

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-1782

(P2019-1782A)

(43) 公開日 平成31年1月10日(2019.1.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/4422 (2006.01)	A 6 1 K 31/4422	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/24 (2006.01)	A 6 1 K 9/24	
A 6 1 K 9/30 (2006.01)	A 6 1 K 9/30	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	

審査請求 未請求 請求項の数 13 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-112520 (P2018-112520)	(71) 出願人	591040753 東和薬品株式会社
(22) 出願日	平成30年6月13日 (2018. 6. 13)		大阪府門真市新橋町2番11号
(31) 優先権主張番号	特願2017-117289 (P2017-117289)	(74) 代理人	100104639 弁理士 早坂 巧
(32) 優先日	平成29年6月14日 (2017. 6. 14)	(72) 発明者	本庄 達哉 大阪府門真市新橋町2番11号 東和薬品株式会社内
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	時任 正和 大阪府門真市新橋町2番11号 東和薬品株式会社内
		(72) 発明者	林田 一希 大阪府門真市新橋町2番11号 東和薬品株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二層錠

(57) 【要約】

【課題】アジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩とを含有する二層錠であって、アムロジピンベシル酸塩の安定性を改善してそのN-ホルミル体の生成を抑制できるものを提供すること。

【解決手段】アジルサルタン含有層とアムロジピン含有層とを含んでなる二層錠であって、該二層錠の重量中、アムロジピン含有層の重量が35～85%を占めるものである、二層錠。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アジルサルタン含有層とアムロジピン含有層とを含んでなる二層錠であって、該二層錠の重量中、アムロジピン含有層の重量が 35 ~ 85 % を占めるものである、二層錠。

【請求項 2】

該アジルサルタン含有層におけるアジルサルタン含有量が 11 ~ 60 重量 % であり、該アムロジピン含有層におけるアムロジピンベシル酸塩の含有量が 1.4 ~ 8 重量 % である、請求項 1 の二層錠。

【請求項 3】

賦形剤を含み、該賦形剤が該二層錠の 75 ~ 95 重量 % を占めるものである、請求項 1 又は 2 の二層錠。 10

【請求項 4】

該賦形剤のうち 35 ~ 95 重量 % が該アムロジピン含有層に含まれるものである、請求項 3 の二層錠。

【請求項 5】

該賦形剤が、D-マンニトール、白糖、エリスリトール、乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、及びエチルセルロースからなる群より選ばれるものである、請求項 3 又は 4 の二層錠。

【請求項 6】

該アジルサルタン含有層及び / 又は該アムロジピン含有層が結合剤を含むものである、請求項 1 ~ 7 の何れかの二層錠。 20

【請求項 7】

該結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、ポリビニルアルコール、及びポリエチレングリコール 6000 からなる群より選ばれるものである、請求項 6 の二層錠。

【請求項 8】

該アジルサルタン含有層及び / 又は該アムロジピン含有層が崩壊剤を更に含むものである、請求項 1 ~ 7 の何れかの二層錠。

【請求項 9】

該崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースからなる群より選ばれるものである、請求項 8 の二層錠。 30

【請求項 10】

アジルサルタン 18 ~ 22 mg 及びアムロジピンベシル酸塩 3 ~ 7.5 mg を含有するものである、請求項 1 ~ 9 の何れかの二層錠。

【請求項 11】

重量が 200 ~ 310 mg である、請求項 1 ~ 10 の何れかの二層錠。

【請求項 12】

重量が 250 ~ 310 mg である、請求項 1 ~ 11 の何れかの二層錠。 40

【請求項 13】

更にフィルムコーティング層を含むものである、請求項 1 ~ 12 の何れかの二層錠。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2種の有効成分を含有する錠剤に関し、具体的にはアムロジピンとアジルサルタンとを含有する錠剤に関する。

【背景技術】

【0002】 50

高血圧症の治療のために、カルシウム拮抗薬、ARB（アンジオテンシンII受容体拮抗薬）、ACE（アンジオテンシン転換酵素）阻害薬、遮断薬、遮断薬、利尿薬等に分類される種々の化合物が降圧薬として、単独で又は複数の組み合わせで、临床上用いられている。例えば、カルシウム拮抗薬では、アムロジピン、ニフェジピン、ニカルジピンその他のジヒドロピリジン系の薬物として多くのものが知られており、それら以外にもフェニルアルキルアミン系やベンゾジアゼピン系その他の薬物が種々知られている。また、ARBでは、アジルサルタン、イルベサルタン、ロサルタンその他が知られている。

【0003】

これらの薬物は、それらの薬理作用上の特徴を考慮し患者の全身状態に合わせて選択され、単独で又は2種以上の組み合わせで用いられており、また、配合剤として、一つの剤形中に2種以上のそれらの薬物を含んだ製剤も種々知られている。

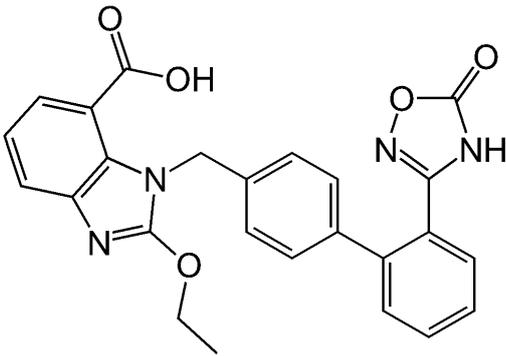
10

【0004】

そのような配合剤として、アンジオテンシンII受容体拮抗薬として、例えば、アジルサルタン（次式1）

【0005】

【化1】



(1)

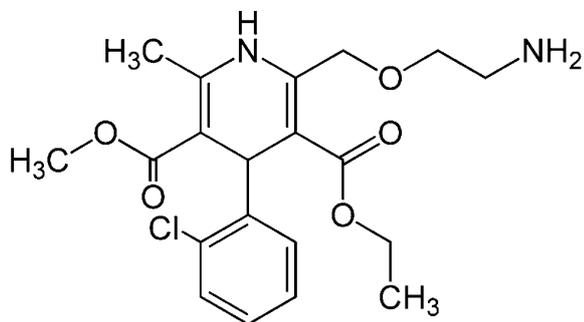
20

【0006】

を含有する層と、カルシウム拮抗薬として、例えばアムロジピン（次式2）

【0007】

【化2】



(2)

40

【0008】

を含有する層との二層よりなる錠剤が知られている（特許文献1）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】特許第5666471号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

50

上記の背景において、本発明者は、アジルサルタン 20 mg とアムロジピンベシル酸塩（アムロジピンとして 5 mg）をそれぞれの層（以下、それぞれ「アジルサルタン含有層」及び「アムロジピン含有層」という。）に含有する二層錠を試作して評価したところ、二層錠の錠剤のアムロジピンベシル酸塩が不安定化し、保存中にアムロジピン分子中の第一アミノ基のホルミル化を受けて類縁体（N - ホルミルアムロジピン。以下、「N - ホルミル体」という。）が生成することを見出した。本発明は、アジルサルタンとアムロジピンベシル酸塩とを含有する二層錠であって、アムロジピンベシル酸塩の安定性を改善してその N - ホルミル体の生成を抑制できるものを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

10

上記目的に向けた検討の結果、ある範囲内で選ばれる特定の賦形剤を二層錠のアムロジピン含有層側に所定の割合以上に含有させて二層錠におけるアムロジピン含有層の重量比を高めることにより、N - ホルミル体の生成が顕著に抑制できることを見出し、更に検討を重ねて本発明を完成させた。即ち、本発明は以下ものを提供する。

【0012】

1. アジルサルタン含有層とアムロジピン含有層とを含んでなる二層錠であって、該二層錠の重量中、アムロジピン含有層の重量が 35 ~ 85 % を占めるものである、二層錠。

2. 該アジルサルタン含有層におけるアジルサルタン含有量が 11 ~ 60 重量 % であり、該アムロジピン含有層におけるアムロジピンベシル酸塩の含有量が 1.4 ~ 8 重量 % である、上記 1 の二層錠。

20

3. 賦形剤を含み、該賦形剤が該二層錠の 75 ~ 95 重量 % を占めるものである、上記 1 又は 2 の二層錠。

4. 該賦形剤のうち 35 ~ 95 重量 % が該アムロジピン含有層に含まれるものである、上記 3 の二層錠。

5. 該賦形剤が、D - マンニトール、白糖、エリスリトール、乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプン、及びエチルセルロースからなる群より選ばれるものである、上記 3 又は 4 の二層錠。

6. 該アジルサルタン含有層及び / 又は該アムロジピン含有層が結合剤を含むものである、上記 1 ~ 7 の何れかの二層錠。

7. 該結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、ポリビニルアルコール、及びポリエチレングリコール 6000 からなる群より選ばれるものである、上記 6 の二層錠。

30

8. 該アジルサルタン含有層及び / 又は該アムロジピン含有層が崩壊剤を更に含むものである、上記 1 ~ 7 の何れかの二層錠。

9. 該崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースからなる群より選ばれるものである、上記 8 の二層錠。

10. アジルサルタン 18 ~ 22 mg 及びアムロジピンベシル酸塩 3 ~ 7.5 mg を含有するものである、上記 1 ~ 9 の何れかの二層錠。

40

11. 重量が 200 ~ 310 mg である、上記 1 ~ 10 の何れかの二層錠。

12. 重量が 250 ~ 310 mg である、上記 1 ~ 11 の何れかの二層錠。

13. 更にフィルムコーティング層を含むものである、上記 1 ~ 12 の何れかの二層錠。

【発明の効果】

【0013】

上記構成になる本発明によれば、アムロジピンのアジルサルタンとの二層錠においてアムロジピンの安定性を高めて、アムロジピンの N - ホルミル体の経時的生成を抑制することができる。

【図面の簡単な説明】

50

【0014】

【図1】図1は、実施例で製造した二層錠におけるアムロジピン含有層の重量割合（横軸）とN-ホルミル体の生成量との関係を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明の二層錠は、2つの層のうち的一方にアジルサルタンを含有し（アジルサルタン含有層）、他方にアムロジピンベシル酸塩を含有する（アムロジピン含有層）。当該二層錠は、裸錠の形態でもよく、所望によりフィルムコーティング、糖衣等、慣用のコーティング材料によるコーティングが施されたものであってもよい。本発明の二層錠について、その重量をいうときは、裸錠の重量を意味する。当該錠剤における何れかの層の割合（重量%）、各成分の含有割合（重量%）をについていうときも同様である。

10

【0016】

本発明の二層錠は、アムロジピン含有層の割合が、好ましくは35重量%以上、より好ましくは40重量%以上、更に好ましくは45重量%以上、尚も好ましく50重量%以上であり、また好ましくは90重量%以下、より好ましくは85重量%以下である。アジルサルタン含有層の割合は、各場合における100重量%からの残り部分に相当する。

【0017】

本発明の二層錠において、アジルサルタン含有量は、アジルサルタン含有層の好ましくは11重量%以上、より好ましくは12重量%以上、更に好ましくは12.5重量%以上であり、且つ、好ましくは60重量%以下、より好ましくは55重量%以下、更に好ましくは50重量%以下である。

20

【0018】

本発明の二層錠において、アムロジピンベシル酸塩の含有量はアムロジピン含有層の好ましくは8重量%以下、より好ましくは、6.5重量%以下、更に好ましくは6重量%以下、特に好ましくは5.5重量%以下であり、且つ好ましくは1.4重量%以上、より好ましくは2.8重量%以上である。

【0019】

本発明の二層錠は賦形剤を含むことができ、賦形剤は、当該二層錠の75~95重量%を占めることが好ましく、80~90重量%を占めることがより好ましい。

【0020】

また、当該賦形剤は、その少なくとも35%、好ましくは35~95%、より好ましくは40~95%、更に好ましくは45~95%が、アムロジピン含有層に含有される。

30

【0021】

好ましい賦形剤の例として、D-マンニトール、白糖、エリスリトール、乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、及びエチルセルロースが挙げられ、これらのうち1種又は2種以上を用いることができる。これらのうち特に好ましい一例として、D-マンニトールが挙げられる。

【0022】

本発明の二層錠は、結合剤を含むことができる。好ましい結合剤として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、ポリビニルアルコール、及びポリエチレングリコール6000が好ましい例として挙げられるが、これらに限定されない。結合剤は1種又は2種以上を使用することができる。

40

【0023】

更に、本発明の二層錠は、崩壊剤を含むことができる。好ましい崩壊剤として、クロスカルメロースナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられるが、これらに限定されない。崩壊剤は1種又は2種以上を用いることができる。

【0024】

50

本発明の二層錠において、1錠あたりのアジルサルタン含有量は、好ましくは18mg以上、より好ましくは19mg以上であり、また好ましくは22mg以下、より好ましくは21mg以下であり、例えば、20mgである。

【0025】

また、本発明の二層錠において、1錠当たりのアムロジピンベシル酸塩含有量は、好ましくは3mg以上、より好ましくは3.3g以上、また好ましくは7.5mg以下、より好ましくは7mg以下であり、例えば、アムロジピン換算で2.5mg又は5mgである。

【0026】

本発明の二層錠の重量は、例えば250～310mg、260～300mg、280mg等とすることができるが、これらに限定されない。従って、例えば200～310mgとしてもよい。

10

【0027】

本発明の二層錠は、滑沢剤及び着色剤を適宜必要に応じて含むことができる。滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ、フマル酸ステアリルナトリウム等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

本発明の二層錠は、フィルムコーティング層を含むものであってもよい。フィルムコーティング層は、慣用の成分を適宜用いて常法により形成すればよく、その様な慣用の成分としては、例えば、黄色三二酸化鉄や酸化チタン等の着色剤、タルク、ヒプロメロース等の基剤、トリアセチン等の溶剤を用いることができるが、これらに限定されない。

20

【0029】

本発明の二層錠は、アジルサルタン、アムロジピンベシル酸塩、及び賦形剤等の添加剤を用い、成分の割合等、上述のように配合し、常法に従って製造することができる。

【実施例】

【0030】

以下、実施例を参照して本発明を更に詳細に説明するが、本発明が実施例に限定されることは意図しない。

【0031】

1. 錠剤の製造

30

アジルサルタン、アムロジピンベシル酸塩、及び賦形剤としてはD-マンニトールを用いて、表1に記載した1錠当たりの組成に従い、下記の通りに1～4の各二層錠を製造した。なお表中、「%/層」欄は、各層ごとの成分の含有割合を示す。

【0032】

アジルサルタン、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びポリエチレングリコール6000の混合粉末を攪拌造粒機に入れて着色剤（黄色三二酸化鉄）の水分散液をスプレーして造粒し、乾燥、整粒してアジルサルタン顆粒を得た。別に、アムロジピンベシル酸塩及びD-マンニトールの混合粉末を流動層造粒装置に投入し、これにヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を噴霧して造粒し、乾燥、整粒してアムロジピン顆粒を得た。アジルサルタン顆粒及びD-マンニトールを混合しこれにステアリン酸マグネシウムを添加混合してアムロジピン打錠末を得た。またアムロジピン顆粒とD-マンニトールを混合し、これにステアリン酸マグネシウムを添加混合してアムロジピン打錠末を得た。アジルサルタン打錠末及びアムロジピン打錠末を縦型両圧成形三層機により打錠し、二層錠を得た。

40

【0033】

【表 1】

工程	成分	製剤1		製剤2		製剤3		製剤4		
		(mg)	(%/層)	(mg)	(%/層)	(mg)	(%/層)	(mg)	(%/層)	
アジルサルタン層	アジルサルタン	20	9.52	20	12.98	20	20.40	20	47.61	
		12.4	5.90	12.4	8.05	12.4	12.65	12.4	29.52	
	D-マンニトール	3.3	1.57	3.3	2.14	3.3	3.36	3.3	7.85	
		2.3	1.09	2.3	1.49	2.3	2.34	2.3	5.47	
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	2	0.95	2	1.29	2	2.04	2	4.76	
		0.2	0.09	0.2	0.12	0.20	0.20	0.2	0.47	
	ポリエチレングリコール6000	40	19.04	40	25.97	40	40.81	40	95.23	
	黄色三酸化鉄	167.9	79.95	112.46	73.02	57.02	58.18	1.58	3.76	
	小計	2.1	1.00	1.54	1.00	0.98	1.00	0.42	1.00	
	1次混合	合計	210	100	154	100	98	100	42	100
滑沢剤混合	ステアリン酸マグネシウム	6.93	9.90	6.93	5.50	6.93	3.80	6.93	2.91	
アムロジピン層	アムロジピン	16.77	23.95	16.77	13.30	16.77	9.21	16.77	7.04	
		0.3	0.42	0.3	0.23	0.3	0.16	0.3	0.12	
	D-マンニトール	24	34.28	24	19.04	24	13.18	24	10.08	
		45.3	64.71	100.74	79.95	156.18	85.81	211.62	88.91	
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	0.7	1.00	1.26	1.00	1.82	1.00	2.38	1.00	
		70	100	126	100	182	100	238	100	
	1次混合	合計	70	100	126	100	182	100	238	100
	滑沢剤混合	ステアリン酸マグネシウム	70	100	126	100	182	100	238	100

表 1.

2. 安定性試験

製剤 1 ~ 4 の二層錠のそれぞれにつき，製造直後，及び瓶（開放）に入れて 40℃，相対湿度 75% で保存した後に N - ホルミル体の含量を下記の通りにして測定した。

【0035】

即ち，製剤 1 ~ 4 の各々につき，2 錠を水 8 mL 中で振盪して崩壊させた後，液にアセトニトリル/メタノール混液（1：1）32 mL を加えて 20 分間振盪し，更に 10 分間超音波処理し，0.2 μm のシリンジフィルター（Whatman PVDF）で濾過し，初流 3 mL を除く残りを試料溶液とした。

【0036】

下記条件の HPLC により，試料溶液中の N - ホルミル体の含有量を測定して比較した。N - ホルミル体の含有量は，HPLC チャート上における全てのピーク面積の和に対する試料溶液中の N - ホルミル体のピーク面積の割合（%）として記録した。

検出器：UV 検出器（測定波長：250nm）

カラム：1.7 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルが充填された内径 2.1 mm，長さ 10 cm のステンレス管（ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm，2.1 × 100mm）

カラム温度：40℃ 付近の一定温度

移動相 A：リン酸水素二アンモニウム 2.64 g 及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 5.1 g を水 1000 mL に溶かし，トリエチルアミン 7 mL を加え，水で希釈したリン酸（1：10）で pH 9.0 に調整し，この液 900 mL にアセトニトリル 100 mL を加えて調製した溶液。

移動相 B：アセトニトリル

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を表 2 の通りに経時的に変化させて濃度勾配制御。

流量：毎分 0.5 mL

アムロジピンの保持時間：約 9 分

N - ホルミル体の相対保持時間（RRT，対アムロジピン）：1.23

【0037】

【表 2】

表 2.

注入後の経過時間（分）	移動相 A（体積%）	移動相 B（体積%）
0 → 6	95 → 78	5 → 22
6 → 18	78 → 50	22 → 50
18 → 19	50	50
19.0 → 19.1	50 → 95	50 → 5
19.1 → 21	95	5

【0038】

結果を表 3 及び図 1 に示す。

【0039】

【表 3】

製剤番号	製剤1	製剤2	製剤3	製剤4
アジルサルタン層 (mg)	210	154	98	42
アムロジピン層 (mg)	70	126	182	238
裸錠におけるアムロジピン層割合 (重量%)	25	45	65	85
N-ホルミル体量				
初期値	0.00	0.01	0.00	0.00
40°C75%RH 開放 1 か月	0.158	0.070	0.065	0.042

表 3.

10

20

30

40

【0040】

表 3 に見られるように、製剤 1 ~ 4 の何れも、製造直後には N - ホルミル体の生成は認められなかった。40 相対湿度 75 % という加速試験における 1 か月間の保存後には、製剤 1 において N - ホルミル体 0.158 % の生成が認められた。これに対し、製剤 2 ~ 3 では、N - ホルミル体の生成は顕著に少なく、特に、図 1 にも見られる通り、アムロ

50

ジピン含有層側への賦形剤の配分割合の増大（従って、アムロジピン含有層の重量割合の増大、及びアムロジピンベシル酸塩に対する当該層中の賦形剤の量の比率の増大）に伴ってN - ホルミル体の生成は極めて顕著に抑制され、製剤2 ~ 4では何れも製剤1でのN - ホルミル体の生成量の1 / 2以下であった。

【0041】

4. 錠剤の製造（製剤5）

アジルサルタン、部分アルファ-化デンプン及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを流動層造粒装置に投入し、着色剤（黄色三二酸化鉄）を分散させたヒドロキシプロピルセルロース及びマクロゴール6000の水溶液を噴霧して造粒し、乾燥、整粒してアジルサルタン顆粒を得た。別に、アムロジピンベシル酸塩、D - マンニトール及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを投入し、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を噴霧して造粒し、乾燥、整粒してアムロジピン顆粒を得た。アジルサルタン顆粒及び結晶セルロースを混合し、これにステアリン酸マグネシウムを添加混合してアジルサルタン打錠末を得た。またアムロジピン顆粒及び結晶セルロースを混合し、これにステアリン酸マグネシウムを添加混合してアムロジピン打錠末を得た。アジルサルタン打錠末及びアムロジピン打錠末をロータリー式打錠機により打錠し、二層錠を得た。二層錠をフィルムコーティング機に投入し、黄色三二酸化鉄、酸化チタン及びタルクを分散したヒプロメロース及びトリアセチンの水溶液を噴霧してフィルムコーティングし、乾燥してフィルムコーティング錠を製剤5として得た。

10

【0042】

5. 安定性試験

製剤5につき、製造直後、及び瓶（開放）に入れて40℃、相対湿度75%で保存した後N - ホルミル体の含量を下記の通りにして測定した。

20

【0043】

即ち、製剤5につき、2錠を水8mL中で振盪して崩壊させた後、液にアセトニトリル/メタノール混液（1：1）32mLを加えて20分間振盪し、更に10分間超音波処理し、0.2µmのシリンジフィルター（Whatman PVDF）で濾過し、初流3mLを除く残りを試料溶液とした。

【0044】

下記条件のUPLCにより、試料溶液中のN - ホルミル体の含有量を測定して比較した。N - ホルミル体の含有量は、UPLCチャート上における全てのピーク面積の和に対する試料溶液中のN - ホルミル体のピーク面積の割合（%）として記録した。

30

検出器：UV検出器（測定波長：237nm）

カラム：1.8µmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルが充填された内径2.1mm、長さ10cmのステンレス管（ACQUITY UPLC HSS C18 1.8µm, 2.1mm x 100mm）

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相A：リン酸二水素ナトリウム二水和物3.1gを水1000mLに溶かし、リン酸でpH2.3に調整した溶液。

移動相B：アセトニトリル

40

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を表3の通りに経時的に変化させて濃度勾配制御。

流量：毎分0.5mL

アムロジピンの保持時間：約7.5分

N - ホルミル体の相対保持時間(RRT, 対アムロジピン)：1.6

【0045】

【表 4】

表 4.

注入後の経過時間 (分)	移動相 A (体積%)	移動相 B (体積%)
0 → 12	80 → 60	20 → 40
12 → 16	60 → 45	40 → 55
16 → 19	45	55
19.0 → 19.1	45 → 80	55 → 20
19.1 → 21	80	20

10

【0046】

その結果、製剤 5 における N - ホルミル体の含量は、初期値が 0.00% であり、1 か月保存後において 0.039% であった。

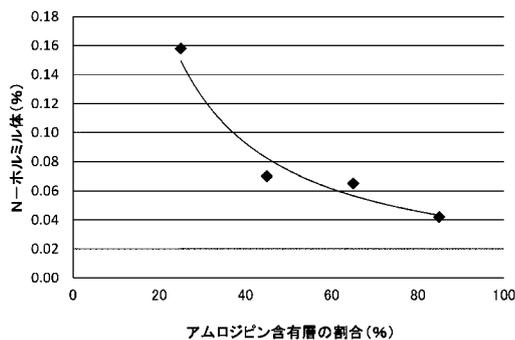
【産業上の利用可能性】

【0047】

本発明は、アジルサルタン及びアムロジピンベシル酸塩をそれぞれの層に含有する二層錠において、アムロジピンベシル酸塩の安定性を高め、N - ホルミル体の生成が抑制された製品を提供する上で有用である。

20

【図 1】



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	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04	

(72)発明者 奥田 豊

大阪府門真市新橋町2番11号 東和薬品株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA40 AA44 BB01 CC11 DD29B DD38A DD67A EE06 EE16 EE16B
 EE23 EE31A EE31B EE32 EE32A EE32B EE38A EE38B FF63
 4C086 AA01 AA10 BC26 BC71 GA07 GA09 MA03 MA05 MA35 MA52
 NA03 ZA42 ZC75