/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを使用した場合、類縁物質安定性が確保されたが（実施例1～3）、フマル酸ステアリルナトリウム（PRUV（登録商標））と共に、賦形剤として、リン酸二カルシウム無水物を使用した場合（実施例4）、加速条件及び苛酷条件のダバグリフロジン類縁物質基準を満足させることができなかった。

10

【0081】

試験例4：滑沢剤量による生産性評価

前記試験例4で安定性が確保されたフマル酸ステアリルナトリウム（PRUV（登録商標））、微結晶セルロース、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを対象に、滑沢剤量による生産性評価を進めた。また、サンプル製造完了後、加速条件及び苛酷条件において、安定性評価を進め、前記サンプル製造は、前記試験例3の方法と同一に行った。

【0082】

20

30

40

50

【表 1 4】

[表 1 1] 滑沢剤量による処方 [単位: mg]

工程	番号	賦形剤名	比較例 5	実施例 5	実施例 6	比較例 6	比較例 7	実施例 7	実施例 8	比較例 8
処方特性			賦形剤: 微結晶セルロース+マンニトール PRUV®量別処方				賦形剤: 微結晶セルロース+低置換度 ヒドロキシプロピルセルロース PRUV®量別処方			
秤量 ↓ 篩分け 及び 混合 ↓ 圧縮 ↓ 整粒	1	シタグリ プチン 酸水 和物	128.5							
	2	タバ グリ フィン レ プロ ピ ン	15.6							
	3	微結 晶セル ロース	159.2	155.0	134.0	121.4	159.2	155.0	134.0	121.4
	4	D-マン ニトール	100.0				-	-	-	-
	5	低置 換度ヒ ドロキ シプロ ピルセル ロース	-	-	-	-	100.0			
	6	クロスカル メロース Na	8.3							
	7	PRUV®	4.2	8.4	25.2	37.8	4.2	8.4	25.2	37.8
最終 混合	13	PRUV®	4.2	4.2	8.4	8.4	4.2	4.2	8.4	8.4
総計 (mg)			420.0							

10

20

30

【0083】

実施例 5 及び比較例 5 の打錠後の錠剤性状を写真撮影し、各錠剤の打錠時の顆粒排出所要時間を測定し、その結果を図 3 に示した。前述の「打錠時の顆粒排出所要時間」とは、打錠進行中、フィーダ (feeder) 内部に充填された顆粒が、全部錠剤に打錠され、フィーダ内部顆粒がいずれも消尽されるのに所要される時間を言い、本試験においては、フィーダに一杯に充填された顆粒の量が 420 g であるときを基準に評価した。

40

【0084】

試験例 5 : 滑沢剤量による安定性評価

前記表 1 1 によって製造されたサンプルにつき、加速条件 (40、相対湿度 75%) で保管するとき、滑沢剤の量による錠剤のシタグリプチンの総類縁物質を評価した結果を、下記表 1 2 に示した。

【0085】

50

【表 1 5】

**[表 1 2] フマル酸ステアリルナトリウム (PRUV®) 量別加速条件の類縁物質評価
シタクリプチンの総類縁物質 (%) [総類縁物質基準: 0.2%以下]**

シタグリ プチン	比較例 5	実施例 5	実施例 6	比較例 6	比較例 7	実施例 7	実施例 8	比較例 8
初期	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01
加速 1 ヶ月	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02
加速 3 ヶ月	0.04	0.05	0.05	0.07	0.04	0.04	0.05	0.06

10

【0086】

加速条件 (40、相対湿度 75%) で保管するとき、滑沢剤の量による錠剤のダバグリフロジンの総類縁物質を評価した結果を、下記表 1 3 に示した。

【0087】

【表 1 6】

**[表 1 3] フマル酸ステアリルナトリウム (PRUV®) 量別加速条件の類縁物質評価
ダバグリフロジンの総類縁物質 (%) [総類縁物質基準: 2.0%以下]**

ダバグ リフロジン	比較例 5	実施例 5	実施例 6	比較例 6	比較例 7	実施例 7	実施例 8	比較例 8
初期	0.05	0.04	0.05	0.04	0.04	0.03	0.05	0.05
加速 1 ヶ月	0.21	0.24	0.25	0.37	0.23	0.22	0.28	0.35
加速 3 ヶ月	0.41	0.58	0.75	0.8	0.45	0.55	0.8	0.82

20

【0088】

苛酷条件 (60) で保管するとき、滑沢剤の量による錠剤のシタグリプチンの総類縁物質を評価した結果を、下記表 1 4 に示した。

【0089】

【表 1 7】

**[表 1 4] フマル酸ステアリルナトリウム (PRUV®) 量別加速条件の類縁物質評価
シタクリプチンの総類縁物質 (%) [総類縁物質基準: 0.2%以下]**

シタグリ プチン	比較例 5	実施例 5	実施例 6	比較例 6	比較例 7	実施例 7	実施例 8	比較例 8
初期	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02
加速 1 ヶ月	0.04	0.07	0.06	0.09	0.03	0.06	0.07	0.08
加速 3 ヶ月	0.08	0.09	0.08	0.17	0.06	0.07	0.09	0.16

30

【0090】

苛酷条件 (60) で保管するとき、滑沢剤の量による錠剤のダバグリフロジンの総類縁物質を評価した結果を、下記表 1 5 に示した。

【0091】

40

50

【表 1 8】

【表 1 5】 フマル酸ステアリルナトリウム（PRUV®）量別加速条件の類縁物質評価
 ダパグリフロジンの総類縁物質（%） [総類縁物質基準：2.0%以下]

ダパグリフロジン	比較例 5	実施例 5	実施例 6	比較例 6	比較例 7	実施例 7	実施例 8	比較例 8
初期	0.04	0.04	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04	0.05
加速 1 ヶ月	0.14	0.24	0.28	0.64	0.17	0.23	0.31	0.57
加速 3 ヶ月	0.48	0.54	0.78	1.82	0.53	0.61	0.82	1.77

10

【0092】

試験例 6：滑沢剤量による溶出率評価

前記表 1 1 によって製造されたサンプルにつき、溶出率評価を行い、その結果を、図 4 及び 5 に示した。

【0093】

図 4 は、実施例 5 ~ 8、並びに比較例 6 及び 8 のシタグリブチン溶出試験結果を示したグラフである。

【0094】

図 5 は、実施例 5 ~ 8、並びに比較例 6 及び 8 のダパグリフロジン溶出試験結果を示したグラフである。

20

【0095】

それと共に、実施例 5 ~ 8、並びに比較例 6 及び 8 の主成分の含量を評価した。その結果を、下記表 1 6 及び 1 7 に示した。

【0096】

【表 1 9】

【表 1 6】 シタグリブチンの含量結果

含量 (n=3)	実施例 5	実施例 6	比較例 6	実施例 7	実施例 8	比較例 8
含量±標準偏差	99.8±0.4	101.2±1.2	100.7±0.7	99.6±1.0	99.5±1.8	101.7±1.5

30

【0097】

【表 2 0】

【表 1 7】 ダパグリフロジンの含量結果

含量 (n=3)	実施例 5	実施例 6	比較例 6	実施例 7	実施例 8	比較例 8
含量±標準偏差	99.9±0.6	100.5±0.8	100.±1.3	100.4±1.4	101.4±0.7	100.5±1.5

【0098】

前記試験例 4 の試験結果によれば、フマル酸ステアリルナトリウムが、錠剤総重量の 3% に及んでいない場合（比較例 5 及び 7）、滑沢剤の量が不足し、錠剤打錠時、打錠障害が生じた。また、打錠工程の進行時、打錠時、顆粒排出所要時間が遅延されるために、生産性が落ちると確認された。それに反し、フマル酸ステアリルナトリウムが、錠剤総重量の 3% 以上である場合（実施例 5 ~ 8、及び比較例 6、比較例 8）は、打錠障害なしに、錠剤が打錠された。図 3 によれば、フマル酸ステアリルナトリウムが、錠剤総重量の 3% 以上である実施例 5 の場合は、3 重量% 未満の比較例 5 の場合に比べ、打錠障害なしに、円滑に錠剤が製造され、混合粉末排出時間も、顕著に低いということを確認することができる。

40

【0099】

前記試験例 5 の試験結果によれば、比較例 5 ~ 8 と実施例 5 ~ 8 は、加速条件及び苛酷条件において、基準に適する類縁物質安定性が確保されることはされたが、滑沢剤の比率

50

が相対的に多い比較例 6 及び比較例 8 は、苛酷条件において、シタグリプチン及びダパグリフロジンの両成分いずれにおいても、類縁物質基準に近接するように増加する傾向を示した

【0100】

前記試験例 6 の試験結果によれば、フマル酸ステアリルナトリウムが、錠剤総重量の 8 % を超えて存在する場合、主成分の溶出率低下が示されると確認された。具体的には、比較例 6 及び比較例 8 は、実施例 6 及び実施例 8 と溶出様相を比較するとき、溶出率の低下が示された（図 4 及び 5 参照）。さらには、試験例 6 の含量評価結果によれば、各錠剤において、主成分の含量低下がないと確認された（表 16 及び 17 参照）。それらを総合するとき、顆粒の過滑沢により、溶出率低下が示されていると判断された。

10

【0101】

試験例 7：製剤均一性試験

実施例 9 及び実施例 10 の 1 錠当たり含量は、下記表 18 の通りであり、次の順序で製造した。

【0102】

【表 21】

[表 18]

	実施例 9	実施例 10
1. シタグリプチン酸塩水和物	128.5mg	128.5mg
2. ダパグリフロジン L-プロピオン	15.6mg	15.6mg
3. 微結晶セルロース (Av PH102)	117.6mg	117.6mg
4. D-マンニトール	102.0mg	102.0mg
5. スロスカルメロスナトリウム	8.3mg	8.3mg
6. フマル酸ステアリルナトリウム	20.0mg	20.0mg
7. フマル酸ステアリルナトリウム	8.0mg	8.0mg
総計	400mg	

20

【0103】

実施例 9 の製造

(1) 各成分 1,000T 分量を秤量した。

(2) フマル酸ステアリルナトリウム (PRUV (登録商標)) 28.0mg を除いた全ての成分につき、30メッシュ篩を通過させて篩分けを行った。

(3) 篩を通過した粉末を、Bin Mixer を利用し、17rpm で 30 分間混合した。

(4) フマル酸ステアリルナトリウム (PRUV (登録商標)) と、前記 (3) 段階で製造された結果物とを、Bin Mixer を利用し、17rpm、5 分間混合した。

(5) Auto Tab-200TR (市橋精機 (株)、日本) を利用し、横 12.8mm、縦 7.0mm の長方形パンチを利用し、錠剤硬度 12~14kP で打錠した。

【0104】

実施例 10 の製造

(1) 各成分 1,000T 分量を秤量した。

(2) フマル酸ステアリルナトリウム (PRUV (登録商標)) 8.0mg を除いた全ての成分につき、30メッシュ篩を通過させて篩分けを行った。

(3) 篩を通過した粉末を、Bin Mixer を利用し、17rpm で 30 分間混合した。

(4) ローラコンパクタを利用し、ローラ rpm 3.0 / スクリュー rpm 35.0rpm、油圧 2.5Mpa を利用し、圧着フレークを形成した。

(5) オシレータを利用し、前記 (4) 段階で製造されたフレークに対し、20メッシュで篩分けを行った。

(6) 残ったフマル酸ステアリルナトリウム (PRUV (登録商標)) 8.0mg と、前記 (5) 段階で製造された結果物とを、Bin Mixer を利用し、17rpm、5 分間混合

30

40

50

した。

(7) AutoTab-200TR(市橋精機(株)、日本)を利用し、横12.8mm、縦7.0mmの長方形パンチを利用し、錠剤硬度12~14kPで打錠した。

【0105】

今後の性状比較のために、錠剤総質量の約3%に該当する量を、PVA基剤にする商品名Opadryフィルムコーティング基剤を利用し、製品温度40℃でコーティング工程を進めた(実施例13)。

【0106】

実施例11及び実施例12の製造

実施例11及び実施例12の1錠当たり含量は、下記表19の通りであり、次の順序で製造した。

【0107】

【表22】

[表19]

	実施例 11	実施例 12
1. シタグリプチンリン酸塩水和物	128.5mg	128.5mg
2. ダパグリフロジンL-プロリン	15.6mg	15.6mg
3. 微結晶セルロース(Av PH102)	60.8mg	60.8mg
4. 微結晶セルロース(Av PH102)	56.8mg	56.8mg
5. D-マンニトール	102.0mg	1.2.0mg
6. クロスカルメロースナトリウム	4.0mg	4.0mg
7. クロスカルメロースナトリウム	4.3mg	4.3mg
8. フマル酸ステアリルナトリウム	20.0mg	20.0mg
8. フマル酸ステアリルナトリウム	8.0mg	8.0mg
総計	400mg	

【0108】

実施例11の製造

(1) 各成分1,000T分量を秤量した。

(2) シタグリプチンリン酸塩水和物128.5mg、微結晶セルロース60.8mg、D-マンニトール102.0mg、クロスカルメロースナトリウム4.0mg及びフマル酸ステアリルナトリウム20.0mgに対し、30メッシュ篩を通過させて篩分けを行った。

(3) 篩を通過した粉末を、Bin Mixerを利用し、17rpmで30分間混合した。

(4) ローラコンパクトを利用し、ローラrpm3.0/スクリー rpm35.0rpm、油圧2.5MPaを利用し、圧着フレックを形成した。

(5) オシレータを利用し、前記(4)段階で製造されたフレックに対し、20メッシュで篩分けを行った。

(6) 残ったダパグリフロジンL-プロリン15.6mg、微結晶セルロース56.8mg、クロスカルメロースナトリウム4.3mg、フマル酸ステアリルナトリウム8.0mgと、前記(5)段階で製造された結果物とを、Bin Mixerを利用し、17rpm、5分間混合した。

(7) AutoTab-200TR(市橋精機(株)、日本)を利用し、横12.8mm、縦7.0mmの長方形パンチを利用し、錠剤硬度12~14kPで打錠した。

【0109】

実施例12の製造

(1) 各成分1,000T分量を秤量した。

(2) ダパグリフロジンL-プロリン15.6mg、微結晶セルロース60.8mg、D-マンニトール102.0mg、クロスカルメロースナトリウム4.0mg及びフマル

酸ステアリルナトリウム 20.0 mg に対し、30メッシュ篩を通過させて篩分けを行った。

(3) 篩を通過した粉末を、Bin Mixerを利用し、17rpmで30分間混合した。

(4) ローラコンパクトを利用し、ローラrpm 3.0 / スクリューrpm 35.0 rpm、油圧 2.5 Mpa を利用し、圧着フレークを形成した。

(5) オシレータを利用し、前記(4)段階で製造されたフレークに対し、20メッシュで篩分けを行った。

(6) (2) で除外されたシタグリブチンリン酸塩水和物 128.5 mg、微結晶セルロース 56.8 mg、クロスカルメロースナトリウム 4.3 mg、フマル酸ステアリルナトリウム 8.0 mg と、前記(5)段階で製造された結果物とを、Bin Mixerを利用し、17rpm、5分間混合した。

(7) AutoTab-200TR (市橋精機(株)、日本)を利用し、横 12.8 mm、縦 7.0 mm の長方形パンチを利用し、錠剤硬度 12 ~ 14 kp で打錠した。

【0110】

図6は、実施例9ないし12の複合錠剤を製造する工程を示す工程図である。図6に表示された数字は、表18(実施例9及び10)及び表19(実施例11及び12)に表示された成分の数字を示したものである。実施例9の錠剤は、直打法によって製造し、実施例10ないし12の複合錠剤は、圧着工程(roller compaction)によって製造した。

【0111】

含量均一性試験

サンプル製造

実施例9ないし12で製造した錠剤20錠を取って碎き、10錠該当量を取り、500 mL容量フラスコに入れ、300 mLを入れた後、マグネチックバーを入れ、60分間攪拌して完全に溶解させた後、マグネチックバーを除去し、希釈液で標線を合わせる。該液4 mLを取り、50 mL容量フラスコに入れ、希釈液で標線まで合わせ、0.45 µmメンブレンフィルタで濾過して検液にした。以下の条件で試験した。

【0112】

移動相

pH 2.0 緩衝液：アセトニトリル(ACN) = 15 : 5 (v/v)

希釈液

移動相と同一である

【0113】

HPLC条件

カラム：15 cm x 4.6 mm、5 µm CNカラム、またはそれと同等なカラム

ポンプ：1.0 mL / 分

注入量(injection volume)：20 µL

UV ramp：205 nm

分析時間：30分

【0114】

実施例9ないし12で製造した錠剤に係わる製剤均一性試験結果を、下記表に記載した。大韓民国薬典第11改訂一般試験法製剤均一性試験のうち、含量均一性試験の判定方法によって判定するとき、判定値15%以下(n=10)であるとき、適合判定した。

【0115】

【表23】

[表20]

シクリ [®] チ	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12
平均(%)	98.2	101.2	100.4	99.8
標準偏差	6.2	1.2	2.1	2.3
判定値	14.9	2.9	5.1	5.5

10

20

30

40

50

【 0 1 1 6 】

【表 2 4】

[表 2 1]

ダバグリフロジン	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12
平均 (%)	97.8	99.2	98.8	101.0
標準偏差	7.8	2.3	3.3	3.4
判定値	18.7	5.6	7.8	8.2

【 0 1 1 7 】

表 2 0 及び表 2 1 でのように、前記実施例 9 による直打法によって製造した錠剤の場合、錠剤の含量均一性が基準を超えるか、あるいは基準に近接すると知ることができる。それは、シタグリブチン及びダバグリフロジンの低い密度特性（粒度が低く、体積が大きい）によって生じるものであり、実施例 9 の製造方法による場合、顆粒自体のフロー性が大きく阻害され、打錠時、打錠ディスク充填時、均一ではなく、また混合中及び移送中、混合粉間に層分離が生じると予想される。

【 0 1 1 8 】

それと比較し、シタグリブチン及びダバグリフロジンを共に混合し、圧着工程（roller compaction）法で製造した実施例 1 0 で製造した錠剤の場合、含量均一性側面において優れていると分かった。良好に混合された粉末に対し、強圧で塊を形成した後、一定サイズに粉碎し、主成分と賦形剤との分離、及び微粉粒子と大粒子との層分離のような問題になっていた物性を改善させ、製品品質を向上させることができた。

【 0 1 1 9 】

一方、ダバグリフロジン及び賦形剤を含む混合部を、別途に圧着（compacting）した一実施例 1 2 においては、ダバグリフロジンの消失は少なく、シタグリブチン原料が、ダバグリフロジンに比べて粒子が大きく、量が多く、シタグリブチンの含量均一性が、ダバグリフロジンの含量均一性に比べて優秀に示されていると見られる。また、圧着（compacting）されたダバグリフロジン混合部の顆粒化により、フロー性が若干改善され、質量偏差も、良好である結果を示しているように見られる。ただし、滑沢剤により、滑沢されなければならない製剤の総表面積が増大し、最終製造された錠剤の表面滑沢が不十分に見られる様子を示した。

【 0 1 2 0 】

また、シタグリブチン及び賦形剤を含む混合部を、別途に圧着（compacting）した実施例 1 1 においては、シタグリブチン及びダバグリフロジンのいずれの含量均一性も、ダバグリフロジン及び賦形剤を含む混合部を、別途に圧着した実施例 1 2 に比べ、若干すぐれていると確認された。それは、ダバグリフロジンがシタグリブチンに比べ、錠剤において占める比率が低く、顆粒化過程なしに、単純混合だけ進められたためであると見られる。

【 0 1 2 1 】

密度及び粒度分布試験

実施例 1 1 及び実施例 1 2 で製造した顆粒を利用し、体積密度（bulk density）及びタップ密度（tapped density）を測定し、表 2 2 に示し、粒度分布（mesh profile）を測定し、図 7 に示した。

【 0 1 2 2 】

【表 2 5】

[表 2 2]

サンプル	実施例 11	実施例 12
タップ密度/体積密度	0.65/0.44g/mL	0.85/0.65g/mL
Hausner 比	1.47	1.31

10

20

30

40

50

【 0 1 2 3 】

表 2 2 でのように、実施例 1 1 及び実施例 1 2 について測定した体積密度値とタップ密度値とから、Hausner比（タップ密度 / 体積密度）を測定した。その結果、実施例 1 2 は、実施例 1 1 においてよりHausner比値が小さく、良好なフロー性を示し、打錠性を改善させることができるということが分かる。また、図 7 でのように、実施例 1 2 のサンプルは、実施例 1 1 におけるサンプルより、粒度分布が均一であるということが分かる。実施例 1 1 と比較し、実施例 1 2 においては、30ないし60メッシュの顆粒物が増大し、実施例 1 1 対比の粒度が上昇し、粒度サイズ偏差が小さいということを確認することができる。

10

【 0 1 2 4 】

試験例 8：錠剤サイズ測定試験

実施例 1 3 の製造

前記実施例 1 0 と同一の含量及び順序でもって、実施例 1 3 の複合製剤を製造した。次に、性状比較のために、錠剤総質量の約 3 % に該当する量を P V A 基剤にする商品名 Opatry フィルムコーティング基剤を利用し、温度 4 0 でコーティング工程を進めた。

【 0 1 2 5 】

錠剤サイズ測定

実施例 1 3 で製造した錠剤と、ジャヌビア錠及びフォシーガ錠との横縦、厚み及び質量を測定した。図 8 は、(a) ジャヌビア 1 0 0 m g (シタグリブチンとして、1 0 0 m g)、(b) フォシーガ 1 0 m g (ダバグリフロジンプロパンジオール水和物 1 2 . 3 m g)、及び (c) 実施例 1 3 で製造した錠剤を撮影した写真である。

20

【 0 1 2 6 】

【表 2 6】

[表 2 3]

サンプル	ジャヌビア(円形)	フォシーガ(ダイヤモンド)	実施例 13(長方形)
横	10mm	11mm	13mm
縦	10mm	8mm	7mm
厚み	4.3mm	4.2mm	5.0mm
質量	412mg	260mg	410mg

30

【 0 1 2 7 】

前述の表 2 3 及び図 8 でのように、実施例 1 3 の場合、シタグリブチン 1 0 0 m g とダバグリフロジン 1 0 m g との成分を同時に含みながらも、その大きさが、肉眼上または数字上において、2 つの錠剤に比べて増加幅が大きい。また、実施例 1 3 の場合、ジャヌビアの円形錠剤対比で、横が約 3 0 % 増大したが、縦長が約 3 0 % 低減し、類似した面積を有しており、長方形錠剤で喉越えするとき、喉断面を通過するとき、3 種錠剤のうち、最小の断面積を有して食道を通過するように設計されている。それを介し、ジャヌビア錠またはフォシーガ錠の 2 つの錠剤を同時に服用するところに比べ、薬の大きさ、重さ、喉越え時の断面積を画期的に改善したものであることが分かる。

40

【 0 1 2 8 】

当業者であるならば、本発明が、その思想、または本質的な特性を外れずに、他の特定形態に具体化されうるということを認識するであろう。記述された実施例は、全ての面において、単に例示的なものであり、制限的ではない。従って、本発明の範囲は、前述の説明よりは、請求範囲によって提示される。該請求範囲と均等な意味内及び範囲内にある全ての変更は、本発明の範囲内に含まれるものである。

50

【 図 面 】

【 図 1 】

ステアリン酸マグネシウム有無によるフレーク及び錠剤の性状比較		
	処方3 (β-D-ガラクトシド及びβ-D-リブチン 複合成分)	処方4 (複合成分+ステアリン酸マグネシウム除外)
コンパウンディング フレーク性状比較		
打錠後の 錠剤性状比較		

【 図 2 】

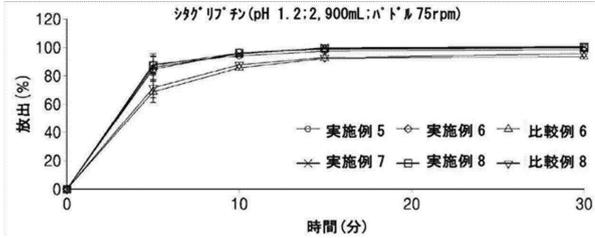
β-D-リブチンと、乳糖以外の賦形剤との 混合打錠剤	β-D-リブチンと乳糖との 混合打錠剤
	

10

【 図 3 】

フマル酸ステアリン酸トリウム (PRUVE) 量別生産性比較		
	比較例 5	実施例 5
打錠後の錠剤性状比較		
混合粉末排出所要時間 (420g 基準)	43 分	24 分

【 図 4 】



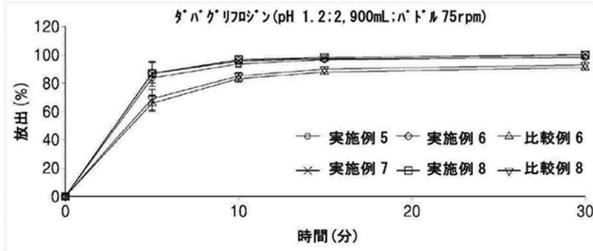
20

30

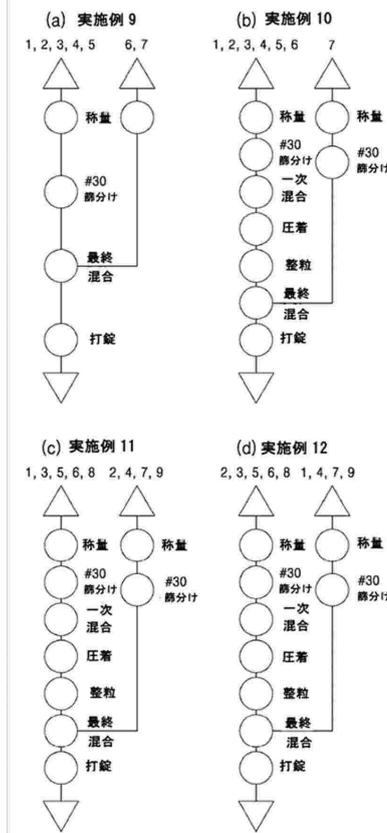
40

50

【 図 5 】



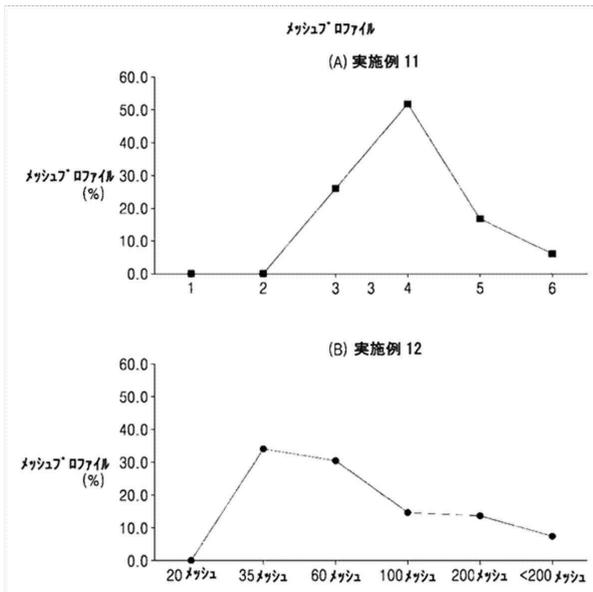
【 図 6 】



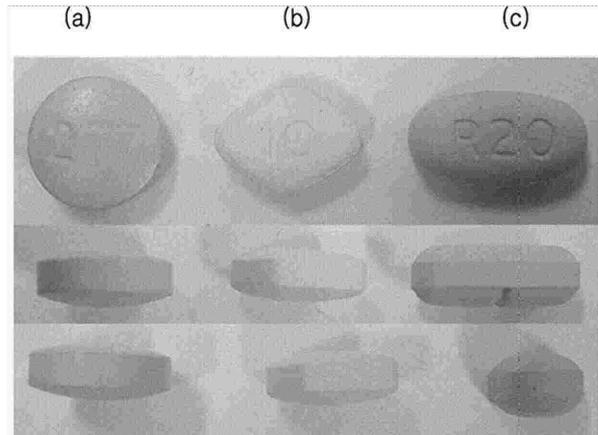
10

20

【 図 7 】



【 図 8 】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/14	(2017.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/10	(2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32

(33)優先権主張国・地域又は機関

韓国(KR)

0、109-701

(72)発明者 キム、チェ ホ

大韓民国 13835 キョンギ - ド クァチョン - シ、ピョルヤン - 口、12、303 - 403

(72)発明者 チョ、チュン ヒョン

大韓民国 18477 キョンギ - ド ファソン - シ、トンタンデロシボム - ギル、276、902 - 704

(72)発明者 キム、ヨン イル

大韓民国 13835 キョンギ - ド クァチョン - シ、ピョルヤン - 口、12、303 - 1104

審査官 井上 政志

(56)参考文献 韓国公開特許第10-2018-0079176(KR, A)

特表2013-538814(JP, A)

特開2019-172672(JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 3 2 7

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 1 / 8 0

A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)