



(21)申請案號：099113442

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 28 日

(51)Int. Cl. : C07D403/10 (2006.01)

C07D413/10 (2006.01)

A61K31/4184 (2006.01)

A61K31/4422 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/30 日本

2009-111381

2010/03/24 日本

2010-068625

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司(日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：保科巨 HOSHINA, WATARU (JP)；福田誠人 FUKUTA, MAKOTO (JP)；丸中成之 MARUNAKA, SHIGEYUKI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

EP 1306088B1

US 5958961

WO 2008/032107A1

審查人員：徐詩雯

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 0 頁

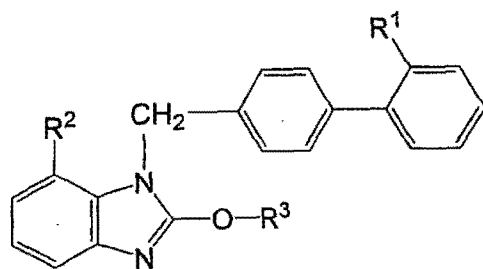
(54)名稱

固體製劑

SOLID PREPARATION

(57)摘要

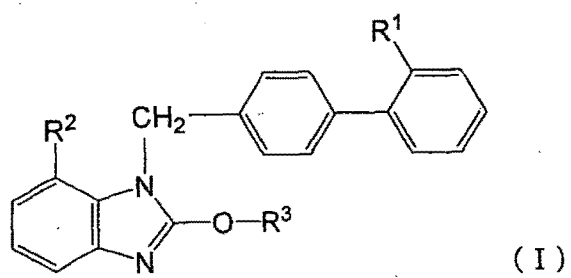
本發明係提供一種固體製劑，其包括(i)式(I)所示之化合物或其鹽：



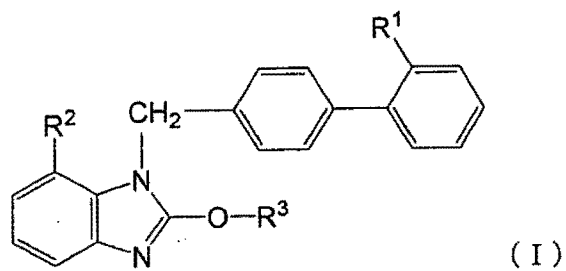
(I)

其中各符號係如說明書所定義；(ii)糖醇；以及(iii)鈣拮抗劑，其具有優異的溶解性與安定性。

Provided is a solid preparation comprising (i) a compound represented by the formula (I):



wherein each symbol is as defined in the specification, or a salt thereof, (ii) a sugar alcohol, and (iii) a calcium antagonist, which is superior in the dissolution property and stability.



## 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99113442

※申請日：99.12.28 ※IPC分類：

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

A61K 31/4186 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

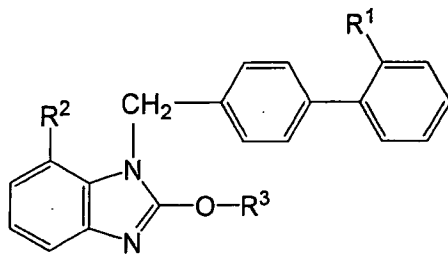
## 一、發明名稱：(中文/英文)

固體製劑

SOLID PREPARATION

## 二、中文發明摘要：

本發明係提供一種固體製劑，其包括(i)式(I)所示之化合物或其鹽：

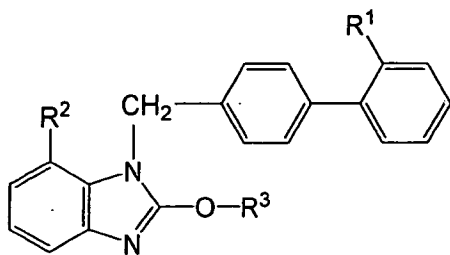


(I)

其中各符號係如說明書所定義；(ii)糖醇；以及(iii)鈣拮抗劑，其具有優異的溶解性與安定性。

## 三、英文發明摘要：

Provided is a solid preparation comprising (i) a compound represented by the formula (I):



(I)

wherein each symbol is as defined in the specification, or a salt thereof, (ii) a sugar alcohol, and (iii) a calcium antagonist, which is superior in the dissolution property and stability.

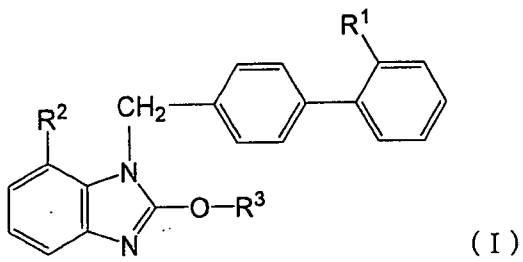
[ 5 ]

## 四、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：無。  
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無。

本案無圖式。

## 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 六、發明說明：

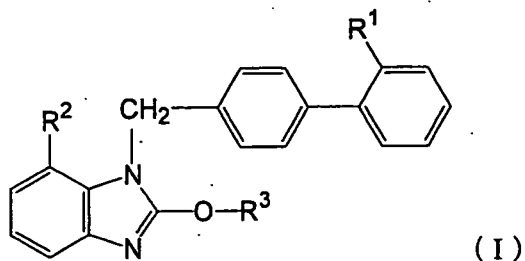
## 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種固體製劑，該製劑顯現了來自製劑的藥物之改良溶解性質。

## 【先前技術】

高血壓是成人最常發生的疾病之一。根據日本厚生勞動省所作之 2000 種循環疾病之基礎研究，日本的高血壓患者（收縮壓不低於 140 mmHg 或舒張壓不低於 90 mmHg 者，或服用降壓劑者）人數已達約 3 千 1 百萬至 3 千 8 百萬。高血壓是所有循環疾病（包括腦血管疾病及心肌梗塞）之高危險因子。因此，適當控制血壓，對改善患者的預後及減輕個人和社會的負擔來說都是重要的。

已研發出多種藥物（例如，減壓利尿劑、 $\alpha$  阻斷劑、 $\beta$  阻斷劑、血管收縮素轉化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 抑制劑、鈣拮抗劑、血管收縮素 II 受體拮抗劑等等）作為高血壓的治療藥物，且許多診斷為高血壓的患者係接受此等降壓劑的治療。例如，下列式(I)所示之化合物或其鹽：



（其中  $R^1$  為具有可去質子化的氫原子之單環含氮雜環基， $R^2$  為視需要經酯化之羧基及  $R^3$  係視需要經取代之低

級烷基)便是已知的血管收縮素 II 受體拮抗劑,其展現優異的降壓效果及器官保護作用。JP-B-2514282 便揭露了 2-乙氧基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]苯并咪唑-7-羧酸 1-(環己氧基羰氧基)乙酯(坎地沙坦酯(candesartan cilexetil))作為代表性藥劑的實例。

根據 J-HOME 的研究(日本家庭對辦公室血壓測量評估研究),接受藥物治療的高血壓患者約有 40%已達到所要求的血壓(門診病患之隨機血壓低於 140/90 mmHg),這表示即使使用現有的藥物治療,仍有部分病患無法充分控制血壓。為提高達到所要求血壓的比例,需要更有效的降壓治療。

對於發揮更強之降壓效果的藥物治療,可提及使用多種藥物的組合治療。例如,WO01/15674 揭露了腎素-血管收縮素抑制劑(rennin-angiotensin inhibitor)和其他降壓劑、降膽固醇藥物、利尿劑等的組合使用。WO02/43807 則揭示了血管收縮素 II 受體拮抗劑和其他降壓劑或士他汀(statin)的組合使用。然而,不同時機服用多種藥劑之組合使用可能對患者的服藥順從性(drug compliance)有不利的影響,而令人擔心因疏忽造成血壓控制失敗。對臨床實務來說,為了更適當地控制血壓,強烈地需要於單一藥劑中含有多種降壓劑之組合製劑,因為其為展現強減壓效果且維持患者之服藥順從性之理想藥劑。

含血管收縮素 II 受體拮抗劑及鈣拮抗劑之組合製劑被推薦作為此組合製劑。WO92/10097 揭露了含血管收縮素

II 受體拮抗劑及其他藥劑（例如，利尿劑、鈣拮抗劑等）之組合製劑。JP-A-2006-290899 揭示了含咪唑羧酸酯型血管收縮素 II 受體拮抗劑（例如，奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)等）及鈣拮抗劑之組合製劑。美國專利第 6204281 號揭露了含巹沙坦(valsartan，為血管收縮素 II 受體拮抗劑)及 1,4-二氫吡啶化合物（例如，氫氣地平(amlodipine)等，為鈣拮抗劑）等之組合製劑。JP-B-2930252 揭示了含 2-丁基-4-氯-1-[(2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基)甲基]咪唑-5-羧酸或其醫藥上可接受之鹽（其各為血管收縮素 II 受體拮抗劑）及地爾硫卓(diltiazem，為鈣拮抗劑)的組合製劑。此外，JP-B-3057471 則揭露了含苯並咪唑衍生物（為血管收縮素受體拮抗劑）及利尿劑或鈣拮抗劑的組合製劑。

臨床實務上，預期含有苯並咪唑衍生物（為血管收縮素 II 受體拮抗劑）及鈣拮抗劑的製劑，能同時顯現苯並咪唑衍生物（為具有高度器官保護效果之血管收縮素 II 受體拮抗劑）之功效及鈣拮抗劑（具有強的減壓效果）之功效。此外，因為依其組合方式可使其作用加強且降低副作用，所以其臨床實用性極高。

然而，為了能穩固醫藥產物的有效性及安全性，不僅其本身活性成分之有效性及安全性是重要的，醫藥製劑的性質如體內之藥物溶解性質等也極為重要。舉例來說，當藥物自醫藥製劑溶解太慢時，藥物的血中濃度便無法達到有效的水平，且可能無法充分展示其預期功效。另一方面 [S]

當藥物自醫藥製劑之溶解太快，藥物的血中濃度會快速攀升，造成副作用的高風險。

換句話說，除了有效性及安全性，醫藥產物需確保具有特定的藥物溶解水平。組合製劑需能符合與各種添加劑及各活性成分所需之不同條件的相容性。因此，與含有單一活性成分之製劑相比，符合所有此等條件之製劑的研發通常是困難的。詳言之，因為苯並咪唑衍生物（為血管收縮素 II 受體拮抗劑）是難溶性化合物，製劑的溶解性質會因為欲進行組合之添加劑及活性成分的性質而降低。當藥物自投予之組合製劑的延遲釋放時，導致降低藥物吸收性、降低生物可用率（意即，降低活性成分的功效）及降低組合藥劑的價值。因此，對欲實際應用的醫藥製劑來說，需要調整製劑的組成以使活性成分於胃腸道中的溶解率最適化。

### 【發明內容】

#### 本發明欲解決之問題

因此，本發明之一目的為提供一種穩定含有苯並咪唑衍生物（具血管收縮素 II 受體拮抗劑作用）及鈣拮抗劑的固體製劑，其係經控制以於胃腸道中使此等藥物自製劑的溶解性質最適化。

#### 解決問題之方法

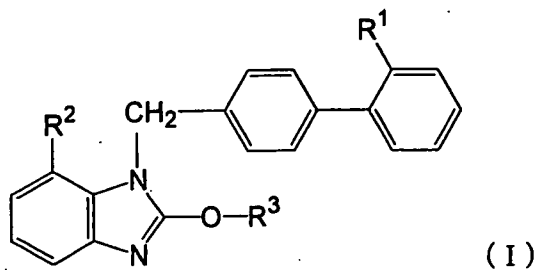
本案發明人進行了密集的研究，企圖解決上述的問題，並因此發現包括(i)式(I)所示之化合物或其鹽、(ii)糖醇以及(iii)鈣拮抗劑之製劑，該製劑在人類胃腸道中展現適



當控制之溶解性質。具體而言，他們已特別注意賦形劑，並發現藥物自固體製劑的溶解性質可藉由使用高水溶性糖醇而改善，因而得完成本發明。

因此，本發明係關於

[1] 固體製劑，其包括(i)式(I)所示之化合物或其鹽：



(其中 R<sup>1</sup> 為具有可去質子化的氫原子之單環含氮雜環基，R<sup>2</sup> 為視需要經酯化之羧基及 R<sup>3</sup> 為視需要經取代之低級烷基)、(ii)糖醇以及(iii)鈣拮抗劑；

[1A] 上述[1]之固體製劑，其中，R<sup>2</sup> 為視需要經具有碳數為 1 至 4 之低級烷基（其視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基所取代：羥基、胺基、鹵素原子、具碳數為 2 至 6 之低級烷醯氧基、具碳數為 4 至 7 之低級環烷醯氧基、具有碳數為 1 至 6 之低級烷氧基的羧基、具有碳數為 3 至 7 之低級環烷氧基的羧基，以及具碳數為 1 至 4 之低級烷氧基）酯化的羧基；

[1B] 上述[1]之固體製劑，其中，R<sup>2</sup> 為 1-(環己氧基羧基)乙氧基羧基或羧基；

[2] 上述[1]、[1A]或[1B]之固體製劑，其中，式(I)所示之化合物或其鹽為

2-乙氧基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]苯并咪唑

-7-羧酸 1-(環己氧基羧氧基)乙酯、2-乙氧基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸、2-乙氧基-1-[[2'-(4,5-二氫-5-氧-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸或其鹽；

[3]上述[1]、[2]、[1A]或[1B]之固體製劑，其中，式(I)所示之化合物或其鹽為

2-乙氧基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]苯并咪唑-7-羧酸 1-(環己氧基羧氧基)乙酯或其鹽；

[4]上述[1]、[2]、[1A]或[1B]之固體製劑，其中，式(I)所示之化合物或其鹽為

2-乙氧基-1-[[2'-(4,5-二氫-5-氧-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸或其鹽；

[5]上述[1]、[2]、[3]、[4]、[1A]或[1B]之固體製劑，其中，糖醇為甘露糖醇、山梨糖醇或赤藻糖醇；

[6]上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[1A]或[1B]之固體製劑，其中，糖醇為甘露糖醇；

[7]上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[1A]或[1B]之固體製劑，其中，鈣拮抗劑為阿折地平(azelnidipine)、氨氯地平(amlodipine)、阿雷地平(aranidipine)、依福地平(efonidipine)、西尼地平(cilnidipine)、尼卡地平(nicardipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine)、巴尼地平(barnidipine)、非洛地平(felodipine)、貝尼地平(benidipine)、馬尼地平

(manidipine)或其鹽；

[8]上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[1A]或[1B]之固體製劑，其中，鈣拮抗劑為氮氣地平或其鹽；

[9]上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[1A]或[1B]之固體製劑，復包括聚乙二醇；

[10]上述[9]之固體製劑，其中，聚乙二醇具有 1,000 至 10,000 的分子量；

[11]固體製劑，其包括(i) 2-乙氧基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]苯并咪唑-7-羧酸 1-(環己氧基羰氧基)乙酯或其鹽、(ii)甘露糖醇以及(iii)氮氣地平或其鹽；

[11A]上述[11]之固體製劑，復包括聚乙二醇；

[11B]上述[11A]之固體製劑，其中，聚乙二醇具有 1,000 至 10,000 的分子量（較佳為 3,000 至 10,000）；

[11C]上述[11B]之固體製劑，其中，聚乙二醇的含量為 1 至 5 重量%；

[11D]上述[11B]之固體製劑，其中，聚乙二醇的含量為 1 至 3 重量%；

[12]固體製劑，其包括(i) 2-乙氧基-1-[[2'-(4,5-二氫-5-氧-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸或其鹽、(ii)甘露糖醇以及(iii)氮氣地平或其鹽；

[12A]上述[12]之固體製劑，復包括聚乙二醇；

[12B]上述[12A]之固體製劑，其中，聚乙二醇具有 1,000

至 10,000 的分子量 (較佳為 3,000 至 10,000)；

[12C]上述[12B]之固體製劑，其中，聚乙二醇的含量為 1 至 5 重量%；

[12D]上述[12B]之固體製劑，其中，聚乙二醇的含量為 1 至 3 重量%；

[13]上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[1A]、[1B]、[11A]、[11B]、[11C]、[11D]、[12A]、[12B]、[12C]或[12D]之固體製劑為錠劑；

[14]上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[1A]、[1B]、[11A]、[11B]、[11C]、[11D]、[12A]、[12B]、[12C]或[12D]之固體製劑為單層錠劑；

[15]上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[13]、[14]、[1A]、[1B]、[11A]、[11B]、[11C]、[11D]、[12A]、[12B]、[12C]或[12D]之固體製劑為高血壓、心衰竭、糖尿病腎病變或動脈硬化之預防藥物或治療藥物；

[16]上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[13]、[14]、[1A]、[1B]、[11A]、[11B]、[11C]、[11D]、[12A]、[12B]、[12C]或[12D]之固體製劑為高血壓等之預防藥物或治療藥物；及類似者。

本發明之功效

根據本發明，可獲得一種固體製劑，其中上述式(I)所示之化合物 (或其鹽) 及鈣拮抗劑於胃腸道中自製劑之

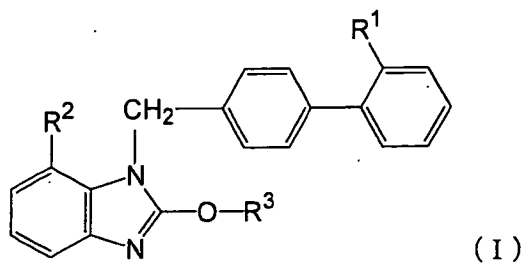
溶解係經適當控制，且精細地維持其於製劑中之安定性。也就是說，本發明之固體製劑在上述式(I)所示之化合物或其鹽及鈣拮抗劑自製劑溶解之性質及其安定性方面表現優異。

### 【實施方式】

本發明之固體製劑將詳述如下。

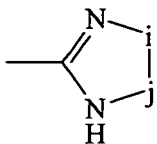
本發明之固體製劑為包括下列者之固體製劑：

(i) 下式(I)所示之化合物或其鹽：



其中  $R^1$  為具有可去質子化的氫原子之單環含氮雜環基， $R^2$  為視需要經酯化之羧基及  $R^3$  為視需要經取代之低級烷基；(ii) 糖醇；以及(iii) 鈣拮抗劑（後文中亦稱為本發明之固體製劑）。

於上述式(I)中，作為  $R^1$  之具有可去質子化的氫原子之單環含氮雜環基者，例如可為四唑基及下式所示之基團等：

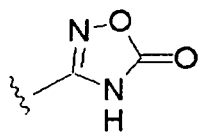


其中， $i$  為  $-O-$  或  $-S-$ ， $j$  為  $>C=O$ 、 $>C=S$  或  $>S(O)_m$ 。

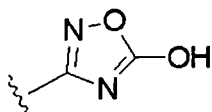
其中， $m$  為 0、1 或 2。較佳的基團可為四唑基、4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-噁二唑-3-基等。

4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-噁二唑-3-基含有如下式 S1

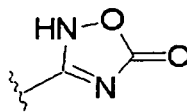
所示之 3 個互變異構物 (a'、b'及 c'):



a'



b'



c'

且該 4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-噁二唑-3-基包含所有上述之 a'、b'及 c'。

上述式(I)中， $R^2$ 之視需要經酯化之羧基的實例包括視需要經具有碳數為 1 至 4 之低級烷基酯化的羧基。上述之低級烷基可視需要經選自下列所組成群組中之 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)取代基所取代：羥基、胺基、鹵素原子、具碳數為 2 至 6 之低級烷醯氧基(例如：乙醯氧基(acetyloxy group)、三甲基乙醯氧基(pivaloyloxy group)等)、具碳數為 4 至 7 之低級環烷醯氧基、具有碳數為 1 至 6 之低級烷氧基的羧基(例如：甲氧基羧基、乙氧基羧基等)、具有碳數為 3 至 7 之低級環烷氧基的羧基(例如：環己氧基羧基等)以及具碳數為 1 至 4 之低級烷氧基。較佳的基團可為 1-(環己氧基羧基)乙氧基羧基及羧基等等。

上述式(I)中，作為  $R^3$  之視需要經取代之低級烷基可為具有碳數為 1 至 5 之低級烷基，其可視需要經選自下列所組成群組中之 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)取代基所取代：羥基、胺基、鹵素原子、碳數為 1 至 4 之低級烷氧基。較佳為碳數為 2 至 3 之低級烷基，更佳為乙基。

上述式(I)所示之化合物的鹽僅需為醫藥上可接受之鹽，且例如可提及式(I)所示之化合物與無機鹼所形成之

鹽、與有機鹼所形成之鹽、與無機酸所形成之鹽、與有機酸所形成之鹽、與鹼性或酸性胺基酸所形成之鹽等。與無機鹼所形成之鹽的較佳實例包含：鹼金屬鹽類，諸如鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽類，諸如鈣鹽、鎂鹽等；鋁鹽；銨鹽等。與有機鹼所形成之鹽的較佳實例包含：與三甲基胺、三乙基胺、吡啶、甲基吡啶(picoline)、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、N,N'-二苄基伸乙基二胺等所形成之鹽。與無機酸所形成之鹽的較佳實例包含：與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等所形成之鹽。與有機酸所形成之鹽的較佳實例包含：與甲酸、乙酸、三氟乙酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等所形成之鹽。與鹼性胺基酸所形成之鹽的較佳實例包含：與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等所形成之鹽。與酸性胺基酸所形成之鹽的較佳實例包含：與天冬胺酸、麩胺酸等所形成之鹽。

上述式(I)所示之化合物或其鹽可為水合物或非水合物，且可為溶劑合物或非溶劑合物。

此外，上述式(I)所示之化合物或其鹽較佳係呈結晶形式，且具有 100°C 至 250°C 之融點，較佳為 120°C 至 200°C，尤其是 130°C 至 180°C 之融點。

作為本發明之固體製劑，係使用上述式(I)所示之化合物或其鹽。該化合物或其鹽的較佳實例包括：

2-乙氧基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]苯并咪唑-7-羧酸 1-(環己氧基羰氧基)乙酯、

2-乙氧基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸、

2-乙氧基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸三甲基乙醯氧基甲酯、

2-乙氧基-1-[[2'-(4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸及其鹽。其中，特佳為 2-乙氧基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]苯并咪唑-7-羧酸 1-(環己氧基羰氧基)乙酯及其鹽、

2-乙氧基-1-[[2'-(4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸及其鹽。

於本發明中，上述式(I)所示之化合物或其鹽係以 0.1 至 60 重量%，較佳為 1 至 40 重量%，更佳為 3 至 30 重量%的比例(以游離形式為基準計)包含在本發明之固體製劑中。

作為用於本發明之糖醇，可使用任何種類的糖醇，只要該糖醇能同時建立上述式(I)所示之化合物或其鹽於製劑中的安定性及其自製劑之溶解性質，並且能用於醫藥產物。用於本發明之糖醇的實例包括：單醣糖醇類，如丁醣醇(例如，赤藻糖醇、D-蘇糖醇(D-threitol)、L-蘇糖醇等)、戊五醇(例如，D-阿拉伯糖醇、木糖醇等)、己糖醇(例如，D-艾杜糖醇、半乳糖醇(甜醇)、D-葡萄糖醇(山梨糖醇)、甘露糖醇、環糖醇(例如，環己六醇等)等；雙醣糖醇類，如氫化麥芽糖、乳糖醇(lactitol)、還原巴拉金糖(reduced paratinose，巴糖醇(isomalt))等；寡醣糖醇類，



如新戊四醇、氫化麥芽糖澱粉糖漿等；等等。其中以單糖糖醇類為佳。更佳為甘露糖醇、山梨糖醇及赤藻糖醇。特別是以甘露糖醇為佳，而 D-甘露糖醇為特佳。可單獨使用一種糖醇，或組合使用兩種或更多種的糖醇。此外，糖醇能同時實現鈣拮抗劑於製劑中的安定性及其自製劑之溶解性質。

於本發明中，糖醇係以 15 至 85 重量%，較佳為 20 至 80 重量%，更佳為 25 至 75 重量% 的比例包含在本發明之固體製劑中。

用於本發明之鈣拮抗劑的實例包括：二氫吡啶化合物，例如，阿折地平、氫氯地平、阿雷地平、依福地平、西尼地平、尼卡地平、尼索地平、尼群地平、硝苯地平、尼伐地平、巴尼地平、非洛地平、貝尼地平、馬尼地平等；苯二氮平（benzodiazepine）化合物，例如，迪太贊（diltiazem）等；等等。用於本發明之鈣拮抗劑亦包含前述作為鈣拮抗劑者之鹽類。

作為用於本發明之鈣拮抗劑，較佳為二氫吡啶化合物，特別是氫氯地平或其鹽。其中，更佳為氫氯地平之鹽，特佳為苯磺酸氫氯地平（amlodipine besylate）。

於本發明中，鈣拮抗劑係以通常為 0.05 至 60 重量%，較佳為 0.1 至 40 重量%，更佳為 0.5 至 20 重量% 的比例（以游離形式為基準計）包含在本發明之固體製劑中。具體而言，例如，氫氯地平之含量比例（以游離形式為基準計）通常為 0.05 至 60 重量%，較佳為 0.1 至 40 重量%，

5

更佳為 0.5 至 20 重量%。

本發明之固體製劑可復包含伸烷基氧化物聚合物(alkylene oxide polymer)。伸烷基氧化物聚合物的實例包括：伸乙基氧化物聚合物、伸丙基氧化物聚合物、三亞甲基氧化物(trimethylene oxide)聚合物或四氫呋喃或類似者(較佳為伸乙基氧化物聚合物)。伸烷基氧化物聚合物的分子量較佳為 1,000 至 10,000，更佳為 3,000 至 10,000。伸烷基氧化物聚合物可為伸烷基氧化物共聚物，伸烷基氧化物共聚物的實例包括 2 種或更多種前述伸烷基氧化物之共聚物，其具有 1,000 至 10,000(較佳為 3,000 至 10,000)的分子量。

可單獨使用一種伸烷基氧化物聚合物，或組合使用兩種或更多種的伸烷基氧化物聚合物。

作為用於本發明之伸烷基氧化物聚合物，較佳為聚乙二醇，更佳為分子量為 1,000 至 10,000 的聚乙二醇，特佳為分子量為 3,000 至 10,000 的聚乙二醇(例如，聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 10000)。

於本發明中，伸烷基氧化物聚合物係以較佳為 1 至 5 重量%，更佳為 1 至 3 重量%的比例包含在本發明之固體製劑中。

本發明之固體製劑的較佳具體實施例包含：

固體製劑，其中，上述式(I)所示之化合物或其鹽為 2-乙氧基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]苯并咪唑-7-羧酸 1-(環己氧基羰氧基)乙酯(後文中有時稱為“化

合物 A”) 或其鹽，且鈣拮抗劑為苯磺酸氨氯地平；

固體製劑，其中，上述式(I)所示之化合物或其鹽為 2-乙氧基-1-[[2’-(4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸（後文中有時稱為“化合物 B”）或其鹽，且鈣拮抗劑為苯磺酸氨氯地平；等等。

作為本發明之固體製劑，例如可為適於口服之固體製劑如：錠劑、粒劑（granule）、細粒劑（fine granule）、囊劑（capsule）、丸劑（pill）等等，較佳為錠劑，更佳為單層錠劑。當本發明之固體製劑為錠劑時，其形式可為圓形、橢圓形、矩形等等中的任一者。錠劑尺寸可依錠劑形式（圓形、橢圓形錠（caplet）、矩形等等）改變，任何尺寸都是可能的只要患者容易服用即可。當本發明之固體製劑為單層錠劑時，因其錠劑尺寸小，所以很容易服用。

本發明之固體製劑的具體實施例包括：

(1) 一組粒化製劑（granulated preparation）

固體製劑，係將包含式(I)所示之化合物或其鹽、糖醇及鈣拮抗劑（較佳為：式(I)所示之化合物或其鹽、糖醇、鈣拮抗劑及聚乙二醇）之混合物粒化，並令所得粒化材料進行壓縮模製而獲得（例如，一組粒化單層錠劑）；

(2) 二組粒化製劑

(a) 固體製劑，係藉由混合及壓縮模製下列個別粒化而得之第一部分及第二部分所獲得（例如，二組粒化單層錠劑）；

(b) 固體製劑，係藉由壓縮模製（毋需混合）下列個

別粒化而得之第一部分及第二部分所獲得（例如，多層錠劑）；

(c) 固體製劑，係藉由將下列個別粒化而得之第一部分及第二部分中的一者以另一者塗佈所獲得（例如，乾式塗佈錠劑）；

第一部分：包含式(I)所示之化合物或其鹽(較佳為：式(I)所示之化合物或其鹽，及聚乙二醇)的部分

第二部分：包含糖醇及鈣拮抗劑的部分  
等等。

本發明之固體製劑的較佳具體實施例為一組粒化製劑（例如，一組粒化單層錠劑）。

本發明之固體製劑可包含習用於醫藥領域的添加劑。添加劑的實例包括：賦形劑、崩解劑、黏結劑、潤滑劑、pH 調控劑、著色劑、界面活性劑、安定劑、酸化劑、調味劑、助流劑(glidant)等。這些添加劑係以習知醫藥領域中所用之用量來使用。此外，此等添加物可以適當比例之兩種或更多種之混合物來使用。

賦形劑之實例包括澱粉(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、小麥澱粉、米澱粉、部分預糊化澱粉、預糊化澱粉、多孔澱粉等)；醣類(例如乳糖、果糖、葡萄糖、蔗糖等)；無水磷酸鈣、結晶纖維素、微晶纖維素、甘草(Glycyrrhiza uralensis)、碳酸氫鈉、磷酸鈣、硫酸鈣、碳酸鈣、沈澱碳酸鈣、矽酸鈣等。

崩解劑之實例包括胺基酸、澱粉、玉米澱粉、羧甲基

纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉 (carmellose sodium)、羧甲基纖維素鈣 (carmellose calcium)、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮 (crospovidone)、低取代之羥丙基纖維素、羥丙基澱粉等。

於本發明中，崩解劑係以較佳為 0.1 至 30 重量%，更佳為 1 至 10 重量% 的比例包含在本發明之固體製劑中。

黏結劑之實例包括結晶纖維素（例如，微晶纖維素）、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素 (hypromellose)、聚乙烯吡咯啉酮、明膠、澱粉、阿拉伯膠粉末、黃耆膠、羧甲基纖維素、海藻酸鈉、聚三葡萄糖 (pullulan)、甘油等。

於本發明中，黏結劑係以較佳為 0.1 至 40 重量%，更佳為 1 至 10 重量% 的比例包含在本發明之固體製劑中。

潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鈣、滑石 (純化滑石)、脂肪酸之蔗糖酯、反丁烯二酸硬脂酸鈉鹽 (sodium stearyl fumarate) 等。

潤滑劑之實例包括檸檬酸及其鹽、磷酸及其鹽、碳酸及其鹽、酒石酸及其鹽、反丁烯二酸及其鹽、乙酸及其鹽、胺基酸及其鹽等。

著色劑之實例包括食用色素，例如食用色素黃色 5 號、食用色素紅色 2 號、食用色素藍色 2 號等；食用色澱色素 (food lake color)，例如，食用色素黃色四號鋁色澱；氧化鐵顏料，例如，紅色氧化鐵 (鐵丹 (colcothar))、黃色氧化鐵、四氧化三鐵 (黑色氧化鐵) 等；及類似者。

界面活性劑之實例包括月桂基硫酸鈉、聚山梨醇酯 80<sub>SI</sub>

(Polysorbate 80)、聚氧伸乙基(160)聚氧伸丙基(30)二醇等。

安定劑之實例包括生育酚、乙二胺四乙酸四鈉(tetrasodium edetate)、菸鹼醯胺、環糊精等。

酸化劑之實例包括抗壞血酸、檸檬酸、酒石酸、蘋果酸等。

調味劑之實例包括薄荷醇、薄荷油、檸檬油、香草醛等。

助流劑之實例包含輕質無水矽酸、水合二氧化矽等。

本發明之固體製劑可藉由使用模衣(film coating)(例如，塗佈基劑、塗佈用添加劑等)而加工為膜衣製劑(film-coated preparation)。膜衣製劑的實例包括：糖衣製劑、持續釋放型膜衣製劑、腸溶性製劑等。

塗佈基劑之較佳實例包括：糖衣基劑、水溶性膜衣基劑、腸溶性膜衣基劑、持釋型膜衣基劑等。

至於糖衣基劑，係使用蔗糖。此外，亦可組合使用選自下列之一或多種：滑石、沈澱之碳酸鈣、明膠、阿拉伯膠、聚三葡萄糖、棕櫚蠟等。

水溶性膜衣基劑之實例包括：纖維素聚合物，例如，羥丙基纖維素[例如，NISSO HPC(等級(grade)：L、SL、SL-T、SSL)(商品名稱)；Nippon Soda 有限公司]、羥丙基甲基纖維素[例如，TC-5(等級：MW、E、EW、R、RW)(商品名稱)；Shin-Etsu 化學有限公司]、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素等；合成聚合物，例如聚乙炔醇縮乙醛二乙胺基乙酸酯(polyvinyl acetal diethylaminoacetate)、胺基

烷基甲基丙烯酸酯共聚物 E[尤特奇 E (Eudragit E, 商品名稱); 羅門哈斯日本公司製造]、聚乙烯吡咯啉酮等; 多糖, 例如聚三葡萄糖等; 等等。

腸溶性膜衣基劑之實例包括: 纖維素聚合物, 例如羥丙基甲基纖維素苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、羧甲基乙基纖維素、纖維素乙酸酯苯二甲酸酯等; 丙烯酸聚合物, 例如甲基丙烯酸共聚物 L[尤特奇 L(商品名稱)]、甲基丙烯酸共聚物 LD[尤特奇 L-30D55(商品名稱); 羅門哈斯日本公司製造]、甲基丙烯酸共聚物 S[尤特奇 S(商品名稱); 羅門哈斯日本公司製造]等; 自然存在聚合物, 例如蟲膠等; 等等。

持續釋放型膜衣基劑之實例包括: 纖維素聚合物, 例如乙基纖維素等; 丙烯酸聚合物, 例如胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物 RS[尤特奇 RS(商品名稱); 羅門哈斯日本公司製造]、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液[尤特奇 NE(商品名稱); 羅門哈斯日本公司製造]等; 等等。

塗佈用添加劑之較佳實例包括: 輕質保護劑, 例如氧化鈦等; 助流劑, 例如滑石等; 著色劑, 例如紅色氧化鐵、黃色氧化鐵等; 塑化劑, 例如聚乙二醇[例如聚乙二醇 6000(macrogol 6000)(商品名稱); 三洋化學工業有限公司製造]、檸檬酸三乙酯、蓖麻油、聚山梨醇酯等; 有機酸, 例如檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、抗壞血酸等; 等等。

本發明之固體製劑可使用已知的方法製作 (例如, Japanese Pharmacopoeia 15th Edition, General Principles 中 [S])

所述的方法)。

方法的實例包括如混合、揉製、粒化、壓縮模製、膜覆等操作，以及此等操作之適當組合。

舉例而言，使用例如混合機（諸如橫置式圓柱形混合機 (horizontal cylindrical mixer)、V 型混合機、滾筒混合機等）進行混合；及使用旋轉容器型揉製機（例如球磨機等）、固定容器型揉製機（例如螺旋式揉製機、亨混合機 (Henschel mixer) 等）、進行揉製；滾動式揉製機（例如滾軋機、推拔滾軋機等）；等等進行揉製。粒化係藉由下列方法進行：使用高速攪拌粒化機之攪拌粒化法 (stirring granulation method)、使用容器（盆式容器、錐形捲筒式容器、多級錐形捲筒式容器 (multi-stage conical drum type)、具攪拌片之捲筒式容器、振動式容器等）之滾動粒化法 (rolling granulation method)、流體化床粒化及乾燥法、噴霧乾燥粒化法、擠壓粒化法、使用粒化機（例如輾壓機 (Roller-compactor)）之方法等等。

舉例而言，藉由模製（使用押出成形機）或打錠（使用單沖打錠機 (single punch tableting machine)、旋轉打錠機等）進行壓縮模製。

當使用單衝打錠機 (single stroke tableting machine)、旋轉打錠機等進行壓縮磨製時，一般較佳係利用 1 至 35 千牛頓/平方公分 ( $\text{kN}/\text{cm}^2$ ) (更佳係 5 至 35  $\text{kN}/\text{cm}^2$ ) 的打錠壓力。另外，為防止頂裂 (capping)，較佳係使用錐度切割模 (taper cutting die)。



舉例而言，藉由下列方式進行膜覆：使用水平式、傾斜式等之盆式塗佈機 (pan coating machine)；水平轉盤式、斜板式等之流體式塗佈機 (fluid coating machine)；流體化床式、噴流床式、翻滾流體化床式等之流體式塗佈機；等等。

舉例而言，本發明之固體製劑可藉下列製作步驟而製作：

(1) 若本發明之固體製劑為一組粒化製劑

將包含式(I)所示之化合物或其鹽、糖醇及鈣拮抗劑(較佳為：式(I)所示之化合物或其鹽、糖醇、鈣拮抗劑及聚乙二醇)之混合物粒化，並令所得粒化材料進行壓縮模製以獲得本發明之固體製劑(一組粒化單層錠劑)。

具體言之，混合上述式(I)所示之化合物或其鹽、鈣拮抗劑及添加劑(例如賦形劑、糖醇(如D-甘露糖醇)等)，粒化混合物，並噴塗以溶劑(如，水)將聚乙二醇及添加劑(如黏結劑等)分散或溶解所得之液體。

將例如崩解劑、潤滑劑等之添加劑加至所獲得之粒化材料，混合後，壓縮模製該混合物以獲得錠劑。以含有塗佈基劑等之膜溶液塗佈該錠劑，以製得本發明之固體製劑(一組粒化單層錠劑)。

(2) 若本發明之固體製劑為二組粒化製劑

(a) 二組粒化單層製劑；

混合上述式(I)所示之化合物或其鹽、添加劑(如賦形劑等)，粒化混合物，並噴塗液體(其分散或溶解聚乙二醇 S I

所獲得)及溶於溶劑(如,水)中之添加劑(如黏結劑等)。

另一方面,混合鈣拮抗劑及添加劑(例如賦形劑、糖醇(如D-甘露糖醇)等),粒化混合物,並噴塗以溶劑(如,水)將聚乙二醇及添加劑(如黏結劑等)分散或溶解所得之液體。

將例如崩解劑、潤滑劑等之添加劑加至含有上述式(I)所示之化合物或其鹽的所得粒化材料,以及添加至含有鈣拮抗劑之所得粒化材料,混合後,壓縮模製該混合物以獲得本發明之固體製劑(二組粒化單層錠劑)。

(b) 多層錠劑;

混合上述式(I)所示之化合物或其鹽、添加劑(如賦形劑等),粒化混合物,並噴塗以溶劑(如,水)將聚乙二醇及添加劑(如黏結劑等)分散或溶解所得之液體。將例如崩解劑、潤滑劑等之添加劑加至所獲得之粒化材料以獲得混合粒劑。

另一方面,混合鈣拮抗劑及添加劑(例如賦形劑、糖醇(如D-甘露糖醇)等),粒化混合物,並噴塗以溶劑(如,水)將聚乙二醇及添加劑(如黏結劑等)分散或溶解所得之液體。將例如崩解劑、潤滑劑等之添加劑加至所獲得之粒化材料以獲得混合粒劑。

將含有上述式(I)所示之化合物或其鹽的所得混合粒劑,以及含有鈣拮抗劑之所得混合粒劑互疊,並壓縮模製以獲得本發明之固體製劑(多層錠劑)。

(c) 乾式塗佈錠劑;

混合鈣拮抗劑及添加劑（例如賦形劑、糖醇（如 D-甘露糖醇）等），粒化混合物，並噴塗以溶劑（如，水）將添加劑（如黏結劑等）分散或溶解所得之液體。將例如崩解劑、潤滑劑等之添加劑加至所獲得之粒化材料，混合後，壓縮模製該混合物以獲得錠劑。以含有塗佈基劑等之膜溶液塗佈該錠劑，以製得內核錠劑。

另一方面，混合上述式(I)所示之化合物或其鹽、添加劑（如賦形劑等），粒化混合物，並噴塗以溶劑（如，水）將聚乙二醇及添加劑（如黏結劑等）分散或溶解所得之液體。將例如崩解劑、潤滑劑等之添加劑加至所獲得之粒化材料以獲得混合粒劑。

混合粒劑係作為外層而加至上述之內核錠劑，且將其壓縮模製以獲得本發明之固體製劑（乾式塗佈錠劑）

當本發明之固體製劑是粒劑或細粒劑，其可藉由類似上述方法來製作。

當本發明之固體製劑是囊劑時，其可藉由將上述粒劑或細粒劑填充至含有明膠、羥丙基甲基纖維素等的膠囊中而製得。此外，硬膠囊可藉由將上述式(I)所示之化合物或其鹽、鈣拮抗劑，與糖醇及其他賦形劑等一起填充入含有明膠、羥丙基甲基纖維素等的膠囊中而製得。另外，軟膠囊可藉由以含明膠及塑化劑（如甘油等）的基劑將上述式(I)所示之化合物或其鹽、鈣拮抗劑封裝成既定形狀而製得。

本發明之固體製劑可於其表面具有辨識用之壓紋或

印刷字體。此外，其可具有分割用刻線。

本發明之固體製劑係低毒性的，且可安全地以經口或非腸胃道的投予方式作為哺乳類（例如人類、猴、貓、豬、馬、牛、小鼠、大鼠、天竺鼠、犬、兔等）之用藥。

由於式(I)所示之化合物或其鹽具有強的血管收縮素 II 拮抗活性，本發明之固體製劑係適用於作為下列之預防性或治療性藥物：(1)因血管狹窄或生長而發展（或促進其發展）的疾病或透過血管收縮素 II 受體而表現的器官異常，(2)因血管收縮素 II 的存在而發展（或促進其發展）的疾病或(3)因上述哺乳類體內存在之血管收縮素 II 引發的因子而發展（或促進其發展）的疾病。

上述(1)至(3)之疾病的實例包括：高血壓、血壓晝夜節律異常（blood pressure circadian rhythm abnormality）、心臟疾病（例如，心肌肥厚、急性心臟衰竭、慢性心臟衰竭（包括心衰竭）、擴張功能受損、心肌症、心絞痛、心肌炎、心房纖維顫動、心律不整、心跳過速、心肌梗塞等）、腦血管疾患（例如，無症狀腦血管疾患、短暫性腦缺血、腦中風、腦血管性失智症、高血壓性腦病變、腦栓塞等）、腦水腫、腦循環疾患、腦血管疾患之復發及後遺症（例如，神經症狀、精神症狀、主觀症狀、日常生活活動異常等）、缺血性周邊循環疾患、心肌缺血、靜脈曲張、心肌梗塞後演進之心功能不全發展、腎疾病（例如，腎炎、腎絲球腎炎、腎絲球硬化症、腎衰竭、血栓性血管病變、糖尿病腎病變、透析之併發症、器官損傷（包括輻射照射引起之腎病變）等）、

動脈硬化(包括動脈粥狀硬化)(例如,動脈瘤、冠狀動脈硬化、腦動脈硬化、周邊動脈硬化等)、血管肥厚、介入性治療(例如,經皮冠狀動脈血管成形術、支架置放術、冠狀動脈內視鏡、血管內超音波、dounce 血栓溶解療法等)後之血管肥厚或閉塞及器官損傷、繞道手術後之血管再閉塞或再狹窄、紅血球增多症、高血壓、移植後之器官損傷或血管肥厚、移植後排斥、眼部疾病(例如,青光眼、高眼內壓等)、血栓、多重器官失調、血管內皮層細胞功能障礙、高血壓性耳鳴、其他心血管疾病(例如,深部靜脈栓塞、阻塞性周邊循環疾患、動脈硬化性閉塞、血栓血管炎性閉塞、缺血性腦循環疾患、雷諾氏症(Raynaud's disease)、柏格氏症(Berger disease)等)、代謝及/或營養失調(例如,肥胖、高脂血症、高膽固醇血症、高尿酸血症、高鉀血症、高鈉血症等)、神經退化性疾病(例如,阿茲海默症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's syndrome)、肌萎縮脊髓側索硬化症、AIDS 腦病變等)、中樞神經系統疾患(例如,諸如腦出血及腦梗塞等傷害及其後遺症與併發症、頭部損傷、脊髓損傷、腦水腫、老年性癡呆、感官異常、感官功能失調、自律神經系統失調、自律神經系統功能異常、多發性硬化症等)、失智症、記憶功能缺陷、意識障礙、失憶症、焦慮症、緊張症、不適的心理狀態、精神病(例如,憂鬱症、癲癇、酗酒等)、發炎性疾病(例如,關節炎,如風濕性關節炎、骨關節炎、風濕性脊髓炎、骨膜炎等;手術或損傷後發炎;腫脹的緩解;咽頭炎;膀胱炎;肺炎;異

位性皮膚炎；發炎性腸道疾患，如克隆氏症 (Crohn's disease)、潰瘍性大腸炎等；髓膜炎；發炎性眼部疾病；發炎性肺部疾病，如肺炎、矽肺症、肺部類肉瘤症 (pulmonary sarcoidosis)、肺結核等)、過敏疾病(例如，過敏性鼻炎、結膜炎、消化道過敏、花粉症、全身性過敏反應 (anaphylaxis) 等)、慢性阻塞性肺疾病、間質性肺炎、卡氏肺囊蟲肺炎 (pneumocystis carinii pneumonia)、膠原疾病 (collagen diseases)(例如，全身性紅斑狼瘡、硬皮病、多動脈炎等)、肝疾病(例如，肝炎(包括慢性肝炎)、肝硬化等)、門靜脈高血壓 (portal hypertension)、消化系統疾患(例如，胃炎、胃潰瘍、胃癌、手術後胃疾患、消化不良、食道潰瘍、胰臟炎、結腸息肉、膽結石、痔瘡疾病、食道及胃之靜脈曲張破裂等)、血液及/或造血性疾病(例如，紅血球增多症、血管性紫斑症、自體免疫溶血性貧血、瀰散性血管內凝血症候群 (disseminated intravascular coagulation syndrome)、多發性脊髓病變等)、骨疾病(例如，骨折、再骨折 (refracture)、骨質疏鬆症、骨軟化、骨之佩吉特氏症 (bone Paget's disease)、硬化性脊髓炎、風濕性關節炎、由膝部之骨關節病及類似疾患所造成的關節組織之官能障礙)、固態腫瘤、腫瘤(例如，惡性黑色素瘤、惡性淋巴瘤、消化器官(例如，胃、腸等)之癌症等)、癌症及隨癌症產生之惡質病、轉移癌 (metastasis cancer)、內分泌病變(例如，艾狄森氏症 (Addison's disease)、庫興氏症候群 (Cushing's syndrome)、嗜鉻細胞瘤 (pheochromocytoma)、醛固酮過多症、原發性

皮質醛酮過多症等)、庫茲德賈克氏病、泌尿器官及/或雄性生殖器之疾病(例如,膀胱炎、前列腺腫大、前列腺癌、性傳染疾病等)、婦科疾患(例如,更年期疾患、妊娠中毒、子宮內膜異位症、子宮肌瘤、卵巢疾病、乳腺疾病、性傳染疾病等)、與環境或職業因素相關之疾病(例如,輻射危害;紫外線危害、遠紅外線或雷射光束之危害;高山症等)、呼吸疾病(例如,寒症(cold syndrome)、肺炎、氣喘、肺高血壓、肺血栓及肺栓塞等)、傳染性疾病(例如,經由巨細胞病毒、流感病毒、疱疹病毒等之病毒傳染性疾病;立克次體症(rickettsiosis);細菌傳染性疾病等)、毒血症(toxemias)(例如,敗血症、敗血性休克、內毒性休克、格蘭氏陰性敗血症(Gram-negative sepsis)、中毒休克症等)、耳鼻咽喉疾病(例如,梅尼爾氏症(Meniere's syndrome)、耳鳴、味覺障礙、暈眩、失衡、吞嚥困難等)、皮膚疾病(例如,癧痕瘤(keloid)、血管瘤、乾癬等)、透析中低血壓(intradialytic hypotension)、重症肌無力、全身性疾病(systemic diseases)(如慢性疲勞症候群等)等等。

本發明之固體製劑包括式(I)所示之化合物或其鹽、鈣拮抗劑的組合,適用於作為上述疾病之預防或治療藥物(較佳為,高血壓、心衰竭、糖尿病腎病變或動脈硬化之預防或治療藥物)。此外,相較於單獨使用式(I)所示之化合物或其鹽、鈣拮抗劑,本發明之固體製劑可減少式(I)所示之化合物或其鹽、鈣拮抗劑的劑量。

式(I)所示之化合物或其鹽之劑量係依投予標的、投予S1

途徑、目標疾病、症狀等而改變，而人類成人(體重為 60 公斤(kg))的每日劑量(以游離形式為基準計)係約 0.05 至 500 毫克(mg)，較佳係 0.1 至 100mg，更佳係 1 至 100 毫克，尤佳係 2 至 40 毫克。舉例來說，化合物 A 之人類成人(體重 60 公斤)的每日劑量係約 1 至 80 毫克，較佳係 2 至 32 毫克，而化合物 B 之人類成人(體重 60 公斤)的每日劑量係約 1 至 50 毫克，較佳係 10 至 40 毫克。

鈣拮抗劑之劑量係依投予投予標的、投予途徑、目標疾病、症狀等而改變，舉例而言，氫氯地平或其鹽(以游離形式為基準計)之人類成人(體重 60 公斤)的每日劑量係約 1 至 50 毫克，較佳係 2.5 至 10 毫克。

本發明之固體製劑對上述哺乳類的投予頻率較佳為每天 1 至 3 次，更佳為每天 1 次。

本發明之固體製劑特佳的特定實例包括

“每錠含有 8 毫克化合物 A 及 6.93 毫克苯磺酸氫氯地平(氫氯地平則為 5 毫克)的單層錠劑”；

“每錠含有 8 毫克化合物 A 及 3.47 毫克苯磺酸氫氯地平(氫氯地平則為 2.5 毫克)的單層錠劑”；

“每錠含有 4 毫克化合物 A 及 6.93 毫克苯磺酸氫氯地平(氫氯地平則為 5 毫克)的單層錠劑”；

“每錠含有 4 毫克化合物 A 及 3.47 毫克苯磺酸氫氯地平(氫氯地平則為 2.5 毫克)的單層錠劑”；

“每錠含有 40 毫克化合物 B 及 6.93 毫克苯磺酸氫氯地平(氫氯地平則為 5 毫克)的單層錠劑”；



“每錠含有 40 毫克化合物 B 及 3.47 毫克苯磺酸氫氣地平(氫氣地平則為 2.5 毫克)的單層錠劑”;

“每錠含有 20 毫克化合物 B 及 6.93 毫克苯磺酸氫氣地平(氫氣地平則為 5 毫克)的單層錠劑”;

“每錠含有 20 毫克化合物 B 及 3.47 毫克苯磺酸氫氣地平(氫氣地平則為 2.5 毫克)的單層錠劑”;

“每錠含有 10 毫克化合物 B 及 6.93 毫克苯磺酸氫氣地平(氫氣地平則為 5 毫克)的單層錠劑”；以及

“每錠含有 10 毫克化合物 B 及 3.47 毫克苯磺酸氫氣地平(氫氣地平則為 2.5 毫克)的單層錠劑”。

本發明之固體製劑可與一種或多種不同的藥劑(後文有時縮寫為「併用藥物(concomitant drug)」)組合使用。「併用藥物」的實例包括：糖尿病的治療劑、糖尿病併發症的治療劑、高脂血症的治療劑、抗高血壓劑、減肥劑、利尿劑等。

於此，舉例來說，可作為糖尿病治療劑者有：胰島素製劑(例如，由牛或豬之胰臟抽出之動物胰島素製劑；以遺傳工程方法由大腸菌或酵母菌合成的人胰島素製劑；鋅胰島素，魚精蛋白鋅胰島素，胰島素的片段或衍生物(例如 INS-1)，胰島素口服製劑)、胰島素增敏劑(例如，皮利酮(pioglitazone)或其鹽(較佳為鹽酸鹽)、吡羅格列酮(Rosiglitazone)或其鹽(順丁烯二酸鹽為佳)、美達格申(metaglidasen)、AMG-131、巴格列銅(Balaglitazone)、MBX-2044、雷米那酮(Rivoglitazone)、阿格列格

(Aleglitazar)、西格列札(Chiglitazar)、洛貝格列酮(Lobeglitazone)、PLX-204、PN-2034、GFT-505、HR-0921, 及 WO2007/013694, WO2007/018314、WO2008/093639 或 WO2008/099794 中所述的化合物)、 $\alpha$ -配糖酶抑制劑(例如伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate))、雙胍類(biguanides)(例如二甲雙胍(metformin)、N-丁基雙胍(buformin)或其鹽(例如鹽酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽))、胰島素促泌劑素(例如, 磺醯脲(例如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列齊特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、醋酸己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopamide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列丁唑(glybuzole))、瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(miteglinide)或其鈣鹽水合物)、第四型雙胜肽蛋白水解酶(dipeptidyl peptidase IV)抑制劑(例如, 阿格列汀或其鹽(較佳為苯甲酸鹽)、維達列汀(vildagliptin)、西他列汀(sitagliptin)、莎莎列汀(saxagliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-吡啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二氧-1(2H)-嘓啶基]甲基]-4-氟苄脛或其鹽)、 $\beta$ 3 激動劑(例如 N-5984)、GPR40 激動劑(例如, WO2004/041266、WO2004/106276、WO2005/063729、WO2005/063725、WO2005/087710、

WO2005/095338、WO2007/013689 或 WO2008/001931 中所述之化合物)、GLP-1 受體激動劑(例如 GLP-1、GLP-1MR 劑、利拉魯肽(Liraglutide)、艾塞那肽(Exenatide)、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>、CJC-1131、阿必魯肽(Albiglutide))、澱粉素激動劑(例如普蘭林肽(pramlintide))、磷酸化酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如鈳酸鈉)、醣新生作用抑制劑(例如肝糖磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、升血糖激素拮抗劑、FBP 酶抑制劑)、SGULT2(鈉-葡萄糖共同輸送體 2)抑制劑(例如, 的帕格列弗洛林(Depagliflozin)、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、雷莫格列弗洛林(Remogliflozin)、ASP1941)、SGLT1 抑制劑、11 $\beta$ -羥類固醇脫氫酶抑制劑(例如 BVT-3498、INCB-13739)、脂締素(Adiponectin)或其激動劑、IKK 抑制劑(例如 AS-2868)、脂瘦素(leptin)阻抗性增進藥物、體抑素(somatostatin)受體激動劑、葡萄糖激酶化劑(Glucokinase Activator)(例如, 派洛格列汀(Piragliatin)、AZD1656、AZD6370、TTP-355, 及 WO2006/112549、WO2007/028135、WO2008/047821、WO2008/050821、WO2008/136428 或 WO2008/156757 中所述的化合物)、GIP (葡萄糖依賴型胰島素控制胜肽(glucose-dependent insulinotropic peptide)、GPR119 激動劑、FGF21、FGF 類似物等。

可作為糖尿病併發症的治療劑者有：醱糖還原酶抑制劑(例如, 托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、提

頗司他(zopolrestat)、非達司他(fidarestat)、CT-112、雷尼司他(ranirestat, AS-3201)、利多司他(lidorestat)、神經營養因子及其增進劑(例如, NGF、NT-3、BDNF、於WO 01/14372 中描述的神經營養素製造/分泌促進劑(例如, 4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑)、WO2004/039365 中描述者)、PKC 抑制劑(例如, 魯波西林(ruboxistaurin)甲磺酸鹽)、AGE 抑制劑(例如, ALT946、溴化 N-苯甲醯甲基噻唑鎗(ALT766)、EXO-226、吡哆啉(pyridorin)、吡哆胺(pyridoxamine))、GABA 受體激動劑(例如, 加巴潘汀(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin))、血清素及正腎上腺素再吸收抑制劑(例如, 度洛西汀(duloxetine))、鈉通道抑制劑(例如, 拉柯胺(lacosamide))、活性氧清除劑(例如, 硫辛酸)、腦血管擴張劑(例如, 太普萊(tiapuride)、慢心利(mexiletine))、體抑素受體激動劑(例如, BIM23190)、細胞凋亡訊號調控激酶-1(ASK-1)抑制劑等。

可作為高脂血症的治療劑者有：HMG-CoA 還原酶抑制劑(例如, 普拉伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、福路伐他汀(fluvastatin)、羅素代他汀(rosuvastatin)、匹塔伐他汀(pitavastatin)、或其鹽(例如, 鈉鹽、鈣鹽))、角鯊烯合成酶抑制劑(例如, WO97/10224 中描述之化合物, 例如 N-[[[(3R,5S)-1-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-酮基-1,2,3,5-四氫

-4,1-苯并噁吡庚因-3-基]乙醯基]哌啶-4-乙酸)、纖維酸酯(fibrate)化合物(例如,倍紫纖維酸酯(bezafibrate)、克洛纖維酸酯(clofibrate)、辛纖維酸酯(simfibrate)、克利諾纖維酸酯(clinofibrate))、陰離子交換樹脂(例如,可勒烯胺(colestyramine))、匹洛布克(probucol)、菸鹼酸藥物(例如,尼可目(nicomol)、百脂喜妥(niceritrol)、諾之平(niaspan))、廿六碳五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、植物固醇(例如,大豆固醇、 $\gamma$ -谷維醇)、膽固醇吸收抑制劑(例如,哲夏(zechia))、CETP 抑制劑(例如,達賽曲匹(dalcetrapib)、阿那曲匹(anacetrapib))、 $\omega$ -3 脂肪酸製劑(例如, $\omega$ -3 酸乙酯 90)等。

可作為抗高血壓劑者有：血管收縮素轉化酶抑制劑(例如,卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、德拉普利(delapril)等)、血管收縮素 II 拮抗劑(例如,肯德沙坦西酯(candesartan cilexetil)、肯德沙坦(candesartan)、羅沙坦(losartan)、羅沙坦鉀(losartan potassium)、愛普洛沙坦(eprosartan)、瓦沙坦(valsartan)、特密沙坦(telmisartan)、爾貝沙坦(irbesartan)、塔索沙坦(tasosartan)、奧美沙坦(olmesart)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、阿齊沙坦(azilsartan)等)、鈣拮抗劑(例如,馬尼地平(manidipine)、硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、依福地平(efonidipine)、尼卡地平(nicardipine)、氨氯地平、西尼地平(cilnidipine)等)、 $\beta$ 阻斷劑(例如,美托洛爾(metoprolol)、阿替洛爾(atenolol) [S]

普萘洛爾 (propranolol)、卡菲蒂蘿 (carvedilol)、吲哚洛爾 (pindolol) 等)、可樂寧 (clonidine) 等。

可作為減肥劑者有：單胺吸收抑制劑 (例如，酚特明 (phentermine)、西布曲明 (sibutramine)、氣苯咪吲哚 (mazindol)、氟西汀 (fluoxetine)、桶特索芬辛 (tesofensine))、血清素 2C 受體激動劑 (例如，綠卡色林 (lorcaserin))、血清素 6 受體激動劑、組織胺 H3 受體、GABA 調控藥物 (例如，托吡酯 (topiramate))、神經肽 Y 拮抗劑 (例如，表利貝特 (velneperit))、大麻鹼受體拮抗劑 (例如，利莫那班 (rimonabant)、泰倫那班 (taranabant))、飢餓激素 (ghrelinant) 激動劑、飢餓激素受體 (ghrelin receptor) 拮抗劑、飢餓激素醯化酶抑制劑 (ghrelin acylation enzyme inhibitor)、類鴉片受體拮抗劑 (例如，GSK-1521498)、食慾素受體拮抗劑、黑皮質素 (melanocortin) 4 受體激動劑、11 $\beta$ -羥類固醇去氫酶抑制劑 (例如，AZD-4017)、胰脂肪酶抑制劑 (例如，讓你酷 (orlistat)、西替利達 (cetilistat))、 $\beta$  3 激動劑 (例如，N-5984)、二酸甘油脂醯基轉移酶 1 (diacylglycerol acyltransferase 1, DGAT1) 抑制劑、乙醯輔酶 A 羧化酶 (ACC) 抑制劑、乙醯輔酶 A 去飽和酶抑制劑、酸甘油酯轉換蛋白質抑制劑 (例如，R-256918)、Na-葡萄糖共運輸抑制劑 (例如，JNJ-28431754、瑞默格列弗洛辛 (remogliflozin))、NF $\kappa$ B 抑制劑 (例如，HE-3286)、PPAR 激動劑 (例如，GFT-505、DRF-11605)、磷酸酪胺酸磷酸

酶抑制劑（例如，鈣酸鈉、杜德司奎明（Troglusquemin））、GPR119 激動劑（例如，PSN-821）、葡萄糖激酶活化劑（例如，AZD-1656）、瘦體素、瘦體素衍生物（例如，美曲普汀（metreleptin））、CNTF（睫狀神經營養性因子（ciliary neurotrophic factor））、BDNF（腦衍生神經滋養因子）、膽囊收縮素激動劑、胰高血糖素樣肽-1(GLP-1)製劑（例如，抽自牛或豬之動物 GLP-1 製劑；以遺傳工程方法由大腸菌或酵母菌合成的人 GLP-1 製劑；GLP-1 片段或衍生物（例如，艾塞那肽、利拉魯肽））、澱粉素激動劑（例如普蘭林肽、AC-2307）、神經肽 Y 激動劑（例如，PYY3-36、PYY3-36 衍生物、奧尼匹肽（obinipitide）、TM-30339、TM-30335）、調酸素製劑；FGF21 製劑（例如，抽自牛或豬之動物 FGF21 製劑；以遺傳工程方法由大腸菌或酵母菌合成的人 FGF21 製劑；FGF21 片段或衍生物）、阻食因子（例如，P-57）等。

可作為利尿劑者有，例如：黃嘌呤衍生物（例如，可可鹼鈉（theobromine sodium）、水楊酸鹽、可可鹼水楊酸鈣等）、噻吡化物（thiazide）製劑（例如，乙噻吡化物、環戊噻吡化物、三氯甲噻吡化物、雙氫氣噻吡化物、氫氣甲噻吡化物、苜雙氫氣噻吡化物、五氯噻吡化物、多噻吡化物、甲氣噻吡化物等）、抗醛固酮製劑（例如，螺旋內酯固醇（spironolactone）、三胺喋呤（triamterene）等）、碳酸酐酶抑制劑（例如，乙醯唑胺（acetazolamide）等）、氯苯磺醯胺製劑（例如，氯噻酮（chlortalidone）、倍可降（mefruside）、達帕胺（indapamide）等）、阿佐西邁（azosemide）、異山梨糖醇[ 51

(isosorbide)、利尿酸(ethacrynic acid)、皮瑞塔耐(piretanide)、丁苯氧酸(bumetanide)、利尿磺胺(furosemide)等。

可作為抗血栓劑者有，例如：肝素（例如，肝素鈉、肝素鈣、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、達特杷寧鈉(dalteparin sodium))、殺鼠靈(warfarins)(例如，殺鼠靈鉀)、抗凝血酶藥物（例如，阿拉加本(aragatroban)、達比加群酯(dabigatran))、Fxa 抑制劑（例如，利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依杜沙班(edoxaban)、YM150，及 WO02/06234、WO2004/048363、WO2005/030740、WO2005/058823 或 WO2005/113504 中所描述的化合物)、血栓溶解劑（例如，尿激酶、替索激酶(tisokinase)、阿替普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、蒙替普酶(montepase)、帕米替普酶(pamiteplase))、血小板凝集抑制劑（例如，得泰寧(ticlopidine)鹽酸鹽、西羅塔唑(cilostazol)、氯格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、E5555、SHC530348、西羅塔唑、廿六碳五烯酸乙酯、貝拉普洛鈉(beraprost sodium)、莎波酸酯(sarpogrelate)鹽酸鹽)等。

當本發明固態製劑與併用藥物組合使用時，彼等之投予時間並未受限，且彼等可同時投予至投予標的，或以錯開方式投予。

此外，本發明固態製劑與併用藥物可呈分離製劑投予；以含有本發明固態製劑與併用藥物之單一製劑投予。



併用藥物之劑量可根據各藥物之臨床使用劑量適當決定。本發明固態製劑與併用藥物之混合比率，可根據投與標的、投與途徑、目標疾病、症狀、組合物等適當予以決定。例如，當投予標的為人類時，每 1 重量份本發明固態製劑可使用 0.01 至 100 重量份之併用藥物。

以此方式使用之併用藥物，提供下述優越效果：

1) 促進本發明固態製劑或併用藥物之作用的效果(藥劑作用之協同效果)；

2) 降低本發明固態製劑或併用藥物之劑量的效果(相較於單一投予，藥劑劑量減少之效果)；

3) 減輕本發明固態製劑或併用藥物之副作用(secondary action)的效果；等等。

本發明亦提供促進下列者之溶解性質的方法及安定下列者的方法：式(I)所示之化合物或其鹽及/或鈣拮抗劑，其係包含在含有添加糖醇之固體製劑中。根據本發明，固體製劑中的式(I)所示之化合物或其鹽之溶解性質有顯著的改善。

### 實施例

後文中將參照實施例、試驗實施例更詳細地說明本發明，惟彼等並不會對本發明構成限制。

下述實施例、試驗實施例中，非屬活性成分的組成(添加劑)，可使用與日本藥典第 15 版(Japanese Pharmacopoeia 15th Edition)、日本醫藥品集(the Japanese Pharmacopoeia Japanese Pharmaceutical Codex)或日本醫藥賦形劑 2003 SI

( Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 ) 相容之產品。

下列實施例中，使用化合物 A 或化合物 B 作為上述式 (I) 所示之化合物或其鹽。

### 實施例 1

表 1

每份製劑 ( 130mg ) 的組成

化合物 A	8 mg
苯磺酸氨氯地平	6.93 mg ( 氨氯地平 , 5 mg )
D-甘露糖醇	82.754 mg
微晶纖維素	20 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 6000	1.8 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	5.6 mg
硬脂酸鎂	0.9 mg
紅色氧化鐵	0.016 mg
總計	130 mg

(1) 將羥丙基纖維素 (720.0 g) 及 macrogol 6000 (324.0 g) 溶於純水 (9000 g) 中，以獲得黏結液 I。將紅色氧化鐵 (2.880 g) 分散於純水 (2880 g) 中以獲得分散液 I。混合黏結液 I、分散液 I 及純水 (720.0 g) 以獲得黏結液 II。於流體化床粒化機 (FD-S2, POWREX Co., Ltd.) 中將苯磺酸氨氯地平 (1253 g)、化合物 A (1449 g)、D-甘露糖醇 (14880 g) 及微晶纖維素 (3600 g) 均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 II，接著乾燥以獲得粒劑。於篩分研磨機 ( P-3, Showa

Kagakuikai Co., Ltd.) 中，將所得粒劑的一部分以 1.5 mm  $\phi$  沖孔篩板研磨，以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯羧甲基纖維素鈉(1848 g)及硬脂酸鎂(297.0 g)加至所得經研磨之粒劑(40760 g (2 批))，於滾筒混合機(TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho)中以 7.0 mm 沖孔直徑打錠(打錠壓力：10kN，每錠重：130 mg)以獲得如表 1 所示之組成的素錠劑 (plain tablet)。

## 實施例 2

### 表 2

每份製劑 (130mg) 的組成

化合物 A	8 mg
苯磺酸氫氯地平	6.93 mg (氫氯地平，5 mg)
D-甘露糖醇	82.705 mg
微晶纖維素	20 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 6000	1.8 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	5.6 mg
硬脂酸鎂	0.9 mg
紅色氧化鐵	0.065 mg
總計	130 mg

[ S ]

(1) 將羥丙基纖維素(720.0 g)及 macrogol 6000 (324.0 g)溶於純水(9900 g)中以獲得黏結液 I。將紅色氧化鐵(11.70 g)分散於純水(1800 g)中以獲得分散液 I。混合黏結液 I、分散液 I 及純水(540.0 g)以獲得黏結液 II。於流體化床粒化機(FD-S2, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氯地平(1253 g)、化合物 A(1449 g)、D-甘露醇(14870 g)及微晶纖維素(3600 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 II，接著乾燥以獲得粒劑。於篩分研磨機 (P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 中，將所得粒劑的一部分以 1.5 mm  $\phi$  沖孔篩板研磨，以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯羧甲基纖維素鈉(1848 g)及硬脂酸鎂(297.0 g)加至所得經研磨之粒劑(40760 g (2 批))，於滾筒混合機(TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho)中以 8.5 mm 長直徑沖孔及 5.0 mm 短直徑沖孔打錠(打錠壓力：8kN，每錠重：130 mg)以獲得如表 2 所示之組成的素錠劑。

### 實施例 3

#### 表 3

每份製劑 (130mg) 的組成

化合物 A	8 mg
苯磺酸氨氯地平	3.47 mg

	(氬氬地平, 2.5 mg)
D-甘露糖醇	86.165 mg
微晶纖維素	20 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 6000	1.8 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	5.6 mg
硬脂酸鎂	0.9 mg
紅色氧化鐵	0.065 mg
總計	130 mg

(1) 將羥丙基纖維素(720.0 g)及 macrogol 6000 (324.0 g)溶於純水(9900 g)中以獲得黏結液 I。將紅色氧化鐵(11.70 g)分散於純水(1800 g)中以獲得分散液 I。混合黏結液 I、分散液 I 及純水(540.0 g)以獲得黏結液 II。於流體化床粒化機(FD-S2, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氬氬地平(627.7 g)、化合物 A(1449 g)、D-甘露糖醇(15550 g)及微晶纖維素(3600 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 II，接著乾燥以獲得粒劑。於篩分研磨機 (P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 中，將所得粒劑的一部分以 1.5 mm  $\phi$  沖孔篩板研磨，以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯羧甲基纖維素鈉(1848 g)及硬脂酸鎂(297.0 g)加至所得經研磨之粒劑(40760 g (2 批))，於滾筒混合機(TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機 (AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho) 中以 8.5 mm 長直徑沖孔及 5.0 mm 短直徑沖孔打錠(打錠壓力：8kN，每錠重：130 mg)以獲得如表 3 所示之組成的素錠劑。

#### 實施例 4

表 4

每份製劑 (130mg) 的組成

化合物 A	4 mg
苯磺酸氨氣地平	6.93 mg (氨氣地平，5 mg)
D-甘露糖醇	86.705 mg
微晶纖維素	20 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 6000	1.8 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	5.6 mg
硬脂酸鎂	0.9 mg
紅色氧化鐵	0.065 mg
總計	130 mg

(1) 將羥丙基纖維素(720.0 g)及 macrogol 6000 (324.0 g)溶於純水(9900 g)中以獲得黏結液 I。將紅色氧化鐵(11.70 g)分散於純水(1800 g)中以獲得分散液 I。混合黏結液 I、分散液 I 及純水(540.0 g)以獲得黏結液 II。於流體化床粒化機 (FD-S2, POWREX Co., Ltd.) 中將苯磺酸氨氣地平

(1253 g)、化合物 A(724.3 g)、D-甘露醇(15600 g)及微晶纖維素(3600 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 II，接著乾燥以獲得粒劑。於篩分研磨機 ( P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd. ) 中，將所得粒劑的一部分以 1.5 mm  $\phi$  沖孔篩板研磨，以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯羧甲基纖維素鈉(1848 g)及硬脂酸鎂(297.0 g)加至所得經研磨之粒劑(40760 g (2 批))，於滾筒混合機(TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho)中以 7 mm 直徑沖孔打錠(打錠壓力：10kN，每錠重：130 mg)以獲得如表 4 所示之組成的素錠劑。

### 實施例 5

#### 表 5

每份製劑 (130mg) 的組成

化合物 A	4 mg
苯磺酸氬氯地平	3.47 mg (氬氯地平，2.5 mg)
D-甘露糖醇	90.165 mg
微晶纖維素	20 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 6000	1.8 mg

[ S ]

交聯羧甲基纖維素鈉	5.6 mg
硬脂酸鎂	0.9 mg
黃色氧化鐵	0.065 mg
總計	130 mg

(1) 將羥丙基纖維素(720.0 g)及 macrogol 6000 (324.0 g)溶於純水(9900 g)中以獲得黏結液 I。將黃色氧化鐵(11.70 g)分散於純水(1800 g)中以獲得分散液 I。混合黏結液 I、分散液 I 及純水(540.0 g)以獲得黏結液 II。於流體化床粒化機(FD-S2, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氣地平(627.7 g)、化合物 A(724.3 g)、D-甘露醇(16200 g)及微晶纖維素(3600 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 II，接著乾燥以獲得粒劑。於篩分研磨機 (P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 中，將所得粒劑的一部分以 1.5 mm  $\phi$  沖孔篩板研磨，以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯羧甲基纖維素鈉(1848 g)及硬脂酸鎂(297.0 g)加至所得經研磨之粒劑(40760 g (2 批))，於滾筒混合機(TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho)中以 7 mm 直徑沖孔打錠(打錠壓力：10kN，每錠重：130 mg)以獲得如表 5 所示之組成的素錠劑。

## 實施例 6

### 表 6



## 每份製劑 (130mg) 的組成

化合物 A	8 mg
苯磺酸氨氯地平	6.93 mg (氨氯地平, 5 mg)
D-甘露糖醇	82.666 mg
微晶纖維素	20 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 6000	1.8 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	5.6 mg
硬脂酸鎂	0.9 mg
紅色氧化鐵	0.104 mg
總計	130 mg

(1) 將羥丙基纖維素(720.0 g)及 macrogol 6000 (324.0 g)溶於純水(9900 g)中以獲得黏結液 I。將紅色氧化鐵(18.72 g)分散於純水(1800 g)中以獲得分散液 I。混合黏結液 I、分散液 I 及純水(540.0 g)以獲得黏結液 II。於流體化床粒化機(FD-S2, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氯地平(1248 g)、化合物 A(1446 g)、D-甘露糖醇(14870 g)及微晶纖維素(3600 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 II，接著乾燥以獲得粒劑。於篩分研磨機 ( P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 中，將所得粒劑的一部分以 1.5 mm  $\phi$  沖孔篩板研磨，以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯羧甲基纖維素鈉(924.0 g)及硬脂酸鎂

(148.5 g)加至所得經研磨之粒劑(20380 g)，於滾筒混合機(TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho)中以以 8.5 mm 長直徑沖孔及 5.0 mm 短直徑沖孔打錠(打錠壓力：8kN，每錠重：130 mg)以獲得如表 6 所示之組成的素錠劑。

### 實施例 7

表 7

每份製劑 (130mg) 的組成

化合物 A	8 mg
苯磺酸氬氫地平	3.47 mg (氬氫地平，2.5 mg)
D-甘露糖醇	86.126 mg
微晶纖維素	20 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 6000	1.8 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	5.6 mg
硬脂酸鎂	0.9 mg
黃色氧化鐵	0.104 mg
總計	130 mg

(1) 將羥丙基纖維素(720.0 g)及 macrogol 6000 (324.0 g)溶於純水(9900 g)中以獲得黏結液 I。將黃色氧化鐵(18.72

g)分散於純水(1800 g)中以獲得分散液 I。混合黏結液 I、分散液 I 及純水(540.0 g)以獲得黏結液 II。於流體化床粒化機(FD-S2, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氣地平(625.2 g)、化合物 A(1446 g)、D-甘露醇(15500 g)及微晶纖維素(3600 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 II，接著乾燥以獲得粒劑。於篩分研磨機(P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中，將所得粒劑的一部分以 1.5 mm  $\phi$  沖孔篩板研磨，以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯羧甲基纖維素鈉(924.0 g)及硬脂酸鎂(148.5 g)加至所得經研磨之粒劑(20380 g)，於滾筒混合機(TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho)中以 8.5 mm 長直徑沖孔及 5.0 mm 短直徑沖孔打錠(打錠壓力：8kN，每錠重：130 mg)以獲得如表 7 所示之組成的素錠劑。

### 實施例 8

#### 表 8

每份製劑 (130mg) 的組成

化合物 A	8 mg
苯磺酸氨氣地平	6.93 mg (氨氣地平, 5 mg)
D-甘露糖醇	83.166 mg

微晶纖維素	20 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 6000	1.3 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	5.6 mg
硬脂酸鎂	0.9 mg
紅色氧化鐵	0.104 mg
總計	130 mg

(1) 將羥丙基纖維素(144.0 g)溶於純水(1980 g)中以獲得黏結液 I。將黃色氧化鐵(3.744 g)分散於純水(360.0 g)中以獲得分散液 I。混合黏結液 I、分散液 I 及純水(108.0 g)以獲得黏結液 II。將 macrogol 6000 (4.680 g)溶於黏結液 II(259.6 g)中以獲得黏結液 III。於流體化床粒化機(Lab-1, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氫氯地平(24.95 g)、化合物 A(28.80 g)、D-甘露醇(299.4 g)及微晶纖維素(72.00 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 III，接著乾燥以獲得粒劑。以篩網(16 篩孔)將所得粒劑的一部分過篩以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯羧甲基纖維素鈉(16.80 g)及硬脂酸鎂(2.700 g)加至所得經研磨之粒劑(370.5 g)，於聚乙烯袋(4.9 L)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(Correct 19K, Kikusui Seisakusho)中以以 8.5 mm 長直徑沖孔及 5.0 mm 短直徑沖孔打錠(打錠壓力：7.5kN，每錠重：130 mg)以獲

得如表 8 所示之組成的素錠劑。

### 實施例 9

表 9

每份製劑 (130mg) 的組成

化合物 A	8 mg
苯磺酸氨氯地平	6.93 mg (氨氯地平, 5 mg)
D-甘露糖醇	80.566 mg
微晶纖維素	20 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 6000	3.9 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	5.6 mg
硬脂酸鎂	0.9 mg
紅色氧化鐵	0.104 mg
總計	130 mg

(1) 將羥丙基纖維素(144.0 g)溶於純水(1980 g)中以獲得黏結液 I。將紅色氧化鐵(3.744 g)分散於純水(360.0 g)中以獲得分散液 I。混合黏結液 I、分散液 I 及純水(108.0 g)以獲得黏結液 II。將 macrogol 6000 (14.04 g)溶於黏結液 II(259.6 g)中以獲得黏結液 III。於流體化床粒化機(Lab-1, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氯地平(24.95 g)、化合物 A(28.80 g)、D-甘露糖醇(290.0 g)及微晶纖維素(72.00 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 III，接著乾燥以獲得粒

劑。以篩網（16 篩孔）將所得粒劑的一部分過篩以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯羧甲基纖維素鈉(16.80 g)及硬脂酸鎂(2.700 g)加至所得經研磨之粒劑(370.5 g)，於聚乙烯袋(4.9 L)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(Correct 19K, Kikusui Seisakusho)中以以 8.5 mm 長直徑沖孔及 5.0 mm 短直徑沖孔打錠(打錠壓力：7.5kN，每錠重：130 mg)以獲得如表 9 所示之組成的素錠劑。

### 實施例 10

表 10

每份製劑（130mg）的組成

化合物 A	8 mg
苯磺酸氬氫地平	6.93 mg (氬氫地平，5 mg)
D-甘露糖醇	77.966 mg
微晶纖維素	20 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 6000	6.5 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	5.6 mg
硬脂酸鎂	0.9 mg
紅色氧化鐵	0.104 mg
總計	130 mg

(1) 將羥丙基纖維素(144.0 g)溶於純水(1980 g)中以獲得黏結液 I。將紅色氧化鐵(3.744 g)分散於純水(360.0 g)中以獲得分散液 I。混合黏結液 I、分散液 I 及純水(108.0 g)以獲得黏結液 II。將 macrogol 6000 (23.40 g)溶於黏結液 II(259.6 g)中以獲得黏結液 III。於流體化床粒化機(Lab-1, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氯地平(24.95 g)、化合物 A(28.80 g)、D-甘露醇(280.7 g)及微晶纖維素(72.00 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 III，接著乾燥以獲得粒劑。以篩網(16 篩孔)將所得粒劑的一部分過篩以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯羧甲基纖維素鈉(16.80 g)及硬脂酸鎂(2.700 g)加至所得經研磨之粒劑(370.5 g)，於聚乙烯袋(4.9 L)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(Correct 19K, Kikusui Seisakusho)中以以 8.5 mm 長直徑沖孔及 5.0 mm 短直徑沖孔打錠(打錠壓力：7.5kN，每錠重：130 mg)以獲得如表 10 所示之組成的素錠劑。

### 實施例 11

表 11

每份製劑(130mg)的組成

化合物 A	8 mg
苯磺酸氨氯地平	6.93 mg (氨氯地平，5 mg)

D-甘露糖醇	74.066 mg
微晶纖維素	20 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 6000	10.4 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	5.6 mg
硬脂酸鎂	0.9 mg
紅色氧化鐵	0.104 mg
總計	130 mg

(1) 將羥丙基纖維素(144.0 g)溶於純水(1980 g)中以獲得黏結液 I。將紅色氧化鐵(3.744 g)分散於純水(360.0 g)中以獲得分散液 I。混合黏結液 I、分散液 I 及純水(108.0 g)以獲得黏結液 II。將 macrogol 6000 (37.44 g)溶於黏結液 II(259.6 g)中以獲得黏結液 III。於流體化床粒化機(Lab-1, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氣地平(24.95 g)、化合物 A(28.80 g)、D-甘露糖醇(266.6 g)及微晶纖維素(72.00 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 III，接著乾燥以獲得粒劑。以篩網(16 篩孔)將所得粒劑的一部分過篩以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯羧甲基纖維素鈉(16.80 g)及硬脂酸鎂(2.700 g)加至所得經研磨之粒劑(370.5 g)，於聚乙烯袋(4.9 L)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(Correct 19K, Kikusui Seisakusho)中以以 8.5 mm 長直徑沖孔及 5.0 mm



短直徑沖孔打錠(打錠壓力：7.5kN，每錠重：130 mg)以獲得如表 11 所示之組成的素錠劑。

### 實施例 12

表 12

每份製劑 (135mg) 的組成

化合物 B	40 mg
苯磺酸氬氫地平	6.93 mg (氬氫地平，5 mg)
D-甘露糖醇	40.1 mg
微晶纖維素	9.72 mg
羥丙基纖維素	5.2 mg
macrogol 6000	4 mg
交聯聚維酮	9.75 mg
微晶纖維素	13 mg
硬脂酸鎂	1.3 mg
預混合物 I	5 mg
總計	135 mg

(1) 將羥丙基纖維素(208.0 g)及 macrogol 6000 (160.0 g)溶於純水(2392.0 g)中以獲得黏結液。於流體化床粒化機(FD-5S, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氬氫地平(277.2 g)、化合物 B (1605.0 g)、D-甘露糖醇(1599.0 g)及微晶纖維素(388.8 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液，接著乾燥以獲得粒劑。於篩分研磨機 (P-3, Showa Kagakukikai

Co., Ltd.) 中，將所得粒劑的一部分以 1.5 mm  $\phi$  沖孔篩板研磨，以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯聚維酮(331.5 g)、微晶纖維素(442.0 g)及硬脂酸鎂(44.201 g)加至所得經研磨之粒劑(3602.0 g)，於滾筒混合機(TM-15, Suehiro Kakoki co., Ltd.)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(Correct 12HUK, Kikusui Seisakusho)中以 7.0 mm 直徑沖孔打錠(打錠壓力：4kN，每錠重：130 mg)以獲得內核錠劑。

(4) 將預混合物 I (240.4 g)溶於純水(2160.0 g)中以獲得膜衣溶液 (film coating solution)。於膜覆機 (DRC-500, POWREX Co., Ltd.) 中，在內核錠劑(3120.0 g)上均勻噴灑膜衣溶液而形成膜衣，以獲得如表 12 所示之組成的膜衣錠(每錠重：135 mg)。此處，預混合物 I 係預混合的粉末。預混合物 I 的組成如表 12a 所示。

表 12a

預混合物 I 的組成

	重量比
羥丙基甲基纖維素	9.0
macrogol 6000	2.0
二氧化鈦	1.0
黃色氧化鐵	0.2

### 實施例 13

表 13

## 每份製劑 (135mg) 的組成

化合物 B	20 mg
苯磺酸氯氮地平	6.93 mg (氯氮地平, 5 mg)
D-甘露糖醇	60.1 mg
微晶纖維素	9.72 mg
羥丙基纖維素	5.2 mg
macrogol 6000	4 mg
交聯聚維酮	9.75 mg
微晶纖維素	13 mg
硬脂酸鎂	1.3 mg
預混合物 I	5 mg
總計	135 mg

(1) 將羥丙基纖維素(20.80 g)及 macrogol 6000 (16.00 g)溶於純水(239.2 g)中以獲得黏結液。於流體化床粒化機(Lab-1, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氯氮地平(27.72 g)、化合物 B (80.00 g)、D-甘露糖醇(240.4 g)及微晶纖維素(38.88 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液，接著乾燥以獲得粒劑。以篩網(16 篩孔)將所得粒劑的一部分過篩以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯聚維酮(34.13 g)、微晶纖維素(45.50 g)及硬脂酸鎂(4.550 g)加至所得經研磨之粒劑(370.8 g)，於聚乙烯袋(4.9 L)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機 (VEL-5, Kikusui Seisakusho) 中以 7.0 mm 直徑沖孔打錠 (打錠壓力：4kN，每錠重：130 mg) 以獲得內核錠劑。

(4) 將預混合物 I (40.00 g) 溶於純水 (360.0 g) 中以獲得膜衣溶液。於膜覆機 (DRC-200, POWREX Co., Ltd.) 中，在內核錠劑 (200.0 g) 上均勻噴灑膜衣溶液而形成膜衣，以獲得如表 13 所示之組成的膜衣錠 (每錠重：135 mg)。此處，預混合物 I 係預混合的粉末。預混合物 I 的組成物如表 13a 所示。

表 13a

預混合物 I 的組成

	重量比
羥丙基甲基纖維素	9.0
macrogol 6000	2.0
二氧化鈦	1.0
黃色氧化鐵	0.2

實施例 14

表 14

每份製劑 (135mg) 的組成

化合物 B	20 mg
苯磺酸氨氣地平	3.47 mg (氨氣地平，2.5 mg)
D-甘露糖醇	63.56 mg

微晶纖維素	9.72 mg
羥丙基纖維素	5.2 mg
macrogol 6000	4 mg
交聯聚維酮	9.75 mg
微晶纖維素	13 mg
硬脂酸鎂	1.3 mg
預混合物 I	5 mg
總計	135 mg

(1) 將羥丙基纖維素(20.80 g)及 macrogol 6000 (16.00 g)溶於純水(239.2 g)中以獲得黏結液。於流體化床粒化機(Lab-1, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氣地平(13.88 g)、化合物 B (80.00 g)、D-甘露醇(254.2 g)及微晶纖維素(38.88 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液，接著乾燥以獲得粒劑。以篩網(16 篩孔)將所得粒劑的一部分過篩以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯聚維酮(34.13 g)、微晶纖維素(45.50 g)及硬脂酸鎂(4.550 g)加至所得經研磨之粒劑(370.8 g)，於聚乙烯袋(4.9 L)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(VEL-5, Kikusui Seisakusho)中以 7.0 mm 直徑沖孔打錠(打錠壓力：4kN，每錠重：130 mg)以獲得內核錠劑。

(4) 將預混合物 I (40.00 g)溶於純水(360.0 g)中以獲得膜衣溶液。於膜覆機(DRC-200, POWREX Co., Ltd.)中，

在內核錠劑(200.0 g)上均勻噴灑膜衣溶液而形成膜衣，以獲得如表 14 所示之組成的膜衣錠(每錠重：135 mg)。

### 實施例 15

表 15

每份製劑 (135.154mg) 的組成

化合物 B	10 mg
苯磺酸氨氯地平	3.465 mg (氨氯地平，2.5 mg)
D-甘露糖醇	83.535 mg
微晶纖維素	13 mg
羥丙基纖維素	3.9 mg
macrogol 6000	1.8 mg
低取代之羥丙基纖維素	13 mg
硬脂酸鎂	1.3 mg
交聯聚維酮	3.829 mg
二氧化鈦	0.512 mg
macrogol 6000	0.768 mg
紅色氧化鐵	0.011 mg
黃色氧化鐵	0.034 mg
總計	135.154 mg

(1) 將羥丙基纖維素(35.10 g)及 macrogol 6000 (16.20 g)溶於純水(403.7 g)中以獲得黏結液。於流體化床粒化機(Lab-1, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氯地平(10.40

g)、化合物 B (30.00 g)、D-甘露醇(250.6 g)及微晶纖維素(39.00 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液，接著乾燥以獲得粒劑。以篩網(16 篩孔)將所得粒劑的一部分過篩以製得經研磨之粒劑。

(2) 將低取代之羥丙基纖維素(32.50 g)及硬脂酸鎂(3.250 g)加至所得經研磨之粒劑(289.3 g)，於聚乙烯袋(4.9 L)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(VEL-5, Kikusui Seisakusho)中以 6.5 mm 直徑沖孔打錠(打錠壓力：5kN，每錠重：130 mg)以獲得內核錠劑。

(4) 將交聯聚維酮(57.44 g)及 macrogol 6000 (11.52 g)溶於純水(375.0 g)中以獲得膜衣溶液 I。將二氧化鈦(7.680 g)、紅色氧化鐵(0.1650 g)及黃色氧化鐵(0.5100 g)分散於純水(330.0 g)中以獲得分散液 I。混合膜衣溶液 I、分散液 I 及純水(68.25 g)以獲得膜衣溶液 II。於膜覆機(DRC-200, POWREX Co., Ltd.)中，在內核錠劑(120.0 g)上均勻噴灑膜衣溶液 II 而形成膜衣，以獲得如表 15 所示之組成的膜衣錠(每錠重：135.154 mg)。

## 實施例 16

表 16

每份製劑 (135.154mg) 的組成

化合物 B	10 mg
苯磺酸氫氯地平	6.93 mg

	(氬氣地平, 5 mg)
D-甘露糖醇	80.07 mg
微晶纖維素	13 mg
羥丙基纖維素	3.9 mg
macrogol 6000	1.8 mg
低取代之羥丙基纖維素	13 mg
硬脂酸鎂	1.3 mg
交聯聚維酮	3.829 mg
二氧化鈦	0.512 mg
macrogol 6000	0.768 mg
紅色氧化鐵	0.011 mg
黃色氧化鐵	0.034 mg
總計	135.154 mg

(1) 將羥丙基纖維素(35.10 g)及 macrogol 6000 (16.20 g)溶於純水(403.7 g)中以獲得黏結液。於流體化床粒化機(Lab-1, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氬氣地平(20.79 g)、化合物 B (30.00 g)、D-甘露糖醇(240.2 g)及微晶纖維素(39.00 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液，接著乾燥以獲得粒劑。以篩網(16 篩孔)將所得粒劑的一部分過篩以製得經研磨之粒劑。

(2) 將低取代之羥丙基纖維素(32.50 g)及硬脂酸鎂(3.250 g)加至所得經研磨之粒劑(289.3 g)，於聚乙烯袋(4.9 L)中混合，以獲得混合粒劑。



(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(VEL-5, Kikusui Seisakusho)中以 6.5 mm 直徑沖孔打錠(打錠壓力：5kN，每錠重：130 mg)以獲得內核錠劑。

(4) 將交聯聚維酮(57.44 g)及 macrogol 6000 (11.52 g) 溶於純水(375.0 g)中以獲得膜衣溶液 I。將二氧化鈦(7.680 g)、紅色氧化鐵(0.1650 g)及黃色氧化鐵(0.5100 g)分散於純水(330.0 g)中以獲得分散液 I。混合膜衣溶液 I、分散液 I 及純水(68.25 g)以獲得膜衣溶液 II。於膜覆機 (DRC-200, POWREX Co., Ltd.) 中，在內核錠劑(120.0 g)上均勻噴灑膜衣溶液 II 而形成膜衣，以獲得如表 16 所示之組成的膜衣錠(每錠重：135.154 mg)。

#### 實施例 17

表 17

每份製劑 (135.119mg) 的組成

化合物 B	20 mg
苯磺酸氫氯地平	3.465 mg (氫氯地平，2.5 mg)
D-甘露糖醇	73.535 mg
微晶纖維素	13 mg
羥丙基纖維素	3.9 mg
macrogol 6000	1.8 mg
低取代之羥丙基纖維素	13 mg
硬脂酸鎂	1.3 mg

[ S ]

交聯聚維酮	3.829 mg
二氧化鈦	0.512 mg
macrogol 6000	0.768 mg
紅色氧化鐵	0.01 mg
總計	135.119 mg

(1) 將羥丙基纖維素(35.10 g)及 macrogol 6000 (16.20 g)溶於純水(403.7 g)中以獲得黏結液。於流體化床粒化機(Lab-1, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氣地平(10.40 g)、化合物 B (60.00 g)、D-甘露醇(220.6 g)及微晶纖維素(39.00 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液，接著乾燥以獲得粒劑。以篩網(16 篩孔)將所得粒劑的一部分過篩以製得經研磨之粒劑。

(2) 將低取代之羥丙基纖維素(32.50 g)及硬脂酸鎂(3.250 g)加至所得經研磨之粒劑(289.3 g)，於聚乙烯袋(4.9 L)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(VEL-5, Kikusui Seisakusho)中以 6.5 mm 直徑沖孔打錠(打錠壓力：5kN，每錠重：130 mg)以獲得內核錠劑。

(4) 將交聯聚維酮(57.44 g)及 macrogol 6000 (11.52 g)溶於純水(375.0 g)中以獲得膜衣溶液 I。將二氧化鈦(7.680 g)及紅色氧化鐵(0.1500 g)分散於純水(330.0 g)中以獲得分散液 I。混合膜衣溶液 I、分散液 I 及純水(68.25 g)以獲得膜衣溶液 II。於膜覆機(DRC-200, POWREX Co., Ltd.)中，在內核錠劑(120.0 g)上均勻噴灑膜衣溶液 II 而形成膜衣，

以獲得如表 17 所示之組成的膜衣錠(每錠重:135.119 mg)。

### 實施例 18

表 18

每份製劑 (135.119mg) 的組成

化合物 B	20 mg
苯磺酸氨氣地平	6.93 mg (氨氣地平, 5 mg)
D-甘露糖醇	70.07 mg
微晶纖維素	13 mg
羥丙基纖維素	3.9 mg
macrogol 6000	1.8 mg
低取代之羥丙基纖維素	13 mg
硬脂酸鎂	1.3 mg
交聯聚維酮	3.829 mg
二氧化鈦	0.512 mg
macrogol 6000	0.768 mg
紅色氧化鐵	0.01 mg
總計	135.119 mg

(1) 將羥丙基纖維素(35.10 g)及 macrogol 6000 (16.20 g)溶於純水(403.7 g)中以獲得黏結液。於流體化床粒化機(Lab-1, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氣地平(20.79 g)、化合物 B (60.00 g)、D-甘露糖醇(210.2 g)及微晶纖維素(39.00 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液，接著乾

燥以獲得粒劑。以篩網（16 篩孔）將所得粒劑的一部分過篩以製得經研磨之粒劑。

(2) 將低取代之羥丙基纖維素(32.50 g)及硬脂酸鎂(3.250 g)加至所得經研磨之粒劑(289.3 g)，於聚乙烯袋(4.9 L)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(VEL-5, Kikusui Seisakusho)中以 6.5 mm 直徑沖孔打錠(打錠壓力：5kN，每錠重：130 mg)以獲得內核錠劑。

(4) 將交聯聚維酮(57.44 g)及 macrogol 6000 (11.52 g) 溶於純水(375.0 g)中以獲得膜衣溶液 I。將二氧化鈦(7.680 g)及紅色氧化鐵(0.1500 g)分散於純水(330.0 g)中以獲得分散液 I。混合膜衣溶液 I、分散液 I 及純水(68.25 g)以獲得膜衣溶液 II。於膜覆機(DRC-200, POWREX Co., Ltd.)中，在內核錠劑(120.0 g)上均勻噴灑膜衣溶液 II 而形成膜衣，以獲得如表 18 所示之組成的膜衣錠(每錠重：135.119 mg)。

### 實施例 19

表 19

每份製劑 (135.155mg) 的組成

化合物 B	40 mg
苯磺酸氬氫地平	3.465 mg (氬氫地平，2.5 mg)
D-甘露糖醇	53.535 mg
微晶纖維素	13 mg

羥丙基纖維素	3.9 mg
macrogol 6000	1.8 mg
低取代之羥丙基纖維素	13 mg
硬脂酸鎂	1.3 mg
交聯聚維酮	3.829 mg
二氧化鈦	0.512 mg
macrogol 6000	0.768 mg
黃色氧化鐵	0.046 mg
總計	135.155 mg

(1) 將羥丙基纖維素(35.10 g)及 macrogol 6000 (16.20 g)溶於純水(403.7 g)中以獲得黏結液。於流體化床粒化機(Lab-1, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氫氯地平(10.40 g)、化合物 B (120.0 g)、D-甘露醇(160.6 g)及微晶纖維素(39.00 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液，接著乾燥以獲得粒劑。以篩網(16 篩孔)將所得粒劑的一部分過篩以製得經研磨之粒劑。

(2) 將低取代之羥丙基纖維素(32.50 g)及硬脂酸鎂(3.250 g)加至所得經研磨之粒劑(289.3 g)，於聚乙烯袋(4.9 L)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(VEL-5, Kikusui Seisakusho)中以 6.5 mm 直徑沖孔打錠(打錠壓力：5kN，每錠重：130 mg)以獲得內核錠劑。

(4) 將交聯聚維酮(57.44 g)及 macrogol 6000 (11.52 g)

溶於純水(375.0 g)中以獲得膜衣溶液 I。將二氧化鈦(7.680 g)及黃色氧化鐵(0.6900 g)分散於純水(330.0 g)中以獲得分散液 I。混合膜衣溶液 I、分散液 I 及純水(68.25 g)以獲得膜衣溶液 II。於膜覆機(DRC-200, POWREX Co., Ltd.)中，在內核錠劑(120.0 g)上均勻噴灑膜衣溶液 II 而形成膜衣，以獲得如表 19 所示之組成的膜衣錠(每錠重:135.155 mg)。

### 實施例 20

表 20

每份製劑 (135.155mg) 的組成

化合物 B	40 mg
苯磺酸氨氣地平	6.93 mg (氨氣地平, 5 mg)
D-甘露糖醇	50.07 mg
微晶纖維素	13 mg
羥丙基纖維素	3.9 mg
macrogol 6000	1.8 mg
低取代之羥丙基纖維素	13 mg
硬脂酸鎂	1.3 mg
交聯聚維酮	3.829 mg
二氧化鈦	0.512 mg
macrogol 6000	0.768 mg
黃色氧化鐵	0.046 mg
總計	135.155 mg

(1) 將羥丙基纖維素(35.10 g)及 macrogol 6000 (16.20 g)溶於純水(403.7 g)中以獲得黏結液。於流體化床粒化機(Lab-1, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氣地平(20.79 g)、化合物 B (120.0 g)、D-甘露醇(150.2 g)及微晶纖維素(39.00 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液，接著乾燥以獲得粒劑。以篩網(16 篩孔)將所得粒劑的一部分過篩以製得經研磨之粒劑。

(2) 將低取代之羥丙基纖維素(32.50 g)及硬脂酸鎂(3.250 g)加至所得經研磨之粒劑(289.3 g)，於聚乙烯袋(4.9 L)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(VEL-5, Kikusui Seisakusho)中以 7.0 mm 直徑沖孔打錠(打錠壓力：5kN，每錠重：130 mg)以獲得內核錠劑。

(4) 將交聯聚維酮(57.44 g)及 macrogol 6000 (11.52 g)溶於純水(375.0 g)中以獲得膜衣溶液 I。將二氧化鈦(7.680 g)及黃色氧化鐵(0.6900 g)分散於純水(330.0 g)中以獲得分散液 I。混合膜衣溶液 I、分散液 I 及純水(68.25 g)以獲得膜衣溶液 II。於膜覆機(DRC-200, POWREX Co., Ltd.)中，在內核錠劑(120.0 g)上均勻噴灑膜衣溶液 II 而形成膜衣，以獲得如表 20 所示之組成的膜衣錠(每錠重：135.155 mg)。

## 實施例 21

### 表 21

每份製劑 (260 mg) 的組成

化合物 A	8 mg
苯磺酸氨氯地平	6.93 mg (氨氯地平, 5 mg)
D-甘露糖醇	92.554 mg
微晶纖維素	20 mg
乳糖水合物	89.384 mg
玉米澱粉	20 mg
交聯聚維酮	4 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 6000	2.6 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	11.2 mg
硬脂酸鎂	1.3 mg
紅色氧化鐵	0.032 mg
總計	260 mg

(1) 將交聯聚維酮(720.0 g)溶於純水(9000 g)中以獲得黏結液 I。將紅色氧化鐵(2.880 g)分散於純水(2880 g)中以獲得分散液 I。將分散液 I 及純水(720.0 g)混合於黏結液 I 中以獲得黏結液 II。於流體化床粒化機(FD-S2, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氯地平(1249 g)、D-甘露糖醇(16660 g)及微晶纖維素(3600 g)均勻地混合,粒化混合物並噴塗黏結液 II,接著乾燥以獲得粒劑。於篩分研磨機(P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中,將所得粒劑的一部分以 1.5 mm  $\phi$  沖孔篩板研磨,以製得經研磨之粒劑 I。



(2) 將羥丙基纖維素(720.0 g)及 macrogol 6000 (468.0 g)溶於純水(9000 g)中以獲得黏結液 III。將紅色氧化鐵(2.880 g)分散於純水(2880 g)中以獲得分散液 II。將分散液 II 及純水(720.0 g)混合於黏結液 III 中以獲得黏結液 IV。於流體化床粒化機(FD-S2, POWREX Co., Ltd.)中將化合物 A(1436 g)、乳糖水合物(16090 g)及玉米澱粉(3600 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 IV，接著乾燥以獲得粒劑。於篩分研磨機(P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中，將所得粒劑的一部分以 1.5 mm  $\phi$  沖孔篩板研磨，以製得經研磨之粒劑 II。

(3) 將交聯羧甲基纖維素鈉(1848 g)及硬脂酸鎂(214.5 g)加至所得經研磨之粒劑 I (20380 g)及經研磨之粒劑 II (20460 g)，於滾筒混合機(TM20-0-0, Suehiro Kakoki Co., Ltd.)中混合，以獲得混合粒劑。

(4) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho)中以 8.5 mm 直徑沖孔打錠(打錠壓力：10kN，每錠重：260 mg)以獲得如表 21 所示之組成的素錠劑。

## 實施例 22

### 表 22

每份製劑 (260 mg) 的組成

化合物 A	8 mg
苯磺酸氬氯地平	6.93 mg

	(氬氣地平, 5 mg)
D-甘露糖醇	92.554 mg
微晶纖維素	20 mg
乳糖水合物	89.384 mg
玉米澱粉	20 mg
交聯聚維酮	4 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 6000	2.6 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	5.6 mg
羧甲基纖維素鈣	5.6 mg
硬脂酸鎂	1.3 mg
紅色氧化鐵	0.032 mg
總計	260 mg

(1) 將交聯聚維酮(720.0 g)溶於純水(9000 g)中以獲得黏結液 I。將紅色氧化鐵(2.880 g)分散於純水(2880 g)中以獲得分散液 I。混合黏結液 I、分散液 I 及純水(720.0 g)以獲得黏結液 II。於流體化床粒化機(FD-S2, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氬氣地平(1249 g)、D-甘露糖醇(16660 g)及微晶纖維素(3600 g)均勻地混合,粒化混合物並噴塗黏結液 II, 接著乾燥以獲得粒劑。於篩分研磨機(P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中, 將所得粒劑的一部分以 1.5 mm  $\phi$  沖孔篩板研磨, 以製得經研磨之粒劑 I。

(2) 將交聯羧甲基纖維素鈉(924.0 g)及硬脂酸鎂

(148.5 g)加至所得經研磨之粒劑 I (20380 g)，於滾筒混合機(TM-60, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中混合，以獲得混合粒劑 I。

(3) 將羥丙基纖維素(720.0 g)及 macrogol 6000 (468.0 g)溶於純水(9000 g)中以獲得黏結液 III。將紅色氧化鐵(2.880 g)分散於純水(2880 g)中以獲得分散液 II。將分散液 II 及純水(720.0 g)混合於黏結液 III 中以獲得黏結液 IV。於流體化床粒化機(FD-S2, POWREX Co., Ltd.)中將化合物 A(1436 g)、乳糖水合物(16090 g)及玉米澱粉(3600 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 IV，接著乾燥以獲得粒劑。於篩分研磨機(P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中，將所得粒劑的一部分以 1.5 mm  $\phi$  沖孔篩板研磨，以製得經研磨之粒劑 II。

(4) 將羧甲基纖維素鈣(924.0 g)及硬脂酸鎂(66.00 g)加至所得經研磨之粒劑 II (20460 g)，於滾筒混合機(TM-60, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中混合，以獲得混合粒劑 II。

(5) 如上所獲之混合粒劑 I(130 mg)及混合粒劑 II(130 mg)，於旋轉打錠機(HT-CVX54LS-UW/C&3L, HATA IRON WORKS Co., Ltd.)中以 8.5 mm 直徑沖孔打錠(打錠壓力：9kN，每錠重：260 mg)以獲得如表 22 所示之組成的多層素錠劑。

### 實施例 23

#### 表 23

每份製劑 (239 mg) 的組成

[ S ]

化合物 B	40 mg
乳糖水合物	29.3 mg
玉米澱粉	13 mg
微晶纖維素	13 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 6000	4 mg
低取代之羥丙基纖維素	13 mg
微晶纖維素	13 mg
硬脂酸鎂	0.7 mg
苯磺酸氨氣地平	6.93 mg (氨氣地平, 5 mg)
D-甘露糖醇	68.94 mg
微晶纖維素	15.33 mg
羥丙基纖維素	3.1 mg
羧甲基纖維素鈣	5 mg
硬脂酸鎂	0.7 mg
預混合物 I	9 mg
總計	239 mg

(1) 將羥丙基纖維素(155.0 g)溶於純水(1395.0 g)中以獲得黏結液 I。於流體化床粒化機(FD-5S, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氣地平(346.7 g)、D-甘露糖醇(2447.0 g)及微晶纖維素(766.7 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 I，接著乾燥以獲得具苯磺酸氨氣地平層之粒劑。於篩分研磨機 (P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 中，將所得

粒劑的一部分以 1.5 mm  $\phi$  沖孔篩板研磨，以獲得苯磺酸氫氯地平層之經研磨粒劑。

(2) 將羥丙基纖維素(280.1 g)及 macrogol 6000 (280.0 g)溶於純水(2520.2 g)中以獲得黏結液 II。於流體化床粒化機(FD-5S, POWREX Co., Ltd.)中將化合物 B (2808.4 g)、乳糖水合物(2043.5 g)、玉米澱粉(910.3 g)及微晶纖維素(910.2 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 II，接著乾燥以獲得化合物 B 層之粒劑。於篩分研磨機(P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中，將所得粒劑的一部分以 1.5 mm  $\phi$  沖孔篩板研磨，以獲得化合物 B 層之經研磨粒劑。

(3) 將羧甲基纖維素鈣(200.0 g)及硬脂酸鎂(28.000 g)加至所得苯磺酸氫氯地平層之經研磨粒劑(3772.0 g)，於滾筒混合機(TM-15, Suehiro Kakoki co., Ltd.)中混合，以獲得苯磺酸氫氯地平層之混合粒劑。

(4) 將低取代之羥丙基纖維素(455.0 g)、微晶纖維素(455.1 g)及硬脂酸鎂(24.53 g)加至所得化合物 B 層之經研磨粒劑(3616.1 g)，於滾筒混合機(TM-15, Suehiro Kakoki co., Ltd.)中混合，以獲得化合物 B 層之混合粒劑。

(5) 如上所獲之苯磺酸氫氯地平層之混合粒劑及化合物 B 層之混合粒劑，於旋轉打錠機(HT-X12SS-UW&2L, HATA IRON WORKS Co., Ltd.)中以 8.0 mm 直徑沖孔打錠(打錠壓力：7kN，每錠重：230 mg (苯磺酸氫氯地平層：100 mg；化合物 B 層：130 mg))以獲得多層內核錠劑。

(6) 將預混合物 I (252.0 g)溶於純水(2268.0 g)中以獲[ S ]

得膜衣溶液。於膜覆機(DRC-500, POWREX Co., Ltd.)中，在內核錠劑(3120.0 g)上均勻噴灑膜衣溶液而形成膜衣，以獲得如表 23 所示之組成的膜衣錠(每錠重：239 mg)。此處，預混合物 I 係預混合的粉末。預混合物 I 的組成如表 23a 所示。

表 23a

## 預混合物 I 的組成

	重量比
交聯聚維酮	9.0
macrogol 6000	2.0
二氧化鈦	1.0
黃色氧化鐵	0.2

## 實施例 24

表 24

## 每份製劑 (130mg) 的組成

化合物 A	8 mg
苯磺酸氬氯地平	6.93 mg (氬氯地平, 5 mg)
D-甘露糖醇	82.666 mg
微晶纖維素	20 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 4000	1.8 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	5.6 mg

硬脂酸鎂	0.9 mg
紅色氧化鐵	0.104 mg
總計	130 mg

(1) 將羥丙基纖維素(80.00 g)及 macrogol 4000 (36.00 g)溶於純水(1100 g)中以獲得黏結液 I。將紅色氧化鐵(2.080 g)分散於純水(200.1 g)中以獲得分散液 I。混合黏結液 I、分散液 I 及純水(60.00 g)以獲得黏結液 II。於流體化床粒化機(Lab-1, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氯地平(24.95 g)、化合物 A(28.80 g)、D-甘露醇(297.6 g)及微晶纖維素(72.00 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 II(266.1 g)，接著乾燥以獲得粒劑。以篩網(16 篩孔)將所得粒劑的一部分過篩以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯羧甲基纖維素鈉(16.81 g)及硬脂酸鎂(2.700 g)加至所得經研磨之粒劑(370.5 g)，於聚乙烯袋(4.9 L)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(Correct 19K, Kikusui Seisakusho)中以 8.5 mm 長直徑沖孔及 5.0 mm 短直徑沖孔打錠(打錠壓力：8.5kN，每錠重：130 mg)以獲得如表 24 所示之組成的素錠劑。

### 實施例 25

#### 表 25

每份製劑(130mg)的組成

化合物 A	8 mg
-------	------

苯磺酸氨氯地平	6.93 mg (氨氯地平, 5 mg)
D-甘露糖醇	82.666 mg
微晶纖維素	20 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 10000	1.8 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	5.6 mg
硬脂酸鎂	0.9 mg
紅色氧化鐵	0.104 mg
總計	130 mg

(1) 將羥丙基纖維素(80.00 g)及 macrogol 10000 (36.00 g)溶於純水(1100 g)中以獲得黏結液 I。將紅色氧化鐵(2.080 g)分散於純水(200.1 g)中以獲得分散液 I。混合黏結液 I、分散液 I 及純水(60.10 g)以獲得黏結液 II。於流體化床粒化機(Lab-1, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氨氯地平(24.95 g)、化合物 A(28.80 g)、D-甘露糖醇(297.6 g)及微晶纖維素(72.00 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 II(266.1 g)，接著乾燥以獲得粒劑。以篩網(16 篩孔)將所得粒劑的一部分過篩以製得經研磨之粒劑。

(2) 將交聯羧甲基纖維素鈉(16.80 g)及硬脂酸鎂(2.710 g)加至所得經研磨之粒劑(370.5 g)，於聚乙烯袋(4.9 L)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(Correct 19K,



Kikusui Seisakusho)中以 8.5 mm 長直徑沖孔及 5.0 mm 短直徑沖孔打錠(打錠壓力：8.5kN，每錠重：130 mg)以獲得如表 25 所示之組成的素錠劑。

### 比較實施例 1

表 26

每份製劑 (130mg) 的組成

化合物 A	8 mg
苯磺酸氬氣地平	6.93 mg (氬氣地平，5 mg)
乳糖水合物	82.454 mg
玉米澱粉	20 mg
羥丙基纖維素	4 mg
macrogol 6000	2.6 mg
羧甲基纖維素鈣	5.6 mg
硬脂酸鎂	0.4 mg
紅色氧化鐵	0.016 mg
總計	130 mg

(1) 將羥丙基纖維素(720.0 g)及 macrogol 6000 (468.0 g)溶於純水(9000 g)中以獲得黏結液 I。將紅色氧化鐵(2.880 g)分散於純水(2880 g)中以獲得分散液 I。混合黏結液 I、分散液 I 及純水(720.0 g)以獲得黏結液 II。於流體化床粒化機(FD-S2, POWREX Co., Ltd.)中將苯磺酸氬氣地平(1253 g)、化合物 A(1449 g)、乳糖水合物(14830 g)及玉米

澱粉(3600 g)均勻地混合，粒化混合物並噴塗黏結液 II，接著乾燥以獲得粒劑。於篩分研磨機 ( P-3, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 中，將所得粒劑的一部分以 1.5 mm  $\phi$  沖孔篩板研磨，以製得經研磨之粒劑。

(2) 將羧甲基纖維素鈣(1848 g)及硬脂酸鎂(132.0 g)加至所得經研磨之粒劑(40920 g (2 批))，於滾筒混合機(TM20-0-0, Suehiro Kakoki co., Ltd.)中混合，以獲得混合粒劑。

(3) 如上所獲之混合粒劑，於旋轉打錠機(AQUARIUS-36K, Kikusui Seisakusho)中以 7.0 mm 直徑沖孔打錠(打錠壓力：9kN，每錠重：130 mg)以獲得如表 26 所示之組成的素錠劑。

## 試驗實施例 1

### 溶解測試 1

活性成分(化合物 A)自實施例 1 至 11、24、25 及比較實施例 1 所得之素錠劑的溶解性質，係藉由溶解測試(1.0(w/w)% 聚山梨醇酯 20 溶液、900 mL、37°C、漿式(Paddle Method)、旋轉數 50 rpm)評估。依據 Japanese Pharmacopoeia, 15th Edition, Dissolution Test, Apparatus 2 (Paddle Method)，進行溶解測試。結果示於表 27。表 27 係顯示溶解開始後 15 分鐘之溶解率的平均值、最大值及最小值。實施例 1、4、5、8 至 11、24、25 及比較實施例 1，係列出 6 個錠劑之溶解率的平均值、最大值及最小值，而實施例 2、3、6 及 7 則列出 12 個錠劑之溶解率的平均值、

最大值及最小值。

表 27

樣品	15 分鐘後之溶離率(%)		
	平均值	最大值	最小值
比較實施例 1	43	47	39
實施例 1	56	60	51
實施例 2	78	84	64
實施例 3	75	81	70
實施例 4	68	75	61
實施例 5	67	72	64
實施例 6	74	82	65
實施例 7	74	79	69
實施例 8	75	80	71
實施例 9	74	78	71
實施例 10	62	65	57
實施例 11	49	56	39
實施例 24	75	83	68
實施例 25	82	85	75

如表 27 所示，與比較實施例 1 之不含糖醇的錠劑相比，含有糖醇作為賦形劑之實施例 1 至 11、24、25 的所有素錠劑顯示了化合物 A 之優良溶解性質。

## 試驗實施例 2

### 溶解測試 2

活性成分(化合物 B)自實施例 20 所得之膜衣錠的溶解性質，係藉由溶解測試(the Japanese Pharmacopoeia, 15th Edition, 2nd fluid for dissolution test, 900 mL、37°C、漿式、旋轉數 50 rpm)評估。依據 the Japanese Pharmacopoeia, 15th Edition, Dissolution Test, Apparatus 2 (Paddle Method)，進行溶解測試。結果示於表 28。表 28 係顯示溶離開始後 5 至 60 分鐘之每個時間點的 6 個錠劑之溶解率的平均值、最大值及最小值。

表 28

測量時間 (分鐘，溶解 開始之後)	溶離率 (%)		
	平均值	最大值	最小值
5	34	30	37
10	77	74	81
15	90	88	92
20	92	90	95
25	94	92	96
30	95	93	96
45	96	94	99
60	97	95	101

如表 28 所示，實施例 20 之膜衣錠顯示了化合物 B 之優良溶解性質。

### 試驗實施例 3

#### 安定性測試

實施例 1、4 及 5 之素錠劑，以密封玻璃瓶、25°C/60%RH 的條件保存 12 個月。測量衍生自化合物 A 或苯磺酸氨氯地平之類似物的質量，並以此為基準評估保存安定性。結果示於表 29。表 29 所示之值係表示當化合物 A 或苯磺酸氨氯地平之含量為 100% 時，所有衍生自化合物 A 或苯磺酸氨氯地平之類似物的比率(%) (化合物 A；8 mg 或 4 mg/苯磺酸氨氯地平；6.93 mg 或 3.47 mg)。

表 29

樣品	條件	衍生自化合物 A 之類似物總計	衍生自苯磺酸氨氯地平之類似物總計
實施例 1	試驗開始時	0.21%	0.12%
	25°C/60%RH 12 個月 保存產品	0.86%	0.18%
實施例 4	試驗開始時	0.49%	0.12%
	25°C/60%RH 12 個月 保存產品	1.21%	0.21%
實施例 5	試驗開始時	0.48%	0.18%
	25°C/60%RH 12 個月 保存產品	1.12%	0.29%

如表 29 所示，實施例 1、4 及 5 之素錠劑顯示優良的

保存安定性。

產業利用性

本發明提供固體製劑，該固體製劑包含式(I)所示之化合物或其鹽、糖醇以及鈣拮抗劑，其適當控制了胃腸道中式(I)所示之化合物或其鹽、鈣拮抗劑自固體製劑之溶解性質，並維持其於固體製劑中之良好安定性。

本申請案是以日本專利申請案案號 2009-111381 及 2010-68625 為基礎，並以引用方式將全文納入本文中。

**【圖式簡單說明】**

無。

**【主要元件符號說明】**

無。

## 七、申請專利範圍：

1. 一種固體製劑，其包括：(i)選自 2-乙氧基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]苯并咪唑-7-羧酸 1-(環己氧基羰氧基)乙酯和 2-乙氧基-1-[[2'-(4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸之化合物或其鹽、(ii)甘露糖醇、(iii)氬氣地平或其鹽以及(iv)具有分子量為 3,000 至 10,000 的聚乙二醇。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之固體製劑，其中，該化合物或其鹽為 2-乙氧基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]苯并咪唑-7-羧酸 1-(環己氧基羰氧基)乙酯或其鹽。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之固體製劑，其中，該化合物或其鹽為 2-乙氧基-1-[[2'-(4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸或其鹽。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之固體製劑，其中，該氬氣地平或其鹽為苯磺酸氬氣地平。