

(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2004-250382

(P2004-250382A)

(43) 公開日 平成16年9月9日(2004.9.9)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/22	A 6 1 K 31/22	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 9 頁)		

(21) 出願番号	特願2003-42957 (P2003-42957)	(71) 出願人	000209049 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
(22) 出願日	平成15年2月20日 (2003.2.20)	(74) 代理人	100095832 弁理士 細田 芳徳
		(72) 発明者	保坂 昌一 大阪府堺市鳳東町3丁294-2
		(72) 発明者	小林 泰輔 大阪府寝屋川市三井ヶ丘5-6 105-310
		Fターム(参考)	4C076 AA31 AA36 BB01 CC11 DD27 DD29 DD41 DD67A EE32 FF57 FF63 4C206 AA01 AA02 DB03 DB56 MA01 MA04 MA72 NA03 ZC20 ZC33

(54) 【発明の名称】 プラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤の包装体

(57) 【要約】

【課題】長期間保存してもプラバスタチンナトリウムの安定性に優れた包装体であるプラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤の包装体、該固形製剤の包装体の製造方法、および該固形製剤の安定化方法を提供すること。

【解決手段】内部雰囲気絶対湿度が5 g / k g以下である、プラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤の包装体、絶対湿度が5 g / k g以下の雰囲気中でプラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤を密封することを特徴とする、プラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤の包装体の製造方法、ならびに絶対湿度が5 g / k g以下の雰囲気中でプラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤を密封することを特徴とする、プラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤の安定化方法。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

内部雰囲気の大気湿度が 5 g / k g 以下である、プラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤の包装体。

【請求項 2】

大気湿度が 5 g / k g 以下の雰囲気中でプラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤を密封することを特徴とする、プラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤の包装体の製造方法。

【請求項 3】

大気湿度が 5 g / k g 以下の雰囲気中でプラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤を密封することを特徴とする、プラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤の安定化方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、プラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤の包装体、該固形製剤の包装体の製造方法、および該固形製剤の安定化方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

プラバスタチンナトリウムは、HMG-CoAレダクターゼ抑制剤として有用な薬剤であるが、吸湿性が高く、また酸性条件下で分解されやすく、貯蔵安定性に劣るものである。そこで、塩基性物質を安定化剤として添加することにより貯蔵安定性を増加させたプラバスタチン製剤が提案されている（例えば、特許文献1参照）。

【0003】

しかしながら、たとえ安定化剤を使用したとしても、得られた製剤の貯蔵安定性は充分ではなかった。

【0004】

【特許文献1】

特開平2-6406号公報

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、長期間保存してもプラバスタチンナトリウムの安定性に優れた包装体であるプラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤の包装体、該固形製剤の包装体の製造方法、および該固形製剤の安定化方法を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】

即ち、本発明の要旨は、

〔1〕 内部雰囲気の大気湿度が 5 g / k g 以下である、プラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤の包装体、

〔2〕 大気湿度が 5 g / k g 以下の雰囲気中でプラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤を密封することを特徴とする、プラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤の包装体の製造方法、ならびに

〔3〕 大気湿度が 5 g / k g 以下の雰囲気中でプラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤を密封することを特徴とする、プラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤の安定化方法に関する。

【0007】

【発明の実施の形態】

本発明の包装体は、その内部雰囲気の大気湿度が 5 g / k g 以下であることに1つの大き

な特徴を有する。本発明の包装体は、その内部雰囲気中の絶対湿度が 5 g / kg 以下であることにより、プラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤におけるプラバスタチンナトリウムの貯蔵安定性が優れたものになるという、極めて顕著な効果が奏される。

【0008】

本発明の包装体の内部雰囲気中の絶対湿度は、プラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤におけるプラバスタチンナトリウムの貯蔵安定性が優れたものとなる観点から、 5 g / kg 以下であり、 3.5 g / kg 以下が好ましく、 1.0 g / kg 以下がより好ましい。

【0009】

ここで、絶対湿度とは、その空気 1 kg における水分含量のことをいう。絶対湿度の測定方法としては、温度と相対湿度とを測定して飽和水蒸気圧を算出し、次いで空気 1 kg における水分含量を算出する方法が挙げられる。 10

【0010】

なお、絶対湿度は、温度と相対湿度の組み合わせによって決まり、絶対湿度が 5 g / kg である温度と相対湿度の組み合わせは、例えば、 25 では相対湿度 25.6% であり、 23 では相対湿度 28.8% であり、 20 では相対湿度 34.6% である。

【0011】

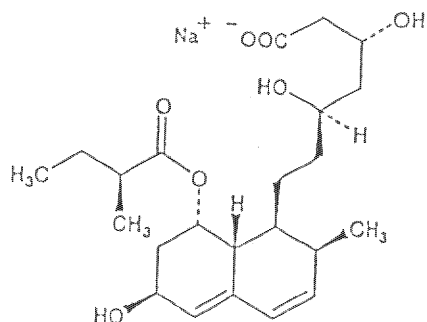
本発明の包装体としては、固形製剤を密封されうるものであればよく、例えば、アルミ包装体、ガラス瓶が挙げられる。

【0012】

本発明の包装体は、プラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤の包装体である。プラバスタチンナトリウムは、式(I)： 20

【0013】

【化1】



30

【0014】

で表される化合物である。

【0015】

固形製剤におけるプラバスタチンナトリウムの含有量は、一投与単位あたり $5 \sim 10 \text{ mg}$ が好ましい。 40

【0016】

固形製剤におけるプラバスタチンナトリウム以外の成分としては、例えば、医薬組成物に一般に使用される各種の安定化剤、賦形剤、崩壊剤、着色剤および滑沢剤等が挙げられ、これらに限定されない。

【0017】

安定化剤としては、一般に安定化剤として用いられるものが挙げられる。なかでも、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミニウムマグネシウムが好ましい。

【0018】

50

賦形剤としては、一般に賦形剤として用いられるものが挙げられる。なかでも、乳糖、ショ糖等の糖類、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン等のデンプン類、ヒドロキシプロピルセルロース等が好ましい。

【0019】

崩壊剤としては、一般に崩壊剤として用いられるものが挙げられる。なかでも、クロスカルメロスナトリウム、カルメロスカルシウム、カルメロスナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン等が好ましい。

【0020】

着色剤としては、例えば、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、食用黄色4号アルミニウムレーキ、青色2号アルミニウムレーキ等が挙げられる。 10

【0021】

滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸カルシウム、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。

【0022】

プラスタチンナトリウムを含有する固形製剤の形態としては、例えば、錠剤、細粒剤、顆粒剤、口腔内崩壊錠等が挙げられる。

【0023】

プラスタチンナトリウムを含有する固形製剤は、公知の方法により得ることができる。例えば、プラスタチンナトリウムおよび各種任意成分を混合した後、混練する。次いで、得られた混練物を整粒した後、乾燥させる。次いで、得られた粒子を錠剤とすることによりプラスタチンナトリウムを含有する固形製剤を得ることができる。あるいは、主剤および各種任意成分を混合した後、直接打錠することによっても錠剤を得ることができる。 20

【0024】

絶対湿度が5g/kg以下の雰囲気には調節する方法としては、水分除去装置により乾燥させた空気を製造場所に導入する方法、製造場所に除湿機を設置する方法等が挙げられる。また、簡便には、包装体内部に製剤とともに乾燥剤を封入することによっても絶対湿度を5g/kg以下の雰囲気には調節することができる。

【0025】

固形製剤を密封する方法としては、アルミ包装体、ガラス瓶等が挙げられる。 30

【0026】

本発明の包装体は、絶対湿度が5g/kg以下の雰囲気中でプラスタチンナトリウムを含有する固形製剤を密封することにより製造することができ、かかる製造方法により、プラスタチンナトリウムを含有する固形製剤を安定化させることができる。かくして得られるプラスタチンナトリウムを含有する固形製剤の包装体は、その内部雰囲気の絶対湿度が5g/kg以下であり、長期間貯蔵してもプラスタチンナトリウムの分解物の量が少なく、貯蔵安定性に優れるという、格別顕著に優れた効果を奏するものである。

【0027】

【実施例】

以下、実施例および比較例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例等によりなんら限定されるものではない。 40

【0028】

製造例1(プラスタチンナトリウム10mg錠)

乳糖90.0g、三二酸化鉄0.2gおよび黄色三二酸化鉄0.1gを粉碎機を用いて混合粉碎した。湿式練合機を用いて、上記粉碎物、プラスタチンナトリウム100.0g、乳糖500.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース300.0gおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウム80.0gを混合し、5重量%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液400.0gを加えて混練した。棚式乾燥機にて乾燥し、整粒機を用いて整粒した。得られた粒子にステアリン酸マグネシウム10.0gを加え、V型混合機にて混合し 50

、次いでロータリー式打錠機にて打錠を行い、1錠当たり10.0mgのプラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤を得た。

【0029】

製造例2（プラバスタチンナトリウム5mg錠）

品川ミキサーを用いて、プラバスタチンナトリウム50.0g、乳糖570.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース150.0gおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウム50.0gを混合し、5重量%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液400.0gを加えて混練した。棚式乾燥機にて乾燥し、整粒機を用いて整粒した。得られた粒子にステアリン酸マグネシウム10.0gを加え、V型混合機にて混合し、次いでロータリー式打錠機にて打錠を行い、1錠当たり5.0mgのプラバスタチンナトリウムを含有する固形製剤を得た。

10

【0030】

製造例1および製造例2で得られた固形製剤の1錠当たりに含まれる各成分の量を表1に示す。

【0031】

【表1】

		製造例1	製造例2
固形製剤の成分の量 (mg)	プラバスタチンナトリウム	10.0	5.0
	乳糖	59.0	57.0
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30.0	15.0
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	8.0	5.0
	三二酸化鉄	0.02	—
	黄色三二酸化鉄	0.01	—
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.0	2.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0
合計		110.0	85.0

20

30

【0032】

製造例3（プラバスタチンナトリウム5mg錠、直接打錠法）

プラバスタチンナトリウム5.0g、乳糖57.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース15.0gおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウム5.0gを混合し、ヒドロキシプロピルセルロース2.0g、ステアリン酸マグネシウム1.0gを加えて単発打錠機にて直接打錠した。

40

【0033】

製造例4（プラバスタチンナトリウム1%細粒）

乳糖90.0g、三二酸化鉄0.2gおよび黄色三二酸化鉄0.1gを粉砕機を用いて混合粉砕した。湿式練合機を用いて、上記粉砕物、プラバスタチンナトリウム10g、乳糖489.7g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース300.0gおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウム80.0gを混合し、5重量%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液400.0gを加えて混練した。得られた混練物をバスケット造粒し、その造粒物を棚式乾燥機にて乾燥後、整粒機にて整粒した。分級後、得られた粒子にステアリン酸マグネシウム10.0gを加え、混合機にて混合した。1g当たり10.0mgのプラバスタチ

50

ンナトリウムを含有する固形製剤を得た。

【0034】

実施例1～2および比較例1

製造例1で得られた固形製剤をデシケータに3日間保存し、固形製剤を絶対湿度0.39、3.50および5.67g/kgの3条件で恒湿化させた。これらの固形製剤をデシケータより取り出した後、速やかに固形製剤が密封されるようにアルミ包装することにより包装体を調製した。したがって、デシケータ内の絶対湿度を、包装体の内部雰囲気の絶対湿度とする。得られた包装体を60で1カ月間保存した後、包装体内の固形製剤に含まれるプラバスタチンナトリウムの分解物の量(%)を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。なお、プラバスタチンナトリウムの分解物の量(%)は、プラバスタチンナトリウム及びその分解物の量の合計を基準にしたときの割合として算出した。

10

【0035】

高速液体クロマトグラフィーの条件を以下に示す。

カラム：Inertsil ODS 2E100011 4.6mm×150mm

移動相：メタノール/水/酢酸/トリエチルアミン(500 : 500 : 1 : 1)

流速：1.0 ml/min

サンプル注入量：10 μl

カラム温度：40

測定波長：238 nm

【0036】

実施例1～2および比較例1の包装体の内部雰囲気の絶対湿度、および得られた結果を表2に示す。

20

【0037】

【表2】

	絶対湿度(g/kg)	分解物(%)
実施例1	0.39	2.03
実施例2	3.50	3.91
比較例1	5.67	6.61

30

【0038】

表2に示された結果より、包装体の内部雰囲気の絶対湿度が5g/kgより低い実施例1～2の包装体は、比較例1の包装体に比べて、固形製剤のプラバスタチンナトリウムの分解物の量が少なく、安定なものであることがわかる。

【0039】

実施例3～4および比較例2

製造例1で得られた固形製剤をデシケータに3日間保存し、固形製剤を絶対湿度4.88、4.89および5.50g/kgの3条件で恒湿化させた。これらの固形製剤をデシケータより取り出した後、速やかに固形製剤が密封されるようにアルミ包装することにより包装体を調製した。したがって、デシケータ内の絶対湿度を、包装体の内部雰囲気の絶対湿度とする。得られた包装体を40で1カ月、3カ月または6カ月間保存した後、包装体内の固形製剤に含まれるプラバスタチンナトリウムの分解物の量(%)を、高速液体クロマトグラフィーを用いて、前述のようにして測定した。

40

【0040】

なお、実施例3～4および比較例2の包装体の内部雰囲気の絶対湿度、および得られた結果を表3に示す。

50

【 0 0 4 1 】

【 表 3 】

	絶対湿度 (g/kg)	分解物 (%)		
		1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
実施例 3	4.88	0.62	1.08	1.55
実施例 4	4.89	0.61	1.05	1.54
比較例 2	5.50	0.78	1.41	2.06

10

【 0 0 4 2 】

表 3 に示された結果より、包装体の内部雰囲気の絶対湿度が 5 g / k g より低い実施例 3 ~ 4 の包装体は、比較例 2 の包装体に比べて、固形製剤のプラバスタチンナトリウムの分解物の量が少なく、安定なものであることがわかる。

【 0 0 4 3 】

実施例 5 ~ 7

製造例 2 で得られた固形製剤をデシケータに 3 日間保存し、固形製剤を絶対湿度 2 . 3 4、2 . 6 6、4 . 6 1 g / k g の 3 条件で恒湿化させた。これらの固形製剤をデシケータより取り出した後、速やかに固形製剤が密封されるようにアルミ包装することにより包装体を調製した。したがって、デシケータ内の絶対湿度を、包装体の内部雰囲気の絶対湿度とする。得られた包装体を 4 0 で 1 カ月、3 カ月または 6 カ月間保存した後、包装体内の固形製剤に含まれるプラバスタチンナトリウムの分解物の量 (%) を高速液体クロマトグラフィーを用いて、前述のようにして測定した。

20

【 0 0 4 4 】

なお、実施例 5 ~ 7 の包装体の内部雰囲気の絶対湿度、および得られた結果を表 4 に示す。

【 0 0 4 5 】

【 表 4 】

	絶対湿度 (g/kg)	分解物 (%)		
		1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
実施例 5	2.34	0.63	0.96	1.11
実施例 6	2.66	0.54	0.93	1.29
実施例 7	4.61	0.80	1.50	1.81

30

40

【 0 0 4 6 】

表 4 に示された結果より、包装体の内部雰囲気の絶対湿度が 5 g / k g より低い実施例 5 ~ 7 の包装体は、6 カ月間保存した後であっても固形製剤のプラバスタチンナトリウムの分解物の量が 2 % 未満であり、安定なものであることがわかる。

【 0 0 4 7 】

実施例 8 ~ 9 および比較例 3

製造例 3 で得られた固形製剤をデシケータに 3 日間保存し、固形製剤を絶対湿度 4 . 8 5、4 . 8 3 および 5 . 5 2 g / k g の 3 条件で恒湿化させた。これらの固形製剤をデシケ

50

ータより取り出した後、速やかに固形製剤が密封されるようにアルミ包装することにより包装体を調製した。したがって、デシケータ内の絶対湿度を、包装体の内部雰囲気の絶対湿度とする。得られた包装体を40℃で1カ月、3カ月または6カ月間保存した後、包装体内の固形製剤に含まれるプラバスタチンナトリウムの分解物の量(%)を、高速液体クロマトグラフィーを用いて、前述のようにして測定した。

【0048】

なお、実施例8～9および比較例3の包装体の内部雰囲気の絶対湿度、および得られた結果を表5に示す。

【0049】

【表5】

	絶対湿度 (g/kg)	分解物(%)		
		1カ月後	3カ月後	6カ月後
実施例8	4.85	0.60	1.08	1.52
実施例9	4.83	0.63	1.10	1.50
比較例3	5.52	0.75	1.48	2.10

10

20

【0050】

表5に示された結果より、包装体の内部雰囲気の絶対湿度が5g/kgより低い実施例8～9の包装体は、比較例3の包装体に比べて、固形製剤のプラバスタチンナトリウムの分解物の量が少なく、安定なものであることがわかる。

【0051】

実施例10～11および比較例4

製造例4で得られた固形製剤をデシケータに3日間保存し、固形製剤を絶対湿度2.65、2.62および5.25g/kgの3条件で恒湿化させた。これらの固形製剤をデシケータより取り出した後、速やかに固形製剤が密封されるようにアルミ包装することにより包装体を調製した。したがって、デシケータ内の絶対湿度を、包装体の内部雰囲気

30

の絶対湿度とする。得られた包装体を40℃で1カ月、3カ月または6カ月間保存した後、包装体内の固形製剤に含まれるプラバスタチンナトリウムの分解物の量(%)を、高速液体クロマトグラフィーを用いて、前述のようにして測定した。

【0052】

なお、実施例10～11および比較例4の包装体の内部雰囲気

の絶対湿度、および得られた結果を表6に示す。

【0053】

【表6】

	絶対湿度 (g/kg)	分解物(%)		
		1カ月後	3カ月後	6カ月後
実施例10	2.65	0.61	1.01	1.20
実施例11	2.62	0.58	0.99	1.18
比較例4	5.25	0.82	1.50	2.30

40

50

【 0 0 5 4 】

表 6 に示された結果より、包装体の内部雰囲気の絶対湿度が 5 g / k g より低い実施例 10 ~ 11 の包装体は、比較例 4 の包装体に比べて、固形製剤のプラバスタチンナトリウムの分解物の量が少なく、安定なものであることがわかる。

【 0 0 5 5 】

【 発明の効果 】

本発明のプラバスタチンナトリウムの包装体は、その内部雰囲気の絶対湿度が 5 g / k g より大きい包装体と比べて、長期間貯蔵してもプラバスタチンナトリウムの分解物の量が少ないものであり、貯蔵安定性に優れるという効果を奏する。