

(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2013-121951

(P2013-121951A)

(43) 公開日 平成25年6月20日 (2013.6.20)

| (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 9/20 (2006.01) | A 6 1 K 9/20 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 47/38 (2006.01) | A 6 1 K 47/38 | |
| A 6 1 K 47/32 (2006.01) | A 6 1 K 47/32 | |
| A 6 1 K 47/14 (2006.01) | A 6 1 K 47/14 | |

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|--------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2012-245349 (P2012-245349) | (71) 出願人 | 593030071 大原薬品工業株式会社 |
| (22) 出願日 | 平成24年11月7日 (2012.11.7) | | 滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121番地15 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2011-246022 (P2011-246022) | (74) 代理人 | 100071973 弁理士 谷 良隆 |
| (32) 優先日 | 平成23年11月10日 (2011.11.10) | (72) 発明者 | 坂本 浩 大阪府堺市南区御池台2丁4-13 |
| (33) 優先権主張国 | 日本国 (JP) | (72) 発明者 | 寺田 浩人 滋賀県甲賀市水口町古城ヶ丘643-13 |
| | | (72) 発明者 | 谷口 俊哉 滋賀県甲賀市甲賀町油日527-1 |
| | | Fターム(参考) | 4C076 AA37 BB01 CC11 DD38B DD38Q DD47B DD47Q EE16B EE16Q EE32B EE32Q FF63 4C086 AA01 BC62 GA07 MA03 MA05 MA34 NA03 ZA42 |

(54) 【発明の名称】 安定固形製剤及びその製造法

(57) 【要約】

【課題】カンデサルタンシレキセチル含有固形製剤の製剤時に加えられる圧力、衝撃、摩擦、加熱等の影響によって製剤化後の主剤の保存安定性が低下するので、その衝撃、摩擦、加熱等に対する不安定化を軽減し、製剤化後も主薬を長期間安定に保持できる錠剤を提供すること。

【解決手段】カンデサルタンシレキセチルと通常用いられる添加剤を用いて製造する固形製剤において、その製剤化用組成物の全重量の2～10重量%に相当する水分を含有させて製剤化することによって上記課題を解決した。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カンデサルタンシレキセチル、製剤上の添加物及び組成物全重量に対して 2 ~ 10 重量%の水分を含有する製剤用組成物を製剤化することにより得られる固形製剤。

【請求項 2】

製剤上の添加物が、結合剤及び可塑剤の少なくとも 1 種である請求項 1 記載の固形製剤。

【請求項 3】

結合剤がヒドロキシプロピルセルロース又はポリビニルピロリドンであり、可塑剤がクエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、トリアセチン又はグリセリンである請求項 1 または 2 記載の固形製剤。

10

【請求項 4】

固形製剤が圧縮錠剤である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の固形製剤。

【請求項 5】

固形製剤が口腔内崩壊錠である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の固形製剤。

【請求項 6】

固形製剤中のカンデサルタンシレキセチルの含有率が 0.3 ~ 20 重量%である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の固形製剤。

【請求項 7】

カンデサルタンシレキセチル、製剤上の添加物及び組成物全重量に対して 2 ~ 10 重量%の水分を含有する製剤用組成物を製剤化する固形製剤の製造法。

20

【請求項 8】

製剤上の添加物が、結合剤及び可塑剤の少なくとも 1 種である請求項 7 記載の固形製剤の製造法。

【請求項 9】

製剤化が圧縮錠剤である請求項 7 又は 8 記載の固形製剤の製造法。

【請求項 10】

固形製剤中のカンデサルタンシレキセチルの含有率が 0.3 ~ 20 重量%である請求項 7 ~ 9 のいずれかに記載の固形製剤の製造法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、カンデサルタンシレキセチル（医薬品一般的名称）を含有する安定固形製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

アンジオテンシンII受容体拮抗薬であるカンデサルタンシレキセチルは、高血圧症の治療においてアンジオテンシンI変換酵素阻害薬よりも高い有効性を示す薬剤として注目を集めている。

後述の特許文献 1 によると、カンデサルタンシレキセチルを包含するベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその誘導体は、固体単独の静置状態では、温度、湿度等に対して安定であるが、製剤化工程における粉碎、混合、攪拌、乾燥、加熱、圧縮などによる衝撃、摩擦、加熱、加圧等により結晶に歪みが生じ、保存時には経時的に含量低下をきたすこと、しかし低融点油脂状物質を配合しておくこと、製剤化後の保存時も経時的な分解を抑制できることが記載されている。

40

また、カンデサルタンシレキセチルは水に対して難溶性であるため、一定の粒子径以下（例えば、平均粒子径で約 4 μm 以下）に粉碎し溶解性を改善することが必須であり、さらに二次凝集塊のない均一分散や微粉末化することにより体内での吸収を容易にすることが必要となる。しかし、カンデサルタンシレキセチルは、上述のとおり、製剤化時の圧力、衝撃、摩擦、加熱等の影響によって保存安定性が低下するため、結晶を微粉末化する際の粉碎によっても主薬の経時的な含量低下をきたす可能性がある。

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】特許第2682353号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の課題は、カンデサルタンシレキセチル含有製剤の製剤化工程における摩擦、衝撃、加熱、加圧等に起因する結晶の歪みを抑制し、製剤化後も長期間安定に保持できるカンデサルタンシレキセチル含有固形製剤を提供することにある。

10

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、前記課題を解決するため鋭意検討した。その結果、カンデサルタンシレキセチルを含む製剤化用の組成物中に2～10重量%の水分を含有させることにより製剤化工程、特に粉碎、圧縮成形後の主剤の経時的な安定性を飛躍的に改善できることを見出した。本発明者らは、その知見に基づいてさらに研究を重ね、本発明を完成するに至った。

【0006】

すなわち、本発明によれば、下記の固形製剤及びその製造法を提供することができる。

(1) カンデサルタンシレキセチル、製剤上の添加物及び組成物全重量に対して2～10重量%の水分を含有する製剤用組成物を製剤化することにより得られる固形製剤。

20

(2) 製剤上の添加物が、結合剤及び可塑剤の少なくとも1種である(1)記載の固形製剤。

(3) 結合剤がヒドロキシプロピルセルロース又はポリビニルピロリドンであり、可塑剤がクエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、トリアセチン又はグリセリンである(1)または2記載の固形製剤。

(4) 固形製剤が圧縮錠剤である(1)～(3)のいずれかに記載の固形製剤。

(5) 固形製剤が口腔内崩壊錠である(1)～(4)のいずれかに記載の固形製剤。

(6) 固形製剤中のカンデサルタンシレキセチルの含有率が0.3～20重量%である請求項(1)～(5)のいずれかに記載の固形製剤。

30

(7) カンデサルタンシレキセチル、製剤上の添加物及び組成物全重量に対して2～10重量%の水分を含有する製剤用組成物を製剤化する固形製剤の製造法。

(8) 製剤上の添加物が、結合剤及び可塑剤の少なくとも1種である(7)記載の固形製剤の製造法。

(9) 製剤化が圧縮錠剤である(7)又は(8)記載の固形製剤の製造法。

(10) 固形製剤中のカンデサルタンシレキセチルの含有率が0.3～20重量%である(7)～(9)のいずれかに記載の固形製剤の製造法。

【0007】

製剤用組成物中の水分含量は、2～10重量%、好ましくは2.0～8.4重量%、特に好ましくは2.0～5.5重量%である。上記含量未滿では保存中の総分解物の割合が増えて安定効果が不十分となり、上記含量を超える場合は、錠剤の強度が低下するため、市場における流過程で錠剤の割れや欠け等の問題が生じる可能性がある。

40

【0008】

本発明において使用される製剤上の添加物としては、賦形剤、結合剤、可塑剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、界面活性剤、安定剤、矯味矯臭剤などが挙げられる。

賦形剤としては乳糖、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、部分アルファ化デンプン、D-マンニトール、白糖、ショ糖、ブドウ糖等が挙げられ、この賦形剤の使用量は製剤用組成物中、通常5～90重量%、好ましくは10～80重量%である。

【0009】

50

本発明において使用される結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、アルファー化デンプン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体等が挙げられ、その結合剤の使用量は、固形剤全重量に対して通常0.1~10重量%、好ましくは0.5~6.0重量%である。

【0010】

本発明において使用される可塑剤として好ましくは、アジピン酸ジオクチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、トリアセチン又はグリセリン、フタル酸ジエチル、フタル酸ジオクチル、プロピレングリコール等が挙げられ、なかでもクエン酸トリエチルが特に好ましい。可塑剤の使用量は、製剤の重量中、通常0.1~10重量%、好ましくは0.2~6重量%である。

10

【0011】

また、本発明において使用される崩壊剤、特に口腔内崩壊剤としては、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボイドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン等が挙げられ、この崩壊剤の使用量は、製剤の重量中、通常0.1~10重量%、好ましくは0.5~6.0重量%である。

その他の添加物として、必要により、滑沢剤、着色剤、界面活性剤、安定剤、矯味矯臭剤などを適量配合することもできる。

【0012】

製剤化とは、薬理効果を有する主剤を人体に投与するに適した剤形にすることを意味しているが、本発明の固形製剤には錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤などが含まれ、製剤化の工程には、各成分や組成物の粉碎、混練、噴霧、攪拌、整粒、篩過、乾燥、圧縮打錠等が含まれる。それらの工程自体は、従来公知の方法に従って行うことができる。

20

また、口腔内崩壊剤を製造する方法としては、例えば、糖類の水分散液を型に流し込んで乾燥して製造する方法、糖類、結合剤等を水やアルコールで湿潤させた粉末を成形した後乾燥して製造する方法、糖類、結合剤等を用いて造粒、乾燥したものを低圧力で成形した後、加湿乾燥処理して製造する方法、打錠用臼杵表面に微量の滑沢剤を塗布しながら打錠して製造する方法、成形性の高い賦形剤と崩壊性の強い崩壊剤を配合し打錠して製造する方法等が挙げられる。

30

【発明の効果】

【0013】

本発明によれば、長期間品質を保証し、かつ、体内での吸収を担保し得るカンデサルタンシレキセチルを含有する固形製剤、特に錠剤を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

【実施例1】

【0014】

(1) ヒドロキシプロピルセルロース30.0gおよびクエン酸トリエチル6gを精製水570.0gに溶解し、さらに、平均粒子径11.96 μ mのカンデサルタンシレキセチル12.0gを加えて均一に分散した液を、高圧剪断式ホモジナイザー(パウレック社製: MICROFLUIDIZER M-110P型)を用い、圧力207Mpaにて、均一分散、湿式粉碎した。

40

(2) 乳糖552.0g、トウモロコシデンプン120.0g及びカルメロースカルシウム24.0gを流動層造粒機(パウレック社製: MP-01型)に投入し、流動化させ、(1)で得た湿式粉碎薬液を噴霧して造粒した。薬液噴霧終了後、引き続き流動層乾燥機にて造粒物中の水の含有率が2.0重量%になるまで乾燥した後、24メッシュ篩で整粒した。得られた整粒品の一部である129.0gにステアリン酸マグネシウム1.0gを加え、ポリエチレン製の袋にて混合した。次いで、この混合物をロータリー式打錠機(菊水製作所製: VIRGO型)を用いて打錠圧力8kNで直径7mmに圧縮成型し下記組成の錠剤を得た。なお、造粒物中の水の含有率は、赤外水分計を用いて測定した。

50

| [成 分] | [1錠当たりの重量 (m g)] |
|-------------------------------|----------------------|
| カンデサルタンシレキセチル | 2 . 0 |
| 乳糖 | 9 2 . 0 |
| トウモロコシデンブ | 2 0 . 0 |
| カルメロースカルシウム | 4 . 0 |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 5 . 0 |
| クエン酸トリエチル | 1 . 0 |
| (上記添加剤の全体で水 2 . 5 m g 分を保水) | |
| ステアリン酸マグネシウム | 1 . 0 |

10

【実施例 2】

【0015】

実施例 1 と同様の操作を行い、造粒物中の水の含有率が 2 . 4 重量 % の整粒品を得た。得られた整粒品を用いて、以下実施例 1 と同様に操作し錠剤を得た。

【実施例 3】

【0016】

実施例 1 と同様の操作を行い、造粒物中の水の含有率が 2 . 9 重量 % の整粒品を得た。得られた整粒品を用いて、以下実施例 1 と同様に操作し錠剤を得た。

【実施例 4】

【0017】

実施例 1 と同様の操作を行い、造粒物中の水の含有率が 3 . 3 重量 % の整粒品を得た。得られた整粒品を用いて、以下実施例 1 と同様に操作し錠剤を得た。

20

【実施例 5】

【0018】

実施例 1 と同様の操作を行い、造粒物中の水の含有率が 5 . 1 重量 % の整粒品を得た。得られた整粒品を用いて、以下実施例 1 と同様に操作し錠剤を得た。

【実施例 6】

【0019】

実施例 1 と同様の操作を行い、造粒物中の水の含有率が 8 . 4 重量 % の整粒品を得た。得られた整粒品を用いて、以下実施例 1 と同様に操作し錠剤を得た。

30

【0020】

〔比較例〕

実施例 1 と同様の操作を行い、造粒物中の水の含有率が 1 . 6 重量 % の整粒品を得た。得られた整粒品を用いて、以下実施例 1 と同様に操作し錠剤を得た。

【0021】

〔試験例〕錠剤の苛酷試験による分解物量の測定

実施例及び比較例の錠剤をそれぞれ硝子瓶に入れ、密栓後、温度 6 0 の条件下に保存した。保存開始から 7 日および 1 4 日経過後、各錠剤中の分解物を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。その結果から、それぞれ総分解物量 (面積百分率) を算出し、結果を表 1 に示した。

40

【表 1】

| | 造粒物中の 水含有率 (重量%) | 総分解物量 (% : 面積百分率) | | |
|-------|------------------------|-------------------|-------|-------|
| | | 開始時 | 60℃密封 | |
| | | | 7日 | 14日 |
| 実施例 1 | 2.0 | 0.223 | 0.711 | 1.025 |
| 実施例 2 | 2.4 | 0.157 | 0.515 | 0.800 |
| 実施例 3 | 2.9 | 0.136 | 0.438 | 0.730 |
| 実施例 4 | 3.3 | 0.155 | 0.425 | 0.645 |
| 実施例 5 | 5.1 | 0.205 | 0.366 | 0.578 |
| 実施例 6 | 8.4 | 0.166 | 0.298 | 0.424 |
| 比較例 | 1.6 | 0.252 | 2.281 | 2.671 |

10

表 1 から、本発明に係る実施例の錠剤は、水分含量の少ない比較例と比べ、カンデサルタンシレキセチルを安定に保持し得ることが判った。

【産業上の利用可能性】

【0022】

20

本発明によれば、主剤の長期間品質を保證することができるカンデサルタンシレキセチル含有錠剤を医療現場に提供することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

F I

A 6 1 K 47/10

A 6 1 P 9/12

テーマコード(参考)