

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6272328号
(P6272328)

(45) 発行日 平成30年1月31日(2018.1.31)

(24) 登録日 平成30年1月12日(2018.1.12)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 K 47/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/20

請求項の数 3 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-528477 (P2015-528477)	(73) 特許権者	000209049
(86) (22) 出願日	平成25年12月5日(2013.12.5)		沢井製薬株式会社
(65) 公表番号	特表2016-501181 (P2016-501181A)		大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号
(43) 公表日	平成28年1月18日(2016.1.18)	(74) 代理人	110000408
(86) 国際出願番号	PCT/JP2013/083279		特許業務法人高橋・林アンドパートナーズ
(87) 国際公開番号	W02014/088123	(72) 発明者	中川 知哉
(87) 国際公開日	平成26年6月12日(2014.6.12)		日本国 5320003 大阪府 大阪市
審査請求日	平成28年9月8日(2016.9.8)		淀川区 宮原 5丁目2番30号 沢井
(31) 優先権主張番号	特願2012-265916 (P2012-265916)		製薬株式会社内
(32) 優先日	平成24年12月5日(2012.12.5)	(72) 発明者	福原 康史
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		日本国 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

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カンデサルタンシレキセチル含有製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

カンデサルタンシレキセチル 100重量部 に対して、0.5重量部以上2.5重量部以下のポリオキシエチレン(25)ラウリルエーテル、を含む、カンデサルタンシレキセチル含有錠剤。

【請求項2】

賦形剤、崩壊剤及び結合剤の少なくとも1種の薬理的に許容可能な添加剤をさらに含む、請求項1に記載のカンデサルタンシレキセチル含有錠剤。

【請求項3】

前記添加剤は、カンデサルタンシレキセチル 100重量部 に対して、500重量部以上10000重量部以下の範囲で含まれる、請求項2に記載のカンデサルタンシレキセチル含有錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カンデサルタンシレキセチル含有製剤に関し、特に、製造工程中ないしは保存時での類縁物質の生成が抑制された安定なカンデサルタンシレキセチル含有製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗剤であるカンデサルタンシレキセチルが、高血圧症の治療薬の1つとして広く用いられている。カンデサルタンシレキセチルは、製剤化工程における造粒、打錠等の際に、圧力、摩擦、熱等によって結晶の歪みが生じ、純度低下、経時的な類縁物質の生成を引き起こすことが知られている。これまでにカンデサルタンシレキセチル製剤の種々の安定化方法が提案されている。例えば、特許文献1には、カンデサルタンシレキセチル製剤の安定化のために、低融点油脂状物質を添加して類縁物質の生成を抑制することが記載されている。また、特許文献2には、親水コロイド特性を有する親水性物質が、打錠工程での分解に対してカンデサルタンシレキセチルを適切に安定化するために添加されることが記載されている。

【0003】

10

特許文献3には、pH調整剤を含有させることにより製剤中でのカンデサルタンシレキセチル化合物の安定化を計ることが記載されている。特許文献4には、医薬組成物の約0.01重量%～約10重量%の少なくとも1種類の非イオン界面活性剤を含有させることが記載されている。特許文献5には、フマル酸ステアリルナトリウムを含有させることが記載されている。また、特許文献6には、クエン酸トリエチルを含有させることが記載されている。特許文献7には、ステアリン酸を含有させることが記載されている。特許文献8には、D-マンニトールを含有させ流動層造粒することが記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

20

【特許文献1】特開平5-194218号公報

【特許文献2】特表2008-528456号公報

【特許文献3】特表2010-522692号公報

【特許文献4】特表2010-535212号公報

【特許文献5】特開2012-51829号公報

【特許文献6】特開2012-149056号公報

【特許文献7】特開2012-153629号公報

【特許文献8】特開2012-162467号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0005】

上述したように、製剤中のカンデサルタンシレキセチルの安定性を向上させるための方法が望まれる。

【0006】

本発明は、これまでに報告された方法とは異なる方法の手段により上述の課題を解決する。製造工程中ないしは保存時での類縁物質の生成が抑制された安定なカンデサルタンシレキセチル含有製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、カンデサルタンシレキセチルと、ラウロマクロゴールと、を含むカンデサルタンシレキセチル含有製剤が提供される。

40

【0008】

前記カンデサルタンシレキセチル含有製剤100重量部に対して、前記ラウロマクロゴールを2.4重量部以下含んでもよい。

【0009】

前記ラウロマクロゴールが、ポリオキシエチレン(2)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(4.2)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(21)ラウリルエーテル、及び、ポリオキシエチレン(25)ラウリルエーテルから選択されてもよい。

【0010】

50

前記ラウロマクロゴールが、ポリオキシエチレン(25)ラウリルエーテルであってもよい。

【0011】

前記カンデサルタンシレキセチル含有製剤は、賦形剤、崩壊剤及び結合剤の少なくとも1種の薬理的に許容可能な添加剤をさらに含んでもよい。

【0012】

前記添加剤は、カンデサルタンシレキセチル100重量部に対して、500重量部以上1000重量部以下の範囲で含まれてもよい。

【発明の効果】

【0013】

本発明によると、製造工程中ないしは保存時での類縁物質の生成が抑制された安定なカンデサルタンシレキセチル含有製剤が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】図1は、本発明の実施例及び比較例に係るカンデサルタンシレキセチル含有組成物の純度の測定結果を示す。

【図2】図2は、本発明の実施例及び比較例に係るカンデサルタンシレキセチル含有組成物の純度の測定結果を示す。

【図3】図3は、本発明の実施例に係るカンデサルタンシレキセチル含有組成物の硬度の測定結果を示す。

【図4】図4は、本発明の実施例に係るカンデサルタンシレキセチル含有組成物のカンデサルタンシレキセチルの溶出性の測定結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明者らは、カンデサルタンシレキセチル含有製剤において、類縁物質の生成を抑制可能な添加剤の検索を行った。その検索の結果、本発明者らは、カンデサルタンシレキセチル含有製剤にラウロマクロゴールを添加することにより、製造工程中ないしは保存時での類縁物質の生成が抑制可能であることを見出し、本発明を完成させた。本発明は、ラウロマクロゴールが錠剤中のカンデサルタンシレキセチルの安定化に寄与することを初めて報告する。

【0016】

以下、図面を参照して本発明に係るカンデサルタンシレキセチル含有製剤について説明する。本発明のカンデサルタンシレキセチル含有製剤は、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。

【0017】

本発明に係るカンデサルタンシレキセチル含有製剤は、ラウロマクロゴールを含む。特に、カンデサルタンシレキセチル含有製剤100重量部に対して、ラウロマクロゴールを0.01重量部以上2.4重量部以下含む。

【0018】

本発明の一実施形態において、カンデサルタンシレキセチル含有製剤100重量部に対して、ラウロマクロゴールの含有量を2.4重量部より多くすることは好ましくない。ラウロマクロゴールの含有量を2.4重量部より多くすると、錠剤の硬度が低下するとともに、カンデサルタンシレキセチルの溶出性が低下する。

【0019】

カンデサルタンシレキセチルは、本発明に係るカンデサルタンシレキセチル含有製剤の有効成分であり、化学名が(RS)-1-[(シクロヘキシルオキシ)カルボニルオキシ]エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシレートである。

【0020】

本発明に係るカンデサルタンシレキセチル含有製剤に添加するラウロマクロゴールは、ポ

10

20

30

40

50

リオキシエチレンラウリルエーテルである。ポリオキシエチレンラウリルエーテルの利用可能な例として、ポリオキシエチレン(2)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(4.2)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(21)ラウリルエーテル、又は、ポリオキシエチレン(25)ラウリルエーテルがある。これらの中で、ポリオキシエチレン(21)ラウリルエーテル及びポリオキシエチレン(25)ラウリルエーテルが好ましい。特にポリオキシエチレン(25)ラウリルエーテル(日光ケミカルズ株式会社：商品名BL-25)は、本発明に係るカンデサルタンシレキセチル含有製剤に好適に用いることができる。

【0021】

本発明に係るカンデサルタンシレキセチル含有製剤は、一般に用いられる賦形剤、崩壊剤及び結合剤の少なくとも1種の薬理的に許容可能な添加剤を含んでもよい。

10

【0022】

利用可能な賦形剤としては、例えば、結晶セルロース、トウモロコシデンプンなどのデンプン類、乳糖、粉糖、グラニュー糖、ブドウ糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、タルク、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、第三リン酸カルシウム、キシリトール、ソルビトールなどがある。これらの賦形剤は、単独で又は二種以上組み合わせて用いてもよい。

【0023】

利用可能な崩壊剤としては、例えば、結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、架橋化ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン類などがある。これらの崩壊剤は、単独で又は二種以上組み合わせて用いてもよい。

20

【0024】

利用可能な結合剤としては、薬理的に許容可能な結合剤、例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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(カルメロース)、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、化デンプン、ポリビニルアルコールなどがある。これらの結合剤は、単独で又は二種以上組み合わせて用いてもよい。

30

【0025】

これらの賦形剤、崩壊剤及び結合剤の少なくとも1種である添加剤は、カンデサルタンシレキセチル100重量部に対して、好ましくは500重量部以上10000重量部以下の範囲で、より好ましくは700重量部以上8000重量部以下の範囲で、さらに好ましくは900重量部以上7000重量部以下の範囲で含まれる。

【0026】

カンデサルタンシレキセチルは、賦形剤、崩壊剤、結合剤などの薬理的に許容可能な添加剤の他に、さらに、薬理的に許容可能な慣用の他の添加剤、例えば、滑沢剤、流動化剤、帯電防止剤、界面活性剤、矯味剤、湿潤剤、充填剤、増量剤、吸着剤、保存剤(例えば防腐剤など)、緩衝剤、崩壊延長剤、着色剤などと組合せてもよい。

40

【0027】

利用可能な滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、L-ロイシンなどがある。利用可能な帯電防止剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸などがある。利用可能な界面活性剤としては、例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体などの非イオン系界面活性剤などがある。利用可能な矯味剤としては、例えば、ショ糖、乳糖、マンニトール、キシリトール、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテム、ステビオシド、スクラロース、アセスルファミカリウム、タウマチン、エリスリトールなどの甘味剤、香料などがある。利

50

用可能な湿潤剤としては、例えば、ポリエチレングリコール（マクロゴール）、グリセリン、プロピレングリコールなどがある。これら慣用の他の添加剤は、単独で又は二種以上組み合わせて用いてもよい。

【0028】

本発明によると、ラウロマクロゴールを添加することにより、製造工程中ないしは保存時での類縁物質の生成が抑制された安定なカンデサルタンシレキセチル含有製剤を得ることができる。

【0029】

（製造方法）

本発明に係るカンデサルタンシレキセチル含有製剤は、薬学分野において公知の方法に従って製造することができる。例えば、錠剤は、当該分野で周知の方法に従って、カンデサルタンシレキセチルと、ラウロマクロゴールと、賦形剤、崩壊剤、結合剤等の添加剤とを、通常使用される溶媒を用いて、混合、造粒、乾燥、整粒、及び打錠等の各操作を行うことによって製造することができる。整粒と打錠の間に、崩壊剤、滑沢剤等を混合してもよい。これらの操作の内、造粒操作は、例えば、攪拌造粒機、流動層造粒機、双軸造粒機等の装置を使用して行えばよい。打錠は、市販の打錠機を使用して、行ってもよい。

【0030】

本実施形態において、カンデサルタンシレキセチル含有製剤100重量部に対して、ラウロマクロゴールを2.4重量部以下添加する。好ましくは、カンデサルタンシレキセチル含有製剤100重量部に対して、ラウロマクロゴールを0.01重量部以上2.4重量部以下添加する。

【0031】

本実施形態において、素錠又は造粒後の素顆粒に、コーティングを施してもよい。コーティングは、フィルムコーティング機、流動層造粒機等の使用により実施するのが好ましい。コーティングは当該分野で周知のコーティング剤を用いて行うことができる。使用可能なコーティング剤は、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒプロメロースフタル酸エステル、酢酸フタル酸セルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーLD、メタクリル酸コポリマーS、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、アクリル酸メチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、白糖等を含む。

【0032】

本実施形態に係るカンデサルタンシレキセチル含有製剤の製造方法によると、ラウロマクロゴールが添加される。それにより、製造工程中ないしは保存時での類縁物質の生成が抑制された安定なカンデサルタンシレキセチル含有製剤を得ることができる。

【実施例】

【0033】

上述した本発明に係るカンデサルタンシレキセチル含有製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。

【0034】

（実施例1）

流動層造粒機（パウレック（株）製）を用いて、カンデサルタンシレキセチル10.0g、乳糖水和物464g、及びトウモロコシデンブン100gを混合し、ラウロマクロゴール（日光ケミカルズ株式会社：商品名BL-25）0.25gとヒドロキシプロピルセルロース25gを含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを22号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム20.0g、ステアリン酸マグネシウム6.00gを、V型混合機（不二パウダル（株）製）にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機（菊水製作所（株）製）で、1錠当たりの重量125.0mg、厚み2.6mmとなるように打錠し、錠剤を得た。

【0035】

(実施例2)

流動層造粒機(パウレック(株)製)を用いて、カンデサルタンシレキセチル10.0g、乳糖水和物464g、及びトウモロコシデンブン100gを混合し、ラウロマクロゴール(日光ケミカルズ株式会社:商品名BL-25)0.10gとヒドロキシプロピルセルロース25gを含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを22号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム20.0g、ステアリン酸マグネシウム6.00gを、V型混合機(不二パウダル(株)製)にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機(菊水製作所(株)製)で、1錠当たりの重量125.0mg、厚み2.6mmとなるように(実施例1と同じ打圧にて)打錠し、錠剤を得た。

10

【0036】

(実施例3)

流動層造粒機(パウレック(株)製)を用いて、カンデサルタンシレキセチル10.0g、乳糖水和物464g、及びトウモロコシデンブン100gを混合し、ラウロマクロゴール(日光ケミカルズ株式会社:商品名BL-25)0.05gとヒドロキシプロピルセルロース25gを含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを22号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム20.0g、ステアリン酸マグネシウム6.00gを、V型混合機(不二パウダル(株)製)にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機(菊水製作所(株)製)で、1錠当たりの重量125.0mg、厚み2.6mmとなるように(実施例1と同じ打圧にて)打錠し、錠剤を得た。

20

【0037】

(実施例4)

流動層造粒機(パウレック(株)製)を用いて、カンデサルタンシレキセチル10.0g、乳糖水和物463g、及びトウモロコシデンブン100gを混合し、ラウロマクロゴール(日光ケミカルズ株式会社:商品名BL-25)1.00gとヒドロキシプロピルセルロース25gを含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを22号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム20.0g、ステアリン酸マグネシウム6.00gを、V型混合機(不二パウダル(株)製)にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機(菊水製作所(株)製)で、1錠当たりの重量125.0mg、厚み2.5mmとなるように(実施例1~3よりも高い打圧にて)打錠し、錠剤を得た。

30

【0038】

(実施例5)

流動層造粒機(パウレック(株)製)を用いて、カンデサルタンシレキセチル10.0g、乳糖水和物463.5g、及びトウモロコシデンブン100gを混合し、ラウロマクロゴール(日光ケミカルズ株式会社:商品名BL-25)0.50gとヒドロキシプロピルセルロース25gを含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを22号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム20.0g、ステアリン酸マグネシウム6.00gを、V型混合機(不二パウダル(株)製)にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機(菊水製作所(株)製)で、1錠当たりの重量125.0mg、厚み2.5mmとなるように(実施例4と同じ打圧にて)打錠し、錠剤を得た。

40

【0039】

(実施例6)

流動層造粒機(パウレック(株)製)を用いて、カンデサルタンシレキセチル10.0g、乳糖水和物464g、及びトウモロコシデンブン100gを混合し、ラウロマクロゴール(日光ケミカルズ株式会社:商品名BL-25)0.25gとヒドロキシプロピルセルロース25gを含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子

50

サイズを22号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム20.0g、ステアリン酸マグネシウム6.00gを、V型混合機(不二パウダル(株)製)にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機(菊水製作所(株)製)で、1錠当たりの重量125.0mg、厚み2.5mmとなるように(実施例4と同じ打圧にて)打錠し、錠剤を得た。

【0040】

(実施例7)

流動層造粒機(パウレック(株)製)を用いて、カンデサルタンシレキセチル10.0g、乳糖水和物464g、及びトウモロコシデンブレン100gを混合し、ラウロマクロゴール(日光ケミカルズ株式会社:商品名BL-25)0.10gとヒドロキシプロピルセルロース25gを含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを22号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム20.0g、ステアリン酸マグネシウム6.00gを、V型混合機(不二パウダル(株)製)にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機(菊水製作所(株)製)で、1錠当たりの重量125.0mg、厚み2.5mmとなるように(実施例4と同じ打圧にて)打錠し、錠剤を得た。

10

【0041】

(実施例8)

流動層造粒機(パウレック(株)製)を用いて、カンデサルタンシレキセチル10.0g、乳糖水和物464g、及びトウモロコシデンブレン100gを混合し、ラウロマクロゴール(日光ケミカルズ株式会社:商品名BL-25)0.05gとヒドロキシプロピルセルロース25gを含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを22号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム20.0g、ステアリン酸マグネシウム6.00gを、V型混合機(不二パウダル(株)製)にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機(菊水製作所(株)製)で、1錠当たりの重量125.0mg、厚み2.5mmとなるように(実施例4と同じ打圧にて)打錠し、錠剤を得た。

20

【0042】

(実施例9)

流動層造粒機(パウレック(株)製)を用いて、カンデサルタンシレキセチル60.0g、乳糖水和物399g、及びトウモロコシデンブレン100gを混合し、ラウロマクロゴール(日光ケミカルズ株式会社:商品名BL-25)15.0g、食用黄色5号0.15g及びヒドロキシプロピルセルロース25gを含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを22号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム20.0g、ステアリン酸マグネシウム6.00gを、V型混合機(不二パウダル(株)製)にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機(菊水製作所(株)製)で、1錠当たりの重量125.0mg、厚み2.5mmとなるように(実施例4と同じ打圧にて)打錠し、錠剤を得た。

30

【0043】

(実施例10)

流動層造粒機(パウレック(株)製)を用いて、カンデサルタンシレキセチル60.0g、乳糖水和物404g、及びトウモロコシデンブレン100gを混合し、ラウロマクロゴール(日光ケミカルズ株式会社:商品名BL-25)10.0g、食用黄色5号0.15g及びヒドロキシプロピルセルロース25gを含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを22号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム20.0g、ステアリン酸マグネシウム6.00gを、V型混合機(不二パウダル(株)製)にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機(菊水製作所(株)製)で、1錠当たりの重量125.0mg、厚み2.5mmとなるように(実施例4と同じ打圧にて)打錠し、錠剤を得た。

40

【0044】

50

(実施例 1 1)

流動層造粒機（パウレック（株）製）を用いて、カンデサルタンシレキセチル 60.0 g、乳糖水和物 409 g、及びトウモロコシデンブ 100 g を混合し、ラウロマクロゴール（日光ケミカルズ株式会社：商品名 BL-25）5.00 g、食用黄色 5 号 0.15 g 及びヒドロキシプロピルセルロース 25 g を含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを 22 号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム 20.0 g、ステアリン酸マグネシウム 6.00 g を、V 型混合機（不二パウダル（株）製）にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機（菊水製作所（株）製）で、1 錠当たりの重量 125.0 mg、厚み 2.5 mm となるように（実施例 4 と同じ打圧にて）打錠し、錠剤を得た。

10

【0045】

(実施例 1 2)

流動層造粒機（パウレック（株）製）を用いて、カンデサルタンシレキセチル 60.0 g、乳糖水和物 411.5 g、及びトウモロコシデンブ 100 g を混合し、ラウロマクロゴール（日光ケミカルズ株式会社：商品名 BL-25）2.50 g、食用黄色 5 号 0.15 g 及びヒドロキシプロピルセルロース 25 g を含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを 22 号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム 20.0 g、ステアリン酸マグネシウム 6.00 g を、V 型混合機（不二パウダル（株）製）にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機（菊水製作所（株）製）で、1 錠当たりの重量 125.0 mg、厚み 2.5 mm となるように（実施例 4 と同じ打圧にて）打錠し、錠剤を得た。

20

【0046】

(実施例 1 3)

流動層造粒機（パウレック（株）製）を用いて、カンデサルタンシレキセチル 60.0 g、乳糖水和物 413 g、及びトウモロコシデンブ 100 g を混合し、ラウロマクロゴール（日光ケミカルズ株式会社：商品名 BL-25）1.00 g、食用黄色 5 号 0.15 g 及びヒドロキシプロピルセルロース 25 g を含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを 22 号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム 20.0 g、ステアリン酸マグネシウム 6.00 g を、V 型混合機（不二パウダル（株）製）にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機（菊水製作所（株）製）で、1 錠当たりの重量 125.0 mg、厚み 2.5 mm となるように（実施例 4 と同じ打圧にて）打錠し、錠剤を得た。

30

【0047】

(実施例 1 4)

流動層造粒機（パウレック（株）製）を用いて、カンデサルタンシレキセチル 60.0 g、乳糖水和物 413.5 g、及びトウモロコシデンブ 100 g を混合し、ラウロマクロゴール（日光ケミカルズ株式会社：商品名 BL-25）0.50 g、食用黄色 5 号 0.15 g 及びヒドロキシプロピルセルロース 25 g を含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを 22 号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム 20.0 g、ステアリン酸マグネシウム 6.00 g を、V 型混合機（不二パウダル（株）製）にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機（菊水製作所（株）製）で、1 錠当たりの重量 125.0 mg、厚み 2.5 mm となるように（実施例 4 と同じ打圧にて）打錠し、錠剤を得た。

40

【0048】

(比較例 1)

流動層造粒機（パウレック（株）製）を用いて、カンデサルタンシレキセチル 10.0 g、乳糖水和物 464 g、及びトウモロコシデンブ 100 g を混合し、ヒドロキシプロピルセルロース 25 g を含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを 22 号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム 20.0 g、ステアリン酸マグネシウム 6.00 g を、V 型混合機（不二パウダル（株）製

50

）にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機（菊水製作所（株）製）で、1錠当たりの重量125.0mg、厚み2.6mmとなるように（実施例1と同じ打圧にて）打錠し、錠剤を得た。

【0049】

（比較例2）

流動層造粒機（パウレック（株）製）を用いて、カンデサルタンシレキセチル12.0g、乳糖水和物483.6g、トウモロコシデンブun120g、及びステアリン酸48.0gを混合し、ヒドロキシプロピルセルロース30gを含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを22号篩で整粒した。得られた整粒物、カルメロースカルシウム24.0g、ステアリン酸マグネシウム2.40gを、V型混合機（不二パウダル（株）製）にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機（菊水製作所（株）製）で、1錠当たりの重量120.0mg、厚み2.5mmとなるように（実施例1と同じ打圧にて）打錠し、錠剤を得た。

10

【0050】

（比較例3）

流動層造粒機（パウレック（株）製）を用いて、カンデサルタンシレキセチル10.0g、乳糖水和物464g、及びトウモロコシデンブun100gを混合し、ヒドロキシプロピルセルロース25gを含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを22号篩で整粒した。得られた整粒物、クロスカルメロースナトリウム20.0g、ステアリン酸マグネシウム6.00gを、V型混合機（不二パウダル（株）製）にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機（菊水製作所（株）製）で、1錠当たりの重量125.0mg、厚み2.5mmとなるように（実施例4と同じ打圧にて）打錠し、錠剤を得た。

20

【0051】

（比較例4）

流動層造粒機（パウレック（株）製）を用いて、カンデサルタンシレキセチル10.0g、乳糖水和物477g、及びトウモロコシデンブun100gを混合し、マクロゴール6000 13.0gとヒドロキシプロピルセルロース20gを含有する水溶液をスプレーし、造粒及び乾燥した。得られた造粒物の粒子サイズを22号篩で整粒した。得られた整粒物、カルメロースカルシウム28.0g、ステアリン酸マグネシウム2.00gを、V型混合機（不二パウダル（株）製）にて混合した。得られた混合物をロータリー式打錠機（菊水製作所（株）製）で、1錠当たりの重量130.0mg、厚み2.6mmとなるように（実施例4と同じ打圧にて）打錠し、錠剤を得た。

30

【0052】

（純度）

実施例1～8及び比較例1～4の錠剤について純度を評価した。純度の評価は、以下のように行った。錠剤を40、75%RHで2週間保存し、第十六改正日本薬局方に記載されたカンデサルタンシレキセチル錠純度試験に準じて試験を実施した。それにより、純度を測定した。測定結果を図1及び図2に示す。

【0053】

図1、図2の結果からも明らかなように、ラウロマクロゴールを添加していない比較例1及び3に比して、実施例1から8では類縁物質の検出量が低下している。また、実施例1から8において、ラウロマクロゴールの添加量が増加すると、類縁物質の検出量が低下していることがわかる。特許文献1に記載されているように、従来は類縁物質の生成を抑制するために、マクロゴール6000等の低融点油脂状物質が添加されていた。特許文献1には、類縁物質の生成を抑制するために、実施例においてカンデサルタンシレキセチル含有製剤100重量部に対して5重量部の割合でマクロゴール6000を添加することが記載されている。特許文献7には、類縁物質の生成を抑制するために、実施例においてカンデサルタンシレキセチル含有製剤100重量部に対して3.1重量部から6.2重量部の割合でステアリン酸を添加することが記載されている。本比較例2では従来技術における

40

50

安定化剤としてステアリン酸を添加し、本比較例 4 ではマクロゴールを添加している。これらの比較例では、安定化剤が添加されていない比較例 1 及び 3 に比して、類縁物質の検出量が減少した。しかしながら、比較例 2 に示したように、実施例 3 と同程度に類縁物質の生成を抑制するためには、カンデサルタンシレキセチル含有製剤 100 重量部に対してステアリン酸を 6.7 重量部もの割合で添加する必要がある。比較例 4 においては、カンデサルタンシレキセチル含有製剤 100 重量部に対してラウロマクロゴールを 0.16 重量部以下の割合で含有する実施例 4 又は 5 と同程度に類縁物質の生成を抑制するためには、カンデサルタンシレキセチル含有製剤 100 重量部に対してマクロゴール 6000 を 2.0 重量部もの割合で添加する必要がある。ステアリン酸又はマクロゴールは、ラウロマクロゴールを添加した実施例 1 ~ 8 よりも、その添加量を多くする必要がある。これらの結果から、実施例 1 ~ 8 に係るカンデサルタンシレキセチル含有製剤は、ラウロマクロゴールを用いることにより、従来に比して少量の安定化剤で、有意に類縁物質の生成を抑制可能であることが理解される。

10

【0054】

(硬度)

次に、実施例 9 ~ 14 の錠剤について、ラウロマクロゴールの添加量と、錠剤の硬度との関係について検討した。硬度は、以下のように測定した。シュロイニゲル錠剤硬度計 (MODEL 6D) により各実施例について錠剤 3 錠の硬度を測定し、その平均値を錠剤硬度とした。割線を有する錠剤の硬度の測定においては、そのような錠剤全てについて割線面を上にして、硬度計が錠剤を押す方向に対し割線が垂直になるように設置し、硬度を測定した。実施例 9 ~ 14 の錠剤の硬度の測定結果を図 3 に示す。なお、図 3 には、カンデサルタンシレキセチル含有製剤 100 重量部に対する各実施例のラウロマクロゴールの添加量も示す。

20

【0055】

図 3 から明らかなように、実施例 9 ~ 14 においては、ラウロマクロゴールの添加量が増加すると、錠剤の硬度が低下する。

【0056】

(溶出性)

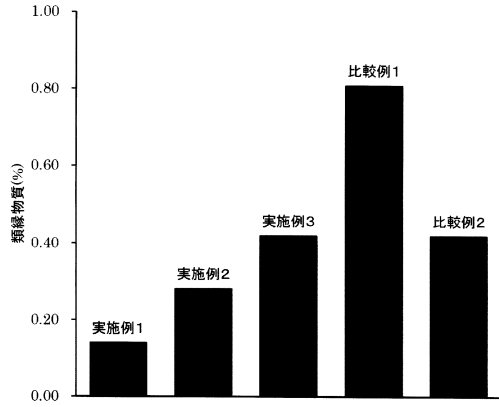
実施例 9 ~ 14 の錠剤について、ラウロマクロゴールの添加量と、カンデサルタンシレキセチルの溶出性との関係について検討した。カンデサルタンシレキセチルの溶出性は、以下のように測定した。第十六改正日本薬局方のカンデサルタンシレキセチル錠 溶出性の項に準じて試験を実施し、45 分後のカンデサルタンシレキセチルの溶出率 (%) を求めた。実施例 9 ~ 14 の錠剤のカンデサルタンシレキセチルの溶出性の測定結果を図 4 に示す。なお、図 4 には、カンデサルタンシレキセチル含有製剤 100 重量部に対する各実施例のラウロマクロゴールの添加量も示す。

30

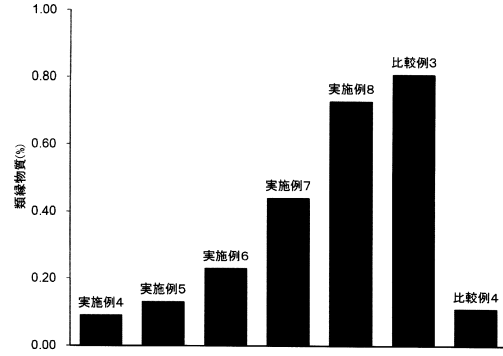
【0057】

図 4 から明らかなように、実施例 9 ~ 14 においては、ラウロマクロゴールの添加量が増加すると、錠剤からのカンデサルタンシレキセチルの溶出性が低下する。

【図1】



【図2】



【図3】

	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14
ラウロキタロソール添加量(重量部)	2.40	1.60	0.80	0.40	0.16	0.08
イニシヤル(kg)	2.7	3.1	3.5	5.4	7.3	6.7
25°C, 75% 1W(kg)	1.9	2.1	2.4	3.4	5.4	3.7
40°C, 75% 1W(kg)	1.3	1.6	2.0	3.7	5.3	4.8

【図4】

	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14
ラウロキタロソール添加量(重量部)	2.40	1.60	0.80	0.40	0.16	0.08
イニシヤル(%)	78.4・85.4	77.8・87.0	—	82.3・85.6	89.4・90.6	94.2・97.0

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/34 (2017.01) A 6 1 K 47/08
A 6 1 K 47/26 (2006.01) A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/36 (2006.01) A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/38

(72)発明者 植月 賢治
日本国 5 3 2 0 0 0 3 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 樋崎 雅也
日本国 5 3 2 0 0 0 3 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

審査官 横山 敏志

(56)参考文献 特開平05-194218(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 P 9 / 0 0 - 9 / 1 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)