

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5988963号
(P5988963)

(45) 発行日 平成28年9月7日(2016.9.7)

(24) 登録日 平成28年8月19日(2016.8.19)

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K	31/47
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06

請求項の数 8 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2013-509920 (P2013-509920)	(73) 特許権者	000209049 沢井製薬株式会社 大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号
(86) (22) 出願日	平成24年4月10日(2012.4.10)	(74) 代理人	100157934 弁理士 森田 隼明
(86) 国際出願番号	PCT/JP2012/059745	(72) 発明者	浜口 伸子 日本国大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番 30号 沢井製薬株式会社内
(87) 国際公開番号	W02012/141160	(72) 発明者	保坂 昌一 日本国大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番 30号 沢井製薬株式会社内
(87) 国際公開日	平成24年10月18日(2012.10.18)	(72) 発明者	野沢 健児 日本国大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番 30号 沢井製薬株式会社内
審査請求日	平成27年3月4日(2015.3.4)		
(31) 優先権主張番号	特願2011-88236 (P2011-88236)		
(32) 優先日	平成23年4月12日(2011.4.12)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピタバスタチン含有製剤及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

唯一の有効成分であるピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩と、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム及びケイ酸マグネシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種の塩基性添加剤とを含有する錠剤であること、及び該錠剤を5重量%の水溶液又は水分散液にしたときのpHが8を超え10以下であることを特徴とするピタバスタチン含有製剤。

【請求項2】

ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩が、ピタバスタチンカルシウム塩である請求項1に記載のピタバスタチン含有製剤。

【請求項3】

塩基性添加剤が、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム及びケイ酸マグネシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種の塩基性マグネシウム化合物である請求項1又は2に記載のピタバスタチン含有製剤。

【請求項4】

塩基性マグネシウム化合物が、炭酸マグネシウムである請求項3に記載のピタバスタチン含有製剤。

【請求項5】

塩基性添加剤が、炭酸カルシウムである請求項1又は2に記載のピタバスタチン含有製剤。

10

20

【請求項 6】

塩基性添加剤の含有量が、ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩 100 重量部に対して、10 ~ 1000 重量部である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のピタバスタチン含有製剤。

【請求項 7】

錠剤を 5 重量%の水溶液又は水分散液にしたときの pH が 8.4 ~ 9.9 である請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のピタバスタチン含有製剤。

【請求項 8】

唯一の有効成分であるピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩に、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム及びケイ酸マグネシウムからなる群より選ばれ、少なくとも 1 種の塩基性添加剤を配合した錠剤の製造方法であること、及び該錠剤を 5 重量%の水溶液又は水分散液にしたときの pH が 8 を超え 10 以下となるようにすることを特徴とするピタバスタチン含有製剤の製造方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症等の患者の治療に有用なピタバスタチン含有製剤及びその製造方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

ピタバスタチン又はその塩は、コレステロールの生合成経路の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的且つ拮抗的に阻害する活性を有しており、コレステロール低下作用、トリグリセリド低下作用、動脈硬化進展抑制作用等を発揮することに基づいて、臨床上、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症等の治療に使用されている。

【0003】

しかし、ピタバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン等の HMG-CoA 還元酵素阻害剤は、7-置換-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸（又は 7-置換-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸）構造を有しており、低 pH 環境下においては、ラクトン体を生成し、安定性が悪いという問題がある。医薬品の安定性が悪い場合には、薬効の低下や安全性を損なう可能性がある。従って、ピタバスタチン含有製剤においては、有効成分であるピタバスタチン又はその塩の安定化を図る必要がある。

30

【0004】

HMG-CoA 還元酵素阻害剤含有製剤の安定化方法としては、プラバスタチン含有製剤の水溶性分散液に 9 以上の pH を付与する塩基性化剤を配合する方法（特許文献 1 参照）、フルバスタチン含有製剤の水溶性分散液に少なくとも pH 8 を付与するアルカリ性媒体を配合する方法（特許文献 2 参照）、アトルバスタチン含有製剤に安定化金属塩添加剤を配合する方法（特許文献 3 参照）、ピタバスタチン含有製剤の水溶液又は分散液の pH が 7 以上 8 以下となるように塩基性物質を添加する方法が知られている（特許文献 4 参照）。

40

【0005】

しかしながら、特許文献 1 ~ 3 には、ピタバスタチン含有製剤の安定化については、具体的な記載はない。また、特許文献 4 には、ピタバスタチン含有製剤の安定化が図られてはいるものの、その安定化は不十分であり、又 pH 8 を超えると外観の色調が変化するという問題もある。

【0006】

以上の通り、従来公知の方法では、ピタバスタチン含有製剤においては、十分に安定化され、しかも外観の色調の変化もない製剤を得ることができなかった。

【先行技術文献】

50

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】US 5 0 3 0 4 4 7号公報

【特許文献2】US 5 3 5 6 8 9 6号公報

【特許文献3】US 6 1 2 3 9 7 1号公報

【特許文献4】WO 9 7 / 2 3 2 0 0号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、ピタバスタチン製剤中のピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩からのラクトン体の生成が有効に抑制され、安定化されており、色調変化も殆ど無いピタバスタチン含有製剤及びその製造方法を提供することにある。

10

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者は、上記目的を達成すべく鋭意研究した結果、ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩に、塩基性物質の内でも、特に、塩基性マグネシウム化合物及び塩基性カルシウム化合物の少なくとも1種の塩基性添加剤を配合し、水溶液又は水分散液にしたときのpHが8を超え10以下であることによって、より安定化され色調変化も殆ど無いピタバスタチン含有製剤が得られること等を見出した。本発明者は、かかる知見に基づいて、更に検討を重ねて、本発明を完成した。

20

【0010】

本発明は、以下のピタバスタチン含有製剤及びその製造方法を提供するものである。

【0011】

1. ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩と、塩基性マグネシウム化合物及び塩基性カルシウム化合物からなる群より選ばれる少なくとも1種の塩基性添加剤とを含有し、水溶液又は水分散液にしたときのpHが8を超え10以下であることを特徴とするピタバスタチン含有製剤。

【0012】

2. ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩が、ピタバスタチンカルシウム塩である上記項1に記載のピタバスタチン含有製剤。

30

【0013】

3. 塩基性添加剤が、塩基性マグネシウム化合物である上記項1又は2に記載のピタバスタチン含有製剤。

【0014】

4. 塩基性マグネシウム化合物が、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種である上記項3に記載のピタバスタチン含有製剤。

【0015】

5. 塩基性添加剤が、塩基性カルシウム化合物である上記項1又は2に記載のピタバスタチン含有製剤。

40

【0016】

6. 塩基性カルシウム化合物が、炭酸カルシウム及び/又はケイ酸カルシウムである上記項5に記載のピタバスタチン含有製剤。

【0017】

7. 塩基性カルシウム化合物が、炭酸カルシウムである上記項5に記載のピタバスタチン含有製剤。

【0018】

8. 塩基性添加剤の含有量が、ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩100重量部に対して、10~1000重量部程度である上記項1~7のいずれかに記載のピタバスタチン含有製剤。

50

【 0 0 1 9 】

9 . 水溶液又は水分散液にしたときのp Hが8 . 4 ~ 9 . 9 程度である上記項1 ~ 8 のいずれかに記載のピタバスタチン含有製剤。

【 0 0 2 0 】

1 0 . ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩に、塩基性マグネシウム化合物及び塩基性カルシウム化合物からなる群より選ばれる少なくとも1種の塩基性添加剤を配合して、水溶液又は水分散液にしたときのp Hが8 を超え1 0 以下となるようにすることを特徴とするピタバスタチン含有製剤の製造方法。

【 発明の効果 】

【 0 0 2 1 】

本発明によれば、ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩に、塩基性マグネシウム化合物及び塩基性カルシウム化合物の少なくとも1種の塩基性添加剤を配合して、水溶液又は分散液にしたときのp Hが8 を超え1 0 以下となるようにしたことによって、以下の如き顕著な効果を得ることができる。

【 0 0 2 2 】

(1) ピタバスタチン製剤中のピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩のラクトン体の生成が有効に抑制され、安定化されており、しかも色調変化も殆ど無いピタバスタチン含有製剤が得られる。

【 0 0 2 3 】

(2) 得られるピタバスタチン含有製剤は、ラクトン体の生成が抑制され、安定化されており、又色調の変化が殆ど無いため、ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩の薬効の低下や安全性が損なわれることを、長期間に渡って防止できる。

【 0 0 2 4 】

(3) ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩に、塩基性マグネシウム化合物及び塩基性カルシウム化合物からなる群より選ばれる少なくとも1種の塩基性添加剤を配合して、水溶液又は水分散液にしたときのp Hが8 を超え1 0 以下であるようにするという簡便な方法で、安定化されたピタバスタチン含有製剤を容易に調製できる。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 5 】

ピタバスタチン含有製剤

本発明のピタバスタチン含有製剤は、ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩と塩基性マグネシウム化合物及び塩基性カルシウム化合物からなる群より選ばれる少なくとも1種の塩基性添加剤とを含有すること、及びその水溶液又は水分散液にしたときのp Hが8 を超え1 0 以下であることを特徴とし、これによって、ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩が安定化され、しかも製剤の色調変化が抑制されているものである。ここでいうp Hとは、ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩を含有する固形製剤を採取し、精製水を加えて、5 重量%の水溶液又は水分散液としたときに測定したp H値である。水溶液又は水分散液にしたときのp Hが8 以下では、貯蔵中にラクトン体の生成が多くなる傾向にあり、又1 0 を超えると、貯蔵中に製剤の色調変化が起こり易くなる傾向にあるので、いずれも好ましくない。水溶液又は水分散液にしたときのp Hは、8 . 4 ~ 9 . 9 程度であるのが好ましい。

【 0 0 2 6 】

本発明のピタバスタチン含有製剤は、ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩と、塩基性マグネシウム化合物及び塩基性カルシウム化合物からなる群より選ばれる少なくとも1種の特定の塩基性添加剤と、製薬分野において通常使用される薬理的に許容される各種添加剤、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤等を、混合し、含有する製剤である。

【 0 0 2 7 】

ピタバスタチン含有製剤としては、素錠、コーティング錠、徐放錠、口腔内崩壊錠、チュアブル錠等の錠剤；顆粒剤；粉末剤等が好ましいものとして、包含される。

【 0 0 2 8 】

ピタバスタチン

ピタバスタチンは、本発明製剤の薬効成分であり、化学名がビス{(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテノエート}である。ピタバスタチンは、前記の通り、HMG-CoA還元酵素(3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A)の阻害活性を有している。

【0029】

ピタバスタチンの薬理的に許容される塩としては、カルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等を用いることができるが、特にカルシウム塩を用いるのが好ましい。

10

【0030】

特定の塩基性添加剤

本発明のピタバスタチン含有製剤は、塩基性マグネシウム化合物及び塩基性カルシウム化合物からなる群より選ばれる少なくとも1種の塩基性添加剤を含有することが必要である。塩基性マグネシウム化合物としては、例えば、ケイ酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等を挙げることができる。また、塩基性カルシウム化合物としては、例えば、ケイ酸カルシウム、炭酸カルシウム等を挙げることができ、炭酸カルシウムが好ましい。炭酸カルシウムとしては、沈降炭酸カルシウムを用いることもできる。

【0031】

塩基性添加剤の含有量は、ピタバスタチン含有製剤を、水溶液又は水分散液にしたときのpHが8を超え10以下となる量であり、これによって、貯蔵中のラクトン体生成の抑制及び製剤の色調変化の抑制ができる。塩基性添加剤の含有量は、具体的には、ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩100重量部に対して、10~1000重量部程度であるのが好ましい。

20

【0032】

添加剤

ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩及び上記特定の塩基性添加剤は、通常、賦形剤、崩壊剤及び結合剤の少なくとも1種の薬理的に許容可能な添加剤と組み合わせて用いられる。

30

【0033】

賦形剤としては、例えば、結晶セルロース、トウモロコシデンプンなどのデンプン類；乳糖、粉糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、タルク、キシリトール、ソルビトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

【0034】

崩壊剤としては、例えば、結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、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、クロスカルメロースナトリウム、架橋化ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン類などが挙げられる。これらの崩壊剤は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

40

【0035】

結合剤としては、慣用の結合剤、例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒプロメロース、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、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、化デンプン、ポリビニルアルコールなどが挙げられる。これらの結合剤は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

【0036】

これらの賦形剤、崩壊剤及び結合剤の少なくとも1種の添加剤の割合は、ピタバスタチ

50

ン又はその薬理的に許容できる塩100重量部に対して、100~12000重量部程度の範囲から選択でき、通常、300~10000重量部程度であるのが好ましく、500~8000重量部程度であるのがより好ましい。

【0037】

ピタバスタチン含有製剤には、賦形剤、崩壊剤、結合剤などの薬理的に許容可能な添加剤の他に、さらに、薬理的に許容可能な慣用の他の添加剤、例えば、滑沢剤、流動化剤、帯電防止剤、界面活性剤、矯味剤、湿潤剤、充填剤、増量剤、吸着剤、保存剤（例えば防腐剤など）、緩衝剤、崩壊延長剤、着色剤などを加えてもよい。

【0038】

上記滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、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、ショ糖脂肪酸エステル、L-ロイシンなどを挙げるができる。帯電防止剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸などを挙げるができる。界面活性剤としては、例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体などの非イオン系界面活性剤などを挙げるができる。矯味剤としては、例えば、ショ糖、乳糖、マンニトール、キシリトール、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、ステビオシド、スクラロース、アセスルファムカリウム、タウマチン、エリスリトールなどの甘味剤；香料などを挙げるができる。湿潤剤としては、例えば、ポリエチレングリコール（マクロゴール）、グリセリン、プロピレングリコールなどを挙げるができる。

【0039】

これら慣用の他の添加剤は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。これらの成分は、特に、最終製剤中の含量に制限はない。

【0040】

ピタバスタチン含有製剤の製造方法

本発明のピタバスタチン含有製剤の製造方法は、ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩に、塩基性マグネシウム化合物及び塩基性カルシウム化合物からなる群より選ばれた1種又は2種以上の塩基性添加剤を配合して、水溶液又は水分散液にしたときのpHが8を超え10以下となるようにすることを特徴とする。水溶液又は水分散液にしたときのpHは、8.4~9.9程度となるようにするのが好ましい。

【0041】

塩基性添加剤の配合量は、前記の通り、得られるピタバスタチン含有製剤の水溶液又は水分散液のpHが8を超え10以下となる量である。塩基性添加剤の含有量は、具体的には、ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩100重量部に対して、10~1000重量部程度であるのが好ましい。

【0042】

ピタバスタチン又はその塩及び塩基性添加剤を含有する製剤が錠剤である場合、該錠剤は、薬学分野において公知の方法に従って、製造することができる。例えば、ピタバスタチン又はその塩と、特定の塩基性添加剤と、賦形剤、崩壊剤、結合剤等の添加剤とを、通常使用される溶媒を用いて、混合、造粒、乾燥、整粒、打錠等の各操作を、当該分野で周知の方法に従って行うことによって、錠剤を製造できる。整粒後打錠前に、崩壊剤、滑沢剤等を混合してもよい。これらの操作の内、造粒操作は、例えば、攪拌造粒機、流動層造粒機、ブラベンダー、双軸造粒機等の装置を使用して行えばよい。また、打錠は、市販の打錠機を使用して、行うことができる。錠剤以外の製剤、例えば、顆粒剤、粉末剤等も、薬学分野において公知の方法に従って、製造することができる。

【0043】

本発明のピタバスタチン含有錠剤の製造において、素錠又は造粒後の素顆粒等に、コーティングを施してもよい。コーティングをする場合は、フィルムコーティング機、流動層造粒機等の手段により実施するのが好ましい。コーティングには、例えば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビ

10

20

30

40

50

ニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒプロメロースフタル酸エステル、酢酸フタル酸セルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーLD、メタクリル酸コポリマーS、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、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、白糖等の当該分野で周知のコーティング剤を用いることができる。

【0044】

本発明のピタバスタチン含有製剤を使用する場合、ヒトに、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症等の疾患の治療の有効量を投与すればよい。患者の年齢、体重、症状、性別などにより投与量は変わりうるが、通常、1日当たり、1回または必要に応じて数回に分けて、ピタバスタチン又はその薬理的に許容される塩として、例えば0.5～50mg程度を経口的に投与することができる。

10

【0045】

本発明のピタバスタチン含有製剤は、安定性が高く、例えば、60～60%RH、非包装開放条件下で7日間保存後に、ラクトン体の生成は非常に少なく、又製剤の色調変化は殆ど見られない。

【0046】

本発明のピタバスタチン含有製剤は、PTP包装またはボトル包装（例：プラスチック瓶、ガラス瓶、アルミニウム缶）されていてもよい。また、それらの包装された製剤は、さらにピロー包装等の二次包装されていてもよい。包装中には脱臭剤、乾燥剤、脱酸素剤等を同封しても良い。

20

【実施例】

【0047】

以下、実施例及び比較例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら制限されるものではない。

【0048】

実施例1

ピタバスタチンカルシウム塩1.0g、乳糖水和物66.4g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース8.0g及び水酸化マグネシウム2.4gを、乳鉢にて混合後、ヒプロメロース水溶液（固形分1.4g）を添加し、湿式練合法により造粒を行った。得られた造粒物を、乾燥、整粒して、整粒物を得た。得られた整粒物に、ステアリン酸マグネシウム0.8gを加えて混合した。得られた混合物を、6R面杵を用いて、単発打錠機にて、1錠重量80mg、厚さ2.8mmとなるように、打錠した。かくして、本発明のピタバスタチン含有錠剤を得た。

30

【0049】

素錠1錠当たりの処方は、次の通りである。

ピタバスタチンカルシウム塩	1.0mg
乳糖水和物	66.4mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.0mg
水酸化マグネシウム	2.4mg
ヒプロメロース	1.4mg
ステアリン酸マグネシウム	0.8mg

40

【0050】

実施例2～7

実施例1において、水酸化マグネシウム2.4gに代えて、炭酸マグネシウム2.4g（実施例2）、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム2.4g（実施例3）、炭酸カルシウム2.4g（実施例4）、沈降炭酸カルシウム2.4g（実施例5）、ケイ酸マグネシウム2.4g（実施例6）又はケイ酸カルシウム2.4g（実施例7）を用いた以外は、実施例1と同様にして、それぞれ、1錠重量80mg、厚さ2.8mmの本発明ピタバスタチン含有錠剤を得た。

50

【 0 0 5 1 】

比較例 1 ~ 7

実施例 1 において、水酸化マグネシウム 2 . 4 g に代えて、酸化マグネシウム 2 . 4 g (比較例 1)、酸化カルシウム 2 . 4 g (比較例 2)、塩化カルシウム 2 . 4 g (比較例 3)、硫酸マグネシウム 2 . 4 g (比較例 4)、硫酸ナトリウム 2 . 4 g (比較例 5)、リン酸水素二ナトリウム 2 . 4 g (比較例 6) 又はリン酸三ナトリウム 2 . 4 g (比較例 7) を用いた以外は、実施例 1 と同様にして、それぞれ、1錠重量 80 mg、厚さ 2 . 8 mm の比較用ピタバスタチン含有錠剤を得た。

【 0 0 5 2 】

上記実施例 1 ~ 7 及び比較例 1 ~ 7 で得た各錠剤について、その水分散液の pH を測定し、安定性試験を行った。pH 測定方法及び安定性試験方法は、以下の通りである。

10

【 0 0 5 3 】

pH 測定方法

ピタバスタチン含有錠剤 2 錠を、精製水 3 . 2 mL に加え振り混ぜ、該錠剤の 5 重量 % 水分散液を得た。この水分散液の pH を、pH メーターにて測定した。

【 0 0 5 4 】

安定性試験方法

安定性試験は、ピタバスタチン含有錠剤を、60 60 % RH、非包装開放条件下で 7 日間保存することによって行った。試験終了後、ラクトン体の生成量を、HPLC により測定した。また、試験開始時及び試験後の錠剤について、目視により、色調の変化を観察した。

20

【 0 0 5 5 】

ラクトン体の生成量は、HPLC 測定結果より、ピタバスタチンのピーク面積に対するラクトン体のピーク面積の比率 (%) を算出した。HPLC 測定法は、以下の通りである。

【 0 0 5 6 】

HPLC 測定法

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：245 nm)

カラム：オクチルシリル化シリカゲル

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相：0 . 05 mol / L 酢酸アンモニウム試液である移動相 A と、メタノール・アセトニトリル・テトラヒドロフランからなる移動相 B との混合液

流量：1 . 25 mL / min

30

【 0 0 5 7 】

表 1 に、実施例 1 ~ 7 及び比較例 1 ~ 7 の塩基性添加剤の種類、錠剤の水分散液 pH、及び安定性試験結果 (ラクトン体の生成量及び色調変化) を示す。

【 0 0 5 8 】

【表 1】

	塩基性添加剤	pH	ラクトン体の生成量 (%)	色調変化
実施例 1	水酸化マグネシウム	9.84	0.21	変化なし
実施例 2	炭酸マグネシウム	9.77	0.28	変化なし
実施例 3	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	8.55	0.36	変化なし
実施例 4	炭酸カルシウム	8.52	0.43	変化なし
実施例 5	沈降炭酸カルシウム	8.99	0.45	変化なし
実施例 6	ケイ酸マグネシウム	9.13	0.46	変化なし
実施例 7	ケイ酸カルシウム	9.69	0.11	薄い褐色に変化
比較例 1	酸化マグネシウム	10.76	0.03	黄色に変化
比較例 2	酸化カルシウム	11.58	0.36	濃い褐色に変化
比較例 3	塩化カルシウム	6.57	1.14	変化なし
比較例 4	硫酸マグネシウム	7.12	1.48	変化なし
比較例 5	硫酸ナトリウム	7.09	3.92	変化なし
比較例 6	リン酸水素二ナトリウム	8.45	8.08	変化なし
比較例 7	リン酸三ナトリウム	10.22	3.52	淡黄色に変化

10

20

【0059】

表 1 より、ピタバスタチン含有製剤が、塩基性マグネシウム化合物及び塩基性カルシウム化合物からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の塩基性添加剤を含有し、且つ水分散液にしたときの pH が 8 を超え 10 以下であることによって、ラクトン体生成が非常に少なく、又色調変化も認められないことが明らかである（実施例 1～6）。これに対して、塩基性ナトリウム化合物を添加剤として含有する場合は pH 8 を超えていたとしてもラクトン体の生成量が非常に多くなる（比較例 6 及び 7）。また、水分散液にしたときの pH が 8 以下である場合は、ラクトン体の生成が多くなり（比較例 3～5）、pH が 10 を超える場合には色調変化が認められる（比較例 1、2 及び 7）。尚、塩基性カルシウム化合物においては、ケイ酸カルシウムを添加剤として含有する場合（実施例 7）は若干の色調変化が認められるため、炭酸カルシウムを用いることがより望ましい（実施例 4 及び 5）。

30

【産業上の利用可能性】

【0060】

本発明のピタバスタチン含有製剤は、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症等の患者の治療に有用であり、本発明は、製薬分野において有効に利用される。

40

フロントページの続き

(72)発明者 岡村 康史

日本国大阪府大阪市淀川区宮原5丁目2番30号 沢井製薬株式会社内

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 国際公開第2010/098482(WO, A1)

特表平11-503763(JP, A)

特表2002-532409(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS(STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDreamIII)