

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3784084号
(P3784084)

(45) 発行日 平成18年6月7日(2006.6.7)

(24) 登録日 平成18年3月24日(2006.3.24)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00

請求項の数 1 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-251705	(73) 特許権者	000002934
(22) 出願日	平成6年10月18日(1994.10.18)		武田薬品工業株式会社
(65) 公開番号	特開平7-165580		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(43) 公開日	平成7年6月27日(1995.6.27)	(74) 代理人	100080791
審査請求日	平成13年8月3日(2001.8.3)		弁理士 高島 一
(31) 優先権主張番号	特願平5-263839	(74) 代理人	100114041
(32) 優先日	平成5年10月21日(1993.10.21)		弁理士 高橋 秀一
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(74) 代理人	100106323
前置審査			弁理士 関口 陽
		(72) 発明者	伊藤 俊一
			大阪府吹田市山田東4丁目4番5-10
			06号
		(72) 発明者	清島 健一郎
			大阪府吹田市山田南50番1号 武田薬品
			吹田寮内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬用錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

2 - エトキシ - 1 - [[2' - (2 , 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 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] - 1 H - ベンズイミダゾール - 7
- カルボン酸、および炭素数 12 ないし 22 の金属セッケンを含有し、素錠の密度が 1 .
2 ないし 1 . 4 m g / m m ³、素錠の直径方向における破断面積あたりの硬度が 0 . 1 ないし 0 . 4 k g / m m ² である医薬用錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、医薬用錠剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

錠剤は薬物の投与形態として一般的であるが、錠剤化の過程において重要なことは薬物の安定性をいかに保持するかである。しかし、固体状態では温度、湿度などに対して安定である結晶性薬物であっても、他成分を配合した製剤処方錠剤化した場合、製造過程における造粒あるいは加圧成形の際に加えられる圧力、摩擦、熱等により結晶の歪みが生じることがある。例えば、高血圧症などの治療薬として有望視されている抗 A II 作用を有するベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸またはその誘導体(例えば、EP 公開第 5 2 0 4 2 3 号公報など)は、単独で固体状態では、温度、湿度に対して安定であるが、他成分を配

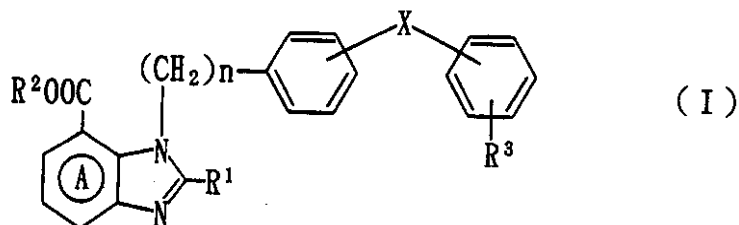
合した製剤処方で錠剤化した場合、製造過程における造粒あるいは加圧成形の際に加えられる圧力、摩擦、熱等により結晶の歪みが生じることがあり、経日的な含量低下が加速されることが見いだされている。従来、有効成分を製剤中で安定化させる方法としては、増仕込みや極端な低水分化等が採用されてきたが、とかくコストアップにつながっており、コスト面でも十分実用性のある安定化方法が待望されていた。製剤の安定化により製品の品質保証期間をより長くすることができ、製品価値を高めることが要望されていた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、式(I)：

【化2】



(式中、 R^1 は水素またはヘテロ原子を介して結合していてもよい炭化水素残基を示し、 R^2 は水素または置換基を有していてもよい炭化水素残基を示し、 R^3 は陰イオンを形成する基またはそれに変わり得る基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aは $COOR^2$ で表される基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す)で表される化合物またはその塩を含有し、素錠の密度を1.2ないし1.4 mg/mm³に調整してなる、安定性を高く維持しかつ保存性に優れた医薬用錠剤を提供することである。

【0004】

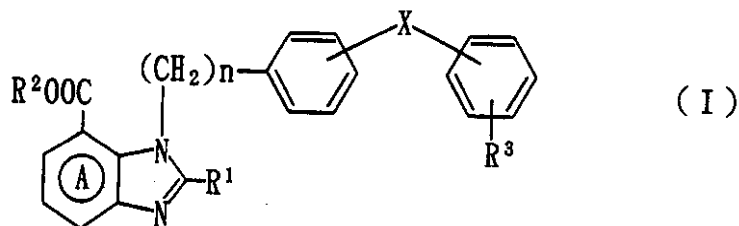
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、このような事情を考慮し、式(I)で表される化合物またはその塩を含有する錠剤の安定化を図るべく汎用的な安定化手段を種々試みたが、十分実用性のある安定化効果は見いだせなかった。さらに種々検討を加えたところ、意外にも錠剤の密度あるいは破断面積に対する硬度を特定すると式(I)で表される化合物またはその塩の安定性がよくなること、さらに金属セッケンを配合すると顕著に有効成分の分解が抑えられ安定な錠剤が製造面の問題もなく得られることを見だし、さらに検討を重ねて、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、

(1)式(I)：

【化3】



(式中、 R^1 は水素またはヘテロ原子を介して結合していてもよい炭化水素残基を示し、 R^2 は水素または置換基を有していてもよい炭化水素残基を示し、 R^3 は陰イオンを形成する基またはそれに変わり得る基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aは $COOR^2$ で表される基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す)で表

10

20

30

40

50

される化合物またはその塩（以下、有効成分 A と称することがある）を含有し、素錠の密度を 1.2 ないし 1.4 mg/mm^3 に調整してなる医薬用錠剤、

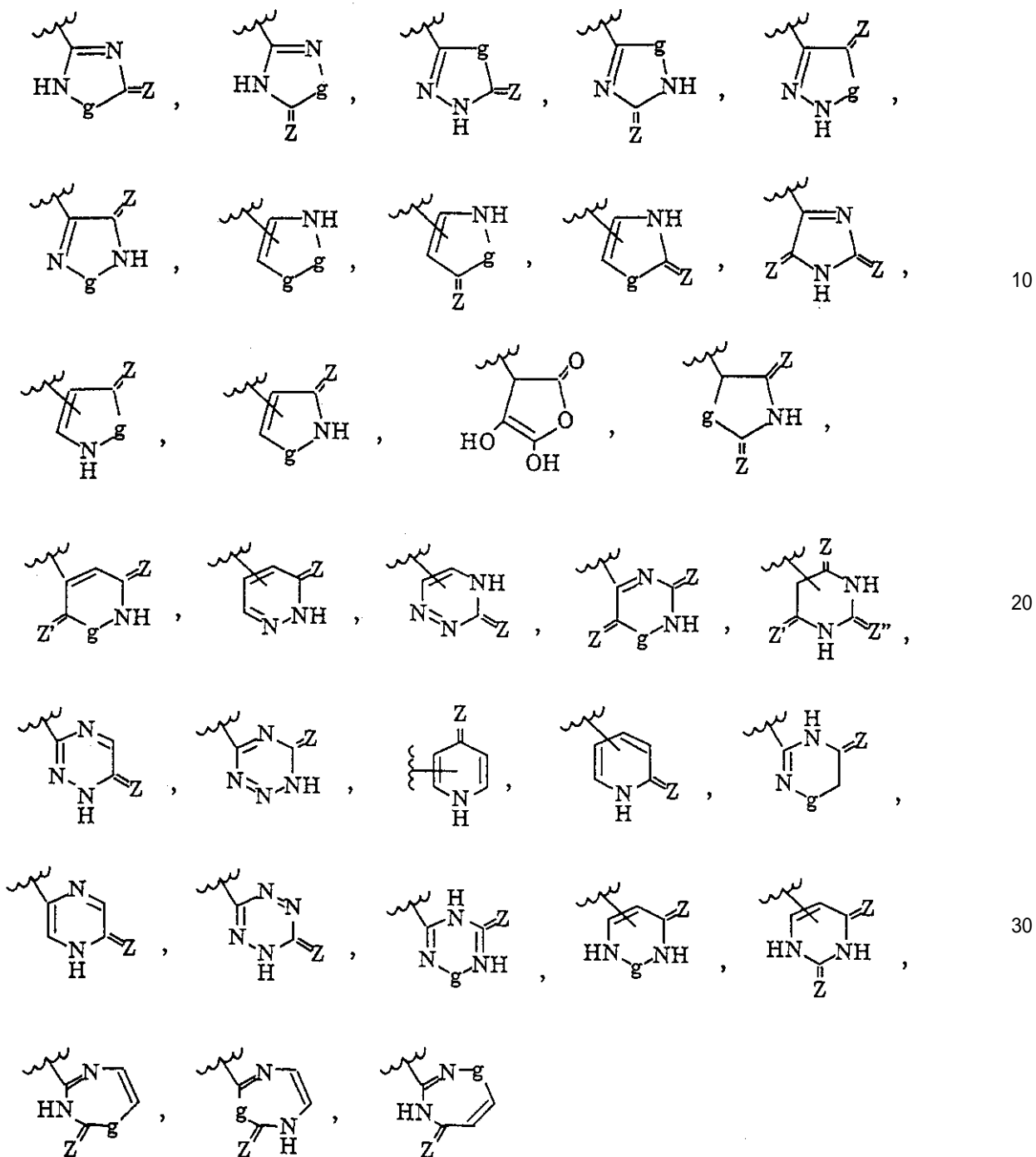
（2）素錠の直径方向における破断面積あたりの硬度が 0.1 ないし 0.4 kg/mm^2 である上記（1）記載の医薬用錠剤、および

（3）炭素数 12 ないし 22 の金属セッケンを含有してなる上記（1）記載の医薬用錠剤に関するものである。

【0005】

前記式（I）において、 R^3 としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）またはそれに变じ得る基としては、N, S, O のうちの 1 個または 2 個以上を含む 5 ~ 7 員（好ましくは 5 ~ 6 員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基（好ましくは、脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素複素環残基）または生体内でそれに变じ得る基が挙げられる。例えば、

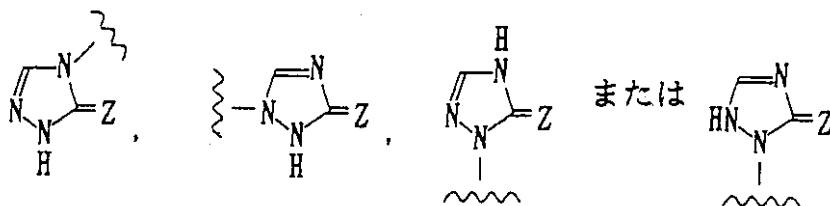
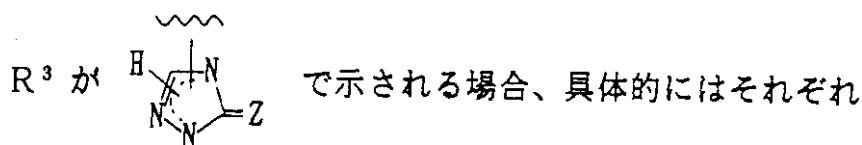
【化 4】



【 0 0 0 6 】

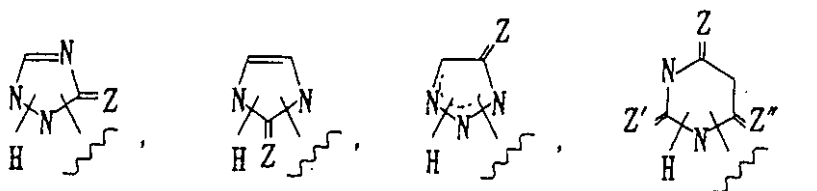
などが挙げられ、また、式 R^3 で表される基と該基が結合するフェニル基との結合は、上記に示すような炭素 - 炭素結合だけでなく、上記式中 $g = -NH-$ を示す時などは複数個存在する窒素原子の 1 つを介して結合していてもよい。例えば、

【 化 5 】

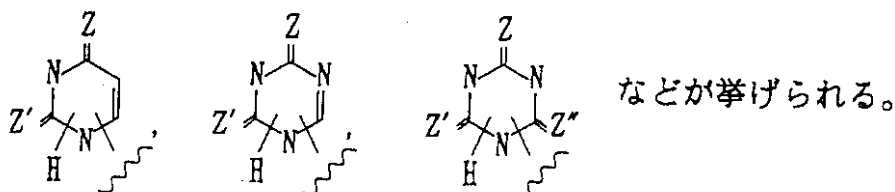


10

などを示す。窒素原子を介して結合する R^3 の他の例としては、



20



【化6】

[上記式中、 g は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 O 原子または $-\overset{\text{(O)}_m}{\text{S}}-$ を示し、

30

$> = \text{Z}$ 、 $> = \text{Z}'$ および $> = \text{Z}''$ はそれぞれカルボニル基、チオカルボニル基または酸化されていてもよい硫黄原子（例、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ など）（好ましくはカルボニルまたはチオカルボニル基、さらに好ましくはカルボニル基）を示し、 m は 0、1 または 2 の整数を示し、 R^5 は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチルなどの低級 (C_{1-4}) アルキルなど）を示す。]

【0007】

40

上記複素環残基としては、例えば、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール環残基、2,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾール環残基または2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-チアジアゾール環残基のようなプロトンドナーとしての $-\text{NH}$ や $-\text{OH}$ 基とプロトンアクセプターとしてのカルボニル基、チオカルボニル基またはスルフィニル基などを同時に有する基などが好ましい。また、 R^3 で示される複素環残基は、環状の置換基が結合して縮合環を形成していてもよいが、 R^3 としては、5-6員環さらに5員環残基が好ましい。また、これらの基が置換されていてもよい低級アルキル基またはアシル基などで保護されていてもよく、生物学的すなわち生理的条件下（例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など）で、または化学的に陰イオンを形成しうる基またはそれに変わり得る基であれ

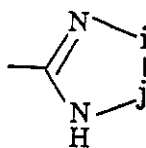
50

ばいずれでもよい。

【0008】

R³としては、式

【化7】

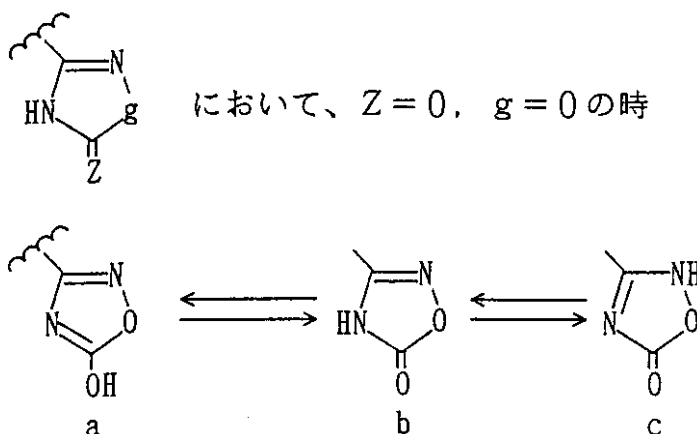


〔式中、iは-O-または-S-を示し、jは>C=O、>C=Sまたは>S(O)_mを示し、mは0、1または2を示す〕で示される基（なかでも、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル）が好ましい。R³の置換位置としては、オルト、メタ、パラのいずれの位置でもよいが、なかでもオルト位が好ましい。

【0009】

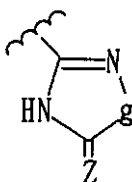
また、上記複素環残基（R³）は下記に示すように互変異性体が存在する。例えば、

【化8】



のようなa、bおよびcの3つの互変異性体が存在するが式

【化9】



で示される複素環残基は上記のa、bおよびcのすべてを含むものである。

【0010】

Xは隣接するフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していること（好ましくは直接結合）を示し、原子鎖2以下のスペーサーとしては、直鎖部分を構成する原子数が1または2である2価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。具体的には低級（C₁₋₄）アルキレン、-CO-、-O-、-S-、-NH-、-CO-NH-、-O-CH₂-、-S-CH₂-、-CH=CH-などが挙

10

20

30

40

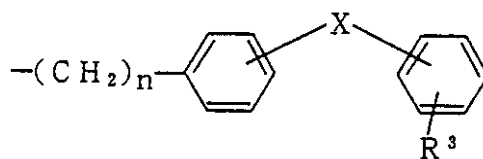
50

げられる。

n は 1 または 2 の整数 (好ましくは 1) を示す。

上記した R³, X および n で示される式

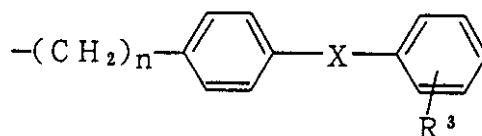
【化 1 0】



10

としては

【化 1 1】



で表されるものが好ましい。

20

【0011】

式 (I) に関して、R¹としての炭化水素残基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基などが挙げられるが、なかでもアルキル基、アルケニル基およびシクロアルキル基が好ましい。該炭化水素残基は、ヘテロ原子を介してベンズイミダゾール環に結合していてもよい。

R¹としてのアルキル基は、炭素数 1 ~ 8 程度の低級アルキル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、i-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられる。

R¹としてのアルケニル基は、炭素数 2 ~ 8 程度の低級アルケニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばビニル、プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、2-オクテニルなどが挙げられる。

30

R¹としてのアルキニル基は、炭素数 2 ~ 8 程度の低級アルキニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-オクチニルなどが挙げられる。

R¹としてのシクロアルキル基は、炭素数 3 ~ 6 程度の低級シクロアルキル基が挙げられ、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

【0012】

上記したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は、水酸基、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、N-低級 (C₁₋₄) アルキルアミノ、N、N-ジ低級 (C₁₋₄) アルキルアミノなど)、ハロゲン、低級 (C₁₋₄) アルコキシ基、低級 (C₁₋₄) アルキルチオなどで置換されていてもよい。

40

R¹としてのアラルキル基は、例えばベンジル、フェネチルなどのフェニル-低級 (C₁₋₄) アルキルが挙げられ、R¹としてのアリール基としては、例えばフェニルが挙げられる。

上記したアラルキル基またはアリール基はそのベンゼン環上の任意の位置に、例えばハロゲン (例、F、Cl、Br など)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、N-低級 (C₁₋₄) アルキルアミノ、N、N-ジ低級 (C₁₋₄) アルキルアミノなど)、低級 (C₁₋₄) アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ など)、低級 (C₁₋₄) アルキルチオ (

50

例、メチルチオ、エチルチオなど)、低級(C₁₋₄)アルキル(例、メチル、エチルなど)などを有していてもよい。

上記した中でもR¹としては、置換されていてもよいアルキル、アルケニルまたはシクロアルキル基(例、水酸基、アミノ基、ハロゲンあるいは低級(C₁₋₄)アルコキシ基で置換されていてもよい低級(C₁₋₅)アルキル、低級(C₂₋₅)アルケニルまたは低級(C₃₋₆)シクロアルキル基など)が好ましい。

また、上記したR¹はヘテロ原子{例えば、酸素、硫黄(-S(O)_m- (mは0, 1または2を示す))または窒素(-N(R⁴)- (式中、R⁴は水素または低級(C₁₋₄)アルキルを示す)など}を介して結合していてもよく、その中でも、ヘテロ原子を介して結合するアルキル、アルケニルまたはシクロアルキル基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、プロペニルアミノ、イソプロピルアミノ、アリルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、プロペニルオキシ、アリルオキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、イソブテニルオキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキシルオキシ、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、アリルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、2-ブテニルチオ、3-ブテニルチオ、イソブテニルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ヘキシルチオなど)が好ましく、さらに好ましくは、低級(C₁₋₄)アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど)が挙げられる。

【0013】

一般式(I)中、R²としての炭化水素残基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基などが挙げられるが、なかでもアルキル基およびアルケニル基が好ましい。

R²としてのアルキル基は、炭素数1~8程度の低級アルキル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、i-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられる。

R²としてのアルケニル基は、炭素数2~8程度の低級アルケニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばビニル、プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、2-オクテニルなどが挙げられる。

R²としてのアルキニル基は、炭素数2~8程度の低級アルキニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-オクチニルなどが挙げられる。

R²としてのシクロアルキル基は、炭素数3~6程度の低級シクロアルキル基が挙げられ、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

上記したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ピペリジノ、モルホリノなど)、ハロゲン、低級(C₁₋₆)アルコキシ基、低級(C₃₋₆)シクロアルキル、低級(C₁₋₆)アルキルチオあるいはジオキソレニル(例、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルなど)などで置換されていてもよい。

【0014】

上記した中でも、R²としての置換基を有していてもよい炭化水素残基としては、例えば、水酸基、置換されていてもよいアミノ(例、アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ピペリジノ、モルホリノなど)、ハロゲン、低級(C₁₋₆)アルコキシ、低級(C₃₋₆)シクロアルコキシ、低級(C₁₋₆)アルキルチオあるいは置換されていてもよいジオキソレニル(例、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルなど)で置換されていてもよい低級(C₁₋₆)アルキル基、または式-CH(R⁶)-OCOR⁵{式中、

10

20

30

40

50

R⁶は水素、炭素数1 - 6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、炭素数2 - 6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または炭素数3 - 8のシクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)を示し、R⁵は炭素数1 - 6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、炭素数2 - 6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、炭素数3 - 8のシクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいフェニルなどのアリール基で置換された炭素数1 - 3の低級アルキル基(例、ベンジル、p-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど)、炭素数3 - 8のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいフェニルなどのアリール基で置換されていてもよい炭素数2 - 3の低級アルケニル基(例、シンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど)、置換されていてもよいフェニルなどのアリール基(例、フェニル、p-トリル、ナフチルなど)、炭素数1 - 6の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど)、炭素数2 - 8の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基(例、アリロキシ、イソブテニロキシなど)、炭素数3 - 8のシクロアルキルオキシ基(例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、炭素数3 - 8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいフェニルなどのアリール基で置換された炭素数1 - 3の低級アルコキシ基(例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、炭素数3 - 8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいフェニルなどのアリール基で置換された炭素数2 - 3の低級アルケニロキシ基(例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど)、置換されていてもよいフェノキシなどのアリールオキシ基(例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシなど)を示す]で表される基などが挙げられる。

【0015】

置換基R²の例としては、水素、メチル、エチル、t-ブチル、プロピル、ピバロイルオキシメチル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルメチル、アセトキシメチル、プロピオニロキシメチル、n-ブチロキシメチル、イソブチロキシメチル、1-(エトキシカルボニロキシ)エチル、1-(アセトキシ)エチル、1-(イソブチロキシ)エチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル、ベンゾイルオキシメチル、シンナミル、シクロペンチルカルボニロキシメチルなどが挙げられる。

一般式(I)中のR²としては、水素、または水酸基、アミノ、ハロゲン、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(C₃₋₆)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(C₁₋₆)アルコキシあるいは低級(C₃₋₆)シクロアルコキシで置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルキルが好ましく、さらに好ましくは、水素またはシクロヘキシルオキシカルボニルオキシで置換された低級(C₁₋₄)アルキルが挙げられる。

【0016】

一般式(I)中、環AはCOOR²で表される基以外にさらに置換基を有していてもよく、例えば、ハロゲン(例、F、Cl、Brなど)、シアノ、ニトロ、低級(C₁₋₄)アル

10

20

30

40

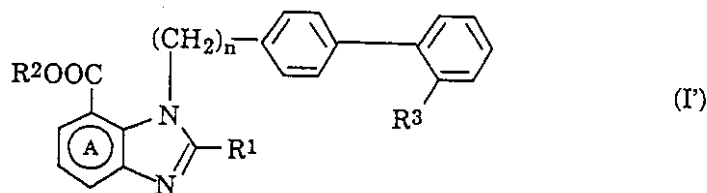
50

キル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシ、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、 N -低級（ C_{1-4} ）アルキルアミノ（例、メチルアミノなど）、 N,N -ジ低級（ C_{1-4} ）アルキルアミノ（例、ジメチルアミノなど）、 N -アリールアミノ（例、フェニルアミノなど）、脂環式アミノ（例、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、 N -フェニルピペラジノなど）など）、式 $-CO-D$ 〔式中、 D は水酸基またはアルキル部分が水酸基、低級（ C_{1-4} ）アルコキシ、低級（ C_{2-6} ）アルカノイルオキシ（例、アセトキシ、ピバロイルオキシなど）あるいは低級（ C_{1-6} ）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（ C_{3-6} ）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）で置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルコキシを示す〕で表わされる基、または低級（ C_{1-4} ）アルキルもしくはアシル（例、低級（ C_{2-5} ）アルカノイル、置換されていてもよいベンゾイル など）で保護されていてもよいテトラゾリル基、トリフルオロメタンスルホン酸アミド基、リン酸基あるいはスルホン酸基などが挙げられ、好ましくは、低級（ C_{1-4} ）アルキル、ハロゲンなどである。これらの置換基が環状の任意の位置に1～2個同時に置換されていてもよい。

【0017】

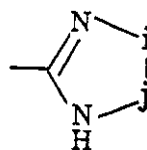
上記（I）式で表される化合物の中でも、

【化12】



〔式中、環Aは $COOR^2$ で表わされる基以外にさらに1または2個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 R^1 は水素または低級（ C_{1-6} ）アルコキシ（好ましくは、低級（ C_{1-4} ）アルコキシ）を示し、 R^2 は水素または水酸基、アミノ、ハロゲン、低級（ C_{2-6} ）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（ C_{4-7} ）シクロアルカノイルオキシ、（低級（ C_{1-6} ）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（ C_{3-7} ）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）あるいは低級（ C_{1-4} ）アルコキシで置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキルを示し、 R^3 は、置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル（例、メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、アセチルオキシメチル、メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、ピバロイルオキシメチルなど）あるいはアシル基（例、低級（ C_{2-5} ）アルカノイル、ベンゾイルなど）で保護されていてもよい、式

【化13】



〔式中、 i は $-O-$ または $-S-$ を示し、 j は $>C=O$ 、 $>C=S$ または $>S(O)_m$ を示し、 m は0、1または2を示す〕で表される基を示し、 n は1または2（好ましくは1）を示す〕で表わされる化合物（I'）またはその塩が好ましい。

【0018】

10

20

30

40

50

式 (I') において、環 A の COOR^2 で表わされる基以外の置換基としては、ハロゲン (例、F, Cl, Br など)、低級 (C_{1-4}) アルキル、低級 (C_{1-4}) アルコキシ、ニトロ、式 $-\text{CO}-\text{D}$ [式中、D は水酸基またはアルキル部分が水酸基、低級 (C_{1-4}) アルコキシ、低級 (C_{2-6}) 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) あるいは低級 (C_{1-6}) 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、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど) で置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルコキシを示す] で表わされる基、または低級 (C_{1-4}) アルキルで置換されていてもよいアミノなど (好ましくは、低級 (C_{1-4}) アルキル、ハロゲンなど) が挙げられるが、環 A としては、式 COOR^2 で表わされる基以外に置換基を有していないベンゼン環がより好ましい。

とりわけ上記式 (I) 中、 R^1 はエトキシを示し、 R^2 は水素を示し、環 A は式 COOR^2 で表される基以外は置換基を有していないベンゼン環を示し、 R^3 は 2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルを示し、n は 1 を示し、X は結合手を示す化合物、すなわち 2 - エトキシ - 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 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 (以下、化合物 T と称することがある) が好ましく用いられる。

【0019】

式 (I) で表される化合物としては、EP 520423 の実施例に挙げられたものが挙げられる。

式 (I) で表される化合物またはその塩は、例えば EP 520423 など で開示されているが、またはこれら 公報の開示にしたがって製造することができる。

また、式 (I) で表される化合物またはその塩としては、好ましくは融点が 120 ~ 250、さらに好ましくは 150 ~ 250、特に好ましくは 180 ~ 220 であるものが挙げられる。

【0020】

例えば、一般式 (I) で表される化合物としては、下記のようなものが挙げられる。

2 - エトキシ - 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 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] ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸、

メチル 2 - エトキシ - 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 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] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラート、

メチル 2 - ブチル - 1 - [[2' - (2 - オキソ - 3H - 1, 2, 3, 5 - オキサチアジアゾール - 4 - イル) ピフェニル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラート、

メチル 2 - エトキシ - 1 - [[2' - (2 - オキソ - 3H - 1, 2, 3, 5 - オキサチアジアゾール - 4 - イル) ピフェニル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラート、

1 - (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル 2 - エトキシ - 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 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] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラート、

2 - ブチル - 1 - [[2' - (2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸、

メチル 2 - ブチル - 1 - [[2' - (2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラート、

アセトキシメチル 1 - [[2' - (4 - アセトキシメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 4H - 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

10

20

30

40

50

-]-2-エトキシベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、
 アセトキシメチル 2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-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]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、
 1-[[2'-(4-アセトキシメチル-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-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]-2-エトキシベンズイミダゾール-7-カルボン酸、
【0021】
 1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-2-オキソ-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]-2-プロピルベンズイミダゾール-7-カルボン酸、 10
 メチル 1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-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]-2-プロピルベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、
 2-エチル-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-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]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸、
 2-シクロプロピル-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-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]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸、 20
 メチル 2-シクロプロピル-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-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]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、
 2-ブチル-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-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]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸、
 1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-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]-2-プロピルチオベンズイミダゾール-7-カルボン酸、
 メチル 1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-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]-2-プロピルチオベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、 30
 1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-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]-2-メトキシベンズイミダゾール-7-カルボン酸、
 メチル 1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-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]-2-メトキシベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、
【0022】
 1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-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]-2-プロポキシベンズイミダゾール-7-カルボン酸、 40
 メチル 1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-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]-2-プロポキシベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、
 2-エチルチオ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-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]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸、
 メチル 2-エチルチオ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-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]ベンズイミダゾール- 50

7 - カルボキシラート、

1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 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] - 2 - メチルチオベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸、

メチル 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 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] - 2 - メチルチオベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラート、

2 - エトキシ - 1 - [[2' - (5 - オキシド - 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] ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸 ジカリウム塩、

2 - エトキシ - 1 - [[2' - (5 - オキシド - 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] ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸 ジナトリウム塩、

メチル 2 - エトキシ - 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラート、

2 - エトキシ - 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸、

【 0 0 2 3 】

メチル 2 - エトキシ - 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - チオキソ - 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] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラート、

メチル 2 - ブチル - 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - チオキソ - 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] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラート、

2 - ブチル - 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - チオキソ - 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] ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸、

メチル 2 - ブチル - 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラート、

2 - ブチル - 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸、

メチル 2 - エチル - 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラート、

2 - エチル - 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸、

メチル 2 - エチル - 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - チオキソ - 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] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラート、

メチル 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - チオキソ - 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] - 2 - プロピルベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラート、

メチル 1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] - 2 - プロピルベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラート、

10

20

30

40

50

【 0 0 2 4 】

1 - [[2 ' - (2 , 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] - 2 - メトキシベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸、

1 - [[2 ' - (2 , 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] - 2 - プロポキシベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸、

1 - [[2 ' - (2 , 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] - 2 - メチルベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸、

2 - シクロプロピル - 1 - [[2 ' - (2 , 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸。

【 0 0 2 5 】

上記塩としては、薬学的に許容される塩が挙げられ、例えば、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；ならびにアルミニウム塩、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。

【 0 0 2 6 】

また本発明における医薬用錠剤としては、上記式 (I) で表される化合物またはその塩以外の薬物 (以下、有効成分 B と称することがある) が添加されていてもよく、該薬物としては、特に限定されないが、例えば中枢神経系薬物として、ジアゼパム、イデベノン、アスピリン、イブプロフェン、パラセタモール、ナプロキセン、ピロキシカム、ジクロフェナック、インドメタシン、スリンダック、ロラゼパム、ニトラゼパム、フェニトイン、アセトアミノフェン、エテンザミド、ケトプロフェン等が、循環器系薬物としては、モルシドミン、ピンボセチン、プロプラノーロール、メチルドパ、ジピリダモール、フロセミド、トリアムテレン、ニフェジピン、アテノロール、スピロラクトン、メトプロロール、ピンドロール、カプトプリル、硝酸イソソルビド等が、呼吸器系薬物としては、アムレキサノクス、デキストロメトルファン、テオフィリン、ブソイドエフェドリン、サルブタモール、グアイフェニシン等が、消化器系薬物としては、ランソプラゾール、オメプラゾール等のベンツイミダゾール系薬物、シメチジン、ラニチジン、パンクレアチン、ピサコジル、5 - アミノサリチル酸等が、抗生物質及び化学療法剤としては、セファレキシン、セファクロール、セフラジン、アモキシシリン、ピバンピシリン、バカンピシリン、ジクロキサシリン、エリスロマイシン、エリスロマイシンステアレート、リンコマイシン、ドキシサイクリン、トリメトプリム / スルファメトキサゾール等が、代謝系薬物としては、セラペプターゼ、塩化リゾチーム、アデノシントリフォスフェート、グリペンクラミド、塩化カリウム等が、ビタミン系薬物としては、ビタミン B₁、ビタミン B₂、ビタミン B₆、ビタミン C、フルスルチアミン等が、また制酸剤等が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

本発明における素錠とは、i) 医薬品をそのまま又は賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそ

10

20

30

40

50

の他の適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒状とした後、滑沢剤などを加え圧縮成型する、ii) 医薬品をそのまま又は賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはその他の適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製造するか、またはあらかじめ製造した顆粒に医薬品をそのままもしくは適当な添加剤を加えて均等に混合した後、圧縮成型して製造した状態のものをいう。

本発明でいう素錠の密度とは、素錠の重量を体積で除したものであり、本発明における素錠の密度は、 $1.2 \sim 1.4 \text{ mg/mm}^3$ 、好ましくは $1.20 \sim 1.40 \text{ mg/mm}^3$ である。この密度は有効成分の含有率や処方化する際の添加剤の種類と量によっても異なるが打錠時の圧力により規制され、本発明においては、 $1.0 \sim 6.5 \text{ トン/cm}^2$ 、好ましくは $1.0 \sim 4.0 \text{ トン/cm}^2$ で打錠することが好ましい。密度が 1.14 mg/mm^3 以下の場合、素錠の空隙が大きくなり素錠としての姿を成さないか成形されても次工程等で素錠が破損する。一方、 1.45 mg/mm^3 以上の場合、素錠が硬くなりすぎ崩壊時間が遅くなり、また有効成分の溶出性が劣る。

10

本発明の医薬用錠剤は上記のようにその密度で特定することを特徴とするが、さらに特定の範囲の硬度を有するように調製することが望ましい。ここでいう硬度とは、素錠の直径方向における破断面積あたりの硬度をいい、〔図1〕のように素錠の直径方向に圧を加えたときに得られた硬度を破断する面の面積で除したものであり、本発明における素錠の直径方向における破断面積あたりの硬度は、 $0.1 \sim 0.4 \text{ kg/mm}^2$ で、好ましくは $0.10 \sim 0.40 \text{ kg/mm}^2$ である。このような硬度範囲に調製することによって素錠の破損性が少なく、服用後の崩壊時間が適度であって有効成分の溶出性に優れた錠剤が得られる。一般的に破断面積に対する硬度は素錠密度と連動するが、絶対値は錠剤組成により異なる。

20

【0028】

次に本発明における金属セッケンは、炭素数12～22の脂肪族モノカルボン酸（例、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸など）の金属塩が好ましく、例えばアルミニウムセッケン、カルシウムセッケン、マグネシウムセッケン、亜鉛セッケンなどが挙げられ、単体あるいは混合物として使用できる。

本発明の医薬用錠剤において、金属セッケンは素錠あたり0.01～10重量%、好ましくは0.05～5重量%、さらに好ましくは0.1～2重量%含有される。また、金属セッケンの添加率が10重量%以上の場合、打錠時にキャッピング等の打錠障害が発生するので好ましくないことが多い。

30

一方、有効成分の添加率は有効成分の薬効、打錠性および要求される錠剤の大きさによるが、本発明の医薬用錠剤において、有効成分は、有効成分Aのみからなる場合、素錠あたり0.01～99.99重量%、好ましくは0.05～50重量%、さらに好ましくは0.1～30重量%含有され、有効成分AおよびBからなる場合、素錠あたり0.01～99.98重量%、好ましくは0.5～50重量%含有される。

【0029】

また、有効成分以外の添加物としては、組成物を製造する際に一般に配合される添加剤が挙げられ、例として賦形剤（例、乳糖、コーンスターチ、ショ糖、タルク、結晶セルロース、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システイン、多孔性物質等）、結合剤〔例、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース（以後HPCと記載することもある）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以後HPMCと記載することもある）等〕、崩壊剤〔カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプン類、クロスカルメロース、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（以後L-HPCと記載することもある）等〕、さらには、コーティング剤（例、HPC、HPMC、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、ブルニックF68、ヒマシ油、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、アク

40

50

リル酸コーポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルアセタリジエチルアミノアセテート、セラック、ワックス類等)、着色剤(酸化チタン、ベンガラ、タール色素等)、マクロゴール類などが挙げられ、これらの2種以上を用いてもよい。

【0030】

本発明の医薬用錠剤の製造において、金属セッケンを素錠に添加する方法は、特に定まった方法はなく通常の方法でよく、例えば有効成分とともに金属セッケンを直接混合後打錠する乾式法、有効成分等を水等の溶媒で造粒後に他の成分と金属セッケンを混合後打錠する湿式法、さらには造粒時に金属セッケンを添加してもよい。造粒に用いる機械は一般的な転動造粒機、攪拌造粒機、流動造粒機、遠心転動造粒機及び転動流動造粒機、さらにはローラーコンパクターのような加圧造粒機や機械的な衝撃によるオーダードミクスチャー

10

のようなボールミル、ハンマーミル及び転動圧密タイプの機械が用いられる。混合に用いる機械には前述の造粒機を用いてもよく、特にタンブル型またはダブルコーン型の転動タイプが望ましい。打錠に用いる機械は静圧タイプ及び動圧タイプのいずれでもよく動圧タイプにはストローク式及びロータリィ式の打錠機がある。さらに、本発明の医薬用錠剤は、その素錠において、水溶性、pH依存性及びpH非依存性の被覆剤で被覆することが可能で、一般的な糖衣機、通気型のコーティング機及び流動造粒機等が使用される。

本発明の医薬用錠剤は、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利用することができる。ある特定の患者の投与量は、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

20

【0031】

【発明の効果】

本発明の医薬用錠剤は安価に製造することができ、有効成分の分解などが抑えられ、日を経てもなお有効成分の高い含量を維持できる。したがって、製剤を安定化して製品の価値を高めることができる。

【0032】

【実施例】

次に実施例、参考例及び実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

30

実施例1

化合物T〔2-エトキシ-1-((2'- (2,5-ジヒドロ-5-オキソ-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〕を10g、ステアリン酸マグネシウムを0.1gとり軽く混合後、混合末の250mgを杵径9.0mm平面でオートグラフ(島津製作所製:AG-5000B)により3トン/cm²の打錠圧で錠剤を製造した。錠剤は、厚み3.2mm、硬度8kgで、密度は1.23mg/mm³、断面積当りの硬度は0.28kg/mm²あった。

【0033】

実施例2

高速攪拌造粒機(パウレック社製:パーティカルグラニューレータ、FM-G25)に化合物Tを100g、乳糖を540g、コーンスターチを230g、HPCを30g入れ、精製水を200g添加して5分間練合し、その練合物を40真空にて10時間乾燥して取り出した後、整粒機(昭和化学機械製:パワーミル、P-3S、1.5mmパンチングスクリーン)にて粉碎し整粒末(化合物T末1)845gを得た。化合物T末1を810g、L-HPCを85.5g、ステアリン酸マグネシウムを4.5gとりタンブル型混合機(昭和化学機械製:タンブラーミキサー、TM-15)にて1分間混合した。混合末をロータリィ打錠機(菊水製作所製:コレクト19K、杵6.5mm・9.0R、打錠圧2.9トン/cm²)を用いて打錠し、7800錠の重量100mg、厚み2.8mm、硬度

40

50

5 kg、崩壊時間4分のレンズ型の素錠を得た（崩壊時間の測定は日本薬局方(XII)一般試験法(43)崩壊試験法に基づいて行った。以下の場合も同様である）。錠剤の密度は1.37 mg/mm³、断面積当りの硬度は0.32 kg/mm²であった。さらに、素錠4000錠をとり、あらかじめ調製しておいた下記の組成の水性フィルム液を用い、通気型コーティング機（フロイント社製：ミニハイコータ）を用いてドラム回転数を約20 rpm、給気温度約70、注液速度1.7 g/分で錠剤が4 mg被覆されるまでコーティングした。得られたフィルム錠は、重量104 mg、直径6.7 mm、厚み2.9 mm、崩壊時間4分のピンクのレンズ型の錠剤であった。

【水性フィルム液】

H P M C	29.94 g	
マクロゴール6000	6.0 g	
酸化チタン	4.0 g	
ベンガラM	0.06 g	
精製水	380 ml	

10

【0034】

実施例3

化合物Tを5 g及び乳糖100 gをポリ袋に入れ振り混ぜて混合後48メッシュ丸篩で篩過、さらに篩過品をポリ袋に入れ乳糖200 g追加し振り混ぜて混合後48メッシュで再篩過した。再篩過品305 g、乳糖2745 g、コーンスターチ1300 g、H P Cを150 gとり、実施例2に準じて整粒末4380 gを得た。得られた整粒末3600 g、L - H P Cを380 g、ステアリン酸マグネシウム20 gとり、実施例2に準じて混合した混合末を打錠して36000錠の錠剤を得た。得られた錠剤の重量は100 mg、厚み2.8 mm、硬度4 kg、崩壊は2分であった。錠剤の密度は1.37 mg/mm³、断面積に対する硬度は0.26 kg/mm²であった。さらに錠剤を35000錠とり、あらかじめ調製しておいた下記の組成の水性フィルム液を用い、通気型コーティング機（パウレック社製：ドリアコータ-500）にてドラム回転数を約8 rpm、給気温度約75、注液速度15 g/分で錠剤が4 mg被覆されるまでコーティングした。得られたフィルム錠は、重量104 mg、直径6.7 mm、厚み2.9 mm、崩壊時間3分のピンクのレンズ型の錠剤であった。

20

【水性フィルム液】

H P M C	149.7 g	
マクロゴール6000	30.0 g	
酸化チタン	20.0 g	
ベンガラM	0.3 g	
精製水	1900 ml	

30

【0035】

実施例4

流動造粒機（パウレック社製：ニュースピードドライヤー、FD-3S）に化合物Tを10 g、乳糖を590 g、コーンスターチを260 g、ステアリン酸マグネシウムを10 g入れ、給気温度約70、品温約40にコントロールしながら、予め調製しておいたH P Cを30 g溶解した水溶液を600 g噴霧し造粒した、規定量の噴霧が終了した時点で噴霧をやめそのまま乾燥を3分間行なった。その後、整粒機（昭和化学機械製：パワーミル、P-3S、1.5 mmパンチングスクリーン）を用いて粉碎し整粒末（化合物T末1）860 gを得た。化合物T末1を810 g、L - H P Cを80 g、ステアリン酸マグネシウムを10 gとりタンブル型混合機（昭和化学機械製：タンブラーミキサー、TM-15）にて1分間混合した。混合末をロータリィ打錠機（菊水製作所製：コレクト19K、杵6.5 mm・平面、打錠圧2.4トン/cm²）を用いて打錠し、7500錠の重量100 mg、厚み2.5 mm、硬度3 kg、崩壊時間2分の錠剤を得た。錠剤の密度は1.21 mg/mm³、断面積当りの硬度は0.18 kg/mm²であった。

40

【0036】

50

参考例 1

実施例 1 の錠剤を打錠圧 7 トン / cm² で成形し錠剤を製造した。錠剤は厚み 2 . 7 mm、硬度は 1 2 k g であった。錠剤の密度は 1 . 4 6 mg/mm³、断面積に対する硬度は 0 . 4 9 kg/mm² であった。

参考例 2

実施例 3 で得た混合末を打錠圧 1 トン / cm² で実施例 3 と同じ装置で成形したが錠剤の形にはならなかった。

参考例 3

実施例 3 で得た混合末を打錠圧 8 トン / cm² で実施例 3 と同じ装置で成形し、得られた錠剤の重量は 1 0 0 m g、厚み 2 . 6 mm、硬度 7 k g、崩壊は 1 0 分であった。錠剤の密度は 1 . 5 1 mg/mm³、断面積に対する硬度は 0 . 4 9 kg/mm² であった。

参考例 4

実施例 2 の方法において、ステアリン酸マグネシウムのかわりにタルク 4 . 5 g を用いて錠剤を製した。錠剤は、厚み 2 . 8 mm、硬度 5 k g であった。錠剤の密度は 1 . 3 7 mg/mm³、断面積に対する硬度は 0 . 3 2 kg/mm² であった。

【 0 0 3 7 】

実験例 1

金属セッケンとしてステアリン酸マグネシウムを使用した、実施例 1、実施例 3、参考例 1、参考例 3、及びこれらの打錠前の検体をそれぞれガラス瓶にいれ、6 0 の条件で 2 週間保存後、化合物 T の含量を高速クロマトグラフで定量した。保存前の含量に対する残

残存率を下式で求め、結果を〔表 1〕に示す。

$$\text{残存率}(\%) = 60 \times \frac{\text{保存後の含量}}{\text{保存前の含量}} \times 100$$

【表 1】

検体	密度 mg/mm ³	断面積当り硬度 kg/mm ²	6 0℃2週 %	6 0℃4週 %
実施例 1	1 . 2 3	0 . 2 8	1 0 0	9 8
実施例 3	1 . 3 7	0 . 2 6	9 8	9 5
参考例 1	1 . 4 6	0 . 4 9	9 4	9 0
参考例 3	1 . 5 1	0 . 4 9	9 0	8 5
打錠前の検体				
		実施例 1	1 0 1	9 8
		実施例 3	9 9	9 7
		参考例 1	9 9	1 0 1
		参考例 3	9 9	9 9

この〔表 1〕により、本発明の医薬用錠剤は、化合物 T が安定であるのに比べ、錠剤密度の高い参考例 1 及び参考例 3 は含量が著しく低下していることが分かる。さらに打錠前の検体がいずれも安定であることから化合物 T は打錠により安定性が劣化することも分かる。このことから本発明の製剤は打錠による結晶の歪みを生じ経日的な安定性の劣化の加速を防止するというすぐれた性質を有していることが分かる。

【 0 0 3 8 】

実験例 2

錠剤密度 1 . 3 6 mg/mm³、単位面積当りの硬度 0 . 3 8 kg/mm² の同じ特性である実施例 2 及び参考例 4 の検体をそれぞれガラス瓶にいれ、6 0 の条件で 2 及び 4 週間保存後、実験例 1 と同じ評価を行い、結果を〔表 2〕に示す。

【表 2】

10

20

30

40

50

検体	滑沢剤	60° 2週	60° 4週
実施例2	ステアリン酸マグネシウム	99%	98%
参考例4	タルク	95%	93%

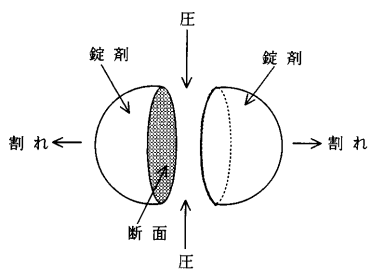
この〔表2〕により本発明の医薬用錠剤は化合物Tが安定であるのに比べ、金属セッケンの代わりにタルクを添加した参考例4の検体は含量が著しく低下している。これから金属セッケンの添加による効果が分かる。

【図面の簡単な説明】

【図1】は硬度を求めるための概略図を示す。

10

【図1】



フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
C 0 7 D 413/10 (2006.01) C 0 7 D 413/10
C 0 7 D 235/22 (2006.01) C 0 7 D 235/22
C 0 7 D 271/06 (2006.01) C 0 7 D 271/06

(72)発明者 栗原 正日呼
大阪府池田市五月丘5丁目1番3号 武田薬品五月丘寮内

(72)発明者 磯部 光孝
大阪府吹田市山田西2丁目8番A8 - 812号

審査官 大久保 元浩

(56)参考文献 特開平05 - 194218 (JP, A)
欧州特許出願公開第00546358 (EP, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/33 ~ 31/554
A61K 9/20
A61K 47/00 ~ 47/48
A61P 9/12
A61P 43/00
C07D235/22
C07D271/06
C07D413/10
CAPLUS(STN)
REGISTRY(STN)