

(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2016-124861  
(P2016-124861A)

(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 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	

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2015-232219 (P2015-232219)  
 (22) 出願日 平成27年11月27日 (2015.11.27)  
 (31) 優先権主張番号 特願2014-264568 (P2014-264568)  
 (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 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 杉田 優  
 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 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

最終頁に続く

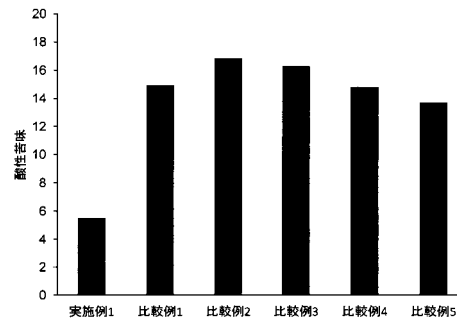
(54) 【発明の名称】 オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠

(57) 【要約】

【課題】 簡便な製造工程で、苦味を抑制するオルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を提供する。

【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、10mgより多く35mg以下のカルメロースと、を含有することを特徴とする、オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠が提供される。本発明に一実施形態によると、カルメロースを添加することにより、オルメサルタンメドキシミルの酸性苦味を抑制可能である。

【選択図】 図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

オルメサルタンメドキシミルと、10mgより多く35mg以下のカルメロースを含有することを特徴とする、オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠。

## 【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ミル含有口腔内崩壊錠に関する。特に、苦味を抑制するオルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

オルメサルタンメドキシミル(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AT<sub>1</sub>(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、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ミル含有錠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ミル5mg、10mg、20mg又は40mgを含有する(特許文献1)。

## 【0003】

一方、水なしで服用できるオルメサルタンメドキシミルの口腔内崩壊錠に対する期待も高まりつつある。口腔内崩壊錠は、口腔内の唾液のみ又は少量の水で約30秒前後、もしくはそれ以下の時間で速やかに崩壊するため、患者が服用しやすい固形製剤であるが、オルメサルタンメドキシミルが苦味を有するため、服用時に不快に感じさせないような工夫が必要となる。

## 【0004】

特許文献2には、薬物の不快な呈味(苦味など)をマスキングできるとともに、速やかに崩壊させるため、粉末状薬物の凝集を抑制する流動化剤の共存下、不快な呈味を有する粉末状薬物(主薬)を、流動層造粒機を利用して、水不溶性担体で造粒又は被覆することにより薬物の不快な呈味を抑制した第1の顆粒と、ベース成分としての糖類と、水膨潤度の小さな崩壊剤とを、水溶液粘度の小さな少量の水溶性結合剤で造粒した第2の顆粒とを混合して打錠した口腔内崩壊錠が記載されている。また、同様の記載は、例えば、特許文献3や特許文献4にも記載されている。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0005】

【特許文献1】国際公開第2008/078726号

【特許文献2】特開2012-36140号公報

【特許文献3】特開2013-127009号公報

【特許文献4】国際公開第2012/005359号

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

特許文献2では、主薬を水不溶性担体で造粒又は被覆するとともに、2種類の顆粒を造粒する必要があり製造工程が煩雑となる。また、水不溶性担体で造粒又は被覆することにより、主薬の溶解性に影響を及ぼすことも考えられる。主薬の溶解性が変わることにより、生体内での吸収にも影響を及ぼす可能性が懸念される。

## 【0007】

本発明は、上述の課題を解決するものであって、簡便な製造工程で、苦味を抑制するオルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を提供することを目的とする。

10

20

30

40

50

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

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、10mgより多く35mg以下のカルメロースを含有す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口腔内崩壊錠が提供される。

## 【発明の効果】

## 【0009】

本発明によると、簡便な製造方法で苦味を抑制したオルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠が提供される。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0010】

【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口腔内崩壊錠において、カルメロースを添加することにより苦味抑制効果が認められた結果を示す図である。

【図2】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口腔内崩壊錠において、カルメロースを後添加することによりさらなる苦味抑制効果が認められた結果を示す図である。

【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口腔内崩壊錠において、カルメロース配合量に依存して苦味抑制効果が認められた結果を示す図である。

【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口腔内崩壊錠のカルメロース添加量と苦味抑制効果の関係を示すグラフである。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0011】

以下、本発明に係るオルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠について説明する。但し、本発明のオルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠は、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。本発明において「後添加」とは、有効成分を含有する粒子を造粒・乾燥・整粒した後に添加混合することをいう。

## 【0012】

本発明者らは、オルメサルタンメドキシソミルの酸性苦味を効果的に抑制可能なオルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠について検討を行ったところ、カルメロース（カルボキシメチルセルロース）を添加することにより、オルメサルタンメドキシソミルの酸性苦味を抑制可能であるとことを新たに見出した。

## 【0013】

本発明に係るオルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠は、オルメサルタンメドキシソミルと、カルメロースを含有する。本実施形態において、オルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠は、所定量のオルメサルタンメドキシソミルを含み、オルメサルタンメドキシソミルの含有量は、例えば、5mg、10mg、20mg又は40mg/錠である。

## 【0014】

一実施形態において、オルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠に添加するカルメロースは、オルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠1錠あたり、10mgより多く35mg以下の範囲であることが好ましく、10mgより多く20mg以下がより好ましい。カルメロースの含有量は、オルメサルタンメドキシソミルの含有量及び他の添加物に応じて、この範囲で適宜調節可能である。また、カルメロースの含有量がオルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠1錠あたり10mg以下では、酸性苦味を十分に抑制することはできない。また、カルメロースの含有量が多くなると、オルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠が水分を吸収しやすくなり、硬度が低下するため、35mgを超えて添加することは好ましくない。

## 【0015】

なお、後述する実施例に示すように、カルメロースに替えて、カルメロースカルシウム、カルシウムナトリウム等のカルメロースの塩や、クロスカルメロースナトリウム等のカルメロースの架橋重合体を用いても、オルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠の酸性

10

20

30

40

50

苦味を十分に抑制することはできない。

【0016】

本実施形態のオルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠は、賦形剤、結合剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤、滑沢剤等の添加剤をさらに添加することができる。

【0017】

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。

10

【0018】

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。

【0019】

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

【0020】

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

【0021】

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。

【0022】

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

【0023】

滑沢剤は、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸金属塩（ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等）、タルク、コロイドシリカ、ワックス類（ビーズワックス、ゲイ蠟等）、硼酸、アジピン酸、硫酸塩（硫酸ナトリウム等）、グリコール、フマル酸、安息香酸ナトリウム、D, L - ロイシン、ラウリル硫酸塩（ラウリル硫酸ナトリウム、ラウ

50

リル硫酸マグネシウム等)、珪酸類(無水珪酸、珪酸水和物等)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。

【0024】

(製造方法)

本発明に係るオルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠は、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ミル、カルメロース及び必要に応じて、上記各種添加剤などを含む混合物に、結合剤を含む溶媒をスプレーしつつ流動層造粒する。

【0025】

本発明の製造方法において、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。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。

10

【0026】

湿式造粒工程で得られた造粒物は乾燥し整粒した後、崩壊剤、滑沢剤及び必要に応じて、上記各種添加剤などを添加して混合する。混合した組成物をプレスして一実施形態に係るオルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得ることができる。

【0027】

なお、一実施形態において、湿式造粒工程でカルメロースを添加せずに、造粒物に後から混合し成形するようにしてもよい(後添加)。

【0028】

(苦味の評価)

本明細書において、酸性苦味は、味覚センサーを用いて評価することができる。味覚センサーとしては、Insent社 TS-5000Z等を用いることができるが、これに限定されるものではない。

20

【実施例】

【0029】

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口腔内崩壊錠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。

【0030】

(実施例1)

流動層造粒装置(フロイント社製、機種:MP-01)にて、オルメサルタンメドキシミル40.0g、D-マンニトール(P、三菱商事フードテック)213.0g、カルメロース(ニチリン化学)35.0g、結晶セルロース(KG1000、旭化成ケミカルズ)10.0gを混合後、ヒドロキシプロピルセルロース(L、日本曹達)1.0gとスクラロース(三栄現エフ・エフ・アイ社)3.0gを溶解させた水溶液をスプレーし流動層造粒を行った。流動層造粒工程で得られた造粒物を、60で乾燥した。

30

【0031】

乾燥した造粒物を篩22号で整粒した後、整粒品にクロスボドン(CL-F、BASF)5.0g、ノイシリン(UFL2、富士化学工業)7.0g及びステアリン酸カルシウム(日本油脂)6.0g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320mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、実施例1のオルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得た。

40

【0032】

(比較例1)

流動層造粒装置(フロイント社製、機種:MP-01)にて、オルメサルタンメドキシミル( )40.0g、乳糖(DMV)200.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC(21)、信越化学工業)40.0g、結晶セルロース(PH-101、旭化成ケミカルズ)20.0gを混合後、ヒドロキシプロピルセルロース(L、日本曹達)6.0gを溶解させた水溶液をスプレーし流動層造粒を行った。流動層造粒工程で得られた造粒物を60で乾燥した。乾燥した造粒物を篩22号で整粒した後、整粒品にステアリン酸カルシウム(日

50

本油脂) 4.0 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 310 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、比較例 1 のオルメサルタンメドキシミル含有錠を得た。

【0033】

(比較例 2)

比較例 2 として、実施例 1 のカルメロースに替えて、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC (21)、信越化学工業) 35.0 g を用いたこと以外は、実施例 1 と同様の製造方法により、オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得た。

【0034】

(比較例 3)

比較例 3 においては、クロスポビドンの添加量を 10.0 g としたこと以外は、実施例 1 と同様の製造方法により、重量 320.0 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得た。

【0035】

(比較例 4)

比較例 4 においては、D-マンニトールを 208.0 g 添加し、ノイシリンに替えて、アスパルテーム (味の素) 3.0 g を用いたこと以外は、実施例 1 と同様の製造方法により、重量 320.0 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得た。

【0036】

(比較例 5)

比較例 5 においては、ノイシリンに替えて、タウマチン (三栄現エフ・エフ・アイ) 3.0 g を用いたこと以外は、実施例 1 と同様の製造方法により、重量 320.0 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得た。

【0037】

(苦味の評価)

上述した実施例 1 及び比較例 1 ~ 5 について苦味を評価した。味覚センサーとして、Inse nt 社、MODEL: TS-5000Z を用い、酸性苦味 (先味)、渋味 (先味)、塩酸塩苦味、酸性苦味 (後味)、渋味 (後味) について評価した。実施例 1 及び比較例 1 ~ 5 の個々の渋味の評価結果を表 1 に示す。また、図 1 に実施例 1 及び比較例 1 ~ 5 の酸性苦味 (先味) の評価結果を示す。

【表 1】

	酸性苦味(先味)	渋味(先味)	塩酸塩苦味	酸性苦味(後味)	渋味(後味)
実施例 1	5.92	0.47	0.64	0.34	0.08
比較例 1	14.93	2.85	3.15	0.87	0.37
比較例 2	16.84	3.87	4.03	0.94	0.45
比較例 3	16.29	4.99	4.06	0.88	0.53
比較例 4	14.84	2.68	3.19	0.8	0.35
比較例 5	13.74	1.98	2.57	0.53	0.27

【0038】

表 1 及び図 1 の結果から、カルメロースを添加した実施例 1 のオルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠は、酸性苦味 (先味)、渋味 (先味)、塩酸塩苦味、酸性苦味 (後味)、渋味 (後味) の何れも、比較例 1 ~ 5 に比して有意に抑制されることが明らかとなった。

## 【0039】

## (実施例2)

実施例1においてはカルメロースを流動層造粒工程において添加したが、実施例2においては、造粒後に添加(後添加)して苦味の抑制効果について検討した。流動層造粒装置にて、オルメサルタンメドキシミル 40.0g、D-マンニトール 218.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC(21)、信越化学工業)35.0g、結晶セルロース(KG1000、旭化成ケミカルズ)10.0gを混合後、ヒドロキシプロピルセルロース 1.0gとスクラロース 3.0gを溶解させた水溶液をスプレーし、流動層造粒を行った。流動層造粒工程で得られた造粒物を、60で乾燥した。

## 【0040】

乾燥した造粒物を篩22号で整粒した後、整粒品にカルメロース(ニチリン化学)15.0g及びステアリン酸カルシウム(日本油脂)3.0g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325mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、実施例2のオルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得た。

## 【0041】

## (比較例6)

比較例6においては、カルメロースに替えて、カルメロースカルシウム(ECG505、五徳薬品)15.0gを用いたこと以外は、実施例2と同様の製造方法により、重量325.0mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得た。

## 【0042】

## (比較例7)

比較例7においては、カルメロースに替えて、クロスカルメロースカルシウムナトリウム(アクジゾル、DSP五協フード&ケミカル)15.0gを用いたこと以外は、実施例2と同様の製造方法により、重量325.0mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得た。

## 【0043】

## (比較例8)

比較例8においては、カルメロースに替えて、デンプングリコール酸ナトリウム(プリモジェル、DMV)15.0gを用いたこと以外は、実施例2と同様の製造方法により、重量325.0mgとなるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得た。

## 【0044】

## (苦味の評価)

上述した実施例1~2及び比較例6~8について上述した方法により苦味を評価した。実施例1~2及び比較例6~8の個々の渋味の評価結果を表2に示す。また、図2に実施例1~2及び比較例6~8の酸性苦味(先味)の評価結果を示す。

## 【表2】

	酸性苦味(先味)	渋味(先味)	塩酸塩苦味	酸性苦味(後味)	渋味(後味)
実施例1	5.92	0.47	0.64	0.34	0.08
実施例2	2.60	-0.07	1.68	0.43	0.13
比較例6	11.29	1.27	2.6	0.84	0.26
比較例7	12.94	1.92	2.89	0.83	0.34
比較例8	14.51	3.65	3.08	0.89	0.43

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 5 】

表 2 及び図 2 の結果から、カルメロースを造粒物に後から添加した実施例 2 のオルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠は、実施例 1 に比して、酸性苦味（先味）、渋味（先味）、塩酸塩苦味、酸性苦味（後味）、渋味（後味）をさらに抑制できることが明らかとなった。また、比較例 6 ~ 8 の結果から、カルメロースに替えてカルメロースカルシウム、カルシウムナトリウム等のカルメロースの塩や、クロスカルメロースナトリウム等のカルメロースの架橋重合体を用いても、オルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠の酸性苦味を十分に抑制することができないことが明らかとなった。

## 【 0 0 4 6 】

上述したように、カルメロースの添加によりオルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠において、苦味を有意に抑制可能であることが明らかとなったため、カルメロースの含有量や他の添加物の影響についてさらに検討した。

## 【 0 0 4 7 】

（実施例 3）

実施例 3 においては、クロスポビドンに替えて、トウモロコシデンブ（コーンスターチ XX16W、日本食品化工）5.0 g を用いたこと以外は、実施例 1 と同様の製造方法により、重量 320.0 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠を得た。

## 【 0 0 4 8 】

（実施例 4）

実施例 4 においては、クロスポビドン 2.5 g 及びトウモロコシデンブ 2.5 g を用いたこと以外は、実施例 1 と同様の製造方法により、重量 320.0 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠を得た。

## 【 0 0 4 9 】

（実施例 5）

実施例 5 においては、流動層造粒工程においてカルメロースを 25.0 g とし、トウモロコシデンブ 10.0 g を添加したこと、造粒後にクロスポビドンを添加しなかったこと以外は、実施例 1 と同様の製造方法により、重量 320.0 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠を得た。

## 【 0 0 5 0 】

（実施例 6）

実施例 6 においては、ヒドロキシプロピルセルロースに替えて、ポリビニルアルコール（ゴーゼノール EG-05、日本合成化学）1.0 g を用いたこと以外は、実施例 5 と同様の製造方法により、重量 320.0 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠を得た。

## 【 0 0 5 1 】

（実施例 7）

実施例 7 においては、カルメロースを 20.0 g とし、トウモロコシデンブ 15.0 g を添加したこと以外は、実施例 5 と同様の製造方法により、重量 320.0 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠を得た。

## 【 0 0 5 2 】

（実施例 8）

実施例 8 においては、トウモロコシデンブに替えて、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC（21）、信越化学工業）15.0 g を用いたこと以外は、実施例 7 と同様の製造方法により、重量 320.0 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠を得た。

## 【 0 0 5 3 】

（実施例 9）

実施例 9 においては、カルメロースを 17.5 g とし、低置換度ヒドロキシプロピルセル

10

20

30

40

50



コース 17.5 g を用いたこと以外は、実施例 8 と同様の製造方法により、重量 320.0 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得た。

【0054】

(実施例 10)

実施例 10 においては、カルメロース 15.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 20.0 g とし、ヒドロキシプロピルセルロースに替えて、ポリビニルアルコール (ゴーセノール EG-05、日本合成化学) 1.0 g を用いたこと以外は、実施例 9 と同様の製造方法により、重量 320.0 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得た。

10

【0055】

(実施例 11)

実施例 11 においては、クロスポビドン 5.0 g を後添加したこと以外は、実施例 10 と同様の製造方法により、重量 325.0 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得た。

【0056】

(実施例 12)

実施例 12 においては、D-マンニトール 203.0 g を添加したこと以外は、実施例 11 と同様の製造方法により、重量 310.0 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得た。

20

【0057】

(比較例 9)

比較例 9 においては、カルメロース 10.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 25.0 g を添加したこと以外は、実施例 10 と同様の製造方法により、重量 320.0 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得た。

【0058】

(比較例 10)

比較例 10 においては、トウモロコシデンブ 10.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 15.0 g を添加したこと以外は、比較例 9 と同様の製造方法により、重量 320.0 mg となるよう打錠前粉末を打錠し、オルメサルタンメドキシミル含有口腔内崩壊錠を得た。

30

【0059】

(苦味の評価)

上述した実施例 3 ~ 12 について上述した方法により苦味を評価した。実施例 3 ~ 12 の個々の渋味の評価結果を表 3 に示す。なお、表 3 には、比較のため、実施例 1 及び比較例 2、9、10 の結果も示す。また、図 3 に実施例 1、実施例 3 ~ 12 及び比較例 2、9、10 の酸性苦味 (先味) の評価結果を示す。

【表 3】

	酸性苦味 (先味)	渋味(先味)	塩酸塩苦味	酸性苦味 (後味)	渋味 (後味)
実施例 1	5.92	0.47	0.64	0.34	0.08
実施例 3	5.57	0.46	1.21	0.37	0.08
実施例 4	5.71	0.45	0.81	0.37	0.08
実施例 5	5.64	0.18	0.64	0.42	0.07
実施例 6	7.46	0.73	0.8	0.44	0.11
実施例 7	9.16	1.06	1.07	0.53	0.13
実施例 8	9.19	1.1	1.21	0.54	0.18
実施例 9	9.95	1.22	1.35	0.65	0.15
実施例 10	7.76	0.51	1.05	0.5	0.12
実施例 11	7.97	0.53	1.12	0.52	0.12
実施例 12	7.82	0.52	1.26	0.5	0.13
比較例 9	12.50	2.62	2.52	0.74	0.3
比較例 10	12.44	2.63	2.43	0.74	0.32
比較例 2	16.84	3.87	4.03	0.94	0.45

10

20

## 【0060】

また、カルメロースの添加量と苦味の抑制効果の関係を検討するため、実施例 5 と 7、実施例 8 と 9、及び実施例 10 と比較例 9 を図 4 にプロットした。

30

## 【0061】

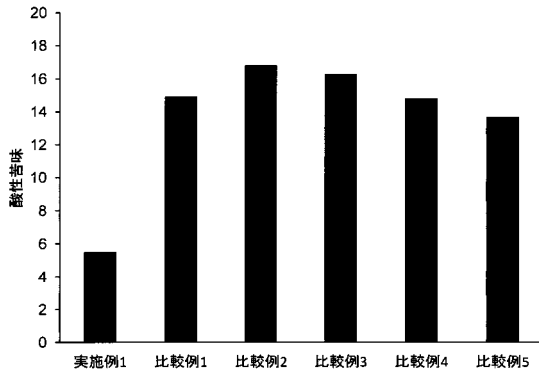
表 3 及び図 3 の結果から、カルメロースに加えて添加物を種々変更した実施例 3 ~ 12 のオルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠は、比較例 2 に比して、酸性苦味 (先味)、渋味 (先味)、塩酸塩苦味、酸性苦味 (後味)、渋味 (後味) を抑制できることが明らかとなった。一方、カルメロースの含有量が 10 mg 以下の比較例 9 及び 10 では、酸性苦味 (先味)、渋味 (先味)、塩酸塩苦味、酸性苦味 (後味)、渋味 (後味) を十分には抑制できないことが明らかとなった。この結果から、本発明に係るオルメサルタンメドキシソミル含有口腔内崩壊錠は、カルメロースを 10 mg より多く含有させることにより、十分な効果が得られることが明らかとなった。また、トウモロコシデンブ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、又は低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとポリビニルアルコールを添加した場合においても、カルメロースの添加量に応じて苦味が抑制されることが明らかとなった。

40

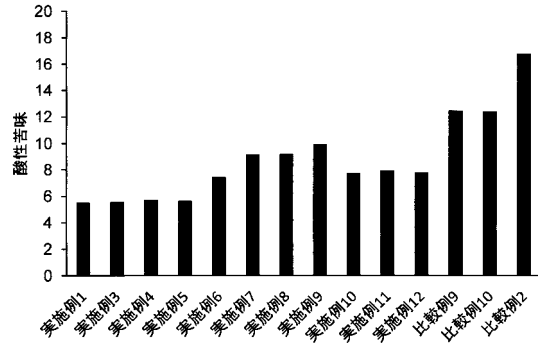
## 【0062】

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ソミル含有口腔内崩壊錠は、カルメロースを添加することにより、オルメサルタンメドキシソミル由来の苦味を有意に抑制することができる。また、造粒物にカルメロースを後から添加することにより、酸性苦味 (先味)、渋味 (先味)、塩酸塩苦味、酸性苦味 (後味)、渋味 (後味) をさらに抑制することができる。

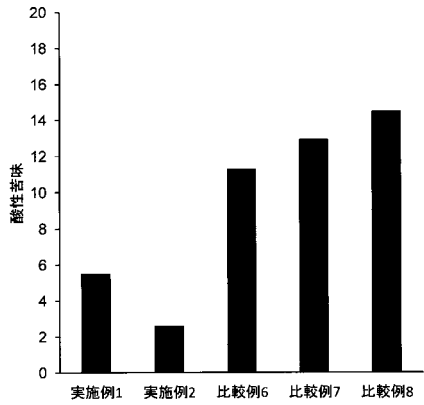
【 図 1 】



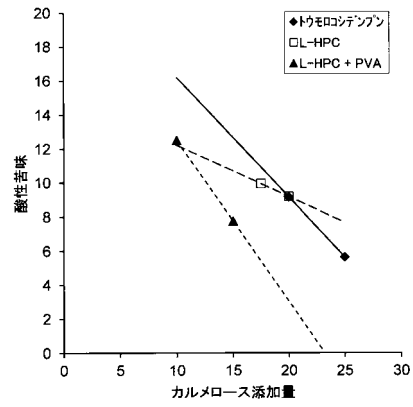
【 図 3 】



【 図 2 】



【 図 4 】



---

フロントページの続き

(72)発明者 梅村 香織

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 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 BB22 CC11 DD38 DD67T EE31 EE32 EE32T FF04 FF05  
FF52  
4C086 AA01 AA02 BC62 GA02 GA07 MA02 MA05 MA35 MA57 NA09  
ZA42 ZC42