

(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2015-526509

(P2015-526509A)

(43) 公表日 平成27年9月10日 (2015.9.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-529684 (P2015-529684)	(71) 出願人	599139534
(86) (22) 出願日	平成25年8月30日 (2013.8.30)		ハンミ ファーム、シーオー、エル
(85) 翻訳文提出日	平成27年2月27日 (2015.2.27)		ディーディー、
(86) 国際出願番号	PCT/KR2013/007841		大韓民国445-910ギョンギド、ホワ
(87) 国際公開番号	W02014/035190		ソンシ、パルタンミョン、ムハロ214番
(87) 国際公開日	平成26年3月6日 (2014.3.6)		#893-5, Hajeori, Pal
(31) 優先権主張番号	10-2012-0096036		tan-myeon, Hwaseong-
(32) 優先日	平成24年8月31日 (2012.8.31)		si, Gyeonggi-do 445-
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		910, Korea
		(74) 代理人	110001195
			特許業務法人深見特許事務所
		(72) 発明者	キム、ヨン・イル
			大韓民国、442-872 ギョンギド
			、スウォンシ、パルダルーグ、ファサン
			ーロ、57、147-2201
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イルベサルタンおよびHMG-C o A還元酵素阻害剤を含む医薬複合カプセル製剤

(57) 【要約】

1) イルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む独立したイルベサルタン単位および2) HMG-C o A還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩およびアルカリ性添加剤を含む独立したHMG-C o A還元酵素阻害剤単位を含み、上記の独立した単位がカプセル内で互いに分離されている医薬複合カプセル製剤およびその調製方法を開示する。イルベサルタンとHMG-C o A還元酵素阻害剤との間の相互作用を防ぐよう設計され、医薬複合カプセル製剤の安定性および溶出速度が改善されるため、高いバイオアベイラビリティを示す。さらに、製剤はその小さいサイズのために高い薬剤コンプライアンスが保証されることが期待され、それゆえ、高血圧および高コレステロール血症の治療に適用することができる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬複合カプセル製剤であって、

1) イルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む独立したイルベサルタン単位および、

2) HMG - CoA 還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩およびアルカリ性添加剤を含む独立したHMG - CoA 還元酵素阻害剤単位を含み、前記独立した単位がカプセル内で互いに分離されている、製剤。

【請求項 2】

該HMG - CoA 還元酵素阻害剤がロスバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、シムバスタチン、リバスタチン、セリバスタチン、ベロスタチン、メバスタチン、それらの薬学的に許容され得る塩、それらの前駆体物質およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬複合カプセル製剤。

10

【請求項 3】

該HMG - CoA 還元酵素阻害剤がアトルバスタチンカルシウムである、請求項 2 に記載の医薬複合カプセル製剤。

【請求項 4】

該独立したイルベサルタン単位および該独立したHMG - CoA 還元酵素阻害剤単位がそれぞれ顆粒または錠剤形態である、請求項 1 に記載の医薬複合カプセル製剤。

20

【請求項 5】

該独立したイルベサルタン単位および該独立したHMG - CoA 還元酵素阻害剤単位の少なくとも 1 つが錠剤形態をとる、請求項 4 に記載の医薬複合カプセル製剤。

【請求項 6】

該錠剤が 3 mm 以下の直径を有する、請求項 4 に記載の医薬複合カプセル製剤。

【請求項 7】

該錠剤が 3 mm 以下の厚さを有する、請求項 4 に記載の医薬複合カプセル製剤。

【請求項 8】

該錠剤が被覆層をさらに含む、請求項 4 に記載の医薬複合カプセル製剤。

【請求項 9】

該被覆層がメチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびそれらの混合物からなる群から選択される被覆材料からなる、請求項 8 に記載の医薬複合カプセル製剤。

30

【請求項 10】

該被覆材料を該錠剤の総重量に対して 1 ~ 20 重量%の量で使用する、請求項 9 に記載の医薬複合カプセル製剤。

【請求項 11】

該カプセルが硬質カプセルである、請求項 1 に記載の医薬複合カプセル製剤。

【請求項 12】

該カプセルがヒプロメロース、プルラン、ゼラチンおよびポリビニルアルコールからなる群から選択される材料からなる、請求項 11 に記載の医薬複合カプセル製剤。

40

【請求項 13】

該アルカリ性添加剤がNaHCO₃、CaCO₃、MgCO₃、KH₂PO₄、K₂HPO₃、第三リン酸カルシウム、アルギニン、リジン、ヒスチジン、メグルミン、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、メタケイ酸マグネシウムアルミニウム、それらの塩およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬複合カプセル製剤。

【請求項 14】

該アルカリ性添加剤がNaHCO₃、MgCO₃、またはそれらの混合物である、請求項 13 に記載の医薬複合カプセル製剤。

50

【請求項 15】

該アルカリ性添加剤を H M G - C o A 還元酵素阻害剤の 1 重量部に対して 2 ~ 1 0 重量部の量で使用する、請求項 1 に記載の医薬複合カプセル製剤。

【請求項 16】

該独立したイルベサルタン単位が結合剤、崩壊剤、潤滑剤、希釈剤、着色剤、抗粘着付与剤、界面活性剤およびそれらの混合物からなる群から選択される薬学的に許容され得る添加剤をさらに含む、請求項 1 に記載の医薬複合カプセル製剤。

【請求項 17】

イルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を単位製剤当たり 8 m g ~ 6 0 0 m g の量で含む、請求項 1 に記載の医薬複合カプセル製剤。

10

【請求項 18】

該 H M G - C o A 還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩を単位製剤当たり 5 m g ~ 8 0 m g の量で含む、請求項 1 に記載の医薬複合カプセル製剤。

【請求項 19】

該イルベサルタンおよび該 H M G - C o A 還元酵素阻害剤が個々に 3 0 分以内に 8 0 % 以上の割合で放出される、請求項 1 に記載の医薬複合カプセル製剤。

【請求項 20】

該イルベサルタンおよび該 H M G - C o A 還元酵素阻害剤が個々に 1 5 分以内に 8 0 % 以上の割合で放出される、請求項 19 に記載の医薬複合カプセル製剤。

【請求項 21】

20

高血圧、高コレステロール血症、高脂血症、心筋梗塞、脳卒中、血管形成術を必要とする疾患および慢性安定狭心症からなる群から選択される疾患を予防し、または治療するために使用される、請求項 1 に記載の医薬複合カプセル製剤。

【請求項 22】

1) イルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を含むイルベサルタンの顆粒または錠剤を形成すること、

2) H M G - C o A 還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩およびアルカリ性添加剤を含む H M G - C o A 還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤を形成すること、

3) ステップ 1) のイルベサルタンの顆粒または錠剤と該ステップ 2) の H M G - C o A 還元酵素阻害剤顆粒または錠剤を硬質カプセルに、前記イルベサルタン顆粒または錠剤が前記 H M G - C o A 還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤と該カプセル内で分離されるように充填すること、

30

を含む、請求項 1 に記載の医薬複合カプセル製剤を調製する方法。

【請求項 23】

ステップ 1) のイルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩およびステップ 2) の H M G - C o A 還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩の少なくとも 1 つが錠剤に形成される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

さらに該錠剤を被覆することを含む、請求項 23 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、安定性および溶出速度が改善された、医薬複合カプセル製剤であって、1) イルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む独立したイルベサルタン単位および 2) H M G - C o A 還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩およびアルカリ性添加剤を含む独立した H M G - C o A 還元酵素阻害剤単位を含み、上記の独立した単位がカプセル内で互いに分離されている、製剤およびその調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

「高脂血症」は、血中の任意のまたは全ての脂質、例えばコレステロールまたはトリグ

50

リセライドの濃度が異常に高いことを含む。高脂血症、特に高コレステロール血症は、血管に沿って脂質の蓄積を誘導し、動脈硬化症の発症につながる大動脈血栓症の原因となる。同様に、高脂血症は血流を減少させ、虚血性心疾患、狭心症および心筋梗塞の基礎原因となる。高脂血症と動脈硬化症との間に明らかな因果関係があるため、高脂血症の治療は動脈硬化症の予防に大きく貢献する。

【0003】

HMG-CoA還元酵素阻害剤は、コレステロール生合成に関与するメバロン酸経路の主要な酵素であるHMG-CoA還元酵素を阻害することにより総コレステロールならびにLDL-コレステロールの濃度を下げる性質があることから高脂血症の治療に使用されてきた(Grundy, S.M.ら、N Engl J Med, 319(1):24-32, 25-26, 31(1998)を参照のこと)。

10

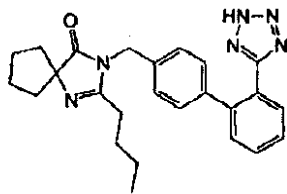
【0004】

式(I)の化合物により表されるイルベサルタン(IUPAC名: 2-ブチル-3-(4-[2-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル)メチル)-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナ-1-エン-4-オン、米国特許第5,270,317号)は、強力なアンジオテンシンII受容体アンタゴニストであり、血管収縮の原因物質であるアンジオテンシンIIとアンジオテンシンII AT₁受容体の相互作用を遮断し、血圧の低下を誘導する。この化合物はAT₁受容体に選択的であるが、アンジオテンシンIIとAT₂受容体の結合を遮断しないため、内皮細胞の成長、血管収縮および組織再生を抑制する一方で血管拡張を活性させる。このようなアンジオテンシンII受容体アンタゴニストの治療効果は臨床試験において証明されているため、現在は高血圧の薬として市販され、急速に市場を拡大している(Jessica C. Song Pharm.D., C. Michael White Pharm.D., Pharmacotherapy, 20(2):130-139, 2000を参照のこと)。

20

【0005】

【化1】



(I)

30

【0006】

高血圧患者のおよそ60%もの多くの患者が高脂血症にも苦しんでおり、高血圧と高脂血症との密接な相関がかなり証明されている。したがって、アンジオテンシンII受容体アンタゴニストおよびHMG-CoA還元酵素阻害剤の併用治療は、どちらかの薬剤のみと比較して、心血管疾患の患者の高血圧および高脂血症の治療における相乗効果だけでなく、血管の保護層を形成し、インスリンの感受性を増大させる内皮細胞の機能を向上させることにより糖尿病の治療効果も発揮する(Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Piconi L, Quagliaro Lら、Circulation, 111:2518-2524, May 2005; およびKoh KK, Quon MJ, Han SHら、Circulation, 110:3687-3692, Dec 2004を参照のこと)。

40

【0007】

韓国公開特許公報2009-0114328号および同2009-0114190号はイルベサルタンおよびアトルバスタチンを含む複合製剤を開示し、この製剤はアンジオテンシン受容体遮断(ARB)薬であるイルベサルタンと、HMG-CoA還元酵素阻害剤であるアトルバスタチンの相互作用を防ぐために、2つの薬剤のうちの一方を他方が持続放出される2時間前に放出するよう設計されている。しかし、この持続放出複合製剤はイ

50

ンビトロの試験データをもとに設計されていた。実際には、消化管の動きが人それぞれで異なるため、インビボで持続して薬剤を絶えず放出する製剤を生成することだけでなく、放出の遅延時間を正確に予測することは困難である。

【0008】

イルベサルタンは、チトクロームP450系で、主に2C9アイソザイムで肝臓により代謝される。対照的に、HMG-CoA還元酵素阻害剤が肝臓代謝されることは極めて稀なことであり、おもにチトクロームP450の3A4アイソザイムにより酸化される。これらの状況を考慮すると、イルベサルタンとHMG-CoA還元酵素阻害剤との薬学的相互作用の可能性はない(Yoshihisa Shitara, Yuichi Sugiyama, Pharmacology & Therapeutics, Vol. 112, Issue 1, October 2006, 71-105, およびFDA Avapro labelを参照のこと)。したがって、2つの薬剤は、互いに相互作用しないと予測され、即時的放出形態に製剤化されることが好ましい。

10

【0009】

互いにまたはそれぞれの間で物理的または化学的相互作用をもつ2つ以上の有効成分の共存時に予測される副作用を防ぐため、有効成分を互いにまたはそれぞれ分離されるよう設計された多くの製剤、例えば、2層錠剤、二重層被覆剤、被覆ペレットを含有する錠剤などが示唆されている。しかし、このような製剤は、製造プロセス中に組み込まれることによる汚染の可能性により、各有効成分の互いに完全な分離を保証していない。例えば、2層錠剤の場合、2つの有効成分の顆粒を1つの錠剤に圧縮することができる一方で、空隙、振動、揺動および他の設計の問題を含む打錠機自体の種々の要因により2つの有効成分が互いに混合する。したがって、2層錠剤は有効成分を互いに完全に遮蔽できないという構造的欠点を有する。二重層被覆剤の問題は、被覆プロセス中の摩耗および分解による層間の汚染の可能性が高いことである。

20

【0010】

韓国公開特許公報2011-0007602号は、アセチルサリチル酸の被覆錠剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤の被覆錠剤およびアンジオテンシン変換酵素(ACE)の被覆錠剤を含むポリピル形態のカプセルを開示している。しかし、錠剤の数が限られており、本発明における各成分に対して挙げた安定性および溶出性の改善はどこにもない。

【0011】

国際公開WO03/011283号は、アトルバスタチンカルシウムとアムロジピンベシル酸塩を含み、アトルバスタチンカルシウムの安定化剤としてpH5以上を形成するアルカリ化剤を用いた複合製剤を開示している。しかし、アルカリ化剤は他の主成分の安定性にマイナスの影響を有する。

30

【0012】

分離された顆粒としてイルベサルタンおよびHMG-CoA還元酵素阻害剤を含む製剤もあるが、互いの接触が基本的に回避できないため、この2つの有効成分の安定性は低下する。さらに、顆粒を含む製剤のサイズおよび体積があまりに大きく、カプセルに充填することができず、またはその薬剤コンプライアンスが不良となる。

【0013】

本発明に向けて、本発明者らは従来技術で直面した問題を解決するために、有効成分を効果的に放出することができる複合薬物製剤への鋭意かつ徹底した研究を行い、イルベサルタンおよびHMG-CoA還元酵素阻害剤が互いに相互作用することなく互いに分離されて存在し、それにより高い安定性および溶出プロフィールを示す即時放出カプセル製剤を開発した。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明の目的は、有効成分の溶出およびバイオアベイラビリティの改善を示す、イルベサルタンおよびHMG-CoA還元酵素阻害剤を含む医薬製剤を提供することである。

50

【 0 0 1 5 】

本発明の別の目的は、上記医薬製剤を調製する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 6 】

その態様において、本発明は、医薬複合カプセル製剤であって、１）イルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む独立したイルベサルタン単位および２）ＨＭＧ - ＣｏＡ還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩およびアルカリ性添加剤を含む独立したＨＭＧ - ＣｏＡ還元酵素阻害剤単位を含み、上記の独立した単位がカプセル内で互いに分離されている、製剤を提供する。

【 0 0 1 7 】

その別の態様において、本発明は、医薬複合カプセル製剤を調製する方法であって、１）イルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を含むイルベサルタンの顆粒または錠剤を形成すること、２）ＨＭＧ - ＣｏＡ還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩およびアルカリ性添加剤を含むＨＭＧ - ＣｏＡ還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤を形成すること、および３）ステップ１）のイルベサルタンの顆粒または錠剤と、ステップ２）のＨＭＧ - ＣｏＡ還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤を硬質カプセルに、上記のイルベサルタンの顆粒または錠剤が上記のＨＭＧ - ＣｏＡ還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤とカプセル内で分離されるように充填することを含む方法を提供する。

【発明の効果】

【 0 0 1 8 】

互いに相互作用を起こさず、薬物溶出の連続的な低下を生じずに、イルベサルタンおよびＨＭＧ - ＣｏＡ還元酵素阻害剤が即時に放出されるため、本発明における複合カプセル製剤は、有効成分の高い溶出と高いバイオアベイラビリティを確実にする。さらに、本複合カプセル製剤は経時的に有効成分の安定性を保証し、賦形剤含有量が非常に少なく、それゆえ製剤サイズが非常に小さく、これにより薬物コンプライアンスが向上する。

【 0 0 1 9 】

本発明の上記および他の目的および特徴は、添付の図面と併せたときに本発明の以下の説明から明らかとなるだろう。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 0 】

【図１】図１は実施例５および比較例１～３の製剤の長期間保存中の経時的なアトルバスタチンの分解生成物を示す。

【図２】図２は実施例５および比較例１～３の製剤の長期間保存中の経時的なイルベサルタンの分解生成物を示す。

【図３】図３は実施例５および比較例１～３の製剤のイルベサルタンの溶出速度を示す。

【図４】図４は実施例５および比較例１～３の製剤のアトルバスタチンの溶出速度を示す。

【図５】図５は実施例５および比較例１の製剤のイルベサルタンの溶解度を示す。

【図６】図６は実施例５および比較例１の製剤のイルベサルタンの薬物動態パラメータを示す。

【図７】図７は本発明の製剤の写真を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 1 】

発明の詳細な説明

本発明の詳細な説明を以下に記載する。

【 0 0 2 2 】

本発明は、医薬複合カプセル製剤であって、１）イルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む独立したイルベサルタン単位および２）ＨＭＧ - ＣｏＡ還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩およびアルカリ性添加剤を含む独立したＨＭＧ - ＣｏＡ還元酵素阻害剤単位を含み、上記の独立した単位がカプセル内で互いに分離されてい

10

20

30

40

50

る製剤を提供する。本発明における医薬複合カプセル製剤の実施形態を図 7 に示す。

【0023】

本発明の医薬複合カプセル製剤において、独立したイルベサルタン単位および独立した HMG - CoA 還元酵素阻害剤単位はそれぞれ顆粒または錠剤形態である。独立したイルベサルタン単位および独立した HMG - CoA 還元酵素阻害剤単位の少なくとも 1 つが錠剤形態をとり得る。つまり、カプセル製剤はイルベサルタンの顆粒または錠剤および HMG - CoA 還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤を含むことができ、但し有効成分の少なくとも 1 つが錠剤の形態となる。

【0024】

それゆえ、本発明の一実施形態において、カプセル製剤は、1) イルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を含むイルベサルタンの顆粒または錠剤および 2) HMG - CoA 還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩およびアルカリ性添加剤を含む HMG - CoA 還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤が充填されるが、互いに分離されている硬質カプセルである。好ましくは、錠剤は直径および厚さがともに 3 mm 以下の寸法の小型錠剤であり得る。独立した単位のそれぞれを被覆し、確実に互いをより完全に物理的に遮蔽することができる。

10

【0025】

本発明の別の実施形態において、本発明はイルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む錠剤および HMG - CoA 還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩およびアルカリ性添加剤を含む錠剤が充填される硬質カプセルの形態のカプセル製剤を提供する。カプセル製剤は、例えばイルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を錠剤に圧縮し、それとは別に HMG - CoA 還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩をアルカリ性添加剤と併せて錠剤に圧縮し、各錠剤をとともに適切なサイズ、例えばカプセルサイズ 1 のカプセルに充填することにより調製することができる。

20

【0026】

別の実施形態において、本発明はイルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む顆粒および HMG - CoA 還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩およびアルカリ性添加剤を含む錠剤が充填される硬質カプセルの形態のカプセル製剤を提供する。

【0027】

別の実施形態において、本発明はイルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む錠剤および HMG - CoA 還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩およびアルカリ性添加剤を含む顆粒が充填される硬質カプセルの形態のカプセル製剤を提供する。

30

【0028】

本発明における独立したイルベサルタン単位は、有効成分としてイルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。イルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩は、アンジオテンシン II AT₁ 受容体に高い親和性をもつ強力な長時間作用型アンジオテンシン II 受容体アンタゴニストである。この受容体に結合すると、イルベサルタンは血管収縮、アルドステロンの放出および腎臓の水およびナトリウムの保留を含むアンジオテンシンの活性を遮断する。これらのアンジオテンシン拮抗活性を用いて、イルベサルタンは心血管疾患、特に高血圧および心不全の治療に適用できる。当業者において容易に利用可能である限り、任意の薬学的に許容され得る塩を本発明に使用することができる。塩の例として、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩およびアンモニウム塩がある。

40

【0029】

本発明における独立したイルベサルタン単位は、前記単位の総重量に対して約 20 ~ 70 重量%、好ましくは約 40 ~ 70 重量%の量でイルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を含有することができ、例えば、単位製剤当たり 8 ~ 600 mg の有効成分、好ましくは 100 ~ 200 mg の有効成分に相当する治療有効量の単位製剤形態で含有さ

50

ることができるが、含有量はそれらに限定されない。

【0030】

本発明において、独立したイルベサルタン単位、例えばイルベサルタンの顆粒または錠剤は、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、希釈剤、着色剤、抗粘着付与剤、界面活性剤およびそれらの混合物からなるが、それに限定されない群から選択される薬学的に許容され得る添加剤をさらに含むことができる。さらに、独立したイルベサルタン単位はイルベサルタンの疎水性を改善する界面活性剤をさらに含むことができる。界面活性剤を含む場合、界面活性剤は湿式造粒を強化し、圧縮後の錠剤の放出を容易にし、薬学的有効成分の溶出を促進することができる。

【0031】

本発明において有用な結合剤の例として、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ゼラチン、ポビドンおよびそれらの混合物があるが、それらに限定されない。結合剤は顆粒または錠剤の総重量に対して約2～20重量%の量、好ましくは約2～10重量%の量で使用するすることができる。

【0032】

本発明において有用な崩壊剤は、トウモロコシデンプン、クロスボビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、グリコール酸デンプンナトリウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロースおよびそれらの混合物からなる群から選択されるが、それらに限定されない。崩壊剤は顆粒または錠剤の総重量に対して約1～20重量%、好ましくは約1～15重量%の量で使用するすることができる。

【0033】

本発明において有用な潤滑剤は、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリン、ステアリン酸マグネシウム、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、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、水素添加植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、タルクおよびそれらの混合物からなる群から選択され得るが、それらに限定されない。潤滑剤は顆粒または錠剤の総重量に対して約0.2～5重量%、好ましくは約0.5～4重量%の量で使用するすることができる。

【0034】

本発明において有用な界面活性剤の例として、ラウリル硫酸ナトリウム、ポロキサマー、ポリエチレングリコールおよびそれらの混合物、好ましくはポロキサマーがあるがそれらに限定されない。界面活性剤は安定性を考慮して独立したイルベサルタン単位内のみ含有されることが好ましいが、他の独立した単位内であってもよい。

【0035】

好ましい一実施形態において、独立したイルベサルタン単位は、イルベサルタンの顆粒または錠剤の総重量に対して(a)20～70重量%(例えば、50重量%)の量のイルベサルタン、(b)1～70重量%の量の希釈剤、(c)2～20重量%の量の結合剤、(d)1～20重量%の量の崩壊剤、(e)0.1～5重量%の量の抗粘着付与剤、(f)0.2～5重量%の量の潤滑剤、および(g)2重量%未満(例えば、0.1～1重量%)の量の着色剤を含むことができる。

【0036】

その一方で、独立したHMG-CoA還元酵素阻害剤単位は、HMG-CoA還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩およびアルカリ性添加剤を含む。

【0037】

本発明において、HMG-CoA還元酵素阻害剤はロスバスタチン(米国特許第4,231,938号)、ロバスタチン、アトルバスタチン、プラバスタチン(米国特許第4,346,227号および同第4,410,629号)、フルバスタチン、ピタバスタチン、シンバスタチン(米国特許第4,448,784号および同第4,450,171号)、リバスタチン、セリバスタチン、ベロスタチン、メバスタチン(米国特許第3,983,140号)、それらの薬学的に許容され得る塩、それらの前駆体物質およびそれらの混

10

20

30

40

50

合物、好ましくはアトルバスタチンカルシウムからなる群から選択され得るが、それらに限定されない。

【0038】

本発明における独立したHMG-CoA還元酵素阻害剤単位は、前記単位の総重量に対して約5～20重量%、好ましくは5～10重量%（例えば、約8重量%）の量のHMG-CoA還元酵素阻害剤または薬学的に許容され得る塩を含むことができ、例えば、単位製剤当たり0.5～100mgの有効成分、好ましくは2.5～80mgの有効成分、より好ましくは5～80mgの有効成分に相当する治療有効量の単位製剤形態で含有されることができるが、それらに限定されない。

【0039】

上記のように、アルカリ性添加剤は、HMG-CoA還元酵素阻害剤の安定性を増大させるように、HMG-CoA還元酵素阻害剤単位内にのみ存在する。後に、HMG-CoA還元酵素阻害剤単位内のアルカリ性添加剤も機能し、イルベサルタンの溶解度が増大するアルカリ性環境をもたらすことによりイルベサルタンのバイオアベイラビリティを改善する。

【0040】

アルカリ性添加剤は、アルカリ性無機化合物（例えば、 NaHCO_3 、 CaCO_3 、 MgCO_3 、 KH_2PO_4 、 K_2HPO_3 および第三リン酸カルシウム）、アルギニン、リジン、ヒスチジン、メグルミン、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、メタケイ酸マグネシウムアルミニウム、それらの塩およびそれらの混合物、好ましくは NaHCO_3 、 CaCO_3 、 MgCO_3 、またはその混合物からなる群から選択され得るが、それらに限定されない。アルカリ性添加剤をHMG-CoA還元酵素阻害剤の1重量部に対して2～10重量部の量で 사용할ことができ、HMG-CoA還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤の総重量に対して約8～65重量%の量で含有することができる。

【0041】

本発明において、独立したHMG-CoA還元酵素阻害剤単位、例えばHMG-CoA還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤はさらに、水性希釈剤、崩壊剤、結合剤、担体、充填剤、潤滑剤、レオロジー改質剤、結晶化遅延剤、可溶化剤、着色剤、pH調節剤、界面活性剤、乳化剤、被覆剤、またはそれらの混合物からなる群から選択される薬学的に許容され得る添加剤を含むことができる。

【0042】

水性希釈剤は、マンニトール、スクロース、ラクトース、ソルビトール、キシリトール、グルコースおよびそれらの混合物から選択され得るが、それらに限定されない。

【0043】

崩壊剤の例として、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスボビドン、デンプングリコール酸ナトリウムおよびクロスカルメロースナトリウムがある。適切な選択は、典型的に使用される崩壊剤からなされ得る。結合剤の好ましい例として、ポビドン、コポビドンおよびセルロースがある。本発明において有用な潤滑剤の中には、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、グリセリン脂肪酸エステルおよびジベヘン酸グリセリンがある。任意の典型的な潤滑剤を使用することができる。被覆剤は、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、またはエチルセルロースであってよく、典型的に使用される被覆剤から適切に選択することができる。

【0044】

本発明の好ましい実施形態において、独立したHMG-CoA還元酵素阻害剤は、HMG-CoA還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤の総重量に対して（a）5～20重量%の量のHMG-CoA還元酵素阻害剤、（b）2～70重量%の量の薬学的に許容され得る希釈剤、崩壊剤および結合剤、（c）0.5～2重量%の量の潤滑剤または被覆剤および（d）8～65重量%の量のアルカリ性添加剤を含むことができる。

【0045】

10

20

30

40

50

独立したイルベサルタン単位または独立したHMG-CoA還元酵素阻害剤単位に關与する錠剤のそれぞれはさらに被覆層を含み得る。被覆層を独立したイルベサルタン単位および独立したHMG-CoA還元酵素阻害剤単位の少なくとも1つに塗布し、前記単位を互いに完全に分離し、そうして有効成分の安定性および溶出プロフィールを改善する。

【0046】

被覆する場合、カプセルに充填される、直径および厚さ3mm以下の寸法の小型錠剤の機械的強度が改善され得るため、続く充填プロセスおよび最終生成物の品質にプラスの影響を与える。さらに、小型錠剤の被覆は最終生成物の製造速度に大きく貢献する。例えば、適切な機械的強度をもつ被覆された小型錠剤は、錠剤を入れたカプセル充填機のホッパーおよび送達ポンプにより生じる破壊力に耐えることができる。

10

【0047】

錠剤の被覆層において、典型的なポリマーを被覆材料として使用することができる。例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびそれらの混合物からなる群から選択されるがそれらに限定されない。被覆材料は、製剤に最適なサイズを付与し、製剤を効率よく調製するのに足りる少量を使用することが好ましい。被覆材料は、錠剤の総重量に対して1~20重量%、好ましくは2~10重量%の量で使用する事ができる。

【0048】

当技術分野において許容される限り、任意の硬質カプセルを本発明のカプセル製剤に使用することができる。本発明において有用な硬質カプセルはゼラチン、ヒプロメロース、プルラン（例えば、NPCap（商標）、Capsugel）またはポリビニルアルコール製であってよい。

20

【0049】

典型的な医薬品に対して許容される限り、任意のカプセルサイズを本発明のカプセル製剤に利用可能な硬質カプセルに使用することができる。製薬分野において、カプセルサイズ、すなわち、カプセルの内部体積はカプセルサイズ番号を添付することにより区別することができる。例えば、0.95mLの体積はカプセルサイズ00、0.68mLはカプセルサイズ0、0.47mLはカプセルサイズ1、0.37mLはカプセルサイズ2、0.27mLはカプセルサイズ3および0.20mLはカプセルサイズ4と表記される（Suhung Capsuleのウェブページを参照のこと）。カプセルサイズが小さい方が薬物コンプライアンスには良いが、充填する有効成分の含有量を考慮し、サイズが0、1、2、3または4のカプセルを使用することができる。カプセルサイズ1、2、または3が好ましい。

30

【0050】

本発明の別の態様において、本発明は医薬複合カプセル製剤を調製する方法であって、1)イルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を含むイルベサルタンの顆粒または錠剤を形成すること、2)HMG-CoA還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩およびアルカリ性添加剤を含むHMG-CoA還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤を形成すること、および3)ステップ1)のイルベサルタンの顆粒または錠剤とステップ2)のHMG-CoA還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤を硬質カプセルに充填することを含み、上記のイルベサルタンの顆粒または錠剤がカプセル内で上記のHMG-CoA還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤と分離されて存在する、方法を提供する。

40

【0051】

一実施形態において、本方法は、i)薬学的に許容され得る添加剤と混合してイルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩を造粒して顆粒を形成し、場合により顆粒を錠剤に圧縮すること、ii)薬学的に許容され得る添加剤と混合してHMG-CoA還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩およびアルカリ性添加剤を造粒して顆粒を形成し、場合により顆粒を錠剤に圧縮すること（および場合により、ステップi)のイルベサルタンの顆粒または錠剤およびステップii)のHMG-CoA還元酵素阻害剤の顆粒

50

または錠剤を被覆すること)、および i i i) ステップ i) のイルベサルタンの顆粒または錠剤とステップ i i) の H M G - C o A 還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤を硬質カプセルに、上記のイルベサルタンの顆粒または錠剤が上記の H M G - C o A 還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤とカプセル内で分離されているように充填することを含む。

【 0 0 5 2 】

本発明の調製方法のステップは典型的なプロセスを使用して行われることができる。ステップ i) または i i) において、顆粒は打錠機を使用して錠剤に圧縮することができる。好ましくは錠剤は適切な硬度、例えば 1 ~ 3 0 k p の平均硬度を有する。平均硬度は膜被覆プロセスの前に測定することができる。場合により、本方法はさらに、ステップ i v) の前にステップ i) のイルベサルタン錠剤および / またはステップ i i) の H M G - C o A 還元酵素阻害剤錠剤を被覆することを含む。

10

【 0 0 5 3 】

ステップ i i i) において、イルベサルタンの顆粒または錠剤および H M G - C o A 還元酵素阻害剤の顆粒または錠剤を、カプセル内で互いに分離されて硬質カプセルに充填するが、但し、独立した単位の少なくとも 1 つは錠剤形態である。

【 0 0 5 4 】

本発明の方法において調製されるカプセル製剤を、高血圧、高コレステロール血症、高脂血症、心筋梗塞、脳卒中、血管形成術を必要とする疾患および慢性安定狭心症からなる群から選択される疾患を予防または治療するために経口または舌下経路を介して投与することができる。

20

【 0 0 5 5 】

カプセル内でそれぞれ分離された形態で存在するので、本発明におけるカプセル製剤内のイルベサルタンおよび H M G - C o A 還元酵素阻害剤は完全に分離されてそれ自体の完全性を保持する。したがって、2つの有効成分の間の相互作用は最小となり、本発明のカプセル製剤は優れた生成物安定性を示し、これが治療効果の増大につながる。さらに、本発明のカプセル製剤は、経時的に安定性を評価するための新たな分析方法は必要としないが、単一製剤に対する従来の分析方法を使用して経時的安定性についてアッセイすることができる。

【 0 0 5 6 】

H M G - C o A 還元酵素阻害剤の安定化剤として作用するアルカリ性添加剤がイルベサルタンの安定性に影響を与えるという知見に基づき、イルベサルタンおよび H M G - C o A 還元酵素阻害剤を含む医薬複合カプセル製剤を即時放出製剤として思い付いた。本発明において、有効成分を個別に造粒して各顆粒を形成し、順にこれを独立した小型錠剤に圧縮し、場合により硬質カプセルに充填する前に被覆する。それゆえ、カプセル生成物は、有効成分の高い安定性により長期間保存することができ、賦形剤含有量が非常に少ないことに起因する小さいサイズにより薬物コンプライアンスが改善される。さらに、イルベサルタンおよび H M G - C o A 還元酵素阻害剤を小型錠剤の形態でカプセルに充填するとき、互いの相互作用により生じる低溶出現象を生じることなく、有効成分の即時放出が可能である (イルベサルタンまたはその薬学的に許容され得る塩、および H M G - C o A 還元酵素阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩を、30分以内に80%以上の割合、および好ましくは15分以内に80%の割合で放出する)。それゆえ、本発明の医薬複合カプセル製剤は、溶出速度の改善および優れた経口バイオアベイラビリティを示し、それにより有望な治療効果を保証する。

30

40

【 実施例 】

【 0 0 5 7 】

以下に、本発明を以下の実施例によりさらに詳細に説明するが、これらは例示目的に過ぎず、本発明はそれらに限定されない。

【 0 0 5 8 】

実施例 1 : ロスバスタチン小型錠剤およびイルベサルタン顆粒を含むカプセルの調製 (1)

50

表 1 の実施例 1 の欄のデータに従い、イルベサルタン (Hanmi Fine Chemical、韓国)、ラクトース、アルファー化デンプンおよびクロスポビドン相互に混合し、ヒドロキシプロピルセルロースの液体結合剤 (HPC-L、Nisso、日本) およびポロキサマー 188 (BASF、ドイツ) 水溶液を添加し、乾燥させた後、湿潤物質を 30 メッシュ篩に通して選別し、湿潤顆粒を得た。続いて、湿潤顆粒を最後にタルクと混合し、イルベサルタン顆粒を調製した。

【0059】

それとは別に、表 1 の実施例 1 の欄の組成により示されるように、ロスバスタチンカルシウム、ラクトース、クロスポビドンおよび炭酸水素ナトリウム相互に混合し、ヒドロキシプロピルセルロースの液体結合剤 (HPC-L) およびポリソルベート 80 (Croda、米国) 水溶液を添加し、乾燥させた後、湿潤物質を 30 メッシュ篩に通して選別し、湿潤顆粒を得た。これらの湿潤顆粒をクロスカルメロースナトリウムと混合し、最後にステアリン酸マグネシウムと混合し、ロスバスタチンカルシウム顆粒を調製した。次いで、このようにして得られた顆粒を小型錠剤に圧縮した後、これを被覆した。圧縮のために、回転式打錠機 (Sejong、GRC-18) を使用し、直径および厚さがともに 2 mm の寸法の錠剤を生成した。流動層コーター (Dalton、NQ-160) を使用して小型錠剤の流動層にヒドロキシプロピルメチルセルロースを表層噴霧 (top-sprayed) した。

10

【0060】

イルベサルタン顆粒およびロスバスタチン小型錠剤を表 1 に示すように、それぞれ所定の量を取り、カプセル充填機 (GKF-2500、Bosch) を使用して硬質カプセルサイズ 1 に充填した。

20

【0061】

実施例 2 : ロスバスタチン小型錠剤およびイルベサルタン顆粒を含むカプセルの調製 (2)

表 1 の実施例 2 の欄のデータに従い、イルベサルタン (Hanmi Fine Chemical、韓国)、ラクトース、アルファー化デンプンおよびクロスポビドン相互に混合し、ヒドロキシプロピルセルロースの液体結合剤 (HPC-L、Nisso、日本) およびラウリル硫酸ナトリウム水溶液を添加し、乾燥させた後、湿潤物質を 30 メッシュ篩に通して選別し、湿潤顆粒を得た。続いて、湿潤顆粒を最後にタルクと混合し、イルベサルタン顆粒を調製した。

30

【0062】

それとは別に、表 1 の実施例 2 の欄の組成により示されるように、ロスバスタチンカルシウム、微結晶セルロース、クロスポビドンおよび炭酸水素ナトリウム相互に混合し、ヒドロキシプロピルセルロースの液体結合剤 (HPC-L) およびポリソルベート 80 (Croda、米国) 水溶液を添加し、乾燥させた後、湿潤物質を 30 メッシュ篩に通して選別し、湿潤顆粒を得た。これらの湿潤顆粒をクロスカルメロースナトリウムと混合し、最後にステアリン酸マグネシウムと混合し、ロスバスタチンカルシウム顆粒を調製した。次いで、このようにして得られた顆粒を小型錠剤に圧縮した後、これを被覆した。圧縮のために、回転式打錠機 (Sejong、GRC-18) を使用し、直径および厚さがともに 2 mm の寸法の錠剤を生成した。流動層コーター (Dalton、NQ-160) を使用して小型錠剤の流動層にヒドロキシプロピルメチルセルロースを表層噴霧した。

40

【0063】

イルベサルタン顆粒およびロスバスタチン小型錠剤を表 1 に示すように、それぞれ所定の量を取り、カプセル充填機 (GKF-2500、Bosch) を使用して硬質カプセルサイズ 1 に充填した。

【0064】

【表 1】

イルベサルタン顆粒およびロスバスタチン小型錠剤を含む硬質カプセルの成分
および含有量(単位:mg)

		成分	実施例1	実施例2
イルベサルタン 顆粒	造粒	イルベサルタン	150	150
		ラクトース	30	20
		アルファー化デンプン	23	23
		クロスボビドン	12	6
		ヒドロキシプロピルセルロース	9	6
		ポロキサマー188	12	-
		ラウリル硫酸ナトリウム	-	9
	最終混合	タルク	4	4.5
		総重量	240	218.5
ロスバスタチン カルシウム 小型錠剤	造粒	ロスバスタチンカルシウム	10.4	10.4
		ラクトース	15	-
		微結晶セルロース	-	16
		クロスボビドン	7	7
		NaHCO ₃	60	40
		ヒドロキシプロピルセルロース	4	5
		ポリソルベート80	0.6	0.6
	混合	クロスカルメロースナトリウム	3	3
	最終混合	ステアリン酸マグネシウム	1.25	1.25
	打錠		小型錠剤	小型錠剤
	被覆	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2	2
		総重量	103.25	85.25
カプセル充填		総重量(カプセルを除く)	343.25	303.75

【0065】

実施例3：アトルバスタチン顆粒およびイルベサルタン小型錠剤を含むカプセルの調製
(1)

表2の実施例3の欄のデータに従い、イルベサルタン(Hanmi Fine Chemical、韓国)、マンニトール、アルファー化デンプンおよびクロスボビドンを互いに混合し、ポビドンの液体結合剤(BASF、ドイツ)およびポロキサマー188(BASF、ドイツ)水溶液を添加し、乾燥させた後、湿潤物質を30メッシュ篩に通して選別し、湿潤顆粒を得た。続いて、湿潤顆粒をマンニトール、二酸化ケイ素およびクロスボビドンと混合し、最後にステアリン酸マグネシウムと混合し、イルベサルタン顆粒を調製した。次いで、このようにして得られた顆粒を小型錠剤に圧縮し、被覆した。これに関し、回転式打錠機(Sejong、GRC-18)を使用し、直径および厚さが2mmの寸法に小型錠剤を調製した。流動層コーター(Dalton、NQ-160)を使用して小型錠剤にヒドロキシプロピルメチルセルロースを表層噴霧した。

【0066】

それとは別に、表2の実施例3の欄の組成により示されるように、アトルバスタチンカルシウム(TEVA、インド)、ラクトース、クロスカルメロースナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムを互いに混合し、ポビドンの液体結合剤およびポリソルベート80(Croda、米国)水溶液を添加し、乾燥させた後、湿潤物質を30メッシュ篩に通して選別し、湿潤顆粒を得た。続いて、湿潤顆粒を最後にステアリン酸マグネシウムと混合し、アトルバスタチンカルシウム顆粒を調製した。

【 0 0 6 7 】

イルベサルタン小型錠剤およびアトルバスタチン顆粒を表 2 に示すように、それぞれ所定の量を取り、カプセル充填機 (G K F - 2 5 0 0 、 B o s c h) を使用して硬質カプセルサイズ 1 に充填した。

【 0 0 6 8 】

実施例 4 : アトルバスタチン顆粒およびイルベサルタン小型錠剤を含むカプセルの調製 (2)

表 2 の実施例 4 の欄のデータに従い、アトルバスタチンカルシウム (T E V A 、 インド) 、ラクトース、クロスカルメロースナトリウムおよび炭酸マグネシウム (T o m i t a 、 日本) を互いに混合し、ポビドンの液体結合剤およびポリソルベート 8 0 (C r o d a 、 米国) 水溶液を添加し、乾燥させた後、湿潤物質を 3 0 メッシュ篩に通して選別し、湿潤顆粒を得た。続いて、湿潤顆粒を最後にステアリン酸マグネシウムと混合し、アトルバスタチン顆粒を調製した。

【 0 0 6 9 】

実施例 3 と同様に調製したイルベサルタン小型錠剤およびアトルバスタチン顆粒を表 2 に示すように、それぞれ所定の量を取り、カプセル充填機 (G K F - 2 5 0 0 、 B o s c h) を使用して硬質カプセルサイズ 1 に充填した。

【 0 0 7 0 】

【 表 2 】

イルベサルタン小型錠剤およびアトルバスタチン顆粒を含む硬質カプセルの成分および含有量(単位:mg)

		成分	実施例3	実施例4
イルベサルタン 小型錠剤	造粒	イルベサルタン	150	150
		マンニトール	15	15
		アルファー化デンプン	20	20
		クロスポビドン	6	6
		ポビドン	8	8
		ポロキサマー188	9	9
	混合	マンニトール	28.5	28.5
		二酸化ケイ素	10	10
		クロスポビドン	6	6
	最終混合	ステアリン酸マグネシウム	2.5	2.5
アトルバスタチン カルシウム顆粒	打錠		小型錠剤	小型錠剤
	被覆	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2	2
		総重量	257	257
	造粒	アトルバスタチンカルシウム	10.36	10.36
		ラクトース	20	20
		クロスカルメロースナトリウム	10	10
		ポビドン	5	5
		ポリソルベート80	0.6	0.6
		炭酸マグネシウム	-	57
		NaHCO ₃	57	-
	最終混合	ステアリン酸マグネシウム	1.25	1.25
		総重量	104.21	104.21
カプセル充填		総重量(カプセルを除く)	361.21	361.21

【 0 0 7 1 】

実施例 5：アトルバスタチン小型錠剤およびイルベサルタン小型錠剤を含むカプセルの調製

表 3 に記載の組成に従い、イルベサルタン (Hanmi Fine Chemical、韓国)、マンニトール、アルファー化デンプンおよびクロスカルメロースナトリウム (DMV International) を互いに混合し、ポビドンの液体結合剤 (BASF、ドイツ) およびポロキサマー 188 (BASF、ドイツ) 水溶液を添加し、乾燥させた後、湿潤物質を 30 メッシュ篩に通して選別し、湿潤顆粒を得た。続いて、湿潤顆粒をマンニトール、二酸化ケイ素およびクロスカルメロースナトリウムと混合し、最後にステアリン酸マグネシウムと混合し、イルベサルタン顆粒を調製した。

10

【 0 0 7 2 】

それとは別に、表 3 に記載の組成により示されるように、アトルバスタチンカルシウム (TEVA、インド)、マンニトール、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウムおよび炭酸マグネシウム (Tomita、日本) を互いに混合し、HPC の液体結合剤およびポリソルベート 80 (Croda、米国) 水溶液を添加し、乾燥させた後、湿潤物質を 30 メッシュ篩に通して選別し、湿潤顆粒を得た。続いて、湿潤顆粒を最後にクロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムと混合し、アトルバスタチンカルシウム顆粒を調製した。

【 0 0 7 3 】

イルベサルタン顆粒およびアトルバスタチンカルシウム顆粒を小型錠剤にそれぞれ圧縮し、被覆した。これに関し、回転式打錠機 (Sejong、GRC - 18) を使用し、直径および厚さが 2 mm の寸法に小型錠剤を調製した。流動層コーター (Dalton、NQ - 160) を使用して小型錠剤に Opadry (商標) II 85F18422 ホワイトを表層噴霧した。

20

【 0 0 7 4 】

イルベサルタン小型錠剤およびアトルバスタチン小型錠剤を表 3 に示すように、それぞれ所定の量を取り、カプセル充填機 (GKF - 2500、Bosch) を使用して硬質カプセルサイズ 1 に充填した。

【 0 0 7 5 】

【表 3】

イルベサルタンおよびアトルバスタチン小型錠剤を含む硬質カプセルの成分
および含有量(単位:mg)

		成分	実施例5	比較例1
イルベサルタン 錠剤	造粒	イルベサルタン	150	150
		マンニトール	15	15
		アルファー化デンプン	23	23
		クロスカルメロースナトリウム	6	6
		ポビドン	8	8
		ポロキサマー188	9	9
	混合	マンニトール	28.5	28.5
		二酸化ケイ素	10	10
		クロスカルメロースナトリウム	6	6
	最終混合	ステアリン酸マグネシウム	2.5	2.5
	打錠		小型錠剤	小型錠剤
	被覆	Opadry II 85F18422 ホワイト	4	4
		総重量	262	262
アトルバスタチン カルシウム錠剤	造粒	アトルバスタチンカルシウム	10.36	10.36
		マンニトール	10	10
		微結晶セルロース	6	6
		クロスカルメロースナトリウム	7	7
		炭酸マグネシウム	57	-
		HPC	5	5
		ポリソルベート80	0.6	0.6
	混合	クロスカルメロースナトリウム	3	3
	最終混合	ステアリン酸マグネシウム	1.25	1.25
	打錠		小型錠剤	小型錠剤
	被覆	Opadry II 85F18422 ホワイト	2	2
		総重量	102.21	45.21
カプセル充填		総重量(カプセルを除く)	364.21	307.21

【0076】

比較例1：アルカリ性添加剤非含有アトルバスタチン小型錠剤およびイルベサルタン小型錠剤を含むカプセルの調製

表3に記載の組成を使用して、アルカリ性添加剤として炭酸マグネシウムを使用しなかった以外は実施例5と同様にカプセルを調製した。

【0077】

比較例2：アトルバスタチン錠剤およびイルベサルタン錠剤を含む硬質カプセルの調製
イルベサルタン顆粒およびアトルバスタチンカルシウム顆粒を実施例5と同様に調製した。回転式打錠機(Sejong、GRC-18)を使用して、イルベサルタン顆粒を2つの錠剤に圧縮し、その一方でアトルバスタチン顆粒を1つの錠剤に圧縮した。錠剤のそれぞれを、上記の実施例で調製された小型錠剤より大きい直径5mmのサイズに調製した。

【0078】

錠剤をパンコーター(Sejong、SFC-30)を使用してOpadry(商標) II 85F18422 ホワイトで被覆した後、実施例5と同様に硬質カプセルサイズ0

に充填した。

【0079】

比較例3：アトルバスタチンおよびイルベサルタンを含む2層錠剤の調製

以下の表4に記載の組成に従い、顆粒を実施例5と同様にイルベサルタン（Hanmi Fine Chemical、韓国）およびアトルバスタチンカルシウム（TEVA、インド）からそれぞれ調製した。2層錠剤用プレスを使用して、イルベサルタン顆粒およびアトルバスタチン顆粒をそれぞれ2層錠剤に圧縮した。続いて錠剤をバンコーター（Sejong、SFC-30）を使用してOpadry（商標）II 85F18422ホワイトで被覆した。

【0080】

【表4】

イルベサルタンおよびアトルバスタチンを含む2層錠剤の成分および含有量
(単位:mg)

		成分	比較例3
イルベサルタン層	造粒	イルベサルタン	150
		マンニトール	47
		アルファー化デンプン	23
		クロスカルメロースナトリウム	12
		ポビドン	8
		ポロキサマー188	9
	最終混合	ステアリン酸マグネシウム	4
アトルバスタチン層	造粒	アトルバスタチンカルシウム	10.85
		ラクトース	120
		微結晶セルロース	65.6
		クロスカルメロースナトリウム	36
		炭酸マグネシウム	57
		HPC	3
		ポリソルベート80	1.2
	最終混合	ステアリン酸マグネシウム	3
打錠			2層錠剤
被覆		Opadry II 85F18422 ホワイト	2
		総重量	551.65

【0081】

試験例1：製剤の安定性試験

実施例5および比較例1～3で調製した製剤の安定性を、製剤のそれぞれを1gのシリカゲルとともにHDPEボトルに充填後、3、6、9、12、18、24および36か月の長期間条件下（25、60%RH）において保存した後にアトルバスタチンの分解生成物（RRT1.81）を測定することによりアッセイした。

【0082】

<アトルバスタチンの関連物質の分析条件>

(1) 検出器：UV分光計（検出波長254nm）

(2) カラム：5μmのC₁₈を充填した内径約4.6mmおよび長さ約250mmの鋼鉄チューブまたは同様のカラム（例えば、Kromasil 100-5、C18）

(3) 移動相A：アセトニトリル/テトラヒドロフラン/緩衝液1（31：9：60、v/v）（緩衝液1：0.05M NH₄H₂PO₄（pH5.0、pHはアンモニア水で調節した））

移動相B：アセトニトリル/緩衝液2（75：25、v/v）、

(緩衝液2：緩衝液1 / THF (60 : 9、v / v))

(4) 希釈剤：アセトニトリル / テトラヒドロフラン / 水 (60 : 5 : 35、v / v)

(5) 注入量：10 μ L

(6) 温度：35

(7) 流量：1.8 mL / 分

【0083】

【表5】

時間(分)	移動相A(%)	移動相B(%)	流量(mL/分)
0	100	0	1.8
20	100	0	1.8
30	45	55	2.0
40	0	100	2.5
50	0	100	2.5

10

【0084】

さらに、各製剤を1、3および6か月間の加速条件(40、75%RH)で保存した後に、イルベサルタンの分解生成物(RRT0.8)を定量化した。

20

【0085】

<イルベサルタンの関連物質の分析条件>

(1) 検出器：UV分光計(検出波長220nm)

(2) カラム：5 μ mのC₁₈を充填した内径約4.6mmおよび長さ約250mmの鋼鉄チューブまたは同様のカラム

(3) 移動相：アセトニトリル / リン酸緩衝液(60 : 40、v / v)

(リン酸緩衝液 = リン酸5.5mLの純水1L溶液(pH5.0、pHはトリエチルアミンで調節した))

(4) 希釈剤：メタノール

30

(5) 注入量：15 μ L

(6) 温度：30

(7) 流量：1.2 mL / 分

結果を表6Aおよび6Bならびに図1および2に示す。

【0086】

【表6A】

長期間条件(25°C、60%RH)(RRT1.81)下における保存後のアトルバスタチンの分解生成物

	実施例番号	長期間条件(月)							
		0	3	6	9	12	18	24	36
アトルバスタチンの分解生成物(%)	実施例5	0.07	0.09	0.09	0.11	0.12	0.14	0.16	0.18
	比較例1	0.12	0.13	0.15	0.17	0.18	0.23	0.28	0.45
	比較例2	0.1	0.1	0.09	0.12	0.13	0.14	0.17	0.19
	比較例3	0.08	0.06	0.1	0.12	0.14	0.17	0.19	0.26

40

【0087】

【表 6 B】

加速条件(40°C、75%RH)(RRT0.8)下における保存後のイルベサルタンの分解生成物

	加速条件(月)			
	実施例番号	0	3	6
イルベサルタンの分解生成物(%)	実施例5	0.031	0.042	0.072
	比較例1	0.031	0.035	0.062
	比較例2	0.028	0.031	0.073
	比較例3	0.044	0.073	0.161

10

【0088】

表 6 A および 6 B からわかるように、アトルバスタチン(RRT1.81)およびイルベサルタン(RRT0.8)の分解生成物は経時的に量が増加した。関連物質のICHガイドラインによると、イルベサルタンおよびアトルバスタチンはともに、加速条件下の6か月間または長期条件下の24~36か月間では0.2%以下の割合で分解しなければならない。本発明における製剤はアルカリ性添加剤の含有によりアトルバスタチンの安定性を改善した。比較例1~3の製剤に対する優れた安定性に加え、本発明の製剤は3年以上の保存可能期間を有する生成物として証明された。

20

【0089】

試験例2：イルベサルタンの溶出アッセイ

実施例5および比較例1~3の製剤のイルベサルタンの溶出について、以下の溶出試験条件においてアッセイした。A p r o v e l (商標) 150mg (S a n o f i - A v e n t i s)を対照として使用した。結果を図3に示す。

【0090】

< 溶出試験条件 >

- (1) 溶出試験器：PTWS-1210 (Pharmatest、ドイツ)
- (2) 溶出媒体：0.1mol/L HCl
- (3) 媒体の温度：37±0.5
- (4) 媒体量：1000mL
- (5) 攪拌速度：50rpm
- (6) サンプルング：試験が行われた後、溶出媒体を5、10、15、30および45分に取り出し、0.45μmの膜フィルターに通して濾過した。各時間でサンプルング後、新しい溶出媒体を同量、試験器に補充した。

30

【0091】

< 分析方法 >

- (1) 分析器：高速液体クロマトグラフィー(HPLC)
- (2) 移動相：アセトニトリル/テトラヒドロフラン/緩衝液1(31:9:60)
(緩衝液1=0.05M NH₄H₂PO₄、pH5.0、pHはアンモニア水で調節した)
- (3) 検出器：UV分光計(244nm)
- (4) カラム：5μmのオクタデシルシリル化シリカゲルを充填した内径約4.6mmおよび長さ約150mmのカラム
- (5) 流量：1.8mL/分

40

試験例3：アトルバスタチンカルシウムの溶出試験

実施例5および比較例1~3の製剤のアトルバスタチンカルシウムの溶出について、以下の溶出試験条件においてアッセイした。L i p i t o r (商標) (P f i z e r) 20mgを対照として使用した。結果を図4に示す。

【0092】

50

< 溶出試験条件 >

- (1) 溶出試験器：P T W S - 1 2 1 0 (P h a r m a t e s t 、ドイツ)
- (2) 溶出媒体：精製水
- (3) 媒体の温度：3 7 ± 0 . 5
- (4) 媒体量：9 0 0 m L
- (5) 攪拌速度：5 0 r p m
- (6) サンプリング：試験が行われた後、溶出媒体を5、1 0、1 5、3 0 および4 5 分に取り出し、0 . 4 5 μ m の膜フィルターに通して濾過した。各時間でサンプリング後、新しい溶出媒体を同量、試験器に補充した。

【 0 0 9 3 】

10

図 3 および 4 からわかるように、3 mm より大きい錠剤を含むカプセル (比較例 2) は最初の 5 分間の溶出速度が遅く、対照の 1 0 分後のものと同様の溶出挙動を示し、これはカプセルの内側にある錠剤が溶出する前に外側のゼラチンカプセルが崩壊する時間のずれに対応し、ゼラチンがカプセルの内側にある錠剤の崩壊に影響することを示した。さらに、アルカリ性安定化剤を含有しないカプセル (比較例 1) は、後半の段階までもアトルバスタチンの溶出速度は遅いままであった。

【 0 0 9 4 】

対照的に、小型錠剤を特徴とする本発明におけるカプセル製剤 (実施例 5) は急速に崩壊した。詳細には、有効成分の溶出は、溶出媒体がカプセルの崩壊時に生成された孔を通してゼラチンカプセルに流入するとすぐに開始された。小さいサイズの錠剤のため、有効成分がより急速にカプセルから溶出した。さらに、本発明の製剤が、有効成分について分析したときに、対照と等しいレベルの溶出速度を有することがわかった。

20

【 0 0 9 5 】

総重量は小さいけれども、本発明のカプセル製剤は、2 層製剤 (比較例 3) と等しいレベルの溶出速度を示し、したがって、2 層製剤と比較して高い溶出効果を発揮した。したがって、本発明のカプセル製剤は、賦形剤の含有量を減少させる一方で安定性および溶出速度を改善し、これが薬物コンプライアンスの改善の期待へとつながる。

【 0 0 9 6 】

試験例 4：イルベサルタンの溶解度についてのアッセイ

実施例 5 および比較例 1 で調製された製剤のイルベサルタンの溶解度についてアッセイした。U S P D i s s o l u t i o n A p p a r a t u s 2 (P a d d l e) に従って、サンプルのそれぞれのカプセル 1 0 個を、5 0 r p m で攪拌しながら水 1 , 0 0 0 m L および p H 6 . 8 溶液 1 , 0 0 0 m L に溶出した。1 2 時間後、溶液のイルベサルタンの溶解度について分析した。結果を図 5 に示す。

30

【 0 0 9 7 】

図 5 のデータから明らかなように、本発明の製剤は、比較例 1 のアルカリ性添加剤非含有製剤と比較して、水および p H 6 . 8 溶液においてかなり高いイルベサルタン溶解度を示した。これらの結果は、アルカリ性添加剤が水不溶性化合物のイルベサルタンの溶解度を改善することを明示した。

【 0 0 9 8 】

40

試験例 5：イルベサルタンのバイオアベイラビリティについてのアッセイ

実施例 5 および比較例 1 において調製された製剤のイルベサルタンのバイオアベイラビリティについて以下の表 7 に記載の実験方法に従いビーグル犬においてアッセイした。

【 0 0 9 9 】

【表 7】

イルベサルタンのバイオアベイラビリティについてのアッセイ

表題	ビーグル犬における単回投与後のイルベサルタンのインビボ薬物動態挙動における試験
目的	溶解度が改善したイルベサルタン製剤のバイオアベイラビリティを評価
試験系	試験動物:ビーグル犬 性別:雄 試験動物数:各群6匹、無作為交差試験
試験群	試験群:実施例5の製剤を投与 対照:比較例1の製剤を投与
プロセス	1) 投与前12時間絶食、水のみを補給 2) 実施例5または比較例1の製剤を経口投与 3) 投与後0、0.33、0.66、1、2、3、8、12、24および48時間に血液をサンプリング 4) LC/MSを使用してイルベサルタン濃度を測定
統計	データプロセッシングプログラム(KE-Test)を使用して薬物動態パラメータを測定した。

10

【0100】

結果を表8および図6に記載する。図6はイルベサルタンの血清濃度(ng/mL)と時間(時間)の数値平均を線形尺度で示す。

【0101】

20

【表 8】

イルベサルタンの薬物動態パラメータ

パラメータ	イルベサルタン	
	実施例1	比較例1
AUC ₀₋₄₈ (ng.hr/mL)	20136.4± 4835.7	9956.0± 6859.6
C _{max} (ng/mL)	13856.4± 5746.5	6493.4± 3349.8
T _{max} (hr)	1.3± 0.7	0.8± 0.6

30

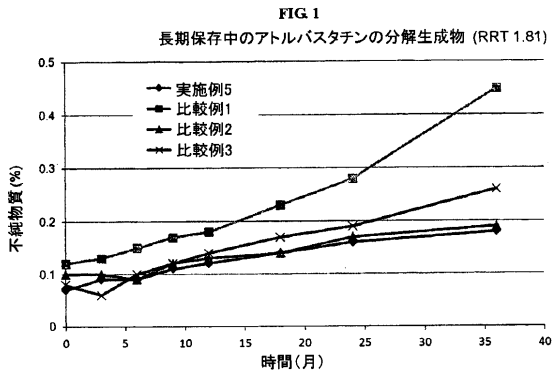
【0102】

表8および図6のデータからわかるように、本発明の製剤は比較例1のアルカリ性添加剤非含有製剤よりバイオアベイラビリティが高値であり、アルカリ性添加剤がイルベサルタンのバイオアベイラビリティを改善したことを示した。

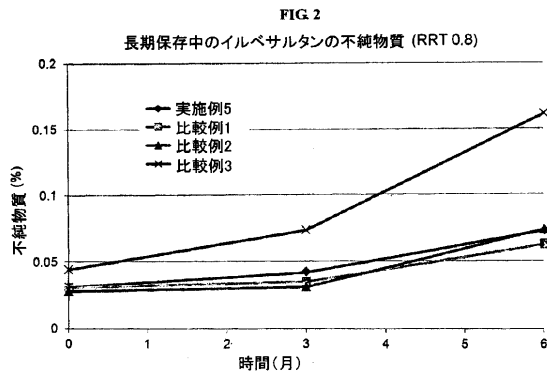
【0103】

本発明を上記の特定の実施形態に関して記載したが、種々の修正および変更が当業者により本発明に対してなされ、それはまた添付の特許請求の範囲により定義される本発明の範囲内であることが理解されるはずである。

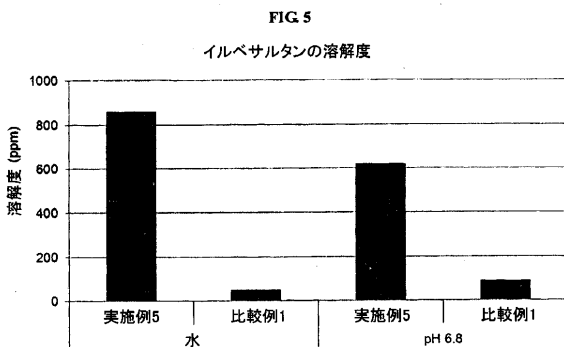
【図 1】



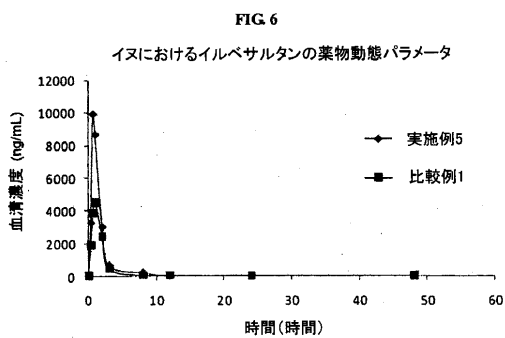
【図 2】



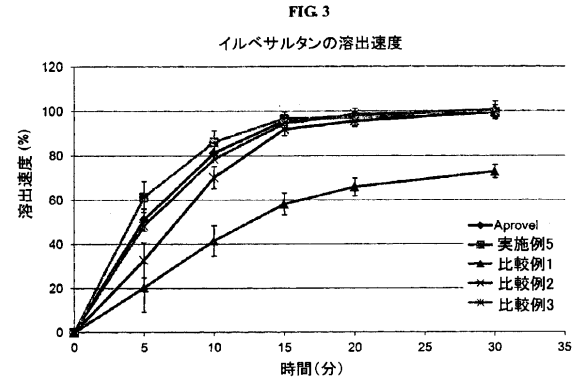
【図 5】



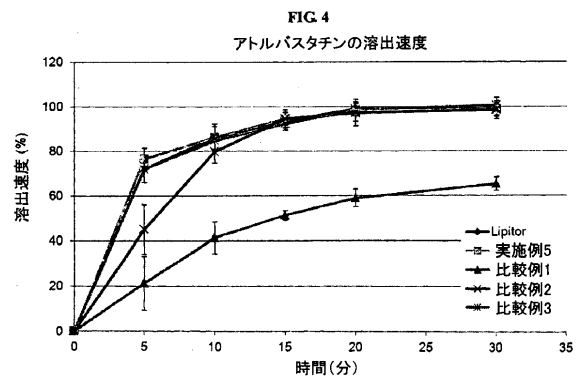
【図 6】



【図 3】





【図 4】



【図 7】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR2013/007841
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 9/48(2006.01)i, A61K 31/41(2006.01)i, A61K 9/24(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 9/48; A61P 9/04; A61K 31/4178; A61K 9/20; A61K 31/41; A61K 31/44; A61K 31/403; A61K 31/40; A61K 9/24		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: irbesartan, angiotensin receptor blocker, HMG-CoA reductase inhibitor, mini-tablet, capsule		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2012-0045505 A1 (SASMAL, B. K. et al.) 23 February 2012 See abstract; paragraphs [0017], [0034], [0051], [0069], [0074], and [0092]; and claims 1, 2, 4, and 7.	1-24
Y	WO 2011-142621 A2 (HANMI HOLDINGS CO., LTD.) 17 November 2011 See abstract; page 9; and claims 1-8, 12, and 16.	1-24
A	WO 03-011283 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 13 February 2003 See pages 16 and 17 and claims 1, 3, 4, 7, 9, and 14.	1-24
A	US 2011-0212175 A1 (KIM, S. W. et al.) 01 September 2011 See abstract and claims 1-19.	1-24
A	US 2012-0021049 A1 (DUARTE-VAZQUEZ, M. A. et al.) 26 January 2012 See abstract and claims 1-25.	1-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 December 2013 (11.12.2013)		Date of mailing of the international search report 12 December 2013 (12.12.2013)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer CHOI, Sung Hee  Telephone No. +82-42-481-8740

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/007841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2012-0045505 A1	23/02/2012	AU 2010-242938 A1 EP 2424509 A2 EP 2424509 A4 WO 2010-127205 A2 WO 2010-127205 A3	17/11/2011 07/03/2012 07/11/2012 04/11/2010 10/03/2011
WO 2011-142621 A2	17/11/2011	CA 2798363 A1 EP 2568972 A2 JP 2013-526516 A KR 10-1248804 B1 KR 10-2013-0024940 A TW 201200166 A US 2013-0028974 A1 WO 2011-142621 A3	17/11/2011 20/03/2013 24/06/2013 29/03/2013 08/03/2013 01/01/2012 31/01/2013 08/03/2012
WO 03-011283 A1	13/02/2003	AP 1745 A AP 200402963 D AR 034925 A1 AT 385793 T AU 2002-355680 B2 BR 0211548 A CA 2444554 A1 CA 2444554 C CN 101185646 A CN 1617717 A CO 5540287 A1 CR 7219 A DE 60225014 D1 DE 60225014 T2 DK 1411923 T3 EA 006998 B1 EP 1411923 A1 EP 1411923 B1 EP 1852116 A1 ES 2298381 T3 GT 200200158 A HN 2002000198 A HR 20040067 A2 HU 0401569 A2 IL 159440 D IS 7089 A JP 2005-501051 A JP 2007-153908 A JP 2007-314566 A JP 4020863 B2 KR 10-0674762 B1 KR 10-2004-0032148 A KR 10-2006-0054495 A MA 27052 A1	30/05/2007 31/03/2004 24/03/2004 15/03/2008 15/11/2007 13/07/2004 13/02/2003 04/09/2007 28/05/2008 18/05/2005 29/07/2005 24/03/2004 27/03/2008 12/06/2008 05/01/2009 30/06/2006 28/04/2004 13/02/2008 07/11/2007 16/05/2008 15/05/2003 20/10/2005 28/02/2005 28/12/2004 01/06/2004 22/12/2003 13/01/2005 21/06/2007 06/12/2007 12/12/2007 25/01/2007 14/04/2004 22/05/2006 20/12/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/007841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		MY 137519 A	27/02/2009
		NI 200200095 A	07/06/2004
		NO 20040405 A	08/03/2004
		NZ 530247 A	30/06/2006
		OA 13300 A	13/04/2007
		PA 8551701 A1	14/02/2003
		PE 03242003 A1	03/04/2003
		PL 368519 A1	04/04/2005
		PT 1411923 E	02/04/2008
		RS 5304 A	27/10/2006
		SG 143982 A1	29/07/2008
		SV 2003001189 A	18/03/2003
		UA 79750 C2	25/07/2007
		US 2003-114497 A1	19/06/2003
		US 2005-107446 A1	19/05/2005
		UY 27402 A1	28/02/2003
		ZA 200400659 A	28/04/2005
US 2011-0212175 A1	01/09/2011	AU 2007-314795 A1	08/05/2008
		CA 2664893 A1	08/05/2008
		CN 101528204 A	09/09/2009
		CN 101528204 B	12/12/2012
		EP 2086519 A1	12/08/2009
		JP 2010-508267 A	18/03/2010
		KR 10-0985254 B1	04/10/2010
		US 2010-0074951 A1	25/03/2010
		US 2011-0213004 A1	01/09/2011
		US 8394845 B2	12/03/2013
		WO 2008-054123 A1	08/05/2008
US 2012-0021049 A1	26/01/2012	WO 2012-010977 A2	26/01/2012
		WO 2012-010977 A3	19/07/2012

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32		
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42		
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02		
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		
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10		
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,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,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,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,UZ,VC

(72)発明者 クウォン, ヨン・ジン
大韓民国、4 4 5 - 8 9 6 ギョンギ - ド、ファソン - シ、ボンダム - ウプ、スヨン - ロ、6 1 - 1 4、1 1 2 - 1 0 0 4

(72)発明者 パーク, カレブ・ヒュンミン
大韓民国、4 4 2 - 8 4 7 ギョンギ - ド、スウォン - シ、パルダル - グ、メサン - ロ、5 1、5 2 1 - ホ

(72)発明者 リー, スン・ヨブ
大韓民国、4 4 0 - 8 2 8 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - グ、ソプ - ロ・2 1 0 5
・ボン - ギル、1 6 - 2 2、3 0 5 - ホ

(72)発明者 パーク, ジェ・ヒュン
大韓民国、4 4 3 - 7 3 7 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ヨントン - グ、ヨントン - ロ、4 6 0
、3 1 1 - 4 0 4

(72)発明者 ウー, ジョン・スー
大韓民国、4 4 0 - 7 1 0 ギョンギ - ド、スウォン - シ、ジャンガン - グ、ファサン - ロ、8 5
、1 2 0 - 2 3 0 3

F ターム(参考) 4C076 AA53 AA54 BB01 CC11 DD25Z DD26Z DD27 DD41 DD51Z DD55
DD67T EE06A EE06H EE16H EE23 EE31H EE32A EE32H EE38 EE42A
FF31 FF32 FF33 FF36 FF66
4C084 AA19 MA02 MA37 NA03 NA05 NA11 NA12 ZA36 ZA42 ZC33
ZC75
4C086 AA01 AA02 BC05 BC62 GA07 MA02 MA03 MA04 MA05 MA37
NA03 NA05 NA11 NA12 ZA36 ZA42 ZC33 ZC75