

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5570426号
(P5570426)

(45) 発行日 平成26年8月13日 (2014. 8. 13)

(24) 登録日 平成26年7月4日 (2014. 7. 4)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/4184 (2006. 01) A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/4422 (2006. 01) A 6 1 K 31/4422
A 6 1 K 47/12 (2006. 01) A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 9/20 (2006. 01) A 6 1 K 9/20
A 6 1 P 9/12 (2006. 01) A 6 1 P 9/12

請求項の数 11 (全 46 頁)

(21) 出願番号	特願2010-530880 (P2010-530880)	(73) 特許権者	000002934
(86) (22) 出願日	平成21年9月25日 (2009. 9. 25)		武田薬品工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2009/066690		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(87) 国際公開番号	W02010/035806	(74) 代理人	100080791
(87) 国際公開日	平成22年4月1日 (2010. 4. 1)		弁理士 高島 一
審査請求日	平成24年6月20日 (2012. 6. 20)	(74) 代理人	100125070
(31) 優先権主張番号	61/100, 108		弁理士 土井 京子
(32) 優先日	平成20年9月25日 (2008. 9. 25)	(74) 代理人	100136629
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鎌田 光宣
		(74) 代理人	100121212
			弁理士 田村 弥栄子
		(74) 代理人	100122688
			弁理士 山本 健二
		(74) 代理人	100117743
			弁理士 村田 美由紀

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固形医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルまたはその塩、pH 2 ないし 5 の pH 調整剤、およびアムロジピンまたはその酸付加塩を含有する、固形製剤。

【請求項 2】

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルまたはその塩が、2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル カリウム塩である請求項 1 記載の固形製剤。

【請求項 3】

アムロジピンまたはその酸付加塩がベシル酸アムロジピンである、請求項 1 又は 2 記載の固形製剤。

【請求項 4】

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルまたはその塩が、2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒ

10

20

ロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル カリウム塩であり、アムロジピンまたはその酸付加塩がベシル酸アムロジピンである請求項1記載の固形製剤。

【請求項5】

pH調整剤が酒石酸、クエン酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、リン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、酢酸、酸性アミノ酸から選ばれる酸性物質、もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物である請求項1記載の固形製剤。

【請求項6】

pH調整剤がフマル酸一ナトリウム、またはフマル酸とナトリウムイオンの供与体の組み合わせである請求項1記載の固形製剤。

【請求項7】

2-エトキシ-1-{{2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル}メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルまたはその塩およびpH2ないし5のpH調整剤を含有する第一の部分、ならびに

アムロジピンまたはその酸付加塩を含有する第二の部分を含む固形製剤であって、第一の部分および第二の部分をそれぞれ個別に造粒して得られる固形製剤。

【請求項8】

2-エトキシ-1-{{2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル}メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルまたはその塩およびpH2ないし5のpH調整剤を含有する第一の部分、ならびに

アムロジピンまたはその酸付加塩を含有する第二の部分を含む固形製剤であって、第一の部分からなる第一層、および第二の部分からなる第二層を含む積層錠剤である、請求項1記載の固形製剤。

【請求項9】

pH調整剤の配合量が、製剤に対して0.01～20重量%である、請求項1記載の固形製剤。

【請求項10】

2-エトキシ-1-{{2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル}メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルまたはその塩、およびアムロジピンまたはその酸付加塩を含有する固形製剤に、pH2ないし5のpH調整剤を配合することを特徴とする、固形製剤における2-エトキシ-1-{{2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル}メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルまたはその塩およびアムロジピンまたはその酸付加塩の安定化方法。

【請求項11】

2-エトキシ-1-{{2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル}メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルまたはその塩、およびアムロジピンまたはその酸付加塩を含有する固形製剤に、pH2ないし5のpH調整剤を配合することを特徴とする、固形製剤からの2-エトキシ-1-{{2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル}メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルまたはその塩の溶出改善方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、後記式(I)で表される化合物、pH調整剤およびカルシウム拮抗剤を含有

10

20

30

40

50

することを特徴とする、式（I）で表される化合物およびカルシウム拮抗剤の安定性および溶出性に優れた固形製剤に関する。

【0002】

（発明の背景）

医薬品は有効かつ安全であることが重要であり、たとえ製造直後に有効かつ安全な状態であっても、流通過程で薬物が容易に分解・変質してしまうようなものは、医薬品としての有効性と安全性が担保されているとは言えない。従って、薬物の安定性は、医薬品にとって極めて重要である。

【0003】

また、医薬品の有効性と安全性を担保するためには、薬効成分自体の有効性や安全性が重要であるばかりでなく、生体内における薬物溶出性など、製剤の持つ特性も極めて重要である。例えば、製剤からの薬物溶出が遅すぎると、血中の薬物が有効な濃度に達せず、期待された薬効が十分に発揮されない可能性がある。一方、製剤からの薬物溶出が速すぎると、血中の薬物濃度が急激に上昇し、副作用の危険性が高まる。

すなわち、医薬品には、有効性と安全性に加え、安定性と一定の薬物溶出性が保証されていることが要求される。

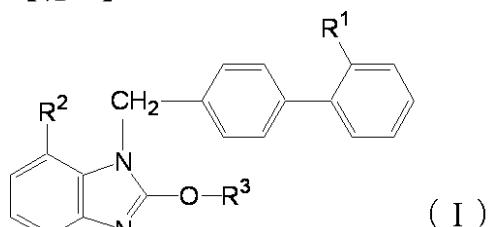
一方、薬物溶出性は、薬物の溶解度と相関することが知られている。すなわち一般に、薬物の溶解度が低いほど、薬物の溶出性は悪くなることが知られている。

【0004】

強力なアンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗作用を有するベンズイミダゾール誘導体、式（I）

【0005】

【化1】



【0006】

（式中、 R^1 は脱プロトン化しうる水素原子を有する単環状の含窒素複素環基を示し、 R^2 はエステル化されたカルボキシル基を示し、 R^3 は置換されてもよい低級アルキルを示す）またはその塩（以下、化合物（I）と称する場合がある）、とりわけ2-エトキシ-1-[2'- (5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソール-4-イル）メチルの塩（特許文献1）は、高血圧症などの治療薬として有望視されている。ところが、化合物（I）は通常の製剤化条件である中性のpH領域においては不安定であることから、化合物（I）が安定化するように製剤の特性を調整する必要がある。しかし、化合物（I）が安定化するpH領域においては、化合物（I）の溶解度が低い。また化合物（I）とカルシウム拮抗剤等の他の有効成分との配合剤は化学的性質の違いもあり、安定性および溶出性に優れた製剤への製剤化が困難であった。

【0007】

配合剤としては、アンジオテンシンⅠⅠ拮抗作用を有する化合物とカルシウム拮抗作用を有する化合物との組合せ（特許文献2）、アセトアミノフェンの内服固形製剤であって、アセトアミノフェンの不快な呈味抑制・変色防止のために二群造粒法で調製した製剤（特許文献3）が知られている。しかしながら、化合物（I）とカルシウム拮抗剤との配合剤で薬物の安定性と溶解性、即ち溶出性を兼ね備えた製剤は知られていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

10

20

30

40

50

【特許文献1】国際公開第2005/080384号公報

【特許文献2】米国特許5721263号

【特許文献3】特開2001-294524号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

化合物（I）とカルシウム拮抗剤とを含有する製剤は、高血圧症、心不全、糖尿病性腎症、動脈硬化症などの循環器系疾患の予防・治療に有効であり、臨床上的有用性が極めて高い。

本発明の課題は化合物（I）およびカルシウム拮抗剤の安定性に優れ、またそれらの溶出性にも優れた、固形製剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、化合物（I）の製剤中の安定性と製剤からの溶出性とを両立すべく鋭意研究を行った結果、化合物（I）にpH調整剤を共存させることにより、ひいては固形製剤をpH調整剤にて化合物（I）の溶解度が低くなるpH領域に調整しうるようにすることにより、予想外にも化合物（I）の製剤中の安定性と製剤からの溶出性が両立されることを見出した。また、化合物（I）とカルシウム拮抗剤を併用した場合に化合物（I）およびカルシウム拮抗剤の安定性にも優れることを見出した。また、pH調整剤を添加した化合物（I）と、カルシウム拮抗剤とを個別に造粒することにより、両者のさらなる安定化を可能とし、通常の造粒製剤に比べ化合物（I）の溶出性にもさらに優れた製剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

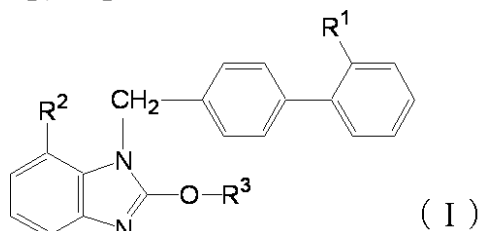
【0011】

すなわち、本発明は、

（1）式（I）

【0012】

【化2】



【0013】

（式中、R¹は脱プロトン化しうる水素原子を有する単環状の含窒素複素環基を示し、R²はエステル化されたカルボキシル基を示し、R³は置換されてもよい低級アルキルを示す）で表される化合物またはその塩、pH調整剤およびカルシウム拮抗剤を含有する、固形製剤；

（2）式（I）で表される化合物またはその塩が2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソール-4-イル）メチル カリウム塩である上記（1）記載の固形製剤；

（3）カルシウム拮抗剤がアムロジピンまたはその酸付加塩である、上記（1）又は（2）記載の固形製剤；

（4）カルシウム拮抗剤がベシル酸アムロジピンである、上記（1）又は（2）記載の固形製剤；

（5）式（I）で表される化合物またはその塩が2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソール-4-イル）メチル カリウム塩であり、カルシウム拮抗剤がベシル酸アムロジピンである上記（1）記載の固形製剤

;

(6) pH調整剤がpH2ないし5のpH調整剤である上記(1)記載の固形製剤

;

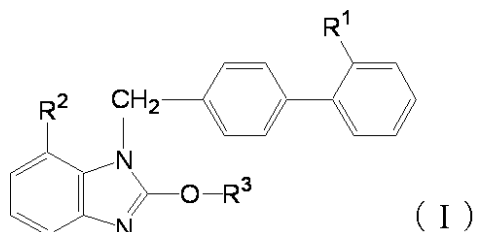
(7) pH調整剤が酒石酸、クエン酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、リン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、酢酸、酸性アミノ酸から選ばれる酸性物質、もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物である上記(1)記載の固形製剤;

(8) pH調整剤がフマル酸一ナトリウム、またはフマル酸とナトリウムイオンの供与体の組み合わせである上記(1)記載の固形製剤;

(9) 式(I):

【0014】

【化3】



【0015】

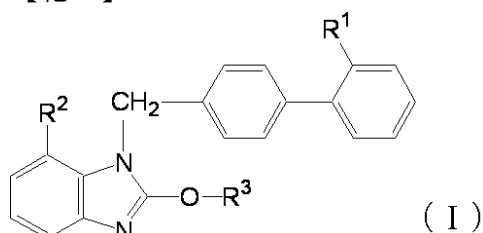
(式中、R¹は脱プロトン化しうる水素原子を有する単環状の含窒素複素環基を示し、R²はエステル化されたカルボキシル基を示し、R³は置換されてもよい低級アルキルを示す)で表される化合物またはその塩およびpH調整剤を含有する第一の部分、ならびに

カルシウム拮抗剤を含有する第二の部分を含む固形製剤であって、第一の部分および第二の部分をそれぞれ個別に造粒して得られる固形製剤;

(10) 式(I):

【0016】

【化4】



【0017】

(式中、R¹は脱プロトン化しうる水素原子を有する単環状の含窒素複素環基を示し、R²はエステル化されたカルボキシル基を示し、R³は置換されてもよい低級アルキルを示す)で表される化合物またはその塩およびpH調整剤を含有する第一の部分、ならびに

カルシウム拮抗剤を含有する第二の部分を含む固形製剤であって、第一の部分からなる第一層および、第二の部分からなる第二層を含む積層錠剤である、上記(1)記載の固形製剤;

(11) pH調整剤の配合量が、製剤に対して0.01~20重量%である上記(1)記載の固形製剤;

(12) 式(I):

【0018】

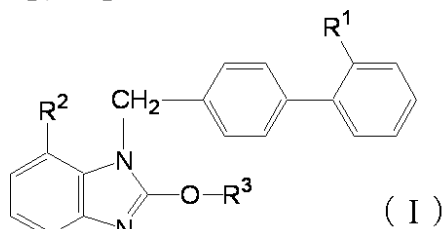
10

20

30

40

【化 5】



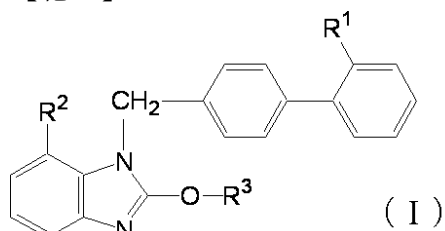
【 0 0 1 9 】

(式中、 R^1 は脱プロトン化しうる水素原子を有する単環状の含窒素複素環基を示し、 R^2 はエステル化されたカルボキシル基を示し、 R^3 は置換されてもよい低級アルキルを示す) で表される化合物またはその塩、およびカルシウム拮抗剤を含有する固形製剤に、pH調整剤を配合することを特徴とする、固形製剤における式 (I) で表される化合物またはその塩およびカルシウム拮抗剤の安定化方法；

(13) 式 (I)：

【 0 0 2 0 】

【化 6】



【 0 0 2 1 】

(式中、 R^1 は脱プロトン化しうる水素原子を有する単環状の含窒素複素環基を示し、 R^2 はエステル化されたカルボキシル基を示し、 R^3 は置換されてもよい低級アルキルを示す) で表される化合物またはその塩、およびカルシウム拮抗剤を含有する固形製剤に、pH調整剤を配合することを特徴とする、固形製剤からの式 (I) で表される化合物またはその塩の溶出改善方法；

などに関する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 2 】

【図 1】 参考例 1 および比較例 1 で得られた錠剤の溶出率を示す。

【図 2】 製剤例 1 4 および比較例 2 で得られた錠剤の溶出率を示す。

【 0 0 2 3 】

(発明の詳細な説明)

以下に、本発明の固形製剤を詳細に説明する。

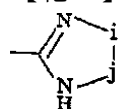
本発明の固形製剤は、化合物 (I)、pH調整剤およびカルシウム拮抗剤を含有する固形製剤である。本発明の固形製剤は、化合物 (I) の安定性に優れ、かつ該化合物の溶出性にも優れている。さらにカルシウム拮抗剤の安定性にも優れている。

【 0 0 2 4 】

前記式 (I) において、 R^1 は脱プロトン化しうる水素原子を有する単環状の含窒素複素環基を示し、例えば、テトラゾリル基または式

【 0 0 2 5 】

【化 7】



【 0 0 2 6 】

〔式中、 i は $-O-$ または $-S-$ を示し、 j は $>C=O$ 、 $>C=S$ または $>S(O)_m$ を示す (式中、 m は 0、1 または 2 を示す) 〕 で表される基 (例えば、4, 5-ジヒドロ-5

10

20

30

40

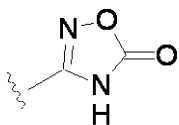
50

ーオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基など)などが好ましい。

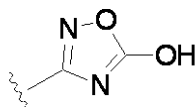
なお、4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基には、式：

【0027】

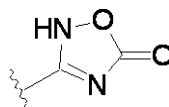
【化8】



a'



b'



c'

10

【0028】

で示される3つの互変異性体(a'、b'およびc')が存在し、4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基は上記a'、b'およびc'のすべてを含む。

【0029】

前記式(I)において、R²はエステル化されたカルボキシル基を示し、例えば、水酸基、アミノ、ハロゲン原子、低級(C₂₋₆)アルカノイルオキシ(例、アセチルオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級(C₄₋₇)シクロアルカノイルオキシ、(低級(C₁₋₆)アルコキシ)カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、(低級(C₃₋₇)シクロアルコキシ)カルボニルオキシ(例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)、低級(C₁₋₄)アルコキシおよび5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イルから選ばれる置換基で置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルキルでエステル化されたカルボキシル基(例えば、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イル)メトキシカルボニル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル基)などが好ましい。

20

【0030】

前記式(I)において、R³は置換されてもよい低級アルキルを示し、R³としては水酸基、アミノ基、ハロゲン原子および低級(C₁₋₄)アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級(C₁₋₅)アルキル(好ましくは、低級(C₂₋₃)アルキル；特に好ましくは、エチル)が好ましい。

30

【0031】

式(I)で表される化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が挙げられ、例えば、式(I)で表される化合物の、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

40

【0032】

式(I)で表される化合物またはその塩としては、2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソール-4-イル)メチルの塩が好ま

50

しく、2-エトキシ-1-{{2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル}メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル カリウム塩が特に好ましい。

式(Ⅰ)で表される化合物の塩は水和物または非水和物のいずれであってもよい。

また、化合物(Ⅰ)は水和物を含む溶媒和物または非溶媒和物のいずれであってもよい。

【0033】

化合物(Ⅰ)は、結晶状であることが好ましく、かつ融点が100～250℃、なかでも120～200℃、とりわけ130～180℃であるものが好ましい。

【0034】

化合物(Ⅰ)は、本発明の固形製剤中に0.1～60重量%、好ましくは1～40重量%、より好ましくは5～30重量%含有される。

【0035】

本発明で用いるpH調整剤としては、化合物(Ⅰ)の製剤中の安定性と製剤からの溶出性とを両立させるものであって、医薬品に適用可能であれば如何なるpH調整剤であってもよく、また複数のpH調整剤を組み合わせ用いてもよい。本発明で用いるpH調整剤としては、pHが約2ないし約5、好ましくは約3ないし約5、より好ましくは約3ないし約4を示すpH調整剤が好ましく用いられ、例えば、酒石酸、クエン酸、乳酸、フマル酸、リン酸、リンゴ酸、コハク酸、アスコルビン酸、酢酸、酸性アミノ酸(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)などの酸性物質、該酸性物質の無機塩(例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩など)、該酸性物質と有機塩基(例えば、リジン、アルギニンなどの塩基性アミノ酸、メグルミンなど)との塩、並びにそれらの溶媒和物(例えば、水和物)などが用いられる。また、当該pH調整剤はカルシウム拮抗剤に対しても製剤中の安定性と製剤からの溶出性とを両立させる。

ここに、pH調整剤におけるpHは次の条件下に測定したものである。即ち、25℃で水に1%w/vにてpH調整剤を溶解または懸濁させて得た溶液または懸濁液のpHである。

【0036】

本発明で用いるpH調整剤としては、酸性物質と塩基性物質とを組み合わせ用い、組み合わせたpH調整剤を25℃で水に1%w/vで溶解または懸濁させた場合に、溶液または懸濁液のpHが約2ないし約5、好ましくは約3ないし約5、より好ましくは約3ないし約4を示すように調節して用いてもよい。組み合わせて用いる酸性物質としては、上記のpHが約2ないし約5の酸性物質およびそれらの塩に加え、塩酸、硫酸、リン酸などの強酸も用いることができる。組み合わせて用いる塩基性物質としては、無機塩基(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、アンモニア、合成ヒドロタルサイト)、有機塩基(例えば、リジン、アルギニンなどの塩基性アミノ酸、メグルミンなど)などが挙げられる。

さらに、本発明で用いるpH調整剤としては、リン酸二水素ナトリウム、フマル酸一ナトリウムまたはフマル酸とナトリウムイオンとの供与体の組合せなどのように、溶液が当該pHにおいて緩衝能を有するものが好ましい。

本発明で用いるpH調整剤としては、フマル酸一ナトリウムまたはフマル酸とナトリウムイオンの供与体の組合せが好ましく、フマル酸と水酸化ナトリウムとを組み合わせ用いてもよい。

【0037】

本発明の固形製剤において、pH調整剤は固形製剤中、0.01～20重量%、好ましくは0.05～10重量%、さらに好ましくは0.1～5重量%含有される。

【0038】

本発明におけるカルシウム拮抗剤としては、例えばマニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等が挙げられる。本発明におけるカルシウム拮抗剤

10

20

30

40

50

には、上記カルシウム拮抗剤として挙げられた化合物の塩も含まれる。

本発明におけるカルシウム拮抗剤としてはアムロジピンまたはその塩が好ましく、アムロジピンまたはその酸付加塩がより好ましく、アムロジピンの塩がさらに好ましい。アムロジピンの塩としてはベシル酸アムロジピン、マレイン酸アムロジピン等が好ましく、ベシル酸アムロジピンがより好ましい。

【0039】

本発明におけるカルシウム拮抗剤は、固形製剤中、通常、0.05～60重量%（ただし、化合物（I）およびpH調整剤との合計が100%を超えない範囲で適宜調整される）、好ましくは0.1～40重量%、さらに好ましくは0.5～20重量%含有される。具体的には、アムロジピン（フリー体に換算して）は、通常0.05～60重量%、好ましくは0.1～40重量%、さらに好ましくは0.5～20重量%含有される。

10

【0040】

本発明の固形製剤として好ましい形態としては、化合物（I）が2-エトキシ-1-{{2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル}メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル）メチルカリウム塩であり、カルシウム拮抗剤がベシル酸アムロジピンである製剤が挙げられる。

【0041】

本発明の固形製剤としては、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、丸剤などの経口投与に適した固形製剤が挙げられる。

20

本発明における固形製剤の態様としては、次のような製剤等が挙げられる。

（1）化合物（I）、pH調整剤、カルシウム拮抗剤を混合して造粒して得られる固形製剤（一群造粒製剤）。

（2）化合物（I）およびpH調整剤を含有する第一の部分、ならびにカルシウム拮抗剤を含有する第二の部分を含む固形製剤であって、第一の部分および第二の部分それぞれ個別に造粒して得られる固形製剤（二群造粒製剤 - 単層錠剤）。

（3a）個別に造粒された第一の部分と第二の部分とを圧縮成形することによって得られる固形製剤（二群造粒製剤 - 積層錠剤）。

（3b）個別に造粒された第一の部分と第二の部分において、一方の部分に他方の部分を被覆することによって得られる固形製剤（二群造粒製剤 - 被覆錠剤）。

30

【0042】

上記（1）の固形製剤（一群造粒製剤）は、pH調整剤の配合により、化合物（I）およびカルシウム拮抗剤のそれぞれの製剤からの溶出性と安定性が両立する。

上記（2）、（3a）および（3b）の固形製剤（二群造粒製剤）においては、化合物（I）およびカルシウム拮抗剤のそれぞれの溶出性と安定性がより改善する。

【0043】

上記（1）の固形製剤は、自体公知の方法（例えば、第14改正日本薬局方の製剤総則に記載されている方法）により製造できる。

例えば、化合物（I）、pH調整剤、カルシウム拮抗剤および添加剤などを加えて混合し、結合剤を加えて顆粒とし、顆粒に滑沢剤等を加えて打錠して錠剤とする。また顆粒剤、細粒剤においても錠剤とほぼ同様の方法で製造することができる。

40

カプセル剤の場合は、上記の顆粒剤、細粒剤をゼラチンやヒドロキシプロピルメチルセルロース等を含有するカプセルに充填するか、もしくは有効成分を賦形剤とともに、ゼラチンやヒドロキシプロピルメチルセルロース等を含有するカプセルに充填すればよい。

【0044】

固形製剤を製造する際には、製剤分野において慣用の添加剤を含有していてもよい。該添加剤としては、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、pH調整剤、界面活性剤、安定化剤、酸味料、香料、流動化剤などが挙げられる。これら添加剤は、製剤分野において慣用の量が用いられる。

【0045】

50

賦形剤としては、例えば、コーンスターチ、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、有孔デンプン等のデンプン類；乳糖、果糖、ブドウ糖、マンニトール（例、D-マンニトール）、ソルビトール（例、D-ソルビトール）、エリスリトール（例、D-エリスリトール）、ショ糖等の糖または糖アルコール類：無水リン酸カルシウム、結晶セルロース、微結晶セルロース、カンゾウ末、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなどが挙げられる。

【0046】

崩壊剤としては、例えば、アミノ酸、デンプン、コーンスターチ、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム等が用いられる。

10

【0047】

結合剤としては、例えば、結晶セルロース（例、微結晶セルロース）、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、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、デンプン、アラビアゴム末、トラガント、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、プルラン、グリセリン等が挙げられる。

【0048】

滑沢剤の好適な例としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、タルク（精製タルク）、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアрилナトリウムなどが挙げられる。

20

【0049】

着色剤としては、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄などが挙げられる。

【0050】

界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコールなどが挙げられる。

安定化剤としては、例えばトコフェロール、エデト酸四ナトリウム、ニコチン酸アミド、シクロデキストリン類などが挙げられる。

30

【0051】

酸味料としては、例えばアスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

香料としては、例えばメントール、ハッカ油、レモン油、バニリンなどが挙げられる。

流動化剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などが挙げられる。

上記した添加剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0052】

上記（2）の固形製剤は、第一の部分と第二の部分とが個別に造粒された製剤であり、自体公知の方法により製造することができる。

上記（2）の固形製剤であって、本発明における第一の部分は、化合物（I）およびpH調整剤を含有する部分（組成物）である。

40

【0053】

本発明におけるpH調整剤の使用量は、上記第一の部分100重量部に対して好ましくは0.01～20重量部、より好ましくは0.05～10重量部、さらに好ましくは0.1～5重量部である。

【0054】

また、pH調整剤に対する化合物（I）の重量比（化合物（I）：pH調整剤）は、好ましくは0.1～50：1、より好ましくは1～30：1、さらに好ましくは5～25：1である。

【0055】

50

上記第一の部分は、後述する第二の部分と一緒に固形製剤を形成できる形状、大きさであれば限定されない。

【0056】

上記第一の部分は、さらに製剤分野において慣用の添加剤を含有していてもよい。添加剤として、上述したと同様のものが用いられる。

上記第一の部分は、化合物（I）とpH調整剤とを、必要により上記添加剤とともに、自体公知の方法に従って混合し、造粒することによって製造することができる。

【0057】

上記第一の部分は、好ましくは、化合物（I）（好ましくは、2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル）メチルカリウム塩、以下化合物A）；pH調整剤（好ましくはフマル酸および水酸化ナトリウム）；賦形剤（好ましくはマンニトールおよび結晶セルロース）；結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）を含有する。

10

【0058】

本発明における第二の部分とは、カルシウム拮抗剤を含有する部分（組成物）である。

上記第二の部分は、前述した第一の部分と一緒に固形製剤を形成できる形状、大きさであれば限定されない。

【0059】

上記第二の部分は、さらに製剤分野において慣用の添加剤を含有していてもよく、添加剤としては、上述したと同様のものが用いられる。

20

具体的には、カルシウム拮抗剤（好ましくはベシル酸アムロジピン）；賦形剤（好ましくはマンニトールおよび結晶セルロース）；結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）を含有する。

【0060】

上記第二の部分は、カルシウム拮抗剤を、必要により上記添加剤とともに、自体公知の方法に従って混合し造粒することによって製造することができる。

当該カルシウム拮抗剤は、上記第二の部分100重量部に対して、好ましくは0.1～60重量部、より好ましくは0.5～40重量部、さらに好ましくは1～30重量部である。

30

【0061】

本発明の固形製剤における、第一の部分に対する第二の部分の重量比（第二の部分：第一の部分）は、好ましくは0.03～10：1、より好ましくは0.1～5：1、さらに好ましくは、0.3～3：1である。

個別に造粒された第一の部分と第二の部分を、さらに製剤分野において慣用の添加剤とともに混合し、圧縮成形することによって製造される単層錠剤も本発明の固形製剤に含まれる。上記単層錠剤を、カプセル（例、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル）に充填することによって製造されるカプセル剤も本発明の固形製剤に含まれる。

また、個別に造粒された第一の部分と第二の部分を、そのまま、または上記添加剤とともに混合して、カプセル（例、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル）に充填することによって製造されるカプセル剤も本発明の固形製剤に含まれる。

40

【0062】

上記（3a）の固形製剤は、第一の部分と第二部分とを個別に造粒し、これらの部分を圧縮成形することによって製造することができる。上記（3b）の固形製剤は、第一の部分と第二部分とを個別に造粒し、一方の部分に他方の部分を被覆することによって製造することができる。

【0063】

上記（3b）の固形製剤の具体例としては、〔1〕第一の部分からなる内核および第二の部分からなる外層を含む被覆錠剤（A）；〔2〕第二の部分からなる内核および第一の部分からなる外層を含む被覆錠剤（B）が挙げられる。上記（3a）の固形製剤の具体例

50

としては、〔3〕第一の部分からなる第一層および第二の部分からなる第二層を含む積層錠剤が挙げられる。

【0064】

第一の部分からなる内核は、例えば、化合物（I）とpH調整剤を、必要に応じて添加剤と共に、造粒することによって製造することができる。また、造粒の後、必要により乾燥、整粒、圧縮成形などの操作を行ってもよい。

【0065】

一方、第二の部分からなる外層は、カルシウム拮抗剤、例えば、アムロジピンまたはその塩を、必要に応じて添加剤と共に、造粒することによって製造することができる。

当該被覆は、例えば、圧縮成形、コーティングなどによって行われる。また、該添加剤は、好ましくは結合剤などである。

【0066】

被覆錠剤（A）を製造する際、内核と外層の直接接触を回避することを目的として、これらの間に不活性な中間層を設けてもよい。該中間層は、例えば、下記したコーティング基剤およびコーティング添加剤を含有する。該中間層は、好ましくは、水溶性フィルムコーティング基剤および流動化剤を含有する。

【0067】

上記被覆錠剤（B）は、内核として第二の部分を、外層として第一の部分を用いる以外は、被覆錠剤（A）と同様にして製造することができる。

【0068】

本発明における積層錠剤は、式（I）で表される化合物またはその塩およびpH調整剤を含有する第一の部分、およびカルシウム拮抗剤を含有する第二の部分を含む固形製剤であって、第一の部分からなる第一層および、第二の部分からなる第二層を含む錠剤である。

【0069】

本発明における積層錠剤は、少なくとも第一の部分からなる第一層と第二の部分からなる第二層とが一体的に成型された製剤であれば特に制限はない。

【0070】

また、本発明における積層錠剤は、第一層と第二層との間に、不活性な中間層を有していてもよい。

【0071】

本発明における積層錠剤が、このような中間層を有する場合、活性成分が互いに作用することによる悪影響（経時的な活性成分の分解や活性低下などの保存安定性の低下、経時的な活性成分溶出パターンの変化などの溶出安定性の低下など）をより効果的に抑えることができる。

【0072】

積層錠剤は、例えば、以下の製造工程にしたがって製造することができる。

化合物（I）とpH調整剤とを、必要に応じて添加剤と混合し、得られた混合物を造粒し第一の部分を得る。造粒の後、必要により乾燥、整粒などの操作を行ってもよい。その後、必要に応じて添加剤と混合し第一層とする。

次いで、カルシウム拮抗剤を、必要に応じて添加剤と共に造粒し、得られた第二の部分に、必要に応じて添加剤を混合した第二層を上記第一層に層状に積み重ねて圧縮成形（好ましくは打錠）する。

この際、各層の直接接触を回避するために、各層の間に不活性な中間層を設けてもよい。該中間層は、例えば、上記した賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤等を含有する。

【0073】

上記被覆錠剤（A）または（B）あるいは積層錠剤を、カプセル（例、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル）に充填することによって製造されるカプセル剤も本発明の固形製剤に含まれる。

10

20

30

40

50

【0074】

また、上記（１）、（２）、（３a）および（３b）の固形製剤を、下記コーティング基剤およびコーティング添加剤によってフィルムコーティングすることによって製造されるフィルムコーティング製剤も本発明の固形製剤に含まれる。

【0075】

コーティング基剤の好適な例としては、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

【0076】

糖衣基剤としては、白糖が用いられる。さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナウバロウなどから選ばれる１種または２種以上を併用してもよい。

10

【0077】

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース〔例、グレード：L、SL、SL-T、SSL（商品名）；日本曹達（株）〕、ヒドロキシプロピルメチルセルロース〔例、TC-5（グレード：MW、E、EW、R、RW）（商品名）；信越化学（株）〕、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

【0078】

20

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

【0079】

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

30

【0080】

コーティング添加剤の好適な例としては、酸化チタンなどの遮光剤、タルクなどの流動化剤、および／または三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄などの着色剤；ポリエチレングリコール〔例、マクロゴール6000（商品名）〕、クエン酸トリエチル、ヒマシ油、ポリソルベート類などの可塑剤；クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸などの有機酸；などが挙げられる。

【0081】

また、本発明の固形製剤には、識別性のための刻印あるいは文字を印刷してあってもよく、分割用の割線を付してあってもよい。

40

【0082】

本発明の固形製剤は、服用性、製剤強度などの観点から、フィルムコーティングされていることが好ましい。

前記製造工程において、混合、圧縮成形、コーティングなどの操作は、製剤技術分野において慣用の方法にしたが行われる。

【0083】

混合は、例えば、V型混合機、タンブラー混合機などの混合機；および高速攪拌造粒機、流動層造粒乾燥機、押し出し造粒機、ローラーコンパクターなどの造粒機を用いて行われる。

50

【0084】

圧縮成形は、例えば、単発錠剤機、ロータリー式打錠機などを用いて行われる。

なお、単発錠剤機、ロータリー式打錠機などを用いて圧縮成形を行う際には、通常 $1 \sim 20 \text{ kN/cm}^2$ （好ましくは $5 \sim 15 \text{ kN/cm}^2$ ）の打錠圧を採用することが好ましく、さらに、キャッピング防止を目的として、テーパ形状の白を用いることが好ましい。

【0085】

コーティングは、例えば、フィルムコーティング装置などを用いて行われる。

【0086】

本発明の固形製剤は、哺乳動物（例えば、ヒト、イヌ、ウサギ、ラット、マウスなど）の医薬として安全に使用することができる。

本発明の固形製剤は、経口的あるいは非経口的（例、直腸）に安全に投与できる。

患者に対する化合物（I）の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせなどを考慮し、また患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じて決められるが、成人（体重 60 kg ）1人あたり、一日投与量は約 $0.05 \sim 500 \text{ mg}$ 、好ましくは $0.1 \sim 100 \text{ mg}$ である。

患者に対するカルシウム拮抗剤の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせなどを考慮し、また患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じて決められるが、例えば、アムロジピン（フリー体に換算して）は、成人（体重 60 kg ）1人あたり、一日投与量約 $1 \sim 50 \text{ mg}$ 、好ましくは $2.5 \sim 10 \text{ mg}$ である。

【0087】

化合物（I）はインスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化し、インスリン抵抗性を軽減するとともにインスリン作用を増強させ、耐糖能改善作用を有していることから、化合物（I）は、哺乳動物（例、ヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等）に対し、インスリン抵抗性が関与する疾患の改善剤あるいは予防および／または治療剤として用いられる。このような疾患としては、例えば、インスリン抵抗性、耐糖能異常；インスリン非依存性糖尿病、I型糖尿病、インスリン抵抗性を伴うI型糖尿病、耐糖能異常を伴うI型糖尿病などの糖尿病；高インスリン血症、インスリン抵抗性を伴う高血圧症、耐糖能異常を伴う高血圧症、糖尿病（例、I型糖尿病など）を伴う高血圧症、高インスリン血症を伴う高血圧症、高血圧症に合併するインスリン抵抗性、高血圧症に合併する耐糖能異常、高血圧症に合併する糖尿病、高血圧症に合併する高インスリン血症、糖尿病性合併症〔例、細小血管症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、糖尿病性脳血管障害、糖尿病性末梢血行障害、糖尿病性高血圧症など〕、糖尿病性悪液質などの各種合併症などが挙げられる。化合物（I）は、糖尿病を発症している正常高値血圧患者の治療にも用いることができる。

【0088】

また、化合物（I）は強力なアンジオテンシンII拮抗作用を有することから、化合物（I）は、哺乳動物（例、ヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等）に対し、アンジオテンシンII受容体を介して発現する血管の収縮および増殖や臓器障害により、アンジオテンシンIIの存在により、あるいはアンジオテンシンIIが存在すると誘発される因子により発症する疾患（または発症が促進される疾患）の予防または治療薬として有用である。

【0089】

このような疾患としては、例えば、高血圧症、血圧日内変動異常、心疾患（例、心肥大、急性心不全およびうっ血性を含む慢性心不全、心筋症、狭心症、心筋炎、心房細動、不整脈、頻脈、心筋梗塞など）、脳血管障害（例、無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症、脳梗塞、くも膜下出血など）、脳浮腫、脳循環

10

20

30

40

50

障害、脳血管障害の再発および後遺症（例、神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など）、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、腎疾患（例、腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、慢性腎不全、急性腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害など）、アテローム性を含む動脈硬化症（例、動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症など）、血管肥厚、インターベンション（例、経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植後の拒絶反応、眼疾患（例、緑内障、高眼圧症など）、血栓症、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、その他の循環器系疾患（例、深部静脈血栓症、閉塞性末梢循環障害、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、虚血性脳循環障害、レイノー病、バージャー病など）、代謝・栄養障害（例、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高尿酸血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症など）、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症など）、中枢神経障害（例、脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常、多発性硬化症など）、痴呆症、記憶障害、意識障害、健忘症、不安症状、緊張症状、不快精神状態、精神疾患（例、うつ病、てんかん、アルコール依存症など）、炎症性疾患（例、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨膜炎等の関節炎；手術・外傷後の炎症；腫脹の緩解；咽頭炎；膀胱炎；肺炎；アトピー性皮膚炎；クローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患；髄膜炎；炎症性眼疾患；肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患など）、アレルギー疾患（例、アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシーなど）、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、カリニ肺炎、膠原病（例、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎等）、肝臓疾患（例、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、慢性を含む肝炎、肝硬変など）、門脈圧亢進症、消化器疾患（例、胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、膵炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患、食道や胃の静脈瘤破裂など）、血液・造血器疾患（例、赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症など）、骨疾患（例、骨折、再骨折、骨粗鬆症、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊髄炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊など）、固形腫瘍、腫瘍（例、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器（例、胃、腸など）癌など）、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移、内分泌疾患（例、アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞腫、原発性アルドステロン症など）、クロイツフェルトーヤコブ病、泌尿器・男性性器疾患（例、膀胱炎、前立腺肥大症、前立腺癌、性感染症など）、婦人科疾患（例、更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、性感染症など）、環境・職業性因子による疾患（例、放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など）、呼吸器疾患（例、かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓など）、感染症（例、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症など）、毒血症（例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシンショック症候群など）、耳鼻咽喉疾患（例、メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など）、皮膚疾患（例、ケロイド、血管腫、乾癬など）、透析低血圧、重症筋無力症、慢性疲労症候群などの全身疾患などが挙げられる。

化合物（I）は、一定の降圧作用を昼夜を問わず維持することが可能であることから、投与量・回数の軽減が可能であるだけでなく、高血圧症患者で特に問題となる起床前後の血圧上昇をより効果的に抑制することができる。

【0090】

また、化合物（I）は、長時間に亘ってアンジオテンシンⅡの作用を持続的に抑制することにより、成人病や老化などに伴うさまざまな疾患の原因となる生体機能および生理作用の障害または異常を改善または亢進を抑制し、これらに起因する疾患または病態の一

10

20

30

40

50

次および二次予防または進展を抑制できる。このような生体機能および生理作用の障害または異常としては、例えば、脳循環・腎循環自動調節能の障害または異常、循環障害（例、末梢、脳、微小循環など）、脳血液関門の障害、食塩感受性、凝固・線溶系異常、血液・血球成分の性状異常（例、血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度の上昇など）、増殖因子やサイトカイン（例、PDGF、VEGF、FGF、インターロイキン、TNF- α 、MCP-1など）の産生および作用亢進、炎症系細胞の産生および浸潤亢進、フリーラジカルの産生亢進、脂肪沈着促進、内皮機能障害、内皮、細胞および臓器障害、浮腫、平滑筋などの細胞の形態変化（増殖型などへの形態変化）、血管作動性物質や血栓誘発物質（例、エンドセリン、トロンボキサンA₂など）の産生および機能亢進、血管などの異常収縮、代謝異常（例、血清脂質異常、血糖異常など）、細胞などの異常増殖、血管新生（粥状動脈硬化巣外膜の異常毛細血管網形成における異常な脈管形成を含む）などが挙げられる。なかでも、化合物（I）は、種々の疾患に伴う臓器障害（例、脳血管障害およびそれに伴う臓器障害、循環器疾患に伴う臓器障害、糖尿病に伴う臓器障害、インターベンション後の臓器障害など）の一次および二次予防・治療剤として用いることができ、とりわけ化合物（I）は蛋白尿抑制作用を有することから、化合物（I）は腎保護剤として用いることができる。したがって、インスリン抵抗性、耐糖能異常、糖尿病、高インスリン血症の患者が上記疾患または病態を併発している場合にも化合物（I）を有利に用いることができる。

10

【0091】

化合物（I）は体重の増加を抑制する作用を有していることから、哺乳動物に対し、化合物（I）は体重増加抑制剤として使用することができる。適用対象の哺乳動物は体重増加を回避したい哺乳動物であればよく、遺伝的に体重増加のリスクを有している哺乳動物であってもよいし、糖尿病、高血圧症および／または高脂血症などの生活習慣病を患っている哺乳動物であってもよい。体重増加は食事摂取の過多や栄養バランスを欠いた食生活に起因するものであってもよいし、併用薬剤（例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾンなどのPPAR γ アゴニスト様作用を有するインスリン抵抗性改善剤など）に由来する体重増加であってもよい。また、体重増加は肥満に至る前の体重増加であってもよいし、肥満患者の体重増加であってもよい。ここで、肥満とは、日本人ではBMI（ボディーマス・インデックス：体重（kg）÷[身長（m）]²）が25以上（日本肥満学会の基準による）、欧米人ではBMIが30以上（WHOの基準による）と定義される。

20

30

また、化合物（I）は肥満に伴う高血圧症の予防または治療剤、高血圧症に伴う肥満の予防または治療剤として用いることができる。

【0092】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl未満または75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

40

【0093】

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上を示す状態である。

50

また、上記報告によれば、耐糖能異常とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 未満であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 以上 200 mg/dl 未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg/dl 以上 126 mg/dl 未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

【0094】

化合物（I）は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impaired Fasting Glycemia）の改善剤あるいは予防・治療剤として、さらに上記判定基準（例えば、空腹時血糖値が 126 mg/dl ）以上の高血圧症患者の高血圧症の治療剤としても用いられる。さらに、化合物（I）は、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）またはIFG（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。

【0095】

化合物（I）は、代謝症候群（メタボリック・シンドローム）の予防・治療剤としても有用である。代謝症候群の患者では、単一の生活習慣病を発症している患者に比べて心血管系疾患を発症する率が著しく高いことから、代謝症候群を予防・治療することは心血管系疾患を予防するために極めて重要である。

代謝症候群の判定基準が、1999年にWHOから、2001年にNCEPから発表されている。WHOの判定基準によれば、高インスリン血症または耐糖能異常を基本条件に、内臓肥満、異常脂質血症（高TGまたは低HDL）、高血圧のうち2つ以上を持つ場合に代謝症候群と診断される（World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999）。米国の虚血性心疾患の管理指標であるNational Cholesterol Education ProgramのAdult Treatment Panel IIの判定基準によれば、内臓肥満、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、耐糖能異常のうち3つ以上を持つ場合に代謝症候群と診断される（National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001）。

化合物（I）は、メタボリックシンドロームを発症している高血圧症患者の治療に用いることができる。

【0096】

化合物（I）は抗炎症作用を有することから、化合物（I）は抗炎症剤として、炎症性疾患の予防・治療剤として用いることができる。炎症性疾患としては、例えば、関節炎（例、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、痛風性関節炎、滑膜炎）、喘息、アレルギー疾患、アテローム性を含む動脈硬化症（動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症など）、炎症性腸疾患など消化器疾患（例、クローン病、潰瘍性大腸炎）、糖尿病性合併症（糖尿病性神経障害、糖尿病性血管障害）、アトピー性皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患、全身性エリスマトーデス、内臓炎症性疾患（腎炎、肝炎）、自己免疫性溶血性貧血、乾癬、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症）、中枢神経障害（例、脳出血及び脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症など）、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、インターベンション（経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、内皮機能障害、その他の循環器系疾患（間欠性跛行、閉塞性末梢循環障害、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、虚血性脳循環障害、レイノー病、

バージャー病など)、炎症性眼疾患、炎症性肺疾患(例、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核)、子宮内膜症、毒血症(例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシックショック症候群)、悪液質(例、感染による悪液質、癌性悪液質、後天性免疫不全症候群による悪液質)、癌、アジソン病、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染(例、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染)、汎発性血管内凝固症候群などの各種疾患に因る炎症性疾患などが挙げられる。

また、化合物(I)は鎮痛作用を有することから、化合物(I)は鎮痛薬として、疼痛の予防・治療薬として用いることもできる。疼痛疾患としては、例えば、炎症による急性痛、慢性炎症に伴う痛み、急性炎症に伴う痛み、術後痛(切開創の痛み、深部痛、内臓痛、術後慢性痛など)、筋肉痛(慢性痛疾患に伴う筋肉痛、肩こりなど)、関節痛、歯痛、顎関節痛、頭痛(偏頭痛、緊張型頭痛、発熱に伴う頭痛、高血圧に伴う頭痛)、内臓痛(心臓痛、狭心痛、腹痛、腎臓の痛み、尿管の痛み、膀胱の痛み)、産婦人科領域の痛み(中間痛、月経困難、陣痛)、神経痛(椎間板ヘルニア、神経根痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛)、癌性疼痛、反射性交感神経性萎縮症、複雑局所痛症候群などが挙げられる。化合物(I)は、神経性疼痛、癌性疼痛、炎症性疼痛などの各種疼痛を直接的かつ即効的に鎮めるのに有効であり、痛覚閾値が低下している患者や病態(例、高血圧症、糖尿病など、およびこれらの合併症など)に対して、特に優れた鎮痛効果を示す。化合物(I)は特に、慢性炎症に伴う痛みまたは高血圧に伴う頭痛の鎮痛剤として、または(1)アテローム性を含む動脈硬化症、(2)インターベンション後の血管肥厚、閉塞または臓器障害、(3)バイパス手術後の血管再開塞・再狭窄、内皮機能障害、(4)間欠性跛行、(5)閉塞性末梢循環障害または(6)閉塞性動脈硬化症に因る炎症性疾患または疼痛の予防・治療剤として有用である。

本発明の固形製剤は、化合物(I)とカルシウム拮抗剤を組み合わせることにより、上記疾患の予防または治療薬(好ましくは、高血圧症、心不全、糖尿病性腎症、動脈硬化症の予防または治療薬、より好ましくは、高血圧症の予防または治療薬)として有用であり、化合物(I)やカルシウム拮抗剤を単独で使用する場合における投与量を減らすことが可能であり、副作用の発現を抑えることができる。

【0097】

化合物(I)は、1以上の別の種類の薬剤(以下、「併用薬剤」と略記することがある)と組み合わせて用いることができる。

【0098】

具体例として、化合物(I)は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、抗血栓剤などから選ばれる1以上の薬剤(併用薬剤)と組み合わせて用いることができる。

【0099】

ここで、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤(例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤;大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤;インスリン亜鉛;プロタミンインスリン亜鉛;インスリンのフラグメントまたは誘導体(例、INS-1)、経口インスリン製剤)、インスリン抵抗性改善剤(例、ピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは、塩酸塩)、ロシグリタゾンまたはその塩(好ましくは、マレイン酸塩)、メタグリダセン(Metaglidasen)、AMG-131、バラグリタゾン(Baloglitazone)、MBX-2044、リボグリタゾン(Rivoglitazone)、アレグリタザール(Aleglitazar)、チグリタザール(Chiglitazar)、ロベグリタゾン(Lobeglitazone)、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、W02007/013694、W02007/018314、W02008/093639またはW02008/099794記載の化合物)、α-グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート)、ビッグアナイド剤(例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩(例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩))、インスリン分泌促進剤(例、スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピ

ザイド、グリブゾール)、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物)、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤 (例、アログリプチン (Alogliptin) またはその塩 (好ましくは、安息香酸塩)、ヴィルダグリプチン (Vildagliptin)、シタグリプチン (Sitagliptin)、サクサグリプチン (Saxagliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはその塩)、 β 3 アゴニスト (例、N-5984)、GPR40 アゴニスト (例、W02004/041266、W02004/106276、W02005/063729、W02005/063725、W02005/087710、W02005/095338、W02007/013689 または W02008/001931 記載の化合物)、GLP-1 受容体アゴニスト (例、GLP-1、GLP-1MR 剤、リラグルチド (Liraglutide)、エキセナチド (Exenatide)、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8, 35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131、Albiglutide)、アミリンアゴニスト (例、プラムリンチド)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤 (例、パナジン酸ナトリウム)、糖新生阻害剤 (例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、FBPase 阻害薬)、SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) 阻害剤 (例、Depagliflozin、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、Remogliflozin、ASP1941)、SGLT1 阻害薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、BVT-3498、INCB-13739)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK 阻害薬 (例、AS-2868)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬 (例、Piragliatin、AZD1656、AZD6370、TTP-355、W02006/112549、W02007/028135、W02008/047821、W02008/050821、W02008/136428 または W02008/156757 記載の化合物)、GIP (Glucose-dependent insulinotropic peptide)、GPR119 アゴニスト (例、PSN821)、FGF21、FGF アナログ等が挙げられる。

【0100】

糖尿病合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤 (例、トルレスタット、エパルレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット (AS-3201)、リドレスタット)、神経栄養因子およびその増加薬 (例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372 記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤 (例、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール)、W02004/039365 記載の化合物)、PKC 阻害剤 (例、ルボキシスタウリン メシレート (ruboxistaurin mesylate))、AGE 阻害剤 (例、ALT946、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド (ALT766)、EXO-226、ピリドリル (Pyridorin)、ピリドキサミン)、GABA 受容体作動薬 (例、ギャバペンチン、プレギャバリン)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (例、デュロキセチン)、ナトリウムチャンネル阻害薬 (例、ラコサミド)、活性酸素消去薬 (例、チオクト酸)、脳血管拡張剤 (例、チアプリド、メキシレチン)、ソマトスタチン受容体作動薬 (例、BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1 (ASK-1) 阻害薬等が挙げられる。

【0101】

高脂血症治療剤としては、HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩 (例、ナトリウム塩、カルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤 (例、W097/10224 号記載の化合物、例えば、N-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸)、フィブラート系化合物 (例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、陰イオン交換樹脂 (例、コレステラミン)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤 (例、ニコモール (nicomol)、ニセリトロール (niceritrol)、ナイアスパン (niaspan))、イコサペント酸エチル、植物ステロール (例、ソイステロール (soysterol)、ガンマオリザノール (γ -oryzanol))、コレステロール吸収阻害剤 (例、ゼチア)、CETP 阻害剤 (例、ダルセトラピブ (dalcetrapib)、アナセトラピブ (anacetrapib))、 ω -3 脂肪酸製剤 (例、 ω -3-acid ethyl esters 90) 等が挙げられる。

【0102】

降圧剤としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリルなど）、アンジオテンシンⅠⅠ拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタン カリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン メドキシミル、アジルサルタンなど）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、アムロジピン、シニルジピンなど）、βブロッカー（例、メトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロールなど）、クロニジン等が挙げられる。

【0103】

抗肥満剤としては、モノアミン取り込み阻害薬（例、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フロキセチン、テソフェンシン）、セロトニン2C受容体作動薬（例、ロルカセリン）、セロトニン6受容体拮抗薬、ヒスタミンH3受容体、GABA調節薬（例、トピラメイト）、ニューロペプチドY拮抗薬（例、ベルネベリット）、カンナビノイド受容体拮抗薬（例、リモナバン、タラナバン）、グレリン拮抗薬、グレリン受容体拮抗薬、グレリンアシル化酵素阻害薬、オピオイド受容体拮抗薬（例、GSK-1521498）、オレキシン受容体拮抗薬、メラノコルチン4受容体作動薬、11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、AZD-4017）、腓リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、セティリスタット（cetilistat））、β3アゴニスト（例、N-5984）、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1（DGAT1）阻害薬、アセチルCoAカルボキシラーゼ（ACC）阻害薬、ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白阻害薬（例、R-256918）、Na-グルコース共輸送担体阻害薬（例、JNJ-28431754、レモグリフロジン）、NFκB阻害（例、HE-3286）、PPARアゴニスト（例、GFT-505、DRF-11605）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム、トロダスケミン（Trodusquemine））、GPR119作動薬（例、PSN-821）、グルコキナーゼ活性化薬（例、AZD-1656）、レプチン、レプチン誘導体（例、メトレレプチン）、CNTF（毛様体神経栄養因子）、BDNF（脳由来神経栄養因子）、コレシストキニンアゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物GLP-1製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトGLP-1製剤；GLP-1のフラグメントまたは誘導体（例、エクセナチド、リラグルチド））、アミリン製剤（例、プラムリントイド、AC-2307）、ニューロペプチドYアゴニスト（例、PYY3-36、PYY3-36の誘導体、オビネブタイド、TM-30339、TM-30335）、オキシントモジュリン製剤；FGF21製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物FGF21製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトFGF21製剤；FGF21のフラグメントまたは誘導体）、摂食抑制薬（例、P-57）等が挙げられる。

【0104】

利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミンなど）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリ5チアジド、メチクロロチアジドなど）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレンなど）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミドなど）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミドなど）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドなどが挙げられる。

【0105】

抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、エノキサパリンナトリウム(enoxaparin sodium)、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウム）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン(aragatroban)、ダビガトラン(dabigatran)）、FXa阻害薬（例、リバロキサバン(rivaroxaban)、アピキサバン(apixaban)、エドキサバン(edoxaban)、YM150、W002/06234、W02004/048363、W02005/030740、W02005/058823またはW02005/113504記載の化合物）、

10

20

30

40

50

血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase))、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、クロピドグレル、プラスグレル、E5555、SHC530348、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride))等が挙げられる。

【0106】

本発明の固形製剤と併用薬剤とを組み合わせる用いる場合、これらの投与時期は限定されず、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。

また、投与対象に対して、本発明の固形製剤と併用薬剤とを別々の錠剤として投与してもよいし、本発明の固形製剤と併用薬剤とを含む単一の製剤として投与してもよい。

【0107】

併用薬剤の投与量は、各薬剤の臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の固形製剤と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の固形製剤1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

このように、併用薬剤を用いることにより、1)化合物(I)または併用薬剤の作用の増強効果(薬剤作用の相乗効果)、2)化合物(I)または併用薬剤の投与量の低減効果(単独投与時と比較した場合の薬剤投与量の低減効果)、3)化合物(I)または併用薬剤の二次的な作用の低減効果などの優れた効果が得られる。

【0108】

本願においては、式(I)で表される化合物またはその塩、およびカルシウム拮抗剤を含有する固形製剤に、pH調整剤を配合することを特徴とする、固形製剤における式(I)で表される化合物またはその塩およびカルシウム拮抗剤の安定化方法を提供する。本発明の安定化方法によれば、固形製剤中における化合物(I)が有意に安定化される。

また、式(I)で表される化合物またはその塩、およびカルシウム拮抗剤を含有する固形製剤に、pH調整剤を配合することを特徴とする、固形製剤からの式(I)で表される化合物またはその塩の溶出改善方法を提供する。本発明の溶出改善方法によれば、固形製剤からの化合物(I)の溶出性が有意に改善される。

【0109】

以下に、製剤例、参考例、比較例および実験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

なお、製剤例、参考例および比較例として記載された処方において活性成分以外の成分(添加物)は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いた。

【0110】

製剤例1

(1)精製水(80280g)にヒドロキシプロピルセルロース(5124g)を溶解して結合液Iを調製した。流動層造粒乾燥機(WSG-60、株式会社パウレック)中で、ベシル酸アムロジピン(2984g)、マンニトール(55840g)および結晶セルロース(3870g)を均一に混合した後、結合液I(38700g)を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機(P-7S、昭和化学機械工作所)を用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。得られた整粒末(60480g)に結晶セルロース(7200g)、クロスポビドン(3600g)およびステアリン酸マグネシウム(720g)を加え、タンブラー混合機(TM-400S、昭和化学機械工作所)で混合することにより、混合末Aを得た。

(2)精製水(38230g)に水酸化ナトリウム(405.8g)およびフマル酸(1176g)を溶解して、緩衝液を調製した。精製水(47280g)にヒドロキシプロピ

ルセルローズ（3018 g）を溶解して結合液 I I を調製した。流動層造粒乾燥機（WSG-60、株式会社パウレック）中で化合物 A（20060 g）、マンニトール（40860 g）、結晶セルローズ（4230 g）を均一に混合した後、緩衝液（31810 g）を噴霧し、さらに結合液 I I（42300 g）を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機（P-7S、昭和化学機械工作所）を用い、1.5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。得られた整粒末（60150 g）に結晶セルローズ（7380 g）、クロスボビドン（5535 g）およびステアリン酸マグネシウム（738 g）を加え、タンブラー混合機（TM-400S、昭和化学機械工作所）で混合することにより、混合末 B を得た。

（3）混合末 A（180 mg）および混合末 B（90 mg）をロータリー式打錠機（アクア08242L2JI、菊水製作所）で8.5 mmφの杵を用いて打錠（打錠圧：8 kN、1錠あたりの重量：270 mg）し、素錠を得た。

（4）精製水（4320 g）にヒドロキシプロピルメチルセルローズ（468 g）とタルク（72 g）を溶解、分散して分散液 I を調製した。精製水（900 g）に酸化チタン（54 g）、酸化鉄（6 g）を分散して分散液 I I を調製した。分散液 I に分散液 I I および精製水（180 g）を混合し、コーティング液を調製した。コーティング機（DRC-650、株式会社パウレック）を用いて、（3）で得た該素錠の重量が1錠あたり10 mg 増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得た。次いで、該フィルム錠を40℃で18時間減圧乾燥した。

【0111】

製剤（280 mg あたり）の組成

ベシル酸アムロジピン	6.94	mg
マンニトール	129.86	mg
結晶セルローズ	9	mg
ヒドロキシプロピルセルローズ	5.4	mg
結晶セルローズ	18	mg
クロスボビドン	9	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.8	mg
化合物 A	21.34	mg
マンニトール	43.465	mg
結晶セルローズ	4.5	mg
水酸化ナトリウム	0.345	mg
フマル酸	1	mg
ヒドロキシプロピルセルローズ	2.7	mg
結晶セルローズ	9	mg
クロスボビドン	6.75	mg
ステアリン酸マグネシウム	0.9	mg
ヒドロキシプロピルメチルセルローズ	7.8	mg
タルク	1.2	mg
酸化チタン	0.9	mg
酸化鉄	0.1	mg
計	280	mg

【0112】

製剤例 2

（1）精製水（80280 g）にヒドロキシプロピルセルローズ（5124 g）を溶解して結合液 I を調製した。流動層造粒乾燥機（WSG-60、株式会社パウレック）中で、ベシル酸アムロジピン（5964 g）、マンニトール（52860 g）および結晶セルローズ（3870 g）を均一に混合した後、結合液 I（38700 g）を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機（P-7S、昭和化学機械工作所）を用い、1.5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整

粒末を得た。得られた整粒末（60480 g）に結晶セルロース（7200 g）、クロス
ポビドン（3600 g）およびステアリン酸マグネシウム（720 g）を加え、タンブラー
混合機（TM-400S、昭和化学機械工作所）で混合することにより、混合末Aを得
た。

（2）精製水（38230 g）に水酸化ナトリウム（405.8 g）およびフマル酸（1
176 g）を溶解して、緩衝液を調製した。精製水（47280 g）にヒドロキシプロピ
ルセルロース（3018 g）を溶解して結合液IIを調製した。流動層造粒乾燥機（WS
G-60、株式会社パウレック）中で化合物A（20060 g）、マンニトール（408
60 g）、結晶セルロース（4230 g）を均一に混合した後、緩衝液（31810 g）
を噴霧し、さらに結合液II（42300 g）を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造
粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機（P-7S、昭和化学機械工作所）
を用い、1.5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。得られた整粒
末（60150 g）に結晶セルロース（7380 g）、クロスポビドン（5535 g）およ
びステアリン酸マグネシウム（738 g）を加え、タンブラー混合機（TM-400S
、昭和化学機械工作所）で混合することにより、混合末Bを得た。

（3）混合末A（180 mg）および混合末B（90 mg）をロータリー式打錠機（アク
ア08242L2JI、菊水製作所）で8.5 mmφの杵を用いて打錠（打錠圧：8 kN
、1錠あたりの重量：270 mg）し、素錠を得た。

（4）精製水（4320 g）にヒドロキシプロピルメチルセルロース（468 g）とタル
ク（72 g）を溶解、分散して分散液Iを調製した。精製水（900 g）に酸化チタン（
54 g）、酸化鉄（6 g）を分散して分散液IIを調製した。分散液Iに分散液IIおよ
び精製水（180 g）を混合し、コーティング液を調製した。コーティング機（DRC-
650、株式会社パウレック）を用いて、（3）で得た該素錠の重量が1錠あたり10 m
g増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得た。次
いで、該フィルム錠を40℃で18時間減圧乾燥した。

【0113】

製剤（280 mgあたり）の組成

ベシル酸アムロジピン	13.87	mg
マンニトール	122.93	mg
結晶セルロース	9	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.4	mg
結晶セルロース	18	mg
クロスポビドン	9	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.8	mg
化合物A	21.34	mg
マンニトール	43.465	mg
結晶セルロース	4.5	mg
水酸化ナトリウム	0.345	mg
フマル酸	1	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.7	mg
結晶セルロース	9	mg
クロスポビドン	6.75	mg
ステアリン酸マグネシウム	0.9	mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7.8	mg
タルク	1.2	mg
酸化チタン	0.9	mg
酸化鉄	0.1	mg
計	280	mg

【0114】

製剤例3

(1) 精製水 (80280 g) にヒドロキシプロピルセルロース (5124 g) を溶解して結合液 I を調製した。流動層造粒乾燥機 (WSG-60、株式会社パウレック) 中で、ベシル酸アムロジピン (2984 g)、マンニトール (55840 g) および結晶セルロース (3870 g) を均一に混合した後、結合液 I (38700 g) を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7S、昭和化学機械工作所) を用い、1.5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。得られた整粒末 (60480 g) に結晶セルロース (7200 g)、クロスボビドン (3600 g) およびステアリン酸マグネシウム (720 g) を加え、タンブラー混合機 (TM-400S、昭和化学機械工作所) で混合することにより、混合末 A を得た。

10

(2) 精製水 (38230 g) に水酸化ナトリウム (405.8 g) およびフマル酸 (1176 g) を溶解して、緩衝液を調製した。精製水 (47280 g) にヒドロキシプロピルセルロース (3018 g) を溶解して結合液 II を調製した。流動層造粒乾燥機 (WSG-60、株式会社パウレック) 中で化合物 A (20060 g)、マンニトール (40860 g)、結晶セルロース (4230 g) を均一に混合した後、緩衝液 (31810 g) を噴霧し、さらに結合液 II (42300 g) を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7S、昭和化学機械工作所) を用い、1.5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。得られた整粒末 (60150 g) に結晶セルロース (7380 g)、クロスボビドン (5535 g) およびステアリン酸マグネシウム (738 g) を加え、タンブラー混合機 (TM-400S、昭和化学機械工作所) で混合することにより、混合末 B を得た。

20

(3) 混合末 A (180 mg) および混合末 B (360 mg) をロータリー式打錠機 (アクア08242L2JI、菊水製作所) で長径14 mm、短径8 mmの杵を用いて打錠 (打錠圧: 9 kN、1錠あたりの重量: 540 mg) し、素錠を得た。

(4) 精製水 (4320 g) にヒドロキシプロピルメチルセルロース (468 g) とタルク (72 g) を溶解、分散して分散液 I を調製した。精製水 (900 g) に酸化チタン (54 g)、酸化鉄 (6 g) を分散して分散液 II を調製した。分散液 I に分散液 II および精製水 (180 g) を混合し、コーティング液を調製した。コーティング機 (DRC-650、株式会社パウレック) を用いて、(3) で得た該素錠の重量が1錠あたり20 mg増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得た。次いで、該フィルム錠を40℃で18時間減圧乾燥した。

30

【0115】

製剤 (560 mg あたり) の組成

ベシル酸アムロジピン	6.94	mg
マンニトール	129.86	mg
結晶セルロース	9	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.4	mg
結晶セルロース	18	mg
クロスボビドン	9	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.8	mg
化合物 A	85.36	mg
マンニトール	173.86	mg
結晶セルロース	18	mg
水酸化ナトリウム	1.38	mg
フマル酸	4	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10.8	mg
結晶セルロース	36	mg
クロスボビドン	27	mg
ステアリン酸マグネシウム	3.6	mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15.6	mg

40

50

タルク	2. 4	mg
酸化チタン	1. 8	mg
酸化鉄	0. 2	mg
計	5 6 0	mg

【0116】

製剤例4

(1) 精製水(80280g)にヒドロキシプロピルセルロース(5124g)を溶解して結合液Iを調製した。流動層造粒乾燥機(WSG-60、株式会社パウレック)中で、ベシル酸アムロジピン(5964g)、マンニトール(52860g)および結晶セルロース(3870g)を均一に混合した後、結合液I(38700g)を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機(P-7S、昭和化学機械工作所)を用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。得られた整粒末(60480g)に結晶セルロース(7200g)、クロスポビドン(3600g)およびステアリン酸マグネシウム(720g)を加え、タンブラー混合機(TM-400S、昭和化学機械工作所)で混合することにより、混合末Aを得た。

10

(2) 精製水(38230g)に水酸化ナトリウム(405.8g)およびフマル酸(1176g)を溶解して、緩衝液を調製した。精製水(47280g)にヒドロキシプロピルセルロース(3018g)を溶解して結合液IIを調製した。流動層造粒乾燥機(WSG-60、株式会社パウレック)中で化合物A(20060g)、マンニトール(40860g)、結晶セルロース(4230g)を均一に混合した後、緩衝液(31810g)を噴霧し、さらに結合液II(42300g)を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機(P-7S、昭和化学機械工作所)を用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。得られた整粒末(60150g)に結晶セルロース(7380g)、クロスポビドン(5535g)およびステアリン酸マグネシウム(738g)を加え、タンブラー混合機(TM-400S、昭和化学機械工作所)で混合することにより、混合末Bを得た。

20

(3) 混合末A(180mg)および混合末B(360mg)をロータリー式打錠機(アクア08242L2JI、菊水製作所)で長径14mm、短径8mmの杵を用いて打錠(打錠圧:9kN、1錠あたりの重量:540mg)し、素錠を得た。

30

(4) 精製水(4320g)にヒドロキシプロピルメチルセルロース(468g)とタルク(72g)を溶解、分散して分散液Iを調製した。精製水(900g)に酸化チタン(54g)、酸化鉄(6g)を分散して分散液IIを調製した。分散液Iに分散液IIおよび精製水(180g)を混合し、コーティング液を調製した。コーティング機(DRC-650、株式会社パウレック)を用いて、(3)で得た該素錠の重量が1錠あたり20mg増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得た。次いで、該フィルム錠を40℃で18時間減圧乾燥した。

【0117】

製剤(560mgあたり)の組成

ベシル酸アムロジピン	1 3. 8 7	mg
マンニトール	1 2 2. 9 3	mg
結晶セルロース	9	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5. 4	mg
結晶セルロース	1 8	mg
クロスポビドン	9	mg
ステアリン酸マグネシウム	1. 8	mg
化合物A	8 5. 3 6	mg
マンニトール	1 7 3. 8 6	mg
結晶セルロース	1 8	mg
水酸化ナトリウム	1. 3 8	mg

40

50

フマル酸	4	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10.8	mg
結晶セルロース	36	mg
クロスボドン	27	mg
ステアリン酸マグネシウム	3.6	mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15.6	mg
タルク	2.4	mg
酸化チタン	1.8	mg
酸化鉄	0.2	mg
計	560	mg

10

【0118】

製剤例5

(1) 精製水 (80280 g) にヒドロキシプロピルセルロース (5124 g) を溶解して結合液 I を調製した。流動層造粒乾燥機 (WSG-60、株式会社パウレック) 中で、ベシル酸アムロジピン (2984 g)、マンニトール (55840 g) および結晶セルロース (3870 g) を均一に混合した後、結合液 I (38700 g) を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7S、昭和化学機械工作所) を用い、1.5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末 A を得た。

(2) 精製水 (38230 g) に水酸化ナトリウム (405.8 g) およびフマル酸 (1176 g) を溶解して、緩衝液を調製した。精製水 (47280 g) にヒドロキシプロピルセルロース (3018 g) を溶解して結合液 II を調製した。流動層造粒乾燥機 (WSG-60、株式会社パウレック) 中で化合物 A (20060 g)、マンニトール (40860 g)、結晶セルロース (4230 g) を均一に混合した後、緩衝液 (31810 g) を噴霧し、さらに結合液 II (42300 g) を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7S、昭和化学機械工作所) を用い、1.5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末 B を得た。

20

(3) 得られた整粒末 A (9072 g) および整粒末 B (4401 g) に結晶セルロース (1620 g)、クロスボドン (945 g) およびステアリン酸マグネシウム (162 g) を加え、タンブラー混合機 (TM-100、昭和化学機械工作所) で混合することにより、混合末を得た。

30

(4) 混合末をロータリー式打錠機 (AQUA 512SS2AI、菊水製作所) で 8.5 mmφの杵を用いて打錠 (打錠圧: 7 kN、1錠あたりの重量: 270 mg) し、素錠を得た。

(5) 精製水 (4320 g) にヒドロキシプロピルメチルセルロース (468 g) とタルク (72 g) を溶解、分散して分散液 I を調製した。精製水 (900 g) に酸化チタン (54 g)、酸化鉄 (6 g) を分散して分散液 II を調製した。分散液 I に分散液 II および精製水 (180 g) を混合し、コーティング液を調製した。コーティング機 (DRC-650、株式会社パウレック) を用いて、(4) で得た該素錠の重量が 1錠あたり 10 mg 増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得た。次いで、該フィルム錠を 40℃で 18時間減圧乾燥した。

40

【0119】

製剤 (280 mg あたり) の組成

ベシル酸アムロジピン	6.94	mg
マンニトール	129.86	mg
結晶セルロース	9	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.4	mg
化合物 A	21.34	mg
マンニトール	43.465	mg
結晶セルロース	4.5	mg

50

水酸化ナトリウム	0. 3 4 5	m g
フマル酸	1	m g
ヒドロキシプロピルセルロース	2. 7	m g
結晶セルロース	2 7	m g
クロスボドン	1 5. 7 5	m g
ステアリン酸マグネシウム	2. 7	m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7. 8	m g
タルク	1. 2	m g
酸化チタン	0. 9	m g
酸化鉄	0. 1	m g
計	2 8 0	m g

10

【0120】

製剤例 6

(1) 精製水 (80280 g) にヒドロキシプロピルセルロース (5124 g) を溶解して結合液 I を調製した。流動層造粒乾燥機 (WSG-60、株式会社パウレック) 中で、ベシル酸アムロジピン (5964 g)、マンニトール (52860 g) および結晶セルロース (3870 g) を均一に混合した後、結合液 I (38700 g) を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7S、昭和化学機械工作所) を用い、1. 5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末 A を得た。

20

(2) 精製水 (38230 g) に水酸化ナトリウム (405. 8 g) およびフマル酸 (1176 g) を溶解して、緩衝液を調製した。精製水 (47280 g) にヒドロキシプロピルセルロース (3018 g) を溶解して結合液 II を調製した。流動層造粒乾燥機 (WSG-60、株式会社パウレック) 中で化合物 A (20060 g)、マンニトール (40860 g)、結晶セルロース (4230 g) を均一に混合した後、緩衝液 (31810 g) を噴霧し、さらに結合液 II (42300 g) を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7S、昭和化学機械工作所) を用い、1. 5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末 B を得た。

(3) 得られた整粒末 A (9072 g) および整粒末 B (4401 g) に結晶セルロース (1620 g)、クロスボドン (945 g) およびステアリン酸マグネシウム (162 g) を加え、タンブラー混合機 (TM-60S、昭和化学機械工作所) で混合することにより、混合末を得た。

30

(4) 混合末をロータリー式打錠機 (AQUA512SS2AI、菊水製作所) で 8. 5 mmφの杵を用いて打錠 (打錠圧: 7 kN、1錠あたりの重量: 270 mg) し、素錠を得た。

(5) 精製水 (4320 g) にヒドロキシプロピルメチルセルロース (468 g) とタルク (72 g) を溶解、分散して分散液 I を調製した。精製水 (900 g) に酸化チタン (54 g)、酸化鉄 (6 g) を分散して分散液 II を調製した。分散液 I に分散液 II および精製水 (180 g) を混合し、コーティング液を調製した。コーティング機 (DRC-650、株式会社パウレック) を用いて、(4) で得た該素錠の重量が 1錠あたり 10 mg 増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得た。次いで、該フィルム錠を 40℃で 18 時間減圧乾燥した。

40

【0121】

製剤 (280 mg あたり) の組成

ベシル酸アムロジピン	1 3. 8 7	m g
マンニトール	1 2 2. 9 3	m g
結晶セルロース	9	m g
ヒドロキシプロピルセルロース	5. 4	m g
化合物 A	2 1. 3 4	m g
マンニトール	4 3. 4 6 5	m g

50

結晶セルロース	4. 5	m g
水酸化ナトリウム	0. 3 4 5	m g
フマル酸	1	m g
ヒドロキシプロピルセルロース	2. 7	m g
結晶セルロース	2 7	m g
クロスボビドン	1 5. 7 5	m g
ステアリン酸マグネシウム	2. 7	m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7. 8	m g
タルク	1. 2	m g
酸化チタン	0. 9	m g
酸化鉄	0. 1	m g
計	2 8 0	m g

10

【0122】

製剤例7

(1) 精製水(80280g)にヒドロキシプロピルセルロース(5124g)を溶解して結合液Iを調製した。流動層造粒乾燥機(WSG-60、株式会社パウレック)中で、ベシル酸アムロジピン(2984g)、マンニトール(55840g)および結晶セルロース(3870g)を均一に混合した後、結合液I(38700g)を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機(P-7S、昭和化学機械工作所)を用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末Aを得た。

20

(2) 精製水(38230g)に水酸化ナトリウム(405.8g)およびフマル酸(1176g)を溶解して、緩衝液を調製した。精製水(47280g)にヒドロキシプロピルセルロース(3018g)を溶解して結合液IIを調製した。流動層造粒乾燥機(WSG-60、株式会社パウレック)中で化合物A(20060g)、マンニトール(40860g)、結晶セルロース(4230g)を均一に混合した後、緩衝液(31810g)を噴霧し、さらに結合液II(42300g)を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機(P-7S、昭和化学機械工作所)を用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末Bを得た。

(3) 得られた整粒末A(4536g)および整粒末B(8802g)に結晶セルロース(1620g)、クロスボビドン(1080g)およびステアリン酸マグネシウム(162g)を加え、タンブラー混合機(TM-60S、昭和化学機械工作所)で混合することにより、混合末を得た。

30

(4) 混合末をロータリー式打錠機(AQUA512SS2AI、菊水製作所)で長径14mm、短径8mmの杵を用いて打錠(打錠圧:9kN、1錠あたりの重量:540mg)し、素錠を得た。

(5) 精製水(4320g)にヒドロキシプロピルメチルセルロース(468g)とタルク(72g)を溶解、分散して分散液Iを調製した。精製水(900g)に酸化チタン(54g)、酸化鉄(6g)を分散して分散液IIを調製した。分散液Iに分散液IIおよび精製水(180g)を混合し、コーティング液を調製した。コーティング機(DRC-650、株式会社パウレック)を用いて、(4)で得た該素錠の重量が1錠あたり20mg増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得た。次いで、該フィルム錠を40℃で18時間減圧乾燥した。

40

【0123】

製剤(560mgあたり)の組成

ベシル酸アムロジピン	6. 9 4	m g
マンニトール	1 2 9. 8 6	m g
結晶セルロース	9	m g
ヒドロキシプロピルセルロース	5. 4	m g
化合物A	8 5. 3 6	m g

50

マンニトール	1 7 3 . 8 6	m g
結晶セルロース	1 8	m g
水酸化ナトリウム	1 . 3 8	m g
フマル酸	4	m g
ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 . 8	m g
結晶セルロース	5 4	m g
クロスボビドン	3 6	m g
ステアリン酸マグネシウム	5 . 4	m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1 5 . 6	m g
タルク	2 . 4	m g
酸化チタン	1 . 8	m g
酸化鉄	0 . 2	m g
計	5 6 0	m g

【0124】

製剤例 8

(1) 精製水 (80280 g) にヒドロキシプロピルセルロース (5124 g) を溶解して結合液 I を調製した。流動層造粒乾燥機 (WSG-60、株式会社パウレック) 中で、ベシル酸アムロジピン (5964 g)、マンニトール (52860 g) および結晶セルロース (3870 g) を均一に混合した後、結合液 I (38700 g) を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7 S、昭和化学機械工作所) を用い、1.5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末 A を得た。

(2) 精製水 (38230 g) に水酸化ナトリウム (405.8 g) およびフマル酸 (1176 g) を溶解して、緩衝液を調製した。精製水 (47280 g) にヒドロキシプロピルセルロース (3018 g) を溶解して結合液 II を調製した。流動層造粒乾燥機 (WSG-60、株式会社パウレック) 中で化合物 A (20060 g)、マンニトール (40860 g)、結晶セルロース (4230 g) を均一に混合した後、緩衝液 (31810 g) を噴霧し、さらに結合液 II (42300 g) を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7 S、昭和化学機械工作所) を用い、1.5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末 B を得た。

(3) 得られた整粒末 A (4536 g) および整粒末 B (8802 g) に結晶セルロース (1620 g)、クロスボビドン (1080 g) およびステアリン酸マグネシウム (162 g) を加え、タンブラー混合機 (TM-60 S、昭和化学機械工作所) で混合することにより、混合末を得た。

(4) 混合末をロータリー式打錠機 (AQUA512SS2AI、菊水製作所) で長径 14 mm、短径 8 mm の杵を用いて打錠 (打錠圧: 9 kN、1 錠あたりの重量: 540 mg) し、素錠を得た。

(5) 精製水 (4320 g) にヒドロキシプロピルメチルセルロース (468 g) とタルク (72 g) を溶解、分散して分散液 I を調製した。精製水 (900 g) に酸化チタン (54 g)、酸化鉄 (6 g) を分散して分散液 II を調製した。分散液 I に分散液 II および精製水 (180 g) を混合し、コーティング液を調製した。コーティング機 (DRC-650、株式会社パウレック) を用いて、(4) で得た該素錠の重量が 1 錠あたり 20 mg 増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得た。次いで、該フィルム錠を 40℃で 18 時間減圧乾燥した。

【0125】

製剤 (560 mg あたり) の組成

ベシル酸アムロジピン	1 3 . 8 7	m g
マンニトール	1 2 2 . 9 3	m g
結晶セルロース	9	m g
ヒドロキシプロピルセルロース	5 . 4	m g

化合物 A	85.36	mg
マンニトール	173.86	mg
結晶セルロース	18	mg
水酸化ナトリウム	1.38	mg
フマル酸	4	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10.8	mg
結晶セルロース	54	mg
クロスボドン	36	mg
ステアリン酸マグネシウム	5.4	mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15.6	mg
タルク	2.4	mg
酸化チタン	1.8	mg
酸化鉄	0.2	mg
計	560	mg

【0126】

製剤例 9

(1) 精製水 (2538 g) にヒドロキシプロピルセルロース (162 g) を溶解して結合液 I を調製した。流動層造粒乾燥機 (FD-5S、株式会社パウレック) 中で、ベシル酸アムロジピン (416.9 g)、マンニトール (3687 g) および結晶セルロース (270 g) を均一に混合した後、結合液 I を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-3、昭和化学機械工作所) を用い、1.5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。得られた整粒末 (3326 g) に結晶セルロース (396 g)、クロスボドン (198 g) およびステアリン酸マグネシウム (39.6 g) を加え、タンブラー混合機 (TM-60S、昭和化学機械工作所) で混合することにより、混合末 A を得た。

(2) 精製水 (5850 g) に水酸化ナトリウム (62.1 g) およびフマル酸 (180 g) を溶解して、緩衝液を調製した。精製水 (7614 g) にヒドロキシプロピルセルロース (486 g) を溶解して結合液 II を調製した。流動層造粒乾燥機 (FD-5S、株式会社パウレック) 中で化合物 A (1196 g)、マンニトール (2433 g)、結晶セルロース (252 g) を均一に混合した後、緩衝液 (1895 g) を噴霧し、さらに結合液 II (2520 g) を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-3、昭和化学機械工作所) を用い、1.5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。得られた整粒末 (6455 g) に結晶セルロース (792 g)、クロスボドン (594 g) およびステアリン酸マグネシウム (79.2 g) を加え、タンブラー混合機 (TM-60S、昭和化学機械工作所) で混合することにより、混合末 B を得た。

(3) 混合末 A (180 mg) および混合末 B (360 mg) をロータリー式打錠機 (アクア 08242 L2 J I、菊水製作所) で長径 14.8 mm、短径 8 mm の杵を用いて打錠 (打錠圧: 11 kN、1 錠あたりの重量: 540 mg) し、素錠を得た。

(4) 精製水 (3500 g) にヒドロキシプロピルメチルセルロース (390 g) とタルク (60 g) を溶解、分散して分散液 I を調製した。精製水 (750 g) に酸化チタン (45 g)、酸化鉄 (5 g) を分散して分散液 II を調製した。分散液 I に分散液 II および精製水 (250 g) を混合し、コーティング液を調製した。コーティング機 (DRC-500、株式会社パウレック) を用いて、(3) で得た該素錠の重量が 1 錠あたり 20 mg 増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得た。次いで、該フィルム錠を 40℃で 16 時間減圧乾燥した。

【0127】

製剤 (560 mg あたり) の組成

ベシル酸アムロジピン	13.87	mg
マンニトール	122.93	mg

結晶セルロース	9	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.4	mg
結晶セルロース	18	mg
クロスボドン	9	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.8	mg
化合物A	85.36	mg
マンニトール	173.86	mg
結晶セルロース	18	mg
水酸化ナトリウム	1.38	mg
フマル酸	4	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10.8	mg
結晶セルロース	36	mg
クロスボドン	27	mg
ステアリン酸マグネシウム	3.6	mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15.6	mg
タルク	2.4	mg
酸化チタン	1.8	mg
酸化鉄	0.2	mg
計	560	mg

10

【0128】

20

参考例1

流動層造粒乾燥機（Lab-1、株式会社パウレック）中で、化合物A（42.68g）、乳糖（217.32g）、結晶セルロース（32g）およびフマル酸一ナトリウム（10g）を均一に混合後、ヒドロキシプロピルセルロース（12g）およびフマル酸一ナトリウム（10g）の水溶液を噴霧して造粒し、ついで機内で乾燥した。得られた造粒物を16メッシュ（目開き1.0mm）の篩で篩過し整粒末を得た。得られた整粒末（16.2g）に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（0.8g）を加え、ガラス瓶中で混合した。得られた混合物をオートグラフ（島津製作所製、AG-5000B）で9.5mmφの杵を用いて打錠（打錠圧：7.5KN/杵、錠剤1錠あたりの重量：398.3mg）し、下記組成の素錠を得た。次いで、該素錠を40℃で16時間減圧乾燥した。

30

【0129】

製剤（398.3mgあたり）の組成

化合物A	50	mg
乳糖	254.6	mg
結晶セルロース	37.5	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	14.1	mg
フマル酸一ナトリウム	23.4	mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	18.7	mg
計	398.3	mg

【0130】

40

製剤例11

（1）流動層造粒乾燥機（Lab-1、株式会社パウレック）中で、化合物A（85.36g）、ベシル酸アムロジピン（13.87g）、マンニトール（184.89g）および結晶セルロース（22.5g）を均一に混合後、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（12.0g）、フマル酸（4.0g）および水酸化ナトリウム（1.38g）の水溶液を噴霧して造粒し、ついで機内で乾燥した。得られた造粒物を16メッシュ（目開き1.0mm）の篩で篩過し整粒末Aを得た。得られた整粒末A（259.2g）にクロスカルメロースナトリウム（25.6g）、結晶セルロース（32.0g）およびステアリン酸マグネシウム（3.2g）を加え、袋中で混合した。

（2）得られた混合物をロータリー打錠機（VEL50306SS2MZ、菊水製作所）

50

で9.5mmφの杵を用いて打錠（打錠圧：7KN／杵、錠剤1錠あたりの重量：400mg）し、下記組成の素錠を得た。次いで、該素錠を40℃で16時間減圧乾燥した。

【0131】

製剤（400mgあたり）の組成

化合物A	85.36mg
ベシル酸アムロジピン	13.87mg
マンニトール	184.89mg
結晶セルロース	22.5mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	12mg
フマル酸	4mg
水酸化ナトリウム	1.38mg
クロスカルメロースナトリウム	40mg
結晶セルロース	32mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg
計	400mg

10

【0132】

製剤例12

（1）流動層造粒乾燥機（Lab-1、株式会社パウレック）中で、ベシル酸アムロジピン（41.61g）、結晶セルロース（35.1g）およびマンニトール（349.89g）を均一に混合後、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（16.2g）の水溶液を噴霧して造粒し、ついで機内で乾燥した。得られた造粒物を16メッシュ（目開き1.0mm）の篩で篩過し整粒末Aを得た。得られた整粒末A（177.12g）にクロスカルメロースナトリウム（15.12g）、結晶セルロース（21.6g）およびステアリン酸マグネシウム（2.16g）を加え、袋中で混合し混合末Aを得た。

20

（2）流動層造粒乾燥機（Lab-1、株式会社パウレック）中で、化合物A（136.58g）およびマンニトール（306.98g）を均一に混合後、ヒドロキシプロピルセルロース（17.3g）、フマル酸（6.4g）および水酸化ナトリウム（2.21g）の水溶液を噴霧して造粒し、ついで機内で乾燥した。得られた造粒物を16メッシュ（目開き1.0mm）の篩で篩過し整粒末Bを得た。得られた整粒末B（352.1g）にクロスカルメロースナトリウム（32.4g）、結晶セルロース（43.2g）およびステアリン酸マグネシウム（4.3g）を加え、袋中で混合し混合末Bを得た。

30

（3）得られた混合末A（180mg）および混合末B（360mg）をオートグラフ（島津製作所製、AG-5000B）で11mmφの杵を用いて打錠（打錠圧：9KN／杵、錠剤1錠あたりの重量：540mg）し、下記組成の素錠を得た。次いで、該素錠を40℃で16時間減圧乾燥した。

【0133】

製剤（540mgあたり）の組成

化合物A	85.36mg
ベシル酸アムロジピン	13.87mg
マンニトール	308.49mg
結晶セルロース	11.7mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10.8mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5.4mg
フマル酸	4mg
水酸化ナトリウム	1.38mg
クロスカルメロースナトリウム	39.6mg
結晶セルロース	54mg
ステアリン酸マグネシウム	5.4mg
計	540mg

40

【0134】

50

比較例 1

流動層造粒乾燥機（L a b－1、株式会社パウレック）中で、化合物 A（42.68 g）、乳糖（217.32 g）および結晶セルロース（32 g）を均一に混合後、ヒドロキシプロピルセルロース（12 g）の水溶液を噴霧して造粒し、ついで機内で乾燥した。得られた造粒物を 16 メッシュ（目開き 1.0 mm）の篩で篩過し整粒末を得た。得られた整粒末（15.2 g）に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（0.8 g）を加え、ガラス瓶中で混合した。得られた混合物をオートグラフ（島津製作所製、A G－5000 B）で 9.5 mmφ の杵を用いて打錠（打錠圧：7.5 KN／杵、錠剤 1 錠あたりの重量：374.9 mg）し、下記組成の素錠を得た。次いで、該素錠を 40℃で 16 時間減圧乾燥した。

【0135】

製剤（374.9 mg あたり）の組成

化合物 A	50	mg
乳糖	254.6	mg
結晶セルロース	37.5	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	14.1	mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	18.7	mg
計	374.9	mg

【0136】

製剤例 13

（1）流動層造粒乾燥機（L a b－1、株式会社パウレック）中で、化合物 A（136.58 g）およびマンニトール（306.98 g）を均一に混合後、ヒドロキシプロピルセルロース（17.3 g）、フマル酸（6.4 g）および水酸化ナトリウム（2.21 g）の水溶液を噴霧して造粒し、ついで機内で乾燥した。得られた造粒物を 16 メッシュ（目開き 1.0 mm）の篩で篩過し整粒末 A を得た。得られた整粒末 A（352.1 g）にクロスカルメロースナトリウム（32.4 g）、結晶セルロース（43.2 g）およびステアリン酸マグネシウム（4.3 g）を加え、袋中で混合し、混合末 A を得た。

（2）転動流動層造粒乾燥機（S P I R－A－F L O W、フロイント産業株式会社）中に、結晶セルロース（粒）（212.5 g）を投入し、ベシル酸アムロジピン（34.675 g）、結晶セルロース（7.825 g）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（15 g）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（30 g）の分散液を噴霧してレイアリングし、ついで機内で乾燥した。得られた細粒を篩で篩過し、150～350 μm の細粒 B を得た。

（3）精製水（810 g）に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（18 g）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（25.2 g）、タルク（10.8 g）、酸化チタン（10.8 g）およびマンニトール（25.2 g）を溶解・分散させ分散液を調整した。転動流動層造粒乾燥機（S P I R－A－F L O W、フロイント産業株式会社）中で得られた細粒 B（180 g）を総重量が 50% 増加するまでコーティングし、ついで機内で乾燥した。得られた細粒を篩で篩過し、150～425 μm の細粒 C を得た。

（4）得られた混合末 A（126 g）と細粒 C（63 g）を袋中で混合した。得られた混合物をロータリー打錠機（V E L 50306 S S 2 M Z、菊水製作所）で 10.5 mmφ の杵を用いて打錠（打錠圧：8.5 KN／杵、錠剤 1 錠あたりの重量：540 mg）し、下記組成の素錠を得た。次いで、該素錠を 40℃で 16 時間減圧乾燥することで細粒を含有した錠剤を得た。

【0137】

製剤（540 mg あたり）の組成

化合物 A	85.36	mg
マンニトール	191.86	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10.8	mg
フマル酸	4	mg

水酸化ナトリウム	1. 3 8 m g
ベシル酸アムロジピン	1 3. 8 7 m g
結晶セルロース (粒)	8 5 m g
結晶セルロース	3. 1 3 m g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1 8 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 8. 8 m g
タルク	7. 2 m g
酸化チタン	7. 2 m g
マンニトール	1 6. 8 m g
クロスカルメロースナトリウム	2 7 m g
結晶セルロース	3 6 m g
ステアリン酸マグネシウム	3. 6 m g
計	5 4 0 m g

10

【0138】

製剤例 14

(1) 精製水 (4 3 9 0 0 g) にヒドロキシプロピルセルロース (2 8 0 2 g) を溶解して結合液 I を調製した。流動層造粒乾燥機 (W S G-6 0、株式会社パウレック) 中で、ベシル酸アムロジピン (5 4 6 4 g)、マンニトール (5 2 8 6 0 g) および結晶セルロース (3 8 7 0 g) を均一に混合した後、結合液 I (3 8 7 0 0 g) を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7 S、昭和化学機械工作所) を用い、1. 5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。得られた整粒末 (6 1 2 4 0 g) に結晶セルロース (7 2 9 0 g)、クロス

20

ポビドン (3 6 4 5 g) およびステアリン酸マグネシウム (7 2 9 g) を加え、タンブラー混合機 (T M-4 0 0 S、昭和化学機械工作所) で混合することにより、混合末 A を得た。

(2) 精製水 (2 6 0 g) に水酸化ナトリウム (2. 7 6 g) およびフマル酸 (8 g) を溶解して、緩衝液を調製し、その一部 (2 0 3. 1 g) にヒドロキシプロピルセルロース (1 6. 2 g) を溶解して結合液 I I を調製した。流動層造粒乾燥機 (L a b-1、株式会社パウレック) 中で化合物 A (1 2 8 g)、マンニトール (2 6 0. 8 g)、結晶セルロース (2 7 g) を均一に混合した後、結合液 I I を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造粒末を得た。得られた造粒末の一部を 1 6 メッシュ (目開き 1. 0 mm) の篩で篩過し、整粒末を得た。得られた整粒末 (2 9 3. 4 g) に結晶セルロース (3 6 g)、クロス

30

ポビドン (2 7 g) およびステアリン酸マグネシウム (3. 6 g) を加え、ポリ袋内で混合し、混合末 B を得た。

(3) 混合末 A (1 8 0 m g) および混合末 B (3 6 0 m g) をオートグラフ (A G-5 0 0 B、株式会社島津製作所) で長径 1 4 mm、短径 8 mmφの杵を用いて打錠 (打錠圧: 8 k N、1 錠あたりの重量: 5 4 0 m g) し、素錠を得た。次いで、該素錠を 4 0 °C で 1 5 時間減圧乾燥した。

【0139】

製剤 (5 4 0 m g あたり) の組成

40

ベシル酸アムロジピン	1 3. 8 7 m g
マンニトール	1 2 2. 9 3 m g
結晶セルロース	9 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	5. 4 m g
結晶セルロース	1 8 m g
クロスポビドン	9 m g
ステアリン酸マグネシウム	1. 8 m g
化合物 A	8 5. 3 6 m g
マンニトール	1 7 3. 8 6 m g
結晶セルロース	1 8 m g

50

水酸化ナトリウム	1. 3 8	m g
フマル酸	4	m g
ヒドロキシプロピルセルロース	1 0. 8	m g
結晶セルロース	3 6	m g
クロスボビドン	2 7	m g
ステアリン酸マグネシウム	3. 6	m g
計	5 4 0	m g

【0140】

比較例 2

(1) 精製水 (4 3 9 0 0 g) にヒドロキシプロピルセルロース (2 8 0 2 g) を溶解して結合液 I を調製した。流動層造粒乾燥機 (W S G-6 0、株式会社パウレック) 中で、ベシル酸アムロジピン (5 4 6 4 g)、マンニトール (5 2 8 6 0 g) および結晶セルロース (3 8 7 0 g) を均一に混合した後、結合液 I (3 8 7 0 0 g) を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7 S、昭和化学機械工作所) を用い、1. 5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。得られた整粒末 (6 1 2 4 0 g) に結晶セルロース (7 2 9 0 g)、クロスボビドン (3 6 4 5 g) およびステアリン酸マグネシウム (7 2 9 g) を加え、タンブラー混合機 (T M-4 0 0 S、昭和化学機械工作所) で混合することにより、混合末 A を得た。

10

(2) 精製水 (2 5 3. 8 g) にヒドロキシプロピルセルロース (1 6. 2 g) を溶解して結合液 I I を調製した。流動層造粒乾燥機 (L a b-1、株式会社パウレック) 中で化合物 A (1 2 8 g)、マンニトール (2 6 8. 9 g)、結晶セルロース (2 7 g) を均一に混合した後、結合液 I I を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造粒末を得た。得られた造粒末の一部を 1 6 メッシュ (目開き 1. 0 mm) の篩で篩過し、整粒末を得た。得られた整粒末 (2 9 3. 4 g) に結晶セルロース (3 6 g)、クロスボビドン (2 7 g) およびステアリン酸マグネシウム (3. 6 g) を加え、ポリ袋内で混合し、混合末 B を得た。

20

(3) 混合末 A (1 8 0 m g) および混合末 B (3 6 0 m g) をオートグラフ (A G-5 0 0 B、株式会社島津製作所) で長径 1 4 mm、短径 8 mmφの杵を用いて打錠 (打錠圧: 8 k N、1 錠あたりの重量: 5 4 0 m g) し、素錠を得た。次いで、該素錠を 4 0 °C で 1 5 時間減圧乾燥した。

30

【0141】

製剤 (5 4 0 m g あたり) の組成

ベシル酸アムロジピン	1 3. 8 7	m g
マンニトール	1 2 2. 9 3	m g
結晶セルロース	9	m g
ヒドロキシプロピルセルロース	5. 4	m g
結晶セルロース	1 8	m g
クロスボビドン	9	m g
ステアリン酸マグネシウム	1. 8	m g
化合物 A	8 5. 3 6	m g
マンニトール	1 7 9. 2 4	m g
結晶セルロース	1 8	m g
ヒドロキシプロピルセルロース	1 0. 8	m g
結晶セルロース	3 6	m g
クロスボビドン	2 7	m g
ステアリン酸マグネシウム	3. 6	m g
計	5 4 0	m g

40

【0142】

製剤例 1 5

50

(1) 精製水 (43900 g) にヒドロキシプロピルセルロース (2802 g) を溶解して結合液 I を調製した。流動層造粒乾燥機 (WSG-60、株式会社パウレック) 中で、ベシル酸アムロジピン (2982 g)、マンニトール (55840 g) および結晶セルロース (3870 g) を均一に混合した後、結合液 I (38700 g) を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7S、昭和化学機械工作所) を用い、1.5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。得られた整粒末 (61240 g) に結晶セルロース (7290 g)、クロスボビドン (3645 g) およびステアリン酸マグネシウム (729 g) を加え、タンブラー混合機 (TM-400S、昭和化学機械工作所) で混合することにより、混合末 A を得た。

10

(2) 精製水 (38230 g) に水酸化ナトリウム (405.8 g) およびフマル酸 (1176 g) を溶解して、緩衝液を調製した。精製水 (47280 g) にヒドロキシプロピルセルロース (3018 g) を溶解して結合液 II を調製した。流動層造粒乾燥機 (WSG-60、株式会社パウレック) 中で化合物 A (20060 g)、マンニトール (40860 g)、結晶セルロース (4230 g) を均一に混合した後、緩衝液 (31810 g) を噴霧し、さらに結合液 II (42300 g) を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7S、昭和化学機械工作所) を用い、1.5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。得られた整粒末 (60150 g) に結晶セルロース (7380 g)、クロスボビドン (5535 g) およびステアリン酸マグネシウム (738 g) を加え、タンブラー混合機 (TM-400S、昭和化学機械工作所) で混合することにより、混合末 B を得た。

20

(3) 混合末 A (180 mg) および混合末 B (180 mg) をロータリー式打錠機 (HT-CVX54LS-UW/C&3L、畑鉄工所) で9.5 mmφの杵を用いて打錠 (打錠圧: 10 kN、1錠あたりの重量: 360 mg) し、素錠を得た。

(4) 精製水 (36720 g) にヒドロキシプロピルメチルセルロース (3978 g) とタルク (612 g) を溶解、分散して分散液 I を調製した。精製水 (9180 g) に酸化チタン (459 g)、酸化鉄 (51 g) を分散して分散液 II を調製した。分散液 I に分散液 II を加え、攪拌混合し、コーティング液を得た。コーティング機 (DRC-1200、株式会社パウレック) を用いて、(3) で得た該素錠の重量が1錠あたり10 mg増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得た。次いで、該フィルム錠を40℃で15時間減圧乾燥した。

30

【0143】

製剤 (370 mg あたり) の組成

ベシル酸アムロジピン	6.935	mg
マンニトール	129.865	mg
結晶セルロース	9	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.4	mg
結晶セルロース	18	mg
クロスボビドン	9	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.8	mg
化合物 A	42.68	mg
マンニトール	86.93	mg
結晶セルロース	9	mg
水酸化ナトリウム	0.69	mg
フマル酸	2	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.4	mg
結晶セルロース	18	mg
クロスボビドン	13.5	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.8	mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7.8	mg

40

50

タルク	1. 2	mg
酸化チタン	0. 9	mg
酸化鉄	0. 1	mg
計	3 7 0	mg

【0144】

製剤例16

(1) 精製水(43900g)にヒドロキシプロピルセルロース(2802g)を溶解して結合液Iを調製した。流動層造粒乾燥機(WSG-60、株式会社パウレック)中で、ベシル酸アムロジピン(5964g)、マンニトール(52860g)および結晶セルロース(3870g)を均一に混合した後、結合液I(38700g)を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機(P-7S、昭和化学機械工作所)を用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。得られた整粒末(61240g)に結晶セルロース(7290g)、クロスポビドン(3645g)およびステアリン酸マグネシウム(729g)を加え、タンブラー混合機(TM-400S、昭和化学機械工作所)で混合することにより、混合末Aを得た。

10

(2) 精製水(38230g)に水酸化ナトリウム(405.8g)およびフマル酸(1176g)を溶解して、緩衝液を調製した。精製水(47280g)にヒドロキシプロピルセルロース(3018g)を溶解して結合液IIを調製した。流動層造粒乾燥機(WSG-60、株式会社パウレック)中で化合物A(20060g)、マンニトール(40860g)、結晶セルロース(4230g)を均一に混合した後、緩衝液(31810g)を噴霧し、さらに結合液II(42300g)を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造粒末を得た。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機(P-7S、昭和化学機械工作所)を用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得た。得られた整粒末(60150g)に結晶セルロース(7380g)、クロスポビドン(5535g)およびステアリン酸マグネシウム(738g)を加え、タンブラー混合機(TM-400S、昭和化学機械工作所)で混合することにより、混合末Bを得た。

20

(3) 混合末A(180mg)および混合末B(180mg)をロータリー式打錠機(HT-CVX54LS-UW/C&3L、畑鉄工所)で9.5mmφの杵を用いて打錠(打錠圧:10kN、1錠あたりの重量:360mg)し、素錠を得た。

30

(4) 精製水(36720g)にヒドロキシプロピルメチルセルロース(3978g)とタルク(612g)を溶解、分散して分散液Iを調製した。精製水(9180g)に酸化チタン(459g)、酸化鉄(51g)を分散して分散液IIを調製した。分散液Iに分散液IIを加え、攪拌混合し、コーティング液を得た。コーティング機(DRC-1200、株式会社パウレック)を用いて、(3)で得た該素錠の重量が1錠あたり10mg増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得た。次いで、該フィルム錠を40℃で15時間減圧乾燥した。

【0145】

製剤(370mgあたり)の組成

ベシル酸アムロジピン	1 3. 8 7	mg
マンニトール	1 2 2. 9 3	mg
結晶セルロース	9	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5. 4	mg
結晶セルロース	1 8	mg
クロスポビドン	9	mg
ステアリン酸マグネシウム	1. 8	mg
化合物A	4 2. 6 8	mg
マンニトール	8 6. 9 3	mg
結晶セルロース	9	mg
水酸化ナトリウム	0. 6 9	mg

40

50

フマル酸	2	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.4	mg
結晶セルロース	18	mg
クロスボビドン	13.5	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.8	mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7.8	mg
タルク	1.2	mg
酸化チタン	0.9	mg
酸化鉄	0.1	mg
計	370	mg

10

【0146】

製剤例17

(1) 精製水 (43900 g) にヒドロキシプロピルセルロース (2802 g) を溶解して結合液 I を調製する。流動層造粒乾燥機 (WSG-60、株式会社パウレック) 中で、ベシル酸アムロジピン (2982 g)、マンニトール (55840 g) および結晶セルロース (3870 g) を均一に混合した後、結合液 I (38700 g) を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得る。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7S、昭和化学機械工作所) を用い、1.5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得る。得られた整粒末 (61240 g) に結晶セルロース (7290 g)、クロスボビドン (3645 g) およびステアリン酸マグネシウム (729 g) を加え、タンブラー混合機 (TM-400S、昭和化学機械工作所) で混合することにより、混合末 A を得る。

20

(2) 精製水 (38230 g) に水酸化ナトリウム (405.8 g) およびフマル酸 (1176 g) を溶解して、緩衝液を調製する。精製水 (47280 g) にヒドロキシプロピルセルロース (3018 g) を溶解して結合液 II を調製する。流動層造粒乾燥機 (WSG-60、株式会社パウレック) 中で化合物 A (20060 g)、マンニトール (40860 g)、結晶セルロース (4230 g) を均一に混合した後、緩衝液 (31810 g) を噴霧し、さらに結合液 II (42300 g) を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造粒末を得る。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7S、昭和化学機械工作所) を用い、1.5 mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得る。得られた整粒末 (60150 g) に結晶セルロース (7380 g)、クロスボビドン (5535 g) およびステアリン酸マグネシウム (738 g) を加え、タンブラー混合機 (TM-400S、昭和化学機械工作所) で混合することにより、混合末 B を得る。

30

(3) 混合末 A (180 mg) および混合末 B (90 mg) をロータリー式打錠機 (HT-CVX54LS-UW/C&3L、畑鉄工所) で 8.5 mmφの杵を用いて打錠 (打錠圧: 9 kN、1錠あたりの重量: 270 mg) し、素錠を得る。

(4) 精製水 (36720 g) にヒドロキシプロピルメチルセルロース (3978 g) とタルク (612 g) を溶解、分散して分散液 I を調製する。精製水 (9180 g) に酸化チタン (494.7 g)、酸化鉄 (15.3 g) を分散して分散液 II を調製する。分散液 I に分散液 II を加え、攪拌混合し、コーティング液を得る。コーティング機 (DRC-1200、株式会社パウレック) を用いて、(3) で得た該素錠の重量が 1錠あたり 10 mg 増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得る。次いで、該フィルム錠を 40℃で 15 時間減圧乾燥する。

40

【0147】

製剤 (280 mg あたり) の組成

ベシル酸アムロジピン	6.935	mg
マンニトール	129.865	mg
結晶セルロース	9	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.4	mg
結晶セルロース	18	mg

50

クロスボビドン	9	mg
ステアリン酸マグネシウム	1. 8	mg
化合物 A	21. 34	mg
マンニトール	43. 465	mg
結晶セルロース	4. 5	mg
水酸化ナトリウム	0. 345	mg
フマル酸	1	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2. 7	mg
結晶セルロース	9	mg
クロスボビドン	6. 75	mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 9	mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7. 8	mg
タルク	1. 2	mg
酸化チタン	0. 97	mg
酸化鉄	0. 03	mg
計	280	mg

【0148】

製剤例18

(1) 精製水 (43900 g) にヒドロキシプロピルセルロース (2802 g) を溶解して結合液 I を調製する。流動層造粒乾燥機 (WSG-60、株式会社パウレック) 中で、ベシル酸アムロジピン (2982 g)、マンニトール (55840 g) および結晶セルロース (3870 g) を均一に混合した後、結合液 I (38700 g) を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得る。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7S、昭和化学機械工作所) を用い、1. 5mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得る。得られた整粒末 (61240 g) に結晶セルロース (7290 g)、クロスボビドン (3645 g) およびステアリン酸マグネシウム (729 g) を加え、タンブラー混合機 (TM-400S、昭和化学機械工作所) で混合することにより、混合末 A を得る。

(2) 精製水 (38230 g) に水酸化ナトリウム (405. 8 g) およびフマル酸 (1176 g) を溶解して、緩衝液を調製する。精製水 (47280 g) にヒドロキシプロピルセルロース (3018 g) を溶解して結合液 II を調製する。流動層造粒乾燥機 (WSG-60、株式会社パウレック) 中で化合物 A (20060 g)、マンニトール (40860 g)、結晶セルロース (4230 g) を均一に混合した後、緩衝液 (31810 g) を噴霧し、さらに結合液 II (42300 g) を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造粒末を得る。得られた造粒末の一部をパワーミル粉碎機 (P-7S、昭和化学機械工作所) を用い、1. 5mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得る。得られた整粒末 (60150 g) に結晶セルロース (7380 g)、クロスボビドン (5535 g) およびステアリン酸マグネシウム (738 g) を加え、タンブラー混合機 (TM-400S、昭和化学機械工作所) で混合することにより、混合末 B を得る。

(3) 混合末 A (180mg) および混合末 B (180mg) をロータリー式打錠機 (HT-CVX54LS-UW/C&3L、畑鉄工所) で9. 5mmφの杵を用いて打錠 (打錠圧: 10kN、1錠あたりの重量: 360mg) し、素錠を得る。

(4) 精製水 (36720 g) にヒドロキシプロピルメチルセルロース (3978 g) とタルク (612 g) を溶解、分散して分散液 I を調製する。精製水 (9180 g) に酸化チタン (494. 7 g)、酸化鉄 (15. 3 g) を分散して分散液 II を調製する。分散液 I に分散液 II を加え、攪拌混合し、コーティング液を得る。コーティング機 (DRC-1200、株式会社パウレック) を用いて、(3) で得た該素錠の重量が1錠あたり10mg増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得る。次いで、該フィルム錠を40℃で15時間減圧乾燥する。

【0149】

10

20

30

40

50

製剤（370mgあたり）の組成

ベシル酸アムロジピン	6.935	mg	
マンニトール	129.865	mg	
結晶セルロース	9	mg	
ヒドロキシプロピルセルロース	5.4	mg	
結晶セルロース	18	mg	
クロスボドン	9	mg	
ステアリン酸マグネシウム	1.8	mg	
化合物A	42.68	mg	
マンニトール	86.93	mg	10
結晶セルロース	9	mg	
水酸化ナトリウム	0.69	mg	
フマル酸	2	mg	
ヒドロキシプロピルセルロース	5.4	mg	
結晶セルロース	18	mg	
クロスボドン	13.5	mg	
ステアリン酸マグネシウム	1.8	mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7.8	mg	
タルク	1.2	mg	
酸化チタン	0.97	mg	20
酸化鉄	0.03	mg	
計	370	mg	

【0150】

製剤例19

(1) 精製水（43900g）にヒドロキシプロピルセルロース（2802g）を溶解して結合液Iを調製する。流動層造粒乾燥機（WSG-60、株式会社パウレック）中で、ベシル酸アムロジピン（2982g）、マンニトール（55840g）および結晶セルロース（3870g）を均一に混合した後、結合液I（38700g）を噴霧しながら、造粒し、ついで乾燥して、造粒末を得る。得られた造粒末の一部をパワーミル粉砕機（P-7S、昭和化学機械工作所）を用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得る。得られた整粒末（61240g）に結晶セルロース（7290g）、クロスボドン（3645g）およびステアリン酸マグネシウム（729g）を加え、タンブラー混合機（TM-400S、昭和化学機械工作所）で混合することにより、混合末Aを得る。

30

(2) 精製水（38230g）に水酸化ナトリウム（405.8g）およびフマル酸（1176g）を溶解して、緩衝液を調製する。精製水（47280g）にヒドロキシプロピルセルロース（3018g）を溶解して結合液IIを調製する。流動層造粒乾燥機（WSG-60、株式会社パウレック）中で化合物A（20060g）、マンニトール（40860g）、結晶セルロース（4230g）を均一に混合した後、緩衝液（31810g）を噴霧し、さらに結合液II（42300g）を噴霧しながら造粒し、ついで乾燥して造粒末を得る。得られた造粒末の一部をパワーミル粉砕機（P-7S、昭和化学機械工作所）を用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して、整粒末を得る。得られた整粒末（60150g）に結晶セルロース（7380g）、クロスボドン（5535g）およびステアリン酸マグネシウム（738g）を加え、タンブラー混合機（TM-400S、昭和化学機械工作所）で混合することにより、混合末Bを得る。

40

(3) 混合末A（180mg）および混合末B（360mg）をロータリー式打錠機（HT-CVX54LS-UW/C&3L、畑鉄工所）で長径14mm、短径8mmの杵を用いて打錠（打錠圧：11kN、1錠あたりの重量：540mg）し、素錠を得る。

(4) 精製水（36720g）にヒドロキシプロピルメチルセルロース（3978g）とタルク（612g）を溶解、分散して分散液Iを調製する。精製水（9180g）に酸化

50

チタン（494.7 g）、酸化鉄（15.3 g）を分散して分散液 I I を調製する。分散液 I に分散液 I I を加え、攪拌混合し、コーティング液を得る。コーティング機（DRC-1200、株式会社パウレック）を用いて、（3）で得た該素錠の重量が1錠あたり20 mg 増加するまでコーティング液を噴霧することにより、下記組成のフィルム錠を得る。次いで、該フィルム錠を40℃で15時間減圧乾燥する。

【0151】

製剤（560 mg あたり）の組成

ベシル酸アムロジピン	6.935	mg	10
マンニトール	129.865	mg	
結晶セルロース	9	mg	
ヒドロキシプロピルセルロース	5.4	mg	
結晶セルロース	18	mg	
クロスポビドン	9	mg	
ステアリン酸マグネシウム	1.8	mg	
化合物 A	85.36	mg	
マンニトール	173.86	mg	
結晶セルロース	18	mg	
水酸化ナトリウム	1.38	mg	20
フマル酸	4	mg	
ヒドロキシプロピルセルロース	10.8	mg	
結晶セルロース	36	mg	
クロスポビドン	27	mg	
ステアリン酸マグネシウム	3.6	mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15.6	mg	
タルク	2.4	mg	
酸化チタン	1.94	mg	
酸化鉄	0.06	mg	
計	560	mg	

【0152】

実験例 1 30

参考例 1 および比較例 1 で得た乾燥素錠の薬物（化合物 A のフリー体）の溶出性を溶出試験（0.5 w/w % ドデシル硫酸ナトリウム含有リン酸緩衝液（pH 6.8）900 mL、パドル法、回転数 50 rpm、37℃）により評価した。溶出試験は第十四改正日本薬局方溶出試験法第 2 法（パドル法）に従って実施した。結果を図 1 に示す。—●— は参考例 1 の乾燥素錠の結果（参考例 1 の乾燥素錠に含有される化合物 A のフリー体の溶出率（%））を示す。—○— は比較例 1 の乾燥素錠の結果（比較例 1 の乾燥素錠に含有される化合物 A のフリー体の溶出率（%））を示す。

図 1 に示すように、pH 調整剤の添加により、溶出性が改善されることが示された。

【0153】

実験例 2 40

参考例 1 および比較例 1 で得た乾燥素錠を、ガラス瓶に乾燥剤とともに入れ、40℃に1ヶ月間保存した際の、分解物の増加量を以下のような方法で測定した。

化合物 A が約 1 μg/mL となるように抽出液で溶解し、非水系フィルター（0.45 μm）でろ過した後、次の条件で高速液体カラムクロマトグラフィー（HPLC）法により定量した。

【0154】

HPLC 条件

検出器：紫外線吸光光度計、測定波長：240 nm

カラム：YMC-Pack Pro C18、5 μm、内径：4.6 mm、長さ：150 mm

カラム温度：25℃

移動相（A）：0.05mol/Lリン酸緩衝液（pH3.0）／アセトニトリル
混液（9：1）

移動相（B）：0.05mol/Lリン酸緩衝液（pH3.0）／アセトニトリル
混液（3：7）

流量：1mL／分

グラジエントプログラム（リニア）

【0155】

時間（分）	移動相（A）（％）	移動相（B）（％）
0（注入）	100	0
10	70	30
90	0	100
91	100	0
110（注入）	100	0

10

【0156】

結果を表1に示す。表1に示すように、pH調整剤の添加により、化合物Aの分解が抑えられることが示された。

20

【0157】

【表1】

製剤	分解物増加量（％）
参考例1の錠剤	1.31
比較例1の錠剤	3.83

【0158】

実験例3

製剤例11および製剤例12で得た乾燥素錠を、ガラス瓶に乾燥剤とともに入れ、60℃に2週間保存した際の、分解物の増加量を以下のような方法で測定した。

30

化合物Aが約1μm/mLとなるように抽出液で溶解し、非水系フィルター（0.45μm）でろ過した後、次の条件で高速液体カラムクロマトグラフィー（HPLC）法により測定した。

【0159】

HPLC条件

検出器：紫外線吸光度計、測定波長：237nm

カラム：YMC-Pack Pro C18、5μm、内径：4.6mm、長さ：150mm

カラム温度：25℃

移動相（A）：0.05mol/Lリン酸緩衝液（pH3.0）

移動相（B）：アセトニトリル

流量：1mL／分

グラジエントプログラム（リニア）

【0160】

40

時間 (分)	移動相 (A) (%)	移動相 (B) (%)
0 (注入)	8 0	2 0
4 0	6 0	4 0
7 0	3 0	7 0
8 0	3 0	7 0
8 1	8 0	2 0
9 0 (注入)	8 0	2 0

10

【0161】

結果を表2に示す。表2に示すように、それぞれの化合物を個別に造粒することにより、化合物Aの分解が抑えられることが示された。

【0162】

【表2】

製剤	分解物増加量 (%)
製剤例11の錠剤	5.45
製剤例12の錠剤	2.78

20

【0163】

実験例4

製剤例14および比較例2で得た乾燥素錠の薬物（化合物Aのフリー体）溶出性を実験例1と同様の方法で評価した。結果を図2に示す。—●—は製剤例14の乾燥素錠の結果（製剤例14の乾燥素錠に含有される化合物Aのフリー体の溶出率（%））を示す。—○—は比較例2の乾燥素錠の結果（比較例2の乾燥素錠に含有される化合物Aのフリー体の溶出率（%））を示す。

図2に示すように、pH調整剤の添加により、溶出性が改善されることが示された。

30

【0164】

実験例5

製剤例14および比較例2で得た乾燥素錠を、ガラス瓶に乾燥剤とともに入れ、60℃に2週間保存した際の、分解物の増加量を以下のような方法で測定した。

化合物Aが約1.6mg/mLとなるように抽出液で溶解し、非水系フィルター（0.45μm）でろ過した後、次の条件で高速液体カラムクロマトグラフィー（HPLC）法により定量した。

【0165】

HPLC条件

検出器：紫外線吸光度計、測定波長：240nm

40

カラム：YMC-Pack Pro C18、5μm、内径：4.6mm、長さ：250mm

カラム温度：25℃

移動相（A）：0.05mol/Lリン酸緩衝液（pH3.0）／アセトニトリル混液（4：1）

移動相（B）：0.05mol/Lリン酸緩衝液（pH3.0）／アセトニトリル混液（3：7）

流量：1mL/分

グラジェントプログラム（リニア）

【0166】

50

時間 (分)	移動相 (A) (%)	移動相 (B) (%)
0 (注入)	8 5	1 5
2 0	8 5	1 5
9 0	0	1 0 0
9 1	8 5	1 5
1 0 0 (注入)	8 5	1 5

【0167】

10

結果を表3に示す。表3に示すように、pH調整剤の添加により、化合物Aの分解が抑えられることが示された。

【0168】

【表3】

製剤	分解物増加量 (%)
製剤例14の錠剤	2. 1 5
比較例2の錠剤	2. 5 5

20

【産業上の利用可能性】

【0169】

本発明は、化合物(I)の溶出性および安定性などに優れた固形製剤を提供することができるという利点を有する。また化合物(I)とカルシウム拮抗剤との併用においても化合物(I)およびカルシウム拮抗剤の安定性に優れた固形製剤を提供することができるという利点を有する。

【0170】

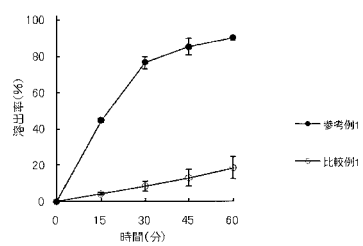
以上、本発明の具体的な態様のいくつかを詳細に説明したが、当業者であれば、示された特定の態様に、本発明の教示と利点から実質的に逸脱しない範囲で様々な修正と変更をなすことが可能である。従って、そのような修正及び変更も、すべて請求の範囲で請求される本発明の精神と範囲内に含まれるものである。

30

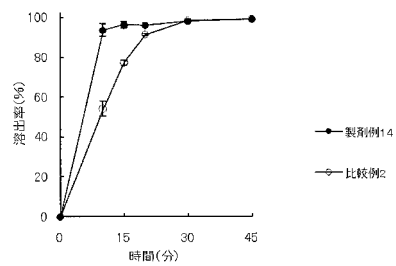
【0171】

本出願は、米国仮出願61/100,108を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

- (72)発明者 枚田 一宏
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 野村 純也
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 田上 寛
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内

審査官 澤田 浩平

- (56)参考文献 国際公開第2007/001066 (WO, A1)
国際公開第2007/003330 (WO, A1)
国際公開第2007/097451 (WO, A1)
国際公開第2007/001067 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K9/00-9/72,
A61K31/00-31/80,
A61K47/00-47/48,
A61P1/00-43/00