

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6653116号
(P6653116)

(45) 発行日 令和2年2月26日 (2020.2.26)

(24) 登録日 令和2年1月29日 (2020.1.29)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/4178 (2006.01)

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/12

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/14

請求項の数 8 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-172328 (P2014-172328)

(22) 出願日 平成26年8月27日 (2014.8.27)

(65) 公開番号 特開2016-44170 (P2016-44170A)

(43) 公開日 平成28年4月4日 (2016.4.4)

審査請求日 平成29年7月12日 (2017.7.12)

(73) 特許権者 000228590

日本ケミファ株式会社

東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

(74) 代理人 100124822

弁理士 千草 新一

(72) 発明者 山崎 一

埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミ
ファ株式会社創薬研究所内

(72) 発明者 藤沼 健太

埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミ
ファ株式会社創薬研究所内

(72) 発明者 毒島 桂子

埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミ
ファ株式会社創薬研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オルメサルタンのプロドラッグ製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オルメサルタンメドキシミルの90%粒子径が10~50 μmである、オルメサルタンメドキシミル、賦形剤、高級脂肪酸であるステアリン酸を含む造粒物と、滑沢剤であるステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム又はフマル酸ステアリルナトリウムのいずれかを含有してなる錠剤。

【請求項 2】

ステアリン酸の含有量が、錠剤中、0.1~5%である請求項1に記載の錠剤。

【請求項 3】

賦形剤が乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、結晶セルロースから選択される請求項1又は2に記載の錠剤。

【請求項 4】

(a) 90%粒子径が10~50 μmであるオルメサルタンメドキシミル、

(b) 賦形剤、

(c) 結合剤、

(d) 崩壊剤、

(e) ステアリン酸及び

(f) 滑沢剤であるステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム又はフマル酸ステアリルナトリウムのいずれか

を含有してなる錠剤であって、

(a) 90% 粒子径が 10 ~ 50 μm であるオルメサルタンメドキシミル、(b) 賦形剤及び (e) ステアリン酸は、これらを含む造粒物として構成される錠剤。

【請求項 5】

(a) 90% 粒子径が 10 ~ 50 μm であるオルメサルタンメドキシミル、(b) 賦形剤、(c) 結合剤、(d) 崩壊剤及び (e) ステアリン酸を混合した後、湿式造粒し、次いで得られた造粒物に、(f) 滑沢剤である ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム又はフマル酸ステアリルナトリウム のいずれかを加え、混合した後、打錠することを特徴とするオルメサルタンメドキシミルを有効成分として含有する錠剤の製法。

【請求項 6】

(a) 90% 粒子径が 10 ~ 50 μm であるオルメサルタンメドキシミル、(b-1) 賦形剤、(c) 結合剤、(d) 崩壊剤、及び (e) ステアリン酸を混合した後、湿式造粒し、次いで得られた造粒物にさらに (b-2) 賦形剤を加え、混合した後、(f) 滑沢剤である ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム又はフマル酸ステアリルナトリウム のいずれかを加え、混合した後、打錠することを特徴とするオルメサルタンメドキシミルを有効成分として含有する錠剤の製法。

【請求項 7】

ステアリン酸の含有量が、錠剤中、0.1 ~ 5% である請求項 4 に記載の錠剤。

【請求項 8】

ステアリン酸の含有量が、錠剤中、0.1 ~ 5% である請求項 5 又は 6 に記載の錠剤の製法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オルメサルタンをエステル化してプロドラッグとした薬物の保存安定性が向上された製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート ((5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-{[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1H-imidazole-5-carboxylate IUPAC) は、オルメサルタンメドキシミル (Olmesartan Medoxomil) として知られ、アンジオテンシン II 受容体拮抗作用を有し、高血圧症治療剤として 5 mg 錠、10 mg 錠、20 mg 錠及び 40 mg 錠が本邦をはじめとして、世界中で広く使用されている。(非特許文献 1) また、オルメサルタンメドキシミルとアゼルニジピン、アムロジピンベシル酸又はヒドロクロロチアジドとの配合錠も知られている。(特許文献 1)

特公平 7-121918 (特許文献 2) 及び特許第 3521304 号 (特許文献 3) には、オルメサルタンメドキシミルの合成法が記載されている。

現在、市販されているオルメサルタンメドキシミル製剤、例えばオルメテック (登録商標) 錠 10 mg の医薬品インタビューフォーム (非特許文献 1) には、保存安定性試験 (苛酷試験) において、温度、湿度の上昇に伴い、オルメサルタンメドキシミル含量の低下、着色、類縁物質の増加、溶出率が低下する旨の記載がある。

またオルメサルタンメドキシミル製剤は保存中オルメサルタンメドキシミルのエステル結合が解離し、ジアセチルが生成され、不快な臭いを発することが、報告されている。

そして、オルメサルタンメドキシミル原薬を口に含んだ場合、サンマのはらわたと渋柿を混ぜたような苦味と、腐った魚のような臭いがあり、しかも、口全体に 1 時間以上まとわりつく苦味と腐臭があると感じる者もいる。

またメトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤とオルメサルタンメドキ

10

20

30

40

50

ソミル製剤を一包化し、高温多湿下で保存した場合、メトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤のグアニジノ基とオルメサルタンメドキシソミル製剤のにおいの元であるジアセチルが反応して、メトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤が配合変化を起こし紅色に変色することが報告されている。

製剤の保存安定性向上を目的として、特許文献4には、90%粒子径が140 μ m以下のオルメサルタンメドキシソミルを乳糖、微結晶セルロース、L-HPCCと混合した後、これにステアリン酸を添加・混合した後、打錠し（直接粉末圧縮法：直打法）、更にコーティングを施した錠剤が、ステアリン酸に代え、ステアリン酸マグネシウムを用い同様にして製造した錠剤及び市販のBenicar（登録商標）に比べ、40～75%シャール開放下1ヶ月の保存安定性試験において、分解物であるオルメサルタン量及び類縁物質の全量の増加を抑制した旨、報告している。

10

特許文献5は、前記特許文献4記載の製剤において、滑沢剤のステアリン酸の使用は、安定性の結果は適当だが、工業規模で流動性を有しないとし、これに対し滑沢剤のステアリン酸カルシウム、亜鉛、ステアリルフマル酸ナトリウムは、安定性の結果は適当であり、工業規模で流動性を有する旨、報告している。

特許文献6には、シクロデキストリンを添加剤として配合する製剤が、分解物から発生する不快臭を低減できることを報告している。

特許文献7には、ポリエチレングリコール6000を安定化剤として配合する製剤が、安定で、優れた溶出性を示すことを報告している。

また、特許文献8には、有効成分がオルメサルタンメドキシソミル及びアムロジピンベシル酸である配合錠で、酸性物質を添加することで溶出が改善された旨の報告があるが、この文献には具体的に酸性物質としてステアリン酸を使用した錠剤の記載はなく、また安定性に与える影響の記載もない。

20

一方、特許文献9には90%粒子径が250 μ m以下のオルメサルタンメドキシソミルが開示されており、特許文献10には、溶出がコントロールされたオルメサルタンメドキシソミル含有製剤として、90%粒子径が75 μ m以下、好ましくは66 μ m以下、最も好ましくは57 μ m以下のオルメサルタンメドキシソミル含有製剤が報告されている。

更に特許文献11には、90%粒子径が116 μ m、67 μ m、22 μ m及び6 μ mのオルメサルタンメドキシソミルを含有するフィルムコート錠を用いた溶出試験結果から、オルメサルタンメドキシソミルの粒子径の減少に従い、溶出量が増加する旨を記載し、微粉化した（micronized）オルメサルタンメドキシソミルが、90%粒子径が1～50 μ m、特に2～25 μ m、最も特に4～10 μ mのオルメサルタンメドキシソミルを含有する製剤を報告している。

30

なお、粒子径について、前記特許文献4には、90%粒子径が140～100 μ mのオルメサルタンメドキシソミルの溶出が好ましく、10 μ mでは効果を有しない旨の記載がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】特許第3874419号

40

【特許文献2】特公平7-121918

【特許文献3】特許第3521304号

【特許文献4】欧州特許第1891952号

【特許文献5】特表2012-513978

【特許文献6】WO 2010/18777

【特許文献7】WO 2011/83112

【特許文献8】特表2008-543728

【特許文献9】WO 2007/47838

【特許文献10】WO 2008/117707

【特許文献11】WO 2011/045760

50

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】2014年6月改定 オルメテック（登録商標）錠5mg、10mg、20mg、40mgの医薬品インタビューフォーム

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

オルメサルタンメドキシミルは、保存中に分解され、オルメサルタンと臭いの原因物質とされているジアセチルを生じることが知られている。

即ち、本発明の目的は、保存時にオルメサルタン等の類縁物質の生成が抑制され、保存安定性が向上されたオルメサルタンメドキシミル製剤及びその製造方法を提供することにある。

10

また、オルメサルタンメドキシミルの粒子径が大きくなると溶出が遅くなり、一方、粒子径が小さくなると、オルメサルタンメドキシミル原薬の粉碎が困難となり、またオルメサルタンメドキシミル製剤の製造時において、オルメサルタンメドキシミルが製造中に飛散しやすくなることから、製造上の困難性もなく、迅速な溶出性を有するオルメサルタンメドキシミル製剤を提供することが求められている。

即ち、本発明の目的は、製造上の困難性もなく、すぐれた溶出性を有するオルメサルタンメドキシミル製剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

20

【0006】

本発明者らは、オルメサルタンメドキシミルの90%粒子径が10～50μmである、オルメサルタンメドキシミル、賦形剤及び高級脂肪酸を含有してなる造粒物を打錠して得られる錠剤が、優れた保存安定性及びすぐれた溶出性を有することを見だし、本発明を完成した。

即ち、本発明は、オルメサルタンメドキシミルの90%粒子径が10～50μmである、オルメサルタンメドキシミル、賦形剤及び高級脂肪酸を含有してなる造粒物に関する。

また、本発明は、(a)90%粒子径が10～50μmであるオルメサルタンメドキシミル、(b)賦形剤、(c)結合剤、(d)崩壊剤、(e)ステアリン酸及び(f)滑沢剤（ステアリン酸を除く）を含有してなる錠剤に関する。

30

また、本発明は(a)90%粒子径が10～50μmであるオルメサルタンメドキシミル、(b)賦形剤、(c)結合剤、(d)崩壊剤及び(e)ステアリン酸を混合した後、湿式造粒し、次いで得られた造粒物に、(f)滑沢剤（ステアリン酸を除く）を加え、混合した後、打錠することを特徴とするオルメサルタンメドキシミルを有効成分として含有する錠剤の製法及び該製法により得られた錠剤に関する。

また、本発明は、(a)90%粒子径が10～50μmであるオルメサルタンメドキシミル、(b-1)賦形剤、(c)結合剤、(d)崩壊剤、及び(e)ステアリン酸を混合した後、湿式造粒し、次いで得られた造粒物にさらに(b-2)賦形剤を加え、混合した後、(f)滑沢剤（ステアリン酸を除く）を加え、混合した後、打錠することを特徴とするオルメサルタンメドキシミルを有効成分として含有する錠剤の製法及び該製法により得られた錠剤に関する。

40

さらにまた本発明は、オルメサルタンメドキシミルの90%粒子径が10～50μmである、オルメサルタンメドキシミルと賦形剤を含有する混合物を湿式造粒することで得られた顆粒を打錠してなる錠剤に関する。

【発明の効果】

【0007】

オルメサルタンメドキシミルの90%粒子径が10～50μmである、オルメサルタンメドキシミル、賦形剤及び高級脂肪酸を含有してなる造粒物を打錠して得られる本発明の錠剤は、加温加湿下において保存した場合、オルメサルタンメドキシミルの加水分解が抑

50

制されることで臭いの原因物質であるジアセチルの発生を減少でき、またオルメサルタン等の類縁物質の生成も抑制できる優れた保存安定性を有し、また優れた溶出性を有している。

また、オルメサルタンメドキシミルの90%粒子径が10~50 μ mである、オルメサルタンメドキシミルと賦形剤を含有する混合物を湿式造粒することで得られた顆粒を打錠してなる錠剤は、優れた溶出性を有する。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1は比較実験1の試験結果を示す図である。

【図2】図2は比較実験2の試験結果を示す図である。

【図3】図3は比較実験3における、50乾燥剤なしのオルメサルタン量に関する試験結果を示す図である。

【図4】図4は比較実験3における、50乾燥剤なしの総類縁物質質量に関する試験結果を示す図である。

【図5】図5は比較実験3における、4075%Openのオルメサルタン量に関する試験結果を示す図である。

【図6】図6は比較実験3における、4075%Openの総類縁物質質量に関する試験結果を示す図である。

【図7】図7は比較実験3における、通常包装のオルメサルタン量に関する試験結果を示す図である。

【図8】図8は比較実験3における、通常包装の総類縁物質質量に関する試験結果を示す図である。

【図9】図9は比較実験4におけるpH1.2の溶出試験結果を示す図である。

【図10】図10は比較実験4におけるpH6.5の溶出試験結果を示す図である。

【図11】図11は比較実験4におけるpH6.8の溶出試験結果を示す図である。

【図12】図12は比較実験4における水の溶出試験結果を示す図である。

【図13】図13は比較実験5における、50乾燥剤なしのオルメサルタン量に関する試験結果を示す図である。

【図14】図14は比較実験5における、50乾燥剤なしの総類縁物質質量に関する試験結果を示す図である。

【図15】図15は比較実験5における、4075%Openのオルメサルタン量に関する試験結果を示す図である。

【図16】図16は比較実験5における、4075%Openの総類縁物質質量に関する試験結果を示す図である。

【図17】図17は比較実験6における、60乾燥剤なしのオルメサルタン量に関する試験結果を示す図である。

【図18】図18は比較実験6における、60乾燥剤なしの総類縁物質質量に関する試験結果を示す図である。

【図19】図19は比較実験6における、4075%Openのオルメサルタン量に関する試験結果を示す図である。

【図20】図20は比較実験6における、4075%Openの総類縁物質質量に関する試験結果を示す図である。

【図21】図21は比較実験7における、60乾燥剤なしのオルメサルタン量に関する試験結果を示す図である。

【図22】図22は比較実験7における、60乾燥剤なしの総類縁物質質量に関する試験結果を示す図である。

【図23】図23は比較実験7における、4075%Openのオルメサルタン量に関する試験結果を示す図である。

【図24】図24は比較実験7における、4075%Openの総類縁物質質量に関する試験結果を示す図である。

10

20

30

40

50

【図 2 5】図 2 5 は比較実験 8 の溶出試験結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明を更に詳細に説明する。

本発明は、

(1) オルメサルタンメドキシミルの 90% 粒子径が 10 ~ 50 μm である、オルメサルタンメドキシミル、賦形剤及び高級脂肪酸を含有してなる造粒物に関する。

(2) 賦形剤が乳糖、D - マンニトール、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、結晶セルロースから選択される上記 (1) 記載の造粒物に関する。

10

(3)

高級脂肪酸がステアリン酸である上記 (1) 又は (2) 記載の造粒物に関する。

(4)

湿式造粒法により得られた上記 (1) ~ (3) 記載の造粒物に関する。

(5)

上記 (1) ~ (4) 記載の造粒物を含有する顆粒剤に関する。

(6)

上記 (1) ~ (4) 記載の造粒物を含有するカプセル剤に関する。

(7)

上記 (1) ~ (4) 記載の造粒物を打錠してなる錠剤に関する。

20

(8)

フィルムコーティングが施されている上記 (7) 記載の錠剤に関する。

(9)

ステアリン酸の含有量が、製剤中、0.1 ~ 5% である上記 (5) ~ (8) の何れか 1 項記載の製剤に関する。

(10)

ステアリン酸の含有量が、製剤中、0.3 ~ 2% である上記 (5) ~ (8) の何れか 1 項記載の製剤に関する。

(11)

有効成分としてオルメサルタンメドキシミル以外にカルシウム拮抗剤及び / 又は利尿剤を含有していても良い上記 (5) ~ (10) の何れか 1 項記載の製剤に関する。

30

【0010】

(12)

(a) 90% 粒子径が 10 ~ 50 μm であるオルメサルタンメドキシミル、

(b) 賦形剤、

(c) 結合剤、

(d) 崩壊剤、

(e) ステアリン酸及び

(f) 滑沢剤 (ステアリン酸を除く)

を含有してなる錠剤に関する。

40

(13)

賦形剤が乳糖、D - マンニトール、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、結晶セルロースから選択される上記 (12) 記載の錠剤に関する。

(14)

賦形剤が乳糖及び結晶セルロースである上記 (12) 記載の錠剤に関する。

(15)

結合剤が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、ポリビニルアルコール及びコポリビドンから選択される上記 (12) ~ (14) の何れか 1 項記載の錠剤に関する。

(16)

50

結合剤がヒドロキシプロピルセルロースである上記(12)～(14)の何れか1項記載の錠剤に関する。

(17)

崩壊剤が低置換度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、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウムから選択される上記(12)～(16)の何れか1項記載の錠剤に関する。

(18)

崩壊剤が低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである上記(12)～(16)の何れか1項記載の錠剤に関する。

10

(19)

ステアリン酸の含有量が、製剤中、0.1～5%である上記(12)～(18)の何れか1項記載の製剤に関する。

(20)

ステアリン酸の含有量が、製剤中、0.3～2%である上記(12)～(18)の何れか1項記載の製剤に関する。

(21)

滑沢剤(ステアリン酸を除く)が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、ステアリン酸マグネシウム、タルクから選択される上記(12)～(20)の何れか1項記載の錠剤。

20

(22)

滑沢剤(ステアリン酸を除く)がステアリン酸マグネシウムである上記(12)～(20)の何れか1項記載の錠剤に関する。

(23)

フィルムコーティングが施されている上記(12)～(22)の何れか1項記載の錠剤に関する。

【0011】

(24)

有効成分としてオルメサルタンメドキシミル以外にカルシウム拮抗剤及び/又は利尿剤を含有していても良い上記(12)～(23)の何れか1項記載の錠剤に関する。

30

(25)

(a)90%粒子径が10～50 μ mであるオルメサルタンメドキシミル、(b)賦形剤、(c)結合剤、(d)崩壊剤及び(e)ステアリン酸を混合した後、湿式造粒し、次いで得られた造粒物に、(f)滑沢剤(ステアリン酸を除く)を加え、混合した後、打錠することを特徴とするオルメサルタンメドキシミルを有効成分として含有する錠剤の製法に関する。

(26)

(a)90%粒子径が10～50 μ mであるオルメサルタンメドキシミル、(b-1)賦形剤、(c)結合剤、(d)崩壊剤、及び(e)ステアリン酸を混合した後、湿式造粒し、次いで得られた造粒物にさらに(b-2)賦形剤を加え、混合した後、(f)滑沢剤(ステアリン酸を除く)を加え、混合した後、打錠することを特徴とするオルメサルタンメドキシミルを有効成分として含有する錠剤の製法に関する。

40

(27)

フィルムコーティング工程が追加されている上記(25)又は(26)記載の錠剤の製法に関する。

(28)

ステアリン酸の含有量が、製剤中、0.1～5%である上記(25)～(27)記載の錠剤の製法に関する。

(29)

ステアリン酸の含有量が、製剤中、0.3～2%である上記(25)～(27)記載の

50

錠剤の製法に関する。

(3 0)

有効成分としてオルメサルタンメドキシミル以外にカルシウム拮抗剤及び／又は利尿剤を含有していても良い上記(2 5)～(2 9)記載の錠剤の製法に関する。

(3 1)

(a) 9 0 % 粒子径が 1 0 ～ 5 0 μ m であるオルメサルタンメドキシミル、(b) 賦形剤、(c) 結合剤、(d) 崩壊剤及び(e) ステアリン酸を混合した後、湿式造粒し、次いで得られた造粒物に(f) 滑沢剤(ステアリン酸を除く) を加え、混合した後、打錠することにより得られたオルメサルタンメドキシミルを有効成分として含有する錠剤に関する。

10

(3 2)

(a) 9 0 % 粒子径が 1 0 ～ 5 0 μ m であるオルメサルタンメドキシミル、(b - 1) 賦形剤、(c) 結合剤、(d) 崩壊剤、及び(e) ステアリン酸を混合した後、湿式造粒し、次いで得られた造粒物にさらに(b - 2) 賦形剤を加え、混合した後、(f) 滑沢剤(ステアリン酸を除く) を加え、混合した後、打錠することにより得られたオルメサルタンメドキシミルを有効成分として含有する錠剤に関する。

(3 3)

フィルムコーティングが施されている上記(3 1) 又は(3 2) 記載の錠剤に関する。

(3 4)

ステアリン酸の含有量が、製剤中、0 . 1 ～ 5 % である上記(3 1) ～(3 3) 記載の錠剤に関する。

20

(3 5)

ステアリン酸の含有量が、製剤中、0 . 3 ～ 2 % である上記(3 1) ～(3 3) 記載の錠剤に関する。

(3 6)

有効成分としてオルメサルタンメドキシミル以外にカルシウム拮抗剤及び／又は利尿剤を含有していても良い上記(3 1) ～(3 5) の何れか 1 項記載の錠剤に関する。

(3 7)

オルメサルタンメドキシミルの 9 0 % 粒子径が 1 0 ～ 5 0 μ m である、オルメサルタンメドキシミルと賦形剤を含有する混合物を湿式造粒することで得られた顆粒を打錠してなる錠剤に関する。

30

(3 8)

オルメサルタンメドキシミルの 9 0 % 粒子径が 1 2 ～ 4 5 μ m である、オルメサルタンメドキシミルと賦形剤を含有する混合物を湿式造粒することで得られた顆粒を打錠してなる錠剤に関する。

(3 9)

賦形剤が乳糖、D - マンニトール、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、結晶セルロースから選択される上記(3 7) 又は(3 8) 記載の錠剤に関する。

【 0 0 1 2 】

次に本発明の造粒物、これを用いて得られる本発明の顆粒剤、カプセル剤、錠剤、並びにその製造方法を以下に述べる。

40

先ず本発明の造粒物は、オルメサルタンメドキシミルの 9 0 % 粒子径が 1 0 ～ 5 0 μ m である、オルメサルタンメドキシミル、賦形剤及び高級脂肪酸を含有してなる。

オルメサルタンメドキシミルの 9 0 % 粒子径は、5 ～ 7 0 μ m、さらには 1 ～ 9 0 μ m の範囲にあるものも使用できるが、好ましくは 1 0 ～ 5 0 μ m、さらに好ましくは、1 2 ～ 4 5 μ m、最も好ましくは 1 5 ～ 4 0 μ m である。

賦形剤としては、乳糖、D - マンニトール、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、結晶セルロースが挙げられる。

高級脂肪酸としては、ステアリン酸が挙げられる。

本発明の造粒物は、水を用いた湿式造粒法により得ることができる。

50

水は、オルメサルタンメドキシミルと添加剤からなる混合物に滴下、或いは噴霧しても良く、又は水中に結合剤を溶解または懸濁させて湿式造粒しても良い。

一般的な本発明の造粒物の製造法は以下のとおりである。

(1) オルメサルタンメドキシミル、賦形剤、崩壊剤、結合剤及びステアリン酸を攪拌造粒機に入れて混合する。

(2) 次いで精製水を入れ、造粒する。

(3) 乾燥を行う。

なお、崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム等が挙げられ、好ましくは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

10

上記の造粒物を用いて常法により顆粒剤を得ることができる。

上記の造粒物を用いて常法によりカプセル剤を得ることができる。

顆粒剤及びカプセル剤は、有効成分としてオルメサルタンメドキシミル以外にカルシウム拮抗剤及び/又は利尿剤を含有していても良く、かかるカルシウム拮抗剤及び/又は利尿剤としては、アゼルニジピン、アムロジピンベシル酸又はヒドロクロロチアジドが挙げられる。

20

【0013】

本発明の錠剤の1錠重量は、オルメサルタンメドキシミル5mgの場合、60~160mg、好ましくは、100~140mgであり、オルメサルタンメドキシミル10mgの場合、80~160mg、好ましくは100~140mgであり、オルメサルタンメドキシミル20mgの場合、120~240mg、好ましくは、140~180mgであり、オルメサルタンメドキシミル40mgの場合、260~420mg、好ましくは300~340mgである。

オルメサルタンメドキシミルの90%粒子径は、5~70 μ m、さらには1~90 μ mの範囲にあるものも使用できるが、好ましくは10~50 μ m、さらに好ましくは、12~45 μ m、最も好ましくは15~40 μ mである。

30

本発明の造粒物の製造の際、湿式造粒は水を用いて行うことが好ましい。

水は、オルメサルタンメドキシミルと添加剤からなる混合物に滴下、或いは噴霧しても良く、又は水中に結合剤を溶解または懸濁させて湿式造粒しても良い。

【0014】

本発明の錠剤の製造の際用いられる賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、結晶セルロース等が挙げられ、好ましくは、乳糖、結晶セルロースが挙げられる。

賦形剤の量は、60~90重量%が好ましい。

崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム等が挙げられ、好ましくは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

40

崩壊剤の量は1~20重量%が好ましい。

結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、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(PVP)、ポリビニルアルコール及びコポリビドン等が挙げられ、好ましくは、HPCが挙げられる。

結合剤の量は0.5~5重量%が好ましい。

滑沢剤(ステアリン酸を除く)としては、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、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が挙げられ、好ましくはステアリン

50

酸マグネシウムが挙げられる。

滑沢剤（ステアリン酸を除く）の量は 0.3 ～ 3 重量 % が好ましい。

【 0 0 1 5 】

本発明の錠剤はコーティング剤で被覆されていても良く、使用されるコーティング剤としては、ヒプロメロース、メチルセルロース、HPC 等が挙げられ、好ましくは、ヒプロメロース、HPC が挙げられる。

着色剤としては、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄が挙げられる。

さらに、コーティング層にはタルク、マクロゴールを含有していても良い。

また、市販の Opady（登録商標）を使用しても良い。

さらに、本発明の錠剤は、口腔内崩壊錠であっても良い。

10

【 0 0 1 6 】

本発明の錠剤において、オルメサルタンメドキシミル以外にカルシウム拮抗剤及び / 又は利尿剤を含有していても良く、かかるカルシウム拮抗剤及び / 又は利尿剤としては、アゼルニジピン、アムロジピンベシル酸又はヒドロクロロチアジドが挙げられる。

【 0 0 1 7 】

本発明の錠剤の一般的な製法を次に示す。

（ I 法 ）

（ 1 ）オルメサルタンメドキシミル、賦形剤、崩壊剤、結合剤及びステアリン酸を撹拌造粒機に入れて混合する。

（ 2 ）次いで精製水を入れ、造粒し、整粒する。

20

（ 3 ）乾燥を行う。

（ 4 ）乾燥品を整粒機に入れ、整粒する。

（ 5 ）整粒品を混合機に入れ、これに賦形剤を入れ、混合する。

（ 6 ）さらにステアリン酸マグネシウムを入れて混合する。

（ 7 ）混合した顆粒を打錠機を用いて、打錠する。

（ I I 法 ）

（ 1 ）オルメサルタンメドキシミル、賦形剤、崩壊剤、結合剤及びステアリン酸を撹拌造粒機に入れて混合する。

（ 2 ）次いで精製水を入れ、造粒し、整粒する。

30

（ 3 ）乾燥を行う。

（ 4 ）乾燥品を整粒機に入れ、整粒する。

（ 5 ）整粒品を混合機に入れ、ステアリン酸マグネシウムを入れて混合する。

（ 6 ）混合した顆粒を打錠機を用いて、打錠する。

【 0 0 1 8 】

次に本発明の錠剤に関し、ステアリン酸を含有しない錠剤との比較実験結果を示す。

比較実験 1 ～ 3 , 5 ～ 7 の加湿、加温条件下での保存安定性試験の結果（図 1 ～ 8 , 13 ～ 24）から、ステアリン酸を添加することで、保存安定性が向上することが明らかになった。

また、比較実験 4 の溶出試験結果（図 9 ～ 12）からステアリン酸を添加することは溶出速度に影響はなかった。

40

特許文献 4 と本発明の錠剤の相違については、特許文献 4 は直打法で製造しており、ステアリン酸は滑沢剤としての使用に該当することから、ステアリン酸は工業規模で流動性を有さないとの問題点を有するが、本発明の錠剤は、オルメサルタンメドキシミルの 90 % 粒子径が 10 ～ 50 μm である、オルメサルタンメドキシミル、賦形剤及び高級脂肪酸を含有してなる造粒物を滑沢剤（ステアリン酸を除く）を用いて打錠してなるもの（湿式造粒法）であり、かかる問題は生じない。

【 0 0 1 9 】

次に比較実験 8 の溶出試験結果（図 25）から、D90 が 105 μm のオルメサルタンメドキシミルを用いた錠剤（比較例 7）は pH 6.8 の試験液において、溶出が遅れるこ

50

とが明らかになった。一方、粒子径が小さくなると、オルメサルタンメドキシミル原薬の粉碎が困難となり、またオルメサルタンメドキシミル錠剤の製造時において、オルメサルタンメドキシミルが製造中に飛散しやすくなることから、製造上の困難性を生じるが、実施例 1～3，比較例 1～6 で用いたオルメサルタンメドキシミルは、D₉₀が 30 μm で、実施例 4 で用いたオルメサルタンメドキシミルは D₉₀が 20 μm であり、製造上の困難性もなく、得られた錠剤は良好な溶出性を示した。

次に実施例、比較例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

【実施例】

【0020】

10

実施例 1

1 錠中、オルメサルタンメドキシミル 20 mg、ステアリン酸 0.5 % 含有する錠剤

オルメサルタンメドキシミル、乳糖水和物、L-HPC、HPC 及びステアリン酸を攪拌造粒機に入れて混合した。その後、精製水を入れて造粒し、整粒した。続いて乾燥を行った。

乾燥品を整粒機に入れ、スクリーン径 1 mm で整粒した。

整粒品をビニール袋に入れ、これに、結晶セルロースを入れ混合し、さらにステアリン酸マグネシウムを入れて混合した。

混合した顆粒をロータリー打錠機を用い、錠質量 160 mg、平均硬度 30 N 以上、平均錠厚 2.3～2.7 mm となるように打錠した。

20

有効成分のオルメサルタンメドキシミル及び添加物の含有量は表 1 記載の通りである。

【0021】

【表 1】

成分	含有量 (mg)	含有量 (%)
オルメサルタンメドキシミル	20.0	12.5
乳糖水和物	105.0	65.6
結晶セルロース	9.6	6.0
L-HPC	20.0	12.5
ステアリン酸	0.8	0.5
HPC	3.0	1.9
ステアリン酸マグネシウム	1.6	1.0
小計	160.0	100

30

【0022】

実施例 2

1 錠中、オルメサルタンメドキシミル 20 mg、ステアリン酸 1 % 含有する錠剤

40

実施例 1 記載の製造方法と同様にして、表 2 の錠剤を得た。

【0023】

【表 2】

成分	含有量 (m g)	含有量 (%)
オルメサルタンメドキシミル	20.0	12.5
乳糖水和物	104.2	65.1
結晶セルロース	9.6	6.0
L-HPC	20.0	12.5
ステアリン酸	1.6	1.0
HPC	3.0	1.9
ステアリン酸マグネシウム	1.6	1.0
小計	160.0	100

10

【0024】

比較例 1

1錠中、オルメサルタンメドキシミル 20 mg 含有し、ステアリン酸を含有しない錠剤

ステアリン酸を添加しないことを除いて、実施例 1 記載の製造方法と同様な方法により表 3 の錠剤を得た。

【0025】

20

【表 3】

成分	含有量 (m g)	含有量 (%)
オルメサルタンメドキシミル	20.0	12.5
乳糖水和物	105.8	66.1
結晶セルロース	9.6	6.0
L-HPC	20.0	12.5
HPC	3.0	1.9
ステアリン酸マグネシウム	1.6	1.0
小計	160.0	100

30

【0026】

比較実験 1 (臭いの評価)

(試験方法)

ガスクロマトグラフィー用のバイアル (20 mL) に、実施例 1, 2 及び比較例 1 で得られた錠剤 5 錠入れ密栓後、50 に 1, 3 週間保存した。その後、ヘッドスペースガスをガスクロマトグラフィーにインジェクトし、ジアセチルの濃度を測定した。ガスクロマトグラフィーの測定条件を以下に示す。

40

ガスクロマトグラフィー測定条件

装置：ガスクロマトグラフ

検出器：水素炎イオン化検出器

分析カラム：INERTCAP 624 (ジーエルサイエンス、df = 3.0 µm、0.53 mm I.D. × 30 m)

カラム温度：50

キャリアーガス：ヘリウム

流量：4.5 ml/min.

注入口温度：200

検出器温度：230

50

注入量：Inject time [2 min]

(試験結果)

図 1 に試験結果を示す。

ステアリン酸を添加することで、臭いの原因と考えられるジアセチルの生成量を減らすことができた。

比較実験 2 (吸湿の影響)

(試験方法)

実施例 1 , 2 及び比較例 1 で得られた錠剤を P T P 包装した後、40 75 % 条件下で 4 週間保存した。ガスクロマトグラフィー用のバイアル (20 mL) に、錠剤を入れたまま P T P をカットしたものを 5 ケ入れ密栓後、50 に 1 , 3 週間保存した。その後、ヘッドスペースガスをガスクロマトグラフィーにインジェクトし、ジアセチルの濃度を測定した。なお、ガスクロマトグラフィーの測定条件は比較実験 1 と同じ。

10

(試験結果)

図 2 に試験結果を示す。

ステアリン酸を添加することで、ジアセチルの生成を減らすことができ、吸湿の影響を抑えることができた。

比較実験 3 (純度試験)

20

(試験方法)

実施例 1 , 2 及び比較例 1 で得られた錠剤を下記の A , B , C の条件で保存安定性試験を行い、オルメサルタン及び総類縁物質量を H P L C を用いて測定した。

A : 50 乾燥剤なし

錠剤を茶瓶入れ密栓し、50 で 2 , 4 週間保存した。

B : 40 75 % Open

錠剤を茶瓶に入れ開封したまま、40 75 % 条件下で 2 , 4 週間保存した。

C : 通常包装

錠剤を P T P 包装した後、乾燥剤とともに、アルミピロー包装し、40 75 % 条件下で、4 , 12 週間保存した。

30

H P L C 条件

錠剤を粉末とし、オルメサルタンメドキシミル 20 mg に対応する量を取り、アセトニトリル / 水混液 (9 : 1) 20 mL を加えて 15 分間超音波処理した後、遠心分離し、上澄液を孔径 0 . 5 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、アセトニトリル / 水混液 (9 : 1) を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。

40

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長 : 250 nm)

カラム：内径 4 . 6 mm , 長さ 10 cm のステンレス管に 3 . 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相 A : リン酸二水素カリウム 2 . 04 g を水に溶かして 1000 mL とした液に、リン酸 1 . 73 g を水に溶かして 1000 mL とした液を加えて pH 3 . 5 に調整する。この液 400 mL にアセトニトリル 100 mL を加える。

移動相 B : リン酸二水素カリウム 2 . 04 g を水に溶かして 1000 mL とした液に、リン酸 1 . 73 g を水に溶かして 1000 mL とした液を加えて pH 3 . 5 に調整する。こ

50

の液 100 mL にアセトニトリル 400 mL を加える。

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

【 0 0 2 7 】

【表 4】

注入後の時間 (分)	移動相 A (v o l %)	移動相 B (v o l %)
0 ~ 10	75	25
10 ~ 35	75 → 0	25 → 100
35 ~ 45	0	100

10

【 0 0 2 8 】

流量：毎分 1.0 mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後から注入後 45 分まで

参考

オルメサルタンのオルメサルタンメドキシミルに対する相対保持時間；約 0.2

20

(試験結果)

50 乾燥剤なしの試験結果を図 3 (オルメサルタン量) 及び図 4 (総類縁物質質量) に示す。

40 75% Open の試験結果を図 5 (オルメサルタン量) 及び図 6 (総類縁物質質量) に示す。

通常包装の試験結果を図 7 (オルメサルタン量) 及び図 8 (総類縁物質質量) に示す。

図 3 ~ 6 から、50 乾燥剤なし及び 40 75% Open の保存安定性試験においては、ステアリン酸を添加することで、安定性が向上することが明らかになった。

一方、図 7 及び 8 から、通常包装の保存安定性試験においても、ステアリン酸を添加することで、僅かながらも効果が見られた。

30

比較実験 4 (溶出試験)

(試験方法)

実施例 1, 2 及び比較例 1 で得られた錠剤について、pH 1.2, 6.5, 6.8 及び水の各試験液を用いて溶出試験 (パドル法 50 rpm) を行い、その結果を図 9 ~ 12 に示す。

(試験結果)

図 9 ~ 12 から、ステアリン酸を添加することで、溶出には影響を与えないことが明らかになった。

40

実施例 3

1 錠中、オルメサルタンメドキシミル 20 mg、ステアリン酸 1% 含有する錠剤

オルメサルタンメドキシミル、乳糖水和物、結晶セルロース、L-HPC、HPC 及びステアリン酸を撈拌造粒機に入れて混合した。その後、精製水を入れて造粒し、整粒した。続いて乾燥を行った。

乾燥品を整粒機に入れ、スクリーン径 1 mm で整粒した。

整粒品をビニール袋に入れ、これにステアリン酸マグネシウムを入れて混合した。

混合した顆粒をロータリー打錠機を用い、錠質量 160 mg、平均硬度 30 N 以上、平均錠厚 2.3 ~ 2.7 mm となるように打錠した。

50

有効成分のオルメサルタンメドキシミル及び添加物の含有量は表 5 記載の通りである。

【 0 0 2 9 】

【表 5】

成分	含有量 (m g)	含有量 (%)
オルメサルタンメドキシミル	2 0 . 0	1 2 . 5
乳糖水和物	9 6 . 2	6 0 . 1
結晶セルロース	9 . 6	6 . 0
L-HPC	2 8 . 0	1 7 . 5
ステアリン酸	1 . 6	1 . 0
HPC	3 . 0	1 . 9
ステアリン酸マグネシウム	1 . 6	1 . 0
小計	1 6 0 . 0	1 0 0

10

【 0 0 3 0 】

比較実験 5 (純度試験)

(試験方法)

実施例 3 及び比較例 1 で得られた錠剤を下記の A , B の条件で保存安定性試験を行い、オルメサルタン及び総類縁物質量を H P L C を用いて測定した。

20

H P L C 条件は比較実験 3 記載の方法と同じ。

A : 5 0 乾燥剤なし

錠剤を茶瓶入れ密栓し、5 0 で 2 週間保存した。

B : 4 0 7 5 % O p e n

錠剤を茶瓶に入れ開封したまま、4 0 7 5 % 条件下で 2 週間保存した。

(試験結果)

5 0 乾燥剤なしの試験結果を図 1 3 (オルメサルタン量) 及び図 1 4 (総類縁物質質量) に示す。

30

4 0 7 5 % O p e n の試験結果を図 1 5 (オルメサルタン量) 及び図 1 6 (総類縁物質質量) に示す。

図 1 3 ~ 1 6 から、5 0 乾燥剤なし及び 4 0 7 5 % O p e n の保存安定性試験においては、ステアリン酸を添加することで、安定性が向上することが明らかになった。

比較例 2

1 錠中、オルメサルタンメドキシミル 2 0 m g 含有し、ステアリン酸を含有しない錠剤

オルメサルタンメドキシミル、乳糖水和物、L - H P C 及びコポリビドンを攪拌造粒機に入れて混合した。その後、精製水を入れて造粒し、整粒した。続いて乾燥を行った。

40

乾燥品を整粒機に入れ、スクリーン径 1 m m で整粒した。

整粒品、結晶セルロースをビニール袋に入れ混合し、さらにステアリン酸マグネシウムを入れて混合した。

混合した顆粒をロータリー打錠機を用い、錠質量 1 6 0 m g 、平均硬度 3 0 N 以上、平均錠厚 2 . 3 ~ 2 . 7 m m となるように打錠した。

有効成分のオルメサルタンメドキシミル及び添加物の含有量は表 6 記載の通りである。

【 0 0 3 1 】

【表 6】

成分	含有量 (m g)	含有量 (%)
オルメサルタンメドキシミル	20.0	12.5
乳糖水和物	104.3	65.2
結晶セルロース	9.6	6.0
L-HPC	20.0	12.5
コポリピドン	4.8	3.0
ステアリン酸マグネシウム	1.3	0.8
小計	160.0	100

10

【0032】

比較例 3

1錠中、オルメサルタンメドキシミル 20 mg 含有し、ステアリン酸を含有しない錠剤

オルメサルタンメドキシミル、D-マンニトール、L-HPC 及びコポリピドンを撈拌造粒機に入れて混合した。その後、精製水を入れて造粒し、整粒した。続いて乾燥を行った。

乾燥品を整粒機に入れ、スクリーン径 1 mm で整粒した。

20

整粒品、結晶セルロースをビニール袋に入れ混合し、さらにステアリン酸マグネシウムを入れて混合した。

混合した顆粒をロータリー打錠機を用い、錠質量 160 mg、平均硬度 30 N 以上、平均錠厚 2.3 ~ 2.7 mm となるように打錠した。

有効成分のオルメサルタンメドキシミル及び添加物の含有量は表 7 記載の通りである。

【0033】

【表 7】

成分	含有量 (m g)	含有量 (%)
オルメサルタンメドキシミル	20.0	12.5
マンニトール	104.3	65.2
結晶セルロース	9.6	6.0
L-HPC	20.0	12.5
コポリピドン	4.8	3.0
ステアリン酸マグネシウム	1.3	0.8
小計	160.0	100

30

【0034】

比較例 4

1錠中、オルメサルタンメドキシミル 20 mg 含有し、ステアリン酸を含有しない錠剤

40

オルメサルタンメドキシミル、乳糖水和物、L-HPC 及び HPC を撈拌造粒機に入れて混合した。その後、精製水を入れて造粒し、整粒した。続いて乾燥を行った。

乾燥品を整粒機に入れ、スクリーン径 1 mm で整粒した。

整粒品、結晶セルロースをビニール袋に入れ混合し、さらにステアリン酸マグネシウムを入れて混合した。

混合した顆粒をロータリー打錠機を用い、錠質量 160 mg、平均硬度 30 N 以上、平均錠厚 2.3 ~ 2.7 mm となるように打錠した。

有効成分のオルメサルタンメドキシミル及び添加物の含有量は表 8 記載の通りである。

50

【 0 0 3 5 】

【表 8】

成分	含有量 (m g)	含有量 (%)
オルメサルタンメドキシミル	20. 0	12. 5
乳糖水和物	106. 1	66. 3
結晶セルロース	9. 6	6. 0
L-HPC	20. 0	12. 5
HPC	3. 0	1. 9
ステアリン酸マグネシウム	1. 3	0. 8
小計	160. 0	100

10

【 0 0 3 6 】

比較実験 6 (純度試験)

(試験方法)

比較例 2 ~ 4 で得られた錠剤を下記の A , B の条件で保存安定性試験を行い、オルメサルタン及び総類縁物質量を H P L C を用いて測定した。

H P L C 条件は比較実験 3 記載の方法と同じ。

20

A : 6 0 乾燥剤なし

錠剤を茶瓶入れ密栓し、6 0 で 2 , 4 週間保存した。

B : 4 0 7 5 % O p e n

錠剤を茶瓶に入れ開封したまま、4 0 7 5 % 条件下で 2 , 4 週間保存した。

(試験結果)

6 0 乾燥剤なしの試験結果を図 1 7 (オルメサルタン量) 及び図 1 8 (総類縁物質質量) に示す。

4 0 7 5 % O p e n の試験結果を図 1 9 (オルメサルタン量) 及び図 2 0 (総類縁物質質量) に示す。

30

図 1 7 ~ 2 0 から、6 0 乾燥剤なし及び 4 0 7 5 % O p e n の保存安定性試験においては、ステアリン酸を添加していない比較例 2 ~ 4 の錠剤は、経時的にオルメサルタン量及び総類縁物質質量が増加した。

なお、比較例 4 の錠剤が比較的オルメサルタン量及び総類縁物質質量の増加量が少なかった。

比較例 5

1 錠中、オルメサルタンメドキシミル 2 0 m g 含有し、ステアリン酸を含有しない錠剤

オルメサルタンメドキシミル、乳糖水和物、L - H P C 及びポリビニルアルコールを攪拌造粒機に入れて混合した。その後、精製水を入れて造粒し、整粒した。続いて乾燥を行った。

40

乾燥品を整粒機に入れ、スクリーン径 1 m m で整粒した。

整粒品をビニール袋に入れ、これに結晶セルロースを入れ混合し、さらにステアリン酸マグネシウムを入れて混合した。

混合した顆粒をロータリー打錠機を用い、錠質量 1 6 0 m g 、平均硬度 3 0 N 以上、平均錠厚 2 . 3 ~ 2 . 7 m m となるように打錠した。

有効成分のオルメサルタンメドキシミル及び添加物の含有量は表 9 記載の通りである。

【 0 0 3 7 】

【表 9】

成分	含有量 (mg)	含有量 (%)
オルメサルタンメドキシミル	20.0	12.5
乳糖水和物	105.8	66.1
結晶セルロース	9.6	6.0
L-HPC	20.0	12.5
ポリビニルアルコール	3.0	1.9
ステアリン酸マグネシウム	1.6	1.0
小計	160.0	100

10

【0038】

比較例 6

1錠中、オルメサルタンメドキシミル 20 mg 含有し、ステアリン酸を含有しない錠剤

オルメサルタンメドキシミル、乳糖水和物、L-HPC 及び HPC を攪拌造粒機に入れて混合した。その後、精製水を入れて造粒し、整粒した。続いて乾燥を行った。

乾燥品を整粒機に入れ、スクリーン径 1 mm で整粒する。

整粒品をビニール袋に入れ、これに結晶セルロースを入れ混合し、さらにステアリン酸マ

20

グネシウムを入れて混合した。
混合した顆粒をロータリー打錠機を用い、錠質量 160 mg、平均硬度 30 N 以上、平均錠厚 2.3 ~ 2.7 mm となるように打錠した。

有効成分のオルメサルタンメドキシミル及び添加物の含有量は表 810 記載の通りである。

【0039】

【表 10】

成分	含有量 (mg)	含有量 (%)
オルメサルタンメドキシミル	20.0	12.5
乳糖水和物	106.1	66.3
結晶セルロース	9.6	6.0
L-HPC	20.0	12.5
HPC	3.0	1.9
ステアリン酸マグネシウム	1.3	0.8
小計	160.0	100

30

【0040】

比較実験 7 (純度試験)

40

(試験方法)

比較例 5 及び 6 で得られた錠剤を下記の A, B の条件で保存安定性試験を行い、オルメサルタン及び総類縁物質量を HPLC を用いて測定した。

HPLC 条件は比較実験 3 記載の方法と同じ。

A: 60 乾燥剤なし

錠剤を茶瓶入れ密栓し、60 で 2, 4 週間保存した。

B: 40 75% Open

錠剤を茶瓶に入れ開封したまま、40 75% 条件下で 2, 4 週間保存した。

50

(試験結果)

60 乾燥剤なしの試験結果を図21(オルメサルタン量)及び図22(総類縁物質量)に示す。

40 75%Openの試験結果を図23(オルメサルタン量)及び図24(総類縁物質量)に示す。

図21～24から、60 乾燥剤なし及び40 75%Openの保存安定性試験においては、ステアリン酸を添加していない比較例5及び6の錠剤は、経時的にオルメサルタン量及び総類縁物質量が増加した。

なお、比較例6の錠剤が比較的オルメサルタン量及び総類縁物質量の増加量が少なかった。

10

実施例4

D90が20 μ mのオルメサルタンメドキシミル、乳糖水和物、結晶セルロース、L-HPC及びHPCを撹拌造粒機に入れて混合した。その後、精製水を入れて造粒し、整粒した。続いて乾燥を行った。

乾燥品を整粒機に入れ、スクリーン径 1mmで整粒した。

整粒品をビニール袋に入れ、これにステアリン酸マグネシウムを入れて混合した。

混合した顆粒をロータリー打錠機を用い、錠質量160mg、平均硬度30N以上、平均錠厚2.3～2.7mmとなるように打錠した。

有効成分のオルメサルタンメドキシミル及び添加物の含有量は表11記載の通りである。

20

【0041】

【表11】

成分	含有量 (mg)	含有量 (%)
オルメサルタンメドキシミル	20.0	12.5
乳糖水和物	100.6	62.9
結晶セルロース	13.3	8.3
L-HPC	20.0	12.5
HPC	4.8	3.0
ステアリン酸マグネシウム	1.3	0.8
小計	160.0	100

30

【0042】

比較例7

D90が105 μ mのオルメサルタンメドキシミルを用い、実施例4記載の方法で、錠剤を得た。

有効成分のオルメサルタンメドキシミル及び添加物の含有量は表12記載の通りである。

40

【0043】

【表 1 2】

成分	含有量 (m g)	含有量 (%)
オルメサルタンメドキシミル	20.0	12.5
乳糖水和物	102.0	63.8
結晶セルロース	13.3	8.3
L-HPC	20.0	12.5
HPC	3.4	2.1
ステアリン酸マグネシウム	1.3	0.8
小計	160.0	100

10

【0044】

比較実験 8 (溶出試験)

(試験方法)

実施例 4、比較例 7 で得られた錠剤及び市販のオルメテック (登録商標) 錠 20 mg について、pH 6.8 の試験液を用いて溶出試験 (パドル法 50 rpm) を行い、その結果を図 25 に示す。

(試験結果)

図 25 から、D90 が 105 μm のオルメサルタンメドキシミルを用いた錠剤は pH 6.8 の試験液において、溶出が遅れることが明らかになった。

20

実施例 5

1 錠中、オルメサルタンメドキシミル 20 mg、ステアリン酸 1 % 含有する錠剤

オルメサルタンメドキシミル、乳糖水和物、L-HPC、HPC 及びステアリン酸を撹拌造粒機に入れて混合する。その後、精製水を入れて造粒し、整粒する。続いて乾燥を行う。

乾燥品を整粒機に入れ、スクリーン径 1 mm で整粒する。

整粒品をビニール袋に入れ、これに、結晶セルロースを入れ混合し、さらにフマル酸ステアリルナトリウムを入れて混合する。

30

混合した顆粒をロータリー打錠機を用い、錠質量 160 mg、平均硬度 30 N 以上、平均錠厚 2.3 ~ 2.7 mm となるように打錠する。

有効成分のオルメサルタンメドキシミル及び添加物の含有量は表 13 記載の通りである。

【0045】

【表 1 3】

成分	含有量 (m g)	含有量 (%)
オルメサルタンメドキシミル	20.0	12.5
乳糖水和物	104.2	65.1
結晶セルロース	9.6	6.0
L-HPC	20.0	12.5
ステアリン酸	1.6	1.0
HPC	3.0	1.9
フマル酸ステアリルナトリウム	1.6	1.0
小計	160.0	100

40

【0046】

実施例 6

50

実施例 5 で H P C に代え、ポリビニルアルコールを用い、実施例 5 記載の方法と同様な方法で下記の錠剤を得る。

【 0 0 4 7 】

【表 1 4】

成分	含有量 (m g)	含有量 (%)
オルメサルタンメドキシミル	2 0 . 0	1 2 . 5
乳糖水和物	1 0 4 . 2	6 5 . 1
結晶セルロース	9 . 6	6 . 0
L-HPC	2 0 . 0	1 2 . 5
ステアリン酸	1 . 6	1 . 0
ポリビニルアルコール	3 . 0	1 . 9
フマル酸ステアリルナトリウム	1 . 6	1 . 0
小計	1 6 0 . 0	1 0 0

10

【 0 0 4 8 】

実施例 7

実施例 5 で H P C に代え、コポリビドンを用い、実施例 5 記載の方法と同様な方法で下記の錠剤を得る。

【 0 0 4 9 】

【表 1 5】

成分	含有量 (m g)	含有量 (%)
オルメサルタンメドキシミル	2 0 . 0	1 2 . 5
乳糖水和物	1 0 4 . 2	6 5 . 1
結晶セルロース	9 . 6	6 . 0
L-HPC	2 0 . 0	1 2 . 5
ステアリン酸	1 . 6	1 . 0
コポリビドン	3 . 0	1 . 9
フマル酸ステアリルナトリウム	1 . 6	1 . 0
小計	1 6 0 . 0	1 0 0

20

30

【 0 0 5 0 】

実施例 8

実施例 5 で乳糖に代え、D - マンニトールを用い、実施例 5 記載の方法と同様な方法で下記の錠剤を得る。

【 0 0 5 1 】

【表 1 6】

成分	含有量 (m g)	含有量 (%)
オルメサルタンメドキシミル	2 0 . 0	1 2 . 5
マンニトール	1 0 4 . 2	6 5 . 1
結晶セルロース	9 . 6	6 . 0
L-HPC	2 0 . 0	1 2 . 5
ステアリン酸	1 . 6	1 . 0
HPC	3 . 0	1 . 9
フマル酸ステアリルナトリウム	1 . 6	1 . 0
小計	1 6 0 . 0	1 0 0

40

50

【符号の説明】

【 0 0 5 2 】




図 1 ~ 2 で、 は実施例 1 記載の錠剤、 は実施例 2 記載の錠剤、 は比較例 1 記載の錠剤を表す。

図 1 ~ 2 の横軸は、保存期間を、縦軸はジアセチルの増加量 (ppm) を表す。




図 3 ~ 8 で、 は実施例 1 記載の錠剤、 は実施例 2 記載の錠剤、 は比較例 1 記載の錠剤を表す。

図 3 , 5 , 7 の横軸は、保存期間を、縦軸はオルメサルタン量 (%) を表す。

図 4 , 6 , 8 の横軸は、保存期間を、縦軸は総類縁物質質量 (%) を表す。




図 9 ~ 12 で、 は実施例 2 記載の錠剤、 は比較例 1 記載の錠剤、 は市販のオルメテック (登録商標) 錠 20 mg を表す。 10

図 9 ~ 12 の横軸は時間を、縦軸は溶出率 (%) を表す。

図 13 ~ 16 で、 は実施例 3 記載の錠剤、 は比較例 1 記載の錠剤を表す。

図 13 及び 15 の横軸は、保存期間を、縦軸はオルメサルタン量 (%) を表す。

図 14 及び 16 の横軸は、保存期間を、縦軸は総類縁物質質量 (%) を表す。




図 17 ~ 20 で、 は比較例 2 記載の錠剤、 は比較例 3 記載の錠剤、 は比較例 4 記載の錠剤を表す。

図 17 及び 19 の横軸は、保存期間を、縦軸はオルメサルタン量 (%) を表す。

図 18 及び 20 の横軸は、保存期間を、縦軸は総類縁物質質量 (%) を表す。



図 21 ~ 24 で、 は比較例 5 記載の錠剤、 は比較例 6 記載の錠剤を表す。 20

図 21 及び 23 の横軸は、保存期間を、縦軸はオルメサルタン量 (%) を表す。

図 22 及び 24 の横軸は、保存期間を、縦軸は総類縁物質質量 (%) を表す。




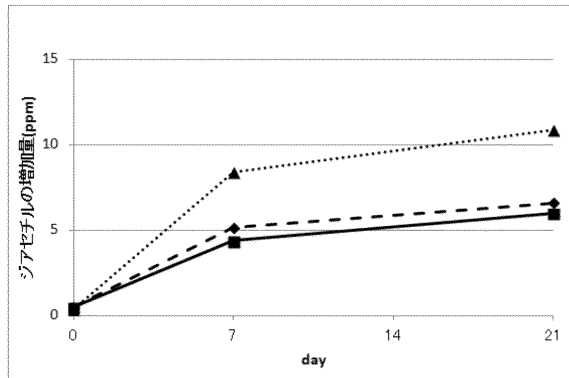
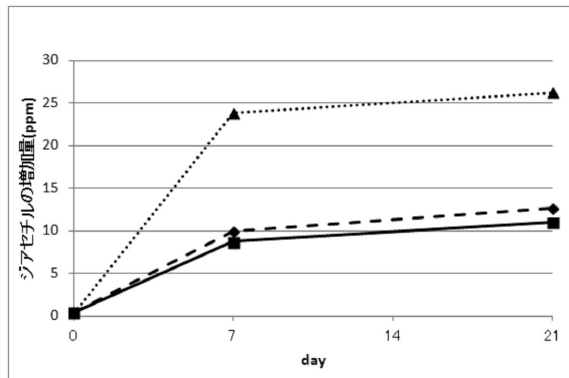
図 25 で、 は実施例 4 記載の錠剤、 比較例 7 記載の錠剤を、 は、オルメテック (登録商標) 錠 20 mg 表す。

図 25 の横軸は時間を、縦軸は溶出率 (%) を表す。

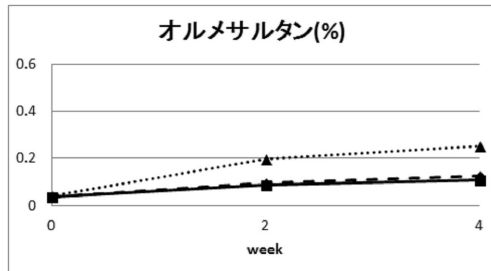
【図 1】



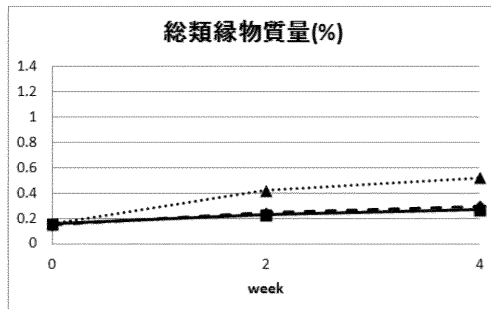
【図 2】



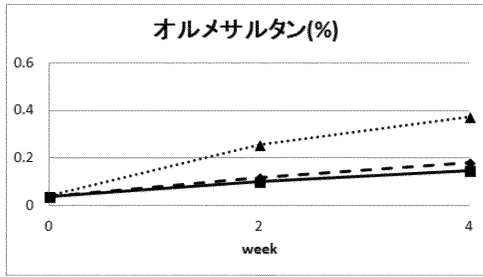
【図 3】



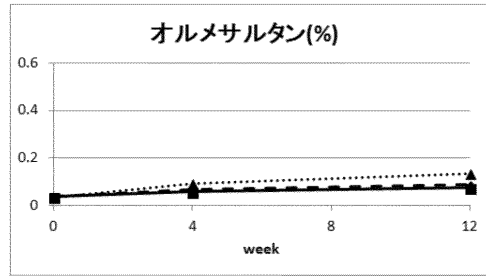
【図 4】



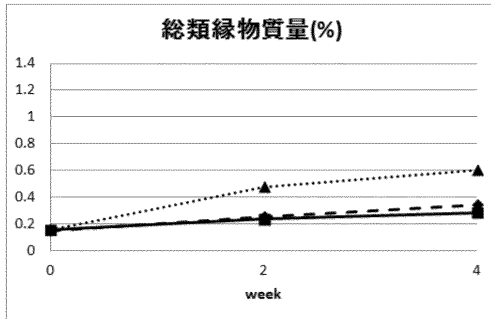
【図 5】



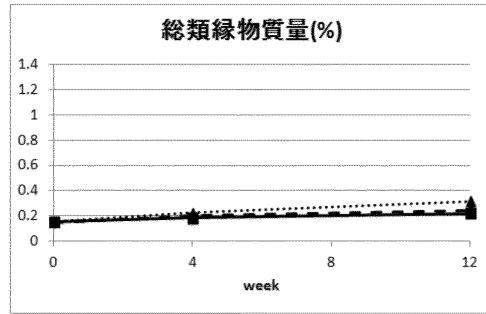
【図 7】



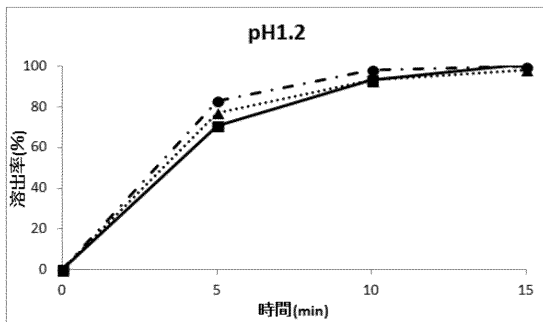
【図 6】



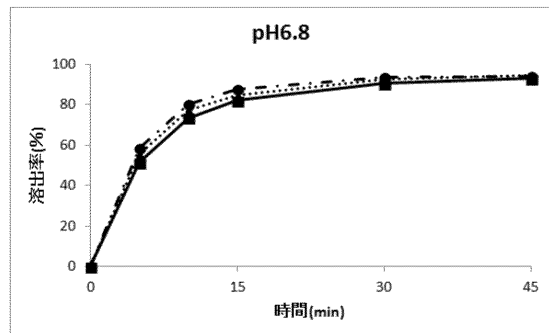
【図 8】



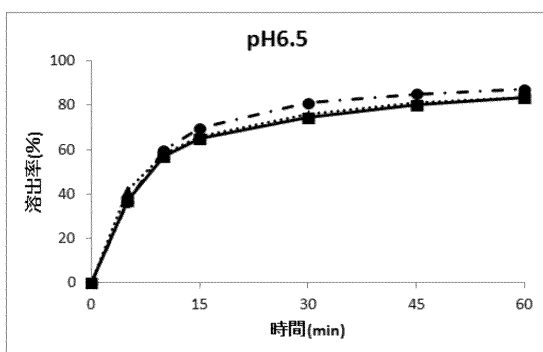
【図 9】



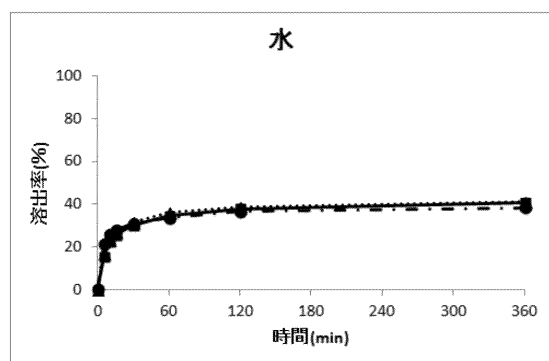
【図 11】



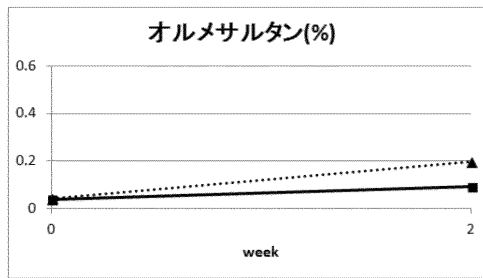
【図 10】



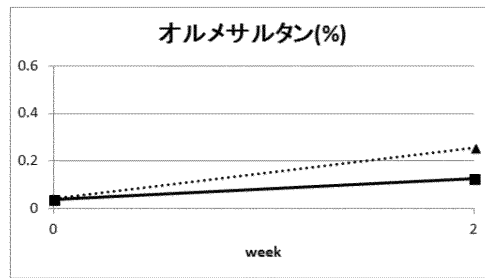
【図 12】



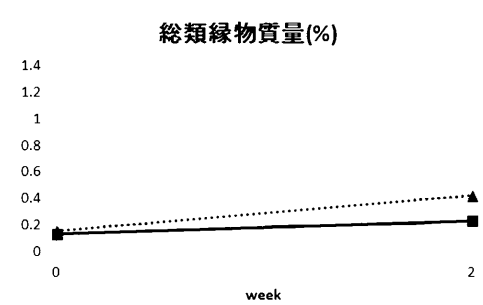
【図 13】



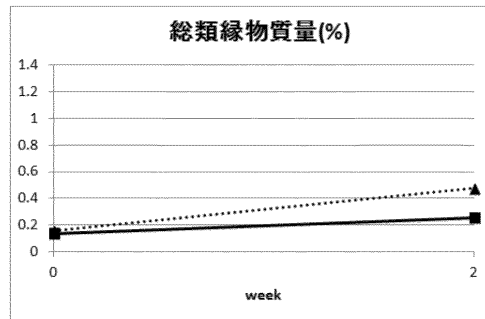
【図 15】



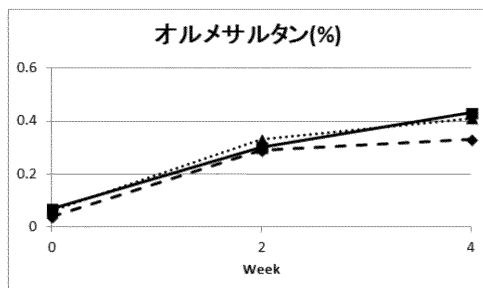
【図 14】



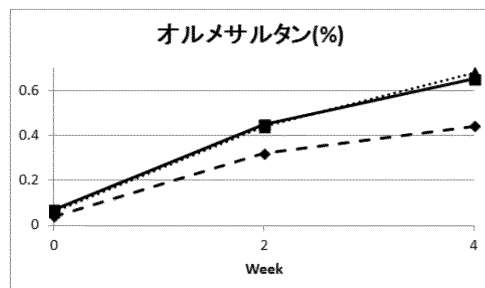
【図 16】



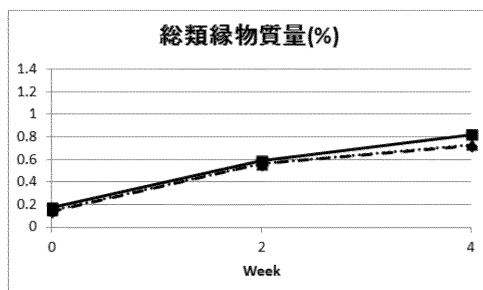
【図 17】



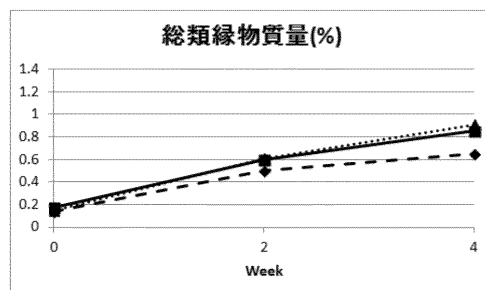
【図 19】



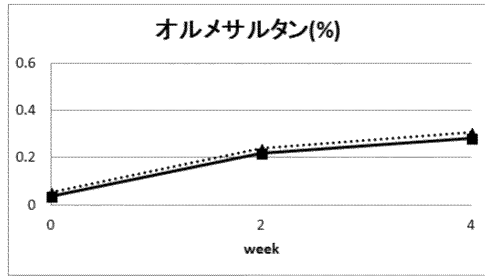
【図 18】



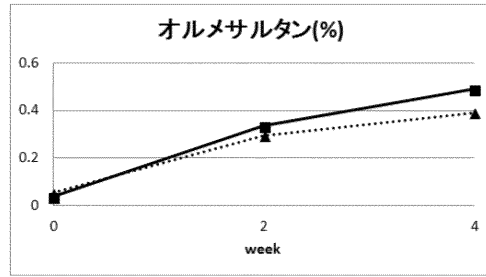
【図 20】



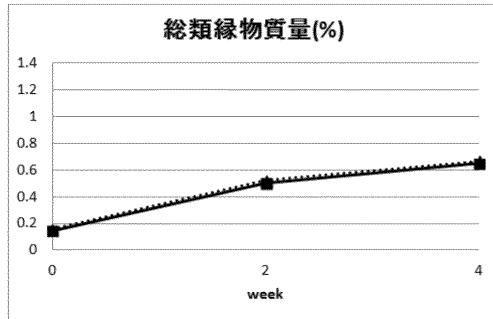
【図 2 1】



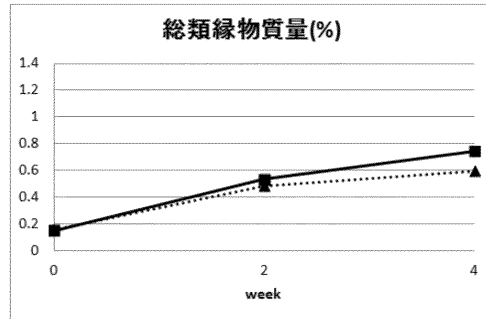
【図 2 3】



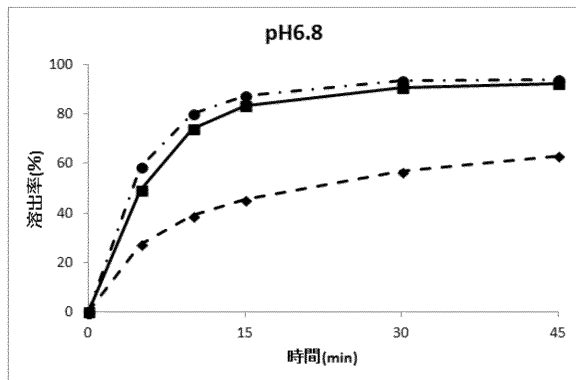
【図 2 2】



【図 2 4】



【図 2 5】



フロントページの続き

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

(72)発明者 熊谷 英治
埼玉県三郷市彦川戸 1 - 2 2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内

(72)発明者 田代 康正
埼玉県三郷市彦川戸 1 - 2 2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内

(72)発明者 柳本 剛
埼玉県三郷市彦川戸 1 - 2 2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内

審査官 長谷川 茜

(56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 3 0 1 2 6 (J P , A)
特開 2 0 1 2 - 0 3 6 1 4 0 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 8 / 1 1 7 7 0 7 (W O , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 2 3 8 8 7 1 (U S , A 1)
特表 2 0 1 2 - 5 1 3 9 7 8 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 0 / 0 1 8 7 7 7 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 6 / 1 2 3 7 6 5 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 4 / 0 8 0 3 6 5 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 1 / 0 4 5 7 6 0 (W O , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 1 0 5 9 2 3 (U S , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 4 1 7 8
A 6 1 K 9 / 2 0
A 6 1 K 4 7 / 1 2
A 6 1 K 4 7 / 1 4
A 6 1 K 4 7 / 2 6
A 6 1 K 4 7 / 3 6
A 6 1 K 4 7 / 3 8
A 6 1 P 9 / 1 2
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)