

(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2004-10501

(P2004-10501A)

(43) 公開日 平成16年1月15日(2004.1.15)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/365	A 6 1 K 31/365	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 31/366	A 6 1 K 31/366	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 11 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-162580 (P2002-162580)	(71) 出願人	000209049
(22) 出願日	平成14年6月4日 (2002.6.4)		沢井製薬株式会社
			大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号
		(74) 代理人	100090686
			弁理士 鎌田 充生
		(72) 発明者	菊岡 広晃
			兵庫県宝塚市清荒神1-5-14-103
		Fターム(参考)	4C076 AA36 BB01 CC21 DD22 DD37
			DD41 DD66 DD67 EE38 FF04
			FF36 FF37 FF63 FF65 GG05
			GG08 GG12 GG14
			4C086 BA17 MA03 MA05 MA35 MA52
			NA03 ZC20 ZC33 ZC41

(54) 【発明の名称】 固形製剤及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】ラクトン環を有する薬理活性成分を長期間に亘り、安定化できる固形製剤及びその製造方法を提供することにある。

【解決手段】ラクトン環を有する薬理活性成分と賦形剤と安定化剤とを含む製剤であって、賦形剤が非セルロース系賦形剤で構成され、かつクロスポビドンを実質的に含有しない固形製剤を調製する。前記製剤において、ラクトン環を有する薬理活性成分はシンバスタチンやロバスタチンなどで構成されている。前記薬理活性成分の粒径は、累積粒度分布において、50%粒径3.5µm以上、かつ90%粒径20µm以下であってもよい。前記賦形剤は、糖類やデンプン類などで構成されていてもよい。前記安定化剤は有機酸で構成されていてもよい。前記製剤には、さらに、抗酸化剤などが含まれていてもよい。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ラクトン環を有する薬理活性成分と賦形剤と安定化剤とを含む製剤であって、賦形剤が非セルロース系賦形剤で構成され、かつクロスポビドンを実質的に含有しない固形製剤。

【請求項 2】

イオン性官能基を有する高分子化合物を実質的に含まず、非イオン性結合剤を含有する請求項 1 記載の製剤。

【請求項 3】

ラクトン環を有する薬理活性成分が、シンバスタチン及びロバスタチンから選択された少なくとも一種で構成されている請求項 1 記載の製剤。

10

【請求項 4】

ラクトン環を有する薬理活性成分の粒径が、累積粒度分布において、50% 粒径 3.5 μm 以上、かつ 90% 粒径 20 μm 以下である請求項 1 記載の製剤。

【請求項 5】

賦形剤が、糖類及びデンプン類から選択された少なくとも一種で構成され、安定化剤が有機酸で構成されている請求項 1 記載の製剤。

【請求項 6】

さらに、抗酸化剤を含有する請求項 1 記載の製剤。

【請求項 7】

ラクトン環を有する薬理活性成分 100 重量部に対して、賦形剤 50 ~ 10000 重量部、安定化剤 1 ~ 50 重量部の割合で含有し、かつ賦形剤 100 重量部に対して、安定化剤 0.001 ~ 50 重量部の割合で含有する請求項 1 記載の製剤。

20

【請求項 8】

シンバスタチン、糖類及びデンプン類から選択された少なくとも一種の賦形剤、非イオン性結合剤、有機酸及び抗酸化剤で構成された製剤であって、シンバスタチン 100 重量部に対して、賦形剤 100 ~ 5000 重量部、有機酸 0.01 ~ 30 重量部、非イオン性結合剤 10 ~ 80 重量部の割合で含有する固形製剤。

【請求項 9】

ラクトン環を有する薬理活性成分、非セルロース系賦形剤、及び安定化剤を含み、クロスポビドンを実質的に含有しない組成物を造粒して固形製剤を製造する方法。

30

【請求項 10】

結晶セルロース及びクロスポビドンを実質的に用いることなく、非セルロース系賦形剤及び安定化剤を用いて固形製剤を調製することにより、ラクトン環を有する薬理活性成分の安定性を改善する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、高脂血症や家族性高コレステロール血症などの治療に有用なラクトン環を有する薬理活性成分を含む製剤及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

シンバスタチンやロバスタチンなどのラクトン環含有薬理活性成分は、コレステロール合成系の律速酵素である HMG (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル) - CoA 還元酵素を特異的かつ拮抗的に阻害し、肝臓の LDL 受容体活性を増強させることによって、血清総コレステロールを速やかにかつ強力に低下させる作用を有する。従って、前記薬理活性成分は、高脂血症や家族性高コレステロール血症などの疾病に対する経口投与製剤として有用である。

【0003】

経口投与製剤としては、通常、賦形剤、結合剤、崩壊剤などを造粒して打錠した錠剤や顆粒剤などの固形製剤として調製される。しかし、ラクトン環を有する化合物は、温度、湿

40

50

度、光などの作用によって分解されるため、このような固形製剤中においても安定性が低く、特に、高温及び高湿における非包装状態では安定性が低下する。

【0004】

このようなラクトン環を有する活性成分のうち、シンバスタチンについて、各種賦形剤との物理化学的相溶性に関する報告が行われている (Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ., : Vol 38. No. 1. (2000), p. 21-32)。この文献では、シンバスタチンは、ポリエチレングリコール、トウモロコシデンプン、セルロースアセテート・フタレート、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラクトースとは相互作用(反応)し、ポリビニルピロリドン、クロスカルメロース、結晶セルロースとは相溶性に優れると記載されている。

10

【0005】

一方、3rd CENTRAL EUROPEAN SYMPOSIUM ON PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY (Farm Vestn 1999; 50) には、プラバスタチンナトリウムと各種賦形剤との相溶性に関する報告が行われている。この文献では、プラバスタチンナトリウムは、ラクトース、ヒドロキシプロピルセルロース、クエン酸ナトリウム水和物などに対しては安定であり、微結晶セルロース、クロスカルメロース、ステアリン酸マグネシウムなどによっても僅かな崩壊を示すのみであるが、リン酸水素ナトリウムの水和物に対しては非常に不安定でラクトン環が形成され易いと記載されている。

【0006】

特表平7-508280号公報には、微晶質セルロースを用いずに、荷電樹脂として、ポリアクリル酸ナトリウムなどのアクリル酸系樹脂などを用いて、シンバスタチンやロバスタチンなどの薬剤を球状多粒子に製造する方法が開示されている。この文献には、シンバスタチン8.7重量%、リン酸二ナトリウム7重量%、リン酸モノナトリウム1.7重量%、ドデシル硫酸ナトリウム21.7重量%、塩化ナトリウム17.4重量%、ポリビニルピロリドン(商品名:Povidone 29-32K)8.7重量%、メタクリル酸ジビニルベンゼン共重合体34.8重量%及びブチル化ヒドロキシアニソール0.0002重量%を含む粒子や、メタクリル酸ジビニルベンゼン共重合体35重量%、クエン酸25重量%、クエン酸三ナトリウム25重量%、ポリビニルピロリドン(商品名:Povidone 90K)5重量%及びロバスタチン10重量%を含む粒子などが記載されている。

20

30

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の目的は、ラクトン環を有する薬理活性成分を長期間に亘り安定化できる固形製剤及びその製造方法を提供することにある。

【0008】

本発明の他の目的は、高温及び高湿度などの過酷な条件下においても、長期間に亘り、ラクトン環を有する薬理活性成分の分解を抑制して安定化できる固形製剤及びその製造方法を提供することにある。

【0009】

本発明のさらに他の目的は、溶出性にも優れる固形製剤及びその製造方法を提供することにある。

40

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、前記目的を達成するため鋭意検討した結果、クロスポビドンを用いることなく、非セルロース系賦形剤及び安定化剤を用いて固形製剤を調製すると、ラクトン環を含有する薬理活性成分を安定化できることを見出し、本発明を完成した。

【0011】

すなわち、本発明の固形製剤は、ラクトン環を有する薬理活性成分と賦形剤と安定化剤とを含む製剤であって、賦形剤が非セルロース系賦形剤で構成され、かつクロスポビドンを

50

実質的に含有しない。また、前記製剤は、イオン性官能基を有する高分子化合物を実質的に含まず、非イオン性結合剤を含有してもよい。前記製剤において、ラクトン環を有する薬理活性成分はシンバスタチンやロバスタチンなどで構成されている。前記薬理活性成分の粒径は、累積粒度分布において、50%粒径(メジアン径)3.5 μ m以上、かつ90%粒径20 μ m以下であってもよい。前記製剤において、賦形剤が糖類やデンプン類などで構成され、安定化剤が有機酸で構成されていてもよい。前記製剤には、さらに、抗酸化剤などが含まれていてもよい。前記製剤を構成する成分の割合は、例えば、前記薬理活性成分100重量部に対して、賦形剤50~10000重量部(特に100~5000重量部)程度、安定化剤1~50重量部(特に3~40重量部)程度である。さらに、安定化剤の割合は、賦形剤100重量部に対して、0.001~50重量部(特に0.01~30重量部)程度である。

10

【0012】

本発明には、ラクトン環を有する薬理活性成分、非セルロース系賦形剤、及び安定化剤を含み、クロスポビドンを実質的に含有しない組成物を造粒して固形製剤を製造する方法も含まれる。

【0013】

また、本発明には、結晶セルロース及びクロスポビドンを実質的に用いることなく、非セルロース系賦形剤及び安定化剤を用いて固形製剤を調製することにより、ラクトン環を有する薬理活性成分の安定性を改善する方法も含まれる。

【0014】

20

【発明の実施の形態】

本発明の固形製剤には、ラクトン環を有する薬理活性成分と賦形剤と安定化剤とが含まれている。本発明の固形製剤には、さらに抗酸化剤が含まれていてもよい。

【0015】

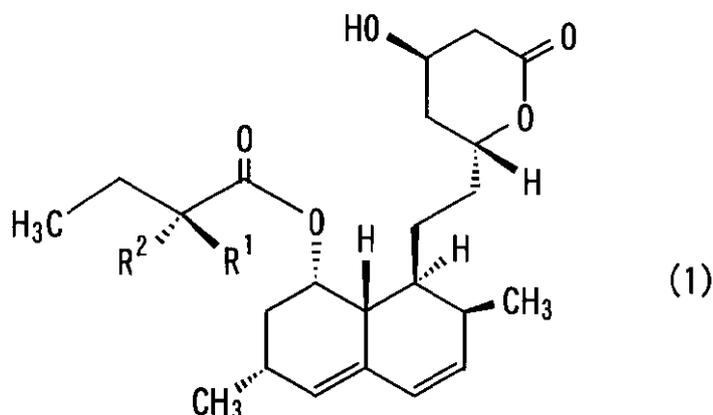
[ラクトン環を有する薬理活性成分]

ラクトン環を有する薬理活性成分としては、ラクトン環を有する限り特に制限されず、例えば、シンバスタチンやロバスタチンなどのラクトン環を有するスタチン類などが例示できる。シンバスタチン又はロバスタチンは、下記式(1)で表される。

【0016】

【化1】

30



40

【0017】

(式中、R¹はメチル基を示し、R²はメチル基又は水素原子を示す)

前記式(1)において、R¹及びR²がメチル基である化合物がシンバスタチンで、R¹がメチル基でR²が水素原子である化合物がロバスタチンである。シンバスタチン及びロバスタチンは、HMG-CoA還元酵素阻害剤で、高脂血症や家族性高コレステロール血症などの疾病に対する経口投与製剤として用いられている。

【0018】

ラクトン環を有する薬理活性成分の粒子径は、製剤化が可能である限り特に制限されず、

50

累積粒度分布における50%粒径が3.5 μ m以上[好ましくは3.7 μ m以上(例えば、3.7~9 μ m)、さらに好ましくは4 μ m以上(例えば、4~7 μ m)]であり、かつ90%粒径が20 μ m以下[好ましくは15 μ m以下(例えば、7~15 μ m)、さらに好ましくは10 μ m以下(例えば、8~10 μ m)]程度であるのが好ましい。薬理活性成分の粒径がこの範囲にあると、製剤の溶出性が適度な範囲となり、薬理活性が体内で効果的に発現する。

【0019】

ラクトン環を有する薬理活性成分の含有量は、製剤に対して、0.1~50重量%、好ましくは0.5~30重量%、さらに好ましくは1~20重量%(特に3~10重量%)程度である。

10

【0020】

[賦形剤]

賦形剤は非セルロース系賦形剤で構成されている。賦形剤としては、例えば、糖類やデンプン類、タルク、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどが例示できる。

【0021】

糖類としては、例えば、単糖類(アラビノース、キシロース、ブドウ糖、果糖、ガラクトース、マンノース、ソルボースなど)、オリゴ糖類[ショ糖(例えば、白糖や精製白糖、粉糖、グラニュー糖など)、乳糖、麦芽糖、還元麦芽糖、イソマルトースなど]、糖アルコール(キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、マンニトールなど)などが挙げられる。これらの糖類は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。これらの糖類のうち、通常、ブドウ糖や果糖などの単糖類、白糖、乳糖、還元麦芽糖などのオリゴ糖類、マンニトールやソルビトールなどの糖アルコールが使用される。

20

【0022】

デンプン類としては、例えば、デンプン(トウモロコシデンプン、小麦デンプン、馬鈴薯デンプン、米デンプン、甘藷デンプンなど)などが挙げられる。これらのデンプン類のうち、通常、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、馬鈴薯デンプンなどのデンプンが使用される。

【0023】

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。これらの賦形剤のうち、糖類又はデンプン類が好ましく、例えば、乳糖などの糖類と、トウモロコシデンプンなどのデンプン類とを組み合わせる用いてもよい。糖類とデンプン類とを組み合わせる場合は、両者の割合(重量比)は、糖類/デンプン類=99/1~50/50、好ましくは95/5~60/40、さらに好ましくは90/10~70/30程度である。

30

【0024】

賦形剤の割合は、薬理活性成分100重量部に対して、50~10000重量部、好ましくは100~5000重量部、さらに好ましくは300~3000重量部(特に500~3000重量部)程度である。

【0025】

[安定化剤]

安定化剤は、製剤のpHを酸性域に保ち、薬理活性成分のラクトン環を保護する役割を有する。安定化剤としては、無機酸(リン酸など)や有機酸などの酸成分を用いてもよいが、有機酸、特に低分子量の有機酸が好ましい。

40

【0026】

有機酸としては、例えば、脂肪族オキシカルボン酸(グリコール酸、乳酸、オキシ酪酸、グリセリン酸などのC₂₋₆脂肪族オキシカルボン酸など)、脂肪族オキシポリカルボン酸(クエン酸、リンゴ酸、酒石酸などC₂₋₆脂肪族オキシポリカルボン酸など)、芳香族オキシカルボン酸(サリチル酸、オキシ安息香酸、没食子酸など)、脂肪族カルボン酸(酢酸、プロピオン酸などのC₂₋₁₀脂肪族飽和ポリカルボン酸など、ソルビン酸などのC₄₋₁₀脂肪族不飽和ポリカルボン酸など)、脂肪族ポリカルボン酸(シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸などのC₂₋₁₀脂肪族飽和ポリカルボン酸

50

など、マレイン酸、フマル酸などの C_{4-10} 脂肪族不飽和ポリカルボン酸など)、芳香族カルボン酸(安息香酸など)などが挙げられる。これらの有機酸は水和物であってもよい。これらの安定化剤は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

【0027】

これらの安定化剤のうち、通常、乳酸などの脂肪族オキシカルボン酸、クエン酸やリンゴ酸などの脂肪族オキシポリカルボン酸、酢酸やプロピオン酸などの脂肪族カルボン酸、マレイン酸やフマル酸などの脂肪族ポリカルボン酸などが使用され、特に、クエン酸やクエン酸水和物などの脂肪族オキシカルボン酸が好ましく使用される。

【0028】

安定化剤の割合は、薬理活性成分100重量部に対して、1~50重量部、好ましくは3~40重量部、さらに好ましくは5~30重量部(特に10~30重量部)程度である。

【0029】

本発明の固形製剤において、賦形剤と安定化剤との割合(重量比)は、賦形剤100重量部に対して、安定化剤0.001~50重量部、好ましくは0.01~30重量部、さらに好ましくは0.1~10重量部(特に0.3~5重量部)である。

【0030】

[抗酸化剤]

抗酸化剤としては、慣用の抗酸化剤が使用でき、例えば、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、ジブチルヒドロキシトルエン(BHT)、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エリソルビン酸、エリソルビン酸ナトリウム、トコフェロール、没食子酸プロピル、グアヤク脂、ノルジヒドログアヤレチック酸、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ロンガリットなどが挙げられる。

【0031】

これらの抗酸化剤は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

【0032】

これらの抗酸化剤のうち、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、アスコルビン酸、特にブチルヒドロキシアニソールが好ましい。

【0033】

抗酸化剤の割合は、薬理活性成分に対して、10~5000ppm、好ましくは20~1000ppm、さらに好ましくは30~500ppm程度である。

【0034】

さらに、本発明の固形製剤には、結合剤が含まれていてもよい。

【0035】

[結合剤]

結合剤としては、慣用の結合剤が使用でき、例えば、タンパク質類(ゼラチンなど)、多糖類(アラビアゴム、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など)、加工デンプン(化デンプン、部分化デンプン、加水分解デキストリン、エステル化デンプン、エーテル化デンプンなど)、セルロース誘導体(メチルセルロース、エチルセルロースなどの C_{1-4} アルキルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロースなどのヒドロキシ C_{1-4} アルキルセルロース、カルボキシメチルセルロースなどのカルボキシ C_{1-4} アルキルセルロースなど)、ビニル系重合体(ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど)などが挙げられる。これらの結合剤のうち、非イオン性結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロースのヒドロキシ C_{1-4} アルキルセルロースや、部分化デンプンなどの加工デンプンなど)が好ましい。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】

結合剤の割合は、薬理活性成分100重量部に対して、5~100重量部、好ましくは10~80重量部、さらに好ましくは20~70重量部(特に30~50重量部)程度である。

【0037】

[他の添加剤]

前記組成物には、他の添加剤、例えば、流動化剤（例えば、軽質無水ケイ酸など）、滑沢剤（ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等）、崩壊剤（低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなど）、界面活性剤（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、及びポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤等）、脂質（例えば、炭化水素、ワックス類、高級脂肪酸とその塩、高級アルコール、脂肪酸エステル、硬化油等）、着色剤（例えば、タール色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン等）、矯味剤〔例えば、甘味剤（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、ステビオシド等）、香料等〕、湿潤剤〔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等〕、緩衝剤、吸着剤、防腐剤などの保存剤、帯電防止剤、崩壊延長剤等が含まれていてもよい。

10

【0038】

これらの添加剤は、単独で又は二種以上組み合わせ使用でき、特に最終製剤中の含量に制限はないが、例えば、薬理活性成分100重量部に対して、流動化剤1~50重量部（特に5~30重量部）、滑沢剤0.1~30重量部（特に1~20重量部）程度である。

【0039】

なお、本発明の固形製剤は、クロスポビドン（架橋化ポリビニルピロリドン、登録商標：コリドンCL）を実質的に含有しない。さらに、本発明の固形製剤は、イオン性官能基を有する高分子化合物を実質的に含有しない。このような高分子化合物には、カルボキシ基やスルホン酸基、アミノ基などの官能基を有する非糖類系高分子化合物などが含まれ、例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム（カルボキシメチルスターチンナトリウム）、クロスカルメロースナトリウムなどのイオン性崩壊剤や、ポリアクリル酸ナトリウムなどのアクリル酸系樹脂、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムなどのスルホン酸基含有樹脂などが例示できる。

20

【0040】

[固形製剤]

本発明の固形製剤は、種々の使用形態に使用することが可能であり、特に限定されないが、例えば、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、ドライシロップ剤などの経口投与に適した形態で使用できる。これらの形態のうち、錠剤、顆粒剤、細粒剤等、特に錠剤が好ましい。さらに、錠剤は、糖衣錠、ゼラチン被包錠、フィルムコーティング錠、腸溶性コーティング錠、有核錠（圧縮被包錠）、多層錠（二層又は三層錠）などであってもよい。固形製剤の平均粒子径は0.01~10mm、好ましくは0.05~5mm、さらに好ましくは0.1~3mm程度である。錠剤の平均径は、5~10mm程度である。

30

【0041】

[固形製剤の製造方法]

本発明の固形製剤は、剤型に応じた慣用の方法、例えば、薬理活性成分、賦形剤及び安定化剤を含む組成物を造粒することにより得ることができる。

40

【0042】

造粒には、慣用の造粒法、例えば、押出造粒法、転動造粒法、流動層造粒法、混合・攪拌造粒法、噴霧乾燥造粒法、振動造粒法などの湿式造粒法や、圧縮成形造粒法などの乾式造粒法が採用できる。これらの造粒法のうち、通常、押出造粒法、転動造粒法、流動層造粒法、混合・攪拌造粒法などの湿式造粒法を好ましく利用できる。例えば、錠剤の場合、例えば、薬理活性成分と、賦形剤と、必要により抗酸化剤や安定化剤、結合剤などを湿式造粒し、乾燥させた後、必要により滑沢剤や流動化剤などの添加剤を加えて打錠して得ることができる。湿式造粒における溶媒は、特に制限されないが、水及び低級アルコール（例えば、エタノールなど）から選択された少なくとも一種の溶液、安全性の面から、特に水やエタノール溶液が好ましく使用できる。

50

【0043】

このようにして得られた固形製剤は、シンバスタチンの場合、1日につき1回の投与が通常であり、その投与量は、成人（体重60kg）において、薬理活性成分換算で1日当たり5～20mg程度である。

【0044】

シンバスタチンやロバスタチンなどの薬理活性成分を含む製剤は、HMG-CoA還元酵素を阻害する作用を有するので、高脂血症や家族性高コレステロール血症などの疾病に対する経口投与製剤として有用である。また、ヒトの他、各種哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ウマ等）の治療剤としても使用できる。

【0045】

本発明では、結晶セルロース及びクロスポビドンを実質的に用いることなく、非セルロース系賦形剤及び安定化剤を用いて固形製剤を調製することにより、ラクトン環を有する薬理活性成分の安定性が改善される。

【0046】

【発明の効果】

本発明では、ラクトン環を有する薬理活性成分を含む固形製剤であっても、長期間に亘り、前記薬理活性成分を安定化できる。特に、高温及び高湿度などの過酷な条件下においても、長期間に亘り、前記薬理活性成分の分解を抑制して安定化できる。さらに、前記固形製剤は溶出性にも優れている。

【0047】

【実施例】

以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。なお、以下の例において「%」及び「部」は、重量基準である。また、固形製剤の保存試験及び溶出性試験の方法と、使用した主な成分の内容を以下に示す。

【0048】

[保存試験]

固形製剤のシンバスタチンの含有量を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した後、密栓したガラス瓶に60、60%RHの条件下で2週間及び4週間保存した後、2週間後と4週間後とのシンバスタチンの含有量をHPLCで測定した。初期のシンバスタチン含有量に対する保存後のシンバスタチン含有量の割合を、主剤含量比（重量%）として示した。

【0049】

[溶出性試験]

固形製剤におけるシンバスタチンの水溶液中での溶出率（15分後）を、溶出試験機（富山産業（株）製）を用いて、日局一般試験法・溶出試験法第2法（パドル法）に準じて測定した。

【0050】

[使用した主な成分]

（薬理活性成分）

シンバスタチン - 1：累積粒度分布における50%粒径（D50）4.02µm、90%粒径（D90）9.26µm

シンバスタチン - 2：D50（1.82µm）、D90（3.53µm）

シンバスタチン - 3：D50（3.41µm）、D90（6.82µm）

シンバスタチン - 4：D50（10µm）、D90（23.7µm）。

【0051】

（賦形剤）

乳糖：200メッシュ

トウモロコシデンプン

結晶セルロース：アピセル（旭化成（株）製）。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 2 】

(崩壊剤)

クロスボビドン：コリドンCL (BASF社製)

(安定化剤)

クエン酸一水和物

(抗酸化剤)

BHA：ブチルヒドロキシアニソール

(結合剤)

ヒドロキシプロピルセルロース：信越化学(株)製

(流動化剤)

軽質無水ケイ酸：アドソリダー101 (フロイント産業(株)製)

(滑沢剤)

ステアリン酸マグネシウム。

【 0 0 5 3 】

実施例1

微量のBHAを含有するシンバスタチン-1、乳糖、及びトウモロコシデンプンを均一に攪拌混合し、これにクエン酸一水和物及びヒドロキシプロピルセルロースを含むエタノール溶液を加えて攪拌しながら乳鉢で練合を行った後、8号篩で篩過した後、50℃で2時間乾燥した。乾燥した造粒物を整粒(22号篩)し、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムを加えて混合した後、打錠機で打錠した。各成分の割合及び保存試験の評価結果を表1に示す。

【 0 0 5 4 】

比較例1~3

表1に示す成分を用いて、実施例1と同様の方法で固形製剤を製造し、保存試験を行った。結果を表1に示す。

【 0 0 5 5 】

【表1】

表1

	実施例		比較例	
	1	1	2	3
(処方：mg)				
シンバスタチン-1	5	5	5	5
乳糖	75.5	68	70.5	70.5
トウモロコシデンプン	15	10	10	15
結晶セルロース	—	10	10	—
クロスボビドン	—	3	—	5
クエン酸一水和物	1	1	1	1
BHA	微量	微量	微量	微量
ヒドロキシプロピルセルロース	2	2	1.5	2
軽質無水ケイ酸	1	—	1	1
ステアリン酸マグネシウム	0.5	1	1	0.5
主剤含量比(重量%)	97.9	76.2	90.2	91.1
60℃・60%RH(2週間後)				
主剤含量比(重量%)	95.6	—	88.2	83.4
60℃・60%RH(4週間後)				

【 0 0 5 6 】

表の結果から明らかなように、実施例の製剤は、4週間経過しても安定性に優れている。

なお、実施例 1 で得られた固形製剤の溶出性試験を行ったところ、実施例 1 の溶出率は 26.7% である。

【0057】

実施例 2

シンバスタチン - 1 の代わりにシンバスタチン - 2 を用いる以外は実施例 1 と同様にして固形製剤を製造し、溶出性試験を行ったところ、15 分後の溶出率は 33% であった。

【0058】

実施例 3

シンバスタチン - 1 の代わりにシンバスタチン - 3 を用いる以外は実施例 1 と同様にして固形製剤を製造し、溶出性試験を行ったところ、15 分後の溶出率は 33.6% であった 10

。【0059】

実施例 4

シンバスタチン - 1 の代わりにシンバスタチン - 4 を用いる以外は実施例 1 と同様にして固形製剤を製造し、溶出性試験を行ったところ、15 分後の溶出率は 20% であった。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 K 47/36

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 43/00

F I

A 6 1 K 47/36

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 43/00 1 1 1

テーマコード(参考)