

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2010年9月2日(02.09.2010)



PCT



(10) 国際公開番号

WO 2010/098482 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/47 (2006.01) A61K 47/04 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/053194
- (22) 国際出願日: 2010年3月1日(01.03.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-045023 2009年2月27日(27.02.2009) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社(KOWA COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 小林 伸一郎(KOBAYASHI, Shinichiro) [JP/JP]; 〒4178650 静

岡県富士市大野新田332-1 興和株式会社富士研究所内 Shizuoka (JP).

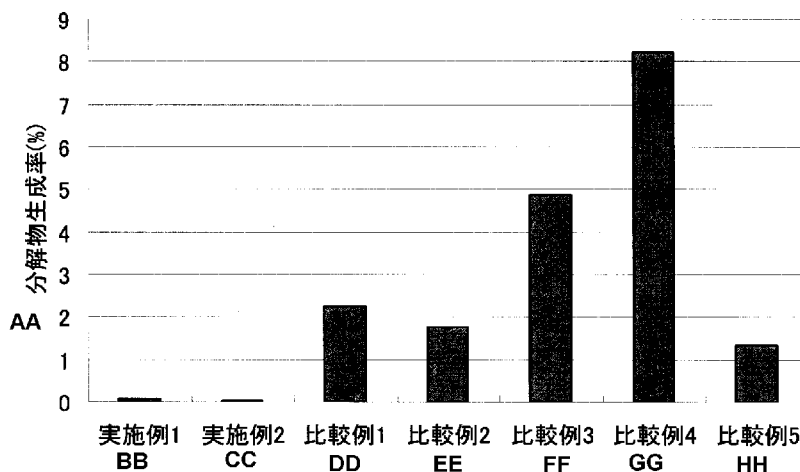
- (74) 代理人: 川口 嘉之, 外(KAWAGUCHI, Yoshiyuki et al.); 〒1030004 東京都中央区東日本橋3丁目4番10号 アクロポリス21ビル6階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア

[続葉有]

(54) Title: STABLE CAPSULE PREPARATION AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 発明の名称: 安定なカプセル製剤及びその製造方法

[図1]



AA DECOMPOSED PRODUCT PRODUCTION RATE (%)
BB EXAMPLE 1
CC EXAMPLE 2
DD COMPARATIVE EXAMPLE 1
EE COMPARATIVE EXAMPLE 2
FF COMPARATIVE EXAMPLE 3
GG COMPARATIVE EXAMPLE 4
HH COMPARATIVE EXAMPLE 5

(57) Abstract: Disclosed is a capsule preparation containing pitavastatin and fenofibrate as active ingredients. The capsule preparation containing pitavastatin and fenofibrate is produced by filling a composition prepared by mixing magnesium oxide and/or magnesium hydroxide with the active ingredients in a capsule. The capsule preparation is stable over time.

(57) 要約: 有効成分としてピタバスタチン及びフェノフィブラートを含有するカプセル製剤であって、該有効成分と共に酸化マグネシウム及び/又は水酸化マグネシウムを配合した組成物をカプセルに充填することにより、経時的に安定した、ピタバスタチン及びフェノフィブラートを含有するカプセル剤を提供する。

WO 2010/098482 A1



(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： 安定なカプセル製剤及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、有効成分としてピタバスタチンとフェノフィブラートを含有するカプセル製剤用組成物及び該組成物を充填したカプセル製剤に関する。

背景技術

[0002] ピタバスタチンなどのスタチン系薬剤は、HMG-C_oAリダクターゼ阻害作用を有し、高脂血症治療剤や、アテローム性動脈硬化症治療剤として有用であることが知られている（特開平01-297866号公報参照）。またこれらのスタチン系薬剤の中で、低pHにおいて不安定な化合物については、製剤化のために様々な対策が講じられている（特開平02-006406号公報、特開平05-246844号公報、および特表平11-503763号公報参照）。

[0003] 一方、フェノフィブラートなどのフィブラート系薬剤は、血中コレステロール及び血中トリグリセリドを低下させる作用を有することが知られている（New Current, 7(6), 9-19(1996)参照）。

[0004] これらスタチン系薬剤とフィブラート系薬剤を有効成分とした医薬組成物については、高コレステロール血症治療剤や糖尿病治療剤などに用いる検討がされている（国際公開2006/011495号パンフレット、および国際公開2008/015763号パンフレット参照）。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 発明者らは、有効成分としてスタチン系薬剤であるピタバスタチンとフィブラート系薬剤であるフェノフィブラートを含有するカプセル製剤を検討していたところ、両成分を組み合わせた組成物をカプセルに充填させた場合にピタバスタチンの一部が分解し分解物が生じることが判明し、ピタバスタチンの安定性に改善の余地が生じた。本課題についてはこれまでに何ら報告等

はされていない。本発明は、上記ピタバスタチン及びフェノフィブラートを含有するカプセル剤におけるピタバスタチンの安定性を改善するものである。

課題を解決するための手段

[0006] そこで、本発明者らは、ピタバスタチン及びフェノフィブラートを含有するカプセル剤の安定性を改善すべく種々検討した結果、ピタバスタチン及びフェノフィブラートを含有するカプセル製剤用組成物中に、酸化マグネシウム及び／又は水酸化マグネシウムを配合することで、該組成物をカプセルに充填した場合においても、経時的に安定なカプセル剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

[0007] すなわち本発明は、ピタバスタチン、またはその塩及びフェノフィブラートを含有するカプセル製剤用組成物であって、酸化マグネシウム及び／又は水酸化マグネシウムを配合することを特徴とするカプセル製剤用組成物である。

また、本発明は、ピタバスタチン、またはその塩とフェノフィブラートを含有する組成物に、酸化マグネシウム及び／又は水酸化マグネシウムを配合した組成物をカプセルに充填して得られるカプセル製剤である。

更に、本発明は、ピタバスタチン、またはその塩及びフェノフィブラートを含有するカプセル製剤の製造方法であって、ピタバスタチンと酸化マグネシウム及び／又は水酸化マグネシウムを含有する組成物とフェノフィブラートを含有する組成物をそれぞれ調製し、カプセルに充填するカプセル製剤の製造方法である。

発明の効果

[0008] 本発明のカプセル製剤用組成物及び該組成物を充填したカプセル製剤は、有効成分としてピタバスタチン及びフェノフィブラートをカプセルに充填した際に生じるピタバスタチンの分解物（ラクトン体）の生成を抑制することができ、カプセル剤の経時的安定性が改善するという効果を奏する。

図面の簡単な説明

[0009] [図1] ピタバスタチン及びフェノフィブラートを含むカプセル剤において、安定化剤の種類による 60℃で一週間保存後の安定性を比較したグラフ。

発明を実施するための形態

[0010] 本発明のカプセル剤は、有効成分としてピタバスタチン及びフェノフィブラートを含むカプセル製剤用組成物を充填して得られるカプセル製剤である。

[0011] 上記ピタバスタチンは、強いHMG-CoA還元酵素阻害作用を有し、高脂血症治療剤や、アテローム性動脈硬化症治療剤として有用である一方、低pHにおける安定性に問題があり、安定性について様々な検討がなされている化合物である。本発明においてピタバスタチンとは、フリーのピタバスタチンのみならず、無機塩基又は有機塩基などとの塩、例えばカルシウム塩、ナトリウム塩、アルキルアミン塩などであってもよく、カルシウム塩が特に好ましい。

[0012] 上記フェノフィブラートは、血中コレステロール及び血中トリグリセリドを低下させる作用を有し、高脂血症の予防・治療剤として有用である。フェノフィブラートは、吸収性を向上させるため、予め固形界面活性剤と混合粉碎される事が好ましい。上記固形界面活性剤としては、ラウリルアルコールのアルカリ金属硫酸塩（例：ラウリル硫酸ナトリウム）、酸化エチレン・酸化プロピレン共重合体（例：ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール）、ショ糖脂肪酸エステル等が使用され、これらの中でラウリル硫酸ナトリウムが特に好ましい。

[0013] 上記固形界面活性剤の配合量は、フェノフィブラート100重量部に対して1～10重量部が好ましく、特に2～5重量部が好ましい。固形界面活性剤とフェノフィブラートは、製剤製造上通常用いられる微粉碎化装置（例：ジェットミル、ハンマーミル、振動ボールミル）によって混合粉碎される。混合粉碎は、例えば特公平7-14876号公報に記載の方法に準じて行うことができ、その平均粒度は15μmより小さく、好ましくは10μmより小さく、特に好ましくは5μmより小さい粉末であることが好ましい。

[0014] 本発明のカプセル製剤用組成物は、酸化マグネシウム及び／又は水酸化マグネシウムを配合することを特徴とする。本発明者らは、ピタバスタチン及びフェノフィブラートを組み合わせたカプセル剤を検討していたところ、ピタバスタチンとフェノフィブラートを組み合わせたカプセル剤においてピタバスタチンが分解し、そのラクトン体などの分解物が生じることによりピタバスタチンの安定性が損なわれることを見出した。その理由は定かではないが、ピタバスタチンとフェノフィブラートを組み合わせた場合に、フェノフィブラートが何らかの形でピタバスタチンに作用していること、及びカプセルの剤皮に含まれる水分が何らかの形で影響しているのではないかと発明者は考えている。本発明では両成分を含有するカプセル製剤用組成物に、酸化マグネシウム及び／又は水酸化マグネシウムを配合することで、該組成物をカプセルに充填した場合であっても、分解物の生成を抑制し、経時的に安定なカプセル剤を得ることができる。

[0015] 本発明のカプセル製剤用組成物には、有効成分であるピタバスタチン及びフェノフィブラート並びに酸化マグネシウム及び／又は水酸化マグネシウム以外に、本発明の効果を損なわない範囲で、カプセル製剤用組成物に通常含有することができるその他の成分を含有することができる。これらの成分としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、流動化剤、滑沢剤等が挙げられる。

[0016] 上記賦形剤としては、例えば、乳糖水和物、コーンスターチ、D-マンニトール、D-ソルビトール、結晶セルロース等を用いることができ、上記結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、アルファー化デンプン等を用いることができ、上記崩壊剤としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロースカルシウム、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン等を用いることができる。

[0017] また、上記流動化剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ

素、タルク等を用いることができ、上記滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、タルク等を用いることができる。

[0018] 本発明のカプセル剤は、ピタバスタチン及びフェノフィブラート、酸化マグネシウム及び／又は水酸化マグネシウム並びにその他の成分を全て混合し、組成物とした後に、カプセルに充填する方法により製造することができる。また、ピタバスタチン及びフェノフィブラートをそれぞれピタバスタチン含有組成物及びフェノフィブラート含有組成物として別々に調製した後にカプセルに充填することにより製造することもでき、上記ピタバスタチン含有組成物に上記酸化マグネシウム及び／又は水酸化マグネシウムを配合する。このようにピタバスタチンとフェノフィブラートを別々の組成物として調製した後に、カプセルに充填して製造するカプセル剤は、ピタバスタチンの分解をより抑制することができ、好ましい。上記組成物としては、例えば顆粒とすることが挙げられ、その粒径については、通常カプセル剤中に充填する組成物の大きさであれば特段の制限はない。

[0019] 本発明のカプセル製剤用組成物中に於いて、有効成分であるピタバスタチンは0.1～5重量%含有することが好ましく、0.2～3重量%含有することがより好ましく、0.3～1.5重量%含有することが特に好ましい。一方、有効成分であるフェノフィブラートは、1～99重量%含有することが好ましく、10～80重量%含有することがより好ましく、30～70重量%含有することが特に好ましい。酸化マグネシウム及び／又は水酸化マグネシウムは0.001～20重量%含有することが好ましく、0.01～2重量%含有することがより好ましい。

[0020] 本発明のカプセル剤は、1日1回の投与形態であっても、1日数回、例えば、2～6回、好ましくは1日3回の小分けされた投与状態であってもよい。また、投与量は、ピタバスタチンとして成人1日当たり0.1～10mg、好ましくは0.5～5mgの範囲で選択され、フェノフィブラートとして成人1日当たり10～400mg、好ましくは50～250mgの範囲で選

択される。

[0021] 本発明のカプセル剤が、有効成分をそれぞれ別々の組成物としてカプセルに充填する製造方法を採用する場合には、ピタバスタチン含有組成物中に於いて、ピタバスタチンと酸化マグネシウム及び／又は水酸化マグネシウムの含有量の重量比は、 $1 : 0.001 \sim 1 : 20$ 、特に $1 : 0.01 \sim 1 : 3$ とすると、より安定的なカプセル剤を得ることができ好ましい。また、本発明のカプセル剤中、ピタバスタチン含有組成物とフェノフィブラート含有組成物の充填割合は、薬効作用が十分に発揮できる観点から、 $1 : 0.1 \sim 1 : 200$ 、特に $1 : 0.5 \sim 1 : 100$ であることが好ましい。

[0022] 本発明のカプセル剤が、有効成分をそれぞれ別々の組成物としてカプセルに充填する製造方法を採用する場合には、例えば以下のような方法により製造することができる。まず、ピタバスタチン、酸化マグネシウム及び／又は水酸化マグネシウム、必要に応じ賦形剤、結合剤及び崩壊剤などを混合する。次にこの混合物に水を加え、攪拌造粒し、乾燥・整粒してピタバスタチン含有の乾燥顆粒とする。同様に、フェノフィブラート、固形界面活性剤、必要に応じ賦形剤、結合剤、流動化剤及び崩壊剤などを混合し、混合物に水を加え、攪拌造粒し、乾燥・整粒してフェノフィブラート含有の乾燥顆粒とする。最後に得られた両乾燥顆粒をカプセル中に充填する。

[0023] 本発明で用いるカプセルは、一般に市場において容易に入手可能なものであり、カプセルの剤皮としては、特に制限なく使用することができる。このような剤皮としては、例えば、ゼラチン、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール、プルラン等が挙げられ、ゼラチンが特に好ましい。ゼラチンカプセルを用いる場合、カプセル中のゼラチンの含有量は、カプセルの機械的強度や成形時の皮膜の均一性を考慮して適宜検討すればよいが、カプセル皮膜全量に対して、 $50 \sim 99.5$ 重量%が好ましく、 $65 \sim 99$ 重量%がより好ましい。

[0024] また、カプセル剤皮中には、通常水分が $4 \sim 15$ %程度含まれているが、この範囲をはずれた水分量のカプセルを用いた場合でも、本発明のカプセル

製剤用組成物は安定性の効果を奏する。特にゼラチンカプセル中には１３～１５％程度水分が含まれており、このような水分の含有量が高いカプセルに対しても安定性を発揮できる。更に、カプセル剤皮には、必要に応じて、マクロゴール、グリセリン、ソルビット、防腐剤、着色剤、酸化チタン等の各種の添加剤を配合することができる。

- [0025] ゼラチンカプセルを用いた場合には、カプセルの軟化や割れを防止する点から、ゼラチン剤皮中にマクロゴールを含有した剤皮を用いてもよい。ここで、マクロゴールの含有量は、カプセルの機械的強度や成形時の皮膜の均一性を考慮して適宜検討すればよいが、カプセル皮膜全量に対して、０．５～１５重量％が好ましく、１～１０重量％がより好ましい。マクロゴールの平均分子量は、特に限定されるものではないが、カプセルの軟化や割れを防止する点から、９５０～２５０００が好ましく、２５００～７０００がより好ましく、マクロゴール１０００、マクロゴール１５００、マクロゴール１５４０、マクロゴール４０００、マクロゴール６０００がさらに好ましく、マクロゴール４０００が特に好ましい。マクロゴールは１種だけ用いても、複数の混合物として用いてもよい。

実施例

- [0026] 以下、本発明のカプセル剤を実施例にて詳細に示すが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

- [0027] <ピタバスタチン含有組成物１の製造>

ピタバスタチンカルシウム１２ｇ、乳糖水和物２３４．６ｇ、ヒプロメロース９ｇ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業：ＬＨ－１１）３０ｇ、酸化マグネシウム１４．４ｇを混合し、精製水６０ｇを入れ練合・乾燥・整粒し、顆粒のピタバスタチン含有組成物１を得た。

- [0028] <ピタバスタチン含有組成物２の製造>

酸化マグネシウムを炭酸水素ナトリウムに変更した以外は、上記ピタバスタチン含有組成物１と同様に製造し、顆粒のピタバスタチン含有組成物２を得た。

[0029] <ピタバスタチン含有組成物 3 の製造>

酸化マグネシウムを炭酸カルシウムに変更した以外は、上記ピタバスタチン含有組成物 1 と同様に製造し、顆粒のピタバスタチン含有組成物 3 を得た。

[0030] <ピタバスタチン含有組成物 4 の製造>

酸化マグネシウムを L-アルギニンに変更した以外は、上記ピタバスタチン含有組成物 1 と同様に製造し、顆粒のピタバスタチン含有組成物 4 を得た。

[0031] <ピタバスタチン含有組成物 5 の製造>

酸化マグネシウムをリン酸水素ニカリウムに変更した以外は、上記ピタバスタチン含有組成物 1 と同様に製造し、顆粒のピタバスタチン含有組成物 5 を得た。

[0032] <ピタバスタチン含有組成物 6 の製造>

酸化マグネシウムをメタケイ酸アルミン酸マグネシウムに変更した以外は、上記ピタバスタチン含有組成物 1 と同様に製造し、顆粒のピタバスタチン含有組成物 6 を得た。

[0033] <フェノフィブラート含有組成物 7 の製造>

フェノフィブラート 200 g とラウリル硫酸ナトリウム 7 g を混合粉砕し、微粉化フェノフィブラートを得た。得られた微粉化フェノフィブラート 207 g、乳糖水和物 5.5 g、アルファー化デンプン 30 g、クロスポビドン 5 g、軽質無水ケイ酸 2.5 g を混合し、精製水 50 g を入れ練合・乾燥・整粒し、顆粒のフェノフィブラート含有組成物 7 を得た。

[0034] <実施例 1 (1 顆粒カプセル剤)>

フェノフィブラート 200 g とラウリル硫酸ナトリウム 7 g を混合粉砕し、微粉化フェノフィブラートを得た。

ピタバスタチンカルシウム 2 g、乳糖水和物 44.6 g、ヒプロメロース 1.5 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 5 g、酸化マグネシウム 2.4 g、微粉化フェノフィブラート 207 g、アルファー化デンプン 30

g、クロスポビドン 5 g、軽質無水ケイ酸 2.5 g を混合し、精製水 60 g を入れ練合・乾燥・整粒し顆粒を得た。得られた顆粒を 1 カプセル当たり 300 mg となるように 1 号ゼラチンカプセルに充填し 5 カプセル調製した。

[0035] [表1]

表 1

成分	実施例1
ヒタバスタチンカルシウム	2.0
乳糖水和物	44.6
ヒプロメロース	1.5
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0
酸化マグネシウム	2.4
フェノフィブラート	200.0
ラウリル硫酸ナトリウム	7.0
アルファー化デンプン	30.0
クロスポビドン	5.0
軽質無水ケイ酸	2.5
計(mg/cap)	300.0

[0036] <製造例 1～6（ヒタバスタチン含有カプセル剤）>

ヒタバスタチン含有組成物 1～6 を、1 カプセル当たり 50 mg となるように 1 号ゼラチンカプセルに充填し 5 カプセル調製した。

[0037] [表2]

表 2

成分	製造例 1	製造例 2	製造例 3	製造例 4	製造例 5	製造例 6
ヒタバスタチンカルシウム	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
乳糖水和物	39.1	39.1	39.1	39.1	39.1	39.1
ヒプロメロース	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
酸化マグネシウム	2.4	—	—	—	—	—
炭酸水素ナトリウム	—	2.4	—	—	—	—
炭酸カルシウム	—	—	2.4	—	—	—
L-アルギニン	—	—	—	2.4	—	—
リン酸水素ニカウム	—	—	—	—	2.4	—
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	—	—	—	—	—	2.4
計(mg/cap)	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0

[0038] <実施例 2（ピタバスタチン及びフェノフィブラート含有カプセル剤）>

5 g のピタバスタチン含有組成物 1 と、25 g のフェノフィブラート含有組成物 7 とを均一に混合し、その混合物を 1 カプセル当たり 300 mg となるように 1 号ゼラチンカプセルに充填し 5 カプセル調製した。

[0039] <比較例 1～5（ピタバスタチン及びフェノフィブラート含有カプセル剤）>

ピタバスタチン含有組成物 1 をピタバスタチン含有組成物 2～6 にそれぞれ変更した以外については実施例 2 と同様にして、それぞれ 5 カプセルずつ調製した。

[0040] <試験例>

1) 1 g のピタバスタチン含有組成物 1～6 を各々褐色 2 号瓶に充填し、それぞれ 60℃で一週間保存後の分解物（ラクトン体）の生成率を確認した。結果を表 3 に示す。

2) 製造例 1～6 のカプセル 5 個を褐色 2 号瓶に充填し、それぞれ 60℃で一週間保存後の分解物（ラクトン体）の生成率を確認した。結果を表 4 に示す。

3) 実施例 1、2 及び比較例 1～5 のカプセル 5 個を褐色 2 号瓶に充填し、それぞれ 60℃で一週間保存後の分解物（ラクトン体）の生成率を確認した。結果を表 5 に示す。

[0041] <分解物の測定>

分解物の測定は、以下の条件にて液体クロマトグラフ法により定量した。

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：245 nm）

カラム温度：40℃付近の一定温度

カラム：液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲル（4.6 mm×25 cm、φ5 μm）

移動相：メタノール／0.02 mol/L リン酸塩緩衝液（pH 3）＝13／7

[0042]

[表3]

表3：瓶に保存したピタバスタチン含有組成物（P組成物）の安定性

組成物		P組成物1	P組成物2	P組成物3	P組成物4	P組成物5	P組成物6
安定化剤		酸化マグネシウム	炭酸水素ナトリウム	炭酸カルシウム	L-アルギニン	リン酸水素二カリウム	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム
分解物	開始時 (%)	0.02	n.d.	0.03	0.02	0.05	0.02
	60℃－1W(%)	0.02	0.01	0.05	0.02	0.12	0.05

n. d. : <0.01%

[0043] [表4]

表4：カプセルに保存したピタバスタチン含有組成物の安定性

カプセル剤		製造例1	製造例2	製造例3	製造例4	製造例5	製造例6
安定化剤		酸化マグネシウム	炭酸水素ナトリウム	炭酸カルシウム	L-アルギニン	リン酸水素二カリウム	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム
分解物	開始時 (%)	0.02	n.d.	0.03	0.02	0.05	0.02
	60℃－1W(%)	0.03	0.16	0.77	4.86	3.22	0.47

n. d. : <0.01%

[0044] [表5]

表5：カプセルにフェノフィブラートと共に保存したピタバスタチン含有組成物の安定性

カプセル剤		実施例1	実施例2	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
安定化剤		酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	炭酸水素ナトリウム	炭酸カルシウム	L-アルギニン	リン酸水素二カリウム	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム
分解物	開始時 (%)	0.05	n.d.	0.02	0.03	0.04	0.03	0.04
	60℃－1W(%)	0.08	0.03	2.26	1.77	4.88	8.21	1.35

n. d. : <0.01%

[0045] <実施例3～7>

実施例2と同様に、表6に示す処方でカプセル剤を各々調製し、試験例と同様な方法で60℃で一週間保存後の分解物の生成率を確認した。その結果を表6に示す。

[0046]

[表6]

表6：酸化マグネシウムの配合量による安定性

成分		実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例2
ヒタバスタチンカルシウム		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
乳糖水和物		41.45	41.35	41.25	41.0	40.0	39.1
ヒプロメロース		1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
酸化マグネシウム		0.05	0.15	0.25	0.50	1.50	2.4
計(mg/cap)		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
フェノファイブート		200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0
ラウリル硫酸ナトリウム		7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
乳糖水和物		3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	5.5
アルファ化テンブン		25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	30.0
クロスホビドン		12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	5.0
軽質無水ケイ酸		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
計(mg/cap)		250.0	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0
分解物	開始時 (%)	0.03	0.03	0.03	0.02	0.03	n.d.
	60℃-1W(%)	0.28	0.13	0.11	0.05	0.04	0.03

n. d. : <0.01%

[0047] <実施例8、9>

実施例2と同様に、表7に示す処方でカプセル剤を各々調製し、試験例と同様な方法で40℃で6ヶ月間保存後の分解物の生成率を確認した。その結果を表7に示す。

[0048]

[表7]

表7：長期間保存による安定性

成分		実施例8	実施例9
ヒタバスタチンカルシウム		2.0	1.0
乳糖水和物		44.6	45.6
ヒプロメロース		0.4	0.4
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース		2.5	2.5
酸化マグネシウム		0.5	0.5
計(mg/cap)		50.0	50.0
フェノフィブラート		200.0	67.0
ラウリル硫酸ナトリウム		7.0	2.35
乳糖水和物		12.5	4.19
アルファー化デンプン		2.5	0.84
ヒプロメロース		1.75	0.59
クロスボビドン		5.0	1.68
軽質無水ケイ酸		1.25	0.42
計(mg/cap)		230.0	77.07
分解物	開始時 (%)	0.01	0.03
	40℃-6M(%)	0.01	0.22

[0049] <実施例10>

酸化マグネシウムを水酸化マグネシウムに変更した以外は実施例2と同様にしてカプセル剤を調製し、試験例と同様な方法で60℃で一週間保存後の分解物の生成率を確認した。その結果を表8に示す。

[0050]

[表8]

表 8

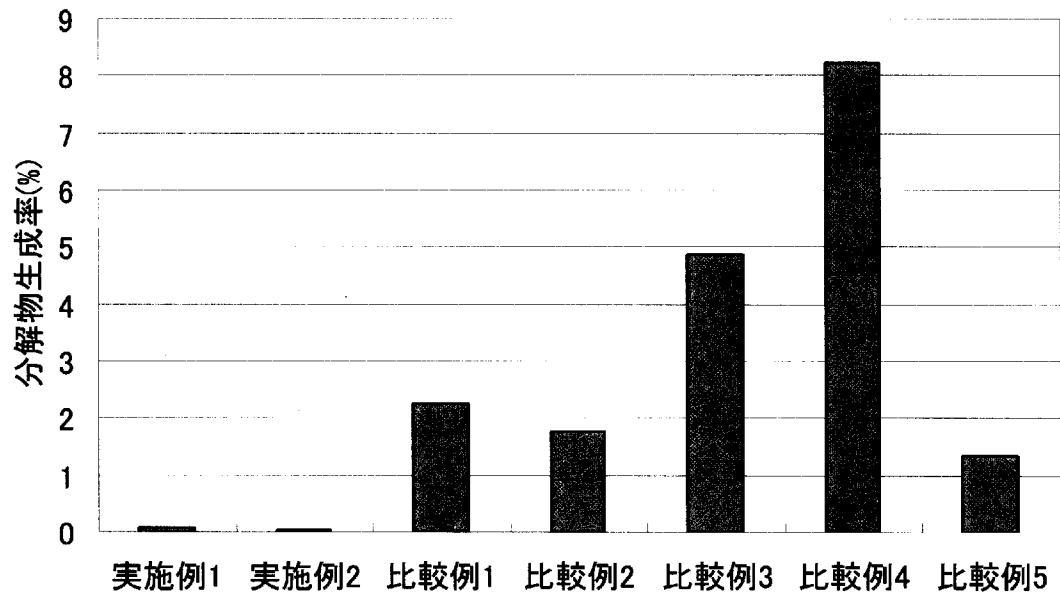
成分		実施例10
ヒタバスチンカルシウム		2.0
乳糖水和物		39.1
ヒプロメロース		1.5
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース		5.0
水酸化マグネシウム		2.4
計(mg/cap)		50.0
フェノフィブラート		200.0
ラウリル硫酸ナトリウム		7.0
乳糖水和物		5.5
アルファー化デンプン		30.0
クロスボビトン		5.0
軽質無水ケイ酸		2.5
計(mg/cap)		250.0
分解物	開始時 (%)	0.03
	60℃-1W(%)	0.12

[0051] 以上より、ヒタバスチン及びフェノフィブラートを含有する組成物中に、酸化マグネシウムまたは水酸化マグネシウムを配合したカプセル剤は、分解物の生成が抑制され、経時的に安定であった。

請求の範囲

- [請求項1] ピタバスタチン、またはその塩及びフェノフィブラートを含むカプセル製剤用組成物であって、酸化マグネシウム及び／又は水酸化マグネシウムを配合することを特徴とするカプセル製剤用組成物。
- [請求項2] ピタバスタチン、またはその塩及びフェノフィブラートを含むカプセル製剤であって、カプセル中に請求項1に記載のカプセル製剤用組成物を充填して得られることを特徴とするカプセル製剤。
- [請求項3] ピタバスタチン、またはその塩及びフェノフィブラートを含むカプセル製剤の製造方法であって、ピタバスタチン、またはその塩と酸化マグネシウム及び／又は水酸化マグネシウムを含む組成物とフェノフィブラートを含む組成物をそれぞれ別々に調製し、カプセル中に充填することを特徴とするカプセル製剤の製造方法。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/053194

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/47(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61K31/216(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K9/00-9/72, A61K31/367, A61K31/47, A61K31/216, A61K47/00-47/48, A61P3/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2006-176498 A (Sankyo Co., Ltd.), 06 July 2006 (06.07.2006), paragraph [0001]; example 3 & WO 2006/057209 A1	1-3
X	JP 2008-63322 A (Daiichi Sankyo Healthcare Co., Ltd.), 21 March 2008 (21.03.2008), claim 7; example 3 (Family: none)	1-3
Y	WO 2006/011495 A1 (Kowa Co., Ltd.), 02 February 2006 (02.02.2006), claim 1; paragraph [0028] (Family: none)	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 March, 2010 (26.03.10)

Date of mailing of the international search report
06 April, 2010 (06.04.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/053194

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2774037 B2 (Novartis AG), 24 April 1998 (24.04.1998), claim 1; paragraphs [0005] to [0008], [0015] to [0025] & EP 547000 A1 & US 5356896 A	1-3
A	JP 2004-523552 A (Sky Pharma Canada Inc.), 05 August 2004 (05.08.2004), claim 1 & US 2004/0086571 A1 & WO 2002/067901 A1	1-3
A	JP 2007-8923 A (ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 January 2007 (18.01.2007), claim 1 (Family: none)	1-3
A	JP 2007-508249 A (LifeCycle Pharma A/S), 05 April 2007 (05.04.2007), claims 1, 21 & US 7658944 B2 & WO 2005/034920 A1	1-3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/47(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61K31/216(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K9/00-9/72, A61K31/367, A61K31/47, A61K31/216, A61K47/00-47/48, A61P3/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2006-176498 A (三共株式会社) 2006.07.06, 【0001】、実施例3 & WO 2006/057209 A1	1-3
X	JP 2008-63322 A (第一三共ヘルスケア株式会社) 2008.03.21, 請求項7、実施例3 (ファミリーなし)	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 6 . 0 3 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

0 6 . 0 4 . 2 0 1 0

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

澤田 浩平

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

4 7 6 4

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2006/011495 A1 (興和株式会社) 2006.02.02, 請求項 1、[0 0 2 8] (ファミリーなし)	1-3
Y	JP 2774037 B2 (ノバルティス・アクチエンゲゼルシャフト) 1998.04.24, 請求項 1、【 0 0 0 5 】 ~ 【 0 0 0 8 】、【 0 0 1 5 】 ~ 【 0 0 2 5 】 & EP 547000 A1 & US 5356896 A	1-3
A	JP 2004-523552 A (スカイファーマ・カナダ・インコーポレーテッド) 2004.08.05, 請求項 1 & US 2004/0086571 A1 & WO 2002/067901 A1	1-3
A	JP 2007-8923 A (あすか製薬株式会社) 2007.01.18, 請求項 1 (ファミリーなし)	1-3
A	JP 2007-508249 A (ライフサイクル ファーマ アクティーゼルス カブ) 2007.04.05, 請求項 1 及び 2 1 & US 7658944 B2 & WO 2005/034920 A1	1-3