

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6321131号
(P6321131)

(45) 発行日 平成30年5月9日 (2018.5.9)

(24) 登録日 平成30年4月13日 (2018.4.13)

(51) Int. Cl. F I

A 6 1 K 31/4422 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 31/4422

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/38

請求項の数 4 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-256790 (P2016-256790)	(73) 特許権者	593030071
(22) 出願日	平成28年12月28日 (2016.12.28)		大原薬品工業株式会社
(65) 公開番号	特開2018-2699 (P2018-2699A)		滋賀県甲賀市甲賀町烏居野121番地15
(43) 公開日	平成30年1月11日 (2018.1.11)	(74) 代理人	100153394
審査請求日	平成29年5月23日 (2017.5.23)		弁理士 謝 卓峰
(31) 優先権主張番号	特願2016-25015 (P2016-25015)	(74) 代理人	100116311
(32) 優先日	平成28年2月12日 (2016.2.12)		弁理士 元山 忠行
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	東郷 太一郎
(31) 優先権主張番号	特願2016-128121 (P2016-128121)		滋賀県甲賀市甲賀町烏居野121-15
(32) 優先日	平成28年6月28日 (2016.6.28)		大原薬品工業株式会社
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		
早期審査対象出願		審査官	今村 明子
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アムロジピン含有配合錠の溶出性改善方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体を含むイルベサルタンの造粒物を含み、アムロジピンベシル酸塩である原薬を含み、カルメロース、カルメロースカルシウム、及びカルメロースナトリウムから選択される崩壊剤を含む、配合錠。

【請求項2】

崩壊剤がカルメロース又はカルメロースカルシウムである、請求項1に記載の配合錠。

【請求項3】

素錠である、請求項1又は2に記載の配合錠。

【請求項4】

請求項1又は2に記載の配合錠である素錠がフィルムコーティング層で覆われた、フィルムコーティング錠。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は原薬としてアムロジピン又は其の塩（特にアムロジピンベシル酸塩）を含有する配合錠（特に原薬としてイルベサルタンを共に含有するもの）に関するものであり、アムロジピンの溶出性を改善するための詳細な方法を提示するものである。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

アムロジピン（一般名）は、化学名が 2 - (2 - アミノエトキシメチル) - 4 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 - メチルピリジン - 3 , 5 - ジカルボン酸 3 - エチル 5 - メチルと記される持続性カルシウム拮抗薬であり、一般的にベンゼンスルホン酸との塩、即ちアムロジピンベシル酸塩が特に好ましく治療に用いられている。また、イルベサルタン（一般名）は、化学名が 2 - ブチル - 3 - { 4 - [2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] ベンジル } - 1 , 3 - ジアザスピロ [4 . 4] ノン - 1 - エン - 4 - オンと記される長期作用性アンギオテンシン II 受容体拮抗剤である。イルベサルタン / アムロジピンベシル酸塩の配合錠は、有用な高血圧治療薬として医療現場で広く提供されている（非特許文献 1 等参考）。

10

【 0 0 0 3 】

イルベサルタン / アムロジピンベシル酸塩の配合錠については、以下の先行特許文献 1 ~ 3 で製剤処方及び製造方法が紹介されている。

特許文献 1 では、イルベサルタンを含む顆粒と、其の顆粒外に位置して物理的に分離されたアムロジピンベシル酸塩を含有する錠剤が記載され、其の錠剤は長期保存条件下での原薬の化学的な安定性が高いことが示されている。特許文献 2 では、イルベサルタンを含む湿式造粒された造粒物と、アムロジピンベシル酸塩、ポリビニルアルコールを含有する錠剤が記載され、其の錠剤は 30 分溶出率が良好であることが示されている。特許文献 3 では、イルベサルタンを含む湿式造粒された造粒物と、アムロジピンベシル酸塩、ヒドロキシプロピルセルロースやヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール等から選ばれる結合剤を含有する錠剤が記載され、其の錠剤は高湿度保存条件下での原薬の化学的な安定性が高いことが示されている。

20

尚、関連する特許文献として、特許文献 4 ではオルメサルタンメドキシミル / アムロジピンベシル酸塩の配合錠が記載され、特許文献 5 ではアムロジピンベシル酸塩と種々の崩壊剤を含有する錠剤が記載されている。

【 0 0 0 4 】

本発明者は先行技術を踏まえて、より高品質なイルベサルタン / アムロジピンベシル酸塩の配合錠を製造することを目指して、原薬の溶出性を改善する技術的手段の開発を目指した。

【 先行技術文献 】

30

【 特許文献 】

【 0 0 0 5 】

【 特許文献 1 】 特許第 5 7 6 3 0 6 3 号公報

【 特許文献 2 】 特許第 5 4 2 1 9 4 5 号公報

【 特許文献 3 】 特開 2 0 1 3 - 7 5 8 9 3 号公報

【 特許文献 4 】 特許第 5 3 4 4 6 2 0 号公報

【 特許文献 5 】 特開 2 0 1 5 - 1 4 7 8 1 2 号公報

【 非特許文献 】

【 0 0 0 6 】

【 非特許文献 1 】 「アイミクス（登録商標）配合錠 L D アイミクス（登録商標）配合錠 H D」医薬品インタビューフォーム 2016 年 1 月改訂（第 8 版）

40

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

本発明は、アムロジピンベシル酸塩の溶出速度が有意に改善された配合錠を製造するための技術的手段を提供するものである。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

本発明者は、上記の課題を解決するべく鋭意検討した結果、イルベサルタン / アムロジピンベシル酸塩の配合錠において崩壊剤であるカルメロースを含有した場合には、アムロ

50

ジピンベシル酸塩の溶出速度が有意に改善されることを見出した。本発明者はその知見に基づいて更に鋭意検討を重ね、下記の本発明を完成するに至った。

【 0 0 0 9 】

すなわち本発明は、アムロジピンベシル酸塩である原薬と特定の崩壊剤を含む配合錠に関するものであり、好適な形態は以下(1)～(6)において記述されるものである。

(1) アムロジピンベシル酸塩である原薬を含み、カルメロース、カルメロースカルシウム、及びカルメロースナトリウムから選択される崩壊剤を含む、配合錠。

(2) 崩壊剤がカルメロースである、前記(1)に記載の配合錠。

(3) 素錠又は口腔内崩壊錠である、前記(1)又は(2)に記載の配合錠。

(4) 前記(1)又は(2)に記載の配合錠である素錠がフィルムコーティング層で覆われた、フィルムコーティング錠。

10

(5) イルベサルタンである原薬を含む、前記(1)～(4)のいずれかに記載の配合錠。

(6) アムロジピンベシル酸塩でない原薬を含有する造粒物を含む配合錠であって、其の造粒物中に結晶セルロース又はクロスポピドンが含有されている、前記(1)～(5)のいずれかに記載の配合錠。

【発明の効果】

【 0 0 1 0 】

本発明のアムロジピンベシル酸塩を含有する配合錠は、アムロジピンベシル酸塩の溶出速度が有意に改善された効果をもち、医療現場に高品質な錠剤を提供することを可能にする。

20

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 1 】

以下で本発明の、アムロジピンベシル酸塩である原薬と特定の崩壊剤を含む配合錠の処方及び製造方法、を詳細に説明する。但し以下の記載は本発明を説明するための例示であり、本発明をこの記載範囲にのみ特別限定する趣旨ではない。

【 0 0 1 2 】

<錠剤の形態>

本発明の錠剤は、2以上の原薬を含む配合錠であり、素錠(フィルムコーティング層や糖衣層等で覆われていない、打錠等により成形したままの錠剤を指す。以下同じ。)であることが好ましく、特に好ましくは素錠である口腔内崩壊錠である。本発明の錠剤に係る素錠は、フィルムコーティング層で被覆することでフィルムコーティング錠とすることが可能である。

30

また、本発明に係る口腔内崩壊錠は口腔内崩壊時間が60秒未満のものであり、40秒未満であるものが特に好ましい。

本発明に係る錠剤の形状は特に限定されず、円形錠{円形平錠(隅角錠等含む)、円形R錠(隅角錠、2段R錠等含む)等}や異形錠等のいずれの形状でもよいが、円形R錠であることが好ましい。

【 0 0 1 3 】

<原薬の物性>

40

本発明の錠剤は原薬として、アムロジピンベシル酸塩と、アムロジピンベシル酸塩でない原薬を一以上含む。アムロジピンベシル酸塩でない原薬の例としては、オルメサルタンメドキシミル、イルベサルタン、バルサルタン等が挙げられるが、特に好ましくはイルベサルタンである。

本発明の錠剤の製造に使用されるアムロジピンベシル酸塩のメディアン径(d_{50})は0.1～100.0 μm が好ましく、より好ましくは1.0～50.0 μm である。アムロジピンベシル酸塩は、必要に応じて適宜乾式又は湿式粉碎を行い、任意の粒子径に調整することも可能である。アムロジピンベシル酸塩は錠剤全重量に対して好ましくは1.0～15.0重量%の範囲で素錠中に含有され、より好ましくは2.0～10.0重量%の範囲で素錠中に含有される。

50

本発明の錠剤の製造に使用されるイルベサルタンのメディアン径 (d_{50}) は $1.0 \sim 100.0 \mu\text{m}$ が好ましく、より好ましくは $5.0 \sim 50.0 \mu\text{m}$ である。イルベサルタンは、必要に応じて適宜乾式又は湿式粉碎を行い、任意の粒子径に調整することも可能である。イルベサルタンは錠剤全重量に対して好ましくは $25.0 \sim 70.0$ 重量%の範囲で素錠中に含有され、より好ましくは $35.0 \sim 65.0$ 重量%の範囲で素錠中に含有される。

【0014】

< 錠剤の製造に使用可能な医薬添加剤 >

本発明の錠剤の製造に用いられる、医薬的に許容可能な医薬添加剤としては、通常使用されている賦形剤、崩壊剤、結合剤、可塑剤、滑沢剤、矯味剤、界面活性剤、着色剤、コーティング剤等が使用できる。

10

【0015】

< 賦形剤 >

本発明に係る賦形剤は、例えば、乳糖水和物、結晶セルロース、無水乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン等から選ばれ、好ましくはD-マンニトール、トウモロコシデンプンから選ばれる。賦形剤は素錠の全重量に対して好ましくは $25.0 \sim 60.0$ 重量%の範囲で素錠中に含有される。

【0016】

< 崩壊剤 >

本発明に係る崩壊剤は、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、結晶セルロース等から選ばれ、好ましくはカルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウムから選ばれる。崩壊剤は素錠の全重量に対して好ましくは $2.0 \sim 30.0$ 重量%、より好ましくは $8.0 \sim 25.0$ 重量%、さらに好ましくは $12.0 \sim 20.0$ 重量%の範囲で素錠中に含有される。

20

本発明の錠剤に含まれる特定の崩壊剤は、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウムから選ばれるが、好ましくはカルメロース又はカルメロースカルシウムであり、最も好ましくはカルメロースである。特定の崩壊剤は素錠の全重量に対して $1.0 \sim 15.0$ 重量%、好ましくは $2.0 \sim 10.0$ 重量%の範囲で素錠中に含有される。

30

【0017】

< 結合剤 >

本発明に係る結合剤は、例えば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、糊化デンプン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体等から選ばれ、好ましくはポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体である。結合剤は素錠の全重量に対して $0.05 \sim 10.0$ 重量%の範囲で素錠中に含有されることが好ましい。

【0018】

< 滑沢剤 >

本発明に係る滑沢剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム等から選ばれ、好ましくはステアリン酸マグネシウムである。滑沢剤は素錠の全重量に対して $0.5 \sim 3.0$ 重量%の範囲で素錠中に含有されることが好ましい。

40

【0019】

< 矯味剤 >

本発明に係る矯味剤は、例えばスクラロース、ソルビトール、トレハロース、フマル酸、フマル酸ナトリウム等から選ばれ、好ましくはスクラロースである。矯味剤は素錠の全重量に対して $1.0 \sim 10.0$ 重量%の範囲で素錠中に含有されることが好ましい。

【0020】

50

< コーティング剤 >

本発明に係るコーティング剤は、ヒプロメロース、エチルセルロース、エチルセルロース分散液、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、ジメチルアミノメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー等から選ばれ、好ましくはエチルセルロース又はエチルセルロース水分分散液である。コーティング剤は錠剤の全重量に対して0.05～10.0重量%の範囲で錠剤中に含有されることが好ましい。

【0021】

< 着色剤 >

本発明に係る着色剤は、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、赤色3号、黄色4号、黄色5号、赤色3号アルミニウムレーキ、黄色4号アルミニウムレーキ、黄色5号アルミニウムレーキ等から選ばれ、好ましくは酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄又は黄色4号アルミニウムレーキである。着色剤は錠剤の全重量に対して0.01～10.0重量%の範囲で錠剤中に含有されることが好ましい。

【0022】

< 造粒物の構成及び製造方法 >

本発明の錠剤は造粒物を含む場合があり、造粒物は結合剤を含有する溶液を用いて攪拌造粒や流動層造粒、噴霧乾燥造粒等の方法によって製造することが可能である。本発明の錠剤に係る造粒物は、アムロジピンベシル酸塩又はアムロジピンベシル酸塩でない原薬を含む。アムロジピンベシル酸塩を含む造粒物においてはコーティング剤で被覆した被覆造粒物とすることが可能であり、其の具体的な製造方法例として流動層コーティング法（ワースター法を含む）等が挙げられる。造粒物（好適にはアムロジピンベシル酸塩でない原薬を含むもの）には崩壊剤（カルメロースは除く。）を適量（好適には造粒物全重量に対して10.0～20.0重量%）含むことが好ましく、特に結晶セルロース又はクロスポピドンである崩壊剤を含むことが好ましい。カルメロース等の特定の崩壊剤は錠剤中において造粒物中又は造粒物外のどちら側に含有されていても構わない。

【0023】

< 錠剤の製造方法 >

本発明の錠剤である素錠は、一般的な製造方法によって作成することが可能であり、例えば以下の製造方法によって作成することが可能である。

まず、イルベサルタン、賦形剤、崩壊剤、矯味剤を混合した粉末に水に溶解した結合剤を加えて湿式高速攪拌造粒を行って造粒物を製造する。本発明で使用する高速攪拌造粒機は、例えば、バーチカルグラニュレーター（株式会社パウレック）やハイスピードミキサー（アーステクニカ）である。更に、前記造粒物を、アムロジピンベシル酸塩（又は、アムロジピンベシル酸塩を含有する造粒物）、崩壊剤及び滑沢剤等と混合した後に打錠機によって圧縮成形して錠剤とする。さらに、得られた錠剤に通気型パン式コーティング装置等によってフィルムコーティング層の被覆を施してもよい。

【0024】

以下に実施例等により本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例等に限定されるものではない。

【実施例1】

【0025】

< イルベサルタン造粒物の製造 >

イルベサルタン150.0g（HUAHAI製）、D-マンニトール59.7g（マンニットC/三菱商事フードテック製）、トウモロコシデンプン30.0g（局方コーンスターチホワイト/日本コーンスターチ製）及びクロスポピドン15.0g（CL-SF/BASF製）を高速攪拌造粒機（VG-01型/パウレック製）に投入し、PVA共重合体0.3g（POVACOAT Type F/大同化成工業製）を精製水65gに溶解した液を滴下して造粒した。引き続き、解砕機（コーミルQC-197S/パウレック製）にて直径4mmのスクリーンを用いて湿式整粒した後、流動層乾燥機（MP-01型/パウレック製）に投入して給気温度80で排気温度が35になるまで乾燥した。乾燥

後、解砕機（コーミルQC-197S / パウレック製）にて直径1mmのスクリーンを用いて乾式解砕してイルベサルタン造粒物品を得た。

【実施例2】

【0026】

実施例1で得られたイルベサルタン造粒物品170.0g、アムロジピンベシル酸塩13.87g（Moehs製）、トウモロコシデンプン4.13g（局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製）、カルメロース10.0g（NS-300 / ニチリン化学工業製）及びステアリン酸マグネシウム2.0g（太平化学産業製）と共に混合し、打圧800kgfで打錠して1錠質量200.0mg、直径8mmの錠剤（円形R錠）を得た。

10

【実施例3】

【0027】

イルベサルタン150.0g（HUAHAI製）、D-マンニトール59.7g（マンニットC / 三菱商事フードテック製）、トウモロコシデンプン30.0g（局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製）及びカルメロース15.0g（NS-300 / ニチリン化学製）を高速攪拌造粒機（VG-01型 / パウレック製）に投入し、PVA共重合体0.3g（POVACOAT Type F / 大同化成工業製）を精製水65gに溶解した液を滴下して造粒した。引き続き、解砕機（コーミルQC-197S / パウレック製）にて直径4mmのスクリーンを用いて湿式整粒した後、流動層乾燥機（MP-01型 / パウレック製）に投入して給気温度80℃で排気温度が35℃になるまで乾燥した。乾燥後、解砕機（コーミルQC-197S / パウレック製）にて直径1mmのスクリーンを用いて乾式解砕してイルベサルタン造粒物品を得た。得られた造粒物品170.0g、アムロジピンベシル酸塩13.87g（Moehs製）、トウモロコシデンプン4.13g（局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製）及びステアリン酸マグネシウム2.0g（太平化学産業製）と共に混合し、打圧800kgfで打錠して1錠質量190.0mg、直径8mmの錠剤（円形R錠）を得た。

20

【実施例4】

【0028】

イルベサルタン150.0g（HUAHAI製）、D-マンニトール59.7g（マンニットC / 三菱商事フードテック製）、結晶セルロース30.0g（UF-711 / 旭化成ケミカルズ製）及びカルメロース15.0g（NS-300 / ニチリン化学製）を高速攪拌造粒機（VG-01型 / パウレック製）に投入し、PVA共重合体0.3g（POVACOAT Type F / 大同化成工業製）を精製水65gに溶解した液を滴下して造粒した。引き続き、解砕機（コーミルQC-197S / パウレック製）にて直径4mmのスクリーンを用いて湿式整粒した後、流動層乾燥機（MP-01型 / パウレック製）に投入して給気温度80℃で排気温度が35℃になるまで乾燥した。乾燥後、解砕機（コーミルQC-197S / パウレック製）にて直径1mmのスクリーンを用いて乾式解砕してイルベサルタン造粒物品を得た。得られた造粒物品170.0g、アムロジピンベシル酸塩13.87g（Moehs製）、トウモロコシデンプン4.13g（局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製）及びステアリン酸マグネシウム2.0g（太平化学産業製）と共に混合し、打圧800kgfで打錠して1錠質量190.0mg、直径8mmの錠剤（円形R錠）を得た。

30

40

【実施例5】

【0029】

イルベサルタン150.0g（HUAHAI製）、D-マンニトール59.7g（マンニットC / 三菱商事フードテック製）、クロスボビドン30.0g（CL-SF / BASF製）及びカルメロース15.0g（NS-300 / ニチリン化学製）を高速攪拌造粒機（VG-01型 / パウレック製）に投入し、PVA共重合体0.3g（POVACOAT Type F / 大同化成工業製）を精製水65gに溶解した液を滴下して造粒した。引き続き、解砕機（コーミルQC-197S / パウレック製）にて直径4mmのスクリーン

50

を用いて湿式整粒した後、流動層乾燥機（MP - 01型 / パウレック製）に投入して給気温度80 で排気温度が35 になるまで乾燥した。乾燥後、解砕機（コーミルQC - 197S / パウレック製）にて直径1mmのスクリーンを用いて乾式解砕してイルベサルタン造粒物品を得た。得られた造粒物品170.0g、アムロジピンベシル酸塩13.87g（Moehs製）、トウモロコシデンプン4.13g（局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製）及びステアリン酸マグネシウム2.0g（太平化学産業製）と共に混合し、打圧800kgfで打錠して1錠質量190.0mg、直径8mmの錠剤（円形R錠）を得た。

【実施例6】

【0030】

イルベサルタン150.0g（HUAHAI製）、D - マンニトール67.2g（マンニットC / 三菱商事フードテック製）、結晶セルロース30.0g（UF - 711 / 旭化成ケミカルズ製）及びカルメロース7.5g（NS - 300 / ニチリン化学製）を高速攪拌造粒機（VG - 01型 / パウレック製）に投入し、PVA共重合体0.3g（POVACOA Type F / 大同化成工業製）を精製水65gに溶解した液を滴下して造粒した。引き続き、解砕機（コーミルQC - 197S / パウレック製）にて直径4mmのスクリーンを用いて湿式整粒した後、流動層乾燥機（MP - 01型 / パウレック製）に投入して給気温度80 で排気温度が35 になるまで乾燥した。乾燥後、解砕機（コーミルQC - 197S / パウレック製）にて直径1mmのスクリーンを用いて乾式解砕してイルベサルタン造粒物品を得た。得られた造粒物品170.0g、アムロジピンベシル酸塩13.87g（Moehs製）、トウモロコシデンプン4.13g（局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製）及びステアリン酸マグネシウム2.0g（太平化学産業製）と共に混合し、打圧800kgfで打錠して1錠質量190.0mg、直径8mmの錠剤（円形R錠）を得た。

【実施例7】

【0031】

イルベサルタン150.0g（HUAHAI製）、D - マンニトール71.7g（マンニットC / 三菱商事フードテック製）、トウモロコシデンプン30.0g（局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製）、クロスボビドン15.0g（CL - SF / BASF製）、カルメロース15.0g（NS - 300 / ニチリン化学工業製）及びスクラロース15.0g（スクラロース（P） / 三栄原エフ・エフ・アイ製）を高速攪拌造粒機（VG - 01型 / パウレック製）に投入し、PVA共重合体0.3g（POVACOA Type F / 大同化成工業製）を精製水65.0gに溶解した液を滴下して造粒した。引き続き、解砕機（コーミルQC - 197S / パウレック製）にて直径4mmのスクリーンを用いて湿式整粒した後、流動層乾燥機（MP - 01型 / パウレック製）に投入して給気温度80 で排気温度が35 になるまで乾燥した。乾燥後、解砕機（コーミルQC - 197S / パウレック製）にて直径1mmのスクリーンを用いて乾式解砕してイルベサルタン造粒物品を得た。

アムロジピンベシル酸塩346.75g（Moehs製）及びトウモロコシデンプン73.25g（局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製）を流動層造粒機（MP - 01型 / パウレック製）に投入し、PVA共重合体12.5g（POVACOA Type F / 大同化成工業製）を精製水300gに溶解した液を噴霧し、給気温度75 で造粒した。引き続きエチルセルロース水分散液150.0g（アクアコートECD / FMC製）、D - マンニトール11.25g（マンニットC / 三菱商事フードテック製）及びクエン酸トリエチル11.25g（シトロフレックス2 SC - 60 / 森村産業製）を分散した液を噴霧し、給気温度75 でコーティング（被覆）した。引き続き、給気温度85 で排気温度が35 になるまで乾燥した後、網目30meshのステンレス製篩で篩過してアムロジピンベシル酸塩被覆造粒物品を得た。

上記によって得られたイルベサルタン造粒物品198.0g、アムロジピンベシル酸塩被覆造粒物品20.0g、クロスボビドン10.0g（CL - SF / BASF製）及びス

10

20

30

40

50

テアリン酸マグネシウム 2.0 g (太平化学産業製) と共に混合し、ロータリー式打錠機 (VIRGO 型 / 菊水製作所製) にて、打圧 600 kgf で打錠して 1 錠質量 230.0 mg、直径 9.5 mm、硬度 39 N、口腔内崩壊時間 36 秒の口腔内崩壊錠 (円形 2 段 R 錠) を得た。

【実施例 8】

【0032】

イルベサルタン 150.0 g (HUAHAI 製)、D-マンニトール 71.7 g (マンニット C / 三菱商事フードテック製)、トウモロコシデンプン 30.0 g (局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製)、クロスポビドン 15.0 g (CL-SF / BASF 製) 及びスクラロース 15.0 g (スクラロース (P) / 三栄原エフ・エフ・アイ製) を高速攪拌造粒機 (VG-01 型 / パウレック製) に投入し、PVA 共重合体 0.3 g (POVACOAT Type F / 大同化成工業製) を精製水 65.0 g に溶解した液を滴下して造粒した。引き続き、解砕機 (コーミル QC-197S / パウレック製) にて直径 4 mm のスクリーンを用いて湿式整粒した後、流動層乾燥機 (MP-01 型 / パウレック製) に投入して給気温度 80 で排気温度が 35 になるまで乾燥した。乾燥後、解砕機 (コーミル QC-197S / パウレック製) にて直径 1 mm のスクリーンを用いて乾式解砕してイルベサルタン造粒物品を得た。

10

アムロジピンベシル酸塩 346.75 g (Moehs 製) 及びトウモロコシデンプン 73.25 g (局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製) を流動層造粒機 (MP-01 型 / パウレック製) に投入し、PVA 共重合体 12.5 g (POVACOAT Type F / 大同化成工業製) を精製水 300 g に溶解した液を噴霧し、給気温度 75 で造粒した。引き続きエチルセルロース水分散液 150.0 g (アクアコート ECD / FMC 製)、D-マンニトール 11.25 g (マンニット C / 三菱商事フードテック製) 及びクエン酸トリエチル 11.25 g (シトロフレックス 2 SC-60 / 森村産業製) を分散した液を噴霧し、給気温度 75 でコーティング (被覆) した。引き続き、給気温度 85 で排気温度が 35 になるまで乾燥した後、網目 30 mesh のステンレス製篩で篩過してアムロジピンベシル酸塩被覆造粒物品を得た。

20

上記によって得られたイルベサルタン造粒物品 188.0 g、アムロジピンベシル酸塩被覆造粒物品 20.0 g、カルメロース 10.0 g (NS-300 / ニチリン化学工業製)、クロスポビドン 10.0 g (CL-SF / BASF 製) 及びステアリン酸マグネシウム 2.0 g (太平化学産業製) と共に混合し、ロータリー式打錠機 (VIRGO 型 / 菊水製作所製) にて、打圧 600 kgf で打錠して 1 錠質量 230.0 mg、直径 9.5 mm、硬度 43 N、口腔内崩壊時間 32 秒の口腔内崩壊錠 (円形 2 段 R 錠) を得た。

30

【実施例 9】

【0033】

イルベサルタン 1,200.0 g (HUAHAI 製)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 228.84 g (LH-11 / 信越化学工業製)、クロスカルメロースナトリウム 48.0 g (ND-2HS / ニチリン化学製) 及びカルメロースカルシウム 15.0 g (ECG-505 / ニチリン化学製) を高速攪拌造粒機 (パウレック製 / VG-10 型) に投入し、PVA 共重合体 48.0 g (POVACOAT Type F / 大同化成工業製) を精製水 432 g に溶解した液を滴下して造粒した。引き続き、解砕機 (コーミル QC-197S / パウレック製) にて直径 4 mm のスクリーンを用いて湿式整粒した後、流動層乾燥機 (MP-01 型 / パウレック製) に投入して給気温度 85 で排気温度が 40 になるまで乾燥した。乾燥後、解砕機 (コーミル QC-197S / パウレック製) にて直径 1 mm のスクリーンを用いて乾式解砕してイルベサルタン造粒品を得た。

40

得られたイルベサルタン造粒物品 1452.77 g とアムロジピンベシル酸 76.23 g (Moehs 製)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 330.0 g (NBD-021 / 信越化学工業製)、クロスカルメロースナトリウム 44.0 g (ND-2HS / ニチリン化学製) 及びステアリン酸マグネシウム 22.0 g (太平化学産業製) と共に混合し、打圧 1000 kgf で打錠して 1 錠質量 175.0 mg、直径 8 mm の錠剤 (円形 R

50

錠)を得た。

【実施例10】

【0034】

イルベサルタン1,200g(HUAAHI製)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース145.56g(LH-11/信越化学工業製)、クロスカルメロースナトリウム48.0g(ND-2HS/ニチリン化学製)及びカルメロースカルシウム15.0g(ECG-505/ニチリン化学製)を高速攪拌造粒機(パウレック製/VG-10型)に投入し、PVA共重合体48.0g(POVACOAT Type F/大同化成工業製)を精製水432gに溶解した液を滴下して造粒した。引き続き、解砕機(コーミルQC-197S/パウレック製)にて直径4mmのスクリーンを用いて湿式整粒した後、流動層乾燥機(MP-01型/パウレック製)に投入して給気温度85で排気温度が40になるまで乾燥した。乾燥後、解砕機(コーミルQC-197S/パウレック製)にて直径1mmのスクリーンを用いて乾式解砕してイルベサルタン造粒品を得た。

10

得られたイルベサルタン造粒品1376.43gとアムロジピンベシル酸152.57g(Moehs製)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース330.0g(NBD-021/信越化学工業製)、クロスカルメロースナトリウム44.0g(ND-2HS/ニチリン化学製)及びステアリン酸マグネシウム22.0g(太平化学産業製)と共に混合し、打圧1000kgfで打錠して1錠質量175.0mg、直径8mmの錠剤(円形R錠)を得た。

20

【実施例11】

【0035】

イルベサルタン1,200g(HUAAHI製)、アムロジピンベシル酸塩83.16g(Moehs製)及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース228.84g(LH-11/信越化学工業製)を高速攪拌造粒機(VG-10型/パウレック製)に投入し、PVA共重合体48.0g(POVACOAT Type F/大同化成工業製)を精製水432gに溶解した液を滴下して造粒した。引き続き、解砕機(コーミルQC-197S/パウレック製)にて直径4mmのスクリーンを用いて湿式整粒した後、流動層乾燥機(MP-01型/パウレック製)に投入して給気温度85で排気温度が40になるまで乾燥した。乾燥後、解砕機(コーミルQC-197S/パウレック製)にて直径1mmのスクリーンを用いて乾式解砕しイルベサルタン造粒品を得た。

30

得られたイルベサルタン造粒品1430.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース330.0g(LH-B1/信越化学工業製)、クロスカルメロースナトリウム88.0g(ND-2HS/ニチリン化学製)、カルメロースカルシウム55.0g(ECG-505/ニチリン化学製)及びステアリン酸マグネシウム22.0g(太平化学産業製)と共に混合し、打圧1000kgfで打錠し1錠質量175.0mg、直径8mmの錠剤(円形R錠)を得た。

【実施例12】

【0036】

イルベサルタン1,200g(HUAAHI製)、アムロジピンベシル酸塩166.44g(Moehs製)及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース145.56g(LH-11/信越化学工業製)を高速攪拌造粒機(パウレック製/VG-10型)に投入し、PVA共重合体48.0g(POVACOAT Type F/大同化成工業製)を精製水432gに溶解した液を滴下して造粒した。引き続き、解砕機(コーミルQC-197S/パウレック製)にて直径4mmのスクリーンを用いて湿式整粒した後、流動相乾燥機(MP-01型/パウレック製)に投入して給気温度85で排気温度が40になるまで乾燥した。乾燥後、解砕機(コーミルQC-197S/パウレック製)にて直径1mmのスクリーンを用いて乾式解砕しイルベサルタン造粒品を得た。

40

得られたイルベサルタン造粒品1430.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース330.0g(LH-B1/信越化学工業製)、クロスカルメロースナトリウム88.0g(ND-2HS/ニチリン化学製)、カルメロースカルシウム55.0g(ECG-

50

505 / ニチリン化学製) 及びステアリン酸マグネシウム 22.0 g (太平化学産業製) と共に混合し、打圧 1000 kgf で打錠し 1 錠質量 175.0 mg、直径 8 mm の錠剤 (円形 R 錠) を得た。

【0037】

[比較例 1]

D - マンニトール 170.0 g (グラニトール S / フロイント産業製)、アムロジピンベシル酸塩 13.87 g (Moehs 製)、トウモロコシデンプン 4.13 g (局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製)、クロスポビドン 10.0 g (CL - SF / BASF 製) 及びステアリン酸マグネシウム 2.0 g (太平化学産業製) と共に混合し、打圧 800 kgf で打錠して 1 錠質量 200.0 mg、直径 8 mm の錠剤 (円形 R 錠) を得た。

10

【0038】

[比較例 2]

実施例 1 で得られたイルベサルタン造粒物品 170.0 g、アムロジピンベシル酸塩 13.87 g (Moehs 製)、トウモロコシデンプン 4.13 g (局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製)、クロスポビドン 10.0 g (CL - SF / BASF 製) 及びステアリン酸マグネシウム 2.0 g (太平化学産業製) と共に混合し、打圧 800 kgf で打錠して 1 錠質量 200.0 mg、直径 8 mm の錠剤 (円形 R 錠) を得た。

【0039】

[比較例 3]

20

実施例 1 で得られたイルベサルタン造粒物品 170.0 g、アムロジピンベシル酸塩 13.87 g (Moehs 製)、トウモロコシデンプン 4.13 g (局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 10.0 g (LH - B1 / 信越化学工業製) 及びステアリン酸マグネシウム 2.0 g (太平化学産業製) と共に混合し、打圧 800 kgf で打錠して 1 錠質量 200.0 mg、直径 8 mm の錠剤 (円形 R 錠) を得た。

【0040】

[比較例 4]

実施例 1 で得られたイルベサルタン造粒物品 170.0 g、アムロジピンベシル酸塩 13.87 g (Moehs 製)、トウモロコシデンプン 4.13 g (局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製)、デンプングリコール酸ナトリウム 10.0 g (GLYCOLYS / Roquette 製) 及びステアリン酸マグネシウム 2.0 g (太平化学産業製) と共に混合し、打圧 800 kgf で打錠して 1 錠質量 200.0 mg、直径 8 mm の錠剤 (円形 R 錠) を得た。

30

【0041】

[比較例 5]

実施例 1 で得られたイルベサルタン造粒物品 170.0 g、アムロジピンベシル酸塩 13.87 g (Moehs 製)、トウモロコシデンプン 4.13 g (局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製)、結晶セルロース 10.0 g (UF - 702 / 旭化成ケミカルズ製) 及びステアリン酸マグネシウム 2.0 g (太平化学産業製) と共に混合し、打圧 800 kgf で打錠して 1 錠質量 200.0 mg、直径 8 mm の錠剤 (円形 R 錠) を得た。

40

【0042】

[比較例 6]

イルベサルタン 150.0 g (HUAHAI 製)、D - マンニトール 59.7 g (マンニット C / 三菱商事フードテック製)、トウモロコシデンプン 30.0 g (局方コーンスターチホワイト / 日本コーンスターチ製) 及びクロスポビドン 15.0 g (CL - SF / BASF 製) を高速攪拌造粒機 (VG - 01 型 / パウレック製) に投入し、PVA 共重合体 0.3 g (POVACOAT Type F / 大同化成工業製) を精製水 65 g に溶解した液を滴下して造粒した。引き続き、解砕機 (コーミル QC - 197S / パウレック製

50

）にて直径4 mmのスクリーンを用いて湿式整粒した後、流動層乾燥機（MP-01型／パウレック製）に投入して給気温度80 で排気温度が35 になるまで乾燥した。乾燥後、解砕機（コーミルQC-197S／パウレック製）にて直径1 mmのスクリーンを用いて乾式解砕してイルベサルタン造粒物品を得た。得られた造粒物品170.0 g、アムロジピンベシル酸塩13.87 g（Moehs製）、トウモロコシデンプン4.13 g（局方コーンスターチホワイト／日本コーンスターチ製）、及びステアリン酸マグネシウム2.0 g（太平化学産業製）と共に混合し、打圧800 kgfで打錠して1錠質量190.0 mg、直径8 mmの錠剤（円形R錠）を得た。

【0043】

〔比較例7〕

イルベサルタン150.0 g（HUAHAI製）、D-マンニトール59.7 g（マンニットC／三菱商事フードテック製）、トウモロコシデンプン30.0 g（局方コーンスターチホワイト／日本コーンスターチ製）及びクロスポビドン15.0 g（CL-SF／BASF製）を高速攪拌造粒機（VG-01型／パウレック製）に投入し、PVA共重合体0.3 g（POVACOAT Type F／大同化成工業製）を精製水65 gに溶解した液を滴下して造粒した。引き続き、解砕機（コーミルQC-197S／パウレック製）にて直径4 mmのスクリーンを用いて湿式整粒した後、流動層乾燥機（MP-01型／パウレック製）に投入して給気温度80 で排気温度が35 になるまで乾燥した。乾燥後、解砕機（コーミルQC-197S／パウレック製）にて直径1 mmのスクリーンを用いて乾式解砕してイルベサルタン造粒物品を得た。得られた造粒物品170.0 g、トウモロコシデンプン18.0 g（局方コーンスターチホワイト／日本コーンスターチ製）及びステアリン酸マグネシウム2.0 g（太平化学産業製）と共に混合し、打圧800 kgfで打錠して1錠質量190.0 mg、直径8 mmの錠剤（円形R錠）を得た。

【0044】

〔比較例8〕

アムロジピンベシル酸塩346.75 g（Moehs製）及びトウモロコシデンプン73.25 g（局方コーンスターチホワイト／日本コーンスターチ製）を流動層造粒機（MP-01型／パウレック製）に投入し、PVA共重合体12.5 g（POVACOAT Type F／大同化成工業製）を精製水300 gに溶解した液を噴霧し、給気温度75 で造粒した。引き続きエチルセルローズ水分散液150.0 g（アクアコートECD／FMC製）、D-マンニトール11.25 g（マンニットC／三菱商事フードテック製）及びクエン酸トリエチル11.25 g（シトロフレックス2 SC-60／森村産業製）を分散した液を噴霧し、給気温度75 でコーティング（被覆）した。引き続き、給気温度85 で排気温度が35 になるまで乾燥した後、網目30 meshのステンレス製篩で篩過してアムロジピンベシル酸塩被覆造粒物品を得た。

上記によって得られたアムロジピンベシル酸塩被覆造粒物品20.0 g、D-マンニトール198.0 g（グラニトールS／フロイント産業製）、クロスポビドン10.0 g（CL-SF／BASF製）及びステアリン酸マグネシウム2.0 g（太平化学産業製）と共に混合し、ロータリー式打錠機（VIRGO型／菊水製作所製）にて、打圧600 kgfで打錠して1錠質量230.0 mg、直径9.5 mm、硬度48 N、口腔内崩壊時間2.3秒の口腔内崩壊錠（円形2段R錠）を得た。

【0045】

〔比較例9〕

イルベサルタン150.0 g（HUAHAI製）、D-マンニトール86.7 g（マンニットC／三菱商事フードテック製）、トウモロコシデンプン30.0 g（日局コーンスターチホワイト／日本コーンスターチ製）、クロスポビドン15.0 g（CL-SF／BASF製）及びスクラロース15.0 g（スクラロース（P）／三栄原エフ・エフ・アイ製）を高速攪拌造粒機（VG-01型／パウレック製）に投入し、PVA共重合体0.3 g（POVACOAT Type F／大同化成工業製）を精製水65.0 gに溶解した液を滴下して造粒した。引き続き、解砕機（コーミルQC-197S／パウレック製）に

10

20

30

40

50

て直径4mmのスクリーンを用いて湿式整粒した後、流動層乾燥機（MP-01型/パウレック製）に投入して給気温度80で排気温度が35になるまで乾燥した。乾燥後、解砕機（コーミルQC-197S/パウレック製）にて直径1mmのスクリーンを用いて乾式解砕してイルベサルタン造粒物品を得た。

アムロジピンベシル酸塩346.75g（Moehs製）及びトウモロコシデンブン73.25g（局方コーンスターチホワイト/日本コーンスターチ製）を流動層造粒機（MP-01型/パウレック製）に投入し、PVA共重合体12.5g（POVACOAT Type F/大同化成工業製）を精製水300gに溶解した液を噴霧し、給気温度75で造粒した。引き続きエチルセルローズ水分散液150.0g（アクアコートECD/FMC製）、D-マンニトール11.25g（マンニットC/三菱商事フードテック製）及びクエン酸トリエチル11.25g（シトロフレックス2 SC-60/森村産業製）を分散した液を噴霧し、給気温度75でコーティング（被覆）した。引き続き、給気温度85で排気温度が35になるまで乾燥した後、網目30meshのステンレス製篩で篩過してアムロジピンベシル酸塩被覆造粒物品を得た。

上記によって得られたイルベサルタン造粒物品198.0g、アムロジピンベシル酸塩被覆造粒物品20.0g、クロスホビドン10.0g（CL-SF/BASF製）及びステアリン酸マグネシウム2.0g（太平化学産業製）と共に混合し、ロータリー式打錠機（VIRGO型/菊水製作所製）にて、打圧600kgfで打錠して1錠質量230.0mg、直径9.5mm、硬度33N、口腔内崩壊時間31秒の口腔内崩壊錠（円形2段R錠）を得た。

【0046】

実施例2～12及び比較例1～9で得られた各々の錠剤の処方を下記の表1～5に一覧して示す（各添加剤の含量及び錠剤の重量の単位はmgである。）。

【0047】

【表1】

			実施例2	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
イルベサルタン 造粒物	イルベサルタン	－	100		100	100	100	100
			(50.0 %)		(50.0 %)	(50.0 %)	(50.0 %)	(50.0 %)
	D－マンニトール	C	39.8		39.8	39.8	39.8	39.8
			(19.9 %)		(19.9 %)	(19.9 %)	(19.9 %)	(19.9 %)
	トウモロコシデンプン	－	20		20	20	20	20
			(10.0 %)		(10.0 %)	(10.0 %)	(10.0 %)	(10.0 %)
	クロスホビドン	CL－SF	10		10	10	10	10
			(5.0 %)		(5.0 %)	(5.0 %)	(5.0 %)	(5.0 %)
	PVA共重合体	－	0.2		0.2	0.2	0.2	0.2
			(0.1 %)		(0.1 %)	(0.1 %)	(0.1 %)	(0.1 %)
造粒物計			170.0		170.0	170.0	170.0	170.0
混合	アムロシピンベシル酸塩	－	13.87	13.87	13.87	13.87	13.87	13.87
			(6.9 %)	(6.9 %)	(6.9 %)	(6.9 %)	(6.9 %)	(6.9 %)
	D－マンニトール	グラニトールS		170				
				(19.9 %)				
	トウモロコシデンプン	－	4.13	4.13	4.13	4.13	4.13	4.13
			(2.1 %)	(2.1 %)	(2.1 %)	(2.1 %)	(2.1 %)	(2.1 %)
	カルメロース	NS－300	10	10				
			(5.0 %)	(5.0 %)				
	クロスホビドン	CL－SF			10			
					(5.0 %)			
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	LH－B1				10		
						(5.0 %)		
	デンプングリコール酸ナトリウム	GLYCOLYS					10	
							(5.0 %)	
結晶セルロース	UF－702						10	
							(5.0 %)	
ステアリン酸マグネシウム	－	2	2	2	2	2	2	
		(1.0 %)	(1.0 %)	(1.0 %)	(1.0 %)	(1.0 %)	(1.0 %)	
錠剤計			200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0

【0048】

【表 2】

			実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	比較例6	比較例7
イルベサルタン 造粒物	イルベサルタン	-	100	100	100	100	100	100
			(52.6%)	(52.6%)	(52.6%)	(52.6%)	(52.6%)	(52.6%)
	D-マンニトール	C	39.8	39.8	39.8	44.8	39.8	39.8
			(20.9%)	(20.9%)	(20.9%)	(23.6%)	(20.9%)	(20.9%)
	トウモロシデンファン	-	20				20	20
			(10.5%)				(10.5%)	(10.5%)
	結晶セルロース	UF-711		20		20		
				(10.5%)		(10.5%)		
	クロスホビトン	CL-SF			20		10	10
					(10.5%)		(5.3%)	(5.3%)
カルメロース	NS-300	10	10	10	5			
		(5.3%)	(5.3%)	(5.3%)	(2.6%)			
PVA共重合体	-	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
		(0.1%)	(0.1%)	(0.1%)	(0.1%)	(0.1%)	(0.1%)	
造粒物計			170.0	170.0	170.0	170.0	170.0	170.0
混合	アムロジヒンベシル酸塩	-	13.87	13.87	13.87	13.87	13.87	
			(7.3%)	(7.3%)	(7.3%)	(7.3%)	(7.3%)	
	トウモロシデンファン	-	4.13	4.13	4.13	4.13	4.13	18
			(2.2%)	(2.2%)	(2.2%)	(2.2%)	(2.2%)	(9.5%)
	ステアリン酸マグネシウム	-	2	2	2	2	2	2
(1.1%)			(1.1%)	(1.1%)	(1.1%)	(1.1%)	(1.1%)	
錠剤計			190.0	190.0	190.0	190.0	190.0	190.0

【 0 0 4 9 】

10

20

【表 3】

			実施例7	実施例8	比較例8	比較例9
アムロシピン 被覆造粒物	アムロシピンベシル酸塩	－	13.87	13.87	13.87	13.87
			(6.0%)	(6.0%)	(6.0%)	(6.0%)
	トウモロコシデンプン	－	2.93	2.93	2.93	2.93
			(1.3%)	(1.3%)	(1.3%)	(1.3%)
	PVA共重合体	－	0.5	0.5	0.5	0.5
			(0.2%)	(0.2%)	(0.2%)	(0.2%)
	エチルセルロース水分散液 （固形分）	－	1.8	1.8	1.8	1.8
			(0.78%)	(0.78%)	(0.78%)	(0.78%)
D-マンニトール	C	0.45	0.45	0.45	0.45	
		(0.2%)	(0.2%)	(0.2%)	(0.2%)	
クエン酸トリエチル	－	0.45	0.45	0.45	0.45	
		(0.2%)	(0.2%)	(0.2%)	(0.2%)	
被覆造粒物計			20.0	20.0	20.0	20.0
イルベサルタン 非被覆造粒物	イルベサルタン	－	100	100		100
			(43.5%)	(43.5%)		(43.5%)
	D-マンニトール	C	47.8	47.8		57.8
			(20.8%)	(20.8%)		(25.1%)
	トウモロコシデンプン	－	20	20		20
			(8.7%)	(8.7%)		(8.7%)
	クロスホビトン	CL-SF	10	10		10
			(4.3%)	(4.3%)		(4.3%)
カルメロース	NS-300	10				
		(4.3%)				
PVA共重合体	－	0.2	0.2		0.2	
		(0.1%)	(0.1%)		(0.1%)	
スクラロース	P	10	10		10	
		(4.3%)	(4.3%)		(4.3%)	
非被覆造粒物計			198.0	188.0		198.0
混合	D-マンニトール	グラニトールS			198	
					(86.1%)	
	クロスホビトン	CL-SF	10	10	10	10
			(4.3%)	(4.3%)	(4.3%)	(4.3%)
	カルメロース	NS-300		10		
				(4.3%)		
	ステアリン酸マグネシウム	－	2	2	2	2
			(0.9%)	(0.9%)	(0.9%)	(0.9%)
錠剤計			230.0	230.0	230.0	230.0

【 0 0 5 0 】

10

20

30

【表 4】

			実施例9	実施例10
イルベサルタン 造粒物	イルベサルタン	-	100 (57.1%)	100 (57.1%)
	低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	LH-11	19.07 (10.9%)	12.13 (6.9%)
	PVA共重合体	TyprF	4 (2.3%)	4 (2.3%)
	クロスカルメロースナトリウム	ND-2HS	4 (2.3%)	4 (2.3%)
	カルメロースカルシウム	ECG-505	5 (2.9%)	5 (2.9%)
	造粒物計		132.07	125.13
混合	アムロジピンベシル酸塩	-	6.93 (4.0%)	13.87 (7.9%)
	低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	NBD-021	30 (17.1%)	30 (17.1%)
	クロスカルメロースナトリウム	ND-2HS	4 (2.3%)	4 (2.3%)
	ステアリン酸マグネシウム	-	2 (1.1%)	2 (1.1%)
	錠剤計		175.0	175.0

10

【 0 0 5 1 】

【表 5】

			実施例11	実施例12
造粒物計	イルベサルタン	-	100 (57.1%)	100 (57.1%)
	アムロジピンベシル酸塩	-	6.93 (4.0%)	13.87 (7.9%)
	低置換度ヒドロキシプロピル セルロース	LH-11	19.07 (10.9%)	12.13 (6.9%)
	PVA共重合体	TyprF	4 (2.3%)	4 (2.3%)
	造粒物計		130.00	130.00
混合	低置換度ヒドロキシプロピル セルロース	LH-B1	30 (17.1%)	30 (17.1%)
	クロスカルメロースナトリウム	ND-2HS	8 (4.6%)	8 (4.6%)
	カルメロースカルシウム	ECG-505	5 (2.9%)	5 (2.9%)
	ステアリン酸マグネシウム	-	2 (1.1%)	2 (1.1%)
	錠剤計		175.0	175.0

20

30

【 0 0 5 2 】

(試験例 1)

実施例 2 ~ 12 及び比較例 1 ~ 9 で得られた各々の錠剤について、第 16 改正日本薬局方・一般試験法の溶出試験法により試験開始 5 分後、10 分後、15 分後、30 分後及び 45 分後のアムロジピンベシル酸塩の溶出率を求め、結果 (n = 3) を下記の表 6 ~ 10 に示した。

40

使用した装置：溶出試験機 / N T R 6100 型 (富山産業製)

紫外線吸光光度計 / U V 1600 型 (島津製作所製)

測定条件：試験液：日局第 2 液

試験液量：900 m L

パドル回転数：50 r p m

液温：37

測定波長 (アムロジピンベシル酸塩) : 360 n m

測定波長 (イルベサルタン) : 272 n m

【 0 0 5 3 】

50

【表 6】

時間(分)	溶出率(%)					
	実施例2	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	39.0	57.2	21.8	21.3	20.1	22.4
10	62.3	76.8	39.3	41.8	41.2	42.8
15	70.8	84.5	49.5	54.3	53.7	54.6
30	82.0	91.7	66.3	72.2	72.2	72.2
45	87.5	93.7	75.5	80.4	80.4	80.5

10

【 0 0 5 4 】

【表 7】

時間(分)	溶出率(%)				
	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	比較例6
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	47.9	62.7	58.5	57.6	33.7
10	68.7	80.9	78.2	78.3	55.4
15	77.7	86.5	86.2	86.7	66.8
30	87.9	92.3	95.1	94.3	80.5
45	90.3	94.3	98.1	97.0	86.0

20

【 0 0 5 5 】

【表 8】

時間(分)	溶出率(%)			
	実施例7	実施例8	比較例8	比較例9
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	66.6	61.6	64.3	18.9
10	80.9	77.7	81.3	39.8
15	87.2	83.1	86.2	51.6
30	91.4	87.9	90.9	69.7
45	95.1	90.0	92.4	78.6

30

【 0 0 5 6 】

【表 9】

時間(分)	溶出率(%)	
	実施例9	実施例10
0	0.0	0.0
5	47.9	62.7
10	68.7	80.9
15	77.7	86.5
30	87.9	92.3
45	90.3	94.3

40

【 0 0 5 7 】

【表 10】

時間(分)	溶出率(%)	
	実施例11	実施例12
0	0.0	0.0
5	25.6	30.6
10	75.1	72.9
15	90.9	89.4
30	93.6	93.7
45	94.2	94.6

10

【0058】

表6において、カルメロースを含有する実施例2の配合錠は、カルメロースを含有しない比較例2～5の配合錠と比べて試験開始15分後の溶出率が約30～43%程高く、アムロジピンベシル酸塩の溶出速度が有意に早いことがみられた。よって、カルメロースが配合錠中のアムロジピンベシル酸塩の溶出速度を顕著に早めることが示された。

尚、カルメロースを含有する比較例1の錠剤及びカルメロースを含有しない比較例8の錠剤では、アムロジピンベシル酸塩の溶出速度がどちらも同程度に早いことがみられた。比較例1及び比較例8の錠剤はどちらも原薬としてアムロジピンベシル酸塩のみを含む単剤であるため、上記のカルメロースによる溶出性の改善効果は配合錠の場合にのみ見られる効果であると考えられる。

20

【0059】

表7において、カルメロースを造粒物中に含有する実施例3～6は、カルメロースを造粒物中に含有しない比較例6と比べて試験開始15分後の溶出率が約16～30%程高く、アムロジピンベシル酸塩の溶出速度が優れて早いことがみられた。よって、カルメロースによる溶出性の改善効果は造粒物中に含有された場合にも発揮される効果であることが考えられる。

また、結晶セルロース又はクロスボピドン造粒物中に含有しない実施例3は結晶セルロース又はクロスボピドン造粒物中に含有する実施例4～6と比較して、溶出速度が若干遅いことがみられたため、造粒物中の結晶セルロースやクロスボピドン等の崩壊剤がアムロジピンベシル酸塩の溶出速度を高めることが考えられる。尚、カルメロースの錠剤中の含有量が異なる実施例4、5と実施例6で溶出速度が同程度の早さであったことから、カルメロースは少ない含有量でアムロジピンベシル酸塩の溶出速度を十分に改善する効果をもつことが示唆された。

30

【0060】

表8において、カルメロースを造粒物中に含有する実施例7の配合口腔内崩壊錠とカルメロースを造粒物中に含有しない実施例8の配合口腔内崩壊錠はアムロジピンベシル酸塩の溶出速度はどちらも同程度に高いことがみられた。よって上記の結果と同様に、カルメロースによるアムロジピンベシル酸塩の溶出性の改善効果は造粒物中外を問わずに発揮される効果であることが考えられる。また、カルメロースを含有しない比較例9の配合口腔内崩壊錠と比べると、実施例7、8の錠剤は試験開始15分後の溶出率が約95～100%程高く、驚くべきほど有意に改善されることが明らかになり、カルメロースによるアムロジピンベシル酸塩の溶出性改善方法は配合口腔内崩壊錠において適用されることが特に望まれる技術であることが考えられる。

40

【0061】

以上より、本発明により得られるカルメロース等の特定の崩壊剤とアムロジピンベシル酸塩を含有する配合錠は、アムロジピンベシル酸塩の溶出速度が有意に改善された錠剤であることが示された。

50

【産業上の利用可能性】**【 0 0 6 2 】**

本発明によれば、アムロジピンベシル酸塩の溶出速度が有意に改善された効果を有する、アムロジピンベシル酸塩を含有する高品質な配合錠（特に配合口腔内崩壊錠）を医療現場に提供することを可能にする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 9/12 (2006.01) A 6 1 P 9/12

(56)参考文献 特開 2 0 1 1 - 2 0 7 8 7 3 (J P , A)
特開 2 0 1 3 - 0 7 5 8 9 3 (J P , A)
特開 2 0 1 3 - 1 4 7 4 7 0 (J P , A)
特開 2 0 1 6 - 1 7 5 8 6 5 (J P , A)
PHARM TECH JAPAN , 2 0 1 4 年 , Vol.30, No.12 , p.21-24

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)