

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4063386号  
(P4063386)

(45) 発行日 平成20年3月19日 (2008. 3. 19)

(24) 登録日 平成20年1月11日 (2008. 1. 11)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/403 (2006. 01)

A 6 1 K 31/403

A 6 1 K 9/20 (2006. 01)

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/02 (2006. 01)

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/36 (2006. 01)

A 6 1 K 47/36

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

請求項の数 4 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願平10-54124

(22) 出願日 平成10年1月29日 (1998. 1. 29)

(65) 公開番号 特開2000-26292 (P2000-26292A)

(43) 公開日 平成12年1月25日 (2000. 1. 25)

審査請求日 平成15年4月15日 (2003. 4. 15)

(73) 特許権者 000104560

キッセイ薬品工業株式会社

長野県松本市芳野19番48号

(72) 発明者 大内 清久

長野県松本市高宮北13-8

(72) 発明者 金子 薫

長野県松本市井川城3-1-27サンヴィ

レッジ島崎C-202

(72) 発明者 金田 健

長野県松本市笹部3-6-10

審査官 大宅 郁治

最終頁に続く

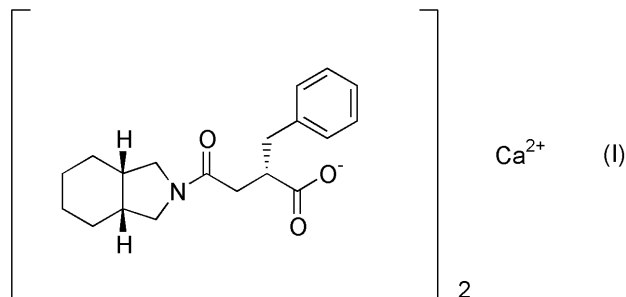
(54) 【発明の名称】 速放性経口医薬品組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

【化1】



10

で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物を有効成分として含有する速放性経口投与用錠剤であって、

(1) (a) 有効成分、(b) 乳糖、(c) トウモロコシデンプン、(d) 結晶セルロース、および (e) 二酸化ケイ素または部分アルファ化デンプンから選択される少なくとも1種の混合物を湿式撹拌造粒することにより得られる造粒物を含んでなり、

(2) 二酸化ケイ素の含有量が錠剤全重量に対して0.5~5重量%であり、部分アルファ化デンプンの含有量が錠剤全重量に対して5~20重量%であり、

20

(3) 日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法)に従い、試験液として日本薬局方第1液を用い、50rpmとする溶出試験において、20分以内に75%以上溶出されることを特徴とする、錠剤。

【請求項2】

有効成分が、前記式(I)で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物である、請求項1記載の錠剤。

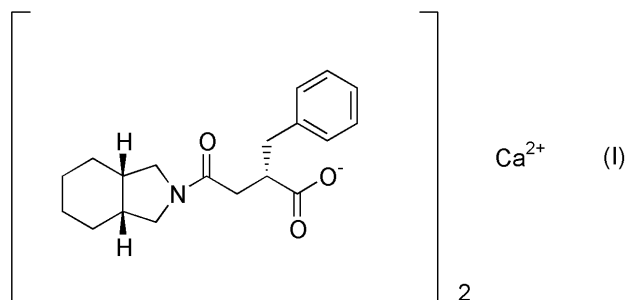
【請求項3】

服用後、有効成分が、20分以内に75%以上溶出されることを特徴とする、請求項1または2記載の錠剤。

【請求項4】

式(I)

【化2】



で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物を有効成分として含有する速放性経口投与用錠剤の製造方法であって、

(1) (a) 有効成分、(b) 乳糖、(c) トウモロコシデンプン、(d) 結晶セルロース、および(e) 二酸化ケイ素または部分アルファ化デンプンから選択される少なくとも1種の混合物を湿式撹拌造粒し、得られた造粒物を圧縮成形する工程を包含し、

(2) 二酸化ケイ素の含有量が錠剤全重量に対して0.5~5重量%であり、部分アルファ化デンプンの含有量が錠剤全重量に対して5~20重量%であることを特徴とする製造方法。

【発明の詳細な説明】

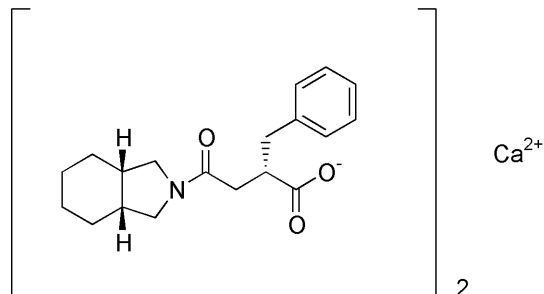
【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、糖尿病治療剤として有用な、式

【0002】

【化3】



【0003】

で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物を有効成分として含有する速放性経口医薬品組成物に関するものである。

【0004】

更に詳しく述べれば、本発明は、糖尿病治療剤として有用な、前記式(I)で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩又はその水和物を有効成分として含有する医薬品組

10

20

30

40

50

成物であって、少なくとも、二酸化ケイ素または部分アルファ化デンプンを含むことを特徴とする速放性経口医薬品組成物に関するものである。

【 0 0 0 5 】

【従来の技術】

本発明の医薬品組成物における有効成分である、前記式(Ⅰ)で表されるベンジルコハク酸誘導体(化学名:(2S)-2-ベンジル-3-(シス-ヘキサヒドロ-2-イソインドリニルカルボニル)プロピオン酸)のカルシウム塩またはその水和物は、顕著な血糖低下作用を有しており、糖尿病治療剤として有用な化合物として知られている(特開平4-356459号公報)。現在糖尿病治療に繁用されているグリベンクラミド、グリクラジドなどのスルホニル尿素系薬剤(SU剤)は、薬効発現までに時間がかかり、しかも作用が数時間持続するため、逆に低血糖症状をきたす危険性が大きいことが問題点として指摘されている。例えば、SU剤を食後高血糖を十分に抑制する量服用した場合、食間に低血糖をきたすという問題は避けられない。ところが、本化合物の作用効果は、短期持続的であるため、本化合物は食後の高血糖状態のみを是正し、食間の低血糖症状を引き起こすことのない高血糖症治療用薬剤として期待されている。

10

【 0 0 0 6 】

【発明が解決しようとする課題】

食後の高血糖状態のみを好適に是正し、食間の低血糖症状を引き起こさないようにするには、有効成分の血中からの早期排泄性に加え、服用後の速やかな吸収が必要である。このため、食後の高血糖治療においては、医薬品組成物の崩壊性及び有効成分の溶出性において優れた速放性製剤の開発が必要とされる。一般的に速放性製剤としては服用後通常20分以内に約75%以上の薬物放出性(薬物溶出性)を付与することが要請されているが(医薬品の開発 第11巻, 65~77ページ, 廣川書店発行)、本化合物は水に難溶性であり、溶出性の面で問題となることが懸念される。それ故、当該課題を解決すべく、優れた速放性製剤を早期に開発することが大いに囑望されていた。

20

【 0 0 0 7 】

【発明の実施の形態】

本発明者らは、前記式(Ⅰ)で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物を有効成分とし、糖尿病治療剤として有用な、崩壊性及び溶出性の優れた速放性経口医薬品組成物を見出すべく鋭意研究した結果、医薬品組成物中に少なくとも、二酸化ケイ素または部分アルファ化デンプンを添加して医薬品組成物を製造することにより、医薬品組成物の崩壊性が向上し、しかも溶出性が飛躍的に改善されるという良好な知見を得、本発明を成すに至った。

30

【 0 0 0 8 】

前記式(Ⅰ)で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩又はその水和物を有効成分とする経口医薬品組成物において、通常用いられる崩壊剤であるカルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどを添加し、一般に崩壊性がよいとされている乾式法(直接粉末圧縮法)により錠剤を製造しても、良好な溶出性の製剤は全く得られず、溶出性の遅延のみならず、溶出率が異常に低いものしか得られなかった。しかしながら、一般的に滑沢剤として使用される二酸化ケイ素を添加して錠剤を製造したところ、驚くべきことに極めて優れた溶出効率を示し、例えば、日局第1液を用いた溶出試験において試験開始直後から急激な溶出が認められ、最大溶出率も極めて高かった。

40

【 0 0 0 9 】

しかも、一般に崩壊性の面で劣るとされている湿式法(湿式顆粒圧縮法)により錠剤を製造した場合でも、二酸化ケイ素を添加した製剤は、通常用いられる崩壊剤であるカルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを添加した製剤に比し、驚くべき顕著な溶出効率を示し、例えば、日局第1液を用いた溶出試験において試験開始直後から急激な溶出が認められ、最大溶出率も極めて高かった。更に、湿式法で錠剤を製造した場合、通常用いられる崩壊剤であるカルボキシメチルスターチナトリウム、

50

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを添加した錠剤は相当の時間経過後においても、溶出率は依然低く、溶出性には格段の差異が見られ、満足できるものではないのに対し、崩壊剤として部分アルファ化デンプンを添加して湿式法で製造した製剤は、二酸化ケイ素を添加した場合と同様に良好な溶出性を示した。また、崩壊剤としてカルメロースを添加した製剤は、本発明の医薬品組成物と同様の高い溶出効率を示すものの、有効成分である前記式(Ⅰ)で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩と配合変化を起こして医薬品組成物が淡黄色に変色し、また、有効成分の分解が起こるため、安定性が悪く望ましくないものであった。

【0010】

即ち、本発明は、少なくとも、二酸化ケイ素または部分アルファ化デンプンを含有することを特徴とし、卓越した崩壊性と活性成分の溶出性を有し、しかも前記式(Ⅰ)で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩と配合変化を示さず、長期保存性に非常に優れた、前記式(Ⅰ)で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物を有効成分とする速放性経口医薬品組成物に関するものである。

10

【0011】

本発明において有効成分として含有する前記式(Ⅰ)で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩およびその水和物は、文献記載の方法またはそれと同様な方法等により製造することができる(例えば、特開平4-356459号公報)。

【0012】

本発明において用いられる二酸化ケイ素には特に制限はなく、例えば、軽質無水ケイ酸、含水無水ケイ素などを挙げることができる。二酸化ケイ素の配合量は、特に限定されないが、製剤全体として0.5~5重量%程度配合すれば充分である。

20

【0013】

本発明において用いられる部分アルファ化デンプンとしては、種々のアルファ化度のデンプンを用いることができ、このような部分アルファ化デンプンとしては、例えば、市販されている部分アルファ化デンプン〔PCS(登録商標)〕を挙げることができる。部分アルファ化デンプンの配合量は、特に限定されないが、製剤全体として5~20重量%程度配合すれば充分である。

【0014】

本発明の経口医薬品組成物は種々の剤形に適用できるが、代表的な製剤としては、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、カプセル剤を挙げることができる。

30

【0015】

例えば、顆粒剤、細粒剤及び散剤は常法に従い製造することができる。錠剤は常法に従い顆粒又は細粒を用い製造するか、常法に従い乾式法(直接粉末圧縮法)により直接造粒して製造することができる。カプセル剤は常法に従い顆粒、細粒或いは混合粉末を直接カプセルに充填することにより製造することができる。

【0016】

本発明の医薬品組成物を製造する場合、必要に応じ、それぞれの製剤に好適な賦形剤、結合剤、界面活性剤、滑沢剤、流動化剤、コーティング剤、可塑剤、着色剤、香料等の添加剤を更に使用することができ、これらの添加剤は製剤学上通常使用されるものであり、前記式(Ⅰ)で表されるベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩またはその水和物の溶出性、配合変化などに特に悪影響を与えないものであればいかなるものも使用することができる。

40

【0017】

賦形剤としては、例えば、結晶セルロースなどのセルロースまたはセルロース誘導体、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、シクロデキストリンなどのデンプンまたはデンプン誘導体、乳糖、D-マンニトールなどの糖または糖アルコール、乾燥水酸化アルミニウムゲル、沈降炭酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウムなどの無機系賦形剤を挙げることができる。

【0018】

50

結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、カンテン、ゼラチン、トラガント、マクロゴールなどを挙げることができる。

【 0 0 1 9 】

界面活性剤としては、例えば、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリル酸ソルビタン、ポリソルベート、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴールなどを挙げることができる。

10

【 0 0 2 0 】

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどを挙げることができる。

【 0 0 2 1 】

流動化剤としては、例えば、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸マグネシウムなどを挙げることができる。

【 0 0 2 2 】

コーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 9 1 0、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、マクゴゴール 6 0 0 0、酸化チタンなどを挙げることができる。

20

【 0 0 2 3 】

可塑剤としては、例えば、クエン酸トリエチル、トリアセチン、マクロゴール 6 0 0 0などを挙げることができる。

【 0 0 2 4 】

本発明の医薬品組成物は、極めて安定であり、高温高湿度の過酷条件下で 1 週間放置しても外観的に変化はなく、有効成分の分解は認められず、溶出率においても変化は認められない。

【 0 0 2 5 】

【 実施例 】

30

本発明の内容を以下の参考例、実施例及び試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

【 0 0 2 6 】

参考例 1

主薬	5. 0 mg
結晶セルロース	27. 5 mg
乳糖	28. 7 mg
トウモロコシデンプン	10. 0 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	3. 0 mg
ステアリン酸カルシウム	0. 8 mg
(合 計)	75. 0 mg

40

【 0 0 2 7 】

前記式 ( I ) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物 ( 主薬 ) 75. 0 g に結晶セルロース 412. 5 g、乳糖 430. 5 g、トウモロコシデンプン 150. 0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース ( 商品名: L - H P C / L H - 1 1 , 信越化学工業株式会社製 ) 45. 0 g 及びステアリン酸カルシウム 12. 0 g を混合した後、これを

50

直径 6 mm、5 R の杵を用い約 700 kg の圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

【0028】

参考例 2

主薬	22.0mg
乳糖	56.0mg
トウモロコシデンプン	24.0mg
結晶セルロース	13.2mg
カルメロース	8.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4mg
ステアリン酸カルシウム	1.2mg
(合 計)	126.8mg

10

【0029】

前記式 (I) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物 (主薬) 2.2 g に乳糖 5.6 g、トウモロコシデンプン 2.4 g、結晶セルロース 1.32 g 及びカルメロース (商品名: NS-300 (登録商標), 五徳薬品工業株式会社製) 0.8 g を混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの 6 重量%の水溶液 4 g (ヒドロキシプロピルセルロースとして 0.24 g) を添加して乳鉢で攪拌造粒を行い、棚乾燥機で乾燥後、30 メッシュ (500 μm) 以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが 0.95% の配合量となるように混合し、これを直径 7 mm、9.5 R の杵を用い 500 kg の圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

20

【0030】

参考例 3

主薬	22.0mg
乳糖	56.0mg
トウモロコシデンプン	24.0mg
結晶セルロース	13.2mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	8.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4mg
ステアリン酸カルシウム	1.2mg
(合 計)	126.8mg

30

【0031】

前記式 (I) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物 (主薬) 2.2 g に乳糖 5.6 g、トウモロコシデンプン 2.4 g、結晶セルロース 1.32 g 及びカルボキシメチルスターチナトリウム (商品名: プリモジェル (登録商標), 松谷化学工業株式会社製) 0.8 g を混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの 6 重量%の水溶液 4 g (ヒドロキシプロピルセルロースとして 0.24 g) を添加して乳鉢で攪拌造粒を行い、棚乾燥機で乾燥後、30 メッシュ (500 μm) 以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが 0.95% の配合量となるように混合し、これを直径 7 mm、9.5 R の杵を用い 500 kg の圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

40

【0032】

50

## 参考例 4

主薬	22.0mg
乳糖	56.0mg
トウモロコシデンプン	24.0mg
結晶セルロース	13.2mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4mg
ステアリン酸カルシウム	1.2mg
(合 計)	126.8mg

10

## 【0033】

前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)2.2gに乳糖5.6g、トウモロコシデンプン2.4g、結晶セルロース1.32g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(商品名:L-HPC/HL-11,信越化学工業株式会社製)0.8gを混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの6重量%の水溶液4g(ヒドロキシプロピルセルロースとして0.24g)を添加して乳鉢で攪拌造粒を行い、棚乾燥機で乾燥後、30メッシュ(500μm)以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが0.95%の配合量となるように混合し、これを直径7mm、9.5Rの杵を用い500kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

20

## 【0034】

## 参考例 5

主薬	22.0mg
乳糖	56.0mg
トウモロコシデンプン	24.0mg
結晶セルロース	13.2mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4mg
ステアリン酸カルシウム	1.2mg
(合 計)	126.8mg

30

## 【0035】

前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)2.2gに乳糖5.6g、トウモロコシデンプン2.4g、結晶セルロース1.32g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(商品名:L-HPC/HL-22,信越化学工業株式会社製)0.8gを混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの6重量%の水溶液4g(ヒドロキシプロピルセルロースとして0.24g)を添加して乳鉢で攪拌造粒を行い、棚乾燥機で乾燥後、30メッシュ(500μm)以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが0.95%の配合量となるように混合し、これを直径7mm、9.5Rの杵を用い500kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

40

## 【0036】

## 参考例 6

主薬	22.0mg
乳糖	56.0mg
トウモロコシデンプン	24.0mg
結晶セルロース	13.2mg
部分アルファ化デンプン	8.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4mg
ステアリン酸カルシウム	1.2mg
(合 計)	126.8mg

10

## 【0037】

前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)2.2gに乳糖5.6g、トウモロコシデンプン2.4g、結晶セルロース1.32g、部分アルファ化デンプン(商品名:PCS(登録商標),旭化成工業株式会社製)0.8g、ヒドロキシプロピルセルロース0.24g及びステアリン酸カルシウム0.12gを混合した後、これを直径7mm、9.5Rの杵を用い500kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

## 【0038】

20

参考例7

主薬	22.0mg
乳糖	56.0mg
トウモロコシデンプン	24.0mg
結晶セルロース	13.2mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	8.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4mg
ステアリン酸カルシウム	1.2mg
(合 計)	126.8mg

30

## 【0039】

前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)2.2gに乳糖5.6g、トウモロコシデンプン2.4g、結晶セルロース1.32g、カルボキシメチルスターチナトリウム(商品名:プリモジェル(登録商標),松谷化学工業株式会社製)0.8g、ヒドロキシプロピルセルロース0.24gおよびステアリン酸カルシウム0.12gを混合した後、これを直径7mm、9.5Rの杵を用い500kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

40

## 【0040】

参考例8

主薬	22.0mg
乳糖	56.0mg
トウモロコシデンプン	24.0mg
結晶セルロース	13.2mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4mg
ステアリン酸カルシウム	1.2mg
(合 計)	126.8mg

10

## 【0041】

前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)2.2gに乳糖5.6g、トウモロコシデンプン2.4g、結晶セルロース1.32g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(商品名:L-HPC/LH-11,信越化学工業株式会社製)0.8g、ヒドロキシプロピルセルロース0.24gおよびステアリン酸カルシウム0.12gを混合した後、これを直径7mm、9.5Rの杵を用い500kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

## 【0042】

20

参考例9

主薬	22.0mg
乳糖	56.0mg
トウモロコシデンプン	24.0mg
結晶セルロース	13.2mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4mg
ステアリン酸カルシウム	1.2mg
(合 計)	126.8mg

30

## 【0043】

前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)2.2gに乳糖5.6g、トウモロコシデンプン2.4g、結晶セルロース1.32g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(商品名:L-HPC/LH-22,信越化学工業株式会社製)0.8g、ヒドロキシプロピルセルロース0.24gおよびステアリン酸カルシウム0.12gを混合した後、これを直径7mm、9.5Rの杵を用い500kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

40

## 【0044】

実施例1

主薬	5.0mg
結晶セルロース	27.5mg
乳糖	27.9mg
トウモロコシデンプン	10.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	3.0mg
ステアリン酸カルシウム	0.8mg
軽質無水ケイ酸	0.8mg
(合 計)	75.0mg

10

## 【0045】

前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)50.0gに結晶セルロース275.0g、乳糖279.0g、トウモロコシデンプン100.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(商品名:L-HPCLH-11,信越化学工業株式会社製)30.0g、ステアリン酸カルシウム8.0g及び軽質無水ケイ酸(商品名:アドソリダー(登録商標)101,フロイント産業株式会社製)8.0gを混合した後、これを直径6mm、5Rの杵を用い打錠機で約700kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

20

## 【0046】

## 実施例2

主薬	5.0mg
結晶セルロース	27.5mg
乳糖	27.3mg
トウモロコシデンプン	10.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	3.0mg
ステアリン酸カルシウム	0.8mg
軽質無水ケイ酸	1.4mg
(合 計)	75.0mg

30

## 【0047】

前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)50.0gに結晶セルロース275.0g、乳糖273.0g、トウモロコシデンプン100.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(商品名:L-HPCLH-11,信越化学工業株式会社製)30.0g、ステアリン酸カルシウム8.0gおよび軽質無水ケイ酸(商品名:アドソリダー(登録商標)101,フロイント産業株式会社製)14.0gを混合した後、これを直径6mm、5Rの杵を用い打錠機で約700kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

40

## 【0048】

## 実施例3

主薬	22.0mg
乳糖	56.0mg
トウモロコシデンプン	24.0mg
結晶セルロース	13.2mg
部分アルファ化デンプン	8.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4mg
ステアリン酸カルシウム	1.2mg
(合 計)	126.8mg

10

## 【0049】

前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)2.2gに乳糖5.6g、トウモロコシデンプン2.4g、結晶セルロース1.32g及び部分アルファ化デンプン(商品名:P C S(登録商標)、旭化成工業株式会社製)0.8gを混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの6重量%の水溶液4g(ヒドロキシプロピルセルロースとして0.24g)を添加して乳鉢で攪拌造粒を行い、棚乾燥機で乾燥後、30メッシュ(500μm)以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが0.95%の配合量となるように混合し、これを直径7mm、9.5Rの杵を用い500kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

20

## 【0050】

## 実施例4

主薬	22.0mg
乳糖	60.7mg
トウモロコシデンプン	26.0mg
結晶セルロース	13.2mg
軽質無水ケイ酸	1.3mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4mg
ステアリン酸カルシウム	1.2mg
(合 計)	126.8mg

30

## 【0051】

前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)2.2gに乳糖6.07g、トウモロコシデンプン2.6g、結晶セルロース1.32g及び軽質無水ケイ酸(商品名:アドソリダー(登録商標)101、フロイント産業株式会社製)0.13gを混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの6重量%の水溶液4g(ヒドロキシプロピルセルロースとして0.24g)を添加して乳鉢で攪拌造粒を行い、棚乾燥機で乾燥後、30メッシュ(500μm)以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが0.95%の配合量となるように混合し、これを直径7mm、9.5Rの杵を用い500kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

40

## 【0052】

## 実施例5

主薬	22.0mg
乳糖	54.7mg
トウモロコシデンプン	24.0mg
結晶セルロース	13.2mg
部分アルファ化デンプン	8.0mg
軽質無水ケイ酸	1.3mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4mg
ステアリン酸カルシウム	1.2mg
(合 計)	126.8mg

10

## 【0053】

前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)2.2gに乳糖5.47g、トウモロコシデンプン2.4g、結晶セルロース1.32g、部分アルファ化デンプン(商品名:PCS(登録商標),旭化成工業株式会社製)0.8gおよび軽質無水ケイ酸(商品名:アドソリダー(登録商標)101,フロイント産業株式会社製)0.13gを混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの6重量%の水溶液4g(ヒドロキシプロピルセルロースとして0.24g)を添加して乳鉢で攪拌造粒を行い、棚乾燥機で乾燥後、30メッシュ(500μm)以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが0.95%の配合量となるように混合し、これを直径7mm、9.5Rの杵を用い500kgの圧力で加圧成形して上記組成の錠剤を製造した。

20

## 【0054】

実施例6

主薬	22.0mg
乳糖	56.9mg
トウモロコシデンプン	24.4mg
結晶セルロース	14.0mg
部分アルファ化デンプン	9.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.5mg
ステアリン酸カルシウム	1.2mg
(合 計)	130.0mg

30

## 【0055】

前記式(I)のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物(主薬)220gに乳糖56.9g、トウモロコシデンプン24.4g、結晶セルロース14.0g及び部分アルファ化デンプン(商品名:PCS(登録商標),旭化成工業株式会社製)9.0gを混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの6重量%の水溶液416.7g(ヒドロキシプロピルセルロースとして25g)を添加して高速混合攪拌造粒機で攪拌造粒を行い、流動層乾燥機で乾燥後、30メッシュ(500μm)以下となるように整粒して造粒物を得た。この造粒物にステアリン酸カルシウムが0.92%の配合量となるように混合し、これを直径7mm、9.5Rの杵を用い打錠機で500kgの圧力で打錠して上記組成の錠剤を製造した。

40

## 【0056】

50

## 試験例 1

## 溶出試験 ( 1 )

実施例 1 ~ 2 及び参考例 1 記載の錠剤について、第十三改正日本薬局方、溶出試験法第 2 法パドル法に従い、試験液に日局第 1 液 9 0 0 m l を用いて 5 0 r p m にて溶出試験 ( 定量法 : H P L C , 検出波長 : 2 2 0 n m ) を実施した。それらの溶出試験の結果は下記の図 1 の通りであり、実施例 1 ~ 2 の錠剤は、参考例 1 の錠剤に比して顕著に優れた溶出性を示した。

【 0 0 5 7 】

【図 1】

【 0 0 5 8 】

10

## 試験例 2

## 溶出試験 ( 2 )

実施例 3 ~ 6 及び参考例 2 ~ 9 記載の錠剤について、第十三改正日本薬局方、溶出試験法第 2 法パドル法に従い、試験液に日局第 1 液 9 0 0 m l を用いて 5 0 r p m にて溶出試験 ( 定量法 : U V 吸光度測定 , 検出波長 : 2 0 5 n m ) を実施した。それらの溶出試験の結果は下記の図 2 の通りであり、実施例 3 ~ 6 及び参考例 2 の錠剤は、参考例 3 ~ 9 の錠剤に比して顕著に優れた溶出性を示した。

【 0 0 5 9 】

【図 2】

【 0 0 6 0 】

20

## 試験例 3

## 配合変化試験

前記式 ( I ) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物 1 g と下記の各種添加剤 1 g をそれぞれ混合し、その混合物を 6 0 、相対湿度 8 0 % 条件下に 2 週間放置した後、外観を観察した。

【 0 0 6 1 】

## 添加剤

部分アルファ化デンプン ( 商品名 : P C S ( 登録商標 ) , 旭化成工業株式会社製 ) カルメロース ( 商品名 : N S - 3 0 0 ( 登録商標 ) , 五徳薬品工業株式会社製 ) カルメロースカルシウム ( 商品名 : E C G - 5 0 5 ( 登録商標 ) , 五徳薬品工業株式会社製 )

30

クロスカルメロースナトリウム ( 商品名 : A c - D i - S o l , 旭化成工業株式会社製 ) 軽質無水ケイ酸 ( 商品名 : アドソリダー ( 登録商標 ) 1 0 1 , フロイント産業株式会社製 )

【 0 0 6 2 】

その結果は下記の表 1 の通りであり、前記式 ( I ) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物は部分アルファ化デンプン又は軽質無水ケイ酸と配合した場合は安定であったが、カルメロース、カルメロースカルシウム或いはクロスカルメロースナトリウムとは配合変化を引き起こした。

【 0 0 6 3 】

【表 1】

40

添 加 物	外 観
部分アルファ化デンプン	変化なし
カルメロース	淡黄色に着色
カルメロースカルシウム	微黄色に着色
クロスカルメロースナトリウム	微黄色に着色
軽質無水ケイ酸	変化なし

10

## 【 0 0 6 4 】

## 試験例 4

## 安定性試験

実施例 3 ~ 4 及び参考例 2 記載の錠剤を 60 、相対湿度 80 % 条件下に 1 週間放置後、錠剤の外観、分解物の量及び日局第 1 液における溶出時間の変化を調べた。その結果、カルメロースを含有する参考例 2 記載の錠剤は外観が微黄色に変化し、分解物の増加を認めたが、部分アルファ化デンプンを用いた実施例 3 記載の錠剤、軽質無水ケイ酸を用いた実施例 4 記載の錠剤については何ら変化は認められず、溶出時間にも変化なく、極めて安定であった。

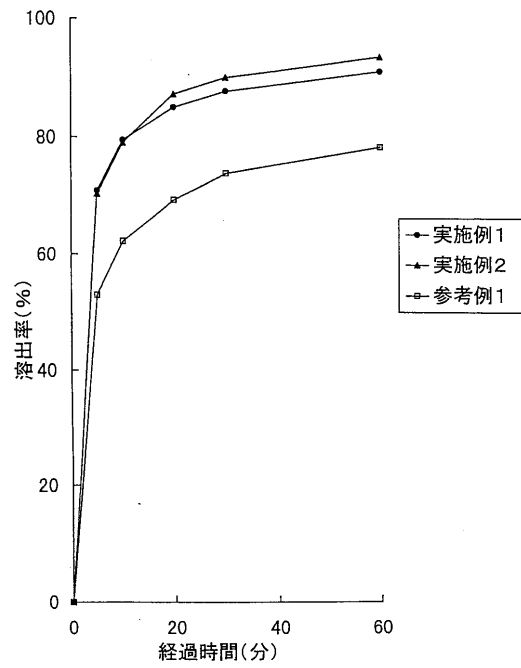
20

## 【図面の簡単な説明】

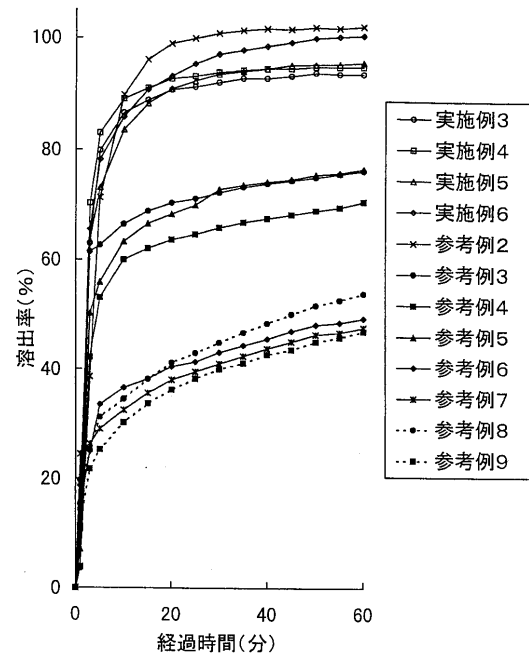
【図 1】前記式 ( I ) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物を有効成分とする実施例 1、2 及び参考例 1 記載の各種錠剤の溶出性を示したグラフであり、縦軸は有効成分の溶出率 ( % )、横軸は試験開始後の経過時間 ( 分 ) をそれぞれ示す。

【図 2】前記式 ( I ) のベンジルコハク酸誘導体のカルシウム塩の二水和物を有効成分とする実施例 3 ~ 6 及び参考例 2 ~ 9 記載の各種錠剤の溶出性を示したグラフであり、縦軸は有効成分の溶出率 ( % )、横軸は試験開始後の経過時間 ( 分 ) をそれぞれ示す。

【図 1】



【図 2】



---

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平 0 4 - 3 5 6 4 5 9 ( J P , A )  
特開平 0 7 - 0 7 6 5 1 6 ( J P , A )  
特開平 0 5 - 1 3 9 9 7 3 ( J P , A )  
特開平 0 4 - 1 5 9 2 2 2 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/403-4035、9/20、47/02、36