

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7692889号  
(P7692889)

(45)発行日 令和7年6月16日(2025.6.16)

(24)登録日 令和7年6月6日(2025.6.6)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/216 (2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 9/24 (2006.01)	A 6 1 K 9/24	
A 6 1 K 47/10 (2017.01)	A 6 1 K 47/10	

請求項の数 5 (全32頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-500118(P2022-500118)	(73)特許権者	519263578
(86)(22)出願日	令和2年7月30日(2020.7.30)		インタス ファーマシューティカルズ リ
(65)公表番号	特表2022-542004(P2022-542004		ミテッド
	A)		インド共和国 グジャラート州 3 8 0 0
(43)公表日	令和4年9月29日(2022.9.29)		5 4 アーメダバード タルテジ エス .
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/057208		ジー . ハイウェイ , ニア ソラ ブリッジ
(87)国際公開番号	WO2021/019493		, コーポレート ハウス
(87)国際公開日	令和3年2月4日(2021.2.4)	(74)代理人	100079108
審査請求日	令和5年4月21日(2023.4.21)		弁理士 稲葉 良幸
(31)優先権主張番号	201921030870	(74)代理人	100109346
(32)優先日	令和1年7月31日(2019.7.31)		弁理士 大貫 敏史
(33)優先権主張国・地域又は機関	インド(IN)	(74)代理人	100117189
			弁理士 江口 昭彦
(31)優先権主張番号	19201186.4	(74)代理人	100134120
(32)優先日	令和1年10月2日(2019.10.2)		弁理士 内藤 和彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 HMG - C o Aレダクターゼ阻害剤及びフェノフィブラートを含む医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物であって、前記フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩及び前記ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩が別々の層、即ち、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層に存在し、フェノフィブラート層が微粉化フェノフィブラートを含み、フェノフィブラート及びロスバスタチンがそれぞれ、前記フェノフィブラート層及び前記ロスバスタチン層から即時放出され、前記微粉化フェノフィブラートが、 $D(v, 10)$ が、 $0.02\ \mu\text{m}$ よりも大きく $7\ \mu\text{m}$ 以下であり、及び/又は $D(v, 50)$ が、 $0.04\ \mu\text{m}$ よりも大きく $20\ \mu\text{m}$ 以下であり、及び/又は $D(v, 90)$ が、 $0.05\ \mu\text{m}$ よりも大きく $47\ \mu\text{m}$ 以下である粒径分布(PSD)を有し、且つスパンとして表される粒径分布(PSD)の幅は、 $1.2 \sim 3$ から構成され、

ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩が $5\ \text{mg} \sim 20\ \text{mg}$ の量で存在し、フェノフィブラート又は薬学的に許容される塩が $140\ \text{mg} \sim 180\ \text{mg}$ の量で存在し、前記フェノフィブラートが固溶体の形態でも固体分散体の形態でもない、多層医薬組成物。

【請求項2】

前記フェノフィブラート層が、1つ又は複数の賦形剤又は担体を $20\% w/w$ 未満含むか、又は含まず、 $75$  未満の融点を有することを特徴とする、請求項1に記載の多層医薬組成物。

## 【請求項 3】

前記フェノフィブラート層が、1つ又は複数の賦形剤又は担体を20% w/w未満含み、前記1つ又は複数の賦形剤又は担体が、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、ポロキサマー、直鎖飽和炭化水素、ソルビタンエステル、パラフィン、脂肪、油、及びそれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の多層医薬組成物。

## 【請求項 4】

5～20mgのロスバスタチン又は薬学的に許容される塩及び160mgのフェノフィブラートを含む二層錠剤である、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

(a) 潤滑フェノフィブラート層ブレンドを、

i. 微粉化フェノフィブラート、ラクトース水和物、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、赤色酸化鉄、及びラウリル硫酸ナトリウムを造粒プロセスにかけることによってフェノフィブラートブレンドを調製するステップ、

ii. ポビドンを精製水に溶解して、イソプロピルアルコールを添加することによって結合剤溶液を調製するステップ、

iii. ステップ(i)で得られたフェノフィブラートブレンドとステップ(ii)で得られた結合剤溶液を粒状にし、適切な乾燥機で顆粒を乾燥させるステップ、

iv. ステップ(iii)で得られた顆粒に微結晶性セルロース、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、及びコロイド状無水シリカを顆粒外に添加するステップ、

v. 前記乾燥顆粒をフマル酸ステアリルナトリウムで潤滑化するステップによって調製するステップ、

(b) 潤滑ロスバスタチン層ブレンドを、

i. プレンダーでロスバスタチンカルシウム、無水ラクトース、微結晶性セルロース、クロスポビドン、及び軽質酸化マグネシウムを混合することによってロスバスタチンブレンドを調製するステップ、

ii. 選別したステアリン酸マグネシウムを前記ロスバスタチンブレンドと混合するステップによって調製するステップ、並びに

(c) 前記潤滑フェノフィブラート層ブレンド及び前記潤滑ロスバスタチン層ブレンドを多層圧縮機によって圧縮するステップを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物を調製するためのプロセス。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願

本出願は、その全体が本明細書に組み込まれる、2019年7月31日に出願されたインド仮特許出願第201921030870号及び2019年10月2日に出願された欧州仮特許出願第19201186.4号に関連している。

## 【0002】

## 発明の分野

本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩及びロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩は、別々の層、即ちフェノフィブラート層及びロスバスタチン層に存在し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、フェノフィブラート層は、微粉化されたフェノフィブラートを含む。さらに、本発明は、前記組成物を調製するためのプロセスを提供する。

## 【背景技術】

## 【0003】

## 発明の背景

10

20

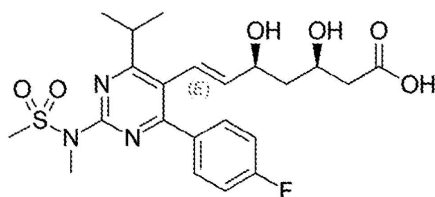
30

40

50

ロスバスタチンは、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の選択的且つ競合的な阻害剤であり、脂質低下活性を有する。ロスバスタチンの化学名は、ビス[(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ジヒドロキシヘプト-6-エン酸]である。ロスバスタチンは、次の構造(式I)を有する化合物に対応する。

【化1】



式I

【0004】

ロスバスタチンは、例えば、米国再発行特許第37314E号及び欧州特許第0521471B1号から公知である。両方の先行技術文献は、ロスバスタチンがHMG-CoAレダクターゼ阻害剤として特に効果的であることを開示している。さらに、ロスバスタチンカルシウムは、5mg錠、10mg錠、20mg錠、及び40mg錠の形態でCRESTOR(登録商標)という名称の単一の製剤として市場に出回っている。CRESTOR(登録商標)には、2つの承認された治療適応症、即ち、成人、青年、及び6歳以上の子供における高コレステロール血症の処置、及び心血管イベントの予防を有する。

【0005】

高コレステロール血症の処置は、最初の経口処置段階とそれに続く第2の用量調整段階を含み得る長期処置である。特に、推奨される開始用量は、1日1回5又は10mgであり、その後、用量調整で20又は40mgに切り替え、これは、必要に応じて、4週間の処置後に行うことができる。心血管イベントの予防では、使用される用量は20mgである。

【0006】

経口投与後、ロスバスタチンの代謝は限定されている。ヒト肝細胞を使用したインビトロ代謝研究は、ロスバスタチンがシトクロムP450ベースの代謝には不十分な基質であることを示している。

【0007】

欧州特許第2306982B1号は、CRESTOR(登録商標)の溶解プロファイルを改善することを目的としている。この目的のために、欧州特許第2306982B1号は、ロスバスタチンカルシウムがアルカリ金属炭酸塩、重炭酸塩、又はそれらの混合物と一緒に提供される医薬組成物を開示している。これらの成分のモル比は1:0.43~1.75(ロスバスタチンカルシウム:アルカリ金属炭酸塩、重炭酸塩、又はそれらの混合物)である。この組成物は、炭酸ナトリウムの無水形態が医薬組成物の0.5重量%~2重量%の範囲で存在する場合、0.1N HCl媒体中でロスバスタチンカルシウムの有益な溶解プロファイルを有すると報告されている。医薬組成物は、好ましくは錠剤などの経口剤形、又はカプセル、ペレット、若しくはミニ錠剤などの別の経口剤形である。

【0008】

フェノフィブラートは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)の活性化因子である。フェノフィブラートは、PPARの活性化を介して、脂肪分解を増加させ、リポタンパク質リパーゼを活性化してアポタンパク質CIIIの産生を減少させることによって、血漿からのアテローム生成トリグリセリドに富む粒子の除去を促進する。PPARの活性化は、アポタンパク質AI及びAIIの合成の増加も誘導する。化学的に言えば、フェノフィブラートは、2-[4-(4-クロロベンゾイル)フェノキシ]-

10

20

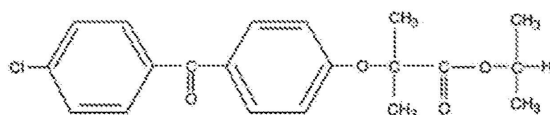
30

40

50

2 - メチル - プロパン酸 1 - メチルエチルエステルであり、以下の構造 (式 II) を有する。

【化 2】



式 II

10

【0009】

フェノフィブラートは、英国特許第 1 4 1 5 2 9 5 A 号に開示されている。加えて、フェノフィブラートは、例えば、5 4 m g 及び 1 6 0 m g の錠剤の形態の TRICOR (登録商標) として、1 6 0 m g の錠剤の形態で、英国では SUPRALIP (登録商標) として、又はスペインでは SECALIP SUPRA (登録商標) として、そして 2 0 0 m g のカプセルの形態の LIPANTHYL (登録商標) として、様々な医薬品形態及び剤形の単一の製剤で市販され、市場に出回っている。

【0010】

SUPRALIP (登録商標) / SECALIP SUPRA (登録商標) 1 6 0 m g 錠の場合は、この錠剤は、低 HDL コレステロールの有無にかかわらず重度の高トリグリセリド血症の処置、スタチンが許容されない場合には混合型高脂血症の処置、及び心血管リスクの高い患者の混合型高脂血症の処置に適応される。前記適応症の推奨用量は、1 日 1 回服用の 1 6 0 m g のフェノフィブラートを含む 1 錠である。経口投与後、フェノフィブラートは、急速に加水分解されてエステラーゼになり、そして活性代謝物であるフェノフィブリン酸になる。フェノフィブリン酸は、主にグルクロン酸と結合してから尿中に排出される。

20

【0011】

米国特許第 6 2 7 7 4 0 5 B 1 号は、いくつかの市販の製品と比較した場合、フェノフィブラートの溶解が改善されたとされる組成物を調製するための方法に関する。この方法は、( a ) 親水性ポリマー及び任意選択による界面活性剤の溶液中で、2 0 μ m 未満の粒径を有する微粉化形態のフェノフィブラート懸濁液を調製するステップ、( b ) ステップ ( a ) の懸濁液を不活性水溶性担体に添加するステップを含む。開示される組成物は、2 重量%のポリソルベート 8 0 を含む水で構成される溶解媒体中で、又は 0 . 0 2 5 M のラウリル硫酸ナトリウムを含む水で構成される溶解媒体中で、欧州薬局方に従って 7 5 r p m で回転ブレード法を使用して測定した場合、3 0 分で少なくとも 7 5 % のフェノフィブラート溶解を示すとされている。

30

【0012】

米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 3 1 1 6 2 5 A 1 号は、原薬の溶解度が薬物のバイオアベイラビリティに影響を与えることを教示している。さらに、米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 3 1 1 6 2 5 A 1 号は、フェノフィブラートが難溶性の薬物であることを教示している。フェノフィブラートは水溶性が低いため、溶解度が低いという問題がある。フェノフィブラートは、消化管での吸収が不十分であり、その結果、そのバイオアベイラビリティは不完全且つ不規則であると考えられている。不十分な溶解特性は、特定の形態で、即ち、コア及びコアを取り囲む層を含む錠剤でフェノフィブラートを提供することによって軽減されると主張され、コアを取り囲む層は、フェノフィブラート、親水性ポリマー、及び親水性担体を含む。

40

【0013】

欧州特許第 0 3 3 0 5 3 2 B 1 号は、固体界面活性剤と共微粉化されたフェノフィブラートを含む新しい治療用組成物を提案している。新しい組成物は、フェノフィブラートの溶解が改善され、従って、バイオアベイラビリティが増加すると主張されている。薬剤の 1 日量は、治療の効率に関して一切妥協することなく、3 0 0 m g から 2 0 0 m g 及び

50

100 mg から 67 mg に減らすことができる。

【0014】

単一の薬物製剤の代わりに、いくつかの先行技術の参考文献は、フェノフィブラートと HMG-CoA 阻害剤を組み合わせることを提案している。これは、コレステロールと脂質の管理の最も効果的な手段であるはずである。実際、フェノフィブラートによる処置は、臨床医がフェノフィブラートのトリグリセリド低下及び HDL-C 増加効果のために、例えばフェノフィブラートの使用を好むようであるため、しばしばスタチンと一緒に処方されるが、HMG-CoA 阻害剤は、LDL-C の低下及び HDL-C の上昇、及び/又は関連疾患に対するその正の効果のために使用される。原薬としてフィブラートとスタチンを含む固定用量の組み合わせは、以下の文献により知られている。

10

【0015】

例えば、欧州特許第 1185274B1号は、治療において同時に、別々に、又は連続して使用するための、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤であるロスバスタチンと P450 アイソザイム 3A4 の誘導剤、阻害剤、又は基質との組み合わせを開示している。

【0016】

国際公開第 2005/034908A2号は、フィブラートとスタチンと一般的なビヒクルとの組み合わせを含む医薬組成物を開示している。ビヒクルは、疎水性ビヒクル、親水性ビヒクル、及び水混和性ビヒクルからなる群から選択される。フィブラート及びスタチン（活性物質）の総量の少なくとも 80% w/w、しかし好ましくは 99.9% w/w が一般的なビヒクルに溶解される。しかしながら、このような解決策を実現するには、高度な技術が必要とされる。フェノフィブラート及びスタチンは、70 で PEG 6000 とポロキサマー 188 (70:30) の混合物又はモノステアリン酸グリセリルに溶解する必要があり、その後、溶液を流動層の乳糖に噴霧する必要がある。さらに、そのような組成物からのフェノフィブラートの放出特性は不十分である。

20

【0017】

欧州特許出願公開第 1853249A2号は、少なくとも 2つの原薬、即ち、第1成分としてのフェノフィブラートと第2成分としての HMG-CoA レダクターゼ阻害剤又はその誘導体を含む医薬組成物を開示している。欧州特許出願公開第 1853249A2号は、固体フェノフィブラート組成物及び固体 HMG-CoA レダクターゼ阻害剤組成物、好ましくはスタチン組成物を含み、活性物質が別個の実体に存在する、経口投与用の単一の固体剤形を提供する。この文献は、組成物に含まれるフィブラートが固溶体の形態で存在することを開示している。開示される実施例によると、フェノフィブラート顆粒が、非常に骨の折れる方法、即ち、国際公開第 2005/034920A1号の方法に従って調製された。これもまた、そのフェノフィブラートが、75 でポリエチレングリコール 6000 とポロキサマー 188 (70:30 w/w 比) の溶液に溶解する必要があり、その後、均一な溶液を乳糖に噴霧する必要がある。この欠点に加えて、2つの実体における活性物質の分離、開示された医薬組成物のフェノフィブラートの溶解プロファイルもまた不十分である。

30

【0018】

国際公開第 2008/075320A2号は、単独で、又は 1日に 1回又は 2回便利に投与できる単一の剤形で少なくとも 1つの他の抗高脂血症剤と組み合わせるフェノフィブラートを含む経口医薬組成物を調製するためのプロセスを開示している。この文献は、フェノフィブラートを含む経口医薬組成物を調製するためのプロセスを開示し、このプロセスは、フェノフィブラート、界面活性剤、及び親水性ポリマーを含む溶液を調製するステップ、及びこの溶液を 1つ又は複数の不活性担体上に噴霧して顆粒を調製するステップを含む。また、この文献では、フェノフィブラートの溶液を調製して、その溶液を使用して顆粒を調製することによるフェノフィブラート組成物の調製を必要とする。

40

【0019】

Kumar et al., IJPSR, 2016; Vol. 7(1): 413-23は、ロスバスタチン層がロスバスタチンの持続放出を提供し、フェノフィブラート層がフェノフィブラートの即時放出を提供

50

する二層錠剤としてのロスバスタチンカルシウムとフェノフィブラートとの組み合わせを開示している。

【0020】

要約すると、上記の先行技術の大部分は、フェノフィブラート及びロスバスタチンの単一の薬物製剤を開示している。単一の剤形でのフィブラートとスタチンとの薬物の組み合わせに関する先行技術の文献はごくわずかである。しかしながら、最も注目すべきことに、先行技術の文献のいずれも、フェノフィブラートとロスバスタチンの両方が単一の剤形で組み合わせられた場合に、フェノフィブラートの溶解がどのように改善され得るかを教示していない。さらに、既知の固定用量の組み合わせは、それらの製造に関して不利である。活性物質の固溶体の調製は、製造プロセスに高度の複雑さをもたらす。このような固溶体を調製するために、製造業者は、加熱用の装置を使用し、特定の賦形剤（例えば、PEG、ポロキサマー、ワックス）を添加しなければならない。

10

【0021】

加えて、先行技術の文献のいずれも、単剤療法SECALIP SUPRA（登録商標）及びCRESTOR（登録商標）の同時摂取に対してインビボで生物学的に同等であるフェノフィブラートとロスバスタチンの固定用量の組み合わせを提供することによって処置コンプライアンスを改善するのに効果的であることを示していない。

【0022】

先行技術を考慮すると、先行技術の従来組成物から分かっている欠点を克服する、フェノフィブラートとロスバスタチンとの新しい組み合わせ製品の開発が強く求められている。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0023】

発明の目的

従って、本発明の目的は、容易に製造することができ、且つ少なくともフェノフィブラートについて改善された溶解プロファイルを示す、フェノフィブラートとロスバスタチンとの組み合わせ製品を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0024】

発明の概要

本発明の発明者らは、驚くべきことに、ロスバスタチンとフェノフィブラート又はそれらの薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む医薬組成物がフェノフィブラートの優れた溶解プロファイルを示すことを見出し、この組成物は、多層構造を有し、ロスバスタチンとフェノフィブラートは別々の層に見られ、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、フェノフィブラート層は、微粉化フェノフィブラートの形態であるフェノフィブラートを含む。好ましくはフェノフィブラートの溶解プロファイルは、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37℃で使用し、毎分50回転で撹拌して測定すると、フェノフィブラート含有量の74%超が30分以内に溶解するという事実によって特徴付けられる。

30

40

【0025】

有利なことに、本発明の組成物は、従来の湿式造粒プロセスによって得ることができる。即ち、先行技術の固定用量の組み合わせとは対照的に、本発明の組成物は、フェノフィブラートの固溶体の調製を必要としない。他方、本発明の組成物は、先行技術の固定用量の組み合わせよりも速いフェノフィブラートの溶解を示す。即ち、本発明の組成物は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37℃で使用し、毎分50回転で撹拌して測定すると、フェノフィブラートの74重量%超が30分以内に放出されるような溶解プロファイルを示す。

【0026】

50

本発明の医薬組成物は、同等の用量で市販のSECALIP SUPRA（登録商標）及びCRESTOR（登録商標）の同時摂取のインビボでのバイオアベイラビリティを再現することを有利に可能にする。この意味で、本発明者らは、本発明の固定用量の組み合わせの1日1回の投与後に示された総薬物曝露が、SECALIP SUPRA（登録商標）160mg錠及びCRESTOR（登録商標）20mg錠の1日1回の同時投与後に得られた総薬物曝露と生物学的に同等であることを見出した。これは、本発明の固定用量の組み合わせが、フェノフィブリン酸、フェノフィブラートの活性代謝物、及びロスバスタチンのバイオアベイラビリティに対する同等の薬物動態パラメータ（例えば、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-}$ ）を示していることを意味する。

【0027】

驚くべきことに、先行技術の単層医薬組成物と比較して、本発明の多層医薬組成物のフェノフィブラートのインピトロでの溶解プロファイルが速いため、本発明の多層医薬組成物は、SECALIP SUPRA（登録商標）のインビボでのバイオアベイラビリティを再現することができる。

【0028】

さらに、本発明者らは、ロスバスタチンとフェノフィブラート、又はそれらの薬学的に許容される塩の固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物が、温度40℃及び相対湿度75%では1ヶ月、2ヶ月、及び3ヶ月の期間にわたって両方の有効成分の良好な安定性を示すことを見出した。

【0029】

従って、ロスバスタチンとフェノフィブラート、又はそれらの薬学的に許容される塩の固定用量の組み合わせを含む本発明の多層医薬組成物は、1日1回の処置のために単一の錠剤内に2つの有効成分を提供し、従って患者の錠剤数の負担を軽減するため、対応する単剤療法に対して適切な改善を示す。従って、固定用量の組み合わせは、現在は2つの単剤療法を別々に受ける必要がある混合脂質異常症患者にとって便利であり、従って満たされていない医療ニーズに対応し、処置コンプライアンスと遵守を確実にするための改善を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0030】

図面の簡単な説明

【図1】図1は、a)実施例4cのロスバスタチンとフェノフィブラートの二層錠剤の形態の本発明による固定用量の組み合わせ（試験、点は正方形で示されている）、b)SECALIP SUPRA（登録商標）160mg錠（参照、点は円で示されている）の経口単回投与の96時間後の、フェノフィブリン酸代謝物の平均血漿中濃度として表されるフェノフィブラートの平均血漿中濃度（MPC）を示す。MPCは、平均血漿中濃度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を意味し、Tは、時単位で表される時間を意味する。

【図2】図2は、a)実施例4cのロスバスタチンとフェノフィブラートの二層錠剤の形態の本発明による固定用量の組み合わせ（試験、点は正方形で示されている）、b)CRESTOR（登録商標）20mg錠（参照、点は円で示されている）の経口単回投与の96時間後のロスバスタチンの平均血漿中濃度（MPC）を示す。MPCは、平均血漿中濃度（ $\text{ng}/\text{mL}$ ）を意味し、Tは、時単位で表される時間を意味する。

【発明を実施するための形態】

【0031】

発明の詳細な説明

特に明記しない限り、本明細書の用語は、関連技術における用語の通常の意味を有することが意図される。

【0032】

本発明は、限定されるものではないが、冠状動脈性心疾患、心不全及び心筋症、先天性心疾患、アテローム性動脈硬化症、虚血/再灌流、高血圧、再狭窄、急性リウマチ熱、リウマチ性心疾患、及び動脈炎を含む心血管疾患の処置のための組成物に関する。

10

20

30

40

50

## 【0033】

本発明は、フェノフィブラートとスタチンの併用の相乗効果を有する医薬製剤に関する。前記製剤は、2つの活性剤を別々に製剤化することによって製造される複数の剤形で提示される。製剤に使用される賦形剤は、それらの賦形剤と活性剤との間の相互作用が最小限に抑えられるように選択され、製剤はそれに応じて調製される。このように調製される複数の剤形は、2つの活性剤が異なる放出特性及び/又は同じ放出特性を有し得るように製造することができる。

## 【0034】

上述のように、フェノフィブラートとスタチン基の活性剤の両方は、溶解度/溶解の問題を有する。溶解しにくい薬剤の溶解速度が速い医薬品形態を開発することは非常に困難であることが知られている。しかしながら、本発明者らは、ロスバスタチン及びフェノフィブラート又はそれらの薬学的に許容される塩を含む多層組成物を製造することに成功し、60分後のフェノフィブラートの溶解は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩及びフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩の単層を含む組成物と比較して少なくとも20%多い。

10

## 【0035】

本明細書で使用される「ロスバスタチン」という用語は、構造式(I)によって表される分子を定義するが、その薬学的に許容される塩も定義する。本発明の多層組成物は、一定量のロスバスタチンカルシウム、或いはこのロスバスタチンカルシウムと等量の別の薬学的に許容される塩を含む。そのような塩の例には、バリウム塩、ストロンチウム塩、亜鉛塩、セシウム塩、カドミウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、及びアンモニウム塩が含まれる。

20

## 【0036】

本明細書で使用される「フェノフィブラート」という用語は、構造式(II)によって表される分子として定義されるが、その薬学的に許容される塩としても定義される。

## 【0037】

本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物、及び前記多層組成物の調製のためのプロセスを提供する。

## 【0038】

好ましい実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、この多層組成物は、即時放出二層錠剤である。

30

## 【0039】

別の実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、固定用量の組み合わせを含む多層組成物からの60分後のフェノフィブラートの溶解は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩及びフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩の単層を含む組成物と比較して少なくとも20%高い。

40

## 【0040】

別の実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、固定用量の組み合わせを含む多層組成物からの60分後のフェノフィブラートの溶解は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37℃で使用し、毎分50回転で撹拌して測定すると、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩及びフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩の単層を含む組成物と比較して少なくとも20%

50

高い。

【0041】

別の実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、フェノフィブラート層は微粉化フェノフィブラートを含み、固定用量の組み合わせを含む多層組成物からの60分後のフェノフィブラートの溶解は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37℃で使用し、毎分50回転で攪拌して測定すると、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩及びフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩の単層を含む組成物と比較して少なくとも20%高い。

10

【0042】

別の実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む二層錠剤を提供し、固定用量の組み合わせを含む二層錠剤からの60分後のフェノフィブラートの溶解は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37℃で使用し、毎分50回転で攪拌して測定すると、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩及びフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩の単層を含む組成物と比較して少なくとも20%高い。

20

【0043】

別の実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩は、5mg~50mgの量で存在し、フェノフィブラート又は薬学的に許容される塩は、100mg~200mgの量で存在する。

【0044】

好ましい実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む二層錠剤を提供し、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩は、5mg~20mgの量で存在し、フェノフィブラート又は薬学的に許容される塩は、140mg~180mgの量で存在する。

30

【0045】

別の実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、(1)ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩は、5mg~20mgの量で存在し、フェノフィブラート又は薬学的に許容される塩は、140mg~180mgの量で存在し、(2)ロスバスタチンとフェノフィブラートは互いに混ざり合っておらず、(3)フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、且つ(4)多層組成物からの60分後のフェノフィブラートの溶解は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37℃で使用し、毎分50回転で攪拌して測定すると、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩及びフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩の単層を含む組成物と比較して少なくとも20%高い。

40

【0046】

好ましい実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、この多層組成物は、5~20mgのロスバスタチン又は薬学的に許容される塩及び160mgのフェノフィブラートを含み、(1)ロスバスタチンとフェノフィブラートは互いに混ざり合っておらず、(2)フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、(3)15

50

分後のフェノフィブラートの溶解は、総フェノフィブラート含有量の67% w/w超であり、且つ(4)多層組成物からの60分後のフェノフィブラートの溶解は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37℃で使用し、毎分50回転で攪拌して測定すると、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩及びフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩の単層を含む組成物と比較して少なくとも20%高い。

【0047】

別の実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む二層錠剤を提供し、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩は、5mg~20mgの量で存在し、フェノフィブラート又は薬学的に許容される塩は、140mg~180mgの量で存在し、二層錠剤からの60分後のフェノフィブラートの溶解は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37℃で使用し、毎分50回転で攪拌して測定すると、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩及びフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩の単層を含む組成物と比較して少なくとも20%高い。

10

【0048】

好ましい実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む二層錠剤を提供し、この二層錠剤は、5~20mgのロスバスタチン又は薬学的に許容される塩及び160mgのフェノフィブラートを含み、及び/又は二層錠剤からの60分後のフェノフィブラートの溶解は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37℃で使用し、毎分50回転で攪拌して測定すると、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩及びフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩の単層を含む組成物と比較して少なくとも20%高い。

20

【0049】

別の実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む二層錠剤を提供し、(1)ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩は、5mg~20mgの量で存在し、フェノフィブラート又は薬学的に許容される塩は、140mg~180mgの量で存在し、(2)ロスバスタチンとフェノフィブラートは互いに混ざり合っておらず、(3)フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、及び/又は(4)二層錠剤からの60分後のフェノフィブラートの溶解は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37℃で使用し、毎分50回転で攪拌して測定すると、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩及びフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩の単層を含む組成物と比較して少なくとも20%高い。

30

【0050】

好ましい実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む二層錠剤を提供し、この二層錠剤は、5~20mgのロスバスタチン又は薬学的に許容される塩及び160mgのフェノフィブラートを含み、(1)ロスバスタチンとフェノフィブラートは互いに混ざり合っておらず(即ち、単層ではない)、(2)フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、(3)15分後のフェノフィブラートの溶解は、フェノフィブラート含有量の67% w/w超であり、及び/又は(4)二層錠剤からの60分後のフェノフィブラートの溶解は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37℃で使用し、毎分50回転で攪拌して測定すると、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩及びフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩の単層を含む組成物と比較して少なくとも20%高い。

40

50

## 【0051】

一実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート及びロスバスタチンは別々の層に存在し、フェノフィブラートは、微粉化されたフェノフィブラートである。好ましい実施形態では、微粉化フェノフィブラートは、 $0.02\ \mu\text{m}$ よりも大きく $20\ \mu\text{m}$ 以下、好ましくは $0.04\ \mu\text{m}$ よりも大きく $10\ \mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $0.05\ \mu\text{m}$ よりも大きく $7\ \mu\text{m}$ 以下、さらにより好ましくは $0.05\ \mu\text{m}$ よりも大きく $5\ \mu\text{m}$ 以下、最も好ましくは $0.05\ \mu\text{m}$ よりも大きく $4\ \mu\text{m}$ 以下の体積中位径 $D(v, 50)$ を有する。

## 【0052】

一実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート及びロスバスタチンは別々の層に存在し、フェノフィブラートは、微粉化されたフェノフィブラートであり、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出される。好ましい実施形態では、微粉化フェノフィブラートは、 $0.02\ \mu\text{m}$ よりも大きく $20\ \mu\text{m}$ 以下、好ましくは $0.04\ \mu\text{m}$ よりも大きく $10\ \mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $0.05\ \mu\text{m}$ よりも大きく $7\ \mu\text{m}$ 以下、さらにより好ましくは $0.05\ \mu\text{m}$ よりも大きく $5\ \mu\text{m}$ 以下、最も好ましくは $0.05\ \mu\text{m}$ よりも大きく $4\ \mu\text{m}$ 以下の体積中位径 $D(v, 50)$ を有する。

## 【0053】

一実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート及びロスバスタチンは別々の層に存在し、フェノフィブラートは、微粉化されたフェノフィブラートであり、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、固定用量の組み合わせを含む多層組成物からの60分後のフェノフィブラートの溶解は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の $0.05\ \text{M}$ ラウリル硫酸ナトリウム $1000\ \text{ml}$ を $37^\circ\text{C}$ で使用し、毎分50回転で攪拌して測定すると、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩及びフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩の単層を含む組成物と比較して少なくとも20%高い。好ましい実施形態では、微粉化フェノフィブラートは、 $0.02\ \mu\text{m}$ よりも大きく $20\ \mu\text{m}$ 以下、好ましくは $0.04\ \mu\text{m}$ よりも大きく $10\ \mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $0.05\ \mu\text{m}$ よりも大きく $7\ \mu\text{m}$ 以下、さらにより好ましくは $0.05\ \mu\text{m}$ よりも大きく $5\ \mu\text{m}$ 以下、最も好ましくは $0.05\ \mu\text{m}$ よりも大きく $4\ \mu\text{m}$ 以下の体積中位径 $D(v, 50)$ を有する。

## 【0054】

別の実施形態では、微粉化フェノフィブラートは、 $D(v, 10)$ が $0.02\ \mu\text{m}$ よりも大きく $7\ \mu\text{m}$ 以下、好ましくは $0.04\ \mu\text{m}$ よりも大きく $5\ \mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $0.04\ \mu\text{m}$ よりも大きく $4\ \mu\text{m}$ 以下、さらにより好ましくは $0.05\ \mu\text{m}$ よりも大きく $3\ \mu\text{m}$ 以下、さらにより好ましくは $0.05\ \mu\text{m}$ よりも大きく $2\ \mu\text{m}$ 以下であり、及び/又は $D(v, 50)$ が $0.04\ \mu\text{m}$ よりも大きく $20\ \mu\text{m}$ 以下、好ましくは $0.08\ \mu\text{m}$ よりも大きく $10\ \mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $0.1\ \mu\text{m}$ よりも大きく $7\ \mu\text{m}$ 以下、さらにより好ましくは $0.1\ \mu\text{m}$ よりも大きく $5\ \mu\text{m}$ 以下、さらにより好ましくは $0.1\ \mu\text{m}$ よりも大きく $4\ \mu\text{m}$ 以下であり、及び/又は $D(v, 90)$ が $0.05\ \mu\text{m}$ よりも大きく $47\ \mu\text{m}$ 以下、好ましくは $0.1\ \mu\text{m}$ よりも大きく $25\ \mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $0.2\ \mu\text{m}$ よりも大きく $18\ \mu\text{m}$ 以下、さらにより好ましくは $0.4\ \mu\text{m}$ よりも大きく $13\ \mu\text{m}$ 以下、さらにより好ましくは $0.5\ \mu\text{m}$ よりも大きく $10\ \mu\text{m}$ 以下であるような粒径分布(PSD)を有する。

## 【0055】

スパンとして表される、微粉化されたフェノフィブラートの粒径分布の幅は、 $1.2 \sim 3$ 、好ましくは $1.3 \sim 2.5$ 、より好ましくは $1.6 \sim 2.3$ であり得る。Chew et al

10

20

30

40

50

J Pharm Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168によると、「スパン」は、次の関係に対応する： $[D(v, 0.9) - D(v, 0.1)] / D(v, 0.5)$ 。

【0056】

微粉化フェノフィブラートのPSDパラメータ( $D(v, 0.9)$ 、 $D(v, 0.5)$ 、及び $D(v, 0.1)$ )は、レーザー回折によって、体積直径として知られる、特徴的な等価球直径を測定することによって決定される。

【0057】

別の実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート及びロスバスタチンは別々の層に存在し、フェノフィブラートは、固溶体の形態でも又は固体分散体の形態でもない。この文脈において、フェノフィブラート層が、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、ポロキサマー、直鎖飽和炭化水素、ソルビタンエステル、パラフィン、脂肪、油、及びそれらの混合物からなる群から選択される賦形剤又は担体を20% w/w未満含むか、又は含まず、100 未満の融点を有することを意味する。好ましくはフェノフィブラート層は、賦形剤又は担体を20% w/w未満含むか、又は含まず、賦形剤又は担体を選択される化合物のクラスに関係なく100 未満の融点を有する。好ましい実施形態では、本発明の組成物は、賦形剤又は担体を20% w/w未満含むか、又は含まず、75 未満、好ましくは80 未満、より好ましくは90 未満、さらにより好ましくは100 未満の融点を有するフェノフィブラート層を含む。

【0058】

別の実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート及びロスバスタチンは別々の層に存在し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、この組成物は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37 で使用し、毎分50回転で撹拌して測定すると、30分以内にフェノフィブラートの74% w/w超、好ましくは77% w/w超、より好ましくは80% w/w超、さらにより好ましくは83% w/w超が溶解する溶解プロファイルを示す。

【0059】

別の実施形態では、本発明の組成物は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37 で使用し、毎分50回転で撹拌して測定すると、フェノフィブラートの最大48% w/wが5分で溶解し、フェノフィブラートの49~79% w/wが10分で溶解し、フェノフィブラートの65~95% w/wが15分で溶解し、フェノフィブラートの68~98% w/wが20分で溶解し、フェノフィブラートの74~100% w/wが30分で溶解し、フェノフィブラートの79~100% w/wが45分で溶解し、フェノフィブラートの80~100% w/wが60分で溶解する溶解プロファイルを示す。別の好ましい実施形態では、本発明の組成物は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37 で使用し、毎分50回転で撹拌して測定すると、フェノフィブラートの最大43% w/wが5分で溶解し、フェノフィブラートの54~74% w/wが10分で溶解し、フェノフィブラートの70~90% w/wが15分で溶解し、フェノフィブラートの73~93% w/wが20分で溶解し、フェノフィブラートの78~98% w/wが30分で溶解し、フェノフィブラートの84~100% w/wが45分で溶解し、フェノフィブラートの85~100% w/wが60分で溶解する溶解プロファイルを示す。別のより好ましい実施形態では、本発明の組成物は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37 で使用し、毎分50回転で撹拌して測定すると、フェノフィブラートの最大38% w/wが5分で

10

20

30

40

50

溶解し、フェノフィブラートの59～69%w/wが10分で溶解し、フェノフィブラートの75～85%w/wが15分で溶解し、フェノフィブラートの78～88%w/wが20分で溶解し、フェノフィブラートの83～93%w/wが30分で溶解し、フェノフィブラートの89～99%w/wが45分で溶解し、フェノフィブラートの90～100%w/wが60分で溶解する溶解プロファイルを示す。

【0060】

別の実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート及びロスバスタチンは別々の層に存在し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、フェノフィブラートは、微粉化されたフェノフィブラートであり、フェノフィブラートは、固体分散体の形態ではない。

10

【0061】

別の実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート及びロスバスタチンは別々の層に存在し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、フェノフィブラートは、微粉化されたフェノフィブラートであり、フェノフィブラートは、固体分散体の形態ではなく、この組成物は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37で使用し、毎分50回転で攪拌して測定すると、フェノフィブラートの74%w/w超が30分以内に溶解する溶解プロファイルを示す。

20

【0062】

別の実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート及びロスバスタチンは別々の層に存在し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、フェノフィブラートは、微粉化されたフェノフィブラートであり、フェノフィブラートは、固体分散体の形態ではなく、この組成物は、USPタイプII溶解装置で、溶解媒体として水中の0.05Mラウリル硫酸ナトリウム1000mlを37で使用し、毎分50回転で攪拌して測定すると、フェノフィブラートの最大48%w/wが5分で溶解し、フェノフィブラートの49～79%w/wが10分で溶解し、フェノフィブラートの65～95%w/wが15分で溶解し、フェノフィブラートの68～98%w/wが20分で溶解し、フェノフィブラートの73～100%w/wが30分で溶解し、フェノフィブラートの79～100%w/wが45分で溶解し、フェノフィブラートの80～100%w/wが60分で溶解する溶解プロファイルを示す。

30

【0063】

一実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩(160mgのフェノフィブラートに相当する)は、そのフェノフィブリン酸代謝物の血漿中濃度として表される、6.500µg/mL～12.500µg/mLの最大血漿中濃度(C<sub>max</sub>)を示す。好ましい実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩(160mgのフェノフィブラートに相当する)は、そのフェノフィブリン酸代謝物の血漿中濃度として表される、8.000µg/mL～11.000µg/mLの最大血漿中濃度(C<sub>max</sub>)を示す。より好ましい実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩(160mgのフェノフィブラートに相当する)は、そのフェノフィブリン酸代謝物の血漿中濃度として表される、9.000µg/mL～10.000µg/mLの最大血漿中濃度(C<sub>max</sub>)を示す。C<sub>max</sub>という用語は、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後の血中のフェノフィブリン酸代謝物の最大濃度を指す。

40

50

## 【0064】

一実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩（20mgのロスバスタチンに相当する）は、 $9.000\text{ ng/mL} \sim 29.000\text{ ng/mL}$ の最大血漿中濃度（ $C_{max}$ ）を示す。好ましい実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩（20mgのロスバスタチンに相当する）は、 $13.000\text{ ng/mL} \sim 23.000\text{ ng/mL}$ の最大血漿中濃度（ $C_{max}$ ）を示す。より好ましい実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩（20mgのロスバスタチンに相当する）は、 $17.000\text{ ng/mL} \sim 19.000\text{ ng/mL}$ の最大血漿中濃度（ $C_{max}$ ）を示す。「 $C_{max}$ 」という用語は、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後の血中のロスバスタチンの最大濃度を指す。

10

## 【0065】

一実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩（160mgのフェノフィブラートに相当する）は、そのフェノフィブリン酸代謝物の血漿中濃度として表される、1.5時間～7時間の最大血漿中濃度（ $T_{max}$ ）時間を示す。好ましい実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩（160mgのフェノフィブラートに相当する）は、そのフェノフィブリン酸代謝物の血漿中濃度として表される、5時間～6時間の最大血漿中濃度（ $T_{max}$ ）時間を示す。より好ましい実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩（160mgのフェノフィブラートに相当する）は、そのフェノフィブリン酸代謝物の血漿中濃度として表される、5.25時間～5.75時間の最大血漿中濃度（ $T_{max}$ ）時間を示す。「 $T_{max}$ 」という用語は、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後に $C_{max}$ が達成されている時間（時単位）を指す。

20

## 【0066】

一実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩（20mgのロスバスタチンに相当する）は、1時間～7時間の最大血漿中濃度（ $T_{max}$ ）時間を示す。好ましい実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩（20mgのロスバスタチンに相当する）は、4時間～7時間の最大血漿中濃度（ $T_{max}$ ）時間を示す。より好ましい実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩（20mgのロスバスタチンに相当する）は、5.25時間～5.75時間の最大血漿中濃度（ $T_{max}$ ）時間を示す。「 $T_{max}$ 」という用語は、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後に $C_{max}$ が達成されている時間（時単位）を指す。

30

## 【0067】

一実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩（160mgのフェノフィブラートに相当する）は、そのフェノフィブリン酸代謝物の血漿中濃度として表される、 $80.500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL} \sim 310.500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ の時間0～96時間の時間/血漿中濃度曲線下の面積（ $AUC(0\sim t)$ ）を示す。好ましい実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩（160mgのフェノフィブラートに相当する）は、そのフェノフィブリン酸代謝物の血漿中濃度として表される、 $122.500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL} \sim 222.500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ の時間0～96時間の時間/血漿中濃度曲線下の面積（ $AUC(0\sim t)$ ）を示す。より好ましい実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩（160mgのフェノフィブラートに相当する）は、そのフェノフィブリン酸代謝物の血漿中濃度として表される、 $147.500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h}$

40

50

/mL ~ 197.500  $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  の時間 0 ~ 96 時間の時間 / 血漿中濃度曲線下の面積 (AUC (0 ~ t)) を示す。「AUC」という用語は、本発明の組成物の経口単回投与後の時間 / 血漿中濃度曲線下の面積を指す。AUC 0 ~ 無限大は、時間 0 ~ 無限大の血漿中濃度対時間曲線下の面積を示し、AUC<sub>0 ~ t</sub> は、時間 0 ~ 時間 t の血漿中濃度対時間曲線下の面積を示す。

【0068】

一実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩 (20 mg のロスバスタチンに相当する) は、76.000  $\text{ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$  ~ 210.000  $\text{ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$  の時間 0 ~ 96 時間の時間 / 血漿中濃度曲線下の面積 (AUC (0 ~ t)) を示す。好ましい実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩 (20 mg のロスバスタチンに相当する) は、101.000  $\text{ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$  ~ 171.000  $\text{ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$  の時間 0 ~ 96 時間の時間 / 血漿中濃度曲線下の面積 (AUC (0 ~ t)) を示す。より好ましい実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩 (20 mg のロスバスタチンに相当する) は、126.000  $\text{ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$  ~ 146.000  $\text{ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$  の時間 0 ~ 96 時間の時間 / 血漿中濃度曲線下の面積 (AUC (0 ~ t)) を示す。「AUC」という用語は、本発明の組成物の経口単回投与後の時間 / 血漿中濃度曲線下の面積を指す。AUC 0 ~ 無限大は、時間 0 ~ 無限大の血漿中濃度対時間曲線下の面積を示し、AUC<sub>0 ~ t</sub> は、時間 0 ~ 時間 t の血漿中濃度対時間曲線下の面積を示す。

【0069】

一実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩 (160 mg のフェノフィブラートに相当する) は、そのフェノフィブリン酸代謝物の血漿中濃度として表される、12 時間 ~ 40 時間の半減期 ( $T_{1/2}$ ) を示す。好ましい実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩 (160 mg のフェノフィブラートに相当する) は、そのフェノフィブリン酸代謝物の血漿中濃度として表される、19 時間 ~ 25 時間の半減期 ( $T_{1/2}$ ) を示す。「半減期 ( $T_{1/2}$ )」という用語は、フェノフィブラートがその薬理学的活性の半分を失うのにかかる時間を指す。

【0070】

一実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩 (20 mg のロスバスタチンに相当する) は、6 時間 ~ 44 時間の半減期 ( $T_{1/2}$ ) を示す。好ましい実施形態では、食後の本発明の固定用量の組み合わせの経口単回投与後、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩 (20 mg のロスバスタチンに相当する) は、10 時間 ~ 16 時間の半減期 ( $T_{1/2}$ ) を示す。「半減期 ( $T_{1/2}$ )」という用語は、ロスバスタチンがその薬理学的活性の半分を失うのにかかる時間を指す。

【0071】

上記のような食後の本発明の固定用量の組み合わせの単回ユニーク投与後の薬物動態パラメータの値 (即ち、 $C_{\text{max}}$ 、 $T_{\text{max}}$ 、AUC<sub>0 ~ t</sub>、AUC<sub>0 ~ ∞</sub>) は、本発明の固定用量の組み合わせの 1 日 1 回の投与が、SECALIP SUPRA (登録商標) 160 mg 錠と CRESTOR (登録商標) 20 mg 錠の 1 日 1 回の同時摂取後に得られた総薬物曝露と生物学的に同等であることを示す。本発明の固定用量の組み合わせと本発明の範囲外である比較組成物の薬物動態パラメータの比率の 90% 信頼区間は、生物学的同等性の調査の EMA ガイドライン (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr, 2010) による 80.00 ~ 125.00% の許容区間に含まれる。

【0072】

一実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩及びロスバスタチン又は

その薬学的に許容される塩は別々の層に存在し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、フェノフィブラートの不純物Bは、温度40℃及び相対湿度75%の保存条件下で3ヶ月の期間後、定量限界を下回っている。

【0073】

一実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩及びロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩は別々の層に存在し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、フェノフィブラートアッセイは、温度40℃及び相対湿度75%の保存条件下で3ヶ月の期間後、99.00%以上である。

10

【0074】

一実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩及びロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩は別々の層に存在し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、フェノフィブラートに関連する不純物の総量は、温度40℃及び相対湿度75%の保存条件下で3ヶ月の期間後、0.100%未満である。

20

【0075】

一実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩及びロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩は別々の層に存在し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、ロスバスタチンの抗異性体不純物は、温度40℃及び相対湿度75%の保存条件下で3ヶ月の期間後、0.250%未満である。

【0076】

一実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩及びロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩は別々の層に存在し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、ロスバスタチンの5-オキソ不純物は、温度40℃及び相対湿度75%の保存条件下で3ヶ月の期間後、0.300%未満である。

30

【0077】

一実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩及びロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩は別々の層に存在し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、ロスバスタチンのラクトン不純物は、温度40℃及び相対湿度75%の保存条件下で3ヶ月の期間後、0.150%未満である。

40

【0078】

一実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩及びロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩は別々の層に存在し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、ロスバスタ

50

チンアッセイは、温度 40 及び相対湿度 75 % の保存条件下で 3 ヶ月の期間後、99.00 % 以上である。

【0079】

一実施形態では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、フェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩及びロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩は別々の層に存在し、フェノフィブラート及びロスバスタチンはそれぞれ、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層から即時放出され、ロスバスタチンに関連する不純物の総量は、温度 40 及び相対湿度 75 % の保存条件下で 3 ヶ月の期間後、0.700 % 未満である。

10

【0080】

より詳細な態様では、本発明は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラート又はその薬学的に許容される塩と適切な薬学的に許容される賦形剤との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供し、薬学的に許容される賦形剤は、1つ又は複数の充填剤又は希釈剤、1つ又は複数の結合剤、1つ又は複数の崩壊剤、1つ又は複数の潤滑剤、1つ又は複数のフィルムコーティング剤、及び1つ又は複数の顔料又は可塑剤などから選択される。

【0081】

本明細書の目的のために、「即時放出」という用語は、ロスバスタチン及びフェノフィブラートを含む組成物又は成分又は層又は単位からロスバスタチン及びフェノフィブラートを即時に、即ち遅延又は持続放出機構に従わずに放出するこの組成物又は成分又は層又は単位を意味する。本発明による多層医薬組成物は、フェノフィブラート層及びロスバスタチン層それぞれからのフェノフィブラート及びロスバスタチンの即時放出を提供する。

20

【0082】

本発明の医薬賦形剤は、1つ又は複数の充填剤、1つ又は複数の希釈剤、1つ又は複数の結合剤、1つ又は複数の崩壊剤、1つ又は複数の潤滑剤、1つ又は複数の流動促進剤、1つ又は複数の界面活性剤/湿潤剤、1つ又は複数のフィルムコーティング剤、及び1つ又は複数の顔料又は可塑剤などから選択される。

【0083】

本発明によると、充填剤又は希釈剤には、限定できないが、アルギン酸アンモニウム、炭酸カルシウム、乳糖カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、リン酸カルシウム二水和物、リン酸三カルシウム、ケイ酸カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、セルロースケイ化微結晶、酢酸セルロース、コーンスターチ及びアルファ化スターチ、デキストレート、デキストリン、デキストロース、エリスリトール、エチルセルロース、フルクトース、フマル酸、パルミトステアリン酸グリセリル、イソマルト、カオリン、ラクチトール、ラクトース無水物、ラクトース一水和物、ラクトース一水和物及びコーンスターチ、ラクトース一水和物及びポビドン、ラクトース一水和物及びラクトース噴霧乾燥物、ラクトース一水和物及び微結晶性セルロース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルチトール、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、ポリデキストロース、ポリメタクリレート、シメチコン、アルギン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、デンプン滅菌可能トウモロコシ、スクロース、圧縮糖、菓子用砂糖 (sugar confectioner's)、砂糖球、スルホブチルエーテル b - シクロデキストリン、ヒマワリ油、タルク、トラガカント、トレハロース、キシリトール、及びそれらの混合物が含まれ得る。

30

40

【0084】

本発明によると、結合剤には、限定できないが、アカシア、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、リン酸三カルシウム、乳酸カルシウム、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギーナン、酢酸フタル酸セルロース、イナゴマメ、微結晶性セルロース、キトサン、コポビドン、綿実油、デキストレート、デキストリン、デキストロース、エチルセルロース、ゼラチン、液体グルコース、ベヘン酸グリセリル、グアーガム、ヒ

50

ドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、無水ラクトース、噴霧乾燥ラクトース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、イヌリン、ラクトース一水和物、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、マルトデキストリン、マルトース、メチルセルロース、ペクチン、ポロキサマー、ポリカルボフィル、ポリデキストロース、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、ポビドン、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン、デンプン、スクロース、ヒマワリ油、硬化植物油、ビタミンE、コハク酸ポリエチレングリコール、ゼイン、トラガカント、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、トリカプリリン、及びそれらの混合物が含まれ得る。

【0085】

10

本発明によると、崩壊剤には、限定できないが、アルギン酸、アルギン酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セルロース、微結晶性セルロース、セルロース粉末、キトサン、コロイド状二酸化ケイ素、コーンスターチ及びアルファ化スターチ、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ドキュセートナトリウム、グリシン、グアーガム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、ラクトース、一水和物及びコーンスターチ、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、メチルセルロース、ポラクリリンカリウム、ポビドン、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン、及びそれらの混合物が含まれ得る。

【0086】

20

本発明によると、潤滑剤には、限定できないが、ステアリン酸カルシウム、カノーラ油、ヒマシ油、水素化ベヘン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、ラウリン酸、ロイシン、ステアリン酸マグネシウム、軽油、鉱油、ラウリル硫酸マグネシウム、ミリスチン酸、オクチルドデカノール、パルミチン酸、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、安息香酸カリウム、安息香酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、噴霧乾燥ラクトース、滅菌可能なトウモロコシデンプン、ステアリン酸、タルク、トリカプリリン、硬化植物油、ステアリン酸亜鉛、塩化ナトリウム、及びそれらの混合物が含まれ得る。

【0087】

30

本発明によると、流動促進剤には、限定できないが、リン酸三カルシウム、粉末セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、疎水性コロイド状シリカ、酸化マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、二酸化ケイ素、タルク、及びそれらの混合物が含まれ得る。

【0088】

本発明によると、界面活性剤/湿潤剤には、限定できないが、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンザトニウム、塩化セチルピリジニウム、ドキュセートナトリウム、グリシン、グリコフロール、ヒプロメロース、ポロキサマー、リン脂質、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンエステル(ソルビタン脂肪酸エステル)、トリカプリリン、及びそれらの混合物が含まれ得る。

40

【0089】

ロスバスタチンカルシウムとフェノフィブラートの用量及び投与比率は、患者の症状、年齢、及び体重などの様々な因子に基づいて調整することができる。本発明によると、ロスバスタチンカルシウムの投与量は、典型的には0.1~100mg、特に1~50mgである。より具体的には、本発明の多層医薬組成物に含めるためのロスバスタチンカルシウムの単位投与量強度は、5mg、10mg、又は20mgである。

【0090】

本発明によると、本発明で使用するためのフェノフィブラートの単位投与量強度は、10mg~500mg、好ましくは50mg~350mgであり得る。より具体的には、本

50

発明の多層医薬組成物に含めるためのフェノフィブラートの単位投与量強度は、160mgである。

【0091】

本発明によると、固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物は、患者に1日1回又は2回投与することができる。

【0092】

本発明のより好ましい態様では、本発明は、ロスバスタチンカルシウムとフェノフィブラートと本明細書に記載/例示される1つ又は複数の医薬的に許容される賦形剤との固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物の調製のためのプロセスを提供する。

【0093】

特に好ましい実施形態では、本発明の剤形は、錠剤、カプセル、粉末、及び小袋などの固体剤形であるが、好ましくは錠剤である。

【0094】

本明細書に記載の医薬組成物は、当業者に周知の従来技術によって調製することができる。

【0095】

本発明の典型的な二層錠剤（ロスバスタチンカルシウムとフェノフィブラート）は、1つ又は複数の充填剤又は希釈剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロースなど）、1つ又は複数の結合剤（例えば、ポビドン、微結晶性セルロース、ラクトースなど）、1つ又は複数の崩壊剤（例えば、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウムコロイド状二酸化ケイ素、クロスポビドンなど）、1つ又は複数の潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムなど）、1つ又は複数の流動促進剤（例えば、リン酸三カルシウム、コロイド状二酸化ケイ素、及び酸化マグネシウムなど）、及び/又は1つ又は複数の界面活性剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウムなど）を含む。

【0096】

本発明によると、「多層医薬組成物」は、多層錠剤である。多層錠剤は、例えば、二層錠剤であり得る。

【0097】

本発明によると、「二層錠剤」は、ロスバスタチン又はその薬学的に許容される塩とフェノフィブラートを含む錠剤を意味し、ロスバスタチン及びフェノフィブラートは別々の層に存在する（即ち、ロスバスタチンとフェノフィブラートは、組成物の調製中に混ぜ合わせられない）。

【0098】

本発明によると、「湿式造粒」は、造粒液として機能する造粒流体、一般的には水を造粒されるべき材料を含む攪拌粉末に添加することを含む。

【0099】

本発明によると、「直接圧縮」は、乾燥成分を完全に混合し、次いで圧縮して錠剤にする錠剤の製造方法を含む。

【0100】

本発明によると、「溶解」は、標準化された方法によって測定され得る剤形からの薬物放出の速度を指す。

【0101】

本発明によると、「多層医薬組成物」という用語は、少なくとも2つの層を有する医薬組成物を意味する。多層医薬組成物の例には、限定されるものではないが、二層錠剤、三層錠剤、多重被覆錠剤、圧縮ペレット、圧縮被覆ペレット、複数単位ペレット系（MUPS: multiple unit pellet system）、錠剤内錠剤、カプセル内錠剤、及び圧縮被覆錠などの多層錠剤である。

【0102】

以降、本発明の医薬組成物を製造するプロセスを詳細に説明する。

【実施例】

10

20

30

40

50

## 【 0 1 0 3 】

## 実施例

本発明をさらに例示するために、理解を明確にする目的で以下の実施例を提供する。しかしながら、本発明の範囲を限定することを決して意図するものではなく、本発明の教示に照らして当業者には、本発明の範囲から逸脱することなく、特定の変更及び修正を行うことができることは明白であろう。

## 【 0 1 0 4 】

フェノフィブラートの調製（微粉化）：

比較実施例 1 及び実施例 2 ~ 4 では、フェノフィブラートは、微粉化されて、以下の表 1 に列挙される PSD パラメータによって特徴付けられる粒子分布を有する。

## 【 0 1 0 5 】

## 【表 1】

表 1: 微粉化フェノフィブラートの粒径分布パラメーターであり、NMT は「以下」を意味する

パラメーター	上限
D(v, 10)	NMT 2 $\mu\text{m}$
D(v, 50)	NMT 4 $\mu\text{m}$
D(v, 90)	NMT 10 $\mu\text{m}$

## 【 0 1 0 6 】

比較実施例 1 : ロスバスタチン及びフェノフィブラート単層錠（本発明によるものではない）

## 【 0 1 0 7 】

10

20

30

40

50

## 【表 2】

表 2: 5+160 mg/錠の併用量での従来のロスバスタチン/フェノフィブラート単層錠剤の組成

通し番号	強度 成分	5+160 mg/錠 mg/錠
1	フェノフィブラート (微粉化)	160.00
2	ラクトース	138.00
3	微結晶性セルロース	217.00
4	クロスカルメロースナトリウム	23.00
5	クロスポビドン	11.00
6	ラウリル硫酸ナトリウム	6.00
7	赤色酸化鉄	1.50
8	ポビドン k30	21
9	精製水**	適量
10	イソプロピルアルコール**	適量
11	ロスバスタチンカルシウム	5.21*
12	微結晶性セルロース	137.29
13	クロスポビドン	7.00
14	軽質酸化マグネシウム	8.00
15	コロイド状無水シリカ	7.00
16	フマル酸ステアрилナトリウム	8.00
17	フィルムコーティング用のオパドライ II	22.5
	<b>錠剤の総重量(mg)</b>	<b>772.5</b>

\* - 5.21 mg のロスバスタチンカルシウムは 5 mg のロスバスタチンに相当する

\*\* - 最終組成に存在しない

## 【0108】

## 製造プロセス：

フェノフィブラート顆粒を、通し番号 1 ~ 9 の上記の成分を使用して湿式造粒プロセスによって調製した。ロスバスタチンブレンドを、ロスバスタチンカルシウムを微結晶性セルロース、クロスポビドン、コロイド状無水シリカ、及び軽質酸化マグネシウムと混合することによって調製した。続いて、フェノフィブラート顆粒とロスバスタチンブレンドを均一に混合した。フマル酸ステアрилナトリウムを、フェノフィブラート顆粒とロスバスタチンブレンドの混合物に添加し、潤滑ブレンドを、単層圧縮機を備えた適切な装置を使用して圧縮した。得られた単層錠剤を、オパドライを使用してフィルムコーティングした。

## 【0109】

実施例 2：ロスバスタチンとフェノフィブラートの二層錠剤（本発明による）

## 【0110】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3: 本発明のロスバスタチン/フェノフィブラート多層錠剤の二層における成分の重量比。  
本発明の多層錠剤は、例えば、5+160 mg/錠、10+160 mg/錠、又は 20+160 mg/錠の  
併用量で利用可能である

通し番号	成分	
<b>層 1 フェノフィブラート層</b>		<b>% wt/wt</b>
1	フェノフィブラート (微粉化)	5~50%
2	ラクトース水和物	5~50%
3	微結晶性セルロース	2~80%
4	クロスカルメロースナトリウム	2~15%
5	クロスポビドン	0.2~9%
6	ラウリル硫酸ナトリウム	0.2~3%
7	赤色酸化鉄	0.001~1%
8	ポビドン k-30	0.5~5%
9	精製水 (80%)**	適量
10	イソプロピルアルコール (20%)**	適量
11	クロスポビドン	0.2~9%
12	クロスカルメロース ナトリウム	2~15%
13	コロイド状無水シリカ	0.001~1%
14	フマル酸ステアリル ナトリウム	0.1~5%
<b>層 2 ロスバスタチン層</b>		
1	ロスバスタチンカルシウム	0.1~10%
2	無水ラクトース	5~50%
3	微結晶性セルロース	2~50%
4	クロスポビドン	0.2~5%
5	軽質酸化マグネシウム	0.001~5%
6	ステアリン酸マグネシウム	0.001~1%

\*\* - 最終組成に存在しない

【 0 1 1 1 】

製造プロセス：

製造プロセスは、以下の実施例 3 で説明するものと同じである。

【 0 1 1 2 】

実施例 3：ロスバスタチンとフェノフィブラートの二層錠剤（本発明による）

【 0 1 1 3 】

【表 4】

表 4: 用量が異なる本発明のロスバスタチン/フェノフィブラート多層錠剤の二層における成分の絶対量

通し番号	成分	mg/錠		
		5+160	10+160	20+160
<b>強度</b>		5+160	10+160	20+160
<b>層 1 フェノフィブラート層</b>		実施例 3a	実施例 3b	実施例 3c
1	フェノフィブラート (微粉化)	160.00	160.00	160.00
2	ラクトース水和物	138.00	138.00	138.00
3	微結晶性セルロース PH101	205.00	205.00	205.00
4	クロスカルメロースナトリウム	16.00	16.00	16.00
5	クロスボドン	11.00	11.00	11.00
6	ラウリル硫酸ナトリウム	6.00	6.00	6.00
7	赤色酸化鉄	1.50	1.50	1.50
8	ポビドン K-30	21.00	21.00	21.00
9	精製水**	適量	適量	適量
10	イソプロピルアルコール**	適量	適量	適量
11	微結晶性セルロース PH102	104.00	104.00	104.00
12	クロスボドン	11.00	11.00	11.00
13	クロスカルメロースナトリウム	16.00	16.00	16.00
14	コロイド状無水シリカ	3.50	3.50	3.50
15	フマル酸ステアリルナトリウム	7.00	7.00	7.00
<b>層 1 の総重量 (mg)</b>		<b>700.00</b>	<b>700.00</b>	<b>700.00</b>
<b>層 2 ロスバスタチン層</b>				
1	ロスバスタチンカルシウム	5.21*	10.42*	20.84*
2	無水ラクトース	243.63	238.42	228.00
3	微結晶性セルロース PH112	100.66	100.66	100.66
4	微結晶性セルロース PH113	45.00	45.00	45.00
5	クロスボドン	16.00	16.00	16.00
6	軽質酸化マグネシウム	4.00	4.00	4.00
7	ステアリン酸マグネシウム	5.50	5.50	5.50
<b>層 2 の総重量 (mg)</b>		<b>420.00</b>	<b>420.00</b>	<b>420.00</b>
<b>層 1+2 の総重量 (mg)</b>		<b>1120.00</b>	<b>1120.00</b>	<b>1120.00</b>
<b>フィルムコーティング</b>				
オパドライ II 39K540032 Pink (6%w/w)		33.6	33.6	33.6
イソプロピルアルコール (60%)**		適量	適量	適量
ジクロロメタン(40%)**		適量	適量	適量
<b>フィルムコーティング錠剤の総重量</b>		<b>1153.60</b>	<b>1153.60</b>	<b>1153.60</b>

\*\* - 最終組成に存在しない

\* - 5.21/10.42/20.84 mg のロスバスタチンカルシウムは 5/10/20 mg のロスバスタチンに相当する

## 【 0 1 1 4 】

製造プロセス：

層 1 (フェノフィブラート層)：

フェノフィブラートブレンドを、通し番号 1 ~ 7 の上記の粒内成分を適切なふるいに通して選別し、適切な造粒機に充填することによって調製した。結合剤溶液を、ポビドン (通し番号 8) を精製水に溶解し、イソプロピルアルコールを添加して適切な混合物を得ることによって調製した。フェノフィブラート顆粒を、適切な造粒機で造粒溶媒を用いてフェノフィブラートブレンド (通し番号 1 ~ 7) を造粒することにより得た。続いて、通し番号 11 ~ 14 の上記の得られた顆粒及び顆粒外成分を均一に混合した。最後に、フマル

10

20

30

40

50

酸ステアリルナトリウム（通し番号 15）を混合物に添加して、潤滑フェノフィブラート層ブレンドを得た。

【0115】

層 2（ロスバスタチン層）：

ロスバスタチンブレンドを、ロスバスタチンカルシウム、無水ラクトース、微結晶性セルロース、クロスボイドン、及び軽質酸化マグネシウムをブレンダーで混合することによって調製した。選別したステアリン酸マグネシウムを、以前に調製したロスバスタチンブレンドと混合して潤滑ブレンドを得た。

【0116】

二層錠剤：

フェノフィブラートとロスバスタチンの潤滑ブレンドを、二層圧縮機を備えた適切な装置を使用して圧縮した。得られた二層錠剤を、オパドライを使用してフィルムコーティングした。

【0117】

溶解試験：

溶解試験を以下について行った：

- 160 mg のフィルムコーティング錠であるフェノフィブラート（Supralip（登録商標））の Innovator サンプル
- 比較実施例 1、単層錠剤 - 本発明によるものではない
- 実施例 3a、二層錠剤 - 本発明による。

【0118】

溶解試験は、以下のパラメータを使用して行った：

媒体：水中 0.05 M SLS、装置：パドルタイプ、容量：1000 ml、速度：50 RPM（1分あたりの回転数）。

【0119】

得られたフェノフィブラートの溶解プロファイルの結果を以下の表 5 に示す。

【0120】

【表 5】

表 5: 実施例 3a のフェノフィブラートの溶解試験の結果

パラメーター	Supralip® (Innovator) 薬物放出 (%) (フェノフィブラート)	比較実施例 1 (単層錠剤)	実施例 3a (二層錠剤)	溶解の差(%)*
時点				
5	20	30	33	+ 10.00
10	54	52	64	+ 23.08
15	81	62	80	+ 29.03
20	92	68	83	+ 22.06
30	94	71	88	+ 23.94
45	99	74	94	+ 27.03
60	102	75	95	+ 26.67

\* - 溶解の差は比較実施例 1 と実施例 3a との間の溶解の差である

【0121】

上記の溶解データは、60分後のフェノフィブラートの溶解が、比較実施例 1 の単層錠剤よりも微粉化フェノフィブラートを含む二層錠剤の方が少なくとも 20% 高いという証拠を提供する。従って、本発明は、従来の単層組成物よりも 60分後のフェノフィブラートの溶解度が高い、ロスバスタチンカルシウムとフェノフィブラートの固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物を提供することができる。

【 0 1 2 2 】

実施例 4：ロスバスタチンとフェノフィブラートの二層錠剤（本発明による）

【 0 1 2 3 】

【表 6】

強度	5/160 mg	10/160 mg	20/160 mg
<b>層 1 フェノフィブラート層</b>	<b>実施例 4a</b>	<b>実施例 4b</b>	<b>実施例 4c</b>
フェノフィブラート欧州薬局方	160	160	160
ラクトース一水和物	138	138	138
微結晶性セルロース (Avicel PH 101)	205.3	205.3	205.3
クロスカルメロースナトリウム	21	21	21
クロスポビドン	11	11	11
赤色酸化鉄	1.5	1.5	1.5
ラウリル硫酸ナトリウム	5.7	5.7	5.7
ポビドン K30	40	40	40
精製水**	適量	適量	適量
イソプロピルアルコール**	適量	適量	適量
無水ラクトース	92	92	92
クロスポビドン	8	8	8
クロスカルメロースナトリウム	7	7	7
コロイド状無水シリカ	3.5	3.5	3.5
フマル酸ステアリルナトリウム	7	7	7
層 1 の総重量 (mg)	700	700	700
<b>層 2 ロスバスタチン層</b>			
ロスバスタチンカルシウム欧州薬局方	5.21	10.42	20.84
無水ラクトース	210	204.79	194.37
微結晶性セルロース (Avicel PH112)	129.29	129.29	129.29
微結晶性セルロース (Avicel PH113)	50	50	50
クロスポビドン	16	16	16
軽質酸化マグネシウム	4	4	4
ステアリン酸マグネシウム	5.5	5.5	5.5
層 2 の総重量 (mg)	420	420	420
<b>層 1+2 の総重量 (mg)</b>	<b>1120</b>	<b>1120</b>	<b>1120</b>
<b>フィルムコーティング</b>			
オパドライ II 39K565030 Brown	33.6	---	---
オパドライ II 39K565027 Brown	---	33.6	---
オパドライ II 39K540032 Pink	---	---	33.6
イソプロピルアルコール**	適量	適量	適量
ジクロロメタン**	適量	適量	適量
<b>フィルムコーティング錠剤の総重量</b>	<b>1153.6</b>	<b>1153.6</b>	<b>1153.6</b>

\*\* - 最終組成に存在しない

\* - 5.21/10.42/20.84 mg のロスバスタチンカルシウムは 5/10/20 mg のロスバスタチンに相当する

【 0 1 2 4 】

製造プロセス：

製造プロセスは、実施例 3 で説明したものと同様である。

【 0 1 2 5 】

溶解試験：溶解試験は、上記の実施例 3 と同じパラメータを使用して行った。

【 0 1 2 6 】

## 【表 7】

表 6: 実施例 4b 及び実施例 4c のフェノフィブラートの溶解試験の結果

時点	比較実施例 1 (単層錠剤)	実施例 4b (二層錠剤)	溶解の差 (%)*	実施例 4c (二層錠剤)	溶解の差 (%)*
5	30	25	-16.67	33	10.00
10	52	53	1.92	68	30.77
15	62	72	16.13	83	33.87
20	68	81	19.12	89	30.88
30	71	88	23.94	95	33.80
45	74	93	25.68	99	33.78
60	75	94	25.33	100	33.33

\* - 溶解の差は比較実施例 1 と実施例 4b / 4c との間の溶解の差である

## 【 0 1 2 7 】

安定性試験を、実施例 4 a、実施例 4 b、及び実施例 4 c で得られた二層錠剤について、温度 40 及び相対湿度 75 % で、1 ヶ月、2 ヶ月、及び 3 ヶ月の期間で行った。得られた安定性試験の結果を以下の表 7 a 及び表 7 b に示す。

## 【 0 1 2 8 】

## 【表 8】

表 7a: ロスバスタチンの安定性試験の結果

実施例	時系列	30 分での ロスバスタチン 溶解度	ロスバスタチン アッセイ	ロスバスタチン関連物質				
				抗異性体 (%) (NMT 0.5%)	5-オキソ 不純物 (%) (NMT 0.5%)	ラクトン 不純物 (%) (NMT 0.5%)	単一の最 大の未知 の不純物 (%) (NMT 0.2%)	総不純物 (%) (NMT 1.5%)
実施例 4a	最初	103%	100.30%	0.001	0.116	不検出	0.037	0.340
	1 ヶ月	99%	100.90%	不検出	0.166	0.017	0.033	0.404
	2 ヶ月	100%	100.50%	0.101	0.125	0.043	0.046	0.455
	3 ヶ月	102%	100.90%	0.141	0.132	0.046	0.041	0.419
実施例 4b	最初	103%	100.10%	0.140	不検出	不検出	0.020	0.354
	1 ヶ月	101%	97.90%	0.115	0.134	0.047	0.030	0.424
	2 ヶ月	99%	100.10%	0.139	0.166	0.040	0.039	0.480
	3 ヶ月	101%	99.50%	0.219	0.175	0.025	0.028	0.519
実施例 4c	最初	97%	99.10%	0.227	0.040	不検出	0.038	0.446
	1 ヶ月	98.00%	99.70%	0.102	0.201	0.035	0.053	0.428
	2 ヶ月	97.00%	99.10%	0.106	0.203	0.050	0.044	0.467
	3 ヶ月	100%	100.20%	0.132	0.248	0.098	0.040	0.618

## 【 0 1 2 9 】

10

20

30

40

50

## 【表 9】

表 7b: フェノフィブラートの安定性試験の結果

実施例		30 分でのフェノフィブラートの溶解度	フェノフィブラートアッセイ	フェノフィブラート関連物質		
				不純物 B(%) (NMT 0.2%)	単一の最大の未知の不純物 (%) (NMT 0.2%)	総不純物 (%) (NMT 1.0%)
実施例 4a	最初	87%	101.50%	不検出	0.011	0.014
	1 ヶ月	91%	100.50%	0.001	0.011	0.016
	2 ヶ月	92%	99.80%	不検出	0.010	0.013
	3 ヶ月	92%	100.50%	不検出	0.011	0.015
実施例 4b	最初	88%	101.40%	0.002	0.011	0.020
	1 ヶ月	94%	99.10%	不検出	0.010	0.010
	2 ヶ月	89%	101.70%	不検出	0.012	0.020
	3 ヶ月	91%	99.50%	不検出	0.011	0.020
実施例 4c	最初	95%	101.40%	不検出	0.011	0.014
	1 ヶ月	91%	101.70%	0.002	0.011	0.017
	2 ヶ月	90%	101.60%	不検出	0.011	0.014
	3 ヶ月	91%	100.30%	不検出	0.011	0.015

## 【0130】

表 7 a 及び表 7 b に示された安定性データから、本発明の固定用量の組み合わせを含む多層医薬組成物が安定であることが見出されたと結論付けることができる。

## 【0131】

実施例 5 : バイオアベイラビリティー試験 (本発明による)

ロスバスタチンとフェノフィブラートの二層錠剤の形態の本発明による固定用量の組み合わせのバイオアベイラビリティーを試験した。

## 【0132】

試験のデザイン

生物学的同等性試験を、既存の欧州医薬品庁の生物学的同等性ガイドラインに従って行った。

## 【0133】

サンプル

バイオアベイラビリティー試験に使用したサンプルは次の通りである：

a) 試験サンプル：4 c のロスバスタチンとフェノフィブラートの二層錠剤の形態の本発明による固定用量の組み合わせ

b) 参照サンプル：SECALIP SUPRA (登録商標) 160 mg 錠及びCRESTOR (登録商標) 20 mg 錠。

## 【0134】

決定

この方法は、所定の時点での96時間にわたる、フェノフィブラートの活性代謝物であるフェノフィブリン酸及びロスバスタチンの血漿中濃度の測定を含んでいた。

## 【0135】

フェノフィブリン酸代謝物及びロスバスタチンの平均血漿中濃度を決定した。本発明の

試験サンプルの1日1回の投与後のフェノフィブリン酸濃度及びロスバスタチン濃度の値を表8に要約する。加えて、参照サンプルの1日1回の投与後のフェノフィブリン酸濃度及びロスバスタチン濃度の値も表8に示す。さらに、本発明の試験サンプルの1日1回の投与後の血漿中濃度 - 時間プロファイルを、フェノフィブリン酸及びロスバスタチンそれぞれについて図1及び図2に示す。

【0136】

【表10】

表8

時点 (時間)	試験サンプルの 1日1回の摂取後の フェノフィブリン酸 の平均血漿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	試験サンプルの1日1回 の摂取後の ロスバスタチンの 平均血漿中濃度 ( $\text{ng/mL}$ )	SECALIP SUPRA® 160 mg錠の1日1回の 摂取後のフェノフィブリン酸 の平均血漿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	CRESTOR® 20 mg錠の 1日1回の摂取後の ロスバスタチンの 平均血漿中濃度( $\text{ng/mL}$ )
0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
0.333	0.000	1.790	0.000	0.875
0.667	0.136	2.905	0.137	2.322
1.000	0.652	5.094	0.676	4.007
1.333	1.610	7.293	1.372	5.489
1.667	2.610	9.255	2.190	7.357
2.000	3.464	10.586	3.161	8.765
2.333	4.251	10.992	3.928	9.872
2.667	4.912	11.982	4.557	11.166
3.000	5.474	12.600	5.452	13.310
3.333	5.882	12.850	6.264	14.163
3.667	6.172	13.200	6.688	14.114
4.000	6.551	13.429	7.424	14.802
4.500	7.461	13.938	8.320	16.315
5.000	8.176	14.148	9.032	16.061
5.500	9.302	16.721	10.202	18.177
6.000	8.812	13.307	9.335	13.704
8.000	6.765	6.612	7.267	7.121
10.000	5.686	4.490	6.264	4.771
12.000	5.158	3.382	5.608	3.624
16.000	3.536	1.769	3.814	1.988
20.000	2.866	1.257	3.078	1.398
24.000	2.530	0.950	2.644	1.008

【0137】

さらに、実施例4cのロスバスタチンとフェノフィブラートの二層錠剤の形態の本発明による固定用量の組み合わせの1日1回の投与後、及び参照サンプル製品（SECALIP SUPRA（登録商標）160 mg錠及びCRESTOR（登録商標）20 mg錠）の1日1回の投与後に示される主な薬物動態パラメータをLC-MS/MS法で測定した。特に、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、AUC、 $t_{1/2}$ （半減期）、 $z$ （消失速度定数）の値、及び試験サンプルと参照サンプルの標準偏差（SD）を表9に要約した。

【0138】

10

20

30

40

50

## 【表 1 1】

表9.

薬物動態 パラメーター	平均 ± SD (未変換データ)			
	試験サンプルからの フェノフィブリン酸の データ	試験サンプルからの ロスバスタチンの データ	SECALIP SUPRA® 160 mg 錠からの フェノフィブリン酸の データ	CRESTOR® 20 mg 錠からの ロスバスタチンの データ
T <sub>max</sub> <sup>(a)</sup>	5.509 (2.684-6.000) h	5.500 (1.667-6.000) h	5.500 (2.350-6.017) h	4.517 (1.684-5.533) h
C <sub>max</sub>	9.519 ± 1.8611 µg/mL	18.236 ± 5.9714 ng/mL	10.266 ± 1.9643 µg/mL	19.753 ± 7.8987 ng/mL
AUC <sub>0~t</sub>	172.468 ± 69.1113 µg·h/mL	135.959 ± 36.6152 ng·h/mL	181.135 ± 69.9180 µg·h/mL	142.116 ± 44.2050 ng·h/mL
AUC <sub>0~∞</sub>	185.927 ± 80.2493 µg·h/mL	140.898 ± 36.3369 ng·h/mL	192.304 ± 77.2584 µg·h/mL	146.761 ± 44.7657 ng·h/mL
λ <sub>z</sub>	0.034 ± 0.0109 1/h	0.063 ± 0.0236 1/h	0.038 ± 0.0126 1/h	0.066 ± 0.0250 1/h
t <sub>1/2</sub>	22.363 ± 7.7019 h	13.389 ± 8.5600 h	20.161 ± 6.2812 h	12.600 ± 7.1307 h
AUC_%Ex trap_obs	6.178 ± 3.5430 %	3.701 ± 2.6124 %	5.339 ± 2.3882 %	3.289 ± 1.9971 %

(a) T<sub>max</sub> は平均(min-max)値で表される

## 【 0 1 3 9 】

上記の表に示される上記の薬物動態パラメータ及びフェノフィブリン酸代謝物及びロスバスタチンの平均血漿中濃度の値は、驚くべきことに、実施例 4 c のロスバスタチンとフェノフィブラートの二層錠剤の形態の本発明による固定用量の組み合わせの 1 日 1 回の投与が、SECALIP SUPRA (登録商標) 160 mg 錠とCRESTOR (登録商標) 20 mg 錠の 1 日 1 回の同時摂取後に得られた総薬物曝露と生物学的に同等であることを実証した。これは、本発明による固定用量の組み合わせが同等のバイオアベイラビリティを有することを意味する。なぜなら、本発明による固定用量の組み合わせからのフェノフィブリン酸代謝物及びロスバスタチンが吸収され、薬物作用の部位で利用可能になる速度及び程度が、参照サンプルの同時摂取と同じであるためである。従って、本発明による固定用量の組み合わせの 1 日 1 回の投与は、即時放出参照サンプルの 1 日 1 回の投与、即ち、SECALIP SUPRA (登録商標) 160 mg 錠及びCRESTOR (登録商標) 20 mg 錠の同時摂取と同等であると見なすことができる。

## 【 0 1 4 0 】

結論として、実施例 4 c による、ロスバスタチンとフェノフィブラートとの固定用量の組み合わせを含む本発明の多層医薬組成物は、1 日 1 回の処置のための 1 つの単一錠剤中に 2 つの有効成分を提供し、患者の錠剤数の負荷を軽減するため、対応する単剤療法SECALIP SUPRA (登録商標) 及びCRESTOR (登録商標) に対して関連する改善を表す。従って、固定用量の組み合わせは、現在は 2 つの単剤療法を別々に受ける必要がある混合脂質異常症患者にとって便利であり、従って満たされていない医療ニーズに対応し、処置コンプライアンスと遵守を確実にするための改善を提供する。

10

20

30

40

50

【 図 面 】

【 図 1 】

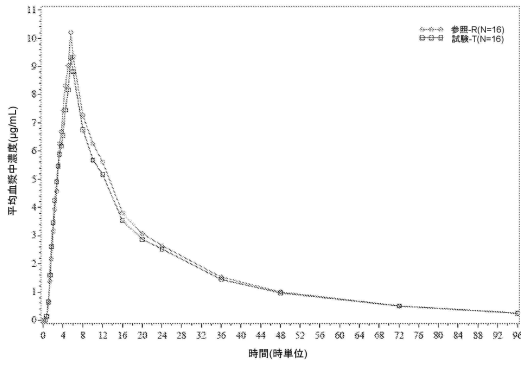


図1は、(a)実施例4cのロスバスタチンとフェノフィブラートの二層錠剤の形態の本発明による固定用量の組み合わせ(試験、点は正方形で示されている);(b)SECALIP SUPRA(登録商標)160mg錠(参考、点は円で示されている)の経口単回投与の96時間後の、フェノフィブリン酸代謝物の平均血漿中濃度として表されるフェノフィブラートの平均血漿中濃度(MPC)を示す。MPCは、平均血漿中濃度(μg/mL)を意味し、Tは、時単位で表される時間を意味する。

【 図 2 】

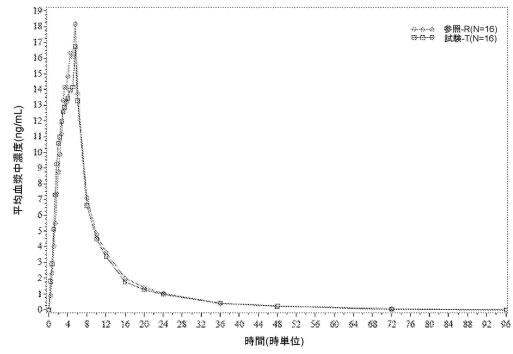


図2は、(a)実施例4cのロスバスタチンとフェノフィブラートの二層錠剤の形態の本発明による固定用量の組み合わせ(試験、点は正方形で示されている);(b)CRESTOR(登録商標)20mg錠(参考、点は円で示されている)の経口単回投与の96時間後のロスバスタチンの平均血漿中濃度(MPC)を示す。MPCは、平均血漿中濃度(ng/mL)を意味し、Tは、時単位で表される時間を意味する。

10

20

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 47/06 (2006.01)	A 6 1 K 47/06	
A 6 1 K 47/14 (2017.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
C 0 7 D 239/42 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
	C 0 7 D 239/42	Z

## (33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

(72)発明者 ラハングデル, ヒテンドラ ネットラル

インド国 グジャラート サナンド アーメダバード タル 3 8 2 2 1 0 マトダ サーケージ バブラ  
 ハイウェイ インタス ファーマシューティカルズ リミテッド アストロン ディビジョン プロ  
 ット ナンバー 4 5 7 / 4 5 8

(72)発明者 ブラジャーパティ, ナレンドラ バグワットハイ

インド国 グジャラート サナンド アーメダバード タル 3 8 2 2 1 0 マトダ サーケージ バブラ  
 ハイウェイ インタス ファーマシューティカルズ リミテッド アストロン ディビジョン プロ  
 ット ナンバー 4 5 7 / 4 5 8

(72)発明者 ドハヴェール, サティヤヴァン シヴァーヅラオ

インド国 グジャラート サナンド アーメダバード タル 3 8 2 2 1 0 マトダ サーケージ バブラ  
 ハイウェイ インタス ファーマシューティカルズ リミテッド アストロン ディビジョン プロ  
 ット ナンバー 4 5 7 / 4 5 8

(72)発明者 ナイドゥ, ベンカタラマナ

インド国 3 8 2 2 1 0 グジャラート サナンド ディストリクト アーメダバード タル サーケー  
 ジ バブラ ハイウェイ ロード マトダ ビル インタス ファーマシューティカルズ リミテッド ア  
 ストロン ディビジョン プロット ナンバー 4 5 7 4 5 8

審査官 伊藤 良子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 0 7 5 3 2 0 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 1 4 / 1 5 7 4 8 4 ( W O , A 1 )

特開平 0 1 - 2 5 4 6 2 4 ( J P , A )

特開 2 0 1 2 - 0 9 6 9 9 8 ( J P , A )

特表 2 0 0 7 - 5 0 8 2 4 9 ( J P , A )

特開平 1 1 - 1 5 2 2 2 7 ( J P , A )

INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES AND RESEARCH , Vol.7(1) ,

2016年, pp.413-428 , DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.7(1).413-28

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 5 0 5

A 6 1 K 3 1 / 2 1 6

A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 K 9 / 2 4

A 6 1 K 4 7 / 1 0

A 6 1 K 4 7 / 0 6

A 6 1 K 4 7 / 1 4

A 6 1 K 4 7 / 4 4

A 6 1 K 4 7 / 3 8

A 6 1 K 4 7 / 3 2

A 6 1 K 4 7 / 0 2

A 6 1 K 4 7 / 2 0

A 6 1 K 4 7 / 1 2

A 6 1 P 3 / 0 6

A 6 1 P 9 / 0 0

A 6 1 P 9 / 1 0

A 6 1 P 9 / 1 2

A 6 1 P 2 9 / 0 0

C 0 7 D 2 3 9 / 4 2

A 6 1 K 9 / 2 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

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 )