

(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2017-518985

(P2017-518985A)

(43) 公表日 平成29年7月13日(2017.7.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	4 C 0 7 6
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	4 C 0 8 6
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	
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2016-568448 (P2016-568448)	(71) 出願人	512301868
(86) (22) 出願日	平成27年5月20日 (2015. 5. 20)		シェンゼン サルブリス ファーマシュー
(85) 翻訳文提出日	平成28年11月17日 (2016. 11. 17)		ーティカルズ カンパニー リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/CN2015/079352		SHENZHEN SALUBRIS P
(87) 国際公開番号	W02015/176655		HARMACEUTICALS CO.,
(87) 国際公開日	平成27年11月26日 (2015. 11. 26)		LTD
(31) 優先権主張番号	201410223097.2		中華人民共和国 518040 グアンドン
(32) 優先日	平成26年5月23日 (2014. 5. 23)		フティアン ディストリクト シェン
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		ゼン チェ ゴン ミャオ ナンバー
			6009 シェンナン ロード ルブジン
			プラザ メイン タワー 37F
			37F, Main Tower, Lv
			jing Plaza, Che Gon
			g Miao No. 6009 She
			nnan Road, Futian D
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリサルタン・イソプロキシル固体分散体及び医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、担持量が高く、安定性が高いアリサルタン・イソプロキシル固体分散体、及び、該固体分散体を含有するアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物を提供する。従来技術に比べて、前記アリサルタン・イソプロキシル医薬組成物は安定性が高く、溶出性に優れ、コンプライアンスが高い等の利点を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アリサルタン・イソプロキシルと可溶化担体を含む薬学的に許容可能な担体材料からなるアリサルタン・イソプロキシル固体分散体であって、前記アリサルタン・イソプロキシル固体分散体において、アリサルタン・イソプロキシルと可溶化担体との質量比は 1 : 0.2 ~ 0.45であることを特徴とするアリサルタン・イソプロキシル固体分散体。

【請求項 2】

前記可溶化担体は、ビニルピロリドンの単独重合体又は共重合体、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、セルロースエーテル類、ポリアクリル酸系ポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸セルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートのうちの 1 種又は 2 種以上を任意の比率で混合した混合物であることを特徴とする請求項 1 に記載のアリサルタン・イソプロキシル固体分散体。

10

【請求項 3】

前記可溶化担体は、ポビドン、コポビドン、ポリエチレングリコール、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートのうちの 1 種又は 2 種を任意の比率で混合した混合物であることを特徴とする請求項 1 - 2 のいずれか 1 項に記載のアリサルタン・イソプロキシル固体分散体。

【請求項 4】

前記アリサルタン・イソプロキシルと可溶化担体との質量比は 1 : 0.30 ~ 0.40であることを特徴とする請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載のアリサルタン・イソプロキシル固体分散体。

20

【請求項 5】

前記アリサルタン・イソプロキシル固体分散体には、アリサルタン・イソプロキシルと賦形剤の質量比が 1 : 0.1 ~ 1.0となるように賦形剤を更に含むことを特徴とする請求項 1 - 4 のいずれか 1 項に記載のアリサルタン・イソプロキシル固体分散体。

【請求項 6】

前記アリサルタン・イソプロキシル固体分散体には、アリサルタン・イソプロキシルと賦形剤の質量比が 1 : 0.3 ~ 0.8となるように賦形剤を更に含むことを特徴とする請求項 1 - 4 のいずれか 1 項に記載のアリサルタン・イソプロキシル固体分散体。

30

【請求項 7】

前記賦形剤は、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、微結晶性セルロース、澱粉、アルファ化デンプン、ラクトース、デキストリン、マンニトール、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウムから選ばれる 1 種又は 2 種以上を任意の比率で混合した混合物であることを特徴とする請求項 5 - 6 のいずれか 1 項に記載のアリサルタン・イソプロキシル固体分散体。

【請求項 8】

アリサルタン・イソプロキシル医薬組成物であって、請求項 1 - 7 のいずれか 1 項に記載のアリサルタン・イソプロキシル固体分散体と医薬品添加物からなることを特徴とするアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物。

40

【請求項 9】

前記医薬品添加物は崩壊剤、バインダー、充填剤、潤滑剤のうちの 1 種又は 2 種以上の混合物を含み、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、架橋ポビドン、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、澱粉、アルファ化デンプン等のうちの 1 種又は複数種の混合物であり、前記バインダーは、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポビドン、デンプン糊、ゼラチンのうちの 1 種又は複数種の混合物であり、前記充填剤は、ラクトース、マンニトール、デキストリン、微結晶性セルロース、澱粉、アルファ化デンプン、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシ

50

ウムのうちの１種又は複数種の混合物であり、前記潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、シリカ粉末、タルカムパウダー、ステアリン酸のうちの１種又は複数種の混合物であることを特徴とする請求項８に記載のアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物。

【請求項１０】

固体分散体と崩壊剤との質量比は１：０．０２～０．２０、固体分散体とバインダーとの質量比は１：０．０１～０．０５、固体分散体と充填剤との質量比は１：０．０２～０．２０であることを特徴とする請求項９に記載のアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物。

【請求項１１】

錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤であることを特徴とする請求項８～１０のいずれか１項に記載のアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物。

【請求項１２】

請求項８～１１のいずれか１項に記載の前記アリサルタン・イソプロキシル医薬組成物の高血圧及びその合併症を治療する薬物の製造における用途。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は医薬調製分野に属し、特にアリサルタン・イソプロキシル固体分散体及び該固体分散体を含む医薬組成物に関する。

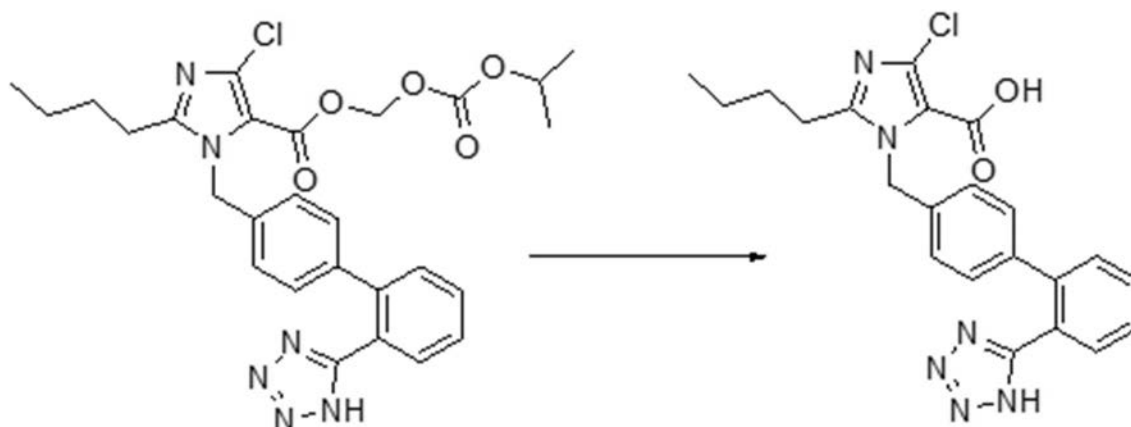
【背景技術】

【０００２】

アリサルタン・イソプロキシル（ＣＡＳ：９４７３３１－０５－７）は、化学名が２－ブチル－４－クロロ－１－〔２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－１，１’－ビフェニール－メチル〕－イミダゾール－５－カルボン酸，１－〔（イソプロポキシ）－カルボニルオキシ〕－メチルエステであり、新規なアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤である。中国特許第ＣＮ２００６８００００３９７．８号では、アリサルタン・イソプロキシル化合物の構造式が開示されており、アリサルタン・イソプロキシルは毒性が低く、血圧降下効果が同類製品（例えばロサルタン）より優れ、体内代謝を行って活性代謝産物（ＥＸＰ３１７４）を生成することで、血圧降下作用を発揮させる。アリサルタン・イソプロキシルはＥＸＰ３１７４のエステル系誘導体であり、水での溶解度が低いため、通常の製剤方法で得た製剤は臨床使用に適用できない。

【０００３】

【化１】



アリサルタン・イソプロキシル

EXP 3174

【０００４】

アリサルタン・イソプロキシルの溶解度が低いという欠陥を克服するために、中国特許第ＣＮ２００８８０００１６６８．０号では、アリサルタン・イソプロキシルの医薬組成

物が提供されており、該医薬組成物は、固体分散技術によって製造されたものであり、担体材料として、ポリエチレングリコール類、ポビドン類、ポリオキシエチレン基を含有する界面活性剤、水溶性セルロースの誘導体、有機酸、糖類、ステロイド系可溶化剤を含み、可溶化剤の添加及び固体分散技術の使用によって、有効成分の溶出性を効果的に向上させることができ、実施例 D 1－D 6 の結果から示されるように、45 分間の溶出率が全て 90 % 以上であり、臨床要求を満たす。しかし、従来技術による製剤手段には欠陥が存在し、具体的には、前記固体分散体の薬物担持量が低く、それによって医薬組成物での有効成分の含有量が低下し、単位製剤の重量が大きくなり、患者のコンプライアンスが悪くなり、臨床使用重量及び血圧降下効果の最適化が実現されていない。

【0005】

従って、製剤の安定性及び溶出性を確保する上に、製剤での有効成分の含有量を向上させて、単位製剤の重量を減少させることは従来技術に存在する技術的課題となっている。本発明は、従来技術の欠点に対して、大量の実験を行うことによって、薬物担持量が高く、溶出性に優れて、安定性が高いという特徴を有し、更に単位製剤の重量を大幅に低減させる新規なアリサルタン・イソプロキシル固体分散体を開発する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、従来技術の欠点を克服し、製剤の安定性及び溶出性を確保する上に、担体材料の種類及び割合を調整することで、固体分散体での有効成分の含有量を向上させ、それによって、薬物担持量が従来技術によるものより高く、且つ該固体分散体を含有する医薬組成物が優れた溶出性、高安定性等の特徴を有し、臨床要求を満たし、更に単位製剤の重量を低下させ、患者のコンプライアンスを改善する高担持型アリサルタン・イソプロキシル固体分散体を開発することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

前記固体分散体の上記有益な効果は下記技術手段によって実現される。

【0008】

アリサルタン・イソプロキシルと可溶化担体を含む薬学的に許容可能な担体材料からなるアリサルタン・イソプロキシル固体分散体であって、前記アリサルタン・イソプロキシル固体分散体において、アリサルタン・イソプロキシルと可溶化担体との質量比は 1 : 0.2 ~ 0.45 であることを特徴とするアリサルタン・イソプロキシル固体分散体。

【0009】

本分野で周知するように、固体分散体は、製剤手段によって有効成分を微結晶、非晶質又は分子として担体材料に高度分散させることで、薬物の溶出性を向上させるのである。薬物担持量は、固体分散体中の単位質量の担体に担持した有効成分の量を意味する。一般的には、固体分散体中の担体材料の使用量の増大は薬物溶出性向上に寄与するが、担体の使用量が特定程度まで増加すれば、薬物溶出性に対する向上作用が制限され、また、担体の使用量が多すぎると、医薬品のコストを向上させるだけでなく、単位製剤の重量を増大する。通常、可溶化効果を実現するために、固体分散体において有効成分と担体材料の質量比を 1 : 5 ~ 20 にするのが一般的であり、なお、特定の薬物では、固体分散体の薬物担持量には更に向上させる余裕がある。

【0010】

従って、固体分散体の製造を研究するに当たって、薬物の溶出を促進すると同時に、剤型の重量を制御し、更に臨床投与量と血圧降下効果の最適化を実現して、コンプライアンスを改善するために、活性薬物と担体材料の種類最適な組み合わせ及び最適な割合を研究する必要がある。しかし、溶出性が高く且つ薬物担持量が高い固体分散体の製造が困難であり、割合を選択するとき、薬物担持量が高すぎると、担体の使用量が少なすぎ、それによって有効成分が安定的に高度分散状態を保持できず、更に固体分散体が製造できず、具体的には、溶出性が不十分になり、また、担体材料の種類も有効成分の分散効果に影響

10

20

30

40

50

する。具体的には、本発明の主要技術は可溶化担体の種類及び使用量に関し、前記可溶化担体は、ポビドン、コポビドン等のビニルピロリドンの単独重合体又は共重合体；ポリビニルアルコール；ポリエチレングリコール（PEG 4000、PEG 6000）；メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロースエーテル類；Eugragit L 100及びS100、II、IIIのアクリル酸樹脂等のポリアクリル酸系ポリマー；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP HP-55）、酢酸セルロースフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）等から選ばれる1種又は2種以上を任意の比率で混合した混合物であり、ポビドン、コポビドン、ポリエチレングリコール（PEG 4000、PEG 6000）、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP HP-55）等のうちの1種又は2種以上を任意の比率で混合した混合物が好ましく、前記アリサルタン・イソプロキシルと可溶化担体との質量比は1：0.2～0.45、好ましくは1：0.30～0.40である。

10

【0011】

その中でも、前記ポビドンは1-ビニル-2-ピロリドン単独重合体であり、平均分子量に応じてPVP k12、PVP k15、PVP k17、PVP k25、PVP k30、PVP k29/32、PVP k60、PVP k120等があり、PVP k29/32が好ましい。前記ヒドロキシプロピルセルロースは、平均分子量に応じてHPC-SSL、HPC-SL、HPC-L、HPC-M、HPC-H等があり、HPC-SLが好ましい。前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、粘度に応じてE3、E5、E6、E15、E50Lv等があり、HPMC E6がある。

20

【0012】

好ましくは、前記アリサルタン・イソプロキシル固体分散体の担体材料は更に賦形剤を含み、前記賦形剤は、崩壊剤、充填剤、バインダー等の可溶化担体以外の医薬品添加物の任意の1種又は2種以上を任意の比率で混合した混合物であってもよく、前記賦形剤の作用としては、有効成分を担持し且つ担体を可溶化させて、有効成分を微結晶、非晶質又は分子として安定的且つ均一に固体分散体に分散させ、同時に固体分散体組成物の崩壊及び有効成分の溶出に寄与する。具体的には、前記賦形剤は、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、微結晶性セルロース、澱粉、アルファ化デンプン、ラクトース、デキストリン、マンニトール、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等から選ばれる1種又は2種以上を任意の比率で混合した混合物、好ましくは架橋ポビドンであり、前記架橋ポビドンは合成架橋N-ビニル-2-ピロリドン単独重合体であり、PVPP XL、PVPP XL-10等がある。

30

【0013】

同様に、前記賦形剤が担持、分散、安定の役割を発揮できるように、賦形剤の添加量を制御する必要がある。賦形剤が少なすぎる場合、固体分散体中の有効成分を担持して安定させる作用を発揮できず、賦形剤が多すぎる場合は、製剤の質量が高くなり、更に、製剤プロセスが複雑になってしまう。具体的には、前記アリサルタン・イソプロキシルと賦形剤との質量比は1：0.10～1.00、好ましくは1：0.30～0.80である。

40

【0014】

好ましくは、前記アリサルタン・イソプロキシルと可溶化担体、賦形剤との質量比は1：0.3～0.4：0.3～0.8である。

【0015】

前記アリサルタン・イソプロキシル固体分散体は、本分野で通常使用される製造方法、例えば、溶媒法、溶媒沈殿法、噴霧乾燥法、流動床法、凍結乾燥法、溶融押出法等、好ましくは流動床法によって製造される。

【0016】

本発明の一好適な実施形態では、アリサルタン・イソプロキシル固体分散体は、

50

可溶化担体を適量の有機溶剤に溶解して、アリサルタン・イソプロキシルを該溶液に溶解して均一に混合し、薬物溶液を調製するステップと、

賦形剤を流動床に投入して、トップスプレー方式で薬物溶液を加え、流動床噴霧造粒を行って前記アリサルタン・イソプロキシル固体分散体を得るステップとを備える流動床法で製造される。

【0017】

たとえば、本発明の前記固体分散体の一好適な実施形態では、組成は以下のとおりである。

【0018】

【表1】

10

成分	質量(部)
アリサルタン・イソプロキシル	1
ポビドン K29／32	0.35
架橋ポビドン	0.35

【0019】

本発明の前記固体分散体の一好適な実施形態では、組成は以下のとおりである。

20

【0020】

【表2】

成分	質量(部)
アリサルタン・イソプロキシル	1
ポビドン K29／32	0.2
架橋ポビドン	0.4

30

【0021】

本発明の前記固体分散体の一好適な実施形態では、組成は以下のとおりである。

【0022】

【表3】

成分	質量(部)
アリサルタン・イソプロキシル	1
ポビドン K29／32	0.3
架橋ポビドン	0.05
微結晶性セルロース	0.30

40

【0023】

本発明の前記固体分散体の一好適な実施形態では、組成は以下のとおりである。

【0024】

【表 4】

成分	質量(部)
アリサルタン・イソプロキシル	1
ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート (HP-55)	0.4
架橋ポビドン	0.35

10

【0025】

本発明は、本発明に記載のアリサルタン・イソプロキシル固体分散体と崩壊剤、バインダー、充填剤、潤滑剤等のうちの1種又は2種以上の混合物を含む医薬品添加物からなるアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物を提供することを別の目的とする。

【0026】

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、架橋ポビドン、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、澱粉、アルファ化デンプン等から選ばれる1種又は複数種の混合物であり、崩壊剤の使用量について、本分野で公知する崩壊効果を実現可能な量であればよい。好ましくは、前記医薬組成物において、固体分散体と崩壊剤との質量比は1：0.02～0.20である。

20

【0027】

前記バインダーは、製剤の処方が必要に応じて添加しても添加しなくてもよく、具体的には、前記バインダーは、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポビドン、デンプン糊、ゼラチン等から選ばれる1種又は複数種の混合物である。バインダーを添加する場合は、バインダーの使用量について、本分野で公知する接着効果を実現可能な量であればよく、好ましくは、前記医薬組成物において、固体分散体とバインダーとの質量比は1：0.01～0.05である。

【0028】

前記充填剤は、製剤の処方が必要に応じて添加しても添加しなくてもよく、具体的には、前記充填剤は、ラクトース、マンニトール、デキストリン、微結晶性セルロース、澱粉、アルファ化デンプン、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等から選ばれる1種又は複数種の混合物であり、充填剤の使用量について、本分野で公知する充填効果を実現可能な量であればよく、好ましくは、前記医薬組成物において、固体分散体と充填剤との質量比は1：0.02～0.20である。

30

【0029】

前記潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、シリカ粉末、タルカムパウダー、ステアリン酸等から選ばれる1種又は複数種の混合物であり、潤滑剤の使用量について、本分野で公知する潤滑効果を実現可能な量であればよい。

【0030】

前記アリサルタン・イソプロキシル医薬組成物は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤等の通常の経口製剤、好ましくは錠剤とカプセル剤である。

40

【0031】

前記医薬組成物は、本分野でよく使用される製剤手段で製造され、具体的には、錠剤の場合は、乾式造粒、湿式造粒の方法で製造されてもよく、直打法で製造されてもよく、カプセル剤の場合は、乾式造粒、湿式造粒又は採用粉末直接充填の方法で製造できる。

【0032】

本発明の前記アリサルタン・イソプロキシル医薬組成物の一実施形態では、処方及び製造方法は以下のとおりである。

【0033】

50

【表 5】

成分	質量(部)
固体分散体	1
微結晶性セルロース	0.10
ラクトース	0.03
架橋ポビドン	0.03
ステアリン酸マグネシウム	0.01
オパドライ (Opadry)	0.02

10

【0034】

製造した固体分散体と添加物を均一に混合して、直接打錠し、コートプレミックスの水分散物でコートしてコート錠剤を得る。

【0035】

本発明の前記アリサルタン・イソプロキシル医薬組成物は、高血圧及びその合併症の治療、好ましくは、軽度、中度本態性高血圧症の治療に用いられ得る。前記高血圧合併症とは高血圧による疾患を指し、心臓合併症例えば左心室肥大、狭心症、心筋梗塞、心不全等；脳卒中例えば出血性脳卒中、虚血性脳卒中、高血圧性脳症等；高血圧腎障害例えば良性細動脈腎硬化症、悪性細動脈腎硬化症、慢性腎不全等；目の病気例えば網膜動脈硬化、眼底変化等を含む。

20

【0036】

従来技術に比べて、本発明は下記利点及び有益な効果を有する。

1、溶出性に優れて安定性が高い等の特徴を有する薬物担持量が高いアリサルタン・イソプロキシル固体分散体を提供する。

2、本発明に記載のアリサルタン・イソプロキシル固体分散体を含んで、溶出性に優れ、安定性が高く、コンプライアンスが高いという特徴を有し、臨床投与量と血圧降下効果の最適化を実現するアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物を提供する。

30

【発明を実施するための形態】

【0037】

以下、実施例を利用して本発明を更に詳細に説明するが、本発明の実施形態はこれらに制限されない。

【0038】

<実施例 1>

【0039】

処方：

【0040】

40

【表 6】

種類	成分	含有量mg／錠
固体分散体	アリサルタン・イソプロキシル	240
	ポビドンK29／32	84
	架橋ポビドン(I)	84
外添添加物	微結晶性セルロース	36
	架橋ポビドン(II)	36
	ステアリン酸マグネシウム	4.6
コート材料	オパドライ (Opadry)	9.6
理論的錠剤重量		494.2

10

【0041】

製造：

【0042】

20

1、固体分散体の製造

薬物とポビドンK29／32を適量のジクロロメタン－エタノール混合溶液に溶解して、架橋ポビドン（I）を流動床に加えて、スプレーガンを使用して調製した溶液をトップスプレー方式で流動床に注入して造粒し、乾燥させてアリサルタン・イソプロキシル固体分散体を得た。更にXRD実験で検出した結果、アリサルタン・イソプロキシルの有効成分は固体分散体に高度分散させており、期待された固体分散体の製造効果を実現することが分かった。

【0043】

2、医薬組成物の製造

固体分散体と残りの材料を均一に混合して、打錠して裸錠を得て、コートしてアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物を得る。

30

【0044】

<実施例2>

【0045】

処方：

【0046】

【表 7】

種類	成分	含有量mg／錠
固体分散体	アリサルタン・イソプロキシル	240
	ポビドンK29／32	48
	架橋ポビドン(I)	96
外添添加物	微結晶性セルロース	37.2
	ラクトース	11.2
	架橋ポビドン(II)	11.2
	ステアリン酸マグネシウム	3.7
コート材料	オパドライ (Opadry)	8.9
理論的錠剤重量		456.2

10

【0047】

製造：

20

【0048】

1、固体分散体の製造

薬物とポビドンK29／32を適量のジクロロメタン－エタノール混合溶液に溶解して、架橋ポビドン（I）を流動床に加えて、スプレーガンを使用して調製した溶液をトップスプレー方式で流動床に注入して造粒し、乾燥させてアリサルタン・イソプロキシル固体分散体を得た。更にXRD実験で検出した結果、アリサルタン・イソプロキシルの有効成分は固体分散体に高度分散させており、期待された固体分散体の製造効果を実現することが分かった。

【0049】

2、医薬組成物の製造

30

固体分散体と残りの材料を均一に混合して、打錠して裸錠を得て、コートしてアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物を得る。

【0050】

<実施例3>

【0051】

処方：

【0052】

【表 8】

種類	成分	含有量mg／錠
固体分散体	アリサルタン・イソプロキシル	240
	ポビドンK29／32	72
	微結晶性セルロース	72
	架橋ポビドン(I)	12
外添添加物	架橋ポビドン(II)	37.2
	ステアリン酸マグネシウム	3.7
コート材料	オパドライ (Opadry)	8.7
理論的錠剤重量		445.6

10

【0053】

製造：

【0054】

20

1、固体分散体の製造

薬物とポビドンK29／32を適量のジクロロメタン－エタノール混合溶液に溶解して、微結晶性セルロースと架橋ポビドン（I）を流動床に加えて、スプレーガンを使用して調製した溶液をトップスプレー方式で流動床に注入して造粒し、乾燥させてアリサルタン・イソプロキシル固体分散体を得た。更にXRD実験で検出した結果、アリサルタン・イソプロキシルの有効成分は固体分散体に高度分散させており、期待された固体分散体の製造効果を実現することが分かった。

【0055】

2、医薬組成物の製造

固体分散体と残りの材料を均一に混合して、打錠して裸錠を得て、コートしてアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物を得る。

30

【0056】

<実施例4>

【0057】

処方：

【0058】

【表 9】

種類	成分	含有量mg／錠
固体分散体	アリサルタン・イソプロキシル	240
	PEG6000	60
	カルボキシメチルスターチ ナトリウム (I)	24
	微結晶性セルロース	96
外添添加物	カルボキシメチルスターチ ナトリウム (II)	48
	ステアリン酸マグネシウム	4.7
コート材料	オパドライ (Opadry)	9.5
理論的錠剤重量		482.2

10

【0059】

製造：

20

【0060】

1、固体分散体の製造

薬物とPEG6000を適量のジクロロメタン－エタノール混合溶液に溶解して、微結晶性セルロースとカルボキシメチルスターチナトリウム（I）を流動床に加えて、スプレーガンを使用して調製した溶液をトップスプレー方式で流動床に注入して造粒し、乾燥させてアリサルタン・イソプロキシル固体分散体を得た。更にXRD実験で検出した結果、アリサルタン・イソプロキシルの有効成分は固体分散体に高度分散させており、期待された固体分散体の製造効果を実現することが分かった。

【0061】

2、医薬組成物の製造

30

固体分散体と残りの材料を均一に混合して、打錠して裸錠を得て、コートしてアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物を得る。

【0062】

<実施例5>

【0063】

処方：

【0064】

【表 1 0】

種類	成分	含有量m g／錠
固体分散体	アリサルタン・イソプロキシル	240
	コポビドン S630	84
	微結晶性セルロース	108
外添添加物	架橋ポビドン	55
	ステアリン酸マグネシウム	4.9
コート材料	オパドライ (Opadry)	9.8
理論的錠剤重量		501.7

10

【0 0 6 5】

製造：

【0 0 6 6】

1、固体分散体の製造

薬物とコポビドン S 6 3 0 を適量のジクロロメタン－エタノール混合溶液に溶解して、微結晶性セルロースを流動床に加え、スプレーガンを使用して調製した溶液をトップスプレー方式で流動床に注入して造粒し、乾燥させてアリサルタン・イソプロキシル固体分散体を得た。更に X R D 実験で検出した結果、アリサルタン・イソプロキシルの有効成分は固体分散体に高度分散させており、期待された固体分散体の製造効果を実現することが分かった。

20

【0 0 6 7】

2、医薬組成物の製造

固体分散体と残りの材料を均一に混合して、打錠して裸錠を得て、コートしてアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物を得る。

【0 0 6 8】

<実施例 6>

30

【0 0 6 9】

処方：

【0 0 7 0】

【表 1 1】

種類	成分	含有量m g／錠
固体分散体	アリサルタン・イソプロキシル	240
	ヒドロキシプロピルセルロース SL	90
	微結晶性セルロース	89
外添添加物	低置換ヒドロキシプロピルセルロース	52
	ステアリン酸マグネシウム	4.7
コート材料	オパドライ (Opadry)	9.5
理論的錠剤重量		485.2

40

50

【0071】

製造：

【0072】

1、固体分散体の製造

薬物とヒドロキシプロピルセルロースSLを適量のジクロロメタン－エタノール混合溶液に溶解して、微結晶性セルロースを流動床に加え、スプレーガンを使用して調製した溶液をトップスプレー方式で流動床に注入して造粒し、乾燥させてアリサルタン・イソプロキシル固体分散体を得た。更にXRD実験で検出した結果、アリサルタン・イソプロキシルの有効成分は固体分散体に高度分散させており、期待された固体分散体の製造効果を実現することが分かった。

10

【0073】

2、医薬組成物の製造

固体分散体と残りの材料を均一に混合して、打錠して裸錠を得て、コートしてアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物を得る。

【0074】

<実施例7>

【0075】

処方：

【0076】

【表12】

20

種類	成分	含有量mg／錠
固体分散体	アリサルタン・イソプロキシル	240
	HPMCP HP－55	96
	架橋ポビドン(I)	84
外添添加物	微結晶性セルロース	25
	架橋ポビドン(II)	25
	ステアリン酸マグネシウム	4.7
コート材料	オパドライ (Opadry)	9.5
理論的錠剤重量		484.2

30

【0077】

製造：

【0078】

1、固体分散体の製造

薬物とHPMCP HP－55を適量のジクロロメタン－エタノール混合溶液に溶解して、架橋ポビドン（I）を流動床に加えて、スプレーガンを使用して調製した溶液をトップスプレー方式で流動床に注入して造粒し、乾燥させてアリサルタン・イソプロキシル固体分散体を得た。更にXRD実験で検出した結果、アリサルタン・イソプロキシルの有効成分は固体分散体に高度分散させており、期待された固体分散体の製造効果を実現することが分かった。

40

【0079】

2、医薬組成物の製造

固体分散体と残りの材料を均一に混合して、打錠して裸錠を得て、コートしてアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物を得る。

50

【 0 0 8 0 】

< 比較例 1 >

【 0 0 8 1 】

処方：

【 0 0 8 2 】

【 表 1 3 】

種類	成分	含有量mg／錠
固体分散体	アリサルタン・イソプロキシル	240
	ポビドン K29／32	128
	架橋ポビドン(I)	320
外添添加物	架橋ポビドン(II)	40
	ラクトース	160
	ステアリン酸	6.4
コート材料	オパドライ (Opadry)	17.9
理論的錠剤重量		912.3

10

20

【 0 0 8 3 】

製造：

【 0 0 8 4 】

1、固体分散体の製造

薬物とポビドンK29／32を適量のジクロロメタン－エタノール混合溶液に溶解して、架橋ポビドン（I）を流動床に加えて、スプレーガンを使用して調製した溶液をトップスプレー方式で流動床に注入して造粒し、乾燥させてアリサルタン・イソプロキシル固体分散体を得た。更にXRD実験で検出した結果、アリサルタン・イソプロキシルの有効成分は固体分散体に高度分散させており、期待された固体分散体の製造効果を実現することが分かった。

30

【 0 0 8 5 】

2、医薬組成物の製造

固体分散体と残りの材料を均一に混合して、打錠して裸錠を得て、コートしてアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物を得る。

【 0 0 8 6 】

< 比較例 2 >

【 0 0 8 7 】

処方：

【 0 0 8 8 】

40

【表 1 4】

種類	成分	含有量m g／錠
固体分散体	アリサルタン・イソプロキシル	240
	ポビドンK29／32	36
	微結晶性セルロース	72
	架橋ポビドン(I)	12
外添添加物	架橋ポビドン(II)	33.8
	ステアリン酸マグネシウム	3.9
コート材料	オパドライ (Opadry)	8.0
理論的錠剤重量		405.7

10

【0089】

製造：

【0090】

20

1、固体分散体の製造

薬物とポビドンK29／32を適量のジクロロメタン－エタノール混合溶液に溶解して、微結晶性セルロースと架橋ポビドン（I）を流動床に加えて、スプレーガンを使用して調製した溶液をトップスプレー方式で流動床に注入して造粒し、乾燥させてアリサルタン・イソプロキシル固体分散体を得た。更にXRD実験を行った結果、アリサルタン・イソプロキシルの有効成分は主に結晶として固体分散体に存在することが分かった。

【0091】

2、医薬組成物の製造

固体分散体と残りの材料を均一に混合して、打錠して裸錠を得て、コートしてアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物を得る。

30

【0092】

<比較例3>

【0093】

処方：

【0094】

【表 15】

種類	成分	含有量mg／錠
固体分散体	アリサルタン・イソプロキシル	240
	POLYOX WSR N-10 NF (ポリオキシエチレン)	72
	微結晶性セルロース	72
	架橋ポビドン(I)	12
外添添加物	架橋ポビドン(II)	4.0
	ステアリン酸マグネシウム	4.0
コート材料	オパドライ (Opadry)	8.1
理論的錠剤重量		412.1

10

【0095】

製造：

【0096】

20

1、固体分散体の製造

薬物とPOLYOX WSR N-10 NFを適量のジクロロメタン－エタノール混合溶液に溶解して、微結晶性セルロースと架橋ポビドン（I）を流動床に加えて、スプレーガンを使用して調製した溶液をトップスプレー方式で流動床に注入して造粒し、乾燥させてアリサルタン・イソプロキシル固体分散体を得た。更にXRD実験を行った結果、アリサルタン・イソプロキシルの有効成分は一部が結晶形態として固体分散体に存在する。

【0097】

2、医薬組成物の製造

固体分散体と残りの材料を均一に混合して、打錠して裸錠を得て、コートしてアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物を得る。

30

【0098】

<実施例8>

【0099】

中国薬局方2010版の付録XCにおける溶出性測定第二法を利用して、実施例1～実施例7、比較例1～比較例3で得たアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物について、pH6.8リン酸塩緩衝液（37℃、溶出媒体900mL、回転数50rpm）での溶出状況を測定し、具体的には、それぞれ15min、30min、45minでサンプリングして、紫外線分光光度法で測定した。

【0100】

【表 16】

項目	15min	30min	45min
実施例1	80%	88%	95%
実施例2	71%	85%	94%
実施例3	86%	90%	96%
実施例4	80%	85%	92%
実施例5	85%	90%	97%
実施例6	71%	85%	95%
実施例7	84%	91%	95%
比較例1	85%	93%	96%
比較例2	65%	73%	80%
比較例3	70%	76%	84%

10

20

【0101】

上記データから明らかなように、実施例1～7で得たアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物は溶出を促進することができ、45分間の溶出率が90%以上に達する。

【0102】

比較例1は、溶出効果が高いが、可溶化担体の使用量が多すぎるため、単位製剤の質量が高くなり、患者のコンプライアンスが悪くなる。

【0103】

比較例2と比較例3の溶出性はいずれも臨床要求を満たせない。具体的には、比較例2は、可溶化担体の添加量が少なすぎるため、有効成分が結晶形態として固体分散体に存在し、製剤の溶出性に悪影響を及ぼし、比較例3は、本発明の前記可溶化担体を使用しないため、有効成分が部分的に結晶形態として固体分散体に存在し、更に製剤の溶出性に悪影響を及ぼす。

30

【0104】

更に研究・実験をした結果、実施例1～7で得たアリサルタン・イソプロキシル医薬組成物は、常温で6ヶ月及び12ヶ月保存した後、有効成分の含有量に有意的な低下がなく、不純物の含有量に有意的な上昇がなく、それにより得た医薬組成物の安定性が高いことが分かった。

【0105】

上記実施例は本発明の好適な実施形態であるが、本発明の実施形態は上記実施例によって制限されず、本発明の主旨や原理を脱逸せずに行った変化、修飾、置換、組合せ、簡略化は、いずれも同等置換と考えられ、本発明の保護範囲に属する。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2015/079352		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
A61K 9/14 (2006.01) i; A61K 31/4178 (2006.01) i; A61K 47/38 (2006.01) i; A61K 47/32 (2006.01) i; A61K 47/34 (2006.01) i; A61P 9/12 (2006.01) 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) A61K A61P				
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) STN, CNABS, CNKI, Chinese Pharmaceutical Patent Database, DWPI, SIPOABS, EMBASE: allisartan isoproxil, Imidazole-5-carboxylic acid, allisartan, sartan, solid dispersion, povidone, Copolyvidone, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, cellulose ether, polyacrylic acid, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	KR 20130092184 A (KOLMAR KOREA), 20 August 2013 (20.08.2013), claims 1-12, and table 1	1-12		
X	CN 102793680 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO), 28 November 2012 (28.11.2012), claims 1-14	1-12		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> * 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 another 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 </td> <td style="vertical-align: top;"> "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 </td> </tr> </table>			* 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 another 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
* 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 another 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 10 August 2015 (10.08.2015)		Date of mailing of the international search report 25 August 2015 (25.08.2015)		
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451		Authorized officer YAO, Zhanghuan Telephone No.: (86-10) 62411131		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2015/079352

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
KR 20130092184 A	20 August 2013	KR 1375290B B1	20 March 2014
CN 102793680 A	28 November 2012	WO 2012159511 A1	29 November 2012
		CN 103260605 A	21 August 2013
		TW 201247201 A	01 December 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/079352

A. 主题的分类

A61K 9/14(2006.01)i; A61K 31/4178(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/34(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

STN, CNABS, CNKI, 中国药物专利数据库, DWPI, SIPOABS, EMBASE; 阿利沙坦酯, 固体分散体, 沙坦, 聚维酮, 共聚维酮, 聚乙烯醇, 聚乙二醇, 纤维素醚, 聚丙烯酸, 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯, 醋酸纤维素邻苯二甲酸酯, 羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯, Imidazole-5-carboxylic acid, allisartan, sartan, solid dispersion, povidone, Copolyvidone, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, cellulose ether, polyacrylic acid, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	KR 20130092184 A (KOLMAR KOREA) 2013年 8月 20日 (2013 - 08 - 20) 权利要求1-12, 表格1	1-12
X	CN 102793680 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO) 2012年 11月 28日 (2012 - 11 - 28) 权利要求1-14	1-12

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2015年 8月 10日

国际检索报告邮寄日期

2015年 8月 25日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
北京市海淀区蓟门桥西土城路6号
100088 中国

传真号 (86-10)62019451

授权官员

姚张欢

电话号码 (86-10)62411131

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/079352

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
KR	20130092184	A	2013年 8月 20日	KR	1375290B	B1	2014年 3月 20日
CN	102793680	A	2012年 11月 28日	WO	2012159511	A1	2012年 11月 29日
				CN	103260605	A	2013年 8月 21日
				TW	201247201	A	2012年 12月 1日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

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 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	

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

(71)出願人 512301868

シェンズェン サルブリス ファーマシューティカルズ カンパニー リミテッド
 SHENZHEN SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO., LTD
 中華人民共和国 518040 グァンドン フティアン ディストリクト シェンズェン チェ
 ゴン ミャオ ナンバー 6009 シェンナン ロード ルブジン プラザ メイン タワー
 37F
 37F, Main Tower, Lvjing Plaza, Che Gong Miao
 No. 6009 Shennan Road, Futian District Shen
 zhen, Guangdong 518040 China

(74)代理人 110001841

特許業務法人梶・須原特許事務所

(72)発明者 イェ グァンハオ

中華人民共和国 518040 グァンドン シェンヂェン フーティエン ディストリクト シ
 ェンナン ロード ナンバー 6009 チェアゴンミャオ リュジン プラザ メイン タワー
 37F

(72)発明者 ブー シュイ

中華人民共和国 518040 グァンドン シェンヂェン フーティエン ディストリクト シ
 ェンナン ロード ナンバー 6009 チェアゴンミャオ リュジン プラザ メイン タワー
 37F

Fターム(参考) 4C076 AA29 AA31 AA36 AA53 BB01 CC11 DD24A DD26A DD29C DD38A
 DD41C DD67A EE06A EE09A EE23A EE31A EE32A EE32B EE33A EE38A
 EE38B EE42B FF02 FF04 FF06 FF09 FF15 FF36
 4C086 AA02 AA10 BC62 GA07 MA02 MA03 MA05 MA35 MA37 MA41
 MA43 NA02 NA03 ZA42