

(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2010-540547

(P2010-540547A)

(43) 公表日 平成22年12月24日(2010.12.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/165 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/165	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 31/41 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/41	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 9/20 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/20	
<b>A 6 1 P 9/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-527091 (P2010-527091)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成20年9月24日 (2008. 9. 24)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成22年5月27日 (2010. 5. 27)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/077416		3 5
(87) 国際公開番号	W02009/045795	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成21年4月9日 (2009. 4. 9)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	60/975, 919	(74) 代理人	100101454
(32) 優先日	平成19年9月28日 (2007. 9. 28)		弁理士 山田 卓二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100067035
(31) 優先権主張番号	60/975, 909		弁理士 岩崎 光隆
(32) 優先日	平成19年9月28日 (2007. 9. 28)	(74) 代理人	100062144
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 青山 稜
(31) 優先権主張番号	60/975, 901	(74) 代理人	100144923
(32) 優先日	平成19年9月28日 (2007. 9. 28)		弁理士 中川 将之
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリスキレンおよびバルサルタンのガレヌス製剤

## (57) 【要約】

本発明は、

- a) 治療上有効な量のアリスキレンまたはその薬学上許容される塩と、
- b) 治療上有効な量のバルサルタンまたはその薬学上許容される塩

を含み、

p H 4 . 5 において、 1 0 分後に 8 0 % 以下、 2 0 分後に 9 8 % 以下の成分 a ) の in vit ro溶解を示し、かつ、 3 0 分後に 2 5 % 以上、 6 0 分後に 4 0 % 以上の成分 b ) の溶解特性を示す医薬経口固定用量組み合わせ剤に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

- a) 治療上有効な量のアリスキレンまたはその薬学上許容される塩と、
- b) 治療上有効な量のバルサルタンまたはその薬学上許容される塩

を含み、

pH 4.5 において、10 分後に 80 % 以下、20 分後に 98 % 以下の成分 a) の *in vitro* 溶解を示し、かつ、30 分後に 25 % 以上、60 分後に 40 % 以上の成分 b) の溶解特性を示す、医薬経口固定用量組み合わせ剤。

## 【請求項 2】

pH 4.5 において、10 分後に 60 % 以下、20 分後に 95 % 以下の成分 a) の *in vitro* 溶解を示し、かつ、30 分後に 25 % 以上、60 分後に 45 % 以上の成分 b) の溶解特性を示す、請求項 1 に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

10

## 【請求項 3】

pH 4.5 において、10 分後に 60 % ~ 15 %、20 分後に 95 % ~ 40 % の成分 a) の *in vitro* 溶解を示し、かつ、30 分後に 30 % 以上、60 分後に 40 % 以上の成分 b) の溶解特性を示す、請求項 1 に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

## 【請求項 4】

- a) 治療上有効な量のアリスキレンまたはその薬学上許容される塩と、
- b) 治療上有効な量のバルサルタンまたはその薬学上許容される塩

を含み、

pH 1 において、10 分後に 60 % 以下、20 分後に 95 % 以下の成分 a) の *in vitro* 溶解を示し、かつ、30 分後に 40 % 以下、60 分後に 50 % 以下の成分 b) の溶解特性を示す、医薬経口固定用量組み合わせ剤。

20

## 【請求項 5】

- a) 治療上有効な量のアリスキレンまたはその薬学上許容される塩と、
- b) 治療上有効な量のバルサルタンまたはその薬学上許容される塩

を含み、

pH 6.8 において、10 分後に 50 % 以下、20 分後に 95 % 以下、好ましくは 95 % ~ 30 % の成分 a) の *in vitro* 溶解を示し、かつ、30 分後に 75 % 以上、60 分後に 85 % 以上の成分 b) の溶解特性を示す、医薬経口固定用量組み合わせ剤。

30

## 【請求項 6】

成分 a) と成分 b) の非同期放出特性を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

## 【請求項 7】

成分 a) と b) の双方の連続放出を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

## 【請求項 8】

成分 a) の放出が放出時間を遅延させることにより、または放出速度を緩慢にすることにより改変される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

40

## 【請求項 9】

成分 b) が即時放出性を示す、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

## 【請求項 10】

固体投与形である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

## 【請求項 11】

成分 a) が成分 b) から物理的に分離されている、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

## 【請求項 12】

50

成分 a) を含む層と成分 b) を含む層を含む多層錠剤、好ましくは二層の形態である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

【請求項 13】

成分 a) を含む層がローラー圧縮により得られる、請求項 12 に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

【請求項 14】

成分 a) を含む層に結合剤を、多層、好ましくは二層錠剤(任意のフィルムコーティングの前)の 0.7 ~ 5.0 重量%の量でさらに含む、請求項 13 に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

【請求項 15】

成分 a) を含む層が崩壊剤を含まない、請求項 13 または 14 に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

【請求項 16】

成分 a) を含む層が湿式造粒により得られる、請求項 12 に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

【請求項 17】

成分 a) を含む層に結合剤を、二層錠剤(任意のフィルムコーティングの前)の 2 ~ 10 重量%の量でさらに含む、請求項 16 に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

【請求項 18】

成分 a) を含む層が溶融押出により得られる、請求項 12 に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

【請求項 19】

成分 a) を含む錠剤と成分 b) を含む多粒子とを双方ともカプセルに充填して含む重カプセル封入錠剤(overencapsulated tablet)の形態である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

【請求項 20】

一方は成分 a) を含み、他方は成分 b) を含み、2つのマトリックスゾーンを含む、成形送達系の形態である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

【請求項 21】

前記 2つの各マトリックスゾーンの少なくとも1つの表面を露出する少なくとも1つの開口部を有する腐食性コーティング層をさらに含む、請求項 20 に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

【請求項 22】

成分 a) を含む核を含み、その核が成分 b) を含む殻に取り囲まれている、請求項 1 ~ 7 または 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

【請求項 23】

成分 b) を含む核を含み、その核が成分 a) を含む殻に取り囲まれている、請求項 1 ~ 7 または 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

【請求項 24】

成分 a) が単位投与形当たり遊離塩基 75 ~ 300 mg の範囲の量で存在する、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

【請求項 25】

成分 b) が単位投与形当たり 80 ~ 320 mg の範囲の量で存在する、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

【請求項 26】

高血圧症、鬱血性心不全、狭心症、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症(atherosclerosis)、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、腎不全、末梢血管疾患、左心室肥大、認知障害、脳卒中、頭痛および慢性心不全、特に、高血圧症の処置のための、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤の使用。

10

20

30

40

50

## 【請求項 27】

請求項 1 ~ 18、24 または 25 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤、特に、二層錠剤の製造のための方法であって、(1)成分 a) と薬学上許容される添加剤を所望により造粒液の存在下で造粒してアリスキレン顆粒を形成するステップ；(2)成分 b) と薬学上許容される添加剤を造粒してバルサルタン顆粒を形成するステップ；(3)所望により得られた個々の顆粒を乾燥させるステップ；(4)篩にかけるステップ；(5)所望により個々の顆粒を外相賦形剤と混合するステップ；および(6)バルサルタン顆粒とアリスキレン顆粒と一緒に圧縮して二層錠剤を形成するステップを含む、方法。

## 【請求項 28】

請求項 1 ~ 11、19、24 または 25 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤、特に、重カプセル封入された錠剤の製造のための方法であって、(1)成分 a) と薬学上許容される添加剤を所望により造粒液の存在下で造粒してアリスキレン顆粒を形成するステップ；(2)成分 b) と薬学上許容される添加剤を造粒してバルサルタン顆粒を形成するステップ；(3)所望により得られた個々の顆粒を乾燥させるステップ；(4)篩にかけるステップ；(5)所望により個々の顆粒を外相賦形剤と混合するステップ；および(6)アリスキレン顆粒を圧縮して、バルサルタン顆粒で重カプセル封入された錠剤を形成するステップを含む、方法。

10

## 【請求項 29】

成分 a) が経口投与形の総重量に対して 15 ~ 35 重量%の量で存在する、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

20

## 【請求項 30】

成分 a) が経口投与形の総重量に対して 20 重量%以上の量で存在する、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

## 【請求項 31】

多層錠剤、好ましくは二層の形態であり、成分 a) が成分 a) を含む層の総重量に対して 40 重量% ~ 70 重量%の量で存在する、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

## 【請求項 32】

多層錠剤、好ましくは二層の形態であり、成分 a) が成分 a) を含む層の総重量に対して 60 重量%以上の量で存在する、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

30

## 【請求項 33】

成分 a) が成分 a) を含む顆粒の総重量に対して 70 重量% ~ 95 重量%の量で存在する、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

## 【請求項 34】

成分 a) が成分 a) を含む顆粒の総重量に対して 84 重量%以上の量で存在する、請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

## 【請求項 35】

成分 b) が経口投与形の総重量に対して 15 ~ 40 重量%の量で存在する、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

40

## 【請求項 36】

成分 b) が経口投与形の総重量に対して 20 重量%以上の量で存在する、請求項 1 ~ 35 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

## 【請求項 37】

多層錠剤、好ましくは二層の形態であり、成分 b) が成分 b) を含む層の総重量に対して 30 重量% ~ 70 重量%の量で存在する、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用量組み合わせ剤。

## 【請求項 38】

多層錠剤、好ましくは二層の形態であり、成分 b) が成分 b) を含む層の総重量に対して 50 重量%以上の量で存在する、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の医薬経口固定用

50

量組み合わせ剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有効成分として経口で活性なレニン阻害剤であるアリスキレンまたはその薬学上許容される塩とアンギオテンシンIIアンタゴニストであるバルサルタンまたはその薬学上許容される塩を好適な担体中に含む医薬経口固定用量組み合わせ剤に関する。特に、本発明は、アリスキレンのヘミフマル酸塩をバルサルタンと組み合わせる含むガレヌス製剤を提供する。本発明はまた、それらの製造方法およびそれらの薬剤としての使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

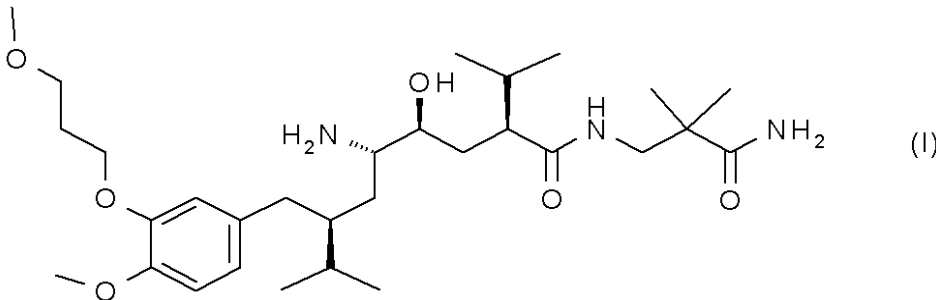
腎臓から放出されたレニンは、循環中のアンギオテンシノーゲンを開裂して、デカペプチドアンギオテンシンIを形成する。これは次に肺、腎臓および他の臓器においてアンギオテンシン変換酵素により開裂され、オクタペプチドアンギオテンシンIIを形成する。このオクタペプチドは、直接的には動脈血管収縮、また間接的には細胞外液量の増加を伴う副腎からのナトリウムイオン保持ホルモナルドステロンの放出の両方によって血圧を上昇させる。レニンの酵素活性の阻害剤は、アンギオテンシンIの形成の減少をもたらす。結果として、産生されるアンギオテンシンIIが少ない。この活性ペプチドホルモンの濃度の低下は、直接、例えば、レニン阻害剤の抗高血圧作用をもたらす。従って、レニン阻害剤またはその塩は、例えば、抗高血圧剤としてまたは鬱血性心不全の処置に使用することができる。

20

【0003】

レニン阻害剤であるアリスキレン、特に、そのヘミフマル酸塩は、年齢、性別または人種に関係なく血圧を低下させる処置に有用であることが知られており、また十分な耐容性がある。遊離塩基の形態のアリスキレンは下式：

【化1】



30

により示され、2(S), 4(S), 5(S), 7(S) - N - (3 - アミノ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソプロピル) - 2, 7 - ジ(1 - メチルエチル) - 4 - ヒドロキシ - 5 - アミノ - 8 - [4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシ - プロポキシ)フェニル] - オクタンアミドとして化学的に定義される。上記の通り、最も好ましいのはそのヘミフマル酸塩であり、それはEP 678503Aに実施例83として具体的に開示されている。

40

【0004】

バルサルタンは既知のアンギオテンシン受容体遮断薬(ARB、アンギオテンシンIIアンタゴニスト)であり、アリスキレンとの組み合わせは例えばWO 02/40007に記載されている。

【0005】

アンギオテンシンIIは血管を収縮させるホルモンである。これは次に高血圧と心臓における緊張をもたらす。アンギオテンシンIIは標的細胞の表面上の特異的受容体と相互作用することが知られている。アンギオテンシンIIの2つの受容体サブタイプ、すなわちAT1およびAT2がこれまでに同定されている。最近、AT1受容体と結合する物質を同定

50

するために多大な努力がなされている。アンギオテンシン受容体遮断薬(A R B、アンギオテンシンIIアンタゴニスト)は現在、アンギオテンシンIIが血管壁に結合しないようにし、それにより、血圧の低下をもたらすことが知られている。A T 1受容体の阻害のため、このようなアンタゴニストは、従って、適応の中でも、とりわけ抗高血圧剤として、または鬱血性心不全の処置に使用することができる。

【0006】

このような薬剤の経口経路による投与は、患者による自己投与が可能であるのに対し、非経口製剤は、ほとんどの場合医師または医療従事者により投与しなければならないので、非経口投与よりも好ましい。

【0007】

しかしながら、アリスキレンは、その物理化学的特性のためにその調剤が困難な原体であり、信頼できる口バストな方法で錠剤形態の経口製剤を作製することは並大抵なことではなかった。例えば、アリスキレンは針状結晶特性を有し、これは原体のバルク特性、例えば、流動特性および嵩密度に悪影響を与える。原体の圧縮挙動は悪く、弱い粒子間結合と圧力下の多型変化をもたらす。アリスキレンは強い弾性成分を有し、これもまた粒子間結合の弱化をもたらす。原体の品質は錠剤の加工性、例えば、粒径分布、嵩密度、流動性、濡れ挙動、表面積および固着性に影響を及ぼし、極めて多様である。さらに、アリスキレンは吸湿性が高い。水と接触させ、水を除去すると、原体多型は非晶質状態に変化し、結晶状態に比べて安定性が劣る。さらに、高用量(錠剤当たり遊離塩基最大300mg)の特定の場合、合理的な錠剤サイズを達成するために、高薬剤負荷を必要とする。

【0008】

これらの障害の組み合わせが、標準的錠剤製造法を極めて困難にする。アリスキレンの固体経口投与形はW O 2 0 0 5 / 0 8 9 7 2 9に記載されている。

【0009】

他方、バルサルタンはpH依存性の溶解度を有し、それにより胃腸管の酸性環境中での極めてわずかな溶解性から中性環境中での可溶性までの範囲である。さらに、その低い嵩密度のために、バルサルタンの患者に便宜な経口投与形の開発が注目される。

【0010】

さらに、一般に、ある特定の有効成分を用いた経口固定用量組み合わせの開発が注目される。本明細書において「固定用量組み合わせ」とは、単一投与単位(例えば、錠剤またはカプセル剤)で提供され、それ自体が投与される、所定用量の2種類の薬剤または有効成分の組み合わせを表し、さらに本明細書において「自由用量組み合わせ」とは、同時に、ただし、2つの異なる投与単位として投与される2種類の薬剤または有効成分の組み合わせを表す。経口固定用量組み合わせを調剤する場合、固定用量組み合わせの開発における時間およびコストを節減するために、対応する同じ有効成分の自由用量組み合わせと生物学的に同等な、患者に便宜な投与形を提供することが有利である。組み合わせようとする薬剤の薬物動態および医薬特性からくる多数の障害のために、自由用量組み合わせと生物学的に同等な固定用量組み合わせの開発が注目される。

【0011】

アリスキレンを錠剤形態の経口製剤を信頼できる口バストな方法で製造する場合に直面する問題は、上述の理由のために、他の治療薬、特に、バルサルタンと組み合わせる場合に増強されると考えられる。

【0012】

バルサルタンおよびアリスキレンの治療用量が高い場合、この2種類の薬剤を組み合わせる際には、過度に大きな製剤にならないように賦形剤の量を最小限に保つことが極めて望ましい。このことにもかかわらず、この製剤は上記要件の全てをなお満たさなければならない。

【発明の概要】

【0013】

よって、特に、バルサルタンとともに調剤する場合のアリスキレンの特性に関する上記

10

20

30

40

50

の問題を克服する好適な丈夫なガレヌス製剤を開発する必要がある。

【0014】

驚くことに、最も好ましくは2つの有効成分の自由組み合わせと生物学的に同等となるように、曲線下面積(AUC)および好ましくはまた最大血漿濃度( $C_{max}$ )に関して対応する自由用量組み合わせとできる限り類似した組み合わせの丈夫なガレヌス製剤を達成するためには、これら2つの有効成分のある特定の溶解特性が必要であることが分かった。個々の有効成分の溶解度および吸収特性からは、その溶解特性が生物学的等価性への接近または到達に重要であることが予測できない。

【0015】

一態様において、本発明は、

- a) 治療上有効な量のアリスキレンまたはその薬学上許容される塩と、
- b) 治療上有効な量のバルサルタンまたはその薬学上許容される塩

を含み、

pH 4.5において、10分後に80%以下、好ましくは60%以下、より好ましくは60%~15%、20分後に98%以下、好ましくは95%以下、より好ましくは95%~40%の成分a)のin vitro溶解を示し、かつ、30分後に25%以上、好ましくは30%以上、60分後に40%以上、好ましくは45%以上の成分b)の溶解特性を示す、医薬経口固定用量組み合わせ剤に向けられる。

【0016】

好ましい態様において、本発明は、

- a) 治療上有効な量のアリスキレンまたはその薬学上許容される塩と、
- b) 治療上有効な量のバルサルタンまたはその薬学上許容される塩

を含み、

pH 4.5において、10分後に80%以下、20分後に98%以下の成分a)のin vitro溶解を示し、かつ、30分後に25%以上、60分後に40%以上の成分b)の溶解特性を示し；好ましくは、pH 4.5において、10分後に60%以下、20分後に95%以下の成分a)のin vitro溶解を示し、かつ、30分後に25%以上、60分後に45%以上の成分b)の溶解特性を示し；より好ましくは、pH 4.5において、10分後に60%~15%、20分後に95%~40%の成分a)のin vitro溶解を示し、かつ、30分後に30%以上、60分後に40%以上の成分b)の溶解特性を示す、医薬経口固定用量組み合わせ剤に向けられる。

【0017】

さらなる態様において、本発明は、

- a) 治療上有効な量のアリスキレンまたはその薬学上許容される塩と、
- b) 治療上有効な量のバルサルタンまたはその薬学上許容される塩

を含み、

pH 4.5において、10分後に60%以下、20分後に95%以下の成分a)のin vitro溶解を示し、かつ、30分後に25%以上、60分後に45%以上の成分b)の溶解特性を示す、医薬経口固定用量組み合わせ剤に向けられる。

【0018】

なおさらなる態様において、本発明は、

- a) 治療上有効な量のアリスキレンまたはその薬学上許容される塩と、
- b) 治療上有効な量のバルサルタンまたはその薬学上許容される塩

を含み、

pH 4.5において、10分後に60%~15%、20分後に95%~40%の成分a)のin vitro溶解を示し、かつ、30分後に30%以上、60分後に40%以上の成分b)の溶解特性を示す、医薬経口固定用量組み合わせ剤に向けられる。

【0019】

別の態様において、本発明は、

- a) 治療上有効な量のアリスキレンまたはその薬学上許容される塩と、

b) 治療上有効な量のバルサルタンまたはその薬学上許容される塩を含み、

pH 1 において、10 分後に 60 % 以下、20 分後に 95 % 以下、好ましくは 95 % ~ 40 % の成分 a) の *in vitro* 溶解を示し、かつ、30 分後に 40 % 以下、60 分後に 50 % 以下の成分 b) の溶解特性を示す、医薬経口固定用量組み合わせ剤に向けられる。

【0020】

さらに別の態様において、本発明は、

a) 治療上有効な量のアリスキレンまたはその薬学上許容される塩と、

b) 治療上有効な量のバルサルタンまたはその薬学上許容される塩

を含み、

pH 6.8 において、10 分後に 50 % 以下、20 分後に 95 % 以下、好ましくは 95 % ~ 30 % の成分 a) の *in vitro* 溶解を示し、30 分後に 75 % 以上、60 分後に 85 % 以上の成分 b) の溶解特性を示す、医薬経口固定用量組み合わせ剤に向けられる。

【0021】

このような医薬経口固定用量組み合わせ剤は、アリスキレンとバルサルタンの自由用量組み合わせとできる限り類似した個々の有効成分の AUC および好ましくはまた  $C_{max}$  を有し、このような医薬経口固定用量組み合わせ剤は最も好ましくはこのような自由組み合わせと生物学的に同等である。アリスキレンおよびバルサルタンに関しては、それぞれ最初の 20 分および 60 分の間に有効成分が放出される速度において溶解データは重要ではないはずであるので、上記の溶解データが極めて重要であったことは驚くことであった。BCS (biopharmaceutical classification system) クラス 3 化合物 (高溶解度、低透過性) として、固定用量組み合わせからのアリスキレンの放出速度およびその後の溶解速度は、溶解速度が類似しているかまたは既存のアリスキレンフィルムコーティング錠剤よりも速い限り、重要でないはずである。実際に、薬物動態パラメーターの 1 つである曲線下面積 (AUC) を 24 時間にわたってとると、最初の 1 時間以内では放出速度およびその後の溶解速度は重要であるとは考えられない。しかしながら、少なくとも 1 つの成分、すなわち、アリスキレンまたはバルサルタンの溶解特性、一般にはアリスキレンの溶解特性が上述の範囲の外側にあれば、その固定用量組み合わせに関する AUC および / または  $C_{max}$  における類似性、従って生物学的等価性は見られないことが分かった。例えば、アリスキレンの場合、溶解が上述のものより速いと、自由組み合わせに比べて固定組み合わせからの曝露が実質的に低い。アリスキレンの溶解と吸収の間には逆の関係が存在し、これにより、アリスキレンの溶解の速い投与形はバイオアベイラビリティが低いということが見出されたのは驚くことである。

【0022】

本明細書を通して、種々の用語は次のように定義される。

放出特性：

本明細書において「放出」とは、医薬経口固定用量組み合わせ剤が流体 (その流体は薬剤を投与形からその投与形を取り巻く流体へ輸送する) と接触されるプロセスを表す。患者においてある投与形により示される送達速度と送達持続時間の組合せは、その *in vivo* 放出特性とすることができる。投与形の放出特性は異なる速度および持続時間を示す場合もあるし、連続的である場合もある。連続放出特性には、1 以上の有効成分が一定速度または変動速度のいずれかで連続的に放出される放出特性が含まれる。

【0023】

放出特性の異なる 2 種類以上の成分が 1 つの投与形に組み合わせられているとき、得られるこれら二成分の個々の放出特性は、一成分のみを含む投与形と比べて同じである場合もあるし、異なる場合もある。従って、これら二成分は互いの放出特性に影響を及ぼし、各個の成分に関して異なった放出特性をもたらす可能性がある。

【0024】

二成分投与形は、互いに同じまたは異なる二成分の放出特性を示し得る。各成分が異なる放出特性を有する二成分投与形の放出特性は、「非同期」と言うことができる。このよ

10

20

30

40

50



うな放出特性は、(1)好ましくは、成分 b) が成分 a) よりも遅い速度で放出される、異なった連続放出と、(2)成分 a) と b) の一方、好ましくは成分 b) が連続放出され、成分 a) と b) の他方、好ましくは成分 a) が遅れて連続放出されるように変更されている特性の双方を包含する。また、例えば、薬剤の 50% を連続的に、同じ薬剤の 50% を遅れて連続的にというように、1つの薬剤に対して2つの放出特性を組み合わせることも可能である。

【0025】

即時放出：

本願の目的で、即時放出性製剤は特殊な製剤設計または製造方法によって意図的に変更されていない有効物質の放出を示す製剤である。

10

【0026】

変更放出：

本願の目的で、変更放出製剤は、特殊な製剤設計または製造方法によって意図的に変更されている有効物質の放出を示す製剤である。この変更放出は一般に、一方または双方の成分、好ましくは成分 a) の放出時間を遅延させることにより得ることができる。一般に、本発明の目的では、変更放出は5時間にわたる放出、例えば、3時間にわたる放出またはより短い時間にわたる放出も表す。本明細書において変更放出は、二成分の異なる経時的連続放出、または一方の成分、好ましくは成分 a) が遅滞時間の後にのみ放出される遅延放出の双方を包含して意味する。このような変更放出形態は、薬剤物質または薬剤物質を含有する核に放出変更コーティング、例えば拡散コーティングを施すか、または薬剤物質を包埋する放出変更マトリックスを作出することにより製造し得る。

20

【0027】

本明細書において「遅延」とは、本発明の組成物を含む投与形の投与とその特定の成分からの有効成分の放出の間の時間を表す。

【0028】

本明細書において「遅滞時間」とは、投与形の一方の成分からの有効成分の放出と投与形のもう一方の成分からの有効成分の放出との間の時間を表す。

【0029】

崩壊：

本明細書において「崩壊」とは、医薬経口固定用量組み合わせ剤が、一般に、流体の手段により、分離した粒子へとばらばらになり、分散するプロセスを表す。崩壊は、USP <701>によれば、固体経口投与形が、存在するとしても試験装置のスクリーン上に残っている不溶性のコーティングまたはカプセル殻の断片以外に、固体経口投与形の残渣が触知できる硬い核を持たない軟質の塊状である状態にある場合に達成される。崩壊特性を判定するための流体は、水道水または脱イオン水などの水である。崩壊時間は、当業者に公知の標準法によって測定される(薬局方USP <701>およびEP 2.9.1およびJPに示されている協調された手順を参照)。

30

【0030】

腐食：

本明細書において「腐食」とは、医薬経口固定用量組み合わせ剤が外部環境(例えば、溶解媒体、体液など)中に置かれた際に摩滅、消失または溶解し得るプロセスを表す。崩壊とは対照的に、医薬経口固定用量組み合わせ剤はばらばらになることによって分散するのではなく、腐食プロセスが進行するにつれ経時的に小さくなる。

40

【0031】

溶解速度：

本明細書において「溶解」とは、固体物質、ここでは有効成分が、分子形態で媒体中に分散するプロセスを表す。本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤の有効成分の溶解速度は、液体/固体界面、温度および溶媒組成の標準条件下で単位時間当たりに溶液に移行する薬剤物質の量によって定義される。溶解速度は当業者に公知の標準法によって測定される(薬局方USP <711>およびEP 2.9.3およびJPに示されている協調された手

50

順を参照)。本発明の目的で、個々の有効成分の溶解を測定する試験は、薬局方 USP < 711 > に従い、種々の態様に関して本明細書で示されている pH にて行う。特に、pH 4.5 および 1 では、試験はパドル攪拌エレメントを用い 75 rpm(回転/分)で行い、pH 6.8 では、試験はシャフト攪拌エレメントを用い 100 rpmで行う。pH 4.5 または pH 6.8 では、溶解媒体は好ましくはバッファー、一般には、特に「溶解試験」に記載されているようにリン酸バッファーである。バッファーのモル濃度は好ましくは 0.1 M である。pH 6.8 では、バッファーのモル濃度は好ましくは 0.05 M である。

#### 【0032】

物理的に分離した：

本明細書で定義される「物理的に分離した」とは、生物学的等価性に接近または到達するために、溶解特性が、曲線下面積(AUC)および好ましくはまた最大血漿濃度( $C_{max}$ )に関して a) と b) の自由用量組み合わせとできる限り類似するように、物理的接触が最小となるよう調剤された、成分 a) と b) の双方を含有する医薬経口固定用量組み合わせ剤を表す。一態様において、「物理的に分離した」は、互いに同じ担体中で混合されず、分離されるように調剤された、成分 a) と b) の双方を含有する医薬経口固定用量組み合わせ剤を表す。この分離は、特に同時に放出される際の二成分間の相互作用を最小とするのに役立つ。一般に、物理的分離は、二成分 a) と b) が異なるコンパートメント、例えば層に存在するか、または製剤の、異なる物体、例えば粒子もしくは顆粒として存在することを意味する。この二成分 a) と b) はさらなる層またはコーティングによってさらに分離されている必要はないが、場合によってこれが適切である場合もある。1つの投与形におけるこの二成分 a) と b) の物理的分離は当技術分野で公知の種々の手段によって達成することができる。

10

20

#### 【0033】

一態様において、これは、個々の成分 a) と b) を分離した層、コートまたは殻、好ましくは層または殻中に調剤して、例えば、多層または二層製剤、ドライコーティング(殻中の核)錠剤、成形送達系またはスプレーコーティング錠剤、好ましくは二層製剤またはドライコーティング製剤を得ることにより達成される。このような調剤技術の具体例は以下に記載されている。

#### 【0034】

別の態様において、これは、それぞれ成分 a) および成分 b) の異なる集団の粒子を含む粒子系(多粒子)を用いて、例えば、多粒子を充填したカプセル剤、小袋、スティックパック、多粒子の圧縮から得られる錠剤、および顆粒またはビーズなどの多粒子の圧縮から得られるミニタブレット(その後、カプセルへ充填することができる)を得ることにより達成される。別の形態の物理的分離は、1) 一方の成分の多粒子と、2) 他方の成分の多粒子、例えば顆粒またはビーズの圧縮から得られる1つの錠剤、数個の錠剤またはミニタブレットを充填したカプセルである。

30

#### 【0035】

また、この層、コートまたは殻が成分 a) および b) の一方を含み、多粒子またはミニタブレットが成分 a) および b) の他方を含む、層、コートまたは殻を設けた多粒子(ペレットなど)またはミニタブレットのような上記の2つのアプローチの組合せも考えることができる。

40

#### 【0036】

本明細書において「粒子」とは、それらの大きさ、形状または形態にかかわらず、離散粒子、ペレット、ビーズまたは顆粒の存在を特徴とする物品の状態を表す。複数の粒子が存在する場合、これらは多粒子と呼ばれる。一般に、これらの粒子は 3mm 未満、好ましくは 1  $\mu$ m ~ 3mm の平均粒径を有する。「平均粒径」とは、粒子の少なくとも 50 重量% が所定の値より小さい粒径を有することを意味する。粒径は、当業者に周知の慣例の粒径測定技術により測定される重量平均粒径に基づいて決定することができる。このような技術には、例えば、沈降場流動分画、光子相関分光法、光散乱およびディスク遠心分離が含まれる。多粒子成分 a) と成分 b) の混合物が用いられる場合には、成分 a) と b) の多粒子は

50

同じ形態(例えば、顆粒)および/または大きさであってもよく、あるいはこれら成分の一方の多粒子系(multiparticulate system)がある形態(例えば粒子)および大きさであっても、他方の成分の多粒子系(multiparticulate system)が異なる形成(例えば顆粒)および/または大きさであってもよい。

【0037】

本願の範囲内で「小錠剤」とは、総径3～5mmの錠剤を表す。

【0038】

本願の範囲内で「ミニタブレット」とは、非コーティング形態で総重量2～30mg、例えば4～9mg、例えば7mgの小錠剤を表す。ミニタブレットは本明細書で定義される多粒子の特定の形態である。ミニタブレットは、顆粒またはビーズなどの他のより小さな多粒子からの製造を含め、本明細書に記載されているように製造することができる。ミニタブレットは、例えば1.25～3mm径の丸いもの；例えば、凸上面と凸下面を有し、例えば、円柱径と高さが互いに独立に1～3mmである、円柱形；または例えばその高さと同径がほぼ等しく、1.25～3mmである両凸ミニタブレットなど、錠剤の熟練者に公知のいずれの形状を有していてもよい。

10

【0039】

好ましくは、多粒子は改変型放出コーティングを有する。具体的には、多粒子成分a)と成分b)の混合物が用いられる場合には、個々の多粒子は異なる改変型放出特性を提供するように異なる改変型放出コーティングを含む。

20

【0040】

本明細書において「造粒賦形剤」とは、以下にさらに記載されるような治療用化合物とともに溶融押出または溶融造粒可能な任意の薬学上許容される材料または物質を表す。造粒賦形剤は、例えば、以下にさらに記載されるようなポリマーまたは非ポリマー材料であり得る。

【0041】

本明細書において「ポリマー」とは、それ自体で、または組合せとして、治療用化合物の融点の上または下の双方(または融解範囲)にガラス転移温度、軟化温度または融解温度を有するポリマーまたはポリマー混合物を表す。ガラス転移温度(「T<sub>g</sub>」)は、このようなポリマーの特徴が高粘度から比較的low粘度塊へと変化する温度である。

30

【0042】

生物学的等価性：

本明細書において「生物学的等価性」とは、次のようなバイオアベイラビリティに関するものである。本明細書において「バイオアベイラビリティ」とは、投与形を投与した後に全身循環が不変に達する有効成分の割合および量の指標として定義される。本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤のバイオアベイラビリティは、対応する自由用量組み合わせのそれと比較される。試験製剤(固定用量組み合わせ)と参照製剤(自由用量組み合わせ)を被験体に経口投与し、血漿サンプルを経時的に採取する。これらの血漿サンプルのバルサルタンおよびアリスキレン濃度を分析する。最大血漿濃度(C<sub>max</sub>)および血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)を算出する。対数変換したAUC<sub>0-t<sub>last</sub></sub>(0時間から最後の測定可能な濃度サンプリング時間までのAUC)、AUC<sub>0-∞</sub>(0時間から無限大までのAUC)、アリスキレンおよびバルサルタンのC<sub>max</sub>を、順序、処理および期間からの固定効果、ならびに被験体からのランダム効果を含む線形混合効果モデルを用いて個別に分析した。点推定値(試験製剤と参照製剤のC<sub>max</sub>またはAUCの幾何平均の比)および対応する90%信頼区間を用いて生物学的等価性を評価する。試験品と参照品が生物学的に同等であるためには、AUCとC<sub>max</sub>点推定値の双方の90%信頼区間が0.8～1.25の範囲内にあるべきである。試験品と参照品の間の生物学的等価性の獲得は、特に有効成分の組合せに関して注目され、その結果は演繹的に推定することができない。

40

【0043】

自由組み合わせの有効成分と同等であるAUCと言われる場合には、本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤のAUCが好ましくは、有効成分に関して0.8～1.25の範囲内

50

にあるべき90%信頼区間を有することを意味する。

【0044】

自由組み合わせの有効成分と同等である $C_{max}$ と言われる場合には、本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤の $C_{max}$ が好ましくは、有効成分に関して0.8~1.25の範囲内にあるべき90%信頼区間を有することを意味する。

【0045】

好ましい態様では、本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤は、有効成分の一方または双方に関して、特にアリスキレンに関して、AUC点推定値が0.7~1.30、より好ましくは0.75~1.25、最も好ましくは0.8~1.1の範囲にあるような放出特性を有する。

10

【0046】

別の態様において、本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤は、有効成分の一方または双方に関して、特にアリスキレンに関して、AUCの90%信頼区間が0.65~1.35、より好ましくは0.7~1.30、なおより好ましくは0.75~1.25、最も好ましくは0.8~1.25にあるような放出特性を有する。

【0047】

別の態様において、別の態様において、本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤は、有効成分の一方または双方に関して、特にアリスキレンに関して、 $C_{max}$ の90%信頼区間が0.4~1.35、より好ましくは0.5~1.30、なおより好ましくは0.7~1.25、最も好ましくは0.8~1.25にあるような放出特性を有する。

20

【0048】

少なくともAUCが、より好ましくはAUCと $C_{max}$ の双方が上述の範囲内にあることが好ましい。

【0049】

これによって、本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤は生物学的等価性に接近または好ましくは到達する。

【0050】

本発明の好ましい態様では、成分a)は医薬経口固定用量組み合わせ剤の総重量に対して10~45重量%、例えば10~35重量%の範囲の量で存在する。これらのパーセンテージはアリスキレンのヘミフマル酸塩を表し、遊離塩基またはその他の塩が用いられる場合には、これらのパーセンテージは相応に適合される。

30

【0051】

本発明の別の好ましい態様では、成分a)は医薬経口固定用量組み合わせ剤の総重量に対して12~45重量%、例えば12~40重量%、一態様では、12~30重量%、例えば12~25重量%の量で存在する。これらのパーセンテージはアリスキレンのヘミフマル酸塩を表し、遊離塩基またはその他の塩が用いられる場合には、これらのパーセンテージは相応に適合される。

【0052】

さらに別の好ましい態様では、成分a)は経口投与形の総重量に対して20重量%以上、例えば25重量%以上の量で存在する。これらのパーセンテージは成分a)の遊離塩基に基づくものであり、塩が用いられる場合には、これらのパーセンテージは相応に適合される。

40

【0053】

なお別の態様では、成分a)は経口投与形の総重量に対して15~35重量%、例えば20~30重量%の量で存在する。これらのパーセンテージは成分a)の遊離塩基に基づくものであり、塩が用いられる場合には、これらのパーセンテージは相応に適合される。

【0054】

さらなる好ましい態様では、成分a)は成分a)を含む顆粒の総重量に対して79重量%以上、例えば84重量%以上の量で存在する。これらのパーセンテージは成分a)の遊離塩基に基づくものであり、塩が用いられる場合には、これらのパーセンテージは相応に適

50

合される。

【 0 0 5 5 】

なおさらに好ましい態様では、成分 a) は成分 a) を含む顆粒の総重量に対して 7 0 ~ 9 5 重量%、例えば 7 5 ~ 9 0 重量%の量で存在する。これらのパーセンテージは成分 a) の遊離塩基に基づくものであり、塩が用いられる場合には、これらのパーセンテージは相応に適合される。

【 0 0 5 6 】

成分 a) は単位医薬経口固定用量組み合わせ剤当たり遊離塩基 7 5 mg ~ 3 0 0 mg の範囲の量で存在するのが好ましい。

【 0 0 5 7 】

本発明の好ましい態様では、成分 a) は単位医薬経口固定用量組み合わせ剤当たり遊離塩基 7 5 ~ 3 0 0 mg、例えば 7 5 ~ 1 5 0 mg の範囲、特に 7 5、1 5 0 または 3 0 0 mg、例えば 1 5 0 または 3 0 0 mg の量で存在する。

【 0 0 5 8 】

本発明の好ましい態様では、成分 b) は医薬経口固定用量組み合わせ剤の総重量に対して 8 ~ 4 5 重量%、例えば 1 0 ~ 3 0 重量%、特に 1 2 ~ 2 7 重量%の量で存在する。これらのパーセンテージは成分 b) の遊離酸に基づくものであり、塩が用いられる場合には、これらのパーセンテージは相応に適合される。

【 0 0 5 9 】

本発明の好ましい態様では、成分 b) は医薬経口固定用量組み合わせ剤の総重量に対して 1 5 ~ 4 0 %、例えば 2 0 ~ 4 0 重量%、例えば 2 0 ~ 3 0 重量%の量で存在する。これらのパーセンテージは成分 b) の遊離酸に基づくものであり、塩が用いられる場合には、これらのパーセンテージは相応に適合される。

【 0 0 6 0 】

別の好ましい態様では、成分 b) は経口投与形の総重量に対して 2 0 % 重量以上、例えば 2 5 重量%以上、例えば 2 8 重量%以上の量で存在する。これらのパーセンテージは成分 b) の遊離酸に基づくものであり、塩が用いられる場合には、これらのパーセンテージは相応に適合される。

【 0 0 6 1 】

成分 b) は、b) の遊離酸に基づき、単位投与形当たり 7 5 ~ 3 5 0 mg、例えば 1 0 0 ~ 2 0 0 mg、より好ましくは 8 0 mg ~ 3 2 0 mg、例えば 1 6 0 ~ 3 2 0 mg の範囲、特に 8 0、1 6 0 または 3 2 0 mg、例えば 1 6 0 または 3 2 0 mg の量で存在するのが好ましい。

【 0 0 6 2 】

成分 a) と成分 b) の重量比は好ましくは 1 : 0 . 0 0 1 ~ 1 : 5、より好ましくは 1 : 0 . 5 ~ 1 : 4 または 1 : 0 . 0 3 ~ 1 : 0 . 0 7 の範囲である。最も好ましくは、この重量比は、a) の遊離塩基と b) の遊離酸に基づき 1 : 1 . 0 ~ 1 . 1 ; 1 : 2 . 1 ~ 2 . 2 ; または 1 : 0 . 0 0 5 ~ 0 . 0 0 6 である。最も好ましくは、成分 a) と b) は、a) の遊離塩基と b) の遊離酸に基づき、a) / b) が 7 5 / 8 0 mg、7 5 / 1 6 0 mg、1 5 0 / 8 0 mg、1 5 0 / 1 6 0 mg、3 0 0 / 3 2 0 mg、3 0 0 / 1 6 0 mg または 1 5 0 / 3 2 0 mg、最も好ましくは 1 5 0 / 1 6 0 mg、3 0 0 / 3 2 0 mg、3 0 0 / 1 6 0 mg または 1 5 0 / 3 2 0 mg の量で用いられる。一態様においては、3 0 0 mg の a) および / または 3 2 0 mg の b)、最も好ましくは 3 0 0 / 3 2 0 mg の a) / b) を用いた高薬剤負荷を使用するのが好ましい。ヘミフマル酸塩などの成分 a) の塩を用いる場合には、この比は相応に適合される。

【 0 0 6 3 】

「有効量」または「治療上有効な量」とは、処置される症状の進行を停止させるまたは軽減するか、あるいは他の方法で完全にまたは部分的に治癒させる、またはその状態に一次軽減的に作用する有効成分または薬剤の量を表す。本明細書において「薬剤」、「有効物質」、「有効成分」、「有効薬剤」などは、特に断りのない限り成分 a) と b) を表す。成分 a) または b) はそれぞれ「薬剤」、「有効物」、「有効成分」、「有効薬剤」などの

10

20

30

40

50

呼ぶことができる。

【0064】

上記および下記において、「アリスキレン」とは、特に定義されていなければ、遊離塩基およびその塩の双方、特に、その薬学上許容される塩、例えばヘミフマル酸塩、硫酸水素塩、オロチン酸塩または硝酸塩、最も好ましくは、そのヘミフマル酸塩として理解すべきである。

【0065】

アリスキレンまたはその薬学上許容される塩は、例えば、特に、EP 678503Aの、例えば実施例83に記載されているような、それ自体既知の方法で製造することができる。

10

【0066】

下記において、「バルサルタン」とは、特に定義されていなければ、遊離塩基およびその塩の双方、特に、以下に記載されているようなその薬学上許容される塩として理解すべきである。

【0067】

バルサルタンまたはその薬学上許容される塩は、例えば、それ自体既知の方法で製造することができる。好ましい塩形態としては、酸付加塩を含む。少なくとも1つの酸基(例えば、COOHまたは5-テトラゾリル)化合物も塩基とともに塩を形成することができる。塩基との好適な塩としては、例えば、金属塩、例えば、アルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩もしくはマグネシウム塩、あるいはアンモニアもしくは有機アミン、例えば、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノ-、ジ-もしくはトリ-低級アルキルアミン、例えば、エチル-、tert-ブチル-、ジエチル-、ジイソプロピル-、トリエチル-、トリブチル-またはジメチルプロピルアミン、またはモノ-、ジ-もしくはトリヒドロキシ低級アルキルアミン、例えば、モノ-、ジ-またはトリ-エタノールアミンとの塩がある。さらに、対応する内部塩も形成され得る。医薬的使用には好適ではないが、例えば、遊離化合物Iまたはそれらの薬学上許容される塩の単離または精製のために使用可能な塩も含まれる。いっそうより好ましい塩としては、例えば、非晶質形態の一ナトリウム塩；その非晶質または結晶形態、特に、水和形態のバルサルタンの二ナトリウム塩；非晶質形態のバルサルタンの一カリウム塩；その非晶質または結晶形態、特に、水和形態のバルサルタンの二カリウム塩；結晶形態、特に、水和形態、主としてその四水和物のバルサルタンのカルシウム塩；結晶形態、特に、水和形態、主としてその六水和物のバルサルタンのマグネシウム塩；結晶形態、特に、水和形態のバルサルタンのカルシウム/マグネシウム混合塩；結晶形態、特に、水和形態のバルサルタンのビス-ジエチルアンモニウム塩；結晶形態、特に、水和形態のバルサルタンのビス-ジプロピルアンモニウム塩；結晶形態、特に、水和形態、主としてそのヘミ水和物のバルサルタンのビス-ジブチルアンモニウム塩；非晶質形態のバルサルタンのモノ-L-アルギニン塩；非晶質形態のバルサルタンのビス-L-アルギニン塩；非晶質形態のバルサルタンのモノ-L-リシン塩；非晶質形態のバルサルタンのビス-L-リシン塩から選択される。

20

30

最も好ましくは、バルサルタンは遊離酸として用いられる。

40

【0068】

本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤は、所望の溶解特性を示すように適宜選択する必要がある。一般に、医薬経口固定用量組み合わせ剤は固体投与形である。

【0069】

本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤は好ましくは、改変放出特性とみなされる成分a)とb)の双方、より好ましくは、成分a)の放出特性を示す。本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤は好ましくは、即時放出特性とみなされる成分b)の放出特性を示す。本発明の好ましい態様では、医薬経口固定用量組み合わせ剤の二成分の放出特性は非同期性である。一態様において、両成分は非同期放出特性を有して連続的に放出され、それにより、これらの成分の一方、好ましくは、成分a)は、より遅い連続速度で放出されるよう

50

に改変される。別の態様において、これらの成分の一方、好ましくは、成分 a) は、成分 a) の遅滞の結果として成分 b) よりも遅れて放出される。

【0070】

好ましくは、本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤は、成分 a) と b) が物理的に分離されるように設計される。本発明に従う必要な溶解特性と適合し得る医薬経口固定用量組み合わせ剤の典型的な技術および調剤法としては、以下にさらに詳細に記載される調剤例を含む。

【0071】

多層錠剤

一態様において、本発明は特に、多層錠剤の形態の医薬経口固定用量組み合わせ剤に関する。多層錠剤は少なくとも二層(二層錠剤)を有し、あるいは三層、四層、五層以上を有してもよい。各層は1を超える成分を含まない。好ましくは、錠剤は二層であり、この二層の一方に成分の1つを含むが、錠剤がこれらの二層の他に、担体のみを含有し、例えば分離層または外面コーティング層として機能し得るさらなる層を含むこともできる。あるいは、2層以上存在するとき、これらの成分は、それらが同じ層と一緒に存在していない限り、1層以上に存在してもよい。実施目的では、二層錠剤が好ましいが、以下に詳細に示される全ての内容が多層錠剤に等しく適用できる。

【0072】

本発明の多層錠剤、特に、二層錠剤は、一方の層が成分 a) を含み、他方の層が成分 b) を含むことを特徴とする。

【0073】

多層錠剤、特に、二層錠剤は、当技術分野で公知の方法、特に、成分 a) または成分 b) のいずれかを含む個々の錠剤の製造に関して記載された方法によって製造することができる。好ましくは、これらの各層は湿式または乾式造粒を用いて製造することができる。湿式造粒の例としては、水性または有機性湿式造粒、特に、以下に記載される有機性湿式造粒がある。好ましい乾式造粒の例としては、例えば以下に記載されるローラー圧縮が挙げられる。乾式造粒法は、これらが溶媒の使用を回避し、付加的な乾燥段階を回避することから好ましい。本発明の多層錠剤、特に、二層錠剤では、個々の層は同じプロセスで製造しても異なるプロセスで製造してもよく、例えば、1つの層を湿式造粒により製造し、もう1つの層をローラー圧縮により製造してもよく、あるいは最も好ましくは、両層を、ローラー圧縮を用いて製造することができる。別の好ましい態様では、成分 a) を含む層はローラー圧縮、湿式造粒または溶融押出、最も好ましくは、溶融押出により製造される。

【0074】

本発明の多層錠剤、特に、二層錠剤に用いるのに好適な薬学上許容される添加剤としては、限定されるものではないが、希釈剤または増量剤、崩壊剤、流動促進剤、滑沢剤、結合剤、着色剤およびその組合せが挙げられる。好ましい薬学上許容される添加剤としては、増量剤および結合剤が挙げられる。医薬経口固定用量組み合わせ剤中の各添加剤の量は当技術分野で慣例の範囲内で可変である。

【0075】

好適な増量剤としては、限定されるものではないが、微晶質セルロース(例えば、セルロース MK GR)、マンニトール、スクロースまたはその他の糖類もしくは糖誘導体、リン酸水素ナトリウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPCC)、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、およびそれらの組合せ、好ましくは、微晶質セルロース、例えば、登録商標 AVICEL、FILTRAK、HEWETTEN または PHARMACEL として入手可能な製品が挙げられる。存在する場合、成分 a) を含む層中の増量剤は錠剤(任意のフィルムコーティングの前)の1重量%~40重量%、好ましくは10重量%~30重量%の範囲の量で使用することができる。成分 b) を含む層に関しては、存在する場合、増量剤は錠剤(任意のフィルムコーティングの前)の1重量%~40重量%、好ましくは10重量%~30重量%の範囲の量で使用することができる。好ましくは、両層が増量剤を含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 6 】

好適な結合剤としては、限定されるものではないが、ポリビニルピロリドン(PVP)(例えば、PVP K30またはPVP90F)、ポリエチレングリコール(PEG)(例えば、PEG4000)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(双方とも好ましくは中～高粘度のもの、例えば、粘度3または6cps)、予備糊化デンプンおよびそれらの組合せが挙げられる。最も好ましい結合剤はPVP K30またはPVP90Fである。成分a)を含む層における結合剤の存在は所望の溶解特性を得る上で重要な役割を果たすことが分かった。成分a)を含むローラー圧縮層は好ましくは内相に結合剤を含み、成分a)を含む湿式造粒層は好ましくは内相および外相に結合剤を含む。存在する場合、成分a)を含む層中の結合剤は、多層、好ましくは二層錠剤(任意のフィルムコーティングの前)の0.1重量%～20重量%、好ましくは0.5重量%～15重量%、例えば0.7重量%～10重量%の範囲の量で使用することができる。存在する場合、成分b)を含む層中の結合剤は、多層、好ましくは二層錠剤(任意のフィルムコーティングの前)の0.1重量%～20重量%、好ましくは0.2重量%～10重量%の層で使用することができる。好ましくは、成分b)を含む層には結合剤は存在しない。

10

## 【 0 0 7 7 】

好適な滑沢剤としては、限定されるものではないが、ステアリン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムまたはカルシウム、ステアリン酸、キュティナ(cutina)、PEG4000～8000、タルクおよびそれらの組合せ、好ましくは、ステアリン酸マグネシウムが挙げられる。存在する場合、成分a)を含む層中の滑沢剤は、多層、好ましくは二層錠剤(任意のフィルムコーティングの前)の0.1重量%～5重量%、好ましくは0.5重量%～3重量%の範囲の量で使用することができる。存在する場合、成分b)を含む層中の滑沢剤は、多層、好ましくは二層錠剤(任意のフィルムコーティングの前)の0.1重量%～5重量%、好ましくは0.5重量%～3重量%の範囲の量で使用することができる。好ましくは、両層が、各場合において好ましくは外相と内相の双方に滑沢剤を含む。

20

## 【 0 0 7 8 】

好適な崩壊剤としては、限定されるものではないが、カルボキシメチルセルロースカルシウム(CMC-Ca)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)、架橋PVP(例えば、CROSPOLVIDONE、POLYPLASDONEまたはKOLLIDON XL)、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびグアーガム、最も好ましくは、架橋PVP(CROSPOLVIDONE)、架橋CMC(Ac-Di-Sol)、カルボキシメチルデンプン-Na(PIRIMOJELおよびEXPLOTAB)が挙げられる。最も好ましい崩壊剤は架橋PVP、好ましくは、PVPPXLである。存在する場合、成分a)を含む層中の崩壊剤は、多層(multilayer)、好ましくは二層錠剤(任意のフィルムコーティングの前)の0.5重量%～20重量%、好ましくは1重量%～3重量%の範囲の量で使用することができる。存在する場合、成分b)を含む層中の崩壊剤は、多層、好ましくは二層錠剤(任意のフィルムコーティングの前)の1重量%～20重量%、好ましくは2重量%～12重量%の範囲の量で使用することができる。好ましくは、成分a)を含む層、特に、成分a)を含むローラー圧縮層には崩壊剤は存在しない。成分a)を含む湿式造粒層は崩壊剤を含み得る。好ましくは、成分b)を含む層は崩壊剤を含む。

30

40

## 【 0 0 7 9 】

好適な流動促進剤としては、限定されるものではないが、コロイド状二酸化ケイ素(例えば、アエロジル200)、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、デンプン、タルクおよびそれらの組合せが挙げられる。存在する場合、成分a)を含む層中の流動促進剤は、多層、好ましくは二層錠剤(任意のフィルムコーティングの前)の0.05重量%～5重量%、好ましくは0.1重量%～1重量%の範囲の量で使用することができる。存在する場合、成分b)を含む層中の崩壊剤は、多層、好ましくは二層錠剤(任意のフィルムコーティングの前)の0.05重量%～5重量%、好ましくは0.1重量%～1重量%の範囲の量で使用することができる。

## 【 0 0 8 0 】

50



第一の態様において、本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤は、低脆砕性の多層、好ましくは二層錠剤医薬経口固定用量組み合わせ剤である。好ましくは、脆砕性は0.8%以下である。脆砕性は当業者に公知の標準法により測定される(薬局方USP<1216>およびEP2.9.7およびJPに示されている協調された手順を参照)。

#### 【0081】

本発明の第一の態様の医薬経口固定用量組み合わせ剤は、好適な硬度(例えば、二層形態では250N~300Nの範囲の平均硬度)の多層、好ましくは二層錠剤医薬経口固定用量組み合わせ剤である。このような平均硬度は医薬経口固定用量組み合わせ剤にフィルムコーティングを施す前に測定される。これに関して、本発明の好ましい態様は、フィルムコーティングされる医薬経口固定用量組み合わせ剤に向けられる。好適なフィルムコーティングは公知であり、市販されているか、または既知の方法に従って製造することができる。一般に、フィルムコーティング材料は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、タルクおよび着色剤などの材料を含むポリマーフィルムコーティング材料である。一般に、フィルムコーティング材料は、フィルムコーティング錠剤の1重量%~6重量%の範囲のフィルムコーティングを提供するような量で施す。

10

#### 【0082】

本発明のさらなる態様は本発明の多層、好ましくは二層錠剤の製造方法である。例えば、成分a)を含む一層と成分b)を含む一層を含む二層錠剤は、(1)成分a)と薬学上許容される添加剤を所望により造粒液の存在下で造粒してアリスキレン顆粒を形成するステップ；(2)成分b)と薬学上許容される添加剤を造粒してバルサルタン顆粒を形成するステップ；(3)所望により得られた個々の顆粒を乾燥させるステップ；(4)篩にかけるステップ；(5)所望により個々の顆粒を外相賦形剤と混合するステップ；および(6)バルサルタン顆粒とアリスキレン顆粒と一緒に圧縮して二層錠剤を形成するステップを含む方法によって製造することができる。成分a)とb)および薬学上許容される添加剤に関する詳細、すなわち、供給源、量などは上記に示される通りである。

20

#### 【0083】

当技術分野で用いられる造粒、乾燥篩いおよび混合の多くの既知の方法、例えば、流動床での噴霧造粒、高剪断ミキサーでの湿式造粒、熔融造粒、流動床乾燥機での乾燥、自由落下またはタンブルブレンダーでの混合、単発式または回転型打錠機での錠剤への圧縮が注目される。ブレンドステップはいずれの好適な手段を用いて行ってもよい。一般に、成分、例えば、成分a)と薬学上許容される添加剤を拡散ブレンダーまたは拡散ミキサーなどの好適な容器に入れる(dispatched)。乾燥ステップはいずれの好適な手段を用いて行ってもよい。篩にかけるステップは、例えば、振動篩を使用するなどのいずれの好適な手段を用いて行ってもよい。スクリーニングステップはいずれの好適な手段を用いて行ってもよい。圧縮ステップはいずれの好適な手段を用いて行ってもよい。一般に圧縮は20kN~60kNの範囲、好ましくは35kNの圧縮力でローラー圧縮機を用いて行う。圧縮はまた、ブレンド粉末をスラグ化して大きな錠剤とし、これを小さくすることにより行うことができる。粉砕ステップはいずれの好適な手段を用いて行ってもよい。一般に、圧縮材料をスクリーニングミルで粉砕する。好ましくは、この粉砕材料を、拡散ブレンダーで、多くの場合、滑沢剤などの薬学上許容される添加剤とブレンドする。

30

40

#### 【0084】

この方法の第一のステップでは、成分a)を薬学上許容される添加剤とともに、所望により造粒液の存在下で造粒してアリスキレン顆粒を形成する。造粒液は、エタノール、エタノールと水の混合物、エタノールと水とイソプロパノールの混合物などの、造粒分野で周知のいずれの液体または液体混合物であってよく、これらの混合物は、本明細書に記載されているものなどの結合剤を含み得る。そこで、この方法は有機湿式造粒と呼ばれる。エタノールと水の好ましい混合物は、50/50~99/1(%w/w)の範囲であり、最も好ましくは、94/6(%w/w)である。エタノールと水とイソプロパノールの好ましい混合物は45/45/5~98/1/1(%w/w/w)、最も好ましくは、88.5/5.5/6.0~91.5/4.5/4.0(%w/w/w)の範囲である。好ましい態様では

50

、造粒は結合剤と付加的エタノールのエタノール性溶液によって達成される。

【0085】

アリスキレン湿式造粒は一般に、(1)成分a)と薬学上許容される添加剤を造粒液の存在下でブレンドしてブレンド材料を形成し；(2)そのブレンド材料を乾燥させ；(3)そのブレンド材料を篩にかけ；(4)篩にかけた材料をスクリーニングして十分なアリスキレン顆粒画分を単離するという方法を用いることによって達成される。

【0086】

あるいは、アリスキレン造粒は、(1)成分a)と薬学上許容される添加剤をブレンドしてブレンド材料を形成し；(2)そのブレンド材料を篩にかけ；(3)篩にかけた材料をブレンドして最終ブレンド材料を形成し；(4)最終ブレンド材料を圧縮して圧縮材料を形成し；(5)圧縮材料を粉碎して粉碎材料を形成し；(6)その粉碎材料をブレンドしてアリスキレン顆粒を形成するような別法(乾式造粒)を用いて達成される。

10

【0087】

特に好ましいのは、圧縮ステップがローラー圧縮機を用いて行われるローラー圧縮法である。この場合、圧縮ステップはいずれの好適な手段を用いて行ってもよい。一般に、圧縮は、2 kN ~ 6 kN i. O.、好ましくは3 ~ 5 kNの範囲の圧縮力でローラー圧縮機を用いて行う。好ましくは、用いる装置はFreund Corporation; Roller Compactor Type TF Miniである。この装置を用いる場合には、スクリー速度を適宜調節し、ローラー圧縮材料の適正な品質を保証する。好ましくは、スクリー速度は15 rpm超、例えば20 ~ 30 rpmである。さらに、この装置を用いる場合には、回転速度も適宜調節し、ローラー圧縮材料の適正な品質を保証する。好ましくは、回転速度は3 ~ 5 rpmである。また、予備圧縮力をかけることも好ましい。

20

【0088】

別の好ましい態様では、成分a)は、溶融押出造粒法により造粒される。驚くことに、成分a)が溶融押出造粒法により造粒される本発明の多層、好ましくは二層錠剤はロバストな製剤であることが分かった。このような製剤はそれらの溶解特性および硬度などのその他の錠剤の特徴に変動が小さい。さらに、成分a)が溶融押出造粒法により造粒される場合に達成可能な薬剤負荷は、湿式造粒またはローラー圧縮法のいずれかによって達成可能なものより高い。よって、溶融押出造粒は、さらなる利点として、錠剤を小さくする手段を提供し、患者のコンプライアンスの改善を助けることができる。

30

【0089】

アリスキレン溶融押出造粒は一般に以下の方法を用いることにより達成される：

- (a)アリスキレンまたはその製薬上許容される塩と所望により1以上の造粒賦形剤をブレンドしてプレブレンド材料を得ること；
- (b)ブレンド材料を篩にかけてスクリーニングされた材料を得ること；
- (c)篩にかけた材料をブレンドしてブレンド材料を得ること；
- (d)そのブレンド材料を溶融押出して押出品を得ること；
- (c)押出品を周囲温度まで冷却すること；
- (d)冷却された押出品を粉碎すること；
- (e)所望により、粉碎押出品と1以上の薬学上許容される賦形剤をブレンドして最終的なアリスキレン融解顆粒を得ること。

40

【0090】

一態様において、ステップ(d)は以下のステップを含む方法に従い、好ましくは50 mmの押出機を用いることによって行う：

- (d1)材料を供給する前に、好ましくは、ゾーン1 ~ 3は25 ~ 30、例えば25、ゾーン - 4は50 ~ 80、例えば50、ゾーン - 5は60 ~ 80、例えば60、ゾーン - 6は70 ~ 100、例えば70、ゾーン7 ~ 8は80 ~ 120、例えば80、そしてゾーン9 ~ 10は60 ~ 120、例えば60のような押出温度で押出機を予熱すること、

- (d2)好ましくは、ゾーン1 ~ 3は25 ~ 70、例えば25 ~ 35、例えば3

50

0、ゾーン4～6は45～90、例えば45～55、例えば50、ゾーン7～8は45～90、例えば45～55、例えば50、そしてゾーン9～10は40～120、例えば40～50、例えば45のような押出温度で押出プロセスを実施すること。

【0091】

別の態様において、ステップ(d)は、好ましくは、16mmの押出機を用い、好ましくは、ゾーン-1は25～55、例えば25～30、例えば25、ゾーン-2は25～70、例えば25～30、例えば25、ゾーン-3は25～90、例えば25～30、例えば25、ゾーン-4は30～130、例えば30～50、例えば40、そしてゾーン-5は50～130、例えば50～80、例えば70のような押出温度で押出プロセスを実施することによって行う。

10

【0092】

別の態様において、ステップ(d)は、好ましくは、27mmの押出機を用い、好ましくは、ゾーン1～3は25～50、例えば25～35、例えば30、ゾーン-4は25～50、例えば25～40、例えば35、ゾーン-5は25～50、例えば25～40、例えば35、ゾーン-6は40～70、例えば40～50、例えば45、そしてゾーン7～8は40～70、例えば40～50、例えば45のような押出温度で押出プロセスを実施することによって行う。

【0093】

さらなる態様において、ステップ(d)は、好ましくは、以下のステップを含む方法に従い、好ましくは50mmの押出機を用いることによって行う：

20

(d1)材料を供給する前に、ゾーン1～3は25、ゾーン4は50、ゾーン-5は60、ゾーン-6は70、ゾーン7～8は80、そしてゾーン9～10は60のような押出温度で押出機を予熱すること、

(d2)好ましくは、ゾーン1～3は30、ゾーン4～6は50、ゾーン7～8は50、そしてゾーン9～10は45のような押出温度で押出プロセスを実施すること。

【0094】

なおさらなる態様において、ステップ(d)は、好ましくは、16mmの押出機を用い、好ましくは、ゾーン-1は25、ゾーン-2は25、ゾーン-3は25、ゾーン-4は40、そしてゾーン-5は70のような押出温度で押出プロセスを実施することによって行う。

30

【0095】

なおさらなる態様において、ステップ(d)は、好ましくは、27mmの押出機を用い、好ましくは、ゾーン1～3は30、ゾーン-4は35、ゾーン-5は35、ゾーン-6は45、そしてゾーン7～8は45のような押出温度で押出プロセスを実施することによって行う。

【0096】

好ましい態様では、溶融押出操作は、50mm、27mmまたは16mmの押出機を用い、好ましくは、材料は1～80Kg/h、好ましくは1～60Kg/h、例えば1Kg/h、9Kg/hまたは50Kg/hの速度で供給される。

40

【0097】

好ましい態様では、アリスキレン(alsikiren)またはその製薬上許容される塩は1以上の造粒賦形剤とともに溶融造粒される。一態様において、造粒賦形剤はポリマーまたはポリマー混合物である。ポリマーの種類としては、限定されるものではないが、水溶性、水膨潤性、水不溶性ポリマーおよび以上の組合せが挙げられる。ポリマーの例としては、限定されるものではないが：

N-ビニルラクタムのホモポリマーおよびコポリマー、例えば、N-ビニルピロリドン(例えば、ポリビニルピロリドン)のホモポリマーおよびコポリマー、N-ビニルピロリドンと酢酸ビニルまたはプロピオン酸ビニルのコポリマー；

セルロースエステルおよびセルロースエーテル(例えば、メチルセルロースおよびエチ

50

ルセルロース)ヒドロキシアルキルセルロース(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース)、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、フタル酸セルロース(例えば、酢酸フタル酸セルロースおよびフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース)ならびにコハク酸セルロース(例えば、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース)；

高分子量ポリアルキレンオキシド、例えば、ポリエチレンオキシドおよびポリプロピレンオキシドならびにエチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー(例えば、ポリ(エチレンオキシド)鎖により挟まれたポリ(プロピレンオキシド)、商標ブルロニック類としても知られる)；

ポリアクリレートおよびポリメタクリレート(例えば、メタクリル酸/エチルアクリレートコポリマー、メタクリル酸/メチルメタクリレートコポリマー、ブチルメタクリレート/2-ジメチルアミノエチルメタクリレートコポリマー、ポリ(ヒドロキシアルキルアクリレート)、ポリ(ヒドロキシアルキルメタクリレート))；

ポリアクリルアミド；

酢酸ビニルポリマー、例えば、酢酸ビニルとクロトン酸のコポリマー、部分加水分解ポリ酢酸ビニル；

ポリビニルアルコール；および

オリゴ糖および多糖、例えば、カラギーナン、ガラクトマンナンおよびキサンタンガムまたはそれらの1以上の混合物が挙げられる。

#### 【0098】

一態様において、ポリマーは、ポリアルキレンオキシド、ポリビニルピロリドン(例えばPVPK 30)、セルロースポリマー{例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例えば、HPMC 3cps)およびヒドロキシプロピルセルロース(例えば、HPC-EXF)}またはそれらの混合物からなる群から選択される。最も好ましくは、ポリマーはヒドロキシプロピルセルロース(例えば、HPC-EXF)である。存在する場合、アリスキレンとポリマーの比率は好ましくは88:12~95:5、より好ましくは88:12~94:7、最も好ましくは93.25:6.75である。

#### 【0099】

別の態様において、造粒賦形剤は非ポリマー材料である。非ポリマー材料の例としては、限定されるものではないが、エステル、硬化油、油、天然ワックス、合成ワックス、炭化水素、脂肪アルコール、脂肪酸、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリドおよびそれらの混合物が挙げられる。一態様において、非ポリマー造粒賦形剤は脂肪酸、例えば、ステアリン酸である。

#### 【0100】

グリセリルエステルなどのエステルの例としては、限定されるものではないが、モノステアリン酸グリセリル、例えば、Abitec Corp. (Columbus, OH)からのCAPMUL GMS；パルミトステアリン酸グリセリル；アセチル化モノステアリン酸グリセロール；モノステアリン酸ソルビタン、例えば、Uniqema (New Castle, DE)からのPARLACEL 60；およびパルミチン酸セチル、例えば、Cognis Corp. (Duesseldorf, Germany)からのCUTINA CP、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸カルシウムが挙げられる。

#### 【0101】

硬化油の例としては、限定されるものではないが、硬化ヒマシ油；硬化綿実油；硬化大豆油；および硬化パーム油が挙げられる。油の例としては、ゴマ油が挙げられる。

#### 【0102】

ワックスの例としては、限定されるものではないが、カルナウバ蠟、蜜蝋および鯨蠟が挙げられる。炭化水素の例としては、限定されるものではないが、微晶質ワックスおよびパラフィンが挙げられる。脂肪アルコール、すなわち、14~31個の炭素原子を有する高分子量不揮発性アルコールとしては、限定されるものではないが、セチルアルコール、

10

20

30

40

50

例えば、Croda Corp. (Edison, NJ)からのCRODACOL C - 70 ; ステアリルアルコール、例えば、Croda CorpからのCRODACOL S - 95 ; ラウリルアルコール ; およびミリスチルアルコールが挙げられる。10 ~ 22個の炭素原子を有する脂肪酸の例としては、限定されるものではないが、ステアリン酸、例えば、Crompton Corp. (Middlebury, CT)からのHYSTRENE 5016 ; デカン酸 ; パルミチン酸 ; ラウリン酸 ; およびミリスチン酸が挙げられる。

#### 【0103】

好ましい態様では、溶融押出造粒プロセスは連続プロセスである。該連続プロセスは、真空、重力、コンベアベルト、振動ベルトまたはパケットベルトなどの輸送手段と連結された、混合、篩い、造粒、粉碎、圧縮、錠剤化またはコーティングなどの単位操作のための種々の各設備を特徴とする設備トレインを用いる。医薬材料(すなわち、アリスキレンまたはその塩、1種以上の薬学上許容される賦形剤または以上の混合物、中間薬剤製品および最終薬剤製品などの原料)は、ある単位操作設備から次の単位操作設備へ、その設備トレインの操作者の介入または補助無く連続的に運ばれる。従って、最終的には、一連の独立した単位操作を連結し、設備トレインの上流への原料供給を可能とし、顆粒で製造された錠剤、丸剤、カプレット剤、カプセル剤またはサシェ剤、好ましくは、錠剤などの固体経口投与形を有する単一の設備トレインとしたものとなる。

#### 【0104】

設備トレインの例は、例えば、次の設備 : ブレンダー ; 押出機 ; 粉碎機 ; および打錠機を含み得る。例えばピン型ブレンダーなど、当業者に知られているいずれの種類のブレンダーを本発明で用いてもよい。本発明で用いる押出機は溶融造粒用に構成されている。一般に、押出機は固定パレル内に回転スクリーを含む。このパレル内のスクリーの回転によって、スクリーの全長に沿って材料(例えば、アリスキレンまたはその塩、および所望により1種以上の造粒賦形剤)の分配混練がもたらされる。この押出の排出物である押出品は冷却塔へ送られる。冷却塔は押出品を周囲温度まで冷却し、ひと度冷却されると、押出品は顆粒へと粉碎するために列形粉碎機に送られる。好ましくは、本発明の押出機は二軸スクリー押出機、例えば、50mm、27mmまたは16mmの二軸スクリー押出機である。例えば、2000rpmの速度で2mmスクリーンを用いるFrewittハンマーミルなど、当業者に知られているいずれの種類の粉碎機を本発明で用いてもよい。また、当業者に知られているいずれの種類の打錠機を本発明で用いてもよい。このような打錠機の例としては、限定されるものではないが、低または高速打錠機、単層 / 二層打錠機およびタブレット・イン・タブレット打錠機が挙げられる。打錠機は、粉碎された材料を圧縮するために2 ~ 90kNの間の力を用いる。

#### 【0105】

好ましい態様では、溶融押出連続プロセスは、例えば、押出、冷却、薄片化および粉碎の操作を含む。好ましくは、冷却操作は、溶融押出品を冷却し、形成された固形シートを小薄片へ切断する冷蔵薄片装置を用いる。これらの薄片は冷却塔を経て粉碎機へ運ばれ、例えば、2mmスクリーンなどのスクリーンを通して粉碎される。

#### 【0106】

この方法の第二のステップでは、成分b)が薬学上許容される添加剤とともに造粒され、パルサルタン顆粒が形成される。パルサルタン造粒はいずれの好適な手段によって達成されてもよい。本発明の好ましい態様では、パルサルタン造粒は、(1)成分b)と薬学上許容される添加剤をブレンドしてブレンド材料を形成すること ; (2)ブレンド材料を篩にかけること ; (3)篩にかけた材料をブレンドして最終ブレンド材料を形成すること ; (4)最終ブレンド材料を圧縮して圧縮材料を形成すること ; (5)圧縮材料を粉碎して粉碎材料を得ること ; および(6)その粉碎材料をブレンドしてパルサルタン顆粒を形成することによって達成される。

#### 【0107】

ステップ(1および3)のブレンドはいずれの好適な手段によって達成してもよい。一般に、成分b)と薬学上許容される添加剤を拡散ブレンダーまたは拡散ミキサーなどの好適

10

20

30

40

50

な容器に入れる(dispatched)。ステップ(2)の篩いは、上記のものなどのいずれの好適な手段を用いて達成してもよい。ステップ(4)の圧縮はいずれの好適な手段を用いて達成してもよい。例えば、一般に、成分b)では、圧縮は20kN~60kN、好ましくは35kNの圧縮力でローラー圧縮機を用いて達成される。圧縮はまた、ブレンダー粉末をスラグ化して大きな錠剤とし、これを小さくすることにより行うことができる。ステップ(5)の粉碎はいずれの好適な手段を用いて行ってもよい。一般に、圧縮材料をスクリーニングミルで粉碎する。ステップ(6)のブレンダーはいずれの好適な手段を用いて行ってもよい。好ましくは、粉碎材料を、拡散ブレンダー内で、多くの場合には滑沢剤などの薬学上許容される添加剤とともにブレンダーする。

#### 【0108】

この方法のさらなるステップにおいて、薬学上許容される添加剤はバルサルタン顆粒および/またはアリスキレン顆粒に添加してもよい。このことは外相に添加剤を付加するとして記載する。個々のアリスキレンおよびバルサルタン顆粒は内相と呼ばれる。添加剤は一部が顆粒中に(内相に)一部が外相に分布してもよく、記載の発明においてはそれが好ましい。増量剤、滑沢剤および流動促進剤(存在する場合)、より好ましくは滑沢剤は一部を内相に一部を外相に分布させることができ、結合剤(存在する場合)は好ましくは内相部分にのみ分布させる。

#### 【0109】

この方法の最終ステップにおいて、バルサルタン顆粒(添加剤を含む)およびアリスキレン顆粒(添加剤を含む)と一緒に圧縮して二層錠剤を形成する。圧縮はいずれの好適な手段によって達成してもよい。一般に圧縮は二層回転型打錠機を用いることによって達成される。一般的な圧縮力は5kN~35kN、好ましくは12kN~45kNの範囲である。好ましくは、成分b)を含む層を予備圧縮し、得られた予備圧縮層に成分a)を含む層を加えた後、両層を圧縮する。

#### 【0110】

所望により、この方法は多層、好ましくは二層錠剤をフィルムコーティングするステップを含む。フィルムコーティング材料に関する詳細、すなわち、成分、量などは本明細書に記載されている通りである。フィルムコーティングはいずれの好適な手段によって達成してもよい。好適なフィルムコーティングは公知であり、市販されているか、または既知の方法に従って製造することができる。一般に、フィルムコーティング材料は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、タルクおよび着色剤などの材料を含むポリマーフィルムコーティング材料である。一般に、フィルムコーティング材料は、フィルムコーティング錠剤の1重量%~6重量%の範囲のフィルムコーティングを提供するような量で施される。

#### 【0111】

一態様において、二層錠剤などの本発明の多層錠剤では、成分a)は、医薬経口固定用量組み合わせ剤の総重量に対して20重量%以上(20% of more)、例えば22%重量以上、例えば25重量%以上の量で存在する。これらのパーセンテージは成分a)の遊離塩基に基づくものであり、塩が用いられる場合には、これらのパーセンテージは相応に適合される。

#### 【0112】

別の態様において、二層錠剤などの本発明の多層錠剤では、成分a)は、成分a)を含む層の総重量に対して40重量%以上(40% of more)、例えば50%重量以上、例えば60重量%の量で存在する。これらのパーセンテージは成分a)の遊離塩基に基づくものであり、塩が用いられる場合には、これらのパーセンテージは相応に適合される。

#### 【0113】

さらなる態様において、二層錠剤などの本発明の多層錠剤では、成分a)は、成分a)を含む層の総重量に対して40~70重量%、例えば50~65重量%、例えば50~60重量%の量で存在する。これらのパーセンテージは成分a)の遊離塩基に基づくものであり、塩が用いられる場合には、これらのパーセンテージは相応に適合される。

10

20

30

40

50

## 【0114】

なおさらなる態様において、二層錠剤などの本発明の多層錠剤では、成分b)は、医薬経口固定用量組み合わせ剤の総重量に対して20重量%以上(20% of more)、例えば23重量%以上、例えば25重量%以上、例えば28重量%以上の量で存在する。これらのパーセンテージは成分b)の遊離塩基に基づくものであり、塩が用いられる場合には、これらのパーセンテージは相応に適合される。

## 【0115】

さらに別の態様において、二層錠剤などの本発明の多層錠剤では、成分b)は、成分b)を含む層の総重量に対して50重量%以上(50% of more)の量で存在する。これらのパーセンテージは成分b)の遊離塩基に基づくものであり、塩が用いられる場合には、これらのパーセンテージは相応に適合される。

10

## 【0116】

なおさらなる態様において、二層錠剤などの本発明の多層錠剤では、成分b)は、成分b)を含む層の総重量に対して30%~70重量%の量で存在する。これらのパーセンテージは成分b)の遊離塩基に基づくものであり、塩が用いられる場合には、これらのパーセンテージは相応に適合される。

## 【0117】

重カプセル封入された(overencapsulated)錠剤

別の態様において、本発明は特に、重カプセル封入された錠剤の形態の医薬経口固定用量組み合わせ剤に関する。

20

## 【0118】

よって、本発明は特に、重カプセル封入された錠剤の形態の医薬経口固定用量組み合わせ剤に関する。本発明の重カプセル封入された錠剤は一般に、1)これらの成分の一方を含む多粒子と2)他方の成分を含む多粒子を圧縮することから得られる1個の錠剤、複数の錠剤またはミニタブレットとを充填したカプセルである。好ましくは、成分a)が多粒子を圧縮することから得られる1個の錠剤、複数の錠剤またはミニタブレットの形態であり、成分b)は多粒子の形態である。

## 【0119】

一般に、成分a)または成分b)、好ましくは成分a)を含む錠剤は、有効成分を個々の添加剤と混合し、その混合物を圧縮して錠剤とする前に造粒することから得られる。錠剤の厳密な製造方法ならびに使用可能な添加剤の種類は、成分a)に関してはWO2005/089729、成分b)に関してはWO97/49394、WO00/38676およびWO01/97805から得ることができる。このような方法で製造された1以上の錠剤は所望の用量に従ってローラー圧縮を用いることによって製造することができる。

30

## 【0120】

カプセルに充填される成分a)または成分b)、好ましくは成分b)を含む多粒子は一般に顆粒の形態である。

## 【0121】

多粒子は当技術分野で公知の方法によって製造することができる。好ましくは、多粒子は、湿式または乾式造粒を用いて製造することができる顆粒である。湿式造粒の例としては、水性または有機湿式造粒、特に、下記のような有機湿式造粒がある。乾式造粒の好ましい例としては、例えば下記のようなローラー圧縮が挙げられる。乾式造粒法は、これらが溶媒の使用を回避し、付加的な乾燥段階を回避することから好ましい。最も好ましくは、多粒子はローラー圧縮を用いることによって製造することができる。

40

## 【0122】

多粒子はさらに当技術分野で周知の賦形剤を含み得る。本発明の多粒子において用いるのに好適な薬学上許容される添加剤としては、限定されるものではないが、例えば下記のような、希釈剤または増量剤、崩壊剤、流動促進剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、着色剤およびそれらの組合せが挙げられる。好ましい薬学上許容される添加剤としては、増量剤、界面活性剤および結合剤が挙げられる。医薬経口固定用量組み合わせ剤における各添

50

加剤の量は当技術分野の慣例の範囲内で可変である。

【0123】

好適な増量剤としては、限定されるものではないが、微晶質セルロース(例えば、セルロースMK GR)、マンニトール、スクロースまたはその他の糖類または糖誘導体、リン酸水素ナトリウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびそれらの組合せ、好ましくは、微晶質セルロース、例えば、登録商標AVICEL、FILTRAK、HEWETENまたはPHARMACELとして市販されている製品が挙げられる。存在する場合、増量剤は多粒子の1%~40重量%、好ましくは10重量%~30重量%の範囲の量で使用することができる。

10

【0124】

好適な結合剤としては、限定されるものではないが、ポリビニルピロリドン(PVP)(例えば、PVP K 30またはPVP 90F)、ポリエチレングリコール(PEG)(例えば、PEG 4000)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(双方とも好ましくは中~高粘度のもの、例えば、粘度3または6cps)、予備糊化デンプンおよびそれらの組合せが挙げられる。最も好ましい結合剤はPVP K 30またはPVP 90Fである。存在する場合、結合剤は多粒子の0.5重量%~30重量%、好ましくは1重量%~20重量%、例えば2重量%~15重量%の範囲の量で使用することができる。

20

【0125】

好適な滑沢剤としては、限定されるものではないが、ステアリン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムまたはカルシウム、ステアリン酸、キュティナ、PEG 4000~8000、タルクおよびそれらの組合せ、好ましくは、ステアリン酸マグネシウムが挙げられる。存在する場合、滑沢剤は多粒子の0.1重量%~5重量%、好ましくは0.3重量%~3重量%の範囲の量で使用することができる。

【0126】

好適な崩壊剤としては、限定されるものではないが、カルボキシメチルセルロースカルシウム(CMC-Ca)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)、架橋PVP(例えば、CROSPOVIDONE、POLYPLASDONEまたはKOLLIDON XL)、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびグアーガム、最も好ましくは、架橋PVP(CROSPOVIDONE)、架橋CMC(Ac-Di-Sol)、カルボキシメチルデンプン-Na(PIRIMOJELおよびEXPLOTAB)が挙げられる。最も好ましい崩壊剤は架橋PVP、好ましくは、PVPPXLである。存在する場合、崩壊剤は多粒子の0.5重量%~30重量%、好ましくは1重量%~20重量%の範囲の量で使用することができる。

30

【0127】

好適な界面活性剤としては、限定されるものではないが、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウムセトマクロゴール、ワックス、モノステアリン酸グリセロール、ソルビタンエステルおよびポロキサマー、特に、Duponol C、ならびにそれらの組合せが挙げられる。存在する場合、成分a)を含む層中の界面活性剤は多粒子の0.05重量%~5重量%、好ましくは0.1重量%~1重量%の範囲の量で使用することができる。

40

【0128】

好適な流動促進剤としては、限定されるものではないが、コロイド状二酸化ケイ素(例えば、アエロジル200)、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、デンプン、タルクおよびそれらの組合せが挙げられる。存在する場合、流動促進剤は、多粒子の0.05重量%~5重量%、好ましくは0.1重量%~1重量%の範囲の量で使用することができる。

【0129】

本発明の成分a)または成分b)の多粒子の好ましい群は1000µm未満、好ましくは

50



10 ~ 800  $\mu\text{m}$ 、より好ましくは30 ~ 500  $\mu\text{m}$ の有効平均粒径を有するものである。薬剤微粒子は純粋な薬剤からなるか、または例えば噴霧乾燥、流動床乾燥または沈殿技術によって微粒子薬剤を形成するために、所望により、例えば、エチルセルロースまたはメタクリル酸コポリマーおよび安定剤、例えばコロイド状シリカなどの1以上の薬学上許容される賦形剤と組み合わせて薬剤賦形剤マトリックスを形成してもよい。例えば1 ~ 200  $\mu\text{m}$ の範囲の大きさの結晶粒子もまた、薬剤物質が難溶性液体(例えば、シクロヘキサンなどの有機溶媒)中の非粉碎結晶性薬剤結晶の懸濁液を高圧ホモジナイゼーションする手段によって製造することができる。

【0130】

これらの微粒子薬剤懸濁液はポリマーの助けでそのままコーティングしてもよいし、あるいは例えば、ポリマーを加え、ホモジナイズ懸濁液に溶解させ、その後、噴霧乾燥または噴霧積層することによってポリマーマトリックス中に包埋してもよい。好ましくは、用いられるポリマーはエチルセルロース、または第四級アンモニウム基を含むアクリルおよびメタクリルコポリマーである。

10

【0131】

沈殿技術はまた、例えば、ポリマー溶液からコーティング材料の液相を分離するためのコアセルベーション技術、およびその相を懸濁されている核粒子の周囲の均一な層として包むことも含み得る。得られた微粒子は濾過または遠心分離により回収し、適当な溶媒で洗浄した後、噴霧乾燥または流動床乾燥などの標準技術によって乾燥させることができる。

20

【0132】

その後、これらの薬剤粒子を本明細書に開示されているような改変放出コーティング成分、所望により、安定剤、例えば、コロイド状シリカでさらにコーティングしてもよい。改変放出コーティングは例えば、流動床コーティングおよび/または造粒もしくは沈殿技術によって製造してもよい。適切なコーティング技術は当業者ならば選択可能である。

【0133】

得られたコーティング薬剤粒子を所望により、例えば本明細書に開示されているような希釈剤(例えば、ラクトース、マンニトールまたはスクロース)、例えば本明細書に開示されているような滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム)と組み合わせてもよい。

【0134】

別の態様において、成分a)または成分b)は所望により結合剤と、または所望により、例えば本明細書に開示されているような希釈剤および結合剤と組み合わせてもよく、例えば高剪断もしくは低剪断造粒または流動床造粒などの技術を用いて顆粒へと形成し、顆粒薬剤核を形成してもよい。得られた顆粒を、次に、改変放出コーティング成分でコーティングしてもよい。顆粒薬剤核は一般に0.05 ~ 2 mmまたは好ましくは0.1 ~ 2 mm、またはより好ましくは0.15 ~ 1.5 mmの平均直径を有する。核中に存在する薬剤物質の量は、顆粒薬剤核(すなわち、コーティングを除く)の総重量に対して1 ~ 95重量%または好ましくは20 ~ 90重量%、またはより好ましくは50 ~ 90重量%であり得る。

30

【0135】

薬剤粒子は結晶、非晶質粒子またはその混合物の形態の薬剤であり、その後のコーティングにも使用可能である。

40

【0136】

別の態様において、成分a)または成分b)は所望により、1以上の薬学上許容される押出補助剤(例えば、微晶質セルロース、アミロース予備固化デンプンなど)、例えば本明細書に開示されているような結合剤、または例えば本明細書に開示されているような希釈剤と組み合わせてもよく、例えば、押出球状化、直接ペレット化/高剪断または低剪断造粒、流動床造粒または噴霧乾燥/メルトコンシーリングなどの技術を用いてペレットへと形成し、ペレット薬剤核を形成してもよい。得られたペレットを改変放出コーティング成分でコーティングしてもよい。このペレット薬剤核は一般に0.2 ~ 2 mm、好ましくは0.5 ~ 1.4 mmの直径を有する。核中に存在する薬剤物質の量は、ペレット薬剤核(すなわち、

50

コーティングを除く)の総重量に対して1~95重量%であり得る。

【0137】

別の態様において、所望により薬学上許容される結合剤と組み合わせた薬剤は、薬学上許容されるシード、一般に、スクロース、ラクトース、マンニトール、デンプン、微晶質セルロースまたはそれらの組合せの粒子(例えば、球体)の表面に積層してビーズ薬剤核を形成してもよい。このような積層は溶液積層または粉末積層であり得る。このような薬学上許容されるシードは、好ましくは18~20メッシュ、25~30メッシュまたは35~40メッシュのノンパレイル糖/デンプン球体、最も好ましくは25~30メッシュのノンパレイル糖デンプン球体、または100~1000 $\mu\text{m}$ 、より好ましくは100~200および200~355 $\mu\text{m}$ のCelllet系、すなわち、例えばPharmatrans Sanaq A G製の微晶質セルロースビーズである。得られたビーズを、例えば本明細書に開示されているように改変放出コーティング成分でコーティングしてもよい。このビーズ薬剤核は一般に0.2~2mm、好ましくは0.5~1.4mmの直径を有する。核中に存在する薬剤物質の量は、ビーズ薬剤核(すなわち、コーティングを除く)の総重量に対して1~95重量%であり得る。

【0138】

また、例えばビーズまたは顆粒の形態の多粒子を当技術分野で公知のミニタブレットへと打錠することもでき、これらのミニタブレットはカプセル剤に充填される。

【0139】

多粒子は好ましくは造粒によって製造することができる。成分a)が顆粒などの多粒子の形態である場合、それは次のようにして製造することができる。成分a)を所望により造粒液の存在下で薬学上許容される添加剤とともに造粒し、アリスキレン顆粒を形成する。造粒液は、エタノール、エタノールと水の混合物、エタノールと水とイソプロパノールの混合物(これらの混合物は本明細書に記載されているものなどの結合剤を含んでもよい)などの造粒分野で周知のいずれの液体または液体混合物であってもよい。このプロセスは有機湿式造粒と呼ばれる。エタノールと水の好ましい混合物は50/50~99/1(%w/w)の範囲であり、最も好ましくは94/6(%w/w)である。エタノールと水とイソプロパノールの好ましい混合物は45/45/5~98/1/1(%w/w/w)、最も好ましくは88.5/5.5/6.0~91.5/4.5/4.0(%w/w/w)の範囲である。好ましい態様では、造粒は結合剤のエタノール溶液および追加のエタノールによって達成される。アリスキレン造粒はいずれの好適な手段によって達成してもよい。アリスキレン造粒は一般に(1)成分a)と薬学上許容される添加剤を造粒液の存在下でブレンドしてブレンド材料を形成し；(2)そのブレンド材料を乾燥させ、(3)そのブレンド材料を篩にかけ；(4)篩にかけた材料をスクリーニングして十分なアリスキレン顆粒画分を単離するという方法(湿式造粒)を用いて達成される。あるいは、アリスキレン造粒は、(1)成分a)と薬学上許容される添加剤をブレンドしてブレンド材料を形成し；(2)そのブレンド材料を篩にかけ；(3)篩にかけた材料をブレンドして最終ブレンド材料を形成し；(4)最終ブレンド材料を圧縮して圧縮材料を形成し；(5)圧縮材料を粉碎して粉碎材料を得；(6)その粉碎材料をブレンドしてアリスキレン顆粒を形成するという別法(乾式造粒)を用いて達成される。

【0140】

当技術分野で用いられる造粒、乾燥篩いおよび混合の多くの既知の方法、例えば、流動床での噴霧造粒、高剪断ミキサーでの湿式造粒、熔融造粒、流動床乾燥機での乾燥、自由落下またはタンブルブレンダーでの混合、単発式または回転型打錠機での錠剤への圧縮が注目される。ブレンドステップはいずれの好適な手段を用いて行ってもよい。一般に、成分a)および薬学上許容される添加剤を拡散ブレンダーまたは拡散ミキサーなどの好適な容器に入れる(dispatched)。乾燥ステップはいずれの好適な手段を用いて行ってもよく、例えば、篩にかけるステップは、例えば、振動篩を使用するなどのいずれの好適な手段を用いて行ってもよい。スクリーニングステップはいずれの好適な手段を用いて行ってもよい。圧縮ステップはいずれの好適な手段を用いて行ってもよい。一般に圧縮は20kN~6

0 kNの範囲、好ましくは3 5 kNの圧縮力でローラー圧縮機を用いて行う。圧縮はまた、ブレンド粉末をスラグ化して大きな錠剤とし、これを小さくすることにより行うことができる。粉碎ステップはいずれの好適な手段を用いて行ってもよい。一般に、圧縮材料をスクリーニングミルで粉碎する。好ましくは、この粉碎材料を、拡散ブレンダーで、多くの場合、滑沢剤などの薬学上許容される添加剤とブレンドする。

#### 【0141】

好ましい態様において、成分b)が顆粒などの多粒子の形態である場合、それは次のようにして製造することができる。成分b)を薬学上許容される添加剤とともに造粒し、バルサルタン顆粒を形成する。バルサルタン造粒はいずれの好適な手段によって達成してもよい。本発明の好ましい態様では、バルサルタン造粒は、(1)成分b)と薬学上許容される添加剤をブレンドしてブレンド材料を形成すること；(2)そのブレンド材料を篩にかけること；(3)篩にかけた材料をブレンドして最終ブレンド材料を形成すること；(4)最終ブレンド材料を圧縮して圧縮材料を形成すること；(5)その圧縮材料を粉碎して粉碎材料を得ること；および(6)その粉碎材料をブレンドしてバルサルタン顆粒を形成することによって達成される。

10

#### 【0142】

ステップ(1および3)のブレンドはいずれの好適な手段を用いて達成してもよい。一般に、成分a)および薬学上許容される添加剤を拡散ブレンダーまたは拡散ミキサーなどの好適な容器に入れる(dispatched)。ステップ(2)の篩いは上記のものなどのいずれの好適な手段を用いて達成してもよい。ステップ(4)の圧縮はいずれの好適な手段を用いて達成してもよい。例えば、一般に、成分b)では、圧縮は20 kN~60 kNの範囲、好ましくは3 5 kNの圧縮力でローラー圧縮機を用いて行う。圧縮はまた、ブレンド粉末をスラグ化して大きな錠剤とし、これを小さくすることにより行うことができる。粉碎ステップ(5)はいずれの好適な手段を用いて行ってもよい。一般に、圧縮材料をスクリーニングミルで粉碎する。ステップ(a 6)のブレンドはいずれの好適な手段を用いて達成してもよい。好ましくは、この粉碎材料を、拡散ブレンダーで、多くの場合、滑沢剤などの薬学上許容される添加剤とブレンドする。

20

#### 【0143】

重カプセル封入された錠剤は次のようにして製造することができる：

1)成分a)または成分b)、好ましくは成分b)を含む多粒子をカプセルに充填し、その後、成分a)または成分b)、好ましくは成分a)を含む1単位または複数単位の錠剤を加え；

30

2)成分a)または成分b)、好ましくは成分a)を含む1単位または複数単位の錠剤をカプセルに充填し、その後、成分a)または成分b)、好ましくは成分b)を加え；

3)成分a)または成分b)、好ましくは成分a)を含む1単位の錠剤をカプセルに充填し、その後、成分a)または成分b)、好ましくは成分b)を含む多粒子を加え、その後に成分a)または成分b)、好ましくは成分a)を含む1単位以上の錠剤を加える。

#### 【0144】

##### 多層成形送達系

別の態様において、本発明は特に、多層成形送達系の形態の医薬経口固定用量組み合わせ剤に関する。

40

#### 【0145】

よって、本発明は、特に、成形多層送達系の形態の医薬経口固定用量組み合わせ剤に関する。本発明のこの送達系は一般に、一方が成分a)を含み、他方が成分b)を含む2つのマトリックスゾーンを有する多層送達系である。これらのマトリックスゾーンは、その組成物が用いられる水性媒体注で腐食または分解可能なように設計される。これらのマトリックスゾーンは好ましくは、成分a)またはb)を含まない分離層によって分離される。所望により、医薬経口固定用量組み合わせ剤は分離層を含まなくてもよい。好ましくは、これらのマトリックスゾーンと任意の分離層は、2つのマトリックスゾーンのそれぞれの少なくとも1つの表面を水性媒体に曝して、コーティング層でコーティングする。好ましい

50

態様はWO2006128471に記載の通りであり、この場合には、成分a)を含むマトリックスゾーンが、分離層によって分離された成分b)を含むマトリックスゾーンの上に置かれ、この製剤はコーティング層でさらにコーティングされ、それにより、このコーティング層はその上面では成分a)を含むマトリックスゾーンを露出し、下面では成分b)を含むマトリックスゾーンを露出している。この送達系の構築は好ましくは円筒状または卵形である。

【0146】

成分a)または成分b)のいずれかを含むマトリックスゾーンは、例えば、製造を容易にすることができるようにマトリックスゾーンの実用的特性を改良するため、または安定性を改良するか、もしくは医薬経口固定用量組み合わせ剤の所望の放出特性を得るために、他の賦形剤を含んでもよい。

10

【0147】

個々のマトリックスゾーンに用いるのに好適な薬学上許容される賦形剤は、増量剤、ポリマー、ワックス、希釈剤、崩壊剤、流動促進剤、pH調整剤、粘度調整剤、溶解度増加または低下剤、浸透圧活性剤、安定剤、界面活性剤および溶媒からなる群から選択される。

【0148】

多層成形送達系に好適な賦形剤としては、通例の錠剤またはカプセル賦形剤が挙げられる。これらの賦形剤は、例えば、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトースもしくはスクロースまたはその他の二糖類、セルロース、セルロース誘導体、カオリン、マンニトール、乾燥デンプン、グルコースまたはその他の単糖類、デキストリンまたはその他の多糖類、ソルビトール、イノシトールまたはそれらの混合物などの希釈剤；アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、デンプン、ゼラチン、糖類(グルコース、スクロース、デキストロースおよびラクトースを含む)、糖蜜、海草トチャカ(Irish moss)の抽出物、パンワールガム(panwar gum)、ガッチ(ghatti)ガム、イサポール皮(isapol husk)の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ビーガム、カラマツ(larch arabolactan)、ポリエチレングリコール類、エチルセルロース、水、アルコール、ワックスおよびポリビニルピロリドン(例えば、PVP K90(ポリマーと他の成分との混合を改良するために用い得る))またはそれらの混合物などの結合剤；タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、硬化植物油、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、カルボワックス4000、ラウリル硫酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素およびそれらの混合物などの滑沢剤；デンプン、粘土、セルロース誘導体(クロスカルメロースを含む)、ガム、アルギン、炭化水素と弱酸との種々の組合せ(例えば、炭酸水素ナトリウム/酒石酸またはクエン酸)、クロスポビドン、グリコール酸ナトリウムデンプン、寒天、陽イオン交換樹脂、カンキツ類果肉、ビーガムHV、天然海綿およびベントナイトまたはそれらの混合物などの崩壊剤；アルコール(水性アルコール、石油ベンジン、アセトン、エーテルまたはそれらの混合物などの揮発性溶媒；ソルビトールおよびグリセリンなどの可塑剤；およびカカオバター、ポリエチレングリコールまたはポリエチレンオキシド(例えば、1,000~500,000ダルトン、一般に1,000~100,000ダルトン、より一般には1,000~50,000ダルトン、特に1,000~10,000ダルトン、特に、1,500~5,000ダルトンの分子量を有する)およびそれらの混合物、硬化植物油、グリセリン化ゼラチンまたはそれらの混合物などのその他のものであり得る。

20

30

40

【0149】

好適な増量剤の例としてはまた、デキストリン、スクラルファート(sucralfate)、カルシウムヒドロキシルアパタイトおよびリン酸カルシウムがある。

【0150】

増量剤は、増量剤と有効物質、すなわち、成分a)または成分b)のいずれかの組合せが最初の組成物の60重量%まで、一般には50重量%までを含むような量で添加し得る。

【0151】

50

担体系を軟化するために、マトリックスゾーンに可塑剤(plasticizer)を配合してもよい。好適な可塑剤は、リン酸エステル；フタル酸エステル；アミド；鉱油；脂肪酸およびエステル；脂肪アルコール、植物油および硬化植物油(アセチル化硬化綿実グリセリドおよびアセチル化硬化大豆油グリセリドを含む)；クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、ジブロピレングリコールサリチル酸グリセリン、ヤシ脂肪酸グリセリル、モノ-およびジ-アセチル化モノグリセリド、ニトロベンゼン、二硫化炭素、サリチル酸 - ナフチル、グリコール酸フタルル、フタル酸ジオクチル(diocyl phthalate)；ソルビトール、三クエン酸ソルビトールグリセリル；ハ酢酸スクロース；コハク酸 a - トコフェリルポリエチレングリコール、リン酸エステル；フタル酸エステル；アミド；鉱油；脂肪酸およびエステル；脂肪アルコール；および植物油、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコールおよびミリスチルアルコールを含む脂肪アルコール；アビエチン酸メチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、アジピン酸ジイソオクチル、オレイン酸アミル、リシノール酸ブチル、安息香酸ベンジル、脂肪酸のブチルおよびグリコールエステル、炭酸ブチルジグリコール、オレイン酸ブチル、ステアリン酸ブチル、アジピン酸ジ( - メトキシエチル)、セバシン酸ジブチル、酒石酸ジブチル、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジヘキシル、トリエチレングリコールジ( - エチルブチレート)、ポリエチレングリコールジ(2 - エチルエキソエート)、モノラウリン酸ジエチレングリコール、モノマーポリエチレンエステル、ロジンの硬化メチルエステル、メトキシオレイン酸エチル、ステアリン酸ブトキシエチル、グリコール酸ブチルフタルルブチル、三酪酸グリセロール、トリエチレングリコールジペラルゴネート、 - (p - t e r t - アミルフェノキシ)エタノール、 (p - t e r t - ブチルフェノキシ(butyphenoxy))エタノール、 - (p - t e f t - butyphenoxyethyl)(ブチルフェノキシ))アセテート、ビス( - p - t e r t - ブチルフェノキシジエチル)エーテル、カンファー、Cumar W - 1、Cumar MH - 1、Cumar V - 1、フタル酸ジアミル、(ジアミルフェノキシ)エタノール、ジフェニルオキシド、工業用ヒドロアビエチルアルコール、ベックコリン(beckolin)、ベンゼンヘキサヒドロクロリド(benzene hexahydrochlonde)、クロラフィン(Clorafin) 4 0、ピッコラスティック(Piccolastic) A - 5、ピッコラスティック A - 2 5、フレキシール(Flexol) B 4 0 0、グリセロール - メチル - フェニルエーテル、塩素化ナフタレン、H B - 4 0、モノアミルフタレート、ネヴィッラック(Nevillac) 1 0、o - ニトロジフェニルおよびパラクリル(Paracril) 2 6 からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

#### 【0152】

存在する場合、分離層は成分 a) または b) を含まず、マトリックスゾーンに関して上記で挙げたような好適な賦形剤を含み得る。

#### 【0153】

好ましい態様では、本発明の送達系は、2つの各マトリックスゾーンの少なくとも1つの表面を露出する少なくとも1つの開口部を有するコーティング層をさらに含み、このコーティングは、水性媒体中でマトリックスゾーンが腐食する速度に等しいか、それより遅い速度で水性媒体に曝された際に崩れ、かつ/または腐食するものであり、そのマトリックスゾーン表面の水性媒体への曝露を改質する。この種のコーティングは引用される WO 9 5 / 2 2 9 6 2 に記載されている。これらのコーティングは、

(a) 熱可塑性を有し、その組成物が用いられる水性媒体に実質的に不溶な第一のセルロース誘導体、例えば、44.5 ~ 52.5%の範囲でエトキシル含量を有するエチルセルロースなどのエチルセルロースまたは酢酸セルロース、プロピオン酸セルロースまたは硝酸セルロース；および次のもの

(b) 水に溶解または分散した第二のセルロース誘導体、例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびその塩、酢酸フタル酸セルロース、微晶質セルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、エチルメチルセルロース、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

プロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースおよびヒドロキシメチルプロピルセルロースからなる群から選択されるセルロース誘導体；

(c) 例えば、リン酸エステル；フタル酸エステル；アミド；鉱油；脂肪酸およびそれらのポリエチレングリコール、グリセリンまたは糖類とのエステル；脂肪アルコールおよびそれらのポリエチレングリコール、グリセリンまたは糖類とのエステル；および植物油；または非イオン性界面活性剤からなる群から選択される可塑剤；および

(d) 例えば、希釈剤、結合剤、滑沢剤および崩壊剤などの通例の錠剤またはカプセル賦形剤から選択される増量剤の少なくとも1つを含む。

#### 【0154】

個々のマトリックスゾーン中の成分 a) と b) の含量は広い制限内で変わり得る。一般に、それらはそれぞれ好適には個々のマトリックスゾーンの60重量%まで、一般には50重量%までの量で存在してよい。

#### 【0155】

これらの系は、例えば、WO 89 / 09066、WO 91 / 04015 および WO 95 / 22962 に記載されている方法を用い、または製薬工業で知られているか、もしくはポリマー系材料の製造に用いられる他の方法を用いるなど、当技術分野でそれ自体公知の方法によって製造することができる。本発明の組成物の1つの重要な利点は、それらが比較的簡単かつ安価な方法によって製造可能なものであるということである。コーティング無し<sup>20</sup>の組成物では、いずれの好適な押出または射出成形法および装置を用いてもよい。コーティングが施された組成物では、好適な製造方法の限定されない例としては、コーティング層の射出成形とその後の2つのマトリックス層の射出成形およびコーティングを形成する予備形成管内に2つのマトリックスを含む射出成形など、当技術分野で公知の同時押出および射出成形を含む。

#### 【0156】

最も好ましくは、この送達系は、例えば WO 2006128471 に記載されている射出型を用いて製造することができる。より好ましくは、この内部分離層の製造に関しては、金型が用いられる。この金型を冷却し、ガラスプレート上に置き、融解/軟化内部分離層組成物を金型に注ぎ、必要であれば、金型の穴に通す。インナープラグは使用前に質量の均一性を保証するために秤量する。このマトリックスを、EP 0493513 B I に記載されている手順を用いてポリマー材料(例えば、エチルセルロースを含む組成物)でコーティングする。このインナープラグとアウトプラグを、冷めたインナープラグを冷めた金属ピンで外被に押し込むことで組み立てる。アウトプラグも同様にして組み立てる。仕上がったコーティングされた組成物は使用まで冷蔵庫で保存する。この技術はプラスチック工業からきているので、このための自動機械が市販されている。この方法論は送達系を手動で製造するために用いられる。

#### 【0157】

#### ドライコーティング錠剤

別の態様において、本発明は特に、ドライコーティング錠剤の形態の医薬経口固定用量組み合わせ剤に関する。

#### 【0158】

よって、本発明は、有効薬剤を含む核と核を取り巻く圧縮コーティング(「ドライコート」、「ドライコーティング層」または「殻」)(なお、この圧縮コーティングは活性剤も含む)とを有する錠剤の形態の医薬経口固定用量組み合わせ剤に関する。この医薬経口固定用量組み合わせ剤は当技術分野でプレスコーティング、ドライコーティングまたは殻中核錠剤(core-in-a-shell-tablet)と呼ばれている。成分 a) または成分 b) のいずれがそれぞれ錠剤核および殻に存在していてもよい。好ましくは、成分 a) が核に存在し、成分 b) が殻に存在する。

#### 【0159】

一態様において、ドライコーティング錠剤の形態の医薬経口固定用量組み合わせ剤は成

10

20

30

40

50

分 a) を含む核を含み、この核が成分 b) を含む殻に取り囲まれており、この医薬経口固定用量組み合わせ剤は pH 4.5 において、10 分後に 60% 以下、20 分後に 95% 以下の成分 a) の *in vitro* 溶解を示し、かつ、30 分後に 25% 以上、60 分後に 45% 以上の成分 b) の溶解特性を示し；より好ましくは、pH 4.5 において、10 分後に 60% ~ 15%、20 分後に 95% ~ 40% の成分 a) の *in vitro* 溶解を示し、かつ、30 分後に 30% 以上、60 分後に 40% 以上の成分 b) の溶解特性を示す。

【0160】

別の態様において、ドライコーティング錠剤の形態の医薬経口固定用量組み合わせ剤は成分 b) を含む核を含み、この核が成分 a) を含む殻に取り囲まれており、この医薬経口固定用量組み合わせ剤は pH 4.5 において、10 分後に 80% 以下、20 分後に 98% 以下の成分 a) の *in vitro* 溶解を示し、かつ、30 分後に 25% 以上、60 分後に 40% 以上の成分 b) の溶解特性を示し；より好ましくは、pH 4.5 において、10 分後に 60% 以下、20 分後に 95% 以下の成分 a) の *in vitro* 溶解を示し、かつ、30 分後に 25% 以上、60 分後に 45% 以上の成分 b) の溶解特性を示す。

10

【0161】

ドライコーティング錠剤はまた、時間制御様式で有効物質を投与するのに特に有用である。好ましくは、核は、厳密に定義された放出特性を有する錠剤を得るために、信頼できるように正確に殻内に配置される。これは錠剤が、殻が溶解した後に定義された遅滞時間の後に初めて核から成分 a) を放出するようにされる場合に特に有利である。

20

【0162】

好ましい態様では、核は、核の総重量に対して 0.1 ~ 90 重量%、より詳しくは 1 ~ 70 重量%、なおより詳しくは 1 ~ 50 重量% の成分 a) を含み得る。一般に、ドライコート(殻)は投与形のドライコート(殻)の総重量に対して 0.1 ~ 90 重量%、より詳しくは 1 ~ 70 重量%、なおより詳しくは 1 ~ 50 重量% の成分 b) を含み得る。

【0163】

別の態様において、核は、核の総重量に対して 0.1 ~ 90 重量%、より詳しくは 1 ~ 70 重量%、なおより詳しくは 1 ~ 50 重量% の成分 b) を含み得る。一般に、ドライコート(殻)は投与形のドライコート(殻)の総重量に対して 0.1 ~ 90 重量%、より詳しくは 1 ~ 70 重量%、なおより詳しくは 1 ~ 50 重量% の成分 a) を含み得る。

30

【0164】

この核ならびに殻は、例えば直接ブレンド、湿式または乾式造粒などの当技術分野で公知の方法を用いて製造することができる。

【0165】

同様に、投与形の核および殻の双方に、増量剤、結合剤、滑沢剤およびその他のようないずれの通例の錠剤化添加剤を用いてもよい。本発明の特定の核および/または殻賦形剤としては、限定されるものではないが、希釈剤または増量剤、崩壊剤、流動促進剤、滑沢剤、結合剤、着色剤およびそれらの組合せが挙げられる。好ましい薬学上許容される添加剤としては増量剤および結合剤が挙げられる。医薬経口固定用量組み合わせ剤中の各添加剤の量は当技術分野で通例の範囲内で可変である。好ましい態様では、核は、成分 a) ならびに本明細書に記載されているような結合剤、増量剤、崩壊剤、滑沢剤およびその他などの一般的な錠剤化賦形剤を含む。殻は好ましくは成分 b) ならびに本明細書に記載されている結合剤、増量剤、崩壊剤、滑沢剤およびその他の一般的な錠剤化賦形剤を含む。

40

【0166】

好適な増量剤としては、限定されるものではないが、微晶質セルロース(例えば、セルロース MK GR)、マンニトール、スクロースまたはその他の糖類または糖誘導体、リン酸水素ナトリウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびそれらの組合せ、好ましくは、微晶質セルロース、例えば、登録商標 AVICEL、FILTRAK、HEWETEN または PHARMACEL として入手可能な製品が挙げられる。存在する場合、核および/または殻それぞれの中の増量剤は、錠剤(何らかのフィルムコーティングの前)の 1 重量% ~ 40 重

50

量%、好ましくは10重量%~30重量%の範囲の量で使用することができる。

【0167】

好適な結合剤としては、限定されるものではないが、ポリビニルピロリドン(PVP)(例えば、PVP K30またはPVP90Fなど)、ポリエチレングリコール(PEG)(例えば、PEG4000)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(双方とも好ましくは中~高粘度のもの、例えば、粘度3または6cps)、予備糊化デンプンおよびそれらの組合せが挙げられる。存在する場合、核および/または殻それぞれの結合剤は、錠剤(任意のフィルムコーティングの前)の0.1重量%~20重量%、好ましくは0.5重量%~15重量%、例えば0.7重量%~10重量%の範囲の量で使用することができる。

10

【0168】

好適な滑沢剤としては、限定されるものではないが、ステアリン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムまたはカルシウム、ステアリン酸、キュティナ、PEG4000~8000、タルクおよびそれらの組合せ、好ましくは、ステアリン酸マグネシウムが挙げられる。存在する場合、核および/または殻それぞれの滑沢剤は、錠剤(何らかのフィルムコーティングの前)の0.1重量%~5重量%、好ましくは0.5重量%~3重量%の範囲の量で使用することができる。

【0169】

一態様において、核ならびに殻に関して、錠剤材料は、水分、液体または流体と接触した際に即時放出効果をもたらすように選択することができ、それ自体、この目的を達成するために既知の崩壊性または発泡性賦形剤のいずれを含んでもよい。あるいは、当業者ならば、成分a)またはb)、好ましくは成分a)の改変放出を持たせ、従って、生理学的媒体またはその他の媒体と接触した際にゲルマトリックスまたは腐食系を形成し、それにより、改変放出様式で成分a)またはb)、好ましくは成分a)の緩慢拡散を可能とすることを望む場合があるであろう。

20

【0170】

本発明の実施に有用なこれらの薬剤は、水性媒体の存在下で発泡し、それにより投与形の核および/または殻を物理的に破碎するか、核および/または殻を腐食させるのに必要な力が得られる材料であり得る。固体投与形の製造に用いられる標準的な崩壊剤は膨潤またはゲル化および活性剤の放出の阻害をしないか、または実質的にしない。好適な崩壊剤としては、限定されるものではないが、カルボキシメチルセルロースカルシウム(CMC-Ca)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)、架橋PVP(例えば、CROSPovidone、POLYPLASDONEまたはKOLLIDON XL)、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびグアーガム、最も好ましくは架橋PVP(CROSPovidone)、架橋CMC(Ac-Di-Sol)、カルボキシメチルデンプン-Na(PIRIMOJELおよびEXPLOTAB)が挙げられる。好ましくは、投与形の核ならびに殻は活性剤に加えて架橋ポリビニルピロリドンおよび/またはクロスカルメロースナトリウムを含んでもよい。存在する場合、核および/または殻のそれぞれの中の崩壊剤は、錠剤(任意のフィルムコーティングの前)の0.5重量%~20重量%、好ましくは1重量%~10重量%、より好ましくは1重量%~3重量%の範囲の量で使用することができる。特に、架橋ポリビニルピロリドン(例えば、CROSPovidone、POLYPLASDONEまたはKOLLIDON XL)は、核および殻中にそれぞれ核および殻に関して開示されている量で使用することができる。ポリビニルピロリドンは好ましくは核または殻の1~25重量%、より詳しくは4~12%の量で存在する。クロスカルメロースナトリウムは内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(Ac-Di-Solとしても知られる)である。それは核に対して5~30重量%、好ましくは10~25重量%、例えば15~20重量%の量で使用することができる。例えば予備糊化デンプンなど、核および/または殻に対して崩壊または腐食作用を有する他のいずれの一般的薬剤も核および殻形成の一部とすることができる。

30

40

【0171】

50



好適な流動促進剤としては、限定されるものではないが、コロイド状二酸化ケイ素(例えば、アエロジル200)、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、デンプン、タルクおよびそれらの組合せが挙げられる。存在する場合、核および/または殻のそれぞれの流動促進剤は、錠剤(任意のフィルムコーティングの前)の0.05重量%~5重量%、好ましくは0.1重量%~1重量%の範囲の量で使用することができる。

#### 【0172】

同様に、核および/または殻は投与形の核に対する媒体の進入速度を上昇または低下させるために親水性または疎水性賦形剤を含んでもよい。ある特定のpH値の生理学的環境と接触した際に、または酵素などの生理学的反応媒体の作用に応じて崩壊するその他の核および/または殻材料を使用してもよい。味の良い材料の賦形剤など、単に美的側面を提供するその他の核および/または殻材料も使用することができる。投与形の機械的安定性を達成するために殻にいずれの通例の錠剤化賦形剤を使用してもよい。

10

#### 【0173】

また、用いる賦形剤は、第二リン酸カルシウム二水和物などのリン酸カルシウム塩であってもよく、核または殻の5~90重量%、好ましくは10~90重量%、好ましくは10~80重量%、より好ましくは20~80重量%、例えば10~45重量%または40~75重量%の量で存在し得る。

#### 【0174】

核ならびに殻処方、その他、着色剤、希釈剤および矯味剤または香味剤などの他の一般的な錠剤賦形剤を含んでもよい。

20

#### 【0175】

賦形剤の例としては、酸化鉄(III)、例えば黄色酸化鉄(III)などの着色剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、キュティナHR(硬化ヒマシ油)などの滑沢剤；および二酸化ケイ素、例えば、コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤が挙げられる。酸化鉄(III)は核または殻それぞれに対して0.01~0.5重量%の量で使用することができ；ステアリン酸マグネシウムは核または殻それぞれの1~20重量%の量で存在してもよく；コロイド状シリカは核または殻それぞれの0.1~20重量%の量で使用することができる。

#### 【0176】

投与形の核ならびに最終投与形はコーティングまたは非コーティング投与形であり得る。コーティング投与形の場合、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(Hydroxypropylcellulose)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコールおよび誘導体、ポリビニルアルコールおよび誘導体、タルク、酸化チタンおよび酸化鉄などの通例のコーティング賦形剤を用いた非機能性コートまたは機能性コート、より好ましくは非機能性コートを施し得る。

30

#### 【0177】

本発明の別の態様は、本発明のドライコーティング錠剤の製造のための方法である。これらの錠剤は通例のプレスコーティング設備で形成することができる。例えば、次のプロセスを使用することができる。一連のダイを回転プラットフォーム上に配置する。例えば、異なるサイズのダイが適宜使用されるようにプラットフォームにダイを着脱可能に取り付ける。各ダイには下のパンチを受容するようにくぼみがある。パンチは、パンチの上面とダイの内面が正確な量の殻を受容するための容積を規定するようにダイ内に配置される。添加したら、ダイを、プラットフォーム上を、上のパンチの下にくるまで回転させる。次いで、上のパンチを核材料上へ下ろし、核材料を上のパunchと下のパンチの間で予備圧縮または単ピングする。この予備形成核を、次に、ダイに供給し、タンピングしたコーティング上の必要な位置に正確に静止させる。通例のプレスコーティング装置は、最終投与形の機械的安定性を保証するために必要な位置に鉛直方向にも半径方向にも正確に核を配置することを可能とするセンタリング装置を備えている。これは、例えば、最初の量のコーティング材料がダイに置かれ、核を受容するくぼみをコーティング材料内に残す成形パンチでタンピングされるタンピングプロセスによって達成することができる。その後、2

40

50

回目の充填操作で、正確な量の殻材料が核を覆うようにダイに供給され、上のパンチがコーティング材料の殻を圧縮し、本発明の錠剤が形成される。

【0178】

このタンピングプロセス中に適用される圧縮力は一般に低く、核のベッドとなり、遠心力の結果としてのコーティング材料の移動を防ぐのにちょうど十分なものである。その後の、コーティング錠剤を形成するための圧縮は必要な硬度の錠剤が得られるように調整すればよい。好ましくは、この圧縮力は、投与形の機械的安定性を保証するが、パンチを損傷しないように制限された十分高いものである。

【0179】

ダイに供給される殻材料の量は、圧縮後に錠剤が必要な殻厚で形成可能な殻材料の密度を考慮に入れて、正確に定義することができる。殻厚を変更する必要がある場合には、適当な内寸のダイを回転プラットフォームに置き、ダイに供給される殻材料の量を相応に変化させることができる。

【0180】

高い処理速度を備えた好適な回転型打錠機は当技術分野で公知であり、ここでさらに述べる必要はない。

【0181】

錠剤の硬度は、好ましくは、所望の溶解特性およびさらなる加工のための投与形の機械的安定性を達成するのに必要な高さである。硬度は、欧州薬局方4、2.9.8 201頁に記載されているプロセスに従って測定することができる。この試験では、向かい合わせの2つのかみ合い部からなり、その一方が他方に向かって移動する装置を用いる。かみ合い部の平坦面は移動方向に対して垂直である。かみ合い部の破壊面は平坦で、錠剤との接触ゾーンよりも大きい。この装置は正確に1ニュートンの系を用いて較正される。錠剤をかみ合い部の間に置く。測定の度に適用される力の方向と同じ向きにする。測定は10錠について行う。結果は、錠剤を破壊するのに必要な力の平均値、最小値および最大値(ニュートン)で表す。

【0182】

錠剤は、包装および輸送に耐えるよう機械的に丈夫なことを保証する硬度を持たなければならない。さらに、錠剤は、水性媒体が核へ進入できるように十分な多孔性がなければならない。

【0183】

同様に核は通例の回転打錠機を用いて形成可能である。核は好ましくは、さらなる加工が可能な硬度を有する核を提供するのに十分な圧縮力下で圧縮される。各硬度を有する核は所望の放出特性を示さなければならない。所望により、核は、錠剤の製造と同時に形成することもできる。このような場合には、Manesty Dry Cotaが用いられる。このようなプレスは2つの並列および内部連結プレスからなり、一方のプレスで核を製造した後に、圧縮コーティングのために他方のプレスに機械的に送られる。このような設備を用いて錠剤を製造する装置および技術は当技術分野で公知であり、ここでこれについてさらに述べる必要はない。

【0184】

核および殻材料は、例えば、直接圧縮、湿式造粒、乾式造粒、溶融押出など、医薬投与形のための通例のいずれの製造法を用いて製造してもよい。核および殻材料は好ましくは、一般に当技術分野で公知の湿式または乾式造粒技術に従って形成されるが、これに限定されない。典型的な湿式造粒法では、核材料を篩にかけ、ブレンドする。次に、このブレンドに造粒液、一般には水を加え、混合物をホモジナイズして顆粒を形成し、次にこれを噴霧乾燥または流動床で乾燥させ、必要な残留水分を有する顆粒を得る。好ましくは、残留水分含量は0.4~2.0重量%であるが、これに限定されない。その後、この顆粒を所望の孔のスクリーンに通すことによりサイズ分画する。この段階で任意のアジュバントをサイズ分画し、顆粒に加え、圧縮に好適な核組成物を形成する。当業者ならば、殻組成物が類似の方法で形成できることが分かるであろう。

10

20

30

40

50

## 【0185】

得られた本発明の製剤は次の利点を示す。

- ・生物学的等価性に接近または到達する製剤が得られる。
- ・比較的高薬剤負荷が容易に達成される。
- ・十分な硬度、脆砕耐性、崩壊時間などを有する医薬経口固定用量組み合わせ剤の調剤が可能となる。
- ・薬剤物質の粘着傾向および流動不良が最小限に軽減される。
- ・ロバストな製造方法が達成される。
- ・再現性のある性能が得られる調剤およびプロセスのスケールアップが達成される。
- ・妥当な保存寿命を得るのに十分な安定性が達成される。

10

## 【0186】

本発明は同様に、本明細書で上記したような医薬経口固定用量組み合わせ剤の製造プロセスに関する。このような医薬経口固定用量組み合わせ剤は本明細書の上記で定義されたような成分を適当な量で混ぜ合わせて単位医薬経口固定用量組み合わせ剤を形成することにより製造することができる。

## 【0187】

本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤は、収縮期または拡張期またはその双方の血圧降下に有用である。本発明が有用となる状態としては、限定されるものではないが、高血圧症(悪性、本態性、腎血管性、糖尿病性、孤立性収縮期またはその他の二次性のものいずれも)、鬱血性心不全、狭心症(安定性または不安定性のいずれも)、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症(atherosclerosis)、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、腎不全、末梢血管疾患、左心室肥大、認知障害(アルツハイマーなど)および脳卒中、頭痛および慢性心不全が挙げられる。

20

## 【0188】

本発明は同様に、高血圧症(悪性、本態性、腎血管性、糖尿病性、孤立性収縮期またはその他の二次性のものいずれも)、鬱血性心不全、狭心症(安定性または不安定性のいずれも)、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症(atherosclerosis)、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、腎不全、末梢血管疾患、左心室肥大、認知障害(例えば、アルツハイマー)および脳卒中、頭痛および慢性心不全を処置する方法であって、そのような処置を必要とするヒト患者をはじめとする動物に治療上有効な量の本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤を投与することを含む方法に関する。

30

## 【0189】

本発明は同様に、高血圧症(悪性、本態性、腎血管性、糖尿病性、孤立性収縮期またはその他の二次性のものいずれも)、鬱血性心不全、狭心症(安定性または不安定性のいずれも)、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症(atherosclerosis)、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、腎不全、末梢血管疾患、左心室肥大、認知障害(例えば、アルツハイマー)および脳卒中、頭痛および慢性心不全の処置を目的とした薬剤の製造のための本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤の使用に関する。

## 【0190】

本発明は同様に、本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤を含む、高血圧症(悪性、本態性、腎血管性、糖尿病性、孤立性収縮期またはその他の二次性のものいずれも)、鬱血性心不全、狭心症(安定性または不安定性のいずれも)、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症(atherosclerosis)、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、腎不全、末梢血管疾患、左心室肥大、認知障害(例えば、アルツハイマー)および脳卒中、頭痛および慢性心不全の処置のための医薬組成物に関する。

40

## 【0191】

最後に、投与される活性剤および特定の製剤の厳密な用量は、例えば、処置される状態、所望の処置期間および活性剤の放出速度などのいくつかの因子に依存する。例えば、有効薬剤の必要量およびその放出速度は、特定の活性剤の血漿中の濃度がどれくらい長く、治療効果に対して許容されるレベルで留まるかを決定する既知の *in vitro* または *in vivo*

50

技術に基づいて求めることができる。

【0192】

以上の記載は、その好ましい態様を含め、本発明を十分に開示するものである。本明細書に具体的に開示される態様の改変および改良は特許請求の範囲内である。さらに詳しく述べなくとも、当業者ならば以上の記載を用いて本発明を全面的に利用することができると考えられる。よって、本明細書の実施例は単に例示とみなされ、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

【実施例】

【0193】

実施例1：二層錠剤製剤

それぞれ湿式造粒、ローラー圧縮または溶融-押出-造粒アリスキレン層を作製するため、アリスキレン層の成分を本明細書に記載のように混合、造粒および所望により圧縮した。

バルサルタン層の成分を、本明細書に記載のように混合、造粒および圧縮した。バルサルタン層を全ての二層バリエーションに関して偏心打錠機に充填し、 $< 2.5$  kNの圧縮力で圧縮した。このバルサルタン層の上にアリスキレン層を加えた後、この錠剤核を $5 \sim 40$  kNの圧縮力で圧縮し、二層錠剤核を得た。

【0194】

実施例1.1. ローラー圧縮アリスキレン層を有する二層製剤

【表 1】

	バリエーション1		バリエーション2		バリエーション3		
	mg/単位	%錠剤重	mg/単位	%錠剤重	mg/単位	%錠剤重	
アリスキレン/バルサルタン150/160mg							
アリスキレン層							
アリスキレン圧縮顆粒	338.25	47.86	338.25	47.86	338.25	47.86	
アリスキレンヘミフマル酸塩	165.75	23.45	165.75	23.45	165.75	23.45	10
セルロースMK GR	159.50	22.57	152.75	21.61	146.00	20.66	
PVP 90F	6.75	0.96	13.50	1.91	-	-	
PVPK30	-	0.00	-	0.00	20.25	2.87	
アエロジル200	1.00	0.14	1.00	0.14	1.00	0.14	
ステアリン酸Mg	5.25	0.74	5.25	0.74	5.25	0.74	
ステアリン酸Mg(Mg-Stearat)	5.00	0.71	5.00	0.71	5.00	0.71	20
バルサルタン層							
バルサルタン(Vasartan)圧縮顆粒	307.00	43.44	307.00	43.44	307.00	43.44	
バルサルタン	160.00	22.64	160.00	22.64	160.00	22.64	
セルロースMK GR	108.00	15.28	108.00	15.28	108.00	15.28	
PVP XL	30.00	4.24	30.00	4.24	30.00	4.24	
アエロジル200	3.00	0.42	3.00	0.42	3.00	0.42	
ステアリン酸Mg	6.00	0.85	6.00	0.85	6.00	0.85	
PVP XL	18.80	2.66	18.80	2.66	18.80	2.66	30
セルロースMG GR	35.70	5.05	35.70	5.05	35.70	5.05	
アエロジル200	0.50	0.07	0.50	0.07	0.50	0.07	
ステアリン酸Mg	1.50	0.21	1.50	0.21	1.50	0.21	
合計	706.75	100.00	706.75	100.00	706.75	100.00	
硬度[N] (平均)	258		252		302		
脆碎性10St./6.5g 500U.[%]	0.23		0.23				
崩壊時間 分/バルサルタン層	1'00 - 1'30		1'00 - 1'30		1'00 - 1'30		40
崩壊時間 分/アリスキレン層	22'35 - 23'00		24'00 - 24'35		20'30-22'30		

【 0 1 9 5 】

【表 2】

アリスキレン/バルサルタン 300/320mg	バリエント4 mg/単位	
バルサルタン層		
バルサルタン	320	
アビセルPH 101	-	
アビセルPH 102	183	
PVP K30		
クロスポビドン	31	10
SDS		
LHPC	62	
アエロジル200	6	
ステアリン酸マグネシウム (内部)	12	
ステアリン酸マグネシウム (外部)	6	
バルサルタン層重量	620	
アリスキレン層		
アリスキレンヘミフマル酸塩	331.5	
HPC EXF		20
アビセルPH 102	128.0	
クロスポビドン	18	
PVP K30		
マンニトールDC	102	
アエロジル200	5.7	
インジゴチン LAKE 12196 (C)	0.2	
ステアリン酸マグネシウム (内部)	11.7	
ステアリン酸マグネシウム (外部)	3	
アリスキレン層重量	600	30
総核重量 (mg)	1220	
コーティング (2.5%)	30.5	
White Opadry	20.4	
Yellow Opadry	8.08	
Red Opadry	1.85	
Black Opadry	0.17	
コーティング重量 (mg)	30.5	
総投与単位重量 (mg)	1250.5	40

## 【 0 1 9 6 】

実施例 1. 2. 湿式造粒アリスキレン層を有する二層製剤

【表3】

バリエント1		バリエント2			
アリスキレン/バルサルタン 150/160mg	mg/単位	%錠剤重量	mg/単位	%錠剤重量	
アリスキレン層					
アリスキレン顆粒	282.2	42.01	282.2	40.80	
アリスキレンヘミフマル酸塩					
セルロースMK GR	165.75	24.68	165.75	23.96	10
Kollidon K30	90.25	13.44	90.25	13.05	
PVPP XL	12	1.79	12	1.73	
変性エタノール	14.2	2.11	14.2	2.05	
5%イソプロパン	-		-		
アエロジル200	1.8	0.27	1.8	0.26	
PVPK30	19.6	2.92	39.6	5.73	
ステアリン酸Mg	5.0	0.74	5.0	0.72	
バルサルタン層					
バルサルタン(Vasartan)顆粒	307.0	45.70	307.0	44.38	20
バルサルタン	160	23.82	160	23.13	
セルロースMK GR	108	16.08	108	15.61	
PVP XL	30	4.47	30	4.34	
アエロジル200	3	0.45	3	0.43	
ステアリン酸Mg(Mg stearat)	6	0.89	6	0.87	
PVP XL	18.8	2.80	18.8	2.72	
セルロース MG GR	35.3	5.26	35.3	5.10	30
アエロジル200	0.5	0.07	0.5	0.07	
ステアリン酸Mg	1.5	0.22	1.5	0.22	
合計	671.7	100.00	691.7	100.00	
硬度[N] (mean)					
	255.8		227.8		
脆砕性10St. /6.5g 500U. [%]					
	0		0		
崩壊時間 分/バルサルタン					
	1'00 - 1'30		1'30 - 1'45		
崩壊時間 分/アリスキレン					
	17'30 - 18'00		18'45 - 20'30	40	

## 【0197】

実施例1.3. 溶融造粒アリスキレン層を有する二層製剤 溶融押出品：アリスキレンおよびHPC

【表 4】

アリスキレン/ バルサルタン 3 00/320mg		単位当たりの 組成[mg/単位]	単位当たりの組成[% ]	
アリスキレン層	アリスキレンヘミフマ ル酸塩	331.50	29.59	10
	HPC*	45.20	4.03	
	アビセル102 (MCC)	68.05	6.07	
	クロスポビドンXL	50.00	4.46	
	アエロジル200	2.50	0.22	
	インジゴチン-ファーブ ラック	0.50	0.04	
	ステアリン酸マグネシ ウム	2.50	0.22	
	バルサルタン層	バルサルタン	320.00	
アビセル102 (MCC)	229.50	20.49		
クロスポビドンXL	46.50	4.15		
アエロジル200	6.00	0.54		
ステアリン酸Mg (内部)	12.00	1.07		
ステアリン酸Mg (外部)	6.00	0.54		
合計		1120.25	100.00	
平均硬度[N]			260N (220-300N)	
脆砕性10St. /6.5g 500 U [%]			0.2%	
バルサルタン層の崩壊時間[分]			6分～8分	
アリスキレン層の崩壊時間[分]			22～29分	30

HPC\* : 10% w/w 濃度および平均分子量 80,000 で 300 ~ 600 mPa s の水性粘度を有するヒドロキシプロピルセルロース

【0198】

実施例 1.4. 溶融造粒アリスキレン層を有する二層製剤 溶融押出品 : アリスキレンおよび HPC



【表 5】

アリスキレン/ バルサルタン150/16 0mg		単位当たりの 組成[mg/単位]	単位当たりの 組成[%]
アリスキレン層	アリスキレンヘミフマル酸 塩	165.75	29.60
	HPC*	12.00	2.14
	セルロースMKGR	44.63	7.97
	クロスポビドン	25.00	4.46
	アエロジル200	1.25	0.22
	インジゴチンレーキ12196	0.13	0.02
	ステアリン酸マグネシウム	1.25	0.22
	バルサルタン層	バルサルタン	160.00
	セルロース MK GR	108.00	19.29
	クロスポビドン	30.00	5.36
	アエロジル200	3.00	0.54
	ステアリン酸Mg (内部)	6.00	1.07
	ステアリン酸Mg (外部)	3.00	0.54
	合計	560.0	100.00
平均硬度[N]			220N (190-250)
脆砕性10St. /6.5g 500 U [%]			0.1%
バルサルタン層の崩壊時間[分]			3分~6分
アリスキレン層の崩壊時間[分]			15分~19分

10

20

HPC\* : 10% w/w 濃度および平均分子量 80,000 で 300 ~ 600 mPa s の水性粘度を有するヒドロキシプロピルセルロース

【0199】

実施例 1.5. 溶融造粒アリスキレン層を有する二層製剤 溶融押出品 : アリスキレンおよび HPC

【表 6】

アリスキレン/ バルサルタン3 00/320mg		単位当たりの組 成[mg/単位]	単位当たりの組 成[%]
アリスキレン 層	アリスキレンヘミフマル酸塩	331.50	29.60
	HPC*	24.00	2.14
	セルロースMKGR	89.25	7.97
	クロスポビドン	50.00	4.46
	アエロジル200	2.50	0.22
	インジゴチンレーキ12196	0.25	0.02
	ステアリン酸マグネシウム	2.50	0.22
バルサルタン 層	バルサルタン	320.00	28.57
	セルロースMK GR	216.00	19.29
	クロスポビドン	60.00	5.36
	アエロジル200	6.00	0.54
	ステアリン酸Mg (内部)	12.00	1.07
	ステアリン酸Mg (外部)	6.00	0.54
	合計	1120.00	100.00
平均硬度[N]			240 (210-280N)
脆砕性10St. /6.5g 500 U [%]			0.2%
バルサルタン層の崩壊時間[分]			3~6分
アリスキレン層の崩壊時間[分]			17~22分

30

40

HPC\* : 10% w/w 濃度および平均分子量 80,000 で 300 ~ 600 mPa s の水性粘度を有するヒドロキシプロピルセルロース

50

## 【0200】

## 実施例2：重カプセル封入された錠剤製剤

内相の成分を湿式造粒し、外相成分と混合し、WO2005/089729に示されているように錠剤へと圧縮し、アリスキレン含有錠剤を得る。このような錠剤1個をカプセルに封入する。

埋め戻し(backfill)の成分を上記明細書に記載したように造粒し、カプセルに加える。

## 【0201】

実施例2.1. アリスキレン錠剤と埋め戻し(backfill)としてのバルサルタンの最終ブレンドの重カプセル封入

## 【表7】

成分	カプセル当たり (mg)	%
<b>内相</b>		
アリスキレンヘミフマル酸塩	165.75	48.8
セルロースMK GR	90.25	26.5
ポリビニルピロリドンK30 PH	6.00	1.8
ポリビニルポリピロリドンXL	14.20	4.2
変性エタノール5%イソプロパノール 造粒液に溶解させたPVP-K30	6.00	1.8
合計	282.20	
<b>外相</b>		
PVPP-XL	34.00	10.0
セルロースMK GR	17.00	5.0
アエロジル200	1.80	0.5
ステアリン酸マグネシウム	5.00	1.5
合計	340.0	100.0

10

20

## 【0202】

## 【表8】

埋め戻し

成分	mg
バルサルタン	160.00
PVPK30	25.00
デュポノール(Duponol)C	1.20
アビセルPH101	50.20
PVPXL	26.00
ステアリン酸Mg	2.60
合計	265.00

30

40

## 【0203】

## 実施例3：ドライコーティング錠剤

核中アリスキレン - 殻中バルサルタン

核はローラー圧縮またはスラグ化などの圧縮技術を用いて製造し、ここでは、有効成分を希釈剤、結合剤、流動調節剤または滑沢剤などの医薬賦形剤と混合する。例えば、有効成分a)を微晶質セルロース、マンニトール、クロスボイドン、コロイド状シリカおよびステアリン酸マグネシウム(実施例3、表1の成分1~6)と混合する。次に、この混合物をローラー圧縮機(またはスラグ化)を用いて圧縮してリボン(またはスラグ)とし、これを

50

好適な篩(例えば、1.0または1.2mm)にかけ、乾燥顆粒を得る。この顆粒を次に、キュティナHR、微晶質セルロース、コロイド状シリカおよびステアリン酸マグネシウムなどのさらなる医薬賦形剤と混合する。その後、このブレンドを好適なダイ内に圧縮し(8mmまたは9mm)、内核を得る。

【0204】

殻の製造に関しては、本明細書に記載のバルサルタン顆粒を微晶質セルロースおよびステアリン酸マグネシウムなどの医薬賦形剤と混合して殻用のブレンドを得る。

錠剤のドライコーティングは上述のように行う。

【0205】

実施例3.1. 核組成物：ローラー圧縮アリスキレンヘミフマル酸塩

【表9】

	成分		量(mg)
1	アリスキレンヘミフマル酸塩	有効成分 a)	165.75
2	クロスポビドン	崩壊剤	7.5
3	微晶質セルロース	希釈剤/結合剤	19.25
4	コロイド状シリカ	流動調節剤	4.5
5	マンニトール	希釈剤	16.5
6	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.5
	外相		
7	キュティナHR	滑沢剤	7.5
8	微晶質セルロース	希釈剤/結合剤	27
9	コロイド状シリカ	流動調節剤	0.9
10	ステアリン酸マグネシウム		4.6
	合計		255

【0206】

殻組成物：殻に用いる湿式顆粒

【表10】

	成分		量(mg)
1	バルサルタン顆粒*	有効成分 b)	307
2	微晶質セルロース	希釈剤/結合剤	386
3	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	7
	合計		700

【表 1 1】

バルサルタン顆粒*	mg
バルサルタン	160.00
セルロースMK GR	108.00
PVP XL	30.00
コロイド状シリカ	3.00
ステアリン酸Mg	6.00
ステアリン酸Mg	3.00
合計	310.00

10

## 【0207】

アリスキレン殻 - バルサルタン核：

有効成分 b) を希釈剤、結合剤、崩壊剤、流動調節剤および滑沢剤、例えば、リン酸カルシウム、微晶質セルロース、コロイド状シリカおよびステアリン酸マグネシウムなどの医薬賦形剤と混合し、圧縮してリボン(またはスラグ)を得る。これらを好適な篩(例えば、1.0または1.2mm)にかけ、希釈剤、界面活性剤、崩壊剤および滑沢剤などのさらなる賦形剤と混合し、核用のブレンドを得る。次に、このブレンドを好適なダイ(例えば、8mmまたは9mm)に圧縮し、内核を得る。

20

## 【0208】

殻に関しては、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドンおよびクロスボビドンを用いて本明細書に記載のように湿式造粒したアリスキレンを用いる。この顆粒に、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、コロイド状シリカおよびステアリン酸マグネシウムなどのさらなる賦形剤を加え、殻の最終ブレンドを得る。ドライコーティング錠剤は上記のように製造する。

## 【0209】

実施例 3.2. 核組成物：圧縮バルサルタン

【表 1 2】

	成分		量(mg/単位)
内相			
1	バルサルタン	有効成分 b)	160.0
2	リン酸カルシウム	希釈剤	29.1
3	クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	5.0
4	微晶質セルロース	希釈剤/結合剤	22.9
5	コロイド状シリカ	流動調節剤	1.1
6	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	2.3
外相			
7	ラウリル硫酸ナトリウム	界面活性剤	1.0
8	クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	6.3
9	微晶質セルロース	希釈剤/結合剤	20.0
10	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	2.3
	合計		250.00

30

40

## 【0210】

殻組成物：アリスキレン殻

【表 1 3】

	成分		量(mg/単位)
	内相		
1	アリスキレンヘミフマル酸塩	有効成分 a)	165.75
2	微晶質セルロース	希釈剤/結合剤	90.25
3	PVP K30 PH	結合剤	6.00
4	クロスポビドン	崩壊剤	14.2
5	造粒液に溶解されたPVP K30	結合剤	6.00
	外相		
6	PVP K30	結合剤	70.00
7	微晶質セルロース	希釈剤/結合剤	330.00
8	コロイド状シリカ	流動調節剤	11.20
9	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	6.60
	合計		700.00

10

## 【0211】

実施例：溶解試験

本発明の製剤の溶解特性を次のようにして確認した。

20

## 【0212】

pH 4.5 および 1 におけるパドル法について

この集成装置は次のものからなる：ガラスまたはその他の不活性な透明材料から製造された蓋付き容器；モーター；および攪拌部材としてブレードとシャフトからなるパドル。この容器を便利な大きさの好適な水浴に一部を沈めるか、または加熱ジャケット内に置く。水浴または加熱ジャケットは試験中、容器内部の温度を  $37 \pm 0.5$  に保ち、槽液を一定の滑らかな動きに維持することを可能とする。この集成装置に、集成装置が置かれる環境を含め、滑らかに回転する攪拌部材によるものを超える顕著な動き、振盪または振動を与える部分は無い。試験中に検体と攪拌部材の観察を可能とする装置は次の寸法および容量を有する：高さ 160 mm ~ 210 mm、その内寸 98 mm ~ 106 mm。側部には上にフリンジが付いている。適合するように作られた蓋を使用すれば蒸発を遅らせることができる。

30

## 【0213】

シャフトは、その軸がどの地点においても容器の垂直軸から 2 mm を超えず、顕著なぐらつき無く滑らかに回転するように配置される。ブレードの中心垂線は、ブレードの底面がシャフトの底面とそろうようにシャフトの軸を通過する。試験中、ブレードと容器の内部底面の間には  $25 \pm 2$  mm の距離が保たれる。金属製または適宜不活性な頑丈なブレードとシャフトは一体物を含む。試験中にその集成装置が強固な連結を維持する限り、好適な着脱可能な二部設計を用いてもよい。パドルブレードとシャフトは好適な不活性コーティングでコーティングしてもよい。投与単位はブレードの回転が始まる前に容器の底に沈ませる。数巻きを超えないらせんワイヤなどの小さくルーズな非反応性材料を、そうしなければ浮かんでしまう投与単位に取り付けてもよい。その他のパリデート済みのおもりも使用可能である。

40

## 【0214】

pH 6.8 におけるバスケット法について：

この集成装置は次のものからなる：ガラスまたはその他の不活性な透明材料から製造された蓋付き容器；モーター；金属製駆動シャフト；および円筒バスケット。攪拌部材としてブレードとシャフトからなるパドル。この容器を便利な大きさの好適な水浴に一部を沈めるか、または加熱ジャケット内に置く。水浴または加熱ジャケットは試験中、容器内部の温度を  $37 \pm 0.5$  に保ち、槽液を一定の滑らかな動きに維持することを可能とする

50

。この集成装置に、集成装置が置かれる環境を含め、滑らかに回転する攪拌部材によるものを越える顕著な動き、振盪または振動を与える部分はない。試験中に検体と攪拌部材の観察を可能とする装置は次の寸法および容量を有する：高さ160mm～210mm、その内径98mm～106mm。側部には上にフリンジが付いている。適合するように作られた蓋を使用すれば蒸発を遅らせることができる。

【0215】

シャフトは、その軸がどの地点においても容器の垂直軸から2mmを超えず、顕著なぐらつき無く滑らかに回転するように配置される。シャフト回転速度の選択および100rpmでの維持を可能とする速度調節デバイスが用いられる。回転部材のシャフトおよびバスケットの部品はステンレス鋼316型または同等のものである。投与単位は各試験の初めに乾燥したバスケットに入れる。試験中、容器底部の内側とバスケットの間の距離は $25 \pm 2$ mmに保たれる。

10

【0216】

1Lの溶解媒体\*をこの装置の容器に入れ、装置を組み立て、溶解媒体を $37 \pm 0.5$ に平衡化し、温度計を取り出す。1つの投与形(例えば、錠剤またはカプセル)を、投与形単位の表面からの気泡を排除するように注意しながら装置に入れ、すぐに装置を、pHに応じて $75 \pm 3$ rpmまたは $100 \pm 3$ rpmの速度で作動させる。特定の時間間隔(例えば、10、20、30、45、60、90および120分)で、または記載された各時間に、溶解媒体の表面と回転ブレード上面の間で、容器の壁面から1cm以上の中間ゾーンから検体(1ml)を採取する。[注]分析用に採取したアリコートは37の同量の新鮮な溶解媒体に置き換えるか、または媒体の置換が必要でないことが示され得る場合には、計算で容量変化を補正する。試験中、容器は蓋をして維持し、適切な時点で試験下の混合物の温度を確認する。]検体は好適なフィルター、例えば、 $0.45 \mu\text{m}$ のPVDFフィルター(Millipore)で濾過し、濾液の最初の数ml(2～3ml)を廃棄する。分析はHPLCまたはUV検出により行う。試験はさらなる投与形単位を用いて少なくとも6回繰り返す。

20

【0217】

\* pH4.5用の溶解媒体：pH $4.5 \pm 0.05$ に調整した1Lの緩衝水溶液(750mlの脱イオン水に13.61gのリン酸水素カリウムを溶かし、脱イオン水で1Lに希釈することにより得られる0.1Mリン酸緩衝溶液)

pH1用の溶解媒体：1Lの0.1M塩化水素

30

pH6.8用の溶解媒体：pH $6.8 \pm 0.05$ に調節した1Lの緩衝水溶液(1Lの脱イオン水の6.8gのリン酸水素カリウムと0.9gの水酸化ナトリウムを溶かすことにより得られる0.05Mリン酸緩衝溶液)

【0218】

本発明に従って製造された本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤の例は全て、本発明の特許請求の範囲で示されるような必要な溶解特性を備えていた。結果を下表に示す。

【0219】

溶解データの表

【表 1 4】

	10分後のpH4.5 におけるアリス キレンの溶解特 性	20分後のpH4.5 におけるアリス キレンの溶解特 性溶解	30分後のpH4.5 におけるバルサ ルトンの溶解特 性	60分後のpH4.5 におけるバルサ ルトンの溶解特 性
実施例1.1 バリエーション1	39	70	76	92
実施例1.1 バリエーション2	37	67	77	93
実施例1.1 バリエーション3	50	82	88	100
実施例1.1 バリエーション4	45	82	54	74
実施例1.2 バリエーション1	47	81	76	
実施例1.2 バリエーション2	40	71	77	94
実施例1.3	22	46	44	63
実施例1.4	31	65	55	78(45分)
実施例1.5	27	59	50	58(45分)
実施例2.1	32	69.7	68.3	82.1
実施例3.1	40	72	94.3	102.8
実施例3.2	76	96	98.22	99.5

10

20

## 【0220】

実施例：生物学的等価性の試験

本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤のバイオアベイラビリティを対応する自由用量組み合わせと比較した。試験(固定用量組み合わせ)および参照(自由用量組み合わせ)投与形を被験体に経口投与し、48時間にわたって血漿サンプルを採取した。これらの血漿サンプルのバルサルタンおよびアリスキレン濃度を分析した。統計学的比較は試験品および参照品で得られた最大血漿濃度( $C_{max}$ )と血漿濃度時間曲線下面積(AUC)について行った。

30

## 【0221】

本発明に従って製造されたバルサルタンおよびアリスキレン(160/150mg)の本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤の例を、健常なヒトボランティアにおける非盲検、無作為、単回用量、3期間、クロスオーバー試験で、160mgバルサルタンと150mgアリスキレン錠剤の自由用量組み合わせと比較した。バルサルタンとアリスキレンの固定用量組み合わせ錠剤のバイオアベイラビリティは自由用量組み合わせと比較したところ、AUCおよび $C_{max}$ 比率に関する90%信頼区間はアリスキレンおよびバルサルタンでそれぞれ0.80~1.25の範囲内であった。結果を下表に示す。

40

## 【0222】

溶解データの表

【表 15】

BE試験の タイプ	アリスレ ン平 均AU C比率 (AU Cinf)	%CI (9 0%) AU C	アリスレ ン平均C max比 率	%CI (9 0%) C max	バルサル ン平均A UC比 率 (AU Cinf)	%CI (9 0%) A UC	バルサル ン平均C max比 率	%CI (9 0%) C max
実施例1.1 バリエーション4 被験体n=42	0.90	0.79- 1.02	0.71	0.58- 0.86	1.07	0.99- 1.17	1.00	0.88- 1.13
実施例1.3 被験体n=42	0.94	0.83- 1.07	0.72	0.60- 0.88	1.01	0.91- 1.12	0.91	0.77- 1.08
実施例1.4 n=36	0.90	0.81- 1.01	0.74	0.62- 0.89	1.03	0.92- 1.15	0.97	0.84- 1.12
実施例1.5 被験体n=78	1.00	0.92- 1.09	0.97	0.85- 1.10	1.11	1.02- 1.19	1.09	0.98- 1.20
実施例2.1 被験体n=85	1.05	0.97- 1.14	1.02	0.90- 1.15	1.04	0.98- 1.11	1.03	0.94- 1.14

10

20

## 【0223】

略号：

C<sub>max</sub> = 単回用量投与 (ng/mL) 後に見られた血漿薬剤濃度の最大値 (ピーク)

AUC = 血漿濃度時間曲線下面積

CI = 信頼区間

AUC<sub>0 - ∞</sub> = AUC<sub>inf = 0</sub> から無限大までの AUC (ng・hr/mL)AUC<sub>0 - t<sub>last</sub></sub> = 0 から最後の測定可能な濃度の採取時間 (t<sub>last</sub>) までの AUC (ng・hr/mL)



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2008/077416
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/165 A61K31/41 A61K45/06 A61K9/20 A61K9/24 A61K9/48 A61K9/50		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NOVARTIS: "NCT00416728 - BIOAVAILABILITY OF ALISKIREN AND VALSARTAN AS A SINGLE TABLET VS. THE SAME DOSES OF THE TWO DRUGS GIVEN SEPARATELY TO HEALTHY SUBJECTS" INTERNET CITATION, [Online] XP002437880 Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00416728">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00416728</a> [retrieved on 2007-06-15] the whole document	1-26, 29-38
X	WO 2006/116435 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; WEBB RANDY LEE [US]) 2 November 2006 (2006-11-02)  claim 35; examples 1-8	1-11, 24-26, 29, 30, 33-36
-/--		
<input checked="" 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 document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  28 May 2009		Date of mailing of the international search report  08/06/2009
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Lemarchand, Aude

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/077416

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/086456 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; WEBB RANDY LEE [US]; K SAN) 17 August 2006 (2006-08-17)  claim 16; examples 1-9	1-11, 24-26, 29,30, 33-36
X	WO 02/40007 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]; HEWITT WILLIAM [U] 23 May 2002 (2002-05-23) cited in the application the whole document	1-11, 24-26, 29,30, 33-36
A	US 2006/018960 A1 (RIGASSI-DIETRICH PETRA G [CH] ET AL) 26 January 2006 (2006-01-26) example 3	1-38
A	WO 2005/089729 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; RIGASSI-DIETRICH PETRA GI) 29 September 2005 (2005-09-29) cited in the application examples 1,2	1-38
A	WO 97/49394 A (CIBA GEIGY AG [CH]; WAGNER ROBERT FRANK [US]; KATAKUSE YOSHIMITSU [JP]) 31 December 1997 (1997-12-31) cited in the application the whole document	1-38

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/077416

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006116435 A	02-11-2006	AU 2006241219 A1	02-11-2006
		CA 2605771 A1	02-11-2006
		CN 101166523 A	23-04-2008
		EP 1877045 A2	16-01-2008
		JP 2008539250 T	13-11-2008
		KR 20080000624 A	02-01-2008
WO 2006086456 A	17-08-2006	AR 053809 A1	23-05-2007
		AU 2006212772 A1	17-08-2006
		CA 2596485 A1	17-08-2006
		EP 1863467 A2	12-12-2007
		JP 2008530101 T	07-08-2008
		KR 20070102544 A	18-10-2007
US 2008119557 A1	22-05-2008		
WO 0240007 A	23-05-2002	AT 317692 T	15-03-2006
		AT 397445 T	15-06-2008
		AU 2368002 A	27-05-2002
		AU 2002223680 B2	07-04-2005
		BR 0115411 A	17-08-2004
		CA 2428647 A1	23-05-2002
		CN 1474690 A	11-02-2004
		CN 101091703 A	26-12-2007
		CN 101264072 A	17-09-2008
		CN 101264073 A	17-09-2008
		CZ 299749 B6	12-11-2008
		DE 60117295 T2	17-08-2006
		DK 1341533 T3	08-05-2006
		DK 1602370 T3	22-09-2008
		EC SP034603 A	25-06-2003
		EP 1341533 A1	10-09-2003
		EP 1602370 A2	07-12-2005
		EP 1915993 A1	30-04-2008
		EP 1930000 A1	11-06-2008
		ES 2256335 T3	16-07-2006
		ES 2308347 T3	01-12-2008
		HK 1059212 A1	08-12-2006
		HK 1089356 A1	30-04-2009
		HU 0301841 A2	29-09-2003
		JP 2004513920 T	13-05-2004
		KR 20080011355 A	01-02-2008
		KR 20080096715 A	31-10-2008
		KR 20080097488 A	05-11-2008
		MX PA03004358 A	19-08-2003
		NO 200322233 A	16-05-2003
		NZ 525795 A	24-03-2005
		NZ 537691 A	26-01-2007
NZ 550896 A	30-06-2008		
NZ 550897 A	28-03-2008		
NZ 550898 A	31-07-2008		
PL 361404 A1	04-10-2004		
PT 1341533 E	30-06-2006		
RU 2310443 C2	20-11-2007		
RU 2346703 C2	20-02-2009		
SG 135969 A1	29-10-2007		
SI 1341533 T1	31-08-2006		
SI 1602370 T1	31-10-2008		
SK 5842003 A3	04-11-2003		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/077416

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0240007	A	ZA 200303497 A	28-04-2004
US 2006018960	A1	26-01-2006 NONE	
WO 2005089729	A	29-09-2005	
		AR 048431 A1	26-04-2006
		AU 2005224010 A1	29-09-2005
		BR PI0508833 A	14-08-2007
		CA 2554633 A1	29-09-2006
		CN 1997354 A	11-07-2007
		EC SP066807 A	16-11-2006
		EP 1729736 A2	13-12-2006
		JP 2007529456 T	25-10-2007
		KR 20070006776 A	11-01-2007
WO 9749394	A	31-12-1997	
		AR 059324 A2	26-03-2008
		AT 371449 T	15-09-2007
		AT 276750 T	15-10-2004
		AU 724998 B2	05-10-2000
		AU 3340297 A	14-01-1998
		BR 9709956 A	10-08-1999
		CA 2259148 A1	31-12-1997
		CN 1475207 A	18-02-2004
		CN 1232394 A	20-10-1999
		CN 1951372 A	25-04-2007
		CY 2553 B1	02-07-2008
		CZ 9804269 A3	17-03-1999
		DE 69730834 D1	28-10-2004
		DE 69730834 T2	06-10-2005
		DE 69738089 T2	21-05-2008
		DK 1410797 T3	15-10-2007
		EP 1776953 A1	25-04-2007
		EP 2055301 A1	06-05-2009
		EP 0914119 A2	12-05-1999
		ES 2290400 T3	16-02-2008
		ES 2231873 T3	16-05-2005
		HK 1019858 A1	20-05-2005
		HU 0203374 A2	28-05-2004
		ID 17553 A	08-01-1998
		JP 2000506540 T	30-05-2000
		JP 2003231634 A	19-08-2003
		JP 2007238637 A	20-09-2007
		KR 20000022111 A	25-04-2000
		KR 20050092054 A	16-09-2005
		KR 20060079260 A	05-07-2006
		KR 20080014149 A	13-02-2008
		NO 986056 A	22-12-1998
		NO 20041287 A	26-03-2004
		NZ 333385 A	29-09-2000
		NZ 524346 A	24-09-2004
		PL 330709 A1	24-05-1999
		PL 188271 B1	31-01-2005
		PT 1410797 E	03-12-2007
		PT 914119 E	28-02-2005
		RU 2203054 C2	27-04-2003
		RU 2294743 C2	10-03-2007
		SI 1410797 T1	31-08-2008
		SK 178498 A3	11-06-1999

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2008/077416

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		TR 9802698 T2	21-04-1999
WO 9749394 A		TW 473394 B	21-01-2002
		US 6294197 B1	25-09-2001
		ZA 9705673 A	29-12-1997

---

## 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 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(31) 優先権主張番号 60/975,925

(32) 優先日 平成19年9月28日(2007.9.28)

(33) 優先権主張国 米国(US)

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, KM, KN, KP, KR, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72) 発明者 ラルフ・アルテンブルガー

ドイツ79591 アイメルディンゲン、ミュレヴェーク9番

(72) 発明者 マギー・バビオル・ソニエ

フランス、エフ - 68130 ジェットジャン、リュ・デ・シャンブ16番

(72) 発明者 ニコレ・バルゲンダ

ドイツ49196 パート・ラエル、ツム・マイヤーホーフ7番

(72) 発明者 ミハエラ・アンナ・マリア・ボック

ドイツ79104 フライブルク、ラインシュトラッセ14番

(72) 発明者 ザビーネ・アドラー

ドイツ79104 フライブルク、ヴォルフリンシュトラッセ5ツェー番

(72) 発明者 ブルーノ・ブス

ドイツ27711 オスターホルツ - シャルムベック、ヴィヒェルンシュトラッセ30番

(72) 発明者 カトリーヌ・カルディ

スイス、ツェーハー - 4125リーヘン、ゴーテンシュトラッセ23番

(72) 発明者 インドラジト・ゴージュ

アメリカ合衆国07054 ニュージャージー州パーシパニー、ケイ - 19、ニュー・ロード130番

(72) 発明者 シュテファン・ヒルシュ

ドイツ79539 レラハ、テオドル - ホイス - シュトラッセ21アー番

(72) 発明者 パトリス・フランソワ・ケレル

フランス、エフ - 68640 ムエシュパッハ、リュ・ドゥ・ラ・ガル29番

(72) 発明者 ヒャル・コホハル

スイス、ツェーハー - 4053バーゼル、ファルケンシュタインナーシュトラッセ40番

(72) 発明者 リ・ショウフェン

アメリカ合衆国07920 ニュージャージー州バスキング・リッジ、ハニーマン・ロード20番

(72) 発明者 ニコレッタ・ロツジャ

スイス、ツェーハー - 4058バーゼル、ショーレンヴェーク32番

- (72)発明者 アモル・シン・マサル  
アメリカ合衆国 0 7 9 2 1 ニュージャージー州ベッドミンスター、ティンバーブルック・ドライブ  
5 0 7 番
- (72)発明者 ジュリアン・テールミト  
フランス、エフ - 6 8 3 3 0 ウナング、クアイ・デュ・ラン 2 番
- (72)発明者 ウェイ・キン・トン  
アメリカ合衆国 0 7 9 2 0 ニュージャージー州バスキング・リッジ、ウェリントン・ドライブ 1 番
- (72)発明者 スタ・ビッパグンタ  
アメリカ合衆国 0 7 9 5 0 ニュージャージー州モリス・プレインズ、パトリオッツ・ロード 1 9 4  
番
- (72)発明者 ウェン・ホン  
アメリカ合衆国 0 7 0 9 0 ニュージャージー州ウエストフィールド、モス・アベニュー 2 2 番
- (72)発明者 マリー・クリスティーヌ・ウォル  
フランス、エフ - 6 8 3 0 0 サン・ルイ、リュ・デュ・ラン 4 3 番
- (72)発明者 ジェイ・パーシバン・ラクシュマン  
アメリカ合衆国 0 8 8 0 7 ニュージャージー州ブリッジウォーター、キャンドルウィック・レイン  
1 6 9 番
- (72)発明者 ジェイムズ・コワルスキー  
アメリカ合衆国 0 8 5 0 2 ニュージャージー州ベル・ミード、サミット・ロード 3 8 番
- F ターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC01 CC11 CC17 DD26 DD29 DD38 DD41 DD55  
EE16 EE31 EE32 FF05 FF06 FF09 FF28 FF31 FF33 GG12  
4C086 AA01 AA02 BC62 MA35 MA52 NA05 NA12 ZA08 ZA15 ZA16  
ZA36 ZA42 ZA81 ZC20 ZC75  
4C206 AA01 AA02 GA07 MA55 MA72 NA05 NA12 ZA08 ZA15 ZA16  
ZA36 ZA42 ZA81 ZC20 ZC75