

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-26212

(P2011-26212A)

(43) 公開日 平成23年2月10日(2011.2.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/15 (2006.01)	A 6 1 K 31/15	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-170600 (P2009-170600)	(71) 出願人	000209049 沢井製薬株式会社 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号
(22) 出願日	平成21年7月21日 (2009.7.21)	(72) 発明者	奥村 友則 大阪市淀川区宮原5丁目2-30沢井製薬株式会社内
		(72) 発明者	浜口 伸子 大阪市淀川区宮原5丁目2-30沢井製薬株式会社内
		(72) 発明者	前田 和亮 大阪市淀川区宮原5丁目2-30沢井製薬株式会社内
		(72) 発明者	岡村 康史 大阪市淀川区宮原5丁目2-30沢井製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 保存安定性に優れ、良好な打錠性を有するフルボキサミンマレイン酸塩錠剤

(57) 【要約】

【課題】本発明の課題は、フルボキサミンマレイン酸塩錠剤に関し、フルボキサミンマレイン酸塩と滑沢剤との相互作用による化学変化を起こさず保存安定性に優れ、かつ、打錠時における粉体の杵への付着を低減し良好な打錠性を有する、フルボキサミンマレイン酸塩錠剤を提供することにある。

【解決手段】本発明者らは、フルボキサミンマレイン酸塩錠剤に関し、滑沢剤としてL-ロイシンを用いることで、前記2つの課題を解決できることを見だし、本発明を完成した。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

フルボキサミンマレイン酸塩を主薬として含有する医薬組成物であって、滑沢剤として L - ロイシンを含む、医薬組成物。

## 【請求項 2】

医薬組成物が錠剤である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

フルボキサミンマレイン酸塩を主薬として含有する錠剤の製造方法であって、滑沢剤として L - ロイシンを使用する、製造方法。

## 【請求項 4】

フルボキサミンマレイン酸塩を主薬として含有する主薬の化学変化を抑制した錠剤であって、滑沢剤として L - ロイシンを含む、錠剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、保存安定性に優れ、かつ、良好な打錠性を有するフルボキサミンマレイン酸塩錠剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

フルボキサミンマレイン酸塩は、うつ病、うつ状態、強迫性障害、および、社会不安障害の治療薬として用いられている選択的セロトニン再取り込み阻害剤の一種である。

## 【0003】

このフルボキサミンマレイン酸塩を主薬として含む製剤としては、特許文献 1 には錠剤と座薬が、特許文献 2 には持続放出錠剤が記載されており、本邦においては錠剤の形で市販されている。

## 【0004】

一般的に錠剤を製造する場合、主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤や滑沢剤などの助剤を加え、製剤としている。主薬の性質に合わせ適切な助剤を検討するのであるが、しばしば主薬と助剤の相互作用が問題となる。このフルボキサミンマレイン酸塩錠剤においても、主薬と滑沢剤との相互作用が問題となった。例えば特許文献 3 では、フルボキサミンマレイン酸塩錠剤において、滑沢剤として最も汎用されているステアリン酸塩やフマル酸ステアリルナトリウムを用いたところ、錠剤の保存中に主薬が分解してしまい、主薬の含有量が減少し、さらには錠剤の変色が引き起こされるという安定性の問題を開示している。

## 【0005】

この特許文献 3 では、滑沢剤としてステアリン酸塩およびフマル酸ステアリルナトリウムを実質的に含まない錠剤とすることでこの問題を解決し、滑沢剤としては、タルク、シヨ糖脂肪酸エステル、または、硬化油を好適としている。それにもかかわらず、滑沢剤としてシヨ糖脂肪酸エステルを用いた場合には、保存中にシヨ糖脂肪酸エステル自体が変色してしまうと記載されており、また、一般的にタルクといった撥水性が非常に高い滑沢剤は錠剤の溶解性に大きな影響を及ぼし得、硬化油には特異的なにおいがあるなど、タルク、シヨ糖脂肪酸エステル、または、硬化油は必ずしも適した滑沢剤とは言えず、滑沢剤の選択には検討の余地がある。

## 【0006】

また、フルボキサミンマレイン酸塩錠剤の安定性に関して、例えば特許文献 4 には、主薬がコーティング助剤と相互作用をし、錠剤の変色が引き起こされるという問題が開示されている。この特許文献 4 では、フルボキサミンマレイン酸塩を含む裸錠に対し、ポリエチレングリコール ( P E G ) を含まないコーティング助剤を用いることで、この問題を解決している。

## 【0007】

しかしながらこの特許文献 4 では、主薬を含む裸錠部分の安定性については殆ど触れら

10

20

30

40

50

れておらず、コーティングフィルムの内側で主薬が化学変化を起こしている可能性は否定できない。実際、この特許文献4の具体例では、滑沢剤としてステアリン酸カルシウムおよびタルクを使用しているのだが、PEGの有無にかかわらず、コーティング色素として黄色三二酸化鉄を添加しない製剤では経時変色し、外観変化を抑えるには黄色三二酸化鉄などの色素を添加する必要があると記載している。これは、コーティングフィルムに由来しない変色、すなわち裸錠部分の変色を色素で隠蔽しているものであり、裸錠部分の主薬の不安定性を示唆していると考えられる。従って、特許文献4はフルボキサミンマレイン酸塩錠剤における主薬の安定性の問題を本質的には解決していない。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0008】

【特許文献1】特開昭51-125345号公報

【特許文献2】特表2004-509915号公報

【特許文献3】特開2008-231025号公報

【特許文献4】特開2006-143598号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明者らは、前記したフルボキサミンマレイン酸塩の安定性に関する問題点について解決すべく、種々の処方を検討する中で、滑沢剤としてタルクや硬化油を用いた場合、滑沢剤本来の機能目的を達成できないことを新たに見いだした。

20

【0010】

滑沢剤は、錠剤を製造する際に粉体の流動性の改善や粉体の杵への付着を低減し良好な打錠性を確保するために、通常用いられる。本発明者らが見いだしたところによれば、フルボキサミンマレイン酸塩錠剤において、滑沢剤としてタルクや硬化油を用いたところ、打錠時に粉体が杵に付着し、打錠性が悪化してしまうという、新たな課題が明らかになったのである。この新たな課題は、前記した特許文献3には開示も指摘も一切されておらず、むしろ特許文献3には滑沢剤として硬化油やタルクを用いることで、打錠時に良好な滑沢作用を発揮すると記載されている。

【0011】

30

従って、本発明は、フルボキサミンマレイン酸塩錠剤に関し、フルボキサミンマレイン酸塩の保存安定性に優れ、かつ、良好な打錠性を有する、フルボキサミンマレイン酸塩錠剤を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者らは、フルボキサミンマレイン酸塩の保存安定性に優れ、かつ、良好な打錠性を有する滑沢剤について、種々のフルボキサミンマレイン酸塩錠剤の処方につき鋭意検討した結果、滑沢剤としてL-ロイシンを用いることで、前記2つの課題を同時に解決できるという知見を見だし、本発明を完成させた。

【0013】

40

すなわち本発明は、

(1)

フルボキサミンマレイン酸塩を主薬として含有する医薬組成物であって、滑沢剤としてL-ロイシンを含む、医薬組成物、

(2)

医薬組成物が錠剤である、(1)に記載の医薬組成物、

(3)

フルボキサミンマレイン酸塩を主薬として含有する錠剤の製造方法であって、滑沢剤としてL-ロイシンを使用する、製造方法、

(4)

50

フルボキサミンマレイン酸塩を主薬として含有する主薬の化学変化を抑制した錠剤であって、滑沢剤としてL-ロイシンを含む、錠剤、に関するものである。

【0014】

以下に、本発明を詳細に説明する。

本発明の錠剤の主薬であるフルボキサミンマレイン酸塩は、汎用されている特定の滑沢剤と相互作用をおこし、フルボキサミンマレイン酸塩類縁物質に化学変化する性質を有する。本発明は、この化学変化を抑制し保存安定性に優れ、かつ、滑沢剤本来の機能目的である良好な打錠性を有する製剤、及びその安定化方法に関するものである。

【0015】

次に、本発明で用いる助剤について説明する。

【0016】

本発明においては滑沢剤としてL-ロイシンが用いられるが、その配合量は、製剤中15重量%以下、好ましくは、0.5~10重量%である。

【0017】

本発明の錠剤には、主薬および滑沢剤の他、さらなる助剤を配合することができる。さらなる助剤としては、賦形剤、崩壊剤、または、結合剤などが挙げられる。必要によりさらに、顔料、香料、酸化防止剤、色素などを配合することができる。場合によっては、コーティングなどを施しても良い。

【0018】

主薬であるフルボキサミンマレイン酸塩の配合量は、錠剤一単位当たり、25~150mg含むことができる。本発明の錠剤は、どのような形を有していてもよく、例えば、丸形でも楕円形でも菱形でもよい。さらに、本発明の錠剤は文字や記号を有していてもよく、割線を有していてもよい。

【0019】

本発明の錠剤の製造方法の一例について説明する。

フルボキサミンマレイン酸塩に賦形剤、結合剤、崩壊剤、および、L-ロイシンを加え、例えば乳鉢、ターブラーミキサー、V型混合機や高速攪拌混合機などの適当な混合機を用い混合する。得られた混合物を、必要に応じて造粒、乾燥、または、整粒した後、単発打錠機、双発打錠機やロータリー型打錠機などの打錠機により打錠し、錠剤とする。なお、混合物の個々の成分を均一にするために、混合順序を変えたり、一部の成分を造粒した後、その他の成分と混合したりすることもできる。

【0020】

工業的に製造する場合においても、上記と同様の方法によるが、目的とする製造スケールに応じて容量の異なるV型混合機や高速攪拌混合機などの適当な混合機を用いる。

打錠工程を経て、最終の錠剤を製することができる。

【発明の効果】

【0021】

本発明によって、主薬としてフルボキサミンマレイン酸塩を、滑沢剤としてL-ロイシンを含有する錠剤であって、打錠時における粉体の杵への付着を低減し良好な打錠性を確保することができ、かつ、フルボキサミンマレイン酸塩と滑沢剤の相互作用による化学変化を起こさず保存安定性に優れたフルボキサミンマレイン酸塩錠剤を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

【0022】

以下に試験例、実施例、比較例を挙げて本発明を具体的に説明する。

【0023】

[試験例1]

各種滑沢剤による主薬の安定性試験

先ず、各種滑沢剤によるフルボキサミンマレイン酸塩の安定性を見ることとした。フル

10

20

30

40

50

ボキサミンマレイン酸塩 2 g と各種滑沢剤 0.2 g を乳鉢にて均一に混合し、これを安定性の測定試料とした。

各試料を厚さ約 1.5 cm 程度となるよう透明瓶に投入し、

条件 ( 1 ) 60% RH 以下、

条件 ( 2 ) 60% RH、

の環境下に開栓状態で 2 週間保存した。試料中の主薬の化学変化に由来する類縁物質を HPLC で、色調の変化を色差計で測定し、その結果を表 1 に記載した。

【 0024 】

HPLC の測定は以下の方法により行った。

フルボキサミンマレイン酸塩として 0.25 g に対応する量の上記混合粉末をとり、水 / メタノール混液 ( 4 : 6 ( v / v ) ) 250 mL を加え、20 分間振り混ぜた後、この液を孔径 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を HPLC 測定試料とした。測定は、Inertsil C8-3 (GL Sciences) (内径 4.6 mm、長さ 250 mm) カラムを使用し、移動相としてリン酸緩衝液 ( pH 3.5 ) / メタノール混液 ( 4 : 6 ( v / v ) ) を用い、流速 1.0 mL / 分で行った。また、測定波長は 254 nm とした。

10

【 0025 】

フルボキサミンマレイン酸塩の主な類縁物質としては以下のものが挙げられる。

付加体：フルボキサミンのアミンとマレイン酸のアルケンが付加した化合物、

異性体：フルボキサミンの Z 型異性体化合物、

20

アミド体：フルボキサミンのアミンとマレイン酸のカルボン酸がアミド結合した化合物。

【 0026 】

試料の色調は分光式色差計 SE-2000 ( NIPPON DENSHOKU ) を用いて測定し、色差 ( E ) は各混合粉末のイニシャルを 0 とした。

【 0027 】

【表 1】

滑沢剤	条件	類縁物質 (%)					色差 ( $\Delta E$ )
		付加体	異性体	アミド 体	その他 合計	総類縁	
原薬のみ	Int.	0.01	N. D.	N. D.	0.06	0.07	—
原薬のみ	(1)	0.02	N. D.	N. D.	0.07	0.09	0.81
	(2)	0.07	N. D.	0.01	0.06	0.14	1.41
ステアリン酸 Mg	(1)	0.33	N. D.	N. D.	0.07	0.40	2.91
	(2)	不可	不可	不可	不可	不可	不可
ステアリン酸 Ca	(1)	0.15	0.01	0.01	0.08	0.25	4.33
	(2)	4.89	0.03	0.08	0.20	5.20	3.87
フマル酸 ステアリル Na	(1)	0.06	0.01	N. D.	0.07	0.14	4.22
	(2)	不可	不可	不可	不可	不可	不可
ショ糖脂肪酸 エステル	(1)	0.13	0.01	0.01	0.08	0.23	6.59
	(2)	0.89	0.21	0.58	0.10	1.78	25.56
硬化油	(1)	0.01	0.01	N. D.	0.07	0.09	0.93
	(2)	0.04	0.01	0.01	0.06	0.12	1.43
ステアリン酸	(1)	0.04	0.01	0.01	0.06	0.12	2.06
	(2)	0.35	0.02	0.16	0.09	0.62	3.37
L-ロイシン	(1)	0.02	0.01	N. D.	0.07	0.10	0.73
	(2)	0.06	0.01	0.01	0.07	0.15	1.69
タルク	(1)	0.03	0.01	N. D.	0.07	0.11	0.88
	(2)	0.21	0.01	0.01	0.08	0.31	1.26
軽質無水ケイ酸	(1)	0.72	0.07	9.11	0.39	10.29	1.26
	(2)	4.77	0.39	3.00	0.57	8.73	7.06

表中、N. D. は、未検出または 0.01% 未満を意味する。

表中、不可は、保存中に溶解し口状に固化したため測定から除外したことを意味する。

表中、Int. は、イニシャル（各環境条件に保存する前）を意味する。

## 【0028】

この安定性試験の結果から、フルボキサミンマレイン酸塩原薬単独に比べ、特定の滑沢剤を混合したフルボキサミンマレイン酸塩では著しく安定性が低下することが判明した。ステアリン酸塩、フマル酸ステアリルナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、または、軽質無水ケイ酸と混合したフルボキサミンマレイン酸塩では、類縁物質が非常に増加し、さらに、ステアリン酸マグネシウム、または、フマル酸ステアリルナトリウムとの混合物では、一旦溶解した後口状に固化してしまった。

## 【0029】

一方、硬化油、または、L-ロイシンと混合したフルボキサミンマレイン酸塩では、フルボキサミンマレイン酸塩原薬単独に比べ、その類縁物質は殆ど変わらなかった。ステアリン酸、または、タルクと混合したフルボキサミンマレイン酸塩では、類縁物質の大幅な増加は認められなかったが、原薬単独と比較するとやや増加していた。また、色調の変化については、ステアリン酸の場合には原薬単独に比べ色調の変化が認められたが、硬化油、L-ロイシン、または、タルクの場合には、原薬単独と同程度の色調の変化であった。

従って、硬化油、または、L - ロイシンは、フルボキサミンマレイン酸塩錠剤の滑沢剤として適したものと予想された。しかしながら、前記したように硬化油には特異的なにおいがあるなど、必ずしも適した滑沢剤とは言い難い面があった。

【0030】

[試験例2]

錠剤における打錠性試験、および、主薬の保存安定性試験

前記試験例1の結果を踏まえ、各種滑沢剤を用い、主薬としてフルボキサミンマレイン酸塩を含む錠剤を調製した。錠剤の調製に際し、滑沢剤の添加目的の1つである打錠性の評価を行い、また錠剤中の主薬の保存安定性についても同時に評価を行った。

【0031】

[試験錠剤の調製]

[実施例1]

フルボキサミンマレイン酸塩、無水リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンブun、部分アルファー化デンブun、および、パレイショデンブunを乳鉢にて混合し、これに精製水を加え練合造粒した。得られた造粒物を通気式乾燥機（富山産業株式会社）にて60で乾燥し、篩（22号）にて整粒したのち、袋中にてL - ロイシンと混合した。この混合物を、単発打錠機（6R面、菊水製作所株式会社）にて打錠し、フルボキサミンマレイン酸塩を50mg含有する錠剤を調製した。

【0032】

[比較例1]

フルボキサミンマレイン酸塩、無水リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンブun、部分アルファー化デンブun、および、パレイショデンブunを乳鉢にて混合し、これに精製水を加え練合造粒した。得られた造粒物を通気式乾燥機（富山産業株式会社）にて60で乾燥し、篩（22号）にて整粒したのち、袋中にてステアリン酸カルシウムと混合した。この混合物を、単発打錠機（6R面、菊水製作所株式会社）にて打錠し、フルボキサミンマレイン酸塩を50mg含有する錠剤を調製した。

【0033】

[比較例2～4]

比較例1のステアリン酸カルシウムに変えて、硬化油、ステアリン酸、または、タルクを用いて同様に錠剤を調製した。

調製した錠剤の組成を表2に示す。

【0034】

10

20

30

【表 2】

成分名	実施例	比較例			
	1	1	2	3	4
フルボキサミンマレイン酸塩	50	50	50	50	50
無水リン酸水素 Ca	10	10	10	10	10
トウモロコシデンプン	20	20	20	20	20
部分アルファー化デンプン	5	6	5	5	5
バレイショデンプン	2	2	2	2	2
精製水	25	15	25	25	25
L-ロイシン	3	—	—	—	—
ステアリン酸 Ca	—	2	—	—	—
硬化油	—	—	3	—	—
ステアリン酸	—	—	—	3	—
タルク	—	—	—	—	3
固形成分合計	90	90	90	90	90

(mg / 錠)

## 【0035】

各錠剤の打錠性、および、保存安定性について以下の方法により評価を行った。

## [ 打錠性試験方法 ]

各錠剤について50錠を打錠した後の杵表面を目視観察し、次の基準により打錠性を評価した。その結果を表3に示した。

杵へ殆ど付着しない : -  
 杵中央が僅かに曇る : ±  
 杵全面が白く曇る : +  
 杵全面が白く曇り、粉末が固着 : ++

## 【0036】

## [ 保存安定性試験方法 ]

各錠剤を

条件(1) 60%RH、10%RH以下、

条件(2) 60%RH、60%RH、

の環境下に開栓状態で2週間保存した。各錠剤中の主薬の化学変化に由来する類縁物質をHPLCで、色調の変化を色差計で測定し、その結果を表3に記載した。

## 【0037】

HPLCの測定は以下の方法により行った。

フルボキサミンマレイン酸塩として0.25gに対応する量の各錠剤をとり、水/メタノール混液(4:6(v/v))250mLを加え、20分間振り混ぜた後、この液を孔径0.45μm以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液10mLを除き、次のろ液をHPLC測定試料とした。測定は、Inertsil C8-3 (GL Sciences) (内径4.6mm、長さ250mm)カラムを使用し、移動相としてリン酸緩衝液(pH3.5)/メタノール混液(4:6(v/v))を用い、流速1.0mL/分で行った。また、測定波長は254nmとした。

## 【0038】

錠剤の色調は分光式色差計SE-2000(NIPPON DENSHOKU)を用いて測定し、色差(E)は各錠剤のイニシャルを0とした。

## 【0039】

10

20

30

40

50



【表 3】

	条件	打錠性	類縁物質 (%)					色差 ( $\Delta E$ )
			付加体	異性体	アミド 体	その他 合計	総類縁	
実施例 1	Int.	-	0.02	N. D.	N. D.	0.06	0.08	-
	(1)		0.25	0.02	0.02	0.08	0.37	1.33
	(2)		0.46	0.03	0.04	0.07	0.60	2.29
比較例 1	Int.	±	0.07	N. D.	N. D.	0.06	0.13	-
	(1)		1.97	0.02	0.04	0.11	2.14	4.13
	(2)		5.92	0.07	0.20	0.23	6.42	4.69
比較例 2	Int.	++	0.02	N. D.	N. D.	0.06	0.08	-
	(1)		0.26	0.02	0.02	0.09	0.39	1.60
	(2)		0.42	0.03	0.05	0.07	0.57	2.27
比較例 3	Int.	++	0.01	N. D.	N. D.	0.06	0.07	-
	(1)		0.55	0.03	0.05	0.10	0.73	2.63
	(2)		1.54	0.06	0.38	0.17	2.15	4.20
比較例 4	Int.	++	0.02	N. D.	N. D.	0.07	0.09	-
	(1)		0.33	0.02	0.02	0.08	0.45	1.43
	(2)		0.54	0.03	0.04	0.08	0.69	2.52

表中、N. D. は、未検出または 0.01% 未満を意味する。

表中、Int. は、イニシャル（各環境条件に保存する前）を意味する。

## 【0040】

## [試験結果]

ステアリン酸カルシウムを滑沢剤として用いた比較例 1 は、比較的良好な打錠性を有していたものの、試験例 1 の結果と同様に類縁物質が大きく増加し、また錠剤の色調も大きく変化していた。ステアリン酸を滑沢剤として用いた比較例 3 は、打錠性が悪く、類縁物質の増加も大きかった。硬化油あるいはタルクを滑沢剤として用いた比較例 2 および 4 は、類縁物質の増加は小さく、また錠剤の色調の変化も殆どなかったが、打錠時に粉末が杵に固着してしまうことが判明した。以上の比較例 1 から 4 の滑沢剤は、それぞれに助剤として好ましくない点が存在し、フルボキサミンマレイン酸塩錠剤における使用は不適と考えられた。

## 【0041】

一方、L-ロイシンを滑沢剤として用いた実施例 1 は、打錠時に杵に粉体が付着することなく良好な打錠性を有し、その上、錠剤の保存においても、類縁物質の増加は小さく、また錠剤の色調も殆ど変化しなかった。従って、フルボキサミンマレイン酸塩錠剤の調製において、L-ロイシンは非常に好ましい滑沢剤であり、L-ロイシンを滑沢剤として用いたフルボキサミンマレイン酸塩錠剤は、保存安定性に優れ、かつ、良好な打錠性を有する製剤であることが判明した。

## 【産業上の利用可能性】

## 【0042】

本発明のフルボキサミンマレイン酸塩錠剤は、良好な打錠性を有することから、大量生産においても打錠障害によるトラブルが起こりにくく、結果、錠剤間の品質のばらつきがなく、安定した製造・供給を行うことができる。さらに、保存時に主薬の化学変化が起こりにくいことから、医療機関は安心して本発明の錠剤を採用することができ、また患者は

10

20

30

40

50

、うつ病や社会不安障害の患者であっても、色調の変化に不安を覚えることなく使用することができる。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

Fターム(参考) 4C076 AA36 AA37 CC01 DD26 DD51C EE38 FF63 GG14  
4C206 AA01 AA02 HA08 MA02 MA05 MA55 NA03 ZA12 ZA18 ZC41