

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年8月7日(07.08.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/119767 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/549 (2006.01) A61K 47/18 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 7/10 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/052361
- (22) 国際出願日: 2014年1月31日(31.01.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-016652 2013年1月31日(31.01.2013) JP
- (71) 出願人: 沢井製薬株式会社 (SAWAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 伊豆井 航 (IZUI Wataru); 〒5320003 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 Osaka (JP). 小川 芳之 (OGAWA Yoshiyuki); 〒5320003 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 Osaka (JP). 勝本 麻美 (KATSUMOTO Mami); 〒5320003 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 Osaka (JP). 樋崎 雅也 (HIZAKI Masaya); 〒5320003 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 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人高橋・林アンドパートナーズ (TAKAHASHI, HAYASHI AND PARTNER PATENT ATTORNEYS, INC.); 〒1440052 東京都大田区蒲田5-2-4-2 損保ジャパン蒲田ビル9階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: MULTILAYER TABLET CONTAINING TELMISARTAN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE

(54) 発明の名称: テルミサルタンとヒドロクロロチアジドとを含有する多層錠剤

(57) Abstract: Provided is a stable multilayer tablet containing telmisartan and hydrochlorothiazide, which is suppressed in decomposition of hydrochlorothiazide during storage, or the like. Provided is a multilayer tablet which comprises: a first layer that contains telmisartan, meglumine and a moisture-absorbing substance; and a second layer that contains hydrochlorothiazide. The moisture-absorbing substance may be a porous moisture-absorbing substance. The porous moisture-absorbing substance may be selected from among light anhydrous silicic acid, synthetic aluminum silicate, natural aluminum silicate, calcium silicate, magnesium silicate, magnesium aluminosilicate, magnesium aluminometasilicate, hydrated silicon dioxide and silicon dioxide.

(57) 要約: 保存時のヒドロクロロチアジドの分解等が抑制された安定なテルミサルタンとヒドロクロロチアジドとを含有する多層錠剤を提供する。テルミサルタンと、メグルミンと、吸湿性物質とを含む第1の層と、ヒドロクロロチアジドを含む第2の層と、を含む多層錠剤が提供される。吸湿性物質は多孔性吸湿性物質であってもよい。多孔性吸湿性物質は、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素または二酸化ケイ素から選択されてもよい。



WO 2014/119767 A1

明 細 書

発明の名称：

テルミサルタンとヒドロクロロチアジドとを含有する多層錠剤

技術分野

[0001] 本発明は、テルミサルタンを含有する層とヒドロクロロチアジドを含有する層を含む、二層以上で形成される多層錠剤に関する。特に、保存時のヒドロクロロチアジドの分解等が抑制された安定なテルミサルタンとヒドロクロロチアジドとを含有する多層錠剤に関する。

背景技術

[0002] アンジオテンシンⅠⅠ受容体に拮抗作用を示すテルミサルタンと利尿剤との併用治療は、相乗的な降圧効果が期待できるため、高血圧症の治療方法の一つとして広く普及している。本邦においても、テルミサルタンと利尿剤であるヒドロクロロチアジドを併用した治療が行われており、このような治療に用いられる製剤として、例えば、特許文献1には、テルミサルタンとヒドロクロロチアジドを配合した二層錠剤が記載されている。

[0003] テルミサルタンは、胃腸管の生理的pH条件下では溶解性が低く、生体に良好に吸収されるためには、テルミサルタンの溶解性を改善する必要がある。テルミサルタンの溶解性を改善する方法としては、テルミサルタンとメグルミンなどの塩基性物質と界面活性剤を、水又は水／エタノール混合溶液に溶解し、この溶解液を用いて造粒する方法などが、特許文献1及び2に記載されている。一方で、ヒドロクロロチアジドは、アルカリにより分解が促進されることが知られている。従って、ヒドロクロロチアジドとテルミサルタン製剤に添加される塩基性物質との直接の配合は不適合であるため、テルミサルタンとヒドロクロロチアジドを単一の配合剤とする際には、二層錠剤などにする必要があることが特許文献1及び3に記載されている。

[0004] また、ヒドロクロロチアジドは温度や湿度の影響により加水分解を受け、4-アミノ-6-クロロ-1,3-ベンゼンジスルホンアミドに分解されやす

いことが知られている。従って、ヒドロクロロチアジドを医薬品として用いる場合には、このようなヒドロクロロチアジドの分解を抑制する必要がある。現在市販されているテルミサルタンとヒドロクロロチアジドとを含有する二層錠剤は、高防湿性の基材により包装することで、品質を保持している。しかしながら、この二層錠剤については、分包等を行う際には高温・多湿を避けて保存することが必要であり、十分に満足のいく保存時の安定性を有しているとは言いがたい。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：特表2005-514439号公報
特許文献2：特表2006-502194号公報
特許文献3：特表2009-517366号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0006] 本発明は、上述の課題を解決するものであって、保存時のヒドロクロロチアジドの分解等が抑制された安定なテルミサルタンとヒドロクロロチアジドとを含有する多層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

- [0007] 本発明の一実施形態によると、テルミサルタンと、メグルミンと、吸湿性物質とを含む第1の層と、ヒドロクロロチアジドを含む第2の層と、を含む多層錠剤が提供される。
- [0008] 前記吸湿性物質は多孔性吸湿性物質であってもよい。
- [0009] 前記多孔性吸湿性物質は、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素または二酸化ケイ素から選択されてもよい。

発明の効果

[0010] 本発明によると、保存時のヒドロクロロチアジドの分解等が抑制された安定なテルミサルタンとヒドロクロロチアジドとを含有する多層錠剤が提供される。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、本発明に係るテルミサルタンとヒドロクロロチアジドとを含有する多層錠剤について説明する。但し、本発明のテルミサルタンとヒドロクロロチアジドとを含有する多層錠剤は、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。

[0012] 本発明者らは、テルミサルタンとヒドロクロロチアジドとを含有する二層錠剤（以下、T L S / H C T Z 二層錠剤という。）において、ヒドロクロロチアジドが4-アミノ-6-クロロ-1,3-ベンゼンジスルホンアミド（以下、D S A という。）に分解される原因について鋭意検討した。検討の一つとして、T L S / H C T Z 二層錠剤の安定性試験（温度40℃、湿度75%RH、2週間保存）を行った。その結果、従来のT L S / H C T Z 二層錠剤では、10%以上のD S A が検出され、ヒドロクロロチアジドが分解されることが確認された。一方、上述のT L S / H C T Z 二層錠剤のうちヒドロクロロチアジドを含有する層の構成成分のみからなる錠剤（ヒドロクロロチアジド単剤）を製造し、同条件の試験を行ったところ、D S A は1%未満しか検出されなかった。この結果から、本発明者らは、T L S / H C T Z 二層錠剤において、ヒドロクロロチアジドが分解する要因は、テルミサルタンを含む層に有ると考えた。

[0013] 上述したように、ヒドロクロロチアジドは、温度や湿度により加水分解が促進されることが知られている。一方、上述の試験結果の通り、ヒドロクロロチアジド単剤では、ほとんど分解が認められなかったことから、T L S / H C T Z 二層錠剤においてヒドロクロロチアジドを含む層以外からの水分がヒドロクロロチアジドに影響を及ぼしていることが考えられた。T L S / H C T Z 二層錠剤におけるヒドロクロロチアジドを含む層以外からの水分、即ちテルミサルタンを含む層が吸収した水分が、テルミサルタンを含む層からヒ

ドロクロロチアジドを含む層へ移行することが推察された。さらに検討した結果、本発明者らは、テルミサルタン単体における吸湿性は比較的低いが、テルミサルタンと塩基性物質であるメグルミンとの塩（テルミサルタンメグルミン塩）はテルミサルタン単体の約10倍の吸湿性を有することを突き止めた。

[0014] 上述したように、メグルミンはテルミサルタンの溶解性を改善するために必要な成分の1つである。従来技術において、テルミサルタンの溶解性を改善するために、テルミサルタンとメグルミン等を水又は水／エタノール混合溶液に溶解し、この溶解液を用いて造粒を行うが、この造粒工程の際に、テルミサルタンメグルミン塩が生成する。本発明者らは、この結果生じるテルミサルタンメグルミン塩が高い吸湿性を有していることを見出し、さらにこのテルミサルタンメグルミン塩の高い吸湿性が、驚くべきことにヒドロクロロチアジドを分解する要因であることを見出した。これは、これまでに報告されていない知見であり、本発明者らが初めて報告するものである。

[0015] 本発明者らは、テルミサルタンを含む層の吸湿性の上昇を原因として、別の層に存在するヒドロクロロチアジドの分解が引き起こされるという新たな問題を見出した。そして、この新たな問題に対して、本発明者らは、テルミサルタンを含む層に水分を吸着する物質を添加することにより、ヒドロクロロチアジドの分解を抑制することが可能であることを見出し、本発明を完成させた。本発明は、テルミサルタンを含有する層とヒドロクロロチアジドを含有する層を含む二層以上で形成される多層錠剤（以下、T L S / H C T Z多層錠剤という）において、テルミサルタンを含む層に吸湿性物質を添加することにより、ヒドロクロロチアジドが安定化することを初めて報告するものである。

[0016] 本発明に係るT L S / H C T Z多層錠剤は、テルミサルタンと、メグルミンと、吸湿性物質とを含む第1の層と、ヒドロクロロチアジドを含む第2の層とを含む、二層以上の層から構成される。本発明に係る多層錠剤としては、複数の層からなっていればよく、例えば垂直方向に層が積み重ねられた積層

錠剤や、内部層（内核）と外部層を有する有核錠剤などが挙げられる。積層錠剤としては、例えば二層錠剤などが挙げられる。

[0017] 本実施形態において、T L S / H C T Z 多層錠剤は、第 1 の層に所定量のテルミサルタンを含み、テルミサルタンの含有量は、例えば、4 0 m g または 8 0 m g / 錠である。また、本実施形態において、T L S / H C T Z 多層錠剤は、第 1 の層に所定量のメグルミンを含み、メグルミンの含有量は、テルミサルタンの溶解性を改善するために必要な量であればよく、例えば、テルミサルタンの含有量と同量であり、4 0 m g または 8 0 m g / 錠である。また、製剤化された T L S / H C T Z 多層錠剤において、全てのテルミサルタンがテルミサルタンメグルミン塩として存在するためには、メグルミンの含有量は、テルミサルタンと同モル量又はそれ以上の量であればよい。なお、本発明に係る T L S / H C T Z 多層錠剤において、第 1 の層に含まれるテルミサルタン及びメグルミンの量はこれらに限定されるものではなく、任意に変更可能である。

[0018] 本実施形態において、T L S / H C T Z 多層錠剤は、第 1 の層に所定量の吸湿性物質を含む。吸湿性物質としては、多孔性吸湿性物質が好ましく、例えば、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素または二酸化ケイ素等から選択することができる。また、本発明に係る吸湿性物質としては、これらの多孔性吸湿性物質の他に、複合ケイ酸アルミニウムカリウム粒、結晶セルロース、酸化アルミニウム、水酸化アルミニウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、デキストリン、ベントナイト、メタクリル酸ラウリル、薬用炭、ケイソウ土、カオリン、カルメロースカルシウム、酸無水物等から選択することもでき、これらに限定されるものではない。本実施形態において、多孔性吸湿性物質は、水分を物理的に吸着すると共に、水分を吸着しても化学的に安定であり、また表面積が大きく、少ない配合量でも高い吸水能を発揮するため、特に好ましい。

- [0019] 本実施形態において、第1の層における吸湿性物質の含有量は、ヒドロクロロチアジドの分解を有意に抑制可能な量であればよく、吸湿性物質の種類に応じて任意に設定することができる。第1の層における吸湿性物質の含有量は、例えば、第1の層全体を100重量%として、0.1重量%以上25重量%以下、好ましくは0.5重量%以上10重量%以下、より好ましくは1重量%以上5重量%以下である。
- [0020] 本実施形態において、T L S / H C T Z 多層錠剤の第1の層には、他に水溶性希釈剤、賦形剤及び／又は補助剤を含む。水溶性希釈剤としては、公知のものを用いることができ、例えば、グルコース等の単糖、スクロース、無水ラクトース、ラクトース1水和物等のオリゴ糖、ソルビトール、エリスリトール、マンニトール、ズルシトール、リビトール、キシリトール等の糖アルコールを含む炭水化物が挙げられる。本実施形態において、水溶性希釈剤としては、吸湿性の低いマンニトールを好適に用いることができる。
- [0021] その他の賦形剤及び／又は補助剤としては、例えば、結合剤、崩壊剤、希釈剤、担体、充填剤、滑沢剤、流動化剤、着色剤、pH制御剤、界面活性剤及び乳化剤が挙げられる。本実施形態において、結合剤は、乾燥結合剤としては、例えば、結晶セルロースを挙げられる。また、湿顆粒結合剤としては、例えば、コーンスターチ、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）、マクロゴール、又はヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなセルロース誘導体が挙げられる。
- [0022] 本実施形態において、崩壊剤は、例えば、デンブングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、乾燥コーンスターチ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルメロース、結晶セルロースが挙げられる。
- [0023] 希釈剤及び担体としては、例えば、セルロース末、結晶セルロース、ヒドロ

キシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなセルロース誘導体、二塩基性リン酸カルシウム、コーンスターチ、アルファ化デンプン、ポリビニルピロリドン（ポビドン）等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、三ベヘン酸グリセロール等が挙げられる。流動化剤としては、例えば、コロイドシリカ、タルク等が挙げられる。染料や顔料を含む着色剤としては、例えば、酸化鉄レッド又はイエロ、二酸化チタン、タルク等が挙げられる。pH制御剤としては、例えば、クエン酸、酒石酸、フマル酸、クエン酸ナトリウム、二塩基性リン酸カルシウム、二塩基性リン酸ナトリウム等が挙げられる。界面活性剤や乳化剤としては、例えば、ポロキサマー（プルロニック）、ラウロマクロゴール、ポリソルベート、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリエトキシ化ヒマシ油、硬化ヒマシ油等が挙げられる。また、これらの賦形剤及び／又は補助剤の2種以上の混合物を選択することができる。

[0024] 本実施形態において、T L S / H C T Z 多層錠剤は、第2の層に所定量のヒドロクロロチアジドを含み、ヒドロクロロチアジドの含有量は、例えば、12.5 mgである。なお、本発明に係るT L S / H C T Z 多層錠剤において、第2の層に含まれるヒドロクロロチアジドの量はこれらに限定されるものではなく、任意に変更可能である。

[0025] 本実施形態において、T L S / H C T Z 多層錠剤の第2の層は、充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤を含む。また、T L S / H C T Z 多層錠剤の第2の層は、任意に他の賦形剤や補助剤を含んでもよい。充填剤には、公知のものを用いることができ、例えば、結晶セルロース、グルコース、ラクトース、スクロースなどの糖、ソルビトール、エリスリトール、マンニトール、ズルシトール、リビトール、キシリトールなどの糖アルコールを含む炭水化物から選択することができる。結合剤としては、例えば、セルロース末及び結晶セルロース、コーンスターチ、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー（コポビドン）及びヒドロキシメチルセル

ローズ、ヒドロキシエチルセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズ及びヒドロキシプロピルメチルセルローズのようなセルローズ誘導体等から選択することができる。崩壊剤としては、例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルローズナトリウム及び乾燥コーンスターチ等から選択することができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、三ベヘン酸グリセロール等から選択することができる。

[0026] 賦形剤及び／又は補助剤としては、例えば、希釈剤、担体、流動化剤、着色剤、pH制御剤、界面活性剤及び乳化剤が挙げられる。希釈剤及び担体としては、例えば、セルローズ末、結晶セルローズ、ヒドロキシメチルセルローズ、ヒドロキシエチルセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズ及びヒドロキシプロピルメチルセルローズのようなセルローズ誘導体、二塩基性リン酸塩カルシウム、コーンスターチ、アルファ化デンプン、ポリビニルピロリドン（ポビドン）等から選択することができる。流動化剤としては、例えば、コロイドシリカ、タルク等から選択することができる。染料や顔料を含む着色剤としては、例えば、酸化鉄レッド又はイエロ、二酸化チタン、タルク等から選択することができる。pH制御剤としては、例えば、クエン酸、酒石酸、フマル酸、クエン酸ナトリウム、二塩基性リン酸カルシウム、二塩基性リン酸ナトリウム等から選択することができる。界面活性剤や乳化剤としては、例えば、ポロクサマー（プルロニック）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルローズナトリウム、ポリエトキシレート化及び水素化ヒマシ油等から選択することができる。また、これらの賦形剤及び／又は補助剤の2種以上の混合物を選択してもよい。

[0027] 本発明に係るT L S / H C T Z多層錠剤は、テルミサルタン及びメグルミンを含む第1の層に所定量の吸湿性物質を添加することにより、吸湿性物質に外部からの水分を吸着させ、水分によるヒドロクロロチアジドの分解を抑制することができる。これにより、保存時においても、ヒドロクロロチアジド

の分解等が抑制された安定なテルミサルタンとヒドロクロロチアジドとを含有する多層錠剤を提供することができる。

[0028] (製造方法)

本発明に係る T L S / H C T Z 多層錠剤は、薬学分野において公知の多層錠剤の製造方法に従って製造することができる。例えば、水溶性希釈剤を、テルミサルタン、メグルミン及び界面活性剤を含む水溶液を用いて造粒し、造粒物を得る。得られた造粒物を整粒して整粒物とし、これに吸湿性物質、滑沢剤を混合して第 1 の層用の打錠前粉末を得る。

[0029] 一方で、ヒドロクロロチアジド、水溶性希釈剤を混合し、この混合物を、結合剤を含む水溶液を用いて造粒し、造粒物を得る。得られた造粒物を整粒して整粒物とし、これに滑沢剤を混合して第 2 の層用の打錠前粉末を得る。打錠機に第 1 の層用の打錠前粉末を充填し、次に第 2 の層用の打錠前粉末を充填して打錠することにより、本発明に係る T L S / H C T Z 多層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、行うことができる。

実施例

[0030] 上述した本発明に係る T L S / H C T Z 多層錠剤の具体的な製造例及び試験結果を示して、より詳細に説明する。

[0031] (実施例 1)

流動層造粒機（パウレック社製、機種：MP-01）にて、D-マンニトール（304.0g）を給気温度 90℃で混合した。そこにテルミサルタン（160.0g）、メグルミン（160.0g）、マクロゴール 6000（32.0g）、ラウロマクロゴール（16.0g）の水溶液（728.0g）を約 3.3g/分でスプレーし、造粒物を得た。これを 22号篩で整粒して第 1 の層用の整粒物（1）とし、この整粒物（1）に軽質無水ケイ酸（アドソリダー（登録商標）101（フロイント産業）、3.4g）、ステアリン酸マグネシウム（5.6g）を混合して第 1 の層用の打錠前粉末（1）を得た。

[0032] 流動層造粒機（パウレック社製、機種：MP-01）にて、ヒドロクロロチアジド（37.5g）、D-マンニトール（304.5g）、結晶セルロース（66.0g）を給気温度90℃で混合した。そこにヒドロキシプロピルセルロース（9.0g）の水溶液（180.0g）を約4.5g/分でスプレーし、造粒物を得た。これを22号篩で整粒して第2の層用の整粒物（2）とし、この整粒物（2）にステアリン酸マグネシウム（3.0g）を混合して第2の層用の打錠前粉末（2）を得た。打錠機に第1の層用の打錠前粉末（1）を充填し、次に第2の層用の打錠前粉末（2）を充填して打錠し、1錠あたり480.5mgの二層錠剤を得た。

[0033] （実施例2）

実施例1で得た第1の層用の整粒物（1）（672.0g）に、軽質無水ケイ酸（アドソリダー101、6.8g）、ステアリン酸マグネシウム（5.60g）を混合して打錠前粉末（3）を得た。打錠機に打錠前粉末（3）を充填し、次に実施例1で得た打錠前粉末（2）を充填して打錠し、1錠あたり482.2mgの二層錠剤を得た。

[0034] （実施例3）

実施例1で得た整粒物（1）（672.0g）に、軽質無水ケイ酸（アドソリダー101、21.0g）、ステアリン酸マグネシウム（5.60g）を混合して打錠前粉末（4）を得た。打錠機に打錠前粉末（4）を充填し、次に実施例1で得た打錠前粉末（2）を充填して打錠し、1錠あたり489.3mgの二層錠剤を得た。

[0035] （実施例4）

実施例1で得た整粒物（1）（672.0g）に、軽質無水ケイ酸（アドソリダー101、35.6g）、ステアリン酸マグネシウム（5.60g）を混合して打錠前粉末（5）を得た。打錠機に打錠前粉末（5）を充填し、次に実施例1で得た打錠前粉末（2）を充填して打錠し、1錠あたり496.6mgの二層錠剤を得た。

[0036] （実施例5）

実施例1で得た整粒物(1)(672.0g)に、軽質無水ケイ酸(アエロジル(登録商標)200(日本アエロジル)、21.0g)、ステアリン酸マグネシウム(5.60g)を混合して打錠前粉末(4-1)を得た。打錠機に打錠前粉末(4-1)を充填し、次に実施例1で得た打錠前粉末(2)を充填して打錠し、1錠あたり489.3mgの二層錠剤を得た。

[0037] (実施例6)

実施例1で得た整粒物(1)(672.0g)に、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(ノイシリン(登録商標)UFL2(富士化学)、21.0g)、ステアリン酸マグネシウム(5.60g)を混合して打錠前粉末(4-2)を得た。打錠機に打錠前粉末(4-2)を充填し、次に実施例1で得た打錠前粉末(2)を充填して打錠し、1錠あたり489.3mgの二層錠剤を得た。

[0038] (実施例7)

実施例1で得た整粒物(1)(672.0g)に、ケイ酸カルシウム(フローライト(登録商標)(富田製薬)、21.0g)、ステアリン酸マグネシウム(5.60g)を混合して打錠前粉末(4-3)を得た。打錠機に打錠前粉末(4-3)を充填し、次に実施例1で得た打錠前粉末(2)を充填して打錠し、1錠あたり489.3mgの二層錠剤を得た。

[0039] (実施例8)

実施例1で得た整粒物(1)(672.0g)に、含水二酸化ケイ素(カープレックス(登録商標)(DSL. ジャパン株式会社)、21.0g)、ステアリン酸マグネシウム(5.60g)を混合して打錠前粉末(4-4)を得た。打錠機に打錠前粉末(4-4)を充填し、次に実施例1で得た打錠前粉末(2)を充填して打錠し、1錠あたり489.3mgの二層錠剤を得た。

[0040] (実施例9)

実施例1で得た整粒物(1)(672.0g)に、合成ケイ酸アルミニウム(協和化学工業株式会社、21.0g)、ステアリン酸マグネシウム(5.

60 g) を混合して打錠前粉末 (4-5) を得た。打錠機に打錠前粉末 (4-5) を充填し、次に実施例 1 で得た打錠前粉末 (2) を充填して打錠し、1 錠あたり 489.3 mg の二層錠剤を得た。

[0041] (実施例 10)

実施例 1 で得た整粒物 (1) (672.0 g) に、ケイ酸マグネシウム (協和化学工業株式会社、21.0 g)、ステアリン酸マグネシウム (5.60 g) を混合して打錠前粉末 (4-6) を得た。打錠機に打錠前粉末 (4-6) を充填し、次に実施例 1 で得た打錠前粉末 (2) を充填して打錠し、1 錠あたり 489.3 mg の二層錠剤を得た。

[0042] (比較例 1)

実施例 1 で得た整粒物 (1) (672.0 g) に、ステアリン酸マグネシウム (5.60 g) を混合して打錠前粉末 (6) を得た。打錠機に打錠前粉末 (6) を充填し、次に実施例 1 で得た打錠前粉末 (2) を充填して打錠し、1 錠あたり 478.8 mg の二層錠剤を得た。

[0043] (比較例 2)

実施例 1 で得た整粒物 (2) (417.0 g) に、軽質無水ケイ酸 (アドソリダー 101、2.1 g)、ステアリン酸マグネシウム (3.0 g) を混合して打錠前粉末 (7) を得た。打錠機に比較例 1 で得た打錠前粉末 (6) を充填し、次に打錠前粉末 (7) を充填して打錠し、1 錠あたり 479.5 mg の二層錠剤を得た。

[0044] (比較例 3)

実施例 1 で得た整粒物 (2) (417.0 g) に、軽質無水ケイ酸 (アドソリダー 101、4.2 g)、ステアリン酸マグネシウム (3.0 g) を混合して打錠前粉末 (8) を得た。打錠機に比較例 1 で得た打錠前粉末 (6) を充填し、次に打錠前粉末 (8) を充填して打錠し、1 錠あたり 480.2 mg の二層錠剤を得た。

[0045] (比較例 4)

実施例 1 で得た整粒物 (2) (417.0 g) に、軽質無水ケイ酸 (アドソ

リダー 101、12.9 g)、ステアリン酸マグネシウム (3.0 g) を混合して打錠前粉末 (9) を得た。打錠機に比較例 1 で得た打錠前粉末 (6) を充填し、次に打錠前粉末 (9) を充填して打錠し、1 錠あたり 483.1 mg の二層錠剤を得た。

[0046] (比較例 5)

実施例 1 で得た整粒物 (2) (417.0 g) に、軽質無水ケイ酸 (アドソリダー 101、22.2 g)、ステアリン酸マグネシウム (3.0 g) を混合して打錠前粉末 (10) を得た。打錠機に比較例 1 で得た打錠前粉末 (6) を充填し、次に打錠前粉末 (10) を充填して打錠し、1 錠あたり 486.2 mg の二層錠剤を得た。

[0047] (安定性試験 1)

上述した実施例 1～4 及び比較例 1～5 で得た二層錠剤について安定性を評価した。安定性の評価は、40℃、75%RH で 2 週間保存後の各二層錠剤について、液体クロマトグラフィーを用いて純度試験を実施した。得られたヒドロクロロチアジド由来の類縁物質のピーク面積からヒドロクロロチアジドのピーク面積に対する比率を、テルミサルタン由来の類縁物質のピーク面積からテルミサルタンのピーク面積に対する比率をそれぞれ算出し、その合計を総類縁物質とした。本発明の実施例の測定結果を表 1 に示し、比較例の測定結果を表 2 に示した。

[0048] [表1]

		比較例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4
アドソリダー (%)	第 1 の層	0	0.5	1	3	5
	第 2 の層	0	0	0	0	0
総類縁物質 (%)		7.76	7.43	7.27	5.84	5.62
DSA (%)		7.61	7.25	7.12	5.72	5.47

表中のアドソリダーの量は、各層に対して添加したアドソリダー量を意味する。

[0049]

[表2]

比較例		1	2	3	4	5
アドソリダー (%)	第1の層	0	0	0	0	0
	第2の層	0	0.5	1	3	5
総類縁物質 (%)		7.76	7.41	8.73	12.23	15.26
DSA (%)		7.61	7.28	8.56	11.93	14.93

表中のアドソリダーの量は、各層に対して添加したアドソリダー量を意味する。

[0050] (安定性試験2)

上述した実施例3、5～10で得た二層錠剤について安定性を評価した。安定性の評価は、安定性試験1と同様に行った。測定結果を表3に示した。

[表3]

実施例		3	5	6	7	8	9	10
多孔性物質 (%)	アドソリダー 101	3	0	0	0	0	0	0
	アエロソール 200	0	3	0	0	0	0	0
	ノイシリン UFL2	0	0	3	0	0	0	0
	フローライト	0	0	0	3	0	0	0
	カープレックス	0	0	0	0	3	0	0
	合成ケイ酸 Al	0	0	0	0	0	3	0
	ケイ酸 Mg	0	0	0	0	0	0	3
総類縁物質 (%)		5.84	6.08	5.32	6.30	5.83	5.72	6.67
DSA (%)		5.72	5.82	5.18	6.14	5.68	5.58	6.53

表中の多孔性物質の量は、第1の層に対して添加した多孔性吸湿性物質の量を意味する。

[0051] 表1からも明らかなように、吸湿性物質を添加していない比較例1に対して、テルミサルタンを含む第1の層に吸湿性物質である軽質無水ケイ酸（アドソリダー101）を添加した実施例1～4においては、ヒドロクロロチアジドの分解物であるDSAの生成量が抑制された。さらに、実施例1～4にお

いては、吸湿性物質である軽質無水ケイ酸（アドソリダー１０１）の添加量が増加するに連れて、DSAの生成量が低下した。すなわち、第１の層にテルミサルタン及びメグルミンとともに添加する吸湿性物質の添加量が増加するに連れて、第２の層に含まれるヒドロクロロチアジドの分解が抑制された。一方、表２からも明らかなように、吸湿性物質である軽質無水ケイ酸（アドソリダー１０１）を第２の層に添加した比較例２～５においては、ヒドロクロロチアジドとともに第２の層に添加した吸湿性物質の添加量が増加しても、ヒドロクロロチアジドの分解は抑制されず、むしろ分解が促進される傾向が認められた。

[0052] また、表３からも明らかなように、吸湿性物質として添加した軽質無水ケイ酸の種類をアエロジル２００に変更した実施例５、吸湿性物質としてメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを添加した実施例６、吸湿性物質としてケイ酸カルシウムを添加した実施例７、吸湿性物質として含水二酸化ケイ素を添加した実施例８、吸湿性物質として合成ケイ酸アルミニウムを添加した実施例９、吸湿性物質としてケイ酸マグネシウムを添加した実施例１０においても、第１の層にテルミサルタン及びメグルミンとともに吸湿性物質を添加することにより、第２の層に含まれるヒドロクロロチアジドの分解が抑制された。

[0053] 以上説明したように、本実施例に係るT L S / H C T Z多層錠剤においては、テルミサルタン及びメグルミンを含む第１の層に所定量の吸湿性物質を添加することにより、第２の層に含まれるヒドロクロロチアジドの分解を抑制することができる。また、添加する吸湿性物質の種類を変更しても同様の効果を得ることができる。

請求の範囲

- [請求項1] テルミサルタンと、メグルミンと、吸湿性物質とを含む第1の層と、ヒドロクロロチアジドを含む第2の層と、を含むことを特徴とする多層錠剤。
- [請求項2] 前記吸湿性物質は多孔性吸湿性物質であることを特徴とする請求項1に記載の多層錠剤。
- [請求項3] 前記多孔性吸湿性物質は、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素または二酸化ケイ素から選択されることを特徴とする請求項2に記載の多層錠剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/052361

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/549(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61P7/10 (2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/549, A61K9/20, A61K31/4184, A61K47/02, A61K47/04, A61K47/18, A61P7/10, A61P9/12, A61P43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2014 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	IN 2892/CHE/2009 A (AUROBINDO PHARMA LTD.), 04 May 2012 (04.05.2012), Summary of the invention; examples 1, 2, 3 (Family: none)	1-3
Y	JP 2008-524136 A (Boehringer Ingelheim International GmbH), 10 July 2008 (10.07.2008), example 2 & EP 1827424 A & WO 2006/063737 A1 & NO 20072325 A & CA 2589493 A & KR 10-2007-0097511 A & UY 29274 A & CN 101080225 A & IL 183944 D & BRA PI0519656 & AR 52052 A & EA 200701159 A & PE 7682006 A & AU 2005315855 A	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 April, 2014 (11.04.14)		Date of mailing of the international search report 22 April, 2014 (22.04.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/052361

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Iyakuhin Tenkabutsu Jiten, Yakuji Nippo Ltd., 2007, page 253, paragraph of 'Povidone'	1

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K31/549(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61P7/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K31/549, A61K9/20, A61K31/4184, A61K47/02, A61K47/04, A61K47/18, A61P7/10, A61P9/12, A61P43/00</p>												
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2014年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2014年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2014年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2014年	日本国実用新案登録公報	1996-2014年	日本国登録実用新案公報	1994-2014年		
日本国実用新案公報	1922-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2014年											
日本国実用新案登録公報	1996-2014年											
日本国登録実用新案公報	1994-2014年											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAplus/REGISTRY(STN)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>IN 2892/CHE/2009 A (AUROBINDO PHARMA LTD) 2012.05.04, "Summary of the invention", "Example1,2,3" (ファミリーなし)</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2008-524136 A (ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2008.07.10, 実施例2 & EP 1827424 A & WO 2006/063737 A1 & NO 20072325 A & CA 2589493 A & KR 10-2007-0097511 A & UY 29274 A & CN 101080225 A & IL 183944 D & BRA PI0519656 & AR 52052 A & EA 200701159 A & PE 7682006 A & AU 2005315855 A</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	IN 2892/CHE/2009 A (AUROBINDO PHARMA LTD) 2012.05.04, "Summary of the invention", "Example1,2,3" (ファミリーなし)	1-3	Y	JP 2008-524136 A (ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2008.07.10, 実施例2 & EP 1827424 A & WO 2006/063737 A1 & NO 20072325 A & CA 2589493 A & KR 10-2007-0097511 A & UY 29274 A & CN 101080225 A & IL 183944 D & BRA PI0519656 & AR 52052 A & EA 200701159 A & PE 7682006 A & AU 2005315855 A	1	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号										
X	IN 2892/CHE/2009 A (AUROBINDO PHARMA LTD) 2012.05.04, "Summary of the invention", "Example1,2,3" (ファミリーなし)	1-3										
Y	JP 2008-524136 A (ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2008.07.10, 実施例2 & EP 1827424 A & WO 2006/063737 A1 & NO 20072325 A & CA 2589493 A & KR 10-2007-0097511 A & UY 29274 A & CN 101080225 A & IL 183944 D & BRA PI0519656 & AR 52052 A & EA 200701159 A & PE 7682006 A & AU 2005315855 A	1										
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>												
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</td> <td>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</td> <td>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの											
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの											
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの											
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献											
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願												
<p>国際調査を完了した日</p> <p>11.04.2014</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>22.04.2014</p>											
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>高岡 裕美</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>	<table border="1"> <tr> <td>4C</td> <td>5373</td> </tr> </table>	4C	5373								
4C	5373											

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	医薬品添加物事典, 株式会社 薬事日報社, 2007, p. 253, 「ポビドン」の項	1