

(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2018-141011

(P2018-141011A)

(43) 公開日 平成30年9月13日(2018.9.13)

(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 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	

審査請求 有 請求項の数 2 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-99366 (P2018-99366)
 (22) 出願日 平成30年5月24日 (2018. 5. 24)
 (62) 分割の表示 特願2017-1556 (P2017-1556)
 の分割
 原出願日 平成23年6月24日 (2011. 6. 24)

(71) 出願人 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 100146259
 弁理士 橋本 諭志
 (74) 代理人 100124822
 弁理士 千草 新一
 (72) 発明者 望月 孝浩
 埼玉県三郷市彦川戸1-22-1 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1-22-1 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】 カンデサルタン シレキセチル製剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 保存安定性が向上したカンデサルタンシレキセチル製剤の提供。

【解決手段】 (1) 結晶性のカンデサルタンシレキセチル又はその塩、(2) 賦形剤、(3) 結合剤、(4) 滑沢剤、(5) クエン酸トリエチル、カルナウバロウ及びラウリル硫酸ナトリウムから選択された添加物を配合してなる経口用固形医薬組成物及びその製造法。

【効果】 本発明の結晶性のカンデサルタンシレキセチル又はその塩に、クエン酸トリエチル、カルナウバロウ及びラウリル硫酸ナトリウムから選択された添加物を配合した経口用固形医薬組成物である錠剤は、クエン酸トリエチル、カルナウバロウ又はラウリル硫酸ナトリウムが配合されていない錠剤に比べ、優れた保存安定性を有する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

結晶性のカンデサルタン シレキセチル又はその塩、並びにクエン酸トリエチル、カルナウバロウ及びラウリル硫酸ナトリウムから選択された添加物を配合してなる経口用固形医薬組成物。

【請求項 2】

結晶性のカンデサルタン シレキセチル又はその塩、賦形剤、結合剤、並びにクエン酸トリエチル、カルナウバロウ及びラウリル硫酸ナトリウムから選択された添加剤を混合、造粒し、造粒物を得た後、滑沢剤を加え、混合後、打錠することによる錠剤の製造法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、保存安定性が向上されたカンデサルタン シレキセチル製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

カンデサルタン シレキセチル (Candesartan Cilexetil) は、持続性アンジオテンシン II 受容体拮抗作用を有し、高血圧症、腎実質性高血圧症、並びに軽症～中等症の慢性心不全の治療薬として広く本邦において使用されている。(特許文献 1)

20

ところで、結晶性のカンデサルタン シレキセチルは、それ自体は温度、湿度、光に対して安定であるが、錠剤化した場合、製造工程における圧力、摩擦、熱等により結晶の歪みが生じ、これにより、経日的な分解物増加、含量低下が加速される旨の報告がなされている。(特許文献 2)

特許文献 2 では、ポリエチレングリコール 6000、ステアリールアルコール、シヨ糖脂肪酸エステル及びソルビタン脂肪酸エステル等の低融点油脂状物質を配合することで、顕著に有効成分であるカンデサルタン シレキセチルの分解が抑えられ、錠剤の保存安定性が向上した旨、報告している。

30

一方、特許文献 3 では、錠剤化の間の劣化に対しカンデサルタン シレキセチルを適切に安定化させる目的でカラゲナンを配合した医薬組成物を報告している。

また、特許文献 4 では、非イオン性界面活性剤を含んで成る生物学的利用能が改善されたカンデサルタン シレキセチル製剤を報告している。

このように製剤を安定化することは、製品の品質担保に非常に重要であり、製品価値を高めることにも繋がる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】特許第 2514282 号

40

【特許文献 2】特許第 2682353 号

【特許文献 3】特表 2008-528456

【特許文献 4】特表 2010-535212

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の課題は保存安定性が向上されたカンデサルタン シレキセチ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】

【0005】

50

本発明者らは結晶性のカンデサルタン シレキセチルにクエン酸トリエチル、カルナウバロウ及びラウリル硫酸ナトリウムから選択された添加物を配合することで、カンデサルタン シレキセチルの分解が抑えられ、保存安定性が向上した錠剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は 結晶性のカンデサルタン シレキセチル又はその塩にクエン酸トリエチル、カルナウバロウ及びラウリル硫酸ナトリウムから選択された添加物を配合した経口用固形医薬組成物に関する。

また、本発明は、結晶性のカンデサルタン シレキセチル又はその塩にクエン酸トリエチル、カルナウバロウ及びラウリル硫酸ナトリウムから選択された添加物を配合した錠剤の製造法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0006】

本発明を更に詳細に説明する。

本発明組成物としては好ましくは次の組成物が挙げられる。

(1)

(a) 結晶性のカンデサルタン シレキセチル又はその塩、

(b) 賦形剤、

(c) 結合剤、

(d) 滑沢剤、

(e) クエン酸トリエチル、カルナウバロウ及びラウリル硫酸ナトリウムから選択された添加物を

配合してなる経口用固形医薬組成物。

(2)

錠剤である上記(1)記載の組成物。

(3)

結晶性のカンデサルタン シレキセチル又はその塩を組成物中、1～10重量%含有する上記(1)又は(2)記載の組成物。

(4)

クエン酸トリエチル、カルナウバロウ及びラウリル硫酸ナトリウムから選択された添加物を組成物中、0.5～15重量%含有する上記(1)～(3)記載の組成物。

(5)

賦形剤が、乳糖、トウモロコシデンプン、マンニトール、結晶セルロースから選択されるものを含む上記(1)～(4)記載の組成物。

(6)

結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロース又はポビドンから選択されるものを含む上記(1)～(5)記載の組成物。

(7)

滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムである上記(1)～(6)記載の組成物。

(8)

添加物として、更に崩壊剤を配合する上記(1)～(7)記載の組成物。

(9)

崩壊剤が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メロース、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース又はカルボキシメチルスターチナトリウムから選択されるものを含む上記(8)記載の組成物。

(10) 添加物として、更に酸化鉄等の着色剤を配合する(1)～(9)記載の組成物。

(11) 結晶性のカンデサルタン シレキセチル又はその塩、並びにクエン酸トリエチル、カルナウバロウ及びラウリル硫酸ナトリウムから選択された添加物を配合してなる経口用固形医薬組成物。

(12) 結晶性のカンデサルタン シレキセチル又はその塩、賦形剤、結合剤、並びにクエン酸トリエチル、カルナウバロウ及びラウリル硫酸ナトリウムから選択された添加物を

10

20

30

40

50

混合、造粒し、造粒物を得た後、滑沢剤を加え、混合後、打錠することによる錠剤の製造法。

【0007】

次に本発明の経口用固形医薬組成物のうち、錠剤の製造法を述べる。

まず、結晶性のカンデサルタン シレキセチル又はその塩、賦形剤、結合剤、並びにクエン酸トリエチル、カルナウパロウ及びラウリル硫酸ナトリウムから選択された添加物を混合し、水を加え造粒する。

得られた造粒物を乾燥、整粒する。ここで得られた顆粒に滑沢剤を加え混合後、打錠する。更に得られた錠剤にフィルムコーティングを施すことも可能である。

また、本発明の経口用固形医薬組成物は公知の直打法や乾式造粒法で製造することもできる。

【0008】

次に、本発明の経口用固形医薬組成物(錠剤)の安定性試験結果を示す。

表4、7に示すように結晶性のカンデサルタン シレキセチルに、クエン酸トリエチル、カルナウパロウ又はラウリル硫酸ナトリウムを配合した実施例1～3記載の本発明の経口用固形医薬組成物(錠剤)は、クエン酸トリエチル、カルナウパロウ又はラウリル硫酸ナトリウムを配合しない比較例1、2記載の錠剤に対し、安定性が優れていることが判明した。

従って、本発明の経口用固形医薬組成物は、成形による経日的な分解が抑制された保存安定な向上された製剤である。

なお、本発明の経口用固形医薬組成物は、有効成分としてカンデサルタン シレキセチルのみ含有するものの他、有効成分がカンデサルタン シレキセチルと持続的Ca拮抗剤(アムロジピン)や利尿薬(ヒドロクロロチアジド)等との配合剤も本発明に含まれる。

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】

【0009】

実施例1

結晶性のカンデサルタン シレキセチル1g、乳糖水和物20g、ヒドロキシプロピルセルロース1gを小型粉碎機にて混合し、水2g、クエン酸トリエチル1gを加えて造粒後、箱型乾燥機にて乾燥し、篩にて整粒した。得られた顆粒に対して、ステアリン酸マグネシウムを0.3%加えて混合し、単発打錠機にて7.0mm、重量138.4mgであり、包装工程や輸送中の衝撃に耐えられる硬度の錠剤を得た。

実施例1の処方を表1に示す。

【0010】

【表1】

成分名	処方量 (mg)
カンデサルタン シレキセチル	6.0
乳糖水和物	120.0
ヒドロキシプロピルセルロース	6.0
クエン酸トリエチル	6.0
ステアリン酸マグネシウム	0.4
計	138.4

【0011】

実施例2

結晶性のカンデサルタン シレキセチル1g、乳糖水和物20g、ヒドロキシプロピルセルロース1g、カルナウパロウ1gを小型粉碎機にて混合し、水2gを加えて造粒後、箱型乾燥機にて乾燥し、篩にて整粒した。得られた顆粒に対して、ステアリン酸マグネシウムを0.3%加えて混合し、単発打錠機にて7.0mm、重量138.4mgであり、包装工程や輸送中の衝撃に耐えられる硬度の錠剤を得た。

実施例2の処方を表2に示す。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 2 】

【表 2】

成分名	処方量 (m g)
カンデサルタン シレキセチル	6. 0
乳糖水和物	1 2 0. 0
ヒドロキシプロピルセルロース	6. 0
カルナウバロウ	6. 0
ステアリン酸マグネシウム	0. 4
計	1 3 8. 4

【 0 0 1 3 】

10

比較例 1

結晶性のカンデサルタン シレキセチル 1 g、乳糖水和物 2 1 g、ヒドロキシプロピルセルロース 1 g を小型粉碎機にて混合し、水 2 g を加えて造粒後、箱型乾燥機にて乾燥し、篩にて整粒した。得られた顆粒に対して、ステアリン酸マグネシウムを 0 . 3 % 加えて混合し、単発打錠機にて 7 . 0 mm 、重量 1 3 8 . 4 m g であり、包装工程や輸送中の衝撃に耐えられる硬度の錠剤を得た。

比較例 1 の処方を表 3 に示す。

【 0 0 1 4 】

【表 3】

成分名	処方量 (m g)
カンデサルタン シレキセチル	6. 0
乳糖水和物	1 2 6. 0
ヒドロキシプロピルセルロース	6. 0
ステアリン酸マグネシウム	0. 4
計	1 3 8. 4

20

【 0 0 1 5 】

安定性試験 1

(試験方法)

実施例 1、2 及び比較例 1 で得られた錠剤を 4 0 °C で、1 週間及び 2 週間保存後、主分解物であるデスエチル体の有効成分であるカンデサルタン シレキセチルに対する割合 (%) を液体クロマトグラフィーで測定した。液体クロマトグラフィー条件は以下のとおりである。

30

カラム：内径 3 . 9 mm、長さ 1 5 c m の O D S カラム

移動相 A：アセトニトリル/水/酢酸 (1 0 0) 混液 (5 7 : 4 3 : 1)

移動相 B：アセトニトリル/水/酢酸 (1 0 0) 混液 (9 0 : 1 0 : 1)

【 0 0 1 6 】

(試験結果)

試験結果を表 4 に示す。

表 4 から明らかなように、クエン酸トリエチル又はカルナウバロウを配合した実施例 1 及び 2 記載の本発明組成物 (錠剤) は、比較例 1 記載の錠剤に比べて安定性が優れていることが判明した。

40

【 0 0 1 7 】

【表 4】

	実施例 1	実施例 2	比較例 1
イニシャルのデスエステル体 (%)	0. 0 1	0. 0 2	0. 0 4
4 0 °C 1 週間保存後のデスエステル体 (%)	0. 0 3	0. 3 0	0. 5 0
4 0 °C 2 週間保存後のデスエステル体 (%)	0. 0 5	0. 4 8	0. 9 2

【 0 0 1 8 】

実施例 3

50

結晶性のカンデサルタン シレキセチル 0.5 g、乳糖水和物 10 g、ヒドロキシプロピルセルロース 0.5 g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.5 gを小型粉碎機にて混合し、水 1 gを加えて造粒後、箱型乾燥機にて乾燥し、篩にて整粒した。得られた顆粒に対して、ステアリン酸マグネシウムを 0.3%加えて混合し、単発打錠機にて 7.0 mm、重量 138.4 mgであり、包装工程や輸送中の衝撃に耐えられる硬度の錠剤を得た。

実施例 3 の処方を表 5 に示す。

【0019】

【表 5】

成分名	処方量 (mg)
カンデサルタン シレキセチル	6.0
乳糖水和物	120.0
ヒドロキシプロピルセルロース	6.0
ラウリル硫酸ナトリウム	6.0
ステアリン酸マグネシウム	0.4
計	138.4

10

【0020】

比較例 2

結晶性のカンデサルタン シレキセチル 0.5 g、乳糖水和物 10.5 g、ヒドロキシプロピルセルロース 0.5 gを小型粉碎機にて混合し、水 1 gを加えて造粒後、箱型乾燥機にて乾燥し、篩にて整粒した。得られた顆粒に対して、ステアリン酸マグネシウムを 0.3%加えて混合し、単発打錠機にて 7.0 mm、重量 138.4 mgであり、包装工程や輸送中の衝撃に耐えられる硬度の錠剤を得た。

20

比較例 2 の処方を表 6 に示す。

【0021】

【表 6】

成分名	処方量 (mg)
カンデサルタン シレキセチル	6.0
乳糖水和物	126.0
ヒドロキシプロピルセルロース	6.0
ステアリン酸マグネシウム	0.4
計	138.4

30

【0022】

安定性試験 2

(試験方法)

実施例 3 及び比較例 2 で得られた錠剤を 40 で、1 週間及び 2 週間保存後、主分解物であるデスエチル体の有効成分であるカンデサルタン シレキセチルに対する割合 (%) を液体クロマトグラフィーで測定した。液体クロマトグラフィー条件は以下のとおりである。

カラム：内径 3.9 mm、長さ 15 cm の ODS カラム

移動相 A：アセトニトリル/水/酢酸 (100) 混液 (57:43:1)

移動相 B：アセトニトリル/水/酢酸 (100) 混液 (90:10:1)

40

【0023】

(試験結果)

試験結果を表 7 に示す。

表 7 から明らかなように、ラウリル硫酸ナトリウムを配合した実施例 3 記載の本発明組成物 (錠剤) は、比較例 2 記載の錠剤に比べて安定性が優れていることが判明した。

【0024】

【表 7】

	実施例 3	比較例 2
イニシャルのデスエステル体 (%)	0.02	0.05
40℃ 1週間保存後のデスエステル体 (%)	0.26	0.61
40℃ 2週間保存後のデスエステル体 (%)	0.47	1.26

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 9/12 (2006.01) A 6 1 P 9/12

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

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

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

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

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

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA37 BB01 CC11 DD05 DD41C DD47Q DD55Q DD67A EE32B
 EE55Q FF04 FF05 FF09 FF36 GG12 GG14
 4C086 AA01 AA02 AA10 BC62 GA07 MA03 MA05 MA35 MA52 NA03
 NA15 ZA42 ZC17 ZC42