

(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2017-145238

(P2017-145238A)

(43) 公開日 平成29年8月24日(2017.8.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	4 C 0 7 6
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-16916 (P2017-16916)	(71) 出願人	506075827 エルメッド エーザイ株式会社 東京都豊島区東池袋3丁目23番5号
(22) 出願日	平成29年2月1日(2017.2.1)	(74) 代理人	100107515 弁理士 廣田 浩一
(31) 優先権主張番号	特願2016-25010 (P2016-25010)	(74) 代理人	100107733 弁理士 流 良広
(32) 優先日	平成28年2月12日(2016.2.12)	(74) 代理人	100115347 弁理士 松田 奈緒子
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(74) 代理人	100163038 弁理士 山下 武志
		(72) 発明者	杉浦 大介 埼玉県本庄市南2丁目3番14号 エルメッド エーザイ株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アジルサルタン含有湿製錠剤及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】経時的な安定性に優れたアジルサルタン含有湿製錠剤及びその製造方法を提供すること。

【解決手段】アジルサルタンと、糖類との混合物に、結合剤を溶解した水及び含水有機溶媒のいずれかを加えて練合し、湿潤粉体を得る工程と、前記湿潤粉体を圧縮成型する工程とを含むアジルサルタン含有湿製錠剤の製造方法、及びアジルサルタンと、糖類と、結合剤とを含有するアジルサルタン含有湿製錠剤である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アジルサルタンと、糖類との混合物に、結合剤を溶解した水及び含水有機溶媒のいずれかを加えて練合し、湿潤粉体を得る工程と、

前記湿潤粉体を圧縮成型する工程とを含むことを特徴とするアジルサルタン含有湿製錠剤の製造方法。

【請求項 2】

前記糖類が、乳糖及びマンニトールの少なくともいずれかである請求項 1 に記載のアジルサルタン含有湿製錠剤の製造方法。

【請求項 3】

前記結合剤が、ポリビニルアルコールである請求項 1 から 2 のいずれかに記載のアジルサルタン含有湿製錠剤の製造方法。

【請求項 4】

アジルサルタンと、糖類と、結合剤とを含有することを特徴とするアジルサルタン含有湿製錠剤。

【請求項 5】

前記糖類が、乳糖及びマンニトールの少なくともいずれかである請求項 4 に記載のアジルサルタン含有湿製錠剤。

【請求項 6】

前記結合剤が、ポリビニルアルコールである請求項 4 から 5 のいずれかに記載のアジルサルタン含有湿製錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

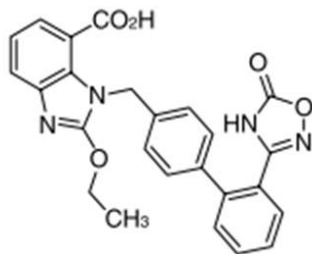
本発明は、アジルサルタン含有湿製錠剤及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

アジルサルタンは、下記構造式で表される化合物である（化学名：2 - E t h o x y - 1 - { [2 ' - (5 - o x o - 4 , 5 - d i h y d r o - 1 , 2 , 4 - o x a d i a z o l - 3 - y l) b i p h e n y l - 4 - y l] m e t h y l } - 1 H - b e n z o [d] i m i d a z o l e - 7 - c a r b o x y l i c a c i d)。アジルサルタンは、

【化 1】



【0003】

これまでに、アジルサルタンを含有する医薬組成物として、アジルサルタンと、低融点油脂状物質と、低粘度結合剤とを必須とし、乾式打錠により製造した固形医薬組成物が提案されている（例えば、特許文献 1 参照）。この提案では、低融点油脂状物質を配合することによりアジルサルタンの経時的な分解を抑制し、安定性を高めた製剤の薬物溶出性を改善するために、低粘度結合剤が製剤中に添加されている。

しかしながら、前記提案では、打錠粉末の成形性が低くなったり、錠剤の崩壊性が悪くなったりすることがあるという問題がある。

【0004】

10

20

30

40

50

また、前記提案でも、アジルサルタンの経時的な安定性は十分とは言えず、更なる安定性の向上が強く求められているのが現状である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開2008/018569号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、従来における前記諸問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本発明は、経時的な安定性に優れたアジルサルタン含有湿製錠剤及びその製造方法を提供することを目的とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

前記課題を解決するための手段としては、以下の通りである。即ち、

< 1 > アジルサルタンと、糖類との混合物に、結合剤を溶解した水及び含水有機溶媒のいずれかを加えて練合し、湿潤粉体を得る工程と、

前記湿潤粉体を圧縮成型する工程とを含むことを特徴とするアジルサルタン含有湿製錠剤の製造方法である。

< 2 > 前記糖類が、乳糖及びマンニトールの少なくともいずれかである前記< 1 >に記載のアジルサルタン含有湿製錠剤の製造方法である。

20

< 3 > 前記結合剤が、ポリビニルアルコールである前記< 1 >から< 2 >のいずれかに記載のアジルサルタン含有湿製錠剤の製造方法である。

< 4 > 前記錠剤が、低融点油脂状物質を含まない前記< 1 >から< 3 >のいずれかに記載のアジルサルタン含有湿製錠剤の製造方法である。

< 5 > アジルサルタンと、糖類と、結合剤とを含有することを特徴とするアジルサルタン含有湿製錠剤である。

< 6 > 前記糖類が、乳糖及びマンニトールの少なくともいずれかである前記< 5 >に記載のアジルサルタン含有湿製錠剤である。

< 7 > 前記結合剤が、ポリビニルアルコールである前記< 5 >から< 6 >のいずれかに記載のアジルサルタン含有湿製錠剤である。

30

< 8 > 低融点油脂状物質を含まない前記< 5 >から< 7 >のいずれかに記載のアジルサルタン含有湿製錠剤である。

【発明の効果】

【0008】

本発明によれば、従来における前記諸問題を解決し、前記目的を達成することができ、経時的な安定性に優れたアジルサルタン含有湿製錠剤及びその製造方法を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

【0009】

(アジルサルタン含有湿製錠剤及びその製造方法)

本発明のアジルサルタン含有湿製錠剤は、アジルサルタンと、糖類と、結合剤とを少なくとも含み、必要に応じて更にその他の成分を含む。

本発明のアジルサルタン含有湿製錠剤は、本発明のアジルサルタン含有湿製錠剤の製造方法により好適に製造することができる。

以下、本発明のアジルサルタン含有湿製錠剤の製造方法の説明と併せて、本発明のアジルサルタン含有湿製錠剤を説明する。

【0010】

< アジルサルタン含有湿製錠剤の製造方法 >

本発明のアジルサルタン含有湿製錠剤は、湿潤粉体調製工程と、圧縮成型工程とを少な

50

くとも含み、必要に応じて更にその他の工程を含む。

【0011】

<< 湿潤粉体調製工程 >>

前記湿潤粉体調製工程は、アジルサルタンと、糖類との混合物に、結合剤を溶解した水及び含水有機溶媒のいずれかを加えて練合し、湿潤粉体を得る工程である。

【0012】

- 混合物 -

前記混合物は、アジルサルタンと、糖類とを少なくとも含み、必要に応じて更にその他の成分を含む。

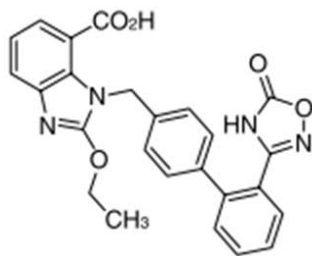
【0013】

- - アジルサルタン - -

前記アジルサルタンは、下記構造式で表される化合物である（化学名：2 - E t h o x y - 1 - { [2 ' - (5 - o x o - 4 , 5 - d i h y d r o - 1 , 2 , 4 - o x a d i a z o l - 3 - y l) b i p h e n y l - 4 - y l] m e t h y l } - 1 H - b e n z o [d] i m i d a z o l e - 7 - c a r b o x y l i c a c i d ）。

前記アジルサルタンは、公知の方法により製造したものを使用してもよいし、市販品を使用してもよい。

【化2】



【0014】

前記アジルサルタンのアジルサルタン含有湿製錠剤における含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、5質量%～40質量%などが挙げられる。

【0015】

- - 糖類 - -

前記糖類としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、乳糖、マンニトール、キシリトール、ソルビトールなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

これらの中でも、乳糖及びマンニトールの少なくともいずれかが、医薬品の賦形剤として汎用されている点で、好ましい。

前記乳糖としては、例えば、乳糖水和物、無水乳糖、噴霧乾燥乳糖、流動層造粒乳糖、異性化乳糖、還元乳糖などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

前記マンニトールとしては、例えば、D体、L体、ラセミ体などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

前記糖類は、公知の方法により製造したものを使用してもよいし、市販品を使用してもよい。

【0016】

前記糖類のアジルサルタン含有湿製錠剤における含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、60質量%～99.6質量%が好ましく、70質量%～99質量%がより好ましく、75質量%～99質量%が特に好ましい。前記含有量が、60質量%未満であると、1錠あたりの大きさが小さすぎて取り扱いにくくなることがあり、99.6質量%を超えると、1錠あたりの質量及び大きさが大きすぎるものが

10

20

30

40

50

ある。一方、前記含有量が、特に好ましい範囲であると、錠剤の大きさの点で有利である。

【0017】

- - その他の成分 - -

前記混合物におけるその他の成分としては、本発明の効果を損なわない限り、特に制限はなく、製剤分野において通常使用される添加剤を目的に応じて適宜選択することができる。例えば、滑沢剤、崩壊剤、矯味剤、香料などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

前記混合物におけるその他の成分は、公知の方法により製造したものを使用してもよいし、市販品を使用してもよい。

前記混合物におけるその他の成分の含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

【0018】

前記滑沢剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。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、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

【0019】

前記崩壊剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、デンプン(トウモロコシデンプン等)、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスボドン、クロスカルメロースナトリウム、クロスカルメロースカルシウムなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

【0020】

前記矯味剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、スクラロース、アスパルテム、アセスルファムカリウム、ソーマチンなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

【0021】

前記香料としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、1-メントール、バニリン、オレンジ油などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

【0022】

- 結合剤を溶解した水及び含水有機溶媒のいずれか -

前記結合剤を溶解した水及び含水有機溶媒のいずれかは、前記結合剤を少なくとも含み、必要に応じて更にその他の成分を含む。

【0023】

- - 水及び含水有機溶媒のいずれか - -

前記水及び含水有機溶媒のいずれかは、練合溶媒である。

前記含水有機溶媒における有機溶媒としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどの製薬上許容される水溶性有機溶媒が挙げられる。

【0024】

前記練合溶媒における有機溶媒と水との配合比(有機溶媒/水の質量比)としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、0~4が好ましく、0~3がより好ましく、0.05~0.5が特に好ましい。前記配合比が4を超えると、経済的に不利であるほか、結合剤の種類によっては沈殿を生ずるなどの不具合が生じる場合があり、また引火の危険性が増大することがある。一方、前記配合比が、特に好ましい範囲であると、成型後の錠剤物性が好適に保たれる点で有利である。

【0025】

前記練合溶媒の添加量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することがで

10

20

30

40

50

きるが、前記アジルサルタンと、前記糖類と、前記結合剤との総量100質量部に対し、1質量部～25質量部が好ましく、3質量部～20質量部がより好ましい。

【0026】

- 結合剤 -

前記結合剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、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、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロースなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

10

これらの中でも、ポリビニルアルコールが、吸湿性が低い点で、好ましい。

【0027】

前記ポリビニルアルコールは、ポリ酢酸ビニルをけん化して得られる重合体である。

前記ポリビニルアルコールの平均重合度、及びけん化度としては、原料となる酢酸ビニルを適宜調整することにより、前記平均重合度、及び前記けん化度を適宜調整することができる。

【0028】

前記ポリビニルアルコールの平均重合度としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、200～3,500が好ましく、300～2,200がより好ましい。なお、前記平均重合度としては、JIS K 6726に従って測定することができる。

20

前記ポリビニルアルコールのけん化度としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、65m 1%以上が好ましく、78m 1%以上がより好ましい。これらの中でも、前記けん化度が、78m 1%～96m 1%(部分けん化物)、97m 1%以上(完全けん化物)がさらに好ましく、78m 1%～96m 1%(部分けん化物)が特に好ましい。なお、前記けん化度としては、JIS K 6726に従って測定することができる。

【0029】

前記結合剤は、公知の方法により製造したものを使用してもよいし、市販品を使用してもよい。

30

【0030】

前記結合剤のアジルサルタン含有湿製錠剤における含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、0.01質量%～5質量%が好ましく、0.05質量%～3質量%がより好ましい。前記含有量が、より好ましい範囲であると、十分な錠剤の強度が維持でき、好適な錠剤物性が得られる点で有利である。

【0031】

- その他の成分 -

前記結合剤を溶解した水及び含水有機溶媒のいずれかにおけるその他の成分としては、本発明の効果を損なわない限り、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、前記混合物におけるその他の成分と同様のものが挙げられる。

40

【0032】

- 練合 -

前記練合の方法としては、特に制限はなく、公知の方法を適宜選択することができる。

前記練合に用いる装置としては、特に制限はなく、公知の装置を適宜選択することができる。例えば、リボンミキサー、高速攪拌造粒機などの装置が挙げられる。

前記練合の条件としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

【0033】

- 湿潤粉体 -

前記湿潤粉体は、前記練合により、製造される。

前記湿潤粉体は、そのまま後述の圧縮成型工程に用いてもよいし、湿式造粒して造粒物

50

とした後に圧縮成型工程に用いてもよい。

【0034】

前記湿式造粒の方法としては、特に制限はなく、公知の方法を適宜選択することができ、例えば、円筒造粒機、ペレッターなどを使用する押出造粒法、スピードミル、パワーミルなど使用する破砕造粒法、ミニマイザー、パワーニーダー、スピードミル、マルメライザーなどを使用し、主として転動作用により造粒する転動造粒法、噴霧乾燥による流動層造粒法などが挙げられる。

【0035】

<<圧縮成型工程>>

前記圧縮成型工程は、前記湿潤粉体を圧縮成型する工程である。

10

【0036】

- 圧縮成型 -

前記圧縮成型の方法としては、特に制限はなく、公知の装置を適宜選択することができ、例えば、万能材料試験装置（オートグラフ、株式会社島津製作所製）、特開平8-19589号公報に開示される錠剤製造装置、特開平8-19588号公報に開示される錠剤製造装置、ロータリー打錠機などの装置を用いる方法などが挙げられる。

【0037】

前記圧縮成型工程における充填加圧時の圧力としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、通常、 $0.5 \text{ N/cm}^2 \sim 1,500 \text{ N/cm}^2$ であり、 $0.5 \text{ N/cm}^2 \sim 900 \text{ N/cm}^2$ が好ましく、 $0.5 \text{ N/cm}^2 \sim 600 \text{ N/cm}^2$ がより好ましく、 $0.5 \text{ N/cm}^2 \sim 500 \text{ N/cm}^2$ が特に好ましい。前記圧力が、 0.5 N/cm^2 未満であると、良好な成型性が得られないことがあり、 $1,500 \text{ N/cm}^2$ を超えると、組成によっては、所望のアジルサルタンの環境安定性が得られないことがある。一方、前記圧力が、特に好ましい範囲であると、アジルサルタンの安定性がより向上する点で有利である。

20

【0038】

前記アジルサルタン含有湿製錠剤の形状、構造、大きさ、重量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

前記アジルサルタン含有湿製錠剤は、フィルムコートされていてもよい。

【0039】

<<その他の工程>>

前記その他の工程としては、本発明の効果を損なわない限り、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、混合物調製工程、乾燥工程などが挙げられる。

30

【0040】

- 混合物調製工程 -

前記混合物調製工程は、前記アジルサルタンと、前記糖類と、必要に応じて更に前記その他の成分とを混合し、混合物を調製する工程である。

前記混合の方法としては、特に制限はなく、公知の装置を適宜選択して用いることができ、例えば、メカノミル（岡田精工株式会社製）を用いる方法などが挙げられる。

前記混合の条件としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

40

【0041】

- 乾燥工程 -

前記乾燥工程は、前記圧縮成型工程で得られた錠剤を乾燥する工程である。

前記乾燥の方法としては、特に制限はなく、公知の装置を適宜選択することができ、例えば、棚式乾燥機を用いる方法などが挙げられる。

前記乾燥の条件としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

【0042】

前記アジルサルタン含有湿製錠剤の硬度としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、 $2 \text{ kgf} \sim 20 \text{ kgf}$ などが挙げられる。

【0043】

50

前記アシルサルタン含有湿製錠剤は、錠剤の硬度、崩壊崩壊性、及び安定性の点で、低融点油脂状物質を含まないことが好ましい。

前記低融点油脂状物質とは、油脂状を呈し、通常その融点が20 ~ 90 のものをいう。

前記低融点油脂状物質としては、例えば、炭化水素、高級脂肪酸、高級アルコール、多価アルコールの脂肪酸エステル、多価アルコールの高級アルコールエーテル、アルキレンオキサイドの重合体若しくは共重合体などが挙げられる。

【0044】

前記炭化水素としては、例えば、n-ヘプタデカン、n-オクタデカン、n-ノナデカン、n-エイコサン、n-ヘンエイコサン、n-ドコサン、n-トリコサン、n-テトラコサン、n-ペンタコサン、n-トリアコンタン、n-ペンタトリアコンタン、n-テトラコタン、n-ペンタコタン等の炭素数17~50のn-アルカン及びこれらの混合物（ペトロレイタム、パラフィンワックス、マイクロクリスタリンワックス等）などが挙げられる。

10

【0045】

前記高級脂肪酸としては、例えば、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸及びそれらの混合物、天然油脂から採取される高級脂肪酸などが挙げられる。

【0046】

前記高級アルコールとしては、例えば、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、アラキルアルコール及びそれらの混合物、天然油から採取される高級アルコールなどが挙げられる。

20

【0047】

前記多価アルコールの脂肪酸エステルとしては、例えば、分子内に2個以上の水酸基を有するアルコール（例えば、エチレングリコール、プロピレングリコールなどのアルキレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールあるいはこれらの共重合体などのポリアルキレングリコール、ソルビトール、蔗糖などの糖類、1,5-ソルビタン、1,4-ソルビタン、3,6-ソルビタンなどのソルビトールの分子内脱水化合物、グリセリン、ジエタノールアミン、ペンタエリスリトールなど）と脂肪酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、ヘプタデシル酸、ステアリン酸、ノナデカン酸、ウンデシレン酸、オレイン酸、エライジン酸、ソルビン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、ステアロール酸など）とのエステルが挙げられる。

30

その具体例としては、例えば、ソルビタンモノステアレート、ソルビタントリステアレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタンモノパルミテートなど分子量400~900のソルビタン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタントリパルミテートなど分子量1000~1500のポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビトールヘキサステアレート、ポリオキシエチレンソルビトールヘキサオレエート、ポリオキシエチレンソルビトールトリステアレート、ポリオキシエチレンソルビトールテトララウレートなどのポリオキシアルキレンソルビトール脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビトール蜜ロウ誘導体などのポリオキシアルキレンソルビトール蜜ロウ誘導体；ポリオキシエチレンラノリン誘導体などのポリオキシアルキレンラノリン誘導体；プロピレングリコールモノパルミテート、プロピレングリコールモノステアレート、プロピレングリコールジラウレート、プロピレングリコールジミリステート、プロピレングリコールジパルミテート、プロピレングリコールジステアレートなど分子量200~700のプロピレングリコール脂肪酸エステル；エチレングリコールモノラウレート、エチレングリコールパルミテート、エチレングリコールマーガレート、エチレングリコールステアレート、エチレングリコールジラウレート、エチレングリコールジミリステート、エチレングリコールジパルミテート、エチレング

40

50

リコールジマーガレートなど分子量500～1200のエチレングリコール脂肪酸エステルなどのアルキレングリコール脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体など分子量3500～4000のポリオキシアルキレンヒマシ油誘導体；ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレンオレート、ポリオキシエチレンパルミテート、ポリオキシエチレンリノレートなど分子量1900～2200のポリオキシアルキレン脂肪酸エステル；グリセリンモノアセテート、グリセリンモノプロピオネート、グリセリンモノステアレート、グリセリンモノオレート、グリセリンモノパルミテート、グリセリンモノリノレートなど分子量300～600のグリセリンモノ脂肪酸エステル；蔗糖モノラウレート、蔗糖モノミリステート、蔗糖モノパルミテート、蔗糖モノステアレート、蔗糖トリミリステート、蔗糖トリパルミテート、蔗糖トリステアレートなど分子量400～1300の蔗糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。

10

【0048】

前記多価アルコールの高級アルコールエーテルとしては、例えば、多価アルコール（上記多価アルコールの脂肪酸エステルアルコール成分としてあげたもの）と高級脂肪酸アルコール（例えば、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、オクチルアルコール、デシルアルコール）とのエーテルが挙げられる。

その具体例としては、例えば、ポリオキシエチレンラウリルアルコールエーテル、ポリオキシエチレンセチルアルコールエーテル、ポリオキシエチレンステアリルアルコールエーテル、ポリオキシエチレンオレイルアルコールエーテル、ポリオキシエチレンオクチルアルコールエーテル、ポリオキシエチレンデシルアルコールエーテルなどのポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレンセチルアルコールエーテル、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレンステアリルアルコールエーテル、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレンオレイルアルコールエーテル、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレンオクチルアルコールエーテル、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレンラウリルアルコールエーテルなどのポリオキシプロピレンポリオキシエチレン高級アルコールエーテルなどが挙げられる。

20

【0049】

前記アルキレンオキサイドの重合体としては、例えば、分子量1,000～10,000のもの（例、ポリエチレングリコール6000（マクロゴール6000）など）が好ましく挙げられる。

30

前記アルキレンオキサイドとしては、例えば、エチレンオキサイド、プロピレンオキサイド、トリメチレンオキサイド、テトラヒドロフランなど（好ましくは、エチレンオキサイド）が挙げられる。

前記アルキレンオキサイドの共重合体としては、例えば、上記アルキレンオキサイドの2種以上のものの共重合体であって平均分子量1,000～10,000のものが好ましく挙げられる。

【0050】

本発明のアジルサルタン含有湿製錠剤は、後述する試験例で示すように、経時的な安定性に優れる。

40

【実施例】

【0051】

以下、実施例、比較例、及び試験例に基づいて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例等に限定されるものではない。

【0052】

（実施例1）

アジルサルタン（AZL（1827）67、AUROBINDO社製）と、乳糖水和物（Pharmatose 200M、DFE Pharma社製）とを量り取り、1Lのメカノミル（岡田精工株式会社製）を用いて、600rpmで3分間混合した。

前記混合物に、ポリビニルアルコール（EG-03P、日本合成化学工業株式会社製）を溶解させた水-エタノール混合溶媒（質量比は、水：エタノール＝7：3）を加え、1

50

分間練合し、湿潤粉体を得た。なお、前記湿潤粉体の乾燥減量は、8.98質量%であった。

万能材料試験装置（オートグラフ、株式会社島津製作所製）と、直径8.0mmの杵及び臼とを用いて、前記湿潤粉体を100N/cm²の圧力で圧縮成型し、錠剤を得た。

前記錠剤を70の棚式乾燥機に入れ、1時間乾燥させ、1錠あたり100mgの錠剤を得た。

表1に処方を示す。

【0053】

【表1】

	仕込み量(g)	1錠あたりの 固形分の質量(mg)
アジルサルタン	10	10
乳糖水和物	89.5	89.5
ポリビニルアルコール	0.5	0.5
水	7	—
エタノール	3	—
合計 (水、エタノールを除く)	100	100

10

20

【0054】

(比較例1)

前記実施例1と同様にして、湿潤粉体を得た。

前記湿潤粉体を70の棚式乾燥機に入れ、12時間乾燥させ、乾燥粉体を得た。なお、前記乾燥粉体の乾燥減量は、0.38質量%であった。

万能材料試験装置（オートグラフ、株式会社島津製作所製）と、直径8.0mmの杵及び臼とを用いて、前記乾燥粉体を2,500N/cm²の圧力で圧縮成型し、1錠あたり100mgの錠剤を得た。

【0055】

30

(試験例1：苛酷試験)

前記実施例1及び比較例1で得られた錠剤を4（密封）又は60（開放）の保存条件で1週間保存した後、アジルサルタンの類縁物質の量、即ち、アジルサルタンの分解物質の量を、以下のようにしてHPLCを用いて測定した。アジルサルタンの類縁物質の量(%)は、HPLCのアジルサルタン原薬に由来する全ピーク面積中の類縁物質のピーク面積の%で表した。

【0056】

- アジルサルタンの類縁物質の量の測定 -

- - 試料溶液の調製 - -

保存後の前記錠剤に、90%アセトニトリルを加えて、20mLの溶液とした。なお、前記溶液は、前記保存条件のそれぞれについて、2つずつ調製した。

40

前記各溶液を0.45μmフィルター（商品名：Millex-LH、ミリポア社製）を用いてろ過したものを、HPLCに供する試料溶液とした。

【0057】

- - HPLC条件 - -

HPLCは、前記試料溶液のそれぞれについて、2回ずつ行った。結果を表3に示す。なお、表3中の値は、4検体の平均値である。

装置：日立 Chromaster 5000シリーズ

カラム：Inertsil ODS-3 5μm、4.6mm×150mm、25

50

注入量 : 10 μ L
 検出 : UV 250 nm
 流量 : 1.5 mL / 分間
 収集時間 : 60 分間

バッファー : 10 mM リン酸二水素カリウム、リン酸で pH 3.0 に調整した。

移動相 A : バッファー : アセトニトリル = 65 : 35 (体積比) の混液

移動相 B : バッファー : アセトニトリル = 30 : 70 (体積比) の混液

グラジエントプログラム : 下記表 2 に記載

【0058】

【表 2】

10

時間	移動相A	移動相B
0分→5分	100%	0%
5分→25分	100%→78%	0%→22%
25分→35分	78%→0%	22%→100%
35分→50分	0%	100%
50分→51分	0%→100%	100%→0%
51分→60分	100%	0%

【0059】

20

【表 3】

錠剤	保存条件	総類縁物質量(%)
比較例1	4°C、1週間	0.07094
比較例1	60°C、1週間	0.387087
実施例1	4°C、1週間	0.045787
実施例1	60°C、1週間	0.056094

【0060】

30

表 3 の結果から、比較例 1 の錠剤では、4 で保存した錠剤（初期）と比較して、60 で保存した錠剤では、アジルサルタンの類縁物質の量が著しく増加した。一方、本発明の実施例 1 の錠剤では、60 で保存した錠剤におけるアジルサルタンの類縁物質の増加量が少なかった。したがって、本発明により安定な製剤が得られることが示された。

【0061】

(実施例 2)

アジルサルタン (AZI/V1 6P01-TP1、株式会社トクヤマ製) と、D-マンニトール (マンニトP、三菱商事フードテック株式会社製) とを量り取り、1 L のメカノミル (岡田精工株式会社製) を用いて、800 rpm で 3 分間混合した。

次いで、前記メカノミルの回転数を 600 rpm にして、ポリビニルアルコール (EG-03P、日本合成化学工業株式会社製) を溶解させた水-エタノール混合溶媒 (質量比は、水 : エタノール = 7 : 3) を添加した。

40

その後、2 分間練合し、湿潤粉体を得た。

湿製錠用打錠機 (装置名 : EMT-18 及び ETD-18、株式会社三共製作所製) を使用して打錠し、直径 8.0 mm、1 錠あたり 170 mg の錠剤を得た。

なお、成型及び乾燥の条件は、錠剤成型圧 : 15 kgf、成型杵 : 直径 8.0 mm、平杵、乾燥温度 : 85 とした。

表 4 に処方を示す。

【0062】

(実施例 3)

アジルサルタン (AZI/V1 6P01-TP1、株式会社トクヤマ製) と、D-マ

50

ンニトール（マンニット P、三菱商事フードテック株式会社製）と、低融点油脂状物質であるマクロゴール 6000（ポリエチレングリコール 6000、三洋化成工業株式会社製）とを量り取り、1 L のメカノミル（岡田精工株式会社製）を用いて、800 rpm で 3 分間混合した。

次いで、前記メカノミルの回転数を 600 rpm にして、ポリビニルアルコール（EG-03P、日本合成化学工業株式会社製）を溶解させた水-エタノール混合溶媒（質量比は、水：エタノール = 7：3）を添加した。

その後、2 分間練合し、湿潤粉体を得た。

湿製錠用打錠機（装置名：EMT-18 及び ETD-18、株式会社三共製作所製）を使用して打錠し、直径 8.0 mm、1 錠あたり 170 mg の錠剤を得た。

なお、成型及び乾燥の条件は、錠剤成型圧：15 kg、成型杵：直径 8.0 mm、平杵、乾燥温度：85 とした。

表 4 に処方を示す。

【0063】

【表 4】

	実施例 2		実施例 3	
	仕込み量(g)	1錠あたりの固形分の質量(mg)	仕込み量(g)	1錠あたりの固形分の質量(mg)
アジルサルタン	30	20	30	20
D-マンニトール	223.725	149.15	221.175	147.45
マクロゴール6000	—	—	2.55	1.7
ポリビニルアルコール	1.275	0.85	1.275	0.85
水	17.85	—	17.85	—
エタノール	7.65	—	7.65	—
合計 (水、エタノールを除く)	255	170	255	170

【0064】

(試験例 2)

< 硬度 >

前記実施例 2 及び 3 で得られた錠剤の硬度を、ロードセル式錠剤硬度計ポータブルチェッカー PC-30 型（岡田精工株式会社製）を用いて測定したところ、実施例 2 の錠剤の硬度は、5.36 kgF であり、実施例 3 の錠剤の硬度は、3.57 kgF であった。

この結果から、低融点油脂状物質を含むと、錠剤の硬度が低下することが確認された。

【0065】

< 崩壊試験 >

前記実施例 2 及び 3 で得られた錠剤の崩壊性について、崩壊試験器（富山産業株式会社製、ディスクなし、水 37）において、自動終点測定装置ディストッパー（富山産業株式会社製、残渣厚 Res. 0.5 mm）を用いて崩壊時間を評価したところ、実施例 2 の錠剤の崩壊時間は、9 秒であり、実施例 3 の錠剤の崩壊時間は、13.6 秒であった。

この結果から、低融点油脂状物質を含むと、錠剤の崩壊時間が延長されることが確認された。

【0066】

< 苛酷試験 >

前記実施例 2 及び 3 で得られた錠剤を 4（密封）又は 60（開放）の保存条件で 1 週間又は 2 週間保存した後、アジルサルタンの類縁物質の量を前記試験例 1 と同様にして

測定した。結果を表 5 に示す。

【 0 0 6 7 】

【 表 5 】

錠剤	保存条件	総類縁物質量 (%)
実施例2	4°C	0.10
	60°C、1週間	0.10
	60°C、2週間	0.11
実施例3	4°C	0.09
	60°C、1週間	0.13
	60°C、2週間	0.51

10

【 0 0 6 8 】

表 5 の結果から、低融点油脂状物質を含まない実施例 2 の錠剤では、60 で 2 週間保存した場合でも、アジルサルタンの類縁物質の量の増加が抑えられていたのに対し、低融点油脂状物質を含む実施例 3 の錠剤では、60 で 2 週間保存した場合に、アジルサルタンの類縁物質の量の増加が確認された。

【 0 0 6 9 】

したがって、本発明の錠剤は、低融点油脂状物質を含まないほうが好ましいことが確認された。

20

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 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	

(72)発明者 森田 豊

埼玉県本庄市南2丁目3番14号 エルメッド エーザイ株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC11 DD38 DD67 EE06 FF05 FF06 FF09 FF52
GG14
4C086 AA01 AA02 BC71 GA07 GA09 MA03 MA05 MA35 MA52 NA03
ZA42 ZC42