

(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2014-37356

(P2014-37356A)

(43) 公開日 平成26年2月27日(2014.2.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/26 (2006.01)	A 6 1 K 9/26	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
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 7 O L (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2012-179198 (P2012-179198)	(71) 出願人	000169880 高田製薬株式会社 東京都台東区鳥越2丁目13番10号
(22) 出願日	平成24年8月13日 (2012.8.13)	(74) 代理人	100102668 弁理士 佐伯 憲生
		(72) 発明者	高山 武 埼玉県さいたま市西区宮前町203-1 高田製薬株式会社内
		(72) 発明者	沢田 芳楠子 埼玉県さいたま市西区宮前町203-1 高田製薬株式会社内
		(72) 発明者	古熊 俊治 埼玉県さいたま市西区宮前町203-1 高田製薬株式会社内

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経口製剤

(57) 【要約】

【課題】

本発明の目的は、安定性が向上し、崩壊性が良く、さらにカンデサルタン シレキセチルの溶出性の良いカンデサルタン シレキセチル経口製剤、具体的には錠剤および口腔内速崩壊錠剤を提供することである。

【解決手段】

有効成分として、カンデサルタン シレキセチルを含有し、安定化剤としてステアリン酸を含有するカンデサルタン シレキセチル経口製剤に関するものであり、更に、賦形剤として乳糖及び結晶セルロースを含んでも良く、それらを含む経口製剤、特に、口腔内速崩壊錠を含む錠剤は本発明の好ましい態様の一つである。

【選択図】 無し

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効成分として、カンデサルタン シレキセチルを含有し、安定化剤としてステアリン酸を含有するカンデサルタン シレキセチル経口製剤。

【請求項 2】

賦形剤として、乳糖を含有する請求項 1 に記載のカンデサルタン シレキセチル経口製剤。

【請求項 3】

更に、賦形剤として、結晶セルロースを含有する請求項 1 又は 2 に記載のカンデサルタン シレキセチル経口製剤。

10

【請求項 4】

乳糖と結晶セルロースの割合が、1 : 1 ~ 6 : 1 である請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載のカンデサルタン シレキセチル経口製剤。

【請求項 5】

経口製剤が、錠剤又は口腔内速崩壊錠剤である請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載のカンデサルタン シレキセチル経口製剤。

【請求項 6】

2 ~ 20 kN で打錠した口腔内速崩壊錠剤である請求項 5 に記載のカンデサルタン シレキセチル経口製剤。

【請求項 7】

第一の工程で、カンデサルタン シレキセチル、結晶セルロースを除く賦形剤及び結合剤を含む顆粒を製造し、次いで、得られた顆粒と結晶セルロース、崩壊剤及び滑沢剤を均一に混合した後、打錠成型するカンデサルタン シレキセチル錠剤の製造方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カンデサルタン シレキセチルまたはその生理学的に許容される塩（以下、単に「カンデサルタン シレキセチル」と記載する。）を含有する安定な経口製剤に関する。

【背景技術】

30

【0002】

カンデサルタンは、強力な長時間作用型の選択的 AT1 サブタイプ・アンジオテンシン I 1 レセプター拮抗薬として、知られ、特に循環器系疾患、例えば高血圧性疾患、心臓病（例えば心肥大、心不全、心筋梗塞症等）、発作、脳卒中、腎臓炎等の治療に有用な治療薬である。しかしながら、カンデサルタンは、経口投与により吸収され難いため、生物学的利用能を高めるためにプロドラッグであるカンデサルタン シレキセチル（特許文献 1）が開発され、市販されている。

【0003】

カンデサルタン シレキセチルはその強力な薬理作用から医療上よく使われている薬剤である。カンデサルタン シレキセチルの化学名は（±）- 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）[1, 1 - ピフェニル] - 4 - イル] メチル] - 1H - ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラートであり、白色ないし淡灰色の粉末であり、水及びメタノールに難溶性である。カンデサルタン シレキセチルは分子のエステル部分に不斉中心を有するが、ラセミ混合物として販売されている。

40

しかし、カンデサルタン シレキセチルは、単独で固体状態では温度、湿度、光に対して安定であるものの、他の製剤成分とともに固形製剤化した場合には分解が加速され、品質保証上問題となりうるということが知られていた（特許文献 2）。これまでカンデサルタン シレキセチルを含有する製剤が幾つか知られている。

【0004】

50

例えば、カンデサルタン シレキセチルを代表とするアンジオテンシンII受容体拮抗薬に対して、低融点油脂状物質を配合することにより、経口用医薬組成物は成型による経日的な分解が抑制され、安定な製剤としたもの（特許文献3）、カンデサルタン シレキセチルを含有する口腔内速崩壊錠としては、例えば、糖または糖アルコール、崩壊剤及びセルロース類を含有させることにより、低い乾式の圧縮圧でも実用上問題ない硬度を有し、口腔内の唾液、少量の水の存在下で速やかに崩壊する標記製剤を得ているもの（特許文献4）、糖または糖アルコールおよびセルロース類を含有してなる群1と糖および/または糖アルコールおよびセルロース類を含有してなる群2さらに溶出補助剤を含有する速崩壊性固形製剤としたもの（特許文献5）、ソルビトール等の水溶性糖アルコール及びヒドロキシプロポキシル基含量が7.0～9.9重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有した固形製剤（特許文献6）等が知られている。

10

米国で販売されているAtacand（登録商標）錠剤は、有効成分のカンデサルタン シレキセチルと共に、賦形剤等の添加剤として、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ラクトース、コーンスターチ、カルボキシメチルセルロース・カルシウム、及びステアリン酸マグネシウムとを含んでいる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】EP0459136A1

【特許文献2】特開2009-107944号公報

20

【特許文献3】特開平5-194218号公報

【特許文献4】特開2001-58944号公報

【特許文献5】特開2003-34655号公報

【特許文献6】特開2009-292843号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従来のカンデサルタン シレキセチルの経口製剤は、錠剤の安定性および崩壊性が充分なものとは言えない。したがって、本発明の目的は、安定性が向上し、崩壊性が良く、さらにカンデサルタン シレキセチルの溶出性の良いカンデサルタン シレキセチル経口製剤、具体的には錠剤および口腔内速崩壊錠剤を提供することである。

30

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、カンデサルタン シレキセチルの経口製剤を検討したところ、意外にも、安定化剤としてステアリン酸を用いるならば、有効成分の安定性が顕著に向上することを見出し、さらに、賦形剤として、乳糖および/または結晶セルロースを使用するならば、崩壊性等の向上を図ることが出来、上記課題を解決できること、即ち、製剤から有効成分の放出性が良好であり、製剤の経時的安定性がよく、製剤中に分解物を生じることなく、配合変化に優れた製剤であることを見出し、本発明を完成させた。

詳しくは、安定性を増したカンデサルタン シレキセチル経口製剤に関する。より具体的には、本発明は、安定化剤としてステアリン酸を用いて、さらに賦形剤として結晶セルロースおよび/または乳糖を使用するカンデサルタン シレキセチル錠剤又は口腔内速崩壊錠剤に関する。

40

さらに、口腔内速崩壊錠剤に関しては、錠剤を製造することを特徴とする製造方法に関する。

【0008】

即ち、本発明は、下記の1～7に記載の発明に関する。

1. 有効成分として、カンデサルタン シレキセチルを含有し、安定化剤としてステアリン酸を含有するカンデサルタン シレキセチル経口製剤。

2. 賦形剤として、乳糖を含有する上記1に記載のカンデサルタン シレキセチル経口

50

製剤。

3. 更に、賦形剤として、結晶セルロースを含有する上記1又は2に記載のカンデサルタン シレキセチル経口製剤。

4. 乳糖と結晶セルロースの割合が、1:1~6:1である上記1~3の何れか一項に記載のカンデサルタン シレキセチル経口製剤。

5. 経口製剤が、錠剤又は口腔内速崩壊錠剤である上記1~4の何れか一項に記載のカンデサルタン シレキセチル経口製剤。

6. 2~20kNで打錠した口腔内速崩壊錠剤である上記5に記載のカンデサルタン シレキセチル経口製剤。

7. 第一の工程で、カンデサルタン シレキセチル、結晶セルロースを除く賦形剤及び結合剤を含む顆粒を製造し、次いで、得られた顆粒と結晶セルロース、崩壊剤及び滑沢剤を均一に混合した後、打錠成型するカンデサルタン シレキセチル錠剤の製造方法。

なお、上記の本発明は、カンデサルタン シレキセチル以外の、アンジオテンシンII受容体拮抗薬に対しても同様に適用できる。

【発明の効果】

【0009】

本発明の経口製剤、特に錠剤は、製剤の経時的安定性がよく、製剤中に分解物を生じることなく、配合変化に優れ、成形性及び崩壊性(薬剤放出性)に優れたカンデサルタン シレキセチル錠を得ることができる。したがって、本発明のカンデサルタン シレキセチル錠は医薬品として極めて有用である。

特に、本発明の錠剤は、打錠圧を下げて成型することにより、一定の硬度を確保することが出来ると共に、服用時に口腔内で唾液によって容易に崩壊する口腔内速崩壊錠(OD錠)とすることも出来る。また、口腔内で食感や味覚に問題を生じることもない。従って、薬剤の嚥下が困難な患者や高齢者が服用しやすく、水なしで容易に服用でき、患者にとってもQOL(Quality of Life)の点でも優れた製剤とすることが出来る。また、製剤化し易く、かつ輸送中に錠剤が欠ける等の問題も生じない。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明は、カンデサルタン シレキセチル経口製剤、より具体的には錠剤および口腔内速崩壊錠剤に関する。以下、本発明について詳細に説明する。

本発明の経口製剤は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、トローチ剤などを挙げることができる。本発明の経口製剤は、カンデサルタン シレキセチルとステアリン酸を含む経口製剤であれば、何れでも支障は無い。

本発明のカンデサルタン シレキセチル経口製剤は、通常錠剤が好ましい。

錠剤の中では、通常の経口用錠剤又は口腔内速崩壊錠が好ましい。

本発明においては有効成分として、カンデサルタン シレキセチルを含有し、安定化剤としてステアリン酸を含有するカンデサルタン シレキセチル経口製剤、特に錠剤に関するものである。

本発明の製剤における、カンデサルタン シレキセチルの含量は、製剤の総量に対して、0.5~20質量%、好ましくは1~10質量%の範囲で含有すればよい。

【0011】

本発明において安定化剤として用いるステアリン酸は、動物性・植物性脂肪で最も多く含まれる飽和脂肪酸(高級脂肪酸)である。IUPAC組織名はオクタデカン酸(octadecanoic acid)で、分子式C₁₇H₃₅COOHを有する。遊離酸は常温で白色の固体である。ステアリン酸は、ナトリウム塩やカリウム塩等の種々の塩が知られており、医薬品用途としては、ステアリン酸マグネシウムが医薬品製剤、特に錠剤等に滑沢剤として多く用いられている。本発明の目的である安定化剤として用いる場合は遊離酸であるステアリン酸が用いられる。ステアリン酸は、種々のグレードが知られているが、医薬品用途に用いられるグレードであれば本発明に用いることができる。本発明に用いられるステアリン酸の量は、カンデサルタン シレキセチルに対して、10~900質量%用いることができ、好ましくは2

10

20

30

40

50

0 ~ 300 質量%であり、さらに好ましくは30 ~ 250 質量%である。

製剤の総量100 質量部に対する含有割合は、通常1 ~ 10 質量部程度であり、好ましくは2 ~ 7 質量部、より好ましくは2 ~ 6 質量部、最も好ましくは2 ~ 4 質量部の範囲である。

【0012】

本発明の経口製剤は、上記活性成分及び安定化剤の他に、医薬製剤添加剤を含有することが出来る。該医薬製剤添加剤としては、薬学的に許容される添加剤であればよく、必要に応じて、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、崩壊補助剤、滑沢剤、流動化剤、光沢化剤、発泡剤、防湿剤、界面活性剤、安定化剤、乳化剤、抗酸化剤、充填剤、防腐剤、保存剤、甘味剤、矯味剤、清涼化剤、着香剤・香料、芳香剤、着色剤などから選ばれる、任意の添加剤を、含有することが出来る。特に、経口製剤が錠剤の場合には、錠剤の製造に慣用されているものを用いることができる。

10

【0013】

本発明の経口製剤は通常の経口製剤に使用される賦形剤を含有する。

賦形剤としては、例えば、トウモロコシ澱粉、ジャガイモ澱粉、コメ澱粉、粉糖、乳糖、D-マンニトール、トレハロース、結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、ヒドロタルサイト、無水ケイ酸等が挙げられる。

これらは医薬品において使用されるグレードのものであれば何れも使用出来る。本発明においては、賦形剤として、乳糖を含む製剤が好ましい。乳糖は、カンデサルタン シレキセチルの安定性に悪影響を与えるが、比較的悪影響が少ない点で好ましい。特に、本発明で安定化剤として使用するステアリン酸との併用で、類縁物質の生成は著しく抑制される。例えば、加温加湿下における類縁物質の生成は、特許文献3で実施例において使用されているポリエチレングリコールに比して、顕著に抑制される。

20

乳糖は、通常医薬品に用いられるものを使用することができ、どのような粒子径の物も使用することが出来る。乳糖の含有量は、本発明の経口製剤、好ましくは錠剤の全量に対して、約10 ~ 90 質量%が好ましく、約20 ~ 80 質量%がより好ましく、約30 ~ 80 質量%が更に好ましく、特に好ましくは約40 ~ 80 質量%である。最も好ましくは約45 ~ 75 質量%である。

また、錠剤が口腔内速崩壊錠の場合、乳糖の含有量は、上記と同じでも良いが、好ましくは、約40 ~ 70 重量%であり、場合により、約50 ~ 60 重量%が更に好ましい。

30

【0014】

本発明の経口製剤は、賦形剤として、結晶セルロースを含む場合も、好ましい。結晶セルロースを含む場合、錠剤に適度の硬度と崩壊性を与えることが出来る。

結晶セルロースは、通常医薬品に用いられるものを使用することが出来る。結晶セルロースは微結晶化したものであってもよい。結晶セルロースの具体例として、セオラスPH101、セオラスPH102、セオラスPH301、セオラスPH302、セオラスPH-F20、セオラスKG801、セオラスKG802、セオラスKG1000(以上、旭化成社製)、VIVAPUR(グレード101、301、102、12)、ARBOCEL(グレードM80、F120、A300)、プロソルブSMCC50、プロソルブSMCC90(以上、JRS PHARMA社製)などが挙げられ、結晶セルロースは1種を単独で又は2種以上を組み合わせ使用できる。

40

結晶セルロースの含有量は、錠剤の全量に対して、約5 ~ 60 重量%が好ましく、約10 ~ 50 重量%がより好ましく、約15 ~ 40 重量%がさらにより好ましい。上記の結晶セルロースの含有量の範囲であれば、実用上十分な硬度が得られる。

【0015】

本発明において、乳糖及び結晶セルロースの両者を含む製剤は、低い打錠圧においても、一定の硬度を有し、かつ、崩壊性に優れた製剤、特に錠剤、より好ましくは口腔内速崩壊性錠を得ることが出来る。

乳糖及び結晶セルロースの両者を含む場合、両者の合計含量は、製剤の総量に対して、

50

40～90重量%程度が好ましく、50～85質量%程度がより好ましく、60～80質量%が更に好ましい。

乳糖及び結晶セルロースの両者を含む場合、結晶セルロースと乳糖との質量比率（結晶セルロース：乳糖）は約1：0.5～10である。中でも、約1：1～8が好ましく、約1：1～6がより好ましく、約1：1～4がさらに好ましい。最も好ましい該比率は1：1.5～4質量部の割合である。乳糖は錠剤の硬度を向上させ、結晶セルロースは速崩壊性を向上させる。乳糖に対する結晶セルロースの含有量が上記範囲であれば、実用上安定性は十分良好であり、また、溶出性もよく、しかも適度な硬度と速崩壊性とを併せ持つ錠剤が得られる

【0016】

本発明の経口製剤、好ましくは錠剤は、更に、上記、乳糖及び結晶セルロース以外の賦形剤を含んでも良い。含んでも良い好ましい賦形剤の一つは、デンプンを挙げる事が出来る。デンプンは何れも使用することが出来るがトウモロコシデンプンは好ましいものの一つである。

上記、乳糖及び結晶セルロース以外の賦形剤は、任意に、必要に応じて添加すれば良く、その含量は通常は、製剤の総量に対して、0～40質量%の範囲である。好ましくは10～30質量%の範囲である。

【0017】

本発明の経口製剤は、上記有効成分、安定化剤及び賦形剤以外の前記した医薬製剤添加剤を、任意に含むことが出来る。特に、本発明の経口製剤が錠剤（口腔内速崩壊錠含む）の場合、崩壊剤、結合剤及び滑沢剤を含む方が好ましい。また、着色剤及び甘味料等は、必要に応じて、添加すればよい。

以下にそれらに付いて、より具体的に説明する。

崩壊剤としては、クロスボイドン、カルボキシメチルセルロースカルシウム（カルメロースカルシウム）、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、部分アルファー化デンプン、アルギン酸、アルギン酸カルシウム、トラガント末、カンテン末などが挙げられる。

本発明の経口製剤、特に錠剤（口腔内速崩壊錠を含む）においては、上記の何れも使用できる。好ましい崩壊剤として、クロスボイドン、カルボキシメチルセルロースカルシウム（カルメロースカルシウム）又はクロスカルメロースナトリウム等を挙げる事が出来る。

崩壊剤の含量は、製剤の総量に対して、通常0～10質量%、好ましくは1～10質量%であり、より好ましくは2～8質量%程度、更に好ましくは2～6質量%程度である。

【0018】

結合剤は造粒時に使用され、通常の医薬製剤の造粒に使用される結合剤が何れも使用できる。結合剤としては、例えば、カルメロース、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、ポリビニルアルコール、アルギン酸、ゼラチン、部分化澱粉、ポビドン、アラビアガム、プルラン、デキストリン等が挙げられる。ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース系結合剤が好ましい。

結合剤の含量は、製剤の総量に対して、通常0.01～5質量%、好ましくは0.05～2質量%であり、より好ましくは0.1～2質量%程度、更に好ましくは0.1～1質量%程度である。

本発明の経口製剤、特に錠剤（口腔内速崩壊錠を含む）における滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウム等、通常使用されているものから適宜選択して使用することができる。本発明においてはステアリン酸マグネシウムが好ましい。滑沢剤を使用する場合、本発明の製剤の総量に対する滑沢剤の含有割合は、通常0.01～5質量%程度、好ましくは0.05～3質量%程度、より好ましくは0.1～2質量%程度、更に好ましくは0.1～1質量%程度である。

【0019】

着色剤としては、例えば、黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄、食用黄色5号、食用青色

10

20

30

40

50

2号等の食用色素、食用レーキ色素等が挙げられる。本発明においては着色剤は必要に応じて用いられ、製剤の総量に対する含量は0～1質量%の範囲である。

甘味剤（又は矯味剤）としては、例えば、アスパルテーム、サッカリンナトリウム、ステビア、グリチルリチン二カリウムなどが挙げられる。本発明においては甘味剤は必要に応じて用いられ、製剤の総量に対する含量は0～1質量%の範囲である。

その他本発明の経口製剤が含んでも良い上記以外の添加剤としては、流動化剤、抗酸化剤、溶解補助剤、及び香料などを挙げることが出来る。

流動化剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、合成ケイ酸アルミニウムなどが挙げられる

抗酸化剤としては、アスコルビン酸、トコフェロール等が挙げられる。

10

溶解補助剤としては、代表的には界面活性剤が挙げられ、より具体的には、例えば、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、脂肪酸グリセリンエステル、ラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられる。これらの各添加剤成分は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて使用できる。

香料としては、例えば、L - メントール、レモン、オレンジ、ストロベリー、ミント等が挙げられる。

本発明の経口製剤においては、これらは通常含まなくても支障がない。

【0020】

本発明の好ましい経口製剤、例えば錠剤（口腔内速崩壊錠を含む）、の組成の一例を示すと、製剤総量100質量部に対して、（a）カンデサルタン シレキセチル1～10質量部、（b）ステアリン酸1～6質量部（好ましくは2～4質量部）、（c）

20

残部における上記以外の医薬製剤添加剤としては、賦形剤、崩壊助剤、結合剤及び滑沢剤等を挙げることができ、それらからなる群から選ばれる少なくとも1種を含み、合計量が84～98質量部である。

本発明の経口製剤が口腔内速崩壊錠の場合も、上記範囲で支障は無いが、好ましくは、口腔内速崩壊錠の総量100質量部に対して、（a）カンデサルタン シレキセチル2～7質量部、（b）ステアリン酸3～4質量部、（c）残部が上記以外の医薬製剤添加剤である。

【0021】

30

本発明の経口製剤は、上記有効成分、安定化剤のステアリン酸及び必要な医薬製剤添加剤を適宜混合して、必要に応じて、造粒し、そのまま顆粒製剤などとしてもよい。本発明においては、錠剤が好ましいので、上記造粒によって得られた造粒物（顆粒）に、常法により滑沢剤などを加えて、打錠成型することにより錠剤とするのが好ましい。該錠剤は、通常の医薬品にみられる錠剤の製法を用いて製造することができる。具体的には、流動層造粒法、噴霧乾燥法、練合法、転動造粒法等の公知の方法により、例えば、まず、有効成分、安定化剤のステアリン酸及び賦形剤の混合物の造粒を行う。本発明においては、好ましくは、練合法を採用する。造粒物は、適宜乾燥させて次の工程に用いるのが望ましい。

【0022】

上記で得られた組成物（造粒物）は、滑沢剤、及び、必要に応じて、更に必要な医薬製剤添加剤を混合した後、圧縮成型（打錠）する（内部滑沢法）か、または、滑沢剤をあらかじめ混合せず、上記で得られた打錠前の組成物（造粒物）に、必要に応じて、更に必要な医薬製剤添加剤を混合し、打錠前の組成物を得、杵及び臼に滑沢剤を噴霧しながら、それを打錠する（外部滑沢法）等の方法で成型することにより、本発明の錠剤を得ることが出来る。

40

また、本発明においては、賦形剤の一部を、造粒後に、滑沢剤などと共に混合して、打錠用混合物を得、該打錠用混合物を打錠して、本発明の錠剤とする方法も好ましい。特に、本発明において、賦形剤として、少なくとも乳糖と結晶セルロースを併用する場合に、上記有効成分、ステアリン酸、結晶セルロースを除く、乳糖などの賦形剤を、結合剤を用いて、常法で造粒し、造粒物（顆粒）を得、それに、滑沢剤と共に、結晶セルロースを配

50

合し、打錠し、本発明の錠剤とする方法は好ましい。この方法により製造された錠剤は、保存中における、有効成分のカンデサルタン シレキセチルの類縁物質の生成増加が抑えられ、より好ましい効果を達成することができる。

【0023】

また、打錠において、外部滑沢法により錠剤表面に微量の滑沢剤を付着させる方法で打錠を行うことは優れた崩壊性を得るために有効である。

本発明の錠剤中における、滑沢剤の配合量は、上記したように、製剤の総量に対して0.05～5質量%の範囲であるが、内部滑沢法の場合は通常0.5～5質量%であり、外部滑沢法では、より少ない量で滑沢効果を示すため、通常0.05～1質量%である。打錠はロータリー打錠機、単発打錠機、油圧プレス機等の適当な打錠機を使用して行うことができる。

本発明のカンデサルタン シレキセチルの口腔内速崩壊錠の打錠圧は錠剤径が5～10mmの場合、好ましくは2～20kNで打錠することができ、さらに好ましくは、5～12kNで打錠することができる。

本発明においては、上記打錠圧で行うことにより、望ましい安定性が得られる。

本発明のカンデサルタン シレキセチルの口腔内速崩壊錠は、崩壊時間60秒、好ましくは50秒、更に好ましくは40秒以内である。

本発明における錠剤の形状は特に限定されず、円形錠、楕円形錠、各種異形錠等いずれでもよく、また割線付きの分割錠としてもよい。

【実施例】

【0024】

実施例1

カンデサルタン シレキセチル8.00g、乳糖水和物260.52g、トウモロコシデンブン68.00g及びステアリン酸70.40gを高速攪拌造粒機（パウレック社製：FM-VG-01型）に投入し、ヒドロキシプロピルセルロース1.32gを精製水25.34gに溶解した液を加えて造粒した。得られた造粒品を、80に設定した棚式乾燥機にて乾燥後整粒し、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、圧力4～6kNで圧縮成型し、直径7.0mm、質量130mgの下記表1に示す組成の錠剤を得た。

【0025】

【表1】

添加物等	1錠当たりの質量 (mg)
カンデサルタン シレキセチル	2.00
乳糖水和物	65.15
結晶セルロース	36.00
トウモロコシデンブン	17.00
ヒドロキシプロピルセルロース	0.33
ステアリン酸	3.52
クロスカルメロースナトリウム	5.60
ステアリン酸マグネシウム	0.40
合計	130.00

【0026】

実施例2

カンデサルタン シレキセチル12.00g、乳糖水和物295.62g、トウモロコシデンブン66.72g、黄色三酸化鉄0.063g及びステアリン酸15.72gを

高速攪拌造粒機（パウレック社製：FM-VG-01型）に投入し、ヒドロキシプロピルセルロース 1.26 g を精製水 31.31 g に溶解した液を加えて造粒した。得られた造粒品を、80 に設定した棚式乾燥機にて乾燥後整粒し、結晶セルロース、アスパルテーム、香料、黄色三二酸化鉄、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、圧力 6 ~ 8 kN で圧縮成型し、直径 6.0 mm、質量 85 mg の下記表 2 に示す組成の口腔内速崩壊錠を得た。

【0027】

【表 2】

添加物等	1錠当たりの質量(mg)
カンデサルタン シレキセチル	2.00
乳糖水和物	49.27
トウモロコシデンプン	11.12
ヒドロキシプロピルセルロース	0.21
ステアリン酸	2.62
結晶セルロース	15.69
クロスカルメロースナトリウム	3.86
アスパルテーム	0.17
香料	0.085
黄色三二酸化鉄	0.021
ステアリン酸マグネシウム	0.26
合計	85.00

10

20

【0028】

比較例 1

カンデサルタン シレキセチル、乳糖水和物及びトウモロコシデンプンを下記表 3 に示す割合で、乳鉢に添加し、均一に混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースを精製水に溶解した液を加えて、乳鉢造粒した。得られた造粒品を、60 に設定した棚式乾燥機にて乾燥後整粒し、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、圧縮成型し、直径 7 mm、質量 130 mg、硬度 5 kgf の下記表 3 に示す組成の錠剤を得た。

30

【0029】

【表 3】

添加物等	1錠当たりの質量(mg)
カンデサルタン シレキセチル	2.00
乳糖水和物	101.00
トウモロコシデンプン	17.00
ヒドロキシプロピルセルロース	4.00
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.60
ステアリン酸マグネシウム	0.40
合計	130.00

40

【0030】

試験例 1

保存（加温条件下）後の純度試験（類縁物質の含量測定）

実施例 1、2 及び比較例 1 で得られたカンデサルタン シレキセチル錠剤を、60 で 2 週間保存し、保存前の類縁物質の含量と、保存後の類縁物質の含量を下記の方法で測

50

定した。その結果を表4に示した。

【0031】

類縁物質の測定方法

本品を粉末とし、表示量に従いカンデサルタン シレキセチル25mgに対応する量を取り、アセトニトリル/リン酸二水素ナトリウム緩衝液混液(3:5)を加えて25mLとし、振り混ぜる。この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り、移動相を加えて正確に10mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μ Lにつき、下記の条件で液体クロマトグラフィーを行った。

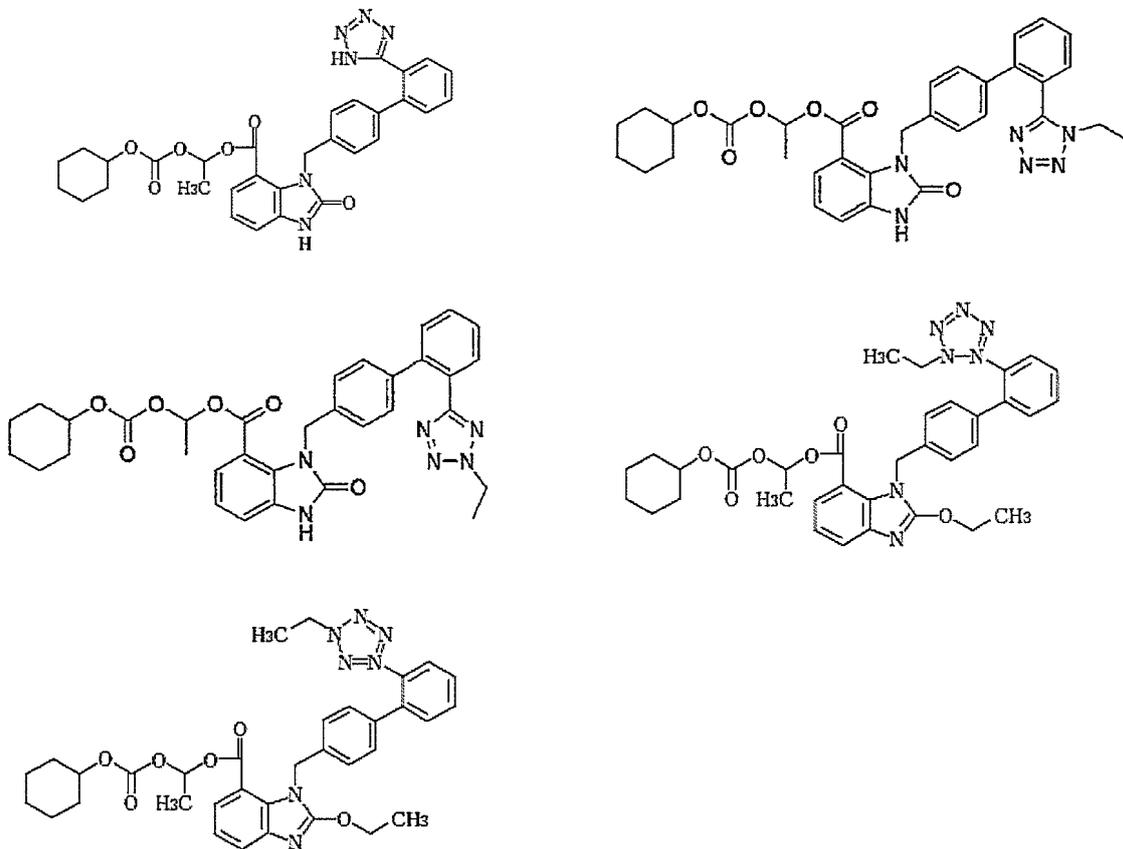
それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定した。

なお、カンデサルタン シレキセチルの保持時間を11.0分とした場合、類縁物質は、保持時間5.3分、8.5分、12.5分、16.9分、22.2分におけるピークとなって現れるので、そのピーク面積から、類縁物質の含量を決定した。

類縁物質としては下記の構造式で表される化合物を測定した。

【0032】

【化1】



【0033】

測定条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：220nm)

カラム：内径4.6mm、長さ25cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用フェニル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：26 \pm 1 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム緩衝液500mLにアセトニトリル300mL及びトリエチルアミン3mLを加える。

流量：カンデサルタン シレキセチルの保持時間が約9分となるように調整する。

面積測定範囲：試料溶液はカンデサルタン シレキセチルの保持時間の約6倍、標準溶液

10

20

30

40

50

はカンデサルタン シレキセチルの保持時間の約2倍の範囲

【0034】

【表4】

試験例	純度試験	
	類縁物質質量 (%)	
	開始時	60°C 2週間
実施例1	0.15	0.93
実施例2	0.15	0.90
比較例1	0.21	3.35

10

【0035】

実施例3

カンデサルタン シレキセチル、乳糖水和物及びトウモロコシデンブ、ステアリン酸を下記表5に示す割合で、乳鉢に添加し、均一に混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースを精製水に溶解した液を加えて、乳鉢造粒した。得られた造粒品を、60 に設定した棚式乾燥機にて乾燥後整粒し、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、圧縮成型し、直径7mm、質量130mg、硬度5kgfの下記表5に示す組成の錠剤を得た。

20

【0036】

【表5】

添加物等	1錠当たりの質量(mg)
カンデサルタン シレキセチル	2.00
乳糖水和物	99.00
トウモロコシデンブ	17.00
ヒドロキシプロピルセルロース	4.00
ステアリン酸	2.00
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.60
ステアリン酸マグネシウム	0.40
合計	130.00

30

【0037】

比較例2

下記表6となる割合で、カンデサルタン シレキセチル、乳糖水和物、ポリエチレングリコール6000、及びトウモロコシデンブを乳鉢に添加し、ヒドロキシプロピルセルロースを精製水に溶解した液を加えて乳鉢造粒した。得られた造粒品を、60 に設定した棚式乾燥機にて乾燥後整粒し、カルボキシメチルセルロースカルシウム及びステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、実施例3同様に打錠し、直径7mm、質量130mg、硬度5kgfの下記表6に示す組成の錠剤を得た。

40

【0038】

【表 6】

添加物等	1錠当たりの質量 (mg)
カンデサルタン シレキセチル	2.00
乳糖水和物	95.00
トウモロコシデンプン	17.00
ヒドロキシプロピルセルロース	4.00
ポリエチレングリコール6000	6.00
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.60
ステアリン酸マグネシウム	0.40
合計	130.00

10

【0039】

試験例 2

保存（加温加湿条件下）後の純度試験（類縁物質の含量測定）

実施例 3 及び比較例 2 で得られたカンデサルタン シレキセチル錠剤を、温度 60℃、湿度 75% の条件下に、2 週間保存し、保存前の類縁物質の含量と、保存後の類縁物質の含量を上記試験例 1 と同様な方法で測定した。その結果を表 7 に示した。

20

【0040】

【表 7】

試験例	純度試験	
	類縁物質質量 (%)	
	開始時	60℃75%RH 2 週間
実施例 3	0.03	1.01
比較例 2	0.04	1.88

30

【0041】

試験例 3

崩壊性試験

実施例 2 及び比較例 1 を用いて崩壊性試験を行った。

試験方法：

1 分間に 29 ~ 32 往復上下運動を行うように調節した試験器を用いる。試験器のガラス管 1 本あたりに試料 1 個ずつ入れ、その後試験液に水を用いて、 37.0 ± 2 で試験器を作動させる。この際、試験器が最も上がったとき、試験器の網面が液面から下へ少なくとも 15 mm 以上離れるようにし、試験器が最も下がったとき、網面はビーカーの底から 25 mm 以上で、試験器が完全に沈むことがあってはならないようにする。試験結果を下記表 8 に示す。

40

【0042】

【表 8】

試験例	崩壊性試験
	崩壊時間
実施例 2	29 秒
比較例 1	5 分 58 秒

【産業上の利用可能性】

【0043】

50

本発明のカンデサルタン シレキセチル経口製剤、特に錠剤は、製剤の経時的安定性がよく、保存後においても製剤中にカンデサルタン シレキセチルの類縁物質の増加は著しく少なく、成形性及び崩壊性（薬剤放出性）に優れる。
したがって、本発明のカンデサルタン シレキセチル錠は医薬品として極めて有用である。

。

フロントページの続き

(72)発明者 嶋村 自然

埼玉県さいたま市西区宮前町203-1 高田製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA41 BB01 CC11 DD29 DD41 DD67 EE31 EE32 EE38 EE41
EE45
4C086 AA10 BC62 GA07 MA02 MA03 MA05 MA35 MA52 NA03 NA20
ZA36 ZA37 ZA40 ZA42 ZA81