

(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2006-509785

(P2006-509785A)

(43) 公表日 平成18年3月23日(2006.3.23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/194 (2006.01)	A 6 1 K 31/194	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/06 (2006.01)	A 6 1 K 47/06	
A 6 1 K 47/08 (2006.01)	A 6 1 K 47/08	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-556958 (P2004-556958)	(71) 出願人	599139534
(86) (22) 出願日	平成15年11月29日 (2003.11.29)		ハンミ ファーム. シーオー., エル
(85) 翻訳文提出日	平成17年5月30日 (2005.5.30)		ティーディー.
(86) 国際出願番号	PCT/KR2003/002610		大韓民国 キョンギド ファソングン パ
(87) 国際公開番号	W02004/050061		ルタンミョン ハゾリ 893-5
(87) 国際公開日	平成16年6月17日 (2004.6.17)	(71) 出願人	505201043
(31) 優先権主張番号	10-2002-0075126		イルーヤン・ファーム・カンパニー., リ
(32) 優先日	平成14年11月29日 (2002.11.29)		ミテッド
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		大韓民国、キュンキード、449-843
			ヨンギンシ、ドンチョンドン、ナン
			バー185-3
		(74) 代理人	100058479
			弁理士 鈴江 武彦
		(74) 代理人	100091351
			弁理士 河野 哲

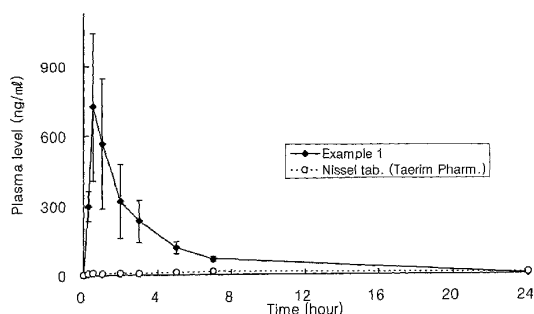
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビフェニルジメチルジカルボン酸の経口用マイクロエマルション組成物

(57) 【要約】

【課題】 改善された生体利用率を有するビフェニルジメチルジカルボン酸 (DDB) の経口用マイクロエマルション組成物を提供。

【解決手段】 ビフェニルジメチルジカルボン酸 (DDB)、共界面活性剤 (co-surfactant)、界面活性剤及びオイルを含む、ビフェニルジメチルジカルボン酸の経口用マイクロエマルション組成物。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ビフェニルジメチルジカルボン酸（DDB）共界面活性剤（co-surfactant）、界面活性剤及びオイルを含む、ビフェニルジメチルジカルボン酸の経口用マイクロエマルジョン組成物。

【請求項 2】

前記ビフェニルジメチルジカルボン酸：共界面活性剤：界面活性剤：オイルが 1：5～300：1～300：1～300 範囲の重量比である請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記共界面活性剤がトランスキュトール、ポリエチレングリコール及びこれらの混合物からなる群から選ばれる請求項 1 に記載の組成物。 10

【請求項 4】

前記界面活性剤がポリオキシエチレングリコール化された天然又は水素化植物性オイル類；ポリオキシエチレン-ソルビタン-脂肪酸エステル類；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル類；ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体；モノ-、ジ-又はモノ/ジ-グリセリド類；ソルビタン脂肪酸エステル類；天然植物性オイルトリグリセリド及びポリアルキレンポリオールの特ランス-エステル化反応産物；及びこれらの混合物からなる群から選ばれる請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記オイルが脂肪酸トリグリセリド類；モノ-、ジ-又はモノ/ジ-グリセリド類；脂肪酸及び一価アルコールのエステル類；プロピレングリコールモノ-又はジ-脂肪酸エステル類；スクアレン及びスクアラン；トコフェロール、トコフェロールアセテート、トコフェロールサクシネート及びポリエチレングリコール-1000-トコフェロールサクシネート；及びこれらの混合物からなる群から選ばれる請求項 1 に記載の組成物。 20

【請求項 6】

水性溶液と接触させると 300 nm 未満の平均粒径を有する微細粒子を形成する請求項 1 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はビフェニルジメチルジカルボン酸（DDB）の改善した経口用マイクロエマルジョン組成物に関する。 30

【背景技術】

【0002】

五味子（Schizandra chinensis）から単離された有効成分のうち一つであるシザンドリン C（Schizandrin C）の合成誘導体であるビフェニルジメチルジカルボン酸は、血清グルタミンピルビン酸特ランスアミナーゼ（SGPT）を低下させることによってウイルスによって引き起こされる急性/慢性肝炎、慢性の肝疾患及び薬物毒性による肝の損傷を含む肝疾患の治療に有用であると知られている。

【0003】

しかし、ビフェニルジメチルジカルボン酸の経口投与の際に生体利用率は水に対する低い水溶性（25℃の水で約 3.6 µg/ml）のため非常に低く、従ってこの溶解度を改善させる種々の方法が報告されている。 40

【0004】

例えば、韓国特許第 10-154612 号はポロキサマーを用いたビフェニルジメチルジカルボン酸固体分散体の製造方法を開示している。しかし、前記分散体の製造工程は非常に複雑であって、ビフェニルジメチルジカルボン酸の生体内の生体利用率は依然として限界があった。

【0005】

また、韓国特許第 10-201907 号は溶媒としてポリエチレングリコールを含むビ 50

フェニルジメチルジカルボン酸の軟質カプセル剤を開示している。しかし、この製剤は水性の体液と接触する際ビフェニルジメチルジカルボン酸が沈殿するので好ましい吸着速度を提供することが困難である。

【0006】

一方、韓国特許第10-306736号は前述した問題を解消するために溶媒としてトリアセチンを含むマイクロエマルジョンを開示している。しかし、トリアセチンは急性経口毒性LD₅₀が1.1g/kg (Handbook of pharmaceutical excipients, p570~571, 3rd Ed., American pharmaceutical association, Washington D.C.) であるため毒性がある。

【0007】

10

【特許文献1】韓国特許第10-154612号

【特許文献2】韓国特許第10-201907号

【特許文献3】韓国特許第10-306736号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

従って、本発明の目的は改善された生体利用率を有するビフェニルジメチルジカルボン酸の経口用マイクロエマルジョン組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

20

本発明の一様態によれば、ビフェニルジメチルジカルボン酸 (DDB)、共界面活性剤 (co-surfactant)、界面活性剤及びオイルを含む、ビフェニルジメチルジカルボン酸の経口用マイクロエマルジョン組成物を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明のマイクロエマルジョン組成物の製造に用いる各構成成分は下記で詳しく説明する。

(1) 活性成分

本発明では、水-難溶性のビフェニルジメチルジカルボン酸を活性成分として用いる。

【0011】

30

(2) 共界面活性剤 (co-surfactant)

本発明で、共界面活性剤は水-難溶性のビフェニルジメチルジカルボン酸 (活性成分) を溶化させて、製剤を乳化させる役割をする。この代表的な例は無毒性のトランスキュトール (ジエチレングリコールモノエチルエーテル)、ポリエチレングリコール (分子量200~600であることが好ましい) 又はこれらの混合物である。

急性経口毒性LD₅₀はトランスキュトールが7.95ml (比重、0.989) / kg (ガットフォセ社のプロダクトプロファイル) であり、ポリエチレングリコールが28.9g/kg (Handbook of pharmaceutical excipients, p570~571, 3rd Ed., American pharmaceutical association, Washington D.C.) である。従って、前記共界面活性剤はトリアセチン (急性経口毒性LD₅₀ 1.1g/kg) に比べて患者により安全である。

40

【0012】

(3) 界面活性剤

本発明で用いる界面活性剤としてはオイル及び共界面活性剤 (co-surfactant) のような親水性成分と水中で安定したエマルジョンを形成させ得る任意の薬剤学的に許容可能な界面活性剤である。この代表的な例は次の通りである：

<1> ポリオキシエチレングリコール化された天然または水素化ヒマシ油のようなポリオキシエチレングリコール化された天然または水素化植物性オイル類 (クレモフォル (登録商標)、バسف社製；及びエッチシーオ (登録商標)、ニッコール社製)、

<2> 脂肪酸がモノーまたはトリラウリル、パルミチル、ステアリルまたはオレイン酸で

50

ある、ポリオキシエチレン—ソルビタン—脂肪酸エステル類（ツーイン（登録商標）、アイシーアイ社製）、

<3> ポリオキシエチレンステアリン酸エステルのようなポリオキシエチレン脂肪酸エステル類（ミルズ（登録商標）、アイシーアイ社製）、

<4> ポリオキシエチレン—ポリオキシプロピレンブロック共重合体（ポロキサマー（登録商標）、プルロニック（登録商標）またはルトロール（登録商標）、バスター社製）、

<5> カプリル／カプリン酸モノー及びジグリセリドのようなモノー、ジーまたはモノー／ジグリセリド類（イミトル（登録商標）、ハルス社製）、

<6> ソルビタンモノラウリル、ソルビタンモノパルミチル及びソルビタンモノステアリルエステルのようなソルビタン脂肪酸エステル類（スパン（登録商標）、アイシーアイ社製）

10

）、および
<7> 天然植物性オイルトリグリセリド及びポリアルキレンポリオールの特ランスエステル化反応産物（ラブラフィル（登録商標）及びラブラソール（登録商標）、ガットフォセ社製）等。

前述した界面活性剤は単独で又は混合物として用いることができ、ポリオキシエチレングリコール化された水素化植物性オイル類が好ましい。

【0013】

(4) オイル

オイルは界面活性剤と混和性であって、水中で安定的に乳化されて安定なマイクロエマルジョンを形成させ得る任意の薬剤学的に許容可能なオイルである。前記オイルの代表的な例は次の通りである：

20

<1> 脂肪酸トリグリセリド類、好ましくは分別化されたココナツオイルのような中級鎖脂肪酸トリグリセリド（ミグリオール（登録商標）812N、ハルス社製；カプテックス（登録商標）、アビテック社製）、

<2> モノー、ジーまたはモノー／ジグリセリド類、好ましくはオレイン酸のモノーまたはジグリセリド類、

<3> 脂肪酸及び一価アルカノールのエステル類、好ましくはイソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、エチルリノレート及びエチルオレートのようなC₈₋₂₀脂肪酸及びC₂₋₃一価アルカノールのエステル類、

<4> プロピレングリコールジカプリレート、プロピレングリコールモノカプリレート、プロピレングリコールジラウレート、プロピレングリコールイソステアレート、プロピレングリコールモノラウレート及びプロピレングリコールリシノレートなどのようなプロピレングリコールモノーまたはジグリセリド脂肪酸エステル類。

30

<5> スクアレン及びスクアランのような炭化水素類、および

<6> トコフェロールまたは、トコフェロールアセテート、トコフェロールサクシネート及びポリエチレングリコール—1000—トコフェロールサクシネート（TPGS）のようなトコフェロール類。

前述のオイルは単独で又は混合物として用いることができ、中級鎖脂肪酸トリグリセリド類及びプロピレングリコールモノカプリレートがより好ましい。

【0014】

40

本発明のマイクロエマルジョン組成物の製造において、活性成分（ビフェニルジメチルジカルボン酸）、共界面活性剤（co-surfactant）、界面活性剤及びオイルは1：5～300：1～300：1～300、好ましくは、1：30～200：40～200：35～200の範囲の重量比に対応する含量で用いる。

【0015】

また、本発明の組成物は経口投与用として薬剤的に許容可能な添加剤、例えば、粘度調節剤、芳香剤、抗酸化剤又は防腐剤などを含有し得る。

本発明の組成物は前記構成成分を混合して均質に溶化させて製造し、これは水性媒質と接触すると300nm以下の平均直径を有する乳化された微細粒子を形成する。

【0016】

50

本発明のマイクロエマルジョン組成物は任意の通常の工程によって硬質又は軟質カプセル剤に製剤化され得る。

ビフェニルジメチルジカルボン酸の通常の日投与量は約 75 ～ 150 mg の範囲であり、これを 1 回又は分割して投与し得る。

【実施例】

【0017】

下記実施例は本発明をより詳しく説明するためのものであって、本発明の範囲はこれによって限定されない。

実施例 1：マイクロエマルジョン組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて軟質カプセル剤を製造した：

	含量 (mg / カプセル剤)
ビフェニルジメチルジカルボン酸	3
トランスキュトール	160
ポリエチレングリコール 400	40
クレモフォール (登録商標) RH 40 (バスケ社製)	136
プロピレングリコールモノカプリレート (ニッコール社製)	72
カプテックス (登録商標) 300 (アビテック社製)	72

【0018】

ビフェニルジメチルジカルボン酸をトランスキュトール及びポリエチレングリコール 400 の混合物に溶かし、これに他の成分を加えて溶化させてマイクロエマルジョン予備濃縮液を得た。その後、生成した予備濃縮液を大韓薬典製剤総則に記載された通常の方法によって軟質カプセル剤に充填して製剤化した。

【0019】

実施例 2：マイクロエマルジョン組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて実施例 1 と同様な方法によって軟質カプセル剤を製造した：

	含量 (mg / カプセル剤)
ビフェニルジメチルジカルボン酸	7.5
トランスキュトール	400
ポリエチレングリコール 400	100
クレモフォール (登録商標) RH 40 (バスケ社製)	340
プロピレングリコールモノカプリレート (ニッコール社製)	180
カプテックス (登録商標) 300 (アビテック社製)	180

【0020】

実施例 3：マイクロエマルジョン組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて実施例 1 と同様な方法によって軟質カプセル剤を製造した：

	含量 (mg / カプセル剤)
ビフェニルジメチルジカルボン酸	3
トランスキュトール	96
ポリエチレングリコール 400	192
クレモフォール (登録商標) RH 40 (バスケ社製)	60
ツイーン (登録商標) 20 (アイシーアイ社製)	20
エチルリノレート	24

【0021】

実施例 4：マイクロエマルジョン組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて実施例 1 と同様な方法によって軟質カプセル剤を製造した：

	含量 (mg / カプセル剤)
ビフェニルジメチルジカルボン酸	3
トランスキュトール	120
ポリエチレングリコール 400	112
クレモフォール (登録商標) RH 40 (バスケ社製)	80

プロピレングリコールモノカプリレート（ニッコール社製） 8 0

【0022】

実施例5：マイクロエマルション組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて実施例1と同様な方法によって軟質カプセル剤を製造した：

含量（mg／カプセル剤）

ビフェニルジメチルジカルボン酸	3	
トランスキュトール	1 2 0	
ポリエチレングリコール400	1 1 2	
クレモフォール（登録商標）RH40（バسف社製）	1 2 4	
プロピレングリコールモノカプリレート（ニッコール社製）	6 0	10
カプテックス（登録商標）300（アビテック社製）	6 0	

【0023】

実施例6：マイクロエマルション組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて実施例1と同様な方法によって軟質カプセル剤を製造した：

含量（mg／カプセル剤）

ビフェニルジメチルジカルボン酸	3	
トランスキュトール	1 8 0	
クレモフォール（登録商標）RH40（バسف社製）	1 5 2	
プロピレングリコールモノカプリレート（ニッコール社製）	7 2	
カプテックス（登録商標）300（アビテック社製）	7 2	20

【0024】

実施例7：マイクロエマルション組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて実施例1と同様な方法によって軟質カプセル剤を製造した：

含量（mg／カプセル剤）

ビフェニルジメチルジカルボン酸	3	
トランスキュトール	1 4 0	
ポリエチレングリコール400	1 4 0	
クレモフォール（登録商標）RH40（バسف社製）	6 0	
ツイーン（登録商標）20（アイシーアイ社製）	2 0	
エチルリノレート	2 4	30
イミトル（登録商標）375（ハルス社製）	4 0	

【0025】

実施例8：マイクロエマルション組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて実施例1と同様な方法によって軟質カプセル剤を製造した：

含量（mg／カプセル剤）

ビフェニルジメチルジカルボン酸	3	
トランスキュトール	1 2 0	
ポリエチレングリコール400	1 1 2	
クレモフォール（登録商標）RH40（バسف社製）	8 0	
プロピレングリコールモノカプリレート（ニッコール社製）	4 0	40
カプテックス（登録商標）300（アビテック社製）	4 0	
ラブラフィル（登録商標）M2125 CS（ガットフォセ社製）	2 0	

【0026】

実施例9：マイクロエマルション組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて実施例1と同様な方法によって軟質カプセル剤を製造した：

含量（mg／カプセル剤）

ビフェニルジメチルジカルボン酸	3	
トランスキュトール	2 1 6	
クレモフォール（登録商標）RH40（バسف社製）	1 1 6	
プロピレングリコールモノカプリレート（ニッコール社製）	7 2	50

カプテックス（登録商標）300（アピテック社製）

72

【0027】

実施例10：マイクロエマルション組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて実施例1と同様な方法によって軟質カプセル剤を製造した：

含量（mg／カプセル剤）

ビフェニルジメチルジカルボン酸

3

トランスキュトール

120

ポリエチレングリコール400

112

ラブラソール（登録商標）（ガットフォセ社製）

80

プロピレングリコールモノカプリレート（ニッコール社製）

80

10

【0028】

実験例1：溶出試験

実施例1、3及び10で製造したカプセル剤及び対照製剤として市販のニッセル（登録商標）錠（テリム製薬）を大韓薬典に記載された溶出試験法（パドル法）によって溶出試験を行った。

各溶離物を一定時間間隔で取って0.45μmのメンブランフィルターを用いて濾過した。各試料に溶出されたビフェニルジメチルジカルボン酸の量を下記の方法を用いて決定した：

【0029】

－試験装置：エルウェカディーティー80

20

－試験液：pH1.2緩衝液、pH4.0緩衝液、pH6.8緩衝液及び蒸留水各900ml

－試験液の温度：37±0.5℃

－回転速度：100±2rpm

－サンプル採取時間：5、10、15、30、45、60、90、120、150、180、240及び360分

－分析法：液体クロマトグラフィー法

－カラム：イネルトシルオーディーエス2（150mm×4.6mm）

－移動相：50%アセトニトリル

－注入量：20μl

30

－流速：1.2ml／分

－検出器：UV278nm

【0030】

溶出されたビフェニルジメチルジカルボン酸の経時含量変化を図1a～4（図1a：蒸留水中の実施例1、図1b：蒸留水中の実施例3、図1c：蒸留水中の実施例10、図2：pH1.2緩衝液中の実施例1、図3：pH4.0緩衝液中の実施例1、図4：pH6.8緩衝液中の実施例1）に示す。

図1a～4に示すように、本発明のマイクロエマルション組成物は多様なpHにおいて対照製剤に比べて高い溶出速度を示した。

【0031】

40

実験例2：乳化された薬物微細粒子の分析

実施例1の製剤が水性溶液と接触すると自然に微細粒子に乳化されるかどうかを確認するために、粒度分布分析を次のように行った。

試験製剤0.1gを蒸留水10mlに希釈した後、粒子分析器（島津、サルダー2002モデル、日本）で粒度分布を測定した。その結果を図5に示す。

図5に示すように、本発明のマイクロエマルション組成物は水性溶液と接触すると約300nm未満の平均粒径を有する乳化された微細粒子を形成することによって、マイクロエマルションを形成する。

【0032】

実験例3：沈殿形成試験

50

実施例 1 の製剤が水性溶液と接触する際に沈殿を生成するかどうかを確認するために、実施例 1 の製剤及び対照製剤（G-セル軟質カプセル剤；グジュ製薬、韓国特許第 10-201907 号）各 0.1 g を蒸留水、人工胃液、人工腸液各 10 ml に希釈した後、沈殿が生成するかどうかを観察した。

沈殿形成試験の結果を下記表 1 に示す。

【0033】

【表 1】

	蒸留水	人工胃液	人工腸液
実施例 1	—	—	—
対照製剤	+	+	+

10

（沈殿有：+、沈殿無：—）

【0034】

表 1 に示したように、本発明のマイクロエマルジョン製剤は水性溶液と接触する際に沈殿を形成しないので、所望の吸収速度及び生体利用率の増加を達成できる。

【0035】

実験例 4：吸収試験

20

本発明の製剤に含有された薬物の生体利用率を調査するために、実施例 1 の製剤（試験製剤）及び対照製剤として市販の製剤（ニッセル（登録商標）錠；テリム製薬）を用いて生体内吸収試験を行った。

14～15 週齢のスプラグードーリ雄ラット（体重：250 g）6 匹に飼料及び水を自由に摂取させながら、4 日以上飼育した。その後、ラットに水のみを自由に摂取させながら、48 時間以上絶食させた。

【0036】

ラットを各々 3 匹で構成される 2 群に分けて、試験または対照製剤をビフェニルジメチルジカルボン酸 12 mg/kg に該当する量で経口投与した。投与の前、及び投与後、15、30、60、120、180、300 及び 420 分、及び 24 時間が経過した時に、各々採血した。メタノール 200 µl を血漿 100 µl に加えた後、振盪した。この混合物を 3,000 rpm で 10 分間遠心分離してから上澄み液を取った後、0.22 µm フィルターでろ過してから LC-MS を利用して次のように分析した。

30

【0037】

—カラム：ウォーターズ MS C18（2.1×150 mm、ガードカラムと共に使用）

—移動相：50%メタノール

—注入量：10 µl

—流速：0.2 ml/分

—検出器：SIR モード m/z：441.2（Na 付加物）

40

その結果を表 2 及び図 6 に示す。

【0038】

【表 2】

製剤	AUC (ng・hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)
実施例 1	2383.6±721.7	726.0±318.1	0.5±0.0
対照製剤	257.3±114.3	22.6±7.6	2.6±2.2
AUC：時間による血中濃度曲線下の 24 時間までの面積 C _{max} ：最高血中濃度 T _{max} ：催告血中濃度を示す際の時間			

10

【0039】

前記表 2 及び図 6 に示したように、実施例 1 の本発明の製剤の生体利用率はニッセル（登録商標）錠に比べて約 9 倍以上向上したことが判明した。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図 1 a】実施例 1、3 及び 10 の本発明のビフェニルジメチルジカルボン酸（DDB）製剤、及び市販のビフェニルジメチルジカルボン酸製剤（ニッセル（登録商標）錠）それぞれの蒸留水における溶出速度（図 1 a：実施例 1、図 1 b：実施例 3、図 1 c：実施例 10）。

20

【図 1 b】実施例 1、3 及び 10 の本発明のビフェニルジメチルジカルボン酸（DDB）製剤、及び市販のビフェニルジメチルジカルボン酸製剤（ニッセル（登録商標）錠）それぞれの蒸留水における溶出速度（図 1 a：実施例 1、図 1 b：実施例 3、図 1 c：実施例 10）。

【図 1 c】実施例 1、3 及び 10 の本発明のビフェニルジメチルジカルボン酸（DDB）製剤、及び市販のビフェニルジメチルジカルボン酸製剤（ニッセル（登録商標）錠）それぞれの蒸留水における溶出速度（図 1 a：実施例 1、図 1 b：実施例 3、図 1 c：実施例 10）。

【図 2】実施例 1 の本発明のビフェニルジメチルジカルボン酸（DDB）製剤、及び市販のビフェニルジメチルジカルボン酸製剤（ニッセル（登録商標）錠）の緩衝液における溶出速度（図 2：pH 1.2 緩衝液、図 3：pH 4.0 緩衝液、図 4：pH 6.8 緩衝液）。

30

【図 3】実施例 1 の本発明のビフェニルジメチルジカルボン酸（DDB）製剤、及び市販のビフェニルジメチルジカルボン酸製剤（ニッセル（登録商標）錠）の緩衝液における溶出速度（図 2：pH 1.2 緩衝液、図 3：pH 4.0 緩衝液、図 4：pH 6.8 緩衝液）。

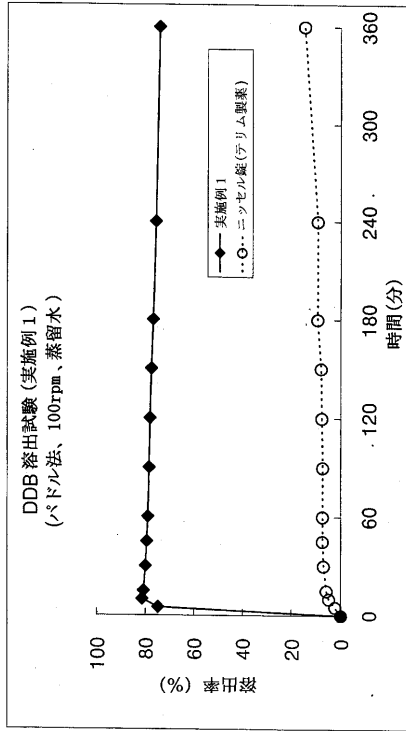
【図 4】実施例 1 の本発明のビフェニルジメチルジカルボン酸（DDB）製剤、及び市販のビフェニルジメチルジカルボン酸製剤（ニッセル（登録商標）錠）の緩衝液における溶出速度（図 2：pH 1.2 緩衝液、図 3：pH 4.0 緩衝液、図 4：pH 6.8 緩衝液）。

40

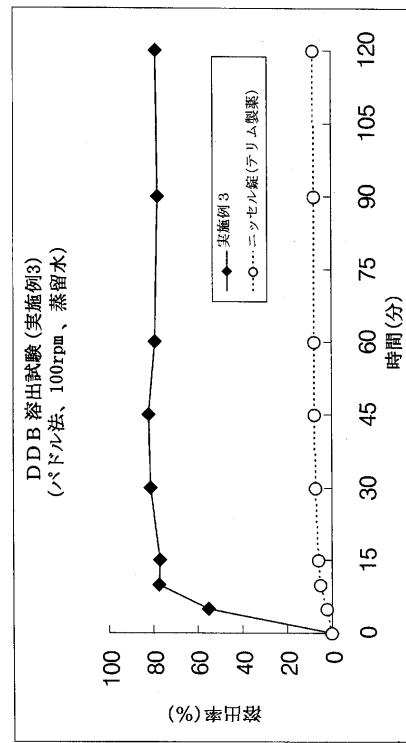
【図 5】実施例 1 の本発明のビフェニルジメチルジカルボン酸製剤が水性溶液と接触する際に形成される乳化された微細粒子の粒度分布。

【図 6】実施例 1 の本発明のビフェニルジメチルジカルボン酸製剤、及び市販のビフェニルジメチルジカルボン酸製剤（ニッセル（登録商標）錠）の生体利用率。

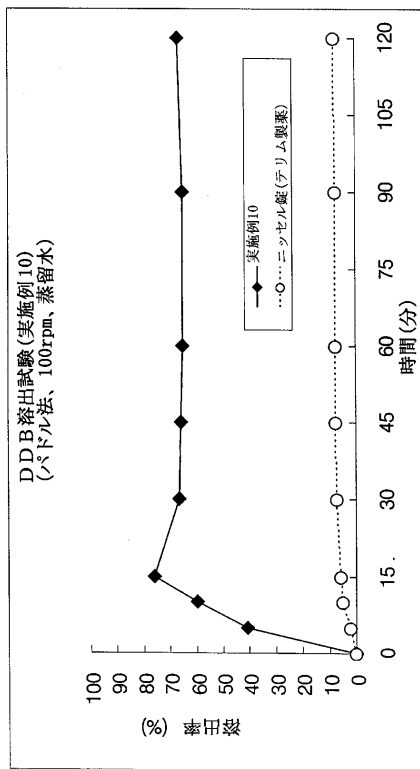
【図 1 a】



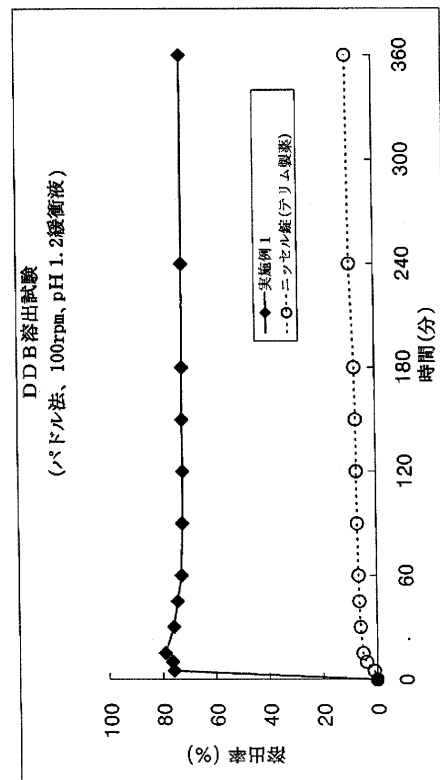
【図 1 b】



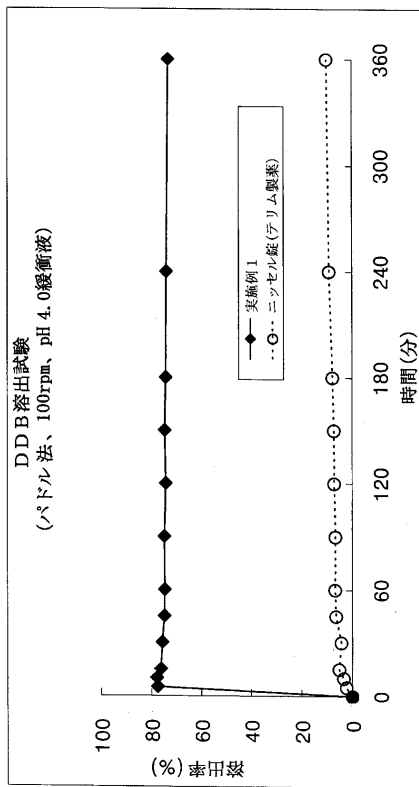
【図 1 c】



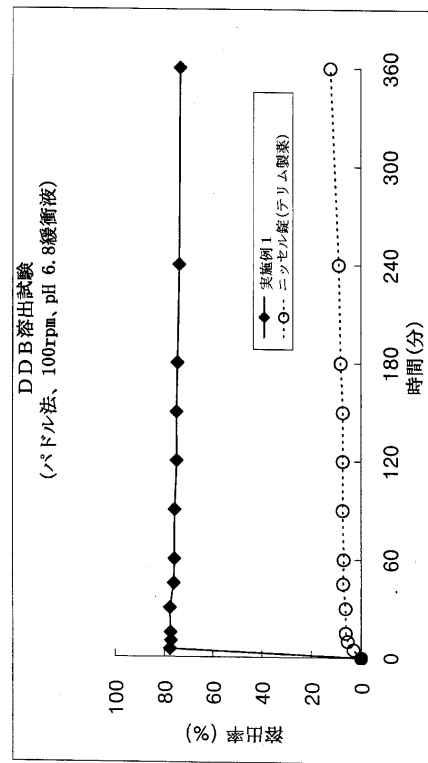
【図 2】



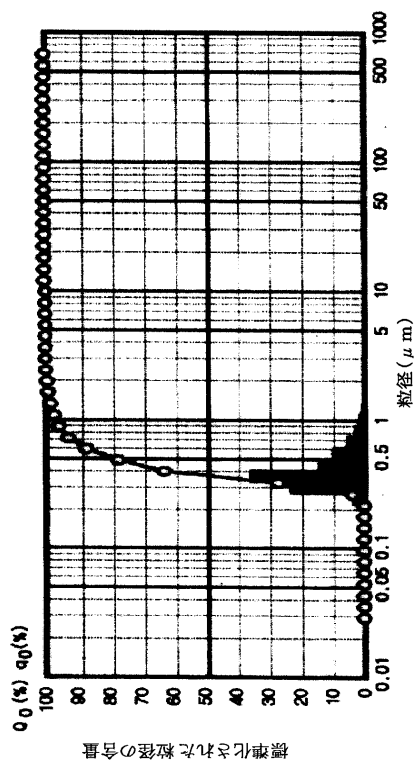
【図 3】



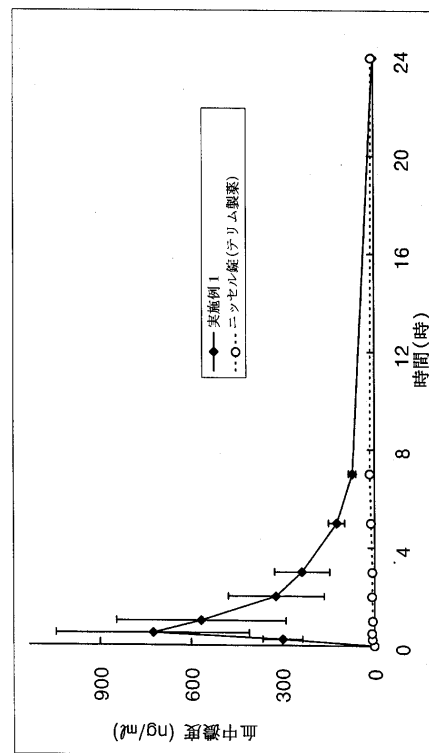
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【手続補正書】

【提出日】平成17年3月17日(2005.3.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ビフェニルジメチルジカルボン酸（DDB）；トランスキュトール、ポリエチレングリコール及びこれらの混合物からなる群から選ばれる共界面活性剤（co-surfactant）；界面活性剤及びオイルを含み、ビフェニルジメチルジカルボン酸：共界面活性剤：界面活性剤：オイルが1：72～96：1～300：1～300範囲の重量比である、ビフェニルジメチルジカルボン酸の経口用マイクロエマルション組成物。

【請求項2】

前記共界面活性剤がトランスキュトール、又はトランスキュトール及びポリエチレングリコールの混合物である請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記界面活性剤がポリオキシエチレングリコール化された天然又は水素化植物性オイル類；ポリオキシエチレン-ソルビタン-脂肪酸エステル類；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル類；ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体；モノ-、ジ-又はモノ／ジ-グリセリド類；ソルビタン脂肪酸エステル類；天然植物性オイルトリグリセリド及びポリアルキレンポリオールの特ランス-エステル化反応産物；及びこれらの混合物からなる群から選ばれる請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記オイルが脂肪酸トリグリセリド類；モノ-、ジ-又はモノ／ジ-グリセリド類；脂肪酸及び一価アルカノールのエステル類；プロピレングリコールモノ-又はジ-脂肪酸エステル類；スクアレン及びスクアラン；トコフェロール、トコフェロールアセテート、トコフェロールサクシネート及びポリエチレングリコール-1000-トコフェロールサクシネート；及びこれらの混合物からなる群から選ばれる請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

水性溶液と接触させると300nm未満の平均粒径を有する微細粒子を形成する請求項1に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はビフェニルジメチルジカルボン酸（DDB）の改善した経口用マイクロエマルション組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

五味子（Schizandra chinensis）から単離された有効成分のうち一つであるシザンドリンC（Schizandrin C）の合成誘導体であるビフェニルジメチルジカルボン酸は、血清グルタミンピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）を低下させることによってウイルスによって引き起こされる急性／慢性肝炎、慢性の肝疾患及び薬物毒性による肝の損傷を含む肝疾患の治療に有用であると知られている。

【0003】

しかし、ビフェニルジメチルジカルボン酸の経口投与の際に生体利用率は水に対する低い水溶性（25℃の水で約3.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）のため非常に低く、従ってこの溶解度を改善させる種々の方法が報告されている。

【0004】

例えば、韓国特許第10-154612号はポロキサマーを用いたビフェニルジメチルジカルボン酸固体分散体の製造方法を開示している。しかし、前記分散体の製造工程は非常に複雑であって、ビフェニルジメチルジカルボン酸の生体内の生体利用率は依然として限界があった。

【0005】

また、韓国特許第10-201907号は溶媒としてポリエチレングリコールを含むビフェニルジメチルジカルボン酸の軟質カプセル剤を開示している。しかし、この製剤は水性の体液と接触する際ビフェニルジメチルジカルボン酸が沈殿するので好ましい吸着速度を提供することが困難である。

【0006】

一方、韓国特許第10-306736号は前述した問題を解消するために溶媒としてトリアセチンを含むマイクロエマルジョンを開示している。しかし、トリアセチンは急性経口毒性LD₅₀が1.1 g/kg (Handbook of pharmaceutical excipients, p570~571, 3rd Ed., American pharmaceutical association, Washington D.C.) であるため毒性がある。

【0007】

【特許文献1】韓国特許第10-154612号

【特許文献2】韓国特許第10-201907号

【特許文献3】韓国特許第10-306736号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

従って、本発明の目的は改善された生体利用率を有するビフェニルジメチルジカルボン酸の経口用マイクロエマルジョン組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の一様態によれば、ビフェニルジメチルジカルボン酸（DDB）、共界面活性剤（co-surfactant）、界面活性剤及びオイルを含む、ビフェニルジメチルジカルボン酸の経口用マイクロエマルジョン組成物を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明のマイクロエマルジョン組成物の製造に用いる各構成成分は下記で詳しく説明する。

（1）活性成分

本発明では、水-難溶性のビフェニルジメチルジカルボン酸を活性成分として用いる。

【0011】

（2）共界面活性剤（co-surfactant）

本発明で、共界面活性剤は水-難溶性のビフェニルジメチルジカルボン酸（活性成分）を溶化させて、製剤を乳化させる役割をする。この代表的な例は無毒性のトランスキュトール（ジエチレングリコールモノエチルエーテル）、ポリエチレングリコール（分子量200~600であることが好ましい）又はこれらの混合物である。

急性経口毒性LD₅₀はトランスキュトールが7.95 ml （比重、0.989）/ kg （ガットフォセ社のプロダクトプロファイル）であり、ポリエチレングリコールが28.9 g/kg (Handbook of pharmaceutical excipients, p570~571, 3rd Ed., American pharmaceutical association, Washington D.C.) である。従って、前記共界面活性剤

はトリアセチン（急性経口毒性 LD_{50} 1.1 g/kg）に比べて患者により安全である。

【0012】

（3）界面活性剤

本発明で用いる界面活性剤としてはオイル及び共界面活性剤（co-surfactant）のような親水性成分と水中で安定したエマルジョンを形成させ得る任意の薬剤学的に許容可能な界面活性剤である。この代表的な例は次の通りである：

- <1> ポリオキシエチレングリコール化された天然または水素化ヒマシ油のようなポリオキシエチレングリコール化された天然または水素化植物性オイル類（クレモフォル（登録商標）、バسف社製；及びエッチシーオ（登録商標）、ニッコール社製）、
- <2> 脂肪酸がモノーまたはトリラウリル、パルミチル、ステアリルまたはオレイン酸である、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類（ツェイン（登録商標）、アイシーアイ社製）、
- <3> ポリオキシエチレンステアリン酸エステルのようなポリオキシエチレン脂肪酸エステル類（ミルズ（登録商標）、アイシーアイ社製）、
- <4> ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロック共重合体（ポロキサマー（登録商標）、プルロニック（登録商標）またはルトロール（登録商標）、バسف社製）、
- <5> カプリル／カプリン酸モノー及びジグリセリドのようなモノー、ジーまたはモノー／ジグリセリド類（イミトル（登録商標）、ハルス社製）、
- <6> ソルビタンモノラウリル、ソルビタンモノパルミチル及びソルビタンモノステアリルエステルのようなソルビタン脂肪酸エステル類（スパン（登録商標）、アイシーアイ社製）、および
- <7> 天然植物性オイルトリグリセリド及びポリアルキレンポリオールの特ランスエステル化反応産物（ラブラフィル（登録商標）及びラブラソール（登録商標）、ガットフォセ社製）等。

前述した界面活性剤は単独で又は混合物として用いることができ、ポリオキシエチレングリコール化された水素化植物性オイル類が好ましい。

【0013】

（4）オイル

オイルは界面活性剤と混和性であって、水中で安定的に乳化されて安定なマイクロエマルジョンを形成させ得る任意の薬剤学的に許容可能なオイルである。前記オイルの代表的な例は次の通りである：

- <1> 脂肪酸トリグリセリド類、好ましくは分別化されたココナツオイルのような中級鎖脂肪酸トリグリセリド（ミグリオール（登録商標）812N、ハルス社製；カプテックス（登録商標）、アビテック社製）、
- <2> モノー、ジーまたはモノー／ジグリセリド類、好ましくはオレイン酸のモノーまたはジグリセリド類、
- <3> 脂肪酸及び一価アルカノールのエステル類、好ましくはイソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、エチルリノレート及びエチルオレートのような C_{8-20} 脂肪酸及び C_{2-3} 一価アルカノールのエステル類、
- <4> プロピレングリコールジカプリレート、プロピレングリコールモノカプリレート、プロピレングリコールジラウレート、プロピレングリコールイソステアレート、プロピレングリコールモノラウレート及びプロピレングリコールリシノレートなどのようなプロピレングリコールモノーまたはジー脂肪酸エステル類。
- <5> スクアレン及びスクアランのような炭化水素類、および
- <6> トコフェロールまたは、トコフェロールアセテート、トコフェロールサクシネート及びポリエチレングリコール-1000-トコフェロールサクシネート（TPGS）のようなトコフェロール類。

前述のオイルは単独で又は混合物として用いることができ、中級鎖脂肪酸トリグリセリド類及びプロピレングリコールモノカプリレートがより好ましい。

【0014】

本発明のマイクロエマルション組成物の製造において、活性成分（ビフェニルジメチルジカルボン酸）、共界面活性剤（co-surfactant）、界面活性剤及びオイルは1：5～300：1～300：1～300、好ましくは、1：30～200：40～200：35～200の範囲の重量比に対応する含量で用いる。

【0015】

また、本発明の組成物は経口投与用として薬剤的に許容可能な添加剤、例えば、粘度調節剤、芳香剤、抗酸化剤又は防腐剤などを含有し得る。

本発明の組成物は前記構成成分を混合して均質に溶化させて製造し、これは水性媒質と接触すると300nm以下の平均直径を有する乳化された微細粒子を形成する。

【0016】

本発明のマイクロエマルション組成物は任意の通常の工程によって硬質又は軟質カプセル剤に製剤化され得る。

ビフェニルジメチルジカルボン酸の通常の日投与量は約75～150mgの範囲であり、これを1回又は分割して投与し得る。

【実施例】

【0017】

下記実施例は本発明をより詳しく説明するためのものであって、本発明の範囲はこれによって限定されない。

実施例1：マイクロエマルション組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて軟質カプセル剤を製造した：

	含量（mg／カプセル剤）
ビフェニルジメチルジカルボン酸	3
トランスキュトール	96
ポリエチレングリコール400	192
クレモフォール（登録商標）RH40（バسف社製）	60
ツイーン（登録商標）20（アイシーアイ社製）	20
エチルリノレート	24

【0018】

ビフェニルジメチルジカルボン酸をトランスキュトール及びポリエチレングリコール400の混合物に溶かし、これに他の成分を加えて溶化させてマイクロエマルション予備濃縮液を得た。その後、生成した予備濃縮液を大韓薬典製剤総則に記載された通常の方法によって軟質カプセル剤に充填して製剤化した。

【0019】

実施例2：マイクロエマルション組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて実施例1と同様な方法によって軟質カプセル剤を製造した：

	含量（mg／カプセル剤）
ビフェニルジメチルジカルボン酸	3
トランスキュトール	120
ポリエチレングリコール400	112
クレモフォール（登録商標）RH40（バسف社製）	80
プロピレングリコールモノカプリレート（ニッコール社製）	80

【0020】

実施例3：マイクロエマルション組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて実施例1と同様な方法によって軟質カプセル剤を製造した：

	含量（mg／カプセル剤）
ビフェニルジメチルジカルボン酸	3
トランスキュトール	120
ポリエチレングリコール400	112
クレモフォール（登録商標）RH40（バسف社製）	124

プロピレングリコールモノカプリレート（ニッコール社製）	6 0
カプテックス（登録商標）3 0 0（アビテック社製）	6 0

【0 0 2 1】

実施例 4：マイクロエマルション組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて実施例 1 と同様な方法によって軟質カプセル剤を製造した：

	含量（m g／カプセル剤）
ビフェニルジメチルジカルボン酸	3
トランスキュトール	1 4 0
ポリエチレングリコール 4 0 0	1 4 0
クレモフォール（登録商標）R H 4 0（バスフ社製）	6 0
ツイーン（登録商標）2 0（アイシーアイ社製）	2 0
エチルリノレート	2 4
イミトル（登録商標）3 7 5（ハルス社製）	4 0

【0 0 2 2】

実施例 5：マイクロエマルション組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて実施例 1 と同様な方法によって軟質カプセル剤を製造した：

	含量（m g／カプセル剤）
ビフェニルジメチルジカルボン酸	3
トランスキュトール	1 2 0
ポリエチレングリコール 4 0 0	1 1 2
クレモフォール（登録商標）R H 4 0（バスフ社製）	8 0
プロピレングリコールモノカプリレート（ニッコール社製）	4 0
カプテックス（登録商標）3 0 0（アビテック社製）	4 0
ラブラフィル（登録商標）M 2 1 2 5 C S（ガットフォセ社製）	2 0

【0 0 2 3】

実施例 6：マイクロエマルション組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて実施例 1 と同様な方法によって軟質カプセル剤を製造した：

	含量（m g／カプセル剤）
ビフェニルジメチルジカルボン酸	3
トランスキュトール	2 1 6
クレモフォール（登録商標）R H 4 0（バスフ社製）	1 1 6
プロピレングリコールモノカプリレート（ニッコール社製）	7 2
カプテックス（登録商標）3 0 0（アビテック社製）	7 2

【0 0 2 4】

実施例 7：マイクロエマルション組成物を含有する軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて実施例 1 と同様な方法によって軟質カプセル剤を製造した：

	含量（m g／カプセル剤）
ビフェニルジメチルジカルボン酸	3
トランスキュトール	1 2 0
ポリエチレングリコール 4 0 0	1 1 2
ラブラソール（登録商標）（ガットフォセ社製）	8 0
プロピレングリコールモノカプリレート（ニッコール社製）	8 0

【0 0 2 5】

実験例 1：溶出試験

実施例 1 及び 7 で製造したカプセル剤及び対照製剤として市販のニッセル（登録商標）錠（テリム製薬）を大韓薬典に記載された溶出試験法（パドル法）によって溶出試験を行った。

各溶離物を一定時間間隔で取って 0. 4 5 u m のメンブランフィルターを用いて濾過した。各試料に溶出されたビフェニルジメチルジカルボン酸の量を下記の方法を用いて決定した：

【0026】

- －試験装置：エルウェカディーティ－80
- －試験液：pH 1.2 緩衝液、pH 4.0 緩衝液、pH 6.8 緩衝液及び蒸留水各 900 ml
- －試験液の温度：37 ± 0.5 °C
- －回転速度：100 ± 2 rpm
- －サンプル採取時間：5、10、15、30、45、60、90、120、150、180、240 及び 360 分
- －分析法：液体クロマトグラフィー法
 - －カラム：イネルトシルオーディーエス 2 (150 mm × 4.6 mm)
 - －移動相：50 % アセトニトリル
 - －注入量：20 µl
 - －流速：1.2 ml / 分
 - －検出器：UV 278 nm

【0027】

溶出されたビフェニルジメチルジカルボン酸の経時含量変化を図 1 b 及び 1 c (図 1 b : 蒸留水中の実施例 1、図 1 c : 蒸留水中の実施例 7) に示す。

図 1 b 及び 1 c に示すように、本発明のマイクロエマルション組成物は多様な pH において対照製剤に比べて高い溶出速度を示した。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図 1 b】実施例 1 及び 7 の本発明のビフェニルジメチルジカルボン酸 (DDB) 製剤、及び市販のビフェニルジメチルジカルボン酸製剤 (ニッセル (登録商標) 錠) それぞれの蒸留水における溶出速度 (図 1 b : 実施例 1、図 1 c : 実施例 7)。

【図 1 c】実施例 1 及び 7 の本発明のビフェニルジメチルジカルボン酸 (DDB) 製剤、及び市販のビフェニルジメチルジカルボン酸製剤 (ニッセル (登録商標) 錠) それぞれの蒸留水における溶出速度 (図 1 b : 実施例 1、図 1 c : 実施例 7)。

【手続補正 3】

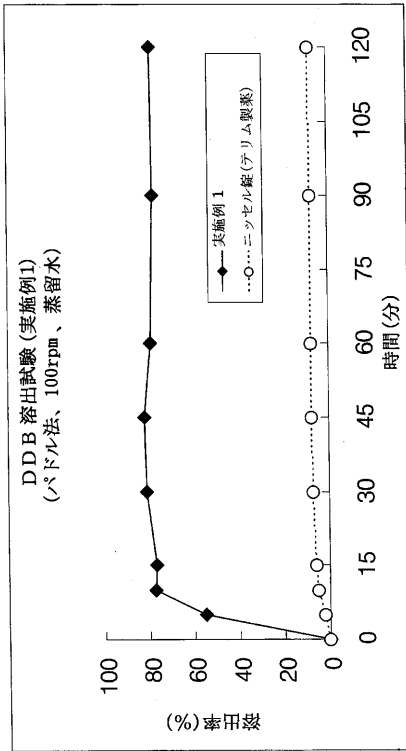
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

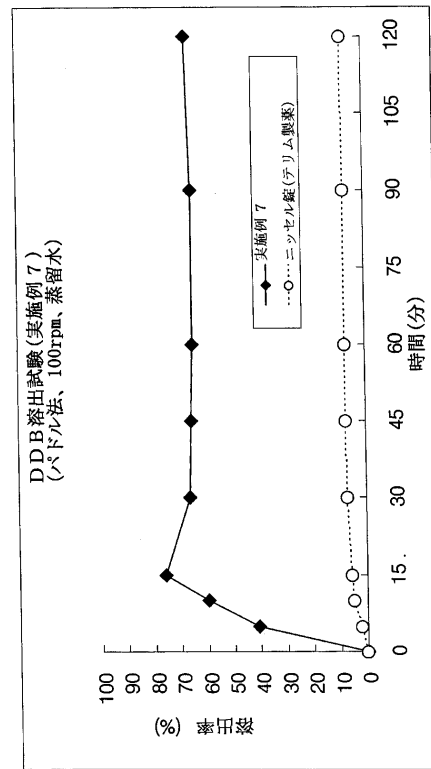
【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 b】



【図 1 c】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR2003/002610
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC7 A61K 9/107 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) IPC7 A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched KOREAN PATENTS AND APPLICATIONS FOR INVENTIONS SINCE 1975 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS, MEDLINE, WPI, USPATFULL, JAPIO		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 1998-83257 A (SANG-CHEOL CHI) 5 DECEMBER 1998 see the whole document	1-2
Y	KR 1999-39932 A (CHONG-KOOK KIM) 5 JUNE 1999 see the whole document	1-2
A	KR 2000-33854 A (GUJU PHARM.) 15 JUNE 2000 see the whole document	1
A	US 6322805 B1 (SAMYANG CORP.) 27 NOVEMBER 2001 see the whole document	1
A	WO 00/40220 A1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 13 JULY 2000 see the whole document	1
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 JANUARY 2004 (29.01.2004)		Date of mailing of the international search report 30 JANUARY 2004 (30.01.2004)
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 YOQ, JUN SEOK Telephone No. 82-42-481-8163 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2003/002610

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
KR1998-83257A	05.12.1998	None	
KR1999-39932A	05.06.1999	None	
KR2000-33854A	15.06.2000	None	
US6322805B1	27.11.2001	AU699988B2 AU7098096A CA2231866A1 CN1197396A DE69625921D1 EP0854731A1 ES2188787T3 JP10512287T KR180334B1 W09710849A1	17.12.1998 09.04.1997 27.03.1997 28.10.1998 27.02.2003 29.07.1998 01.07.2003 24.11.1998 20.03.1999 27.03.1997
W00040220A1	13.07.2000	JP2002534371T2 EP1058539A1	15.10.2002 13.12.2000

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 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, 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, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100088683
弁理士 中村 誠

(74)代理人 100108855
弁理士 蔵田 昌俊

(74)代理人 100075672
弁理士 峰 隆司

(74)代理人 100109830
弁理士 福原 淑弘

(74)代理人 100095441
弁理士 白根 俊郎

(74)代理人 100084618
弁理士 村松 貞男

(74)代理人 100103034
弁理士 野河 信久

(74)代理人 100092196
弁理士 橋本 良郎

(74)代理人 100100952
弁理士 風間 鉄也

(72)発明者 ウー、ジョン・ソ
大韓民国、キュンキード 440-300、スウォンシー、ジャンガング、ジョンジャードン、
バクソルメウル 598-1302

(72)発明者 ジュン、ウォンテ
大韓民国、ソウル 137-030、ソチョグ、ジャムウォンードン、ハンシン・フィフス・ア
パートメント 118-403

(72)発明者 キム、エーグク
大韓民国、インチョン 404-762、ソグ、カジワー2ードン、ジンジュ・アパートメント
305-905

(72)発明者 ヨ、テーソク
大韓民国、ソウル 138-050、ソンパグ、バンギードン、ナンバー89、オリンピック・
ソンスチョン・アパートメント 102-402

(72)発明者 キム、モンソ
大韓民国、キュンキード 472-758、ナムヤンジューシ、オナムーミョン、ナンバー744
-24、ハンクク・アパートメント 103-1706

(72)発明者 ホワン、ミンシク
大韓民国、キュンキード 449-907、ヨンギンシー、ギフナーユプ、シンガルーリ、ナンバ

ー 3 3、ハマン・アパートメント 7 0 1

F ターム(参考) 4C076 AA17 AA56 BB01 CC16 DD09E DD42E DD46E EE23E

4C206 DA37 MA02 MA05 MA42 MA57 MA72 NA07 NA11 ZA75