

(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2017-200958

(P2017-200958A)

(43) 公開日 平成29年11月9日(2017.11.9)

(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 9/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/28	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
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	

審査請求 有 請求項の数 2 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-159098 (P2017-159098)	(71) 出願人	593030071
(22) 出願日	平成29年8月22日 (2017. 8. 22)		大原薬品工業株式会社
(62) 分割の表示	特願2015-57523 (P2015-57523)		滋賀県甲賀市甲賀町烏居野121番地15
	の分割	(72) 発明者	三明 達矢
原出願日	平成27年3月20日 (2015. 3. 20)		滋賀県甲賀市甲賀町烏居野121-15
			大原薬品工業株式会社
		Fターム(参考)	4C076 AA42 CC11 DD29 DD41 DD67
			EE16B EE30B EE32B FF06 FF63
			GG12 GG16
			4C086 AA01 AA02 BC62 GA07 MA35
			NA03 ZA36 ZA42 ZC42

(54) 【発明の名称】 化学的な安定性が向上したイルベサルタン含有錠剤

(57) 【要約】

【課題】 高温高湿度環境下に保存した場合における化学的な安定性が高く改善されたイルベサルタンを含有する錠剤を製造するための技術的手段を提供すること。

【解決手段】 素錠部分における崩壊剤の含量が素錠の全重量に対して4.5~15.0重量%の範囲であり、崩壊剤がカルメロース、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、クロスポビドン等から選ばれる、イルベサルタンを含有する錠剤を提供する。前記の錠剤はフィルムコーティング錠剤であることが好ましい。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

素錠部分における崩壊剤の含量が素錠の全重量に対して 4.5 ~ 15.0 重量%であり、崩壊剤がトウモロコシ澱粉、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドンから選ばれる、イルベサルタンを含有するフィルムコーティング錠剤。

【請求項 2】

素錠部分における崩壊剤の含量が素錠の全重量に対して 6.0 ~ 12.0 重量%である、請求項 1 に記載のフィルムコーティング錠剤。

10

【請求項 3】

素錠部分におけるイルベサルタンの含量が素錠の全重量に対して 35.0 ~ 65.0 重量%である、請求項 1 又は 2 に記載のフィルムコーティング錠剤。

【請求項 4】

崩壊剤がカルメロース、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、クロスポビドンから選ばれる、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のフィルムコーティング錠剤。

【請求項 5】

崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のフィルムコーティング錠剤。

【請求項 6】

素錠の全重量に対して 2.5 ~ 5.0 重量%の崩壊剤及びイルベサルタンを含む顆粒を、素錠の全重量に対して 2.5 ~ 5.0 重量%の崩壊剤と混合後に打錠して素錠を製造する工程を介する、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のフィルムコーティング錠剤を製造する方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はイルベサルタンを含有する錠剤に関するものであり、保存時におけるイルベサルタンの安定性を改善するための詳細な方法を開示する。

30

【背景技術】

【0002】

イルベサルタン（一般名）は、化学名が 2 - ブチル - 3 - { 4 - [2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] ベンジル } - 1 , 3 - ジアザスピロ [4 . 4] ノン - 1 - エン - 4 - オンと記される長期作用性アンジオテンシン II 受容体拮抗剤である。特に高血圧症および心不全などの心臓血管疾患の治療に有用である。この薬物の好ましい医薬組成物は有効成分としてイルベサルタンを含有する錠剤であり、イルベサルタンを 50 ~ 200 mg 含有する錠剤として投与される。

イルベサルタンは綿毛状の物質であり、相対的に実質重量が少なく、密度も非常に小さい。これらの特性は、小さい錠剤の中に多量の薬物を含有せしめ、かつ量の一定性、硬度その他の望ましい錠剤特性を持たせることを困難にしている。またイルベサルタンは望ましくない流動特性を有し、高速での打錠時に粉末の流動性不良や杵や臼の表面への付着を引き起こし、錠剤重量の均一性の保証を困難にしている。

40

【0003】

一方、錠剤等の医薬品製剤は製造直後に患者に投与されることはなく、製造後しかるべき期間保管されてから患者に提供されるのが一般的である。錠剤等の医薬品製剤の品質特性は製造直後の出荷試験の時点で評価されるが、患者が服用する時点でも同じ特性を維持していなければならない、製剤の品質特性は経時的に変化してはならない。そのため、原薬の化学的な安定性の保証、即ち分解物の生成の程度を許容される限度以下に抑制することは当然必要である。

50

【 0 0 0 4 】

イルベサルタンを含有する錠剤の先行技術は、以下の特許文献 1 ~ 5 を含む様々な文献中で開示されている。

特許文献 1 では、実施例として、イルベサルタンと、約 1 ~ 5 w / w % のクロスカルメロースナトリウム（崩壊剤）を含む錠剤に関する技術が開示されている。特許文献 2 では、実施例として、70 w / w % 超のイルベサルタンと、約 3 ~ 4 w / w % のクロスカルメロースナトリウム（崩壊剤）を含んで成る錠剤に関する技術が開示されている。特許文献 3 では、実施例として、イルベサルタンと、約 25 ~ 50 w / w % の D - マンニトール及び約 4 ~ 5 w / w % のクロスカルメロースナトリウム又はクロスポピドン（崩壊剤）を含む錠剤に関する技術が開示されている。特許文献 4 では、実施例として、イルベサルタンと、約 19 ~ 32 w / w % の D - マンニトール及び約 4 . 5 w / w % のクロスポピドン（崩壊剤）を含む錠剤に関する技術が開示されている。特許文献 5 では、実施例として、イルベサルタンと、約 2 . 5 w / w % のクロスカルメロースナトリウム（崩壊剤）を含む錠剤に関する技術が開示されている。これらの先行技術文献に記載された発明は、イルベサルタンの溶出性の改善や苦味の改善等の効果をもったイルベサルタンを含有する錠剤を製造することを目的としたものである。

10

本発明者はこれらの先行技術に対して、過酷な保存条件時のイルベサルタンの化学的な安定性を改善する技術の開発を目指した。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

20

【 0 0 0 5 】

【 特許文献 1 】 特許第 3 1 6 2 6 2 6 号 公 報

【 特許文献 2 】 特許第 4 8 8 0 5 9 1 号 公 報

【 特許文献 3 】 特許第 5 2 9 6 4 5 6 号 公 報

【 特許文献 4 】 特開 2 0 1 0 - 5 3 0 4 8 号 公 報

【 特許文献 3 】 特開 2 0 1 5 - 3 9 0 1 号 公 報

【 非特許文献 】

【 0 0 0 6 】

【 非特許文献 1 】 「アバプロ（登録商標）錠 50 mg アバプロ（登録商標）錠 100 mg アバプロ（登録商標）錠 200 mg」医薬品インタビューフォーム 2014年10月改訂（第9版）

30

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

本発明は、高温高湿度環境下に保存した場合における化学的な安定性が高く改善されたイルベサルタンを含有する錠剤、を製造するための技術的手段を提供するものである。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

本発明者は上記の課題を解決するべく鋭意検討した結果、素錠における崩壊剤の含量が高いイルベサルタン含有錠剤を製造すれば、錠剤を高温高湿度環境下に保存した場合にイルベサルタンの化学的な安定性が高く改善されることを見出した。本発明者はその知見に基づいて更に鋭意検討を重ね、下記の本発明を完成するに至った。

40

【 0 0 0 9 】

すなわち、本発明は以下（1）～（6）において記述されるものである。

（1）素錠部分における崩壊剤の含量が素錠の全重量に対して 4 . 5 ~ 1 5 . 0 重量%であり、崩壊剤がトウモロコシ澱粉、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドンから選ばれる、イルベサルタンを含有するフィルムコーティング錠剤。

（2）素錠部分における崩壊剤の含量が素錠の全重量に対して 6 . 0 ~ 1 2 . 0 重量%で

50

ある、前記(1)に記載のフィルムコーティング錠剤。

(3) 素錠部分におけるイルベサルタンの含量が素錠の全重量に対して35.0~65.0重量%である、前記(1)又は(2)に記載のフィルムコーティング錠剤。

(4) 崩壊剤がカルメロース、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、クロスポビドンから選ばれる、前記(1)~(3)のいずれかに記載のフィルムコーティング錠剤。

(5) 崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムである、前記(1)~(3)のいずれかに記載のフィルムコーティング錠剤。

(6) 素錠の全重量に対して2.5~5.0重量%の崩壊剤及びイルベサルタンを含む顆粒を、素錠の全重量に対して2.5~5.0重量%の崩壊剤と混合後に打錠して素錠を製造する工程を介する、前記(1)~(5)のいずれかに記載のフィルムコーティング錠剤を製造する方法。

【発明の効果】

【0010】

本発明のイルベサルタンを含有する錠剤は、高温高湿度環境下に保存した場合において類縁物質の発生量が抑制されて化学的な安定性が高く改善された効果を有し、医療現場に高品質な錠剤を提供することを可能にする。

【発明を実施するための形態】

【0011】

以下で本発明のイルベサルタンを含有する錠剤の処方及び製造方法を詳細に説明する。但し以下の記載は本発明を説明するための例示であり、本発明をこの記載範囲にのみ特別限定する趣旨ではない。

【0012】

<イルベサルタンの物性>

本発明の錠剤の製造に使用されるイルベサルタンの平均粒子径(d_{50})は1.0~15.0 μm が好ましく、より好ましくは7.0~12.0 μm である。イルベサルタンは、必要に応じて適宜乾式又は湿式粉碎を行い、任意の粒子径に調整することも可能である。イルベサルタンは素錠(フィルムコーティング層で覆われていない錠剤を指す)部分にのみ含有され、素錠全重量に対して好ましくは35.0~65.0重量%の範囲で含有され、より好ましくは45.0~55.0重量%の範囲で含有される。

【0013】

<素錠の製造に使用可能な添加剤>

本発明の錠剤に係る素錠の製造に用いられる、医薬的に許容可能な添加剤としては、通常使用されている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、着色剤等が使用できる。

【0014】

<賦形剤>

使用可能な賦形剤は、例えば、乳糖水和物、結晶セルロース、無水乳糖、D-マンニトールから選ばれ、好ましくは乳糖水和物、結晶セルロースから選ばれ、より好ましくは乳糖水和物と結晶セルロースの混合物である。賦形剤は素錠全重量に対して好ましくは25.0~65.0重量%の範囲で含有され、より好ましくは35.0~45.0重量%の範囲で含有される。

【0015】

<崩壊剤>

使用可能な崩壊剤は、例えば、トウモロコシ澱粉、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドンから選ばれ、より好ましくはカルメロース、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、クロスポビドンから選ばれ、最も好ましくはクロスカルメロースナトリウムである。崩壊剤は素錠の全重量に対して好ましくは4.5~15.0重量%の範囲で含有され、より

10

20

30

40

50

好ましくは6.0～12.0重量%の範囲で含有され、さらに好ましくは7.5～10.0重量%の範囲で含有される。

【0016】

<結合剤>

本発明に係る結合剤は、例えば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、および糊化デンプンから選ばれ、好ましくはヒプロメロースである。結合剤は素錠の全重量に対して1.0～5.0重量%の範囲で含有されることが好ましい。

【0017】

<滑沢剤>

本発明に係る滑沢剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリルフマル酸ナトリウムから選ばれ、好ましくはステアリン酸マグネシウムである。滑沢剤は素錠の全重量に対して0.5～3.0重量%の範囲で含有されることが好ましい。

10

【0018】

<素錠の製造方法>

本発明の錠剤に係る素錠の製造方法は、例えば、イルベサルタン、希釈剤および崩壊剤を混合した粉末に結合剤を加えて湿式高速攪拌造粒を行って顆粒を製造する工程を介する。本発明で使用する高速攪拌造粒機は、例えば、パーチカルグラニューレーター（株式会社パウレック）やハイスピードミキサー（アーステクニカ）である。攪拌槽の底部に水平回転をする攪拌羽根を有し、側面には造粒物を解砕するための補助羽根を有する場合がある。混合粉末を攪拌層に仕込み、攪拌羽根を高速で回転させながら結合剤を水に溶解した液を加えて造粒を行う。攪拌羽根の回転速度は毎分50～500回転である。得られた顆粒は流動層乾燥機又は真空乾燥機によって乾燥され、整粒機によって整粒された後、崩壊剤と滑沢剤を混合した後に打錠機によって圧縮成形されて錠剤とされることが好ましい。上記の顆粒は素錠の全重量に対して2.5～5.0重量%程度の崩壊剤を含むことが好ましい。

20

【0019】

<フィルムコーティング錠剤>

本発明の錠剤の形態は、素錠又は素錠がフィルムコーティング層で覆われた形態（フィルムコーティング錠剤）のいずれかであるが、好ましくはフィルムコーティング錠剤である。本発明のフィルムコーティング錠剤は、通常のフィルムコーティング錠剤の製造方法によって製造することが可能であり、例えばイルベサルタンを含む素錠をフィルムコーティング機に仕込み、コーティング剤や遮光剤等の添加剤を水等の溶媒に分散させた溶液を素錠にスプレーして乾燥することによって本発明のフィルムコーティング錠は得られる。

30

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セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）、カルメロースナトリウム、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、マクロゴールから選ばれ、最も好ましくはヒプロメロースである。コーティング剤はフィルムコーティング層全重量に対して90.0～99.9重量%の範囲で含有されることが好ましい。

40

使用可能な遮光剤としては、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄等を挙げることができ、最も好ましくは酸化チタンである。遮光剤はフィルムコーティング層全重量に対して0.01～10.0重量%の範囲で含有されることが好ましい。

【0020】

以下に実施例等により本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例等に限定されるものではない。

【実施例1】

【0021】

200mgのイルベサルタンを含有する1錠408.0mgの錠剤の調製について説明する。

50

実施例 1 の錠剤は、表 1 に示す成分を用いて、湿式高速攪拌造粒法により調製した。

イルベサルタン 100.0 g、乳糖水和物 64.0 g、結晶セルロース 20.0 g、クロスカルメロースナトリウム 5.0 g を高速攪拌造粒機 (VG-01、パウレック社製) で混合した。別にヒプロメロース 4.0 g を水 66 mL に溶解し、これを高速攪拌造粒機内の混合粉末に添加して毎分 370 回転で 5 分間攪拌し、湿式造粒を行った。得られた顆粒を流動層乾燥機 (MP-01、パウレック社製) で乾燥し、乾燥した顆粒を粉碎・分級装置 (コーミル、パウレック社製) に通して整粒した。

得られた整粒末 193.0 g に、クロスカルメロースナトリウム 5.0 g とステアリン酸マグネシウム 2.0 g を加えて混合機で混合した。混合末をロータリー打錠機 (VELA 5、菊水製作所製) で圧縮成形して重量 400.0 mg の素錠を得た。

次いで素錠をコーティング機 (DRC-200、パウレック社製) に投入し、これに、予めヒプロメロース 19.0 g、酸化チタン 1.0 g を精製水 180 g に加え、均一分散させた液を噴霧し、1 錠質量 408.0 mg になるまでコーティングし、乾燥して 1 層フィルムコーティング錠を得た。

【実施例 2】

【0022】

実施例 2 の錠剤は、表 1 に示す成分を用いて、湿式高速攪拌造粒法により調製した。

イルベサルタン 100.0 g、乳糖水和物 59.0 g、結晶セルロース 20.0 g、クロスカルメロースナトリウム 7.5 g を高速攪拌造粒機 (VG-01、パウレック社製) で混合した。別にヒプロメロース 4.0 g を水 76 mL に溶解し、これを高速攪拌造粒機内の混合粉末に添加して毎分 370 回転で 5 分間攪拌し、湿式造粒を行った。得られた顆粒を流動層乾燥機 (MP-01、パウレック社製) で乾燥し、乾燥した顆粒を粉碎・分級装置 (コーミル、パウレック社製) に通して整粒した。

得られた整粒末 190.5 g に、クロスカルメロースナトリウム 7.5 g とステアリン酸マグネシウム 2.0 g を加えて混合機で混合した。混合末をロータリー打錠機 (VELA 5、菊水製作所製) で圧縮成形して重量 400.0 mg の素錠を得た。

次いで素錠をコーティング機 (DRC-200、パウレック社製) に投入し、これに、予めヒプロメロース 19.0 g、酸化チタン 1.0 g を精製水 180.0 g に加え、均一分散させた液を噴霧し、1 錠質量 408.0 mg になるまでコーティングし、乾燥して 1 層フィルムコーティング錠を得た。

【実施例 3】

【0023】

実施例 3 の錠剤は、表 1 に示す成分を用いて、湿式高速攪拌造粒法により調製した。

イルベサルタン 100.0 g、乳糖水和物 54.0 g、結晶セルロース 20.0 g、クロスカルメロースナトリウム 10.0 g を高速攪拌造粒機 (VG-01、パウレック社製) で混合した。別にヒプロメロース 4.0 g を水 81 mL に溶解し、これを高速攪拌造粒機内の混合粉末に添加して毎分 370 回転で 5 分間攪拌し、湿式造粒を行った。得られた顆粒を流動層乾燥機 (MP-01、パウレック社製) で乾燥し、乾燥した顆粒を粉碎・分級装置 (コーミル、パウレック社製) に通して整粒した。

得られた整粒末 188.0 g に、クロスカルメロースナトリウム 10.0 g とステアリン酸マグネシウム 2.0 g を加えて混合機で混合した。混合末をロータリー打錠機 (VELA 5、菊水製作所製) で圧縮成形して重量 400.0 mg の素錠を得た。

次いで素錠をコーティング機 (DRC-200、パウレック社製) に投入し、これに、予めヒプロメロース 19.0 g、酸化チタン 1.0 g を精製水 180.0 g に加え、均一分散させた液を噴霧し、1 錠質量 408.0 mg になるまでコーティングし、乾燥して 1 層フィルムコーティング錠を得た。

【実施例 4】

【0024】

200 mg のイルベサルタンを含有する 1 錠 320.0 mg の錠剤の調製について説明する。

10

20

30

40

50

イルベサルタン100.0g、乳糖水和物24.0g、結晶セルロース20.0g、クロスカルメロースナトリウム5.0gを高速攪拌造粒機(VG-01、パウレック社製)で混合した。別にヒプロメロース4.0gを水50mLに溶解し、これを高速攪拌造粒機内の混合粉末に添加して毎分370回転で5分間攪拌し、湿式造粒を行った。得られた顆粒を流動層乾燥機(MP-01、パウレック社製)で乾燥し、乾燥した顆粒を粉碎・分級装置(コーミル、パウレック社製)に通して整粒した。

得られた整粒末153.0gに、クロスカルメロースナトリウム5.0gとステアリン酸マグネシウム2.0gを加えて混合機で混合した。混合末をロータリー打錠機(VELA5、菊水製作所製)で圧縮成形して重量320.0mgの錠剤を得た。

次いで素錠をコーティング機(DRC-200、パウレック社製)に投入し、これに、予めヒプロメロース19.0g、酸化チタン1.0gを精製水180.0gに加え、均一分散させた液を噴霧し、1錠質量328.0mgになるまでコーティングし、乾燥して1層フィルムコーティング錠を得た。

10

【0025】

[比較例1]

錠剤は、表1に示す組成物を用いて、湿式高速攪拌造粒法により調製した。

イルベサルタン100.0g、乳糖水和物64.0g、結晶セルロース22.0g、クロスカルメロースナトリウム4.0gを高速攪拌造粒機(VG-01、パウレック社製)で混合した。別にヒプロメロース4.0gを水81mLに溶解し、これを高速攪拌造粒機内の混合粉末に添加して毎分370回転で5分間攪拌し、湿式造粒を行った。得られた顆粒を流動層乾燥機(MP-01、パウレック社製)で乾燥し、乾燥した顆粒を粉碎・分級装置(コーミル、パウレック社製)に通して整粒した。

20

得られた整粒末194.0gに、クロスカルメロースナトリウム4.0gとステアリン酸マグネシウム2.0gを加えて混合機で混合した。混合末をロータリー打錠機(VELA5、菊水製作所製)で圧縮成形して重量400.0mgの素錠を得た。

次いで素錠をコーティング機(DRC-200、パウレック社製)に投入し、これに、予めヒプロメロース19.0g、酸化チタン1.0gを精製水180gに加え、均一分散させた液を噴霧し、1錠質量408.0mgになるまでコーティングし、乾燥して1層フィルムコーティング錠を得た。

30

【0026】

[比較例2]

錠剤は、表1に示す組成物を用いて、湿式高速攪拌造粒法により調製した。

イルベサルタン100.0g、乳糖水和物64.0g、結晶セルロース24.0g、クロスカルメロースナトリウム3.0gを高速攪拌造粒機(VG-01、パウレック社製)で混合した。別にヒプロメロース4.0gを水66mLに溶解し、これを高速攪拌造粒機内の混合粉末に添加して毎分370回転で5分間攪拌し、湿式造粒を行った。得られた顆粒を流動層乾燥機(MP-01、パウレック社製)で乾燥し、乾燥した顆粒を粉碎・分級装置(コーミル、パウレック社製)に通して整粒した。

得られた整粒末195.0gに、クロスカルメロースナトリウム3.0gとステアリン酸マグネシウム2.0gを加えて混合機で混合した。混合末をロータリー打錠機(VELA5、菊水製作所製)で圧縮成形して重量400.0mgの素錠を得た。

40

次いで素錠をコーティング機(DRC-200、パウレック社製)に投入し、これに、予めヒプロメロース19.0g、酸化チタン1.0gを精製水180gに加え、均一分散させた液を噴霧し、1錠質量408.0mgになるまでコーティングし、乾燥して1層フィルムコーティング錠を得た。

【0027】

【表 1】

成分	機能	1錠当りのmg数					
		実施例(1)	実施例(2)	実施例(3)	実施例(4)	比較例(1)	比較例(2)
顆粒内層							
イルベサルタン	有効成分	200	200	200	200	200	200
乳糖水和物	賦形剤	128	118	108	48	128	128
結晶セルロース	賦形剤	40	40	40	40	44	48
クロスカルメロース							
ナトリウム	崩壊剤	10	15	20	10	8	6
ヒプロメロース	結合剤	8	8	8	8	8	8
顆粒外層							
クロスカルメロース							
ナトリウム	崩壊剤	10	15	20	10	8	6
ステアリン酸							
マグネシウム	滑沢剤	4	4	4	4	4	4
素錠合計		400	400	400	320	400	400
コーティング層							
ヒプロメロース	コーティング剤	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6
酸化チタン	コーティング剤	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
錠剤全体合計		408	408	408	328	408	408

10

20

【0028】

(試験例1)

実施例1、2及び3ならびに比較例1及び2で得られた各々の錠剤について、製造直後及び、温度60 相対湿度75%の環境下において2週間無包装状態で保存後に、イルベサルタンの総類縁物質量をHPLC法で測定した。其の測定した結果を表2に示した。

【0029】

【表2】

	温度60℃相対湿度75%の環境下2週間 無包装状態保存後の変化量		
	総類縁物質量 (%)		
	初期値	保存後	増加量
実施例1	0.024	0.051	0.027
実施例2	0.023	0.045	0.022
実施例3	0.021	0.043	0.022
比較例1	0.023	0.117	0.094
比較例2	0.024	0.154	0.130

30

40

【0030】

素錠全重量に対する崩壊剤(クロスカルメロースナトリウム)の含量は、実施例1が5.0%、実施例2が7.5%、実施例3が10.0%であり、比較例1が4.0%、比較例2が3.0%である。表2より、実施例1~3の錠剤は、比較例1、2と比べて高温高湿環境下で保存後の類縁物質増加量が顕著に低かった。よって、素錠全重量に対する崩壊剤の含量が4.0%よりも多い範囲においては、驚くべきことにイルベサルタンの化学的な安定性を著しく向上させることが可能であることが示唆される。

【産業上の利用可能性】

【0031】

本発明によれば、保存条件時の化学的な安定性が高く改善された効果を有する、イルベ

50

サルタンを含有する高品質な錠剤を医療現場に提供することを可能にする。

【手続補正書】

【提出日】平成29年8月22日(2017.8.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

イルベサルタンを含有する素錠に、乳糖水和物及び結晶セルロースである賦形剤が、クロスカルメロースナトリウムである崩壊剤が、ヒプロメロースである結合剤が、ステアリン酸マグネシウムである滑沢剤が含有され、フィルムコーティング層に、ヒプロメロースであるコーティング剤が、酸化チタンである遮光剤が含有された、フィルムコーティング錠剤であって、

素錠部分における崩壊剤の含量が素錠の全重量に対して4.5～15.0重量%であることを特徴とする、イルベサルタンを含有するフィルムコーティング錠剤（薬物としてイルベサルタンのみを含むものに限る。）。

【請求項2】

素錠部分における崩壊剤の含量が素錠の全重量に対して6.0～12.0重量%である、請求項1に記載のフィルムコーティング錠剤。

【請求項3】

イルベサルタン、希釈剤および崩壊剤を混合した粉末に結合剤を加えて湿式高速攪拌造粒を行って顆粒を製造する工程を介して素錠を製造する、請求項1又は2に記載のフィルムコーティング錠剤の製造方法。

【手続補正書】

【提出日】平成29年9月22日(2017.9.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

イルベサルタンを含有する素錠に、乳糖水和物及び結晶セルロースである賦形剤が、クロスカルメロースナトリウムである崩壊剤が、ヒプロメロースである結合剤が、ステアリン酸マグネシウムである滑沢剤が含有され、フィルムコーティング層に、ヒプロメロースであるコーティング剤が、酸化チタンである遮光剤が含有された、フィルムコーティング錠剤であって、

素錠部分における崩壊剤の含量が素錠の全重量に対して6.0～12.0重量%であることを特徴とする、イルベサルタンを含有するフィルムコーティング錠剤（薬物としてイルベサルタンのみを含むものに限る。）。

【請求項2】

イルベサルタン、希釈剤および崩壊剤を混合した粉末に結合剤を加えて湿式高速攪拌造粒を行って顆粒を製造する工程を介して素錠を製造する、請求項1に記載のフィルムコーティング錠剤の製造方法。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード(参考)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04		
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 6	