

(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2016-124872
(P2016-124872A)

(43) 公開日 平成28年7月11日(2016.7.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	4 C 0 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2015-253538 (P2015-253538)
 (22) 出願日 平成27年12月25日 (2015.12.25)
 (31) 優先権主張番号 特願2014-264283 (P2014-264283)
 (32) 優先日 平成26年12月26日 (2014.12.26)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(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
 (74) 代理人 110000408
 特許業務法人高橋・林アンドパートナーズ
 (72) 発明者 野沢 健児
 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号
 沢井製薬株式会社内
 (72) 発明者 岡田 太郎
 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号
 沢井製薬株式会社内
 (72) 発明者 河井 嶺男
 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号
 沢井製薬株式会社内

最終頁に続く

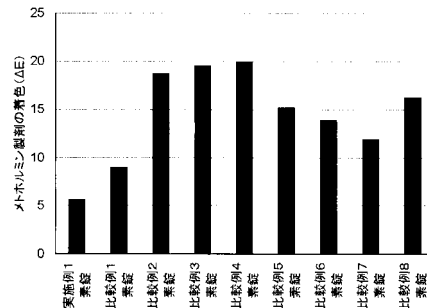
(54) 【発明の名称】 オルメサルタンメドキシミル含有錠剤

(57) 【要約】

【課題】オルメサルタンメドキシミルの類縁物質の生成を抑制するオルメサルタンメドキシミル含有錠剤を提供する。

【解決手段】本発明に一実施形態によると、オルメサルタンメドキシミルと、ステアリン酸と、ステアリン酸カルシウムとを含有する医薬組成物からなることを特徴とする、オルメサルタンメドキシミル含有錠剤が提供される。本発明に係るオルメサルタンメドキシミル含有錠剤は、オルメサルタンメドキシミルの類縁物質の生成を抑制し、グアニジノ基を有する化合物を有効成分とする製剤と一包化した場合にその製剤の変色を抑制する。

【選択図】 図2



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オルメサルタンメドキシソミルと、ステアリン酸と、ステアリン酸カルシウムとを含有する医薬組成物からなることを特徴とする、オルメサルタンメドキシソミル含有錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オルメサルタンメドキシソミル含有錠剤に関する。特に、オルメサルタンメドキシソミルの類縁物質の生成を抑制し、一包化した場合にグアニジノ基を有する化合物を有効成分とする製剤の変色を抑制するオルメサルタンメドキシソミル含有錠剤に関する。

10

【背景技術】

【0002】

オルメサルタンメドキシソミル ((5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methyl}-1H-imidazole-5-carboxylate) は、経口投与後に、活性代謝物であるオルメサルタンに変換される。オルメサルタンは血圧の上昇に關与するAT₁ (A IIタイプ1) 受容体を選択的に作用してアンジオテンシンII (A II) の結合を競合的に阻害することから、オルメサルタンは、高血圧症の治療に有効な薬剤である。オルメサルタンメドキシソミル含有錠剤であるオルメテック (登録商標) 錠は、有効成分としてオルメサルタンメドキシソミル 5 mg、10 mg、20 mg 又は 40 mg を含有し、添加物として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、乳糖、ステアリン酸マグネシウムを含有する (特許文献 1)。

20

【0003】

一方、オルメサルタンメドキシソミルは、保管時、特に高温多湿の環境下でも、オルメサルタンメドキシソミル含有錠剤中での含有量が低下したり、類縁物質が増加したりしない、安定な製剤であることが求められている。

【0004】

また、オルメサルタンメドキシソミルは、分子内にメドキシソミル基を有する化合物であり、水によりメドキシソミルエステルが徐々に切断され、特異な臭気を有する 2, 3 - ブタンジオン (以下、「ジアセチル」という) を生じることが報告されている (特許文献 2)。経口血糖降下剤として用いられるメトホルミン塩酸塩や、経口蛋白分解酵素阻害剤であるカモスタットメシル酸塩を有効成分とする製剤は、オルメサルタンメドキシソミル含有製剤と一包化して高温高湿条件下に保存した場合、オルメサルタンメドキシソミルに由来するジアセチルと、メトホルミンやカモスタットのグアニジノ基が縮合して紅色に着色することが知られている。

30

【0005】

特許文献 1 には、アゼルニジピンを別の層に配合した多層錠とすることにより、アゼルニジピン層からの影響を抑制してオルメサルタンメドキシソミル由来の類縁物質の生成を抑制することが記載されている。しかし、特許文献 1 には、アゼルニジピン層を有さない、オルメサルタンメドキシソミル含有錠剤において、一包化におけるメトホルミン塩酸塩、カモスタットメシル酸塩等を有効成分とする製剤の変色を抑制することについては検討されていない。

40

【0006】

特許文献 2 においては、オルメサルタンメドキシソミルの分解物に由来する臭気を低減するため、臭い吸収剤を含む積層体を用いた包装材料によりオルメサルタンメドキシソミル含有製剤を包装することが記載されているが、オルメサルタンメドキシソミル製剤の安定性や一包化時の変色抑制については検討されていない。

【0007】

特許文献 3 には、オルメサルタンメドキシソミル含有錠剤の素錠全量当り、0.1 ~ 1 質量%、又は有効成分に対して 1 ~ 20 質量% のステアリン酸を添加することにより、オルメ

50

サルタンメドキシソミル由来の類縁物質の増加を抑制することが記載されているが、その抑制効果は十分とは言えず、一包化におけるメトホルミン塩酸塩、カモスタットメシル酸塩等を有効成分とする製剤の変色を抑制することについても何ら検討されていない。

【0008】

一方、特許文献4には、オルメサルタンメドキシソミル含有錠剤にステアリン酸又はパルミチン酸を含有することで、オルメサルタンメドキシソミル由来の類縁物質の増加を抑制することと、メトホルミンやメシル酸カモスタット等のグアニジノ基を有する薬剤とオルメサルタンメドキシソミル含有製剤を一包化した場合に、グアニジノ基を有する化合物を有効成分とする製剤の変色を抑制することが記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第2008/078726号

【特許文献2】特開2013-199283号公報

【特許文献3】国際公開第2007/128478号

【特許文献4】国際公開第2014/188729号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

しかし、特許文献4に記載されたステアリン酸又はパルミチン酸を含有させたオルメサルタンメドキシソミル含有錠剤では、一包化におけるメトホルミン塩酸塩、カモスタットメシル酸塩等を有効成分とする製剤の十分な変色抑制効果が得られない。本発明は、オルメサルタンメドキシソミルの類縁物質の生成を抑制し、一包化した場合にグアニジノ基を有する化合物を有効成分とする製剤の変色を抑制するオルメサルタンメドキシソミル含有錠剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明の一実施形態によると、オルメサルタンメドキシソミルと、ステアリン酸と、ステアリン酸カルシウムとを含有する医薬組成物からなることを特徴とする、オルメサルタンメドキシソミル含有錠剤が提供される。

【発明の効果】

【0012】

本発明によると、オルメサルタンメドキシソミルの類縁物質の生成を抑制し、グアニジノ基を有する化合物を有効成分とする製剤と一包化した場合にその製剤の変色を抑制するオルメサルタンメドキシソミル含有錠剤が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】本発明の実施例に係るオルメサルタンメドキシソミル含有錠剤のオルメサルタンメドキシソミル由来の個々最大不純物量を示す図である。

【図2】発明の実施例に係るオルメサルタンメドキシソミル含有錠剤のメトホルミン塩酸塩含有錠剤に対する着色抑制効果を示す図である。

【図3】本発明の実施例に係るオルメサルタンメドキシソミル含有錠剤のオルメサルタンメドキシソミル由来の個々最大不純物量を示す図である。

【図4】発明の実施例に係るオルメサルタンメドキシソミル含有錠剤のメトホルミン塩酸塩含有錠剤に対する着色抑制効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0014】

以下、本発明に係るオルメサルタンメドキシソミル含有錠剤について説明する。但し、本発明のオルメサルタンメドキシソミル含有錠剤は、以下に示す実施の形態及び実施例の記載内容に限定して解釈されるものではない。

10

20

30

40

50

【0015】

本発明者らは、オルメサルタンメドキシミルの類縁物質の生成を効果的に抑制可能なオルメサルタンメドキシミル含有錠剤について検討を行ったところ、滑沢剤として従来報告されているステアリン酸の他に、ステアリン酸カルシウムをさらに添加することにより、オルメサルタンメドキシミルの類縁物質の生成を抑制するとともに、グアニジノ基を有する化合物を有効成分とする製剤と一包化した場合に、その製剤の変色を抑制可能であるところを新たに見出した。

【0016】

本発明に係るオルメサルタンメドキシミル含有錠剤は、オルメサルタンメドキシミルとステアリン酸及びステアリン酸カルシウムを含有する医薬組成物を含む。本実施形態において、オルメサルタンメドキシミル含有錠剤は、所定量のオルメサルタンメドキシミルを含み、オルメサルタンメドキシミルの含有量は、例えば、5 mg、10 mg、20 mg又は40 mg / 錠である。

10

【0017】

本発明に係るオルメサルタンメドキシミル含有錠剤において、ステアリン酸の添加量については特に限定はないが、特表2012-513978号公報に記載されているように、工業的な製造においては流動性に問題があるため、多量に添加するのは好ましくなく、錠剤化が可能な範囲内で適宜調整すればよい。また、ステアリン酸カルシウムの添加量についても特に限定はなく、錠剤化が可能な範囲内で適宜調整すればよい。

20

【0018】

本実施形態において、滑沢剤として添加するステアリン酸及びステアリン酸カルシウムがもたらすオルメサルタンメドキシミルの類縁物質の生成抑制の作用機序は明らかではないが、後述する実施例に示すように、他の滑沢剤を添加した場合に比して有意な抑制効果をもたらす。

【0019】

滑沢剤としてステアリン酸カルシウムを含むステアリン酸の塩のみを添加した場合は、オルメサルタンメドキシミルの類縁物質が顕著に増加する。しかし、ステアリン酸とステアリン酸カルシウムを併用した場合には、ステアリン酸のみを添加する場合とほぼ同程度にオルメサルタンメドキシミルの類縁物質の生成を抑制することができる。

30

【0020】

一方、ステアリン酸とステアリン酸カルシウムを併用した場合には、ステアリン酸のみを添加した場合に比して、メトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤の変色抑制効果が高い。後述する実施例にも示すように、ステアリン酸カルシウムのみをオルメサルタンメドキシミル含有錠剤に添加しただけでは、メトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤の変色抑制効果が十分には得られないことから、ステアリン酸とステアリン酸カルシウムを併用することによるメトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤の変色抑制効果は予想外の効果である。

【0021】

このようなオルメサルタンメドキシミル含有錠剤にステアリン酸とステアリン酸カルシウムを併用したことにより、オルメサルタンメドキシミルの類縁物質の生成抑制効果と、グアニジノ基を有する化合物を有効成分とする製剤の変色の抑制効果を同時に満たすことは、これまで報告されていない格別な効果である。

40

【0022】

本実施形態のオルメサルタンメドキシミル含有錠剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤等の添加剤をさらに添加することができる。

【0023】

賦形剤は、例えば、糖誘導体、澱粉誘導体、セルロース誘導体、アラビアゴム、デキストラン、プルラン、珪酸塩誘導体、燐酸塩、炭酸塩及び硫酸塩等から選択することができる。糖誘導体としては、例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール及びソルビトール等を例示することができる。また、澱粉誘導体としては、トウモロコシデンプン、バレイショ

50

デンプン、澱粉、デキストリン等を例示することができる。セルロース誘導体としては、結晶セルロース等を例示することができる。また、珪酸塩誘導体としては、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム等を例示することができる。燐酸塩としては、燐酸水素カルシウム等を例示することができる。炭酸塩としては、炭酸カルシウム等を例示することができる。硫酸塩としては、硫酸カルシウム等を例示することができる。

【0024】

結合剤は、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール及び上記に賦形剤として示した化合物等から選択することができる。

10

【0025】

崩壊剤は、例えば、セルロース誘導体、架橋ポリビニルピロリドン及び化学修飾されたデンプン・セルロース類から選択することができる。セルロース誘導体としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム等を例示することができる。また、化学修飾されたデンプン・セルロース類としては、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム等を例示することができる。

【0026】

乳化剤は、例えば、コロイド性粘土、金属水酸化物、陰イオン界面活性剤、陽イオン界面活性剤及び非イオン界面活性剤等から選択することができる。コロイド性粘土としては、ベントナイト、ビーガム等を例示することができる。金属水酸化物としては、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム等を例示することができる。陰イオン界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウム等を例示することができる。陽イオン界面活性剤としては、塩化ベンザルコニウム等を例示することができる。また、非イオン界面活性剤としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等を例示することができる。

20

【0027】

安定剤は、例えば、パラヒドロキシ安息香酸エステル類、アルコール類、フェノール類、チメロサル、デヒドロ酢酸及びソルビン酸等から選択することができる。パラヒドロキシ安息香酸エステル類としては、メチルパラベン、プロピルパラベン等を例示することができる。アルコール類としては、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール等を例示することができる。

30

【0028】

矯味矯臭剤は、例えば、甘味料、酸味料及び香料等から選択することができる。甘味料としては、サッカリンナトリウム、アスパルテム等を例示することができる。酸味料としては、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸等を例示することができる。また、香料としては、メントール、レモンエキス、オレンジエキス等を例示することができる。

【0029】

希釈剤は、例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、スクロース、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム及びこれらの混合物から選択することができる。

40

【0030】

(製造方法)

本発明に係るオルメサルタンメドキシソミル含有錠剤は、薬学分野において公知の製造方法に従って製造することができる。例えば、オルメサルタンメドキシソミル、賦形剤、結合剤及び崩壊剤を混合し、この混合物を湿式造粒し、整粒して整粒物を得る。得られた整粒物に滑沢剤としてステアリン酸を混合して、オルメサルタンメドキシソミルを含む打錠前粉末を得ることができる。このオルメサルタンメドキシソミルを含む打錠前粉末を打錠すること

50

により、本発明に係るオルメサルタンメドキシミル含有錠剤を製造することができる。なお、打錠は、市販の打錠機を使用して、常法により行うことができる。また、本発明の製造方法において、攪拌造粒としては「LFS-GS-2J」（深江工業）等の市販機を用いることができる。流動層造粒装置としては、「MP-1」（パウレック社製）、「FLO-5」（フロイント社製）等の市販機を用いることができる。

【実施例】

【0031】

上述した本発明に係るオルメサルタンメドキシミル含有錠剤の具体的な実施例及び試験結果を示して、より詳細に説明する。

【0032】

（比較例1）

比較例1として、ステアリン酸をオルメサルタンメドキシミルと混合して混合物とした。乳鉢にて、オルメサルタンメドキシミル5.0g、乳糖 200 mesh (DMV) 81.5g、結晶セルロース ph101 (旭化成ケミカル) 10.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH21 (信越化学工業) 20.0g、ヒドロキシプロピルセルロースHPC-L (日本曹達) 2.5gを乳鉢に加え乳棒にて混合した。この混合物を練合し、練合物を8号篩にて解砕した後、小型熱風循環式恒温器 (ミニジェットオープン / 富山産業MO-921) にて乾燥し、篩22号で整粒して整粒物を得た。得られた整粒物にステアリン酸 (日本油脂) 1.0gを加えビニール袋で混合して、オルメサルタンメドキシミルを含む打錠前粉末を得た。打錠機 (VELA5、菊水製作所) を用い、重量120mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、素錠を得た。

【0033】

（実施例1）

実施例1においては、ステアリン酸の他にステアリン酸カルシウム 植物性を添加した。具体的には、オルメサルタンメドキシミル 5.0g、乳糖 200 mesh 80.5g、結晶セルロース ph101 10.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH21 20.0g、ヒドロキシプロピルセルロース HPC-L 2.5gを乳鉢に加え乳棒にて混合した。この混合物を練合し、練合物を8号篩にて解砕した後、小型熱風循環式恒温器 (ミニジェットオープン / 富山産業MO-921) にて乾燥し、篩22号で整粒して整粒物を得た。得られた整粒物にステアリン酸 (日本油脂) 1.0g及びステアリン酸カルシウム 植物性 (日本油脂) 1.0gを加えビニール袋で混合して、オルメサルタンメドキシミルを含む打錠前粉末を得た。打錠機 (VELA5、菊水製作所) を用い、重量120mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、素錠を得た。

【0034】

（比較例2）

比較例2においては、オルメサルタンメドキシミル 5.0g、乳糖 200 mesh 81.5g、結晶セルロース ph101 10.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH21 20.0g、ヒドロキシプロピルセルロース HPC-L 2.5gを乳鉢に加え乳棒にて混合した。この混合物を練合し、練合物を8号篩にて解砕した後、小型熱風循環式恒温器 (ミニジェットオープン / 富山産業MO-921) にて乾燥し、篩22号で整粒して整粒物を得た。得られた整粒物にステアリン酸マグネシウム植物性 1.0gを加えビニール袋で混合して、オルメサルタンメドキシミルを含む打錠前粉末を得た。打錠機 (VELA5、菊水製作所) を用い、重量120mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、素錠を得た。

【0035】

（比較例3）

比較例3においては、ステアリン酸に替えてステアリン酸カルシウム (日本油脂) 1.0gを添加したこと以外は、比較例1と同様の処方で素錠を得た。

【0036】

（比較例4）

比較例4においては、ステアリン酸に替えてフマル酸ステアリルナトリウム (JRS Pharma

10

20

30

40

50

GMBH & Co. KG) 1.0 g を添加したこと以外は、比較例 1 と同様の処方で素錠を得た。

【0037】

(比較例 5)

滑沢剤としてステアリン酸塩以外についてもさらに検討した。比較例 5 においては、ステアリン酸に替えてタルク(富士タルク工業) 1.0 g を添加したこと以外は、比較例 1 と同様の処方で素錠を得た。

【0038】

(比較例 6)

比較例 6 においては、ステアリン酸に替えてロイシン(大和薬品工業) 1.0 g を添加したこと以外は、比較例 1 と同様の処方で素錠を得た。

10

【0039】

(比較例 7)

比較例 7 においては、ステアリン酸に替えて硬化油(フロイント産業) 1.0 g を添加したこと以外は、比較例 1 と同様の処方で素錠を得た。

【0040】

(比較例 8)

比較例 8 においては、ステアリン酸に替えてショ糖脂肪酸エステル(三菱化学フーズ) 1.0 g を添加したこと以外は、比較例 1 と同様の処方で素錠を得た。

【0041】

(安定性試験)

上述した実施例 1 及び比較例 1 ~ 8 について安定性を評価した。安定性の評価は、60%RH、60%RH で 4 週間保存後について、液体クロマトグラフィーを用いて純度試験を実施した。得られたオルメサルタンメドキシソミル由来の類縁物質のピーク面積からオルメサルタンメドキシソミルのピーク面積に対する比率を算出した。実施例 1 及び比較例 1 ~ 8 の個々の最大不純物量を表 1 及び図 1 に示す。

20

【0042】

(メトホルミン塩酸塩含有錠剤の着色評価)

実施例 1 及び比較例 1 ~ 8 のオルメサルタンメドキシソミル含有錠剤をそれぞれメトホルミン塩酸塩含有錠剤(グリコラン錠 250 mg、日本新薬)とガラス瓶に密封し、60%RH で 3 日間保存した。保存後のメトホルミン塩酸塩含有錠剤について、その着色を分光色彩計及び目視により評価した。評価結果を表 1 及び図 2 に示す。なお、分光色彩計による評価は、分光色彩計(JP7100F/C; JUKI社)を用いてL*、a*、b*を測定し、保存前のメトホルミン塩酸塩含有錠剤との色差(E)を下記式(1)から算出した。

30

$$E = \{ (L)^2 + (a)^2 + (b)^2 \}^{0.5} \quad (1)$$

ここで、L は保存前後の錠剤の明るさ(L*軸)の値の差を示し、a は保存前後の錠剤の赤~緑(a*軸)の値の差を示し、b : 保存前後の錠剤の黄~青(b*軸)の値の差を示す。

40

【0043】

【表 1】

	個々最大不純物量 (面積%)	色差 (ΔE)
実施例 1	0.39	5.66
比較例 1	0.42	9.04
比較例 2	0.90	18.76
比較例 3	0.73	19.57
比較例 4	1.02	19.94
比較例 5	0.77	15.26
比較例 6	0.68	13.94
比較例 7	0.49	11.97
比較例 8	0.59	16.31

10

【0044】

表 1、図 1 及び図 2 の結果から、ステアリン酸とステアリン酸カルシウムを添加した実施例 1 のオルメサルタンメドキシミル含有錠剤では、ステアリン酸を単独で用いた比較例 1 と同程度まで類縁物質の生成が抑制された。一方、ステアリン酸とステアリン酸カルシウムを添加した実施例 1 のオルメサルタンメドキシミル含有錠剤では、ステアリン酸を単独で用いた比較例 1 に比して、メトホルミン塩酸塩含有錠剤の優れた着色抑制効果を示した。ステアリン酸の塩であるステアリン酸マグネシウムのみを添加した比較例 2 及びステアリン酸カルシウムのみを添加した比較例 3 では、類縁物質の生成が抑制されず、メトホルミン塩酸塩含有錠剤の着色抑制効果も得られなかった。

20

【0045】

ステアリン酸又はその塩以外の滑沢剤を添加した比較例 4 ~ 8 のオルメサルタンメドキシミル含有錠剤においても、類縁物質の生成を十分に抑制することはできず、メトホルミン塩酸塩含有錠剤の顕著な着色が認められた。

【0046】

(実施例 2)

先の実施例においてはオルメサルタンメドキシミルの含有量を 5 mg としたが、本実施例においては、40 mg に増量してステアリン酸の添加効果を評価した。なお、実施例 1 及び比較例 1 ~ 8 のオルメサルタンメドキシミル含有錠剤と、以下に示す実施例 2 及び比較例 9 ~ 12 のオルメサルタンメドキシミル含有錠剤とでは、用いたオルメサルタンメドキシミルのバッチが異なるため、製剤化する前の原薬中のオルメサルタンメドキシミル由来の類縁物質の含有量が異なる。乳鉢乳棒にて、オルメサルタンメドキシミル 40.0 g、乳糖 200 mesh 112.0 g、結晶セルロース ph101 112.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH21 40.0 g、ヒドロキシプロピルセルロース HPC-L 6.0 g を混合した。この混合物を練合し、練合物を 8 号篩にて解砕した後、小型熱風循環式恒温器 (ミニジェットオープン / 富山産業 MO-921) にて乾燥し、22 号篩で整粒して整粒物を得た。得られた整粒物に滑沢剤としてステアリン酸 5.0 g 及びステアリン酸カルシウム 植物性 5.0 g を加えビニール袋で混合して、オルメサルタンメドキシミルを含む打錠前粉末を得た。打錠機 (VELA5、菊水製作所) を用い、重量 320 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、素錠を得た。

30

40

【0047】

(比較例 9)

比較例 9 においては、滑沢剤としてステアリン酸のみを添加した。具体的には、乳鉢乳棒にて、オルメサルタンメドキシミル 40.0 g、乳糖 114.5 g、結晶セルロース 114.5 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH21 40.0 g、ヒドロキシプロピルセルロース HPC-L 6.0 g を混合した。この混合物を練合し、練合物を 8 号篩にて解砕した後、小型熱風循環式恒温器 (ミニジェットオープン / 富山産業 MO-921) にて乾燥し、22 号篩で整粒して整粒物を得た。得られた整粒物に滑沢剤としてステアリ

50

ン酸 5.0 g を加えビニール袋で混合して、オルメサルタンメドキシミルを含む打錠前粉末を得た。打錠機 (VELA5、菊水製作所) を用い、重量 320 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、素錠を得た。

【0048】

(比較例10)

比較例10においてはステアリン酸のみを添加した。乳鉢乳棒にて、オルメサルタンメドキシミル 40.0 g、乳糖 200 mesh 212.0 g、結晶セルロース ph101 20.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH21 40.0 g、ヒドロキシプロピルセルロース HPC-L 6.0 g を混合した。この混合物を練合し、練合物を8号篩にて解砕した後、小型熱風循環式恒温器 (ミニジェットオープン/富山産業MO-921) にて乾燥し、22号篩で整粒して整粒物を得た。得られた整粒物にステアリン酸マグネシウム植物性 2.0 g を加えビニール袋で混合して、オルメサルタンメドキシミルを含む打錠前粉末を得た。打錠機 (VELA5、菊水製作所) を用い、重量 320 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、素錠を得た。

10

【0049】

(比較例11)

比較例11においては、ステアリン酸カルシウム 5.0 g のみを添加した。具体的には、オルメサルタンメドキシミル 40.0 g、乳糖 200 mesh 115.0 g、結晶セルロース ph101 114.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH21 40.0 g、ヒドロキシプロピルセルロース HPC-L 6.0 g を攪拌造粒機 (深江工業製、機種:ハイスピードミキサー) にて、混合した。この混合物を練合し、練合物を解砕機 (パワーミル) にて解砕した後、流動層乾燥機 (MP01) にて乾燥し、整粒して整粒物を得た。得られた整粒物にステアリン酸カルシウム 5.0 g を加えビニール袋で混合して、オルメサルタンメドキシミルを含む打錠前粉末を得た。打錠機 (VELA5、菊水製作所) を用い、重量 320 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、素錠を得た。

20

【0050】

(比較例12)

比較例12においては、ステアリン酸の添加量を 10.0 g に増量した。具体的には、乳鉢乳棒にて、オルメサルタンメドキシミル 40.0 g、乳糖 206.5 g、結晶セルロース 20.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH21 40.0 g、ヒドロキシプロピルセルロース HPC-L 6.0 g を混合した。この混合物を練合し、練合物を8号篩にて解砕した後、小型熱風循環式恒温器 (ミニジェットオープン/富山産業MO-921) にて乾燥し、22号篩で整粒して整粒物を得た。得られた整粒物に滑沢剤としてステアリン酸 10.0 g を加えビニール袋で混合して、オルメサルタンメドキシミルを含む打錠前粉末を得た。打錠機 (VELA5、菊水製作所) を用い、重量 322.5 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、素錠を得た。

30

【0051】

先の実施例と同様に、実施例2及び比較例9~12のオルメサルタンメドキシミル含有錠剤について、安定性試験及びメトホルミン塩酸塩含有錠剤の着色評価を行った。安定性試験の結果を表2及び図3に示し、メトホルミン塩酸塩含有錠剤の着色評価の結果を表2及び図4に示す。

40

【0052】

【表 2】

	個々最大不純物量 (面積%)	色差 (ΔE)
メトホルミン製剤単独		0.17
実施例 2	0.15	2.01
比較例 9	0.14	3.30
比較例 1 0	0.62	15.33
比較例 1 1	0.26	6.52
比較例 1 2	0.18	6.16

10

【0053】

表 2、図 3 及び図 4 の結果から、オルメサルタンメドキシミルの含有量を 40 mg に増量した場合にも、ステアリン酸とステアリン酸カルシウムを添加した実施例 2 のオルメサルタンメドキシミル含有錠剤では、ステアリン酸を単独で用いた比較例 9 と同程度まで類縁物質の生成が抑制された。一方、ステアリン酸とステアリン酸カルシウムを添加した実施例 2 のオルメサルタンメドキシミル含有錠剤では、ステアリン酸を単独で用いた比較例 9 に比して、メトホルミン塩酸塩含有錠剤の優れた着色抑制効果を示した。ステアリン酸の塩であるステアリン酸マグネシウムのみを添加した比較例 1 0 及びステアリン酸カルシウムのみを添加した比較例 1 1 では、類縁物質の生成が十分には抑制されず、メトホルミン塩酸塩含有錠剤の着色抑制効果も得られなかった。

20

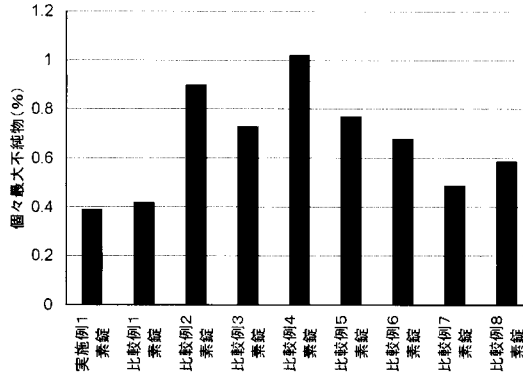
【0054】

また、ステアリン酸の添加量を多くした比較例 1 2 のオルメサルタンメドキシミル含有錠剤においても、メトホルミン塩酸塩含有錠剤の顕著な着色抑制効果は認められなかった。

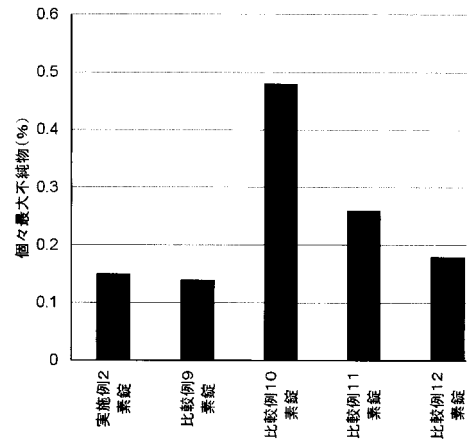
【0055】

以上説明したように、本発明に係るオルメサルタンメドキシミル含有錠剤は、ステアリン酸とステアリン酸カルシウムを併用することにより、オルメサルタンメドキシミル由来の類縁物質の生成を有意に抑制するとともに、メトホルミン塩酸塩含有錠剤の優れた着色抑制効果を示した。

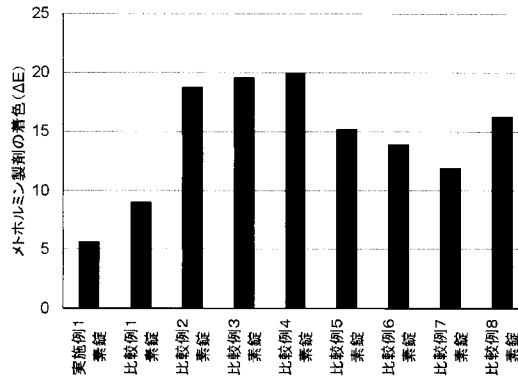
【 図 1 】



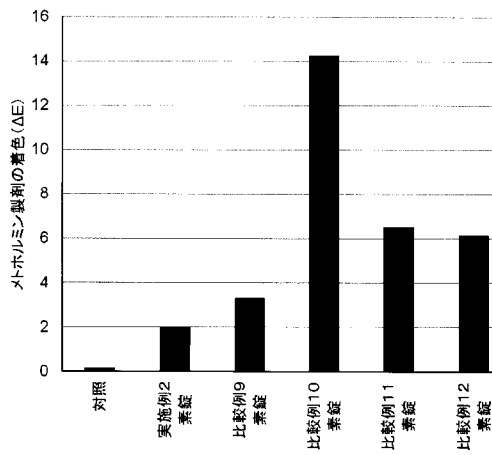
【 図 3 】



【 図 2 】



【 図 4 】



フロントページの続き

(72)発明者 柳 敏宏

大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 沢井製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC11 CC29 DD41C DD41Q DD67 EE31 EE32 EE32B
FF04 FF05 FF06 FF09 FF36 FF65
4C086 AA01 AA02 BC62 GA02 GA07 MA03 MA05 MA35 NA03 ZA42
ZC42