

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6427572号
(P6427572)

(45) 発行日 平成30年11月21日(2018.11.21)

(24) 登録日 平成30年11月2日(2018.11.2)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/4422 (2006.01)	A 6 1 K 31/4422
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505
A 6 1 K 9/24 (2006.01)	A 6 1 K 9/24
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26

請求項の数 10 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-531655 (P2016-531655)
 (86) (22) 出願日 平成26年11月20日(2014.11.20)
 (65) 公表番号 特表2017-501126 (P2017-501126A)
 (43) 公表日 平成29年1月12日(2017.1.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2014/011205
 (87) 国際公開番号 W02015/080433
 (87) 国際公開日 平成27年6月4日(2015.6.4)
 審査請求日 平成29年9月26日(2017.9.26)
 (31) 優先権主張番号 10-2013-0147883
 (32) 優先日 平成25年11月29日(2013.11.29)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 599139534
 ハンミ ファーム. シーオー., エル
 ティーディー.
 大韓民国445-910ギョンギド、ホワ
 ソンシ、パルタンミョン、ムハロ214番
 #893-5, Hajeo-ri, Pal
 tan-myeon, Hwaseong-
 si, Gyeonggi-do 445-
 910, Korea
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100150500
 弁理士 森本 靖

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アムロジピン、ロサルタンおよびロスバスタチンを含む医薬複合製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(1) アムロジピンまたはその医薬的に許容しうる塩、ロスバスタチンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を含む第一の個別部分；および

(2) ロサルタンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を含む第二の個別部分；を含み、

該個別部分が互いに物理的に分離される；医薬複合製剤であって、

第一の個別部分が、添加剤として乳糖水和物および微結晶セルロースを含み、乳糖水和物が、第一の個別部分の総量に基づいて、20~40重量%の量の量で含まれ、微結晶セルロースが、第一の個別部分の総量に基づいて、50~70重量%の量で含まれる、医薬複合製剤

10

【請求項2】

複合製剤が、

(1) アムロジピンまたはその医薬的に許容しうる塩、ロスバスタチンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を含む第一層；および

(2) ロサルタンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を含む第二層；を含む二層錠剤である、請求項1に記載の医薬複合製剤。

【請求項3】

乳糖水和物および微結晶セルロースが、1:1.5~1:3の重量比率で用いられてもよい、請求項1に記載の医薬複合製剤。

20

【請求項4】

第二の個別部分が、ローラー圧縮工程によって製造された顆粒の形態である、請求項1に記載の医薬複合製剤。

【請求項5】

(1)アムロジピンまたはその医薬的に許容しうる塩、ロスバスタチンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を含む第一の個別部分；および

(2)ロサルタンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を含む第二の個別部分；を含み、

該個別部分が互いに物理的に分離される；固定用量複合製剤であって、

第一の個別部分が、添加剤として乳糖水和物および微結晶セルロースを含み、乳糖水和物が、第一の個別部分の総量に基づいて、20～40重量%の量の量で含まれ、微結晶セルロースが、第一の個別部分の総量に基づいて、50～70重量%の量で含まれる、医薬複合製剤

10

【請求項6】

アムロジピンまたはその医薬的に許容しうる塩の量が、アムロジピン遊離塩基形態に換算して、5～10 mgである、請求項5に記載の固定用量複合製剤。

【請求項7】

ロスバスタチンまたはその医薬的に許容しうる塩の量が、ロスバスタチン遊離酸形態に換算して、10～20 mgである、請求項5に記載の固定用量複合製剤。

【請求項8】

ロサルタンまたはその医薬的に許容しうる塩の量が、ロサルタン遊離塩基形態に換算して、45～100 mgである、請求項5に記載の固定用量複合製剤。

20

【請求項9】

a)アムロジピンまたはその医薬的に許容しうる塩、ロスバスタチンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を混合すること；b)ロサルタンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を混合すること；およびc)ステップa)で製造された個別部分およびステップb)で製造された個別部分を、該個別部分が互いに物理的に分離される製剤に装填すること；を含む、医薬複合製剤の製造方法であって、

ステップa)で製造された個別部分が、添加剤として乳糖水和物および微結晶セルロースを含み、乳糖水和物が、ステップa)で製造された個別部分の総量に基づいて、20～40重量%の量の量で含まれ、微結晶セルロースが、ステップa)で製造された個別部分の総量に基づいて、50～70重量%の量で含まれる、医薬複合製剤の製造方法。

30

【請求項10】

ステップb)が、さらに、造粒ステップを含み、ステップc)において、ステップa)で得られた個別部分およびステップb)で得られた顆粒を錠剤化して二層錠剤を得る、請求項9に記載の医薬複合製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アムロジピン、ロサルタンおよびロスバスタチンを含む医薬複合製剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、改善された溶出率および安定性を示す、アムロジピンおよびロスバスタチンを含有する第一の個別部分およびロサルタンを含有する第二の個別部分を含む医薬複合製剤に関する。

40

【背景技術】

【0002】

高血圧症例の約90～95%が、明らかな基礎疾患による原因を持たない高い血圧を意味する原発性高血圧に分類される。原発性高血圧の正確な原因は、不明であるが、心拍出量(心臓によって汲み上げられている血液の体積)の増加または末梢血管抵抗の増加などの多くの因子が、この疾患の発症に寄与すると考えられる。高血圧に関連する危険因子として、飲酒、喫煙、加齢、運動不足、肥満、食事の塩分過多、ストレスなどの心理的要因と

50

環境要因が挙げられる。遺伝的に、両親が高血圧である場合、子供が高血圧になる可能性は、80%である；もし、親の片方が高血圧であるならば、子供が高血圧になる可能性は、25～50%である。

【0003】

高血圧の治療の最終的な目標は、最適血圧を維持して、高血圧によって引き起こされる組織損傷を最小化することである。したがって、予防的生活様式を採用することは、薬の服用と同程度に重要である。高血圧の患者の血圧を140/90 mmHg未満に、そして糖尿病または腎炎を合併症として有する高血圧の患者の血圧を130/80 mmHg未満に保つことが目標である。

【0004】

もし高血圧が治療されるならば、脳卒中および心臓血管障害によって引き起こされる死亡数を減少させることができる。高血圧の患者が適切に治療される場合、脳卒中、心筋梗塞および心不全を経験する危険が、それぞれ約35～40%、20～25%および50%以上まで低下する。収縮期血圧を5 mmHgまで低下させることは、全死因死亡率を集団単位で7%まで減少させ、冠動脈心疾患および脳卒中による死亡率を、それぞれ9%および14%まで減少させることができる。また、血圧は、アルツハイマー病と密接に関連しており、血圧管理は、アルツハイマー病の危険を減少させることができる。

【0005】

上述したように、高血圧患者にとって心血管系の合併症に対する危険因子を回避することは非常に重要なので、継続的血圧管理は、このような患者にとっては絶対不可欠である。さらに、高血圧の治療において長期間薬を服用する必要があるため、予防および治療効果という点で、異なる機序の薬物の併用は個々の薬物以上に有利である。また、併用療法は、個々の薬物の用量を減少させ、そのことによって、個々の薬物の長期投与によって起こる可能性がある副作用を減少させる。

【0006】

一般に、高血圧の治療において頻繁に使用される薬物療法は、それらの作用機序にしたがって、利尿薬、交感神経遮断薬および血管拡張薬に分類され、血管拡張薬は、それらの作用機序にしたがって、以下のようにさらに分類される：アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アンジオテンシンII受容体遮断薬およびカルシウムチャンネル遮断薬。

【0007】

一方、高脂血症は、血液中の過剰に高レベルの脂質が、動脈壁上のプラークの蓄積、次いで、炎症、最終的に心臓血管障害を引き起こす疾患である。近年では、血液中の脂質の異常な量は、脂質異常症として定義される。

【0008】

高脂血症の治療において、生活様式の変化（運動および食事療法など）および理想体重の維持といったような非薬物療法を、薬物療法と併せて用いることができる。スタチン系の薬物が用いられることが多く、これらの薬物は、コレステロール合成を阻害し、それによって血漿LDL-コレステロールレベルの有意な低下を引き起こし、さらにトリグリセリドレベルの部分的低下をももたらす能力をもつHMG-CoA還元酵素阻害剤として働く。

【0009】

アムロジピンは、3-エチル-5-メチル-2-(2-アミノエトキシ-メチル)-4-(2-クロロフェニル)-6-メチル-1,4-ジヒドロ-3,5-ピリジンジカルボン酸塩の一般名であり、特に、ベシル酸アムロジピンは、商品名ノバスク（登録商標）で市販されている。勧告特許第452491号に開示されているように、カンシル酸アムロジピンは、ベシル酸アムロジピンと比較して優れた溶出度および安定性を示し、現在商品名アモジピン（登録商標）で市販されている。アムロジピンは、カルシウムチャンネルを遮断し、狭心症、高血圧および鬱血性心不全などの心臓血管障害の治療に有用である。

【0010】

ロサルタンは、米国特許第5,608,075、5,138,069および5,153,197号に開示されているように、2-ブチル-4-クロロ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)[1,1'-ピフェニル]-4-イ

10

20

30

40

50

ル]メチル]-1H-イミダゾール-5-メタノール]の一般名である。現在、ロサルタンカリウムは、商品名コザール(登録商標)で市販されている。アンジオテンシンIIとその受容体との相互作用を遮断することによって、ロサルタンは、主として、高血圧、心不全、虚血性末梢循環障害、心筋虚血(狭心症)、糖尿病性神経障害および緑内障の治療ならびに心筋梗塞後の心不全の進行の防止に有用である。

【0011】

互いに異なる作用機序を有するアムロジピンおよびロサルタンの複合製剤は、予防および治療効果の点で、個々の薬物よりも有利である。さらに、このような製剤は、個々の薬物の用量を減少させ、そのことによって、個々の薬物の長期投与によって起こる可能性がある副作用を減少させる。複合製剤は、韓国特許第1160151、1232296号などに開示されており、現在、商品名アモサルタン(登録商標)で市販されている。

10

【0012】

ロスバスタチンは、(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ピリミジン-5-イル]-(3R,5S)-3,5-ジヒドロキシヘプ-6-エン酸の一般名であり、現在、商品名クレストール(登録商標)で市販されている。このようなスタチン系の薬物は、コレステロール合成を阻害し、血漿LDL-コレステロールおよびトリグリセリド濃度を低下させるHMG-CoA還元酵素阻害剤として働く。ロスバスタチンは、高コレステロール血症、高リポタンパク血症またはアテローム性動脈硬化症の治療において非常に有効である。

【0013】

高血圧と高脂血症の共出現率は、およそ49%であり、アモサルタン(登録商標)とスタチン系の薬物との共投与は、心臓血管障害の薬物治療において約30%を占める。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

臨床調査において、心臓血管障害のより効果的な治療のために、異なる機序を有するアムロジピン、ロサルタンおよびロスバスタチンを含む複合製剤の必要性が増加している。しかしながら、設計の複雑性ならびに有効成分間の相互作用による溶出および安定性における劣化の可能性により、このような製剤を商品化するのは困難である。

【0015】

本発明を導くために、本発明者らは、従来の製剤の問題を是正するために鋭意検討を行ない、有効成分の溶出率および安定性が、二層錠剤の構造およびその製造方法に従属して変化することを見出し、改善された溶出率および安定性を有する、アムロジピン、ロサルタンおよびロスバスタチンを含む医薬複合製剤を完成させた。

30

【課題を解決するための手段】

【0016】

発明の概略

したがって、優れた溶出および安定性特性を示す、互いに異なる作用機序を有するアムロジピン、ロサルタンおよびロスバスタチンを含む心臓血管障害の治療用の医薬複合製剤を提供することが本発明の目的である。

40

【0017】

本発明の1つの態様において、(1)アムロジピンまたはその医薬的に許容しうる塩、ロスバスタチンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を含む第一の個別部分；およびロサルタンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を含む第二の個別部分；を含み、該個別部分が互いに物理的に分離される、心臓血管障害の予防または治療用の医薬複合製剤を提供する。

【0018】

アムロジピン、ロサルタンおよびロスバスタチンを含む医薬複合製剤を用いて、心臓血管障害を効果的に予防または治療することができる。有効成分間の相互作用を最小化するように設計されているので、医薬複合製剤は、アムロジピン、ロサルタンおよびロスバ

50

タチンの優れた保存安定性および溶出率を示し、したがって、製薬工業において有用でありうる

【0019】

上述およびその他の本発明の目的および特徴は、以下の詳細な記載ならびに図面からさらに明確に理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】本発明の1つの実施態様である二層錠剤を示す概略図である。

【図2】実施例1および比較例1の製剤におけるアムロジピンの溶出率を示すグラフである。

10

【図3】実施例1および比較例1の製剤におけるロスバスタチンの溶出率を示すグラフである。

【図4】実施例1および比較例1の製剤におけるロサルタンの溶出率を示すグラフである。

【図5】実施例1および比較例2の製剤におけるアムロジピンの溶出率を示すグラフである。

【図6】実施例1および比較例2の製剤におけるロスバスタチンの溶出率を示すグラフである。

【図7】実施例1および比較例2の製剤におけるロサルタンの溶出率を示すグラフである。

20

【図8】実施例1～3および比較例3～5の製剤におけるアムロジピンの溶出率を示すグラフである。

【図9】実施例1～3および比較例3～5の製剤におけるロスバスタチンの溶出率を示すグラフである。

【図10】実施例1～3および比較例3～5の製剤におけるロサルタンの溶出率を示すグラフである。

【図11】実施例1および比較例6および7の製剤におけるアムロジピンの溶出率を示すグラフである。

【図12】実施例1および比較例6および7の製剤におけるロスバスタチンの溶出率を示すグラフである。

30

【図13】実施例1および比較例6および7の製剤におけるロサルタンの溶出率を示すグラフである。

【図14】実施例4～6および比較例8～10の製剤におけるアムロジピンの溶出率を示すグラフである。

【図15】実施例4～6および比較例8～10の製剤におけるロスバスタチンの溶出率を示すグラフである。

【図16】実施例4～6および比較例8～10の製剤におけるロサルタンの溶出率を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0021】

40

発明の詳細な記載

本発明は、(1)アムロジピンまたはその医薬的に許容しうる塩、ロスバスタチンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を含む第一の個別部分；および(2)ロサルタンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を含む第二の個別部分；を含み、該個別部分が互いに物理的に分離される、心臓血管障害の予防または治療用の医薬複合製剤を提供する。

【0022】

本発明の複合製剤は、物理的に分離される、すなわち、アムロジピンおよびロサルタンが別々に含まれる、第一および第二の個別部分を含む。したがって、アムロジピンおよびロサルタン間の相互作用は防止され、それによって、改善された安定性を示す。

50

【0023】

本発明の1つの実施態様において、複合製剤における第一の個別部分および第二の個別部分は、それぞれ第一層および第二層である。言い換えれば、複合製剤は、(1)アムロジピンまたはその医薬的に許容しうる塩、ロスバスタチンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を含む第一層；および(2)ロサルタンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を含む第二層；を含む二層錠剤の形態であってもよい(図1参照)。二層錠剤に加えて、本発明のもう1つの実施態様において、第一の個別部分および第二の個別部分が、互いに物理的に分離されるさまざまな形態(たとえば、コアシェル構造)で複合製剤を製造することができる。

【0024】

本発明の複合製剤は、第一の個別部分(または第一層)にアムロジピンまたはその医薬的に許容しうる塩を含む。本発明に用いられるアムロジピンの医薬的に許容しうる塩は、塩化水素、臭化水素、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、ベシル酸塩およびカンシル酸塩などの非毒性酸付加塩(これらに限定されるものではない)を形成することができる医薬的に許容しうるアニオンを含有する酸を用いることによって製造されうる。アムロジピンの医薬的に許容しうる塩が、ベシル酸塩およびカンシル酸塩であるのが好ましく、カンシル酸塩がより好ましい。また、本発明のアムロジピンは、ラセミ混合物および(S)-アムロジピンを包含する。アムロジピンまたはその医薬的に許容しうる塩は、5~10 mgの1日量で投与されてもよい。

【0025】

本発明の複合製剤は、第一の個別部分(または第一層)にロスバスタチンまたはその医薬的に許容しうる塩を含む。ロスバスタチンの医薬的に許容しうる塩の例として、ポリカチオンを有する無機塩、好ましくはロスバスタチンカルシウムが挙げられるが、これらに限定されるものではない。ロスバスタチンまたはその医薬的に許容しうる塩は、10~20 mgの1日量で投与されてもよい。

【0026】

本発明の複合製剤は、第二の個別部分(または第二層)にロサルタンまたはその医薬的に許容しうる塩を含む。ロサルタンの医薬的に許容しうる塩の例として、ポリカチオンを有する無機塩、好ましくはロサルタンカリウムが挙げられるが、これらに限定されるものではない。ロサルタンまたはその医薬的に許容しうる塩は、45~100 mgの1日量で投与されてもよい。

【0027】

本発明の複合製剤において、アムロジピンまたはその医薬的に許容しうる塩、ロスバスタチンまたはその医薬的に許容しうる塩およびロサルタンまたはその医薬的に許容しうる塩は、1:1~4:10~20の重量比で混合されてもよいが、これらに限定されるものではない。

【0028】

本発明において、複合製剤の第一の個別部分および第二の個別部分(または第二層)は、さらに、たとえば、医薬的に許容しうる担体または賦形剤などの医薬的に許容しうる添加剤を含んでもよい。医薬的に許容しうる担体または賦形剤の例として、ラクトース(乳糖水和物)、微結晶セルロース、マンニトール、クエン酸ナトリウム、クエン酸カルシウム、リン酸カルシウム、グリシンおよびデンプン、崩壊剤(たとえば、クロスポビドン、コポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウムおよびケイ酸塩の組み合わせ)ならびに結合剤(ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、スクロース、ゼラチンおよびアラビアゴム)が挙げられる。

【0029】

1つの実施態様において、本発明の複合製剤は、添加剤として第一の個別部分(または第一層)に乳糖水和物および微結晶セルロースを含む。乳糖水和物は、第一の個別部分(または第一層)の総量に基づいて、20~40重量%の量で含まれてもよい。微結晶セルロースは、

10

20

30

40

50

第一の個別部分(または第一層)の総量に基づいて、50~70重量%の量で含まれてもよい。もう1つの実施態様において、乳糖水和物と微結晶セルロースは、1:1.5~1:3の比率で用いられてもよい。

【0030】

乳糖水和物が該範囲で用いられる場合、乳糖水和物は、有効成分の溶出を促進し、それによって速い溶出を可能にする親水性チャンネルを形成することができる。量が該範囲より下であるならば速い溶出プロフィールを得ることはできず、そして、量が該範囲を超えるならば、乳糖水和物の完全な溶解のために必要な時間が延長されることによって有効成分の溶出が遅くなる。微結晶セルロースの場合、もし微結晶セルロースが該範囲で用いられるならば、錠剤化工程は容易になる。しかしながら、該範囲よりも少ない量は、錠剤化工程中の困難性を引き起こす可能性があり、過剰な量は、製剤の大きさを過剰に大きくする可能性がある。

10

【0031】

したがって、アムロジピン、ロスバスタチンおよびロサルタンの溶出率は、該範囲で乳糖水和物および微結晶セルロースを用いることによって有意に改善されうる。

【0032】

1つの実施態様において、本発明の複合製剤の第二の個別部分(または第二層)は、たとえば、圧縮造粒後の打錠などの従来の方法で製造されうる。もう1つの実施態様において、第二の個別部分は、乾式ローラー圧縮工程によって製造された顆粒の形態である。本発明の実験結果によれば、複合製剤が圧縮造粒によって単純に混合された第一の個別部分と第二の個別部分を錠剤化することによって製造された場合に、複合製剤は、アムロジピン、ロスバスタチンおよびロサルタンの改善された溶出率ならびにアムロジピンおよびロスバスタチンの優れた溶出プロフィールを示した。

20

【0033】

複合製剤が、アムロジピン、ロスバスタチンおよびロサルタンを単純に混合することによって製造される場合に、ロサルタンのゲル化の問題が起きる。ロサルタンは、純水に容易に溶出し、相対的に高いpH(たとえば、pH 4.0、pH 6.8)で容易に放出されるが、低いpH(たとえば、pH 1.2、pH 2.0)では、そのゲル化により、非常にゆっくりと放出される。製剤は、経口投与される場合、低いpH値を有する酸性の胃液に最初に晒されるので、この問題は、製剤の溶出率およびバイオアベイラビリティに望ましくない影響を与える。比較例1において実証されるように、ロサルタンのゲル化は製剤内で進行するので、アムロジピンおよびロスバスタチンは、ロサルタンゲル内に捕捉され、少ししか溶出しない。3つの成分を単に混合することによって製造された比較例1の単層錠剤の溶出結果は、「pH1.2で30分の時点での80%溶出」よりも有意に低かった。

30

【0034】

それに対して、本発明の複合製剤は、ロサルタンを含む第二の個別部分から、アムロジピンおよびロスバスタチンを含む第一の個別部分を分離することによって、ロサルタンの接触面積を減少させる。結果として、本発明の複合製剤は、ロサルタンのゲル化を、低いpH条件下で防げることができ、アムロジピン、ロスバスタチンおよびロサルタンの改善された安定性および溶出率が示される。

40

【0035】

一方、本発明は、また、(1)アムロジピンまたはその医薬的に許容しうる塩、ロスバスタチンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を含む第一の個別部分；および(2)ロサルタンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を含む第二の個別部分；を含み、該個別部分が互いに物理的に分離される、心臓血管障害の予防または治療用の固定用量複合製剤を提供する。

【0036】

固定用量複合製剤の1つの実施態様において、アムロジピンまたはその医薬的に許容しうる塩の量は、アムロジピン遊離塩基形態に換算して、5~10 mgである。固定用量複合製剤の1つの実施態様において、ロスバスタチンまたはその医薬的に許容しうる塩の量は、

50

ロスバスタチン遊離酸形態に換算して、10~20 mgである。また、固定用量複合製剤の1つの実施態様において、ロサルタンまたはその医薬的に許容しうる塩の量は、ロサルタン遊離塩基形態に換算して、45~100 mgである。

【0037】

さらに、本発明のもう1つの態様において、本発明は、a)アムロジピンまたはその医薬的に許容しうる塩、ロスバスタチンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を混合すること；b)ロサルタンまたはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる添加剤を混合すること；およびc)ステップa)で製造された個別部分およびステップb)で製造された個別部分を、該個別部分が互いに物理的に分離される製剤に装填すること；を含む、心臓血管障害の予防または治療用の医薬複合製剤の製造方法を提供する。

10

【0038】

1つの実施態様において、ステップb)は、さらに、造粒ステップを含み、ステップc)において、ステップa)で得られた個別部分およびステップb)で得られた顆粒を錠剤化して二層錠剤を得る。

【0039】

本発明において、心臓血管障害は、狭心症、高血圧、動脈けいれん、心不整脈、心肥大、脳梗塞、鬱血性心不全および心筋梗塞から選ばれるが、これらに限定されるものではない。

【0040】

以下の実施例によって、本発明をさらに詳しく記載する。しかしながら、これらの実施例は、説明を目的としてのみ提供されるものであり、本発明を制限するものではない。

20

【実施例】

【0041】

実施例 1 - 3

圧縮造粒法を用いることによる複合二層錠剤の製造

下記表1に記載の成分にしたがって、カンシル酸アムロジピン、ロスバスタチンカルシウム、乳糖水和物、微結晶セルロースおよびクロスポビドンを混合し、30メッシュスクリーンを通して篩にかけ、ステアリン酸マグネシウムを加え、最後に、ミキサーで混合して、アムロジピンおよびロスバスタチンを含む個別部分を得た。

30

【0042】

一方、ロサルタンカリウム、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスポビドンを混合し、30メッシュスクリーンを通して篩にかけた。次いで、篩にかけた粉末を、ローラー圧縮機(WP200、Alexanderwerk)を用い、最小圧縮力20 kN、2~10 rpmの回転速度にて圧縮して、薄片形状の顆粒を形成した。このようにして得られた顆粒を、フィッツ・ミル(BAS 06、Fitzpatrick、USA)を用いて粉碎し、20メッシュスクリーンを通して篩にかけ、ステアリン酸マグネシウムを加え、最後に、ミキサーで混合して、ロサルタンを含む個別部分を得た。

【0043】

続いて、個別部分を、打錠機(Kilian Synthesis 700、ドイツ)によって、アムロジピンおよびロスバスタチンを含む個別部分(第一層、上層)およびロサルタンを含む個別部分(第二層、下層)を含む複合二層錠剤に製剤した。

40

【0044】

【表1】

成分	成分(mg)	実施例1	実施例2	実施例3
アムロジピン+ロスバスタチンを含む個別部分	カンシル酸アムロジピン	7.8 (アムロジピン、5 mg)	7.8	7.8
	ロスバスタチンカルシウム	20.8 (ロスバスタチン、20 mg)	20.8	20.8
	乳糖水和物	52.0	52.0	104.0
	微結晶セルロース	104.0	156.0	156.0
	クロスポビドン	10.0	10.0	10.0
	ステアリン酸マグネシウム	2.0	2.0	2.0
第一層における乳糖水和物の比率		26%	21%	35%
第一層における微結晶セルロースの比率		53%	63%	52%
ロサルタンを含む個別部分	ロサルタンカリウム	100.0 (ロサルタン、91.6 mg)	100.0	100.0
	微結晶セルロース	182.0	182.0	182.0
	クロスポビドン	15.0	15.0	15.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	4.0	4.0	4.0
	ステアリン酸マグネシウム	3.0	3.0	3.0

【0045】

比較例1

乾式直接打錠法を用いることによる単層錠剤の製造

下記表2に記載の成分にしたがって、カンシル酸アムロジピン、ロスバスタチンカルシウム、ロサルタンカリウム、乳糖水和物、微結晶セルロースおよびクロスポビドンおよびヒドロキシプロピルセルロースを混合し、30メッシュスクリーンを通して篩にかけ、ステアリン酸マグネシウムを加え、最後に、ミキサーで混合した。混合粉末を製剤して、単層錠剤を得た。

【0046】

【表2】

成分	比較例1
カンシル酸アムロジピン	7.8(アムロジピン、5 mg)
ロスバスタチンカルシウム	20.8(ロスバスタチン、20 mg)
ロサルタンカリウム	100.0(ロサルタン、91.6 mg)
乳糖水和物	52.0
微結晶セルロース	286.0
クロスポビドン	25.0
ヒドロキシプロピルセルロース	4.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

【0047】

比較例 2乾式直接打錠法を用いることによる二層錠剤の製造

下記表 3 に記載の成分にしたがって、カンシル酸アムロジピン、ロスバスタチンカルシウム、ロサルタンカリウム、乳糖水和物、微結晶セルロースおよびクロスポビドンを混合し、30メッシュスクリーンを通して篩にかけ、ステアリン酸マグネシウムを加え、最後に、ミキサーで混合して、アムロジピンおよびロスバスタチンを含む個別部分を得た。

【 0 0 4 8 】

一方、ロサルタンカリウム、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスポビドンを混合し、30メッシュスクリーンを通して篩にかけ、ステアリン酸マグネシウムを加え、最後に、ミキサーで混合して、ロサルタンを含む個別部分を得た。

10

【 0 0 4 9 】

続いて、個別部分を、打錠機によって、アムロジピンおよびロスバスタチンを含む個別部分(第一層、上層)およびロサルタンを含む個別部分(第二層、下層)を含む複合二層錠剤に製剤した。

【 0 0 5 0 】

【表 3】

構成部分	成分(mg)	比較例2
アムロジピン+ロスバスタチンを含む個別部分	カンシル酸アムロジピン	7.8 (アムロジピン、5 mg)
	ロスバスタチンカルシウム	20.8 (ロスバスタチン、20 mg)
	乳糖水和物	52.0
	微結晶セルロース	104.0
	クロスポビドン	10.0
	ステアリン酸マグネシウム	2.0
ロサルタンを含む個別部分	ロサルタンカリウム	100.0 (ロサルタン、91.6 mg)
	微結晶セルロース	182.0
	クロスポビドン	15.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	4.0
	ステアリン酸マグネシウム	3.0

20

30

【 0 0 5 1 】

比較例 3 - 5圧縮造粒法を用いることによる複合二層錠剤の製造

下記表 4 に記載の成分にしたがって、ラクトースおよびセルロースの比率を変える以外は実施例 1 の手順を繰り返して、複合二層錠剤を得た。

【 0 0 5 2 】

40

【表 4】

構成部分	成分(mg)	比較例3	比較例4	比較例5
アムロジピン +ロスバスタ チンを含む個 別部分	カンシル酸アムロジピン	7.8 (アムロジピン、5 mg)	7.8	7.8
	ロスバスタチンカルシウ ム	20.8 (ロスバスタチン、2 0 mg)	20.8	20.8
	乳糖水和物	-	52.0	104.0
	微結晶セルロース	104.0	52.0	52.0
	クロスボビドン	10.0	10.0	10.0
	ステアリン酸マグネシウ ム	2.0	2.0	2.0
第一層における乳糖水和物の比率		0%	36%	53%
第一層における微結晶セルロースの比率		72%	36%	26%
ロサルタンを 含む個別部分	ロサルタンカリウム	100.0 (ロサルタン、91.6 mg)	100.0	100.0
	微結晶セルロース	182.0	182.0	182.0
	クロスボビドン	15.0	15.0	15.0
	ヒドロキシプロピルセル ロース	4.0	4.0	4.0
	ステアリン酸マグネシウ ム	3.0	3.0	3.0

10

20

【0053】

比較例 6

個別部分に異なる組合せの有効成分を有する複合二層錠剤の製造

下記表 5 に記載の成分を用いる以外は実施例 1 の手順を繰り返して、第一の個別部分にアムロジピンをおよびロサルタンを含み、第二の個別部分にロスバスタチンを含む複合二層錠剤を得た。

30

【0054】

【表5】

構成部分	成分(mg)	比較例6
アムロジピン+ロサルタンを含む個別部分	カンシル酸アムロジピン	7.8 (アムロジピン、5 mg)
	ロサルタンカリウム	100.0 (ロサルタン、91.6 mg)
	乳糖水和物	52.0
	微結晶セルロース	104.0
	クロスポビドン	10.0
	ステアリン酸マグネシウム	2.0
ロスバスタチンを含む個別部分	ロスバスタチンカルシウム	20.8 (ロスバスタチン、20 mg)
	微結晶セルロース	182.0
	クロスポビドン	15.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	4.0
	ステアリン酸マグネシウム	3.0

10

20

【0055】

比較例7

個別部分に異なる組合せの有効成分を有する複合二層錠剤の製造

下記表6に記載の成分を用いる以外は実施例1の手順を繰り返して、第一の個別部分にアムロジピンを含み、第二の個別部分にロサルタンおよびロスバスタチンを含む複合二層錠剤を得た。

【0056】

【表6】

構成部分	成分(mg)	比較例7
アムロジピンを含む個別部分	カンシル酸アムロジピン	7.8 (アムロジピン、5 mg)
	乳糖水和物	52.0
	微結晶セルロース	104.0
	クロスポビドン	10.0
	ステアリン酸マグネシウム	2.0
ロサルタンを含む個別部分+ロスバスタチン	ロサルタンカリウム	100.0 (ロサルタン 91.6 mg)
	ロスバスタチンカルシウム	20.8 (ロスバスタチン、20 mg)
	微結晶セルロース	182.0
	クロスポビドン	15.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	4.0
	ステアリン酸マグネシウム	3.0

30

40

【0057】

50

実施例 4 - 6

異なる量の有効成分を有する複合二層錠剤の製造

下記表 7 に記載の成分にしたがって、実施例 1 - 3 とは異なる量の有効成分を有する複合二層錠剤を製造した。

【 0 0 5 8 】

【表 7】

構成部分	成分(mg)	実施例4	実施例5	実施例6
アムロジ ピン+ロス バスタチ ンを含む 個別部分	カンシル酸アムロジ ピン	7.8 (アムロジピン、5 mg)	7.8	7.8
	ロスバスタチンカル シウム	10.8 (ロスバスタチン 、10 mg)	10.8	10.8
	乳糖水和物	52.0	52.0	104.0
	微結晶セルロース	104.0	156.0	156.0
	クロスポビドン	10.0	10.0	10.0
	ステアリン酸マグネ シウム	2.0	2.0	2.0
第一層における乳糖水和物の比率		28%	22%	36%
第一層における微結晶セルロース の比率		56%	65%	54%
ロサルタンを含む 個別部分	ロサルタンカリウム	50.0 (ロサルタン、45. 8 mg)	50.0	50.0
	微結晶セルロース	91.0	91.0	91.0
	クロスポビドン	7.5	7.5	7.5
	ヒドロキシプロピル セルロース	2.0	2.0	2.0
	ステアリン酸マグネ シウム	1.5	1.5	1.5

【 0 0 5 9 】

比較例 8 - 1 0

異なる量の有効成分を有する複合二層錠剤の製造

下記表 8 に記載の成分にしたがって、実施例 1 の手順を繰り返すことによって、複合二層錠剤を製造した。

【 0 0 6 0 】

【表 8】

構成部分	成分(mg)	比較例8	比較例9	比較例10
アムロジピン+ロスバスタチンを含む個別部分	カンシル酸アムロジピン	7.8(アムロジピン、5 mg)	7.8	7.8
	ロスバスタチンカルシウム	10.4(ロスバスタチン、10 mg)	10.4	10.4
	乳糖水和物	—	52.0	104.0
	微結晶セルロース	104.0	52.0	52.0
	クロスポビドン	10.0	10.0	10.0
	ステアリン酸マグネシウム	2.0	2.0	2.0
第一層における乳糖水和物の比率		0%	39%	56%
第一層における微結晶セルロースの比率		77%	39%	28%
ロサルタンを含む個別部分	ロサルタンカリウム	50.0(ロサルタン、45.8 mg)	50.0	50.0
	微結晶セルロース	91.0	91.0	91.0
	クロスポビドン	7.5	7.5	7.5
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.0	2.0	2.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5	1.5

10

20

【0061】

実験例 1

単層錠剤および二層錠剤の溶出試験

実施例 1 および比較例 1 で製造した錠剤を、それぞれ次の条件下で薬物溶出試験に付した。

30

【0062】

-試験条件-

溶出媒体：人工胃液900 mL(pH 1.2)

装置：USPパドル法、50 rpm

温度：37

サンプリング：試験開始から5、10、15、30、45、60、90および120分後に、溶出媒体を採取した。パドルの速度を50 rpmから150 rpmに上げ、30分後、すなわち、試験開始から150分後に、最終分析用に溶出媒体を採取した。

【0063】

-分析条件-

カラム：液体クロマトグラフィー用の3 μmのオクタデシルシリルシリカゲルを充填したステンレス鋼カラム(内径：約4.6 mm、長さ：15 cm)

移動相：6 mM ヘキサンスルホン酸ナトリウム水和物/0.05% v/v リン酸：アセトニトリル(60:40、v/v)

(6 mM ヘキサンスルホン酸ナトリウム/0.05% v/v リン酸：1.24 gの1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム水和物を1リットルのフラスコに入れ、0.5 mLのリン酸を注意深く加えた。蒸留水を加え、十分に攪拌した。)

検出器：紫外分光光度計(254 nmにおける吸光度)

流速：1.3 mL/分

注入量：10 μL

40

50

カラム温度：45

【0064】

-試験基準-

30分後に80%以上の溶出率(アムロジピン、ロスバスタチン)

【0065】

溶出試験の結果を図2～4に示す。図2および3から明らかなように、アムロジピンおよびロスバスタチンを含む個別部分とロサルタンを含む個別部分が互いに物理的に分離される実施例1の二層錠剤は、乾式直接打錠法によって製造された比較例1の単層錠剤と比べて高い溶出率を示した。また、比較例1の単層錠剤とは異なって、実施例1の二層錠剤は、試験基準を満たす、アムロジピンおよびロスバスタチンの良好な溶出プロフィールを示した。

10

【0066】

さらに、図4から明らかなように、実施例1の二層錠剤は、60分後に40%以下の溶出率を有する比較例1の単層錠剤と比べて、ロサルタンの有意に高い溶出率を示した。

【0067】

上記結果は、ロサルタンがアムロジピンまたはロスバスタチンと同じ層に存在する場合に、ロサルタンのゲル化が、アムロジピンまたはロスバスタチンの溶出を低下させることを示す。

【0068】

実験例2

20

圧縮造粒されたロサルタン部分を有する二層錠剤および乾式直接打錠法によって製造された二層錠剤の溶出試験

圧縮造粒法によって製造された実施例1の二層錠剤および単純な混合に続く乾式直接打錠法によって製造された比較例2の二層錠剤を、それぞれ実施例1の記載と同じ条件を用いる溶出試験に付して、アムロジピン、ロスバスタチンおよびロサルタンの溶出率を評価した。結果を図5～7に示す。

【0069】

図7から明らかなように、ローラー圧縮機を用いることによって製造される実施例1の二層錠剤および比較例2の二層錠剤は、ロサルタンの溶出率において大きな差異は示さなかった。

30

【0070】

しかしながら、図5および6から明らかなように、ローラー圧縮機を用いることなく、単純な混合に続く乾式直接打錠法によって製造された比較例2の二層錠剤は、溶出における大きなずれおよび相対的に低い溶出率を示した。また、比較例2の二層錠剤は、アムロジピンおよびロスバスタチンに関して試験基準(30分後に80%以上の溶出率)を満たさない。さらに、圧縮造粒工程を受けることなく製造された比較例2のロサルタン層は、錠剤のキャッピングに関連する問題に起因する生産性の低さが問題となった。一方、ローラー圧縮機を用いることによって製造された実施例1の二層錠剤は、アムロジピンおよびロスバスタチンの優れた溶出率を示し、試験基準も満たした。

【0071】

40

上記の結果は、ロサルタン顆粒のローラー圧縮工程が、3つの有効成分の溶出プロフィールに影響を及ぼすのみならず、打錠工程の生産性にも影響を及ぼしうることを実証した。

【0072】

実験例3

アムロジピン-ロスバスタチン層中の添加剤の比率に依存する溶出率における変化

実施例1～3および比較例3～5の二層錠剤において、実験例1の記載と同じ条件を用いることによって、溶出試験を行って、アムロジピン、ロスバスタチンおよびロサルタンの溶出率を評価した。結果を図8～10に示す。

【0073】

50

図10から明らかなように、実施例1～3および比較例3～5の二層錠剤は、ロサルタンの溶出率において大きな差異は示さなかった。

【0074】

しかしながら、図8および9から明らかなように、実施例1～3の二層錠剤は、試験基準を満たす良好な溶出プロフィールを示したが、比較例3～5の二層錠剤は、試験基準を満たすことができなかった。

【0075】

試験結果は、溶出率の点において、乳糖水和物および微結晶セルロースを、アムロジピン-ロスバスタチン層中、それぞれ20～40重量%および50～70重量%の重量比で用いるのが好ましいことを示唆する。

10

【0076】

実験例4

比較例6(アムロジピン-ロサルタン層およびロスバスタチン層を含む錠剤)および7(アムロジピン層およびロサルタン-ロスバスタチン層を含む錠剤)の溶出試験

実施例1の二層錠剤ならびに比較例6および7の二層錠剤において、実験例1の記載と同じ条件を用いることによって、溶出試験を行って、アムロジピン、ロスバスタチンおよびロサルタンの溶出率を評価した。結果を図11～13に示す。

【0077】

図11～13から明らかなように、アムロジピン-ロスバスタチン層およびロサルタン層を含む実施例1の二層錠剤は、速くかつ高い溶出率を示し、試験基準を満たす良好なアムロジピンおよびロスバスタチンの溶出プロフィールを示した。対照的に、アムロジピン-ロサルタン層およびロスバスタチン層を有する比較例6の二層錠剤ならびにアムロジピン層およびロサルタン-ロスバスタチン層を有する比較例7の二層錠剤は、3つの成分すべてに関して試験規準を満たすことができなかった。

20

【0078】

上記の結果は、二層錠剤がアムロジピン-ロサルタン層およびロスバスタチン層またはアムロジピン層およびロサルタン-ロスバスタチン層を含む場合、ロサルタンのゲル化による溶出遅延が予想されるので、アムロジピン-ロスバスタチン層およびロサルタン層を含む二層錠剤を製造するのが好ましいことを実証する。したがって、結果は、該3つの薬物の分離様式が、溶出率の点で決定的に重要であることも示す。

30

【0079】

実験例5

促進貯蔵条件下での安定性試験

次の条件下で、実施例1～3の錠剤について安定性試験を行って、アムロジピン、ロスバスタチンおよびロサルタンの含量変化を分析することにより錠剤の安定性を評価した。結果を表10に示す。

【0080】

-促進貯蔵試験条件-

貯蔵条件：HDPEボトル中、40℃、75% RHにて貯蔵

試験時間：開始時、1、2、4および6ヶ月

分析標的：アムロジピン、ロスバスタチンおよびロサルタン

40

【0081】

-分析条件-

カラム：液体クロマトグラフィー用の3 μmのオクタデシルシリルシリカゲルを充填したステンレス鋼カラム(内径：約4.6 mm、長さ：15 cm)

移動相：6 mM ヘキサンスルホン酸ナトリウム-水和物/0.05%(v/v)リン酸：アセトニトリル(6:4、v/v)

(6 mM ヘキサンスルホン酸ナトリウム/0.05% v/v リン酸：1.24 gの1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム-水和物を1リットルのフラスコに入れ、0.5 mLのリン酸を注意深く加えた。蒸留水を加え、十分に攪拌した。)

50

検出器：紫外分光光度計(254 nmにおける吸光度)

流速：1.3 mL/分

注入量：10 μL

カラム温度：45

【0082】

【表9】

成分	サンプル	開始時	1ヶ月	2ヶ月	4ヶ月	6ヶ月
アムロジピン	実施例1	100.0%	99.7%	99.5%	99.2%	99.1%
	実施例2	100.0%	99.8%	99.7%	99.5%	99.3%
	実施例3	100.0%	99.8%	99.5%	99.3%	99.1%
ロスバスタチン	実施例1	100.0%	99.6%	99.5%	99.3%	99.2%
	実施例2	100.0%	99.5%	99.4%	99.3%	99.1%
	実施例3	100.0%	99.5%	99.5%	99.4%	99.2%
ロサルタン	実施例1	100.0%	99.8%	99.7%	99.3%	99.1%
	実施例2	100.0%	99.8%	99.6%	99.4%	99.2%
	実施例3	100.0%	99.7%	99.5%	99.3%	99.1%

10

【0083】

上記表9から明らかなように、実施例1～3の二層錠剤は、6ヶ月の促進貯蔵下でアムロジピン、ロスバスタチンおよびロサルタンのわずかな含量変化しか示さず、よって、非常に良好な貯蔵安定性が示された。

【0084】

実験例6

促進された光および熱条件下での安定性試験

次の条件下で、促進された光および熱条件下での実施例1～3および比較例1～7で製造した錠剤について安定性試験を行って、アムロジピン、ロスバスタチンおよびロサルタンの関連物質の生成率の変化を分析した。結果を表10に示す。

20

30

【0085】

-促進試験条件(光安定性)-

(1)装置：Xe-3-HC(Q-Lab)

(2)温度および湿度：25 ± 2 / 60% ± 5% RH

(3)光：0.80 W/m²/nm、18.44時間

(1,200,000ルクス、ICHガイドラインに従う方法)

(4)サンプル：ペトリ皿で貯蔵

(5)試験時間：開始時および曝露後

【0086】

-促進試験条件(熱安定性)-

(1)温度および湿度：50 ± 2

(2)サンプル：HDPEボトルで貯蔵

(3)試験時間：開始時および28日後

40

【0087】

-分析条件-

カラム：液体クロマトグラフィー用の5 μmのオクタデシルシリルシリカゲルを充填したステンレス鋼カラム(内径：約4.6 mm、長さ：25 cm)

移動相：6 mM ヘキサンスルホン酸ナトリウム水和物/0.05%(v/v)リン酸：アセトニトリル(6:4、v/v)

検出器：紫外分光光度計(254 nmにおける吸光度)

50

流速：1.0 mL/分

注入量：10 μL

カラム温度：45

【0088】

【表10】

サンプル	開始時			1,200,000ルクスへの曝露			50°C、HDPEボトルにて保存28日後		
	アムロジピン関連物質(%)	ロスバスタチン関連物質(%)	ロサルタン関連物質(%)	アムロジピン関連物質(%)	ロスバスタチン関連物質(%)	ロサルタン関連物質(%)	アムロジピン関連物質(%)	ロスバスタチン関連物質(%)	ロサルタン関連物質(%)
実施例1	0.02	0.01	0.01	0.13	0.10	0.04	0.08	0.10	0.04
実施例2	0.01	0.02	0.02	0.14	0.15	0.05	0.06	0.15	0.04
実施例3	0.03	0.01	0.01	0.11	0.11	0.05	0.13	0.11	0.05
比較例1	0.10	0.05	0.03	1.29	1.75	0.09	1.05	0.75	0.55
比較例2	0.03	0.03	0.02	0.20	0.28	0.06	0.10	0.16	0.05
比較例3	0.02	0.01	0.01	0.14	0.21	0.04	0.12	0.14	0.04
比較例4	0.02	0.02	0.01	0.12	0.17	0.05	0.08	0.12	0.04
比較例5	0.01	0.02	0.01	0.10	0.17	0.04	0.11	0.17	0.05
比較例6	0.09	0.02	0.04	1.10	0.19	0.10	0.97	0.13	0.34
比較例7	0.01	0.06	0.04	0.15	0.30	0.08	0.10	0.72	0.20

【0089】

上記表10から明らかなように、実施例1～3の錠剤は、促進された光および熱条件下で高い安定性を示し、非常に少ない量のアムロジピン、ロスバスタチンおよびロサルタン関連物質しか生成されなかった。一方、3成分の単純な混合に続く直接打錠法によって製造された比較例1で得られた錠剤は、実施例1～3で得られた錠剤よりも少なくとも5～10倍多い関連物質を生成した。この結果は、単純な混合によって製造された錠剤が、促進された光および熱条件下で安定性に乏しいことを示す。

【0090】

さらに、比較例6および7で得られた錠剤は、比較例1と同定度の量の関連物質を生成した。比較例6の試験結果は、アムロジピン-ロサルタン層およびロスバスタチン層を有する二層錠剤が、促進された光および熱条件下で乏しい安定性しか示さないことを明らかにする。同様に、比較例7の試験結果は、アムロジピン層およびロサルタン-ロスバスタチン層を有する二層錠剤が、促進された光および熱条件下で乏しい安定性しか示さないことを明らかにする。

【0091】

この結果は、実施例1～3のアムロジピン-ロスバスタチン層およびロサルタン層を有する二層錠剤が、有意に改善された安定性を有することを示す。

【0092】

実験例7

異なる量の有効成分を有する二層錠剤の安定性試験

異なる量の有効成分を有する実施例4～6および比較例8～10で製造された錠剤について安定性試験を行って、アムロジピン、ロスバスタチンおよびロサルタンの溶出率を評価した。結果を図14～16に示す。

【0093】

図14～16から明らかなように、50 mgのロサルタンおよび10 mgのロスバスタチンを

含む実施例 4 ~ 6 の錠剤は、実施例 1 ~ 3 のものと類似した溶出プロフィールを示し、試験基準を満たした。

【 0 0 9 4 】

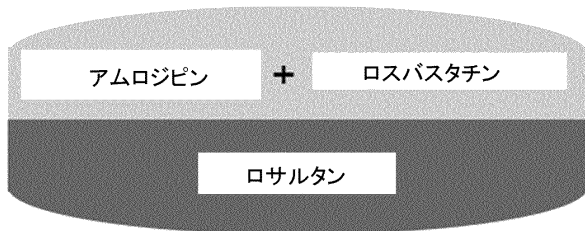
一方、比較例 8 ~ 1 0 の錠剤は、アムロジピンおよびロスバスタチンの溶出率の点で試験基準を満たすことができなかった。

【 0 0 9 5 】

この結果は、アムロジピン-ロスバスタチン層が20 ~ 40重量%の量の乳糖水和物および50 ~ 70重量%の量の微結晶セルロースを含む限り、有効成分の量が変化しても錠剤は良好な溶出率を維持することを示す。

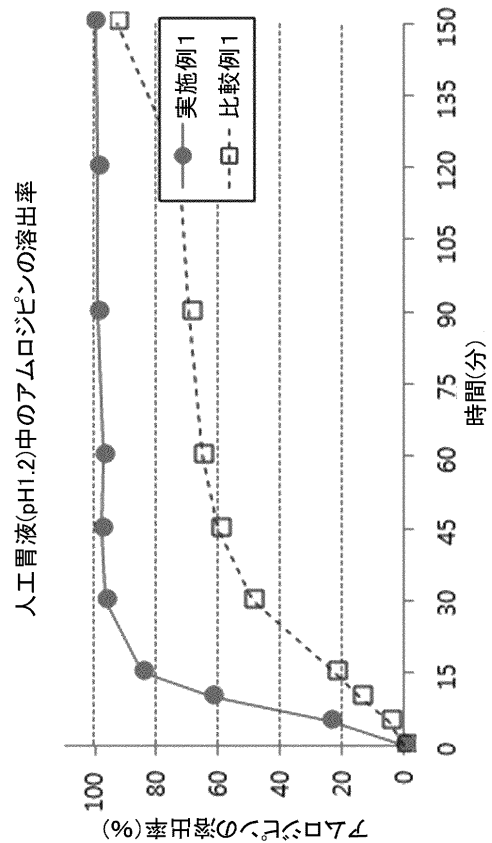
【 図 1 】

1/16

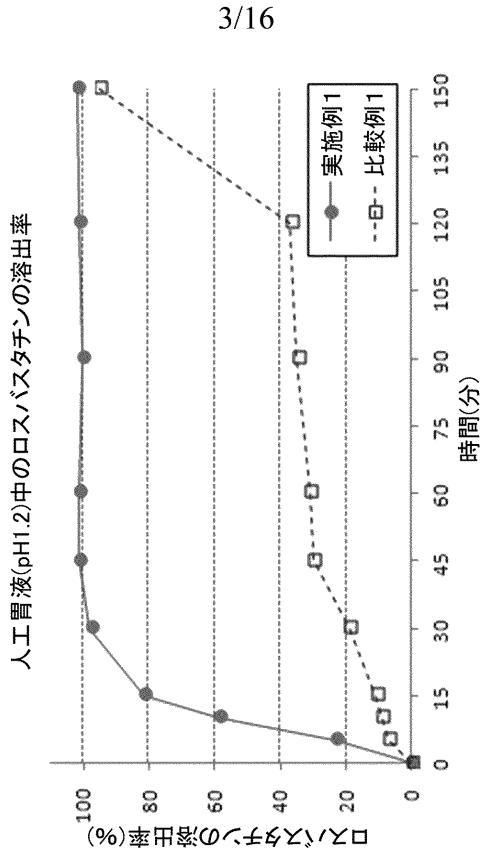


【 図 2 】

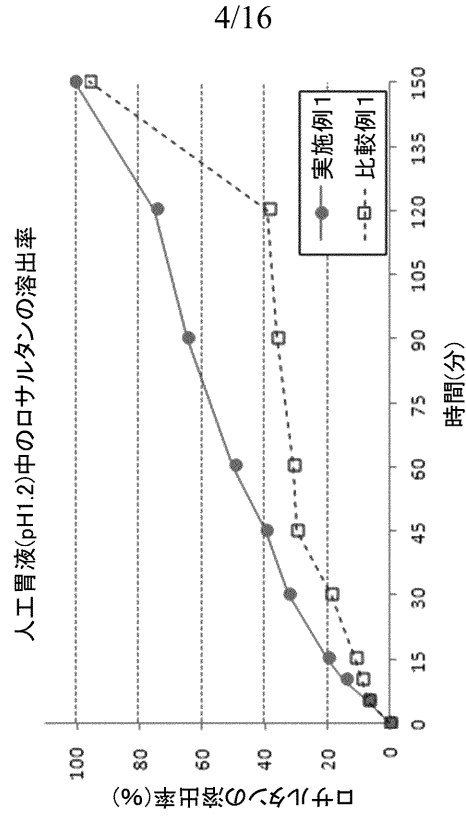
2/16



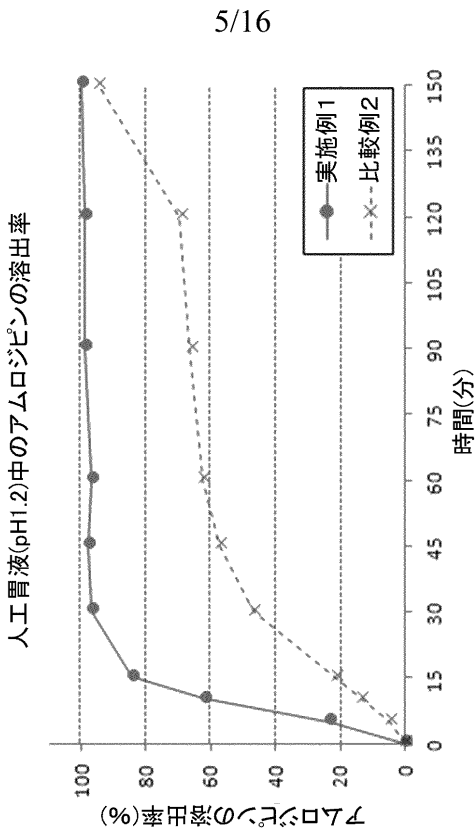
【図3】



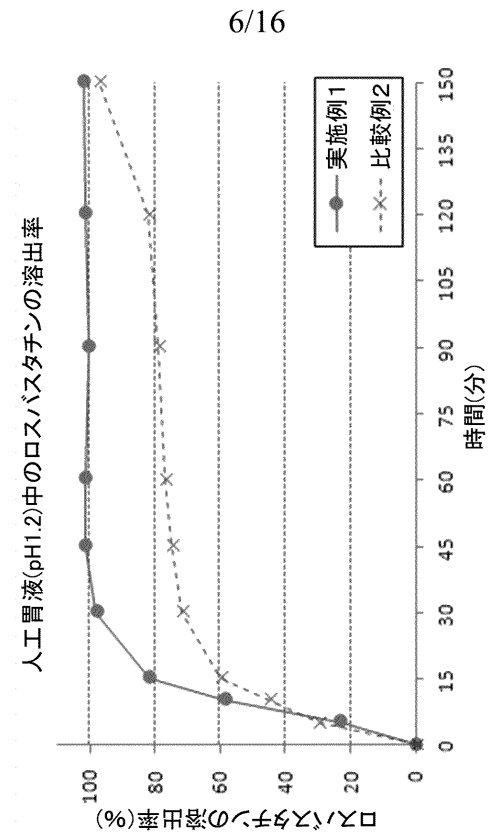
【図4】



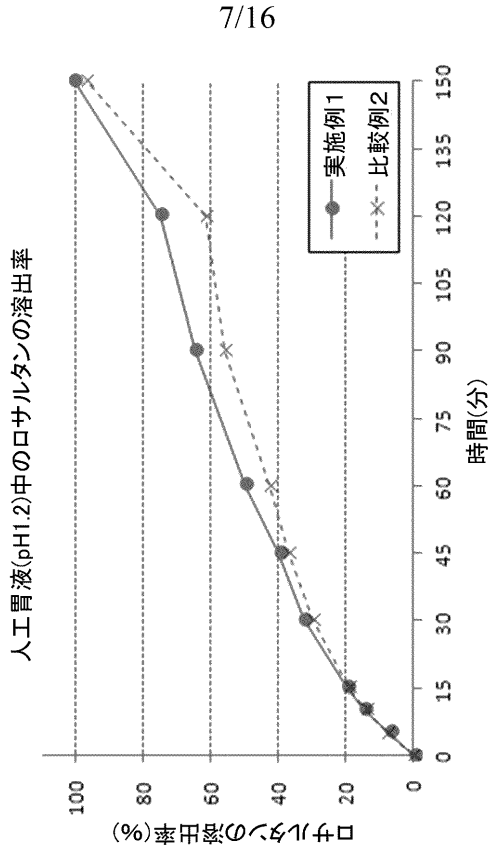
【図5】



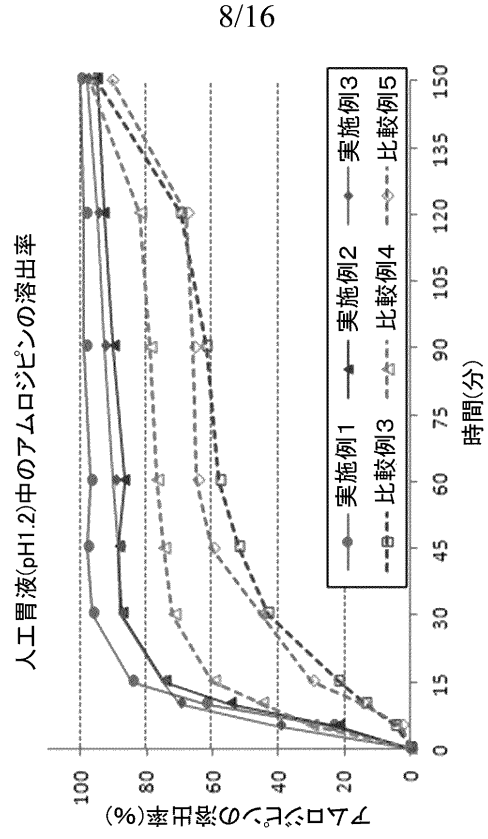
【図6】



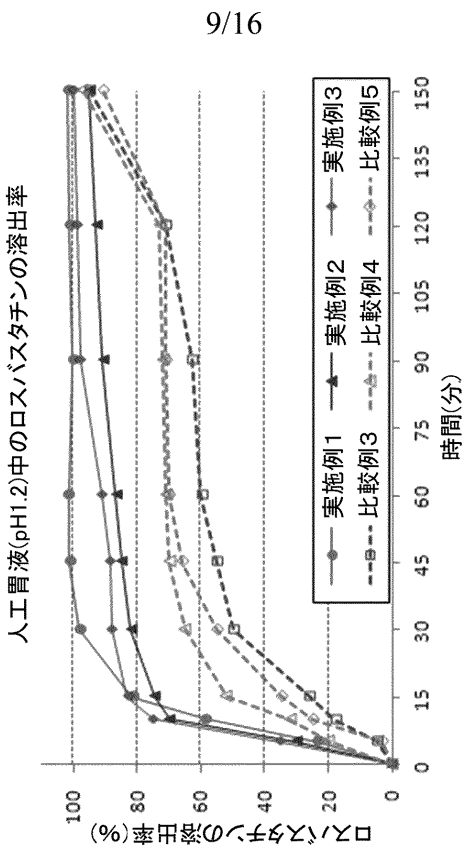
【 図 7 】



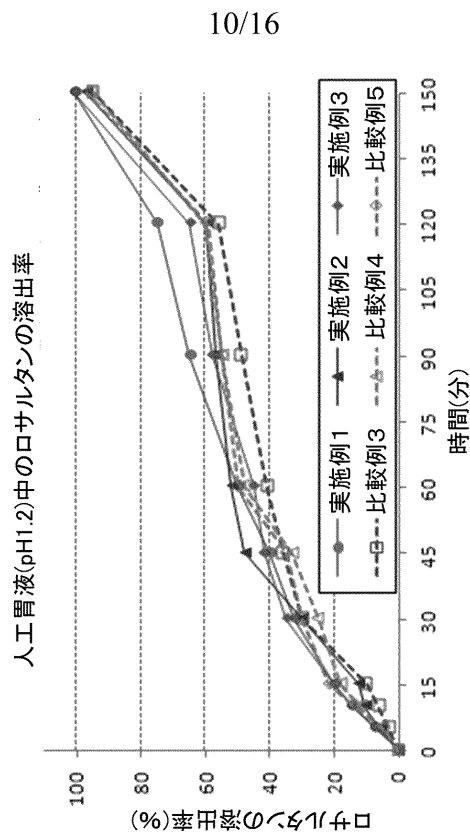
【 図 8 】



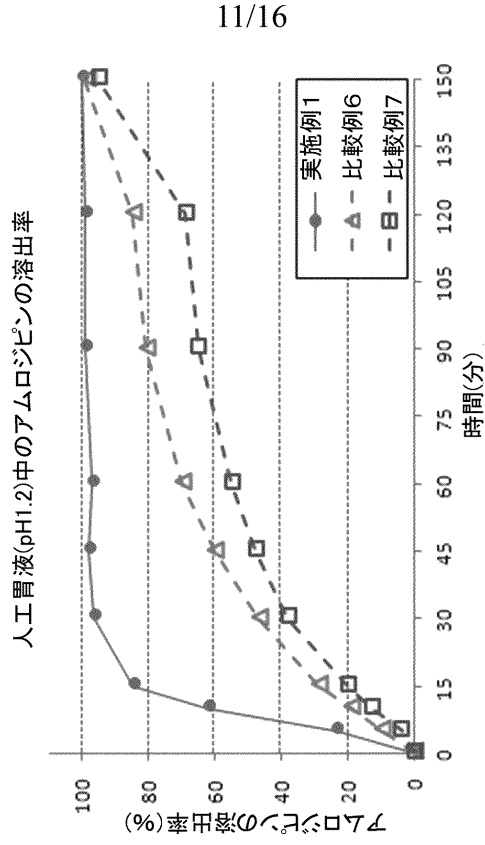
【 図 9 】



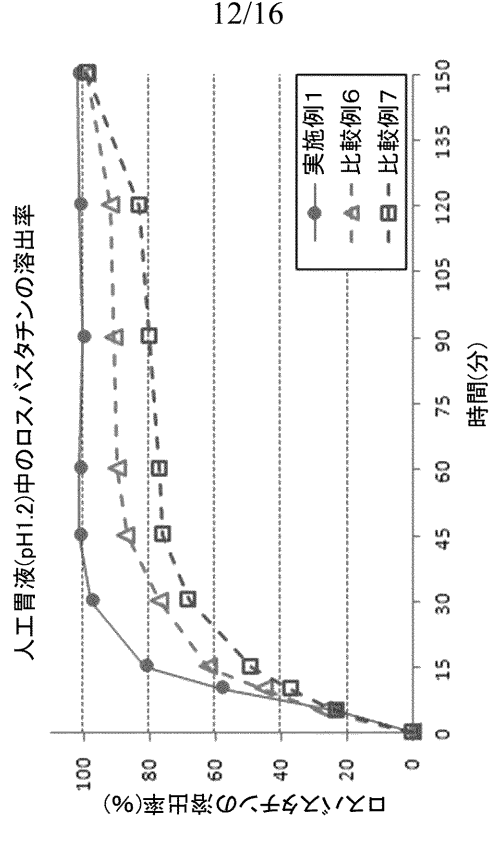
【 図 10 】



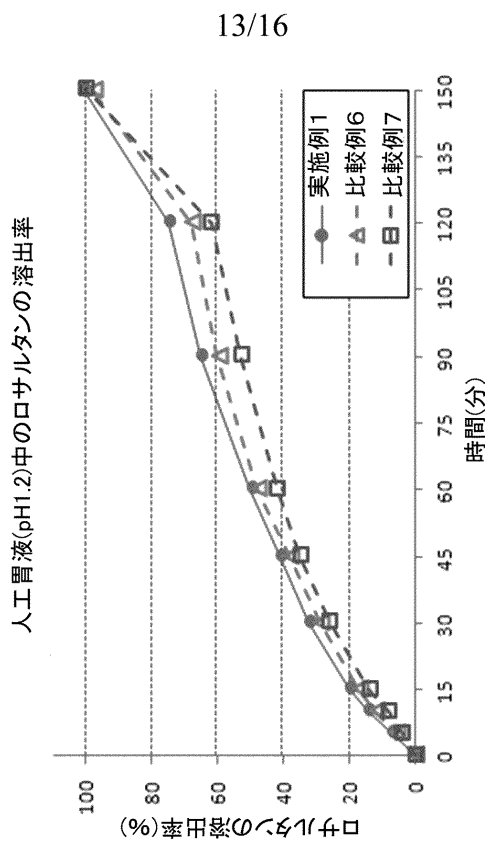
【図 1 1】



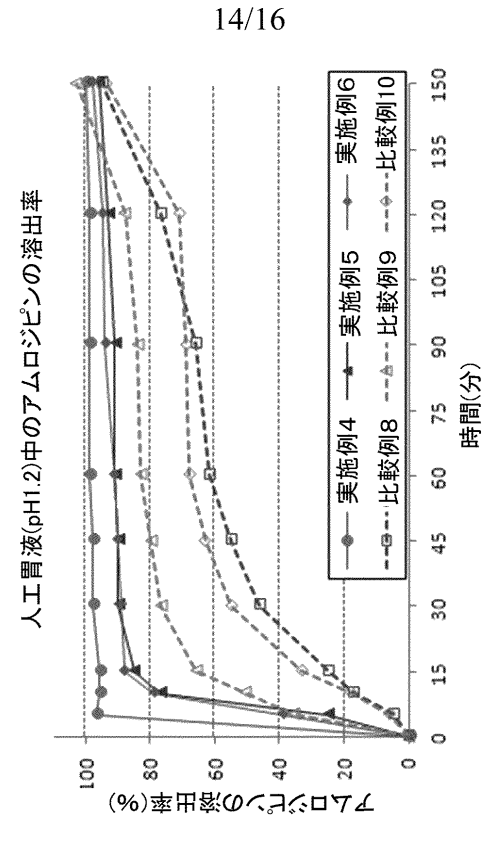
【図 1 2】



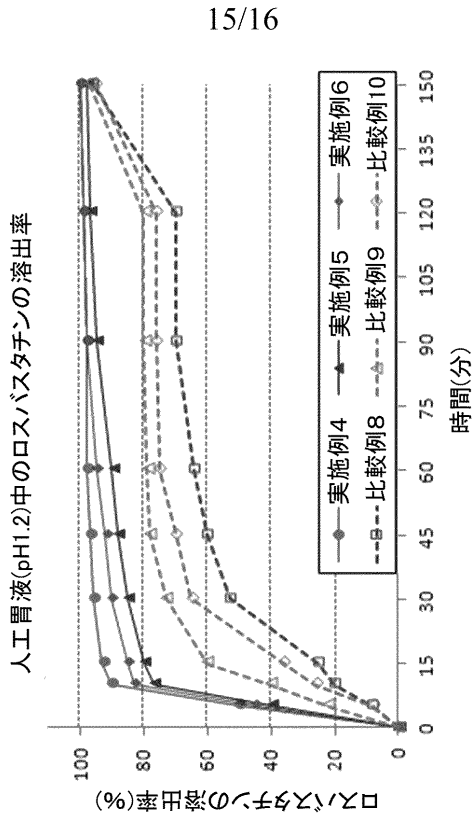
【図 1 3】



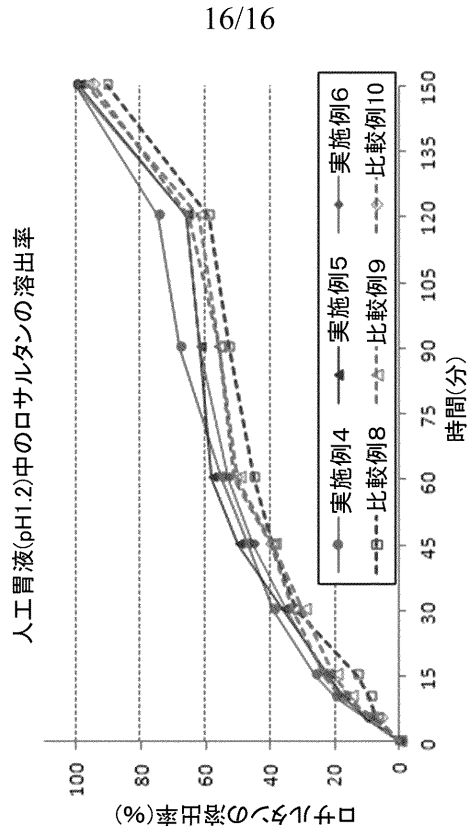
【図 1 4】



【 図 1 5 】



【 図 1 6 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06

- (72)発明者 イム・ホテク
大韓民国446-557キョンギド、ヨンインシ、キフング、ヨングデロ2394ボンギル27、
117-1204
- (72)発明者 チョン・ミョンギ
大韓民国442-150キョンギド、スウォンシ、パルタルグ、ファヤンロ50ボンギル30、1
17-1101
- (72)発明者 キム・ヨンイル
大韓民国442-872キョンギド、スウォンシ、パルタルグ、ファサンロ57番147-220
1
- (72)発明者 パク・ジェヒョン
大韓民国16703キョンギド、スウォンシ、ヨントング、ボンヨンロ1613番、1904
- (72)発明者 ウ・ジョンス
大韓民国440-710キョンギド、スウォンシ、チャンアング、ファサンロ85番120-23
03
- (72)発明者 チョ・ヒョクチュン
大韓民国16358キョンギド、スウォンシ、チャンアング、テギョンデロ381ボンギル46、
ビー-301

審査官 横山 敏志

- (56)参考文献 中国特許出願公開第101637609(CN,A)
特表2010-518028(JP,A)
特表2009-544752(JP,A)
特表2012-515767(JP,A)
特表2012-515770(JP,A)
特表2012-515768(JP,A)
国際公開第2011/152803(WO,A1)
特表2011-528670(JP,A)
中国特許出願公開第101690816(CN,A)
International Research Journal of Pharmacy, 2013年10月13日, Vol.4, No.9, pp.13
6-142

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 1 / 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)